

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品 およびイノベーション活動に及ぼす影響について： 脂質異常症治療剤の事例

中 村 豪

第1節 イントロダクション

画期的なプロダクト・イノベーションの登場は、経済に大きなインパクトを与える。従来の製品にない優れた属性は需要者の経済厚生を高めるとともに、その市場において競合する製品にとっては大きな脅威となる。既存製品はシェアを落とし、あるいは利潤率の低下を余儀なくされる。場合によっては市場から退出するものも出てこよう。他方、このような変化に直面した競争相手は、新たなイノベーションを推進することで再び市場に挑戦するかも知れない。

本論文は、画期的なプロダクト・イノベーションが持つこのようなインパクトが、どのように現れているのかを具体的な事例に焦点を当てつつ、計量経済学的手法を用いて分析を試みるものである。イノベーションのインパクトについては、既にさまざまな文献で評価が行われている。例えば Trajtenberg (1990) は、CT スキャナの市場に注目し、その構造を推定することで、新規な CT スキャナがどれだけ経済厚生の向上に貢献しているかを計測している。科学技術政策研究所 (2009) では、日本における複数のイノベーションの事例を取り上げ、環境や国民の健康福祉といったものも含めた経済・社会へのインパクトを定量的に示している。これらはいわば、イノベーションの直接的な効果を評価した研究と見ることができる。

その一方で、画期的なイノベーションは市場構造を大きく変えるものでもある¹⁾。このような市場構造の変化は、他の企業の反応を通じて、間接的に経済厚生に影響すると考えられる。特に市場構造の変化を受けて、他企業のイノベーション活動がどのように反応するのかは重要な問題といえる。例えばもし画期的なイノベーションに対抗して、他企業も積極的にイノベーション活動を行うのであれば、画期的なイノベーションのもたらす効果は既存研究で見られているものより、更に大きなものと考えられよう。

この点は、競争とイノベーションの関係がどのようにになっているかという問題とも関連する。競合する企業にとっては、画期的なプロダクト・イノベーションが参入することは、自社の利潤率を押し下げるものであり、競争圧力が高まったものとみることでもできる²⁾。競争圧力が高まった場合に、イノベーションはより促進されるのか、それともむしろ停滞するのかという点については、現在までに多くの研究が論じてきている。古典的なシュンペーター流の考えに立

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

てば、イノベーションの誘因はそれに成功した場合にもたらされる利益の大きさであり、競争環境が厳しくなって大きな利益が得られない場合にはイノベーションは行われにくくなるということになる。その一方で、貿易自由化によって輸入との競争にさらされた企業は効率化を進める強い誘因を持つことになり、技術水準の向上に取り組むという実証分析も見られる³⁾。

理論的にも、競争とイノベーションの関係は一樣ではないという結果が得られてきている。Aghion and Griffith (2005) は、競争の強さとイノベーションの間には逆U字型の関係があることをまず実証的に示し、競争の度合いが高まることは、前述のシュンペーター流の効果だけでなく、競争によって現在の利益水準が下がることから、イノベーションに成功した場合に得られる相対的な利益は高まることになり、厳しい競争から抜け出そうとする誘因（これを“escape-competition effect”とよんでいる）からイノベーションが促されることがありうると指摘している。

こうした先行研究を踏まえ、本論文では画期的なイノベーションが、まず既存製品の競争環境にどの程度の影響を与え、さらにはそれに対してイノベーション活動がどのように反応していたかを検証することとする。分析の対象は、日本の脂質異常症治療剤市場である。この分野では1980年代末に、メバロチンという画期的な新製品が登場し、市場環境が大きく変化している。メバロチンは、その優れた薬効を背景に、瞬く間に大きなシェアを獲得した。本論文では、まずこれを受けて既存製品の価格がどのように変化したのかを見ることで、既存製品の競争上の地位の変化を捉え、さらにはその影響が市場からの退出や、新規のイノベーションとどのような関係を持っていたのかを、製品あるいは開発プロジェクトというマイクロ単位のデータに基づきながら検証していくこととする。

主な分析結果としては、まず既存製品の価格は画期的なイノベーションの登場から数年のラグを伴って、大きく低下することとなった。影響が出るまでに時間がかかったのは、価格が政策的にコントロールされる医薬品の特性が背景にあると考えられる。こうした価格の低下は製品の退出を促す決定的な要因ではないが、その一方で大幅な製品価格の低下を経験した企業が、より速やかに新薬を上市させるという傾向が観察された。この点は、上記の Aghion and Griffith (2005) の議論とも整合的であるといえる。

以下ではまず第2節において、日本の脂質異常症治療剤市場について、1980年代末からの動向を概観する。第3節では、分析手法およびデータを紹介する。なおデータの構築については、補論において細かな点の説明も行っている。一連の分析結果は、第4節で報告する。第5節ではまとめとともに、今後の課題について述べることとする。

第2節 脂質異常症治療剤

脂質異常症⁴⁾とは、血液中のコレステロール濃度が一定の基準を超えている状態のことをい

う。2007年に日本動脈硬化学会が示したガイドラインによれば、コレステロールのうちいわゆる「悪玉」とされる LDL コレステロールが 140mg/dL 以上（血清脂質値：空腹時採血）であれば脂質異常症⁵⁾と診断される。近年の日本では、高齢化の進展や食生活の欧米化などのために、脂質異常症の状態にある人が増えているといわれている。2006年の国民健康・栄養調査では、脂質異常症の疑いがある日本人は約 1,410～4,220 万人いると推計している。

LDL コレステロール水準が高い状態にあると、特に自覚的な症状は見られないものの、動脈硬化を発症するリスクが高まる。動脈硬化は、心筋梗塞などの重篤な疾患を引き起こす要因となるため、治療が望まれることになる。脂質異常症の治療はまず生活習慣を見直し、食事・運動療法を行うことから始められる。その上でなおもコレステロール水準が基準値を超えている場合、薬物療法の対象となる。

脂質異常症治療剤については、1980年代末に劇的な変化が生じている。1989年に上市されたメバロチン（一般名⁶⁾：プラバスタチンナトリウム）は、その高い薬効から「動脈硬化のペニシリン」の異名をとり、現在に至るまで脂質異常症治療剤の主流を占め、画期的新薬の代表例と見なされている。表1は、1980年代以降日本で販売された主な脂質異常症治療剤を比較したものである。まずメバロチンは従来品に比べて高いコレステロール低下作用を持つ。それに加えて、メバロチンが登場した頃の主要製品であるプロブコール系の薬剤⁷⁾は、LDL コレステロールと「善玉」とされる HDL コレステロールの両方を下げる効果を持っていた（表1における総コレステロールの低下効果とは、この2種類のコレステロールに対する効果の合計である）のに対し、メバロチンは LDL コレステロールを選択的に低下させ、「善玉」とされる HDL コレステロールはむしろ高めるといってもその優位性は明らかであった。実際メバロチンを服用することで、他の薬剤・治療法と比較して、心筋梗塞などの発症や、それらを原因とする死亡率が有意に抑制されることが、国内外の大規模臨床試験で確認されている。

このような画期性が見られることから、メバロチン以降も同様の作用機序を持つ製品の開発が進められ、「スタチン系（HMG-CoA 還元酵素阻害薬ともいう）」とよばれる一群の製品が相次いで開発された。1991年にはメバロチンとほぼ時を同じくして開発されていたリポバス（一般名：シンバスタチン⁸⁾が登場し、以後2011年時点までに7成分⁹⁾が上市されている。中でもリピトール（一般名：アトルバスタチン）は、メバロチンよりも更に高い薬効を持ち、2009年における全世界での売上が100億ドルを超える、世界で最も売られている薬となっている。

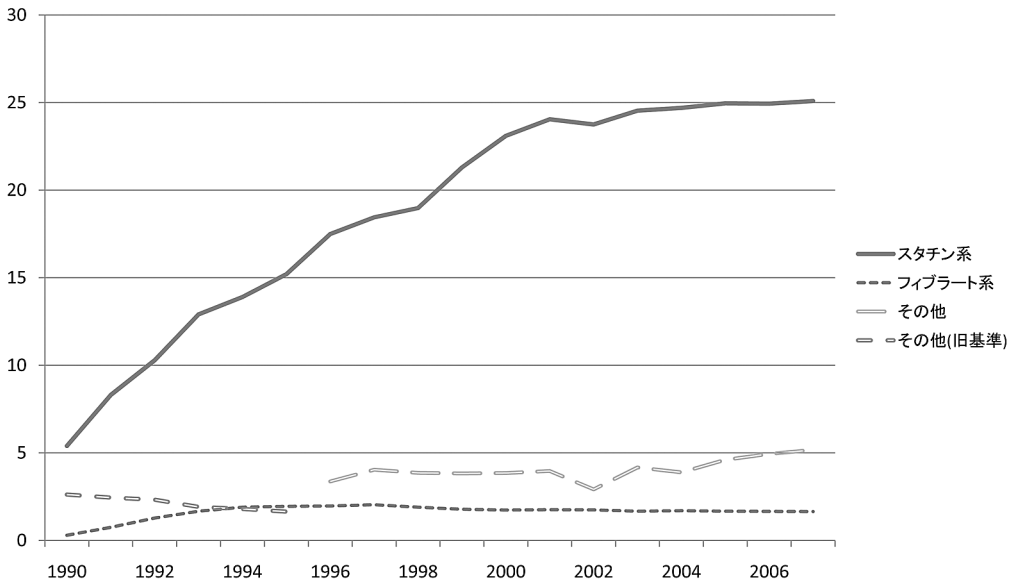
メバロチンを嚆矢とするスタチン系製剤の登場は、脂質異常症治療剤市場のあり方を大きく変えた。図1はメバロチン登場後の脂質異常症治療剤の売上高を見たものである。前述のように脂質異常症とされる人が増えていることもあり、1990年代以降この市場は大きく拡大している。1990年から2007年までに脂質異常症治療剤の売上高は3.8倍となっており、同期間の医療用医薬品市場全体の成長率（4.5兆円から5.8兆円へと1.3倍の増加¹⁰⁾）を遙かにしのいでいる。そしてその伸びのほとんどは、スタチン系製剤の増加によっている。フィブレート系製剤

