

# 研究開発における企業間および企業内異質性

—日本の新薬開発に関するマイクロデータ分析—

中 村 豪

## 1. イントロダクション

研究開発活動は、さまざまな種類の資源を複雑に組み合わせるプロセスである。新製品の開発や、既存の生産技術の改変を試みるためには、専門的な知識や技能を持つ労働者や、実験設備・試験研究設備といった資本ストックに加え、関連する技術情報やこれまで培ってきた経験のような無形の資源 (intangible asset) も必要である。また、資源は企業内のみには存在するとは限らず、場合によっては産学共同研究などの研究協力といった形で、企業の外にある資源まで活用することもある。これらの資源がどれだけの成果に結びつくかは、これらをいかに有効に組み合わせるかが重要である。

こうした性格を持つ研究開発活動は、他の企業活動と比べて企業間での差異が大きいといわれている。そこで、企業間の異質性 (heterogeneity) と研究開発活動との関連を実証的に探る分析も盛んに行われるようになった。これには、近年マイクロデータの利用可能性が高まったことも大きく寄与している。例えば日本や EU 諸国などでは、多数の企業を対象として、イノベーションに関する大規模なアンケート調査<sup>1)</sup>を実施し、産業や企業の属性が、研究開発活動のあり方とどのような関係を持つかを網羅的に分析する試みが進められている。

本稿における分析もこうした流れを汲むものである。1980 年以降の日本の医薬品産業を対象に、新薬開発に関わる詳細なデータを収集・整理し、企業間の異質性が新薬開発のあり方とどのように関係しているかを探ることを目的の一つとしている。しかし本稿の分析内容はそれにとどまらない。本稿が活用する主要なデータソースは、企業レベルよりもさらに細かく、個別の新薬開発プロジェクトのレベルで詳細な情報を提供している。少なくとも医薬品産業においては、多くの企業が同時に複数の新薬開発プロジェクトを進めており、それらは同一企業内にあってもその性格を大きく異にするものであるかも知れない。そこで、研究開発活動に関する企業「内」での異質性がどれほど重要であるかを評価し、今後この分野における研究で活用する方向を探っていくことも、本稿の主要な目的となっている。

本稿における主要なデータソースの持つもう一つの特徴は、新薬開発の経緯を詳細に追うことができる点である。より具体的には、その新薬の開発にどれだけの時間を要したかを知ることができる。研究開発に関する大半の実証分析は、研究開発の成果を見る際には、新製

## 研究開発における企業間および企業内異質性

品が開発されたか否か、あるいは特許が出願されたか否かというような、最終的な結果の部分のみに注目しているが、同じ製品が開発されるとしても、開発に成功するまでにどの程度の期間を要したかによって、その経済厚生に及ぼす影響は異なってくる。新薬の開発に時間がかかれば、それだけ病気に苦しむ人が増え、場合によってはどれだけの命が救われるかということも左右される。そのため本稿では、研究開発活動の指標として、単に新薬開発に成功数だけでなく、新薬開発に要した期間も用いることとする。

また新薬の開発では、候補となる化学物質を外部から導入したり、他企業と共同で開発を進めたりというように、企業の境界を越えた活動が選択されることもある。このような外部との協力関係についての情報も利用できることから、新薬開発にあたってとられた戦略の内容についても企業間、あるいは企業内での差異を探ることができる。さらに、これらの情報は最終的に成功した（新薬として上市された）ものに限らず、開発の途中で中止に追い込まれたプロジェクトについても得られることも、このデータソースのユニークな点である。これらの特徴を有することから、

- ・どのような企業が
- ・どのような形で
- ・どれだけの時間をかけて
- ・新薬開発に成功/失敗したか

を網羅的に探ることが可能になっている。

企業間の異質性を考える際に、本稿では特に企業規模に着目して分析を行う。企業規模は、Schumpeter (1942) 以来企業の研究開発を規定する重要な要因とされており、さまざまな実証研究が重ねられてきた。本稿においても既存研究と同様の結果を得た点もあるが、上で述べたように既存研究には見られない特徴を持つデータを活用していることから、既存研究では捉えられてこなかった側面についての知見を新たに得ている。

本稿ではさらに、一つの企業が複数のプロジェクトを手がけていることに注目し、企業レベルでの属性だけでなく、個々のプロジェクトごとに属性が異なることの重要性を検証している。例えば同じ企業が取り組むプロジェクトであっても、通常はあるものは自社単独で開発され、別のものは共同開発によって進められるというような戦略の違いを持っている。また同じ企業が関与する共同開発プロジェクトでも、共同相手として組む企業の性質は異なっているかも知れない。従って、研究開発戦略の効果を正確に理解するにはこのような企業内におけるプロジェクト間の異質性に注意を払う必要があると考えられる。この点を確かめるために、本稿では上で示した各種の指標を個別プロジェクトレベルで定義し、企業間での異質性で捉えきれない部分がどの程度あるのかを測定した。その結果、個々のプロジェクトの

振る舞いのうち、大部分のものは企業属性には帰着できず、より詳細なレベルにおける要因を考える必要性が示された。

本稿の構成は以下になる。まず第 2 節では、主要なデータソースとして使用した『新薬開発経過一覽 2005』を紹介し、得られるデータの特徴を概説する。第 3 節ではこのデータに基づきつつ、1980 年代以降の日本の医薬品産業における研究開発活動を概観する。第 4 節は、企業間の異質性が新薬開発の経緯や成果に対してどのような関連を持つのかをデータから探る。特に企業規模に着目し、大規模企業と小規模企業との間にある研究開発格差や、研究開発戦略の相違を明らかにする。第 5 節では、個別プロジェクトレベルでのデータ属性に着目し、企業間の異質性との対比において、企業内の異質性がどの程度重要であるかを検証する。第 6 節では、本稿において得られた結果をまとめつつ、今後この分野における研究の方向性について議論する。

## 2. 『新薬開発経過一覽 2005』について

『新薬開発経過一覽 2005』（以下『開発経過一覽』）は、主として製薬や医療の分野における情報を提供する会社である株式会社テクノミック（以下テクノミック）が毎年発行している情報誌である。テクノミックは、『明日の新薬』という新薬開発情報のデータベースを提供しており、1980 年以降このデータベースに収録されたすべての新薬開発プロジェクトの情報をまとめたものが『開発経過一覽』である。本稿では、この 2005 年版を使用しており、1980 年から 2005 年までに確認されたすべての新薬開発プロジェクトを分析対象とする。全部で 5,789 件の情報が収録されているが、複数の企業が共同開発している場合には同一のプロジェクトが重複して掲載され、この重複を除くと 5,028 件のプロジェクトの情報が得られることになる。開発が進められていることが確認されれば必ず収録されるため、最終的に新薬として上市されたものだけでなく、開発が中止・中断ということになったものについても同様に詳細な情報を得ることができる。

『開発経過一覽』が提供する情報のイメージは、表 1 のようになる。個々の新薬開発プロジェクトについて、開発される薬の一般名（化学物質としての名前あるいは開発コード名<sup>2)</sup>）・商品名をはじめ、薬効分野・適応症、剤型といった当該新薬の属性、開発企業名、起源（その物質を見いだした企業等）が記録されている。「分類」とは、当該新薬開発プロジェクトが新規化学物質（New Chemical Entity；以下 NCE）の開発を行っているのか、それとも既存の薬について別の適応症を効能として追加する（例えば気管支喘息の薬をアレルギー性結膜炎の治療にも使えるようにする）ためのものや、剤型を変更する（例えば点滴投与だったものを飲みやすい錠剤にする）ためのものなのかという区別を表す。またこの例のように複数の企業が共同して開発に取り組んでいた場合、A 社、B 社それぞれのプロジェクトとして、

表1 「新薬開発経過一覧」収録データの例

|           |               |
|-----------|---------------|
| 一般名       | xxx           |
| 製品名       | yyy、zzz       |
| 分類        | NCE           |
| 薬効分野      | 抗生物質（マクロライド系） |
| 適応        | 細菌感染症         |
| 剤型        | 錠             |
| 開発企業      | A社、B社         |
| 起源        | A社            |
| 前臨床       | 1984          |
| Phase I   | -             |
| Phase II  | -             |
| Phase III | 1986          |
| 申請        | 1988/9        |
| 承認        | 1991/3/29     |
| 薬価収載      | 1991/5/24     |
| 中止・中断     | -             |

注) "-"となっている箇所は、データが記載されていない。

重複してデータが収録される。

これらに加え、どの程度の期間をかけて開発が進捗しているかという情報も提供されている。新薬の研究開発がスタートしてからその新薬が上市されるには、長い年月をかけていくつかのステージを経ることになる。まず有望と思われる化学物質を探索し、新薬の候補となる化学物質が見つかり、次にその安全性や有効性を確認するための試験を行う必要がある。安全性や有効性は、さらにいくつかのステップを踏んで検証される。まず前臨床試験とよばれる段階では、動物実験などにより安全性や有効性が確かめられる。ここで一定の効果が確認されてから、実際に人間に投与してさらに安全性や有効性の評価を行う。この人間に投与することで安全性や有効性を評価する段階を「臨床試験」あるいは「治験」とよび、Phase I～Phase IIIの3つの段階に分けられる<sup>3)</sup>。Phase Iではまず少数の健康な人を対象に試験を行い、Phase II<sup>4)</sup>では少数の患者を対象として、安全性や有効性、適切な用量の確認が行われる。その上で、より多数の患者を集めて既存薬との対象から新薬の安全性や有効性を確認するのがPhase IIIであり、開発費用の額もこのステージでは高くなるといわれている。新薬としての承認を求める申請が出されると、これらの試験結果に基づいてその妥当性が審査当局（現在は医薬品医療機器総合機構）によって審査され、承認を受ければ薬価収載を受け、当該新薬が上市される。しかしもし途中で安全性や有効性に疑義が生じるなどして開発の継続が困難であると判断された場合、巨額の費用を投じる前に開発が中止されることもある。『開発

経過一覧』には、このような途中で失敗に終わったプロジェクトの情報も収録されており、いつどのステージまで進んだ後に開発中止になったかが分かるようになっている。

『開発経過一覧』は、この前臨床試験以降のプロセスについて、いつ頃実施されることになったかを追跡している。従って我々は探索段階についての情報は得られず、開発段階に入ってから経過のみを追うことができる。日本の場合、開発の進捗状況を当局に報告する義務はなく、テクノミックは業界誌、学術雑誌、企業のウェブサイト、企業に対する聞き取りなどを通じて情報を集めることになる<sup>5)</sup>。そのため必ずしもすべてのステージについて把握できるわけではなく、表1にあるように、一部（この例ではPhase IとII）の情報が欠落することも少なくない。例えば5,789件のデータのうち787件については、承認の申請以降のステージになって初めて観察され、臨床試験の進捗状況についての情報は得られない。これは開発中止率や開発期間の分析を行う際に留意が必要な点であり、次節でより詳しく検討する。

