



Hitotsubashi University
Institute of Innovation Research



一橋大学イノベーション研究センター

東京都国立市中2-1
<http://www.iir.hit-u.ac.jp>

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：アクテムラ

2014年10月

原泰史 一橋大学イノベーション研究センター 特任助手

大杉義征 一橋大学イノベーション研究センター 特任教授

長岡貞男 一橋大学イノベーション研究センター 教授

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」のうち「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」の研究成果の一部である。本事例研究においては、大阪大学平野俊夫氏、東京医科歯科大学田賀哲也氏、京都大学保川清氏、大阪大学吉崎和幸氏にインタビューにおいて格別のご協力を頂いた。本稿の内容の一部は、これらのインタビュー調査に基づくものである。また本稿の作成に際して、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB）事務局長補佐の河部秀男氏をはじめとする本研究プロジェクトの研究メンバー各位から大変有益なコメントを頂いた、ここに感謝の意を表したい。なお本稿は執筆者の責任において発表するものである。

※本事例研究の著作権は、筆者もしくは一橋大学イノベーション研究センターに帰属しています。本ケースに含まれる情報を、個人利用の範囲を超えて転載、もしくはコピーを行う場合には、一橋大学イノベーション研究センターによる事前の承諾が必要となりますので、以下までご連絡ください。

【連絡先】 一橋大学イノベーション研究センター研究支援室

TEL:042-580-8423 e-mail:chosa@iir.hit-u.ac.jp

科学技術推進機構 社会技術研究開発センター

科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム

「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 一覧 (今後の予定を含む)

No.	タイトル	著者
JST-N-CASE01*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクテムラ	原泰史, 大杉義征, 長岡貞男
JST-N-CASE02*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 リュープリン	高田直樹, 河部秀男
JST-N-CASE03	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクトス	高田直樹, 源田浩一
JST-N-CASE04	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 ブロプレス	南雲明, 源田浩一, 高田直樹
JST-N-CASE05	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 コンパクチン	長岡貞男, 原泰史
JST-N-CASE06	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 メバロチン	原泰史, 長岡貞男
JST-N-CASE07	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 オノン	中村健太, 秦涼介
JST-N-CASE08	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アリセプト	河部秀男, 原泰史
JST-N-CASE09	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クレストール	源田浩一, 原泰史, 秦涼介
JST-N-CASE10	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 ハルナール	南雲明, 尾田基
JST-N-CASE11	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プログラフ	中村健太, 尾田基
JST-N-CASE12	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クラビット	本庄裕司, 尾田基

* - 発刊済み

目次

1. はじめに.....	3
1.1. 作用機序, 特徴.....	4
2. 研究開発過程.....	6
2.1 探索研究開始から上市までの概要.....	6
2.2 探索研究までに至る経緯.....	8
2.2.1 カルフォルニア大学ガーシュイン博士との共同研究.....	8
2.2.2 中外製薬と東京大学による共同研究.....	9
2.2.3 大阪大学による IL-6 の探索・特定の歴史.....	9
2.3 探索研究および前臨床試験の内容.....	12
2.3.1 大阪大学との共同研究開始.....	12
2.3.2 IL-6 受容体ならびに低分子化合物は IL-6 を阻害しなかった.....	12
2.3.3 MRC との共同研究によるマウス抗体のヒト化.....	14
2.3.4 動物試験による有効性の証明.....	15
2.3.5 MCB の樹立.....	16
2.4 臨床試験の内容.....	16
2.4.1 多発性骨髄腫を対象疾患として決定する.....	16
2.4.2.多発性骨髄腫での臨床試験.....	17
2.4.3.レミケードの登場とアクテムラの自己免疫疾患への方向転換.....	18
2.4.4 関節リウマチを対象とした臨床試験の開始から製造承認まで.....	19
2.5 アクテムラの薬価算定プロセス.....	20
3 アクテムラ開発の科学的源泉.....	21
3.1. 科学的源泉 1. 自己免疫疾患の原因が B 細胞活性化現象であること.....	21
3.2. 科学的源泉 2. IL-6 の発見および、IL-6 の自己免疫疾患における役割が明らかにされたこと	21
3.3. 科学的源泉 3. CDR 移植法と呼ばれる遺伝子工学技術が開発されたこと.....	22
3.4. 科学的源泉 4. IL-6 は多発性骨髄腫細胞の増殖因子として作用すること.....	22
3.5. 科学的源泉 5. TNF α 阻害剤レミケードが関節リウマチの症状を改善.....	22
3.6. 産学連携の仕組みとその効果.....	24
3.7. アクテムラの研究開発がもたらしたサイエンスの進展への貢献.....	28

4	アクテムラが与えた影響	30
4.1	経済効果	30
4.2	患者へのインパクト	31
5.	競争状況	33
5.1	探索研究プロセス開始時の競争	33
5.2	主な関節リウマチ治療薬	39
5.3	上市までの競争 –レミケード-	42
5.3.1	セントコア社と抗体医薬	46
5.3.2	セントコア社とニューヨーク大の共同研究	46
5.3.3	臨床研究への Maini と Feldmann の参画	47
5.3.4	レミケードのアクテムラへの影響	48
5.3.5	小括: なぜアクテムラはレミケードに比べ市場投入が9年遅れたのか	48
6.	最後に –アクテムラの探索開発プロセスの特徴とその含意 –	50
	Appendix	52
A1.	外部とのネットワーク構築	52
A2.	文献の把握	57
A2.1	発明・開発に直接的に対応した基本特許	57
A2.2	発明の内容を最初に記述した科学技術文献 (基本論文)	59
A2.3	各医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献	59
A3.	引用分析	60
A3.1	基本特許の後方引用分析	60
A3.2	基本論文の後方引用分析	64
A3.3	基本特許の前方引用分析	67
A3.4	基本論文の前方引用分析	70
A4	「新薬アクテムラの誕生 –国産初の抗体医薬品 (岩波科学ライブラリー205)」 参考文献リスト74	
	引用文献	82

1. はじめに

関節リウマチは患者数の多い疾患であり、米国では18歳以上の成人の場合10,000名のうち72名が、日本では10,000名のうち60名から100名が罹患しているとされる。また、関節リウマチは女性患者の割合が高い疾患として知られ、およそ1:4の割合とされる(Medtrack データベース)ⁱ。例えば、フランスの場合40歳以上の女性10,000人のうち133名が関節リウマチに罹患しているとされる。

アクテムラ(一般名: トシリズマブ)は、新しい作用メカニズム(インターロイキン6 [IL-6] 受容体阻害)による関節リウマチなど自己免疫疾患に対する治療薬であり、関節リウマチ、全身性若年型特発性関節炎、キャッスルマン病などに既存薬では実現できなかった高い薬効を持つ。日本初の抗体医薬であり、2014年現在世界130カ国以上で販売されている(アクテムラ医薬品インタビューフォーム)ⁱⁱ。日本および台湾では中外製薬が、ヨーロッパ、米国および中国を含むその他の国々ではロシュが販売している。アクテムラの特徴として、(1) 日本発のグローバルな抗体医薬品であり、かつ世界初のIL-6阻害剤であること、(2) 従来の関節リウマチ治療薬に比して、免疫反応の根本に働く治療薬であること、(3) 研究開発プロセスでは大阪大学をはじめとする大学、研究機関との共同研究が重要な役割を果たし、日本で最も早く臨床研究が進み上市されたこと等が挙げられる。

研究の着想は、研究開発の中心を果たした中外製薬(当時)の大杉義征がカルフォルニア大学のガーシュイン博士と1970年代後半に行った共同研究の成果から得ている。すなわち、自己抗体の産生にはB細胞の異常な活性化現象が重要な役割を果たしていること、さらにこの異常はT細胞の関与が無くても発症することに着眼し、B細胞の活性化を阻害する薬剤が自己免疫疾患の根本的治療剤になる可能性を提案した。留学から帰国後、1980年代の初頭より、大杉を中心としてB細胞の活性化原因の解明に関し東京大学との共同研究が行われた。本研究は1985年まで行われたが、途中で終了した。本研究後、大阪大学岸本教授らによるB細胞分化誘導因子であるIL-6が自己免疫疾患の原因ではないかとする学会発表を受け、IL-6を標的にした医薬品探索プログラムについて共同研究契約を締結する。その後、低分子化合物ではIL-6を阻害することが困難であることが判明した。そこで、IL-6阻害作用を有するマウスで作製されたモノクローナル抗体の開発を決定し、1990年には、抗体

工学技術を活用することでヒト化する技術を開発した MRC と共同研究を開始、マウス抗体の活性を 100%保持したヒト化抗体の作製に約 9 ヶ月で成功した。ヒト化抗体の試験管内での試験や動物実験は 1990 年頃から開始され、1996 年ごろ完了した。その後、1997 年より臨床試験が日本および欧米で行われ、日本ではキャッスルマン病治療薬として 2005 年、関節リウマチ治療薬としては 2008 年それぞれ認可を得た(欧州承認 2009 年, FDA 承認: 2010 年)。

1.1.作用機序, 特徴

関節リウマチでは、まず関節に存在する滑膜細胞が何らかの理由で増殖を始める。その際、マクロファージやリンパ球などの炎症細胞浸潤と新たな血管の形成を伴う。新生血管により酸素や栄養が届けられることで、炎症性細胞の浸潤が増幅される。こうした炎症反応は浸潤細胞からのタンパク分解酵素の分泌を刺激し、軟骨組織は破壊されていく。病態が進行すると、こうした破壊は骨組織まで進み、関節硬直や運動機能の低下などが発生する(大杉 2013)。関節リウマチが発生し病態が進行するプロセスについては解析が進みつつあるが、根本的な病因については現在も依然解明されていない。

アクテムラは、IL-6 と呼ばれるサイトカインの受容体を標的分子とするヒト化抗体であり、IL-6 とその受容体の結合を阻害することで IL-6 の作用をブロックする。IL-6 は B 細胞のみならず様々な細胞に働き、極めて多様な生物作用を発揮する。すなわち、血液幹細胞や血小板の前駆細胞である巨核球、腎臓のメサンギウム細胞、および肝臓細胞などに対して作用する。特に、T 細胞の活性化や、血管新生、破骨細胞の活性化などの諸作用は関節リウマチとの関わりが深い(図 1)。

IL-6 は細胞膜上の受容体と結合した後、gp130 と呼ばれる第二の受容体と会合し、この三者複合体が二組会合して六量体を形成する。その結果、二分子の gp130 は細胞質内の領域で互いに接近して融合する。すると、リン酸化キナーゼと呼ばれるタンパクをリン酸化する酵素が活性化されることで細胞内への信号伝達系が動き出し、IL-6 の信号が最終的に核に伝達される。一方、体液中には可溶性 IL-6 受容体(膜結合型受容体に対比して「可溶性受容体」と呼ばれる)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。したがって、IL-6 は IL-6 受容体を発現していない細胞でも gp130 を介して作用を発揮することができる(図 2)。

このように、アクテムラの作用機序は多様な生物活性を持つ IL-6 を抑制することで免疫反応の根本を制御し、自己免疫疾患の症状を改善するとともに過剰な免疫反応を制御することである(図 3)。

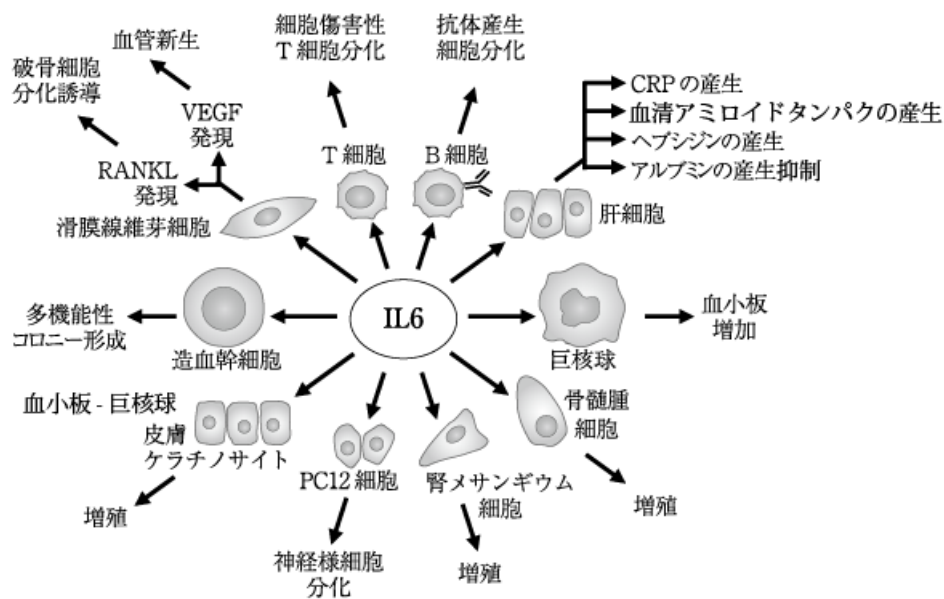


図 1. IL-6 の作用 (出所: 大杉 2013)

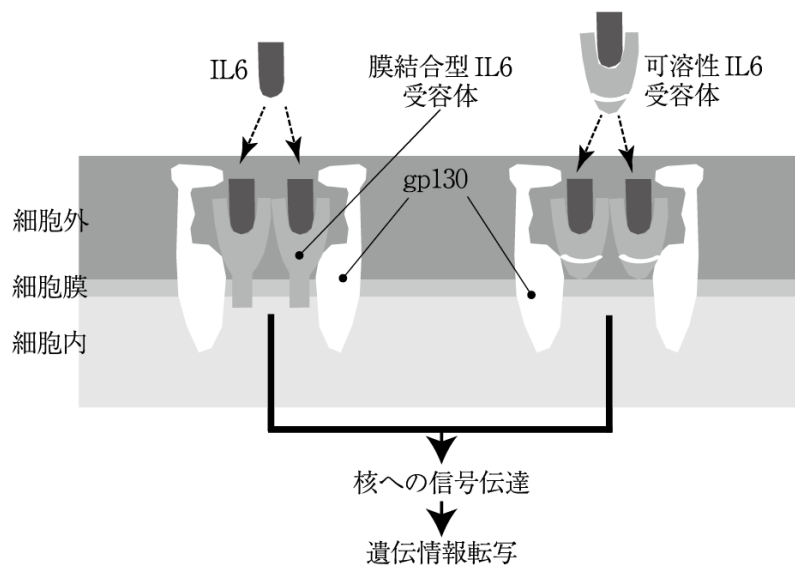


図 2. IL-6 の IL-6 レセプターを介したシグナル伝達機序 (出所: 大杉 2013)

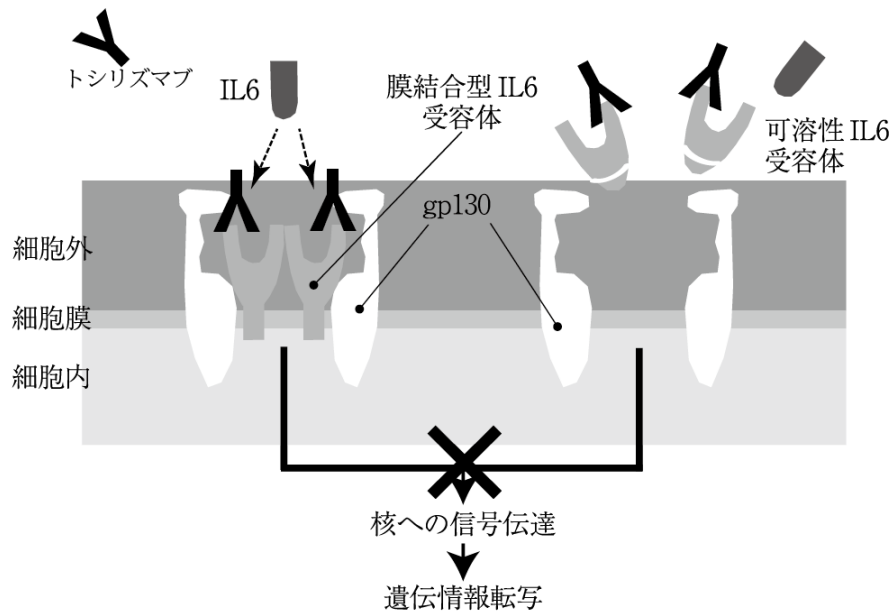


図 3. アクテムラの作用機序 (出所: 清水 2008)ⁱⁱⁱ

2. 研究開発過程

2.1 探索研究開始から上市までの概要

1984 年: 中外製薬, B 細胞阻害剤の探索を開始

1985 年: 中外製薬, 東京大学と共同で自己免疫疾患マウスのリンパ節において、B 細胞の分化誘導因子活性を確認し論文公表

1986 年: 大阪大学, IL-6 の遺伝子クローニングを論文発表する
中外製薬, 大阪大学との共同研究を開始

1988 年: IL-6 受容体の遺伝子クローニングを論文発表する
大阪大学, マウスの抗 IL-6 受容体抗体の作製

1989 年: 大阪大学, gp130 の遺伝子クローニングを論文発表する
IL-6 トランスジェニックマウスを樹立する

大阪大学, キャッスルマン病が IL-6 産生異常症であることを発表する

1990 年: 中外製薬, 英 MRC と共同で, ヒト化抗体の作製を実施

多発性骨髄腫の治療薬として開発することを決定し, MRA と命名する

1991 年: 中外製薬, 前臨床試験の開始

大阪大学, IL-6 トランスジェニックマウスの開発を実施し論文発表する

- 1992年: 中外製薬、マウス版アクテムラ (MR-16: 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、学会発表する
- 1993年: 抗 IL-6 受容体抗体のヒト化論文を発表する
京都府立医科大学・島崎、後藤; 多発性骨髄腫での有効性を検証する
- 1995年: IL-6 を人工的に欠損させたノックアウトマウスが樹立される
- 1996年: 田辺製薬 (現 田辺三菱製薬) のレミケード導入に伴い、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患に対象疾患を変更する
- 1997年: 日本での第1相試験開始 (健常者対象)
- 1998年: 英国での第1相試験開始 (関節リウマチ患者対象)
IL-6 がマウス関節炎の発症に重要な役割を果たすことが発表される
大阪大学、関節リウマチに対する抗 IL-6 受容体抗体の有効性を発表
- 2001年: 日本、英国での第2相試験開始 (対象: 関節リウマチ)
- 2002年: 中外製薬、ロシュの傘下に
- 2003年 日本での第3相試験開始
- 2005年: 日本での承認取得 (対象: キャッスルマン病)
欧米での第3相試験開始 (対象: 関節リウマチ)
- 2008年: 日本での承認取得 (対象: 関節リウマチ)
- 2010年: FDA 承認取得 (対象: 関節リウマチ)

2.2 探索研究までに至る経緯

2.2.1 カルフォルニア大学ガーシュイン博士との共同研究

アクテムラの研究開発過程で中心的な役割を果たした大杉は、1978年カルフォルニア大学デービス校に留学し、同校ガーシュイン教授と免疫細胞に係る共同研究を開始した。ガーシュイン教授はリウマチ医でもあり、全身性エリテマトーデスの免疫学的病態研究で多くの業績を残していた。また、抑制性T細胞機能低下説を提唱していた。

ガーシュイン教授は留学した大杉に、T細胞ではなくニュージーランドマウスでのB細胞機能についてB細胞コロニー形成法を用いた調査を行うようにと指示した。大杉が留学を決めた1975年ごろ、ウォルター・アンド・エリザ・ホール医学研究所のドナルド・メトカーフらによって報告された血球コロニー形成法により、B細胞増殖作用を有するリポ多糖体(LPS)を添加することによってB細胞のコロニーを形成される技術が開発されたのである。このことにより、T細胞に依存しないT細胞から独立した免疫組織でのB細胞の働きを解析することが可能となった。大杉は留学前に予定していたT細胞ではなくB細胞の研究を行う中で、「B細胞の活性化を阻害する薬剤が自己免疫疾患の根本的治療剤になる可能性がある」とする着想を得るに至った。留学の成果はB細胞の活性化が自己抗体産生の原因になっていることを示唆する論文として *Journal of Immunology* 誌に公刊された (Ohsugi and Gershwin, 1979), (Gershwin, Ohsugi et al. 1980) (Ohsugi, Gershwin, et al.1982) iv,v,vi.

1983年、カルフェニール（中外製薬が1984年に発売した抗リウマチ薬）の改良品開発を目的とし、関節リウマチ治療薬の開発チームが中外製薬に発足する（高橋、大杉 2014）vii. 翌1984年、B細胞を標的とした阻害剤の探索が研究テーマとして社内で承認される。“ポリクローナルB細胞活性化現象を制御するという意味合いの“Polyclonal B cell Modulator”の頭文字を取ってPBM検体をテーマ名とし、研究予算が確保された。当時の研究チームは大杉と新しい担当者の二人であった。

2.2.2 中外製薬と東京大学による共同研究

PBM 検体プロジェクトの発足後、SLE マウスを用いた B 細胞異常の原因究明の研究に取り組んだ。B 細胞の活性化原因の解明のため、東京大学と共同研究が実施された。この共同研究が行われた要因として、中外製薬に当時存在した高額機器の存在があった。

東大教授の狩野はリンパ球表面上のある特定の糖鎖構造に興味があり、片桐に MRL/lpr マウスという自己免疫マウスの T リンパ球での解析を命じた。この解析研究には蛍光標識細胞ソーター (FACS) と呼ばれる高額機器が必要であった。この機器は当時日本にはたった三台しかなかった。この機器を利用するため、片桐は中外製薬の研究所をしばしば訪問するようになった。B 細胞を刺激し自己抗体産生を誘導する活性を有するクルードな精製画分を見出したものの、分子構造を特定するには至らなかった。

2.2.3 大阪大学による IL-6 の探索・特定の歴史

大阪大学の岸本らが IL-6 を発見し、IL-6 が自己免疫疾患の諸症状の原因であることを示唆する研究成果を収めたことは、B 細胞阻害剤の探索研究に新たな道を拓いた。本節では、吉崎らへの聞き取り調査と『サイトカインハンティング –先頭を駆け抜けた日本人研究者たち-』の「インターロイキン 6」(平野, 吉崎, 岸本; 2010)の内容をもとに IL-6 発見までの研究動向をサーベイする。

日本で免疫学に関わる研究が盛んとなるのは、1970 年代以降である。1970 年、John Hopkins 大学の石坂公成教授がアレルギーの原因因子 IgE を発見した。当時石坂研究室には、後にアクテムラの共同研究に関わる大阪大学岸本が留学をしていた。岸本は、ウサギを用いて抗体産生の仕組みを解明する研究に従事した。その後、岸本は 1975 年に帰国し大阪大学第三内科に復帰した。同内科でヒトリンパ球を用いて研究をしていた吉崎は、岸本からヒト B 細胞による抗体産生の仕組みについて解析することを勧められた。ウサギを使つての T 細胞由来の B 細胞刺激因子の研究からヒトの材料を使用したヒト免疫学へ転換することが狙いであった。

吉崎は岸本が見出したウサギでの実験と同じことをヒトの系でも確立することを課題として与えられた。細胞株ではなく、より生理的な単一の性状を有するシンプルな系を組むには B 細胞白血病である chronic lymphocytic leukemia(CLL)細胞を用いるのが良いとされ、そして癌細胞はモノクローナルなので細胞表面に均一の抗体イデオタイプを発現しているので適していると考えられた。抗イデオタイプ抗体を作製し抗原代わりに刺激すれば、他の B 細胞は活性化されずに白血病 B 細胞のみが活性化することになる。

続いて、吉崎は T 細胞培養液上清中の活性画分の精製分離に取り掛かった。1982 年、抗 Ig 抗体で刺激を受けた B 細胞に T 細胞由来液性因子を添加することによって B 細胞が増殖分化し抗体産生細胞へと変換していく仕組みを解明し論文発表する(Yoshizaki et al., 1982) viii. B 細胞を増殖させる因子 (BCGF) と B 細胞の分化を促し抗体産生細胞に変換する因子 (BCDF) が異なる分子であることを発見した。増殖させる因子だけでは B 細胞が分裂増殖しても抗体産生細胞にはならない。増殖因子添加後に分化誘導因子で刺激することによって始めて抗体が産生されるようになる。また、分裂因子を作用させることなしに分化誘導因子を加えても抗体は産生されない。細胞が分裂すれば後はひとりでの分化して抗体産生細胞になると当時は考えられていたので、この分化誘導因子の発見は画期的であった。本論文はこれまで合計 101 回引用され、また論文公開直後の三年間で 38 回(全体の約 30%)参照されているix。

この頃、大阪大学第三内科に入局した平野は出向先の病院で独自に B 細胞分化誘導因子を発見した。大阪府立羽曳野病院勤務中、上司から結核性胸膜炎患者の胸水中には多数の T リンパ球が含まれていることを教えられた。しかもそれらの細胞を結核菌体成分で刺激すると培養上清中に強い抗体産生誘導活性が認められた(Hirano et al., 1981) x. その後、平野は熊本大学の尾上研究室に移り、この液性因子の精製と解析に 4 年を費やした。そして 1982 年 TRF 様因子/BCDF の分離に成功した(Teranishi et al., 1982)xi

1982 年 4 月、田賀が B 細胞分化の仕組みに興味を抱き大学院生として岸本の研究グループに加わった。スローンケタリング癌研究所での留学を経て 1981 年秋に岸本研究室に着任した菊谷のもと、大阪大学病院第 3 内科第 2 研究室で B 細胞株 CESS や SKW6-CL4 の抗

体産生に対する BCDF の作用機序の研究を開始した。当時は, BCDF として, 村口・岸本らが報告した分子量約 2 万のフラクショネーション画分が用いられていた(Muraguchi et al., 1981)^{xii}。従来の方法に替わり, 田賀は 1983 年に CESS 細胞の産生する IgG を酵素抗体法 (ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay) で測定する方法に切り替えた。これによって BCDF の活性測定法の精度が上がり BCDF を含有する画分を狭めていく精製方法が完成した。

B 細胞の分化を誘導する因子の激烈な精製競争の中, 平野は 1984 年 1 月細胞工学センターに移動して岸本の研究グループに合流した。1984 年 12 月, 蛋白研の綱澤らの助けて, 平野は N 末端部分ペプチドの配列決定を達成した。しかし平野は, アミノ酸配列が誤っていたのではないかとの不安から共同研究者と協力して 100L の培養液から精製し直すことにした。1986 年 5 月 25 日, ついに IL-6 遺伝子のクローニングに成功し, Nature の 1986 年 11 月 6 日号に高津, 本庶らの IL-5 遺伝子クローニングと共に掲載された(Hirano et al., 1986)^{xiii}。

