



バイオインフォマティクス時代の医薬品研究開発

原, 拓志

(Citation)

国民経済雑誌, 193(5):57-72

(Issue Date)

2006-05

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCOI)

<https://doi.org/10.24546/00056072>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00056072>



バイオインフォマティクス時代の医薬品研究開発

原 拓 志

バイオインフォマティクスの医薬品研究開発プロセスへの浸透は、このプロセスを分子生物学的アプローチに基づくものへと変えつつある。これにより技術的な合理性は進行するがそれが直ちに経済的な合理性につながるとは限らない。バイオインフォマティクスの貢献の弱い技術領域や、人間や組織の評価能力、システムのコスト、市場、競争関係などが媒介要因となっているからだ。とはいえ、医薬品のイノベーションには、新たに分子生物学的作用メカニズムの形成という局面を加え、また、組織間の分業を促進したという点では、医薬品研究開発のマネジメントにとって重要な変化をもたらしたといえる。

キーワード 医薬品産業, 研究開発, バイオインフォマティクス, イノベーション

1 デジタル情報処理技術と医薬品研究開発

20世紀後半著しく発展したコンピュータを中核とするデジタル情報処理技術は、産業にさまざまな作用を及ぼした。また、産業での使用は、デジタル情報処理技術の発展に、加速度と特定の方向性を与えてきた。デジタル情報処理技術の浸透は、医薬品の研究開発においても1980年代以降、急速に進んだといわれる (Moody 2004; Leher and Piper 2003)。とりわけ、バイオインフォマティクスと呼ばれる科学・技術分野の進展は、医薬品の研究開発のあり方に少なからずの作用を及ぼしてきているようだ。バイオインフォマティクスとは、生物学とデジタル情報処理技術との結合であり、コンピュータを用いて大量の生命関連のデータの分析を扱う科学・技術分野である (Westhead, Parish and Twyman 2002)。広義のバイオインフォマティクスには、細胞シミュレーションなどのシステム生物学が含まれるが (美宅・榊 2003, 11-12頁)、狭義には、バイオインフォマティクスは生物学のための情報科学であるとして、コンピュータを使った生物情報解析を中心とした科学・技術分野を指し、情報科学を使った生物学としてのシステム生物学とは区別されるようである (高木 2004; 田沼 2003)。

小論は、この狭義のバイオインフォマティクスによって、医薬品の研究開発のプロセスや

組織、戦略において何が変化してきているのか、あるいは、何は変化していないのか、逆に医薬品の研究開発への適用が、バイオインフォマティクスの進展に何らかの作用をおよぼしているのかどうかなどについて概観するものである。これによって、デジタル情報処理技術の社会との相互作用の一端を明らかにするとともに、今後の医薬品産業のテクノロジー・マネジメントについての示唆を得たい。なお、小論は、公刊されている文献を論拠として明示しているが、製薬企業の研究開発責任者、医薬品開発を支援するバイオインフォマティクス企業の経営者、製薬企業のバイオインフォマティクスの担当者、企業と大学とで医薬品開発を支援するバイオインフォマティクスの基盤整備に努めている研究者とのインタビュー²⁾によって妥当性の向上を図っている。

2 医薬品の研究開発プロセス

小論で扱う新規医療用医薬品（医師の処方により販売される医薬品）の研究開発プロセスは、パイプラインという言葉で表されるように、探索研究からはじまって、リード化合物の発見、技術的「最適化」³⁾、動物などを使った薬効や安全性などの評価（前臨床研究）、大きくは三段階に分けられる臨床試験⁴⁾を経て、監督機関（日本では厚生労働省）に製造承認の申請⁵⁾がなされ、そこで承認されて、ようやく販売に至るという、リニアで逐次的な過程としてみなされることが多い。しかし、現実の医薬品研究開発のプロセスは、このようなりニアモデルだけで理解できるような単純なものではない。

筆者は、日本とイギリスで1960年代から1990年代に開発された16の医薬品の研究開発プロセスの事例研究から、医薬品の研究開発が、自然プロセスと社会プロセスとを含んでおり、多様な人的アクター、物的存在、制度的・構造的要因の相互作用からなる複雑なプロセスであることを見出した（原 2001; Hara 2003）。この研究によれば、医薬品研究開発プロセスは、化合物の形成、適用領域の形成、組織内権威の獲得、市場の形成という4つの異なる局面から構成される。それぞれのプロセスは、逐次的に現れるのではなく、同時並行的に進行し、相互作用と相互依存の関係がある。たとえば、化合物の形成や適用領域の形成がなされなければ組織内権威の獲得や市場の形成がないのは当然であるが、他方で、市場の形成や組織内権威の獲得を念頭に適用領域や化合物の選定がなされたり、市場の形成、適用領域の形成のために化合物の特性が改変されたりという逆の方向の作用も見出された。また、いったん形成された医薬品も、これらひとつの局面でも崩れると、すべてが崩壊する。化合物の効力や安全性についての信頼が崩れたとき、同じ適用領域でより優れた治療法が生じたとき、企業合併などで戦略的にその医薬品が不要とみなされたときなど、その医薬品は市場から姿を消すことになる。さらに、医薬品の研究開発プロセスは、クローズドで自己完結的なものではなく、企業外部にある多様な社会的な要因との相互作用のもとにある。以上のような複雑な

