

米国製薬業界週報

タンパク質折り畳み機構の謎に迫る 人工タンパク質の新規設計を可能にするロゼッタ

目次

インタビュー P2

ロゼッタのパワーを幅広いユーザーに届ける

行政関連ニュース P4-5

FDA、カイトのCAR-T免疫療法剤を承認

上院HELP委員会、保険市場安定化の超党派法案で合意

FDA諮問委員会、ロプレッサの有効性を支持

製薬企業ニュース P6-7

J&Jとロシュ、2017年第3四半期の決算報告

アイムーン、リジェネロンおよびサノフィと提携

ロシュ、ワーブ・ドライブと提携

バイオテクニュース P8

イーライリリー、キュアバックと提携
ヴィア、製薬企業と提携7件を発表

タンパク質を理解することは医薬品開発に必須であり、これまで約12万種類の立体構造が明らかにされてきた。解明には主としてX線結晶構造解析法や核磁気共鳴(NMR)法などが用いられるが、これらの手法は高額な上に時間もかかり、タンパク質によっては分析不可能な場合も多々ある。

ワシントン大学のデイビッド・ベイカー博士が開発した、アミノ酸配列の折り畳みをシミュレーションするコンピュータプログラム、ロゼッタ (Rosetta) は、タンパク質の折り畳みパターン情報を基に、タンパク質の立体構造をモデリングするものだ。

タンパク質構造をコンピュータで解析

アミノ酸配列の折り畳みパターンをみれば、そのタンパク質の機能がみえてくる。そこで天然タンパク質の構造を精査する研究が何十年と続けられてきたが、天然タンパク質の構造は通常、大型かつ複雑で、数千ものアミノ酸の相互作用と折り畳みに関与しているため、その理解は困難だった。

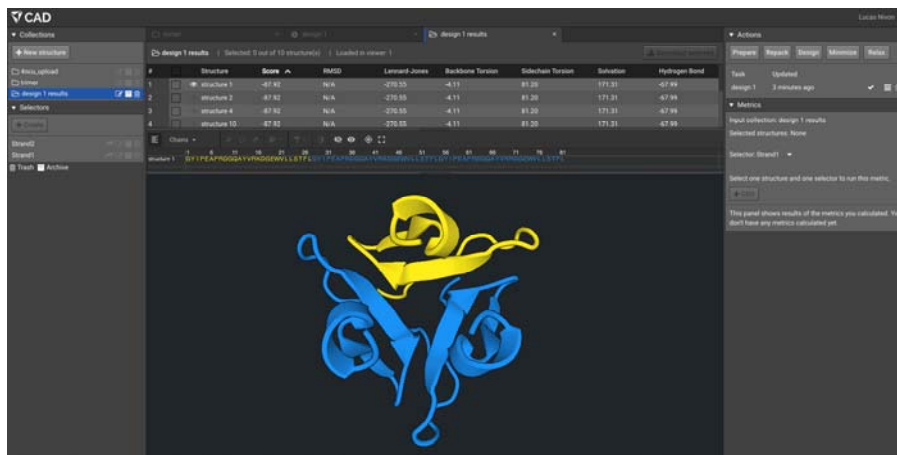
ロゼッタはタンパク質立体構造のモデリングにとどまらず、自然界には存在しない、完全に新しいタンパク質の設計にも利用されている。ベイカー博士の研究班は共同研

究者らとともに2016年9月、高い安定性を有した環状ペプチドをコンピュータを用いて設計する新手法をネイチャー (Nature) 誌に発表。そして2017年7月には、天然タンパク質よりも構造が単純なタンパク質を1万5,000種類以上設計し、その機能を研究した結果をサイエンス誌 (Science) で公表した。

7月発表の研究は、タンパク質の立体構造と安定性の関係性を、天然タンパク質の解析からひも解く従来のアプローチではなく、構造が単純なミニタンパク質 (miniprotein) をサンプルとして大量に用いて解析を試みた点で斬新だった。またタンパク質の作製にはDNAを個々にカスタマイズして細胞内に入れる必要があり、従来は高額なコストが障害となっていたが、近年の並列処理が可能なDNA合成技術の進展により、コストを大幅に抑えてサンプルを大量に作製できたことも研究の成功に寄与した。

さらに研究班は、ミニタンパク質をスクリーンとして治療標的に結合するミニタンパク質バインダー (miniprotein binder) を設計し、その製造とスクリーニングを並行して実施、その結果を9月、ネイチャー誌に発表した。ミニタンパク質バインダーは、モノクローナル抗体の特性と、

サイラス・ベンチのスクリーンショット



三量体形成ドメイン (フォルドン (foldon)) の構造 (RCSBタンパク質構造データベースID: 4NCU、Kiefhaber研究室)

出典: サイラス提供

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。



低分子化合物の高い安定性と製造の容易さを兼ね備えている。

人工タンパク質を創造

ロゼッタを利用して設計されたタンパク質は、現在、医薬品候補として臨床試験で検証されている。

そのうちの一つで再発性脳腫瘍治療を適応にトカジェン (Tocagen) がフェーズII/III試験段階で開発中のToca 511 (vocimagene amiretrorepvec) は、ロゼッタを使って設計された酵母由来のシトシン脱アミノ化酵素 (CD) をエンコードするレトロウイルス複製ベクターだ。Toca 511を脳腫瘍内に投与後、5-フルオロシトシン (5-FU) の経口プロドラッグToca FCを投与すると、Toca511に感染してCDを産生した癌細胞内でToca FCが

