

米国製薬業界週報

目次

インタビュー P2

古典経路を標的とした神経変性疾患治療

行政関連ニュース P4-5

FDA、ファイザーのアトピー性皮膚炎治療薬を承認

上院議員ら、トランプ氏に医薬品価格抑制を呼びかけ

CMS、メディケア-メディケイドACOモデルを発表

製薬企業ニュース P6-7

ギリアド、メルクに25億ドルの損害賠償金支払い命令

医薬品受託製造大手のロンザ、カプスゲルを買収

パーデュー、エクシキュアと提携

バイオテクニュース P8

セルジーン、エボテックと戦略的提携合意

研究ニュース P8

Ang2阻害とTie2活性の二重作用抗体による抗癌戦略

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。



アルツハイマー型認知症の発症メカニズムに新説 古典経路阻害に取り組むアネクソン

ボストン子供病院のベス・スティーブン博士率いる研究班は、マウスを対象にした研究で、補体系の古典経路と小グリア細胞がアルツハイマー型認知症 (AD) 患者におけるシナプス損失に影響していることを明らかにした。シナプス損失は、ほぼ全ての神経変性疾患において見られる特徴だ。古典経路における化学反応とシナプス損失の関係と、古典経路を標的とした神経変性疾患の新規治療アプローチについて概説する。

アミロイド仮説と、難航する創薬

ADは、脳内のアミロイドβ (Aβ) 斑蓄積が発症に関与しているとするアミロイド仮説が有力だ。そこでAβ斑を除去する治療薬開発が長年進められきたが、成功例はまだない。現在認可されたAD薬は、疾患の根本原因には作用せず、記憶障害や認識障害の進行を遅らせるにとどまる。また、そもそもAβ斑の蓄積は、非患者群に比べて患者群で多いものの、Aβ斑の量と、記憶障害や注意欠陥などのAD症状の重篤度は必ずしも比例しないことも指摘される。

シナプス剪定の不具合に着目

スティーブン博士率いる研究班は、脳のシナプス剪定における不具合が、情報伝達に必要なシナプスの損失をもたらし、ADの原因になっているとの仮説を立てた。

シナプス剪定とは、脳の発達過程における神経回路網の再構築や、学習と記憶に関わる脳の可塑性と密に関係して起こる正常なプロセスである。正常な免疫機構では、弱い、もしくは不必要なシナプスを小グリア細胞が剪定、つまり「飲み込む」ことにより、成熟した脳で、より重要なシナプスによる情報伝達が可能となる。

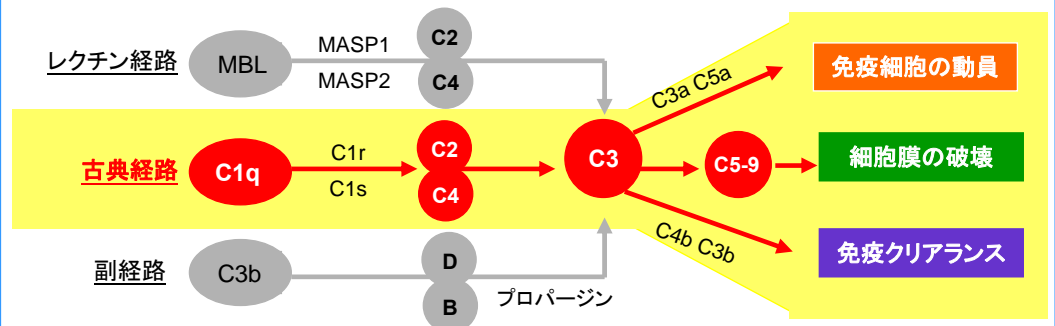
シナプス剪定プロセスでは、C1qと呼ばれる補体タンパクが、古典経路における化学反応のトリガーとなる。補体タンパクは、生体に侵入した病原体に抗体が結合することにより活性化するが、その連鎖反応によって引き起こされる免疫反応のうち、補体系の活性化から菌の破壊を促すまでの生化学的プロセス3種類の1つを古典経路と呼ぶ。スティーブン博士によると、胎児や小児、10代の若者の場合、脳発達期にシナプス剪定システムが正常に機能しないと、後に統合失調症などの精神疾患を発症する可能性がある。

そこで研究班は、AD初期段階で同様の剪定システム不具合が発生し、必要なシナプスが破壊され、認知障害が起きているのではないかと考えた。

C1qを阻害しシナプスを保護

研究班は、Aβタンパクを過剰産生し、加齢とともに記憶や学習能力に障害を来

補体系におけるANX005とANX007の作用機序



出典: アネクソン資料を基にMSA作成

たすよう遺伝子操作した2種類のADマウスモデルを使用し、シナプス破壊と損失の様子を観察した。

結果、両方のマウスで、Aβ斑がまだ形成されていない生後3ヶ月時点までに、記憶と学習に関与する脳内の海馬において、C1qの高レベルな発現とシナプスの損失を確認した。また、C1qを阻害する抗体を投与したところ、シナプス損失は起こらなかった。さらに、C1qと、古典経路でC1qによって活性化される補体タンパクであるC3の遺伝子をノックアウトしたマウスを作製して調べたところ、シナプスの損失は見られなかった。

