

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：
アクトス (JST-N-CASE03)

高田 直樹
源田 浩一

IIR Working Paper WP#15-02

2015年1月

革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：アクトス

2015年01月

高田直樹 一橋大学大学院商学研究科 修士課程

源田浩一 元 医薬産業政策研究所 主任研究員

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 小高裕之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）および神戸大学経済学研究科中村健太准教授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. 医薬品の研究開発過程.....	5
2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要.....	5
2.2. 基礎研究の内容.....	6
2.2.1. 研究開発の中心メンバー.....	6
2.2.2. 病態動物研究と脂質低下剤研究.....	6
2.2.3. 糖尿病治療薬研究へ.....	8
2.3. ピオグリタゾンの臨床研究と臨床試験の内容.....	10
3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性.....	10
3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展.....	10
3.1.1. フラミンガム研究.....	10
3.1.2. 糖尿病と糖尿病治療の歴史.....	11
3.2. 開発母体の研究開発環境.....	13
3.3. 基礎研究へのサイエンスの貢献.....	14
3.4. 臨床研究へのサイエンスの貢献とサイエンスへの貢献.....	15
4. 医薬品が与えた影響.....	16
4.1. 医薬品の経済効果.....	16
4.2. インスリン抵抗性改善薬における競争状況.....	17
4.2.1. 上市までの競争.....	17
4.2.2. 上市後の競争.....	19
5. おわりに.....	20
Appendix: 特許と論文の引用分析.....	22
A1. 基本特許の後方引用分析.....	23
A2. 基本論文の後方引用分析.....	24
A3. 基本特許の前方引用分析.....	27
A4. 基本論文の前方引用分析.....	32

参考文献	37
[英語文献]	37
[日本語文献]	38

1. はじめに

アクトス（一般名：ピオグリタゾン塩酸塩）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 2 型糖尿病治療薬で、インスリン抵抗性改善薬という糖尿病治療薬における新しいカテゴリーの医薬品である。ピオグリタゾン（開発コード：AD-4833）が臨床候補開発化合物に選定されたのは 1986 年のことであり、1989 年に米国での臨床試験が開始され、1997 年 7 月に米国で承認を獲得するに至った。日本での臨床試験は 1991 年 4 月に開始され、1999 年 12 月に上市された。現在アクトスは世界約 90 カ国で販売されており、2012 年にはインスリン抵抗性改善薬の中で世界最大の売上を誇る医薬品となっているⁱ。

アクトスの革新性は、既存の糖尿病治療薬とは異なる作用機序で患者の血糖値を低下させることにある。従来の糖尿病の薬物療法は血糖値を低下させることに主眼を置いた経口薬やインスリン製剤注射の投与が常であった。しかしながら、スルホニル尿素剤（以下、SU 剤）をはじめとする既存薬はインスリンの基礎分泌を促すものであるため、服用量が多すぎるとインスリンが過剰に分泌されてしまい、結果として患者が低血糖症に陥る危険性がある。これに対して、アクトスは体内におけるインスリン作用の低下（インスリン抵抗性）を改善する薬剤であり、インスリンの分泌量を増やす薬剤ではないため血糖を下げ過ぎてしまうという心配が少ない。また、インスリン抵抗性改善薬には血中の中性脂肪を下げる効果もあるため、肥満や高脂血症を併発している患者には一層の効果を発揮する。

1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

日本糖尿病学会の糖尿病診断基準によると、糖尿病とは「インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群」（清野ほか、2010）である。糖尿病はその成因から(1) 1 型糖尿病ⁱⁱⁱ、(2) 2 型糖尿病、(3) その他の特定の機序・疾患による糖尿病^{iv}、(4) 妊娠糖尿病^vの 4 つに分類される。

アクトスの対象疾患である 2 型糖尿病は、遺伝因子と環境因子（食事や運動などの生活習慣）の両方が発症に関係する生活習慣病である。厚生労働省によると、日本人の糖尿病罹患者のうち 95% 以上は 2 型糖尿病である^{vi}。2 型糖尿病には、インスリンの分泌量が減少して起こるものと、インスリン作用の低下（インスリン抵抗性）により肝臓や筋肉などの細胞がブドウ糖をうまく取り入れられなくなって起こるものがある。アクトスを始めとするインスリン抵抗性改善薬は、インスリンの作用を改善することによって糖尿病の治療を行うものである。

アクトスの開発時点では、血糖低下作用が現象論的には判明していたものの、そのメカニズムの多くは判明していなかった。現在までの医学研究の進歩により、今では図 1 に示されるような作用メカニズムが明らかになっている。以下では、鎌田（星薬科大学オープン・リサーチ）の報告をもとに、アクトスによるインスリン抵抗性改善のメカニズムを簡単に整理する。

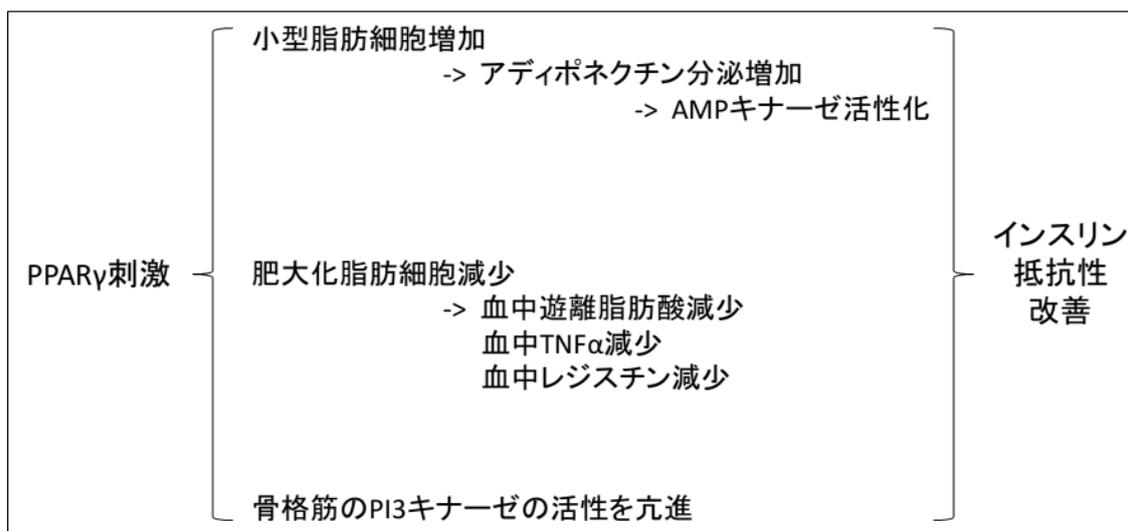


図 1. アクトスの薬理作用

(出所: 鎌田 (星薬科大学オープン・リサーチ) をもとに筆者作成)

まず、アクトスの有効成分であるピオグリタゾンには、転写因子である PPAR γ という物質に結合され活性化される。PPAR γ は PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor, ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体) という細胞の核内受容体の一種で、細胞内代謝と細胞の分化に密接に関与している。この PPAR γ が活性化されることにより、以下 (a) ~ (c) の作用が発揮され、インスリン抵抗性が改善される。

- a. 脂肪細胞においてグリセロールキナーゼが発現し、小型の脂肪細胞が増加する。小型の脂肪細胞が増えることによってアディポネクチンの分泌が増加すると、アディポネクチンが受容体に結合しやすくなる。受容体と結合したアディポネクチンは AMP キナーゼ (AMPK) を活性化させる。AMPK の活性化によって筋肉細胞内へのグルコースの取り込みが促進される。
- b. 肥大化した脂肪細胞がアポトーシスにより減少する。肥大した脂肪細胞や周辺のマ

クロファージからは、遊離脂肪酸や TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α , 腫瘍壊死因子) などインスリン抵抗性を引き起こす物質が分泌されているため、アポトーシスによって肥大化した細胞が減少することで、インスリン抵抗性が改善される。

- c. インスリンの受容体に作用することによって、インスリン情報伝達機構を亢進する。インスリンがインスリン受容体と結合すると、受容体 β サブユニットおよび IRS-1 のチロシンリン酸化が促進され、これにより P13K キナーゼ活性が促進し、解糖およびグリコーゲンの合成が促進される。インスリンを投与すると血糖が下がるのはこの伝達機構が亢進されることによるわけだが、ピオグリタゾンの場合も同様にこの情報伝達機構が亢進されるため、インスリン抵抗性が改善されることとなる。

2. 医薬品の研究開発過程

2.1. 医薬品の開発開始から上市までの概要

1960 年代	糖尿病に関する基礎研究を開始
1968 年	生物研究所が KKA ν マウスを用いた基礎研究を開始
1973 年	化学研究所が脂質低下剤の合成研究を開始
1975 年	AL-321 の発見により、糖尿病治療薬研究へ方針転換
1979 年	シグリタゾン (ciglitazone, ADD-3878) を臨床候補化合物に選定
1983 年	シグリタゾンの臨床試験に失敗、開発中止
1986 年	ピオグリタゾン (pioglitazone, AD-4833) を臨床候補化合物に選定
1989 年	共同研究相手の The Upjohn 社 (以下, Upjohn) が米国でピオグリタゾンの臨床試験を開始
1991 年	Upjohn が米国での臨床開発を中止、武田薬品が日本での臨床試験を開始
1995 年	武田アメリカ研究開発センターにより米国での開発が再開
1996 年 12 月	日本で製造承認申請
1999 年 1 月	アメリカで NDA 申請
1999 年 7 月	米国で承認獲得、販売開始
1999 年 9 月	日本で承認獲得、同年 12 月に販売開始

2.2. 基礎研究の内容

2.2.1. 研究開発の中心メンバー

元武田薬品の小高裕之氏へのインタビュー^{vii}や、目黒（1991）などのアクトスの研究開発プロセスを記述した文献から、アクトスの研究開発におけるコアメンバー8名を推定した。ただし、基礎研究から上市に至るまでの全段階におけるコアメンバーを推定するのは困難であるため、本稿では基礎研究段階において重要な役割を果たしたコアメンバーを推定するに留めている。推定したコアメンバーの一覧を表1に示した。なお表1における役割は、武田薬品湘南研究所ホームページ内の研究紹介^{viii}に基づいて筆者が分類したものであり、役割の詳細は文献やインタビュー調査において特に強調されている部分を記したものである。

名称	役割	詳細
川松豊	合成	脂質低下薬研究を開始
目黒寛司	合成	川松の研究を継ぎ、シグリタゾンやピオグリタゾンを発見
左右田隆	合成	川松の研究を継ぎ、シグリタゾンやピオグリタゾンを発見
水野克利	合成	左右田と共に合成研究の中心を担う
松尾隆夫	薬効薬理	種々の病態動物を導入するとともに、1981年にWistar fattyラットを作成
岩塚壽	薬効薬理	松尾とともにKKマウスを導入、化合物のスクリーニングを担当
池田衡	薬効薬理	1981年に松尾とともにWistar fattyラットを作成
藤田剛	薬物動態	シグリタゾンの薬理作用を調査し、インスリン抵抗性改善作用を発見

表 1. 研究開発のコアメンバー

2.2.2. 病態動物研究と脂質低下剤研究

アクトスの研究開発は生物研究所による基礎研究に始まり、リード化合物は化学研究所による脂質低下剤研究の中で発見された。より具体的には、脂質低下剤研究において見出された化合物を病態動物に投与したところ、脂質低下作用だけでなく血糖低下作用の存在が確かめられたのである。以下では、生物研究所と化学研究所による研究をそれぞれ概観し、どのようにしてリード化合物が発見されたかを見ていこう。

武田薬品では、生化学領域から新たな創薬ターゲットを模索する試みの一環として、1960年代初頭から肥満とそれに関連する疾患の基礎研究が開始された。研究初期の目的は、糖尿病の病態に関する理解を深めることにあった。1963年には、生物研究所の岩塚壽と松尾隆夫がKKマウスという病態動物を武田薬品へ導入した。KKマウスとは、近藤恭司（名古

屋大学) によって 1962 年に発表された糖尿病自然発症マウスである。岩塚らは、この KK マウスを用いて糖尿病の病態を研究しようと試みたのである。しかしながら、池田 (1998) が振り返っているように、KK マウスは遺伝的素因により糖尿病を自然に発症するはずであったにもかかわらず、当時の武田薬品の飼育環境では糖尿病の主徴である高血糖を発症しなかった。そこで調査を進めたところ、糖尿病の発症には体重 (肥満) が関与していることが明らかになったのである。調査結果は名古屋大学へとフィードバックされ、次なる病態動物の研究に用いられた。フィードバックを受けた西村正彦 (名古屋大学) は、KK マウスに肥満発症遺伝子 A^y を導入し、2 型糖尿病モデル動物 $KK A^y$ マウスを作製した。池田・杉山 (2001) によると、作成された $KK A^y$ マウスはすぐさま武田薬品へ導入され、1968 年からは化合物のスクリーニングをはじめとする研究に $KK A^y$ マウスが用いられた。

