

田辺三菱製薬株式会社



田辺三菱製薬

R&Dミーティング 2017 ワクチン事業戦略

2017年9月27日(水)

取締役 常務執行役員 育薬本部長 村上 誠一

本日のアジェンダ

1 ワクチンについて

2 ワクチン事業を取り巻く外部環境

3 MTPCのワクチン事業戦略

- ▶ 国内事業の強化に向けて
- ▶ 海外戦略について

4 Medicago社 VLP*技術 (Medicago社 社長 Bruce Clark)

* VLP:Virus Like Particle(ウイルス様粒子)

ワクチンについて



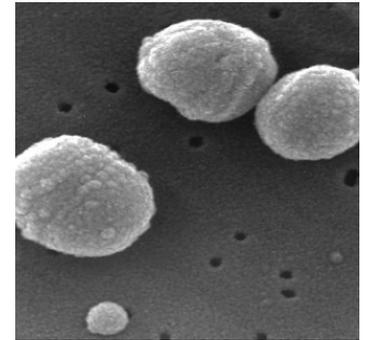
感染症を引き起こす病原体

ウイルス(30~300nm)

インフルエンザ、狂犬病、水痘、ポリオ等
➡ 抗ウイルス薬、ワクチン



インフルエンザ



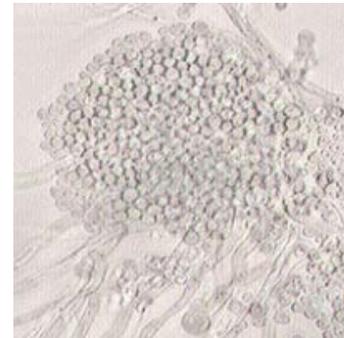
肺炎球菌

細菌(3μm)

肺炎球菌、百日咳、ジフテリア、破傷風等
➡ 抗生物質、ワクチン

真菌(数μm~数10μm)

カンジダ、クリプトコッカス等
➡ 抗真菌薬



カンジダ

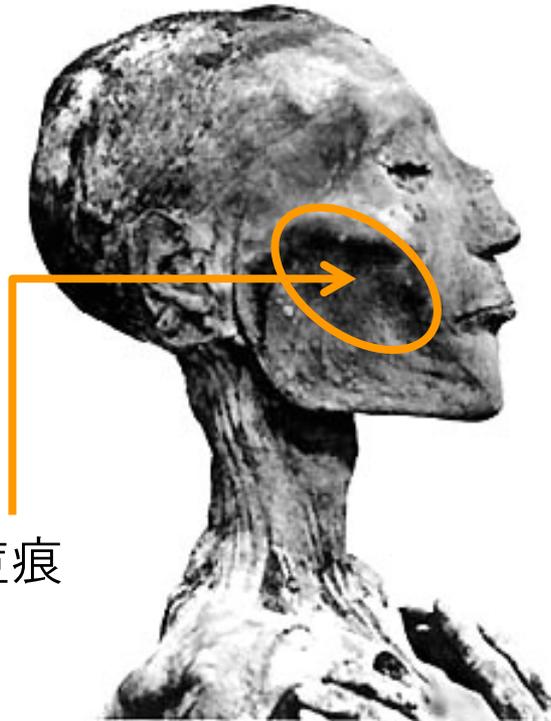


マラリア原虫

原虫・寄生虫(数μm~数100μm)

マラリア、アメーバ赤痢等
➡ 抗原虫薬

古代からのウイルス病



痘痕

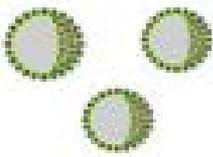
The Pharaoh Ramses V のミイラ
天然痘で死亡, 1196 BC
<http://www.tulane.edu/>



麻痺後遺症

ポリオの僧侶, 1400 BC 頃の石版
古代エジプトの首都 Memphis から出土

ワクチンの種類と特徴

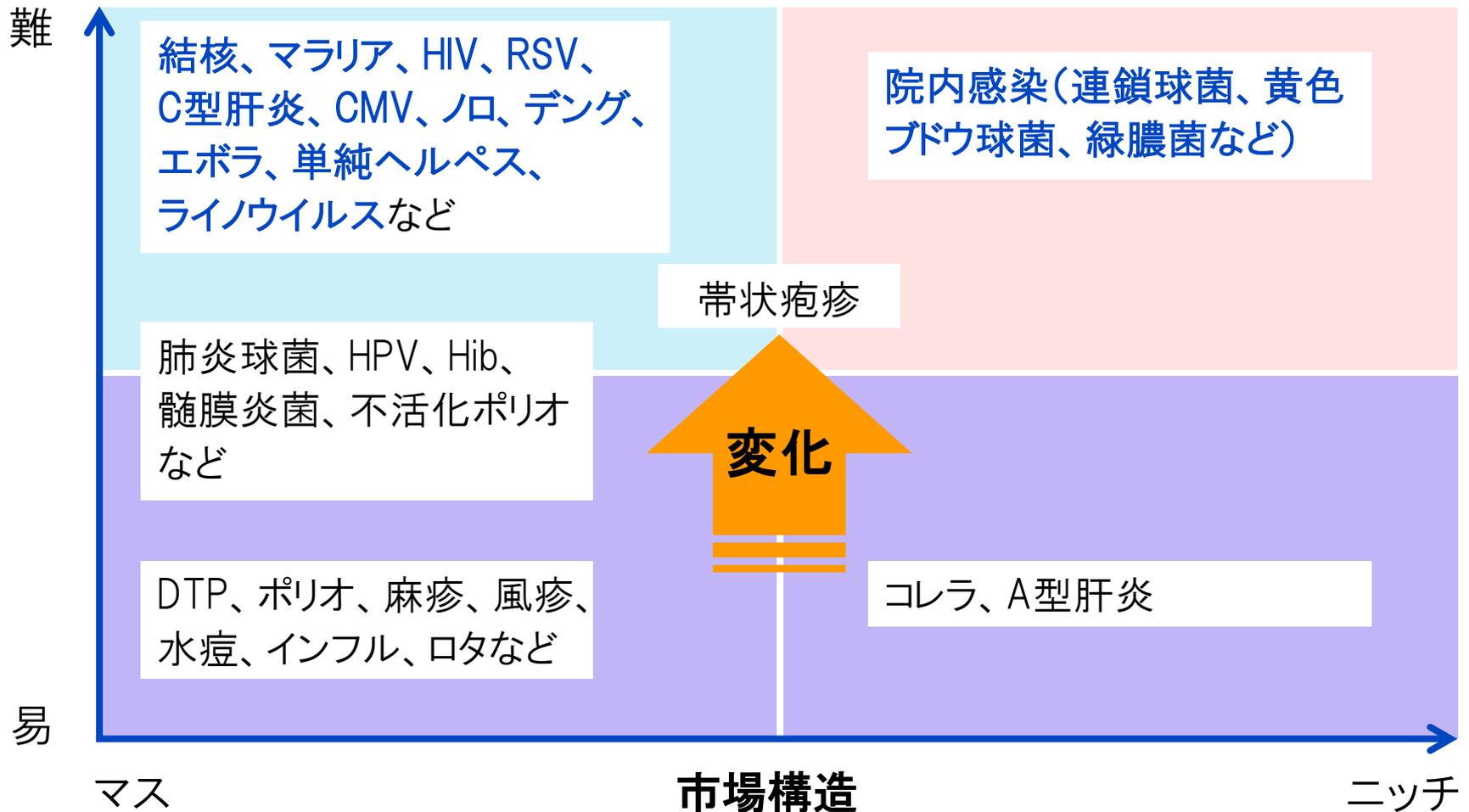
		抗体	副反応
弱毒生ワクチン 	麻疹、風疹、 おたふく、水痘、 ロタ、黄熱、BCG	+++	+++
不活化ワクチン 	インフルエンザ、 日本脳炎、 A型肝炎、B型肝炎、 ポリオ、肺炎球菌、 Hib、DPT	+	+ ~ ++
新しいワクチン 	VLPワクチン等 (HPV、インフルエンザ)	+ ~ +++	—

既存のワクチン(定期接種)

		米国	ドイツ	日本
小児	DTaP: ジフテリア・破傷風・百日咳	○	○	○
	ポリオ	○	○	○
	MR: 麻疹・風疹	○	○	○
	Hib	○	○	○
	肺炎球菌	○	○	○
	HPV: ヒトパピローマ	○(男女)	○	一時中止
	髄膜炎菌(ACYW)(B)	○	○	
	ムンプス: おたふく	○	○	
	A型肝炎	○		
	B型肝炎(HBV)	○	○	○
	ロタ	○	○	
	水痘	○	○	○
	インフルエンザ	○		
	結核			○
	日本脳炎			○
成人	インフルエンザ	○		
	Td/Tdap*	○		
	MR: 麻疹・風疹	○	○(麻疹のみ)	
	ムンプス	○		
	HPV: ヒトパピローマ	○		
	水痘	○		
高齢者	肺炎球菌	○	○	○
	带状疱疹	○		
	インフルエンザ	○	○	○
	Td/Tdap*	○		

