

米国製薬業界週報

1型糖尿病向け細胞移植療法のゲームチェンジャーに インスリン長期産生を目指すシギロンの新技術

目次	
インタビュー	P2
カプセル充填細胞を移植し慢性疾患を治療	
行政関連ニュース	P4-5
HHS長官、医薬品価格是正計画を説明	
CMS、医薬品値上がり率をオンライン公開	
FDA、ジェネリック薬企業へのサンプル拒否企業を公開	
製薬企業ニュース	P6-7
イーライリリー、オールカを買収	
アストラゼネカ、2018年第1四半期決算を報告	
FDA、アムジェンの片頭痛治療薬を承認	
バイオテクニュース	P8
ブルーバード、メディジーンと提携拡大	
研究ニュース	P8
複数細菌を排除する「ユニバーサル抗体」	

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。



1型糖尿病はインスリン産生に極めて重要なベータ細胞（以下β細胞）を患者自身の免疫系が破壊する結果生じる疾患で、患者はインスリン補充療法を一生続ける必要がある。一方、1型糖尿病は専門医の指導下で治療を続けても血糖値管理が難しく、重篤な低血糖症や致死性の合併症が危惧される症例に対し、膵島移植が新たに検討されている。

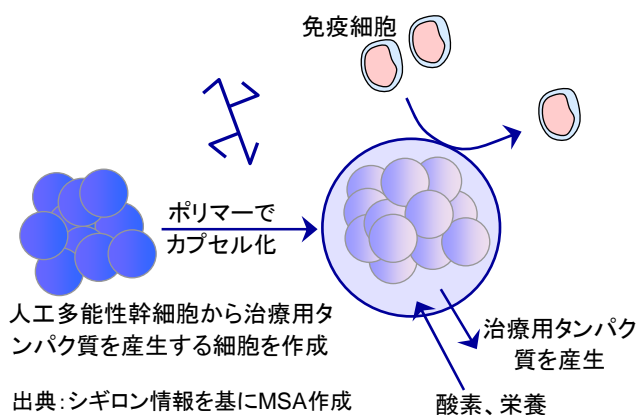
マサチューセッツ州ケンブリッジにあるバイオテク企業のシギロン・セラピューティクス（Sigilon Therapeutics、以下シギロン）はこうしたニーズに応えるため、最新の免疫学の知見と細胞療法および生体材料エンジニアリング技術を融合し膵島移植の課題解決を目指している。

移植細胞を免疫が攻撃

血糖値管理が難しい患者には、従来は膵臓移植が実施されてきた。膵臓移植が臓器そのものを移植する大掛かりな手術であるのに対し、脳死ドナーの膵臓からβ細胞を含む膵島を取り出して移植する膵島移植は、カテーテルを利用する低侵襲手術で行えることから、患者への負担が軽く安全性が高いことが利点として挙げられる。膵島移植は2000年以降に世界で研究が開始され、米国でも臨床試験段階で検証されている。

しかし、移植で用いられる膵島細胞は脳死ドナーから採取されるため、供給量が少ない。また、移植成功のためにはβ細胞がインスリン分泌機能を備えていることが必要だが、脳死ドナーから採取される膵島細胞の質はまちまちで、移植後も患者の多くがインスリン離脱を達成できないことも指摘される。さらに膵島細胞の生存には酸素が不可欠だが、移植された膵島細胞は酸素量不足で生存できないことも多い。

シギロンの創薬プラットフォーム



移植自体は成功しても患者の免疫系が移植細胞を異物と捉えて攻撃を仕掛けるため、患者は免疫抑制剤の使用を継続しなくてはならず、将来的に腎不全の発症が懸念されるという問題もある。

新生体材料で細胞をカプセル化

シギロンは2018年4月、イーライリリー（Eli Lilly）と1型糖尿病治療のための細胞療法の開発に取り組む提携契約を発表して注目された。

同社はアフィブロマー（Afibromer）と呼ばれる新しいタイプの水溶性の高分子化学物質を使った医薬品の開発を目的として、2017年にライフサイエンスを専門とするベンチャーキャピタル、フラッグシップ・パイオニアリング（Flagship Pioneering）によって設立された。アフィブロマーは、マサチューセッツ工科大学（MIT）の著名な発明家であるロバート・ランガー博士と、同じくMITに所属するダニエル・アンダーソン博士の研究室で開発された生体材料である。

シギロンの創薬プラットフォームは、人工多能性幹細胞から治療用タンパク質を産生する細胞を作成する細胞工学技術と、アフィブロマーを利用するヒト体内への細

胞送達技術から構成される。同プラットフォームによって製造される直径1.5ミリ程度のカプセル粒子は、表面をアフィブロマーでコーティングされ、治療に必要なタンパク質を長期間にわたり大量に産生する機能を備えた細胞を数百から数千個含有する（図参照）。

前臨床研究では、このカプセル粒子が生体内への移植後、免疫系による異物感知機能を回避したことが示唆されている。2016年にネイチャー・メディスン誌 (Nature Medicine) に掲載された論文は、ヒトの幹細胞からβ細胞を作成後、アフィブロマーでカプセル化して1型糖尿病モデルマウスに移植した研究で、血糖値が正常レベルに回復したことを報告した。

