

## Interview

### *Genetically Targeting Dalcetrapib to the Right Patients*

*Robert McNeil, Ph.D., Chief Executive Officer, and Donald M. Black, M.D., Chief Medical Officer, DalCor Pharmaceuticals*

DalCor Pharmaceuticals seeks to deliver superior clinical cardiovascular outcomes by integrating clinical and genetic insights to target treatments to patients who will derive clinical benefits. The company's first development program, dalcetrapib, is intended to reduce cardiovascular events in a specific genetic subset of patients.

We spoke with Dr. Robert McNeil and Dr. Donald Black, the company's CEO and Chief Medical Officer, respectively, about their development strategy for dalcetrapib.

***The original hypothesis with CETP inhibitors was that raising HDL-c levels would have a positive clinical impact. What is your view of the mechanism of action?***

***McNeil:*** My background is molecular biology, so I approach it from that perspective. We started with an interesting observation from a pharmacogenomic GWAS, a retrospective analysis, in which we saw 39 percent fewer cardiovascular events in patients who had suffered ACS (Acute Coronary Syndrome) with the AA genotype taking dalcetrapib. In a second study we took a database of these ACS patients who had been genotyped and who participated in a controlled clinical trial ex-

amining the effects of dalcetrapib on the development of atherosclerosis.

We prospectively predicted that those with the AA genotype taking dalcetrapib would have a benefit in atherosclerosis, while those patients taking dalcetrapib with the GG genotype would have increased carotid atherosclerosis. That is, indeed, what we found. The AA patients experienced reduced atherosclerosis even while on statins.

Then the team at the Montreal Heart Institute followed up by looking at efflux, a signal of mobilizing cholesterol. We had genotyped serum examples from the dal-OUTCOMES and dal-Plaque-2 trials. Analyses of these samples have demonstrated increased cholesterol efflux in the AA genotyped patients when taking dalcetrapib, as compared to placebo or AG or GG patients. Finally, they looked at high-sensitivity C-reactive protein in the patients, which is a marker of inflammation, and cardiovascular problems, and it stayed high in the GG group and declined in the AA group. Marie-Pierre Dubé, a professor in the Department of Medicine at Université de Montréal who leads the statistical genetics research group at the Montreal Heart

Institute (MHI) and works on the genetic epidemiology of heart diseases, continues this research with additional patient samples working with Mendelian randomization studies to validate that AA patients were benefited, consistent with these findings.

A striking observation in all of our studies to date is there is an allele response pattern; the AA polymorphism has the greatest reduction in hard outcomes, the most reduction of atherosclerosis, the best cholesterol efflux, the lowest level of hs-CRP, the best outcomes from the view of the Mendelian randomization findings and the best in-vitro perimeters in the animal studies (unpublished results). This consistent pattern is compelling to the thought leaders that have studied the data.

***Roughly what percentage of patients has the AA genotype?***

***Black:*** It seems very consistently 17-18%. There are a lot of people who have had a heart attack, or who are at risk of having a heart attack, so we view the potential market for this treatment to be as large as it was for Lipitor when it came out. As we continue our work in this area, we believe that this

treatment could ultimately rival the sales of Lipitor.

**One of the surprising findings in the study was that the AA group actually had higher levels of LDL cholesterol, relative to the GG group, and there didn't seem to be any significant difference in HDL -c levels.**

**Black:** We look at this finding as somewhat agnostic to LDL-C and HDL-C as a marker, and that the function of the HDL is the important factor. We understand how LDL-C increases risk, but we do not fully understand HDL and how it works. I think that the finding of Tardif and Dubé, which we are expanding on, is that, in different patients, their HDL operates differently, depending on their genotype.

**What is known about the biological role of ADCY9 and the impact of polymorphisms in the gene?**

**McNeil:** There's a lot known about ADCY9. The MHI laboratories have worked with ADCY9 knock-out mice, and in these animal models there is significantly less development of atherosclerosis, and improved vasodilation characteristics as measured in vitro. Other experiments currently underway give the impression that these studies at MHI are showing specific biological activity in a consistent pattern with the activity as seen in patients from dal-Outcomes and dal-Plaque-2 trials. Further, we have early indications that Mendelian randomization studies independently will point to the same conclusions that CETP inhibition is useful in some circumstances. These findings increase our conviction that the discoveries described are indeed valid and not chance findings of the lab. There is reference to substantial unpublished findings here and we are working on getting a publication out on this soon.

**Please describe the schedule of the dal-GenE study. We understand that you're ahead of schedule on enrollment.**

**Black:** We are recruiting patients at about three times the speed of the prior dal-Outcomes study. We think that is,



**Robert McNeil, Ph.D. Donald M. Black, M.D.**

in large part, because of the genetic component and the attractiveness of precision medicine to cardiologists. The study is ahead of schedule, and we are finding that investigators are very keen to be part of this program in the 32 countries that are participating. So far, the trial has gone very smoothly. We are expecting to finish recruitment in the first half of 2018 and complete the study the first half of 2020, then file in the US and Europe at that time, hopefully for a launch sometime shortly thereafter.

**Do you expect to be seeking partners prior to the completion of the trial?**

**McNeil:** We will. In fact, we are right now. The economic value of this franchise is quite significant. Because this is a combination product, with the drug and the diagnostic, the patent life goes out to 2034 without any patent extensions. This is one of the largest products opportunities out there for licensing right now.

It is one of the only big cardiovascular treatments available to be licensed. While there has been difficulty with this class of drugs when tested in mass populations, we are focusing on the genetic component, and just as they had a hard time convincing people genetics were important in oncology with Herceptin, finally the message got through, and when it did, there was a stampede. I think that is what will happen here, too.

This evidence I just talked about, some of which is unpublished, we believe that once it is published, potential partners will take notice. We understand that these are animal models, and ani-

mal models are not always predictive, but when the animal models correlate with clinical evidence, scientists take notice. The consistent allele response referred to above is likely a valid set of observations pointing to a successful Phase III trial. We already have some interest and discussions with some companies who want to know more, and we are confident that, at some point, there will be a stampede, so we are already beginning discussions.

