

6. 中枢疾患領域での中心的研究分野：統合失調症とハンチントン病

- Galenea では、神経疾患でも特に統合失調症の解析に力を入れている。MANTRA™システムを用いて、認知症改善効果を測定できる試験系を確立している。本試験系を用いて統合失調症を改善する新しいクラスの化合物の最適化を行ってきた。また、特許性を持った *in vivo* EEG (脳波) の測定と行動変化を定量化することにより、開発化合物の臨床試験での成功確率向上を目指している。Galenea の統合失調症研究におけるゴールは、強い認知改善効果を持つファーストインクラスの薬剤を開発することであり、そのために臨床試験で EEG バイオマーカーを効果的に利用することを考えている。これら統合失調症研究プログラムでは、NIMH (The National Institute of Mental Health) や SMRI (The Stanley Medical Research Institute) にファンディングを受けている。
- Galenea ではハンチントン病の解明にも力を入れている。シナプスや神経細胞が失われ、運動障害が出る前に顕在化するハンチントン病に特徴的なシナプスの機能的変化を、やはり独自のプラットフォーム MANTRA™を用いて解明中である。他の神経疾患同様に、ハンチントン病のシナプス異常や、そのネットワーク異常を回復するための治療薬や EEG を用いたバイオマーカーを同定中である。また、予備的な結果ではあるが、既に本疾患に特徴的 EEG シグナチャーを同定している。ハンチントン病のトランスジェニックマウス (BACHD) を実験に用いた病態メカニズム解析では、皮質ニューロンのシナプス小胞のエキソサイトーシスが減少することを見出した。BACHD だけでなく、複数のハンチントン病モデルで同様の現象は捉えられている。このように、MANTRA™と *in vivo* の EEG スクリーニング系が樹立されたため、2013 年には化合物のハイスループットスクリーニングを開始する予定である。なお、本プログラムは、CHDI から資金援助を受けている。

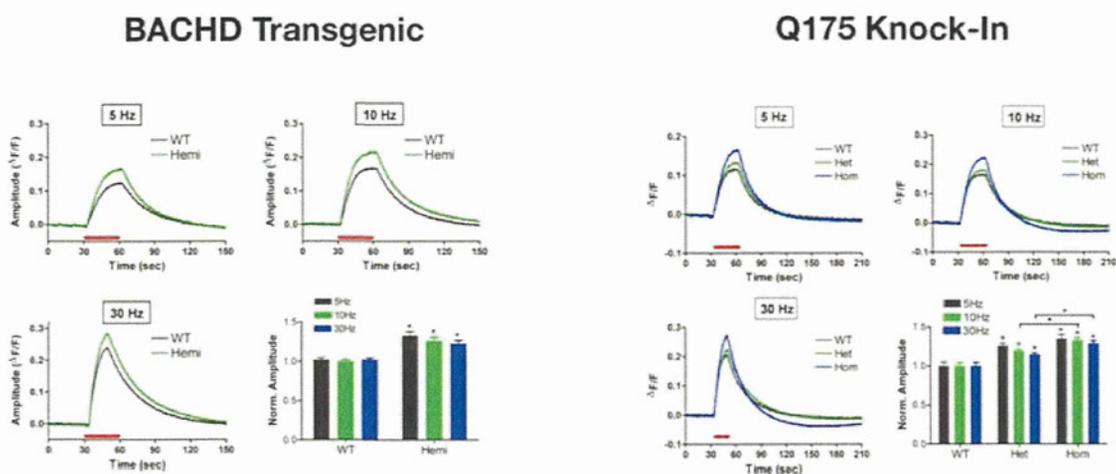


Fig. 2-5-7 ハンチントン病のトランスジェニックマウスを利用したシナプス小胞エキソサイトーシス測定 (受領資料より)

7. 共同研究の機会

- Galenea は、認知症もしくはハンチントン病プログラムの共同研究パートナーを探している。当該疾患での MANTRA™アッセイ系は、既に樹立済みのため、ブレイクスルーとなる共同研究結果を創出できると Galenea は考えている。
- アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、双極性障害、てんかん、多発性硬化症等、

主要な神経系関連の疾患でシナプス伝達モジュレーターを開発できるチャンスがある。

所 感:

- MANTRA™システムを用いた化合物阻害は、単純に受容体やチャネル阻害を指標とする一般的なリード化合物同定法とは異なり、高次の表現型(今回はシナプス伝達における特定プロセス)をモジュレートする化合物をスクリーニングすることが可能な点が他の技術的プラットフォームとの差別化要因であると考えます。
- バイオマーカー研究も、タンパク質や遺伝子や代謝物の量をマーカーとして使用する研究が一般的であることに対し、疾患に特徴的な脳波のパターンをバイオマーカーとして利用を試みていることもユニークである。
- パートナーシップでは、複数の公的機関や企業と提携しているが、中でもエーザイや大塚製薬等、中枢疾患医薬品を得意とする日本企業と提携している点が注目される。
- ビジネスモデルは、プラットフォームの提供や医薬品開発候補化合物を提携する製薬企業へライセンスアウトしてマイルストーンで収益を得ようとする、一般的なバイオベンチャーのモデルである。

(水洗 慎司)

受領資料:

1. GALENEA Insight in Mind™

2-6. National Institutes of Health (NIH)

National Institutes of Health (NIH)

所在地: Forgy International Center Conference Room, Building 31A,
31 Center Drive, Bethesda, Maryland 20892-2220, U.S.A.

電話: +1 301 496 4787

Homepage: www.nih.gov

面談日時: 2012年10月19日(金) 9:00~12:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Dr. Yong Yao

Program Director, NIH Molecular Libraries & Imaging Roadmap, National
Institute of Mental Health

Dr. Christine Colvis

Program Director, National Center for Advancing Translational Sciences

Dr. Salvatore Sechi

Director, Proteomic Program, Director, Diabetes Systems Biology Program,
National Institutes and Digestive and Kidney Diseases

Contact Person: Tina Chung, MPH

Program Officer for Asia and the Pacific, Division of International relations

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- NIH Common Fundの概要と現在計画中のCommon Fund Programについて
- Molecular Libraries Program (MLP)の研究成果と将来展望－Translational Research－
- Rescuing and Repurposing Drugs について
- Protein Capture Reagents Programの研究成果と将来展望－個別化医療への応用－

説明内容:

NIH Common Fundの現況とCommon Fund Programの中のMolecular Libraries Program、Rescuing and repurposing projectおよびProtein Capture Reagents projectについて説明を受けた。

1. NIH Common Fund について

- 2004年にNIH Roadmapが発表された。
- 2006年12月9日にNIH改革法案が米国議会を通過し、Office of Director内にDivision of Program Coordination, Planning, and Strategic Initiatives (DPCPS)が設立され、NIH内の研究