このように, IL-6 発見に至るまでの研究は極めて厳しいサイトカインハンティングの競争環境の中にあった。サイトカインの発見では, 日本が競争を主導していた。

2.3 探索研究および前臨床試験の内容

2.3.1 大阪大学との共同研究開始

1986年、大阪大学の岸本および平野が学会にて「IL-6が自己免疫疾患の原因である」ことを示唆する研究発表を行う。この発表を聞いた大杉は岸本に提案を行い、同年、IL-6を標的にした探索プログラムが中外製薬と大阪大学との共同で開始された。学会発表がほぼ同時に産学連携研究につながった理由として、大杉らが共同研究を開始するまでにB細胞阻害剤に関する研究を蓄積してきたことが重要であったと考えられる。実際、中外製薬以外に大阪大学側に共同研究を打診した企業は存在しなかった(中嶋, 岸本 2009)^{xiv}。

岸本研と中外製薬の共同研究契約の内容の骨子は、隅蔵の報告によると、中外製薬が岸本研に一定額の研究費を支払い、その代償としてIL-6受容体に関する物質特許、ならびに今後の共同研究の成果として得られる特許の商業的実施権が与えられるとするものであった。また、特許による収益の一部を岸本に還元することおよび中外が第三者とその成果を用いた共同研究をする場合は、岸本の了解を得る必要があることを条件として中外側に示した(隅蔵 2013)^{xv}。

2.3.2 IL-6 受容体ならびに低分子化合物はIL-6を阻害しなかった

大阪大学と中外製薬の共同研究がスタートして間もなくして、東ソー社(以下、東ソー)が共同研究に参画した。IL-6の遺伝子クローニングは大阪大学の平野を中心に進められたが、若手研究者の貢献もあった。その一人が保川清で、東ソーから岸本研究室に勉学目的で国内留学していた。東ソーは、時代の潮流に沿って、分子生物研究所を新設して間もない頃であった。分子生物研究所は、若手の研究所員数十名から構成されていた。岸本は、プロジェクトの進展には、保川や東ソーの継続的な支援が必要であると感じ、東ソー社の参画を中外製薬に提案したのではないかと考えられる(保川清氏インタビューより)^{xvi}。

三者共同研究の提案は、中外製薬にとっても歓迎すべきことであったと考えられる。リスク分担になるからである。1987年ごろ、大阪大学、東ソー、そして中外製薬の三者共同研究が開始され、共同研究体制は1990年ごろまで続いたことが中外製薬、大阪大学と東ソー社との共著論文データから推測できる。

三者共同研究が実施されたこの三年間に多くの進展が見られた。1988年に岸本研で取られた受容体遺伝子は企業側に手渡され、東ソーでは様々な長さの可溶性受容体を作製して中外側に提供した。そして IL-6 との結合能の有無が検定された。しかしながら、IL-6 と結合する可溶性受容体は IL-6 の作用を阻害しなかった。後に明らかにされるように、可溶性受容体はアゴニストとして作動するためである(図 2 参照)。そのため、可溶性 IL-6 受容体の開発を断念した。

一方、低分子の化合物で IL-6 の作用を阻害する候補品を探す作業も精力的に実施したが、有望なリード化合物は見いだせなかった。これらの結果から低分子化合物の探索を断念し、抗体医薬品の開発へと研究開発方針を変更した。

こうした方針が正しかったことは、後に IL-6, IL-6 受容体, gp130 の 6 量体の結晶構造が解明されたことにより裏付けられた。すなわち、アクテムラの低分子医薬としての開発が成功しなかった理由として、以下の理由が考えられるようになったことから明らかである。すなわち、一般的な低分子医薬品では、特定のレセプター（鍵穴）を塞ぐような低分子医薬を開発すれば、作用機序を満たすことができる(図 4 B)。しかし IL-6 の働きを阻害するためには、低分子医薬品の数十倍以上の結合面積を満たす必要がある、これは、IL-6 と IL-6 受容体は広い面積に亘って平面上で結合するためである(図 4 A)。

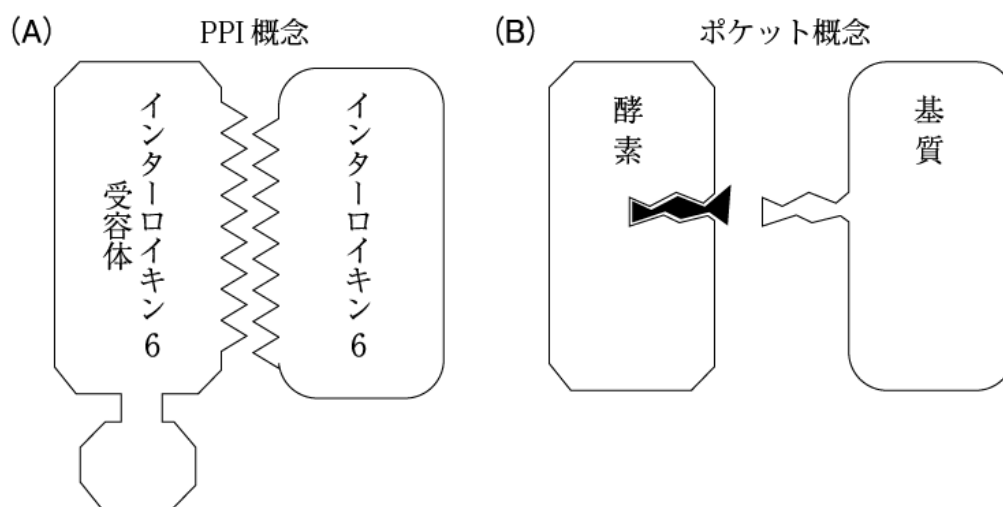


図 4. IL-6 と IL-6 受容体の結合 (出所: 大杉 2013)

2.3.3 MRC との共同研究によるマウス抗体のヒト化

マウス抗体のヒト化にあたっては、海外研究機関との協力体制が採られた。英国 MRC (メディカル・リサーチ・カウンシル) の Winter 博士らは 1985 年、マウス抗体の相補性決定領域のみをヒト抗体遺伝子上に移植して入れ替える CDR 移植法を開発し、特許出願した。当該特許は日本では 1987 年末に特許公開された (特許 2912618 号)。共同研究先の選定過程では、委託費用が比較的安価であったことと、研究員受け入れを MRC 側が許諾したことが決め手になったと推測する。1990 年開始された MRC との共同研究では、中外製薬より二名の研究員が現地に派遣された。派遣された研究者たちはモノクローナル抗体に関する技術を習得し、既存技術を改良しながら、最終的には約 9 ヶ月でヒト化抗体の作製に成功した。このヒト化抗体は、マウス抗体の活性を 100 パーセント保持したままで作製された世界初の抗体である。

2.3.4 動物試験による有効性の証明

アクテムラの有効性と安全性を証明するため、マウスやサルを用いた動物試験が行われた。大阪大学岸本研の末松らは 1989 年、ヒトの IL-6 遺伝子を導入したマウスの作製に成功した (Suematsu et al., 1989) ^{xvii}。また、マウスから特定の遺伝子のみを選択的に欠損させることができる発生工学技術が開発され、この技術を応用して IL-6 遺伝子を人工的に欠損させたマウス (ノックアウトマウス) がドイツのマックス・プランク研究所のマンフレッド・コプフ博士により開発され、1994 年論文発表された (Kopf et al., 1994) ^{xviii}。これらの動物モデルにより、IL-6 の生体内での役割やアクテムラによる副作用の予測などを行うことができた。

また、マウス実験モデルでシミュレーション実験を行うため、マウスの IL-6 受容体に対するラットのモノクローナル抗体、MR16-1 を 1992 年に中外製薬の研究チームメンバーが作製し日本癌学会および日本免疫学会にて研究発表した。マウスによる実験の結果、(1) マウスにおいても IL-6 の過剰産生が様々な病変を誘導すること、(2) MR16-1 を用いることで、IL-6 の作用を阻害できること、(3) MR16-1 を用いることでマウスコラーゲン関節炎を抑制できること、(4) ニュージーランドマウスにおいて自己抗体の産生を止めて SLE 腎炎の発症を強力に抑制できることなどが明らかにされた。

続いて、サルを用いた実験が行われた。中外製薬の今関と新倉は、サルの末梢血内の白血球を用いた実験から、一部の T 細胞にアクテムラが結合することを見出した。アクテムラがサルの IL-6 受容体と交差反応することが判明したため、サルでアクテムラの効果を調査することが可能となった。IL-6 をサルに繰り返し注射すると血中で C 反応性タンパクのレベルが上昇すること、血小板数が増加することを確認した上で IL-6 と同時にアクテムラを注射したところ IL-6 の作用がほぼ完全にブロックされることが確認された。また、アクテムラによるサルコラーゲン関節炎の発症抑制効果および関節破壊の抑制効果を確認することができた。

2.3.5 MCB の樹立

続いて、アクテムラ生産用の細胞である MCB の作製が開始された。MCB の作製過程では、DHFR (葉酸合成酵素) という遺伝子をアクテムラ遺伝子上流に接合した遺伝子を CHO 細胞に導入し、メトトレキサート (DHFR 阻害剤) で細胞にストレスをかけ増殖を抑制する。これにより、DHFR を合成する細胞株、すなわちアクテムラをより多く産生する細胞株のみが増殖する。段階的にメトトレキサートの濃度を高め、ストレスを強めていく。この作業を繰り返し、アクテムラを大量に合成する細胞を選択する。このような抗体生産細胞株の選抜過程は遺伝子配列に変異を起こす危険性をはらんでおり、安定した細胞株を樹立することは容易ではない。

細胞培養に係る問題のひとつに、BSE (牛海綿状脳症) 問題があった。細胞培養に従来用いられていた FCS は BSE 問題により利用することが困難となり、代わってカツオの分解ペプチドを用いることで培養時の問題は解決された(吉崎和幸氏インタビューより)。

このようにアクテムラの場合、抗体のヒト化を完了してから臨床試験が開始するまでの期間が 6 年であることから、最適な細胞株の樹立と、臨床用サンプルの生産に長い時間をかけたことが判る。

2.4 臨床試験の内容

2.4.1 多発性骨髄腫を対象疾患として決定する

MRC との共同開発により、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (アクテムラ) が取得された。翌 1991 年には多発性骨髄腫を対象とする前臨床試験が開始された。対象疾患を多発性骨髄腫とする過程では、広島大学原爆放射能医学 (現. 放射線医科学) 研究所の河野道生 (後に山口大学教授) が発見した「IL-6 が多発性骨髄腫の増殖因子である」という事実が寄与した (河野, 1988)^{xix}。大阪大学平野から IL-6 に結合しその活性を中和する働きを持つ抗体 MH166 を入手した河野は、本抗体を用いることで多発性骨髄腫患者から採取した骨髄腫細胞の増殖が抑えられることを発見した。骨髄腫細胞は自ら IL-6 を細胞外に分泌し、自らを

刺激して自己増殖を続ける、オートクライン増殖能を獲得していることを証明したのである。本研究成果に基づき、中外製薬のアクテムラ開発チームは社内に新たな作用機序に基づくがん治療薬としての IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体の開発を提案し、この抗体を MRA と命名した。

2.4.2.多発性骨髄腫での臨床試験

アクテムラを多発性骨髄腫の医薬品として開発するため、果たして多発性骨髄腫の患者のうち、どの程度の割合で IL-6 が癌の増殖因子、あるいは生存因子としての役割を果たしているのか調べる必要が生じた。これは、IL-6 阻害剤治療の対象となる患者数を割り出すことが薬剤の売上予測に必要となるためである。京都府立医科大学島崎、後藤との共同研究で、患者から得られた細胞を試験管内で培養する際、外から IL-6 を添加し、細胞増殖が増加するかどうか調べられた(島崎、後藤 1997) xx。結果は論文発表されたが、約半数の症例で IL-6 による増殖促進効果が認められた。しかし、増加の程度は顕著ではなく、せいぜい 2, 3 倍止まりで多くは数 10%の増加に止まった。アンメットメディカルニーズの高い疾患なので 10 人に 1 人でも治療に貢献出来れば満足できると考えていたので、まずまずの実験結果であったが、この結果だけでは臨床での有効性をどれほど期待して良いのかわからなかった。

また、海外でもアクテムラの多発性骨髄腫治療薬としての開発が検討された。ある英国の研究者は、わざわざ岸本との半日の会合のために来日し、とんぼ帰りしたほどである。中外は Compassionate use と呼ばれる、英国で認められている臨床試験制度を活用してアクテムラの多発性骨髄腫患者への使用を検討し始めていた。この制度の精神・趣旨・目的は致死的な疾患で他に治療法のない患者数名での救命にある。しかし、この研究者からの研究提案はサルを用いてアクテムラの体内動態を調べるというものであった。アクテムラが果たして効率よく腫瘍組織に到達するのかどうか、また、副作用面からは他の組織への分布がどうなのか実験結果を見てから患者に使用するという慎重なものであった。中外製薬は放射線で標識したアクテムラの作製をする必要があり、また、多額の研究費も準備しなければならないということもあり計画は消滅した。

また、大阪大学岸本は IL-6 遺伝子の発見以降、頻繁に海外の様々な学会から招待され講

演をしていた。ある学会で講演を聴いた米国アーカンソー大学の研究者から骨髄腫患者を対象とした臨床試験を行いたいとの申し出を受けた。また、ヨーロッパではフランスの研究者グループによって治験が開始された。しかし、いずれの試験でも、医師が期待したような腫瘍サイズの縮小効果がみとめられずに開発はとん挫した。多発性骨髄腫治療薬の効果判定の指標である血中M蛋白量が半減しないので有効とは判定されなかった。アクテムラの作用機序を考えればその原因を理解することができる。すなわち、アクテムラは未熟骨髄腫細胞が成熟骨髄腫細胞に増殖分化する過程を抑制するが、すでに形成された成熟骨髄腫細胞はそのまま生存してM蛋白を分泌し続けるので血中M蛋白量は短期間では変動しないと考えられる。薬剤の効果判定基準ではM蛋白量が半分以下になれば有効と判定されるので、アクテムラの場合、ほとんどの症例で変化なし、無効と判定された。

その後も進展が見られないのは、アクテムラと作用機序が異なるが新しいタイプの低分子量骨髄腫治療薬の出現によって彼らの興味が薄らいでいったのではないかと考えられる。

2.4.3. レミケードの登場とアクテムラの自己免疫疾患への方向転換

1996年頃、アクテムラの臨床開発は自己免疫疾患へと再び回帰した。競合薬であるレミケードの日本国内での臨床試験が開始されたことが直接的な契機となったと考えられる。対象疾患である関節リウマチの患者数が多発性骨髄腫よりも圧倒的に多く、社会的なインパクトの大きさが違うことも大きな要因となった。また、前述したように、多発性骨髄腫での臨床結果が芳しくなかったことも一因となった。

しかし、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の治療薬ではなく多発性骨髄腫の治療薬として開発していたことは、中外製薬および大阪大学の研究チームを最先端の自己免疫疾患に関する外部動向の情報から遠ざけることになった。レミケードをはじめとする TNF α 阻害を作用機序とした医薬品に関連する研究は 1993 年から学会報告されているが、中外製薬および大阪大学の研究チームがこれらの動きに気付いたのはレミケードの日本での臨床試験が開始された 1995 年ごろであった。レミケードの高い効果が臨床研究を通じ確認された結果、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患をターゲットとした開発方針へと再変更され、1998 年にはアクテムラの臨床での顕著な有効性が報告された (Yoshizaki et al.,

1998) ^{xxi}.

2.4.4 関節リウマチを対象とした臨床試験の開始から製造承認まで

1997 年、日本での第一相試験が開始された。ガイドラインに沿い、健常人での臨床第一相試験から入った。日本では癌以外の疾患では第 1 相試験をスキップすることは許されなかった為である。一方、健常人での第 1 相試験を必要としない英国では関節リウマチの患者を対象とした第 1/2 相試験^{xxii}が実施された。日本でのリウマチ患者を対象とする第 2 相臨床試験よりも約一年早く先行して 1998 年に始められた。中外製薬はイギリスの Panayi にアクテムラの臨床第 1/2 相試験の実施を依頼し、臨床試験の結果は 2002 年に公表された (Choy et al., 2002)^{xxiii}。欧州での第 2 相臨床試験の責任者 (PI; Principal Investigator) には、Maini が就任し、2001 年開始された。

ヨーロッパの第 1 相臨床試験に二年半という時間を要した理由として、試験に必要な患者の確保に手こずったことが挙げられる。IL-6 と関節リウマチの関係が、日本の研究者コミュニティと比較し海外の研究者の間では重要視されていなかった。大阪大学がイニチアシブを取り研究が行われた日本とは異なり、欧米の関節リウマチ専門医コミュニティは TNF α をターゲットとした阻害剤に注目しており、関節リウマチにおける IL-6 の役割に対して無関心であった。

日本での関節リウマチ患者を対象とした第 2 相試験は 2001 年に開始され、第 3 相試験は 2003 年に開始された。ヨーロッパにおける第 2 相試験も同年開始された。その後、アクテムラは日本では 2005 年にキャスルマン病の治療薬として、2008 年には関節リウマチの治療薬としての承認を取得した。FDA の関節リウマチ用途での承認は 2010 年であった。

2.5 アクテムラの薬価算定プロセス

2005 年のアクテムラ承認時、キャスルマン病を対象疾患とした薬価策定では「同様の効能・効果、薬理作用等をもつ類似薬はない」と判断され原価計算方式が採られた(中央社会保険医療協議会総会第 64 回-薬価算定組織による検討結果のまとめ)^{xxiv}。製品総原価 41,332 円、営業利益 9,822 円(日本政策投資銀行「産業別財務データハンドブック」に基づき価格の 19.2% と設定)、流通経費 5,874 円(厚生労働省医政局の調査に基づき価格の 10.3% と設定)、消費税 2,851 円を合算し、算定薬価として 200mg/10ml 1 瓶 59,879 円(1 日辺りの薬価 8,554 円)が設定された(中央社会保険医療協議会総会第 64 回 - 新医薬品の薬価算定について)^{xxv}。初年度の予測投与患者数としては 80 人、2 年度目の予測患者数は 120 名と予測された。

2008 年の関節リウマチを対象疾患とした薬価収載では、2005 年に収載されたアクテムラ 200mg/10ml が最類似薬として参照され規格間調整方式による薬価が策定された(中央社会保険医療協議会総会第 129 回 - 薬価算定組織における検討結果のまとめ)^{xxvi}。次いで、日本では悪性リンパ腫の治療薬として 2001 年上市され(リツキサンのインタビューフォーム)^{xxvii}、海外では関節リウマチ治療にも適用されるリツキサン 10mg/ml が類似薬として参照され、規格間比 98.4103% 調整により算定薬価 80mg/4ml 1 瓶 24,101 円、400mg/20ml 1 瓶 117,459 円が新たに設定された(中央社会保険医療協議会総会第 129 回 - 新医薬品の薬価算定について)^{xxviii}。初年度の投与患者数は 3 千人、ピーク時の投与患者数は 3 万 8 千人と予測された。

その後、2010 年には新薬創出・適応外薬解消等促進加算により薬価の切り上げが(平成 22 年度薬価改定における新薬創出・適応外薬解消等促進加算)^{xxix}、2012 年には市場拡大再算定対象品の認定を受け薬価切り下げが行われた(第 217 回中央社会保険医療協議会総会)^{xxx}。興味深いことに薬価策定過程では、関節リウマチ治療薬として既に日本で発売されていた同効類似薬と考えられる抗体医薬レミケードなど TNF α 阻害剤の薬価は策定時直接参照されてはいない。

3 アクテムラ開発の科学的源泉

アクテムラの開発における科学的源泉として、第一に、前述した自己免疫疾患の発症原因が B 細胞異常亢進であることを大杉およびガーシュイン教授が発見したこと、ついで、東京大学との共同研究で自己免疫疾患モデル動物のリンパ節細胞に B 細胞活性化因子の存在を示唆する結果を得たこと、第二に、岸本らが IL-6 を発見し、IL-6 が自己免疫疾患の諸症状の原因であることを示唆する研究成果を収めたこと、第三にマウスのヒト化技術の完成、第四に IL-6 が多発性骨髄腫の増殖因子であることを河野らが発見したこと、そして最後に TNF α 阻害剤レミケードが関節リウマチの症状を改善すること、そして TNF α が IL-6 を介して発揮されることが明らかにされたことが挙げられる。以下に、各々の源泉について解説を行う。

3.1. 科学的源泉 1. 自己免疫疾患の原因が B 細胞活性化現象であること

アクテムラ開発の源泉は、自己免疫疾患の発症原因が、B 細胞の異常活性化現象にあることが見出された時点にさかのぼる。大杉がカルフォルニア大学留学中に得た知見であることは、既に述べた通りである。帰国後、東京大学の片桐と共同研究により自己免疫疾患モデルマウスのリンパ節細胞中に B 細胞を活性化する因子が分泌されていることを見出し、これが自己免疫疾患の原因であることを示唆する結果を得た。

3.2. 科学的源泉 2. IL-6 の発見および、IL-6 の自己免疫疾患における役割が明らかにされたこと

2.4 節で述べたように、IL-6 の探索・発見、ならびに遺伝子のクローニングは大阪大学の岸本らによって成し遂げられた。さらに、IL-6 が自己免疫疾患の原因因子であることを示唆するデータが発表されたことで、B 細胞阻害剤探索の標的分子が IL-6 一本へと絞られた。そのきっかけとなったのは、心房内粘液種と呼ばれる良性腫瘍患者においてである。発熱、関節痛、全身倦怠感などを訴え大阪大学付属病院で診察を受けた患者の血液検査を行った結果、CRP および ESR が亢進し、高 γ グロブリン血症で自己抗体陽性など、免疫炎症性疾

患の典型的な所見を呈していたことが明らかになった。腫瘍を摘出したところ、それらの症状はすべて綺麗に消失した。IL-6 の関与が疑われたため、摘出した腫瘍細胞を培養したところ、培養液中に多量の IL-6 が分泌されていることが明らかになった。これらの結果から、IL-6 が免疫炎症性疾患の諸症状の発現に深くかかわっていることが示唆された。

3.3. 科学的源泉 3. CDR 移植法と呼ばれる遺伝子工学技術が開発されたこと

前述のとおり、IL-6 阻害剤が見つからない状況は長く続き、PBM プロジェクトが窮地に追い込まれていた。そのような最中、本技術によりマウスの抗体をヒト化することが出来るようになり、アクテムラの開発はヒト化抗体の開発へと開発がシフトされた。抗体が対応する抗原に対して結合する際、その特異性は CDR と呼ばれる抗体分子の一部の領域によって決定されることは以前から知られていた。1985 年、MRC のウインターが遺伝子工学を駆使して、マウスの CDR 領域をヒトの CDR 領域に移植して置き換える画期的な技術を確立した。本技術開発によって、今まで臨床応用ができなかったマウス抗体を、ヒトの抗体の姿に擬態させることで副作用が大幅に軽減し、医薬品としての応用が可能となった。

3.4. 科学的源泉 4. IL-6 は多発性骨髄腫細胞の増殖因子として作用すること

IL-6 が多発性骨髄腫の増殖因子として作用することは、アクテムラの対象疾患をそれまでの自己免疫疾患から多発性骨髄腫へ変更するうえで重要な役割を果たした。より高い薬価を設定できる可能性があり、かつ優れた治療薬の存在しない難治性かつ致死的な疾患である多発性骨髄腫こそ全く新しい作用機序を有する抗体医薬アクテムラの対象疾患としてふさわしいと考えられたからである。

3.5. 科学的源泉 5. TNF α 阻害剤レミケードが関節リウマチの症状を改善

TNF α を標的とした抗体医薬レミケードの日本での臨床試験の開始は、アクテムラの対象疾患を自己免疫疾患へと回帰させる上で重要な役割を果たしている。

TNF α を標的とした抗体医薬品登場のアクテムラへの影響は、次のように概括できる。(1) まず、TNF α を阻害することによって関節リウマチの症状が顕著に改善することが明らか

になったこと。(2) この事実は、抗体が関節リウマチなどの免疫炎症性疾患に対しても有効性を発揮することが明らかになり、抗体の慢性炎症性疾患治療薬としての応用が行われるようになったこと。(3) 最後に、基礎研究の進展から、TNF α とIL-6は関節リウマチに係る体内の免疫炎症システム上、互いに関連していることが強く示唆されていたことである。

以下、アクテムラに関節リウマチに対する有効性を期待させる科学的根拠について例示する。TNF α によって炎症細胞などを刺激すると多量のIL-6が産生される。動物試験において病原菌の内毒素であるリポ多糖体(LPS)を注射するとセプティックショックを引き起こすことができるが、これは抗TNF α 抗体を投与するとショックを抑制することができる。しかし、同様なショックの抑制は抗IL-6抗体でも認められる。セプティックショックの最終的効果因子はTNF α ではなく、TNF α によって誘導されたIL-6であることは論文でも報告されている(大杉, 2013)。これらの科学的なエビデンスから、レミケードの臨床的効果の一部はIL-6の産生阻害を介して発揮される可能性が考えられた。このことは、同じ抗体医薬品であるアクテムラが関節リウマチに対して有効性があることを示唆した。

3.6. 産学連携の仕組みとその効果

アクテムラの研究開発の特色として、産学連携が重要な役割を果たしたことが挙げられる。研究開発過程ごとのコラボレーションの概要を表 1 に示す。

表 1 アクテムラ研究過程における他大学、研究機関とのコラボレーション

	年	コラボレーション先	研究開発内容	共同研究方法
基礎研究	1978- 1981	カルフォルニア大学 デービス校 ガーシュイン教授	B 細胞研究	留学による共同研究 の実施 (2 年半)
	1984- 1985	東京大学	B 細胞分化因子の研究	研究の実験装置の提供. 共同研究の成果 目標などは設定され ず
探索研究	1986-	大阪大学 岸本研究 室	IL-6 阻害剤の探索	中外製薬研究員の大学 派遣. 定期ミーテ ィングの実施.
	1990	MRC	ヒト化抗体の作製	中外製薬研究員の研 究所派遣, ロイヤリ ティ契約

