

# TGN1412 臨床試験

いまだ真実は藪の中

齊尾 武郎

フジ虎ノ門健康増進センター

TGN1412 clinical trial

The truth is still shrouded in mystery

Takeo Saio

Fuji Toranomom Health Promotion Center

## Abstract

**Background:**In March 2006, an investigational new drug, code-named TGN1412 provoked a disastrous adverse event to all six men to whom it was administered in the first-in-man trial performed in England.

**Objective :** To evaluate this event from the point of view of clinical or emergency medicine.

**Design and Method :** narrative, non-systematic review of literature particularly the ones issued from the regulatory agency and stakeholders as primary documents.

**Result:** Available information on the distributive shock induced by certain exogenous agents is not only limited and scarce, but also inconsistent at its early timeline. The early stage treatment given to the victims of the adverse event by the investigator is considered inadequate and time-consuming. No animal experiments to reproduce the event, or precise investigation of residuals in the syringes used for injection are planned at this moment.

**Conclusion:** We cannot argue any pathophysiology or mechanism of this event without a thorough investigation of information on the treatment at the early stage of the event. Animal experiments with TGN1412 must be performed once more to clarify whether animal experiments can predict this event. Direct investigation of the residuals in the syringes might reveal some hidden information. More direct and content-rich evidence must be disclosed to the public for the sake of scientific discussion about this unfortunate event.

## Key words

TGN1412 , first-in-man trial , resuscitation , cytokine storm , disclosure of information

*Rinsho Hyoka ( Clinical Evaluation )* 2006 ; 34(Suppl XXIV): 13 - 22.

## はじめに

2006年3月13日、英国のロンドン北西部のNorthwick Park 病院内のParexel 臨床薬理研究ユニット(Parexel CPRU)で行われた抗体医薬による臨床試験で前代未聞の驚くべき惨事が起きた。TGN1412と呼ばれる抗ヒトCD28モノクローナル抗体を人体に対して初めて投与する試験で、実薬を投与された6名全員にcytokine stormが生じ、死線を彷徨うこととなったのである。本稿ではこのTGN1412 臨床試験の臨床経過を振り返ることにより、この惨事が1)回避可能であったのかどうか、2)臨床試験の実施に問題がなかったのかどうか、3)研究対象者の急変への対応は適切だったのか、を検討する。

TGN1412は、これまでのモノクローナル抗体とは異なり、単独でT細胞を賦活することからCD28 super MAB、CD28 superagonistなどと呼ばれ、慢性関節リウマチおよびB細胞性慢性リンパ球性白血病、多発性硬化症などの治療への応用が大いに期待されていた物質である。

### 1. いったい何が起きたのか：TGN1412 臨床試験の経過

#### 1.1 急変時初期の経過についての記載は信頼できない

TGN1412臨床試験の実施手順・事件の経過についての公的な一次資料はプロトコルを含め6本である(Table 1)。TGN1412に関する論文は2006年9月6日の時点で、PubMedで34件、EMBASEで51件、医学中央雑誌で0件がヒットするが、ほとんどがこの事件を受けて第1相試験の方法論や規制が変わるであろうという論説・ニュース<sup>1-6)</sup>やこの物質の作用機序からみた事件に関する考察<sup>7,8)</sup>などである。すなわち、この事件の経過に関する公開されたデータは基本的にTable 1に示したものとのみということになる。これら公開された資料は分量こそ膨大ではあるが、事件の経過をたどる

ことのできる内容は極めて少ない。

6本の資料のうち、ESG 中間報告書とSuntharalingam 論文にTGN1412投与後の経過がまとめられている。しかしながら、ESG 中間報告書に示されたTGN1412投与後の経過は、*New England Journal of Medicine*誌に寄稿する予定である旨の記載があり、ここでいう寄稿はSuntharalingam 論文を指すものである。すなわち、基本的にはSuntharalingam 論文以外にはTGN1412投与後の臨床経過に関する情報はほとんどない。

Suntharalingam 論文によれば、TGN1412投与後の最初の採血はプロトコルに従って8時間目の時点で行われてはいるが、このとき採取された血液は施設外の民間の検査所で分析され、当日は結果が判明しなかったとされる。ただし、真にプロトコルに従うならば、TGN1412投与後1, 4, 8, 12の各時間後に採血するはずであり、投与後1時間の時点での採血は複数の患者の容態が急変したために不能であったにせよ(本来は急変したからこそ、緊急採血が必要なのだが)、急変時の基本的な処置に長時間を要するとは考えられず、4時間後の時点での採血が行われなかったとは考え難い(以上の採血に関する疑問点は、Suntharalingam 論文の本文での記載による。同論文に関して*New England Journal of Medicine*誌のウェブサイト上で公開されたSupplementary Appendixによれば、プロトコルにしたがって、投与後1, 4時間後に採血した旨の記載があるが、同論文のTable 2を見る限り、8時間後に分析したというのではなく、投与後8時間の検体を検査した値が示されているので、本文からは1時間後、4時間後の時点では採血しなかったとしか読み取れない)。

