

新型コロナウイルス感染症治療薬の開発に ドラッグ・リポジショニングは有効か

富 田 健 司

- I はじめに
- II ドラッグ・リポジショニングの概要
- III オープン・イノベーションの考え方
- IV コロナウイルス感染症治療薬の開発にドラッグ・リポジショニングが困難な要因
 - IV-1. オープン・イノベーションにおけるドラッグ・リポジショニング
 - IV-2. 大型新薬の開発にドラッグ・リポジショニングは有効か
 - IV-3. コロナウイルス感染症治療薬の開発にドラッグ・リポジショニングは有効か
- V まとめ

I はじめに

2020（令和2）年初めに顕在化した新型コロナウイルス感染症は、「レムデシビル」や「アビガン」などがその治療薬として開発や使用が進められているが、その有用性には疑問視もされている。レムデシビルは、アメリカのギリアド・サイエンス社により、エボラ出血熱の治療薬として開発されたものであり、日本はこれを新型コロナウイルス感染症治療薬として特例承認している。しかし、世界保健機関（WHO）は2020（令和2）年10月にこの薬に死亡を改善する効果がほとんどないと発表した。一方、アビガンは、富士フイルム富山化学社により、抗インフルエンザウイルス薬として開発されたものであるが、藤田医科大学は同年7月にその有効性を確認できなかったと発表した。これらに見るように、新型コロナウイルス感染症治療薬の開発は難しく、順調とはいえない。

既存の医薬品や開発が中止になった候補物質を、別の疾患向けに開発しなおすことをドラッグ・リポジショニングといい、レムデシビルもアビガンもこれに該当する。新薬の開発には長期の年数がかかるため、基礎研究から行っていたら、10年以上も待たなければ、新型コロナウイルス感染症治療薬は誕生しない。それでは10年以上、世界で感染に苦しむ人が出続けるばかりか、感染症予防のために不自由な生活を送り続けなければならない、それによる経済や社会への影響は計り知れない。そのため、開発期間を短縮できるドラッグ・リポジショニングが期待されるが、レムデシビルやアビガンの例で見ると簡単にはいかない。そこで本稿では、新型コロナウイルス感染症治療薬の開発に

におけるドラッグ・リポジショニングの難しさについて議論したい。

本稿の構成は次のようになる。まず第Ⅱ節でドラッグ・リポジショニングの概要について整理する。ドラッグ・リポジショニングは経営学におけるオープン・イノベーションの一形態でもあるため、第Ⅲ節でオープン・イノベーションについて言及する。その後、第Ⅳ節でコロナウイルス感染症治療薬の開発においてドラッグ・リポジショニングが困難である要因を論考していく。

Ⅱ ドラッグ・リポジショニングの概要

ドラッグ・リポジショニングとは、既に上市済みの既存薬の成分、つまり物質特許を、別の適応を見つけて新たな薬効の新薬として開発することである。これにより、大きく4つの利点が挙げられる(富田, 2017)。1つめは、開発期間の短縮化である。既存薬であれば、その開発過程で安全性の問題が確認されているため、新たな適応の有効性のみを証明すれば良い。つまり、研究開発プロセスの探索研究や前臨床試験などの基礎研究を省略することができ、臨床試験から開始すれば良いことになる。基礎研究で要する期間を省くことで5年以上の開発期間を短縮することが可能となる。2つめは、開発期間の短縮化に伴い、開発コストを大幅に削減することができる。探索研究と前臨床試験といった基礎研究に要するコストが必要ではなくなる。製薬企業の多くは研究所を所有しているが、そこで行われている研究は主に基礎研究のためのものである。臨床試験は治験に協力する医療機関で行われるため、極端に言えば、研究所を利用する必要もない。3つめは、成功確率のアップである。研究開発プロセスのうち、探索研究から前臨床試験へ進めることができる確率は極端に低い。探索研究を通過できれば成功確率は格段に上がるため、新薬へとたどり着く確率は高くなる。4つめは、成功体験が組織にもたらす効果である。探索研究に従事する研究員の場合、新薬開発に結びつく候補物質を十年、二十年と見つけられないことも多い。それよりも、製品化に関与できた方が従業員の士気が上がるのはいうまでもない。成功体験により、従業員の仕事に対する満足、情熱、さらには向上心などが高められることで、組織全体に大きな効果を及ぼすこととなる。

