

Title	研究開発パイプライン分析による製薬企業の研究生産性に関する考察
Author(s)	牛山, 文仁; 内平, 直志
Citation	年次学術大会講演要旨集, 31: 728-731
Issue Date	2016-11-05
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/13979">http://hdl.handle.net/10119/13979</a>
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

○牛山文仁, 内平直志 (北陸先端大)

## 1. はじめに

近年、国内外を問わず研究・開発・販売といったフルバリューチェーンを有する従来型製薬企業の研究開発生産性低下が問題となっており<sup>[1,2]</sup>、各製薬企業はこの課題解決のため各々のバリューチェーンにおいて様々な方策を講じることにより、収益性や企業価値の向上に奔走している(図1)。

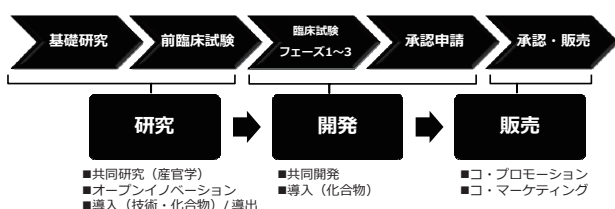


図1：製薬企業のバリューチェーン

実際に、基礎研究や前臨床試験を行う研究段階においては、公募型を含むオープンイノベーションへの取り組みやアカデミアとの共同研究、特殊な創薬技術を有するベンチャー企業からの技術導入等による創薬テーマの発掘や創薬標的探索が積極的に実施されるようになってきている<sup>[3]</sup>。加えて、企業間での化合物ライブラリーの相互利用(例：仏サノフィ-英アストラゼネカ、アステラス-第一三共/アステラス-田辺三菱)も進められており、より多様性を有する化合物群からのスクリーニング実施を可能にするなどの取り組みが積極的に行われている。また、臨床試験(フェーズ1～フェーズ3)、承認申請に相当する開発段階では、単一企業での一貫した臨床試験の実施やライセンスアウトの割合が減少し、他社との共同開発、もしくは、より上市確率の高い化合物を有する企業自体のM&Aが増加しており、リスク分散と収益性確保が図られている。更に販売段階では、コ・プロモーション、コ・マーケティングといった、収益性を向上させるための営業戦略が積極的に行われている。しかしながら、特に国内に基盤を置いている新薬研究開発型製薬企業が置かれている環境は、外的要因を含めて厳しい状況下にある。新薬創出の難易度が上昇している原因として以下の原因が列挙される。

～研究～

1) アンメットメディカルニーズ領域における創薬標的探索の難易度が高く、高度な標的探索技術が要求されている。これらの領域は糖尿病のような生活習慣病とは異なり、患者数が少ない疾患が多いことから、ブロックバスターと言われる大型製品への成長の期待度が低く、研究対象疾患の選択が困難となっている。

2) 新たな創薬標的探索に伴い、研究開発の対象が従来の低分子医薬から、より分子量の大きな中分子医薬、アプタマーやアンチセンスといった核酸医薬、更には抗体医薬へシフトしており、従来の手法による創薬研究が困難となっている。

～開発～

3) 安価な低分子化合物と比較して、抗体医薬品のような生物学的製剤は高度な製造技術、多額の製造費用を要しており、開発難易度が上昇している。

4) 当局からより高い有効性と安全性を要求されており、臨床開発の費用増大、期間延長が生じている。

5) 長期収載品の薬価や類似薬の薬価収載に関するルール改定による医療費抑制が図られ、上市医薬品数や収益性の低下が予想される。

その他の新薬創出を阻害する外的要因として、人口の減少、後発医薬品のシェア拡大等が挙げられる。上述の通り、新薬研究開発型の製薬企業にとって厳しい環境下ではあるが、2015年から国内でも販売が開始されたギリアド社のC型肝炎治療薬ハーボニーやソバルディのように発売開始初年で、それぞれ1176億円、1118億円を売り上げ、国内売上高ランキングの1位、3位を占める製品も登場している<sup>[4]</sup>ことから、まだまだ新たな医薬品開発の余地があることが伺える。実際、研究開発パイプライン(新薬候補)総数は世界的に顕著な継続的增加を示しており、開発ステージ別にも2015年においては前臨床からフェーズ3に至るすべてのステージでパイプライン数が増加している(図2)<sup>[5]</sup>。

