

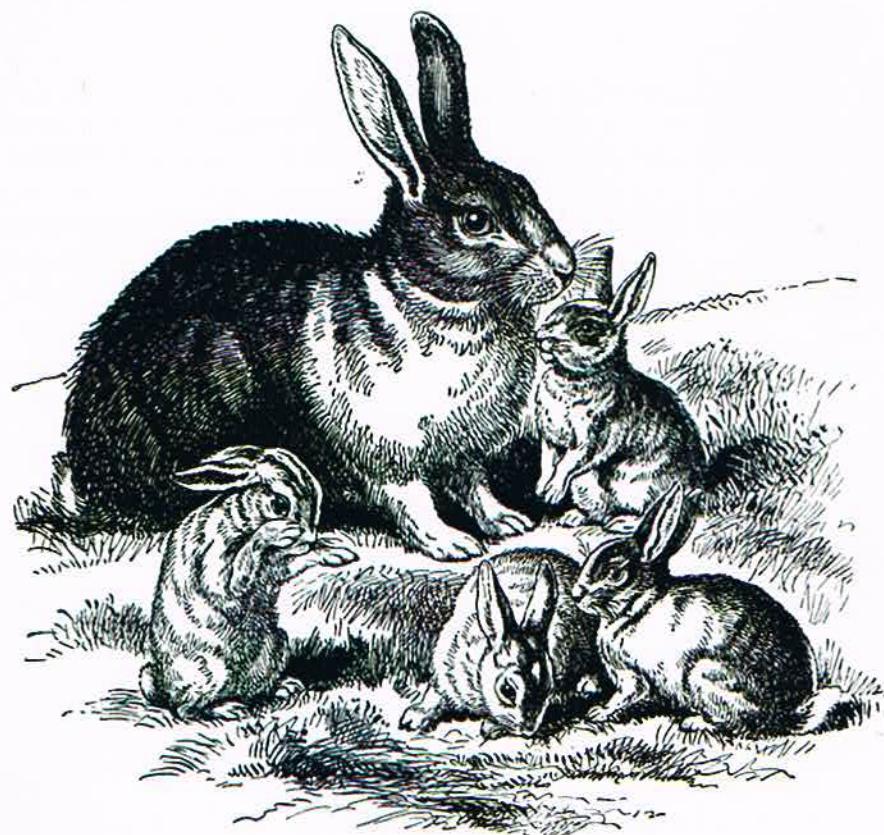
Vol. 28 (2016)

ISSN 0917-2548

日仏獣医学会誌

Bulletin de la Société Franco-Japonaise
des Sciences Vétérinaires

2017年3月発行 第28巻1・2合併号 Mars 2017 Tome 28 No 1-2



A RABBIT FAMILY.



日仏獣医学会
Société Franco-Japonaise
des Sciences Vétérinaires

日仏獣医学会誌 28巻 1・2 合併号目次

鶴病マニュアル CD の配布	2
第 13 回日仏獣医学セミナー in Annecy 報告 池田 忠生 (日仏獣医学会幹事)	3
Programme: Séance de l'Académie vétérinaire de France et de la Société Franco-Japonaise des Sciences Vétérinaires	6
総説: 日本で生まれ、海外で育ち、花開いた動物用医薬品 氏政雄揮 (アームズ株式会社)	17
第53回日仏獣医学研究例会 (H28.2.21.土) (第12回獣医内科学アカデミーと共催) Mini Review 「わが国の野生動物が保有するBartonella」 丸山総一先生 (日本大学教授)	25
Mini Review 「バルトネラを媒介する節足動物の生態とコントロール」 猪熊壽先生 (帯広畜産大学教授)	27
第 27 回日仏獣医学会総会・第 54 回研究例会抄録	
特別講演 1 : 「フランスにおける動物用抗生剤使用モニタリングと耐性菌対策」 杉浦勝明先生 (東京大学大学院農学生命科学研究科教授)	30
特別講演 2 : 「動物のアレルギー研究の進捗」 増田健一先生 (動物アレルギー検査 KK 代表取締社長、理科学研究所人工ワクチン研究チームリーダー)	31
一般講演	
1 同一種となる豚の "Actinomyces suis" と牛の Actinomyces denticolens 関川由里子ら(東京農業大学農学部畜産学科 家畜衛生学研究室)	32
2 ラット免疫細胞の培養液条件による抗原封入赤血球共培養時の免疫性の調査 稲葉彩織ら(千葉工大・工)	33
3 ウィルス遺伝子配列解析からみた神奈川県の牛白血病ウイルス流行動態 増田 卓ら(東京農業大学農学部畜産学科 家畜衛生学研究室)	34
4 新たなアルカリ電解水による抗インフルエンザウイルス効果についての研究 中島隆二ら(生物科学安全研究所等)	35
5 ヒトノロウイルスの代替としてマウスノロウイルスを用いたテラヘルツ水による不活化効果 玄文宏ら(東京大学大学院農学生命科学研究科等)	36
2016 年度日仏会館科学シンポジウム「遺伝子の科学」 「遺伝子科学の昨今、生物学からのアプローチ」 緒方 博之氏 (京大化学研究所・教授)	37
「遺伝子組換え作物の現状と展望」 篠崎 和子氏 (東大大学院農学生命科学研究科植物分子生理学研究室教授)	39
「遺伝性筋疾患に対する治療法開発の現状と展望」 武田 伸一氏 (国立精神・神経医療研究センター)	40
「競走馬の DNA —その遺伝子に刻まれたもの」 戸崎晃明 (公益財団法人競走馬理化学研究所 遺伝子分析部専門役)	41
日仏会館月例講演会: 「科学と文化の対話——文化の多様性宣言は東京で生まれた 服部英二 (元ユネスコ首席広報官・事務局長特別参与)	42
記事: ロマネスク散策 ノートルダム=デュ=ポール聖堂 池田忠生 (日仏獣医学会幹事)	44
日仏獣医学会議議事録及び活動報告	46
日仏獣医学会役員簿	48
日仏獣医学会賛助会員名簿	49
日仏獣医学雑誌投稿規定	50
協賛広告	51

