

# 米国製薬業界週報

| 目次                          |      |
|-----------------------------|------|
| インタビュー                      | P2   |
| 胃腸疾患を適応症としたニコロサミドの開発        |      |
| 行政関連ニュース                    | P4-5 |
| 340Bプログラム裁判で業界に有利な判決        |      |
| FTC、PBMIに対する調査を見送り          |      |
| イーライリリーのCOVID-19治療抗体薬にEUA承認 |      |
| 製薬企業ニュース                    | P6-7 |
| FDA、アジオスのピルキンドを承認           |      |
| メルク、英国カーブと研究提携              |      |
| イーライリリー、イミュノジェンと提携          |      |
| バイオテクニュース                   | P8   |
| フーキバ、ギリアドとの既存提携を改訂          |      |
| 研究ニュース                      | P8   |
| マウスの腸内細菌が生成する代謝物が不安行動を誘発    |      |

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。



## 抗寄生虫薬ニコロサミドで胃腸疾患治療に挑む ファースト・ウェーブ・バイオフarmaの取り組み

胃腸疾患は、胃、小腸、大腸といった消化管に影響を与える疾患で、過敏性腸症候群（IBS）、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍疾患などが含まれる。これらの疾患は、痛み、腹部膨満、下痢、吐き気、嘔吐などのさまざまな症状を呈するのが特徴で、世界中で多くの患者が外来診療を受けたり頻繁に通院したりする理由となっている。

胃腸疾患薬には、酸中和剤、止瀉薬および下剤、抗炎症薬、制吐薬および抗炎症薬、生物製剤などがあるが、処方箋治療薬だけでなくOTC薬も多い。胃腸疾患治療薬市場を潰瘍性大腸炎、クローン病、IBS、胃腸炎、セリアック病などの適応症別に評価した市場調査会社インサイト・パートナーズ（Insight Partners）の最新の報告によれば、2019年に同市場で最大シェアを占めたのは潰瘍性大腸炎の治療薬だった。

炎症性腸疾患（IBD）は、炎症により大腸の粘膜が傷つき、ただれたり、はがれたりすることで、腹痛や頻回の下痢、血便などの症状が生じる大腸の炎症性疾患だ。遺伝的な要因に腸内細菌や食事などさまざまな環境因子が重なることにより、体の免疫機能が異常をきたして起こると考えられている。治療ではステロイド剤や5-アミノサリチル酸製剤（5-ASA剤）が標準的に利用されるほか、生物製剤も承認されているが、いずれも長期利用による副作用や全身への影響、また免疫抑制作用によって生じる別の疾患への罹患しやすさなど、克服すべき課題は多い。

### 抗寄生虫薬で病原性Th17細胞を殺傷

フロリダ州ボカトン点を拠点とするファースト・ウェーブ・バイオフarma（First Wave Biopharma、以下ファースト・ウェーブ）は、抗寄生虫薬であるニコロサミド

（niclosamide）を胃腸疾患治療薬として開発する。ファースト・ウェーブは、アズールRx・バイオフarma（AzurRx BioPharma）が2019年にファースト・ウェーブ・バイオ（First Wave Bio）を買収したのち社名を変更して生まれた企業。アズールRx・バイオフarmaはもともと胃腸疾患のための非全身性の標的治療薬開発に注力していたが、ファースト・ウェーブ・バイオ買収により、複数の胃腸疾患症状に対処する抗ウイルス性かつ抗炎症性作用を持つニコロサミドの製剤技術に関する権利と、これらの製剤技術を自己免疫疾患や炎症性疾患、ウイルス性疾患の治療に利用するための手法を網羅する知的財産を獲得した。

ニコロサミドは、腸の条虫感染症治療を適応症に1982年にFDAから承認された経口の低分子治療薬で、世界保健機関（WHO）から寄生虫治療のための必須医薬品に指定されている。

最近の研究から、潰瘍性大腸炎、クローン病、直腸S状結腸炎などのIBDは、局所サイトカインのカスケードを放出して腸壁組織に炎症を引き起こす、病原性のTh17細胞によって引き起こされていることが分かってきた。Th17細胞は、酸化リン酸化と呼ばれる細胞プロセスに自身の生存を依存している。それに対し、ニコロサミドは病原性Th17細胞のアポトーシスを選択的に誘導することにより、細胞死に対する

### ファースト・ウェーブのニコロサミド開発プログラム（抜粋）

| 適応                                       | 開発名       | 開発段階   |
|--|-----------|--------|
| 潰瘍性直腸炎および潰瘍性直腸S状結腸炎（UPS）                 | FW-UP     | フェーズII |
| COVID-19関連の消化管感染症                        | FW-COV    | フェーズII |
| 転移性癌患者の免疫チェックポイント阻害剤（ICI）治療に関連した大腸炎および下痢 | FW-ICI-AC | フェーズII |

出典：ファースト・ウェーブ資料を基にMSA作成

細胞固有の耐性を克服し、病原性Th17細胞のミトコンドリアの酸化的リン酸化を破壊する。つまり、ニコロサミド投与によって病原性Th17細胞を選択的に殺傷することにより、健康な細胞には影響を与えず、炎症を軽減して腸を落ち着かせることができると考えられる。