活性化され、癌細胞を殺傷する。

セリアック病治療薬候補のクママックス (KumaMax) も、ロゼッタを利用して機能向上が図られている。クママックスは、グルテンが患者の小腸に到達して炎症を起こす前に、胃でグルテンを分解する働きを持つ人工酵素。胃の酸性条件下で活性を持つ酵素のクマモリシン-AS (Kumamolisin-AS) を基に、グルテンへの選択性と消化活性が大幅に強化された。クママックスは現在、ワシントン大学からロゼッタ技術とクママックスのライセンスを受け2016年11月に設立されたPVPバイオロジクス (PVP Biologics) が前臨床段階で開発している。武田薬品工業は2017年1月にPVPバイオロジクスと提携し、クママックスの一定のデータを入手後に

同社を買収するオプション権を得た。

ワシントン大学から分離独立して設立されたヴァービオ (VirVio) は、ミニタンパク質バインダーの技術を活用し、インフルエンザウイルス標的薬の開発に取り組んでいる。

2014年に同じくワシントン大学から生まれたサイラス・バイオテクノロジー (Cyrus Biotechnology、以下サイラス) は、サイラス・ベンチ (Cyrus Bench) と呼ばれるソフトウェアをクラウド基盤サービスとして提供する。コンピュータの専門知識がない研究者や企業も、このサービスによってロゼッタを使ったタンパク質のモデリングと設計が可能になる。

新規タンパク質を使った創薬は、より優れた医薬品の迅速な誕生につながるかと期待される。◆

インタビュー

ロゼッタのパワーを幅広いユーザーに届ける

サイラス・バイオテクノロジーCEO、ルーカス・ニヴォン博士

シアトルを拠点とする生物学ソフトウェア企業のサイラス・バイオテクノロジー (Cyrus Biotechnology、以下サイラス) は、ソフトウェア・パッケージのロゼッタ (Rosetta) を基盤にタンパク質モデリングと設計機能をクラウドで提供する。サイラスCEOのルーカス・ニヴォン博士に同社サービスについて聞いた。

——サイラス設立の経緯をお聞かせください。

ニヴォン サイラスは、分かりやすく言えば生分子を対象としたCAD (コンピュータによる設計支援) ソフトウェア企業です。1980年代~90年代には、さまざまなソフトウェアが複数の研究室から発表されましたが、私たちはロゼッタを基盤に現在のサービスを開発しました。

ロゼッタは、後にサイラスの共同創業者となるワシントン大学のデイビッド・ベイカー博士の研究室で90年代後半に開発が開始されました。ロゼッタが最初に注目されたのは2000年頃で、タンパク質構造予測手法を評価するコンテストのCAPS (Critical Assessment of protein Structure Prediction) 世界大会で優れた結果を

出すようになってからです。

当時からロゼッタは広く知られていましたが、極めて複雑で汎用性が高いとは言えませんでした。その後、2000年中盤にはベイカー博士の研究室以外でもロゼッタの開発が行われるようになり、現在は世界で40以上の学術研究機関などが積極的に開発に取り組んでいます。日本では分子科学研究所の古賀信康博士の研究室がロゼッタを研究しています。

2000年代中盤には、ロゼッタを使いタンパク質構造を予測するだけでなく、実際に設計することも可能になってきました。しかし、特定の生物学的・薬理的機能を備えた新規分子の設計が可能になってきたのは、ここ5年のことです。ロゼッタは使い勝手が悪く、製薬業界や学術界での利用が進まなかったからです。

サイラス共同創業者のイファン・ソング博士とジャヴィエ・カステラノス博士、そして私は、ベイカー博士の研究室でロゼッタの安定性と再現性の向上に向けた開発に関わっていた当時から、ロゼッタを使いやすく改良する必要性を感じていました。

そこで私たちは2014年にサイラスを立ち上げ、ワシントン大学の製品デザイン研究所においてグラフィカルユーザーインターフェース (GUI) を採用したロゼッタ初期版の開発に着手しました。2015年にはベンチャー資金を調達し、2016年に最初のソフトウェア製品であるサイラス・ベンチ (Cyrus Bench) を発表しました。2017年には、シリーズA資金調達を完了しました。現在は約36社がサイラス・ベンチを利用しており、製薬企業トップ10社のうち8社もこれに含まれます。

——コンピュータ利用の他の医薬品設計技術と比べたロゼッタの特長は何ですか。

ニヴォン 現在市販されている (医薬品設計) ソフトウェアのほとんどは低分子の発見に長けています。それに対しロゼッタは生物製剤において、ハイスループット・スクリーニング (HTS) や構造活性相関 (SAR) に類似した方法で生分子の配列あるいはさまざまなタンパク質の構造をスクリーニングすることができます。

また、サイラス・ベンチを使えば、

完全に新しい分子や、分子の「部位」を非常に効率よく作製することができます。他のソフトウェアでは、これを行うのは不可能か、できても非常に困難です。例えば、特定のタンパク質に強固に結合する抗体や、特異性と活性に優れた酵素の作製といったことが、サイラス・ベンチと、その基盤にあるロゼッタの利用で可能になります。