関係の集合が、詳しい調査をもとに筆者が見出した医薬品の研究開発プロセスの姿である。

しかしながら、筆者が事例研究をした一昔前の医薬品研究開発プロセスは、少なくとも技術的に、2つの点で、最近の医薬品研究開発と異なっている。一つは、分子生物学やその発展に基づいたバイオテクノロジーの浸透の程度、もう一つはデジタル情報処理技術の浸透の程度である。1980年代以降、急激な進展を見せた、これら2つの技術が、医薬品の研究開発プロセスにどのような作用をもたらしたのか、上に述べた医薬品研究開発プロセスの姿にいかなる変化を与えたのかを明らかにしなければならない。また、これら2つの技術は、独立に進んできたわけではない。両者は密接に絡んで進展した。その中核といえるのが、バイオインフォマティクスである。生命現象の基礎が、DNAやRNAなどの物質を媒体とした情報によってコントロールされていることを、分子生物学は示した。DNAなどが担う塩基配列のような情報は、デジタル情報として表現される。そして、その情報量たるや、人間が手作業で処理できる量を超えたものである。ここに、デジタル情報処理技術が大きく貢献することになったのである。このように、分子生物学を基礎としたバイオテクノロジーとデジタル情報処理技術との間には高い親和性が存在し、その2つの技術の接合部分に生まれたのが、バイオインフォマティクスという学問領域である。それは、分子生物学と情報科学という科学的側面、バイオテクノロジーと情報処理という技術的側面からなっている (Lengauer 2002a; Westhead, Parish and Twyman 2002; 坊農 2002; 美宅・榊 2003; 高木 2004)。

次節では、生物情報解析を中心とする狭義のバイオインフォマティクスが、医薬品の研究開発のプロセスに、いかなる作用を与えてきたのかについて検討する。ただし、現在進行しているプロセスということで、データの収集に困難があり、また、このプロセスを経て商品化にいたった医薬品も未だ見出されないため、あくまでも暫定的・仮説的な考察であることを予め断っておく。

3 バイオインフォマティクス時代の医薬品研究開発プロセス

小論で扱うバイオインフォマティクスとは、コンピュータを利用した生物情報解析を中心とする学問領域である。具体的には、DNA (ゲノム) 配列やアミノ酸配列などを、決定したり、比較したり、機能を明らかにして意味づけたりすること、タンパク質の二次構造、三次構造を予測したり、タンパク質相互ならびにタンパク質と化合物との相互作用を予測したりすることなどが含まれる (Westhead, Parish and Twyman 2002; 坊農 2002; 美宅・榊 2003)。

ゲノムの解明が進み、バイオインフォマティクスの利用が一般化した時代において、医薬品研究開発プロセスは、リニアモデルでとらえた場合、ゲノム研究→遺伝子探索・同定→遺伝子の機能解析→ターゲットタンパク質の探索・同定→リード化合物の発見と構造の「最適

化」→安全性・薬物動態の研究→薬理ゲノム科学（ファーマコゲノミクス）研究→臨床試験→製造承認申請→承認→発売という流れだといわれる（金井・古谷 2001；田沼 2003；坂田 2005；Ramanathan and Davison 2002）。

このように形式的なリニアモデルで見た場合、従来との一つの相違は、リード化合物の発見に至るまでの過程にある。従来は、天然ないし人工の化学物質を、生物学的評価系にかけることによってリード化合物を見つけようとしていた（Hara 2003）。これが、遺伝子からのアプローチに変わってきている。もう一つの相違は、薬理ゲノム科学研究である。これは、遺伝子配列の変異（遺伝子多型）が薬効や副作用など薬理的な現象にどう作用するかを明らかにすることであり、個々の患者の遺伝的特徴に応じて各々の患者に適した医薬品を適した用法・用量で与えることを目指したものである（坂田 2005, 75頁；Westhead, Parish and Twyman 2002, p. 224-5）。

ところで、バイオインフォマティクスが、今日の医薬品研究開発プロセスの中で特に重要な役割を果たしているのは、①ゲノム情報からターゲット遺伝子を探索すること、②構造ゲノム科学研究の成果を効率的なドラッグデザイン（医薬品分子設計）に直結させること、③遺伝子多型情報を臨床開発に早期に取り入れ、開発期間の短縮やコスト削減を達成することだという指摘がある（金井・古谷 2001）。つまり、新しい医薬品研究開発プロセスの特徴とバイオインフォマティクスの活用領域とは合致しており、近年の医薬品研究開発プロセスの変化には、バイオインフォマティクスの発展が深く関与していることを示唆している。

このように、バイオインフォマティクスの浸透によって、医薬品の研究開発において、遺伝子から疾病に至るまでのメカニズムが次第に明らかにされるとともに、他方で、ドラッグデザインについても、ターゲット分子構造からの合理的な設計が試みられるようになってきた。また、投薬についても遺伝子からの合理的な設定が考えられるようになってきた。これらのことは、医薬品研究開発の歴史的な流れに見出される、作用メカニズム理解の面での合理性追求の流れと、有効化合物獲得の面での合理性追求の流れ（原 1997）に位置づけることができる。すなわち、バイオインフォマティクスは、医薬品の研究開発を、より合理的に進めることに貢献するものであり、医薬品研究開発の歴史的流れに沿ったものだといえる。

しかしながら、バイオインフォマティクスは、医薬品開発プロセスにおける技術的な合理性を高めるものだといえるとしても、それが即、経済的な合理性を高めるものだといえるとは限らない。この2つの合理性の間には、いくつかの媒介要因があり、経済的な合理性を高めるかどうかについては、それらの状況に依存している。

媒介要因の一つは、研究開発者とその属する組織の評価能力である。これは、デジタル情報処理技術が大量高速の情報処理を可能にしたとしても、情報の評価や情報処理方法の構築については最終的には人間の判断に頼らざるを得ないことに起因する。このため、バイオイ