また、アクテムラの共同研究に関与した中外製薬、大阪大学、東ソーおよび MRC における、基礎研究および探索研究に関わった主なメンバーは以下の通りである。

- (a) 中外製薬
 - 大杉: アクテムラの研究開発の中心を担う。
 - カルフォルニア大に留学し研究の着想を得る。開発初期から一貫して担当する
 - 福井: 研究開発メンバー
 - 抗癌剤の研究から東海大学免疫研究室に在籍、国立衛生研究所 (NIH) 国立がん研究所 に派遣経験あり
 - 小石原: 研究開発メンバー
 - 熊本大学に派遣経験あり
 - 平田: 岸本研究室に派遣され、IL-6 受容体遺伝子のクローニング作業に従事
 - 東京大学医科学研究所にて土屋と共同で G-CSF の遺伝子クローニングを担当
 - 土屋: 抗 IL-6 受容体抗体のヒト化を担当, MRC に派遣
 - 東京大学医科学研究所にて平田と共同で G-CSF の遺伝子クローニングを担当
 - 佐藤 ; 抗 IL-6 受容体抗体のヒト化を担当, MRC に派遣
- (b) 大阪大学
 - 岸本: 大阪大学における IL-6 研究のリーダー
 - 平野: IL-6 研究メンバー
 - 吉崎: IL-6 研究メンバー
 - 田賀: IL-6 研究メンバー
 - “岸本グループは基礎研究者の集まりではあったが、医師である同大学医学部第三内科学の出身者が多数在籍し、また第三内科の医師の免疫研究も同時に統括し、同内科や関連医療機関の臨床医との情報交換が緊密に行われていた” (大杉 2013)

- (c) 東ソー
 - 研究者（保川清ら）を岸本研究室に派遣する
- (d) MRC
 - ペンディッグ, タレン, ウイリアム
 - 抗 IL-6 受容体抗体のヒト化(共同発明者)

大杉が 1978 年留学先として選択したカルフォルニア大デービス校ガーシュイン教授は SLE の免疫学的病態研究で数多くの業績を残しており、抑制性 T 細胞機能低下説を提唱していた。また、リウマチ医でもあった。約 2 年間半の留学期間を通じ、大杉は B 細胞に関する多くの知見を得ることができた。

帰国後開発の中心を担った大杉は、デービス校での基礎研究からアクテムラの元となる着想を得、研究開発の後期までチームを主導した。大阪大学との共同研究を開始したきっかけも大杉であった。開発メンバーのひとりである福井は、抗癌剤の研究を行うため東海大学免疫研究室に在籍していた経験があり、また国立衛生研究所 (NIH) 国立がん研究所に派遣経験があった。同様に、小石原も熊本大学に派遣された経験を有していた。また、東京大学医科学研究所にて G-CSF の遺伝子クローニングを担当していた平田は共同研究先の岸本研究室に派遣され IL-6 受容体遺伝子のクローニング作業に従事した。東京大学医科学研究所にて平田と共同で G-CSF の遺伝子クローニングを担当していた土屋、および佐藤は MRC に派遣され、抗 IL-6 受容体抗体のヒト化を担当した。このように、大杉のみならず開発に従事した主要メンバーは大学や公的研究機関に派遣された経験を有していた。こうしたアクテムラ研究開発以前における経験が、産学共同研究を含め先端分野での研究開発に取り組む上で重要な力になったことは確実であろう。

また、中外製薬はアクテムラの開発以前にバイオ医薬品の開発経験を有していた。遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤であるエポジンは 1990 年に日本で承認され、また遺伝子組み換えヒト G-CSF 製剤であるノイトロジンは 1991 年日本で承認された¹。

¹ その後、ノイトロジンは販売名「Granocyte」として 1993 年韓国およびアイルランドにて発売開始された。次いで 1994 年にはドイツ、イギリス、オーストラリア、タイおよびフランス、1995 年にはベルギーおよびルクセンブルク、1997 年には台湾で発売が開始された。

1980年代前半における東京大学片桐らとの共同研究では、具体的な共同研究の役割分担が事前に規定されていなかった。東京大学側の研究に必要な機器を中外製薬が貸し出す代わりに、医薬品開発に東大側の協力を得る方式で共同研究は行われた。医薬品に繋がる発明が生み出された場合の特許権の帰属元などを決める契約は締結されなかった。

一方、大阪大学における IL-6 の発見を契機に 1986 年より開始された大阪大学岸本グループとの共同研究では、研究員を派遣し、阻害剤探しに必要な技術を習得させるなどの人材交流が行われた。阪大は研究員の人件費が節約でき、また中外側は企業内研究者の能力向上および、大学研究者とのネットワーキングが可能となるメリットがあったものと考えられる。

研究の進捗状況について大阪大学と中外製薬で定期的な会合が一ヶ月に一度行われ、情報交換が密に行われた。大阪大学の研究成果は中外製薬側に手渡され、特許の出願作業は企業側がその任を負った(隅蔵 2013)。免疫分野で世界のトップランナーであった大阪大学より最先端の情報が入手できることは、中外にとって大きな利点であった。阪大側の基礎的な研究を理解するために、中外製薬側のメンバーも高い科学的知識を有していた(長岡・赤池 2013)^{xxxii}。このように、産学の役割が明確であったこと、双方で緊密なコミュニケーションが取られていること、産側に高い科学的知識があること等が探索研究を進める上で有意に働いた。

(参照: 医薬品インタビューフォーム『遺伝子組み換えヒト G-CSF 製剤 ノイトロジン注 50ug/ノイトロジン注 100ug/ノイトロジン注 250ug』)

3.7. アクテムラの研究開発がもたらしたサイエンスの進展への貢献

アクテムラ研究開発の過程で自己免疫疾患、とりわけ、関節リウマチの発症・病態進展の機序における IL-6 の役割が次々と明らかにされた。

まず、前臨床試験の段階において中外製薬の研究者が実施したマウス版アクテムラである MR16-1 の作製は、IL-6 の免疫炎症性疾患における役割を解明する上で重要な役割を果たした。マウスコラーゲン関節炎を始めとする多くの関節炎モデルの発症に IL-6 が必須の因子であることが判明された。同様に IL-6 が SLE や MS などの自己免疫疾患でも発症に必須であることも明らかになった。

また、臨床開発の段階においても多くの科学的進展を生み出した。それまでは、関節リウマチにおいて IL-6 が体内の免疫システム上どのような役割を果たしているのか全く誰も知らない状態であった。しかし、アクテムラによって関節腫脹、関節疼痛、食欲不振、全身倦怠感、発熱が顕著に改善されることが明らかになり、IL-6 の果たす役割の大きさが明らかとなった。さらに、血中の CRP、SAA、フィブリノーゲンなどの急性期相タンパク、ならびに ESR などの炎症マーカー、さらには高γグロブリン血症、自己抗体など、ことごとく正常値まで改善することが判り、患者に認められる多様な症状が IL-6 によって誘起されていることが証明された。また、アクテムラによって患者の血中 MMP-3 や VEGF が正常値まで改善し、骨吸収マーカーや骨形成マーカーを改善することも示された。これらの臨床試験で得られた成果は基礎研究に反映され、試験内での細胞レベルでの研究で IL-6 が VEGF の産生を誘導すること、さらに IL-6 が滑膜線維芽細胞上に、破骨細胞を誘導する際に必須の分子である RANKL の発現を促すことが明らかにされ、アクテムラによる骨破壊予防の作用機序が明らかにされるなど多くの科学的発展に寄与した(田中 et al., 2013)。(図 6)

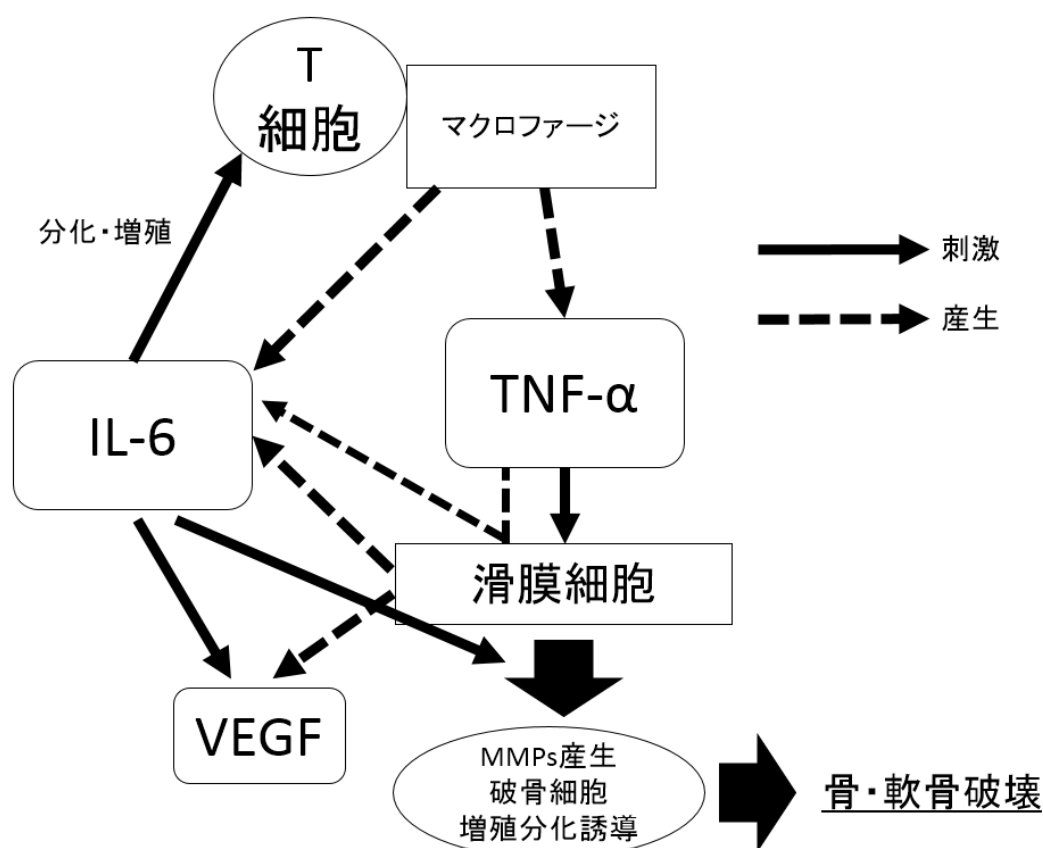


図 6. 関節リウマチにおける IL-6 の役割

(出所: (吉崎 2007) をもとに筆者作成)

こうしたアクテムラのサイエンスへの貢献が成り立つ上では、産学双方の先駆的取り組みが必要不可欠であった。前臨床試験が行われていた 1992 年当時、阪大吉崎はアクテムラを難病であるキャッスルマン病および多発性骨髄腫患者へと投与しようと阪大の倫理委員会へと使用許可申請を行った。しかし、倫理委員会は海外での治験の有無を重視した。これに対し岸本は、「そのような考え (=海外での治験有無の重視) を持っておられるから、我国から新しい薬が開発されないのです。(中略) 臨床分野のトップレベルの *New England Journal of Medicine* や *Lancet* に日本人の論文がなかなか載らないのです。2 番煎じ, 3 番煎じでは、いつまでたっても臨床分野で、世界でトップになれません」と発言し、結果治療申請は許可された。また、治療対象となった患者も協力的であったという(吉崎, 2007)。

4 アクテムラが与えた影響

4.1 経済効果

図 7. にアクテムラの売上を示す。日本、ヨーロッパ、米国およびその他の国での売上ごとに示している。2005 年から 2007 年キャッスルマン病治療薬として販売され、その後 2008 年日本で関節リウマチとしての薬効が承認されて以降、売上は急激に増加している。ヨーロッパでは 2009 年から、米国では 2010 年から関節リウマチ治療薬として販売が開始され、2013 年には全世界の売上高は 1000 百万米ドルを突破した。ヨーロッパおよび米国での売上が順調に増加している一方、日本での売上は 200 百万米ドルで直近三年間推移していることが確認できる。これは、平成 24 年度市場拡大再算定品目に該当したことにより 25 パーセント薬価の引き下げが行われたことが作用していると考えられる(「平成 24 年度 市場拡大再算定品目について」, 厚生労働省)^{xxxiii}。

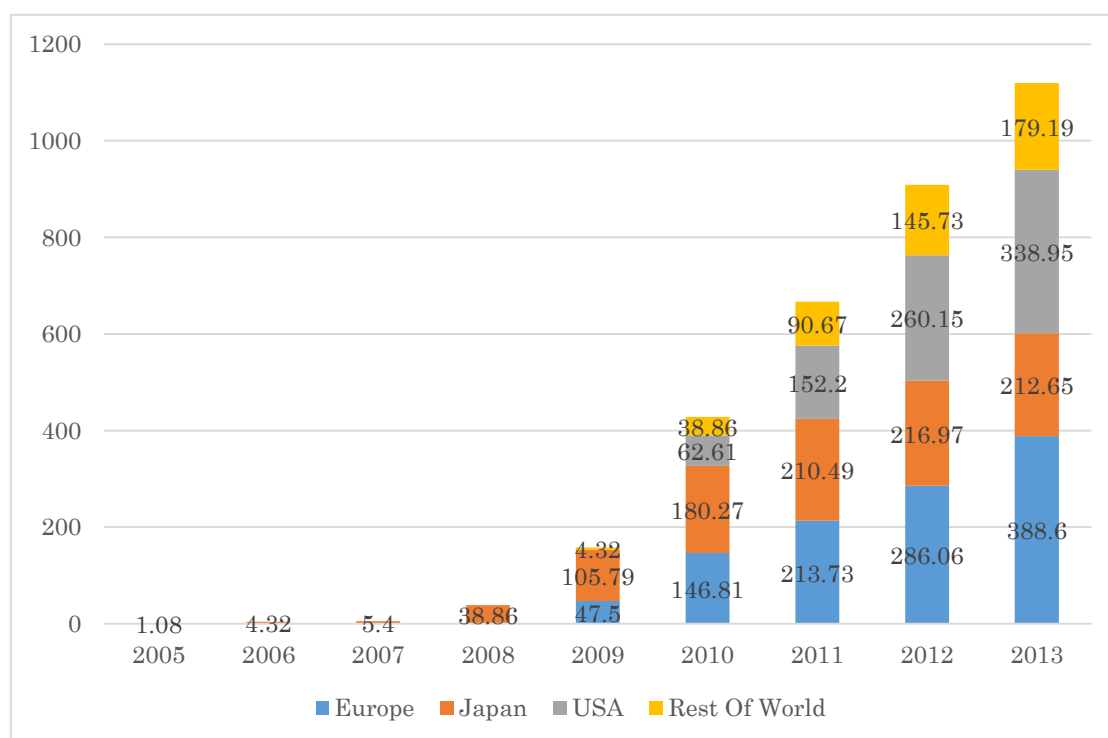


図 7. アクテムラの売上高 (unit. Million dollar USD)

(出所: Medtrack)

4.2 患者へのインパクト

アクテムラの特徴として、これまでの痛みを和らげる関節リウマチの治療方法とは異なり、関節破壊の進行を止め、機能性を向上させ、患者の QOL 向上に寄与していることが挙げられる (Jones et al. 2010)^{xxxiii}。また、関節局所での症状改善のみならず、解熱、食欲改善、全身倦怠感の改善など全身症状をも改善するのも大きな特徴である。

図 8. は、アクテムラの第三相臨床試験「SATORI」の結果である。この試験では、投与から六ヶ月後の判定で約半数の患者が臨床的寛解を達成した。図 8. 左 (A) の縦軸は DAS28 (疾患活動性)^{xxxiv}の値であり、横軸はアクテムラを4週間に一度投与し始めてからからの経過時間(週)を示している。DAS28 の値は対照群ではほぼ変動していないが、アクテムラを投与された群では顕著に減少しており、病状が改善したことを示している。また、投与4週以降いずれの時期でも投与前と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

また、図 8. 右 (B) の左側縦軸は症状改善 (著効および有効)を達成した患者の割合(%), 右側縦軸は DAS28 寛解率を示している。投与を重ねるに連れて、症状が改善する患者の割合が増加し、24 週後 (6 回投与後) には「著効」および「有効」を達成した患者の割合が 98% に達していることが確認できる。丸印の中の数字は DAS28 寛解率を示す。24 週後には 47% が寛解を達成した。これらの結果は、これまでの関節リウマチの標準治療薬であるメトトレキサートで治療しても十分な治療効果が得られなかった患者に対して、アクテムラが症状を寛解させる効果を有していることを示している。

また、メトトレキサートを併用しないヒュミラとの比較試験において、より高い治療効果を示したことが報告されている (Gabey et al., 2013)^{xxxv}。アクテムラは他のリウマチ治療薬とは異なり、免疫反応の根本で役割を演じる IL-6 に作用する。

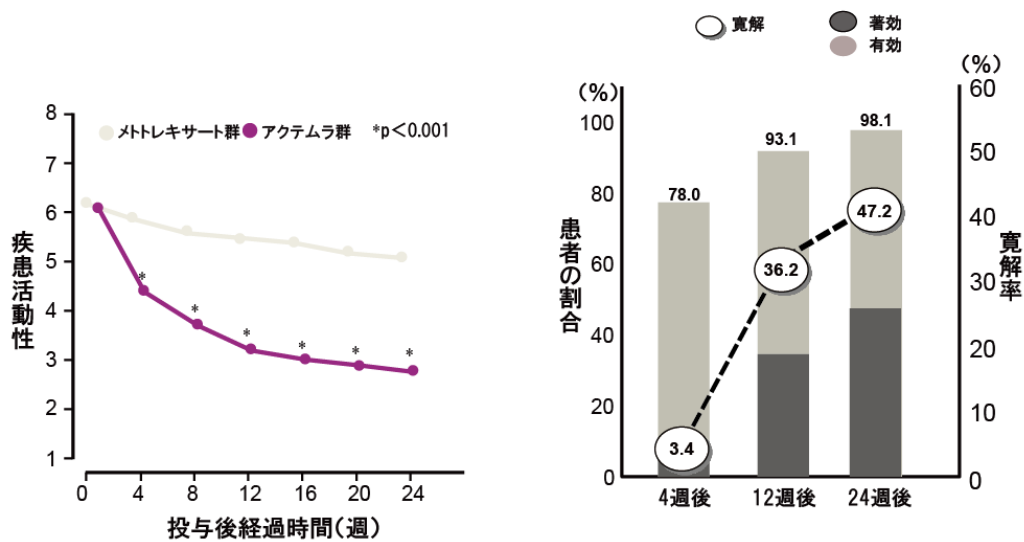


図 8. アクテムラの効果

(注. Nishimoto et al. (2009)^{xxxvi} から各群における平均値の動向, 初期値からの変化の有意性検定結果 (p<0.001 : paired t-test) のみを抜粋し掲載している.

5. 競争状況

5.1 探索研究プロセス開始時の競争

アクテムラの研究開発が行われていた当時、他社ほどの程度抗体医薬の研究開発を検討していたのであろうか。論文データから研究のトレンドを把握する。まず、主な製薬企業およびバイオスタートアップ企業による免疫学分野およびリウマチ学分野における論文公刊数を図 9 に示す。免疫学およびリウマチ学分野における論文の公刊数は 1980 年以降上方トレンドが続いているが、特に TNF α および IL-6 に関連する論文が 1990 年を契機に増加していることが確認できる。しかし、論文数の伸びは TNF α と IL-6 で異なる。TNF α および IL-6 がキーワードに含まれた論文数の推移を確認すると、1990 年以降 TNF α に関連する論文の公刊数が急激に上昇していることが確認できる。一方、IL-6 をキーワードに含む論文は 1988 年に 2 本公刊された後、1994 年には 58 本公開されるまで上昇している。しかし、その後は TNF α に関連する論文がレミケードおよびエンブレルが上市された 1998 年頃まで増加し続けたのに対し IL-6 関連の論文数は 1994 年をピークに減少している。

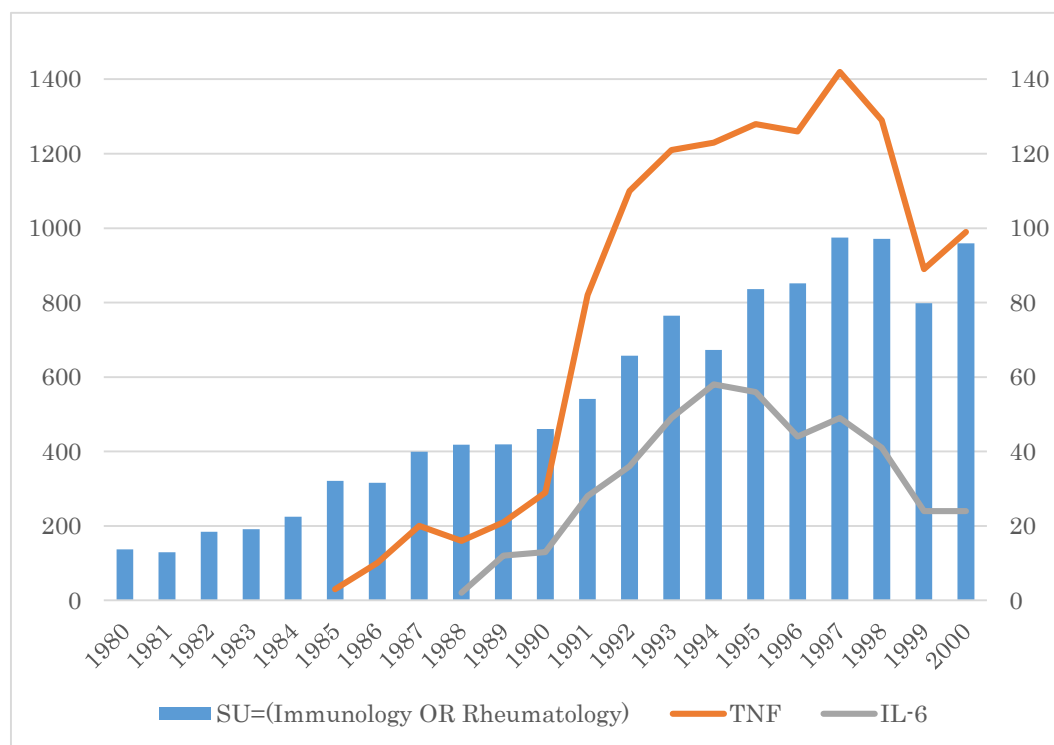


図 9. Immunology, Rheumatology 分野における論文公刊数 (左軸)および TNF α , IL-6 関連論文の公刊数 (右軸) (出典: Web of Knowledge)^{xxxvii}

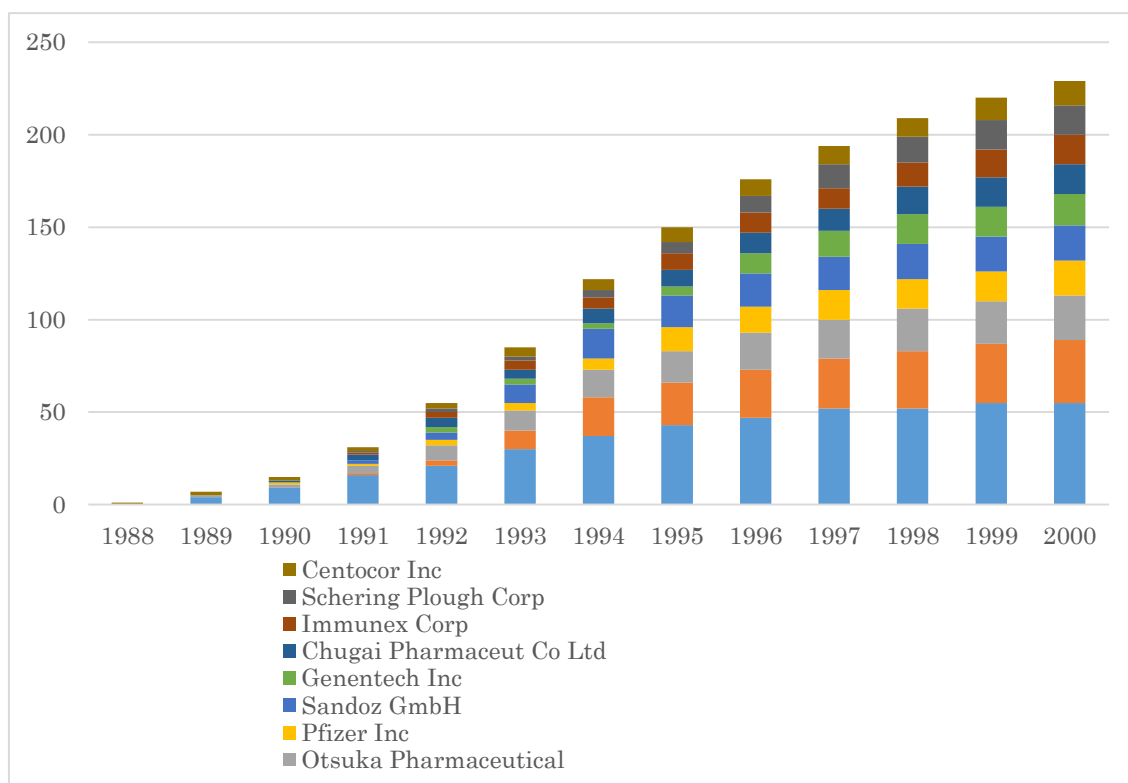


図 10. IL-6 関連論文を公刊した主な企業の推移 (累積値, 1989年-2000年)

(出所: Web of Knowledge)^{xxxviii}

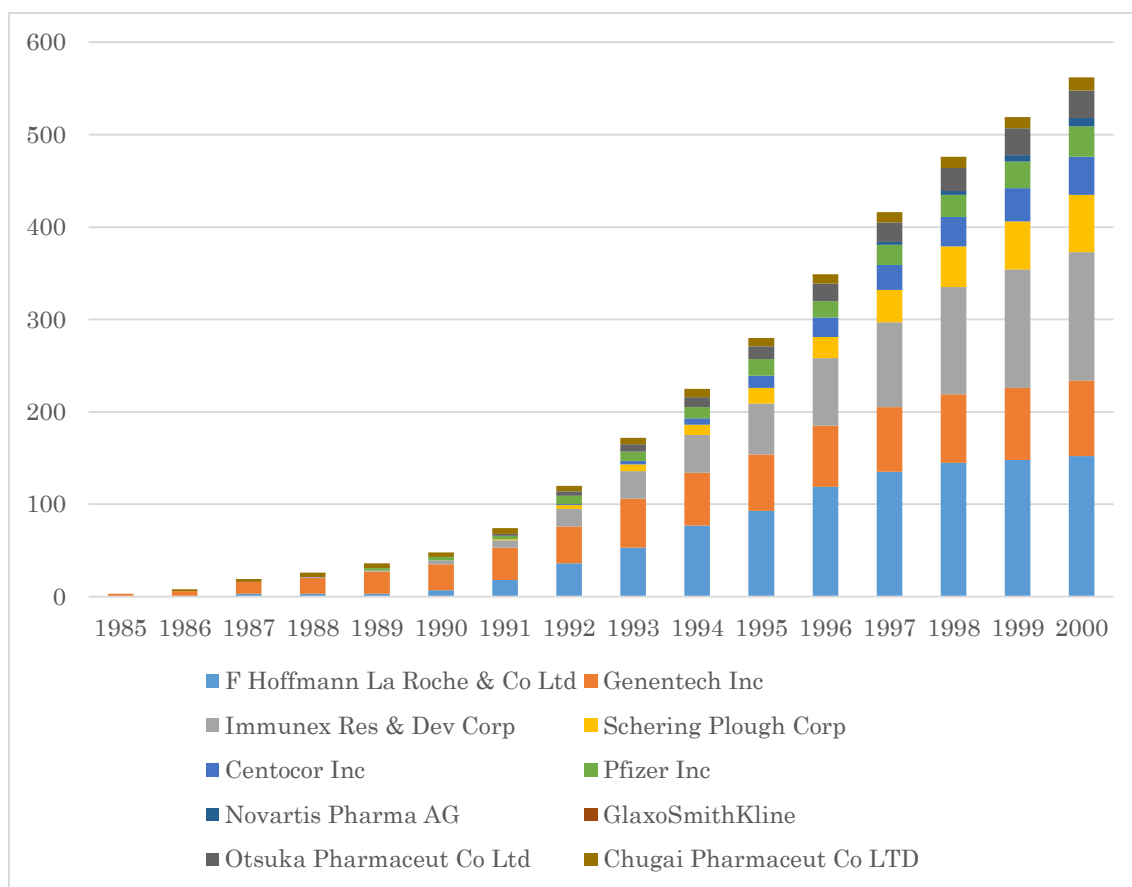


図 11. TNF α 関連論文を公刊した主な企業のシェア推移 (累積値, 1985 年-2000 年)

(出所: Web of Knowledge)^{xxxix}

それでは、どういった企業が IL-6 および TNF α 関連の論文を公刊したのか.図 10 および図 11 に主な企業の公刊数のシェア推移(累積値)を示す.

