

## 創薬にまつわる話

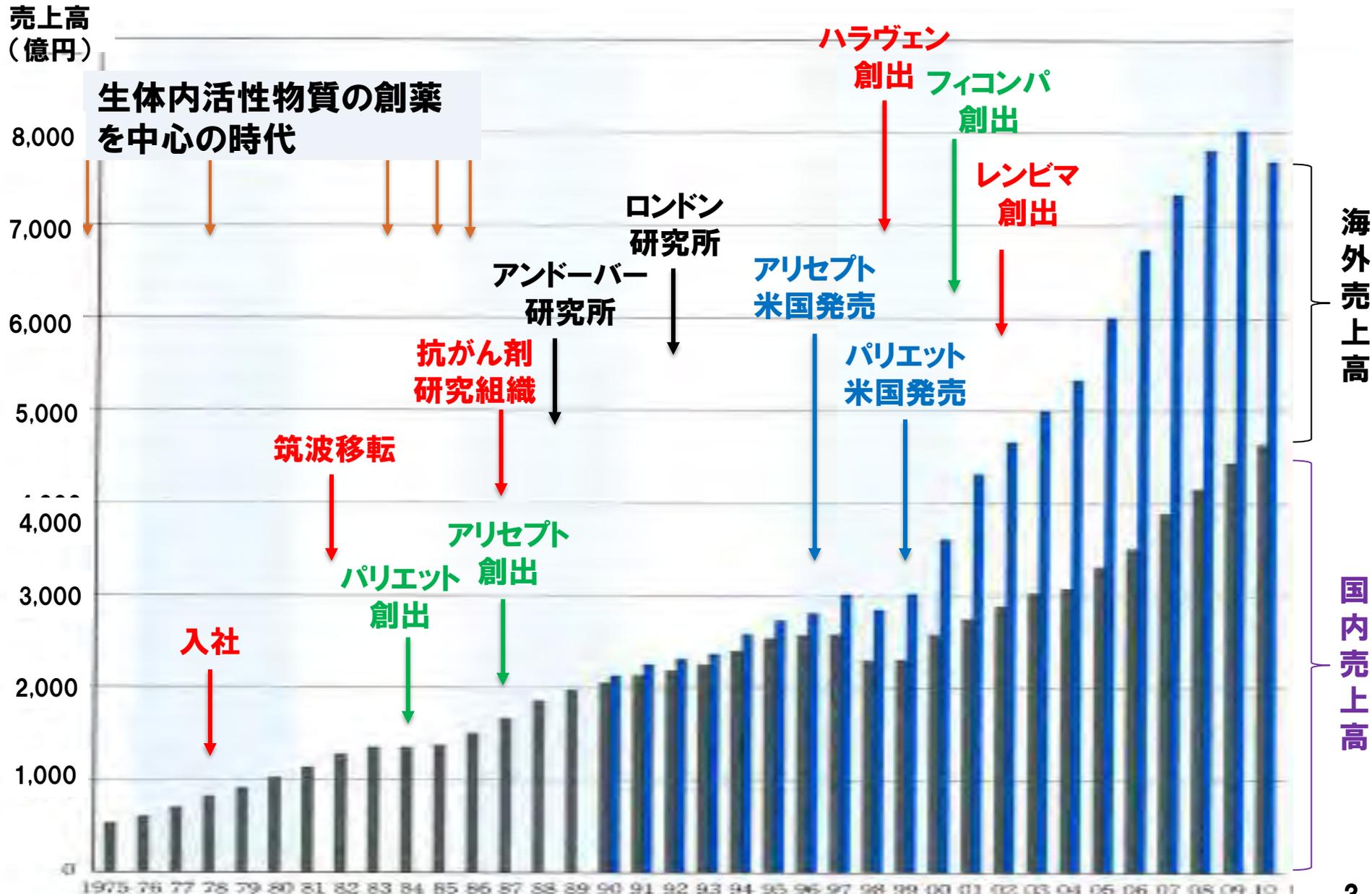
1. エーザイの歩んだ道
2. 最近の創薬の例
3. 自らが関わった抗がん剤の創薬
4. アルツハイマー型認知症
5. バイオベンチャーについて(時間があれば)

吉松 賢太郎

2020年10月26日

- 1. エーザイの歩んだ道**
2. 最近の創薬の例
3. 自らが関わった抗がん剤の創薬
4. アルツハイマー型認知症
5. バイオベンチャーについて(時間があれば)

# まずは、エーザイの歩んだ道(1975年～2010年)



# 筑波研究所設立(1982年)以前

- 筑波研究所設立前は、文京区小石川4丁目にある本社ビルの前の研究所と岐阜県の川島工園敷地内の研究所で創薬を実施。
- 生体内生理活性物を中心とした創薬
  - ✓ ユベラニコチネート(1971年、ビタミンEとニコチン酸をエステル結合、高血圧随伴症状)
  - ✓ ノイキノン(1974年、コエンザイムQ10、うっ血性心不全)
  - ✓ メチコバル(1978年、ビタミンB12、抹消性神経障害)
  - ✓ セルベックス(1984年、テプレノン、胃炎・胃潰瘍)
  - ✓ デタントール(1985年、 $\alpha$ 1受容体阻害、)降圧剤)
  - ✓ アゼプチン(1986年、アレルギー性疾患、アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎)
  - ✓ グラケー(1996年、ビタミンK2、骨粗鬆症)
- 1961年に達成された国民皆保険制度があり、生産高は飛躍的に拡大した。1950年代後半から1970年までの年平均伸び率は実に15%を越え、1970年には医薬品産業は1兆円産業になった。また、1960年代の中央研究所ブームにより、主な医薬品企業においては研究開発体制も整備された。

# 小石川4丁目の東京研究所(写真は筑波移転後)



# 筑波研究所



7階建ての東棟は**1987年**

3階建てのレジセンターは  
**2008年**



筑波移転時は、この本棟のみ

# 近代的な創薬が筑波移転(1982年)で開始

- 筑波研究所は「世界に通用する新規化合物を創出できる」体制というトップの発言。
- 熱意のある合成研究員と化合物の特徴を的確に評価できる薬理研究員。 **親分肌のチームリーダーの競い合い。**
- セレンディピティー(ふとした偶然をきっかけにひらめきを得、幸運を掴み取る能力)。
- トップダウンのバイオ医薬品研究開始(クリアクター、遺伝子組換え tissue plasminogen activator、1983年研究開始、1988年創出)、バイオ研究は1990年前半で中止。
- パリエット(1984年)の創出:ベストインクラス
- アリセプト(1987年)の創出:ファーストインクラス

# 筑波・アンダーバー・ロンドンの3極体制と その後小規模な複数の探索研究機能の追加

- **アンダーバー研究所(1989年完成、ハーバード大学岸教授)**
  - ✓ アンダーバーはマサチューセッツ州の古い町、ボストンの北40マイル位
  - ✓ **ケミストリー主導: 抗がん剤エリブリンの創出(ハリコンドリンB誘導体)**
  - ✓ 最大200人を超えていたが縮小後に閉鎖。有名な大学やベンチャーのあるケンブリッジに2011年からがんの創薬、2018年から認知症創薬の研究所を設立。
- **ロンドン研究所(1992年稼働、ロンドン大学UCL)**
  - ✓ UCLの敷地内に研究棟を建設し寄附を行い、そのフロアを借用
  - ✓ **神経変性疾患のバイオロジー主導(多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病): 抗てんかん剤フィコンパを筑波研と共同で創出**
  - ✓ 2009年にロンドン郊外のハットフィールドに欧州拠点設立し、研究機能も。
- **筑波研は当初多領域展開から領域の絞り込み**
- **カン研究所(1997年)、エクストン(ペンシルベニア州、2007年モルフォテック買収)、MGI(2008年買収、研究機能は消滅)**
  - ✓ **カン研究所は抗体医薬と核酸医薬を主**
  - ✓ **エクストンは抗体医薬を主、買収後に製造設備の投資**

# 筑波研の研究領域フォーカス

- 1980年代～1994年は、多疾患領域展開
- 1995年に疾患領域別から機能別小グループ制(20人弱)へ。
  - ✓ 抗菌剤研究から撤退、がん領域は絞り込みと組織改編を生き延びた。
  - ✓ 研究開始提案時に創薬基礎研究提案を提出し、厳しい科学的な議論を行ってから創薬研究を開始するようになる。
- 1990年代後半～2000年代初めに、がん領域からハラヴェン、レンビマ、脳神経領域からフィコンパを創出。ポストアリセプトに注力。
- 2000年の大幅な領域絞り込み・組織改編(領域別へ)で、神経領域はフランチャイズ領域、がん領域はフランチャイズ候補となる。
  - ✓ エーザイの柱であった循環器領域の創薬研究を中止。
- 1997年にカン研究所を設立。独立したオペレーションとバイオロジー研究力の向上
- アルツハイマー病領域とがん領域への絞り込みと提携強化
  - ✓ AD: バイオアークティック社と共同開発、Biogen社と提携
  - ✓ がん: モルフォテック買収、MGI買収、H3 Biomedicine Inc.設立

# アンドーバー研究所とロンドン研究所



1989年建設

2007年拡張

## アンドーバー研究所

1992年  
ロンドン大学構内  
にビルの建設

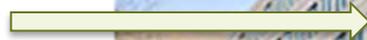


## ロンドン研究所



**カン研究所**  
**2014年に建設**  
**(神戸ポートアイランド)**

**H3 Biomedicine**  
**(ケンブリッジ)**



**モルフォテック**  
**ペンシルバニア州**  
**エクストン**

# 売上の変遷(1999年~2016年) アリセプト・パリエット2品で10年間の成長

Peak Sales	
Aricept	¥322.8 billion (FY2009)
Pariet	¥175.9 billion (FY2007)
Total	¥470.8 billion (FY2009)

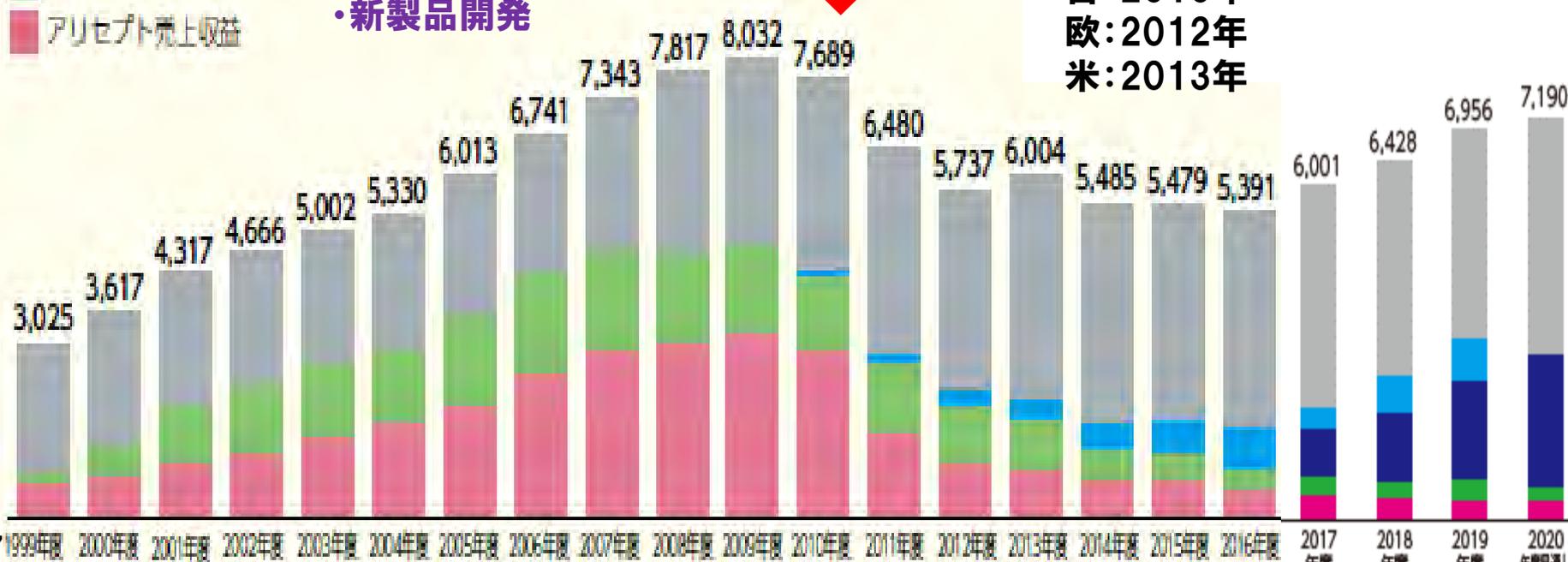
- その他の売上収益
- グローバルブランド(「ハラヴェン」「レンビマ」「フィコンパ」「BELVIQ」)売上収益
- パリエット/アシフェックス売上収益

米国 アリセプト  
ジェネリック

私がR&Dヘッド

・ライフサイクルマネジメント  
・新製品開発

アリセプト売上収益



アリセプトの独占期間満了

- 米: 2010年
- 日本: 2011年
- 欧: 2012年

パリエットの独占期間満了

- 日: 2010年
- 欧: 2012年
- 米: 2013年

1997年度  
↑ \*2013年度までは日本基準、2014年度以降は国際会計基準(IFRS)

Aricept,  
Pariet/AcipHex

Zonegran Inovelon

Humira  
Aloxi

ハラヴェン  
フィコンパ

レンビマ

レンビマの  
メルク社との  
提携

# エーザイの業績推移

■ アリセプト売上収益
 ■ バリエット売上収益
 ■ レンビマ売上収益
 ■ その他売上収益
 —●— 営業利益

【単位】億円。※19年度は予想



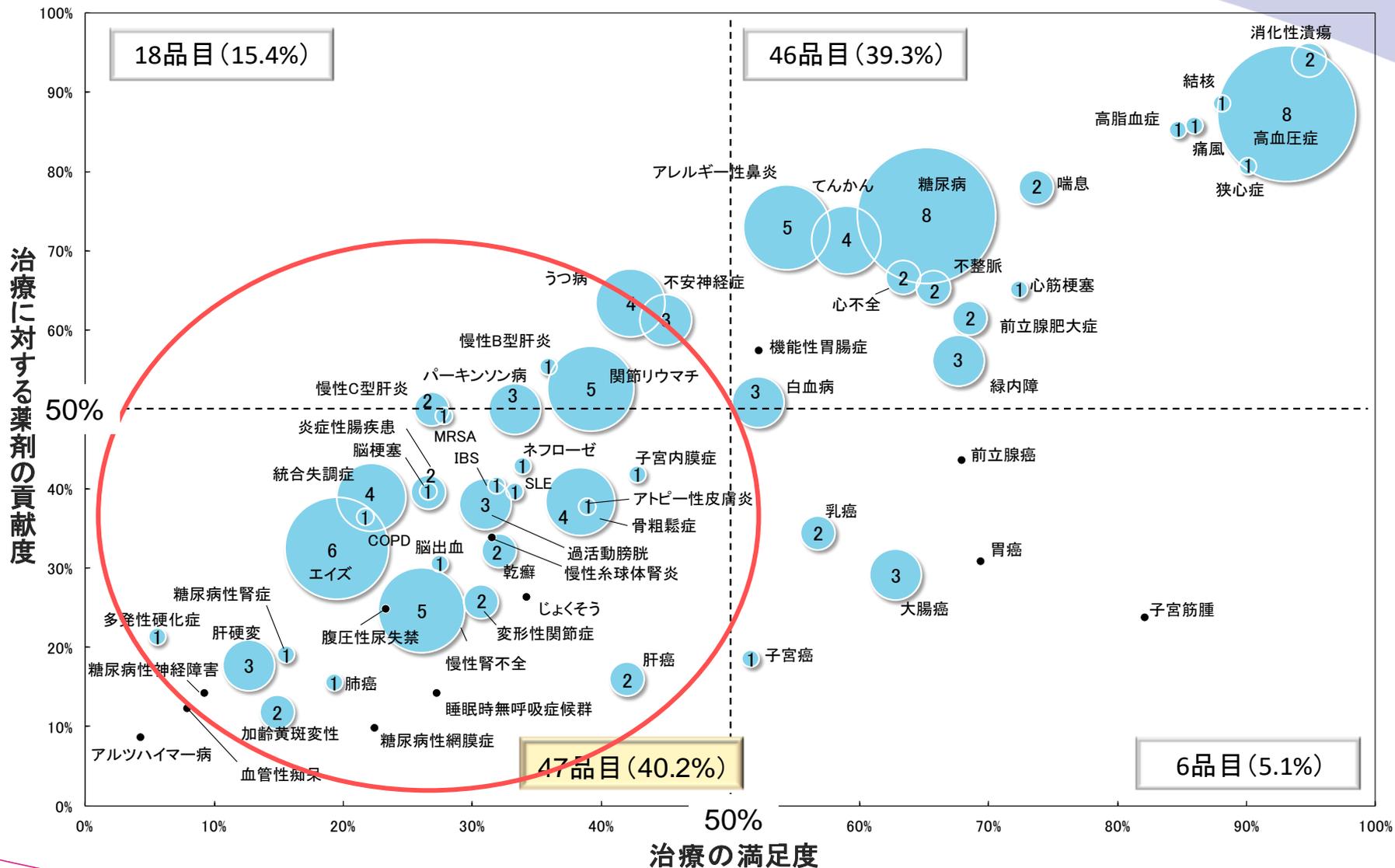
**営業利益の大幅な減少**

**レンビマの承認発売が救世主**

1. エーザイの歩んだ道
- 2. 最近の創薬の例**
3. 自らが関わった抗がん剤の創薬
4. アルツハイマー型認知症
5. バイオベンチャーについて(時間があれば)