所間の研究を推進するためにthe NIH Common Fundが導入された。

- Common Fund Programsのクライテリアは、①次の10年以上にわたって生物医学研究に劇的な影響を与えるものであること、②5～10年以内に目標達成すること、③NIHの各研究所個別の研究を促進するものであること、④NIH内の複数の研究所にまたがる研究であること、である。

2. NIH Common Fund の新規プログラム

2012年7月2日に NIH Common Fund の下記新規プログラムが発表された。

1) Extracellular RNA Communication Program

- 目的: RNAsの分泌、伝達、取り込み及び調節機能に基づく細胞内及び種間の情報伝達の新たなパラダイムを探索する。
- RNAがどのように細胞から分泌されるか、食物や環境からどのように取り込まれるか、等について探索する。

2) Undiagnosed Diseases Program

- 目的: 大学病院での病気の診断のために次世代ゲノムシーケンスを推進すること。
- 主な成果: ①rare diseaseを含めて100以上の診断を行い、新しく2疾患を見つけ、15の疾患関連遺伝子を発見した。
②次世代のシーケンスを使った分析手法を作り出した。
- 今後は、NIHの研究所外の研究機関への本プログラムの拡大、臨床研究者に対するrare diseaseの診断の遺伝子解析トレーニングを行う。

3. Molecular Libraries Program (MLP)

- 製薬企業から新薬がなかなか出ない状況を打開する策の1つとして、アカデミアのリード化合物探索能力強化・支援のため、NIH Common Fund Programとして2004年にスタートし、2014年に終了予定である。
- 初期探索段階でのリード化合物の探索・合成、アッセイ系構築のための新規HTS技術の開発とリソースをアカデミアに提供することを主目的としている。
- MLPは3つのコンポーネントで構成されている。
①化合物ライブラリーの構築、②全国のprobe production centerとのネットワーク構築、③アッセイデータベースPubChemの管理運営
- NIHが保有する43万化合物のライブラリー(そのほとんどは低分子化合物で数%が天然物)から2005年～2012年までにNIHの536プロジェクトに対して化合物を提供してきた。その対象研究領域は、がん、免疫アレルギー、神経科学、糖尿病・代謝・内分泌、循環器、筋の順で多かった。
- 特に、希少・難治性疾患やneglected diseases(顧みられない病気)の治療薬の開発が期待されている。
- MLPは、得られたprobeに関する情報をProbe ReportsとしてThe National Center for Biotechnology InformationのBookshelf上で公開している。
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47352/>)
- MLPには3つのプログラムがある。

① Molecular Libraries Probe Production Centers Network (MLPCN)

- ・ 2004年からNIH Roadmapに従って(初期投資:数億ドル、年間予算:数千万ドル)、化合物ライブラリー(目標100万)と化合物スクリーニング施設として、全米10カ所の拠点を整備、運用しており、2008年から第2段階に入っている。
- ・ MLPCNは、3つの機能を持った拠点から構成されている。
 - 総合センター拠点: NIH Chemical Genomics Center、ブロード研究所、バーナム研究所、スクリプス研究所、細胞や酵素を使ったアッセイを行っている。
 - スクリーニング専門センター拠点: ジョーンズホプキンス大学、サザンリサーチ研究所、ニューメキシコ大学、
 - 化学合成専門センター拠点: カンザス大学、バンダービルト大学

② PubChem

NIHの化合物データベース。MLPCNで合成された化合物も含めて化合物の構造、生物学的活性、文献等の情報が全て保管されている。

③ Technology Development

ヒトの遺伝子と機能の制御する低分子化合物を総合的に研究するために新規技術の開発が必要であり、下記3分野に注力している。

- ・ Chemical Diversity: 新規の化合物を合成し、化合物数を拡充する。天然物由来化合物の単離、精製、改変の新技术開発も実施。
- ・ Assay Diversity: MLPCN内で低分子化合物のスクリーニングに利用する、自動化された新規の革新的アッセイ技術の開発を行う。
- ・ Instrumentation: 生物学的アッセイのための新規のHTS技術の開発を行う。

4. Drug Rescue and re-purposing project

- ・ 新規医薬品の開発には多大なコストと承認まで13年以上もの長い時間を要する。主に医薬品探索の期間短縮を狙ったNational Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)の中の新規プロジェクトである。
- ・ プロジェクトの2つの戦略(低分子、biologics)
 - ① Rescue: FDA申請前に開発を断念した化合物
 - ② Repurposing: 既承認薬の他疾患への適用

多くの既承認薬及び開発中断された医薬品は、ヒトでの臨床試験が行われており、安全性、薬効、剤形、投与量、主な副作用等の情報が得られていることから、早期に臨床入りができるメリットがある。
- ・ 2011年4月、NIHは本プロジェクトを推進するために、製薬企業、規制当局、アカデミア、非営利団体とNIH-Industry Roundtableを開催し、NIH、製薬企業、アカデミア3者の役割を提示し、プロジェクトへの参加企業を募集した。
 - NIH: 共同研究契約(collaborative research agreement :CRAs)、秘密保持契約(collaborative disclosure agreement :CDAs)、Funding Opportunity Announcements(FOAs)等のテンプレートモデルの作成、プロジェクトのレビュー、予算化及び監督
 - 製薬企業: 化合物(biologicsも含む)及びその関連情報の提供
 - アカデミア: 疾患に対する生化学的知見の蓄積、試験の新規コンセプト立案及び患者募集

- CRA、CDA等のテンプレートモデルを作るために1度だけの試み(Therapeutic Discovery Pilot Initiative)として開催したが、成功すれば資金を増やして多くの企業の参加を可能にしたい意向である。
- 2012年5月 大手製薬企業8社(Abbott、AstraZeneca、Bristol-Myers Squibb Company、Eli Lilly and Company、GlaxoSmithKline、Janssen Pharmaceutical Research and Development, LLC、Pfizer、Sanofi)の参加が発表された。
- 製薬企業8社から58の対象化合物情報が公開され、アカデミアの研究者から各化合物への新規適応の提案がなされた。2012年9月に提案者と企業の第1回目の情報交換が持たれ、2013年7月に最終決定が行われる予定である。
- プロジェクトは全疾患領域を対象とし、研究期間は2~3年、1年目の予算は20M 米ドルである。
- 発明先発権の期間の問題等で企業のメリットがどこまで生かせるか等課題もあるが、適応疾患の拡大等の結果次第では、企業側にも低リスクでメリットが期待できる。

NIH DRUG REPURPOSING		
Drug	Initial Indication	Subsequent Indication
AZT	Antineoplastic	HIV/AIDS
Ceftriaxone	Bacterial infection	Amyotrophic lateral sclerosis
Hydroxyurea	Cancers	Sickle cell anemia
Metformin	Type 2 diabetes	Breast cancer
Pioglitazone	Type 2 diabetes	Hepatic steatosis
Raloxifene	Osteoporosis	Breast cancer
Tamoxifen	Breast cancer	Bipolar disorder

Fig. 2-6-1 NIH drug repurposingの例 (受領資料より)

