

# 抗リウマチ薬「アクテムラ<sup>®</sup>」の創薬物語

中外製薬株式会社学術情報部 大杉義征

アクテムラ<sup>®</sup>（一般名：トシリズマブ）はヒト化抗ヒトインターロイキン（IL）-6 受容体抗体で、わが国発の抗体医薬品第1号であり、またIL-6 阻害剤として世界で初めてのものである。キャッスルマン病、および関節リウマチと全身型若年性特発性関節炎の治療薬としてそれぞれ2005年6月、2008年4月に発売された。筆者らが30年以上も前から取り組んだ自己免疫疾患に関する基礎研究が種となり、大阪大学・岸本らの免疫基礎研究から得られたシーズと融合して共同研究が芽生え、それから22年ゆっくり育成を続け、抗リウマチ薬という果実を結んだ。本エッセイでは、その長い道程を振り返り裏話を織り交ぜながら経過を紹介する<sup>1)-5)</sup>。

## ■弛まぬ基礎研究の継続が自己免疫疾患とIL-6のメカニズム解明に繋がった

当時、自己免疫疾患のモデルマウスや関節リウマチなどの自己免疫疾患患者においては抗体産生を抑制する働きを持ったT細胞の機能が低下しており、それが自己抗体の産生を引き起こす原因の一つではないかと考えられていた。一方、T細胞とは関係なく、B細胞自身の免疫機能の異常が原因で、自己抗体が出現すると考える「B細胞原因説」も唱えられた。われわれは、モデル動物での研究を進めた結果、後者を支持する成績が得られた。同じ頃、大阪大学の岸本らは、T細胞から分泌される可溶性因子がB細胞を抗体産生細胞に変化させることを見出し、1986年にこの遺伝子が単離された。これがIL-6と呼ばれるサイトカインである。

その後まもなく、重大な事実が平野・岸本らによって発表された。IL-6が高γグロブリン血症、血中自己抗体、CRP 高値、ESR 亢進、そして発熱や倦怠感など自己免疫疾患の諸症状の原因であるとする内容であった。心房内粘液腫の患者において発見されたのであるが、これは、われわれの支持した自

己免疫疾患のB細胞原因説を裏付ける決定的な発見となり、IL-6を魅力的な創薬の標的分子へと導いた。

## ■基礎研究から開発へー原動力となった産学連携

アクテムラ<sup>®</sup>は中外製薬と大阪大学との産学連携の成果であるが、実に22年という歳月を要した。最初の狙いは可溶性受容体を作製し、それを阻害剤として開発するというものであった。ところが、可溶性受容体はIL-6の阻害剤ではなくIL-6と複合体を形成することによってIL-6受容体をもたない細胞に対してIL-6の作用を示す、すなわちアゴニストとして働くことがわかり、この作戦は見事に失敗に終わる。それと並行してIL-6、およびIL-6受容体のアミノ酸配列情報に基づいてデザインされたペプチド断片や、多数の合成化合物と天然化合物のスクリーニングを実施したが、ヒット化合物を手にすることはできなかった。やむなくIL-6受容体に対するマウスのモノクローナル抗体をIL-6阻害剤の候補品とするしかほかに術はなかった。これが、結果オーライになったのは幸運としかいいようがないが、20年経った今でも低分子化合物の報告はみあたらない。IL-6阻害剤は抗体以外では難しく、きわめて的を射た決断であったと自画自讃している。なお、言うまでもなく抗体医薬品は究極の標的分子医薬といえるものであり、標的分子に対して高い反応特異性（選択性）と親和性を有していること、血中半減期が2-3週間と長いことなど、低分子化合物にはない長所を有している。しかし一方、従来のバイオ医薬品と比べ、投与量が多く、大量生産技術の確立がきわめて重要な課題であった。また、抗体は種特異性が高く、霊長類としか交差反応を示さないことが多いので薬効や安全性の確認にも苦労が多い。これらの困難な課題が無事に解決されて、臨床試験へと引き継がれていった。

Global Standard Drugs Developed in Japan No. 25

An Innovative Therapeutic Drug, Actemra<sup>®</sup> (Recombinant Humanized Anti-human Interleukin-6 Receptor Antibody) for the treatment of rheumatoid arthritis

