

## 論文の内容の要旨

### 個別化医療開発における企業の能力 (Corporate Capability for Personalized Medicine Development)

張家 銘

#### 1. はじめに

個別化医療とは、治療を行う前にバイオマーカーを調べることで、患者一人一人にあった治療方法・医薬品を提供することを可能にする医療モデルである。薬物治療において個別化医療を実現させるには、医薬品の効果予測や安全性予測等を目的としたバイオマーカーを特定できる検査薬、いわゆるコンパニオン診断薬 (Companion Diagnostics; CoDx) が必要不可欠である。このことから、個別化医療の開発において、医薬品と CoDx の同時開発は一つの重要な成功要因であり、その開発における企業の能力を正確に把握することは、製薬企業および診断薬企業にとって、戦略やポートフォリオマネジメントを考える上で、大変重要である。個別化医療の開発における成功要因として、バイオマーカーの早期発見や製薬企業と診断薬企業の早期連携等が、先行研究において挙げられた<sup>[1]</sup>。しかしながら、これらを実施する上で必要な企業の能力については、先行研究において、明確に定義された上で評価が行われたことがない。したがって、本研究では以下に示す二つの研究の実施を通じて、製薬企業と診断薬企業における個別化医療の開発力の実態を評価できる分析枠組みを新たに構築することを目的とした。

#### 2. Chapter 1: 製薬会社における個別化医療医薬品の開発力の評価<sup>[3]</sup>

<背景と目的> 製薬企業における医薬品開発に焦点を当てた場合、医薬品と CoDx の同時開発におけるプロセスの細分化については、先行研究において議論されてきた<sup>[2][4]</sup>。また、医薬品と CoDx の同時開発を実現させる方法として、製薬企業にとっては、社外診断薬企業と提携する方法と社内診断薬部門と提携する方法が存在するが、同時開発プロセスの複雑さを指摘し、診断部門の内製化が有利であるとの提言が先行研究においてなされてきた<sup>[5]</sup>。しかしながら、製薬企業の個別化医療医薬品の開発力 (personalized medicine development capability; PMD capability) の構成要素を定義した上で、それらと PMD capability との関連性について定量的に議論された研究は、これまで報告されたことがない。そこで、Chapter 1 では、一つの研究モデルを構築し、製薬企業における PMD capability と関連する構成要素間の因果関係について定量的に評価することとした。

<方法> 最初に、PMD capability に影響及ぼすと考えられる三つの構成要素として、new product development capability (NPD capability)、capability of CoDx co-development with external parties (external CoDxD capability)、capability of CoDx co-development with internal organization (internal CoDxD capability) があると定義した。次に、PMD capability と各構成要素間の因果関係について6つの仮説を立て、それらを Structural Equation Modeling (SEM) 分析を用いて検証すべくそれぞれの因子に観測変数を設定し、一つの研究モデルを構築した (Figure 1)。