IL-6 に係る企業の論文は 1988 年より公刊されている. 1990 年までの初期に論文を公刊したのは DNAX 研究所 (Schering-Plough 社の研究機関), セントコアおよび大塚製薬であった. その後, 1990 年頃より Immunex, 中外製薬, ロシュおよびファイザーの論文がそれぞれ公刊されるようになる. 興味深いことに, 当時 IL-6 研究開発をしていた企業はいずれも後に関節リウマチに係る抗体医薬を上市している.しかしながら, IL-6 をターゲットとする抗体医薬を上市できたのは中外製薬のみであった.

一方 TNF- α に係る論文は 1985 年より公刊されている。ロシュおよびジェネンテックが数多くの論文を公刊していることがわかる。また、レミケードを開発したセントコア、エンブレルを開発した Immunex などのバイオスタートアップは大手製薬に劣らぬ数の論文を公刊していることが確認できる。

では、IL-6 および TNF α のみならず免疫学およびリウマチ学分野全体で、主なバイオスタートアップ企業および製薬企業はどの程度科学的知見を重ねてきたのであろうか。図 12 および図 13 にそれぞれ、日米欧の主な製薬企業（アップジョン、アボット、イーライリリー、メルク、ファイザー、BASF、ロシュ、パークデービス、ビーチャム[以上、米欧の製薬企業]、武田、塩野義、大塚、藤沢、エーザイおよび中外製薬 [以上、日本の製薬企業]）およびバイオスタートアップ企業（ジェネンテック、ヤンセン・バイオテック、セントコア、Immunex, Medarex）、大学および研究機関（大阪大学、Kennedy Institute of Rheumatology, University of Texas, Cambridge Antibody Technology および MRC）の論文公刊数の推移および機関ごとのシェア推移を示す。

欧米の製薬企業は当該分野で 1970 年代より積極的に研究活動を行ってきたことが確認できる。しかしながら、関節リウマチを主な対象疾患とする抗体医薬を開発し上市できたのは、1980 年以降当該分野での研究開発を積極的行った Medarex、セントコア、Immunex および BBC (BASF の子会社) などのバイオスタートアップ企業である点は興味深い。これらの企業が研究活動を活発とすると歩を合わせ、大学・研究機関による論文投稿数も増加している。IL-6 とは異なり基本となる物質特許が存在しなかった TNF α 阻害剤の開発を行う上で 自社の研究活動を積極的に公知とすることは研究および開発速度を加速することに対して有意に働いた可能性がある。一方、日本の製薬企業では、大塚製薬、エーザイが当該分野での研究を 1980 年代以降継続的に行っていたことが確認できるが、欧米の製薬企業に比べ小規模である。

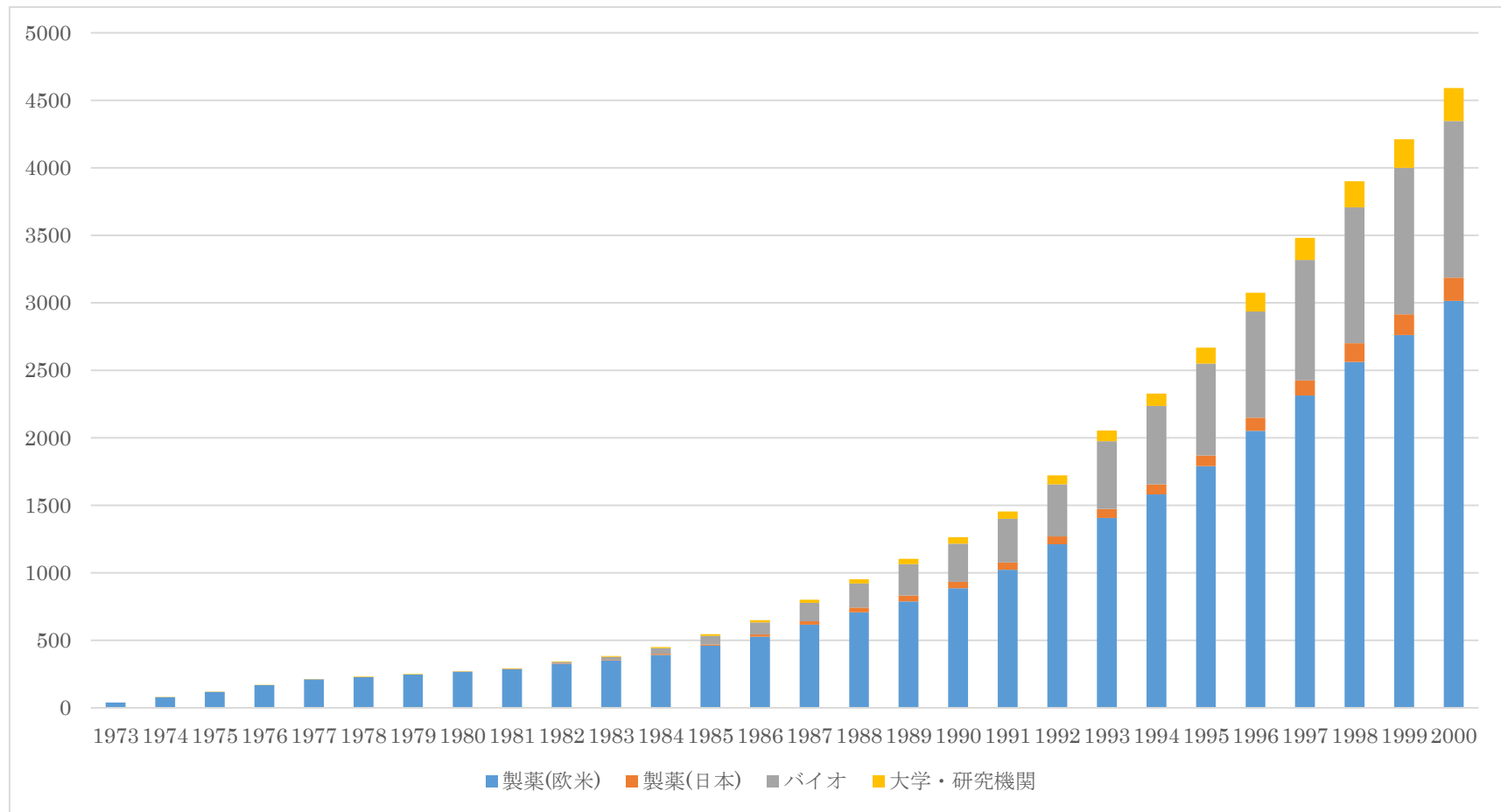


図 12. 製薬企業およびバイオスタートアップ企業, 大学・研究機関による

Immunology, Rheumatology 分野での論文公刊数推移(累積値)^{x1}

(出典: Web of Knowledge)

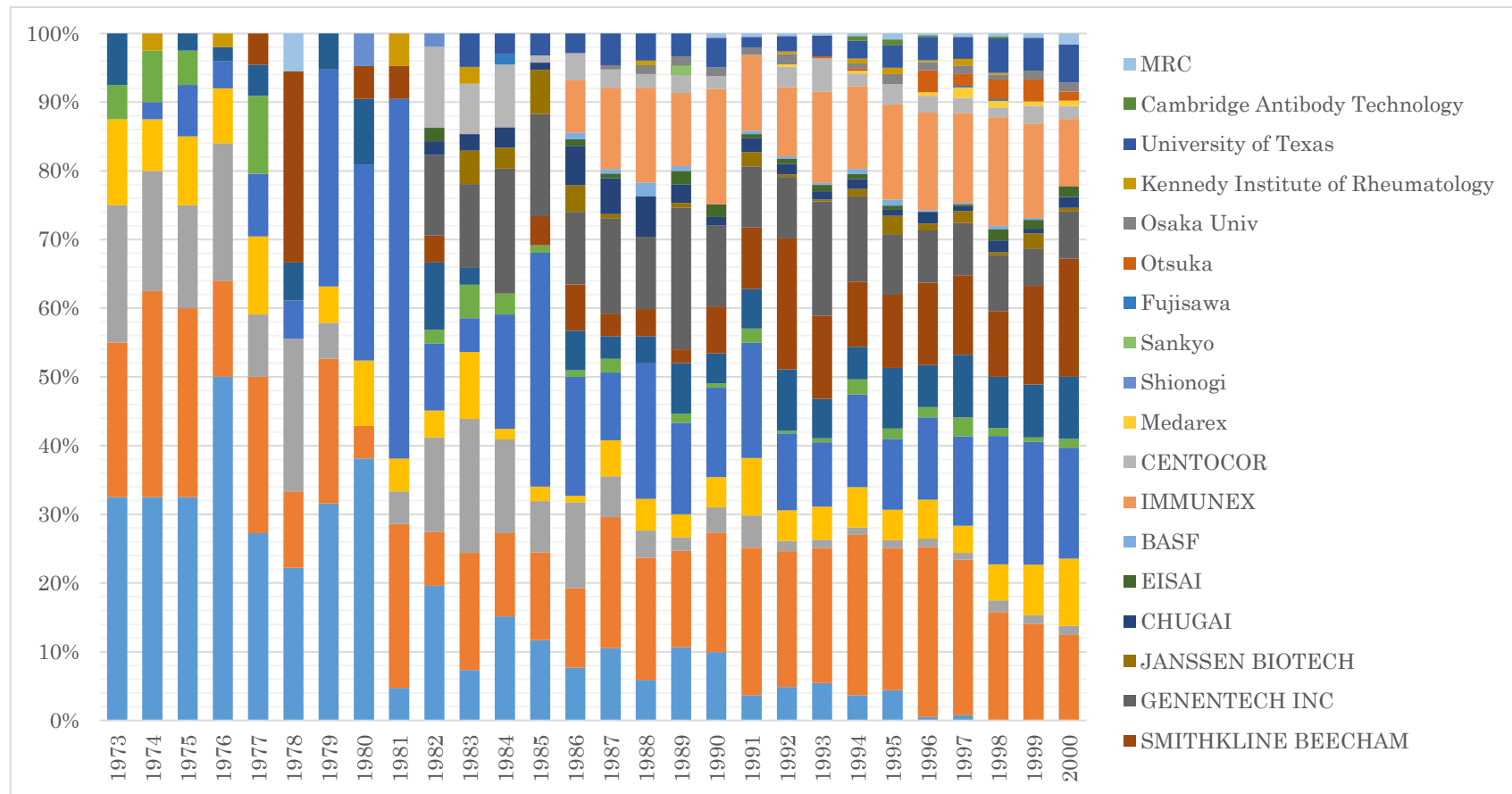


図 13. 日米製薬企業およびバイオスタートアップ企業, 大学・研究機関による

Immunology, Rheumatology 分野での論文公刊シェア推移^{xi}

(出典: Web of Knowledge)^{xlii}

5.2 主な関節リウマチ治療薬

製品名	薬のタイプ	探索開始年	上市年	探索企業	販売/開発元
レミケード	TNF α 阻害薬	1988	1998	セントコア	ジョンソンアンドジョンソン/田辺三菱製薬
エンブレル	TNF α 阻害薬	1991	1998	Immunex	ファイザー/武田薬品工業
アクテムラ	IL-6 受容体阻害薬	1986	2005 (関節リウマチ承認: 2008年)	中外製薬	中外製薬/ロシュ
ヒュミラ	TNF α 阻害薬	1992	2003	BASF (BBC)	アボットジャパン/エーザイ
オレンシア	T 細胞選択的共刺激調節薬		2010	ブリistol・マイヤーズ	ブリistol・マイヤーズ
シンポニー	TNF α 阻害薬		2009	セントコア	ヤンセンファーマ/田辺三井製薬

表 2. 主な関節リウマチ治療薬 (出所: Medtrack)

現在日本で販売されている主な関節リウマチ治療薬の一覧を表 2 に示す。

IL-6 をターゲットとする阻害剤はアクテムラ (2005 年上市) のみであるのに対し, TNF α を標的分子とする医薬品はレミケード (1998 年上市) の他にも, エンブレル (1998 年上市), ヒュミラ (2003 年上市), シンポニー (2009 年上市) が存在する。

薬剤ごとに、関節リウマチ以外の対象疾患を含む全世界売上高推移を図 14、シェア率を図 15 に示す。ヒュミラおよびレミケードが順調に売上を獲得するなか、アクテムラはシェア率を年々上昇させているものの、売上は両者に比して 10 分の 1 程度で推移していることが確認できる。比較的早期に市場に投入されたヒュミラ、レミケード、エンブレルが高いシェア率をキープし続けていること、特に、ヒュミラの売上高ベースシェア率は 2003 年の 6.7% から 2012 年時点では 29.3%と急伸しており、レミケードのシェア率 (27.6%, 2012 年) を逆転していることが確認できる。

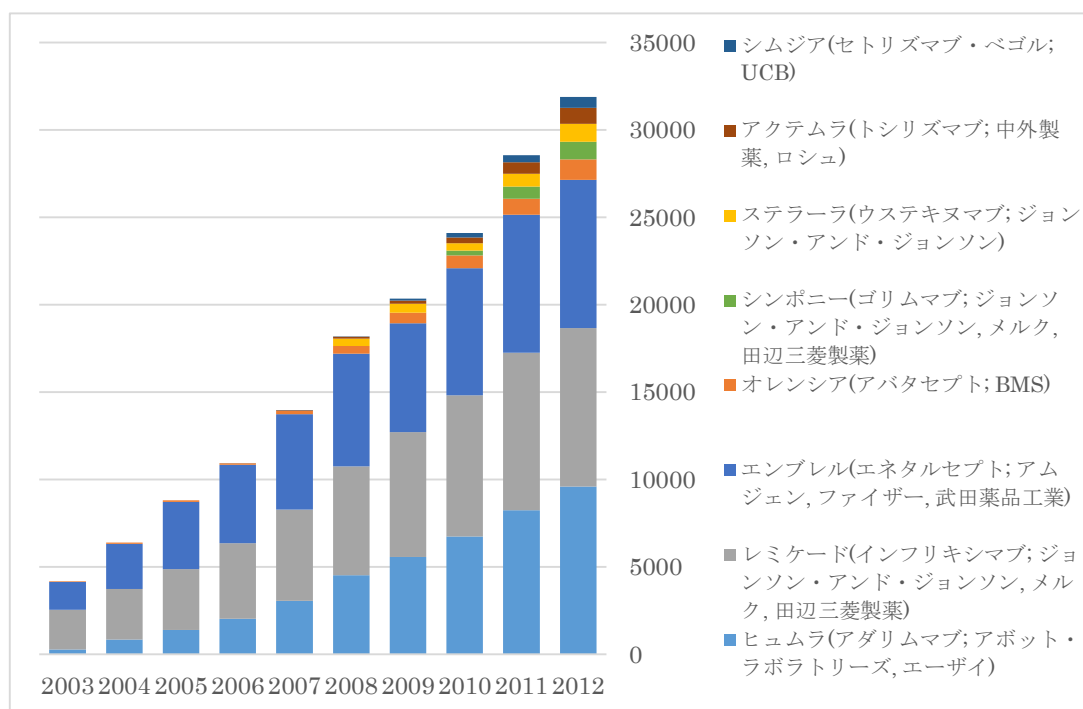


図 14. リウマチ薬売り上げ推移 (出所. 「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレーション事業部 [単位: 100 万米ドル, 注: 売上高には関節リウマチのみならず, その他の対象薬効による売上も含まれる])

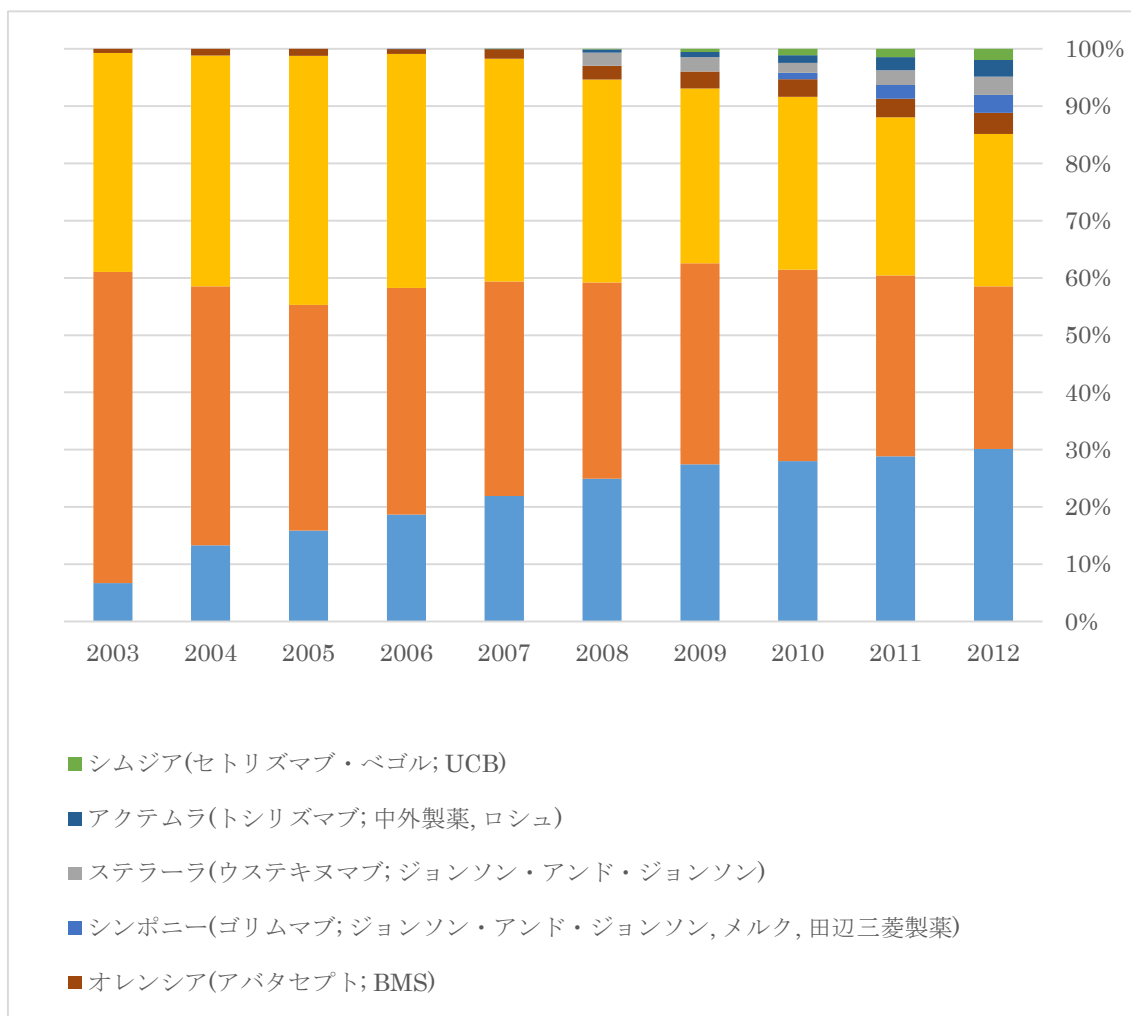


図 15. リウマチ薬シェア推移 (出所: 「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレン事業部)

5.3 上市までの競争 –レミケード–

アクテムラの開発に大きな影響を与えた医薬品として、レミケードが挙げられる。レミケードの存在はアクテムラの対象疾患を多発性骨髄腫から自己免疫疾患に回帰させる役割を果たしたであろうことは容易に想像できる。以下、レミケードの開発履歴を概観する。

レミケードは、セントコア (Centocor, Inc.; 現 ヤンセン・バイオテック社, ジョンソン・アンド・ジョンソン社の子会社) が開発したキメラ化抗 $\text{TNF}\alpha$ モノクローナル抗体^{xliii}である。アクテムラ同様、関節リウマチを主な対象としているが、それ以外にクローン病^{xliv}、潰瘍性大腸炎^{xlv}、強直性関節炎^{xlvi}、乾癬性関節炎^{xlvii}、ベーチェット病^{xlviii}など多様な疾患の治療薬として用いられている。アクテムラとの主な違いとして、キメラ化モノクローナル抗体である為、ヒト抗キメラ抗体の出現を防ぐために関節リウマチ患者への投与には MTX (メトトレキサート) との併用が必須である点が挙げられる。

レミケードの標的分子は $\text{TNF}\alpha$ である。 $\text{TNF}\alpha$ は、炎症を惹起する作用を有する、いわゆる炎症性サイトカインの一種である。血管内皮細胞を死滅させることで腫瘍に出血性壊死を誘導する因子として発見されたため、日本では腫瘍壊死因子と呼ばれている。

レミケードは、 $\text{TNF}\alpha$ の中和や $\text{TNF}\alpha$ を産生する細胞を傷害することで、自己免疫疾患の症状を改善する。レミケードもアクテムラ同様、産学連携によって生み出された。表 3 にアクテムラおよびレミケードの主な開発年表を示す。

表 3. アクテムラおよびレミケードの開発年表 (出所: 筆者作成)

年	項目 (アクテムラ)	項目 (レミケード)
1975		TNF α の存在が示唆される
1984	中外、B 細胞阻害剤の探索を開始	ニューヨーク大とセントコア, 共同研究を開始. 当初は ヒト IFN- γ の酸素結合抗体アッセイの開発が主な目的
		TNF α の遺伝子クローニング成功
1985		TNF α が関節リウマチに関与することが判明
		ニューヨーク大、ジェネンテック社より遺伝子クローニングされた TNF サンプルを取得
1986	大阪大学, IL-6 の遺伝子クローニングに成功	
	中外、大阪大学との共同研究を開始	
1988		マウスモノクローナル抗体の作成 (ニューヨーク大)
1989-1991		セントコア、キメラ化抗体の作成を実施
1990	英 MRC と共同し、ヒト化抗体の作製を実施	
	多発性骨髄腫の治療薬として開発することを決定	
1991	前臨床試験の開始	MCB の樹立を開始(1992 年完了).

