

TGN1412 第 I 相試験事件は不可避だったか？

超作動性モノクロナル抗体使用全員が多臓器不全 毒性情報の見逃し？ 臨床試験は再考を要する

NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) 浜 六郎

英国で 3 月 13 日、臨床試験の安全性、研究対象者の保護を考えるうえで極めて深刻な事件が発生したことが 15 日報道された[1,2]。ヒトでは全く初めてとされる物質が使用された臨床試験 (第 I 相試験) で、プラシーボが使用された 2 人は異常なかったが、試験物質 TGN1412 が使用された 18 歳から 40 歳までの健康ボランティア 6 人全員が、直後から全身の痛みや呼吸困難を訴え、1 時間後には多臓器不全のため ICU に入院、全員に人工換気装置がつけられた。3 月 19 日現在、6 人中 4 人は意識が出てきてうち 3 人は人工換気装置がはずされたが、残る 3 人はなお必要な状態であり、うち 2 人は意識がなく重篤な状態が続いているという[3]。速やかに試験中止の措置が取られ、規制当局 (The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency : 医薬品医療器具規制局 : MHRA) は試験実施の承認を取り消した[2]。

TGN1412 とは

この試験に使用された物質 TGN1412 は、CD28-SuperMAB と呼ばれる。従来のモノクロナル抗体は単独で T 細胞を活性化できないが、TGN1412 は、これ単独で T 細胞を活性化させることから、superagonistic anti-CD28 antibody (超作動性抗 CD28 抗体もしくは、CD28 superagonists) と呼ばれている[4]。このため、B 細胞性慢性リンパ性白血病や、慢性関節リウマチの治療用として開発されつつあった物質である[5]。ドイツの TeGenero Immuno Therapeutics 社が開発し、製造販売は Boehringer-Ingelheim 社が担当するとの契約が交わされていた[6]。

本物質は、2005 年 3 月、欧州医薬品局 (EMA) からオーファン・ドラッグ (希少薬) の指定を受け[7]、動物モデルで著しい予防・治療効果を示し寛解させた[4]ことから、開発が大いに期待されていた[4]物質であった。

作用機序

1) superagonistic anti-CD28 mAb の作用部位

T 細胞が十分活性化されるには通常、signal-1 (T cell antigen receptor : T 細胞抗原受容体 TCR) と signal-2 (co-stimulation : 補助刺激) が必要である。Signal-1 は TCR と、抗原提示細胞 (APC) の細胞表面に提示された抗原断片のペプチドと MHC (Major Histocompatibility complex : MHC) との相互作用で生じる。最初に発見され現在でも最も強力な補助刺激を示すのが CD28 である[4]。

TCR への抗原断片ペプチドの結合 (あるいは in vitro では TCR への anti-TCR モノクロナル抗体の結合) により signal-1 が生成されるが、CD28 の補助刺激がなければ、T 細胞は anergy (その後両シグナルがあっても反応しない[8]) に陥るか、アポトーシスを生じる (図 1 A) [4]。また、signal-1 がなく、従来の抗 CD28 モノクロナル抗体を単独で用いても T 細胞は増殖しない (図 1 B) が、anti-TCR モノクロナル抗体と併用すると T 細胞が増殖し、インターロイキン 2 (IL-2) を産生するようになる (図 1 C)。

ところが、TGN1412 など superagonistic anti-CD28 antibody と呼ばれるものは、従来の anti-CD28 モノクロナル抗体とは異なり、これ単独で T 細胞を活性化し (増殖させ)、IL-2 を産生することができるとされる (図 1 D) [4]。TGN1412 が superagonistic anti-CD28 antibody と呼ばれる所以である。