日仏獣医学会誌は日仏の獣医学の架け橋である本学会の活動記録です。また、科学論文以外にもフランスでの研究経験ある先生方の洒落たエッセイや旅行記、研究情報などを掲載しております。先生方からのご投稿をお待ち申し上げております。(事務局)

総説

日本で生まれ、海外で育ち、花開いた動物用医薬品

Animal Medicines Born in Japan, and Then Grown and Bloomed in The World

氏政雄揮 (アームズ株式会社)

Yuki UJIMASA, DVM, MS (AHRMS, Inc.)

2016年6月5日、日仏獣医学会長の長谷川篤彦博士（東京大学名誉教授）からお誘い戴き、フランス・アヌシーで開催された同学会において、標題の『日本で生まれ、海外で育ち、花開いた動物用医薬品』のタイトルで講演する機会を頂戴しました。

イベルメクチンを発見された大村智博士（学校法人北里研究所北里大学 特別栄誉教授）の数々のご功績が昨年（2015年）のノーベル生理学・医学賞の受賞につながりましたが、その一例だけではなく、日本の研究者・製薬企業・化学企業等がうみだす化合物が、日本だけでなく、世界で大輪の花を咲かせている事例は多数あります。それらをご紹介するとともに、今後も、新たな動物薬がさらに世界で花開くお手伝いを弊社が行っておりますことをご紹介致したく存じます。



(左：アヌシー湖付近の街並み)

(右：右から Dr. Bazin,
Dr. Picoux, 長谷川先生、筆者)**世界の動物薬市場およびこれまでの成功事例について****Japanese Animal Health Market**

- Worldwide Animal Health Market
\$27.6 billion* (in 2015)
- Japanese Animal Health Market
\$1.5 billion* (in 2014)

5.5 % of the worldwide market

*: incl. medicinal feed additives
(from various sources)

世界の動物薬市場は2015年の時点で276億米ドル（約2.9兆円）と試算されております。一方、日本の動物薬市場は15億ドル（約1,600億円）と試算されており、全世界市場からみると、5%強を占めるのみです。

しかし後述する通り、日本で発見された化合物や合成された医薬品が、海外市場で

動物用医薬品として積極的に販売され、世界中の動物の健康改善、QOLの向上、公衆衛生の維持に大いに貢献しています。それらをこれからご紹介します。

冒頭でも紹介した通り、2015年は、学校法人北里研究所北里大学 特別栄誉教授 大村智博士が、ドリュー大学 (Drew Univ. USA) 名誉研究フェロー ウィリアム・キャンベル (William C. Campbell) 博士と共に受賞された2015年ノーベル生理学・医学賞が大きな話題になりました。

大村博士と米国メルク社に在職していたウィリアム・キャンベル博士は、静岡県川奈ゴルフコースの土壤から分離された放線菌 (*Streptomyces avermitilis*) から、寄生虫に有効なマクロライド化合物を発見し、エバーメクチン (Avermectin) と命名しました。これまで累計で164億米ドル (1.7兆円) 以上が販売され、多種の動物の寄生虫被害の改善に大きく寄与しています。

Colistin

- It was found by Japanese scientists of Lion Pharmaceutical Co., Ltd. in 1950.
- It had been used for ethical and veterinary fields in 1960-70s.
- It remains one of the last-resort antibiotics for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter*.

