

米国製薬業界週報

目次

インタビュー P4

医薬品発見におけるイノベーション：製薬業界アカデミアか

行政関連ニュース P6-7

薬局チェーン、和解合意の合法性審査を最高裁に要請

国立癌研究所、臨床試験プログラムの再編を発表

保険料値上げ理由を保険会社に要求する法規

製薬企業ニュース P8-9

サノフィ・アベンティス、2件の提携を発表

ファイザー、アドロールとの提携関係を解消

ギリアド、アレストを買収

バイオテクニュース P10

バイオジェン、ニューリミューンの子会社を買収

研究関連ニュース P10

細胞呼吸の障害が悪性消化管間質腫瘍の原因に

新薬はどこから来たのか？

イノベーション原動力としての大学の役割

製薬業界が主要製剤のpatent失効と研究開発部門の生産性減退に直面する現在、医薬品発見における社内外のイノベーションの源を支援し、それを活用する最良の方法を理解することは、業界の成長を継続する上で肝要だ。その最初の一步として重要なのが、既存の薬剤がどこで発見されたかを知ることである。

ネイチャー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー (Nature Reviews Drug Discovery) 誌11月号に掲載された、東京大学先端科学技術研究センター (RCAST) 教授、ロバート・ケネラー博士の解析は、まさに、過去10年間のFDA承認薬の発見源を同定したものである。同博士はFDAが新規化合物 (NEM) あるいは生物製剤として1998年から2007年に承認した新薬252剤、つまり同期間にFDAに承認された実質的にすべての新薬を対象に、その発見の源をたどり、得られた情報を、製薬企業、バイオテク企業、大学研究室といった組織の種類や国ごとに体系化した。たとえば、ファイザー (Pfizer) の英国研究ラボで発見された薬剤の場合、発見源は英国という具合だ。さらに、252剤のうち、優先審査指定を受けた薬剤を「満たされないニーズに対処する薬剤」、新規の作用機序を持つ薬剤

あるいは医薬品クラスで初の薬剤を「科学的に新規の薬剤」と定義した。

ただし、同じ化合物ファミリー内で同じ作用機序を持つ薬剤のうち、最初の薬剤が承認されてから3年以内に承認された薬剤は、「新規」と定義した。また、大学研究室で発見された薬剤については、その開発が製薬企業とバイオテク企業のどちらに移転されたかを調べた。

医薬品発見の源

解析結果は、少なくとも一見した限りでは、それほど驚くべきものではなかった。ほとんどの薬剤が、製薬企業により発見されていたからだ。全薬剤252剤の発見源のうち、58%が製薬企業、18%がバイオテク企業、24%が大学という結果であった (図表1-1参照)。大学研究室により発見された薬剤のうち、3分の2はバイオテク企業に、3分の1は製薬企業に移転されていた。

しかし、満たされないニーズに対処する薬剤と、科学的に新規の薬剤では、製薬企業により発見された薬剤の割合は、全薬剤の場合に比べて低かった。調査対象期間中に優先審査指定を受けた123剤のうち、発見源は46%が製薬企業、24%がバイオテク企業、30%が大学研究室という結果だった

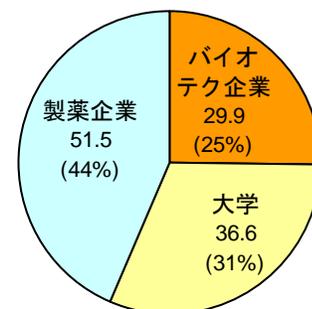
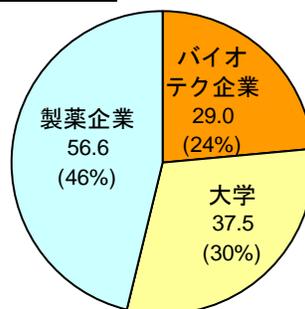
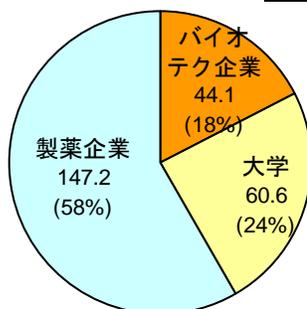
図表1: 医薬品発見の源—組織別内訳

出典: Nature Reviews Drug Discovery

1-1: 全医薬品 (252剤)

1-2: 満たされないニーズに対処する医薬品 (123剤)

1-3: 科学的に新規の医薬品 (118剤)



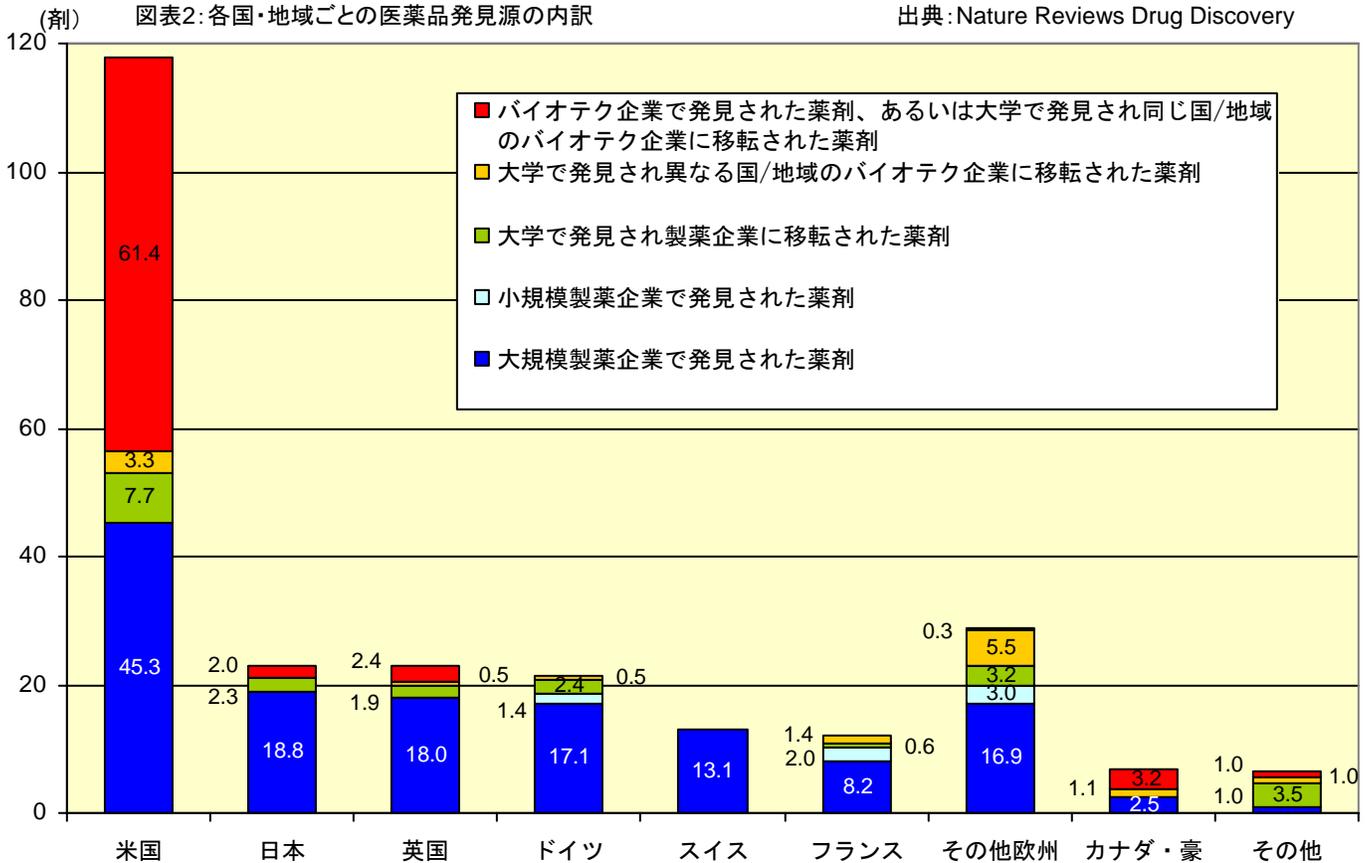
注: 薬剤の価値はすべて同等と見なす。薬剤の発見に複数の組織が寄与した場合は、比例配分を用いる。