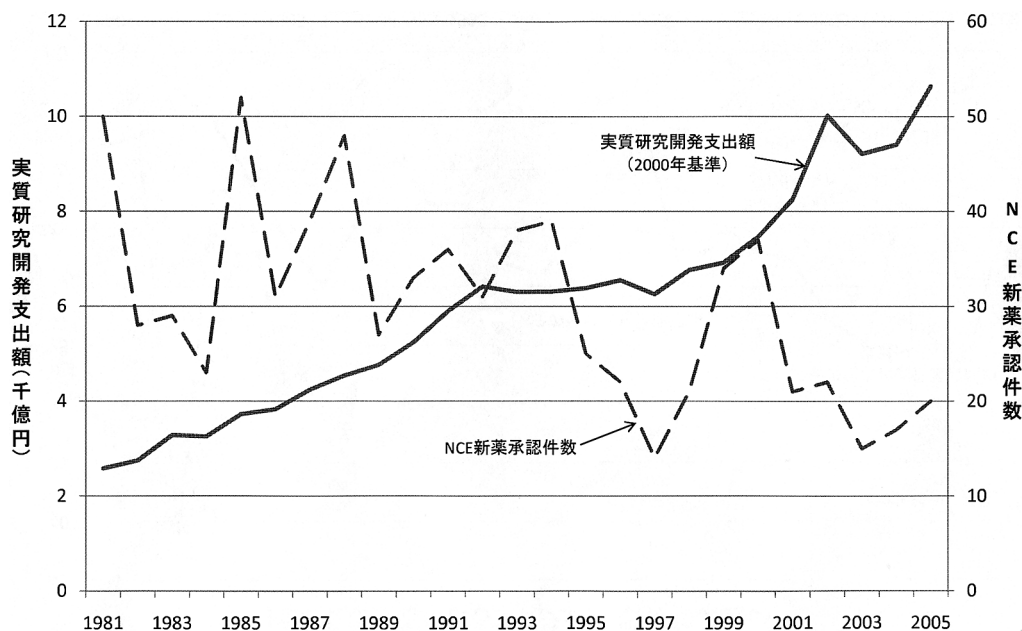
ただしこのような欠損値があることは、必ずしもデータの信頼性を揺るがすものではない。実際、情報が得られたものに関しては、『開発経過一覧』は比較的高い精度で開発の進捗を捉えていると考えられる。医薬情報ネット21（2005）は、新薬開発状況の情報を提供する6つのデータベース<sup>6)</sup>の情報精度を比較しているが、企業の決算報告書やAnnual Reportとの一致の程度を検証したところ、データのカバレッジや開発ステージ情報の精度を見る限り、他のデータベースよりも『明日の新薬』の方が優れている、ないし同等であることが窺える。

『開発経過一覧』が持つもう一つの制約は、あくまでも日本国内の臨床試験についての情報に限定されていることである。新薬の臨床試験は上市する国ごとに行う必要があるため、日本における臨床試験は日本での上市を目指す場合にのみ実施される。もし日本の製薬企業が海外市場を中心に活動するのであれば、ここで扱われるデータは企業の研究開発活動のごく一部しか反映しないということになってしまう。しかし医薬産業政策研究所（2001）によれば、日本の製薬企業は売上の9割以上を日本市場に依存しており、ヨーロッパの主要国企業よりも遙かに自国市場依存度が高く、世界最大の国内市場を持つアメリカと比べてもなお高い水準にある。また1980～97年に日本で承認されたNCEのうち、57.7%は日本のみで上市されている。こうしたことから、日本国内での臨床試験だけに着目しても、日本企業の新薬開発活動は十分に捉えられると考えられる。

### 3. 1980年以降の日本の医薬品産業における研究開発

本節では、主として『開発経過一覧』のデータに基づきながら、1980年以降の日本の医薬品産業における研究開発活動を概観する。

図1 医薬品産業における研究開発費と新薬承認件数



注) 実質研究開発支出額は、「科学技術研究調査報告」各年版の社内使用研究支出額を、「科学技術白書」掲載の研究費デフレーター（企業等）によって実質化したものである。

### 3.1. 開発期間と開発プロジェクトの成否

しばしば指摘されるように、新薬の開発は非常に成功率が低く<sup>7)</sup>、そのため1つの新薬を生み出すにも巨額の費用がかかる<sup>8)</sup>。図1は1980年代から2005年までの新薬として承認されたNCEの件数と、医薬品産業における研究開発投資の規模を示したものである。研究開発投資はほぼ一貫して上昇しているにもかかわらず、新薬として承認されるNCEの件数は長期的に横這い、ないし若干の低減傾向にある。ただし承認件数については、承認審査体制がどの程度整っているのかということにも左右される。また1997年の新GCP<sup>9)</sup>の導入は「駆け込み申請」を促し、それによって審査が長期化したことが知られている<sup>10)</sup>。1990年代後半に見られる承認件数の変動には、こうした要因も関わっていることに留意が必要である。

図1のような承認件数の情報に比べると、失敗に終わったものも含めた開発件数についての情報は従来乏しかった。そこで本稿では、まず開発件数についての時系列的な推移から明らかにすることを試みたい。その際に注意すべきは、前節でも述べたように、『開発経過一覧』の情報はすべての開発ステージを完全に捉えておらず、Phase IIやPhase IIIなど途中からしか開発を観測していないものが含まれる点である。こうしたプロジェクトについては、いつから開発が始まったのか正確には分からない。開発件数の推移を見るには、まずこの点を補正しなければならない。補正に必要な情報を得るためにデータをまとめたものが表2である。

表 2 開発期間の記述統計量

|                    | 観測値数 | 平均   | メディアン | 最小値  | 最大値   | 標準偏差 |
|--------------------|------|------|-------|------|-------|------|
| <u>全観測可能サンプル</u>   |      |      |       |      |       |      |
| 前臨床～Phase I        | 594  | 1.88 | 1.00  | 0.00 | 13.00 | 1.59 |
| Phase I～Phase II   | 808  | 1.47 | 1.00  | 0.00 | 8.00  | 1.22 |
| Phase II～Phase III | 940  | 2.36 | 2.00  | 0.00 | 15.00 | 1.65 |
| Phase III～承認       | 944  | 3.85 | 4.00  | 0.00 | 14.00 | 2.19 |
| 前臨床～承認             | 184  | 7.65 | 8.00  | 0.00 | 17.00 | 3.85 |
| <u>観測可能NCEサンプル</u> |      |      |       |      |       |      |
| 前臨床～Phase I        | 544  | 1.93 | 1.00  | 0.00 | 13.00 | 1.62 |
| Phase I～Phase II   | 708  | 1.50 | 1.00  | 0.00 | 8.00  | 1.24 |
| Phase II～Phase III | 704  | 2.43 | 2.00  | 0.00 | 13.00 | 1.65 |
| Phase III～承認       | 620  | 3.90 | 4.00  | 0.00 | 12.00 | 1.99 |
| 前臨床～承認             | 152  | 7.86 | 8.00  | 0.00 | 16.00 | 3.68 |

注) 開発期間が確定されるもののみを対象としている。また、ごく一部に開発期間がマイナスになる（早いステージの方が後に実施されているように記載されている）ものがあったが、これらはここでは除外した。

これは、隣接する2つのステージについて情報が得られる場合、少なくともそのステージに要した期間を知ることはできることを利用している。例えば前臨床を1984年に開始し、Phase Iが1985年から観察されている場合、前臨床試験に1年を要したものとする<sup>10)</sup>。このような情報が得られるものについて、基本的な記述統計量をまとめたものが表2である。これによると、メディアンで考えれば、前臨床に1年、Phase Iに1年、Phase IIに2年、Phase IIIから承認を得るまでに4年かかるという結果になった。前臨床と承認の時期がともに分かるものだけとりだしてみても、開発期間のメディアンは8年ということになっており、これらの値がとりあえずの目安ということになる。またこの結果はNCEに限定しても変わらない。

実際には開発期間のデータは標準偏差が大きく、すべてのケースに対して一様にメディアンを当てはめるのは適切ではないと思われる。前臨床またはPhase Iから承認までの期間の分布を見てみると、図2のように長く厚い裾を持っている。この点は問題ではあるが、個々のプロジェクトについて、それぞれのステージでどのくらいの開発期間を要するかを推定するのは容易ではなく、本稿では上で導いたメディアンの値を用いて開発期間の補正を行うこととする。すなわち、例えば1984年にPhase IIから観察され始めたプロジェクトがあったとすると、それ以前に前臨床試験を1年、Phase Iを1年やっていたものと考え、1982年から開発が始まったものとする。

このような補正を施した上で、開発開始年別にプロジェクト件数をプロットしたものが図3である。なおデータの開始年が1971年となっているのは、薬価収載から観察されたものについては、便宜的にさらに1年かかったものとして、最長9年を最初に観察された年から差

図2 開発期間の分布：承認を受けたNCE新薬について

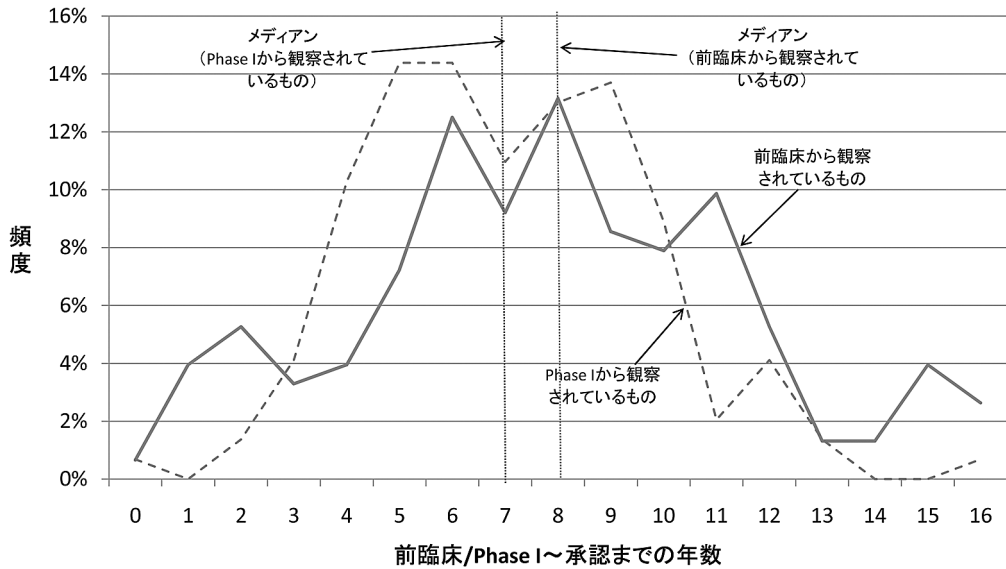
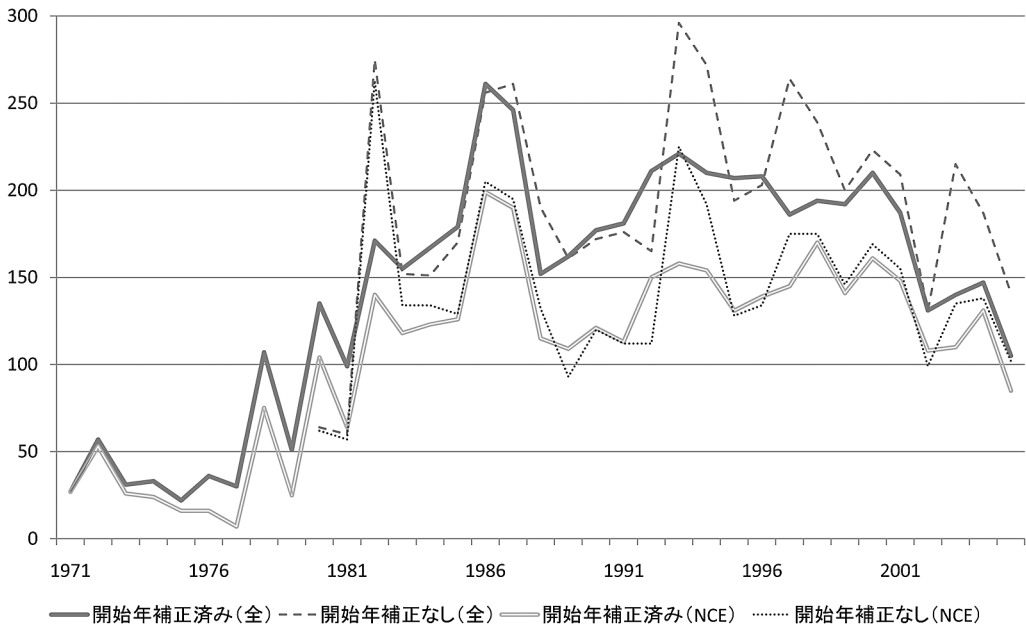