論文によると、カプセルに封入された細胞は免疫系の攻撃を回避して

インスリンを産生し、実験開始から174日後に取り除かれるまでの期間中、移植マウスで正常な血糖値レベルが維持された。この研究結果から、アフィブロマーによってカプセル化された粒子はヒトでも同様に機能し、患者が免疫抑制剤の継続的使用を回避できる可能性が期待されている。

イーライリリーとシギロンの提携は、この前臨床研究の成果を基に実現した。両社は今後、長期間インスリンを産生するβ細胞を幹細胞から人工的に作成し、それらをアフィブロマー技術によってカプセル化、患者体内に移植する新しい細胞移植療法の開発を目指す。免疫応答を惹起せず、天然β細胞の代替細胞として長期間機能する新タイプの治療薬が誕生する可能性がある。

肝不全や神経変性疾患にも応用

シギロンによると、同社のカプセル化細胞療法は糖尿病だけでなく、組織や組織機能の喪失が特徴的な肝不全や神経変性疾患を含む広範な疾患にも応用できると考えられる。

同社は、患者数が多く治療も複雑な疾患については大手製薬企業との提携を模索する。一方で、患者人口の比較的少ない血友病や、リソソーム蓄積障害をはじめとする酵素補充障害といった疾患分野については自社開発を継続する意向だ。治療標的や疾患特性がすでによく理解されており、かつ臨床試験の評価項目や規制当局への申請手続きが明確な疾患分野に焦点を絞り同社独自の革新的細胞送達技術を応用することで、社内プログラム開発を加速できると予想している。◆

インタビュー

カプセル充填細胞を移植し慢性疾患を治療

シギロン・セラピューティクス CEO ポール・ウォットン博士

マサチューセッツ州ケンブリッジを拠点とするシギロン・セラピューティクス (Sigilon Therapeutics、以下シギロン) は、新規高分子化学の知見に基づきカプセル化した細胞を使い、免疫系を回避する細胞療法を開発した。CEOのポール・ウォットン博士に、シギロンの技術プラットフォームと開発プログラム、そして提携戦略について聞いた。

——シギロンの設立経緯とアフィブロマー (Afibromer) 技術について教えてください。

ウォットン シギロンの創業は2017年です。当社はマサチューセッツ工科大学 (MIT) のロバート・ランガー教授とダニエル・アンダーソン教授の研究室で何十年もの歳月をかけて開発された技術を基盤に当社は設立されました。このMITの研究は、もともと1型糖尿病の研究財団であるJDRFの支援によって行われたもので、その目的は同種異系細胞をヒトに移植するにあたり、免疫系 (の攻撃) を

回避する化学プラットフォームを見つけることでした。

JDRFが支援したのは、ヒトの体内でインスリンを産生し、グルコースを感知する機能細胞である膵臓β細胞についての研究です。当社はMITから取得した高分子アフィブロマー技術を使ってβ細胞をカプセル化し、患者に移植することに成功しました。移植した細胞は、製品化された既製の細胞から製造されたものです。この種の移植にはドナーは必要ありません。

(当社技術の) 重要な点は、典型的な移植手術で使われる免疫抑制剤を使用せず、これらの細胞を患者に投与できることです。患者は正常な膵臓と同じように機能する膵臓インプラント埋入を受けることができます。この移植によって患者は、毎日のインスリン注射が長期的に不要になります。

当社は、カプセル化細胞の製造プラットフォームをすでに準備しており、大規模製造が可能な状態です。

社内では現在、多種多様な細胞株のカプセル化に成功しており、インスリンだけでなく他のタンパク質を産生する複数のヒト細胞株についてもこのプラットフォームを利用できることがわかっています。

当社は4月、イーライリリー (Eli Lilly) と1型糖尿病分野での提携を発表しました。

——患者の体内でタンパク質が必要量産生されるためには、どのくらいの細胞を移植する必要がありますか。

ウォットン β細胞に限って言えば、膵臓由来幹細胞を使用する研究班の大半は、1型糖尿病治療に必要なインスリン産生のため約4億個の細胞が必要という認識を持っていると思います。

——移植された細胞は、12ヶ月以上にわたりインスリンを産生できそうですか。

ウォットン おそらくもっと長期間産生できるでしょう。2016年1月にネイチャー・メディスン誌 (Nature

Medicine)に掲載された論文では、免疫応答性マウスにおいて、幹細胞由来ヒトβ細胞が少なくとも6ヶ月間生存したことを示すデータが発表されました。アフィブロマー技術を使ってカプセル化されたこれらの細胞は、6ヶ月目終盤でも機能していました。現在も進行中のMITの研究では、これらの細胞が1年以上たった今も依然として機能しています。

当社は、遺伝子療法の代替法としてアフィブロマー技術利用の可能性を検証しています。例えば、血友病治療の開発に取り組むスパーク・セラピューティクス (Spark Therapeutics、以下スパーク) は、遺伝子療法剤を搭載したウイルスを注射投与しています。ウイルスはヒト体内の細胞に入り込み、これらの細胞を凝固第VIII因子や第IX因子の産生工場へと変化させます。