*Td : ジフテリア(半量)・破傷風、Tdap : ジフテリア(半量)・破傷風・百日咳

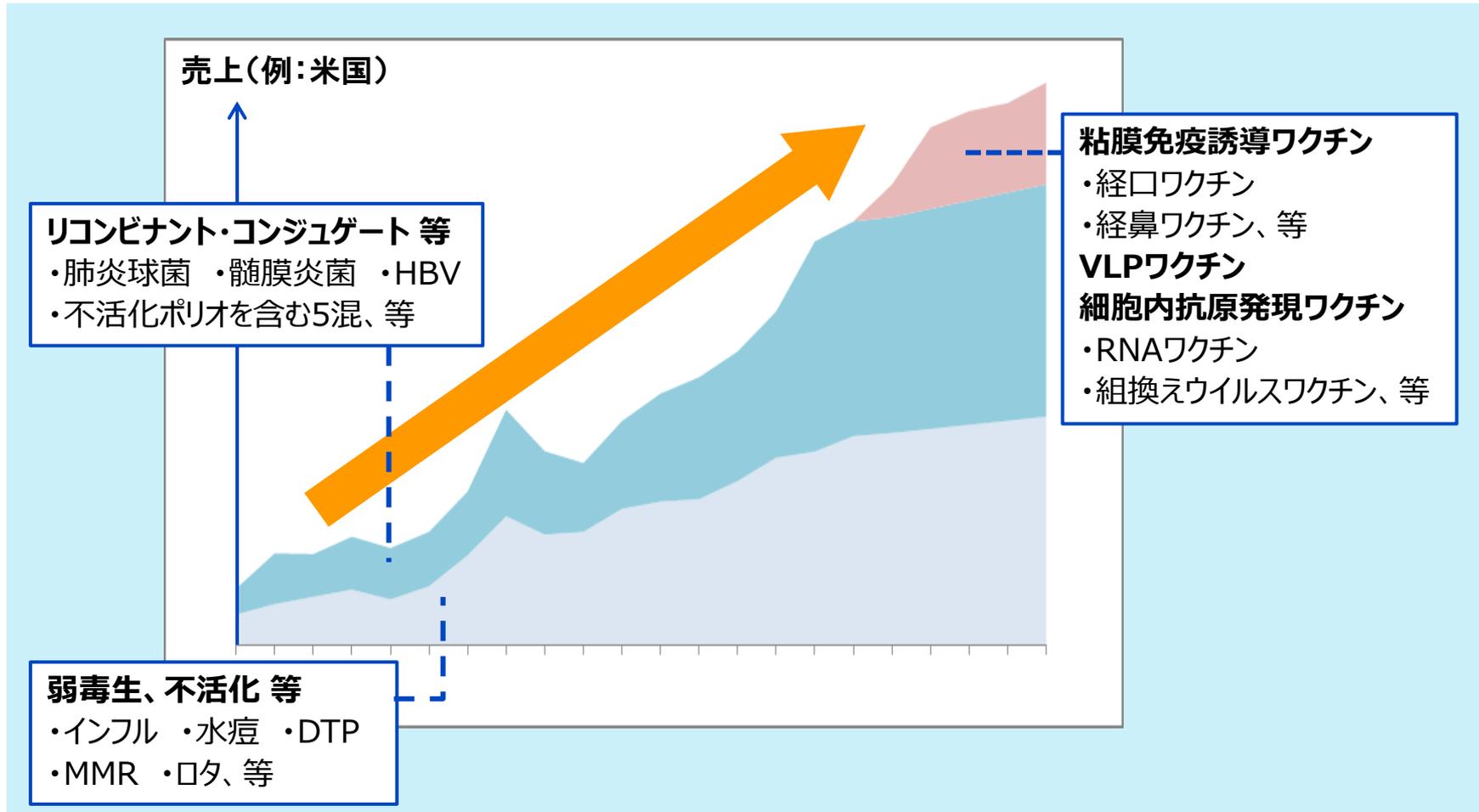
ワクチンのターゲット疾患（現在～将来）



HIV; human immunodeficiency virus, RSV; respiratory syncytial virus, CMV; cytomegalovirus, HPV; human papilloma virus, DTP; Diphtheria, Tetanus, Pertussis

ワクチンの技術の進化

技術の革新とともにワクチンの種類と改良ワクチンが増加



ワクチン事業を取り巻く外部環境

ワクチン事業を取り巻く環境

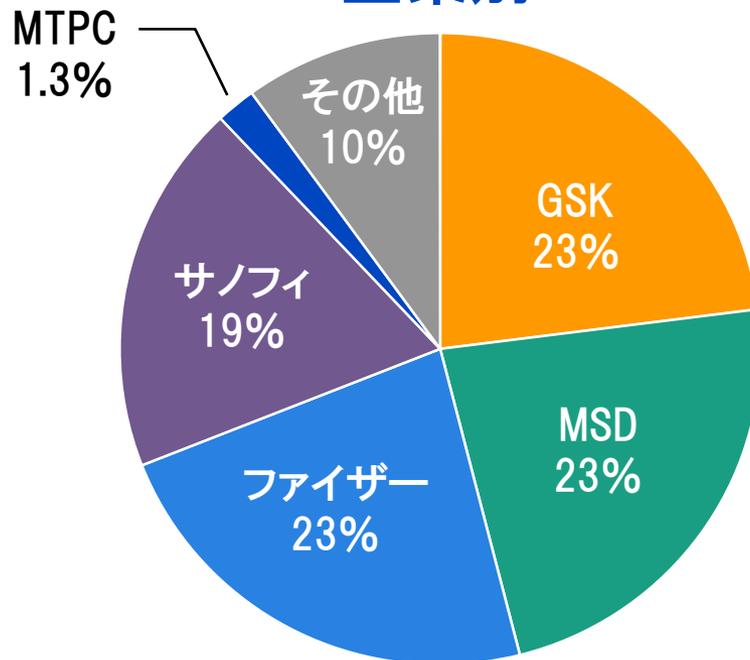
- ▶ 予防接種・ワクチンは国民の生命と安全を守るために必須の保健サービスであり、「予防接種・ワクチンで防げる疾病は予防すること」という基本理念が国民に浸透し、「ワクチンは、感染症対策のみならず国家安全保障の根幹」とされている。
- ▶ ワクチンの開発の難しさに加え、承認前より大量生産可能な設備の建設リスクを負うなどの背景もあり、参入障壁面での高さがあり、大手数社が寡占する状況であった。
- ▶ 一方、マーケットとしては、近年、肺炎球菌ワクチン、HPVワクチンなどが発売され、市場が拡大した。また、2009年のパンデミックワクチン騒動によりワクチンの備蓄や新技術の開発の必要性が再認識され、注目された領域となっている。
- ▶ 今後も新規・改良のワクチンが求められており、新規技術と共に本領域への参入も可能である。

世界のワクチン市場

ワクチンの市場シェア(2016年)

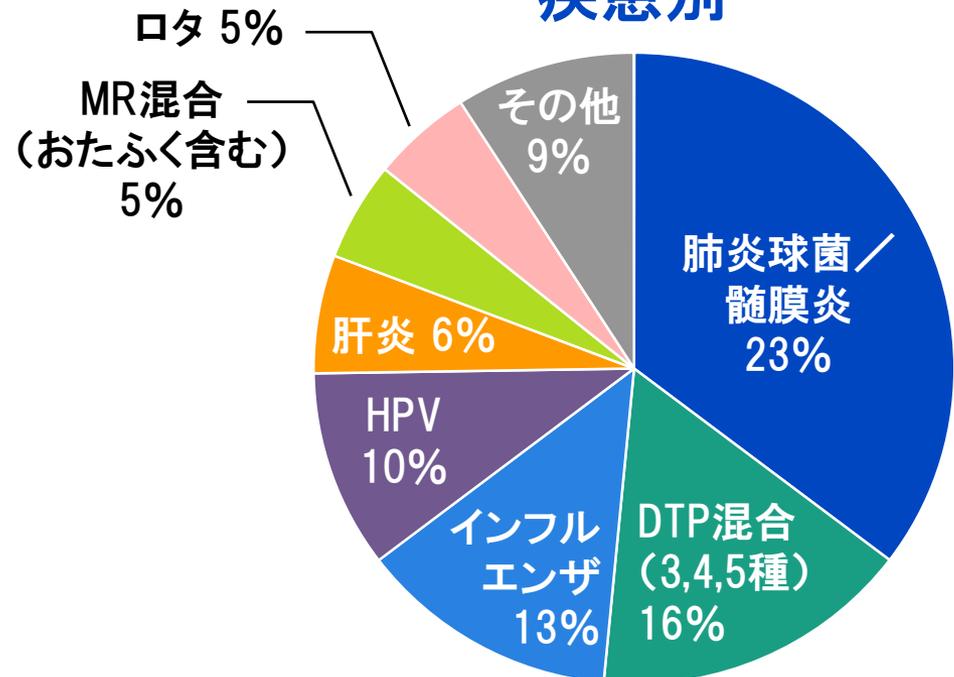
市場規模: 26,000百万ドル

企業別



4大メーカー(GSK、MSD、ファイザー、サノフィ)が市場の大半を占める(88%)

疾患別

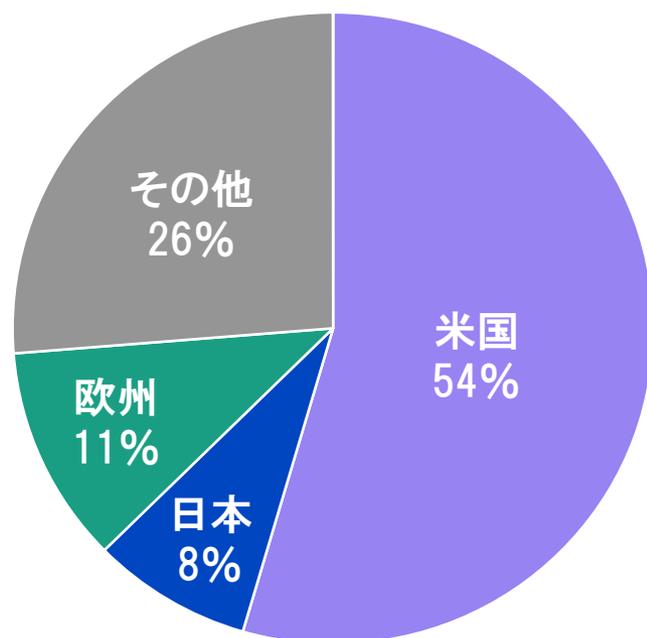


肺炎球菌、小児用混合、インフルエンザが続く

出典: Evaluate pharmaより作成

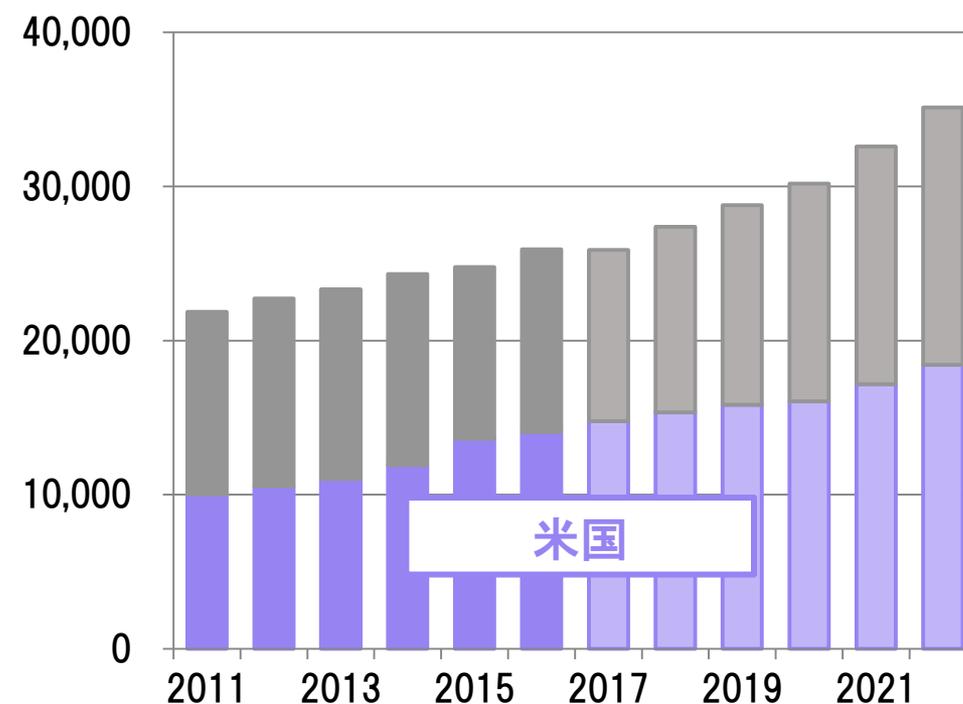
地域別のワクチン市場

国別市場割合(2016年)



