

ゲノム情報解析産業における新製品開発の方向性と 間接競合が及ぼす役割

岡野 康 弘

Abstract

The industry of genomic analysis has grown rapidly in the first decade of this century due mainly to innovation in DNA sequencers, the development of genomic analysis is brought on by new competition and available new technologies. With respect to new product development, “Personalization” can be observed in DNA sequencers. And the successive new markets in DNA sequencers have been creating through “Indirect competition” in the competitive market position. This paper examines “Personalization” and “Indirect competition” characteristic of new product development in the industry of genomic analysis.

キーワード……競合的市場地位 間接競合 新市場創造 ゲノム情報解析

1. はじめに

1. 1 研究の背景

ゲノム情報解析産業は、遺伝子などの情報を含むゲノムを解析する新しい産業である。ゲノム情報解析産業の中核的技術は遺伝子の本体である化学物質 DNA の塩基配列を決定する DNA シーケンサーが担っているが、DNA シーケンサーはごく短期間で革新的な技術発展を遂げてきている。また、ゲノム情報解析産業は、それがもたらす遺伝子検査や遺伝子治療、ゲノム創薬といった全く新しい派生的な市場を創造したが、その派生的な市場が求める期待がさらにゲノム情報解析産業の競争を激化することで発展の原動力となっている。これまでの市場においては戦略を、「市場と競合相手との相互間における企業の適切なポジショニングの選択」と定義づけることもできたが (R. M. Grant 2006:17-18)、ゲノム情報解析産業の様な新市場が潜在的に秘めているさらなる需要と、派生的に誕生した市場が求める新たな需要とに後押しされることで急激な進歩が起きている業界では新市場創造までの時間が短縮化されており、従来のポジショニング選択による戦略は成り立たないであろう。

高山は、バイオ産業、ナノテク産業及び ICT といったハイテク産業において、新たな市場参入企業が従来の主要製品・主要技術に対して機能延長や性能改良といった直接競合ではなく、

間接競合を採ってきた場合に新市場創造が起こってきたことを明らかにした（高山 2005:15-21, Takayama 2010:15-36）。高山によれば、市場での新製品開発の成否を決めるのは、企業の主要製品が新製品に対して直接競合するか、間接競合するかという『競合的市場地位』であり、市場シェア優位にあるメジャー企業は既存製品と直接競合する製品開発によって従来製品を新製品により置換する。対して、新たな市場参入企業が既存製品に対して間接競合する新製品を上市する場合には、メジャー企業の抵抗を受けずに新市場を創造する。さらには、降圧剤市場においても同様に、新規参入企業の間接競合による新市場創造が起こったことが報告されている（Takayama & Watanabe 2002:353-362）。

間接競合による新市場創造が起こる時には、製品やサービスの付加価値の判断基準が大きく変化する。それは、近年勃興してきたゲノム情報解析産業にも見ることができる。同じ分析機器でありながら、揮発性物質の定量・定性を行うガスクロマトグラフ産業においては従来機能の改良や延長といった直接競合による新製品開発コンセプトが優位であるのに対して、ゲノム情報を解読する DNA シーケンサーでは間接競合優位の新製品開発が続いてきた。DNA シーケンサーの進化においては、その原理から 4 度のブレイクスルーを迎えており、飛躍的な能力向上を誇る次世代型のシーケンサーの登場は新市場を創造してきた。つまり、1990 年以降全期間を通じて、ゲノム情報解析産業において勝ち続けてきた企業は無いし、常に次の勝者は間接競合となる全く新しい原理で新市場を創造してきた。本研究では、ゲノム情報解析産業における新製品開発においても、「競合的市場地位」による成功と失敗の法則によって企業運命が決定してきたことを明らかにするとともに、その新製品開発における特徴的な研究の方向性について考察する。

1. 2 ゲノム情報とその解析技術の発展

生物の遺伝情報を記録している遺伝子の本体は DNA (deoxyribonucleic acid) と呼ばれる化学物質である。この DNA には遺伝情報が記録されていることから、生体情報高分子などと呼ばれることもある。DNA はアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の僅か 4 種類の塩基と呼ばれる化学物質により遺伝情報が記録されている。塩基は例えれば「文字」にあたり、ヒトの場合この 4 種類の塩基が 30 億文字分の「文章」として遺伝情報が記録されている。Watson & Crick により、この DNA の構造が決定されたのは、1953 年のことである。

今日では、生物のもつこの DNA からなる遺伝情報全てを「ゲノム」と呼んでいる。ゲノムにはその生物種の遺伝情報が含まれているため、その情報利用は近年の生物学の重要な手法であるばかりでなく、特にヒトゲノムに含まれる情報は薬剤の主作用や副作用予測、疾病リスクの評価や予防医学、さらには全く新しいゲノム創薬と呼ばれるビジネス領域の可能性をも秘めている。ゲノム情報解析産業が革新的に発展してきた背景には、このゲノムビジネスとも言うべき新しい市場への期待がある。ゲノム情報解析産業及び、それが創成したゲノムビジネスは、

「技術革新や市場需要の変動、新しい顧客ニーズの出現などにより新たに生まれた業界」と定義された新興業界 *emerging industries* であり急速な発展の途中にあり（ジェイ B. バーニー 2012:172-180）、特に近年においてはさらなる市場発展の期待がゲノム情報を読み取る解析装置である DNA シーケンサーの能力を革新的に向上させてきた。

ごく初期のゲノム解析はスラブ式と呼ばれる板状の高分子ゲル中に DNA 断片を電気泳動させ、出現するバンドパターンを読み取る手作業であった。均一なゲルを調製するのに属人的なスキルを要し、手作業ということもあって最大でも 1 日に解析できるのは 1,000 塩基 (1kb) が限界であった。当時の解析速度では、ヒトゲノム 30 億塩基分の情報を解析するのに 8,200 年を要したことになる。その後、ヒトゲノムの国際プロジェクトでの解析を目指す「ヒトゲノム計画」が提唱される 1989 年には、スラブ式の電気泳動装置も自動化されヒトゲノム解析に要する時間は 1,500 年に短縮される。その後、連続的に塩基配列の解析を可能にする第 4 世代までの DNA シーケンサーが登場し、現在ではヒトゲノムの解析に要する時間は約 1 日にまで短縮された。以上述べた DNA シーケンサーの技術発展の歴史について Table 1 に示す。

Table 1 DNA シーケンサー発展の歴史（著者作成）

世代	年代	原理	処理能力 (1日当り)	ヒトゲノム塩基配列 決定に要する時間
初期	1975	スラブ式, SSCP解析 平板ゲル中をDNA泳動	1kb	8200年
	1989	(ヒトゲノム計画提唱)	5.5kb	1500年
第1世代	1998	4色蛍光, キャピラリーアレイ	920kb	8.9年
	2001	4色蛍光, キャピラリーアレイ	3.4Mb	88日
第2世代	2006	超並列的光検出	80Mb	38日
	2007	超並列的光検出	300Mb	10日
第3世代	2011	1分子リアルタイム・シーケンシング	1.4Gb	2.1日
第4世代	2013	post-light シーケンシング	2.4Gb	1.3日