表 1 日本における主な脂質異常症治療剤

商品名	メバロチン	リポバス	リピトール	リボクリン	シンレスタール、ロレルコ
一般名	プラバスタチン	シンバスタチン	アトルバスタチン	クリノフィブラート	プロブコール
種類	スタチン系	スタチン系	スタチン系	フィブラート系	プロブコール系
販売会社名	三共	メルク	山之内製薬 (開発はファイザー)	住友製薬	第一製薬、大塚製薬
発売年月	1989.8	1991.11	2000.5	1981.9	1985.2
LDL コレステロール低下率 (%)	19~40	28~48	38~54	-	-
総コレステロール低下率 (%)	-	-	-	10~13	15~20

薬効については、スタチン系製品の情報は Mukhtar, et al. (2005) および山村・石上 (2007) より得ている。それ以外は日本医薬品集の情報に基づく。販売会社名は上市時点のものである。

図 1 脂質異常症治療剤の種類別売上高推移
(単位：百億円)

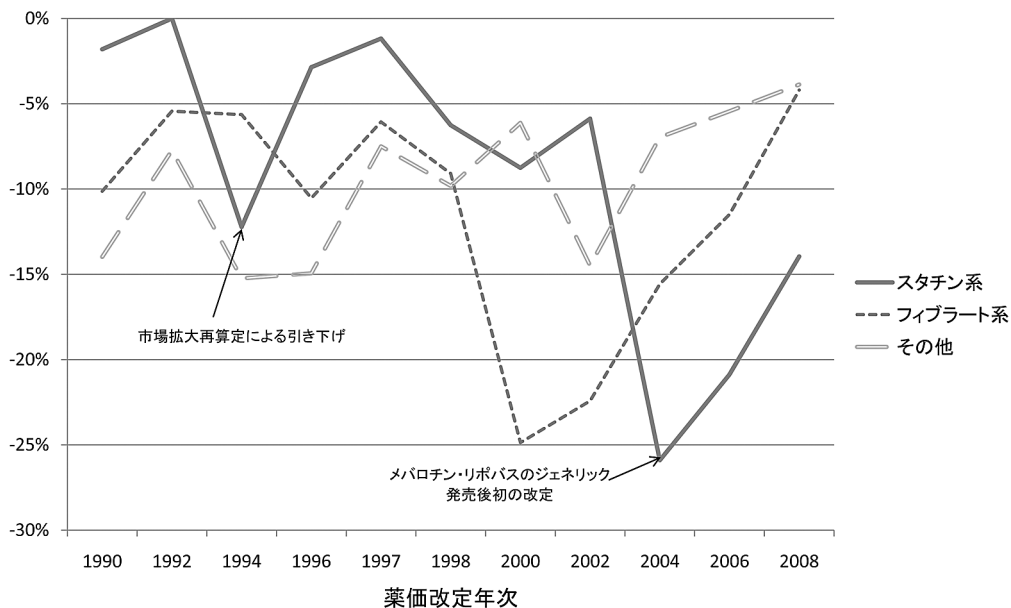


データの出典：富士経済『医療用医薬品データブック』各年版。「その他」については、構成する製品の定義が1996年より変更になったため、データの接続に注意が必要である。

も1990年代後半までは増加傾向にあるものの、その水準はスタチン系に遙かに及ばず、その後は横ばいないし漸減傾向にある。プロブコール系の製品は1990年以降徐々に売上を落としていった。スタチン系製剤のインパクトがいかに大きかったかは、1990年時点ではまだメバロチンが国内唯一のスタチン系製剤であるにもかかわらず、それだけで市場の3分の2近くを占めていることから窺えよう。

メバロチンをはじめとするスタチン系製剤は、他の脂質異常症治療剤にとっては極めて強力な競合品である。強力な競合品の登場は、製品価格を引き下げる効果を持つと考えられるが、この点を概観したものが図2である。メバロチンが登場してから2008年までの全ての薬価改定時において、製品の種類別に薬価の変化率を見ると、薬価制度における特殊な要因¹¹⁾の適用を受けた時や、ジェネリック品¹²⁾の登場後にスタチン系製剤の薬価が大きく引き下げられているほかは、概ねスタチン以外の製品の方が大きな下落率を示している。図2にある11回の薬価改定の平均を見ると、スタチン系製剤は9.1%の下落であったのに対し、フィブラート系は11.4%、その他の脂質異常症治療剤は9.6%となっている。メバロチンおよびリポバスのジェネリック品登場以前に限れば、スタチン系の平均下落率は4.9%、フィブラート系とその他の脂質異常症治療剤についてはそれぞれ11.8%、11.2%と、更に顕著な差が観察される。ただし薬価の変化は、上市後の経過年数やジェネリック品か否かといった要因にも左右されるため、それら

図2 種類別平均薬価変化率



を調整した上でもこうした傾向が観察されるのか、第4節で行う回帰分析によって明らかにすることとしたい。

メバロチンの登場後は、スタチン系製剤が脂質異常症治療剤の大宗を占めることとなったが、スタチン以外の新薬の開発も続けられている。例えばフィブレート系においても、ベザトールSR（一般名：ベザフィブレート。1995年発売）やリビディル（一般名：フェノフィブレート。2005年発売）のように、従来品よりも副作用が少ないもの、あるいは体内の吸収性が改善されたものが開発されている。またエパデール（一般名：イコサペント酸エチル。1990年発売、1994年に脂質異常症を効能追加）のように、当初は別の疾患のために開発されたものが、脂質異常症にも適用されるようになったケースもある。こうした開発動向が、メバロチンの登場によって製品市場環境が変化する中で、どのような傾向を示しているのかについても第4節で探ることとする。

第3節 分析手法とデータ

本論文ではメバロチン登場後の脂質異常症治療剤の市場および開発動向について分析することを目的としている。分析の焦点は、

- ①スタチン系製剤に比べて、非スタチン系製剤の価格は大きく低下しているかどうか

- ②メバロチン登場以前からある製品のうち、市場から退出したものにはどのような特徴があるか。特に価格の下落はその製品の退出を促す要因となっていたか。
- ③同じく製品価格の下落を経験した企業による製品開発は、他のものよりも進捗が早かったか、あるいは早期に中止となったか。

という 3 点にある。

3.1 価格に関する分析

まず価格の分析では、各薬剤の薬価を被説明変数とする回帰式を推定する。薬価とは、薬の公定価格であり、最終需要者（患者ないし医療保険）が薬剤費として負担する額である。通常販売会社が受け取る金額（以下では「実勢価格」とよぶことにする）はこれより小さく、薬価と実勢価格の差、すなわち薬価差が医療機関の収入源の一つとなっている。薬価は保険診療において使用できるすべての薬剤に対して定められ、薬価がつけられているものが、保険医等が使用しうる薬剤の範囲ということもできる。

新薬が厚生労働省の承認を受け、薬価基準に記載される際は、当該製品の製造原価や、類似の薬効を持つ製品の薬価のほか、海外における当該製品の価格水準、さらには薬剤としての画期性などを考慮して初回薬価が定められる。その後の薬価の改定は、ほぼ 2 年ごとに行われる。図 2 から分かるように、1990 年以降は 1997 年を例外として、西暦の偶数年に薬価が改定されている。薬価を改定するに当たっては、まず薬価収載品目の実勢価格が調査される。そして基本的には実勢価格に近づくような形で、新たな薬価が定められる。いくつかの例外的なルールはあるものの、多くの場合は

$$P^{new} = \tilde{P} + P^{old} \times R \quad (1)$$

という式で新薬価 P^{new} が定められる。 \tilde{P} は調査によって得られた実勢価格、 P^{old} は改定前の薬価である。 R は R 幅とよばれ、改定前薬価の一定率については実勢価格に上乘せすることができる仕組みになっている。 R 幅は 1992 年に 15% と設定された後、医療費削減の目的から段階的に引き下げられ、2000 年以降は 2% となっている。

このように、薬価はその時点における実勢価格そのものではないものの、多分にその影響を（少なくとも 2 年後には）反映しており、薬価の動きを見ることで、当該製品が置かれている競争上の地位の変化を読み取ることができると考えられる。そこでメバロチンが登場して以降、非スタチン系の薬剤の競争上の地位がどのように推移していったのかという点を、スタチン系と非スタチン系の薬価の推移を対比させることで探ろうというのが、①の目的である。

ただし上述のように薬価はさまざまな要因の影響を受ける。特に初回薬価については、考慮すべき要因が多様であり、かつ製品によって考慮するものが異なる¹³⁾。そこで本論文では初回

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

薬価の水準をコントロールした上で、その後の薬価の変化がスタチン系と非スタチン系でどれだけ異なるかを見ることとする。本論文の関心は、画期的なイノベーションが登場した場合に、競合品の競争上の地位がどのように変化するかにあるため、競争の影響（すなわち実勢価格の変動）を受けて変化する上市後薬価の変化が見られれば、その目的を果たすことができる。

従って推定式は、

$$\log P_{it} = \alpha + \beta \log P_i^0 + \mathbf{x}'_{it} \delta + \mu_i^s \cdot 1(i \in S) + \mu_i^n \cdot 1(i \notin S) + u_{it} \quad (2)$$

という形に定める。 P_{it} は薬剤*i*の*t*年における薬価、 P_i^0 は*i*の初回薬価、 \mathbf{x}_{it} は薬価に影響を与える可能性のある*i*の各種属性である。 $1(\bullet)$ は括弧内の条件が成り立つときに1、そうでないときに0をとる関数であり、 S はスタチン系薬剤の集合である。 u_{it} は誤差項であり、通常の仮定を満たすものとする。この式を、1978～2008年までのすべての脂質異常症治療剤を対象として推定する。初回薬価や他のさまざまな要因が薬価に及ぼす影響をなるべく反映させるため、メバロチン登場以前の期間も分析に含めている。分析の主たる関心は、 μ_i^s と μ_i^n の差がどれだけあり、かつどのように変化していくかということに向けられる。

