

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：
タリビッド/クラビット(JST-N-CASE12)

原 泰史
本庄裕司

IIR Working Paper WP#15-15

2015年8月

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究: タリビッド/クラビット

2015年08月

原泰史 政策研究大学院大学 科学技術イノベーション政策研究センター 専門職

(元 一橋大学イノベーション研究センター 特任助手)

本庄裕司 中央大学 商学部

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構「科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム」のうち平成 23 年 11 月から平成 26 年 11 月に掛け実施した戦略的創造研究推進事業「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」による研究成果の一部である。本事例研究をまとめるにあたっては日本製薬工業会医薬産業研究所と共同で行った研究に依り、第一三共株式会社早川勇夫氏にインタビューにおいて格別のご協力を頂いた。また、長岡貞男東京経済大学教授（元一橋大学イノベーション研究センター教授）および尾田基元一橋大学イノベーション研究センター特任助手には貴重なコメントおよび協力を頂いた。さらに本稿の作成に際して、本研究開発プロジェクトの研究メンバー各位から大変有益なコメントを頂いた、ここに感謝の意を表したい。なお本稿は執筆者の責任において発表するものである。

※本事例研究の著作権は、筆者もしくは一橋大学イノベーション研究センターに帰属しています。本ケースに含まれる情報を、個人利用の範囲を超えて転載、もしくはコピーを行う場合には、一橋大学イノベーション研究センターによる事前の承諾が必要となりますので、以下までご連絡ください。

【連絡先】 一橋大学イノベーション研究センター研究支援室

Tel: 042-580-8423 e-mail: chosa@iir.hit-u.ac.jp

科学技術推進機構 社会技術研究開発センター

科学技術イノベーション政策のための科学 研究開発プログラム

「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 一覧 (今後の予定を含む)

No.	タイトル	著者
JST-N-CASE01*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクテムラ	原泰史, 大杉義征, 長岡貞男
JST-N-CASE02*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 リュープリン	高田直樹, 河部秀男
JST-N-CASE03*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アクトス	高田直樹, 源田浩一
JST-N-CASE04*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プロプレス	高田直樹, 源田浩一, 南雲明
JST-N-CASE05*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 コンパクチン	長岡貞男, 原泰史
JST-N-CASE06*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 メバロチン	原泰史, 長岡貞男
JST-N-CASE07	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 オノン	中村健太, 秦涼介
JST-N-CASE08*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 アリセプト	原泰史, 河部秀男
JST-N-CASE09	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クレストール	原泰史, 源田浩一, 秦涼介
JST-N-CASE10*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 ハルナール	原泰史, 尾田基, 南雲明
JST-N-CASE11	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 プログラフ	中村健太, 尾田基
JST-N-CASE12*	革新的な医薬の探索開発過程の事例研究 クラビット	原泰史, 本庄裕司

* - 発刊済み

目次

1. はじめに.....	3
1.1. 医薬品の作用機序, 特徴.....	5
2. タリビッド研究開発プログラムの経緯.....	7
2.1 タリビッド研究開発経緯.....	7
2.2 タリビッド探索研究プログラムの経緯.....	8
2.3 タリビッド大量生産プロセスの開発.....	10
2.4 タリビッド臨床研究プログラムの内容.....	11
3. クラビット研究開発プログラムの経緯.....	12
3.1 クラビット研究開発経緯.....	12
3.2 クラビット探索研究プログラムの経緯.....	13
3.3 クラビット大量生産プロセスの開発.....	15
3.4 クラビット臨床研究プログラムの内容.....	16
4. 医薬品開発と科学的源泉の関係性.....	20
4.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展.....	20
4.2. 開発母体（企業, および大学, 研究機関）の研究開発環境.....	20
4.3. クラビット/タリビッド研究開発における科学的源泉.....	22
5. 医薬品が与えた影響.....	26
5.1. 医薬品の経済効果.....	26
5.2. 医薬品の患者へのインパクト.....	27
5.3. 外部組織との競争状況（事前, 事後）.....	27
5.3.1 事前および開発中の競争状況.....	27
5.3.2 上市後の競争状況.....	35
6. おわりに.....	38
付録.....	39
A1 文献の把握.....	39
A1.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許.....	39
A1.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献（基本論文）.....	40

A2 引用分析	41
A2.1 基本特許の後方引用分析	41
A2.2 基本論文の後方引用分析	42
A2.3 基本特許の前方引用分析 - 年次被引用数推移	43
A2.4 基本論文 (Hayakawa et al., 1986) の前方引用分析 - 年次あたりの引用数....	46
引用文献	50

1. はじめに

タリビッド（オフロキサシン[Ofloxacin]）は、第一製薬株式会社(現. 第一三共株式会社)が開発し、1985年に発売したニューキノロン系合成抗菌薬である。また、クラビット（レボフロキサシン[Levofloxacin]）は、同じく第一製薬株式会社が開発し 1993年に発売した世界初の光学活性ニューキノロン系合成抗菌薬であり、タリビッドの後継品として開発された医薬品である。

第二次世界大戦以前より抗菌薬として使われてきたサルファ剤に対する耐性菌の出現により、キノロン系合成抗菌薬が 1960年代以降市場に投入された。しかし、従来のキノロン系合成抗菌薬は、グラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示さなかったことから、尿路感染症あるいは腸管感染症など、一部の疾病にしか使用されなかった（早川, 2010)ⁱ。

タリビッドはグラム陰性菌およびグラム陽性菌双方に対して広い抗菌スペクトルを示しており、呼吸器感染症を含む幅広い適応症を特徴とし優れた経口抗菌薬として評価を得ていた。しかしながら、タリビッドは軽い不眠をもたらす副作用を有していた。クラビットは、こうした副作用を軽減し、かつ活性を高めたことが主な特徴である。また、1990年代から深刻な問題となった、ペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin-Resistant *Streptococcus Pneumoniae*; PRSP）に対しても強い活性を示すことにより、臨床現場より高い評価を得るに至った(早川ほか, 2010)ⁱⁱ。

クラビットの適用菌種を表 1. に示す。

表 1. クラビットの適応菌種

グラム陽性菌	1. ブドウ球菌属 2. レンサ球菌属 3. 肺炎球菌 4. 腸球菌属
--------	--

	5. 炭疽菌 6. ペプトストレプトコッカス属 7. アクネ菌
グラム陰性菌	8. 淋菌 9. モラクセラ・カタラーリス 10. 大腸菌 11. 赤痢菌 12. サルモネラ属 13. チフス菌 14. パラチフス菌 15. シトロバクター属 16. クレブシエラ属 17. エンテロバクター属 18. セラチア属 19. プロテウス属 20. モルガネラ・モルガニー 21. プロビデンジア属 22. ペスト菌 23. コレラ菌 24. インフルエンザ菌 25. 緑膿菌 26. アシネトバクター属 27. プルセラ属 28. 野兔病菌 29. カンピロバクター属
Q熱リケッチア	30. コクシエラ・ブルネティ
トラコーマクラミジア	31. クラミジア・トラコマティス 32. レジオネラ属

出所: (早川ほか, 2010)ⁱⁱⁱ

クラビットの主な特徴として、(1) タリビッドが 2つの光学異性体 (*S*体と *R*体) を一対とするラセミ体構造となっていることから、これを光学分割することで、強い抗菌活性を有しかつ毒性の弱い化合物をつくり出したこと、(2) タリビッドに比して抗菌活性が強いこと、(3) 光学分割を行うことで、副作用を軽減し安全性を高めたことなどが挙げられ、いわゆるキラルスイッチの成功例である。

本稿では、第一製薬が上市した最初のニューキノロン系合成抗菌薬であり、クラビットの元となったタリビッドの研究開発経緯について論述する。続いて、クラビットの開発過程について明らかにする。

1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

ニューキノロン系合成抗菌薬は、細菌の DNA 複製に関与する酵素である II 型トポイソメラーゼである DNA ジャイレース (Gyr) およびトポイソメラーゼ IV (Topo IV) に作用し、DNA 複製を阻害することにより作用し抗菌活性を示す(戸塚ほか, 2009)^{iv}。

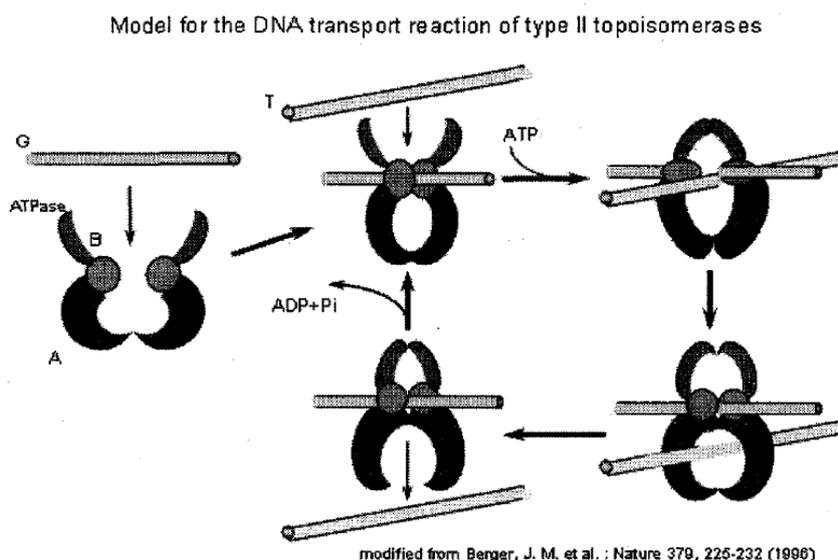


図 1. DNA ジャイレースの機能モデル

出典: 佐藤 (2006)^v

DNA ジャイレースは DNA の複製・転写・組み換え・修復などで重要な役割を果たし、サブユニット (GyrA) とサブユニット B (GyrB) の各 2 分子からなる 4 量体の酵素であり、2 本鎖 DNA に結合後、結合箇所を切断し、再結合を繰り返す酵素である。その過程で、切断面より transit DNA を通過させ、2 本鎖 DNA に負の超螺旋構造を構築する(図 1)。キノロンは、GyrA の作用時に出現する切断部の DNA ループ構造にはまり込み、その後の再結合を阻害することで、DNA 複製を阻害する(図 2)。また GyrB は、ATPase 活性を示し、加水分解の過程で GyrA の立体構造変換に関与する。

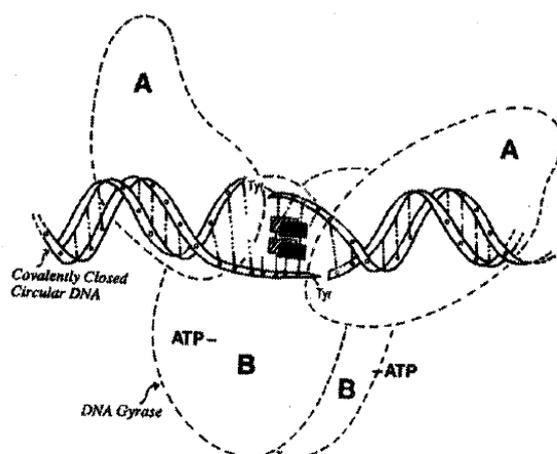


図 2. キノロン作用モデル

出典: 佐藤 (2006)^{vi}

Gyr と同様キノロンの標的酵素である Topo IV は、複製された DNA を娘細胞へ分配するためのデカテネーション反応を触媒する役割を担い、ParC および ParE の各 2 分子からなる 4 量体の酵素である。サブユニット A(ParA) および B (ParB) 構造を示す点は Gyr と類似しているが、DNA 複製後期の絡み合った 2 量体を分割するデカテネーション機能が特徴的である。

ニューキノロン系合成抗菌薬は、Gyr あるいは TopoIV に作用することで抗菌作用を示すが、その阻害作用の感受性は菌種により異なる。グラム陰性菌の場合、より感受性が高いことから Gyr は一次的な標的となり、TopoIV は二次的な標的となる。一方、グラム陽性菌の場合、TopoIV が一次的な標的であり、Gyr は二次的な標的となる (佐藤, 2006)^{vii}。こう

した特性により、ニューキノロン系合成抗菌薬は、好気性および嫌気性をそれぞれ持つグラム陽性菌からグラム陰性菌までをカバーする広範な抗菌スペクトルを有することによる強力な殺菌作用を特徴として有している（高橋ほか, 2003)^{viii}.

2. タリビッド研究開発プログラムの経緯

2.1 タリビッド研究開発経緯

第一製薬による合成抗菌薬ナジリクス酸の導入からタリビッド発売までに至る経緯を以下に時系列で示す。

・第一製薬におけるタリビッド発売までの経緯

1962年	ウィンスロップ社リーシャー、ナジリクス酸を開発する
1964年	第一製薬でナジリクス酸（ウイントマイロン）の輸入販売を開始する。 自社研究所内でナジリクス酸をリード化合物とする、弱酸性型キノロン（オールドキノロン）の探索研究を開始する。
1971年	DB-2563 臨床試験を開始するが、その後開発品から外れる。
1971年頃	早川勇夫、キノロン系開発グループへ異動する。
1978年	早川が合成した DJ-6783 開発が断念される。
1979年	早川は、特許公開されていた他社製品（ノルフロキサシン、杏林製薬）から示唆を得、両性型キノロンの設計を目指し研究を行い、タリビッドを發明する
1980年	タリビッド、前臨床試験開始
1981年	タリビッド、臨床試験開始
1985年6月	タリビッド、西ドイツ発売
1985年9月	タリビッド、日本発売
1985年12月	タリビッド、マレーシアおよび香港で発売
1990年12月	タリビッド、アメリカ発売

2.2 タリビッド探索研究プログラムの経緯

第一製薬では、第二次世界大戦以前より化学療法抗殺菌剤であるサルファ剤を開発・販売してきた（テラポール[1期スルファミン, 1937年], 2期テラポール[2期スルファミン, 1939年], テレビリジン[スルファピリジン, 1939年], ネオテラポール[アセトスルファミン, 1940年], テラジアシン[サルファダイアジン, 1948年], ダイメトン[スルファモノメトキシシ, 1962年]）（第一製薬, 2007）^{ix}.

第一製薬におけるキノロン系合成抗菌薬の開発は、1962年、アメリカのウィンスロップ・ラボラトリー社のリーシャー氏が開発したナリジクス酸（図3）を導入品として輸入・販売したことがきっかけである。

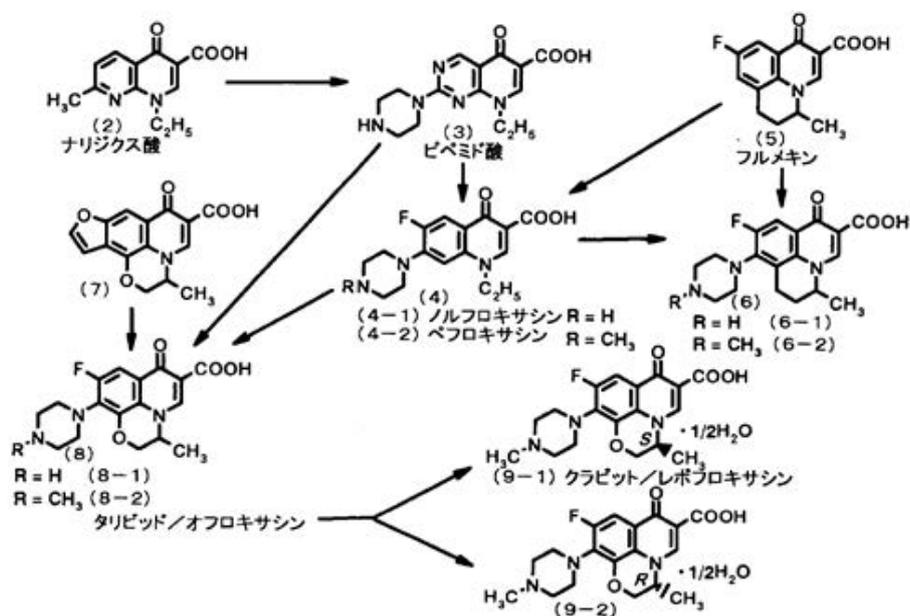


図3. ナリジクス酸からタリビッド/クラビットに至る
化学構造の変化（出所: 早川 1999^x に基づき筆者修正）²

²注. (7) は早川らが得た最も強い活性と広い抗菌スペクトル、急性毒性の弱いオールドキノロン。(6-1) および (6-2) はタリビッドとほぼ同様の抗菌プロファイルを有するものの、(6-1) の

ナリジクス酸の特徴として、新たな作用機序を有していること、良好な経口吸収性、耐性菌の出現頻度が低いこと、サルファ剤や β -ラクタム薬とは交叉耐性を示さないこと等があげられる。また、ナリジクス酸は、グラム陰性菌には有効な抗菌スペクトルを有したため、尿路、腸管感染症には適応が取れていた。一方、グラム陽性菌にはあまり効果がなかったため、呼吸器感染症には適応が取れていなかった。こうしたことから、呼吸器感染症をはじめとする全身の各種感染症に有効な抗菌薬の開発が求められていた。そこで、ナリジクス酸を改良して抗菌スペクトルを拡大し、グラム陽性菌まで活性をもたせて、かつ、全体的な抗菌活性をあげれば、呼吸器を含む各種感染症に有効なキノロン系合成抗菌薬をつくれると考えられ、複数のメーカーが次世代のキノロン系合成抗菌薬の研究に取り組むようになった。

第一製薬では、1964年ナリジクス酸を尿路感染症の治療薬として輸入・発売し、これを契機にナリジクス酸をリード化合物とする新規化合物の探索研究を開始することになった(第一製薬株式会社, 2012)^{xi}。研究開発にあたって、最盛期には専任担当者 20 名以上を割り当てると早期発売を目指し開発が行われた (第一製薬, 1997)^{xii}。そこでは 1,000 を越える誘導体が合成される過程で、候補化合物としてチオキサシン (DJ-1611) を選出した。チオキサシンは優れた抗菌力を示したものの、腸管からの吸収性に劣っていたために途中で開発を断念した(第一製薬, 2005)^{xiii}。また、1971年には別の化合物 (DJ-2563) が臨床試験に進んだものの、同様の理由により開発を中止した(第一製薬株式会社, 2012)^{xiv}。

その後も研究開発を進めて、1978年にグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強い活性を示すとともに高い血中濃度を併せ持つ酸性キノロン化合物 DJ-6783 を開発候補品とし、翌 1979年に臨床試験に進んだ(早川ほか, 2010)^{xv}。本化合物の化学合成は、後にクラビットの研究開発を主導する立場となる早川勇夫が担当した(早川, 1991)^{xvi}。しかし、ヒトの体内では代謝を受け大部分が抗菌力を示さないグルクロン酸抱合体として尿中に排出されるため、初期の臨床試験で尿路感染症に対して期待された効果を示さなかったこと

場合は急性毒性が極めて強く、(6-2) の場合は脂溶性が高過ぎるため不眠などの副作用が強く開発には至らなかった。

により開発は中止された(第一製薬, 2005)^{xvii}.

