

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：
リュープリン(JST-N-CASE02)

高田 直樹
河部 秀男

IIR Working Paper WP#14-08

2015年1月発行

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：リュープリン

2015年01月

高田直樹 一橋大学大学院商学研究科 修士課程

河部秀男 元一般社団法人バイオインダストリー協会

本稿は、独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業「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「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」の研究成果の一部である。本事例研究においては、元武田薬品工業株式会社 岡田弘晃氏にインタビューにおいて格別のご協力を頂いた。本稿の内容の多くはこのインタビュー調査に基づくものである。また本稿の作成に際して、一橋大学イノベーション研究センター長岡貞男教授（研究代表者）および医薬産業政策研究所(元)主任研究員源田浩一氏をはじめとする本研究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	源田浩一, 原泰史, 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	南雲明, 尾田基, 原泰史
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	本庄裕司, 尾田基, 原泰史

* - 発刊済み

目次

1. はじめに.....	3
1.1. 医薬品の作用機序, 特徴.....	3
2. 医薬品の研究開発履歴.....	4
2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要.....	4
2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴.....	5
2.3. 基礎研究の内容.....	6
2.3.1. リュープロレリンの研究開発.....	6
2.3.2. リュープリン (DDS 製剤) の研究開発.....	8
2.4. 臨床研究の内容.....	10
2.4.1. リュープロレリンを有効成分とする注射剤の臨床開発.....	10
2.4.2. リュープリンの臨床研究と生産, 生産管理への対応.....	11
3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性.....	13
3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展.....	13
3.1.1. LH-RH の発見.....	13
3.1.2. 徐放性製剤 (リュープリン) - マイクロカプセル化.....	14
3.2. 開発母体の研究開発環境.....	15
3.2.1. リュープロレリン (有効成分) の研究開発に関して.....	15
3.2.2. リュープリン (DDS 製剤) の研究開発に関して.....	15
3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	16
3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	17
4. 医薬品が与えた影響.....	18
4.1. 医薬品の経済効果.....	18
4.2. 医薬品の患者へのインパクト.....	19
4.3. 外部組織との競争状況.....	19
4.3.1. 開発時の競争.....	19
4.3.2. 適応領域における競合医薬品.....	21
5. おわりに.....	23
Appendix: 引用分析.....	24

A1. 基本特許の後方引用分析.....	25
A2. 基本論文の後方引用分析.....	28
A3. 基本特許の前方引用分析.....	30
A4. 基本論文の前方引用分析.....	34
参考文献	36
[英語文献]	36
[日本語文献].....	37

1. はじめに

リュープリン[®]は武田薬品工業株式会社（以下、武田薬品）において創製された前立腺がん治療薬であり、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）の誘導体であるリュープロレリン酢酸塩（以下、リュープロレリン）にマイクロカプセル化を施した注射用徐放性製剤である。

本医薬品は、世界で初めて商品化された DDS (Drug Delivery System) による注射用徐放性製剤であるという点で革新的な医薬品である。原薬のリュープロレリンは前立腺がんの治療剤として高い効果を示すけれども、通常の注射剤では注射頻度が高くなってしまい、患者の金銭的・肉体的負担を考慮すると実用上適さない。リュープリンはこの問題を解決するために創製された DDS による徐放性製剤である。具体的にはマイクロカプセル化を施して原薬が 3~4 週間患者の体内に貯留するようにし、4 週間にわたり一定速度で原薬が少量血液中に放出されるように設計された医薬品である（現在は 3 ヶ月徐放性製剤も販売されている）。

原薬であるリュープロレリンは 1973 年に発見され、1985 年には自己注射による連日投与製剤 Lupron Inj.として米国で発売された。しかし連日投与や自己注射が不便だということ、加えて日本では原則として患者による自己注射が認められていなかったことから、武田薬品では 1970 年代後半から DDS 製剤の研究が開始された。リュープリンは 1989 年に米国で、1992 年には日本で上市され、現在は世界約 80 カ国で販売されている。またリュープリンは現在、「子宮内膜症」、「月経過多、下腹痛、腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善」、「閉経前乳がん」、「前立腺がん」および「中枢性思春期早発症」に対し良好な臨床効果が認められている。

1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

子宮がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がんなどの生殖器系のがんは、性ホルモン依存性のがんとして知られており、従来は性ホルモンの働きを抑えるという考えのもとにホルモン療法が採用されてきた。性ホルモンの代表格は男性ホルモンのテストステロンや女性ホルモンのエストロゲンであり、ホルモン療法では性ホルモンの受容体拮抗剤や性ホルモンそのものが投与される。前立腺がんの治療でも、テストステロンの受容体拮抗剤やエストロゲンが投与される場合がある。これらの性ホルモンは、視床下部から放出される LH-RH

(黄体形成ホルモン放出ホルモン) が脳下垂体に作用し、脳下垂体で生産された生殖腺刺激ホルモンから精巣や卵巣へと指示が飛ぶことで、精巣や卵巣から分泌される。巷で耳にする「ホルモンバランスが乱れる」という表現は、ストレスなどが原因で指揮系統の一部が正常に機能していないことを表したものである。

リュープリンの原薬であるリュープロレリンは LH-RH の誘導体である。上述のとおり、通常であれば LH-RH 誘導体の投与は性ホルモンの分泌を増加させてしまう。性ホルモンの分泌増加は性ホルモン依存性のがんの発症と関係するため、本来であればこれは望ましいことではない。ところが、リュープロレリンは性ホルモンの分泌を促進するのではなく、分泌を抑制するのである。その逆転作用の鍵は LH-RH の受容体にある。LH-RH は受容体と結合することで脳下垂体に作用するが、リュープリンはもともとヒトの体内に存在する LH-RH と比べて強固に受容体と結合する。この時、受容体の数そのものが減少する現象、すなわちダウンレギュレーションが起こり、結果として性ホルモンの分泌が減少するのである。

リュープリンは上記のような作用機序で前立腺がんの進行を抑える薬であるけれども、ペプチドであるが故に生体内で分解されてしまうという特性を持つため、効果を高めるには継続して投与する必要がある。作用時間持続のために原薬であるリュープロレリンにマイクロカプセル化が施された背景にはこうした事情がある。

2. 医薬品の研究開発履歴

2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要

1971 年	Andrew Schally らが LH-RH の一次構造を解明 武田薬品では、藤野政彦らが LH-RH 誘導体の合成に着手
1972 年	Abbott Laboratories 社 (以下, Abbott 社) からの申し入れにより共同開発を開始
1974 年	TAP-144 (リュープロレリン) を合成 TAP-144 を抗乳がん剤として臨床へ進める
1977 年	Takeda-Abbott Products (以下, TAP 社) というパートナーシップが設立
1980 年	岡田弘晃を中心に、徐放性注射剤の開発に着手

1980年12月	TAP-144の対象疾患を前立腺がんへと変更し、臨床試験を再度開始
1983年	金属触媒を使用しないポリマーの大量合成体制を構築
1985年	自己注射製剤である Lupron Inj. (溶液注射剤) を米国で上市 徐放性注射剤の臨床試験を米国で開始、後に日本と欧州でも開始
1987年6月	米国 FDA へ新薬申請
1988年5月	新設備完成後、FDA 査察
1989年3月	1ヶ月間徐放性注射剤 Lupron depot を米国で上市 (TAP 社から発売)
1992年	リュープリンの製造販売承認を日本で獲得、上市
1995年12月	3ヶ月間徐放性注射剤 Lupron depot を米国で上市

2.2.開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴

リュープリンの原薬であるリュープロレリンは 9 個のアミノ酸から成る水溶性ペプチドであるため、その創製にはペプチド合成に関する技術が必要とされる。武田薬品は、早期からペプチド合成の技術を獲得し、研究を開始していた。武田薬品の社史 (武田薬品, 1983) によると、ペプチドの合成研究を新規テーマとして取り上げることが決定されたのは 1964 年であり、ペプチド合成研究グループを組織したのは 67 年である。また研究に必要なペプチドの合成技術を獲得するために、社内の研究者を大阪大学の蛋白質研究所ペプチドセンターへ留学させているⁱⁱ。

ちょうどこの頃、海外でもペプチド性の視床下部ホルモンの研究が盛んに行われていた。とりわけチューレン大学の Andrew Schally とベーラー医科大学の Roger Guillemin の活躍はめざましく、それぞれが所属するグループは、後に「ノーベル賞の決闘」とまで言われる熾烈な研究競争を展開していた。1969 年には TRH (甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン) の単離が両グループからほぼ同時に報告された。その後は両者の間で LH-RH の単離競争が展開され、1971 年には Schally と留学生の松尾壽之らによって LH-RH の構造決定が報告された。

2 人が LH-RH の単離を巡って争っていた時期に、藤野は Guillemin の共同研究者であった Ward Darrell (当時、テキサス大学) のもとへ留学し、TRH や LH-RH の研究に直に触れる機会を得た。留学から帰国した直後、TRH の化学構造が決定されたとの情報を入手すると、藤野はすぐさま TRH の化学合成の検討を開始した。TRH や LH-RH の研究に触れた藤野は、「生理活性ペプチドが医薬品として使われる時代が来ると信じていた」(藤野, 1994)

のである。TRH の化学構造が解明された 1969 年の時点ではペプチドの工業的合成法は一般化されていなかったが、藤野は留学で培った経験をもとに研究を進め、最終的には実験室の設備でも kg 単位で TRH を合成するに至った。

2.3. 基礎研究の内容

2.3.1. リュープロレリンの研究開発

1971 年、Schally らチューレン大学の研究グループが LH-RH の構造決定に成功した。このことを知った藤野の研究グループはすぐさま LH-RH 誘導体の合成研究に着手し、TRH の合成で実績のあった方法を用いて LH-RH 誘導体を合成した。LH-RH 誘導体を合成する際の基本的なアイデアは、LH-RH 内のアミノ酸の一部を別のアミノ酸に置き換えるという単純なものであったため、誘導体の合成そのものにはあまり多くの時間を必要としなかった。しかし、合成の組み合わせは何百万通りも存在していたため、その中から高活性体を見出すのは困難を強いられることとなった。

このように LH-RH 誘導体の合成研究は困難を極めたが、いくつかの幸運とそれを逃さない注意力が研究を大きく前進させた。第 1 の幸運は、若手研究者の失敗によってもたらされた。小川・藤野 (1994) は以下のように記述している。

「藤野が 10 番目の CONH₂ のところに CH₂CH₃ を付加することを若い研究者に命じた。ところがこの研究者は入社してまもなくのためか、勘違いをして 9 番目の COHN のところに CH₂CH₃ を付けてしまいました。この物質の活性を測定したところ、驚くべきことに LH-RH の 6.7 倍と、これまでになく強い活性を示したのです¹⁾」

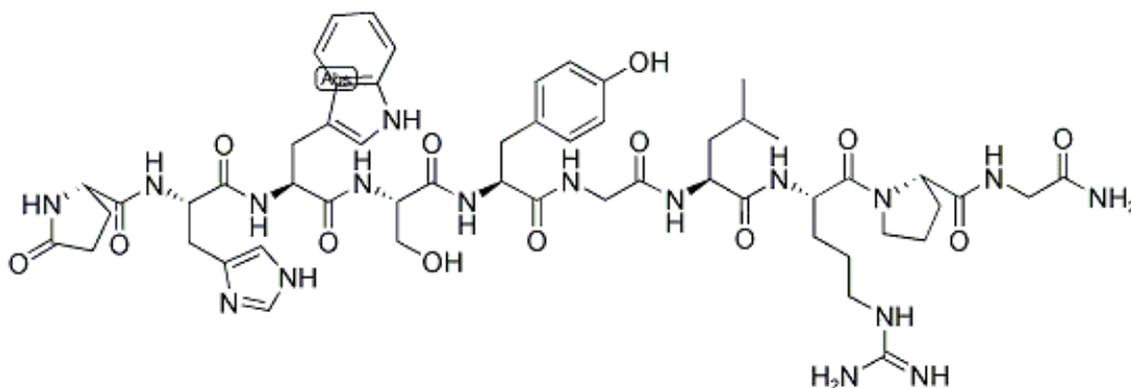
LH-RH の構造は図 1 に示すように複雑であり、若手研究者がミスを犯してしまっても不思議ではない。しかしこのミスを切り捨てずに丹念に調査したことが、LH-RH の高活性体の発見につながったのである。