図3 観測/開発開始年別プロジェクト数



し引いていることによる（データの観測は1980年から始まっている）。また参考までに、開発開始年の補正を行わず、観測開始年別にプロジェクト件数を見た線も加えてある。補正を行った場合に比べると年々の変動が激しくなっているが、全体的な傾向としてはさほど違い



がないといえよう。データ補正の影響が強く出る 1970 年代を除くと、各年に始められる新薬開発プロジェクトの件数には、それほど目立った上昇傾向は見られない（対象期間末期に件数が落ち込んでいるのは、truncation bias の可能性が高い。つまり、実際には開発が始まっているが、現時点ではまだテクニクが把握していないプロジェクトが相当程度存在すると思われる）。研究開発投資額の伸びと合わせると、1 件のプロジェクト当たりの費用は上昇傾向にあることが示唆される。

次に開発の成功確率、ないしその裏返しである開発中止率から、新薬開発がどの程度困難なプロセスであるかを探ることとする。重複を除いた総プロジェクト数 5,028 件のうち、承認が得られたものは 1,424 件になる。従って単純に計算すれば成功確率は 28.3% となるが、これは 2 つの点で正しくない。第一に 5,028 件のうちには開発中のものが含まれており、この中の一部には今後開発が失敗に終わるものが含まれるはずである。第二には、プロジェクトの中には実際には臨床試験が進められていたにもかかわらず、そのことをテクニクが把握する以前に中止・中断に追い込まれたものが存在する可能性もある。第一の点は計算された成功確率を過小にする要因であり、第二のものは過大にする要因である。

そこで本稿では、ステージ  $s$  における開発中止率  $P_s$  を「少なくともステージ  $s$  には到達していることが確認されたプロジェクトのうち、次のステージに進むことなく中止になったものの割合」としてそれぞれ求め、そこから

$$P_{\text{前臨床}} + (1 - P_{\text{前臨床}}) P_{\text{Phase I}} + \{1 - (1 - P_{\text{前臨床}}) P_{\text{Phase I}}\} P_{\text{Phase II}} \dots$$

というように  $P_s$  積み重ねる形で全体の開発中止率を求めることによって第二の問題に対処し、第一の問題については未完のものも分母に含めて計算した値と、完了したものに限って計算した値を見比べることで、最終的な値はその中間のどこかにくるはずであると見なすことで対処することにした。

計算した結果は表 3 にまとめられている。ここから、新薬開発プロジェクトのうち 82% ~ 92% のものは承認を得ることなく中止されることが分かる。山田 (2001) は、主要製薬企業を対象とした独自のアンケートを行い、前臨床から承認までの間に 87% のプロジェクトは中止されるという結果を得ているが、本稿の計算結果もこれと整合的なものとなった。またこの表から、開発の中止は特に前臨床段階で多いことも示されている。臨床試験に比べれば、動物実験段階である前臨床試験は費用が小さく、この時点でプロジェクトの絞り込みを進めることが、企業レベルで見たときに効率的な開発を行うために重要であると認識されていることが窺える。

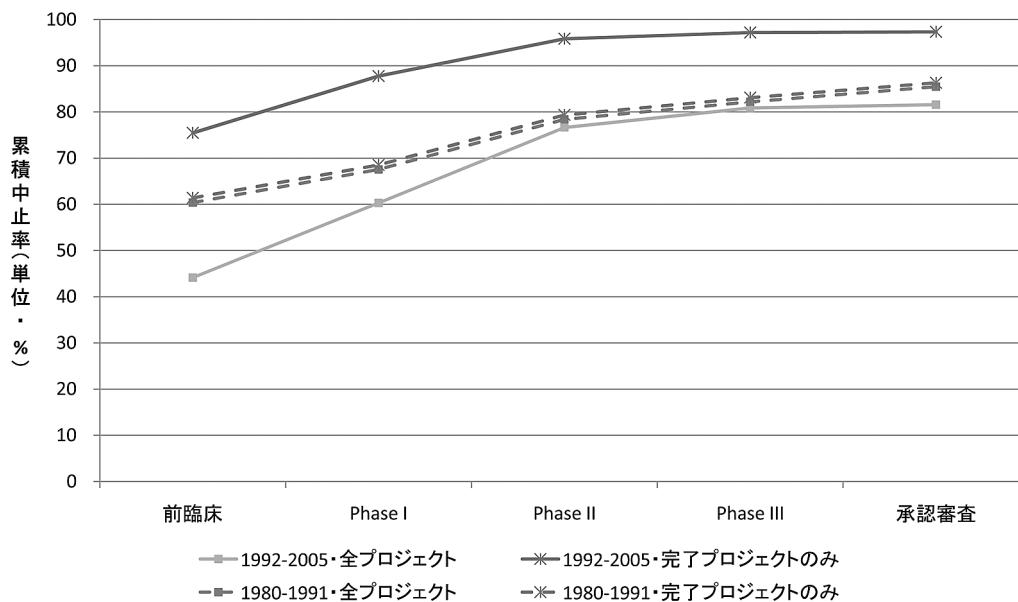
ところで図 3 のように、1980 年代 ~ 1990 年代にかけて開始されたプロジェクト数は大まかに横這いであるのに対し、図 1 に見られるように承認件数はやや低下傾向にあるということは、開発成功率が近年やや低下した（開発中止率がやや上昇した）のではないかということを示唆している。そこで、表 3 で求めた開発中止率を、1980 ~ 91 年の間に開発を開始し

表3 各ステージにおける開発中止率 (%)

|           | 全サンプル       |              | NCEのみ       |              |
|-----------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|           | 未完のもの<br>含む | 完了したもの<br>のみ | 未完のもの<br>含む | 完了したもの<br>のみ |
| 前臨床       | 49.8        | 68.9         | 52.3        | 70.2         |
| Phase I   | 22.7        | 30.7         | 24.1        | 31.8         |
| Phase II  | 35.4        | 43.4         | 36.2        | 42.7         |
| Phase III | 17.6        | 20.5         | 17.9        | 20.2         |
| 承認審査      | 14.2        | 15.5         | 15.3        | 16.3         |
| 上市後       | 8.6         | 8.6          | 11.8        | 11.8         |
| 前臨床～承認審査  | 82.3        | 91.8         | 83.9        | 92.2         |

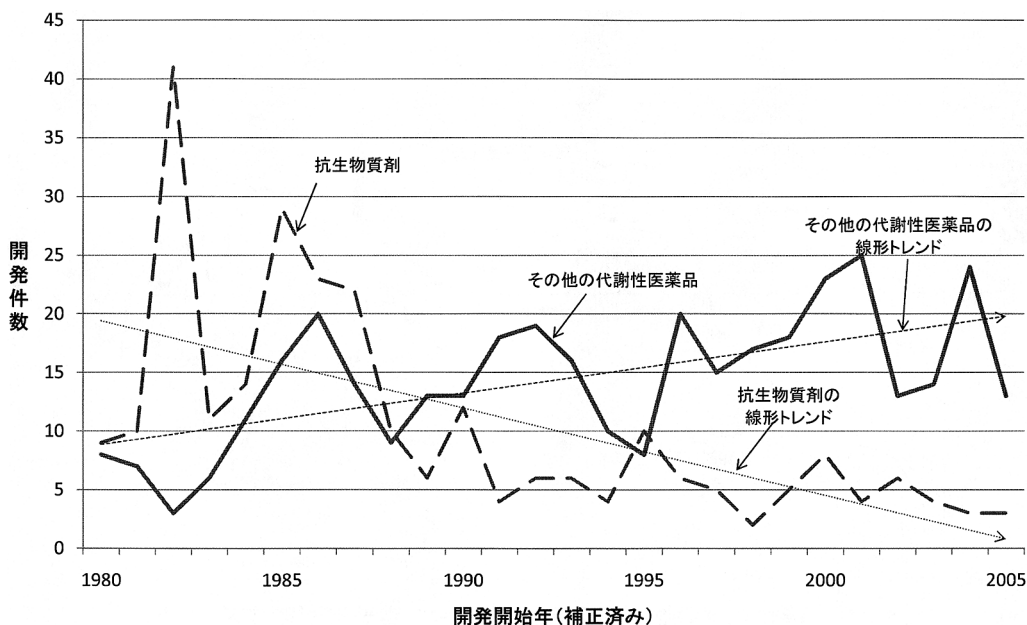
注) 各ステージの開発中止率は、「少なくともそのステージまでは到達していることが確認できたもののうち、そのステージで開発中止になったものの割合」として定義される。データの中には途中のステージから観察されたり、途中のステージでは欠損値となるものが含まれることに留意されたい。

図4 累積中止率の比較：1980-91に開発を開始したもの vs. 1992-2005に開発を開始したもの



たもの（開発開始年は、上述の補正を施したもので定義している）と1992年以降に開発を開始したものとで比較した。その結果を示したものが図4である。この図からは、明確に開発中止率が上昇したとまでは言えないようである。しかし、開発が未完であるものを分母に含めるということは、未完のものはすべて成功すると見なしていることと同じなので、開発中

