

米国製薬業界週報

目次

インタビュー P2-

民間による医療技術評価のモデル

行政関連ニュース P4-

後発生物製剤法案が上院委員会を通過

最高裁、反トラスト法関連訴訟を棄却

EPO製剤のメディケア償還方式に関する委員会開催

製薬企業による医師への金銭提供の実態を発表

製薬企業ニュース P6-

第67回米国糖尿病学会議ハイライト

富山化学とロシュ、リウマチ治療薬でライセンス契約

サーモディクス、メルクと提携

バイオニュース P8

ジェネンテックとアボットが提携

スカイファーマとソムナスが提携

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。



比較効果研究を奨励する新たな動き より効果的なヘルスケア効果を目指して

高まるヘルスケア・コストに対処するため、米国ヘルスケア資金の有効利用判断の体系的な方法として、比較効果評価が注目されている。現状では、1ドル当たり30セントが、非効果的、不適切、あるいは不必要なケアに流れているとの調査結果が出ている。同時に、ヘルスケアの選択肢はかつてなく拡大している。1990年代半ば以降、処方箋数は80%、新しい医療機器の特許認可数は100%、教育研究病院による診察件数は300%上昇している。ヘルスケアに選択肢が増えるに従い、混乱も深まっている。いったい、どんな治療がどんな患者に、どんな状況で最も効果を発揮するのだろうか？

現在、比較臨床情報をヘルスケアシステム決定に組み込む努力が増えつつあり、連邦機関や民間団体によって様々な試みがなされている。今月初旬に下院歳入委員会の保健に関する小委員会で本課題が取り上げられた際、これら既存機関や団体をモデルとして、比較効果研究を主な役割とする独立機関の設立が論議された。公聴会でメディケア費用諮問委員会（Medicare Payment Advisory Commission、MedPAC）は、こういった研究は「死亡や病状悪化のような臨床転帰、およびクオリティ・オブ・

ライフ、症状の重症度、患者の満足度といった機能転帰、そして費用対効果を含む経済効果の評価を行うもの」としている。

比較効果研究支持派

ここ数週間、いくつかの団体・機関が現在の比較効果研究拡大の支援を表明している。ブルークロス・ブルーシールド協会（Blue Cross and Blue Shield Association、BCBSA）は5月、政府・民間の医療保険支払者負担による、年間予算5億ドルの新たな独立民間機関の設立を提唱した。MedPACは、連邦議会に最近提出したレポートの中で、半官半民の独立団体設立を提唱している。この場合、運営資金はメディケア信託基金、一般税収、全国のヘルスケアサービス関連支出への課税、あるいはタバコ、アルコール、トランス脂肪酸含有品など健康に有害な製品への課税収入で賄うとしている。

ニューヨーク州選出民主党上院議員で大統領選候補でもあるヒラリー・クリントン議員も、比較効果研究を支持している。先月、クリントン上院議員はBCBSAの提案に支持を表明、関連法案を提出することを確約した。5月にジョージ・ワシントン

比較効果研究を行う機関(例)

民間機関	
BCBSA 技術評価センター (TEC)	1985年設立。13あるAHRQ指定EPCの1つ。民間医療保険支払者やCMSの委託調査を行っている。
ECRIインスティテュート (ECRI Institute)	40年以上に渡り比較効果研究を行う非営利団体。世界保健機関(WHO)の協力機関であり、AHRQ指定EPCでもある。本年10月にワシントンDCで比較効果研究の学会を開催する予定。
連邦政府機関	
CMS	ナショナル・カパレッジ・デターミネーション(NCD)のための調査を行う。CMS調査の補助のため、外部団体の調査に出資する。
AHRQ	メディケア処方箋医薬品給付改革法を通じて比較効果研究に最高5,000万ドルまでの予算が認められている。現在まで毎年1,500万ドルを計上。18ヶ月以内に、10の優先課題評価を終了し、報告しなくてはならない。
国立衛生研究所(NIH)	現在連邦政府最大の同種同効薬臨床試験(head-to-head)出資機関。
退役軍人局(VA)	同種同効薬臨床試験に出資する。フォーミュラリ決定の際、通常、製薬企業に費用対効果調査を要求する。

ン大学で演説した際には、クリントン上院議員はヘルスケアコスト削減のための7つの改革案を提唱している。その中で議員は、「コストを押し下げる目的でケアのクオリティを向上させる」ための戦略の1つは、「半官半民のベスト・プラクティス・インスティテュート (Best Practice Institute)」を設立することとしている。

国内外のモデル

保険の償還対象範囲を決定する際に、治療法の臨床及び経済評価を条件としている国は数多い。こういった国々では、比較効果研究は政府機関で行われている。例えば英国では、国立臨床研究所 (NICE) が、約200人のスタッフと約3,000万ポンド(約6,000米ドル)の予算で臨床およびコストの評価を行っている。疾患それぞれの最適な治療法に関する指針を供給するにあたり、NICEはどの治療法を英国の公的保険の対象とするかも決定する。

比較効果研究拡大導入の反対派は、ケア効果の算定や医療に関する決定を医療保険支払者に委ねることについて懸念を表明している。しかし、比較効果研究を拡大することについて米国の大多数は、評価情報は啓蒙のためであり、義務付けるためではないという点で一致している。今月の連邦議会公聴会で、NPOヘルスケア支援団体、プロジェクト・ホープ (Project HOPE) のシニア・フェロー、ゲイル・ウィレンスキー氏は、この点について語っている。彼女が構想する機関は、中央集約的に保

