

米国製薬業界週報

目次

インタビュー P2

好中球を活性化して癌細胞を攻撃

行政関連ニュース P4-5

FTC、製薬企業間のパテント紛争和解合意について報告

FDA、ルンドベックのオンフィを承認
CDC、ガーダシルの定期的接種の対象拡大を推奨

製薬企業ニュース P6-7

バイオジェン、ポートラと提携
キュービスト、アドロールを買収
イーライリリー、ザイグリスの市場撤退を発表

バイオニュース P8

アムジェン、2011年第3四半期収益報告

ギリアド、グローブイミュンとHBV治療ワクチン開発で提携

本週報に関するご意見・特集記事へのリクエストなどをお寄せ下さい。

MSAパートナーズは、日米間のコミュニケーションを目指す日本の製薬業界を、市場調査・リサーチ・コンサルティングなどあらゆる面からサポートします。



自然免疫系で癌細胞を攻撃 複数の免疫システムを活用する新規医薬品

免疫システムは、免疫細胞が病原体の体内侵入を認識して生化学的な防御反応を惹起し、病原体を攻撃、破壊することで身体を守っている。

免疫システムには、獲得免疫系と自然免疫系の2種がある。そのうち身体に元来備わっている自然免疫系は、外来の病原体に広範囲に対処することが可能だが、特異性が低く、同じ病原体に繰り返し感染しても、それに対する抵抗力は向上しない。一方で自然免疫系の細胞は、外敵の殺傷能力に優れている上、非常に多数存在するという特長がある。本特集では、自然免疫系細胞の中でも顆粒球の大部分を占める好中球の働きに着目した抗癌剤の開発を紹介する。

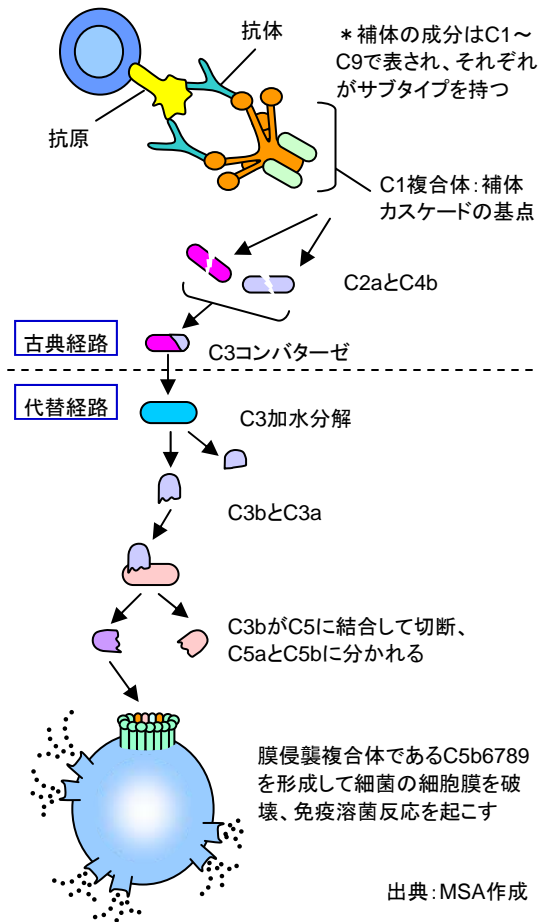
免疫システムにおける多数派を活用

免疫細胞の主体である白血球は、単球、リンパ球、顆粒球の3つに大別される。そのうちリンパ球に含まれるT細胞やB細胞は、その一部がメモリー細胞として生き残り、次に同じ病原体が侵入した際に素早く攻撃を開始する獲得免疫反応を惹起する。そのため、免疫システムに注目したワクチンなどの医薬品開発は、リンパ球の働きを活用したものが多い。

貪食処理（後述）を行ったり、病原体の抗原を細胞表面に提示してT細胞にシグナルを送ったりするマクロファージは、単球から分化したものだ。単球は白血球全体の5%を、また、抗体を産生するB細胞や、免疫系の司令塔として活躍するT細胞を含むリンパ球は、20～40%を占めている。残る顆粒球は、好中球・好酸球・好塩基球で構成され、中でもその90～95%に該当する好中球は、白血球全体の50～70%を占める免疫系における「多数派」だ。

体内に外敵が侵入すると、まず、その存在を免疫細胞に知らせるために炎症反応が起きる。自然免疫系に属する好中球は、

補体系活性化における2つの経路



炎症反応を察知して、その方向に向かって進む遊走能と、異物を取り込んで処理する貪食能を有しており、病原体を攻撃する強力な能力を持つ。

しかし、好中球の働きを癌の治療に応用するには、癌が自己細胞であるという点に起因する問題を克服しなければならない。好中球は、「外敵」と判断した標的に対してだけ攻撃を開始し、自己細胞の癌には何ら作用しないからだ。

ミネソタ州イーガンを拠点とするバイオセラ (Biothera) は、好中球を癌細胞に動員させる手段として、モノクローナル抗体

が腫瘍関連抗原に結合した際に引き起こす炎症反応に着目した。好中球を活性化させ、癌治療用モノクローナル抗体医薬品が抗原に結合することで起こる炎症反応を、認識させるというアイデアである。

