*Development and Safety of Molecular Targeting Drugs**Shinichi Kawai**

分子標的薬の開発と安全性

川合 眞一*

日本炎症・再生医学会の前身である日本炎症学会や日本炎症研究会の時代は、抗炎症薬の研究発表が代表的なテーマの1つであった。抗炎症薬と言っても、当時はステロイドや非ステロイド抗炎症薬が殆どであったが、時代は変わり、最近では炎症性サイトカインなどを標的とした製剤が新規治療薬として画期的な効果を期待されるようになった。こうした分子標的薬としての生物学的製剤は、初期にはサイトカインなどの液性成分を標的としていたが、細胞膜表面の分子を標的とした製剤の有効性も確認され始めている。

2006年3月13日、ロンドンで行われていた第I相臨床試験において、ある製剤が注射された6名の健常人ボランティア全員が一時期ICUに入院するという大事故が起こった(Suntharalingam G, et al. N Engl J Med 2006;355:1018)。死亡例こそなかったが、被験者には重大な後遺症の懸念が残っている。このTGN1412というコードで呼ばれた製剤は、ドイツのベンチャー企業が開発し、製造はやはりドイツの大手製薬企業が手がけた生物学的製剤であり、Tリンパ球の細胞表面抗原であるCD28分子に対するモノクローナル抗体であった。CD28は、抗原提示細胞とTリンパ球の相互作用に必須の分子であることから、これを阻害すれば自己免疫疾患の治療に有効性が期待される。対象疾患としては、関節リウマチなどの自己免疫疾患が考えられていた。実際、CD28分子の類似蛋白であるCTLA-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4)をIgGのFc部分と融合させたアバタセプトという製剤は、米国では関節リウマチへの適応症が承認されている。ところが、後になって、TGN1412は刺激型の抗CD28抗体であったため、Tリンパ球を強力に刺激して被験者全員をサイトカインストームに陥らせたことが分かった。

例えば、最近の臨床現場では、腫瘍壊死因子(TNF) α を標的としたモノクローナル抗体製剤や、受容体製剤による関節リウマチ治療が当たり前になってきた。こうした生物学的製剤の効果は顕著であり、関節リウマチの関節破壊の進行を阻害する効果が示されている。一方で、これらの製剤には、TNF α を阻害することによる重篤な感染症の合併という副作用が知られているが、メトトレキサートなどの以前からの抗リウマチ薬で発現するような肺・肝などの重篤な臓器障害はあまりない。このことは、こうした生物学的製剤の標的分子は限られており、副作用は予測可能な範囲に留まるという認識を広める結果となった。

TGN1412の事故を考えると、これがヒトに対して初めて投与される新規作用機序の薬物であるにも関わらず、担当者は分子標的薬の生物学的製剤に対して若干甘く考えていたと思われる。免

* Division of Rheumatology, Toho University Medical Center Omori Hospital 東邦大学医療センター大森病院膠原病科 教授

疫担当細胞の膜抗原に対する抗体は、細胞自身を活性化することが少なくないという長年基礎研究で蓄積された知識が活用されずに今回の事故は起こっている。また、有効性が期待されたとしても、さらに少量投与から開始して被験者毎に時間差を置いて詳細に検討しながら進める必要性など、今後の新薬開発にも重大な警鐘となったことは間違いない。

日本炎症・再生医学会は基礎と臨床の橋渡しの要素が強く、また企業の研究者の参加も多い学会である。新規分子標的薬開発時には、基礎と臨床の研究者に加えて、企業の立場からの十分な議論が必要である。本学会がその要となって、安全な分子標的薬の開発のために機能することを期待したい。