ロゼッタは、いくつかの創薬プロジェクトですでに使われています。開発が最も進んでいるのはグリアディナーゼ (gliadinase) と呼ばれるグルテン消化酵素で、ベイカー博士の研究室でコンピュータを使って開発され、その後の実験で改良されました。グリアディナーゼは類似の天然酵素と比較して活性が最低1万倍も強く、セリアック病患者の予防薬として開発が行われています。食前に服用すれば、予期せずグルテンに暴露した場合でも、この酵素が胃で作用し、患者への影響を抑えることができます。ワシントン大学から分離独立したPVPバイオロジクス (PVP Biologics) がグリアディナーゼを開発しており、同社は今年1月に武田薬品工業との提携を発表しました。

——サイラス・ベンチについてご説明ください。

ニヴォン サイラス・ベンチは、タンパク質の3次元モデリング機能を提供するサース (SaaS=サービスとしてのソフトウェア)型サービスであり、コンピュータ・モデリングや自動化プロセス、大規模サーバクラスター対応の複雑さをおおむね排除した自動システムです。生化学者の利用を想定して構築されており、ユーザーがコンピュータ・プログラマーである必要はありません。

利用料金は、月額基本料と使用料です。契約者はサイラス・ベンチが提供するアプリケーションを利用し、アドオンモジュールを購入したり、設定に時間を割いたりする必要はありません。

アマゾン・ウェブ・サービス (Amazon Web Services) やその他クラウドツールと同様に、使用量が増えればその分料金も上がりますが、それから得られ

るものはさらに大きくなります。サイラス・ベンチの料金体系は柔軟で、ユーザーにとって好ましいものと思います。



ルーカス・ニヴォン博士(中央)。サイラス共同設立者のイファン・ソング最高科学責任者(左)とジャヴィエ・カステラノス最高技術責任者(右)と共に。

——ユーザーから追加支援やコンサルティング・サービスを求められることはありますか。

ニヴォン はい、あります。当社はハイエンド・ソフトウェア・パッケージの場合と同様に、契約した顧客にはソフトウェアのトレーニングはもちろん、電話や電子メールによるフォローアップやサポートを提供しています。それには顧客のプロジェクトへの戦略的アプローチに関する助言など、科学的側面の支援も含まれます。これらのサービスや支援は、基本料金に含まれます。

私たちのソフトウェアはまだ初期開発の段階で、今後はより多くの機能が追加されていくと思います。サイラス・ベンチに関心のある企業から、「サイラス・ベンチを使って、XとYとZをすることは可能か」と質問されたとします。それに対し「現在Xは可能ですが、YとZはできません」と答えると、大抵の企業はYとZをサイラス・ベンチに追加することを求めてきます。こうした機能追加には追加料金がかかります。やりたいことがサイラス・ベンチによって支援されていない場合に、これに対応できるサイラス・ベンチ以外のサービス提供が可能かどうかを聞いてくる企業もあります。これはもう少し複雑で、より大規模な投資が必要なので、料金も高めになります。通常はサイラス・ベンチを通さないサービス提供は行なわないのですが、将来的にはそれが追加サービスの一つ

になるかもしれません。サイラス・ベンチは現在成長途上にあり、できる限り多くのユーザーに、できるだけ早く役立てるよう開発を進めています。

——サイラス・ベンチのタンパク質モデリングや設計技術が特に適した疾患分野はありますか。

ニヴォン 当社のアルゴリズムは疾患分野に関係なく広範囲に適応できますが、特定の種類の生物製剤に対し、特に威力を発揮します。そのひとつがワクチン工学です。ワクチン開発では抗原エピトープを作製するので、しばしばタンパク質工学処理を行っていることとなります。サイラス・ベンチは各処理を理論付けることでリスクを最小限に抑えながらより大胆な作製が可能です。

環状ペプチドも興味深い分野です。環状ペプチドは、10~20個のアミノ酸が連なって構成されるペプチド鎖と、それより少し大きい40~60残基からなるミニタンパク質 (mini-proteins) が含まれます。ペプチド鎖の研究は特に最近大きく進展した分野で、ミニタンパク質については、ベイカー博士の研究室が今年9月にネイチャー誌 (Nature) に研究成果を発表したばかりと、数多くの有望な研究が実施されています。こうした研究は、バイオ製薬企業の医薬品発見に価値を提供するものとなるでしょう。

プロフィール Lucas Nivon, Ph.D.

計算生物物理学とタンパク質工学の専門家。ワシントン大学のデイビッド・ベイカー博士の研究室で、展開研究員・シニアフェローとして低分子結合タンパク質やタンパク質設計のためのアルゴリズム開発に従事。主な科学的研究成果は、コンピュータ設計酵素 (特許取得)、RNAダイナミクス・モデリング・ソフトウェアのツールキット、計算タンパク質設計自動化アルゴリズムの最適化など。ハーバード大学で生化学理学士号を最優秀で取得後、生物物理学博士号 (PhD) を取得し、ヘルツ財団 (Hertz Foundation) から研究奨学金を受領。自転車レンタルサービス新興企業ペダルエニウェア (PedalAnywhere) の創業者でもある。

今週の行政関連ニュース

FDA、カイトのCAR-T免疫療法剤を承認
ノバルティスのキムリアに続き2剤目

ギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences) の子会社であるカイト・ファーマ (Kite Pharma、以下カイト) は10月19日、生物製剤承認申請 (BLA) を提出していたイエスカータ (Yescarta、一般名 axicabtagene ciloleucel) について、2回以上の全身治療に反応しなかった、または治療後に再発した、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (PMBCL)、高悪性度B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫から進展したリンパ腫 (TFL) を含む再発性および難治性の成人の大細胞型B細胞リンパ腫治療を適応に承認されたと発表した。原発性中枢神経系リンパ腫の治療は適応外。FDAの決定は、処方箋薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づく承認審査期日より1ヶ月以上も早かった。

