

探索研究とサイエンス
－医薬イノベーションの科学的源泉と
その経済効果に関する調査(1)－

長岡貞男

(東京経済大学教授、元一橋大学イノベーション研究センター教授)

西村淳一

(学習院大学経済学部准教授、医薬産業政策研究所客員研究員)

源田浩一

(医薬産業政策研究所 前主任研究員)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No.66

(2015年8月)

本リサーチペーパーは研究上の討論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会および医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

内容照会先：

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング7階

TEL：03-5200-2681 FAX：03-5200-2684

URL：<http://www.jpma.or.jp/opir/>

謝辞

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構の「科学技術イノベーション政策のための科学研究開発プログラム」の一貫として実施した「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」の研究成果の一部である。本稿は、一橋大学イノベーション研究センターと日本製薬工業協会医薬産業政策研究所が協力して実施した質問票調査の結果を報告している。質問票の設計に当たっては、医薬産業政策研究所主任研究員(当時)南雲 明氏、一橋大学イノベーション研究センター特任教授(当時) 大杉義征氏、本研究プロジェクトの研究メンバー各位皆様から大変有益なコメントを頂いた。また質問票調査の実施及び本稿の作成に当たっては、日本製薬工業協会の研究開発委員会及び医薬品評価委員会の多大なご支援を頂いた。森川淳子氏をはじめ一橋大学イノベーション研究センターの研究支援室にはサーベイの母集団の作成、サーベイの実施、回収データ整理への支援を頂いた。感謝の意を表したい。なお本稿は執筆者の責任において発表するものである。

要約

本稿では医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果について、探索研究を対象としたアンケート調査の結果をまとめている。本調査は科学技術振興機構(JST)からの支援を得て、一橋大学イノベーション研究センターと日本製薬工業協会医薬産業政策研究所が協力して実施した。調査対象は新有効成分含有医薬品(New Molecular Entity : NME) の創出を目的とした探索プロジェクトであり、(1) 1990~2011 年の間に日本において承認された日本企業オリジンの全ての新有効成分含有医薬品、(2) 2012 年時点において非臨床から~申請中までのいずれかのステージにある日本企業オリジンの NME 医薬品候補物の原則全て、(3)比較対象として、開発が中止されたあるいは現在留保されている臨床開発プロジェクトの中から分野及び時期をコントロールして選択したプロジェクトの NME 医薬品候補物を対象としている。回答プロジェクト数が 234 プロジェクトであり、回収率は 22 パーセントであった。製薬協加盟企業に限定すれば、26%であった(母集団設計で、NME を広めに定義しており、この点を配慮すると実質の回収率はより高い)。サイエンスの成果をその媒体によって、(1)科学技術論文に新たに公表された研究成果、(2)研究機器や試料に体化された研究成果、(3)産学連携(大学あるいは国公立研究機関等との共同研究や大学等からの研究成果の直接的な移転)及び(4)先行特許文献に開示された研究成果と 4 つに分けている。

探索研究に関する主な調査内容は以下である。第一に、探索研究におけるサイエンスの貢献を、研究プロジェクトの着想や実施の知識源、プロダクト・イノベーションの源泉、プロジェクトの独自性の源泉、そして予想外の困難を解決する手段としての貢献それぞれにおいて、包括的に把握した。第二に、サイエンスの活用メカニズムおよび活用されたサイエンスの所在を調査した。第三に、探索プロジェクトの不確実性の程度とプロジェクト開始時のサイエンスの進展度合いとの関係、不確実性の高いプロジェクトの選択頻度、個人の自由な研究の役割、不確実性へのプロジェクト開始時(事前) の対応について調査した。

探索研究とプロダクト・イノベーションへのサイエンスの貢献

研究プロジェクトの開始時点からみて直近からのサイエンスの成果(過去に遡っておおよそ 15 年程度に利用可能となったサイエンスの成果)が、往々にして探索プロジェクトの着想あるいは実施に必須であった(文献がプロジェクトの 51%で必須、また特許文献を除く 3 つの源泉のいずれかがプロジェクトの 57%で必須)。

-科学技術文献が発明の着想あるいは実施に必須である頻度が最も高く、次に研究機器・試料も産学連携と同等あるいはそれ以上の頻度で必須である。

-科学技術文献は探索プロジェクトの着想により重要で、産学連携と機器・試料はその実施でより重要。

-リード化合物など研究基盤となる先行医薬品が無い探索プロジェクト(全体の 43%)において、文献の相対的な重要性は低下し、3 つの科学的源泉のいずれかが必須であった割合も

低下する（先行医薬品が無い場合が 53%、ある場合が 60%）。他方で、人的交流を伴う産学連携の重要性はより高い(20%対 10%)。まだサイエンスの成果として確立していない途上にある知見がより重要となる。

-特許文献に開示された科学的成果は 13%のプロジェクトで必須であり、その割合は先行医薬品があるプロジェクトでより高い。

サイエンスは、医薬品のプロダクト・イノベーション、すなわちその新規性、革新性の源泉として、登録・上市された医薬品の約 7 割で、半分程度ないしそれ以上の貢献がある。

-登録・上市された医薬品の中では「従来有効な治療薬が無い疾患分野で有効な治療を提供」の医薬品である割合が 29%（「非常に良く当てはまる」の頻度で、複数回答あり）、「有効性を既存薬と比較して実質的に高めた」割合が 61%、「副作用のリスクを下げた」割合が 45%、「患者・医療従事者の利便性を高めた」割合が 31%である。

-登録・上市された医薬品と中止・保留された医薬品候補を比較すると、予想されるように、有効性と副作用低下のいずれにおいても、前者のパフォーマンスが平均的にはより高い。

また、サイエンスの成果は、研究開発過程において、医薬品の候補物質の絞り込み、創薬標的の絞り込み、有効成分の新用途の示唆、新たな探索方法の提供、医薬品候補物質の効果や安全性の評価方法の改善等、多様な経路で貢献している。サイエンスの活用が、探索研究プロジェクトの独自性の源泉としても非常に重要である。

-研究基盤となる先行医薬品が無い探索プロジェクトの約 5 割において、独自性が非常に高く（他に類似のプロジェクトは無いと）認識されている。これに対して、先行医薬品がある場合ではその割合は約 1 割。

-独自性が非常に高い研究プロジェクトでは、「先端的な科学的研究成果の早期吸収」が、「当該分野の創薬における経験とノウハウの内部蓄積」と同程度に探索プロジェクトの独自性の源泉となっており、また「科学的研究成果を早期に活用するための社内における補完的基礎研究」も重要なその源泉である。

サイエンスの活用のメカニズムおよび活用されたサイエンスの地理的所在

-探索研究に必須あるいは重要な文献の認識において、自らによる先行文献調査に加えて、学会や大学等の研究者からの直接的な助言がかなり高い頻度で貢献している（研究の基盤となる先行医薬品が無い場合には、自らによる先行文献調査が約 3 分の 2 のケースで非常に重要であり、他方で、大学の研究者からの直接的な助言、学会・ワークショップ及び臨床医からの助言を含めたアカデミック・ネットワークからの助言が合計で 4 割弱）。

-産学の協力関係の相手のサーチにおいては、大学研究者の論文の公刊、学会発表等が高い頻度で貢献している。また企業研究者の論文公表、特許公開も一定の役割。

-産学連携の実施形態としては、共同研究、委託研究の他、助言、実験動物の提供など幅

広い交流があった。

このように、大学の研究者や企業研究者による論文公刊や学会報告が、産学連携の契機としても非常に重要であり、逆にアカデミック・ネットワークからの助言が、重要な論文を企業の研究者が認識していく上でも重要。したがって特許文献を含めて研究成果を発表することと研究交流機会の構築は、サイエンスの活用の方法のメカニズムにおいて補完的である。

重要なサイエンスの地理的な所在については、日本の製薬産業の創薬から見て、

-最も重要な研究成果（文献）を創出した国は米国(43%)、次いで日本(約3割)、そして英国。

-研究機器・試料でも、供給企業のロケーションは米国(45%)、日本(約3分の1)および英国の順。

-他方で、産学連携では国内の大学が最も重要であり大半を占めている(約8割)。

不確実性、リスクへの対応および個人の自由な研究の役割

-日本の創薬企業は、「適応症の疾患メカニズム」、「標的分子」、及び「標的分子と疾患メカニズムとの関係」が不明な段階、すなわち、科学が未完の段階で探索研究にしばしば取り組んでいる。研究基盤となる先行医薬品が無かった場合は、適応症の疾患メカニズムが不明である場合が53%、標的分子がそもそも不明確であったというケースが37%もある。

-悪性腫瘍、免疫分野などの分野では最近では、サイエンスの進展によって標的分子の解明が大幅に進んでいることも本調査から確認されるが、多くの探索研究は、科学が未完の段階で開始されていることには変わりはない。

-研究基盤となる先行医薬品が無い場合ほど、またサイエンスが未完であるほど、探索研究プロジェクトは不確実性が高い。

-他方、探索研究開始時の不確実性が高い研究プロジェクトからの医薬品候補物は、臨床過程でも不確実性が大きいと考えられるが、臨床過程に入った後の登録・上市確率は必ずしも低くない。

-初期の自由な個人研究が、不確実性の高い研究、高度の独自性のある研究への取り組み頻度と正の相関。当初から組織でプロジェクト始めると、高度の不確実性や独自性があるプロジェクトは回避されがちとなることが示唆される。

-企業は、予想される不確実性に有効に対処するために、様々な工夫を行っている。「可能性のある複数の探索研究を平行して実施」、「期間をあらかじめ限定して探索研究を実施」が重要であるが、研究基盤となる先行医薬品が無い場合には、「科学的な進歩による不確実性の減少を見込んで成果が得られるまで長期に研究を実施」「大学との共同研究などメカニズムの解明を平行して実施」が重要になっている。

想定外の困難とサイエンス

登録上市となったプロジェクトでも、研究開発の途上でその約 7 割で想定外の困難に直面しているおり、また全体の約 6 割で中断に追い込まれそうになる事態を経験している。中止・保留となったプロジェクトではそれぞれ 6 割、7 割であり、大きな差は無い。

-このような想定外の困難の解決において科学的研究の成果は高い頻度で貢献をしている(登録・上市となった場合で約 8 割)。

-プロジェクトが中断を免れた理由として、社内の組織的な取り組みの継続が重要であるが、同時に社内の自主研究(「闇」研究など)の実施、及び大学や国公立研究機関などにおける臨床研究からの新しい知見の活用などサイエンスの進展の活用も重要となっている。

おわりに

本サーベイからの示唆として、新有効成分含有医薬品の探索研究においてはプロジェクト開始から見て直近からのサイエンスの成果が全体として、非常に重要な貢献をしている。サイエンスは研究開発プロジェクトの着想を促し、その実施を助け、プロダクト・イノベーションの源泉となり、また企業が独自性の強い研究開発に取り組むために重要な手段を提供している。

同時に、より独自性が高い探索プロジェクト群(リード化合物など研究基盤となる先行医薬品が無い探索プロジェクト、全体の 43%)において、科学技術文献の相対的な重要性は低下し、人的交流を伴う産学連携の重要性がより高くなる。サイエンスの進展によって創薬標的が近年ではより明確となっているが、独自性が高いプロジェクトであるほど、「適応症の疾患メカニズムが不明」、「標的分子が不明」、及び「標的分子と疾患メカニズムとの関係が不明」であるなど、サイエンスは未完である。このような場合、探索研究はサイエンスの成果の確立と同時に進展することが多い。探索プロジェクトの独自性が高いほど、サイエンスの進歩と探索研究はより相互に促し合う形で進展する。

登録・上市された医薬品の場合でも約 6 割で中断に追い込まれそうになった危機を経験しており、この点で中止・保留中のプロジェクトと大きな差はない。創薬プロジェクトは想定外の困難を克服していく過程である。そのような予想しない困難の解決にサイエンスの進展が貢献することも多い。

したがって、企業のサイエンス吸収・活用能力が重要である。誰でも論文自体を読むことは可能であるという意味ではサイエンスは公共財であるが、それを創薬に生かすためには、その成果に早期にアクセスし、また場合によっては、サイエンスの進展を補完する基礎研究を進めていく必要がある。

また、独自性が高く同時に不確実性が高い探索研究には、個人のイニシアティブが重要な役割を果たしており、また予想しない困難を解決していく上でも個人の自主研究(「闇研究」)が重要な役割を果たしている。これらもサイエンスの吸収・活用能力の重要な要素である。

目次

1.	はじめに	1
2.	サーベイの母集団と回収状況	1
2.1	母集団	1
2.2	回答状況	2
2.3	回答対象プロジェクトの探索開始年及び分野別状況	3
3.	探索研究の知識源泉とプロダクト・イノベーションへのサイエンスの貢献	6
3-1	探索研究の着想と実施の知識源	6
3-2	プロダクト・イノベーションの源泉としてのサイエンス	11
3.3	研究開発過程における知識の具体的用途	13
3.4	探索プロジェクトの独自性とサイエンス	14
3.5	サイエンス活用のメカニズムおよび活用されたサイエンスの地理的所在	16
4.	不確実性、リスクへの対応および個人の自由な研究の役割	21
5.	想定外の困難とサイエンス	27
6.	おわりに	29
付録1	母集団の設計の基本的な考え方	32
付録2	回収サンプルの特徴	36
付録3	イノベーションのサイエンス源泉(詳細な統計)	38
付録4	スクリーニング方法	41
付録5.	探索研究の独自性	42
付録6.	研究プロジェクト開始時における科学的研究の進展状況(L— 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤の分野)	43
付録7.	研究チーム	44

1. はじめに

本稿では医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果について、探索研究を対象としたアンケート調査の結果をまとめている。本調査は、科学技術振興機構(JST)からの支援を得て、一橋大学イノベーション研究センターと日本製薬工業協会医薬産業政策研究所が協力して実施した。この調査は医薬イノベーションへの科学的知識（サイエンス）の貢献を明らかにするのが基本的な狙いであり、探索研究と臨床開発の両方を対象としている。

探索研究調査の主な調査内容は以下である。第一に、探索研究におけるサイエンスの貢献を、研究プロジェクトの着想や実施の知識源、プロダクト・イノベーションの源泉、プロジェクトの独自性の源泉、そして予想外の困難を解決する手段としての貢献それぞれにおいて、包括的に把握した。第二に、サイエンスの活用メカニズムおよび活用されたサイエンスの所在を調査した。第三に、探索プロジェクトの不確実性の程度とプロジェクト開始時のサイエンスの進展度合いとの関係、不確実性の高いプロジェクトの選択頻度、個人の自由な研究の役割、不確実性へのプロジェクト開始時(事前の)対応について分析した。