2. ゲノム情報解析産業における新製品開発の方向性

2. 1 近年のいくつかの新製品開発に特徴的な方向性

近年のいくつかの市場における新製品開発の方向性には、Table 2 に示すようにある特徴が見いだせる。次に例示するように、新しい付加価値をもつ製品やサービスが登場する際に、①先ず市場の拡大を狙う汎用品が登場し、②さらに一部の付加価値を特化させたカスタマイズ品が現れ、③最終的に個人の需要、要求に応える個人仕様の新製品が登場する。

例えば、抗がん剤市場の初期段階では、患部である臓器や組織に注目して用いるアルキル化剤や抗腫瘍抗生物質、代謝拮抗剤などが主流であったが、これらは抗がん剤として汎用される

一方で比較的副作用が強く個人によって主作用の効果にも大きな差を認めるものであった。

Table 2 近年のいくつかの新製品開発に特徴的な方向性（筆者作成）

	生命保険	抗がん剤	人工透析	遺伝子検査	DNAシーケンサー
汎用品 general-purpose	死亡保障	アルキル化剤 抗腫瘍性抗生物質 代謝拮抗剤 プラチナ製剤	血液透析 (血液透析装置)	DNAチップ (インターフェロ効果予測) PCRの利用 (献血HIV遺伝子検査)	第1世代シーケンサー 生物ゲノム解析が 可能に
カスタマイズ品 customization	医療保障 (医療保険、がん保険…) 老後・貯蓄保障 (養老保険、個人年金保険…)	分子標的薬	腹膜透析	DNAチップ (疾病リスク予測)	第2世代シーケンサー 個人ゲノム解析が 可能に
個人仕様 personalized	ライフステージ別保険	分子標的薬 (遺伝子検査併用) 遺伝子治療	個人用透析装置	ゲノム解析 オーダーメイド医療	第3.4世代シーケンサー Benchtop(卓上型) 個々の研究者用 特殊用途

次の市場創造はカスタマイズ品であるがん細胞の生産するタンパク質に着目する分子標的薬によってなされた。分子標的薬は、医薬品の作用する標的を遺伝子が作り出すタンパク質に絞り込むものである。これにより、限定的な副作用でそれぞれのがん細胞特有の作用点を攻撃する薬剤の開発が可能となった。従来型創薬で開発された数万種類の医薬品の標的が細胞の受容体、酵素、細胞のもつチャネルなど約 500 種類であったものが、ゲノム解析により標的となる遺伝子由来の分子は数万種に増えたと見積もられている（日本薬学会 2009:241-245）。それまで患部である臓器や組織の異なるがん、遺伝的由来の異なるがん、進行の程度が異なるがんに対し、同一の医薬品が処方されていたものが、がんの個性によってカスタマイズされた医薬品が処方されるようになった。さらに今日では、抗がん剤市場は次の新製品である個人仕様の医薬品が登場している。先の分子標的薬を個人の遺伝子検査結果に基づいて処方しようとするものである。乳がん治療薬であるハーセプチンは、遺伝子検査の結果を踏まえ効果が期待できる乳がん患者の 25%に対して用いられている。また、急性リンパ性白血病患者の 15-30%は、異常な染色体の再結合（転座）によるフィラデルフィア染色体が原因であるが、同様に遺伝子検査の結果を踏まえ同異常染色体由来のリンパ性白血病に対して新しい医薬品であるグリベックが用いられるようになってきている。同じ部位に生ずるがんであっても、その遺伝的な由来、原因は異なることを考慮した治療が行われるようになった。

近年では、遺伝子検査併用による分子標的薬に加え、がんの遺伝的由来に対応した個人仕様の治療法である遺伝子治療も行われるようになってきている。世界で最初の遺伝子治療は、1989年に米国において ADA 欠損症の治療として実施された。2012年6月までに全世界で 1,843 例の遺伝子治療が行われ、そのうち 64.4%はがん治療を目的としている（Edelstein ら 2013:65-77）。このように抗がん剤の例では、①汎用品、②カスタマイズ品、③個人仕様といった『パーソナライズ化』とも呼ぶことのできる新製品開発の方向性が認められる。この抗がん剤の新製品開発における『パーソナライズ化』には、遺伝子検査が大きく寄与した。

DNA シーケンサーの登場により、ヒトゲノム中の多くの遺伝子についてその塩基配列の解析

が可能になると、遺伝子の各所に個人ごとに一塩基の変異が多く存在することが明らかになった。いわば、遺伝子という文章中の一文字の違いが多数存在することを意味する。この数多く存在する一塩基の多様性は『SNP (single nucleotide polymorphism, 一塩基多型)』と呼ばれる。この SNP の配列を基板上に密集させて配置したものが DNA チップと呼ばれるものである。遺伝子検査のビジネスは、DNA シーケンサーと DNA チップの発展によってもたらされたものである。DNA チップの高密度化により、短時間で大量の遺伝子の変異を調べることが可能となった。それにより、今日では個人が各種疾病リスクの評価や、それまでは体質と言われてきた個人ごとの遺伝的特徴を調べることを目的とした検査サービスを受けることが可能となっている。

この遺伝子検査の新製品開発の歴史にも、『パーソナライズ化』が認められる。東芝が開発した診断用 DNA チップは、ごく初期の代表的な実用化 DNA チップである(源間ら 2002:29-32)。これによる遺伝子診断により C 型肝炎に対するインターフェロンの効果予測が可能となり、効果的なグループへの投与を実現させた。また、チップに搭載できる DNA は限定的であったが、C 型肝炎患者の治療には汎用性のある遺伝子検査であった。別の例として、薬物代謝酵素遺伝子である CYP2D6 の変異検出がある。この遺伝子 CYP2D6 の変異は、降圧薬デブリスロキンの副作用に対し著しい個人差を認めることが報告されているが、DNA チップによる SNP 解析で重篤な副作用が現れることを事前に予測が可能である(石川 2013:71-99)。

その後、DNA チップは基盤に搭載される DNA が高密度化され、さまざまな SNP を検出できるようになる。現在ではカスタマイズ品である各種疾病リスクや体質診断を目的とした個人消費者向けの遺伝子検査サービスが多く提供されている。その内容も、高血圧や糖尿病、バセドウ病といった疾病リスク評価、薬剤応答性、肥満傾向やアルコールへの依存性といった体質診断、スポーツその他の能力適正、感染症検査と多岐にわたっている。

