

# 国際医薬品情報

2009年3月9日 <通巻第885号>

薬業時事 [867] DPC病院の機能評価と後発医薬品 .....2

世界製薬企業決算速報——世界主要製薬企業08年決算分析(2) .....3

業界動向 塩野義製薬、糖鎖解析子会社設立の意義と狙い .....9

FDAがランバクシーのデータ改ざんを特定 .....10

糖尿病薬市場での地位確立に向かう大日本住友製薬 .....11

企業戦略 イミューンフロンティア .....13

——CHPを基盤としてワクチンや免疫製剤の開発に挑む——

**座談会** 「いまMRに求められる資質とは」 .....16

＜東京大学大学院医学系研究科 特任准教授＞ 垣見 和宏  
 ＜虎の門病院 薬剤部長・治療事務局長＞ 林 昌洋  
 ＜東京大学医科学研究所附属病院 薬剤部長＞ 黒川 陽介  
 ＜北大阪警察病院 薬剤部副部長＞ 竹村 一弘  
 座 長：＜東京高等裁判所専門委員＞ 久 智行

新時代のMR像 チェーン薬局が望むMR、MSのあり方 .....28

＜インファーマシース 医薬事業部 取締役研修部長＞ 土居 由有子

学会レポート 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂へ .....31

——第42回日本痛風・核酸代謝学会総会——

営業本部長に聞く 「MR2400人体制を維持」「総合営業力強化」へ .....32

＜アステラス製薬＞ ——生産性は確実に上昇、08年終盤の国内シェアトップに——

グローバルな医薬品流通⑨ 妥結率改善も卸の粗利崩壊！MSは価格切り下げ軍団？ .....34

——価格管理力失墜！機能不全のMS5000人失職か？——

＜サプライチェーン ロジスティクス研究会＞ 保高 英児

ベンチャー企業紹介 ケアネット .....39

——「e・プラス・リアル (MS)」でMRのアウトソース事業を深掘り——

「製剤環境の瀬目が変わった」No.2 一流薬局と三流薬局を隔てる大きな壁“人材育成” .....40

＜メディック代表取締役・マスターE&T研究所所長＞ 水野 敦典

企業情報

武田薬品工業 ①抗がん剤候補「AMG706」の治験再開へ②ゾーマ社との抗体医薬共同研究拡大 .....44

③重症セブシス治療薬の開発中止④米でカビデックスの販売を開始

武田薬品工業/キッセイ薬品工業 グルファスト/アクトス併用療法承認/ .....45

第一三共 欧州で抗血小板薬の承認取得/エーザイ ①欧州で抗てんかん治療剤の販売権取得

②ドネベジル貼付剤で帝国製薬と契約 .....45

塩野義製薬 ①抗肥満薬の米フェーズIIで成果②フロモックスの特許権侵害提訴/

帝人ファーマ スペインで合弁会社設立/中外製薬 米社からC型慢性肝炎治療薬を導入

アボットジャパン アミティーザの国内販売権を獲得 .....46

GSK ①アドエアで田辺三菱製薬とコ・プロ②抗インフルエンザウイルス薬を緊急輸入/

ブリストル・マイヤーズ 関節リウマチ薬を自主回収/バイエル薬品 2成分配合の骨粗鬆症治療薬を発売 .....47

IMSデータ分析 増大する海外売上高減少のリスク .....48

＜IMSグローバル キーアカウント マネージャー＞ アラン トーマス

World Wide View

行政関連情報 .....50

＜北米＞米国 ①適応外使用プロモーション、今後も発生を予想②FDA、pegloticaseの審査終了日標目を延長③

司法省、J&J社の適応外使用取組活動を追及④特異性治療薬Raptivaに重篤な副作用⑤CMS、2018年までの国民医

療費予測を発表⑥相対的有効性研究の予算成立に業界懸念⑦GB患者数が8割以上に、米世論調査⑧PhRMA、

NEJMの臨床研究論文の掲載に反論/＜欧州＞EU ①EMEA、カンダリル接種の継続を勧告②初の皮内インフル

エンザ・ワクチンを承認③EMEA、閉経後骨粗鬆症治療薬Conbrizaなど4成分に肯定的見解/英国 抗がん剤ス