CD28 superagonists が従来の抗 CD28 モノクロナル抗体と異なり単独で作用できるのは、CD28 分子の C'D loop という部位に結合するからであるという (図 2) [4]。この部位に結合すると CD28 の分子団が 2 価結合により線状複合体を形成することができるからとされている[4]。

in vivoでは、APC (抗原提示細胞) 上のMHC/抗原断片ペプチドがTCRに結合することにより、また、invitroでは抗TCRモノクロナル抗体 (anti-TCR mAb) をTCRに結合させることにより signal 1を生成することができる。

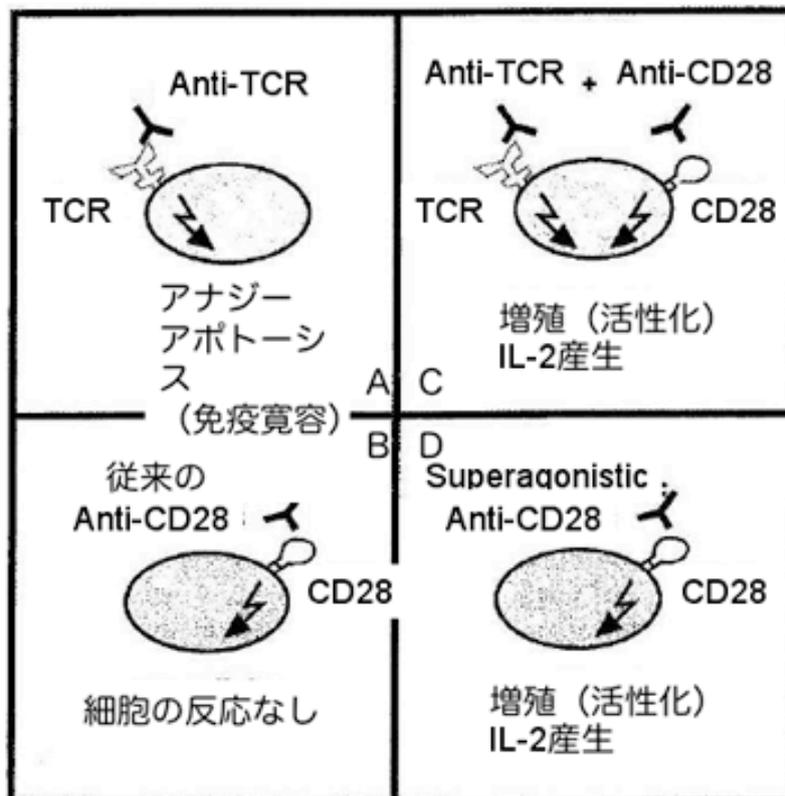


図1：TCRの刺激だけ、もしくは従来の抗CD28モノクロナル抗体による補助刺激だけではT細胞は活性化せず、活性化には両者が必要だがsuperagonistic抗CD28抗体は単独でT細胞を増殖・活性化し、IL-2を産生する(文献4より)。
TCR：T細胞受容体、anti-TCR：抗T細胞受容体抗体、IL-2：インターロイキン-2