- 公的資金使用のためプロジェクトの結果は全て公開される。
- この試みが成功すれば今後、資金を増やして更に多くの企業の参加を可能にしたい意向である。

5. Protein Capture Reagents Program

- Proteomics研究促進のために高品質、経済的かつ信頼性の高いモノクローナル抗体や細胞・組織内のタンパク質を網羅的に補足できるreagentsの探索を行い、研究及び臨床サイドへ提供することを目的としている。
- 低コストかつ全てのヒト由来タンパク質にアフィニティーを持つreagentsのcommunity resourceを作るフィージビリティと価値を検証するためのpilot studyである。
- 2010年10月20日~21日にNIH Common Fund WorkshopでRenewable Protein Capture Reagentsについて議論され、
 - ①ヒト調節因子のaffinity Reagents取得技術を少なくとも1つ確立すること

(5年以内)

②スケールアップとより優れた取得技術について議論できる代替技術があること(数年以内)が方針として打ち出された。

- 現在の研究プログラムには、免疫抗原、ヒト転写調節因子のためのaffinity reagentsの取得があり、3つのFunding Opportunity Announcements (FOAs)が実行されている。
 - FOA1: Antigen Production ([RFA-RM-10-007](#)) — To produce human transcription factor antigens for making monoclonal antibodies or other affinity capture reagents; this effort is already underway.
 - FOA 2: Anti-Transcription Factor Antibodies Production ([RFA-RM-10-017](#)) — To optimize and scale anti-transcription factor capture reagent production to develop a community antibody resource.

2つのセンターでそれぞれ違ったアプローチで抗体の取得を行っている。
シカゴ大学(Recombinant 抗体)、ジョンホプキンス大学(Monoclonal 抗体)
 - FOA 3: New Reagent Technology Development and Piloting ([RFA-RM-10-018](#)) — To develop improvements in the reagent production pipeline with regard to quality, utility, cost, and production scalability.

下記4か所の研究機関がU54 Cooperative Agreementsを結び、それぞれ研究を分担し、共同研究を行っている。

 - ◇ Arizona 州立大学;Synbodies の開発
 - ◇ Los Alamos National Laboratory;ポリクローナル抗体を生産する酵母の探索
 - ◇ シカゴ Illinois 大学;mRNA と yeast display 技術の比較検討
 - ◇ California 大学サンタバーバラ校;aptamer 選択のためのハイスループット技術の開発
- 現在、大規模Protein Capture Reagents Libraryとして以下のものがある。
 - Protein Atlas: ほとんど monospecific polyclonal で 10,000 遺伝子以上。

正常組織約50、がん組織20種。
 - Antibodypedia: 市販及びアカデミアから供給されるヒトたんぱく標的分子に直接反応する

抗体の公開情報

 - Proteome Binder: 97,857binders/14,764gene(ヒト遺伝子の約70%に相当)
 - Affinomics(AffinityProteome): 細胞内シグナル伝達経路の protein kinase やそのターゲット分子を検出する reagents の開発に焦点を置いた研究をしている。
 - Hybrydoma Bank: University of Iowa(1,500種)、UC Davis antibodies facility(数百種)、NCI Clinical Proteomic Technologies Initiative(数百種)に保有している。
- 新規技術として、Aptamer、Peptide Imprinted Polymer nanoparticle(Plastic Antibody)等に取り組んでいる。
- 抗体取得のためのウサギの代替として酵母を使った研究も行っている。

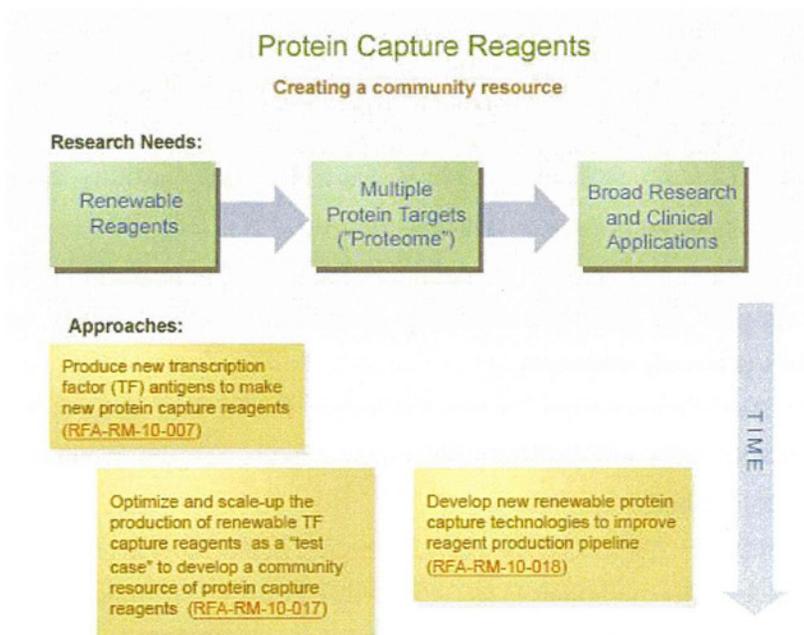


Fig. 2-6-2 Protein Capture Reagents Project のステップ (受領資料より)

所 感:

NIH は Common Fund を発表以来、良い薬を早く患者へ届けるための様々なプロジェクトを積極的に推進してきた。特に、アカデミアの創薬能力支援に力を入れていると感じた。また、製薬企業が開発を中断した化合物や既存薬の新たな適応を模索する試みは、多くの課題を抱えているものの1つの創薬の形として今後の進展に注目していきたい。

(井口 富夫)

受 領 資 料:

1. NIH Common Fund Overview
2. NIH - Industry Pilot Program: Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules
3. NIH Common Fund Molecular Libraries Program
4. Capturing the Proteome

Dako Denmark A/S

所在地: Produktionsvej 42, 2600 Glostrup, Denmark

電話: +45 44 85 95 00

F A X: +45 44 85 95 95

E - m a i l: contact@dako.com

Homepage: www.dako.com

面談日時: 2012年10月22日(月) 9:00~11:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Lisa Miller

Corporate Vice President, Global Commercial Business

Dr. Henrik Winther

Vice President, Corporate Business Development

Jakob Mohr Christensen, Cand. Pharm., eMBA

Global Marketing & Customer Management

Contact Person: Lisa Miller

Corporate Vice President, Global Commercial Business

面談目的:

Dako は、世界で最初にコンパニオン診断薬を開発したことで著名である。病理診断やコンパニオン診断薬のグローバルトップ企業として成果を生み出す研究開発戦略や組織構造について調査、情報収集する。また、Dako は2012年に遺伝子解析ツールを主事業とする Agilent に買収された。Agilent 傘下となった今後の研究開発の方向性についても調査する。

説明内容:

Dako の病理診断技術とコンパニオン診断薬開発について、現状とその強みの説明を受けた。次に、2012年に Agilent 傘下に入った後の事業戦略について説明を受けた。