市場予測(2011-22年)

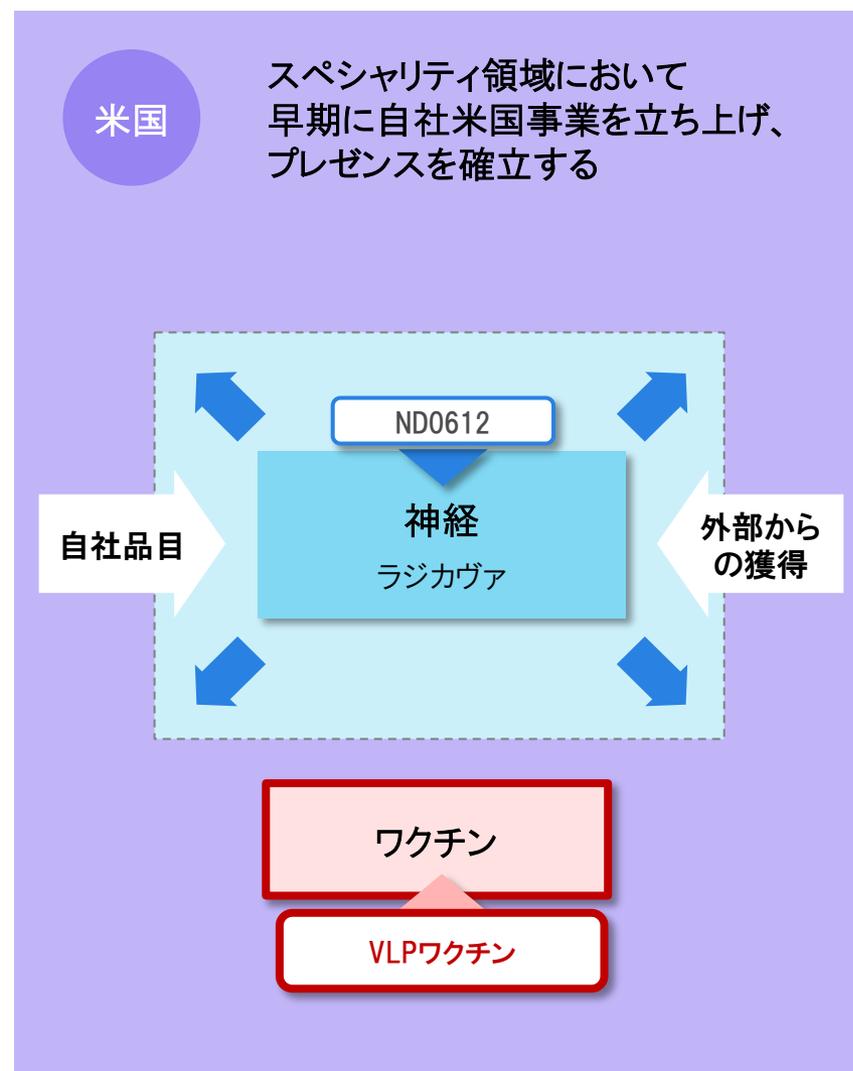
(百万ドル)



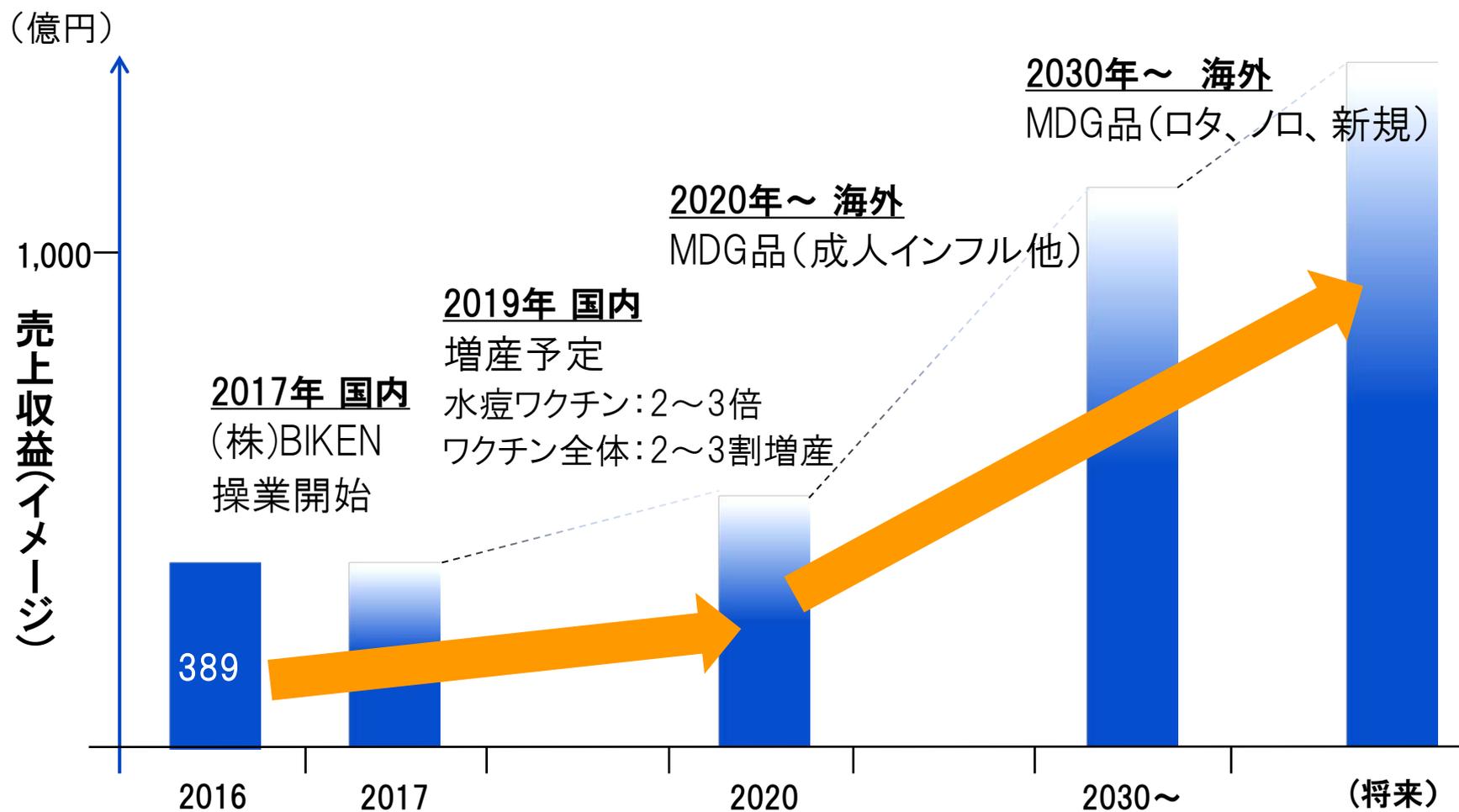
出典: Evaluate pharmaより作成

MTPCのワクチン事業戦略

2020年にむけた事業戦略



目標数値(売上1000億円以上を)



国内事業の強化に向けて

BIKEN財団とMTPCの提携の歴史



水痘ワクチン



インフルエンザ
ワクチン



麻しん風しん
ワクチン



日本脳炎
ワクチン



テトラビック (DPT-IPV)