ファースト・ウェーブは、独自の微粉化製剤技術を使ってニコロサミ

ドを開発している。同社の微粉化ニコロサミドの粒子サイズは7μm以下と、通常のニコロサミド粒子60μmと比較して非常に小さい。微小化により表面積が増大したことにより、溶解性が改善されるほか、標的部位においてより広く分布させ、かつ局所濃度を高めることができるという。

同社のニコロサミド・パイプラインで最も開発が進むのは、潰瘍性大

腸炎および潰瘍性直腸S状結腸炎(UPS)を適応症とするFW-UP、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連の消化管感染症を適応症としたFW-COV、そして転移性癌患者の免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療に関連した大腸炎および下痢を適応症としたFW-ICI-ACがあり、いずれもフェーズII段階にある。◆

## インタビュー

### 胃腸疾患を適応症としたニコロサミドの開発

ファースト・ウェーブ・バイオフーマ 会長、社長兼CEO、ジェームズ・サピルシュタイン氏

フロリダ州ボカラトンを拠点とするファースト・ウェーブ・バイオフーマ(First Wave BioPharma, 以下ファースト・ウェーブ)は、胃腸疾患を適応症として2つの治療薬候補を持つ。そのうちの1つであるニコロサミド(niclosamide)の臨床開発プログラムの状況と提携戦略について、会長であり社長兼CEOのジェームズ・サピルシュタイン氏に聞いた。

——ファースト・ウェーブ設立の背景についてお話しください。

**サピルシュタイン** ファースト・ウェーブは、実は当社にとって新しい名前です。当社は2014年にアズールRx・バイオフーマ(AzurRx BioPharma, 以下アズールRx)の社名で設立され、2016年に新規株式公開(IPO)を行いました。私は2019年10月にCEOに就任しました。当時アズールRxには、アドルリパーゼ(adrulipase)という候補薬がありました。

2021年1月に、当社はファースト・ウェーブ・バイオ(First Wave Bio)と呼ばれる会社(現ファースト・ウェーブとは別会社)からニコロサミドのライセンスを取得する契約を締結しました。具体的には、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連胃腸感染症、および免疫チェックポイント阻害剤関連の大腸炎という2つの適応症で独自の剤型を開発、商業化する権利です。

その後、2021年9月にファースト・ウェーブ・バイオの他の資産も買収することになり、炎症性腸疾患(IBD)を適応症とする複数の製剤を含む、

ファースト・ウェーブ・バイオ独自のニコロサミド製剤に対するすべての権利を取得したのです。このタイミングで当社は、ファースト・ウェーブ・バイオとアズールRxを組み合わせて、現在の社名に変えました。

——ニコロサミドの作用機序と、胃腸疾患の治療薬として開発することになったきっかけを教えてください。

**サピルシュタイン** ニコロサミドは、抗ウイルス作用と抗炎症作用を持つ低分子です。基本的にニコロサミドの作用機序は、COVID-19関連においてはCOVIDに感染した細胞でオートファジーを誘発することであり、胃腸疾患の場合は、消化管系に炎症プロセスを誘引するサイトカインストームを止めることです。ニコロサミドは、サイトカインストームによる消化管系の「乗っ取り」を防ぐ働きをします。

ニコロサミドは腸条虫感染症治療を適応に1982年に米国で承認され、その後世界中で使用されました。非常に長い間使われてきた医薬品で、世界保健機関(WHO)は同剤を必須医薬品として分類しています。ただ、同剤が対象とする種類の寄生虫(感染)を治療する必要がいまはほとんどないため、米国ではもはや利用されていません。

ファースト・ウェーブ・バイオの設立者であるゲーリー・グリック氏は、私が大学時代から知っている人物です。彼にはクロウン病を患う家族がい

て、ニコロサミドの胃腸疾患に対する抗炎症作用について調査を始めていました。そして、当社(当時のアズールRx)が胃腸疾患に特化した企業であることから、ニコロサミドについて調べるよう、私に依頼してきたのです。これをきっかけに、当社は免疫チェックポイント阻害剤に関連する大腸炎と、重度の下痢を含むCOVID-19に関連する消化管感染症を適応症に、2つのニコロサミド製剤を開発する権利を獲得しました。

その後、潰瘍性大腸炎を適応症としたニコロサミドのフェーズIIb試験の良好なデータを検討し、IBDに対するニコロサミドの抗炎症作用の可能性を確認した後、当社がファースト・ウェーブ・バイオを買収していまにいたりします。

——ニコロサミドを胃腸疾患のために転用する上で何か課題はありますか。

**サピルシュタイン** (課題は)あるともないとも言えます。韓国のパスツール研究所はCOVID-19大流行の初期に、治療に役立つものがないか多くの古い医薬品を検証し、ニコロサミドがCOVID-19に非常に良く機能することを観察しました。特にアジア地域では、COVID-19を適応症にニコロサミドを開発している会社はいくつかあります。これらの企業はニコロサミドを市場に出そうとしていますが、当社の競合となるわけで、それはある意味当社にとって1つの挑戦です。

とはいえ、当社の知的財産は、西ヨーロッパ、米国、日本、そして日本以外のアジアの他の地域でも非常によく保護されています。当社には、さまざまな胃腸疾患の治療薬として、ニコロサミドの微粉化製剤をカバーする強力な知的財産ポートフォリオがあります。ニコロサミドによる治療効果を得るためには、同剤を体内に大量に送達する必要があります。