本調査の母集団は、1990年から2011年の間に日本において承認されたか、あるいは2012年時点において前臨床から～申請中までのステージにある、日本企業オリジンのNME医薬品及びその候補物をもたらした探索研究プロジェクト、並びにそれと比較対象となる、開発が中止されたあるいは現在留保されているNME医薬品候補物の探索研究プロジェクトである。1071プロジェクトを調査の母集団とし、234プロジェクトの回答が得られた。

2. サーベイの母集団と回収状況

2.1 母集団

新有効成分含有医薬品(New Molecular Entity : NME) の創出を目的とした探索プロジェクトが調査対象であり、(1) 1990～2011年の間に日本において承認された日本企業¹オリジンの全ての新有効成分含有医薬品、(2) 2012年時点において非臨床から～申請中までのいずれかのステージにある日本企業オリジンの全てのNME医薬品候補物、(3)比較対象として、開発が中止されたあるいは現在留保されている臨床開発プロジェクトの中から分野及び時期をコントロールして選択したプロジェクトのNME医薬品候補物を対象としている。ただ、新用途の発見などによって、従来、薬がなかったような疾患領域に適用されるものであれば、NMEとして扱っている。母集団情報として、上市されている医薬品をカバーしているサイエイ・レポートと前臨床以降の開発中のプロジェクトをカバーしているファーマ・プロジェクトの両者を使っている。母集団設計の基本的な方針については付録

¹ 本稿で日本企業オリジンの医薬品(候補物)とは、サンエイレポートから特定された医薬品においては日本企業が出願人となっているという定義であり、ファーマ・プロジェクトから特定された医薬品候補物では日本がOriginatorとなっているという定義である(母集団設計の詳細は付録1を参照)。

1 を参照されたい。

上市されたものだけでなく、2012年時点において非臨床から申請中までのステージにある開発中のプロジェクト、現時点では開発が中止されている、あるいは留保されているプロジェクトについても対象としていることが、本調査の特徴である。医薬品の研究開発の特徴は、不確実性が大きく、上市される医薬品は探索研究の対象となった医薬品の一部であり、開発が中止される、あるいは留保されているプロジェクトも調査対象とすることで、医薬品産業の研究開発プロジェクトの全体を把握することが可能となる。

2.2 回答状況

以下の表 2-1 に示すように、回答をいただいた企業は、日本に拠点がある製薬企業 36 社（製薬協非加盟企業が 5 社）であり、また回答プロジェクト数は 234 プロジェクトであり、大半は製薬協加盟企業からのレスポンスであった。全体の回収率は 22 パーセントである。製薬協加盟企業に限定すれば、26%であった。

調査対象プロジェクトのステージ別(サーベイの時点で、前臨床、臨床、登録・上市、中止・保留)では、臨床段階にあるプロジェクトが回収率は 33%と最も高く、上市・登録の状態と中止・保留の状態にあるプロジェクトでは回答率が 19 パーセントとこれに続き、前臨床の段階にあるプロジェクトが 15%と最も低かった。既に登録・上市されている医薬品では、探索を行った方が既に退職しているために回答が困難であったとの連絡を受けたケースが相当数あった(医薬品の探索・開発は長期を要するので、上市が最近の場合でも探索はかなり昔の場合がある)。また、サイエイ・レポート及びファーマ・プロジェクトから構築したデータベースでは、NME を広めに定義しており²、企業のほうから見ると実際には NME ではないという回答もかなりあった。この点を考慮すると、実体上の回収率はもう少し高い。プロジェクトのステージ別のシェアでは、全体の 21 パーセントが登録ないし上市されており、約 40 パーセントは臨床開発中であり、約 30 パーセントが中断あるいは現在保留中である。

表 2-1 回収率

	未回答サンプル			回答サンプル			全サンプル	
	製薬協非加盟	製薬協加盟	計	製薬協非加盟	製薬協加盟	計	総計	回収率
中止・保留	44	280	324	0	76	76	400	19%
前臨床	62	54	116	3	18	21	137	15%
臨床	48	128	176	1	84	85	261	33%
登録・上市	42	179	221	1	51	52	273	19%
合計	196	641	837	5	229	234	1071	22%

² 付録の母集団の設計を参照。

付録2(回収サンプルの特徴)に示すように、回答者の74パーセントは研究の中核部分を担当した方であり、回答の詳細に信頼がおける調査になった。また回答者の75%は、研究のマネジメントでも総括的な役割かあるいは一定の役割を果たした方であった。

2.3 回答対象プロジェクトの探索開始年及び分野別状況

表2-2に示すように、探索開始年で見えた回答の分布では、80年代までに探索が開始されたプロジェクトが約16パーセント、90年代が37%、2000年代以降が約46パーセントである³。この表は「研究プロジェクトを開始した時点において「リード化合物など研究の基盤として依拠できる先行医薬品」(以下、略して「先行医薬品」)が存在したかどうか別にプロジェクト数の推移を示している。先行医薬品が存在しなかった割合は約4割である。先行医薬品と研究基盤となる先行医薬品であり、同じ疾患分野で既存薬が存在するかどうかではない。その割合はやや低下しているように見えるが、古い時代に開始された探索研究ほど、調査対象となったプロジェクトは現時点で上市・登録されたプロジェクトのみが調査対象となっている割合が高まっていることに留意する必要がある。

表2-2 探索開始年で見えた回答の分布

	先行医薬品なし	先行医薬品あり	先行医薬品なしの割合(軸は右)	N	構成、%
1980年代まで(1989年まで)	13	19	41%	32	16%
1990年代まで(1999年まで)	34	39	47%	73	37%
2000年代前半(2005年まで)	25	40	38%	65	33%
2011年まで	9	16	36%	25	13%
合計	81	114		195	100%
構成、%	42%	58%			

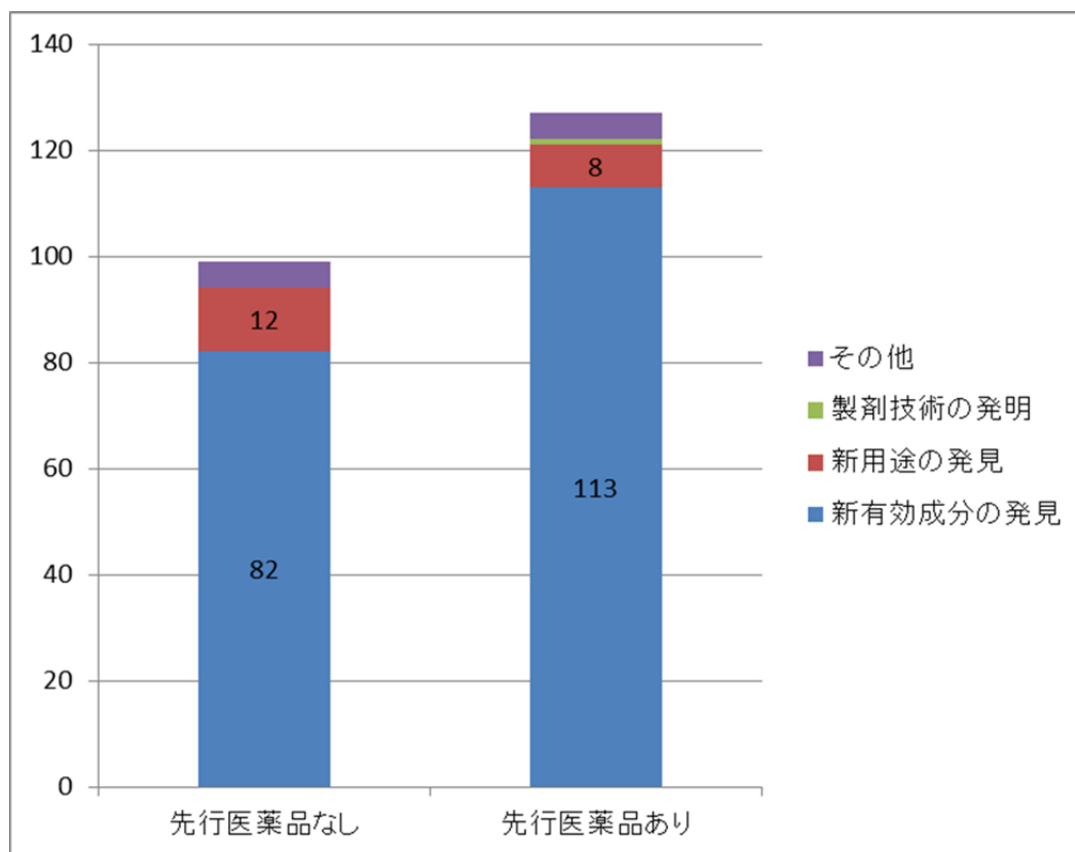
注1) 最も早期のプロジェクトは1975年に探索開始であるが、大半が1980年以降。

注2) 本調査で「先行医薬品」とはリード化合物など研究基盤となる先行医薬品であり、同じ疾患分野で既存薬が存在するかどうかではない。

³ 回答サンプルのプロジェクトには非臨床(前臨床)から開始した「探索」プロジェクトもあり(10件)、また探索年の回答が無かったサンプルもあるために、表1-2のサンプル数(N=196)は回答サンプル数を下回る。

今回のサーベイの対象は新有効成分含有の医薬品の探索プロジェクトである。新有効成分自体を発見することが新有効成分含有の医薬品を探索する上で、最も重要な方法であるが、既存成分の新用途を発見することでこれを実現することも可能である。実際、サーベイ結果によると、研究開発の主たる目標は、新有効成分の発見が約 86%であるが、新用途の発見も 9%であり、両者で 95%であった。以下の図 2-1 が示すように、新有効成分の発見が目標である割合は、予想されるように、研究基盤となる先行医薬品が存在する場合の方が多い。先行医薬品がある場合には、有効成分自体の新規性がないと新薬の競争力を確保できないことを示していると考えられる。サーベイでは研究開発の従たる目標も調査している。これによれば、新有効成分の含有医薬品の探索プロジェクトの中で、3 割強では新有効成分の発見に加えて、新用途の発見も同時に行われており、1 割強のプロジェクトで製剤技術の発明も目的になっている。

図 2-1 新有効成分含有医薬品の探索研究の主たる目標(研究基盤となる先行医薬品の有無別)



注) N= 226 (先行医薬品なしが 99、先行医薬品ありが 127)

以下の表 2-3 は、ATC 分類⁴による主要な医薬分野別の探索プロジェクトのシェア及び先行医薬品が存在しない割合を示している。但し、T 分野は抗体等バイオ医薬であるが、疾患

⁴ 解剖治療化学分類 (ATC 分類)

領域に分けられていない⁵。プロジェクトのシェアが高い分野は、L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤、A - 消化管および代謝、N - 神経系及び B - 血液、および血液を生成する器官の分野であり、合計で約 6 割である。参考の付表 2-4 に示すように、今回の回収サンプルによると、探索研究の医薬分野(ATC)別の構成比は探索開始年の年代によって大幅に変化しており、抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤の分野のシェアが 1980 年代までは 13%であったのが、2000 年代後半では 54%と大きくシェアを高めている。また、先行医薬品が存在しない探索プロジェクトの割合は平均で 43%であり、サンプル数が 10 を超える分野では、神経系、バイオ医薬で高く、循環器系、消化管・代謝で低くなっている。

表 2-3 探索研究プロジェクトの医薬分野(ATC)別の構成比

	疾患分野	サンプル数	シェア(%)	累積シェア	先行医薬品が存在しない割合、%
L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤	L	54	23	23	47%
A - 消化管および代謝	A	42	18	41	38%
N - 神経系	N	26	11	52	62%
B - 血液、および血液を生成する器官	B	20	9	61	40%
C - 循環器系	C	18	8	68	33%
G - 泌尿生殖器系、性ホルモン	G	17	7	76	47%
T - 抗体等バイオ医薬(疾患領域別でない)	T	16	7	82	56%
J - 全身性の抗感染症薬	J	12	5	88	25%
R - 呼吸器系	R	7	3	91	29%
D - 皮膚	D	6	3	93	33%
S - 感覚器系	S	6	3	96	50%
M - 筋骨格系	M	5	2	98	60%
H - 全身性のホルモン調節剤、性ホルモンとインスリンを除く	H	3	1	99	0%
P - 駆虫性薬剤、殺虫剤、忌避剤	P	1	0	100	0%
V - その他	V	1	0	100	0%
合計	Total	234	100		43%

⁵ バイオ医薬は、このほか、B 及び L の各分野で 2 個の回答があり、合計で 20 の回答。

注)先行医薬品とはリード化合物など研究基盤となる先行医薬品

3. 探索研究の知識源泉とプロダクト・イノベーションへのサイエンスの貢献

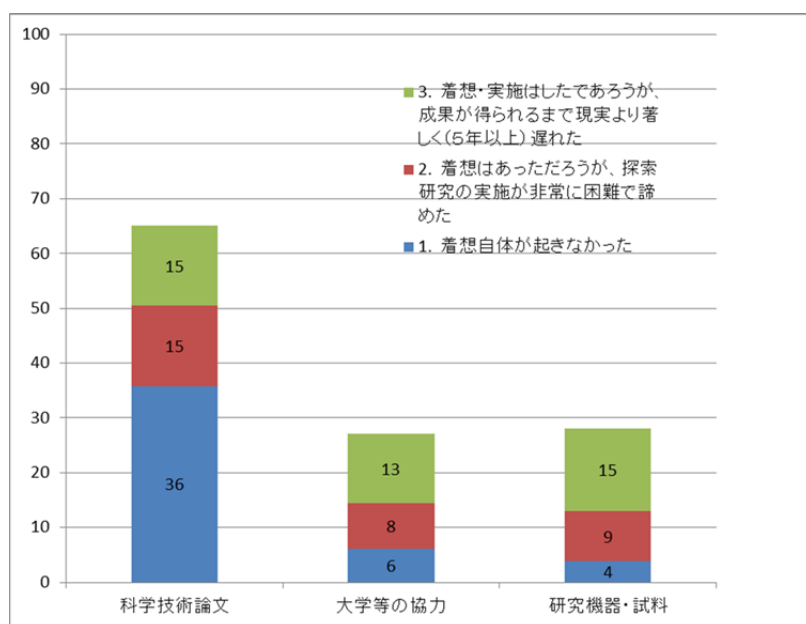
今回のサーベイの主たる目的の1つはサイエンスの貢献を客観的にかつ具体的に明らかにすることで、質問票ではまず日本の製薬企業が実施した医薬品の探索研究プロジェクトの着想、実施にそれぞれどの程度サイエンスの最近の成果が必須あるいは重要であったかを尋ねている。本サーベイで調査対象としている、イノベーションの源泉としての「科学的研究の成果」(=サイエンス)は研究プロジェクトの開始時点から過去に遡っておおよそ15年程度前からの間に利用可能となったものである。したがって、このようなプロジェクトから見た「直近からの」サイエンスが探索研究にどのように貢献したかが調査対象である。サイエンスをその成果が体化されている媒体によって、(1)科学技術論文に新たに公表された研究成果、(2)研究機器や試料に体化された研究成果、(3)産学連携(大学等との共同研究や大学等からの研究成果の直接的な移転)及び(4)先行特許文献に開示された研究成果と4つに分けている。大学、公的研究機関所属の研究者による成果のみではなく、企業所属の研究者による科学的研究成果も含んでいる。また、公知となった研究成果のみではなく、産学連携研究などにより、当該探索研究プロジェクトに活用された、公知となる前の段階の科学的研究成果(未公表データ、研究ノウハウなど)も対象としている。更に、科学技術論文とはなっていないが、特許文献に公開されている発明も対象としている。なお、本調査では、いわゆる”regulatory science”は探索研究の着想や実施に利用された「科学的研究の成果」として認識していないが、特に臨床研究の調査では規制の影響を直接調査している。