ほぼ同時期開発が行われていた他社のキノロン系合成抗菌薬 (ノルフロキサシン, 杏林製薬) の化学構造を早川が確認したところ, 低い血中濃度にもかかわらず組織内移行性が高く, 組織内での遊離体濃度が高いこと, またフッ素および隣接する塩基性部位が活性の増強と物性の改善の両方に影響することをつかんだ(早川ほか, 2010)^{xviii}. そこで, 合成してきた酸性型キノロンの中で, 経口吸収が悪く, 血中濃度が低いために開発候補品とはならなかったが, 活性が強く広い抗菌スペクトルを示した DJ-6779 (図 3 - (7)) のオキサジン環を持つ三環性骨格 (ピリドベンズオキサジン) を母核とする, カルボン酸と塩基性の部分を持つ両性ニューキノロンの合成をめざし, 1979 年初頭より水面下での研究(「闇研究」)を開始した(日本機械工業連合会研究産業協会, 1995)^{xix}.

半年後, 最初のニューキノロンである DL-8112 が合成された. 他社のニューキノロンと同様にピペラジニル基を有する DL-8112 は強い活性を示したが, マウスでの急性毒性が強くなり, また, ラットでの経口吸収も低かった(早川, 2010)^{xx}. 次いで, 広い抗菌スペクトルを持ち, 抗菌活性の強さに体内動態の良さが加わったタリビッド (オフロキサシン; DL-8280) が合成された (Hayakawa et al. 1984)^{xxi}. オフロキサシンの化学構造には高い脂溶性およびグラム陽性菌, 嫌気性菌への高い活用を有する N-メチルピペラジンおよび脂溶性が低く, 水に対する高い溶解性および安全性に寄与するオキサジン環が含まれており, かつマウス急性毒性も弱かった. これらの組み合わせにより, 優れた腸管吸収性および組織内移行性を実現した(Sato et al., 1982)^{xxii}.

2.3 タリビッド大量生産プロセスの開発

上市に向けてタリビッドを大量生産する過程では, いかに効率よく高純度の閉環体を単離するか, また最後の環状アミンとの置換反応でいかに位置異性体の副生を避けるかという問題が生じた (早川ほか, 1996)^{xxiii}.

当初タリビッドの合成過程では中間化合物に N-メチルピペラジンを反応させていたが,

この製造法では反応温度を 3 時間程度 100-140 度に保つ必要があり、位置異性体の副生を避けられないため大量生産に適さなかった(日本特許昭 58-29789)^{xxiv}. そこで、無水酢酸に溶解した中間化合物に $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ を滴下することにより、瞬時閉環反応を進行させ、 BF_2 キレート体を得る手法を開発した. こうして得られたキレート体は N-メチルピペラジンと室温以下で反応させることで、10 位置換体を位置選択的に与え、さらに含水メタノール中トリエチルアミンを加え還流し脱キレート (金属イオンの脱結合) することで、純度の高いタリビッドを得ることが出来た (早川ほか, 1996)^{xxvi}. これにより、従来の方法に比して比較的低温でタリビッドを高収率および高純度で得ることが可能となった.

2.4 タリビッド臨床研究プログラムの内容

開発品として選択されたタリビッドは 1981 年より臨床試験を開始した. 第一相臨床試験は成人男子 40 名を対象に実施された (一原ほか, 1984)^{xxvii}. 呼吸器感染症を対象疾患として Amoxicillin (AMPC) を対照薬剤とする二重盲検比較試験が 1982 年 12 月から 1983 年 7 月にかけて実施された (小林ほか, 1984)^{xxviii}. 同様に、浅在性化膿性疾患を対象疾患として Cefaclor を対照薬剤とする二重盲検比較試験が 1983 年 3 月より同年 9 月実施された (藤田ほか, 1984)^{xxix}. 第三相臨床試験ではそれぞれの領域で頻用されている各種経口抗菌剤と 8 本の二重盲検比較試験を組み、すべて非劣性で呼吸器を含む 7 領域の各種適用症を適用症とした (早川, 2010)^{xxx}.

タリビッドは 1985 年 6 月に西ドイツで、ついで 1985 年 9 月に日本で発売を開始した. その後 1988 年までに全世界 48 カ国で発売された (第一製薬, 2005)^{xxxi}. アメリカでは 1990 年 12 月 FDA の販売承認を得て、1991 年 2 月製品名「フロキシシン」として発売した.

3. クラビット研究開発プログラムの経緯

3.1 クラビット研究開発経緯

以下に、タリビッドの光学分割からクラビット発売までに至る経緯を時系列で示す。

・第一製薬におけるクラビット発売までの経緯

1985年4月：タリビッドの光学分割に成功する

1985年6月20日：クラビット、特許出願を行う

(1985年9月 タリビッド、日本発売)

1985年10月11日：クラビット中間体の特許出願を行う

1986年：トシルプロリン法によるクラビットの特許出願を行う

1988年：第二相臨床試験実施

1989-1991年：第三相臨床試験実施

1993年10月：クラビット、承認取得

1993年12月：クラビット、発売開始

2000年：クラビット、腸チフスおよびパラチフスに関し日本での追加適用を取得する

2002年：クラビット、炭素、ペスト、野兔砂、ブルセラ症、Q熱に関し日本での追加適用を取得する

2006年：クラビット、レジオネラ属に関し日本での追加適用を取得する

2011年：クラビット、肺炎クラミジアおよび肺炎マイコプラズマに関し日本での追加適用を取得する

3.2 クラビット探索研究プログラムの経緯

第一製薬では、タリビッドの発売後、合成抗菌剤市場でタリビッドを凌駕する薬剤はしばらく開発されないとの判断があった³。そのため、研究所で合成抗菌剤に係る部署は 2 名に縮小された。しかし、バイエル社のシプロフロキサシンが新規抗菌薬として臨床現場で注目されたことにより、一時、20 社以上の企業によって活性の強さを売りとしたニューキノロン系合成抗菌薬の開発競争が行われた（早川, 2005)^{xxxii}。各社による研究の結果、タリビッドを上回る抗菌力を有する薬剤が複数開発されて上市された。

そこで、第一製薬でもタリビッドの研究に中心的に関わった早川を中心に、再び研究人員を増員して新たなニューキノロン（フッ素化キノロン）系合成抗菌薬の開発を目指した。他社特許の影響の回避や社内営業部からのリクエストもあってタリビッドを連想させる化学構造を有する化合物を合成することを目的として、タリビッド周辺化合物の詳細な構造活性相関を検討した。しかしながら、タリビッドを上回る活性を有する化合物を発見することができなかった（早川ほか 1996)^{xxxiii}。

タリビッドは、化学構造内に 1 個の不斉炭素原子を有するラセミ体構造であった。当時、(3*S*)- 体と (3*R*)- 体の活性はほぼ等しいと考えられており、ラセミ体のままでも十分に効果のある化合物と判断され製品化されていた。そのため、分割が難しいとされたラセミ体構造を (3*S*)- 体と (3*R*)- 体に分割してまで物性を調べることは、タリビッドの研究開発当時は重要視されておらず、ジアステレオマー誘導体法により細々と実施されていたタリビッドの光学分割はいずれも成功しなかった。

後に光学分割法に係る文献調査により、エナンチオマーの分離・識別に用いられてきたジアステレオマー誘導体法には、誘導体化ジアステレオマー分子中の不斉炭素中心間の距離が 4 結合離れると、相互の分離・識別ができなくなる問題が存在すると記述されており（大類, 2003)^{xxxiv}、ジオステレオマー法では 5 結合離れるタリビッドの光学分割は極めて困

³ タリビッドの上市直後「(タリビッドの導出には)偶然もあって、これだけ完成された抗菌剤はそんなに出てくるはずがない。だから 10 年くらいは大丈夫だ」とする会社の判断があったという（日本機械工業連合会研究産業協会, 1995）。

難であったと考えられた。

そこで、これまで失敗してきたタリビッド自身のジオステレオマー誘導体化法による光学分割に代わる光学活性体の合成法として、新たにキラルカラム法、酸素法、レートシルプロピリン法の 3 種に取り組んだ。新子省吾を研究責任者とする正式なプロジェクトチームが立ち上がり、天然物発酵研究グループでリパーゼによる不斉水解の研究をしていた坂野勝一が参加した。

新子および坂野は、坂野が保有していた分析用キラルカラムを用いることで、タリビッド中間体について不斉水解過程を経由せず直接カラムで分離し得る可能性を見出した（早川, 2010)^{xxxvii}。最も高い分離度を示した SUNIPAX OA-4200（住友化学工業）による分取用カラムの作成をメーカーに依頼し、分取用カラムを用いて 1 回の操作あたり 2mg の光学活性体を 1 日あたり 4 回ずつ、約 1 ヶ月を掛け 250mg ずつの光学活性中間体を取得した。そして、最終体までの各工程についてモデル実験を行うことにより工程ごとの最適条件を決め、取得した光学活性中間体から 数 10mg ずつのタリビッドのエナンチオマーの取得に成功した。この実験は研究メンバーの一員である横浜秀一が担当し、後に特許を取得した。

こうしたオフロキサシンの光学分割プロセスにより、(3*S*)- 体である DR-3355 と (3*R*)- 体である DR-3354 を得た（第一製薬株式会社, 2005)^{xxxviii}。In vitro における活性評価およびマウス実験の結果、(3*S*)- 体は単体でタリビッドの 2 倍の抗菌活性があり、かつマウス静脈投与急性毒性が (3*R*)- 体に比べ弱いことが明らかとなった（Hayakawa et al., 1986)^{xxxix}（早川ほか, 2010)^{xl}。これにより、タリビッドの副作用として知られていた不眠の副作用を軽減できることが期待された。クラビットの特許出願は 1985 年 6 月 20 日に行われたが、バイエルとほぼ同時の発明であり（1985 年 6 月 22 日出願）、ニューキノロン系合成抗菌薬で激しい探索競争が行われたことを示している。

ジアステレオ分割法として N-トシルプロリルアミドを経由する方法で多数の新規合成化合物を得たが、いずれも安全性および体内動態の面で問題があり開発候補品とはならなかった（早川ほか, 1996)^{xli}。また、これらの中の置換基の異なる脂溶性の高い化合物の評価をすすめる案もあったが、他社の化合物の結果から脂溶性の高い化合物の場合、中枢性の副作

用の危険性をともなうと予想されたこと、動物実験の結果 DR-3354 の覚醒作用、中枢作用が強いことが明らかになったことから、1986 年の秋より S 体である DR-3355 による新薬開発をすすめることになった。この S 体が後のクラビット（レボフロキサシン）である。

3.3 クラビット大量生産プロセスの開発

クラビットの生産プロセスを確立する過程では、製造コストをタリビッドの 2 倍以下に抑えるという課題を抱えていた（早川ほか, 2006)^{xlii}。N-トシルプロリルアミド法による生産法（日本特許公開平 1-175975)^{xliii}、ジアステレオマー塩による光学分割とイミン経由のラセミ化法（日本特許公開平 1-180867)^{xliv}、（日本特許公開平 1-131168)^{xlv}をそれぞれ検討した後、最終的に不斉合成素子を利用する方法を選択した。

しかしながら、不斉合成素子として L-アラリノールを用いる合成手法はすでにバイエル（日本特許公開昭 62-145088)^{xlvi}、杏林製薬、大日本製薬、アボットなどニューキノロン系合成抗菌薬を研究開発する多くの競合企業が特許出願していたため、第一製薬は独自の合成法の開発を目指した。

ファイザー社の文献、特許に示された三環性キノロンの合成法とオキサジン閉環からの示唆や^{xlvii}、第一製薬内で蓄積してきた知見を元に D-乳酸メチルから得られる (R)-1,2-プロパンジオール誘導体に着目した(米国特許 US4636506)^{xlviii}、(Parikh et al., 1988)。 (R)-1,2-プロパンジオール誘導体ナトリウム塩を用い、不斉合成素子のフルオロベンゼン誘導体への導入を行い、次いで 脱保護、還元、EMME との縮合後、水酸基をメシル化し塩基性条件下でオキサジン環を閉環する手法、および、(R)-1,2-プロパンジオール誘導体をトシル化し、ニトロ基を還元後塩基で閉環する手法のいずれかで中間体を得た（早川ほか, 1996)^{xlix}。この中間化合物をタリビッドと同様の手法でクラビットへの変換を行うことで、クラビットの工業的合成法を確立するに至った[図 4 参照](日本特許公開平 01-250369)ⁱ、(日本特許公開平 02-732)ⁱⁱ。

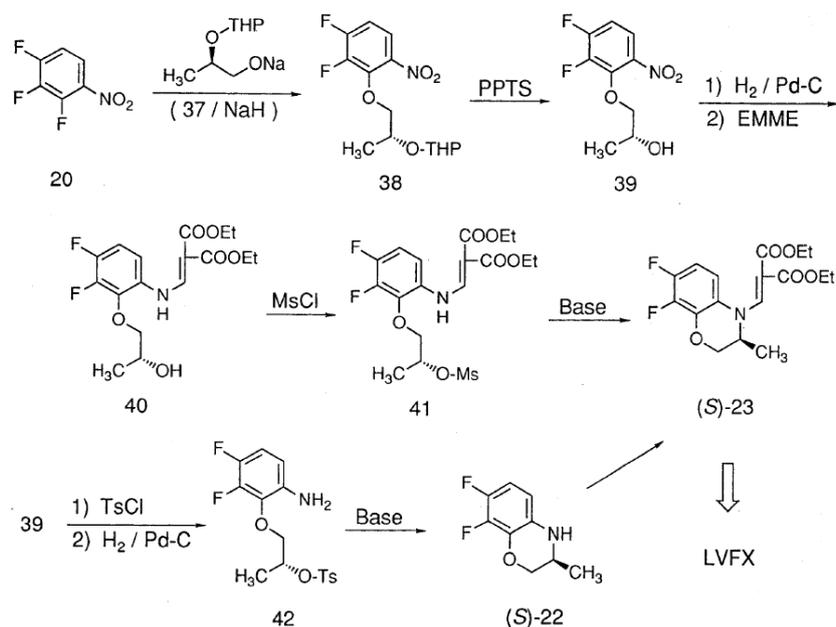


図 4. (R)-1,2-プロパンジオール誘導体を用いたクラビットの合成

出典: 早川ほか (1996)ⁱⁱⁱ

3.4 クラビット臨床研究プログラムの内容

クラビットの前臨床開発プロセスを実施するにあたり、早川は研究開発プロジェクトの主導者として、開発研究所へと一時的に籍を移した(早川, 2010)ⁱⁱⁱ。GLP 試験を含むすべての前臨床試験の時系列表の作成、試験実施に必要な検体量の大量合成グループへの依頼と供給、試験の進捗把握などを業務とするコーディネーターの役割を担った。

約 1 年に渡り前臨床試験を実施した後、早川は臨床開発に係る業務を臨床研究グループへと引き継いだ。臨床試験の結果、クラビットはこれまでのキノロン系合成抗菌薬と異なり、グラム陰性菌だけでなくグラム陽性菌にも強い活性を示すことから、幅広い感染症に使用できるという評価を臨床現場の医師から得ることができた。また、タリビッドの軽い不眠の副作用を抑えられることになり、安全性での評価も得ることになった。加えて、タリビッドが 1 日 600mg の経口量であったことに対して、クラビットはその半量で同等の効果を示した。このことも副作用の軽減に効果をもたらした。

第一相臨床試験は成人男性を対象に実施し (Shiba et al., 1992)^{liv}, (Nakashima et al., 1992)^{lv}, その成果を 1988 年に開催された 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy で報告した(Nakashima et al., 1988)^{lvi}. 次いで, 用量比較臨床試験 (第二相臨床試験), 二重盲検比較試験 (第三相臨床試験) および一般臨床試験を実施した. 対象疾患および期間をそれぞれ表 2, 表 3 および表 4 に示す.

表 2. 用量比較臨床試験 「第二相臨床試験」

対象疾患	症例数	期間	報告論文
慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎の急性増悪, 感染を伴った気管支拡張症, 気管支喘息, 肺炎腫, 肺線維症, 陳旧性肺結核	76 例 (起炎菌推定症例 52 例; 単独菌感染 41 例)	1988 年 4 月 - 1989 年 6 月	(斎藤 et al. 1992a) ^{lvii}
複雑性尿路感染症	201 例 (うち評価対象 162 例)	1988 年 5 月 - 1988 年 12 月	(河田 et al. 1992a) ^{lviii}

表 3. 二重盲検比較試験 (第三相臨床試験)

対象疾患	症例数	期間	報告論文
中耳炎または外耳炎の急性症および慢性の急性増悪症	201 例 (うち臨床効果判定対象 180 例)	1989 年 9 月 - 1990 年 8 月	(石井 et al. 1992) ^{lix}
中等症以下の慢性下気道感染症	165 例 (うち臨床効果判定対象 148 例)	1989 年 10 月 - 1991 年 8 月	(副島 et al. 1992a) ^{lx}
細菌性肺炎	159 例 (うち臨床効果判定対象 140 例)	1989 年 11 月 - 1991 年 8 月	(副島 et al. 1992b) ^{lxi}
複雑性尿路感染症	327 例 (うち臨床効果判定対象 261 例)	1989 年 8 月 - 1990 年 3 月	(河田 et al. 1992b) ^{lxii}

表 4. 一般臨床試験

対象疾患	症例数	期間	報告論文
呼吸器感染症（肺炎，慢性下気道感染症，咽喉頭炎・扁桃炎，急性気管支炎）	463 例（うち臨床効果判定対象 420 例）	1989 年 9 月 - 1991 年 9 月	(斎藤 et al. 1992b) ^{lxiii}
感染性腸炎（細菌性赤痢，サルモネラ腸炎，カンピロバクター腸炎，コレラなど）	266 例（うち副作用判定採用症例 259，臨床検査値以上判定採用症例数 216）	1989 年 7 月 - 1991 年 3 月	(村田 et al. 1992) ^{lxiv}
尿路・性器感染症	539 例（うち評価対象 517 例）	1989 年 12 月 - 1991 年 5 月	(河田 et al. 1992c) ^{lxv}
外科領域感染症(浅在性化膿性疾患，乳腺炎，肛門周囲膿瘍，胆嚢炎・胆管炎)	292 例（うち臨床効果判定対象 267 例）	1989 年 10 月 - 1990 年 9 月	(由良 et al. 1992) ^{lxvi}
皮膚科領域感染症	40 例（うち臨床効果判定対象 39 例）	1989 年 11 月 - 1990 年 5 月	(高橋 et al. 1992) ^{lxvii}
産婦人科領域感染症（子宮内感染，子宮付属器炎，バルトリン腺炎・膿瘍，子宮頸管炎および乳腺炎）	290 例（うち臨床効果判定対象 197 例）	1989 年 8 月 - 1990 年 10 月	(松田 et al. 1992) ^{lxviii}
中耳炎および外耳炎	201 例（うち臨床効果判定対象 180 例）	1989 年 9 月 - 1990 年 8 月	(石井 et al. 1992) ^{lxix}
扁桃炎，扁桃周囲膿瘍，咽喉頭炎，化膿性唾液腺炎	110 例（うち臨床効果判定対象 88 例）	1989 年 9 月 - 1990 年 8 月	(大山 et al. 1992) ^{lxx}