# 60疾患の治療満足度と薬剤貢献度 2005年度の調査結果

## 2006年度から2010年度に承認された新薬数



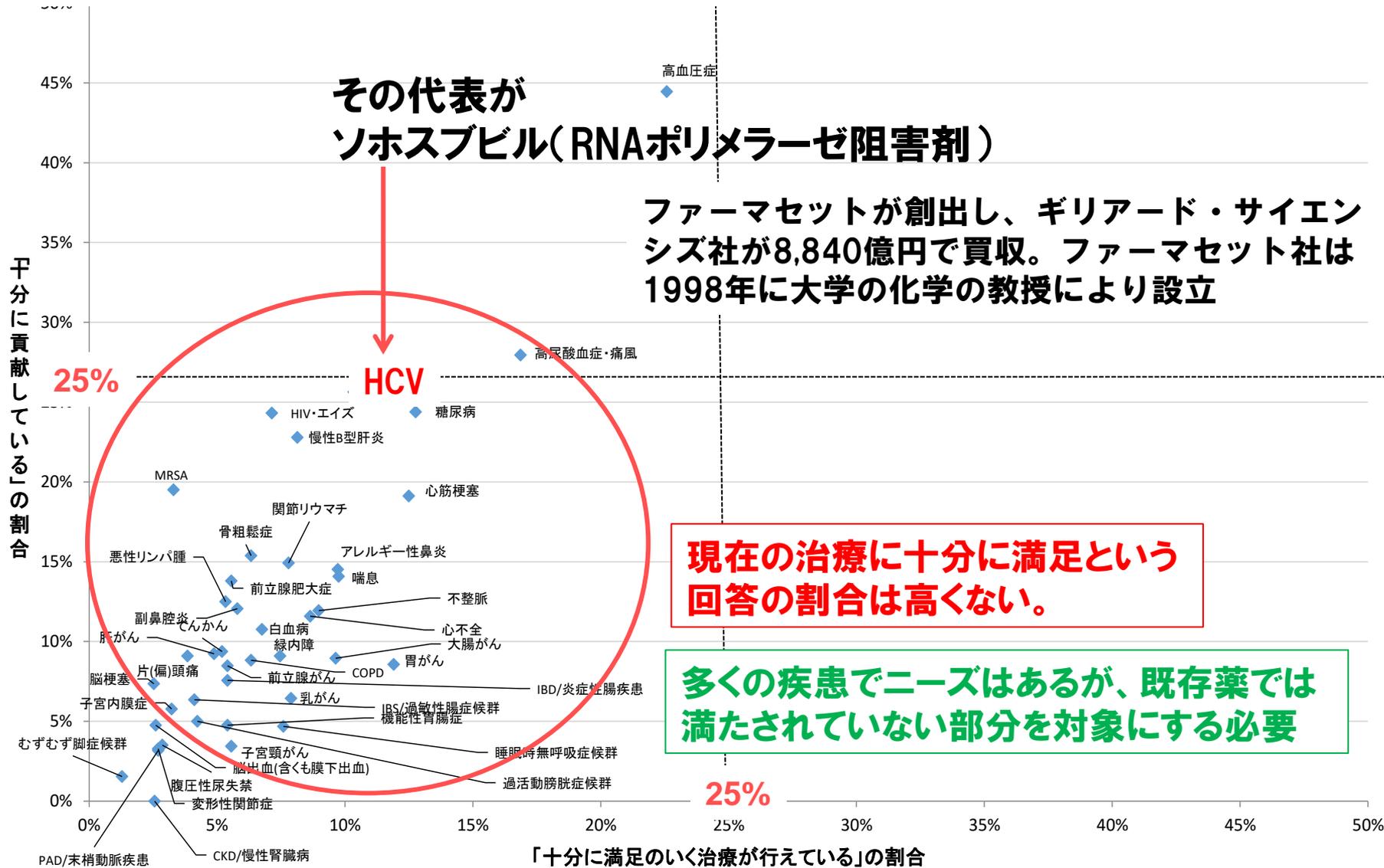


# 治療満足度と薬剤貢献度 2014年度の調査結果

治療満足度(十分に満足&ある程度満足)50%以上および薬剤貢献度(十分に貢献&ある程度貢献)50%以上(前ページの右上)の42疾患について、「十分に満足&十分に貢献」のみの割合をプロット

その代表が  
ソホスブビル(RNAポリメラーゼ阻害剤)

ファーマセットが創出し、ギリアード・サイエンシズ社が8,840億円で買収。ファーマセット社は1998年に大学の化学の教授により設立



現在の治療に十分に満足という回答の割合は高くない。

多くの疾患でニーズはあるが、既存薬では満たされていない部分を対象にする必要

# ソホスビル

## C型慢性肝炎治療薬

### C型肝炎の感染経路

C型肝炎ウイルスは血液を介して感染するウイルスで

- ・ 注射器具の使い回しによる注射麻薬の使用
- ・ 医療器材(特に注射器や針)の再使用や不十分な滅菌処理
- ・ スクリーニング検査されていない血液および血液製剤の輸血

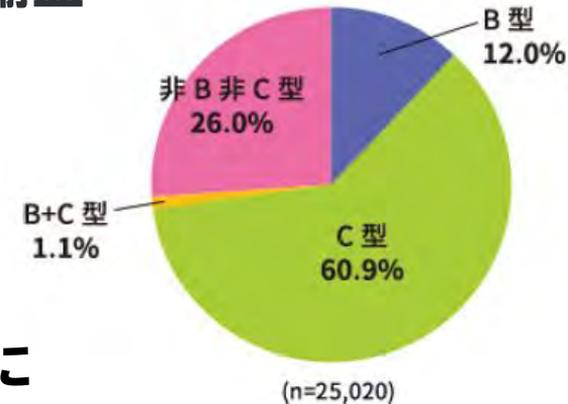
B型肝炎ウイルスの感染者約110万～140万人に対して、C型肝炎ウイルスの感染者は190万～230万人と推定。C型肝炎ウイルスの感染のほうが肝硬変まで進行するリスクが高い。

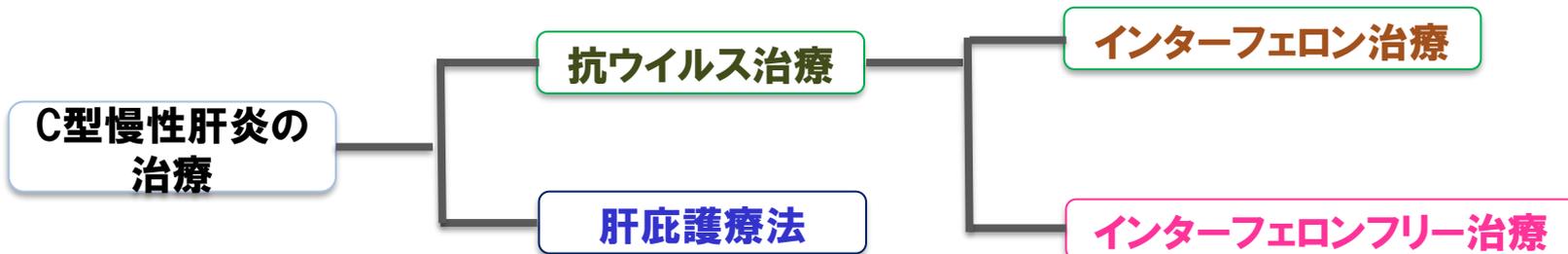
C型肝炎ウイルスに感染した方の約3割はウイルスが体外に排出され、治癒するが、約7割の方はC型肝炎ウイルスに持続的に感染し、多くの場合C型慢性肝炎になる。

C型慢性肝炎はゆっくり進行するが、放置すると肝硬変になる。

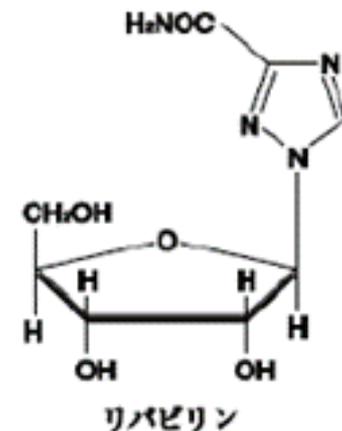
肝硬変になると1年間に約5～8%が肝がんを発症する。

肝硬変の原因





C型慢性肝炎の薬物治療は、1992年からインターフェロンにより開始され、その後リバビリンを併用すると効果が上がることが判り(1990年代後半)、この併用が標準療法になった。

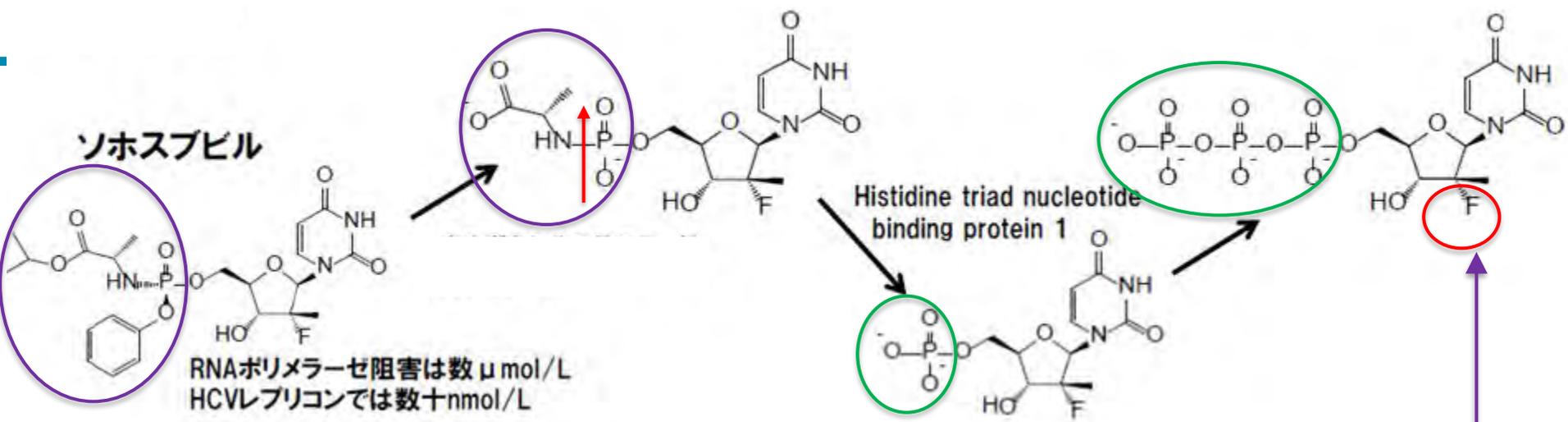


1995年にC型肝炎ウイルス(HCV)ゲノム解析が完了。NS3/4A複合体の構造解析は1996年、NS5A(ウイルス複製に必要)とNS5B(RNA依存性RNAポリメラーゼ)の構造と機能の解析は2000年前半に行われた。

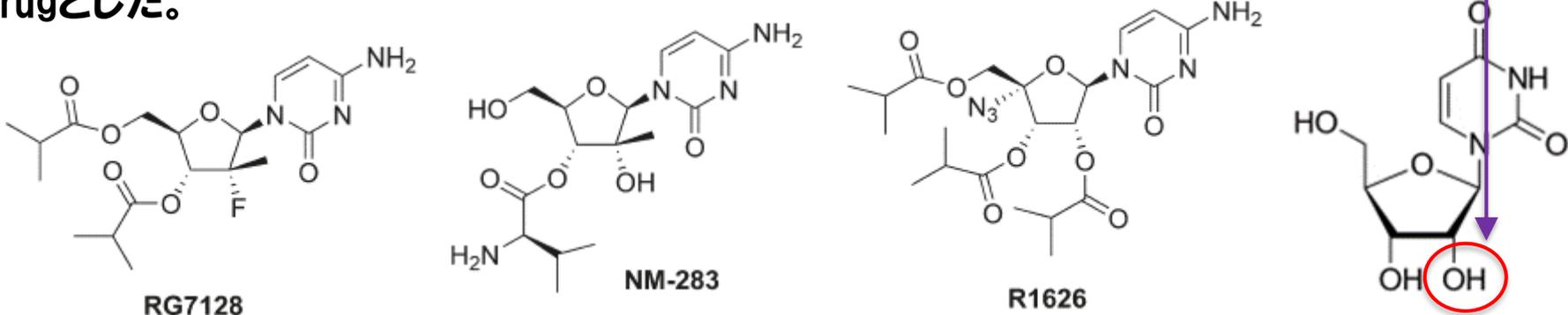
一方で、抗ウイルス活性を測定するためのHCV増殖系の確立が難航したために、抗HCV剤の創出が遅れた。リバビリンは、HCVの近縁ウイルスの感染計を利用して評価。もともと、1972年に抗インフルエンザ薬として開発する目的で合成された。細胞内で活性体の三リン酸体に変換され活性体になる。

ソホスビル発明者のDr. Michael Sofiaは、イタリア移民の3代目。ボルチモアのLittle Italyに居住。リリー、BMS、Squibbでコレステロール低下剤の研究に従事していたが、Small biotechで働きたいという理由でPharmaset社に(2005年～2012年)。2012年にバイオベンチャーのco-foundersとなり、現在は別のバイオベンチャーのCSO。

ソホスビルは、RNA複製を行うポリメラーゼ(NS5B)を標的とする。細胞内でウリジン3リン酸に変換され、ウイルス複製時にRNAに取り込まれることで、RNA伸長反応を停止させる。



ソホスビルより以前に、種々のヌクレオシドアナログが合成されたが、HCVへの効果が不十分であった。その原因として三リン酸化の前の一リン酸化の過程が遅いためであると判った。それゆえ、ソホスビルではnucleotideをmonophosphateとして細胞内に送達する技術を使った prodrugとした。



2011年11月、ギリアド・サイエンシズは、約110億ドルでファーマセツトを買収。  
(米国承認は2013年12月なのでフェーズIII実施中) 抗ウイルス剤フランチャイズ

IFNを含まない最初の治療法として、BMSがNS5A阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の併用でジェノタイプ1b型のHCVに対して2015年3月に承認。

2015年8月ギリアードのIFNフリー治療第二弾のNS5A阻害剤とRNAポリメラーゼ阻害剤(ソホスビル、商品名ソバルディ)の合剤が承認。日本の第3相試験結果で治癒率100%。他社はNS5A阻害剤とRNAポリメラーゼ阻害剤の組み合わせはなかった。

ソバルディ(ジェノタイプ2型)の薬価算定(2015年5月)は、類似薬効比較方式で、既存の抗HCV剤と比較して画期性加算100%(高い有効性、高い安全性、治療法の改善)。外国価格調整前 1日薬価46,793円 ⇒ 61,799円(外国平均価格 92,402.9円)。ピーク時 1.9万人、予想販売 987億円

特例拡大再算定(2016年4月) 1日薬価 42,239円(31.7%減)

2015年度売上 1,508億円、2016年度売上 713億円、2017年度売上 347億円、2015年全世界 \$5.28B(約5,500億円)

併用治療のハーボニー(ジェノタイプ1型)の薬価(2015年8月)の算定は、類似薬効比較方式で、既存の抗HCV剤と比較して、単剤のNS5A阻害剤とソバルディの合算。

