

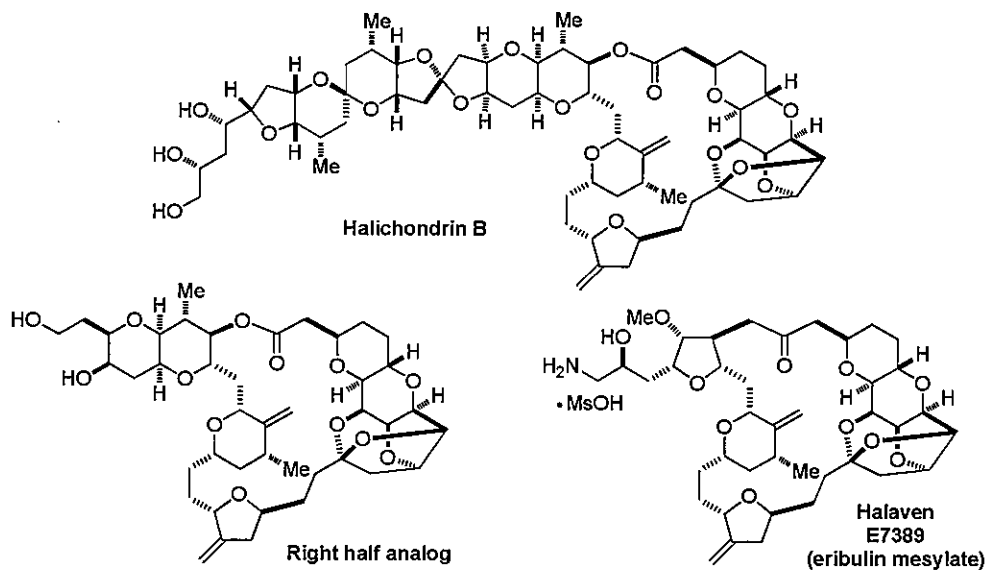
ハラヴェン（エリブリンメシル酸塩）の開発研究

エーザイ・プロダクトクリエーション・システムズ

ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジー機能ユニット

原薬研究部 部長 田上 克也

ハラヴェン（E7389、エリブリンメシル酸塩）は、非タキサン系微少管ダイナミクス阻害剤であり、海洋天然物ハリコンドリンB誘導体の構造活性相関研究から見出された新規抗がん剤である。局所再発性・転移性乳がんの治療薬として日米欧、シンガポール、スイスにおいてすでに承認されている。



ハリコンドリンは平田、上村らによりクロイソカイメンより単離構造決定されたポリエーテルマクロライドである¹⁾。in vitroで非常に強力な細胞毒性を示し、その中でもハリコンドリンB (HB)は in vivoにおける強力な抗腫瘍活性も示した²⁾。このため医薬品候補化合物としての開発が強く期待されたが、この超微量成分の天然からの供給は困難を極めた。

Eisai Research Institute (ERI)では、Harvard大学岸らのHB全合成法の開発³⁾とそのRight half analogにおける活性保持の発見⁴⁾を起点に、HB誘導体の構造活性相関研究に着手した。Right halfのうち構造変換に寛容なC29-C38部位にさらなる構造単純化を施し、ラクトン部のケトンへの変換による代謝的安定化を図り、末端へのアミノ基の導入により候補化合物E7389 (後のエリブリン)の発見に至った⁵⁾。E7389は、様々なin vivoヒト癌移植モデルにおいて評価がなされ、乳癌、結腸癌、メラノーマ、卵巣癌を含む数種のモデルにおいて0.05-1 mg/kgという極めて低用量で有効性を示した⁶⁾。臨床においては乳がん、非小細胞肺癌、肉腫などの治験が進行中であり、主治医選択治療群を対象とした臨床第三相試験において統計学的有意差をもって後期転移性乳がん患者様の全生存期間を延長した⁷⁾。

ハラヴェンはHBに比べ構造的に単純化されたとは言え、医薬品としての開発研究を推し進めるに十分な原薬を全合成により供給していくことは依然として大きな挑戦であった。実際、ハラヴェンの合成には60工程以上もの化学反応と精製工程を要し^{8, 9)}、これまでに例のない複雑な医薬品候補化合物であった。医薬品開発研究におけるプロセス化学の役割は、前臨床および臨床研究をサポートする原薬を恒常的な品質で製造できる堅牢性の高いプロセスを確立し、必要量をタイムリーに供給していくことである。また、工業化の観点から安全性、操作性、経済性、環境負荷低減に優れた将来の商業生産を支えるプロセスを開発することである。同時に、臨床試験に使用される原薬は、厳格なGMP管理下で製造されるとともに、ICHガイドラインに基づいた品質管理が要求されることはもちろんであり、構造的に非常に複雑なハラヴェンにおいても当然の要求事項であった。

本講演では、これらの開発研究の歴史と現状⁹⁾について述べたい。

参考文献

- 1) Uemura D., Hirata Y. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4796, 1985.
- 2) Hirata Y., Uemura D., *Pure Appl. Chem.*, **58**, 701, 1986.
- 3) a) Kishi Y., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3162, 1992. b) Kishi Y., et al., U. S. Patent 5338865.
- 4) Kishi Y., et al., WO 9317690
- 5) a) Yu M. J., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1029, 2000. b) Yu M. J., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5547, 2004. c) Yu M. J., et al., *ibid.*, p. 5551.
- 6) Towle M. J., et al., *Cancer Res.*, **61**, 1013, 2001.
- 7) Cortes J., et al., *Lancet*, **377**, p. 914, 2011.
- 8) Fang F. G., et al., WO 2005 118565
- 9) 千葉博之、田上克也 有機合成化学協会誌 2011, Vol. 69, No. 5, p600-610

略歴

氏名：田上 克也 (たがみ かつや)

所属：エーザイ・プロダクトクリエイション・システムズ

ファーマシューティカル・サイエンス&テクノロジー機能ユニット 原薬研究部 部長

連絡先：〒314-0255 茨城県神栖市砂山2番地

電話：0479-46-1156

Fax：0479-46-4956

E-mail：k-tagami@hhc.eisai.co.jp

生年月日：1961年11月28日

学歴

- 1984年 東北大学工学部応用化学科卒業（橋本春吉教授）
1986年 東北大学大学院工学研究科博士課程前期修了（宇田尚教授）
1999年 東北大学大学院工学研究科博士課程後期修了（加藤紀元教授、工学博士）

職歴

- 1986-1992年 エーザイ株式会社筑波研究所 探索合成部門（消化器、炎症・アレルギー）
1992-1994年 ハーバード大学化学科（岸義人教授）
1994-1996年 エーザイ株式会社筑波研究所 探索合成部門（免疫、炎症・アレルギー）
1996-2007年 エーザイ株式会社プロセスケミストリー研究所 筑波研究室
2007-2009年 エーザイ株式会社原薬研究所 プロセス化学鹿島研究室長
2009年10月 現職

所属学会

- 日本化学会
有機合成化学協会（関東支部常任幹事）
日本プロセス化学会（理事）