副鼻腔炎	74 例（うち臨床効果判定対象 68 例）	1989 年 9 月 - 1990 年 8 月	(馬場 et al. 1992) ^{lxxi}
歯科・口腔外科領域 感染症(歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎)	223 例（うち臨床効果判定対象 203 例）	1989 年 9 月 - 1990 年 9 月	(佐々木 et al. 1992) ^{lxxii}

これらの国内臨床試験と同様、海外でも第三相臨床試験が進められた。海外の臨床試験では 18 歳以上の患者 313 名が参加し、22 以上の大学機関が関与した (Preston et al., 1998)^{lxxiii}。クラビットは 1993 年 10 月日本で承認され、翌 11 月薬価基準に収載されて 1993 年 12 月に発売された (第一製薬株式会社, 2005)^{lxxiv}。

その後、タリビッド/クラビットを含むニューキノロン系合成抗菌薬が広範に利用されるにつれ、高齢者の間で肺炎球菌のキノロン系抗菌薬への耐性菌の増加が報告されるようになった。これを踏まえ、2005 年 7 月に日本化学療法学会より、厚生労働大臣宛に「キノロン系抗菌薬の適正使用法の開発に関する協力依頼」の要望書が提出された。これを受けて、承認時 100mg1 日 2-3 回投与 または 200mg1 日 3 回投与であった投与量を見直し、欧米と同様 500mg1 日 1 回投与を行うべく臨床試験が実施された。第一相臨床試験として、日本人健康成人男性を対象としたクラビット 250mg, 500mg, 750mg および 1000mg の単回投与試験、成人男性と高齢男性を対象としたクラビット 500mg1 日 1 回の反復投与試験を実施し、薬物動態および安全性を実施した (柴ほか, 2009)^{lxxv}。その後、呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした第三相臨床試験を実施した (戸塚ほか, 2009)^{lxxvi}。その後、2009 年 4 月にクラビット 250mg, 500mg, 細粒 10%について製造販売承認を取得した(医薬品インタビューフォーム 日本薬局方 レボフロキサシン錠 クラビット錠)^{lxxvii}。

4. 医薬品開発と科学的源泉の関係性

4.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展

抗菌化学療法剤の開発は 1920 年代のサルファ剤に端を発する。その後、1929 年フレミングによりペニシリンが発見され、1940 年代にはベンジルペニシリンの臨床開発が行われた。次いで、マクロライド系、アミノ配糖体系の抗菌薬が開発・上市された。

後にタリビッド/クラビットに至るキノロン化合物が最初に合成されたのは 1949 年である。ICH 社において、ミカン科植物から単離されたメリコピン (*melicopine*) の構造決定の際得られた分解生成物が最初のキノロン化合物として知られている。この化合物も抗菌活性を有していたが、安全性上の理由で抗菌薬としての開発は行われなかった。その頃、スターリング・ウィンスロップ社は抗マラリア薬クロロキンの製造副生成物の 7-クロロキノロン誘導体に抗菌活性を認めた。同社は 1962 年、キノロン環から 1,8-ナフチリジン基本骨格への変換を行い、化学修飾を加えることで、ICH 社の特許に抵触しないナリジクス酸 (NA) を導出した (高橋ほか, 2003)^{lxxviii}。

その後、ナジリクス酸を端緒とするニューキノロン系合成抗菌薬の開発競争が行われた。委細については 5.3 節に示す。

4.2. 開発母体 (企業, および大学, 研究機関) の研究開発環境

クラビットの研究開発メンバーとして、以下のメンバーが挙げられる。

①早川勇夫： タリビッド・クラビットの主要発明者

1969 年 4 月 入社

1971 年頃 キノロン系の開発グループに入る

1993 年 6 月 探索第一研究所長

1995 年 10 月 創薬第一研究所長

2000年10月 創薬化学研究所長

2001年6月 取締役就任

2004年4月 創薬研究担当

第一三共(株)研究開発本部フェロー

②新子省吾, 横浜秀一, 今村正純⁴, 坂野勝一

基本特許に記載有り

③藤原敏洋, 江幡勉

工業化特許はこの2名による。1995年時点で藤原は生産技術研究所所長, 江幡は生産研究所主任技師であった。

クラビット(レボフロキサシン)の開発にあたって, 早川がチームリーダーとして任されることになり, 光学分割に取り組むこととなった。

早川は化合物の合成を担当しており, 入社2年目ごろよりキノロン系合成抗菌薬の合成を担当した。タリビッドが導出される以前, 1978年にDJ-6783の開発が中止されたことをきっかけに, 合成の知識のみならず, より幅広い創薬の知識を取得するようになった(第一三共株式会社, 2012)^{lxix}。また, 開発に係る治験情報や実験情報をすべて整理した。また, 当時から社内他部門に大量合成を依頼するなど, 社内に積極的に交流する機会を持つようにしていた。

早川が主導したタリビッドからクラビットに至る研究チームの立ち上げにあたって, 他の研究所から酸素による光学分割法を研究している研究者を呼び, 新たに5人程度のチームを構成して開発に取り組んだ。光学分割による化合物の開発にあたって, グループ内から反対の声があがったが, 早川が説得し, 結果的にクラビットに至る化合物を開発することになった。

クラビットの臨床開発にあたっては, 前述したように早川は社内の「コーディネーター」

⁴ 本開発の後弁理士資格を取得し1988年退社した。

に指名され一時的に開発研究所に籍を移した。当時研究所は、ひとつの開発候補品の課題に係るすべての情報をひとりのコーディネーターに集約させる「コーディネーター制」を導入し、早川がクラビットのコーディネーターとしてその第一号となった（第一三共株式会社, 2012)^{lxxx}。開発研究所長は「前例はないが、思い通りにやってみろ、失敗したら俺が責任をとる」と、早川に多くの権限を与え仕事を任せたといい（塚崎, 2013)^{lxxxi}。

タリビッドは、第一製薬で研究開発当時最大規模の売上を計上した医薬品であり、最新鋭の工場で、省力化・自動化の進んだ製造設備を使うなど、全社的なサポートを受けていた（第一製薬株式会社, 2012)^{lxxxii}。クラビットの開発段階では、探索第一研究所、開発研究所、生産技術研究所、医薬開発第一部など各種部門が携わった（第一製薬株式会社, 2012)^{lxxxiii}。

4.3. クラビット/タリビッド研究開発における科学的源泉

タリビッドおよびクラビットの研究開発において重要な役割を果たした主な科学的源泉として、

- (1) 第一製薬が導入を行い、リード化合物となったナジリクス酸
- (2) 強い抗菌活性を持つ酸性型キノロン DJ-6783 の開発失敗および、杏林製薬によるニューキノロン系合成抗菌薬 [ノルフロキサシン] の研究開発
- (3) クラビット/タリビッドの大量生産プロセスにおける不斉合成素子法の採用が挙げられる。

最初の 2 つは企業の研究開発の成果であり、不斉合成素子法に関しては名古屋大学野依教授が見いだした不斉合成の一般原理を含め、大学の研究成果が貢献している。

第一の科学的源泉として、リード化合物としてのナジリクス酸が挙げられる。1962 年導入品として輸入後、第一製薬はナジリクス酸をリード化合物としてキノロン薬の研究開発を進めた。タリビッドおよびクラビットの導出までに約 20 年を要したが、クラビットの基本論文ではナジリクス酸に関する初期の論文のひとつが引用されている (Leshner et al. 1962)^{lxxxiv}。一方、クラビットおよびタリビッドのアメリカおよび日本の基本特許ではナジリクス酸に関わる文献は引用されていない。

第二の科学的源泉として、強い抗菌活性を持つ酸性型キノロン DJ-6783 の開発の失敗および他社によるニューキノロン系合成抗菌薬の開発、特に、杏林製薬によるノルフロキサシンが挙げられる。

DJ-6783 はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に高い活性を示し、かつ高い血中濃度を併せ持ち、初期の臨床試験へと進んだものの、ヒトの体内で代謝されることが明らかになったため開発は中止された。詳細については ”2.2. タリビッド探索研究プログラムの経緯” を参照されたい。

DJ-6783 の開発中止後、早川がタリビッドの開発を行うにあたり参照したノルフロキサシンの基本物質特許は 1980 年初頭に発売された第一世代ニューキノロン系合成抗菌薬の基本特許で広く引用されている。タリビッドの開発においても、組織内移行性の高さや遊離体濃度の高さ等のノルフロキサシンの特性を自社内での化学構造の調査により明らかにしたことが、両性キノロンという創薬の方向を決めることにつながった。しかしながら、ノルフロキサシンの基本特許 (US4146719) はクラビット/タリビッドの基本特許/論文では引用されていない。タリビッドの日本特許 (昭 57-46986) における発明本文内では類似構造を有する化合物として大塚製薬およびライカーラボラトリーズによる特許が列記されているが、ノルフロキサシンの基本特許自体は直接的には引用されていない。

第三の科学的源泉として、クラビットの大量生産プロセスにおける不斉合成素子法の採用が挙げられる。クラビットの生産プロセスにおける製造コストをタリビッドの 2 倍以下に抑えることを目的として不斉合成素子法を選択したが、従来の L-アラリノールを用いる合成手法は競合他社の多くが採用していたため、独自の合成法の開発を目指した。その過程で、ファイザーによる特許文献、学術論文に明記された三環性キノロンの合成法と、社内で蓄積された知見を組み合わせることで (R)-1,2-プロパンジオール誘導体を用いた中間体の生産プロセスを確立した。これらファイザーによる特許文献および学術論文のうち、Jefson et al. (1989)^{lxxxv} および Parikh et al. (1988) は、クラビットの基本論文で引用されている。一方、日本および米国の基本特許では引用されていない。

また、こうしたクラビットの生産プロセスの確立過程では、名古屋大学野依教授が見い

だした不斉合成の一般原理が活用されている(読売新聞, 2010)^{lxxxvi}. 1980年代後半開発された BINAP-ルテニウムによる不斉水素化法は, クラビットの中間体生産に活用された(野依, 2008)^{lxxxvii}.

表 2. に, これらの科学的源泉が付録で示した基本特許および基本論文において引用されているか否かを示している. 基本論文の場合には引用情報に明記されているか否かを確認した. また, 米国特許の場合はフロントページあるいは発明本文において, 日本特許の場合は参考文献および発明本文において引用が行われているか否かを確認した.

表 2. クラビット/タリビッドの研究開発における主な科学的源泉 (出所: 筆者作成)

科学的源泉	該当する論文/特許	クラビット/タリビッドの基本論文および総説論文での引用状況	クラビット/タリビッド基本米国特許 (US5142046/US4382892; フロントページおよび発明本文)における引用	クラビット/タリビッド基本日本物質/製造特許 (参考文献および発明本文)における引用
1. ナジリクス酸	(Logemann et al. 1954) (Leshner et al. 1962)	引用あり - (Leshner et al. 1962)	US4382892 (フロントページ) - 引用なし US4382892 (発明本文) - 引用なし US5142046 (フロントページ) - 引用なし US5142046 (発明本文) - 引用なし	昭 62-252790 (参考文献) - 引用なし 昭 62-252790 (発明本文) - 引用なし 昭 57-46986 (参考文献) - 引用なし 昭 57-46986 (発明本文) - 引用なし

<p>2. 強い抗菌活性を持つ酸性型キノロンDJ-6783の開発の失敗および、杏林製薬によるニューキノロン系合成抗菌薬(ノルフロキサシン)の研究開発</p>	<p>US4146719 (杏林製薬)</p>	<p>引用なし</p>	<p>US4382892 (フロントページ) - 引用なし US4382892 (発明本文) - 引用なし US5142046 (フロントページ) - 引用なし US5142046 (発明本文) - 引用なし</p>	<p>昭 62-252790 (参考文献) - 引用なし 昭 62-252790 (発明本文) - 引用なし 昭 57-46986 (参考文献) - 引用なし 昭 57-46986 (発明本文) - 類似の構造を有する化合物として, 昭 50-108298(ライカーラボラトリーズ), 昭 51-127099(ライカーラボラトリーズ), 昭 55-76875(大塚製薬)が明記.</p>
<p>3. 大量生産プロセスにおける不斉合成素子法の採用</p>	<p>US4636506 (ファイザー) (Parikh et al. 1988) (Jefson et al. 1989)</p>	<p>引用あり - (Jefson et al. 1989) および (Parikh et al. 1988)</p>	<p>US5545737 (フロントページ) - 引用なし US5545737 (発明本文) - 引用なし</p>	<p>平 01-250369 (参考文献) - 引用なし 平 01-250369 (発明本文) - 引用なし 平 02-732 (参考文献) - 引用なし 平 02-732 (発明本文) - 引用なし</p>

5. 医薬品が与えた影響

5.1. 医薬品の経済効果

クラビットの売上を図5に示す。サノフィから販売されているタバニック、ジョンソン・アンド・ジョンソンから販売されているレバキンとの合算値を示す。売上高のピークは2007年度の2994百万アメリカドルであった。クラビットの基本特許のうち、US 5,053,407は保護期間の810日間延長が認められ保護期間が2010年12月10日まで延長された(USPTO ホームページ)^{lxxxviii}。その後、特許の保護期間切れに従い2011年、2012年と売上は減少している。

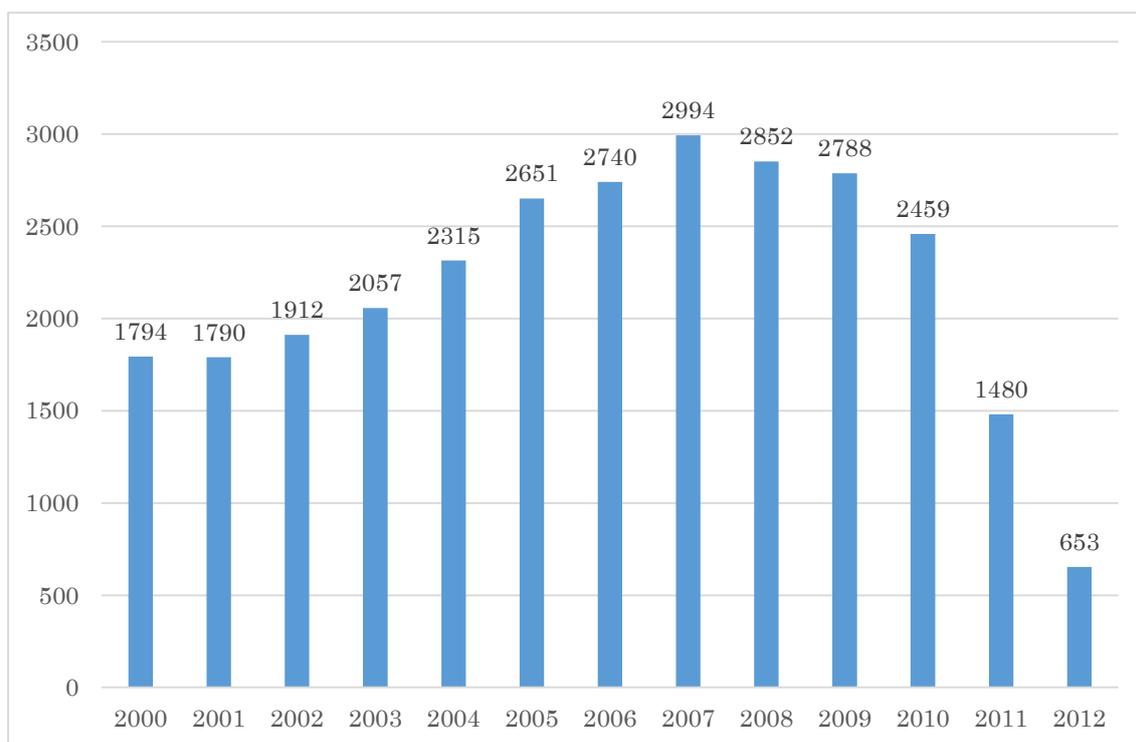


図5. クラビットの売上推移

注：単位：100万米ドル。

2000年-2012年；タバニックおよびレバキンの売上との合算値。

出所：セジデム・ストラテジックデータ株式会社ユート・ブレン事業部

「Pharma Future」

5.2. 医薬品の患者へのインパクト

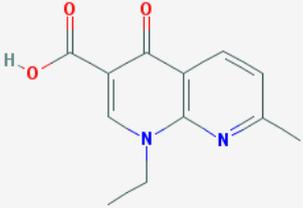
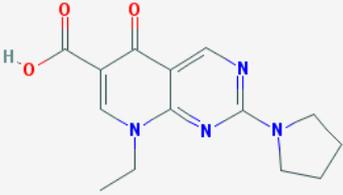
タリビッドの登場以前、慢性呼吸器疾患の患者は、急性増悪時には入院して注射剤による加療を必要としたが、タリビッドの登場により通院治療が可能となった。医療的なコスト削減効果は1988年の段階で年間あたり2790億円と試算されている（早川ほか, 2005)^{lxxxix}。

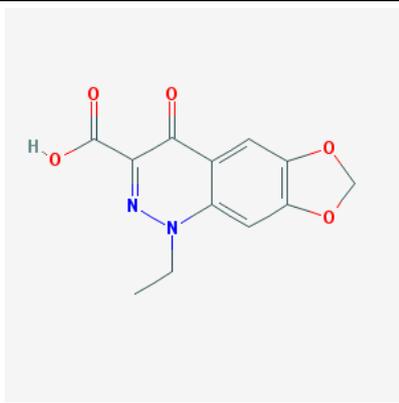
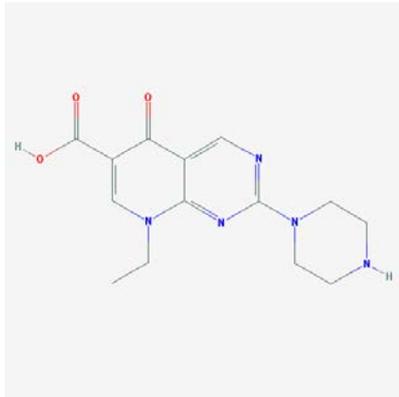
5.3. 外部組織との競争状況（事前, 事後）