急変時初期の医師の対応は決して満足なものとはいえず(救急医療としては完全に失格である)、本格的な治療はIntensive Care Unit (ICU)に移送されてからSuntharalingam らが行ったと考えるべきである。したがって、ICU移送後の治療についてのSuntharalingam らによる報告は相当な程度に信頼することができるものの、ICU移送前

のTGN1412投与後12～16時間の治療内容についての報告は正確さや適切性においてかなりの疑問を残すものである。一番重要な急変時初期の情報が全くと言って良いほど公表されていないことは、今後の抗体医薬のfirst-in-man trialの実施に大きな影を落とすことになる。すなわち、情報が公開されない、あるいは調査が不徹底であるがために、不必要にfirst-in-man trialが敬遠されることになるかもしれない。

## 1.2 対象者に実際に投与された液体を調査していないのではないが

またTable 1に示した資料を読む限り、Parexel CPRUでの直接の調査は、MHRA最終報告書内に記されている、MHRAが3日間にわたってGCP査察として行ったもののみであり、事件当時の医師の初期対応を証明・証言する資料は公開されていない。同査察に引き続き警察により押収された被験薬の残余の入った注射器とボトル（Evidence

Table 1 Primary sources on the TGN1412 clinical trial

1. 英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）による中間報告書（2006年4月5日付）<sup>9)</sup>
2. Parexel社によるプロトコル<sup>10)</sup>〔以下、プロトコル〕
3. TeGenero AG社による研究者用冊子<sup>11)</sup>
4. 英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）による最終報告書（2006年5月25日付）<sup>12)</sup>〔以下、MHRA最終報告書〕
5. 英国保健省の委託した外部専門家グループ（expert scientific group：ESG）による中間報告書（2006年7月20日付）<sup>13)</sup>〔以下、ESG中間報告書〕
  - これには英国バイオインダストリー協会（BioIndustry Association：BIA）と英国製薬産業協会（Association of the British Pharmaceutical Industry：ABPI）の合同タスクフォースの報告書<sup>14)</sup>など、関係する主要な諸団体の報告書・意見書も含まれている。
6. 集中治療にあたった Ganesh Suntharalingam 医師らによる論文（2006年8月14日 early release）<sup>15）、16)</sup>〔以下、Suntharalingam論文〕

Table 2 Summary of planned TGN1412 clinical trial

- CD28 superagonist の世界初の臨床試験（first-in-man trial）
- 物質の製造者：ドイツ Boehringer Ingelheim 社
- 物質の開発者：ドイツ TeGenero AG 社（Würzburg 大学のスピノフ・ベンチャー企業） / Thomas Hüinig 教授 この事件により、2006年7月4日倒産
- 臨床試験の実施者：米国に本拠地を有する Parexel International 社（開発業務受託機関：CRO）
- 臨床試験の実施場所：イギリス North West London Hospital NHS トラスト（NWLH NHS trust）運営の Northwick Park Hospital 内 Parexel 臨床薬理研究ユニット
- 研究デザイン：単一施設実施・第1相二重盲検ランダム化プラセボ比較試験
- 目的：TGN1412 の安全性、薬物動態、薬力学、免疫原性の評価
- 研究対象者：18～40歳の健康ボランティア（32名予定）。各群8名（実薬6名、プラセボ2名）
- 投与量：0.1, 0.5, 2.0, 5.0mg/kg・単回投与・用量は2週間観察後に増量していく。
- 研究期間：107日間：研究対象者を45～64日間観察。

Bag Identifier : No. MPSD40343048) は英国国立生物学的製剤基準管理研究所 (National Institute for Biological Standards and Control : NIBSC) に引き渡されて凍結保存こそされてはいるが、これ自身を分析調査したわけではないようである。したがって、研究対象者たちに投与された液体が真に混入物や汚染のないものであったのかどうかは不明なのである (関係者が故意に何らかの未知の物質を混入した可能性すらある)。

