

Title	製薬会社におけるパイプラインの財務評価
Sub Title	
Author	菅, 愛子(Suge, Aiko) 高橋, 大志(Takahashi, Hiroshi)
Publisher	慶應義塾大学大学院経営管理研究科
Publication year	2016
Jtitle	
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	修士学位論文. 2016年度経営学 第3169号
Genre	Thesis or Dissertation
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO40003001-00002016-3169

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應義塾大学大学院経営管理研究科修士課程

学位論文（ 2016 年度）

論文題名

製薬会社におけるパイプラインの財務評価

主 査	高橋 大志
副 査	中村 洋
副 査	小幡 績
副 査	

氏 名	菅 愛子
-----	------

論文要旨

所属ゼミ	財務理論 研究会	氏名	菅 愛子
(論文題名) 製薬会社におけるパイプラインの財務評価			
(内容の要旨) 現在までに、製薬会社の新薬候補品の評価に関する実証研究は乏しい。それは財務評価とポートフォリオ分析が評価者のノウハウとして内部的に蓄積され、外部で共有されることが少ないことに関連する。 そこで今回、医薬品 rNPV (正味現在価値) のデータベース EvaluatePharma を用いて、以下(1), (2)を目的として、製薬企業のポートフォリオ管理に示唆を与えるべく研究を行った。 (1) 製薬企業におけるパイプラインの特徴を財務的価値 (正味現在価値) の点から明らかにし企業戦略を読み解く。 (2) その過程で、開発中および上市済医薬品の価値に関する特徴を明らかにする。 その結果、ライセンス状況 (自社開発品か他社開発品か)、技術的多様性 (バイオテクノロジー)、領域多様性について、企業の特徴を観察した結果、大企業や規模の小さい企業によって NPV を最大化するために採用するポートフォリオ戦略・パイプラインの構築方法、が異なることが分かった。すなわち (1) 企業規模の大きい企業は自社開発品をパイプライン中に 20-30%保有し、残りはライセンスイン (他社開発品) で補うことにより、パイプライン全体の価値を向上させている。一方で小規模企業は自社開発品に集中又は、他社開発品に集中することにより、価値の高い医薬品を創出し、それを大企業へライセンスアウトしている。結果的に、それら自社開発品と他社開発品の価値に有意差は見られなくなる。 (2) バイオテクノロジー医薬品は現在、高い価値を示す医薬品群の一つであるが、企業はそれをパイプライン中に 4 割前後保有している時に、パイプラインの価値を最大化している。バイオテクノロジー医薬品の研究開発は未だ困難を伴うものであるため、企業は従来方法 (例えば低分子) とポートフォリオを組み、そちらで比較的確実な価値を生みながらバイオテクノロジーに取り組んでいる様子がうかがえる。 (3) 続いて疾患領域では、ガン領域が高い NPV を示しているが、パイプライン全体の価値においては必ずしも特定疾患へ特化している企業がよいとは言えない。小さい企業は領域特化型にならざるを得ない場合もあるが、大企業は領域を多角化し、医薬品数の領域として最大 0.4 以下くらいに抑えているものが、パイプラインの NPV で高い値を示している。 上記の分析は主に、ある一時点における NPV の分析であったが、今後は時系列を加味した分析や (時価総額以外の) 市場の NPV に対する反応、について更なる検討を加える予定である。それを元に、企業のパイプライン戦略及びパイプライン管理 (ガバナンスの意も含む) を考察したい。			

目次

第1章	はじめに.....	2
第2章	先行研究.....	3
2.1	製薬会社の新薬創出の流れ.....	3
2.2	これまでのパイプライン管理概要.....	4
2.3	パイプライン管理の事例.....	4
2.4	開発中医薬品を財務的に評価する難しさ.....	6
2.5	財務的評価例.....	7
2.6	パイプライン評価と企業価値の関連.....	10
第3章	目的.....	15
第4章	データセット・方法.....	16
4.1	データセット.....	16
4.2	手法.....	19
第5章	分析.....	20
5.1	企業価値との関連性.....	20
5.2	パイプライン（ポートフォリオ構成）の分析.....	21
第6章	まとめ・課題.....	28
第7章	参考文献.....	30
第8章	Appendix.....	32

第1章 はじめに

新薬創出型の製薬会社にとって、開発中医薬品（新薬候補品）の管理、すなわちパイプライン¹の管理は企業価値を左右するドライバーの一つである。

医薬品一つの売上は1000億円に達することがある一方で、一つの新薬が上市されるまで数百億円に達する研究開発資金が投入されていることが多い。また特許切れの際には、後発医薬品²の出現とともに既存商品（医薬品）の価値が大きく棄損されてしまうことから、コスト-リターンの時間的制約が存在する。このように、医薬品開発はハイリスク型の事業であると言え、それゆえ、その開発中医薬品ポートフォリオ（パイプライン）管理の重要性が製薬会社の中で増している。

しかしながらパイプラインを財務的な視点³から管理することは困難であるのが現状だ。それは、研究開発（Research and Development, R&D）で生み出された新薬候補品が順調に臨床試験を経て上市されるかどうか極めて不透明であることに関係する。

そこで本論文では以下、製薬会社におけるパイプラインを財務的に評価し、企業価値に与える影響を考察し、パイプラインの管理における企業戦略に示唆を与えることを目的とする。

¹ 本論文では「パイプライン」を「開発中医薬品のポートフォリオ」の意で用いる。

² 医薬品（先発医薬品）の特許が失効した後に、発売される同じ成分の医薬品。先発品とは違う企業が参入でき、また研究開発費を要しないので低コスト製造が可能である。低い薬価を与えられるので、後発品発売時には先発品からの切り替えが起こる。

³ ここでは「財務的な視点」を「資産や収支の定量的視点」という意で用いる

第2章 先行研究

2.1 製薬会社の新薬創出の流れ

製薬会社が新薬を上市するまでの概略を以下の図に記す (Figure 1)。



図1 医薬品の研究開発の流れ 出典：武田薬品工業株式会社 web site

まず、製薬会社において、目的とする疾患（＝病気）を治療・治癒すべく新薬創出に向けたプロジェクト研究がなされる。その研究段階後期においては、新薬候補品の効果や安全性・毒性を調べるために、マウス・ラット・犬・猿等を用いた動物試験が行われ、この一連の流れを非臨床試験（preclinical trial）と呼ぶ。非臨床試験後に実施されるのが、ヒトで行われる臨床試験（clinical trial、又は狭くは治験）で、開発段階と呼ぶ。臨床試験は健常人又はその対象疾患（indication）を持つ人を対象者とし、新薬の安全性・毒性・有効性を試験する。ヒトを対象とした試験ということで、試験実施から新薬承認に至る際に、各国で倫理を基礎とした厳しい規制が存在しており、乗り越えるべきハードルとなっている。その規制は年々厳しさを増しており、その背景には、科学の進歩による試験項目の増加・有効性と有害副作用のバランスへの配慮・有効性と経済性のバランス（医療経済性⁴）への配慮、などが挙げられる。

臨床試験は通常三段階で計画される。それぞれを順に第 I, II, III 相試験（Phase I, II, III）と呼ぶ。対象疾患や各製薬会社の戦略によって異なるが、Phase I では

⁴ 医療経済性とは、医薬品開発における場合、薬の有効性（薬効）がもたらす benefit とそれに要する費用のバランス、つまり費用対効果を考察するものである。すなわち、類似薬に比べてどれ位有効性が勝っているかという幅に対して、要する費用が適切かを検討する。その費用対効果が低い場合、当該医薬品を用いた治療が推奨されなかったり、保険（公費）償還の対象外となったりする。医療保険費抑制の各国事情を反映して取り入れられている考え方。

健常人で新薬候補品の安全性を確かめ、Phase II では少数の疾患患者で有効性・安全性・毒性をについて試験を行う。Phase III では疾患患者の人数を増やし、Phase II の結果を補強し、上市するに値する薬かを判断する。Phase III の結果を受け、製薬会社が上市を当該国の承認審査機関に申請する。承認が下りれば、その医薬品は上市され医師からの処方が可能となる。

2.2 これまでのパイプライン管理概要

上記のような過程を経て開発医薬品（新薬候補品）は上市に向かうが、これら候補品を製薬会社はどのように管理してきたのだろうか。

臨床試験は公益性と規制の観点から、実施前に計画書を提出することが義務付けられており（日本においては医薬品医療機器総合機構 PMDA に提出）、試験が実施される際には、その実施計画内容が公表されることが多い。日本では UMIN 臨床試験登録システム⁵で、米国では ClinicalTrials.gov⁶で実施中の試験が確認できる。

まだ製品として完成するか不透明な“候補品”ではあるが、その開発過程が公表されることをふまえ、製薬会社は新薬開発プロジェクトを研究開発の結果生み出された資産とし IR 活動に組み入れてきた。一般にプロジェクトの Phase 移行や試験結果をプレスリリースや短信で発表することが多い。また年次決算時やアニュアルレポートでは自社の開発状況をまとめたパイプラインを開発中プロジェクト一覧として発表することで、研究開発の結果を生産性として訴求し企業価値の一端を担わせている。

しかしながら、それら発表は科学的な理解を必要とすることが多い。臨床試験の結果を理解し評価するには高度な専門的知見が発信者・受信者ともに要求される。そこで製薬企業のパイプライン評価として以下のようなポイントを簡易的に観察することが一般的であり、製薬企業側もそれらを IR 時の訴求ポイントとしている。

2.3 パイプライン管理の事例

● 新薬候補品の売上予想

新薬候補品の生涯売上高予想やピークセールス予想は、薬価予想と対象疾患マーケットシェア（すなわち患者数）を予想することで与えられる。売上高が 10 億ドルをこえる医薬品をブロックバスターと呼ぶことがあり、そのような医薬

⁵ UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

⁶ ClinicalTrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/>

品の開発・販売が、大手製薬会社のこれまでの成長を支えてきた。

- プロジェクト（臨床試験）数・Phase バランス

企業規模や研究開発費に応じたパイプラインとなっているかをプロジェクトの数で観察する。売上高予想が高い新薬候補品を有していても、数が少なければ、開発失敗時にこうむるマイナスを補てんする術がないことになる。すなわち、失敗リスクに対処していないことになる。

短期的には開発後期（Phase III）のプロジェクトが多い方が、製品として上市される確率が高いのでパイプラインの価値を高く見積もることができそうである。しかし中長期的に見た場合、Phase I や非臨床試験中のプロジェクトが豊富になれば、将来の製品上市に影響を及ぼすことが考えられる。各 Phase の移行の困難さを考慮すると、先細りのような（Phase I→II→III に行くほど数が少なくなる）パイプラインバランスがよいと推測される。

- 領域の集中度、又は分散度

各製薬企業によって得意とするあるいは経験豊富な、疾患領域や技術領域がある。得意領域に集中することは投資効率を上げるのか、開発領域を分散させることはリスク分散につながるのか、各企業の規模や戦略によって異なってくる。また、疾患領域を市場と見た場合、新薬が標的としている市場が魅力的なのかを観察することができる。

- 自社品、又は導入品の割合

自社品とは研究から開発まで自社内で実施している新薬候補品を指す。一方で導入品は、研究又は開発のどこかの段階において他社から購入したプロジェクト（新薬候補品）で、起源（オリジン）が自社でない新薬候補品である。自社品がパイプライン中に多く含まれると、研究開発力のある企業であると認識されると同時に、ライセンス料（ロイヤリティー料）の支払いを伴う導入品に比して利益率が高い医薬品となる可能性が示される。

他方、自社の研究開発の費用や期間を節約しながら、導入品を上市させる戦略も考えることができる。また先に述べたように Phase バランスを整えることや、自社パイプラインとシナジーを生むような導入品は、やはり上市の効率性を向上させ得る。

- 業界情報

臨床試験や新薬候補品への理解を促すために、製薬企業は学会や論文で、その成

果を訴求することがある。時にそれは業界のオーソリティや **key opinion leader** の見解と合わせて報道されるため、単なるプレスリリース以上の注目を得ることがあり、パイプライン評価及び企業価値へ影響を与えることがある。