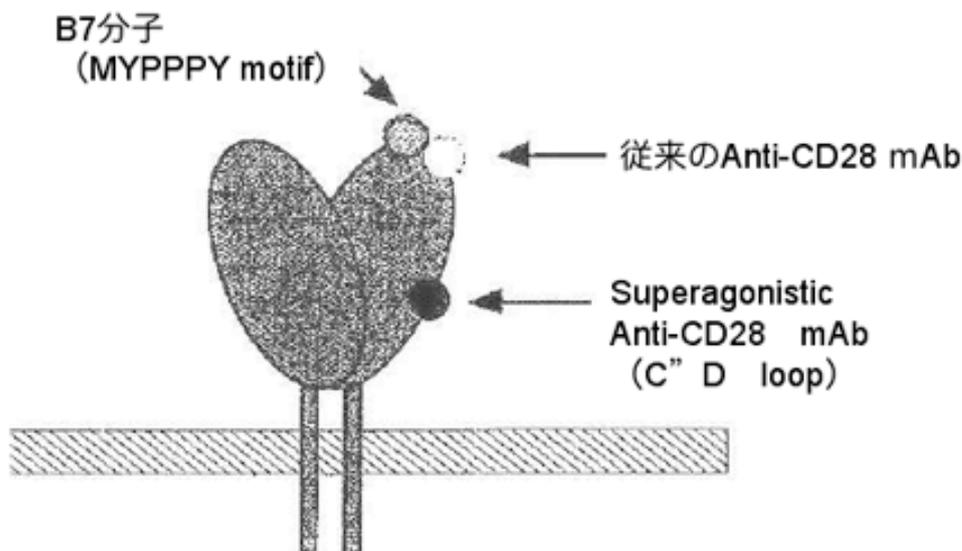


図2 従来のAnti-CD28 mAb と、 Superagonistic Anti-CD28 mAbでは
CD28に結合する部位が異なる(文献4より)。
Anti-CD28 mAb： 抗CD28モノクロナル抗体

2) B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) に対して

メーカーの説明[5]によれば、B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) は、抗原提示細胞 (APC) としては機能しておらず、T リンパ球の活性化によってアポトーシスが促進されないが、TGN1412 が CD28 superagonists として作用すると CLL の B 細胞が APC として機能するようになり内因性腫瘍抗原特異性 T 細胞の標的として見えるようになる。さらに TGN1412 は CLL 腫瘍細胞がアポトーシスを起こしやすくする。その結果、細胞性の抗腫瘍免疫活性を高め、さらには腫瘍細胞のアポトーシスを増強するとしている[5]。

3) 慢性関節リウマチに対して

慢性関節リウマチは自己反応性 T 細胞が関与した自己免疫疾患のひとつであるが、この慢性間接リウマチに対する TGN1412 の作用についてメーカーは以下のように説明している[5]。

慢性関節リウマチの動物モデルでは TGN1412 による T 細胞の活性化は、TCR 複合体 (T 細胞抗原受容体複合体) に対して作用する他の物質とは異なる。他の物質では炎症性サイトカインを主として誘導し、毒性の強いサイトカイン・ストームを引き起こすが、TGN1412 による T 細胞の活性化ではその作用より、主として IL-10 などの抗炎症性サイトカインが誘導される。この TGN1412 は regulatory T cell (サブプレッサー T 細胞：最近 regulatory T cell = 調整 T 細胞と呼ばれる) をはるかに強く活性化させる[5]。

臨床試験の方法と経過

問題の臨床試験は、PAREXEL という米国の臨床試験実施請負会社 (CRO) によって、ロンドンにある Northwick Park Hospital で実施された[1]。プラシーボが投与された Raste Khan さん(23 歳男性)の話が報道した Times Online の記事[9]によれば、「全員から採血がされたのち、2分毎に注射をしていった。全員の注射が終了して5分くらいしてから、最初に注射を受けた人が震えだしました。彼は上半身裸になったんですが、焼けついているような感じで、しきりに頭をさすっていました。私はなんともなかったのですが、何分かすると、3人目の人にも同じような症状が出始め、何回か嘔吐しました。意識を失い過換気の状態になりました。恐ろしい痛みがきているような感じに見えました。次に4人目も同じような症状が出てきました。何段階か症状が進行した後でショック状態になったんですが、その前に「我慢できない。トイレがしたい。」と言っていました。看護師が用意した吐物入れるために大きな黒いポリ袋に大量に嘔吐しました。全員ショック状態になり意識がなくなりました。私の左にいた男性は背中が痛いと言っていました。恐ろしかったです。プラシーボに当たったのは申し訳ないと思っています。まるでロシアンルーレットですよ。私はお金がほしくて試験を受けたのですが、40万円は命の代価とはならないとおもいます。」