経済産業省の報告によれば、かつての調査結果及びインターネットのキーワード検索等から重複を排除した予備調査を行い、2012 年 8 月の時点で国内においては遺伝子検査ビジネスを実施する 738 事業者(内医療機関 595、薬局を含む非医療機関 143、遺伝子検査サービス提供事業者 13)が確認されている(経済産業省 2013:3-20)。さらに、2004 年に米国国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)が研究補助金を設定した、ヒトゲノム全配列の解析を 1,000 ドルのコストで目指す Advanced Sequencing Technology Awards (1,000 ドルゲノムアワード)は当初の目標であった 2014 年を待たずに事実上 2013 年に達成され、まさに個人のゲノム解析の時代へと突入した。これまでの DNA チップによる遺伝子検査に代わり、DNA シーケンサーによる全ゲノム解析により遺伝子診断サービスは個人仕様の新製品開発が実現しつつある。ゲノム情報を利用することで主作用、副作用を予測し、個人ごとに最適な投薬や治療方針を決定する医療サービスの提供を目的とするオーダーメイド医療が始まろうとしている。実際の例として、スティーブ・ジョブズの再発すい臓がんについて本人の全ゲノム配列を解析して医療チームが治療方針を決定したのはその一例である。結果としてスティーブ・ジョブズは再発すい臓がん患者としては異

例の1年以上の延命をしている（アイザックソン 2011:400）。

2. 2 ゲノム情報解析産業における新製品開発

ゲノム情報解析産業の中核技術である DNA シーケンサーについても、その新製品開発において『パーソナライズ化』の方向性を認めることができる。

「キャピラリー型」の自動解析装置である第1世代シーケンサーの登場により多くの生物のゲノム解析が可能となった。それまでの手動によるシーケンシングに代わり、自動解析が可能となり比較的情報量の少ない生物のゲノム解析が行われると同時に、国際プロジェクトであるヒトゲノム計画の当初計画を大幅に期間短縮することに貢献した。さらに、第1世代シーケンサーによって派生的に誕生した新たな市場である遺伝子検査市場は、DNA チップの発展に寄与することになる。しかしながら、その解析速度から個人のゲノム解析は実用的ではなかった。その後、解析の対象は30億塩基対の情報量をもつ個人のゲノムに移りより高速、かつ低コストでのシーケンスが可能となる第2世代シーケンサーが登場することで、第1世代シーケンサーではなし得なかった個人のゲノム情報解析がビジネス化していくことになる。この時点で、第2世代シーケンサーは個人ゲノム解析のビジネス化実現に向けたカスタマイズ品としての性格をもつに至る。最新の第3,4世代シーケンサーは『パーソナライズ化』された新製品として、個人の遺伝子検査サービス用途、病原体検出や RNA シーケンシングなどの特殊用途、さらには将来的には教育や個人用途の可能性をもつ新製品として上市され、または開発中である²⁾。特に、第4世代シーケンサーである卓上型半導体式シーケンサーを上市した Ion Torrent Systems の代表 Jonathan M. Rothberg は、研究者にとって必需品となるように設計されていることから同製品を『personal genome machine』と呼んだ（ディヴィーズ 2014:364-367）。Benchtop 型と呼ばれるこの卓上型シーケンサーの登場により、大規模なゲノム解析センターを構えずとも実験台があれば研究者個人によるゲノム情報解析が可能となった。

3. ゲノム情報解析産業における間接競合が及ぼす役割

3. 1 DNA シーケンサーの技術発展の歴史

ゲノム情報解析を担うシーケンサーについてはその技術開発の歴史を初期の手動分析「スラブ式」から第1世代「キャピラリー式」、次世代型と呼ばれる第2世代から第4世代に大きく分けることができる。『競争的市場地位』において新規参入企業が間接競合をコンセプトとする新製品開発に成功すると新市場の創造が起こってきたが、DNA シーケンサー開発企業においても同様の事実が認められる。

後にはヒトゲノム全配列を解析するに至る DNA シーケンサーも、ごく初期型のはゲノムの一部である限られた DNA 情報を解析する装置であった。DNA 中の塩基配列を解析する技

術は、1975 年の「サンガー法（ジデオキ法）」発表以降進歩してきた（Sanger 1977）。サンガー法は、解析したい DNA 断片について 1 塩基ずつ長さの異なる断片を調製し電気泳動によりそれぞれを分離することで塩基配列を解析するものであるが、精度に優れ DNA の遺伝情報解析技術の国際的な標準規格となった。このサンガー法が果たした役割は大きく、その後のヒトゲノム計画においても利用されてきたが、当初 この長さの異なる DNA 断片を分離するための電気泳動法は高分子ゲル中で分離を行う「スラブ式」と呼ばれるものであった。用いられる高分子ゲルは均一な速度で DNA が電気泳動されるように調製する必要があり、分離された DNA 断片はゲルに残るバンドとして目視で確認し配列を決定する作業を必要とするため属人的なスキルに影響され、1 度に塩基配列を決定できる能力は 100-200b (base, 塩基) で 1 日当りの分析能力としては 1,000b 程度であった。1986 年当初、ヒトゲノム 30 億塩基分を本法により解析するのに、30 億ドルを要すると見積もられた（ワトソン、ベリー 2003:214-223）。

その後、スラブ式解析装置の性能は徐々に向上していくが、連続的な自動解析には 1998 年の第 1 世代のシーケンサーの登場を待たなくてはならなかった。この DNA 塩基配列解析におけるごく初期、つまりは第 1 世代シーケンサー登場までの市場においては、電気泳動できる DNA 断片処理量を増やすための性能改良による新製品登場が続くが、解析速度については大きな技術革新と呼べるブレイクスルーは起こらなかった。

この手動分析を自動化し、さらに分解能の高い「キャピラリー式」を採用したのが第 1 世代シーケンサーで、順次電気泳動で分離した DNA 断片の末端塩基をレーザー光線による蛍光で連続解析するシースフロー技術をもつ日立との技術提携によって上市したのは米国企業 Applied Biosystems（ABI）であった。この全く新しい原理に基づく間接競合によって誕生した新製品は、それまでの「スラブ式」ゲル調製法及び、分解能を上げるためのより大きなゲルの採用と高い電圧による電気泳動といった競争の視点に終止符を打つことになる。高分子ゲルの中を電気泳動するという従来の概念を打破し、キャピラリーと呼ばれる細いガラス管中に連続的に DNA 断片を電気泳動させることで自動化し、レーザー光線による蛍光検出を採用することで研究者の目視による DNA 断片のバンド確認を不要にした。この間接競合をコンセプトとする新製品の登場は DNA シーケンサーの新市場創造のみならず、DNA の塩基配列解析、さらにはゲノム解析の新市場を誕生させた。当初、2005 年のプロジェクト終了を目標としていたヒトゲノム計画は、この「キャピラリー式」DNA シーケンサーの登場により 2 年早い 2003 年 4 月 14 日に終了が宣言されることになる。サンガー法が発表されてから 20 年以上「スラブ式」解析装置の時代が続いたが、本シーケンサーが登場してから僅か 5 年で 30 億塩基対の情報量をもつヒトゲノム解析が可能となった。これら、ヒトゲノム計画終了までのゲノム解析の歴史を Table 3 に示す。