研究班は次に、コントロール群としたADマウス、C1qノックアウトADマウス、そしてC1q阻害抗体による治療を施すADマウスの3種類に、水溶性Aβを投与した。斑状に固まる前の水溶性Aβは、シナプスに毒性を持つことが分かっている。すると、コントロール群では海馬におけるシナプス損失と、シナプスにおけるC1q沈着が見られたが、その他マウスではシナプス損失は見られなかった。また、小グリア細胞は、Aβが存在する時にのみシナプスに作用していた。これ

らのことから研究班は、C1qとAβは古典経路において共に機能しており、シナプスへ毒性を示すためには、C1qとAβの両方が必要であると考察した。

スティーブン博士は、Aβ斑に対する炎症反応の一部と考えられてきた小グリア細胞とC1qの活性化が、実際にはAβ斑の形成以前に起きていたことを指摘、小グリア細胞とC1q活性化が、AD発症の中心的役割を担っているという新説を提唱した。この新たな説については、専門家の間でも意見が分かれている。しかし研究班は、自閉症や統合失調症、ハンチントン病、緑内障など、シナプス損失が確認されたAD以外の疾患に対しても、C1q標的の新規治療法を応用できる可能性があるかと期待する。例えば、緑内障の動物モデルでは、C1qが活性化されて網膜に沈着し、シナプス破壊が起きる結果、視神経の損傷に至ることが分かっている。

一方でC1qは、死んだ細胞の除去や、細菌感染などに対する宿主防御機能に重要な役割を持つ。C1q阻害治療においては、C1qの正常な機能を維持したまま、必要なシナプスを破壊

から守るバランスのさじ加減が重要になってくる。

アネクソンのC1q標的薬候補

カリフォルニア州サウスサンフランシスコを拠点とするアネクソン・バイオサイエンシズ（Annexon Biosciences、以下アネクソン）は、古典経路を阻害する新規治療薬開発に専念するバイオ製薬企業だ。

スティーブン博士が株主の1人でもある同社のリード医薬品候補のANX005とANX007はモノクローナル抗体で、C1qを標的とし、C3およびC5といった古典経路における補体系カスケードの活性を阻害するが、3種類の補体系活性化経路のうち、古典経路以外のレクチン経路および副経路には影響を与えない。

アネクソンは、2016年6月にシリーズB資金調達ラウンドで4,400万ドルを調達した。今後はADの他、ハンチントン病やその他自己免疫疾患を適応症にANX005を、緑内障を適応症にANX007の開発を進める予定で、2017年に両候補の臨床試験入りを見込んでいる。◆

インタビュー

古典経路を標的とした神経変性疾患治療

アネクソン・バイオサイエンシズ最高科学責任者、テッド・エドノック博士および社長兼CEO、ダグラス・ラブ氏

カリフォルニア州サウスサンフランシスコを拠点とするアネクソン・バイオサイエンシズ（Annexon Biosciences、以下アネクソン）は神経変性疾患や眼科疾患向けに補体系の古典経路を標的とする治療薬開発に注力する。アネクソンの最高科学責任者、テッド・エドノック博士に同社のパイプラインについて伺った。会話の終盤ではアネクソンの社長兼CEOのダグラス・ラブ氏にインタビューに参加していただき、同社の提携戦略について伺った。

——アルツハイマー型認知症(AD)の場合、アネクソンが提唱する、神経変性の発生に補体が関与しているという考え

は、AD発症を説明するアミロイド仮説に取って代わるものではなく、アミロイド仮説を補助するものだとして理解しています。

エドノック はい、その通りです。弊社にとって興味深いのは、補体系の異常によって起こる神経変性は、ほぼすべての神経変性疾患に共通して見られるということです。補体経路は、神経変性反応の原因に関係なく、神経変性反応の拡大を引き起こします。

弊社は、補体系の古典経路の開始を担う分子であるC1qを阻害する治療薬開発に取り組んでいます。C1qは、脳の正常な発達過程において、過剰な、もしくは不必要なシナプス

を剪定する働きを持つことが分かっています。発達過程では、「弱いシナプス」と「強いシナプス」をC1qが区別します。そして、C1qによって活性化した古典経路が免疫細胞を呼び寄せ、免疫細胞による弱いシナプスの貧食、つまり剪定が行われます。

C1qは、正常な加齢プロセスにおいて、シナプスに沈着するようです。この間、何らかの二次的な作用がない限り、発達段階で見られるようなC1qの活性化は見られず、シナプスの剪定も起こりません。ただし、例えば炎症反応により他の補体成分が数多く発現した場合など、C1qが古典経路を活性化し、シナプス剪定プロセスが始まることはあります。

ADにおいては、アミロイドそのものや、C反応性タンパク(CRP)などの他のリガンドの蓄積がC1qを活性化することがあります。疾病過程がひとたび始まると、C1qはその後の補体経路の活性化と神経変性反応の伝達に、非常に重要な影響を与えます。

弊社のリード医薬品候補のANX005とANX007は、C1qを阻害することにより、古典経路の開始ポイントと、その下流にある補体成分の働きの全てを阻害します。

——ANX005とANX007は、神経変性を停止もしくは遅延させるだけではなく、神経損傷を防ぎ、シナプス修復を促すこともできますか？

エドノック はい、できます。発達経路の研究から、発達の早い段階でC1qを阻害することにより、そうでなければ剪定されていたであろうシナプスを保護できること、またそれらのシナプスが成熟期まで機能し続けることが分かっています。