イエスカータは、癌治療に患者自身の免疫細胞を利用するキメラ抗原受容体 (CAR) T細胞 (CAR-T) 免疫療法剤。8月末に小児と若年層における再発性または難治性のB細胞急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の治療を適応として承認されたノバルティス (Novartis) のキムリア (Kymriah) に続き、イエスカータはFDAが承認した2剤目のCAR-T療法剤となった。DLBCLは非ホジキンリンパ腫の中でも侵襲性が最も強いタイプの癌で、カイトによると、米国で年間約7,500名がCAR-T療法剤による治療の対象となる。従来の標準的治療では、難治性B細胞リンパ腫患者の全生存期間の中央値は約6ヶ月で、完全寛解に至るケースはわずか7%と少ない。承認の根拠となったZUMA-1と呼

FDA承認済みCAR-T免疫療法剤

	イエスカータ	キムリア
適応症	DLBCL、PMBCL、高悪性度B細胞リンパ腫、TFLを含む再発性および難治性の成人の非ホジキンリンパ腫治療	小児と若年層における再発性または難治性のB細胞ALLの治療
承認日	2017年10月19日	2017年8月30日
治療費	37万3,000ドル (単回投与)	47万5,000ドル (単回投与)

出典:企業情報を基にMSA作成

ばれるピボタル試験では、イエスカータによる治療を受けた被験者のうち72%が全奏効率を達成し、51%が完全寛解を達成した。一方、サイトカイン放出症候群や神経毒性などの深刻な副作用が報告されたことから、イエスカータの薬剤ラベルには、これら2つの副作用リスクを示すブラックボックス警告が付記される。

カイトによると、単回投与によるイエスカータの米国での治療費は37万3,000ドルとなる。◆

上院HELP委員会、保険市場安定化の超党派法案で合意
助成金継続や規制緩和拡大を明記

連邦議会上院の保健・教育・労働・年金委員会 (Health, Education, Labor, and Pensions Committee、以下HELP委員会) 委員長のラマー・アレクサンダー議員 (共: ミシシッピ州選出) と、同委員会の少数党代表パティ・マレイ議員 (民: ワシントン州選出) は10月17日、健康保険市場安定化に向けた超党派法案の提出で合意したと発表した。

それによると法案は2本柱を掲げており、その1つとして、収入が連邦貧困ライン (FPL) 100~250%の個人に対する医療費自己負担軽減のための連邦助成金 (CSR) の予算を今後2年間確保する。ホワイトハウスは10月12日、CSRを廃止すると述べていた。

連邦議会予算事務局 (CBO) は、CSR廃止により2018年の保険料は20%上昇すると試算。また保険料の高騰に付随してタックス・クレジットも増加する結果、連邦政府の支出

が今後10年で1,940億ドル増えるの見込んでいる。なお、上院版ヘルスケア改革法案「より良いケア調整法案 (Better Care Reconciliation Act、BCRA)」の影響を予測した7月発表の報告書でCBOは、CSRの継続について、連邦政府の支出への影響はないと結論付けていた。

超党派法案のもう1つの柱は、ヘルスケア改革法 (PPACA) の条項1332の条件の緩和だ。同条項の下で州政府は、ステート・イノベーション・ウェイバー (State Innovation Waivers、以下ウェイバー) を申請することで、PPACAで定められたカバレッジ提供の免除を申し出ることができる。超党派法案では、ウェイバーを申し出した州が提供するプランについて、その内容がPPACAによって保証された包括的、かつ保険料も手頃なものでなければならないとする既存の規定の緩和を目指す。ただし、これまで

のPPACA撤回案に含まれていた、既往症のある患者の保護の弱体化につながる内容や、基本カバレッジ (Essential Health Coverage、EHC) の廃止などは求めない。

ほかにも超党派法案には、トランプ政権が廃止した消費者アウトリーチのための費用として最大1億600万ドルの再割り当てや、経済的困窮を理由にPPACAが定める個人の保険加入義務化条項の適用が免除された30歳以下の人のみが購入可能だったコッパー・プラン (Copper Plan) として知られる保険プランを、収入や年齢に関わらず誰でも購入可能とする案などが含まれている。

同法案は今後上院で審議され、可決されれば下院へと送られる。一部報道は、同法案は上院ではミッチ・マコネル上院院内総務や、チャック・シューマー少数党代表の賛同を得られるものの、PPACAの完全撤廃以外には賛同しない保守強硬派が多い下院においては調整が難航するとの見方を示している。◆

FDA諮問委員会、ロプレッサの有効性を支持 緑内障の1日1回型点眼薬

FDAの皮膚科・眼科治療薬諮問委員会は10月13日、緑内障眼科疾患向け治療薬を開発するアエリー・ファーマシューティカルズ (Aerie Pharmaceuticals) の医薬品候補ロプレッサ (Rhopressa、一般名netarsudil ophthalmic solution) について審議した。

ロプレッサは、Rho-キナーゼ (ROCK) とノルエピネフリン輸送体 (NET) の両方を阻害する1日1回型点眼薬。

諮問委員会は、開放隅角緑内障もしくは高眼圧症患者における眼圧上昇の抑制に対するロプレッサの有効性を賛成10票の満場一致で支持した。同時に、眼圧が25mmHg以上のより深刻な症状を呈する患者においては、臨床試験で使用された対照薬チモロール (timolol) 点眼薬の1日2回投与群でロプレッサよりも高い有効性が示されたことを指摘した。