投資家のみならず製薬企業自身も、これらの訴求ポイントと研究開発投資がバランスされているか、企業価値を生み出しているか、を判断しなければならない

2.4 開発中医薬品を財務的に評価する難しさ

これまで上記のようなポイントでパイプラインは簡易的に評価されてきたが、財務的にパイプラインや臨床試験はどのように評価されてきたのだろうか。本節ではまず製薬企業において研究開発財務的視点から評価・管理するにあたり、どのような事象が困難の原因となっているのかを以下で指摘する。

(1) 研究開発期間の長期化

近年 “作りやすい薬” は既に研究され・作られ尽くされている、という制約が研究を複雑化させその期間を増大させている。また先に述べた通り、開発段階においては規制の高まりとともに検証項目が増え、上市までの時間が伸びる傾向にある。最近の報告によると一つの新薬が上市に至るまでの開発期間（臨床試験開始から上市までの期間）は 96.8 か月であると言われており、過去の研究よりも 7%の期間延長が認められている [Joseph A. DiMasias, 2016]。

この研究及び開発期間の長さが、プロジェクトの価値予想を困難にしている。なぜなら価値予想の際には、長期間のマクロ及びミクロ環境を予想し、その中で自社のプロジェクトを位置づける作業が必要だからだ。例えばピークセールス予想を正確に行うことは非常に困難であると報告されている [Myoung Cha, 2013]。Figure 2 はピークセールス予想（経年でアップデートされる）と実際のピークセールスとの分散（variance）を開発段階から上市後まで観察すると、上市までに分散は小さくなるものの、市販後 6 年たっても 45%の分散があることを

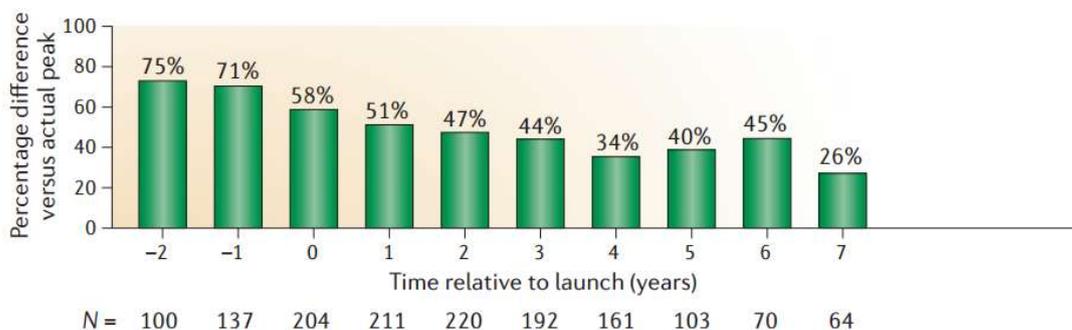


図 2 売上高予想と実際の売上高の分散の年変位 出典 [Myoung Cha, 2013]

示している。上市前の2年前の分散は75%にも上り、医薬品ピークセールス予想は開発中において困難で、それは期間をさかのぼると増すことが示唆されている。

(2) 研究開発の成功確率の低下

先の(2)とも関連するが、近年、新薬創出の成功確率は低下する傾向にあることが言われている [Joseph A. DiMasia, 2016] [Michael Hay, 2014]。“作りやすい薬”すなわち“市場に出やすい薬”は既に多くが研究しつくされ、今後の新薬には科学的なイノベーションが必要とされる。加えて医療経済性など比較的新しい考えのもとで、薬価の抑制傾向と併に新薬承認のハードルが上がっていることが原因とされる。

(3) 研究開発費用の増大化

先の(1), (2)と関連し、医薬品が上市されるまでに要する研究開発費は増大傾向にある。医薬品研究開発に使われる費用 (R&D 費)は売上高の15~20%であることが多くそれは拡大傾向にある。また、開発後期ほど試験が大規模化するのも多額の開発費を要することが多く、不確実性を解消していくにつれて(試験が進むにつれて)費用を要する構造をとっているのが特徴である [Joseph A. DiMasia, 2016] [Steven M. Paul, 2010] [Evaluate, 2015]。

このように、研究開発の複雑性とコスト高が財務的視点からのプロジェクト評価を困難にしている。

2.5 財務的評価例

このように複雑でハイリスク型の研究開発プロジェクト(臨床試験、又は新薬候補品)を財務的に評価・管理することは困難であるが、現在、以下のような手法がとられている。

● NPV

開発中医薬品のライフサイクルを予想し、それらを年毎のキャッシュフロー(CF)として算出し (Figure 3)、それらを割引率 (discount rate)を用いて正味現在価値 (net present value)へと変換する。 [MayerBrown, 2009]によると、主に以下のような事項のキャッシュフローをプロジェクト(又は新薬候補品)について算出する。

(1) Forecasting costs of drug development

- ◆ Discovery and pre-clinical development costs
- ◆ Clinical development costs
- ◆ Regulatory review costs
- ◆ Launch, manufacturing and marketing costs
- (2) Forecasting revenues
 - ◆ Market size
 - Number of patients
 - Number of patients receiving treatment
 - Price of treatment per patient
 - ◆ Market growth
 - Competition from available treatments and products, as well as those in – development
 - Pricing
 - Relative advantages compared with current treatments (i.e. cost/benefit – analysis)
 - Dosage and formulation of the candidate
 - Clinical evidence of efficacy and safety
 - Patient/physician product loyalty
 - ◆ Price premium
- (3) Discounting to adjust for time and risk

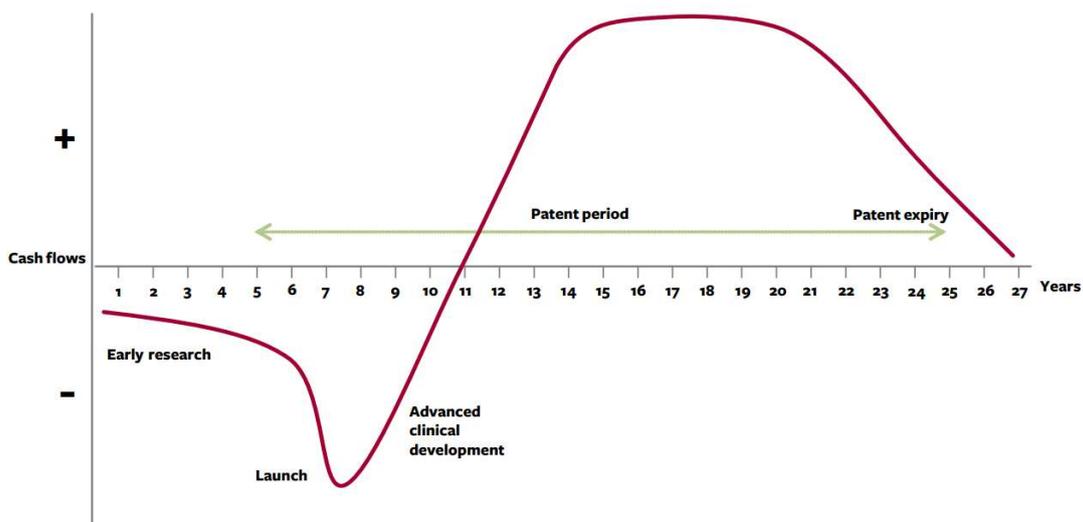


図 3 医薬品開発における CF の遷移例 出典 [Mayer/Brown 2009]

- rNPV

Risk-adjusted net present value (rNPV)⁷ [Jeffrey J. Stewart, 2001]は開発中医薬品を財務的に評価する際に実務上最もよく使われる手法である [MayerBrown, 2009] [Marcus Hartmann, 2006]。

割引率を用いる評価の際、そこには time value of money とリスクプレミアムの二つの意味が含まれている。NPV 法におけるリスクプレミアムはあらゆる企業リスク（例えば management risk, exchange-rate risk, market risk, country risk, legal risk, manufacturing risk, labor risk and clinical trial risk）を内包しているのに対し、rNPV 法においてはリスクプレミアム（すなわち割引率）から clinical trial risk を除く操作を行う [Bonifant, 2009]。具体的な数値が表に現れることは少ないが、rNPV 法で用いられる割引率の数値は NPV 法で用いられる割引率より低くなる [avance, 2011]。Clinical trial risk は以下の式に表される通り、各 Phase の成功確率(success rate, probability)で研究開発中の CF（すなわち研究開発コスト）を割ることで加味する。

$$rNPV = \sum_{n=1}^N \frac{C_n R_0}{(1+r)^{t(n)} R_n}$$

数式 1

C_n は n 期の CF、 R_0/R_n は n 期に至る確率（上市を 100%とした時の n 期の成功確率）の逆数（すなわち、 n 期の CF を得られる確率の逆数）、 r は割引率、 $t(n)$ は時間（期）を示す。上市前の開発段階（Phase I~III）において成功確率は 100%以下を示すので、実際の計算上は売上高のない開発段階における n 期のコストを成功確率で割り引くことになる。上市後は臨床開発リスクはなくなり R_0/R_n が 1 と計算される。この操作が、割引率のリスクプレミアムから clinical trial risk（又は technical risk と呼ばれる）を分けて考慮する rNPV 法である。このように得られたプロジェクトの rNPV は企業内や企業間取引で用いられることはあっても、その値や手法が公になることは少ない。しかしながら、幾つかの rNPV を用いた製薬企業の分析報告がある。

➤ rNPV 法を用いた医薬品価値報告事例

Evaluate 社⁸が提供するデータベース EvaluatePharma では、主要な開発中医薬品について rNPV が算出されている。一部ランキング形式で毎年発表され、各企業が保有する開発中医薬品の価値を紹介している。

また Barclay Capital 社⁹が管理するデータベース PharmaPipelines でも、開

⁷ rNPV は eNPV (Expected NPV) と呼ぶこともある。

⁸ Evaluate 社による EvaluatePharma <http://www.evaluategroup.com/Default.aspx>

⁹ Barclay Capital 社による PharmaPipelines は現在、Clarivate Analytics 社のデータベ

発中医薬品について rNPV が算出されている。

rNPV 法への批判として、定量的で分かり易いが、一つのシナリオにしか対応しておらずはずれが大きい、というものがある。これに対応する手法として幾つかの方法が報告されている。

● 決定木、シナリオ分析、モンテカルロシミュレーション、リアルオプション
医薬品開発の評価方法として rNPV の他に表記手法について報告がある [Bogdan, 2005] [MayerBrown, 2009] [Marcus Hartmann, 2006] [Alacrita, 2015] [Boer, 2003]。いずれも rNPV 法のデメリット（一つのシナリオについてしか想定していない点）を解消すべく、様々な将来シナリオを考慮し評価に反映している。しかしながら未だ実務で使われることが少なく、ここでは割愛する。

以上のように直接プロジェクトを評価する試みがあり、製薬企業内外において用いられている。しかしながら各手法を用いる際には、科学的にも財務的にも高い専門性が必要とされる。それゆえ評価過程や結果は評価者の特殊なノウハウと共に蓄積されることがあっても、企業や組織をこえて共有されることはほとんどない。ここで言う評価者には、製薬企業自身のみならず、銀行や証券会社のアナリストや、M&A・プロジェクトトランザクションに関わる評価者が含まれる。

