

Fig. 2-2-3 IACS が取り組んでいるがん種とそのゲノム異常（受領資料より）

2) アカデミックの中で IACS を行うことのメリット：

- ・ 先端研究機器や、研究モデルへのアクセスの自由度が高いことが挙げられる。
- ・ リアルタイムに、最高クラスの研究技術と生物学的知見にアクセスすることができる。
- ・ 企業はアカデミックパートナーと共同研究をすると未発表データに早期アクセスが可能である。
- ・ アカデミアの研究室で同定された新規標的分子に対して、早期から共同研究が可能である。
- ・ 臨床試料へ、いち早くアクセスすることができる。

3) 企業のような組織機構を持つ

- ・ 標的分子同定以降も、バイオロジック解析が中心ではあるが、ヒット化合物同定プロセスや、リード化合物最適化、各種動物試験等も MDACC 内で実施できるようになっている。コラボレーションを通じて、MDACC オリジンの開発候補化合物の臨床試験を実施することができる。

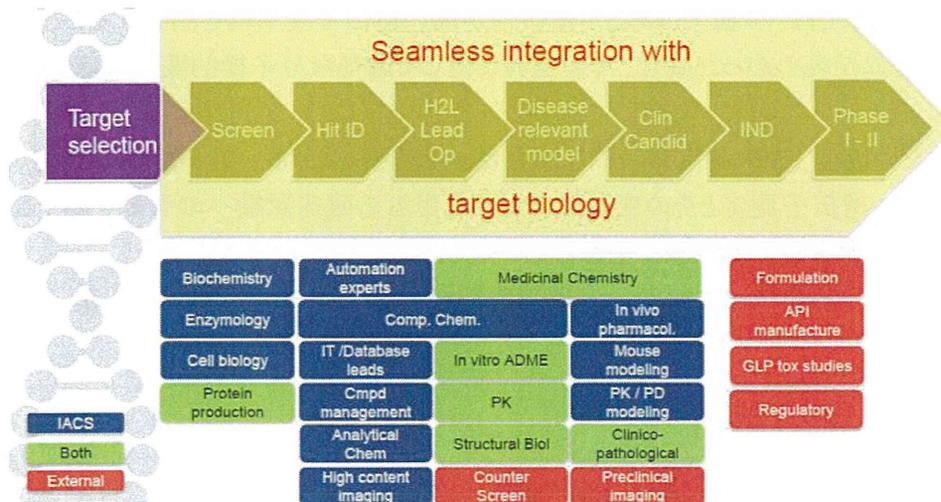


Fig. 2-2-4 抗がん剤開発を加速させるための IACS の組織構造（受領資料より）

4) 研究プログラムの優先順位付けによる適切なポートフォリオマネジメント。IACS では各研究プログラムに対し、次の項目の評価を行っている。

- ・ バイオロジーレベルでの POC は十分かどうかの精査。
- ・ 分子生物学的なメカニズム解明は十分かどうかの精査。
- ・ 臨床的に意義(遺伝子変異、増幅等)があるかどうかの精査。
- ・ 化学的な視点として、化合物でトラックできる薬剤標的であるかどうかの精査。
- ・ 臨床試験への工程が明瞭であるかどうか(バイオマーカーや適応がん腫)の精査。
- ・ 成功の鍵となる要素が明確であるかどうかの精査。例えば、医療ニーズがあるかの明確性。
- ・ Go/NoGo 決定プロセスが明確であるかどうかの精査。

5) IACS のビジネス戦略

- ・ IACS の目標は、適切な判断に基づいて新規医薬品を開発することである。そのために、以下の創薬における各プロセスで外部機関との共同開発や共同研究を積極的に行っている。
 - －抗がん剤の標的分子同定やバリデーションプロセス。
 - －標的分子に対しての医薬品開発候補品を同定するプロセス。
 - －医薬品開発に付随する重要な諸プロセス。例えば、バイオマーカーや最適なコンビネーションセラピー等の研究。

3. Institute for Personalized Cancer Therapy (IPCT)

1) IPCT のミッションと臨床研究概要

- ・ がんの個別化医療を標準治療とするために、年間 30,000 人の患者にバイオマーカーに基づいた臨床試験を MDACC で実施することを目標とする。
- ・ 抗がん剤感受性予測バイオマーカーを測定して前層別を実施することにより、分子標的薬を用いた臨床試験に適した患者を登録していくことを目指す。
- ・ Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認証を受けた病理研究室を有している。
- ・ がんバイオプシーを用いて、CLIA 認証ラボで Actionable Cancer Gene Scan (ACGS) 遺伝子群を測定する (Fig. 2-2-5)。
- ・ CLIA-ACGS では、少数ではあるが信頼性が高い遺伝子変異群を同定することができる。
- ・ 遺伝子変異が見つかった場合、その変異に対して適切な分子標的薬の臨床試験に登録をする。
- ・ それがない場合、やや測定グレードは下がるが遺伝子数が多い拡張型 ACGS を測定する。
- ・ このように、遺伝子測定とその変異に合わせた患者の臨床試験への登録を繰り返すことにより、多数のがん患者を臨床試験に登録していく。
- ・ 本臨床研究で取得された遺伝子変異と臨床的特徴はデータベース化される。

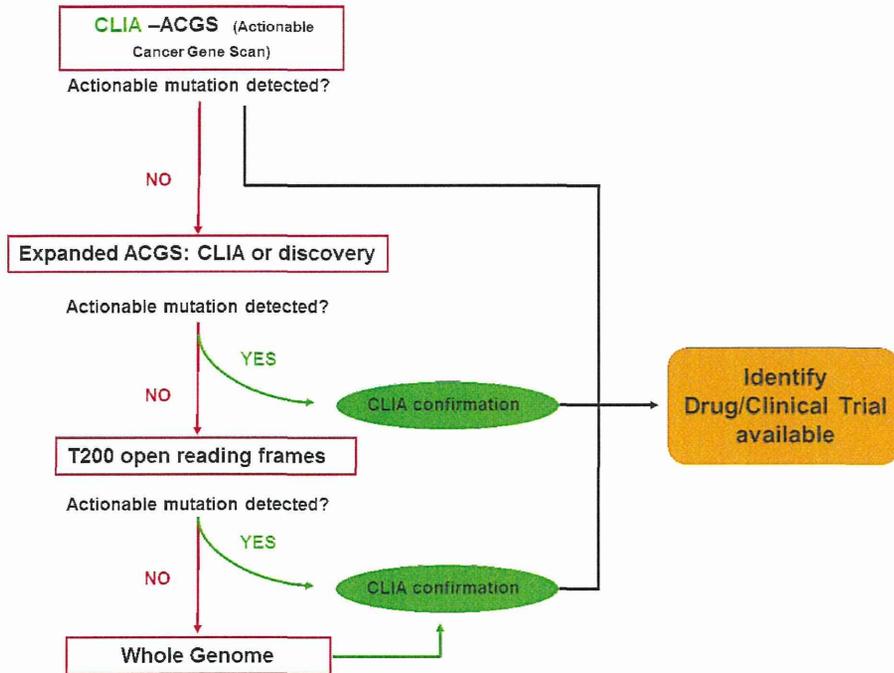


Fig. 2-2-5 IPCT が患者の遺伝子異常に即して実施する臨床試験戦略（受領資料より）

4. 共同研究 (Collaboration)