基礎研究では、KK マウスや $KK A^y$ マウス以外の病態動物も用いられた。武田薬品が導入・作製した病態動物の一覧を表 2 に示した。このうち武田薬品が自社で作製した Wistar fatty ラットは、周知の存在として普及させ研究を進めるという狙いのもと、自社で囲い込まずにアカデミアや他企業へ広く提供された。渡辺嘉雄 (神戸大学) によって作製された WHHL ウサギなど、表 2 に示されている以外の病態動物については委託研究を通じてデータが収集された^{ix}。

名称	詳細
KKマウス	1962年に近藤恭司 (名古屋大学) が作製, 1963年に導入
$KK A^y$ マウス	1967年に西村正彦 (名古屋大学) が作製, 同年に導入
Zucker fattyラット	1968年にThe Jackson Laboratory (米国) から導入
Wistar fattyラット	1981年に生物研究所の池田衡らが作製 (Ikeda et al., 1981)
GKラット	1974年に後藤由夫 (東北大学) が作製 (Goto et al., 1975)
NODマウス	1974年に牧野進 (塩野義製薬) らが作製

表 2. 武田薬品が導入・作製した糖尿病病態動物

一方の化学研究所では、1973 年頃に脂質低下剤の合成研究が開始された。脂質低下剤研究の中心人物であった川松豊は、クロフィブラートをリード化合物として合成研究を進め、AL-54 という化合物にラットのコレステロールおよび中性脂肪を下げる作用を見出した。加えて、西川と松尾によって AL-54 が血糖低下作用をも有していることが見出された。脂質低下剤の研究プロジェクトにおいて、血糖というのは予備ないし参考程度に計測される

ものに過ぎないのが普通である。そのような状況の中で血糖低下作用が発見された経緯について、目黒 (1991) は次のように記している。

「これ (AL-54 の脂質低下作用) を知った松尾博士が KKA^y マウスに AL-54 を投与することを思い立ち川松博士を訪れたという。その結果、この化合物は TG (中性脂肪) のみならず血糖値もかなり低下させることが発見されたのである。強力な血糖低下剤であるスルホニルウレア剤も全く無効なこのマウスの血糖を下げる薬物の存在が確かめられたのは、画期的な出来事であった¹⁾」

血糖低下用が発見されたとはいえ、AL-54 はもともと脂質低下剤研究で見出された化合物であった。加えて、当時はヘノフィブラートをはじめとして脂質低下剤が立て続けに上市されていた時期であった。そのため、現場の研究者は、将来性が未知数な糖尿病治療薬としてよりも、AL-54 をあくまでも脂質低下剤として開発することにした。

より脂質低下作用の強い化合物を目指して合成研究が進められ、1973 年にはエステル誘導体 AL-294 が見出された。左右田ほか (2002) によると、AL-294 とその関連誘導体はインスリン感受性増強物質として初めて報告された化合物であった。しかしながら、「糖尿病治療薬として開発するには血糖低下作用がまだ弱すぎると判断された」(目黒, 1991, p. 900) ため、AL-294 も引き続き脂質低下剤として開発されることとなった。

2.2.3. 糖尿病治療薬研究へ

AL-294 をリード化合物とした探索研究は、化学研究所の左右田隆と水野克利が中心となって行った。彼らは結晶化のしやすさを考慮に入れて AL-294 の誘導体を合成し、AL-321 (2,4-チアゾリジンジオン誘導体) を発見するに至った。AL-321 が AL-294 よりも数倍強い血糖低下作用を示す化合物であることがわかると、それまでの脂質低下剤研究は、AL-321 をもとにした糖尿病治療薬のプロジェクトとして再スタートされることとなった。

AL-321 をリード化合物として、血糖低下作用を増強させるために更なる合成研究を行った結果、1979 年にはシグリタゾン (開発コード: ADD-3878) を発見するに至った。生物研究所の藤田剛らがシグリタゾンの薬理作用と作用機序を調べた結果、シグリタゾンは「インスリン受容体以降に働いてインスリンに対する細胞の感受性を高め、インスリンの利用

¹⁾ 目黒 (1991), p. 900 より抜粋。括弧内は筆者が補足として加筆した。

効率を上げる」(左右田ほか, 2002, p. 911) ことが明らかになった。これは、既存の糖尿病治療薬では投与量によっては低血糖を引き起こす心配があったのに対し、シグリタゾンでは低血糖が生じる可能性が極めて低いことを意味するものであった。

シグリタゾンは、1979年7月27日に米国特許庁へと出願され、1981年9月1日に登録された^x。1981年にはシグリタゾンの臨床試験が日本で開始された。しかし、1983年に行われた初期臨床第II層試験の結果、ヒトでの薬効が不十分であることが判明した。そのため、この時点でシグリタゾンの開発は中止となり、より作用の強い化合物の探索研究が再び開始されることとなった。

シグリタゾン以降の探索研究では、副作用を弱めればより多くの薬剤を投与できるようになり作用強度の問題は解決される可能性があったことから、副作用を弱めるという方向に気を使いながらシグリタゾンの代謝物の活性が再検討されることとなった^{xi}。またこの頃、Upjohnとの共同研究が開始され、臨床に進める候補化合物の選定が行われた。

1986年には、それまでに合成された千数百もの化合物の中から、ピオグリタゾン(開発コード: AD-4833)が臨床候補化合物として選択された。左右田ほか(2002)では、ピオグリタゾンよりも後に合成されたAD-5061とAD-5075の方がピオグリタゾンよりも強い血糖低下作用を有していることが報告されている。他に作用強度に優れる化合物が存在し、加えて物性等の問題があったにもかかわらずピオグリタゾンが選択されたのは、合成された種々の化合物の中で最も作用強度と副作用のバランスが取れていたからであった。言い換えれば、作用強度と副作用のバランスという医療経済学的な発想のもとピオグリタゾンが選択されたのである^{xii}。

ただし、ピオグリタゾンにも物性の問題が存在した。武田薬品(1999)によると、ピオグリタゾン自体は1982年に新規に合成され、当初は酢酸付加物(AD-4833・1/3 CH₃COOH)として開発が進められる予定であった。また同資料によれば、当初予定されていたピオグリタゾンの酢酸付加物は、製造過程において酢酸が放出され、物性及び均一性に問題が生じることが危惧されていた。そのため、ピオグリタゾンを臨床候補化合物として選択した際に塩酸塩として開発されることが決定された。加えて、ピオグリタゾン塩酸塩が不斉炭素を有するラセミ体であることが開発中に判明したが、ラットの体内で容易に相互変換することと光学異性体間で薬効に差がないことから、ラセミ体として開発を続行することが決定された。

2.3. ピオグリタゾンの臨床研究と臨床試験の内容

ピオグリタゾンの選定後、初期評価のための薬理試験と安全性試験、合成法と基礎物性の検討、および工業化研究が実施された。中でも慎重に行われたのは、副作用の分析とそれを反映した化合物の選択であった。当時、ピオグリタゾンには心重量の増加という副作用があることが判明していた。これは対処すべき喫緊の課題となった。薬剤を服用して心臓に影響が出るということは、何か重篤な副作用が存在する可能性を示唆していたからである。調査の結果、問題となっていた心重量の増加は良性のものであることが判明した。より具体的には、ピオグリタゾンは運動による心肥大と同様の作用を有する化合物だと判明したのである。

1989年には、共同研究のパートナーであった Upjohn によって米国での臨床試験が開始された。しかし、作用強度と副作用のバランスや心重量増加という点に納得できなかった Upjohn が 1991 年に共同開発から撤退したため、武田薬品は日本で臨床試験を行うこととなった。また米国においても、武田アメリカ研究開発センターの大林幹彦が積極的に働きかけたことで、1995年に米国での開発が再開されることとなった（大林, 2008）。臨床試験でピオグリタゾンの有効性が証明されると、日本では 1996 年 12 月に、米国では 1999 年 1 月に、欧州では 1999 年 3 月に製造承認の申請が行われた。特に米国では優先審査品目となり、製造承認申請の 7 ヶ月後である 1999 年 8 月に上市へと至った。日本では 1999 年 12 月に、欧州では 2000 年 10 月に上市された。

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

武田薬品で脂質低下剤が開発されたきっかけの 1 つに、高度経済成長期を迎え食生活が豊かな時代になったことが挙げられる。武田薬品 (2008) では、米国と同様に日本でも生活習慣病が猛威をふるうようになることを予見し、武田薬品の研究者達が肥満に伴う高血糖の病態解明の研究に着手したとされている。以下では、武田薬品 (2008) で触れられているフラミンガム研究や、糖尿病に関してこれまでに蓄積された知見をレビューする。

3.1.1. フラミンガム研究

フラミンガム研究とは米国公衆衛生局の National Heart Institute が企画した研究であ

り、心血管合併症の先行因子とその自然歴の検討を目的として 1948 年に開始された研究である。以下、本項のフラミンガム研究に関する記述は、50 年以上にわたって行われ、現在も追跡調査が行われているフラミンガム研究の知見を整理した築山・大塚 (2001) の記述に基づく。

フラミンガム研究はもともと心血管合併症増加への対応を検討するために計画された研究であるが、研究を開始時点では虚血性心疾患に関連する因子が何であるかは明らかになっていなかった。そのため、調査項目には既往歴、身体所見、生活習慣、血圧、心電図、血清総コレステロール、血糖、ヘモグロビン、居住地域、教育歴、出生国、喫煙など様々な項目が採用された。中でも糖尿病に関連した研究知見は、Gordon et al.(1977)の研究である。彼らは、糖尿病と低 HDL コレステロール血症は相互に関連しており、両者ともが冠動脈疾患の危険度を上昇させることを報告した。このような知見がアクトスの研究開発に直接何らかの影響を及ぼしたとは考えにくいだが、統計的に糖尿病の危険性が確認されたことは糖尿病治療薬の潜在的な可能性を示すものであり、結果的にアクトスの研究開発を行っていく動機の 1 つになったのではないかと考えられる。

3.1.2. 糖尿病と糖尿病治療の歴史

アクトスの開発時点では糖尿病の病態や発病メカニズムについて不明な点が多かったものの、現在では多くのことが判明している。以下の記述の多くは、糖尿病の治療と診断の歴史をレビューした葛谷 (2002) の記述に基づく。

3.1.2.1. 糖尿病とインスリン

糖尿病の歴史は古く、その病状が現象論的にはじめて記述されたのは約 2000 年前のことであるとされている (槇野, 2006)。ただし、17 世紀までは糖尿病の主徴として多尿だけが注目されたために、糖尿病と尿崩症との区別がつかないままであった。

18 世紀後半になると、糖尿病患者を科学的に特定する手法が確立され、糖尿病の病態解明が進んだ。農畜産業振興機構の Web サイトによると、1776 年にはリバプールの Dobson が糖尿病患者の血中の糖が高いことを見出し、1815 年には Chevreul が尿中の糖がグルコースであることを発見した^{xiii}。

1889 年には、Minkowski と Mehring によって、糖尿病に膵臓が関係していることが明らかになった。彼らは、膵臓を摘出したイヌが糖尿病になることを発見したのである (丸山,

1992)。しかしながら、この発見によって糖尿病治療が可能になったわけではなかった。Minkowski や同時代の研究者達は、膵臓を摘出したイヌに膵臓の抽出液を投与することで糖尿病を阻止する実験も行っていたものの、糖尿病を阻止する物質の発見には至らなかったのである (酒井, 1998)。

そのような状況の中、Banting と Best が糖尿病阻止の実験に成功した。アイレチンと名付けられた膵臓抽出液は 1922 年 1 月にはじめて人体へ投与され、1922 年 5 月にはインスリンという名前で米医学会にて報告された (丸山, 1992)。この偉業により、Banting と彼の研究を支援した Macleod は 1923 年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。しかしながら、インスリン治療が可能になったとはいえ、インスリン製剤や検査方法などは発展途上のものであり、患者に多大な負担を強いるものであった (日本医療・健康情報研究所, 2011)。

1956 年には Sanger がタンパク質のアミノ酸配列を決定する方法を確立し、インスリンのアミノ酸配列を解明した。当時の化学者たちは解明されたインスリンの化学構造もとに人工インスリンの作成を試みた。その結果、1965 年には Zahn がヒツジインスリンを、1967 年には Katsoyannis がヒトインスリンの合成に成功した^{xiv}。

3.1.2.2. 2 型糖尿病とインスリン抵抗性

インスリンと糖尿病の関係が明らかになったことによって、糖尿病はインスリン不足に起因すると考えられるようになった (葛谷, 2002)。中でも、Himsworth (1936) はインスリン抵抗性という概念を提唱し、「血中にインスリンが存在していても、標的組織である肝、筋肉、脂肪細胞などにおいて十分な作用が発現できない状態」(飯塚ほか, 2003) と定義した上で、インスリン抵抗性に起因する糖尿病とそうでない糖尿病とを区別した。しかし、血中のインスリンを測定する技術が確立していなかったために、当時はインスリンを測定して臨床試験を行うことができなかった。そのため、糖尿病に複数の種類が存在することは現象論的には明らかになっていたものの、その違いが何に起因するかまでは判明していなかった (葛谷, 2002)。

