

Investment of biotech start-up R&D under restraining drug prices

FUJIWARA Takao

Abstract

Since Ms. Hillary Clinton, who was a presidential candidate, criticized the drug price increases of some drug companies on September 21st, 2015, Nasdaq Biotechnology Index (NBI) has been sluggish. While it is inevitable to discuss the appropriate price of pharmaceuticals in the aging and deficit national finance, the restrained price is not always a desirable situation especially for biotech start-ups to overcome the "Valley of Death." Compared to large market-oriented big pharmaceutical companies, biotech start-ups are superior in terms of cost, speed, and flexibility in integrating breakthrough technology and niche markets. However, the majority of biotech start-ups are in the red ink and endure the survival strategy of high birth and high death rates, due to strict restrictions on the long drug-development period, huge investment money, and rare success possibility. What is the difference in R & D investment decisions at the severe time between those companies that were in the red ink and are currently successful and the other companies? A biotech start-up is defined as a portfolio consisting of real options as decision-making opportunities, with the idea of commercializing life sciences as the underlying asset. The data are available NBI components between 2015 and 2019 from US SEC EDGAR dataset and the methodologies applied are the real options and the Bayesian Markov chain Monte Carlo. The purpose of this paper is to elucidate the stance on R & D investment decisions of those biotech companies that could succeed even under difficult conditions. Main findings are that the R&D productivity of negative profits "Star" biotech Start-ups was highest, that of positive profits "Star" biotech Start-ups was lowest, and thus path bridging is necessary in start-up portfolio for following R&D path stages as target exploration, R&D focus, and manufacturing.

医薬価格の適正化とバイオベンチャー R&D 投資

藤原孝男

目次

1. 序
2. 既存研究
3. 2015 年純損スター・グループ^o
 - 3.1 純損と研究開発投資
 - 3.2 R&D 投資
 - 3.3 投資基準
4. 2015 年純益スター・グループ^o
 - 4.1 R&D 投資
 - 4.2 投資基準
5. ベイジアン McMC 分析
 - 5.1 2015 年 R&D 投資 ->2019 年総株主価値
 - 5.2 2015 年現金等価資産 ->2015 年 R&D 投資
6. 結論

1. 序

2015 年 9 月 21 日に当時大統領候補であった Ms. Hillary Clinton が一部の特殊医薬品会社の医薬品価格の値上げの動きに対処案を示すと予告し翌 22 日に提案内容をツイートして以来、NBI (Nasdaq Biotechnology Index) は低迷している。高齢化・赤字財政の中での医薬品の適正価格の議論は不可避であるが、大市場志向の製薬大企業に比較し、画期的技術とニッチ市場との統合においてコスト・スピード・柔軟性において優るバイオベンチャーの大多数が赤字で、医薬開発の期間・投資金額・成功確率における制約の厳しさから多産多死の存続戦略に耐えている現状下では、創業期からの赤字期間としての「デスバレーあるいは死の谷 (Valley of Death)」の

克服には、必ずしも望ましい状況とはいえない。

2015年当時も黒字で現在、成功しているバイオ企業はともかく、当時、赤字で現在、成功している企業とその他の企業とでは、当時の研究開発投資の決定にどのような差が存在したのであろうか？常態的に赤字のバイオ企業が、厳しい状況下でも積極的な投資に踏み切る基準としてどのような尺度が合理的であらうか？また、当時、黒字で耐性に優れているはずの成功企業と赤字にも関わらず成功した企業とでは、研究開発投資の戦略的スタンスにどのような差が潜んでいるのであろうか？

他者が躊躇する領域で失敗を恐れないことは成功の優先的機会を得ることになる。ベンチャーとは不確実性の高い技術・事業における深い成長可能性を解きほぐす社会的実験とも見なすことができる (Kerr et al., 2014)。そのベンチャーによる社会的実験には2種類あり、創業中期以降のダーウィンのような市場淘汰の実験と、それ以前のアイデア実現の進捗・停止に関する情報探索の実験とに分類され、後者のデスペラードでの意思決定の合理性が新規の技術・製品・産業の創出に影響を及ぼすことになる。

したがって、ここでは、バイオベンチャーとは、大学等の基礎研究成果に基づく生命科学の事業化のアイデアを原資産とする、意思決定機会としてのリアルオプションからなるポートフォリオとして定義する (Black & Scholes, 1973; Merton, 1973; Smith & Smith, 2019)。故に、資本市場における貸借対照表での資産から負債を差し引いた株主資本を、たとえ赤字であっても事業の可能性を評価するコールオプションとする見方もできる。本稿では、このような通説に沿ったリアルオプション評価が資本市場等の危機的状況では脆弱性が高いとみなし、むしろ現金等価資産のリアルオプション機能を評価してみたい。

本稿での問題意識を評価するデータは、2020年9月1日にNBIを構成する205社の内、US SECのデータセットEDGARから2015年と2019年のデータが入手可能な144社を2015年の純益企業25社（2019年総株主価値上位5社をスター）と純損企業119社（2019年総株主価値上位12社をスター）に分けて用いた。直近の2019年とNBI変換点の2015年との時点関係の設定では、現在、成功していることが分かっている企業の過去の変換点での意思決定を遡及的に解析することに意図がある。

データ範囲の4年間の短さにも関わらずメンバー更新する企業数がかなりあり、株式公開企業のみではあるが、全般的に純損企業が多くを占め、純益企業が少ないという企業分布の一般的な特徴を示している。

方法論としては、予備的な線形回帰分析の後で、主要な変数についてソフトウェアRStanを用いたBayesian MCMC (Markov chain Monte Carlo) 分析を応用して、パラメータの確率的推定を行い、遡及的分析による投資の意思決定に関して不確実

性下での再現可能性を検討する。

本研究の目的は、厳しい状況下でも成功するバイオ企業の研究開発投資決定に関するスタンスを解明することにある。

2. 既存研究

先ず、バイオベンチャーのデスバレーに関する古典的研究としては、Kenney (1986) と Pisano (2006) があるが、前者は産学協働に焦点を当てバイオ産業の特異性に、後者は基礎研究に依存する業界として、投資収益の採算が正になりにくい特性にそれぞれ注目している。

次に、「死の谷 (Valley of Death)」という概念を用いて基礎研究と事業化との乖離について主に内部関係者としての問題意識を主張している主な文献としては、Moran (2007)、Hudson & Khazragui (2013)、Bridgham, Chandawarkar, Darrach, & Sacks (2019)、及び Parrish, Tan, Grimes, & Mochly-Rosen (2019) がある。例えば、Moran によると、UK Medical Research Council の実務家の意見では、学術的助成による研究成果の質と産業界のライセンス関係者・ベンチャーキャピタルが要求する POC (proof of concept)・操作可能性・取扱可能性・安全性・知財の完備との間は乖離しつつある。そして、この間隙を公的資金で支援する活動が米国・英国・欧州で生じていると経験的報告を述べている。Hudson & Khazragui は、研究とイノベーションとの間を「死の谷」として注目し、様々な具体的事例を用いて、英国・EU・米国における相互作用を調査している。徐々に、政府の勧告によって、産業界と大学との両方からの研究者が協力することが増加しており、この動向はイノベーション過程を横切って様々な担当者間の相互作用を強調するイノベーション政策の新しいモデルとも一致している。しかし、その結果として、協力は完全なものから程遠く不完全であり、大学にとっての投資収益は比較的小さい状態にあるとしている。特に、これら諸国が産業経済政策の手法として基礎研究を活用し始めていることを強調している。Bridgham, et al. によると、先端的なバイオの一分野としての再生医療は研究室レベルでは現代医学に大きな影響を及ぼす可能性を示しても、科学的発見を臨床現場に向け実用化プロセスの諸段階の障壁をクリアするには時間・努力・資金が、また、成功するためには知識・計画が必要となる。そのため、成功事例の紹介による指針を示している。Parrish et al. では、研究の背景として、製薬大企業が内部の研究部門を縮小し、収益性の低い疾病向けの開発から撤退するにつれて、大学に創薬や初期の実用化研究を社会が期待するようになってきたとしている。米国の 16 件の学術的プログラムの責任者への聞き取り調査によって、臨床試験に至るまでの課題として、資金不足、ノウハウの欠如、地域的な医薬開発生態系の貧弱さなどを指摘し、産学連携、政策の修正、実用化教育の拡充によってもっ

と効果的な治療の実用化が期待されると提案している。

第3に、現場での問題意識に加えて、課題の分析を深め、政策提案に結びつける研究としては、Auerswald et al. (2003)、Dessain et al. (2016)、及び Truebel, et al. (2020) がある。Auerswald et al. によると、米国の基礎科学・技術の研究活動は、資金源、研究遂行機関、研究者の誘因を含めて、研究者及び政策立案者によって十分に理解されている。同様に、企業サイドの動機付け・ガバナンス・財務・戦略・競争優位性はよく研究され、比較的理解されている。しかし、発明が技術革新に変換されるプロセスは複雑なため充分には研究されておらず、文章化もされていないと指摘している。故に、情報の非対称性あるいは制度的ギャップは早期の技術開発への民間の投資を阻害するという仮説について研究している。その結果、この必要性に向けた数少ない制度としての米国商務省の ATP (Advanced Technology Program) から得られた教訓について述べている。Dessain et al. によると、大学での研究を臨床へ移行するのを妨げる実用化ギャップとしては以下の3点に要約されるという。第1に、大学の研究は企業が必要とすることをしていない。投資家・製薬企業にとって必要な厳格な妥当性・概念証明よりも大学はコンセプト段階の技術的革新性を重視する傾向がある。そのため、開発早期の未熟な段階での特許出願は、かえって事業化の準備のできていない技術に対して障壁を設けることになる。第2に、優れたイノベーションは必ずしも優れた投資案件ではない。投資としての発見の価値は必ずしもイノベーション・臨床の価値とは比例しない。研究にとって最善とされる技術の多くが実用化されないのは、エンジェルや他の初期投資家にとって投資としての意味がないからである。第3に、技術移転には資金とイノベーション努力の浪費が発生し易い。非営利の研究機関から営利企業への技術移転の間に存在する「死の谷」は多くの場合、理解されず、対応にも首尾一貫性が乏しい。利益相反の解釈の混乱、高コストのライセンス、ライセンス後の協力の困難さなどはかなりの財務的負担となり、イノベーション遂行への重荷となる。現状の管理プロセスで浪費される時間は患者や ROI (投資収益率) にとって有害でさえあると述べている。Truebel et al. では、前臨床から臨床試験へのシフトを「死の谷」と定義し、多くのプロジェクトが失敗する状況下で、そこを通過したバイオ企業の価値の変化を分析した。その結果、通過すると企業価値が87%上昇し、増資の第4ラウンドまでに通過できないと通過できる可能性がかなり減少し、通過できない企業の website トラフィックは少なかったとしているが、他方で、平均特許数は通過できる可能性とは無関係であったと述べている。

第4に、バイオベンチャーが他の技術的ベンチャーと異なり基礎研究での中核的研究者に依存する特性を明確にした本質的研究の1つとして Zucker et al. (1998) がある。その研究は、1976-1989年の先端的発見を行った科学者の知的資本、有名

大学のバイオサイエンスプログラム、ベンチャーキャピタル、及びその他の経済指標と米国のバイオ企業の創業との間の関係を検討した。クロスセクション・時系列分析の結果、バイオベンチャー創業のタイミング・場所は、遺伝子配列解析等の論文を積極的に刊行しているスター科学者によって決定されることを特定している。有名大学はスター科学者の育成・採用に有利であるが、ベンチャー創業への影響は大学ではなくスター科学者自身にあるとの解析結果を得ている。

そして第5に、デスバレーに挑むバイオベンチャーの研究開発の継続・中止のリアルオプション機能を定性的に創業実験と定義した研究には、Kerr et al. (2014) がある。当該の定義では、ベンチャー創業とは経済的実験であり、ベンチャー投資の成果に関するデータによれば成功確率が低く、極端に歪度が高く、実際に投資されるまでは分布が不明としている。逆に、そのような状況の中では、失敗を恐れない挑戦的意欲は他者に先駆けて成功する機会を優先的に得る可能性を持つ。すなわち、ベンチャーを実験とみなすことによって不確実性の高い領域での事業・技術の評価を引き出し、一層深い成長機会の探索に導く。それは、未知への探索であり、原理・原則から解を導き出せない帰納法的な性質を持っている。こうして、実際に調査するまでは技術・製品・ビジネスモデルが成功するかどうかは分からないというベンチャーの機能に関する実験としての「視点」を提供している。