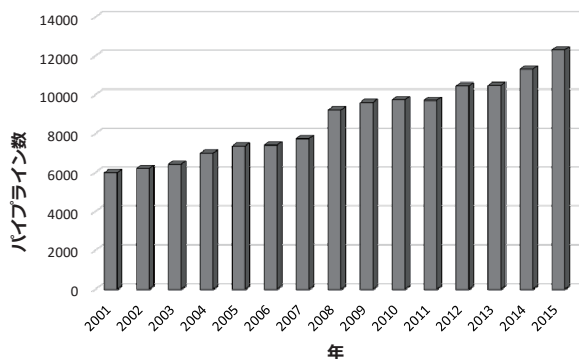


図2：年別研究開発パイプライン全体の規模

このような充実したパイプラインの拡充や各製薬企業の研究開発費が増加傾向にあるにも関わらず上市される医薬品はごく僅かであり、その確率は1/30000ともいわれている<sup>[6]</sup>。

新薬研究開発型の製薬企業が望む持続的な事業収益、企業価値向上のためには研究生産性および開発生産性を向上させ、新薬の上市確率を高くしていくことが必須である。特に、研究段階からのアウトプットとして創出され、開発段階へと進められる自社オリジナルな医薬品候補化合物は、各企業の研究能力（創薬力）の指標としてみなすことができる。そこで本稿では、製薬企業各社の製品および開発パイプライン分析を実施し、自社品創出数の比較による研究生産性について述べる。

## 2. 現状分析

図2で示した通り、研究開発パイプライン数が増加するに伴い、国内外製薬企業の研究開発費も増加の一途を辿っている<sup>[6,7]</sup>。研究開発費の伸びに対し、新薬承認数は日本、および医薬品最大の市場である米国において、その増加の割合が低いことから、研究から開発段階での生産性低下が顕著である（図3）<sup>[6,8]</sup>。

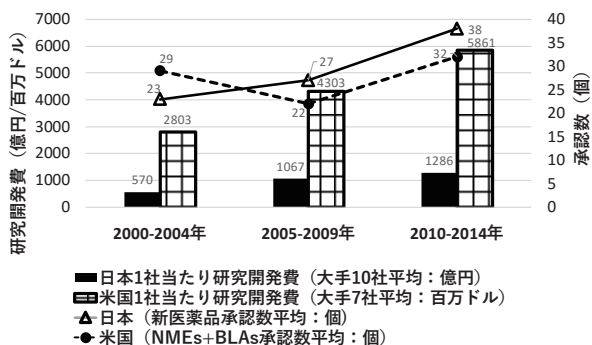


図3：日米製薬企業の研究開発費と承認新薬の推移

また、米国における新薬開発コストは、開発途中でドロップしたパイプラインも含めると現在

では1新薬当たり26億ドルになるという試算が出されている<sup>[7]</sup>。この数値は1970年代の開発コストの145倍であり、開発コストの高騰が大きな課題となっている（図4）。