I would like to add one more comment. We believe DalCor is leading the way in genetic analysis in cardiovascular disease. We know that since we started our work, other companies with similar class of products in development have gone back and are looking at their data. We hope to see results of this research sometime in the summer. Obviously, if their analysis confirms a class effect, it will be an additional confirmation of what we believed all along.

#### Profiles

##### Robert McNeil, Ph.D.

Robert McNeil has over 35 years of experience as an active investor and management participant in seed and early-stage life science companies. He founded Sanderling Ventures in 1979 and has served since then as managing director of Sanderling's seven investment partnerships. Dr. McNeil earned his Ph.D. in the fields of molecular biology, biochemistry and genetics from the University of California, Irvine.

##### Donald M. Black, M.D.

Prior to joining DalCor, Dr. Black served as general manager of advanced diabetes care at Becton Dickinson, global leader of research and development as well as general manager of molecular imaging at GE Medical Diagnostics, vice president of global strategic development at Merck and Co, and vice president of clinical research at Parke-Davis from 1990 to 2000, where he was responsible for the clinical development of Lipitor. Dr. Black has earned his M.D. from University of Michigan Medical School.

# 米国製薬業界週報

目次	
インタビュー	P2
ダルセトラピブが奏功する患者を遺伝子によって同定	
行政関連ニュース	P4-5
FDA、レミケードのバイオシミラーを承認	
共和党保守派、米国ヘルスケア法改訂案を最終化	
FDA、ノバルティスのライダプトを承認	
製薬企業ニュース	P6-7
フレゼニウス、エイコーンを43億ドルで買収	
ゼノン、ファーストオーダーからてんかん治療薬候補を獲得	
FDA、抗PCSK9のRNAi薬のフェーズIIIデザインで合意	
バイオテクニュース	P8
大手バイオテク3社、2017年第1四半期決算を報告	
研究ニュース	P8
血液脳関門の機能を一時的に阻害する医薬品を発見	

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。



## 正確な医療でCETP阻害剤が奏功する患者を同定 ダルコア・ファーマスーティカルズの取り組み

高比重リポタンパク (HDL) コレステロールの増加を目的とした治療薬開発のトレンドの1つとして、コレステリルエステル転送タンパク (CETP) を標的とする創薬がかって盛んに行われていた。

肝臓や小腸で合成される血清中に存在するCETPは、HDLコレステロールを超低密度リポタンパク質 (VLDL) や低比重リポタンパク (LDL) に転送し、HDLやLDLの量と質を調整する働きを持つ。LDLは肝臓から末梢組織へコレステロールを運搬する重要なリポタンパクだが、血中や血管壁で酸化などの変性を受けると血管壁のマクロファージに取り込まれてこれを泡沫化し、最終的にアテローム性動脈硬化の発症を促すと考えられている。一方、HDLは末梢組織に蓄積したコレステロールを引き抜いて肝臓へ戻す作用 (コレステロールの引き抜き能) や、LDLの酸化変性を抑制する作用を有し、抗動脈硬化的に働くことが分かっている。

複数の大手製薬企業が開発に乗り出したCETP阻害剤だが、その開発は難航し、今では数社が開発を継続するに留まっている。そんな中、カナダのモンリオール拠点のダルコア・ファーマスーティカルズ (DalCor Pharmaceuticals) は特定の遺伝子型を持つ患者人口を対象にした開発に取り組み、このほどフェーズIII試験に被験者1,000人超を登録した。

### 大手企業の失敗の歴史

CETP阻害剤の開発は、大手製薬による失敗の歴史と言える。ファイザー (Pfizer) は2006年12月、被験者の死亡率と心血管イベント発症率の上昇を理由にCETP阻害剤、トルセトラピブ (torcetrapib) の開発を中止。ロシュ (Roche) は2012年5月にダルセトラピブ (dalcetrapib) のフェーズIII試験を中止、その後同剤の開発を白紙化した。最近ではイーライリリー (Eli Lilly) が2015年10

### ダルセトラピブ投与群における 遺伝子型別心血管イベント発生率

遺伝子型	心血管イベント発生率
遺伝子型AA	プラセボ投与群と比較して39%低下
遺伝子型GA	プラセボ投与群と比較して変化なし
遺伝子型GG	プラセボ投与群と比較して27%上昇

出典:ダルコア資料を元にMSA作成

月、エバセトラピブ (evacetrapib) のフェーズIII試験と同剤の開発中止を決定した。

現在も開発を継続する企業のうち、アムジェン (Amgen) は2015年9月にデジマ・ファーマ (Dezima Pharma) 買収で獲得したオビセトラピブ (obicetrapib、開発番号AMG 899) をフェーズII臨床試験段階に、メルク (Merck) はアナセトラピブ (anacetrapib) をフェーズIII臨床試験段階に進めている。

### 30カ国5,000人を対象に検証

ダルコア・ファーマスーティカルズは、同社に出資するサンダリング・ベンチャーズ (Sanderling Ventures) を通じ、2015年6月にダルセトラピブのライセンスをロシュから獲得した。

患者の遺伝子型に注目するダルコアの開発戦略は、16番染色体上のアデニル酸シクラーゼ9 (ADCY9) 遺伝子の特定部位 (rs1967309) の遺伝子プロファイルと、心血管イベント発生率の変化の間に強い関連があるという研究結果に基づく。

研究では同遺伝子プロファイルがAAの患者において、ダルセトラピブ投与群でプラセボ投与群に比べ心血管イベント発生率が39%低下。対照的に遺伝子プロファイルがGAの患者では両投与群で発生率に差が無く、遺伝子プロファイルがGGの患者では、プラセボ群に比べてダルセトラピブ群で27%高かった (表参照)。

こうした知見を基にダルコアは、遺伝

子型AAの患者を対象を絞って開発を行っている。

ダルコアは3月7日、dal-GenEと呼ばれるフェーズIII臨床試験の被験者登録が1,000名を超えたと発表した。同試験は急性冠症候群（ACS）を最

近発症したADCY9遺伝子型AA患者を対象とした多施設無作為化プラセボ対照試験で、最終的に30カ国642病院から5,000人を集める計画だ。被験者の遺伝子型検査には、ロシュ・モレキュラー・システムズ（Roche