今風にいえば、基礎研究から医薬品が誕生したトランスレーショナルリサーチの見本ともいえる。大阪大学を中心とした国際的な幅広いアカデミアのネットワークを活用し、常に最新の情報とともに開発が進展し、その時々先端技術が駆使された。しかし、強調したい点は、中外製薬で継続して実施された自己免疫疾患の病因解明の献身的な努力、大阪大学の世界を先導する IL-6 に関する基礎免疫学の研究という基礎研究の土台があってこそこのような先端技術が医薬品開発に生かされるのであろうということである。

#### ■アクテムラ®によって関節破壊が止められる

##### —関節リウマチ治療に革命的变化をもたらす

関節リウマチでは、運動器である関節局所でおこった炎症反応が疼痛や腫脹を引きおこし、やがて関節骨を吸収し、関節が変形・破壊され、機能不全に陥る。既存の抗リウマチ剤では治療が困難であった活動性の高い患者にアクテムラ®を投与したところ、劇的に症状が改善し、X線像の観察で関節破壊の進行が抑制されることがわかり、IL-6 が関節リウマチの発症・進展に重要な役割を演じていることが明らかにされた。

アクテムラ®は、単剤で高い有効性を示し、メトトレキサートとの直接比較試験で優位性を示した初めての生物学製剤である<sup>6)</sup>。ヒト化抗体なのでキメラ抗体に比べ、免疫原性が低い。アクテムラ®は単に抗炎症作用によって症状を改善するだけの薬剤ではなく、免疫反応の根本に働き、病気の原因に近いところで作用することが期待できるユニークな薬剤であると考えられている。また、TNF 阻害剤に対して抵抗性を示す患者を対象にした試験でも高い有効性が示された<sup>7)</sup>。

関節リウマチは全身性の疾患であり、関節以外の部位にも多様な症状が現れる。これは、IL-6 が多彩な生物活性を有しているためであるが、全身倦怠感、発熱、貧血、食欲不振、体重減少、二次性アミロイドーシスなどの諸症状が認められる。アクテムラ®は、これらの症状・病変のいずれをも改善する。これは他の治療薬にはみられない特徴である。中でも特筆すべきは貧血の改善である。また、IL-6 は VEGF (vascular endothelial growth factor) の産生を誘導し、新たに形成された血管は滑膜組織の肥厚／肥大に必要な栄養や酸素を供給するという大切な役割を担っている。アクテムラ®は血管新生の抑制を介して関節滑膜組織の肥厚・肥大を防ぐものと

考えられている。また最近、IL-6 が滑膜線維芽細胞様細胞上に、破骨細胞を誘導する際に必須の分子である RANKL (receptor activator of NFκB ligand) の発現を促すことが明らかされ、骨破壊予防の作用機序が明かされた。

アクテムラ®は、関節リウマチ治療薬として有用性が高く、既存の薬剤とは異なる特徴を有しているので、新しい治療の選択肢を提供するものと期待されている。

#### ■全身型若年性特発性関節炎の特効薬

##### —小児の難病に希望の光

本病は、小児の炎症性疾患で発熱、皮疹、関節炎、肝脾腫、貧血、倦怠感などをともない、しばしば成長障害を引きおこす重篤で予後の悪い疾患である。これまでは大量のステロイドや免疫抑制剤を使用するしか方法がなく、満足な効果が得られないばかりか重篤な副作用をともなうことが多い。アクテムラ®の投与によって、多くの患者さんに著明な病状の改善がみられる。

#### ■有効な治療法のなかった難病、キャッスルマン病患者の福音となる

本疾患は、良性のリンパ増殖疾患で、全身倦怠感、発熱、体重減少、食欲不振、リンパ節腫脹、肝脾腫などの症状が現れ、検査値異常としては炎症マーカー (CRP、血清アミロイド A、フィブリノーゲンなどの急性期タンパク) の上昇、貧血、血小板増多、血沈の亢進、高γグロブリン血症、低アルブミン血症などがある。アクテムラ®の投与によって、これらの症状に著しい改善が認められる。