3-1 探索研究の着想と実施の知識源

図3-1に示すように、新有効成分医薬品プロジェクトを対象とした探索研究プロジェクトについて、科学技術文献が着想ないし実施に必須と答えたプロジェクトの割合は約5割(着想が36%、実施が15%)、大学とのコラボレーションが14%(着想が6%、実施が8%)、研究機器やリサーチマテリアルも13%(着想が4%、実施が9%)である。また、図3-2に示すように、これらの3つの科学源泉のいずれかが、全体の57%のプロジェクトで必須であった。また、その割合は研究基盤となる先行医薬品がある場合の方が高い。

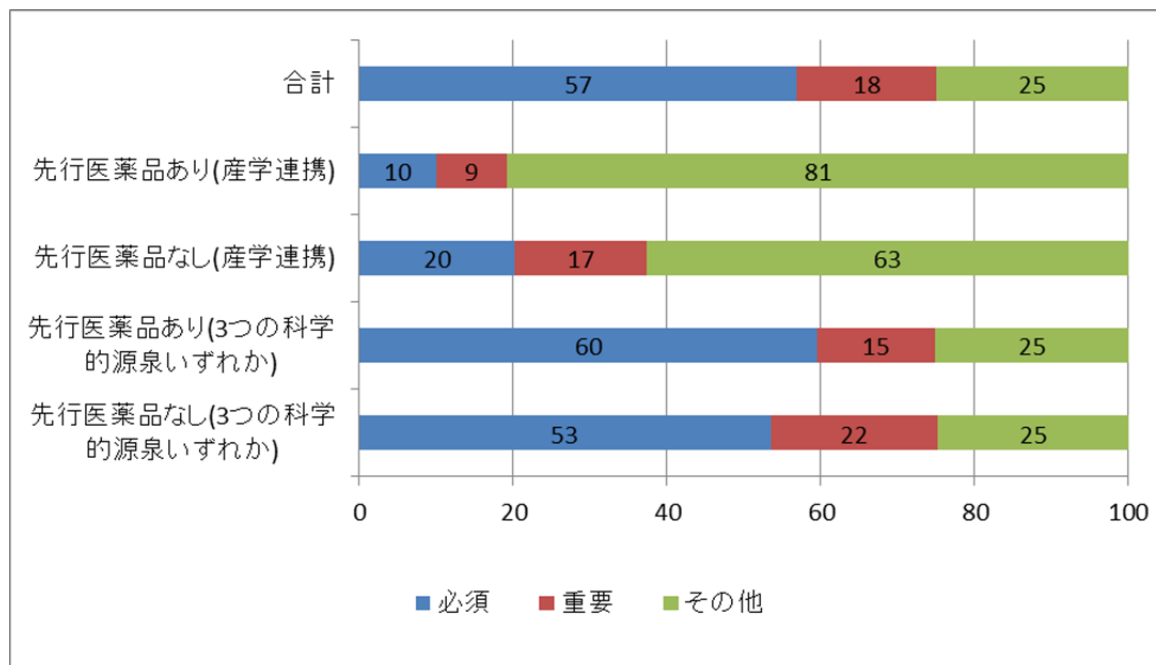
必須であった場合に、更に科学源泉が重要であった場合(成果が得られるまで現実より5年以上遅れたと想定される場合)を加えると、科学技術文献が全体の3分の2、大学等との協力と研究機器・資料がそれぞれ約3割弱で必須あるいは重要である。なお、付表3-5に示すように、経済産業研究所で行った発明者サーベイ(対象は日本と欧州特許庁の双方に出席している特許、優先権主張年が2003年から2005年)による全技術分野を対象とした調査結果との比較で見ると、科学技術文献の重要性(必須+重要な回答の割合)は3倍、大学等との協力の重要性は5倍の頻度でより重要であるが、研究機器・試料の重要性の頻度はほぼ等しい。医薬品の探索プロジェクトは、全分野の平均的な研究開発プロジェクトと比較して、科学技術文献と産学連携において、高度にサイエンス活用の程度が高い。

図 3-1 日本企業の探索研究における 3 つの科学源泉(科学技術論文、研究機器・試料、産学連携)の研究開発の着想あるいは実施における重要性(%)



注 サンプル数 N(以下同様)=232、回答は選択肢の中から 1 つ。

図 3-2 三つの科学源泉のいずれか及び産学連携の重要性の分布(%)



注) N=101(先行医薬品なし) N=131(先行医薬品あり)

着想と実施に分けて見ると、図 3-1 が示すように、新有効成分含有医薬品の探索研究では着想に必須であった頻度が圧倒的に高いのが科学技術論文で、2 番目が大学等との協力、3

番目が研究機器や試料であり、それぞれ 36%、6%、4%である。着想はあったかもしれないが、それがなければ実施できなかったと答えた方の割合が最も高いのも科学技術論文で、2番目が研究機器や試料、3番目が大学等々の協力であり、それぞれ 15%、9%、9%である。着想も実施も可能であったらうが、かなり遅れて(5年以上遅れて)しまっただらうと答えた方の割合は、科学技術論文、研究機器・試料、大学等との協力がほぼ等しく、15%、15%、13%となっている。このように、3つの科学的源泉で着想と実施では源泉の重要性に大きな違いがあり、文献は着想でより重要で、産学官連携や研究機器・試料はどちらかというと実施の方より重要となっている。他方で、全技術分野では、付表 3-5 が示すように、科学技術文献と機器・試料の着想における重要性はほぼ等しく、他方で大学等との協力が着想の源泉となる頻度は非常に小さい。科学技術論文及び大学等との協力が着想に非常に重要な役割を果たしているのが、NME 探索の研究開発プロジェクトの特徴である。

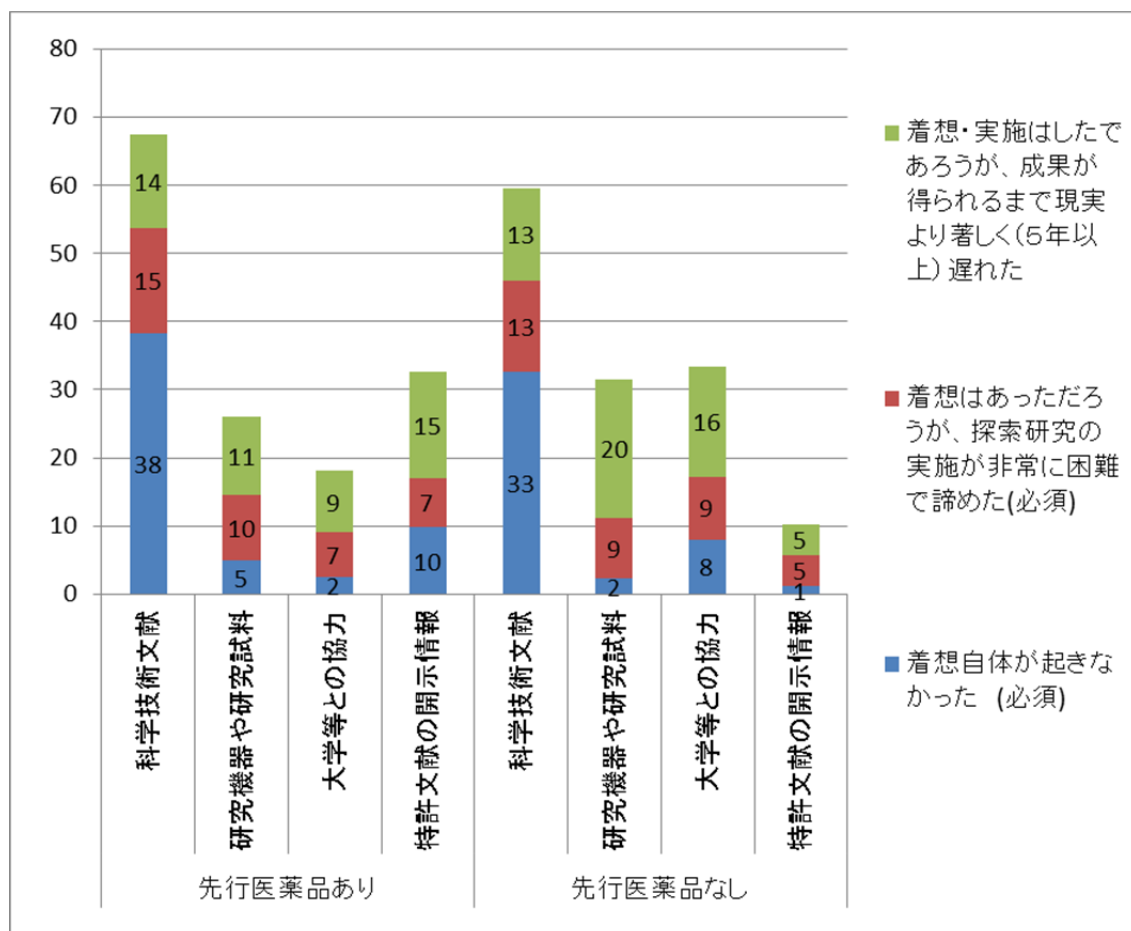
探索研究の性格は研究基盤となる先行医薬品の有無によって大きな影響を受けると考えられる。それが無い場合には、研究開発はより新しい領域の探索を行うことになり、他方でそれがあある場合には研究開発は先行研究の蓄積を活用することができ、より累積的である。既存研究から予想されることとしては、新領域では大学等との直接の人的交流が重要になり (Zucker, Darby, and Brewer (1998))、文献の相対的な重要性は低下するというと予想される。図 3-2 は、産学連携が必須である割合が、先行医薬品が無い場合には 20%、あある場合には 10%であることを示しており、こうした予想を支持する。

以下の図 3-3 は、より詳細に、バイオ医薬を除いて、先行医薬品があるかないかによってサンプルを分け、3つの科学源泉に加えて、特許文献を含めて、その重要性の程度を要約している。先行医薬品あある場合が、全体の約 6割であるが、以下の 2つの特徴が観察される。第一に、先行医薬品あある場合は、いずれの文献についてもその重要性は高まっており、特に特許文献が大幅により重要になっている。リード化合物など先行医薬品が既にあるということはそれに関連した科学技術文献や特許文献も存在し、特許文献によって構造や合成の方法も開示されている。特許文献の開示情報が研究開発の着想ああるいは実施に必須でああった割合が、先行医薬品あある場合には 17%であり、そうでない場合の 6%の 3倍となっている。ただ、先行医薬品あある場合にも、特許文献が必須でああった頻度は科学技術文献が必須でああった場合(52%)の約 3分の 1であり、科学技術文献の重要性の方が格段に大きい。科学技術文献が必須でああった頻度は、先行医薬品ああった場合により高い(着想で 38% 対 33%、実施で 15%対 13%)。先行医薬品ああった場合には、関連した領域でサイエンスも進展しており、文献も豊富であることを示唆している。他方で、先行医薬品が無い場合は、特許文献が必須である頻度は 6%とかなり小さく、科学技術文献の方が圧倒的に重要である(後者は 46%)。

第二に、先行医薬品がない場合には、産学連携の重要性が高まっている。必須である頻度は先行医薬品が無い場合には、17%、そればあある場合には 9%である。先行医薬品が無い場合にも、科学技術文献が必須である頻度が産学連携よりなお高いが、産学連携の相対的

な重要性は高い。先行医薬品が無い場合には、先端的な知見は往々にして人的資源に体化されており、大学等との交流が重要であることを示している。これは革新的な医薬についての事例研究の結果とも整合的である。

図 3-3 三つの科学源泉と特許文献の開示情報の重要性、%(先行医薬品有無別、バイオ医薬を除く)

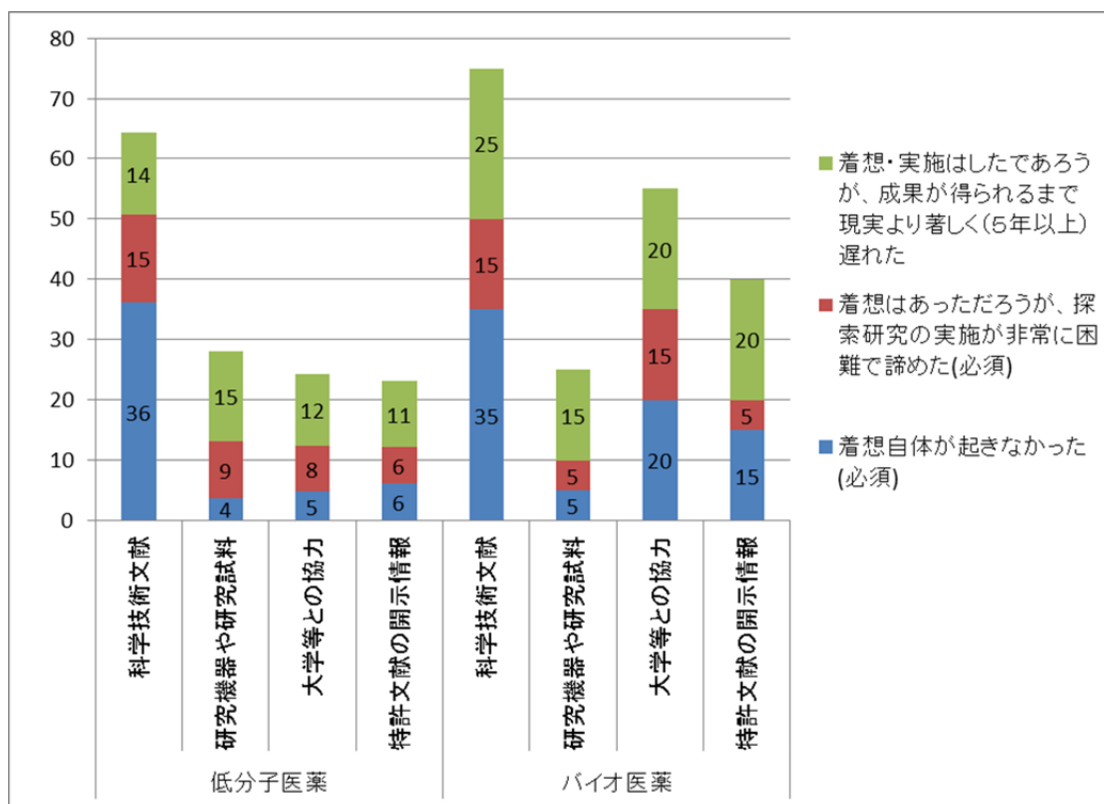


注)N=約 89(先行医薬品無し)、N=約 123(先行医薬品あり)