ブルームース・リサーチ新刊

米国における医薬品流通の戦国時代 迫り来る透明化、熾烈化する生存競争

MSA「医薬品流通業界に関するレポート」の第2段が発行されました。第1段発行後の2年間で、業界の生存競争はさらに熾烈化しています。業界各プレイヤーの新戦略により医薬品購買者の動態が変化し、医薬品売上にも変化が生じます。

お問い合わせは、pharma@mspar.comまでどうぞ。



(図表1-2参照)。同様に、科学的に新規の118剤のうち、44%が製薬企業、25%がバイオテック企業、31%が大学研究室で発見されていた(図表1-3参照)。

さらに、大学で発見された革新的な薬剤のほとんどは、製薬企業ではなくバイオテック企業にまず移転され、開発が進められていた。大学を発見源とする薬剤で優先審査指定を受けたものについては、70%がまずバイオテック企業に移転されており、同じく大学を発見源とする薬剤で科学的に新規であると定義されるものについては、74%がまずバイオテック企業に移転されていた。

オーファン・ドラッグ

同調査期間中に承認された革新的な薬剤の発見源として、製薬企業ではなく大学やバイオテック企業が過半数を占めた大きな理由の1つとして、大学やバイオテック企業では、発見した薬剤に占めるオーファン・ドラッグの構成比率が高いことが挙げられる。希少疾患の適応のみでFDA承認

を受けた薬剤は、解析対象となった252剤のうち21%を占める。科学的に新規かつ優先審査指定を受けた薬剤のうち、オーファン・ドラッグの割合は35%だった。

さらに、オーファン・ドラッグは大学で発見されたすべての薬剤の48%、大学で発見されバイオテック企業に移転された薬剤のほぼ半数近く、そしてバイオテック企業により発見され同期間中に承認を受けた全ての薬剤の27%を占めた。

金脈はどこにあるのか

ケネラー博士は、解析対象のサブセットである1998年から2005年に承認された214剤について、1999年から2008年の間における売上ピーク年の薬剤売上についても調査した。興味深いことに、バイオテック企業により発見された薬剤のピーク年における売上中間値(12億2,000万ドル)は、製薬企業により発見された薬剤のピーク年売上中間値(8億5,000万ドル)より高かった。ただしこの結果は、アバスタチン(Avastin)、ハーセ

プチン(Herceptin)、エンブレル(Enbrel)など、バイオテック企業が発見した新規の生物製剤でメガ・ブロックバスター薬となった数少ない薬剤によって、若干歪曲されている。同期間中にアバスタチンやハーセプチンをはじめとする薬剤を発見したジェネンテック(Genentech)は、親会社であるロシュ(Roche)の財政的後ろ盾を持っていた。

大学で発見された薬剤のピーク年の売上中間値は、製薬やバイオテック企業で発見された薬剤よりも低かった。大学で発見された薬剤のうち、製薬企業に移転された薬剤のピーク年における売上中間値は7億4,600万ドルと、大学で発見されてバイオテック企業に移転された薬剤のピーク年の売上中間値である3億1,900万ドルの2倍以上だった。

当然のことながら、オーファン・ドラッグ全体のピーク年売上中間値は4億7,000万ドルと低い。大学で発見され、バイオテック企業に移転されたオーファン・ドラッグでは、この値は1億3,200万ドルとさらに低くなる。

しかし、大学で発見されて製薬企業に移転されたオーファン・ドラッグでは、4億1,200万ドルと比較的高かった。実際、大学で発見された薬剤全般のうち、製薬企業に移転された薬剤は、バイオテック企業に移転された薬剤よりもピーク年売上が顕著に高かった。

さらに、新規の生物製剤を除き単にNMEのみで見ると、優先審査指定を受けた薬剤、あるいは科学的に新規の薬剤全体におけるピーク年の売上中間値は、通常審査により承認を受けた薬剤、あるいは科学的に新規でない薬剤と比べて、わずかに低かった。優先審査指定を受けたNMEに絞った場合、大学で発見されて製薬企業に移転され、優先審査指定を受けた薬剤のピーク年売上中間値は、バイオテック企業に移転された場合よりも顕著に高かった。さらには、大学を発見源とし製薬企業に移転され

た優先審査指定薬剤は、製薬企業もしくはバイオテック企業を発見源とする薬剤と比べた場合、また通常審査を受けた薬剤と比べても、ピーク年の売上中間値が高かった。

しかし、科学的に新規であるという事実は、売上ピーク年の中間値の観点から見ると、売上に優位に作用するものではないようだ。

国別の分布

国別の医薬品発見分布では、ほぼ半数の医薬品が米国で発見されていた。しかしこれは主に、大学を発見源としてバイオテック企業が保有する薬剤のほぼすべてが、米国で発見されたものであるからだ(図表2)。その他の地域においては、ほぼすべての薬剤が製薬企業により発見されていた。しかし、米国では、国内で発見された薬剤の60%が、大学あるいはバイオテック企業を発見源としていた。