¹⁾ 小川・藤野(1994) pp. 176-177 より抜粋。

この物質を基本としてアミノ酸の置換を推し進めることになったが、どの物質の活性も LH-RH の 10 倍を超えることはなく、再び合成研究は難局へ突入した。しかしここでも若手研究者が第 2 の幸運をたぐり寄せることとなった。当時入社して間もない若手研究者、福田常彦は 6 番目のアミノ酸を置換した誘導体を合成した。福田が合成した物質は LH-RH の 50 倍以上もの活性を見せた。合成した福田本人は「従来は活性に関係がないとされ、誰も手を付けなかった 6 位の Gly を脂溶性に変えれば受容体との親和性も増すのでは、とこれまた勝手なことを考えた」(福田, 2004) のであった。

その後は、福田が合成した化合物をリードとして更なる合成研究を推進することになった。しかし、藤野が福田に同一の誘導体を再度合成させても、先の化合物に見られたような強い活性を見出すことはできなかった。研究を率いていた藤野からすれば、福田が合成した化合物で見られた活性を計測ミスと扱い、すぐに他の物質の合成に取りかかるという選択肢こそが合理的な選択肢だったはずである。しかし、藤野は福田が合成した化合物を丹念に調査し、結果的に LH-RH の 70 倍もの活性を持つ化合物を手にしたのである。この点について、小川・藤野(1994) は次のように記している。

「ここで前回の高い活性値は測定の一筋のミスだとしてしまえばそれまででしたが、藤野は研究者の直感でなにかがあるかと判断し、その若い研究者の合成品の由来を徹底して追求しました。しかし、何度同じものを合成しても活性は上がりませんでした。ついには使用した原料の一つ一つをチェックしたところ、彼が L 体と思い込んで使用した原料がラセミ体 (L 体と D 体の等量混合物) であることが判明しました。そこで 6 番目のアミノ酸を D 体としたところ、活性はなんと LH-RH の 70 倍という高い値が得



酸・グリコール酸共重合体) だった。岡田 (1993) によると、米国から購入する予定だった PLA や PLGA が高価だったため、自分で合成することにはなったが、岡田が自身でポリマーの合成経験を積んだことでポリマーの物性と生体内分解性を明快にすることができ、結果的には早期にリユープリンに望ましい PLGA を選択することにつながった。このような経緯で、マイクロカプセル用の高分子として乳酸または乳酸とグリコール酸の重合体を用いることが決定された。

その後は、工業化に際して系列会社である和光純薬工業と合同でポリマーの合成研究を開始した。社内的高分子合成担当部門は他の仕事に忙しく、他の化学系企業は敷居が高く共同研究がしにくいいため、コミュニケーションの取りやすい和光純薬工業と共同研究を行うことはメリットとなった。また、当時は重合体の合成の際に触媒として重金属の錫などを用いるのが普通であったが、医薬品、特に注射では重金属の混入を極端に嫌うため、触媒を使わないで乳酸とグリコール酸の重合体を合成する方法を模索した。その途上で発見した Eli Lilly の特許ⁱⁱⁱが参考になり、1983 年には金属触媒を使用しないポリマーの合成に成功した。

目的の DDS に最適の重合体入手すると、リユープロレリンを含有するモノリシックマイクロカプセルを得る方法がすぐさま検討された。当時のマイクロカプセル研究では、カプセルの調製方法には相分離法と液中乾燥法 (別名、溶媒除去法) の 2 つが存在するとされており、このうち薬物の封入率が高いとされていたのは相分離法であった。しかしながら、岡田らが選択したのは液中乾燥法であった。その理由は注射用水が品質の高い溶媒として容易に入手できることであった。岡田らは、残留溶媒の観点から低沸点で安定なエマルションを調製できるジクロロメタンを使用することをためらわなかった^{iv}。封入率を上げるために多くの検討を行った結果、岡田らは W/O/W (水/油/水) エマルションを利用する液中乾燥法を考案し、薬物封入率の高いマイクロカプセルを作製することに成功した。作製されたマイクロカプセルの徐放性は、ラットやイヌに皮下または筋肉内投与し、血中の薬物濃度を測定することによって確認された (小川, 1995)。

その後、山本真樹を中心に調製条件の最適化や工業化研究が行われ、常に 95% 以上の封入率を得る方法が確立された。

2.4.臨床研究の内容

2.4.1. リュープロレリンを有効成分とする注射剤の臨床開発

LH-RH の本来の機能が性ホルモンの分泌促進による機能維持であることから、開発や前臨床試験も排卵促進剤を念頭に進められた。当初は武田薬品の生物研究所において排卵誘発効果の評価や安全性試験が行われた。1972 年には Abbott 社からの申し入れにより LH-RH 誘導体の薬理評価に関する共同研究が開始された。共同研究のコーディネーターは森田桂が担当し、共同研究の期間は 3 年とすること、契約範囲内に入るとみなされた物質については 10 年の間両者の均等権利のもとに置かれることなどが決定された（森田, 2000）。

Abbott 社との共同研究は、研究の目的を変えてしまう程の結果を残すこととなった。リュープロレリンの研究は、当初は LH-RH の基本作用である排卵促進剤の可能性を検討する目的で行われていた。そんな中、共同研究に参加していた Abbott 社の薬理研究者から、リュープロレリンの投与による性ホルモンの分泌抑制、すなわちダウンレギュレーション現象が報告されたのである。この作用の発見によって、当初の予想から対象疾患の変更が検討されることとなった。とはいえ、生殖器系のがん治療という大きなマーケットにリュープロレリンが適用できる可能性が生じたため、ダウンレギュレーションの発見は結果的には幸運なことであった。

ダウンレギュレーションという現象が明らかになったことで、開発グループは 2 つの課題に対処せねばならなくなってしまった。1 つはダウンレギュレーションが生じる理由の解明であったが、これは 1970 年代後半から 1980 年代になって解明された。もう 1 つは、性腺機能の抑制によって治療する疾患も視野に入れて適用領域を再考する必要が生じたことだ。そこで、臨床試験の目標候補として (a)避妊薬、(b)排卵促進剤、(c)性ホルモン濃度に依存する疾患、という 3 つが挙げられた。このうち避妊薬としての開発は時間がかかりすぎるという理由で早々に断念された。排卵促進剤も、両社の販売担当者がこの種の薬剤を希望しなかったため実現されなかった。そのため、性ホルモン濃度に依存する疾患を対象疾患とすることによって解決が試みられることとなった。そこで、まず乳がんでの治療効果を検討したところ、薬物誘導乳がんではおおよそ期待通りの効果が確認された。抗乳がん剤としての TAP-144 は臨床試験に進められ、引き続き Abbott 社との協力体制のもと、米国で臨床開発が続行された。1980 年には TAP-144 が米国 FDA から早期審査銘柄のトップランクに指定された^v。これは日本発の医薬品では初めての快挙であったものの、すべての種類の患者に奏効するわけではないということが明らかになり、前立腺がん治療薬へ開

発の方向を変更することが決定された。

前立腺がん治療薬としての臨床開発に踏み切る際には、Charles Huggins による研究がドライビング・フォースとなった。Huggins の研究 (Huggins, 1941) は、精巣を摘出するとがんの増殖・進行が抑制されることを明らかにするとともに、外科的処置の必要ない、医薬品による前立腺がん治療の可能性を示唆したのである。医薬品治療による治療という可能性は、実際に米国での臨床開発中に確認されることとなった。そして、その時点でリユープロレリンは前立腺がん治療剤として開発されることになった。前立腺がん治療薬としての TAP-144 の臨床試験は 1980 年 12 月に開始され、1985 年に米国で前立腺がん治療薬として承認された。その後、米国では Lupron という商品名で販売された。しかしながら、前述のようにリユープロレリンは体内で分解されるため作用持続時間が短く、患者は毎日注射を行わねばならなかった。結果的には、米国では患者が自ら注射を行う自己注射が認められていたことから、Lupron は自己注射製剤 (溶液注射剤) として販売されることとなった。一方、日本では自己注射が原則として認められないため、Lupron を販売することができなかった。

Abbott 社との共同研究とは別に、1976 年には武田薬品の製剤研究所で粘膜投与製剤 (膣や鼻粘膜を介した自己投与製剤) の研究も開始された。粘膜投与製剤の研究では、生物研究所の山崎巖と川路久徳の協力の下、美馬と岡田が中心となって製剤の処方化や制がん効果の研究を行った。より具体的には、薬物および LH と FSH (卵胞刺激ホルモン) の血中濃度の測定、性腺系臓器の評価、乳がんモデルラットでの制がん効果の評価を行った (Okada et al, 1983)。薬物の血中濃度の評価は、山崎が RIA (ラジオイムノアッセイ) 用の交代を家兎で作成し、岡田もこれを手伝った。動物実験に必要なラット LH・FSH の標準品は、米国 NIH から供与を受けた。このようにして研究が進められた粘膜投与製剤には、避妊効果も認められた (島本, 1980)。しかしながら、前立腺がんとしての開発が重視されたために粘膜投与製剤が製品として上市されることはなかった。とは言え、粘膜投与製剤の研究を通じて、RIA を用いて定量的な実験を行う技術が蓄積されたことで、短期間での徐放性注射剤の確立につながった。

2.4.2. リユープリンの臨床研究と生産、生産管理への対応

臨床試験に望む上でいくつか取り組まねばならなかった課題が残っていた。いくつかの課題の中でも、徐放性注射剤でも利用可能な品質評価手法の導入や製造設備を考案するこ

とはとりわけ喫緊の課題であった。なぜなら、FDA 申請の都合により工業化に必須の評価や試験手法は臨床試験を行う前に確立する必要があったのに対し、リュープリンの剤形が革新的であるが故に、生産や品質管理について従来の医薬品で使用していた評価手法をそのまま用いることはできなかったからである。そこで、1983 年には工業化の検討を開始し、1985 年からはルプロン申請プロジェクトのリーダーとなった戸口始がスケールアップを視野に入れた製造工程の構築に取り組んだ^{vi}。

リュープリンの工業化を検討するにあたって、大きな問題は注射剤の生産工程にあった。注射剤では安全性の観点から加熱滅菌の必要があり、通常の注射剤であれば生産の最終工程で加熱滅菌を行えばよい。それに対して、リュープリンは製剤基剤の原料が熱に弱いため、加熱滅菌をすることができない。すなわち、全工程を無菌状態で行える製造設備を新たに建設する必要があったのである。この滅菌工程は、全ての原料を水や有機溶媒に溶解して濾過滅菌した後、乳化、水中乾燥、洗浄、分取、凍結乾燥、充填の全ての工程を無菌状態で実施するものであり、とりわけ滅菌後の乳化以降の工程を無菌状態で行なうために時間と検討を要した。また要した費用は通常の注射剤の製造ラインを作る場合と大差はなかったものの、徐放性製剤の工業化を検討するのは初めての経験であったため、微粒子制御や乾燥粉末の微量充填など多くの技術を自らで開発する必要があった。最終的に、無菌環境設備 10 箇条の作成、培地を利用した無菌工程のシミュレーション、連続モニタリングを行うためのシステム作成などが行われ、1988 年 5 月には FDA による新設備の査察が実施された (川村, 2006)。

臨床試験は米国での試験を先行させた。とりわけ、徐放性注射剤の製造方法が確立されてからは、TAP 社が主導的に臨床開発を進めるとともに FDA との交渉も担当し、武田薬品一社では実現できないほど強力に臨床開発が進められた。長期徐放性製剤の評価という前例の無い問題も FDA は前向きに捉え、武田薬品は FDA から有益なアドバイスを得ることができた。臨床試験の経過が良好であることがわかると、すぐさま日本と欧州を含めた 3 極で臨床試験が実施された。1989 年には TAP 社によって 1 ヶ月作用持続型のリュープリンが米国で上市され、日本では 1992 年に注射用および注射用キットとして販売された。