1) 戦略的ビジョンとしての共同研究

- ・ 共同研究は、戦略的ビジョンの中の重要課題の一つに位置付けられている。
- ・ 目的は、第一に学際的共同研究を通じて見出した基礎的知見を臨床応用すること、及び臨床的発見を基礎研究に応用することである。
- ・ 第二に、MDACC のノウハウを多くの研究機関と共有することにより、患者の利益をもたらすことを目指している。
- ・ 第三に、他の公的研究機関や民間企業との効果的共同研究を確立することである。

2) Global Academic Programs (GAP)

- ・ MD Anderson は、全世界に 22 の姉妹研究機関を持ち、ネットワークを大切にしている。そのグローバルネットワークを統括するのが本プログラムである。日本では京都大学と慶應義塾大学が姉妹機関に含まれている。本プログラムではアニュアルカンファレンスやレクチャーシリーズ等、精力的に共同研究を推進している。

所 感:

細分化された研究テーマではなく、新しい治療体系の確立を行うことで、がん患者の延命に貢献する治療体系を確立することを本気で目指し、研究戦略を立案している。6 がん種について 5 年後の目標設定をした Moon Shots Program は、中期的戦略と位置付けられる。同 6 プログラム全てにおいて、生存率の改善が目標に盛り込まれている。IACS は、がん治療を基礎研究から変えて、製薬会社が持つような創薬研究プロセスを MDACC 内に立ち上げている点が期待できる。バイオマーカー研究に関しては、今回紹介があった点に加え、本研究機関内に分子診断部門を持ち、主要な癌関連遺伝子の分子的診断が可能な体制となっている。更に、臨床試験でもバイオマーカー

一を利用して複数の分子標的薬を同一臨床試験で評価していく BATTLE1/2 試験を主導しており、臨床試験のパラダイムシフトをもたらす方法を推進しているといえる。

(水洗 慎司)

受領資料:

1. Personalized Cancer Therapy October 16, 2012
2. The University of Texas MD Anderson Cancer Center Making Cancer History
3. Strategic Alliances Technology Discovery

2-3. Endo Health Solutions Inc.

Endo Health Solutions Inc.

所在地: 100 Endo Boulevard, Chadds Ford, PA 19317, USA

電話: +1 800 462 3636

FAX: +1 800 329 3636

Homepage: www.endo.com/

面談日時: 2012年10月17日(水) 13:00~15:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Brian Lortie

Senior Vice President, Branded Pharmaceuticals

Andy Gesek

Senior Director, Business Strategy & New Product Planning

Bob Prachar

Senior Vice President, Enterprise Strategy & Portfolio Planning

Sandeep Gupta, Ph.D.

Senior Vice President, Discovery & Early Development

Charles T. Gombar, Ph.D.

Senior Vice President, R&D Project Management & Pharmaceutical Development

Robert J. Cobuzzi, Jr., Ph.D.

Senior Vice President, Corporate Development

Sujat Sukthankar

Vice President, R&D Devices

Ivan Gergel, M.D.

Executive Vice President, R&D & Chief Scientific Officer

Contact Person: Brian Lortie

Senior Vice President, Branded Pharmaceuticals

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ 最近の積極的な M&A の背景にある戦略について
- ・ 思い描いた理想に対する現状と今後の展望について

説明内容:

1. 参考情報

面談内容の理解の一助となることを期待し、以下に Endo Health Solutions Inc.より公表されている会社情報を記載する。

1) 最近の会社体制の変化と業績

2008年に David Holveck 氏が社長兼 CEO に着任し、新経営体制がスタートした。2009年に Indevus Pharmaceuticals, Inc.と合併。2010年に HealthTronics, Inc.と Penwest Pharmaceuticals 及び Qualitest Pharmaceuticals を完全子会社化した。2011年に American Medical Systems Inc. (AMS)を完全子会社化した。同年に Orion Corporation と、がん領域における探索、開発、販売に関する提携を開始した。2012年に、リストラクチャリングにより、4つの事業を実施する1つの会社となり、Endo Pharmaceuticals から Endo Health Solutions Inc.に会社名を変更した。¹⁾

Endo Pharmaceuticals AMS HealthTronics Inc. Qualitest Pharmaceuticals	Branded Pharmaceuticals Devices for Pelvic Health Solutions Urology Services, Devices and Information Technology Solutions Manufacturer and Distributor of Generic and Over-the-Counter Drugs
--	--

Fig. 2-3-1 主な関連会社と事業内容 (出典:参考資料¹⁾より)

Fig.2-3-2 に示すように、全社収入に占める関連会社収入の割合は変化している。2008年から2012年まで、全社収入の年平均成長率は25%、調整後1株あたり利益の年平均成長率は20%であった。²⁾

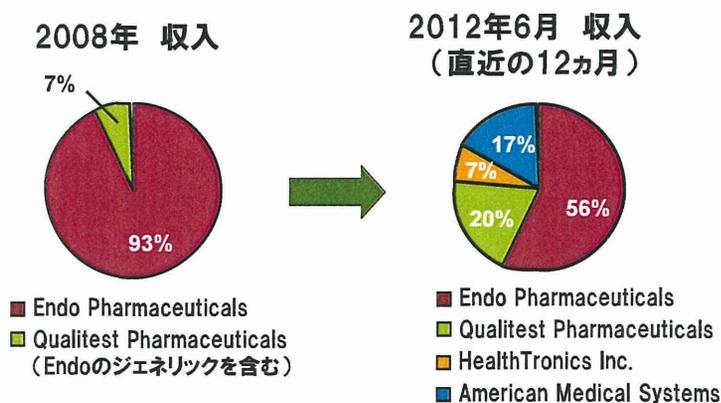


Fig. 2-3-2 主な関連会社の収入が全体に占める割合 (出典:参考資料²⁾より)