テット、NHSの承認は/フランス HASが薬剤評価を毎月発表/＜その他＞途上国 ①GSK社が途上国で薬価引

き下げ②透明性を欠くGSK社の途上国での薬価引き下げ③SP社、インフル・ワクチン技術をWHOへ供与

企業関連ニュース .....59

シュネンチェック ロシュ申請に反応しないよう米連邦審判官を送付/ファイザー MIRAなどの協力で特産医薬品

防止ピチオを特許/クバルティス ファイザーの買収について見解/アストラゼネカ 人員さらに削減/グド

ロ GB薬規は前年比プラス、売上高にマイナス/ロシュ 160億ドルの社債を発行

マーケティング関連情報 .....62

ABPI、ロシュの会員資格を回復

新刊書を読む 「毒と薬の世界史」 .....63

「毒と薬のひみつ」

兜町便り 長期経済低迷懸念から日米とも記録的な安値更新 .....64

——ランバクシー不祥事で長期的不安を抱えた第一三共——

連載●現金卸情報 医薬品現金卸市況<3月-1> .....66

＜第858回＞ 特集：メーカー別調査(4) エーザイ

新薬収載/3月13日 ARBと利尿剤の合剤2品目を含む11成分15品目を収載 .....69

行政トピックス/編集後記 市場拡大再算定で議論白熱：中医協薬価専門部会 .....73

機能評価係数の具体的項目を提示：診療基本問題小委 .....74

## イミュノフロンティア

—CHPを基盤としてワクチンや免疫製剤の開発に挑む—

三重大学ががんワクチン治療学講座の珠玖洋教授が蓄積・発展させてきた研究成果を実用化し、免疫学的治療技術によって医療の発展に寄与することを目的として04年に設立されたイミュノフロンティア。同社は07年7月に谷口公嗣氏を社長に迎え臨床開発の準備を本格化させ、食道がんなどを対象にがんワクチンCHP-NY-ESO-1のフェーズI試験を09年第3四半期に開始させる。さらにがんワクチンCHP-MAGE-A4の非小細胞肺癌などを対象とした臨床研究が08年12月から開始され、08年11月に採択されたスーパー特区で09年10月以降に臨床試験が開始される予定である。

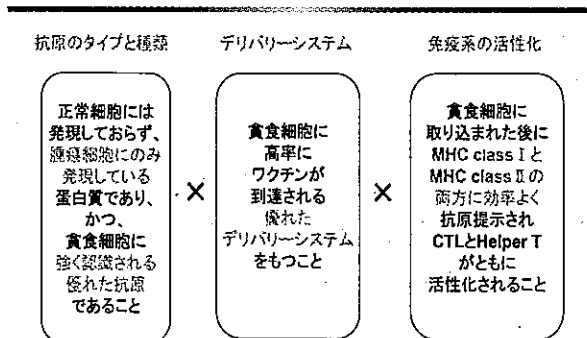
### がんワクチンとは

がんワクチン治療は、体内のがん細胞を見つけ出し破壊・駆逐する〔キラーT細胞 (CTL) の細胞傷害性〕、さらに抗がん作用が持続する〔免疫の記憶力〕という他の治療薬にない大きな特徴があり、がん細胞だけを狙い撃つことができる副作用の少ないがん治療薬である。近年、有効性のPOCを証明したがんワクチンも数多く出現しはじめている。

がんワクチンが治療薬として優れているか否かは、次の3つの要素で決まると考えられている(図1)。

図1 がんワクチンの3つの要素

優れた「がんワクチン」とは?



1つ目はワクチンとしての抗原の種類である。正常細胞と腫瘍細胞の双方に存在する物質を抗原とした場合、その抗原を認識したCTLは腫瘍細胞のみならず正常細胞も攻撃してしまう。優れた抗原と考えられる物質は、正常細胞には発現しておらず、腫瘍細胞にのみ発現している物質であり、かつその物質が貪食細胞(抗原提示細胞)に強く認識され貪食されることが必要である。

2つ目は貪食細胞が存在するリンパ節に高率にワクチンが到達し、貪食細胞に取り込まれることである。投与を受けたワクチンが血管内に入らずに、リンパ管内に入り込んで所属リンパ節に到達し、そこに多数存在する貪食細胞に取り込まれるワクチンが理想である。

3つ目は、免疫の活性化が2つの経路で効率よく行われることである。貪食細胞にワクチン(外来性蛋白抗原)が取り込まれた後、細胞表面でプロテアソームで処理されMHC class Iに抗原提示され、その抗原ペプチドを認識したナイーブCD8陽性T細胞が、その抗原特異的な細胞傷害活性を持つキラーT細胞(CTL)へと変わる。また一方で、外来性蛋白抗原がリソソームで処理されMHC class IIにも抗原提示され、ヘルパーT細胞(CD4陽性T細胞)に情報が伝えられる。免疫の活性化を効率よく行うためには、この両方の経路で抗原提示がされることである。