第 1 世代の DNA シーケンサー登場により DNA 塩基配列の解析速度が飛躍的に向上すると、先の遺伝子検査等の市場が派生的に誕生し、さらなる DNA シーケンサーの能力向上を要求す

ることになる。次の間接競合によるブレイクスルーは、2011年に米国企業 Illumina によってもたらされることになる。Applied Biosystems の第1世代シーケンサーはキャピラリー中を連続的

Table 3 ゲノム解析関連年表（著者作成）

年	出来事
1953	Watson & Crick DNAの二重らせん構造提唱
1972	DNA組換え技術確立
1975	Frederick Sanger (英) Sanger 法発表 Walter Gilbert (米)ら、Maxam-Gilbert 法発表
1985	米国「ヒトゲノム計画」概要発表
1988	James Watson 日米欧によるヒトゲノム国際機構 HUGO 設立
1990	ヒトゲノム計画スタート
1998	日立、ABI社の技術提携によるシーケンサー ABI3700発売
1998	同 ABI3730発売
2000	ヒトゲノム計画ドラフト発表
2003	ヒトゲノム計画終了

に電気泳動させる原理を採用したが、Illumina が開発した第2世代シーケンサーはその解析速度から次世代シーケンサーと呼ばれ、解析する DNA 断片を平面上に超並列的に並べ、塩基配列を決定していく原理に基づくものである。この間接競合をコンセプトとする新製品は、「スラブ式」から続いた電気泳動という処理そのものを不要にして短時間に大量のサンプルを処理することで DNA シーケンサーの能力は革新的に向上した。そして、この間接競合によって、後述のように再度の新市場創造が起こることになる。

直近では、さらに全く新しい原理に基づく間接競合による新製品が登場している。第3,4世代のシーケンサーである。現時点では Illumina の築いた市場を崩すには至っていないが、第3,4世代のシーケンサーによる新市場創造が起こるかについては注目される。

Table 4 に、これまでの DNA シーケンサーの原理及び性能等について、その発展をまとめた。

Table 4 DNA シーケンサーの発展（著者作成）

	第1世代シーケンサー	第2世代シーケンサー	第3世代シーケンサー	第4世代シーケンサー
原理・特徴	サンガー法を用いたキャピラリー式	逐次DNA合成・光検出法による超並列シーケンシング	1分子リアルタイム・シーケンシング	光学的検出器によらない超並列型シーケンサー
開発の着眼点	キャピラリー中を順次電気泳動し連続分析	分析試料を平面上で超並列的に処理	DNA1分子を複製しつつ同時に配列決定	従来の光学的検出によらない超並列処理 DNA構成塩基を直接分析
登場年	1998	2011	2011	2013
競合的市場地位	間接競合	間接競合	間接競合	間接競合
ヒトゲノム配列決定に要する時間	8.9年(1998年) 88日(2001年)	38日(2006年) 10日(2007年)	2.1日	1.3日
機器価格	7億円 (ABI 3700)	1,500万~1億円	695,000ドル (Pac Bio.)	3,400万円 (Ion Proton)
主要製品	ABI 3700 (Applied Biosystems社)	Ga II x, HiSeq, MiSeq (Illumina社)	PacBio RS (Pacific Biosciences社)	Ion PGM, Ion Proton (Life Technologies社)
新市場創造	○	○	可能性あり	可能性あり

3. 2 ゲノム情報解析産業における間接競合が及ぼす役割

前述のように、DNA シーケンサー市場は間接競合をコンセプトとする新製品開発によって新市場が創造されてきたと同時に DNA シーケンサーの能力は革新的に発展し、Fig.1 に見るようにその解析速度はおよそ 10 年間で約 1,000 倍になってきた。近年、特に直近 20 年の DNA シーケンサーの技術革新は、間接競合をコンセプトとする新製品開発に支えられてきたことが分かる。

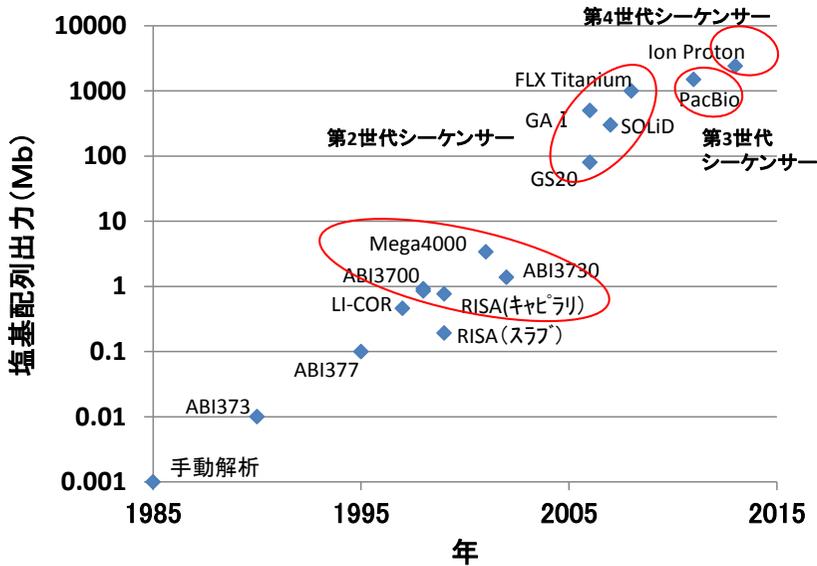


Fig.1 DNA シーケンサー解析速度の革新 (著者作成³⁾)

また、DNA シーケンサーの技術革新に伴い、Fig.2 に示したとおり一塩基あたりの解析コストはおよそ 10 年毎に約 1/1,000 になってきたことが分かる。第 4 世代シーケンサーとして初めて上市された Life Technologies の Ion Proton システムでは、ヒトゲノム解析のための同製品仕様である半導体マイクロチップ Ion Proton chip II を 2013 年より予定価格 1,000 ドルでの販売を予告した。2014 年 9 月現在 このチップの価格は公開されていないが、同社製品仕様書では日本での販売価格を 10 万円台としている⁴⁾。

DNA シーケンサーの技術革新と解析コストの大幅な低下は、派生的にさまざまな関連市場を生み出した。ヒトゲノムのドラフトが公開された 2000 年は第 1 世代シーケンサー全盛期であるが、より多くの遺伝子変異を SNP として解析することが可能となり SNP 解析ビジネスが本格化した時期である。SNP 解析のための DNA チップが多く開発され、後の遺伝子診断の市場を築くことになる。第 2 世代シーケンサーが活躍する 2005 年頃からは、SNP のみならず遺伝子自体の塩基配列解析が医療で応用されるようになる。そして、第 3,4 世代シーケンサーが登場し低コストでのゲノム解析が可能となった 2013 年より、ヒトゲノム解析サービスが開始された。