当社のアプローチもプロセスは基本的にスパークの遺伝子療法と同じですが、(遺伝子療法の場合に体内で行われることを) 体外において実施します。

例えば血友病治療の場合、凝固第VIII因子や第IX因子といったタンパク質を産生する細胞を(体外で)合成しています。その後、合成した細胞をアフィブロマー技術によりカプセル化し、それを患者に移植することにより凝固第VIII因子や第IX因子を長期にわたり産生させます。つまり、ヒトの体を(凝固第VIII・第IX因子産生)工場へと変化させるのではなく、小さな工場を体内に入れるアプローチです。

もちろん、1型糖尿病のような病気の場合、遺伝子療法でβ細胞を幹細胞から作ることはできません。

——御社の技術は多数の異なる領域に応用可能ですが、優先順位をどのように決めるお考えですか？

ウオットン 社内プログラムは、血友病や酵素補充障害といった疾患分野を優先しています。これらの分野では、欠損タンパク質を産生する遺伝子改変細胞を移植します。遺伝子改変細胞は体内に留まり欠損タンパク

質を産生し、血液系に送り出します。血友病や酵素補充障害分野を選ん



ポール・ウオットン博士

だのは、患者人口が比較的少ないからです。当社は現在、血友病や酵素補充障害治療で利用できる、血液検査で検出可能なバイオマーカーを探しているところです。

1型糖尿病の場合はもっと複雑です。細胞は患者のグルコースレベルを感知し、治療に十分な量のインスリンを産生できなければいけません。こうした病気の性質と1型糖尿病患者の数の多さから、当社は(1型糖尿病向け開発については)パートナー探しを優先しました。これが、当社がイーライリリーとの取引を決めた理由です。

——1型糖尿病については、臨床開発まであとどの程度時間かかると思われますか。

ウオットン 当社の1型糖尿病プログラムは、英国の医薬品規制当局である英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) にすでに治験申請を提出した血友病開発プログラムから恩恵を受けるでしょう。当社は英国において、カプセル化移植細胞のヒトでの検証のために必要な米国の治験開始申請 (IND) と同等の申請経路の利用を許可されています。血友病については、今後約2年以内に、臨床開発を開始できると予想しています。

そのプロセスの一部として行ったアフィブロマー技術を使ったプログ

ラムは、1型糖尿病プログラムにそのまま転用が可能です。4、5年後、もしかしたらもっと早期に糖尿病患者を対象に検証を開始できるかもしれません。

——最後に、御社の提携戦略についてお聞かせください。

ウオットン 現在は、イーライリリーとの提携業務管理に向け社内に特別部署を設置するため、多忙を極めていきます。この提携では全ての前臨床業務をシギロンが実施するため、特別な専門グループを組織しているところです。今後は(似たような内容の)取引を他社とも行うことになるでしょう。

私はアステラス製薬が約2年前に買収した細胞療法開発会社に勤めていました。細胞療法とその可能性には大いに期待しており、日本企業との提携も模索しています。

プロフィール

Paul Wotton, Ph. D.

シギロン参画以前は、アステラス製薬が買収したオカタ・セラピューティクス (Ocata Therapeutics) で社長兼CEOを務めた。それ以前にはアンタレス・ファーマ (Antares Pharma) の社長兼CEO、トピジェン・ファーマスーティカルズ (Topigen Pharmaceuticals) のCEOを務めたほか、スカイファーマ (SkyePharma)、ユーランド・インターナショナル (Eurand International)、ペンウェスト・ファーマスーティカルズ (Penwest Pharmaceuticals)、アボット・ラボラトリーズ (Abbott Laboratories)、そしてメルク (Merck) の前身であるメルク・アンド・シャープ・アンド・ドーム (Merck and Sharp & Dohme) で経営に従事した。ロンドン大学で薬学学士号を取得し優等学位で卒業後、キングストン・ビジネススクールで経営修士号、ノッティンガム大学で博士号を取得。2014年にはアーンスト・アンド・ヤング (Ernst & Young) が優れた起業家を表彰する「EY年間起業家賞 (EY Entrepreneur Of The Year)」のライフサイエンス部門でニュージャージー地域賞を受賞した。

今週の行政関連ニュース

HHS長官、医薬品価格是正計画を説明
パートBに競争購入プログラムを導入へ

保健福祉省 (HHS) のアレックス・エイザー長官は5月14日、ドナルド・トランプ政権の医薬品価格是正計画について演説した。トランプ大統領が5月11日の演説において価格交渉力の強化が重要と主張したことに賛同し、メディケア償還医薬品について長官自身の考えを述べたもの。

エイザー長官は、メディケア・パートBで償還される医薬品 (以下、パートB医薬品) に対し医師が購入価格とメディケア償還額の差で利益を得る現行システムに代わり、「競争購入プログラム」の導入を提案した。同プログラムにおいては、医師はパートB医薬品を購入する必要はなく、パートB医薬品の投与サービスに対し適正な償還を受け取る。プログラム側でパートB医薬品を購入し、医師に提供する。このコンセプトは医療共同購買会社 (GPO) やスペシャリティ薬局、薬剤給付管理会社 (PBM)