1. Dako の沿革、事業概要

1) Dako の概要

- Dako は、癌の病理診断を得意とした45年の歴史を持つグローバル診断薬企業である。
- ミッションとして”We fight cancer!”を掲げている。ビジョンとして、病理染色研究所としての first choice となることと、最高品質のがん診断薬を提出することを掲げている。
- 収益性: 2010年の売上は、1,913M デンマーククローネ(約256億円)、営業利益率は17.2%であり、製薬会社並みの高収益性を持つ。

- ・ 乳癌治療薬の Herceptin に対する世界で最初のコンパニオン診断薬 HercepTestを開発した会社としても著名である。
- ・ 従来非上場であったが、2012年に遺伝子解析機器やソフトウェア開発及びその販売を主事業とする Agilent に 2.2B 米ドルで買収され、完全子会社化された (Fig. 2-7-1)。

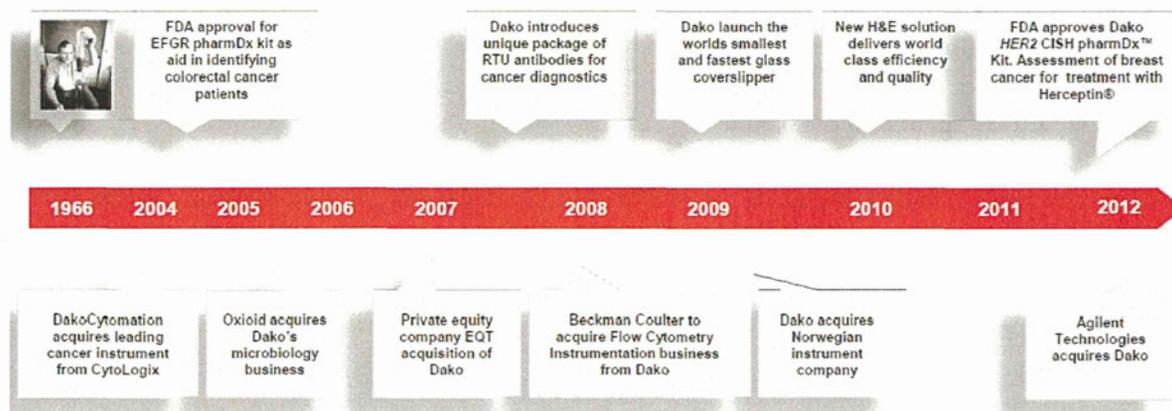


Fig. 2-7-1 Dako 設立から Agilent による買収までの歴史 (受領資料より)

2) Dako の主要製品ライン

- ・ 免疫組織染色関連製品: 現在の主要製品ラインであり、今後も競争力を維持するため最も力を入れる事業領域である。今後の方向性は、自動化、迅速化、定量的測定技術を中心に技術開発を進めることである。
- ・ In situ hybridization (ISH): 蛍光標識した遺伝子プローブを利用して染色体異常を検出する技術。IHC と相補する技術として今後の同社成長のためのドライバーと位置付けられている。
- ・ PharmDx™: コンパニオン診断薬事業。製薬会社のリーディングカンパニーと提携をして医薬品の効果を予測するコンパニオン診断薬を作製する。
- ・ 特殊染色: 病理診断のための特殊病理染色法の技術開発と製品化を行う。

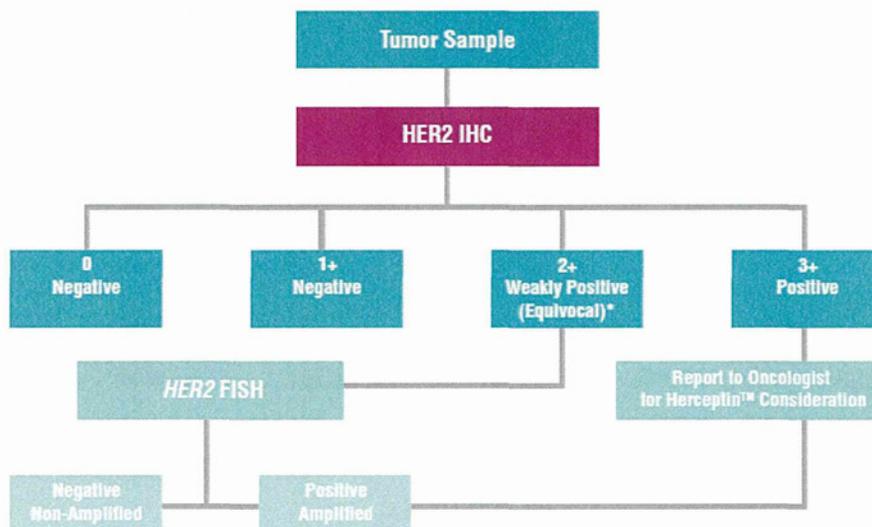
Dako's pharmDx™ companion diagnostic tests

Product name	Disease	Drug name	Pharma Company
HercepTest	Breast cancer Gastric cancer	Herceptin	Genentech/Roche
Her2 FISH pharmDx	Breast cancer Gastric cancer	Herceptin	Genentech/Roche
Her2 IQFISH pharmDx	Breast cancer Gastric cancer	Herceptin	Genentech/Roche
EGFR pharmDx	Colorectal Cancer	Erbix	ImClone/BMS
ER/PR pharmDx	Breast Cancer	Anti-hormonal or aromatase Inhibitors	Multiple
C-Kit pharmDx	Gastrointestinal Stromal Tumors	Gleevec	Novartis
Top2A FISH pharmDx	Breast cancer	Epirubicin-based chemotherapy	Multiple
Top2A IQFISH pharmDx	Breast cancer	Epirubicin-based chemotherapy	Multiple

Fig. 2-7-2 Dako が販売する抗がん剤投与の診断に使用されるコンパニオン診断薬 (受領資料より)

3) デジタルパソロジー技術開発

- ・ 病理診断の HercepTest に代表されるように現行の免疫組織染色法は半定量的な診断である。
- ・ こうした従来の方法を改善すべく、客観的、定量的な方法としてデジタルパソロジーの技術開発を行っている。Fig. 2-7-3、4、5 に従来法とデジタルパソロジーの比較を記す。



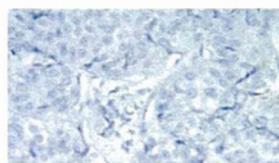
HER2-IHC が 3+であれば Herceptin 投与が推奨。

0もしくは1+であれば投与は推奨されない。

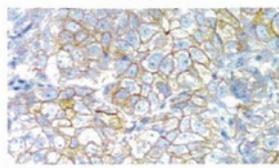
2+の場合は HER2-FISH の検査で増幅と判定されると投与を推奨。

Fig. 2-7-3 乳癌患者に対する診断薬を用いた Herceptin 投与決定のアルゴリズム
(参考資料より)

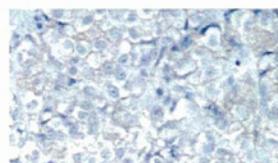
IHC によるタンパク質発現判定例



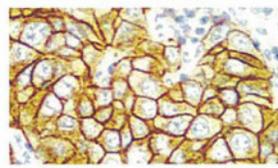
スコア:0



スコア:2

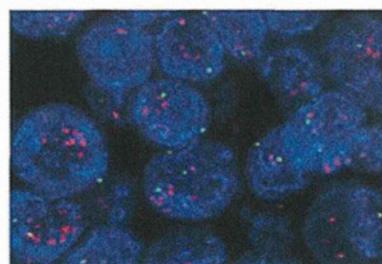


スコア:1



スコア:3

FISH による遺伝子増幅例



Amplified Result, Score > 2
Breast cancer specimen stained with HER2 FISH pharmDx™.

