

米国製薬業界週報

目次	
インタビュー	P3
モデル構築とシミュレーションのためのデータプラットフォームを構築	
行政関連ニュース	P4-5
FDA、適応的デザインに基づく臨床試験の指針書作成へ	
HHS、新薬の市販後調査の実施状況を調査	
FDA、メルクのエメンドを承認	
製薬企業ニュース	P6-7
ジェンテック、純利益79%増	
ギャラクシーと武田、ヒト化抗体共同開発で合意	
メルク、バイオックス裁判で勝訴	
バイオテクニュース	P8
ジェンザイム、第2四半期売上19%増	
研究関連ニュース	P8
ラロキシフェンのCHDと乳癌に対する効果	

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。



FDAのPK/PDデータのモデル化とその利用

薬剤開発から承認までの効率化を目指して

臨床開発の途中で脱落する医薬品は多い。それがフェーズⅢ臨床試験など開発後期段階となると、徒労となる労力・資金も莫大なものである。フェーズⅢ臨床試験での中止は、投与量の判断の誤りに関連したものが多く、FDAも企業側もそれを防ぐために、より早い段階でPK/PD（薬物動態/薬力学）データに基づいたモデル構築やシミュレーションを行っている。

応用薬理の重要性

適切な投与量の判断には、量的応用薬理の理解が大きく関係する。応用薬理とは、医薬品の薬物動態（PK）と薬力学（PD）の関係性を示す。FDAも、応用薬理の考え方やその解析を医薬品や医薬品ラベルの承認の判断基準として多用している。

FDAの医薬品評価センター（CDER）内の機関である臨床薬理室（Office of Clinical Pharmacology、以下OCP）が2005年10月に発表した報告にも、それが示されている。報告によると、2000年から2004年の間に心腎臓、腫瘍、神経薬理学分野の医薬品として提出された244件の新薬承認申請（NDA）のうち、42件で応用薬理解析が実施されていた。NDA提出企業がそのような解析を行っていない場合でも、必要に応じ、FDAの審査において応用薬理による評価が行われていた。また、42件のうち半数以上で、応用薬理解析は承認やラベル内容に対するFDAの意思決定における不可欠な要素であった。応用薬理解析が承認決定に不可欠だった14件のうち、5件ではこの解析により追加試験が必要だと判断され、6件では逆に追加試験は必要ないと判断された（図参照）。

報告の中で紹介された7つのケーススタディでは、PK/PDデータのモデル構築に基づき、より適切な投与量の可能性が指摘され、追加試験の実施を条件として承認された例

図：FDAの意思決定における応用薬理の役割 OCP研究結果より

244件のNDA審査のうち、

42件に応用薬理解析が含まれていた

21件以上で応用薬理解析がFDAの意思決定に不可欠な要素だった

14件で応用薬理解析が承認に関するFDAの意思決定に不可欠な要素だった

5件で応用薬理解析により追加試験の必要性が示された

6件で応用薬理解析により追加試験の必要ないと判断された

出典：The AAPS Journal 7(3)“Impact of Pharmacometrics on Drug Approval and Labeling Decisions: A Survey of 42 New Drug Applications”2005年

や、腎臓機能障害を持つ患者や小児などの部分母集団に対する投与量のラベル表示内容が決定された例などが挙げられている。

さらにFDAは、新薬の承認決定だけではなく、臨床開発過程における企業への助言も重要な役割として担っており、その際にも応用薬理を用いるようになってきている。企業にとって、開発の後期段階に入る前、すなわちフェーズⅡa臨床試験の後にFDAと連携し、FDAの求める情報に沿ったより効果的な開発計画を立てる必要性がここに表れているといえる。

OCPの役割

OCPは、CDERの行う新薬治験開始申請（IND）とNDAの審査を応用薬理の面から支える。応用薬理解析が必要か否かは、主にFDAの疑問や関連データの有効性、優先性に基づいて決定され、申請した企業が同様の解析を行っている如何に関わらず行われる。

応用薬理の審査は、PK/PDの他、バイオマーカー臨床転帰モデルなど、様々な種類

の解析を通して行われる。また、実際のデータが不足または存在しない場合には、曝露と反応の関係を予測する最適投与量決定シミュレーションが行われる。

臨床試験において、いくつかの固定用量もしくは体系的な曝露レベルの指標（もしくはその両方）が調査され、試験が適正で統制が取れていれば、科学的に正当な因果関係を示すモデルを用いることで安全性・有効性に適った曝露/反応の関係が予測でき、他の用量での効果や実際には検証されていない投与計画に関する合理的な仮説を立てることも可能である。

OCPでは、臨床薬理学と生物薬剤学のデータ評価を用い、両分野から成る応用薬理研究グループがPK/PD、つまり薬剤の用量反応のモデル化をさらに発展させ、曝露/反応の関係の性質を調査し、曝露/反応モデルを構築している。

曝露/反応の関係は、あらゆる医薬品の安全性・有効性決定の中核となる。曝露/反応の関係を説明する理論もしくは原理が確立すれば、医薬品の最適投与量や、一般的な母集団もしくはある要素で構成される部分母集団における反応に関して不足している情報の補完や推測が可能となる。