などのシステムを模したものであり、同プログラムの導入は大きな節減をもたらすと述べた。

また長官は、FDAから承認された医薬品はパートB医薬品として直ちにカバーされるため、パートD処方箋医薬品プログラムの医薬品のように、競合の存在などを踏まえた保険プランによる価格交渉が行われないと指摘。製薬企業はパートB医薬品に高額なリストプライスを付け、医師がパートB医薬品の償還基準として受け取る購入価格プラス6%のマークアップもその医薬品価格に比例して増えることになる問題視した。

エイザー長官は、すべてのパートB医薬品をパートDプログラムに移行することも考慮に入れながら、パートB医薬品の価格設定と価格交渉に関する調査と、特に米国以外の先進国と価格差の大きい医薬品について、価格引下げを図るためのパイロ

ト・プログラムを実施する計画を明らかにした。また、1つの医薬品クラスにおいて医薬品がパートBとパートDにまたがっている場合には、それらを統合することにより、処方パターンに悪影響を与える金銭的インセンティブをなくすという点で、さらに大きな意味を持つ可能性があるとしている。

一方で、政府によるメディケア医薬品価格の直接交渉による医薬品価格の引き下げは、メディケア受給者による特定医薬品へのアクセス拒否や、政府の専断による価格設定を通じてのみ達成できるとし、トランプ政権が掲げる「米国患者第一主義」に反する方法は採用しないと強調した。

製薬業界は5月11日に実施された大統領演説を、製薬業界に実質的な影響を及ぼすものではないという安堵と共に受けとった。エイザー長官は就任時からメディケア・パートB改革に意欲を示しており、演説はその主張を繰り返した形だが、実現可能性については現時点で未知数だ。◆

CMS、医薬品値上がり率をオンライン公開
メディケアとメディケイド償還医薬品を対象に

メディケア・メディケイド・サービスセンター (CMS) は5月15日、医薬品価格情報の透明化に向けたメディケアとメディケイド償還医薬品の価格情報サイト「医薬品ダッシュボード (Drug Dashboards)」の機能を強化し、医薬品の年間価格上昇率を表示すると発表した。

CMSは、広く使用されている医薬品のうち、2012~2016年の間に価格が年間ベースで5%以上上昇したメディケア・パートB償還医薬品8剤 (表参照) と、10%以上上昇したメディケア・パートD償還医薬品11剤、およびメディケイド償還医薬品8剤のリストも発表した。パートD償還医薬品では、透析治療を受けている慢性腎疾患患者の血中リン濃度の制御薬で、サノフィ・ジェンザイム (Sanofi Genzyme) が販売するレンベラ (Renvela) が年間平均21.6%増と、

値上げ率が最も高かった。メディケイド償還医薬品では、サノフィ (Sanofi) が販売するインスリン製剤のランタス (Lantus) が同18.7%増と最も高かった。ランタスの価格上昇率は、パートD償還医薬品の中でもレンベラに次いで2位だった。

2012年にはメディケア医薬品支出は全メディケア支出の17%にあたる1,090億ドルだったが、2016年には23%にあたる1,740億ドルに増加した。2012~2016年の間に価格が年間平均5%以上上昇したパートB償還医薬品8剤 (表) に対する2016年の

価格が年平均5%以上上昇した主なパートB医薬品
(2012~2016年)

医薬品名	医薬品価格 年間平均上昇率 (2012年価格→ 2016年価格)	2016年の受給 者1ヶ月あたり 平均支出	製薬企業名 (カタカナ表 記は省略)
オレンシア (Orencia)*	17.2% (\$22→\$41)	\$2,136	BMS Primarycare
ニューラスタ (Neulasta)	8.5% (\$2,788→\$3,869)	\$1,195	Amgen
ゾレア (Xolair)	8.0% (\$22→\$30)	\$1,821	Genentech
筋注用インフルエンザ ワクチン**	6.9% (\$30→\$39)	N/A	—
サンドスタチンLAR (Sandostatin LAR)*	6.8% (\$123→\$160)	\$3,202	Novartis
プレブナー13 (Prevnar 13)	6.1% (\$132→\$167)	N/A	Wyeth Pharm
レミケード (Remicade)	6.0% (\$63→\$80)	\$1,910	Janssen Biotech
リツキサン (Rituxan)	5.6% (\$615→\$765)	\$1,985	Genentech

* 病院共通処理コードシステム (HCPCS) 内に複数の医薬品 (ブランド薬やジェネリック薬) が存在。

** ワクチン名の記載なし。

出典: CMS資料を基にMSA作成

メディケアおよびメディケイド支出は合計390億ドルに達した。◆

FDA、ジェネリック薬企業へのサンプル拒否企業を公開 ジェネリック薬の開発加速や承認手続き向上を目的に

FDAのスコット・ゴッドリーブ局長は5月17日、ジェネリック薬企業による医薬品サンプル要請を拒否してきた可能性のあるブランド薬企業のリストを公開した。

FDAによれば、供給量に限りがあることを理由に、ブランド薬企業から参照リスト医薬品 (reference listed drug、以下RLD) のサンプル提供を拒否されたジェネリック薬企業からの相談件数は累積150件を超える。特に最近は、リスク評価と緩和戦略 (REMS) によって安全性プロトコルの設定がFDAから要請されている場合に、競合するジェネリック薬企業へのサンプル提供拒否や、同安全性プロトコルへの参加を拒否する行為が横行しているという。今回のリスト公開は、ジェネリック薬の開発や承認プロセスにおける「不必要な障害」を減らすことを目指すFDAの姿勢を表したものだ。