C1qを阻害することにより、(不必要な)シナプス剪定を防ぐことが可能です。神経変性疾患の場合、シナプス破壊を防ぐことにより、まず非常に重要なこととして、神経を保護できます。さらに、炎症反応を抑制することにより、シナプス剪定からシナプスの再生もしくは形成へと、バランスをシフトできると期待しています。

——アミロイドβ(Aβ)を標的とするAD治療の場合、神経損傷が起こる前の初期段階で治療を開始できるかどうか大きな課題の1つとなっています。古典経路の阻害は、神経変性が進行する前にそれを停止できるという点で、Aβ標的治療よりも優れていると言えますか？

エドノック 優れていると思います。というのも、シナプス損失は神経変性と非常に密接に関連しており、また実際に、シナプス損失は神経変性に先駆けて起きているからです。



テッド・エドノック博士



ダグラス・ラブ氏

神経変性疾患における初期の病理学的所見の1つは、シナプスの減少です。シナプスの消失は、神経細胞死に続く神経変性疾患の初期段階で始まり、(進行の)全過程を通じて起こります。事実、シナプスの数は、神経機能および認知機能と非常に深く相関しています。反対にアミロイドレベルと認知機能の間には、あまり相関関係がありません。

——体の先天的な免疫反応に影響を及ぼさず、C1qを標的として古典経路全体を阻害するにあたり、ANX005もしくはANX007の用量設定や設計を行う上で課題や困難はありますか？

エドノック 補体経路は、免疫防御において重要な役割を持ちます。幸いなことに、免疫防御システムには多くの冗長性があります。(ANX005とANX007は)C1qを標的とし、古典経路を選択的に阻害しますが、(他の補体経路である)レクチン経路や副経路には全く影響を与えません。そのため、これらの経路では細菌やウイルスに対する生体防御機能が維持されます。

弊社が開発中の治療は、成人を対象にしています。これは非常に重要なポイントで、というのも成人の免疫機構は、さまざま病原体に対する免疫力を備えているからです。

——ANX005とANX007の開発状況をお聞かせください。

エドノック 両剤とも2017年に臨床試験を開始する予定です。弊社は現在、

ADとハンチントン病、眼科疾患、そして自己免疫疾患の3つの開発プログラムを進めています。

——御社の提携戦略についてお聞かせください。

ラブ お話したように、2017年中に複数のフェーズIプログラムを実施する予定ですが、神経変性疾患および眼科疾患を適応症にしたプログラムについては、他社との提携を前向きに検討しています。眼科学、神経学の各分野に専門性と能力を持つ提携先に興味があります。また、日本などいくつかの地域では、弊社が標的とする疾患の発症率や有病率について調査を開始しました。日本では、これらの疾患の発症率と有病率が、かなり高いと見えています。現在日本市場における開発能力や専門性を持たないので、(それらを補完する)有力な日本企業との提携を検討したいと思います。

プロフィール

Ted Yednock, Ph.D.

アテナ・ニューロサイエンス(Athena Neurosciences)を経て、エラン・ファーマシューティカルズ(Elan Pharmaceuticals)で研究責任者、プロセナ(Prothena)で最高科学責任者を務めた。アテナでは、後にブロックバスター薬となるモノクローナル抗体の多発性硬化症治療薬、タイサブリ(Tysabri)の科学的発明を手掛けた。イリノイ大学から生物学と化学の理学士号を、カリフォルニア大学サンフランシスコ校から解剖学および細胞生物学の博士号を取得。

Douglas Love

エランの業務執行責任者(COO)として、タイサブリおよびアルツハイマー病免疫療法フランチャイズを率いた。弁護士でもあり、エラン入社以前は法律事務所のオリック・ヘリントン・アンド・サットクリフ(Orrick, Herrington & Sutcliffe)に勤務し、アムジェン(Amgen)の顧問弁護士を務めた。ジェネンテック(Genentech)の顧問弁護士として癌生物学看護団を率いたこともある。南カリフォルニア大学から企業経営学の学士号を、カリフォルニア州サクラメントにあるパシフィック大学マクジョージ法科大学院から優等で法学博士号を取得。

今週の行政関連ニュース

FDA、ファイザーのアトピー性皮膚炎治療薬を承認
初の非ステロイド性PDE-4阻害剤が誕生

FDAは12月14日、ファイザー（Pfizer）が新薬承認申請（NDA）を提出していたホスホジエステラーゼ4（PDE-4）阻害剤のユクリサ（Eucrisa、一般名crisaborole）2%軟膏を、2歳以上の小児および成人における軽度から中等度のアトピー性皮膚炎の治療を適応として承認したと発表した。

米国のアトピー性皮膚炎患者数は約1,800万人と推定されている。これらの患者の9割が、軽度から中等度とされる。

ユクリサは1日2回局所に塗る、初の非ステロイド性PDE-4阻害剤。アトピー性皮膚炎における同剤の明確な作用機序は不明だが、これまでの研究で、PDE-4の過剰な活性化がアトピー性皮膚炎の兆候や症状に関与することが示唆されている。