3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性

3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展

3.1.1. LH-RH の発見

1948年、ケンブリッジ大学の Geoffrey Harris は、脳下垂体前葉から分泌される黄体形成ホルモン (LH) や卵胞刺激ホルモン (FSH) といった蛋白質ホルモンの分泌が視床下部に存在する物質の支配により調製されているという仮説を提唱した (Harris, 1948)。この仮説を証明するためには、視床下部-下垂体-内分泌器官という閉じた回路に関する物質を単離し、その構造を決定する必要があった。この仮説を受けて、1960年代からこのホルモンを特定しようとする研究グループが覇を競い始めた。中でもチューレン大学の Schally とベーラー医科大学の Guillemin は視床下部ホルモンの構造決定において熾烈な争いを展開した。しかしながら、当時は視床下部ホルモンの研究が非常に困難な研究だとされており、また実際に2人の研究者も視床下部ホルモンの単離には相当な困難を強いられていた。こうした状況を、Schally は「当時、人々は、私たちがヒマラヤの雪男や、ネス湖のネッシーを信じている人々を笑うように、嘲笑った」と回顧している (松尾, 1989)。

Schally と Guillemin が最初に研究対象に選んだのは TRH であった。TRH の研究を行うために、Schally は 30 万頭のブタの視床下部を Oscar Mayer 社から提供してもらい、Guillemin は 50 万頭のヒツジの視床下部を購入して研究に取り組んだ (松尾, 1989)。

結局、TRH の構造は、両グループからそれぞれ 1969 年に報告された (Bøler et al., 1969; Burgus et al., 1969)。両グループがそれぞれブタとヒツジから単離した TRH の構造はどちらも同じだった (図 3)。

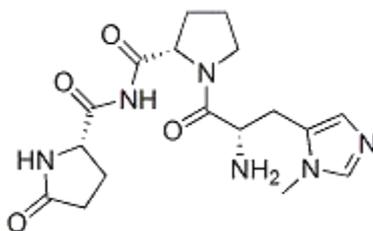


図 3. TRH の化学構造 (参照: Chemical Book 内, TRH¹)

TRH の構造が研究者達の当時の想定よりも簡素なものだったこともあり、この頃には LH-RH の単離も現実的なものとなってきた。次に 2 人は LH-RH の構造決定に取り組んだ。当時、Schally の下には有村章（当時、チューレン大学所属）という日本人科学者がいた。1965 年から Schally と共に視床下部ホルモンの研究を行っていた有村は、LH-RH 活

性のテストを担当した。Schally と有村は 1960 年から 70 年の間に、165,000 頭のブタの視床下部から 250 マイクログラムの LH-RH を分離・精製するに至っていたが、構造決定は 1968 年から研究に参画した馬場義彦に委ねることとなった（松尾, 1989）。しかし、馬場も LH-RH に 9 個のアミノ酸が含まれていることを確認したところで壁に突き当たり、研究は暗礁に乗り上げていた。

1970 年、有村は LH-RH の構造決定のために松尾壽之（当時、大阪大学蛋白質研究所所属）を招聘した。それは、松尾が 1967 年にトリチウム標識法を開発していたからであった。この方法は分析に用いる試料を微量で済ますことのできる方法であり、当時のペプチド構造決定法が大量の試料を必要とするものであったことから考えると、非常に有用な方法であった（塚崎, 2013）。松尾のトリチウム標識法が功を奏し、1971 年 4 月にはアミノ酸 10 個からなるペプチドを LH-RH として特定するに至った。

3.1.2. 徐放性製剤（リユープリン） - マイクロカプセル化

DDS とは、1968 年に Alza 社の A. Zaffaroni が提唱した概念であり、薬物療法の最適化のための新たな製剤設計理論である。DDS を用いて設計された医薬品が初めて人体に投与されたのは、1974 年である。1970 年代から盛んになりはじめた DDS 研究の当初の焦点は、理想の DDS とは何かを追求することにあつた。さらなる研究の結果、PLA や PLGA が上記の要件を満たす素材であることが明らかになった。

加えて、PLA や PLGA を用いたマイクロカプセルの調製方法についても検討が進められ、注射用の徐放性マイクロカプセルでは、薬物が均一に分散したポリマーマトリックスからなるモノリシック型マイクロカプセルが望ましいことが明らかになった。リユープリンの開発前には、PLA や PLGA を用いたマイクロカプセル技術を応用して人工赤血球を作ろうとする試みがなされていた。

3.2. 開発母体の研究開発環境

3.2.1 リュープロレリン (有効成分) の研究開発に関して

武田薬品では、リュープロレリンの研究開発を開始する以前から、当時の最先端技術であったペプチド合成技術を習得する試みを開始していた。具体的には、1960年代後半から大阪大学蛋白質研究所へ研究者を派遣したり、同研究所でペプチド合成技術を習得した大学院生を採用したりして大量のペプチド合成システムを確立した。TRH や LH-RH 誘導体の合成にいち早く着手できた要因の 1 つには、このように当時最先端であったペプチドホルモンの技術を自社で確立していたことが挙げられるだろう。

他にも、当時の国内企業としては珍しく海外企業である Abbott 社との共同研究を行なうなど、最先端研究をフォローして創薬に結び付ける点、海外企業ともオープンイノベーションにより創薬を行う点で、武田薬品の研究開発は優れていたと言えるだろう。

3.2.2 リュープリン (DDS 製剤) の研究開発に関して

1981年に発足された医薬研究所では専門技能別に研究組織を構成することになっていたが、岡田を中心としたマイクロカプセルの研究グループは、基剤の合成や吸収の評価など幅広い技術を用いて分野横断的に研究することを許されていた。この分野横断的な連携は、当時の武田薬品を思えば異質なものであった。当時の武田薬品は縦型のセクショナリズムが強く、事業部長同士でもなかなか会うことのできない「重い」組織であったとされている^{vii}。

しかし、リュープリンは部署の垣根を超えて開発された。これは、当時の製剤研究所所長であった美間博之のもとで、製剤研究所に新剤形研究グループ（基礎グループ）が組織化されたことによる。美馬は、世界で初めての DDS ベンチャー企業 Alza 社に啓発され、国内で最初の DDS 研究グループを創設したのである。岡田は、このような環境の下、米国の Kansas 大学の Takeru Higuchi 教授の下へ留学する機会を得ただけでなく、帰国してリュープリンの研究をする機会を得た。また山本もテキサス大学へ留学する機会を得ている。このように、DDS 研究に対する先見の明を持った美馬が主導的な立場に位置し、新しい可能性に挑戦させる研究環境を研究者に与えたことが、研究開発の大きな原動力となったのである。

また、リュープリンの製剤の基本が構築された後は、国内製薬 No1 メーカーとしての組織力で基盤技術を構築している。リュープリンはマイクロカプセルの生分解性ポリマーの

安定性の問題から注射液としては供給できないため、シリンジに充てんした固形の注射剤を医療現場で使用時に溶解・分散して使用する。このような特徴を持つ医薬品は臨床現場での調製が簡便でかつ調製後の注射液が規格を維持しなければならないため、企業の関連各部門が密接な協力関係を持たなければ製品を開発することができない。この点に関して、リュープリンは武田薬品の潤沢な資本力を十分に活かした生産設備の新設により可能になった医薬品でもある。注射剤として供給するには滅菌しなければならないが、リュープリンは滅菌が容易な液状では無く固体状で、更に製剤基剤の高分子が熱に弱いため加熱滅菌をすることができなかつた。この問題を解決するため、製剤中間体の濾過滅菌以降の合成以降の製造工程を全て無菌状態で行える製造設備が建設された。この背後には工場生産部門や品質保証部門の協力だけでなく、医薬品の将来性に対する経営層の深い理解と、それを可能にする潤沢な資本力があつた。

3.3.基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献

サイエンスの貢献にまず挙げられるのは、大阪大学蛋白質研究所の協力である。武田薬品は1964年にペプチドの合成研究を新しいテーマに取り上げたが、その際に大阪大学の蛋白質研究所ペプチドセンターへ研究者を留学させて合成技術を導入した。こうして得られた技術を以って、武田薬品は1967年にペプチド合成研究グループを組織した。ちなみに、大阪大学蛋白質研究所は全国研究者の共同利用の場として設置された経緯があり、今でいうオープンイノベーションの思想の元に運営されていたアカデミアであつた。また、大阪大学や京都大学など関西のアカデミアは、当時のペプチド合成において世界的にも高いレベルを誇っており、大阪大学蛋白質研究所は各所にペプチド原料の供給を行っていた。このことは、アカデミアの持つ先端技術を企業に普及させるに際して、アカデミアがオープンイノベーションの理念に立っていることが重要であることを示した例ともいえる。

留学による知識移転も研究に大きな影響を及ぼした。まず、リュープロレリンの研究開発で中心的な役割を果たした藤野政彦は、LH-RHの構造決定競争が行われていた際にテキサス大学のWardの下へ留学し、TRHやLH-RHに関する研究を経験し、これがLH-RH誘導体を創ろうとするモチベーションに繋がつた。更にチューレン大学でLH-RHの構造決定を完成させたのが大阪大学蛋白質研究所から留学していた松尾であることを考えると、藤野は当時として最先端のペプチドホルモンの構造に関するサイエンスの情報を素早く入手しやすい立場にいた。

また、リュープリン[®]は Abbott 社による当時最先端の知識であるダウンレギュレーションのメカニズムの把握により、前立腺がん治療薬と開発され大型化したわけであり、Abbott 社を経てのサイエンスの貢献が大きい製品である。Abbott 社が共同研究を持ちかけてきた理由の 1 つに、Abbott 社の当時副社長が、かつてイリノイ大学で学んだ立岡末雄（当時、武田薬品中央研究所所長）と面識があったということが挙げられる。この点でも留学による人脈の形成とサイエンスの吸収が創薬に寄与していることが伺える。

留学という点で言えば、徐放性製剤の開発で中心的な役割を担った岡田はカンザス大学の Takeru Higuchi（世界初の DDS ベンチャーである Alza 社の創設者の 1 人）の下へ留学し、DDS に関する知識と経験を蓄積した。1983 年に研究グループに参加した山本眞樹も、1982 年から 1 年間テキサス大学の McGinity の下へ留学し、生体分解可能なポリ乳酸のマイクロスフェアの製法について学んでいる（山本, 1984）。岡田は DDS というサイエンスの概念を、山本はリュープリンの基本技術を構築するポリ乳酸に関する技術を米国のアカデミアから学んだことになる。

3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献

前立腺がん治療剤としての臨床プログラムを構築できたのは、動物試験の結果からダウンレギュレーションにより性ホルモン拮抗作用を共同研究先である Abbott 社の研究陣が確認したことが大きい。当時ダウンレギュレーションは米国の医学界で話題になり始めた薬理作用であるが、サイエンスの最新の知見をいち早く自らの企業研究に取り入れたことが大きな需要が見込まれる疾患での臨床試験の実行を可能にした。また、長期徐放注射製剤という前例の無い医薬品の臨床試験の実行に関しては、日本で行えば抵抗を受けることが多いが、米国での合弁企業である TAP 社が米国で、FDA と協議をしながら臨床試験を行ったため、試験を終えることができたという。レギュラトリーサイエンスの先進国で臨床プログラムを構築したのも成功の要因である。

革新的な臨床プログラムを遂行する上で必要な製剤を安定に供給する点においてもサイエンスの果たした役割は大きい。日本でリュープロレリンを有効成分とする医薬品を供給するためにはマイクロカプセルによる徐放化が必要であるが、リュープリン開発前にはマイクロカプセルに封入された注射剤は実用化されていなかった。このことから、世界で初めて臨床現場に必要なマイクロカプセル封入徐放化注射剤を実用化するには、優れた技術が必要であったといえる。ただ、製剤学は薬学の中でも応用研究が中心なので、決して製

剤の構成がアカデミアの研究の中から生まれたわけではない。むしろ基本技術を他社の特許公報に記載された技術を参考にしながら、B to B ビジネスのコラボレーションの中で完成させている。マイクロカプセルの原料である製剤高分子基剤の合成は、系列会社の和光純薬工業と協力して行った。また、リュープリンはシリンジに入れた形態で供給されるが、専用シリンジの新たなデザイン等はシリンジメーカーと共同で行っている。品質規格や汚染防止対策が非常に厳しい医薬品分野では包装材料の研究や、臨床現場で用いる際の医療用具の研究が地道に行われているが、リュープリンは注射器に粉末状態で充填され、市販される医薬品なだけに、シリンジの形状や操作性は重要であり、この点に関しても専門メーカーの技術と知識が製品の完成に結び付いていると考える。

