



Hitotsubashi University  
Institute of Innovation Research



一橋大学イノベーション研究センター

東京都国立市中2-1  
<http://www.iir.hit-u.ac.jp>



## 革新的な医薬の探索開発過程の事例研究：ハルナール

2015年07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)

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

南雲明 元医薬製薬研究所主任研究員/一橋大学イノベーション研究センター 共同研究員

---

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」の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拠しており、元アステラス製薬株式会社/公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団竹中登一氏にインタビューおよび本稿の作成において格別のご協力を頂いた。更に本稿の作成に際しては、長岡貞男元一橋大学イノベーション研究センター/現東京経済大学教授をはじめ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	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.....	3
2. 医薬品の研究開発プロセス.....	5
2.1. 医薬品の開発開始から発売までの概要.....	5
2.2. 開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴.....	6
2.3. 基礎研究プログラムの内容.....	7
2.3.1 アモスラロールの研究開発とタムスロシンの創出.....	7
2.3.2 対象疾患の変更: 排尿障害治療薬から前立腺肥大症治療薬へ.....	8
2.4. 臨床試験プログラムの内容.....	10
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
3.2. 開発母体(企業, および大学, 研究機関)の研究開発環境.....	18
3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	18
3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献.....	19
4. 医薬品が与えた影響.....	20
4.1. 医薬品の経済効果.....	20
4.2. 医薬品の患者へのインパクト.....	21
4.3. 外部組織との競争状況(上市前と上市後の競争).....	22
5. おわりに.....	25
Appendix 1. 文献の把握.....	26
1.1. 発明・開発に直接的に対応した基本特許.....	26
1.2. 基本特許から派生した用途特許.....	28
1.3. 発明の内容を最初に記述した科学技術文献(基本論文).....	28
1.4. 医薬品の発明・開発課程を総合的に記述した文献.....	28
Appendix 2. 引用分析.....	29
2.1 基本特許の後方引用分析.....	29
2.2 基本論文の後方引用分析.....	29

2.3. 基本特許の前方引用分析.....	30
2.4 基本論文の前方引用分析 .....	32
前方引用 .....	32
参考文献 .....	34

## 1. はじめに

### 1.1. 医薬品の作用機序, 特徴

ハルナール（一般名：塩酸タムスロシン）は、山之内製薬（現・アステラス製薬）において開発された前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬で、アドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断作用を作用機序とする薬剤である(ハルナール, 医薬品インタビューフォーム)<sup>i</sup>.

排尿障害は多尿や頻尿, 尿失禁など, 排尿に関する様々な症状に渡る. その中でもハルナールが効果を発揮するのは, 前立腺の肥大により生じる排尿障害である. 前立腺は男性の尿道の周りを取り囲む臓器の一種であり, 年齢と共に肥大化する傾向にある. 肥大化した前立腺は尿道を圧迫するため, 排尿が困難となり, 頻尿や残尿感といった各種排尿障害の原因となる. 前立腺肥大症は, アメリカでは 1 万人あたり 85.47 人が罹患すると言われている (Sarma et al. 2005)<sup>ii</sup>.

1901 年に交感神経興奮物質としてアドレナリンが発見されて以来, 1948 年には交感神経受容体に 2 種類のサブタイプ ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) が存在することが明らかとなった. また, 1968 年に Edvardsen と Setekleiv がウサギとネコの膀胱頸部に  $\alpha$  受容体が存在すると報告し,  $\alpha$  ブロッカーを前立腺肥大に転用できる可能性が示唆された (Edvardsen and Setekleiv 1968)<sup>iii</sup>.

ハルナールは前立腺の平滑筋に分布するアドレナリン $\alpha$ 1受容体に作用し, アドレナリン受容体とその生体内リガンド (ノルアドレナリン等) の結合を阻害することで, 前立腺による尿道の圧迫を緩和する医薬品である. アドレナリン $\alpha$ 1受容体が生体内リガンドと結合すると, 細胞内貯蔵部位である小胞体からカルシウムイオンが放出され, さらに細胞膜に存在する電位依存型カルシウムチャネルが開くことで細胞外からもカルシウムイオンが流入する. このように増大した細胞内カルシウムイオンによって, 平滑筋が収縮し尿道が圧迫される. ハルナールは $\alpha$ 1受容体の刺激による平滑筋の収縮を緩和し, 排尿を容易にする薬である.



ハルナールの治療概念は、既存の前立腺肥大に伴う排尿障害の治療法とは異なる概念であった。従来の治療法の発想は、肥大した前立腺をいかにして小さくするかという視点に立ったものであった。したがって、外科治療によって前立腺を切除するか、抗男性ホルモン療法により、前立腺を縮小させる手法が行われていた。しかし、手術やホルモン療法によって排尿障害が完全に克服されないこともあり、十分な成果が得られる治療法とは言えなかった。また、ホルモン療法は効果の発現に長期間（半年以上）を要し、副作用（性的機能低下など）もあった(竹中 1995)<sup>iv</sup>。

ハルナールには前立腺自体を縮小させる作用はないものの、平滑筋の収縮を抑えることで尿の排出を容易にする対症療法薬である。しかし、ハルナールの効果は 2 週間以内に現れ、他のアドレナリン遮断薬と比較して、めまい・立ちくらみといった副作用が少なかったため、前立腺肥大の治療法を一変させる薬剤となった。

ハルナールの研究開発プロセスは以下の 2 つの点で特徴的である。

第 1 に、ハルナールの研究開発は、当初から排尿障害の治療薬の創製を目的として始められたわけではないことが挙げられる。元々は抗高血圧薬として探索され開発されていた既知の化合物に対する別の用途が探索され、排尿障害治療薬の可能性が見出されたことから、その方向性で改良・製品化が進められた。

第 2 に、ハルナールの研究開発が進むことで、科学的な発見や理解にも進展がもたらされた。科学的知識の理解が研究開発の基盤となっただけでなく、新薬の開発プロセスが科学的な問いを創発し、科学的な知識の出発点にもなった。科学的知識と創薬が互いに影響を与え合い、両方共に発展した。

## 2. 医薬品の研究開発プロセス

### 2.1. 医薬品の開発開始から発売までの概要

1964年	山之内製薬中央研究所（第1期）が完成
1965年	山之内製薬で交感神経作動薬の構造活性相関研究が開始される <sup>v</sup>
1972年	$\beta$ 遮断薬のインデノロール（プルサン）を発明(竹中 1995) <sup>vi</sup>
1974年	Langerらが $\alpha$ 受容体を $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体に分類する <sup>vii</sup>
1976年	$\alpha \cdot \beta$ の両方の受容体を遮断するアモスラロール（amosulalol）（製品名：ローガン）を発見. 高血圧薬として開発（竹中 1995） <sup>viii</sup>
1979年	ローガンの光学異性体を研究し，S体（主として $\alpha$ 遮断作用）とR体（主として $\beta$ 遮断作用）のそれぞれの特徴が明らかになる。構造修飾を行い，デオキシアモスラロール（YM-11133， $\alpha 1$ 遮断作用）を発明する
1980年	YM-11133を構造修飾したYM-12617（ラセミ体）について光学分割を行ったところ，R(-)体の $\alpha 1$ 遮断作用がS(+体よりも600倍強いことが判明。R(-)体，YM617（ハルナール）を発明(竹中 1995) <sup>ix</sup>
1986年	前立腺肥大に伴う排尿障害の改善を目的とし，日本における臨床試験を開始する。徐放製剤によって急激な血中濃度上昇による起立性障害の副作用を回避
1988年	Minnemanにより， $\alpha 1$ 受容体に異なるサブタイプが存在することが発見される(Minneman 1988) <sup>x</sup>
1993年7月	日本にて発売開始
1997年	アメリカ合衆国(製品名 Flomax)，イタリア(製品名 OMNIC)，ウクライナ(製品名 OMNIC)，オーストリア(製品名 Alna Retardkapsein)，ギリシャ(製品名 OMNIC)で発売開始
1998年	アイスランド(製品名 OMNIC)で発売開始 (2012年現在，97カ国で発売中) <sup>xi</sup>

## 2.2.開発までの経緯: 研究開発までに至る開発の前歴

ハルナールの主要開発者である竹中登一は、岐阜大学で獣医学を専攻し、1964年山之内製薬に入社した。入社後に熊本大学や東京大学へ派遣され薬理実験技術を学んだ。山之内社内で交感神経作動薬の構造活性相関研究が開始されたのは1965年からである。竹中は、イヌやラットを用いて動物実験により交感神経遮断薬の研究を行った(竹中登一氏インタビュー)<sup>xiii</sup>。その作業は、化合物を動物に投与し、血管の収縮状況を確認し、抗高血圧薬に使える化合物を探索するというものであった。山之内社内における交感神経作動薬の研究から、1968年に $\beta$ 遮断薬のインデノロール(製品名: プルサン)、1972年には $B_2$ 刺激薬のフォルモテロール(製品名: アトック [気管支喘息治療薬])がそれぞれ発明され、後に上市された(竹中 et al. 1995)<sup>xiii</sup>。竹中は、このうち前者の薬効薬理試験の助手を担当した(竹中, 2011)<sup>xiv</sup>。

1968年、 $\alpha_1$ 選択的遮断薬プラゾシン(キナゾリン誘導体)がファイザー社により開発された。臨床試験では高血圧および心不全治療に有用であることが報告される。以後、作用機序の異なる抗高血圧治療薬が次々と研究されるようになる。山之内製薬社内においても、患者数の多い高血圧治療薬は開発の重点領域となった(竹中 2015)<sup>xv</sup>。同1968年、山之内製薬社内でジヒドロピリジンの誘導体に降圧作用が確認されると、このリード化合物の構造修飾を行い、より水溶性が高く、光を当てても安定的であるような化合物の探索を行った結果、1972年に竹中はニカルジピンに辿りつく(山之内製薬 1975)<sup>xvi</sup>。このニカルジピンは製品名ペルジピンとして1981年発売され、その新規の作用機序から、新概念のカルシウム拮抗剤と呼ばれた。

ニカルジピンはランダム・スクリーニングによって発見された医薬品であった。竹中はそれに続く探索研究で、薬剤の標的を明確に持った合成研究、すなわち、高血圧に関連した2つの受容体( $\alpha$ 及び $\beta$ )の両方を遮断する抗高血圧薬の探索を行った。その結果1976年に、 $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬のアモスラロール(製品名: ローガン)を発見し、山之内製薬は抗高血圧薬として開発した(竹中 et al. 1995)<sup>xvii</sup>。

## 2.3. 基礎研究プログラムの内容

### 2.3.1 アモスラロールの研究開発とタムスロシンの創出

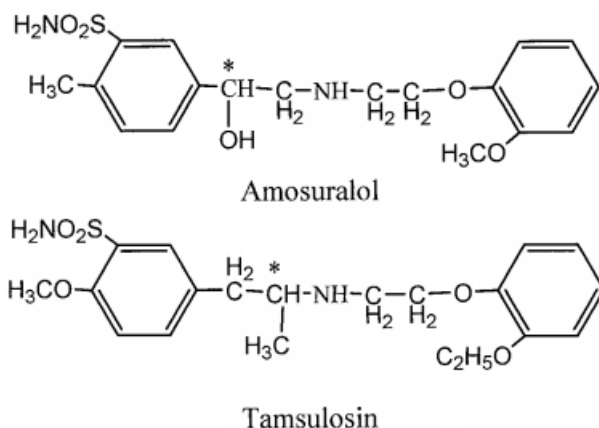


図 1. アモスラロールとタムスロシン (出典: 本田 2006)<sup>xviii</sup>

ハルナールの元となった化合物は、抗高血圧薬として開発されたアモスラロール（ラセミ体、 $\alpha \cdot \beta$ 受容体遮断薬、商品名ローガン）である(図 1 参照). アモスラロールは、他の $\beta$ 受容体遮断薬と同様 1 個の不斉炭素を有する. そのため、2 個の異性体の混合物となっているため、これらの二種類の作用が混ざり合うことによって $\alpha \cdot \beta$ 受容体遮断薬となっていた. このうち、S(+) 体は $\alpha$ 受容体を遮断し、R(-)体は $\beta$ 受容体を遮断した(本田 2006)<sup>xix</sup>. S(+) 体は OH 基が受容体と反対に向くことが推測できたため、OH 基のない化合物であるデオキシアモスラロール(YM-11133) を合成し薬理活性を調査したところ、 $\alpha$ 受容体が遮断されることを明らかにできた.