年に2回更新される同リストには、ジェネリック薬企業がFDAに対し、RLDサンプルへのアクセスが困難だったと報告したブランド薬企業とその

製品名、ジェネリック薬企業からの問い合わせ回数のほか、サンプル提供の拒否が認められたREMSに関連した理由がないことをFDAが証明した安全性判断書 (Safety Determination Letter、SDL) の対象かどうかの情報が含まれている。またFDAがジェネリック薬企業の要請の下、RLDのセンサー企業であるブランド薬企業と協定したかについても明らかにしている。

リストに掲載されたRLDは合計52剤で、FDAから最も多く照会を受けたのはアクテリオン・ファーマシューティカルズ (Actelion Pharmaceuticals) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬トラクリア (Tracleer) で14回、続いてセルジーン (Celgene) の多発性骨髄腫 (MM) 治療薬のレブリミド (Revlimid) が13回などだった。またノバルティス (Novartis) の鉄キレート剤であるエックスジェード (Exjade) は、REMSによるRLD供給制限がないにもかかわらずFDAから6回の照会を受けていた。◆

その他の主なニュース

■ エボラスの眉間しわ治療薬にCRL

エボラス (Evolus) は5月16日、成人の眉間のしわ治療を適応として生物製剤承認申請 (BLA) を提出していたDWP-450 (一般名prabotulinumtoxinA) について、FDAから審査完了通知 (CRL) を受領したと発表した。

エボラスは同剤を韓国デウォン (Daewoong) から2013年にライセンスした。FDAは1月、韓国にあるDWP-450の製造施設に関する問題を指摘しており、承認が遅れる可能性が危惧されていた。

エボラスによると、CRLで問題点として指摘されたのは、化学・製造・品質管理 (CMC) 過程には無関連の事項だった。韓国の製造施設については、FDAから事前承認検査が良好に完了したことを示す施設査察報告 (EIR) が発行されており、当初の懸念は解消されたという。

エボラスは、EIRの受領を大きなマイルストーンと評価。CRLで指摘された問題点について90日以内にFDAに返答する考えを明らかにした。

■ FDA、ファイザーのレタクリットを承認

FDAは5月15日、ファイザーのレタクリット (Retacrit、一般名epoetin alfa-epbx) を承認したと発表した。レタクリットは、慢性腎疾患 (CKD) や癌化学療法などに起因する貧血の治療を適応とする生物製剤で、アムジェン (Amgen) の赤血球生成促進剤 (ESA) であるエポジェン (Epogen、一般名epoetin alfa) を参照製品とするバイオシミラーとして初のFDA承認を獲得した。

レタクリット承認までの道のりは平坦ではなかった。開発企業のホスピーラ (Hospira) が同剤の生物製剤申請 (BLA) をFDAに提出したのは2014年12月で、2015年2月にホスピーラを買収したファイザーは、その後アムジェンとのパテントをめぐる法廷闘争に突入。ファイザーは勝訴したものの、肝心のレタクリットは2017年6月にFDAから審査完了通知 (CRL) を受領していた。

FDA、USワールドメズのルセミラを承認 初の非依存性・オピオイド離脱症状緩和薬

FDAは5月16日、オピオイド製剤服用を突然中止した成人の離脱症状緩和を適応として、USワールドメズ (US WorldMeds) が開発したルセミラ (Lucemyra、一般名lofexidine hydrochloride) を承認したと発表した。

ルセミラには離脱症状を緩和する効果があるが、離脱症状を完全に予防するわけではなく、治療期間は最大14日とすることが承認の条件となった。また、オピオイド使用障害 (OUD) の治療は適応対象外だが、OUD管理のための広い意味での長期治療の一部としての使用は認められる。

オピオイド離脱症状には、不安症、動揺、睡眠障害、筋肉痛、鼻水、吐き気、嘔吐、下痢、薬物渴望などがあり、オピオイドに身体的に依存する患者がオピオイド使用を中止もしくは軽

減した際に発症する。症状はオピオイド製剤を処方通り適切に使用している患者やOUD患者でも現れる可能性がある。

ルセミラは非麻薬性および非依存性の選択的アルファ2アドレナリン受容体アゴニストで、ノルエピネフリン (norepinephrine) の産生を抑制する。自律神経系におけるノルエピネフリンの作用は、オピオイド離脱症状の多くに関連すると考えられている。今回の承認でルセミラは、初の非麻薬性オピオイド離脱症状緩和薬となった。

FDAは動物試験および臨床試験を含む15件の市販後試験の実施をUSワールドメズに要請している。さらに、ルセミラの長期使用の検証と、小児への使用を適応とした動物での安全性試験の実施を要請した。◆

