

トシリズマブ(ヒト化抗ヒト IL-6 受容体抗体)の研究開発 Tocilizumab: Humanized Anti-Human IL-6 receptor Antibody

大杉 義征、土屋 政幸、岸本 忠三

中外製薬株式会社、大阪大学大学院生命機能研究科

Yoshiyuki Ohsugi, Masayuki Tsuchiya: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.

Tadamitsu Kishimoto: Graduate School of Frontier Bioscience, Osaka University

トシリズマブ(ヒト化抗ヒトインターロイキン-6(IL-6)受容体抗体)は、日本発の抗体医薬であり、2005年5月に世界初のキャスルマン病治療薬として発売された。世界で初めてのIL-6阻害剤でもある。トシリズマブは関節リウマチや全身型若年性特発性関節炎に対しても優れた臨床治療効果を示すことが明らかにされ、現在、追加適応症として申請中である。

われわれは、原因不明の難病である自己免疫疾患の治療薬の研究開発に長年取り組んできた。1970年代後半、自己免疫疾患を自然発症するNZB/NZWf1マウスを用いた研究からポリクローナルなB細胞活性化現象が、自己抗体産生の原因であることを見出した。それで、B細胞活性化現象を制御できる薬剤が自己免疫疾患の治療薬になるのではないかと考えた。しかし当時、B細胞活性化現象を引き起こす因子が不明であった。

1986年、B細胞を抗体産生細胞に分化させるT細胞由来可溶性因子であるIL-6の遺伝子がクローニングされた。その後の研究によってIL-6は極めて多彩な生物作用を有していることが明らかにされた。T細胞の増殖分化にも関与するし、炎症時肝臓で作られ分泌される急性期蛋白(CRP, 血清アミロイドA蛋白、フィブリノーゲン)の産生、血小板の増加などにかかわっている。また、血沈速度の亢進や低アルブミン血症を引き起こす。B細胞の活性化は高グロブリン血症や自己抗体を誘導する。また、IL-6は発熱や倦怠感などの症状を引き起こす。

IL-6阻害剤を免疫炎症性疾患の治療薬として開発するための研究を開始した2年後の1988年、IL-6受容体がクローニングされ、続いてIL-6の生物活性を中和するマウス抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体が作製された。この抗体をIL-6阻害剤として開発することを考えたが、マウスの抗体をそのままヒトに用いることは出来なかった。特に免疫原性の問題は大きく、これを解決するためにイギリスの王立MRC研究所と共同でCDR移植技術を応用してマウス抗体のヒト化を行った。

一方、種特異性の高い生物学的製剤の非臨床試験を実施する際の障害を乗り越えるため、マウスIL-6受容体に対するラットモノクローナル抗体を作製し、これを用いてNZB/NZWf1マウスにおける自己免疫疾患の発症にはIL-6が必須であることを世界で初めて証明した。この抗体はマウスコラーゲン関節炎の発症を阻害し、また、IL-6を強制的に過剰発現させたトランスジェニックマウスに認められる自己抗体の出現、肝脾腫、貧血、腎炎など様々な免疫炎症性の症状を顕著に改善することを明らかにした。

トシリズマブは、前臨床試験において安全性と有効性が確認され、臨床試験へと進んだ。そして、キャスルマン病患者の症状を顕著に改善することが確認され、昨年発売開始された。これまで十分な治療法が無かった患者にとって福音となっている。一方、関節リウマチを対象とした臨床試験で、トシリズマブの著明な症状改善効果と関節骨破壊予防効果が証明された。80%以上という極めて高い有効率は単剤使用での臨床効果としては最高レベルと国際的に高く評価されている。海外では世界41カ国で第三相試験が進行中である。