Fig. 2-7-4 HER2-IHC と FISH の判定方法例 (参考資料より)

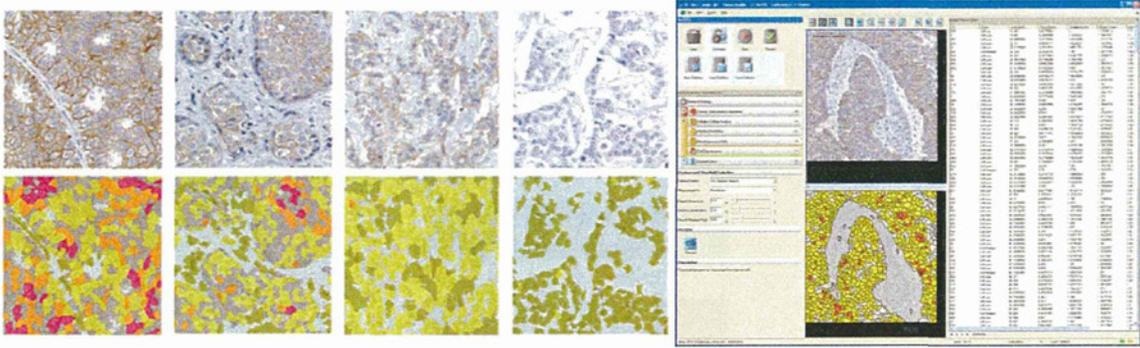


Fig. 2-7-5 デジタルパソロジー：定量的な診断で精度と再現性の高い病理診断技術の開発
(受領資料より)

4) Agilent 傘下後の研究開発の方向性

- Agilent/Dako の合併により、これまで病理診断を武器とし、がん領域での研究を進めてきた Dako は今後 3 つの方向性を考えている。
- 第一に、診断薬開発において、基盤技術を拡げていくことである。病理診断に加え、遺伝子診断、ゲノミクスによる診断がこの方向性に相当する。
- 第二に、疾患領域を広げることである。今後、がん領域に続いて診断薬が重要とされる疾患領域への進出を考えている。自己免疫疾患、循環器疾患、感染症がこの方向に相当する。
- 第三に、提携相手の選択である。コンパニオン診断薬の市場拡大が予想されるため、製薬会社と更なる提携を進める方向性が考えられる。この場合は、製薬会社から収益を上げるビジネスモデルになり、他の二つの方向性が自社で利潤を出していくビジネスモデルと対比される。

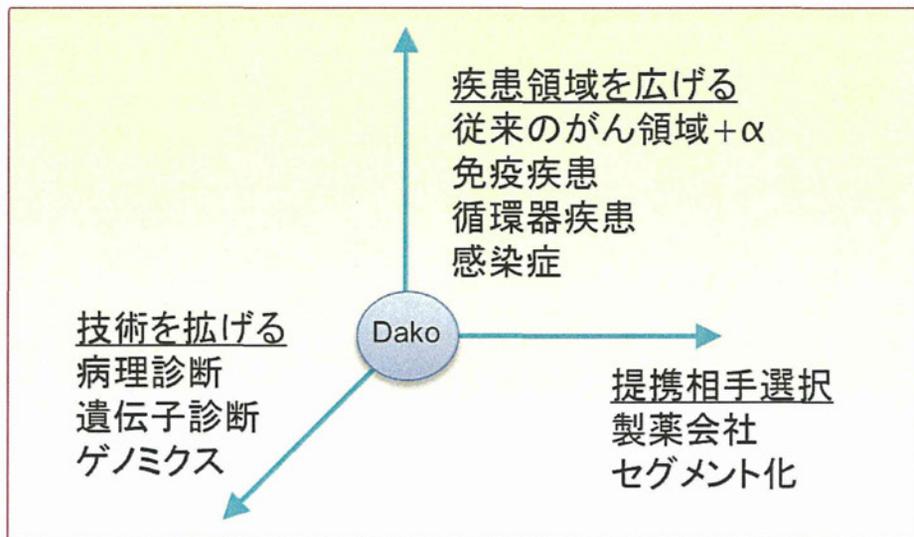
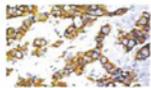


Fig. 2-7-6 Agilent 傘下になった Dako の今後の方向性

所 感:

- Agilent による Dako 買収が診断薬業界へ与えるインパクトとして次のように考えられる。
- Agilent は遺伝子配列解析分野が得意である。また、診断薬メーカーではなく、研究ツールメーカーである。逆に Dako は、遺伝子配列解析事業をこれまで有しておらず、病理事業が専門である。研究ツールも販売するが、中核事業は診断薬メーカーである。従って、Agilent による Dako 買収によって、技術の面と事業の面で相補し、コンパニオン診断薬開発に必要な技術とノウハウが全て揃っている企業が誕生したといえる。また、Agilent はポジショニングを研究用ツール会社から診断薬メーカーの方へ変化していくと考察できる。
- 研究ツール会社が診断薬会社を買収するビジネスモデルは複数の事例がある。
 - －Qiagen による Digene の買収
 - －Danaher による Beckman Coulter の買収
 - －Thermo による Phadia の買収
- 上記の買収は診断薬メーカーが製薬会社を買収される Pharmaceutical Co./Diagnostics Co. 合併モデルに対して Research Tool Co./Diagnostic Co. 合併のモデルを示したものである。

	技術			用途	
	病理技術	遺伝子配列解析	大規模データ解析	研究用ツール	診断用
Dako 強み	◎ 				◎ IVDs approved by 
Agilent 強み		○ 	◎ 	○ RUO 	

Agilent/
Dakoは
相補を
する

Fig. 2-7-7 Agilent と Dako によるプロダクトと用途のシナジー

- コンパニオン診断薬開発には複数の方途が考えられる。
- 第一に、Roche のように医薬品企業と診断薬企業を同資本傘下に持ち、内製する企業である。
- 第二に、製薬会社が、医薬/診断薬事業部門両方を持つ他企業の診断薬事業部門と提携を行うケースである。
- 第三に、製薬会社が、他の製薬会社の資本傘下でない純粋な診断薬企業と提携をするケースである。
- 製薬企業がコンパニオン診断薬のパートナーとして Agilent/Dako を選択する場合、第三のケースに相当し、コンフリクトが少ないため Dako は提携先として好まれる理由の一つである。