それでは、このドラッグ・リポジショニングはどのように行われているのだろうか。「ミノキシジル」はアップジョン社(現ファイザー社)が高血圧症治療薬として開発したもののだが、後に脱毛症を回復させる効果が発見されたため、発毛剤として販売することとなった(日本経済新聞 2019年10月20日朝刊)。ほかにも同様の例はいくつかあるが、ほとんどが偶発的に発見されたものである。そして、その薬を保有している企業が新たな薬効の薬を開発することが多い。

これに対し、ノーベルファーマ社は企業戦略としてドラッグ・リポジショニングを採用している。他社で上市済みの薬に目を付け、新たな薬効の薬として開発している。同社の開発品である「ルナベル」はもともと経口避妊薬（ピル）の「オーソ M-21」と「オーソ 777-21」としてジョンソン・エンド・ジョンソン・グループのオーソ・マクニール社（米国）が開発し、日本ではヤンセンファーマ（当時はヤンセン協和）社が1999（平成 11）年に低用量経口避妊薬として承認を取得し、2017（平成 29）年に至るまで販売を続けていた。オーソには、女性ホルモンの成分であるエストロゲンやプロゲステロンが含まれているため、ホルモン製剤として月経困難症や子宮内膜症に効果があるのではという予測が専門家の間であった。そうした暗黙知をノーベルファーマ社は吸い上げ、仮説として捉え、ヤンセンファーマ社からノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠（オーソの一般名）を導入した。そして、適応症を子宮内膜症に伴う月経困難症に定め、その有効性を確認する臨床試験データを揃え、2008（平成 20）年にルナベルとして製品化させたのである。

ノーベルファーマ社が開発する医薬品の多くはオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）と呼ばれるものである。オーファンドラッグとは、日本国内であれば対象患者が5万人以下と患者数の少ない疾患に対する医薬品である。代替の医薬品や治療方法が無く、治療するうえでその必要性が高い医薬品のことであり、アンメット・メディカル・ニーズに該当する。しかし、患者数が少ないからといって、研究開発に要する期間や資金は他の新薬と変わることはない。言い換えれば、患者数が少ないため、せっかく開発をしても、売り上げが期待できないため、投資に見合った利益を確保することは難しい。そのため、多くの製薬企業は開発に参入しない傾向にあるため、競争相手が少ないニッチな市場といえる。

ノーベルファーマ社のドラッグ・リポジショニング戦略の利点をまとめると、同社ではオーファンドラッグの開発をターゲットとしている。オーファンドラッグは1つの新薬から得られる利益が少ないため、できるだけ開発コストを削減したい。そこで、既に他社が上市済みの薬から別の適応を見つけて新たな薬効を生み出すことを行っている。つまり、他社のように偶発的な発見ではなく、企業戦略としてドラッグ・リポジショニングを徹底しており、他社の上市済みの薬を対象にしているのである。

Ⅲ オープン・イノベーションの考え方

企業の研究開発は従来、クローズド・イノベーションが中心であった。これは、企業の中央研究所を中心に基礎研究から応用研究までを行う、自己完結型による閉じたイノベーションのことである。クローズド・イノベーションにおいては、企業規模が大きい

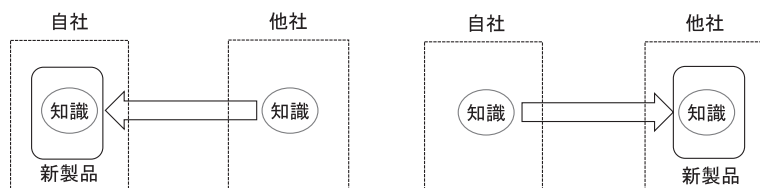
ほど、多額の研究開発費を投じることができ、企業内の多様な知識を活用することができる。つまり、規模の経済性が働くこととなる。海外の製薬企業で積極的に行われている M&A は、このクローズド・イノベーションを前提としており、これにより特許を専有することが可能となる。

これに対し、近年、製薬産業に限らず、多くの産業でオープン・イノベーションへの関心が高まっている。オープン・イノベーションとは、企業の内部と外部とのアイデアを有機的に結合させ、価値を創造することである (Chesbrough, 2003)。また、企業が自社のビジネスにおいて社外のアイデアを今まで以上に活用してもらうことでもある (Chesbrough, 2006)。つまり、自社の知識と他社の知識とを融合させる方法には、他社の知識を自社に取り入れることだけでなく (図1の左側)、自社で使っていない知識を他社に活用してもらうこと (図1の右側) といったように、知識の流れが相反する2つの方法が存在する。