2) フォーカスする疾患領域¹⁾

痛み領域

慢性疼痛、激痛、背部及び脊椎痛、変形性関節症の痛み
がんに伴う痛み、偏頭痛、帯状疱疹後神経痛

がん(骨盤に関連するがん)領域

筋層非浸潤性膀胱癌、前立腺癌

内分泌領域

中枢性思春期早発症、性腺機能不全症

2. 面談での説明内容

資料提供やプレゼンはなく、質問への回答・説明を中心とした質疑応答形式で、会社のビジョン、課題、戦略、成功要因について説明された。

1) これまでのビジョン・戦略と成功要因

- 1990年代までに、ブロックバスターを開発するビジネスモデルの時代は終わったとされている。2000年以降、Endo Health Solutions Inc.以外に、Shire Plc.や Forest Pharmaceuticals, Inc.等が、スペシャリティーファーマとして進化した会社の好例として挙げられている。
- 知的財産権が切れることが予想され、ビジネスの選択肢を速やかに増やすことが必要不可欠であったため、ポートフォリオ全体を見渡して優先順位がつけられ、成長のために必要な投資が実施された。
- 2008年に、環境変化に耐える競争力のない、5アイテムを捨てる決断がなされた。2009年にM&Aを開始し、また探索研究機能が立ち上げられた。2010年に、Lidodermで利益の多くを稼ぐ体質から脱却し、基幹ビジネスを複数化するために、会社(Qualitest Pharmaceuticals)を買収し、ジェネリックビジネスが開始された。
- 米国では、処方箋の約7割がジェネリックで占められている。ジェネリック事業は、毎年15%成長しており、新薬事業に比較して成長性が高いことが実感されている。
- 自社製品があり、レギュレーション対応に専門性が必要な、痛み領域が重点領域とされた。
- 1997年にDuPont Merckの3人の経営者が、子会社のジェネリック製品とブランド商品を買収し、Endo Pharmaceuticals Inc.を設立したが、当時は、鎮痛薬が商品の多くを占めていた。それが、痛みを重要領域と位置付けるに至った理由の一つである。
- 方針設定時には、米国のヘルスケアビジネスが5年後にどう変化しているかが考慮された。
- 米国では、現在も患者と医療費支払者からなる市場が散在するが、患者のヘルスケアへの関わりと患者が有する情報量が増え、臨床医はビジネスマンの要素が必要とされ、一般開業医や医療費支払者も、以前より情報にアクセスしやすくなっていると考えられている。
- 他領域から参入しにくいこと、多種の治療法と情報を提供すれば医師の負担を肩代わりできることから、泌尿器領域にビジネスチャンスがあると考えられた。泌尿器領域の治療全般を1社で提供できるように、医療技術サービスの会社(HealthTronics)と医療用具の会社(AMS)が買収された。
- 収入の増加を目指したAMSとの合併であったが、実際には、コストを下げる効果もあったことがわかってきた。新規領域であった、医療用具ビジネスへの理解も進みつつある。
- 今では、全米の泌尿器科の医師の3/4と、何らかの繋がりができている。また、専門医と患者のマッチングや、治療に関する情報を効率的に提供できるようになった。統合の目的について、社外の理解が明らかに進んでいるようである。顧客から、多くの好意的な反応が寄せられており、正しいやり方であることが再認識されている。
- 自社の強みがある領域に展開することと、マーケットの変化を捉えて領域を決めていくことは、会社のライフサイクルの、いわばコインの両面であって、交互に切り替えられている。

2) 変化の現状と継続検討課題

- ・ 最高意思決定機関は、CEO と 8 名の幹部役員からなり、“エグゼクティブ・リーダーシップ委員会”と呼ばれる。その下位の 30～50 名が、最終決定前の確認を担当している。
- ・ 先発医薬品、ジェネリック医薬品、医療用具、医療技術サービスの 4 つのビジネスが、コーポレート戦略部門によって、1 つの企業戦略としてコーディネートされている。
- ・ 導入と提携の計画を進めてきたので、キャッシュフローが判断の基準になっていたが、計画が進捗し、今後の方針が調整されているところである。各ビジネス領域の資産がリストアップされ、3 段階の優先順位に格付けされつつある。数値化された価値が単純に比較されるだけでなく、戦略的に重要と判断されるものは、優先順位が上がっている。拙速に判断せず、むしろ時間をかけて、資産の価値を理解しながら、評価が進められている。
- ・ 土地勘のない、異なるラインのビジネスに関して、お互いに分析し確認するプロセスは、活気をもたらす大変有益である。常に新しいことにトライし、良いものを取り入れる文化が育っている。
- ・ 数年前に 1,500 人程度であった従業員数は、現在約 5,000 人である。完璧な社内コミュニケーションが取れている状態とは考えられていないが、イントラネット等のインフラや、社内の仕組みを整備し、環境を改善すべく、継続して手が打たれている。
- ・ 会社合併後に機能を整備する場合、統合できるものは統合し、別々でなければいけないものは、そのままとされる。資金調達、法務、一般管理等のスタッフ機能のように、顧客に影響なく共有できる仕組みは、いずれかを選択し、整備を進める。
- ・ 医療用具の R&D はエンジニアリングであり、新薬探索の R&D は化学と薬理学が重要で、両者に共通点は少ない。しかし、臨床開発機能は、会社間で共通する部分が多い。
- ・ 顧客とのより良い関係を目的に、リストラクチャリングが進められてきたが、R&D の提携先との関係が損なわれていないかを検討する必要がある。リストラクチャリングは、各提携関係が会社にとって真に有益かどうかを見直す良い機会とも認識されている。関係を見直す場合であっても、正直かつ適切に、提携先とコミュニケーションを取ることが前提となっている。

3) 今後の R&D 戦略、パートナーリング戦略

- ・ ジェネリックやライフサイクルマネジメントは実施するが、標的バリデーションやファーストインクラスを狙った創薬は実施されない。この点では、R&D も着実な会社成長を目指しており、急速な成長は狙っていない。
- ・ アンメットニーズを満たすかどうか、他剤との差別化ができるかどうかに関し、価値をおき、その達成を優先するので、ベストインクラスを目指す考え方に近い運営方針となっている。
- ・ Phase II や III の段階において、希望的観測で判断を誤ることが最大の失敗であり、これまでも難しい判断が下されている。
- ・ 社内インフラ活用よりも、関心ある新領域への投資が進んでいる。他社と違って、大規模な研究施設を持たず、その維持のための投資が不要であることが理由かもしれない。
- ・ 探索研究機能は、メディシナルケミスト 3 名、薬理研究員 5 名と少数だが、インドの 6 社と提携し、運営されている。早期段階にパイプラインがあり、外部とのコラボレーションが考えられる。
- ・ 痛みのコントロールに関する、多くのアンメットメディカルニーズが存在する。この領域での数年後の上市を目標に、研究開発が進められている。
- ・ 痛みは、生物学的理解があまり進んでおらず、標的のバリデーションが困難な領域である。医

療用具の開発や、Harvard University からの技術導入等の提携が、検討されている。

- National Cancer Institute や NIH、Massachusetts Institute of Technology 等の例外はあるが、大学など研究機関の多くは、製品へのオーナーシップを保持する希望が強い。この現状では、米国でのオープン・イノベーションは広まりにくいと認識されている。
- がんと免疫の領域に関しては、バイオマーカーの重要性が認識されている。
- フィンランドの Orion Pharma と、前立腺癌治療薬で提携し、他の提携先も探している。このように、アジアを始め、グローバルに提携するパートナーリング戦略が模索されている。

所 感:

規模はさほど大きくないが、メガファーマによるイノベーションをセグメント化し、ドメスティックに市場を取る、マーケットオリエンテッドな生き残り戦略を、極めて明確に打ち出している会社である。領域を絞って、ブランド薬から、ジェネリック、デバイス、医療情報まで幅広く扱い、提示できるラインナップの多様さに強みを見出す、トータルヘルスビジネスを展開する。多くの M&A の結果、社内統制に課題が生じていないか質問したが、少なくともリーダー層は、議論を重ねた上で会社の方針を共有し、迷いなく責任を分担できている印象を受けた。コーポレート戦略中心の戦略的な運営と、関係者がオープンかつフランクに話をする社風の下に、特長ある中堅企業に着実に変貌しつつある。その中で、将来の会社成長への貢献を期待される自社創薬であるが、特に探索研究部門が、少ないリソースで現状を乗り切り、発展できるか(縮小されるのか)、今後の推移を見守りたい。

(前園 克己)

受 領 資 料: なし

参 考 資 料:

1. Endo Health Solutions Inc. ホームページ
2. Diversifying Our Business (2012 investor day: October 4, 2012)

2-4. Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR)

Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR)

所在地: 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA

電話: +1 617 871 8000

E-mail: nibr.communications@novartis.com

Homepage: www.nibr.com

面談日時: 2012年10月18日(木) 9:10~11:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Kara Couroyer

Senior Communications Specialist Communications Department, NIBR Inc.