### 基盤技術CHP

CHPとはCholesteryl Hydrophobized Pullulanの略で、天然の多糖であるプルランをコレステロールで化学的に修飾して疎水性を付加したもので、生理的条件下で自己形成的にナノメートルサイズの球状粒子の形態をとる(図2)。これがイミュノフロンティアの基盤技術であり、同社が独占的

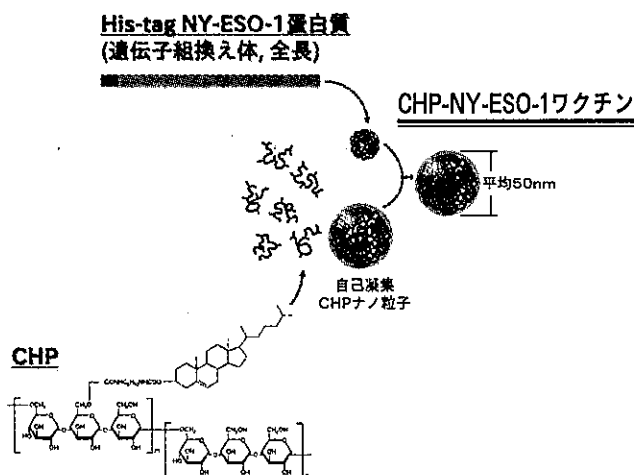
な特許使用権を保有している。

正常血管の血管壁は10nm未満の粒子径の物質を透過させるが、それ以上大きい粒子径の物質は透過できない。一方、粒子径が100nm以上の物質はリンパ管に入り込めない。CHPワクチンは粒子径がおおよそ平均50nm（分布は30~100nm）であるため、血管には入り込まず、リンパ管に入り所属リンパ節に移動できるサイズである。リンパ管に入り所属リンパ節に到達し、そこに多数存在する貪食細胞に取り込まれることを可能にしている。

抗原蛋白質そのものを投与した場合、貪食細胞内に取り込まれた後、MHC class IIに主として抗原提示されヘルパーT細胞（CD4<sup>+</sup>細胞）の活性化が見られるが、MHC class Iに抗原提示される経路に進みCTL（CD8<sup>+</sup>細胞）誘導がなされる程度は弱いと考えられてきた。しかし、抗原蛋白質をCHPに包埋しナノ粒子化するとMHC class I、IIの両方に効率よく抗原提示され、ヘルパーT細胞の活性化とCTL化の誘導がともに引き起こされる。これは、CHPが包埋された抗原を細胞質内で徐放することによりプロテアソームを介してMHC class Iに抗原提示されると考えられる。

### CHP-NY-ESO-1

CHP-NY-ESO-1 ワクチン (図2)  
図2 CHP-NY-ESO-1 蛋白ワクチンの構造



社で製造され、間もなく日本と米国でフェーズ I 試験が開始されるがんワクチンである。本剤はがん抗原蛋白質であるNY-ESO-1をCHPに包埋したナノ粒子で構成され、皮下に投与する。

がん抗原蛋白質のNY-ESO-1は米国のニューヨーク (NY) にあるLudwigがん研究所で食道がん組織 (esophagus) から発見された蛋白質である。がん細胞と正常組織では主に精巣に発現しているがん精巣抗原である。がん細胞は、本来自己の持つ細胞が変異してできたものであるため、がん細胞の発現する蛋白質に対しては、免疫系が異物として認識し抗原反応するには弱い。一方、精巣には、主要組織適合性抗原複合体 (MHC) 分子を発現していない細胞が存在し、そのような細胞上のタンパク質は免疫系によって認識されないためCTLが攻撃することができない。NY-ESO-1蛋白質は、正常細胞ではMHC分子を発現していない精巣の細胞のみに存在し、一方で食道がん、前立腺がん、頭頸部腫瘍、卵巣がん、メラノーマなどの難治性がんが発現頻度が高いと報告されている。したがってNY-ESO-1をCHP化して外から抗原として投与することにより腫瘍特異的な免疫反応を誘導させることができる。