今週の製薬企業ニュース

イーライリリー、オールカを買収 癌治療薬候補のオーロラ・キナーゼA阻害剤を獲得

イーライリリー (Eli Lilly) は5月14日、オールカ・ファーマ (AurKa Pharma、以下オールカ) を買収することで両社が合意に至ったと発表した。

オールカはオーロラ・キナーゼA阻害剤であるAK-01の癌治療を適応とした開発を目的に、TVMキャピタル・ライフ・サイエンス (TVM Capital Life Science) が2016年に設立した企業。AK-01はもともとイーライリリーが発見した化合物だが、同社は2016年に開発パイプラインにある候補薬の優先順位を見直し、TVMキャピタル・ライフ・サイエンスにAK-01を売却した。

AK-01は現在、フェーズI臨床試験

下で複数の固形癌を適応症に開発されている。

オーロラ・キナーゼは染色体有糸分裂を制御することにより、細胞の分化に重要な役割を持つと考えられている。染色体分離における欠陥は、腫瘍形成に深く関連する状態であるゲノム不安定性を引き起こすことがある。

オーロラ・キナーゼはオーロラA、B、Cの3種類から成るゲノム安定性に必要な主要な分裂調節因子で、癌細胞においてしばしば過剰発現している。AK-01はフェーズI臨床試験で、オーロラ・キナーゼAに高い選択性を持つことが示されており、臨床効果も示唆されている。今後は毒

性リスクと有効性のさらなる検証が予定されている。

合意の下、イーライリリーはオールカの全発行済み株式を買収する。オールカの株主は契約一時金として1億1,000万ドルを受け取る。AK-01が米国および他の市場で承認を取得後は、さらに売上マイルストーンとして最大4億6,500万ドルを受け取る可能性がある。

イーライリリーはオールカ買収により、癌治療薬開発パイプラインを強化する。イーライリリーは5月10日にも、癌免疫療法剤候補をフェーズIII臨床試験下に持つARMOバイオサイエンシズ (ARMO Biosciences) を約16億ドルで買収することを発表している。◆

アストラゼネカ、2018年第1四半期決算を報告 エミュレートと臓器チップ開発で提携

アストラゼネカ (AstraZeneca) は5月18日、2018年第1四半期の決算を報告した。

売上は前年同期比9%減 (伸長率は恒常為替レート=CERベース、以下同じ) の51億7,800万ドルだった。営業費用の拡大により、純利益は同29%減の3億1,600万ドルとなった。

主力製品の売上は、喘息症治療薬のシンビコート (Symbicort) とパルミコート (Pulmicort) がそれぞれ前年同期比12%減の6億3,400万ドルと同3%減の3億4,600万ドル。胸焼け治療薬ネキシウム (Nexium) が同7%減の4億4,800万ドル、高脂血症治療薬 Crestor が米国市場でのジェネリック薬攻勢の影響で同42%減の3億8,900万ドル、呼吸器疾患治療薬のシナジス (Synagis) が同3%減の2億2,400万ドルといずれも振るわなかった。

一方、経口抗血小板治療薬のブリリント (Brilinta) は同24%増の2億9,300万ドル、2型糖尿病治療薬のファークシガ (Farxiga) は同39%増の2億9,900万ドルと好調だった。

2015年11月にFDAから迅速承認を受けた非小細胞肺癌 (NSCLC) 治療薬のタグリソ (Tagrisso) と2014年12月に同じく迅速承認された乳癌治療薬のリンパーザ (Lynparza) は、それぞれ同89%増の3億3,800万ドルと同100%増の1億1,900万ドルを売り上げた。

別件でアストラゼネカは5月16日、同社の早期研究開発部門 (IMED) のバイオ部門を通じ、エミュレート (Emulate) と提携したと発表した。マサチューセッツ州を拠点とするエミュレートは、2014年7月にハーバード大学ウィスコンシン研究内の複数候補薬について、エミュレートの肝臓チップを利用して安全性を検証し、規制当局への新薬承認申請時にそのデータを提出する考えだという。アストラゼネカは注力する複数疾患分野の研究開発にエミュレートの技術を採用する予定で、両社は共同で肺癌チップ、肺チップ、糸球体臓器チップを作製する。

提携では、エミュレートの臓器チップ技術をIMEDの医薬品安全性に関連する研究で利用する。また提携の一環としてエミュレートの科学者がアストラゼネカのラボに異動

Crestorの売上推移



出典:企業情報を基にMSA作成

し、共同研究を行う予定。

両社は2013年から臓器チップ技術の研究開発で提携しており、2018年3月の毒性学会学術年会で共同研究の結果の一部を発表した。

両社はアストラゼネカのパイプライン内の複数候補薬について、エミュレートの肝臓チップを利用して安全性を検証し、規制当局への新薬承認申請時にそのデータを提出する考えだという。アストラゼネカは注力する複数疾患分野の研究開発にエミュレートの技術を採用する予定で、両社は共同で肺癌チップ、肺チップ、糸球体臓器チップを作製する。