険対象を決定する機関ではなく、医療保険支払者が利用できるものであると同時に、患者や医療提供者が意思決定に利用できる情報を供給する機関となっている。

このようなプロセスは既にある程度、米国でも行われている。オレゴン健康科学大学 (Oregon Health & Science University) は、連邦医療研究品質局 (AHRQ) 指定の科学的根拠に基づくプラクティス・センター (EPC) の1つであるが、同大学を含むAHRQ指定EPCは、薬品効果評価プロジェクト (Drug Effectiveness Review Project, DERP) を、医療提供者の教育およびケアのクオリティ向上を意図して、15州に渡って継続している。このプロジェクトは、同じ治療クラスに属する薬剤の効果および安全性の最良のデータを収集し、各州公共政策に反映させている。例えば、ノースカロライナ州はDERPによって2003年、約8,000万ドルの節約を達成している。

組織構成および財源の選択肢

比較効果研究が幅広く政策決定に影響力を持つためには、研究によって見出された事柄が、各方面から客観的かつ信憑性があるものとして受け入れられなくてはならない。影響力を行使できるか否かは、研究機関の所在と後ろ盾によって大きく左右されるため、現在推進派は、組織および財源に関する最良の選択肢を探っている。数多くの民間機関がこれまでに比較効果評価を保険内容決

定のために利用しており、メディケア・メディケイド・サービスセンター (CMS)、AHRQ、国立衛生研究所 (NIH)、退役軍人局 (VA) のような連邦機関も、こういった民間機関による調査に出資した実績がある(前頁表参照)。

現在考えられる選択肢として、新しい連邦機関を設立するか、現存の連邦機関の拡大が挙げられるが、その場合どちらも政府歳出予算に財源の大部分を求めることになる。このアプローチの支持派は、政府が役割を果たすことは研究成果に客観性と信憑性を与えるとしている。メディケアは重要な受益者となることから、メディケア信託基金も財源の1つとして考えられる。また、現在AHRQが独立外部委員会と行う研究を拡大したり、米国科学アカデミー医学院 (IOM) のような準政府機関に出資することも、政府の選択肢となるだろう。

新たな研究機関に対する政治的圧力を最小限にするため、完全な民間機関を設立するか、民間が運営する半官半民パートナーシップに出資することも、選択肢であろう。BCBSAのような医療保険支払者は、このような提案の支援を既に表明している。

連邦議会がこの課題にすぐ行動を起こすとは考え難いものの、将来進展を見る可能性は大いにある。しかし、新機関の設立あるいは既存機関の拡大によって、幅広い治療分野で比較効果研究の成果が発表されるには、まだ年月を要するだろう。◆

インタビュー

民間による医療技術評価のモデル

ブルークロス・ブルーシールド協会技術評価センター エグゼクティブ・ディレクター ナオミ・アロンソン博士

ブルークロス・ブルーシールド協会 (BCBSA) においてアロンソン博士は、連邦医療研究品質局 (AHRQ) の依頼を受けて、300件以上の医療技術評価、及び10件の科学的根拠に基づくレポートの監督を手がけている。本インタビューでは博士に、技術評価センター (Technology Evaluation Center, 以下TEC) における調査研究について語っていただいた。

——TECでは、薬品に注力した評価は

比較的少ないようです。評価対象は、どのようにして選択なさるのですか。

アロンソン:我々の評価対象となるインベントリーに占める薬品の割合は、ますます大きくなってきています。TECでは、学会等の会合に出席したり、医学専門誌に目を通したり、FDAの動向の追跡などを行い、毎月スタッフと、我々のプランの医療・製

薬関係のディレクターと会合を行い、持ち込まれるトピックのどれを優先するかについて話し合います。我々のプランの優先課題の予測にも、努めています。TECが毎月取り上げるトピック50件につき、2~3件が優先的評価にまわされます。TECでは年間20~25件の評価が行われますが、それだけでは我々のプランが必要とする科学的根拠に基づく臨床情報を、完全

に得られないことは明らかです。我々がメディカル・ポリシー・リファレンス・マニュアル (Medical Policy Reference Manual) という商品をプランのために維持している理由は、そこにあります。これは350に上る医療保険プランの概要で、その多くはTEC評価に基づいています。これらの評価を受ける資格として、評価対象の医療技術は臨床的に重要であり、弊社プランに汎用的な重要性を持つ必要があります。TEC評価にまわされる技術は、方法的により複雑であるか、より高い公共性があるか、あるいはリーダー的存在となる可能性があるものとなっています。

——TECはメディケア・メディケイド・サービスセンター(CMS)とも協力されているようですが、こちらについてお聞かせください。

アロンソン: CMSとの関係は、長期にわたって継続しています。以前はCMSと直接契約して、CMSのために評価を行っていました。実際、1998年、1999年、2000年には非常に多くのプロジェクトを手懸けています。以後CMSは技術評価の調達プロセスを変更し、現在ではAHRQを介して契約しています。CMSのためのプロジェクトを専門とするAHRQの科学的根拠に基づくプラクティス・センター (Evidence-based Practice Center、以下EPC) には、デューク大学 (Duke University)、タフツ・ニューイングランド・メディカルセンター (Tufts New England Medical Center)、そしてECRIインスティテュート (ECRI Institute) の3つがあります。我々は、CMS以外のプロジェクトも行う、ゼネラル・センターの立場を取っています。時に応じて、AHRQから特定のCMSが取り組んでいる課題に対応するため、TECが既に開始している評価のアップデートを依頼されることもあります。例えば、TECによる頸動脈ステントの分析は、CMSによる最近の医療費償還に関する判断に非常に役立ったようです。