1934年

BIKEN財団*設立

1961年

田辺三菱製薬
(旧田辺)が
BIKEN財団品の
販売を開始

1990年以降

BIKEN財団品海外輸出の提携

2010年以降

テトラビック、5混ワクチン等の
共同開発

2017年5月

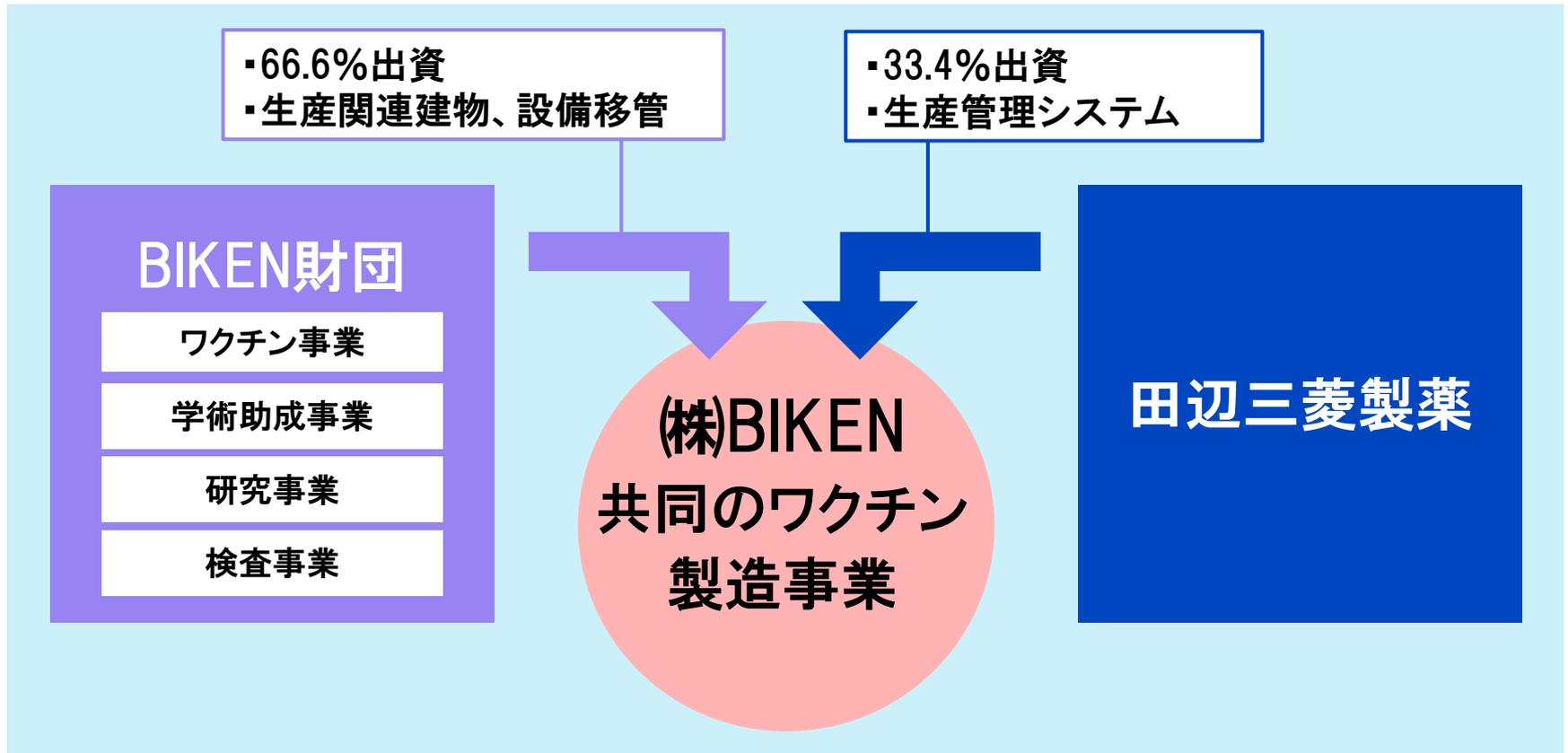
合併会社設立の
最終合意

2017年9月1日

合併会社操業

* 一般財団法人 阪大微生物病研究会

株式会社BIKENの設立による連携強化



生産基盤の強化を加速し、
国内外で競争力のあるワクチンの安定供給を実現

生産規模の拡大に向けて



八幡事業所
51,842㎡ 1946年設立



瀬戸事業所
165,165㎡ 2011年設立

- ▶ 2017年9月 株式会社BIKENが操業開始
- ▶ 瀬戸事業所が本格稼働予定
- ▶ 2019年に水痘ワクチンを2～3倍、ワクチン全体を2～3割増産予定
- ▶ 製造品目：
 - ・インフルエンザワクチン ・水痘ワクチン ・麻しん、風しんワクチン
 - ・日本脳炎ワクチン ・百日せき、ジフテリア、破傷風ワクチン、 他

ワクチン開発プロジェクト (国内/共同開発品)

Open Up the Future



2017年9月時点

プロジェクト	ステージ	特徴
トリビック	承認	<ul style="list-style-type: none">• BIKEN財団*と共同開発• 二期用として再販売準備中
MT-2355	Ph3 (日本)	<ul style="list-style-type: none">• BIKEN財団*と共同開発• テトラビックとHibワクチンの混合ワクチン• 接種時の用時調整不要の1剤形

* 一般財団法人阪大微生物病研究会

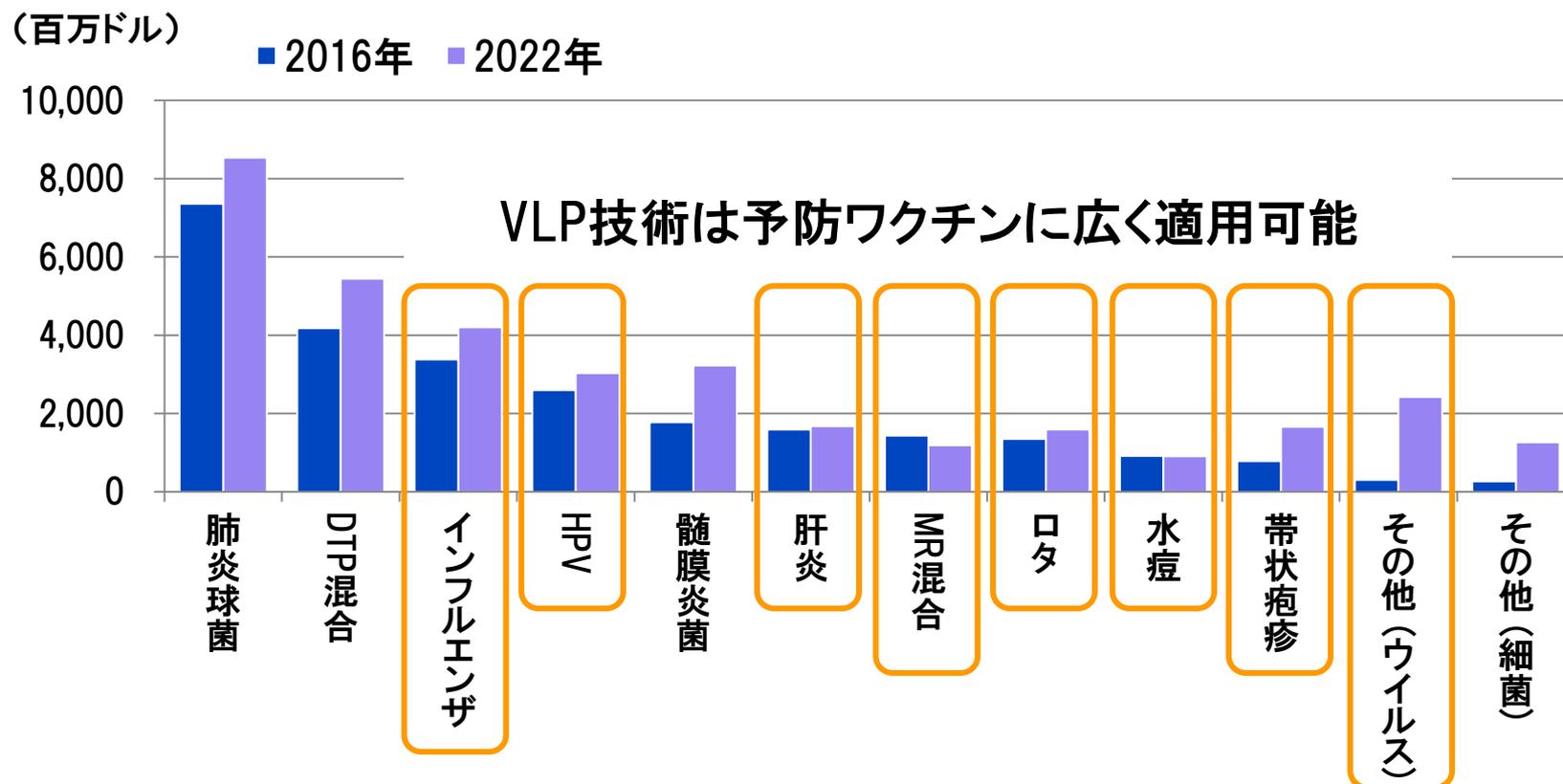
国内開発優先度が高いワクチンへの対応

- ▶ 麻しん・風疹を含む混合ワクチン:MMR、MRV、MMRV
- ▶ 百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合(DPT-IPV)ワクチンを含む混合ワクチン:5混、6混
- ▶ 経鼻投与ワクチンなど改良されたインフルエンザワクチン
- ▶ RSウイルスワクチン
- ▶ 帯状疱疹ワクチン

出所：厚生労働省「予防接種に関する基本的な計画」より抜粋)

海外戦略について

VLP技術適用可能性



* DTP混合ワクチンの構成成分のうち、Polio・HepatitisはMDG技術を適応可能

DTP混合：Diphtheria-Tetanus-Pertussisを含む混合ワクチン(Polio, Hepatitis B, Hibを混合した製品も含む)

HPV：Human papillomavirus MR混合：Measles-Rubellaを含む混合ワクチン(Mumpsを混合した製品も含む)

その他(ウイルス)：天然痘、日本脳炎、ダニ媒介、デング熱、ノロ、CMV、RSV

その他(細菌)：結核、炭疽菌、コレラ、ディフィシル、ブドウ球菌

出典：Evaluate pharmaより作成

ワクチン開発プロジェクト (海外／新規ワクチン及び改良ワクチン)

2017年9月時点

プロジェクト	ステージ	特徴
季節性VLP インフルエンザワクチン	Ph3 (米国、カナダ) <ul style="list-style-type: none"> 成人を適応にPh3開始(8月) 2020年に北米での販売開始を目指す 	<ul style="list-style-type: none"> 植物由来ワクチン製造技術を利用 ウイルス様の構造を持つことによる高い有効性、遺伝子を含まないことによる安全性を期待
H5N1VLP インフルエンザワクチン	Ph2 (カナダ)	
ロタVLPワクチン	非臨床	
ノロVLPワクチン	非臨床	
他VLPワクチン	探索	

注意事項

本資料に記載した一切の記述内容は、現時点での入手可能な情報に基づき、一部主観的前提をおいて合理的に判断したものであり、将来の結果はさまざまな要素により大きく異なる可能性がありますので、ご了承ください。



メディカゴ社 (Medicago)

**アプローチの変革
～ワクチンやタンパク製剤～**

ブルース・クラーク
社長兼最高経営責任者
2017年9月27日

メディカゴ社の概要

Focus	Vaccines & Therapeutic Proteins
Manufacturing technology	Transient expression in plants
Vaccine technology	Virus-like particles
Employees	~300+
Success story	Innovative Canadian Vaccine Technology Potential advantages over current vaccine technologies (efficacy, cross protection) Pandemic Supply advantages
Headquarters, laboratories & cGMP facilities	HQ in Quebec City, CANADA Research Triangle Park, NC, USA