全体を通して、バイオテック企業は、特に満たされないニーズに対処する薬剤や科学的に新規の薬剤を含め、大学で発見された薬剤候補をより多くライセンスしている。しかし大学で発見され、製薬企業に移転された薬剤は、数の面では少ないものの、ピーク年の売上中間値で見ると、より高いという事実が見えてくる。

調査対象となった薬剤は、主に1990年代において主流だった発見環境において製品化されたものだ、とケネラー博士は述べている。近年の発見環境は当時から変化し、いまや大手製薬企業も、オーファン・ドラッグの開発や大学研究者との提携に興味を示している。

かつて製薬企業は、大学で発見された薬剤で、ブロックバスター薬になる可能性のないものは歯牙にも掛けなかった。しかし、今日でもそうした余裕がある企業は多くない。◆



ブルームース・リサーチ
新刊のお知らせ

MSAパートナーズのリサーチ部門である「ブルームース・リサーチ」の最新刊および近日発売予定のレポートのお知らせです。

好評発売中！

米国における医薬品流通の 戦国時代

迫り来る透明化、熾烈化する生存競争

2008年12月にブルームース・リサーチが発行した「米国における医薬品流通の地殻変動」レポートの後、医薬品流通業界をめぐる状況は、さらに厳しさを増しています。公的保険、民間保険とも、コスト削減への圧力から、処方箋医薬品給付システムの透明化を図っています。

本レポートでは、米国における医薬品流通業界の透明化の進展とその各方面への影響、そして、生き残りを賭けた戦いをを行っている、薬剤給付管理会社(PBM)、小売薬局、卸売会社といった主要プレイヤーの戦略について分析します。

価格:500ドル

2011年1月発売

デモグラフィ最前線 高齢社会への対策と再定義

世界の変化を読み解くには、人口動態への注目が欠かせません。人口動態のトレンドからは、その根底にある、先進工業国における構造的経済赤字からヘルスケア・サービスの需要まで、世界を特徴づける様々な要素が見えてきます。

社会の高齢化は多くの場合、問題として捉えられていません。高齢化社会が、現代の社会システムに負担となって重くのしかかっていることは、疑いもありません。しかしその背景には、変わり続ける世界の動向に社会システムが対応していない事実があります。高齢化に対するマイナスの認識を捨て、プラスのトレンドとして適切に捉えることによって、政府や企業、そして個人は大いなる恩恵を受けることができるのです。

価格:500ドル

インタビュー

医薬品発見におけるイノベーション:製薬業界か、アカデミアか

東京大学先端科学技術研究センター教授 ロバート・ケネラー法務博士、医学博士、公衆衛生修士

1998～2007年の間にFDA承認を受けた医薬品について、その発見の起点を解析したロバート・ケネラー博士の論文がネイチャー・レビューズ・ドラッグ・ディスカバリー (Nature Reviews Drug Discovery) 誌11月号に掲載された。東京大学先端科学技術研究センター (RCAST) 教授の同博士は、現在はサバティカル期間を利用してスタンフォード大学に医学部客員教授として勤務している。日本や北米研究者の起業家的研究提携を促進、国際的ネットワークの強化により、日本の新興企業の成長を支援している。ケネラー博士に論文で発表した成果や医薬品発見の現在の環境について聞いた。

一医薬品発見における大学研究室やバイオテック企業の役割の重要性について強調されていますが、医薬品発見の源は、上位15～20位の製薬企業に集中しているようです。今回の研究は、時間に伴う変化を解析するようデザインされたものではありませんが、この傾向は今後、より顕著になると思われますか。

ケネラー 研究対象期間において、革新的な薬剤あるいは満たされないニーズに対処する薬剤—これらは新規作用機序の薬剤、もしくはFDAの優先審査指定を受けた薬剤と定義されていますが—に注目した場合、医薬品発見の源として、新設のバイオテック企業と超一流ではない大学がほぼ一定の割合で浮かび上がってきます。もちろん、医薬品承認数の全体の傾向としては、発見の源に関わらず、一様に下がっています。しかし期間全体を通して、ジェネンテック (Genentech) やアムジェン (Amgen)、ジェンザイム (Genzyme) 以外の新興バイオテック企業、そして超一流以外の大学により発見された薬剤が常に一定数存在します。何か言えることがあるとすれば、医薬品承認数が減少していることを考慮すれば、これらの発見源から生まれる薬剤の割合は、若干上向いていると言えます。

新興企業や大学のイノベーションに関する状況を日本と比較するために、

東京大学から1年間休暇を取ってベイエリアを訪問していることもお話ししなければなりません。ベイエリアの大学研究者から聞こえてくるのは、製薬企業に対し、自分たちの研究室の新規発見を拾ってくれることを期待できないということです。また、従来のベンチャーキャピタルに頼ることもできないと言います。資金を調達するそれ以外の方法を見つけなくてはならないということです。それは通常、企業を創設して何らかの利用可能な資金源から自力で資金を調達し、医薬品検証や概念実証段階まで漕ぎ着けるということです。

一従来のベンチャーキャピタルに頼れないとすれば、こうした初期研究の資金はどこから調達しているのでしょうか。

ケネラー 概念実証や標的検証のための極めて初期段階の前臨床試験に対して、たとえばスタンフォード大学では、シード段階向けの小規模ファンドをバイオ・エックス (Bio-X) プログラムの一部として設立しています。カリフォルニア大学のサンフランシスコ校 (UCSF)、バークリー校、そしてサンタ・クルーズ校におけるシード段階の発見に投資する、ベンチャー投資家とアカデミアの提携であるミッション・ベイ・ベンチャー・キャピタル (Mission Bay Venture Capital) もあります。エンジェル投資家も重要です。研究者が、また従来のベンチャーキャピタルや、時には製薬企業のベンチャーファンドまでも含め、官民を問わずあらゆる資金源の可能性を利用しようとしている様子が見て取れます。

一バイオテック企業は多くの場合、学術研究者により創設されています。ある薬剤候補が大学で発見された後、バイオテック企業に移転される場合は、実際には研究に従事した内部関係者への移転であることが多い一方で、製薬企業に移転さ

れる場合は、第三者への移転であることが多いという傾向はありましたか？

ケネラー 確かにそうでした。私の論文で引用した主要なグラフで、大学からバイオテック企業に移転した発見とバイオテック企業の発見を一括りにした理由の1つは、その区別が曖昧だと考えたからです。

しかし、より興味深いのは、大学で発見された新しい作用機序の薬剤において、こうした移転がどのぐらい頻繁に起こっているかということです。新規の作用機序の薬剤のうち、当初から製薬企業によって開発されたものはほんのわずかです。製薬企業は、科学的に新規の大学発薬剤候補を拾いません。こうした薬剤は、基本的にバイオテック企業が開発しています。