Dr. Scott P. Kennedy

Global Head, Biomarker Development, Translational Medicine, NIBR Inc.

Contact Person: Kara Couroyer

Senior Communications Specialist Communications Department, NIBR Inc.

面談目的:

Novartis は近年、医療用医薬品部門で高い成長を遂げている。成長の源泉である Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) の研究開発力を把握するために、研究開発戦略について調査をする。特に、精力的に進める NIBR のバイオマーカー研究について情報収集を行う。

説明内容:

NIBR の沿革と研究開発戦略

最初に、Novartis 及び NIBR の沿革と研究開発戦略の特徴について説明を受けた。更に、バイオマーカーを医薬品成功確率向上及び適応拡大に利用していく戦略について説明を受けた。

1. Novartis の概要

- Novartis は、売上世界第三位の製薬会社であり、2011年の売上高は59B 米ドルである。研究開発にも力を入れており、年間8B 米ドル程度投資している。
- Novartis は、企業自体又は研究開発部門として国際的に著名な賞を複数受賞している。例えば MedAdNews では2012年で「最も尊敬される製薬会社」として4年連続受賞している。サイエンス誌が選ぶ優れた研究者を有する企業トップ20において11位にランクされている。

2. Novartis の事業ドメイン

- Novartis グループは、以下の 5 つの事業体からなるが、新薬を生み出す Pharmaceuticals 部門が売上の 56%を占める主要事業である。しかし、ワクチン及び診断薬部門が前年比 22%増の売上で急成長している(Fig. 2-4-1)。

- Vactines & Diagnostics (ワクチン及び診断薬部門)
- Consumer Health (OTC 部門)
- Pharmaceuticals (特許性を持つ医薬品、所謂“新薬”部門)
- Alcon (外科、耳鼻科、眼科製品部門)
- Sandoz (ジェネリック医薬品部門)

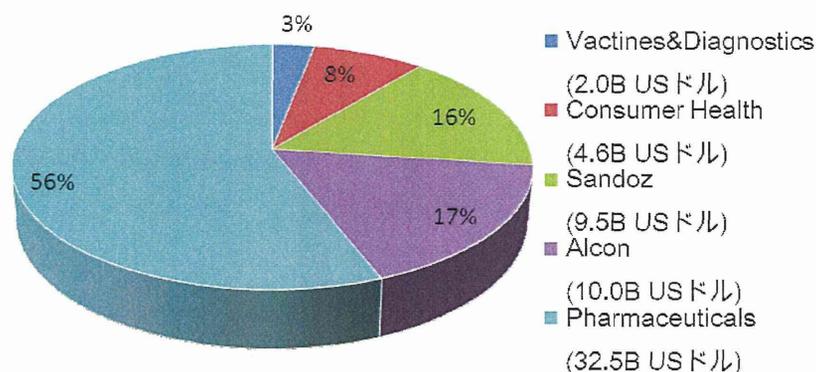


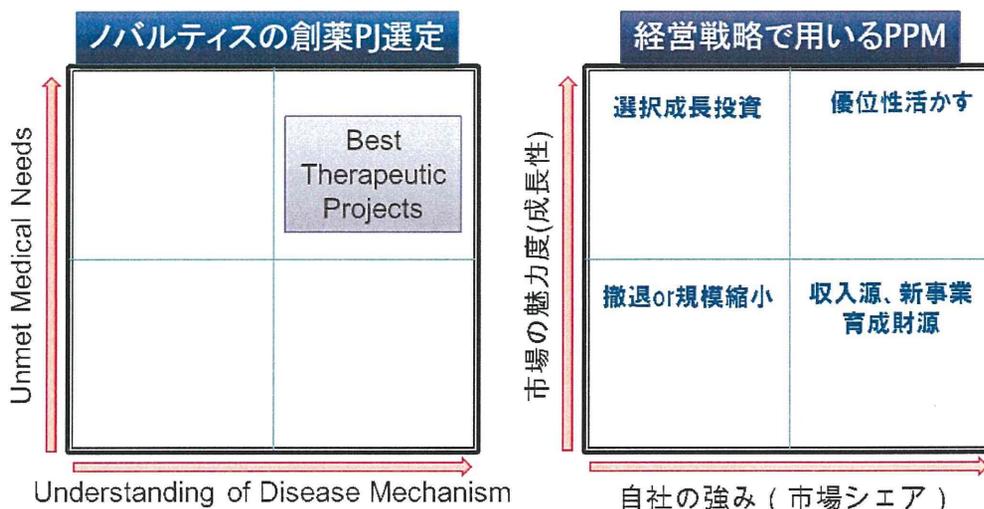
Fig. 2-4-1 Novartis グループの事業ドメインと売上構成比 (2011 年度)

3. NIBR の研究領域、組織及び成果

- NIBR のミッションは、「患者視点を中心に据えた研究開発」であり、必要な医薬品を迅速に届けること、治療体系を革新すること、を目指している。
- Novartis において、研究開発の中核を担うのが NIBR であり、世界に 10 の研究拠点を持つ。研究開発力には定評があり、2011 年も世界で 15 の医薬品の承認を得ている。
- 重点疾患領域は、癌領域と神経系疾患である。加えて、自己免疫疾患、炎症と臓器移植、胃腸障害、感染症、筋骨格異常、眼科領域、呼吸器系、その他のアンメット・メディカル・ニーズにも取り組んでいる。
- 基礎研究は、①バイオロジクス、②発生学と分子パスウェイ、③低分子化学、④薬物動態学、⑤安全性、⑥基礎から臨床の橋渡し研究を担当する部門が十分な連携を取って推進している。
- アンメット・メディカル・ニーズへの対応として、発展途上国特有の疾患研究にも力を入れている。 Dengue 熱、マラリア、結核、ジャージャーガス心筋症、間欠性下痢等治療法の確立が求められる疾患分野へ取り組む。
- 共同研究は、300 以上の公的機関、150 以上の民間企業とプロジェクトが現在進行中である。
 - 公的機関例：ダナファーバーがん研究所、MIT ブロードインスティテュート等
 - 民間企業：Astex、Alnylam、Xenon 等