4. 医薬品が与えた影響

4.1. 医薬品の経済効果

1 ヶ月作用持続型のリュープリンは、1989年に米国で上市され、日本では1992年に注射用および注射用キットとして販売された。米国での販売はTAP社が、米国と日本を除く一部ではAbbott社が、欧州とアジアの一部ではタケダ・ファルマ社が販売を担当している。また現在は、3 ヶ月持続製剤のリュープリンSRも2002年に上市されている。

図4に示したのは、全世界における、2000年から2012年までのリュープリンの売上高である。なお、図4中の値は、ライセンス販売による売上高や、SR型等の新規タイプも加えてのシリーズ合計の売上高である。1989年に米国で、1992年に日本で上市されたリュープリンは、2011年には全世界で約25億ドルもの売上を誇る医薬品となっている。

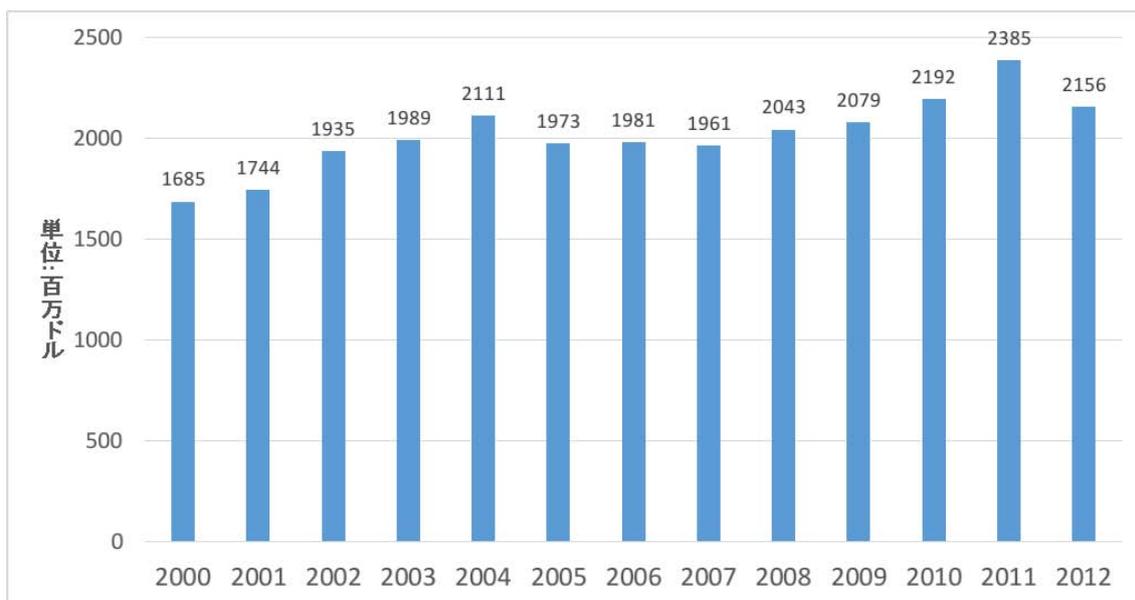


図 4. リュープリンの売上高推移[2000年 – 2012年]

(出所: セジテム・ストラテジックデータの調査による)

4.2. 医薬品の患者へのインパクト

リュープリンは、進行性前立腺がんに対して高い奏効率でがんの進行を抑える。治療効果は従来行われていた精巣摘出術と同程度であるため、痛みを伴う外科的処置に比べ患者が受ける恩恵は大きい。その他の適応症として、閉経前乳がん、子宮内膜症、中枢性思春期早発症、子宮筋腫の治療薬の承認も得ている。他の化学療法剤に比べ副作用が少なく服用に対する抵抗が少ない上、治療のために病院に通う回数が激減するメリットを持つ。これは勤労者である患者にとって治療による労働生産性の低下を防げる点で経済的なメリットを持つ。

4.3. 外部組織との競争状況

4.3.1. 開発時の競争

4.3.1.1 リュープロレリン (有効成分)

原薬であるリュープロレリンの創製に成功したのは武田薬品を除いて他におらず、この時点で独自の構造を持つ化合物を他社に先駆けて合成したといえる。ただし、1974年から1975年の間に、他社からも LH-RH 誘導体に関する特許出願がなされている (表 1)。このことを考えると、1971年の Shally らによる LH-RH の構造決定後、世界中の製薬企業が

出願日	出願人
1974年4月	Sankyo Company Limited
1974年5月	American Home Products Corporation
1975年3月	American Home Products Corporation
1975年6月	Andrew V. Schally
1976年1月	Andrew V. Schally
1975年8月	Hoechst Aktiengesellschaft
1976年5月	ICI Ltd

表 1. LH-RH 誘導体に関する特許出願 (出所: Thomson Innovation)

LH-RH 誘導体の合成というリュープロリンと同じ創薬の基本デザインの下、水面下で研究開発競争を行っていたものと推察される。このような中で武田が成功を収めたのはペプチド合成のシステム化と情報の収集に優れていたからだと言えよう。

4.3.1.2 リュープリン (DDS 製剤)

マイクロカプセル化による徐放性製剤の開発では、明確に研究開発競争が存在していた。リュープリンのマイクロカプセル化の特許出願は 1983 年の 11 月 4 日に行われたが、それ以前に LH-RH 誘導体のマイクロカプセル製剤に関する特許出願を行っている企業が 2 社存在する。当該企業による出願特許は表 2 に示されている。

このうち Syntex 社は FDA に承認申請を行う段階まで進んだものの、滅菌工程の問題を解決することができず、リュープリンに先を越されることとなった (川村, 2006)。ただし、Syntex 社が出願した特許の内容はリュープリンと非常に似通ったものであった。とりわけ、マイクロカプセルの調製方法について Syntex 社は W/O エマルジョンという方法を採用しており、これはリュープリンのマイクロカプセルの調製で採用された W/O/W の原型とも言える方法であった。そのため、武田薬品は特許侵害の懸念を回避するために Syntex 社と 1990 年から 2005 年までの契約を結び、徐放性製剤に関する技術を公式に導入している^{viii}。

公開 (JPA) 公開日	出願人	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
昭57-118512 1982/7/23	Syntex	水溶性ポリペプチタイドの マイクロカプセル化	1980/11/18 (米)	昭56-184342 1981/11/17
昭57-150609 1982/9/17	ICI plc.	製薬組成物、乳酸及びグ リコール酸単位の不均一 なコポリマー、及びその 製造法	1981/2/16 (英)	昭57-23497 1982/2/16

表 2. マイクロカプセル製剤に関する特許出願 (出所: Thomson Innovation)

一方のICI (現 AstraZeneca) 社は LH-RH アゴニストである酢酸ゴセレリンの PLGA 埋込型徐放性製剤の開発に成功し、1986 年には英国で前立腺がん治療薬として承認を受けた。該当する徐放性製剤は「ゾラデックス」(Zoladex) という名称で販売されている^{ix}。

4.3.2. 適応領域における競合医薬品

リュープリン[®]は革新的な徐放性製剤であるが、前立腺がんを対象疾患とする医薬品は他にも存在する。そこで、Pharm future 誌に抗がん剤として掲載されている医薬品から、前立腺がんを対象疾患とする医薬品のみを抽出し、各医薬品を一般名ごとに集計した。現在上市されている中で前立腺がんを対象疾患とする医薬品（後発品は除く）を表 3 に掲載した。なお、これらはいくまで前立腺がんを対象疾患とする医薬品であるため、必ずしもリュープリンと同一の作用機序を持つ医薬品であるとは限らない。

表 3 にあげた前立腺がんの治療薬のうち、リュープリンと同一の作用機序を持つものはゾラデックス（ゴセレリン酢酸塩）とデカペプチル（トリプトレリン酢酸塩）およびトレルスター（トリプトレリンパモ酸塩）のみである。これらの製剤はリュープリンと同じ LH-RH アゴニスト製剤で、いずれも PLGA・PLA の徐放性製剤であり、ダウンレギュレーションによる LH-RH 受容体の減少が主たるメカニズムである。しかしながら、前立腺がん治療薬は LH-RH アゴニスト製剤以外にも存在しており、それぞれリュープリンやゾラデックスとは異なる特徴を有している。そのため、製品市場での競合を考える際には、競争の範囲を LH-RH アゴニスト製剤に限定せず、前立腺がんに適応を有する医薬品を広く含め

一般名	製品名	起源
Leuprorelin(リュープロレリン)	リュープリン, ルプロン, エナントン	武田薬品工業株式会社
Goserelin(ゴセレリン)	ゾラデックス	AstraZeneca
Bicalutamide(ビカルタミド)	カソデックス	AstraZeneca
Triptorelin(トリプトレリン)	デカペプチル	Ipsen
Triptorelin(トリプトレリン)	トレルスター	Watson Pharmaceuticals (現Actavis)
Cabazitaxel(カバジタキセル)	ジェブタナ	Sanofi-aventis
Abiraterone(アビラテロン)	ザイティガ	Johnson & Johnson
Estramustine(エストラムスチン)	エストラサイト	Leo Läkemedel AB
Cisplatin(シスプラチン)	ブリプラチン, ランダ	Bristol-Myers Squibb
Chlormadinone(クロルマジノン)	プロスタール	あすか製薬
Flutamide(フルタミド)	ユーレキシシ, オダイン	Schering-Plough Corporation

表 3. 前立腺がんを対象疾患とする医薬品 (出所: Pharma Future)

るのが妥当であると考えられる。

上記の医薬品の売上高推移を図 5 に示した。売上高を計算する際、ライセンス供与による販売などにより複数の企業から販売されている医薬品については、医薬品の一般名で集計した。また図 5 では、2012 年度の売上高が 30 億ドルに満たない、Cabazitaxel(カバジタキセル)、Abiraterone(アビラテロン)、Estramustine(エストラムスチン)、Cisplatin(シスプラチン)、Chlormadinone(クロルマジノン)、Flutamide(フルタミド) は除外している。

売上高の推移からは、前立腺がんに適応を有する医薬品の中でもリュープロレリンの売上高が最も大きいことがわかる。これは、リュープリンの有効成分であるリュープロレリンの奏効率が高いだけでなく、徐放性製剤にすることによって患者の肉体的負担を減じ、前立腺がん患者の QOL を大幅に向上させたことに起因していると考えられる。