一それは、懐疑から来るものでしょうか。つまり、内部の者であれば、実験の詳細も正しく理解していますが、製薬企業の視点からすると、開発に伴うリスクに対してより深い懸念があり、示されたデータの背後にある詳しい話を知らないということでしょうか。

ケネラー 一部においては、それはあると思います。例えば、ある大手製薬企業の方から、それが彼らの直面しているジレンマなのだと聞いたことがあります。しかしその方は続けて、知的財産権について大学と最初に交渉するよりも、企業が社内でその化合物を検証する機会を得るまでは、大学に全ての知的財産をとどめておきたいと言っていました。企業がその発見には確かに商業化の可能性があるかと判断すれば、その後で知的財産権について交渉することになるでしょう。その時点では、企業側と大学側で、その発見の価値に対する評価について、より共通認識が得られるようになっているでしょう。

一大手製薬企業の近年の傾向として、

オープン・ドラッグや大学研究者との提携により積極的に注力していると述べられていますが、医薬品発見におけるイノベーション市場は、近年どのように変化しているとお考えですか。

ケネラー これについては、まだ結論が出ていませんが、今後は間違いなく、提携は増えるでしょう。日本では、アステラス製薬と京都大学、シオノギ製薬と北海道大学、エーザイと東京大学といった主要な提携、そしてバイエリアでは、ファイザー（Pfizer）とUSCFといった提携があります。製薬企業がこのようなアカデミアとの提携において、単にブロックバスター薬の可能性がある発見や科学的リスクの低い発見のみを選び好みするのではなく、新薬承認申請（NDA）まで到達できるような新規の薬剤候補を生み出すかどうかは、時間が経てば分かるでしょう。

状況は変わりつつあるのかもしれませんが、バイエリアの大学研究者コミュニティにおいては、相当の懐疑心が存在します。研究者らは、製薬企業や従来のベンチャー投資家が今でも多くの大学で発見される新規医薬品候補を見落としていると感じています。

一日本における現在の医薬品発見環境についてどう思われますか。

ケネラー 社内の医薬品発見能力で言えば、日本の企業は欧米の類似企業と比較してそれ程劣りません。しかし、FDA承認に基づく全体像を見ると、話は別です。日本や欧州大陸で最近商業化された薬剤の特徴は、あまり革新的とは言えない、製薬企業社内での発見が圧倒的ということです。日本と欧州大陸における発見のうち、約10%が大学に起因しています。しかし、米国、カナダ、オーストラリアの場合とは異なり、これらの大学による発見のほぼすべてが、製薬企業に直接移転されています。特に日本の場合は、大学により発見され、製薬企業に移転された薬剤は、大学で発見されバイオテック企業に移転された薬剤に比べ、革新性が低い傾向があります。

米国において、大学やバイオテック企

業が医薬品発見に果たしている重要な役割は、極めてユニークです。製薬分野のみならず、サイエンス分野全体に言えますが、日本において新興企業が



ロバート・ケネラー博士

伸び悩む原因としては、熟練した社員の流動性が低いこと、移民が少ないこと、初期段階のベンチャーキャピタル、特にエンジェル投資が活発でないこと、日本の大手企業において自前主義のイノベーションを好む傾向が引き続き存在すること、そして大学・企業間の共同研究が好まれるというユニークなシステムが挙げられます。その結果、大手企業が一流大学から、最もパテント取得可能性の高い発見について独占権を獲得します。それにより、知的財産、研究者の時間と労力、ひいては商業化への関心も、大手企業により先取されることとなります。米国では、それが新興企業に残されている可能性がより高いわけです。

日本の大学研究者の起業家的革新性を妨げる要因は、他にもあるでしょう。博士課程に在籍する学生のほとんどは、大学内の地位を求めており、業界でのキャリアを求めることは控えています。一流大学での採用は、影響力の高い教授から招かれるという形に今でも依存しており、ほとんどの研究者は、自身の研究室を持って自身の研究アイデアについて研究できるようになるまでに、長い時間がかかります。博士課程あるいはポスドクの研究者は、キャリアを損なうとして海外での研究に消極的で、韓国や中国の学生よりも、世界のネットワークや起業家的文化になじみがありません。また、日本では研究資金の投下先が、一流大学

に過度に集中しています。そのため、一流大学の研究者は政府や業界からの資金で満足している一方で、それ以外の大学の研究者は資金難にあえいでいるというカースト制度ができています。

しかしながら、よく言われるような、日本のバイオテックの未来はないとの意見が正しいものとは思いません。論文でも言及したように、2004年以前には、日本人が発見した薬剤を上市している、あるいは臨床試験段階で開発している日本のバイオテック企業は、ほんの3社ほどでした。7年後の2010年には、日本のバイオテック企業22社が、約34の薬剤あるいは癌ワクチンを上市、あるいは臨床段階で開発しています。2003～2004年のバイオテック・バブルの中で過剰評価を受けた一部の企業は、死に物狂いで前進し、現在では薬剤あるいは癌ワクチンを臨床段階に持っています。つまり、確実に進歩が見られます。ただし、それはゆっくりとしたものです。私がバイエリアに1年の期限でやって来た理由の1つは、日本には本当に優れた研究が存在する、そして、米国の学術機関や企業との相互交流やつながりを深めることで、こうした研究が実を結ぶという信念です。日本のバイオテック企業にとって国際化が最良の成長戦略の1つであるということです。

プロフィール

Robert Kneller, J.D., M.D., M.P.H.

東京大学教員となる以前は、米国立衛生研究所（NIH）の国立癌研究所（NCI）で疫学研究を行い、後にNIHによる抗癌剤開発のために業界との提携交渉を担当した。1997年、安倍フェローシップを受け、東京大学で日本における大学・業界間の技術移転システムの研究に携わる。1998年より、東京大学先端科学技術研究センター教授。大学・業界間の連携をはじめ、新興企業がイノベーションに果たす役割、バイオメディカル技術の発見と商業化、アカデミアからの起業に伴う利害相反などについて研究。スワースモア大学で学士号、ハーバード大学法学大学院で法務博士号、メイヨ・メディカル・スクールで医学博士号、ジョンズ・ホプキンス大学で公衆衛生修士号を取得。