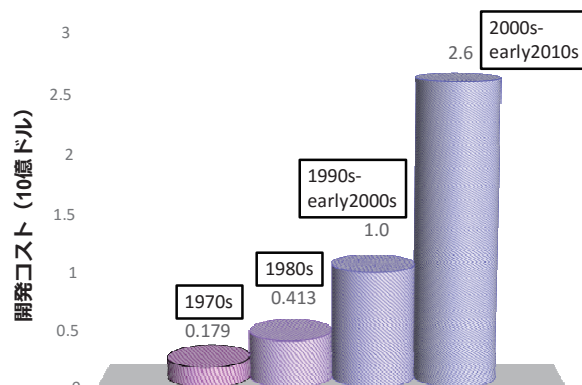


図4：米国における1新薬の開発コスト推移

## 3. 先行研究

製薬企業の研究開発生産性に関する研究は以前より様々な手法を用いて研究されている。

Ulrik Schulze (2014)らはグローバル製薬会社における2011年から2013年に上市された新薬の売上高と承認申請から上市までの期間を4年間のオフセットとして除いた2007年から2009年の年平均研究開発費の相関により研究開発生産性を評価しており、日本よりも先行して米国等でのC型肝炎の発売に至ったギリアド社の研究開発生産性に関する高パフォーマンスが如実に示されている<sup>[9]</sup>。また、同グループは、製薬企業規模、パイプラインの対象疾患や開発化合物の物性等の様々なファクターが医薬品開発の成功・失敗に対してどのくらいの影響があるかを示しており、研究開発費の規模や本社の所在地は重要ではなく、むしろ対象疾患やその標的の種類により大きく影響されると述べている<sup>[10]</sup>。また、Steven (2010)らは、上市に至るまでの各パラメーターの資本化原価に基づいた分析を行い、新たな研究開発モデルを提唱している。開発コスト削減のために、開発コストが集中するフェーズ2以前の前臨床試験およびフェーズ1というできるだけ早く、低コストの段階でproof-of-conceptを取得することに趣きをおいたモデルである<sup>[11]</sup>。このような新たな研究開発モデルによる研究開発の生産性向上を目指した報告は田中(2009)によっても報告されており、研究段階での一方向単発型モデルから循環型リード最適化モデルへの変換、開発段階における前倒しモデルから、仮説検証モデルへの変換が提唱されている<sup>[12]</sup>。上述の通り、製薬企業における研究開発生産性に関する研究は、アウトプットとして上市された製品および、その

売上高や研究開始から上市に至るまでのコスト等を指標にしたものである。一方で、不確実性が高く、成功確率の低い研究段階にフォーカスした研究は先行研究が少ないことから学術的価値を有する（表1）。

	対象	アウトプット	収益指標
研究開発生産性 R&D productivity	基礎研究～承認	自社/導入製品 (上市品)	製品売上金 営業利益
研究生産性 Research productivity	基礎研究～ 前臨床試験	自社/導出化合物	ロイヤリティ マイルストーンフィー

表1. 研究開発生産性と研究生産性

#### 4. 開発パイプライン分析

本稿では国内製薬企業の開発段階から上市に至るパイプライン、製品を対象とし、その中でも特に研究段階のアウトプットとして新たに開発段階に進んだ自社開発パイプライン化合物の数に着目、分析することにより、各企業の研究能力（創薬力）を示すことを目的としている（図5）。

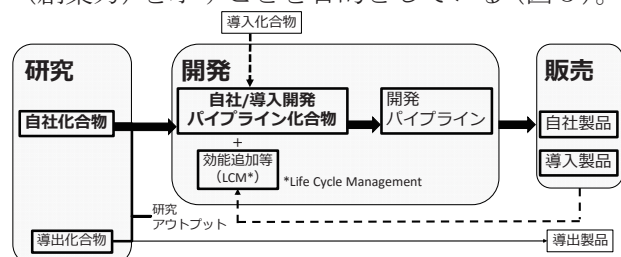


図5. 製薬企業バリューチェーンにおけるパイプライン、製品の位置づけ

一般的な研究段階における実施項目は創薬コンセプトに応じた標的の探索から始まり、シード化合物の創出、そこから得られたリード化合物の最適化により開発候補化合物を見出す。続く前臨床試験にて、その化合物が開発段階に進むに適しているかを見極める（図6）。

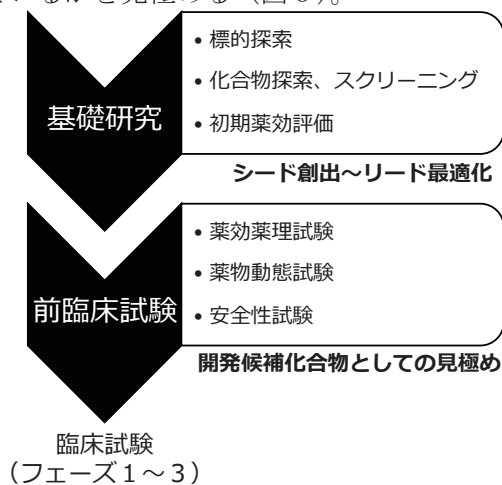


図6：基礎研究・前臨床試験の内容

このプロセスにおいて、細部の手法に関しては企業や対象疾患等で異なるものの、全体を通じて

ほぼ共通したものであり、このプロセスを経ることにより、自社オリジナルな新薬候補を創出することができる。この後の開発段階で臨床試験を実施、承認申請をクリアすることにより、自社製品として上市され収益をもたらす。