ンフォマティクスを利用しても、医薬品研究開発プロセスの不確実性は低くなるとは限らない (Gassmann, Reepmeyer and von Zedtwitz 2004, p. 64)。具体的には、①多くの疾患には多数の遺伝子が関与しており、実際のターゲット遺伝子の同定が難しいこと、②タンパク質の3次元構造から医薬品の分子設計をすることが難しいこと、③適切な評価モデル系、疾患モデル動物の確立が難しいこと、④分子「最適化」の方法、薬効薬理や薬物動態や安全性のシミュレーション法、実際のヒトでの薬効や安全性や薬物動態についての評価方法に不確実性が伴うこと、など (加藤 2002) で、これらは携わる専門家とその組織の評価能力や創造性に関わるものである。また、バイオインフォマティクスは、評価すべき情報を大量に産出する。もちろん、評価のプロセスにおいても、デジタル情報処理技術の支援によって一定の効率化は図れるが、産出される情報の増加量と、技術によって向上する人間や組織の情報処理能力との関係で、全体としての医薬品研究開発プロセスの効率 (たとえば、一定の投資額当たりの新規医薬品の産出数) が向上するかどうかについては確かではない。

また、デジタル情報処理技術の発展水準も媒介要因といえる。バイオインフォマティクスは、少なくとも現段階では、生命現象の予測技術としては未だ低レベルであり、そのため、実際の細胞や生体を使っての実験や臨床試験を必要とする。このため、開発後半の前臨床研究や臨床試験については、やはりデジタル情報処理技術を使って多少の情報処理上の効率化は図れたとしても、プロセスのコアとなる細胞や生体での反応自体を早めることはできず、トータルでみた効率化は容易には進まない。

さらに、バイオインフォマティクス自体のコストがある。バイオインフォマティクスのハードウェアやソフトウェア、有償の排他的データベース、その道の専門家⁶⁾を社内に揃えるにしても、他社にアウトソーシングするにしても、大きなコストがかかる。経済的な合理性を論じるには、当然、このコストが考慮されなければならない。

バイオインフォマティクスを利用した薬理ゲノム科学についても、経済的には二義性が伴う。一方で、副作用が起りにくい患者に対して選択的に投与することが可能になり、製品差別化に有利に働くと考えられる。また、従来であれば、一部の患者での副作用のために商品化が見合わせられたものが、薬理ゲノム科学の応用により、投与患者の選択を事前にする⁶⁾ことで商品化が可能になるということで市場確保に作用する可能性もある。しかし、他方で、患者を選択しなければならなくなる分、市場規模を小さくするという側面を伴う (Moody 2004, pp. 193-4)。

ところで、バイオインフォマティクスは、バイオ関連情報の大量高速処理を可能にしたが、同じくコンピュータ技術をベースとして、バイオ関連物質の大量高速処理を可能にした技術として、コンビナトリアル・ケミストリ (CC) とハイ・スループット・スクリーニング (HTS) がある (Reiss and Hinze 2000, pp. 62-4)。CCは大量高速の化合物の合成を可能にし、HTS

は大量高速のスクリーニング（生物系評価処理）を可能にした（Drews 1999, pp. 122-3）。バイオインフォマティクスが、最終的には化合物の形成という医薬品研究開発プロセスの条件を満たすためには、こうしたコンピュータおよびロボット技術を基礎にした物質処理技術の動員が不可欠である。ただし、これらにおいても、非常に多種類の物質に付随する大量の情報を知識に統合する過程は、生物学や医学の専門家によって担われ、これについても、バイオインフォマティクスによって支援はできても代替はできない（Drews 1999, p. 201; Nightingale 2000）。また、生体を使つての評価についても、時間の短縮には限界がある。したがって、研究開発プロセス全般がオートメーション化されているわけではなく、これらのボトルネックによって、医薬品研究開発プロセスの効率化は制約される。また、これらのオートメーション化にかかる費用も莫大である。こうした物的な世界での自動化の水準も媒介要因の一つとなる。

このように、バイオインフォマティクスによる技術的合理性に基づく経済的合理性向上の効果は、様々な媒介要因の状況によって、薄められたり、場合によっては失われたりする可能性がある。さらに、こうしたデジタル情報処理技術を基礎にしたバイオインフォマティクスやCCやHTSなどの技術は、基本的に模倣や移転が容易であり、とりわけバイオインフォマティクスのデータベースやソフトウェアについては、無償であれ有償であれ、かなりの部分が、インターネットを通じて即時に入手可能なものとなっている（Moody 2004, p. 154）。したがって、競争優位獲得のために差別化を図らなければならない企業にとっては、バイオインフォマティクスを導入しなければならないが、導入したからといって差別化の源泉になるとは限らない。結局、バイオインフォマティクスは競争優位のための必要条件に過ぎず、競争優位を実現するには、それに加えて、全体としての研究開発プロセスの有効性や効率を高める個人及び組織の能力が必要になると考えられる。多様で大量の情報や物質、専門知識、スキルを取捨選択したうえで統合する評価能力と創造性とを備えた人間とその人の活動を支えたり促進したりする組織こそが積極的な競争優位の源泉だといえる。要するに、バイオインフォマティクスは、医薬品研究開発の合理性という点からいえば、技術的に質的に合理性を高める作用をもたらしたが、量的には、処理すべき情報や物質を増やした。また、経済的な合理性に関しては、バイオインフォマティクスが、費用対効果や市場競争の面で、医薬品研究開発に伴う不確実性を減らすという論理や証拠を見出すことはできない。競争優位の決め手となるのは、人間や組織の能力であると考えられる。

では、前節で述べた医薬品研究開発の4つの局面の相互作用および相互依存関係についての変化はどうか。これらについては、バイオインフォマティクス時代においても依然として存在しているようだ。現代の医薬品開発プロセスのリニアモデルよりも詳しい図式を見ると、化合物の形成までには、医療ニーズやマーケットについての考慮があり、それが、バイオイ