今週の行政関連ニュース

ワシントンD.C.の連邦最高裁判所



販売する2型糖尿病治療薬であるアクトス (Actos) とアクトプラス・メット (ACTOplus met) のジェネリック薬発売に向けてFDAに簡易新薬承認申請 (ANDA) を提出したことにより、武田からパテント侵害訴訟を起こされていた。アクトプラス・メットは、一般に広く使われている糖尿病治療薬メトフォルミン (metformin) とアクトスの合剤。今回の和解合意の下テバは、武田とのライセンス合意に基づき、アクトスのジェネリック薬発売を2012年8月以降に、アクトプラス・メットのジェネリック薬発売を2012年12月以降に開始することが可能となった。

武田は、アクトスとアクトプラス・メットのジェネリック薬発売を目指しFDAにANDAを提出したジェネリック薬企業全11社に対して、順次パテント侵害訴訟を起こしてきた。武田は今回、テバの他にもシントン (Synthon) と和解合意したことを発表している。なお、同2社以外の企業9社とは既に和解合意に至っているため、今回の和解合意をもって、アクトス製品群に関する係争中の訴訟はすべて終了した。◆

薬局チェーン、和解合意の合法性審査を最高裁に要請 ジェネリック薬販売を遅延させる合意は反トラスト法違反か

大手薬局チェーン3社と卸売業者1社が、ジェネリック薬の販売開始を遅らせる、ブランド薬企業とジェネリック薬企業間の和解合意 (Pay-for-Delay Settlement) が反トラスト法に抵触するかどうかの再審査を求め、連邦最高裁判所に裁量上訴の申し立て (petition for writ of certiorari) を行っていることが12月20日に明らかになった。

裁量上訴の申し立ては、控訴裁判所における判断を不服として連邦最高裁に提出されるもので、承認された場合に限り最高裁での審理対象となる。なお、9名で構成される最高裁裁判官のうち、少なくとも4名の合意がなければ裁量上訴は認められない。

今回の裁量上訴の申し立てにおいて、原告であるCVS ファーマシー (CVS Pharmacy)、ライトエイド (Rite-Aid)、アーサーズ・ドラッグ・ストア (Arthur's Drug store) とルイジアナ・ホールセール・ドラッグ (Louisiana Wholesale Drug) は、現在はテバ・ファーマスーティカル・インダストリーズ (Teva Pharmaceutical Industries、以下テバ) 傘下のジェネリック薬企業、バー・ファーマスーティカルズ (Barr Pharmaceuticals) とバイエル (Bayer) が、バイエルの抗生物質シプロ (Cipro) のジェネリック薬に関して締結した和解合意を問題としている。原告団は、反競争的な和解合意の締結により、低コスト

のジェネリック薬を販売する機会を喪失した、と主張している。

和解合意に関しては、これに終止符を打つことを優先事項として掲げる連邦取引委員会 (FTC) が積極的なロビー活動を展開している。FTCは、ブランド薬企業がジェネリック薬企業との競争を遅らせるために、ジェネリック薬企業に金銭を提供し、パテント侵害訴訟を和解に持ち込むことは本質的に反競争的であり、反トラスト法違反だという立場をとっている。これに対し、これまで連邦裁判所は、FTCとは正反対の立場を示してきた。連邦裁判所の見解は、パテントが不正行為によって取得されたものではないとの前提から、本質的にパテントは所有者に対し有効期間中に排他的権利を与えるものであり、その間にブランド薬企業がジェネリック薬企業との間で競争を制限するための合意を結んでも、問題はないとするものだ。

今回の裁量上訴の申し立てが認められれば、こうした和解合意の論争に大きな影響が及ぶ可能性があり、その行方に注目が集まっている。

別件で、テバは12月21日、同社を被告とするパテント侵害訴訟において、原告の武田薬品工業と和解したことを発表している。これは、FTCが注視する、ジェネリック薬企業とブランド薬企業間の和解合意としては最新のものとなる。テバは、武田が

国立癌研究所、臨床試験プログラムの再編を発表 IOMの推奨を受けて

国立癌研究所 (NCI) は12月23日、同研究所のウェブサイトにおいて、臨床試験共同グループ・プログラム (Clinical Trials Cooperative Group Program) を大幅に改変する計画を発表した。

同プログラムでは、全国規模の癌治療薬臨床試験を多数実施しているが、今年4月に米国科学アカデミー医

学院 (IOM) は、運営上の不手際や政府による関与、資金不足などを理由として、プログラムは継続の危機に瀕していると報告していた。

IOMは、プログラムのグループ数を再編成により減らすことを推奨しており、NCIはこれを受けて、成人癌患者を対象に臨床試験を行う9グループを、4グループに再編する計画であ

るといふ。

NCIの共同グループ・プログラムは50年以上前に設立され、3,100以上の機関および1万4,000人以上の治験医師参加のもと、毎年2万5,000人以上の患者を登録している。小児向けグループ・プログラムは、既に再編成されて1グループになっており、これは今回関係する他のグループに再編されることはない。◆

その他の主なニュース

■カムバーランドに審査完了通知

カムバーランド・ファーマスーティカルズ(Cumberland Pharmaceuticals)は12月22日、非アセトアミノフェン誘因性の急性肝不全患者の治療を適応として補足新薬承認申請(sNDA)を行っていたアセタドテ(Acetadote)注射剤について、審査は完了したが承認には至らなかったとする審査完了通知(Complete Response Letter)をFDAから受け取ったと発表した。FDAは今回の通知において、同患者人口におけるアセタドテの生存率改善効果を示す、十分な有効性データが存在しないとの判断を示した。カムバーランドでは、同適応症でのFDA承認を目指し、FDAとの協議を要請する計画だ。

カムバーランドはブランド処方箋医薬品の買収、開発、商業化に特化するテネシー州ナッシュビル拠点のスペシャルティ製薬企業で、救急措置を行う病院や胃腸系疾患に特に注力している。製品群には、アセトアミノフェンの解毒に利用されるアセタドテのほか、処方箋薬の便軟化剤クリスタローズ(Kristalose)がある。

■医薬品安全性確保のための法案提出

ジョン・ディンゲル議員、ヘンリー・ワックスマン議員ら4名の下院民主党議員は12月17日、FDAが国内外において医薬品製造をモニターするための資金および権限を拡大する法案を提出した。

2008年初めに起きた血液凝固薬ヘパリン(heparin)の不純物混入問題や海外製造施設問題などに端を発する安全性懸念問題を受けて提出された同法案は、国内外の製造施設の最新レジストリ作成の他、施設監査のための予算の増額、国内外で同等の監査を行うこと、FDA監査を制限したり遅延・拒否した施設で製造された医薬品の出荷禁止、安全性に関する文書不備の医薬品の国内出荷禁止、サプライチェーンの安全性確保のために取られた方策についての文書化、FDAへの虚偽および誤解を生む可能性のある報告の禁止を挙げている。