データ標準化に向けた動き

OCPが数多くのデータを効率よく利用するためには、曝露/反応や、その他臨床薬理学データのファイル形式を標準化することが必須である。FDAは2004年7月、試験データをFDAに提出する際の標準形式として試験

データ表形式化モデル (Study Data Tabulation Model、以下SDTM) を発表した。同年3月には、新薬の開発から供給にいたる過程の迅速化のためのクリティカル・パス・イニシアチブ (Critical Path Initiative) が提唱されており、標準形式の決定もその流れに沿ったものだ。

FDAの審査官はこれまで、各企業がそれぞれ異なる形式で提出したデータを再変換するためだけに膨大な時間を費やしていた。しかし、形式が標準化されれば、迅速・簡便なデータの操作が可能となり、承認までのプロセスにおける大幅な時間短縮が期待され、研究者同士の協力や連携も容易になる。

CDISCによる世界標準の開発計画

SDTMを開発したのは、非営利団体、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) である。CDISCは、医薬品とバイオ医薬品開発における臨床試験や非臨床試験のデータおよびメタデータの電子的処理を支援する世界的業界標準の開発を目的に、2000年に組織された。その活動は、米国を起点にヨーロッパ、日本およびインドに広がり、各地において地域グループが活動を行っている。

CDISCは現在、その役割や対象に応じてSDTMを含む複数のモデルを有しているが、将来的には、既存の全てのCDISCモデルを1つのCDISC標準として集約することを目指している。また、さらにその後は、電子カルテのような患者データや生物医学研究のシステムとのデータ相互運用を可能にする、生物医学研究との統合ドメイ

ングループ構築モデル (Biomedical Research Integrated Domain Group、以下BRIDG) の下にさらに統合していく予定である。BRIDGは、FDAやNCI (国立癌研究所) との共同プロジェクトである。

FDAとファースサイトのCRADA

クリティカル・パス・イニシアチブの提言以来、FDAは様々な指針を発表し、学術研究機関や製薬企業と共同で新薬承認過程の迅速化に向けた研究を進めてきた。最近では今年6月に、臨床薬剤の開発を最適化するためのソフトウェアや戦略サービス提供を専門とするファースサイト (Pharsight) との協力的研究開発合意 (CRADA) を発表した (インタビュー記事参照)。この提携により、ファースサイトのソフトウェアであるPKSをPK/PDデータの貯蔵庫として発展させ、その他のFDAデータベースとも連携させることが期待されている。

FDAとのコミュニケーション

臨床試験で最も大規模、かつ最も重要なフェーズIII臨床試験での失敗を避け、より効率の良い新薬承認を図るため、FDA、企業ともに、PK/PDデータのモデル構築とシミュレーションを活用する流れが進んできている。企業は、フェーズII a臨床試験後のFDAとの協議の際に、OCPの参加を求めることも可能である。

協議の場において、OCPと企業がモデル上の課題についてお互いに話し合うことが、今後さらに一般的になるかもしれない。◆

インタビュー

モデル構築とシミュレーションのためのデータプラットフォームを構築

ファースサイト、ソフトウェア製品担当シニア・ヴァイス・プレジデント ダニエル・L・ワイナー博士

先月、FDAの臨床薬理室 (OCP) がファースサイトと協力的研究開発合意 (CRADA) に至った。ファースサイトは、臨床開発におけるコンピューター・モデルの構築とシミュレーションのためのアプリケーション開発に特化した企業。CRADAの下、OCPはファースサイトのPKSソフトウェ

アプラットフォームとその他の製品をPK/PDデータの貯蔵に使用し、評価することになる。CRADA交渉を担当したファースサイトのワイナー氏に、OCPの活動と目的について聞いた。

——OCPの活動は、FDAのクリティ

カル・パス・イニシアチブにどのように適応していますか。

ワイナー OCPが提唱しているモデル構築は、開発の早い段階における安全性と有効性の評価を可能にしま

す。正にクリティカル・パス・インシアチブは、薬剤をより早く市場に送り出すための医療改革をもたらすものです。モデル構築は、最適な臨床試験デザインや試験回数の決定、および開発のできるだけ早い段階で重要な問題を特定するための、有効な手段になり得ます。FDAはこれまでもモデル構築を利用してはいましたが、主に新薬承認過程の最終段階において、薬剤のラベル内容を決定したり、異なる使用量が必要とされる部分母集団を特定したりする際に役立てるのみでした。

現在起きているパラダイムシフトは、フェーズIII臨床試験が始まる前の段階で、モデル化やシミュレーションを利用して、より良い試験デザインを設計したり、最適投与量や投薬計画を設定したりすることを目指しています。これは非常に大きなパラダイムシフトであり、薬剤開発プロセスに大きな価値をもたらすことになると思います。

一部のモデル構築に関しては、FDAは製薬企業に比べて優位な立場にあります。例えば、病気の進行やプラセボ反応を調べる試験などでは、企業から提出された全てのデータがFDAの元にあります。つまり、このような研究分野においては、FDAは個々の製薬会社に比べてより堅固なモデルを構築できる立場にあり、これは企業にとっても大変に有意なことです。

——貴社のPKSソフトウェアを使用するOCPの目的は何ですか。

ワイナー FDAは、OCPなどがデータの解析に使用する大きなマスターデータベースは保有していますが、データを抽出し、分析やモデル構築に使用できる形式へ変換する単純なシステムすら持っていませんでした。ですからFDAは、データ抽出と1つ1つのモデル構築ツール、解析ツールに応じた、データの異なる形式への再変換に、多くの労力を費やしていました。それぞれのツールが異なる形式で作成されていたからです。