同剤の安全性と有効性は、2～79歳の軽度から中等度のアトピー性皮膚炎患者1,522名を対象に実施した大規模多施設無作為化二重盲検試験の

AD-301とAD-302で検証された。いずれの試験も、被験者をユクリサ群、もしくはプラセボ群に2対1の割合で無作為に割り付け、28日間にわたって軟膏の局所塗布を行った。

結果、治療開始29日目における治療責任医師による皮膚症状の重症度の全般評価スコア（Investigator's Static Global Assessment、ISGA）は、プラセボ群に比べてユクリサ治療群で、皮疹がない（ISGA0）、またはほとんどない（ISGA1）という評価だった（図参照）。臨床試験で最も多く見られた副作用は塗布部位の疼痛であった。また同剤の重度な副作用として過敏症反応があり、同剤の有効成分、クリサボロール（Crisaborole）に過敏反応を示す患者への使用は禁忌とされた。

ファイザーは、ユクリサのピーク時年間売上を最大20億ドルに達すると予想している。

治療開始29日目の症状評価の結果

試験名	AD-301		AD-302	
	ユクリサ群	プラセボ群	ユクリサ群	プラセボ群
被験者数(人)	503	256	513	250
ISGA0もしくは1を達成した患者の割合(%)	51.7	40.6	48.5	29.7

出典：ファイザーのデータを基にMSA作成

ユクリサは、カリフォルニア州パロアルト拠点のアナコール・ファーマスーティカルズ（Anacor Pharmaceuticals）が開発した薬剤。アナコールは、ホウ素基盤の化合物合成技術を使った低分子製剤の開発と商業化に特化するバイオ製薬企業で、ファイザーは今年5月、同社を買収することでアナコールと合意したと発表。この取引によってファイザーは、紅色白癬菌または毛瘡白癬菌による爪甲真菌症治療を適応とした外用薬のケリディン（Kerydin、一般名tavaborole）5%溶液を含む一連の開発薬を獲得した。◆

上院議員ら、トランプ氏に医薬品価格抑制を呼びかけ
市場競争促進や輸入拡大などを提案

アイオワ州選出のチャック・グラスリー共和党上院議員は12月13日、ドナルド・トランプ次期大統領に対し、処方箋医薬品の価格高騰への対抗措置を求める書簡を送付したと発表した。

これに先立つ12月7日には、トランプ氏がタイム（Time）誌の取材に「医薬品価格に関するこれまでの事態は好ましくない。医薬品価格を下げさせる」と語ったことが明らかになり、製薬・バイオテック関連株価が軒並み下落した。医薬品価格高騰について公に批判を繰り返していた民主党候補のヒラリー・クリントン氏とは異なり、トランプ氏はこれまで同問題に対し見解を述べたことがなく、製薬業界に比較的友好的な立場なのではとの見方が広がっていた。そのた

め投資家やアナリストらは、同氏の発言を驚きを持って受け止めた。

グラスリー議員の書簡は、トランプ氏のこうした考えが明らかになったことに呼応したものだ。また、マイラン（Mylan）のアドレナリン自己注射薬エピペン（EpiPen）の価格吊り上げの状況把握に努めてきたミネソタ州選出のエイミー・クロブチャー民主党上院議員も12月13日、USAトゥデイ（USA Today）紙に「トランプ氏と共に医薬品価格抑制に取り組もう」と題した署名入りの論説を寄稿した。

両議員は共に、エピペン問題に言及しながら、価格が急上昇した医薬品の多くは競合薬が存在しないことを指摘。ジェネリック薬の上市遅延を目的にブランド薬企業とジェネリック薬企業との間で締結される、

金銭支払いを伴う和解合意（Pay-for-Delay settlement、以下和解合意）の阻止や、FDAジェネリック薬承認期間の短縮が必要と訴えている。

クロブチャー議員はまた、米国民によるカナダなどからの医薬品購入を可能にすることを提案。さらに、メディケア・プログラムが医薬品価格を製薬企業と直接交渉できるようにすれば、節税につながる」と述べた。

グラスリー議員も、保健福祉省（HHS）長官が国外からの医薬品輸入拡大を含む医薬品価格への介入権を有している点に言及し、この権限を活用し、米国民への安全で手の届く価格での医薬品提供に取り組むべきだと主張した。

グラスリー議員は、「医薬品価格の上昇に対処するためには、あなたの強いリーダーシップが不可欠だ」と述べ、トランプ氏に議会との協力を強く求めた。◆

CMS、メディケア-メディケイドACOモデルを発表 二重資格者に対するケア向上と費用節減を目的に

メディケア・メディケイド・サービスセンター（CMS）は12月15日、メディケア・メディケイド二重資格者（以下二重資格者）に対する責任の視点に立った組織（Accountable Care Organization、以下ACO）プログラムとして、メディケア-メディケイドACOモデル（Medicare-Medicaid ACO Model）を発表した。同モデルは、CMSがこれまで発表した一連のACOモデル群に新たに加えられる。