保険料値上げ理由を保険会社に要求する規制案 10%以上の値上げを対象にHHSが提案

保健福祉省(HHS)は12月21日、健康保険料10%以上の値上げに対して、健康保険会社にその理由の開示、および値上げの正当性の説明を要求できるようにする規制案を発表した。HHSは2010年2月、カリフォルニア州において最高39%の保険料値上げを求めているウェルポイント(Wellpoint)の子会社、アンセム・ブルークロス(Anthem Blue Cross)に、値上げ理由の説明を求める質問状を提示するなど、上昇を続ける保険料を問題視する姿勢を度々表明している。ヘルスケア改革法(Patient Protection and Affordable Care Act、以下PPACA)下におけるものとして発表された今回の規制案であるが、PPACA撤廃の声が高まりつつある中、同法がヘルスケアのコスト抑制に寄与していることを示そうとする、オバマ政権の動きとしても注目される。発表案によると、2011年から個人および小グループの健康保険料の10%以上の値上げを計画する場合、

保険会社は値上げ率とともにその正当なる理由を開示しなくてはならなくなる。開示情報は分析され、値上げの妥当性が判断される。2011年以降は、州によって異なる医療コスト・トレンドを反映させるため、情報開示が必要となる値上げ率は州ごとに設定される。値上げ率に関する分析は、基本的に州が行うとしている。ただし、包括的な財政再計算を行う資金や権限に州が欠けるとみなされた場合、HHSがこれを行うとしている。その一方で、HHSは州による値上げ率分析の強化のため、州へのリソース提供を継続する。

10%以上の保険料値上げに関する分析結果は、州、HHSのどちらが行ったかに関係なく、保険会社が提供した値上げを正当だとする理由とともに、HHSのウェブサイトに掲載される。保険会社もまた、値上げ理由を自社のウェブサイトに掲載しなくてはならない。◆

FDA、ガーダシルの適応拡大を承認 HPV由来の肛門癌および関連前癌病変の予防を適応として

FDAは12月22日、ヒトパピローマウィルス(HPV)ワクチンのガーダシル(Gardasil)を、9歳から26歳のHPV6型、11型、16型、および18型に由来する、肛門癌および関連した前癌病変の予防を適応として承認した。

メルク(Merck)が製造販売するガーダシルは2006年、同年代グループの女性を対象としてHPV6型、11型、16型、および18型に由来する子宮頸癌予防を適応に承認されたのを皮切りに、外陰癌、膣癌、およびこれらに関連した前癌病変の予防を適応に承認されている。また、同年代グループの男女におけるHPV6型および11型に由来する陰部疣贅の予防を適応にも承認されている。

肛門癌は稀な疾患であるが、患者数は上昇傾向にある。肛門癌の90%はHPVに関連すると報告されており、

米国癌協会(American Cancer Society)によると、毎年米国で5,300人が同疾患罹患を診断されている。診断件数は、男性よりも女性に多い。

ガーダシルによるHPV16型または18型(16/18)感染を原因とした肛門癌および関連した前癌病変(肛門上皮内腫瘍、AIN)の予防効果は、男性と性交を持つ男性を対象とした無作為化比較試験によって検証された。このグループは、肛門癌の罹患率が高いため試験対象とされたのだが、試験では、HPV-16/18に関連したAIN予防効果は78%であった。肛門癌は、疾患としては男性女性に相違はないため、この試験のデータは女性における適応症のサポートにも使用された。なおガーダシルは、既に肛門前癌病変を発症した患者の癌の成長抑制効果はない。◆

今週の製薬企業ニュース

サノフィ・アベンティス、2件の提携を発表 アビラとアセンディス

サノフィ・アベンティス (Sanofi-aventis) は12月20日と21日、相次いで他社との提携を発表した。

まず20日は、癌治療を目的とした標的結合医薬品の発見で、アビラ・セラピューティクス (Avila Therapeutics、以下アビラ) との世界的提携を明らかにした。合意の下サノフィ・アベンティスは、腫瘍細胞にとって重要な6つのシグナリングタンパクについて、アビラが行う標的化共有結合薬剤の開発を支援する。これらの標的はいずれも、アビラの標的化共有結合薬剤技術により、従来の医薬品開発では困難だった開発の可能性が期待されている。アビラは提携の初めの3年間で終了した時点で、提携する6プログラムのうち1プログラムを保持する選択権を保有する。一方サノフィ・アベンティスは、アビラが保持するプログラムで提携を模索する際、最初に交渉する権利を有する。

アビラは契約一時金および研究支援金として最大4,000万ドルを受領する他、提携に基づく製品候補が米国、欧州、日本のいずれかで承認された場合、前臨床、臨床試験、規制関連の成功に応じたマイルストーン金として1開発プログラムあたり最大1億5,400万ドルを受領する可能性がある。また

アビラはサノフィ・アベンティスによって選択され開発が進められた製品について、段階的なロイヤルティおよび商業化に関するマイルストーン金を受領する権利も有する。

アビラは、マサチューセッツ州ウォルサムを拠点とし、タンパクのサイレンシング (遺伝子発現の不活性化) を利用したアプローチで、標的化共有結合薬剤のデザインを行うバイオ製薬企業。同社の共有結合薬剤は、疾患の原因となるタンパク質を単に阻害するだけでなく、タンパク質に永続的に結合し、完全に不活性化させる。アビラは2009年に同社の研究パイプラインにある新規共有結合薬剤プログラムに関する選択権付き契約でノバルティス・オプション・ファンド (Novartis Option Fund) と提携した他、今年5月にはアビラの所有する経口の上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 変異特異的阻害剤 (EMSI) プログラムの全世界における開発と商業化でクロビス・オンコロジー (Clovis Oncology) と提携した。

サノフィ・アベンティスは21日には、アセンディス・ファーマ (Ascendis Pharma、以下アセンディス) のトランスコン・リンカー (TransCon Linker) とハイドロゲル・キャリア (Hydrogel carrier) 技術の世界的ライセンスとパ

積極的に提携
関係を模索する
サノフィ・アベン
ティスのクリス・
ヴィーバツハー
CEO



テント移転で合意したと発表した。アセンディスはカリフォルニア州パロアルトとデンマークのコペンハーゲンに拠点を置くスペシャルティ製薬企業。同社の技術は、リンカーを介し、大型分子のペプチドやタンパク質を、ハイドロゲルなどのキャリアに一時的に結合させることができる。サノフィ・アベンティスでは、この技術を利用して糖尿病患者におけるインスリンのテーラーメイド放出など、次世代製品の開発が可能になると期待している。