図 5 薬効分野によるプロジェクト数推移の違い



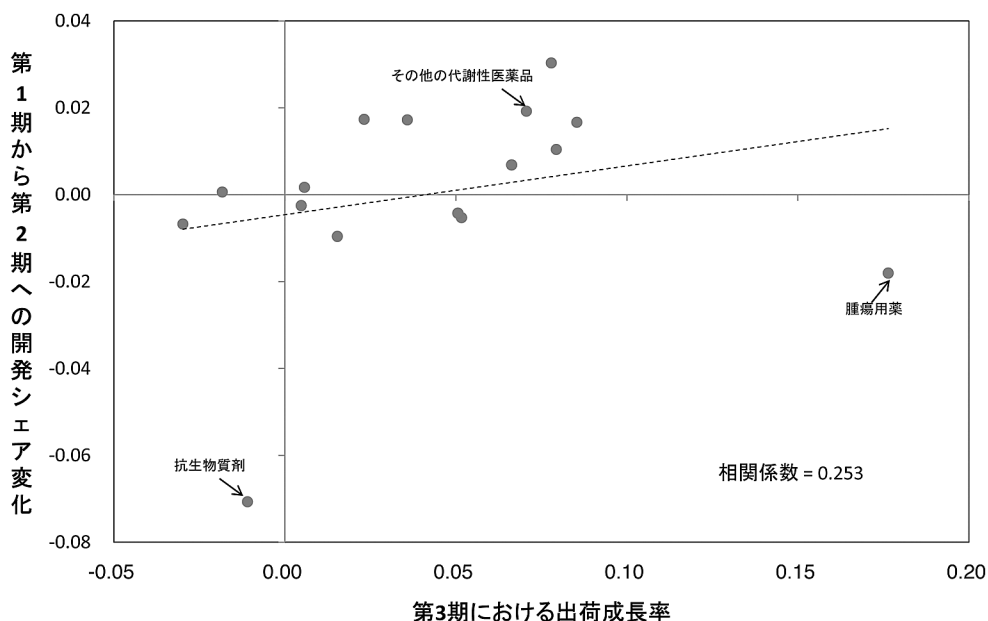
止率の下限を示していると考えられる。1980～91年に開発が始まったプロジェクトの中止率は、1992年以降に開発が始まったプロジェクトの中止率の下限に近く、今後未完のプロジェクトの成否が判明してくれば、開発中止率の上昇が観察されるようになるかも知れない。

### 3.2. 薬効分野別に見た開発シェア

図3で見たように、開発件数の総数については目立ったトレンドは観察されないが、より詳細に薬効分野<sup>12)</sup>別に開発件数を見ていくと、分野によってはかなりはっきりしたトレンドが見られる場合がある。例えば図5は「その他の代謝性医薬品」と「抗生物質剤」の2つの分野における開発プロジェクト数を、図3と同様に描いたものである（補正の影響が強く出る1970年代の部分は割愛している）が、前者は上昇トレンドを見せており、後者は1980年代には極めて活発に開発されていたにもかかわらず、1990年代以降は大きく数を減らしている。

Acemoglu and Linn (2004) や Finkelstein (2004) は、市場規模の変化が新薬開発の頻度に大きな影響を及ぼすことを分析している。「その他の代謝性医薬品」とは、糖尿病や骨粗鬆症の薬などが含まれており、近年の生活環境の変化などからその潜在的な需要が伸びている分野であり、他方抗生物質については多剤耐性菌の存在などが指摘され、使用が抑制される動きが見られた分野である。こうしたことから、薬効分野間での開発件数シェアの変化と、需要規模の変化には相関が見られることが予想される。図6は、この点を検証したものであ

図6 市場規模の拡大と新薬開発の頻度



注) 第1期：1980～88年，第2期：1989～97年，第3期：1998～05年であり，推定された開発開始年で定義している。なお，全期間を通じての開発件数が50未満の分野は除外してある。

る。1980年代から90年代にかけてのシェアの増加は，その後の需要（正確には国内出荷）の変化とある程度正の相関を持つことが分かる。

### 3.3. 開発における企業別のシェア

医薬産業政策研究所（2001）では，日本の医薬品産業の特徴として，「(相対的に)低い集中度」と「変わらない顔ぶれ」の2点を指摘している。すなわち，特に有力な新規参入もない中で比較的似たような規模（国際的には決して大きくはない）の企業が多数存続していると論じている。上位10社の市場集中度は，アメリカ，イギリス，ドイツといった国々では50%前後で推移しているが，日本は40%に満たない。また10社の顔ぶれを見ると，1990年と99年では8社までが重なっており，1989年から98年までに10社中6社が入れ替わったアメリカとは対照的である。

本稿では，この点を開発段階のデータから確かめてみたい。表4は承認件数の集中度<sup>13)</sup>をおよそ5年間ずつ5つの期間にわたって見たものである。集中度は長期間にわたってさほど大きく変化することはなく，5社集中度でおよそ20%前後（NCEに限れば25%前後），10社集中度では35%前後（NCEに限れば40%前後）と，売上高集中度とはほぼ似たような値になっている。ただし研究開発費集中度に比べると，若干低い値である。それぞれの時期に承

表 4 新薬承認件数の上位集中度

| 上位x社集中度        | 承認年     |         |         |           |         | (参考)<br>研究費<br>[2005年度] |
|----------------|---------|---------|---------|-----------|---------|-------------------------|
|                | 1980-85 | 1986-90 | 1991-95 | 1996-2000 | 2001-05 |                         |
| <b>全承認件数</b>   |         |         |         |           |         |                         |
| 5社             | 0.272   | 0.218   | 0.229   | 0.217     | 0.199   | 0.302                   |
| 10社            | 0.414   | 0.333   | 0.356   | 0.348     | 0.357   | 0.491                   |
| 承認あり企業数        | 75      | 95      | 94      | 103       | 81      |                         |
| <b>承認NCE件数</b> |         |         |         |           |         |                         |
| 5社             | 0.287   | 0.274   | 0.223   | 0.258     | 0.214   |                         |
| 10社            | 0.470   | 0.412   | 0.344   | 0.411     | 0.350   |                         |
| 承認あり企業数        | 64      | 68      | 83      | 74        | 63      |                         |

注) 2005年度の研究費集中度は、「科学技術研究調査報告」における医薬品産業の社内使用研究費支出額についてのものである。企業数は2005年時点における企業を単位としており、2005年以前に合併した企業も合併後の企業でカウントしている。

表 5 承認件数順位の持続性

## a) 全承認件数で見た場合

|             | 承認年     |         |         |           |
|-------------|---------|---------|---------|-----------|
|             | 1980-85 | 1986-90 | 1991-95 | 1996-2000 |
| 1986-90     | 0.735   |         |         |           |
| 承認年 1991-95 | 0.697   | 0.711   |         |           |
| 1996-2000   | 0.694   | 0.658   | 0.746   |           |
| 2001-05     | 0.640   | 0.590   | 0.628   | 0.711     |

## b) NCE承認件数で見た場合

|             | 承認年     |         |         |           |
|-------------|---------|---------|---------|-----------|
|             | 1980-85 | 1986-90 | 1991-95 | 1996-2000 |
| 1986-90     | 0.720   |         |         |           |
| 承認年 1991-95 | 0.667   | 0.666   |         |           |
| 1996-2000   | 0.538   | 0.567   | 0.547   |           |
| 2001-05     | 0.536   | 0.536   | 0.547   | 0.483     |

注) 5つの期間について承認件数の順位を見たときのスピアマン相関係数。

認を受けている企業数には若干の変動はあるものの、およそ 90 ± 10 社 (NCE に限れば 75 ± 10 社) 程度となっている。『開発経過一覧』には 229 社・機関<sup>14)</sup>の情報が採録されており、それぞれの時期において承認が得られた企業は半数に満たない。

上位のシェアが変わらないだけでなく、承認件数の順位も比較的安定的である。表 4 と同

じ5つの期間において、承認を受けた件数の順位の変遷を見たものが表5であるが、スピアマンの順位相関係数はどの組み合わせでも1%水準で有意であり、最も離れた1980～85年と2001～05年の間でも0.640（NCEに限れば0.536）となっている。この値は1980～85年と1986～90年の相関とさして変わらず、研究開発の面でも固定的な市場構造を持つことが示されている<sup>15)</sup>。

#### 4. 企業規模と新薬開発

前節では医薬品産業全体を包括的に捉え、開発活動のあり方やその変遷を探った。本節では、さらに新薬開発を行う企業に注目し、企業属性と開発活動の関連を探る。企業行動を分析する際に注目する企業属性の中でも、企業規模に関する分析はSchumpeter以来の長い伝統を持ち、近年でも依然として盛んに行われている。医薬品産業に関する分析に限っても、Henderson and Cockburn (1996), Cockburn and Henderson (2001), D'Este (2005) などがあり、Thomas (1990) は医薬品産業に対する規制の変化が研究開発に及ぼす影響は、企業規模によって異なるということを示している。

Cohen and Klepper (1996) は既存研究の結果をまとめた上で、企業規模と研究開発の関係に関する stylized facts として

- ①研究開発に従事する確率は企業規模が大きいほど高くなる。
- ②ある産業内で見たときに、企業規模が大きくなるにつれ研究開発活動も盛んになる。
- ③企業規模に対する研究開発の弾力性は、企業規模とは systematic な関係を持たない。
- ④研究開発生産性（特許数/研究開発費など）は、企業規模が大きくなるにつれて低下する。

の4点を指摘している。本稿が使用するデータソースは、新薬開発に携わったことが確認される企業のみを含むため、①の検証は分析の対象外となるが、②～④が日本の医薬品産業にも当てはまるかどうかを確かめることはできる。企業規模の指標としては、原則として2005年における従業員数の対数値<sup>16)</sup>を用いる。なお『開発経過一覧』に収録されている企業の中には製薬を本業としないものも含まれ、産業が異なればこのように計測される「企業規模」の意味も異なりうるため、特に断らない限り、以下では製薬業上場企業に分析対象を限定する。「製薬業」であるか否かは、東京証券取引所の業種コードにより判断した。

②および③の点を確認するために、図7では企業規模と開発件数の値を散布図にプロットした上で、lowess<sup>17)</sup>によるスムージングを行って2つの変数の相関を見ている。一見して分かるとおり、企業規模が大きくなるにつれて開発件数も多くなっており、②が成り立っていることが分かる。他方でスムージングした線の傾きもそれほど大きく変わらず、③は成り立

図 7 開発件数と企業規模



横軸は、原則として 2005 年度における従業員数（対数値）。合併などで上場廃止になった場合や持株会社化により従業員数が事業規模と変わってしまった場合には、直近の妥当と思われる値を用いた。以下図 9 までと図 11 および図 12 でも、同様の指標で企業規模を評価している。縦軸は 1980～2005 年における新薬開発件数合計（対数値）である。

たないことが見込まれる。③についてより正確な検証を行うために、44 社を規模の順に 11 社ずつの 4 つのグループに分け、

$$(1) \quad y_i = a^k + \beta^k x_i + u_i, \quad k = 1, 2, 3, 4$$

というようにパラメータがグループ間で異なる式（ $y_i$ ：企業  $i$  の開発件数（対数値）、 $x_i$ ：企業  $i$  の規模、 $k$ ：企業規模のグループを表すインデックス）を推定し、 $\beta^k$  がすべての  $k$  について等しいかどうかを検定したが、P 値は 0.857 となり、 $\beta^k$  が企業規模によって変化することは認められなかった。同様のことを承認件数についても見たが、図 8 のようにやはり②が成り立つことが確かめられ、 $y_i$  を企業  $i$  の承認件数（対数値）に置き換えて (1) を推定した結果も「 $\beta^k$  がすべての  $k$  について等しい」という帰無仮説の P 値が 0.950 となって、③は成り立たないことが示された。そこで、(1) の代わりに

$$(2) \quad y_i = a + \beta x_i + u_i$$

という式を開発件数、承認件数それぞれについて推定したところ、表 6 のように企業規模と新薬の開発および承認は比例関係にあることが明らかになった。なお、これらの結果はいず