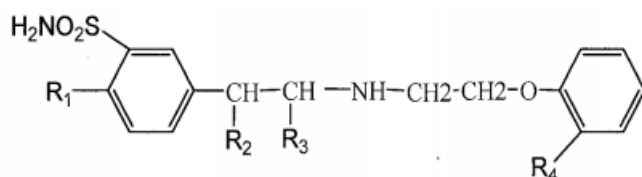


図 2. 構造活性相関の調査 (出典: 本田 2006)<sup>xx</sup>

これらの結果を踏まえ、当時最強の $\alpha$ 1受容体遮断薬であった抗高血圧薬プラゾシン(前述)より強力な $\alpha$ 1受容体遮断薬の創製を目指して研究開発を行った。構造活性相関を検討するなかで(図2参照), R3に $\text{CH}_3$ 基を導入することで活性が10倍上昇すること, R2およびR4はそれぞれHおよび $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 基が最適であることが明らかになった。また, R1については $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{OH}$ 基の中から, 薬理活性が選択的であり, 代謝面や物性面でも優れている $\text{CH}_3\text{O}$ 基を選択した。こうして, YM-12617(ラセミ体)を得られた。YM-12617の光学異性体のうち, R(-)体の作用は $\alpha$ 1遮断作用がS(+体よりも600倍も強いことが判明した。得られたR(-)体がYM617(塩酸タムスロシン), 後の商品名ハルナールである。

しかし降圧作用は高くなく, タムスロシンは先行して研究開発されていたアモスラロールが何らかの理由で開発中止になった場合に備え準備されるバックアップ化合物と位置付けられていた(本田 2006)<sup>xxi</sup>。そのため, 1979年ごろタムスロシンを抗高血圧薬として開発することは断念され, 社内研究分野として選択されていた分野(循環器、消化器及び呼吸器)とは異なる対象疾患である泌尿器疾患での検討が「闇研究」として開始された(浅野 竹中 2010, 竹中氏講演, 竹中 2015)<sup>xxii</sup>。

### 2.3.2 対象疾患の変更: 排尿障害治療薬から前立腺肥大症治療薬へ

竹中ら研究チームは, 山之内社内で行われた勉強会を通じ, イスラエルの泌尿器科医師Caineによる医師主導型治験により, 前立腺肥大症患者の排尿障害の緩和における $\alpha$ 遮断薬(フェノキシベンザミン)の有効性が確認されたことを学んだ(Caine et al. 1975)<sup>xxiii</sup>。また, 1974年に公刊されたLangerらの研究成果によって,  $\alpha$ 受容体には $\alpha$ 1受容体と $\alpha$ 2受容体があり, 前者は平滑筋に存在し, 後者は神経系あるいは節前繊維に存在することも認識した(Langer 1974)<sup>xxiv</sup>。しかし, Caineが用いていたフェノキシベンザミンは,  $\alpha$ 1だけでなく $\alpha$ 2にも作用するため, 前立腺の収縮を緩和させるだけでなく, めまい・立ちくらみ・血圧低下などを起こし, 排尿障害に利用するためには副作用が多い化合物であった。

このような調査を進めるなか, 当時尿道閉塞の治療薬として利用されていたPOB(*phenoxybenzamine*)が発がん性の疑いのため利用できなくなり, 前述したCaineの論

文を読んだ名古屋大学の泌尿器科の医師が代替となる新たな  $\alpha$  受容体遮断薬を探しているとする情報が名古屋地区担当の MR (Medical Representative) よりもたらされた(塚崎 2014)<sup>xxv</sup>. このことも、塩酸タムスロシンの排尿障害治療薬としてのニーズを認識させる上で重要な役割を果たした(本田 2006)<sup>xxvi</sup>.

研究所内で YM-12617 等を用いウサギの尿道を用いた実験を行った結果、収縮に関与する受容体のサブタイプが  $\alpha 1$  受容体であり  $\alpha 2$  受容体ではないことを確認した(Honda et al. 1985)<sup>xxvii</sup>. また東大医学部泌尿器科の河邊香月らと共同研究を行うことで(竹中 2011)<sup>xxviii</sup>, ヒトの組織でも同等の結果を得られることを明らかにした(Kunisawa et al. 1985)<sup>xxix</sup>. ウサギとヒトの前立腺における受容体サブタイプが同じ  $\alpha 1$  であることが判明したことで、ウサギでの実験結果を前臨床試験の結果として利用することが可能となった. また同様に、YM-12617 がウサギおよびヒトの下部尿路平滑筋で最も強力な  $\alpha 1$  受容体遮断薬であることも明らかにした(Honda et al. 1986) <sup>xxx</sup>.

このような調査の結果、 $\alpha 1$  遮断薬を用いて、前立腺自体を縮小させるのではなく、前立腺の平滑筋を収縮させることによって排尿を促すことのできる新薬の開発可能性が示唆された。ただし、社内の方針では消化器と循環器、呼吸器の 3 つが探索領域として定められていたため、竹中ら研究チームは、初期の探索段階では、泌尿器の薬のための実験をやっているとは直接報告せず、 $\alpha$  遮断剤の研究をしていると報告し、研究を進めたという(竹中登一氏インタビューより)<sup>xxxi</sup>. また、神経因性膀胱に伴う排尿困難を対象疾患として臨床試験の承認を得ようとしたが、想定された前立腺肥大症の患者数およびそれに従う想定売上高の低さから承認を得ることが出来なかった(本田 2006)<sup>xxxii</sup>.

そこで、ニーズを把握すべく泌尿器科臨床医への聞き取り調査を改めて行ったところ、良性前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hypertrophy) 治療薬へのニーズが高いことが明らかとなった。当時前立腺肥大症に対して採られていたアプローチは、前立腺を縮小させるために、外科手術によって前立腺の一部を切除するか、薬によって男性ホルモンの働きを抑えることで前立腺肥大の原因を絶とうとする方法であった。ただし、男性ホルモンの働きを抑えるためには薬を半年ほど飲み続ける必要があり、それでも排尿障害がなくなることもあった。

これらの調査から、前立腺肥大症においては従来の治療法は十分な成果を挙げておらず、新たな作用メカニズムによる参入余地があることが明らかとなった。そこで、麻酔イヌを用いて実験したところ、タムスロシンが他の $\alpha 1$ 受容体遮断薬に比して、心拍数および血圧にあまり影響を及ぼすことなく前立腺部尿道内圧を選択的に低下させる前立腺選択性を有することを明らかにした(Sudoh et al. 1990)<sup>xxxiii</sup>。さらに、静岡県立大学の山田静雄教授とのヒトの前立腺および血管の膜標本を用いた共同研究で、タムスロシンは、前立腺に対して血管より約 30 倍高い親和性を示す、前立腺選択的 $\alpha 1$ 遮断薬であることが明らかとなった(Yamada et al. 1994)<sup>xxxiv</sup>。このように、タムスロシンの前立腺選択的作用が明らかになると、前立腺肥大による排尿障害治療薬としての臨床開発の承認を得ることができた。

## 2.4. 臨床試験プログラムの内容

臨床試験は 1986 年より開始された。当初はラセミ体で行われていたが、米国における承認プロセスではラセミ体は承認取得が困難であることより、R(-)体 (YM617, タムスロシン) に切り替え毒性試験などの前臨床試験を実施した後に、本格的な臨床開発が行われた。

健康成人男子を対象とした第一相臨床試験の結果、被験者において起立性低血圧が認められた。起立性障害は投与量に相関せず、多くは初回投与後に一過性に起こる“初回用量現象”として知られている(Hoffman and Lefkowitz 1990)<sup>xxxv</sup>。起立性障害は薬剤の初期吸収速度と関係があり(新谷 et al. 1978)<sup>xxxvi</sup>、薬物を低用量から徐々に増量する漸増法によりある程度防ぐことができる。そこで、徐放性製剤を開発することで、他の薬のように初回量を少量に限定することなく、初回から固定量を投与しても急速な血中濃度上昇による起立性障害が発生しないようになった(迫 2006), (西浦 水元 2008)<sup>xxxvii</sup>。また前述した泌尿器科臨床医へのヒヤリングを通じ、排尿症状の改善を目的とした薬剤であることより、1 日 1 回投与する製剤として開発することが推奨されたことも、徐放性製剤としての開発を後押しした(竹中 2015)<sup>xxxviii</sup>。

第二相臨床試験以降は、プラセボを用いた対照二重盲検法で実施した。至適用量を検討するため、プラセボ群およびハルナールを用いた二重盲検法による1日1回、4週間経口投与による用量設定試験を実施した(河邊 他 1990)<sup>xxxix</sup>, (Kawabe et al. 1990)<sup>xl</sup>。用量設定試験の段階からプラセボ対照二重盲検法を採用した理由は、自覚症状の改善が有効性判定の最も重要な因子であり、高い精度で用量設定を行うためにはプラセボが必要不可欠であると判断されたためである。竹中らは臨床試験医を説得することで二重盲検法を採用し、科学的に頑健な実験プロトコルを採用した(浅野・竹中 2010)<sup>xli</sup>。自覚症状(刺激症状および閉塞症状)は患者日誌とFDAガイドラインに準じるスコア化により、また他覚所見は尿流動態試験(尿流量および残尿量)で評価した(竹中 et al. 1995)<sup>xlii</sup>。用量設定試験を通じ、ハルナールは起立性低血圧を起こさず、血圧に影響を及ぼさないこと、また至適用量は0.2mg/dであることを明らかにできた。続く第三相臨床試験では、プラセボを対照薬としたハルナール0.2mg/dとの二重盲検比較試験を実施した(河邊 他 1991)<sup>xliii</sup>。