好中球を活性化する出芽酵母

バイオセラでは、好中球を活性化させる要素として、βグルカンに注目している。βグルカンは、植物や菌類などに広く分布する多糖の1種で、好中球の表面上に発現する受容体に結合し、好中球の機能を活性化させる。βグルカンによる好中球の活性化と、その癌治療への応用は、ケンタッキー州ルイスビル大学のジェームス・グラハム・ブラウン癌センター (James Graham Brown Cancer Center at the University of Louisville) での長年の研究を基盤とするものだ。

βグルカンは、その由来によって基本構造や分鎖の構造、分子量などの点で特徴があり、好中球表面上の受容体に対する親和性も異なる。バイ

オセラによると、この分子構造の違いが好中球への作用機序、最終的には治療の有効性に影響しており、酵母とキノコ由来のグルカンのみが、免疫療法上の有効性を有している。

バイオセラのリード化合物であるイムプライムPGG (Imprime PGG) は、同社独自の出芽酵母株の細胞壁由来するβグルカン化合物で、好中球の表面上に発現する特定の受容体に結合して、好中球の免疫機能を向上させる。イムプライムPGGで機能が活性化された好中球は、効率的に炎症部位に遊走して定着し、癌に対する攻撃を開始する。

免疫系サポート群の重要性

ほとんどのモノクローナル抗体は、細胞表面の標的抗原と結合する際に、補体カスケードと呼ばれる免疫系を活性化することが分かっている (図参照)。

補体系は、生体が病原体を排除する際に、補助的な役割を果たす生化学的カスケードであり、自然免疫系

に属する。血液中の多数の小タンパク質からなり、抗体と抗原の結合をきっかけに、一連のタンパク質群が連鎖的に活性化され、免疫反応の一翼を担う。その免疫反応の1つに好中球の遊走能と貪食能の活性化があり、イムプライムPGGと抗体医薬品の併用療法においても、補体系が重要な役割を果たしている (インタビュー記事参照)。

バイオセラでは現在、様々な癌治療用モノクローナル抗体との併用におけるイムプライムPGGの臨床試験を実施している。今年5月には、結腸直腸癌患者を対象に、イムプライムPGGとエルビタックス (Erbix) を併用投与するフェーズIII試験を開始した。同適応症では、これまでの試験において、全奏成功率、全生存期間の中央値、1年生存率の点で、著しい臨床的有効性が確認されている。

同社では、フェーズIII試験において主要評価項目の達成を確認出来次第、迅速承認経路でのイムプライムPGGの承認を目指す考えだ。◆

インタビュー

好中球を活性化して標的癌細胞を攻撃

バイオセラ、会長兼社長、ダニエル・コナーズ氏

ミネソタ州イーガンを拠点とするバイオセラ (Biothera) は、結腸直腸癌を適応症とするフェーズIII臨床試験をはじめ、様々な癌の治療を適応にリード化合物、イムプライムPGG (Imprime PGG) の臨床試験を実施している。バイオセラの創設者で、会長兼社長のダニエル・コナーズ氏に、開発プログラムや提携戦略について伺った。

——バイオセラ設立の背景についてお聞かせ下さい。

コナーズ バイオセラは1997年に設立されました。もともとの社名は、バイオポリマー・エンジニアリング (Biopolymer Engineering) で、炭水化物化学に特化する材料科学企業でした。その後当社は数年にわたって、革新的な免疫療法化合物の開発を可能にする技術パテントのポートフォリオを取得しました。

バイオセラは、βグルカン化合物の

作用機序と医薬品分野におけるその新規用途について、自社の研究所で主要な発見を行いました。特に癌を適応症とする医療分野での用途や、食物、飲料、サプリメント、化粧品、動物用栄養食品といった非医療分野での用途です。そして、βグルカン化合物技術を商業化するために、2つのビジネスグループを設立しました。1つは製薬グループ、もう1つはヘルスケア・グループです。

——イムプライムPGGの基礎をなす科学についてご説明いただけますか？

コナーズ 免疫系には、自然免疫系と獲得免疫系の2種類があり、体内に侵入した細菌やウイルスなどの病原体から非常に効果的に体を守っています。しかし、癌細胞は「自己の細胞」であるため、通常は、免疫システムからの攻撃を受けません。

リガンド結合もしくは受容体への拮抗作用を発揮して、生体の獲得免疫系を代替する治療用モノクローナル抗体は、自然免疫系細胞を、ある程度まで標的癌細胞に動員させることが出来ます。

バイオセラの技術は、癌細胞に対して、2つの免疫系を賦活させることで、より良い治療アウトカムを導くというアイデアに基づくものです。イムプライムPGGは、体内の免疫細胞としては最大数を誇る好中球と呼ばれる細胞上にある特定の受容体に結合し、好中球を活性化させ、モノクローナル抗体が標的とする癌細胞を攻撃するように仕掛けます。体内には、常に約15兆個の好中球が循環しています。

モノクローナル抗体による治療と同時に、この自然免疫細胞群を動員することで癌細胞に対して両免疫シ

ステムが惹起され、治療アウトカムの著しい向上がもたらされるのです。

——酵母由来のグルカンであるイムプライムPGGと、菌類や藻類に由来するグルカンとの違いは何ですか？

コナーズ グルカンには、酵母由来のもの、穀物由来のもの、キノコ由来のもの、藻由来のものがありますが、各グルカンの分子構造はそれぞれに異なります。バイオセラの包括的な研究により、分子構造の違いが存在すること、そして、それが作用機序、最終的には治療上の有効性に関与することが明らかになりました。酵母とキノコ由来のグルカンのみが、免疫療法上の有効性を示すことが分かっています。