——これから先、費用対効果評価が

TECにとって、より大きなものになるとお考えですか。

アロンソン: 費用対効果評価は、我々のコア・プロセスの一部とは言えませんが、評価員の殆どは、費用対効果評価を、臨床実証を得た後に初めて踏



ナオミ・アロンソン博士

む2番目のステップと捉えることに同意すると思います。もちろん、費用対効果評価は非常に重要な分析ツールではありますが、欧州などと異なり、おそらく米国では政策決定にそれほど使われていないかと思えます。英国国立臨床研究所 (NICE) は、ナショナル・ヘルス・サービス・システムと密接に繋がっていて、費用対効果評価は公に頻繁に利用され、社会的にも広く認識されています。米国の状況は、それとは異なります。費用対効果評価は、安価なヘルスケア維持に非常に重要であり、我々もそのことを知らしめるように努めています。特定の技術が、医療コストを引き上げる可能性がある場合、あるいは一般から多くの注目を集めている場合、我々はそれを、費用対効果の妥当な方法論を説明するための実例として使用するよう努めています。臨床効果評価の場合と同様に、データの取り扱い、科学的根拠の質の評価について、非常に明確な規定があります。こういった規定は、米国公衆衛生局によって1998年から1999年ごろに規定されました。この分野では、企業が作成した資料は、時に標準的な手法に準拠していないことがあります。しかし、ひとたび費用対効果の計算方法に関する規定に準拠しなくなると、大変な誤解を招く結果になりかねません。我々は、この

方法論を指導を確実に推進することを意図しています。将来に機会があれば、もちろんこれを、興味あるトピックに適応します。

——連邦政府が、比較効果研究にさらなる財源を割くことについて、どのようにお考えですか。

アロンソン: BCBSAは比較効果研究分野において、真に指導的立場を取り続けて来ました。そして、本分野における研究の量および種類を拡大するため、独立機関を設立する運動を続けています。AHRQは、これまで非常に優れた仕事をしてきました。私は、彼らの仕事に積み重ねていく必要があると感じています。私はAHRQのEPCディレクターも兼任していますが、体系的な調査を行う際に、何が足枷となり、大きなフラストレーションの元であるかといえます。証拠となる研究データが無いということです。レジストリとデータベース分析にも意味はありますが、究極的には、この分野の臨床試験の質、量、そして試験データへのアクセスを向上させなくてはなりません。それは、今日非常に多くみられる、同じ症状を持ちながらも異なるタイプの患者に対する、最良の治療法理解への、大きな前進となるでしょう。私は、ヘルスケアの効率性を上げ、コスト的に手の届くものとして、アクセスを容易にすることは、必須だと思います。

プロフィール Naomi Aronson, Ph.D.

アロンソン博士は、全国的に認知されたテクノロジー評価プログラム、およびAHRQのEPCとしてのTECの発展に、監督的立場で貢献してきた。博士は、ハンガリーの国民保険システムにおける科学的根拠に基づいた医療構築のため、アメリカ国際開発局 (U.S. Agency for International Development) が技術協力を行った際、民間部門の代表として参加している。また、科学・医療社会学の専門家としてノースウェスタン大学 (Northwestern University) にて教鞭も執っている。博士課程修了後の研究を、マサチューセッツ工科大学 (MIT) にて終了。

今週の行政関連ニュース

後発生物製剤法案が上院委員会を通過
生物製剤の簡易承認に向けて、一步前進か？

エドワード・ケネディ上院議員

米連邦議会上院の健康教育労働年金委員会は6月27日、後発生物製剤のFDA簡易承認に道を開くこととなる法案、生物製剤価格競争および革新法 (Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007) を承認した。超党派による本法案を提出したエドワード・ケネディ議員(民・マサチューセッツ州選出)、オリン・ハッチ議員(共・ユタ州選出)ら5議員は、経済的な後発生物製剤の市場導入促進とともに、ブランド会社の新薬開発へのインセンティブ提供のバランスを意図したとの声明を発表している。

本法案下の後発生物製剤のFDA簡易承認は、後発製剤が安全性・純度・有効性において、ブランド製剤と臨床的に重要な相違がない事の証明を必要とする。提出データとしては、分析データ、動物試験データの他に、少なくとも一回分の臨床試験データの提出が、FDAが不必要と判断しない限り必要となる。さらに、ブランド製剤の代替品として医療専門家の

指導などが無くても使用可能な「互換性 (interchangeable)」のある後発製剤と承認されるためには、安全性と効能において、臨床結果がブランド製剤と全く同一であることを、証明しなくてはならない。互換性が認められない後発製剤は、バイオシミュラーと呼ばれることになる。互換性のお墨付きが無い分、バイオシミュラーは販促活動において不利であると見られ、後発製剤会社はこの定義に難色を示していると伝えられている。