5.3.1 事前および開発中の競争状況

表2に示すとおり、1962年のナリジクス酸の承認後、第一製薬によるタリビッドの導出に至るまでに、ピロミド酸（大日本製薬）、シノキサシン（イーライリリー）などの酸性キノロン薬、最初の両性キノロン薬であるピペミド酸（大日本製薬）が開発・上市された。

表2. 酸性キノロン薬

一般名	開発会社	承認年	主な薬効	化学構造（引用: PubChem Open Chemistry Database ^{xc} ）
ナリジクス酸 [Nalidixic Acid] (NA)	スターリン グ・ウ インス ロップ	1962	グラム陰性菌起因の感染症	
ピロミド酸 [Piromidic acid] (PA)	大日本製薬	1967	グラム陰性菌起因の局所感染症	

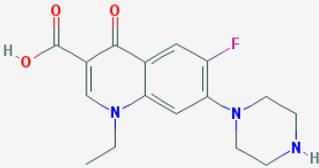
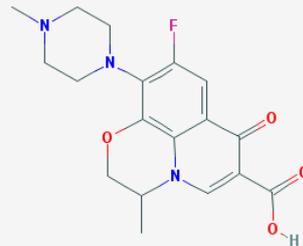
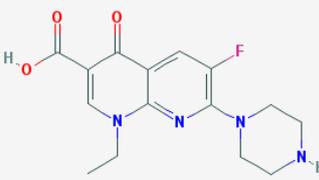
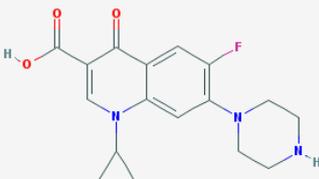
シノキサシン (CINX)	イーラ イリリ ー	1970 (日本発 売年: 1983)	グラム陰性菌起 因による尿路感 染症	
ピペミド酸 [pipemidic acid] (PPA)	大日本 製薬	1973	緑膿菌による耳 鼻科感染症 NA 耐性菌によ る感染症	

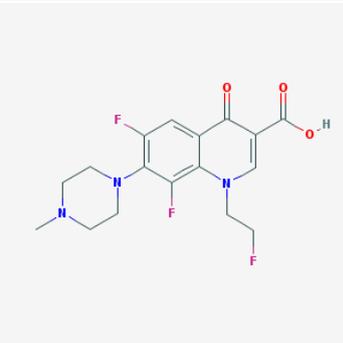
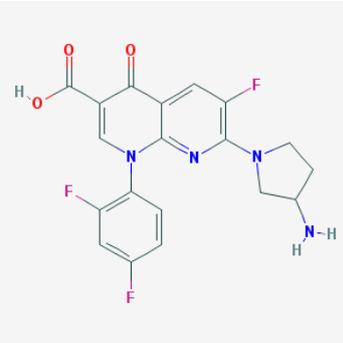
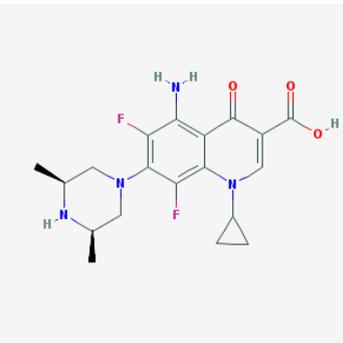
出所: 高橋ほか (2003)^{xci}, 佐藤 (2006)^{xcii}]

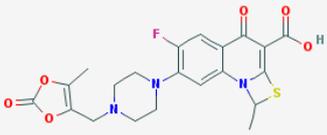
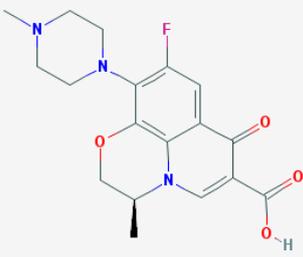
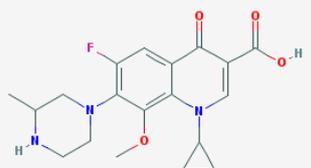
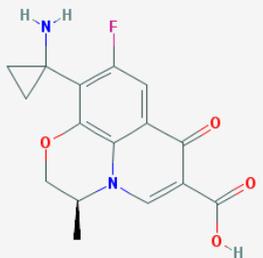
その後 1978 年, 杏林製薬の研究グループはノルフロキサシンを発見した. ノルフロキサシンは従来の酸性キノロン薬とは異なり, 低い血中濃度にもかかわらず代謝安定性および組織内移行性に優れ, 疾患組織内での遊離体濃度が高かった. また, 緑膿菌に対して強い抗菌活性を示していた. これらの特色により, 1984 年, 世界初のニューキノロン系合成抗菌薬としてノルフロキサシンは上市された.

ノルフロキサシンが上市された結果, より優れた薬効を目指した製薬企業間での開発競争が行われ, 第一製薬によるタリビッド/クラビットを含め多数のニューキノロン系合成抗菌薬が上市された. タリビッド/クラビットを含むニューキノロン系合成抗菌薬の報告年および販売承認年, およびその主な特徴を表 3 に示す.

表 3. ニューキノロン系合成抗菌薬

一般名	製品名 開発会社	報告 年	承認 年	主な特徴	化学構造
第一世代ニューキノロン系合成抗菌薬: 抗グラム陰性菌活性が, 抗グラム陽性菌活性よりも高い					
ノルフロキサシン [Norfloxacin] (NFLX)	バクシダール 杏林製薬	1978	1984	・小児感染症にも 適応可能	
オフロキサシン [ofloxacin] (OFLX)	タリビッド 第一製薬	1981	1985	・強い抗菌力 ・高い水溶性 ・尿路感染症、呼吸 器感染症などで有 効性	
エノキサシン [Enoxacin] (ENX)	フルマーク 大日本製薬	1979	1985	・NFLX に比して 経口吸収性, 代謝 安定性に優れる ・ <u>重篤なけいれん</u> 作用	
シプロフロキサシン [ciprofloxacin] (CPFX)	シプロキサ バイエル薬品	1981	1988	・緑膿菌に高い活 性を示す	

第二世代ニューキノロン系合成抗菌薬: 抗グラム陰性菌活性と抗グラム陽性菌活性がほぼ同一である					
ロメフロキサシン [Lomefloxacin] (LFLX)	バレオン, ロ メバクト	1985	1990	<ul style="list-style-type: none"> ・脂溶性が向上 ・経口吸収性が向上 ・(第一世代ニューキノロン系合成抗菌薬に比べ)長い半減期 	
フレロキサシン [fleroxacin] (FRLX)	メガロシン	1986	1993	<ul style="list-style-type: none"> ・代謝安定性が向上 ・中枢移行性が減少 ・長い血中半減期により, 1 日一回投与で優れた有効性 	
トスフロキサシン [Tosufloxacin] (TFLX)	オゼックス, トスキサシン 富山化学工業 /大日本製薬	1987	1990	<ul style="list-style-type: none"> ・CPFX に比べ強い抗菌活性 ・ENX や OFLX に比べ低い経口吸収性 	
スパルフロキサシン [Sparfloxacin] (SPFX)	スパラ 大日本製薬	1988	1993	<ul style="list-style-type: none"> ・黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌およびらい菌に対して強い抗菌力を有する ・重篤な光線過敏 	

				症, QR 延長性症候群	
<p>プルリフロキサシン</p> <p>[Prulifloxacin]</p> <p>(PUFX)</p>	<p>スオード</p> <p>日本新薬/明治製薬</p>	1989	2002	<ul style="list-style-type: none"> ・ CFX 同等の抗菌力 ・ 低い経口吸収性 	
<p>レボフロキサシン</p> <p>[LEVOFLOXACIN]</p> <p>(LVFX)</p>	<p>クラビット</p> <p>第一製薬</p>		1993	<ul style="list-style-type: none"> ・ タリビッドに比べて2倍の抗菌力、低い副作用 	
<p>第三世代ニューキノロン系合成抗菌薬: 肺炎球菌、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌に高い活性を示す。またキノロン耐性菌に高活性を示す。</p>					
<p>ガチフロキサシン</p> <p>[Gatifloxacin]</p> <p>(GFLX)</p>	<p>ガチフロ</p> <p>杏林製薬/大日本製薬</p>		<p>2002</p> <p>[2006年発売停止]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 水溶性を向上 ・ グラム陽性菌に対する抗菌活性を增强 	
<p>パズフロキサシン</p> <p>[Pazufloxacin]</p> <p>(PZFX)</p>	<p>バシル, パズクロス</p> <p>富山化学工業/三菱ウェルファーマ</p>		2002	<ul style="list-style-type: none"> ・ 注射剤として開発 ・ 高い血中濃度 	

出所: 高橋ほか (2003)^{xciii}

表 3 に示したように、ノルフロキサシンを代表とするニューキノロン系合成抗菌薬の多くは六員環をふたつ組み合わせた二環式化合物である。一方、第一製薬による 2 つの医薬品（オフロキサシンおよびレボフロキサシン）は六員環を 3 つ合わせた三環式化合物である。

表 4 および図 6 にニューキノロン系合成抗菌薬の基本特許における引用関係を示す。これらのニューキノロン系合成抗菌薬の基本特許は、杏林によるノルフロキサシン基本特許 (US4146719) についていずれも一次引用または二次引用を行っている。一方、第一製薬によるオフロキサシン（タリビッド, US4382892）基本特許は同社のレボフロキサシン（クラビット, US5053407; US4985557; US5142046; US5545737）基本特許からのみ引用されており、同時期に研究開発された他のニューキノロン系合成抗菌薬からは一次ないし二次の関係では引用されていない。

前述したように、タリビッド/クラビットはノルフロキサシンを参考にニューキノロン系合成抗菌薬としての開発が進められた化合物である。しかしながら、その化学合成の過程では他社競合品とは異なるアプローチが取られ、結果としてタリビッドおよびクラビットの基本特許ではノルフロキサシンの基本特許を引用していない。このことは、(1) 第一製薬によるニューキノロン系合成抗菌薬の化学構造が他社に比べ独自性を有していたこと、(2) 化学合成プロセス上独自のアプローチを取ることで、革新性の高い医薬品を生成したために、特許の先行文献として直接的に引用を行う必要が無かったことを示している。

表 4. ニューキノロン基本特許間の引用関係

		前方引用		
	ノルフロキサシン	<u>オフロキサシン</u>	エノキサシン	シプロフロキサシン
	ノルフロキサシン (1978)	x	引用なし	引用なし
	<u>オフロキサシン</u> (1981)	引用なし	x	引用なし
	エノキサシン (1979)	一次引用あり	引用なし	x
	シプロフロキサシン (1984)	一次引用あり	引用なし	<u>x</u>
				—
後方引用	ロメフロキサシン (1984)	一次引用あり	引用なし	引用なし
	フレロキサシン (1981)	一次引用あり	引用なし	引用なし
	トスフロキサシン (1985)	二次引用あり	引用なし	二次引用あり
	スパルフロキサシン (1986)	二次引用あり	引用なし	引用なし
	プルリフロキサシン (1991)	二次引用あり	引用なし	引用なし
	<u>レボフロキサシン</u> (1986)	引用なし	一次引用あり	引用なし

出所: 筆者作成.

ニューキノロン薬基本特許の引用関係

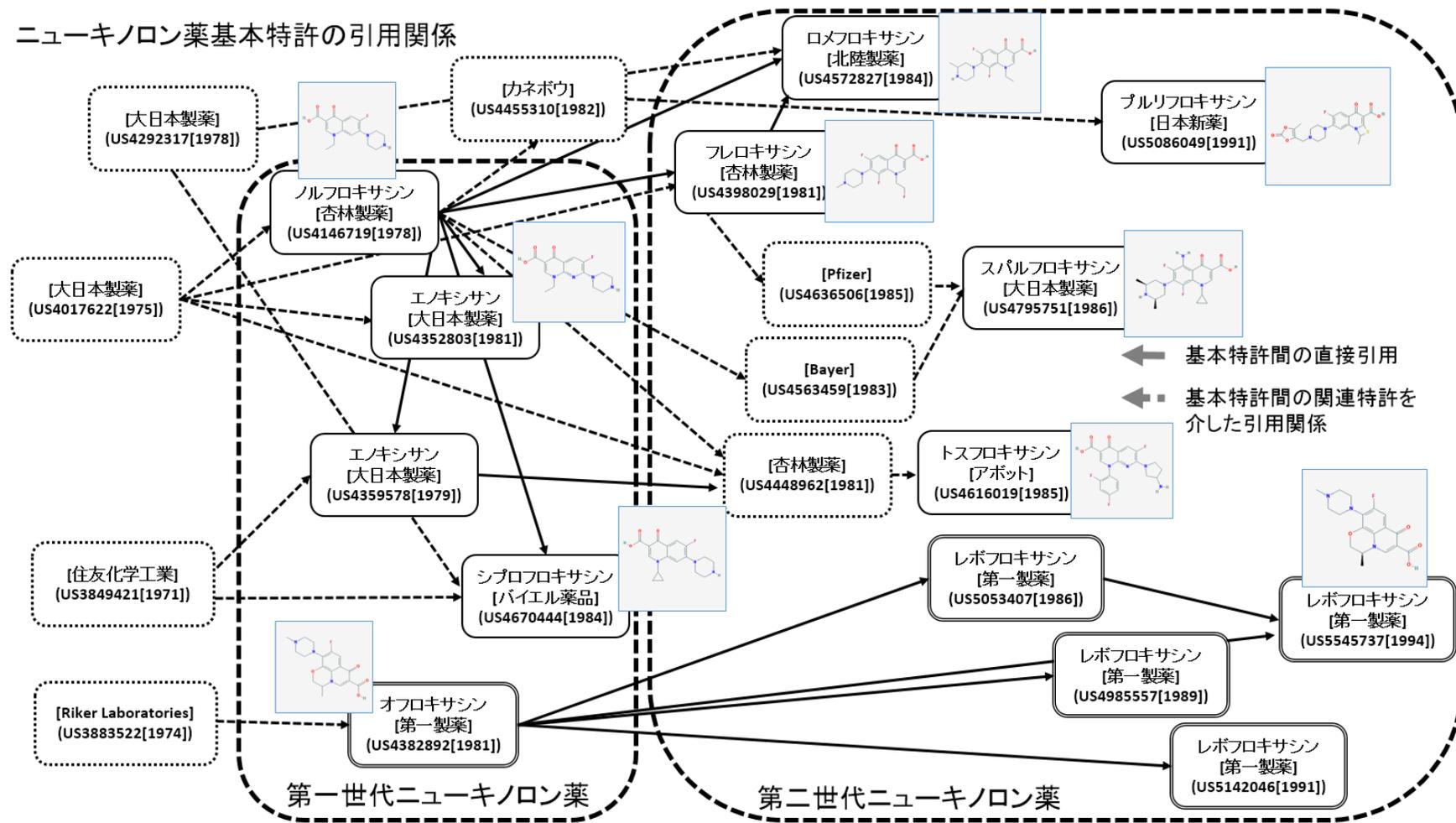


図 6. ニューキノロン系合成抗菌薬間の基本特許前方引用関係
出所: 筆者作成.

5.3.2 上市後の競争状況

2000年から2012年における、主なニューキノロン系合成抗菌薬の売上推移およびシェアの推移を図7および図8に示す。図5と同様、同一品であるクラビット、タバニックおよびレバキンは合算して示している。クラビットのシェアは2000年代を通じて上昇していること、ニューキノロン系合成抗菌薬全体で約半数のシェアを維持し続けたことなどが確認できる。