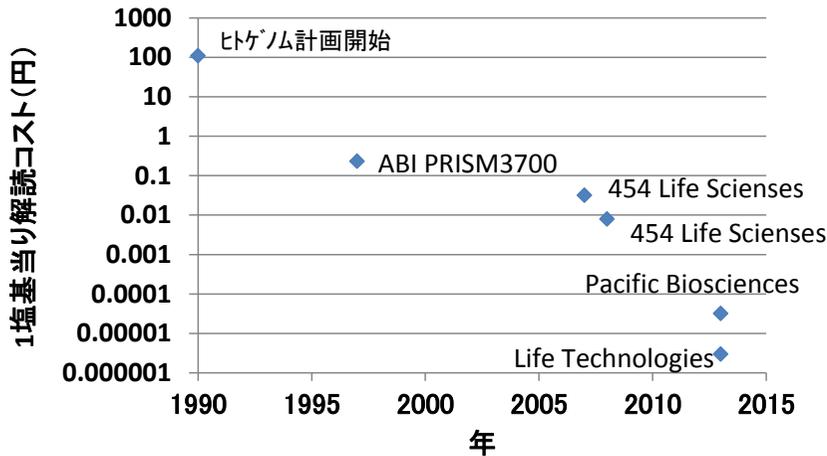


Fig.2 DNA シーケンサー解析コストの低下（著者作成）

ゲノムビジネスが対象とする遺伝情報領域も SNP 解析から遺伝子解析へ、さらにはゲノム解析へと拡大していった。これにより、派生的に誕生した遺伝子診断ビジネスも、限定的な SNP 解析による医薬品の主作用、副作用予測（汎用品）、DNA チップによる疾病リスク予測、その他の遺伝子検査（カスタマイズ品）、ゲノム解析によるオーダーメイド医療、遺伝子検査併用による分子標的薬治療と遺伝子治療（個人仕様）といった『パーソナライズ化』による新製品開発の方向性があったことは前述のとおりである。間接競合をコンセプトとする新製品開発は、DNA シーケンサーの技術革新をもたらし新市場を創造した。さらに、派生的にゲノムビジネスの市場をも築き上げた。

3. 3 ゲノム情報解析産業における間接競合による新市場創造

市場のメジャー企業は『競合的市場地位』における直接競合をコンセプトとする新製品開発を得意とし、開発された新製品は既存製品よりも性能や機能で改良・改善がなされているために既存製品を市場から置換していく。対して、新たに市場に参入する企業が間接競合をコンセプトとする新製品開発に成功した場合、メジャー企業の抵抗を受けずに新市場を創造する。前述のように、バイオ産業、ナノテク産業及び ICT といったハイテク産業に加え、降圧剤市場においても『競合的市場地位』における企業運命が説明できることを高山は報告した。（高山 2005：15-21, Takayama 2010：15-36, Takayama & Watanabe 2002：353-362）同様の事象はゲノム情報解析産業である DNA シーケンサーの開発メーカーの競争においても認めることができる。

DNA の塩基配列を決定する初期の手動分析は、サンガー法を用いた「スラブ式」電気泳動装置で一度の分析で解読できるのは数百塩基であった。この時期は市場に参入している各メーカーから電気泳動装置が販売されていたが、基礎研究用途で市場の規模は小さく、派生的に生まれる市場も存在しなかった。新製品開発の視点は、主として解析処理量を上げるための直接競合をコンセプトにしたものであった。具体的には分解能を上げるためのゲル面積増加、電気泳動速度を上げるための高電圧化が競争の視点であった。「スラブ式」電気泳動装置の終期には、蛍光染色によるバンドパターンの確認ができるようになり、塩基配列の解読能力は 1,000 塩基/day 程度にまで向上する。それまでの「スラブ式」電気泳動装置の市場に最初の間接競合による新製品を上市し、新市場を創造したのは米国 Applied Biosystems であった。

折しもヒトゲノム計画が進行していた時期であり、開発された「キャピラリー式」第 1 世代 DNA シーケンサーはサンガー法を解析原理としながらも、従来の「スラブ式」電気泳動装置に代わり新市場を創造するに至る。技術提携先の日立が有していたシースフロー技術も、連続自動処理を可能にした間接競合をコンセプトとする新技術であった。当時の DNA シーケンサーが「スラブ式」から「キャピラリー式」へと移行していく時期の解析能力の推移を Table 5 に示す。「キャピラリー式」DNA シーケンサーの出現によって解析能力が飛躍的に向上したことが分かる。

Table 5 第 1 世代シーケンサー出現までの解析能力の推移

(出所：自動シーケンサーの進歩⁵⁾より著者作成)

シーケンサー	市販年	開発メーカー	解析能力 (塩基/台・日)
ABI373 (スラブ式)	1990	ABI	1万
ABI377 (スラブ式)	1995	ABI	10万
ABI3700 (キャピラリー式)	1998	ABI, 日立	46万
RISA (キャピラリー式)	1999	理研, 島津	77万
ABI3730 (キャピラリー式)	2002	ABI, 日立	138万

ABI : Applied Biosystems

Applied Biosystems から最初の「キャピラリー式」DNA シーケンサーである ABI3700 が登場したのは 1998 年のことであるが、ヒトゲノム計画開始前には 1,500 年と見積もられていたヒトゲノムの解析時間は 8.9 年に短縮された。さらに、2002 年に新しいモデルである ABI3730 が登場するとヒトゲノムの解析時間は 88 日に短縮されることになる。Applied Biosystems は、それまでに「スラブ式」の ABI377 も販売していたが「キャピラリー式」の ABI3700 が従来製品を駆逐していき、最終的にはヒト 22 番染色体解読国際コンソーシアムの実施施設で採用され、解読貢献度は Fig.3 に示すように Applied Biosystems が 90% を占めるに至る。

しかしながら、Applied Biosystems が創造した新市場は第 2 世代シーケンサーの登場によって消え去ることとなる。第 2 世代シーケンサーの新市場は、超並列シーケンサーという間接競合

をコンセプトとする新製品開発に成功した米国企業 Illumina によって築かれた。Fig.4 に示すように、ゲノム解析研究のデータベース Survey of Read Archives の登録データは、第 2 世代シーケンサーの活躍期である 2012 年 7 月 18 日現在、研究テーマ別において 57% が Illumina のシーケンサーによるものである。ここでも間接競争をコンセプトとした新製品開発によって新市場創造が起こり、ゲノム情報解析産業の勢力図が大きく変化したことが分かる。