多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に有効な治療薬の一つとして欧米および日本で見直されており、貴重な抗生物質であるといえます。その次には1980年代に開発されたピリプロキシフェンが挙げられます。住友化学が発明し、開発したIGR(昆虫成虫調節薬)ピリプロキシフェンは、当初、農薬として販売されていました。そこに、フランスの動物薬専業メーカーであるVirbac SA社が動物薬としての市場性を見出し、住友化学からライセンスを受けて、動物薬として

Endoparasiticide

- Discovery of the avermectin family was made by Dr. Satoshi Omura of Kitasato University and Dr. William C. Campbell of the Merck Institute.
- Dr. Omura identified avermectin from the bacterium *Streptomyces avermitilis* in the soil collected near Kawana Golf Course.
- The 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded jointly to Drs. Campbell and Omura for discovering avermectin.

(Source: Wikipedia)

イベルメクチン以外で、日本から海外へのライセンスの成功事例の一つとしては、まず抗生物質のコリスチンが挙げられます。コリスチンは1950年にライオン製薬(当時)の研究者が発見し、医薬品および動物用医薬品として1960~70年代に使用されました。しかし、副作用の頻度が高いことや他に安全な抗生物質が発見されたことから使用頻度が減少していましたが、近年では、

Other license transactions

- Pyriproxyfen:** Insect Growth Regulator (IGR) invented and developed by Sumitomo Chemical.
– At first, it was used for pesticide/agrochemical by SC.
- Virbac SA** found its marketability as animal medicine, and received the license from SC.
– Now, it is used for many animal medicines worldwide, such as Virbac's Cyclo®, Bayer's Advantage® Plus, Ceva's Vectra® 3D, and so on.

の開発に成功しました。現在では、Virbac 社だけでなく、Bayer 社、Ceva 社など、いくつもの企業で動物薬として開発され、販売されています。

人体用医薬品からのスイッチ動物用医薬品

人体用医薬品からスイッチされた動物用医薬品の例も数多くあります。一例として、人体用では高血圧治療に広く用いられているACE 阻害薬が挙げられます。動物薬としては、慢性心不全の治療薬としての価値が見出されました。

Other license transactions

- ACE Inhibitors for CHF in Japan -

- Enacard® (enalapril) by Merial
- Fortekor® (benazepril) by Elanco (Novartis)
- Vasotop® (ramipril) by MSD
- Apinac® (alacepril) by DS Pharma Animal Health
- Aceworker® (temocapril) by Elanco (Daichi Sankyo)
- Prilium® (tanatril) from Tanabe to Vetoquinol

Tanabe's Tanatril was licensed to Vetoquinol, and marketed as "Prilium®".

その嚆矢である Merial 社のエナラブリル、Elanco 社（旧 Novartis 社）のベナゼブリルが有名ですが、それ以外に、日本企業からは DS ファーマアニマルヘルス株式会社（以下、DS ファーマ）のアラセブリル、Elanco 社のテモカブリルが、それぞれ大日本製薬株式会社（当時）、三共株式会社（当時）が供給元となっています。

また、田辺製薬株式会社（当時）のタナトリルは、フランスの動物薬メーカーVetoquinol社にライセンスされて、Prilium®という製品名で販売されました。

通常欧米の各国では、エナラブリルとベナゼブリルあるいはラミブリルの3剤の内、1~2剤が承認されて販売されているのみですが、日本では、それに加えて日本オリジナルの化合物であるアラセブリルやテモカブリルが人体用として開発され、さらに動物用医薬品としてスイッチされて開発され、獣医師の処方によって動物に投与されています。この状況は、日本ではヒトにおいて高血圧用薬の市場が大きいため、人体用に ACE 阻害薬が日本企業により数多く合成されて、上市されていることが影響していると考えられます。

近年では犬の心不全治療薬の主役が、血管拡張が主体のACE 阻害薬から、強心作用も期待

できるトロポニン C 感受性増強薬のピモベンダンに移っていますが、作用が緩徐で副作用が少ないACE阻害薬の処方は今後の獣医療においても依然残るものと考えられます。

合成抗菌薬も、人体用の関連化合物から動物用に多く転用されている分野といえます。Bayer 社のエンロフロキサシンは人体用のシプロフロキサシンの関連化合物で、DS ファーマアニマルヘルスのオルビフロ

Other license transactions

- FQ Antibacterial Agents in Japan -

- Baytril® (enrofloxacin) by Bayer
- Advocin® (danofloxacin) by Zoetis
- Zeniquin (marbofloxacin) by Zoetis
- Victas® (orbifloxacin) by DS Pharma Animal Health

Orbifloxacin was licensed to MSD, and marketed as "Orbax®".