私たちのデータ貯蔵ソフトPKSは、



ダニエル・L・ワイナー氏

それら既存のデータ処理プロセスに比べて、数多くの利点をもたらします。まず、PKSは最初から臨床薬理学データの貯蔵のために開発されたもので、服薬管理情報、もしくは患者の人口統計学的データや観察データなどといった情報を簡単に扱うことができます。また、PKSは、FDAが使用する様々なモデル構築やシミュレーションのツールに対応しているため、データの操作や形式の再変換をすることなく、そのまま使用できます。

——PKS使用の際、データが特定の形式、もしくは一貫した形式になっている必要はありますか。

ワイナー PKSを最適に使用するためには、一貫した形式でデータが構築される必要があります。形式は企業によって異なるかもしれませんが、どのデータもその構造は一貫したものでなくてはなりません。例えば、もし複数の臨床試験の安全性を判断したい場合に、全ての試験データに同じファイル構造が使用されていれば、より簡単かつ効率的に情報を得ることができるでしょう。

——将来、FDAはCDISC標準のデータ提出を企業に要請するようになると思われますか。

ワイナー その必要があるでしょう。そうしなければ、FDAはデータの山に埋もれてしまいます。大手製薬企業には、データの検索や再変換、データベースの構築を行うデータ管理者やプログラマーの各部隊があります

が、FDAはそこまで組織が確立されていません。FDAが熱心にCDISC標準の適用に取り組み、その採用に賛同するよう企業に促しているのは、そのためです。数多くのCDISCデータのドメイン標準が発表されてきましたが、その標準はまだ発展段階にあるといえます。CDISC標準が広く利用されるようになるには、少なくとも2年はかかるでしょう。CDISC標準を準備する時期は今です。

——自社データの内部管理において、また、統合データプラットフォームとして、大手製薬会社はどの程度、標準フォーマットを採用していますか。

ワイナー PKSデータ貯蔵に関して言えば、現在16社とライセンス契約を結んでいます。つまり、少なくとも16企業が内部的にデータの標準化を目指し尽力しているのです。さらに、私の知る限り少なくとも2~4社が、独自に開発したデータ集積システムを保有しています。統一されたデータプラットフォームについては、これらの企業の多くが、構築の緒に就いたばかりです。モデルやシミュレーションの統一プラットフォーム構築のためには、元になる様々なシステムを統合する必要があります。非常に複雑なプロセスですが、必要不可欠です。

プロフィール

Daniel L. Weiner, Ph.D.

ワイナー氏は豊富な薬剤開発経験を持ち、FDAのPKモデル構築と生物学的等価性評価に関し、FDAの専門コンサルタントを務めた。「PK/PDデータ解析：その概念と活用」の著者。メルレル・ダウ・ファーマシューティカルズ (Merrell Dow Pharmaceuticals)、シンテックス・ディベロップメント・リサーチ (Syntex Development Research)、クインタイルズ (Quintiles) など、複数の企業にて管理職を歴任。ファースト入社直前は、アイバックス・リサーチ (IVAX Research) にてシニア・ヴァイス・プレジデントおよび臨床開発のグローバル責任者を務める。ケンタッキー大学にて数理統計学の博士号、統計学の理学修士号、数学の理学士号を取得。

今週の行政関連ニュース

FDA、適応的デザインに基づく臨床試験の指針書作成へ 来年1月にも審議を開始

FDAのスコット・ゴットリーブ局長代理は7月10日、適応的デザインに基づく臨床試験に関する会議で、治験薬の臨床試験の効率性を高めることを目的に、企業を対象に5つの指針書の作成を計画していると述べた。指針書によって、臨床試験における適応的アプローチの発展に向けた方向性を明確にするのが狙いという。

同局長代理によると、従来の実証的アプローチに基づく統計は厳密で焦点を絞ったものだったため、試験デザインと分析における革新は制限され、どの治療方法がどの患者に有効性を示すかといった既存の臨床的情報を事前に組み込むことが困難だった。その結果、試験は全体的に大規模になり、開発費用を抑えることが難しかった。また、実証的アプローチは、患者単位ではなく、治療群単位の情報を扱うものであるため、医師が患者を個別に診断する際に有用となるような情報を提供できな

かった。一方で適応的デザインに基づく臨床試験デザインでは、現在よりも短時間で薬剤の安全性と有効性の詳細を提供し、試験規模の縮小を図るなどの利点をもたらす可能性があるという。

指針書の1つは、1件の臨床試験で複数の評価項目を検証する方法を示すもので、現在は草稿案が作成されており、来年1月にも審議の開始が期待されている。また、FDAが作成に着手したもう1つの指針書は主に試験デザインの質的向上に取り組んでおり、統計的検出力を高めることにより、小さなサンプルサイズにおける治験薬の効果確認を目指している。他の3つの指針書では、適応的デザインの取り扱い、臨床試験データの欠如への対処方法、また、非劣性試験のデザインについて指導する。