(ファースト・ウェーブ・バイオ設立者で) 化学者のゲーリーはニコロサミドを微粉状に剤型化し、消化管における有効性を通常のニコロサミドの約200倍に高めることに成功しました。今後、当社のニコロサミド製剤が胃腸疾患に非常に低用量で有効性を示すことに気づいた他の企業が、同様の剤型化に取り組む可能性が高くなります。こうした行為が当社の特許を侵害する場合には、私たちは法廷で争うことになるでしょう。

当社は、ニコロサミドについて複数の使用方法に関する特許と製剤特許を保有しています。世界の一部地域では当社特許を侵害しても製剤化を試みる動きがあるかもしれませんが、日本は特許を尊重する国なので、侵害行為は起こらないと考えています。私は以前、トビラ・セラピューティクス(Tobira Therapeutics)のCEOだったときに、武田薬品工業からHIV治療薬開発用に2つの抗ウイルス化合物のライセンスを取得したことがあります。当時、私は大阪と東京でかなりの時間を過ごしました。(こうした経験から) 日本は特許権を侵害しないと確信していますが、それはアジアの他の地域では必ずしも当てはまらないかもしれません。

**——ニコロサミドのフェーズII試験について教えてください。データを取得できるのはいつごろになりそうですか。**

**サピルシュタイン** ニコロサミドのフェーズII試験プログラムは複数を用意しています。最も進んでいるのが、COVID-19関連の消化管感染症を対象としたフェーズII試験RESERVOIRです。すでに患者登録を終了しており、4月に完全なデータセットが得ら

れると思います。データが良好であれば、FDAに緊急使用許可(EUA)を申請する可能性があります。



ジェームズ・サピルシュタイン氏

**——提携戦略についてお話しください。**

**サピルシュタイン** まず(旧アズールRxの化合物である) アドルリパーゼについてですが、同剤は嚢胞性線維症と慢性膵炎に関連する外分泌臓機能不全を適応症としており、大手から中堅まで、さまざまな製薬企業から問い合わせを受けています。胃腸疾患を適応症とする医薬品開発に注力する企業の多くは2024~2026年頃に(新薬の特許満了にともない売上が急落する)「パテントクリフ」に直面することから新しい機会を模索しており、アドルリパーゼもその1つです。

ニコロサミドについては、まだ開発初期段階であるため、これまでに(提携の可能性など) 協議したのは2社です。COVID-19関連の開発では、臨床試験で良い結果が得られれば、おそらく政府と提携することになるでしょう。率直に言って、ニコロサミドは製造が非常に簡単で安価であることから、政府は低価格での購入を交渉したいと思うかもしれません。当社は、大手製薬会社との提携の可能性も排除していません。患者や株主にとって最善のことは、何でもするつもりです。

ニコロサミドを潰瘍性直腸炎(潰瘍性大腸炎の一種)で検証するフェーズII臨床試験も進めています。この適応症についても、すでに1件の

問い合わせがありました。うまくいけば、試験データを今年半ばまでに得られるでしょう。直近では、クローン病治療薬の開発に積極的な企業から接触がありました。この会社はIBDを適応症とするニコロサミドの開発に関心があり、潰瘍性大腸炎には関心がないので、今後の協議の方向性をどうするかを確認する必要があります。

**——胃腸疾患の適応症では、ニコロサミドの投与量はすべて同じですか。**

**サピルシュタイン** (胃腸疾患に有効な用量については) 現在、検証中です。COVID-19関連の下痢については、COVID-19感染が長期化した患者の25%が、また急性患者の40%が下痢を発症しています。

当社は胃腸管に対するニコロサミドの有効性を動物とヒトでの試験で確認していますが、適切な用量を見つけるまでは臨床試験を続ける必要があります。潰瘍性大腸炎の臨床試験では、COVID-19の場合よりも高用量を検証しています。クローン病になると、さらに高用量になると思います。(こうしたことを明らかにするために) 検証を続ける必要があります。

## プロフィール

### James Sapirstein

製薬およびバイオテック業界で30年の経験を持つ。2000年からギリアド・サイエンシズ(Gilead Sciences)で主力HIV薬であるビルアード(Viread)のグローバル・マーケティング戦略の策定と実行を主導。医薬品併用戦略の開発をリードし、ギリアドによるトライアングル(Triangle)買収(2003年)に尽力しヌクレオシド・ポートフォリオを獲得した。セロノラボラトリーズ(Serono Laboratories)では副社長としてHIV治療と小児成長ホルモン事業に従事し、HIV治療薬のセロスティム(Serostim)と成長ホルモン欠乏症治療薬サイゼン(Saizen)の米国での商業化を推進し、売上増に貢献。その後、株式非公開企業トビラ・セラピューティクスのCEOとしてベンチャーキャピタルから6,000万ドル以上を調達した。ラトガーズ大学のアーネスト・マリオ薬科大学を卒業後、フェアリー・ディキンソン大学から経営学修士号(MBA)を取得。

## 今週の行政関連ニュース

340Bプログラム裁判で業界に有利な判決  
HHSが製薬企業に送付した警告書を無効化

「340B医薬品価格プログラム（340Bプログラム）」での割引提供をめぐりアストラゼネカ（AstraZeneca）が起こした裁判において、デラウェア地区連邦地方裁判所は2月16日、保健福祉省（HHS）傘下で340Bプログラムを管理する保健資源事業局（Health Resources and Services Administration、以下HRSA）が2021年5月にアストラゼネカに送付した、340Bプログラム規定への違反を警告する書簡を無効とする判断を下した。