\mathbf{x}_{it} については、

- 上市後経過月数（対数値）
- ジェネリック品ダミー
- 注射剤ダミー
- 販売企業規模

の4つを考える。一般に薬価は上市後時間が経つにつれて低下していく傾向にある。薬価は(1)によって定められるので、医療機関に購入のインセンティブとしてR幅を超える薬価差を与えるならば、薬価は下がり続けることになる。また、時間とともに薬剤の陳腐化も進むと考えられ、これらの効果を上市後経過月数で捉えることとする。またジェネリックは、先発品の特許切れとともに大量に参入が生じ、ジェネリック間の競争も激しいものとなる。そのため、初回薬価（もともと開発費を必要としないジェネリックの薬価は低めに設定される）を考慮した上でも、先発品より薬価が下がりやすいと考えられる。また脂質異常症治療剤の中で、錠剤や顆粒剤は長期的な服用を前提にしたものであるのに対し、注射剤は急性的な処方用いられるという製品属性の違いがあり、他の製品とは異なる競争環境にあると考えられる。また販売企業が大企業であれば、販促活動を有利に展開できるなどの理由から、薬価が高めにつけられると考えられる。企業規模は分析期間中に販売していた製品数（ジェネリック品を除く）で測ることとする。

3.2 製品の退出に関する分析

次に②の製品市場の退出に関する分析であるが、これは薬価基準品目から外れたときを退出

と見なすこととする。前述のように医療用医薬品として保険医療の対象となっている製品は薬価基準に収載されており、ここから外れることは市場からの退出を意味する。その上で、1989年から退出が起るまでの期間を説明する survival analysis¹⁴⁾を行う。

退出が起るまでの期間を分析する上で注意すべき点は、現在まだ市場に残っている製品であっても、やがて退出する可能性があるが、それがいつになるかはまだ分からない（観察されない）ことである。仮にこうした観測値を除き、実際に退出したものだけを用いて推定した場合、得られる推定値にはバイアスが生じている。この種の問題は、検閲されたデータ (censored data) の問題と呼ばれている。

検閲されたデータを用いる場合、単純に退出までの期間を被説明変数とするのではなく、 t 期まで存続したという条件付きで t 期に退出する確率

$$\lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{\Pr [t \leq T < t + \Delta | T \geq t]}{\Delta} \equiv \lambda(t) \quad (3)$$

を考える (T はその観測対象が退出する時期を表す)。この関数 $\lambda(t)$ を hazard function とよび、これを用いれば t 期においてなお存続している確率 $S(t)$ は

$$S(t) = \exp \left(- \int_0^t \lambda(u) du \right) \quad (4)$$

のように書くことができる。この関数 $S(t)$ を survival function とよぶ。サンプル最終期 t_{\max} においてなお存続しているものは、全体のうち $S(t_{\max})$ だけあることになり、これらも hazard function $\lambda(\bullet)$ に従って t_{\max} 期以降に退出する可能性があるものとして扱うことができる。

この枠組みにおいては、観測期間中に退出したものも、最終期においてなお存続しているものも、hazard function $\lambda(\bullet)$ によってその行動を表すことができる。従って、 $\lambda(\bullet)$ をどのように推定するかが重要である。通常は、時間 t および観測値の各種属性 \mathbf{z} に依存する形で $\lambda(\bullet)$ を

$$\lambda(t, \mathbf{z}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{z}'\beta) \quad (5)$$

のように定式化する。すなわち、時間に依存する部分 $\lambda_0(t)$ と、属性変数が影響する部分 $\exp(\mathbf{z}'\beta)$ とを分けて、hazard function は両者の積とする。 $\lambda_0(t)$ のことを baseline hazard function とよび、これに比例する形で hazard function が定まる。このようなモデルを、proportional hazard model とよぶ。 $\lambda_0(t)$ は常に正の値となるように選ばれる。もしある属性変数 z_1 の係数が正であれば、 z_1 が大きいほど hazard rate は高くなるので、 z_1 は退出を促す要因であると考えられる。

$\lambda_0(t)$ については、関数形を具体的に定めてパラメトリックに推定する方法と、関数形を定めずセミパラメトリックに推定する方法がある。パラメトリックな推定を行う場合は、

$$\lambda_0(t) = \gamma \quad (6)$$

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

としたり,

$$\lambda_0(t) = \gamma \alpha t^{\alpha-1} \quad (7)$$

とすることが多い。(6)を用いる場合は存続期間(あるいは退出までの期間)に関し指数分布を想定していることになり,(7)を用いる場合はWeibull分布を想定していることになる。これらは比較的少ないパラメータで、いろいろな形状の存続期間の分布を包含するものとして重宝されているが、もし実際の存続期間がこのような分布に従っていない場合は、 β も含めて一貫性のある推定値が得られない。この問題を避けるために、Cox (1972, 1975) は $\lambda_0(t)$ によらずに β を推定する手法を提案している。これは、 t 期時点で存続している観測対象の集合 $R(t)$ に含まれるもののうち、 i という観測対象が t 期に退出する確率が、

$$\begin{aligned} \Pr [T_i = t | R(t)] &= \frac{\Pr [T_i = t | T_i \geq t]}{\sum_{j \in R(t)} \Pr [T_j = t_j | T_j \geq t]} \\ &= \frac{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{z}_i' \beta)}{\sum_{j \in R(t)} \lambda_0(t) \exp(\mathbf{z}_j' \beta)} \\ &= \frac{\exp(\mathbf{z}_i' \beta)}{\sum_{j \in R(t)} \exp(\mathbf{z}_j' \beta)} \end{aligned} \quad (8)$$

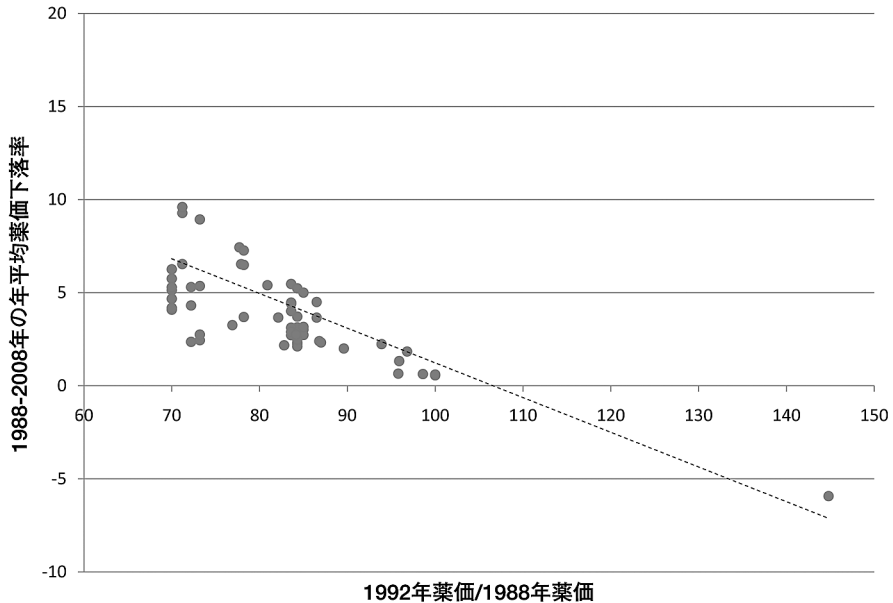
のように、baseline hazard に依存せずに表せることを利用する。この関係を用いて部分的尤度関数 (partial likelihood function) を定義し、それを最大化するようなパラメータ β を求めるとするのが、Cox の proportional hazard model の考え方である。本論文も含め、多くの分析の主たる関心は β にあるため、hazard function が (5) のように定式化できる限りにおいて、この手法は有益であるといえる。

属性変数 \mathbf{z} としては、まず当該製品の薬価下落の大きさがあげられる。退出が生じるため、製品によって観測できる期間が異なることから、なるべく公平な指標として、対象とする製品がすべて存続していた1992年時点の薬価の1988年時点の薬価に対する比率によって、薬価下落の大きさを測ることとした。退出までの平均的な薬価下落率(年率)との相関を見ると、図3から分かるように極めて高いものとなっており(相関係数は-0.70)、この指標を用いる妥当性は十分あると考えられる。

その他の属性としては、

- 1989年時点での上市後経過年数
- ジェネリック品ダミー
- 製品種類の数
- 販売企業規模¹⁵⁾
- 販売企業の合併ダミー
- 複数販売企業ダミー

図 3 1992 年薬価 / 1988 年薬価と 1988 年以降の薬価下落率



を考える。このうち製品種類の数とは、同じブランド名で販売されている製品の数を表す。同じブランド名であっても剤型（錠剤のものと顆粒のものなど）が異なるものや、薬効成分の含有量が異なるものが同時に上市されていることがある。種類が多ければ、それだけ多様なニーズに対応できることから、製品寿命が長くなることが予想される。

販売企業の合併ダミーは、合併によって企業の営業力が強化されたり、あるいは逆に製品構成の効率化を図るために退出が促されたりすることを想定したものである¹⁶⁾。また複数の企業で販売を行っている場合は、企業規模を両者の平均で見えており、単独販売と単純に比較できないことから、その点をダミー変数で調整している。

3.3 製品の開発に関する分析

③の製品開発の進捗に関する分析も、製品市場からの退出の分析と同様、survival analysisを用いる。ただし②では退出のhazard functionのみを考えればよかったが、製品開発の場合は開発に成功する場合と失敗する場合という、2通りの開発終了の形態があり、同じ属性変数がそれぞれに対して異なる影響を及ぼすことが想定される。この場合、開発成功と失敗のそれぞれについてhazard functionを考えるcompeting risks modelが適用される。

開発プロジェクトの状態を表す変数 $I=\{0,1,2\}$ を考える。 $I=1$ なら開発に成功しており、 $I=2$ なら開発が中止されたものとする。観測期間中には開発が終了しない場合は $I=0$ となる。各終了形態に対するhazard functionを $\lambda^I(t, \mathbf{z})$ ($I=\{1,2\}$) とすると、 t 期に $I=r$ の形で開発が終