2.6 パイプライン評価と企業価値の関連

先の節では新薬候補品を直接評価する手法について触れたが、本節ではプロジェクトやパイプラインの価値が言わば“間接的に”評価された事例について記す。

● 臨床試験結果が企業価値に与える影響

Source: EvaluatePharma* 22 May 2015

Rank	Company	Event Type	Product	Therapy Area	Date	Commentary on Share Price Change	% Share Price Change	Market Cap Change
1.	Bristol-Myers Squibb	Phase II Trial Results	Opdivo	Oncology & Immunomodulators	30 Oct 14	30 Oct: Company reports positive results from the Checkpoint-063 study of its anti-PD-1 MAb Opdivo in heavily pre-treated squamous cell NSCLC.	+9%	+7,996
2.	Vertex Pharmaceuticals	Phase III Trial Results	VX-809 + Ivacaftor	Respiratory	24 Jun 14	24 Jun: Company announces results from two phase III studies of cystic fibrosis treatment, VX-809, in combination with Kalydeco (ivacaftor), in which the treatment meets its primary endpoint of statistically significant improvements in lung function; US and EU filings due Q4'14.	+40%	+6,358
3.	Puma Biotechnology	Phase III Trial Results	PB272 (neratinib)	Oncology & Immunomodulators	23 Jul 14	22 Jul [post market]: Company reports phase III results for its breast cancer drug, neratinib, in which the drug meets its primary and secondary endpoints, demonstrating a 33% improvement in disease-free survival compared to placebo; US filing due H1'15. 23 Jul: Citigroup maintains a "buy" rating and raises price target to \$292 from \$99, citing the company's phase III results for neratinib, and stating that the company is a likely acquisition target.	+295%	+5,252
4.	Intercept Pharmaceuticals	Phase II Trial Results	Obeticholic acid	Gastro-intestinal	09 Jan 14	9 Jan: A data safety monitoring board recommends halting a phase IIb trial early for company's nonalcoholic steatohepatitis treatment, obeticholic acid, as the drug demonstrates highly statistically significant improvement in the primary histological endpoint. BMO Capital Markets reiterates an "outperform" rating and raises price target to \$270 from \$107.	+281%	+3,934
5.	Intercept Pharmaceuticals	Phase II Trial Results	Obeticholic acid	Gastro-intestinal	10 Jan 14	10 Jan: Multiple analysts raise their price targets following news on 9 Jan that a phase IIb trial for the company's nonalcoholic steatohepatitis treatment, obeticholic acid, is halted early after the drug demonstrates a highly statistically significant improvement in the primary histological endpoint.	+62%	+3,287
6.	Regeneron Pharmaceuticals	Licensing Announcement	Eylea	Sensory Organs	14 Jan 14	13 Jan [post market]: Company signs a deal with Bayer to develop an innovative antibody to PDGFR-beta as a potential combination therapy with Eylea for the treatment of wet AMD, under which Regeneron will receive an upfront payment of \$25.5m and up to \$40m in option and milestone payments. 14 Jan: Company discloses in an SEC filing that it anticipates higher Q4'13 sales of its age-related macular degeneration treatment, Eylea.	+12%	+3,081
7.	AbbVie	Broker Upgrade	Viekira Pak	Systemic Anti-infectives	07 May 14	7 May: Morgan Stanley upgrades rating to "overweight" from "equal weight" and raises price target to \$60 from \$47, citing potential for the company's hepatitis C cure regimen which is due to launch in late 2014.	+4%	+3,000

図 4 株主価値を高めた主な製品関連イベント 出典 [Evaluate, 2015] 抜粋

Evaluate 社が発行する World Preview 2015 では「株主価値を高めた主な製品関連イベント (2014 年)」を発表している。上記のテーブルでは、ライセンス関連イベント (6 位) やレーティングの引き上げ (7 位) と並んで、Phase II や III のポジティブな臨床試験結果が株価のプラス変化に寄与していることが示されている。逆の効果は「株主価値を落とした主な製品関連イベント (2014 年)」として報告されており、やはり臨床試験結果が株価に及ぼす影響が示されている。より詳細な報告として、Ahmed 等は申請間近 (Phase III の後期又は市販後調査¹⁰中) の新薬候補品が開発又は販売から引き上げられた (drug withdrawal) 際の株価変動を観察し、当該医薬品を持つ企業の企業価値を引き下げることを見出した [Parvez Ahmed, 2002]。Drug withdrawal の情報が公になってからの 2

¹⁰ 市販後調査とは、新薬が上市され一般に使用され始めた後に行う調査のこと。

日間でマーケットモデル¹¹ (market model)を用いて計算された異常リターン¹²(abnormal return, AR)は平均-7.85%となり、金額に直すと一般に上市され成功している医薬品の NPV を上回る損失になると試算している。

同様の報告は、新薬上市の成功か失敗かについて Sharma 等によって報告されている [Anurag Sharma, 2004]。筆者らは新薬上市が成功の時に+1.5%の AR を示すのに対し、失敗時では-21.03%もの AR を示すことを見出した。この非対称的な市場反応 (asymmetric market reaction)については最近でも報告されている [Hwang, 2013]。Sharma 等は、この非対称性を製品開発の punishment や penalty と考えると、研究開発におけるリスクテイクや製品 innovation 開発に踏み込むのは企業にとって困難なことであると議論している。同時に、企業は①新薬開発プロジェクトにおいて高い risk premium を付与すること、②研究開発段階において milestone discipline を守り、過剰な commitment による失敗・失敗が引き起こす企業価値の低下、に歯止めをかけること、③一製品の失敗が企業価値に申告な影響を与えうるのを踏まえ、ポートフォリオを組めるような能力を持つこと、を提言している。

Urbig はやはり開発候補品の失敗について分析し、開発後期の失敗の方が初期における失敗よりも深刻になることを見出した [Diemo Urbig, 2013]。そうした投資家による株価評価と、企業の financial capabilities, managerial capabilities, R&D における strategic focus とした企業の capability が関連していると分析している。

Pérez-Rodríguez は開発後期だけでなく研究開発の全期間における良いニュースと悪いニュースとが株価に与える影響について調査している [Jorge V. Pérez-Rodríguez, 2010]。ARMA-GARCH モデルを用いて、株価が大きく変動したニュース(outlier)をサンプルし、Filson の手法¹³を用いて計算された AR から、研究開発についてのニュースで株価が暴発していないか (overreaction していない)かを検討した。その結果、筆者等は多くのケースで株価の変動は妥当なものであると結論付け、また、Sharma 等と同様に、ポジティブなニュースよりもネガティブなケースで株価が大きく変動することを示した。

以上の先行研究にあるように、臨床試験・上市の失敗・成功は投資家によって株式価格を経て企業価値へと反映される。またマイナスの AR を軽減する様々な企業 capability が見出されている。以下ではマイナスの AR を軽減する事由の一つとしてパイプライン (ポートフォリオ) の構成があることを取り上げる。

¹¹ 詳細については、<方法>中のイベントスタディの項を参照のこと

¹² 詳細については、<方法>中のイベントスタディの項を参照のこと

¹³

● パイプラインの構成が企業価値に与える影響

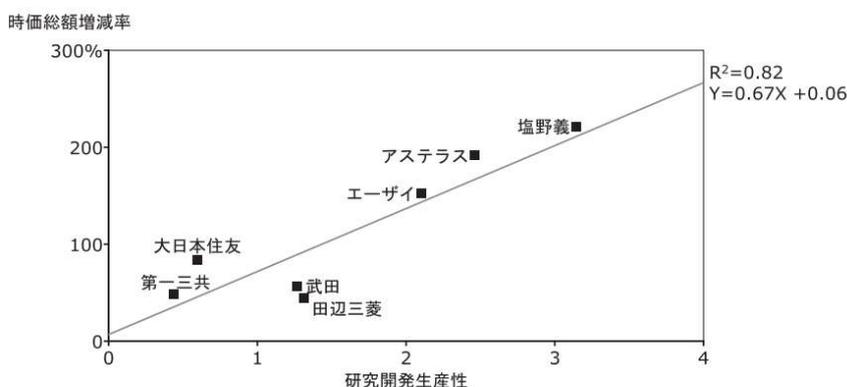
ここでは、パイプラインの構成が AR として企業価値に影響を及ぼす事例について取り上げる。Girotra 等は、Phase III の失敗における AR を検証し、その度合いが該当企業のパイプライン構成によって異なることを見出した [Karan Girotra, 2007]。それは、Phase III での失敗プロジェクトと同様の市場をターゲットにしている開発医薬品が Phase II にある、などの project interaction がある場合、マイナスの AR は軽減されるというものである。

仙石等は rNPV を用いて、地域（国）別・開発段階別（Phase I~III）・企業別の価値分散を分析し産業課題や政策課題を提言している [Sengoku, 2011] [仙石慎太郎, 2010]。

また仙石・矢吹等は $\Delta(r)NPV$ 及び研究開發生産性という指標を用いて製薬企業の研究開発力と企業価値について議論している [矢吹博隆, 2015]。研究開發生産性は以下の式で与えられる。

- 研究開發生産性 = 研究開発のアウトプット/インプット
- インプット：例えば 2011~2014 年の研究開発費合計
- アウトプット：研究開発投資（インプット）で創造された価値。例えば 2012 年以降の上市品とパイプライン中にある全製品の各 ΔNPV （2015 年時点の NPV - 2011 年時点の NPV）の合計（ $\Sigma \Delta NPV$ ）

仙石・矢吹等は研究開發生産性と企業の時価総額増減率の間に高い相関関係があることを見出し、研究開発力が企業価値向上のドライバーとなっていることを示した。



研究開發生産性と企業価値の相関は極めて高い

注：各社の研究開發生産性は2011年から2015年、時価総額増減は2011年5月末と2015年5月末の比較

出所：Barclays PharmaPipelines、Capital IQ、ベイン分析

図 5 研究開發生産性と企業時価総額増減率の関係 出典 [矢吹博隆, 2015]

この研究開発生産性は例えば武田薬品工業の IR 資料中に見られ、新薬開発力を訴求する指標として認知されつつある [Takeda Pharmaceutical Company Limited, 2014]。

以上のように、パイプラインに変化を及ぼすイベント（例えば試験結果の発表）について、市場株価の変動を分析し、当該変化の価値を評価する事例がある。イベントの価値であるため、プロジェクト（臨床試験）の価値を直接評価しているわけではないが、プロジェクトやそれを含むパイプライン（ポートフォリオ）が持つ価値変化を効率市場仮説¹⁴ (efficient market hypothesis, EMH)に基づき評価している点が利用されている。

¹⁴ 効率市場仮説とは、株式価格は現在入手可能な情報で企業価値と将来の CF を正確に反映しているものである、とする仮説。

第3章 目的

新薬創出型の製薬企業にとってパイプラインが企業価値に与える影響を考察・管理することは重要である。先に述べた通り、パイプラインやその中の臨床試験を評価するいくつかの手法が知られやそれらを用いて企業価値に与える影響を研究した事例が知られている。

しかしながら未だ製薬会社の新薬候補品の評価に関する実証研究は乏しい。それは財務評価とポートフォリオ分析が評価者のノウハウとして内部的に蓄積され、外部で共有されることが少ないことに関連する。

そこで本研究では以下 1, 2 を目的として、製薬企業のポートフォリオ管理に示唆を与えたい。

1. 製薬企業におけるパイプラインの特徴を財務的価値（正味現在価値）の点から明らかにし企業戦略を読み解く。
2. その過程で、開発中および上市済医薬品の価値に関する特徴を明らかにする。