一部の製薬企業は2020年7月以降、340Bプログラム参加病院（340B病院）が契約する薬局（340B契約薬局）への一部医薬品の割引価格での提供を取りやめている。HRSAは、これを340Bプログラム規定への違反とみなし、製薬企業6社に警告書を送付し、事態の是正に向けた計画書の提出を要請するとともに、従わなければ罰金を科す可能性を示唆していた。アストラゼネカは裁判で、HRSAは事前通知やコメント期間の設定といった連邦規定が定めるプロセスを踏んで

おらず、こうした警告書を送付する権限を持たないと主張した。連邦地裁はアストラゼネカの主張を認め、警告書を無効とした。

アストラゼネカは、HHS法務室（Office of the General Counsel、以下OGC）が2020年12月30日に発表した340Bプログラムに関する意見書について同社が起こした訴訟にも言及。

「製薬企業が340B契約薬局に割引を提供しなければならないことは、340Bプログラム規定に明確に定められている」というOGCと同一の法的議論を展開していると主張し、裁判所もこれを認めた。この裁判では、OGCの権限逸脱についてアストラゼネカの主張が認められ、OGCは「混乱を避けるため」との理由で意見書を取り下げている。

連邦地裁は今回、340Bプログラムの法規には薬局に関する記載は一切ないと指摘。HRSAの書簡が、別の裁判で「法規の誤った解釈である」と判断されたOGCと同じ法的議論に基づいている場合、書簡は無効化され

340Bプログラムに基づく割引提供の制限を  
決定している製薬企業

|                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| Eli Lilly            | Merck                |
| AstraZeneca          | UCB                  |
| Sanofi               | Amgen                |
| Novartis             | AbbVie               |
| Novo Nordisk         | Bristol Myers Squibb |
| United Therapeutics  | Pfizer               |
| Boehringer Ingelheim | GSK                  |

注：企業名のカタカナ表記は省略。  
出典：340Bヘルス資料を基にMSA作成

るべきと結論した。

340B病院団体の340Bヘルス（340B Health）は、裁判所の決定を遺憾とする声明を出した。340Bヘルスによると、今回が340Bプログラムでの割引提供に関する4件目の判決で、そのうち2件ではHRSAを支持する判決が下され、残り2件では製薬企業側を支持する判決が出ている。過去3件の訴訟はいずれも控訴裁判所に持ち込まれている。

HHSと製薬業界の対立が深まる中、2月16日にはグラクソ・スミスクライン（GlaxoSmithKline）が、4月以降に340B契約薬局への割引提供を制限する方針が明らかになっている。割引提供の制限を表明した製薬企業はこれで14社となった（図）。◆

## FTC、PBMに対する調査を見送り

## 全米コミュニティ薬剤師協会らが実施を要請

連邦取引委員会（FTC）は2月17日、薬剤給付管理会社（PBM）のビジネス慣行が独立薬局や専門薬局に及ぼす影響について調査の可否を協議し、賛成2票対反対2票で調査実施を見送った。採決に先立ち、地域薬局の薬剤師らがPBMのビジネス慣行が薬局に与える甚大なマイナス影響について証言した。

この調査はPBMが薬局と締結する契約に盛り込まれる条項や償還額の調整が薬局の市場競争力に及ぼす影響について広範に調べることを目的とし、薬局からの強い要請でFTCが実施を検討していた。FTCのリナ・カーン委員長は、患者の医薬品コスト負担が増加していることと、一部患者

にとって不可欠な存在である地域の小規模薬局が倒産に追い込まれているという2つのトレンドに言及し、PBMに対する調査が必要との考えを示していた。

調査では、薬局が患者に医薬品を販売（point of sale、POS）した後にPBMに支払うことが薬局とPBMとの間の契約で定められている「直接・間接報酬（direct and indirect remuneration、以下DIR）」フィーが、「クローバック（clawback）」と呼ばれる薬局からPBMへの利益横流しに該当するかどうかに焦点を当てる予定だった。PBM業界は以前から、DIRフィーはクローバックにはあたらないと主張している。また、薬局事

業を統合した大手PBMが、高額な医薬品に患者を誘導することで高い利益を得るスキームについても調査対象に挙げられていた。

調査に反対票を投じた2名の委員は、調査のデザインが客観性に欠けていると指摘。また、FTCが介入すべき事項である、反競争的行為の可能性は示唆されていないとの見解を示した。

全米コミュニティ薬剤師協会（National Community Pharmacists Association）は、FTCによるPBM調査見送りの決定を受け、「医薬品市場の最大の悪者を野放しにしている」と反対票を投じた委員を非難するとともに、カーン委員長に対し、調査実現に向け、引き続き取り組むよう要請する声明を発表した。◆

## イーライリリーのCOVID-19治療抗体薬にEUA承認 FDA、オミクロン株と派生型への中和効果に期待

イーライリリー (Eli Lilly) は2月11日、入院や死亡につながる重篤化リスクが高く、かつ治療選択肢がほかに無いか臨床的に適切でない、体重が40kg以上の12歳以上の軽度～中等度の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の治療を適応に、同社のベブテロビマブ (bebtelovimab) の緊急使用許可 (EUA) 申請がFDAから承認されたと発表した。