血中のインスリンを測定するという課題は、Berson と Yallow が 1960 年に確立したインスリンの放射免疫測定法 (ラジオイムノアッセイ) によって解決された。その結果、糖尿病の中に、血中インスリン濃度が低い「やせの糖尿病」と、血中インスリン濃度が高いにもかかわらず発症する「肥満の糖尿病」とが存在することが明らかになった (葛谷, 2002)。し

かしながら、この 2 つのタイプが重症度と成因の違いのどちらに起因するのかは依然として不明なままであった。糖尿病を成因から分類できることを示す事実が示されたのは、1970 年代に入ってからであった（葛谷, 2002）。1979 年には米国の NDDG (National Diabetes Data Group) によって糖尿病の系統的な分類が作成された。NDDG は、糖尿病を(1) 1 型糖尿病 (インスリン依存型糖尿病), (2) 2 型糖尿病 (インスリン非依存型糖尿病), (3) その他の糖尿病という 3 つに分類した (NDDG, 1979)。翌年には WHO も NDDG の分類を踏襲した診断基準を発表し、この分類は世界的に受け入れられるものとなった (WHO, 1980)。

糖尿病の成因を解明しようとする試みの一端として、インスリンの作用の仕組みにも注目が集まった。丸山 (1992) によると、インスリンは細胞膜を介して作用するという仮説は 1939 年に Lundsgaard によって提出されていたが、実際に細胞膜からインスリンの作用に関する部分を抽出するのは困難を極め、実際にインスリンと結合するタンパク質 (インスリンレセプター) が抽出されたのは 1972 年のことであった。1982 年には春日雅人がインスリンレセプターの β サブユニットのリン酸化を発見した。春日による β サブユニットのリン酸化の発見は、後に得られた知見とともに、アクトスの作用機序を解明する上で非常に重要なものとなった (丸山, 1992)。

この頃になると、肥満と 2 型糖尿病との関係が様々なところから報告されていた。1988 年には Reaven によって高血圧・糖代謝異常・脂質代謝異常という生活習慣病の 3 大要素がインスリン抵抗性と相まって疾患を引き起こすという説が提唱された。廣瀬(2011) は、Reaven の提言によってインスリン抵抗性を要因とする病気の研究が盛んに行われるようになったとしている。そうした研究の中には、アクトスの作用機序解明に大きく貢献する研究も存在した。河合 (2007) によると、1993 年には Hotamisligil らが肥満とインスリン抵抗性の間に $\text{TNF}\alpha$ を介する炎症の存在を確認し、1995 年には Kliewer はチアゾリジン系誘導体が $\text{PPAR}\gamma$ を作動させることを示した。

3.2. 開発母体の研究開発環境

基礎研究をはじめとする前臨床段階の研究開発は、日本国内の中央研究所で行われた。1983 年に発行された武田薬品の社史からは、アクトスが上市に至るまでのおよそ 40 年にもわたる歴史の中で、日本国内の研究体制が大きく変化したことが伺える。

武田薬品の研究開発本部は、1972 年 3 月に中央研究所として改組され、73 年には医薬研究所として刷新された。その目的は、研究班を一体化して関連研究者を集中した組織的研

究を開始することにあつた。1976年には、社会的要請への対応という名目で、感染症・中枢神経性疾患・成人病（生活習慣病）・がん・免疫の分野の研究開発を重点的に行うという意思決定が成された。すなわち、分野横断的な研究開発活動を行えるように組織が再設計されたのである。

ところが、1981年には専門化への揺り戻しが起こった。各研究活動の専門化と新技術の進歩に対応した組織づくりを敢行するために、医薬研究所の組織が化学・生物・発酵生産物・生物工程・製薬・製剤・生薬・薬剤安全性の各研究所へと分割されたのである。この改組は創薬効率の低下を招くこととなった。しかも改組が繰り返されることによって、当時の武田薬品では縦型のセクショナリズムが強化され、事業部長同士でもなかなか会うことのできない「重い」組織となっていた^{xv}。このような状況の中でアクトスの上市に成功したのは、研究者間の非公式な関係性が事前に構築されており、「現場」は分野横断的に研究を行っていたからなのかもしれない。

臨床開発および承認取得は、日本では医薬研究所が、米国では武田アメリカ研究開発センターが行った。大林（2008）によると、武田アメリカ研究開発センターという組織は1997年に設立された組織であり、その起源は1972年に締結された米 Abbott 社との共同研究契約にまで遡る。この契約は、1977年に締結された Abbott との合弁事業に関する契約（Takeda Abbott Product Partnership, TAP）、1985年の TAP Pharmaceuticals（以下、TAP）設立へと発展し、武田薬品は TAP を以って事実上の米国進出を果たすことになった。しかしながら TAP はジョイントベンチャーであったため、開発候補を出す武田側からしてみれば、利益分配の不公平感の高いものであった。結果的に、米国における独自開発の機運が高まり、1993年には武田アメリカ社の一部門として武田アメリカ研究開発部門が設立された。この独立部門は、1997年に武田アメリカ研究開発センターとして独立し、アクトスの開発を行った。

3.3. 基礎研究へのサイエンスの貢献

基礎研究では、アカデミアや企業から導入した病態動物が糖尿病に関する知見の蓄積や候補医薬品のスクリーニングに大きく貢献した。例えば、ピオグリタゾンの薬効評価には主に KKA^y マウスと Wistar fatty ラットが用いられている（目黒, 2014）。更に言えば、そもそも KKA^y マウスをはじめとする糖尿病の病態動物をスクリーニングに用いていなければ血糖低下作用は発見されておらず、結果的に糖尿病治療薬研究も開始されていなかった

可能性が高いように思われる。このことから、病態動物の貢献は非常に大きなものであることが伺える。

なお、病態動物に関する情報を入手するに伴って構築されたアカデミアとの情報網は、今日では日本糖尿病動物研究会（現、日本糖尿病・肥満動物学会）という組織へと発展している。

3.4. 臨床研究へのサイエンスの貢献とサイエンスへの貢献

アクトスの臨床研究や作用機序の解明には複数のプレイヤーが貢献したと言える。

まず第 1 のプレイヤーは共同研究開発のパートナーであった Upjohn である。ただし、Upjohn 自体の貢献は間接的なものである。より具体的には、Upjohn との共同研究が契機となってアクトスの基本骨格であるシグリタゾンやピオグリタゾンが米国で認知されるようになったことで、米国でのインスリン抵抗性研究が促進されたのである。アクトスの作用機序において重要な位置を占める PPAR γ を発見したのは、Upjohn 出身の研究者だとされている。

第 2 のプレイヤーは国内アカデミアである。武田薬品は国内アカデミアとの共同研究によって作用機序と副作用を解明しようとした。具体的には、小林正（当時、滋賀医科大学）とはインスリンシグナルの測定に関する共同研究を行った。これはアクトスを投与する前後のインスリンシグナルを測定するというもので、アクトスの投与によってインスリンシグナルが亢進されたか否かを検討するものである。他にも、脂肪細胞の小型化に関する研究は門脇孝（当時、東京大学）と、アディポネクチンと糖尿病の関係については松澤佑次（当時、大阪大学）と、ミトコンドリア脱共役蛋白質（uncoupling protein）をはじめとする脂肪代謝の研究については中尾一和（当時、京都大学）との共同研究を行ったとされている^{xvi}。

加えて、世界的に実施された大規模臨床試験もアクトスの臨床研究および上市に貢献したといえる。代表的な大規模臨床試験には、1983 年から 1993 年にかけて米国で実施された DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)、1988 年から 1994 年にかけて熊本大学が実施した Kumamoto Study、および 1977 年から 1991 年にかけて英国で実施された UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) が挙げられる。これら大規模臨床試験ではアクトスが直接用いられたわけではないが、2 型糖尿病においても血糖値のコントロールによって合併症が抑制されることが示された（池田, 2001）ことは、承認申請プロセスにポジティブに作用したと考えられる。

4. 医薬品が与えた影響

4.1. 医薬品の経済効果

アクトスは1999年に上市され、現在は世界約90カ国で販売されている。米国では、武田薬品の100%子会社である武田ファーマシューティカルズ・ノースアメリカと米Eli Lilly社（以下、Eli Lilly）が共同で販売している。また武田薬品とEli Lillyはアクトスについて1999年から2006までの間コ・プロモーション契約を結んでいる。これは、米国市場での販売経験の浅い武田薬品と、利益獲得を目指すEli Lillyとの利害が一致したために締結された契約であったと考えられる。売上高は最も多い年で約50億ドルであり、その大半が海外での売上高である。売上高の推移を確認するために、2000年から2012年までのアクトスの売上高を図2に掲載した。2012年には売上高が大きく減少しているが、これは特許切れの影響であり、糖尿病治療薬の市場そのものが縮小しているわけではないものと思われる。

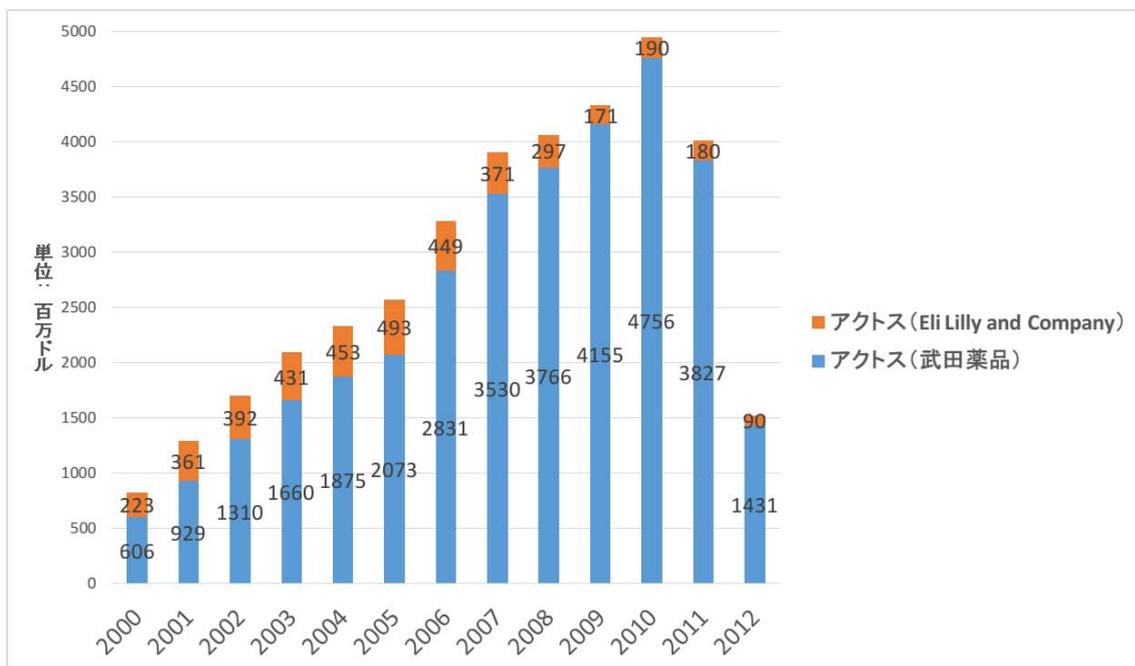


図 2. アクトスの売上高推移[2000年 - 2012年]

(出所: セジテム・ストラテジックデータの調査による)

4.2. インスリン抵抗性改善薬における競争状況

左右田ほか (2002) はシグリタゾンの発表以来多数の類縁化合物が報告されたとしているものの、報告された類縁化合物のうち 2000 年までに上市されたのは、アクトスを除くと以下の 2 製品のみである。すなわち、三共のノスカル (一般名: トログリタゾン) と SmithKline Beecham のアバンディア (一般名: ロシグリタゾン) である。本稿ではこの 2 製品をアクトスの競合相手として捉える。アクトスとノスカル, およびアバンディアの開発年表を表 3 に示した。

	武田薬品 (アクトス, ピオグリタゾン)	三共 (ノスカル, トログリタゾン)	SmithKline Beecham (アバンディア, ロシグリタゾン)
1975	糖尿病治療薬研究を開始		
1979		過酸化脂質の抑制に関する研究を開始	
1980			
1981	シグリタゾンの臨床試験を開始		
1982			
1983	シグリタゾンの開発を中止	糖尿病治療薬研究へと方針転換	
1984			
1985	1月19日: ピオグリタゾンの基本特許 (優先日)	2月26日: トログリタゾンの基本特許 (優先日)	
1986	ピオグリタゾンを臨床候補化合物に選出		
1987		臨床試験開始	9月4日: ロシグリタゾンの基本特許 (優先日)
1988			
1989	Upjohn社が米国での臨床試験を開始		
1990			
1991	米国での臨床試験を中止, 日本での臨床試験を開始		
1992			
1993		8月: 製造承認申請(日本)	臨床試験開始
1994			
1995	米国での臨床試験を再開		
1996	12月: 製造承認申請(日本)		
1997		3月: 日本で上市 7月: WarnerLambartが米国で上市	
1998			11月: 製造承認申請(米国)
1999	1月: 製造承認申請(米国) 8月: 米国で上市 12月: 日本で上市		6月: 米国で上市