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

了する確率は、

$$\lambda^r(t, \mathbf{z}) \exp \left[\sum_{I=1}^2 \left(- \int_0^t \lambda^I(u, \mathbf{z}) du \right) \right] \quad (9)$$

のように書くことができる。すなわち t 期まで $I=1$ および $I=2$ のいずれの事象もおこらず、 t 期になって $I=r$ という事象が起こる確率になる。従ってこれに基づく尤度関数を構築し、それを最大化するパラメータを求めればよい。

通常は、hazard function を (5) と同様 proportional hazard の形 (ただし $I=1$ および $I=2$ のそれぞれについて異なる)

$$\lambda^I(t, \mathbf{z}) = \lambda_0^I(t) \exp(\mathbf{z}'\beta^I), \quad I = \{1, 2\} \quad (10)$$

をとるものとして、baseline hazard については指数分布や Weibull 分布などを当てはめるか、(8) と同様の式展開から Cox の手法を適用し、baseline hazard を特定化せずに推定することになる。

(10) における属性変数としては、まず開発に携わる企業の製品価格がどれだけ下落しているかという指標が挙げられる。脂質異常症治療剤を上市しつつ開発も手がけている企業はあまり多くなく、価格下落のデータについて十分な変動も得られないことから、ここでは「価格が大きく下落した企業による開発」「価格がさほど下落していない企業による開発」に対するダミー変数を作成し、「製品を上市していない企業による開発」と合わせて3つの状態を比較することとする。

また分析対象は1989年時点で開発が進行中だったもの、ないしそれ以降に開発が始まったものとする。1989年時点で開発が進行中だったものは、開発中にメバロチンの登場という市場環境の激変を経験することから、その後に開発が始まったものとは異なる影響を受けている可能性があり、それらについては1をとる「既存プロジェクトダミー」を用いる。

その他の属性変数は

- NCE (新規化合物) ダミー
- 海外上市ダミー
- 開発企業規模¹⁷⁾
- 開発企業の合併ダミー

である。新薬の開発には、これまで薬剤として利用されていない新規の化合物を手がけるものもあれば、既存薬として用いられている化合物を、さらに別の疾患にも適用できることを確かめるものもある。後者の場合はある程度安全性などについての情報が明らかになっており、前者よりも進捗が早かったり、成功する確率が高かったりすることが考えられる。この点をNCE (新規化合物) ダミーによって捉えることとする。またプロジェクトによっては、既に海外で上市されているものもある。こうした場合も新薬としての承認を得る可能性が高いことか

表 2 推定に用いる各変数の記述統計量

	単位	平均	メディアン	標準偏差	最小	最大
薬価の分析に用いるデータ (N=1910)						
薬価	円	30.7	15.0	44.0	6.0	617.1
初回薬価	円	49.0	33.0	54.2	6.4	678.5
製品月齢	月	89.2	69.0	68.5	0.0	382.0
ジェネリック品ダミー	-	0.782	1.000	0.413	0.000	1.000
注射剤ダミー	-	0.001	0.000	0.023	0.000	1.000
販売企業規模	個	77.7	21.0	159.8	0.0	945.0
非スタチンダミー	-	0.649	1.000	0.477	0.000	1.000
製品市場からの退出の分析に用いるデータ (N=99)						
退出ダミー	-	0.687	1.000	0.466	0.000	1.000
duration	月	150.7	122.0	88.3	50.0	263.0
1992年の薬価/1988年の薬価×100	-	80.6	78.2	9.6	70.0	144.8
価格下落大ダミー	-	0.576	1.000	0.497	0.000	1.000
1989年時点での製品年齢	年	8.535	8.000	5.500	1.000	19.000
製品種類の数	個	1.455	1.000	0.860	1.000	6.000
ジェネリック品ダミー	-	0.859	1.000	0.350	0.000	1.000
販売企業規模	個	52.4	18.0	111.3	0.0	945.0
合併ダミー	-	0.172	0.000	0.379	0.000	1.000
複数販売企業ダミー	-	0.010	0.000	0.101	0.000	1.000
製品開発の分析に用いるデータ (N=89)						
<i>I</i>	-	1.348	2.000	0.867	0.000	2.000
duration	月	58.11	51.00	37.22	2.00	179.00
価格下落大ダミー	-	0.067	0.000	0.252	0.000	1.000
価格下落小ダミー	-	0.258	0.000	0.440	0.000	1.000
既存プロジェクトダミー	-	0.213	0.000	0.412	0.000	1.000
NCEダミー	-	0.933	1.000	0.252	0.000	1.000
海外上市ダミー	-	0.213	0.000	0.412	0.000	1.000
開発企業規模	個	167.3	150.0	120.6	1.0	462.0
合併ダミー	-	0.146	0.000	0.355	0.000	1.000

ら、重要な属性変数であるといえる。さらに②の分析と同様に、企業規模と合併の影響も考慮する。

3.4 データの出典

データの出典は、薬価については社会情報サービス「SRI 保険薬価データベース」より得ている。このデータベースには薬価基準に収載された年月日も記録されており、ここから製品月齢も分かる。また薬剤の種類（注射剤か否か）、ジェネリック品か否かの区別、同一ブランド名で上市されている製品数もこのデータベースより得ている。企業規模は、このデータベースに含まれる製品数に基づいて定義している。合併を経験した企業の規模については、補論で述べているような対応をとっている。

開発期間やその成功・失敗に関する情報は、テクノミック「新薬開発経過一覧」より得ている。NCE か否かの区別もこちらから分かる。なお一部のプロジェクトでは開発経緯が不完全

表 3 薬価についての推定結果

	(A)			(B)		
	Coef.	Robust Std. Err.		Coef.	Robust Std. Err.	
log(初回薬価)	0.857	0.016	a	0.838	0.016	a
log(製品月齢)	-0.253	0.009	a	-0.206	0.371	
log(製品月齢) ²				0.193	0.173	
log(製品月齢) ³				-0.063	0.035	c
log(製品月齢) ⁴				0.005	0.002	b
ジェネリック品ダミー	-0.419	0.023	a	-0.435	0.022	a
注射剤ダミー	0.395	0.046	a	0.289	0.046	a
log(企業規模)	0.009	0.005		0.012	0.005	b
決定係数	0.921			0.925		

N = 1910. a: 1% 水準, b: 5% 水準, c: 10% 水準で有意。年ダミーについての推定結果は図 5a・b 参照のこと。

にしか記録されていないため、補論に示した方法によって欠落部分を補完している。

海外で上市されているか否かは、IMS の R&D Focus によって調べた。

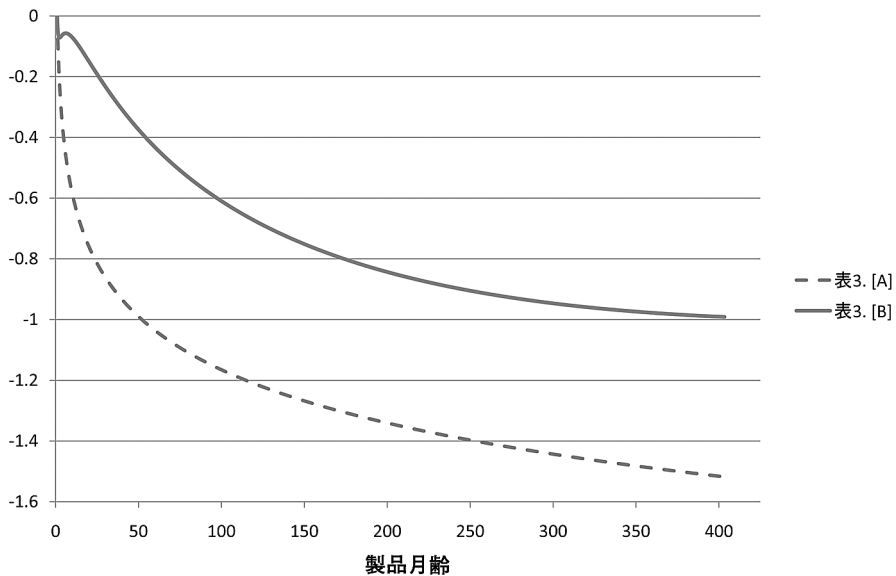
推定に用いる各変数の記述統計量は、表 2 にまとめてある。①の分析では、1978 年以降薬価がつけられたすべての脂質異常症治療剤について、毎改定時の薬価を対象としている。同じブランド名であっても薬効成分の含有量などが違えば異なる薬価がつけられるため、それぞれ区別した上で推定を行っている。これに対し②の分析では、ブランド単位での退出を考慮しており、例えば当初顆粒剤として販売されていたものが、錠剤の発売を機に収載を外れても退出とは見なさず、一種の改良を施した上で存続しているものと見なす。③の分析はプロジェクト単位であり、同じ化合物のものでも対象とする疾患が異なるなど、別のプロジェクトとして進められている場合は、別個の観測値として扱っている。

第 4 節 分析結果

4.1 薬価に関する分析結果

薬価に関する式 (2) を推定した結果を表 3 に示す。各種属性変数の係数は、概ね有意に推定され、かつ符号の方向も予期されたものとなっている。列 (A) においては、製品が古くなるにつれて薬価が下がること、ジェネリック品の薬価は低く設定されること、注射剤は逆に高く設定されることが読み取れる。企業規模の係数は有意でなかったが、製品月齢の影響についてより自由度を高めた列 (B) においてはこちらも有意に正であり、大企業の製品の方がより高い薬

図 4 製品月齢と価格の関係
(係数×log 製品月齢または log 製品月齢の 4 次多項式の値)



値をつけられる傾向にあることが窺える。他の変数の結果については、列 (A) と (B) の間にほとんど違いは見られない。列 (B) の推定結果に基づいて、製品月齢と薬価の関係を図 4 で見ているが、月齢が極めて若い時期に単調でない部分がわずかに認められるものの、7ヶ月を過ぎたところからは単調減少であり、この点においても列 (A) との差はないといえる。ただし薬価が下がるペースは、(B) に基づく方が緩やかとなっている。