Molecular Systems）の診断テストを利用する。

ダルコアは患者登録完了を2018年前半に、また試験完了を2020年前半に見込んでおり、米国と欧州での承認申請を目指す考えだ。◆

## インタビュー

### ダルセトラピブが奏功する患者を遺伝子によって同定

ダルコア・ファーマスーティカルズ、CEO、ロバート・マクニール博士、  
最高医学責任者、ドナルド・M・ブラック博士

ダルコア・ファーマスーティカルズ（DalCor Pharmaceuticals）は、臨床的、遺伝子学的知見を統合して患者を同定し、心血管疾患治療における優れた臨床アウトカムを達成することを目指している。同社は特定の遺伝子型を持つ患者を対象に、心血管イベントの減少を適応とするCETP阻害剤、ダルセトラピブ（dalcetrapib）の開発に取り組んでいる。CEOのロバート・マクニール博士と最高医学責任者のドナルド・M・ブラック博士に、ダルセトラピブの開発戦略について聞いた。

**—CETP阻害剤によるもともとの治療の狙いは、HDLコレステロールのレベルを上昇させることにより、良好な臨床ベネフィットが得られるというものでした。CETP阻害剤の作用機序の理解を深めるためにどのようなアプローチを行っていますか。**

**マクニール** 私は、自分の専門分野である分子生物学の視点から、ダルセトラピブ（の開発）にアプローチしています。まず、ゲノムワイド関連解析（GWAS）を用いて、ダルセトラピブを投与した患者の薬理ゲノミクス解析を行った結果の観察からスタートしました。このレトロスペクティブ解析では、急性冠症候群（ACS）を発症してダルセトラピブを服用した患者のうち、遺伝子プロファイルがAAの患者（以下AA患者）で（それ以外の患者と比較して）心血管イベントの発症率が39%低かったことが示されました。

2件目の試験では、ダルセトラピブのアテローム性動脈硬化症に対する予防効果を検証するコントロール群対照試験の参加者のうち、遺伝子型が明らかなACS患者の（試験結果）

データベースを検証しました。当社の予測は、ダルセトラピブ服用群のうち、AA患者では予防効果があるが、遺伝子プロファイルがGGの患者（以下GG患者）では頸動脈硬化症が増加するというものでした。検証結果は予測通りで、AA患者ではスタチンを利用した場合でもアテローム性動脈硬化が減少していました。

（上述の研究を実施した）モントリオール心臓研究所（Montreal Heart Institute、以下MHI）の研究班はその後、体内を移動するコレステロールのシグナルである「コレステロールの引き抜き能」に関する研究結果を発表しました。当社はそのときすでに、dal-OUTCOMESとdal-Plaque-2という（ダルセトラピブの）臨床試験から、遺伝子型が判明している（被験者の）血清サンプルを保有していました。これらのサンプルを分析した結果、ダルセトラピブ群のAA患者では、プラセボ群、またダルセトラピブ群で遺伝子プロファイルがAGまたはGGの患者と比較して、コレステロール引き抜き能が上昇したことが示されました。

MHIの研究班はほかにも、GG患者の場合、炎症や心血管イベントのマーカーである高感度C反応性タンパク質（hs-CRP）のレベルは高いままでしたが、AA患者では低下したことを示しました。MHIで統計遺伝学分野の研究班を率いて心疾患に関する遺伝疫学に取り組むモントリオール大学医学部のマリー-ピエール・デュベ教授は、ダルセトラピブ投与がAA患者に有益であるというこれまでの発見を実証するために、追加の患者サ

ンプルを用いてメンデルランダム化解析による研究を継続しています。

今日までに当社が実施した全ての研究で、アレル（対立遺伝子）ごとの応答パターンが顕著に観察されました。たとえば、（ダルセトラピブ投与で）数値化可能なアウトカムの改善幅が最も大きかったのはAA型（患者）で、（ほかの遺伝子型患者と比べて）アテローム動脈硬化症発症件数が最も少なく、コレステロール引き抜き能も最も優れていました。メンデルランダム化解析においても、AA型（患者）でhs-CRPレベルが最も低下するなどの優れたアウトカムが示されました。動物モデルでも、AA型で他型よりも優れたインビトロ・パラメーターが確認されました（この試験結果は未発表）。データを検証した先駆的研究者らも、こうした（アレルごとの応答）パターンの一貫性に納得しました。

**—ACS患者のうちAA型患者の割合はどれくらいですか。**

**ブラック** ほぼ一貫して17~18%程度です。心発作経験者、あるいは心発作発症リスクが高い人は多いので、当社はダルセトラピブの潜在的市場規模について、抗コレステロール剤のリピトール（Lipitor）が上市された当時と同じくらいと見ています。ダルセトラピブは、いずれは売上面でリピトールに匹敵する可能性があると考えています。

**—上述のMHIの研究の結果、AA患者群ではGG患者群と比較してLDLコレステロール値が高く、HDLコレステロール値**

にはほとんど違いがないことが分かりました。これには驚きましたが、この結果についてどのようにお考えですか。

**ブラック** 当社はこの研究結果を、疾患マーカーとしてのLDLおよびHDLコレステロールの役割とはあまり関係がなく、むしろHDLの機能が重要な要因と見ています。LDLコレステロールが疾患リスクを上昇させる仕組みはよく知られていますが、HDLの作用については完全には理解されていません。MHIのジャンクロード・タルディフ博士とデュベ教授による発見は、HDLの作用は患者の遺伝子型によって異なることを示しており、当社はその発見の延長線上で開発を続けています。

#### —ADCY9遺伝子の生物学的役割と同遺伝子型の影響について教えてください。

**マクニール** ADCY9については多くのことが知られています。MHIはADCY9をノックアウトしたマウスを使った研究をしており、これら動物モデルではアテローム性動脈硬化症の発症率が非常に低く、インビトロで測定した血管拡張特性が向上しました。