- Lomeone® (lomefloxacin) by Senju Pharmaceutical
- Infec® (norfloxacin) by Meiji Seika Pharma
- Marbocyl® (marbofloxacin) by Meiji Seika Pharma

キサシンは、人体用のスバルフロキサシンの類似化合物です。オルビフロキサシンは、日本からMerck Animal Health (MSD) 社に導出され、Orbax®の名で、欧米主要国で販売されています。

フルオロキノロン系の抗菌薬はセフェム系の抗生物質と並び、ヒトにおける細菌性感染症治療の切り札であるため、常に耐性菌のモニタリングが必要であり、使用も制限されています。そのため、最近ではフルオロキノロン系抗菌薬の新薬の開発は減少しましたが、その中でもBayer社がpradofloxacinという第三世代のフルオロキノロン系抗菌薬を動物用として開発し、米国FDAの承認を得て販売され高い評価を受けていることは、抗菌薬の合成に長けている日本企業にとってまだチャンスが十分あることを示しています。

日本の製薬企業・化学企業の強み

このように日本の製薬企業や化学企業が創製した医薬品が、新規の動物薬のソースとして、提供できる特異性には、以下の理由があります：

- ・ 日本の人体用医薬品の市場規模は、世界第2位で、10兆円に達します。
- ・ その市場を狙って、国内には小規模から中規模の人体用医薬品製薬企業や化学企業が数多く存在します
- ・ 各社がそれぞれ何年にも亘って、多くの新規化合物をスクリーニングし、人体用医薬品の候補品として開発を進めています。

Japanese particularity as source of new animal drug substances

- The Japanese market size for human ethical drugs is the World 2nd and exceeds US\$ 91 bil.
- Many domestic small to mid-sized human pharmaceutical companies and chemical companies exist in Japan.
- They have been trying many candidates by screening new molecules for many years. So, some can be candidates for animals.

それらの中には、人体用に開発が進んだもののドロップし、動物用に転用されるものもあり、最近では最初から動物用として標的を絞って開発されているものもあります。しかし、人体用医薬品として開発され、あるいは開発中止が決定される場合も含みますが、その後に動物用としてスイッチされて開発することには大きなデメリットがあります。

それは「時間」です。せっかく全く新しい化合物が見出されて、特許の申請が行われても、基本的な特許の存続期間は20年です。人体用として開発するために長い時間がかかる程、動物用として展開する際に残された基本特許の期間は短くならざるを得ません。実は、日本発の化合物がなかなか海外で「花開く」まで育たないのは、日本から海外への導出のタイミングが遅れて、特許のロイヤルティが得られる期間が既に短くなってしまっているためです。そのため、海外の企業が最初に興味を示しても、なかなか契約にまでは至らないケースも少なくありませんでした。イベルメクチンの場合は、最初から動物用医薬品として開発す

ることが決められていたので、世界に特許の網が張られて、ジェネリックが出るまで莫大な利益を創出することができたのです。

近年のスマッシュヒット

そのような状況下で、最初から動物用医薬品として開発することを企図して日本から導出されて、大きく成功する製品が近年生まれています。フルララネルは、日産化学が合成した新規の殺虫成分で、日産化学からMerck Animal Health (MSD)社に導出されました。

ノミ・マダニ駆除薬では月1回投与が用法において主流の中、1回の投与で3ヶ月間、有効であることが本製品の特長で、Bravecto®の名で、全世界で販売されており、

Recent Smash Hit

- Long Acting Ectoparasiticide -

- Fluralaner: A systemic insecticide and acaricide that was invented by Nissan Chemical.
 - It is manufactured by Nissan Chemical and supplied to MSD for the active ingredient of BRAVECTO®
 - Bravecto® was selected as the Best Companion Animal Product 2014 by Animal Pharm.