属性変数の影響をコントロールした上でのスタチン、非スタチンの薬価の平均的な水準を捉えた μ^s と μ^p の結果については、図 5a と図 5b にまとめている。両者を見比べると、やや変動の幅に差があるものの、概ね同様の結果が得られているといえる。スタチンの方は、メバロチンのみが上市されていた 1990 年から、国内 2 番目のスタチンとしてリボバスが参入した 1992 年にかけて大きく低下した後はほぼ横ばいないしやや上昇傾向を示し、さらにより強力なスタチンとしてリピツールが参入した 2000 年に低下した後もまた横ばい、という動きを示している。これに対し、非スタチンの方はほぼ一貫して低下傾向を示しており、スタチンの登場以後競争上の地位が下がり続けていたことが窺える。もっとも、スタチンの登場によって直ちに非スタチンの価格が押し下げられたわけでもなく、95% 信頼区間を見ると、両者の差が有意に広がったのは 1996 年改定時以降のことである。前述のように 1994 年の改定時にはメバロチンとリボバスの薬価が特例的に引き下げられたこと、1994 年当時の R 幅は 13% と高く、実勢価格が下がりつつあっても、旧薬価がある程度高ければ直には薬価の大きな低下が避けられていたことなどが理由として考えられる。

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

図 5a スタチン・非スタチンの年次ダミー推移
表 3- [A] の結果

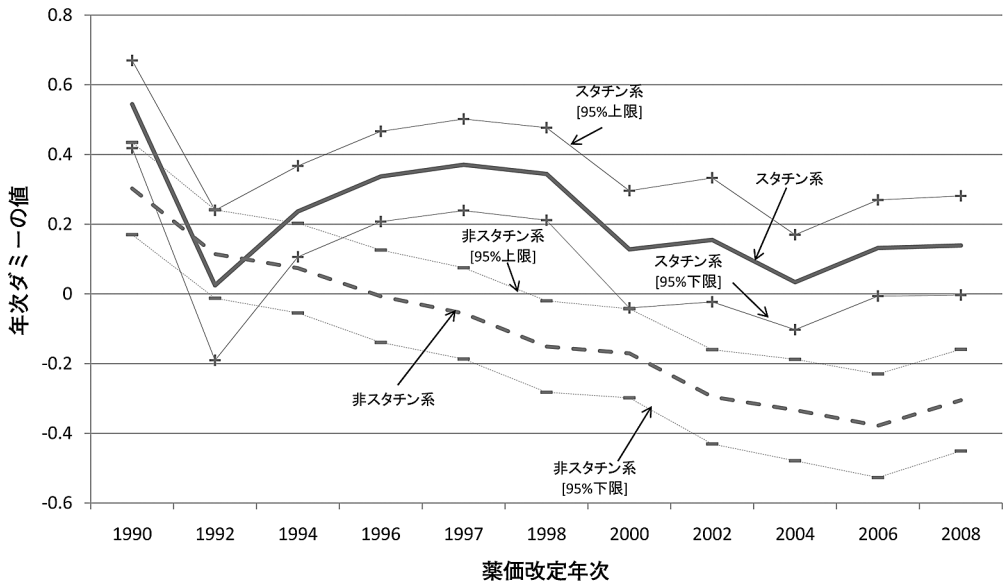
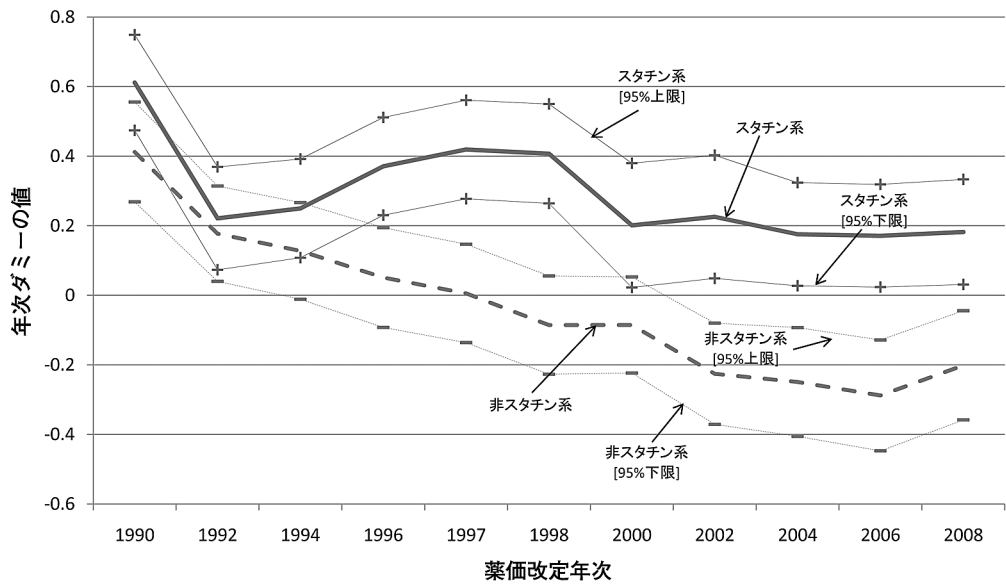


図 5b スタチン・非スタチンの年次ダミー推移
表 3- [B] の結果



1996 年以後は、ほぼ継続的にスタチンの年次ダミー μ_i^s と非スタチンの年次ダミー μ_i^n には有意な差が認められる。2000 年代には、初回薬価および他の属性が同じであれば、スタチンと非スタチンの間には 40% 前後の価格差が見られることになる。

4.2 退出に関する分析結果

1989 年時点で薬価収載されていた脂質異常症治療剤 99 ブランドのうち、約 3 分の 2 に当たる 68 ブランドが 2010 年までに薬価収載から外れ、退出している。この退出動向と、薬価の下落の間にはどのような関係があるかが本論文の主たる関心事である。この点を概観するために、まずサンプルを薬価の下落が大きいものと小さいものとに二分し、それぞれの Kaplan-Meyer 推定量を比較することとした。Kaplan-Meyer 推定量とは survival function に相当し、 t 期に残存している観測対象の数を r_t 、 t 期まで残存して t 期に退出した観測対象の数を d_t として、

$$\hat{S}_t = \prod_{u=0}^t \left[1 - \frac{d_u}{r_u} \right] \quad (11)$$

のように定義される値である。サンプルの区分は、1992 年薬価 / 1988 年薬価の値がメディアン (= 78.2) より大きいか小さいかによって定め、価格下落が大きいものが 57、小さいものが 42 となった。

この結果は図 6 に示されている。価格の下落が大きいものは早期に退出が始まり、その後も長期にわたって生存確率に有意な差が見られる。ただし 150 ヶ月目あたり (2001~02 年頃) からは、両グループの 90% 信頼区間が重なってきており、ある程度の期間が経過すれば価格下落の大きさにかかわらず、退出の意思決定がなされているものと考えられる。

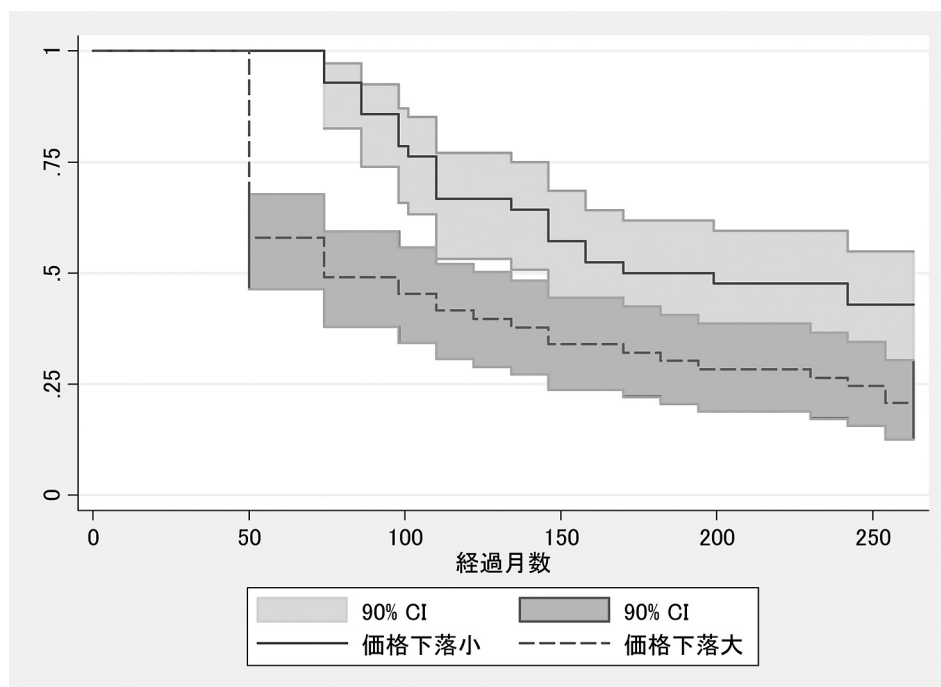
価格下落と退出の関係をさらに分析するために、第 3 節で紹介した proportional hazard function を用いた survival analysis を行った。推定結果は表 4a および表 4b に示している。表 4a では価格下落の指標と製品の古さのみを説明変数とする単純なモデルを推定しており、表 4b では第 3 節で紹介したすべての属性変数を用いた結果を掲げている。いずれにおいても列 (A) は Weibull 分布、列 (B) は指数分布を仮定したパラメトリックモデル、列 (C) と (D) は Cox が提唱したセミパラメトリックモデルとなっている。(D) ではさらに観察されない異質性が存在しうることを考慮して、薬効成分ごとの変量効果に相当する項を取り入れた推定となっている。

なお表 4a および 4b で報告しているものは hazard function の係数 β ではなく、 $\exp(\beta)$ である。これは proportional hazard function において、ある属性変数 z_1 が 1 だけ増加した場合、その係数を β_1 として hazard function の値は

$$\lambda(t, \boldsymbol{z}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{z}'\beta + \beta_1) = \exp(\beta_1) \cdot \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{z}'\beta) \quad (12)$$