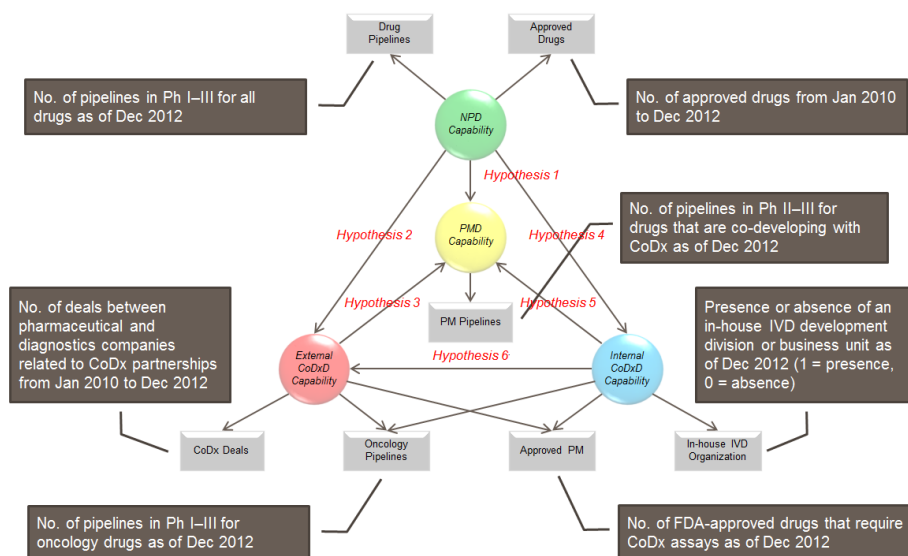


Figure 1. PMD Capability Model

<結果と考察> 研究の対象サンプルは、個別化医療医薬品の開発に投資実績のある15社の製薬会社に限定した。得られたデータと構築された研究モデルに基づき SEM 分析を行ったところ、Figure 2 に示す結果が得られた。モデルの適合度を示す四つの指標 (CFI, GFI, RMR, RMSEA) はいずれも基準値を超え、構築されたモデルは高い適合度を有していることが検証された。各因子間の関係性については、係数が有意であり、且つ、0.5 以上であった場合に因果関係があると定義した。その結果、各因子間の関係は Figure 3 に示す形で簡易化することができ、PMD capability に影響与えるクリティカルパスは、NPD capability を起点に external CoDxD capability を介していることを見出した。

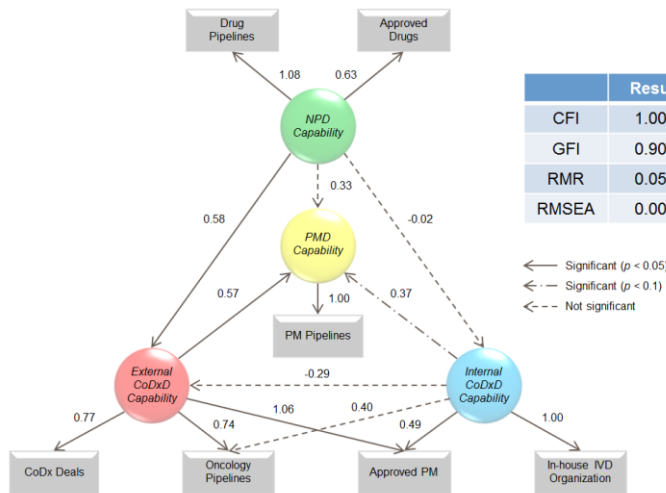


Figure 2. Outcome from SEM analysis

この結果については、二点の考察を行った。第一は NPD capability が PMD capability に与える影響についてである。本研究では NPD capability から PMD capability への因果関係として、直接的効果 (仮説 1) と、external CoDxD capability あるいは internal CoDxD capability を介した間接的な効果があると仮定 (仮説 2~5) したが、分析の結果、external CoDxD capability を介した間接的な効果のみ有していることが見出された。このことは、個別化医療医薬品の開発において、基礎となる NPD capability が高いことは必要条件ではあったが、十分条件ではなかったことが確認された。すなわち、NPD capability が高い企業全てが個別化医療の開発においてイノベーションが進んでいるのではなく、CoDxD capability が高い一部の企業のみ特に PMD capability が高いことが、本研究を通じて定量的な評価によって初めて示唆された。

第二は、external と internal CoDxD capability の PMD capability に与える影響についてである。SEM 分析の結果、PMD capability に与える効果として、社内診断薬部門との連携に頼る internal CoDxD capability よりも社外診断薬企業との連携に頼る external CoDxD capability の方が強い因果関係を有していることが示された。この結果を説明する一つの理由として、CoDx 開発には、バイオマーカーを特定するのに合った柔軟、且つ、コスト効果に優れた多種多様なプラットフォームが必要とされていると考えられる。すなわち、社内に診断薬部門を有していても、これら全ての CoDx 開発に伴う技術をカバーすることは困難であり、内部化連携の可否にかかわらず、当該医薬品にとっての最適な CoDx 同時開発ができるよう、優れた external CoDxD capability を有している必要があると、本研究の結果から示唆された。