また、1988年6月から1990年5月までに、1年間に渡る長期有効性および安全性試験を実施した(吉田 他 1991)<sup>xliv</sup>。本試験を通じ、(1)他の $\alpha$ 受容体遮断薬で問題となる起立性低血圧、射精障害などが認められないこと、(2)患者の印象および主治医による自覚症状改善度の改善率は投与期間が増すに従い高くなり、16-20週目以降ほぼ一定の値に維持されたこと。また他覚所見改善度の改善率も4週以降ほぼ一定の値に維持されており、長期の投与に適していることなどが確認できた。

これらの臨床試験と並行して、作用メカニズムを確認する研究も進められた。なぜハルナールが前立腺に選択的に作用し、血管にはさほど作用しないのか(降圧作用が無いのか)、その分子メカニズムは明らかではなかったからである。前立腺肥大における $\alpha$ 1A受容体増加に関する共同研究を東大泌尿器科と実施し、また、ハルナールの下部尿路選択性メカニズム( $\alpha$ 1A受容体選択性)確認のため、Essen大学医学部とも共同研究を行った(Taguchi et al. 1997)<sup>xlv</sup>。

その後、1990年代に入るとアドレナリン受容体サブタイプの遺伝子クローニング技術が進展した。ヒト前立腺における $\alpha$ 1受容体には $\alpha$ 1A、 $\alpha$ 1B、 $\alpha$ 1Dと三種類以上のサブタイ



プがあること、また前立腺と血管では分布しているサブタイプが異なることが明らかとなった(Takenaka 2010)<sup>xlvi</sup>。通常の血管には3つの受容体サブタイプ $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 、 $\alpha 1D$ が均等に存在しているが、前立腺には $\alpha 1A$ と $\alpha 1D$ が多く、 $\alpha 1B$ が少ない。このような分布の差が、薬剤の効果に影響していることが判明した。ハルナールは特に $\alpha 1A$ と $\alpha 1D$ に強く作用するために、前立腺には作用し、同時に低血圧を副作用として生じさせにくい特徴となっていた。このような作用メカニズムがわかったのは、化合物の発見から10年以上たった後のことであった(須藤 竹中 1993)<sup>xlvi</sup>。

ハルナールは1993年7月、日本で発売が開始された。アメリカでの臨床試験は第二相まで提携したイーライリリー社が実施したが、当時想定された前立腺肥大症での市場規模から開発を中止したため、山之内自身がその後の臨床試験を引き継いだ(塚崎 2014)<sup>xlvi</sup>。その後、1997年にはアメリカ(製品名 Flomax)、イタリア(製品名 OMNIC)、ウクライナ(製品名 OMNIC)、オーストリア(製品名 Alna Retardkapsein)およびギリシャ(製品名 OMNIC)で発売が開始された。2012年現在は97ヶ国で販売されている(ハルナール 医薬品インタビューフォーム) <sup>xlix</sup>。

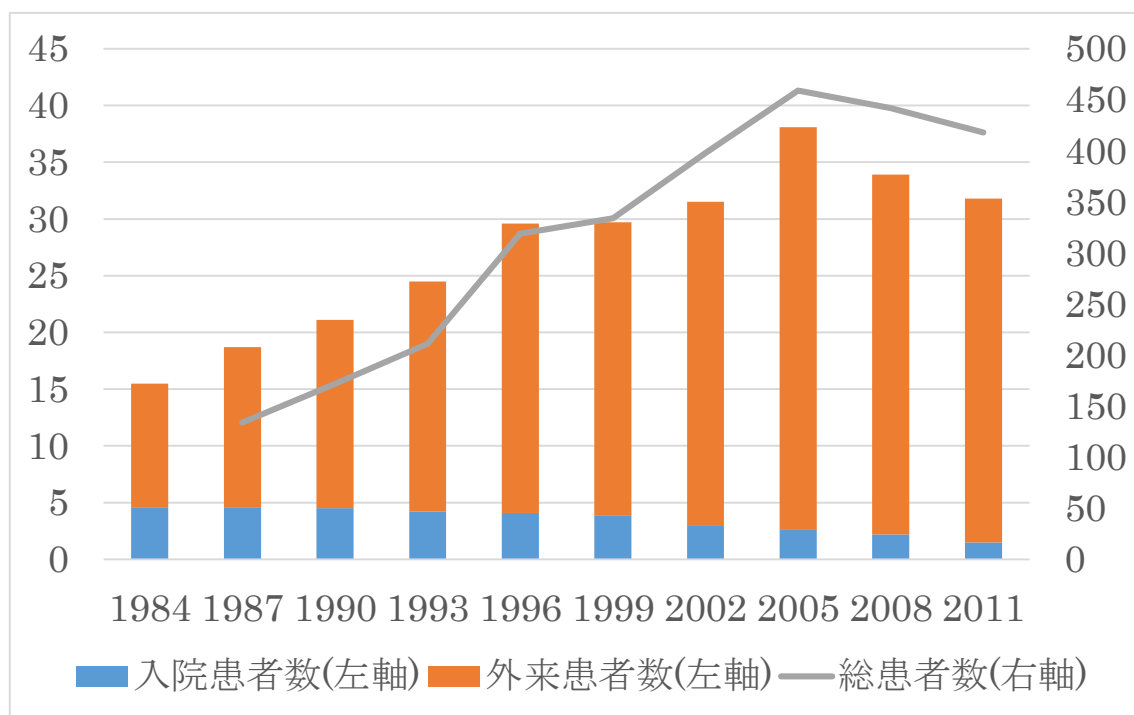
### 3. 医薬品開発と科学的源泉の関係性

#### 3.1. 医薬品の開発基盤となる科学的な発見・理解の進展

前立腺肥大の原因は現在でもはっきりしていない部分が多く、生活習慣や社会的要因などが原因として示唆されている。また、近年患者数が増加傾向にある(図 2)。ステロイドホルモン(男性ホルモン)の変調によって肥大化し、加齢と共に50代以降で発症することが多い。また、既に確認したとおり、原因療法としての外科手術やホルモン療法は、症状である排尿障害に対して満足行く療法ではなかった。

図 2. 前立腺肥大症推定患者数・総患者数(単位: 千人)

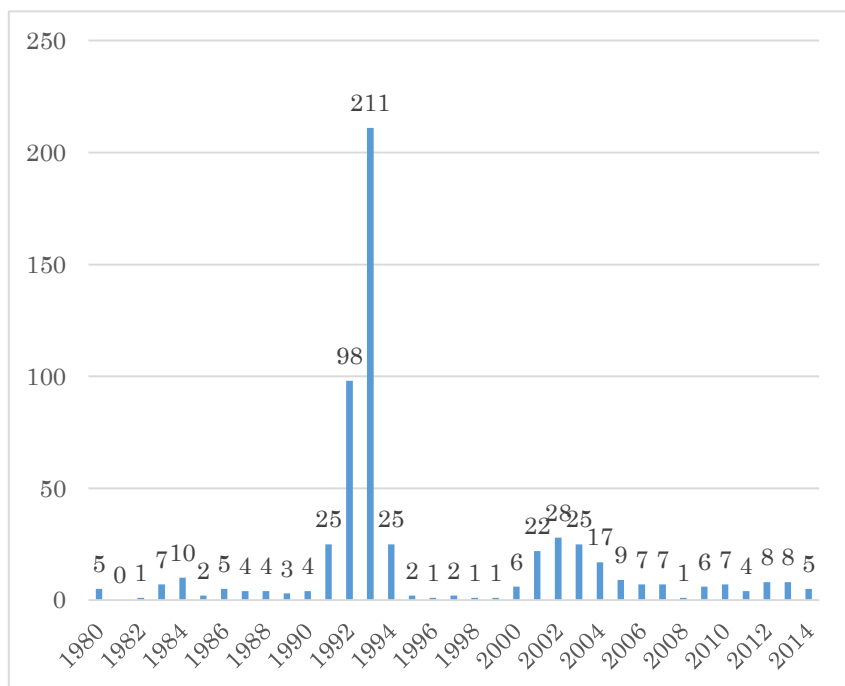
(出所: 厚生労働省大臣官房統計情報部 平成 23 年 患者調査(傷病分類編))



平滑筋の収縮緩和による排尿障害の治療という、いわば対症療法であるが副作用が小さいハルナールの開発にあたっては、アドレナリンの発見とそのサブタイプについての科学的な知識が研究開発における基礎となっている。1901年に交感神経興奮物質としてアドレナリンが発見され、1948年に交感神経受容体に2種類のサブタイプ ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) の存在が示唆された。これらの存在は、竹中らの学生時代には教科書に掲載され、一般的に習得する知識となっており、このような知識に基づき研究開発は進められた。また1974年に公刊された Langer らの研究成果によって、 $\alpha$  受容体には  $\alpha 1$  受容体と  $\alpha 2$  受容体があり、前者は平滑筋に存在し後者は神経系に存在することも、新用途の探索への重要な契機となった。

図2 アドレナリン $\alpha 1$ 受容体に関連する論文数の推移

(出所) Web of Science にて TS= “alpha1 Adrenergic Receptor” として検索し作成。



前立腺に関する科学的な理解が進展を遂げたのはハルナールの開発が終盤にさしかかり、臨床試験のプロセスに進んでからのことであった。図2はアドレナリン $\alpha 1$ 受容体に関する論文数の推移を示した図である。ハルナールが発明された1980年代前半にはそれほど研究は多くなく、1990年代前半に論文が集中している。1993年には実に211件の論文が発表され、この分野の研究が急速に進展したことが推測できる。これらの論文で多く引用されてい

る論文の上位 10 件を表 1 に示す. 引用数の最も多い (Lowry, Rosebrough, Farr and Randall 1951)<sup>1</sup> を除き, 論文が公刊された 1993 年より 5 年以内に公刊された論文であること, またほとんどがアドレナリン  $\alpha 1$  受容体に関連する論文であることが確認できる.