以上より、Parxel CPRU で直接的に研究対象者に被験薬を投与した医師に対する調査が不十分である可能性が相当にあり、また研究対象者に対して実際に投与された液体への混入物の可能性も否定できない。また、動物実験の再現は、MHRA、外部専門家グループ (ESG) のいずれも行っていない。すなわち、今回の事件が TGN1412 以外の物質の混入で生じた可能性や動物実験で TGN1412 の重篤な副作用を予測できた可能性をわずかながら残しているのである。果たして本当に TGN1412 が人類に対して有害事象を起こす物質なのだろうか。実はこの点も多くの報告書や報道が TGN1412 が人体の免疫メカニズムに直接作用する物質であるがために大惨事を引き起こしたとするのとは裏腹に、いまだ解決済みの問題とはいえないのである。今必要なことは、1) 警察により押収された被験薬の残余の入った注射器とボトルの分析、2) 被験薬の投与・急変時の初期対応を行った医師・看護師に対する綿密な調査とその詳細な報告、3) TGN1412 を用いた動物実験の再現、の3点である。

### 1.3 実は TGN1412 はワンショット静注されたのではないか？

Table 2 に TGN1412 臨床試験の計画の概要を示す。今回の事件で投与された TGN1412 の量は、プロトコルによれば 0.1mg/kg であり、静脈にあらかじめ留置したカニューラに三方活栓を付け、これに対して接続チューブを介して注射器に連結し、1cc/分 でシリンジポンプを使って投与している。TGN1412 の濃度は 400mg/200cc (2mg/cc) で調製されているので、体重 80 キロの男性に 8mg

の TGN1412 を投与するとして、4 分 (4cc) で静注されたことになる (今回の対象者の体重は最小が 68.9kg、最大が 84.3kg)。これは Suntharalingam 論文でも同様の記載がある。ESG 中間報告書によれば、各対象者に対し午前 8 時より 10 分間隔で投与し、午前 9 時 5 分頃に全員への投与が終了したことになる。一方、Times Online が事件直後に報じたところによれば、プラセボを投与されたために難を逃れた Raste Khan 氏の証言として、投与は約 2 分間隔で行われ、全員への投与の終了後およそ 5 分後に初めて、いずれかの研究対象者に身体を震わせるという症状が出たという<sup>17)</sup>。この証言に基づけば、最短で午前 8 時 21 分にいずれかの研究対象者に振戦が生じたと考えられる。一方、ESG 中間報告書によれば、悪寒戦慄が被験薬の投与後 58 分から 120 分後に生じたとされており、仮に最初に投与された研究対象に振戦を生じたと考えたとすると、最短で午前 9 時 3 分ごろに振戦が生じたこととなる。事件の現場は阿鼻叫喚であったことからすると、研究対象者の証言の信憑性には乏しいと考えることもできる。しかし、投与量から考えて、投与に用いられた注射器は容量 5cc の製品である可能性が高く、これほどの少量の薬液を細径の接続チューブを介して注射器に連結しシリンジポンプを使って投与するというのは、臨床現場での薬物投与方法として一般的ではない。すなわち、投与にあたった医師が全員に対してワンショット静注した可能性も高い。こう考えれば、Raste Khan 氏の証言の通りの事態が生じたと考えても矛盾しない。TGN1412 のワンショット静注は本剤の動物実験では行われていない投与方法であり、循環血流中の TGN1412 の濃度が急激に上昇するため、緩徐に静注する場合は TGN1412 の振舞いが異なる可能性があるため、今回の事件を動物実験が予測できなかったとしても驚くには値しない<sup>18)</sup>。

また、接続チューブへの被験薬の付着を考えると、5cc ほどの小さな注射器で溶液を静注するのは、シリンジポンプの性能が近年向上したとはいえ、体内に入る体重あたりの被験薬の時間あたり

の量が一定しないため、微量の被験薬を投与する方法として好ましいものとはいえない。静注に4分間程度かけるのであれば、TGN1412溶液を十分量に希釈し、必要量を15～20ccの溶液に含むように調製したうえで、20ccの注射器を用いて、毎分4～5ccの速度で投与しても良かったのではなかろうか。あるいは、より緩徐に静注するなり点滴するなりすべきであった。first-in-man trialでは通常は極小量を最初に投与し、その後、1時間近

く間を空けて残量を投与するものとされる<sup>19)</sup>。

Table 3にSuntharalingam論文によるTGN1412静注後の経過を示す(各研究対象者の退院については、各報道による情報で補完した<sup>20～23)</sup>)。これと同じくSuntharalingamらがプレゼンテーションを行ったとされるESG会議の中間報告である、ESG中間報告書と比較してみると、概要は一致しているものの、1ヶ所、重要な部分に相違がある。