合意の下サノフィ・アベンティスは、糖尿病および関連疾患分野における活性分子を結合させる技術の開発、製造および商業化に関する世界的ライセンスを獲得する。アセンディスは契約一時金の他、開発、規制、商業化に関するマイルストーン金を受領する権利を有するが、合意の金銭的詳細は非公開。◆

※MSAパートナーズは2010年12月、アビラのキャサリン・ボズリーCEOにインタビューを行いました。同社の技術や事業戦略についての詳細は2011年1月14日号でお届けします。

ファイザー、アドロールとの提携関係を解消 フィロジカとはペプチドベースのワクチン開発で提携

一部報道は12月21日、ファイザー (Pfizer) とアドロール (Adolor) が鎮痛剤候補2剤の商業化を目的に2007年以来行っていた共同開発を来年3月に終了すると報じた。

これら2剤はデルタ・オピオイド受容体作動薬のADL5859とADL5747で、炎症、神経性および急性疼痛などの広い適応が期待されていた。しかし、これら2剤は今年6月に発表されたフェーズIIa臨床試験で、主要評価項目を達成できなかった。

アドロールは、グラクソ・スミスク

ライン (GlaxoSmithKline) と共同で開発し、18歳以上の患者における術後腸閉塞 (POI) 治療に適応に承認されたエンテレグ (Entereg) の他、2剤を早期開発段階に持つ。

別件でファイザーは12月20日、と新規のペプチドベースのワクチン開発とライセンス供与でフィロジカ (Phylologica) と合意したと発表した。合意の下フィロジカは、独自のフィロマー (Phylomer) 医薬品探索プラットフォームを利用して、開発に値するフィロマー・ペプチドを同定する。ま

たフィロジカは、このフィロマーの研究・開発、およびフィロマーに由来するペプチドベースの新規ワクチン商業化について、ライセンスのオプション権をファイザーに供与する。フィロジカは契約一時金50万ドルの他、前臨床、臨床試験および他のマイルストーン達成に応じて、総額1億3,400万ドルを受領する可能性がある。また製品の世界売上に応じたロイヤルティを受領する権利も有する。

フィロジカはオーストラリアのパースを拠点とするバイオテック企業で、生物進化的淘汰の結果、安定した構造を形成するようになったペプチドを最適化したフィロマー・ライブラリを持つ。◆

その他の主なニュース

■リジェネロン、トラップ・アイの良好な臨床試験結果を発表

リジェネロン・ファーマシューティカルズ (Regeneron Pharmaceuticals) とバイエル・ヘルスケア (Bayer HealthCare) は12月22日、網膜中心静脈閉塞症が原因で黄斑浮腫を発症した患者を対象とした血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) トラップ・アイ (Trap-Eye) の良好なフェーズIII臨床試験結果を発表した。COERNICUSと呼ばれる試験では、114名の患者をVEGFトラップ・アイ投与群に、73名をコントロール群に割り付けた。結果VEGFトラップ・アイ投与群では患者の56.1%が少なくとも15文字の視力改善を達成した。

一方、糖尿病黄斑浮腫患者を対象としたDAVINCIと呼ばれるフェーズII臨床試験のフォローアップ解析では、VEGFトラップ・アイ投与群において、24週目で確認された視力の改善が、52週目まで維持、もしくはさらに改善した。

リジェネロンはこれらの良好な結果を受けて、バイエルよりマイルストーン金2,000万ドルを獲得する。

■アボットとアストラゼネカ、サートリアドに関する提携を解消

アボット (Abbot) は12月23日、アストラゼネカ (AstraZeneca) と共同で開発中の脂質異常症治療薬候補サートリアド (Certriad) に関する提携関係を解消すると発表した。

サートリアドは、アストラゼネカのスタチン系薬剤クレスター (Crestor、一般名 rosuvastatin calcium) と、アボットのフィブラート系薬剤のトライリピクス (TriLipix、一般名 fenofibric acid) との合剤で、1剤で3つの血中脂質に作用することが期待されていた。両社は2006年7月に提携してサートリアドの開発を行ってきたが、今年4月、FDAから同剤の新薬承認申請 (NDA) について審査完了通知を受領していた。

なおアボットは、2010年または2011年の一株当たり利益への今回の判断による影響はないとしている。

ギリアド、アレストを買収

特発性肺線維症と癌の治療薬候補プログラムを獲得

ギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences、以下ギリアド) は12月20日、カリフォルニア州パロアルトにある株式非公開企業、アレスト・バイオサイエンシズ (Arresto Biosciences、以下アレスト) を買収することで両社が合意したと発表した。

本合意の下、ギリアドはアレストを手元にある現金2億2,500万ドルで買収し、将来的には、アレスト株主に対し一定の売上達成に応じたマイルストーン金を支払う。なお本買収取引は、2011年の第1四半期内に完了の見通しである。

アレストは、細胞外マトリックスの合成に関与する酵素を標的に、繊維化疾患や癌に対する治療薬開発を行っている。

アレストのリード化合物AB0024は、組織の維持と恒常性に関与する5酵素の仲間であるリシルオキシダーゼ (LOX) のうち、リシルオキシダー

ゼL2 (LOXL2) を標的にするヒト化モノクローナル抗体。現在、特発性肺線維症 (IPF) 患者と、進行性の固形腫瘍患者を対象に、2件のフェーズI試験を実施中である。AB0024は、病理学的にいう基質の形成を阻害することから、癌や繊維化疾患に対して新しい治療メカニズムを提供する可能性があると考えられている。ギリアドでは、同買収を通じ、重度な繊維化疾患の画期的治療の開発の推進と、腫瘍治療薬としての可能性の探索に取り組む意向を示している。

別件でギリアドは12月23日、IPF治療を適応として開発していた肺高血圧症治療薬アンブリセンタン (ambrisentan) のフェーズIII臨床試験を中止したと発表した。これは独立データ監視委員会の勧告を受けたもので、同社によると、アンブリセンタン投与群での有効性が確認できなかった。◆

アストラゼネカ、モタビズマブの開発中止を発表
損益は4億4,500万ドルに

アストラゼネカ (AstraZeneca) は12月21日、重篤な呼吸器合胞体ウイルス (RSV) 疾患の予防を適応としたモタビズマブ (motavizumab) の開発中止を発表した。これに伴い同社は、同医薬品の生物製剤申請 (BLA) の取り下げをFDAに要請した。ただし、予防以外のRSV治療向けの開発は継続するという。

モタビズマブは、アストラゼネカの完全子会社であるメディミュン (MedImmune) が2000年6月に開発着手を発表したヒト化IgG1モノクローナル抗体で、メディミュンは同剤を、同じ適応の抗RSVヒト化モノクローナル抗体シナジス (Synagis、一般名 palivizumab) の次世代医薬品として位置付けてきた。メディミュンは2008年1月に同適応でのBLAを行ない、同年11月に最初の審査完了通知 (Complete Response Letter、CRL) をFDAより受領した。この時FDAは追加