となり、もとの値の $\exp(\beta_1)$ 倍になることによる。すなわち $\exp(\beta)$ は、他の変数の値を一定とし

図6 価格下落の大きさによる累積生存確率の差



「価格下落小」は、1992年薬価/1988年薬価×100の値がメディアン (=78.2) より大きいもの、「価格下落大」はメディアン以下のもの。「90%CI」はそれぞれのグループにおける Kaplan-Meier 推定量の90%信頼区間を表す。経過月数は、1989年1月を0としている。

たまま各変数の値が1だけ増えたときの hazard function の値と、もとの hazard function の値の比になっており、これを hazard ratio とよんでいる。Hazard ratio が1より大きければ、当該変数が増加するほど退出が起りやすくなり、1より小さければ当該変数が増えるほど退出は起りにくいと解釈できる。

表4a、4bとも、Coxの手法を用いたときに proportional hazard の仮定は棄却されず、モデルの妥当性については問題ないと考えられる。変量効果については、属性変数をほとんど用いない場合は有意であったが、属性変数を含めると有意ではなく、かついずれにしても得られる推定結果に顕著な差は見られない。

表4aの上半分では、価格下落の指標として1992年薬価/1988年薬価をそのまま用いている。推定結果からは、価格下落の程度と退出動向との間には、ほとんど相関が見られない。しかし表4aの下半分で、1992年薬価/1988年薬価そのものではなく、図6を描いたときのように、大きくサンプルを2つに分けて価格下落が大きい(1992年薬価/1988年薬価が小さい)グループについては1、価格下落が小さい(1992年薬価/1988年薬価が大きい)グループについては0をとるようなダミー変数を用いると、これらはいずれも1%水準で有意となり、価格下落が大

表 4a 製品市場からの退出についての推定結果 (1)

	(A)		(B)		(C)		(D)	
	Wibull Haz. Ratio	Std. Err.	Exponential Haz. Ratio	Std. Err.	Cox Haz. Ratio	Std. Err.	Cox+Shared-frailty Haz. Ratio	Std. Err.
1992年価格/1988年価格	0.995	0.014	0.996	0.014	0.995	0.014	0.996	0.017
1989年時点の製品年齢	1.000	0.004	1.000	0.004	1.000	0.004	1.001	0.004
α	0.268	0.102	a					
Log likelihood	-124.14		-127.21		-		-	
Partial log likelihood	-		-		-282.70		-280.87	
PH test	-		-		0.39		0.47	
Test for heterogeneity	-		-		-		3.66	b
価格下落大ダミー	2.220	0.568	a	2.061	0.526	a	2.187	0.672
1989年時点の製品年齢	1.021	0.020		1.020	0.020		1.026	0.025
α	0.297	0.100	a					
Log likelihood	-120.19		-124.06		-		-	
Partial log likelihood	-		-		-279.56		-278.36	
PH test	-		-		2.95		4.09	
Test for shared-frailty	-		-		-		2.39	c

N = 99. a: 1% 水準, b: 5% 水準, c: 10% 水準で有意。PH test は, Schoenfeld residuals を用いた proportional hazard の仮定の検定。Shared frailty については, 乗効成分ごとの変量効果を想定している。

表 4b 製品市場からの退出についての推定結果 (2)

	(A)		(B)		(C)		(D)	
	Wibull Haz. Ratio	Std. Err.	Exponential Haz. Ratio	Std. Err.	Cox Haz. Ratio	Std. Err.	Cox+Shared-frailty Haz. Ratio	Std. Err.
価格下落大ダミー	1.325	0.373	1.322	0.372	1.360	0.383	1.409	0.464
1989年時点の製品年齢	1.053	0.022	1.046	0.022	1.047	0.022	1.053	0.026
製品の種類数	0.437	0.129	0.500	0.139	0.499	0.141	0.502	0.144
ジェネリック品ダミー	0.491	0.300	0.562	0.344	0.567	0.351	0.531	0.340
企業規模	0.993	0.003	0.994	0.003	0.993	0.003	0.993	0.004
合併ダミー	0.975	0.346	1.044	0.376	1.042	0.378	1.019	0.373
複数販売企業ダミー	9.487	10.113	5.010	5.222	5.552	5.875	4.610	4.898
α	0.375	0.098	a					
Log likelihood	-109.42		-115.63		-		-	
Partial log likelihood	-		-		-271.25		-270.66	
PH test	-		-		8.05		8.70	
Test for shared-frailty	-		-		-		1.19	

N = 99. a: 1% 水準, b: 5% 水準, c: 10% 水準で有意。PH test は、Schoenfeld residuals を用いた proportional hazard の仮定の検定。Shared frailty については、乗効成分ごとの変量効果を想定している。

大きいグループにおいて退出が早くなる傾向が読み取れる。価格下落ダミーの hazard ratio を見ると、価格下落が大きいグループの hazard function の値は、小さいグループのほぼ 2 倍となっている。

さらに表 4b では他の属性変数も考慮している。すると価格下落の大きいグループでは 4 割ほど高い hazard function の値をとることになっているものの、その差は有意なものではない。むしろ製品種類の豊富さや販売企業規模といった要因が重要なものとして浮かび上がってくる。製品の種類が 1 増えると hazard function はほぼ半分になる。企業規模の係数は一見すると小さく見えるが企業規模は分散が大きく、例えば 1 標準偏差分だけ企業規模が大きくなれば、 $0.993^{11.3} \cong 0.458$ であるから hazard function の値は半分以下になる。合併の影響は、hazard ratio の値からもその有意性からも目立ったものとは認められず、特定の傾向は見られない。

表 4a と表 4b で価格下落ダミーの有意性が異なることから、図 6 で示されているものは、単純に価格の下落が退出を促すというよりも、企業規模と価格下落の間に有意な相関があり、本来企業規模で捉えられるべき要因が、価格下落ダミーで捉えられたものと考えるのが差し当たり妥当であると思われる。企業規模が何を反映しているかについては、さまざまな解釈が可能であり、今後更に分析を進める余地が残されているといえる。

4.3 開発に関する分析結果

脂質異常症の治療を目的とする薬剤の開発プロジェクトは、1989 年時点で開発中のものとその後開発が開始されたものとを合わせて 89 ある (2005 年時点まで)。このうち新薬として承認を受けたものは 12 プロジェクト、2005 年までに中止となったものは 54 プロジェクトである。また 29 プロジェクトについては、脂質異常症治療剤を既に上市していた。この 29 プロジェクトを、さらに大きな薬価下落を経験した企業によるものと、そうではないものに分け、製品を上市していない企業によるものと合わせて 3 つのグループにおいて、開発の進捗にどのような差があるかを分析することとする。

分析の手法としては、第 3 節で紹介した competing risks model による survival analysis を採用し、開発期間については前臨床試験の開始からの月数と定義する。ただし competing risks model では、duration が終了する経路が複数 (ここでは開発に成功する場合と中止となる場合の 2 つ) あるため、属性変数の影響については注意して解釈する必要がある。これは t 期に $I=r$ ($r=\{1,2\}$) が実現する確率が

$$\Pr [I=r|t, \mathbf{z}, \beta] = \frac{\lambda_r(t|\mathbf{z}, \beta_r)}{\lambda_1(t|\mathbf{z}, \beta_1) + \lambda_2(t|\mathbf{z}, \beta_2)} \quad (13)$$

と表され、ある属性変数 z_1 の変化は $\lambda_1(t|\mathbf{z}, \beta_1)$ 、 $\lambda_2(t|\mathbf{z}, \beta_2)$ 双方の変化を通じてこの確率に影響することによる。従って、退出経路が 1 つしかない survival analysis のようには係数の解釈ができないことになる。この点については、Thomas (1996) が $\beta_{rk} > \beta_{jk}$, $\forall j \neq r$ ならば z_k が大きくな

表 5a 製品開発についての推定結果 (1)

	(A)						(B)						
	Weibull			Exponential			Weibull			Exponential			
	承認	中止	中止	承認	中止	中止	承認	中止	中止	承認	中止	中止	
Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.
価格下落小ダミー	-0.269	1.225	0.348	0.377	-0.099	0.394	0.036	0.291					
価格下落大ダミー	4.156	2.038	-0.028	0.439	0.359	0.226	-0.151	0.315					
既存プロジェクトダミー	1.258	1.089	-1.253	0.366	0.767	0.573	-0.505	0.209					
NCEダミー	-1.939	1.567	-1.801	1.014	-0.282	0.393	-1.349	0.783					
海外上市ダミー	5.374	1.496	-2.243	0.663	3.301	0.841	-1.719	0.543					
企業規模	0.009	0.005	0.002	0.001	0.000	0.002	0.002	0.001					
合併ダミー	3.000	1.322	-2.134	0.523	1.394	0.811	-1.824	0.526					
α	2.224	0.325	0.731	0.120									
Log pseudolikelihood	-63.45						-100.70						

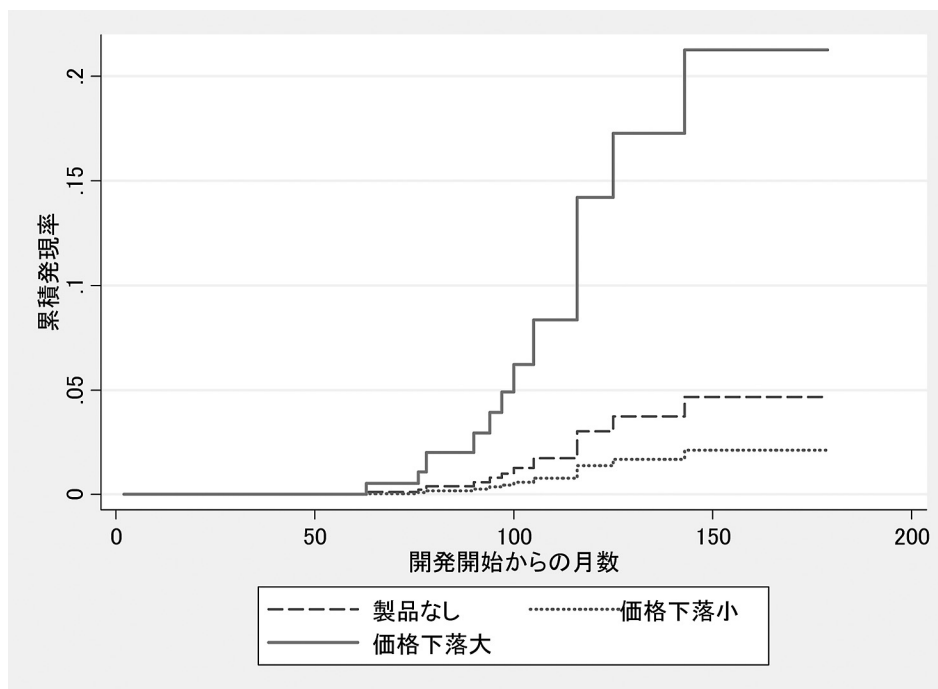
N = 89. a: 1%水準, b: 5%水準, c: 10%水準で有意。Log pseudolikelihood は、承認、中止それぞれの推定から得られた値の合計。