表 3. インスリン抵抗性改善薬の開発年表

(出所: 各社 Web ページおよび医薬品インタビューフォームより筆者作成)

4.2.1. 上市までの競争

武田薬品は、糖尿病研究を早期に開始していたこともあり、基礎研究段階では世界でも先を行く企業だった。1983年にシグリタゾンの開発を中止することになった際も、当時の創薬第二研究所所長である杉山泰雄は「競争相手もいないので、一度中止してもやり直

せる」(日経ビジネス, 2000年1月31日号, p. 62)と述べている。しかしながら, 実際にはシグリタゾンを発表してから状況が一変した。多くの製薬企業がチアゾリジンジオン化合物の開発に参入し, 熾烈な競争が展開されたのである。

中でも三共と SmithKline Beecham はチアゾリジンジオン誘導体の有用性を認識し, いち早くインスリン抵抗性改善薬の作製に着手した。三共は, 過酸化脂質低下薬の開発から方向転換し, 1983年にインスリン抵抗改善薬の研究を本格化させた。1987年には臨床試験を開始し, 1997年3月には世界で最初のインスリン抵抗性改善薬を上市した。SmithKline Beecham はロシグリタゾンの臨床試験を1993年に開始し, 世界で2番目となるインスリン抵抗性改善薬を1999年の6月に米国で上市した。一方, 基礎研究でトップを走っていた武田薬品はピオグリタゾンの臨床試験を1991年に開始し, 1999年8月に世界で3番目のインスリン抵抗性改善薬を米国で上市した。

インスリン抵抗性改善薬の研究開発を行っていたのは, 三共と SmithKline Beecham だけではない。日経バイオビジネス 2003年3月号「インスリン抵抗性改善薬の競争熾烈」には, 当時日本で開発されていた糖尿病治療薬が掲載されている。表4には, 掲載されている糖尿病治療薬の新薬候補のうち, インスリン抵抗性改善薬についてまとめたものが示されている。表4からは, 複数の日本企業が独自にインスリン抵抗性改善薬の研究を行い, 海外企業と協力しながら臨床開発を進めていたことが伺える。

国内開発企業	開発番号	起源	臨床試験の相(開発元)		
			日本	米国	欧州
杏林製薬	KRP-297	杏林製薬	Ph II	Ph III (Merck)	前臨床 (Merck)
万有製薬	MK-767				
三菱ウェルファーマ	MCC-555 RWJ-241947	三菱ウェルファーマ	Ph II	Ph II (J&J)	Ph II (J&J)
藤沢薬品	FK614	藤沢薬品	Ph II	Ph II	-
小野薬品	ONO-5816 SP-134101	Shaman Pharmaceuticals	Ph II	-	Ph II (Merck KGaA)

表 4. 国内製薬企業によるインスリン抵抗性改善薬の開発状況[2003年時点]

(出所: 日経バイオビジネス 2003年3月号をもとに筆者作成)

しかしながら、これら後発のインスリン抵抗性改善薬が上市されることはなかった。杏林製薬の KRP-297 (Merck での開発コード: MK-767) は、マウスを用いた癌原性試験において腫瘍性病変が認められたため、2003 年の 11 月に開発が中止された^{xvii}。三菱ウェルファーマの MCC-555 (J&J での開発コード: RWJ-241947) も、2009 年に開発が中止となった^{xviii}。藤沢薬品の FK614 は日米での臨床試験がフェーズ II まで終わっていたものの、既存薬に対する優位性が確認できないとの理由から 2005 年に開発中止が決定された^{xix}。小野薬品の ONO-5816 (Merck KGaA での開発コード: SP-134101) も、動物実験での成果が芳しくないという理由で 2003 年に臨床試験が中止となった^{xx}。また海外についても、FDA の El-Hage は「1999 年以來、50 を超えるインスリン抵抗性改善薬の IND 申請が受理されたが、どれも上市には至っていない」と報告している (EL-Hage, 2006)。

4.2.2. 上市後の競争

アクトスをはじめとするチアゾリジン系のインスリン抵抗性改善薬より以前に、ビグアナイド系のインスリン抵抗性改善薬 (例えば、メトホルミン) が上市されている。ただし、チアゾリジン系とビグアナイド系では作用機序が異なるため、本稿ではチアゾリジン系糖尿病治療薬であるノスカールとアバンディアのみをアクトスの競合製品と捉えることとする。これまでに上市されたインスリン抵抗性改善薬のシェアの推移を図 3 に示した。

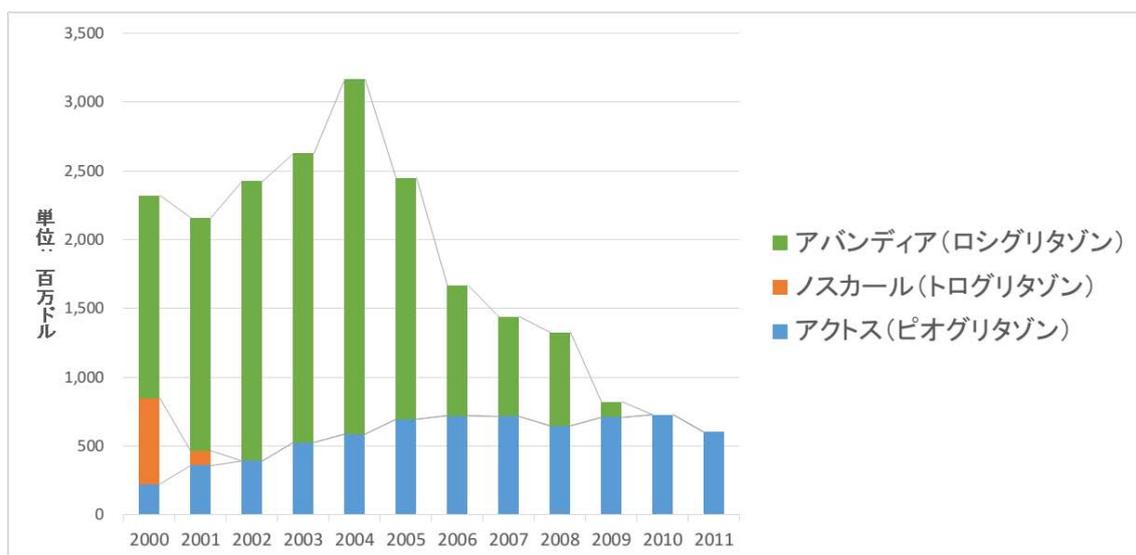


図 3. インスリン抵抗性改善薬のシェア推移[2000 年 – 2011 年]

(出所: Medtrack データベース)

一見するとインスリン抵抗性改善薬の市場規模が縮小しているが、これは先発薬の特許切れによるジェネリック医薬品の参入や合剤治療への移行によって単剤の売上が減少したことを反映している。

2011年の時点でアクトスはインスリン抵抗性改善薬において世界最大のシェアを誇っている。これは、アクトス以外のインスリン抵抗性改善薬が副作用の問題を危惧して市場を撤退したことに起因する。世界初のインスリン抵抗性改善薬となったノスカールは、上市年である1997年の秋の時点で、死者6名を含む130件の肝障害が報告されていた。これを受けて、日本では1997年の末に厚生労働省によって緊急安全性情報（イエロー・レター）が出されている^{xxi}。津谷（2007）によると、イギリスでノスカールを販売していたGSKは1997年に早々に撤退し、三共とParke Davis、およびWarner-Lambertも2003年3月までに日本と米国から完全に撤退している。また、インスリン抵抗性改善薬でかつて世界最高のシェアを誇っていたアバンディアも、2010年に心血管の副作用問題が明らかになり、撤退を余儀なくされた。一方のアクトスは、武田薬品の研究者が早いうちから副作用の問題に対処し、副作用と作用強度のバランスを取りながら臨床候補化合物を選択したことが幸いして、現在は市場で唯一のチアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬となっている。

5. おわりに

アクトスは、基礎研究が開始されてからおよそ40年もの歳月を経て上市された医薬品である。上市に至るまでの40年を丹念に追いかけると、アクトスは、病態動物の開発を含めた基礎研究の蓄積、それを活用したスクリーニング、そしてすぐれた合成技術のコンビネーションが生み出した革新的な成果であることが伺える。

1960年代初頭に開始された武田薬品の糖尿病研究は、アカデミアとの協力を経て手に入れた種々の病態動物とともに育ってきた。病態動物は糖尿病に関する理解を深めるのに大きく貢献しただけでなく、インスリン抵抗性を有するチアゾリジンジオンの骨格を持ったリード化合物の発見へと研究者達を導いた。最初に臨床試験へと進められたシグリタゾン は失敗に終わってしまったが、二の矢として放たれたアクトス（ピオグリタゾン）は今や世界中の2型糖尿病患者の大きな助けとなっている。また、武田製薬が発見したチアゾリジンジオンの骨格は、他社のインスリン抵抗性改善薬にも採用されており、新作用機序を持つ画期的な発明として他社への波及効果も大きかった。

アクトスを見て、製品開発競争に負けたと言う者がいるかもしれない。事実、武田薬品は世界で最も上市に近い位置にしながら、結果的にアクトスが上市されたのはチアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬の中でも3番目だった。しかしアクトスよりも先に上市された2つの医薬品は副作用が問題となり、市場撤退を余儀なくされている。対するアクトスは、臨床試験で副作用の解明と対応に多大な時間を割いたのが功を奏し、今なお販売され続けている。このことは、医薬品の作用メカニズムが完全には明らかになっていない状況において、副作用という事後的な不確実性を最小化する武田薬品の戦略が先行者優位性を上回ったことの証左となっているのかもしれない。

Appendix: 特許と論文の引用分析

以下では、本稿の付録として、アクトスの創製にかかわる科学的源泉と波及効果を検討する。より具体的には、上市されたアクトス（ピオグリタゾン）とリード化合物であるシグリタゾンについて、基本特許と基本論文の引用分析を行う。

基本特許とは製品に直接紐付いた特許を指している。本稿では、基本特許を次の方法で特定した。まずアクトスの基本特許は、アクトスについて実施された特許侵害訴訟の資料^{xxiii}に記載されている番号をもとに日本特許を特定し、特許ファミリーから被引用数の最も多い米国特許を選択した。シグリタゾンの基本特許は、アクトスの基本特許が引用（後方引用）している特許を全て目視して選択した。特許の検索と引用分析には Thomson Reuters 社の Thomson Innovation を使用した。選択した基本特許は、表 5 と表 6 に示したものである。

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
US4287200 A 1981/9/1	Takeda Chemical Industries, Ltd. Yutaka Kawamatsu, Takeshi Fujita	Useful as remedies for diabetes and hyperlipemia	1978/8/4 (日本)	US 06/062,512 1979/7/27

表 5. シグリタゾンの基本特許（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
US4687777A 1987/8/18	Takeda Chemical Industries, Ltd. Takeshi Fujita, Kanji Meguro	Thiazolidinedione derivatives, useful as antidiabetic agents	1985/1/19 (日本)	US 06/820,390 1986/1/17

表 6. アクトスの基本特許（出所: Thomson Innovation）

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。基本論文は、Thomson Reuters 社の Web of Science を用い、以下 2 つの検索条件を満たしたもののうち最も出版年の早いものを選択した。1 つめの条件は、基本特許の公開後に出版されていることである。2 つめの条件は、論文中に化合物の一般名（ciglitazone, pioglitazone）が含まれていることである。選択した基本論文を表 7 と表 8 に示した。

著者	タイトル	掲載誌	年	号・巻	頁
Takeshi Fujita Yasuo Sugiyama Shigehisa Taketomi Takashi Sohda Yutaka Kawamatsu Hisashi Iwatsuka Ziro Suzuki	Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy) benzyl]-thiazolidine-2, 4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent.	Diabetes	1983	32(9)	804-810

表 7. シグリタゾンの基本論文 (出所: Web of Science)

著者	タイトル	掲載誌	年	号・巻	頁
Takashi Sohda Yutaka Momose Kanji Meguro Yutaka Kawamatsu Yasuo Sugiyama Hitoshi Ikeda	Studies on antidiabetic agents. Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy) benzyl]-2, 4-thiazolidinediones.	Arzneimittel -Forschung	1990	40(1)	37-42

表 8. アクトスの基本論文 (出所: Web of Science)

シグリタゾンの基本論文として選択した Fujita et al.(1983) は、種々の病態動物を用いてシグリタゾンの薬理作用を検討し、インスリン抵抗性を改善する作用が発揮されたことを示している。基本特許に記載されている発明者が基本論文の著者に含まれていることから、シグリタゾンの研究に直接関与したものが基本論文を執筆していると考えられる。2014年5月15日の時点で、Fujita et al.(1983) は239本の論文から引用されている。