当社が現在実施中の別の研究からは、MHIにおけるこうした研究が、dal-OUTCOMESおよびdal-Plaque-2試験の患者で見られたものと同じ特定の生物学的活性を示しているような印象を受けています。さらに当社は、メンデルランダム化解析を使った研究によって、CETP阻害が一定の環境下で心血管イベントに有効であるという結論を示すことになるという感触を得ています。このような研究結果は、遺伝子型によるダルセトラピブへの応答に関する発見とその有効性が、偶然の産物ではないとの当社の自信を深めています。ここで言及した未発表の研究については近い将来の発表を準備しています。

#### —ダルセトラピブのフェーズIII-dal-GenE試験のスケジュールを教えてください。

**ブラック** dal-GenE試験では、dal-OUTCOMES試験の約3倍の速度で患



ロバート・マクニール博士



ドナルド・M・ブラック博士

者登録が進んでいます。これは、(患者の遺伝子型に注目する) 遺伝子の要素と、心臓医にとって正確な医療が魅力的であることが大きいと考えています。試験はスケジュールを前倒して進んでおり、32カ国の治験担当医師らは同プログラムに対して非常に意欲的です。

当社は患者登録完了を2018年前半に、また試験完了を2020年前半に見込んでおり、その後米国と欧州で承認申請を行う予定です。

#### —dal-GenE試験終了前に提携先を探す予定ですか。

**マクニール** すでに提携先探しを始めています。この治療薬フランチャイズの経済的価値は非常に大きいと考えています。この製品は医薬品と診断テストを組み合わせたものであり、特許は2034年まで有効です。当社が現在ライセンスできる製品の中では数少ない大型心血管治療薬の一つであり、商業機会も最大です。

一般的な人口を対象に同医薬品クラス(CETP阻害剤)の試験を行った際には開発上の困難がありましたが、当社は(患者の)遺伝子の要素に注目している点が異なります。癌分野ではかつて、ハーセプチン(Herceptin)治療において(患者の)遺伝子が治療効果を予測する上で重要なことがなかなか理解されませんでした。しかし、それがいったん理解されると、同剤の開発元には提携を求める企業が殺到しました。同じことが当社のダルセトラピブにも起こるでしょう。

これまでに触れた当社未発表の研究結果を明らかにすれば、当社との提携に関心を持つ企業が増えると考えています。研究は動物モデルによ

るもので、常にヒトでの予測可能性を備えているわけではありませんが、動物モデルが臨床エビデンスと関連付けられれば、科学者はその可能性に気づくでしょう。先に述べた遺伝子型による一貫した応答は、フェーズIII臨床試験の成功を示唆する有効な観察結果となるでしょう。

当社には、製品候補についてもっと知りたいという企業から問い合わせがすでに来ています。今後は問い合わせが急増すると予想されるので、すでに関心ある企業との協議を開始しています。

当社は、心血管疾患における遺伝子分析で先行していると自負しています。当社が特定の遺伝子保持者を対象にダルセトラピブの開発に着手したことを受け、CETP阻害剤開発に取り組む他の企業も(過去の)試験データを再検証しています。それらの結果は夏ごろに発表される見通しで、CETP阻害剤クラス全体に共通する特定患者人口への有効性が実証されれば、当社の(特定人口に絞った)開発戦略の正当性を示すさらなる証拠となるでしょう。

#### プロフィール

##### Robert McNeil, Ph.D.

シード期および初期段階ライフサイエンス企業への投資や経営で35年以上の経験を持つ。1979年にサンダリング・ベンチャーズ(Sanderling Ventures)を設立し、投資先7社でマネージング・ディレクターを務める。カリフォルニア大学アーバイン校から分子生物学、生物化学、および遺伝学分野の博士号取得。

##### Donald M. Black, M.D.

ベクトン・ディッキンソン(Becton Dickinson)で先進糖尿病ケア部門ゼネラルマネージャー、GEメディカル・ダイアグノスティクス(GE Medical Diagnostics)でグローバル研究開発部門責任者および分子イメージング部門ゼネラルマネージャー、メルク(Merck)でグローバル戦略開発部門バイスプレジデントを歴任。1990~2000年まで勤務したパーク・デイビス(Parke-Davis)では臨床開発部門バイスプレジデントとしてリピトールの臨床開発に関わった。ミシガン大学医学部から医学博士号取得。

## 今週の行政関連ニュース

### FDA、レミケードのバイオシミラーを承認 サムスン・バイオエピス開発のレンフレキシス

FDAは4月21日、サムスン・バイオエピス (Samsung Bioepis) が生物製剤申請 (BLA) を提出していたレンフレキシス (Renflexis、一般名 infliximab-abda) を承認したことを明らかにした。レンフレキシスは、参照製品である抗体医薬品レミケード (Remicade) が取得している全適応症において承認された。レミケードは、米国で、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬の適応症で承認されており、ジョンソン・エンド・ジョンソン (Johnson & Johnson、以下J&J) の売上トップ製品である。

レンフレキシスは、FDAが承認したバイオシミラーとしては5剤目で、レミケードのバイオシミラーとしては2剤目。レミケードのバイオシミラーの1剤目は、韓国セルトリオン (Celltrion) が開発しファイザー (Pfizer) が米国商業化権を持つインフレクトラ (Inflectra、一般名 infliximab-dyyb) で、2016年4月に承認された。

バイオシミラーの開発企業は、製品発売予定日を発売180日前に参照製品製造企業に通知することが規定されており、レンフレキシスの発売は早くも10月になる見通しだ。価格は未発表だが、競合薬のインフレク

トラはレミケードの卸購入価格 (WAC) を約15%下回る価格で提供されており、今後は価格競争の激化が予想される。

サムスン・バイオエピスは、エレクトロニクス大手のサムスン電子 (Samsung Electronics) を中核企業とするサムスングループが多角化経営戦略の一環として2012年に設立した企業。米国で同社の薬剤が承認されるのは今回が初となる。

レンフレキシスの米国市場における販売権はメルク (Merck) が保有しており、サムスン・バイオエピスは同剤の製造および供給を担う。レンフレキシスは、欧州、オーストラリア、韓国などですでに承認されている。◆