このように、ほとんどのバイオベンチャーが定常的に赤字でデスバレーに直面しながら、中核的研究者のアイデアを事業化する中で、ここでは、探索的な実験の推進方法をリアルオプションとして定式化・定量化し、加えて特に探索的手法としてのベイジアン McMC と統合化することに本研究の特異性がある。

3. 純損企業グループ

ベンチャー創業には、成長型経済への影響の大きな探索的な実験プロセスとしての機能が考えられる (Kerr et al., 2014)。故に、実際に投資するまでは特定の技術・製品・ビジネスモデルが成功するかどうかほとんど分からないことが多い。特徴の第1として、パレート分布型の多産多死を特徴とする成果分布に収斂することが多い。第2に、多くの経験を有する専門的な投資家・経営者が意思決定をするが、それでもどのアイデアが成功するかは前もって予測できないことが一般的である。これらの課題に対して、実験を2種類に区別することが可能となる。第1の実験はダーウィンの適者生存としての既存のアイデアとの競争における勝利あるいは「創造的破壊」である。第2に、「準市場的」ミクロレベルの状況がイノベーション投資に影響を及ぼす可能性がある。すなわち、投資を求める企業家の数に対して投資家の数が少なすぎて市場メカニズムが働かない場合が多い。故に、探索の途中で情報が得られるにつれて投資の継続を決めるが、それでも限られた人数の意思決定者・

誘因・エージェンシー・調整などの問題が予測される。そのため、大きな報酬を提供する制度的環境が新しいアイデアを試す企業家的生態系を維持するのに必要となる。不確実な状況下では、全額投資する前に、実験によってプロジェクトの評価・事業化を容易にすることができる。

故に、期待値としての NPV（正味現在価値）が負でも、リアルオプションを想定した ENPV（拡張正味現在価値）は正になる可能性があり、逐次的シグナルを得るのに理にかなった継続的投資ができるのならば、投資を継続すべきである。そのような実験はプロジェクトのポテンシャルに関する不確実性を逐次的に削減し、そのシグナルによって継続を判断するリアルオプション価値を生み出す。実験は初期の情報がプロジェクト全体の質とコスト的な有効性を判断する際に役立つ場合、特に価値を持つ。例えば、失敗した場合の埋没コストは投資家・企業家によって負担されなければならないリスクがあり、逆に価値のある実験を見逃さない評価が必要となる。故に、成功しそうなベンチャーには早期に少額投資をしてできるだけ大きな株式割合を取得し、成功しそうなベンチャーからはできるだけ早期に撤退するのがベンチャーへの投資見極めに伴う経済性といえる。

3. 1 純損と研究開発投資

EDGAR データの 144 社について、2015 年の損益と R&D（研究開発）投資との関係では、V 字型のパターン化が見られ、一般的な純益の増加に加えて、純損の追加にもかかわらず R&D 投資を増加させている企業群が存在する（図 1）。どうして、2015 年の株価低迷の状況下で、赤字幅を増加させても R&D 投資を実施するのであるか？次に、純損のグループのみに注目して同様な関係の存在を確認すると、赤字幅を拡大しても R&D 投資を遂行する起業家精神の下では、赤字を埋めわせるために、現金等価資産の蓄積が背景として支えていることが理解できる（図 2）。また、2015 年の純損企業の R&D 投資では、直近の 2019 年の総株主資本との間には、4 年間のタイムラグを仮定してはいるが、正の線形関係が見られ、厳しい状況下での投資努力は報われているといえる（図 3）。

3. 2 R&D 投資

2015 年の純損企業 119 社を直近の 2019 年における総株主資本で業績の順位付けをするとパレート分布を描くが、上位 12 社をスターグループ、残り 107 社を非スターグループとして分類した（図 4）。その結果、2015 年の赤字の大きさと同年の R&D 投資との関係の相違を両グループ間で比較すると、その他の非スターグループよりもスターグループの方で、赤字幅の拡大と R&D 投資との間において傾きの明確な差を伴う一層強い正の線形関係が見られる（図 5）。

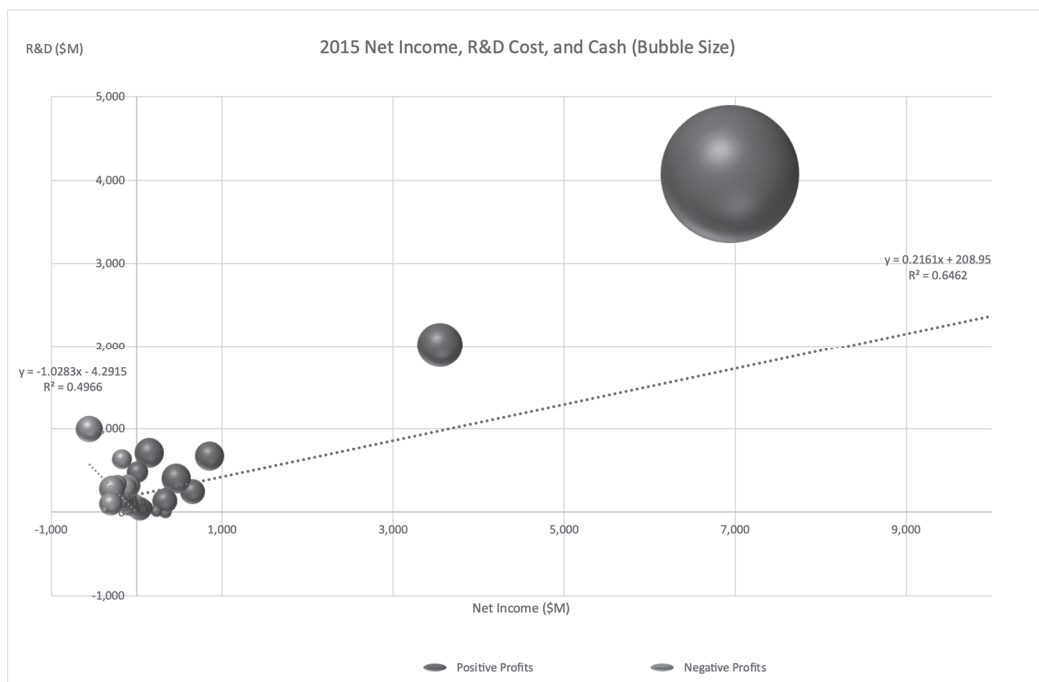


図 1. 2015 年純損益・研究開発費・現金等価資産の関係

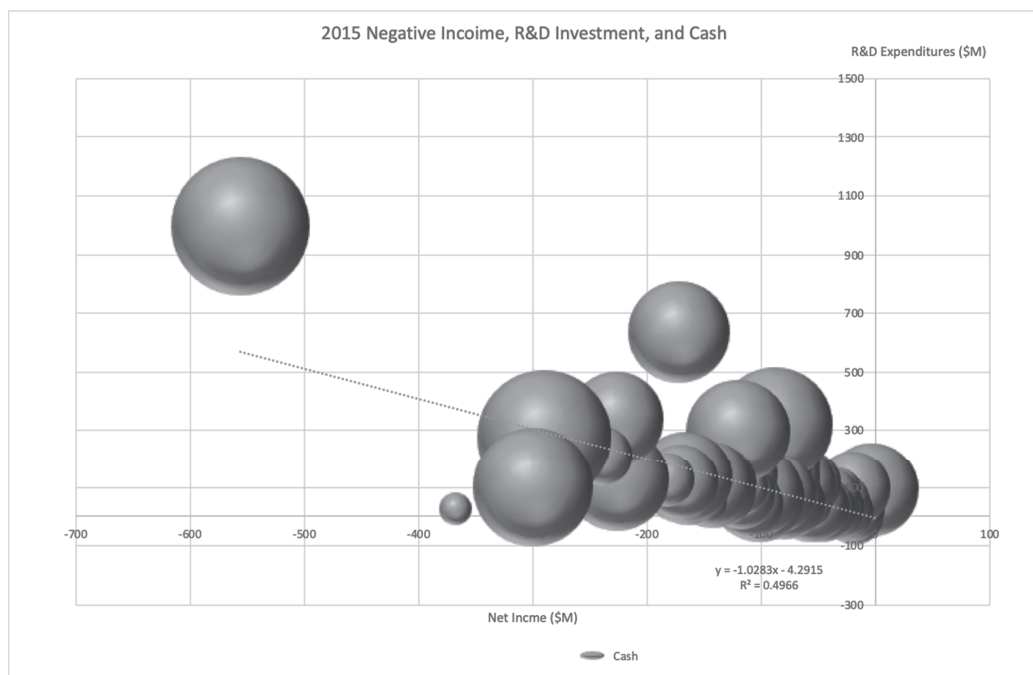


図 2. 2015 年純損失・研究開発費・現金等価資産の関係

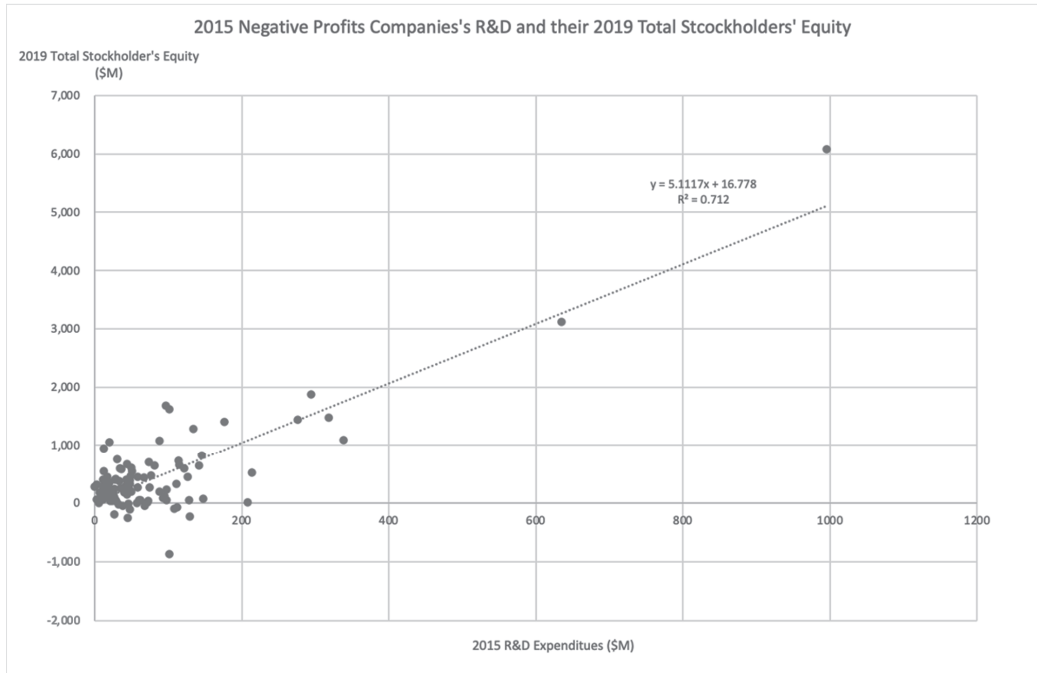


図3. 純損企業の2015年研究開発費と2019年総株主価値の関係

同グループの2015年R&D投資と2019年総株主資本との関係においても、スターグループの方の正の傾きの値が非スターグループの値よりも大きいという傾向が見られる（図6）。2015年の現金等価資産と同年のR&D投資との関係でも、スターグループの方の正の傾きの値が非スターグループの値よりも大きいという傾向が見られる（図7）。

3.3 R&D投資

こうして、2015年の純損企業で且つ2019年の総株主資本を尺度として現在、成功している企業群としてのスターグループは、厳しい状況下での2015年に、たとえ赤字幅を拡大してもR&D投資を活発化させ、2015年のR&D投資を2019年の総株主資本に4年のタイムラグを経て結びつけているが、2015年の現金等価資産が同年のR&D投資の積極的推進の裏付けになっている可能性がある。例えば、投資基準としては、非スターグループでは赤字幅とR&D投資の合計よりも現金等価資産の方が大幅に超過している企業が多いのに対して（図8）、スターグループでは総件数は少ないが赤字幅とR&D投資との合計と現金等価資産とは比較的均衡しており、現金等価資産が赤字を前提とした条件下でのR&D投資の上限的基準になっている可能性がある（図9）。

通常、貸借対照表での資産・負債・総株主資本とコールオプションの計算式との類似関係から総株主資本が赤字企業でのポテンシャルを評価するリアルオプションとして考えられるが、特に資本市場の厳しい状況では、現金等価資産もリアルオプションとして機能している可能性がある。こうして、たとえ常態的に赤字で且つ厳しい状況下であっても一定の基準に基づき R&D を継続できる可能性があるといえる。