ンフォマティクスに支えられたターゲット遺伝子の探索研究と結びつき、そこから、CCやHTSなどによる高速の試行錯誤、およびバイオインフォマティクスを駆使したドラッグデザインとの併用によってリード化合物の獲得にいたるというプロセスが見出される（堀江2002, 91頁；Reiss and Hinze 2000, p. 60）ここから、化合物の形成と適用領域の形成および市場の形成との相互作用・相互依存関係の存在がうかがえる。また、先述のように、リード化合物から臨床評価に至るまでの過程については、バイオインフォマティクスの利用により、一部で、より合理的に、一部で、より網羅的（坂田2005）になされるようになったが、予測における不確実性は未だ高い水準にあり、細胞や生体による評価が必要であることには変わりはなく、大きなコストのかかる臨床試験が行われるかぎりにおいて、組織内権威の獲得と市場の形成との間の、また、組織内権威と他の2局面との間の、相互作用や相互依存の関係にも基本的な変化はないようである。ただし、分子生物学の進展やバイオインフォマティクスの普及は、作用メカニズムの解明や安全性についての遺伝子レベルからの説明を、技術的かつ経済的に実現可能なものとする一方で、それらを規制機関や医師、患者の承認を得るための必要条件へと転化させつつある（Moody 2004, pp. 194-5）。また、副作用の発生は、バイエル（“Drug case may cause chronic pain for Bayer”, *Financial Times*, February 27 2003）やメルク（“Merck’s fall from grace: after Vioxx, how can the drug giant regain its reputation?”, *Financial Times*, November 18 2004）の事例に見られるように経営に深刻な打撃を与える。そのリスクを小さくするために企業側にも分子生物学的アプローチやバイオインフォマティクスの活用への誘因がある。このことは、化合物の形成に加えて、分子生物学的作用メカニズムの形成という新たな局面が、医薬品研究開発プロセスに不可欠な局面として新たに加えられつつあることを示すものといえる。分子生物学的作用メカニズムの形成なしには、今後、市場の形成ができなくなり、そうなれば組織内権威の獲得もできない。当然、化合物の形成や適用領域の形成にとっても分子生物学的作用メカニズムの形成が不可欠になる。逆に、分子生物学的作用メカニズムの形成のための資源獲得は、それが市場の形成につながり、適用領域や化合物の形成につながるという見込みがなくては困難になるかもしれない。また、有効化合物の発見からスタートして分子生物学的な作用メカニズムの解明という方向をたどる可能性もある。つまり、分子生物学的作用メカニズムの形成という新たな医薬品研究開発プロセスの局面は、化合物の形成、適用領域の形成、組織内権威の獲得、市場の形成（社会的権威の獲得を含む）という他の局面と、相互作用および相互依存の関係を持つと考えられる。このことは、次節に述べる研究開発組織の変容との関係で興味深い。

4 バイオインフォマティクス時代の医薬品研究開発組織

分子生物学に基づいたバイオテクノロジーやデジタル情報処理技術に基づいたバイオイン

フォマティクスの医薬品研究開発プロセスへの浸透は、これまで化学合成や生物評価などを中心に蓄積されてきた既存製薬企業の保有の範囲を超えた知的資源を不可欠なものとした (Drews 1999, p. 178)。既存製薬企業も、バイオテクノロジーやデジタル情報処理技術など新たに必要となってきた知的資源の獲得に努めるようにはなっているが (Leher and Piper 2003, p. 46)、能力的にも経済的にも医薬品研究開発に必要となる全ての知的資源を自己充足することは現実的ではないし、製薬企業もそれを目指してはいないようである。こうして、分子生物学ベースのバイオテクノロジーの時代においては、医薬品研究開発プロセスの分業が一般化してきている (Whittaker and Bower 1994; Gambardella 1995; Powell et al. 1996; Hullmann 2000; de Rond 2003)。典型的には、大学、バイオベンチャー、既存製薬企業間の分業で、大学における基礎研究、バイオベンチャーにおける初期の製品開発や周辺技術開発やサービス提供、既存製薬企業における製品開発や臨床開発や承認申請業務や販売・マーケティングという図式である (Drews 1999, p. 163; Dellaire 2002) かくして、製薬企業は、医薬品研究開発プロセスを担う様々な組織のうちの一つになりつつあるといえる (Drews 1999, p. 225)。現在、大学、バイオベンチャー、製薬企業だけでなく、開発の一部を請け負う CRO (Contract Research Organizations, 契約研究機関)、臨床試験をサポートする SMO (Site Management Organizations; 治験施設支援機関)、製造の一部ないし全てを請け負う医薬品製造受託企業という医薬品の研究開発や製造でのアウトソーシングも進みつつあり、分業はさらに広範囲となる様相をも見せている。バイオインフォマティクスをビジネスとする企業も増えてきた。それには、少なくとも 3 個の主要な事業領域がある。一つは、データベースを商品にする企業である。データベースには、塩基配列の GenBank やアミノ酸配列の SwissProt など公共のものもあるが、未発表ないし加工を施したデータベースをビジネスとするものである。二つ目は解析ツールとその解析サービスを商品とする企業である。三つ目は基盤整備に関わるビジネスであり、システム環境の整備を提供するものである (坊農 2002, 28-9 頁)。

医薬品研究開発プロセスの 5 つの局面 (化合物の形成、適用領域の形成、組織内権威の獲得、市場の形成、および前節で提起した、分子生物学的作用メカニズムの形成) という視点から考察すると、こうした組織間分業は、どのような意味を持つか。筆者の詳しい事例研究 (Hara 2003) にも明らかなように、従来の医薬品研究開発プロセスも、決して、全てが製薬企業内部のみで進んだのではなかった。化合物や適用領域に関するアイデアや資源、また、権威の獲得は、しばしば、大学など製薬企業外部の組織から調達されていた。しかしながら、現在の医薬品研究開発プロセスに見出される分業は、より徹底したものである。いくつかのプロセスの主たる場が、製薬企業から大学やバイオベンチャーに移行しつつあるといえる。具体的には、化合物の形成、適用領域の形成、分子生物学的メカニズムの形成の各局面であ