メディカゴ社の概要 : グローバル活動



 **Canada**

- Head office in Quebec City
- 215+ employees
- R&D laboratory
- Pilot facility



 **USA**

- Research Triangle Park, Durham, NC
- 110+ employees
- Commercial cGMP facility



VLPワクチン 植物を用いた製造工程（一過性の遺伝子発現を利用）



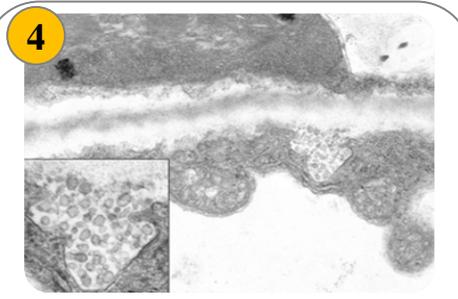
1
出発物質
• 遺伝子
• 植物



2
浸潤
• ベクターを葉の組織に浸潤させる



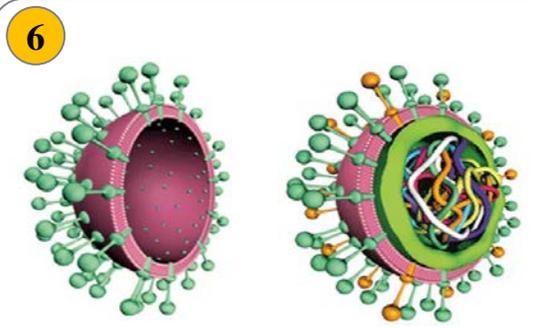
3
培養(7~10日間)
• 植物による組み換え遺伝子生産物の蓄積



4
抽出
• 植物から生産物を溶液中にリリース



5
精製
• 高純度の製品とする



6
VLP **インフルエンザウイルス**



- **VLPは19日間で準備**
 - 2009年、WHOによる遺伝子情報取得から19日後にH1 VLPの製造を発表しました。
- **1ヵ月で1000万ドーズを製造**
 - 2012年、植物をベースとしたH1N1インフルエンザワクチン1000万ドーズを製造したことを発表しました。

VLPワクチン 製造上の特徴・優位性

LEAD TIME (迅速)

- 5~6週間で臨床グレードのワクチンを提供
- 迅速なワクチン製造 + 用量節減 = 生産能力の拡大
- 30日間で1,000万ドーズ分 (DARPA 2012)

SIMPLE (簡便)

- 遺伝子組み換え植物を使用しない
- 植物染色体への遺伝子組み込みの必要がない
- 高い収量

SCALABLE (拡張性)

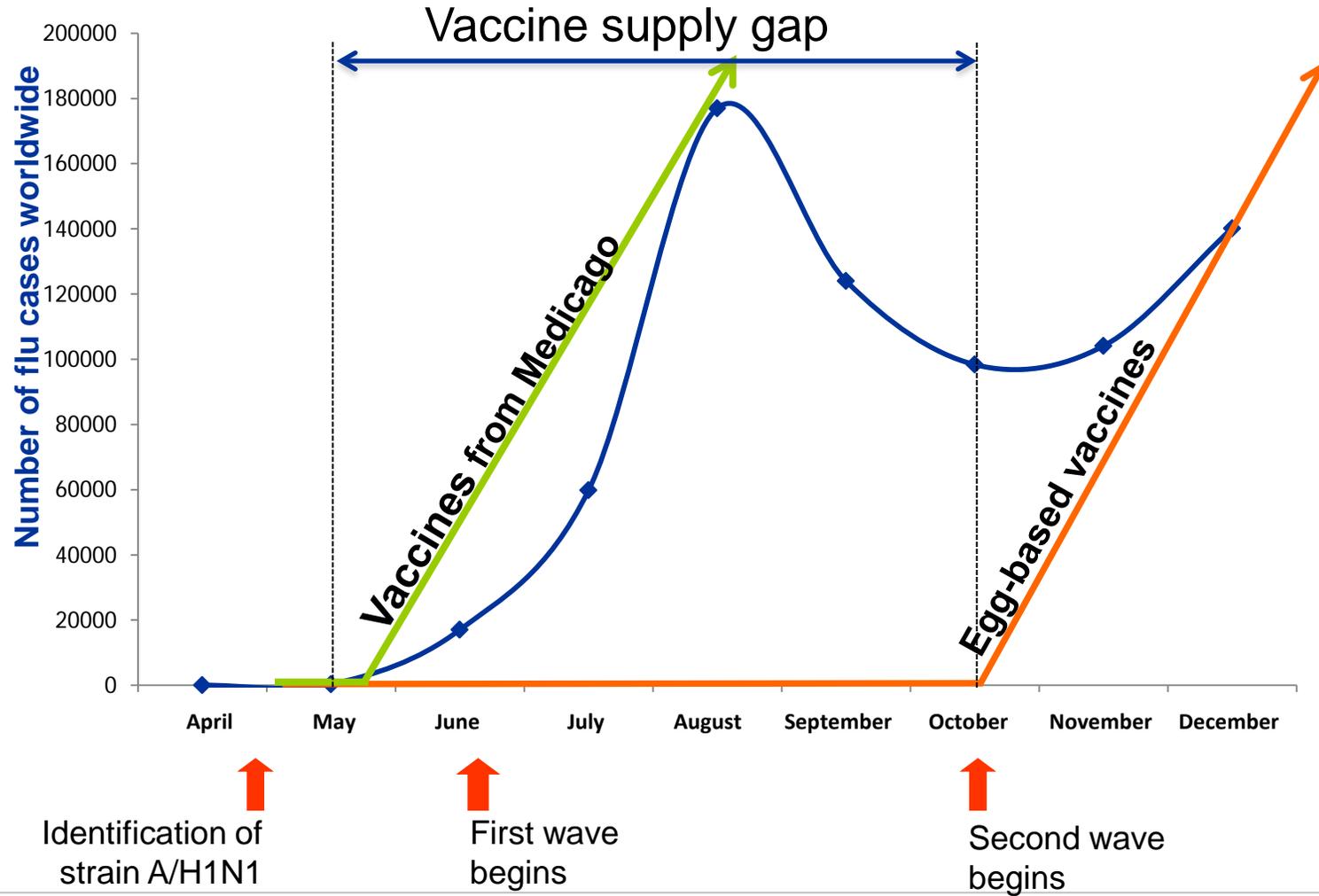
- 培養の場合に比べてスケールアップの際のリスクがない
 - 植物は1本でも、10,000本でも同じ生育条件を必要とする
- 培養に比べて低コストである
- 市場のニーズに合わせて生産量の調節が可能

VERSATILE (汎用性)

- 異なるタンパク質、またはサブユニットの同時発現が可能
- ワクチンから抗体まで応用可能な技術



VLPワクチン アウトブレイク時の初期対応能力 (H1N1 Pandemic)



メディカゴ社VLPワクチンは、業界をリードするテクノロジーであり、植物ベースの初のインフルエンザワクチンである

ワクチン技術の発展（インフルエンザワクチンの例）

弱毒生ワクチン

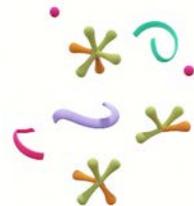


First live attenuated flu vaccine developed in the 1930s

- Mimic natural infection
- Strong antibodies response (T cells & B cells)
- Risk: can revert towards virulent form
- Difficult to produce in scalable setting

- **Flumist** (AZ), licensed in 2003

スプリット (不活化ワクチン)



First split flu vaccine licensed in 1968

- Less reactogenic than whole virus vaccines but low immunogenicity: need to use adjuvant
- No Cell-Mediated Immune response
- Long production process

- **Fluzone** (Sanofi Pasteur)
- **Fluarix, Flulaval** (GSK)
- **Afluria** (Seqirus)

サブユニットワクチン



First subunit flu vaccine licensed in the 1980s

- Safe: lacking core genetic material
- Need adjuvant

- **Fluad, Fluvirin, Flucelvax** (Seqirus)

遺伝子組み換えワクチン

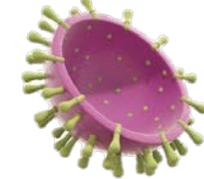


First recombinant flu vaccine licensed in 2013

- Safe: lacking core genetic material
- Strong immune response
- Expensive to develop
- No Cell-Mediated response documented

- **Flublok** (Protein Sciences, acquired by Sanofi Pasteur)

ウイルス様粒子 (VLP)



First VLP quadrivalent flu vaccine candidate entered Phase III in 2017

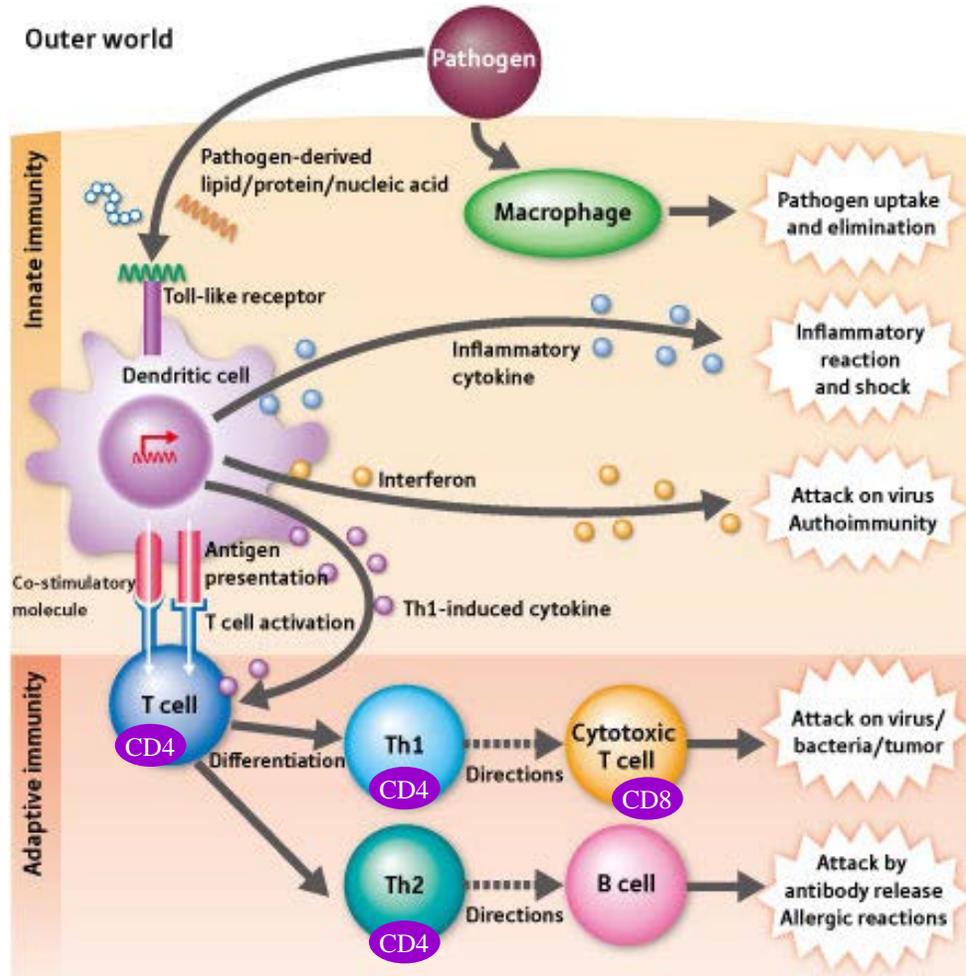
- Medicago's VLP is similar to a wild-type virus
- Lacking core genetic material (non-infectious)
- Highly efficient way to present antigens to the immune system