### 共和党保守派、米国ヘルスケア法改訂案を最終化 保守強硬派が支持を表明

ホワイトハウスと米下院共和党保守派および穏健派主要メンバーがまとめた「米国ヘルスケア法案 (American Healthcare Act) 改訂版」 (以下、改訂案) が4月25日発表された。

米国ヘルスケア法案は、ドナルド・トランプ大統領の選挙公約の1つであったヘルスケア改革法 (PPACA) の撤廃と代替に向けた第一歩となる医療保険制度改革案として立案された。トランプ政権と共和党下院指導部は3月中の成立を目指したが、議員の支持獲得に失敗し、3月24日にこれを取り下げていた。

米国ヘルスケア法案は、治療が必要な時だけ保険プランに加入するという消費者の保険乱用から保険会社を守る手段として、一年を通じて保険に加入しない人に対し、再加入時に保険料の最大30%をペナルティとして消費者に課す条項を定めていた。これに対し改訂案は、州政府に対し、州内で提供される保険プランに同条項を適用しない選択肢を与えた。

保険未加入者や高齢者が病気になるなどして保険が必要になった場合、保険料は通常より高く設定される可能性が高い。そのため、非適用を申請

する州政府にはその条件として、保険未加入者による高額保険プラン購入を支援するファンドの「ハイリスク・プール」の設立や、プラン購入者に対し、1年を通じたプラン継続を働きかけることなどを義務付ける。加入を継続しなかった人に対しては、再加入の際に健康状態に応じて高額な保険料が請求される可能性がある。

なお、州政府による非適用の申請は自動的に認められるが、州政府が免責を受けるための義務を果たしていないと判断された場合、免責を申請から60日以内に却下できる権限を保健福祉省 (HHS) 長官に与えることも改訂案に盛り込まれた。

また、PPACAでは外来や救急診療、処方箋医薬品を含む10項目の医療サービスを基本給付パッケージ (Essential Health Benefits、以下EHB) として定め、保険プランによるカバーを義務付けていたが、改訂案では州がEHBの内容を選択できるように変更された。

同改定案に対し、下院共和党の保守強硬派議員で構成される派閥のフリーダム・コーカス (Freedom Caucus) は4月26日、「改訂案はPPACAの完全な撤廃案ではないものの、これを支持

#### 米国ヘルスケア法案改訂版ハイライト

- 一年を通じて保険に加入しない人に対し、再加入時に保険料の最大30%をペナルティとする条項について、州政府は州内で提供される保険プランへの非適用を条件付で選択可能
- 州がEHBの内容を決定を選択できるように変更

出典:米国ヘルスケア法案改訂版を基にMSA作成

する」との声明を発表した。約30名の議員が所属するフリーダム・コーカスは、共和党が提出した米国ヘルスケア法案を「Obamacare Lite (オバマケア軽量版)」と揶揄するなどして同法案を撤回に追い込んだ主要勢力で、改訂案の下院通過は同派閥議員の支持を得られるかどうかにかかっている。

一方、6つの医師グループから成る組織は4月26日、EHBの内容を州政府に一任する変更懸念を表明する書簡を下院指導部に提出した。同組織の代表は、従来カバーされてきた精神疾患治療などがEHBから除外される危険性や、保険会社によるプラン内容の変更により、高齢者や病気を抱える人が高額なヘルスケア費用に直面し、結果的に保険カバレッジを失う可能性を指摘した。

一部報道によれば、同改定案の採決は早くても来週になると見られている。◆

## FDA、ノバルティスのライダプトを承認 特定の急性骨髄性白血病と希少血液疾患治療の適応で

FDAは4月28日、FDA承認済み検査でFLT3遺伝子変異陽性が確認された、新たに急性骨髄性白血病(AML)と診断された成人患者の治療を適応に、ノバルティス(Novartis)のライダプト(Rydapt、一般名midostaurin、開発名PKC412)を承認したと発表した。シタラビン(cytarabine)とダウノルビシン(daunorubicin)による標準的な導入化学療法およびシタラビンによる地固め化学療法の併用が使用の条件。

FDAは、ライダプト治療に適したFLT3変異陽性患者を同定するコンパニオン診断技術として、インビボスクライブ・テクノロジーズ(Invivoscribe Technologies)のルーコストラットCDx FLT3(LeukoStrat CDx FLT3)変異アッセイを合わせて承認した。

ライダプトは、FLT3遺伝子を標的とする経口のマルチターゲット・キナーゼ阻害剤。ノバルティスによる

と、FLT3遺伝子変異はAML患者の約3分の1に見られる。

同剤の承認根拠となったのは、717名の治療未経験のFLT3変異陽性AML患者を対象に、ライダプト50mgもしくはプラセボを1日2回、導入化学療法および地固め化学療法と併用する無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果。ライダプト群において、プラセボ群に比した全生存期間の統計的に顕著な改善が確認された。

FDAは、侵襲的全身性肥満細胞症(ASM)、血液学的腫瘍を伴う全身性肥満細胞症(SM-AHN)、あるいは肥満細胞性白血病を患う成人患者の治療を適応としてもライダプトを承認した。ライダプト100mgを1日2回投与する単群オープンラベル試験において、良好な奏効率と奏効期間が示されたことを受けたもの。完全寛解および不完全寛解を達成した患者の割合はASM患者で38%、SM-AHN患者で16%だった。◆

## FDA、バイオマリンのブリネウラを承認 米国初のCLN2 バッテン病治療薬

FDAは4月27日、バイオマリン・ファーマシューティカル(BioMarin Pharmaceutical、以下バイオマリン)の酵素補充療法剤ブリネウラ(Brineura、一般名cerliponase alfa)を承認したと発表した。同剤は、CLN2を原因遺伝子とする遅発型小児性神経性セロイドリポフスチン沈着症(以下、CLN2 バッテン病)の兆候がみられる3歳以上の小児患者を対象に、歩行能力の喪失遅延を目的として使用される。CLN2 バッテン病の治療薬が米国で承認されるのは今回がはじめて。