委員会は臨床試験で得られたロプレ

ッサの有効性のリスクを上回る臨床ベネフィットについても、賛成9票対反対1票で支持を表明した。

アエリーは新薬承認申請 (NDA) とともに2件のフェーズIII試験の結果を提出した。そのうちROCKET2試験では、緑内障患者または高眼圧症患者を、ロプレッサを1日1回または1日2回点眼する群と、対照薬のチモロールを1日2回点眼する群に割り付けた。結果、ロプレッサ両群で主要評価項目としたチモロールに対する非劣性を達成した。一方、緑内障患者に対しロプレッサを1日1回もしくはチモロールを1日2回点眼して有効性を比較したROCKET1試験では、ベースラインの眼圧が26mmHg以下の患者を除きチモロールに対する非劣性を達成できなかった。

ロプレッサの処方箋医薬品ユーザーフィー法に基づくFDAの審査期日は2018年2月28日となっている。◆

FDA諮問委員会、ノボノルディスクのセマグルチド承認を推奨

FDAの内分泌疾患および代謝疾患治療薬諮問委員会は10月18日、ノボノルディスク (Novo Nordisk) が開発中の2型糖尿病治療薬候補セマグルチド (semaglutide) について審議し、賛成16票、棄権1票で承認を推奨した。

セマグルチドは、長期作用型のヒトGLP-1アナログで、今回審議されたのは0.5mgあるいは1.0mgを週1回皮下投与する剤型。心血管アウトカム試験1件を含む、合計8,000名以上が参加した8件のフェーズIIIa試験では、ヘモグロビンA1c (HbA1c) 値のベースラインからの変化とした主要評価項目において、プラセボのほか、メルック (Merck) のDPP-4阻害剤ジャヌビア (Januvia、一般名sitagliptin)、サノフィ (Sanofi) のインスリン製剤ランタス (Lantus、一般名insulin glargine)、アストラゼネカ (AstraZeneca) のGLP-1受容体アゴニストのバイデュレオ

ン (Bydureon、一般名exenatide ER) といった既存薬に対する優位性が示された。一方、臨床試験データから糖尿病性病性網膜症のリスク増加が示唆されたが、懸念にはあたらないと判断された。諮問委員の1人は、承認に異論はないと断った上で、糖尿病性病性網膜症のリスクおよび心血管ベネフィットに関する追跡試験が必要との理由で棄権票を投じた。◆

テキサス州連邦地裁、レスタシスのパテントに無効判断

テキサス州東部地区連邦地裁は10月16日、アラガン (Allergan) のドライアイ治療薬レスタシス (Restasis) のパテント侵害訴訟において、8,629,111をはじめとするパテント4件について無効判断を示した。アラガンは、同判断を不服として上訴する考えだ。

同裁判の被告は、レスタシスのジェネリック薬についてFDAに簡易新薬承認申請 (ANDA) を提出したマイラン (Mylan)、テバ・ファーマシューティ

その他の主なニュース

■FDA、ジェネリック薬開発促進で医薬品別ガイダンスを発表

FDAは10月19日、マイラン (Mylan) のアドレナリン自己注射薬エピペン (EpiPen)、ノバルティス (Novartis) の抗癌剤アフィニートル (Afinitor)、アストラゼネカ (AstraZeneca) の抗癌剤リンパーザ (Lynparza) を含むブランド医薬品32剤について、ジェネリック薬の簡易新薬承認申請 (ANDA) 提出を目指す企業を支援する医薬品別ガイダンスを発表した。また、イーライリリー (Eli Lilly) の勃起障害治療薬シアリス (Cialis) を含む19剤について、既存の医薬品別ガイダンスを更新した。

FDAによると、ブランド医薬品に対する生物学的同等性を実証するために、医薬品ごとに異なる検証方法が求められる場合がある。医薬品別ガイダンスは、ANDA提出企業による適切な検証方法によるジェネリック薬開発を支援する目的で作成された。

カルズUSA (Teva Pharmaceuticals USA)、エイコーン (Akorn) の3社だった。

承認済み医薬品のパテント情報や治療学的同等性評価を収載したFDAの公開データベースであるオレンジブックには、レスタシスのパテントが6件掲載されており、それらは2024年8月27日まで有効だ。アラガンは9月、米国特許商標庁 (USPTO) によるパテント再審理の回避を目的として、これら6件の独占的ライセンスをニューヨーク州のネイティブ・アメリカン (先住民族) であるセントレジス・モホーク部族 (以下、モホーク部族) に譲渡することで合意した (週報2017年9月15日号企業ニュース参照)。

ウィリアム・ブライソン判事は今回のパテント侵害訴訟において同取引に言及し、「モホーク部族との合意は、主権免除のレンタル契約であり、主権免除が民間企業の収益化ツールとして取引の対象となることは許されない」と述べ、アラガンを批判した。◆

今週の製薬企業ニュース

J&Jとロシュ、2017年第3四半期の決算報告
両社共に増収を達成

ジョンソン・エンド・ジョンソン (Johnson & Johnson、以下J&J) が10月17日、ロシュ (Roche) が10月19日に2017年第3四半期の決算を発表した。以下に2社の業績をまとめる。