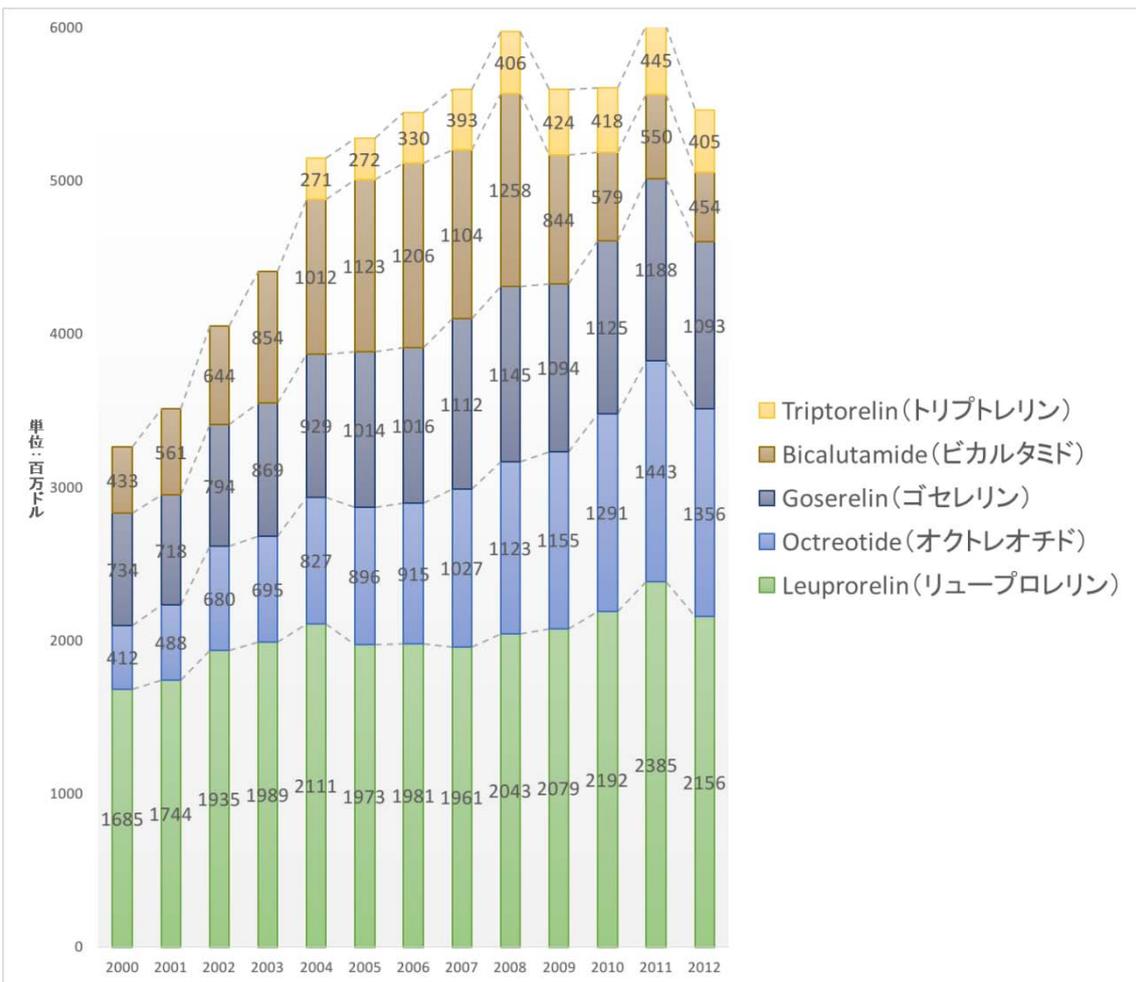


図 5. 前立腺がん治療薬の売上高推移 (出所: セジデム・ストラテジックデータの調査より)

5. おわりに

リュープリンの創製は、「サイエンス」をきっかけに始まった。Schally と松尾による LH-RH の発見は、神経内分泌学というサイエンスから生まれた偉大な成果だった。藤野をはじめとする武田薬品の研究者達は、すぐさまこの LH-RH を研究対象に取り上げ、幸運にも助けられながら、リュープロレリンを合成した。こうしたサクセスストーリーの裏に、大阪大学蛋白質研究所から導入したペプチド合成技術があったこともサイエンスの重要な貢献である。続くリュープリンも、当時の創薬研究の中では比較的地味な製剤技術の分野にマイクロカプセルという界面化学の新しいサイエンスを導入し成功している。岡田をはじめとする研究グループは、DDS やマイクロカプセル化といった新たな知見を持つ意義を十分に理解した上で、徐放性製剤の研究に着手した。

リュープリンの創製は、武田薬品の組織能力が十二分に活かされた事例でもある。通常の医薬品開発では、創薬効率の都合から分業体制を取るのが普通である。しかしリュープリンの研究では、岡田が司令塔の役割を担い、製剤基剤合成、薬理試験、生物薬剤学的試験など、製品化のために必要なことを全て 1 つの研究グループ内で行った。こうしたプロジェクトチーム的グループは、製品化までの過程で様々な分野の経験をする企業研究者だからこそ成立する形態なのだろう。製造段階に入るとこのプロジェクトの範囲はさらに拡大し、徐放性製剤に適した製造設備を建造した。これも、革新的な注射製剤を量産する際の問題点を認識した技術陣と、革新的な DDS 製剤の技術的価値を認識し投資する価値があると判断した経営者が密に意思疎通を行うことによって達成された業績である。

リュープリンの創製は、サイエンスと企業内研究開発の結びつきが持つ意義を端的に示している。リュープリンは、神経科学の新しい発見、ペプチド合成技術、マイクロカプセル化技術等当時として新しいサイエンスを拠り所としながらもそれだけで成立したわけではなく、新しい技術に対する企業内研究者のチャレンジ精神、知識やノウハウ、更には多少の幸運が結びつくことで生まれてきた。昨今、産学連携の文脈から、イノベーションの源泉としてのサイエンスに注目が集まっている。しかし、サイエンスはあくまでイノベーションの「種」であり、それを芽吹かせ、花咲かせるのは企業である。

本事例は、サイエンスの複数の種に着目した総合的製薬企業が、種を革新的医薬品という形でイノベーションへ昇華させていくプロセスを如実に表しているといえるだろう。

Appendix: 引用分析

リユープリンの創製にかかわる科学的源泉、およびリユープリンの創製による波及効果を検討するために、以下では基本特許と基本論文の引用分析を行う。

基本特許は製品に直接紐付いた特許を指している。本稿では、製品として上市されたリユープリンだけでなく、原薬であるリユープロレリンの基本特許も分析対象とする。基本特許は、リユープリンに関する特許侵害訴訟の判決文書^xより日本特許（第 2653255 号、発明の名称を「長期徐放型マイクロカプセル」とする医薬品特許）を特定し、当該特許のファミリーより被引用数の最も多い米国特許を選択した。また、リユープロレリンの基本特許は、リユープリンの後方引用特許より目視にて選択した。選択した基本特許は、表 4 と表 5 に示されている。なお、特許の引用分析には Thomson Reuters 社の “Thomson Innovation” を使用した。

基本論文は、医薬品の創製に関わる科学的発見を最初に記述した文献を指している。基本論文の同定には Thomson Reuters 社の “Web of Science” を用い、以下に述べる 2 つの条件を満たしたもののうちで最も出版年の早いものを選択した。1 つめの条件は、基本特許の出願日である 1984 年よりも後に出版された論文であることである。2 つめの条件は、基本骨格であるリユープロライド (Leuprolide acetate) をタイトルに含み、かつリユープリンの創製に関与したものが投稿者となっていることである。以上の条件を踏まえ、本稿では、Ogawa et al.(1988) を基本論文に選択した。基本論文の詳細を表 6 に示す。

公開 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
US4008209	Takeda Chemical Industries, Ltd.	Nonapeptide amide analogs of luteinizing releasing hormone	1973/9/29 (日本)	US 05/595,308
1977/2/15	Masahiko Fujino, Tsunehiko Fukuda, Susumu Shinagawa			1975/7/11

表 4. リユープロレリンの基本特許 (出所: Thomson Innovation)

公開 公開日	出願人 発明者	発明の名称	優先権主張日・国	出願 出願日
US4652441A	Takeda Chemical Industries, Ltd.	Prolonged release microcapsule and its production	1983/11/4 (日本)	US 06/667,096
1987/3/24	Yasuaki Ogawa, Hiroaki Okada, Takatsuka Yashiki			1984/11/1

表 5. リユープリンの基本特許 (出所: Thomson Innovation)

文献名

Ogawa Y, Yamamoto M, Okada H, Yashiki T, Shimamoto T.
1988. "A new technique to efficiently entrap leuprolide acetate into microcapsules of polylactic acid or copoly (lactic/glycolic) acid." *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 36(3), 1095-1103.

表 6. リュープリンの基本論文 (出所: Web of Science)

Ogawa et al.(1988) は、リュープロライドを封入したマイクロカプセルの調製について記述している論文であり、リュープリンの創製に大きく貢献した W/O/W エマルジョンというマイクロカプセルの調製方法を重点的に解説している。

A1. 基本特許の後方引用分析

リュープロレリンの基本特許は 3 件の特許と 5 本の文献を引用しており、そのうち 2 件の特許と 1 本の文献は審査官引用であった。表 7 および表 8 に、引用特許と引用文献の一覧を示した。リュープロレリンの基本特許で引用されている特許は、2 件が武田薬品による自社引用であり、残る 1 件は共同研究のパートナーだった Abbott 社のものであった。特許の内容についても、全て LH-RH 誘導体の合成方法についての特許であった。このことから、リュープロレリンの研究開発は武田薬品が自社で一貫して行ったものであることがわかる。ただし、これはあくまで基本特許の後方引用分析であるため、当然、引用されていない、もしくは引用することのできない知識について過小評価してしまう可能性があることに留意する必要があるだろう。

リュープロレリンの基本特許で引用されている文献のうち 1 本は武田薬品の研究者が書

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
US3853837A	1973/4/25	1974/12/10	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD Fujino Masahiko, Kobayashi Shigeru, Obayashi Mikihiro, Shinagawa Susumu, Fukuda Tsunehiko	NOVEL NONAPEPTIDE AMIDE ANALOGS OF LUTEINIZING HORMONE RELEASING FACTOR	審査官引用
US3914412A	1973/10/11	1975/10/21	ABBOTT LAB Gendrich Ronald Lee, Rippel Riemond Henry, Seely John Hunter	Des--Gly! 10-Gn--RH nonapeptide amide analogs in position 6 having ovulation-inducing activity	審査官引用
BE796399A1	1973/3/7	1973/7/2	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD Fujino Masahiko, Kobayashi Shigeru, Obayashi Mikihiro, Shinagawa Susumu, Fukuda Tsunehiko	PROCEDE DE PRODUCTION DE PEPTIDES	発明者引用

表 7. リュープロレリン基本特許の後方引用特許 (出所: Thomson Innovation)

引用文献	引用目的
M. Fujino, S. Kobayashi, M. Obayashi, S. Shinagawa, T. Fukuda, C. Kitada, R. Nakayama, I. Yamazaki, W.F. White, R.H. Rippe 1972. "Structure-activity relationships in the C-terminal part of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH)" <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> , 49(3), 863-869.	審査官引用
A.V. Schally, A. Arimura, Y. Baba, R.M.G. Nair, H. Matsuo, T.W. Redding, L. Debeljuk, W.F. White 1971. "Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone." <i>Biochemical and biophysical research communications</i> , 43(2), 393-399.	発明者引用
Burgus R, Butcher M, Amoss M, Ling N, Monahan M, Rivier J, Fellows R, Blackwell R, Vale W, Guillemin R. 1972. "Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF)." <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> , 69(1), 278-282.	発明者引用
A.V. Schally, A. Arimura, W.H. Carter, T.W. Redding, R. Geiger, W. König, H. Wissman, G. Jaeger, J. Sandow N. Yanaihara, C. Yanaihara, T. Hashimoto, M. Sakagami 1972. "Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) activity of some synthetic polypeptides. I. Fragments shorter than decapeptide." <i>Biochemical and biophysical research communications</i> , 48(2), 366-375.	発明者引用
Schroder, E and Lubke, K. 1966. <i>The Peptides</i> . Academic Press.	発明者引用

表 8. リュープロレリン基本特許の後方引用文献 (出所: Web of Science)

いた論文を審査官が引用したものであった。これは、特許要件として記載されている物質の構造活性相関を参照するために引用したものと思われる。また、3本は LH-RH の単離において競い合った Schally と Guillemin それぞれの研究グループが執筆したものであった。LH-RH 誘導体であるリュープロレリンは、材料である LH-RH の構造が不明なままでは合成できないため、彼らの論文が引用されているのは自然なことであると思われる。また、ペプチドに関する本も一本引用されていたが、これはペプチドの合成方法を補足するために引用されたものと思われる。

リュープリンの基本特許は 9 件の特許と 3 本の文献を引用しており、特許の引用は全て審査官引用であった。表 9 および表 10 に、引用特許と引用文献の一覧を掲載した。発明者引用が成された 4 件の特許は、ラットに対して LH-RH 誘導体を投与する実験の結果を表す論文から、人体における生化学ホルモンの役割を示す論文まで多岐にわたる。ただ一貫しているのは、発明者引用が成された特許は、全てリュープリンの奏効性を間接的にでも示すために引用されているということである。一方、審査官引用ではどちらかと言えばマイクロカプセル化の実現可能性を勘案するために引用されているように見受けられる。