CLN2 バッテン病は主に神経系に影響する希少な遺伝性疾患で、2~4歳頃から言語の遅れやてんかん発作、運動失調などの症状が現れる。

ブリネウラは、CLN2 バッテン病患者において欠損しているトリペプチジルペプチダーゼ-1(TPP1)と呼ば

れる酵素の組み換え型を主成分としており、頭部に埋入されるリザーバーとカテーテル経路で2週間に1回、髄液中に注入される。

承認根拠となったのは、CLN2 バッテン病患者22名を対象とした用量漸増単群試験の結果。ブリネウラ投与群では、同剤非投与のCLN2 バッテン病患者42名からなる歴史的対照群と比べて歩行能力の低下が少なかった。

FDAは承認にあたり、2歳未満の患者でのブリネウラの安全性評価と、最低10年以上の長期安全性試験の実施をバイオマリンに要請した。

ブリネウラは、FDAから優先審査指定、画期的治療薬指定、希少疾患薬指定を受けていた。バイオマリンは同剤の承認にともない、小児希少疾患治療薬の開発企業に与えられる優先審査バウチャーを獲得した。◆

## その他の主なニュース

### ■FDA、ファイザーのロルラチニブに画期的治療薬指定

ファイザー(Pfizer)は4月27日、開発中の次世代未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)/ROS1チロシンキナーゼ阻害剤、ロルラチニブ(lorlatinib)について、過去に1種類以上のALK阻害剤治療を経験したALK陽性の転移性非小細胞肺癌(NSCLC)患者の治療を適応に、FDAから画期的治療薬指定を受けたと発表した。同指定はロルラチニブの進行中のフェーズI/II臨床試験のデータが根拠となった。

ALK遺伝子の再構成は、肺癌発症の原因となることが知られる。ALK陽性転移性NSCLC患者の場合、ALK遺伝子が治療中にも変異する可能性があり、疾患進行への対処が課題となる。

ロルラチニブは、ALK阻害剤への抵抗性獲得の原因となる腫瘍の変異を抑制するよう設計されており、血液脳関門を通過する。

ファイザーは、ALK陽性転移性NSCLCを適応症にロルラチニブとクリゾチニブ(crizotinib)を比較するフェーズIII試験を最近開始した。

### ■歳出法案可決がまたもや先延ばしか

4月28日付の一部報道によれば、同日失効する暫定的な短期予算法に替わる歳出法案の可決を目指し、連邦議会ではぎりぎりの駆け引きが続けられている。

歳出法案の内容は明らかにされていないが、ドナルド・トランプ大統領の公約であるメキシコ国境への壁建設費用など、交渉難航が予想される費目は含まれていないとの報道もある。

民主党議員らは、米領プエルトリコにおけるメディケア・メディケイド費用不足の解消条項や、ヘルスケアカバレッジに関する費用分配を要求しており、予算案成立の障害になる可能性が危ぶまれている。

なお連邦議会は同日、予算不成立による政府の機能停止を避ける目的で、1週間の期限付き法案を可決した。

## 今週の製薬企業ニュース

フレゼニウス、エイコーンを43億ドルで買収  
独メルクからバイオシミラー事業も獲得

ドイツの大手ヘルスケア企業であるフレゼニウス (Fresenius) の傘下企業であるフレゼニウス・カービ (Fresenius Kabi) は4月24日、イリノイ州拠点のエイコーン・ファーマシューティカルズ (Akorn Pharmaceuticals、以下エイコーン) を約43億ドルで買収することで両社が合意したと発表した。フレゼニウス・カービはエイコーン株式を1株あたり34ドルで買収し、約4億5,000万ドルの借金も引き受ける。

フレゼニウス・カービは、無菌注射剤の製造と販売を行う企業。一方のエイコーンは、ジェネリック薬やブランド薬、OTC薬など180剤とアニマルヘルス製品を扱うほか、現在FDAに約85件の簡易新薬承認申請 (ANDA) を提出している。

フレゼニウス・カービは本取引により、エイコーンが構築した米国の

小売薬局や外来患者向け診療所、それに病院とのネットワークへのアクセスを獲得し、米国における事業基盤の強化を目指す。

エイコーンは無菌注射剤の製造も行っており、その売上は同社の2016年売上の35%を占めた。フレゼニウス・カービは両社事業を融合することで、年間1億ドルの費用を削減できると予想している。

別件で同日、独メルク (Merck KGaA) は同社のバイオシミラー事業をフレゼニウスに売却すると発表した。この取引においてフレゼニウスは、独メルクに対し契約一時金1億7,000万ユーロ (約1億8,470万ドル) のほか、最大5億ユーロのマイルストーン金とロイヤルティを支払う。両社は、フレゼニウスが独メルクから医薬品開発支援および製造サービスを受けることでも合意した。

独メルクは事業売却の決定を、革新的医薬品候補の開発に注力するという同社の事業方針に沿ったものと説明。取引完了時期を2017年後半と見込んでいる。

独メルクのバイオシミラー事業は癌および自己免疫疾患分野に注力しており、医薬品候補の多くは前臨床開発段階にある。一部報道によると、フレゼニウスは獲得するバイオシミラー事業推進のため、臨床試験をはじめとする開発費として最大14億ユーロを投じる計画で、バイオシミラー製品の販売開始を早くして2019年、バイオシミラー事業の損益分岐点到達を2022年以降とみている。

フレゼニウス幹部は一部報道のインタビューにおいて、エイコーンから獲得する米国薬局や中小診療所へのアクセスがバイオシミラー販売にも重要な役割と果たすと述べ、両取引がもたらすシナジー効果に期待した。◆

## 主要製薬企業の収益報告

今週は、イーライリリー (Eli Lilly) を含む製薬大手6社が2017年第1四半期決算を発表した。下記の表はこれら

6社の売上および純利益と、それぞれの前年同期比伸長率をまとめたものである。

\*弊紙の来週の特集記事は、2017年第1四半期の決算総括をお届けします。◆

## 製薬企業6社の2017年第1四半期売上と純利益

会社名	決算発表日	売上	前年同期比	純利益 (赤字は純損失)	前年同期比
イーライリリー	4月25日	52億2,830万ドル	7%増	1億1,080万ドル	NA***
ノバルティス (Novartis)	4月25日	115億3,900万ドル	1%減	16億6,500万ドル	17%減
グラクソ・スミスクライン (GlaxoSmithKline、GSK)	4月26日	92億3,000万ドル*	5%増**	15億2,900万ドル*	NA***
ブリistol・マイヤーズ スクイブ (Bristol-Myers Squibb)	4月27日	49億2,900万ドル	12%増	15億7,400万ドル	31.7%増
アッヴィ (AbbVie)	4月27日	65億3,800万ドル	9.7%増	17億1,100万ドル	26.4%増
ロシュ (Roche)	4月27日	129億4,200万ドル****	4%増**	NA*****	NA*****