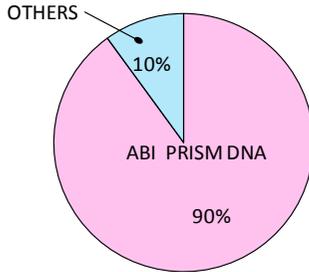


Fig.3 ヒト 22 番染色体解析の貢献度

(出所：橋本 2000 より著者作成⁶⁾)

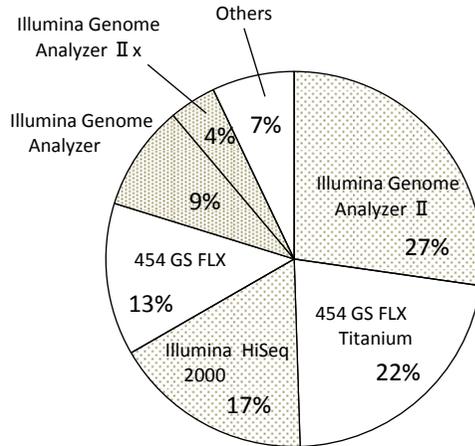


Fig.4 第 2 世代シーケンサー期の解析貢献割合

(データ出所：Survey of Read Archives⁷⁾、July18, 2012 より著者作成)

その後の DNA シーケンサー市場については、前述のとおり『パーソナライズ化』された新製品として第 3, 4 世代シーケンサーが登場している。2011 年には、米国企業 Pacific Biosciences から第 3 世代シーケンサーとして PacBio RS が上市されたが、現状としては未だ第 3 世代シーケンサーは開発段階にあると言ってよく、臨床診断会社向けの遺伝子検査サービス用途、病原体検出や RNA シーケンシングなどの特殊用途、さらには将来的には教育や個人用途の可能性をもつ新製品として一部販売、または研究開発中である。

ゲノム解析をはじめ得られたゲノム情報からメタゲノム解析などの各種サービスを提供する企業であるジナリスでは、2011年9月27日の時点で第3世代シーケンサーの開発に着手している企業7社について、開発中の原理と特徴を同社ウェブサイトで紹介していた。2013年12月26日現在では、同サイトに掲載されている第3世代シーケンサーの開発企業はすでに製品上市したものを含め29の企業と研究機関にのぼり、さらに第4世代シーケンサーとされる Post-light シーケンサー（従来の蛍光検出を用いないシーケンサー）においては12の異なる原理をめぐって28の企業と研究機関がしのぎを削っていることを報告している。

対して、第2世代シーケンサーの新市場を築いた Illumina は、企業買収による技術獲得で、個々の消費者が直接遺伝情報やゲノム情報を入手する consumer genomics 業界への進出に乗り出し、その地位の磐石化を図っている。2012年9月19日には英国企業 Blue Gnome を買収し、その完全子会社は発達遅延、がん、不妊に関する遺伝子診断のスクリーニングに着手した⁸⁾。さらには、胎児染色体異常の早期診断の非侵襲的検査のリーディングカンパニーである米国企業 Verinata Health を2013年2月21日に買収⁹⁾、次いで微小液滴を微粒子表面に均一に届ける “electrowetting” 技術をもつ米国企業 Advanced Liquid Logic を2013年7月23日に買収した。それまで Illumina が上市していた DNA シーケンサーである HiSeq システムや MiSeq システムによるシーケンシング工程の自動化を促進し、研究者や利用者個人が試料を入れると容易に解析結果が返ってくる sample-to-answer 型シーケンサーの開発を目指すと思われる¹⁰⁾。ここにも、DNA シーケンサー開発の『パーソナライズ化』の流れを伺うことができる。

最近では、大量の表現型及び遺伝子型のデータを収集し分析する機能をもつビッグデータプラットフォームである米国企業 NextBio を2013年10月28日に買収した¹¹⁾。ここには、バイオインフォマティクス分野でのサービスと新製品の提供をする狙いがあると考えられる。市場の磐石化を図る Illumina に対して、第3,4世代シーケンサーの開発メーカーの新市場創造が実現するか注視したい。

4. おわりに

4. 1 ゲノム情報解析産業における新製品開発

DNA シーケンサーを中核的技術とするゲノム情報解析産業と、さらにそれにより派生的に誕生した遺伝子検査や遺伝子治療等のゲノムビジネスは、新製品開発において『パーソナライズ化』の方向性が認められる。『パーソナライズ化』は、近年のいくつかの他の市場に見ることができる「汎用品の登場（市場の拡大）」、「カスタマイズ品の登場（一部の付加価値への特化）」、「個人仕様の登場（個人の需要、要求への対応）」といった新製品開発の方向性である。

ゲノム情報解析産業は比較的情報量の少ない生物種やヒトゲノムの一部といった遺伝情報を対象とすることから始まり、ヒトの疾病や生活習慣病リスク、医薬品の主作用や副作用に関する

る遺伝子等へ、さらに現在においては個人のゲノム情報へと対象が移りつつある。現在開発中の DNA シーケンサーが目指しているのは、ゲノム情報解析受託のための **consumer genomics** 業界向けや研究者個人利用向けの **sample-to-answer** 型シーケンサー、解析情報量を限定した教育向け、特定遺伝子のみを対象としたオンサイト病原体検出用といった「個人仕様」の段階にある。

また、近年のゲノム情報解析産業の新製品開発においては、『競争的市場地位』における間接競合が支配的であった。間接競合をコンセプトとする新製品開発は革新的に DNA チップや DNA シーケンサーの能力を向上させ、新市場を創造してきた。結果、ゲノム情報の解析能力はおよそ 10 年毎に約 1,000 倍に向上し、その解析コストはおよそ 10 年毎に約 1/1,000 に低下してきた。そして、この解析能力の向上と解析コストの低下がゲノムビジネスを派生させてきた。派生的に誕生したゲノムビジネスにおいても、『パーソナライズ化』の究極的形態であるオーダーメイド医療が現実味を帯びてきている。

同じ解析機器であっても、揮発性物質の定性と定量を行うガスクロマトグラフ産業での競争は直接競合をコンセプトとする新製品開発が積み重ねられ、機能延長や改良が続き既存製品を置換してきた。ガスクロマトグラフ業界の新製品開発においては、直接競合優位である（岡野、他 2014:105-108）。対して、ゲノム情報解析産業における新製品開発の競争は間接競合優位であり、短期間で革新的な技術発展が起こってきた。技術の陳腐化が容易に起こり、全く新しい新製品開発をもたらす間接競合の重要性が増す。この点においては、D'Aveni (1994) が「急速に変化する競争環境の状態であり、競争ライフサイクルを短縮化させるもの」と指摘したハイパー・コンペティションの様を呈している。しかしながら、ゲノム情報解析産業はわが国の製品ライフサイクルの短縮率の大きい家電業界¹²⁾などと比べると製品のコモディティ化や陳腐化という観点からも、グローバル化による競合参入の結果 著しく過当競争に陥りやすいという業界の特徴からも性格を異にしている。この意味において、第 3 世代シーケンサー登場以降のこれからの新市場創造と、第 2 世代シーケンサーで現在の市場を創造した **Illumina** の今後の動向に注視したい。