図8 承認件数と企業規模

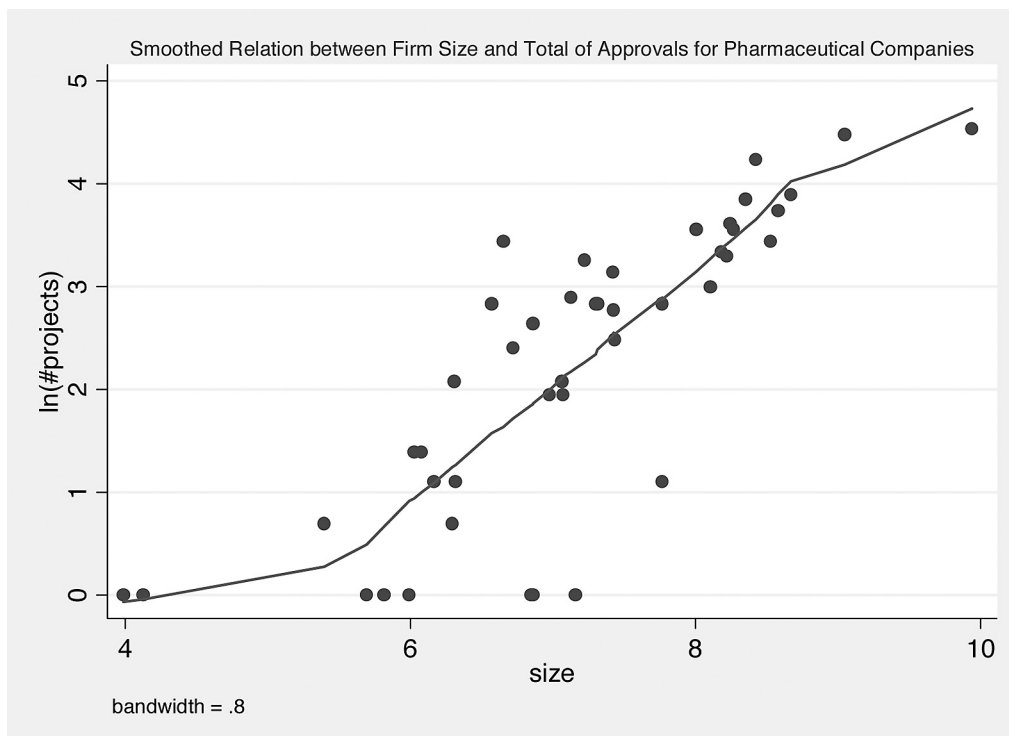


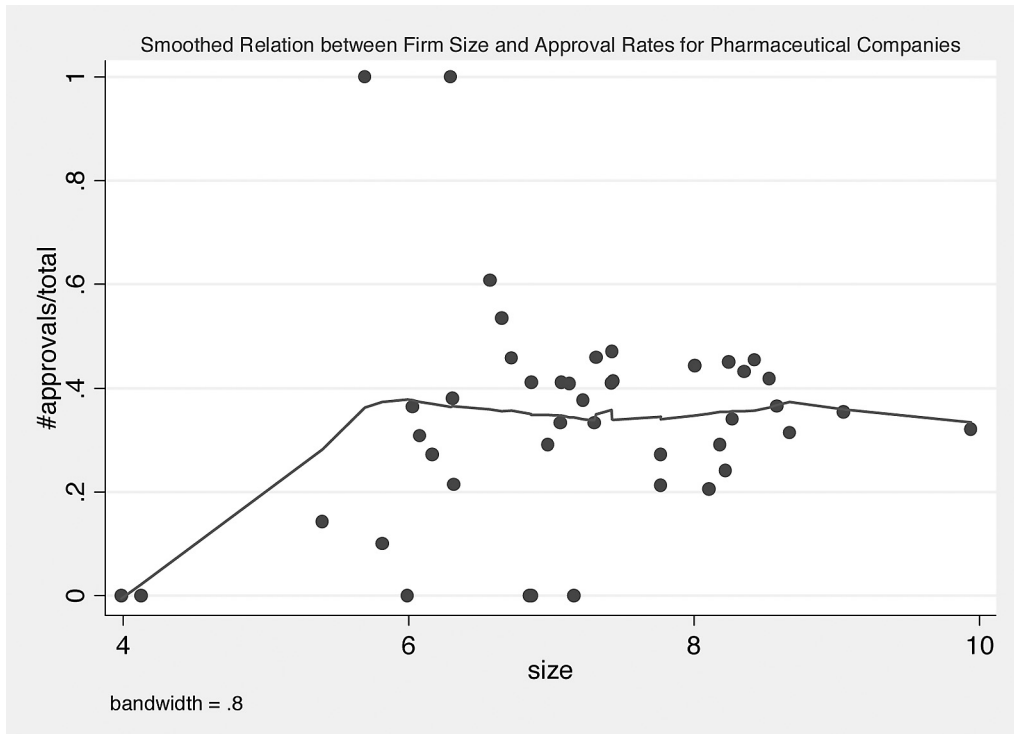
表6 企業規模と各種変数の相関

| 変数            | 企業規模の<br>係数   | 企業規模の<br>係数の<br>標準誤差 | P値    |
|---------------|---------------|----------------------|-------|
| 開発件数 (対数値)    | <b>1.018</b>  | 0.137                | 0.000 |
| NCE開発件数 (対数値) | <b>1.067</b>  | 0.121                | 0.000 |
| 承認件数 (対数値)    | <b>0.966</b>  | 0.107                | 0.000 |
| NCE承認件数 (対数値) | <b>0.896</b>  | 0.100                | 0.000 |
| 承認比率          | 0.046         | 0.033                | 0.173 |
| NCE承認比率       | -0.013        | 0.028                | 0.654 |
| 共同開発比率        | -0.050        | 0.029                | 0.090 |
| NCE共同開発比率     | <b>-0.057</b> | 0.024                | 0.023 |
| 外部起源比率        | 0.022         | 0.042                | 0.600 |
| NCE外部起源比率     | 0.037         | 0.034                | 0.289 |

注) 件数についてはOLS, 比率についてはTobitにより推定した。推定の対象は製薬を本業とする上場企業に限っている。太字は5%で有意なもの, 斜体は10%で有意なものである。



図 9 新薬開発の成功率と企業規模



縦軸は、各企業の新薬開発プロジェクト数（1980～2005年の間に確認されたもの）に対する承認件数の割合である。企業規模については、図7の注を参照のこと。

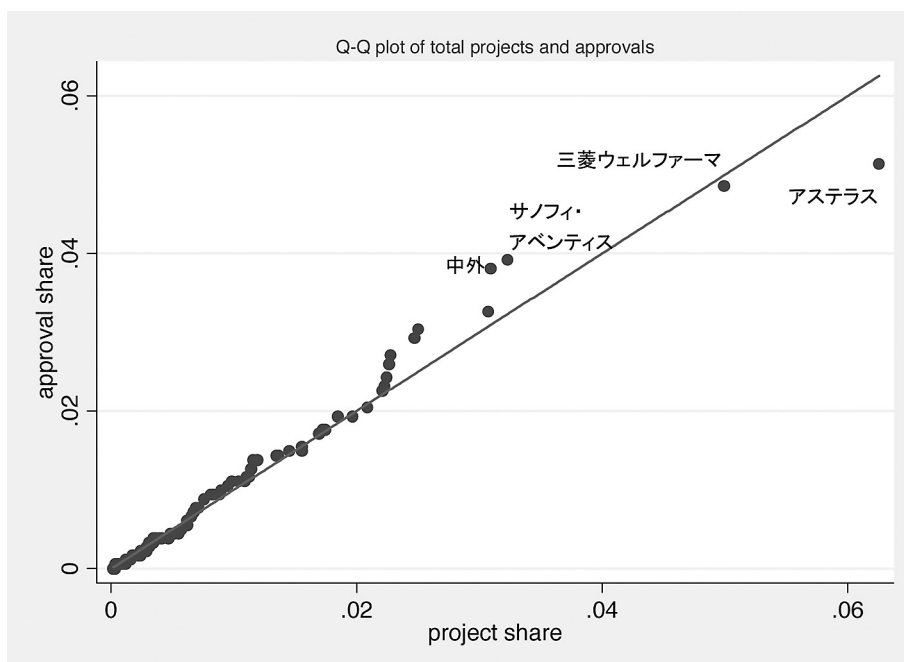
れも NCE に対象を限定しても成り立つ。

開発件数も承認件数も企業規模に比例するという事は、両者の間にも比例関係があることが予想される。すなわち、開発件数に対する承認件数の比率は、企業規模にかかわらず一定となるはずである。実際に、図9において開発件数に対する承認件数の比率と企業規模の値の関係を lowess で評価したところ、非常に規模が小さく1件も承認をとれなかった2社を除けばほぼ横這いの線が描かれる。表6では、(2)において  $y_i$  を企業  $i$  の承認比率 (= 承認件数/開発件数) として Tobit 推定をしたときの  $\beta$  に関する結果を示しているが、係数は0に近く、有意ではない。以上から、④が主張するような「企業規模と共に研究開発の生産性は低下する」ということは見られないものの、企業規模が大きいほど生産性が高いということも観察されず、新薬開発においては規模（少なくとも従業員数で測られるような意味での規模）の経済性は見られないと結論できる。規模の大きい企業はより多くの新薬の承認を受けているが、それはひとえに多数のプロジェクトを抱えられることに由来するといえる。

開発件数と承認件数が比例しているということは、両者の分布が非常に似通ったものになるということでもある。図10は全229社・機関について開発件数、承認件数に占めるシェア