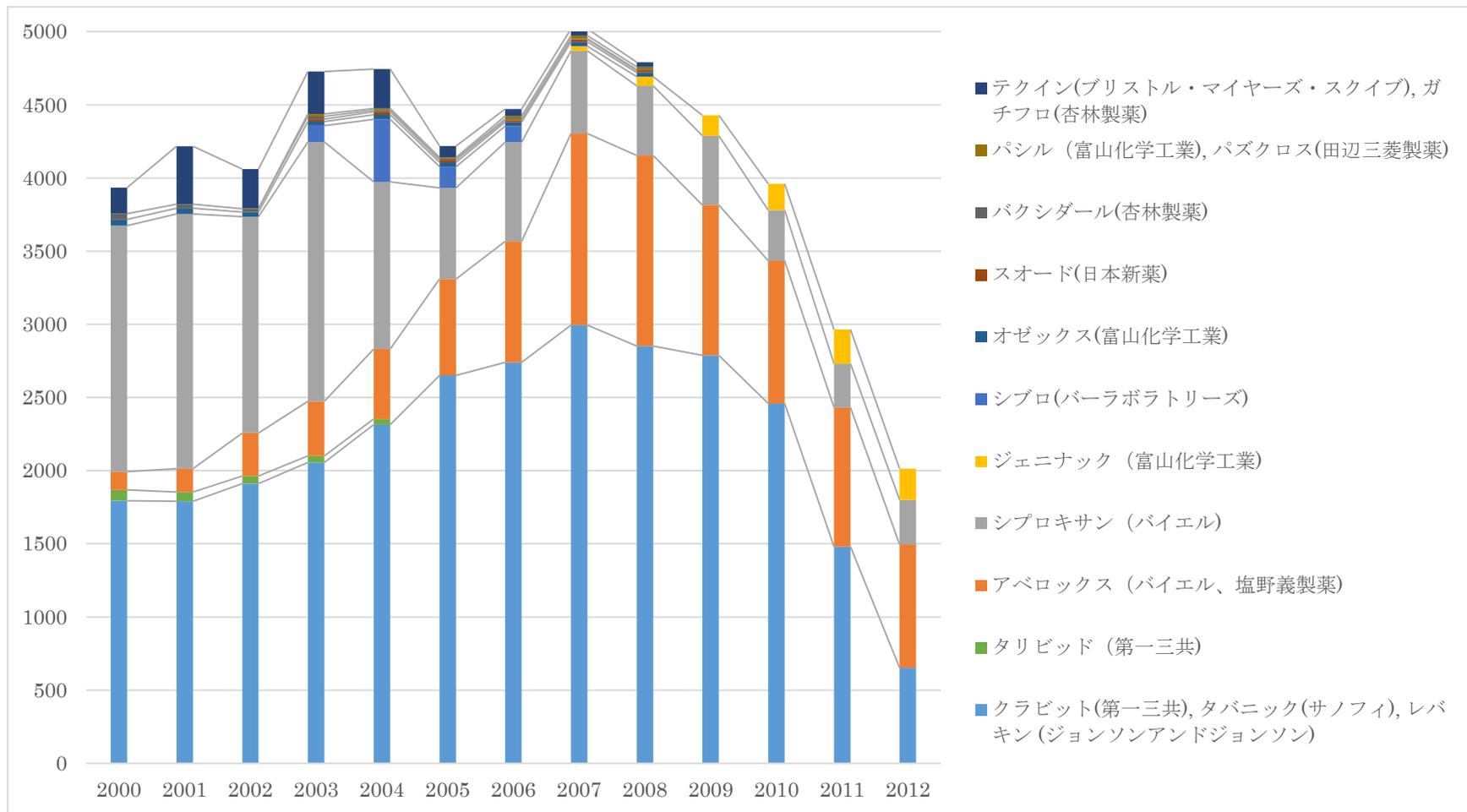


図 7. 主なニューキノロン治療薬の売上推移

注：単位: 100 万米ドル

出所：セジデム・ストラテジックデータ株式会社ユート・ブレーン事業部「Pharma Future」

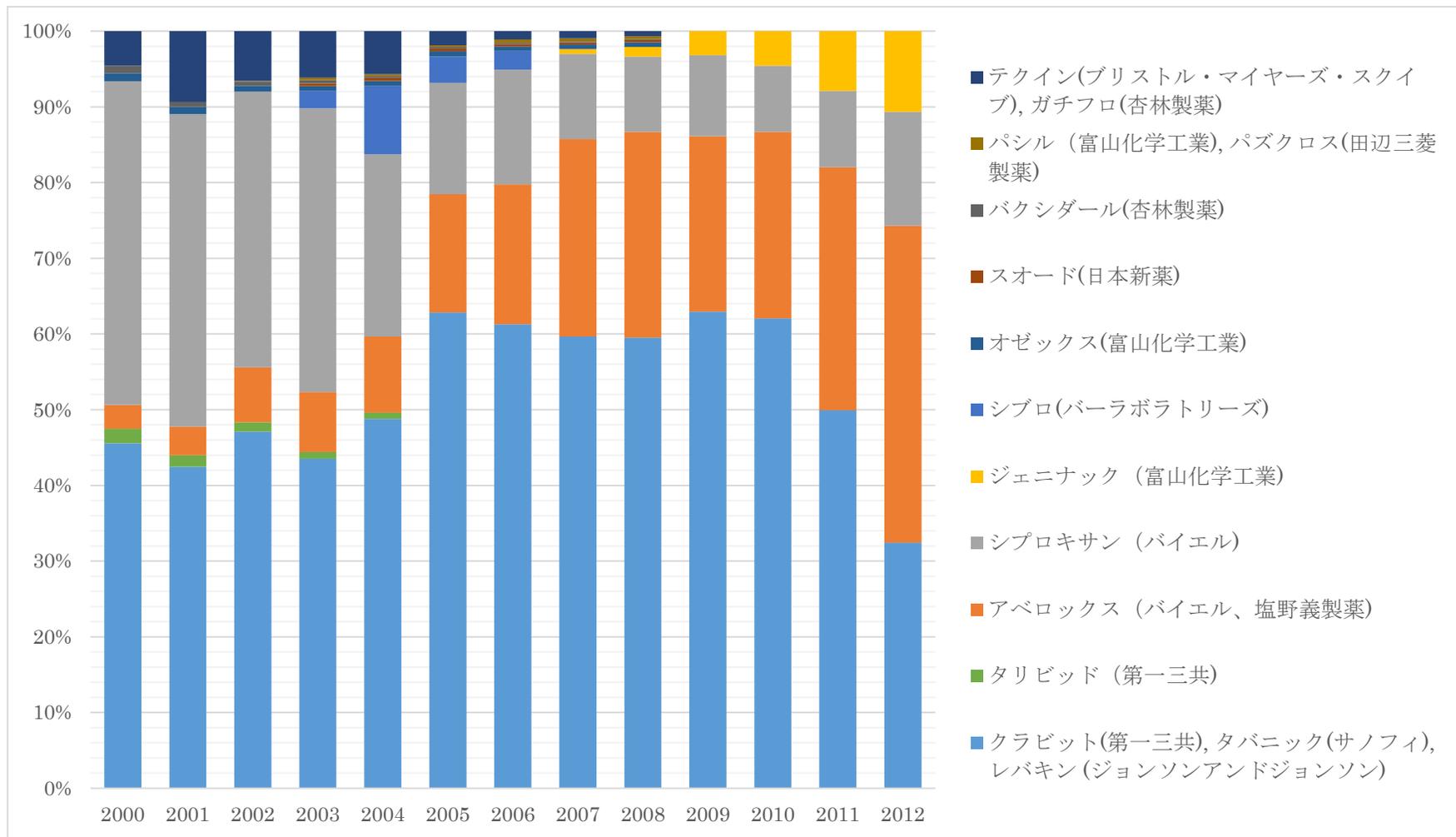


図8. 主なニューキノロン治療薬のシェア推移

出所：セジテム・ストラテジックデータ株式会社ユート・ブレーション事業部「Pharma Future」

6. おわりに

第一製薬によるクラビット/タリビッドの研究開発の特徴として、以下の点が挙げられる。

- (1) 第一製薬は導入品であるナジリクス酸をリード化合物として約 20 年間に渡る研究開発を行い、幅広い抗菌スペクトルを示す優れた抗菌薬であるタリビッドおよびクラビットを上市したこと。
- (2) タリビッドの研究開発では、薬の物性が、血中濃度のみならず代謝や水溶性など体内動態にも影響を与え、総合的にその効果を決めるという考え方に立って創薬を進め、長期に渡る社内での化学合成の知見および先行していた他社医薬品（杏林製薬によるノルフロキサシン）の化学構造からの示唆を生かし、高活性とより広い抗菌スペクトルを有する両性キノロン、タリビッドの発明に成功したこと。
- (3) クラビットの研究開発では、ラセミ体であったタリビッドの非常に困難であった光学分割を行うことで、倍の抗菌活性および副作用の大幅な軽減を実現したこと。最終体ではなく中間体で分割する方法を選択し、新たな分割手法（キラルカラム法）を開発したこと。
- (4) クラビットの生産プロセスの構築過程では、生産コストを抑える目的で不斉合成素子法を選択したが、この方法は多くの競合他社が採用するプロセスであった。そこで、ファイザー社の特許文献および学術文献に示された三環性キノロンの合成法および社内の知見を組み合わせることで、*(R)*-1,2-プロパンジオール誘導体を用いクラビット生産プロセスにおける中間体を得て、クラビットを工業的に生産するプロセスを確立した。これにより、クラビットの生産コストをタリビッドの生産コストの二倍以下に抑えるとする当初の目的を達成できたこと。
- (5) タリビッドの探索時にもクラビットの探索時にもニューキノロン系合成抗菌薬の激しい探索競争が行われており、クラビットはバイエルとほぼ同時に特許出願(2 日間先行)をすることとなったこと。クラビットは幅広い有効性と低い副作用をもつ革新的な医薬品として、長い期間に渡り高いシェアおよび売上が獲得できたこと。

付録

A1 文献の把握

A1.1 発明・開発に直接的に対応した基本特許

タリビッドの基本特許は1980年に出願された "ピリド[1,2,3-de][1,4]ペンゾオキサジン誘導体" および "ピリドペンゾオキサジン誘導体" である。また、クラビットの基本特許は1986年出願された "ピリドペンゾオキサジン誘導体" である。

後者のクラビット基本特許では、“発明が解決しようとしている課題”として、「タリビッドはラセミ体であったが、異性体の分割法は一般化されておらず、異性体の抗菌活性や副作用を検討することができなかった。」ことが明記されている。そのため、(1) 中間体をキラルカラムにより分割するキラルカラム法、(2) 中間体をリバーゼによる不斉水解を利用して分割する酸素法、(3) 中間体のNH部位をL-トシルプロリン化し、ジアステレオマーのカラム分離によって分割するL-トシルプロリン法などが“発明の実施の形態”として挙げられ、“発明の効果”として、「タリビッドの半分の量で同程度の抗菌活性を示し、不眠等の副作用が減少したこと」が明記されている。

<日本特許>

タリビッド										
発明者	発明の名称	優先権主張	特許出願	出願日	特許公開 (JPA)	公開日	特許公告 (JPB)	公告日	特許 (B2)	登録日
早川勇夫・平光時幸・田中良明	ピリド[1,2,3-de][1,4]ペンゾオキサジン誘導体		昭55-121540	1980/9/2	昭57-046986	1982/3/17	昭61-011955	1986/4/5	1346589	
	ピリドペンゾオキサジン誘導体		昭62-12254	1980/9/2	昭62-187473	1987/8/15	昭62-56154	1987/11/24		
クラビット										
発明者	発明の名称	優先権主張	特許出願	出願日	特許公開 (JPA)	公開日	特許公告 (JPB)	公告日	特許 (B2)	登録日
早川勇夫・新子省悟・横浜秀一・今村正純・坂野勝一	ピリドペンゾオキサジン誘導体	1985/6/20, 1986/1/28	昭61-144640	1986/6/20	昭62-252790	1987/11/4	平03-027534	1991/4/16	1659502	
	ピリドペンゾオキサジン誘導体	1985/6/20, 1986/1/28	平03-078141	1986/6/20	平04-364185	1992/12/16	平07-047592	1995/5/24	2008845	

<米国特許>

タリビッド					
発明者	登録番号	特許名	優先日	出願日	公開日
Isao Hayakawa, Tokiyuki Hiramitsu, Yoshiaki Tanaka	US4382892 A	Benzoxazine derivatives	1980/9/2	1981/9/2	1983/5/10
クラビット					
発明者	登録番号	特許名	優先日	出願日	公開日
Shohgo Atarashi, Isao Hayakawa, Nobuyuki Higashihashi, Masazumi Imamura, Masayuki Ohshima, Katsuchi Sakano, Shuichi Yokohama	US5142046	Optically active pyridobenzoxazine derivatives and intermediates thereof	1985/6/20	1991/8/28	1992/8/25
	US5053407	Optically active pyridobenzoxazine derivatives and anti-microbial use	1985/6/20	1986/6/20	1991/10/1
	US4985557	Optically active pyridobenzoxazine derivatives and intermediates thereof	1985/6/20	1989/3/23	1991/1/15
Atsushi Sato, Yukio Sato, Tatsuro Sumikawa, Tazuo Uemura	US5545737	Process for selectively producing an (S)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7h-pyrido (1,2,3, -de) (1,4) benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate or monohydrate	1990/3/1	1994/1/18	1996/8/13

<関連する用途特許>

派生特許										
発明者	発明の名称	優先権主張	特許出願	出願日	特許公開 (JPA)	公開日	特許公告 (JPB)	公告日	特許 (B2)	登録日
藤原敏洋・江幡勉	縮合オキサジンの製法	1987/12/28	昭63-330030	1988/12/27	平01-250369	1989/10/5			2769174	1998/4/10
	プロボキシベンゼン誘導体およびその製法	1988/3/31	昭63-325375	1988/12/23	平02-732	1990/1/5			2612327	1997/2/27
佐藤耕司・高柳佳弘・岡野克彦・中山敬司・井村明弘・伊藤幹広・八木努・小林幸業・長井智之	ベンゾオキサジン誘導体の製造法およびその製造中間体	1999/9/8,	2001-522228	2000/9/7					4302350	2009/7/22
		1999/9/30,								
		2000/8/8								
参考										
発明者	発明の名称	優先権主張	特許出願	出願日	特許公開 (JPA)	公開日	特許公告 (JPB)	公告日	特許 (B2)	登録日
佐用登・雲林秀徳・芥川進・野依良治・高谷秀正	光学活性アルコールの製造方法		昭62-152483	1987/6/19	昭63-316744	1988/12/26	平6-4544	1994/1/19		

A1.2 発明の内容を最初に記述した科学技術文献（基本論文）

クラビットの特性・特徴を包括的に記述した最初の文献として、1986年に公刊された以下の文献が挙げられる。そのうち、Hayakawa et al. (1986) は合成および光学分割および薬理の手法について、Sakano et al. (1987) は不斉水解法について記述している。

- Hayakawa, I., Atarashi, S., Yokohama, S., Imamura, M., Sakano, K., Furukawa, M., 1986. "Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin," *Atimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29(1): 163–164.
- Sakano K., Yokoyama, S., Hayakawa, I., Atarashi, S., Kadoya S., 1987. "Optical Resolution of (R,S)-3-Acetoxyethyl-7,8-difluoro-2,3-dihydro-4H[1,4]benzoxazine," *Agric. Biol. Chem.*, 51(5), 1265-1270.

A1.3 医薬品の発明・開発過程を総合的に記述した文献

学術文献としてクラビットの研究開発過程が総合的に記述された文献として、早川・藤原・江幡 (1996) および早川 (1999) が挙げられる。

早川勇夫・藤原敏洋・江幡勉, 1996. 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド), レボフロキサシン (クラビット) の開発と企業化」『有機合成化学協会誌』 54(1), 76-81.

早川勇夫 1999. 「クラビット/レボフロキサシン開発の経緯 (ニューキノロン系合成抗菌薬)」『化学と教育』 47(11), 741-743.

A2 引用分析

A2.1 基本特許の後方引用分析

クラビットの基本特許では、特許文献が7編引用されている。特許文献では、従来技術としてのタリビッド基本特許が引用され、また発明の構成に関わる特許が3編引用されている。これらの特許のうち、タリビッド基本特許および製造方法に関わる特許には早川が発明者のひとりとして名を連ねている。

(日本特許)

<引用特許>

引用特許	出願日	公開日	特許出願人 発明者	特許名称	引用目的
特開S57-46986	1980/9/2	1982/3/17	第一製薬 早川勇夫・平光時幸・田中良明	ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン誘導体	従来技術、発明の構成、参考文献。
特開S58-29789	1981/8/17	1983/2/22	第一製薬 城室史郎・鶴見秀昭	ピリドベンゾオキサジン誘導体およびその製法	発明の構成
特開S58-43977	1981/9/9	1983/3/14	第一製薬 城室史郎・鶴見秀昭	ピリドベンゾオキサジン誘導体の製法	発明の構成
特開S58-72588	1981/10/27	1983/4/30	第一製薬 田中良明・早川勇夫	ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン誘導体の製造法	発明の構成
米国特許 第4382892号	1981/9/2	1983/5/10	Daiichi Seiyaku Co., Ltd. Isao Hayakawa, Tokiyuki Hiramitsu, Yoshiaki Tanaka	Benzoxazine derivatives	各国における投与量
欧州特許 0047005-A	1981/8/28	1982/3/10	Daiichi Seiyaku Co., Ltd.	Benzoxazine derivatives	各国における投与量
特開S60-078986	1983/10/7	1985/5/4	第一製薬 藤原敏洋・鶴見秀昭・佐藤幸雄	オキサジン誘導体の製造法	参考文献

(米国特許)

<引用特許>

特許番号	出願日	公開日	特許出願人	特許名
US4382892	1981/9/2	1983/5/10	Daiichi Seiyaku Co., Ltd.	Benzoxazine derivatives
EP0047005B1	1981/8/28	1984/11/14	Daiichi Seiyaku Co., Ltd.	Benzoxazine derivatives
US4607046	1982/2/10	1986/8/19	Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.	4-(1-imidazolylmethyl)cinnamic acid hydrochloride monohydrate and pharmaceutical compositions
US4628111	1985/4/16	1986/12/9	Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha	N-benzyloxycarbonyl-L-threonine amide hemihydrate
US5053407	1986/6/20	1991/10/1	Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.	Optically active pyridobenzoxazine derivatives and anti-microbial use
US5098911	1991/1/2	1992/3/24	Ciba-Geigy Corporation	Hemihydrate of 4-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzoxazole hydrochloride
EP0206283A2	1986/6/20	1986/12/30	Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.	Optically active pyridobenzoxazine derivatives
EP0354453A2	1989/8/1	1990/2/14	Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.	Antimicrobial agent for animals
WO1990004592A1	1989/10/13	1990/5/3	Huhtamaeki Oy	Novel s-timolol derivative and process for its preparation

A2.2 基本論文の後方引用分析

基本論文 (Hayakawa et al., 1986) の 7 件の引用文献の内訳は, 従来技術 6 件 (既存の化合物に関連するもの 4 件, 光学異性体に関するもの 1 件, タリビッドに関するもの 1 件), 作用機序に関するもの 1 件である。

AGUI, H; MITANI, T; IZAWA, A; KOMATSU, T; NAKAGOME, T.

1977. "STUDIES ON QUINOLINE DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS 5. SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NOVEL 1-ALKOXY-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLINECARBOXYLIC ACIDS." *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, 20(6), 791-796.

Albrecht, R

1977. "Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type."

Progress in drug research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progrès des recherches pharmaceutiques, 21, 9-104.

GANGULY, AK; GIRIJAVALLABHAN, VM; MCCOMBIE, S; PINTO, P; RIZVI, R; JEFFREY, PD; LIN, S.

1982. "SYNTHESIS OF SCH-29482 - A NOVEL PENEM ANTIBIOTIC."

JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 9, 1-5.

HAYAKAWA, I; HIRAMITSU, T; TANAKA, Y

1984. "SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SUBSTITUTED 7-OXO-2,3-DIHYDRO-7H-PYRIDO[1,2,3-DE][1,4]BENZOXAZINE-6-CARBOXYLIC ACIDS."

CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 32(12), 4907-4913.

LESHER, GY; GRUETT, MD; FROELICH, EJ; BRUNDAGE, RP; BAILEY, JH.

1962. "1,8-NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES - A NEW CLASS OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS."

JOURNAL OF MEDICINAL & PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, 5(5), 1063-&.

SUGINO, A; PEEBLES, CL; KREUZER, KN; COZZARELLI, NR.

1977. "MECHANISM OF ACTION OF NALIDIXIC-ACID - PURIFICATION OF ESCHERICHIA-COLI-NAL A GENE PRODUCT AND ITS RELATIONSHIP TO DNA GYRASE AND A NOVEL NICKING-CLOSING ENZYME."

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 74(11), 4767-4771.

WENTLAND, MP; BAILEY, DM; CORNETT, JB; DOBSON, RA; POWLES, RG; WAGNER, RB.