しかし、酵母由来とキノコ由来のグルカンでは、分子構造において極めて重要な違いが存在します。特にキノコ由来のグルカンには、酵母由来のグルカンにみられる分鎖がありません。この違いが、酵母由来のグルカンであるイムプライムPGGの極めて優れた生物学的活性にとり、特に重要なものとなっています。

——好中球に結合したイムプライムPGGは、モノクローナル抗体が起こした標的癌細胞の炎症に好中球を動員し、外敵を駆逐する好中球の能力を利用します。イムプライムPGGと併用するモノクローナル抗体は、どのようにして特定するのですか？

コナーズ イムプライムPGGの作用機序においては、補体系が重要な役割を果たすことが分かっています。具体的に言うと、ほとんどのモノクローナル抗体は、細胞表面の標的抗原に結合した際に補体カスケードを活性化します。

補体カスケードの活性化により、癌細胞上に補体成分が集まり、さらに、化学走化性タンパク質である水溶性の補体成分が放出されます。イムプライムPGGと結合した好中球は、これらの化学走化性タンパク質を認識し、やがてこれらのタンパク質が癌細胞に到達すると、癌細胞上に集まった補体カスケードの補体成分を認識します。このプロセスにより、好中球の殺

傷メカニズムが賦活されるのです。抗体医薬品の作用機序自体は、イムプライムPGGの活性化にはあまり関与していません。



ダニエル・コナーズ氏

——KRAS野生型遺伝子の再発性進行性結腸直腸癌を適応症とするイムプライムPGGのフェーズIII試験が最近開始されました。結果はいつごろ発表の見通しですか？

コナーズ 転移性結腸直腸癌患者を対象とするフェーズIII試験では、今年5月に患者への投与を開始しました。同試験は、イムプライムPGGとエルビタックス (Erbix) の併用療法を検証するものです。米国、カナダ、フランス、ドイツの約50拠点で実施され、今から18~24ヵ月後に無増悪生存率を評価できる見通しです。

同患者群において、無増悪生存率の評価項目が達成できた場合には、2013年か2014年に米国で迅速承認経路による承認申請の機会が得られることとなります。バイオセラは以前に、KRAS変異のある結腸直腸癌患者を対象に、エルビタックスとイムプライムPGGを併用投与するフェーズII臨床試験を実施しています。同試験では概念実証を強固に達成するとともに、全奏功率、全生存期間の中央値、1年生存率の点で、著しい臨床的有効性が確認されました。

バイオセラでは、FDAにデータを提出し、同適応におけるイムプライムPGGの迅速承認審査指定の獲得に向けて、FDAの助言を得る計画です。

——イムプライムPGGの他の適応症で

の開発プログラム進捗状況についてお聞かせ下さい。

コナーズ イムプライムPGGについては、転移性結腸直腸癌のフェーズIII試験に加えて、現在3件のフェーズII試験を実施中です。うち2件は、非小細胞肺癌 (NSCLC) について、もう1件は慢性リンパ球性白血病 (CLL) に対するイムプライムPGGの有効性を検証しています。

NSCLC患者を対象とする2件の試験は、いずれも90人の被験者が参加するフェーズIIb試験です。そのうち1件では、アバスチン (Avastin) とイムプライムPGG併用投与群、またはアバスチン単剤投与群に被験者を割り付けています。もう1件の試験では、エルビタックスとイムプライムPGG併用投与群、もしくはエルビタックス単剤投与群に被験者を割り付けています。両試験とも全試験工程の半分以上を完了しており、良好な暫定解析データが得られています。

また、メイヨ・クリニックと提携し、高リスクのCLL患者を対象に、イムプライムPGGと2種類のモノクローナル抗体医薬品、リツキサ (Rituxan) とキャンパス (Campath) を併用投与する臨床試験を実施しています。同試験の暫定解析データは極めて良好です。

——提携戦略についてお聞かせ下さい。

コナーズ 当社の戦略は、イムプライムPGGのFDA承認獲得に向けて取り組むとともに、規制当局への承認申請や、グローバル規模での医薬品販売において当社を支援してくれるような企業に、同剤のライセンスを供与するというものです。現在複数の製薬企業とライセンス交渉を行っています。

プロフィール

Daniel Connors

ウクライナ初のデジタル・ワイヤレス通信企業であるテクテル (Techtel) や、民間投資企業のメトロポリタン・インベストメント・グループ (Metropolitan Investment Group) を設立した実績を持つ。1997年より現職。

今週の行政関連ニュース

FTC、製薬企業間のパテント紛争和解合意について報告 特別委員会に和解合意禁止によるコスト削減を訴え

連邦取引委員会 (FTC) は10月25日、2011年度 (2010年10月1日～2011年9月30日) におけるジェネリック薬の発売を遅らせるための金銭支払いを伴う製薬企業間の和解合意 (“Pay-for-Delay” settlement) の実施状況に関する予備評価結果を報告した。