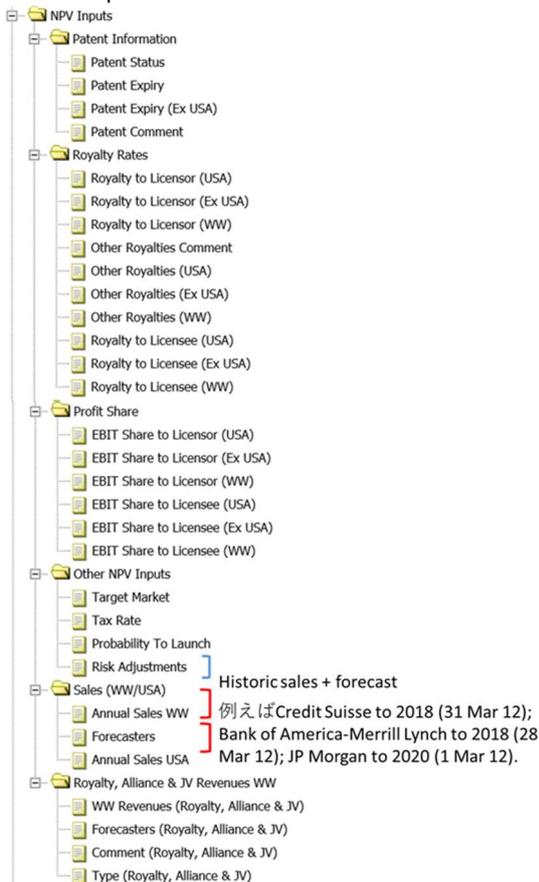
第4章 データセット・方法

4.1 データセット

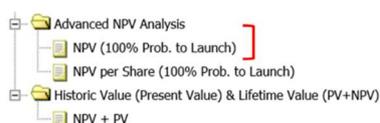
- rNPV データ

rNPV のデータは Evaluate 社が提供している rNPV データベース、EvaluatePharma を用いた。Evaluate 社は世界の製薬企業が有する 3000 以上の開発中医薬品・上市済医薬品の rNPV（以下、単に NPV と記す時もある）を独自に算出し、それをデータベース化している。その手法は先に触れた一般方法と同類であるが、公開情報によると以下の指標を考慮している。より詳細なコスト計算をしている点に加え、当該医薬品の売上高予想 (sales projections) に複数の証券会社・投資銀行の売上予想を用いている点が特徴的である。基本的にはそれらの単純平均であるが、Evaluate 社のアナリストの判断によって、売上予想は修正され rNPV は算出されている。

NPV inputs



NPV others



Percentage adjustments to remove development risk:

- Filed = sales increased by 5.26% (from: 95% to 100% probability to launch)
- Phase III = sales increased by 33.33% (from: 75%/ 100% probability to launch)
- Phase II = sales increased by 222.58% (from: 31%/ 100% probability to launch)
- Phase I = sales increased by 376.19% (from: 21%/ 100% probability to launch)

NPV outputs

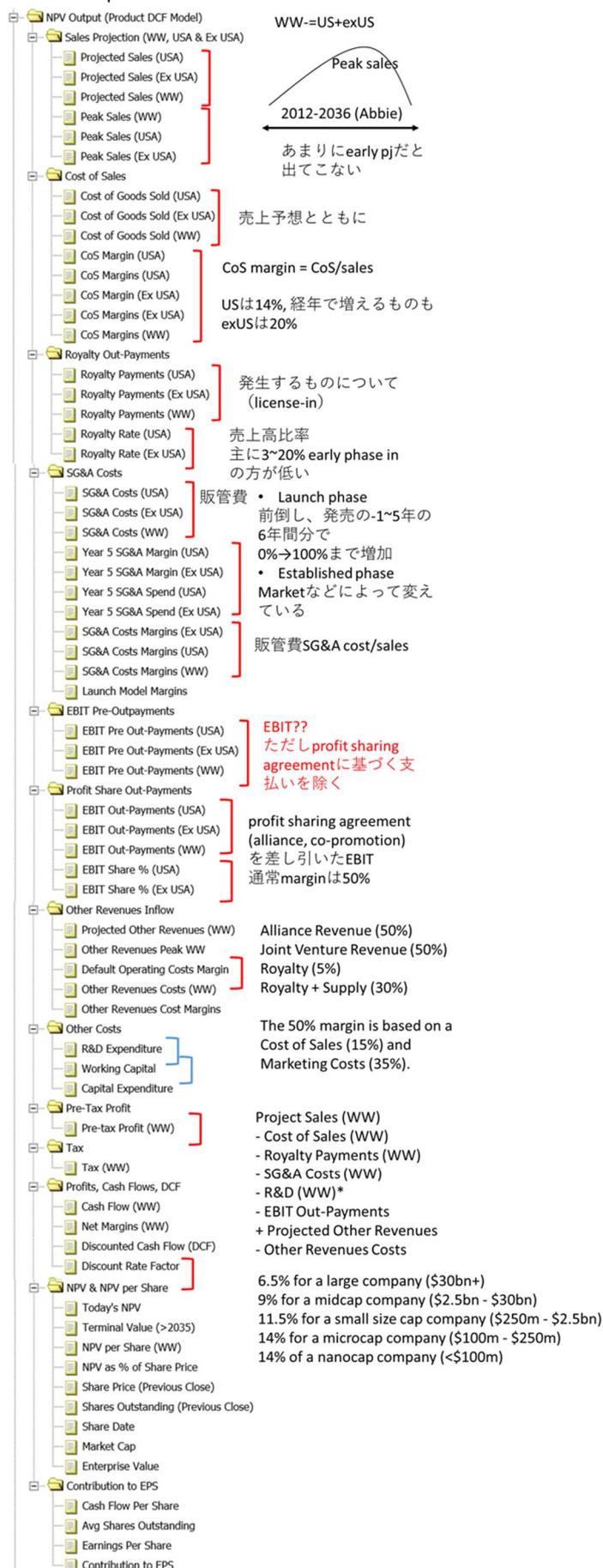


図 6 EvaluatePharma の rNPV 算出方法 [Evaluate]

また、これら医薬品の各 rNPV は少なくとも年一回見直され、適正値への update がなされている。また、該当医薬品に関するイベントがあった際に（例えば phase 移行やアナリストの予想修正など）、都度、値は見直されている。

今回用いた rNPV は筆者が 2016 年 8 月にデータベースから得た以下の値である。主要国（アメリカ、日本、イギリス、フランス、ドイツ、スイス）の上場製薬会社 326 社が保有する開発中および上市済医薬品の NPV データは EP データベースによると 3059 医薬品にのぼった。

● 臨床試験情報

臨床試験情報はデータベース「明日の新薬」を用いる。当データベースには国内外の臨床試験情報が 1980 年代から収録されており、その数は 20000 件以上の薬剤レコードとなっている。データベースには Figure 4 に示す項目が含まれる。

「明日の新薬」のデータソースは、各国の監督官庁（厚生労働省・FDA・EMA）、国内外の主要学会や学会抄録、学術雑誌、ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) 治験データベースなどで、世界中のあらゆる研究開発に関する情報を常にモニターすることで更新がなされている。

<p>共通</p> <p>起源、薬名（一般名、開発番号、シノニムなど）、薬理作用、構造式、CAS、分子式、分子量、化学名、特許番号、薬効、ATC分類、データ登録日、データ更新日、概要、市場・提携、売上、関連構造式情報、サンエイレポート*</p>
<p>国内(医薬品分類単位)</p> <p>医薬品分類、適応、剤型、ステージ、開発会社、販売会社、商品名、申請日、承認日、薬価収載日、販売日、希少疾病用医薬品指定日、開発履歴、データ登録日(国内)、データ更新日(国内)、抄録(前臨床試験成績、Phaseごとの臨床試験成績)、引用文献、関連文献</p>
<p>海外(適応単位)</p> <p>適応、国(地域を含む)、ステージ、開発会社、販売会社、商品名、剤型、開発履歴、抄録(前臨床試験成績、臨床試験成績)、引用文献、関連文献</p>

図 7 データベース中に含まれる項目 出典：明日の新薬 web site

● 企業情報

一般企業情報（売上高・研究開発費）や株価変動などは Thomson Reuters DATASTREAM 及び Capital IQ 中のデータを用いる。

4.2 手法

● イベントスタディ法

イベント（ここでは臨床試験の動向）と株価変動（企業価値）についてイベントスタディ法 (event study methodology, ESM)を用いて検証する。

MacKinlay 等によると、広義のイベントスタディ法は、特定の対象イベントと株価変動の上下を観察する、ということで 1930 年代に始めて報告された [MacKinlay, 1997]。1960 年代後半以降では、対象イベントの企業価値へのインパクトを異常リターン (AR)として計測することが主流となっている。AR は次式に表されるように、当該イベントの企業株価変動から市場全体の変動を差し引いたものである。

$$AR_{it} = R_{it} - E(R_{it} | X_t) \quad \text{数式 2}$$

ここで AR_{it} , R_{it} , $E(R_{it} | X_t)$ はそれぞれ t 期における異常リターン、実際のリターン、正常リターンを表す。 X_t は正常リターンを与える時のモデルの条件を示す。このモデルにはシングルファクターモデルであるマーケットモデル (market model) や、マルチファクターモデルである Fama French model [FAMA, 1996]を用いることが多い。以上を踏まえ、AR を測定するイベントスタディ法は以下のステップを踏む。

- ①推計期間 ($T_0 \sim T_1$)より正常リターンを与えるモデル式・条件を決定する。
- ②推計期間以降 (T_1 以降、イベントウィンドウ $T_1 \sim 0 \sim T_2$)について AR を計測
- ③AR および、その累積異常リターン (cumulative abnormal return, CAR)の統計的優位性を検証する。
- ④結果の解釈

以上のデータソースと手法を用い、研究を行う。

第5章 分析

5.1 企業価値との関連性

まずパイプラインと企業価値の関連性について報告する。表1は各製薬企業のパイプラインの価値をNPVの合計値として順に表示したものである。

表1 企業が保有する開発中・上市済医薬品の合計NPV値と企業データ（2016年8月）

順位	企業	NPVが算出されている医薬品				2016年 時価総額	2015年 収益	2015年 処方薬売	RnD費用 5年合計
		数	合計	平均	標準偏差				
1	Roche	64	252,830	3,950	7,310	211,496	50,028	38,732	39,897
2	Pfizer	158	191,725	1,213	2,797	210,356	48,851	43,111	36,347
3	Novartis	135	176,360	1,306	2,607	205,624	50,359	42,461	44,178
4	Johnson & Johnson	75	166,525	2,220	4,415	325,788	70,074	29,877	29,344
5	Sanofi	89	162,758	1,829	3,129	98,966	38,322	34,826	26,360
6	AbbVie	36	160,178	4,449	14,663	104,275	22,819	22,723	14,791
7	Merck & Co	113	149,139	1,320	3,601	173,931	39,498	35,243	35,921
8	Amgen	27	132,977	4,925	5,669	127,318	21,662	20,944	18,451
9	Bristol-Myers Squibb	42	130,199	3,100	12,088	94,838	16,560	14,479	18,984
10	GlaxoSmithKline	94	128,570	1,368	2,155	110,567	36,558	27,051	25,630

パイプラインの価値が2016年8月の時点で最も高かったのはRoche社であった。2,3位のPfizer・Novartis社に比べて開発中および上市済医薬品の数でRoche社は少ないものの、日本円にして25兆円以上（1ドル100円換算）のNPVを示しており時価総額をも超えている。また6位のAbbVie社や8位のAmgen社はバイオテクノロジーを軸とした医薬品を扱う製薬会社であり、パイプライン中の製品数は少なくともNPVの高い医薬品を有していることがわかる。続いて、パイプラインの価値（合計値）と企業の時価総額を散布図に示し、分析した（図8,9）。図8,9に示した通り、保有するパイプラインの価値と企業価値とはよい相関を示す。特に、J&J社やGE社のような医療機器メーカーを除い