テキサス大学アンダーソン癌センターのドナルド・ベリー博士(6月30日週報インタビュー記事参照)は適応的デザイ

ンに基づく臨床試験について、「統計学者はデータ利用に伴う危険性を正すことができ、適応的アプローチは臨床試験の有効性を高めることができる」と述べた。

一方でゴットリーブ局長代理は、適応的アプローチに基づく試験は全ての問題の解決策になるわけではなく、試験デザインや分析方法はより複雑で、実行が困難になることもあると述べた。実際、適応的アプローチ利用に関する不安は大きく、薬剤開発企業はデザイン向上に取り組むことに難色を示しているという。研究者も、基準となる統計的指針が確立されていないため、適応的デザインの利用を理解していないのが現状という。

FDAは11月に適応的デザインについて2件のワークショップを開催し、デザインに関する課題を審議する。

FDAによると、企業は用量設定試験のフェーズIIbとフェーズIII試験を組み合わせた「切れ目のない」適応的デザインを適応的デザインに基づく臨床試験のコンセプトへ融合し始めているという。◆

HHS、新薬の市販後調査の実施状況を調査 年次報告書の内容改善の必要性を示唆

保健福祉省(HHS)内機関、監察総監室(OIG)は、新薬の市販後調査の実施状況について調査を行い、製薬企業間で市販後調査が比較的頻繁に行われていることを明らかにした。

FDAは、新薬の迅速承認のような一部のケースでは、市販後調査を製薬会社に義務付ける権限を持つが、それ以外では、市販後調査は製薬会社とFDAの合意に基づいて実施されている。1997年以降は、FDA近代化法(FDAMA)により、製薬会社は新薬の年次報告書(ASR)のFDAへの提出が求められている。

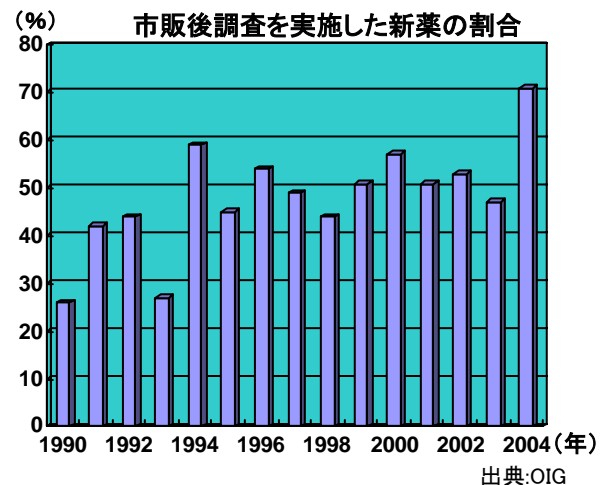
同調査は、承認された新薬のうち、どの程度市販後調査が行なわれているか、また、FDAはどのようにして、またどの程度、同調査を監視しているのかを調べた。1990年から2004年会計年度期間中に承認された新薬に関

するFDAのデータベースに基にした。

今回の調査で、同期間内に承認された新薬のうち、48%は企業が少なくとも1回の市販後調査を行っていた。FDAは、これら市販後調査の74%を臨床試験として分類している。また、試験の91%は、企業がFDAの要請に応じ自主的に行っていた。

一方、2004年会計年度に予定されていたASRのうち、35%は未提出もしくは未完成であった。調査結果を受けてOIGは、ASRの実用性は限られたものであると指摘。また、製薬企業による市販後調査の実施状況を監視するための情報管理システムをFDAが整備していないこと、および

実施状況の調査がFDAの中で優先事項と考えられていないことに対し、懸念を示した。また今後の対策として、価値ある追加情報を提出するように新薬承認申請者を指導すること、および市販後調査の実施状況を監視する情報システムの改善をFDAに推奨し、市販後調査の監視とASRの適正承認の実施を強調した。◆



FDA、メルクのエメンドを承認

初のPONV適用

メルク (Merck) は7月11日、FDAが術後の悪心・嘔吐 (PONV) 予防を適用としてエメンド (Emend、一般名 aprepitant) を承認したと発表した。PONV予防薬が承認されるのは、この10年間ではじめて。

PONVは外科手術に関連して起こる一般的な副作用のひとつ。単独で摂取するのが好ましい。40mgを麻酔導入30分前に経口投与する。

グラクソ・スミスクライン (GSK) の5-HT₃受容体拮抗剤ゾフラン (Zofran) を含む従来の抗嘔吐治療が腸の悪心・嘔吐の信号を狙って作用するのに対し、エメンドはサブスタンスPニューロキニン-1 (substance P neurokinin-1) 受容体と呼ばれる脳の受容体を遮断する方法で悪心・嘔吐を軽減するのが特徴。

臨床試験は1,658名の開腹手術前の患者を対象に行われた。患者は無作為に麻酔の1~3時間前にエメンド40mgの経口投与か、麻酔直前にゾフ

ラン4mgの静脈注入を受けた。他に、125mgのエメンド単独投与も実施したが、40mg投与群と比べ大きな違いはなかった。エメンド40mg投与群の内訳は、9歳から84歳までの女性92%、男性8%で、平均年齢は46歳だった。