4. 研究開発特徴 1: 研究プロジェクト選定戦略

- NIBR は創薬プロジェクトの選定から臨床での Proof-of-Concept (POC) 確立を担当している。
- 疾患領域選定、プロジェクト選定時には、候補プロジェクトの「疾患分子メカニズムの理解度」と「アンメット・メディカル・ニーズの程度」を両軸にしたマトリックスに基づいてプロジェクト候補を評価する。その上で成功確率が高いプロジェクトを選定している (Fig. 2-4-2)。
- これは経営戦略でプロダクトポートフォリオを選定する技法と類似の方法であり、プロジェクトのポジショニングを明確化できるものである。



注) PJ: プロジェクト、PPM: Project Portfolio Management

Fig. 2-4-2 NIBR の創薬プロジェクト選定方法

5. 研究開発特徴 2: 早期 POC 取得の戦略

- 第二に、創薬プロジェクト毎に綿密な分析に基づき定義した Proof-of-Concept (POC) を臨床試験で証明することを重視していることが特徴的である。NIBR が早期 POC を取得することに責任を持ち、Novartis 開発機関は承認に近い部分を担当している。
- POC の定義は各疾患やプロジェクトで異なるが、明確にクライテリアを設定し、それを達成したかどうかで、早期臨床開発段階での Go/NoGo 判断が可能となる。NIBR が Novartis 本社に優先して判断をしていく機構になっている。
- 例えば、ALK 阻害剤のプロジェクトでは、POC 定義を承認済みの ALK 阻害剤 Crizotinib の薬剤耐性肺癌患者に効果を有することと設定し開発を進めてきた。その結果、Phase I 試験開始から僅か 11 ヶ月で POC 樹立を達成している。

6. 研究開発特徴 3: 分子的パスウェイアプローチ

- 分子的パスウェイアプローチは、薬剤の標的分子が関わる病態の分子のプロセスに注目をして、適応症を拡大していくユニークなアプローチである。特定の開発医薬品が複数の分子的パスウェイに関与している場合、一つの適応症で POC を取得した後に、並行して複数の適応症で臨床試験を行い、短いタイムラグで複数の適応症で承認を目指している。
- 例えば、既にクリオピリン関連周期性発熱症候群の適応症で承認を受けている ACZ885 (IL-1 β 抗体) では、IL-1 β が関与する詳細な分子的パスウェイの解析が行われた。その結果、

全身型若年性特発性関節炎や糖尿病の標的分子としても考えられ、複数の適応症で治験が並行して進行中である (Fig. 2-4-3)。

- 旧来の Drug repositioning は、偶発的な要素も強かったが、分子のパスウェイアプローチを取ることにより、一つの薬剤に対して論理的かつ迅速に複数の疾患で並行して臨床試験を行い、承認取得を目指すことができる。

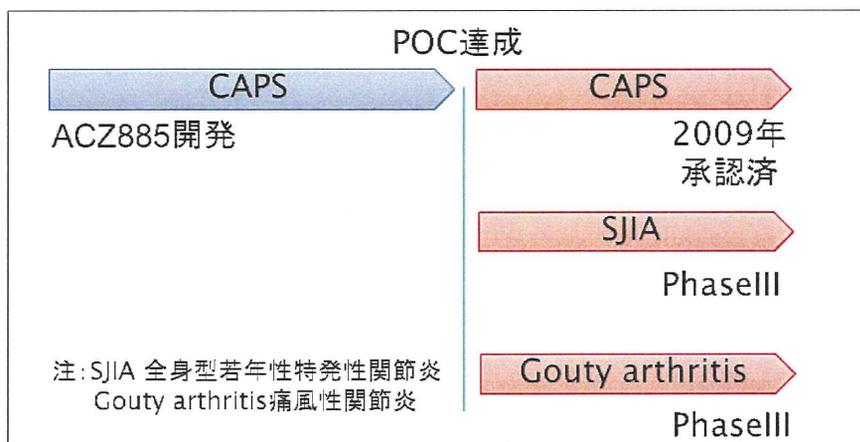


Fig. 2-4-3 分子のパスウェイアプローチを用い複数疾患で並行して臨床試験を実施する戦略

7. 研究開発特徴 4: バイオマーカー戦略

- 一般的に、バイオマーカーは、抗がん剤開発で重要な役割を果たす。がんを組織別で分類するのではなく、遺伝子異常等のバイオマーカーを指標として分子的に分類や層別することで、がん患者に適した薬剤開発や処方ができることが示されつつあるからである。
- Novartis も、抗がん剤研究開発においてバイオマーカーを用いた研究開発を推進している。
- 開発の成功確率を向上させるだけでなく、POC アプローチと密接に組み合わせて開発期間短縮に貢献をしている (Fig. 2-4-4)。

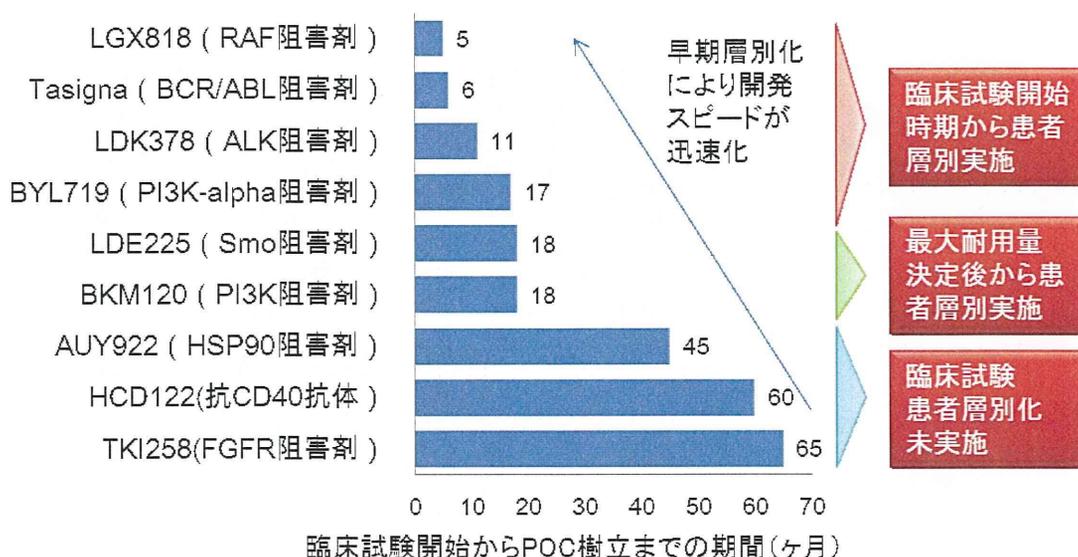


Fig. 2-4-4 バイオマーカーを利用しがん患者を層別する開発プロジェクト
(出典:参考資料より)

- NIBR は、がん領域に加え、他の疾患でも積極的にバイオマーカーを利用して、効果のある患者にのみ特定の薬剤を投与していく個別化医療の試みを始めており、その紹介があった。
 - ー適応症：脆弱 X 症候群
 - ー開発医薬品：AFQ056 mGluR5 阻害剤
 - ー効果予測バイオマーカー：FMR1 メチレーション
 - ーバイオプシー組織：末梢血で可能であり、侵襲性が低い
- 本薬剤の上記適応症での臨床試験は、バイオマーカーで層別を行わない従来の方法ではエンドポイントを達成できず、ネガティブな結果であった。しかし、バイオマーカーにより患者の後層別による解析を行うと、マーカーにより層別化した特定ポピュレーションの患者には開発品の効能は明瞭に強かった。抗がん剤開発以外でも、薬剤感受性バイオマーカーが有効であることを示す結果であった。