る。また、組織が分かれることで、組織内権威の獲得および市場の形成も多重の性格を持つようになる。つまり、組織内権威の獲得と市場の形成は、大学やバイオベンチャーにおけるものと、製薬企業におけるものとの2段階となり、密接に関わりながらも、別のプロセスとなったのである。また、化合物の形成や適用領域の形成についても、微調整、あるいは主たる部分が、製薬企業側で行われることもあるだろう。このように、バイオインフォマティクス時代における医薬品研究開発プロセスの諸局面は、組織を跨いで展開される。

先述のように、これらの諸局面には相互作用があるばかりでなく相互依存の関係もある。これを保持しなければ医薬品の形成は実現しない。したがって、医薬品の形成を実現するには、医薬品の研究開発プロセスに関わる部門について、組織間関係が従来よりも強化されなければならないことを示唆するものといえる。ここから導き出せる仮説として、たとえば、製薬企業は分子生物学的作用メカニズムや化合物、適用領域の形成を大学やバイオベンチャーなど外部に求めるようになり、従来の研究開発組織の構造や規範が変容し、組織内パワー関係も変化する可能性がある。たとえば、企業内研究所の編成や役割、構成メンバーの専門性などについての変化が考えられる。また、大学では市場の形成につながりやすい研究に資金が集まることになり従来の組織の構造や規範が変容し、組織内で新たなコンフリクトが生じる可能性がある。たとえば、大学においては、企業の組織文化に同化しようとする力と、それに対する抵抗力とが現れて、組織に新たなダイナミクスをもたらすことが考えられる。また、研究開発プロセスに不可欠な相互作用関係を維持するための仕組みや行動が要求されるようになり、その成否が、研究開発のパフォーマンスに大きく影響すると思われる。

5 バイオインフォマティクス時代の医薬品研究開発戦略

医薬品研究開発の戦略は、どの疾患領域に重点をおくか、その領域でどのような医薬品を提供していくか、そのためにどのような研究開発のアプローチをとるのか、などが焦点となる。疾患領域の選択には、技術的な資源、市場チャネルに関わる資源、情報獲得に関わる資源など企業が保有する資源と、市場の収益性や成長性などの市場機会、競合の状況、技術専有性の状況などの考慮が必要となる (Drews 1999, p. 171)。また、その領域で、全く新規のメカニズムに基づく医薬品を提供するのか、既存の医薬品の改善品を提供するのかという選択がある。新規医薬品を中心とする製薬企業の場合、このいずれかだけにたよることはできないであろう。医薬品のイノベーションには、パラダイムのイノベーション、適用領域イノベーション、修飾的イノベーションという類型が見出されるが、それぞれの収穫時期や収穫量、リスクなどが異なるため、研究開発プロジェクトの組み合わせを適切にしなければ継続企業として安定的なオペレーションができない。したがって、研究開発プロジェクトのポートフォリオ・マネジメントも重要である (原 2003)。

バイオインフォマティクスの浸透は、こうした医薬品研究開発の戦略に、どのような変化をもたらすのであろうか。一つは、規模の経済と範囲の経済である。医薬品研究開発プロセスにおいて、分子生物学的なアプローチが浸透すると、必要な専門領域の幅が広がり、他方で一つの疾患領域で獲得された知識が他の疾患領域でも役立つ可能性が高くなるという理由から、規模の経済と範囲の経済がより顕著になるという見解がある (Henderson and Cockburn 1996)。バイオインフォマティクスについても、生物関連情報のデジタル情報処理ということで疾患領域を跨ぐ普遍性があるとすれば、この見解に沿って考えると、規模の経済と範囲の経済とが働くと考えられる。また、バイオインフォマティクスや HTS, CC に投資をすることで、少なくとも医薬品研究開発プロセスのスループットにおける規模の経済が得られるという見解もある (Nightingale 2000)。この規模の経済を製薬企業の内部で実現するのか外部で実現するのかについては選択の余地があると思われるが、この規模の経済についても注意する必要がある。ただし、既に見たように、医薬品研究開発プロセス全体で見たときに、分子生物学的アプローチやバイオインフォマティクスが浸透しても、基本的には変わらない部分もあり、そうした部分では、企業の保有するコア技術資源および販売チャネルや医療界とのつながりなどの補完資産の特異性にもとづく企業の技術伝統 (原 1996, 1997) について度外視することはできないであろう。範囲の経済については、均質な領域での範囲を想定するのではなく、保有資源について考慮することが必要であると考えられる。

第二に、先に述べたように、新たな分子生物学的作用メカニズムに基づくパラダイムのイノベーション (原 2003) については、しばしば、製薬企業と大学やバイオベンチャーとの分業がなされる。したがって、研究開発プロジェクトのポートフォリオを考える場合、製薬企業内だけで構成するだけでなく、大学やバイオベンチャーなどとの間での組織間分業のあり方 (出資, 買収, ライセンシングなど) についても考慮に入れ、戦略的に構成を考えなければならなくなっている。分業を成功させるためには各組織の専門的な能力を明らかにし高めるとともに、それらを適切に組み合わせてシナジー効果を生み出させるコ・スペシャライゼーション (Doz and Hamel 1998) に努めなければならないであろう。

第三に、バイオインフォマティクス時代においては、分子生物学的レベルでの作用および副作用のメカニズムの解明が不可避になってきたことは既に述べたが、これにより、医薬品の研究開発コストが増加する可能性がある。これには研究のための設備投資の増大や、規制の強化に伴う開発コストの増大などが関係している。また、作用メカニズムの明確化が進むにつれて製品の優劣も判断しやすくなり市場での選好の多様性が縮減する可能性もある。さらに、先述のように、薬理ゲノム科学の進展が、医薬品の市場を特定化するため、市場が相対的に狭くなる可能性がある。これらの状況において、製薬企業は自ら開発した医薬品を世界規模で販売しなければ、投資の回収ができなくなっているといわれる (Drews 1999,

pp. 201-2)。

以上のように、バイオインフォマティクス時代において、医薬品研究開発戦略の焦点は、規模と範囲の設定、研究開発における組織間分業、グローバルな販売にあるといえる。近年、製薬企業のオペレーションがグローバルになり、製薬企業間あるいは製薬企業とバイオベンチャーとの大規模なM&Aや提携が頻繁になっていることは、医薬品研究開発戦略における変化が深く関わっていると考えられる。