#### ■おわりに

##### —その他の難病治療にも応用が期待される

モデルマウスでの自己免疫疾患の研究成果に基づき B 細胞阻害剤を探索する研究を継続するうちに、大阪大学の IL-6 研究と合流し、IL-6 阻害剤の探索研究に繋がった。1986年の IL-6 の遺伝子クローニングを契機に IL-6 が多彩な生物作用を有することが明らかになるにつれキャッスルマン病や全身型若年性特発性関節炎、関節リウマチなどの免疫炎症性疾患における IL-6 の病因的役割が明らかになった。そして、IL-6 の働きをブロックするアクテムラ®がこれらの疾患に対して著明な症状改善効果を示すことが明らかにされ IL-6 阻害が有効性の高い革新的治療法となることが確認された。既存の治療では効果不十分な免疫難病は数多く存在するが、本薬はそれらの疾患に幅広く応用できると期待されて

いる。また、IL-6は多発性骨髄腫や前立腺がんなどの細胞の増殖因子として知られているし、腫瘍細胞の生存因子としての役割を演じ、化学療法剤などによって引き起こされるアポトーシスに対して抵抗性を賦与することがわかっている。一つでも多くの難治性疾患の有用な薬剤として用いられる日が到来すれば望外の喜びである。

謝辞 日本で先行して臨床試験が行われ、発売も日本が最初となった。海外では世界40カ国以上で4,000人以上の関節リウマチ患者に投与され有効性が確認されたので承認申請が行われた。アクテムラ®の研究開発は社内外の多くの方々の努力と貢献によって為し得たものであり、それらのすべての皆様に深謝します。

#### [文献]

- 1) 大杉義征, 土本信幸. キャッスルマン病治療薬, 遺伝子組換えヒト化抗ヒトインターロイキン-6受容体抗体(トシリズマブ)の薬理学的特徴と臨床効果. 日薬理誌 2005; 126: 419-25.
- 2) Ohsugi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. Biol. Pharm. Bull 2007; 30: 2001-6.
- 3) Ohsugi Y and Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert opin. Biol. Ther 2008; 8: 669-81.
- 4) Kishimoto T, Akira S, Narazaki M. Interleukin-6 family of cytokines and gp 130. Blood 1995; 86: 1243-54.
- 5) 大杉義征. DISCOVERY: 日本発最初の抗体医薬「ヒト化抗ヒトインターロイキン-6受容体抗体(トシリズマブ)」 MEDCHEM NEWS 2007; No. 4 November: 23-31.
- 6) Genovese MC McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58: 2968-80.
- 7) Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann. Rheum. Dis 2008; 67: 1516-23.

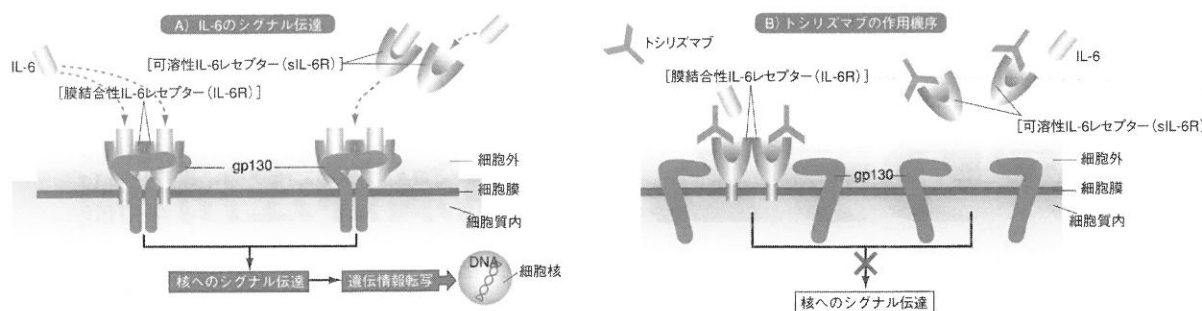


図1 IL-6の信号伝達とアクテムラ®の作用様式

A) IL-6は、細胞膜上のIL-6受容体と結合した後、gp130と呼ばれる第2の受容体と会合する。この複合体が2組結合して六量体となり細胞質内でgp130のホモ二量体が形成されると、信号伝達系が動き出し、IL-6の信号が核に伝達される。一方、体液中には可溶性IL-6受容体が存在し、IL-6と複合体を形成する。この複合体は細胞表面上のgp130と会合してIL-6の信号を細胞内に伝達する。B) アクテムラ®は、IL-6と膜上のIL-6受容体、あるいは可溶性IL-6受容体との結合反応を競合拮抗的に阻害する。

(バイオテクノロジージャーナル(羊土社)2006・7-8:517-20より許諾を得て転載。日薬理誌 2005; 126: 419-25より改変)