### 3. Chapter 2 : 診断薬会社における CoDx の開発力の評価<sup>[6]</sup>

<背景と目的> Chapter 1 では製薬企業における PMD capability と各構成要素間の因果関係については定量的に評価できたものの、医薬品と CoDx の同時開発に伴う、診断薬企業における CoDx の開発力の分析は依然不明確のままである。CoDx 開発に関しては、開発プロセスの分解について議論されたものは多く存在するが<sup>[4][7]</sup>、それに必要な診断薬企業の能力について定義・評価された研究は、これまで報告されたことがない。そこで、Chapter 2 では、CoDx 開発における診断薬企業の knowledge management capability を細分化し、その上で、現在の実態を評価することを目的にした。

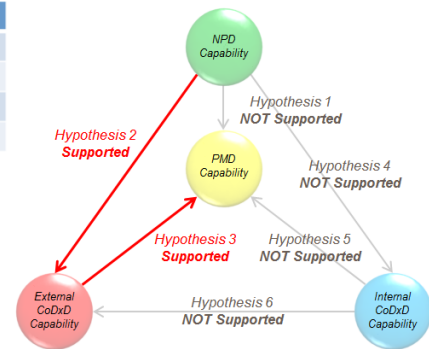


Figure 3. Critical path to PMD capability

<方法> 企業における knowledge management を分析する際、多くの研究において、ステージを exploration と exploitation に、knowledge ソースを internal と external に細分化して議論してきた<sup>[8][9]</sup>。これらは一般論としては有用であるが、CoDx 開発においては、Rajan ら(2012)が指摘するように、knowledge が biomarker knowledge、platform knowledge、diagnostic kit knowledge の三つの要素から構成されていること<sup>[10]</sup>、そして、それらを統合する必要があることから、一般論では説明することが不十分であると考えられる。そこで、本研究では既存のフレームワークに加え、三つの構成要素を表現するために knowledge exploration ステージを biomarker、platform、diagnostic kit に細分化し、更に、それらを統合し製薬企業と共に CoDx knowledge として発展させる中間段階を knowledge expansion ステージとして追加し、CoDx 開発に必要な knowledge management capability として、Table 1 に示すような形で一つの新しいフレームワークとして提示した。次に、二つの事例研究の実施を通じて、本フレームワークの分解能の妥当性を確認し、そして、CoDx 開発に伴って診断薬企業が利用している能力とその知識ソースの実態を分析することとした。

**Table 1.** CoDx knowledge framework

	Knowledge Exploration			Knowledge Expansion	Knowledge Exploitation
Internal	<b>BM Inventive Capacity</b> Firm's ability to internally explore biomarker knowledge.	<b>PF Inventive Capacity</b> Firm's ability to internally explore platform knowledge.	<b>DK Inventive Capacity</b> Firm's ability to internally explore diagnostic kit knowledge.	<b>Integration Capacity</b> Firm's ability to internally integrate explored knowledge and to demonstrate analytical validation, clinical validation, and clinical utility of integrated knowledge.	<b>Commercialization Capacity</b> Firm's ability to internally apply the validated CoDx knowledge to commercialize diagnostic products and associated instrumentation as CoDx.
External	<b>BM Absorptive Capacity</b> Firm's ability to explore and acquire external biomarker knowledge from other companies.	<b>PF Absorptive Capacity</b> Firm's ability to explore and acquire external platform knowledge from other companies.	<b>DK Absorptive Capacity</b> Firm's ability to explore and acquire external diagnostic kit knowledge from other companies.	<b>Outsourcing Capacity</b> Firm's ability to outsource expanding functions to other companies.	<b>Licensing Capacity</b> Firm's ability to exploit knowledge by transferring their validated CoDx knowledge to other companies.