Latest Successes (1)

- Aratana Therapeutics, Inc. (NASDAQ: PETX) received the following approvals from FDA:
 - Galliprant® (grapiprant) for osteoarthritis pain in dogs in March 2016
 - It acts PGE2 Receptor Antagonist.
 - It will be launched in fall 2016.

受注の増加で売上が予想よりも上振れしていることから、2期連続の最高益など日産化学の好決算にも寄与しています。Bravecto®はその製品の革新性から、"Best Companion Animal Product 2014"に選ばれています。そしてさらに、米国NASDAQに上場しているAratana Therapeutics社は、2016年3月にFDAから犬の骨関節炎の鎮痛を効能として、Galliprant®(一般的名称:グラピプラント)の承認を得ました。既存の鎮痛薬は炎症伝達物質であるPG(プロスタグランジン)類の合成を阻害することが作用機序ですが、本薬は、PGE2受容体拮抗薬であるところが特長です。2016年秋に米国で新発売されています。

また、Aratana社は2016年5月に犬の食欲増進を効能として、FDAから承認を

得た製剤の名はEntyce®(一般的名称:カプロモレリン)といい、2017年2月の新発売を予定しています。本剤は経口の液剤で、主成分であるカプロモレリンは、食欲ホルモンであるグレリンと同じ働きを体内ですることにより、食欲を刺激するという作用機序をもっています。

Latest Successes (2)

– Entyce® (capromorelin) for appetite stimulation in dogs in May 2016, and launched in February 2017.

The product will be an oral liquid that works by mimicking ghrelin, the hunger hormone, to stimulate appetite.

そして、どちらの原薬も、日本のラクオリア創薬という新興の創薬企業がAratana社に導出しているのです。ラクオリア創薬は、ファイザー中央研究所が閉鎖されることに伴い、2008年に設立された創薬ベンチャーで、現在JASDAQに上場しています。Aratana Therapeutics社は、米国で

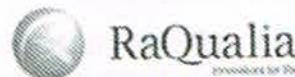
動物薬企業が集積するミズーリ州カンサス市のKC Animal Health Corridorから生まれた新興企業で、その開発力が世界の動物薬業界においても、非常に注目されている企業です。

その注目企業に、日本の創薬ベンチャーが新規の動物用医薬品を2品も提供していることは素晴らしいことです。実は、日本のDSファーマ社も、動物種のグレリンを用いた動物用医薬品の開発に着目し、

2016年8月にJITSUBO株式会社（東京都小金井市）と共同開発・事業化契約を締結しました。動物種のグレリンに関する基本特許の権利は、DSファーマ社が全世界において保有しており、本開発成功時は、日本発の動物用医薬品として世界での販売を予定しています。

Latest Successes (3)

- Both of which RaQualia Pharma licensed to Aratana.
- RaQualia Pharma, Inc. is a drug discovery company founded in 2008 in Japan.



Aratana社のカプロモレリンとの薬効や安全性に違いが見出されて、どちらも日本発の動物用医薬品として、広く海外で動物の健康に役立つことを祈念しております。

まとめにかえて

これからも発展が見込める世界の動物用医薬品市場での成功にチャレンジする企業が、海外の企業だけではなく、日本企業からももっと増えて欲しいと強く期待しております。

今回の日仏獣医学の講演では、「日本企業からの新製品のライセンスに興味のある海外の企業は、ぜひ弊社にご連絡下さい」と呼びかけました。

日本企業の皆様には、「海外に自社の製品を導出したいと考えておられる日本企業は、ぜひ弊社にご連絡下さい」というメッセージを投げかけたいと存じます。

世界の人体薬市場が70兆円あるのに対して、世界の動物用医薬品市場は3兆円です。日本的人体薬市場が10兆円あるのに対して、日本の動物薬市場は1,600億円であり、将に、ニッチ市場です。しかし、人間が消費する食肉生産、公衆衛生の向上、生活に潤いと癒しを与えるペットの健康維持、QOLの向上などのために、動物用医薬品の重要性は今後も増しこそそれ、なくなることは決してありません。この分野に企業として挑戦する価値は十分にあると存じますし、企業の社会貢献という観点からも、非常に意義のあることと確信しております。



学会のスライドより

Title: Animal Medicines Born in Japan, and Then Grown and Bloomed in The World

Author: Yuki UJIMASA, DVM, MS

Organization: AHRMS, Inc. 3-10-9 Oyamadai, Setagaya-ku, Tokyo 158-0086 Japan

Key words: animal medicine, Japan, license, market, export

所在地：アームズ株式会社・〒158-0086 東京都世田谷区尾山台三番10-9