4. 純益企業グループ

大多数は赤字のバイオベンチャー・企業であるが、一部黒字の企業も存在する。しかし、不確実な状況下での R&D 投資を行っていることは事実であり、特にバイオベンチャーにとっては社会的実験としての情報探索の活動であることに代わりはない。

このような状況では、リアルオプションに従い最初は少額で投資し、成功したら追加投資を行うことになる。実験とその後の規模拡大の両方にとって資本能率的な領域に向けて投資する傾向があるのは合理的である。学習オプションとして初期の投資期間に規模拡張の可能性を学習し、継続するか中止するかを学習する。創薬系バイオベンチャーで一般的なマイルストーンタイプの段階的な投資方法も直列型複合オプションとしてのリアルオプションを指している。学習オプションでは、投資

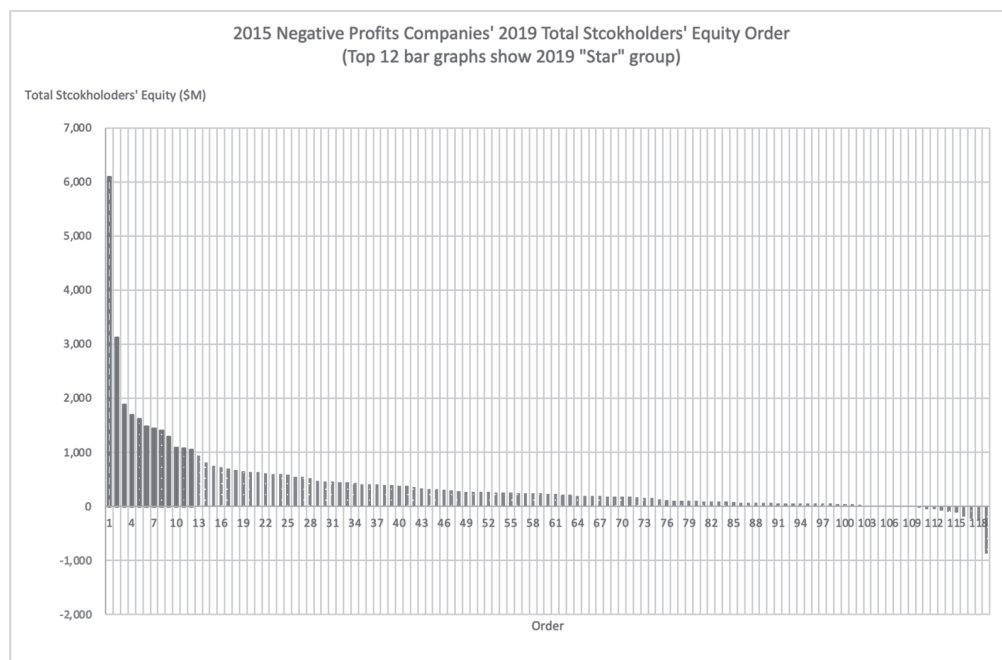


図 4. 2015 年純損企業の 2019 年総株主価値順位によるスター・非スターの分類

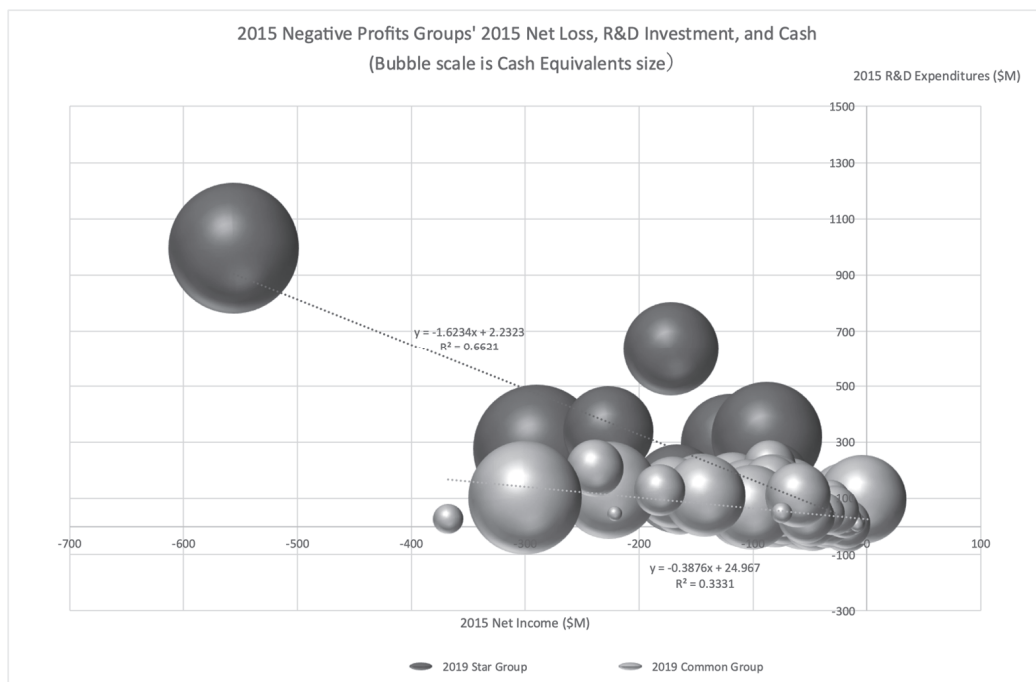


図 5. 純損企業のスター・非スター別の 2015 年純損失・研究開発費・現金等価資産の関係

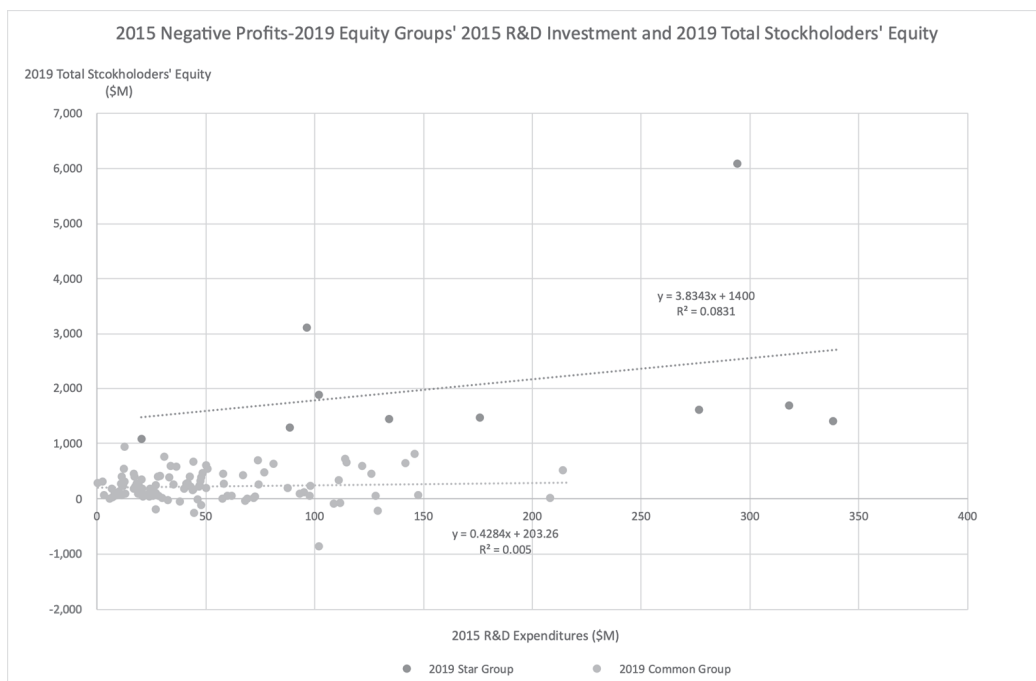


図 6. 純損企業のスター・非スター別の 2015 年研究開発費と 2019 年株主価値の関係

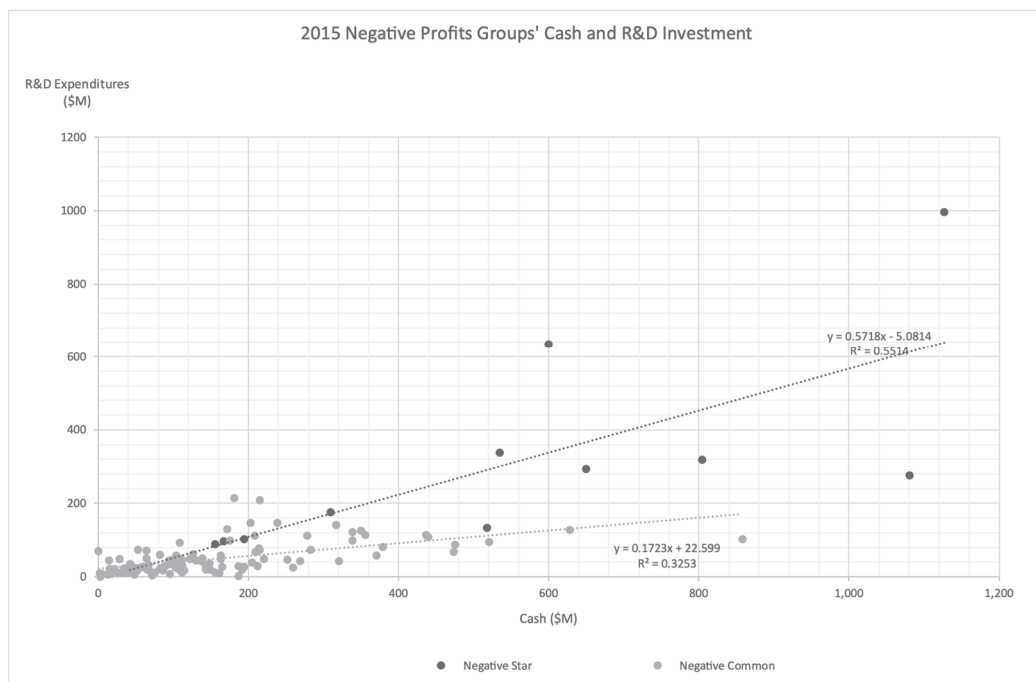


図7. 純損企業のスター・非スター別 2015年現金等価資産と研究開発費の関係

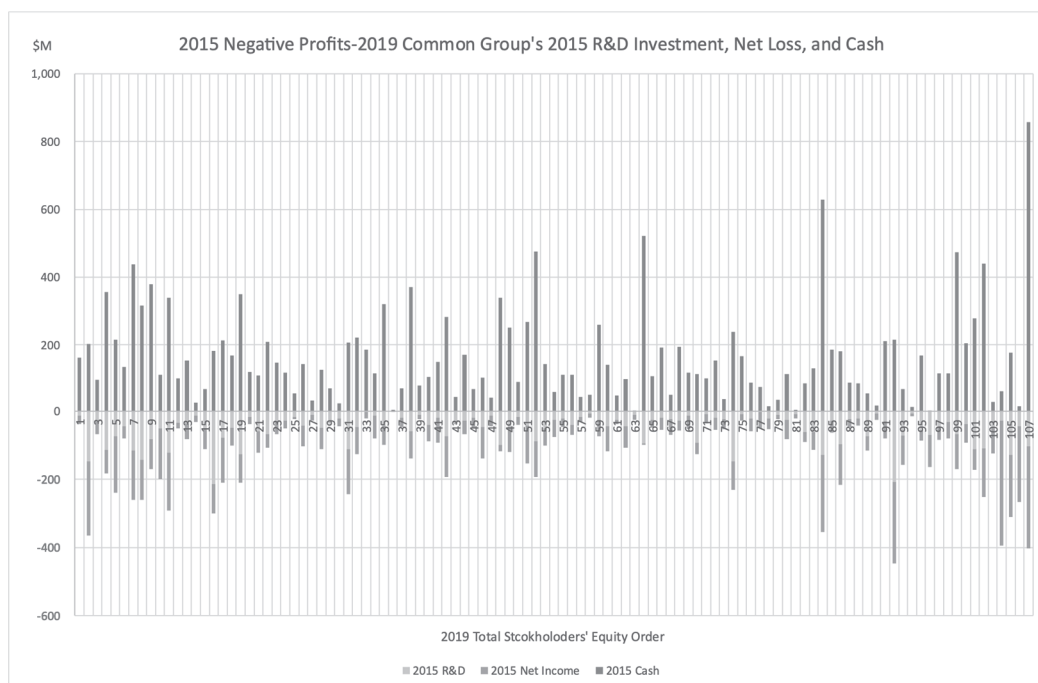


図8. 純損非スター企業の2015年純損失・現金等価資産・研究開発費

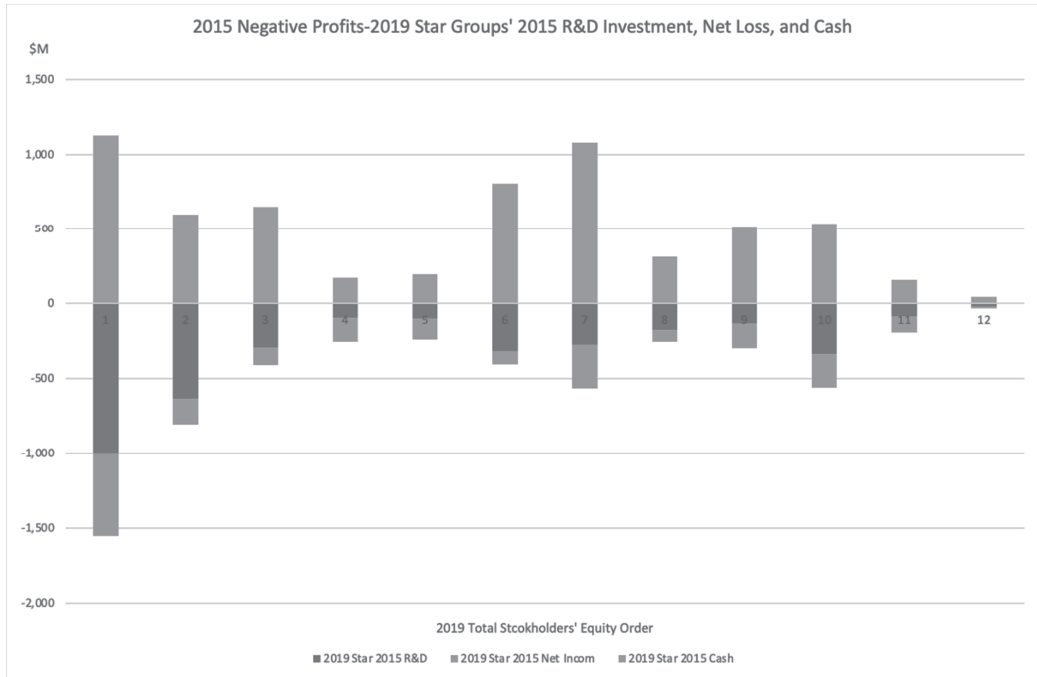


図9. 純損スター企業の2015年純損失・現金等価資産・研究開発費

する金額は不確実性の解消との間の採算にて判断することになる。優れた投資家・企業家は通常、解消すべき不確実性と効果的・能率的に解消する方法とを熟知している。故に、もし否定的なシグナルを受け取った場合には投資家は一定の許容度を前提に廃棄オプションを行使することになる。

4.1 R&D 投資

純益企業グループでは、2015年のR&D投資と2019年の総株主資本との間に正の線形関係が見られる(図10)。2015年の純益企業25社について直近の2019年の総株主資本を尺度する成功評価では、純損企業同様にパレート分布を描くが、比較的業績差が顕著な箇所グループ分けを行い、上位5社をスターグループ、それ以降を非スターグループとして2区分した(図11)。2015年の純益と同年のR&D投資との正の線形関係では、スターグループよりも非スターグループでの傾きの方が大きく、純益に対するR&D投資の積極性は非スターグループでの方が高いといえる(図12)。

同様に2015年のR&D投資と2019年の総株主資本との線形関係でも、上記の一般的な関係にも関わらず、スターグループよりも非スターグループでの傾きの方が大きく、R&D投資に対する総株主資本の効果としてのR&D投資の生産性では、ス

ターグループよりも非スターグループでの方が高いといえる(図13)。これは、スターグループの方が企業規模から、R&Dに加えて製造・販売にも一層注力しているためと考えられる。