Suntharalingam論文では経口投薬は第4病日以

Table 3 Events occurring after infusion of TGN1412

〔最初の12時間〕

- 頭痛：投与後60分(50～90分) 被験薬を投与された6人のうち5人
- 腰部筋肉痛：中央値77分(57～95分) 6人全員
- その後、不穏状態となり、嘔気・嘔吐、下痢
- 高熱、不穏を伴う短時間の健忘エピソード 6人のうち5人
- 紅斑、末梢血管の拡張を伴う全身性炎症反応：中央値59分(58～120分) 6人全員
- 頻脈を伴う血圧低下：中央値240分(210～280分) 6人全員
- 39.5～40の発熱：中央値280分(240～390分) 6人全員
- 患者1が呼吸不全：300分後
- hydrocortisone 200mg(4～6時間後)、chlorpheniramine 10mg、acetaminophen 1g、ondansetron 4～8mg、metaraminol 0.5～3.0mgが初期治療として経静脈的に投与された。

〔その後の経過〕

- 患者6の血圧が低下、呼吸不全、代謝性アシドーシスとなり(ショック状態)、人口呼吸管理となる(12時間後)。
- 16時間後までに全患者をICUに移送。
- 呼吸不全の進行(16時間～20時間後)
- 腎障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)、リンパ球・単球の高度の減少：6人全員(第5病日まで)
- methylprednisolone 1g 静注(パルス療法)：16, 40, 64の各時間後。
- 26時間後より3日間毎日1回、declizumab(抗interleukin-2受容体拮抗性抗体)投与
- 8時間ごとに、ranitidine 50mg、chlorpheniramine maleate 10mgを静注。
- 全員が36時間以内に持続的静脈血液濾過(CVVH)を受けた。
- 凝固異常に対し、全員が新鮮凍結血漿やcryoprecipitateによる治療を受けた。
- 患者1～4は間歇的な発熱、筋肉痛、紅斑性のフラッシングが48時間までの間に生じたが、その後は各臨床症状が改善したため、経口投薬に切り替えていった。この4名は第3病日までの間、多臓器不全状態であった。
- 患者2はKlebsiella pneumoniaeによる菌血症になった(第6病日に菌を検出)。
- 患者5,6は最重症であり、48時間後にいったん症状が改善した後、再度発熱、フラッシング、四肢の浮腫が生じた。この2名は約2週間にわたって多臓器不全状態であった。
- 患者6では四肢末端の虚血が見られた。
- リンパ節腫脹や脾腫はいずれの患者にも見られなかった。
- 第19病日：患者1～4退院。
- 第24病日：患者5退院。
- 第35病日：患者6へのインタビュー記事(手指の切断の可能性がある、病院に半年間入院せねばならない由)。
- 2006年6月某日：患者6退院。四肢の手指は壊死(いずれ切断要)。

降であり、急変時には経静脈ルートで治療薬が投与されている。しかし、ESG中間報告書によれば、初期治療の段階で、昇圧剤と鎮痛剤が投与されており、しかも、paracetamol (acetaminophenと同じ物質)とcodeineは鎮痛剤として経口投与したと記されている(英国一般名でco-codamolという合剤の鎮痛剤が存在し、英国ではsolpadeine®という商品名で市販されている)。これは実際に病初期の発熱や咳嗽、あるいは疼痛に対して経口投与されたのではない(いうまでもなく、患者の容態が急変したときには、医学常識として経口投薬は絶対的禁忌である)。そう疑わせるほど、初期対応の遅れが目立つ。同じ敷地内にあるはずのICUへの移送も非常に遅く、急変時の臨床検査の検体の確保すら行われていない。MHRA最終報告書によれば、研究対象者のスクリーニングを行うbank screen physicianの適格性や経歴確認に問題があるとされたが、むしろ問題は事件の起きたParexel CPRUでfirst-in-man trialおよび急変時の初期対応にあたった医師(investigator)の臨床医としての基本的能力・素養であり、臨床経過を見る限り、急変初期の時点での治療は適切であったとは言い難い。これは裏を返せば、今回起きたcytokine stormという現象(むしろ、後述するように、より病態を広く捉えてdistributive shockとするべきだろう)に対して初期対応の時点でしっかりとした救急対応がなされていれば、ここまで重症化することもなかったのではないと思われるのである。