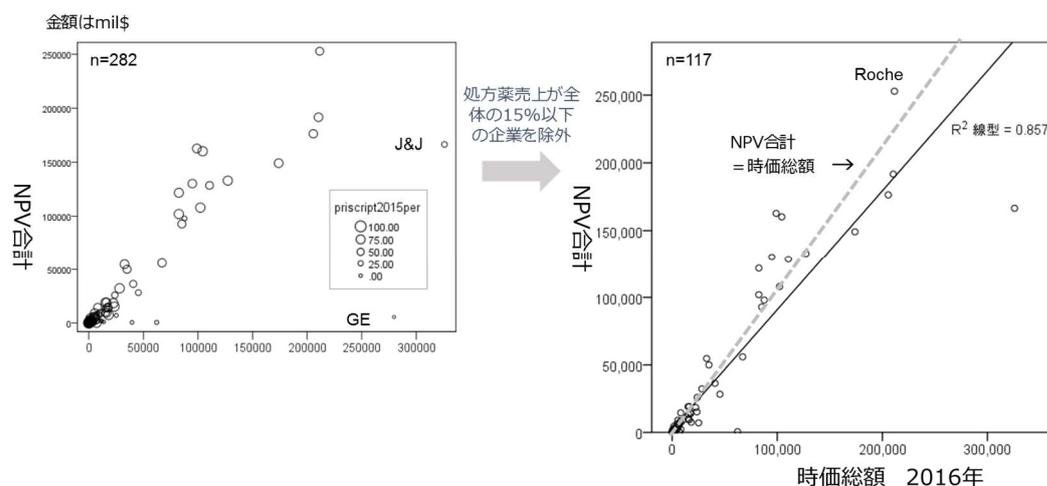


図 8 (左) パイプラインの NPV 合計値と企業価値

図 9 (右) パイプラインの NPV 合計値と企業価値、処方薬売上が全売上の 15%以下の企業を除外したもの

た場合（具体的には処方薬売上が全売上の 15%以下の企業を除外した場合、図 9）、相関係数は 0.857 を示す。図 9 中の破線は NPV 値と時価総額が等しい点を表しているが、これをもとに観察すると、パイプラインの価値が時価総額を超えている企業が存在することが分かる。この現象を説明する仮説として、(1)将来の価値であるパイプラインの価値を過大に評価している、(2)パイプラインの価値に比べて企業価値が過少に評価される要因が他にある、(3)一時的な株価変動が影響している、ことなどが考えられる。(3)について補足すると、先の先行研究にあった通り、一つの医薬品イベントで株価が大きく（数%以上）変動することがある。本論文のデータ取得時(2016年8月)前後に何らかのイベントがあった企業においては、時価総額に大きな変動が表れていることが考えられる。

5.2 パイプライン（ポートフォリオ構成）の分析

●ライセンス状況

一般に自社開発品（自社で研究段階から創薬を行い、開発を手掛け、上市を目指す医薬品）に比べて、他社開発品（研究又は開発中のいずれかの段階で、他社が研究開発している医薬品をライセンスインし、自社のパイプラインに組み込み開発・上市を目指すもの）はロイヤリティー支払いの関係で収益が少なくなると言われている。

表 2 他社開発品 (non-original)と自社開発品 (original)の NPV 比較

company-oriator	度数	合計	平均値	標準偏差
non-original	2332	2119977	909	3426
original	726	827313	1140	3390
合計	3058	2947290	964	3418

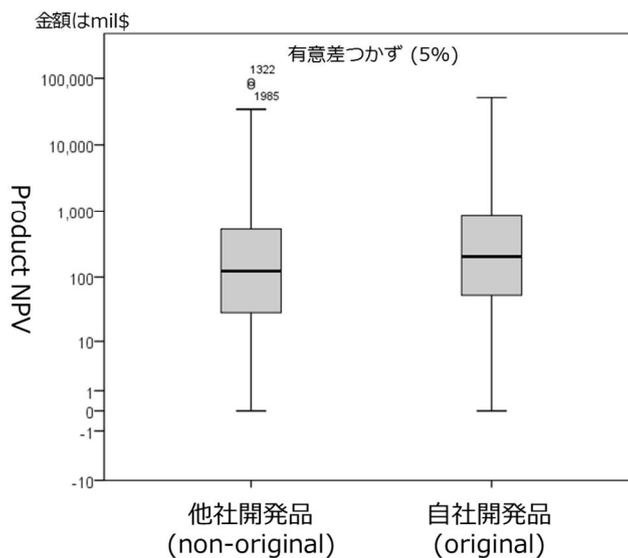


図 10 他社開発品と自社開発品の比較

他社開発品(non-original)と自社開発品(original)を比較してみると(表 2, 図 10) 他社開発品が全体の 7 割ほどを占めることがわかる。その価値は、平均値でやや自社開発品が高いものの、有意差はつかない。つまり、自社品は必ずしも他社開発品に比して高い価値を有しているわけではないと言える。

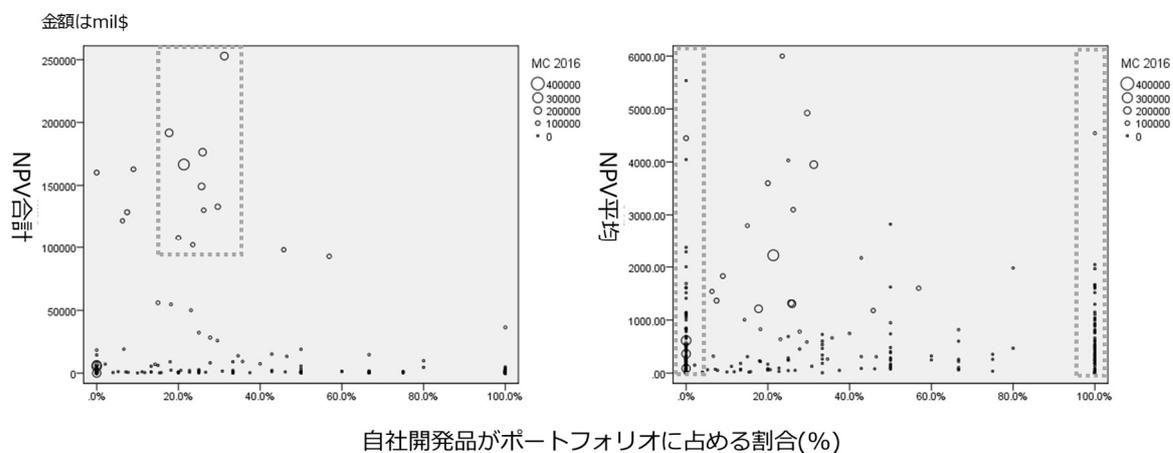


図 11 (左) 自社開発品がポートフォリオに占める割合とパイプラインの価値 (合計) の

分布

図 12 (右) 自社開発品がポートフォリオに占める割合とパイプラインの価値 (平均) の分布

では、各製薬企業は自社開発品と他社開発品をどのようにパイプラインの内に組み込んでいるのだろうか？図 11 に示されているように、時価総額が大きい企業は自社開発品をパイプラインの内に 20-30%程度の割合で保有し、パイプラインの価値を向上させている(破線枠内)。図 12 ではパイプライン中の医薬品 NPV の平均値を示しているが、先の自社開発品 20-30%程度の割合に加え、自社開発品 100%または他社開発品 100%などの(破線枠内)パイプラインの組み方においても価値を高くしていることが分かり、また後者においては小さい企業(時価総額が小さい企業)が取れる戦略であることがうかがえる。

これを組み合わせて考えると、(1) 規模が小さい企業は自社開発に集中することで(自社開発品 100%)、価値の高い開発医薬品を創出し、ある程度の段階で企業規模の大きい製薬会社へライセンスアウトする、(2) 大企業は自社開発品と他社開発品でポートフォリオを組むことでパイプラインの価値を最大化している、という状況が読み取れる。

●技術・開発形態

近年は抗体医薬に代表されるようなバイオテクノロジー¹⁵を用いた医薬品に高い価値が見出されている。以下の図 13 や表 3 に示されている通り、バイオテクノロジー医薬品は従来の(Conventional)低分子医薬品に比べて高い NPV を示している。また、開発形態¹⁶の中では New molecular entity は NDA, New Derivative, Generic/ Biosimilar に比べて高い価値を有していることがわかり、高い開発ハードルのリスクとの関連がみてとれる。

¹⁵ バイオテクノロジー医薬品については Appendix 参照のこと

¹⁶ 開発形態については Appendix 参照のこと

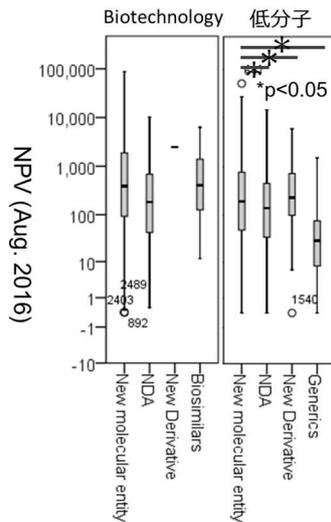
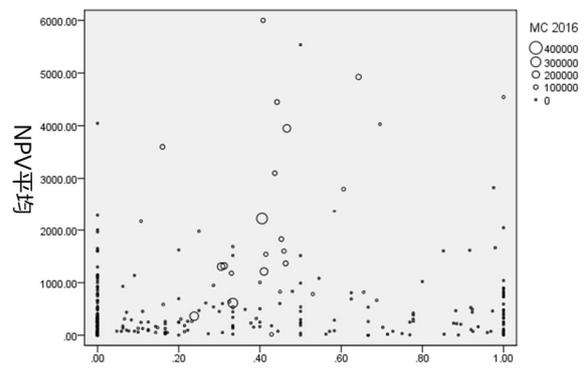
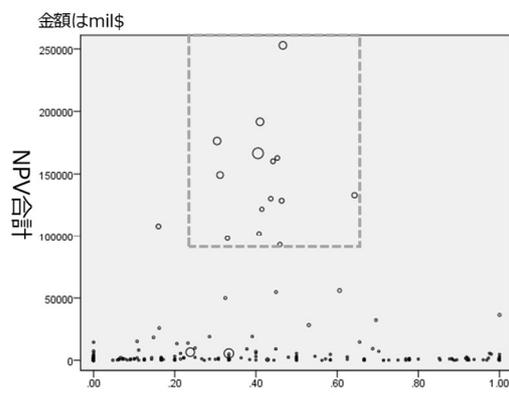


表 3 バイオテクノロジー医薬品と従来法医薬品の比較

TechnologicalCategory		度数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Biotechnology	New molecular entity	491	6,969	2,453	(0)	389	87,265
	NDA	63	1,882	877	0	182	10,077
	New Derivative	1		2,473	2,473	2,473	2,473
	Biosimilars	40	1,395	1,043	12	405	6,289
Conventional	New molecular entity	1,269	2,626	964	(0)	194	51,294
	NDA	572	1,427	570	(0)	140	14,741
	New Derivative	38	1,030	581	(0)	235	6,033
	Generics	396	155	76	(0)	29	1,531

図 13 バイオテクノロジー医薬品と従来法医薬品の比較

では、企業はバイオテクノロジー医薬品をどのようにパイプラインに組み入れているのだろうか？



Biotechnologyがポートフォリオに占める割合 (0~1.0)

図 14 (左) バイオテクノロジー医薬品がパイプライン中に占める割合とパイプラインの価値 (NPV 合計値)

図 15 (右) バイオテクノロジー医薬品がパイプライン中に占める割合とパイプラインの価値 (NPV 平均値)

図 14 に示す通り、バイオテクノロジーをパイプライン中に 4 割前後保有している企業はパイプライン全体の価値が高くなっている。また、こうした企業は時価総額が大きい場合が多いことが示唆される (破線枠内)。まだまだ研究開発ハードルの高いバイオ医薬品に特化しパイプラインを充実させる (価値を高める) ことが出来る企業は少なく、大企業などは従来法 (低分子) とポートフォリオを組

むことによって確実な価値を生みつつ、バイオテクノロジーの投資・開発へ正の循環を生んでいる様子が見れる。

また図 15 では、バイオテクノロジーの割合に関係なく、高い価値のプロジェクトが企業内に存在していることが示唆され、技術の面における「選択と集中」「多角アプローチ」などのセオリー不在が見て取れる。