BM: biomarker, PF: platform, DK: diagnostic kit

<結果と考察> 一つ目の事例研究として、BRAF V600 変異の有無を特定することを目的に、それぞれ Roche Diagnostics 社と bioMérieux 社によって開発・市販された、Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test と THxID™ BRAF kit をサンプルとし、本研究のフレームワークの分解能の妥当性について検証した。その結果、Table 2 に示すように、いずれの場合においても、本フレームワークを用いることより、CoDx 開発に用いられたそれぞれの診断薬企業の能力を明確化し、且つ、二つの事例間の差分についても比較することも可能にした。

**Table 2.** Application of the CoDx knowledge framework to the cases of Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test and THxID™ BRAF kit

■ Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test

	Knowledge Exploration			Knowledge Expansion	Knowledge Exploitation
Internal	<b>BM Inventive Capacity</b> Roche Dx internally explored that the cobas 4800 system is appropriate to detect BRAF mutation	<b>PF Inventive Capacity</b> Roche Dx internally explored that the cobas 4800 system is appropriate to detect BRAF mutation	<b>DK Inventive Capacity</b> Roche Dx built a diagnostic kit for exploratory use to detect the BRAF mutation	<b>Integration Capacity</b> Roche Dx transitioned the diagnostic kit to the Cobas 4800 platform to validate the test as CoDx	<b>Commercialization Capacity</b> Roche Dx submitted a PMA for Cobas® 4800 BRAF V600 mutation test to the US FDA
External	<b>BM Absorptive Capacity</b> Roche Dx acquired from Plexikon that BRAF can be a potential biomarker to predict vemurafenib efficacy	<b>PF Absorptive Capacity</b>	<b>DK Absorptive Capacity</b>	<b>Outsourcing Capacity</b>	<b>Licensing Capacity</b>

Knowledge source: Internal; Roche Dx Plexikon

■ THxID™ BRAF kit

	Knowledge Exploration			Knowledge Expansion	Knowledge Exploitation
Internal	<b>BM Inventive Capacity</b>	<b>PF Inventive Capacity</b>	<b>DK Inventive Capacity</b> bMx built a diagnostic kit for detecting the BRAF mutation	<b>Integration Capacity</b> bMx transitioned the diagnostic kit to the ABI 7500 Fast Dx system to validate the test as CoDx	<b>Commercialization Capacity</b> bMx submitted a PMA for THxID™ BRAF kit to the US FDA
External	<b>BM Absorptive Capacity</b> bMx acquired from GSK that BRAF can be a potential biomarker to predict dabrafenib efficacy	<b>PF Absorptive Capacity</b> bMx externally explored that the ABI 7500 Fast Dx system is appropriate to detect BRAF mutation	<b>DK Absorptive Capacity</b>	<b>Outsourcing Capacity</b>	<b>Licensing Capacity</b>

Knowledge source: Internal; bMx GSK Life Technology

Roche Dx: Roche Diagnostics, bMx: bioMérieux,  
BM: biomarker, PF: platform, DK: diagnostic kit, PMA: Premarket Approval Application

二つ目の事例研究は、過去 10 年間に FDA により承認された全 CoDx サンプルとして、CoDx 開発に用いた企業の能力の傾向について分析した (Table 3)。その結果、biomarker knowledge exploration においては、全ての事例において、BM absorptive capacity を利用していることが示された。すなわち、Biomarker knowledge については、殆どが製薬会社によって生みだされ、診断薬会社はそれを自社に吸収し CoDx 開発に利用していることが示唆された。一方で、platform と diagnostic kit の knowledge exploration においては internal な能力を利用して knowledge を探索していることが主流であるものの、そのバラツキが大きいことが示された。これに対する考察としては、Chapter 1 と同様、CoDx 開発には最先端な技術が必要とされ、一社のみでは必要な knowledge 全てをカバーできない実態を反映しているものと考えられる。最後に、knowledge expansion と exploitation においては、全ての事例において、internal な能力を利用して、knowledge を発展・活用していることが示された。これは、knowledge expansion 段階と knowledge exploitation 段階は、CoDx 開発における診断薬企業の中核的能力であり、他社へ外注・ライセンスングすることなく、自社内で実施していることを示唆していると考えられる。

