

表3 2001～2005年の新薬：2品目以上を上市した企業

企業名	上市品目数 ^{a)}		企業名	上市品目数 ^{a)}	
Novartis	7	(12)	Alcon	2	(4)
Eli Lilly	6	(7)	Amylin	2	(0)
Amgen	4	(2)	Bayer	2	(3)
Astra Zeneca	4	(12)	Boehringer Ingelheim	2	(11)
Genentech	4 ^{c)}	(3)	Celgene	2	(0)
Merck	4	(8)	Hoffmann-LaRoche	2	(12)
Pharmacia	4	(9)	Millenium Pharma	2	(0)
Pfizer	4	(11)	Servier	2	(1)
Bristol-Myers Squibb	3	(11)	Wyeth Pharm	2	(2)
Elan	3	(0)	小野薬品	2	(2)
Genzyme	3 ^{d)}	(2)	三共	2	(4)
Gilead Science	3	(1)			
Glaxo SmithKline	3	(24)			
Schering-Plough	3	(2)			
アステラス製薬 ^{b)}	3	(12)			
住友製薬	3 ^{e)}	(2)	以上27社 合計	83	(157)

a) 括弧内の数字は1991～2000年の新薬上市数、全367品目。

b) 合併前の山之内と藤沢の分を合算。

c) Actelionと共同で開発したbosentanを含む。

d) clofarabineを開発したBioenvisionを買収。

e) 大正製薬と共同開発したfalecalcitriolを含む。

Novartisが最多の7品目を上市、Eli Lillyの6品目がこれに続き、Amgen以下25社が2品目以上を出している。合計83品目が27社によって開発、上市されており、全数138品目の60%を占める。

1991～2000年の10年間に上市された367品目のうち179品目が上位21社により上市（1社あたり4品目以上）されており、その比率は47.4%である。最近の5年間に上位各社への集中度が高まったように見受けられるが、これは製薬企業の大型合併が進んだ結果であろうか。

個別に1991年以降の10年間と最近5年間の上市数を年率で比較すると、既存の大手企業ではEli Lillyが1.7倍、Novartisが1.16倍と2社だけが増加、Merckは同数を保っているのに対し、Pfizerは合併したPharmaciaと合算して80%に減少している。一方、Glaxo SmithKline、Hoffmann-La RocheおよびAstra Zenecaの上市数は1/4～1/6に激減、Bristol-Myers Squibbもほぼ半減している。Novartis以外のヨーロッパ企業の新薬数はいずれもこの5年間に大幅に減少し、新製品が0ないし1品目という会社が少なくない。大型合併した会社で新薬が逆に減った例が多いことは皮肉な現実である。

一方で遺伝子組換え製品の増加に伴って大手のバイオ薬企業AmgenとGenentechはこの5年間にそれぞれ4品目の新製品を上市して前の10年に比べて倍増の勢いを見せている。また

11 Biapenem

合成

Azetidinone 中間体から誘導した 1β -methyl-2-oxocarbapenem **1** をホスホリルエステル **2** を経由して 6-mercaptobicyclo-triazolium chloride **3** と縮合、得られた **4** を亜鉛末で処理、脱保護する。**3** は水和ヒドラジンから **5**, **6** および **7** を経る約 10 工程で合成される。

始め carbapenem 骨格に pyrazolidine 環を結合したのち、ethyl formimidate を反応させて triazole 環を構築する段階的な製法が開発されたが、Merck の Wildonger らによって別途合成した **3** を **1** と縮合する収束的な製法が提示され、レダリーの熊谷らによって上記の製造法が完成された。

開発経緯

日本レダリー（現ワイス）が徳島大学薬学部・長尾義光教授との共同研究において発明、開発した 1β -メチルカルバペネム系抗生物質であり、このタイプでは 1994 年に上市された meropenem（住友製薬）に次ぐ 2 番目の製品である。側鎖の mercaptobicyclo-triazolium 基に特徴がある。