公報番号	出願日	公開日	特許出願人	特許名
US3523906A	1968年4月25日	1970年8月11日	Gevaert Photo Prod Nv	Process for encapsulating water and compounds in aqueous phase by evaporation
US3691090A	1970年1月13日	1972年9月12日	Fuji Photo Film Co Ltd	Encapsulation method
US3773919A	1970年10月8日	1973年11月20日	Du Pont	Poly lactide-drug mixtures
US4234571A	1979年6月11日	1980年11月18日	Syntex (U.S.A.) Inc.	Nonapeptide and decapeptide derivatives of luteinizing hormone releasing hormone
US4272398A	1979年6月15日	1981年6月9日	The United States Of America As Represented By The Secretary Of Agriculture	Microencapsulation process
US4273920A	1979年9月12日	1981年6月16日	Eli Lilly And Company	Polymerization process and product
EP0052510B1	1981年11月17日	1986年8月27日	Syntex (U.S.A.) Inc.	Microencapsulation of water soluble polypeptides
EP0058481A1	1982年1月27日	1982年8月25日	Zeneca Limited	Continuous release pharmaceutical compositions
JPS4213703B1	-	-	-	-

表 9. リュープリン基本特許の後方引用特許 (出所: Thomson Innovation)

引用文献	引用目的
北島昌夫, 宮野静夫, 近藤朝士 1969. 「含酵素マイクロカプセル」『工業化学雑誌』, 72(2), 493-499.	審査官引用
Microcapsule, Industrial Technology Library 25, pp. 102-103 (1971)	審査官引用
厚生労働省 1981. 『英文版 第十改正日本薬局方—The Japanese Pharmacopoeia, 10th Edition (JP X)—』薬事日報.	審査官引用
Redding TW, Schally AV. 1981. "Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone." <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 78(10): 6509-6512.	発明者引用
田苗綾子, 清水倉二, 吉田尚. 1978. 「バンプレッシン誘導体 DDAVP による尿崩症の治療成績-37 施設による共同研究」『日本内分泌学会雑誌』, 54(5), 676-691.	発明者引用
三浦義彰, 野口照久, 伊藤京子, 福井紀子 1983. 「胸せんホルモンの生化学」『医学のあゆみ』 125(10), 835-843.	発明者引用
Tetsuro Kato, Ryosuke Nemoto, Hisashi Mori, Iktaro Kumagai. 1979. "MICROENCAPSULATED MITOMYCIN-C THERAPY IN RENAL-CELL CARCINOMA" <i>The Lancet</i> , 314(8140), 479-480.	発明者引用

表 10. リュープリン基本特許の後方引用論文 (出所: Web of Science)

A2. 基本論文の後方引用分析

リュープリンの基本論文では 3 件の特許と 12 本の論文が引用されている。表 11 および表 12 に引用特許と引用文献の一覧を掲載した。

引用している 3 件の特許のうち 1 件は武田薬品による自社引用であり、残る 2 件は、Ely Lilly によるマイクロカプセルの原料であるポリマーの合成方法に関する特許と、Gevaert Photo-Producten による水溶性化合物を封入したマイクロカプセルの調製方法に関する特許であった。これらの引用から、リュープリンの創製には原材料であるポリマーやマイクロカプセルについては既存の知見が存在しており、武田薬品の研究者はこれら既存の知見に基づいて、有効成分であるリュープロレリンとの相性を勘案しながら徐放性製剤を創製したことがわかる。

リュープリンの基本論文内で引用されている 12 本の論文は、全てマイクロカプセルによる徐放性製剤に関するものであった。ただし、特許の場合と異なり、論文内で引用されているこれらの文献は、どちらかと言えば徐放性製剤という概念を説明している論文である。これは、当時は徐放性製剤という考え方そのものが広く理解されておらず、それ故にリュープリンの革新性を説明するためにはその根底にある薬剤設計の概念から説明せねばならなかったことに起因しているのではないかと考えられる。

基本特許および基本論文の後方引用分析の結果は、本文で記述した研究開発プロセスや競争関係と整合的である。リュープロレリンの創製には Schally や Guillemin による LH-RH の単離が決定的な影響を及ぼしており、リュープリンの創製には競合企業の技術や当時のアカデミアが行っていたマイクロカプセル研究が関係している。これは、まさしくサイエンスの貢献といえるものである。

引用特許	出願日	公開日	特許出願人 発明者	特許名称
US 4273920 A	1979/9/12	1981/6/16	Eli Lilly And Company Robert S. Nevin	Polymerization process and product
US 3523906	1968/4/25	1970/8/11	Gevaert Photo- Producten Marcel Nicolas Vrancken, Hove, and Daniel Alois Claeys	PROCESS FOR ENCAPSULATING WATER AND COMPOUNDS IN AQUEOUS PHASE BY EVAPORATION
US 4652441 A	1984/11/1	1987/3/24	Takeda Chemical Industries, Ltd. Yasuaki Ogawa, Hiroaki Okada, Takatsuka Yashiki	Prolonged release microcapsule and its production

表 11. リュープリン基本論文の後方引用特許 (出所: Thomson Innovation)

引用文献

- Johnson ES, Gendrich RL, White WF.
1976. "Delay of puberty and inhibition of reproductive processes in the rat by a gonadotropin-releasing hormone agonist analog" *Fertil Steril* 27(7): 853-60.
-
- Knobil E
1980. "The neuroendocrine control of the menstrual cycle" *Recent Prog Horm Res* 36: 53-88.
-
- Racey GL, Wallace WR, Cavalaris CJ, Marguard JV.
1978. "Comparison of a polyglycolic-polylactic acid suture to black silk and plain catgut in human oral tissues" *J Oral Surg*. 36(10): 766-70.
-
- R. K. KULKARNI, K. C. PANI, C. NEUMAN, F. LEONARD.
1966. "Polylactic Acid for Surgical Implants" *Arch Surg* 93(5): 839-843.
-
- A.D. Schwope, D.L. Wise, J.F. Howes
1975. "Lactic/glycolic acid polymers as narcotic antagonist delivery systems" *Life Sciences* 17(12): 1877-1885.
-
- DONALD L. WISE, HARRIS ROSENKRANTZ, JOHN B. GREGORY, HENRY J. ESBER
1980. "Long-term controlled delivery of levonorgestrel in rats by means of small biodegradable cylinders" *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 32(1): 399-403.
-
- L. M. Sanders, J. S. Kent, G. I. McRae, B. H. Vickery, T. R. Tice and D. H. Lewis
1984. "Controlled release of a luteinizing hormone-releasing hormone analogue from poly (d,l-lactide-co-glycolide) microspheres" *Journal of Pharmaceutical Sciences* 73(9): 1294-1297.
-
- T W Redding, A V Schally, T R Tice, and W E Meyers
1984. "Long-acting delivery systems for peptides: inhibition of rat prostate tumors by controlled release of [D-Trp6]luteinizing hormone-releasing hormone from injectable microcapsules" *Proceedings of the National Academy of Sciences* 81(18): 5845-5848.
-
- 酒徳光明, 平野誠, 浅野真, 岩喬, 近藤保, 荒川正幸
1984. 「5FU-ポリ乳酸マイクロカプセルの研究」『人工臓器』13(3): 1180-1183.
-
- James H. R. Woodland, Seymour Yolles, David A. Blake, Martin Helrich, Francis J. Meyer
1973. "Long-acting delivery systems for narcotic antagonists. 1" *J. Med. Chem* 16(8): 897-901.
-
- Beck LR, Cowsar DR, Lewis DH, Gibson JW, Flowers CE Jr.
1979. "New long-acting injectable microcapsule contraceptive system." *Am J Obstet Gynecol*. 135(3): 419-26.
-
- Ronald A. Siegel, Robert Langer
1984. "Controlled Release of Polypeptides and Other Macromolecules" *Pharmaceutical Research* 1(1): 2-10.
-

表 12. リュープリン基本論文の後方引用文献 (出所: Web of Science)

A3. 基本特許の前方引用分析

リュープロレリンの基本特許は、2014年3月2日時点で40件の特許に引用されている。これらの特許を公開年および出願人で分類し、結果を図6と図7に示した。なお、図7では、2回以上特許を引用している企業ないし機関を掲載するにとどめている。

リュープロレリンの基本特許は、徐放性製剤であるリュープリンの基本特許が公開された1987年に最も引用されている。これは、リュープリンの基本特許が公開されることによる波及効果を部分的に示していると思われる。また、1996年から1997年にかけても前方引用数が増大しているが、うち5件は武田薬品による自社引用であった。これは、有効成分であるリュープロレリンの特許が切れる前に関連特許を取り、リュープリンの製品寿命を伸ばすために行われた施策の一環であると考えられる。

リュープロレリン基本特許は、徐放性製剤の研究開発時点で競合していたSyntexから2件引用されているが、他に研究開発段階や製品市場で競合したとみられる企業からの引用は確認できなかった。これは、当時のペプチド合成技術の基盤はアカデミアにあり、アカデミアとの強固な関係からペプチド合成技術を手にしていない限り、公開特許からペプチド、ひいてはLH-RHの誘導体を合成することが困難であったためだと考えられる。

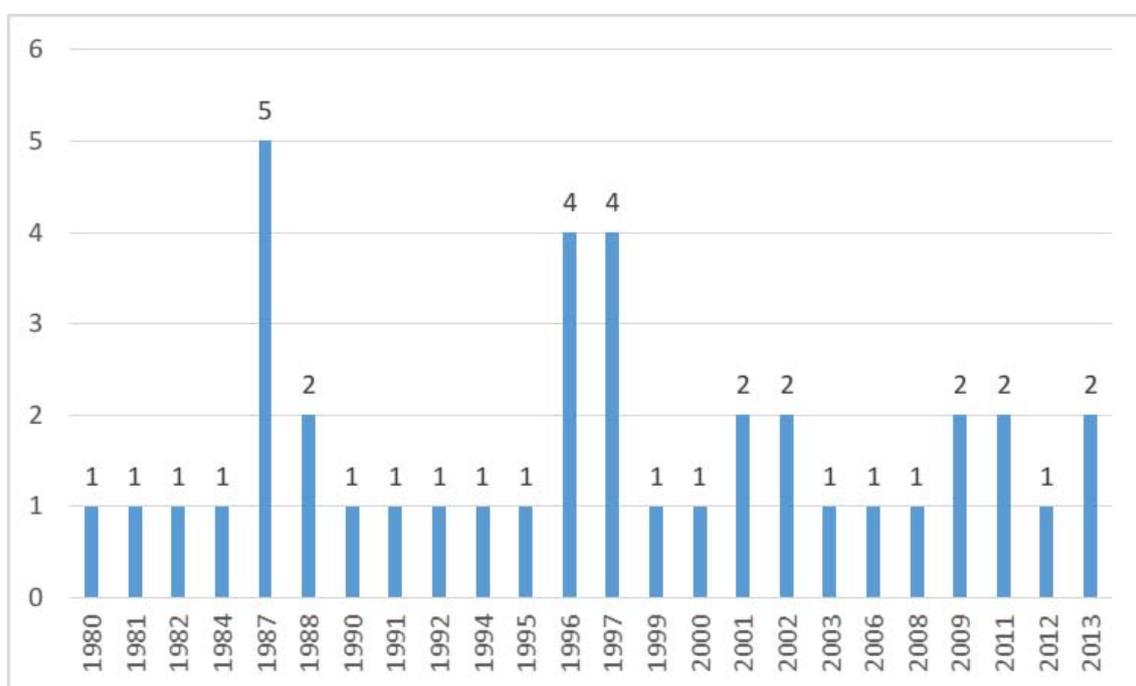


図 6. リュープロレリン基本特許の前方引用分析 [公開年による分類]

(出所: Thomson Innovation)