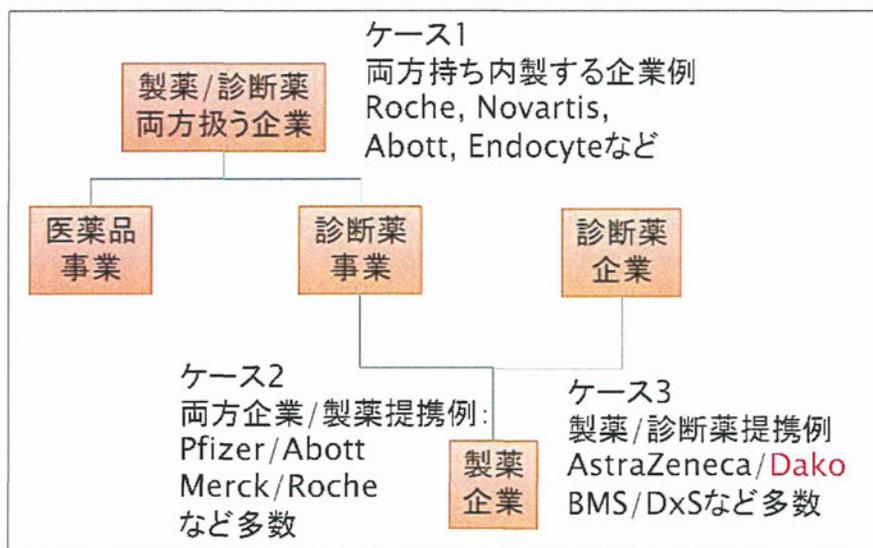


Fig. 2-7-8 コンパニオン診断薬のパートナー選定ケース

(水洗 慎司)

受領資料:

1. Welcome Japan Health Science Foundation

参考資料:

1. HercepTest; Interpretation Manual- Breast, Dako

International PharmaScience Center,

Ferring Pharmaceuticals A/S

所在地: Kay Fiskers Plads 11, DK-2300 Copenhagen S, DENMARK

電話: +45 88 16 88 17 (International PharmaScience Center)

F A X: +45 88 16 88 19 (International PharmaScience Center)

Homepage: www.ferring.com/en/home.htm

面談日時: 2012年10月22日(月) 13:00~15:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Marianne Kock

Vice Managing Director, Ferring International PharmaScience Center

Senior Vice President, Global Regulatory, Information & Pharmacovigilance

Jens Ekelund

Director, Global Regulatory Affairs

Jens-Peter Nørgaard, M.D.

Professor, Chief Scientific Officer, Medical Science Urology, Clinical R&D

Fredrik Andersson, Ph.D.

Associate Professor, Senior Director, Health Economics & Outcomes
Research

Elliot Park

Product Manager

Contact Person: Anna-Lise Rasmussen

Executive Assistant to Marianne Kock

面談目的:

R&D部門に、以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ ペプチドホルモンを中心とした創薬で発展した会社背景について
- ・ 今後の存続と発展に関する戦略について

説明内容:

Jens Ekelund氏より、会社概要について、Jens-Peter Nørgaard氏より、開発成功例(デスマプレッシン)について、Fredrik Andersson氏から医療経済観点での医薬品開発について説明があった。

1. 会社概要

- ・ 従業員は 4,500 人、関連会社が製品を販売しているのは 50 カ国以上である。90 カ国以上で、製品の入手が可能となっている。「すべては“人”からはじまる」が、企業理念である。
- ・ 生体が本来有する力を利用した創薬を実践し、ペプチドやタンパク質を中心とした製品のライフサイクルマネージメント(LCM)で成功してきた。現在の重点領域は、リプロダクティブヘルス、泌尿器、消化器、内分泌、関節炎である。
- ・ 1950 年に Dr. Frederik Paulsen が会社を設立、2010 年に創立 60 周年を迎えた。2011 年の売上は、1.2B ユーロ。最近 20 年間の年成長率は、平均で 2 桁に達している。
- ・ 本社は、スイスの Saint-Prex に置かれている。アルゼンチン、中国、チェコ、デンマーク、ドイツ、イスラエル、メキシコ、スコットランド、スイスの 9 カ国に生産拠点があり、米国とインドで建設中である。R&D センターが、デンマーク、中国、インド、イスラエル、米国、日本に配置されている。