表 1. 1993 年に公刊されたアドレナリン  $\alpha 1$  受容体関連論文 (1993) における被引用論文上位 10 件 (出所: Web of Knowledge) なお, アドレナリン  $\alpha 1$  受容体に関する論文には番号欄に\* を示す

番号	著者[所属組織], 論文名, 収録雑誌名	1993 年公刊論文(211 本) における引用回数	2014 年末現在の総被引用回数
1	Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ.[Department of Pharmacology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri] (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent., Journal of Biological Chemistry, 193, 1, pp.265-275.	38	308240
2*	Minneman KP [Emory Univ., GA, USA]. (1988) Alpha 1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca <sup>2+</sup> ., Pharmacol Rev., 40, 2, pp.87-119.	36	692
3*	Schwinn DA, Lomasney JW, Lorenz W, Szklut PJ, Fremeau RT, Jr, Yang-Feng TL, Caron MG, Lefkowitz RJ, Cotecchia S. [Duke University] (1990) Molecular cloning and expression of the cDNA for a novel alpha 1-adrenergic receptor subtype.,	24	440

	Journal of Biological Chemistry, 265, 14, pp.8183-8189.		
4*	Lomasney JW, Cotecchia S, Lorenz W, Leung WY, Schwinn DA, Yang-Feng TL, Brownstein M, Lefkowitz RJ, Caron MG. [Duke University Medical Center] (1991) Molecular cloning and expression of the cDNA for the alpha 1A-adrenergic receptor. The gene for which is located on human chromosome 5., Journal of Biological Chemistry, 266, 10, pp.6365-6369.	22	449
5*	Morrow AL, Creese I. (1986) Characterization of alpha 1-adrenergic receptor subtypes in rat brain: a reevaluation of [3H]WB4104 and [3H]prazosin binding., Mol Pharmacol., 29, 4, pp.321-330.	20	512
6	Munson, Peter J., Rodbard, David. (1980) LIGAND: A versatile computerized approach for characterization of ligand-binding systems[National Institutes of Health], Analytical Biochemistry, 107, 1, pp.220-239.	20	9834
7*	Cotecchia S, Schwinn DA, Randall RR, Lefkowitz RJ, Caron MG, Kobilka BK. [Duke University] (1988) Molecular cloning and expression of the cDNA for the hamster alpha 1-adrenergic receptor. Proc Natl Acad Sci USA, 85, 19, pp.7159-7163.	19	575
8*	Han C, Abel PW, Minneman KP. [Emory University School of Medicine, Beijing Medical	19	561

	University] (1987) Alpha 1-adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular Ca <sup>2+</sup> in smooth muscle. <i>Nature.</i> , 24, 329(6137), pp.333–335.		
9*	Minneman KP, Han C, Abel PW. [Emory University School of Medicine] (1988) Comparison of alpha 1-adrenergic receptor subtypes distinguished by chlorethylclonidine and WB 4101., <i>Mol Pharmacol</i> , 33, 5, pp.509–551.	19	349
10*	Perez DM, Piascik MT, Graham RM. [Cleveland Clinic Foundation] (1991) Solution-phase library screening for the identification of rare clones: isolation of an alpha 1D-adrenergic receptor cDNA. <i>Mol Pharmacol.</i> , 40, 6, pp.876–883.	18	362

### 3.2. 開発母体（企業、および大学、研究機関）の研究開発環境

山之内製薬の研究開発環境は 1960 年代に整備された。1962 年、研究所の所長に大阪大学産業科学研究所の村上増雄を招聘した(山之内製薬, 1975)<sup>ii</sup>。設備面では 1964 年に中央研究所の第 1 期工事が完成し、以降第 2 期（1968 年）、第 3 期（1971 年）と増築が進められ、スタッフ部門の拡充が図られた。1970 年代にハルナールの研究開発が始まる前の段階で、中央研究所の研究体制は整っていたと推察される(山之内製薬, 1975)<sup>iii</sup>。村上は、研究領域を循環器と消化器、呼吸器の 3 つに絞り、既存の製法特許を迂回する製法を確立させることを念頭に、研究開発の指揮をとった。いわゆる“ゼロ新”の開発を主導すると共に、独自の医薬品開発を行うための基盤作りを行い、竹中らに対して、実験手法等を習得させるべく、大学への派遣を行った(竹中登一氏ヒヤリング調査より)<sup>iii</sup>。

また、ハルナールの臨床開発を開始するにあたり、竹中は臨床開発部門に異動し、臨床試験を実施した。前述した社内での泌尿器科領域に対する開発優先順位の低さ故に、ハルナールの基礎研究を担当し、ローガンを含めいくつかの創薬の経験を有していた竹中自らが主導することでハルナールの臨床開発を進めた(塚崎 2014)<sup>iv</sup>。

### 3.3. 基礎研究プログラムへのサイエンスの貢献

基礎研究におけるサイエンスの貢献は、3 点ある。

第 1 に、前立腺肥大の治療薬に用途を見出したことには、サイエンスの進展が直接影響している。竹中は文献調査から肥大症患者の排尿障害における  $\alpha$  遮断薬の有効性を示した Caine (1975) の臨床研究<sup>v</sup> などについて情報を入手し、発見したタムスロシン( $\alpha 1$  ブロッカー) を泌尿器系統に活用する可能性を見出した。また、臨床医への聞き取り調査を行い、現状の治療動向を把握することで新しいメカニズムによる医薬品への具体的なニーズを確認し、降圧剤の開発過程で作られていた化合物を、前立腺肥大の治療薬として開発することとなった。

第 2 に、前立腺に分布するアドレナリン受容体のサブタイプについて、進展しつつあった科学的理解を学術文献から学んだ。文献調査の過程で (Edvardsen and Setekleiv 1968)<sup>lvi</sup>によってウサギ、ネコおよびモルモットの膀胱頸部に  $\alpha$  受容体が存在すること、また (Langer 1974) らによって、 $\alpha$  受容体にサブタイプ ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ) があり、薬理的評価から  $\alpha 1$  は平滑筋に、 $\alpha 2$  は神経に分布することが明らかとなった (Barnes et al. 1974)<sup>lvii</sup>。このような受容体についての科学的な理解を活用することで、ハルナールが  $\alpha 1$  に選択的に作用することで前立腺肥大への有効でかつ副作用の少ない治療薬となる予想を立て、動物実験を通じそれを実証することができた。さらに、臨床試験と並行してアカデミアとの共同研究によって作用メカニズムを明らかにする研究も行われた。

第 3 に、企業研究者の教育を通じたサイエンスの貢献である。竹中は、アドレナリン受容体の存在やそのサブタイプについて、学生時代の教育を通じて学んでいる。また入社後も大学に派遣され、薬効評価を行うために必要な実験手法や技術を学んだ。

### 3.4. 臨床研究プログラムへのサイエンスの貢献

臨床研究の段階におけるサイエンスの貢献は以下の二点である。

第 1 に第二相臨床試験を行う際に、当時の日本ではまだ制度化されていなかった二重盲検法を用い、より科学的に厳格な評価基準による臨床研究を設計した点である。当時の日本では、オープンラベルによる臨床試験が一般的であり、大学における医学研究としても基礎研究が重視され、臨床研究が軽視される傾向があった中で先駆的な取り組みであった。こうしたハルナールの臨床研究の成果である ”Use of an  $\alpha 1$ -blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy” (Kawabe et al. 1990)<sup>lviii</sup> は、泌尿器科学分野で最も権威を有する *Journal of Urology* に掲載された。

第 2 に、ハルナールの作用機序の解明について東京大学や Essen 大学との共同研究が進められた (Kunisawa et al. 1985)<sup>lix</sup> 点である。東大医学部泌尿器科との共同研究では、ヒトの



尿道収縮に關与する受容体のサブタイプが $\alpha$ 1受容体であることを、ヒト組織を用いて明らかにした。企業内ではヒト標本の利用ができなかったことも、共同研究を後押しした。Essen 大学医学部との共同研究では、ハルナールの下部尿路選択性メカニズムを明らかにすることができた。

## 4. 医薬品が与えた影響

### 4.1. 医薬品の経済効果

ハルナールは1993年に日本で発売開始され、2014年現在では世界60カ国以上で発売されている(医薬品インタビューフォーム ハルナール)<sup>h</sup>。ピーク時の売上高は32億ドル(2009年)であった。図3に、ハルナール(アステラス製薬)およびフローマックス(ベーリンガー)の売上を示す。2009年の合計3262百万米ドルをピークに、その後減少している。特許切れに伴う後発薬の参入の影響だと考えられるので、ハルナールの有効成分(塩酸タムスロシン)自体の利用は減少していないと考えられる。

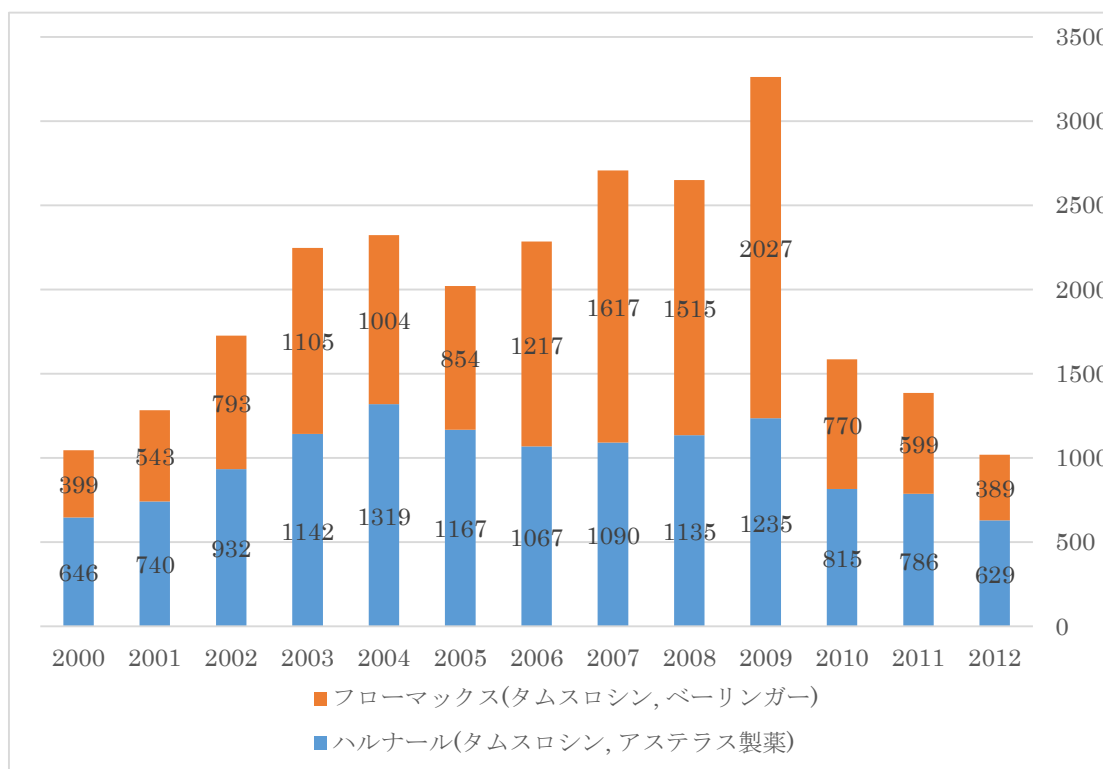


図3. ハルナールおよびフローマックスの世界全体の売上 (出所: 「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレイン事業部 [単位: 100 万米ドル])

## 4.2. 医薬品の患者へのインパクト

ハルナール発売前の前立腺肥大に伴う排尿障害の治療法は、肥大した前立腺を切除する外科的治療が主流であったが、ハルナールによりその治療法は内科的治療法に大きく転換した。当時の内科的治療法としては、抗男性ホルモン療法が行われていたが、効果の発現に長期間（半年以上）を要し、副作用（性的機能低下など）もあった。

ハルナールの効果は2週間以内に現れ、選択制が高いために起立性障害（めまい・立ちくらみ）などの副作用も少なかったため、またその徐放製剤化を行ったことで、1日1回の処方済み、前立腺肥大の治療法を一変させる薬剤となった。図4に示すように、1993年のハルナール発売後、より多くの患者がハルナールを用いた治療を受けるようになった。一方、前立腺切除外科手術の件数は減少している。