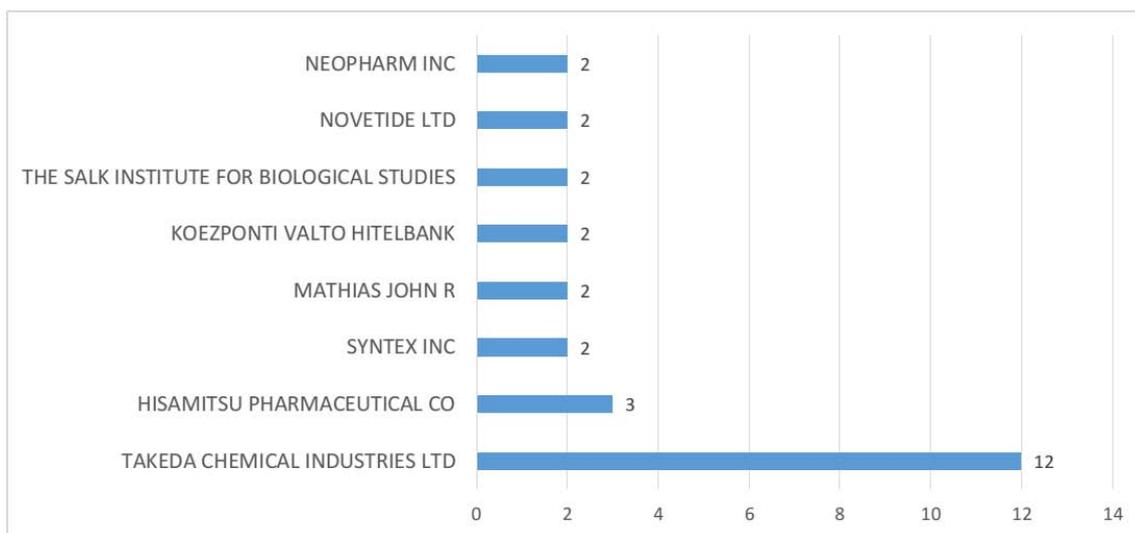


図 7. リュープロレリン基本特許の前方引用分析 [出願人による分類]

(出所: Thomson Innovation)

リュープリンの基本特許は、2014年3月2日時点で262件の特許に引用されている。これらの特許を公開年と特許出願人で分類し、結果を図8および図9に示した。なお、名寄せ後の特許出願人は総計で91であったが、図9では出願特許数の多い順から20を掲載するにとどめている。

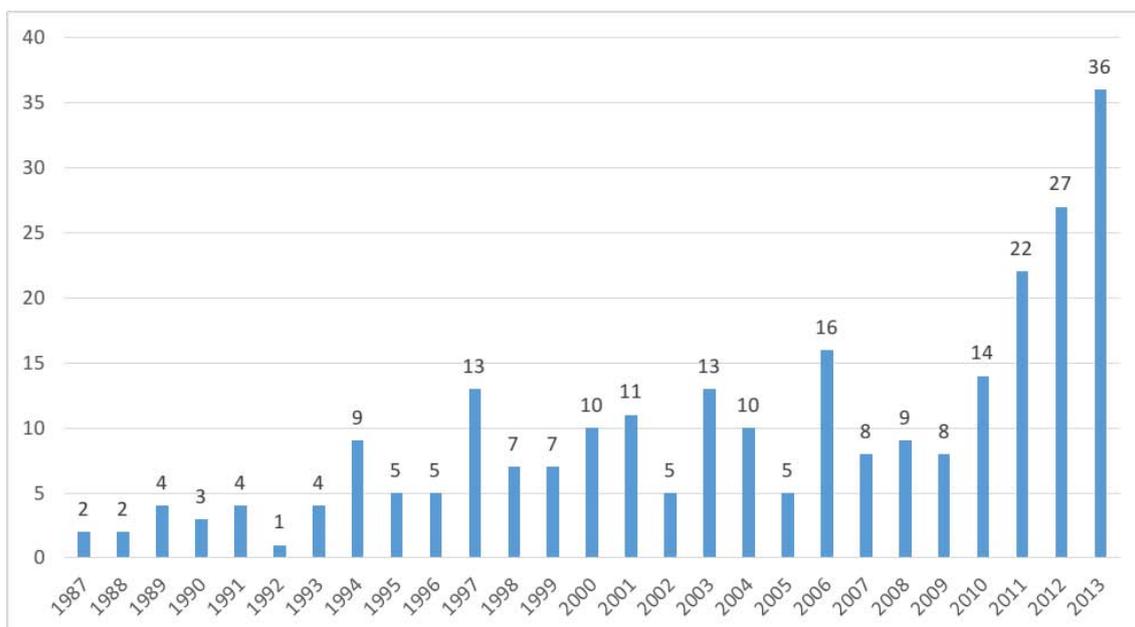


図 8. リュープリン基本特許の前方引用分析 [公開年による分類]

(出所: Thomson Innovation)

前方引用特許は 1990 年代半ばから漸増し、2000 年代末から急激に増加している。1990 年代半ばから 2000 年代前半にかけての前方引用は競合品の開発企業による引用であり、2000 年代末からの前方引用は特許切れによるジェネリック医薬品の参入の影響だと推察される。

最も前方引用特許数が多いのは武田薬品による自社引用であった。リュープリンはコンプライアンス改善のため、投与間隔をより長くする技術改良がおこなわれたことや、DDS 技術の他の医薬品への応用も試みられたからであろう。Watson Pharmaceuticals や Novartis など前立腺がん治療薬を上市した企業からの引用も確認できた。リュープリンの基本特許を引用しているのは大半が製薬企業であることから、多くの製薬企業がリュープリンで用いられた DDS 技術を参考とした製品開発を試みていたのではないかと推察される。

このことと、2000 年代末から急激に増加した引用がジェネリック医薬品による参入の影響かどうかを確認するために、前方引用特許数上位 20 社による出願特許の公開年の分布を図 10 に示した。

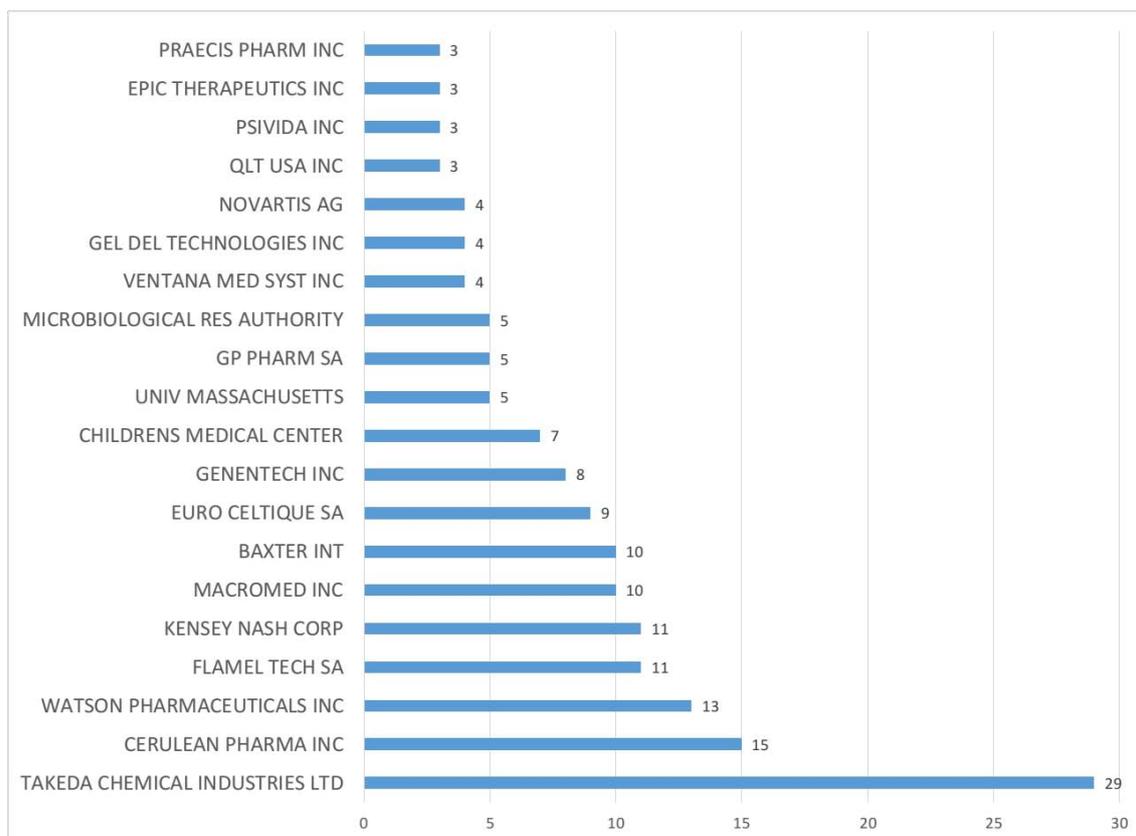


図 9. リュープリン基本特許の前方引用特許 [出願人による分類]

(出所: Thomson Innovation)

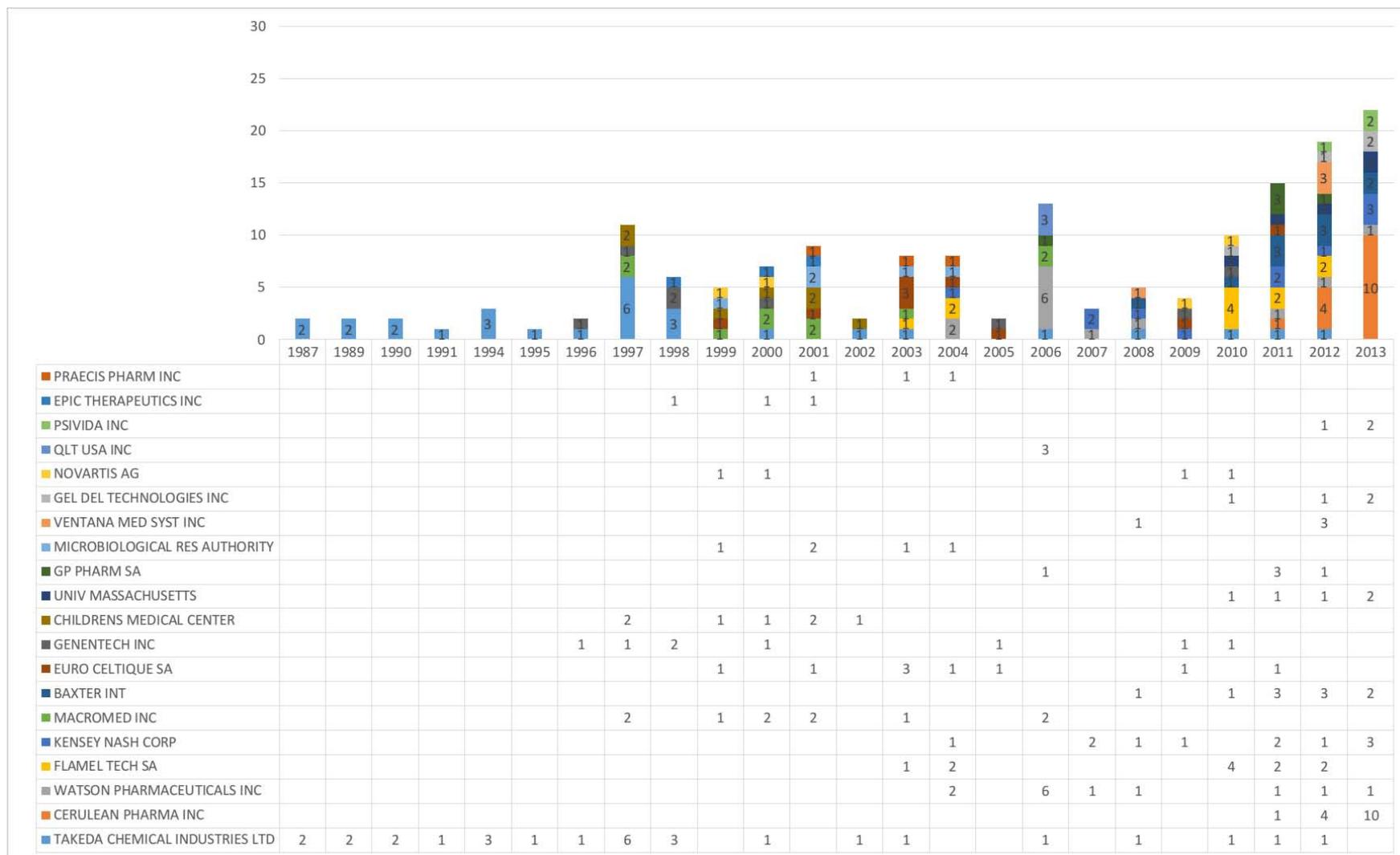


図 10. リュープリン基本特許の前方引用分析 [出願人と公開年による分類] (出所: Thomson Innovation)