報告書によると、2011年度には、156件のパテント和解合意が実施された。そのうち、金銭支払いを伴う和解合意は28件と、FTCが本件のデータ収集を開始した2003年以来最高値の31件だった昨年度に次いで多かった。これらの和解合意は、合計で米国内年間売上が90億ドルを超える25種類のブランド薬に関連するものだった。また、156件のうち100件は、ジェネリック薬の市場参入を制限しているが、明確な金銭的補償が示されていない合意だった。

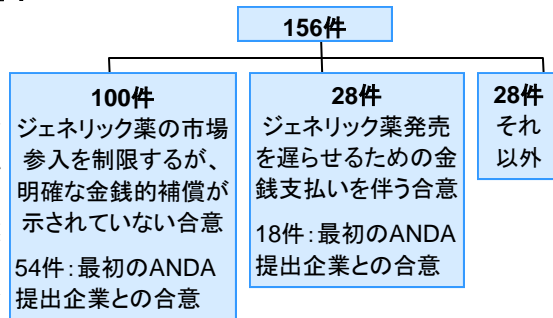
156件のうち54件が簡易新薬承認申請 (ANDA) を最初に提出したジェネリック会社との合意で、このうち18件は金銭などの提供と引き換えにジェネリック薬の市場参入を制限した和解合意、29件はジェネリック薬の市場参入を制限しているが、明確

な金銭的補償が示されていない合意だった。18件のうち10件では、ブランド薬製造企業が公認ジェネリック薬を発売しない、あるいはジェネリック薬製造企業に公認ジェネリック薬の独占的ライセンスを供与する条項が含まれていた。

FTCのジョン・リボウィッツ長官は、今後10年間で最大1.5兆ドルの歳出削減を協議している特別委員会に対し、こうした製薬企業間の和解合意を制限することにより、米国のヘルスケアコスト削減を達成することを提案している。

これに対しジェネリック製薬協会 (GPhA) は同日、FTCに反論する声明を出した。GPhAによれば、パテント訴訟でジェネリック薬製造企業が勝訴したケースは48%に過ぎず、それ以外のケースでは、ブランド薬のパテントが失効するまでジェネリック薬の参入が阻まれている。つまり、パテント和解合意はジェネリック薬へのアクセスを促進し、米国民の節減をもたらすためのものであるとして、FTCの見解を誤りと主張した。

2011年度の製薬企業間の パテント紛争和解合意件数



出典:FTC資料を基にMSA作成

GPhAによると、2011年に新たにジェネリック薬が登場したのは22剤で、そのうち、リピトール (Lipitor)、プラビックス (Plavix)、エフェクサーXR (Effexor XR) を含む和解合意が成された16剤のジェネリック薬が実際のパテント失効日より早く市場に投入されている。GPhAは、FTCや米司法省が製薬企業間のパテント和解合意を審査し非競争的合意を却下する権限を持つ現行法は支持するとして、ジェネリック薬の市場参入を遅らせているのは、和解合意ではなく、パテントであると主張。FTCと議会は、特別委員会にパテント和解合意の禁止を訴えるよりも、ジェネリック薬利用促進などに目を向けるべきだと述べた。◆

FDA、ルンドベックのオンフィを承認 レノックス・ガストー症候群関連発作の補助的治療薬

FDAは10月21日、デンマークを拠点とするルンドベック (Lundbeck) が開発したオンフィ (Onfi、一般名 clobazam) を、2歳以上のレノックス・ガストー症候群 (LGS) 患者を対象に、LGSに関連する発作の補助的治療を適応に承認したと発表した。

LGSは、稀で重度なてんかんの1種。多くの場合、小児期に診断され、患者の約80%で成人になっても発作が継続する。患者は、複数の型のもてんかん発作を頻回に起こすことが多く、それが日常的になることも多い。これらのてんかん発作の中には、失立発作を引き起こすものもあり、患者が怪我をすることもある。

今回の承認は、これまでにLGSと診断されたことがあり、さらに、症状の特徴と治療履歴が類似する238名を対象に行われたフェーズIII試験と、68名を対象としたフェーズII用量設定試験の結果を根拠に決定された。フェーズIII試験の主要評価項目は、維持期間 (12週間) における週単位の失立発作発生頻度の、ベースライン期間 (4週間) からの変化とし、その達成が確認された。また、フェーズII試験でも同様の結果が確認された。検出された主な副作用は、眠気、疲労、発熱、流涎、攻撃的な行動、易刺激性、協調不全、便秘などだった。現在ルンドベックは、オンフィの

長期使用による有効性を検証する目的で、これら2試験のいずれかに参加した患者のうち267名を対象にオープンラベル試験を実施している。同社が10月27日に発表した同試験のデータによると、失立発作の週単位の発生頻度は、試験開始3ヶ月目時点で、被験者が最初に参加した試験におけるベースライン期間の平均値と比較して、平均で71.1%低下した。

オンフィは、FDAから希少疾患薬指定を受けている。オンフィの作用機序は完全には明らかにされていないものの、GABA-A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、GABA作動性の神経伝達の増強に関与すると考えられている。◆