ベブテロビマブは抗体薬で、175mgを30秒以上かけて静脈注射投与する。同剤は、米国で現在最も優勢なオミクロン株と、今後の蔓延が懸念されるBA.2などのオミクロン株派生型に対する中和効果が実証されている。

EUA承認に先立つ2月10日には、米国政府が最大60万回分のベブテロビマブを7億2,000万ドル以上で購入し、EUA承認後にイーライリリーから供給を受ける契約を結んだ。イーライリリーは最初の60万回分を3月31日

までに出荷する。連邦政府は7月31日までに追加で50万回分の供給を受けるオプション権を持つ。

イーライリリーはCOVID-19治療を適応にバムラニビマブ (bamlanivimab) とエテセビマブ (etesevimab) の2つの抗体薬のカクテル療法について、2021年2月にFDAからEUA承認を受けた。しかし、FDAは1月24日、オミクロン株には効果がないことが明らかになったきたとして、リジェネロン・ファーマシューティカルズ (Regeneron Pharmaceuticals) の抗体薬とともに、イーライリリーのカクテル療法の使用範囲を治療が有効な株への感染が確認された患者に制限する判断を下した。バムラニビマブはもともと2020年11月に単剤療法としてEUA承認を受けたが、米国政府は2021年3月、単剤療法に抵抗性を示す変異種の増加を理由に、同剤の単剤療法としての供給を中止している。◆

## その他の主なニュース

### ■FDA、医薬品製造年次報告書の提出期限を緩和

FDAは2月14日、製薬企業に対し医薬品製造に関する年次報告書の提出を求めた2021年10月発表のガイダンス案について補足説明を行い、2020年分のデータ提出期限としている「2022年2月15日」に強制力はないと述べた。

医薬品と医薬品有効成分 (API) の製造データをまとめた年次報告書の提出要請は、2020年5月成立の「コロナウイルス支援・救済・経済保障 (CARES) 法」の定めに基づくもの。パンデミックで悪化した医薬品供給不足問題を改善し、医薬品とAPIのサプライチェーン可視化の徹底を意図している。製薬業界はFDAが求めるデータを追跡できるシステムを整備するには時間が必要であるとして、報告書提出期限の先送りを求めている。FDAは現在、ガイダンス案に寄せられた一般からのコメントを検討している。

### ■カリフFDA局長が正式就任

連邦議会上院は2月15日、ロバート・カリフ博士のFDA局長就任を賛成50票対反対46票で承認した。これを受けてFDAは17日、カリフ局長の就任を発表した。過去にはスコット・ゴッドリーブ元局長が賛成57票対反対42票の僅差で承認された例があるが、賛成と反対票がそれ以上に肉薄した。

カリフ博士は著名な循環器専門医師で、バラク・オバマ元政権下の2016年にFDA局長に就任し、2017年の政権移行に伴い職を辞してから、アルファベット (Alphabet) の顧問に就任し、その後アルファベット傘下のグーグル・ヘルス (Google Health) とベリリー・ライフ・サイエンシズ (Verily Life Sciences) で上級顧問を兼務した。

採決で反対あるいは棄権に回った議員らは、カリフ博士が最初のFDA局長時代に米国のオピオイド問題への適切な対処に失敗したと指摘。バイオ製薬業界との関係も理由に挙げた。

2021年1月20日からFDA局長代行を務めていたジャネット・ウッドコック博士は、FDAの副局長に就任した。

## FDA、2021年のジェネリック薬承認実績を報告 「最初のジェネリック薬」のANDA承認件数は93件に増加

FDAのジェネリック薬室 (OGD) は2月16日、2021年のジェネリック薬承認実績をまとめた年次報告書を発表した。FDAは2021年に776件の簡易新薬承認申請 (ANDA) を承認または暫定承認した。承認件数は2020年の948件から減少した。

一方で2021年には、それまで市場競争がなかった分野で「最初のジェネリック薬」のANDA93件が承認を受け、2020年の72件を上回った。慢性便秘 (CC) や便秘を伴う過敏性腸症候群 (IBS-C) の治療薬であるリンゼス (Linzess、一般名linaclotide) や、マンデル細胞リンパ腫治療薬のイムブルビカ (Imbruvica、一般名ibrutinib)、前立腺癌治療薬のイクスタンジ (Xtandi、一般名enzalutamide)、多発性骨髄腫治療薬のレブラミド (Revlimid、一般名lenalidomide)、2型糖尿病治療薬トラジェンタ (Tradjenta、

一般名linagliptin)、慢性骨髄性白血病治療薬のスプライセル (Sprycel、一般名dasatinib) などについて、最初のジェネリック薬が同年に承認された。

OGDは2021年、ジェネリック薬開発を支援するために、医薬品ごとに最適な方法論や必要なエビデンスについてまとめたガイダンスを合計149件発表した。そのうち54件は、開発が困難な複雑な医薬品のジェネリック薬に関するものであった。

2021年には「競争的ジェネリック薬 (Competitive Generic Therapy、以下CGT)」指定の下で承認されたジェネリック医薬品は52剤あった。CGT指定は、ジェネリック医薬品の迅速な開発と承認を目的に、2017年成立の「FDA再承認法 (FDARA)」に基づき用意された承認経路で、これまでに119剤がCGT指定を受けて承認されている。◆