まず、この上市に至った自社製品に着目し、2015年3月期（一部の企業は2015年3月期に準じた決算期）の各製薬企業（医薬品売上高上位20社、うち1社は引当金計上によるセグメント利益が赤字のため除外）における自社・導入製品数と該当するセグメントの売上高・営業利益（対数）の回帰分析を実施した。各財務データは各社の決算短信および付帯資料等のIR情報を用いた。また、製品起源等の情報に関しては各社の決算情報、発表資料、並びに日本製薬工業協会の新薬・治験情報等より得た。結果として、自社品数はセグメント売上高および営業利益共に強い相関を示し、相関係数は売上高（ $r=0.63$ ）、営業利益（ $r=0.57$ ）であった。一方、導入品数では売上高と強い相関（ $r=0.56$ ）となる一方で、営業利益とは弱い相関（ $r=0.38$ ）を示した。このことから製薬企業の収益へと繋がる営業利益を向上させるためには、自社オリジナルな新薬を上市していく必要があることが示された。この結果を基にして自社製品へと成り得る自社創出の開発パイプラインに関する分析を行った（図7、8）。

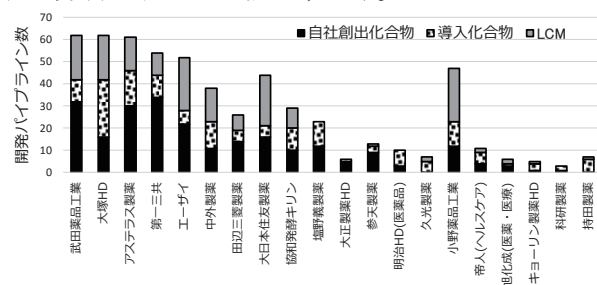


図7. 各社開発パイプライン数（売上上位20社、2015年3月期）

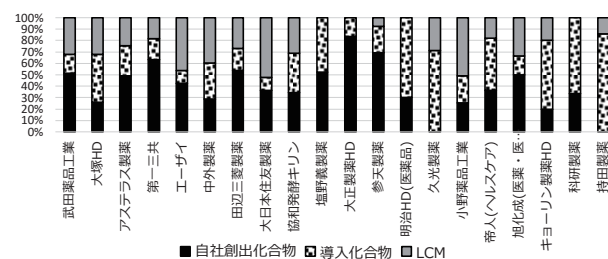


図8. 各社開発パイプライン割合（売上上位20社、2015年3月期）

上図の自社創出化合物には開発段階（フェーズ1～3）すべての化合物が含まれており、時間軸が考慮されていない。そこで各製薬企業が一定期



間において新たに開発段階へとステージアップさせた自社化合物を抽出した。自社化合物の中にはM&Aにより傘下にある企業が創出した化合物も含めた。期間はフェーズ1からフェーズ2の平均開発期間を考慮し、約4年間(2012年3月期～2016年3月期、もしくは準ずる期間)とした。この両時点での開発パイプラインを比較することにより自社化合物を起源とする新規開発パイプライン化合物を抽出した(図9)。

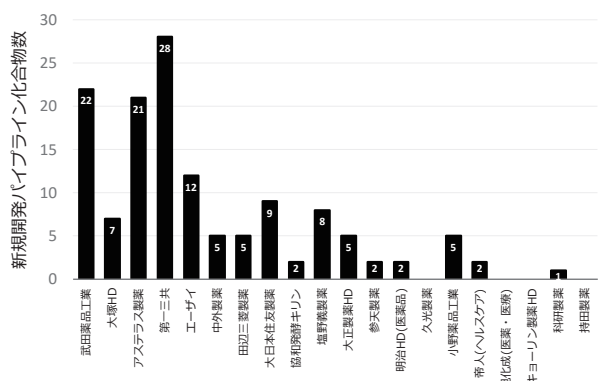


図9. 自社化合物を起源とする新規開発パイプライン化合物 (2012-2016年)