6 医薬品研究開発がバイオインフォマティクスの進展に与える影響

バイオインフォマティクスの進展のトレンドを見ると、ゲノム解析から、タンパク質に関わる情報解析（プロテオミクス）や代謝に関わる情報解析（メタボロミクス）への動向、調節関係（regulatory relationships）やパスウェイに関する情報解析への動向、遺伝子多型に関わる情報解析への動向、さらにはタンパク質などの相互作用予測への動向などが見出される（Lengauer 2002b; 川原 2004）。これらの動向を見ると、医薬品開発や医療への活用が強く志向されていることがわかる。データベース間の統合的な統合があまり進まず（Lengauer 2002b, pp. 178-9）、むしろ、データベースを実用に結びつけるための努力が多く払われている動向には、医薬品研究開発分野におけるバイオインフォマティクスへのニーズが、強く作用している可能性が高い。

バイオインフォマティクスの産業化にも、こうした傾向が見てとれる。バイオインフォマティクスの産業化は、20世紀末から現在にかけて急速に進んでいる。その中でも市場として最も注目されているのが医薬品および医療分野である。機関としては、大学や公的研究機関が最大であるが製薬企業もそれに次ぐ需要源となっている（経済産業省北海道経済産業局 2002）。このように医薬品開発や医療分野は、バイオインフォマティクスに対する主たる資金源となっており、バイオインフォマティクスの進展は、これらの需要源の要求を色濃く反映することになっていると考えられる。

7 まとめとインプリケーション

デジタル情報処理技術は、医薬品研究開発にも、さまざまな面で作用を及ぼしている。とりわけ、コンピュータを利用した生物情報解析を中心とするバイオインフォマティクスの発展は、リード化合物の発見および「最適化」に至るプロセスを、遺伝子やタンパク質など分子生物学からのアプローチに基づくものへ書き換え、医薬品の薬理的な現象の理解や予測をも、分子生物学的アプローチに基づくものへと変えつつある。分子生物学的アプローチは、大量の生物情報の解析を必要とするため、コンピュータを中心としたデジタル情報処理技術が大いに役立つのである。

では、こうしたバイオインフォマティクスは、テクノロジー・マネジメントの観点からすると、医薬品の研究開発プロセスをいかに変えたといえるのだろうか。先述のように、バイオインフォマティクスによって、分子生物学に基づいた医薬品研究開発が進展した。このことは、医薬品研究開発の歴史の底流ともいべき作用メカニズム理解における合理性追求の流れ、および有効化合物獲得における合理性追求の流れを汲むものである。バイオインフォマティクスは、医薬品の研究開発を技術的により合理的なものにしたといえる。しかし、このことは即、経済的な合理性に結びつくわけではない。いくつかの媒介要因があるからだ。

まず、バイオインフォマティクスが生み出す大量で網羅的な情報について評価したり意味を付加したりするのは、専門能力を持った人間であり、その人とその人の思考や行動を制約する所属組織の評価能力が関係する。次に、デジタル情報処理技術の発展水準も関わる。デジタル情報技術に基づくヒトでの医薬品の効果や副作用の予測性は未だに高くはない。そのため、細胞や動物、患者を使った前臨床研究や臨床試験という時間のかかる評価方法が必要であり、それらがボトルネックとなることで、トータルとしてのプロセスの効率向上は制約されている。第三に、バイオインフォマティクスが情報面での高速大量処理を可能にしたことと並行して、同じくデジタル情報処理技術に基づいて物質面での高速大量処理を可能にしたコンビナトリアル・ケミストリやハイ・スループット・スクリーニングも、医薬品の研究開発プロセスの一部を自動化によって効率化したが、やはり専門家による判断を未だに必要とする。第四に、これらの機械的・無差別的な処理技術が桁外れに大量の情報や物質を産出することで、人間の能力に依存する他の部分プロセスの負荷を減らすどころか逆に増やす可能性さえ有している。第五に、これらの処理技術に必要なハードウェアやソフトウェア、データベース、専門能力には、かなり大きなコストがかかる。最後に、バイオインフォマティクスを活用した分子生物学的なアプローチによって、医薬品の使用は、患者の遺伝子的な特徴に合わせて使われることが可能になってきた。このことは、市場の限定によって医薬品の商品化の可能性を高める作用がある一方、平均的な市場規模を小さくする可能性もある。以上のような要因によって、技術的合理性に基づく経済性は薄められたり、場合によっては失われたりする可能性がある。

こうした状況のもと、医療界や規制当局が、分子生物学的アプローチによる作用メカニズムの解明とそれを基礎とする医薬品研究開発を当然のこととして見なすようになってきた。また、探索プロセスの合理性を高め、作用や副作用の予測精度を高めるという効果には、企業としても、この流れに従うことのメリットもある。もはや、分子生物学的アプローチとそれを支えるバイオインフォマティクスに背を向けるという選択は現実的ではない。こうして医薬品の形成プロセスという枠組みで示すと、バイオインフォマティクスの発展は、分子生物学的作用メカニズムの形成という局面を、従来の化合物の形成、適用領域の形成、組織内

権威の獲得、市場の形成という他の局面に加えたといえる。しかし、これらの相互作用・相互依存関係について変わりはなく、この新しい局面と他の局面との相互作用が、医薬品形成プロセスには不可欠のものとなり、分子生物学的作用メカニズムの根拠が揺らぐと、他の局面、つまりは医薬品の存在自体が揺らぐことになったといえる。これらの5つの局面を形成し維持することが、医薬品イノベーションの要件となったといえる。つまり、分子生物学的アプローチとバイオインフォマティクスを受け入れたうえで、それらから経済的な合理性を生み出せるようなテクノロジー・マネジメントを考えることが必要になってきている。