次に、バイオ医薬と低分子医薬を比較する。バイオ医薬の探索研究プロジェクトのシェアは全体の約 9%である。図 3-4 が示すように、バイオ医薬の特徴は、大学等との協力が着想に必須である頻度が非常に高く(20%)、低分子医薬の 4 倍である⁶。特許文献の開示情報の着想への重要性も 2 倍以上高い。他方で、科学技術文献や研究機器・資料の重要性は、バイオ医薬と低分子医薬の間で差は小さい。

⁶ バイオ医薬のサンプル数が少ないが、統計的に差は高度に有意である。

図 3-4 三つの科学源泉と特許文献の開示情報の重要性、%(バイオ医薬 対 低分子医薬)



注)N=20(バイオ医薬)、N=213(低分子医薬)

以下の表 3-1 は主要な疾患分野毎の科学的源泉の重要性(着想あるいは実施に必須の割合、%)を示している。これによると、科学技術文献は全ての分野で必須であった頻度が高いが、特に高いのが L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤及び A - 消化管および代謝の分野である。また 大学等との協力が必須であった頻度は、T-抗体等バイオ医薬(疾患分野に分けられていない)及び L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤で特に高い。研究機器や研究試料は、C - 循環器系、L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤、及び A - 消化管および代謝診断薬の探索研究で必須である割合が高い。最後に、特許文献は、A - 消化管および代謝、及び T-抗体等バイオ医薬(疾患分野に分けられていない)で必須である頻度が高い。

表 3-1 主要な ATC 分野毎の科学的源泉の重要性 (着想あるいは実施に必須の割合、%)

	科学技 術文献 (%)	大学等と の協力 (%)	研究機 器や研 究試料 (%)	特許文 献の開 示情報 (%)	N
L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤	57%	20%	19%	11%	54
A - 消化管および代謝	57%	8%	19%	24%	42
N - 神経系	42%	12%	8%	8%	26
B - 血液、および血液を生成する器官	50%	15%	0%	0%	20
C - 循環器系	39%	11%	22%	17%	18
G - 泌尿生殖器系、性ホルモン	53%	18%	6%	12%	17
T-抗体等バイオ医薬(疾患分野に分けられていない)	38%	31%	6%	19%	16
その他分野を含む合計	51%	14%	13%	13%	233

3-2 プロダクト・イノベーションの源泉としてのサイエンス

サイエンスは、医薬品のプロダクト・イノベーション、すなわちその新規性、革新性に貢献し、それによって経済効果をもたらす。本調査では、「従来有効な治療薬が無い疾患分野で有効な治療を提供」、「有効性を既存薬と比較して実質的に高めたかどうか」、「治療効果当たりの薬剤の供給コストを大幅に下げたかどうか」、「患者・医療従事者の利便性を高めたかどうか」、そして、「副作用のリスクを下げたかどうか」という、この5つの項目で医薬品の新規性、革新性の内容を調査している。

表 3-2 に これらの評価項目が「非常に良く当てはまる」の割合を示している。登録・上市された医薬品と中止・保留された医薬品候補を比較すると、予想されるように、有効性と副作用低下のいずれにおいても、前者のパフォーマンスが平均的にはより高い。「従来有効な治療薬が無い疾患分野で有効な治療を提供」の割合が、登録・上市された医薬品では 29%、中止・保留された医薬品候補品では 19%であり、前者の方がかなり高い。「有効性を既存薬と比較して実質的に高めたかどうか」割合でも、登録・上市された医薬品では 61%、中止・保留された医薬品候補品では 49%である。更に「副作用のリスクを下げたかどうか」が登録・上市された医薬品では 45%、中止・保留では 25%であり、大きな差がある。「患者・医療従事者の利便性を高めた」割合が、登録・上市された医薬品では 31%、中止・保留された医薬品候補品では 14%である。他方で、前臨床にある探索プロジェクトでは、「従来有効な治療薬が無い疾患分野で有効な治療を提供」(を見こんでいた医薬品候補)の割合が 50%と高いのが特徴であり、臨床段階にあるプロジェクトでの割合が 23%であるのと比較して倍以上である。これは動物を対象とした前臨床段階にある新たな治療の提供を目指した医薬品候補の多く

が、現実の有効性そのものあるいは副作用の問題で、臨床段階には移れないことを示唆している。

表 3-2 医薬品の新規性・革新性の内容（「非常に良く当てはまる」の割合、%）

	従来有効な治療薬が無い疾患分野に有効な治療を提供した	治療薬の有効性を従来医薬品と比較して実質的に高めた	治療効果当たりの薬剤の供給コストを大幅に下げた	患者・医療従事者の利便性を高めた	副作用のリスクを下げた	その他	N
前臨床	50%	65%	0%	10%	30%	10%	20
臨床	23%	49%	8%	24%	31%	6%	78
登録・上市	29%	61%	2%	31%	45%	6%	51
中止・保留	19%	49%	2%	14%	25%	5%	63
合計	26%	53%	4%	22%	33%	6%	212

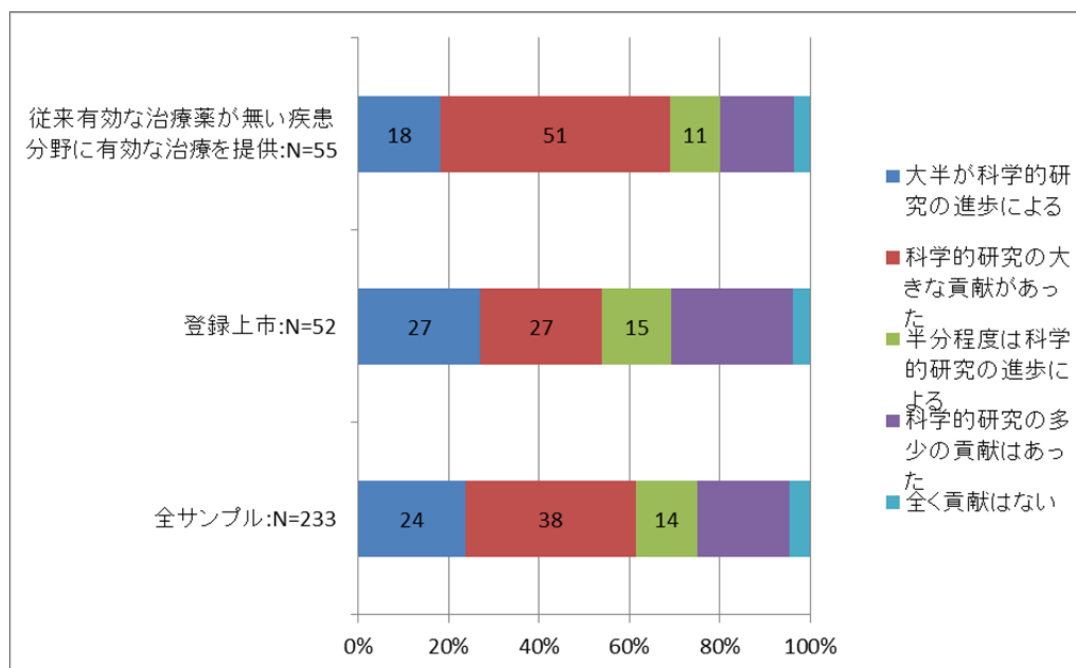
注) 「非常に良く当てはまる」の割合であり、複数選択あり。上市されていない医薬品の有効性や副作用は、臨床開発の目標・見込みである。

前節で見たようにサイエンスが研究開発の着想に重要であることが多いことは、同時に、当該医薬品の革新性の源泉としても科学の進歩の貢献が重要であることも含意している。サイエンス源泉はプロダクトに体化され、プロダクト・イノベーションの源泉となる。図 3-5 は当該医薬品の新規性あるいは革新性の源泉として直近からの科学の進歩の貢献程度の分布を示している(質問は、「当該医薬品の新規性あるいは革新性の源泉として、その研究プロジェクトの開始時点から過去 15 年以内における科学的研究の進歩の貢献はどの程度重要でしたか」。回答の選択肢を、「大半が科学的研究の進歩による」、「科学的研究の大きな貢献があった」、「半分程度は科学的研究の進歩による」、「科学的研究の多少の貢献はあった」、「全く貢献はない」の 5 カテゴリーに分けている。まず、回収サンプル全体及び登録・上市サンプルに着目する。回収サンプル全体では「大半が科学的研究の進歩による」との回答が 24%、「科学的研究の大きな貢献があった」との回答が 38%、「半分程度は科学的研究の進歩による」以上サイエンスの貢献があるとの回答が 14%であり、これら 3 つのカテゴリーの回答を合計すると 75%である。登録・上市のサンプルではそれぞれ 27%、27%、15%で合計 69%である。全体として、医薬のプロダクト・イノベーションに対するサイエンスの

貢献は非常に大きい。

これら二つのサンプルに加えて、以下の図 3-5 では、「従来有効な治療薬が無い疾患分野に有効な治療を提供した」場合の、サイエンスの貢献を示している。サイエンスの貢献は回収サンプル全体と同様に非常に大きく、半分程度ないしそれ以上の貢献があったプロジェクトが 80%を占めている。しかし、回収サンプル全体や登録上市のサンプルと比較すると、大半が直近からの科学的研究の進歩による医薬品である割合は少し小さくなっている。「従来有効な治療薬が無い疾患分野に有効な治療」を提供するには、既存のサイエンスの成果では不十分であり、サイエンスの更なる発展を含めて、新たな知見の獲得が重要であることを示唆しているように考えられる。

図 3-5 当該医薬品の新規性あるいは革新性の源泉として直近からの科学の進歩の貢献(シェア、%)



注) 全サンプル=回収サンプル全体

3.3 研究開発過程における知識の具体的用途

次にサイエンスがどのように研究開発過程において活用されたか、その具体的な用途を尋ねた結果が、表 3-3 である。サイエンスからの知識には多様な用途がある。先ず合計について見ると、医薬品の候補物質の絞り込み及び創薬標的分子など創薬標的の絞り込みについては、それぞれ約半数のプロジェクトで貢献している。新たな探索方法の提供と既存の探索方法の改善がそれぞれ 33%と 14%(両方の貢献がある場合を排除して 41%)の頻度で貢献している。また、「医薬品候補物質の効果や安全性の評価方法の改善」と有効成分の新用途の示唆も重要であり、それぞれ約 2 割の頻度で貢献している。このようにサイエンスは

医薬品の候補物質の絞り込み及び創薬標的の絞り込みなどシーズの発見のみではなく、用途の拡大や評価方法の確立でも重要な貢献をしている。

この表は、年代別の集計結果も示している。創薬標的分子など創薬標的の絞り込みにサイエンスが活用される頻度は大きく高まっている。1980年代が約2割であったのが、2000年代後半には6割に上昇している。

表 3-3 研究開発過程でどのようにサイエンスは活用されたか(知識の用途、複数回答あり)

探索研究開始年	先行医薬品など医薬品の候補物質の絞り込み	創薬標的分子など創薬標的の絞り込み	新たな探索方法の提供	既存の探索方法の改善	医薬品候補物質の効果や安全性の評価方法の改善	有効成分の新用途の示唆	その他	N
1980年代まで(1989年まで)	44%	22%	41%	13%	19%	9%	3%	32
1990年代まで(1999年まで)	51%	48%	33%	16%	25%	19%	11%	73
2000年代前半(2005年まで)	57%	51%	42%	17%	23%	25%	2%	65
2000年代後半(2011年まで)	50%	62%	35%	8%	19%	0%	23%	26
合計	51%	46%	33%	14%	23%	19%	8%	234

注) 合計には、探索研究開始年不明のプロジェクトを含む。新たな探索方法の提供と既存の探索方法の改善両方の貢献がある場合の二重勘定を排除して、探索方法での2つの貢献を統合すると41%。

3.4 探索プロジェクトの独自性とサイエンス

企業の探索プロジェクトが商業的に成功する上で、探索プロジェクトの独自性が高いことも重要である。サイエンスの成果は公共財であるが、以下に見るように、サイエンスの成果を活用する能力には企業間の差があり、それが独自性の源泉となる場合も、少なくない。

まず、調査票では「研究プロジェクトは開始した当時、独自性が高かったと判断していますか」と尋ねている。以下の表 3-4 が 5 段階のリッカートスケールによる回答結果である(シェア、%)。「非常に高い(他に類似のプロジェクトは無かった)」割合は27%、またそれが「高い」割合は36%であり、全体の約6割強は独自性が高い研究プロジェクトであった。

また、予想されるように、リード化合物など研究基盤となる先行医薬品がある場合と無い場合で独自性の程度は大きく異なり、それが無い場合、約半数(49%)のプロジェクトで、独自性は非常に高く、他に類似のプロジェクトは無かったと回答している。これに対して、

先行医薬品がある場合にはそのような回答の比率は、11%にとどまっており、研究基盤となる先行医薬品の有無が研究の独自性を強く特徴付ける。

表 3-4 研究基盤となる先行医薬品の有無と探索プロジェクトの独自性の分布(%)

プロジェクトの現状	1. 全く独自性はない(他にも多く同様のプロジェクトがあった)	2. 高くない	3. どちらでもない	4. 高い	5. 非常に高い(他に類似のプロジェクトは無かった)	N
先行医薬品なし	1	5	7	39	49	101
先行医薬品あり	6	28	21	34	11	132
合計	4	18	15	36	27	233