2001 年 10 月に承認され、販売を明治製菓に全面委託して、2002 年 3 月に発売された。原体は鐘淵化学が供給しているものと思われる。なお同系統のカルバペネム剤 ertapenem sodium（Merck、No. 37）が 2002 年初めに米国で発売されている。

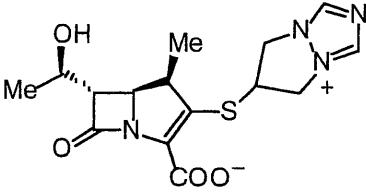
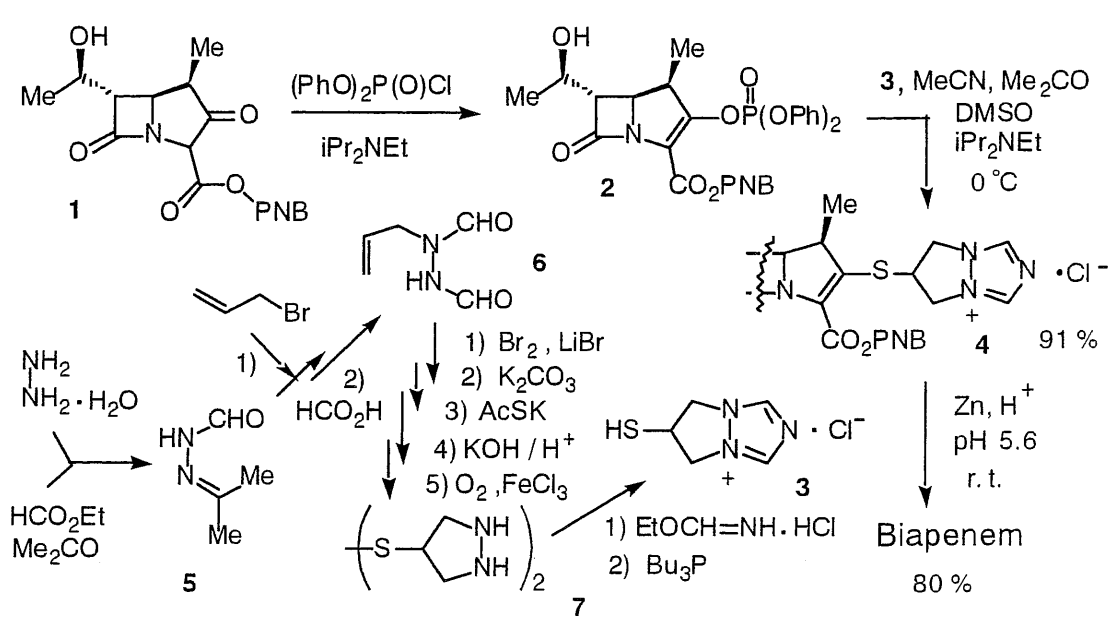
参考文献

- Y. Nagao *et al.*, *J. Org. Chem.*, **57**, 4243(1992).
- K. J. Wildonger *et al.*, *J. Antibiot.*, **42**, 1866(1993).
- T. Kumagai *et al.*, *Heterocycles*, **36**, 1729(1993).
- T. Kumagai *et al.*, *J. Org. Chem.*, **63**, 8145(1998).
- 長尾義光, *MEDCHEM NEWS*, **17**, 16(2007).
- J. Prous *et al.*, *Drugs Fut.*, **19**, 631(1994).

Merck Index, 14th Ed., No. 1197

特許

- Lederle (Japan), EP 289 801 (1988), US 4 866 171 (1989),
US 4 925 935 (1990), 4 990 613 (1991), JP Kokai 特開平 1-25 779 (1989).