メディケア-メディケイドACOモデルは、CMSが州政府と提携して運営され、提携した州のACOがメディケアとメディケイド受給者への医療の質と費用の両方に対し責任を負う。メディケア-メディケイドACOは、CMSの代替支払いモデル（APM）におけるセーフティネット医療機関の資格を満たすことが条件。メディケアコスト共有節減プログラムに基づく受領金が前払いされ、ACOケア・コーディネーションのインフラ構築に充てることができるなどの利点を

挙げ、CMSは有資格の医療機関に対し、同モデルへの参加を推奨している。

メディケア-メディケイドACOが二重資格者に対するメディケア支払いで節減を達成した場合は、ACOとCMSだけでなく、州政府も節減分を共有できる。

CMSは、出来高払い（FFS）メディケアとメディケイドの二重資格者を一定数以上抱え、ACOが集中していない州を中心に、最大6州と契約する。同モデルへの参加を申請する州は、州内で少なくとも1つのACOまたは医療機関が参加を希望していることを示す必要がある。また各州は、メディケイドのカバレッジや支払い、プログラム運営に関する規定の範囲内で、同モデルを実施する。メディケア-メディケイドACOモデルの実施期間は12ヶ月で、州政府は2018年1月1日、2019年1月1日、2020年1月1日の3つから開始時期を選択することが可能。◆

FDA、ベリセルの自家培養軟骨細胞製品メイシを承認

FDAは12月13日、膝関節の自家培養軟骨細胞を含む移植製品メイシ（Maci）について、ベリセル（Vericel）が提出していた生物製剤申請（BLA）を承認したと発表した。メイシは、成人の膝関節の症候性全層軟骨欠損の修復に利用される。

メイシは、生体吸収性の豚由来コラーゲン膜表面に、患者の膝関節から採取し培養した軟骨細胞を播種して作製される。患者本人から損傷した軟骨組織を摘出後、摘出部位に合わせて切り取ったメイシを移植する。メイシの移植手術は、特別な訓練を受けた外科医によって行われる。

144人を対象に、関節軟骨を修復する一般的手術であるマイクロフラクチャー法（骨穿孔術）の場合と有効性と安全性を比較した2年間にわたる臨床試験では、軟骨欠損患者にお

けるメイシ移植の長期的な臨床メリットが示唆された。臨床試験で観察されたメイシの主な副作用は、関節痛、風邪様症状、頭痛、腰痛だった。

ヒト組織工学の手法を活用し、患者組織をスキヤフォールド上で培養して作られる製品がFDAに承認されるのは、今回が初めて。◆

FDA、トゥジェオとオテズラの医薬品CMIに警告

FDA処方箋医薬品販促室（Office of Prescription Drug Promotion、以下OPDP）は12月12日、長期作用型基礎インスリン製剤トゥジェオ（Toujeo）と乾癬性関節炎治療薬オテズラ（Otezla）のテレビCMにおいて、製品関連リスクについて虚偽あるいは誤解を招く表現が含まれているとして、トゥジェオ販売元のサノフィ・アベンティスUS（Sanofi-Aventis US）と

その他の主なニュース

■20州、ジェネリック薬の反競争的行為を訴える

コネチカット、フロリダ、ニューヨーク、ワシントンなどの20州の司法長官は12月14日、ジェネリック薬市場において、競合薬増加にともなう価格下落を防ぐ反トラスト法違反行為があったとして、オーロビンド・ファーマUSA（Aurobindo Pharma USA）、マイラン・ファーマスーティカルズ（Mylan Pharmaceuticals）やテバ・ファーマスーティカルズUSA（Teva Pharmaceuticals USA）を含むジェネリック薬企業6社を共同で訴えた。

ジェネリック薬価格をめぐるのは、コネチカット州政府が2014年7月に実施した非公開調査において一部薬剤で「疑わしい価格上昇」が指摘されたのをきっかけに、長期に及ぶ組織的な反競争的行為が明らかになった。訴状によると、ジェネリック薬企業らは互いに連絡を取り、医薬品を上市する際に企業間で市場シェア配分を定めたり、競合ジェネリック薬の値上げ幅を揃えたりしていた。

オテズラ販売元のセルジーン（Celgene）に警告する書簡を送付した。

OPDPによると、製品リスクの説明の間に流れる音楽やイメージ画像に、消費者が注意を逸らされる恐れがあるという。FDAは以前、バイエル（Bayer）のヤズ（Yaz）、イーライリリー（Eli Lilly）のストラテラ（Strattera）、グラクソ・スミスクライン（GlaxoSmithKline）のパキシル（Paxil）、アムジェン（Amgen）のエンブレル（Enbrel）に同様の警告を行った。

OPDPはさらに13日、スプリアソ（Spriaso）が販売する咳止め薬タクサリン徐放剤（Tuxarin ER）の企業ホームページ上の説明、またユナイテッドガーディアン（United-Guardian）が販売する膀胱結石分解用洗浄液レナシジン（Renacidin）の専門家向けEメールにも、製品について虚偽あるいは誤解を招く表現が含まれていると各社に警告した。◆