		臨床試験を敗血症患者に対して実施するも成功せず
1992		ケネディ研の Feldmann と Maini が参画, 関節リウマチ病患者への投与を実施し効果を確認
		TNF α 抗体がマウス関節炎を阻害することを示すことを発表 (Williams, Feldman and Maini, 1992)
		第一相臨床試験開始 (対象: 関節リウマチ)
1993		第二相臨床試験開始 (対象: 関節リウマチ)
		セントコア、マウス抗体のキメラ化論文を発表 (Knight, 1993)
1995		日本での臨床試験開始 (対象: 関節リウマチ)
1996	関節リウマチの治療薬として開発開始	
1997	日本での第一相試験開始	第三相臨床試験開始 (対象: 関節リウマチ)
1998	英国での第一相試験開始	FDA 承認取得 (対象: クロウン病)

	IL-6 がマウス関節炎の発症に重要な役割を果たすことを発表 (Mihara, Takagi, Takeda and Ohsugi, 1998)	
1999		ジョンソンアンドジョンソン社、セントコアを買収
		FDA 承認取得 (対象: 関節リウマチ)
2001	日本、英国での第二相試験開始 (対象: 関節リウマチ)	
2002	ロシュ、中外製薬を傘下に置く	
2003	日本での第三相試験開始 (対象: 関節リウマチ)	日本での承認取得 (対象: 関節リウマチ)
2005	日本での承認取得 (対象: キャッスルマン病)	
	欧米での第三相試験開始 (対象: 関節リウマチ)	
2008	日本での承認取得 (対象: 関節リウマチ)	
2010	FDA 承認取得 (対象: 関節リウマチ)	

5.3.1 セントコア社と抗体医薬

セントコア社は1979年にアメリカで設立されたバイオスタートアップ企業であり、レミケードの開発までに試薬開発および医薬品開発の経験を有していた。設立直後の1980年代前半は大手製薬会社や研究機関に提供するモノクローナル抗体の作製を担い、約80以上の機関に試薬を提供していた(Marks, 2009)^{lix}。その後1980年代の後半にはヒト化抗体の作製を行い、多くの研究機関や大学との連携関係を蓄積していった。その後、セントコア社は自社による医薬品開発を開始する。1991年には、敗血症ショック¹の治療薬であるCentoxinが承認された。しかしながら、当該医薬品の基本特許について他社の特許侵害が確認されたこと、また医薬品自体の有効性が疑われる事態が発生し最終的に承認は取り下げられた(Marks, 2012)^{li}。その後1994年にはイーライリリー社がバックアップし、ニューヨーク州立大学との共同研究により開発された、心循環系の治療剤であるReoProが承認された。このように、レミケードの開発以前にセントコア社は抗体医薬の作製および産学連携の(失敗例を含む)経験を蓄積していた。またCentoxinでの失敗から、セントコア社は後のバイオ医薬品の開発において極めて高い基準を設けるようになった。

5.3.2 セントコア社とニューヨーク大の共同研究

後にレミケードの開発に繋がるニューヨーク大学とセントコア社の共同研究契約は1984年に締結された。当初はヒトIFN- γ の酵素結合抗体アッセイの開発が主な目的であった(Vilcek 2009)^{lii}。ニューヨーク大は1985年、ジェネンテック社より遺伝子クローニングされたTNFサンプルを取得した。その後、ニューヨーク大は1988年にマウス抗TNF α モノクローナル抗体の作製を行う。1991年、セプティックショック患者を対象として、マウス抗TNF α 抗体の臨床での有効性が調べられ、結果が報告された。しかし、結果は期待を裏切るものとなった。患者の体内にマウス抗体に対するヒト抗体が出現することも判明した。1989年から1991年にかけてセントコア社がマウス抗体の抗原性を減弱させ、ヒトに使いやすくする目的でキメラ抗体の作製を実施した。当初、レミケードは敗血症ショックの治療薬として開発されていた。これは、Centoxinの後発薬とする意図があったものと推測

できるが、臨床試験の結果を報告した論文は見当たらない。敗血症ショック治療薬としてのレミケードの開発は成功しなかった。

5.3.3 臨床研究への Maini と Feldmann の参画

レミケードの対象疾患を敗血症ショックから関節リウマチへと変化させたのは、関節リウマチの分野で著名な研究者であった英オックスフォード大ケネディ研 (Kennedy Institute of Rheumatology) の Ravinder Maini と Marc Feldmann である。上記のセントコア=ニューヨーク大の共同研究を Maini, Feldmann と組み合わせたのは当時セントコア社でリサーチディレクターをしていた James Woody であった。Woody は以前 Feldmann の下で訪問研究者を務め、共著論文を發表している (Maoz et al, 1997)^{liii}。その後セントコア社に移籍した Woody はレミケードを Maini と Feldmann に提供することに同意し、1992 年に関節リウマチ患者に対する臨床試験が実施された (Feldmann and Maini 2003)^{liv}。Maini と Feldmann はマウスコラーゲン関節炎モデルで TNF α/β に対するハムスターの抗体が関節炎の発症予防・治療効果を示すことを見出し、同年論文発表した (Williams et al, 1992)^{lv}。その後、レミケードの臨床開発は驚異的な速度で実施された。

TNF α 抗体のキメラ化は、セントコア社の Knight が翌 1993 年に論文発表した (Knight et al. 1993)^{lvi}。同論文に明記されているように、関節リウマチ患者に対する第一相臨床試験の結果も同年に発表された (Elliot, 1993)^{lvii}。1991 年には MCB の作製が開始された (FDA – Remicade Product Review)^{lviii}。レミケードの関節リウマチを対象とした用途特許はケネディ研が保有し、セントコアはライセンス契約を締結、実用化に関する権利を有していた (Maini et al, 2004)^{lix}。また、レミケードの物質特許はニューヨーク大とセントコア社によりアメリカでは 1994 年共同出願された (優先日は 1991 年)。1993 年には第二相臨床試験が開始され、1995 年には田辺三菱製薬により日本での臨床試験が開始された。この臨床試験の開始はアクテムラの開発に多大な影響を与えた。その後、1997 年には第三相臨床試験が開始された。1999 年にはジョンソンアンドジョンソンがセントコアを買収した。同年関節リウマチ治療薬としての FDA の承認を取得し、続いて 2003 年には日本での承認を取得した。

5.3.4 レミケードのアクテムラへの影響

レミケードの登場および、市場への素早い導入はアクテムラの研究開発の方向性、および上市後の売上高に多大なる影響を与えた。アクテムラの上市がレミケード、エンブレル、ヒュミラに比べ遅れた故に市場は既にそれらの TNF α 阻害剤によって席卷されていた。標的分子の異なるアクテムラは全くの新薬であり、したがって有効性や安全性に関する情報が圧倒的に不足していた。それを理由に FDA(アメリカ食品医薬品局) はアクテムラを生物学的製剤のセカンドラインの医薬品として位置付け承認した。そのため、アクテムラは従来の生物学製剤では病状をコントロールできない患者に対してのみ使用可能な医薬品となった(原, 大杉 2013)。日本の医療現場においても、発売後しばらくは先行の生物学製剤が無効な場合にアクテムラが投与される傾向があったとされる(IL-6 の発見, 中外製薬)^{ix}。

5.3.5 小括: なぜアクテムラはレミケードに比べ市場投入が 9 年遅れたのか

アクテムラとレミケードの研究開発プロセスを比較すると、両医薬品の研究開発ネットワークの共通点として、アクテムラは大阪大学の免疫研究チームが、レミケードはニューヨーク大とケンブリッジ大学の研究チームが基礎研究と臨床研究に深く関与した。こうした産学連携体制が新規性の高い医薬品の潜在的な薬効および効果を適切に把握する上で重要な役割を果たした。また、開発を担った企業側が双方とも低分子化合物の開発に特化せず、バイオ医薬品に係わる開発の経験を有していたことが指摘できる。

基礎研究から前臨床試験を開始する(開発候補品抗体を作製する)までの期間は両医薬品ともほぼ同じであり、抗体はほぼ同じ時期に開発されている(アクテムラは 1990 年、レミケードは 1991 年と推定される)。しかしながら、前臨床試験を同じ 1991 年に開始したのにもかかわらず、1992 年までの約 1 年間で完了させることができたレミケードに対し、アクテムラは完了が 1997 年と、約 6 年の期間を必要とした。このような違いが両医薬品で生じた理由として、(1) Maini と Feldmann の参画後従来の敗血症から関節リウマチへと主な対象疾患を切り替えることができたレミケードに比べ、アクテムラは一時的に自己免疫

疾患以外の用途で研究開発を行っていたことにより、関節リウマチ治療薬としての開発着手に遅れたこと (2) アクテムラがレミケードに比して前臨床試験に時間を要したことの二点が主たる要因であると考えられる。

6. 最後に -アクテムラの探索開発プロセスの特徴とその含意 -

アクテムラの研究開発プロセスの特徴として、以下の点が挙げられる。

- (a) サイエンスへの志向性が高い企業内科学者 (corporate scientist) が標的分子、疾患メカニズムがまだ未解明の段階から研究に着手し、積極的に大学、研究機関とのコラボレーションが行われた結果、新しい標的と新たな作用機序を持つ革新的な抗体医薬の開発に成功したこと
- (b) 1984年の基礎研究開始から24年後の2008年に関節リウマチ薬としてアクテムラは承認されたように、研究開発が長期にわたったこと
- (c) その間に研究開発がとん挫する危機に少なくとも二回直面していること。まず、B細胞阻害剤の探索で基礎研究は開始したが、標的分子を同定することはできなかった。この袋小路の状況は、大阪大学岸本グループによるIL6の発見とその自己免疫疾患への応用可能性の発見によって解決された。次に、IL6を標的分子とする創薬研究において、可溶性受容体あるいは低分子から、候補となりうるリード化合物を見出すことができなかった。この危機は、高い生産コストを負担できる多発性骨髄腫への用途を広島大学河野氏が発見したこと、また抗体のヒト化技術が発明され応用される見通しがたったことで解決された。いずれの場合もサイエンスの進展を取り込むことで、危機を克服した。
- (d) 大阪大学との産学連携では、学から産への知識提供、産による商業化という一方向的な関係ではなく、サイエンスとイノベーションの進捗に互いに寄与する相互補完的な関係が構築されたこと。マウス版アクテムラおよびアクテムラの開発によってIL-6の科学的な理解が格段に進歩した。同時に、TNF α 阻害剤が席巻している中で海外のIL-6への関心度が低さに対して、アクテムラの作用機序に深い理解があった大阪大学は日本での臨床試験にも積極的に関与し、世界で最初にアクテムラが承認されることになった。

- (e) 欧米で研究開発された関節リウマチを対象疾患とした TNF α 阻害剤は、いずれもスタートアップ企業が探索を担っていること。レミケードはセントコア社、ヒュミラは BASF のスピノフ企業 BBC、エンブレルは Immunex 社が探索の中心である。しかし、日本では製薬企業である中外製薬が開発に乗り出し、上市までに至った。エボジンやノイトロジンの開発に代表される、バイオに関連する中外の科学者の経験と経営陣のバイオ医薬品への理解が、アクテムラの研究開発へと導いた。
- (f) 世界的な開発競争という観点からみると、日本では免疫分野では大阪大学など日本のサイエンスは世界をリードする水準にあり、アクテムラのシーズを提供した。他方で、関節リウマチ分野で最も早く上市されたレミケードと比較すると、開発候補品となる抗体はほぼ同じ時期に開発されたが(おおよそ 1990 年)、アクテムラの関節リウマチ治療薬としての上市は 9 年遅れた。その要因として、日本の薬価制度上の制約により自己免疫疾患では当初利益を十分得られる価格を設定できず、多発性骨髄腫治療薬としての開発を行い、自己免疫疾患治療薬としての開発を一時的に中断したことにあると考えられる。その後自己免疫疾患での開発に回帰し日本での臨床開発は順調に進んだが、欧米では時間を要した。アクテムラの臨床試験途上で中外製薬はロシュの傘下となり、これによりアクテムラの世界展開が実現した。

Appendix

A1. 外部とのネットワーク構築

アクテムラの研究開発過程の特色として、主に大杉が率先して海外、国内の大学、研究機関とのコラボレーションを積極的に行なってきたことが挙げられる。臨床研究に至るまでの研究開発過程では、下記の表に示すように研究の各段階でコラボレーションを行なっていた。

表 A1 アクテムラ研究過程における他大学、研究機関とのコラボレーション

	年	コラボレーション先	研究開発内容	共同研究方法
基礎研究	1978- 1981	カルフォルニア大学デービス校 ガーシュイン教授	B 細胞研究	留学による共同研究の実施 (2 年半)
	1984- 1985	東京大学	B 細胞分化因子の研究	研究の実験装置の提供. 契約時, 共同研究の目標などは明記されず
探索研究	1986-	大阪大学 岸本研究室	IL-6 阻害剤の探索	中外製薬研究員の大学派遣. 定期ミーティングの実施.
	1990	MRC	ヒト化抗体の作製	中外製薬研究員の研究所派遣, ロイヤリティ契約

当時執筆された学術論文の共著者情報からも、コラボレーションの相手が研究の進歩とともに変遷したことは確認できる。共同研究の変遷を明らかにするため、大杉氏が中外製薬を所属として論文執筆を開始した 1975 年から 5 年毎の、共著者の組織情報をネットワークグラフ化した。学術論文の情報はトムソン・ロイター社の Web of Knowledge を利用した。また、組織情報および研

研究者の名前情報の名寄せおよびネットワークグラフの作製にはデータ解析ソフトウェアである Vantage Point を利用した。

図 A.1 は、大杉が中外製薬で研究を開始した 1975 年から 1980 年までの学術論文 10 編に関する、共著者の所属元情報をネットワークグラフ化したものである。順天堂大学との 1 編を除き、残りの 9 編は社内の研究者との共著または単著である。

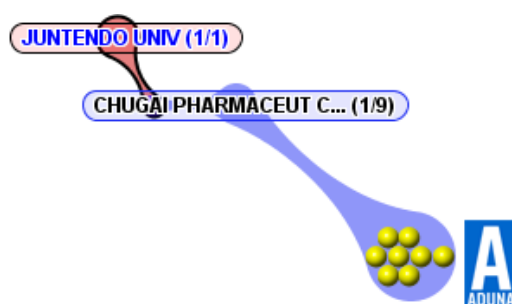


図 A.1 大杉学術論文の共著者組織情報 (1975 年-1980 年)

(出典. Web of Knowledge , データ処理 Vantage Point)

続いて、1981 年から 1985 年までの学術論文 10 編に関し、同様にネットワークグラフ化したものを図 A.2 に示す。先図とは異なり、カルフォルニア大デービス校および東京大学との共著論文を認めることができる。なお、大杉がカルフォルニア大に留学したのは 1978 年から 81 年だが、論文として学術成果が公表されるまでに数年のタイムラグが有る故、図 A.1 ではコラボレーションを認められないことに留意する必要がある。

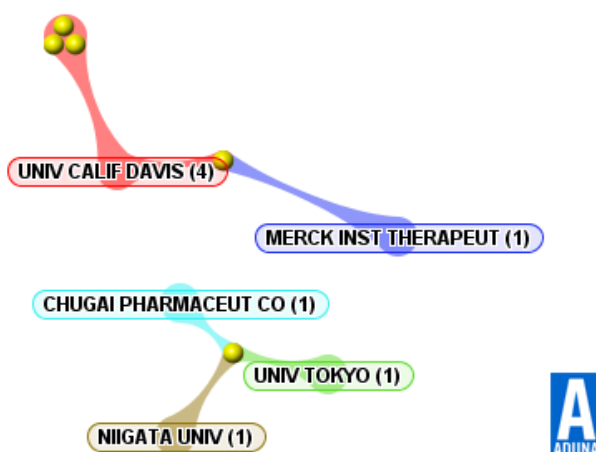


図 A.2 大杉学術論文の共著者組織情報 (1981 年-1985 年)

(出典. Web of Knowledge , データ処理 Vantage Point)

カルフォルニア大 Gershwin 教授との共著 4 編, そのうち, メルクとの共同論文が 1 編あることが確認できる. また, 東京大学および新潟大学との共著論文が 1 編あることが確認できるが, これは東京大学片桐との共同研究の成果である.

続いて, 大阪大学との共同研究を開始した 1986 年から 1990 年のネットワークグラフを図 A.3 に示す. この期間, 大杉は 13 編学術論文を公開している. 図 A.1 および図 A.2 と異なり, 大阪大学との共著が 2 編あることが確認できる, 前期間までの共同研究者であるカルフォルニア大学や東京大学の名前は認められない. また 1 編, 東ソー株式会社の研究者も共著者に加わっていることが確認できる. 当時, 同社が中外製薬と大阪大学との共同研究に参画していたことを裏付けている.

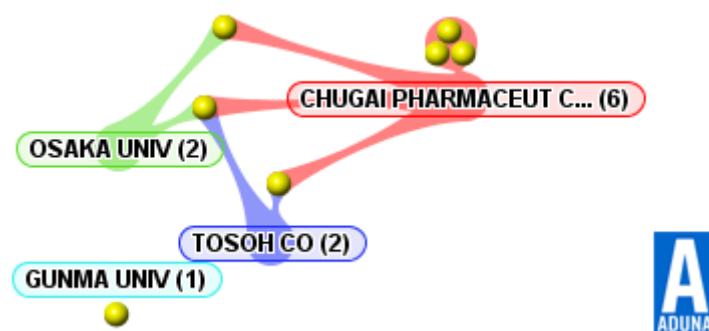


図 A.3 大杉学術論文の共著者組織情報 (1986 年-1990 年)

(出典. Web of Knowledge , データ処理 Vantage Point)

また, 強調すべき点として, この時期以降大杉は第一著者となる論文を一編も執筆していないことが挙げられる. 入社直後の 1975 年から 80 年までは 10 編中 9 編, カルフォルニア大に留学し東京大学と共同研究を行った 1981 年からの 5 年間では 10 編中 5 編が第一著者として論文を執筆していたこととは対照的である.大阪大学との共同研究開始後, 大杉は研究開発のリーダーに就任した.このこともあり, 研究の役割分担が中外と阪大間で行われたことがこうした変化を与えた可能性を示唆できる.

大阪大学との共同研究体制は 1991 年以降も継続される. こうした様子はネットワークグラフからも確認できる (図 A.4)

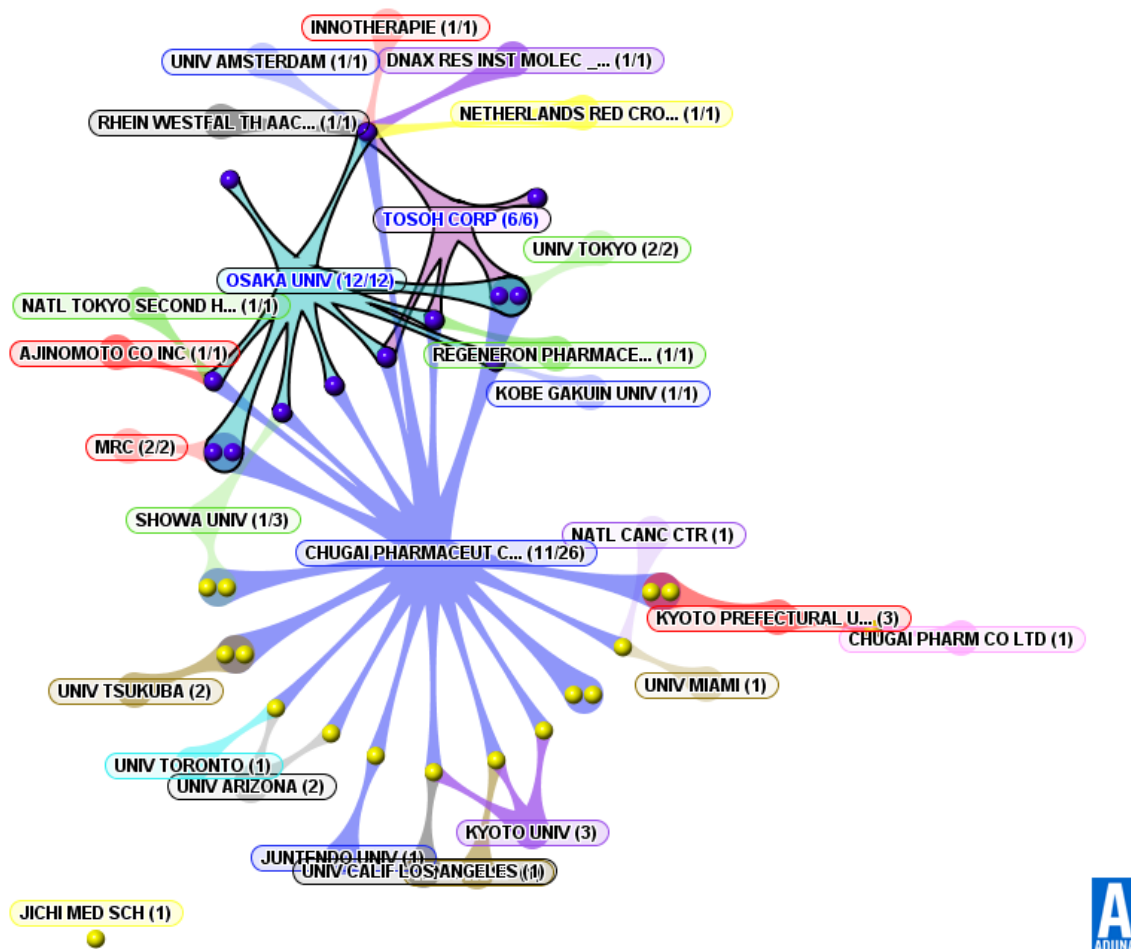


図 A.4 大杉学術論文の共著者組織情報（1991年-1995年）

（出典: Web of Knowledge, データ処理 Vantage Point）

この期間、大杉は実に 33 編もの学術論文を執筆、公開している。第一著者としての論文は 0 編である。また、大阪大学との共著論文は 12 編、東ソー株式会社との共著論文は 6 編あることが認められる。大阪大学との共著論文のうち 2 編は、共著者として MRC の研究者が含まれていることが確認できる。これらはアクテムラのヒト化抗体に関する論文である [(SATO, K, TSUCHIYA, M, SALDANHA, J, KOISHIHARA, Y, OHSUGI, Y, KISHIMOTO, T, BENDIG, MM, 1994). および (SATO, K, TSUCHIYA, M, SALDANHA, J, KOISHIHARA, Y, OHSUGI, Y, KISHIMOTO, T, BENDIG, MM, 1993) ²]. また筑波大学や京都大学など、他大学との共著論文も多数執筆されて

² 双方の論文とも、MRC の Bendig が著者名の末尾に、大阪大学の岸本がそのひとつ前に、大杉はさらにひとつ前に明記されている。実質的な研究を担った中外側の担当者 (SATO, K, TSUCHIYA, M,) および MRC 側の担当者 (M, SALDANHA) が先頭より列挙されている。

いる。これは 1992 年、大杉が中外製薬探索研究所所長に就任したことと関連していると考えられる。

1990 年代中盤、アクテムラがバイオ製剤としての研究開発から臨床研究に入り実質的な大阪大学との共同研究開発体制は終結したが、論文データ上では共著関係が継続していることは 1996 年から 5 年間のネットワーク図からも確認できる。この時期、大杉は 10 編の論文を執筆しているが、そのうち 9 編は大阪大学との共著論文である。また、先ほどの期間では名前が認められた東ソーはその姿を消している。大阪大学との共同研究は継続した一方、東ソーとの共同研究は少なくとも 1996 年以後存在しなかったことが示唆できる。

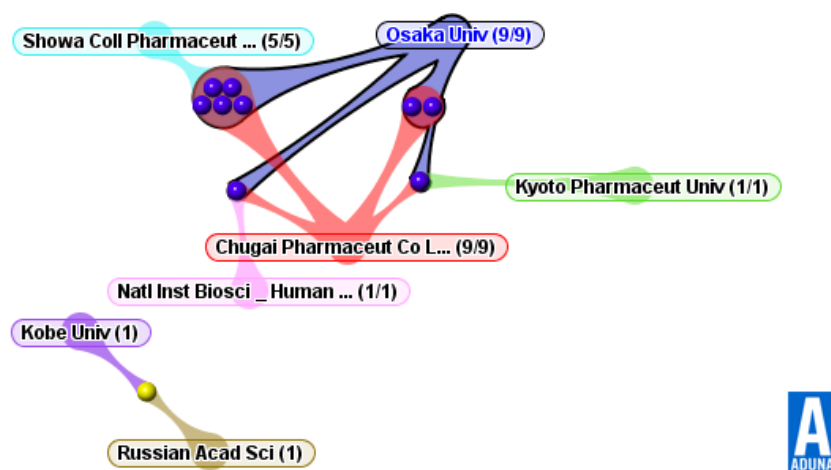


図 A. 5.大杉学術論文の共著者組織情報（1996 年-2000 年）

（出典. Web of Knowledge , データ処理 Vantage Point）

2000 年以降、大杉が定年退職して以降も大阪大学との共同研究体制が継続していることは、論文データから同様に明らかにできる。アクテムラの研究開発では大杉が中外側のキープレイヤーとして継続して重要な役割を果たしたが、他大学、研究期間の研究者との協働がその進捗に都度重要な役割を果たしていることが学術論文の共著者情報からも確認できる。また大杉がアクテムラの研究開発で重要な役割を果たす上で、(1) 海外留学をきっかけに中外社内のみならず社外との共同研究を積極的に行うようになったこと (2) 研究者としてのキャリアを開始した 1975 年以降の 10 年で、第一著者としての論文を数多く公刊していたことは企業内科学者として必要な知識を集積する上で重要な役割を果たした可能性がある。

A2. 文献の把握

A2.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許

アクテムラの基本特許として、IL-6 受容体抗体の概念を提唱した特許として大阪大学岸本が 1989 年に出願した「ヒト B 細胞刺激因子 2 レセプター蛋白質」が同じく岸本による IL-6 受容体抗体を作成した特許として 1990 年に出願した「ヒトインターロイキン 6 レセプターに対する抗体」が挙げられるが(表 A2.1)、ヒト化抗体であるアクテムラ自体を保護する特許としては中外製薬が 1992 年に出願した「ヒトインターロイキン-6 受容体に対する再構成ヒト抗体」が、重要な関節炎への適用に関する用途特許として、1995 年に中外製薬が出願した「IL-6 アンタゴニストを有効成分とする慢性関節リウマチ治療剤」が挙げられる。また、これらの日本特許出願の優先権を用いたファミリー米国特許の一覧を表 A.2.4, A.2.5 および A.2.6 に示す。

表 A2.1 日本特許 - ヒト IL-6 受容体物質特許

公開(JPA) 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
平10- 2865300	岸本忠三			平1-9774		
1999/3/8	岸本忠三	ヒトB細胞刺激因子2レセプター蛋白質	1988/1/22 (日本)	1989/1/20		
平11- 2998976	岸本忠三			平2-189420		
2000/1/17	岸本忠三	ヒトインターロイキン6レセプターに対する抗体	1989/7/20 (日本)	1990/7/19		

表 A2.2 日本特許 - ヒト化抗体特許

公開(JPA) 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
平5-227970	中外製薬株式会社			平4-32084		
1993/9/7	佐藤 功, ベンディック, メアリー マーガレット, ジョーンズ, スティーブン タレン, サルダナ, ホセ ウィリアム	ヒトインターロイキン-6 受容体に対する再構成 ヒト抗体	1992/2/19(日本)	1992/2/19		

表 A2.3 日本特許 – 関節炎用途特許

公開(JPA) 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
平8-208514 1996/8/13	中外製薬株式会社 岸本忠三, 三原昌彦, 守 屋陽一郎, 大杉義征, 岸 本忠三	IL-6アンタゴニストを 有効成分とする慢性関 節リウマチ治療剤	1994/10/7(日本)	平7-284364 1995/10/6		