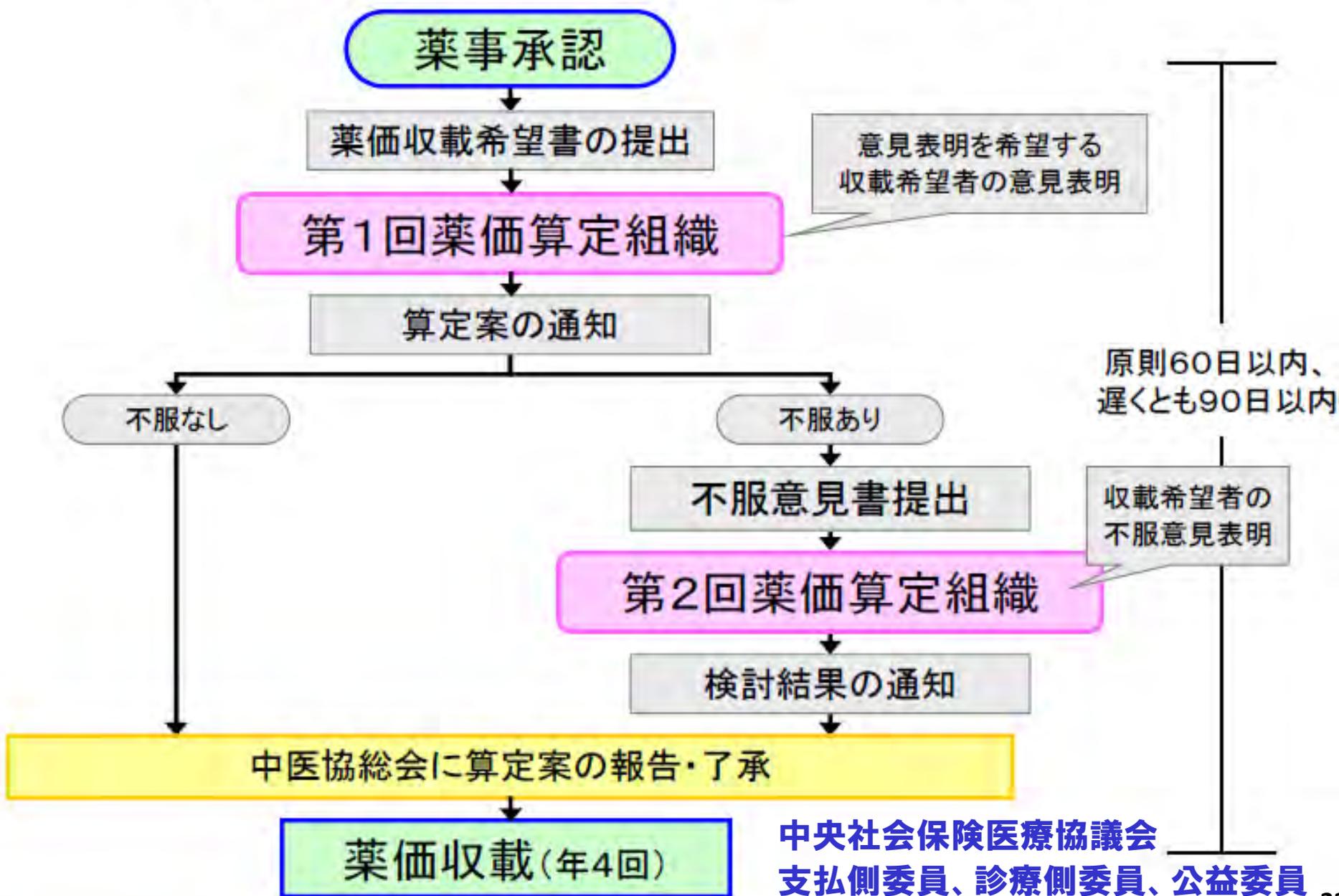
1日薬価80,171.3円、ピーク時 1.8万人、予想販売1,190億円

特例拡大再算定(2016年4月) 1日薬価 54,796.9円(31.7%減)、

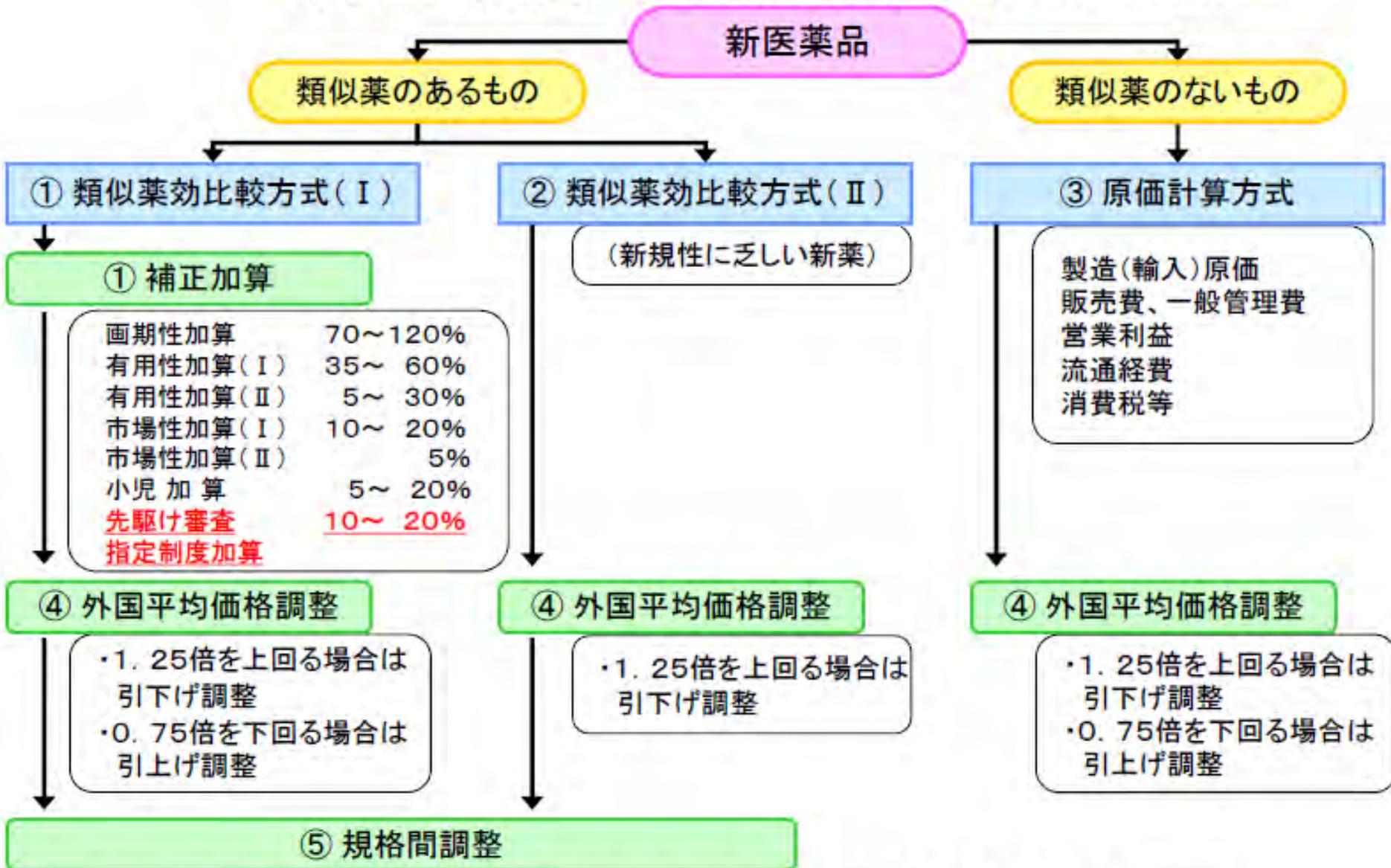
2015年度売上 2,693億円、2016年度売上 1,647億円、2017年度売上 470億円、2015年全世界 \$13.9B(約1兆4千億円)

ウイルス発見から30年で治る病気に。しかし、2015年に世界でHCVに感染している7,100万人のうち、診断を知っていたのは20%(1,400万人)。2015年に、治療を開始したのは診断された人のうちの7.4%(110万人)。2016年には新たに176万人がC型肝炎治療剤の治療を受け、世界での治療率は13%に上昇。2030年までに世界が治療目標80%を達成。 21

# 新医薬品の薬価算定プロセス



# 新医薬品の薬価算定方式 ～まとめ～



(注) 有用性の高いキット製品については、上記⑤の後、キット特徴部分の原材料費を加え、加算(5%)

# 市場拡大再算定

2016年診療報酬改定時に  
市場拡大再算定を新設

## 【市場拡大再算定】

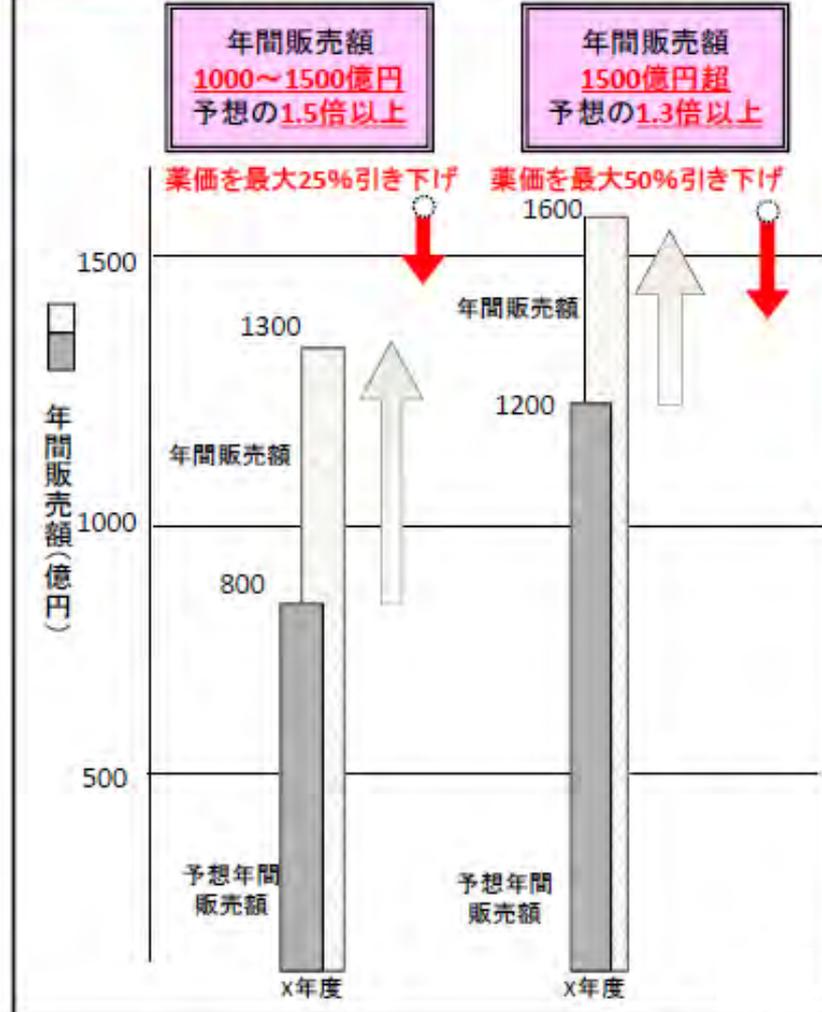
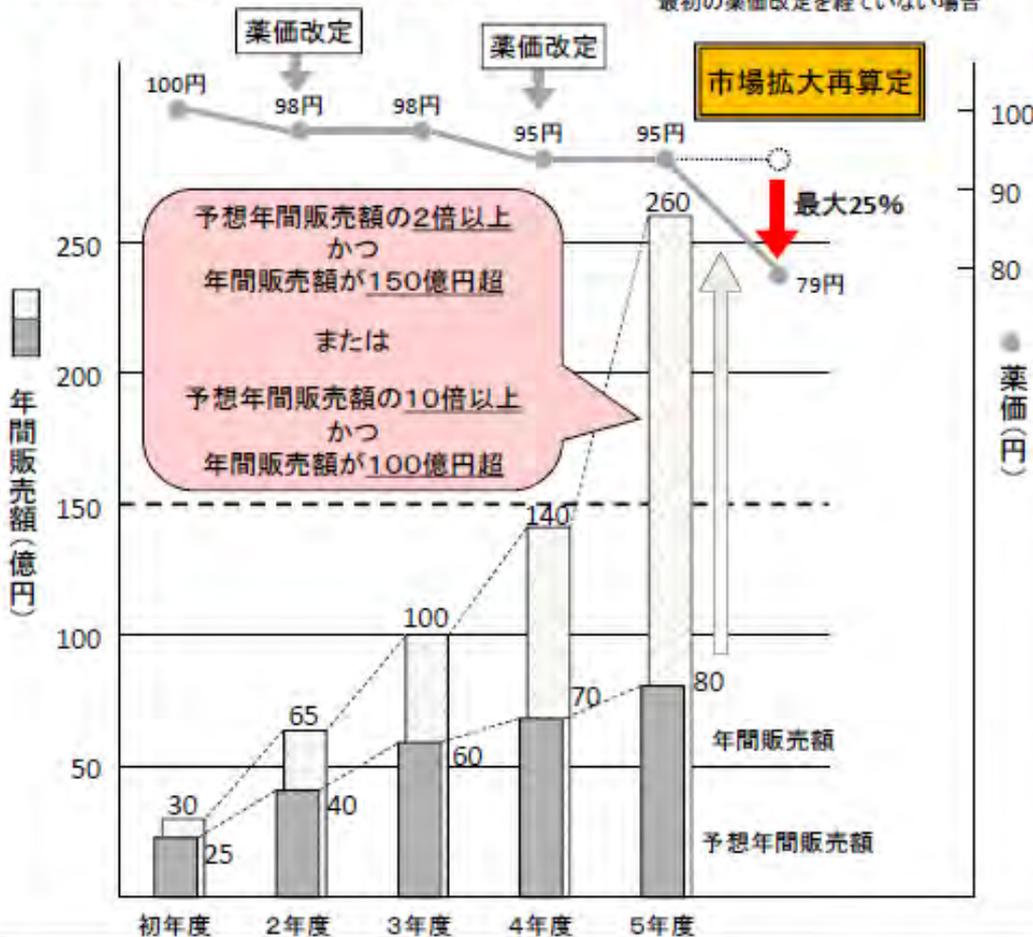
年間販売額が予想販売額の一定倍数を超えた場合等には、薬価改定時に価格を更に引き下げる。

## 【特例拡大再算定】

現行制度に加え、年間販売額が極めて大きい品目の取扱いを特例として新設。

原価計算方式で算定された新薬※の例

※ 薬価収載後10年を経過して  
最初の薬価改定を経していない場合

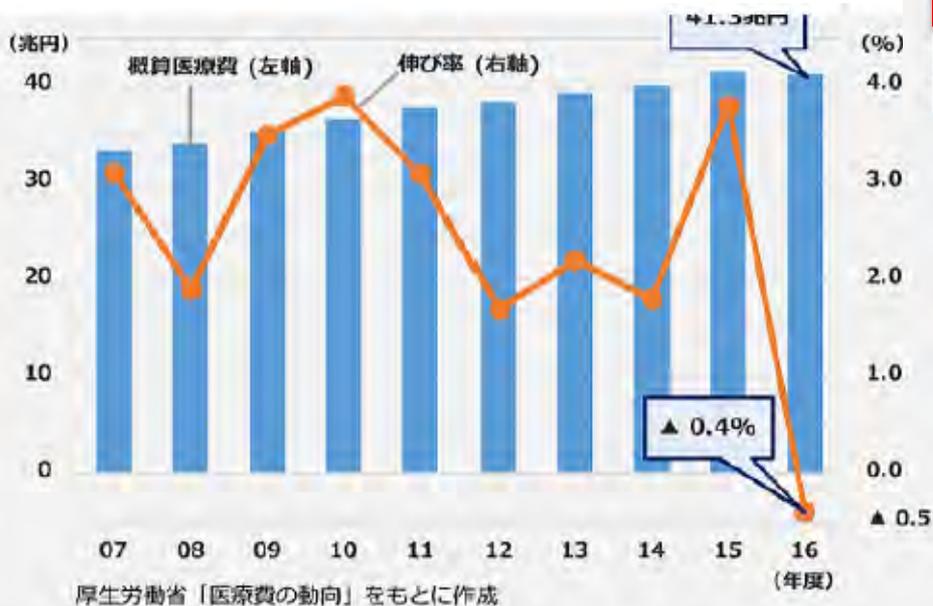


# 抗ウイルス剤の月間薬剤費

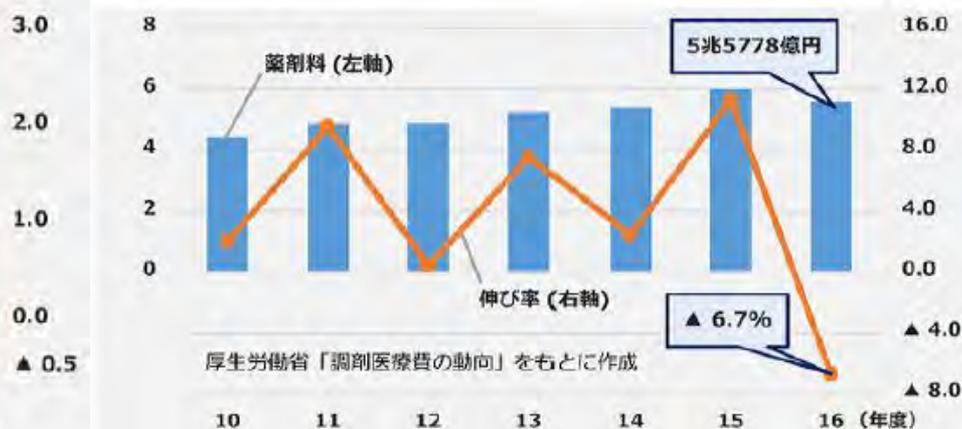
厚生労働省「医療費の動向」をもとに作成



当時の厚労省の経済課長の発言として、「薬価が高いということだけでなく、医療費に与える影響が問題」とのこと。



製品名	社名	薬価 引き下げ率	売上高 (億円)		前年度比 (%)
			15年度	16年度	
ソバルディ*	ギリアド	▲31.7%	1,509	713	▲52.7
ハーボニー*	ギリアド	▲31.7%	2,693	1,647	▲38.8
ブラビックス*	サノフィ	▲28.8%	1,000	445	▲55.5
アバステン	中外製薬	▲10.9%	938	921	▲1.8



- ・医療費に占める薬剤費比率は、1995年には日>伊>仏>英>加>独>米だったが、欧米諸国が増加傾向を示すのに対し、薬価を抑制した日本では低下したため、2003年には伊>仏>日>加>英>独>米となった。
- ・アメリカ商務省は、2003年における日本の標準単位価格は米国に比べて特許医薬品で33%、ジェネリック医薬品で90%であったとしている。
- ・アメリカは自由薬価、民間医療保険、公的医療保険制度：メディケア（高齢者）、メディケイド（低所得者）、ただし価格は、販売者と購入者との価格交渉
- ・イギリスは公的医療保険と民間医療保険、薬価は製薬企業が決めるが保険償還するか否かはNICE（国立医療技術評価機構）による費用と効果の評価による。
- ・ドイツは公的保険と私的保険。薬価の10%自己負担と参照価格制度による超過分の負担。

大型品目の国別対外国価格比率（平成24年度薬価）

平均値	対米国	対独国	対仏国	対英国	対外国 平均価格	対欧州 平均価格
円高レート	0.48	0.98	1.71	2.04	0.91	1.37
平成22年1月～12月期レート	0.43	0.87	1.52	1.89	0.82	1.23
円安レート	0.32	0.63	1.09	1.08	0.58	0.83

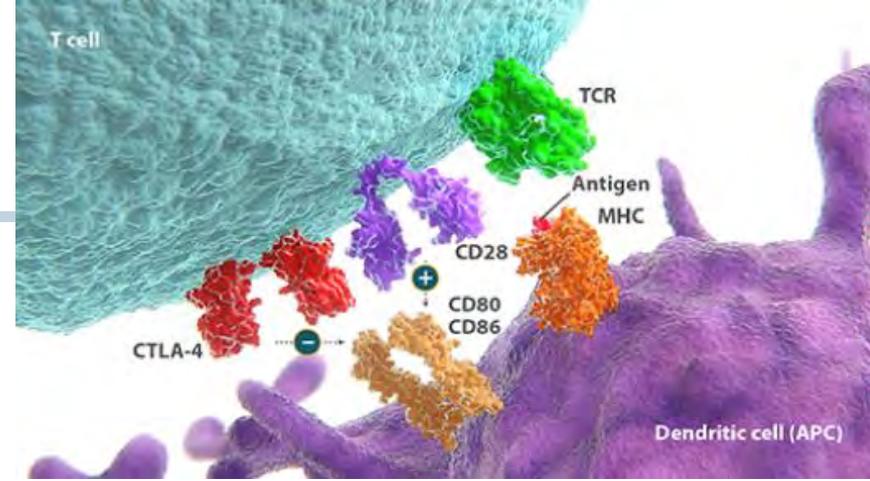
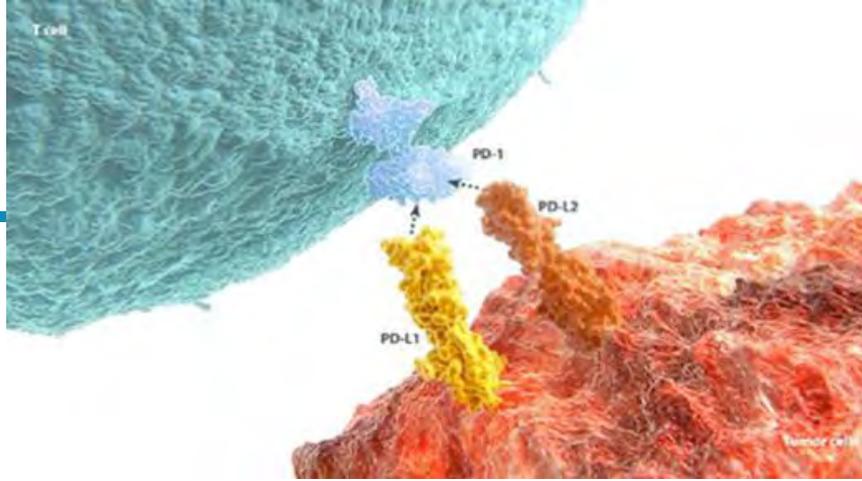
## 抗PD-1抗体(小野薬品/BMSのニボルマブを中心に) 免疫を作用機序とする薬剤が高い効果(腫瘍縮小&長期延命)

小野薬品では、「1970年代、プロスタグランジン製剤の開発に世界で初めて成功し「世界の小野」として注目を集めていた。」、「プロスタグランジンの開発でご指導いただいた早石先生(京大医学部医化学)から『私の優秀な門下生を紹介しよう』と紹介を受けたのが本庶先生でした。1981年から、当時大阪大学に在籍していた本庶先生(1984年京大)の研究室に研究員を派遣」 AERA dot. より <https://dot.asahi.com/aera/2018121800033.html?page=2>

本庶研究室では、イムノグロブリンのクラススイッチや免疫系に関わる分子機構の解明の研究を実施しており、その中で、自己反応性T細胞のアポトーシスに関わる分子の研究の中で、PD-1 (programmed cell death)がクローニングされた(The EMBO Journal 1992)。しかし、その機能は長い間不明であった。1998年に作製されたPD-1欠損マウスが自己免疫疾患を発症することなどから、PD-1は免疫を負に制御していることが明らかとなった。