アクトスの基本論文として選択した Sohda, T et al.(1990) は、種々のシグリタゾンの誘導体を検討し、臨床候補化合物としてピオグリタゾンを選出する過程を記している。2014年5月15日の時点で、Sohda, T et al.(1990) は104本の論文から引用されている。

A1. 基本特許の後方引用分析

シグリタゾンの基本特許では発明者引用が成されておらず、審査官引用も1件のみだった。審査官が引用していた US 3825553 は、アリルチアゾリジンという化合物の合成法に関する特許であり、シグリタゾンの合成経路を検討するために引用されたと考えられる。

アクトスの基本特許では、発明者引用を7件、審査官引用を5件確認することができた。発明者引用は全て自社引用であり、審査官引用も引用文献5件のうち4件が武田薬品のものであった。唯一自社引用でなかった引用文献は "Advanced Organic Chemistry" (March, 1977) という有機化学の教科書であった。

A2. 基本論文の後方引用分析

シグリタゾンの基本論文が引用している 28 本の論文を表 9 に示した。

No.	引用論文
1	Bailey, C. J., & Flatt, P. R. 1982. "Hormonal control of glucose homeostasis during development and ageing in mice." <i>Metabolism</i> , 31(3), 238-246.
2	Beck-Nielsen, H., Pedersen, O., & Lindskov, H. O. 1979. "Increased insulin sensitivity and cellular insulin binding in obese diabetics following treatment with glibenclamide." <i>Acta endocrinologica</i> , 90(3), 451-462.
3	Beck-Nielsen, H. 1978. "The pathogenic role of an insulin-receptor defect in diabetes mellitus of the obese." <i>Diabetes</i> , 27(12), 1175-1181.
4	Bloxham, D. P., Fitzsimons, J. T. R., & York, D. A. 1977. "Lipogenesis in hepatocytes of genetically obese rats." <i>Horm Metab Res</i> , 9(4), 304-309.
5	Boberg, J., Carlson, L. A., & Hallberg, D. 1969. "Application of a new intravenous fat tolerance test in the study of hypertriglyceridaemia in man." <i>Journal of Atherosclerosis Research</i> , 9(2), 159-169.
6	Bray, G. A. 1960. "A simple efficient liquid scintillator for counting aqueous solutions in a liquid scintillation counter." <i>Analytical biochemistry</i> , 1(4), 279-285.
7	Bray, G. A. 1977. "The Zucker-fatty rat: a review." <i>In Federation proceedings</i> , 36(2), 148-153.
8	Davidson, M. B. 1979. "The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly." <i>Metabolism</i> , 28(6), 688-705.
9	DeFronzo, R. A. 1979. "Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin." <i>Diabetes</i> , 28(12), 1095-1101.
10	Feinglos, M. N., & Lebovitz, H. E. 1978. "Sulphonylureas increase the number of insulin receptors." <i>Nature</i> , 276, 184-185.
11	Ginsberg, H. E. N. R. Y., Kimmerling, G. E. O. R. G. E., Olefsky, J. M., & Reaven, G. M. 1975. "Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia." <i>Journal of Clinical Investigation</i> , 55(3), 454.
12	Beckenham, B. W., & Lilly, E. 1963. "Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate." <i>Biochem. J</i> , 88, 137.
13	Harano, Y., Ohgaku, S., Hidaka, H., Haneda, K., Kikkawa, R., Shigeta, Y., & Abe, H. 1977. "Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity." <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 45(5), 1124-1127.

表 9. シグリタゾン基本論文の後方引用論文 (出所: Web of Science)

No.	引用論文
14	Iwatsuka, H., Shino, A., & Suzuoki, Z. 1970. "General survey of diabetic features of yellow KK mice." <i>Endocrinologia japonica</i> , 17(1), 23-35.
15	Kaneko, J. J., Mattheeuws, D., Rottiers, R. P., Van Der Stock, J., & Vermeulen, A. 1978. "The effect of urinary glucose excretion on the plasma glucose clearances and plasma insulin responses to intravenous glucose loads in unanaesthetized dogs." <i>Acta endocrinologica</i> , 87(1), 133-138.
16	Kolterman, O. G., Insel, J., Saekow, M., & Olefsky, J. M. 1980. "Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects." <i>Journal of Clinical Investigation</i> , 65(6), 1272.
17	NAGULESPARAN, M., SAVAGE, P. J., MOTT, D. M., JOHNSON, G. C., UNGER, R. H., & BENNETT, P. H. 1980. "Increased Insulin Resistance in Obese, Glucose-Intolerant Southwestern American Indians: Evidence for a Defect Not Explained by Obesity." <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 51(4), 739-743.
18	Olefsky, J. M., & G Kolterman, O. 1981. "Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type II) diabetes." <i>The American journal of medicine</i> , 70(1), 151-168.
19	Olefsky, J. M., & Reaven, G. M. 1976. "Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients." <i>The American journal of medicine</i> , 60(1), 89-95.
20	Otway, S., & Robinson, D. S. 1967. "The use of a non-ionic detergent (Triton WR 1339) to determine rates of triglyceride entry into the circulation of the rat under different physiological conditions." <i>The Journal of physiology</i> , 190(2), 321-332.
21	Reaven, G. M., Bernstein, R., Davis, B., & Olefsky, J. M. 1976. "Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance?." <i>The American journal of medicine</i> , 60(1), 80-88.
22	Reaven, G. M., & Greenfield, M. S. 1981. "Diabetic hypertriglyceridemia: evidence for three clinical syndromes." <i>Diabetes</i> , 30(Supplement 2), 66-75.
23	Rizza, R. A., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. 1981. "Mechanisms of insulin resistance in man: Assessment using the insulin dose-response curve in conjunction with insulin-receptor binding." <i>The American journal of medicine</i> , 70(1), 169-176.
24	Shen, S. W., Reaven, G. M., & FARQUHAR, J. W. 1970. "Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes." <i>Journal of Clinical Investigation</i> , 49(12), 2151.
25	左右田隆, 水野克利, 今宮栄光, 杉山泰雄, 藤田剛, & 川松豊. 1982. "Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl] thiazolidine-2, 4-dione (ADD-3878) and its derivatives." <i>Chemical & pharmaceutical bulletin</i> , 30(10), 3580-3600.
26	Taketomi, S., Ikeda, H., Ishikawa, E., & Iwatsuka, H. 1982. "Determination of overall insulin sensitivity in diabetic mice, KK." <i>Hormone and Metabolic Research</i> , 14(01), 14-18.
27	Tutwiler, G. F., Kirsch, T., & Bridi, G. 1978. "A Pharmacologic Profile of McN-3495 [N-(1-methyl-2-pyrrolidinylidene)-N'-phenyl-1-pyrrolidinecarboximidamide], A New, Orally Effective Hypoglycemic Agent." <i>Diabetes</i> , 27(8), 856-867.

(続) 表 9. シグリタゾン基本論文の後方引用論文 (出所: Web of Science)

引用している 28 本の論文のうち、2 本は武田薬品による自社引用である。残りの 26 本の論文を内容から分類すると、病態動物の特性に関する論文が 5 本(No.4, 7, 14, 15, 20)、インスリン抵抗性など糖尿病のメカニズムに関する論文が 14 本(No.1, 2, 3, 8, 9, 11, 13, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24)、インスリン抵抗性改善薬以外の既存の糖尿病治療薬（例えば、スルホニルウレア剤）に関する論文が 3 本(No.10, 19, 27)、以上の趣旨に該当しない論文が 4 本引用されている。

アクトスの基本論文は 9 本の論文を引用している。9 本の論文を著者別に分類すると、図 4 のようになる。

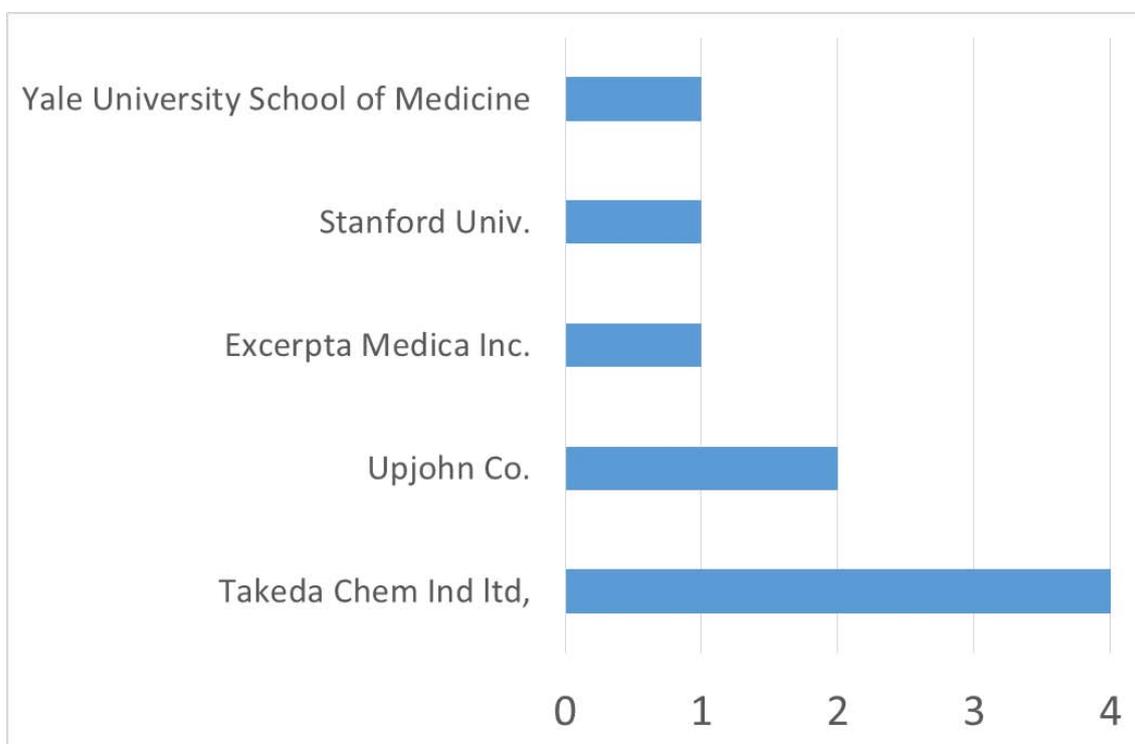


図 4. アクトス基本論文の後方引用文献[著者所属による分類] (出所: Web of Science)

全 9 本の引用論文のうち、4 本が武田薬品の論文、2 本が共同研究相手の Upjohn の論文であった。以下に示す残りの 3 本の論文は、全てインスリン抵抗性と 2 型糖尿病に関する概説論文である。

- (1). Reaven, G. M. (1980). "Insulin-independent diabetes mellitus: metabolic characteristics." *Metabolism*, 29(5), 445-454.
- (2). Olefsky, J. M., & G Kolterman, O. (1981). "Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type II) diabetes." *The American journal of medicine*, 70(1), 151-168.
- (3). DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., & Koivisto, V. (1983). "New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus." *The American journal of medicine*, 74(1), 52-81.