表 5b 製品開発についての推定結果 (2)

	(C)				(D)			
	承認		中止		承認		中止	
	Coef.	Robust Std. Err.	Coef.	Robust Std. Err.	Sub-Haz. Ratio	Robust Std. Err.	Sub-Haz. Ratio	Robust Std. Err.
価格下落小ダミー	-0.265	1.141	0.307	0.377	0.449	0.382	1.316	0.498
価格下落大ダミー	3.539	1.893	-0.036	0.491	5.009	4.301	0.903	0.427
既存プロジェクトダミー	1.091	0.959	-1.312	0.439	3.047	2.609	0.341	0.123
NCEダミー	-1.822	1.264	-1.876	1.008	0.607	0.449	0.224	0.242
海外上市ダミー	4.167	1.128	-2.286	0.663	74.339	90.149	0.069	0.047
企業規模	0.007	0.004	0.002	0.001	0.997	0.004	1.002	0.001
合併ダミー	2.349	0.927	-2.160	0.515	6.748	9.620	0.114	0.059
Log pseudolikelihood					-206.51			
					-192.26			

N = 89. a: 1% 水準, b: 5% 水準, c: 10% 水準で有意。Log pseudolikelihood は, 承認, 中止それぞれの推定から得られた値の合計。

図7 価格下落の大きさによる累積プロジェクト成功確率の差



「価格下落小」は、開発企業が上市していた製品について、1992年業価/1988年業価×100の値がメディアン(=78.2)より大きいもの、「価格下落大」はメディアン以下のもの。製品を複数持つ企業の場合はその平均をとった上で定義している。「製品なし」は、脂質異常症治療剤を販売していない企業のプロジェクト。図8も同様。

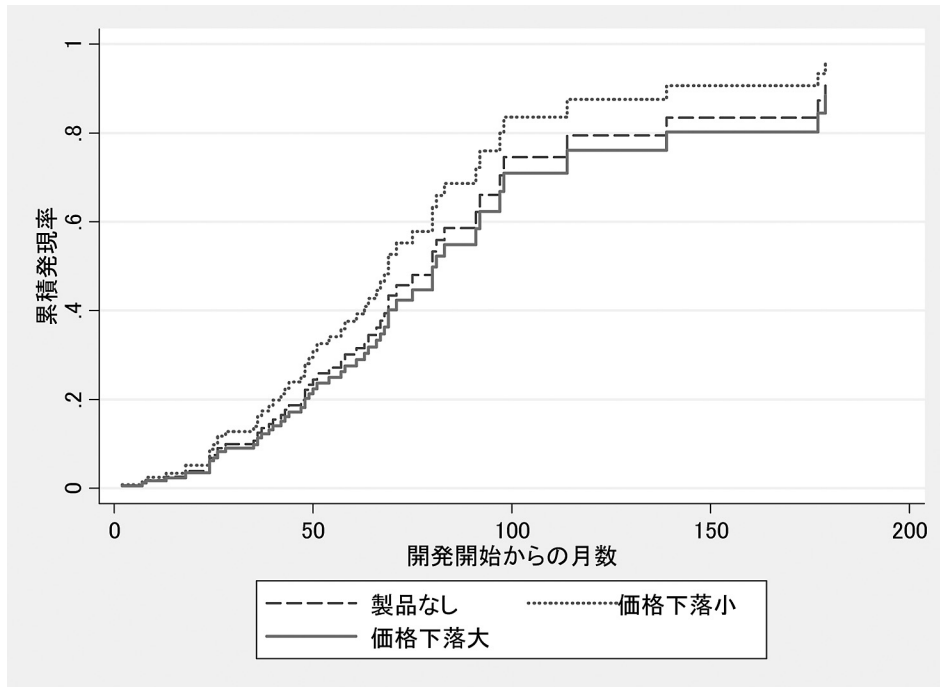
ると $\Pr [I=r|t, \alpha, \beta]$ も大きくなることを示している。また、Fine and Gray (1999) は hazard ratio と同様に解釈できる subhazard ratio を提唱しており、本論文でもこれらを利用して結果を解釈する。

推定結果は表 5a, 表 5b に示している。表 5a は Weibull 分布または指数分布を用いたパラメトリックモデルを推定したものであり、表 5b は Cox のセミパラメトリックモデルと Fine and Gray (1999) の手法に基づく推定結果である。表 5a, および表 5b の列 (C) では hazard function における係数がそのまま報告されており、表 5b の列 (D) では subhazard ratio が報告されている。

これらの表を見比べると、まず (A) と (B) で尤度に大きな差があることが分かる。そのため、パラメトリックモデルに関しては、Weibull 分布を採用した (A) の方が当てはまりがよいということになる。さらに (A), (C), (D) を見ると、承認についての hazard function と、中止についての hazard function とで有意とされる変数が非対称であることに気づく。ここから、承認を早めるような要因が、中止となるのを遅らせるとは限らないことが示唆される。

特にこの点がよく現れているのが、企業規模に関する結果である。(A) および (C) において

図 8 価格下落の大きさによる累積プロジェクト中止確率の差



は、企業規模の係数は承認の方でも中止の方でも有意に正となっている。実際、新薬開発においては、後の段階になるほど大規模な臨床試験が求められ、従って開発費用も増大することが知られている。そのため、「研究開発能力」の高い企業では、単に承認を受ける率が高いというのではなく、中止をする場合は開発費用の負担が大きくなならない早期段階で意思決定し、効果的に開発プロジェクトの選択が進められているといわれ（桑嶋（1999））、このことと整合的な結果が得られているといえよう。解釈が容易な (D) についてみると、企業規模が大きいと、開発中止が有意に早まるが、承認の方については有意な結果が得られていない。

本論文の中心的課題である製品価格と開発の関係についてみると、有意な結果が得られているのは、価格下落が大きい製品を持つ企業についてである。(A)、(C) では価格下落大ダミーの係数は、承認の hazard function において有意であり、かつ中止の hazard function の係数とは大きな差が見られる。(D) においては、価格下落が大きいことで、有意に承認の hazard function が高まることが認められる。この影響の違いを直観的に表したものが図 7 および図 8 である。これは表 5b の (D) の結果を用いて、他の属性変数は標本平均の水準に固定した上で、大きな価格下落を経験した企業によるプロジェクト、小さな価格下落を経験した企業によるプロジェクト、脂質異常症治療剤市場に製品を未だ持たない企業によるプロジェクトについて、承認および中止という事象が生じる累積頻度を描いたものである。図 7 において、大きな価格

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

下落を経験した企業によるプロジェクトは承認を受けるペースが目立って速いことが明らかとなっている。これに対して、中止については3種類のプロジェクト間でそれほど大きな違いは見られない。

こうしたことから、画期的な新製品との競争によって既存製品の価格が大きく下がった企業は、早期に開発の成功にこぎつけている傾向にあることが窺える。Aghion and Griffith (2005)では競争によって既存製品からの利益が薄くなれば、そこから抜け出るためにイノベーションが促されるという“escape-competition effect”の概念を提唱しているが、本論文で観察された結果はこれと整合的であるといえる。

その他の変数の結果について見ると、メバロチン登場時に開発中だったプロジェクトは、より速やかに中止が決定される傾向にあった。画期的な新製品が上市されたことで、あまり新規性のないプロジェクトは早期に撤収された可能性が示唆される。合併については、(A)および(C)では承認、中止の双方で有意であるが、(D)を見ると中止を遅らせる方についてのみ有意という結果になっている。少なくとも脂質異常症治療剤の分野では、合併によって資金的な余裕が生まれ、開発の継続がしやすくなっているものの、必ずしも承認につながっていないというように読み取れる。

第5節 まとめと今後の課題

本論文は、日本の脂質異常症治療剤市場を対象として、スタチン系製剤という画期的なイノベーションが登場した後に、既存製品がどのような影響を受け、かつ影響を受けた企業のイノベーション活動はより進展するのか、それとも抑制されるのかという点を分析したものである。

その結果、既存製品の価格はさまざまな属性を考慮した上で、スタチン系製剤よりも40%程度低い価格がつけられていることが示された。ただし、こうした価格の差はスタチン系製剤の登場後直ちに生じたものではなく、数年のラグを伴っていた。日本の薬価制度においては、必ずしも直ちに競争実態を反映した水準に薬価がつけられるわけではないことが、この背景にあると考えられる。既存製品のうちでもより大きな薬価下落を経験したものは、より早期に市場から退出する傾向が見られたものの、企業規模などの差を考慮すると薬価の影響は有意ではなく、薬価の下落が退出を促す主たる要因とまではいえない。他方、既存製品について大幅な薬価下落を経験した企業は、新薬の開発においてより早期に承認にこぎつけており、競争環境が厳しくなったことがむしろイノベーションを促している可能性が示唆される結果となった。