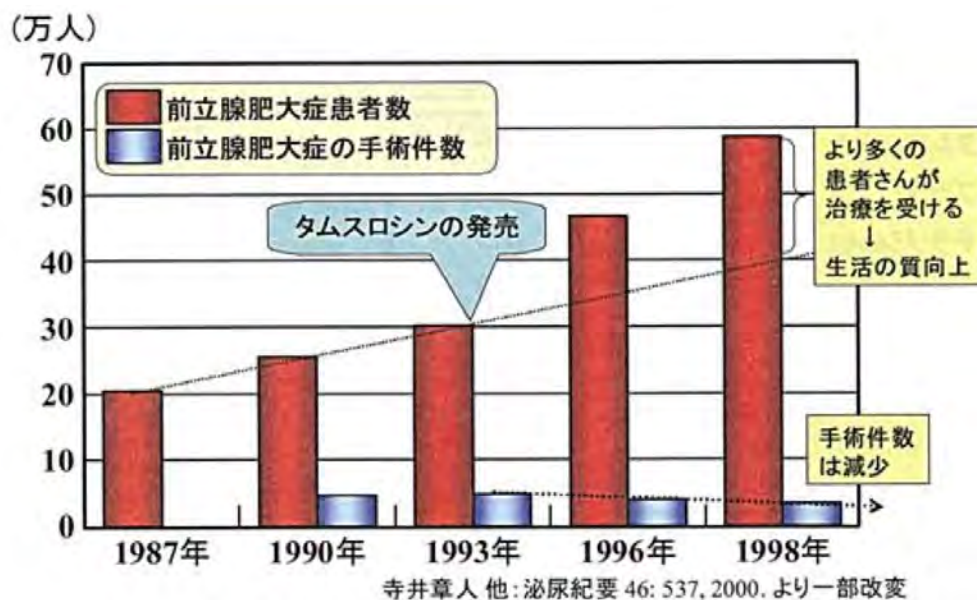


図4. 日本における前立腺肥大症患者数と手術件数の推移(引用 (竹中 et al. 2008)<sup>ixi</sup>)

### 4.3. 外部組織との競争状況（上市前と上市後の競争）

ハルナールは前立腺選択性のある $\alpha 1$ 遮断薬としては世界初の製品であった。前臨床段階では、プラゾシンやフェントラミンなど既存の $\alpha 1$ ブロッカーとの比較を行い、ハルナールは血圧に対して影響が少ないことが確認された(竹中 1995)<sup>lxii</sup>。ハルナールよりも後に開発された $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1D$ ブロッカーとしてはフリバス（旭化成ファーマ）、ユリーフ（第一三共、キッセイ）がある(『医療医薬品ハンドブック』)<sup>lxiii</sup>。近年の処方では、 $\alpha 1$ 遮断薬と、男性ホルモンの働きを弱める $5\alpha$ 還元酵素阻害薬を併用することが多くなってきている(『平成調剤薬局』)<sup>lxiv</sup>。

図 4 および図 5 は前立腺肥大症に用いられる $\alpha 1$ ブロッカーの売上高およびシェアを有効成分別に示した図である。ハルナール（塩酸タムスロシン）はこの市場を作ったファースト・イン・クラスの製品であると共に、トップシェアのベスト・イン・クラスの製品であることがわかる。

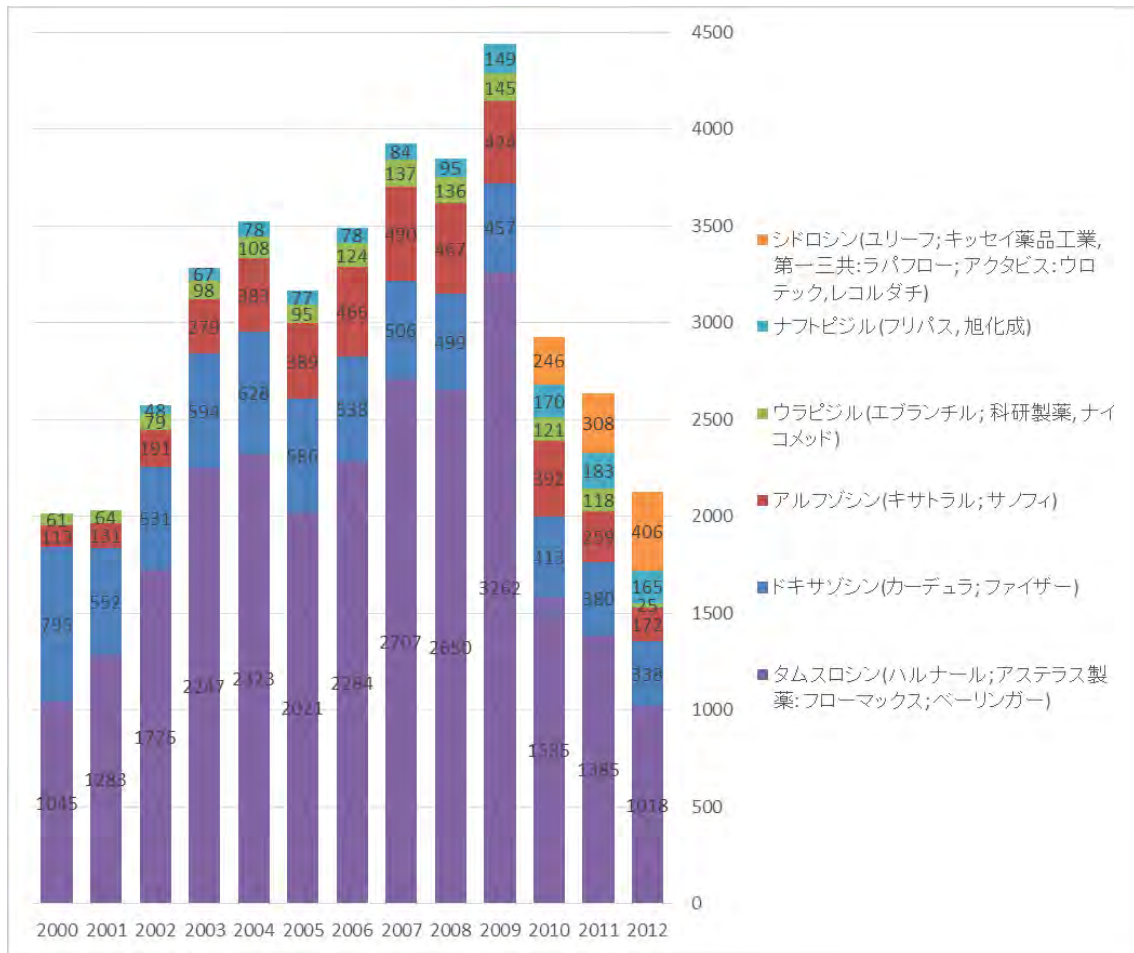


図4 α1ブロッカーの世界市場売上高推移（有効成分別）（出所、「Pharma Future」セジテム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレン事業部 [単位: 100万米ドル])