## 今週の製薬企業ニュース

## FDA、アジオスのピルキンドを承認 ピルビン酸キナーゼ欠損症における溶血性貧血治療薬

アジオス・ファーマスーティカルズ (Agiros Pharmaceuticals) は2月17日、新薬承認申請 (NDA) を提出していたピルキンド (Pyrukynd、一般名 mitapivat) について、ピルビン酸キナーゼ (PK) 欠損症の成人患者における溶血性貧血の治療を適応にFDAから承認を受けたと発表した。

PK欠損症はPKLR遺伝子の変異を原因とする希少な遺伝性疾患で、赤血球が破壊されることにより慢性的な溶血性貧血を呈し、胆管胆石、肺高血圧症、髄外造血、骨粗しょう症、鉄過剰症といった深刻な合併症を引き起こす可能性がある。ピルキンドはファーストインクラスの経口PKアクティベーターで、PK欠損症を適応症に承認された初の疾患修飾薬となった。

ピルキンドは、2件のフェーズIIIピボタル試験の結果を基に承認された。2件のうち無作為化二重盲検プラセボ対照のACTIVATE試験では、定期的な輸血を受けていないPK欠損症成人患者80名を登録した。試験開始時からのヘモグロビン濃度の1.5g/dL以上の上昇と定義した主要評価項目は、プラセボ群で達成者が0名だったのに対し、ピルキンド群は40%にあたる16名が達成した (表)。溶血や無効造血といった二次評価項目についても、ピルキンド群でプラセボ群に比した統計的有意な改善が見られた。

もう1件のACTIVATE-T単群試験では、定期的な輸血を受けているPK欠損症成人患者27名に対し、ピルキンドを固定用量で24週間投与した。その結果、試験前と比した輸血頻度の33%以上の低下と定義した主要評価項目を、被験者の33%にあたる9名が達成した。被験者の22%にあたる6名は、24週間の治療中、輸血を1回も必要としなかった。

アジオスは今後約2週間以内にピルキンドの販売を開始する予定で、向こう5年間の卸購入価格 (WAC) を年間33万4,880ドルと設定した。この期間中に値上げは行わない。

ピルキンドはFDAから優先審査指定と希少疾患治療薬指定を受けていた。欧州

の規制当局もピルキンドの承認申請を審査中で、審査結果は2022年末までに明らかになると見込まれている。

アジオスは2020年12月、契約一時金18億ドルとマイルストーン金、ロイヤルティ受領を条件として、急性骨髄性白血病 (AML) 治療薬ティブソボ (Tibsovo) を含む癌分野の製品および開発パイプライン一式をセルビエ (Servier) に売却すると発表。癌分野の治療薬開発から撤退し、ピルキンドの開発に注力してきた。

アジオスは現在、鎌状赤血球病を適応症にフェーズII/III試験で、サラセミアを適応症に2件のフェーズIII試験でピルキンドを検証している。また、PK欠損症の小児患者を対象としたフェーズIII試験2件を2022年中旬に開始する予定という。◆

ACTIVATE試験の有効性結果

|   | ピルキンド群 (40名) | プラセボ群 (40名) |
|---|--------------|-------------|
| ヘモグロビン濃度の1.5g/dL以上の上昇と定義するヘモグロビン応答を達成した被験者の割合 | 40% (16名)    | 0% (0名)     |

出典:アジオス資料を基にMSA作成

## メルク、英国カーブと研究提携 癌と神経疾患治療のための低分子薬剤開発で

メルク (Merck) と英国のカーブ・セラピューティクス (Curve Therapeutics、以下カーブ) は、最大5つの治療標的に対する低分子薬剤の発見と検証で世界的な研究提携契約を締結した。カーブが2月16日に発表した。

提携ではカーブ独自の薬剤発見プラットフォームであるマイクロサイクル (Microcycle) 技術を利用し、癌と神経疾患を適応症として研究を進める。

カーブは英国のサウサンプトン大学化学科のアリ・タバソリ教授の研究を基に2019年に設立された株式非公開のバイオテック企業。

マイクロサイクルは低分子化合物ライブラリに対して機能的スクリーニ

ングを行うための哺乳類細胞プラットフォームである。

化合物ライブラリに対する従来のスクリーニングでは、標的に対する結合親和性のみを基にヒット化合物を選択するが、特にタンパク質間相互作用やタンパク質・DNA相互作用といった細胞内の治療標的に対しては、例えばペプチドディスプレイで特定された大環状化合物 (マクロサイクル) はサイズが大きすぎて、医薬品としての最適化に適した構造を持たない。これに対し、コンパクトかつ剛性な構造を持つマイクロサイクルを利用することにより、細胞内環境に発現するこれらさまざま治療標的に対する生物学的機

能に基づいた低分子医薬品候補の選択が可能になる。

合意の下、カーブはハイスループットの哺乳類細胞基盤機能的スクリーニング、ヒット化合物の特性化、データマイニングおよびデータ解析、ならびにマイクロサイクル技術を使った化合物の最適化を行う。メルクは提携で同定された化合物のリード最適化、臨床開発、製造および商業化に責任を持つ。

カーブは契約一時金をメルクから受け取るほか、5つの開発プログラムすべての開発が成功した場合、研究、開発および商業化の進捗に応じたマイルストーン金として最大17億ドルと、提携から生まれた製品の売上に応じたロイヤルティを受領する可能性がある。◆