本論文は、画期的なイノベーションのインパクトを、競合する企業のイノベーション活動に注目しながら検証する第一歩の試みであるが、これらの結果については今後更に詳細に検証を重ねる必要がある。まず本論文の対象はかなり限定的であり、特に survival analysis の結果については小さな標本に基づくものであることに注意が必要である。分析に用いた hazard

function についても改良の余地は大きい。特に今回は時間とともに変化する変数を考慮しない定式化となっており、開発期間中の企業やプロジェクトの変化を十分には捉えられていない。こうした時間とともに変化する要因を適切に取り込むことができれば、競争環境の変化とイノベーションの間の因果関係について、より踏み込んだ理解が得られるものと期待される。

補論. データの作成について

開発経緯の補完

新薬の開発に当たっては、まず動物実験で安全性等を確認する前臨床試験、少数の健康な人に投与し人体への影響を検証する Phase I、少数の患者に投与し有効性等を確かめる Phase II、多数の患者を対象として二重盲検法により安全性・有効性を最終的に判断する Phase III という段階を踏み、それから承認審査の申請、承認、薬価収載という運びになる。テクニミック「新薬開発経過一覧」では、これらの段階を可能な限り調査し、新薬開発プロジェクトの進捗状況をまとめた貴重な資料となっている。

しかしながら日本では、製薬会社は開発プロジェクトの進捗を公表する義務がなく、テクニミックの調査はプレスリリースや、独自の取材に基づくものとなり、すべての開発段階を追跡できているわけではない。例えば Phase I、Phase III の開始年月は判明しているが、Phase II がいつ行われたかは分からない、というようなケースが見られる。

そこで本論文では、「標準的な」進捗ペースを想定し、それによって欠落した情報を補うこととした。具体的には脂質異常症治療剤を含む「循環器用剤」の各開発プロジェクトについて、情報が確定的に得られるもののみを取り出して、各段階に要した期間のメディアンを算出した。その結果、Phase I から Phase II までは 12ヶ月、Phase II から Phase III は 24ヶ月、Phase III から審査の申請までが 23ヶ月、申請から承認までが 25ヶ月という数字が得られた。なお、NCE とそれ以外では前臨床から Phase I に至る期間に大きな差があるため、この期間については NCE なら 21ヶ月、それ以外は 15ヶ月という値を用いている。

その上で、このメディアンを当てはめることで欠落している期間を補っている。例えば Phase II 以降すべての進捗状況が分かっている NCE の場合は、Phase II 開始の 12ヶ月前に Phase I が開始しており、さらにその 21ヶ月前に前臨床が開始したものと推計する。

ただし、例えば Phase I と Phase III が分かっている Phase II が欠落している場合に、判明している Phase I 開始から Phase III 開始までの期間が $12 + 24 = 36$ ヶ月に合致しないことがある。この場合は、まず判明しているデータを用いて、Phase I の開始から Phase III の開始に至る期間を求め、その間を 2つのメディアンの比 ($12:24 = 1:2$) になるよう按分し、Phase II の時期を補完している。

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

企業規模

企業規模については、「SRI 保険薬価データベース」に収録されている全製品数（ジェネリック品を除く）のうち、その企業が販売会社とされているものの数で評価している。ただしこのデータベースは2010年に販売中のものはその時点の販売企業名、それ以前に収載から外れたものは、最終販売企業名で収録されている。従って、対象期間中に合併を経験した企業の場合は、多くの製品が合併後の企業名で記載されている。

そこで合併前の企業の規模は、次の手順で計算した。まず当該合併に関わるすべての企業名をリストアップし、それらを販売会社とする製品数を合計する。A社とB社が合併してC社になったケースであれば、A、B、Cの3社のものを合計する。その上でA社およびB社の企業規模は、これを1/2にしたものとし、C社の規模はこの合計の値とする。

また、D社とE社が合併して成立したF社が、更に後にG社とも合併してH社となった場合は、H社はもともとD、E、Gの3社であったものが順次統合したものと考え、D、E、G社については全5社の合計の1/3、F社はDとEが合併したものであるから5社合計の2/3として計算している。

注

- 1) プロセス・イノベーションの事例であるが、Klepper (1996) では、タイヤ製造業における技術革新の登場が、新規参入や退出の大きな波をもたらした様子を詳細に検証している。
- 2) 利潤率、あるいはマークアップ率を競争の指標とすることは、Nickell (1996) など多くの実証分析でとられる手法である。
- 3) 最近の研究としては Bloom, Doraca, and van Reenen (2010), Bustos (2011) などがある。
- 4) 以前は「高脂血症」という呼び名が一般的であったが、コレステロールの種類によっては血中濃度が低すぎる方が問題になることから、現在ではこの名称が正式なものとされている。
- 5) この状態は、正確には「高LDLコレステロール血症」である。脂質異常症には、このほかにトリグリセライドが高い「高トリグリセライド血症」、HDLコレステロールが低い「低HDLコレステロール血症」がある。動脈硬化性疾患との関連で取り上げられることが多いのは、「高LDLコレステロール血症」である。
- 6) 薬剤の名前は、商品名のほかに化学物質としての名前があり、これを一般名と呼ぶ。薬学系の論文などでは一般名が用いられることが多く、ここでは両者を併記する。
- 7) 表1に示したロレルコは、メバロチン登場前年には最も売上の大きい脂質異常症治療剤であった。
- 8) メルクと三共（現：第一三共）は、ともに1970年代からスタチン系製剤の開発において世界をリードしていた。世界的にはメルクの開発したメバコール（一般名：ロバスタチン）が最初に上市されたスタチンとなっているが、メバコールは三共の研究者が発見し特許を取得していた物質と同じであることから日本では上市されず、メバコールとほぼ同一の化学的組成を持つリボバスが上市されることとなった。これらの経緯については遠藤 (2006)、山内 (2007) が詳しい。
- 9) このうちセルタとバイコール（一般名はいずれもセリバスタチン）は、副作用の恐れが判明したことから自主回収されている。

- 10) 薬事工業生産動態統計の医療用医薬品生産額の数値である。2005年に統計の定義変更が行われており、1990年の値は新旧両定義のデータから筆者が推計した。
- 11) 日本の薬価制度では、一定の基準以上に売上の大きくなった製品については、他の製品に比べて大きく薬価を引き下げる規定があり、これを市場拡大再算定とよぶ。メバロチンとリポバスは、1994年の薬価改定時にこの適用を受けた。
- 12) 既存製品の特許が切れると、同一の薬効成分を持つ薬剤の特許に抵触せずに販売できるようになる。このような薬剤をジェネリック品と呼び、開発費の負担なく販売できるため、より安価な製品として利用される。メバロチンとリポバスは2003年に特許が切れ、両製品のジェネリック品が多数上市された。
- 13) 薬効という観点から比較可能と見なされる製品がある場合は、そうした比較薬の薬価が重要な判断材料になるが、画期的な製品の場合は適当な対照薬がないこともあり、その場合は製造原価などを考慮することになる。
- 14) duration analysis とよばれることも。
- 15) 合併を経験した企業の製品については、薬価収載時に販売企業だったものの規模で評価している。
- 16) 合併によって企業経営の効率化が達成されるか否かについては、確定的な実証結果は得られていない。ある企業が他の企業を買収する場合、買収後に買収先の企業価値をより高められるという期待が背景にあるという解釈があるが、他方で買収先企業の株式が極めて分散して保有されていれば、各株主のフリーライダー行動によって買収価格がつけ上げられ、結果的にそのような買収が行われないという理論的可能性も指摘されている。こうした議論についての展望を示した論文として、坪沼 (2007) がある。
- 17) 合併を経験した企業のプロジェクトについては、開発開始時に開発企業だったものの規模で評価している。

参 考 文 献

- 遠藤 章 (2006) 『新薬スタチンの発見 — コレステロールに挑む』岩波科学ライブラリー 123 岩波書店。
- 科学技術政策研究所 (2009) 「イノベーションの経済分析」 NISTEP Report No.119.
- 桑嶋健一 (1999) 「医薬品の研究開発プロセスにおける組織能力」 組織科学 vol.33, pp. 88-104.
- 坪沼秀昌 (2007) 「敵対的買収におけるフリーライダー問題」 東京経学会誌 vol. 253, pp. 97-131.
- 山内 喜美子 (2007) 『世界で一番売れている薬』小学館。
- 山村 卓・石神 真人 (2007) 「HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)」 日本臨床 増刊号 vol.65 (増刊 7) 『脂質代謝異常—高脂血症・低脂血症—』, pp.458-464.
- Aghion, Phillippe and Rachel Griffith (2005) *Competition and Growth: Reconciling Theory and Evidence*, MIT Press.
- Bloom, Nicholas, Mirko Draca, and John van Reenen (2010) “Trade Induced Technical Change? The Impact of Chinese Imports on Innovation, Diffusion and Productivity,” mimeo.
- Bustos, Paula (2011) “Trade Liberalization, Exports, and Technology Upgrading: Evidence on the Impact of MERCOSUR on Argentinian Firms,” *American Economic Review*, vol. 101, 304-340.
- Cox, D. R. (1972) “Regression Model and Life-Tables,” *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*

画期的なイノベーションが競合他社の既存製品およびイノベーション活動に及ぼす影響について

(*Methodological*), vol. 34, pp. 187-220.

Cox, D. R. (1975) "Partial Likelihood," *Biometrika*, vol. 62, pp. 269-276.

Fine, Jason P. and Robert J. Gray (1999) "A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 94, pp. 496-509.

Klepper, Steven. (1996) "Entry, Exit, Growth, and Innovation over the Product Life Cycle," *American Economic Review*, vol. 86, pp. 562-583.

Mukhtar, R. Y. A., J. Reid and J.P.D. Reckless (2005) "Pitavastatin," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 59, pp.239-252.

Nickell, Stephen J. (1996) "Competition and Corporate Performance," *Journal of Political Economy*, vol. 104, pp. 724-746.

Thomas, Jonathan M. (1996) "On the Interpretation of Covariate Estimates in Independent Competing Risks Models," *Bulletin of Economic Research*, vol. 48, pp. 27-39.

Trajtenberg, Manuel (1990) *Economic Analysis of Product Innovation: The Case of CT Scanners*, Harvard University Press.