図 10 開発件数の分布と承認件数の分布

(a) 全開発プロジェクトについて



(b) NCE 開発プロジェクトについて

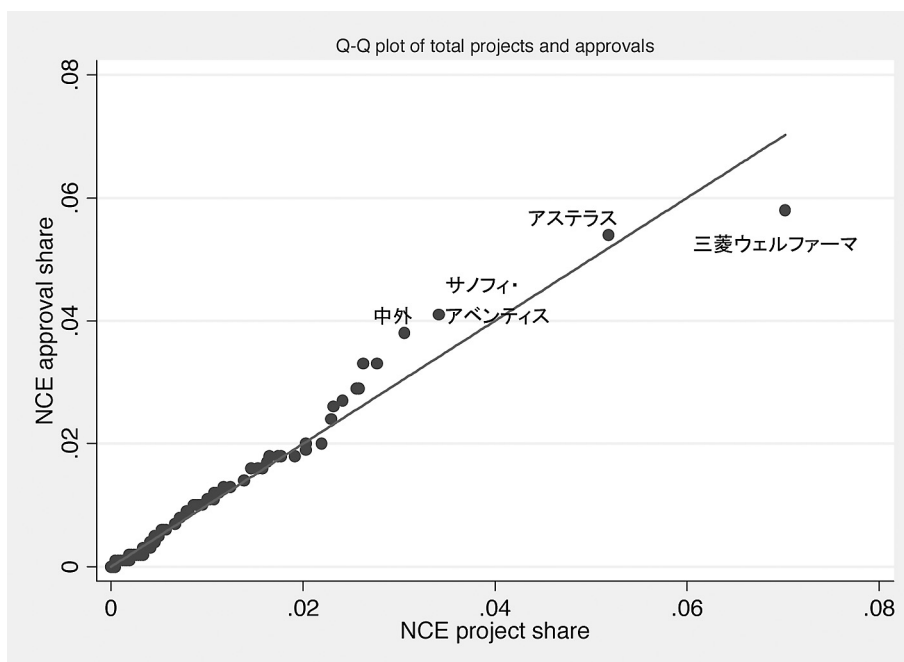
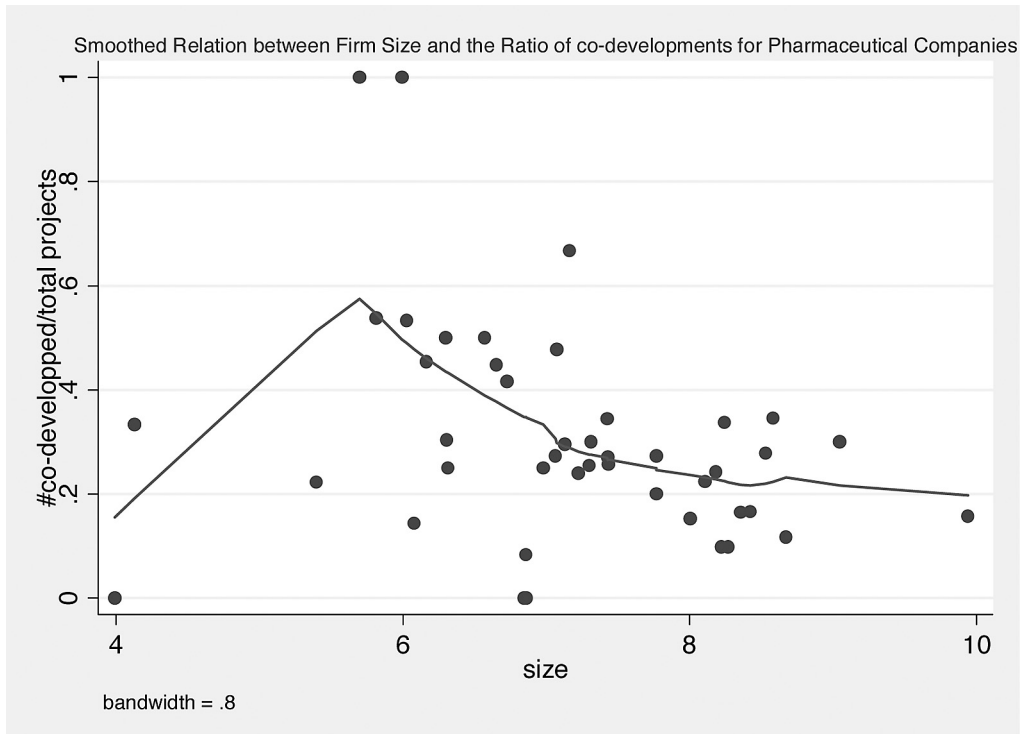


図 11 共同開発比率と企業規模

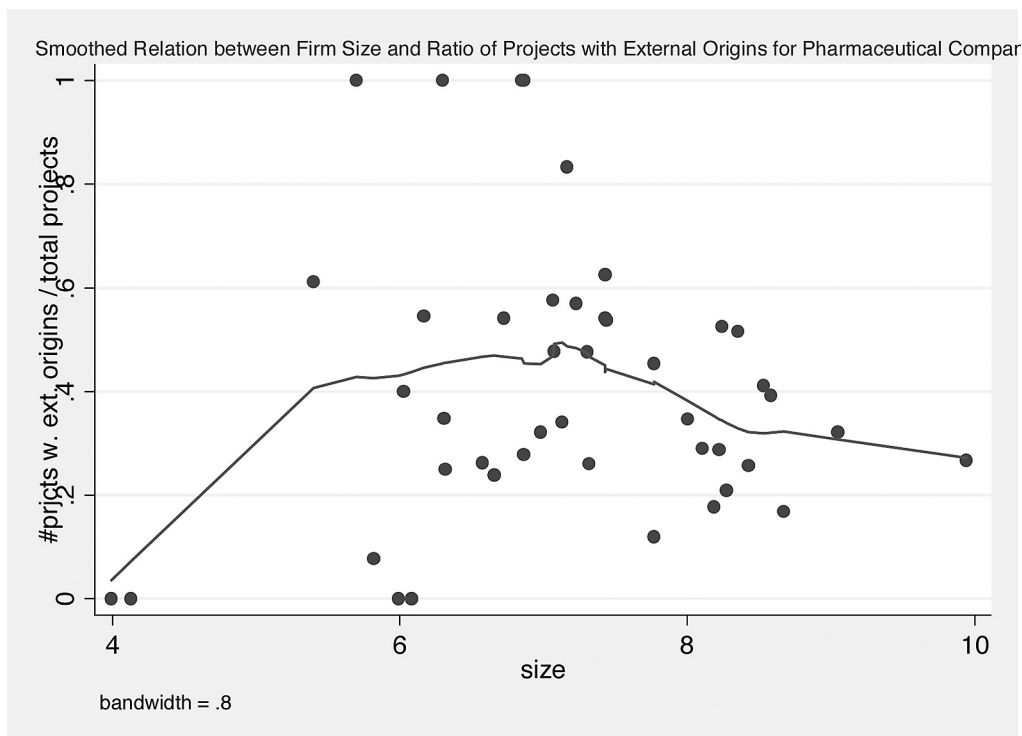


縦軸には、共同開発（「共同開発」の定義は本文参照のこと）によるプロジェクト数が、全開発プロジェクトに占める割合をとっている。企業規模については、図7の注を参照のこと。

の分布を Q-Q プロットによって比較したものである。もし2つの分布が同一ならば、観測値はすべて45度線上に乗るはずだが、ほとんどすべての観測値が45度線近辺にある。ただしより詳細に見ていくと、大型合併を経験した企業のデータは、やや45度線から離れている。『開発経過一覧』のデータは2005年以前に合併している場合、合併後の企業のプロジェクトとして合併前の企業のものもまとめられてしまっており、この点が結果に影響しているかも知れない。あるいは合併によって企業規模が拡大した場合は、何らかの特殊な要因が働いている可能性も考えられる。ただし表6の結果は、大型合併を経験した企業を除いても定性的には変わらなかった。

ここまで見たように、企業規模は開発の規模と強い相関を持つが、それに加えて開発戦略のあり方とも関連を持つ。ここでは特に、研究開発における外部との連携戦略について検証していくこととする。Kneller (2003)によれば、外国の企業に比べると日本の製薬企業は自社内で研究開発を進める割合が高いとされているが、その一方で小田切 (2002)は、医薬品産業においても近年特に企業の境界を超えた研究開発の有利性が增大していることを指摘している。企業に対するアンケート調査の結果を見ても、医薬品産業においては決して共同研

図 12 外部起源比率と企業規模



縦軸には、外部起源（「外部起源」の定義は本文参照のこと）のプロジェクトが全開発プロジェクトに占める割合をとっている。企業規模については、図7の注を参照のこと。

究開発は珍しいものではなく、むしろ広範に観察されるものである。平成15年度の「民間企業研究開発活動に関する調査報告」によれば、医薬品企業の83.3%は国内の他企業と1対1ないしそれに近い関係での共同研究を実施している。

実際『開発経過一覧』では、表1に示した例のように、「開発企業」として複数の企業・機関が収録されているものがあり、これらを「共同開発プロジェクト」と定義すると、229社・機関のうち166、すなわち72%のものは少なくとも1件の共同開発プロジェクトに取り組んでいた。開発件数が5件以上のものに限れば、127社・機関のうち112が共同開発に関与しており、その比率は88%にのぼる。

そこで、共同開発が全開発件数に占める割合を企業間で比較し、それが企業規模とどのような相関を持つかを図11によって確かめた。企業規模が非常に小さい領域で外れ値のような観測値があるが、これを除くとほぼ右下がりの線を描くことができる。(2)を推定して係数の符号と有意性を見ると、NCEに限った場合には5%水準で有意に負となった。全プロジェクトを含めた場合でも、5%では有意ではなかったが10%水準で有意に負の係数を得ており、共同開発への依存度は小さな企業の方が高いという結果が得られた。規模の小さな企業は自

表 7 新薬承認件数上位 10 社と他社との違い

|                    | Top 10 平均    | その他の平均      | 両側検定のP値 |
|--------------------|--------------|-------------|---------|
| <b>開発・承認件数</b>     |              |             |         |
| 開発件数               | <b>182.7</b> | 18.1        | 0.000   |
| NCE開発件数            | <b>133.6</b> | 13.0        | 0.000   |
| 承認件数               | <b>125.6</b> | 10.8        | 0.000   |
| NCE承認件数            | <b>73.6</b>  | 5.8         | 0.000   |
| <b>承認比率</b>        |              |             |         |
| 承認比率               | 0.730        | 0.556       | 0.341   |
| NCE承認比率            | 0.597        | 0.478       | 0.516   |
| <b>外部連携比率</b>      |              |             |         |
| 共同開発比率             | 0.193        | 0.357       | 0.136   |
| NCE共同開発比率          | 0.179        | 0.306       | 0.221   |
| 外部起源比率             | 0.294        | 0.423       | 0.278   |
| NCE外部起源比率          | 0.285        | 0.360       | 0.515   |
| <b>開発中止率</b>       |              |             |         |
| 前臨床                | 0.484        | 0.503       | 0.397   |
| Phase I            | 0.490        | 0.517       | 0.208   |
| Phase II           | 0.347        | 0.357       | 0.645   |
| Phase III          | 0.199        | 0.164       | 0.074   |
| 承認審査               | 0.125        | 0.151       | 0.147   |
| <b>開発期間</b>        |              |             |         |
| 前臨床～Phase I        | 1.93         | 1.91        | 0.902   |
| Phase I～Phase II   | 1.40         | 1.55        | 0.129   |
| Phase II～Phase III | 2.37         | 2.36        | 0.948   |
| Phase III～承認       | 3.63         | <b>3.96</b> | 0.027   |
| 前臨床～承認             | 6.95         | 8.03        | 0.068   |

注) 太字は 5%水準で有意に大きいとされるもの。

社内に抱える研究開発資源が少ないということや、臨床試験に要する巨額の費用を単独で賄うのが難しいということが、こうした結果の背景にあることが推測される。

しかし同じ外部との連携であっても、新薬の候補物質を企業の外部から得ることについては、あまり企業規模との相関は見られない。ここでは「起源」が開発企業と異なっている場合に、外部から化合物を導入したものと解釈している<sup>18)</sup>が、そのようなプロジェクトが全開発件数に占める割合と企業規模の関係をプロットすると図 12 のようになり、表 6 の推定結果からも両者に有意な関係は認められなかった。

開発中止率や開発期間については、十分なデータが得られる企業が少ないため、前節で議論した上位 10 社とその他を比較するという方法で検証した。すなわち、上位 10 社における平均値と、その他における平均値の間の有意差があるかどうかを検証するという手法をとった。結果は表 7 にまとめられているが、これらの値についてはほとんど差が見られず、ただ

Phase III の開発期間が上位 10 社では有意に短いことが観察されている。また有意水準を緩くとれば、Phase III での開発中止率が上位 10 社で高いという結果になっている。Phase III は特に費用のかかるプロセスであり、企業規模による差異もこの点を反映していることが推測されるが、この結果がどの程度頑健なものなのかなど、なお今後検討の余地を残すと思われる。