CDC、ガーダシルの定期的接種の対象拡大を推奨 少年および青年男性を対象として

疾病予防センター（CDC）の予防接種関連諮問委員会（ACIP）は10月25日、ヒトパピローマウィルス（HPV）を原因とする肛門癌、肛門異形成症および前癌病変、陰部疣贅の予防を目的とした、11歳あるいは12歳の男性へのHPVワクチンの3回の接種を推奨した。男児に対するHPVワクチンの接種は、前述の疾患予防の他に、男性から女性に対するHPV性感染の予防効果も見込まれている。ACIPはまた、HPVワクチンの接種を受けていない、あるいは3回の接種を完了していない13歳から21歳の男性に対する同ワクチンの接種も推奨した。

HPVワクチンの男性に対する接種は、メルク（Merck）のガーダシル（Gardasil）が9歳から26歳の男性への接種を対象に2009年にFDA承認を受けている。同じくグラクソ・スミスクライン（GlaxoSmithKline）のHPVワクチンであるサーバリックス（Cervarix）のFDA承認は、現在のところ女性への

の接種のみを対象としている。

メルクは10月26日、ガーダシルの男性に対する接種に関するフェーズIII臨床試験の良好な試験結果が10月27日付のニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン（NEJM）に掲載されたことも発表した。

試験は、男性と性交渉を持つ16歳から26歳の男性（MSM）602名において、ガーダシル接種はHPV6、11、16、18型に起因する肛門上皮内腫瘍（AIN）の77.5%を予防する効果を示した。MSMを試験対象としたのは、このグループにおいて肛門感染および疾患罹患に至るリスクが高いためである。ガーダシルは2010年12月、この試験結果を基に、HPV6、11、16、18型を原因とする肛門癌およびAINグレード1、グレード2、グレード3の予防を目的とした、9歳から26歳の男女を対象とした接種でFDA承認を受けている。◆

熱帯病研究のためのコンソーシアム発足 大手製薬企業を含む官民団体が知的財産を共有

世界知的所有権機関（WIPO）とバイオベンチャーズ・フォー・グローバル・ヘルス（BIO Ventures for Global Health, BVGH）は10月26日、顧みられない熱帯病（NTD）、マラリアおよび結核の治療薬やワクチン、診断法の開発を目的として、世界各国の官民機関と研究者が貴重な知財や専門知識を共有するためのコンソーシアム（WIPO Re:Search）の発足を発表した。

本コンソーシアムでは、アルナイラム・ファーマシューティカルズ（Alnylam Pharmaceuticals）、アストラゼネカ（AstraZeneca）、エーザイ、グラクソ・スミスクライン（GlaxoSmithKline, GSK）、MSD（米国ではメルク（Merck））、ノバルティス（Novartis）、ファイザー（Pfizer）およびサノフィ（Sanofi）といった製薬企業を始め、WIPO、BVGH、国立衛生研究所（NIH）およびカリフォルニア工科大

学、マサチューセッツ工科大学、カリフォルニア大学バークレー校を含む11の非営利研究機関が連携する。

世界保健機構（WHO）はWIPOに対し、公衆衛生上の課題や研究の優先順位について専門的な助言を提供する。本コンソーシアム加盟団体は今後、所有している知的財産をNTDやマラリア、結核を対象とした研究開発活動のためにロイヤルティー・フリーで提供する。

こうした取り組みにより、これらの疾患の治療薬やワクチン、診断法の研究開発が加速されることが期待される一方で、懸念の声も聞かれる。例えば国境なき医師団は、本コンソーシアムのロイヤルティー・フリーが適用されるのは後発開発途上国に限定されており、多くの発展途上国が対象外とされていることに懸念を表明している。◆

その他の主なニュース

■FDA、ダパグリフロジンの審査期日を延期

アストラゼネカ（AstraZeneca）とブリistol・マイヤーズ スクイブ（Bristol-Myers Squibb）は10月26日、共同開発する2型糖尿病治療薬候補、ダパグリフロジン（dapagliflozin）の新薬承認申請（NDA）について、FDAがその審査期日を3ヶ月延長したと発表した。両社はFDAの要請に応じ、同剤について現在実施中および最近完了したフェーズIII臨床試験の追加データを提出する予定。処方箋薬ユーザー・フィー法（PDUFA）に基づく新しい承認審査期日は2012年1月28日となった。

ナトリウムグルコース共輸送体-2（SGLT2）阻害剤のダパグリフロジンは、過剰なグルコースや、それに伴うカロリーを尿内に排出し、グルコースレベルを低下させる新規クラスの糖尿病治療薬候補。FDA諮問委員会は今年7月、ダパグリフロジン使用による乳癌および膀胱癌発症リスクの上昇に懸念を示し、ダパグリフロジンの承認を非推奨としていた。

■HHS、2012年のパートB保険料を発表

保健福祉省（HHS）は10月27日、2012年度のメディケア・パートB月額保険料について、現在の96.40ドルから3.5ドル増の99.90ドルになると発表した。HHSによると、これはメディケア信託基金評議会（Medicare Boards of Trustees）が以前に予測していた106.60ドルよりも低い。なお、デダクタブル（deductible）は、現在の140ドルより22ドル少ない118ドルとなる。

高齢者が受け取るソーシャル・セキュリティ給付金について、COLA（物価調整手当て）による上方調整が行われない年度はパートB保険料を凍結するという法律に基づき、メディケア・パートBの保険料は2008年以来、月額96.40ドルに留まっていた。2012年度のソーシャル・セキュリティ給付金は、COLA調整により、平均で月額43ドル増加する。