今週の製薬企業ニュース

ギリアド、メルクに25億ドルの損害賠償金支払い命令
HCV治療薬パテント侵害訴訟で

デラウェア州の連邦地方裁判所は12月15日、ギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences、以下ギリアド) に対し、同社のC型肝炎ウイルス (HCV) 治療薬のソバルディ (Sovaldi) とハーボニー (Harvoni) がメルク (Merck) のパテントを侵害しているとして、25億ドルの損害賠償金支払いを命じる判決を下した。

ギリアドはこの判決を不服として、上訴する構えを見せている。

同裁判は、アイデニックス・ファーマスーティカルズ (Idenix Pharmaceuticals) が2013年にギリアドを相手取り起こしたパテント侵害訴訟に端を発する。ギリアドは、2011年にファーマセット (Pharmasset) を110億ドルで買収し、ソバルディを取得した。これに対しアイデニックスは、ファーマセット創業者のレイモンド・シナジ氏が、アイデニックスのコンサルタントとして働いていた時に、アイデニックスの研究に関する機密情報を得たと主張している。

メルクは2014年、HCV治療薬ポートフォリオ拡大を目指し、アイデニックスを38.5億ドルで買収した。

今回の損害賠償額は、ソバルディと

ハーボニーの発売から2016年8月までの総売上額の10%に相当する。

メルクは経口HCV治療薬ビクトレリス (VICTRELIS) に関連する2件のパテント侵害訴訟でもギリアドと争っており、2016年3月、陪審員評決によりメルクの訴えが認められ、ギリアドに2億ドルの損害賠償金支払いが命じられた。

しかしその後6月、メルク側の証言に不備があったとして、メルク勝訴は破棄された。この裁判では、メルクがファーマセットとの提携可能性を検討していた2004年に実施された両社のデューデリジェンス電話会議で、ファーマセットが保有する化合物について、基礎化学的な機密情報が共有されたかが争点の一つだった。

別件でギリアドは、ハーボニーを医薬品フォーミュラリーに優先薬として掲載することで、大手薬剤給付管理会社 (PBM) のエクスプレス・スクリプト (Express Scripts) と合意した。エクスプレス・スクリプトが12月12日発表した。

エクスプレス・スクリプトは、同社の全米医薬品フォーミュラリーやC型

HCV治療薬開発企業の企業買収と
パテント侵害訴訟関連の動き

日付	出来事
2011年11月	ギリアド、ファーマセットを買収
2013年12月	FDA、ソバルディを承認
2014年6月	メルク、アイデニックスを買収
2014年10月	FDA、ハーボニーを承認
2016年3月	ソバルディのパテント侵害訴訟で、メルクがギリアドに勝訴。ギリアドに2億ドルの損害賠償金支払い命令
2016年6月	3月のメルク勝訴が破棄される
2016年12月	ソバルディおよびハーボニーのパテント侵害訴訟で、メルクがギリアドに勝訴。ギリアドに25億ドルの損害賠償金支払い命令

出典:MSA作成

肝炎治療バリュープログラム (Hepatitis Cure Value Program) において、現在優先薬となっているアブヴィ (AbbVie) のヴィキラ (Viekira) に加え、2017年1月から新たにハーボニーを追加する。

エクスプレス・スクリプトは今回のフォーミュラリー改定により、C型肝炎治療バリュープログラムにおいて利用者への選択肢を増やすとともに、各治療のコストを50%近く抑えることができる」と述べている。◆

医薬品受託製造大手のロンザ、カプセルを買収
1億スイスフランの増収効果を期待

スイスを拠点とする医薬品受託製造 (CMO) 大手のロンザ (Lonza) は12月15日、ニュージャージー州拠点のカプセル (Capsugel) を、プライベート・エクイティ会社のコールバーグ・クラビス・ロバーツ (Kohlberg Kravis Roberts、以下KKR) から買収することで3社が合意したと発表した。

取引規模は、カプセルの負債20億ドルの引き受けを含む合計55億ドルで、ロンザは、バンクオブアメリカ・メリルリンチ (Bank of America Merrill Lynch) とUBSからの借り入れ、および新株発行によって買収資金

を調達する。ロンザは、最大33億スイスフラン (約32億ドル) に相当する新株発行を計画しているという。

カプセルは、カプセル製造と販売に特化する企業で、同社のカプセルは、ビタミン剤をはじめとする栄養補助食品やOTC医薬品、処方箋医薬品に幅広く使用されている。カプセルはもともとファイザー (Pfizer) の1事業部門であったが、KKRが2011年、23億7,500万ドルで買収した (週報2011年4月8日号企業記事参照)。

ロンザは、化学物質やヘルスケア製品、またパーソナルケア製品など、広範囲にわたる製品を手掛けている。ロ

ンザではカプセル買収によって、製薬業界や消費者ヘルスケア業界、それに栄養補助製品業界を対象とする製造や開発サービスをより一層拡張する機会を得ることができると話している。

また、多方面での相乗効果にも期待を寄せており、取引完了から2019年までの間に年間約3,000万スイスフランの営業利益増加効果、および税金面では年間1,500万スイスフランの節減効果を予想している。中期から長期的には、年間売上上の1億スイスフランの増加を見込んでいる。

なお、買収手続きは2017年第2四半期に完了の見通し。◆

パーデュー、エクシキュアと提携 球状核酸技術を利用した新規治療薬を開発へ

パーデュー・ファーマ (Purdue Pharma、以下パーデュー) は12月12日、乾癬をはじめとした疾患の治療の発見および開発を目的に、エクシキュア (Excicure) と戦略的研究提携およびライセンス契約を結んだと発表した。