- **Medicago vaccine candidate**

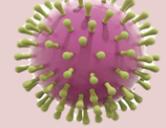
Egg-based vaccines
Cell-based vaccines
Plant-based vaccines

植物ベースのVLPワクチンは、感染した場合と同じ免疫反応を誘発できるという共通の特徴を持つ

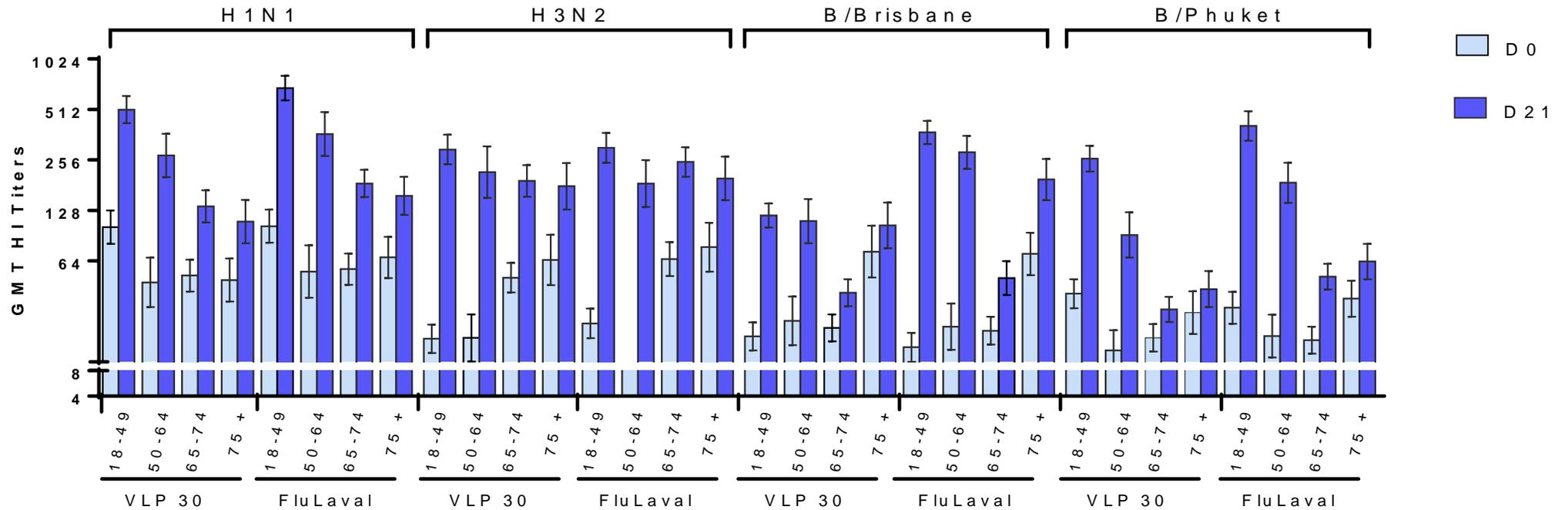
Different immune responses:



Immune responses in case of flu infection & flu vaccination:

Immune Effectors	Infection	Vaccines	
		Split Vaccines (egg-based)	VLP
			
Innate Immunity (Macrophages, NK cells, Dendritic Cells)	+++	+	+++
Humoral Immunity (Antibodies)	++ in young +/- in the elderly	+++	++
T Cell Immunity (T helper)	++	+/-	++
T Cell Immunity (CTL)	++	- (literature)	+ (demonstrated in mice)

臨床試験 2016年の比較試験におけるHAI抗体レベル (2016 P2 trial NCT02768805 and NCT02831751)



- 重要事項: HAI測定用試薬は、鶏卵ワクチンに適した試薬を用いるためバイアスがある
- 試薬バイアスがない場合、承認済みワクチンと同等の免疫原性である

非臨床試験における所見

NIAID sponsored study

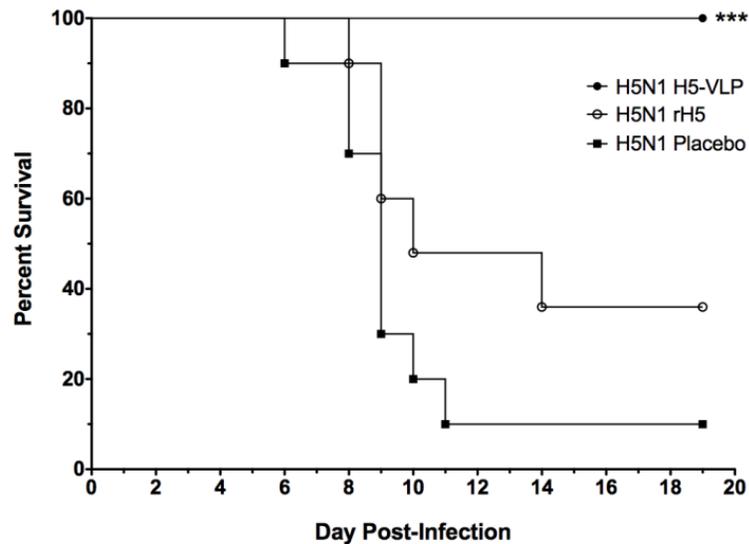


動物におけるH5 VLPワクチン単回投与後の交差防御能 * を認める

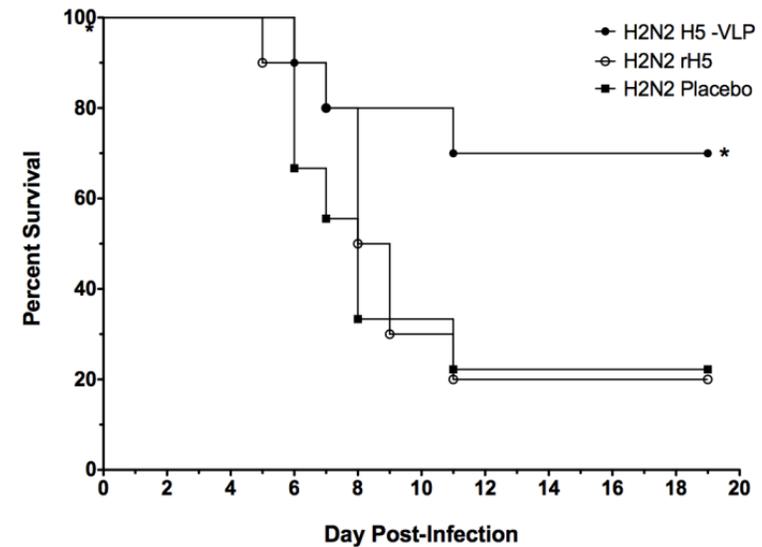
* 標的としたウイルス株とは異なるウイルス(変異ウイルス等)にも感染予防効果を発揮する

- H5N1 Vietnam (100%) 及びH2N2 Japan (70%) に対する防御能

Challenge against heterologous H5N1 Vietnam



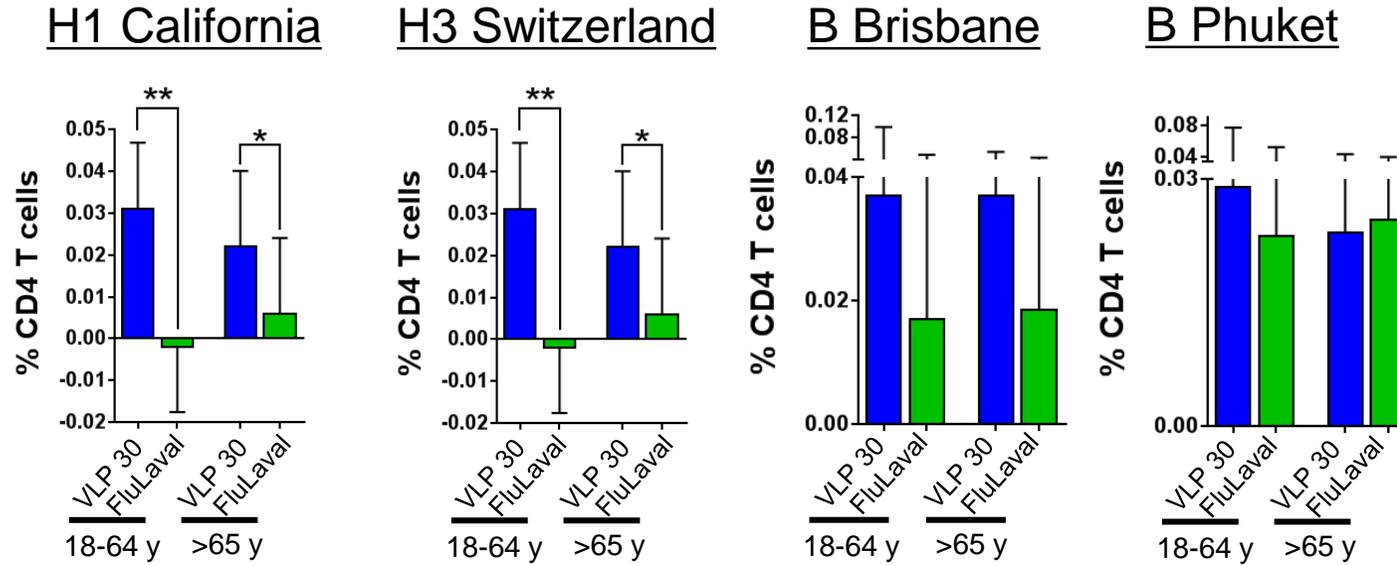
Challenge against heterosubtypic H2N2 Japan



VLPは全ての群において細胞性免疫反応を惹起する

: 2016 study measuring CD4+ T cell response (D21-D0) (2016 P2 trial NCT02768805 and NCT02831751)

ワクチンがマッチした株



No significant increase between D0 and D21 with FluLaval T in healthy adults

No significant increase between D0 and D21 with FluLaval T in healthy adults

P<0.05*, P<0.01**, P<0.001*** Pairwise comparison of treatment groups uses Tukey-Kramer test after fitting a fixed effect model, or non-parametric Wilcoxon rank-sum test. 30 subjects per group for 18-64y, 45 subjects per group for >65y.