今週の製薬企業ニュース

バイオジェン、ポートラと提携 自己免疫疾患治療を適応としたSyk阻害剤の開発で

バイオジェン・アイデック (Biogen Idec、以下バイオジェン) とポートラ・ファーマスーティカルズ (Portola Pharmaceuticals) は10月27日、関節リウマチ (RA) や全身性エリテマトーデス (SLE) を含む自己免疫疾患治療を適応とした、高い選択性を持つ新規の経口Sykキナーゼ阻害剤の開発と商業化に関する世界的独占的提携およびライセンス契約を結んだと発表した。

ポートラはサウスサンフランシスコを拠点とし、心血管疾患、自己免疫疾患、そして炎症疾患の治療薬開発に特化する企業。Sykキナーゼの阻害は、RAの特性である骨および軟骨の破壊に関係があるとされる様々な免疫細胞の細胞内シグナル伝達を、遮断すると考えられている。

提携合意によって開発されるリード化合物であるPRT062607は、現在フェーズI臨床試験下で開発されており、生体外キナーゼや、細胞アッセイ中のSykキナーゼを強力に阻害することが示されている。また同試験では、PRT062607が優れた忍容性と1日

1回投与に適したプロファイルを持つことも示唆された。

合意の下、バイオジェンは契約一時金としてポートラに現金3,600万ドルを支払う他、900万ドル相当のポートラ株を購入する。一定の開発および規制関連の成功に応じバイオジェンがポートラに支払うマイルストーン金は最高で5億850万ドルに上る。

バイオジェンは、RAやSLEといった主要な適応症に対するSyk阻害剤開発プログラムの、世界における開発と商業化を担当する。一方ポートラは、患者人口がより少ない適応症に対する米国内での開発プログラムと、PRT062607に続くSyk阻害剤候補の発見と研究を行う。なおポートラは、主要な適応症に対するSyk阻害剤の米国における販促をバイオジェンと共同で行うオプション権を保有する。全世界における各種費用と利益はバイオジェン75%、ポートラ25%の割合で分担する。

別件でバイオジェンは10月26日、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 患者を対象とした経口多発性硬化症

(MS) 治療薬候補、BG-12 (一般名 dimethyl fumarate) の有効性を検証したフェーズIII試験の結果を発表した。

BG-12は中枢神経系 (CNS) への炎症細胞の作用と侵入を抑制し、またNrf-2経路の活性による酸化ストレスや細胞死からCNS細胞を保護する機能を持つ。

CONFIRM試験と呼ばれる二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験は、BG-12の2件の主要フェーズIII試験の2番目にあたる。同試験では、RRMS患者1,430名を対象に、240mgのBG-12の1日2回投与および1日3回投与の有効性、そして参考対照薬であるグラチラマー酢酸塩 (GA) 20mgの1日1回皮下投与の有効性をそれぞれプラセボと比較して検証した。主要評価項目は治療開始2年後における年間再発率 (ARR) とした。結果、プラセボ群と比較して、BG-12の1日2回投与群におけるARRは44%、1日3回投与群におけるARRは51%とそれぞれ顕著に低下したことが示された。なおGA群でのARR低下率は29%だった。

バイオジェンでは今年4月に発表したBG-12のもう1件のフェーズIII試験、DEFINEの結果も合わせ、承認申請準備を速やかに進めるとしている。◆

主要製薬企業の収益報告

今週は、ノバルティス (Novartis) を含む欧州拠点の製薬大手3社と、メルク (Merck) を含む米国拠点の大手2社が2011年第3四半期の収益報告を

行った。下記の表は、今週報告を行った5社について、売上および純利益と、それぞれの前年同期比をまとめたものである。

* 来週11月4日号の本誌特集では、来週に収益発表を予定する主要製薬企業の結果を含め、2011年第3四半期の決算総括をお届けします。◆

製薬企業5社の2011年第3四半期売上および純利益

会社名	発表日	売上	前年同期比	純利益	前年同期比
ノバルティス	10月25日	148億4,300万ドル	12%増	24億8,800万ドル	15%増
グラクソ・スミスクライン*** (GlaxoSmithKline)	10月26日	112億9,500万ドル*	3%増	23億7,100万ドル*	NA**
アストラゼネカ*** (AstraZeneca)	10月27日	82億1,300万ドル	2%減	34億7,700万ドル	6%増
ブリistol・マイヤーズ スクイブ (Bristol-Myers Squibb)	10月27日	53億4,500万ドル	11%増	9億6,900万ドル	2%増
メルク	10月28日	120億2,200万ドル	8%増	16億9,200万ドル	495%増

* 連邦準備銀行による外国為替レート3~6月平均、1ポンド=1.59ドルで換算

**非公開

***グラクソ・スミスクラインとアストラゼネカの伸長率は全て、恒常為替レート (CER) ベース

出典：各社発表資料を基にMSA作成

キュービスト、アドロールを買収 エンテレグの売上拡大とパイプライン増強を期待

キュービスト・ファーマシューティカルズ (Cubist Pharmaceuticals) は10月24日、アドロール (Adolor) の全株式を1株あたり4.25ドル、合計約1億9,000万ドルの現金で買収することを発表した。ほかにもアドロールの全株主は、慢性オピオイド誘導性便秘の治療を適応症とする、同社リード化合物ADL5945の承認と商業化に関するマイルストーン金として、最大1株あたり4.25ドルの受領を可能にする権利証 (CPR) を受け取る。マイルストーン金支払いが行われた場合、買収価格は合計で最大4億1,500万ドル程になる見通しだ。買収発表前の直近取引日である21日のアドロール株終値は1.92ドルであった。