J&J

売上は前年同期比10.3%増の196億5,000万ドル、純利益は同19.2%増の37億6,400万ドルだった。第3四半期の部門別売上は、コンシューマー・ヘルスケア部門が前年同期比2.9%増の33億8,600万ドル、製薬部門が同15.4%増の96億9,500万ドル、医療機器部門が同7.1%増の65億9,900万ドルだった。

主力製品の売上は、看板薬の関節リウマチ治療薬レミケード (Remicade) が前年同期比7.6%減の16億4,700万ドル、乾癬治療薬ステララ (Stelara) が同38.1%増の12億4,400万ドル。癌治療薬は、前立腺癌治療薬ザイティガ (Zytiga) が同14.9%増の6億6,900万ドル、マンツル細胞リンパ腫 (MCL) および慢性リンパ球性白血病 (CLL) 治療薬のイムブルピカ (Imbruvica) が同46.7%増の5億1,200万ドル、多発性骨髄腫治療薬ダルザレックス

(Darzalex) は同94.5%増の3億1,700万ドルと概ね好調だった。

J&Jは同四半期報告の中で、免疫グロブリン1kヒトモノクローナル抗体のシルクマブ (sirukumab) とCD123を標的とする抗体のタラコツズマブ (talacotuzumab) の開発中止を発表した (表参照)。一方で、C型肝炎に変わるJ&Jの注力分野であるB型肝炎治療薬について、10月19日にはRNA治療薬の開発でアルクタス・セラピューティクス (Arcturus Therapeutics) と提携した。

ロシュ

売上は前年同期比6%増 (伸長率は恒常為替レート=CERベース、以下同じ) の130億900万スイスフラン (約136億3,540万ドル)。連邦準備銀行による外国為替レート2017年7~9月期平均1ドル=0.96スイスフランで換算、以下同じ)、うち製薬部門が同6%増の101億1,500万スイスフラン (約105億3,650万ドル)、診断部門が同6%増の29億7,500万スイスフラン (約30億9,900万

J&Jが開発中止を発表した抗体医薬品候補

医薬品候補名	標的/適応症	経緯
シルクマブ	抗インターロイキン6受容体/中~重度の関節リウマチ	生物製剤承認申請 (BLA) を2016年9月に提出したが、FDA諮問委員会から安全性問題を指摘され開発中止を決定。
タラコツズマブ	CD123/急性骨髄性白血病 (AML)	開発中止理由は非公開。他のCD123標的化抗体は安全性問題が懸念されている。

出典: J&J資料を基にMSA作成

ドル) だった。純利益は非公開。

主力製品の売上は、非ホジキンリンパ腫治療薬のマブテラ/リツキサン (MabThera/Rituxan) が前年同期比1%増の17億8,300万スイスフラン (約18億5,730万ドル)、抗癌剤アバスタチン (Avastin) が同4%減の15億9,200万スイスフラン (約16億5,830万ドル)。乳癌治療薬は、ハーセプチン (Herceptin) が前年同期から横ばいの16億9,100万スイスフラン (約17億6,150万ドル)、パージェタ (Perjeta) が同17%増の5億5,200万スイスフラン (約5億7,500万ドル) だった。その他、関節リウマチ治療薬アクテムラ (Actemra) が同13%増の4億8,500万スイスフラン (約5億520万ドル)、喘息治療薬ゾレア (Xolair) が同17%増の4億4,800万スイスフラン (約4億6,670万ドル) だった。◆

アイミュン、リジェネロンおよびサノフィと提携
食物アレルギー治療に2剤併用・経口脱感作療法を検証

重篤な食物アレルギーの治療薬開発に特化するアイミュン・セラピューティクス (Aimmune Therapeutics、以下アイミュン) は10月16日、ピーナッツ・アレルギー患者を対象に、同社が開発中のAR101にデュピクセント (Dupixent、一般名 dupilumab) を補助療法として併用するフェーズII臨床試験について、リジェネロン・ファーマシューティカルズ (Regeneron Pharmaceuticals) およびサノフィ (Sanofi) と戦略的提携契約を締結したと発表した。

AR101はピーナッツ・アレルギー向け経口脱感作療法剤で、デュピクセントはリジェネロンとサノフィが販売するアトピー性皮膚炎治療薬。

試験はリジェネロンが費用を負担し、アイミュンがAR101と、経口負荷試験向けの食品を提供する。

AR101とデュピクセントは、いずれもインターロイキン (IL) 4とIL-13サイトカインのシグナリング経路を阻害する。両サイトカインは、2型サイトカインが中心的役割を果たす2型炎症において主要な役割を持つと考えられている。

3社はフェーズII臨床試験を2018年初頭に開始する計画。このフェーズII試験では、被験者をデュピクセントとAR101の併用群か、プラセボとAR101の併用群のいずれかに割り付け、AR101とデュピクセントの併用療法によってピーナッツ・アレルギー患者の脱感作効果が向上するかどうかを

検証する。主要評価項目は、特定量のピーナッツタンパクに対する忍容性とする予定だ。また、治療後の持続的無反応について検証する別の二重盲検プラセボ対照経口負荷試験も行う。持続的無反応の達成とは、治療の中断後または中断時に、ピーナッツ・アレルギー患者が軽度な症状以外にそれといったアレルギー症状を示すことなく、事前に設定されたピーナッツタンパク量に忍容性を示す状態をいう。

AR101は、ピーナッツ・アレルギー患者の治療を適応とした単剤療法のフェーズII試験で、アレルギー反応を示すIgE抗体価とIgG4抗体価の比率と、ピーナッツに特異的なTh2細胞の指標において、臨床的に有意な脱感作と免疫調整効果がすでに示唆されている。アイミュンは現在、単剤療法のフェーズIII試験を実施中。◆