一般名：Biapenem (JAN, USAN, INN)		No. 11	
商品名：Omegacin (ワイス/明治製菓)		Code：LJC-10627; L627	
開発者：日本レダリー	初承認国 Japan	初承認	2001. 10
	初上市国 Japan	初上市	2002. 03
創製者：日本レダリー	創製国 Japan	日本承認	2001. 10
薬効・作用：Antibacterial, carbapenem 抗生物質；細菌感染症、注射用；敗血症、肺炎、肺膿瘍、腎盂腎炎など			
剤形；用量：点滴用バイアル 0.3 g, バッグ 0.3 g/100mL; 1日 0.6 g 分 2			
CAS Registry No. 120410-24-4		Related No.	
化学構造			
構造タイプ Synthetic antibiotic			
立体化学 Single Enant.			
			
$C_{15}H_{18}N_4O_4S$		Mol. Wt. 350.39	
合成ルート			
 <p> 1 $\xrightarrow[\text{iPr}_2\text{NEt}]{(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}}$ 2 $\xrightarrow[\text{iPr}_2\text{NEt}]{\text{3, MeCN, Me}_2\text{CO, DMSO, 0}^\circ\text{C}}$ 4 (91%) $\xrightarrow[\text{r.t.}]{\text{Zn, H}^+, \text{pH 5.6}}$ Biapenem (80%) </p> <p> 5 $\xrightarrow[\text{Me}_2\text{CO}]{\text{HCO}_2\text{Et}}$ 6 $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3]{\text{1) Br}_2, \text{LiBr}}$ 7 $\xrightarrow[\text{2) Bu}_3\text{P}]{\text{1) EtOCH=NH} \cdot \text{HCl}}$ 3 $\xrightarrow[\text{r.t.}]{\text{Zn, H}^+, \text{pH 5.6}}$ Biapenem (80%) </p>			

100 Tipranavir disodium

合成

本剤は 4-hydroxy-2-pyrone 誘導体に HIV プロテアーゼ阻害活性が見出されたことを端緒として開発された。不斉中心 2 個をもち、(R, R)-体だけが強い活性を示すことが明らかにされて、(R)-4-phenyl-2, 5-oxazolidinone を不斉源とする立体選択的な合成経路が Upjohn の T. Judge らによって開発された。しかし工程が長く、工業化するには問題が多いと思われ、多数の改良法が検討されている。ライセンスを受けた Boehringer Ingelheim によって著しく簡略化された製法が 2006 年の特許に開示されているので、これを合成ルート欄に示す。

1-Phenyl-3-hexanone **1** をアセト酢酸エステル **2** と縮合して得られる (RS)-**3** をキラルカラムによる SMB クロマトグラフ法で光学分割してほぼ純粋な鏡像体 (R)-**3** を分離し、アルカリで処理して閉環、4-hydroxy-2-pyrone 誘導体 (R)-**4** とする。これを propiophenone **5** と縮合して得られる E-体オレフィン **6** を不斉触媒 (Malphos Rh 錯体) 存在下に水素化還元して (R, R)-配置の **7** を得る。ニトロ基をアミノ基に還元、スルホン酸クロリド **8** と反応させて Tipranavir を得、ジナトリウム塩に導く。

開発経緯

Upjohn で発明された HIV プロテアーゼ阻害薬であり、従来品と異なってペプチド構造をもたない新しいタイプの最初の製品である。2000 年初頭に Pharmacia & Upjohn 社は臨床試験初期の段階で Boehringer Ingelheim にライセンスし、同社が開発を進めて 2005 年 6 月に FDA の承認を得て米国で上市、EU では 2005 年 10 月に承認が与えられた。長期間抗ウイルス剤の治療を受けてきた成人患者および多種のプロテアーゼ阻害剤に耐性をもつ患者に ritonavir と併用して投与される。