2002年に京都大学の湊研究室において、PD-L1 (PD-1リガンド)を過剰発現することで抗腫瘍免疫を受けなくなり腫瘍が増殖すること、また、抗PD-L1抗体によりPD-1とPD-L1の相互作用を切ることで腫瘍免疫が増強されることを報告(PNAS, 2002、本庶先生と共同)

2002年にPD-1、PD-L1、PD-L2を阻害することにより、がんの治療が可能という用途特許を出願(発明者は湊先生、本庶先生ら)。この特許をもとにメルクを訴訟したが、2017年1月和解。メルクは、小野とBMSに対して6億2500万ドルの頭金を支払う。メルクは、2017年1月1日から2023年12月31日まではキイトルーダの全世界売上の6.5%、2024年1月1日から2026年12月31日までは2.5%をロイヤルティとして支払うことで合意。頭金、ロイヤルティは小野25%、BMS75%の割合で分配される。



2001年にCTLA-4という分子がT細胞上に発現し、T細胞の活性化を抑制している、また、CTLA-4をブロックすると抗腫瘍効果が示されることが報告されていた。その後、**抗CTLA-4抗体は、Medarexを買収した2011年にBMSによって、抗PD-1抗体よりも早く上市された。**

小野薬品は2002年に**国内外の10数社の製薬企業に共同研究開発の打診**をしたが、がん免疫療法の過去の失敗の歴史、マウスの実験データでは不十分、との理由で断られたとのこと（一橋ビジネスレビュー 2016年）。**Medarex**（米国のベンチャー）は共同研究開発を受け、完全ヒト抗体の作製に成功。2005年5月に特許出願し、2006年にフェーズ1試験開始。

2009年7月に**BMSがMedarexを24億ドルで買収**。当時の業界紙ではCTLA-4（イピリムマブ）が代表製品として記載されているが、Medarexの腫瘍免疫に関わる人材や技術も魅力だったかもしれない。

**メルクは、どのように抗PD-1抗体の創出を行ったのか：別の目的で買収した会社が保有。**  
2009年 Schering-Plough買収、2007年 Organon買収 <https://doi.org/10.4155/ppa-2017-0015>

キイトルーダ（ペムブロリズマブ）の2018年売上は71億9800万ドル、2024年予測 170億ドル  
オプジーボ（ニボルマブ）は18年売上は75億7400万ドル、2024年予測 113億ドル

オブジーボ(ニモルマブ)の最初の承認時の薬価算定(2014年7月)は悪性黒色腫での承認に基づくもの。原価計算方式で、営業利益算定根拠として、平均的な営業利益率(16.9%)の160%とされた。投与は 2mg/kg/3週間/1クール、体重60kgとして 120mg投与で、約88万円/1クール。年間約4,000万円。ピーク時 470人 31億円と予測。

100mgバイアル価格 日本:73万円、米国:30万円、英国:14万円、独:20万円

2015年2月 非小細胞肺癌(推定対象5万人、2016年8月 腎がん

2017年2月 特例拡大再算定 50%減、2018年4月 23.8%減、2018年11月 37.5%減

2014年度売上 15億円、2015年度売上 212億円、2016年度売上 1039億円、  
2017年度売上 901億円、2018年度売上 906億円、2019年度売上 873億円

ロイヤリティ収入 2018年度 713億円、2019年度 809億円

2018年BMS \$6.74B(約7,000億円)

算定	算定方式		原価計算方式	
	原価計算	流通経費	消費税	外国調整
算定	製品総原価	94,620円	459,778円	
	営業利益	34,997円 (流通経費を除く価格の27.0%)	170,055円 (流通経費を除く価格の27.0%)	
	流通経費	9,457円 (消費税を除く価格の6.8%) 出典:「医薬品産業実態調査報告書」 (厚生労働省医政局経済課)	45,953円 (消費税を除く価格の6.8%) 出典:「医薬品産業実態調査報告書」 (厚生労働省医政局経済課)	
	消費税	11,126円	54,063円	
外国調整		なし	なし	
算定薬価		20mg 2mL 1瓶 150,200円	100mg 10mL 1瓶 729,849円	

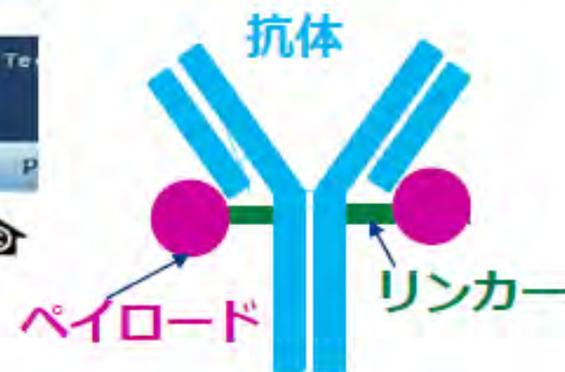


# トラスツズマブ デルクステカン(DS-8201、 HER2に対する抗体薬物複合体(ADC))

第一三共は2019年3月29日、開発中の抗HER2抗体薬物複合体(ADC)トラスツズマブ デルクステカン(一般名、開発コードは「DS-8201」)について、英アストラゼネカとグローバルな開発・販売提携を結んだと発表しました。第一三共が提携の対価として受け取る金銭は、**契約一時金1,485億円(13.5億ドル)を含め、最大で総額7590億円(69億ドル)**。この日、第一三共の株価は前日から一気に16%も跳ね上がり、時価総額でアステラス製薬を抜いた。

契約一時金	13.5億ドル 1485億円	・ 契約締結時に半額、1年後に残りを受領 ・ 独占期間を踏まえ複数年度で売上収益に繰延計上
開発 マイルストーン	最大38.0億ドル 4180億円	・ 各適応の承認時に受領 ・ 独占期間を踏まえ複数年度で売上収益に繰延計上
販売 マイルストーン	最大17.5億ドル 1925億円	・ 達成年度に一括で売上収益に計上
計	最大69億ドル 7590億円	1ドル=110円で換算 第一三共の説明会資料をもとに作成

株価は2017年末まで約1,000円と低迷していたが、その後、右肩上がりで上昇し、2019年3月29日に1,700円となり、現在約3,000円。



## Antibody Drug Conjugates: A Marriage of Biologics and Small Molecules

Antibody drug conjugates offer a niche opportunity in drug development and contract manufacturing.

<http://www.pharmtech.com/> Pharmaceutical Technology, 2008, 32 (6)

- ✓ 強力な薬効 (殺細胞活性)
- ✓ 標的への選択性が低い
- ✓ 副作用に問題がある

低分子

抗体

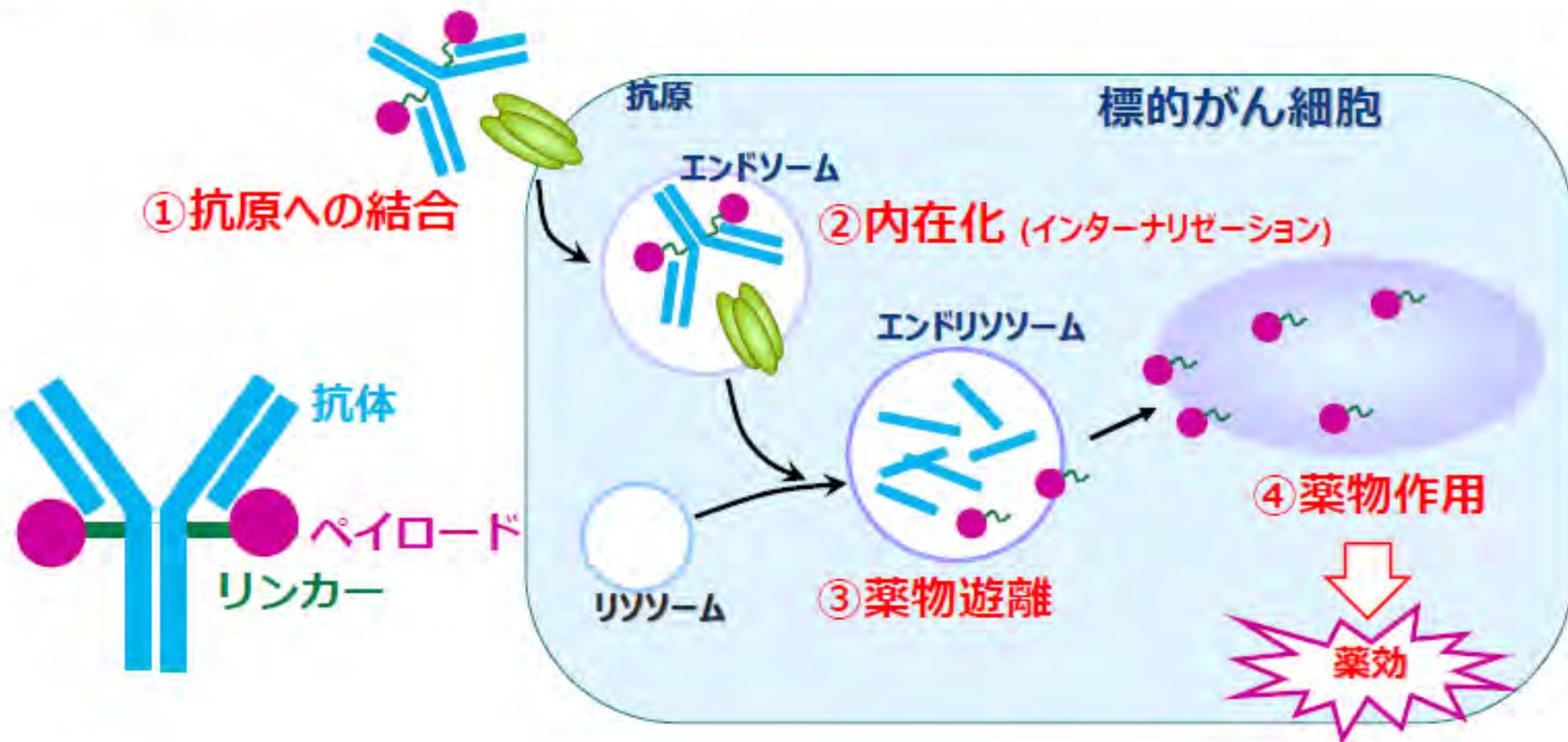
- ✓ 標的への選択性が高い
- ✓ 副作用が少ない
- ✓ 薬効が不十分な場合がある

**抗体薬物複合体 = Antibody Drug Conjugate (ADC)**

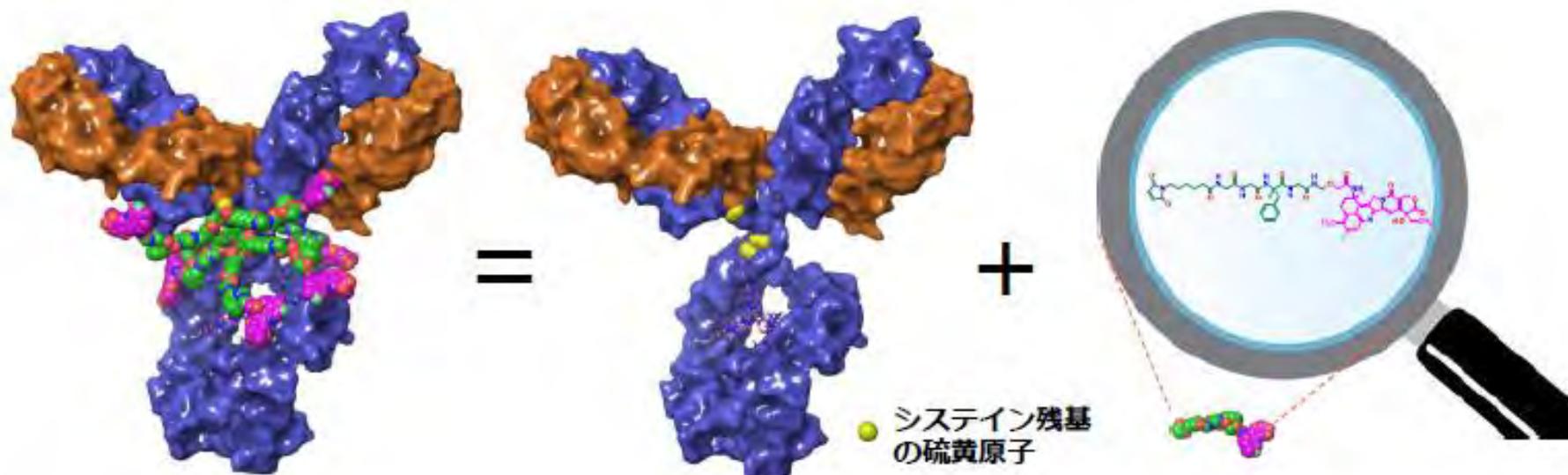
低分子と抗体の強みと弱みをうまく補完しあった薬剤

# ADCの作用機序

- ① ADCががん細胞表面の抗原に結合
- ② 内在化 インターナリゼーション (がん細胞内へADCを取り込む)
- ③ 細胞内でリンカーが切断され、ペイロード (薬物) が遊離
- ④ 遊離ペイロードが薬効を発揮



## ADC = 抗体 + 薬物リンカー



ADC	抗体 (IgG)	薬物リンカー
分子量: ca. 156,000	分子量: ca. 148,000	分子量: ca. 1,000

エンハーツ(トラスツズマブ デルクステカン)の薬価算定は2020年5月(承認は3月、米国承認は2019年12月)。国際共同フェーズ2試験結果に基づく。

効能・効果:化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)。

**類似薬効方式**で算定され、類似薬は「トラスツズマブエムタンシン(カドサイラ) 100mg 235,820円、投与は3.6mg/kg/ 3週間/1クール」。

**有用性加算(II)A=5%**:理由「トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)による治療歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して奏効が認められたことから、治療方法の改善が示されていると考えられる。ただし、奏効率の結果を基に、本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であることから、有用性加算(II)(A=5%)とすることが妥当と判断した」。

**薬価:100mg1瓶 165,074円(1日薬価:21,224円)**

投与は 5.4mg/kg/3週間/1クール、体重60kgとして 324mg投与で、約53万円/1クール。

市場予測(ピーク時8年後):投与患者数1.3千人、販売金額129億円

**米国薬価:300,312円**

HER2陽性の再発・転移性乳がんではトラスツズマブなどの抗HER2療法が標準治療で、病勢進行した患者に対しては別のADCのトラスツズマブ エムタンシン(国内製品名:カドサイラ、以下「T-DM1」)が使われる。エンハーツは、T-DM1投与でも治療困難なサードライン以降の治療に用いる。

条件付き早期承認制度適用医薬品であることから、承認条件として、化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳がん患者を対象に実施中のフェーズ3試験などがついている。

製品	対象	企業	状況	2024年時点の 全世界売り上げ予測(一億ドル)
トラスツズマブ デルクスステカン	Her2陽性乳がん	第一三共/アストラゼネカ	米国・20年Q2承認見込み	2,412 <b>2,412百万ドル</b>
バルフォルシア	ピーナッツアレルギー	アイミューン・セラビューティクス	米国・20年1月承認見込み	1,279
オザニモド	再発寛解型多発性硬化症	BMS(旧開発元セルジーン)	米国・20年3月25日承認見込み/ 欧州上半期承認見込み	1,598
インクリシラン*	高脂血症	ノバルティス	米国・19年中に申請	1,529
ロキサデュスタット	腎性貧血	アストラゼネカ/フィプロゲン/ アステラス	米国・19年Q4中に申請	1,488
サシツズマブ ゴビテカン	転移性トリプルネガティブ乳がん	イミュノメディクス	米国・19年12月にBLA再提出	1,436
フィルゴチニブ	関節リウマチ	ギリアド/ガラバゴス	欧州/日本・申請済み、 米国・19年中に申請	1,280
Valoctocogene Roxaparvovec	血友病A	バイオマリン	欧州・申請済み、 米国・19年中に申請	1,212
リメゲバント	片頭痛	バイオハイヴン	米国・20年6月30日承認見込み	897
リスディブラム	脊髄性筋萎縮症	ロシュ	米国・20年5月24日承認見込み	803

\*ノバルティスではなく、メディシンスカンパニーのアナリストたちによる予測

1. エーザイの歩んだ道
2. 最近の創薬の例
- 3. 自らが関わった抗がん剤の創薬**
4. アルツハイマー型認知症
5. バイオベンチャーについて(時間があれば)

# ハラヴェンの創薬

- **ハリコンドリンB(HB)の発見**

- ✓ 平田先生・上村先生によりクロイソカイメンから単離(1986年)
- ✓ 米国がん研究所(NCI)は、極めて強い抗がん活性とユニークな作用機序に注目し、抗がん剤研究候補として選定(1992年)。
- ✓ 天然のカイメンからの十分な量の確保は難しいという結論であった。
  - 遠隔操作で操縦する潜水艇を用いて、ニュージーランドの深海に繁殖するHBを生産する*Lissodendoryx sp.*というカイメンの生息量を見積もったところ、200-380トンの存在が確認された。ハリコンドリンBを上市するには1000-5000トンが必要と推定された。