これにより、知識の流入と流出とを自社の目的に適うように利用して、社内イノベーションを加速するとともに、イノベーションの社外活用を促進する市場を拡大することができる (Chesbrough, Vanhaverbeke, and West, 2006)。つまり、オープン・イノベーションとは知識の独占ではなく、知識を普及させることであり、他の知識を結合させて新たなイノベーションを加速度的に発生させることである。また、オープン・イノベーションにより、企業が行う探索と活用のコストを下げるとともに、その可能性や機会を広げることとなる (Chesbrough, 2003, 2006)。その結果、必ずしも基礎から研究開発を行う必要はなく、他社の知識を組み合わせることにより、研究開発期間の短縮化とコストの削減が可能になる。競合企業を排除する知的財産権を管理するのではなく、他社の知識を活用したり、反対に他社に自社の知識を活用してもらうことにより、利益を得ることが可能となる。

こうしたオープン・イノベーションにおいて、インバウンド型とアウトバウンド型とに分けて議論されるようになった。図1の左側がインバウンド型であり、右側がアウトバウンド型である。インバウンド型は知識や技術の意図せざる漏洩のリスクは低いが、対照的にアウトバウンド型は知識や技術の漏洩の可能性があることもあり (Breschi and

図1 オープン・イノベーションの2つのタイプ
インバウンド型 アウトバウンド型



Lissoni, 2001；米倉・星野, 2015), アウトバウンド型の実行件数は相対的に少ない (Chesbrough and Crowther, 2006；Hu, McNamara, and McLoughlin, 2015)。知識や技術を外部に提供する企業戦略としての方策が乏しかったり (Roper, Vahter, and Love, 2013), 提供により利益を獲得する自信が無かったりするため, アウトバウンド型オープン・イノベーションに踏み切れない企業も多い。しかし, アウトバウンド型は特許の専有権の移行により, 売り手に売却益をもたらすだけでなく, 外部知識にアクセスすることができたり, クロスライセンシング契約を優位に結べたり, 業界内で標準を獲得することができたりなど, 金銭面以外の利益ももたらされる (Arora, Fosfuri, and Gambardella, 2001；Hu, McNamara, and McLoughlin, 2015；Grindley and Teece, 1997)。

先述したように, 製薬産業では研究開発費を確保するために M&A が積極的に行われ, そこでの新薬開発はクローズド・イノベーションに基づいていた。しかし, がんやアルツハイマー病など困難な領域のみが残ってしまったため, 新薬の開発はよりいっそう難しくなり, 新薬開発を巡る企業間競争が激化している。そのため, 探索研究を他社にも行ってもらい, 実験数を増やし, 新薬の可能性のある候補物質を製薬企業は手に入りたい。また, 化合物 (低分子) 医薬品からバイオ医薬品への移行が進み, 新薬開発の知識に加え, 周辺領域の遺伝子工学やゲノム科学の専門知識も必要となってきたことなどから, 外部の知識を活用することが望ましく, 製薬企業は買い手としてインバウンド型のオープン・イノベーションに積極的になっている。

IV コロナウイルス感染症治療薬の開発に ドラッグ・リポジショニングが困難な要因

IV-1. オープン・イノベーションにおけるドラッグ・リポジショニング

第Ⅱ節で述べたドラッグ・リポジショニングは2つのタイプに分けられる。1つは「ミノキシジル」のタイプである。これは, その薬を保有している企業が新たな薬効を見つけて, 新たな薬として開発することである。この場合, ほとんどが偶発的に発見されたものである。そしてもう1つは「ノーベルファーマ社」のタイプである。これは, その薬を保有している企業とは別の企業が新たな薬効を見つけて, 新たな薬として開発することである。この場合, 戦略的に発見されたものである。つまり, 1つめのタイプはもともとの薬の開発者と, 新たな薬効の薬の開発者とは同一企業であるのに対して, 2つめのタイプはもともとの薬の開発者と, 新たな薬効の薬の開発者とは異なる企業である。1つめのタイプはクローズド・イノベーションであるのに対し, 2つめのタイプはオープン・イノベーションの関係となる。