ロシュ、ワーブ・ドライブと提携 新規抗生物質の発見と開発で

ワーブ・ドライブ・バイオ (Warp Drive Bio、以下ワーブ・ドライブ) は10月16日、複数クラスの新規抗生物質の発見と開発でロシュ (Roche) と戦略的提携契約を結んだと発表した。

合意の下、ワーブ・ドライブは独自のゲノム・マイニング (Genome Mining) 技術を利用し、薬剤耐性グラム陰性病原菌に対し活性を持つ抗生物質の開発を進める。ゲノム・マイニング技術は、従来は技術的な限界のために不可能だった天然化合物の抗菌力分析を可能とするもの。ワーブ・ドライブは、土壤中の微生物に由来する100以上のクラスに属する新規抗生物質候補の特定と検証を行っている。

抗生物質耐性菌の脅威が世界で高まる中、近年は新規抗生物質の発見や開発の遅れが問題の悪化に拍車をかけている。FDAが最後に承認した天

然の抗生物質はダプトマイシン (daptomycin) で、30年以上も前に遡る。

ロシュは、ワーブ・ドライブとの提携から生まれる特定クラスの抗生物質について、開発と商業化に関する世界的独占ライセンスを取得するオプション権を獲得した。それら以外の新クラスの抗生物質については、ワーブ・ドライブが世界的独占権を維持する。

ワーブ・ドライブは契約一時金、オプション行使料、前臨床開発の進捗に応じたマイルストーン金として最大8,700万ドルと、特定の臨床開発、規制および販売面でのマイルストーン金として最大3億ドルを受け取る可能性がある。またロシュがオプション権を行使した場合は、対象化合物の売上に応じたロイヤルティを受領する。

◆

アムニールとインパックスが合併 米国市場で売上第5位のジェネリックメーカー誕生

アムニール・ファーマスーティカルズ (Amneal Pharmaceuticals) とインパックス・ラボラトリーズ (Impax Laboratories、以下インパックス) は10月17日、両社が合併することで合意したと発表した。合併後の新会社はアムニールの名称を引き継ぎ、米国市場で売上第5位のジェネリック医薬品企業となる。取引は全て株式交換で実施され、新会社株式の25%をインパックスの株主が、残りの75%をアムニールの株主が取得する。

新会社が販売するジェネリック医薬品数は約165品となり、ジェネリック医薬品の流通および販売を行う卸売業者や小売業者との交渉力強化が見込まれている。また新会社のパイプラインには、簡易新薬承認申請 (ANDA) 提出済みのジェネリック医薬品150剤と、開発プロジェクト165件が含まれる。両社は合併により、一株あたり利益 (EPS) と売上の2桁

台成長および、今後3年間で年間2億ドルのコスト削減を見込んでいる。2018年の調整後EBITDAは約7億ドルから7億5,000万ドルで、合併初年度から費用削減のメリットが実現されると予想している。

新会社のCEOには、アラガン (Allergan) の前取締役で、2017年3月にインパックスのCEOに着任したポール・ピサロ氏が就任する。アムニールは15年前にチンツ・パテル、チラグ・パテル兄弟によって設立されたが、両氏は共に新会社の会長職に就任する。

昨今のジェネリック医薬品市場では、交渉力の強化を目的とした買収や合併が進んでいる。例えば、テバ・ファーマスーティカル・インダストリーズ (Teva Pharmaceutical Industries) は、アラガンのジェネリック薬事業を約400億ドルで獲得する合意を2015年に締結している。◆

その他の主なニュース

■セルジーン、モンガーセンの開発後期試験を中止

セルジーン (Celgene) は10月19日、クローン病を適応症としたモンガーセン (mongersen、開発名GED-0301) のREVOLVEフェーズIII試験とこれに続くSUSTAIN延長試験を中止すると発表した。この決定は、中間解析でベネフィットとリスクを評価した独立データ監視委員会 (DMC) の推奨に基づくもの。中間解析では安全性問題は特定されなかった。

モンガーセンは、形質転換成長因子β (TGF-β) シグナル制御タンパクの一つであるSmad7を標的とする経口アンチセンスDNAオリゴヌクレオチド製剤。セルジーンは2014年に、ノグラー・ファーマ (Nogra Pharma) からモンガーセンのライセンスを取得していた。

セルジーンは、クローン病を適応症に予定していた同剤のDEFINE試験の開始を保留したことも明らかにした。潰瘍性結腸炎を適応症としたフェーズII試験データの評価を完了後、今後の開発の方向性を決定するという。

フェーズIII試験で開発中のオザニモド (ozanimod) など、クローン病や他の炎症性腸疾患分野の新規薬剤の開発については継続する予定。

■アストラゼネカとロイバントが提携

ロイバント・サイエンシズ (Roivant Sciences、以下ロイバント) は10月19日、アストラゼネカ (AstraZeneca) と医薬品候補の開発で提携に至ったと発表した。対象とするのはアストラゼネカにとって優先順位の低い医薬品候補で、ロイバントはアストラゼネカの注力疾患分野と重複しない、非公開の新規疾患分野で開発を進める。

合意の下、ロイバントは医薬品候補の開発および商業化に関する世界市場の権利を取得する。ロイバントはアストラゼネカに対し契約一時金を支払うほか、開発マイルストーン金およびロイヤルティを払う可能性がある。金銭面の詳細は非公開。