参考文献: The Halichondrin B and E7389 Chem Rev 2009, 109, 3044-3079

- **ハーバード大学岸研究室で全合成が成功**

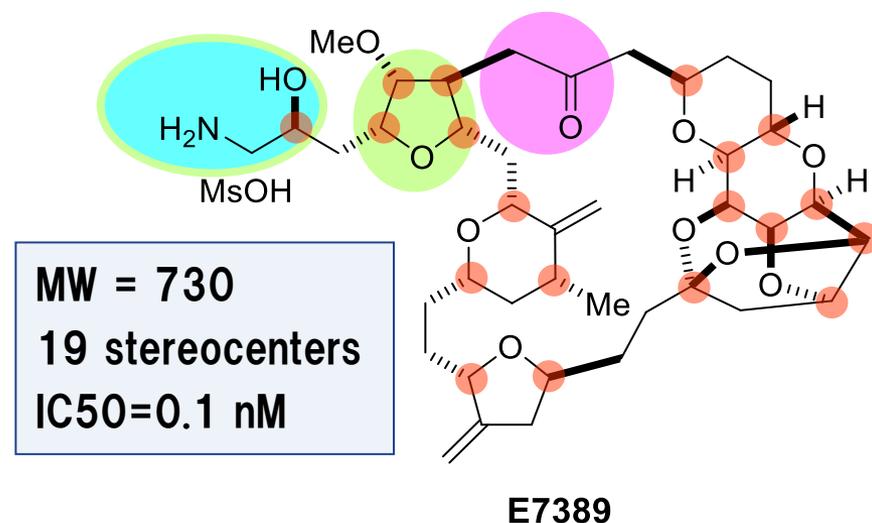
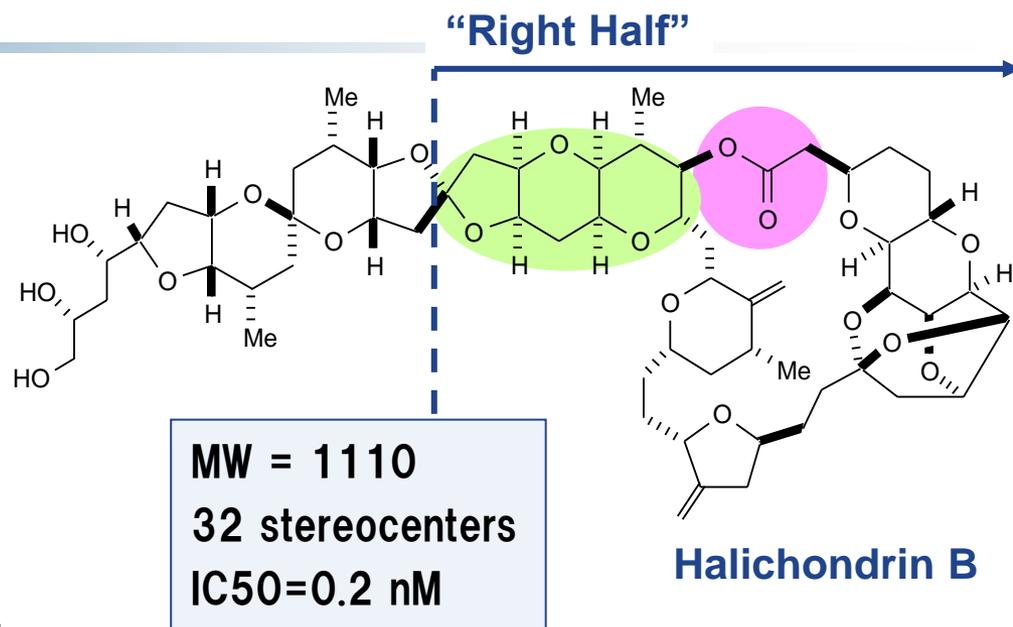
- ✓ 長い合成工程と多くの不斉炭素を有する化合物。

- **1992年にエーザイ・アンドーバー研究所で創薬開始**

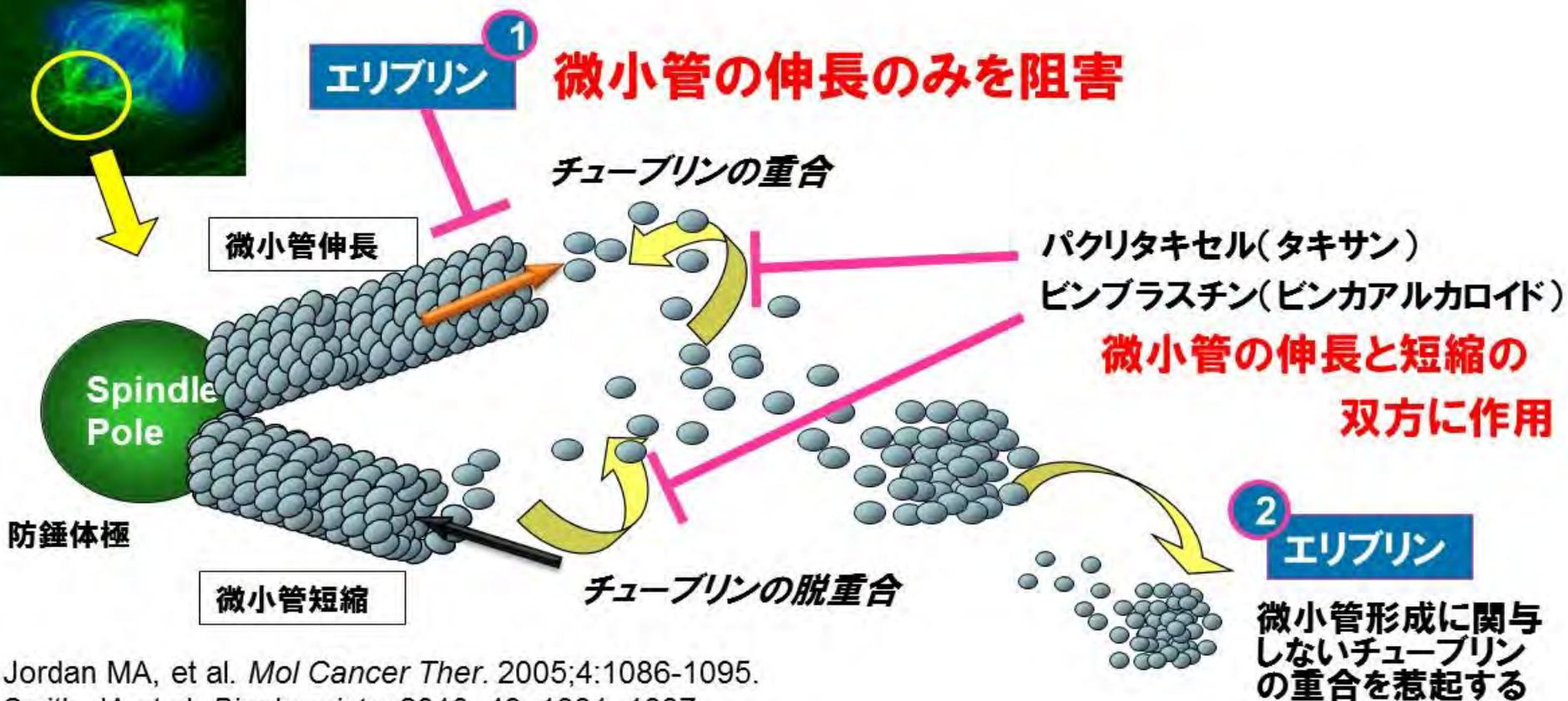
- ✓ 分子全体のうち右側半分にあたる合成中間体にin vitro活性  
HB全体が抗がん活性に必要であったら創薬研究は難しかった。
- ✓ 岸研究所出身のポスドクが合成を担当

# ハラヴェンの創薬

- 同研究所にて探索合成を開始  
約200の類似化合物を合成  
(1993 - 1998年)  
誘導体では、in vivo活性が消失  
するという2回の障害を工夫と  
偶然により克服
- エリブリンが臨床開発品として選択される (1998年)
- 米国がん研究所(NCI)とエーザイの共同研究が開始される (1998年)
- 2002年NCIがフェーズ1試験開始、  
2003年エーザイがフェーズ1開始
- がん領域において、日本企業が単独で  
創薬からグローバル開発まで行った初  
めての抗がん剤
- 世界で初めて日米欧三極で同日申請



エリブリンは微小管ダイナミクスの伸長のみを抑制することにより、正常な紡錘体形成を妨げ、G<sub>2</sub>/M期で細胞分裂を停止させアポトーシスを誘導する。

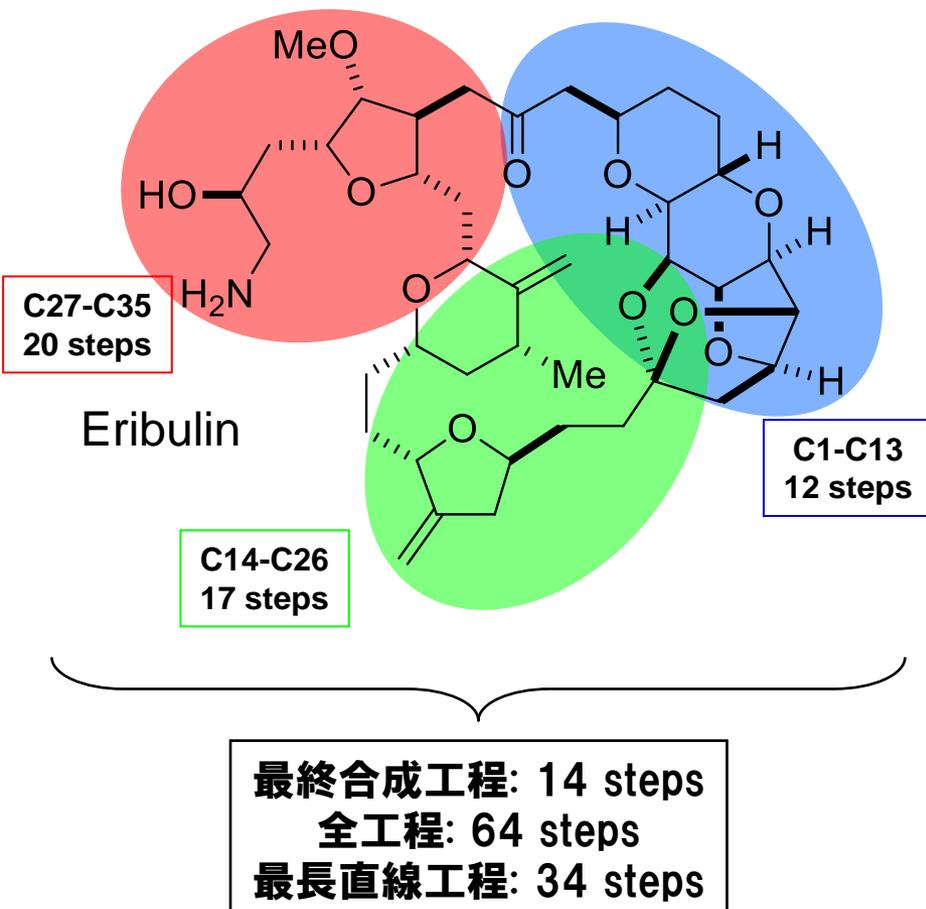


Jordan MA, et al. *Mol Cancer Ther.* 2005;4:1086-1095.

Smith JA et al. *Biochemistry* 2010, 49, 1331-1337

# ハラヴェンの創薬

## General synthetic scheme



Seletsky et al., 2004; Zheng et al., 2004  
; Austad et al., WO 2005/118565

## Synthetic milestones

### Pre-2001(アンドーバーで)

- 200 µg for initial cell-based testing
- 3 mg for initial *in vivo* testing
- 10.3 mg for follow-up *in vivo* testing
- 9 g batch

(entire NCI Phase 1 used <6 g)

### 2001-2005(鹿島)

- 32 - 113 g GMP batch

アンドーバーと鹿島の協働体制構築

### 2006-Present

- 3 x 50 g GMP(安定性試験), 184.5 g GMP(安定性試験), 2 x 200 g GMP(安定性試験) - Commercial Scale

# 日本薬学会 平成25年度 創薬科学賞 受賞

## 「新規乳がん治療薬エリブリンの創製」

Melvin J. Yu、Bruce Littlefield、Francis G. Fang、田上 克也、吉松賢太郎

### 〔受賞理由〕

タキソール、ビンカルカロイドと異なり、微小管の短縮に影響を与えずに伸長のみを阻害するとともに、チューブリン単量体を微小管形成に関与しない凝集体に変化させるという新規作用機序を有する抗がん薬を見いだしたこと、複雑な構造を有する、海洋天然物由来ハリコンドリンBの部分構造を利用して合成展開し、不斉炭素の数が多く、合成難度が極めて高い化合物を製品化したこと、綿密な立体制御かつ64工程という、極めて難度が高いプロセスコントロールによる原薬製造法を確立したことなど、極めて秀でた創薬研究を展開している。

加えて、前治療歴のある転移性乳がん患者の全生存期間を単剤で延長した初の抗がん薬ということもあり、日本では申請から1年、米国では8か月で承認され、現在、世界37か国(注)もの医療に貢献していることから創薬科学賞に極めてふさわしい研究である。

3月27日の授賞式が行われたパシフィコ横浜にて



- **ハラヴェン(エリブリン)の薬価算定は2011年7月(承認は4月、米国承認は2010年11月)。 効能・効果:手術不能・再発乳がん**
- **原価計算方式**で算定された。製品総原価 41,215円、営業利益 15,167円、流通経費 4,637円、消費税 3,051円
- **営業利益率として平均的な営業利益率 19.2%の140% = 26.9%。**

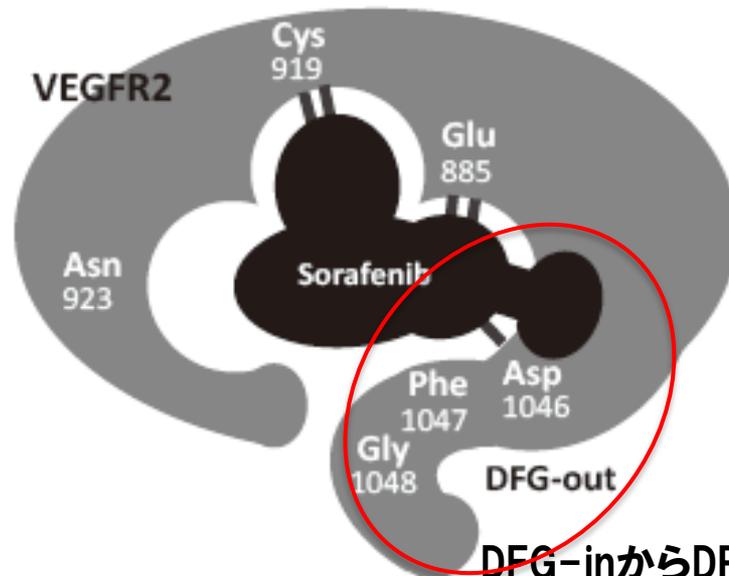
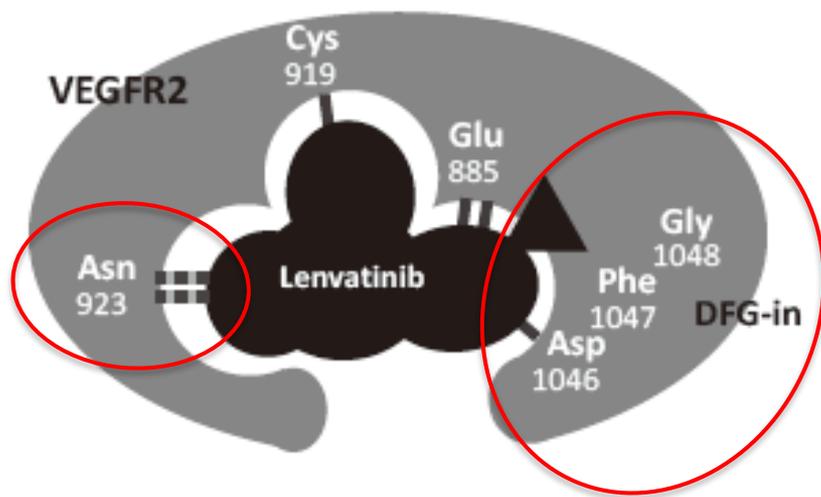
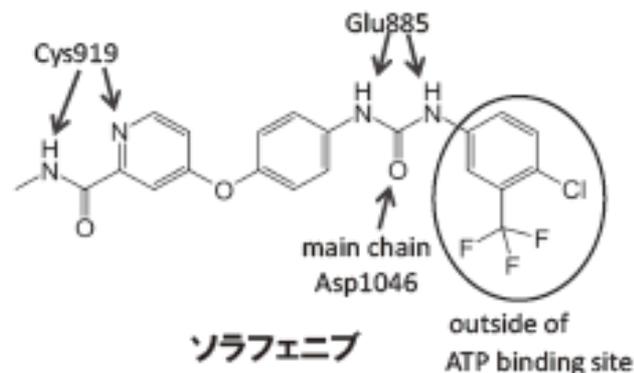
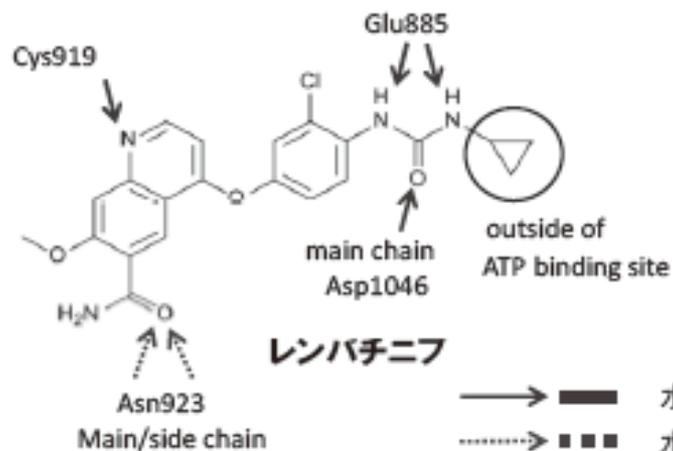
**「タキサン系抗悪性腫瘍剤等の既存化学治療に耐性を示した進行又は再発乳癌患者に対する標準療法がない中、本剤は、国際共同臨床試験において、既存の治療法に対して、単剤で全生存期間の有意な延長が認められた。ただし、国内における臨床試験成績は限られているため、限定的な評価とした。」**

- **薬価:64,070円、1mg/1瓶**
- **投与は、1.4mg/m<sup>2</sup>を週1回、2週連続、3週目は休薬。1サイクルで約14万円、**
- **市場予測(ピーク時):投与患者数 8,500千人、販売金額119億円**
- **米国薬価: 87,720円**
- **2019年度売上げ:全世界 402億円、日本 92億円、米州 147億円、中国 4億円、欧州など:138億円、アジア・ラテンアメリカ 21億円**
- **2016年度 373億円、2017年度:399億円、2018年度 413億円**

# レンビマの創薬

- **1989年に開始した血管新生阻害剤研究基盤**
  - ✓ 1971年 Dr. Folkmanが固形がんの増殖に血管新生が必要なことを報告。
  - ✓ in vitro, in vivoのスクリーニング系の確立、天然物のスクリーニング。
  - ✓ スルホンアミド系化合物からE7820を見出す(1998年)。E7820は、その後、臨床開発に進んだがフェーズ1試験で開発中止。
- **1999年にE7820に続く血管新生阻害剤テーマの調査**
  - ✓ VEGF(血管内皮細胞増殖因子)のシグナルを阻害することにより、既存の抗がん剤とは異なる有用性が得られることが、先行品から判ってきた。VEGF阻害を狙うものの、血管新生阻害を評価する細胞系ならびに動物モデルで化合物を最適化した。また、VEGFだけでなく他の血管新生因子(FGF, HGF, PDGFR)に対する効果も検討。
- **2000年の組織改編において、がん領域はフォーカス領域に**
  - ✓ **最重要テーマとして位置づけ、合成研究員や評価研究員はほぼ倍に。**
  - ✓ 多検体合成が指向される中で、多様性のある母核を有する化合物群を手合成し、種々の評価を行い、複数のシードを選択。
  - ✓ **短期間で完成度の高いレンビマを創出。競合品よりも優れた効果。**

レンビマはATP結合領域のみならずアロステリック領域にも結合性、かつ、キナーゼ・阻害剤複合体がDFG-in構造という結合様式はType Vに分類され、既存のキナーゼ阻害剤にない新規結合様式である。高いキナーゼ選択性と高い親和性に基づく強い阻害活性は、これに基づくと考えられる