ブランド会社に対する妥協が焦点の一つとなった本法案だが、後発製剤会社は、本法案がブランド製剤に与えられる12年の独占期間に、特に強い抵抗を示している。ジェネリック・ファーマスーティカル・アソシエーション (GPhA) は、「(このように) 恣意的で過度な」独占期間は、「前例の無い不当なもの」であり、消費者・企業の利益を損なうとの内容の声明を即日発表、ブランド会社がマイナーな変更を製剤に加えるこ

とにより、独占期間をさらに12年間延長することを本法案は可能にしているとの懸念も示している。なお、最初に承認を受けた後発製剤には、1年間の独占期間が与えられる。

12年間のブランド独占期間が法制化された場合、直ちに後発製剤の攻撃にさらされる可能性のある製剤には、アムジェン (Amgen) の貧血治療薬エポジェン (Epogen)、ジェンザイム (Genzyme) のゴーシュ病治療薬セラゼイム (Cerezyme)、イーライリリー (Eli Lilly) のインスリン製剤ヒューマリン (Humulin) などが挙げられる。

今後本法案は上院全体で審議されることになり、下院でも同様の法案審議を控えている。◆

最高裁、反トラスト法関連訴訟を棄却
ノルバデックスのジェネリック薬販売合意を巡って

米最高裁は6月23日、乳癌治療薬、ノルバデックス (Nolvadex) を販売するアストラゼネカ (AstraZeneca) とバー・ファーマスーティカルズ (Barr Pharmaceuticals、以下バー) 間で結ばれた、バー製造のジェネリック薬販売を延期させるため行った合意契約が反トラスト法に違反するかについての裁判で、合意契約の合法性に関する判断を避けた上で、訴訟を棄却した。

アストラゼネカの前身であるゼネカ (Zeneca) は1987年、簡易新薬承認申請 (ANDA) を行ったバーに対しパテント侵害訴訟を提起したが、連邦地裁は1992年、ゼネカの当該パテントは無効であるとする判決を下した。その後両社は、バーによるパテント無効の主張の取り下げ、および当該パテントの失効期日までジェネリック薬を販売しない旨で合意、バーはゼネカ

から2,100万ドルの現金支払いを受けた。またバーは同契約の下、パテントの失効期日まで、ゼネカから供給されるノルバデックスの販売権を獲得した。これを受けて、ノルバデックスを使用する個人およびグループからなる原告団は、同契約が反トラスト法に抵触すると主張、2000年および2001年に訴訟を提起した。原告団の訴えは、連邦地裁および巡回控訴裁で退けられている。

今回の訴訟はハッチ・ワックスマン改正法のボトルネックを強調するものだ。同法は、オレンジブックに掲載済みのパテントについて、その正当性を争うANDAを最初に行ったジェネリック会社に対し、180日間の独占販売期間を認めている。独占販売期間の開始日は当該ジェネリック薬の販促活動開始日と定められている。FDA

は、ANDA第1申請者が有する独占販売期間が切れるまで、後続のANDA申請について承認を行えないため、この規定は、結果的にブランド会社とANDA第1申請会社が、報奨金と引き換えに、ジェネリック薬販促活動開始日を遅らせる合意を締結するインセンティブを提供することになった。このような示談はジェネリック薬との競争を阻止することになる。

司法省を代表して法務次官は、最高裁に提出した訴訟事件摘要書において、今回の裁判は複雑かつ慎重を期する重要な問題に関連するもので、いかなる場合にジェネリック薬販売の遅延に向けた示談が妥当となるか、を示す判断基準を設定する機会としては適切ではない、との判断を示した。最高裁は今回、司法省の判断に合意し、訴訟を棄却したが、今後、示談の妥当性に関する幅広い問題に対し、回答を与える必要性に迫られるだろう。◆

その他の主なニュース

■ タキソテールに優先審査指定

サノフィ・アベンティス (Sanofi-Aventis) は6月27日、抗癌剤のシスプラチン (cisplatin) 及びフルオロウラシル (fluorouracil) との併用で、手術または化学療法に先駆けて行う局所進行性の頭頸部扁平上皮細胞癌 (SCCHN) 治療を適応として、補足新薬承認申請 (sNDA) を行っていた抗癌剤タキソテール (Taxotere、一般名 docetaxel) の注射濃縮剤がFDAから優先審査指定を受けたと発表した。

タキソテールは、SCCHNの他、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌の合計5種類の癌につき、化学療法との併用を含む7件の適応が承認されている。

別件でバイエル (Bayer) とオニクス・ファーマスーティカルズ (Onyx Pharmaceuticals) は共同開発したネクサバル (Nexavar、一般名 sorafenib) の肝細胞癌 (HCC) を適応としたsNDAを行ったことを明らかにした。両社は今月初めに行われた米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で、HCC治療を適応としたネクサバルの良好な臨床試験結果を発表していた。

■ 連邦控訴裁、武田アクトスのパテントの有効性を支持

米国連邦巡回控訴裁判所は6月28日、武田薬品工業と武田ファーマシューティカルズ・ノースアメリカ (Takeda Pharmaceuticals North America) の糖尿病治療薬アクトス (Actos) の活性成分に関わるパテントNo. 4,687,777 (以下'777) が、有効であるとの判断を示した。今回の裁判は、ジェネリック会社アルファファーム (Alphapharm) が、同パテント有効性を支持した地裁判断に対して控訴したものの、アルファファームが'777無効の理由として主張した先行技術に対する自明性は、今回も認められなかった。今回の判断は、自明性を化合物に関して立証するには、化学者が先行化合物に特定の方法で変更を加えた理由を識別する必要があるとしており、製薬業界にとってとりわけ重要な判断と受け止められている。