医薬品研究開発の組織について考えると、バイオインフォマティクスや分子生物学の方向に領域拡大した医薬品の研究開発プロセスをすべて既存の製薬企業がカバーすることは、能力的にも経済的にも困難となってきている。こうした状況下において、医薬品の研究開発に、製薬企業と大学、公的研究機関、バイオベンチャーなどとの間に分業が生まれつつある。医薬品の形成プロセスが組織を跨いで展開されることが普通のことになってきたのである。適切な組織間関係の構築が医薬品形成のために必要となる一方で、医薬品の形成プロセスが、密接な相互作用と相互依存を不可欠とすることから、分業に携わる製薬企業や大学などの既存組織においては、構造や規範、パワー関係、文化などに変化が生じると考えられる。

また、競争戦略について考えると、バイオインフォマティクスや分子生物学的アプローチの受容は、先述のように不可避だといえる。また、バイオインフォマティクスは、医療や医薬品開発へのアプリケーションにバイアスのかかった状態で進展してきており、産業化によって、今後さらに医薬品研究開発に深く浸透するものと考えられる。しかし、競争優位の源泉という観点からすれば、デジタル情報処理技術を基礎にしたバイオインフォマティクスの技術は、基本的に模倣や移転が容易であり、競争するための前提として導入しなければならないが、導入したからといって差別化の源泉となるとはかぎらない。つまり、保全的な意味での競争力の源泉として位置づけられる。バイオインフォマティクスはコモディティ化しているといえるのだ。積極的な意味での競争力の源泉は、むしろ、バイオインフォマティクスを使いこなすとともに、それではどうにもならない部分プロセスの有効性や効率を高め、さらには、研究開発だけでなく製造や販売など他の機能も含めたイノベーションプロセス全体の有効性や効率を向上させる能力であると思われる。それは、主に人間や組織が関わる社会プロセスである。つまり、いかにバイオインフォマティクスが組み込まれた社会プロセスをコントロールして、全体としての研究開発プロセスの効率化を図り効果を高めるかが、医薬品産業における競争優位を生み出すための鍵だといえる。これを考えるとき、戦略の観点から重要なことは、投入資源の効率と有効性を上げるために、事業活動の規模と範囲とを深慮すること、組織間関係を各々の専門価値を高めつつ多様な利害関係に配慮しながら構築すること、これらをグローバルな視野で考えることではないかと思われる。しかし、いずれにし

でも、小論は、初期仮説の域をでるものではない。今後の医薬品研究開発プロセスの動向を注意深く追いながら、信頼性の高い多様な経験的データが多く利用できるようになったときに、それらの分析に基づいて、この問題について、さらに吟味を重ねることが必要である。

注

小論は、日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究(C)(2)「バイオインフォマティクス時代における医薬品開発に関する調査及び研究」(課題番号 15530257)に基づくものである。小論の執筆にあたり、有沢幹雄氏(中外製薬株式会社常務執行役員研究開発本部長)、橋本康弘氏(株式会社メディック代表取締役社長)、坂田恒昭氏(神戸大学大学院自然科学研究科客員教授、大阪大学サイバーメディアセンター客員教授、塩野義製薬)、浅川誠氏(先端医療振興財団、塩野義製薬)、清水良氏(田辺製薬)、松川泰久氏(田辺製薬)とのインタビューから貴重な示唆をいただいた。また、エディンバラ大学社会科学研究所長の Robin Williams 教授およびイノジェン(Innogen, the ESRC Center for Social and Economic Research on Innovation in Genomics)ディレクターの Joice Tait 教授には、欧州における医薬品開発関連のバイオインフォマティクスについての調査研究について筆者に快適な研究環境および貴重な情報を提供していただいた。ここに記して謝意を表したい。

- 1) たとえば、ハードウェアとソフトウェアの定期的な更新、効率化への偏重傾向を持ったアプリケーション開発などである。
- 2) インタビューの時点は次の通りである。有沢幹雄氏(中外製薬株式会社)2004年2月23日、橋本康弘氏(株式会社メディック)2005年10月28日、坂田恒昭氏(神戸大学大学院自然科学研究科、大阪大学サイバーメディアセンター)および浅川誠氏(先端医療振興財団)2005年11月4日、清水良氏および松川泰久氏(田辺製薬)2005年12月2日。
- 3) ここでの「最適化」とは、医薬品を商品として提供する企業の立場から見た場合の、限定された意味での「最適化」ということには注意しなければならない。
- 4) フェーズIでは、健常人によって安全性や薬物動態などを調べる。フェーズIIでは、少数の患者に投与して、有効性を確かめるとともに最適投与量を見出す。フェーズIIIでは、多数多様な患者に投与し、治療効果を確認めるとともに実際の臨床現場で起こりうる事態の予見を図る(Drews 1999, pp. 126-136)。
- 5) なお、工業生産プロセス開発や製剤開発は、前臨床・臨床試験と並行して行われる。また、日本では承認後、薬価基準に収載されてから販売がなされる。
- 6) 2004年における、日本のバイオインフォマティクス関連の市場は、パッケージソフトで50億円、サーバーで190億円、システムインテグレーションで110億円となっている。(日経バイオビジネス、2005年2月号、59頁)

参 考 文 献

- Dellaire, G. (2002), "Genetic Diseases", in C. W. Sensen (ed.), *Essentials of Genomics and Bioinformatics*, Weinheim: Wiley-VCH, pp. 61-103.
- de Rond, M. (2003), *Strategic Alliance as Social Facts: Business, Biotechnology, and Intellectual History*, Cambridge and New York: Cambridge University Press.