## 5. 企業内の異質性

前節で詳細に検討したように、企業間の異質性、より具体的には企業規模の差異は、企業間での新薬開発の差異とある程度の関連を持つものである。しかし、多くの企業は複数のプロジェクトを抱えており、同じ企業のプロジェクトであってもその性格が異なることは十分予想される。『開発経過一覧』は 229 社・機関について 5,789 件のプロジェクトのデータを収録しており、1 社平均 25 件のプロジェクトに取り組んだ計算になる。もしこれらのプロジェクトについて、企業間での異質性と比較したときに、企業内の異質性が大きいということが示されれば、個別プロジェクトレベルのデータが利用できる際には、企業属性だけでなく、個々のプロジェクトの属性についても分析に織り込む必要があるということになる。

本節ではこの点を以下の枠組みで検証する。本稿においてこれまで見てきた

- ・承認を得られるかどうか（開発に成功するかどうか）
- ・共同開発か単独開発か
- ・外部起源か自社起源か
- ・開発期間はどのくらいか

といった指標を個々のプロジェクトレベルで見たときに、もし企業間の異質性の方が企業内の異質性よりも重要であるならば、これらの指標の変動を企業固有の効果で相当程度説明できるはずである。従って、プロジェクト  $j$  が企業  $I_j$  ( $\in \Omega$ )（ただし  $\Omega$  は分析対象企業全体の集合である）によって行われているときに、指標  $y_j$  が企業固有の効果以外の諸要因  $X_j$  のみによって説明されるとするモデル

$$(3) \quad y_j = a + \gamma X_j + u_j$$

と、これに企業固有の効果も含めた

$$(4) \quad y_j = a + \sum_{i \in \Omega} \beta_i 1(I_j = i) + \gamma X_j + u_j$$

とを推定して、(3) と (4) の説明力の差を見たときに、もし (4) における説明力の向上が、(4) においてもなお説明されない部分よりも大きければ、企業間の異質性が新薬開発の諸指標を説明する上で主要な要因であるということができる。逆にもし (4) において説明されな

い部分が大きければ、個別プロジェクトレベルのデータを分析するには、企業内の異質性を相当考慮すべきであるという結論になる。

ここで留意すべき点として、以下の2つが指摘できる。第一に、前節でも触れたように本稿のデータは2005年時点の企業名に基づいて記載されており、2005年以前に合併を経験した企業については合併後の企業にすべてのプロジェクトがまとめられている。そのため、本来は異なる属性を持つ企業によって行われていたプロジェクトが、一つの企業によるものとまとめられてしまっていることになる。これによる影響を確かめるために、2005年以前に大型合併を経験した企業<sup>19)</sup>を除いた分析も試みることにした。

第二には、企業の属性は長期的には変化しうると考えられる。つまり(4)における $\beta_i$ の値は長期的には変化する可能性がある。この点を考慮して、開発開始年(補正済み)が1992年以前・以後とでの値が変わりうるモデルも推定した。

$X_i$ には、NCEダミー、開発開始時期ダミーを含め、さらに第3.2節でみたように薬効分野によっても開発のあり方が異なりうると考えられ、この点を確かめるために薬効分野ダミーを含む場合と含まない場合のそれぞれを推定している。

推定の結果は表8～表11にまとめられている。表8～表10を見ると、開発の成功・失敗、共同開発か単独開発か、外部起源か自社起源かといった属性に対して、企業間の異質性は有意な説明要因たりうるものの、その説明力は必ずしも高くなく、疑似決定係数は0.1から0.15程度上昇する程度であって、すべての変数を含めても依然として7割～8割程度の変動は説明されないままである。従って、これらは何らかの企業内での異質性によって説明されるべきものだと考えられる。

開発期間に対する説明力については、データ数の制約もあり、どのステージ間の長さを分析するのによっても結果は異なってくる。しかし表11の結果を見ると、企業固有の効果はほとんど説明力を持たず、むしろより多くの部分は薬効分野固有の効果と開発開始時期の差異によって説明されている。他の指標に比べるとモデルの説明力は高く、企業内の異質性は比較的重要ではないが、それでも依然として4割～5割程度の変動は説明されていない。以上を総合すると、個別プロジェクトレベルで新薬開発を分析する場合、企業内の異質性、すなわち同一企業内における個々のプロジェクトの差異を表す要因を考慮することが分析上重要であると結論できる。

## 6. 結論と今後の展望

本稿では、日本の新薬開発に関する個別プロジェクトレベルのデータに基づいて、産業レベル、企業レベル、個別プロジェクトレベルのそれぞれの視点から日本の医薬品産業における研究開発のあり方を探ってきた。その結果、従来から指摘されてきた日本の医薬品産業の

表 8 新薬開発成功率と企業固有効果-プロジェクトレベルデータの分析による

| 薬効分野<br>固有効果               | 対数尤度         |              | 疑似決定係数       |              |              |              | H <sub>0</sub> : 「企業固有<br>効果=0」のP値 | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固有<br>効果=0」のP値 |       |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------------|---|-------|
|                            | 企業固有効果<br>なし | 企業固有効果<br>あり | 企業固有効果<br>なし | 企業固有効果<br>あり | 企業固有効果<br>なし | 企業固有効果<br>あり | 企業固有効果<br>なし                       | 企業固有効果<br>あり                                  |       |
| base case<br>(観測値数 = 1854) | -539.11      | -478.13      | -463.52      | -432.33      | 0.101        | 0.203        | 0.227                              | 0.001   | 0.000 |
| 大型合併除く<br>(観測値数 = 1526)    | -433.44      | -385.81      | -372.03      | -331.72      | 0.177        | 0.279        | 0.307                              | 0.001   | 0.003 |
|                            | -395.40      | -347.38      |              |              | 0.095        | 0.195        | 0.224                              | 0.020   | 0.003 |
|                            |              |              |              |              | 0.175        | 0.275        | 0.308                              | 0.026   | 0.003 |

注) 企業固有効果、薬効分野効果以外の説明変数は、非NCEタミー及び開発開始年(推測値)に基づく開発開始時期ダミーである。開発開始時期については、1979年以前をbaseとして、1980年以降を3年ずつに区切って、最後は2004年以降ダミーとして定義している。推定はStata 10.1によった。以下表11までも同様である。

表 9 共同開発比率と企業固有効果-プロジェクトレベルデータの分析による

| 薬効分野<br>固有効果               | 対数尤度         |              | 疑似決定係数       |              |              |              | H <sub>0</sub> : 「企業固有<br>効果=0」のP値 | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固有<br>効果=0」のP値 |       |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------------|---|-------|
|                            | 企業固有効果<br>なし | 企業固有効果<br>あり | 企業固有効果<br>なし | 企業固有効果<br>あり | 企業固有効果<br>なし | 企業固有効果<br>あり | 企業固有効果<br>なし                       | 企業固有効果<br>あり                                  |       |
| base case<br>(観測値数 = 1854) | -746.43      | -621.14      | -628.79      | -614.77      | 0.045        | 0.206        | 0.196                              | 0.000   | 0.000 |
| 大型合併除く<br>(観測値数 = 1526)    | -630.61      | -513.38      | -523.37      | -510.66      | 0.070        | 0.226        | 0.214                              | 0.000   | 0.000 |
|                            | -614.58      | -501.18      |              |              | 0.050        | 0.227        | 0.212                              | 0.000   | 0.000 |
|                            |              |              |              |              | 0.074        | 0.245        | 0.231                              | 0.000   | 0.000 |

注) 表8の注を参照のこと。



表 10 外部起源比率と企業固有効果 - プロジェクトレベルデータの分析による

| 乗効分野<br>固有効果               | 対数尤度         |              |                      |              | 疑似決定係数       |                      |              |              | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固有<br>効果=0」のP値 | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固有<br>効果=0」のP値 |
|----------------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|--------------|---|---|
|                            | 企業固有効<br>果なし | 企業固有効<br>果あり | 企業固有効<br>果が時期に<br>依存 | 企業固有効<br>果なし | 企業固有効<br>果あり | 企業固有効<br>果が時期に<br>依存 | 企業固有効<br>果なし | 企業固有効<br>果あり |   |   |
| base case<br>(観測値数 = 1854) | -966.00      | -867.29      | -857.34              | 0.023        | 0.122        | 0.133                | 0.074        | 0.173        | 0.000   | 0.000   |
| 大型合併除く<br>(観測値数 = 1526)    | -780.92      | -696.52      | -690.48              | 0.035        | 0.140        | 0.147                | 0.085        | 0.185        | 0.000   | 0.001   |
|                            | -740.62      | -659.57      | -656.24              | 0.085        | 0.185        | 0.189                | 0.085        | 0.185        | 0.000   | 0.001   |

注) 表 8 の注を参照のこと。

表 11 開発期間と企業固有効果—プロジェクトレベルデータの分析による

(a) : 前臨床～承認

|                           | 薬効分野<br>固有効果 | 修正済み決定係数     |              |                      | H <sub>0</sub> : 「企業固有<br>効果=0」のP値 | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固<br>有効果=0」のP<br>値 |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|------------------------------------|---|
|                           |              | 企業固有効<br>果なし | 企業固有効<br>果あり | 企業固有効<br>果が時期に<br>依存 |                                    |   |
| base case<br>(観測値数 = 184) | なし           | 0.374        | 0.403        | 0.429                | 0.306                              | 0.228   |
|                           | あり           | 0.501        | 0.539        | 0.556                | 0.245                              | 0.218   |
| 大型合併除く<br>(観測値数 = 145)    | なし           | 0.327        | 0.346        | 0.295                | 0.408                              | 0.626   |
|                           | あり           | 0.448        | 0.508        | 0.478                | 0.240                              | 0.405   |

(b) : Phase I～承認

|                           | 薬効分野<br>固有効果 | 修正済み決定係数     |              |                      | H <sub>0</sub> : 「企業固有<br>効果=0」のP値 | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固<br>有効果=0」のP<br>値 |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|------------------------------------|---|
|                           |              | 企業固有効<br>果なし | 企業固有効<br>果あり | 企業固有効<br>果が時期に<br>依存 |                                    |   |
| base case<br>(観測値数 = 278) | なし           | 0.302        | 0.356        | 0.346                | 0.082                              | 0.180   |
|                           | あり           | 0.356        | 0.415        | 0.441                | 0.062                              | 0.041   |
| 大型合併除く<br>(観測値数 = 209)    | なし           | 0.316        | 0.363        | 0.347                | 0.176                              | 0.315   |
|                           | あり           | 0.376        | 0.442        | 0.512                | 0.099                              | 0.019   |

(c) : Phase II～承認

|                           | 薬効分野<br>固有効果 | 修正済み決定係数     |              |                      | H <sub>0</sub> : 「企業固有<br>効果=0」のP値 | H <sub>0</sub> : 「時期に依<br>存する企業固<br>有効果=0」のP<br>値 |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|------------------------------------|---|
|                           |              | 企業固有効<br>果なし | 企業固有効<br>果あり | 企業固有効<br>果が時期に<br>依存 |                                    |   |
| base case<br>(観測値数 = 643) | なし           | 0.143        | 0.171        | 0.163                | 0.110                              | 0.238   |
|                           | あり           | 0.186        | 0.203        | 0.202                | 0.213                              | 0.269   |
| 大型合併除く<br>(観測値数 = 499)    | なし           | 0.135        | 0.173        | 0.160                | 0.097                              | 0.245   |
|                           | あり           | 0.172        | 0.198        | 0.192                | 0.189                              | 0.293   |