MHRA最終報告書には「プロトコルには以下に示す潜在的な有害事象が列挙されており、これらに対する一般的・特異的な治療法があらかじめ計画されていた」と記載され、有害事象とそれぞれに対する一般的な治療法、特異的な治療法が表にまとめられている。確かにプロトコルには分かりにくい形ではあるが、「理論的には投与後数時間に“cytokine burst”もしくはアナフィラキシー反応が起きる可能性がある。この場合は大量の糖質コルチコイド、抗ヒスタミン剤の投与、その他必要に応じて症状の緩和のための治療を行うことを

考慮してもよい」などとは記されているが、MHRA最終報告書に記載されているほど明確な形で、有害事象とそれへの対応策が整理して示されているわけではない(ただし、大量の糖質コルチコイドが“cytokine burst”やアナフィラキシー反応に真に有効であるかどうかは不明である<sup>24)</sup>)。プロトコルは情報公開法(FOIA)のsection 38, 40, 43(2)などにより、公表が差し控えられている部分が少ないが、索引の項目立てからすると、MHRA最終報告書にまとめられているほどには、公表が差し控えられた部分に有害事象とそれへの対応策が示されている可能性は少ないと思われる。このプロトコルは被験薬の準備のしかた、投与量などについても、極めて理解しにくい記載が多く、このプロトコルを以って急変時の対応を迫ることは、現場のinvestigatorにとって、酷なことである。しかし、そのことを差し引いてもなお、今回の急変時の医師の初期対応はいかにも不適切なのである。これはあるいは、臨床試験という特殊な環境下において、investigatorが内容を把握し難いプロトコルに行動を制約されていたからだと考えられなくもないのだが、今回急変時の対応についての情報に乏しく詳細は不明である。

#### 1.4 早期に敗血症性ショックに準じた治療を行うべきだった

Suntharalingam論文(そして、ESG中間報告書)で示された臨床経過およびTNFアルファとINFガンマの急激な増加は、この事件で生じた現象がcytokine stormであることを証明している。体内に感染が存在しないという点では、今回のイベントを全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)とみることもできよう(アメリカ胸部疾患学会・集中治療学会合同コンセンサス委員会の1991年診断基準<sup>25)</sup>を満たす)。cytokine stormは、SIRSでも起きるものである。あるいはこのcytokine stormがCD28 super MABの直接的作用により生じたと考えれば、抗T細胞抗体によるcytokine release syndrome(acute infusion reactionともいう)である

と言ってもよい。

しかし、この事件の急変時に臨床医としてまず考えるべきことは、これが抗体医薬による cytokine storm かどうかということではなく、この病態がプレショック状態であるということである。そして、その原因とショックへの移行(いずれのタイプのショックになる可能性が高いか)を考慮した治療を行うことであろう。cytokine storm に特異的な治療を考えて手をこまねくのではなく、より一般的なショックの病態(このケースでは distributive shock )を想定して治療にあたればよい<sup>26)</sup>。

血圧の低下、頻脈、体温上昇、悪寒戦慄、錯乱状態、末梢血管の拡張、DIC の徴候、多臓器不全など、臨床症状は warm shock (敗血症性ショック) に類似しており、まだ高心拍出である病初期の段階でスワンガンツ・カテーテルを挿入して中心静脈圧をモニターしながら十分な補液を行うなど、循環動態の安定に努めるべきであった。いったん低拍出状態に陥ると、救命は極めて困難となるからである(最後に退院した患者6の手指が壊死したのは、ドーパミン、ドブタミンなどのカテコラミンに反応せず、昇圧のためにノルエピネフリンを使用せざるを得なかったためであろう)。Suntharalingam論文からは抗生物質の使用の時点が不明だが、本来は保存状態の良否が不明な薬液の投与後に敗血症性ショック類似の症状が生じた場合、血液培養を行った後、empirical に広域スペクトラムの抗生物質を投与するものである(Suntharalingam 論文では、本文中に患者2が *Klebsiella pneumoniae* による菌血症になったとの記載があり、同論文の Supplementary Appendix には、患者6で「再発性・持続性の培養陰性の発熱がみられた」との記載があり、抗生物質・抗真菌剤・抗ウイルス剤の投与が行われたとあるので、いずれかの時点では細菌培養は行われたようである)。今回初期に投与されたステロイドの量はプロトコルに指定されたものは大量投与であるはずであるにも関わらず極めて少ないが、現場の医師が敗血症性ショックの可能性が高いと判断したの