表 A.2.4 米国特許 – ヒト IL-6 受容体物質特許

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US5171840A	Tadamitsu Kishimoto	Receptor protein for human B cell stimulatory factor-2	1988/1/22	1989/1/19	1992/12/15
US5480796A	Tadamitsu Kishimoto	Antibodies against the receptor protein for human B cell stimulatory factor-2	1988/1/22	1992/7/2	1996/1/2
US5670373A	Tadamitsu Kishimoto	Antibodies against the receptor protein for human B cell stimulatory factor-2	1988/1/22	1994/12/15	1997/9/23
US5851793A	Tadamitsu Kishimoto	Antibody to human interleukin-6 receptor	1988/1/22	1995/5/18	1998/12/22
US5990282A	Tadamitsu Kishimoto	Recombinant DNA encoding receptor protein for human B-cell stimulatory factor-2	1988/1/22	1997/5/27	1999/11/23
US6410691B1	Tadamitsu Kishimoto	Receptor protein for human B cell stimulatory factor-2	1988/1/22	1999/8/17	2002/6/25
US6428979B1	Tadamitsu Kishimoto	Receptor protein for human B cell stimulatory factor-2	1988/1/22	1999/8/17	2002/8/6

表 A2.5 米国特許 – ヒト化抗体特許

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US5795965A	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha/Masayuki Tsuchiya, Koh Sato, Mary Margaret Bendig, Steven Tarran Jones, Jose Saldanha	Reshaped human to human interleukin-6 receptor	1991/4/25	1992/4/24	1998/8/18
US5817790A	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha/Mary Margaret Bendig, Steven Tarran Jones, Jose William Saldanha, Koh Sato, Masayuki Tsuchiya	Reshaped human antibody to human interleukin-6 receptor	1991/4/25	1995/5/8	1998/10/6
US7479543B2	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha/Masayuki Tsuchiya, Koh Sato, Mary Margaret Bendig, Steven Tarran Jones, Jose Saldanha	Reshaped human antibody to human interleukin-6 receptor	1991/4/25	2004/5/4	2009/1/20

表 A2.6 米国特許 – 関節炎用途特許

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US5888510A	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tadimitsu Kishimoto/Tadamitsu Kishimoto, Masahiko Mihara, Yoichiro Moriya, Yoshiyuki Ohsugi	Administering antibody	1993/7/21	1995/6/7	1999/3/30
US8017121B2	Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tadimitsu Kishimoto/Tadamitsu Kishimoto, Masahiko Mihara, Yoichiro Moriya, Yoshiyuki Ohsugi	Chronic rheumatoid arthritis therapy containing IL-6 antagonist as effective component	1994/6/30	2001/1/9	2011/9/13

A2.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献 (基本論文)

K Yamasaki, T Taga, Y Hirata, H Yawata, Y Kawanishi, B Seed, T Taniguchi, T Hirano, T Kishimoto (1988) "Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor", Science, Vol. 241 no. 4867 pp. 825-828

アクテムラの基本論文として、山崎が 1988 年に Science 誌に公刊した “Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor” が挙げられる。岸本、平野など大阪大学の IL-6 研究チームが名を連ねている。

A2.3 各医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献

アクテムラの開発過程に関する文献として、大杉 (2013) は着想から上市までの過程を包括的に記述している。また岸本・中嶋 (2009) は大阪大学からの立場から、アクテムラの開発過程, IL-6 の探索および応用研究に与えた影響を明らかにしている。

- 大杉義征 (2013) 『新薬アクテムラの誕生—国産初の抗体医薬品』岩波科学ライブラリ
- 岸本忠三, 中嶋彰 (2009) 『新・現代免疫物語 「抗体医薬」と「自然免疫」の驚異』ブルーバックス

A3. 引用分析

A3.1 基本特許の後方引用分析

ヒト IL-6 受容体物質特許の基本特許 (US5171840) では、非特許文献が 18 件引用されている。1986 年 Nature 誌に掲載された中外製薬と大阪大学が共同研究を開始するきっかけとなった IL-6 のクローニングに関する論文 (“Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin”)や、基礎論文 (“Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor”)等が引用されている。

参照文献	引用目的
Brian Seed (1987) An LFA 3 cDNA encodes a phospholipid linked membrane protein homologous to its receptor CD2 , Nature, vol. 329, pp.840-842	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
C. Tyndall, et al (1981) A region of the polyoma virus genome between the replication origin and late protein coding sequences is required in cis for both early gene expression and viral DNA replication , Nucleic Acids Research, vol. 9, No. 23, pp. 6231-6250.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Nishikawa. Chemical Abstracts, vol. 109, p. 193, (87407d)	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Gilbert Chu et al (1981) SV40 DNA transfection of cells in suspension: analysis of the efficiency of transcription and translation of T antigen , Gene, vol. 13, pp.197-202.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Hirano et al. (1987) Human B cell differentiation factor defined by an anti peptide antibody and its possible role in autoantibody production , Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, vol. 84, pp. 228-231.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Hirano et al Summary of Presentation to the 17th Conference of Japan Immunology.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Joachim Messing (1983) Methods in Enzymology, New M13 Vectors for Cloning , vol. 101, pp.20-79	当該発明に先行している従来技術の説明
Kishimoto et al (1989) Studies of B Cell Growth, Differentiation and Aberrant Control (in Japanese)	当該発明に先行している従来技術の説明
Leland Ellis et al (1986) "Replacement of Insulin Receptor Tyrosine Residues 1162 and 1163 Comprises Insulin-Stimulated Kinase Activity and Uptake of 2-Deoxyglucose", Cell, vol. 45, pp. 721-732	当該発明に先行している従来技術の説明
Maniatis, Fritsch and Sambrook (1982) Molecular Cloning a Laboratory Manual , pp.188-199 and 213-246.	当該発明に先行している従来技術の説明
Michael Wigler (1978) Biochemical Transfer of Single Copy Eucaryotic Genes Using Total Cellular DNA as Donar, Cell , vol. 14, pp. 725-731	当該発明に先行している従来技術の説明
L T May, D C Helfgott, and P B Sehgal (1986) Anti-beta-interferon antibodies inhibit the increased expression of HLA-B7 mRNA in tumor necrosis factor-treated human fibroblasts: structural studies of the beta 2 interferon involved, PNAS, 83, (23), pp.8957-8961	その他具体的に(類似技術の動向)
S. Nakajima-Iijima (1985) "Molecular structure of the human cytoplasmic B-action gene: Interspecies homology of sequences in the introns", vol. 82, pp. 6133-6137	当該発明に先行している従来技術の説明
Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. (1988) "Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor.", Science, 12, 241 (4867), pp.825-828.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
TOSHIO HIRANO, KIYOSHI YASUKAWA, HISASHI HARADA, TETSUYA TAGA, YASUO WATANABE, TADASHI MATSUDA, SHIN-ICHIRO KASHIWAMURA, KOICHI NAKAJIMA, KOICHI KOYAMA, AKIHIRO IWAMATSU, SUSUMU TSUNASAWA, FUMIO SAKIYAMA, HIROSHI MATSUI, YOSHIYUKI TAKAHARA, TADATSUGU TANIGUCHI & TADAMITSU KISHIMOTO (1986) "Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin", Nature, 324, pp.73-76.	その他具体的に (IL-6 のクローニングについて)
T. Kishimoto et al (1988) Molecular Regulation of B Lymphocyte Response , Ann. Rev. Immunol., vol. 6, pp. 485-512	当該発明に先行している従来技術の説明
Tetsuya Taga, et al. (1987) Receptors for B Cell Stimulatory Factor 2 , J. Exp. Med, vol. 166, pp.967-981	当該発明に先行している従来技術の説明
A Zilberstein, R Ruggieri, J H Korn, M Revel (1986) Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines., EMBO Journal, 5, 10, pp.2529-2537	当該発明に先行している従来技術の説明

ヒト化抗体特許の基本特許 (US 5795965) では、特許文献が 2 件(すべて審査官引用)、非特許文献が 4 件 (すべて審査官引用) 引用されている。特許文献ではヒト化抗体の作成に係る特許が、非特許文献では IL-6 に関連する特許が引用されている。

(特許文献)

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日	引用目的
WO199007861A1	Protein Design Labs Inc./Cary L Queen, Harold Edwin Selick	CHIMERIC IMMUNOGLOBULINS SPECIFIC FOR p55 TAC PROTEIN OF THE IL-2 RECEPTOR	1988/12/28	1989/12/28	1990/7/26	当該発明に先行している従来の技術の説明
WO1991009967A1	Celltech Ltd./John Robert Adair, Diljeet Singh Athwal, John Spencer Emtage	Humanised antibodies	1989/12/21	1990/12/21	1991/7/11	当該発明に先行している従来の技術の説明

(非特許文献)

参照文献	引用目的
A. KITANI, M. HARA, T. HIROSE, M. HARIGAI, K. SUZUKI, M. KAWAKAMI, Y.K. AWAGUCHI, T. HIDAK, A. M. KAWAGOE and H. NAKAMURA (1992) "Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression", <i>Clinical & Experimental Immunology, Volume 88, Issue 1, pages 75-83</i>	その他具体的に (IL-6 について)
Morrison Hospital Practice (1989) Oct 15, 65	同上
Oi et al. (1986) Biotechniques. vol. 4, No. 3, p.214	同上
H. Suzuki, K. Yasukawa, T. Saito, M. Anzai, R. Goitsuka, A. Hasegawa, Y. Ohsugi, T. Taga, T. Kishimoto (1991) "Anti-murine IL-6 receptor antibody inhibits IL-6 effects in vivo", <i>Immunology Letters, 30, 1, pp.17-22.</i>	同上

関節炎用途特許 (US5888510) では、特許文献が 3 件、非特許文献が 33 件引用されており、いずれも審査官引用である。先行する既存技術および他のサイトカインと IL-6 の関係性を示した文献が広く引用されており、東ソーの保川、中外製薬の三原による論文も複数引用されている。

(特許文献)

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日	引用目的
US5210075	Tanabe Seiyaku Co., Ltd./Wolfgang Scholz, Shiu-Lang Chiang, Gobi Nagarajan, Thomas J. Lobl	Interleukin 6 antagonist peptides	1990/2/16	1990/2/16	1993/5/11	当該発明に先行している従来の技術の説明
US5559012	Immunotech/Herve Brailly, Felix A. Montero-Julian, Bernard Klein	Monoclonal antibodies detected with cytokines and kits	1993/7/23	1994/7/25	1996/9/24	当該発明に先行している従来の技術の説明
US5591827	Cetus Oncology Corporation/Just P. J. Brakenhoff, Lucien A. Aarden	Interleukin-6 receptor antagonists	1992/10/20	1994/12/26	1997/1/7	当該発明に先行している従来の技術の説明

(非特許文献)

参照文献	引用目的
Aderka, et al. IL 6 Inhibits Lipopolysaccharide induced Tumor Necrosis Factor Production In Cultured Human Monocytes U937 Cells, And In Mice, J. of Immunology 143: 3517 3523 (1989).	その他具体的に(IL-6 と他のサイトカインとの比較)
Bhardwaj, et al. IL 6/IFN 2 In Synovial Effusions Of Patients With Rheumatoid Arthritis and Other Arthritides, J. of Immunology 143: 2153 2159 (1989).	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Cicutini et al. Serum IL 4, IL 10 and IL 6 Levels in Inflammatory Arthritis , Rheumatol. Int. (1995) 14, 201 206.	その他具体的に(IL-6 と他のサイトカインとの比較)
Fukamachi et al. Interleukin 6 Receptor (IL 6R) Dynamics in Patients with Rheumatoid Arthritis , Japanese Journal of Inflammation (1994) 14, 489 497.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Harigai et al., Rheumatoid Adherent Synovial Cells Produce B Cell Differentiation Factor Activity Neutralizable By Antibody to B Cell Stimulatory Factor-2/Interleukin 6, The Journal of Rheumatology, pp. 1616-1622, (1988).	その他具体的に(IL-6 について)
Heremans, et al. Protective Effect Of Anti Interleukin 6 Antibody Against Endotoxin, Associated With Paradoxically Increased IL 6 Levels, Eur. J. Immunol. 22: 2395 2401 (1992).	その他具体的に(IL-6 について)
Hirano, et al. Excessive Production of Interleukin 6/B Cell Stimulatory Factor 2 in Rheumatoid Arthritis, Eur. J. Immunol. 18:1797 1801 (1988).	その他具体的に(IL-6 について)
Hirata et al., Characterization Of IL 6 Receptor Expression By Monoclonal And Polyclonal Antibodies , The Journal of Immunology , vol. 143:2900 2906, (1989).	その他具体的に(IL-6 について)
Houssiau, et al. Interleukin 6 in Synovial fluid and Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis and Other Inflammatory Arthritis, Arthritis and Rheumatism 31: 784 788 (1988).	その他具体的に(IL-6 について)
Madhok, et al. Serum Interleukin 6 Levels In Rheumatoid Arthritis: Correlations With Clinical And Laboratory Indices Of Disease Activity, Annals of the Rheumatic Diseases 52: 232 234 (1993).	その他具体的に(IL-6 について)
Matsuda et al., Establishment of An Interleukin 6 (IL 6)/B Cell Stimulatory Factor 2 dependent Cell Line And Preparation Of Anti IL 6 Monoclonal Antibodies , Eur. J. Immunol. , vol. 18:951 956, (1988).	その他具体的に(IL-6 について)
Mihara et al. Interleukin 6 (IL 6) Induces the Proliferation of Synovial Fibroblastic Cells in The Presence of Soluble IL 6 Receptor , British Journal of Rheumatology (1995) 34, 321 325.	その他具体的に(IL-6 について)
Mihara, et al. Interleukin 6 Inhibits Delayed Type Hypersensitivity and The Development Of Adjuvant Arthritis, Eur. J. Immunol. 21: 2327 2331 (1991).	その他具体的に(IL-6 について)
Monier et al. Growth factor activity of IL 6 in the Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis, Clinical and Experimental Rheumatology (1994) 12, 595 602.	その他具体的に(IL-6 について)
Punzi et al. Interrelationship between synovial fluid interleukin (IL) 6, IL 1 and disease activity indices in rheumatoid arthritis, Rheumatol. Int. (1994) 14, 83 84.	その他具体的に(IL-6 と他のサイトカインとの比較)
Sack, et al. Interleukin 6 In Synovial Fluid Is Closely Associated With Chronic Synovitis In Rheumatoid Arthritis, Rheumatol. Int. 13: 45 51 (1993).	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Saito et al. Preparation of Soluble Murine IL 6 Receptor and Anti Murine IL 6 Receptor Antibodies , The Journal of Immunology (1991) 147, 168 173.	その他具体的に(IL-6 について)
Santo et al. Differential Effects of IL 6 on Systemic and Central Production of TNF: A Study With IL 6 Deficient Mice , Cytokine (1997) 9, 300 306.	その他具体的に(IL-6 について)
Sato et al. Reshaping a Human Antibody to Inhibit the Interleukin 6 dependent Tumor Cell Growth , Cancer Research (1993) 53, 851 856.	その他具体的に(IL-6 について)
Schindler, et al. Correlations and Interactions In The Production of Interleukin 6 (IL 6), IL 1, and Tumor Necrosis Factor (TNF) in Human Blood Mononuclear Cells: IL 6 Suppresses IL 1 and TNF, Blood 75: 40 47 (1990).	その他具体的に(IL-6 と他のサイトカインとの比較)
Scholz et al. Interleukin 6 in diseases: Cause or Cure , Immunopharmacology (1996) 31, 131 150.	その他具体的に(IL-6 について)
Sipe, JD et al. Mediators of Inflammation. 3(4): 243 256, Apr. 1994.	その他具体的に(IL-6 について)

Suzuki et al. Anti human Interleukin 6 Receptor Antibody Inhibits Human Myeloma Growth in vivo , Eur. J. Immunol. (1992) 22, 1989 1993.	その他具体的に(IL-6 について)
Suzuki et al. Anti Murine IL 6 Receptor Antibody Inhibits IL 6 Effects in Vivo , Immunology Letters (1991) 30, 17 21.	その他具体的に(IL-6 について)
Tanabe, M. et al. Remarkable Elevation of Interleukin 6 and Interleukin 8 Levels in the Bone Marrow Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis , The Journal of Rheumatology (1994) 21, 830 835.	その他具体的に(IL-6 について)
Tilg, et al. Interleukin 6 (IL 6) as an Anti inflammaotry Cytokine: Induction Of Circulating IL 1 Receptor Antagonist and Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor p55, Blood 83: 113 118 (1994).	その他具体的に(IL-6 について)
Waage, et al. Interleukin 6 in Synovial Fluid From Patients With Arthritis, Clinical Immunology and Immunopathology 50: 394 398 (1989).	その他具体的に(IL-6 について)
Wendling, et al. Treatment of Severe Rheumatoid Arthritis By Anti Interleukin 6 Monoclonal Antibody, J. of Rheumatology 20: 259 262 (1993).	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Wijdenes et al. Interleukin 6 Antibodies in Rheumatoid Arthritis , Journal of Interferon Research (1994) 14, 297 298.	その疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Yasukawa et al. Inhibitors of Interleukin 6 , Toso Kenkyu Hokoku (1991), 35 (2), 77 91 (Abstract).	その他具体的に(IL-6 について)
Yasukawa et al., A Research on Inhibitor of Interleukin-6, Journal of TOSOH Research, vol. 35(2):77-91, (1991).	その他具体的に(IL-6 について)
Yasukawa, et al. A Research On Inhibitor Of Interleukin 6, and partial translation thereof, J. of TOSOH Research 35: 77 91 (1991).	その他具体的に(IL-6 について)

A3.2 基本論文の後方引用分析

基本論文 (Yamasaki et al. 1988) の後方引用を以下に示す。

参照文献	引用目的
ANDUS, T; GEIGER, T; HIRANO, T; NORTHOFF, H; GANTER, U; BAUER, J; KISHIMOTO, T; HEINRICH, PC (1987) "RECOMBINANT HUMAN B-CELL STIMULATORY FACTOR-II (BSF-2/IFN-BETA2) REGULATES BETA-FIBRINOGEN AND ALBUMIN MESSENGER-RNA LEVELS IN FAO-9 CELLS" FEBS LETTERS, 221, 1, pp:18-22.	当該発明に先行している従来の技術の説明
BLOBEL, G (1980) "INTRACELLULAR PROTEIN TOPOGENESIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA-BIOLOGICAL SCIENCES, 77, 3, pp:1496-1500.	当該発明に先行している従来の技術の説明
CEPKO, CL; ROBERTS, BE; MULLIGAN, RC (1984) "CONSTRUCTION AND APPLICATIONS OF A HIGHLY TRANSMISSIBLE MURINE RETROVIRUS SHUTTLE VECTOR" CELL, 37, 3, pp:1053-1062.	当該発明に先行している従来の技術の説明
GARMAN, RD; JACOBS, KA; CLARK, SC; RAULET, DH (1987) "B-CELL-STIMULATORY FACTOR-II (BETA-2 INTERFERON) FUNCTIONS AS A 2ND SIGNAL FOR INTERLEUKIN-2 PRODUCTION BY MATURE MURINE T-CELLS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 84, 21, pp:7629-7633.	当該発明に先行している従来の技術の説明
GAULDIE, J; RICHARDS, C; HARNISH, D; LANSDORP, P; BAUMANN, H (1987) "INTERFERON BETA-2/B-CELL STIMULATORY FACTOR TYPE-2 SHARES IDENTITY WITH MONOCYTE-DERIVED HEPATOCYTE-STIMULATING FACTOR AND REGULATES THE MAJOR ACUTE PHASE PROTEIN RESPONSE IN LIVER-CELLS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 84, 20, pp:7251-7255.	その他具体的に (類似技術の動向)
HAEGEMAN, G; CONTENT, J; VOLCKAERT, G; DERYNCK, R; TAVERNIER, J; FIERS, W (1986) "STRUCTURAL-ANALYSIS OF THE SEQUENCE CODING FOR AN INDUCIBLE 26-KDA PROTEIN IN HUMAN-FIBROBLASTS" EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, 159, 3, pp:625-632.	その他具体的に (DNA クローニング技術)
HAMPE, A; GOBET, M; SHERR, CJ; GALIBERT, F (1984) "NUCLEOTIDE-SEQUENCE OF THE FELINE RETROVIRAL ONCOGENE V-FMS SHOWS UNEXPECTED HOMOMOLOGY WITH ONCOGENES ENCODING TYROSINE-SPECIFIC PROTEIN-KINASES" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA-BIOLOGICAL SCIENCES, 81, 1, pp:85-89.	その他具体的に (DNA クローニング技術)
HAYAKAWA, K; ISHII, R; YAMASAKI, K; KISHIMOTO, T; HARDY, RR (1987) "ISOLATION OF HIGH-AFFINITY MEMORY B-CELLS - PHYCOERYTHRIN AS A PROBE FOR ANTIGEN-BINDING CELLS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 84, 5, pp:1379-1383.	当該発明に先行している従来の技術の説明
HIRANO, T; YASUKAWA, K; HARADA, H; TAGA, T; WATANABE, Y; MATSUDA, T; KASHIWAMURA, S; NAKAJIMA, K; KOYAMA, K; IWAMATSU, A; TSUNASAWA, S; SAKIYAMA, F; MATSUI, H; TAKAHARA, Y; TANIGUCHI, T; KISHIMOTO, T (1986) "COMPLEMENTARY-DNA FOR A NOVEL HUMAN INTERLEUKIN (BSF-2) THAT INDUCES LYMPHOCYTES-B TO PRODUCE IMMUNOGLOBULIN" NATURE, 324, 6092, pp:73-76.	その他具体的に (IL-6 のクローニングについて)
HIRANO, T; TAGA, T; YASUKAWA, K; NAKAJIMA, K; NAKANO, N; TAKATSUKI, F; SHIMIZU, M; MURASHIMA, A; TSUNASAWA, S; SAKIYAMA, F; KISHIMOTO, T (1987) "HUMAN B-CELL DIFFERENTIATION FACTOR DEFINED BY AN ANTIPEPTIDE ANTIBODY AND ITS POSSIBLE ROLE IN AUTOANTIBODY PRODUCTION" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 84, 1, pp:228-231.	その他具体的に (IL-6 のクローニングについて)
HIRANO, T; TAGA, T; NAKANO, N; YASUKAWA, K; KASHIWAMURA, S; SHIMIZU, K; NAKAJIMA, K; PYUN, KH; KISHIMOTO, T (1985) "PURIFICATION TO HOMOGENEITY AND CHARACTERIZATION OF HUMAN B-CELL DIFFERENTIATION FACTOR (BCDF OR BSFP-2)" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 82, 16, pp:5490-5494.	当該発明に先行している従来の技術の説明
IKEBUCHI, K; WONG, GG; CLARK, SC; IHLE, JN; HIRAI, Y; OGAWA, M (1987) "INTERLEUKIN-6 ENHANCEMENT OF INTERLEUKIN-3-DEPENDENT PROLIFERATION OF MULTIPOTENTIAL HEMATOPOIETIC PROGENITORS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 84, 24, pp:9035-9039.	その他具体的に (類似技術の動向)
JOHNSON, D; LANAHAN, A; BUCK, CR; SEHGAL, A; MORGAN, C; MERCER, E; BOTHWELL, M; CHAO, M (1986) "EXPRESSION AND STRUCTURE OF THE HUMAN NGF RECEPTOR" CELL, 47, 4, pp:545-554.	当該発明に先行している従来の技術の説明
KAWANO, M; HIRANO, T; MATSUDA, T; TAGA, T; HORII, Y; IWATO, K; ASAOKU, H; TANG, B; TANABE, O; TANAKA, H; KURAMOTO, A; KISHIMOTO, T (1988) "AUTOCRINE GENERATION AND REQUIREMENT OF BSF-2/IL-6 FOR HUMAN MULTIPLE MYELOMAS" NATURE, 332, 6159, pp:83-85.	その他具体的に (IL-6 について)
KISHIMOTO, T; HIRANO, T (1988) "MOLECULAR REGULATION OF LYMPHOCYTE-B RESPONSE" ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY, 6, , pp:485-512.	当該発明に先行している従来の技術の説明