## イーライリリー、イミュノジェンと提携 次世代のカンプトテシン基盤ADCの開発で

イミュノジェン (Immunogen) は2月15日、新規の抗体薬物複合体 (ADC) の研究、開発および商業化を目的にイーライリリー (Eli Lilly) と複数年にわたる独占的なライセンス契約を締結したと発表した。イミュノジェン独自のキャンプトテシン (camptothecin) を基盤とするADC技術を使い、イーライリリーが選択した複数の標的に作用するADCの開発に取り組む。

キャンプトテシンはI型トポイソメラーゼを標的とする抗癌剤クラスで、イリノテカンやトポテカンといった化学療法剤が含まれる。イミュノジェンのキャンプトテシンをペイロードとするADCは、既存のキャンプトテシンによる治療を最適化し、より安全で選択性の高い治療を実現する可能性がある。

イーライリリーはイミュノジェンに契約一時金として1,300万ドルを支払

う。イーライリリーは両社が事前に決めた数まで標的を追加することができ、ライセンス行使料として追加で最大3,250万ドルを払う可能性がある。イミュノジェンはライセンス行使料に加え、ADCの開発、規制手続き、および商業化に関連するマイルストーン金として最大で合計17億ドルと、世界売上に応じたロイヤルティを受領する。また、イーライリリーは研究および開発にかかわるすべての費用を負担する。

イミュノジェンは、今回のライセンス契約の対象外の標的に対するキャンプトテシン基盤ADCプラットフォームの権利を保持する。

両社は2011年にも、イミュノジェンの標的抗体ペイロード (Targeted Antibody Payload、以下TAP) 技術をイーライリリーがライセンスする契約を締結していた。◆

## その他の主なニュース

### ■ ロシュ、アクイナーと提携

ロシュ (Roche) とアクイナー・ファーマシューティカルズ (Aquinnah Pharmaceuticals) は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とその他の神経変性疾患の治療を目的に、血液脳関門を通過する経口低分子薬の開発で提携に至った。アクイナーが2月15日に発表した。

アクイナーはストレス顆粒に局在するTDP-43やタウといった神経変性疾患の原因タンパクを除去する治療薬を開発している。ストレス顆粒は、低酸素、感染、異常タンパクの蓄積、熱ショックなどのストレスに応答して細胞質中に生じる凝集体のRNA結合タンパク。神経変性疾患の原因タンパクがストレス顆粒に局在することや、神経変性疾患患者で異常なストレス顆粒の形成が認められることがわかっている。

合意の下、両社は薬剤候補の選定段階までの研究活動を共同で行い、ロシュがその後の研究、開発および世界市場での商業化を担当する。

### ■ ノバルティス、カンブリアンとライセンス契約

ノバルティス (Novartis) とカンブリアン・バイオフィーマ (Cambrian Biopharma、以下カンブリアン) は、ラパマイシン標的タンパク (mTOR) 経路を標的とするノバルティスの新規化合物をカンブリアンがライセンスすることで合意に至った。カンブリアンが2月16日に発表した。

カンブリアンは加齢の生物学的原因を標的とする薬剤の開発により、健康寿命の延長を目指す企業。

ライセンス対象の薬剤候補は、FDA承認済みのラパマイシン (rapamycin) の構造類似体。ラパマイシンは加齢に伴う疾患や症状を予防あるいは逆転させ、平均寿命を最大31%延長させたことがマウスの研究で示されている。

合意の下、カンブリアンは薬剤候補の世界的独占権を取得する。ノバルティスは一時金を受領するほか、商業化の進捗に応じたマイルストーン金を受け取る可能性がある。

## ヤンセン、レミックスと戦略的提携 RNAプロセッシングを調整する低分子薬の開発で

ジョンソン・エンド・ジョンソン (Johnson & Johnson) の子会社であるヤンセン・ファーマシューティカ (Janssen Pharmaceutica、以下ヤンセン) とレミックス・セラピューティクス (Remix Therapeutics、以下レミックス) は、RNAプロセッシングを調整する低分子治療薬の発見と開発を目的として戦略的提携に至った。レミックスが2月17日に発表したもので、レミックス独自のリマスター (REMaster) 医薬品発見プラットフォームを利用する。

合意の下、レミックスは契約一時金として現金4,500万ドルと研究費をヤンセンから受け取る。また、前臨床開発、臨床開発、商業化および販売マイルストーン金と、提携で生まれた商品の売上に応じたロイヤルティを受領する可能性がある。ヤンセンは、免疫疾患と癌分野の最大3つの標的に対する治療薬候補の独占権を獲得する。レミックスは開発プログラム

1件について、臨床開発費の一部負担と引き換えに、ロイヤルティ率を引き上げるオプション権を持つ。レミックスがヤンセンから受け取る金額は合計10億ドル超となる可能性がある。

レミックスは複数のベンチャー投資企業から合計8,100万ドルを調達して2020年12月に設立されたマサチューセッツ州ケンブリッジ拠点のバイオテック企業。リマスターはRNAプロセッシングのパターンを特定し、そのパターンを遺伝子発現の調整に利用する技術。同社によると、大規模なデータセットを用いても、細胞がRNAを微調整する方法を解釈することは困難である。レミックスはリマスターを利用することで、RNAの選択的な分解や、RNA発現の増強、エクソン・スキップの誘発などが可能な分子をデザインすることが可能となり、創薬が困難だった治療分野に新規医薬品を提供できると考えている。◆