EPO製剤のメディケア償還方式に関する委員会開催
アムジェンは固定料金制に難色

下院の歳入委員会の健康小委員会は6月26日、腎臓透析患者への貧血治療薬に対するメディケアの償還システムの変更に関する法案について討議するための聴聞会を開催した。最近、使用量に応じて償還する現行システムは、透析センターに貧血治療薬を過剰投与するインセンティブを与えているという複数の調査結果が発表され、末期腎不全 (ESRD) 患者への赤血球生成促進剤 (ESA) 投与の安全性の問題が取り沙汰されていた。

ESAはヒト組み換え型赤血球生成促進因子 (EPO) 製剤として知られ、エポジェン (Epogen)、アラネस्प (Aranesp)、プロクリット (Procrit) がある。ESRD患者へのエポジェン投与に対するメディケア償還額は、1991年の2億4,500万ドルから2004年には20億ドルと約7倍増になった。

聴聞会では、腎臓透析患者への貧血治療薬のメディケア償還を固定料金制にすべきとの意見に対し、CMS

のレズリー・ノーウォーク局長代理もこれを概ね支持した。一方、エポジェンとアラネस्पを販売するアムジェン (Amgen) は、2007年4月までの米国の透析患者の約80%のデータの解析結果を根拠に、ヘモグロビンレベルが13mg/dL以上の患者の割合が減少していることや、ヘモグロビンレベルの改善に伴いエポジェンの用量を減らしている医療従事者の割合が、CMSがEPO製剤について問題提起した2005年11月の72%に比べ、2007年4月には81%に上昇したことを強調した。

小委員会のピート・スターク委員長は、ESRD患者が最も質の高い治療を受けられるようなメディケア償還システムを確立すべきだと述べた。一部報道によれば、来月の下院歳入委員会、エネルギー商務委員会に向け、下院議会の民主党議員らは同内容の法案の草案作成に取り掛かっている。◆

製薬企業による医師への金銭提供の実態を発表
精神科医には平均約4万5,000ドル

バーモント州のウィリアム・H・ソレル司法長官は6月26日、製薬企業による販促活動の実態を公開する報告書 (Pharmaceutical Marketing Disclosures) を発表した。今回の報告書は、製薬会社に対し、販促活動にかかった費用の詳細を州の司法長官に報告し、長官がそれを公開することを義務付けた同州の法律に基づいて作成された。同様の法律はカリフォルニア州、メイン州、ミネソタ州を含む他の5州でも成立している。

報告書が対象とした2006予算年において、同州に報告を行った81社が販促を目的に医師や病院などに直接提供した金銭は総額で224万7,769ドルで、このうちイーライリリー (Eli Lilly)、サノフィ・アベンティス (Sanofi-Aventis) など提供額上位5社による贈答金額が全体の59%を占めている。

一方、最も多額の金銭を受け取っ

た医師トップ10名の合計受領金額は154万9,891ドルで、全体の69%を占めた。最も多額の金銭を受領したのは精神科医で平均4万5,692ドル、次いで内分泌科医の平均3万3,729ドルだった。またトップ10名の平均受領額は1万5,027ドルでだった。

ところで6月27日、上院の高齢化問題特別委員会は、製薬業界から医師への高価な贈答品や現金の提供についての公聴会を開催した。委員からは、医師に対する金銭や贈答品の記録作成を全米レベルで義務化するといった提案もなされた。一方、公聴会に出席した米国研究製薬工業協会

(PhRMA) は、州レベルで進んでいる法制化について、治療オプションの有効性やリスクといった重要な科学的情報への医師によるアクセスを妨げるものだと批判する見解を発表している。◆

今週の製薬企業ニュース

第67回米国糖尿病学会議ハイライト
期待のSGLT2阻害剤は良好な結果

6月22日から26日までシカゴで第67回米国糖尿病学会議(Scientific Sessions of the American Diabetes Association)が開催された。既発売の大型治療薬の有効性および安全性と、期待の新薬候補の開発進捗状況に関する主な発表を紹介する。

新医薬品クラス:SGLT2選択的阻害剤

ブリistol・マイヤーズ スクイブ(Bristol-Myers Squibb)とアストラゼネカ(AstraZeneca)はナトリウムグルコース共輸送体-2 (SGLT2) 選択的阻害剤のダパグリフロジン(dapagliflozin)について、2型糖尿病治療適応のフェーズIIa臨床試験データを発表した。

SGLT2阻害剤は、腎臓に特異的に発現する糖の再吸収に関わるSGLT2を選択的に阻害することで、尿細管における糖の再吸収を抑制するとともに、過剰な糖を尿中に排泄させ、血糖値を正常化させる薬剤。細胞に負荷を与えず高血糖を是正し、糖毒性を解除してインスリン抵抗性を改善することから、糖尿病の根本的な治療につながると期待されている。SGLT2阻害剤は他にも、サノフィ・アベンティス(Sanofi-Aventis)やグラクソ・スミスクライン(GlaxoSmithKline)がフェーズII臨床試験段階で開発している。