提携の金銭的詳細は非公開。◆

その他の主なニュース

■第一三共、ザイムワークスと提携拡大

第一三共は5月15日、カナダのザイムワークス (Zymeworks) との二重特異性抗体に関する既存の共同研究提携を拡大したと発表した。

両社は2016年9月に、癌免疫治療薬の開発促進を目的に二重特異性抗体に関する共同研究およびクロスライセンス契約を締結。第一三共が二重特異性抗体の作製においてザイムワークスの技術を使用する権利を、一方のザイムワークスは第一三共が保有する癌免疫関連の抗体を活用した二重特異性抗体の研究開発および商業化の権利を取得していた。

今回の提携拡大では、第一三共が新たに2つの二重特異性抗体の作製においてザイムワークスの技術基盤を使用する権利を取得する。第一三共はザイムワークスに契約一時金1,800万ドルならびに開発および販売マイルストーン達成に応じて4億6,670万ドル、また売上ロイヤルティを支払う。

■アイガー、メルクとのライセンス契約を拡大

アイガー・バイオフィーマス・ティカルズ (Eiger BioPharmaceuticals、以下アイガー) は5月16日、開発中のロナファルニブ (lonafarnib) に関するメルク (Merck) との既存のライセンス契約を拡大し、同剤をハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群

(HGPS) の治療を適応に開発することで合意したと発表した。HGPSは、先天的遺伝子異常を原因とする早老症のひとつ。アイガーはライセンス契約対象の適応症と、将来承認された場合の適応症でのロナファルニブの商業化と供給の権利を取得する。

ロナファルニブはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤で、HGPSの原因となるタンパク質のファルネシル化を阻害する。

アイガーは同日、プロジェリア研究財団 (PRF) との提携も発表。提携の下、アイガーはPRFが進めるロナファルニブの臨床試験に薬剤を提供し、新薬承認申請 (NDA) を担当する。

FDA、アムジェンの片頭痛治療薬を承認
新規CGRPアンタゴニストのエイモビグ

アムジェン (Amgen) は5月18日、開発していたエイモビグ (Aimovig、一般名erenumab-aooe) が成人の片頭痛の予防的治療を適応にFDAから承認を受けたと発表した。

エイモビグは完全ヒト化の選択的カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) アンタゴニスト。このメカニズムを持つ片頭痛治療薬がFDAから承認されたのは今回が初めて。CGRPは片頭痛発症に重要な役割を果たしていると考えられている。患者は月1回、自己注射によりエイモビグを投与する。

エイモビグの有効性は臨床試験3件で検証された。そのうち995名の反復性片頭痛患者を対象にしたプラセボ対照試験では、6ヶ月の治療期間中、1ヶ月あたりの片頭痛発症日数がエイモビグ投与群でプラセボ投与群に比べて平均1~2日少なかった。また、577名の反復性片頭痛患者を対象にした別のプラセボ対照試験でも3ヶ月の治療期間中、1ヶ月あたりの片頭痛発症日数はエイモビグ投与群でプラセボ投与群に比べて平均1日少なかった。

慢性片頭痛患者667名を対象にした別の試験では、3ヶ月の治療期間中、エイモビグ投与群患者の1ヶ月あたりの片頭痛発症日数はプラセボ群に比べて平均2.5日少なかった。

全3試験で報告された主な副作用は、注射部位反応と便秘だった。

アムジェンによると、米国でのエイモビグ治療費は月575ドル、年間6,900ドル。患者の自己負担額は保険内容によって異なるが、同剤の利用条件を満たし民間保険に加入する患者は「エイモビグ・コペイ・プログラム (Aimovig Copay Program)」の利用により、月5ドル程度で利用できるという。

アムジェンは片頭痛を適応症とするエイモビグの開発および商業化でノバルティス (Novartis) と提携しており、アムジェンが日本市場での独占的商業化権を、ノバルティスが欧州、カナダ、および他地域における独占的商業化権を持つ。欧州医薬品庁 (EMA) はエイモビグの承認申請を審査中で、ノバルティスは欧州で向こう数カ月以内の承認取得を期待している。◆

ノボノルディスク、バイオラミナと提携
幹細胞由来の細胞療法の開発で

ノボノルディスク (Novo Nordisk) は幹細胞由来の新規療法の開発を目的として、スウェーデンに拠点を置くバイオテック企業のバイオラミナ (BioLamina) と提携した。バイオラミナが5月16日に発表した。

両社はこの提携で、バイオラミニス (Biolaminis) と名付けられたバイオラミナのヒト組み換えラミニン (laminin) の細胞培養基質を利用し、幹細胞由来の新しい細胞療法の開発に取り組む。

ラミニンは、細胞外マトリックスの基底膜を構成する巨大タンパク質。バイオラミニスは、バイオラミナが独自に開発し製造する全長ヒト組み換えラミニン細胞培養基質で、この種の製品としては唯一のものとなる。

バイオラミニスを基盤とした新規細胞療法をめぐっては、スウェーデンのルンド大学研究班とシンガポールのデューク-NUS (Duke-NUS) 医学大学の研究班が開発にすでに着手している。