次に、2015年の現金等価資産に対する同年のR&D投資の関係では、やはりスターグループよりも非スターグループの傾きの方が大きく、現金等価資産の増加に対するR&D投資増加の関係でも、スターグループよりも非スターグループの方の積極性が高いといえる(図14)。なぜなら、スターグループの方が現金等価資産の手持ち金額が多く余剰が存在し、また、R&Dよりも後段階の製造・販売に投資の比重があるためと考えられる。

4. 2 投資基準

投資基準としてのR&D投資・純益・現金等価資産の比較では、スターグループのほとんどの企業では、純益・現金等価資産の水準に対してR&D投資の金額が大きくなるのではなく、R&Dよりも開発後段階の製造・販売への重点シフトが予測される(図15)。

同様に非スターグループ内でも、トップ4を除けば、R&D投資の金額自体は大きくなるのではなく、相対的に純益・現金等価資産という利用可能なフロー・ストックのキャッシュ資源からR&D投資への振り向けに関心度は低いと考えられ、R&D以外の製造・販売への投資か、あるいはキャッシュ資源活用の余力を表現している可能性がある(図16)。

採算の赤字・黒字を問わず、社会的実験としてのベンチャーにおける不確実な中での情報探索について検討する必要がある。情報探索コストに関して、例えば、ベンチャーキャピタル(VC)よりも少額化することでangel投資家やcloud fundingによって投資資金が集まり易くなり参入が容易となる。また、実験によるシグナルで不確実性が低下すれば、参入が一層増加し不確実性の低下に関する好循環が期待できる。逆説的ではあるが、好業績のVCにおいて、投資の中断の頻度が高いのは、実験計画・結果処理が優れているので、余剰資源によって一層積極的な戦略を追求したり、一層不確実な領域に冒険できるからである。このようなプットオプションによってプロジェクトを中止する能力は、VCに専有的ではないが、大企業・株式市場では比較的困難であり、むしろ特定個人の能力に依存することになる。

デスバレーに関しては、長期的な利益を獲得するために短期的な損失に対する許容度が必要となる。その際、思わしくない結果の実験の打ち切りと失敗への許容度とのバランスは、最善のコースを選ぶための最も早期の実験と過剰なリスク要請への「モラルハザード」の抑止との均衡化とも関連する。故に、貧弱な実験の打ち切りと失敗への許容度の維持との均衡はプロジェクト全体に影響を及ぼすことになる。

こうして、不確実・情報非対称な中での社会的実験としてのベンチャー活動のオプション価値を評価・向上できる情報探索方法が重要となる。

5. ベイジアン McMC 分析

肯定的な結果を明らかにするプロジェクトには資金を提供し続けなければならない。プロジェクトが成功し株式公開を伴う資本市場に近づくと新しい投資家によって評価されるという利点があるが、他方で、企業家や既存投資家はラウンド毎に緊張を強いられることになる。こうして、バイオベンチャーの段階的実験は成功可能性を各マイルストーンでシグナルとして提供し、特許で防御されているので、新規アイデアの準市場メカニズムとして機能する。故に、特に株式未公開のバイオベンチャーでは、マイルストーンでのシグナルが将来の可能性としての価値を生み出すことになる。

シグナリングを伴う社会的実験としてのバイオベンチャーに関する情報探索の統計的手法の一つとしてベイジアン McMC (Bayesian Markov chain Monte Carlo) がある。ここでは、単回帰分析に、上位階層としては損益を、下位階層としてはスター・非スターのグループに分けた階層型ベイジアン McMC 法を応用するためにソフト