同試験では、血糖コントロールの指標であるA1Cレベルが6~10%および空腹時血清グルコース値(FSG)が240mg/dL以下で、薬品による治療を受けたことのない、またはメトフォルミン(metformin)を4週間以上使用している2型糖尿病患者47名を対象に、プラセボかダパグリフロジン5、25、100mg用量を14日間に渡り投与した。結果、試験開始から13日後のFSGは投与開始2日前のレベルに比べてダパグリフロジン5、25、100mg投与群でそれぞれ14.5%、17.3%、21.9%、プラセボ群での6.3%低下に比べ統計的有意差が示された。副作用による投与中止例は報告されなかった。

DPP-IV阻害剤

メルク(Merck)は、DPP-IV阻害剤

として米国市場で唯一販売されているジャヌビア(Januvia、一般名sitagliptin)の2型糖尿病治療を適応とした試験結果を発表した。DPP-IV阻害剤はインスリン分泌を促すインクレチン消化管ホルモン(GLP-1およびGIP)を分解するDPP-IV酵素を阻害し、活性化インクレチンのレベルを上げることで血糖値を下げる新クラスの2型糖尿病経口治療薬。

試験では、A1Cレベルが8.7%の2型糖尿病患者を対象に、ジャヌビア単独投与、ジャヌビアとメトフォルミンの併用投与、メトフォルミンの単独投与を施し、米国糖尿病協会(American Diabetes Association、以下ADA)が目標とするA1Cレベル7%未満の達成率を評価した。結果、A1Cレベル7%未満の達成率はジャヌビア50mg用量とメトフォルミン1,000mg用量の1日2回併用投与群で67%、メトフォルミン1,000mg用量の単独投与群で44%だった。また、ジャヌビア50mg用量とメトフォルミン500mg用量の1日2回併用投与群とメトフォルミン500mg投与群での達成率はそれぞれ48%、25%、ジャヌビア100mg単独投与群では23%だった。

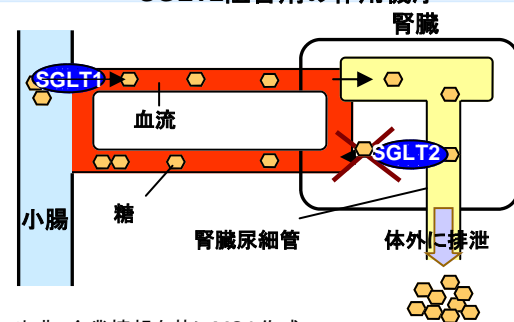
ジャヌビアと同クラスのDPP-IV阻害剤であるガルバス(Galvus)を新薬承認申請中のノバルティス(Novartis)は、2型糖尿病治療に一般的に使用されるスルホニル尿素系薬剤のグリメピリド(glimepiride)とガルバスを併用した場合、グリメピリド単独投与と比べてA1Cが0.6%低下し、顕著な血糖値の低下が示されたと発表した。

バイエッタに好結果

イーライリリー(Eli Lilly)とアミリン・ファーマスーティカルズ(Amylin Pharmaceuticals)は、2型糖尿病治療薬バイエッタ(Byetta、一般名exenatide)の良好な試験結果を発表した。

試験は、30週間のプラセボ比較対照試験に参加した2型糖尿病患者151名を対象に、オープンラベル追跡試験の

SGLT2阻害剤の作用機序



出典:企業情報を基にMSA作成

形で行われた。試験開始から3年半後、バイエッタ1日2回と一般的な治療薬の併用群で、A1Cレベルおよび空腹時血糖値で評価した血糖値の持続的低減が見られ、先に実施されたプラセボ比較対照試験結果との整合性が確認された。また、併用投与群では体重減少、トリグリセリドレベルの増加、最大および最低血圧の低下が確認された。さらに、善玉コレステロール(HDL)の増加と悪玉コレステロール(LDL)の低下が見られ、心血管リスク因子低減との関係性が示された。

ファイザー(Pfizer)は、吸入型インスリン製剤エクスベラ(Exubera)について、継続中の2型糖尿病患者における長期投与試験結果を発表した。

エクスベラについては、インスリンが皮下からではなく肺から吸収されるため、肺に対する安全性が注目されている。627名の2型糖尿病患者を対象に行われた試験では、注入型インスリンまたはエクスベラを2年間使用し、その後両群に6ヶ月間皮下注射のみを行い、さらに6ヶ月間、一部の患者にエクスベラを使用した。結果、エクスベラ投与群では、肺機能低下は投与開始初期に起こったがその後の進行は見られず、比較対照とした注入型インスリンと比べて肺機能低下の程度の差は少なかった。また、肺機能はエクスベラ使用中1ヶ月後に回復した。A1Cレベルは両群で試験開始前の平均7.7%から約7.4%まで低下し、血糖値についても両群で同様な有効性が確認された。◆

その他の主なニュース

■ ワイス、ガラパゴスとライセンス契約

ガラパゴス (Galapagos) は6月26日、ワイス (Wyeth) に骨粗鬆症治療薬候補3剤のライセンス供与を行ったと発表した。

両社は2003年に骨粗鬆症治療薬の研究開発合意を締結し、ガラパゴスは骨粗鬆症分野の専門性にに基づき、ワイスのために新規標的薬候補を評価している。ワイスは2004年に絞り込んだ候補薬の社内解析を開始している。2003年の合意でガラパゴスは、最高で3,000万ユーロ (約4,040万ドル) のマイルストーン金を受領する権利を得ており、今回のライセンス契約ではおよそ105万ユーロ (約141万ドル) のマイルストーン金を受領する。