- Doz, Y. L. and G. Hamel (1998), *Alliance Advantage: The Art of Creating Value through Partnering*, Boston: Harvard Business School Press.
- Drews, J. (1999), *In Quest of Tomorrow's Medicines*, New York and Basel: Springer.
- Gambardella, A. (1995), *Science and Innovation: The US Pharmaceutical Industry During the 1980s*, Cambridge and New York: Cambridge University Press.
- Gassmann, O., G. Reepmeyer and M. von Zedtwitz (2004), *Leading Pharmaceutical Innovation: Trends and Drivers for Growth in the Pharmaceutical Industry*, Berlin: Springer.
- Hara, T. (2003), *Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development*, Cheltenham and Northampton: Edward Elgar.
- Henderson, R. and I. Cockburn (1996), "Scale, Scope, and Spillovers: The Determinants of Research Productivity in Drug Discovery", *RAND Journal of Economics*, 27 (1): 32-59.
- Hullmann, A. (2000), "Generation, Transfer and Exploitation of New Knowledge", in A. Jungmittag, G. Reger and T. Reiss (eds.), *Changing Innovation in the Pharmaceutical Industry*, Berlin: Springer, pp. 71-96.
- Leher, L. and M. Piper (2003), *Digital Strategies in the Pharmaceutical Industry*, Houndmills: Palgrave Macmillan.
- Lengauer, T. (2002a), "From Genomics to Drugs with Bioinformatics", in T. Lengauer (ed.), *Bioinformatics—From Genomics to Drugs*, Vol. 1, Weinheim: Wiley-VCH, pp. 3-25.
- Lengauer, T. (2002b), "Future Trends", in T. Lengauer (ed.), *Bioinformatics—From Genomics to Drugs*, Vol. 2, Weinheim: Wiley-VCH, pp. 171-187.
- Moody, G. (2004), *Digital Code of Life: How Bioinformatics is Revolutionizing Science, Medicine, and Business*, Hoboken: John Wiley and Sons.
- Nightingale, P. (2000), "Economies of Scale in Experimentation: Knowledge and Technology in Pharmaceutical R & D", *Industrial and Corporate Change*, 9(2): 315-359.
- Powell, W. W., K. W. Koput and L. Smith-Doerr (1996), "Inter-organizational Collaboration and the Locus of Innovation: Networks of Learning in Biotechnology", *Administrative Science Quarterly*, 41: 116-145.
- Ramanathan, C. S. and D. B. Davison (2002), "Pharmaceutical Bioinformatics and Drug Discovery", in C. W. Sensen (ed.), *Essentials of Genomics and Bioinformatics*, Weinheim: Wiley-VCH, pp. 105-126.
- Reiss, T. and S. Hinze (2000), "Innovation Process and Techno-scientific Dynamics", in A. Jungmittag, G. Reger and T. Reiss (eds.), *Changing Innovation in the Pharmaceutical Industry*, Berlin: Springer, pp. 53-69.
- Sapienza, A. M. (1997), *Creating Technology Strategy: How to Build Competitive Biomedical R & D*, New York: Wiley-Liss.
- Westhead, D. R., J. H. Parish and R. M. Twyman (2002), *Bioinformatics*, Oxford: BIOS Scientific Publishers.
- Whittaker, E. and D. J. Bower (1994), "A Shift to External Alliances for Product Development in the Pharmaceutical Industry", *R & D Management*, 24: 249-260.

- 加藤隆一 (2002), 「なぜ今『創薬科学』が必要か?」, 石川智久・堀江透 (編) 『創薬サイエンスのすすめ』, 共立出版, 1-17頁。
- 金井理・古谷利夫 (2001), 「バイオインフォマティクスからの創薬」, 古谷利夫・増保安彦・辻本豪三 (編) 『ゲノム創薬: 創薬のパラダイムシフト』, 中山書店, 116-134頁。
- 川原弘三 (2004), 「2004/2005のバイオIT業界トレンド分析」, 『日経バイオビジネス』, 2004年12月号, 108-111頁。
- 経済産業省北海道経済産業局 (2002), 『バイオインフォマティクス事業促進に関する調査報告書: IT企業が拓くバイオインフォマティクスビジネス』。
- 坂田恒昭 (2005), 『ゲノム創薬』, 薬事日報社。
- 高木利夫 (2004), 「生物情報科学とは何か: バイオインフォマティクスのなりたちとこれから」, 東京大学理学部生物情報科学学部教育特別プログラム (編) 『東京大学バイオインフォマティクス集中講義』, 羊土社, 16-24頁。
- 田沼靖一 (2003), 「ゲノム創薬の展望」, 田沼靖一 (編) 『ゲノム創薬』, 化学同人, 1-14頁。
- 原拓志 (1996), 「産業の技術軌道と企業の技術伝統: 日本における抗生物質および合成抗菌剤の開発」, 『神戸大学経営学部研究年報』, 42巻下巻, 175-204頁。
- 原拓志 (1997), 「日本の医薬品開発における技術変化」, 『神戸大学経営学部研究年報』, 43巻, 157-175頁。
- 原拓志 (2001), 「医薬品の社会的形成」, 『日本経営学会誌』, 8号, 66-76頁。
- 原拓志 (2003), 「医薬品イノベーションの類型」, 『国民経済雑誌』, 187巻, 2号, 85-103頁。
- 坊農秀雅 (2002), 『初心者でもわかるバイオインフォマティクス入門』, 羊土社。
- 堀江透 (2002), 「薬物代謝の構造相関と消化管吸収の溶解性評価」, 石川智久・堀江透 (編) 『創薬サイエンスのすすめ』, 共立出版, 84-106頁。
- 美宅成樹・榊佳之 (2003), 「生物情報とは」, 美宅・榊 (編) 『バイオインフォマティクス』, 東京化学同人, 1-21頁。