注) N 列以外は全て N を 100 とする%

探索プロジェクトの独自性の源泉について尋ねた結果(表 3-5)によれば、独自性の源泉として「当該分野の創薬における貴社の経験とノウハウの内部蓄積」が非常に重要であると回答した割合が平均では最も高かった。合計で 36%、独自性が非常に高いプロジェクトで 43%である。企業がサイエンスを活用した探索研究を行うかどうかも研究プロジェクトの独自性獲得の重要な源泉である。回答結果によると、「先端的な科学的研究成果の早期の吸収」が、独自性が非常に高いプロジェクトでは 44%での頻度で非常に重要であり、「当該分野の創薬における貴社の経験とノウハウの内部蓄積」と頻度は同じである。平均ではそれに次いで 28%である。また、「3.先端的な 科学的研究成果を早期に活用するための社内における補完的基礎研究」が独自性が非常に高いプロジェクト群では 29%のプロジェクトで非常に重要であり、平均では 17%のプロジェクトで非常に重要である。このように、サイエンスの早期吸収と活用への補完的基礎研究は探索プロジェクトの独自性の重要な源泉となっている。

表 3-5 研究プロジェクトの独自性に影響を与えたと考えられる要因(「非常に重要」の割合)

	1. 当該分野の創業における貴社の経験とノウハウの内部蓄積	2. 先端的な科学的研究成果の早期の吸収	3. 先端的な科学的研究成果を早期に活用するための社内における補完的基礎研究	4. 企業の枠を超えた研究インフラ(動物モデル、分析装置など)の整備への長期的な投資	5. 社内のグローバルな研究資源(海外研究所等)の活用	6. バイオスタートアップ企業との連携	7. 当該プロジェクトに投入した研究開発投資(人材、資金)の水準	8. 偶然	9. その他	N
1. 全く独自性はない(他にも多く同様のプロジェクトがあった)	0%	0%	0%	13%	0%	0%	13%	0%	0%	8
2. 高くない	36%	17%	17%	7%	2%	0%	21%	5%	0%	42
3. どちらでもない	27%	15%	18%	3%	3%	3%	3%	3%	0%	33
4. 高い	38%	28%	11%	7%	4%	0%	11%	6%	1%	85
5. 非常に高い(他に類似のプロジェクトは無かった)	43%	44%	29%	8%	10%	2%	25%	13%	8%	63
合計	36%	28%	17%	7%	5%	1%	16%	7%	3%	231

3.5 サイエンス活用のメカニズムおよび活用されたサイエンスの地理的所在

前節で論じたように、探索研究プロジェクトにおけるサイエンス源泉は重要であるが、どのようなきっかけでこのような源泉を認識したかは、サイエンス活用のメカニズムを理解する上で重要である。

まず探索研究に必須あるいは重要な科学技術文献が存在していた場合に、それを知った経路を調査した結果が以下の表 3-6 である。自ら先行文献を調査した割合が 7 割で最も高いが、学会やワークショップ、大学の研究者からの直接的な助言、臨床医からの助言がそれぞれ 17%、16%、11%を占める(重複を排除するとこのようなアカデミックなネットワークが重要であった割合は約 3 割)。こうした組織外の専門家の助言は特に研究の基盤となる先行医薬品が無い場合に、より重要となっている(大学の研究者からの直接的な助言、臨床医からの助言が、それぞれ 26%、16%、臨床医からの助言が 7%で、重複を排除すると約 4 割弱)。革新性が高い医薬の探索研究では、組織を超えた人的なネットワークが、重要な文献自体を企業研究者が同定する上でも非常に重要だということが示唆されている。

表 3-6 必須あるいは重要な研究成果(文献)を知ったきっかけ(「非常に重要であった」頻度)

	1. 先行研究論文の学習と調査	3. 学会や研究ワークショップでの発表	4. 大学や国公立研究機関の研究者からの直接的な助言	2. 社内その他部署のメンバーからの示唆	6. 臨床医からの直接的な助言	5. 提携関係にある企業の研究者からの直接的な助言	7. その他	N
先行医薬品なし	66%	17%	26%	15%	16%	0%	11%	59
先行医薬品あり	71%	18%	9%	15%	7%	3%	9%	87
合計	69%	17%	16%	15%	11%	1%	10%	146

注) 探索研究に必須あるいは重要な科学技術文献が存在していた場合のサンプル。複数選択あり。

このような科学技術文献があった場合に、それがどこに存在していたか、地理的な所在とその著者が所属している組織類型を示したのが以下の表 3-7 である。まず国別の分布を見ると、米国が一番重要で、43 パーセントを占める。それから、日本が 28 パーセントで、それから英国(UK)が 10 パーセントである。他方で、米国、日本及び英国の論文シェア(1996-2000 年)を見ると、物学・生化学の分野でそれぞれ 37%、12%、10%、臨床医学の分野でそれぞれ 36%、8%、12%である⁷。このような論文の日本シェアと比較して、日本企業の探索プロジェクトの科学的源泉の所在国としての日本シェアの方がかなり高い。文献に開示された知識の活用において、上で見たようにその所在についてアカデミック・ネットワークから示唆されることも多く、そのネットワークにおいて地理的近接性あるいは言語的な近接性が重要であるために、科学技術文献に開示された知識の利用にも地理的な集積性が機能することを示唆している。

著者の組織別に見ると、科学技術文献の源泉としては、大学と国研の合計で約 6 割と大きなシェアを占めるが、製薬企業も約 2 割、また病院も約 1 割を占めている。産業界(製薬企業、病院)も創薬へのサイエンス源泉として重要な役割を担っている。

⁷ 科学技術政策研究所、2008、「世界の研究活動の動的变化とそれを踏まえて我が国の科学研究のベンチマーキング」

表 3-7 各医薬品の探索プロジェクトで最も重要な研究成果(科学技術論文)を創出した機関のタイプとその所在国

	大学	国公立研究機関	製薬企業	病院	その他と不明	合計	%
US	24	3	6	5	5	43	43%
JP	15	2	9	2	0	28	28%
UK	3	0	5	1	1	10	10%
CH	3	0	2	0	0	5	5%
その他	9	1	0	1	2	13	13%
Total	54	6	22	9	8	99	100%

注)研究プロジェクトの着想あるいは実施に必須ないし重要であった場合。CH はスイス。

研究機器・試料についてもその供給企業の所在地は、表 3-8 が示すように、米国が 45 パーセント、日本が 36 パーセント、UK が 11 パーセントで、先ほどの文献とほぼ同じ分布になっている。

表 3-8 重要な研究機器・試料の提供組織の所在国

	会社等の数	%
US	20	45%
JP	16	36%
UK	5	11%
DE	2	5%
SE	1	2%
総計	44	100%

注)着想あるいは実施に必須ないし重要であった場合

次に協力大学または国公立研究機関の地理的な分布は、科学技術文献や研究機器・研究試料とはかなり異なって、8割強が国内の大学等で、米国の大学等が約1割となっている。人と人の協力関係が重要な場合、移動や通信の費用、言語の問題等があり、協力の地理的な範囲が限定されていることが示唆されている。

表 3-9 協力大学(あるいは国公立研究機関)の所在国

	N	構成比
国内	132	81.5
米国	16	9.9
その他	14	8.6
合計	162	100.0

注)「その他に」更に米国大学がある可能性

以下の表 3-10 が示すように、大学等との協力の形態としては、共同研究や委託研究が重要で、全体サンプルにおいてそれぞれ 35 パーセント、16 パーセントを占める。同時に契約などは伴わない助言、それから実験動物の提供も非常に重要である(それぞれ、15%、12%)。他方で、大学等からの人の移動による技術移転はほとんど存在しない。研究基盤となる先行医薬品が無い場合、共同研究の頻度と、そして実験動物や研究試料の大学からの提供の重要性が格段と高まる(それぞれ 48%、21%)。

表 3-10 大学と企業との協力の類型(頻度、%)

プロジェクトの現状	1. 大学、国公立研究機関等との共同研究	2. 大学等への委託研究	7. 契約などは伴わない大学、国公立研究機関等の研究者からの助言	5. 実験動物や研究試料の提供	3. 大学、国公立研究機関等からのライセンス	6. 大学の研究機器・実験設備の提供	4. 大学、国公立研究機関等からの人の移動	8. その他	N
先行医薬品なし	48%	19%	18%	21%	5%	5%	2%	3%	101
先行医薬品あり	27%	14%	14%	5%	5%	3%	0%	4%	132
合計	35%	16%	15%	12%	5%	4%	1%	3%	233

注)複数選択あり。

次に、どのようなプロセスで産学連携の相手を見つけたか、その探索経路を以下の表 3-11

が示している。大学等の研究者による学術論文の公表、学会での研究発表が一番高く、それぞれ約5割、3割となっている。研究基盤となる先行医薬品が無い場合に、学会での研究発表が比較的重要なことになる(34%対23%)。他方で先行医薬品がある場合には大学の研究者が出した特許の公開広報も13パーセントとなっている。全体として、大学等の研究者の論文公開の方がその特許公開よりも産学連携の契機として遙かに重要である(先行医薬品が無い場合は45%対5%、ある場合は52%対13%)。また、企業の研究者からの発信も、企業研究者の論文、学会報告や特許の公開を合わせれば13%程度となり(論文、学会報告、特許公開の間の重複がかなりある)、企業側の情報発信も産学のマッチングプロセスで重要な役割を果たしている。このように特許文献を含めて研究成果を文献として発表することと、研究交流をする機会の構築は非常に補完的である。

表 3-11 産学等の協力関係があった場合の協力相手の探索経路(「非常に重要な経路」の割合)

	大学等の研究者による学術論文の公表					貴社による学術論文の公表				大学等の研究者の特許の公開			N
	大学等の研究者の学術論文の公表	大学等の研究者の学会報告	大学等の研究者の特許の公開	大学等の研究者のホームページ	大学等の研究者の主導プロジェクト	貴社による学術論文の公表	貴社による学会報告	貴社による特許の公開	研究の特許の公開	大学等の産学連携支援機関	他の機関による仲介	その他	
先行医薬品なし	45%	34%	5%	3%	11%	3%	5%	8%	0%	0%	8%	62	
先行医薬品あり	52%	23%	13%	3%	13%	10%	10%	12%	2%	2%	3%	60	
合計	48%	29%	9%	3%	12%	7%	7%	10%	1%	1%	6%	122	

注意 重要でない場合の記入の省略が多いので、和をサンプル数で割っている

注) 複数回答あり。

4. 不確実性、リスクへの対応および個人の自由な研究の役割

創薬の研究開発プロジェクトが、往々にしてサイエンスが未完の段階で始まっている。本調査では、探索時の開始時にサイエンスがどの程度未完であったかかを、以下の3つの指標で調査した結果を報告する。指標は、「適応症の疾患メカニズムが不明かどうか」、「標的分子が不明かどうか」、及び「標的分子と疾患メカニズムとの関係が不明かどうか」である。「不明」とは、開始した時点で不明な点が過半であった場合、開始した時点で全く明らかではなかった場合、現時点でも不明の場合を含めている。

以下の表 4-1 が示すように、当該研究プロジェクトの開始時にサイエンスが未完であった頻度はかなり高い。リード化合物など研究基盤となる先行医薬品がない場合は、そもそも適応症の疾患メカニズムが不明である場合が 53%もあり、標的分子が不明確であったというケースが 37%もある。また、標的分子と疾患メカニズムの関係が不明な場合は 63%となる。研究基盤となる先行医薬品がある場合も、適応症の疾患メカニズムが不明である場合が 25%となっており、標的分子が不明の場合が 1割ある。標的分子と疾患メカニズムとの関係は分からない頻度は、24%である。このように、全体として、創薬が革新的な場合であればあるほど、サイエンスが研究プロジェクト開始時に未完成的な状態にあることが分かる。

表 4-1 研究プロジェクト開始時における科学的研究の進展状況

	適応症の疾患メカニズムが不明	標的分子が不明	標的分子と疾患メカニズムとの関係が不明	N
先行医薬品無し	53%	37%	63%	101
先行医薬品あり	25%	10%	24%	131

注) 「不明」=不明な点が過半であった+全く明らかではなかった+現時点でも不明

以下の表 4-2 では、は探索開始年で年代を分けた結果である。これによれば、特に標的分子が不明である割合は 2000 年代にかなり減少したことが分かる(1990 年代までは約 3割であったのがその半分に低下)。表 3-3 で見たように、創薬標的の絞り込みにサイエンスが活用される頻度は大きく高まっていることと整合的な結果である。これは特に「L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤」の分野で、標的分子が不明である場合が大きく低下したことによる(付録 6を参照)。この分野では、標的分子の解明が進み、分子標的薬が活発に開発されるようになっている。他方で、最直近でも、「適応症の疾患メカニズムが不明」、また「標的分子と疾

患メカニズムとの関係が不明」である割合は依然として高い。

表 4-2 研究プロジェクト開始時における科学的研究の進展状況

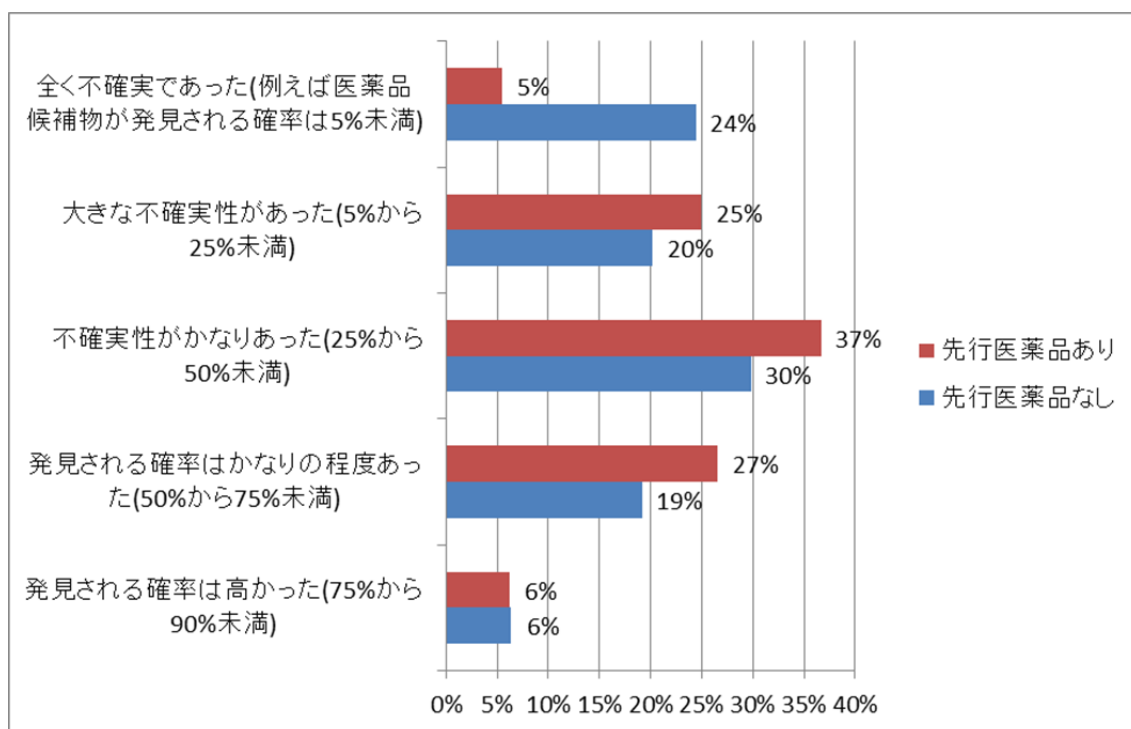
探索研究開始時点	適応症の疾患メカニズムが不明	標的分子が不明	標的分子と疾患メカニズムとの関係が不明	N
1989年まで(注)	29%	32%	32%	31
1990年代(1999年まで)	37%	29%	44%	73
2000年代前半(2005年まで)	37%	15%	39%	65
2011年まで	27%	15%	35%	26