被害者の一人 Ryan Wilson (21 歳)は、あまりの断末魔の苦しみのため、医師に「眠らせてほしい」と懇願したという。家族らの話を伝えた情報を総合すると、彼の頭は普段の3倍になり、首も腫れて頭よりも太くなり、皮膚はどす黒い紫色になり、心臓も肺も腎臓もだめになって、死にそうな状態だったという[10,11]。

これらの情報を総合すると、注射後約20分でおおむね、頭痛、嘔吐、全身の灼熱感を伴う痛みを生じシャツまで脱ぎ、発熱し、ほぼ12時間以内に6人全員がショック状態となり意識消失した[11]。また、ステロイド剤で炎症を押さえ、血漿交換により TGN1412 をできる限り早く血中から除去するなどの治療がなされたようである[11]。

これらの変化は、大量の炎症性サイトカインの放出により組織が急性傷害を受けたことを示しており、全身熱傷が体内部のあらゆる部位に生じたことをイメージさせる。

企業の言い分

PAREXEL と TeGenero は、プロトコルどおりに実施されており、今回の事態は全く予測不可能であったとしている[1]。また、マウス、ラット、ウサギ、サルを使って安全性が確認され、最初の用量は動物での最大安全量の500分の1であったとされている[11-13]。しかし、Dr. David Glover(企業顧問)によれば、TGN1412 はヒト CD28 に対する抗体であるから、ヒトでの安全量は動物よりも低いかもしれないとしている[11,14]。

当局は、細菌のエンドトキシンなど不純物の混入、使用した用量の間違い、製造物そのものの欠陥などの可能性も含めて、今回の事態の原因解明を開始した[11]。

この臨床試験のプロトコルでは、8人に対して2時間という短時間で投与を完了することになっていた。英国 MHRA は、この臨床試験の実施を妥当と承認したのであるが、そのこと自体問題かもしれないし、さらに短時間で実施されたことも問題であろう(後述)。

今回の第 I 相試験の前に判明していたこと

1) 健康動物では CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞を活性化

superagonistic anti-rat CD28 antibody (JJ316) 0.5mg/body/日がラットのアジュバント関節炎を軽減すると報告されている[15]。しかしこの実験では正常(健康)ラットには JJ316 が投与されていない。

一方 JJ316 を用いてラットの CD4⁺T 細胞(主にヘルパーT細胞)と CD8⁺T 細胞(主にキラーT細胞)の[3H]チミジンの取り込みを調べた実験[16]では、CD4⁺T 細胞ではコントロールの約120倍、CD8⁺T 細胞も約30倍に増加した。このことは、ヘルパーT細胞やキラーT細胞を *in vitro* で強く増殖させることを意味している。

さらに健康ラットを用いた実験[16]では1mgのJJ316を1回腹腔内投与しただけで脾臓もリンパ節も著明に腫大した。3日目に屠殺した剖検写真ではいずれも数倍程度の腫大に見える。特に CD4⁺T 細胞(約6倍)と B 細胞(約4倍)の増加程度が大きかった。

これらの実験から、当該動物種の superagonistic anti-CD28 antibody はアジュバント関節炎を生じた動物では関節炎を軽減するが、*in vitro* では CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞を増加し、健康動物に用いた場合には、1回だけで脾臓やリンパ節を著明に腫大させ、用量-依存性に CD4⁺T 細胞や B 細胞を著明に増加することが示されたのである(この場合の用量は疾患モデル動物に使用した用量と大きくは異なる)。

すなわち、慢性関節炎など異常を生じた動物と健康動物では superagonistic anti-CD28 antibody により誘導される T 細胞の種類もサイトカインの種類も異なりうることを示唆されるといえよう。

2) がん患者でも半数が異常に

Angus Dalgleish 氏 (サウスロンドン、セントジョージ大学病院教授) の以下のような談話が紹介されている[12]。
“The previous studies which caused similar severe side effects were in patients already suffering from cancer, but [the researchers] should have known they would get a meltdown because this drug was hitting exactly the same immune response pathways.” 「以前の試験でも同様のことがあったがそれは、入院中のがん患者で生じたものだ。しかし (研究者は) まったく同じ免疫経路に働くものであるから、「炉心融解」ともいうべき重大事態が起こりうることを知っておくべきであった。」