ガラパゴスはベルギーに本拠を置き、骨関節疾患の治療薬開発に特化する製薬企業。同社のバイオフィオカス DPI (BioFocus DPI) 部門は標的化合物の発見から前臨床段階にいたるまでの一貫した解析サービスを行っている。

■ オルガノン、FAAH技術を獲得

オルガノン・バイオサイエンシズ (Organon BioSciences、以下オルガノン) は6月26日、カリフォルニア州を拠点とする非公開バイオテク企業のカドモス・ファーマシューティカルズ (Kadmus Pharmaceuticals) から脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) 関連製品候補に関する世界的権利を獲得したと発表した。

FAAHはカンナビノイド (CB) 受容体アゴニストのアナンダミド (anandamide) などの代謝に関与する酵素。この代謝を阻害することでCBを活性化するFAAH阻害剤は、疼痛、不安、うつやその他の症状の治療に利用できると考えられている。

合意の下オルガノンは、カドモスがフェーズI臨床試験開発中のFAAH阻害剤KDS-4103を含むFAAH関連特許などを取得、カドモスは契約一時金と開発の成功に応じたマイルストーン金を受領する。

富山化学とロシュ、リウマチ治療薬でライセンス契約
AP-1阻害剤T-5224の開発と販売で

富山化学工業 (以下、富山化学) とロシュ (Roche) は6月25日、富山化学のリウマチ治療薬T-5224の世界的な開発および販売に関するライセンス契約を締結したと発表した。

T-5224は関節リウマチ (RA) の病態に深く関与しているとされる転写因子AP-1の阻害剤で、富山化学が発見、開発を進めている。

富山化学によれば、近年は炎症性タンパクを直接阻害する抗体製剤が開発されているものの、関節・骨破壊の進行を完全に抑制するには至らない。そのため、AP-1のDNAへの結合を阻害し、炎症性タンパクおよび骨破壊酵素の産生を抑制することにより、炎症や関節・骨破壊を抑えることとされるT-5224は、開発が成功すれば独創的な治療薬になると期待されている。

合意の下、富山化学はT-5224の研究・開発、販売に関する日本以外の国々における独占的権利をロシュに

付与する。富山化学は契約一時金の他、開発と商業化に応じ、最高で3億7,000万ドルのマイルストーン金を受け取る権利がある。また同薬が承認された場合、富山化学は売上に応じたロイヤルティを受領する。

RA治療分野に力を入れるロシュは、モノクローナル抗体を利用したRA治療薬、マブセラ (MabThera、一般名rituximab) を所有する。他にも同社は、アクテムラ (Actemra、一般名tocilizumab) とヒト化抗CD-20抗体のR1594 (ocrelizumab) をフェーズIII、キナーゼ阻害剤のR1503をフェーズII臨床試験下で開発中だ。

別件でロシュは同25日、細胞診断による組織病理に関する技術に特化したベンタナ・メディカル・システムズ (Ventana Medical Systems) に対し、同社の株式1株あたり75ドル、総額約30億ドルでの買収を持ちかけた。この買収でロシュは、癌診断部門の増強を目指すという。◆

サーモディクス、メルクと提携
持続性薬剤デリバリー技術の開発・商業化で

メルク (Merck) とサーモディクス (SurModics) は6月27日、サーモディクスのアイ・ベーション (I-vation) の開発と商業化に向け、ライセンス及び共同研究合意を結んだと発表した。アイ・ベーションは、重度の網膜疾患治療のための持続性薬剤デリバリーシステムである。

合意の下、メルクはアイ・ベーションプラットフォームの開発と商業化を主導し、費用を拠出する。サーモディクスは、ライセンス料2,000万ドルと、開発状況や承認に応じた最大2億8,800万ドルのマイルストーン金、売上に応じたロイヤルティを獲得する。

硝子体内埋め込み型アイ・ベーションは、低侵襲性アプローチで埋め込まれ、1年間に渡り持続的に薬剤を放出し、全て放出した後は取り外される。現在開発されている加齢性黄斑変性症 (AMD) や糖尿病性黄斑浮腫 (DME) の治療法は、複数回にわたる

注入を必要とするものが大部分だが、アイ・ベーションは患者の利便性を大幅に改善できる可能性がある。

メルクはDMEを適応として現在フェーズI臨床試験段階にあるアイ・ベーションによるトリアムシノロン・アセトニド (triamcinolone acetonide) のデリバリーや、同社の開発した他の化合物のデリバリーを研究中だ。

サーモディクスは、ミネソタ州を拠点とし表面改質技術に特化した企業で、薬剤デリバリー高分子複合体の特許を取得している。アイ・ベーションにも使われているブラボー (Bravo) と呼ばれる薬剤デリバリー高分子複合体は、ジョンソン・エンド・ジョンソン (Johnson & Johnson) の一部門であるコーディス (Cordis) の販売する薬剤溶出ステント、サイファー (Cypher) に利用されている。◆