ノボノルディスクはバイオラミナとの提携にあわせ、両大学の研究班とバイオラミニス基盤細胞療法の研究開発進展を目的とした研究契約を締結した。ノボノルディスクは注力する糖尿病以外の分野においても細胞療法開発を進める考えで、ルンド大学研究班にはパーキンソン病治療を、またデューク-NUSの研究班には心筋および網膜疾患治療を適応とした幹細胞由来細胞療法の開発に対し、研究資金を提供する。◆

今週のバイオテクニクス

ブルーバード、メディジーンと提携拡大
癌分野におけるTCR免疫療法剤の研究・開発で

ドイツ拠点のバイオテク企業メディジーン (Medigene) は5月14日、ブルーバード・バイオ (bluebird bio、以下ブルーバード) との既存の提携を拡大することで両社が合意に至ったと発表した。

両社は2016年9月に、癌分野の4つの標的に対するT細胞受容体 (TCR) 免疫療法に関する戦略的な研究開発提携、およびライセンス契約で合意したことを発表していた。この提携合意には、メディジーンが独自のTCRの単離と特性化プラットフォームを利用し、ブルーバードが選択した標的抗原に対するTCR免疫療法剤

候補の発見を担当すること、両社が非臨床開発を共同で実施し、その後前臨床および臨床開発と商業化をブルーバードが単独で担当することなどが盛り込まれていた。ブルーバードは同社が選択するTCR免疫療法剤の知的財産を独占的にライセンスする権利を取得した。

提携拡大合意の下、両社は治療標的を4つから6つに増やす。メディジーンは一時金として800万ドルを受け取る。また、複数の適応および市場でTCR免疫療法剤が開発され販売された場合には、メディジーンはマイルストーン金として各TCR免疫療法剤

プログラムにつき最大2億5,000万ドルを受け取るほか、純売上に応じた段階的なロイヤリティ支払いを受けられる可能性がある。さらにメディジーンは、提携拡大合意後の1件目の提携プロジェクトに対し100万ドルを受け取る。

メディジーンのTCR免疫療法は、患者自身のT細胞を腫瘍特異的T細胞受容体で武装するもの。改変されたT細胞は、腫瘍細胞の免疫寛容や腫瘍誘導性免疫抑制などを回避して腫瘍細胞を見つけ、効率的に殺傷することができると考えられている。メディジーンはTCR免疫療法剤のMDG1011を自社開発しており、今年3月に複数の血液癌を適応症にしたフェーズII臨床試験を開始した。◆

今週の研究関連ニュース

複数細菌を排除する「ユニバーサル抗体」
ドイツ癌研究センターが世界で初めて発見

ドイツ癌研究センター (German Cancer Research Center、以下DKFZ) の研究班は5月14日、複数のさまざまな細菌を同時に排除する能力を持つ「ユニバーサル抗体」を世界で初めて発見したと発表した。研究結果は同日、ネイチャー・イミュノロジー誌 (Nature Immunology) オンライン版にも掲載された。

人体は異物である微生物の侵入に対し、微生物の多糖類表面抗原に対する液性免疫反応により感染を防ぐが、通常は1種類の抗体が特定の1種類のサブグループに属する細菌を殺傷するのみで、他の細菌に対する感染予防効果は持たないと考えられてきた。細菌は、細菌表面の糖構造により異なるサブグループに分類される。

免疫機構が病原菌の働きを抑制するメカニズムについて研究を続けてきたDKFZの研究班は今回、肺炎桿菌、またはクレブシエラ・ニューモニエと呼ばれる細菌に対する抗体の使用により、免疫機構が他のさまざまな細菌を認識し無効化することを

発見した。

クレブシエラ属の細菌は全人類3分の1以上の体内に常在しており、主に鼻粘膜や腸内で発見される。健康な人ではクレブシエラ・ニューモニエは全く無害だが、免疫力が低下した人では過剰に複製され、重篤な疾患の発症につながる可能性がある。クレブシエラ・ニューモニエはしばしば院内感染の原因ともなり、抗生物質に対する耐性も高いことが知られている。

研究班は、健常者の血液からクレブシエラ属のサブグループに対する抗体を採取し検証した。その結果、抗体はクレブシエラ・ニューモニエのサブグループに属するさまざまな細菌への防御効果を示しただけでなく、他の細菌や特定の酵母やウイルスも認識した。こうした抗体が何を認識したかを理解するため、研究班が細菌表面の糖構造を観察したところ、クレブシエラに対する抗体が結合した全ての微生物がマンノース (mannose) と呼ばれる単糖の小構造を提示していた。



クレブシエラ・ニューモニエの病原菌
写真提供: 国立アレルギー感染症研究所 (NIAID)

研究班は、さまざまな微生物が持つこの糖構造を認識する抗体の利用により、免疫システムが異なる種類の病原菌を効率的に除去すると結論付けた。またクレブシエラ・ニューモニエに対する抗体について、感染治療薬、および免疫システムが低下した高感染リスク患者に対する感染予防薬になる可能性もあると指摘。特に治療において、抗体の持つさまざまな病原菌の認識と除去能力が極めて重要であると述べた。

研究班は、ユニバーサル抗体の有効性を前臨床試験で実証済みで、今後、ヒトにおける臨床効果を検証する予定。◆