以上の結果は、武田薬品の研究者達が依拠した知見という点について、本文で述べた探索研究の過程と整合的である。糖尿病治療薬の基礎研究を行っている時点では、SU剤やファイブレートなどの既存薬は存在していたものの、インスリン抵抗性改善薬は存在しておらず、またインスリン抵抗性のメカニズム自体に関する理解も発展途上の段階にあった。すなわち、シグリタゾンの基本特許において後方引用の件数自体が少ないのは、依拠できる知見そのものが少なかったのだと考えられる。そのため、基礎研究の時点ではインスリン抵抗性改善薬に関する既存の知見よりも、糖尿病の病態などに関する基礎的な知見に依拠した上で、独自に研究開発を進めていくことになったのだろう。

一方、アクトスの基本論文ではインスリン抵抗性についての文献が引用されていることから、開発や臨床試験を通じてアクトスを上市する上では科学的理解の進展は重要であったことが伺える。

A3. 基本特許の前方引用分析

シグリタゾンの基本特許は、2014年5月16日の時点で121件の特許に引用されている。この121件の特許を特許出願人で分類したところ、特許出願人の総計は31であった。図5に特許出願人のうち出願特許数の多い上位10機関を示した。

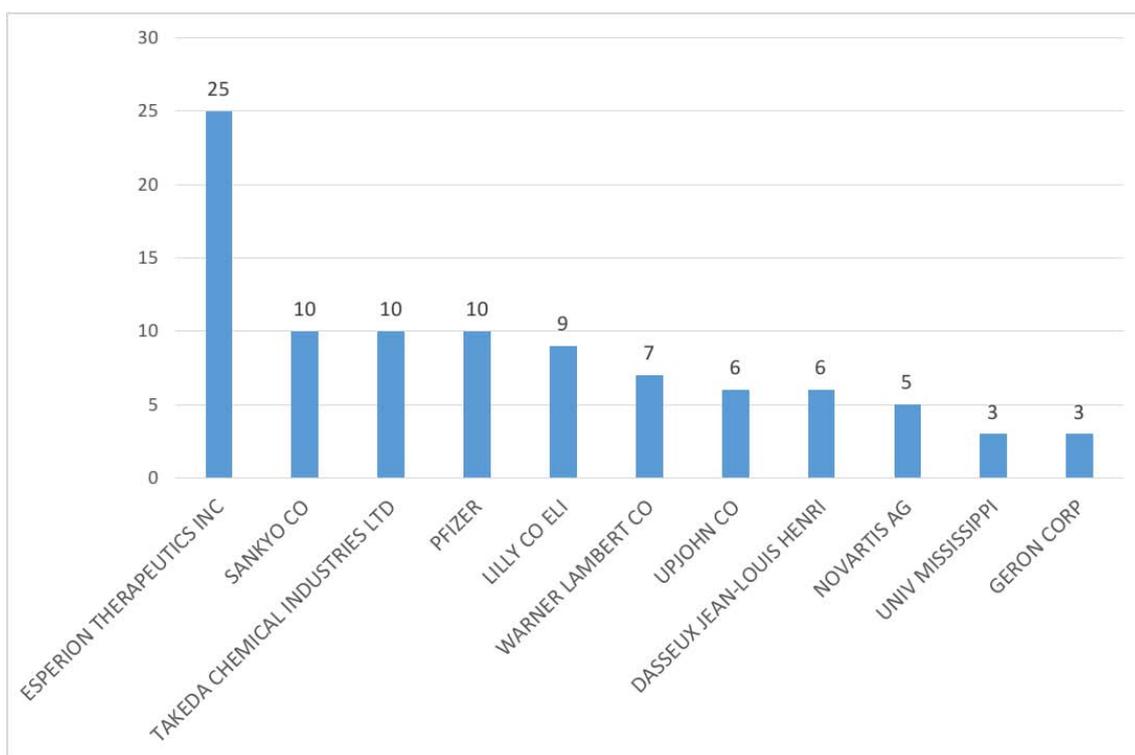


図 5. シグリタゾン基本特許の前方引用特許 [出願人による分類]

(出所: Thomson Innovation)

シグリタゾンの基本特許は、Pfizer や Warner Lambert など企業規模の大きな製薬企業から引用されている。また製品市場で競合した企業からの引用は、ノスカルを上市した三共による引用が 10 件、アバンディアを上市した SmithKlein Beecham (出願人の名義は Beecham Group plc.) による引用が 2 件であった。上記の結果は、シグリタゾンの発表が他社の参入を招いたとする 左右田ほか (2002) の記述と整合的である。

ただし、シグリタゾンの基本特許を最も多く引用している Esperion Therapeutics については、インスリン抵抗性改善薬の研究開発に取り組んでいたという事実が確認できなかった。Esperion Therapeutics は心血管疾患治療を目的とした善玉コレステロール療法の開発を行っていた企業であり、シグリタゾンを引用した特許は全て 2002 年に公開されている。特に、2004 年にはシグリタゾン特許を引用した特許が 7 件も公開されている。このことから、Esperion Therapeutics はシグリタゾン特許の期限切れに合わせて後発品の開発を意図していたか、インスリン抵抗性改善薬と類似の作用機序を持つ新薬の開発を行っていたのではないかと考えられる。

アクトスの基本特許は、2014年1月21日時点で167件の特許に引用されている。これらの特許を特許出願人で分類したところ、総計で62もの特許出願人がいることが明らかになった。シグリタゾンの場合と同様、図6に特許出願人のうち出願特許数の多い上位10機関を示した。

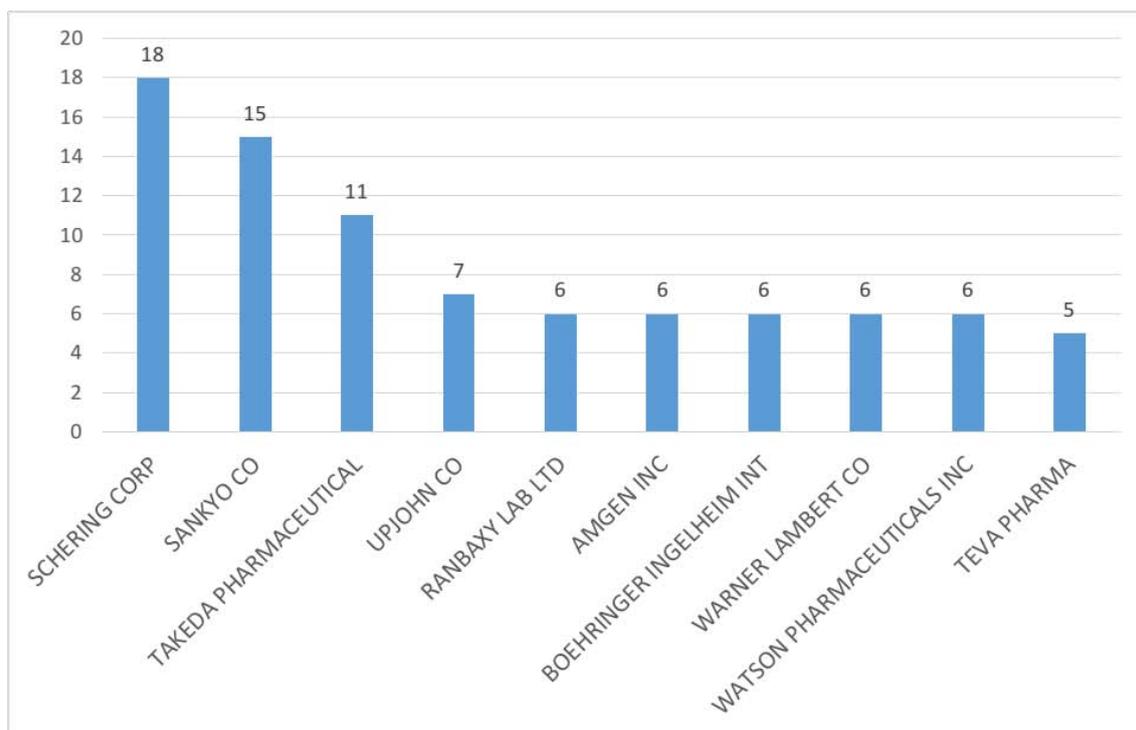


図 6. アクトス基本特許の前方引用特許 [出願人による分類] (出所: Thomson Innovation)

図6からは、ノスカルを上市した三共、共同研究開発のパートナーであったUpjohn、および他の巨大製薬企業による引用が大部分を占めていることがわかる。ただし、アバンディアを上市したSmithKlein Beechamによる引用は、2006年に1件あるのみであった。

シグリタゾンとアクトスの前方引用を比較すると、シグリタゾンが誘発した研究開発競争と、アクトス上市後との競争の構造が異なるものであったことが伺える。すなわち、前者は製品市場で競合しうる企業からの前方引用が大部分を占めているのに対し、後者は競合企業と言うよりも、ScheringやTevaなど後発品の開発を意図していたと思しき企業からの前方引用が目立つ結果となっている。しかしながら、前方引用の件数のみからその意図を特定するのは困難である。

そこで、次に前方引用特許の公開年次の分布を確認しよう。アクトスの基本特許の前方引用特許は、図7のように公開年で分類することができる。

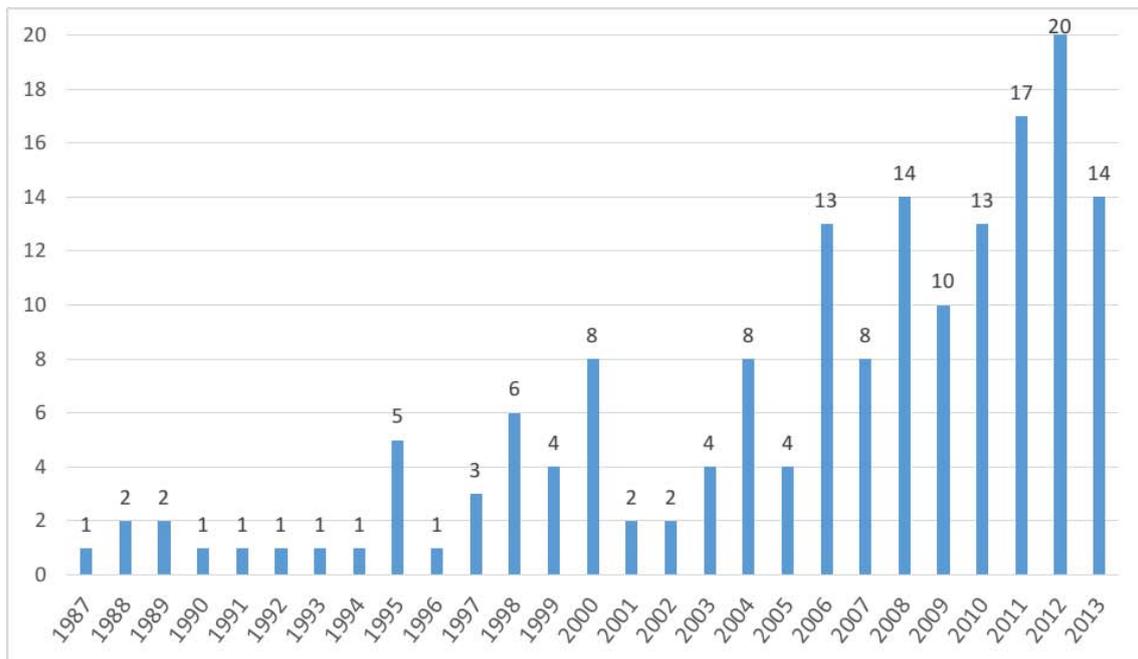


図 7. アクトス基本特許の前方引用特許 [公開年による分類] (出所: Thomson Innovation)

特許の前方引用数は 1995 年から徐々に増大し、2000 年代初頭をさかいに大きく増加している。前方引用数の増加には、競合企業による引用と、ジェネリック医薬品メーカーによる引用という 2 つの可能性が考えられる。

そこで、続いてどのタイミングでどの企業の特許が公開されているのかを確認する。前方引用特許の公開件数が多い 10 社による特許の公開年分布は、図 8 のとおりである。

三共による特許引用は 1990 年代後半に集中している。トログリタゾンの臨床試験が 1987 年には開始されていたことを考えると、三共による特許引用は後継薬の上市を意図したものであったと考えられる。また 2005 年からは Schering を筆頭に、インスリン抵抗性改善薬の上市経験が無い企業からの引用が目立つ。これは、アクトスの特許切れ後を狙った企業が新規に参入した結果であると考えられる。

以上の結果は、インスリン抵抗性改善薬の分野に参入した企業は一定数存在したものの、時期によって研究開発を行っていた企業が大きく異なっていることを示している。また、現在までに上市されたインスリン抵抗性改善薬がアクトス、ノスカール、およびアバンディアの 3 つのみであることを踏まえると、シグリタゾンの基本特許を引用して研究開発を行っていた企業の多くは開発を中断したのだと考えられる。これには、ノスカールとアバンディアの撤退が影響しているのかもしれない。