注) 表 8 の注を参照のこと。

特徴を再確認できたほか、企業間の異質性や企業内の異質性が研究開発のあり方をどこまで説明できるかについて、定量的な知見をまとめることができた。

企業間の異質性としては特に企業規模の役割に注目し、企業規模に対する開発件数、ないし承認件数の弾力性はほぼ 1 となって、比例的な関係を認めた。このことは、開発の生産性、

すなわち開発件数に対する承認件数が企業規模にかかわらず、ほぼ一定であることを意味している。この意味では研究開発は規模に関して収穫一定であるとも言えるが、1件当たりの開発費用については本稿では考慮できなかったため、開発投資額に対する収穫については今後の検討課題となる。

また、もう一つ企業規模と有意な相関を見せたものとして、共同開発比率が挙げられる。すなわち共同開発への依存度は、規模の小さな企業ほど高く、新薬開発に伴う巨額の費用負担の軽減効果が小規模企業ほど重要であることを反映した結果が得られたものと考えられる。しかし同様に企業の境界を越えての研究開発活動である、外部からの化合物の導入については、特に企業規模との関係は見られなかった。化合物の探索は組織よりは研究者個人の取り組みによるところが多いといわれ（桑嶋・小田切（2003））、臨床試験に比べれば規模の重要性が低いことと関連があると思われる。

なお本稿のデータソースの特徴として、若干正確性に疑問が残るものの、開発期間を定量的に捉えられる点が挙げられる。開発期間については分散が大きく、企業規模との間に明確な相関はあまり見られなかった。

さらに個別プロジェクトレベルで分析を試みる際には、企業属性をコントロールするだけでは不十分であり、企業内での異質性がより重要な役割を果たしていることも窺えた。この点は、研究開発活動に関するマイクロデータ分析を行う場合、十分な留意が必要であると言える。現在筆者は共同開発の成否を決める要因について、本稿でとりあげたデータソースに基づく実証分析を進めている（Nakamura（2008））が、そこにおいても企業属性だけでなく、個々の共同開発プロジェクトに参加した企業間の「相性」とでもよぶべき変数が重要な説明要因であることが明らかになっている。本稿の分析で見たように、共同開発のような研究開発戦略は、同一企業内でもプロジェクトによって異なる形をとるのが一般的であり、こうした戦略が果たす役割を理解する上では、本稿で見たような個別プロジェクトレベルのデータを活用することに大きな意義があるといえよう。

#### 注

- 1) 日本については文部科学省科学技術政策研究所（2004）、EU 諸国については Eurostat（2004）に調査結果がまとめられている。また OECD（2008）においても、マイクロデータによるイノベーション分析の成果と意義が紹介されている。なお、日本の調査結果のうち特に医薬品産業に関する部分をまとめたものとして、伊地知・小田切（2006）がある。
- 2) 比較的早い段階にあるプロジェクトの場合、化学物質としての名前ではなく、「TAK-187」のようにアルファベットと数字の組み合わせで名前がつけられることが多い。
- 3) 承認前の臨床試験以外に市販後の安全性の調査も行われており、これを Phase IV とよぶこともある。
- 4) Phase II は前期・後期に分けて考えられることもある。

## 研究開発における企業間および企業内異質性

- 5) 詳細については山本（2003）を参照のこと。
- 6) 他の5つは、IDdb, Integrity, Pharmaprojects, R&D Insight, R&D Focusである。
- 7) この点について海外のデータに基づく分析をしたものとしては、DiMasi（2001）などがある。薬効分野によって値は異なるが、低いもので10%未満、高く見積もっても3分の1程度のプロジェクトしか成功しないという結果を得ている。
- 8) DiMasi, Hansen, and Grabowski（2003）がアメリカにおける臨床試験のデータに基づいて分析したところでは、1件の承認を受けるために平均4億ドル程度（2000年価格による評価）が費やされるとされている。
- 9) GCPとはGood Clinical Practiceの略であり、臨床試験を実施する際に企業が遵守すべき基準を示したものである。1997年の改正により、この基準はより厳格に守るべきものとされた。
- 10) 小野・安積・吉岡・田村（2003）によると、1997年および1998年に承認された新薬は、その前後の時期に比べて審査に長時間を要し、特に審査当局側の都合で時間が伸びている。
- 11) 年単位で開発の進捗を測るのは、やや精度の低いやり方である。月次での計測を今後の課題としたい。
- 12) 日本標準商品分類番号の2桁レベルで分類している。
- 13) 『開発経過一覧』は、企業名を資料作成時点のものにまとめている。すなわち、2005年以前に合併を経験した場合、合併後の企業の単位でしか情報が得られない。特に上位集中度のような指標を見る際には、この点は重要な問題になるが、本稿ではこの点に対処する十分な情報を持たないため、今後の課題として残しておくこととする。
- 14) 開発「企業」のほとんどは私企業であるが、日本赤十字社などの非営利法人なども若干含まれている。
- 15) Cefis（2003）は、イギリスの製造業企業の特許データを用いて、「その年に特許取得あり」「なし」の2つの状態に分けたときの、状態の持続性を検証している。その結果、製造業全体に比べ、医薬品産業を含む化学工業はより持続性が強いことを示している。
- 16) 従業員数のデータは財務データから得るため、合併などによって上場廃止になった企業や、持株会社化により「従業員数」の意味合いが変わってしまうことがある。その場合は、妥当な形で従業員数を知ることができる年度のうち、2005年に最も近い時点における値を採用している。
- 17) lowess（またはloess）については、Cleveland（1993）を参照のこと。
- 18) そのため、共同開発のケースでは、相手側企業起源のプロジェクトに取り組めば（表1におけるB社の立場）「外部起源」プロジェクトに取り組んだということになる。
- 19) アステラス製薬、三菱ウェルファーマ（現・田辺三菱製薬）、グラクソ・スミスクライン、サノフィ・アベンティスグループ、ノバルティス・ファーマ、ファイザーが該当する。
- 20) 具体的には、共同相手との技術的な近接性、共同相手を通じて技術情報が流出するリスク、共同相手との製品市場における競合関係を考慮した。これらはBranstetter and Sakakibara（2002）やCassiman and Veugelers（2002）といった先行研究でも用いられているが、個別プロジェクトレベルでこれらの変数を考慮した点に、この研究の特徴がある。

## 参 考 文 献

(英語文献)

- Acemoglu, Daron and Joshua Linn, "Market Size in Innovation : Theory and Evidence from the Pharmaceutical Industry," *Quarterly Journal of Economics*, vol. 119 (3), pp. 1049-1090, 2004.
- Branstetter, Lee and Mariko Sakakibara, "When Do Research Consortia Work Well And Why? Evidence from Japanese Panel Data," *American Economic Review*, vol. 92 (1), pp. 143-159, 2002.
- Cassiman, Bruno and Reinhilde Veugelers, "R&D Cooperation and Spillovers : Some Empirical Evidence from Belgium," *American Economic Review*, vol. 92 (4), pp. 1169-1184, 2002.
- Cefis, Elena, "Is There Persistence in Innovative Activities?" *International Journal of Industrial Organization*, vol. 21 (4), pp. 489-515, 2003.
- Cleveland, William S., *Visualizing Data*, Hobart Press, 1993.
- Cockburn, Iain M. and Rebecca M. Henderson, "Scale and Scope in Drug Development : Unpacking the Advantages of Size in Pharmaceutical Research," *Journal of Health Economics*, vol. 20 (6), pp. 1033-1057, 2001.
- Cohen, Wesley M. and Steven Klepper, "A Reprise of Size and R&D," *Economic Journal*, vol. 106 (437), pp. 925-951, 1996.
- D'Este, Pablo, "How Do Firms' Knowledge Bases Affect Intra-industry Heterogeneity? An Analysis of the Spanish Pharmaceutical Industry," *Research Policy*, vol. 34 (1), pp. 33-45, 2005.
- DiMasi, Joseph A., "Risks in New Drug Development : Approval Success Rates for Investigational Drugs," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 69 (5), pp. 297-307, 2001.
- DiMasi, Joseph A., Ronald W. Hansen, and Henry G. Grabowski, "The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs," *Journal of Health Economics*, vol. 22 (2), pp. 151-185, 2003.
- Eurostat, *Innovation in Europe — Results for the EU, Iceland and Norway : Data 1998-2001*, Office for the Official Publications of the European Communities, 2004.
- Finkelstein, Amy, "Static and Dynamic Effects of Health Policy : Evidence from the Vaccine Industry," *Quarterly Journal of Economics*, vol. 119 (2), pp. 527-564, 2004.
- Henderson, Rebecca and Iain Cockburn "Scale, Scope, and Spillovers : the Determinants of Research Productivity in Drug Discovery," *RAND Journal of Economics*, vol. 27 (1), pp. 32-59, 1996.
- Kneller, Robert, "Autarkic Drug Discovery in Japanese Pharmaceutical Companies : Insights into National Differences in Industrial Innovation," *Research Policy*, vol. 32 (10), pp. 1805-1827, 2003.
- Nakamura, Tsuyoshi, "Determinants of Successful R&D Cooperation : Evidence from New Drug Development Projects in Japan," mimeo.
- OECD, *OECD Science, Technology and Industry Outlook 2008*, OECD, 2008.
- Schumpeter, Joseph A., *Capitalism, Socialism, and Democracy*, Harper & Brothers, 1942.
- Thomas, Lacy Glenn, "Regulation and Firm Size : FDA Impacts on Innovation," *RAND Journal of Economics*, vol. 21 (4), pp. 497-517, 1990.

## 研究開発における企業間および企業内異質性

(日本語文献)

- 伊地知寛博・小田切宏之「全国イノベーション調査による医薬品産業の比較分析」NISTEP Discussion Paper No.43 2006
- 医薬産業政策研究所「我が国の製薬産業－国際競争力の視点から－」2001
- 医薬情報ネット 21「これからの治験薬データベースを考える－その2－データベースの機能比較と利用状況調査－下」情報管理 vol. 48 (1), pp. 7-15, 2005.
- 小田切宏之「医薬研究開発における「企業の境界」」南部鶴彦編『医薬品産業組織論』第4章 東京大学出版会 2002.
- 小野俊介・安積織衛・吉岡知里・田村浩司「日本における新医薬品の承認審査期間」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.14 2003
- 桑嶋健一・小田切宏之「医薬品産業」後藤晃・小田切宏之編『日本の産業システム3 サイエンス型産業』第11章 NTT 出版 2003.
- 文部科学省科学技術政策研究所「全国イノベーション調査統計報告」2004.
- 山田武「医薬品開発における期間と費用－新薬開発実態調査に基づく分析－」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.8 2001.
- 山本聡一郎「医薬品開発情報データベース「明日の新薬」」情報の科学と技術 53 巻 8 号 pp. 401-405 2003.

(付記) 本研究は、東京経済大学 2007 年度個人研究助成費 (A) の研究成果の一部である。