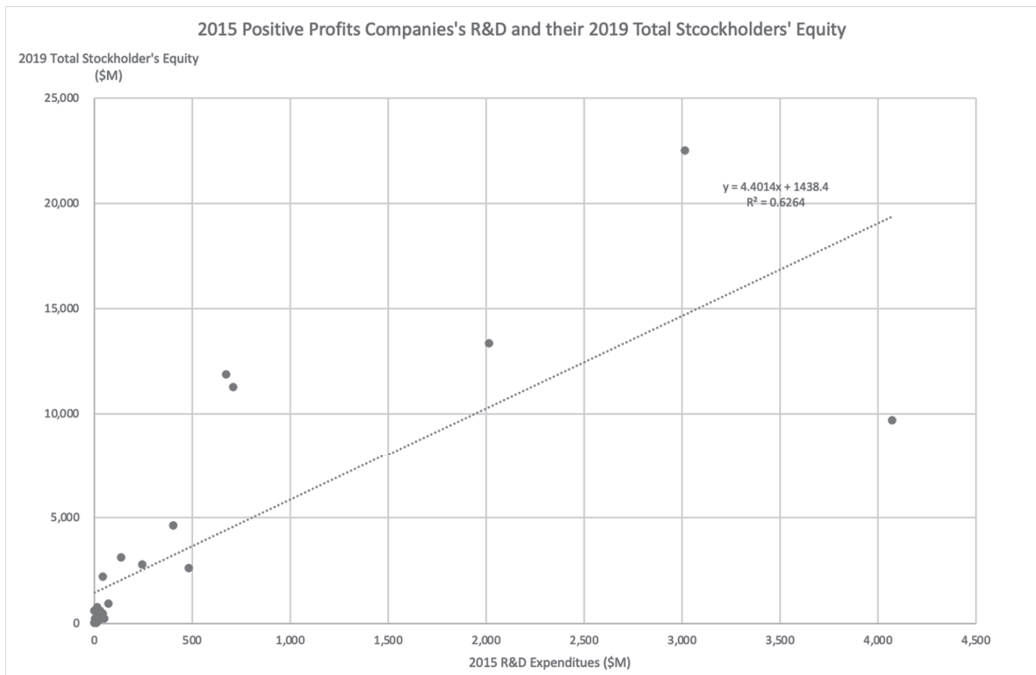


図 10. 純益企業の 2015 年研究開発費と 2019 年総株主価値

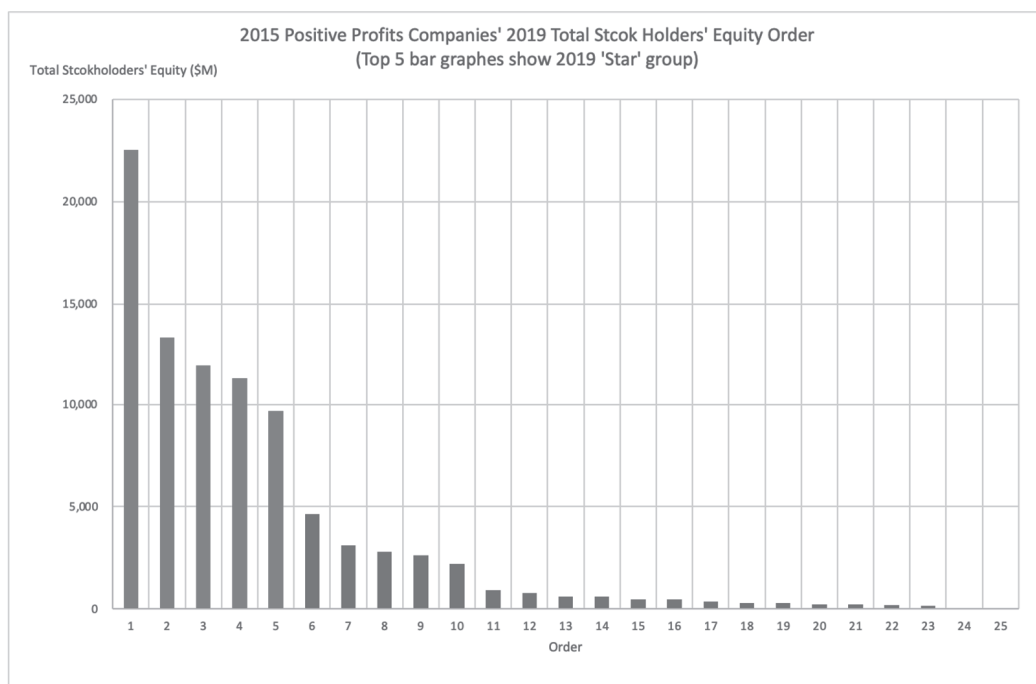


図 11. 2015 年純益企業の 2019 年総株主価値順位によるスター・非スターの分類

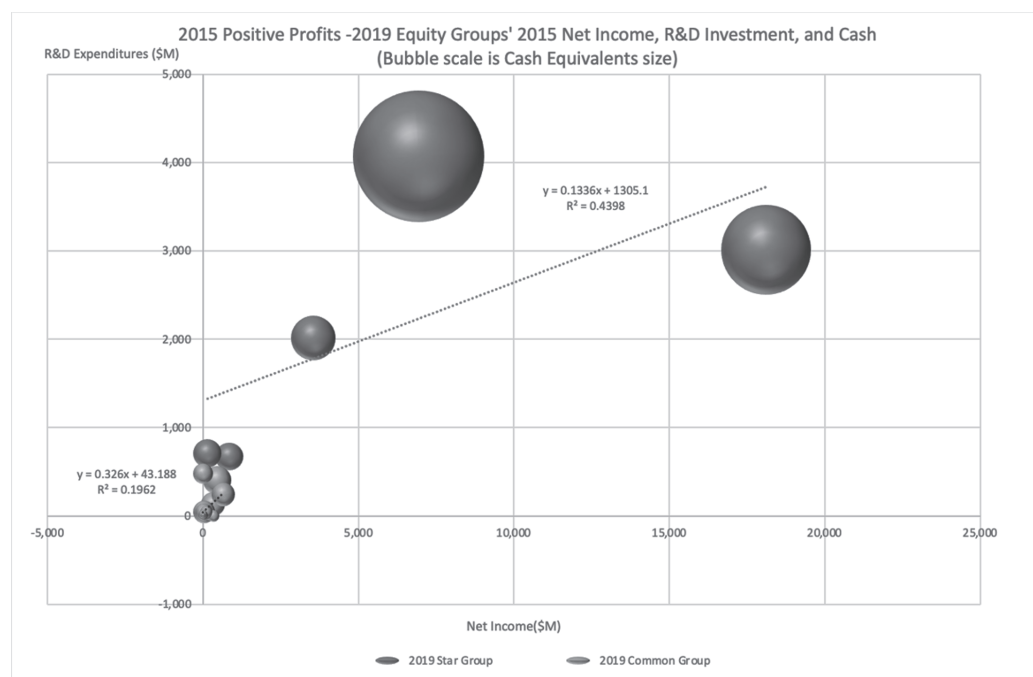


図 12. 純益企業のスター・非スター別 2015 年の純益・研究開発費・現金等価資産

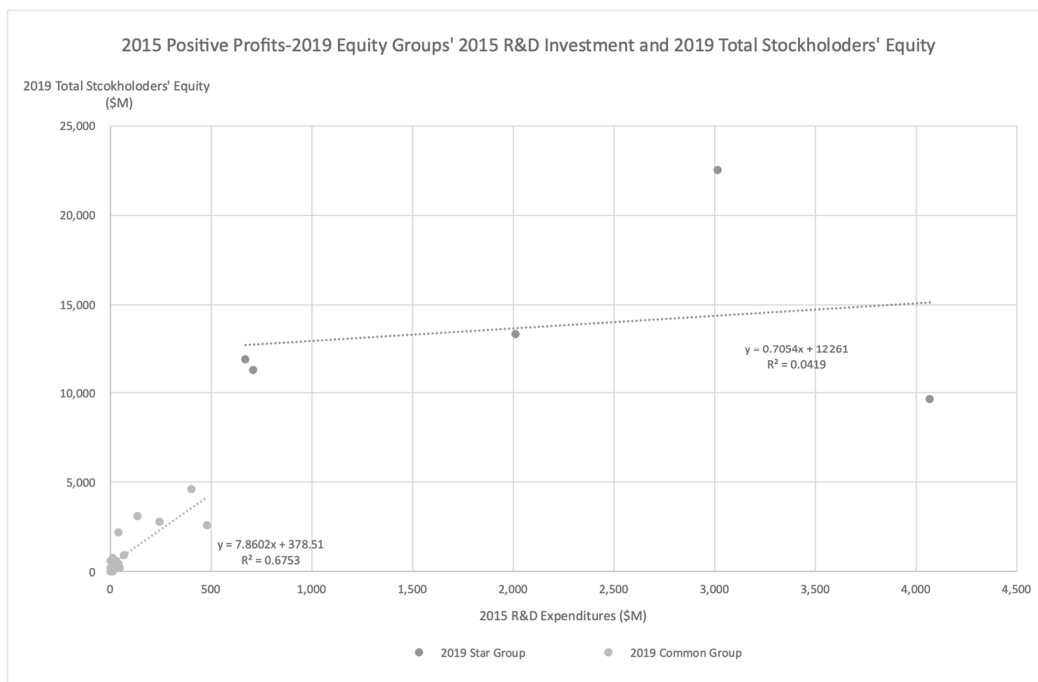


図 13. 純益企業のスター・非スター別 2015 年研究開発費と 2019 年総株主価値

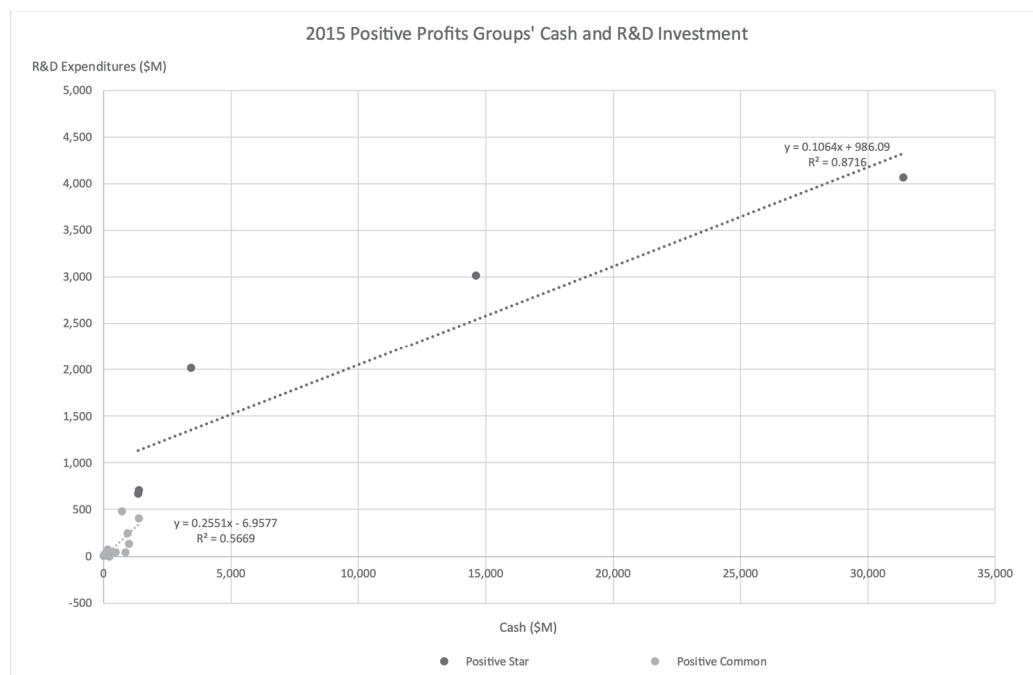


図 14. 純益企業のスター・非スター別 2015 年の現金等価資産と研究開発費

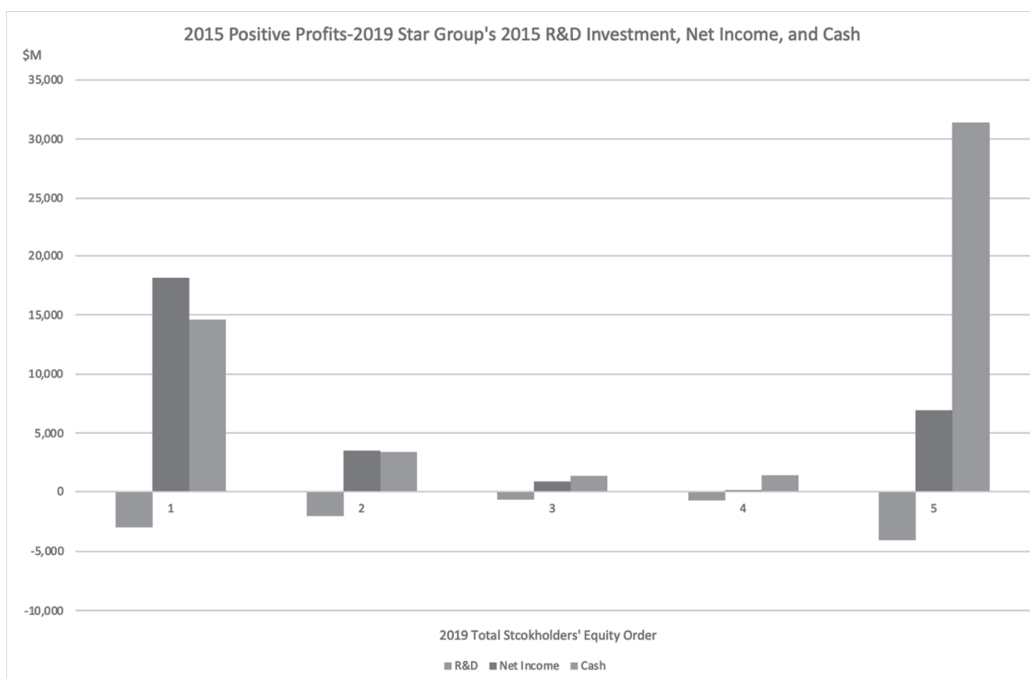


図 15. 純益スター企業の 2015 年純益・現金等価資産・研究開発費

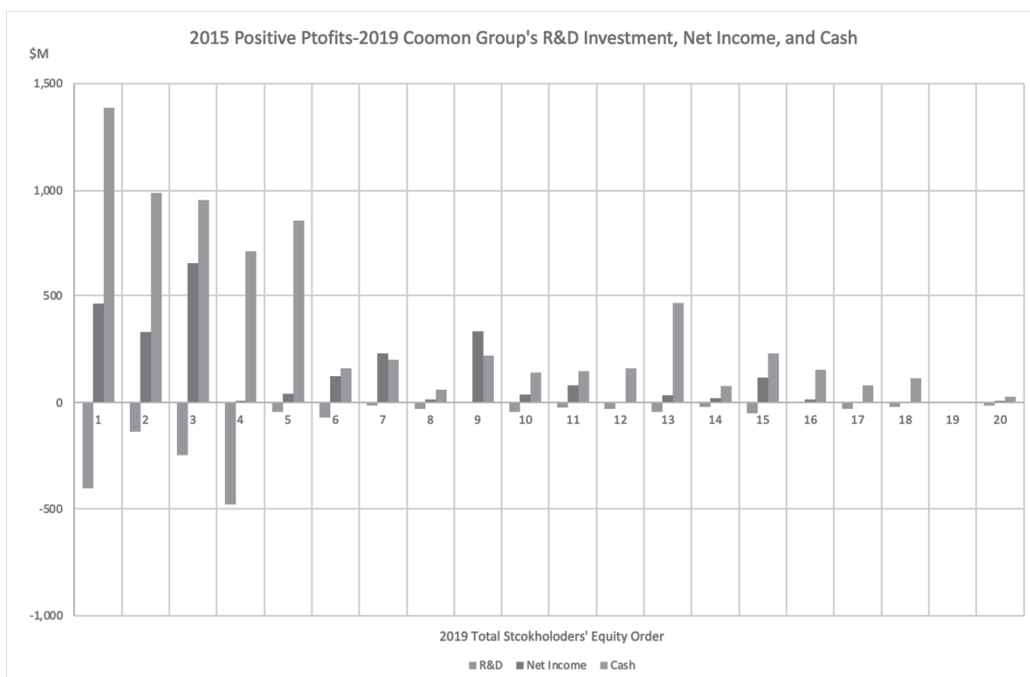


図 16. 純益非スター企業の 2015 年純益・現金等価資産・研究開発費

ウェア RStan を用いた。2 種類のモデルとして、第 1 に、独立変数を 2015 年研究開発投資、従属変数を 2019 年総株主資本とするタイムラグ 4 年の企業ポテンシャルを目的関数とする R&D 生産性測定モデル、第 2 に、独立変数を 2015 年現金等価資産、従属変数を同年研究開発投資とする 2015 年当時の現金等価資産の利用可能性を基準とした研究開発投資への積極性を測定するモデルを各検討対象にした。

$$\begin{aligned}
 Y_i[n] &\sim \text{Normal}(a[\text{StC}[n]] + b[\text{StC}[n]] X_i[n], \sigma_Y) & n=1, \dots, N \\
 a_{N\text{Average}}[g] &\sim \text{Normal}(a_{\text{Total average}}, \sigma_{ag}) & g=1, \dots, G \\
 b_{N\text{Average}}[g] &\sim \text{Normal}(b_{\text{Total average}}, \sigma_{bg}) & g=1, \dots, G \\
 a[k] &\sim \text{Normal}(a_{N\text{Average}}[\text{SC2NI}[k]], \sigma_a) & k=1, \dots, K \\
 b[k] &\sim \text{Normal}(b_{N\text{Average}}[\text{SC2NI}[k]], \sigma_{sb}) & k=1, \dots, K
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Y_i &= \begin{cases} Y_1: 2019 \text{ Total Stcokholders' Equity} \\ Y_2: 2015 \text{ R and D Expenditures} \end{cases} \\
 X_i &= \begin{cases} X_1: 2015 \text{ R and D Expenditures} \\ X_2: 2015 \text{ Cash and Equivalentents} \end{cases}
 \end{aligned}$$