ATP siteへの結合に加えて、DFG-inのconformationの近接部位へ結合する  
→高活性と高選択性

DFG-inからDFG-outへの構造変化が必要

# 市販後のレンビマのターニングポイント

## エーザイとメルクの提携(2018年3月) レンビマとキイトルーダ(抗PD-1抗体)の併用

### レンビマの共同開発による新規適応症の早期取得

- レンビマとキイトルーダ<sup>®</sup>の併用療法について、6がん種にわたる11レジメンの承認申請試験に加え複数のがん種に対するバスケット型試験を共同して同時並行で新たに開始し、レンビマとキイトルーダの相乗効果による患者様貢献の極大化を実現する。

### レンビマのアクセスの拡大への協業

- レンビマを創製し豊富なメディカルデータを有するエーザイと、世界を幅広くカバーする強固なメディカル・コマーシャル体制を有するMerck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.が、共同でメディカル・販促活動を行い、レンビマの患者様アクセスの早期最大化を実現する。

**レンビマはエーザイが生産し、売上計上する。  
共同開発に係る研究開発費、共同販促に係る販管費、  
ならびに利益を折半する。**

## 提携で受領する金額

- 一時金：合計**9.5億米ドル**（約**1,010億円**）
  - ・契約一時金：**3億米ドル**（約**320億円**）
  - ・特定のオプション権に対する一時金：**6.5億米ドル**（約**690億円**）  
2020年度までに年次ごとに受領
- 研究開発費の償還：**4.5億米ドル**（約**480億円**）
  - ・当社が想定する会計処理としては研究開発費の発生に応じ計上
- マイルストーン ペイメント：最大総額**43.6億米ドル**（約**4,620億円**）
  - ・開発マイルストーン：最大**3.85億米ドル**（約**410億円**）  
肝細胞がん、腎細胞がん等の承認取得時
  - ・販売マイルストーン：最大**39.7億米ドル**（約**4210億円**）
- 最大総額 **57.6億米ドル**（約**6,110億円\***）

# レンビマとキトルーダの併用試験

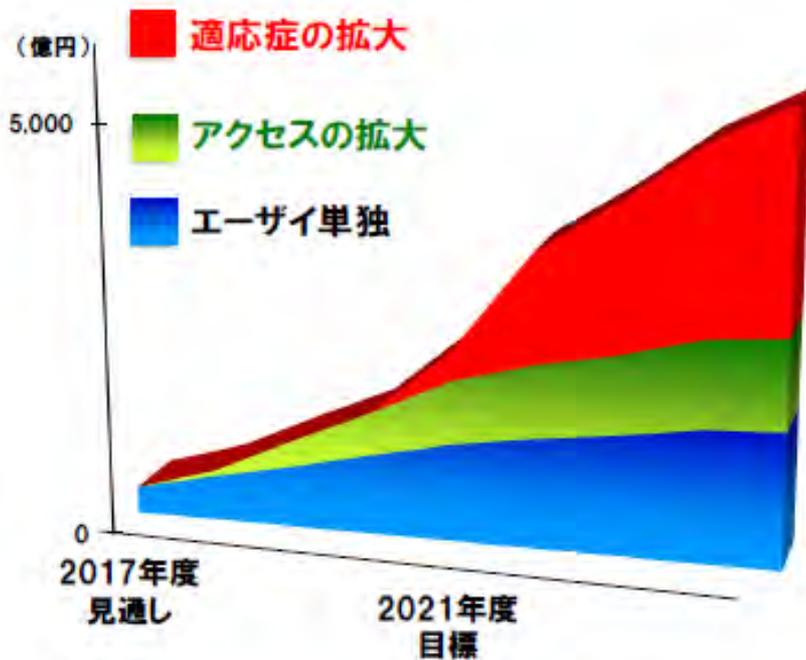
★は米でブレイクスルーセラピー指定。2020年3月6日現在

1L=ファーストライン、2L=セカンドライン

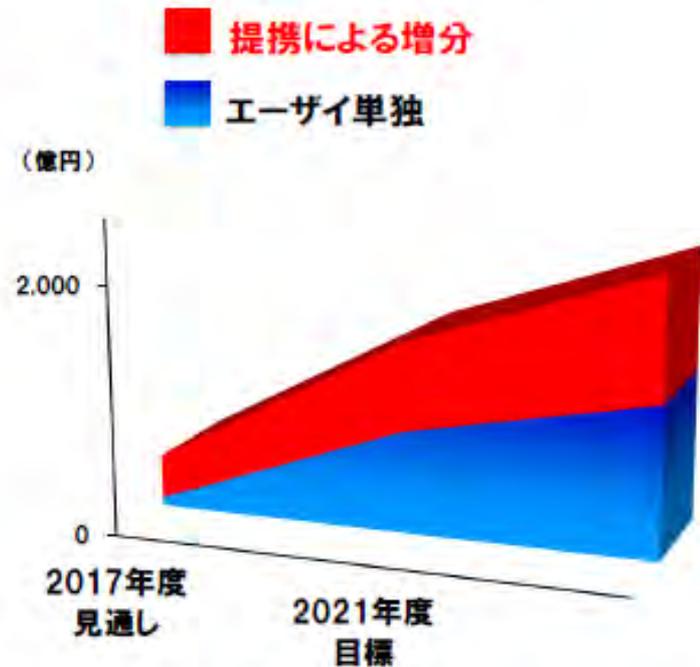
癌種	開発地域	開発段階
進行性子宮内膜がん★	米	承認
子宮内膜がん(2L)★	日米欧	P3
腎細胞がん(1L)★	日米欧	P3
肝細胞がん(1L)★	日米欧中	P3
メラノーマ(1L)	米欧中	P3
非扁平上皮非小細胞肺癌(1L、化学療法併用)	日米欧中	P3
PD-L1陽性の非小細胞肺癌(1L)	日米欧中	P3
子宮内膜がん(1L)	日米欧中	P3
非小細胞肺癌(2L)	日米欧	P3
膵臓がん(1L)	日米欧中	P3
頭頸部がん(1L)	日米欧中	P3
固形がん(子宮内膜がん・腎細胞がん・頭頸部がん・ 尿路上皮がん・非小細胞肺癌・メラノーマ)	米欧	P1/2
	日	P1
メラノーマ(2L)	米欧	P2
固形がん(トリプルネガティブ乳がん・卵巣がん・ 胃癌・大腸がん・膠芽腫・胆道がん)	米欧	P2
肝細胞がん(肝動脈化学塞栓療法=TACE併用)	日米	P1

# レンビマ売上収益と製品利益の見通し

- 6がん種にわたる11レジメンの追加、両社のネットワークを最大限活用することによる相乗効果によりエーザイ単独よりも売上収益、利益ともに大幅に向上する
  - ・ より効率的な研究開発費投入で、多くのがん種で適応拡大を加速する
  - ・ 販売管理費は効率化が図られ、製品利益が拡大する



製品売上収益のシミュレーション\*



製品利益のシミュレーション\*

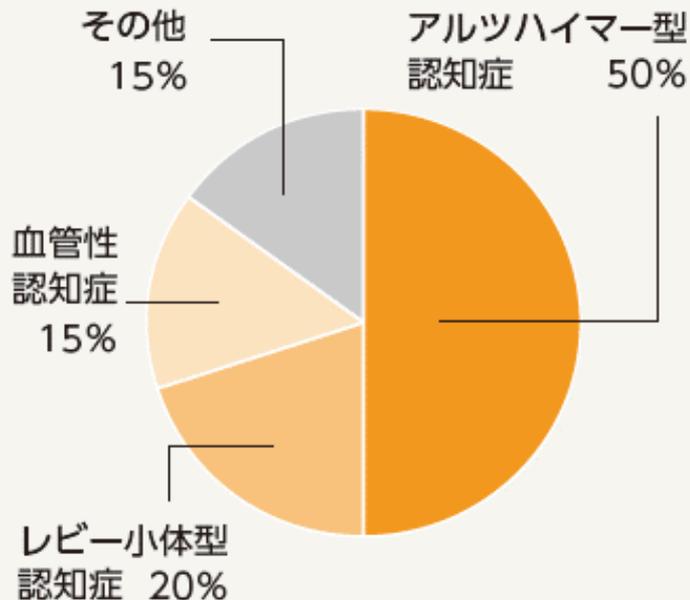
売上 2017年度 322億円、2018年度 626億円、2019年度 1,119億円、2020年度見通し 1,580億円

- **レンビマ(レンバチニブ)の薬価算定は2015年4月(承認は3月、米国は2月)。**  
**効能・効果:根治切除不能な甲状腺がん**
- **類似薬効方式で算定された。比較薬ソラフェニブ、1日薬価18,708.40円**
- **有用性加算 20%。**本剤により、放射性ヨード製剤抵抗性の分化型甲状腺癌に対する有効性が示されたこと、標準的な治療法が確立しておらず予後の不良な疾患である甲状腺髄様癌及び未分化型甲状腺癌に対する適応が認められたこと等から、疾病の治療方法の改善が示されたと判断する。
- **当初算定案に対する新薬収載希望者の不服意見の要点:**本剤のプラセボ群に比した分化型甲状腺癌に対する高い有効性、ソラフェニブに比較して手足症候群の発現割合が低いことによる利便性等の評価が十分でなく、本剤の評価について再考を希望する。
  - **薬価:1日薬価 22,450.10円**
  - **投与は、1日1回24mg 経口投与**
  - **市場予測(ピーク時):投与患者数 400人、販売金額 17億円**
  - **米国薬価:約247,600円**
- **2019年度売上げ:全世界 1,119億円、日本 131億円、米州 680億円、中国 133億円、欧州など 127億円、アジア・ラテンアメリカ 48億円**
- **2016年度 214億円、2017年度:322億円、2018年度 626億円**
- **腎がん:エベロリムスとの併用、欧米で承認。 肝がん:2018年 日米欧**

1. エーザイの歩んだ道
2. 最近の創薬の例
3. 自らが関わった抗がん剤の創薬
- 4. アルツハイマー型認知症**
5. バイオベンチャーについて(時間があれば)

# 認知症について

## ● 認知症の種類と割合



出典：レビー小体型認知症がよくわかる本  
(小阪憲司 監修、講談社、2014年)

- 認知症は、脳の神経細胞が壊れる、もしくは働きが極端に低下するために起こる症状や状態をいう。
- アルツハイマー型認知症では、記憶障害が中核症状として生じ、妄想、幻覚、徘徊、うつなど、行動や心理に関する様々な周辺少症状が見られる。
- レビー小体型認知症は、脳の神経細胞の中に「レビー小体」と呼ばれる異常なたんぱく質の塊がみられます。このレビー小体が大脳に広くに現れると、その結果、認知症になります。
- 「幻視」、眠っている間に怒鳴ったり、奇声をあげたりする異常言動などの症状が目立ちます。また、手足が震える、小刻みに歩くなどパーキンソン症状がみられることもあります。頭がはつきりしたり、ボーッとしたり、日によって変動することも特徴的です。

- 血管性認知症は、脳梗塞や脳出血などによって発症する認知症です。脳の場所や障害の程度によって、症状が異なります。そのため、できることとできないことが比較的はつきりとわかれていることが多いです。手足の麻痺などの神経症状が起きることもあります。

# アルツハイマー型認知症について

- 最初の症例報告を行ったドイツの精神科医アロイス・アルツハイマーに由来。アルツハイマーは、「レビー小体型認知症」にその名を残すフレデリック・レビーとともにミュンヘン大学研究活動に従事していた。1901年に嫉妬妄想などを主訴としてはじめてアルツハイマーの元を訪れた、世界で最初に確認された患者アウグステ・データー（女性）に関する症例を、1906年にドイツ南西医学会で発表。発症時データーは推定46歳であったが56歳で死亡。当時は認知症のほとんどは梅毒によると考えられていたが、初老期に発症し、進行性に記憶障害と妄想を主徴とする認知症を呈し、剖検の結果病理学的に**老人斑と神経原線維変化**を認めた病気をアルツハイマー病（AD）として論文を発表した。
- 発症年齢で65歳を境に**早発型**と**晩期発症型**（65歳以降）とに大別される。早発型のうち18歳から39歳のものを**若年期認知症**、40歳から64歳のものを**初老期認知症**という。
- 早発型アルツハイマー病は常染色体優性遺伝を示す**家族性アルツハイマー病**である。原因となる点変異は第21染色体上の**アミロイド前駆体蛋白質（APP）**遺伝子、第14染色体上の**プレセニン1**遺伝子（PSEN1）および第1染色体上の**プレセニン2**遺伝子（PSEN2）に見出されている。家族性アルツハイマー病で最も多いのはPSEN1遺伝子の変異である。プレセニンは**γセクレターゼ複合体**の主要構成成分である。家族性アルツハイマー病はアルツハイマー病のおおむね1%以下と推定されており、他は**孤発性**。
- 発症率は、ボストン東部での調査では、年間発症率は、0.6%（65 - 69歳）、1.0%（70 - 74歳）、2.0%（75 - 79歳）、3.3%（80 - 84歳）、8.4%（85歳 - ）。
- **中核症状**（記憶障害、実行機能障害、判断力障害、人格の変化など）と**周辺症状**（不安、妄想、やる気の低下、徘徊、迷子、興奮、不潔行為など）

# アルツハイマー型認知症の治療薬

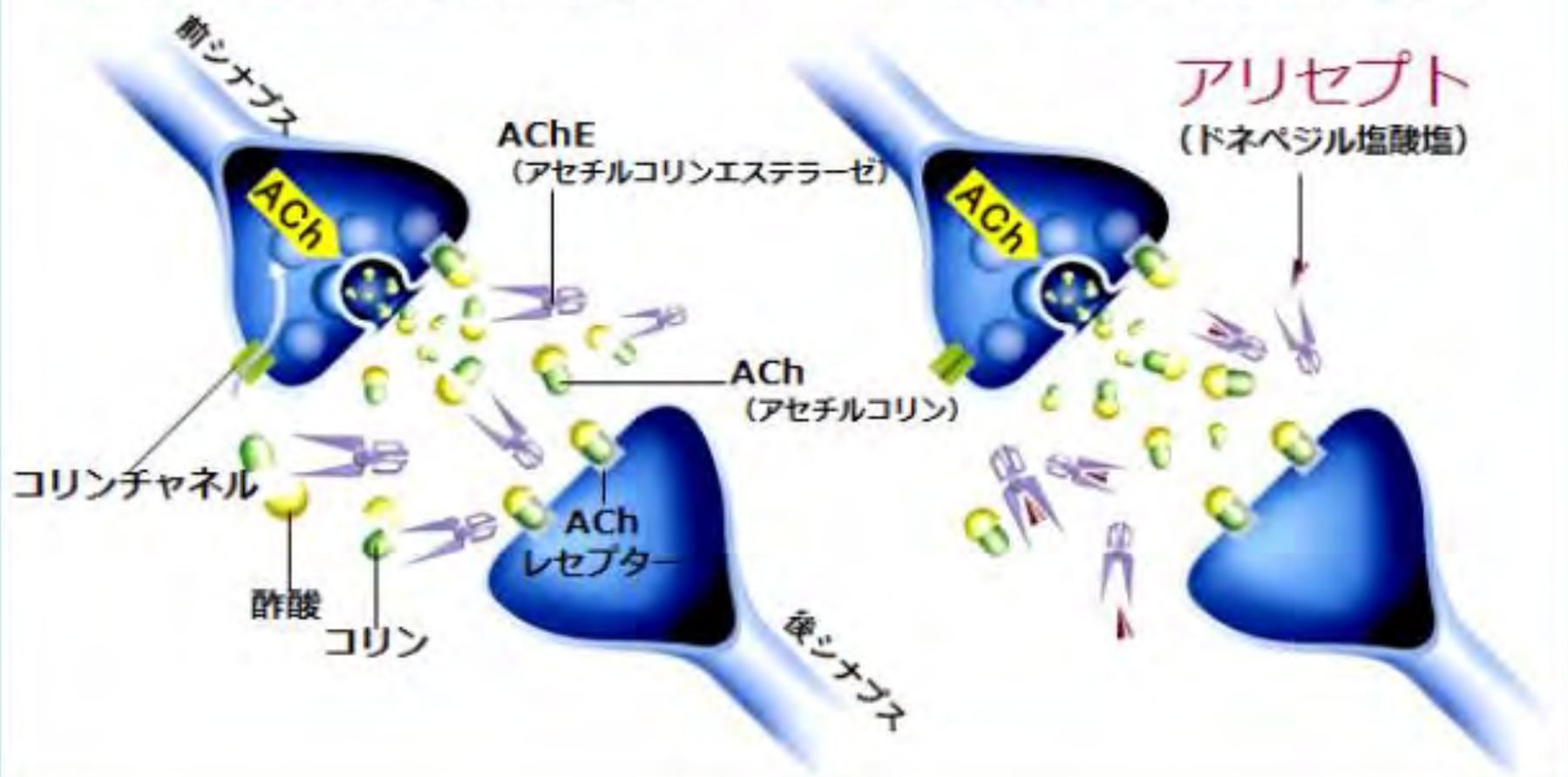
アルツハイマー型認知症の治療薬は、1990年代

分類	名称	適応				剤形	使用回数
		アルツハイマー型認知症			レビー小体 型認知症		
		軽度	中等度	高度			
アセチルコリンエステラーゼ阻害薬	アリセプト〔ドネペジル塩酸塩〕	○	○	○	○	内服	1日1回
	レミニール〔ガランタミン〕	○	○			内服	1日2回
	リバスタッチパッチ/イクセロンパッチ〔リバスチグミン〕	○	○			貼付剤	1日1回
NMDA受容体拮抗薬	メマリー〔メマンチン〕		○	○		内服	1日1回

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められる。アリセプトは、アセチルコリン(Ach)の加水分解酵素のアセチルコリンエステラーゼ(AchE)を可逆的に阻害することにより、Achの分解を抑制し、脳内でのAch濃度を高め、コリン作動性神経の神経伝達を促進する。