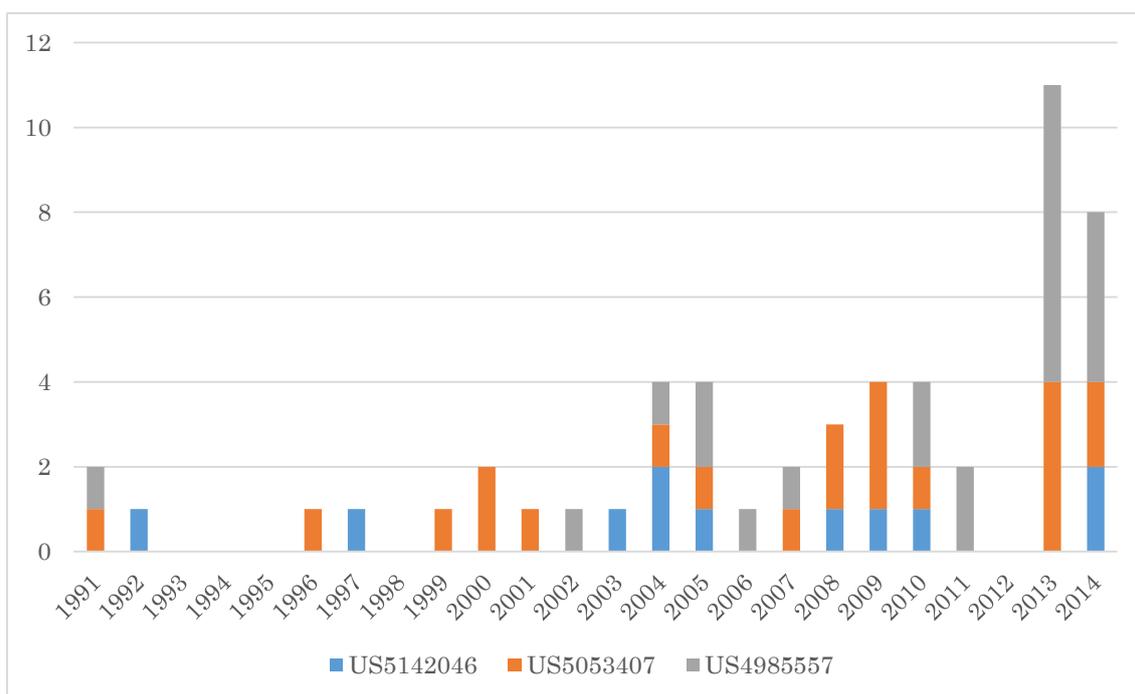
1984. "NOVEL AMINO-SUBSTITUTED 3-QUINOLINECARBOXYLIC ACID ANTIBACTERIAL AGENTS - SYNTHESIS AND STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS"

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 27(9), 1103-1108.

A2.3 基本特許の前方引用分析

- 年次被引用数推移

クラビットの基本物質特許 (US5142046, US5053407, US4985557) は 2014 年までに 54 特許からの引用が行われている。2013 年に 11 回, 2014 年に 8 回と, 近年引用数が増加している。



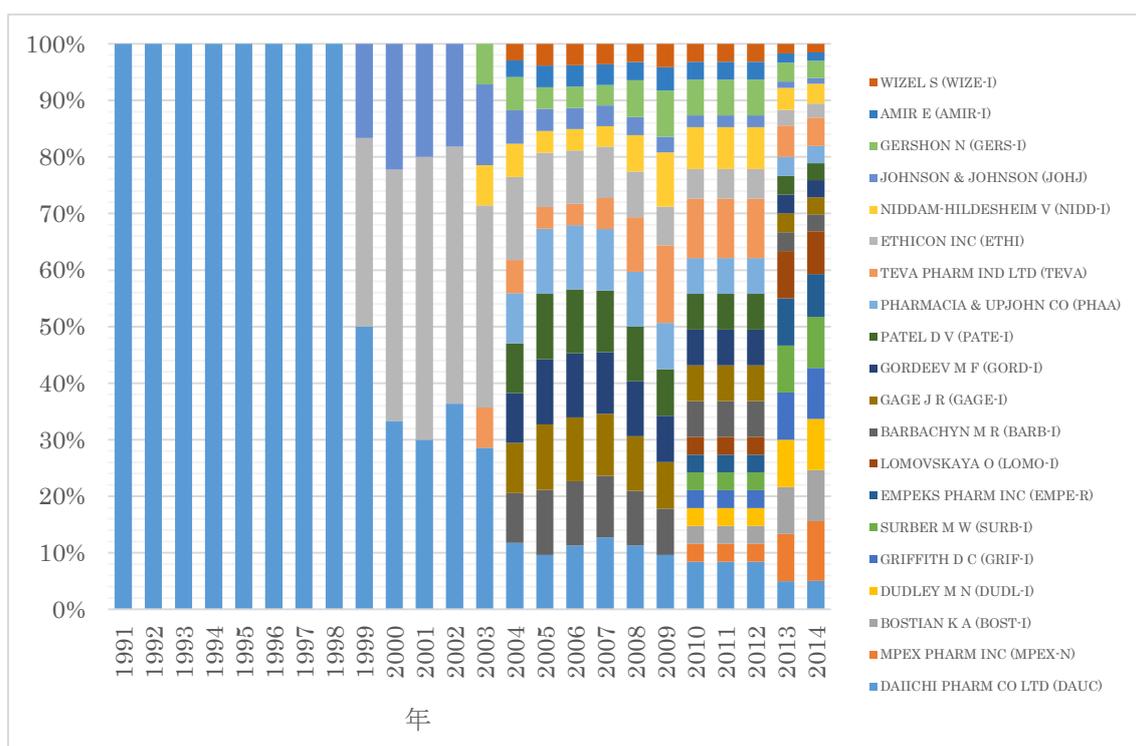
- 主な引用元組織（全期間）

基本特許を引用する主な組織を以下に示す。ジェネリック企業である TEVA PHARM が累計 25 件と最も多い。第一製薬（第一三共含む）の自己引用は 17 件である。

Company Name	US5142046	US5053407	US4985557	Total
TEVA PHARM IND LTD (TEVA)	10	15		25
MPEX PHARM INC (MPEX-N)	7	7	7	21
GRIFFITH D C (GRIF-I)	6	6	6	18
SURBER M W (SURB-I)	6	6	6	18
BOSTIAN K A (BOST-I)	6	5	6	17
DUDLEY M N (DUDL-I)	6	5	6	17
DAIICHI PHARM CO LTD (DAUC)	2	2	13	17
EMPEKS PHARM INC (EMPE-R)	5	5	5	15
LOMOVSKAYA O (LOMO-I)	5	5	5	15
PHARMACIA & UPJOHN CO (PHAA)	6	6	2	14
NIDDAM-HILDESHEIM V (NIDD-I)	4	3		7
GERSHON N (GERS-I)	4	2		6
BARBACHYN M R (BARB-I)	2	2	2	6
GAGE J R (GAGE-I)	2	2	2	6
GORDEEV M F (GORD-I)	2	2	2	6
PATEL D V (PATE-I)	2	2	2	6
ETHICON INC (ETHI)		5		5
AMIR E (AMIR-I)	3			3
WIZEL S (WIZE-I)	3			3
JOHNSON & JOHNSON (JOHJ)		2		2
FLASHNER-BARAK M (FLAS-I)		2		2
RODNY O (RODN-I)			1	1

- 主な引用元組織の推移(全期間[累積])

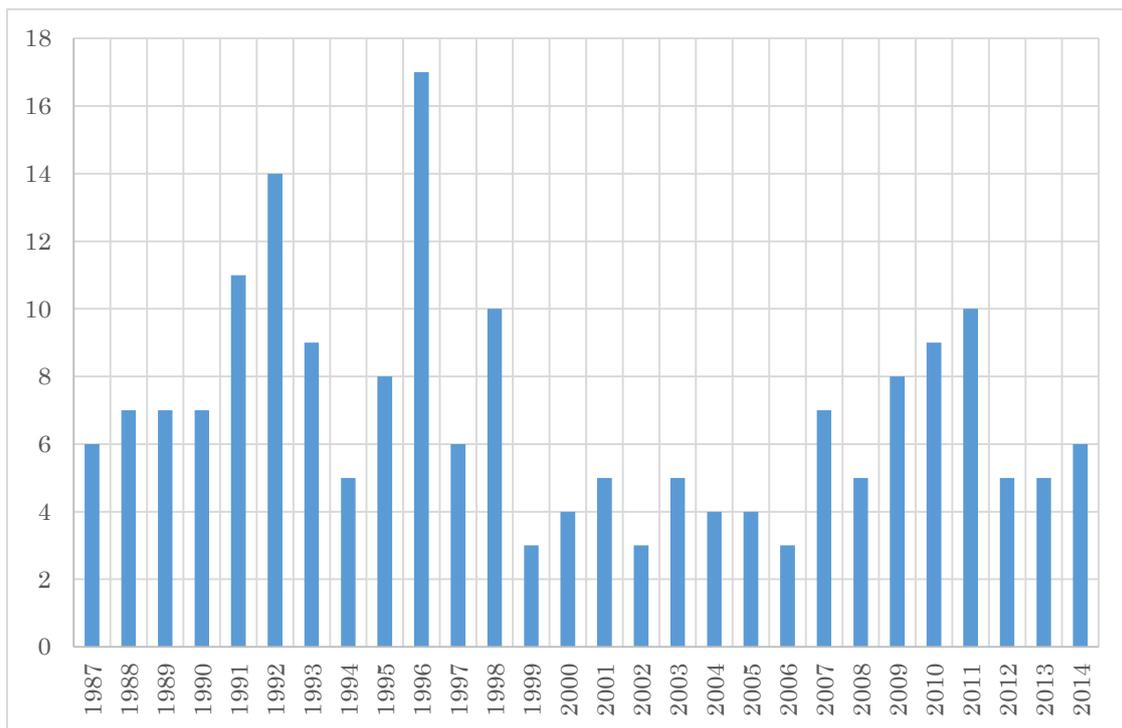
基本特許を引用する主な組織の変遷を以下の図に示す.特許出願直後は第一製薬による自社引用が数多く行われていた. 続いて, クラビットを販売するジョンソン・アンド・ジョンソンが 1999 年に特許の引用を行っている. TEVA PHAMA 社による引用は 2003 年, UP JOHN 社による引用は 2004 年より行われている. このように, 製薬会社による引用はほとんどが自社引用または導出先のメーカーであり, 競合他社あるいはバイオ企業からの引用はほとんど認められない. 一方, 特許有効期間切れの前後よりジェネリック企業による引用が増加している.



A2.4 基本論文 (Hayakawa et al., 1986) の前方引用分析

- 年次あたりの引用数

基礎論文の年ごとの被引用数推移を示す。本論文は、2014年までに通算193回引用されている。日本にてクラビットの上市申請が行われた1992年には14回引用された。引用のピークは1996年の17回である。



- 主な引用組織（全期間）

基本論文を複数回引用した組織を以下に示す。第一製薬による自己引用数は18%と全体の10%弱である。大学組織からの引用が大勢を占める。また、製薬企業では Abbott Labs (3件)、Bristol Myers Squibb Co (3件)などが複数回引用を行っているが、ニューキノロン系合成抗菌薬の開発を実施していた日本の製薬企業は引用を行っていない。

引用元組織	件数
Daiichi Pharmaceutical Co Ltd	18
Inha Univ	5

HOECHST MARION ROUSSEL	4
Tianjin Univ	4
Yeungnam Univ	4
Abbott Labs	3
Bristol Myers Squibb Co	3
Carl von Ossietzky Univ Oldenburg	3
Chinese Acad Sci	3
Harvard Univ	3
Pusan Natl Univ	3
Russian Acad Sci	3
WAYNE STATE UNIV	3

- 引用先分類 (subject category; 全期間)

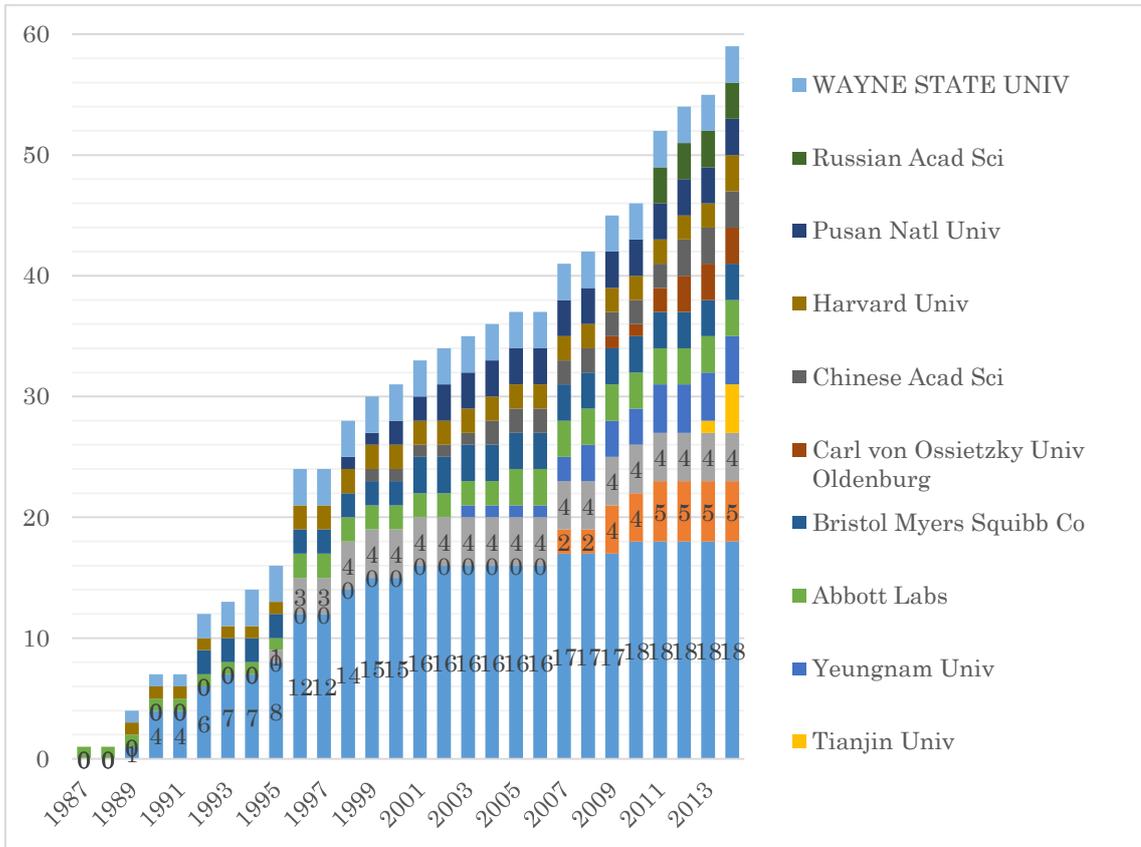
基本論文の主な引用先をリサーチエリアごとに分類した表を以下に示す。”Pharmacology & Pharmacy” および “Chemistry”, クラビットに大きく関連する “Infectious Diseases” 分野などで多くの引用が行われていることが確認できる.

No	リサーチエリア	論文数
1	Pharmacology & Pharmacy	96
2	Chemistry	95
3	Microbiology	38
4	Biochemistry & Molecular Biology	20
5	Infectious Diseases	12
6	Toxicology	8
7	Biotechnology & Applied Microbiology	4
8	Immunology	4
9	Oncology	4
10	Ophthalmology	4

11	Engineering	3
12	Cell Biology	2
13	Biophysics	1
14	Electrochemistry	1
15	Genetics & Heredity	1
16	Marine & Freshwater Biology	1
17	Public, Environmental & Occupational Health	1
18	Respiratory System	1
19	Veterinary Sciences	1
20	Virology	1

・ 主な引用元組織の推移(全期間[累積])

基礎論文を引用する主な組織の引用数の推移を下図に求めた。Abbott は初期の段階から引用を行っていること、第一製薬の引用数は 1996 年以降増加していること等が確認できる。



引用文献

- i 早川勇夫 (2010) "キノロン系合成抗菌薬：オフロキサシン, レボフロキサシン, シタフロキサシンの創薬物語", *ファルマシア*, 46(6), pp.526-531.
- ii 早川勇夫, 半田光, 古濱和久, 采孟, 佐藤謙一 (2010) “広範囲樹の論系抗菌薬レボフロキサシンの研究開発”, *大河内記念技術賞*, pp.43-58.
- iii 早川勇夫, 半田光, 古濱和久, 采孟, 佐藤謙一 (2010) “広範囲樹の論系抗菌薬レボフロキサシンの研究開発”, *大河内記念技術賞*, pp.43-58.
- iv 戸塚恭一, 河野茂, 松本哲朗, 砂川慶介, 柴考也 (2009) Levofloxacin 500mg 1日1回・信用法・用量-, *日本化学療法学会雑誌*, 57, 5, pp.441-422.
- v 佐藤謙一 (2006) キノロン系合成抗菌薬の探索・開発研究, *千葉大学真菌医薬研究センター報告*, 10, pp.69-73
- vi 佐藤謙一 (2006) キノロン系合成抗菌薬の探索・開発研究, *千葉大学真菌医薬研究センター報告*, 10, pp.69-73
- vii 佐藤謙一 (2006) キノロン系合成抗菌薬の探索・開発研究, *千葉大学真菌医薬研究センター報告*, 10, pp.69-73
- viii 高橋寿, 早川勇夫, 秋元健 (2003) キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷, *薬史学雑誌*, 38, 2, pp.161-179.
- ix 『第一製薬 90 年史』, p.34
- x 早川勇夫 (1999), 「クラビット/レボフロキサシンの開発経緯 (ニューキノロン系合成抗菌薬)」 *化学と教育*, 47, 11, pp.740-743
- xi クラビット(R) 開発ストーリー-孤独な戦いから生まれたもの, 第一三共株式会社 研究開発情報, www.daiichisankyo.co.jp/rd/newdrug_story/cravit/01/index.html [2012.04.22 閲覧]
- xii 第一製薬株式会社, 『第一製薬 80 年史』, pp.242-244.