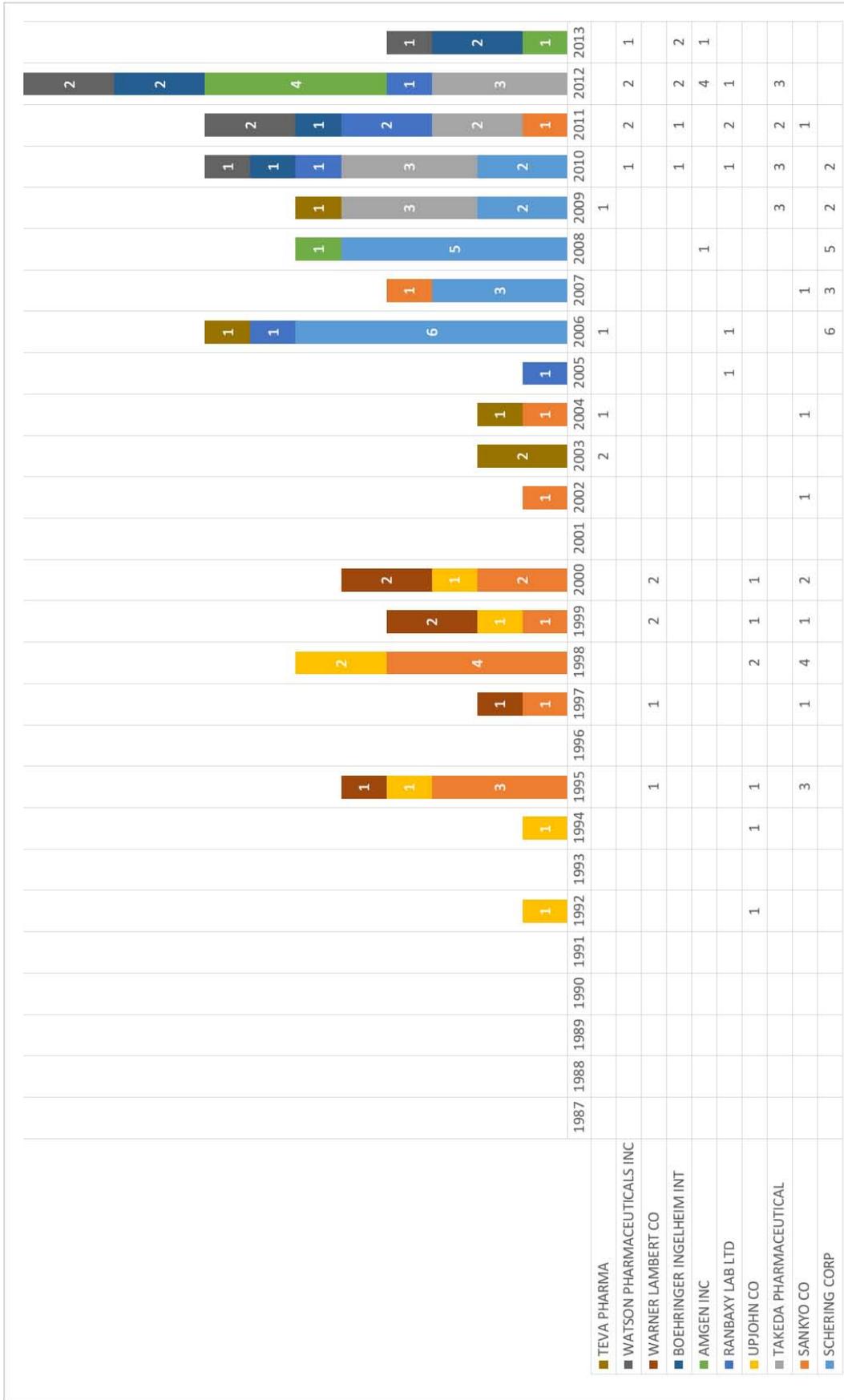


図 8. アクトス基本特許の前方引用特許 [出願人と公開年による分類] (出所: Thomson Innovation)

A4. 基本論文の前方引用分析

アクトスの基本論文は、2014年2月18日時点で103本の論文に引用されている。これらの論文を出版年で分類した結果を図9に、著者の所属で分類した結果を図10に示した。なお、図10では108機関あった著者の所属のうち出版数の多い上位10機関を掲載するに留めている。

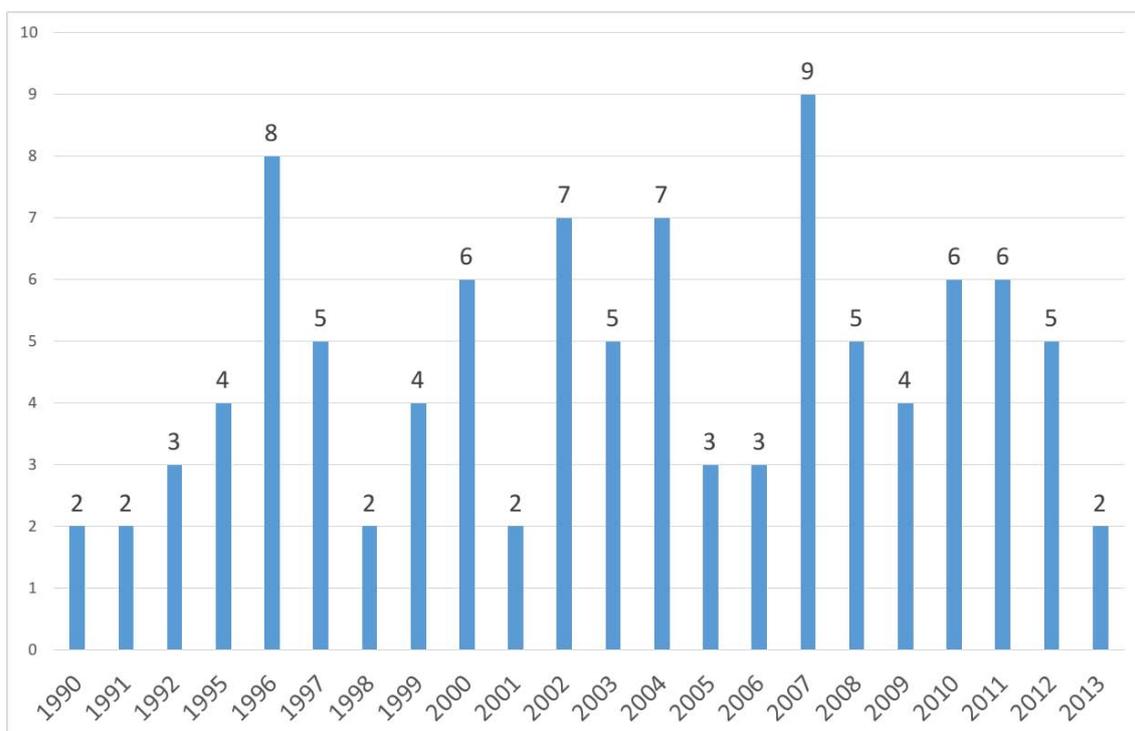


図9. アクトス基本論文の前方引用論文 [出版年による分類] (出所: Web of Science)

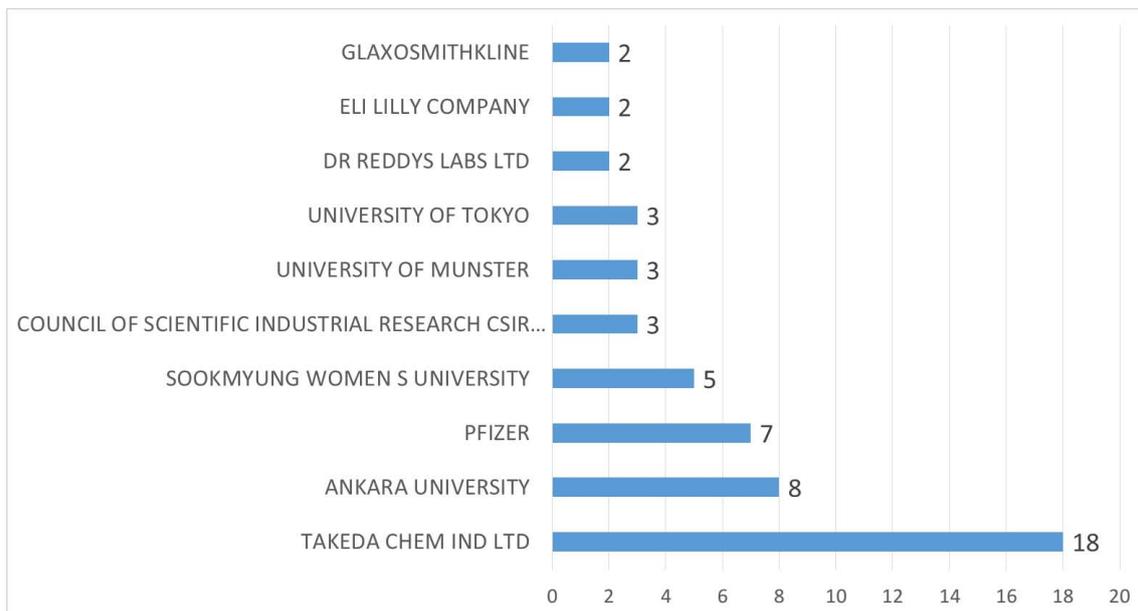


図 10. アクトス基本論文の前方引用論文 [著者所属による分類] (出所: Web of Science)

出版年については一貫した傾向が見られないものの、著者の所属組織については特許と若干異なる傾向が見て取れる。著者の所属組織を見ると、PfizerやGlaxo SmithKleinなど、基本特許の前方引用分析においても引用数で上位に登場していた企業の引用が確認できる。しかしながら、武田薬品による自社引用を除けば企業による引用が占める割合は低く、むしろ全体としてはアカデミアによる引用が大きい割合を占めている。

次に前方引用論文の出版国の分布を見てみよう。図 11 には、前方引用論文を出版している 24 カ国のうち、上位 10 カ国の論文出版数が示されている。

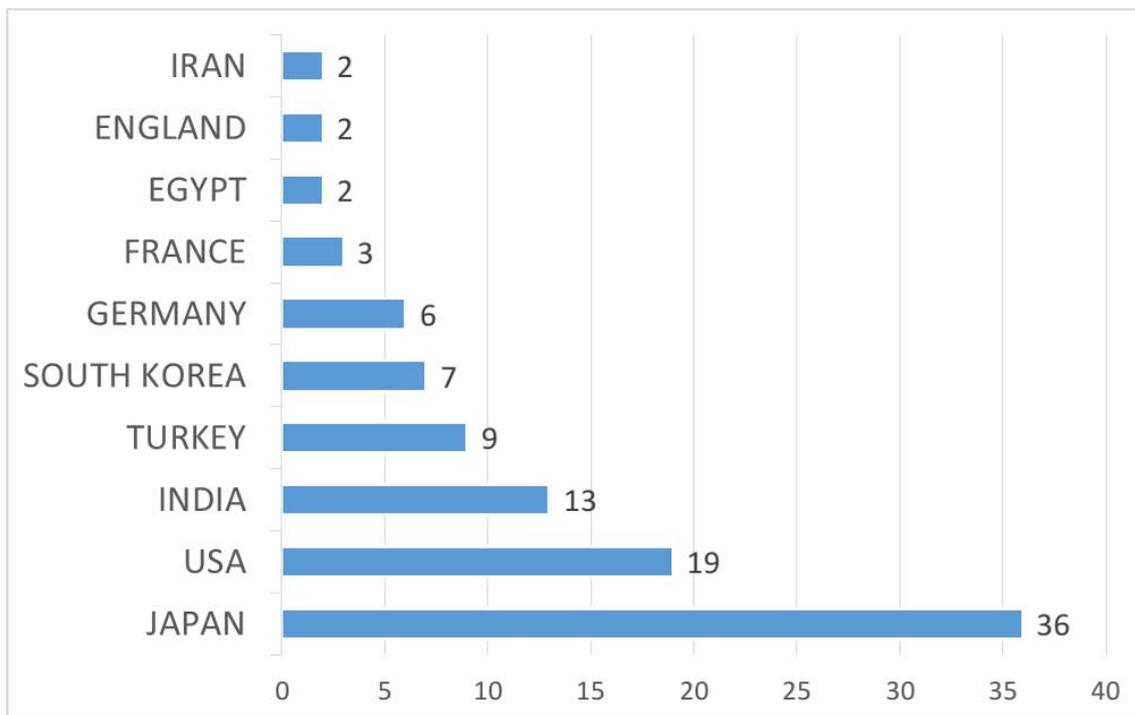


図 11. アクトス基本論文の前方引用論文 [出版国による分類] (出所: Web of Science)

図 11 からは、インドや韓国といった医薬後発国による引用が少なくないことを確認することができる。とりわけ、インドが日本とアメリカに次いで 3 番目に多くアクトスの基本特許を引用していることは興味深い事実である。ただし、前方引用特許の場合と同様、これらの引用がどのような意図のもとで成されたかを検討するには、出願年分布などと併せて考える必要がある。