であれば適切な量である<sup>27,28)</sup>。しかし、その他の対応が著しく消極的であることを考えると、少量のステロイドを投与したのは、あるいは病態の把握や救急処置に対する investigator の自信のなさの表れかもしれない。

鑑別診断としては、皮疹が出現していることからアナフィラキシー・ショックが第一に挙げられるであろう(喘息様症状がないことから、否定的)。この場合は、エピネフリンの皮下注、抗ヒスタミン剤投与、ステロイドの大量投与(有効であることは証明されていないが)を行うことが多い。

仮に今回の症例に対し、敗血症性ショックに準じた治療を行うとして、スワンガンツ・カテーテルによる中心静脈圧モニターまで含めても、必要な器材が院内にあり、患者が1名ならば処置にかかる時間はたかだか1時間であろう。スワンガンツ・カテーテルではなく、単なる中心静脈栄養用の中心静脈カテーテルを留置しても、中心静脈圧は断続的にであればモニターできる。しかし、今回は6名が同時に急変しており、器材も人手も揃わず、現場で実施できるのはせいぜいが末梢血管の確保と酸素投与程度であろう。末梢血管の確保には TGN1412 の投与に用いた静脈に留置したカニューラが静脈から抜去されていなければ、そのルートを使えばよいだけである(おそらくはすでに抜去された後に急変したのでであろう)。血管を確保したうえで(重症であれば、静脈ルートは2つとってもよい)必要な薬剤を経静脈的に投与したり、酸素を投与したりするだけであれば、6名の患者が順次急変したとしても、医師1名・看護師2名の計3名で救急処置にあたったとしても、6名は初期の段階ではまだ完全なショック状態ではないので、1名当たりの処置には10分間はかからない。すなわち、他所から応援を呼ぶ時間を考慮した上でも、初期の処置に計30分程度しかかからないはずなのである。そして、この時点での確な処置をしておけば、ここまで重症化せずに済み、早期に全員がさしたる後遺症を残さず退院できたものと思われる。

いずれにせよ、今回の事件で6名の患者に起きた事象は、全身の急激な炎症反応による高心拍動性のショック（distributive shock）であり、行うべき治療は敗血症性ショックに準じたものであればよいのである。

## 2. まとめ

以上、公開された情報を臨床の視点から考察した。TGN1412 事件は抗体医薬の first-in-man trial で激的な有害事象が生じたことにより、欧米の医学界・製薬業界を震撼させた。多くの論文でさまざまな見解が主張されたが、1) もっとも重要な急変時の現場の様子 (investigator がこの事態をどう判断し、どう動いたのか) についての情報が極めて少ない、2) 注射器など現場に残された直接的な証拠についての詳しい調査が行われていない、3) 動物実験が真に first-in-man trial での有害事象を予測できないものなのかどうかを知るための TGN1412 を動物に投与する再現実験が行われていない、などの根本的な問題がある。また、明らかにされたわずかな情報から推測すると、TGN1412 臨床試験の investigator が患者の容態の急変時に行った処置には臨床医として大きな問題があり、さらに急変時の対応について公開された情報の記載の中にはいくつもの齟齬がある。したがって、この CD28 super MAB という新奇な抗体医薬の first-in-man trial で、真に何が起きたのか

は、実はまったく不明であるというより他はない。CD28 super MAB の作用機序からみた病態の考察などの間接的な証拠ではなく、基礎（再現実験）や臨床（急変時の対応の詳細など）の直接的な証拠により、CD28 super MAB そのものが真に今回の有害事象の原因なのかを確認する必要がある。現在公開されている情報は、事件の起きた現場から離れた場所で得られた情報ばかりであるといっても過言ではない。本稿の結論を Table 4 にまとめた。

さて、first-in-man trial を日本で行う場合に、今回の事件から何を学ぶべきだろうか。TGN1412 臨床試験は、英国規制当局 (MHRA) によるプロトコルの承認のほうで、ドイツ規制当局 (PEI: Paul-Ehrlich Institut) よりも3週間早かったため、英国で試験が実施されたという事情があり（両国ともに、試験の実施を承認した）、審査さえ早ければロンドンではなく、ベルリンで実施される予定だった。本臨床試験の実施にあたった Paraxel International 社は日本にも支社のある実績ある大手 CRO であり、TGN1412 臨床試験は日本で実施されていてもなんら不思議はなかったのである。

どれほど綿密に計画を立て条理を尽くしても、first-in-man trial で重篤な有害事象が生じる可能性はある。大切なことは、研究対象者の被害を最小限（複数名の被害を出さないこと）にとどめることと、速やかに救急対応を行い、確実にリカバーすることである。