CHP-NY-ESO-1をヒトに投与すると、CTLとヘルパーT細胞の両方を同時に活性化することが確認されている (Cancer Immunity, Vol7, pp9, 2007)。腫瘍にNY-ESO-1を発現している末期がん患者9例 (食道がん4名、前立腺がん4名、メラノーマ1名) を対象として、100 $\mu$ gを単独投与した結果、安全性は確認され、CD4<sup>+</sup>細胞陽性化が9例中7例、CD8<sup>+</sup>細胞陽性化が9例中7例で観察された。臨床効果では3名の食道がん患者と悪性のメラノーマ患者に認められた。食道がんでは最近、さらに症例が積み重ねられ、末期食道がん患者8例中3例で腫瘍縮小が観察され、2例がStable Diseaseであった (表1)。

今後、日本と米国におけるフェーズ I 試験では

表1 食道癌 先行臨床研究の成績概要

患者 ID (投与回数)	NY-ESO-1 抗原発現	免疫応答						臨床反応
		抗NY-ESO-1 抗体		特異的 CD4+T細胞		特異的 CD8+T細胞		
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	
E-1 (31)	+++	+/-	++	-	+	-	+	PR (腫瘍縮小)
E-2 (7)	+	+++	+++	++	++	++	++	PD (腫瘍縮小)
E-3 (12)	++	-	+	-	-	+/+	+	SD
E-4 (6)	+	-	++	-	+	-	-	PD
E-5 (11)	+	-	+	-	+	-	+	PD (腫瘍縮小)
E-6 (3)	+++	-	-	-	+	+/-	+	NE
E-7 (2)	+	-	+	+	++	+	-	NE
E-8 (27)	+++	-	+	+	++	+	+	SD
ワクチン投与後陽性産例*		7/8例(88%)		7/8例(88%)		6/8例(75%)		*:投与前陽性患者を含む

PR:partial response, SD:stable disease, PD:progress disease, NE:not evaluable

(2008) Int J Cancer. 123, 10, 2362-9

100μgと200μgの2本で行い、安全性およびNY-ESO-1抗原特異的な免疫反応を評価する。これまで得られているNY-ESO-1の臨床データにおいて、増量した場合の強い臨床効果が報告されている。CHP-NY-ESO-1を200μg投与した場合は、より強い臨床効果が得られると期待されている。

### イミュノフロンティアの事業計画

医療用のがんワクチン開発と新規バイオ医薬の創薬に関わる5つのプロジェクトを事業としている。前臨床段階のプロジェクトは、先述のCHP-NY-ESO-1ワクチンの臨床開発およびCHP-MAGE-A4ワクチンの臨床開発である。CHP-MAGE-A4は薬理試験にて、免疫誘導能、抗腫瘍効果があることがすでに確認されており、三重大学や産業医大など国内6施設で臨床研究が実施されており、09年中に終了する予定である。この臨床研究で安全性・免疫応答・抗腫瘍効果を評価し、スーパー特区にて開発する予定である。基礎研究段階のプロジェクトは、①新規CHPがんワクチンの創薬②CHPバイオ医薬の創薬③多機能・高性能の次世代のがんDNAワクチンの創薬、である。

### ビジネスモデル

同社のビジネスモデルは、製薬企業に①ライセンス②共同研究を行う。ライセンスではCHP-NY-ESO-1をフェーズI実施期間中もしくはフェーズIが終了しPOC取得ができた時点でのライセンスを計画している。CHP-NY-ESO-1のフェーズI試験は日本では09年3Qに開始を予定しており、米国においては09年4Q開始を予定している。医薬基盤研究所の進める「医薬品・医療機器実用化研究支援事業」より開発資金の援助を

受けられることが決定したことで日本のフェーズIの開発すべてを自社で行う目処が立ったようだ。プロジェクト資金として、08年度末までに1億3000万円が支払われる予定で、09年度、10年度も研究開発支援を受ける予定。一方で、食道がんが多い中国では、共同開発する合弁企業を設立し臨床開発するための、現地のパートナーを探している。

共同研究ではCHPの特性が活かせる新たな抗原やバイオ蛋白を包埋した医薬品を製薬企業と創出する。

米国においてがんワクチンの抗腫瘍効果の新しい評価法としてimmune related Response Criteria (ir-RC) が検討され始めた。これはワクチンの投与12週後までに最も大きくなった腫瘍径を起点として、そこから抗腫瘍効果を評価するものである。ワクチン投与による免疫反応が高まるまでの期間を考慮して評価するという考え方で、このクライテリアが開発されることにより今後のがんワクチン開発が促進されると予測される。リンパ節に選択的に移行させ、さらにCTLとヘルパーT細胞の両方をバランスよく活性化させるCHPはがんワクチンのみならず、感染症ワクチンなどへの幅広い応用が可能である。同社は共同研究も含めて、ワクチン分野での裾野を広げていきたいと期待している。