両社はこの提携で、エクシキュアが持つ球状核酸 (SNA) 技術を用いた遺伝子制御アプローチが適した疾患に対する研究を実施する。SNAは、ナノ粒子の表面に高機能の核酸が放射状に共有結合して球体を構成した三次元構造体で、もともとノースウエスタン大学のチャド・A・マーキン教授によって開発された。

合意の下、パーデューはエクシキュアのリード化合物であるAST-005について、世界的な開発および商業化に関する全権利を取得するオプション権を得た。AST-005は、乾

癬の主要なメディエータとして知られる炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) を標的とする局所塗布型のSNA基盤アンチセンス薬。軽度から中等度の慢性尋常性乾癬患者15人を対象にした同剤のフェーズI試験では、忍容性および安全性について良好な結果が得られている。またパーデューは、共同研究を実施する3つの標的についても、開発および商業化に関する権利と関連知的財産を獲得するオプション権を取得した。

パーデューは、エクシキュアに対し契約一時金の支払いとエクイティ投資を行うほか、開発と規制面および商業化の進展に応じたマイルストーン金、製品売上に応じたロイヤルティを支払うことに合意した。エクシキュアは、パーデューから合計で最大7億9,000万ドルを受け取る可能性がある。◆

イーライリリー、インスリン製剤の割引提供

イーライリリー (Eli Lilly) は12月13日、同社インスリン製剤を2017年1月から割引価格で提供すると発表した。

イーライリリーは、米大手薬剤給付管理会社 (PBM) であるエクスプレス・スクリプト (Express Scripts) との提携を通じて割引を提供する。割引対象は、ヒューマログ (Humalog)、ヒューマリン (Humulin) U100、バサグラ (Basaglar) など。バサグラはサノフィ (Sanofi) のインスリン製剤ランタス (Lantus) と同一成分で、イーライリリーはベーリンガー・インゲルハイム (Boehringer Ingelheim) と共同で同剤を今月上旬上市したばかり。

米連邦議会のバーニー・サンダース上院議員らは11月、インスリン製剤の価格高騰とメーカー間の価格共謀疑惑に懸念を表明していた。

イーライリリーによると、患者はブリンク・ヘルス (Blink Health) と呼ば

れるモバイルまたはウェブベースのプラットフォームにインスリン製剤の名前、剤型、用量などの処方箋記載データを記入することで、割引の適用を受けられる。これにより、患者は製剤を小売価格の約40%の価格で購入できる。購入費用はオンラインで支払うことができ、基本的に全米の薬局で医薬品を受け取り可能。

ブリンク・ヘルスはこれまでジェネリック薬の割引提供に使用されており、ブランド薬に用いられるのは今回が初めて。◆

アブ・イニシオ、ファイザーと GPCR標的抗体の発見で提携

アブ・イニシオ・バイオセラピューティクス (Ab Initio Biotherapeutics、以下アブ・イニシオ) は12月13日、詳細非公開のGタンパク共役受容体 (GPCR) スーパーファミリーを標的とする新規治療用抗体の発見で、ファイザー (Pfizer) と研究提携およびライセンス契約を締結したと発表

その他の主なニュース

■ノバルティス、ジアルコ買収

ノバルティス (Novartis) は12月16日、ジアルコ・グループ (Ziarco Group、以下ジアルコ) を買収することで両社が合意したと発表した。ジアルコは英国を拠点とし、2012年にファイザー (Pfizer) の開発プログラムを基に設立された、皮膚科疾患治療薬の開発に特化する株式非公開企業。買収取引の金銭的詳細は非公開。

ノバルティスは、ジアルコのリード化合物である1日1回投与型の経口のH4受容体拮抗剤、ZPL389を獲得する。

98名のアトピー性皮膚炎患者を対象に行われたフェーズIIa概念実証試験では、8週間の治療の後、湿疹の重篤度を評価するEASIスコアがプラセボと比較して50%改善し、統計的に有意な有効性が示された。安全性プロファイルも良好だった。

した。

合意の下、アブ・イニシオは標的となるGPCRを活性化する抗体作製に、独自のGPCR抗体発見プラットフォームを利用する。ファイザーは提携から生まれたすべてのGPCRアゴニストの開発と商業化に関し、独占的な世界的権利を取得する。アブ・イニシオは契約一時金と研究資金を受け取るほか、マイルストーン金、製品売上に応じたロイヤルティを受領する権利を獲得する。

別件でファイザーは16日、同社の禁煙補助薬チャンティックス (Chantix) の製品ラベルから、重度な精神神経系障害の副作用に関するブラックボックス警告を削除することをFDAが承認したと発表した。

今年9月のFDA諮問委員会では、ファイザーが提出した精神神経系における安全性を検証するEAGLES試験のデータが審議され、過半数の委員が、重度な精神神経系障害の副作用に関するブラックボックス警告の削除をFDAに推奨することに賛成票を投じていた。◆