注)最も早期のプロジェクトは1975年に探索開始。

新有効成分含有医薬品の探索プロジェクトでは、このように疾患メカニズム、標的、両者の関係が不明である場合も多く、これが探索プロジェクトの高い不確実性の原因となっていると考えられる。以下の図 4-1 では最初に、各研究プロジェクトを始めた段階で、どのくらいの確率で目標としている候補医薬品が見つかるかという不確実性の大きさの評価結果を示している。不確実性の分布は、全く不確実(医薬品候補物が発見される確率は 5 パーセント未満)、大きな不確実性(5 パーセントから 25 パーセント)、かなりの不確実性(25 パーセントから 50 パーセント)、かなりの発見確率(50 パーセントから 75 パーセント)、高い発見確率(75 パーセントから 90 パーセント未満)の 5 段階である。研究基盤となる先行医薬品がない場合は、研究過程は非常に不確実な場合が多く、医薬品候補物が発見される確率は 5 パーセント未満と答えたプロジェクトが 24%存在する。他方で先行医薬品がある場合には、その割合は 5 %と大幅に小さい。しかし先行医薬品がある場合も、候補医薬品が見つかる事前確率が 25 パーセント未満だと答えたプロジェクトが約 30 パーセント存在する。このように、新有効成分含有医薬品の探索プロジェクトは不確実性に直面している場合が多く、特に先行医薬品が存在しない場合にその程度は大きい。

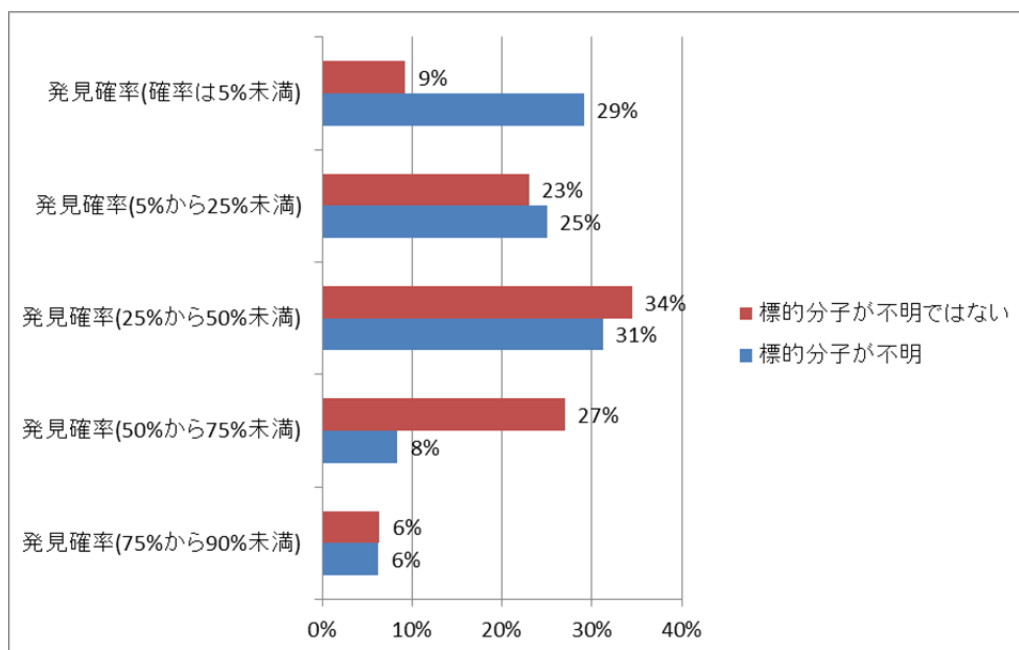
以下の図 4-2 は標的分子が不明かどうか別に、医薬品候補物発見の事前確率の分布を示しており、図 4-1 とほぼ同じパターンを示している。標的分子が不明な場合には、探索研究の不確実性が高まることが分かる。探索の不確実性の大きな原因は、このようにサイエンスが未完である段階で探索プロジェクトが開始されていることにあることを示唆している。

図 4-1 研究開発開始時点の不確実性の大きさ（研究基盤となる先行医薬品の有無別）



注) 先行医薬品無し:N=94, 先行医薬品有り: N=128

図 4-2 研究開発開始時点の不確実性の大きさ（標的分子が不明かどうか別）



注) N=222 (内標的分子が不明な場合が 48 プロジェクト)

不確実性の高い探索プロジェクトから得られた医薬品の候補物が、臨床段階でもより高い不確実性に直面しているかというところではない。そのような医薬品候補物は、サイエンスが未完である程度が大きいために、臨床段階でも予期しない困難に直面する可能性も高いと考えられるが、他方でこうした医薬品は医薬品候補物が発見された場合その革新性が高く、そのために、競争力が高く臨床試験コストの負担能力が高い可能性もある。以下の表 4-3 は、医薬品の研究開発プロジェクトの現時点での段階別に、探索研究開始時の不確実性の大きさの分布を示している。これによると登録・上市にいたったプロジェクトと中止・保留されたプロジェクトは、探索段階の事前確率の分布がかなり近いことが分かる(全く不確実であった場合はそれぞれ 17%と 18%)。事前により不確実であった探索プロジェクトから得られた医薬品の候補物が、臨床段階でもより不確実であれば、より多くの割合で中止・保留になるので、中止・保留されたプロジェクトの方が探索研究開始時の不確実性は高いはずであるがそうはなっていない。

表 4-3 探索研究開始時の不確実性(プロジェクトの現時点での段階別)

	発見される確率は高かった(75%から90%未満)	発見される確率はかなりの程度あった(50%から75%未満)	不確実性がかなりあった(25%から50%未満)	大きな不確実性があった(5%から25%未満)	全く不確実であった(確率は5%未満)	N
前臨床	5%	10%	60%	25%	0%	20
臨床	10%	23%	31%	26%	10%	80
登録・上市	2%	28%	34%	19%	17%	47
中止・保留	5%	25%	29%	22%	18%	76
合計	6%	23%	34%	23%	13%	223

独自性が高いが不確実性も高いプロジェクトにどの程度企業が取り組むかということは、どのような過程でプロジェクトが形成されていくかというプロセスとも関係していると考えられる。この点を明らかにするために、今回のサーベイでは初期研究が個人の自由な研究であったかどうか調査している。その結果、以下の表 4-4 が示すように、約 4 分の 1 のプロジェクトは、初期には個人による自由な研究であった。その多くは、当初は個人の自由研究として開始し、それが事後的に社内で公認されている。このように当初は個人の自

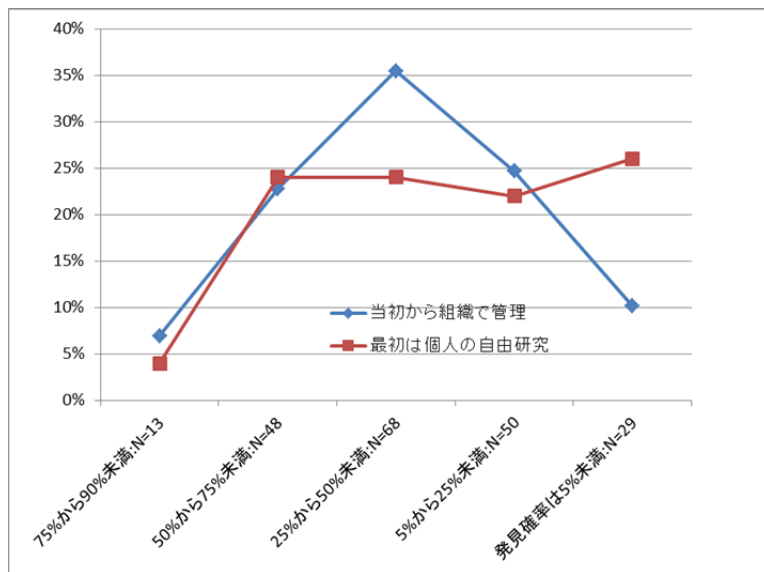
由な研究であった割合には、研究基盤となる先行医薬品が無い探索研究により高い割合で取り組んでいる(当初から社内で組織的に管理されている場合には先行医薬品がないプロジェクトの割合は 39%、当初は個人の自由な研究として開始し、それが事後的に社内で公認されている場合には 56%)。このように、独自性が高く不確実性が大きい研究の発足には個人の自由な研究が重要な役割を果たしている。

表 4-4 初期研究が個人の自由な研究であった割合(%)

プロジェクトの現状	当初から社内で組織的に管理されていた	当初は個人による自由な研究として開始し、それを公認する制度が社内にあった	当初は個人による自由な研究として開始したが、社内にそれを公認する制度は無かった	N
先行医薬品なし	39%	56%	60%	93
先行医薬品あり	61%	44%	40%	123
合計	166	45	5	216
シェア	77%	21%	2%	100%

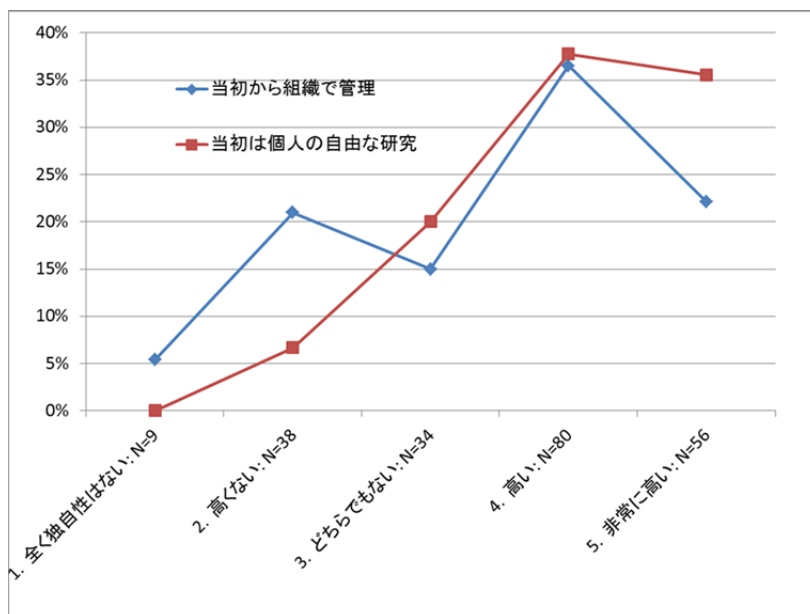
個人が最初は自由に研究を選択した場合に、当初から組織で管理されていた場合と比較して、不確実性と独自性の観点でどの程度、研究開発プロジェクトのポートフォリオが違ふかということを以下の 2 つの図が示している。不確実性が非常に高いプロジェクト(発見確率が 5 パーセント未満というプロジェクト)に取り組む割合も、独自性が高度に高いプロジェクトに取り組む割合も、最初の研究イニシアティブを個人が取った場合にかなり高いという結果になっている。逆に言えば当初から組織でプロジェクトを始めると、高度の不確実性や独自性があるプロジェクトは回避されがちとなる結果になっている。不確実性に挑戦し独自性のあるプロジェクトに取り組む上でも、個人からのイニシアティブが非常に重要であるということが示唆されている。

図 4-3 個人の自由な初期研究によるプロジェクトの特徴(不確実性の分布)



注)当初から組織で管理(N=158)、当初は個人の自由な研究(N=50)

図 4-4 個人の自由な初期研究によるプロジェクトの特徴(独自性の分布)



注)当初から組織で管理(N=157)、当初は個人の自由な研究(N=50)

事前にどのように失敗のリスクに対処したかを示しているのが以下の表 4-5 である。事前の対処としては、「可能性のある複数の探索研究を平行して実施」が 36 パーセント、「期間をあらかじめ限定して探索研究を実施」が 35 パーセントで最も高い。続いて、「既に上市されている他の薬剤の改良研究と平行して実施」、「科学的な進歩による不確実性の減少を見込んで成果が得られるまで長期に研究を実施」「大学との共同研究などメカニズムの解明を

平行して実施」となっている。研究基盤となる先行医薬品が無い場合には、サイエンスが進んでいくことを見込んで長期的に取り組む、大学と協力してメカニズムを解明していくという選択肢を採用している頻度が、それぞれ 13%と 11%とかなり高い。また、セレンディビティの一種、つまり、他の目的で得たもので結果的にうまく行ったので、当該プロジェクト自体としてはリスクがなかったというものも少数だが存在する。

表 4-5 どのように失敗のリスクに事前に対処

	可能性がある複数の探索研究を平行して実施	期間をあらかじめ限定して探索研究を実施	既に上市されている他の薬剤の改良研究と平行して実施	科学的な進歩による不確実性の減少を見込んで成果が得られるまで長期に研究を実施	大学との共同研究などメカニズムの解明を平行して実施	セレンディビティ(全く別の目標をもった探索研究の過程で偶然に発見したので結果的にリスクは無かった)	その他	N
先行医薬品なし	36%	34%	8%	13%	11%	6%	7%	101
先行医薬品あり	36%	36%	17%	7%	5%	2%	6%	132
合計	36%	35%	13%	9%	7%	4%	6%	233

注)複数回答あり

5. 想定外の困難とサイエンス

以下の表 5-1 では、先ず各創薬研究プロジェクトにおいて想定外の困難があったかどうかということを探った結果である。予想していない困難があった探索プロジェクトは多く、既に医薬品が登録・上市されたケースでも、67%のプロジェクトが想定外の困難に直面している。中止、保留になったプロジェクトも、同様の割合(62%)で想定外の困難に直面している。更に、現時点で前臨床段階にあるプロジェクトでも既に 38%のプロジェクトでそのような困難に直面している。