情報の提出を要請していたが、2010年6月のFDA抗ウイルス諮問委員会は、賛成3対反対14で同剤の承認を非推薦とした。諮問委員会では、シナジスと比べ有効性が同等であるにも関わらず、より多くの副作用があることを懸念し、臨床試験データが不十分であると指摘した。

さらにメディミュンは2010年8月には、追加臨床データを要求するCRLをFDAから受領、モタビズマブ開発プログラムの一部中止を決定し、RSV疾患の予防を適応としたBLAの取り下げを決定した。

アストラゼネカは今回の決定を受けて、2010年第4四半期に4億4,500万ドルの損金を計上する。同社はモタビズマブ関連の無形資産として同額の保持を開示していた。無形資産のため、損金はコア収益からは除外される。◆

今週のバイオテクニュース

バイオジェン、ニューリミューンの子会社を買収 中枢神経系疾患治療プログラムを3件獲得

バイオジェン・アイデック (Biogen Idec、以下バイオジェン) とニューリミューン・セラピューティクス (Neurimmune Therapeutics、以下ニューリミューン) は12月20日、バイオジェンがニューリミューンの子会社の1つを買収すると発表した。両社は2007年から提携関係にあり、中枢神経系疾患を適応とした新規完全ヒト抗体の開発を進めている。

合意の下、バイオジェンは、ニューリミューンが前臨床試験段階に有する3件の免疫療法プログラムについて世界的な開発権を獲得する。バイオジェンは、契約一時金3,250万ドルのほか、マイルストーン金として最大3億9,500万ドルを支払う。

スイスのチューリッヒを拠点とするニューリミューンは、チューリッヒ大学から分離独立して2006年に設立されたバイオテク企業。アルツハイマー型痴呆症など神経変性疾患の新規治療薬候補の発見に注力し、リバース・トランスレーショナル・メディシン (reverse translational medicine、RTM) と呼ばれる、治療用ヒト抗体の特定を迅速化する医薬品発見プログラム向け技術プラットフォームを所有する。両社によると、バイオジェンが獲得する前臨床試験段階の3件のプログラムは、 α シヌクレイン、タウタンパク、TDP-43の3つの異なる神経毒性タンパクを標的とする。これらの標的は、パーキンソン病やアルツハイマー

型痴呆症のほか、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含む、広範囲な神経変性疾患の治療および予防に有効な治療薬開発につながると期待されている。

今後、バイオジェンがこれら前臨床候補薬の開発と商業化を進め、ニューリミューンが、RTM技術を利用して、リード化合物に関するさらなる科学的研究や、バックアップ化合物の探索を行う。なお、ニューリミューンは今回バイオジェンと合意した研究領域以外については、RTM技術を活用して治療用抗体を開発する権利を保持する。

今回の発表に際し、バイオジェンの神経学研究開発部門シニア・バイス・プレジデントであるアルフレッド・サンドロック医学博士は、「バイオジェンは、神経変性疾患に対する革新的な治療法の開発において世界的リーダーとなるべく尽力する」と述べた。◆

今週の研究関連ニュース

細胞呼吸の阻害が悪性消化管間質腫瘍の原因に NIHの研究班が示唆

国立衛生研究所 (NIH) の研究者らは、悪性消化管間質腫瘍 (GIST) の発症と細胞に酸素を供給する酵素の機能障害に相関関係が見られることを発見した。この研究は、米国科学アカデミー紀要 (PNAS) 12月20日オンライン版に発表された。

酸素供給酵素は、同酵素の産生に必要な情報を含む遺伝子の失敗により、機能不全となることがある。それ以外のケースにおいては理由は同定されていないが、やはり遺伝的な要素により機能不全に陥ると考えられている。

GISTは食道あるいは胃腸の癌で、消化管の筋肉を管理する神経系細胞において発症する腫瘍である。過去10年間の研究の中で、GISTを発症する成人患者の大部分で、KITとPDGFRAという2つの遺伝子に変異が見られることが確認されている。グリベック (Gleevec、一般名imatinib) は、これらの遺伝子に変異を持つGIST患者の治療に有効である。しかし、子供においてGISTが発症した場合、KITある

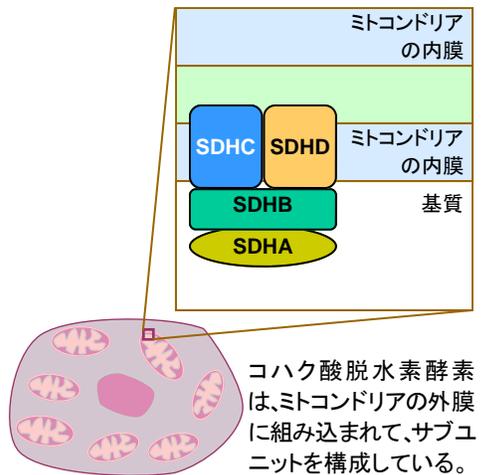
いはPDGFRAに変異を持たないことがほとんどで、グリベックは奏功しない。小児のGIST発症は、毎年100万人に1人と大変に稀である。

小児のGISTのうち、カーニー・ストラタキス症候群では、コハク酸脱水素酵素の変異が特徴的であることが知られていることから、研究班は、KITあるいはPDGFRAに変異を持たないGIST患者34名の組織について、同酵素における遺伝的原因の同定を試みた。コハク酸脱水素酵素は、細胞のエネルギー獲得のために酸素を処理する酵素である。

結果、12%の患者でコハク酸脱水素酵素のサブユニットを作るために必要な情報を含む遺伝子に変異が確認された。特に、酵素のBあるいはCサブユニットの欠損が顕著だった。その他の患者では、これらの変異は確認されなかったが、腫瘍組織内のコハク酸脱水素酵素が機能しておらず、細胞呼吸が妨害されていた。研究班は、酵素の機能不全に関与する、未知の変異が存在すると結論付けた。

コハク酸脱水素酵素

出典: NIH



本研究の共同執筆者で、NIHのユニーニ・ケネディ・シュライバー国立小児保健発達研究所 (NICHD) の所内研究部門の所長代理を務める、コンスタンチン・A・ストラタキス博士 (カーニー・ストラタキス症候群の名前の一部は同博士の名に由来している) は、「この疾患の根源が細胞呼吸にあることを追跡できたことで、GISTの腫瘍が形成される仕組みの解明と、既存の治療が奏功しないGISTサブタイプの治療開発に道を開いた」と述べた。◆