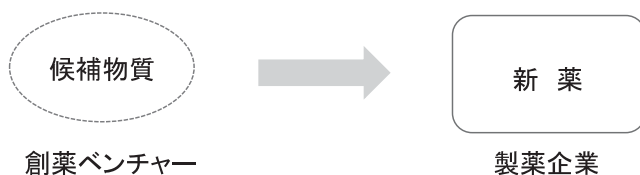
2つめのタイプに関して, ドラッグ・リポジショニングをオープン・イノベーション

の視点から捉えると、インバウンド型の形態である。インバウンド型であればアウトバウンド型よりも実行は容易であるといえる。とはいえ、ドラッグ・リポジショニングは製薬産業で広く実践されている一般的なインバウンド型とはその内容が異なり、両者の違いは図2にまとめられる。

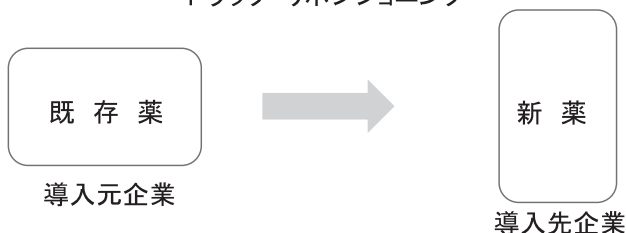
まず、製薬産業で広く実践されているインバウンド型とは、新薬となりそうな候補物質を売り手（多くは創薬ベンチャー）から購入し、それ以降の開発プロセスを買い手（多くは製薬企業）が担うことである。特許権の売買に伴い、開発専有権が移転することとなる。この取引が実行されるきっかけは、売り手からのセールス・プロモーションが発端となることが多い。売り手はそもそもすべての開発プロセスに耐えられるだけの企業体力を持ち合わせていないので、開発プロセスの途中段階でライセンスすることにより、資金化し利益を獲得することを目指している。そして、買い手にとってのこの取引の目的は、新薬開発のスピードアップと成功確率を高めることにある。

一方、ドラッグ・リポジショニングとは、他の製薬企業が既に上市している既存薬の中から、別の疾患でも効きそうなものを見つけ出し、新たな適応を対象とした新薬を開発することである。そこでは、売り手（導入元企業）は既存薬の専有権を失うわけではない。売り手（導入元企業）は既に製品化している既存薬が販売できなくなるわけではないので損失が無く、ライセンスすることで収益をさらに獲得することができる。この取引が実行されるきっかけは、買い手（導入先企業）が新薬に使いそうな既存薬を見つけることから始まる。買い手（導入先企業）にとってのこの取引の目的は、安全性が既に保証されている薬を別の疾患に転用することで、成功確率を高めることに加え、開発期間の短縮化と開発資金の削減を図ることある。つまり、多額の研究開発費を投入

図2 インバウンド型とドラッグ・リポジショニング
製薬産業で一般的なインバウンド型



ドラッグ・リポジショニング



して、成功率の低い新薬開発に努める従来の一獲千金型のビジネス・モデルとは大きく異なる。

IV-2. 大型新薬の開発にドラッグ・リポジショニングは有効か

ノーベルファーマ社は2003（平成15）年に設立され、ドラッグ・リポジショニングにより最初に新薬を発売した2008（平成20）年以降、2020（令和2）年までに19個もの新薬を開発している。それに伴い、着実に売り上げを伸ばしている。それでは、なぜノーベルファーマ社のドラッグ・リポジショニング戦略が有効なのだろうか。その要因の1つは同社の開発領域がオーファンドラッグを中心としているからである。それならば、ドラッグ・リポジショニング戦略は大型新薬の開発にも実践できるのだろうか。それとも、ノーベルファーマ社のように、オーファンドラッグの開発においてのみ有効となるのであろうか。ここで表1の関係にまとめることができる。まず、従来の新薬開発方法は長期の期間と多額の資金とを必要とする。そのため、大型新薬を開発して多額の利益を獲得する一獲千金モデルに適している。よって、表1の左上のセルは「○」となる。一方、オーファンドラッグにおいてはせっかく多額の資金を費やしても、それに見合った利益を回収することはできない。そのため、開発方法としては妥当であるが、参入する企業は少ない。その意味で、右上のセルは「△」となる。次に、ドラッグ・リポジショニングに目を向けたい。第Ⅱ節で述べたように、ドラッグ・リポジショニングはオーファンドラッグの開発に適している。よって、右下のセルは「○」となる。問題となるのは左下のケースである。