## 今週のバイオテクニュース

フーキパ、ギリアドとの既存提携を改訂  
HIV治療薬開発への新たな注力で合意

オーストリアのウィーンに拠点を置くフーキパ・バイオテック (Hookipa Biotech、以下フーキパ) は2月15日、独自のアレナウイルス免疫療法をHIV治療レジメンの要素として開発する目的で、ギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences、以下ギリアド) との既存の提携契約を修正したと発表した。

フーキパは、アレナウイルスベクターを基盤とする独自技術を利用した次世代免疫療法の開発に取り組むバイオテック企業。フーキパとギリアドは2018年6月、B型肝炎ウイルス (HBV) 感染症およびHIV感染症を適応症とする免疫療法開発を目的に

提携した。その後、フーキパは2021年11月、HBVプログラムについては開発マイルストーンを達成し、2022年には治験開始申請 (IND) への対応段階に進むとの見通しを表明。一方HIVプログラムについては、フーキパが前臨床試験段階を完了したが、ギリアドが開発を続行しないと決定したことを明らかにしていた。

新契約の下、フーキパはギリアドから契約一時金1,500万ドルを受領する。ギリアドは、現在のフーキパ株価にプレミアムを載せた価格で500万ドル分の株式投資を行うことでも合意した。さらにギリアドは、2023年12月31日までにフーキパの裁量で利用可

能な最大3,000万ドルのエクイティ・コミットメント契約も締結した。

フーキパは、HIV治療薬開発プログラムをフェーズIb臨床試験の完了まで実施し、ギリアドはその後の開発を引き継ぐ独占の権利を獲得する。

一部報道によれば、今回の提携改訂は、HIV治療薬で知られたギリアドの新規治療薬開発を後押しする可能性がある。同社のHIV治療薬ポートフォリオの2021年第4四半期売上は、ビクタービ (Biktarvy) が需要の増加により前年同期比22.2%増の25億3,000万ドルと健闘した以外は、ゲンボイヤ (Genvoya) が同11.3%減の7億5,600万ドル、デシコビ (Descovy) が同1%減の4億7,300万ドル、オデフセイ (Odefsey) が同5.4%減の4億2,000万ドルだった。◆

## 今週の研究関連ニュース

マウスの腸内細菌が生成する代謝物が不安行動を誘発  
カリフォルニア工科大学の研究班、4-エチルフェニルサルフェートに着目

カリフォルニア工科大学のサーキス・マズマニアン博士の研究班は、マウスの腸内細菌が生成する低分子代謝物が脳に移動して脳細胞の機能を変化させ、マウスの不安を増大させる可能性があることを示す研究結果を発表した。この結果は2月14日付でネイチャー (Nature) 誌にも掲載された。

これまでの研究では、動物の腸に生息するマイクロバイオーームが免疫系や代謝に影響を与えることが示されている。しかし、特定の微生物の存在もしくは非存在と疾病との相関関係は示せても、腸と脳で確認されたそれぞれの現象の因果関係を示すことは非常に困難である。

研究班は今回、腸と脳の間を行き来する分子シグナルと、それが行動の変化にどうつながるかの理解を試み、4-エチルフェニルサルフェート (4EPS) と呼ばれる細菌代謝物 (微生物の副産物) に着目。4EPSは腸内の微生物によって生成され、その後血流に吸収されて体中を循環する。研究班は以前、自閉症と統合失調症

のマウスモデルでは4EPSが高レベルで存在すること、また、ヒト血液サンプルのスクリーニングにより、自閉症スペクトラムの子供では神経学的に定型発達の子供より4EPSレベルが約7倍高いことを示していた。

実験で研究班は、「不安」マウスモデルに対する4EPSの影響を検証した。マウスモデルの「不安」は、新規空間の探索もしくは潜伏への志向性や、危険な環境に身を置く時間によって測定される。実験では、4EPSを産生するよう遺伝子操作された細菌を持つマウス群 (4EPSマウス) と、4EPS産生能の欠如以外は同一の細菌を持つ対象群の2群を実験アリーナに放し、各マウスの行動を測定した。

その結果、4EPSマウスは対象群マウスと比較して、アリーナでの空間探索に費やす時間がはるかに短く、逆に隠れる時間が長かったことから、不安のレベルが高いことが示された。4EPSマウスの脳スキャンでは、恐怖と不安に関連する脳領域のいくつかは活性化されていることも示された。

研究を主導した  
カリフォルニア工  
科大学のサーキス・  
マズマニアン博士



また、変化した領域内の脳細胞では、オリゴデンドロサイトと呼ばれる特定の細胞が変化していた。オリゴデンドロサイトは、ニューロンや軸索と呼ばれる神経線維を保護するミエリンの産生に関与している。研究班は、4EPSの存在下では、オリゴデンドロサイトの成熟度が低く、その結果、ミエリン産生が減少し、軸索周囲の保護層が薄くなっていることを発見した。なお、オリゴデンドロサイトでのミエリン産生を増加させる医薬品を4EPSマウスに投与したところ、正常なミエリン産生が回復し、不安行動が軽減された。

研究班では今後、4EPSが脳内変化に直接影響しているのか、または体の別の部分への影響を通じて脳に作用しているのかなど、4EPSがオリゴデンドロサイトに影響を与えるメカニズムをさらに調査するという。◆