4. 2 今後のゲノム情報解析産業における新製品開発

現在開発中の第 3,4 世代 DNA シーケンサーが、前述のように個人仕様を意識した開発が進んでいることを踏まえると、今後も『パーソナライズ化』の方向で派生的な新しいサービスや新製品が誕生すると予想される。DNA シーケンサーについて、スタンフォード大学 **Genome Technology Center** の **Ronald W. Davis** は、「10 ドルでゲノムの解析ができる 10 ドル・シーケンサーを作りたい」と語っている。DNA シーケンサーを巡る解析技術の競争は今日も続いており、さらなる解析能力の向上と解析コストの低下は起こるであろう¹³⁾。

派生的に誕生したゲノムビジネスの市場においても、今後も市場拡大が予想される。市場調

査・コンサルティング会社のシード・プランニングによれば、遺伝子検査受託の世界市場は 2010 年の 3,750 億円から 2020 年には 7,800 億円に拡大すると予測している¹⁴⁾。また、遺伝子治療の市場では 2010 年において 2,800 億円（日本）、26,600 億円（米国）であった市場規模が 2020 年には 2 兆 5,000 億円（日本）、17 兆 4,000 億円（米国）に拡大すると予測されている（特許庁総務部技術調査課 2002:1-6）。同調査では、遺伝子診断市場の規模は 2010 年では 1,000 億円（日本）、1 兆円（米国）であったものが、2020 年にはそれぞれ 7,200 億円（日本）、4 兆 4,200 億円（米国）になると予測しており、ゲノム創薬市場では 2010 年に 9,800 億円（日本）、4 兆 5,800 億円（米国）が、2020 年にはそれぞれ 5 兆 3,600 億円（日本）、32 兆 4,500 億円（米国）に拡大すると予測している。バイオ医薬品市場では、2001 年の世界市場規模が 5,720 億円であったものが、2008 年には 60,320 億円になったと推計している（日本政策投資銀行 2012:4-7）。

今後もゲノム情報解析産業とゲノムビジネスが発展し、技術革新と新しいサービス、新製品を提供していくであろう予測のもう一方の根拠となっているものにオーダーメイド医療の必要性が挙げられる。2008 年の文部科学省の報告では、日本の医薬品不適切使用とその副作用による医療費は 30 兆円に上ると推計されている。また、米国においては医薬品が適正に使用されたにも関わらず、その結果生じた副作用で年間 10 万 6 千人もの死者があり全米の死因第 4 位になると推計されている（Lazarou 1998:1200-1205）。別の報告では、米国における医薬品の副作用による医療費は年間 15.6 億ドルから 40 億ドルに上ると推計されている（Classen, et al. 1997:301-306, Bates, et al. 1997:307-311）。さらに、日本における 2011 年の医療費は 37 兆 8,000 億円で、うち約 30%が薬剤費であった。2025 年には 50 兆円に上る見通しである。これらの推計を踏まえると、個人毎に主作用や副作用の効果を予測し、オリジナルの処方や治療方針を決定するオーダーメイド医療の必要性は高い。

総務省統計局による 2013 年 3 月 1 日現在の日本の総人口は 1 億 2,713 万 6 千人であった。うち、65 歳以上の人口は 3,237 万 9 千人である。ヒトゲノム解析の 1,000 ドル時代を迎えた現在、解析に関わる消耗品コストのみに限定すれば日本の総人口全てのゲノム解析は約 14 兆円である。また、医療費割合が多くなると予想される 65 歳以上に限れば約 4 兆円である。実際には、その他のランニングコストや減価償却費などが発生するので 1,000 ドルでのゲノム解析サービスは現実的ではない。そして、ゲノム情報に含まれる遺伝情報の全ての機能が明らかになっているわけでもなく、疾病や体質との因果関係も完全に分かっているわけではない。現時点における 1,000 ドルでのゲノム解析サービスの実現は不可能であるが、ゲノム情報の解析コストは大きく低下してきた。そして今後も続くと考えられ、将来的にオーダーメイド医療の実施に向けて、その動きは加速するであろう。

但し、今後のゲノム情報解析産業に課題が無いわけではない。中でもゲノム情報所有権の所在と、この究極の個人情報漏えい防止のための管理はたびたび議論的となってきた。アイスランドでは 2000 年に「国民データベース法」が制定され、全国民の遺伝情報を調べてデータベ

ース化することが可能となり（加藤 2002:54-56）、同国の deCODE genetics 社がデータベースの構築を進めてきた¹⁵⁾。ゲノム情報の入手経路に関しても問題が起きており、大阪府吹田市の国立循環器病センターは 2000 年に採血した血液サンプルから遺伝子解析を提供者に無断で実施、横浜国立大学でも 2001 年に生体試料を遺伝子解析用に無断使用したことが発覚している。海外においても、先祖に喘息患者がいたために有意に喘息の発症率が高い南太平洋の英国領トリスラン島の島民に対して、トロント大学は調査目的を告知せずに調査を開始し原因遺伝子が第 11 番染色体上にあることを発見した。さらにこの遺伝子に関する情報は特許化され、特許を取得したのはトロント大学に研究資金を提供したベンチャー企業であった¹⁶⁾。さらにゲノム情報を巡っては、新たな差別問題が顕在化しつつある。米国では保険加入に際して遺伝子情報に起因する加入差別が社会問題になった。ゲノム創薬では、恩恵を受けることができる富裕層と受けることができない貧困層とを生じる恐れを孕んでいる。実際にバイオ医薬品であるエイズ治療薬の特許料を含む薬価については欧米 3 社と、貧困による医療アクセスの問題が深刻な開発途上国との間で対立が生じ新たな南北問題を生んだ（ゲノムビジネス研究会 2001:90-93）。現在商業化されている遺伝子診断においても、同じ検査項目において実施期間ごとに結果が異なることが報告されている¹⁷⁾。

さらに、ゲノム情報への過度の信頼は環境要因を排除しかねない。不要な堕胎や自殺、結婚での差別など、危惧することは多い。性格や運動機能の一部も遺伝子が関与していることが分かりつつある現代においては、教育や民間企業や公務員の採用試験に遺伝子検査が導入される可能性もある。かつては SF の話だったものが、現代では現実のものになった例は枚挙にいとまがない。今後も、間接競合をコンセプトとした新製品の登場と技術革新、そして新市場創造が期待されるゲノム情報解析産業が、これら諸課題をどう解決していくか注視に値する。