ここで、 N = 全社数、 G = 2015 年の各純益・純損失企業数、 SC2NI = 2015 年の純益・純損失の企業分類の中での各スター・非スターグループの指標、 K = 各利益タイプにおける 2019 年のスター・非スターの企業数、 $n, g, \& k$ = 各指標、及び $i = 1, 2$ 。

両モデルの fit summary では、全ての変数の R ハット値は 1.1 以下であり、シミュレーションの収束が確認される (表 1・表 2)。

5. 1 2015 年 R&D 投資と 2019 年総株主価値

第 1 モデルでの傾き b の R&D 生産性の期待値ベースとしては、4 グループの中で、純損失・スターが第 1 位 0.54、純益・非スターが第 2 位 0.24、純損失・非スターが第 3 位 0.19、そして、純益・スターが第 4 位 0.11 となった。traceplot を経た度数分布での各 2.5 ~ 97.5% の b 値は、純損失・スター 0.35 ~ 0.74、純益・非スター 0.12 ~ 0.38、純損失・非スター 0.04 ~ 0.35、そして純益・スター 0.10 ~ 0.12 となった。その結果、 b 値の高い方から純損失・スターの分布が第 1 位、純益・非スターと純損失・非スターの分布が重なって第 2 位、そして純益・スターの分布が第 3 位として各分離可能となる (図 17・18・19)。こうして、R&D 生産性は、純損失・純益のスターグループが各々高低の両極端をなす分布で、純損・純益の両非スターグループはその中間に位置づけられる。故に、R&D 投資の大きさは別として、相対的尺度としての R&D 生産性の高さは、損益の各スターグループにおいて明確な相違を示している。すなわち、純損失・スターは赤字を出してでも現金等価資産の枠内で

R&D 投資に積極的で、実際に R&D 投資に対する総株主資本の成果も出している。他方、純益・スターでは、規模としての R&D 投資も総株主資本も、純益・非スターを含む他に比較してグループとして大であるが、各企業において相関が明確ではなく、総株主資本に対しては製造・販売などの R&D 以外の要因の貢献度合いが考えられる。純損失・純益の両非スターグループは、各損益グループ内でスターに比較して、基本的に R&D 投資の金額に関係なく総株主資本の成果が小さくポテンシャルが高くはない企業群といえるかもしれない。

同モデルの切片 a では、期待値、度数分布 2.5 ~ 97.5% の各値は、それぞれ純益・スターが 981.63、842.56 ~ 1122.98 で突出して第 1 位、純損失・非スターが 19.14、-11.97 ~ 52.46 で狭い領域に収斂して第 2 位、純損失・スターの 7.62、-113.85 ~ 126.11 と、純益・非スターの -2.29、-69.83 ~ 64.05 とがかなり重なって第 3 位の位置付けがそれぞれ可能となる（期待値を別にすれば図 19 の信用区間では第 2 位から第 4 位まではかなり重なって見える）。純益・スターの場合は、サンプル数の少なさからも標準偏差が大きいけれども、R&D 投資以前の総株主資本がかなり大きな値の領域に位置し、高ポテンシャルな集団であることを示している。純損失・非スターの場合は、負の値が小さく基本的に正の値であるが、サンプル数の多さからも比較的 0 ~ 50 の狭い範囲内に収斂して、R&D 投資以前の段階で負のリスクも小さいが正のポテンシャルも小さな企業が大半であることを示しているといえる。純損失・スターの場合、サンプル数の少なさからも標準偏差が大ではあるが、正の期待値を中心に、R&D 投資と関連して Y 軸上の正と負の両方向に大きく変動する可能性も示しているように思われる。そして、純益・非スターの場合は、負の期待値を中心に、サンプル数の相対的多さからも、純益・スターに比較して狭い領域での正負の変動を示し、R&D 投資以前のポテンシャルの相対的な低さを示していると思われる。

5. 2 2015 年現金等価資産と 2015 年 R&D 投資

第 2 モデルの傾き b では、期待値、度数分布 2.5 ~ 97.5% の値は、純損失・スターが 0.54、0.36 ~ 0.75 で第 1 位、純益・非スターの 0.25、0.12 ~ 0.37 と、純損失・非スターの 0.19、0.04 ~ 0.35 とがほぼ同じで重なり第 2 位、そして、純益・スターが 0.11、0.10 ~ 0.12 で第 3 位となっている。これら 3 分布は明確に分離しているといえる（表 2）。現金等価資産を基にした R&D 投資の傾きは、第 1 モデルの傾きと整合性があり、同様の分布パターンとなっている（図 20・21・22）。理由としては、純損失・スターは、赤字であっても R&D 投資を積極的に実施して総株主資本を高める R&D 生産性が高く、投資基準として現金等価資産を基礎にしている可能性が高い。両損益の非スターでは、R&D 投資に対する総株主資本の生産性も顕著では

なく、現金等価資産に対する R&D 投資の関係も値が小さくそれほど明確ではないという状況である。純益・スターについては、R&D 投資・総株主資本・現金等価資産に加えて、純益の水準も高いので、この結果は、潤沢な資源を持ち、外部から技術的成果を購入する選択肢も持つので、R&D に加えて大市場向けの製造・販売にも注力していることを間接的に示していると考えられる。

第 2 モデルの切片 a について、期待値、度数分布 2.5 ~ 97.5% の値は、純益・スターが 982.64、844.07 ~ 1123.31 で第 1 位、純損失・非スターが 20.13、-11.77 ~ 53.24 で第 2 位、純損失・スターの 7.58、-115.69 ~ 125.53 と、純益・非スターの -3.00、-69.82 ~ 62.89 とがほぼ重なり両方で第 3 位である（第 1 モデルと同様に期待値を別にすれば図 22 の信用区間では第 2 位から第 4 位までかなり重なって見える）。これらは第 1 モデルの切片と類似の結果となり、純益・スターの R&D 生産性の成熟化に伴う相対的低さを別にしても R&D 投資への参入障壁の圧倒的高さを示している。純損失・非スターでは、正の期待値ではあるが、比較的同質の企業群のためか、かなり収斂しており、R&D 投資の参入障壁は低いと考えられる。第 3 グループ内では、純益・非スターの方の期待値と標準偏差の両方が小さく、現金等価資産の投入に対する R&D 投資の変動ポテンシャルが小さいと考えられる。他方の純損失・スターの方が正の期待値で且つ標準偏差が大きく現金等価資産の投入に対する R&D 投資の変動ポテンシャルが大きいので、パレート分布のヘッドに相当する特徴を示しているといえる。

本稿では、株式公開企業のデータを取り扱ったが、IPO 後の市場メカニズム以前のアイデアの創出段階としての超ミクロの段階では、「機械的な」市場メカニズムではなく特定の勇氣ある個人による意欲・能力に基づく離散型の意思決定に依存する度合いが高い。故に、数理モデルよりも事例による分析の方が望ましい場合もあり得る。すなわち、企業家・投資家は情報非対称な関係や不確実な未来を予測する状況下で、プロジェクトに関して廃棄・進捗の離散型の意思決定をしなければならないことになる。もし、中間的な実験がプロジェクトの究極的な成功に関してあまり情報を提供しない場合には、実験に関する情報アクセスへの障壁が市場の失敗に通じる可能性がある。換言すれば、特にデスバレーにあるバイオベンチャーでは、市場ではなくベンチャーキャピタリスト・企業家の決断・先見の明がプロジェクトの進捗・中止を決めることもあり得る。さらに、基礎研究の領域では、ベンチャーキャピタルなどの投資家とは異なるフィルターが影響を及ぼす。

こうして、バイオベンチャーの事業的実験としての有効性を確保するためには、参入の民主化と失敗プロジェクトの能率的なシグナル化・排除の促進が必要となる。すなわち、実験以前に成功するプロジェクトを予測することが困難なので、「参入の民主化」が資本市場の補強的機能化には重要となる。

表 1. 独立変数 2015 年 R&D 費・従属変数 2019 総株主価値モデル (第 1 モデル) の
フィット・サマリー

3 chains, each with iter=11000; warmup=2000; thin=3;
post-warmup draws per chain=3000, total post-warmup draws=9000.

	mean	se_mean	sd	2.5%	25%	50%
a0	-2.696930e+08	5.922324e+08	2.991897e+09	-7.555353e+09	-9136294.54	432836.18
b0	-2.120386e+08	2.179202e+08	2.169744e+09	-6.099187e+09	-25585817.61	-5637.55
a1[1]	3.521500e+02	3.077600e+02	7.268600e+03	-4.810510e+03	11.72	468.66
a1[2]	-2.147800e+02	1.632200e+02	5.308210e+03	-5.902580e+03	-444.10	39.51
b1[1]	1.300000e-01	3.000000e-02	1.550000e+00	-2.020000e+00	-0.02	0.18
b1[2]	3.600000e-01	3.000000e-02	1.930000e+00	-1.680000e+00	0.17	0.36
a[1]	9.816300e+02	1.880000e+00	7.112000e+01	8.425600e+02	933.80	980.55
a[2]	-2.290000e+00	8.800000e-01	3.436000e+01	-6.983000e+01	-25.76	-1.80
a[3]	7.620000e+00	1.090000e+00	6.023000e+01	-1.138500e+02	-32.10	10.18
a[4]	1.914000e+01	9.000000e-01	1.718000e+01	-1.197000e+01	7.55	19.37
b[1]	1.100000e-01	0.000000e+00	0.000000e+00	1.000000e-01	0.10	0.11
b[2]	2.400000e-01	0.000000e+00	7.000000e-02	1.200000e-01	0.20	0.24
b[3]	5.400000e-01	0.000000e+00	1.000000e-01	3.500000e-01	0.47	0.54
b[4]	1.900000e-01	1.000000e-02	8.000000e-02	4.000000e-02	0.14	0.19
s_ag	2.780105e+10	1.785643e+10	1.650849e+12	2.168384e+05	4380144.64	133458477.54
s_bg	5.106963e+09	1.347255e+09	3.781911e+10	4.714120e+03	1695307.86	34379811.37
s_a	3.079780e+03	5.482400e+02	1.175217e+04	3.075800e+02	608.79	970.21
s_b	1.030000e+00	7.000000e-02	2.760000e+00	1.000000e-01	0.24	0.40
s_Y	1.153900e+02	1.400000e-01	7.090000e+00	1.027700e+02	110.49	114.70
lp__	-8.090100e+02	1.810000e+00	7.270000e+00	-8.241100e+02	-813.83	-808.58
	75%	97.5%	n_eff	Rhat		
a0	157054700.57	2.931027e+09	26	1.09		
b0	5487246.13	3.667407e+09	99	1.04		
a1[1]	927.49	6.125760e+03	558	1.01		
a1[2]	495.15	4.767420e+03	1058	1.00		
b1[1]	0.36	2.040000e+00	2408	1.00		
b1[2]	0.54	2.250000e+00	5455	1.00		
a[1]	1029.61	1.122980e+03	1435	1.00		
a[2]	22.40	6.405000e+01	1514	1.00		
a[3]	45.68	1.261100e+02	3045	1.00		
a[4]	31.06	5.246000e+01	364	1.01		
b[1]	0.11	1.200000e-01	1236	1.00		
b[2]	0.29	3.800000e-01	865	1.00		
b[3]	0.61	7.400000e-01	1006	1.00		
b[4]	0.25	3.500000e-01	256	1.01		
s_ag	1930667664.46	4.961970e+10	8547	1.00		
s_bg	1001615878.68	3.310439e+10	788	1.01		
s_a	2000.38	1.781163e+04	460	1.00		
s_b	0.82	6.380000e+00	1388	1.00		
s_Y	119.96	1.305700e+02	2407	1.00		
lp__	-803.93	-7.956200e+02	16	1.09		

Samples were drawn using NUTS(diag_e) at Tue Sep 22 16:16:14 2020.
For each parameter, n_eff is a crude measure of effective sample size,
and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at
convergence, Rhat=1).