この試験では、術後24時間以内の嘔吐予防率を評価した。その結果、術後24時間の嘔吐予防率はエメンド投与群では84%、ゾフラン投与群では71%であった。また、エメンド以外の治療も施さなかった場合の嘔吐予防率はエメンド投与群で64%、ゾフラン投与群では55%、術後48時間ではエメンド投与群82%、ゾフラン投与群66%と、いずれの評価項目でもエメンド投与群でゾフラン投与群に比べ優れていた。

副作用が見られなかった患者の割合は、エメンド投与群64%、ゾフラン投与群60%であった。一般的な副作用は便秘、吐き気、悪心、そう痒、熱、低血圧、頭痛などだった。◆

FDA、BMSとギリアドのHIV薬を承認

来週にも発売開始

ブリistol・マイヤーズ スクイブ (以下BMS) とギリアド・サイエンシズ (Gilead Sciences、以下ギリアド) は7月12日、FDAがHIV-1感染の成人患者の治療を適応とする単独使用または他の抗レトロウィルス剤との併用で両社の共同開発製品アトリプラ (Atripla) を承認したと発表した。

アトリプラはBMSのサスティバ (Sustiva、一般名 efavirenz) 600mgと、ギリアドの抗レトロウィルス剤ビリアド (Viread、一般名 tenofovir disoproxil fumarate) 300mg、エムトリバ (Emtriva、一般名 emtricitabine) 200mgの合剤で、今回の承認でアトリプラは1日1錠服用するタイプの初のHIV治療薬となった。3剤の活性成分はHIV複製に必要な逆転写酵素を阻害するという。

アトリプラの製品ラベルには、同

剤の服用は乳酸アシドーシスを引き起こす可能性があること、慢性B型肝炎患者にオフラベル使用した場合、治療を中止すると重篤な再発をもたらす可能性があることなどが記載される。

BMSとギリアドは同剤を共同で開発・商業化するため、2004年12月に合弁会社を設立した。また、サスティバの米国外での販売権を所有するメルク (Merck) が、アトリプラの米国外市場での販促に加わる。

一部報道によると、アトリプラの価格は1ヶ月使用分が約1,150ドルと予想されており、メルクとギリアドは米国大統領緊急エイズ救援計画 (PEPFAR) の下、発展途上国で同剤を販売できるよう価格の引き下げに努める。アトリプラは来週にも発売される。◆

その他の主なニュース

■アバンドメット、2型糖尿病の初期治療で承認

グラクソ・スミスクライン (Glaxo SmithKline、以下GSK) は7月11日、2型糖尿病治療薬アバンドメット (Avandamet) が食事療法や運動療法を補助する初期治療薬としてFDAに承認されたと発表した。

アバンドメットは、GSKの糖尿病治療薬アバンディア (Avandia) の成分であるロシグリタゾン (rosiglitazone) と塩酸メトフォルミン (metformin HCl) との合剤で、2型糖尿病の第一、第二選択薬として既にFDAから承認されている。チアゾリジンジオン系薬剤と塩酸メトフォルミンとの合剤が初期治療薬として承認されるのは同剤が初めて。

また同時にGSKは、アバンドメットの販促を再開したと発表。昨年3月、アバンドメットは医薬品製造及び品質管理基準 (GMP) を満たしていないとしてFDAにより押収、流通阻止されていたが、製造上の問題を解決した。

■カナダからの医薬品輸入禁止、上院が緩和法案を可決

連邦議会上院は7月11日、カナダからの処方箋医薬品の輸入禁止を緩和する法案を賛成票68、反対票32で可決した。一般に処方箋医薬品は、米国よりもカナダで安く販売されている。同法案は、10月1日始まりの新会計年度における国土安全保障省 (Department of Homeland Security) の支出計画317億ドルの一部として提出されていた。

税関国境警備局 (Customs and Border Protection) は今後、医師の処方箋を所持した人々によるカナダから米国への医薬品持ち込みを阻止できなくなる。同局は昨年11月より国境での取り締まりを強化したばかりだった。

反対する共和党の指導者らは、医薬品の安全性、さらにはテロの危険性を指摘。ジャッド・グレッグ共和党上院議員は、「私がテロリストならば、リピートル (Lipitor) と表示した本物そっくりのボトルを用意し、それに炭疽菌をいれるだろう」と述べた。

今週の製薬企業ニュース

ジェネンテック、純利益79%増

抗癌剤引き続き好調

ジェネンテック (Genentech) は7月11日、2006年第2四半期収益報告を行い、GAAPベースの純利益が前年同期の2億9,600万ドルから79%増の5億3,100万ドルとなったと発表した。製品売上は前年同期の12億7,400万ドルから42%増の18億1,000万ドル、営業収益は前年同期の15億2,700万ドルから44%増の21億9,900万ドルだった。1株当たり利益の前年同期比伸び率は、GAAPベースで81%、非GAAPベースで87%だった。

米国内での製品総売上は、前年同期の12億1,600万ドルから41%増の17億1,600万ドルだった。主力製品は全て売上増を記録し、特に直腸結腸癌治療薬アバスタチン (Avastin、一般名 bevacizumab) が前年同期実績と比べ72%増の4億2,300万ドル、乳癌治療薬ハーセプチン (Herceptin、一般名 trastuzumab) が同111%増の3億2,000万ドルと顕著な伸びを記録した。非ホジキンリン腫治療薬リツキサソ (Rituxam、一般名 rituximab) は同17%増の5億2,600万ドル、モノクローナル抗体喘息治療薬ゾレア (Xolair、一般名 omalizumab) は31%増の1億500万ドル、乾癬治療薬ラプティバ (Raptiva、一般名 efalizumab) は5%増の2200万ドル、非小細胞肺癌治