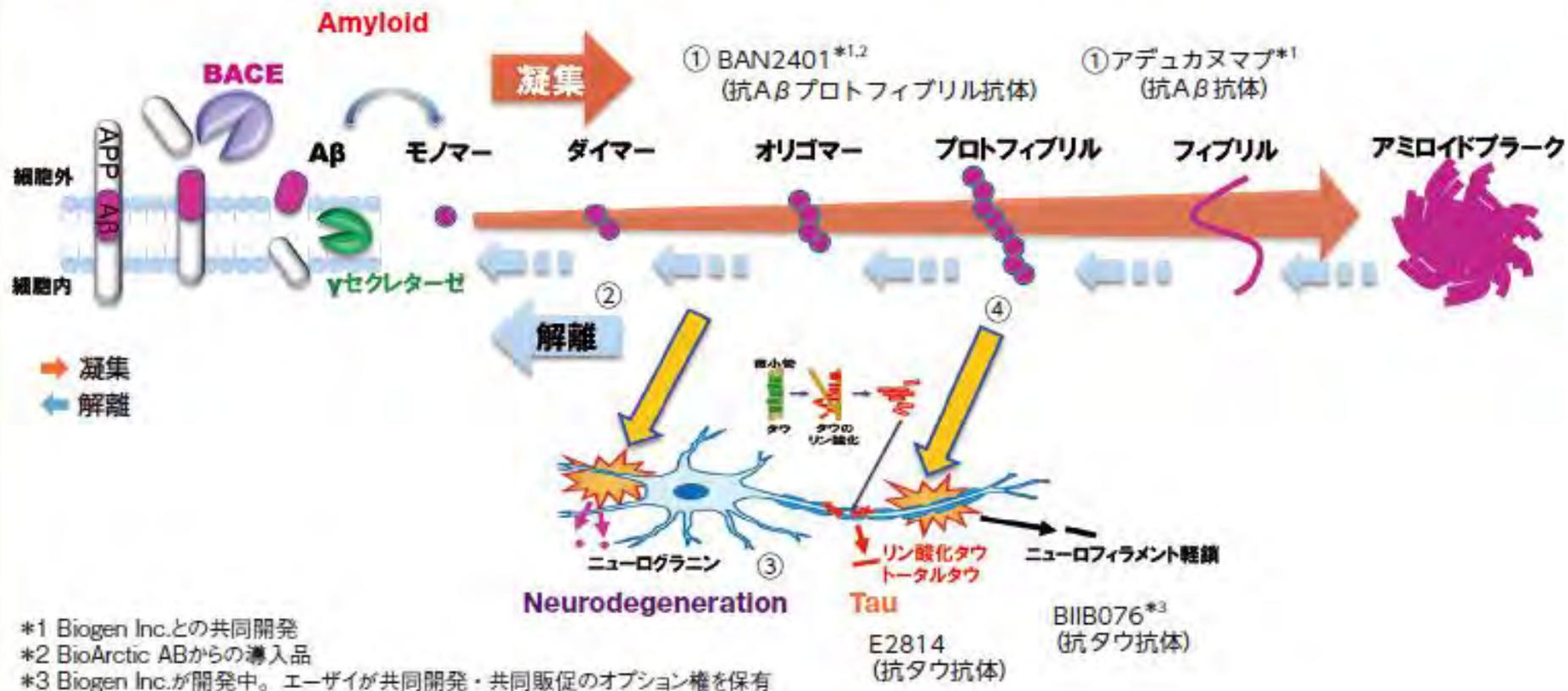
### ■ コリン作動性神経の神経伝達

### ■ アリセプト投与時の神経伝達



# Aβ(アミロイドβ)仮説について

## 最新の知見に基づいたAβ仮説の我々の理解



# AD Continuum (連続する病勢進行)と バイオマーカー パネル

病理変化のない人々

Preclinical AD

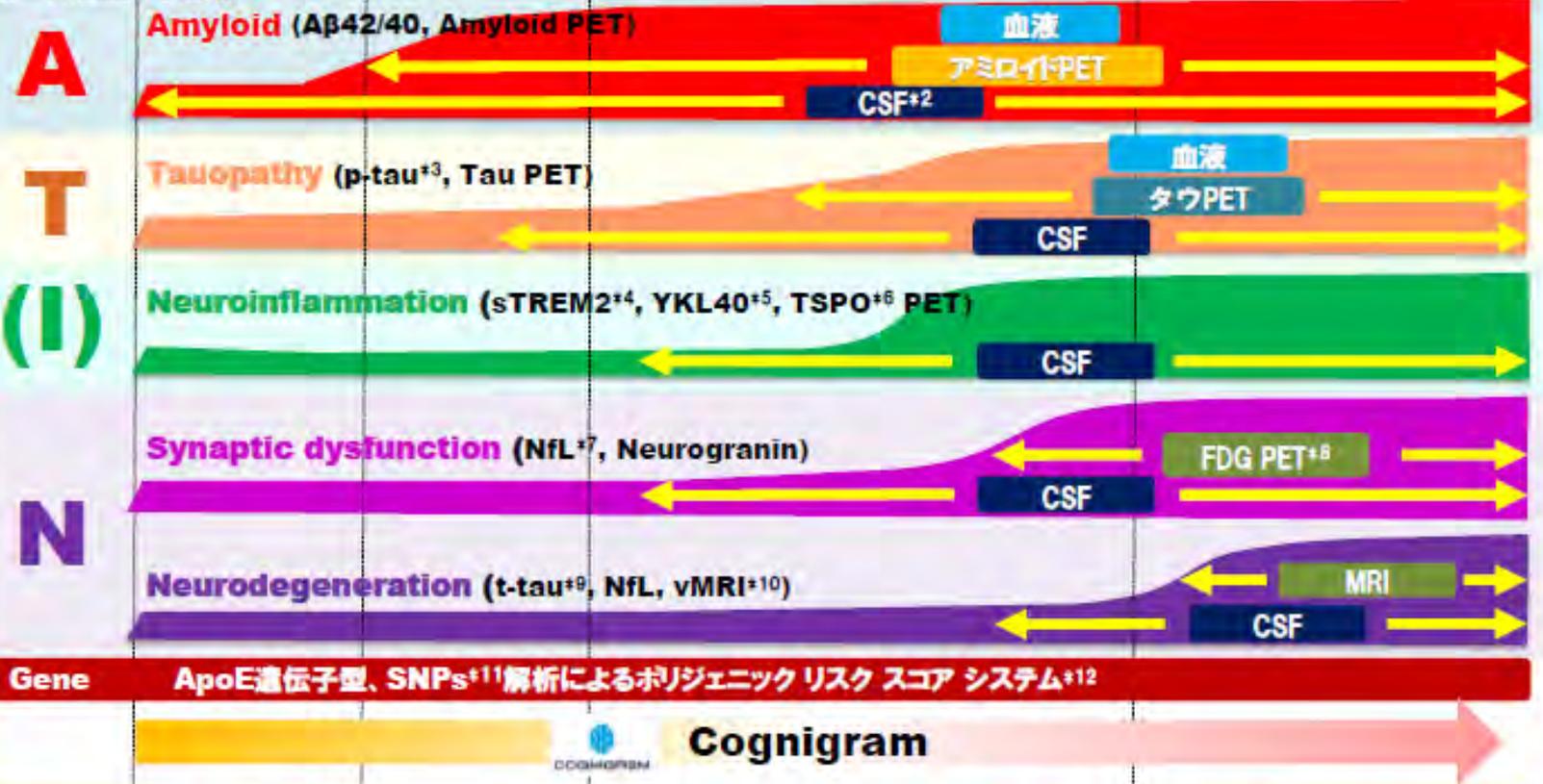
MCI due to AD

Mild AD

Moderate AD

Severe AD

バイオマーカー パネルに基づく定義<sup>\*1</sup>



ブレイン  
パフォーマンス  
の確認

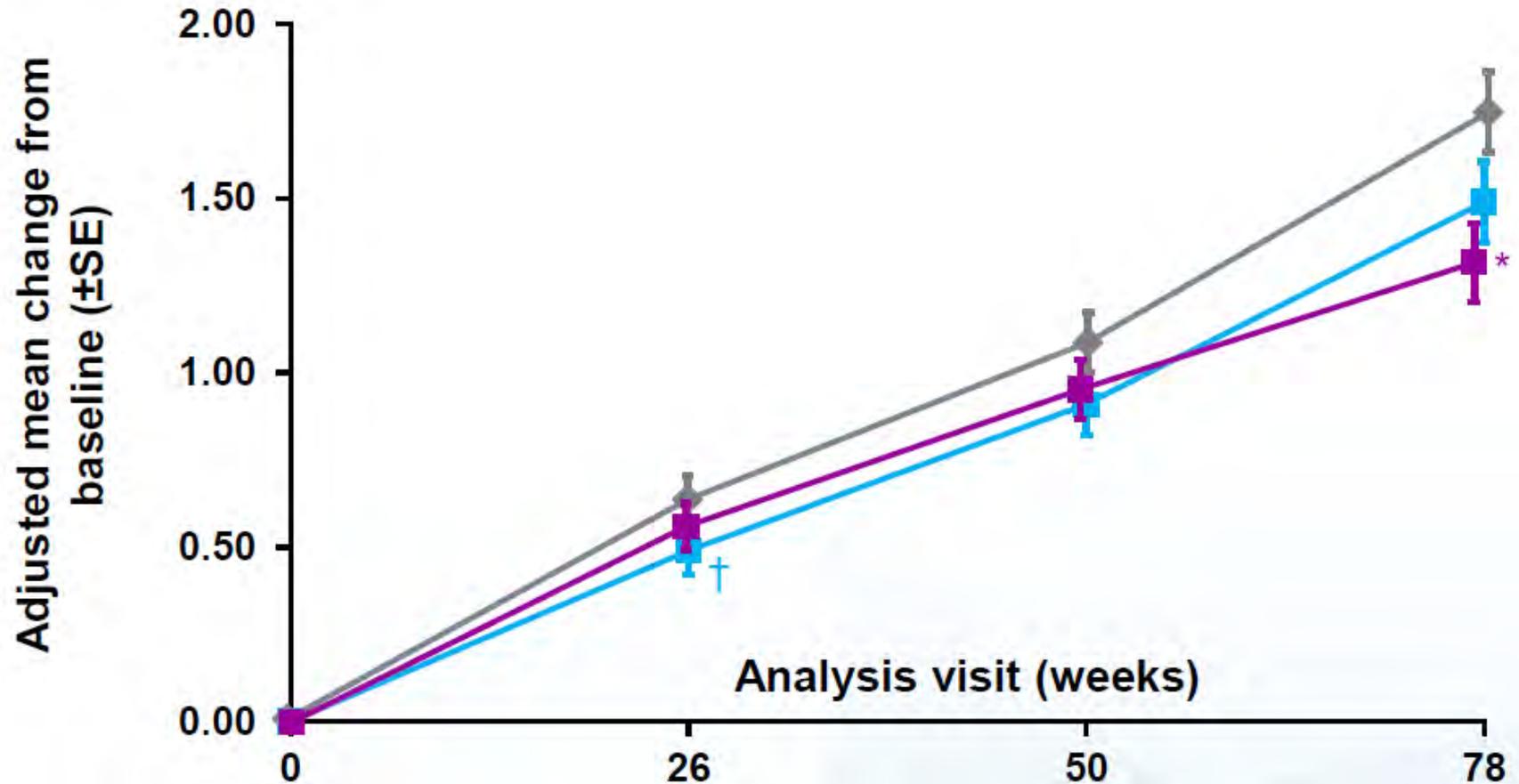
ブレインパフォーマンスの簡便な確認からAT(I)Nのバイオマーカーを用いた診断が可能となりつつある  
AD continuumにおける診断、薬効評価はバイオマーカー パネルを用いる  
CSF検査は感度高くAT(I)Nすべてを同時計測できる可能性があり、汎用性が高い

\*1 第39回日本神経科学大会における国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 樋口真人博士のご講演を参考に作成  
\*2 脳脊髄液 \*3 phosphorylated tau \*4 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 \*5 chitinase-3-like protein 1 \*6 18kDa translocator protein  
\*7 neurofilament light chain ニューロフィラメント軽鎖 \*8 フルオロデオキシグルコース (FDG)を用いた陽電子放射断層撮影 (Positron Emission Tomography) \*9 total tau  
\*10 volumetric MRI \*11 Single-nucleotide polymorphisms \*12 遺伝子の一塩基多型の大量情報を指標として疾患の発症リスクを評価するシステム

## アデュカヌマブ、アルツハイマー病治療薬としてのBLA 申請が米国 FDA に受理され、優先審査に指定 エーザイとバイオジェンの発表

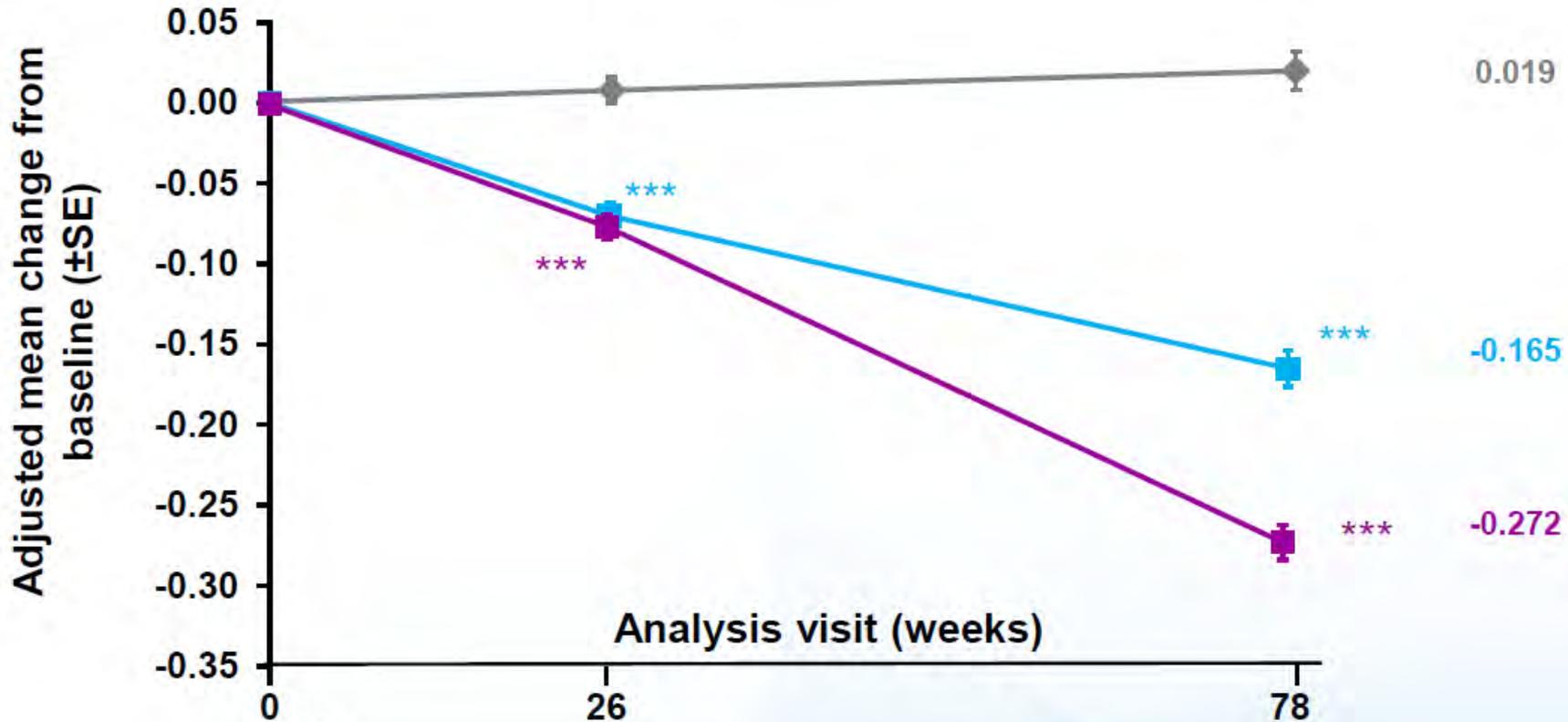
- 2020年8月7日 - バイオジェンとエーザイ株式会社は、本日、アルツハイマー病 (AD) 治療薬候補であるについて、バイオジェンによるBiologics License Application (BLA: 生物製剤ライセンス申請) が米国食品医薬品局 (FDA) に受理されたことをお知らせします。本申請は、**優先審査 (Priority Review) の指定を受け、PDUFA (Prescription Drugs User Fee Act) アクション・デート (審査終了目標日) は2021年3月7日に定められました。**
- **1本のフェーズ3試験 (n=1,638、3群) において、アデュカヌマブ月1回投与で、主要評価項目のCDRSBのスコアの変化によって測定される認知機能および機能障害の低下抑制78週目のスコアで、プラセボと比較で22% 低下 (P=0.01)。二次評価項目のMMSE、ADAS-Cog 13、ADCS-ADL-MCIも有意差あり。アミロイドプラークの蓄積は低用量も高用量も大きな減少 (P<0.001)。もう一本では (n=1,647) 有意差はなかった。**
- Nurimmune社により、認知障害の兆候のない健康な高齢者、または進行が異常に遅い認知機能障害のある高齢者から採取した、非特定化 B 細胞ライブラリーを用いて作製した抗体。**2007年にBiogenが導入。最大\$380M。2017年にロイヤリティ率15%下げ、一時金1億5千万ドル支払い、2018年にロイヤリティ率5%下げ、一時金5千万ドル支払い**

# CDR-SBの変化



Placebo	n=547	531	429	288
Low dose aducanumab	n=543	512	420	289
High dose aducanumab	n=547	513	431	299

# Amyloid PETの変化



Placebo	n=157	128	74
Low dose aducanumab	n=157	125	79
High dose aducanumab	n=171	136	87

1. エーザイの歩んだ道
2. 最近の創薬の例
3. 自らが関わった抗がん剤の創薬
4. アルツハイマー型認知症
5. バイオベンチャーについて(時間があれば)