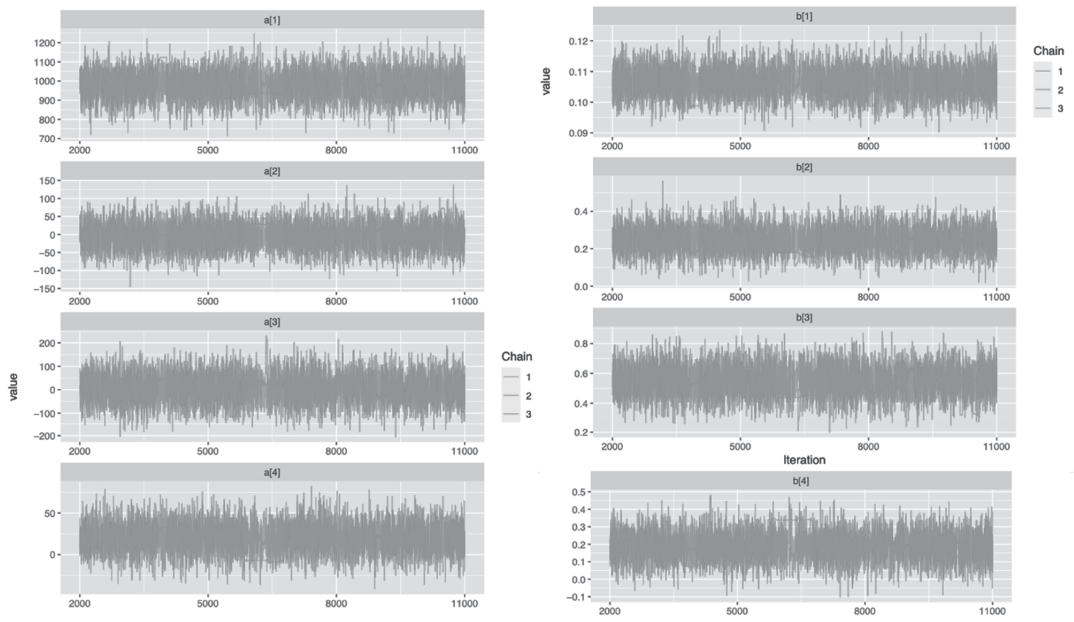


図 17. 第 1 モデルの切片 a ・傾き b のトレースプロット：[1] 純益スター、[2] 純益非スター、[3] 純損スター、[4] 純損非スター

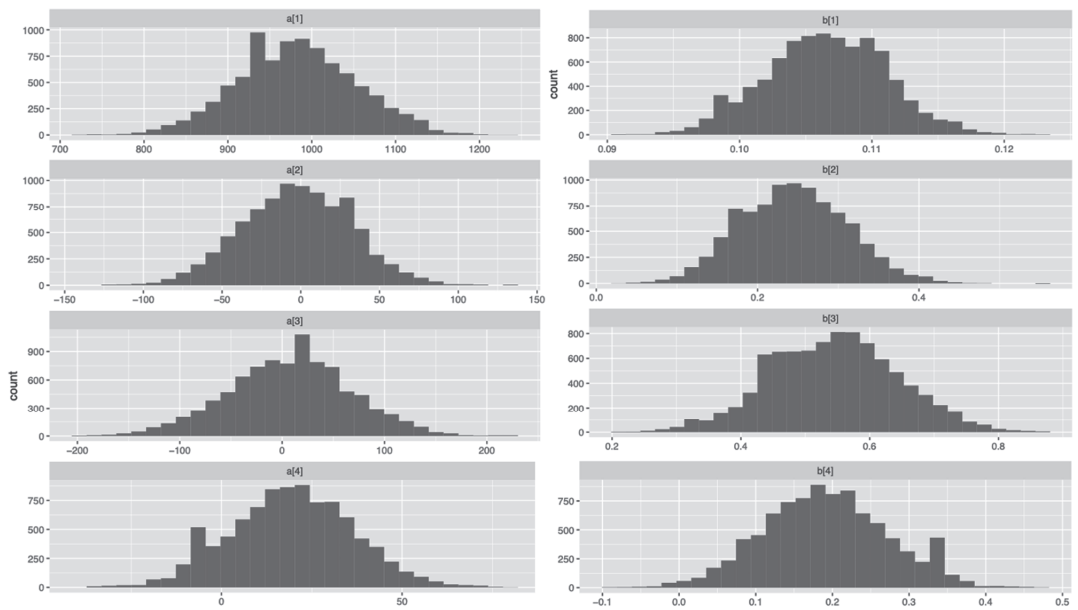


図 18. 第 1 モデルの切片 a ・傾き b のヒストグラム

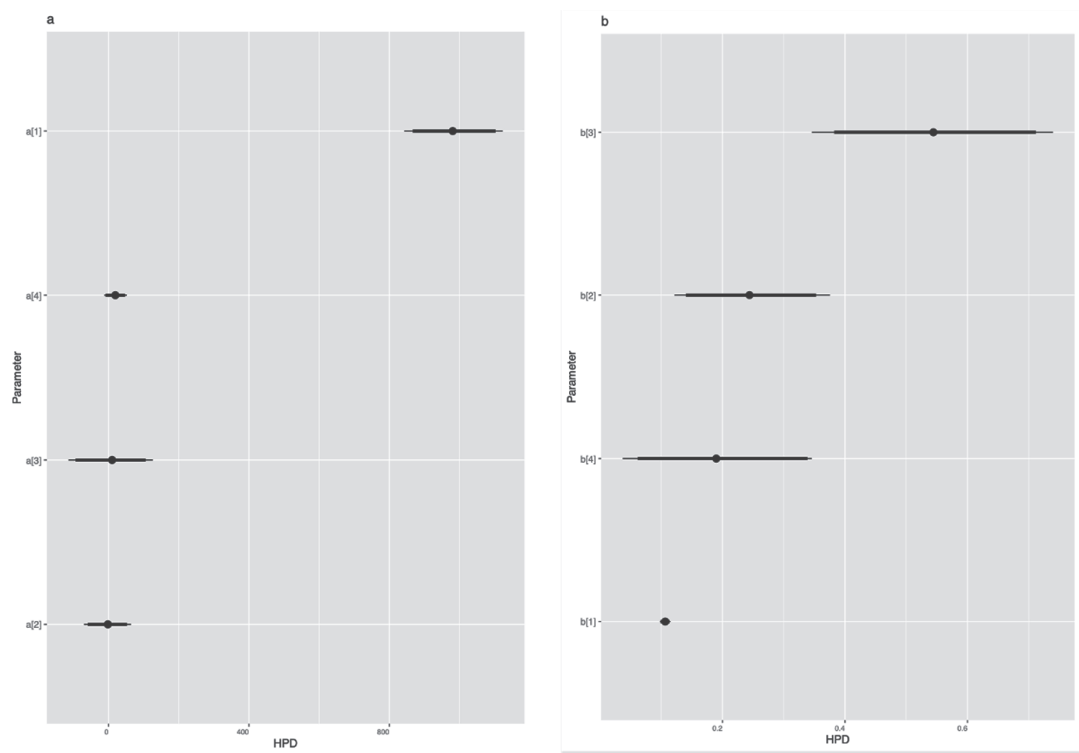


図 19. 第 1 モデルの切片 a・傾き b の信用区間 (太い線 : 0.8、細い線 : 0.95)

6. 結論

2015 年の Ms. Hillary Clinton の ツイート以降、NBI は低迷しており、バイオベンチャーがデスバレーを克服できる可能性を求め、当時の正負の利益の企業を直近の 2019 年の総株主資本によってスター・非スターのグループに分け、現在、成功・非成功を確認できる企業の 4 年前に遡った R&D 投資戦略を分析した。

まず、特異なサンプルとして損益の純益企業だけでなく純損の企業でも損失を増加させながらも R&D 投資を増加させる傾向が見られ、企業家精神を示す例と考えられる。

純損企業では、スターにおいて 2015 年の純損の追加によって R&D 投資を増加させ、2015 年の R&D 投資によって 2019 年の総株主資本を増加させ、さらに 2015 年の現金等価資産の増加によって同年の R&D 投資を増加させる各傾向が見られた。また、純損グループ内の比較として、スターでは現金等価資産が、純損と R&D 投資の合計への上限的指針になっているのに対して、非スターでは純損と R&D 投資の合計よりも現金等価資産が余剰で、R&D 投資機会を発見できていない企業が多

表 2. 独立変数 2015 年現金等価資産・従属変数同年研究開発費モデル (第 2 モデル) の
フィット・サマリー

3 chains, each with iter=6000; warmup=2000; thin=3;
post-warmup draws per chain=1334, total post-warmup draws=4002.

	mean	se_mean	sd	2.5%	25%	50%
a0	-16641489.56	2.298156e+08	1.517057e+09	-4.602872e+09	-12784004.49	85561.84
b0	-695495666.04	4.057477e+08	2.883269e+09	-7.799411e+09	-50666899.08	-544774.42
a1[1]	-117.63	6.732500e+02	9.147260e+03	-6.301190e+03	-35.84	450.64
a1[2]	-273.78	3.083000e+02	5.893050e+03	-5.538490e+03	-475.16	52.57
b1[1]	0.14	5.000000e-02	1.560000e+00	-2.340000e+00	-0.03	0.17
b1[2]	0.37	4.000000e-02	2.170000e+00	-1.890000e+00	0.17	0.36
a[1]	982.64	2.910000e+00	7.118000e+01	8.440700e+02	934.65	981.23
a[2]	-3.00	7.000000e-01	3.428000e+01	-6.982000e+01	-26.63	-2.29
a[3]	7.58	1.450000e+00	6.067000e+01	-1.156900e+02	-32.80	9.69
a[4]	20.13	5.100000e-01	1.694000e+01	-1.177000e+01	8.53	20.43
b[1]	0.11	0.000000e+00	0.000000e+00	1.000000e-01	0.10	0.11
b[2]	0.25	0.000000e+00	7.000000e-02	1.200000e-01	0.20	0.25
b[3]	0.54	0.000000e+00	1.000000e-01	3.600000e-01	0.47	0.54
b[4]	0.19	0.000000e+00	8.000000e-02	4.000000e-02	0.13	0.19
s_ag	6170906984.49	1.478961e+09	6.505335e+10	2.037143e+05	3758645.11	91916500.60
s_bg	6446708013.21	2.208897e+09	4.238456e+10	9.126420e+03	3918320.05	50412204.76
s_a	3518.63	1.046980e+03	1.498650e+04	3.111000e+02	625.44	1032.93
s_b	1.14	1.200000e-01	3.020000e+00	1.000000e-01	0.23	0.41
s_Y	115.59	1.400000e-01	7.020000e+00	1.031500e+02	110.91	114.96
lp__	-809.55	1.500000e+00	7.170000e+00	-8.241000e+02	-814.38	-809.25

	75%	97.5%	n_eff	Rhat
a0	90447719.35	3.366526e+09	44	1.04
b0	2300919.68	3.006370e+09	50	1.04
a1[1]	918.43	4.954910e+03	185	1.01
a1[2]	539.81	5.026650e+03	365	1.01
b1[1]	0.36	2.540000e+00	1162	1.00
b1[2]	0.55	2.660000e+00	2942	1.00
a[1]	1030.89	1.123310e+03	596	1.00
a[2]	21.11	6.289000e+01	2400	1.00
a[3]	46.73	1.255300e+02	1754	1.00
a[4]	31.97	5.324000e+01	1099	1.00
b[1]	0.11	1.200000e-01	796	1.00
b[2]	0.29	3.700000e-01	1499	1.00
b[3]	0.61	7.500000e-01	1649	1.00
b[4]	0.24	3.500000e-01	787	1.00
s_ag	1404000718.45	3.067740e+10	1935	1.00
s_bg	1468112877.25	5.001461e+10	368	1.01
s_a	2106.12	1.799013e+04	205	1.01
s_b	0.95	7.630000e+00	586	1.01
s_Y	120.17	1.306900e+02	2576	1.00
lp__	-804.56	-7.961800e+02	23	1.10

Samples were drawn using NUTS(diag_e) at Tue Sep 22 14:10:32 2020.
For each parameter, n_eff is a crude measure of effective sample size,
and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at