-
- xiii 第一製薬株式会社, 『第一製薬 90 年史』, pp.180-181.
- xiv クラビット(R) 開発ストーリー-孤独な戦いから生まれたもの, 第一三共株式会社 研究開発情報, www.daiichisankyo.co.jp/rd/newdrug_story/cravit/01/index.html [2012.04.22 閲覧]
- xv 早川勇夫, 半田光, 古濱和久, 采孟, 佐藤謙一 (2010) “広範囲樹の論系抗菌薬レボフロキサシンの研究開発”, 大河内記念技術賞, pp.43-58.
- xvi 早川勇夫 (1991), フッ素を入れたら薬が出来た, ファルマシア, 27, 10, pp.1009-1011.
- xvii 第一製薬株式会社, 『第一製薬 90 年史』, pp.180-181.
- xviii 早川勇夫, 半田光, 古濱和久, 采孟, 佐藤謙一 (2010) “広範囲樹の論系抗菌薬レボフロキサシンの研究開発”, 大河内記念技術賞, pp.43-58.
- xix 日本機械工業連合会 研究産業協会 (1995) 「抗菌薬 “タリビッド・クラビット” の開発」, 『100 の技術者魂: あの製品はこうして生まれた: 1』, pp.98-105
- xx 早川勇夫 (2010) "キノロン系合成抗菌薬: オフロキサシン, レボフロキサシン, シタフロキサシンの創薬物語", ファルマシア, 46(6), pp.526-531.
- xxi Hayakawa, Isao., Hiramitsu, Tokiyuki., Tanaka, Yoshiaki., (1984) “Synthesis and Antibacterial Activities of Substituted 7-Oxo-2,3-dihydro-7h-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic Acids”, Chem. Pharm. Bull, 32, 12, pp.4907-4913.
- xxii Sato, Kenichi., Matuura, Yoshiharu., Inoue, Matsuhisa., Une, Tsumotsu., Osada, Yasuaki., Ogawa, Hidemasa., Mitsuhashi, Susumu. (1982) “In Vitro and In Vivo Activity of DL-8280, a New Oxazine Derivative”, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 22, 4, pp.548-553.
- xxiii 早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, 有機合成化学協会誌, 54, 1, pp.62-67.
- xxiv 昭 58-29789, 城室史郎, 鶴見秀昭 (第一製薬株式会社) "ペリドベンズオキサジン誘導体

およびその製造法", 日本国特許庁 公開特許公報

xxvi早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, 有機合成化学協会誌, 54, 1, pp.62-67.

xxvii一原 規方, 立澤 晴男, 津村 光義, 采 孟, 佐藤 敬喜 (1984) DL-8280 の第一相臨床試験, *Chemotherapy*, 32, S1, pp.118-149

xxviii小林 宏行, 高村 研二, 河野 浩太, 小野寺 壮吉, 佐々木 信博, 長浜 文雄, 川上 義和, 本間 行彦, 松崎 道幸, 谷村 一則, 井上 幹朗, 斎藤 玲, 富沢 磨須美, 中山 一朗, 平賀 洋明, 菊地 弘毅, 山本 朝子, 武部 和夫, 小沼 富男, 田村 豊一, 吉田 秀一朗, 落合 滋, 苅谷 克俊, 山中 明子, 榎木 尚義, 岡本 勝博, 田村 昌士, 伊藤 隆司, 根本 義勝, 佐藤 清紀, 井田 士朗, 滝島 任, 今野 淳, 大泉 耕太郎, 青沼 清一, 林 泉, 阿部 達也, 青柳 昭雄, 小泉 雄一, 勝 正孝, 安達 正則, 武田 元, 関根 理, 薄田 芳丸, 青木 信樹, 新田 功, 渡辺 京子, 山作 房之輔, 鈴木 康稔, 斎藤 篤, 柴 孝也, 宮原 正, 中川 圭一, 渡辺 健太郎, 小山 優, 福井 洸, 真下 啓明, 山根 至二, 花岡 和明, 谷本 普一, 中森 祥隆, 蝶名林 直彦, 吉村 邦彦, 中谷 龍王, 中田 紘一郎, 池本 秀雄, 渡辺 一功, 島田 馨, 浦山 京子, 稲松 孝思, 船津 雄三, 東 冬彦, 滝沢 敬夫, 玉置 淳, 可部 順三郎, 石橋 弘義, 加藤 真砂子, 伊藤 敏雄, 藤森 一平, 小林 芳夫, 小花 光夫, 小田切 繁樹, 池田 大忠, 鈴木 周雄, 室橋 光宇, 金子 保, 深谷 一太, 松本 文夫, 大山 馨, 鈴木 国功, 下方 薫, 西脇 敬祐, 酒井 秀造, 森瀬 雅典, 戸谷 康信, 加藤 政仁, 武内 俊彦, 花木 英和, 北浦 三郎, 山本 俊幸, 鳥飼 勝隆, 安部 陽一, 前川 暢夫, 中西 通泰, 岩田 猛邦, 種田 和清, 網谷 良一, 望月 吉郎, 田口 善夫, 稲葉 宣雄, 小田 芳郎, 鍵岡 朗, 辻野 博之, 中井 準, 石原 享介, 坂本 広子, 山肩 葉子, 三木 文雄, 高松 健次, 岡本 緩子, 前原 敬吾, 吉岡 宗, 飯田 夕, 安永 幸二郎, 大久保 滉, 上田 良弘, 副島 林造, 二木 芳人, 中浜 力, 渡辺 正俊, 日野 二郎, 栗村 統, 荒谷 義彦, 佐々木 英夫, 福原 弘文, 西本 幸男, 山木戸 道郎, 岩本 恵子,

小泊 直美, 螺良 英郎, 田村 正和, 大口 秀利, 沢江 義郎, 岡田 薫, 熊谷 幸雄, 長野 準, 鶴谷 秀人, 岸川 禮子, 糸賀 敬, 那須 勝, 後藤 純, 原 耕平, 斎藤 厚, 山口 恵三, 鈴山 洋司, 重野 芳輝, 渡辺 講一, 中野 正心, 池辺 璋, 石崎 驍, 籠手田 恒敏, 松本 慶蔵, 宍戸 春美, 工藤 國夫, 木村 久男, 安藤 正幸, 杉本 峯晴, 菅 守隆, 福田 安嗣, 徳永 勝正, 徳臣 晴比古, 志摩 清, 樋口 定信, 岳中 耐夫, 小張 一峰, 中富 昌夫, 伊良部 勇栄

(1984) 呼吸器感染症に対する DL-8280 と Amoxicillin の薬効比較試験, *Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*, 58, 6, pp.525-555.

xxx 藤田 恵一, 中野 峰生, 野波 英一郎, 紫芝 敬子, 勝俣 道夫, 堀江 道茂, 渡辺 亮治, 久木田 淳, 渡辺 晋一, 染谷 通, 下妻 直郎, 古江 増隆, 岩田 充, 高橋 久, 竹島 真徳, 三浦 祐晶, 小林 仁, 野平 千賀子, 小野塚 役, 伊藤 正俊, 細野 久美子, 富沢 尊儀, 山口 淳子, 木下 三和子, 本田 光芳, 佐藤 元泰, 楠 万左子, 藤岡 三千, 西脇 宗一, 日野 治子, 北島 拓彌, 安西 喬, 佐藤 昌三, 実川 久美子, 笹川 正二, 新村 真人, 戸沢 孝之, 辻 和男, 朝田 康夫, 菱川 秀夫, 野原 望, 梅村 茂夫, 荒田 次郎, 山本 康生, 占部 治邦, 仁位 泰樹, 陣内 恭子, 小川 暢也 (1984). 浅在性化膿性疾患に対する DL-8280 と Cefaclor との二重盲検比較臨床試験成績, *感染症学雑誌*, 58, 9, pp.793-819.

xxx 早川勇夫 (2010) "キノロン系合成抗菌薬：オフロキサシン, レボフロキサシン, シタフロキサシンの創薬物語", *ファルマシア*, 46(6), pp.526-531.

xxxi 第一製薬株式会社, 『第一製薬 90 年史』, pp.208

xxxii 早川勇夫 (2005), 「レボフロキサシン(「クラビット」)開発の思い出」, 『第一製薬 90 年史』, pp. 255-256.

xxxiii 早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビット(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, *有機合成化学協会誌*, 54, 1, pp.62-67.

xxxiv 大類洋, 赤坂和昭, 今泉啓一郎 (2003) ジオステレオマー法の問題点を克服した超高

感度遠隔位不斉識別法の開発と生理活性天然物の絶対位置決定への応用, 科学と生物, 41, 10, pp.691-698.

xxxvii 早川勇夫 (2010) "キノロン系合成抗菌薬：オフロキサシン, レボフロキサシン, シタフロキサシンの創薬物語", ファルマシア, 46(6), pp.526-531.

xxxviii 第一製薬株式会社, 『第一製薬 90 年史』, pp.216

xxxix Hayakawa, Isao., Atarashi, Shohgo., Yokohama, Shuichi., Imamura, Masazumi., Sakano, Katsu-Ichi., Fukuyama, Minoru. (1986) "Synthesis and Antibacterial Activities of Optically Active Ofloxacin", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 29 (1), pp.163-164.

xi 早川勇夫, 半田光, 古濱和久, 采孟, 佐藤謙一 (2010) "広範囲樹の論系抗菌薬レボフロキサシンの研究開発", 大河内記念技術賞, pp.43-58.

xli 早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, 有機合成化学協会誌, 54, 1, pp.62-67.

xlii 早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, 有機合成化学協会誌, 54, 1, pp.62-67.

xliii 平 1-175975, 藤原敏洋, 横田卓士 (第一製薬株式会社) (S)-ベンゾオキサジン誘導体の製法, 日本国特許庁 公開特許公報

xliv 平 1-180867, 藤原敏洋, 佐藤幸雄 (第一製薬株式会社) 光学分割法, 日本国特許庁 公開特許公報

xlv 平 1-131168, 藤原敏洋, 鶴見秀昭 (第一製薬株式会社) ベンゾオキサジン誘導体の製法, 日本国特許庁 公開特許公報

xlvi 昭 62-145088, ミヒヤエル・シユリーパー, クラウス・グローエ (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 鏡像異性体的に純粋な 1,8-橋がけされた 4-キノロン-3-カルボン酸, 日

本国特許庁 公開特許公報

xlvi PARIKH, VD., FRAY, AH., KLEINMAN, EF. (1988). "SYNTHESIS OF 8,9-DIFLUORO-2-METHYL-6-OXO-1,2-DIHYDROPYRROLO[3,2,1-IJ]QUINOLINE-5-CARBOXYLIC ACID". *Journal of heterocyclic chemistry*, 25, 5, pp.1567-1569.

xlvi US4636506, Paul J. Gilligan, Paul R. McGuirk, Michael J. Witty (Pfizer, Inc.)

Bactericides, staphylococcus, 米国公開特許

xlvi 早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, *有機合成化学協会誌*, 54, 1, pp.62-67.

lvii 平 01-250369, 藤原敏洋, 江幡勉 (第一製薬株式会社) 縮合オキサジンの製法, 日本国特許庁 公開特許公報

lviii 平 02-732, 藤原敏洋, 江幡勉 (第一製薬株式会社) プロボキシベンゼン誘導体およびその製法, 日本国特許庁 公開特許公報

lix 早川勇夫, 藤原敏洋, 江幡勉 (1996) 「キノロン系合成抗菌薬オフロキサシン (タリビッド(R)), レボフロキサシン (クラビット(R)) の開発と企業化」, *有機合成化学協会誌*, 54, 1, pp.62-67.

lx 早川勇夫 (2010) "キノロン系合成抗菌薬：オフロキサシン, レボフロキサシン, シタフロキサシンの創薬物語", *ファルマシア*, 46(6), pp.526-531.

lxi Shiba, Kohya., Sakai, Osamu., Shimada, Jingoro., Okazaki, Osamu., Aoki, Hiroyuki., Hokusui, Hideo., (1992) Effects of Antacids, Ferrous Sulfate, and Ranitidine on Absorption of DR-3355 in Humans, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36, 10, pp.2270-2274.

lxii Nakashima, Mitsuyoshi., Uematsu, Toshihiko., Kanamaru, Mitsutaka., Okazaki, Osamu., Hokusui, Hideo. (1992) Phase I Study of Levofloxacin, (S)-(-)-Ofloxacin, *Jpn J Clin Pharmacol Ther*, 23, 2, pp.515-520.

lvi Nakashima, M., Uematsu, T., Kanamaru, M., Okazaki, O., Hashimoto, S., Tachiawa, H. (1988) "Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers", Program abstract of "28th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Washington, D.C.", abstr. 951, p.278

lvii 斎藤厚, 伊良部勇栄, 普久原浩, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 渡辺彰, 小林宏行, 押谷浩, 中田紘一郎, 中森祥隆, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 松本文夫, 今井健郎, 山本俊幸, 鈴木幹三, 山本和英, 副島林造, 沖本二郎, 中川義久, 角優, 那須勝, 重野秀明, 後藤純, 永井寛之, 山崎透, 原耕平, 道津安正, 須山尚史, 富田弘志, 崎戸修, 松本慶蔵, 田中宏史, 小川暢也, 山口恵三 (1992) 慢性下気道感染症に対する Levofloxacin(LVFX)の用量比較臨床試験, Chemotherapy, 40, S3, pp.75-96.

lviii 河田幸道, 熊本悦明, 阿曾佳郎, 町田豊平, 斎藤功, 名出頼男, 岡田謙一郎, 守殿貞夫, 大森弘之, 熊澤浄一, 大井好忠, 上野一恵, 小川暢也 (1992) 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin の臨床用量の検討, Chemotherapy, 40, S3, pp.210-229.

lix 石井哲夫, 高山幹子, 海野徳二, 内藤義弘, 柳内統, 坂本伸雄, 林達哉, 北南和彦, 犬山征夫, 佐藤信清, 立木孝, 村井和夫, 斉藤達雄, 阿部隆, 宍戸潔, 小笠原眞, 高坂知節, 小林俊光, 佐竹順一, 桜井時雄, 池田勝久, 大谷巖, 相川通, 三宅浩郷, 新川敦, 木村栄成, 小川裕, 橋田豊, 坂井真, 佐藤むつみ, 村上嘉彦, 荻野純, 藤森功, 中野雄一, 新島元, 長谷川聡, 高橋姿, 馬場駿吉, 宮本直哉, 伊藤晴夫, 東内朗, 島田純一郎, 永田総一郎, 岩田重信, 内藤雅夫, 高須昭彦, 西村忠郎, 八木沢幹夫, 大森琢也, 古川亙, 木村恭之, 中井義明, 小西一夫, 松永享, 荻野仁, 原田保, 石田稔, 金聖眞, 守田雅弘, 津田守, 長谷川哲, 奥村新一, 三代康雄, 尾崎康弘, 浅井英世, 野入輝久, 神島俊子, 高橋佳文, 宮本浩明, 桃田栄蔵, 仙波治, 天津陸郎, 牧野邦彦, 後藤友佳子, 原田康夫, 平川勝洋, 夜陣紘治, 田頭宣治, 鈴木衛, 黒川道徳, 二宮優子, 世良公志, 高須賀信夫, 茂木五郎, 川内秀之, 金田規嗣, 田中隆博, 大山勝, 昇卓夫, 島哲也, 松永信也, 大野文夫, 花牟礼豊, 河野もと子, 清田隆二, 森山一郎, 鱒坂孝二, 深水浩三, 宮崎康博, 飯田富美子, 徳重栄一郎, 福島泰裕, 小幡悦朗, 小川和昭,

伊東一則, 内藪明裕, 出口浩一 (1992) Levofloxacin の中耳炎および外耳炎に対する第 III 相一般臨床試験, *Chemotherapy*, 40, S-3, pp.334-351.

^{lx} 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 梅木茂宣, 角優, 玉田貞雄, 窪田好史, 斎藤玲, 中山一朗, 富澤磨須美, 平賀洋明, 大道光秀, 田村昌士, 小西一樹, 小林仁, 前田志津子, 毛利孝, 瀧島任, 丹野恭夫, 大泉耕太郎, 島田馨, 小林宏行, 武田博明, 酒井紀, 嶋田甚五郎, 柴孝也, 吉田正樹, 谷本普一, 小原一夫, 池本秀雄, 森健, 中田紘一郎, 中森祥隆, 中谷龍王, 林泉, 宍戸春美, 川上健司, 入交昭一郎, 小花光夫, 松本文夫, 今井健郎, 小田切繁樹, 鈴木周雄, 芦刈靖彦, 天野泰嗣, 庄司晃, 佐久間隆, 関根理, 鈴木康稔, 青木信樹, 佐竹辰夫, 高木健三, 山木健市三木文雄, 中島重徳, 藤田悦生, 秋山裕由, 波津龍平, 寺本和弘, 櫻田隆一, 西村直己, 瀬口光代, 三笠桂一, 澤木政好, 成田亘啓, 松島敏春, 田野吉彦, 栗村統, 澤江義郎, 原耕平, 古賀宏延, 新北浩樹, 大坪孝和, 井上祐一, 福島喜代康, 増山泰治, 松本慶蔵, 真崎宏則, 田中宏史, 山本眞志, 石川秀文, 志摩清, 岳中耐夫, 那須勝, 後藤陽一郎, 永井寛之, 山崎透, 斎藤厚, 小川暢也, 賀来満夫, 菅原和行, 山口恵三 (1992) 慢性下気道感染症に対する

Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.97-120.

^{lxi} 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 梅木茂宣, 角優, 玉田貞雄, 窪田好史, 斎藤玲, 武部利夫, 馬場恒春, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 渡辺彰, 滝沢茂夫, 吉田司, 武内健一, 伊藤利治, 金山広海, 勝正孝, 石井昌俊, 広瀬寛, 菊池典雄, 多部田弘士, 谷本普一, 島田馨, 佐野靖之, 宮本康文, 稲松孝思, 坂元寛志, 小平誠, 深山牧子, 小林宏行, 可部順三郎, 工藤宏一郎, 有岡仁, 小山優, 宍戸春美, 荒川正昭, 和田光一, 関根理, 鈴木康稔, 青木信樹, 三木文雄, 佐藤篤彦, 岩田政敏, 千田金吾, 須田隆文, 早川啓史, 岡野博一, 岡野昌彦, 谷口正実, 柴田昌雄, 鳥飼勝隆浜本龍生, 久世文幸, 石原亨介, 岩田猛邦, 種田和清, 田口善夫, 郡義明, 富井啓介, 螺良英郎, 中川勝, 関庚燁, 坂谷光則, 佐々木孝夫, 松本行雄, 杉本勇二, 山木戸道郎, 長谷川健司, 山岡直樹, 原耕平, 松本慶蔵, 篠田厚, 石橋凡雄, 高本正祇, 山田穂積, 加藤収, 日浦研哉, 青木洋介, 黒木茂高, 山口雅也, 斎藤厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄, 普久原浩, 城間健治, 上原

久幸、小川暢也、賀来満夫、菅原和行、山口恵三（1992）細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.121-146.

lxiii 河田幸道, 熊本悦明, 阿曾佳郎, 町田豊平, 斎藤功, 河村信夫, 大越正秋, 名出頼男, 河邊香月, 久住治男, 岡田謙一郎, 守殿貞夫, 大森弘之, 碓井亜, 香川征, 藤田幸利, 熊澤浄一, 大井好忠, 上野一恵, 小川暢也（1992）複雑性尿路感染症に対する levofloxacin と ofloxacin の比較検討, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.230-248.