Table 4 Findings

- 公開された情報には患者の容態急変時の情報が極めて乏しく、内容にも齟齬がある。
- 注射器内の残余物など、患者に実際に投与された物質に対する直接的な調査が行われていない。
- 動物を用いた再現実験が行われていない（真に動物実験ではこの事象が予測できなかったのかを明らかにするため）。
- 容態急変初期の医師 (investigator) の対応は、一般的な救急処置の原則からすると異例である（対応が後手後手に回っている）。

以上より、現在公開されている情報は、本事件の起きた現場から離れた場所（ICU や規制当局の検査室）で得られた事後の情報ばかりであり、TGN1412 臨床試験の真相は現時点では明らかにはなっていない。

まず、被験薬を研究対象者に投与する investigator は内科的な救急疾患での心肺蘇生に十分な経験を有するものでなければならない。被験薬の生物学的・化学的な性質やプロトコルの遂行に拘泥するあまり、救急蘇生のタイミングを逸するようなことがあってはならない。救急蘇生の基本原則は、「救急のABC(airway, breathing, circulation)」で知られるように、動脈血の十分な酸素化(酸素の投与と肺換気の確保)と循環動態の安定(十分な補液とカテコラミン投与、必要に応じて心臓マッサージ)であり、行うべきことは極めて定型なのである。蘇生の際には治験だからといって、あまり特殊な事情を考慮すべきではない。

次に人類に対して初めて投与される物質である以上、どのような事態が生じるかは不明であり、ICU内もしくはICUに隣接した場所(移送のためのストレッチャーの出入りが容易な場所であることがもっとも重要である)で、絶飲食の上、維持輸液製剤などの点滴で血管を確保しながら試験を実施すべきであろう。その場合に、ICUの実質的なパフォーマンスを見て、1日に試験する人数や複数の対象者への投与間隔を決める。日本の医療現場の実情からすると、大学病院のICU・救急部のような多数のスタッフを擁する施設といえども、他にすでに多くの仕事を抱えており(また、必ずしもスタッフのトレーニングも十分ではなく)、今回の事件のような重症化したケースでは、せいぜい同時に2名の患者の処置にあたるのが限界ではないか(筆者は日本の医療機関のパフォーマンスは総じて極めて低く、予備力にも乏しいと考えている)。

今回の事件では、プロトコルなどの関係書類の内容の識別性が悪く、急変時に書類を読み返して参考にするには不便である。容態の急変時のように即時の判断を必要とする場合に備え、図表やフローチャートを利用した簡便なマニュアル(もしくはプロトコルそのものの内容の識別性を高くしてもよい)を作成しておくべきであろう。

日本でtranslational researchなどでfirst-in-man trialを行う際に重要なポイントは以上の3点であ

るが、この条件を満たす施設は日常的な医療の水準が高い施設であるともいえる。やはり実験的医療を行うにふさわしい施設では、実験的な医療だけを行えばよいのではなく、日常診療で標準治療が正しく行われ、スタッフの全般的な臨床能力が高いところでなければならないのである。first-in-man trialでの急変は稀な事態であるとはいえ、だからこそ、予期し得ない事態にも余裕を持って対応できるだけのスタッフのスキルと施設のパフォーマンスが必要なのである。

#### 付 記

本稿は2006年5月27日の第3回治験のあり方研究会(都立青鳥養護学校)での口演「あらかじめ予測された悲劇：TGN1412 臨床試験」および2006年9月1日の奈川フォーラム(長野県松本市)での口演「TGN1412 臨床試験：first-in-man への問いかけ」に基づいている。

#### 文 献

- 1) Khandekar J, Khandekar M. Phase 1 clinical trials: not just safety anymore? . *Arch Intern Med* . 2006 ; 166 : 1440-1 .
- 2) Bohgal N, Combes R. TGN1412 : time to change the paradigm for the testing of new pharmaceuticals . *ATLA* . 2006 ; 34 : 225-39 .
- 3) Hattemer-Apostel R. Rethinking procedures in research . *Qual Assur* . 2006 ; 10 : 77-8 .
- 4) Tuffs A. Germany may change drug testing rules after debacle in England . *BMJ* . 2006 ; 332 : 746 .
- 5) Mayor S. Severe adverse reactions prompt call for trial design changes . *BMJ* . 2006 ; 332 : 683 .
- 6) Anonymous. Urgent changes needed for authorisation of phase I trials . *Lancet* . 2006 ; 367 : 1214 .
- 7) Hopkin M. Can super-antibody drugs be tamed? . *Nature* . 2006 ; 440 : 855-6 .
- 8) Schneider CK, Kalinke U, Löwer J. TGN1412 : a regulator § perspective . *Nature Biotech* . 2006 ; 24 : 493-6 .
- 9) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Investigations into adverse inci-