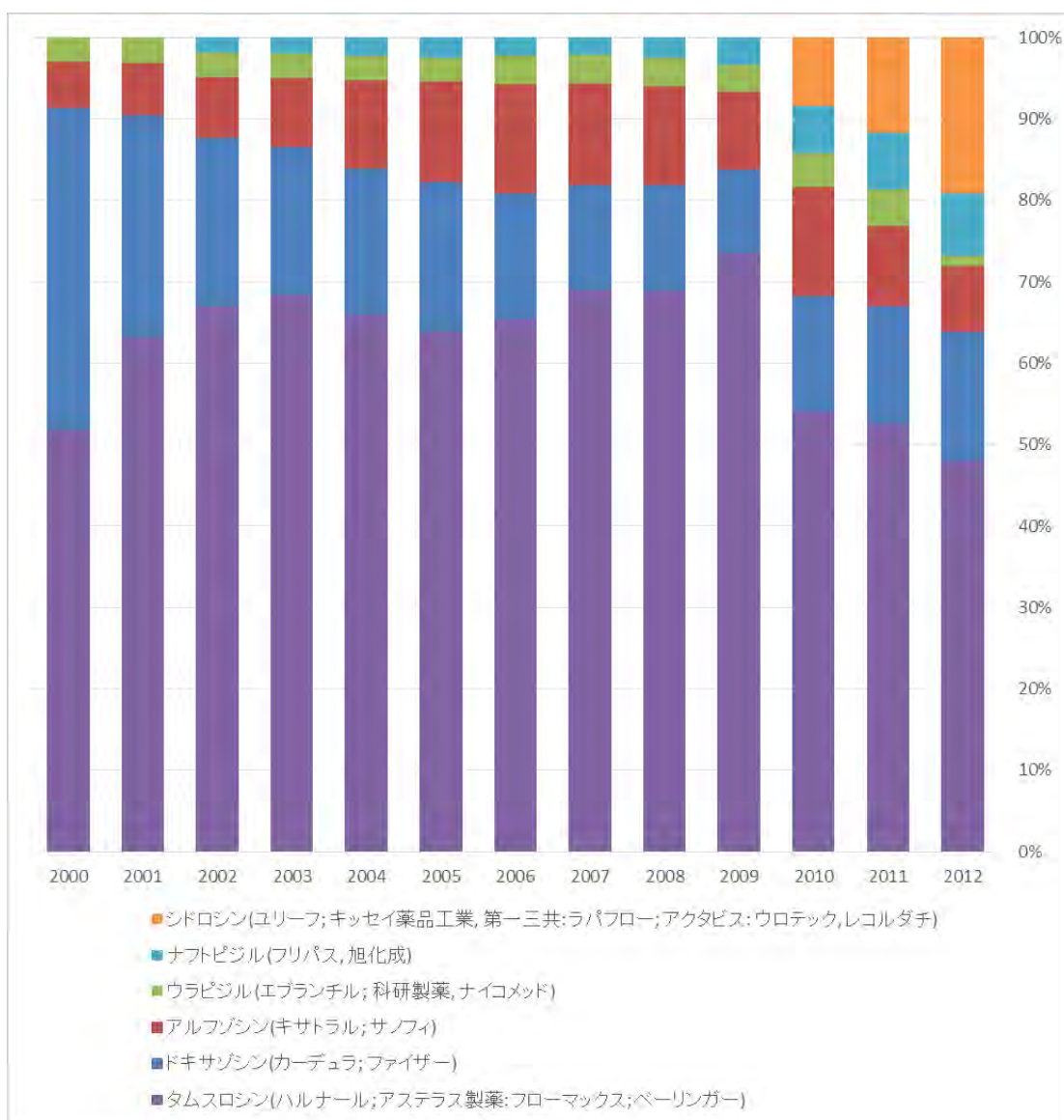


図5 α1 ブロッカーの世界市場売上シェア推移（有効成分別）（出所、「Pharma Future」セジデム・ストラテジックデータ(株)ユート・ブレン事業部）

## 5. おわりに

ハルナール(塩酸タムスロシン)の研究開発の特徴として、以下の点が挙げられる。

- (1) ハルナールは前立腺選択性のある $\alpha 1$ 遮断薬としては世界初の製品であり、そのために起立性障害(めまい・立ちくらみ)などの副作用も少なく、またその徐放製剤化を行ったことで、1日1回の処方済み、前立腺肥大の治療法を一変させる薬剤となった。ファースト・イン・クラスの製品であると共に、トップシェアのベスト・イン・クラスの製品となった。
- (2) ハルナールは、当初は強力な $\alpha 1$ 受容体遮断を行う抗高血圧薬の創製を目指して行った研究開発の成果であったが、期待されたような降圧作用はなく、その新たな用途を探索することで実現した医薬品である。新たな用途の探索においては、 $\alpha$ 遮断薬が前立腺肥大症患者の排尿障害緩和に有効であることを示した臨床研究の成果が重要な役割を果たした。また、 $\alpha$ 受容体には $\alpha 1$ 受容体と $\alpha 2$ 受容体があり、前者が平滑筋に存在し、後者は神経系あるいは節前繊維に存在するという先行研究から、塩酸タムスロシンの選択性が高く、副作用が少ないことも示唆された。
- (3) 新たな排尿障害治療薬は、社内研究分野として選択されていた分野(循環器、消化器及び呼吸器)とは適合せず、結果「闇研究」として研究開発が行われた。社内MRからの情報提供および泌尿器科医などへの聞き取り調査を行うことで、市場における排尿障害治療薬のニーズを把握し、かつ動物試験によりハルナールの有効性を証明することで臨床開発への社内承認を得ることができた。
- (4) 産学連携を活用することで、ヒトでの有効性の確認を行うと共に、作用機序の特定(何故排尿障害の治療に選択的に効果を持つのか)を行った。排尿障害に対するハルナールのヒトでの有効性を確認する過程では、東京大学との共同研究を行うことでヒト標本を用いた試験を実施することができた。また、ハルナールの作用機序を特定する過程ではEssen大学との共同研究が重要な役割を担った。
- (5) 排尿障害は自覚症状の改善が有効性を把握する上での重要な因子であることから、日本の臨床研究としては先んじて、プラセボ対照二重盲検法での臨床試験を第二相臨床試験以降実施した。

## Appendix 1. 文献の把握

### 1.1. 発明・開発に直接的に対応した基本特許

ハルナールの基本物質特許は、1980年2月出願された「スルファモイル置換フエネチルアミン誘導体」である。

<日本特許>

公開(JPA) 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	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
昭56-110665 1981/9/1	山之内製薬株式会社 今井一夫, 新形邦宏, 藤倉峻, 橋本真一, 竹 中登一	スルファモイル置換フエ ネチルアミン誘導体		昭55-14382 1980/2/8	昭62-52742 1987/11/6	1443699
昭62-114952 1987/5/26	山之内製薬株式会社 藤倉峻・新形邦宏	置換フエネチルアミン誘 導体の製造法		昭60-254326 1985/11/13	平1-37391 1989/8/7	
昭62-9 1987/1/6	山之内製薬株式会社 福井宗夫・戸室光司・増 山茂・梶山篤司・彦坂民 夫	持続放出性複合単位製 剤		昭61-49451 1986/3/6	平7-72129 1995/8/2	

<米国特許>

公告番号	出願人/発明者	特許名	優先日	出願日	公開日
US4373106A	Takashi Fujikura, Shinichi Hashimoto, Kazuo Imai, Kunihiro Niigata, Toichi Takenaka	Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives and process of producing them	1980/2/8	1981/2/4	1983/2/8
US4558156A	Takashi Fujikura, Shinichi Hashimoto, Kazuo Imai, Kunihiro Niigata, Toichi Takenaka	Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives	1980/2/8	1984/7/18	1985/12/10
US4703063A	Takashi Fujikura, Shinichi Hashimoto, Kazuo Imai, Kunihiro Niigata, Toichi Takenaka	Sulfamoyl substituted phenethylamine derivatives and process of producing them	1980/2/8	1985/7/18	1987/10/27
US4731478A	Takashi Fujikura, Kunihiro Niigata	Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives, their preparation, and pharmaceutical compositions, containing them	1980/2/8	1985/11/27	1988/3/15
US4761500A	Takashi Fujikura, Kunihiro Niigata	Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives, their preparation, and pharmaceutical compositions, containing them	1980/2/8	1986/2/10	1988/8/2
US4868216A	Takashi Fujikura, Shinichi Hashimoto, Kazuo Imai, Kunihiro Niigata, Toichi Takenaka	Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives and process of producing them	1980/2/8	1989/2/14	1989/9/19
US4987152A	Takashi Fujikura, Shinichi Hashimoto, Kazuo Imai, Kunihiro Niigata,	Use of sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives in treatment of lower urinary tract dysfunction	1980/2/8	1989/11/13	1991/1/22
US5391825A	Takashi Fujikura, Kunihiro Niigata	Sulfamoyl substituted phenethylamine intermediates	1980/2/8	1993/12/28	1995/2/21
US5447958A	Takashi Fujikura, Kunihiro Niigata	Sulfamoyl-substituted phenethylamine derivatives, their preparation, and pharmaceutical compositions, containing them	1980/2/8	1994/9/28	1995/9/5



## 1.2. 基本特許から派生した用途特許

公開(JPA) 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	公告(JPB) 公告日	特許(B2) 登録日
WO2003/009 851		口腔内速崩壊錠用徐放 性微粒子含有組成物お よびその製造法	2001/7/27(米国)	2003-515224		4019374
2003/2/6	篠田達輝・真栄田篤・伊 藤直樹・水本隆雄・山崎 繁・高石勇希			2002/7/25		2007/10/5
WO2003/103 659		過活動膀胱治療剤		2004-510778		4466370
2003/12/18	リアン・ファン・ミーテラ ン, ニコ・J・フィッ シャー, 梶井寛, 滝口啓			2003/6/5		2010/3/5

## 1.3. 発明の内容を最初に記述した科学技術文献（基本論文）

ハルナールの特性・特徴を包括的に記述した最初の文献として、1984年に公刊された以下の文献が挙げられる。

Takenaka, T, Honda, K., Fujikura, T., Niigata, K., Tachikawa, S., Inukai, N.(1984), “New sulfamoylphenethylamines, potent alpha-1-adrenoceptor antagonists”, Journal of Pharmacy and Pharmacology., 36 (8), pp. 539-542.

## 1.4. 医薬品の発明・開発課程を総合的に記述した文献

学術文献としてハルナールの研究開発過程が総合的に記述された文献として、(竹中 1995)が挙げられ、ハルナールの開発までに至る研究過程を時系列に沿って記述している。

竹中登一・藤倉峻・本田一男・浅野雅晴・新形邦宏（1995）「新規α1受容体遮断薬，塩酸タムスロシンの研究開発」『薬学雑誌』115(10)，pp.773-789。

## Appendix 2. 引用分析

### 2.1 基本特許の後方引用分析

基本特許 (US4373106) では 9 件の特許が引用されている。また、自社引用は US4217305 の 1 件である。

特許番号	出願日	公開日	特許出願人	特許名	自社引用
US3701808 *	1971/5/11	1972/10/31	Allen & Hanburys Ltd	Phenylethanolamines	
US3711545 *	1971/2/23	1973/1/16	Smith Kline French Lab	Alpha-aminoalkyl-4-hydroxy-3-sulfamoylaminobenzyl alcohols	
US3723524 *	1970/5/11	1973/3/27	Pfizer	Polar-substituted propanolamines as anti-angina and anti-hypertensive agents	
US3860647 *	1973/8/20	1975/1/14	Smithkline Corp	[60 -Aminomethyl-4-hydroxy-3-sulfamyl-benzyl alcohols and 4-hydroxy-3-sulfamyl phenethylamines	
US3878212 *	1973/7/5	1975/4/15	Clemens Rufer	Blood sugar lowering sulfamoyl pyrimidines and asymmetrical carbon atom	
US4038314 *	1974/3/21	1977/7/26	Boehringer Ingelheim GmbH	1-Hydroxy-1-[(4'-hydroxy-3'-aminosulfonamido)-phenyl]-2-amino-ethanes and salts	
US4137328 *	1978/1/27	1979/1/30	Pfizer Inc.	Phenyl-alkanolamine, alkylamine and $\alpha$ -aminoalkyl ketone derivatives as heart stimulants	
US4140713 *	1978/1/31	1979/2/20	Allen & Hanburys Limited	Phenylethanolamine therapeutic agents	
US4217305 *	1978/9/27	1980/8/12	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.	Phenylethanolamine derivatives	*

### 2.2 基本論文の後方引用分析

基本論文では 20 件引用されている。うち自己引用は 3 件である。

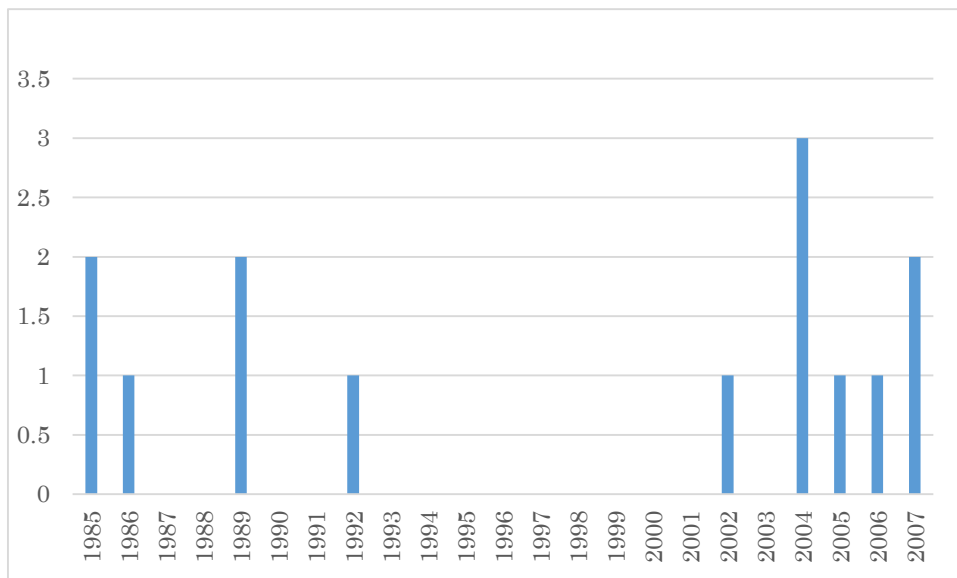
参照文献	引用目的
Asano, M; Hashimoto, H; Nakashima, M 1983. Affinities For Alpha-Adrenoceptor And Beta-Adrenoceptor Subtypes Of YM-09538, A New Combined Alpha-Adrenoceptor And Beta-Adrenoceptor Antagonist, By Radioligand Binding Assay, Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie, 262, 1, pp.36-46.	当該研究に先行している従来の技術の説明
Awan, NA; Miller, RR; Miller, MP; Specht, K; Vera, Z; Mason, DT 1978. Clinical Pharmacology And Therapeutic Application Of Prazosin In Acute And Chronic Refractory Congestive Heart-Failure - Balanced Systemic Venous And Arterial Dilation Improving Pulmonary Congestion And Cardiac-Output, American Journal Of Medicine, 65, 1, pp.146-154.	当該研究に先行している従来の技術の説明
Blakeley, AGH; Summers, RJ 1977. Effects Of Labetalol (AH5158) On Adrenergic Transmission In Cat Spleen, British Journal Of Pharmacology, 59, 4, pp.643-650.	類似医薬品に係る説明
Brittain, RT; Levy, GP 1976. Review Of Animal Pharmacology Of Labetalol, A Combined Alpha Adrenoceptor-Blocking And Beta Adrenoceptor-Blocking Drug, British Journal Of Clinical Pharmacology, 3, 4, pp.681-694.	類似医薬品に係る説明
Clifton, JE; Collins, I; Hallett, P; Hartley, D; Lunts, LHC; Wicks, PD 1982. Arylethanolamines Derived From Salicylamide With Alpha-Adrenoceptor And Beta-Adrenoceptor Blocking Activities - Preparation Of Labetalol, Its Enantiomers, And Related Salicylamides, Journal Of Medicinal Chemistry, 25, 6, pp.670-679.	当該研究に先行している従来の技術の説明
Drew, GM 1978. Pharmacological Characterization Of Presynaptic Alpha-Adrenoceptors Regulating Cholinergic Activity In Guinea-Pig Ileum, British Journal Of Pharmacology, 64, 2, pp.293-300.	当該研究に先行している従来の技術の説明
Easson, LB; Stedman, E 1933. Studies On The Relationship Between Chemical Constitution And Physiological Action. V. Molecular Dissymmetry And Physiological Activity., Biochemical Journal, 27, pp.1257-1266.	既存研究レビューに係る文献
Fujikura, T; Niigata, K; Hashimoto, S; Imai, K; Takenaka, T 1982. Studies On Benzenesulfonamide Derivatives With Alpha-Adrenergic And Beta-Adrenergic Antagonistic And Antihypertensive Activities, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 30, 11, pp.4092-4101.	当該研究に先行している従来の技術の説明
Grisar, JM; Claxton, GP; Bare, TM; Dage, RC; Cheng, HC; Woodward, JK 1981. Salicylamide Derivatives Related To Medroxalol With Alpha-Adrenergic And Beta-Adrenergic Antagonist And Antihypertensive Activity, Journal Of Medicinal Chemistry, 24, 3, pp.327-336.	当該研究に先行している従来の技術の説明