今週のバイオテクニクス

ジェネンテックとアボットが提携
癌治療を適応とする医薬品候補2種類について

アボット・ラボラトリーズ(Abbott Laboratories、以下アボット)とジェネンテック(Genentech)は6月26日、アボットが有する癌治療を適応とした2種類の化合物、ABT-263およびABT-869について、開発・研究および商業化で提携することで合意したと発表した。両社は、同契約から生ずる全ての医薬品に関して米国内で共同販促を行う予定。米国外の販促はアボットが担当する。同契約に関する金銭面の詳細は明らかにされていない。

ABT-263は、癌細胞の生存を促すことで知られるBcl-2ファミリータンパクの拮抗薬で、様々な癌細胞において、個体をより良い状態に保つために積極的に引き起こされる生体の自然のプロセスであるアポトーシス(細胞死)を促す作用機序を持つ。アポトーシスの制御において中心的

な役割を果たしているBcl-2ファミリータンパクは、多くの腫瘍細胞において過剰発現し、結果として腫瘍の形成や成長、治療薬に対する耐性などにも深く関与している。Bcl-2ファミリータンパクがアポトーシスを防ぐ作用を持つことは10年以上前に発見されており、多くの研究者の関心の的となってきた。

アボットの行った前臨床試験では、ABT-263が特定の細胞のアポトーシスを効果的に促す他、非小細胞肺癌(NSCLC)など他の癌での化学療法や放射線療法の効果を高めることも示された。現在ABT-263は、リンパ腫、慢性リンパ性白血病(CLL)、および小細胞肺癌などを含む固形癌を適応としてフェーズI臨床試験段階で開発されている。

ABT-869は、血管新生に関与する一連のキナーゼを阻害し、腫瘍の成

長を抑制するマルチキナーゼ阻害剤。血管内皮増殖因子(VEGF)受容体を標的とすることで、腫瘍に栄養や酸素を供給する血管の増殖を防ぎ、また、血管由来の主要シグナル経路を阻害する。

VEGF受容体を標的とする抗癌剤には他に、バイエル(Bayer)とオニクス・ファーマスーティカルズ(Onyx Pharmaceuticals)が共同開発したネクサバル(Nexavar)などがあり、またジェネンテックのアバスタチン(Avastin)はVEGF-A受容体への結合を抑制する働きを持つ。ABT-869は現在、複数の癌治療を目的としてフェーズI臨床試験段階にあり、フェーズII臨床試験は本年中に開始される予定だ。

両社は共同で、これら2つの化合物だけでなく、Bcl-2ファミリータンパク拮抗剤およびVEGF受容体標的キナーゼ阻害剤の分野において、さらなる研究を行う。◆

スカイファーマとソムナスが提携
催眠薬の開発と商業化で

ニュージャージー州を拠点とする株式非公開会社ソムナス・セラピューティクス(Somnus Therapeutics、以下ソムナス)とスカイファーマ(Skyepharma)は6月26日、スカイファーマの催眠薬、SKP-1041の世界的な開発と商業化で合意に至ったと発表した。

SKP-1041はスカイファーマのドラッグデリバリー技術、ジオクロック(Geoclock)を使用する非ベンゾジアゼピン系の催眠薬で、同技術の使用によって薬剤の放出制御が可能となる。スカイファーマはジオクロック技術を利用した薬剤として、他にも関節リウマチ治療薬のロドトラ(Lodotra)を開発している。

スカイファーマはロンドンを拠点とし、独自のドラッグ・デリバリー技術を利用して既存の分子の新剤型を開発することによって、優れた臨床効果を実現することを目的としている。現在、同社は経口薬、吸入薬、

および局所薬のデリバリー分野で11製品を所有している。ロシュ(Roche)、グラクソ・スミスクライン(GlaxoSmith-Kline)、サノフィ・アベンティス(Sanofi-Aventis)、アストラゼネカ(AstraZeneca)などの大手製薬企業と神経性疾患治療薬や喘息治療薬で提携している。

スカイファーマによると、世界市場における催眠薬の市場規模は30億ドルに上るといふ。

合意の下、スカイファーマは同薬剤の剤型開発と製造を担当する。また、スカイファーマは契約一時金400万ドルのほか、同薬剤開発の進捗にともなうマイルストーン金を最高1,100万ドル、および売上に応じたマ

スカイファーマの所有する主な製品および製品候補

製品名	疾患分野	提携・ライセンス先	開発状況
マドパーDR (Madopar DR)	パーキンソン病	ロシュ	上市
パキシルCR (Paxil CR)	神経性疾患	GSK	上市
ザトラル(Xatral)	泌尿器症状	サノフィ・アベンティス	上市
ロドトラ	炎症・疼痛	ナイテック(Nitec)	承認申請済み
パルミコートHFA (Pulmicort HFA)	喘息	アストラゼネカ	承認済み
ソラレーズ (Solaraze)	光線角化症	ブラドレー(Bradley)シャイア(Shire)	上市

■ 経口薬 ■ 吸入薬 ■ 局所薬 出典:スカイファーマ資料を基にMSA作成

イルストーン金2,000万ドルを含む、最高3,500万ドルを受け取る。

初めのマイルストーン金支払いは同薬剤のフェーズI臨床試験の成功後に生じる。

スカイファーマはまた、売上が一定以上に達した場合に、売上に応じたロイヤルティを受け取る。ソムナスは開発および臨床試験費用を担う。◆