所 感:

1) 研究開発の特徴 4 つの関係

- ここまで示したように NIBR には 4 つの研究開発の特徴がある。これらを基礎研究開始から最終的な開発品承認プロセスまでに位置付けると、Fig. 2-4-5 のようになると示すことができる。研究開発の要所でのその成功確率を上げる仕掛けが施されていると考察できる。つまり、創薬プロジェクト開始時には、特徴 1 の「疾患理解度 X アンメットニーズのマトリックス」を利用し、有望なプロジェクトを選定する。開発時には、特徴 2 の「POC アプローチ」により、開発期間を短縮する方法論を取っている。また、POC を定義する際に、特徴 3 の「バイオマーカー戦略」が重要な役割を果たす。最後に、開発途中で効果的に並行して複数の適応症で臨床試験を実施するために「分子的パスウェイアプローチ」を実施している。これらの 4 つの施策が効果的に組み合わせられて開発成功確率を上げていると分析できる。

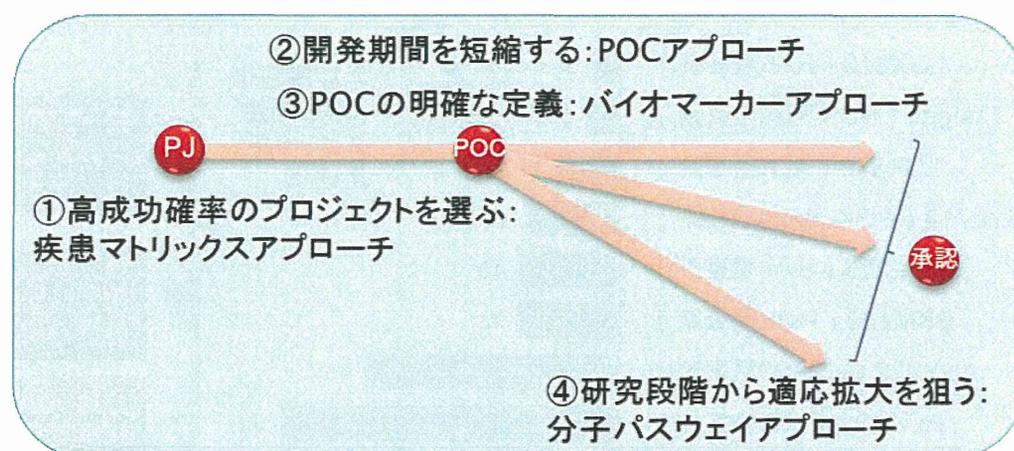


Fig. 2-4-5 NIBR 研究開発 4 つの特徴の創薬プロセスにおける役割と関係

2) オープン・イノベーション

- 今回の訪問では NIBR 側から大きく取り上げて説明はなかったが、オープン・イノベーションの先駆者的研究機関として著名であり、複数のユニークな点を有している。
- 第一に、各研究拠点は、ゲノミクス等の技術プラットフォームで優位性を有していたり、特定の

疾患領域研究を強みとする等、NIBR 各拠点コアコンピタンスを持った上で外部組織と連携を行うオープン・イノベーションのスタイルを取っている。公的機関や民間企業と積極的に協業し、外部からの研究成果を十分活用している。

- ・ 第二にオープン・イノベーションを、研究開発の基礎から開発後期に及ぶ R&D バリューチェーン全てのプロセスで実施している点が珍しい。他社が、まだオープン・イノベーションとバイオマーカー利用で試行錯誤の中、実際に当該戦略を用いて臨床開発を成功し、製品まで持っている数少ないベストプラクティスの事例を有している企業といえる。

(水洗 慎司)

受領資料: なし

参考資料:

1. Novartis Oncology- Leadership in cancer and hematology that changes patients' lives, Dec 2011
2. Novartis Investor Presentation, Jan. 25, 2012

2-5. Galenea

Galenea

所在地: 300 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA

電話: +1 617 374 1010

FAX: +1 617 374 1320

Homepage: www.GALENEA.com

面談日時: 2012年10月18日(木) 13:00~15:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Dr. David J. Gerber

Vice President, CNS Research

Dr. Lisa Paborsky

Corporate Development

Dr. Mark B. Benjamin

President and Chief Executive Officer

Dr. Graham Johnson

Drug Discovery

Contact Person: Dr. Lisa Paborsky

Corporate Development

面談目的:

ベンチャー企業である Galenea の技術的優位性、バイオマーカー研究、共同研究及び提携戦略について調査、情報収集を行う。

説明内容:

Galenea の創薬プラットフォームとなる MANTRA™ の概要について説明を受けた。次に、本プラットフォームを用いて神経疾患治療薬開発を目指したリード化合物の同定状況について説明を受けた。最後に、パートナーシップの機会について説明を受けた。

1. Galenea の沿革

- MIT の利根川進教授と David Garber 教授及びコロンビア大学メディカルセンターの Karayiorgou M 教授によって設立された。統合失調症の行動と遺伝子の研究から、カルシニューリンが病理進行に影響をすることを見出した研究成果がベンチャー設立のきっかけであった。カルシニューリンがシナプス伝達に参与することを解明する研究を通して、神経細胞間のネットワークを分子レベルで研究できる基盤プラットフォーム(以下の章:MANTRA™ 参照)を立ち上げた。MANTRA™ は、Galenea 独自のものであり、技術的訴求ポイントと位置付けら

れる。現在の CEO は、Merck KGaA の子会社で副社長を務めた Mark B. Benjamin 氏である。創立者の一人の Gerber 教授は中枢疾患研究の副社長を務めている。現在、利根川教授は、本企業の科学諮問委員として参画している。

2. バイオマーカー

- ・ 統合失調症等において、脳波オシレーションを重要なバイオマーカーとして利用している。
- ・ 覚醒時において、正常脳波は α 波、統合失調症では異常脳波オシレーションが観察される。例えば、健常者に聴覚刺激をすると γ 波の振幅上昇が起きる。統合失調者では γ 波上昇が生じない。
- ・ 統合失調症と NMDA 受容体と脳波オシレーションの関係：統合失調症の一原因として NMDA 受容体機能異常が提唱されている。例えば、NMDA 受容体の拮抗薬により統合失調症様の症状が顕在することが知られている。 γ 波の周波数は、インターニューロンの NMDA 受容体活性と相関がある。インターニューロンから NMDA 受容体を欠落させたモデルマウスでは、海馬の γ 波が影響を受ける。このマウスは、統合失調症様の行動が見出されている。以上のような理由から、統合失調症の診断用バイオマーカー及び、薬効を早い段階で判断するバイオマーカーとして脳波オシレーションを使用できる可能性があると考えられている。
- ・ Galenea では、正常マウスと健常人を用いて通常状態の様々な EEG のパターンを規定している。これらは、リファレンスデータセットをして用いられる。
- ・ 次に、中枢疾患において影響を受ける認知や感受性に関する部分の EEG シグナチャーを同定している。
- ・ 今後、認知障害やハンチントン病等の創薬プログラムに対して EEG のバイオマーカーを開発していく予定である。更に、疾患パターンのバイオマーカーを正常型に戻す化合物を選択していくスクリーニングの際にも役立つ。