<注>

- 1) ゲノム解析等の受託試験を行っている株式会社ジナリスの次世代シーケンサーの分類を参考にしている。これによれば、次世代シーケンサーとは第 2 世代～第 4 世代のシーケンサーを指している。（http://genaport.genaris.com/GOC_sequencer_post.php?eid=00001、最終アクセス 2014 年 9 月 17 日）
- 2) 第 3 世代及び第 4 世代の今後の用途予測については、株式会社ジナリスの「次世代シーケンサーの 5～10 年後の用途と分類」を参照されたい。（http://genaport.genaris.com/GOC_sequencer_post.php?eid=00018、最終アクセス 2014 年 9 月 17 日）。
- 3) 図の作成にあたっては、各社 製品規格書、製品カタログ、プレスリリース、独立行政法人理化学研究所報道発表資料（2012 年 1 月 31 日付）を参考にした。
- 4) ion torrent 製品仕様書 ION041-A1207013（Life Technologies、2012）参照のこと。
- 5) 服部（2004）「自動シーケンサーの進歩」
（http://www.bi.s.u-tokyo.ac.jp/bs_pro/japanese/schedule/16/files/Hattori_2004_8_2d.pdf、最終アクセス 2014 年 1 月 15 日）。
- 6) 橋本裕子（2000）「22 番染色体解読の成功に ABI 3700 が貢献」『APPLIED BIOSYSTEMSONLINE MAGAZINEBIOBEAT』
（<http://www.appliedbiosystems.jp/website/jp/biobeat/contents.jsp?BIOCONTENTSCD=3112&TYPE=B>、最終アクセス 2013 年 12 月 16 日）。

- 7) Database Center for Life Science 「Survey of Read Archives」『DBCLS SRA』 (<http://sra.dbcls.jp/?lang=en>、最終アクセス 2014 年 9 月 19 日)。
- 8) Illumina Press Release (Sep19, 2012) 参照のこと。
- 9) Illumina Press Release (July23, 2013) 参照のこと。
- 10) ジナリスウェブサイト「Illumina シーケンサーの最近の動向」(http://genaport.genaris.com/GOC_sequencer_post.php?eid=00089、最終アクセス 2014 年 9 月 20 日)。
- 11) Illumina Press Release (Oct28, 2013) 参照のこと。
- 12) ものづくり白書 2007 (経済産業省 2007 年 2 月) より。同書では 2002 年からの 5 年における製品ライフサイクルの短縮率を報告している。短縮率(%)の大きい業界順に家電(59.9)、食品(72.6)、繊維(76.5)、その他電機(82.7)、精密機器(83.3)、電子デバイス(87.4)と続く。
- 13) 引用文献「1000 ドルゲノム」、pp.417 を参照のこと。
- 14) 株式会社シード・プランニング Press Release (Nov30, 2012) 参照のこと。
- 15) deCODE genetics は、2012 年に米 AMGEN により買収された。その後も、収集したヒト遺伝子情報及び一部はヒトゲノム情報から創薬と疾患の診断検査に応用する事業を展開している。
- 16) 引用文献「ゲノム・イノベーション」、pp.50-59 を参照のこと。
- 17) 引用文献「1000 ドルゲノム」、pp.281-306 を参照のこと。

<引用文献>

- 高山誠 2005、「バイオマネジメントにおける必勝と必敗—成功の復讐— Win without Fail and Fail without Win in Bio-Management」『オフィス・オートメーション』、Vol.25、No.4、pp15-21。
- ジェイ B.バーニー 2012、『企業戦略論<上>基本編』ダイヤモンド社、pp.172-180。
- 日本薬学会 2009、『ヒューマニズム・薬学入門』東京化学同人、pp.241-245。
- 源間 信弘ら 2002、「医療診断用 DNA チップ」『東芝レビュー』、vol.57 No.1、pp.29-32。
- 経済産業省 2013、「遺伝子検査ビジネスに関する調査報告書」『平成 24 年度中小企業支援調査 個人情報保護の環境整備に関する調査報告書』、pp.3-20。
- ウォルター・アイザックソン 2011、『Steve Jobs II』、講談社、pp.400。
- 石川智久 2013、『ゲノム創薬と未来産業』、エルゼビア・ジャパン、pp.67-73。
- ケヴィン・デイヴィーズ 2014、『1000 ドルゲノム』、創元社、pp364-367。
- ジェイムズ D.ワトソン、アンドリュー・ベリー 2003、『DNA』、講談社 pp.214-223。
- 岡野康弘,他 2014)「ゲノム情報解析産業とガスクロマトグラフィー産業の製品開発における競争的市場地位の役割」『日本情報経営学会第 68 回大会予稿集』、pp.105-108。
- 株式会社日本政策投資銀行 関西支店企画調査課 2012、「創薬を中心とした医薬品産業の現状とバイオベンチャー発展に向けて」、pp.4-7。
- 特許庁総務部技術調査課 2002、「ポスト・ゲノム関連技術—蛋白質レベルでの解析と IT 活用—」、pp.1-6。
- 加藤敏春 2002、「ゲノム・イノベーション」、勁草書房、pp.54—56。
- ゲノムビジネス研究会 2001、図解巨大市場ゲノムビジネスのすべて、中経出版、pp.90-93。
- R. M. Grant, (2006), “Contemporary Strategy Analysis”, Blackwell Publishing, pp.17-18.
- Takayama,Makoto (2010), “Law of Success or Failure in the High Tech Driven Market - Revenge of Success” in the Biotech, Nanotech, and ICT Industry”, *R&D to Final Solutions*, pp.15-36.
- Takayama,Makoto & Watanabe,Chihiro (2002), “Myth of Market Needs and Technology Seeds as a Source of

- Product Innovation – an analysis of Pharmaceutical New Product Development in an Anti-Hypertensive Product Innovation”, *Technovation*, 22, pp.353-362.
- Michael L. Edelstein, et al., (2013) “Gene Therapy Clinical Trials Worldwide to 2012- An Update”, *The Journal of Gene Medicine*, Vol.15, Issue2, pp.65-77 .
- Frederick. Sanger, et al. (1977) “DNA Sequencing With Chain-terminating Inhibitors”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.74(12); Dec 1977.
- Global Information, Inc., (2011), “Global DNA & Gene Chip (Microarray) Market (2010-2015)” , *Research and Markets May 19, 2011*.
- Richard A. D’Aveni, Robert Gunther (1994) , “Hypercompetition, Managing the Dynamics of Strategic Maneuvering” , Free Press-421.
- Lazarou J. *et al.* (1998), “Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: a Meta-analysis of Prospective Studies” , *The Journal of the American Medical Association*, 279, pp.1200-1205.
- Classen, DC., Pestotnik, SL., Evans, ES., *et al.* (1997), “Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality.” , *The Journal of the American Medical Association*, 277(4), pp.301-306.
- Bates, DW., Spell, N., Cullen, DJ. (1997), “The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group.” , *The Journal of the American Medical Association*, 277(4), pp.307-311.

主指導教員（高山誠教授）、副指導教員（咲川孝教授・長尾雅信准教授）