他方で、想定外の困難の解決にサイエンスが貢献したかどうかという問いへの肯定割合が、登録上市されている場合には 77%となっている。中止、保留になったプロジェクトでは、サイエンスが想定外の困難に貢献した割合は 53%であり、登録・上市のプロジェクトよりはかなり低くなっている。サイエンスを活用できたかどうか、登録・上市に進めたかどうかに影響を与えたことを示唆している。

表 5-1 想定外の困難とサイエンス

プロジェクトの現状	当該医薬品の研究プロジェクトにおいて想定外の困難はありましたか。	その想定外の困難の解決に対して科学的な研究の成果は貢献しましたか。	N
前臨床	38%	75%	21
臨床	61%	67%	85
登録・上市	67%	77%	52
中止・保留	62%	53%	76
合計	61%	65%	234

注)「その想定外の困難の解決に対して科学的な研究の成果は貢献しましたか。」は条件付き確率。

次に、以下の表 5-2 は、より深刻な事態である、研究開発プロジェクトが中断に追い込まれそうになる事態があったか、またその場合に中断を免れた理由を調査した結果である。中断に追い込まれそうになった割合も非常に高く、登録・上市された医薬品の場合でも 57% である。現在臨床試験中のプロジェクトで 51% である。

そのような事態にもかかわらず上市されたあるいは臨床試験を再開できたきっかけ・理由は大きく分けて 3 つの分野に分けられる。表 5-2 は、「その他」の内容を更に整理した結果を示している。まず、研究チームによる自主研究(「闇」研究など)による研究の進展が重要で、登録・上市の場合に 24%、臨床試験中の場合に 29% の頻度で、再開されるきっかけ・理由となっていることが注目される。第二に、大学や国公立研究機関など外部における研究の進展である。臨床研究からの新しい知見は、登録・上市の場合に 17%、臨床試験中の場合に 10% であり、重要な理由のひとつとなっている。共同研究やライセンスも一定の役割を果たしている。第三に、社内の組織的な取り組みの継続が全体としては最も頻度の高い理由である。その具体的な内容として、これらの社内における研究資源の拡大(登録・上市で 24%、臨床試験中で 19% がきっかけ・理由となっている)、社内における候補分子の新用途の発見(登録・上市で 10%、臨床試験中で 5%)、その他の社内研究の進展(登録・上市で 17%、臨床試験中で 10%) などである。

表 5-2 中断に追い込まれそうになる事態と中断を免れた理由(頻度)

(中断の危機)

プロジェクトの現状	N	研究プロジェクトで実施途中で中断に追い込まれそうになる事態がありましたか(%)。
前臨床	21	57%
臨床	82	51%
登録・上市	51	57%
中止・保留	75	69%
合計	229	59%

(中断を免れたあるいは再開できた理由)

プロジェクトの現状	研究プロジェクトを継続できた、あるいは中断したプロジェクトを再始動するようになったきっかけ、または理由									
	大学や国公立研究機関などにおけるメカニズムについての新しい科学的知見	大学や国公立研究機関などにおける臨床研究からの新しい知見	競争企業による補完的な技術の開発	社内における候補分子の新たな用途の発見	社内の自主研究(「闇」研究など)による研究の進展	社内における研究資源の拡大	その他	内、その他の社内研究開発の進展	内、有望な技術、または競争優位性の評価進展	内、共同研究、ライセンス
前臨床	25%	8%	8%	17%	33%	8%	50%	0%	8%	8%
臨床	2%	10%	10%	5%	29%	19%	38%	10%	2%	5%
登録・上市	3%	17%	0%	10%	24%	24%	48%	17%	3%	7%
中止・保留	12%	13%	6%	12%	19%	15%	31%	8%	8%	6%
合計	8%	13%	6%	10%	24%	18%	39%	10%	5%	6%

注 母数は中断に中断に追い込まれそうになる事態があったプロジェクト(「その他」の内数も母数は同じ)。
注2 複数回答あり

6. おわりに

本サーベイからの示唆として、新有効成分含有医薬品の探索研究においてはプロジェクト開始から見て直近からのサイエンスの成果が全体として、非常に重要な貢献をしている。サイエンスは研究開発プロジェクトの着想を促し、その実施を助け、プロダクト・イノベーションの源泉となり、また企業が独自性の強い研究開発に取り組むために重要な手段を提供している。

同時に、より独自性が高い探索プロジェクト群(リード化合物など研究基盤となる先行医薬品が無い探索プロジェクト、全体の43%)において、科学技術文献の相対的な重要性は低下し、人的交流を伴う産学連携の重要性がより高くなる。サイエンスの進展によって創薬標的が近年ではより明確となっているが、独自性が高いプロジェクトであるほど、「適応症の疾患メカニズムが不明」、「標的分子が不明」、及び「標的分子と疾患メカニズムとの関係が不明」であるなど、サイエンスは未完である。このような場合、探索研究はサイエンスの成果の確立と同時に進展することが多い。探索プロジェクトの独自性が高いほど、サイエンスの進歩と探索研究はより相互に促し合う形で進展する。

登録・上市された医薬品の場合でも約 6 割で中断に追い込まれそうになった危機を経験しており、この点で中止・保留中のプロジェクトと大きな差はない。創薬プロジェクトは想定外の困難を克服していく過程である。そのような予想しない困難の解決にサイエンスの進展が貢献することも多い。

したがって、企業のサイエンス吸収・活用能力が重要である。誰でも論文自体を読むことは可能であるという意味ではサイエンスは公共財であるが、それを創薬に生かすためには、その成果に早期にアクセスし、また場合によっては、サイエンスの進展を補完する基礎研究を進めていく必要がある。

また、独自性が高く同時に不確実性が高い探索研究には、個人のイニシアティブが重要な役割を果たしており、また予想しない困難を解決していく上でも個人の自主研究(「闇研究」)が重要な役割を果たしている。これらもサイエンスの吸収・活用能力の重要な要素である。

参考文献

Zucker G.Lynne, Michael R. Darby, Marilyn B. Brewer, 1998, “Intellectual Human Capital and the Birth of U.S. Biotechnology Enterprises,” *The American Economic Review*, Vol. 88, No. 1, pp. 290-306

長岡貞男、山内勇、2014、『発明の科学的源泉－発明者サーベイからの知見－』、RIETI Discussion Paper Series 14-J-038

長岡貞男、西村淳一、源田浩一、2015、『臨床開発とサイエンス：医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果に関する調査(2)』

付録1 母集団の設計の基本的な考え方

本質問票調査は、日本における新有効成分含有医薬品(以下 NME)の探索と臨床開発を対象として実施した。NME が日本で始めて上市されることを可能とした(あるいはそれを目指した)探索研究及びその臨床開発が対象であり、それには新有効成分自体の探索のみならず、新有効成分を含有する医薬品の上市へのカギとなった新用途や製剤技術の発見も含みことを方針とした。

サーベイの母集団の設計の考え方は以下の通りである。第一に、上市医薬品については、サンエイレポートで把握されて医薬品の中から、日本国内にシーズがある(日本企業が物質特許等の重要な特許の出願人となっている特許が存在する)NME で、上市年が 1990 年以降のものを全て対象サンプルとしている。物質特許あるいは結晶特許が存在する医薬品に加えて、用途特許あるいは製剤特許がある上市品も含めている。他方で、製法特許、配合特許、用法・用量特許しか存在しない医薬品は対象としていない。この結果、用途特許あるいは製剤特許しか無い場合は、対象医薬品の約 2 割であり、8 割は物質特許あるいは結晶特許を保有している医薬品である。

「上市年が 1990 年以降」とは医薬品の成分単位で日本における最初の承認が 1990 年以降に行われた医薬品にのみ注目している。また、配合剤も原則として対象としていない。探索研究の調査は、それを行った方あるいはプロジェクトをよく知っておられる方に回答して頂くことが必要であり、日本企業が特許の出願人となっている医薬品の探索プロジェクトに調査を限定している。

第二に、医薬品候補物質については、市販のデータベース(ファーマプロジェクト)が把握している研究開発プロジェクトが対象となっている。研究開発が進行中のプロジェクトのみではなく、研究開発が留保されている、あるいは中断されているプロジェクトも調査対象とした。両群の回収率の差が予想されることから、母集団でのシェアを反映させつつ、両群のサンプル数が十分に確保されるように、標本数を設計した。

なお、同じ一般名の医薬品を複数の企業が販売している場合、探索研究を行ったと考えられる企業(物質特許等の出願企業)に探索と臨床開発両方の質問票を送付している。探索プロジェクトの回答者を捜していただく手がかりとするために、上市品の市販のデータベースを利用して、関連特許とその発明者のリストを別のシートに用意した。シーズの開発企業と別の日本企業が臨床開発だけを行っている(特許保有企業と販売企業が異なる)場合には、探索研究と臨床開発の調査票を別々の企業に送った。

サンエイプロジェクトから 208 のプロジェクトを選択し、ファーマ・プロジェクトから 863 のプロジェクトを抽出した。

ファーマ・プロジェクトからのサンプリングについて以下に詳細を示す。最近の探索研究や臨床開発の状況も調査するため、2012 年時点において前(非)臨床から申請中までのステージにある開発中のプロジェクト、または現時点では開発が中止留保されているプロ

プロジェクトについても、ファーマ・プロジェクトの母集団を反映するようにデータ抽出を行い、アンケート調査の対象としている。手順は以下の5つのステップによる。

① ファーマ・プロジェクトより2012年末時点において、Originator = Japan となっている医薬品をすべて抽出し、5490件の医薬品プロジェクトを得た。ここから、

- － (明らかな) 適応拡大や剤形追加の医薬品プロジェクトを除いた5064件
- － 医薬品のフェーズ移行情報が1時点でもとれる3308件
- － ATC 薬効領域の情報がとれる5490件
- － アンケート調査をする際に Generic name/Synonyms で医薬品名が特定可能な5001件のいずれの情報も得ることが可能な医薬品プロジェクトをサンプリングの母集団とする。この母集団は2726件の医薬品プロジェクトからなる。

② 医薬品プロジェクトの移行情報を用いて、各プロジェクトが Preclinical、Phase I、Phase II、Phase III、Market、中止留保のどのフェーズにあるか判断する。この情報を用いて、各フェーズで通過プロジェクトと中止留保プロジェクトのマッチング作業を行った。このようにマッチングを行うことで、通過プロジェクトと中止留保プロジェクトの属性(プロジェクト開始年、薬効領域、開発企業等)を揃えて分析に利用することが可能であり、サンプリングバイアスの影響を小さくすることが可能となる。

マッチングの方法としては、たとえば Preclinical を通過し、Phase I から Market のいずれかにある通過プロジェクトと Preclinical からの移行情報がない(DiscontinuedあるいはNo development reportedに該当する)中止留保プロジェクトのマッチング作業を行った。同様に、Phase I を通過し、Phase II から Market のいずれかにある通過プロジェクトと Phase I からの移行情報がなく Phase I で中止留保となったと予想されるプロジェクトをマッチングした。Phase II 通過プロジェクトも Phase II 中止留保プロジェクトとマッチングを行った。ただし、Phase III 通過プロジェクトと Phase III 中止留保プロジェクトはプロジェクトの母数が少ないため、すべての通過プロジェクトと中止留保プロジェクトをサンプルとしている。

原則として、通過プロジェクトはすべて調査対象としているが、中止留保プロジェクトは件数が多くなる。そこで、中止留保プロジェクトを抽出するために計量分析の手法である Propensity score method (PSM) による最近隣マッチングを行った。ここでプロビットモデルにおける被説明変数として通過あるいは中止留保のダミー変数を用い、説明変数としてプロジェクト開始年(ファーマ・プロジェクトで最初にプロジェクトのフェーズ情報が記載されている年次)、ATC 薬効領域ダミー、製薬協加盟企業ダミーを用いた。ただし、通過プロジェクトあるいは中止留保プロジェクトについて、プロジェクト開始年があまり

に古い場合、企業の適切な回答者の選出が難しく、アンケートへの回答が困難と予想されるため、プロジェクトの開始年が 2000～2010 年の範囲にあるものを分析対象とした（Phase III の通過プロジェクトと中止留保プロジェクトは全体の件数が少ないのでこの限りではない）。また、Preclinical のフェーズにおける中止留保プロジェクトは PSM を実行し抽出した後も件数が多くなったため、抽出された中から、さらにランダムに 3 分の 1 抽出を行った。以上のマッチングによって得られた医薬品プロジェクトは下表にまとめられる。

通過プロジェクト

Originator Stage (2012年時点)	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計
Phase I Clinical Trial	8	15	23
Phase II Clinical Trial	20	66	86
Phase III Clinical Trial	4	29	33
Market	7	85	92
総計	39	195	234

中止留保プロジェクト

Stop Stage	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計
Preclinical	24	86	110
Phase I Clinical Trial	5	98	103
Phase II Clinical Trial	8	104	112
Phase III Clinical Trial	6	44	50
総計	43	332	375

③ 医薬品プロジェクトによってはフェーズの情報があるものの、まったく移行が進んでいないプロジェクトもある（たとえば 2007 年に Phase I であり 2010 年時点でも Phase I のままの記載になっているプロジェクト等）。あるいは、現在 Preclinical にあるプロジェクトは移行が行われていないので、上記のマッチング手法ではすべてサンプルから落ちてしまう。しかし、これらの医薬品プロジェクトも直近からの臨床開発動向を調べるうえで貴重なデータを提供すると考えられる。そこで、このような中止留保していないが移行がま

まったく進んでいないプロジェクトがサンプルから抜け落ちてしまうのを防ぐため、これらのプロジェクトもサンプルに加えた。ただし、②と同様に 2000～2010 年にプロジェクトの開始年が記載されているものに限定している。

以上の③によって得られた医薬品プロジェクトと②の通過プロジェクトを合計したプロジェクト件数の分布を下表にまとめている。

通過プロジェクト+中止留保していないがフェーズ移行もしていないプロジェクト

Originator Stage (2012年時点)	製薬協非加盟	製薬協加盟	総計
Preclinical	65	72	137
Phase I Clinical Trial	16	82	98
Phase II Clinical Trial	29	84	113
Phase III Clinical Trial	5	32	37
Market	7	86	93
総計	122	356	478

④ ②と③で得られた医薬品プロジェクトのリストのうち重複するプロジェクトは一つに統一している。また、現在のフェーズが **Market** にあるものは、サンエイレポートの上市品調査対象と見比べて重複の排除を行った。