KLAPPER, DG; CAPRA, JD (1976) "AMINO-ACID SEQUENCE OF VARIABLE REGIONS OF LIGHT-CHAINS FROM 2 IDIOTYPICALLY CROSS REACTIVE IGM ANTI-GAMMA-GLOBULINS"ANNALES D IMMUNOLOGIE, C127, 41702, pp:261-271.	当該発明に先行している従来技術の説明
KOZAK, M (1984) "COMPILATION AND ANALYSIS OF SEQUENCES UPSTREAM FROM THE TRANSLATIONAL START SITE IN EUKARYOTIC MESSENGER-RNAS"NUCLEIC ACIDS RESEARCH, 12, 2, pp:857-872.	当該発明に先行している従来技術の説明
KYTE, J; DOOLITTLE, RF (1982) "A SIMPLE METHOD FOR DISPLAYING THE HYDROPATHIC CHARACTER OF A PROTEIN"JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, 157, 1, pp:105-132.	当該発明に先行している従来技術の説明
LEHRACH, H; DIAMOND, D; WOZNEY, JM; BOEDTKER, H (1977) "RNA MOLECULAR-WEIGHT DETERMINATIONS BY GEL-ELECTROPHORESIS UNDER DENATURING CONDITIONS, A CRITICAL RE-EXAMINATION"BIOCHEMISTRY, 16, 21, pp:4743-4751.	当該発明に先行している従来技術の説明
LEUNG, DW; SPENCER, SA; CACHIANES, G; HAMMONDS, RG; COLLINS, C; HENZEL, WJ; BARNARD, R; WATERS, MJ; WOOD, WI (1987) "GROWTH-HORMONE RECEPTOR AND SERUM BINDING-PROTEIN - PURIFICATION, CLONING AND EXPRESSION" NATURE, 330, 6148, pp:537-543.	その他具体的に (DNA クローニング技術)
LOTZ, M; JIRIK, F; KABOURIDIS, P; TSOUKAS, C; HIRANO, T; KISHIMOTO, T; CARSON, DA (1988) "B-CELL STIMULATING FACTOR-2/INTERLEUKIN-6 IS A COSTIMULANT FOR HUMAN THYMOCYTES AND LYMPHOCYTES-T" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 167, 3, pp:1253-1258.	その他具体的に (IL-6 について)
MAY, LT; HELFGOTT, DC; SEHGAL, PB (1986) "ANTI-BETA-INTERFERON ANTIBODIES INHIBIT THE INCREASED EXPRESSION OF HLA-B7 MESSENGER-RNA IN TUMOR NECROSIS FACTOR-TREATED HUMAN-FIBROBLASTS - STRUCTURAL STUDIES OF THE INTERFERON-BETA-2 INVOLVED" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 83, 23, pp:8957-8961.	当該発明に先行している従来技術の説明
MURAGUCHI, A; HIRANO, T; TANG, B; MATSUDA, T; HORII, Y; NAKAJIMA, K; KISHIMOTO, T (1988) "THE ESSENTIAL ROLE OF B-CELL STIMULATORY FACTOR-II (BSF-2/IL-6) FOR THE TERMINAL DIFFERENTIATION OF B-CELLS" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 167, 2, pp:332-344.	当該発明に先行している従来技術の説明
NORDAN, RP; POTTER, M (1986) "A MACROPHAGE-DERIVED FACTOR REQUIRED BY PLASMACYTOMAS FOR SURVIVAL AND PROLIFERATION INVITRO" SCIENCE, 233, 4763, pp:566-569.	当該発明に先行している従来技術の説明
RADEKE, MJ; MISKO, TP; HSU, C; HERZENBERG, LA; SHOOTER, EM (1987) "GENE-TRANSFER AND MOLECULAR-CLONING OF THE RAT NERVE GROWTH-FACTOR RECEPTOR" NATURE, 325, 6105, pp:593-597.	当該発明に先行している従来技術の説明
SEED, B (1987) "AN LFA-3 CDNA ENCODES A PHOSPHOLIPID-LINKED MEMBRANE-PROTEIN HOMOLOGOUS TO ITS RECEPTOR CD2" NATURE, 329, 6142, pp:840-842.	その他具体的に (DNA クローニング技術)
SEED, B; ARUFFO, A (1987) "MOLECULAR-CLONING OF THE CD2 ANTIGEN, THE T-CELL ERYTHROCYTE RECEPTOR, BY A RAPID IMMUNOSELECTION PROCEDURE" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 84, 10, pp:3365-3369.	その他具体的に (DNA クローニング技術)
SEIKI, M; HATTORI, S; HIRAYAMA, Y; YOSHIDA, M (1983) "HUMAN ADULT T-CELL LEUKEMIA-VIRUS - COMPLETE NUCLEOTIDE-SEQUENCE OF THE PROVIRUS GENOME INTEGRATED IN LEUKEMIA-CELL DNA" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA-BIOLOGICAL SCIENCES, 80, 12, pp:3618-3622.	当該発明に先行している従来技術の説明
SHERR, CJ; RETTENMIER, CW; SACCA, R; ROUSSEL, MF; LOOK, AT; STANLEY, ER (1985) "THE C-FMS PROTO-ONCOGENE PRODUCT IS RELATED TO THE RECEPTOR FOR THE MONONUCLEAR PHAGOCYTE GROWTH-FACTOR, CSF-1" CELL, 41, 3, pp:665-676.	当該発明に先行している従来技術の説明
TAGA, T; KAWANISHI, Y; HARDY, RR; HIRANO, T; KISHIMOTO, T (1987) "RECEPTORS FOR B-CELL STIMULATORY FACTOR-II - QUANTITATION, SPECIFICITY, DISTRIBUTION, AND REGULATION OF THEIR" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 166, 4, pp:967-981.	当該発明に先行している従来技術の説明
TAKAI, Y; WONG, GG; CLARK, SC; BURAKOFF, SJ; HERRMANN, SH (1988) "B-CELL STIMULATORY FACTOR-II IS INVOLVED IN THE DIFFERENTIATION OF CYTO-TOXIC LYMPHOCYTES-T" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, 140, 2, pp:508-512.	当該発明に先行している従来技術の説明
TOSATO, G; SEAMON, KB; GOLDMAN, ND; SEHGAL, PB; MAY, LT; WASHINGTON, GC; JONES, KD; PIKE, SE (1988) "MONOCYTE-DERIVED HUMAN B-CELL GROWTH-FACTOR IDENTIFIED AS INTERFERON-BETA-2 (BSF-2, IL-6)" SCIENCE, 239, 4839, pp:502-504.	当該発明に先行している従来技術の説明

TYNDALL, C; LAMANTIA, G; THACKER, CM; FAVALORO, J; KAMEN, R (1981) "A REGION OF THE POLYOMA-VIRUS GENOME BETWEEN THE REPLICATION ORIGIN AND LATE PROTEIN CODING SEQUENCES IS REQUIRED IN CIS FOR BOTH EARLY GENE-EXPRESSION AND VIRAL-DNA REPLICATION" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, 9, 23, pp:6231-6250.	その他具体的に (DNA クローニング技術)
UYTTENHOVE, C; COULIE, PG; VANSNICK, J (1988) "T-CELL GROWTH AND DIFFERENTIATION INDUCED BY INTERLEUKIN-HP1 INTERLEUKIN-IL-6, THE MURINE HYBRIDOMA PLASMACYTOMA GROWTH-FACTOR" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 167, 4, pp:1417-1427.	その他具体的に (類似技術の動向)
VANDAMME, J; OPDENAKKER, G; SIMPSON, RJ; RUBIRA, MR; CAYPHAS, S; VINK, A; BILLIAU, A; VANSNICK, J (1987) "IDENTIFICATION OF THE HUMAN 26-KD PROTEIN, INTERFERON-BETA-2 (IFN-BETA-2), AS A B-CELL HYBRIDOMA PLASMACYTOMA GROWTH-FACTOR INDUCED BY INTERLEUKIN-1 AND TUMOR-NECROSIS-FACTOR" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 165, 3, pp:914-919.	当該発明に先行している従来技術の説明
VANSNICK, J; CAYPHAS, S; VINK, A; UYTTENHOVE, C; COULIE, PG; RUBIRA, MR; SIMPSON, RJ (1986) "PURIFICATION AND NH2-TERMINAL AMINO-ACID-SEQUENCE OF A T-CELL-DERIVED LYMPHOKINE WITH GROWTH-FACTOR ACTIVITY FOR B-CELL HYBRIDOMAS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 83, 24, pp:9679-9683.	その他具体的に (類似技術の動向)
VONHEIJNE, G (1986) "A NEW METHOD FOR PREDICTING SIGNAL SEQUENCE CLEAVAGE SITES" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, 14, 11, pp:4683-4690.	当該発明に先行している従来技術の説明
WILLIAMS, AF; BARCLAY, AN (1988) "THE IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY - DOMAINS FOR CELL-SURFACE RECOGNITION" ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY, 6, . , pp:381-405.	当該発明に先行している従来技術の説明
ZILBERSTEIN, A; RUGGIERI, R; KORN, JH; REVEL, M (1986) "STRUCTURE AND EXPRESSION OF CDNA AND GENES FOR HUMAN INTERFERON-BETA-2, A DISTINCT SPECIES INDUCIBLE BY GROWTH-STIMULATORY CYTOKINES" EMBO JOURNAL, 5, 10, pp:2529-2537.	その他具体的に (DNA クローニング技術)

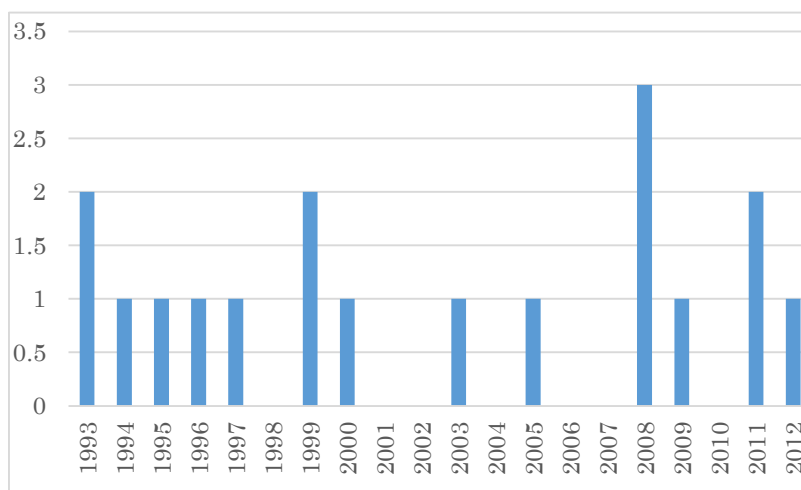
DNA のクローニング技術に関連する論文が多く引用されていることが確認できる。また、大阪大学研究チームによる IL-6 のクローニングに関連する論文が複数引用されている。

A3.3 基本特許の前方引用分析

A3.3.1 ヒト IL-6 受容体物質特許 (US5171840)

- 年次被引用数推移

2014 年現在までに 18 回引用されている。後述する基本論文とは異なり、最も引用された年は 2008 年の 3 本である。



- 引用組織 (全期間)

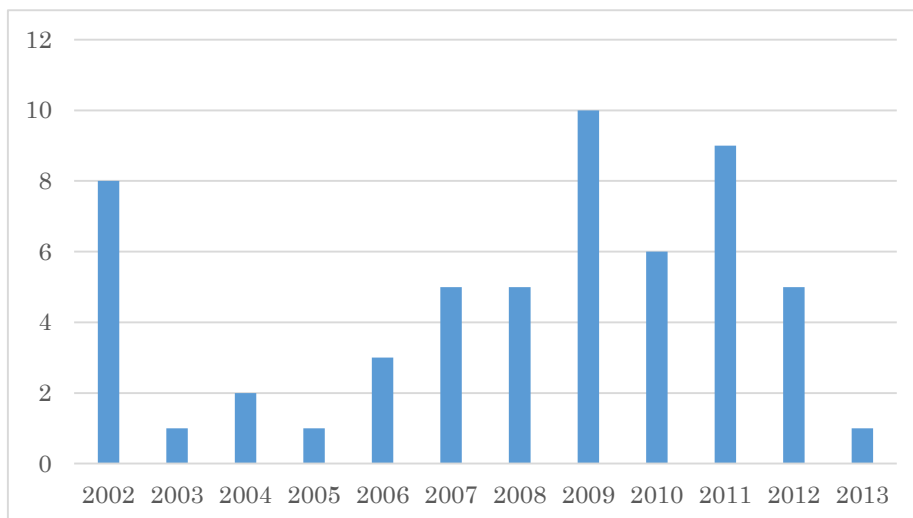
基本特許を引用する特許の出願人を以下に示す。岸本自身による引用が 5、中外製薬による引用が 4、東ソーによる引用が 1 と、アクテムラの研究チームによる引用が 18 回中 10 を占めることが確認できる。また、中外を傘下に収めたロシュも 1 回特許を引用している。競合他社では、Sandoz が 2 回、Genentech 社が 1 回引用している。

引用組織/個人	回数
Tadamitsu Kishimoto	5
Chugai Pharmaceuticals	4
Sandoz Ltd	2
The United States Of America As Represented By The Department Of Health & Human Services	2
Hadasit Medical Research Service and Development Ltd.	2
Tosoh Corporation	1
Genentech Inc.	1
F. Hoffmann-La Roche Ag	1

A3.3.2 ヒト化抗体特許 (US 5795965)

- 年次被引用数推移

2014 年現在までに 56 回引用されている。受容体物質特許と同じく、近年引用数が増加している。



- 引用組織 (全期間)

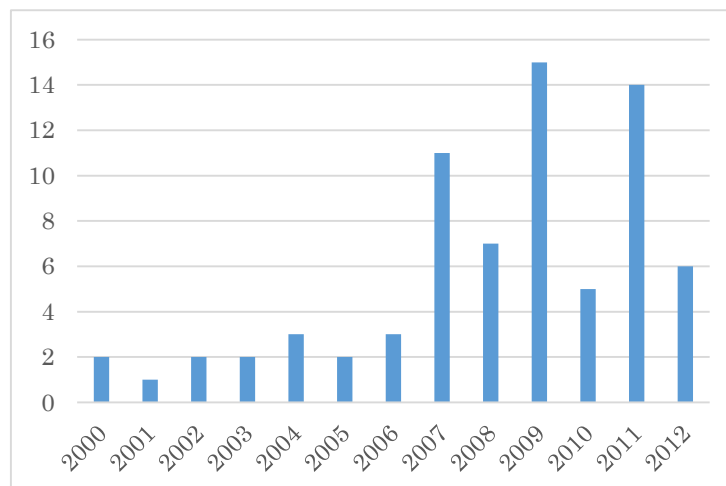
本特許を引用する特許の主な出願人を以下に示す。中外製薬が 21 回と、最も多く引用している。また、表には含まれていないがロシュも 4 回と複数回当該特許を引用している。競合他社では、Abbvie や Abbott 社が積極的に当該特許を引用した特許を出願している。

引用組織, 個人	引用回数
CHUGAI SEIYAKU KK	21
ABBVIE INC	10
ABBOTT LAB INC	9
ALDERBIO HOLDINGS LLC	8
BURGESS A W	8
JOHNS T G	8
LATHAM J	8
LUDWIG INST CANCER RES	8
OLD L J	8
SCOTT A M	8

A3.3.3 関節炎用途特許 (US5888510)

- 年次被引用数推移

2014年現在までに73回引用されている。他の基本特許と同じく、近年引用数が増加している。



- 引用組織 (全期間)

本特許を引用している主な組織を以下に示す。中外製薬が25回と、全体の約4分の1を占める。特徴的な点としては、他の基本特許とは異なり、Centocor, Johnson&Johnson, Knight (レミケードの開発者) など競合する他社が多く引用していることが挙げられる。

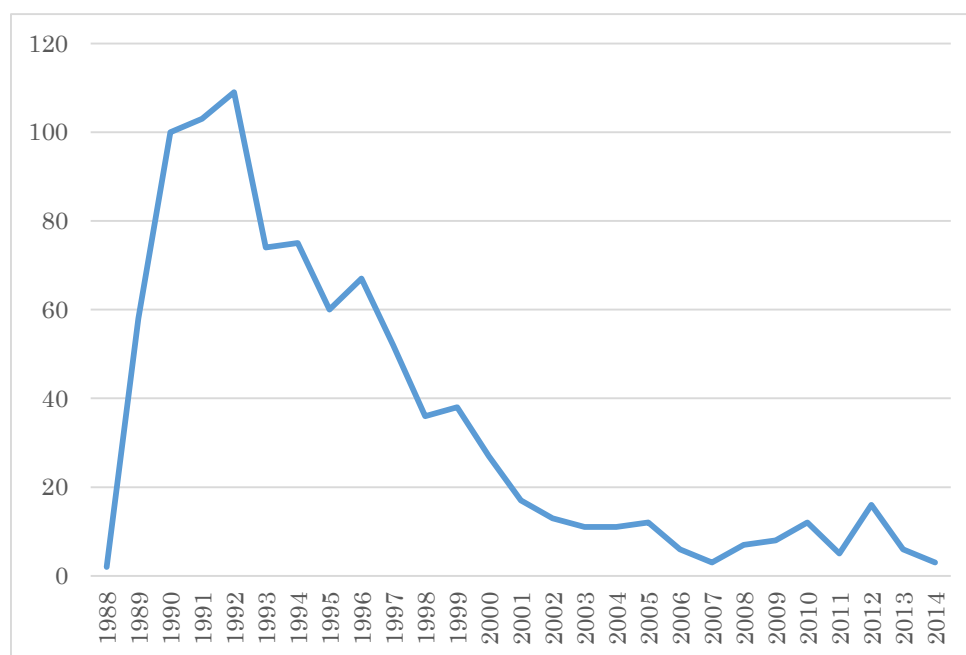
引用組織, 個人	回数
CHUGAI SEIYAKU KK	25
CENTOCOR INC	10
JOHNSON&JOHNSON	10
KNIGHT D M	10
SMITH E M	9
ALDERBIO HOLDINGS LLC	8
REGENERON PHARMA	8
SMITH J T L	8
APPLIED MOLECULAR EVOLUTION	6
CHEN Y	6

A3.4 基本論文の前方引用分析

(Yamasaki et al. 1988)

- 年次被引用数推移

基本論文の年ごとの被引用数の推移を以下に示す。本論文は 2014 年までに通算 931 回引用されている。論文が公刊された初年度である 1988 年は 2 であったが、翌 1989 年には 58 回、1990 年には 100 回と飛躍的に増加している。ピークの 1992 年には 109 回引用され、その後 1990 年代を通じ逡減していく。



- 主な引用組織（全期間）

基本論文の主な引用先を組織別に示す。大阪大学が 96 本と、自己引用が最も多いことが確認できる。また、共同研究の一翼を担った東ソーも 26 本と多く引用しているが、中外製薬は 15 本と比較的少ない。また、ハーバード大、マインツ大、東京大学など大学機関が多く引用していることが確認できる。研究機関では、DNAX 研究所が 13 本と多く引用している。同研究機関が IL-6 に着目していたことを示していると示唆できる。

基本論文の主な引用元組織

No	組織名	論文数
1	Osaka Univ	96
2	Rhein Westfal TH Aachen	45
3	TOSOH CORP	26
4	Harvard Univ	24
5	Univ Mainz	23
6	Univ Tokyo	20
7	Univ Calif Los Angeles	16
8	Chugai Pharmaceut Co Ltd	15
9	INSERM	15
10	NCI	15
11	DNAX RES INST MOLEC & CELLULAR BIOL INC	13
12	Ludwig Inst Canc Res	12
13	Univ Washington	12
14	CHU Angers	10
15	Univ Freiburg	10
16	MIT	9
17	Univ Alabama	9
18	Univ Amsterdam	9
19	CNRS	8
20	CUNY Mt Sinai Sch Med	8
21	INST PASTEUR	8
22	NETHERLANDS RED CROSS	8
23	Royal Melbourne Hosp	8
24	IST RIC BIOL MOLEC P ANGELETTI	7
25	MCGILL UNIV	7

- 引用先分類 (subject category; 全期間)

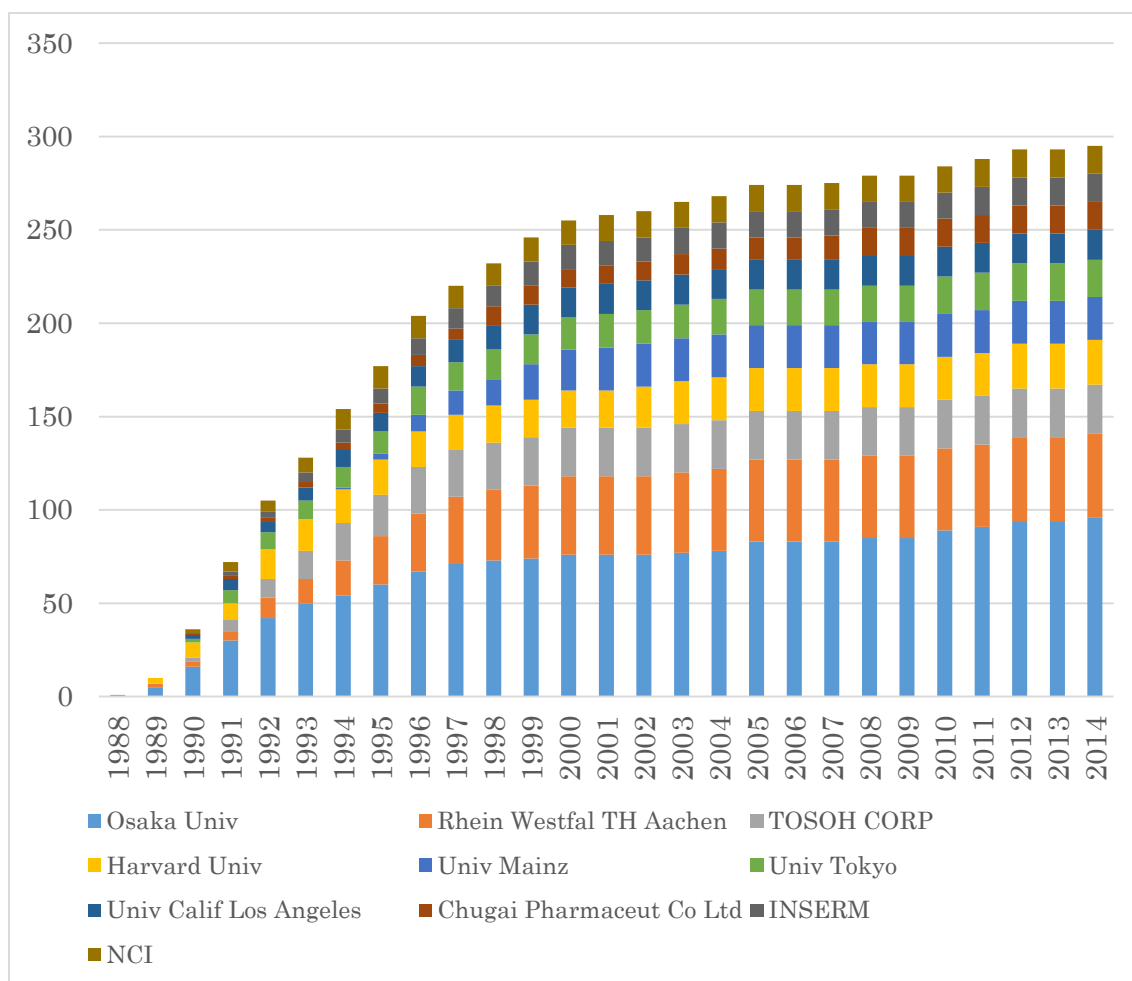
基本論文の主な引用先をリサーチエリアごとに分類した表を以下に示す。”Biochemistry & Molecular Biology” や “Immunology” など基礎研究に深く関連する分野で多く引用されていることが確認できる。また、製薬に関連する ”Pharmacology & Pharmacy” 分野での論文数は 35 本に留まる。これらの論文の多くは中外製薬や大阪大学によるものであり、IL-6 分野で応用研究を主導していたのはアクテムラの研究グループであったことが裏付けられる。

No	リサーチエリア	論文数
1	Biochemistry & Molecular Biology	332
2	Immunology	217
3	Cell Biology	189
4	Hematology	92
5	Oncology	71
6	Research & Experimental Medicine	58
7	Science & Technology – Other Topics	57
8	Biophysics	56
9	Pharmacology & Pharmacy	35
10	Endocrinology & Metabolism	34
11	Neurosciences & Neurology	33
12	Biotechnology & Applied Microbiology	30
13	Genetics & Heredity	25
14	General & Internal Medicine	19
15	Gastroenterology & Hepatology	15

- 主な引用元組織の推移(全期間[累積])

続いて、基礎論文を引用する主な組織の引用数の推移を求めた。以下に図を示す。大阪大学は継続的に論文を引用している一方、東ソーは共同研究を離脱した1990年以降も論文を引用していることがわかる。しかしながら、2000年以降は論文を引用していない。一方、中外製薬も同様に継続的に論文を引用していることがわかる。

共同研究グループ以外では、NCI (National Cancer Institute, アメリカガン研究所) が1990年から2000年にかけて14回論文を引用していることが特質すべき点である。



A4 「新薬アクテムラの誕生 -国産初の抗体医薬品 (岩波科学ライブラリー205)」 参考文献リスト

掲載 P	本文	著者	題名	雑誌名	出版年	巻	号	ページ
7	“～一九七五年の『ランセット』誌上にレバミゾールという駆虫薬が～”	Schuermans, Y.	Levamisole in rheumatoid arthritis	Lancet	1975	305	7898	111
18	“この結果は、一九七九年『Journal of Immunology』に掲載された。”	Ohsugi, Y; Gershwin, ME	Studies of congenitally immunological mutant new-zealand mice .III. Growth of lymphocyte-B clones in congenitally athymic (nude) and hereditarily asplenic (dh+) NZB mice – Primary B-cell defect	Journal of immunology	1979	123	3	1260-1265
20	“これは世界で初めての実験的証拠であり、問題なく『Journal of Immunology』に掲載された。”	Gershwin, ME; Ohsugi, Y; Ahmed, A; Castles, JJ; Scibienski, R; Ikeda, RM	Studies of congenitally immunologically mutant new-zealand mice .IV. Development of autoimmunity in congenitally athymic (nude) new-zealand black x white F1-hybrid mice	Journal of immunology	1980	125	3	1189-1195
20	“果たして結果は期待通りであった。これまでの論文と同じく、『Journal of Immunology』に掲載された。”	Ohsugi, Y; Gershwin, ME; Ahmed, A; Skelly, RR; Milich, DR	Studies of congenitally immunological mutant new-zealand mice .VI. Spontaneous and induced autoantibodies to red-cells and DNA occur in new-zealand x-linked immunodeficient (xid) mice without phenotypic alterations of the xid gene or generalized polyclonal B-cell activation	Journal of immunology	1982	128	5	2220-2227

26	“~ポリミアン系の化合物がある程度の阻害活性を有していることが判り、論文投稿した(小森利彦ら、一九九一年).”	Komori, T; Ohsugi, Y	Norspermidine inhibits LPS-induced immunoglobulin production in an FCS-independent mechanism different from spermidine and spermine	International journal of immunopharmacology	1991	72	4	460-470
26	“この研究は、国際開発部から著者の研究室に派遣された藤原英城が担当し、論文発表した(一九八八年).”	Fujiwara, H; Nakano, T; Ohsugi, Y	Effect of various antirheumatic drugs on polyclonal B-cell activation induced by lipopolysaccharide in Balb/c mice	International journal of immunotherapy	1988	4	2	79-89
27	“そして MRL/lpr マウス由来の T リンパ球には特定の糖鎖が検出されるという結果を見出して論文を発表した.”	Katagiri, T; Nakano, T; Ueno, K; Ohsugi, Y; Fujiwara, M	Activities of a soluble extract from lymphoid-cells of MRL-mice – Effect on B-cell differentiation in vitro	International archives of allergy and applied immunology	1985	78	3	233-236
28	“それが、B 細胞を刺激し自己抗体産生を誘導する因子の発見につながり、一九八五年に論文発表した.”	Prud'Homme, GJ; Park, CL; Fieser, TM; Kofler, R; Dixon, FJ; Theofilopoulos AN	Identification of a B cell differentiation factor(s) spontaneously produced by proliferating T cells in murine lupus strains of the lpr/lpr genotype.	The journal of Experimental Medicine	1983	157	2	730-742
30	“そして、一九八六年、インターロイキン6の遺伝子構造が明らかにされ、『ネイチャー』誌一九八六年一月六日号に掲載された.”	Hirano, T; Yasukawa, K; Harada, H; Taga, T; Watanabe, Y; Matsuda, T; Kashiwamura, S; Nakajima, K; Koyama, K; Iwamatsu, A;	Complementary-DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces lymphocytes-B to produce immunoglobulin	Nature	1986	324	6092	73-76

