

マクロライド化学変換とセレンディピティ



(新薬誕生) 万に1つ、~15年、500億円~

幸運な偶然と予想外の発見から生まれた新薬クラリス(CAM)

1991年発売

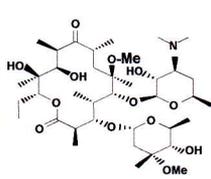
Serendipity

思いがけない重要なものを偶然の中から発見する才能。目標とした目的には合致しないが別の大発見に巡り合うこと

2016年7月22日:「第374回CBI学会研究講演会」

元・大正製薬(株)医薬研究所長: 森本繁夫

クラリスロマイシン(CAM:クラリス)開発経緯



'73年EM誘導体研究開始(一時中断)
'80年 CAM発見、特許出願
'85年 米国Abbott社へ技術導出
'85年 国内臨床試験の開始(TE-031)
'91年 日本発売(世界:130か国~、2000億円超)

CAMの育葉

- 適応領域の拡大(効能追加)
- 製剤的改良

~2016年 ('06年:後発品登場)

CAM:マクロライド市場トップ
次世代品:(未完成)臨床開発中

日本薬学会技術賞, 大河内記念生産賞, 全国発明表彰発明賞, 製剤機械技術研究会仲井賞

エリスロマイシン(EM)改良研究の目標

EMの長所

マクロライド最強の抗菌力
特徴ある抗菌スペクトル
(マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア、カンピロバクターほか)
良好な組織移行性
低い毒性、少い副作用
1953年以来の臨床応用

EMの改良点

グラム陰性菌に弱活性
耐性誘導能
酸性下で不安定
低く一定しない血中濃度
低い尿中排泄率
胃腸管への副作用

↓

Clarithromycin(CAM)

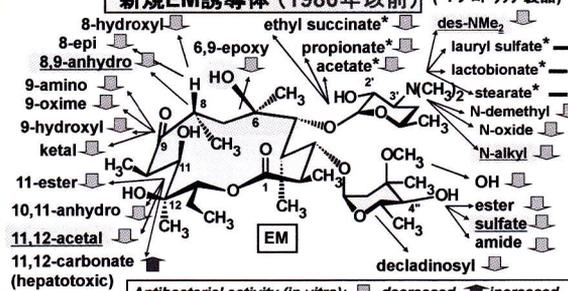


Erythromycin (EM, R=H)
(from *Saccharopolyspora erythraea*, 1952)
Clarithromycin (CAM, R=Me)
(by chemical modification, 1980)

6位1箇所の変換

新規EM誘導体(1980年以前)

(*:プロドラッグ製品)



8-hydroxyl, 8-epi, 8,9-anhydro, 9-amino, 9-oxime, 9-hydroxyl, ketal, 11-ester, 10,11-anhydro, 11,12-acetal, 11,12-carbonate (hepatotoxic), ethyl succinate*, propionate*, acetate*, des-NMe₂, lauryl sulfate*, lactobionate*, stearate*, N-demethyl, N-oxide, N-alkyl, ester, sulfate, amide, decladinosyl

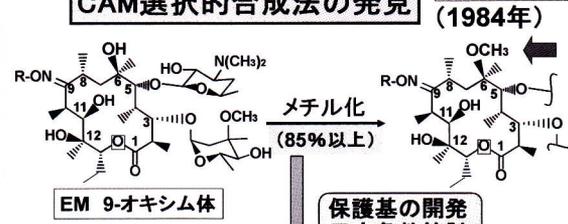
Antibacterial activity (in vitro): ■ decreased, ■ increased

● 黄色部分の合成はしたが... 痛感したEM誘導体研究の難しさ
研究開始4年目に中断。
(SH蛋白分解酵素阻害剤への応援)

CAM(TE-031)開発での課題 (1982年~)

- 抗菌力評価(1982~): EMとの比較
- 薬物動態検討、ヒト代謝物の存在(1985年): M5(14-OH CAM)の抗菌力、毒性試験
- 合成コスト(1980~1988年): TMS-Acetal法
- 結晶多形(1984年): II型安定性
- 原薬の苦み(1986~1992年): 小児用水懸濁剤 → (96: DS開発、06: 改良DS開発)
- 臨床効果 & 副作用(1985~): (治験番号: TE-031) (Abbott社へ導出、同時開発: 1985年~) 物質特許(1980年): 日、米、欧; 製法特許(1984~): 全世界 (問題解決: Projectの熱い思いが結集)

CAM選択的合成法の発見 Serendipity-6 (1984年)



EM 9-オキシム体

メチル化 (85%以上)

保護基の開発 反応条件検討

工業的合成法(1987年)

R =  収率: 40%以上 月産トン単位 (簡便、低コスト)

ニュー・マクロライド (日本発売1991年)
CAMの特徴 - 旧マクロライドとの比較 -

<ol style="list-style-type: none"> 1. 酸安定、強い抗菌力、優れた生体内活性 2. 高い血中濃度と持続性 3. 優れた細胞・組織移行性(肺その他) 4. 高い尿中排泄率 5. ヒト特有の活性代謝物 6. 胃腸管副作用の軽減 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療域の拡大 急性呼吸器感染症、皮膚感染症、慢性呼吸器感染症、泌尿器感染症 ● 新領域へのチャレンジ MAC感染、H.ピロリ感染、レジオネラ感染 ● 抗菌力以外の新作用 (気管支喘息、関節リウマチ、O-157、COPD、ウイルス感染症、ほか)
---	--

← 予想外の結果 →

CAMの育薬(日本) (1998年~)

<p>適応領域の拡大 (効能追加)</p> <ul style="list-style-type: none"> '98 エイズに伴うMAC症 '99 中耳炎(小児) '00 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるH.ピロリ感染 '06 レジオネラ感染症 '08 非結核性抗酸菌症 '10 HP除菌療法追加適用 '11 好中球性炎症性気道疾患の処方 '13 HP感染胃炎追加適用 	<p>製剤改良</p> <ul style="list-style-type: none"> '96 小児用製剤(ドライシロップ) 発売 '04 錠剤小型化 '06 PTPピッチ印刷 '08 ドライシロップ改良(*) '08 錠剤カナ印字 <p style="text-align: right;">* (2010年製剤機械技術研究会仲井賞)</p>
---	--

米国ICAACで報告の新規CAM誘導体

CAMからの新しい潮流

最近のMacrolide誘導体('04~'08)

<p>11a-azalide(Taisho) (2004)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 高い活性、新規リード骨格 <p>T.Sugimoto et al., 227th ACS, 2004; MEDI-66</p>	<p>FMA-1485(Taisho) (2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 強い抗菌活性、耐性菌に有効 ◆ 優れた体内動態 <p>(T.Sugimoto et al., 48th I.C.A.A.C., 2006)</p>
<p>Motilide(EM574,GM-611)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ モチリン様作用 	<p>CEM-101(Optimer), Sorithromycin (2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 2F誘導体 ◆ 耐性菌に有効 (3カ所で結合) ◆ 非定型菌に優れる (臨床中) <p>(Optimer Pharm. & Cembra Pharm., 48th I.C.A.A.C., 2008) (富山化学が導入)</p>

CAMの研究から思うこと

Serendipityを高めるには?

- 研究の歴史は大事
- 独自の発想で常識に挑戦
- 失敗は好機
- 視点を変え(やってみる)
- Serendipity: 想定外の宝物に気づくセンス
- ポジティブ思考、あきらめない粘り
- 好きで夢中になる
- 何のため(世の役に立つとの想い)
- 今が明日を決める、運は転換でき夢は叶うもの

Clarithromycin