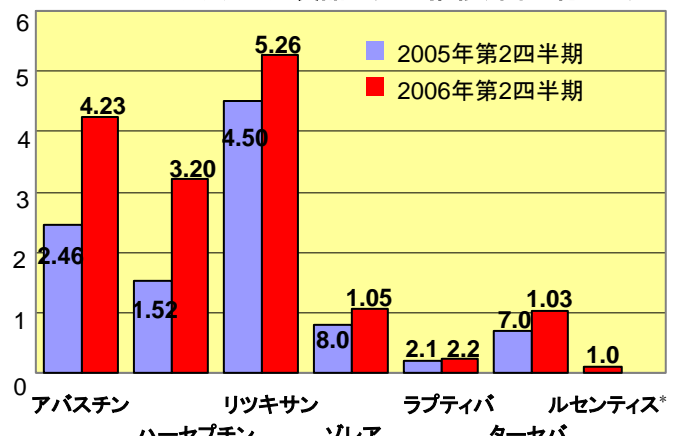
療薬ターセバ (Tarceva、一般名 erlotinib) は、47%増の1億300万ドルを売り上げた。また、第2四半期の最終日に当たる6月30日に承認され、同日中に出荷が開始された血管新生型加齢性黄斑変性症 (AMD) の初の治療薬ルセンティス (Lucentis、一般名 ranibizumab) は1000万ドルの売上。

同社の会長兼CEO、アーサー・D・レビンソン氏は「当会計年度の現在までの売上高は40億ドルを超え、一株当たりの利益は2006年の前半6ヶ月で2004年度通年の実績を上回った。また、今年には既に4件の補足生物製剤承認申請 (sBLA) を完了し、FDAから4件の新薬、または適応拡大の承認を受けることができ、新たな疾患領域への製品基盤を拡大した。ルセンティスの開発は失明治療に重要な発展をもたらしたといえる。臨床試験では、殆ど全ての患者の視力が維持され、40%の患者で視力が改善された」と述べた。

ジェネンテックは

抗癌剤開発に注力しており、この第2四半期はロシュ (Roche) と共同開発中の転移性乳癌の一次治療を適応に、アバスタチンとタキサン (taxane) 系抗癌剤による化学療法の併用についてのsBLAをFDAに提出し、優先審査の指定を受けている。FDAは臨床報告が全生存率ではなく、無増悪生存率に基づいて評価されていたため、より詳しい報告を求めている。また、イミュノジェン (ImmunoGen) の腫瘍活性化ヒトプログラム (TAP) 技術をハーセプチンに適用したトラツズマブ-DM1 について、HER2 陽性転移性乳癌を適応としたフェーズII臨床試験を開始した。◆

ジェネンテック主力製品の売上推移(単位:億ドル)



*ルセンティスは6月30日に発売 出典:企業情報

ギャラクシーと武田、ヒト化抗体共同開発で合意

有効な癌治療薬開発に期待

ギャラクシー・バイオテック (Galaxy Biotech、以下ギャラクシー) と武田薬品工業 (以下、武田) は7月1日、ギャラクシーが現在開発中のヒト化抗体 HuL2G7 の共同開発・販売契約を結んだと発表した。

ギャラクシーは癌治療薬の開発を目指し、ヒト化抗体の開発に特化した新興のバイオテック企業で、カリフォルニアを拠点としている。HuL2G7は、肺線胞増殖因子 (HFG) の活動を阻害する組み換え型のヒト化抗体で、同社の

創業者であるジン・キム博士の研究グループが開発した。

HFGは様々な種類の腫瘍の増殖・転移、抗アポトーシスや血管新生に関与すると報告されており、また悪性腫瘍の化学療法や、放射線に対する耐性を促すことでも知られる。

現在HuL2G7は研究段階にあり、マウスを使った試験では、もっとも一般的な脳腫瘍である悪性グリオーマ (神経膠腫細胞) の成長を止める働きが確認され、腫瘍の退化と生存期間の延

長という結果が得られた。

一部報道によると、HuL2G7は早ければ2007年にも臨床試験が開始される予定。

同契約により、武田は全世界における開発、製造、販売に関する独占権を獲得。ギャラクシーは、武田から200万ドルを契約一時金として受け取る。また、開発の進捗に応じたマイルストーン金と、商品化の後は販売金額に応じたロイヤルティを受け取る予定。なお、向こう4年間に渡り、武田はHuL2G7、およびその他抗体の開発に関し、ギャラクシーに研究活動資金を提供する予定◆

メルク、バイオックス裁判で勝訴

約3年間服用した原告に対して

メルク (Merck) は7月13日、Cox-2阻害剤のバイオックス (Vioxx) をめぐる裁判でニュージャージー州の裁判所の陪審が原告の訴えを退け、メルク側に有利な評決を下したと発表した。今回の裁判は、2001年6月28日からメルクがバイオックスの自主回収を行った2004年9月までの約3年間バイオックスを服用していたニュージャージー州のエレイン・ドハーティ氏による訴えを受けて行われたもので、2004年9月に同氏は心臓発作を発症している。