今週のバイオテクニクス

セルジーン、エボテックと戦略的提携合意
神経変性疾患の疾患修飾薬発見と開発で

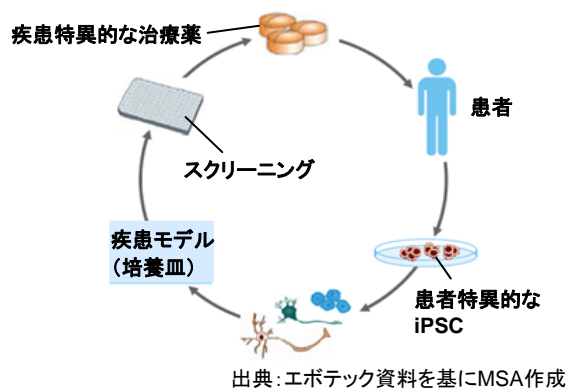
エボテックのiPSC基盤の薬剤スクリーニング技術

エボテック (Evotec) は12月15日、神経変性疾患に対する疾患修飾薬の発見と開発を目的にセルジーン (Celgene) と提携したと発表した。両社はまず、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病などに注力する。

エボテックは過去5年にわたり、再現性を擁し、疾患に関連した安定した遺伝表現型の読み出しを可能にする人工多能性幹細胞 (iPSC) を基盤とした薬剤スクリーニング技術を構築してきた。同スクリーニング技術は、ハーバード幹細胞研究所 (Harvard Stem Cell Institute) の科学者らが参加する、ハーバード大学とエボテックとの研究およびライセンス契約から生まれたもの。

合意の下、エボテックは契約一時金としてセルジーンから4,500万ドルを受領する。セルジーンは、エボテックの化合物ライブラリ由来の開発プログラムに対し、世界的権利をライセンスする独占的オプション権を取得する。セルジーンがオプション権を行使した場合、エボテックはプログラムあたり最大2億5,000万ドルのマイルストーン金とロイヤルティ支払いを受け取る可能性がある。契約期間は5年間。

セルジーンは神経変性疾患モデルにおける活性を検証する目的で、エボテックのiPSC基盤スクリーニング技術を利用し、セルジーン独自の



CELMoDライブラリ由来化合物のスクリーニングを実施する。セルジーンによると、CELMoDライブラリを利用することで、神経毒性として知られるタンパク変性を導く関連化合物を発見することが可能という。◆

今週の研究関連ニュース

Ang2阻害とTie2活性の二重作用抗体による抗癌戦略
韓国研究班がマウス実験の結果を報告

韓国の基礎科学研究院 (Institute for Basic Science、以下IBS) の血管研究センター (The Center for Vascular Research) の研究班は、脳腫瘍、肺癌、乳癌の3種類の癌を発症させたマウスを使った実験で、抗体治療薬によって腫瘍の血管の構造と機能を正常化したことを示した。この研究内容は、科学誌「Cancer Cell」誌12月12日号に掲載された。

正常な血管の内壁は内皮細胞や周皮細胞などによって覆われているが、腫瘍の血管では内皮細胞間の接合部が壊れ、周皮細胞も剥離し、血液が漏れやすい状態になっている。癌を取り巻くこのような微小環境は、腫瘍部位への全身性薬物の送達を制限するほか、異常な低酸素状態であることが分かっている。低酸素状態は癌の増悪を引き起こし、腫瘍細胞の転移を招く。

そこで研究班は、腫瘍血管を正常化することで、低酸素化と増悪の流

れを阻止できないかと考えた。そして、腫瘍へのストレス応答として内皮細胞で発現するタンパク質であるアンジオポイエチン2 (以下Ang2) を標的とする抗体を開発し、その1つに、Ang2阻害作用だけでなく、内皮細胞の細胞膜上にある受容体のTie2を活性化する作用もあることを発見した。

受容体型チロシンキナーゼであるTie2とそのリガンドのアンジオポイエチンは、血管構造の安定と不安定化に関与していることが明らかになっている。

研究班は、Ang2結合・Tie2活性抗体 (ABTAA) の効果を、Ang2を高レベルで発現する乳癌、肺癌、脳腫瘍のマウスモデルを使って検証し、Tie2活性機能を持たないAng2阻害抗体 (以下ABA) とABTAAを比較した。その結果、3種類の癌の全てで、ABTAA治療群においてABA群よりも優れた腫瘍血管の正常化効果が見られた。また、血管の正常化により、

抗癌剤が腫瘍中核部により効果的に送達された。

研究班によると、ABTAA治療群では、癌の酸素供給状態や血中乳酸量など、腫瘍の微小環境が根本的に変化し、血管が正常に近い状態まで修復された。

現在、複数の製薬企業がAng2阻害抗体の開発を進めている。それについて研究班は、腫瘍進行は阻害できるものの、低酸素状態を変えることはできないと指摘。Tie2活性とAng2阻害を同時に誘導する治療戦略によって、治療に適した微小環境の変化を促し、腫瘍への抗癌剤送達を効率化できる可能性がある」と結論付けた。

研究班は今後、血管損傷とさまざまな疾患との関係性を一層明らかにするため、血管が豊富な臓器の疾患、例えば加齢性黄斑変性症や糖尿病性網膜症といった眼科疾患に対するABTAAの治療効果を検証する計画だ。◆