		Tsunasawa, S; Sakiyama, F; Matsui, H; Takahara, Y; Taniguchi, T; Kishimoto, T						
30	“同年九月には海外の別の研究者によって26KDa タンパク、一〇月	Haegeman, G; Content, J; Volckaert, G; Derynck, R; Tavernier, J; Fiers, W	Structural-analysis of the sequence coding for an inducible 26-kda protein in human-fibroblasts	European journal of biochemistry	1986	159	3	625-632
30	にはインターフェロンβとして『European Journal of Biochemistry』と『EMBO Journal』にそれぞれ発表されるが〜”	Zilberstein, A; Ruggieri, R; Korn, JH; Revel, M	Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines	EMBO journal	1986	5	10	2529-2537
50	“〜インターロイキン6 受容体に対するマウスのモノクローナル抗体(一九八九年、平田らにより報告されて PM1と呼ばれていた)を開発の候補品にしようと思立った。”	Hirata Y, Taga T, Hibi M, Nakano N, Hirano T, Kishimoto T.	Characterization of IL-6 receptor expression by monoclonal and polyclonal antibodies.	Journal of Immunology	1989	143	9	2900-2906
50	“そこで助けられたのは、広島大学原爆放射能医学(現・放射線医学)研究所の河野道生(後に、山口大学教授)が発見した、「インターロイキン6が多発性骨髄腫の増	Kawano, M; Hirano, T; Matsuda, T; Taga, T; Horii, Y; Iwato, K; Asaoku, H; Tang, B; Tanabe, O; Tanaka, H; Kuramoto, A; Kishimoto, T	Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas	Nature	1988	332	6159	83-85

	殖因子である」という事実であった。”							
53	“本技術は、我が国では一九八七年末に特許公開されており(特許2912618号)、当時は先端の技術であった。”	Winter, G.P. (Affiliation: Medical Research Council)	Recombinant antibodies and methods for their production	EP0239400	Filed Date: 1987/3/26 Published Date : 1994/8/3			
56	“マウス抗体の活性を100パーセント保持したままのヒト抗体は世界で初めての快挙であった(佐藤功, 土屋政幸らにより、一九九三年に論文発表).”	Sato, K; Tsuchiya, M; Saldanha, J; Koishihara, Y; Ohsugi, Y; Kishimoto, T; Bendig, MM	Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth	Cancer research	1993	53	4	851-856
58	“一九八九年、岸本研の末松佐知子博士は、ヒトのインターロイキン6遺伝子を導入したマウスの作製に成功したと報告した。”	Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, Akira S, Nakano N, Ohno S, Miyazaki J, Yamamura K, Hirano T, Kishimoto T.	IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice.	Proceedings of the National Academy of Sciences	1989	86	19	7547-7551
59	“この技術を利用してインターロイキン6遺伝子を人工的に欠損させ	Kopf, M; Baumann, H; Freer, G; Freudenberg, M; Lamers, M; Kishimoto, T; Zinkernagel, R; Bluethmann, H; Köhler, G	Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice	Nature	1994	368	24	339-342

	てマウス(ノックアウトマウス)が一 九九四年に論文発表された。”							
61	“研究成果は、二〇〇二年、勝目 朝夫らによって論文発表された。”	Katsume, A; Saito, H; Yamada, Y; Yorozu, K; Ueda, O; Akamatsu, K; Nishimoto, N; Kishimoto, T; Yoshizaki, K; Ohsugi, Y	Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice	Cytokine	2002	20	6	304-311
63	“これらの結果は、一九九八年に 筆者の共同研究者である高木信 宏・三原昌彦らによって論文発表 された。”	Takagi, N; Mihara, M; Moriya, Y; Nishimoto, N; Yoshizaki, K; Kishimoto, T; Takeda, Y; Ohsugi, Y	Blockage of interleukin-6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis	Arthritis and rheumatism	1998	41	12	2117- 2121
63	“この結果は筆者の共同研究者で ある三原らにより論文に発表され た(一九九八年).”	M. Mihara, N. Takagi, Y. Takeda and Y. Ohsugi	IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/WF1 mice	Clinical & Experimental Immunology	1998	112	3	397-402
64	“このことは今関郁夫と新倉博文ら によって一九九八年に論文発表さ れている。”	Imazeki, I; Saito, H; Hasegawa, M; Shinkura, H; Kishimoto, T; Ohsugi Y	IL-6 functions in cynomolgus monkeys blocked by a humanized antibody to human IL-6 receptor	International Journal of Immunopharmacology	1998	20	7	345-357
64	れている。”	H. Shinkura, I. Imazeki, N. Fukushima, N. Chiba, F. Takahashi, H. Aikawa, H. Kitamura, T. Furuichi, N. Horiba and Y. Ohsugi.	Safety and kinetic properties of a humanized antibody to human interleukin-6 receptor in healthy non-human primates.	Toxicology	1997	122	3	163-170

73	“マウスコラーゲン関節炎モデルで抗 TNF α β 抗体(ハムスターで作製された抗体で TNF α と TNF β の両方に反応する)が関節炎の発症予防・治療効果を示すことを見出し、一九九二年に論文発表した。”	Williams, RO; Feldmann, M; Maini, RN	Antitumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis	Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america	1992	89	20	9784-9788
73	“一九九四年には二重盲検試験での成績、一九九九年には第三相試験の結果がいずれも『ランセツト』誌に掲載されている。”	Elliott, MJ; Maini, RN; Feldmann, M; Kalden, JR; Antoni, C; Smolen, JS; Leeb, B; Breedveld, FC; Macfarlane, JD; Bijl, H; Woody, JN	Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal-antibody to tumor-necrosis-factor-alpha (CA2) versus placebo in rheumatoid-arthritis	Lancet	1994	344	8930	1105-1110
73		Maini, R; St Clair, EW; Breedveld, F; Furst, D; Kalden, J; Weisman, M; Smolen, J; Emery, P; Harriman, G; Feldmann, M; Lipsky, P	Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial	Lancet	1999	354	9194	1932-1939
87	“この成績は『Annals of the rheumatic diseases』誌に掲載された(西本ら、二〇〇七年).”	Nishimoto, N; Hashimoto, J; Miyasaka, N; Yamamoto, K; Kawai, S; Takeuchi, T; Murata, N; van der Heijde, D; Kishimoto, T	Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab	Annals of the rheumatic diseases	2007	66	9	1162-1167

87	“もう一つの第三相試験は《サトリ試験》と命名された二重盲検試験で”	Nishimoto, N; Miyasaka, N; Yamamoto, K; Kawai, S; Takeuchi, T; Azuma, J; Kishimoto, T	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATOR)	Modern Rheumatology	2009	19	1	12-19
94	“~MR16-1 による関節炎抑制作用は Th17 細胞の分化抑制を介して発揮されることが報告されている(藤本穰ら, 2008年・松本功	Iwanami, K; Matsumoto, I; Tanaka-Watanabe, Y; Inoue, A; Mihara, M; Ohsugi, Y; Mamura, M; Goto, D; Ito, S; Tsutsumi, A; Kishimoto, T; Sumida, T	Crucial role of the interleukin-6/interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase.	Arthritis & Rheumatism	2008	58	3	754-763
94	ら, 2008年)”	Fujimoto, M; Serada, S; Mihara, M; Uchiyama, Y; Yoshida, H; Koike, N; Ohsugi, Y; Nishikawa, T; Ripley, B; Kimura, A; Kishimoto, T; Naka, T	Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses.	Arthritis & Rheumatism	2008	58	12	3710-3719
95	“MR16-1 による破骨細胞の形成阻害作用は、一九九三年に初めて報告された(田村達也ら)”	Tamura, T; Udagawa, N; Takahashi, N; Miyaoura, C; Tanaka, S; Yamada, Y; Koishihara, Y; Ohsugi, Y; Kumaki, K; Taga, T; Kishimoto, T; Suda, T	Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6	Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america	1993	90	24	11924-11928
95	“~アクテムラによる骨破壊予防の作用機序が明らかにされた(桜映画社製作「抗体医薬が拓く免疫難病克服への道 IL-6 と関節リウマチ」, 二〇〇八年, 橋詰美里ら, 二〇〇八年)”	Hashizume, M; Hayakawa, N; Mihara, M	IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17.	Rheumatology	2008	47	11	1635-1640

108	“その後、一九七五年、セーサル・ミルスタインとジョルジュ・J・F・ケラーによってモノクローナル抗体の作成技術が開発されて～”	Köhler, G; Milstein, C.	Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity	Nature	1975	256	07	495-497
							August	

<参考資料>

- 1) 大杉義征 (2009), 「分子標的薬 開発への新たなる挑戦」, 岡野栄之他, 羊土社, 実験医学(増刊号), 27, 87-96
- 2) 大杉義征 (2007), Medchem News, No.4 (November 2007), 23-31
- 3) 大杉義征 (2009), ジャピックジャーナル(JAPIC-J), No13 (2009年5月号), 15-25
- 4) 大杉義征 (2010), 治療学, 44, 242-244
- 5) Ohsugi Y. and Kishimoto T. (2008), Expert Opin. Biol. Ther., 8, 669-681
- 6) Ohsugi Y. and Kishimoto T. (2009), Clinical Medicine: Therapeutics, 1, 1677-1691
- 7) 大杉義征 (2010), 「【今月の R&D 最前線】ブレークスルーを生むオープンイノベーション創出の仕組みとその成功事例.～産学連携の成功事例～アクテムラの事例～」, 研究開発リーダー Vol.7, No.8, 37
- 8) 大杉義征 (2009), 「研究開発テーマの発掘法」, 技術情報協会編, 35-37

引用文献

- i Medtrack データベース
- ii 医薬品インタビューフォーム ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体 アクテムラ R 点滴静注用 80mg/アクテムラ R 点滴静注用 200mg/アクテムラ R 点滴静注用 400mg/アクテムラ R 皮下注 162mg シリンジ/アクテムラ 皮下注 162mg オートインジェクター/ACTEMRA トシリズマブ(遺伝子組み換え)注, 医薬品医療機器情報提供ホームページ
- iii 中外製薬株式会社アクテムラプロダクトマネージャー 清水忠雄 『アクテムラの概要について』, <http://www.chugai-pharm.co.jp/html/meeting/pdf/080522jShimizu.pdf>
[2014.10.27 閲覧]
- iv Ohsugi, Y; Gershwin, ME (1979) “Studies of congenitally immunological mutant new-zealand mice .III. Growth of lymphocyte-B clones in congenitally athymic (nude) and hereditarily asplenic (dh+) NZB mice – Primary B-cell defect”, *Journal of immunology*, 123, 3, pp.1260-1265.
- v Gershwin, ME; Ohsugi, Y; Ahmed, A; Castles, JJ; Scibienski, R; Ikeda, RM (1980) “Studies of congenitally immunologically mutant new-zealand mice .IV. Development of autoimmunity in congenitally athymic (nude) new-zealand black x white F1-hybrid mice”, *Journal of Immunology*, 125, 3, pp. 1189-1195
- vi Ohsugi, Y; Gershwin, ME; Ahmed, A; Skelly, RR; Milich, DR (1982), “Studies of congenitally immunological mutant new zealand mice .VI. Spontaneous and induced autoantibodies to red-cells and DNA occur in new-zealand x-linked immunodeficient (xid) mice without phenotypic alterations of the xid gene or generalized polyclonal B-cell activation”, *Journal of Immunology*, 128, 5, pp. 2220-2227.
- vii 高橋泰文, 大杉義征 (2014), "日本における DMARDs 開発秘話 3 日本初の抗リウマチ薬 Lobenzarit から抗 IL-6 阻害薬へ", 日本リウマチ財団ニュース, No.122, p.5,

<http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm220/pdf/news122.pdf> [2014年6月24日閲覧]

viii K Yoshizaki, T Nakagawa, T Kaieda, A Muraguchi, Y Yamamura, and T Kishimoto (1982), Induction of proliferation and Ig production in human B leukemic cells by Anti-immunoglobulins and T cell factors., *Journal of Immunology*, 128, pp.1296-1301.

ix Web of Knowledge データベース

x T Hirano, T Teranishi, H Toba, N Sakaguchi, T Fukukawa, and I Tsuyuguchi (1981), Human helper T cell factor(s) (ThF). I. Partial purification and characterization., *Journal of Immunology*, 1266, pp.517-522.

xi T Teranishi, T Hirano, N Arima, and K Onoue (1982), Human helper T cell factor(s) (ThF). II. Induction of IgG production in B lymphoblastoid cell lines and identification of T cell-replacing factor- (TRF) like factor(s)., *Journal of Immunology*, 128, pp.1903-1908.

xii A Muraguchi, T Kishimoto, Y Miki, T Kuritani, T Kaieda, K Yoshizaki, and Y Yamamura (1981), T cell-replacing factor- (TRF) induced IgG secretion in a human B blastoid cell line and demonstration of acceptors for TRF., *Journal of Immunology*, 127, pp.412-416.

xiii Hirano, T; Yasukawa, K; Harada, H; Taga, T; Watanabe, Y; Matsuda, T; Kashiwamura, S; Nakajima, K; Koyama, K; Iwamatsu, A; Tsunasawa, S; Sakiyama, F; Matsui, H; Takahara, Y; Taniguchi, T; Kishimoto, T (1986), Complementary-DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces lymphocytes-B to produce immunoglobulin, *Nature*, 324, 6092, pp.73-76.

xiv 中嶋彰, 岸本忠三 (2009) 『新・現代免疫物語 「抗体医薬」と「自然免疫」の驚異』, 講談社

xv 隅倉康一 (2013) 新規医薬品創出への大学基礎研究の貢献: 事例に基づく考察, 日本知財学会

xvi 保川氏インタビュー (2013年) より

-
- xvii Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, Akira S, Nakano N, Ohno S, Miyazaki J, Yamamura K, Hirano T, Kishimoto T. (1989), "IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice.", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86, 19 pp.7547-7551.
- xviii Kopf, M; Baumann, H; Freer, G; Freudenberg, M; Lamers, M; Kishimoto, T; Zinkernagel, R; Bluethmann, H; Köhler, G (1994), "Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice", *Nature*, 368, March 24, pp.339-342
- xix Kawano, M; Hirano, T; Matsuda, T; Taga, T; Horii, Y; Iwato, K; Asaoku, H; Tang, B; Tanabe, O; Tanaka, H; Kuramoto, A; Kishimoto, T (1988), "Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas", *Nature*, 332, 6159, pp.83-85.
- xx 島崎 千尋, 後藤 秀夫 (1997), ヒト骨髄腫モデルと抗ヒト IL-6 受容体抗体の抗腫瘍効果, *臨床血液*, 38, 4, pp.281-284.
- xxi Yoshizaki, K; Nishimoto, N; Mihara, M; Kishimoto, T (1998), Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction with a humanized anti-IL-6 receptor antibody, 20, 1-2, pp.247-259.
- xxii 薬が体内でどのように各臓器に分布し、排泄されるのかを調べる第一相試験と有効性・安全性の確認と投与量の確認が目的の第二相試験を兼ねた試験.
- xxiii E. H. S. Choy, D. A. Isenberg, T. Garrood, S. Farrow¹, Y. Ioannou, H. Bird, N. Cheung, B. Williams, B. Hazleman, R. Price, K. Yoshizaki, N. Nishimoto, T. Kishimoto and G. S. Panayi (2002), Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial, 46, 12, pp.3143-3150.
- xxiv 薬価算定組織による検討結果のまとめ,
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0525-7a2.pdf> [2014.10.21 閲覧]

-
- xxv 新医薬品の薬価算定について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0525-7a1.pdf>, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0525-7a2.pdf> [2014.10.21 閲覧]
- xxvi 薬価算定組織による検討結果のまとめ, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/dl/s0604-5b.pdf> [2014.10.21 閲覧]
- xxvii 「医薬品インタビューフォーム 抗 CD20 モノクローナル抗体 リツキサン 注 10mg/mL」
- xxviii 新医薬品の薬価算定について <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/dl/s0604-5b.pdf> [2014.10.21 閲覧]
- xxix 平成 22 年度薬価改定における新薬創出・適応外薬解消等促進加算の適用結果, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/06/dl/s0623-2c.pdf> [2014.10.23 閲覧]
- xxx 市場拡大再算定品目について H24.1.25, <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020zbe-att/2r98520000020zfi.pdf> [2014.10.22 閲覧]
- xxxi 長岡貞男, 赤池伸一 (2013) 「マネジメントフォーラム 成功する産学連携へ “学”本来の存在意義を再認識すべき (インタビューイ: 岸本忠三 大阪大学免疫学フロンティア研究センター特任教授)」, 一橋ビジネスレビュー, 61, 3, pp.170-178.
- xxxii 市場拡大再算定品目について, http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/iryuhoken15/dl/gaiyou_yakka_5.pdf [2014.08.24 閲覧]
- xxxiii G Jones, A Sebba, J Gu, M B Lowenstein, A Calvo, J J Gomez-Reino, D A Siri, M Tomšič, E Alecock, T Woodworth, M C Genovese (2010), "Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study", Ann Rheum Dis, 69, 1, pp.88-96.
- xxxiv 欧州リウマチ学会の定めた計算式に基づき算出されるスコアで病気の活動度を表す指標として用いられる.所定の 28 関節のうち腫脹と疼痛を示す関節数, 赤血球沈降速度, およ

び全般症状について、それらのそれぞれの値に定められた係数を乗じたものの総和として与えられる。DAS28 スコア値が 2.6 を下回る場合寛解と評価される。

xxxv Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators (2013) "Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial.", *Lancet*, 381, 9877, pp.1541-50.

xxxvi Norihiro Nishimoto, Nobuyuki Miyasaka, Kazuhiko Yamamoto, Shinichi Kawai, Tsutomu Takeuchi, Junichi Azuma, Tadimitsu Kishimoto (2009) "Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy", *Modern Rheumatology*, 19, pp.12-19.

xxxvii Web of Knowledge より、次の検索式にてデータを抽出した: TS=((("TNF-alpha" or TNF or "tumor necrosis factor" or "tumor necrosis factor alpha") OR ("interleukin-6" OR "IL6" OR "IL-6")) AND SU=(Rheumatology OR Immunology) AND (OG=(Roche Holding OR Daiichi Sankyo Company Limited OR Takeda Pharmaceutical Company Ltd OR Astellas Pharmaceuticals OR Sanofi-Aventis OR Johnson & Johnson OR Janssen Biotech, Inc. OR GlaxoSmithKline OR Merck & Company OR Pfizer OR Novartis OR Eli Lilly & Company OR Abbott Laboratories OR Janssen Biotech, Inc. OR BASF) OR OO=(Medarex* OR Eisai* OR Chugai* OR Immunex*))

xxxviii Web of Knowledge より、次の検索式にてデータを抽出した: TS=((("TNF-alpha" or TNF or "tumor necrosis factor" or "tumor necrosis factor alpha")) AND SU=(Rheumatology OR Immunology) AND (OG=(Roche Holding OR Daiichi Sankyo Company Limited OR Takeda Pharmaceutical Company Ltd OR Astellas Pharmaceuticals OR Sanofi-Aventis OR Johnson & Johnson OR Janssen Biotech, Inc.

OR GlaxoSmithKline OR Merck & Company OR Pfizer OR Novartis OR Eli Lilly &
Company OR Abbott Laboratories OR Janssen Biotech, Inc. OR BASF) OR
OO=(Medarex* OR Eisai* OR Chugai* OR Immunex*))

^{xxxix} Web of Knowledge より、次の検索式にてデータを抽出した: TS=(("TNF-alpha" or
TNF or "tumor necrosis factor" or "tumor necrosis factor alpha")) AND

SU=(Rheumatology OR Immunology) AND (OG=(Roche Holding OR Daiichi Sankyo
Company Limited OR Takeda Pharmaceutical Company Ltd OR Astellas

Pharmaceuticals OR Sanofi-Aventis OR Johnson & Johnson OR Janssen Biotech, Inc.

OR GlaxoSmithKline OR Merck & Company OR Pfizer OR Novartis OR Eli Lilly &
Company OR Abbott Laboratories OR Janssen Biotech, Inc. OR BASF) OR

OO=(Medarex* OR Eisai* OR Chugai* OR Immunex*))

^{xl} WC=(Immunology) , Title : (autoimmune OR cytokine) にて Web of Knowledge デー
タベースより抽出した

^{xli} WC=(Immunology) , Title : (autoimmune OR cytokine) にて Web of Knowledge デー
タベースより抽出した

^{xlii} Web of Knowledge より、次の検索式にてデータを抽出した: SU=(Rheumatology OR
Immunology) AND (OG=(Roche Holding OR Daiichi Sankyo Company Limited OR
Takeda Pharmaceutical Company Ltd OR Astellas Pharmaceuticals OR Sanofi-Aventis
OR Johnson & Johnson OR Janssen Biotech, Inc. OR GlaxoSmithKline OR Merck &
Company OR Pfizer OR Novartis OR Eli Lilly & Company OR Abbott Laboratories OR
Janssen Biotech, Inc. OR BASF) OR OO=(Medarex* OR Eisai* OR Chugai* OR
Immunex*))

^{xliii} マウス由来の可変領域を残したまま、不変領域をヒトの遺伝子と置き換えた抗体

^{xliv} 大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症または潰瘍をひきおこす原因不明の疾患である炎症
性腸疾患の一種.主として若年者にみられ、口腔にはじまり肛門にいたるまでの消化管のど

の部位にも炎症や潰瘍（粘膜が欠損すること）が起こりえるが、小腸の末端部が好発部位で、非連続性の病変が特徴（参照：難病情報センター, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/81> [2013.10.09 閲覧]

xliv大腸の粘膜（最も内側の層）にびらんや潰瘍ができる大腸の炎症性疾患。特徴的な症状としては、下血を伴うまたは伴わない下痢とよく起こる腹痛。病変は直腸から連続的に、そして上行性（口側）に広がる性質があり、最大で直腸から結腸全体に広がる。（参照：難病情報センター, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/62> [2013.10.09 閲覧]

xlvi股関節や肩の関節などに炎症が起こる疾患。踵など腱が骨につく部分に付着部炎と呼ばれる炎症がみられる。（参照：公益財団法人 日本リウマチ財団 リウマチ情報センター, <http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm120/kouza/kyochoku.html> [2013.10.09 閲覧]

xlvii皮膚の病気である乾癬に、腫れと痛みを伴う関節炎を合併する疾患。血清反応陰性脊椎関節炎という疾患群の中に含まれる。（参照：公益財団法人 日本リウマチ財団 リウマチ情報センター, <http://www.rheuma-net.or.jp/rheuma/rm120/kouza/kansen.html> [2013.10.09 閲覧]

xlviii口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状の4つの症状を主症状とする慢性再発性の全身性炎症性疾患（参照：難病情報センター,

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/187> [2013.10.09 閲覧]

^{xlix} Marks, Lara Vivienne

2009, "Collaboration - a competitor's tool: The story of Centocor, an entrepreneurial biotechnology company", *Business History* 51 (4) : 529-546.

^l全身性細菌感染の結果として起こる炎症状態であり，組織灌流の重大な減少がみられる．

一般的な原因には，グラム陰性菌，ブドウ球菌，および髄膜炎菌などがある．症状はしばし

ば悪寒戦慄とともに始まり，発熱，低血圧，乏尿，および錯乱を含む．(参照：メルクマニュ

アル，<http://merckmanual.jp/mmpej/sec06/ch068/ch068a.html> [2013.10.09 閲覧])

^{li} Marks Lara Vivienne

2012, "The birth pangs of monoclonal antibody therapeutics: The failure and legacy of Centoxin." *mAbs* 4: 403 – 412.

^{lii} Vilcek, Jan.

2009, "From INF to TNF: a journey into realms of lore", *Nature* 10 (6) : 555-557.

^{liii} MAOZ, A; WOODY, J; FELDMAN, M

1977, "PURIFICATION OF ANTIGEN-SPECIFIC HELPER AND SUPPRESSOR

LYMPHOCYTES", Israel Journal of Medical Science 13 (10) : 1057.

liv Feldmann, Marc; Maini, Ravinder N

2003, "TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid artheritis and other autoummune disease", Nature Medicine 9 : 1245 - 1250.

lv WILLIAMS, RO; FELDMANN, M; MAINI, RN

1992, "ANTITUMOR NECROSIS FACTOR AMELIORATES JOINT DISEASE IN MURINE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 89 (20) : 9784-9788,

lvi KNIGHT, DM; TRINH, H; LE, JM; SIEGEL, S; SHEALY, D; MCDONOUGH, M; SCALLON, B; MOORE, MA; VILCEK, J; DADDONA, P; GHAYEB, J

1993, "CONSTRUCTION AND INITIAL CHARACTERIZATION OF A MOUSE-HUMAN CHIMERIC ANTI-TNF ANTIBODY", Molecular Immunology 30 (16) : 1443-1453.

lvii ELLIOTT, MJ; MAINI, RN; FELDMANN, M; LONGFOX, A; CHARLES, P;

KATSIKIS, P; BRENNAN, FM; WALKER, J; BIJL, H; GHAYEB, J; WOODY, JN

1993, "TREATMENT OF RHEUMATOID-ARTHRITIS WITH CHIMERIC
MONOCLONAL-ANTIBODIES TO TUMOR-NECROSIS-FACTOR-ALPHA",
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 36 (12) : 1681-1690.

lviii FDA – Remicade Product Review p.14

lix Maini, RN; Breedveld, FC; Kalden, JR; Smolen, JS; Furst, D; Weisman, MH; St Clair,
EW; Keenan, GF; van der Heijde, D; Marsters, PA; Lipsky, PE

2004, "Sustained improvement over two years in physical function, structural damage,
and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with
infliximab and methotrexate", ARTHRITIS AND RHEUMATISM 50 (4) : 1051-1065.

lx IL-6 の発見, 中外製薬 <http://ra-online.jp/pr/bone/act/il6/il6/002.html> [2013.10.05 閲

覧]