2. デスマプレッシンのライフサイクルマネージメント(LCM)に代表される R&D 戦略

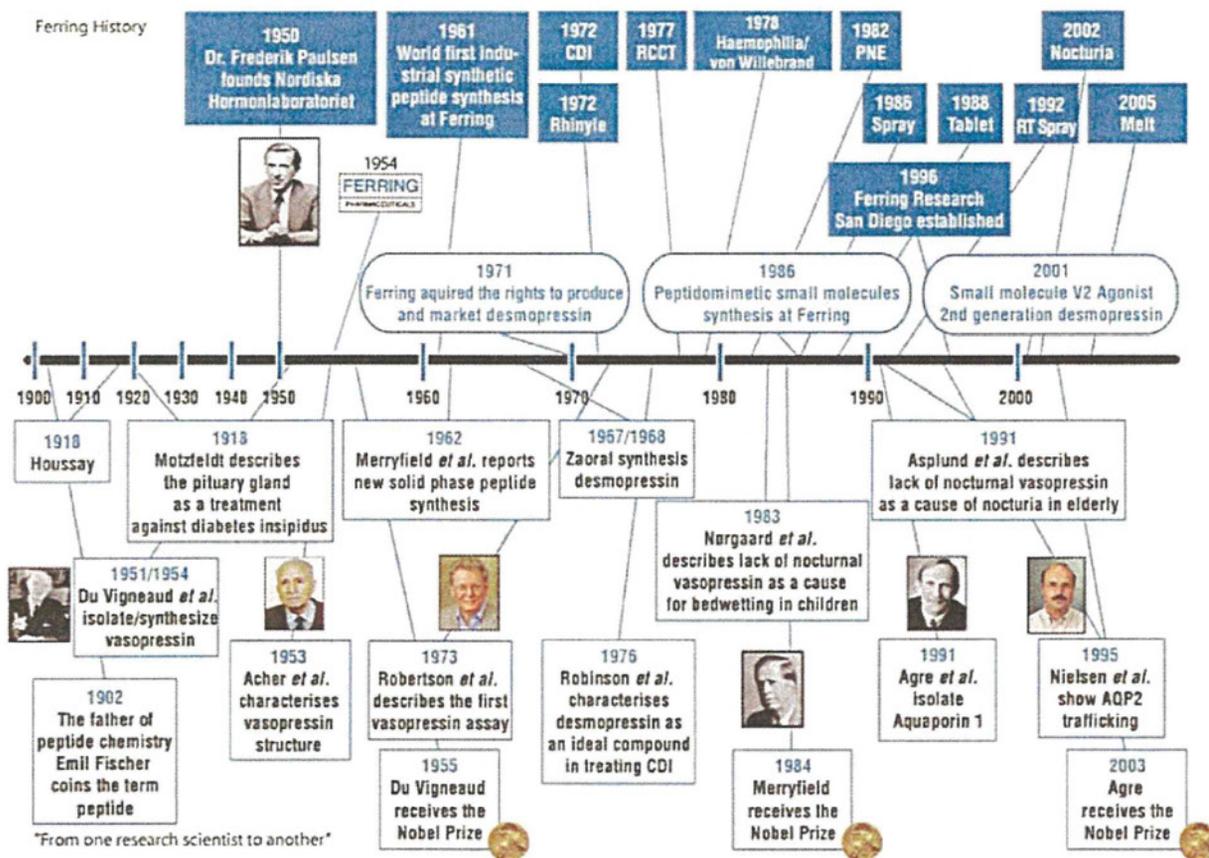


Fig. 2-8-1 デスマプレッシン研究の歴史：研究者から研究者へ（受領資料より）

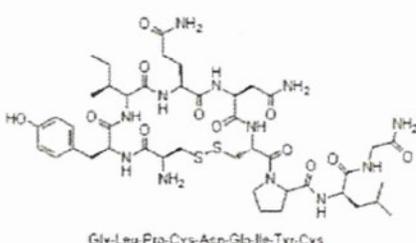
- ・ 1955 年のバソプレッシンの構造決定と全合成、1984 年のペプチド固相合成法の開発、2003 年のアクアポリンの発見、の 3 件のノーベル賞受賞に関連する、重要な分子と認識されている。
- ・ デスマプレッシン開発の歴史は、創立者とオーナーが繰り返し述べている、製薬業界-アカデミア連携の重要性を示す事例といえる。
- ・ 日本で開発を進めており、提携すべき相手について、日本法人の開発部門が調査している。
- ・ デスマプレッシンは、複数の疾患に適応され、注射剤、点鼻剤、鼻内噴霧、錠剤等多くの剤形

の 11 製品がある。経口剤となった、唯一のペプチドでもある。夜尿症や中枢性糖尿病性尿崩症を適応に、日本を含め、各国で口腔内崩壊錠が開発中であり、複数国で申請中である。

- 開発経験ある疾患領域のほとんどで、Ferring 単独でも、臨床開発を実施した。臨床試験実施国やパートナーは、プロジェクトごとの判断で選択されている。
- 前立腺癌治療でバイオマーカーを使用しているが、バイオマーカーを見出すための、戦略的な取り組みは実施されていない。姉妹会社に Euro-Diagnostics があるが、コンパニオン診断薬の開発を目指した提携の実績はない。必要に応じて、取り組めるポテンシャルはある。
- LCM テーマは、臨床での経験から生まれることが多い。社外からの報告や、事業開発部門の提案がきっかけとなっている。きっかけがあれば、社内に必要なデータが取得され、“プロジェクト開始の提案”として、上位マネージャーにより、実施可否を判断される。
- プロジェクトは複数のゲートで評価を受け、担当者の説明を受けた上位マネージャーに、方針の承認か、中断かを判断される。通常、判断理由は、十分な資金があるかどうかである。
- 提携アイテムは、それがプロダクトであれ企業であれ、必ず社内委員会で評価を受けている。委員会の承認を得ると、デューデリジエンス実施や、トップマネジメント判断の段階に移る。
- 疾患領域ごとに、リスク要因、リスク回避の機会、市場等の情報を加味されたポートフォリオ分析が実施され、毎年アップデートされる。その結果を基に、必要に応じて、導入や探索的創薬が提案されている。これらの提案も、同じ社内委員会で審議され、上位マネージャーに承認される。委員会と疾患領域担当は、パイプラインに関して共同で責任を有している。
- ペプチド専門の会社を目指したわけではないが、結果的にペプチドが強みになっている。ペプチドを扱うことは、創立者と 2 代目によって方向づけられた。機会があれば、低分子化合物も実施するかもしれないが、ゼロから全てを立ち上げる方針ではない。

Ferring
building the pipeline

- **Ferring history in peptide research**
 - Dates back to the 1960's
 - Initially extracted from animals
 - One of the first companies to synthesise vasopressin and oxytocin
- **Pipeline strategy**
 - Main focus: Peptides, Proteins, Biological
 - Opportunistic approach for other projects
 - Ferring known as "Masters of Life Cycle Management"



Gly-Leu-Pro-Cys-Asn-Gln-Ile-Tyr-Cys



Fig. 2-8-2 パイプライン構築の戦略（受領資料より）

- 探索研究の段階では、活動を制限せず、自由度を保つようマネージされている。しかし、無制限の自由ではなく、例えば、新規な分子の発見を目的とすることは、容認されていない。
- ある程度早期に、市場性の検討を開始した方が良いと考えられている。
- 医師や患者の助けになると考えられることは、きっかけがあれば、実施するのが会社の哲学で

あって、現在の疾患領域外の新領域に踏み込むことはあり得る。ビジネスプランがあって進んでいるなら、進む方向の未来は“正しい場所”であると考えられている。

- ・ 最近でも、導入や買収で、2つの新疾患に展開することが検討されている。

3. 医療経済観点での医薬品開発

- ・ 医療経済の観点で重要なことは、ある治療法のもたらすインパクト、すなわち費用対効果である。また、既存療法に比べて遡及点があるかどうかが重要であると考えられている。
- ・ 患者報告アウトカム(PRO)に関するガイドラインが制定されたが、米国で適用を取得するために必要な条件は、大変厳しいものとなっている(EUの方がやや厳しくない)。
- ・ 最近では、臨床第3相試験では、PRO、あるいはクオリティーオブライフを評価する質問集が使用されている。また、プラセボでなく、既存薬との直接比較を実施するトレンドがある。
- ・ 近年は、患者や環境の背景が良く揃った条件での efficacy と、実際の臨床使用状況に近い条件での effectiveness の両方に関するデータ取得が、保険者に求められている。
- ・ 2011年の製薬業界の調査では、近年終了した、もしくは進行中の申請承認取得のための臨床試験のうち、保険者のニーズに十分に対応した試験の割合は約42%、やや対応した試験は約48%で、残りは保険者の満足度が低い試験とされている。大企業が実施した試験では、高満足度試験の割合が増えているが、やや満足されたとされる試験まで含めれば、中規模の会社による試験でも大企業に近い割合であった、と報告されている。
- ・ 臨床試験早期の段階から、候補品が臨床現場でどのように使用できるのか、明確にする方針を立てることが大切と考えられている。マーケット調査のプランを作り、キーとなる価値は何か、どのような可能性が見込めるかを議論し、長期の開発戦略を構築するようにしている。
- ・ 比較的高薬価のタンパク製剤についても、医療経済の観点が必要とされている。資金が潤沢か、患者数が多いかもあるが、何より、既存薬との比較が判断に必要と考えられている。
- ・ バイオシミラーやサプリメントへの展開のために、医療経済の考えを導入しているのではない(これらを実施する場合もあるが、会社方針としての展開は考えられていない)。