ドラッグ・リポジショニングが可能となった背景に、遺伝子と薬とのビッグデータを簡単に照合できるようになったことや、病気と遺伝子との関係が分かってきたことが挙げられる。たとえば、「アスピリン」はバイエル社が1897（明治30）年に開発した解熱鎮痛剤だが、現在では別の企業が大腸がんや大腸ポリープを適応とした開発を行っている。ドラッグ・リポジショニングにおいて、既に安全性が保証されている薬を扱うという特徴は、大型新薬の開発においても望ましいことである。しかし、大型新薬の開発対象となっているがんやアルツハイマー病などは作用機序が複雑であるため、現実として、上市済みの薬をそこに応用させることは困難である。その意味において、左下のセ

表1 ドラッグ・リポジショニング戦略の可能性

	大型 新薬	オーファン ドラッグ
従来の 開発方法	○	△
ドラッグ リポジショニング	△	○

ルは「△」となる。つまり、ドラッグ・リポジショニングで大型新薬を開発することは現実的に難しいといえる。

IV-3. コロナウイルス感染症治療薬の開発にドラッグ・リポジショニングは有効か

これまでの議論をまとめると、ドラッグ・リポジショニングには2つのタイプがあり、もともとの薬の開発者と新たな薬効の薬の開発者とが同一企業であるタイプと、もともとの薬の開発者と新たな薬効の薬の開発者とが異なる企業であるタイプとがある。そして、前者の場合、そのほとんどが偶発的に発見されたものである。そのため、新たな適応が見つけれられるにはそれなりの時間が必要となる。一方、後者の場合、買い手となる企業は戦略的にドラッグ・リポジショニングを推進することとなる。買い手としては多額の資金をかけてその薬をライセンスし、製品化にたどり着けないとなると、大きな損失となってしまうため、時間をかけて購入の検討をすることとなる。つまり、いずれの場合においてもそれなりの時間を要することとなる。

ドラッグ・リポジショニングは安全性の問題がクリアになっているので、通常の薬の開発と比べて相対的に早く開発できる可能性が高いというだけで、開発にかかる一定の時間は必要である。薬の開発は他社より先に特許を取らないといけないため、スピードが重要であるが、後者の場合においても、新たな薬効（適応）を見つけ出すには数年の時間を要しており、時間をかけて仮説の設定と検討をし、有効性を検証する試験を行っている。ここで重要なのは「既存薬があり、それが別の薬効（適応）にも効きそうだ」という順序である。

それと比べて、コロナウイルス感染症は2020（令和2）年に世界で感染が拡大し、2020年中、あるいは2021（令和3）年早々といったように早急な治療薬の開発が期待されている。そこでは、新たな薬効（適応）が既に決まっており、それに効きそうな既存薬を見つけることとなる。つまり、上記の「既存薬があり、それが別の薬効（適応）にも効きそうだ」という順序とはまったく異なる。また、緊急性を要するため、仮説の検討に十分な時間を割くことができず、見切り発車的に臨床試験を開始せざるを得ない。そればかりか、臨床試験のデザイン（臨床実施計画書）の作成に時間をかけることができず、患者数の少ない日本では大規模な被験者数を確保することすら困難であり、しっかりと臨床試験を行うことは容易でない。

一見すると、コロナウイルス感染症治療薬の開発においても、これまでと同じドラッグリポジショニングが行われているように錯覚するが、これまでとコロナウイルス感染症治療薬でのドラッグ・リポジショニングの性質は本質的にまったく異なったものである。そのため、コロナウイルス感染症治療薬の開発において、安易なドラッグ・リポジショニングが上手くいく可能性は低い。これは表1でドラッグ・リポジショニングに

において大型新薬の開発が難しいことと結びつく。

それなら、コロナウイルス感染症治療薬の開発はどのようにしたら良いだろうか。そこで考えられるのはオープン・イノベーションによる考え方である。現在のコロナウイルス感染症治療薬の開発は、もともとの薬の開発者と新たな薬効（適応）の薬の開発者とが同一企業である場合が多い。つまり、オープン・イノベーション化されていない。コロナウイルス感染症治療薬に関しては当該企業に十分な知識が無いことも多い。どの企業もコロナウイルス感染症に関する知識の蓄積は少ないともいえるが、これまでに感染症の研究を重ねてきた企業にアウトバウンド型のライセンスを行い、導入元企業と導入先企業とが協調して開発を進める形態の方が望ましい。アウトバウンド型の企業とインバウンド型の企業とによる協働である。これにより、当該物質に関する専門的知識とコロナ感染症に関する専門的知識との融合が図られることとなる。これは、導入元企業から導入先企業へと候補物質を売却するのではなく、戦略的アライアンスにより協働していくという発想である。もっといえば、ここでの導入先企業は1社に限らない。複数の企業にライセンスを行い、複数の企業が協働することにより、専門的知識を融合させた方が望ましい。コンソーシアム的なネットワークによる開発が待たれるところである。