同州の陪審は判決で、メルクは、FDAが承認した薬剤の有効性とリスクに関する医師への情報提供について、責任ある行動を取っていたとした。また、

陪審はメルクがドハーティ氏に対してバイオックスの危険性について適切な通知を行っていなかったと認めた上で、同氏の心臓発作はバイオックスによるものではないと判断、消費者に対する詐欺罪の適用を認めなかった。

メルクの弁護団は、「メルクの責任ある行動が、陪審に認められた。ドハーティ氏は高コレステロール、糖尿病、高血圧症、肥満などの心疾患を引き起こす要因を多く抱えており、バイオックスを服用してもしなくても心臓発作を起こしただろう」と述べた。

今回の評決はメルクにとって、バイオックス関連裁判では、2005年11月と2006年2月に続く3件目の勝訴となった。◆

JAMA、研究発表者の情報開示規定を厳格化

製薬会社と発表者との金銭的利害関係を明らかに

米国医師会雑誌 (JAMA) は、同誌に掲載された論文の発表者が製薬企業との金銭的関係を公表していなかった一連の問題を受け、投稿者への情報開示要請を強化することを発表した。

JAMAの新しい指針では、投稿者には製薬および医療機器メーカーとの関係をより包括的に報告するよう指示。今後投稿者は、論文、投書、論評を含む全ての原稿で言及した特定の製品だけでなく、治療に用いた全ての製品について製造会社との利害関係を報告しなければならぬ。

指針改正の引き金となったのは、今年2月にJAMAに掲載された妊婦への抗うつ剤投与に関する論文。この論文の発表者13人のうち7人が製薬企業との金銭的関係60件以上を公表しておらず、JAMAは7月12日、内容を訂正した。発表者らは、編集者宛ての文書の中で「本研究は政府からの資金提供で、特定の薬剤についてではなく薬剤全般を評価しており、製薬企業との利害関係による研究結果への影響はない」とし、内容の信憑性が問われていることに遺憾の意を表した。

当論文は、抗うつ剤の投与を中止した妊婦の方が、継続した妊婦よりもうつ病の再発率が高いというもの。抗うつ剤の継続投与は、新生児の呼吸障害等の

危険性を高めるとの報告がある中、こうした肯定的な結果が大手医学誌に掲載されたのはこれが初めて。米国医師会によれば、妊婦の1%に当たる4万人以上が抗うつ剤を使用している。

JAMAは今年に入り、情報非公開問題を少なくとも3件経験。公益科学センター (Center for Science in the Public Interest、以下CSPI) による2年前の調査では、利害関係の未公開率は対象とした4医学誌の中でJAMAが最も高かった。

JAMAの指針改正を不十分と批判する声も多い。CSPIの同調査を実施したメリル・グーズナー氏は、製薬企業からの金銭受領の未公表者に掲載を3年間禁止する等の制裁を加えるべきとJAMAに要請。また、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors) に対し、会員雑誌の1つで掲載禁止措置を受けた発表者は、その他全誌で掲載を禁止されるべきとしている。

JAMAのキャサリン・デアンジェリス編集長は、「この事態を深刻に受け止めなければならない」とした上で、「投稿者とのある程度の信頼関係は必要だ」と述べている。

JAMAは2007年よりこの指針を投稿者に義務付ける。◆

その他の主なニュース

■アステラスとカーディオーム、SD1235の共同開発合意を修正

カーディオーム・ファーマ (Cardiome Pharma、以下カーディオーム) は7月10日、アステラス製薬 (Astellas Pharma) の米国子会社アステラス・ファーマUS (Astellas Pharma US、以下アステラス) と開発中の心房細動の急性復帰を適応とするRSD1235について、共同開発契約の修正を発表した。

アステラスは3月31日にRSD1235の新薬承認申請 (NDA) を行ったが、提出された書類に不備があり、一貫性に欠けるとして、FDAに受理を拒否された。

修正契約では、今後、アステラスが社外コンサルタントの雇用を含む、NDA再提出計画に必要な費用を全て負担する。また、両社がライセンス契約時に合意したアステラスからカーディオームに支払われる1,000万ドルのマイルストーン金受け取り時期を変更する。

■テバとエーザイ、アジレクトの共同開発契約を終了

テバ・ファーマスーティカル・インダストリーズ (Teva Pharmaceutical Industries、以下テバ) とエーザイは7月12日、2003年5月に締結したパーキンソン病治療薬アジレクト (Azilect、一般名 rasagiline) の米国内における共同開発契約を終了することで合意したと発表した。今後アジレクトの販促活動は、テバの米国子会社テバ・ニューロサイエンス (Teva Neuroscience) が単独で実施し、テバがその利益を独占することになる。

テバとエーザイは、エーザイのアルツハイマー病治療薬アリセプト (Aricept、ドネペジルHCl錠剤) に補助療法としてアジレクトを併用するフェーズII国際共同治験 (現在進行中) で今後も協力していく予定。

アジレクトは今年5月にFDAの承認を取得、今月末にも販売開始が見込まれている。単独投与でパーキンソン病の初期治療に、また中程度から重度の患者に対する標準的治療薬レボドパ (levodopa) の補助療法に使用される。