●領域・多角化

次に疾患領域別に医薬品の特徴を見ていく。EvaluatePharma では医薬品適応を 13 の疾患別（一つ various を含む）に分類している。

表 4 疾患領域別医薬品の NPV 分布

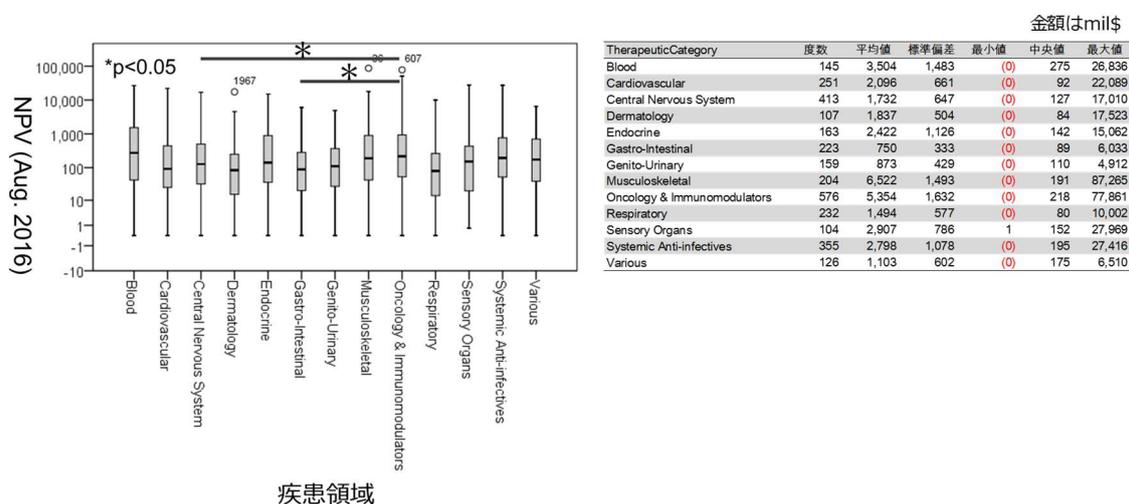
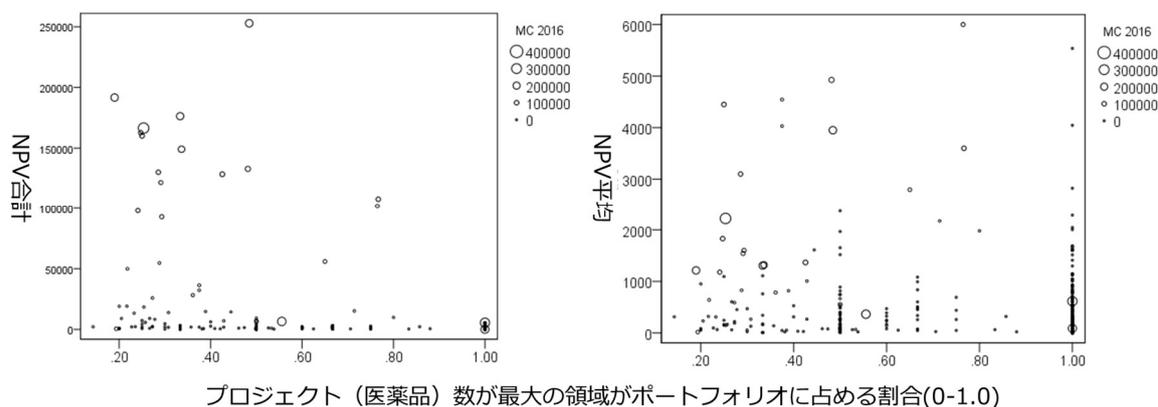


図 16 疾患領域別医薬品の NPV 分布

Unmet medical needs¹⁷が高いと言われるガン領域 (oncology & immunomodulators)や中枢神経系領域 (central nervous system, CNS) で多くの医薬品が開発されていることが見れる一方 (表 4, 度数)、CNS の医薬品開発は困難で価値創造に未だ至っていない (表 4, 平均値)。

このように、適応領域の選択は NPV 値を変化させるわけだが、企業のポートフォリオ構成はどのようになっているのだろうか？

¹⁷ Unmet medical needs とは、いまだに治療法が見つかっていない疾患に対する医療ニーズのこと。癌、関節リウマチなど免疫疾患、アルツハイマー病をはじめとする神経系の難病が対象となることが多い。正確な定義の出所は不明。



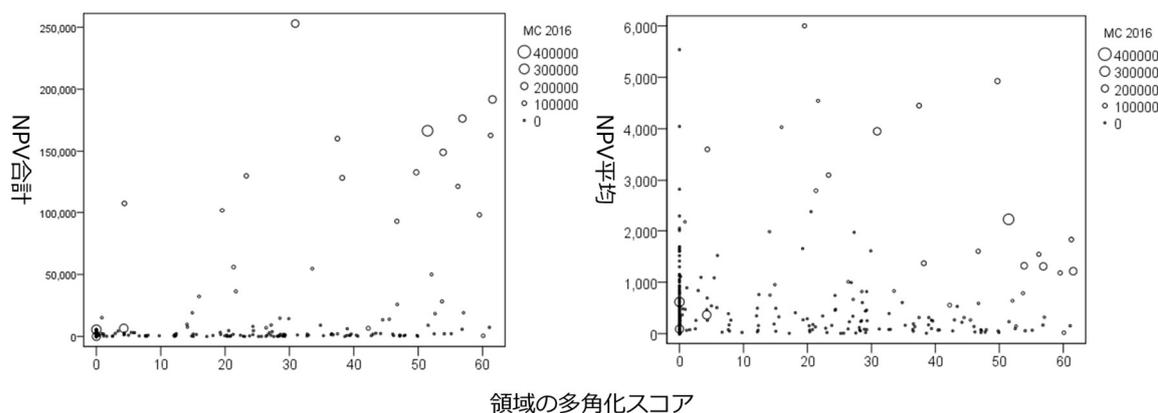
プロジェクト（医薬品）数が最大の領域がポートフォリオに占める割合(0-1.0)

図 17 最大適応領域が占める割合と NPV（合計値）との関係

図 18 最大適応領域が占める割合と NPV（平均値）との関係

ある領域に特化し集中している(=1.0)企業では、ポートフォリオ中に含まれる医薬品の NPV 平均値は分散型の（例えば 0.5 以下の）企業と遜色がないが、NPV 合計値では大きな差が出る（図 17）。一つの適応領域に集中せざるを得ない小さな企業規模（時価総額）と、多くの領域に数を投資できる大きな企業との違いが NPV の合計値に出ているものと考えられる。

続いて以下では、多角化度指数を用いて、企業の領域分散について議論する。（図 19, 20）。企業の事業多角化度を示す指数は幾つか知られているが、本論文では以下数式 3 に表されるエントロピー指数を用いる [Berry, 1979]。ここでは n 個の事業分野を持つ企業の第 i 番目の分野の売上構成比を P_i であらわす。この多角化度指数は、産業組織論で市場集中度の尺度などで使われる指標であり、単純で計算も容易であるため経済学全般の分野で多用されている。



領域の多角化スコア

図 19 (左) 企業の領域多角化度指数と NPV（合計値）との関係

図 20 (右) 企業の領域多角化度指数と NPV（平均値）との関係

$$\text{多角化度指数} = (1 - \sqrt{\sum_{i=1}^n p_i^2}) \times 100$$

数式 3

ここでは P_i に売上構成比ではなく NPV 構成比を用い算出を行った。数式 3 で得られた多角化度指数を NPV 値（合計値、平均値）と共に示したのが図 19, 20 である。まず指数が大きい、すなわち多角化度が高い範囲に時価総額の大きな企業が集中していることが分かる。図 19 で NPV の合計値を見ると、多角化度や企業規模に関係なく NPV 値は分散している。一方で、図 20 で規模が小さい企業に限って観察すると、多角化度指数が小さい範囲で（例えば 20 以下）、高い NPV 平均値を示す企業が出現している。

以上、ライセンス状況（自社開発品か他社開発品か）、技術的多様性（バイオテクノロジー）、領域多様性について、企業の特徴を観察した結果、大企業や規模の小さい企業によって NPV を最大化するために採用するポートフォリオ戦略・パイプラインの構築方法、が異なることが分かった。

第6章 まとめ・課題

現在までに、製薬会社の新薬候補品の評価に関する実証研究は乏しい。それは財務評価とポートフォリオ分析が評価者のノウハウとして内部的に蓄積され、外部で共有されることが少ないことに関連する。

そこで今回、医薬品 rNPV のデータベース EvaluatePharma を用いて、以下 1, 2 を目的として、製薬企業のポートフォリオ管理に示唆を与えるべく研究を行った。

1. 製薬企業におけるパイプラインの特徴を財務的価値（正味現在価値）の点から明らかにし企業戦略を読み解く。
2. その過程で、開発中および上市済医薬品の価値に関する特徴を明らかにする。

その結果、ライセンス状況（自社開発品か他社開発品か）、技術的多様性（バイオテクノロジー）、領域多様性について、企業の特徴を観察した結果、大企業や規模の小さい企業によって NPV を最大化するために採用するポートフォリオ戦略・パイプラインの構築方法、が異なることが分かった。すなわち

1. 企業規模の大きい企業は自社開発品をパイプライン中に 20-30% 保有し、残りはライセンスイン（他社開発品）で補うことにより、パイプライン全体の価値を向上させている。一方で小規模企業は自社開発品に集中又は、他社開発品に集中することにより、価値の高い医薬品を創出し、それを大企業へライセンスアウトしている。結果的に、それら自社開発品と他社開発品の価値に有意差は見られなくなる。
2. バイオテクノロジー医薬品は現在、高い価値を示す医薬品群の一つであるが、企業はそれをパイプライン中に 4 割前後保有している時に、パイプラインの価値を最大化している。バイオテクノロジー医薬品の研究開発は未だ困難を伴うものであるため、企業は従来方法（例えば低分子）とポートフォリオを組み、そちらで比較的確実な価値を生みながらバイオテクノロジーに取り組んでいる様子が見えてくる。
3. 続いて疾患領域では、ガン領域が高い NPV を示しているが、パイプライン全体の価値においては必ずしも特定疾患へ特化している企業がよいとは言えない。小さい企業は領域特化型にならざるを得ない場合もあるが、大企業は領域を多角化し、医薬品数の領域として最大 0.4 以下くらいに抑えているものが、パイプラインの NPV で高い値を示している。

上記の分析は主に、ある一時点における NPV の分析であったが、今後は時系列を加味した分析や（時価総額以外の）市場の NPV に対する反応、について更な

る検討を加える予定である。それを元に、企業のパイプライン戦略及びパイプライン管理（ガバナンスの意も含む）を考察したい。

第7章 参考文献

- Alacrita. (2015). Pharma and Biotech Valuations: Divergent Perspectives. *Business Development & Licensing Journal*, July.
- Anurag Sharma, Lacey Nelson. (2004). Linking Product Development Outcomes to Market Valuation of the Firm: The Case of the U.S. Pharmaceutical Industry. *The Journal of Product Innovation Management*, 297-308.
- avance. (2011). valuation in life sciences: http://www.avance.ch/avance_biostrat_discount_survey.pdf.
- Berry P. Jacquemin and Charles H. Alexis. (1979). Entropy Measure of Diversification and Corporate Growth. *The Journal of Industrial Economics*, 359.
- Boer Peter F. (2003). Risk-adjusted Valuation of R&D Projects. *Research Technology Management*, 50.
- Bogdan Villiger & Boris Ralph. (2005). Getting real about valuations in biotech. *NATURE BIOTECHNOLOGY*, 423-428.
- Bonifant J. Stewart & Ben Jeffrey. (2009). The valuation high ground. *nature biotechnology*, 1-4.
- Diemo Urbig Bürger, Holger Patzelt, Lars Schweizer Robin. (2013). Investor Reactions to New Product Development Failures: The Moderating Role of Product Development Stage. *Journal of Management*, 985-1015.
- Evaluate. (2015). EvaluatePharma World Preview 2015.
- Evaluate. (日付不明). EvaluatePharma.
- FAMA AND FRENCH, KENNETH R. EUGENE F. (1996). Multifactor Explanations of Asset Pricing Anomalies. *Journal of Finance*, 55-84.
- Hwang J. Thomas. (2013). Stock Market Returns and Clinical Trial Results of Investigational Compounds: An Event Study Analysis of Large Biopharmaceutical Companies. *PLOS ONE*, e71966.
- Jeffrey J. Stewart, N. Allison and Ronald S. Johnson Peter. (2001). Putting a price on biotechnology. *nature biotechnology*, 813-817.
- Jorge V. Pérez-Rodríguez GL Valcarcel Beatriz. (2010). Do product innovation and news about the R&D process produce large price changes and overreaction? The case of pharmaceutical stock prices. *Applied Economics*, APE-2010-0239.R1.
- Joseph A. DiMasia G. Grabowski, Ronald W. Hansen Henry. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D. *Journal of Health Economics*, 20-33.
- Karan Girotra Terwiesch, Karl T. Ulrich Christian. (2007). Valuing R&D Projects in a