3. パートナーシップ戦略

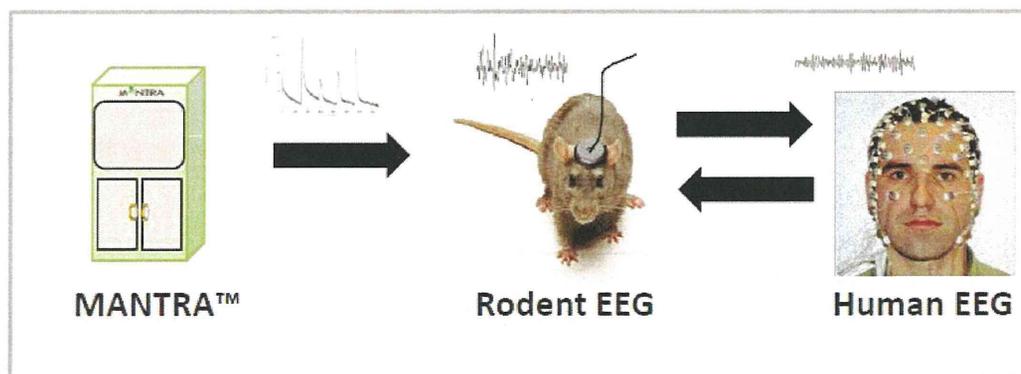
- ・ 最終ゴールを臨床現場にイノベーティブな製品を上市することを目的とし、製薬会社、財団、公的研究機関と積極的にパートナーシップを組んでいる (Fig.2-5-1)。

年月	パートナー	分類	提携又は共同研究内容
Jul, 2012	エーザイ	企業	Galenea のシナプス伝達モジュレーターを同定するプラットフォーム MANTRA™ を利用した神経疾患治療薬の同定。特定のタンパク質に対する阻害剤でなく Phenotypic アッセイによる化合物同定。
Aur, 2012	CHDI foundation	財団	ハンチントン病に焦点を当てた共同研究。Galenea のシナプス伝達プラットフォーム MANTRA™ を利用。
Apr, 2012	SMRI	公的研究機関	Galenea と Broad Institute の共同研究のファンディング (6M 米ドル)。統合失調症の治療のためのプロテオミクス研究。
Dec, 2009	大塚製薬	企業	統合失調症の医薬品基礎研究で 2005 年からの共同研究を 2 年延長 (2011 年に終了)。総計 9M 米ドル出資。この間 2 個の化合物をライセンスアウト。

Fig. 2-5-1 近年の Galenea との提携先とその研究内容

4. R&D の特徴

- ・ シナプティックスクリーニング： 特許取得済みのアッセイ系であり、初代培養神経細胞や神経幹細胞を利用したハイスループットスクリーニングが可能な Multiwell Automated NeuroTransmission Assay (MANTRA™)を構築した。
- ・ 現在、認知症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病等の疾患分野で創薬研究を行っている。50,000 個の中枢神経系疾患に特化した化合物ライブラリーを有している。化合物の特徴は、血液脳関門を通過する可能性が高い物性を有す。
- ・ 前臨床ネットワーク測定： MANTRA™スクリーニングで同定した化合物の活性評価を行うために、脳の活動と行動を統合的に測定するシステムの構築をしている。
- ・ Galenea は、正常齧歯類とヒト精神病モデル齧歯類の脳波を解析することによってバイオマーカーを開発している。
- ・ 臨床ネットワークバイオマーカー： 前臨床での結果を効率的に臨床開発に橋渡しするために脳波を利用したバイオマーカーを臨床試験で測定している。
- ・ つまり、MANTRA™システムを用いてシナプス伝達異常に起因する神経疾患の *in vitro* モデルを構築している。疾患の分子メカニズムを解明すると同時に、化合物を同定している。次にマウスを使った *in vivo* のモデルで疾患に特徴的な EEG をバイオマーカーとして樹立している。最後に化合物の臨床開発時において EEG を疾患診断の指標もしくは効果を示すバイオマーカーとして利用している (Fig. 2-5-2)。



A new, functional approach & MOA: synaptic modulation

Sophisticated models based on underlying neuronal activity

Translational biomarkers to guide clinical development

Active Therapeutic Programs:

Cognition; Huntington's disease; Neurodegeneration

Fig. 2-5-2 Galenea の技術的特徴である MANTRA と EEG を組み合わせたシナプス異常に起因する神経疾患への医薬品研究開発モデル (受領資料より)

5. MANTRA™システムを利用したスクリーニング方法 (Fig. 2-5-3, 4)

- ・ pHluorin を用いたレポーター遺伝子システムは、小胞のエキソサイトーシス及びエンドサイトー

シスを次の原理で検出できる。

- pHluorin は、pH 感受性の GFP とシナプス小胞膜タンパク質との融合タンパク質である。
- 休止状態では pH が低いためレポーター融合タンパク質は蛍光を発しない。
- それに対し、ニューロンの活動電位が引き起こされると、pHluorin はシナプス間隙に放出される。この際、高い pH に晒されるため蛍光が増強する。従って、蛍光変化を指標にしてシナプス伝達モジュレーターを同定することが可能である。

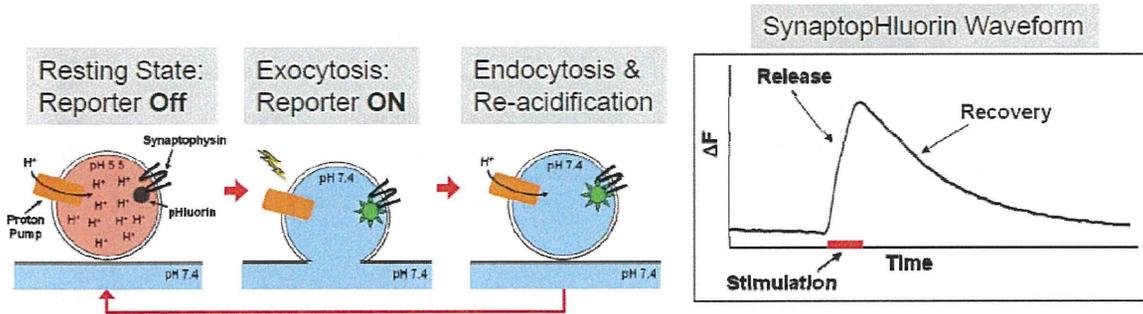


Fig. 2-5-3 MANTRA™ システムの概要 (受領資料より)