武田薬品による自社引用は 1990 年代末を境に減少しているのに対し、Cerulean Pharma や Baxter Inc など前立腺がん治療薬の研究開発を行っていたことが確認されていない企業からの引用は 2000 年代末から増加している。ただし、Watson Pharmaceuticals など前立腺がん治療薬を上市した企業による引用も 2000 年代初頭から中盤に集中しているため、必ずしもジェネリック医薬品の作製を意図した引用ばかり成されているとは言えないようだ。リュープリンの基本特許に対する前方引用にこのような傾向が見られるのは、リュープリンの基本特許が有効成分であるリュプロレリンを保護しているだけでなく、水溶性薬物を封入した徐放性製剤の作成方法という広い範囲を保護していることに起因するのではないかと考えられる。

A4. 基本論文の前方引用分析

リュープリンの基本論文は、2014 年 3 月 2 日の時点で 388 件の論文に引用されている。これらの論文を出版年および著者所属で分類し、結果を図 11 および図 12 に示した。なお、著者所属は総計で 352 機関あったが、図 12 では論文投稿数の多い順から 20 を掲載するにとどめている。

1990 年代中盤を境に前方引用数は大幅に増大している。このことは、リュープリンの創製および上市によってマイクロカプセル化技術に関する基礎研究や応用研究が促進されたことを示唆している。

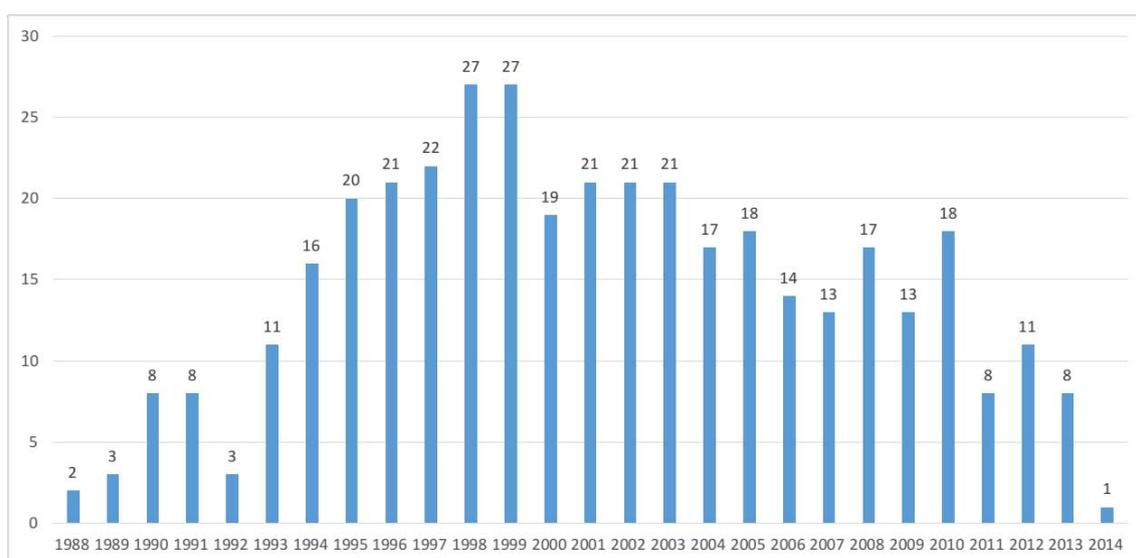


図 11. リュープリン基本論文の前方引用論文 [出版年による分類] (出所: Web of Science)

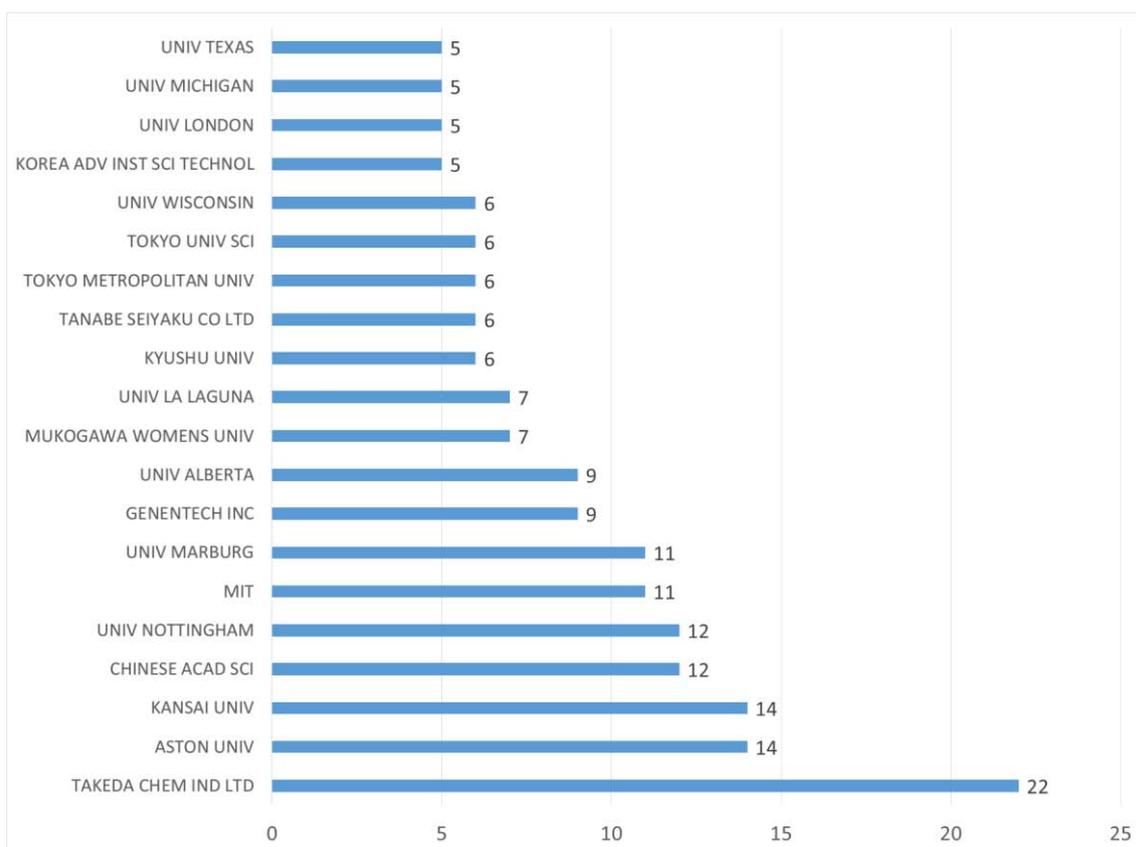


図 12. リュープリン基本論文の前方引用論文 [著者所属による分類]

(出所: Web of Science)

著者の所属組織の分類を見ると、大半がアカデミアからの引用であることがわかる。医療用マイクロカプセルの研究がリュープリンの創製に大きく貢献したのは上述のとおりであるが、図 12 は、リュープリンという世界初の注射投与可能な徐放性製剤が創製されたことによって、製剤設計学をはじめとするアカデミアの諸分野が大きく進歩したことを示しているかもしれない。このように、リュープリンの創製による波及効果がサイエンスを進歩させたことも、本事例の特筆すべき点である。

参考文献

[英語文献]

Bøler, J., Enzmann, F., Folkers, K., Bowers, C. Y., Schally, A. V.

1969. "The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide." *Biochemical and biophysical research communications*, 37(4), 705-710.

Burgus, R., Dunn, TF., Desiderio, D., Guillemin, R.

1969. "Molecular structure of the hypothalamic hypophysiotropic TRF factor of ovine origin: mass spectrometry demonstration of the PCA-His-Pro-NH₂ sequence". *Comptes Rendus hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences* 269 (19), 1870-1873.

Fujino, M., Fukuda, T., Shinagawa, S., Kobayashi, S., Yamazaki, I., Nakayama, R.

Rippel, R. H.

1974. "Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted in position 6 and 10." *Biochemical and biophysical research communications*, 60(1), 406-413.

Harris, G. W.

1948. "Neural control of the pituitary gland." *Physiol. Rev*, 28, 139-179.

Ogawa Y, Yamamoto M, Okada H, Yasiki T, Shimamoto T.

1988. "A new technique to efficiently entrap leuprolide acetate into microcapsules of polylactic acid or copoly (lactic/glycolic) acid." *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 36(3), pp. 1095-1103.

Okada, H., Sakura, Y., Kawaji, H., Yashiki, T., & Mima, H.

1983. "Regression of rat mammary tumors by a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue (leuprolide) administered vaginally." *Cancer research*, 43(4), 1869-1874.

Huggins, C., Hodges, C. V.

1941. "Studies on prostatic cancer." *Cancer Research*, 1, 293-297.

[日本語文献]

岡田弘晃

1993. 「ルプロンデポの開発－DDS は第 2 の創薬」『ファルマシア』 29(11), 1253-1255.

小川泰亮

1995. 「1 ヶ月にわたり薬物を徐放するマイクロカプセル, リュープリン®の開発」『膜』 20(2), 149-153.

小川泰亮・藤野政彦

1994. 「前立腺がんを治すくすり－リュープリン」日本農芸化学会編『今話題のくすり－開発の背景と薬効』所収, 173-190.

川村邦夫.

2006. 「日本の GMP と医薬品の開発 - 成果と明日への期待-」『PDA J GMP Validation Jpn』 8(1), 2-17.

島本次雄

1980. 「ゴナドトロピン放出ホルモン・アゴニストの経鼻投与による避妊効果」『ファルマシア』 16(1), 48-49.

武田薬品工業株式会社

1983. 『武田二百年史(本編)』

塚崎朝子

2013. 『新薬に挑んだ日本人科学者たち ―世界の患者を救った創薬の物語』 講談社ブルーバックス文庫.

福田常彦

2004. 「少し古い実験室から, 若い人々へ」 『PEPTIDE NEWSLETTER JAPAN』 52, 1-3.

藤野政彦

1994. 「リュープリン (高活性 LH-RH 誘導体) の研究開発」 『有機合成化学協会誌』 52(5), 439-444.

松尾壽之

1989. 「ストックホルムへの道」 丸山工作編 『ノーベル賞ゲームー科学的発見の神話と実話』 所収, 171-220.

森田桂

2000. 『新薬はこうして生まれるー研究者社長が明かす開発秘話』 日本経済新聞社.

山本真樹.

1984. 「テキサス大学 DDI に留学して」 『粉体工学会誌』 21(5), 304-307.

注:

- i 「医薬品インタビューフォーム」2013. 「LH-RH 誘導体マイクロカプセル型徐放性製剤
リユープリン注射用 1.88・3.75・キット 1.88・キット 3.75」<http://www.takedamed.com/content/medicine/pdf/interview/if-leuplin.pdf> (2014年2月13日閲覧)
- ii 元武田薬品工業株式会社, 現東京薬科大学名誉教授 岡田弘晃氏へのインタビュー (2012年4月24日, 2014年9月12日)
- iii Robert S. Nevin
1981. “Copolymer of lactic and glycolic acids using acid ion exchange resin catalyst”
US4273920 A
- iv 元武田薬品工業株式会社, 現東京薬科大学名誉教授 岡田弘晃氏へのインタビュー (2012年4月24日, 2014年9月12日)
- v 「武田薬品の抗乳がん剤, 米 FDA の早期審査銘柄でトップランクに指定」『日経産業新聞』1980年9月13日朝刊, 9面.
- vi 元武田薬品工業株式会社, 現東京薬科大学名誉教授 岡田弘晃氏へのインタビュー (2012年4月24日, 2014年9月12日)
- vii 「世界を狙い事業再構築」『日本経済新聞』1995年10月30日朝刊, 45面
- viii 武田薬品工業株式会社 第116期有価証券報告書 p.12.
- ix 医薬品インタビューフォーム「ゾラデックス 1.8mg デポ」(2011年3月, 改訂第7版)
http://www.kissei.co.jp/di/vcdb/pdf/if_zd07.pdf (2014年7月4日閲覧)
- x 平成18年(行ケ)10311号 審決取消請求事件 | 特許判例データベース
<http://tokkyo.hanrei.jp/hanrei/pt/6816.html> (2014年7月4日閲覧)