この手法を用いることにより、この期間内で開発段階へと進んだが、短期間で開発中止となったロクオリティな化合物は排除されることになる。ここで示される新規開発パイプライン化合物数は研究段階からのアウトプットであり、各社の研究能力(創薬力)を示している。

上図の中で、売上が高いにもかかわらず、開発パイプライン数が少ない企業(大塚HD、中外製薬)が見受けられるが、大塚HDの場合は大鵬薬品工業とグループ会社を形成、中外製薬の場合はロシユ社と戦略的提携することにより、開発パイプライン数を確保している。この両社を除き、セグメント営業利益(対数)を用いた回帰分析を実施すると、自社開発パイプライン化合物数と強い相関( $r=0.69$ )を示した。この値は研究開発費との相関係数( $r=0.67$ )よりも大きく、自社開発パイプライン化合物数が研究開発生産性を議論するの一つの指標と成り得ることが示された。

## 5. まとめ

本稿では、自社の研究段階から創出された自社製品が企業の収益性と強い相関を示すと共に、その源であり、研究段階のアウトプットである自社化合物を抽出、その化合物数を比較することにより、各製薬企業の研究能力(創薬力)を示した。

また、自社開発パイプライン化合物数が、研究開発生産性の指標に成り得ることも示した。

複数年に渡り、自社創出の開発パイプラインが

少ない企業に関しては、その事業規模も考慮にいれながら、事業形態の変更も含めた検討が必要であることが考慮される。実際に一部の企業においては、後発品事業等への積極的な参入が行われつつある(図10)。

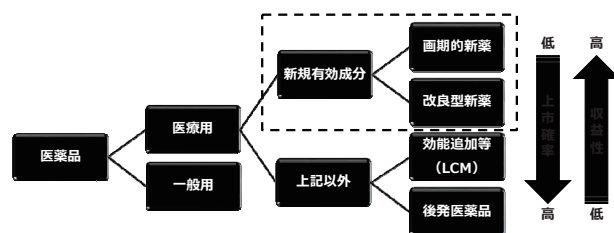


図10. 医薬品分類とその上市確率、収益性の関係

今後は、研究段階に大きな影響を与えると考えられるアライアンス、オープンイノベーション等による影響や導出化合物も考慮した研究生産性に関する議論を深めていく予定である。

## 参考文献

- [1] Fabio Pammolli, Laura Magazzini & Massimo Riccaboni: The productivity crisis in pharmaceutical R&D, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 11, pp. 191-200 (2011)
- [2] Jack W. Scannell, Alex Blanckley, Helen Boldon & Brian Warrington: Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 10, pp. 428-438 (2011)
- [3] Ish Khanna: Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends, *Drug Discovery Today*, Vol. 17 No. 19-20, pp. 1088-102 (2012)
- [4] 日刊薬業WEB (2016年8月24日)
- [5] IAN LLOYD: Pharma R&D Annual Review 2015, Citeline (2015)
- [6] DATA BOOK 2016, 日本製薬工業協会 (2016)
- [7] 2016 Biopharmaceutical Research Industry Profile, PhRMA (2016)
- [8] Asher Mullard: 2015 FDA drug approvals, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 15, pp. 73-76 (2016)
- [9] Ulrik Schulze, Mathias Bädeker, Yen Ting Chen, and David Greber: R&D Productivity 2014: A Breakthrough Year for Biopharma, BCG perspectives (2014)
- [10] Michael Ringel, Peter Tollman, Greg Hersch & Ulrik Schulze: Does size matter in R&D productivity? If not, what does?, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 12, pp. 901-902 (2013)
- [11] Steven M. Paul, Daniel S. Mytelka, Christopher T. Dunwiddie, Charles C. Persinger, Bernard H. Munos, Stacy R. Lindborg & Aaron L. Schacht: How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 9, pp. 203-214 (2010)
- [12] 田中真: 製薬企業におけるトランスレーショナルリサーチの役割, *The Mass Spectrometry Society of Japan*, Vol. 57 No. 3, pp. 157-166 (2009)