両社の取締役会は本買収案を全会一致で承認済みで、今年第4四半期中の取引完了が予定されている。

ADL5945は、経口の末梢限定性ミューオピオイド受容体アンタゴニスト。良好なフェーズII試験結果が今

年8月に報告されており、2012年のフェーズIII試験開始が予定されている。

アドロールは今年6月、2008年に上市されたエンテレグ (Entereg) の権利をグラクソ・スミスクライン (Glaxo-SmithKline) より現金2,500万ドルで再取得しており、営業要員の増強を計画していた。エンテレグは、末梢作用性のミューオピオイド受容体アンタゴニストで、18歳以上の患者における術後腸閉塞 (POI) 治療薬。同剤は2010年に2,500万ドル超、2011年は6月末までに1,570万ドルを売り上げており、キュービストは、年間売上は最大1億ドルに達すると見込んでいる。

キュービストのマイケル・ボニー社長兼CEOは、キュービストの販促力を活用し、エンテレグの売上増大を図ると述べた。またADL5945獲得により、市場ニーズの高い後期開発候補が3剤となり、パイプラインが増強されたと強調した。◆

イーライリリー、ザイグリスの市場撤退を発表 治療効果を大規模な市販後試験で立証できず

イーライリリー (Eli Lilly) は10月25日、PROWESS-SHOCKと呼ばれる市販後臨床試験で治療効果を実証できなかったことを理由に、敗血症治療薬のザイグリス (Xigris) を全市場から撤退させると発表した。ザイグリスは、米国で2001年、欧州で2002年に承認されたほか、これまでに50カ国以上で承認された。

米国での承認の根拠となった試験では、患者の死亡率がプラセボ群の31%に対してザイグリス治療群では25%と、死亡リスク減少が確認されていた。しかし、諮問委員会内で有効性に対する見解が二分し、結果的に重度な敗血症による死亡リスクが高い成人患者のみへの使用を条件に承認された。

その後2007年、欧州規制局の諮問委員会は、有効性を示唆した試験結果が承認以降の試験で再現されていないとして、敗血症性ショック患者に

に対する有効性を再検証するようイーライリリーに要請。同社は2008年3月に患者1,680名を対象にPROWESS-SHOCK試験を開始した。

ザイグリスは活性化したプロテインCの遺伝子組み換え体。イーライリリーでは、プロテインC欠損が見られる患者層に対する薬効性を期待したが、治療開始後28日目時点での死亡率について、ザイグリス治療群とプラセボ群との間で有意差が認められなかった。

同剤の2010年の世界売上は1億400万ドル、また今年の年初から9ヶ月間の売上は7,400万ドルであった。

イーライリリーの売上トップ製剤である非定型抗精神病薬ジプレキサ (Zyprexa) は、米国市場でのパテントが今週失効し、今後の減収分を補填できるだけの新薬もないことから、同社は収益回復への厳しい課題に直面している。◆

その他の主なニュース

■23アンド・ミー、パーキンソン病関連遺伝子に関する発見を発表

23アンド・ミー (23andMe) は10月25日、血清-グルココルチコイド誘導性キナーゼ1 (SGK1) に、パーキンソン病の関連遺伝子、LRRK2に対する保護作用があることを示唆する発見をしたと発表した。

LRRK2に見られる変異、G2019Sは約1万人に1人に見られ、その約半分がパーキンソン病を発症する。23アンド・ミーは、G2019Sを持ちながらパーキンソン病を発症していない個人に関する同社独自のデータを研究、今回の発見に至った。同社は現在12万5,000人の顧客の遺伝子情報を保有しており、その90%近くが、同社治験審査委員会 (IRB) が承認した研究への参加に同意している。同社のパーキンソン病研究データベースは、世界最大規模の6,000人分超のデータを格納する。

ちなみにパーキンソン病治療標的の同定を目的としたSGK1とLRRK2の研究は、スクリプス研究所 (Scripps Research Institute) が取り組んでいる。

■ファイザーとメドコ提携

Pfizer (ファイザー) は10月26日、治療と疾患のマッチングをより効果的に行うことを目標としたプログラムを行うため、大手薬剤給付管理会社 (PBM) のメドコ・ヘルス・ソリューションズ (Medco Health Solutions、以下メドコ) およびその完全子会社のユナイテッド・バイオソース (United BioSource、以下UBC) と提携したことを発表した。

本提携は、ゲノムおよび表現型の情報を統合することにより、疾患に潜在する生物学的事象の理解を助け、新薬から利益を得る可能性の高い患者を同定することを目指す「正確な医療 (precision medicine)」のアプローチを深めることを意図したもの。ファイザーとメドコは、治験薬および承認薬の両方について、ケアと健康の最も効果的な向上が期待される患者サブグループの同定を目指す。