VLPワクチンは、成人と高齢者のどちらにおいても、全てのワクチン株に対する著しいCD4+ T細胞反応を惹起する

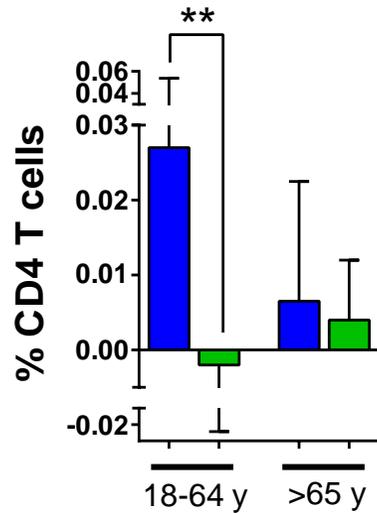
- FluLavalはB株のみに対する特異的なCD4+T細胞反応を示した

VLPは全ての群において細胞性免疫反応を惹起する

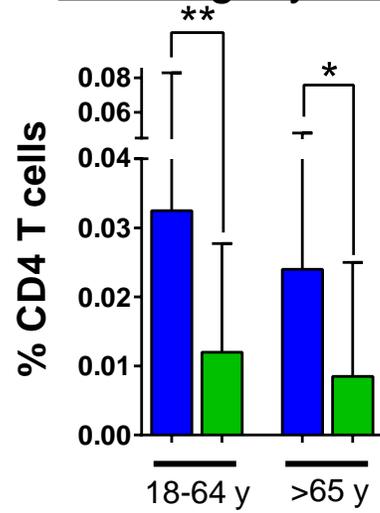
: 2016 study measuring CD4+ T cell response (D21-D0) (2016 P2 trial NCT02768805 and NCT02831751)

ワクチンがマッチしなかった株

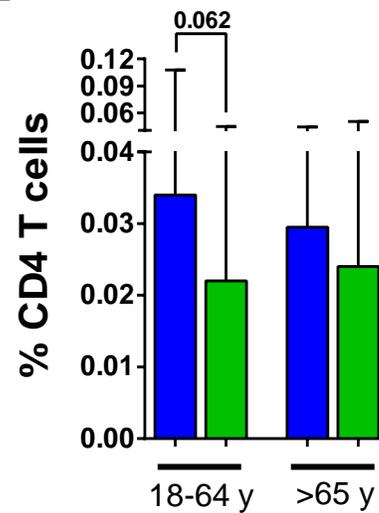
H1 Brisbane/2007



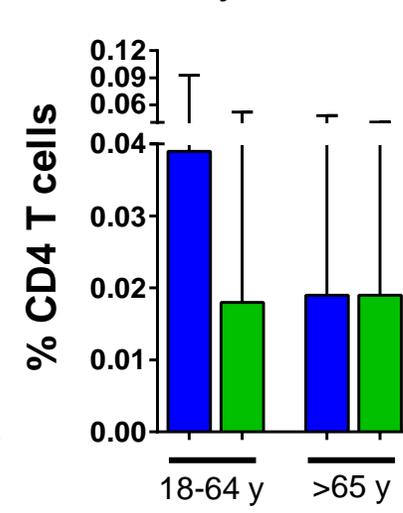
H3 Uruguay/2007



B Florida/2006



B Malaysia/2004



P<0.05*, P<0.01**, P<0.001*** Pairwise comparison of treatment groups uses Tukey-Kramer test after fitting a fixed effect model, or non-parametric Wilcoxon rank-sum test. 30 subjects per group for 18-64y, 45 subjects per group for >65y.

VLPワクチンはワクチンがマッチしなかった株に対しても著しいCD4+ T細胞反応を惹起する

季節性インフルエンザワクチン(4価) – 第II相臨床試験の結果

今日までに5件の臨床試験が終了している

■ ハイライト:

- 2820名の被験者(年齢18~64歳及び65歳以上)を対象とした5件の試験が終了した – 安全性が証明された

■ 第II相臨床試験の結果:

- 30 µg/株は以下の特徴を持つ至適用量である:
 - » 健康な成人被験者における認可基準を満たす
 - » 最適な抗体反応及び細胞性反応を提供する
- 抗体反応は承認済みワクチンに匹敵する
- 細胞性免疫反応は標準用量の対照ワクチンよりも高い
- VLPワクチンは承認済みワクチンより広範な免疫反応を惹起し、ワクチンミスマッチの場合は、交差防御が生じる可能性がある
- 第II相試験終了時のFDAとの会議: 成人及び高齢者(年齢65歳以上)の両対象における第III相試験の実施を支持する

- 10,000名の健康な成人被験者を対象とした第III相ピボタル試験が7カ国において進行中である



メディカゴ社のプラットフォーム及びVLPテクノロジーは、 アンメット・メディカル・ニーズとワクチンテクノロジーの課題に対応する

現行のワクチンテクノロジーはいくつかの困難な課題に直面している:

- 不活化の方法によって、またインフルエンザの場合はスプリットによって免疫原性が低下
- ワクチン開発のためのウイルス生産能力の限界（ノロウイルス）
- 野生型ウイルスに対する防御の欠如
(デング熱ウイルス及び、その他のフラビウイルス)
- ワクチンとしての弱毒化ウイルスに関連するリスク
- 鶏卵法ワクチンの生産スケジュール
- 細胞ベースワクチンの生産コスト

遺伝子組み換えワクチンは標的抗原に対してより安全なワクチンの設計と生産が可能であるが、サブユニットワクチンは免疫原性が弱く、細胞性免疫を刺激できないという欠点を抱えている

メディカゴの競争上の優位性:

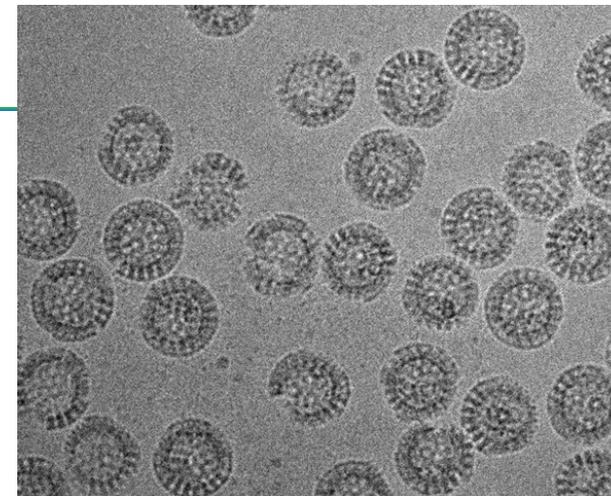
- ウイルス様粒子(VLP) は感染能を有さず、バランスの取れた強力な免疫反応を誘発できることから、安全性と免疫原性という最高の組み合わせを提供する
- メディカゴ社の登録商標であるVLPExpress™ ディスカバリープラットフォームは、自己集合性VLPの開発に関して最高の能力を提供する
- 植物における一過性発現に基づくメディカゴ社の製造プラットフォームは、新たなワクチン供給が緊急に必要な際の迅速な生産と緊急時対応能力を保証する

VLPワクチンの利点を生かす – ロタウイルス (MTPCとの共同研究)

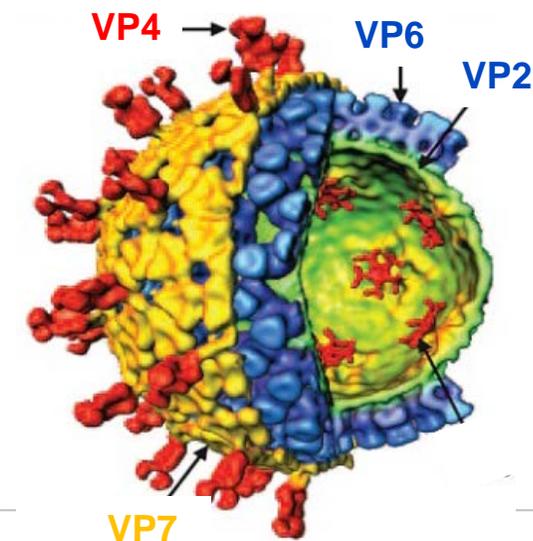
- 3歳未満の小児に重度の下痢を引き起こす
- 現行のワクチンは弱毒化生ウイルスである
 - 腸重積症のリスク
- 米国、カナダにおいては3歳未満の小児の定期予防接種が推奨されている

- 植物システムによって製造される三層VLPの初めての実証
 - 特許により保護
- 植物から製造されたRLP* は腸重積症のリスクを示さない

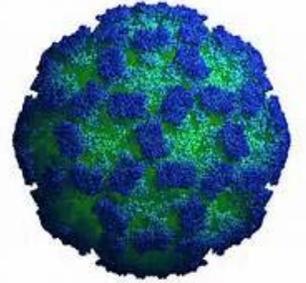
RLP* : Rota-Virus like Particle (ロタウイルスのVLP)



Plant-produced rotavirus-like particles containing VP2, VP6, VP7, VP4 from G1 genotype

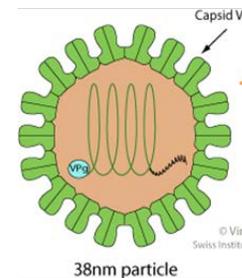


VLPワクチンの利点を生かす – ノロウイルス

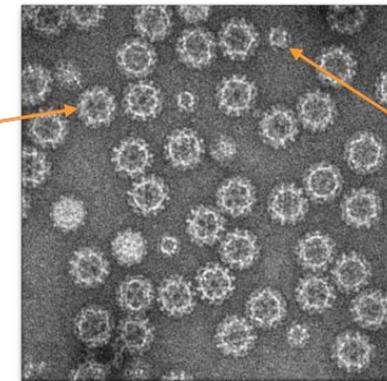


- 小児、成人、高齢者に重度の下痢を引き起こす
- 医療上のニーズが満足されておらず、既存のワクチンが存在しない
 - 成人を対象とした第II相試験を武田薬品工業が実施中
- ロタウイルスとの類似性を持つ市場