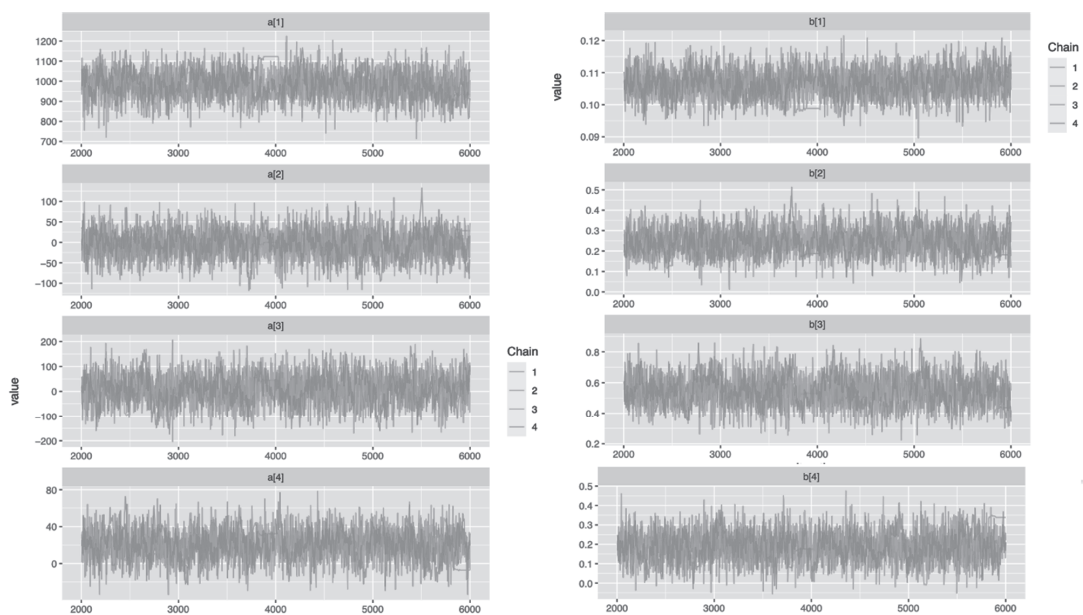


図 20. 第 2 モデルの切片 a・傾き b のトレースプロット：[1] 純益スター、[2] 純益非スター、[3] 純損スター、[4] 純損非スター

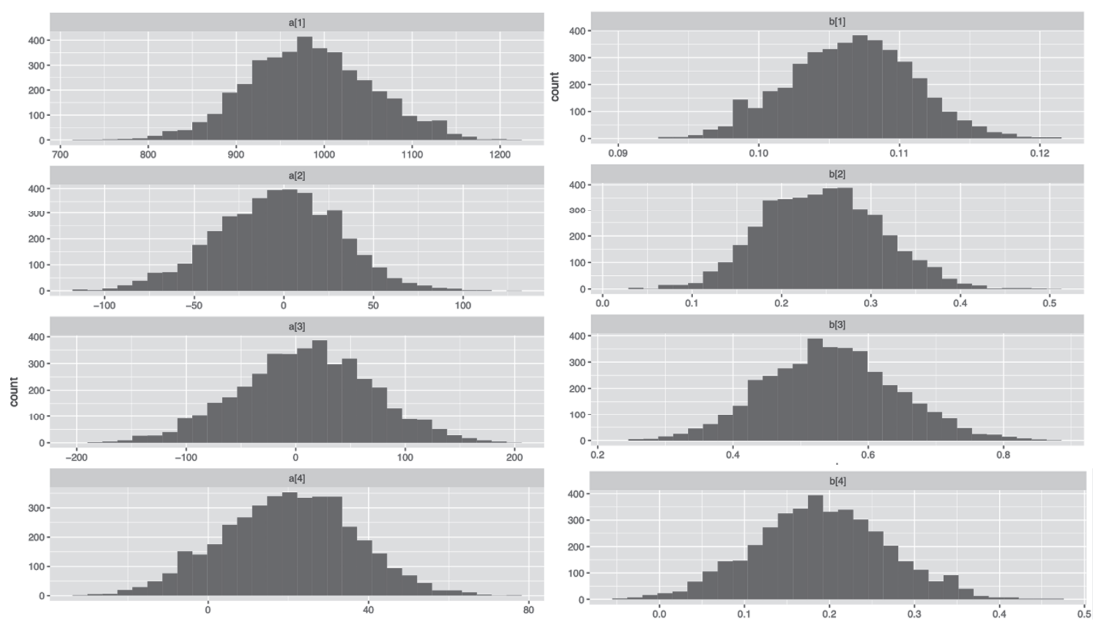


図 21. 第 2 モデルの切片 a・傾き b のヒストグラム

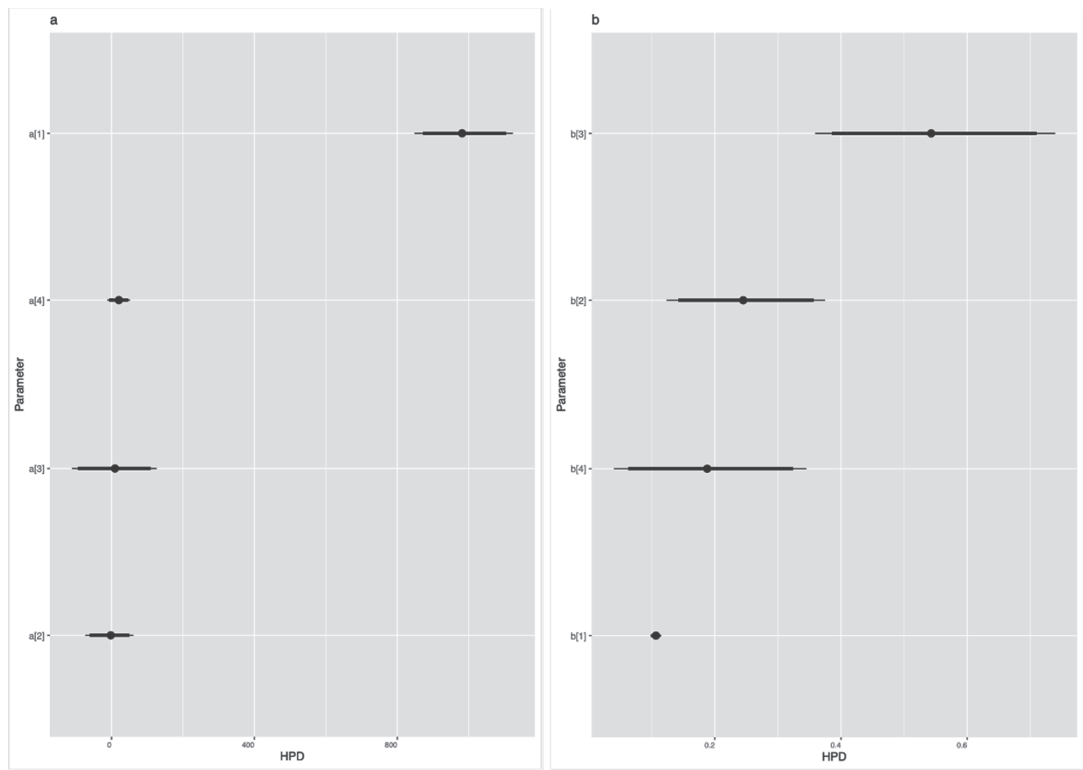


図 22. 第 1 モデルの切片 a・傾き b の信用区間 (太い線 : 0.8、細い線 : 0.95)

いと考えられる。

純益企業における 2015 年純益の増加と同年 R&D 投資との関係において、R&D 投資の金額では圧倒的にスターの方が多いけれども、傾きでは非スターの方が大であり、2015 年の R&D 投資に対する 2019 年の総株主資本の関係でも、スターの方での両尺度の金額の多さにも関わらず、傾きでは非スターの方が大であり、2015 年の現金等価資産に対する同年の R&D 投資の関係でも、スターの方の両尺度の金額の多さにも関わらず、傾きでは非スターの方が大である。投資基準としての R&D 投資と純益・現金等価資産との比較において、純益スターではフロー・ストックのキャッシュ基準に対する R&D 投資の相対的水準が低く、そのため製造・販売への投資に資源配分されている可能性が高く、非スターでは上位数社を除き R&D 投資の相対的水準が低い。

ベイジアン McMC では、2015 年 R&D 投資を独立変数、2019 年総株主資本を従属変数とするモデルと 2015 年現金等価資産を独立変数、同年 R&D 投資を従属変数とするモデルの両方で、傾きに関しては純損・スターが最高で、純益・非スターと純損・非スターが中間で、純益・スターが最低の各推定値の確率分布を形成した。

こうして、R&D と現金投下資産・総株主資本に関連した生産性では、純損・スターの 2015 年の現金投下資産を基準とした同年 R&D 投資に対する 2019 年総株主資本への生産性が優れており、純益・純損の両非スターでは中間で目立たなく、純益・スターでは規模の点から R&D に加えて製造・販売への資源シフトが予測される。

切片の推定でも、両モデルとも類似のパターンを形成し、純益・スターが最高の期待値と標準偏差で大市場向けの R&D への参入障壁の大きさを示し、純損の非スターが第2位の期待値と最小の標準偏差で R&D 生産性関連の参入障壁の低さを示し、純益・非スターと特に純損・スターがゼロ付近の期待値と中程度の標準偏差で各傾きの直線と交わる Y 軸上での一定の幅によるポテンシャルの大きさを示している。

こうして、各損益の非スターグループのロングテールに属する企業群の中から、純損・スター企業として R&D 特化型の成功企業が出現し、大規模市場をも念頭においた製造・販売にも投資する純益・スター企業に成長する飛躍パスに注目し、各段階での投資等による支援方策が必要となるように思われる。

長期的な開発期間を必要とするバイオベンチャーを事業的実験と見なす場合、倒産に関する「モラルハザード」を防ぎながらも倒産からのダメージを最小化し、且つ、小規模投資家を保護しながら従業員の雇用にも配慮するというダウンサイドリスクを最小化するリアルオプションの発想が実験を促進することになると考えられる。但し、ダウンサイドリスクのヘッジとは別に、アップサイドの機会についてはオプションの発想とは異なり、成功した企業家・投資家の取り分の適正化がベンチャー生態系の維持のためにも必要なる。すなわち、将来の成功への報酬を保証しながらも過大な取り分を防ぐことが求められる。

事業的実験は「市場の失敗」を補う機能を有するが、政策的には、画期的革新の分散型並行的実験の方式が市場メカニズムに沿っており、政策的に特定の企業を選択して保護するのは予測能力の限界からも合理的とは言えない場合がある。例えば、行政主導のバイオサイエンスパークが必ずしも成功しない例は海外でも散見される。

また、バイオベンチャーを実験として見なす場合、資本市場でのシステムティックリスクの高さを前提とすることになる。実験コストが高く、収益が不確定でかなり先にならないと得られない場合には、システム的に市場の失敗が懸念される。故に、デスバレーの克服にはリアルオプションが、戦略的提携にはゲーム理論が、そして実験に伴う情報の逐次的開示としてのシグナリング・情報探索にはベイジアン McMC が有効となる。同時に、産業転換や事業転換の円滑化への政策的支援も必要となる。

参考文献

- Auerswald, PE; Branscomb, LM, (2003) Valleys of death and Darwinian seas: financing the invention to innovation transition in the United States. *Journal of Technology Transfer*. **28**: 227-239.
- Black, F; Scholes, M, (1973) The pricing of options and corporate liabilities. *Journal of Political Economy*. **81** (3): 637-654.
- Bridgham, K; Chandawarkar, A; Darrach, AH; Sacks, JM, (2019) How to overcome the valley of death from basic science to clinical trials. In *Regenerative Medicine and Plastic Surgery: elements, research concepts and emerging technologies*, Editors: Duscher, D; Shiffman, MA, Switzerland: Springer, pp. 213-220.
- Dessain, S; Fishman, SE, (2016) *Preserving the Promise: improving the culture of biotech investment*. London: Academic Press (Elsevier).
- Hudson, J; Khazragui, HF, (2013) Into the valley of death: research to innovation, *Drug Discovery Today*. **18** (13-14): 610-613.
- Kennedy, M, (1986) *Biotechnology: the university-industrial complex*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Kerr, WR; Nanda, R; Rhodes-Kropf, M, (2014) Entrepreneurship as experimentation. *Journal of Economic Perspectives*. **28** (3): 25-48.
- Merton, R, (1973) Theory of rational option pricing. *Bell Journal of Economics and Management Science*. **4** (1): 141-183.
- Moran, N, (2007) Public sector seeks to bridge 'valley of death'. *Nature Biotechnology*. **25**:266.
- Parrish, MC; Tan, YJ; Grimes, KV; Mochly-Rosen, D (2019) Surviving in the valley of death: opportunities and challenges in translating academic drug discoveries. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **59**: 405-421.
- Pisano, GP, (2006), *Science Business: the promise, the reality, and the future of biotech*. Cambridge, MA: Harvard Business School Press.
- Smith, JK; Smith, RL, (2019) *Entrepreneurial Finance: venture capital, deal structure & valuation*, 2nd Edition. Stanford, CA: Stanford Business Books
- Truebel, H; Thurston, T, (2020) Danger in the valley of death: how the transition from preclinical research to clinical trials can impact valuations. *Drug Discovery Today*. **25** (12): 2089-2094.
- Zucker, LG; Darby, MR; Brewer, MB, (1998) Intellectual capital and the birth of U.S. biotechnology enterprises. *American Economic Review*. **88** (1): 290-306.