参考文献

- S. Thaisrivongs *et al.*, *J. Med. Chem.*, **39**, 4349 (1996); **41**, 3467 (1998).
- T. M. Judge *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3627 (1997).
- K.S. Fors, J. R. Gage *et al.*, *J. Org. Chem.*, **63**, 7348 (1998).
- T. Wroblewski *et al.*, *Drugs Fut.*, **23**(2), 146 (1998), **26**(2), 206.
- S. M. Sakya *et al.*, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **7**, 429, 447 (2007),

Merck Index, 14th Ed., No. 9459

特許

- Upjohn, WO 95-30 670, EP 758 327 (1997), US 5 852 195 (1998);
US 6 169 181, US 6 211 386 (2001);
- Boehringer Ingelheim, US 7 002 017, US 7 041 845 (2006)

一般名 : Tipranavir disodium (USAN, INN)		No. 100	
商品名 : Aptivus (Boehringer Ingelheim)		Code : PNU-140690E	
開発者 : Pharmacia/Boehringer Ingelheim	初承認国 USA	初承認	2005. 06
	初上市国 USA	初上市	2005
創製者 : Upjohn	創製国 USA	日本承認	—
薬効・作用 : Antiviral ; HIV protease inhibitor, combination with ritonavir 抗ウイルス薬 ; HIV-1 プロテアーゼ阻害剤、			
剤形 ; 用量 : カプセル 250 mg を1日2回, ritonavir 200 mg とともに用いる。			
CAS Registry No. 174484-41-4 (tipranavir)		Related No. 191150-83-1 (disodium salt)	
化学構造			
<u>構造タイプ</u> Synthetic			
<u>立体化学</u> Single Enant.			
$C_{31}H_{31}F_3N_2O_5S \cdot 2Na$		Mol. Wt. 646.17	
合成ルート			

一般名： Ibritumomab tiuxetan ⁹⁰ Y (USAN, INN)	Biological	No. 215
商品名： Zevalin (IDEC ; Schering AG)	Code : IDEC-Y2B8	
開発者： IDEC/Syncor	創製者： IDEC	
初承認国： USA	初承認年月： 2002. 02	創製国 : USA
初上市国： USA	初上市年月： 2002. 03	日本承認： —
CAS Reg. No. 206181-63-7 (unlabelled)	Merck Index 14th	4878
薬効・作用： Antineoplastic ; monoclonal antibody, non-Hodgkin's lymphoma 抗がん剤 ; B-細胞非 Hodgkin リンパ腫の放射免疫治療 (RIT)		
構造・製法： 細胞培養により製造したマウス IgG ₁ モノクローナル抗体 rituximab をキレート能をもつポリカルボン酸 tiuxetan と結合させる		
コメント： Rituximab (1997 年) と ⁹⁰ Y 錯体である本剤を組み合わせる。標的癌細胞に選択的に放射線源を輸送し、正常細胞の被曝を最小限に留める療法の最初の製品であり、分子標的治療薬である。米国以外の販売権は Schering AG が持っている。		
一般名： Laronidase (INN, USAN)	Recombinant	No. 216
商品名： Aldurazyme (ジェンザイム・ジャパン)	Code : BM-101	
開発者： BioMarin/Genzyme	創製者： BioMarin Pharm.	
初承認国： USA	初承認年月： 2003. 05	創製国 : USA
初上市国： USA	初上市年月： 2003. 05	日本承認： 2006. 10
CAS Reg. No. 210589-09-6 ; 250378-38-2	Merck Index 14th	4894
薬効・作用： Metabolic ; α-L-iduronidase (human), mucopolysaccharidosis I ムコ多糖沈着症 (MPS) I 型治療薬 ; 酵素補充療法		
構造・製法： ムコ多糖の代謝酵素 α-L- iduronidase を遺伝子組換え技術により CHO 細胞を用いて生産する		
コメント： この酵素の欠損による比較的稀な先天性疾患の一種、ムコ多糖沈着症 I 型患者に対する酵素補充療法で使用される。この病気はムコ多糖が分解されずに組織、臓器に蓄積する致死性の疾患である。EU では 2003 年 6 月に承認された。		