その試験は、2005年5月の American Society of Clinical Oncology (ASCO) で報告されたもので、TGN1412 と同様の経路で作用する物質であり、アメリカ国立がん研究所 (NCI) の Steven Rosenberg のチームの研究であったが、約半数に重篤な副作用が生じたとされている[12]。

今回の事態は回避可能、予測可能であったのでは？

今回ヒトに生じた重篤な多臓器不全は、「調整 T 細胞 (サプレッサー T 細胞)」よりも「ヘルパー T 細胞」を強く活性化し、IL-2 を大量に産生し、ひいてはキラー T 細胞の活性化と毒性の強い細胞傷害性 (炎症性) サイトカインによるサイトカイン・ストームが生じた可能性が高いのではないかと考えられよう。

PAREXEL や TeGenero は、動物でわずかにリンパ節の腫脹があったが、今回使用した量はその 500 分の 1 の量であったとし、完全に決められた手続きを踏んだとしている。先に述べたように、2 時間という時間自体、短時間すぎる可能性があるが、2 時間かけて 8 人に順番に試験物質を注射することになっていたのを、全員を 10 分程度で終了したのである。8 人を 2 時間であるなら、1 人あたり 15 分である。3 人目が始まったときには、すでに 30 分が経過し、2 人目はプラシーボであったから、被害は 1 人で済んでいたはずである。これだけでも手続き違反の可能性が大きい。

さらに、企業の顧問も認めているとおり、TGN1412 はヒト CD28 に対するモノクロナル抗体であり動物に反応が弱いのは当然である。また、ラット CD28 に対するモノクロナル抗体は健康動物では強い傷害が生じたこと、疾患モデル動物と健康動物での反応が著しく異なること、他の同種物質によるヒト実験ですでに半数に重大な害があったことなどを総合的に考慮した場合には、現実に健康人に生じた深刻な多臓器不全の結果は、予測できた可能性が高い。

臨床試験簡素化への重大な警告

こうした物質の第 I 相試験が英国 MHRA の承認を受けたこと自体、問い直しが必要かもしれない。実際、英国 MHRA の承認を受け、完全に定められた手順どおりに実施されたのであれば、現在の実施基準の見直しが必要となろう。現在多数開発されている生物学的製剤について、動物実験からヒトでの安全を推測する手順は、これまでどおりの化学物質の手順とは異なるはずである。この機会に十分な見直しが必要ではないかと思われる。

しかし、現在の状況でも常識的にみて当然踏むべき手順が踏まれているかどうか、徹底的な精査が必要と考える。

日本では、研究対象者の保護に関する法的制度が確立されないまま、第 I 相試験を含む治験など臨床研究の手続きの簡素化が急がれている[17-19]。医薬品・治療研究会と NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック) では、人を対象とするすべての研究を公的に管理・監視し、被験者を保護する法的制度の確立を求める意見書を 2005 年 7 月に提出[20]、「治験審査委員会に係る医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改訂する省令案」に関する意見書(2006年3月)では、安易な治験審査の外部委託を可能とする改訂案を批判した[21]。

今回の英国での事件は、安易な研究の進め方に対する極めて厳しい警告となろう。決して、対岸の火事として見過ごしてはならない。日本では、すでにそれ以上の規模の事件が単に埋もれているだけの可能性もあるからである。