- Portfolio: Evidence from the Pharmaceutical Industry. *MANAGEMENT SCIENCE*, 1452-1466.
- MacKinlay Craig A. (1997). Event studies in economics and finance. *Journal of economic literature*, 13-39.
- Marcus Hartmann, Hassan Ali. (2006). Application of real options analysis for pharmaceutical R&D project valuation – Empirical results from a survey. *Research Policy*, 343-354.
- Mayer Brown. (2009). Drug Development: Valuing the pipeline - a UK study. MayerBrown.
- Michael Hay W Thomas, John L Craighead, Celia Economides & Jesse Rosenthal David. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. *nature biotechnology*, 40-51.
- Myoung Cha Rifai and Pasha Sarraf Bassel. (2013). Pharmaceutical forecasting: throwing darts? *NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY* , 737-738.
- Parvez Ahmed Gardella and Sudhir Nanda John. (2002). Wealth Effect of Drug Withdrawals on Firms and Their Competitors. *Financial Management*, 21-41.
- Sengoku Yoda, T., Seki, AS.,. (2011). Research & Development Productivity with a Novel Net Present Value-Based Project Database. *Drug Information Journal*, 175-185.
- Steven M. Paul, S. Mytelka, Christopher T. Dunwiddie, Charles C. Persinger, Bernard H. Munos, Stacy R. Lindborg and Aaron L. Schach Daniel. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’ s grand challenge. *NATURE REvIEWs | Drug Discovery* , 203-214.
- Takeda Pharmacheutical Company Limited. (2014). R&D Initiatives at Takeda.
- 仙石慎太郎. (2010). 第 7 章 正味現在価値に基づく新規医薬品データベースを用いた医薬研究開發生産性の評価と制度論的考察. 著: 仙石慎太郎, 内閣府経済社会総合研究所委託事業 「サービス・イノベーション政策に関する国際共同研究」 成果報告書 ①.
- 矢吹博隆, 仙石慎太郎, 関篤史,. (2015). 製薬企業研究開發生産性の現状と向上のための打ち手. *国際医薬品情報*, 14-20.

第 8 章 Appendix

Appendix (1): NPV ランキング

表 5 上市済医薬品の正味現在価値 (NPV)のランキング top10 (2016 年 8 月)

順位	Today's NPV (mil\$)	製品	開発会社	世界開発状況 (上市済)	対象疾患	対象疾患 (サブカテゴリー)
1	87,265	Humira	AbbVie	Marketed	Musculoskeletal	Other anti-rheumatics
2	77,861	Opdivo	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Oncology & Immunomodulators	Anti-neoplastic MAbs
3	51,294	Revlimid	Celgene	Marketed	Oncology & Immunomodulators	Other cytostatics
4	34,254	Keytruda	Merck & Co	Marketed	Oncology & Immunomodulators	Anti-neoplastic MAbs
5	30,481	Herceptin	Roche	Marketed	Oncology & Immunomodulators	Anti-neoplastic MAbs
6	27,969	Eylea	Regeneron Pharmaceuticals	Marketed	Sensory Organs	Eye/Ophthalmic preparations
7	27,702	Avastin	Roche	Marketed	Oncology & Immunomodulators	Anti-neoplastic MAbs
8	27,416	Harvoni	Gilead Sciences	Marketed	Systemic Anti-infectives	Anti-virals
9	27,415	Pprevnar 13	Pfizer	Marketed	Systemic Anti-infectives	Vaccines
10	27,200	Perjeta	Roche	Marketed	Oncology & Immunomodulators	Anti-neoplastic MAbs

2016年8月現在に世界でもっともNPVが高い医薬品はHumiraというAbbVie社が販売しているリウマチ治療薬である。その価値は日本円で8兆円を超える(表5)。上市直後の医薬品は開発中医薬品よりもNPVの値は大きく、それは当局からの認可がおりている点で開発中止リスクというディスカウントが取り除かれているためである。AbbVie社の2015年研究開発費(4,285 mil\$)と比較して、ハイリターンが期待される製品であることが言える。

表 6 開発中医薬品のNPVランキング top10 (2016 年 8 月)

順位	Today's NPV (mil\$)	製品	開発会社	世界開発状況 (上市済)	対象疾患	対象疾患 (サブカテゴリー)
1	12,918	Dupilumab	Sanofi	Phase III	Oncology & Immunomodulators	Immunosuppressants
2	9,479	Ozanimod	Celgene	Phase III	Oncology & Immunomodulators	Immunosuppressants
3	8,296	Durvalumab	AstraZeneca	Phase III	Oncology & Immunomodulators	Anti-neoplastic MAbs
4	7,937	Abemaciclib	Eli Lilly	Phase III	Oncology & Immunomodulators	Other cytostatics
5	7,520	Veliparib	AbbVie	Phase III	Oncology & Immunomodulators	Other cytostatics
6	6,904	Aducanumab	Biogen	Phase III	Central Nervous System	Nootropics
7	6,386	LEE011	Novartis	Phase III	Oncology & Immunomodulators	Other cytostatics
8	6,352	Emicizumab	Roche	Phase III	Blood	Anti-fibrinolytics
9	5,591	Solanezumab	Eli Lilly	Phase III	Central Nervous System	Nootropics
10	5,536	Fovista	Ophthotech	Phase III	Sensory Organs	Eye/Ophthalmic preparations

医薬品開発とはヒトで医薬品を試験する臨床試験を指し、Phase 1→2→3の順に進み、その期間は5~10年に及ぶ。開発中医薬品のNPVが上市済医薬品より一桁低い値を示すのは、先に述べた通り開発中止という不確実性を含むためディスカウントされている結果である。表6の上位が開発後期のPhase 3で占められているのは不確実性がPhase 1, 2に比べて減ってきている為である。

Appendix (2): 開発段階におけるNPV分布

表 7 開発段階ごとの NPV 分布

WWPhaseCurrent	度数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Pre-clinical	18	121	137	(0)	66	464
Phase I	108	165	396	1	45	2,576
Phase II	314	240	425	(0)	105	4,851
Phase III	317	994	1,663	(0)	342	12,918
Marketed	2,176	1,126	3,958	(0)	134	87,265

金額はmil\$

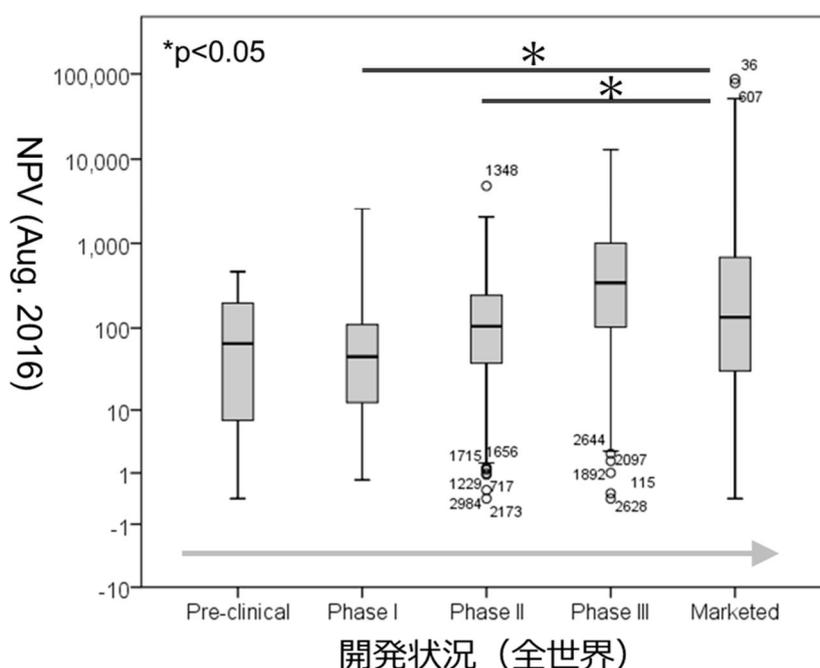


図 21 開発段階ごとの NPV 分布

2312 個の開発中（preclinical, Phase1~3）および上市済（Marketed）医薬品を分類した。Preclinical の段階とは Phase1 に入る前の医薬品であり、製薬会社の中で動物試験などを行っている段階であり、この段階において NPV を算出することは非常に難しい。

表から開発段階の進行につれて NPV の平均値は上がっているように見えるが、例えば Phase 3 と上市済医薬品では有意差がつかず、成功確率のディスカウント以上の NPV 予想の難しさを示唆している。

Appendix (3): 国別医薬品 NPV の分布

表 8 米国における開発段階ごとの NPV 分布

金額はmil\$

USAPhaseCurrent	度数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Pre-clinical	21	77	88	(0)	60	360
Phase I	87	195	438	1	49	2,576
Phase II	287	282	484	(0)	128	4,851
Phase III	306	1,071	1,692	(0)	393	12,918
Marketed	1,293	1,741	5,026	(0)	292	87,265

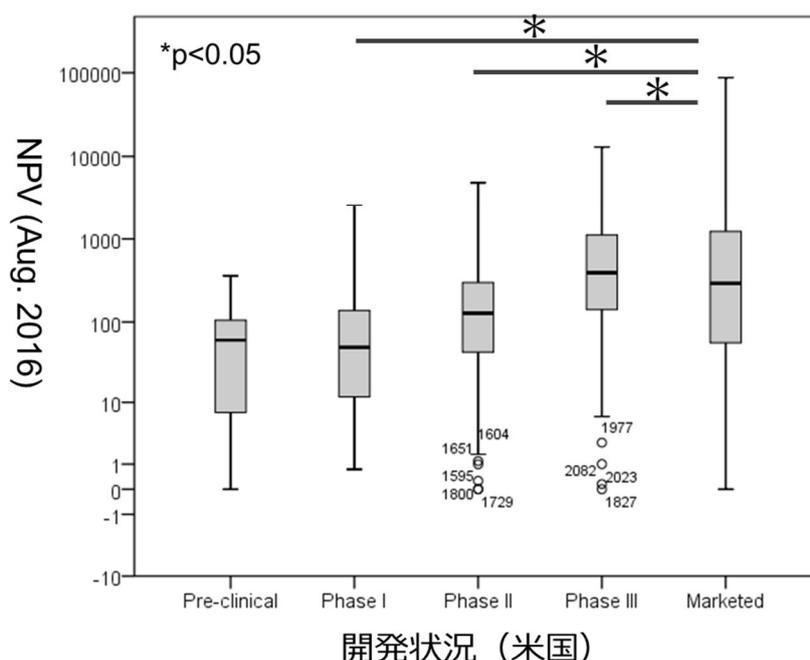


図 22 米国における開発段階ごとの NPV 分布

医薬品は各国ごとでの開発が基本とされ、どこの国で開発を優先させるかは、市場規模や臨床試験のやり易さ、など各開発会社の戦略に基づいている。そこで医薬品市場規模の大きい、アメリカ・日本における医薬品開発状況を調べるため、各国の開発段階ごとに医薬品を分類し NPV の分布を考察した(Figure 2~3, Table 4~5)。

図に示すようにアメリカと日本で NPV のピークは異なっていることがわかる。日本では優位差はつかないものの Phase 3 が医薬品 NPV 平均のピークである。これはいわゆる”ドラッグラグ“という状況を表していると考えられる。ドラッグラグとは、例えば A という薬において、アメリカの開発が日本よりも先んじ、アメリカでは Phase 3 にカウントされるが日本では Phase 2 にカウントされており、このままだと同じ薬であるにも関わらず、日本での承認はアメリカよりも遅くなる状況である。このような開発・承認状況の違い（ドラッグラグ）が NPV のピークがずれている理由であると考えられる。

また Table 4,5 を比較すると、開発医薬品の数（度数）とその NPV の合計のどちらもアメリカは大きく、アメリカが世界最大の医薬品市場を有しており、開発薬が集まりやすい環境にあることを示している。