**Table 3.** Cumulative total number of capacities used by diagnostic firms to develop CoDx

	Knowledge Exploration			Knowledge Expansion	Knowledge Exploitation
Internal	<i>BM Inventive Capacity</i> 0	<i>PF Inventive Capacity</i> 7	<i>DK Inventive Capacity</i> 9	<i>Integration Capacity</i> 10	<i>Commercialization Capacity</i> 10
External	<i>BM Absorptive Capacity</i> 10	<i>PF Absorptive Capacity</i> 3	<i>DK Absorptive Capacity</i> 1	<i>Outsourcing Capacity</i> 0	<i>Licensing Capacity</i> 0

#### 4. 結論

本研究では、個別化医療開発における企業の能力について明確化すべく、二つの研究を実施した。Chapter 1 では製薬企業に着眼点を置き、NPD capability を起点に external CoDxD capability を介するルートが PMD capability に影響与えるクリティカルパスであることを定量的に検証し、現状においては、診断部門の内製化よりも社外診断薬企業との連携の方が、個別化医療医薬品の開発において有効であることが示唆された。次に、Chapter 2 においては診断薬企業に着眼点を置き、CoDx 開発に必要な診断薬企業の能力を評価するツールとして分析フレームワークを新たに構築し、その能力を知識の源泉という観点から内外に区分し、三段階のステージに分解して観測した。その結果、診断薬企業の中核的な能力として内部化される部分と技術の進展が早く外部に知識ソースを依存する傾向が高い部分に区分できることを見出した。また、この二つの研究結果を併せて考察することにより、製薬企業の external CoDxD capability と診断薬企業の BM absorptive capacity は、医薬品と CoDx の同時開発に伴う製薬企業と診断薬企業間の連携に重要な役割を果たしていることが示唆された。更には、CoDx 開発には最先端な技術を必要とすることから、現状、一社のみでは全ての必要技術を賄うことが困難であることもこの研究結果から示唆された。

以上のことから、本研究は製薬企業と診断薬企業の両方面から個別化医療開発の企業の能力を評価できる枠組みを初めて構築し、その妥当性・有用性を検証した。このことにより、両産業における企業の個別化医療の開発力を評価することを可能にし、且つ、その傾向をモニタリングすることができることから、企業戦略の立案やポートフォリオマネジメント上も有用であると考えられる。

#### 5. 参考文献

- [1] Cheng, S., Koch, W. H., Wu, L., 2012. *New Biotechnology* 29, 682-688.
- [2] Jørgensen, J.T., 2012. *Drug Development Research* 73, 390-397.
- [3] Haruya, M., Kano, S., 2014. *R&D management*, in press.
- [4] Winther, H., Jørgensen, J.T., 2010. *Pharmaceutical Medicine* 24, 363-375.
- [5] Moore, M.W., Babu, D., Cotter, P.D., 2012. *Personalized Medicine* 9, 485-496.
- [6] Haruya, M., Yasukawa, S., Kano, S., 2014. *Technovation*, submitted.
- [7] Desiere, F., Gutjahr, T.S., Rohr, U.-P., 2013. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, in press.
- [8] March, J.G., 1991. *Organization Science* 2, 71-87.
- [9] Hoang, H., Rothaermel, F.T., 2010. *Strategic Management Journal* 31, 734-758.
- [10] Rajan, A., Jacobson, M., Xie, K., Glorikian, H., 2011. *European Medical Device Technology* 2, 22-26.