- dents during clinical trials of TGN1412 : interim report. issued on 2006 Apr 5 . Available from : [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2023519&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023519&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
- 10 )TGN1412 clinical trial protocol . Available from : [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2023517&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023517&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
- 11 )TGN1412 investigator's brochure . Available from : [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2023518&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023518&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
- 12 )Medicines and Healthcare products Regulatory Agency ( MHRA ). Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412 final report. issued on 2006 May 25 . Available from : [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2023821&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023821&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
- 13 )Expert Scientific Group on phase one clinical trials. issued on 2006 Jul 20 . Available from : [http://www.dh.gov.uk/Consultations/LiveConsultations/LiveConsultationsArticle/fs/en?CONTENT\\_ID=4137501&chk=x%2BoJ/%2B](http://www.dh.gov.uk/Consultations/LiveConsultations/LiveConsultationsArticle/fs/en?CONTENT_ID=4137501&chk=x%2BoJ/%2B) ( 公表は 7 月 25 日 )
- 14 )Early Stage Clinical Trial Taskforce joint ABPI/BIA. Issued on 2006 Jul 4 . Available from : [http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI\\_taskforce2.pdf](http://www.abpi.org.uk/information/pdfs/BIAABPI_taskforce2.pdf)
- 15 )Suntharalingam G , Perry MR , Ward S , Brett SJ , Castello-Cortes A , Brunner MD , Panoskaltis N . Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 . *NEJM* .2006 ;355 : 1018-28 . [ early released 2006 Aug 14 on the web ] . Available from : <http://content.nejm.org/cgi/content/full/355/10/1018>
- 16 )Suntharalingam G , et al .Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 [ Supplementary Appendix ] . *NEJM* . 2006 ;355 :1018-28 .DOI :10.1056/NEJMoa063842 . Available from : <http://content.nejm.org/cgi/data/NEJMoa063842/DC1/1>
- 17 )Lister S , Smith L . Doctors seek international help in treating victims . Times Online . 2006 Mar 17 . Available from : <http://www.timesonline.co.uk/article/0,,8122-2090146,00.html>
- 18 )Lim LC, Koh LP, Tan P. Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999 ; 17 : 1962-3.
- 19 )Academy of Medical Sciences . Testing antibody therapies : position papers. issued on 2006 Apr 5 . Available from : <http://www.acmedsci.ac.uk/images/project/TestingA.pdf>
- 20 )Anonymous .Drug trial victim's ' hell ' months .BBC News . 2006 Jun 27 . Available from : <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/5121824.stm>
- 21 )Anonymous . Drug trial man ' may lose fingers ' . BBC News . 2006 Apr 16 . Available from : <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/4914546.stm>
- 22 )Anonymous . Drug trial man no longer critical . BBC News . 2006 Apr 7 . Available from : <http://news.bbc.co.uk/1/hi/england/london/4889070.stm>
- 23 )Anonymous . ' No faults in calamitous drug trial ' . Guardian Unlimited . 2006 Apr 5 . Available from : <http://www.guardian.co.uk/medicine/story/0,,1747611,00.html>
- 24 )Tang AW . A practical guide to anaphylaxis . *Am Fam Physician* . 2003 ; 68 : 1325-32 .
- 25 )American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference . Definitions for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis . *Crit Care Med* . 1992 ; 20 : 864-74 .
- 26 )Sethi AK , Sharma P , Mohta M , Tyagi A . Shock : a short review . *Indian J Anaeth* .2003 ;47 :345-59 . Available from : <http://medind.nic.in/iad/t03/i5/iadt03i5p345.pdf>
- 27 )Annane D , Bellissant E , Bollaert PE , Briegel J , Keh D , Kupfer Y . Corticosteroids for severe sepsis and septic shock:a systematic review and meta-analysis . *BMJ* . 2004 Aug 2 ; 329 : 480 .
- 28 )Annane D , Sebille V , Charpentier C , Bollaert PE , Francois B , Korach JM , Capellier G , Cohen Y , Azoulay E , Troche G , Chaumet-Riffaut P , Bellissant E . Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock . *JAMA* . 2002 ; 288 : 862-71 .