次に各医薬品の対象疾患領域ごとに NPV の分布を分析した(Figure 4, Table 6)。

表 9 日本における開発段階ごとの NPV 分布

金額はmil\$

JPhaseCurrent	度数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Pre-clinical	7	890	784	97	682	1,999
Phase I	67	247	412	0	127	2,437
Phase II	89	615	1,276	(0)	140	8,789
Phase III	183	1,976	3,632	(0)	640	26,530
Marketed	1,109	1,439	5,000	(0)	172	87,265

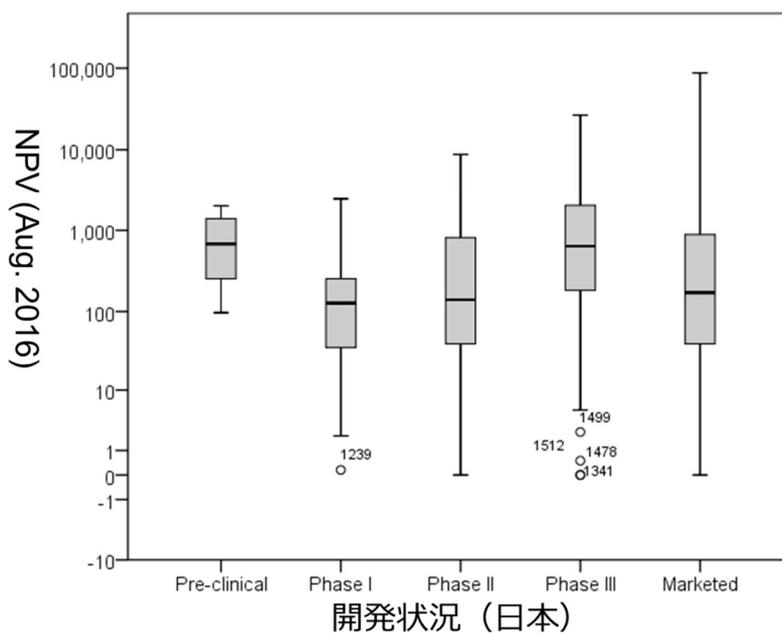


図 23 日本における開発段階ごとの NPV 分布

表 10 企業の上場国別、NPV 値の分析

上場国	企業保有NPV			企業5年RnD費			NPV/5年RnD
	度数	平均値	合計	度数	平均値	合計	
France	8	22,000	175,997	8	3,525	28,200	6.2
Germany	3	33,335	100,004	3	3,893	11,679	8.6
Japan	31	8,443	261,727	30	2,103	63,101	4.1
Switzerland	6	74,243*	445,458	6	14,543	87,258	5.1
United Kingdom	11	23,266	255,921	10	5,103	51,031	5.0
United States	210	6,997	1,469,269	167	1,315	219,522	6.7

* p<0.05 ドイツ以外と有意差あり

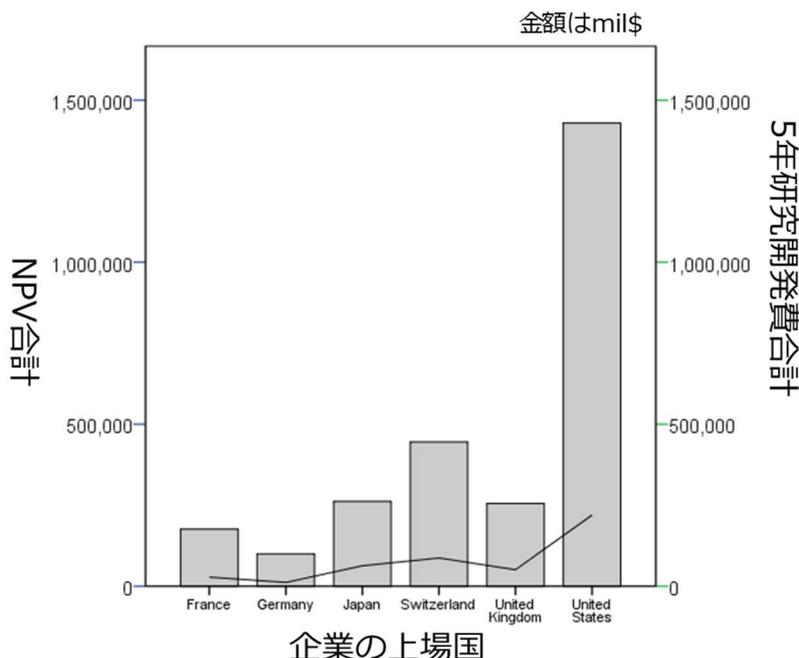


図 24 企業の上場国別、NPV 値の分析

企業を上場先の国別に分類し、合わせて各社が投じた研究開発費(以下 RnD 費)の国別合計(過去 5 年間の合計)も表示する(表 10, 図 24)。アメリカ企業が圧倒的な医薬品の価値を創出していることがわかる。一方で RnD 費と比較すると、NPV が RnD 費に対して大きい比をもっているのはフランス・ドイツ・アメリカであり、例えば企業数の多いアメリカなどではバイオベンチャーなどが高い NPV を創出していることが示唆される。

また表 10 においてスイスの平均 NPV はドイツ以外と有意差をもって高い値を示しており、スイス企業(例えば Roche 社や Novartis 社)の価値の高いポートフォリオの存在がうかがえる。

Appendix (5): 医薬品 NPV 値の算出方法

医薬品の正味現在価値 (NPV) は r NPV (risk-adjusted NPV) で表されることが多く、開発過程のコストを成功確率で割引く

C_n : cash flow
 (+) 売上 (国別薬価、対象疾患・適応、患者数、競合、シェア、etc)、ロイヤリティー収入
 (-) 開発コスト (対象疾患、戦略、etc)、
 営業コスト (営業力、ポートフォリオ、etc)、ロイヤリティー支払い

$$rNPV = \sum_{n=1}^N \frac{C_n R_0}{(1+r)^{t(n)} R_n}$$

r : 割引率
WACC, CAPM, etc

$t(n)$: 時間、phase
特許、上市時期、etc

R_0/R_n : risk adjustment factor、成功確率の逆数
= 割引 (疾患ごと、各Phaseごとの成功確率)、上市後は1

- ▶ それぞれの変数を定めて r NPV を算出するには高度な専門性が必要となる。
- ▶ そこで、入手容易な情報を変数として用い、簡便なモデルを作成することにした。

図 25 r NPV の解説

上記の図 25 に r NPV の算出概要を示した。本文中の図 6 も合わせて参照されたい。NPV を求めるには多数の変数を定める必要があり、科学的にも財務的にも高度な専門性が必要となる。

Appendix (6): 医薬品 NPV 値の回帰モデル

今回筆者は、より入手容易な情報を変数として用い、重回帰式による簡便モデルで r NPV を求めることにした。種々検討の結果 (図 26)、式(1)、(2)から、それぞれ 22%、37% の補正 R^2 を得た。

(1) $\log NPV = \beta_1 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 + a_6 X_6 + a_7 X_7$

X1: 抗がん剤か
 X2: その企業に起源がある医薬品か
 X3: バイオ医薬品か
 X4: ジェネリック医薬品か
 X5~X7: Phase III, Filed, or Marketed

— C_n の代替

— $R_0/R_n, t(n)$ の代替

係数	t	P-値
0.58	9.83	1.9E-22
0.25	5.99	2.3E-09
0.21	5.31	1.2E-07
0.47	11.38	2.0E-29
0.81	20.31	4.6E-86
0.84	13.29	3.2E-39
0.94	8.63	1.0E-17
0.83	17.33	3.2E-64

(2) $\log NPV = \beta_2 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 + a_6 X_6 + a_7 X_7 + a_8 X_8 + a_9 X_9$

X8: log 時価総額
 X9: log 処方薬医薬品売上

— r の代替

係数	標準誤差	P-値
(1.20)	0.09	2.6E-35
0.22	0.04	3.0E-07
0.24	0.04	8.3E-10
0.41	0.04	9.4E-22
0.69	0.04	5.0E-63
0.94	0.07	3.7E-38
1.15	0.12	1.7E-21
1.02	0.05	8.4E-80
0.32	0.04	1.4E-12
0.09	0.04	5.2E-02

- ▶ 医薬品に関する指標を用いると 22% の補正 R^2 を得た。
- ▶ 企業規模に関する指標を加えると 37% の補正 R^2 を得た。
- ▶ これら変数は、NPV 見積もりに有効な因子と考えられる。

図 26 NPV 算出のための回帰式の作成

式(1)では、cash flow 予測の代替として、医薬品の価値を示すタミー変数を用いた (X1-X4)。また、成功確率 R_0/R_n や時間 $t(n)$ などは当該医薬品が現在、研究開発段階のどこにあるのか、という phase 段階を表すタミー変数で代替できる

と考へ X5-X7 を用いた。

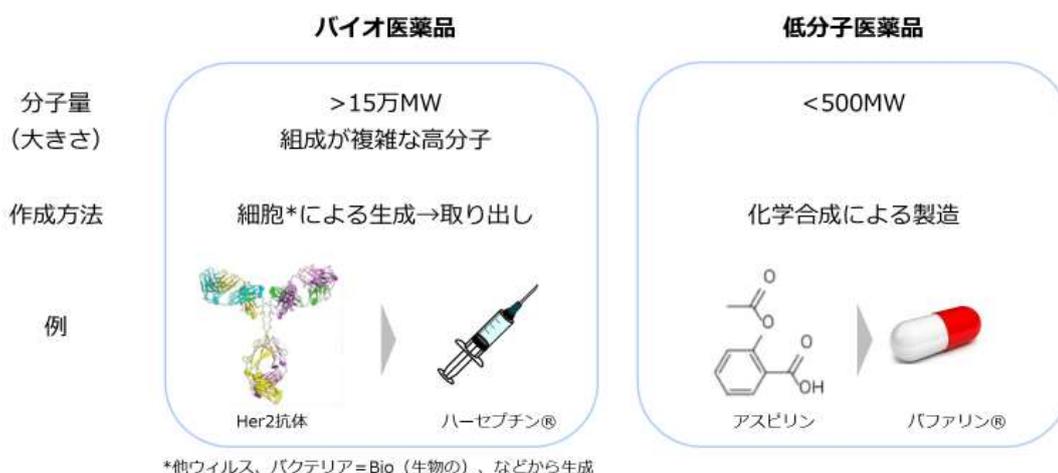
それらに加え式(2)では X8, X9 で主に企業規模の変数を加え、割引率 r の代替とした。

Appendix (8): バイオテクノロジー医薬品

バイオ (テクノロジー) 医薬品について以下に簡単に記す。

「バイオ医薬品」の特徴とは？

これまで使われてきた「低分子医薬品」とは違う特徴を持つ。



なぜ注目されるのか？

医療・ビジネスの面から重要性を考える。

医療

分子の大きさが違えば、体内で戦う相手が違う。

→新たな治療を可能にする。

ビジネス

新たな治療が可能になる。

→高い薬価がつく。

分子構造が大きく複雑なため、複製が困難である。

→後発品が出にくい。テクノロジーや製品の権利化が鍵。

黄色ハイライトがバイオ医薬品
セジウム・ストラテジックデータ株式会社

【2005年】		(百万ドル)
順位	製品名	売上高
1	リビトール	12,963
2	プラビックス	6,223
3	エボシシク/コグリン/スホー	6,145
4	ノルバスク	5,245
5	セレタイド/アドベア	5,168
6	ネクシウム	4,633
7	タケロン/レバシッド	4,394
8	ゾコール(ルバズ)	4,382
9	ジプレキサ	4,202
10	リツキサン/マブセラ	3,867

【2012年】		(百万ドル)
順位	製品名	売上高
1	ヒュミラ	9,603
2	レミケード	9,071
3	エンブレル	8,476
4	アドエア/セレタイド	8,216
5	クレストール	7,430
6	リツキサン	7,227
7	ランタス	6,566
8	ハーセプチン	6,444
9	アバステン	6,307
10	ジャヌビア	6,208