Gulati, OD; Parikh, HM; Raghunat, PR 1973. Further Studies On Alpha-Adrenoceptor Blocking Action Of Beta-Adrenoceptor Blocking Agents, <i>European Journal Of Pharmacology</i> , 22, 2, pp.196-205.	既存研究レビューに係る文献
Gulati, OD; Gokhale, SD; Parikh, HM; Udawadia, BP; Krishnam, VS 1969. Evidence For A Sympathetic Alpha Receptor Blocking Action Of Beta Receptor Blocking Agents, <i>Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics</i> , 166, 1, pp.35-&.	当該研究に先行している従来技術の説明
Imai, Y; Himori, N; Taira, N 1977. Cardio-Hemodynamic Effects Of SKF 24260, D 600, Diltiazem, Dilazep, And Trimetazidine In Dog, <i>Japanese Heart Journal</i> , 18, 1, pp.120-131.	当該研究に先行している従来技術の説明
Patil, PN 1968. Steric Aspects Of Adrenergic Drugs .8. Optical Isomers Of Beta Adrenergic Receptor Antagonists, <i>Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics</i> , 160, 2, pp.308-&.	既存研究レビューに係る文献
Patil, PN; Lapidus, JB; Tye, A 1970. Steric Aspects Of Adrenergic Drugs, <i>Journal Of Pharmaceutical Sciences</i> , 59, 9, pp.1205-&.	当該研究に先行している従来技術の説明
Patil, PN; Miller, DD; Trendelenburg, U 1974. Molecular Geometry And Adrenergic Drug Activity, <i>Pharmacological Reviews</i> , 26, 4, pp.323-392.	当該研究に先行している従来技術の説明
Prichard, BN; Gillam, PMS 1969. Treatment Of Hypertension With Propranolol, <i>British Medical Journal</i> , 1, 5634, pp.7-&.	当該研究に先行している従来技術の説明
Tachikawa, S; Takenaka, T 1973. Pharmacological Studies On 1-(7-Indenyl)-3-Isopropylaminopropan-2-Ol Hydrochloride (YB-2), A New Beta-Adrenergic Blocking-Agent, <i>Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie</i> , 202, 1, pp.79-92.	疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Takenaka, T; Shiono, K; Honda, K; Asano, M; Miyazaki, I; Maeno, H 1982. Antihypertensive And Adrenoceptor Blocking Properties Of New Sulfonamide-Substituted Phenylethylamines, <i>Clinical And Experimental Hypertension</i> , 4, 1-2, pp.125-137.	疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述
Takenaka, T; Asano, M; Berdeaux, A; Giudicelli, JF 1982. Adrenoceptor Blocking, Hemodynamic And Coronary Effects Of YM-09538, A New Combined Alpha-Adrenoceptor And Beta-Adrenoceptor Blocking Drug, In <i>Anesthetized Dogs</i> , <i>European Journal Of Pharmacology</i> , 85, 1, pp.35-50.	疾患を治療するための医薬品の標的や作用機序に関する記述

### 2.3. 基本特許の前方引用分析

基本特許 (US4373106) を引用した文献は全部で 14 件であった。うち、山之内製薬による自己引用は 5 件であった。特許公開直後の引用は、すべて山之内製薬によるものである。その後、1992 年に Alicon Lab 社が 1 件引用している。他者による引用が増加するのは 2000 年代である。2004 年には韓国の製薬企業である保寧製薬株式会社 (BORYUNG PHARM CO LTD) が 2 件引用している。

- 年次引用数の推移



- 主な引用元組織（全期間）

引用元組織	件数
YAMANOUCI PHARM CO LTD	5
BORYUNG PHARM CO LTD	2
CJ CORP	2
UNIV DUKE	2
ALCON LAB INC	1
DIVIS LAB LTD	1
HOVIONE FARMACIENCIA SA	1
HOVIONE INTER AG	1
HOVIONE INTER LTD	1
TURNER C R	1

- 年ごとの引用組織推移

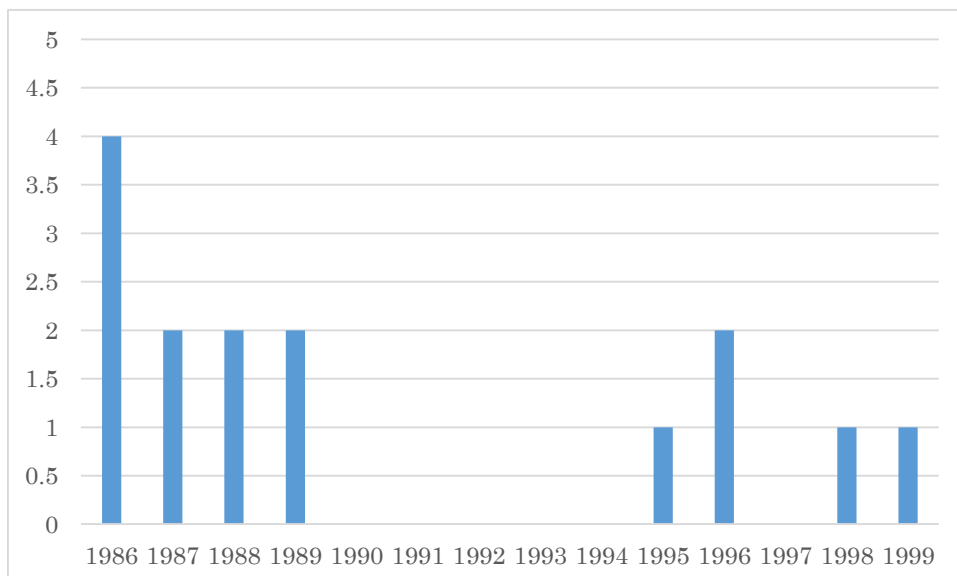
	YAMANOUCHI PHARM CO LTD	BORYUNG PHARM CO LTD	CJ CORP	UNIV DUKE	ALCON LAB INC	DIVIS LAB LTD	HOVIONE FARMACIE NCIA SA	HOVIONE INTER AG	HOVIONE INTER LTD	TURNER C R
1985	2									
1986	1									
1989	2									
1992					1					
2002				1						
2004		2	1							
2005						1				
2006			1							
2007				1			1	1	1	1

2.4 基本論文の前方引用分析

前方引用

基本論文を引用した文献は全部で 15 件であった。うち、山之内製薬による自己引用は 2 件であった。

- 年次引用数の推移



- 主な引用元組織（全期間）

引用元組織	件数
NATL UNIV IRELAND UNIV COLL DUBLIN	4
MATER MISERICORDIAE HOSP	2
YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD	2
MALESCI SPA	2
Niigata Coll Pharm	2
FUKUYAMA UNIV	1
Metropolitan Univ 10	1
Natl Autonomous Univ Mexico	1

- 年ごとの引用組織

組織名/公刊年	1986	1988	1989	1995	1996	1998	1999
MATER MISERICORDIAE HOSP					2		
NATL UNIV IRELAND UNIV COLL DUBLIN					2		
YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD	1			1			
FUKUYAMA UNIV			1				
MALESCI SPA		1					
Metropolitan Univ 10							1
Natl Autonomous Univ Mexico							1
Niigata Coll Pharm						1	
UNIV CALIF SAN DIEGO	1						

## 参考文献

- Barnes, E. M., Langer, S. Z., & Weiner, N. (1974). Release of norepinephrine and dopamine- $\beta$ -hydroxylase by nerve stimulation. I. Role of neuronal and extraneuronal uptake and of alpha presynaptic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 190(3), 431-450.
- Caine, M., Pfau, A., & Perlberg, S. (1976). The Use of Alpha - adrenergic Blockers in Benign Prostatic Obstruction. *British journal of urology*, 48(4), 255-263.
- Minneman, K. P. (1988). Alpha 1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca<sup>2+</sup>. *Pharmacological reviews*, 40(2), 87-119.
- Takenaka, T. (2010), "Legends in Urology", *The Canadian Journal of Urology*, 17(5).
- 浅野雅晴・竹中登一 (2010) 「前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬—ハルナール」『実験医学』 28(18), pp.3035-3040。
- アステラス株式会社「医薬品インタビューフォーム ハルナール D 錠」。
- 須藤勝美・竹中登一 (1993) 「老人診療の進め方—前立腺肥大症をめぐる  $\alpha$  受容体サブタイプについて」『新薬と治療』 43(4), p.15。
- 高橋知宏(2007) 「フリバスとハルナールとユリーフ」  
[http://hinyoukika.cocolog-nifty.com/bph/2007/01/post\\_3934.html](http://hinyoukika.cocolog-nifty.com/bph/2007/01/post_3934.html)。
- 竹中登一・藤倉峻・本田一男・浅野雅晴・新形邦宏 (1995) 「新規  $\alpha$  1 受容体遮断薬, 塩酸タムスロシンの研究開発」『薬学雑誌』 115(10), pp.773-789.
- 竹中登一 (2011) 「創薬から経営へ」『ファルマシア』 47(4), pp291-293.
- 迫 (2006) 「創薬・創剤研究の現状と問題点：製剤」万有生命科学振興国際交流財団シンポジウム  
[http://www.banyu-zaidan.or.jp/banyu\\_oldsite/symp/about/symposium\\_2006/seizai/sako.pdf](http://www.banyu-zaidan.or.jp/banyu_oldsite/symp/about/symposium_2006/seizai/sako.pdf)
- 『日経バイオビジネス』(2001) 「ゲノム創薬に 500 億円を投入 「本気」を内外に宣言」, 2001 年 10 月号, pp.84-88。
- 日本製薬工業協会 (年不明) 「排尿障害を改善し, QOL に貢献する名薬」『R&D Update』 No.07, [http://www.jpma.or.jp/jpmalib/update/07\\_sub05.html](http://www.jpma.or.jp/jpmalib/update/07_sub05.html) , 2008 年 3 月 10 日閲覧。