V ま と め

本稿では、コロナ感染症治療薬の開発において、これまでのドラッグ・リポジショニングとは大きく性質が異なることを指摘した。これまでのドラッグ・リポジショニングは、既存薬から新たな薬効（適応）を見つけることとなる。そこでは、時間をかけて仮説を検討したり、有効性を検証する試験を行っている。これに対し、コロナ感染症治療薬の開発におけるドラッグ・リポジショニングでは、新たな薬効（適応）が既に決まっており、それに効きそうな既存薬を見つけることとなる。そのうえ、仮説の検討に十分な時間を割くことができず、見切り発車的に臨床試験を開始している。臨床試験のデザイン（臨床実施計画書）が十分に検討されているともいいがたい。これではなかなか成功には至らない。そこで、オープン・イノベーションにより、導入元企業と導入先企業とが戦略的アライアンスにより協働していった方が良い。複数の企業によるコンソーシアム的なネットワークによる知識の融合を期待したい。

本稿は、科学研究費基盤研究 C「知識の取引を活性化させるマーケティング戦略の構築」（研究課題 16K03959）（2016 年度～2020 年度）の成果の一部である。また、公益財団法人吉田秀雄記念事業財団から研究助成（2018 年度～2019 年度）を受けており、その成果の一部でもある。

参考文献

- Arora, A., A. Fosfuri, and A. Gambardella (2001), *Markets for Technology : The Economics of Innovation and Corporate Strategy*, Cambridge, MA : MIT Press.
- Breschi, S. and F. Lissoni (2001), "Knowledge Spillovers and Local Innovation System : A Critical Survey," *Industrial and Corporate Change*, Vol.10, No.4, pp.975-1005.
- Chesbrough, H. (2003), *Open Innovation : The New Imperative for Creating and Profiting from Technology*, Boston, MA : Harvard Business School Press (大前恵一郎訳『オープン・イノベーションハーバード流イノベーション戦略のすべてー』産能大学出版部, 2004年).
- Chesbrough, H. (2006), *Open Business Models : How to Thrive in the New Innovation Landscape*, Boston, MA : Harvard Business School Press (栗原 潔訳『オープンビジネスモデルー知財競争時代のイノベーションー』翔泳社, 2007年).
- Chesbrough, H. and A. K. Crowther (2006), "Beyond High Tech : Early Adopters of Open Innovation in Other Industries," *R&D Management*, Vol.36, No.3, pp.229-236.
- Chesbrough, H., W. Vanhaverbeke, and J. West (2006), *Open Innovation : Researching a New Paradigm*, Oxford : Oxford University Press (長尾高弘訳『オープン・イノベーションー組織を越えたネットワークが成長を加速するー』英治出版, 2008年).
- Grindley, P. C. and D. J. Teece (1997), "Managing Intellectual Capital : Licensing and Cross-Licensing in Semiconductors and Electronics," *California Management Review*, Vol.39, No.2, pp.8-41.
- Hu, Y., P. McNamara, and D. McLoughlin (2015), "Outbound Open Innovation in Bio-pharmaceutical Out-licensing," *Technovation*, Vol.35, pp.46-58.
- Roper, S., P. Vahter, and J. H. Love (2013), "Externalities of Openness in Innovation," *Research Policy*, Vol.42, No.9, pp.1544-1554.
- 富田健司 (2017)「ドラッグ・リポジショニングにおける価値の再定義」『日本マーケティング学会 カンファレンス・プロシーディングス vol.6』 pp.108-119.
- 米倉誠一郎・星野雄介 (2015)「オープン・イノベーションとは？」『オープン・イノベーションのマネジメント : 高い経営成果を生む仕組みづくり』米倉誠一郎・清水 洋編, 有斐閣, pp.3-34.
- 日本経済新聞 2019年10月20日朝刊.