lxiii 斎藤厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄, 普久原浩, 斎藤玲, 富澤磨須美, 中山一朗, 平賀洋明, 大道光秀, 武部和夫, 田村昌士, 小西一樹, 守義明, 水野紹夫, 小原秋穂, 瀧島任, 丹野恭夫, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 渡辺彰, 中井祐之, 斎藤純一, 今野淳, 新藤哲, 長井弘策, 新妻一直, 勝正孝, 広瀬寛, 石井昌俊, 嶋田甚五郎, 柴孝也, 吉田正樹, 酒井紀, 谷本普一, 小原一夫, 清水喜八郎, 戸塚恭一, 片平潤一, 島田馨, 後藤元, 岡慎一, 緒形芳久, 稲松孝思, 増田義重, 坂元寛志, 巨島文子, 小平誠, 佐野靖之, 宮本康文, 小林宏行, 池本秀雄, 森健, 稲垣正義, 中田紘一郎, 中森祥隆, 中谷龍王, 河合健, 本間光夫, 可部順三郎, 工藤宏一郎, 有岡仁, 小山優, 宍戸春美, 菊池典雄, 猪狩英俊, 多部田弘士, 小田切繁樹, 鈴木周雄, 高橋宏, 高橋健一, 芦苜靖彦, 萩原恵里, 天野泰嗣, 庄司晃, 松本文夫, 今井健郎, 入交昭一郎, 松岡康夫, 小花光夫, 荒川正昭, 和田光一, 塚田弘樹, 川島崇, 関根理, 鈴木康稔, 宇野勝次, 青木信樹, 佐藤篤彦, 岩田政敏, 千田金吾, 志知泉, 岡野博一, 岡野昌彦, 谷口正実, 佐竹辰夫, 高木健三, 山木健市, 宮武博之, 山本俊幸, 鈴木幹三, 足立暁, 松浦徹, 久世文幸, 池上達義, 鈴木克洋, 坂東憲司, 千葉秀, 長谷川吉則, 縄田隆平, 稲葉宣雄, 鍵岡朗, 長谷光雄, 螺良英郎, 中川勝, 岸本進, 大澤仲昭, 五十嵐敢, 小牟田清, 前田恵治, 坂谷光則, 曾根未年生, 高橋安毅, 岡田達也, 小河原光正, 東野一彌, 中野孝司, 三木文雄, 中島重徳, 保川淳, 成田宣啓, 澤木政好, 三笠桂一, 副島林造, 沖本二郎, 角優, 松島敏春, 田野吉彦, 佐々木孝夫, 松本行雄, 杉本勇二, 山木戸道郎, 長谷川健司, 栗村統, 澤江義郎, 高木宏治, 下野信行, 篠田厚, 石橋凡雄, 高本正祇, 山田穂積, 加藤収, 青木洋介, 黒木茂高, 原耕平, 古賀

宏延, 福島喜代康, 中村久助, 神田哲郎, 石黒美矢子, 木谷崇和, 草野史郎, 松本慶蔵, 真崎宏則, 田中宏史, 那須勝, 後藤陽一郎, 永井寛之, 山崎透, 田代隆良, 岳中耐夫, 志摩清, 賀来満夫, 菅原和行, 山口恵三 (1992) 内科領域感染症に対する Levofloxacin の臨床評価, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.147-169.

lxiv 村田三紗子, 大西健児, 入交昭一郎, 松岡康夫, 小花光夫, 富沢功, 滝沢慶彦, 新田義朗, 相楽裕子, 佐藤純一, 角田隆文, 山口剛, 増田剛太, 根岸昌功, 味澤篤, 星野重二, 松本文夫, 今井健郎, 天野富貴子, 中村千衣, 村元章, 加納英行, 榊原健治, 加藤哲夫, 成瀬順, 稲本康彦, 金龍起, 赤尾満, 阪上賀洋, 山田純子, 東條周子, 川口義夫, 相坂忠一, 新美正信, 築山文昭, 栗村統, 松尾利子, 齋藤誠, 松原義雄, 今川八束, 中谷林太郎, 堀内三吉, 稲垣義雄 (1992) 感染性腸炎に対する Levofloxacin(DR-3355)の臨床的研究および感染性腸炎患者における糞便中薬剤濃度と腸内菌叢の検討, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.170-187.

lxv 河田幸道, 村上信乃, 阿曾佳郎, 町田豊平, 斎藤功, 石橋晃, 河村信美, 大越正秋, 鈴木恵三, 河邊香月, 久住治男, 岡田謙一郎, 大里和久, 守殿貞夫, 大森弘之, 碓井亜, 香川征, 藤田幸利, 熊澤浄一, 江藤耕作, 大井好忠, 出口浩一 (1992) 尿路、性器感染症に対する Levofloxacin の有用性の検討, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.249-269.

lxvi 由良二郎, 品川長夫, 石川周, 真下啓二, 鈴木勝也, 石原博, 渡辺晋, 鶴賀信篤, 榊原修, 安藤正英, 岩井昭彦, 大久保憲, 水野章, 松垣啓司, 細野進, 中村明茂, 保里恵一, 久田正純, 澤田康夫, 橋本伊久夫, 中村孝, 伊勢秀雄, 北山修, 阿部裕, 臼井律郎, 森安章人, 松野正紀, 田中隆, 岩井重富, 佐藤毅, 潮沙都也, 中山一誠, 山地恵美子, 秋枝洋三, 鈴木俊明, 渡辺哲弥, 糸川冠治, 小野成夫, 田中豊治, 加藤繁治, 深川裕明, 納賀克彦, 木下博明, 森本健, 藤本幹夫, 上田隆美, 大森国雄, 平田早苗, 山崎修, 土居進, 酒井克治, 谷村弘, 折田薫三, 合地明, 横山隆, 児玉節, 松浦雄一郎, 山本博, 春田淳, 為末敏, 黒田雄志, 西田哲郎, 志村秀彦, 出口浩一 (1992) キノロン系経口抗菌剤 Levofloxacin の外科領域感染症に対する臨床評価, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.270-285.

lxvii 高橋久, 茂木祥子, 小林深雪, 深谷徹, 大河原章, 原田昭太郎, 中西浩, 大河内仁志, 高野志津子, 玉木毅, 富澤尊儀, 向井秀樹, 山田耕次, 石橋康正, 土田哲也, 久木田淳, 石橋明, 比留間政太郎, 川田暁, 漆畑修, 松岡芳隆, 安西喬, 佐藤昌三, 北原東一, 米山英子, 佐々木映子, 本田光芳, 日野治子, 牧野寒河江, 北原比呂人, 新村真人, 澤田俊一, 始関玲子, 牧野弘和, 上出良一, 峰咲幸哲, 西川武二, 繁益弘志, 山田晴義, 朝田康夫, 二村省三, 伊庭仁樹, 中川光子, 安野洋一, 山西清文, 加賀美潔, 田村悦子, 松崎ひろみ, 堀口裕治, 立花隆夫, 伊村明浩, 副島宏美, 山岡淳一, 今村貞夫, 青島敏行, 高橋千恵, 荒田次郎, 神崎寛子, 山田琢, 梅村茂夫, 片山治子, 西原修美, 近藤明美, 藤原愉高, 三好薫, 中務晶弘, 赤木理, 中北隆, 武田克之, 内田尚之, 久保宜明, 二宮啓郎, 斎藤一夫, 原田種雄, 定本靖司, 林久, 安元慎一郎, 永江祥之介, 松本忠彦, 堀嘉昭, 原幸子, 武石正昭, 日高桂子, 佐藤恵美子, 松本忠彦, 永江祥之介, 出口浩一 (1992) Levofloxacin の皮膚科領域感染症に対する臨床的検討, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.286-305.

lxviii 松田静治, 王欣輝, 平山博章, 清水哲也, 木村広幸, 長谷川天洙, 西村恒則, 山崎知文, 溝口久富, 川村光弘, 柴田繁男, 山下幸紀, 千村哲朗, 森崎伸之, 小田隆晴, 舟山達, 矢嶋聰, 深谷孝夫, 吉田仁秋, 永井宏, 岡村けい子, 高橋徹, 高橋具視, 寺島芳輝, 楠原浩二, 落合和彦, 安江育代, 長南薫, 荒木日出之助, 木村武彦, 清水篤, 市川敬二, 福永完吾, 国井勝昭, 岩田嘉行, 曾山嘉夫, 岩崎寛和, 稲葉淳一, 斎藤正博, 沖明典, 河野圭子, 八神喜昭, 花田征治, 生田克夫, 森田康敬, 浅井孝之, 木口幹雄, 松本祐人, 野口昌良, 岡本俊充, 保條説彦, 中西正美, 玉舎輝彦, 伊藤邦彦, 和泉孝治, 山田新尚, 伏屋龍夫, 高木博, 太田俊治, 山際三郎, 岡田弘二, 保田仁介, 山元貴雄, 谷澤修, 佐治文隆, 古山将康, 中室嘉郎, 川村泰弘, 増田周司, 新海恒雄, 小尾靖江, 脇本博, 柳橋明子, 深見和之, 中村隆文, 野田起一郎, 淵勲, 藤原篤, 大浜紘三, 村上朋弘, 谷岡慶英, 加藤浩二, 山中伸一郎, 坪倉千鳥, 山本雅子, 吉村修, 加藤紘, 沼文隆, 成松昭夫, 野口博史, 石橋牧代, 高杉信義, 吉岡尚美, 田村晴代, 伊藤武久, 白川光一, 窪田孝明, 山邊徹, 吉村秀一郎, 松本真理子, 浜崎哲史, 村上誠,

藤田晃, 秦知紀, 河野雅洋, 鈴木公雄, 出口浩一 (1992) 産婦人科領域感染症に対する

Levofloxacin(LVFX)の臨床的研究, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.311-325.

^{lxix}石井哲夫, 高山幹子, 海野徳二, 内藤義弘, 柳内統, 坂本伸雄, 林達哉, 北南和彦, 犬山征夫, 佐藤信清, 立木孝, 村井和夫, 斉藤達雄, 阿部隆, 宍戸潔, 小笠原眞, 高坂知節, 小林俊光, 佐竹順一, 桜井時雄, 池田勝久, 大谷巖, 相川通, 三宅浩郷, 新川敦, 木村栄成, 小川裕, 橘田豊, 坂井真, 佐藤むつみ, 村上嘉彦, 荻野純, 藤森功, 中野雄一, 新島元, 長谷川聡, 高橋姿, 馬場駿吉, 宮本直哉, 伊藤晴夫, 東内朗, 島田純一郎, 永田総一郎, 岩田重信, 内藤雅夫, 高須昭彦, 西村忠郎, 八木沢幹夫, 大森琢也, 古川仩, 木村恭之, 中井義明, 小西一夫, 松永亨, 荻野仁, 原田保, 石田稔, 金聖眞, 守田雅弘, 津田守, 長谷川哲, 奥村新一, 三代康雄, 尾崎康弘, 浅井英世, 野入輝久, 神島俊子, 高橋佳文, 宮本浩明, 桃田栄蔵, 仙波治, 天津陸郎, 牧野邦彦, 後藤友佳子, 原田康夫, 平川勝洋, 夜陣紘治, 田頭宣治, 鈴木衛, 黒川道徳, 二宮優子, 世良公志, 高須賀信夫, 茂木五郎, 川内秀之, 金田規嗣, 田中隆博, 大山勝, 昇卓夫, 島哲也, 松永信也, 大野文夫, 花牟礼豊, 河野もと子, 清田隆二, 森山一郎, 鱒坂孝二, 深水浩三, 宮崎康博, 飯田富美子, 徳重栄一郎, 福島泰裕, 小幡悦朗, 小川和昭, 伊東一則, 内菌明裕, 出口浩一 (1992) Levofloxacin の中耳炎および外耳炎に対する第Ⅲ相一般臨床試験, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.334-351.

^{lxx}大山勝, 昇卓夫, 島哲也, 松永信也, 大野文夫, 花牟礼豊, 河野もと子, 海野徳二, 内藤義弘, 柳内統, 坂本伸雄, 林達哉, 北南和彦, 犬山征夫, 佐藤信清, 立木孝, 村井和夫, 斉藤達雄, 阿部隆, 宍戸潔, 小笠原眞, 高坂知節, 小林俊光, 佐竹順一, 桜井時雄, 池田勝久, 大谷巖, 相川通, 三宅浩郷, 新川敦, 木村栄成, 小川裕, 橘田豊, 坂井真, 佐藤むつみ, 石井哲夫, 高山幹子, 村上嘉彦, 荻野純, 藤森功, 中野雄一, 新島元, 長谷川聡, 高橋姿, 馬場駿吉, 宮本直哉, 伊藤晴夫, 東内朗, 島田純一郎, 永田総一郎, 岩田重信, 内藤雅夫, 高須昭彦, 西村忠郎, 八木沢幹夫, 大森琢也, 古川仩, 木村恭之, 中井義明, 小西一夫, 松永亨, 荻野仁, 原田保, 石田稔, 金聖眞, 守田雅弘, 津田守, 長谷川哲, 奥村新一, 三代康雄, 尾崎康弘, 浅井

英世, 野入輝久, 神島俊子, 高橋佳文, 宮本浩明, 桃田栄蔵, 仙波治, 天津睦郎, 牧野邦彦, 後藤友佳子, 原田康夫, 平川勝洋, 夜陣紘治, 田頭宣治, 鈴木衛, 黒川道徳, 二宮優子, 世良公志, 高須賀信夫, 茂木五郎, 川内秀之, 金田規嗣, 田中隆博, 清田隆二, 森山一郎, 鱒坂孝二, 深水浩三, 宮崎康博, 飯田富美子, 徳重栄一郎, 福島泰裕, 小幡悦朗, 小川和昭, 伊東一則, 内菌明裕, 出口浩一 (1992) Levofloxacin の扁桃炎, 咽喉頭炎および唾液腺炎に対する有用性検討, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.352-364.

lxxi 馬場駿吉, 宮本直哉, 海野徳二, 内藤義弘, 柳内統, 坂本伸雄, 林達哉, 北南和彦, 犬山征夫, 佐藤信清, 立木孝, 村井和夫, 斉藤達雄, 阿部隆, 宍戸潔, 小笠原眞, 高坂知節, 小林俊光, 佐竹順一, 桜井時雄, 池田勝久, 大谷巖, 相川通, 三宅浩郷, 新川敦, 木村栄成, 小川裕, 橋田豊, 坂井眞, 佐藤むつみ, 石井哲夫, 高山幹子, 村上嘉彦, 荻野純, 藤森功, 中野雄一, 新島元, 長谷川聡, 高橋姿, 伊藤晴夫, 東内朗, 島田純一郎, 永田総一郎, 岩田重信, 内藤雅夫, 高須昭彦, 西村忠郎, 八木沢幹夫, 大森琢也, 古川仩, 木村恭之, 中井義明, 小西一夫, 松永亨, 荻野仁, 原田保, 石田稔, 金聖眞, 守田雅弘, 津田守, 長谷川哲, 奥村新一, 三代康雄, 尾崎康弘, 浅井英世, 野入輝久, 神島俊子, 高橋佳文, 宮本浩明, 桃田栄蔵, 仙波治, 天津睦郎, 牧野邦彦, 後藤友佳子, 原田康夫, 平川勝洋, 夜陣紘治, 田頭宣治, 鈴木衛, 黒川道徳, 二宮優子, 世良公志, 高須賀信夫, 茂木五郎, 川内秀之, 金田規嗣, 田中隆博, 大山勝, 昇卓夫, 島哲也, 松永信也, 大野文夫, 花牟礼豊, 河野もと子, 清田隆二, 森山一郎, 鱒坂孝二, 深水浩三, 宮崎康博, 飯田富美子, 徳重栄一郎, 福島泰裕, 小幡悦朗, 小川和昭, 伊東一則, 内菌明裕, 出口浩一 (1992) Levofloxacin の副鼻腔炎に対する一般臨床試験, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.365-378.

lxxii 佐々木次郎, 森島丘, 椎木一雄, 山根伸夫, 坂本春生, 金子明寛, 佐藤田鶴子, 足立雅利, 道健一, 松田千春, 南雲正男, 大島修, 石橋克禮, 山本英雄, 山本忠, 加納欣徳, 白数力也, 田伏信, 岡野博郎, 森田章介, 下里常弘, 野村雅久, 出口浩一 (1992) Levofloxacin の歯科, 口腔外科領域感染症に対する臨床的検討, *Chemotherapy*, 40, S3, pp.379-391.

-
- lxxiii Preston, Sandra, L., Drusano, George L., Berman, Adam L., Fowler, Cynthia L., Chow, Andrew T., Dornseif, Bruce., Reichl, Veronica., Natarajan, Jaya., Corrado, Michael (1998) Pharmacodynamics of Levofloxacin A New Paradigm for Early Clinical Trials, *JAMA*, 279, 2, pp.125-129.
- lxxiv 第一製薬株式会社, 『第一製薬 90 年史』, pp.216
- lxxv 柴考也, 深瀬広幸, 杉山篤 (2009) 健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250-1000mg の第 I 相臨床試験, *日本化学療法学会雑誌*, 57, S-2, pp.1-11.
- lxxvi 戸塚恭一, 河野茂, 松本哲朗, 砂川慶介, 柴考也 (2009) Levofloxacin 500mg 1 日 1 回・信用法・用量, *日本化学療法学会雑誌*, 57, 5, pp.441-422.
- lxxvii 医薬品インタビューフォーム 日本薬局型レボフロキサシン錠 クラビット錠 250mg 500mg, クラビット細粒 10%
- lxxviii 高橋寿, 早川勇夫, 秋元健 (2003) キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷, *薬史学雑誌*, 38, 2, pp.161-179.
- lxxix クラビット(R) 開発ストーリー-孤独な戦いから生まれたもの, 第一三共株式会社 研究開発情報, www.daiichisankyo.co.jp/rd/newdrug_story/cravit/01/index.html [2012.04.22 閲覧]
- lxxx クラビット(R) 開発ストーリー-己との戦い、体制との戦い, 第一三共株式会社 研究開発情報, www.daiichisankyo.co.jp/rd/newdrug_story/cravit/02/index.html [2012.04.22 閲覧]
- lxxxix 塚崎朝子 (2013), 「クラビット (レボフロキサシン)」, 『新薬に挑んだ日本人科学者たち』, 講談社, pp.34-45.
- lxxxii 『第一製薬 80 年史』, p.244
- lxxxiii 『第一製薬 80 年史』, p.305
- lxxxiv Lesher, G. Y., E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, and R. P. Brundage. (1962) 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med.*

Pharm. Chem. 5:1063-1065.

lxxxv M.R. Jefson, P.R. McGuirk, A.E. Girard, T.D. Gootz, J.F. Barrett, Abstract of 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (1989)

lxxxvi 読売新聞 (2010), ノーベル賞受賞者を囲むフォーラム「次世代へのメッセージ」, <http://info.yomiuri.co.jp/yri/n-forum/nf2010923.htm> [2012.05.25 閲覧]

lxxxvii 野依良治 (2008) 私の履歴書, 日本経済新聞, 2008年9月23日

lxxxviii Patent Terms Extended Under 35 USC §156, <http://www.uspto.gov/patent/laws-and-regulations/patent-term-extension/patent-terms-extended-under-35-usc-156> [2015.06.30 閲覧]

lxxxix 早川勇夫, 半田光, 古濱和久, 采孟, 佐藤謙一 (2010) “広範囲樹の論系抗菌薬レボフロキサシンの研究開発”, 大河内記念技術賞, pp.43-58.

xc PubChem Open Chemistry Database, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

xcii 高橋寿, 早川勇夫, 秋元健 (2003) キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷, 薬史学雑誌, 38, 2, pp.161-179.

xciii 佐藤謙一 (2006) キノロン系合成抗菌薬の探索・開発研究, 千葉大学真菌医学研究センター報告, 10, pp.69-73.

xciv 高橋寿, 早川勇夫, 秋元健 (2003) キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷, 薬史学雑誌, 38, 2, pp.161-179.