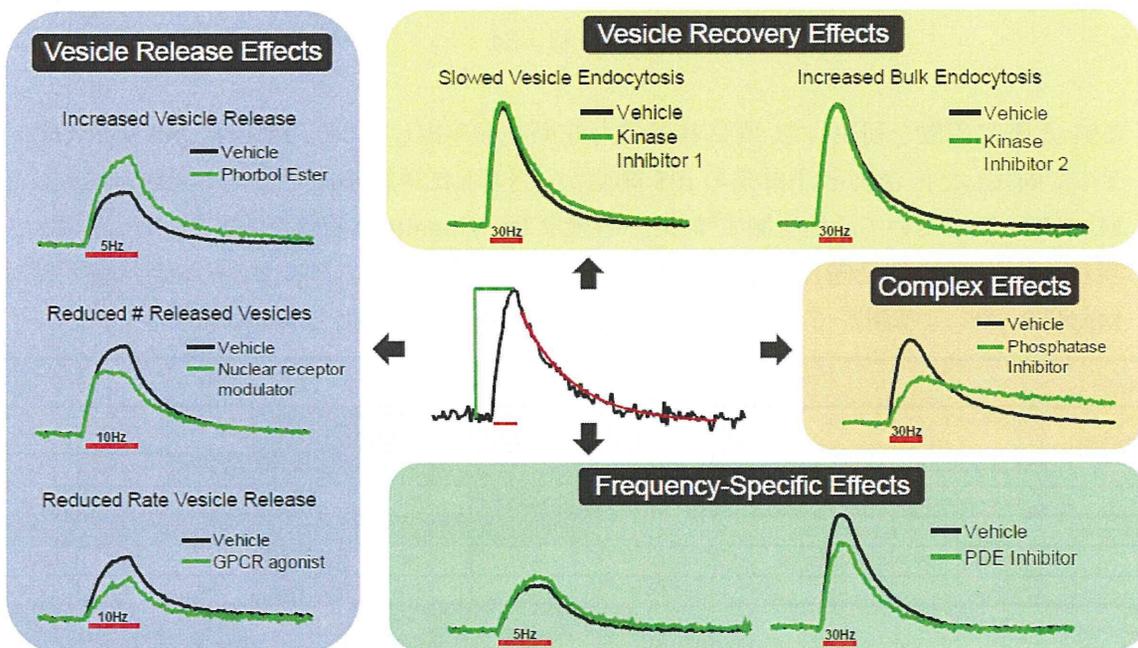
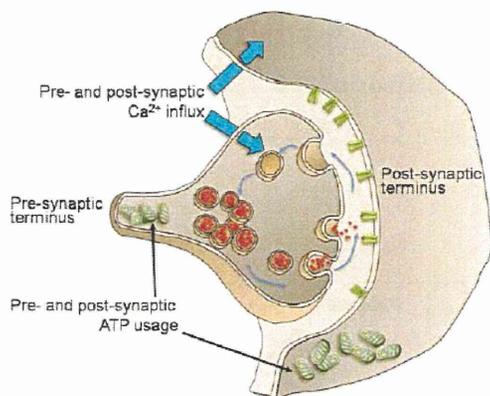


Fig. 2-5-4 MANTRA™ システムを利用した化合物のスクリーニング法の例 (受領資料より)

- シナプス伝達は多段階の分子的なステップから成り立っているが、それぞれのステップをモニターすることができる MANTRA™ システム群を既に開発してきた。代表的な Synaptic Cycling System を含んで、現在開発済み及び開発中のアッセイ系は 6 種類である (Fig. 2-5-5)。



Assay	Reporter	Status
Synaptic Vesicle Cycling	SypHy	Developed
Postsynaptic Ca ⁺⁺	PSD-GCaMP	Developed
Synaptic Scaling	SypHy	Developed
Presynaptic Ca ⁺⁺	Syp-GCaMP3	Under development
Single AP Postsynaptic Ca ⁺⁺	PSD-GCaMP	Under development
Cell Subtype-specific reporters	Various	Under development
LTP/LTD	PSD-GCaMP	Pending partner interest
Pre/Postsynaptic ATP	Luciferase	Pending partner interest
Functional synapse density	SypHy	Pending partner interest
Multi-channel Assays	Combinations	Pending partner interest

● Developed
 ● Under development
 ● Pending partner interest

➤ **Enabling identification of critical synaptic disease mechanisms and discovery of relevant targets and compound effects**

Fig. 2-5-5 MANTRA™システムを用いて開発中のシナプス伝達をモニターする実験系 (受領資料より)

- こうした研究基盤を利用して、既に具体的な成果を生み出している。例えば、MANTRA™システムで同定した化合物とヒト由来の iPS 細胞から誘導した神経細胞を用いて実験を実施した。MANTRA™を用いて活性を測定すると、明確な Pro-Cognitive 効果があることがわかった。
- 現在、リード最適化段階にある 6 化合物の特性を下記に示す (Fig. 2-5-6)。選択性が高く、MANTRA™による測定で 100nM 以下を示す強い活性を示す化合物も取得できている。

Compound		A	B	C	D	E	F Back-up	
In-vitro Pharmacology	Rat neurons, EC ₅₀ (E _{max}), MANTRA	<100 nM (>70%)	✓ 60 nM	✓ 30 nM	✓ 10 nM	160 nM	790nM	3 uM
	Mouse neurons, EC ₅₀ (E _{max}), MANTRA	<100 nM (>70%)	✓	✓	✓	✓	(870nM)	1.3 uM
	Human neurons (from iPSC), EC ₅₀ MANTRA	<500 nM	✓ Done	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
In-vitro Safety	Selectivity, Off-target K _i /MANTRA EC ₅₀	<100x	0/45	0/45	0/45	0/45	0/45	0/45
	P450 Inhibition (3A4(M), 2D6,1A2, 2C9,2C19)	> 10 uM	TBD	TBD	✓	TBD	TBD	TBD
	hERG IC ₅₀	> 10 uM	TBD	TBD	✓	TBD	TBD	TBD
Pharmacokinetics	Mouse PK, IP	C _{max} brain > 1 uM	✓	✓	0.34	✓ >>	✓	✓
		B/P: > 1	0.38	✓	0.74	✓	✓	✓
		Time over EC ₅₀ > 2h	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Mouse PK, PO	C _{max} brain > 1 uM	0.95	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
Rat, PK, IP	C _{max} brain > 1 uM	0.62	0.528	0.170	✓	TBD	TBD	
	B/P: > 0.5	0.46	0.76	0.36	✓	TBD	TBD	
	Time over EC ₅₀ > 2h	✓	✓	✓	✓	TBD	TBD	
In vivo efficacy	Mouse scopolamine impaired PA (passive avoidance)	Efficacy at 10 mpk	✓ Positive Trend (3 mpk)	✓ (3 mpk)	✓ (10 mpk)	✓ Trend (1,3 mpk)	✓ (3mpk)	✓ (1 mpk)
	Mouse d-amphetamine induced hyperlocomotion	Efficacy at 10 mpk	✓ Positive trend (1,3 and 10 mpk)	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
In vivo EEG	Response to novelty measure	Efficacy at 1 mpk	✓ (-3,1 and 3 mpk)	TBD	TBD	TBD	✓ (1 mpk)	TBD

Fig. 2-5-6 CNS 治療薬の基礎研究にて良好なアッセイ結果を示したリード化合物のプロファイル (受領資料より)