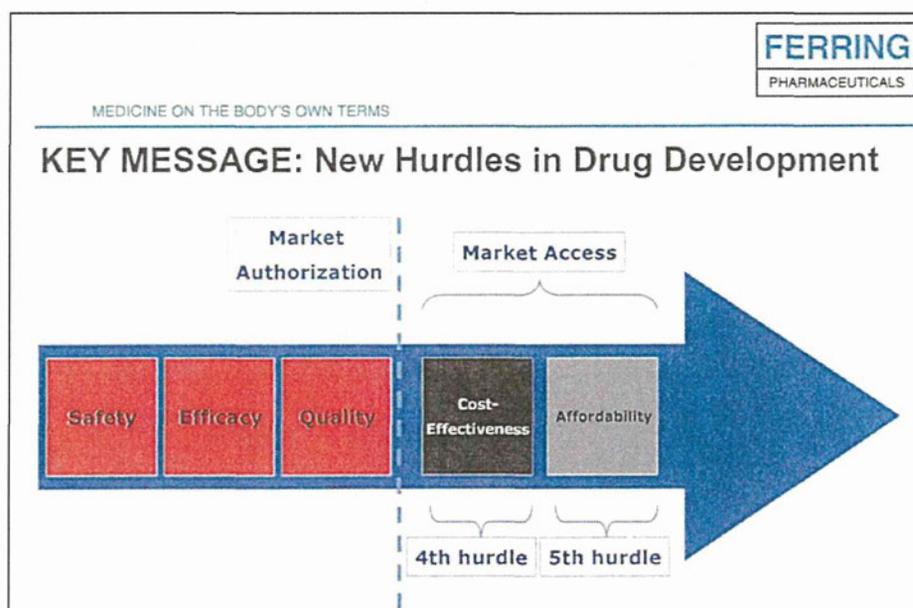


Fig. 2-8-3 薬剤開発における新たな障壁 (受領資料より)

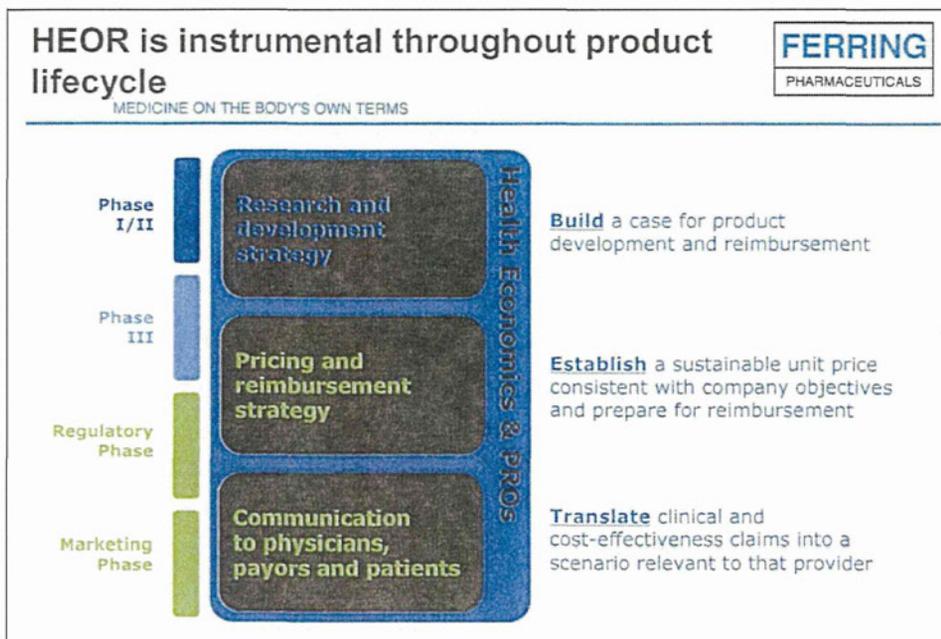


Fig. 2-8-4 医療経済的観点での臨床開発方針（受領資料より）

所 感:

ペプチドホルモンを中心に、生体内物質が持つ生理活性を、薬として届けるユニークな会社に成長し、近年はグローバル展開で業績を伸ばしている。関心ある疾患領域を設定しているが、その領域で新薬を出し続けるというより、プロダクトの適応拡大や製剤工夫を行う、LCM が中心の創薬である。科学者である創始者の強い影響が現在も残り、マーケットオリエンテッドな戦略は採用せず、科学的発見があれば、事業実施の機会を検討する志向性を感じた。しかし、今後期待する新技術に関する説明は得られず、イノベーションに向けた、外部連携等の戦略的・積極的な活動方針の開示もなかった。当面は現在の方針を継続すると共に、医療経済的観点を強め、市場のニーズやセグメントを把握し、開発の成功率を高めて、投資効率を上げることを重視しているようである。研究オリエンテッドの非上場企業が、これまで同様に成長を続けることができるのか、新たな方針を打ち出していくのか、今後を見守りたい。

（前園 克己）

受領資料:

1. Introduction to Ferring Pharmaceuticals
2. Desmopressin, a selective antidiuretic analog of vasopressin
3. Ferring Drug Development from Health Economic & Outcome Research Perspective

2-9. Stockholm Uppsala 地区のライフサイエンス関連機関

Stockholm Uppsala 地区のライフサイエンス関連機関

Stockholm Business Region Development,
Stockholm Science City Foundation,
Karolinska Institutet Innovation Office,
Science for Life Laboratory KTH–Royal Institute of Technology,
Uppsala University Innovation,
Uppsala Bio

面 談 日 時: 2012 年 10 月 23 日 (火) 9:30~15:45

面 談 場 所: Wenner-Gren Center 会議室
Sveavagen. 166 12th Floor, SE11346 Stockholm, Sweden

面 談 者: Ylva Hultman Erlandsson,
Business Development Manager, Investment Promotion, Stockholm
Business Region Development
Filippa Kull, PhD.
Business Development Director, Stockholm Science City,
Bo-Ragnar Tolf
Director, Innovation Office, Karolinska Institutet
Peter Nilsson, Ph.D.
Professor in Proteomics Biobank Profiling – Affinity Proteomics Science
for Life Laboratory KTH – Royal Institute of Technology
Cecilia Nilsson, PhD.
Project coordinator, Uppsala University Innovation
Kristin Hellman
Project Manager Uppsala Bio

Contact Person: Ylva Hultman Erlandsson
Erlandsson Business Development Manager, Investment Promotion,
Stockholm Business Region Development
Carl Pereswetoff-Morath
Senior Investment Advisor, Life Science Invest Sweden

面 談 目 的:
以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。