今週のバイオテクニュース

イーライリリー、キュアバックと提携
mRNA基盤癌ワクチンの開発で

イーライリリー (Eli Lilly) とキュアバック (CureVac) は10月18日、キュアバックのメッセンジャーRNA (mRNA) 技術を利用する最大5つの癌ワクチン候補の開発と商業化で提携したと発表した。キュアバックは、mRNA技術基盤の癌および感染症治療用ワクチン開発に特化するドイツ拠点のバイオテク企業。

合意の下、イーライリリーはキュアバックに契約一時金5,000万ドルと、エクイティ投資として4,500万ユーロ (約5,300万ドル) を支払う。イーラ

イリリーは標的とする腫瘍の種類を決定し、臨床開発と商業化を担当する。キュアバックはmRNAの設計と製剤化、臨床開発用の製造を手掛けるほか、提携から生まれたワクチンのドイツにおける共同販売オプション権を取得する。キュアバックは癌ワクチン候補5剤の開発および商業化面でのマイルストーン金として最大で合計17億ドル強と、売上に応じたロイヤルティを受領する可能性がある。

キュアバックのRNアクティブ (RNActive) 技術は、腫瘍特異的ネ

オ抗原をコードするmRNAを作り出すもの。腫瘍特異的ネオ抗原は、患者の既存の免疫系に選択的かつ強力な免疫反応を促すことにより、癌を根絶できる可能性がある。

キュアバックは、前立腺癌治療用ワクチンCV9104をフェーズII試験段階で開発しているほか、肺癌治療用ワクチン候補CV9202の開発と商業化権をベーリンガー・インゲルハイム (Boehringer Ingelheim、以下ベーリンガー) に供与しており、ベーリンガーはさまざまな併用療法を臨床試験で検証している。◆

ヴィア、製薬企業と提携7件を発表
重篤な感染症を適応症とした複数の医薬品候補

ヴィア・バイオテクノロジー (Vir Biotechnology、以下ヴィア) は10月18日、アルナイラム・ファーマシューティカルズ (Alnylam Pharmaceuticals)、ビステラ (Visterra)、ヒューマブス・バイオメド (Humabs BioMed、以下ヒューマブス) の製薬3社との取引を含む7件の契約を発表した。

ヴィアは感染症治療薬開発に特化するバイオ製薬企業で、製薬会社への投資を専門とするARCHベンチャー・パートナーズ (ARCH Venture Partners、以下ARCH) の共同創設者、ロバート・ネルセン氏が創業した。同社はARCHのほか、ソフトバンク・ビジョン・ファンド (SoftBank Vision Fund)、ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団 (Bill & Melinda Gates Foundation) などから投資を受けている。ヴィアのCEOは、バイオジェン (Biogen) のCEOを6年間務めたジョージ・A・スキャンゴス博士。

アルナイラムとの合意では、B型肝炎ウイルス感染症を適応症とするアルナイラムのRNA干渉 (RNAi) 基盤治療薬、ALN-HBV02を共同開発する。治験開始申請 (IND) までの開発をアルナイラムが、その後の概念実証までをヴィアが担当する。アルナイラムは、フェーズIII臨床試験開始

前に製品化後の利益折半契約について交渉するオプション権を取得した。

両社は、最大4件の感染症治療薬開発プログラム実施についても合意。ヴィアが研究開発費を全額負担し、アルナイラムは製品化後の利益折半契約についてオプション権を取得した。

合意の下、ヴィアは現金と普通株の組み合わせによりアルナイラムに契約一時金を支払う。アルナイラムはほかにも、開発の進捗に応じたマイルストーン金および製品売上に応じたロイヤルティとして合計10億ドル超を受領する可能性がある。

ビステラとは、インフルエンザA型、呼吸器合胞体ウイルス (RSV) 感染症、真菌感染症などを対象にビステラが独自のハイエロトープ (Hierotope) 技術を利用して開発中の最大5つの抗体医薬品について、ヴィアが独占的ライセンスを取得することで合意した。また、入院中のインフルエンザA型患者の治療を適応にビステラがフェーズII臨床試験段階で開発中の抗体医薬品候補、VIS410の開発・

ヴィアが発表した4学術研究機関との提携

提携先	内容
スタンフォード大学	人工知能 (AI) を利用する遺伝子発現データ・マイニングのためのライセンスを取得。
ハーバード大学	感染症分野における5年間の戦略的研究提携。ヴィアは、研究プロジェクト由来の製品候補について独占的ライセンスを交渉する権利を獲得。
オレゴン健康科学大学 (OHSU)	サイトメガロウイルス (CMV) ワクチン開発に関する既存の研究提携を拡大
フレッド・ハッチソン癌研究センター	細胞療法の共同研究

出典: ヴィア資料を基にMSA作成

商業化でビステラと提携するオプション権を取得した。

ヴィアは金額非公開の契約一時金と開発費用を支払うほか、開発・規制・商業化の成功に応じたマイルストーン金および製品売上に応じたロイヤルティとして10億ドル超を支払う可能性がある。

またヴィアは、重篤な感染症を適応症に完全ヒトモノクローナル抗体の開発に特化するスイス拠点のヒューマブスを買収することで合意した。ヴィアはヒューマブス買収により、B型肝炎ウイルス、RSV、ジカウイルス、デングウイルスの各感染症などを適応症とする15剤以上の抗体医薬品候補を獲得する。

ヴィアは同日、4学術研究機関との提携も発表した (表参照)。◆