⑤ 中外製薬については例外的な扱いをしている。**Originator** にロシュが記載され、臨床開発状況を読み、日本で臨床開発を行ったと予想されるものを抽出した。その後上記の条件を満たすプロジェクトを選定し、中外製薬のウェブサイトのパイプライン情報と照合し、ファーマ・プロジェクトから 49 の医薬品プロジェクトを抽出しサンプルに加えた。

以上の 5 つのステップにより得られたファーマ・プロジェクトの最終的なサンプルは、**Preclinical** が 137 件、**Phase I** が 102 件、**Phase II** が 120 件、**Phase III** が 39 件、**Market** が 65 件、中止留保が 400 件（そのうち、**Preclinical** が 110 件、**Phase I** が 103 件、**Phase II** が 112 件、**Phase III** が 48 件、残り 27 件は中外製薬の中止留保プロジェクト）である。

付録 2 回収サンプルの特徴

付表 2-1 回収率(サンプル源別)

	未回収	回収	総計	回収率
ファーマプロジェクト	662	201	863	23%
サンエイレポート	175	33	208	16%
	837	234	1071	22%

付表 2-2 回答者の特徴

	1. 研究の中核部分を実施した 2. 研究の中核部分ではないが関連し た研究を実施した 3. プロジェクトの研究に従事し なかった			Total
1. 研究のマネジメントで統括的な役割	28.3	2.3	1.4	32.0
2. 一定の役割を果たした	34.7	5.0	3.7	43.4
3. 役割を有しなかった	11.0	2.3	11.4	24.7
Total	74.0	9.6	16.4	100.0

付表 2-3 回答プロジェクトの開発段階別分布

originator_stat	Total	%	
Preclinical	21	9.0	3.8
Phase I Clinical Trial	34	14.5	
Phase II Clinical Trial	36	15.4	
Phase III Clinical Trial	15	6.4	36.3
Pre-registration	7	3.0	
Registered	2	0.9	
Launched	43	18.4	22.2
Discontinued	41	17.5	
No Development Reported	35	15.0	32.5
Total	234	100.0	42.7

付表 2-4 探索研究プロジェクトの医薬分野(ATC)別の探索研究開始年代別構成比

	1989年まで,%	1990年代(1999年まで)、%	2000年代前半(2005年まで)、%	2011年まで,%	N	構成比,%
L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤	13	26	22	54	51	26
A - 消化管および代謝	16	18	23	8	35	18
N - 神経系	13	10	11	19	23	12
B - 血液、および血液を生成する器官	9	11	6	8	17	9
G - 泌尿生殖器系、性ホルモン	3	10	9	0	14	7
J - 全身性の抗感染症薬	16	5	5	0	12	6
C - 循環器系	19	5	2	0	11	6
T - 抗体等バイオ医薬(疾患分野に分けられていない)	0	5	6	8	10	5
その他	13	10	17	4	23	12
	100	100	100	100		100
合計(N)	32	73	65	26	196	

付録3 イノベーションのサイエンス源泉(詳細な統計)

探索研究プロジェクトの開始時点から過去に遡っておおよそ15年程度前からの間に利用可能となったサイエンス源泉について尋ねている。以下の4つの知識源を特定しており、それぞれ科学技術文献、研究機器・資料、大学研究者等の人的資本及び特許文献に体化された知識である。

- (1)科学技術論文に新たに公表された研究成果、
- (2)研究機器や試料に体化された研究成果、
- (3)産学連携(大学等との共同研究や大学等からの研究成果の直接的な移転)及び
- (4)先行特許文献に開示された研究成果

付表 3-1 科学技術文献の重要性の分布(%)

プロジェクトの現状	1. 着想自体が起きなかった	2. 着想はあったろうが、探索研究の実施が非常に困難で諦めた	3. 着想・実施はしたであろうが、成果が得られるまで現実より著しく(5年以上)遅れた	4. 着想・実施が多少遅れた。	5. 影響は無かった	6. そもそも有用な科学的研究の成果が無かった	N
先行医薬品なし	32	14	15	22	11	7	101
先行医薬品あり	39	15	15	24	5	2	131
合計	36	15	15	23	8	4	232

付表 3-2 研究機器や研究試料の重要性の分布(%)

プロジェクトの現状	1. 着想自体が起きなかった	2. 着想はあったろうが、探索研究の実施が非常に困難で諦めた	3. 着想・実施はしたであろうが、成果が得られるまで現実より著しく(5年以上)遅れた	4. 着想・実施が多少遅れた。	5. 影響は無かった	6. そもそも科学的研究の成果を具現化した、新たな有用な研究機器や研究試料が提供されなかった	N
先行医薬品なし	3	9	20	32	25	12	101
先行医薬品あり	5	9	11	39	31	5	131
合計	4	9	15	36	28	8	232

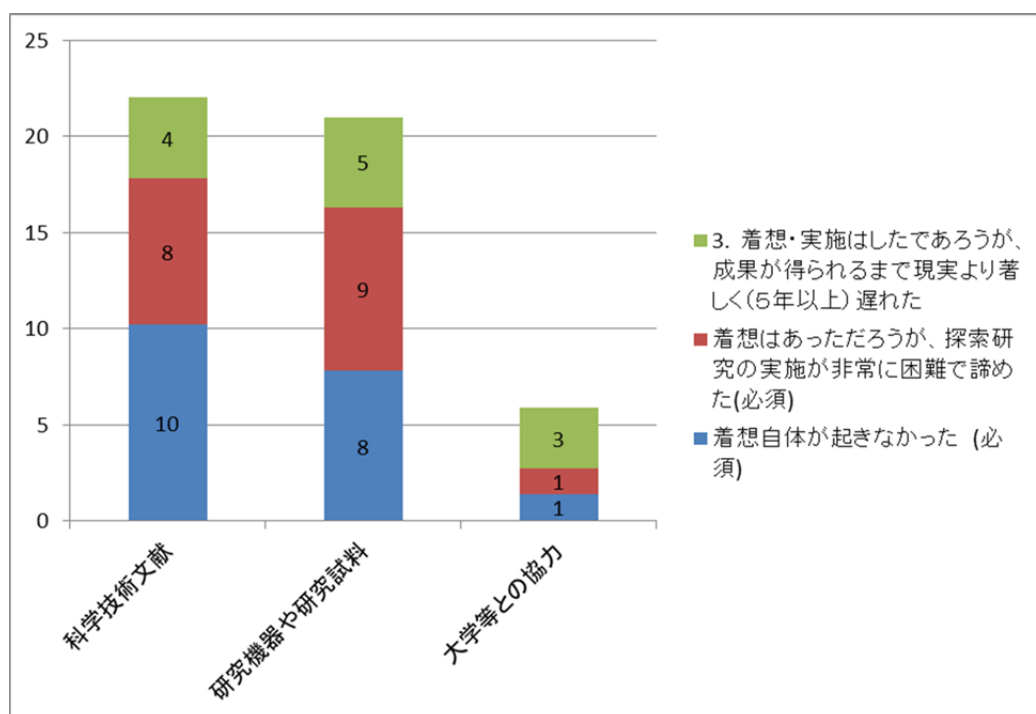
付表 3-3 研究における大学等との協力の重要性の分布(%)

プロジェクトの現状	1. 着想自体が起きなかった	2. 着想はあったろうが、探索研究の実施が非常に困難で諦めた	3. 着想・実施はしたであろうが、成果が得られるまで現実より著しく(5年以上)遅れた	4. 着想・実施が多少遅れた。	5. 影響は無かった	6. そもそもそもそも参考となる特許が無かった	N
先行医薬品なし	9	11	17	16	12	34	99
先行医薬品あり	4	6	9	19	9	52	130
合計	6	8	13	18	10	45	229

付表 3-4 特許文献の重要性の分布(%)

プロジェクトの現状	1. 着想自体が起きなかった	2. 着想はあったろうが、探索研究の実施が非常に困難で諦めた	3. 着想・実施はしたであろうが、成果が得られるまで現実より著しく(5年以上)遅れた	4. 着想・実施が多少遅れた。	5. 影響は無かった	6. そもそもそもそも参考となる特許が無かった	N
先行医薬品なし	1	5	7	20	42	25	100
先行医薬品あり	11	7	15	39	24	3	131
合計	7	6	12	31	32	13	231

付表 3-5 発明者サーベイからの知見(全技術分野の発明): 発明における3つの科学源泉(科学技術論文、研究機器・試料、産学連携)の重要性の頻度(%)



注) 回収数 N=843 出典 長岡、山内、2014、「発明の科学的源泉—発明者サーベイからの知見—」

以下の表 3-6 は、科学的源泉が着想あるいは実施に必須であった割合の経年的な変化を示している。サンプル数が少ないことに留意する必要があるが、科学技術文献が着想あるいは実施に必須であった比率は増加傾向にある。他方で、大学等との協力の頻度が低下傾向にあることは注目される⁸。L - 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤の分野で大学等との協力による探索研究が減少したことが主な原因である。

付表 3-6 科学的源泉が着想あるいは実施に必須であった割合の経年的変化(プロジェクト数に対するシェア、%)

探索研究開始時点	科学技術文献 (%)	研究機器や研究試料 (%)	大学等との協力 (%)	特許文献の開示情報 (%)	N
1989年まで(注)	44	9	19	16	32
1990年代(1999年まで)	51	14	16	11	73
2000年代前半(2005年まで)	52	14	8	19	64
2011年まで	62	12	8	8	26
合計	51	13	13	14	195

注)最も古い探索開始年は1975年。

⁸探索開始年を説明変数とし、各知識源の重要性を被説明変数とした序列ロジット関数による推計によれば、科学技術文献の重要性は有意に高まっており、大学等との協力の重要性の頻度は低下しており、こうした傾向は統計的に有意である。

付録4 スクリーニング方法(複数回答有り)

付表 4-1 先行医薬品の存在と利用されたスクリーニング手法

	天然物由来成分のスクリーニング	有機合成技術を利用した合成とそのスクリーニング	遺伝子組換え技術の応用	生体内の受容体の働きに着目	生体内の酵素の働きに着目	抗体医薬、核酸医薬など分子標的薬に着目	DDSの改善	その他	N
先行医薬品なし	21%	73%	29%	21%	19%	9%	3%	10%	101
先行医薬品あり	8%	88%	20%	20%	18%	5%	2%	5%	132
合計	14%	82%	24%	21%	18%	6%	2%	7%	233

付表 4-2 時代によるスクリーニング手法の変化

探索開始年	天然物由来成分のスクリーニング	有機合成技術を利用した合成とそのスクリーニング	遺伝子組換え技術の応用	生体内の受容体の働きに着目	生体内の酵素の働きに着目	抗体医薬、核酸医薬など分子標的薬に着目	DDSの改善	その他	N
<=1989	9%	84%	9%	6%	9%	0%	6%	6%	32
<=1999	25%	89%	25%	22%	14%	10%	3%	12%	73
<=2005	14%	83%	22%	18%	23%	5%	2%	5%	65
<=2012	4%	92%	54%	12%	35%	4%	0%	4%	26

注)プロジェクトの開始時点は探索の開始時点で区別。このデータが利用可能なプロジェクトに限定。

付表 4-3 スクリーニング手法別のサイエンス源泉の重要性

	必須	重要	その他	N
有機合成技術を利用した合成とそのスクリーニング	58%	18%	24%	190
遺伝子組換え技術の応用	73%	13%	15%	55
天然物由来成分のスクリーニング	66%	13%	22%	32
生体内の受容体の働きに着目	63%	17%	21%	48
生体内の酵素の働きに着目	51%	19%	30%	43
抗体医薬、核酸医薬など分子標的薬に着目	47%	33%	20%	15
DDSの改善	60%	0%	40%	5
その他	47%	18%	35%	17

注)複数回答あり

付録 5. 探索研究の独自性

付表 5-1 研究プロジェクトの独自性とパフォーマンス(上市ないし登録プロジェクト)

	従来有効な治療薬が無い疾患分野に有効な治療を提供した	治療薬の有効性を従来医薬品と比較して実質的に高めた	治療効果当たりの薬剤の供給コストを大幅に下げた	患者・医療従事者の利便性を高めた	副作用のリスクを下げた	その他	N	%
1. 独自性は低い	0%	62%	0%	38%	54%	0%	13	25%
3. どちらでもない	0%	29%	0%	43%	29%	0%	7	14%
3. 独自性高い	48%	68%	3%	26%	45%	10%	31	61%
合計	29%	61%	2%	31%	45%	6%	51	100%

注 %は各パフォーマンスごとに、各医薬品のパフォーマンスとして「非常に良く当てはまる」プロジェクトの割合

付表 5-2 研究プロジェクト開始のきっかけ（「非常に重要」の割合、%）

	社内における基礎研究の進展があり、その成果を活用した。	別の疾患を標的とした社内の探索プログラムの研究成果を活用した	医薬産業の他の企業の基礎研究成果を活用した	他産業の企業の基礎研究成果を活用した	自社の先行医薬品の改良をねらった	他社の先行医薬品の改良をねらった	N
先行医薬品無し	33%	9%	2%	2%	7%	2%	101
先行医薬品あり	15%	8%	16%	0%	12%	26%	132

付表 5-3 医薬品の革新性と基盤となる先行医薬品の有無

		先行医薬品有り(%)	N	(%)
従来有効な治療薬が無い疾患分野に有効な治療を提供	非常に良く当てはまる	41	54	26
	ある程度当てはまる	53	80	38
	当てはまらない	74	77	36
合計		57	211	100

付録 6. 研究プロジェクト開始時における科学的研究の進展状況(L- 抗悪性腫瘍薬、免疫調節剤の分野)

	適応症の疾患メカニズムが不明	標的分子が不明	標的分子と疾患メカニズムとの関係が不明	N
1989年まで	50%	75%	75%	4
1990年代(1999年まで)	42%	42%	53%	19
2000年代前半(2005年まで)	36%	21%	36%	14
2011年まで	21%	7%	29%	14

付録 7. 研究チーム

付表 7-1 研究チームの規模(人)

プロジェクトの現状	社内のコアメンバー(平均)	これらのコアメンバーの中に博士号を取得していた研究者(平均値)	社内のコアメンバー(中央値)	これらのコアメンバーの中に博士号を取得していた研究者(中央値)	N
前臨床	5	2.7	4	2	21
臨床	6.2	2.8	5	2	85
登録・上市	7.5	2.5	7	2	53
中止・留保	6.0	2.6	5	2	76

付表 7-2 海外と国内の大学等への派遣

プロジェクトの現状	研究あるいは留学で、海外に1年以上滞在した経験をもつメンバー	国内の大学や研究機関に留学あるいは研究出向を1年以上経験したメンバー	N
前臨床	50%	45%	21
臨床	46%	28%	85
登録・上市	51%	63%	53
中止・留保	49%	48%	76