今週のバイオテクニュース

アムジェン、2011年第3四半期収益報告 アラネस्प、振るわず

アムジェン (Amgen) は10月24日、2011年第3四半期の収益報告を行った。売上は前年同期の38億1,600万ドルから3%増の39億4,400万ドル、純利益は前年同期の13億1,300万ドルから3%減の12億8,000万ドルとなった。

製品別売上では、売上トップ製品の貧血治療薬アラネस्प (Aranesp) が前年同期比4%減の6億ドル(米国売上は4%減の2億7,200万ドル)だった。アムジェンは米国売上減の原因として、需要が25%ほど減少したことを挙げた。エボジェン (Epogen) も、主に需要減を理由に前年同期比27%減の4億7,600万ドルと振るわなかった。

好中球減少症治療薬のニューラスト (Neulasta) とニューボジェン (Neupogen) の世界売上合計は、前

年同期比6%増の13億3,500万ドル(米国内売上は8%増の10億1,500万ドル)と好調だった。関節リウマチ治療薬エンブレル (Enbrel) は、前年同期比1%増の9億2,500万ドルだった。

2011年6月に承認された閉経後女性の骨粗鬆症治療薬プロリア (Prolia) は、全世界で5,100万ドルを売り上げた。プロリアと同一成分のデノスマブ (denosumab) で、固形癌患者における痛みや骨折などの骨関連症状 (Skeletal-Related Events, SRE) の発症予防を適応として2010年11月に承認されたエクスジバ (Xgeva) の米国売上は1億ドルだった。

一方、販売および販促活動に関する和解金などとして7億8,000万ドルの費用を計上した結果、GAAPベース

での純利益は4億5,400万ドルだった。一部報道によると、これはアラネस्पとエボジェン (Epogen) について、アムジェンが違法な販売、販促活動をしたとする内部告発に基づく訴訟の和解金、および違法な販促活動に関する連邦、州政府による強制調査や民事捜査に関連する費用。

一部の訴訟資料によれば、アムジェンはアラネस्पを無料で医師に提供、医師が患者に処方してメディケアやメディケイド、民間保険会社に費用償還を請求できるようにしたり、医師に追加の収入を得られるようなインセンティブを与えたりすることにより、競合薬のジョンソン・エンド・ジョンソン (Johnson & Johnson) が販売するプロクリット (Procrit) の代わりにアラネस्पを使用するよう勧めていたという。◆

ギリアド、グローブイミュンとHBV治療ワクチン開発で提携 BMSとはHIV治療用合剤開発で合意

ギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences、以下ギリアド) は10月24日、慢性B型肝炎ウイルス (HBV) 感染症治療用ワクチンの開発および商業化で、グローブイミュン (GlobeImmune) と提携したと発表した。グローブイミュンはコロラド州ルイスビルを拠点とし、癌・感染症治療用ワクチン開発を行う株式非公開企業。

合意の下両社は、ギリアドのHIVおよび慢性B型肝炎治療薬ビリアド (Viread) と、他の経口製剤との併用で利用するHBV治療用ワクチン開発および商業化を行う。ギリアドは、グローブイミュンに契約一時金とフェーズIa段階までの臨床試験資金を提供する。フェーズIa試験後はギリアドが同剤の開発を担当し、開発の進捗に応じたマイルストーン金の他、同剤の製品化後は売上に応じたロイヤリティを支払う。

本提携で両社は、出芽酵母で培養されたHBVのDNA抗原を含む治療用

ワクチン開発を目指す。

グローブイミュンでは、C型肝炎ウイルス感染治療を適応とした同社の免疫療法製品候補、ターモジェン (Tarmogen) の概念実証試験の結果から、ワクチンと経口抗ウイルス薬との併用が、HBVを温存する細胞の除去を助け、結果的に有限周期内でのHBV抗体陽転を促すと考えている。提携で開発するワクチンと経口抗ウイルス薬との併用により、HBV抗体陽転による表面抗原 (HBsAg) の減少促進が期待されている。

また別件で、ギリアドは10月26日、ブリストル・マイヤーズ スクイブ (Bristol-Myers Squibb、以下BMS) のHIV治療薬レイアタツ (Reyataz) とギリアドのコビシスタット (cobicistat) との合剤開発に向けて、BMSと提携したと発表した。

合意の下BMSは、1日1回服用の経口HIV治療薬の開発に向け、新薬の合成、製造、販売を実施する。同剤の成分となるレイアタツはプロテ

2011年に上市されたHIV治療薬

ブランド名	製造会社
コンプレラ (Complera)	ギリアド
エデュラント (Edurant)	チボテック・セラピューティクス (Tibotec Therapeutics)
ビラミュンXR (Viramune XR)	ベーリンガー・インゲルハイム (Boehringer Ingelheim)

出典: FDAの資料を基にMSA作成

アーゼ阻害剤で、コビシスタットは、HIV治療薬の血中濃度を上昇させるよう設計された薬剤だ。なおギリアドでは、治療未経験のHIV患者を対象としたこれら2剤の併用療法を、フェーズIIおよびIII試験下で検証中である。

両社はこれまでも、HIV治療薬アトリプラ (Atripla) 販売を合弁事業で行った経緯がある。アトリプラは、BMSのHIV治療薬サスティバ (Sustiva)、ギリアドのビリアド、およびエムトリバ (Emtriva) の3剤からなる合剤で、昨年の世界売上は30億ドルだった。◆