\* GSK提供のドル建て参考数値

\*\* 伸長率は恒常為替レート=CERベース

\*\*\* 最終損益が赤字 (イーライリリー) もしくは伸長率が100%超 (GSK) のためNA

\*\*\*\* 連邦準備銀行による外国為替レート2017年1~3月平均1ドル=1スイスフランで換算

\*\*\*\*\* ロシュの四半期単独の純利益は非公開

出典：各社発表資料を基にMSA作成



## ゼノン、ファーストオーダーからてんかん治療薬候補を獲得 次世代型カリウムチャネル開口薬

ゼノン・ファーマスーティカルズ (Xenon Pharmaceuticals) は4月26日、ファーストオーダー・ファーマスーティカルズ (1st Order Pharmaceuticals) が保有するカリウムチャネルモジュレーター、XEN1101 (以前の開発名は1OP2198) の世界的開発および商業化権を取得することで両社が合意したと発表した。

XEN1101は、電位開口型Kv7カリウムチャネル開口薬。ファーストオーダーは同剤を非公開の第三者から取得したのち、治療抵抗性の焦点性発作 (部分発作とも呼ばれる) の成人てんかん患者の治療を目的に開発していた。

合意の下、ゼノンはファーストオーダーおよびこの第三者に対し、契約一時金およびマイルストーン金として合計約110万ドルを2017年中に支払う。また臨床開発、規制関連、売上に応じたマイルストーン金として、合計で最大4,760万ドル、それに売上に

じたロイヤルティを支払う可能性がある。

ゼノンはまず、治療抵抗性の焦点性発作を持つ成人てんかん患者を対象としたフェーズI試験の2017年第4四半期中の開始を目標に、治験開始申請 (IND) を提出する予定。フェーズII試験は2018年半ばに開始される予定。ゼノンによると、XEN1101はグラクソ・スミスライオン (GlaxoSmithKline) とバリエント・ファーマスーティカルズ (Valeant Pharmaceuticals) が共同開発したポティガ (Potiga、一般名 ezogabine) などの第一世代のカリウムチャネル開口薬と比べ、より優れた薬物動態や選択性、また薬理学的プロファイルを前臨床試験において示した。

ゼノンは、神経学関連のイオンチャネルモジュレーターの開発に注力しており、XEN1101の獲得が同社のパイプライン強化につながるとして期待を寄せている。◆

## FDA、抗PCSK9のRNAi薬のフェーズIIIデザインで合意 アルナイラムとザ・メディシズは2019年末のNDA提出を計画

アルナイラム・ファーマスーティカルズ (Alnylam Pharmaceuticals) とザ・メディシズ (The Medicines) は4月26日、両社が2013年から共同で開発するインクリシラン (inclisiran) に関して、新薬承認申請 (NDA) 提出に含められるべきフェーズIII試験プログラムのデザインについて、FDAと合意したと発表した。

インクリシランは、前駆体タンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9 (PCSK9) タンパク質を標的としたRNA干渉 (RNAi) 薬。血中でPCSK9に結合する抗PCSK9モノクローナル抗体とは異なり、遺伝子サイレンシングを用いて肝臓内でPCSK9タンパク質の産生を阻む作用機序を持った新クラスの医薬品。

FDAとの協議の結果、インクリシランのフェーズIIIプログラムは、アテローム性動脈硬化症 (ASCVD) と家

族性高コレステロール血症 (FH) の患者約3,000人を被験者とし、インクリシラン群とプラセボ群に無作為に割り付ける。主要評価項目は、低比重リポタンパク (LDL) コレステロール値のベースラインからの変化とし、試験期間は18ヶ月で、インクリシラン皮下注射300mgを治療1日目、90日目、その後6ヶ月ごとに投与する。

また両社は、FDAからはNDA提出時に必要なデータとして要請されていないものの、ASCVDや糖尿病などASCVDと同等のリスクを持つ患者約1万4,000人を対象とした試験も実施し、インクリシラン投与によるLDLコレステロールの低下が心血管アウトカムの改善につながるかどうかを検証する計画だと明らかにした。

アルナイラムとザ・メディシズは、NDAを2019年末頃に提出する予定。◆

### その他の主なニュース

#### ■武田、希少疾患治療研究で米研究機関と提携

武田薬品工業 (以下、武田) は4月28日、希少疾患の革新的治療の研究加速を目的に、オハイオ州を拠点とするハリントン・ディスカバリー・インスティテュート (Harrington Discovery Institute、以下HDI) と提携契約を締結したと発表した。

ハリントン家から5,000万ドルの資金提供を受けて2012年に設立されたHDIは、医師や研究者による独創的発見を医薬品開発へと導き、医療および社会に貢献することを掲げる研究機関。

武田はHDIとの提携で、注力する癌、消化器および中枢神経系領域の研究を補完する。

具体的には、希少疾患の新規治療につながるような革新的研究を、全米の医師や研究者と協力して実施する。研究参加者は、HDIからの研究資金に加え、HDIイノベーション・サポートセンターの専門家から実践的な薬剤開発ノウハウやプロジェクト管理支援を受ける。

#### ■バイエル、ステイバルガの適応拡大でHCC市場掌握へ

バイエル・ヘルスケア (Bayer HealthCare、以下バイエル) は4月28日、ネクサバル (Nexavar) による治療経験のある肝細胞癌 (HCC) 患者に対するセカンドライン治療として、ステイバルガ (Stivarga、一般名regorafenib) の適応拡大がFDAから承認されたと発表した。バイエルによると、ステイバルガはHCCに対するセカンドライン治療で、全生存期間の顕著な改善を示した唯一の治療薬であるという。HCC治療薬の承認は、米国では10年ぶり。