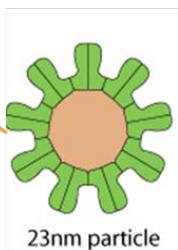
- メディカゴ社は15の遺伝子型を発現させ、高い収量を実現した
- 最初の適応対象は小児患者である
 - ACIP* による推奨とファストトラック指定を受けられる可能性がある
- 動物モデルにおいて評価された筋肉内及び経口という2つの投与経路の可能性はある



credit: © ViralZone



credit: Medicago



23nm particle

Plant-produced norovirus-like particles

* ACIP : 米国予防接種諮問委員会
(Advisory Committee on Immunization Practices)

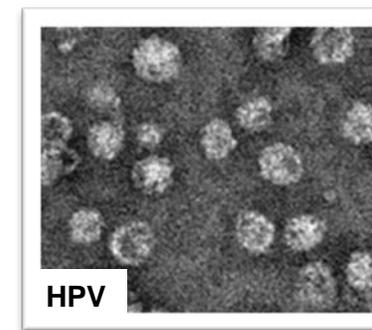
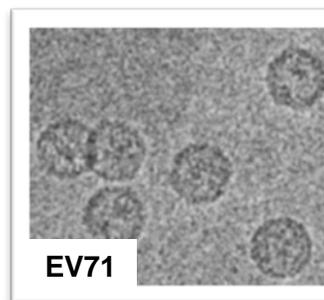
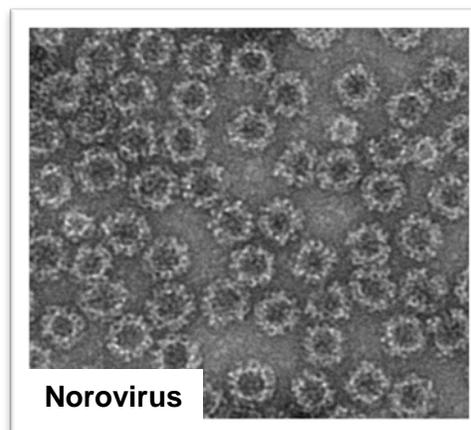
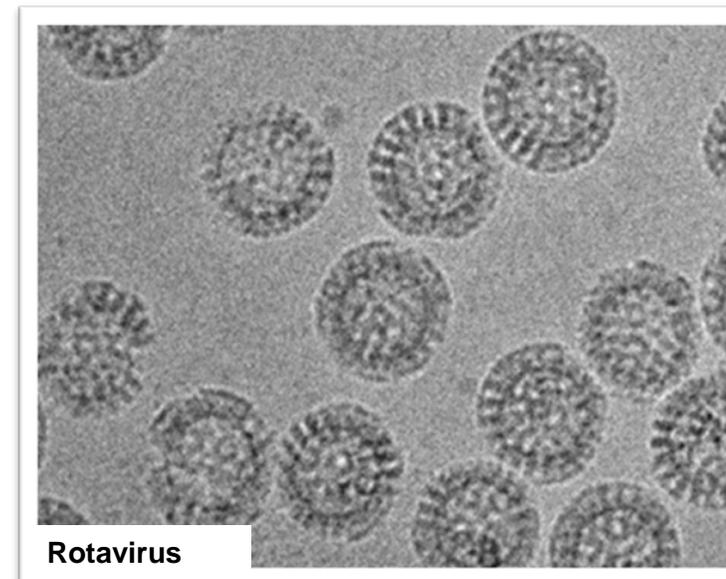
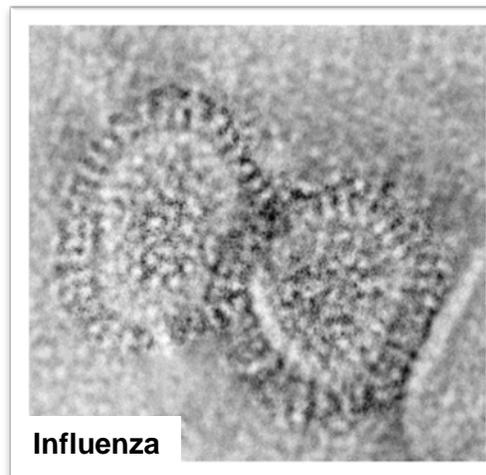
メディカゴ社は20種類を超えるワクチンターゲットに取り組み、 将来性の高いVLPワクチンを開発している

- エンベロープ(外被)を持つウイルス

- Influenza
- West-Nile virus
- Hepatitis B
- HIV
- SARS
- Rabies

- エンベロープを持たないウイルス

- Rotavirus
- Norovirus
- EV71
- HPV



メディカゴ社のプラットフォームには抗体開発を支援する汎用性もある

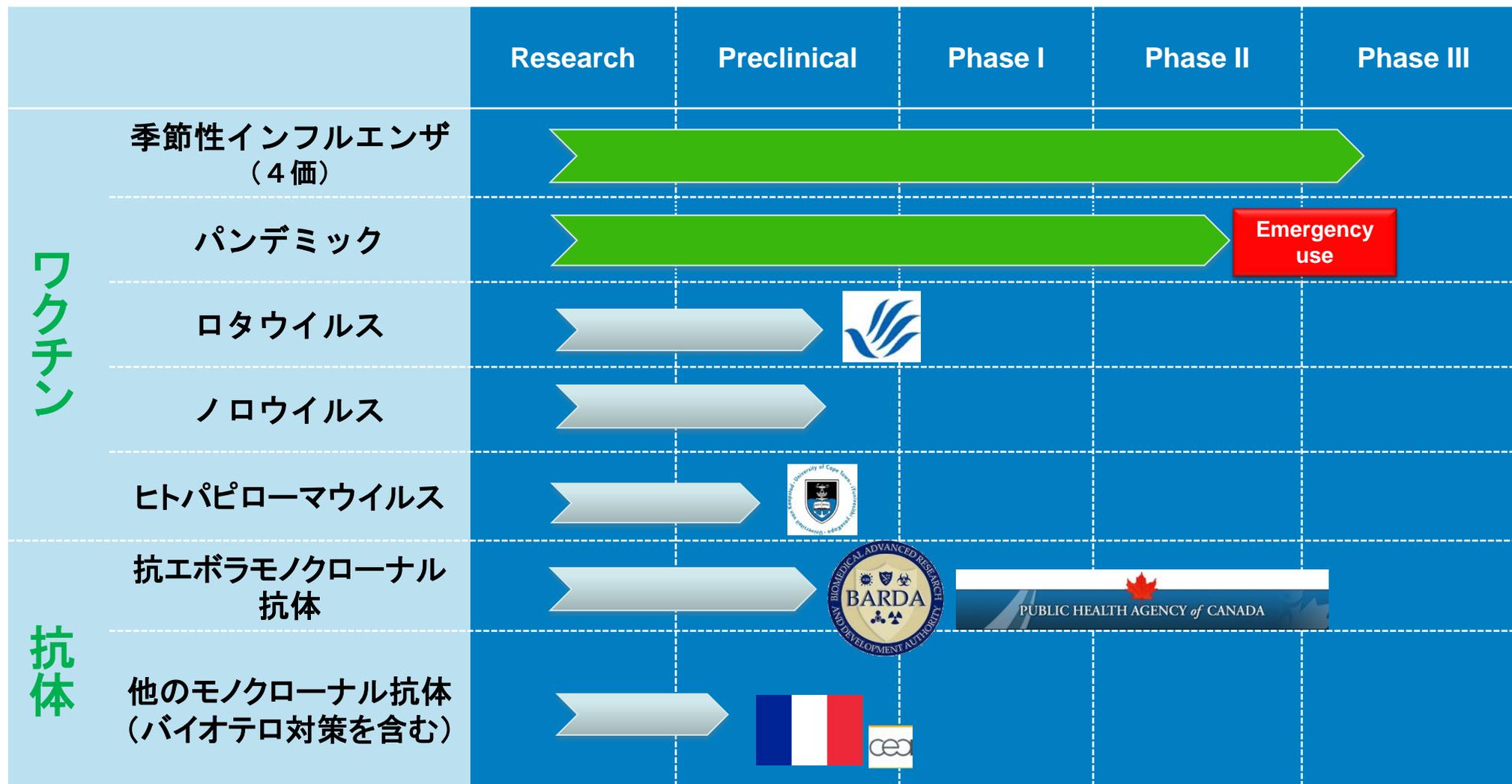
抗体開発は長期におよびコストがかさむプロセスであり、柔軟性の課題を抱える

- 哺乳類の細胞培養系では、基礎研究に使用される一過性発現テクノロジーを製造スケールにまで拡大できない
- 生産に使用される安定した哺乳類細胞株は、長期におよぶスクリーニングプロセスの結果で得られる。
- スケールアップした細胞培養生産では、スケールの変化に伴い、複数の培養パラメータ(振盪条件、ガス交換条件 等)に違いが生じることから、コストがかさみ、リスクが高い

メディカゴ社の競争上の優位性:

- メディカゴ社の一過性発現テクノロジーは、発見研究から製造までのプロセスが統合されるように開発された
 - メディカゴ社の登録商標であるVLPEXpress™ディスカバリープラットフォームは、抗体候補の発見とスクリーニングに関する卓越した能力を提供する
 - 小規模生産で確認された生産手法を、パイロット生産及び大規模生産(同一のアグロバクテリウム株、同一の植物の使用)に直接応用することができる
- メディカゴ社は、抗体の生物活性を高めるための独自の抗体工学テクノロジーを開発した(糖鎖工学)

メディカゴ社 開発パイプライン



メディカゴ社は、42カ国において、779件の特許及び特許出願、並びに11件の商標でメディカゴ社資産を保護しています

Patents and patent application: 779

- 404 granted patents
- 375 pending applications

- Technologies: 49 patent families
- Geographical coverage: 48 countries

- In-licenses: 20 technologies
- Out-licenses: 2 technologies
2 products (country-specific)

Trademarks: 11

- Corporate marks: 6 marks
- Product marks: 4 marks
- Geographical coverage: 6 countries