そこで、前方引用論文の件数が多い 10 カ国を取り上げて出版年によって分類した。分類結果は図 12 に示されている。

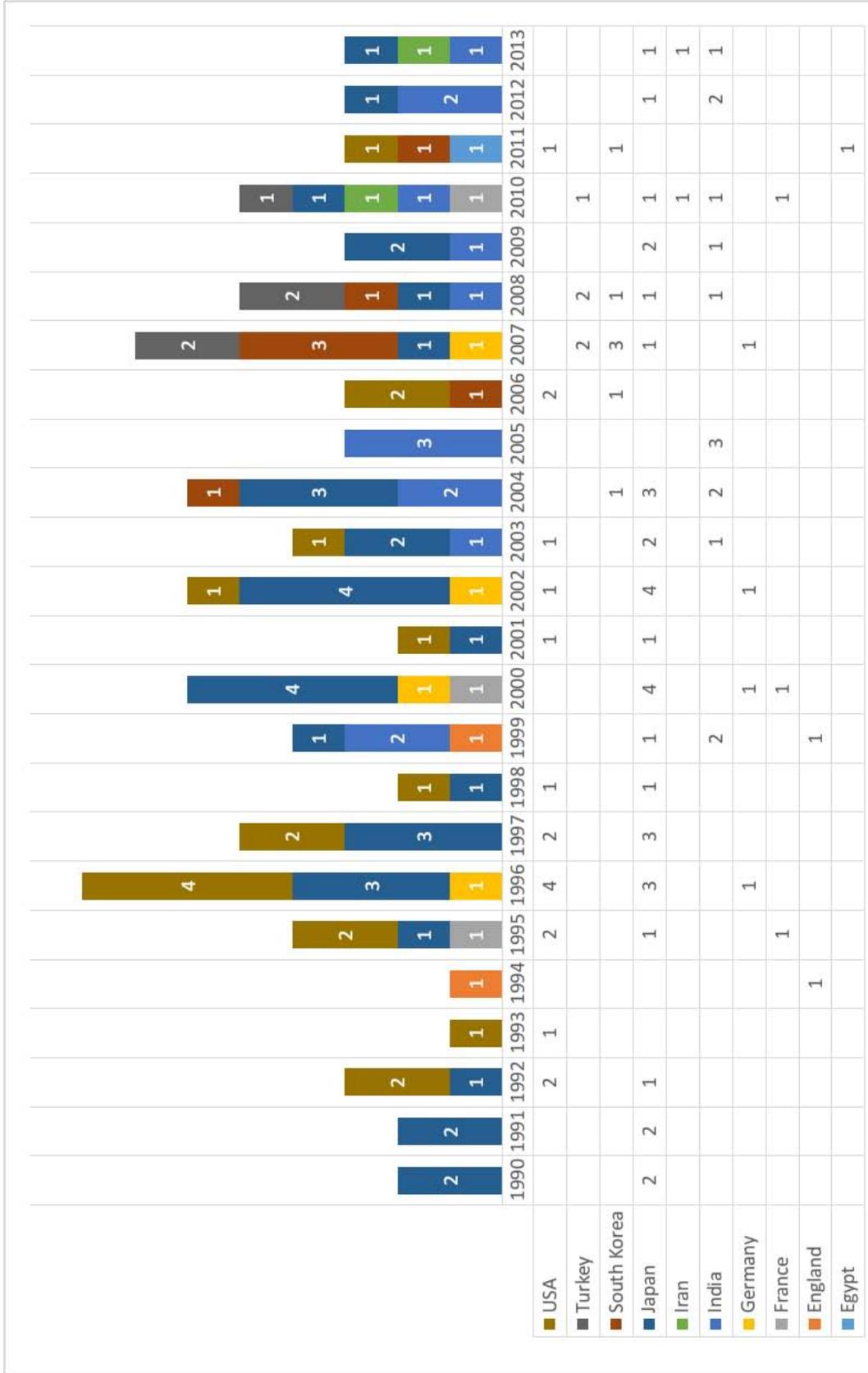


図 12. アクトス基本特許の前方引用特許 [出版国と公開年による分類] (出所: Web of Science)

図 12 からは、日本や米国では比較的初期から論文の引用が行われていたのに比べ、インドや韓国といった医薬後発国では2000年代の中盤以降に論文引用が集中していることがわかる。しかしながら、医薬後発国における論文著者の所属は、大半が研究機関や大学である。そのため、これらの引用がジェネリック医薬品の開発を意図したものであるとは考えにくい。

2 型糖尿病が生活習慣病であるということが、この引用傾向の説明になるかもしれない。中国やインドは急速に近代化を遂げつつある国であるため、食生活の急速な変化によって糖尿病の潜在患者数が増えていると推察される。そのような状況を憂慮した国家が糖尿病に関する研究を支援した結果として、前方引用論文の数が増えているのかもしれない。

参考文献

[英語文献]

El-Hage, J.

2006. “Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonists Preclinical and Clinical Cardiac Safety Considerations”

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm119071.pdf>

(2014年5月16日閲覧)

Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B., Dawber, T. R.

1977. “Diabetes, Blood Lipids, and the Role of Obesity in Coronary Heart Disease Risk for Women: The Framingham Study.” *Annals of internal medicine*, 87(4), 393-397.

Goto, Y., Kakizaki, M., Masaki, N.

1975. “Spontaneous diabetes produced by selective breeding of normal Wistar rats.” *Proceedings of the Japan Academy*, 51(1), 80-85.

Himsworth, H. P.

1936. “Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types.” *The Lancet*, 227(5864), 127-130.

Ikeda, H., Shino, A., Matsuo, T., Iwatsuka, H., Suzuoki, Z.

1981. “A new genetically obese-hyperglycemic rat (Wistar fatty).” *Diabetes*, 30(12), 1045-1050.

March, Jerry.

1977. “Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure.” John Wiley & Sons.

National Diabetes Data Group

1979. "Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance." *Diabetes*, 28(12), 1039-1057.

World Health Organization

1980. "WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus [meeting held in Geneva from 25 September to 1 October 1979]: second report."

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_646.pdf (2014年5月16日閲覧)

[日本語文献]

『日本経済新聞』

1995. 「世界を狙い事業再構築」1995年10月30日朝刊, 45面

『日経ビジネス』

2000. 「糖尿病の新薬開発 武田薬品 vs. 三共, 国内2強軸に先陣争い」1月31日号, 60-64.

『日経ビジネス』

2003. 「インスリン抵抗性改善薬の競争熾烈」3月号, 131-133.

『薬事ハンドブック 2014』じほう, pp. 84-85.

<http://www.jiho.co.jp/Portals/0/ec/product/ebooks/book/45666/45666.pdf>

(2014年8月7日閲覧)

飯塚孝・古賀才博・打越暁・安部信治・本田瑞江・奥沢英一・馬杉則彦

2003. 「海外赴任男性例における海外赴任中の生活習慣の変動について」『日本職業・災害医学会雑誌』52(2), 119-124.

池田衡

1998. 「武田薬品の糖尿病研究の紹介：温故知新」『日本糖尿病・肥満動物学会 ニュースレター』2(2), <http://jsedo.jp/news/nl2-2.html> (2014年5月16日閲覧)

池田 衡

2001. 「生活習慣病治療薬の現状と開発動向: 糖尿病治療薬」『ファルマシア』37(9), 818-821.

池田 衡・杉山 泰雄

2001. 「ピオグリタゾンのインスリン抵抗性改善作用」『日本薬理学雑誌』117(5), 335-342.

大林 幹彦

2008. 「米国での新薬開発の経験からーアクトスの開発を中心として」財団法人 日本公定書協会編『薬事エキスパート研修会シリーズ 9 実例から学ぶ海外における新薬開発の進め方ーアクトス成功の秘訣を探る』所収, 2-34. じほう.

鎌田 勝雄

「糖尿病治療薬」<http://polaris.hoshi.ac.jp/openresearch/diabetes%20drugs.html>
(2014年3月1日閲覧)

河合 勝幸

2007. 「インスリン抵抗性改善薬と"霜降り肉"の奇妙な関係」
<http://www.somos.co.jp/solution/d/076.html> (2014年5月16日閲覧)

葛谷 健

2002. 「糖尿病の診断と分類」『日本内科学会雑誌』91(4), 1122-1126.

酒井 シヅ

1998. 「歴史から見た糖尿病との闘い」『糖尿病』41(2), 89-93.

清野 裕・南條 輝志男・田嶋 尚子・門脇 孝・柏木 厚典・荒木 栄一・伊藤 千賀子・稲垣 暢也・岩本 安彦・春日 雅人・花房 俊昭・羽田 勝計・植木 浩二郎

2010. 「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」『糖尿病』53(6), 450-467.

左右田隆・川松豊・藤田剛・目黒寛司・池田衡

2002. 「インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンの創製」『YAKUGAKU ZASSHI』
122(11), 909-918.

武田二百年史編算委員会

1983. 「武田二百年史」武田薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

1999. 「アクトス (塩酸ピオグリタゾン) に関する資料」

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g990913/01ctdp_1-354.pdf (2014年2月10日
閲覧)

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

2008. 「日本発世界のくすり(23) ピオグリタゾン(アクトス®)の誕生とエビデンス」『医
療』62(11), 637-638.

築山久一郎・大塚啓子

2001. 「Framingham 研究 50年にわたる大規模調査成績からの理にかなった教訓」
『JPT ONLINE』29(7),

http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/framingham/index_framingham.html
(2014年8月7日閲覧)

津谷喜一郎

2007. 「市場撤退した医薬品」『ファルマシア』43(1), 1097-102.

日本医療・健康情報研究所

2011. インスリン治療を続けて50年 第9回「リリー インスリン 50年賞」

<http://www.dm-net.co.jp/calendar/2011/016216.php> (2014年8月7日閲覧)

廣瀬政雄

2011. 「肥満と炎症」『鳴門教育大学研究紀要』26, 312-320.

槇野博史

2006. 「糖尿病とカッパドキア」『日本糖尿病・肥満動物学会 ニュースレター』10(2).
<http://jsedo.jp/news/nl10-2.html>(2014年2月28日閲覧)

丸山工作

1992. 『新インスリン物語』, 東京化学同人.

目黒寛司

1991. 「新しい糖尿病治療薬を求めて」『ファルマシア』27(9), 899-902.

目黒寛司

2014. 「創薬における運・鈍・根」近畿本部 化学部会 (2014年6月度) 講演会,
2014年6月19日 <http://pe-eco.jp/articles/show/378> (2014年8月7日閲覧)

注

- i 武田薬品工業株式会社 Web ページ 主要製品一覧「アクトス」,
<http://www.takeda.co.jp/company/product/> (2014年9月17日閲覧)
- ii セジテム・ストラテジックデータ株式会社 ユート・ブレイン事業部 「Pharma Future」
内医薬品薬効別ランキング (1999年-2013年)
- iii 1型糖尿病とは、「おもに自己免疫を基礎にした膵β細胞の破壊性病変によりインスリンの欠乏が生じて発症する糖尿病」(清野ほか, 2010, p.454) である。1型糖尿病では絶対的なインスリン欠乏に至る場合が多いことから、患者へのインスリン注射が必須となる。
- iv 特定の機序・疾患による糖尿病は2つの群に区別されている。1つは、「遺伝因子として遺伝子異常が同定された糖尿病」(清野ほか, 2010, p.455) である。遺伝子異常の種類によって病態はさらに細分化される。もう1つは、「他の疾患, 病態に伴う種々の糖尿病」(同) である。
- v 妊娠糖尿病とは、「妊娠中に初めて発見または発症した糖代謝異常」(清野ほか, 2010, p.455) である。非妊娠時の糖尿病と異なる特徴を有していることなどの理由から、妊娠糖尿病は独立した項目として扱われるのが一般的である。
- vi 厚生労働省ホームページ「糖尿病ってどんな病気？」
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/tounyou/about.html>
(2014年2月10日閲覧)
- vii 元武田薬品工業株式会社 小高裕之氏へのインタビュー (2012年6月26日, 2014年9月11日)
- viii 武田薬品工業株式会社 湘南研究所 各研究の概要
<http://www.takeda.co.jp/shonan/labo/research/about.html> (2014年9月30日閲覧)
- ix 元武田薬品工業株式会社 小高裕之氏へのインタビュー (2012年6月26日, 2014年9月11日)
- x Yutaka Kawamatsu, Takeshi Fujita
1981. US4287200A. “Useful as remedies for diabetes and hyperlipemia”
- xi 元武田薬品工業株式会社 小高裕之氏へのインタビュー (2012年6月26日, 2014年9月11日)
- xii 元武田薬品工業株式会社 小高裕之氏へのインタビュー (2012年6月26日, 2014年9月11日)
- xiii 糖尿病と砂糖 | 農畜産業振興機構 http://sugar.alic.go.jp/japan/view/jv_0109a.htm
(2014年7月3日閲覧)

- xiv ノボ ノルディスク ファーマ株式会社「インスリン製剤の進歩② “ヒト” インスリンを求め遺伝子工学の力を借りる」
http://www.novonordisk.co.jp/documents/article_page/document/CO_tcinsulin_011.asp (2014年8月7日閲覧)
- xv 「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。
- xvi 元武田薬品工業株式会社 小高裕之氏へのインタビュー (2012年6月26日, 2014年9月11日)
- xvii 杏林製薬株式会社
「米国メルク社における糖尿病治療剤『KRP-297』の開発中断(第III相臨床試験)について」<http://www.kyorin-pharm.co.jp/news/docs/031121.pdf> (2014年7月3日閲覧)
- xviii 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター「第141回臨床受託研究審査委員会・会議記録の概要」
http://www.nucamcr.org/cms/files/8613/5210/7613/21_kami.pdf (2014年7月3日閲覧)
- xix アステラス製薬株式会社「2005年度中間期総括」
http://www.astellas.com/jp/ir/library/pdf/h_pre2006_jp.pdf (2014年7月3日閲覧)
- xx 小野薬品工業「糖尿病治療剤「ONO-5816」治験中止のお知らせ」
http://www.ono.co.jp/jpnw/news/pdf/2003/n03_0219.pdf (2014年7月3日閲覧)
- xxi 糖尿病治療薬トログリタゾン投与に伴う重篤な肝障害に関する緊急安全性情報の配布について | 医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/kinkyu19971214.html (2014年9月17日閲覧)
- xxii 第一東京弁護士会. 2012.
http://nandri.sakura.ne.jp/sblo_files/nandri/image/E5B9B3E6889025E5B9B45E69C889E697A5E983A8E4BC9AE799BAE8A1A8E383ACE382B8E383A5E383A1.pdf
(2014年9月17日閲覧)