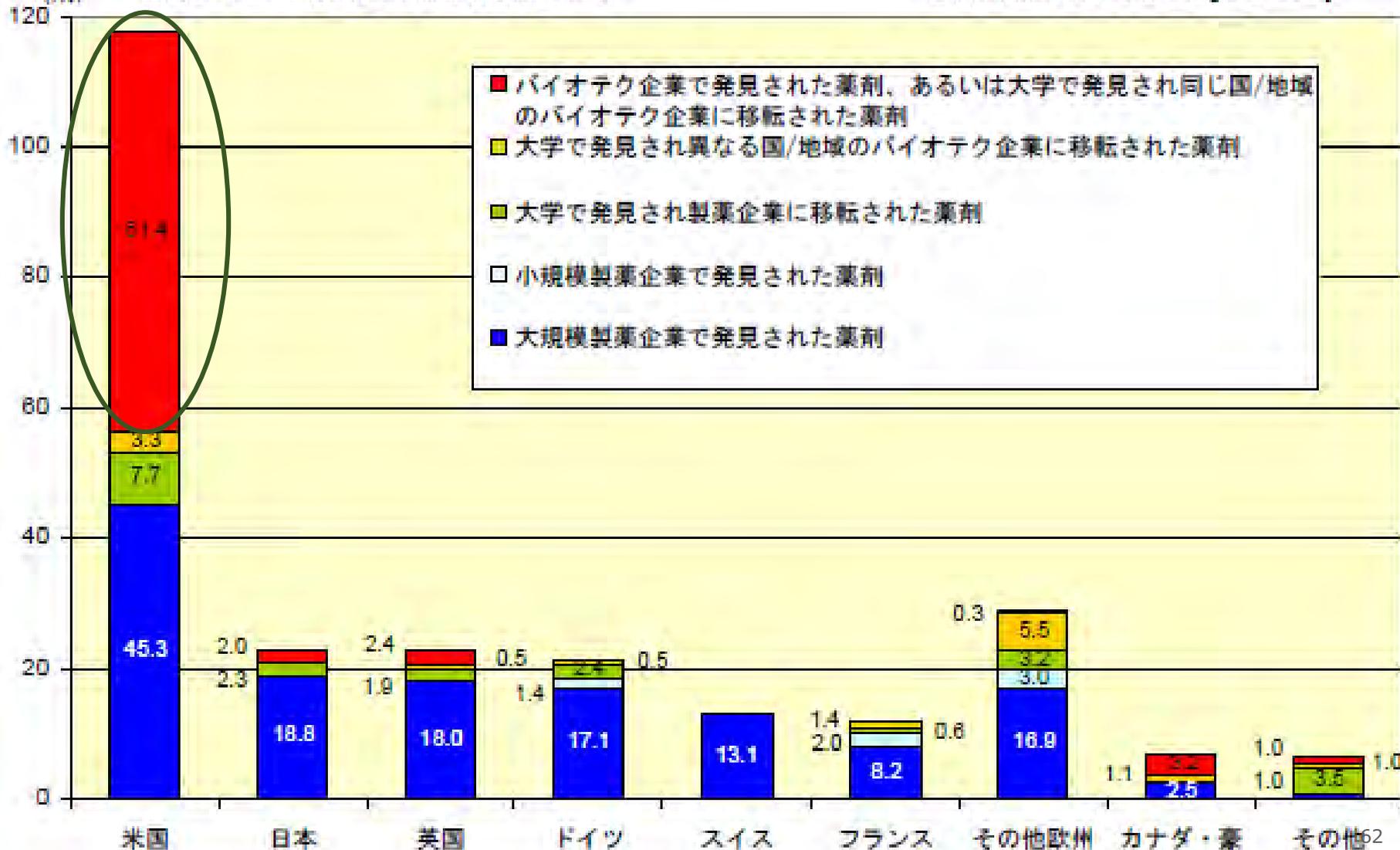
# バイオベンチャーについて

- **創薬ベンチャー型(シーズ型、導入品開発型、プラットフォーム型、細胞治療・再生医療型)、創薬支援型、ヘルステック型など**
- **日米の違い:製品化力、規模、資金、ヒト(流動性)**
- **開発資金と会社の運営資金を調達しながら、研究開発を進める。  
製薬企業では、毎年の研究開発費は、増減はあるものの準備される。**
- **給与は低い(「国内の主要バイオベンチャー38社の社長の平均給与は730万円」日経バイオ、35歳給与で500万円程度、40歳給与で550万円程度)、しかし、ストックオプションの付与によるインセンティブが大きい。**
- **バイオベンチャー(およびそれに投資をした投資家)が大きな資金を得る方法は、IPO(株式上場)とM&A。**
- **IPO実施可能な条件は日米で大きな違い。**

# 新薬が製薬企業・バイオ企業・大学のどこで発見したか

(剤) 図表2: 各国・地域ごとの医薬品発見源の内訳

出典: Nature Reviews Drug Discovery



# これら創薬のパラダイムシフトにより、バイオベンチャーの存在感は増加

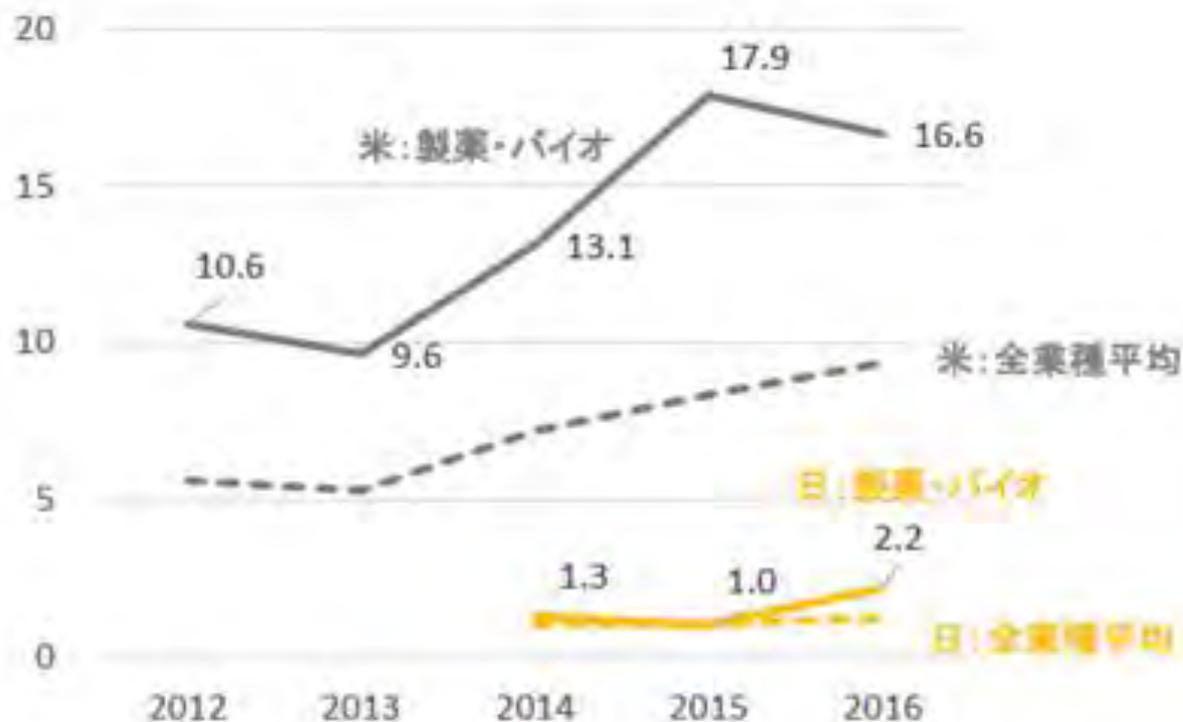
## FDAから承認を得た医薬品のリストとその起源会社（2016年）

Active Ingredient	Approval Date	Approval Year	起源会社	企業	カテゴリ	材料
Nusinersen	12/23/2016	2016	Ionis Pharmaceuticals	ベンチャー	新薬	核酸
Rucaparib	12/19/2016	2016	Pfizer	大手	新薬	低分子
Crisaborole	12/14/2016	2016	Anacor Pharmaceuticals	ベンチャー	新薬	低分子
Bezlotoxumab	10/21/2016	2016	Bristol-Myers Squibb	大手	新薬	抗体
Olaratumab	10/19/2016	2016	ImClone Systems	ベンチャー	新薬	抗体
Eteplirsen	9/19/2016	2016	Sarepta Therapeutics	ベンチャー	新薬	核酸
Lixisenatide	7/27/2016	2016	Zealand Pharma	ベンチャー	新薬	ペプチド
lifitegrast ophthalmic solution	7/11/2016	2016	Sunesis Pharmaceuticals	ベンチャー	新薬	低分子
sofosbuvir and velpatasvir	6/28/2016	2016	Gilead Sciences	ベンチャー	新薬	低分子
obeticholic acid	5/27/2016	2016	C2N Diagnostics	ベンチャー	新薬	低分子
Daclizumab	5/27/2016	2016	PDL BioPharma	ベンチャー	新薬	抗体
Atezolizumab	5/18/2016	2016	Genentech	ベンチャー	新薬	抗体
Pimavanserin	4/29/2016	2016	ACADIA Pharmaceuticals	ベンチャー	新薬	低分子
Venetoclax	4/11/2016	2016	Abbott Laboratories/Roche	大手	新薬	低分子
defibrotide sodium	3/30/2016	2016	Crinos	ベンチャー	新薬	高分子(ブタ由来)
Reslizumab	3/23/2016	2016	Cel-Sci	ベンチャー	新薬	抗体
Ixekizumab	3/22/2016	2016	Eli Lilly	大手	新薬	抗体
Obiltoximab	3/18/2016	2016	EluSys Therapeutics	ベンチャー	新薬	抗体
Brivaracetam	2/18/2016	2016	UCB	ベンチャー	新薬	低分子
elbasvir and grazoprevir	1/28/2016	2016	Merck	大手	新薬	低分子

▶ 2016年FDAの新規承認20中、大手：5個、**ベンチャー15個**（うち、日本企業：0個）

## 日米VCの製薬・バイオ企業への投資額

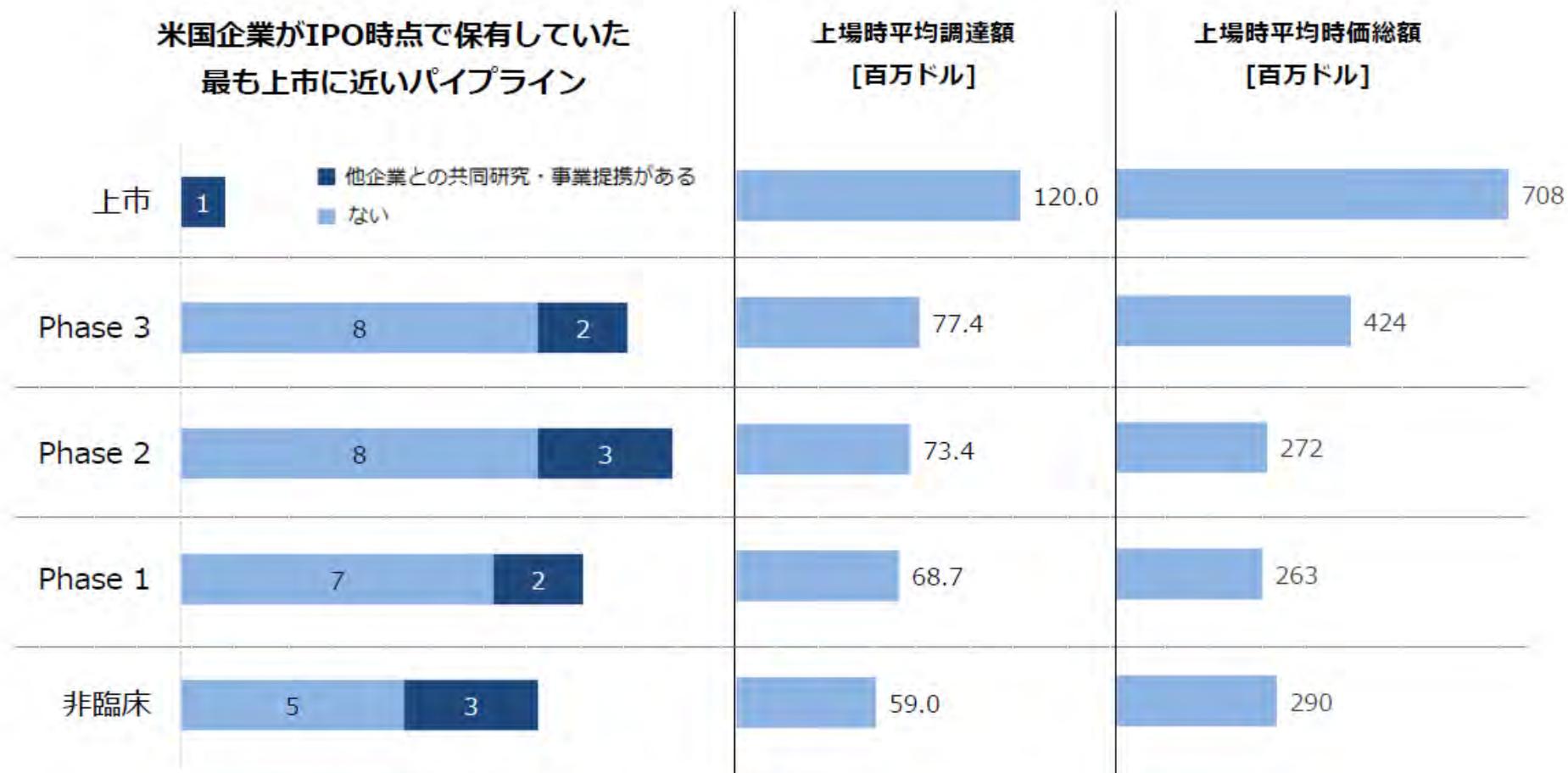
単位:億円、1ドル=110円で計算、2012~16年



- 米国: 業界平均よりも製薬・バイオ分野への平均投資額が大きく、1件あたりの投資金額が10億円超
- 日本: 2016年には全業種平均の約2倍の投資額(1社あたり)があるが、規模感は米国の数分の1

# 米国ではパイプラインの開発段階にかかわらずIPOしている

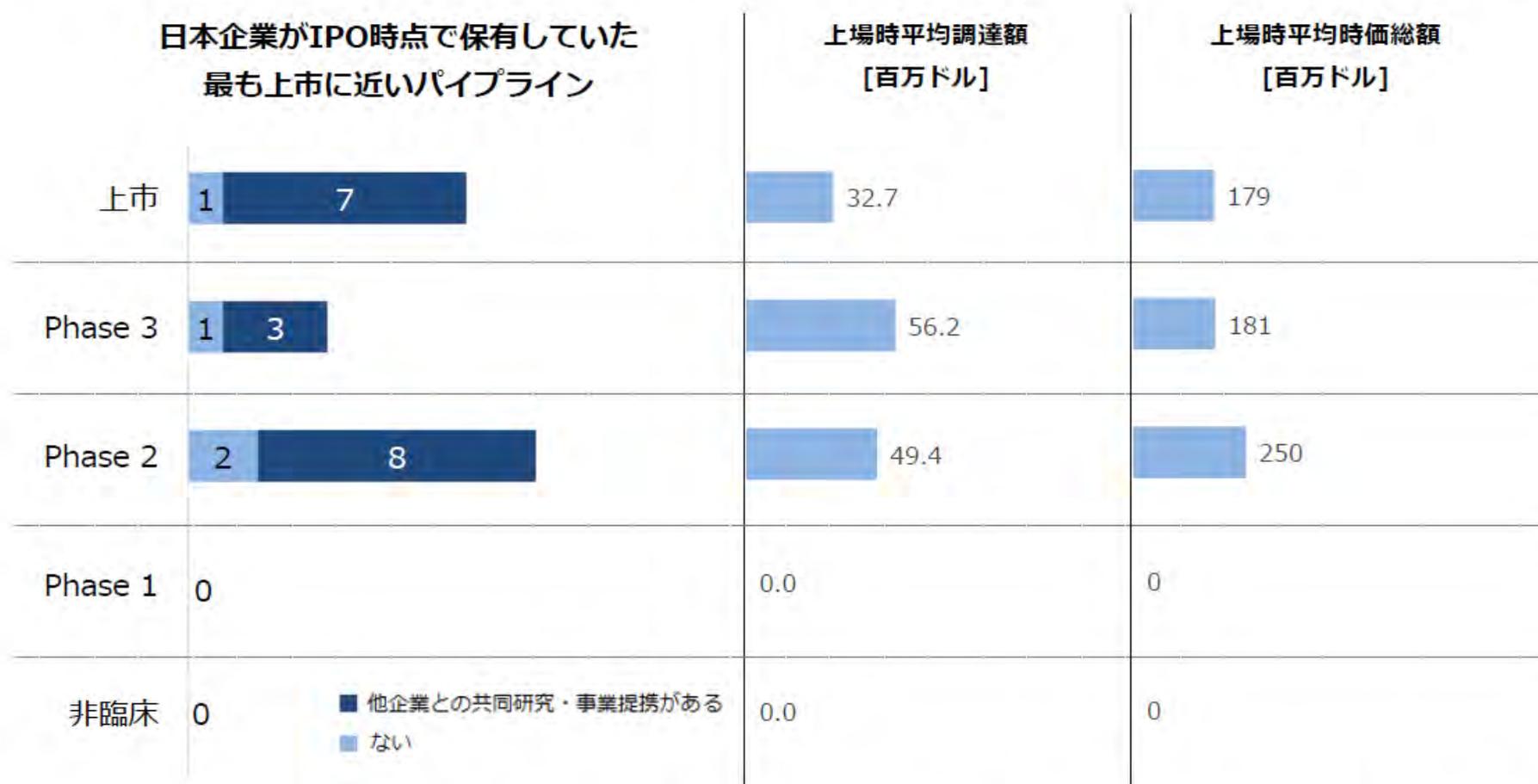
## 米国バイオベンチャーの最も進んでいたパイプライン、調達額、時価総額



注: 直近2年間(2016年~2017年)の間に米国で上場した企業のうち、米国籍の企業のみが対象。パイプライン情報は各社のForm S-1を基にした。

# 日本のIPOはパイプラインが整い、他社との提携が進んだ後に行われる

## 日本バイオベンチャーの最も進んでいたパイプライン、調達額、時価総額（1992～2017上場企業）



注：日本バイオ30社のうち、創業型ベンチャーに該当し、パイプライン状況等を公表している22社の集計結果。試薬販売やアライアンスを軸に上場した企業はここには含まれない。パイプライン情報は各社の有価証券報告書など公表資料を基にした。平均時価総額は1ドル=110円として換算。

# バイオベンチャー企業の資金の調達

---

## (1) シードラウンド

コンセプトを作りプロトタイプの研究をしているステージの会社の資金調達額としては、数百万円から数千万程度。但し、バイオベンチャーではこの段階はないかもっと大きな額が必要。シードラウンドの資金提供は、自己資金、家族や友人、エンジェル投資家、シード特化のベンチャーキャピタルが担います。場合によっては創業融資の活用やクラウドファンディングがあり得る。

## (2) シリーズA(アーリーステージ)

プロトタイプが完成しており、開発が始まったステージの会社の資金調達額としては、数千万円から2億円程度です。

## (3) シリーズB(成長ステージ)

開発が軌道に乗りはじめ、臨床試験に入るための資金が必要な会社の資金調達額としては、会社によって違いが、2億円から10億円程度。日本では10億円規模はほとんどなく、数億円が多い。

## (4) シリーズC(レイトーステージ)

IPOするために、臨床試験でPOCの結果を出すための資金が必要な会社の資金調達額は、幅がある。

## バイオベンチャーのバリュエーション(株価)

---

- バイオベンチャーで、このステージは何億ぐらい、ゲーム会社のこのステージは何億ぐらい、というベンチャーキャピタル業界での相場観が存在している。
- 取り扱っているパイプラインの質や量でバリュエーションを算定しているところもあるようだ。

• 例えば、株価500円で、5,000万円(10万株)で創業し、その後、1,000円で1億円(10万株)を集め、次に、2,000円で4億円(20万株)集め、製薬企業との共同開発契約の成果をもとに、3,000円で15億円(50万株)を集め、臨床試験でPOCを獲得して、IPO(Initial Public Offering、新規上場)を行う。証券会社が公募価格を決定するが、仮に、10,000円とすると、株数90万株で90億円の総資産になる。

最初の株価から20倍、次の投資からでも10倍の価格となる。最初に1,000万円投資をしていると2億円のリターン。

---

**ご清聴有難うございました。**