

## 免疫抑制剤 プログラフ®

アステラス製薬株式会社

### 【プログラフの開発】

現在世界77カ国において発売されている免疫抑制剤「プログラフ」は、1993年にアステラス製薬（旧藤沢薬品工業）によって発売された日本発の世界的な医薬品である。いまや「プログラフ」は移植医療に欠かすことのできない世界のスタンダード薬剤になっている。

発売より遡ること約10年前の1984年、プログラフは誕生した。当時の日本ではわずかに腎移植が細々と行われていた程度であったが、欧米各国ではすでに移植医療は通常の医療として定着しようとしていた。そのような中で、当時筑波にあった探索研究所の研究グループは強力な免疫抑制剤の創出に心血を注いでいた。社内では「なぜ移植なのか」という意見が大半を占めていたが、研究チームは将来の発展と免疫抑制剤の広がり期待して創業のスクリーニングを続けた。そして発見されたのがコードネームFK506、後のプログラフである。

FK506の効果が動物で確認された後、1986年に開発ステージに上がってきても社内の冷たい視線は変わらなかった。日本では移植のマーケットは非常に小さいため、自ずと開発も欧米を対象として行わざるを得なかった。しかし、当時の旧フジサワ、というより国内製薬企業のどこもが自らの手で自社品を海外で開発した経験は全くなかった。その頃は海外の大手製薬会社にライセンスを供与するか、共同開発を行うかがほとんどであった。そのような中で、よもや自社品を自前でしかも薬事制度の大きく異なる欧米で自社開発するというトップの英断に開発担当者は勿論、社内の誰もが目をむいた。まるで、波荒い大海原に手漕ぎボートで漕ぎ出すようなものである。社内の雰囲気といえば、いずれこのプロジェクトも潰れるであろう、という冷やかな見方で期待も希望もなかった。多くの期待を背負っての漕ぎ出しは往々にして期待外れに終わるものだが、ダメ元的

に始めたものは大化けすることもしばしばみられる。

海外での開発を先行させる、移植領域という未知の世界、小さな国内マーケット、いずれも当時の開発陣にとって初めて経験するものであり、まさしく手探り状態で進まねばならなかった。そこで取った作戦は海外に強力な助っ人を探すこと、早急に海外拠点を築くことであった。

海外の協力者は移植医療の神様といわれる米国Pittsburgh大学のスターツル教授と共同研究のかたちで協力を得た。海外拠点は米国はシカゴに、欧州はミュンヘンにいずれも現地企業を買収して現地法人を設立した。このプログラフはスターツル教授の協力なしでは誕生し得なかったといっても過言ではない。

そのスターツル教授のもと精力的に大動物の移植実験が行われると同時に、社内では安全性試験、製剤の決定、血中濃度測定法の開発、製品の工業化などなどの各プロジェクトが猛スピードで進められた。この間、FDAとのミーティング、学会でのシンポジウムなど様々な初体験が繰り返され、その度に右往左往すると同時に予想外のスピードに翻弄されながらも突き進んでいった。

そしてわずか3年後にはスターツル教授によって臨床試験が開始され、予想以上の劇的な効果が得られるに至った。このことがニューヨークタイムスに大きく1面に取り上げられると、一躍注目の新製品に変身していった。その後、多施設によるPⅢ試験が欧米で実施されプログラフの有効性が客観的に確認され、世界中で承認されるに至った。

### 【プログラフの特徴と適応症】

プログラフは、筑波山麓から採取された放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物で、シクロスポリン (CYA) より約100倍強い活性を示す。CYA

とは全く異なる化学構造を持つ新規マクロライド化合物で、T細胞活性化を選択的に阻害することにより強力な免疫抑制作用を有し、動物での種々の移植モデルで有効性が確認されている(図)。

わが国においては1990年6月、生体部分肝移植の臨床試験から臨床応用が開始され、肝移植後の拒絶反応の抑制に高い有用性を示すことが明らかになった。そして、1993年「肝移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として『プログラフ カプセル、注射液』が誕生した。

続いて1994年「骨髄移植における移植片対宿主病の治療」、1996年「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果が追加された(骨髄移植に関しては1999年、拒絶反応およびGVHD予防が承認され、効能・効果を「骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」に変更)。

また、1997年の臓器移植に関する法律施行後、行われるようになった「心移植」には2001年、「肺移植」には2003年、「脾移植」には2005年に、各々の

拒絶反応の抑制を効能・効果として顆粒を含むすべてのプログラフ製剤について承認された。

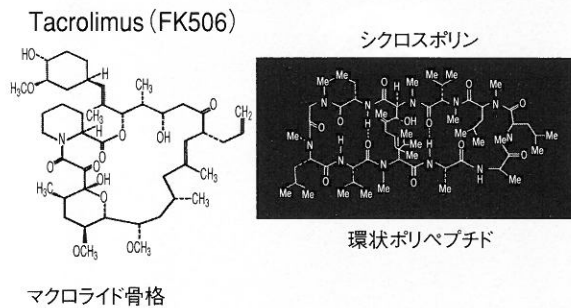
一方、自己免疫疾患に対する有効性にも期待が大きく、2000年、「全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、または副作用により困難な場合)」が効能・効果としてプログラフカプセル0.5mg・1mgで承認された(次いで2001年には顆粒も承認取得)。

また、関節リウマチに対しても、2005年、「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」を効能・効果としてプログラフカプセル0.5mg・1mgで承認された。

そして本年1月には「ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」が効能・効果としてプログラフカプセル0.5mg・1mgで承認された。

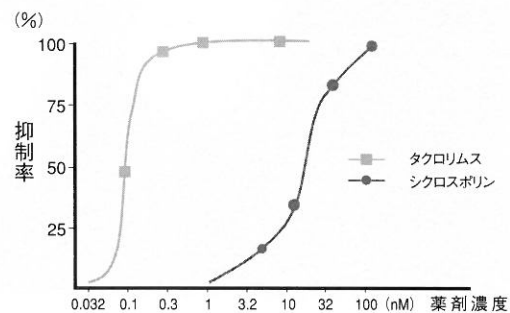
現在は「潰瘍性大腸炎」に対しても臨床試験を実施しており適応拡大を目指している。

### タクロリムスの構造



### タクロリムスのサイトカイン産生抑制作用

ヒトリンパ球によるIL-2生成の抑制作用



Kino T, et al., J. Antibiotics, 40, 1256 - 1265, 1987

### T細胞内におけるTacrolimusの作用メカニズム