今週のバイオテクニュース

ジェンザイム、第2四半期売上19%増
レナジェルなど主要製品がけん引

ジェンザイム (Genzyme) は7月12日、2006年第2四半期収益報告で、売上が前年同期の6億6,810万ドルから19%増の7億9,340万ドルに増加したことを報告した。主要製品の好調がけん引した。

GAAPベースの純利益は前年同期の1億2,360万ドルから8.8%増の1億3,450万ドルとなった。

GAAPベースの純利益には、アストラゼネカ (AstraZeneca) が買収した、ケンブリッジ・アンティボディ・テクノロジー (Cambridge Antibody Technology Group) からの投資弁済金など4,200万ドルの株式投資益が含まれる。非GAAPベースの純利益は前年同期の1億4,900万ドルから22%増の1億8,120万ドルに増加した。

また、同社は31億ドルから33億ドルの年間売上予測を据え置いた。

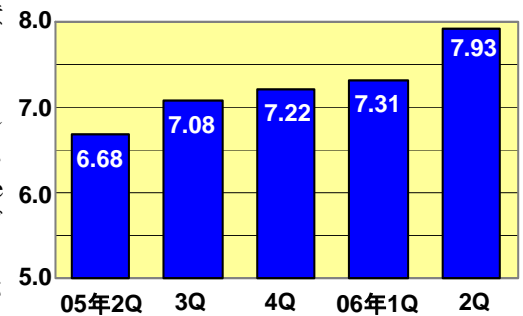
主な製品の売上は、慢性腎疾患患者用リン吸着薬レナジェル (Renagel) が、良好な臨床結果やメディケア・パートDプログラムで同剤が利用しやすくなったこと、および海外市場の発展などが主要因となり、1億80万ドルから26%増の1億2,660万ドルとなった。

今年4月に米国と欧州で承認され、5月半ばに米国で販売を開始したポンベ病治療薬ミオザイム (Myozyme、一般名 alglucosidase alfa) は今期650万ドルを売り上げた。一部報道によると、あるアナリストはミオザイムの年間売上が

2010年までに1億2,500万ドルに達すると見ている。

ファブリー病治療薬ファブラザイム (Fabrazyme、一般名 agalsidase beta) は、主に治療を開始する患者数が増えたため、前年同期の20%増の8,900万ドルを売り上げた。◆

ジェンザイムの売上推移(単位:億ドル)



出典:企業情報

今週の研究関連ニュース

ラロキシフェンのCHDと乳癌に対する効果

有効性とリスクが明らかに

骨粗鬆症治療薬ラロキシフェン (raloxifen) の冠状動脈心臓病 (CHD) と乳癌に対する効果を明らかにした試験結果がニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (NEJM) 7月13日号オンライン版に掲載された。

ラロキシフェンはエビスタ (Evista) のブランド名でイーライリリー (Eli Lilly) が販売しており、同じく選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) の乳癌治療薬タモキシフェン (tamoxifen) の代替薬として、また心疾患リスクを低下させる治療法として研究されている。

RUTHと呼ばれる無作為化二重盲検プラセボ比較試験では、CHD患者、および、年齢、糖尿病、喫煙などの要因からCHD発症リスクが高いとされる平均年齢67.5歳の閉経後の女性1万101名を対象に、ラロキシフェン1日1回60mg用量かプラセボを5.6年間投与した。結果、主要評価項目とした心臓発作による死亡者数、非致死性心筋梗塞の発症者数、急性冠症候

群によって入院した被験者の数の合計は、ラロキシフェン群とプラセボ投与群で533名と553名と、両群で顕著な差は見られなかった。また、冠動脈イベントの治療における効果は、CHD患者とCHD発症リスクの高い患者で顕著な差は見られなかった。

一方、もう1つの主要評価項目とした浸潤性乳癌の発症率は、特にエストロゲン受容体陽性患者での低下が大きく、患者数はラロキシフェン群とプラセボ投与群でそれぞれ40名、70名とラロキシフェン投与群で少なかった。二次評価項目とした致命的な心筋梗塞発症率はラロキシフェン群でプラセボ投与群より49%高く、静脈血栓塞栓症もラロキシフェン投与群の方が44%高かった。また、全種類の乳癌と脊椎骨折の発症率はラロキシフェン群でプラセボ投与群と比べてそれぞれ33%と35%低かった。急性冠症候群、不安神経症、便秘、骨粗しょう症などの主な副作用はプラセ

ボ群でより頻繁に報告された。

研究班はラロキシフェンがCHD発症リスクに顕著な影響を示さなかったとした。また、ラロキシフェン投与群で静脈血栓塞栓症と致命的な心筋梗塞の発症リスクが増加したが、浸潤性乳癌と脊椎骨折の発症リスクは低下が確認されたことも考慮すべきと結論付けた。

スタンフォード大学医学部のマルシア・L・ステファニック博士はNEJMの論評欄で今回の試験について、ラロキシフェンの有効性と危険性に関する見通しが明らかになったとし、乳癌治療における同剤の中程度の有効性をリスクと考えていないと述べた。

一方、ニューヨーク・プレスビテリアン病院のロリ・モスカ医師は「同研究の不透明な結果は、同薬のリスクについて、患者が医師と相談することが大事であることを示した。乳癌と心疾患リスクには個人差があるため、治療における転換期も患者によって異なることを理解することが重要である」と述べた。◆