参考文献

1. PAREXEL (2006-03-15). Media Advisory: PAREXEL International Statement Regarding TeGenero AG Phase I Trial at Northwick Park Hospital, U.K.
http://www.parexel.com/news_and_events/press_releasesSingle.asp?id=233
2. BBC News 第1報 (2006.3.15) Six taken ill after drug trials
http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/england/london/4807042.stm
3. Drugs trial men 'still improving'
http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/england/london/4822574.stm
4. [Beyersdorf N, Hanke T, Kerkau T, Hunig T](#). Superagonistic anti-CD28 antibodies: potent activators of regulatory T cells for the therapy of autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv91-5
5. TeGenero (2006-02-20). Drug Development. TeGenero.
http://www.tegenero.com/research_development/drug_development/index.php
6. TeGenero (2003-11-17). Boehringer Ingelheim and TeGenero sign agreement to develop and manufacture CD28-SuperMAB?.
http://www.tegenero.com/documents/2003_11_tg005_pressrelease_e.pdf
7. TeGenero (2005-03-13). TeGenero AG receives EU-orphan drug designation for Humanized Agonistic Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412 for the treatment of B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia, B-CLL.
http://www.tegenero.com/documents/pr_tegenero_march_11_2005.pdf
8. Wikipedia T helper cell http://en.wikipedia.org/wiki/Helper_T_cell
9. Lister S., and Smith L. Doctors seek international help in treating victims
March 17, 2006 <http://www.timesonline.co.uk/article/0,,8122-2090146,00.html>
10. Alex Peake, "Ryan: Spare me this pain", *The Sun*, 2006-03-16.
<http://www.thesun.co.uk/article/0,,2-2006120430,00.html>
11. TGN1412, Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/TGN1412>
12. TGN1412 round-up March 18th, 2006 <http://blacktriangle.org/blog/>
TGN1412 - American perspectives March 24th, 2006 <http://blacktriangle.org/blog/>
13. Flemming N We're praying for them. 2006.3.17
<http://www.telegraph.co.uk/news/main.jhtml?xml=/news/2006/03/17/ntrial217.xml&sSheet=/news/2006/03/17/ixhome.html>
14. "Protein differences may explain drug reaction", *Reuters*, Sun 19 March 2006 2:39 PM GMT6.
<http://www.newscientist.com/article/dn8863-catastrophic-immune-response-may-have-caused-drug-trial-horror.html>
15. [Rodriguez-Palmero M, Franch A, Castell M et al](#). Effective treatment of adjuvant arthritis with a stimulatory CD28-specific monoclonal antibody. *J Rheumatol*. 2006 Jan;33(1):110-8.
16. [Tacke M, Hanke G, Hanke T, Hunig T](#). CD28-mediated induction of proliferation in resting T cells in vitro and in vivo without engagement of the T cell receptor: evidence for functionally distinct forms of CD28. *Eur J Immunol*. 1997 Jan; 27(1):239-47.
17. 治験のあり方に関する検討会（医薬食品局）、未承認薬使用問題検討会議（医薬食品局）関連資料：
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
18. 厚生労働省医薬食品局審査管理課「治験審査委員会に係る医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（案）」に関する御意見・情報の募集について <http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=Pcm1010&BID=495050107&OBJCD=&GROUP=>
19. 薬物動態学会・薬物動態試験推進委員会、わが国における医薬品開発に関する提言—探索的早期臨床試験とPK/PD試験の推進—
<http://www.jssx.org/jp/pdf/dmpk21-1teigen.pdf>
20. NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）、医薬品・治療研究会、人を対象とするすべての研究を公的に管理・監視し、被験者を保護する法的制度の確立を求める意見書 a)TIP「正しい治療と薬の情報 20(7)：82-84、2005 b)薬のチェック速報版 No57(2005.07) <http://www.npojip.org/sokuho/no57.pdf>
21. 医薬品・治療研究会、NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）「治験審査委員会に係る医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改訂する省令案」に関する意見書、薬のチェック速報版 No64(2006.03) <http://npojip.org/sokuho/060315.html>

安保 徹 博士（新潟大学大学院免疫学・医動物学分野教授）のご高閲をいただきました。深く感謝申し上げます。