バイエルは、ネクサバルとステイバルガというHCC治療薬2剤を所有することになり、医師に対し2剤を連続して販促することが可能になる。

ステイバルガは、既存薬による治療経験のある転移性結腸直腸癌 (mCRC)、そして転移性の消化管間質腫瘍 (GIST) の適応症で、米国を含む世界各国で承認されている。

## 今週のバイオテクニュース

大手バイオテク3社、2017年第1四半期決算を報告  
バイオジェン、アムジェン、セルジーン

## バイオジェン(Biogen):4月25日発表

売上は前年同期比3%増の28億1,070万ドル、純利益は同23%減の7億4,760万ドルとなった。大幅な減益は、多発性硬化症 (MS) 治療薬テクフィデラ (Tecfidera) の活性成分、フマル酸ジメチル (dimethyl fumarate) の特許をめぐる、フォワード・ファーマ (Forward Pharma) とのライセンス契約ならびに和解契約に関連する費用に主に起因する。バイオジェンは当期に血友病事業の分社化を完了しており、その影響を除く売上は前年同期比8%増だった。

主力製品であるテクフィデラの売上は、前年同期比1%増の9億5,800万ドルだった。その他のMS治療薬ポートフォリオの売上は、アボネックス (Avonex) が同5%減の5億3,700万ドル、タイサブリ (Tysabri) が同14%増の5億4,500万ドル、プレグリディ (Plegridy) が同5%増の1億1,200万ドルだった。

## アムジェン(Amgen):4月26日発表

売上は前年同期比1%減の54億6,400万ドル、純利益は同9%増の20億7,100万ドルだった。

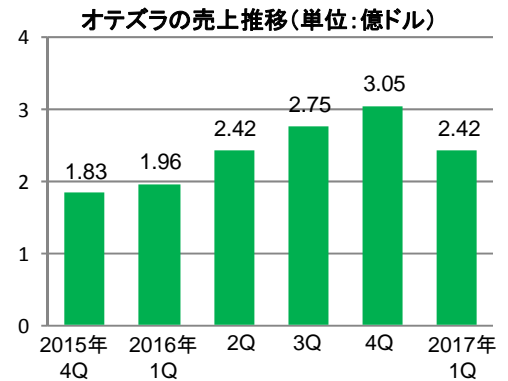
主力製品の売上は、好中球減少症

治療薬ニューラスタ (Neulasta) が前年同期比2%増の12億1,000万ドル、関節リウマチや尋常性乾癬を適応症とするエンブレル (Enbrel) は、競合薬の影響などにより同15%減の11億8,100万ドルにとどまった。そのほか、貧血治療薬アラネस्प (Aranesp) は同4%減の5億1,100万ドル、骨粗鬆症治療薬プロリア (Prolia) は同21%増の4億2,500万ドル、プロリアと同一成分で固形癌患者の骨関連症状 (SRE) 発症予防を適応とするエクスジバ (Xgeva) は同6%増の4億200万ドル、二次性副甲状腺機能亢進症治療薬センシパー (Sensipar) は同15%増の4億2,100万ドルだった。前駆体タンパク質転換酵素サブチリン/ケキシン9 (PCSK9) 阻害剤レパーサ (Repatha) は、前年同期の1,600万ドルから当期は4,900万ドルを売り上げた。

## セルジーン (Celgene):4月27日発表

売上は前年同期比18%増の29億6,000万ドル、純利益は同17.5%増の9億4,100万ドルだった。

主力製品の売上は、多発性骨髄腫 (MM) 治療薬レプリミド (Revlimid) が前年同期比20%増の18億8,400万ドル、MM治療薬ポマリスト (Pomalyst)



出典:セルジーンの情報に基づきMSA作成

が同33%増の3億6,400万ドル、転移性乳癌および局所進行・転移性非小細胞肺癌 (NSCLC)、転移性膵臓癌治療薬のアブラキセイン (Abraxane) が同5%増の2億3,600万ドル、骨髄異形成症候群 (MDS) 治療薬のビダザ (Vidaza) が同7.5%増の1億5,800万ドルだった。

活動性乾癬性関節炎 (PsA) 治療薬オテズラ (Otezla) の売上は2億4,200万ドルで、前年同期からは23.5%増加したが、直前期の3億500万ドルからは激減し、一部報道によるとアナリスト予測を大きく下回った。これは乾癬治療薬市場の競争激化を反映したもののだが、セルジーンは2017年1月、大手保険会社数社とオテズラの保険カバレッジ条件を緩和する契約を締結しており、今後の市場シェアに好影響を与えると期待している。◆

## 今週の研究関連ニュース

血液脳関門の機能を一時的に阻害する医薬品を発見  
NIH研究班、特許を仮申請

国立衛生研究所 (NIH) 所属の研究班は、抗うつ剤のアミトリプチリン (amitriptyline) に血液脳関門の働きを一時的に阻害する作用があることをラットの研究で示した。中枢神経系 (CNS) に作用する他の医薬品と併用することで、医薬品の脳への到達度を改善し、副作用を軽減できる可能性がある。研究結果は、ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム (Journal of Cerebral Blood Flow and

Metabolism) オンライン版に4月27日付けで掲載された。

脳組織と血液の間に存在する血液脳関門では、P糖タンパク質 (P-glycoprotein) がそのポンプ機能によって異物の脳侵入を防いでおり、医薬品の脳到達の障壁となっている。

研究班は、野生型ラットの脳毛細血管において、アミトリプチリンがP糖タンパク質のポンプ機能を顕著に低下させることを発見した。その

作用は、ヒト筋萎縮性側索硬化症 (ALS) のラットモデルの脳毛細血管でも確認された。いずれのラットでも、P糖タンパク質の働きはアミトリプチリン投与後10~15分以内に失われた。アミトリプチリンが除去された後はポンプ機能も元の状態に回復し、アミトリプチリンの作用が迅速かつ可逆的であることが示された。

研究班は、今回の発見の有望性に期待し、アミトリプチリンとCNS治療薬の併用療法について特許の仮申請をすでに行ったという。◆