野口照久 (1995) 「前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬 塩酸タムスロシンの開発研究」『薬学雑誌』 31(5), pp.523-524。

藤倉峻 (1994) 「アドレナリン受容体遮断薬とキラリティー」『薬学雑誌』 pp.1295-1297。

藤倉峻 (1995) 「排尿障害治療薬タムスロシンの発見と開発研究」『化学と工業』 48(9), pp.1060-1062。

平成調剤薬局 (2013) 「前立腺肥大症における主な  $\alpha$  1 遮断薬および 5  $\alpha$  還元酵素阻害薬の使用状況」 [http://www.heisei-ph.com/pdf/H25.2.21\\_y.pdf](http://www.heisei-ph.com/pdf/H25.2.21_y.pdf)

山之内製薬 (1975) 『山之内製薬 50 年史』

---

i アステラス株式会社 「医薬品インタビューフォーム ハルナール D 錠」, p.1。

ii Sarma AV , Jacobson DJ , McGree ME , Roberts RO , Lieber MM , Jacobsen SJ (2005) "A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997.", The Journal of urology, 173, 6, pp.2048-2053.

iii Edvardsen, P., & Setekleiv, J. (1968). "Distribution of Adrenergic Receptors in the Urinary Bladder of Cats, Rabbits and Guinea - Pigs" . Acta pharmacologica et toxicologica, 26(5), 437-445.

iv 竹中他 (1995), p.774。

v 竹中他 (1995), p.776。

vi 竹中他 (1995), p.776。

vii Barnes, Langer and Weiner (1974)。

viii 竹中他 (1995), p.776

ix 竹中他 (1995), p.774

x 竹中他 (1995), p.786, Minneman (1988)。

xi 医薬品インタビューフォーム 前立腺肥大症の排尿障害改善剤 ハルナール D 錠 0.1mg  
ハルナール D 錠 0.2mg Harnal D Tablets 0.1mg・0.2mg



---

xii 竹中登一氏インタビュー (2012年5月18日)。

xiii 竹中登一・藤倉峻・本田一男・浅野雅晴・新形邦宏 (1995) 「新規 $\alpha$ 1受容体遮断薬, 塩

酸タムスロシンの研究開発」『薬学雑誌』115(10), pp.773-789.

xiv 竹中登一 (2011) 「創薬から経営へ」『ファルマシア』47(4), pp.291-293

xv 竹中登一 (2015) 前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬タムスロシン(ハルナール)の創薬,  
医学のあゆみ, 252, 4, pp.323-325.

xvi 山之内製薬 (1975), p.300.

xvii 竹中登一・藤倉峻・本田一男・浅野雅晴・新形邦宏 (1995) 「新規 $\alpha$ 1受容体遮断薬,  
塩酸タムスロシンの研究開発」『薬学雑誌』115(10), pp.773-789.

xviii 本田一男 (2006) “塩酸タムスロシン発明秘話”, 化学と教育, 54, 3, pp.134-137.

xix 本田一男 (2006) “塩酸タムスロシン発明秘話”, 化学と教育, 54, 3, pp.134-137.

xx 本田一男 (2006) “塩酸タムスロシン発明秘話”, 化学と教育, 54, 3, pp.134-137.

xxi 本田一男 (2006) “塩酸タムスロシン発明秘話”, 化学と教育, 54, 3, pp.134-137.

xxii 浅野・竹中 (2010) p.3036

xxiii Caine M, Raz S, Zeigler M. (1975) "Adrenergic and cholinergic receptors in the  
human prostate, prostatic capsule and bladder neck", British Journal of Urology, 47, 2,  
pp.193-202.

xxiv Langer, Salomón Z. (1974) "Presynaptic regulation of catecholamine release",

Biochemical Pharmacology, 23, 13, pp.1793-1800.

xxv 塚崎朝子 (2014) サムライたちのクスリ PART II 「ニッポン発の創薬」を目指して  
第2回 タムスロシン塩酸塩, メディカルアサヒ, pp.74-77.

xxvi 本田一男 (2006) “塩酸タムスロシン発明秘話”, 化学と教育, 54, 3, pp.134-137.

- 
- xxvii Honda K, Miyata-Osawa A, Takenaka T. (1985) "alpha 1-Adrenoceptor subtype mediating contraction of the smooth muscle in the lower urinary tract and prostate of rabbits.", *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 330, 1, pp.16-21.
- xxviii 竹中 (2011), p.292
- xxix Kunisawa Y, Kawabe K, Niijima T, Honda K, Takenaka T. (1985) "A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra.", *The Journal of Urology*, 134, 2, pp.396-398.
- xxx Honda, K., Nakagawa, C. (1986) Alpha-1 adrenoceptor antagonist effects of the optical isomers of ym-12617 in rabbit lower urinary-tract and prostate, *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 239, 2, pp.512-516.
- xxxi 竹中登一氏インタビュー (2012年5月18日), 浅野・竹中 (2010) p.3036
- xxxii 本田一男 (2006) "塩酸タムスロシン発明秘話", *化学と教育*, 54, 3, pp.134-137.
- xxxiii Sudo K, Inagaki O, Asano M. (1990), *The Japanese Journal of Pharmacology*, 52, Suppl., p.131
- xxxiv Yamada, S., Suzumi, M., Tanaka, C., Mori, R., Kimura, R., Inagaki, O., Honda, K., Asano, M., Takenaka, T., Kawabe, K. (1994) Comparative-Study On Alpha(1)-Adrenoceptor Antagonist Binding In Human Prostate And Aorta, *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 21, 5, pp.405-411.
- xxxv Hoffman B.B., Lefkowitz R. J., "Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Eighth ed.)," Pergamon Press, 1990, p.221
- xxxvi 新谷富士雄, 林正弘, 花野学 (1978) "塩酸プラゾシンの血漿濃度推移と薬効・自覚症", *臨床と研究*, 55, pp.4037-4044.
- xxxvii 迫(2006), p.2, 西浦・水本 (2008)。
- xxxviii 竹中登一 (2015) 前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬タムスロシン(ハルナール)の創

---

薬, 医学のあゆみ, 252, 4, pp.323-325.

xxxix河邊香月, 上野精, 滝本至得, 阿曾佳郎, 加藤仁, 北川龍一 (1990) 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する YM617 の至適用量設定試験. 泌尿器外科, 3, pp.1247-59.

xl Kawabe, K., Ueno, A., Takimoto, Y., Aso, Y., Kato, H, and YM617 clinical study group. (1990) "Use of an  $\alpha$ 1-blocker YM617, in the treatment of benign-prostatic hypertrophy.", Journal of Urology, 144, pp.908-912.

xli 竹中登一氏インタビュー (2012年5月18日), 浅野・竹中 (2010) pp.3038-3039.

xlii竹中登一・藤倉峻・本田一男・浅野雅晴・新形邦宏 (1995) 「新規 $\alpha$ 1受容体遮断薬, 塩酸タムスロシンの研究開発」『薬学雑誌』115(10), pp.773-789.

xliii河邊香月, 上野精, 滝本至得, 阿曾佳郎, 加藤仁, 北川龍一, 今村一男, 大島博幸, 東間紘, 田崎寛, 小磯謙吉, 東原英二, 本間之夫, 斎藤功, 西古靖, 横山正夫, 藤戸収作, 高橋悟, 仁藤博, 鈴木明, 原慎, 藤田公生, 河村毅, 磯部英行, 川添和久, 田中徹, 川地義雄, 岩田真二, 山口千美, 高須秀彦, 諸角誠人, 桧垣昌夫, 丸山邦夫, 安藤正夫, 高木健太郎, 水尾敏之, 和久井守, 酒井邦彦, 中沢速和, 合谷信行, 奥村敏子, 巴ひかる, 橘政昭, 多胡紀一郎, 根本良介, 中野優, 鈴木明彦, 永江浩史, 神林知幸, 畑昌宏, 鶴田敦 (1991) 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する YM617 の臨床評価. 泌尿器外科, 4, pp.231-242

xliv 吉田 修, 竹内 秀雄, 飛田 収一, 岡田 謙一郎, 秋野 裕信, 磯松 幸成, 福山 拓夫, 眞田 俊吾, 上田 眞, 松尾 光雄, 渡辺 仁, 林田 英資, 友吉 唯夫, 新井 豊, 岡部 達士郎, 小松 洋輔, 高橋 陽一, 中村 健一, 井上 均, 糸川 嘉則 (1991) "下部尿路通過障害患者に対する YM617 の長期投与における有効性および安全性" 泌尿器科紀要, 37, 4, pp.421-429.

xlvi Taguchi, K., Saitoh, M., Sato, S., Asano, M., Michel, M.C. (1997) "Effects of

---

tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280 (1), pp.1-5.

xlvi Takenaka (2010) p.5345。

xlvii 須藤・竹中 (1993), Takenaka(2010)p.5345。

xlviiii 塚崎朝子 (2014) サムライたちのクスリ PART II 「ニッポン発の創薬」を目指して 第2回 タムスロシン塩酸塩, *メディカルアサヒ*, pp.74-77.

xliv 医薬品インタビューフォーム ハルナール D 錠 0.1mg/0.2mg/ Harnal D Tablets 0.1mg/0.2mg

<sup>1</sup> LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ. (1951)

Protein measurement with the Folin phenol reagent., *Journal of Biological Chemistry*, 193, 1, pp.265-275.

li 山之内製薬 (1975), p.149。

lii 山之内製薬 (1975), p.261。

liii 竹中登一氏インタビュー (2012年5月18日)。

liiii 塚崎朝子 (2014) サムライたちのクスリ PART II 「ニッポン発の創薬」を目指して 第2回 タムスロシン塩酸塩, *メディカルアサヒ*, pp.74-77.

liv CAINE, Marco., RAZ, SHLOMO., ZEIGLER, MARCIA. (1975) Adrenergic and Cholinergic Receptors in the Human Prostate, Prostatic Capsule and Bladder Neck, *British Journal of Urology*, 47, 2, pp.193-202.

lv Edvardsen, P. and Setekleiv, J. (1968) "Distribution of Adrenergic Receptors in the Urinary Bladder of Cats, Rabbits and Guinea-Pigs", *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 26, 5, pp.437-445.

lvii Barnes, E. M., Langer, S. Z., & Weiner, N. (1974). Release of norepinephrine and dopamine-β-hydroxylase by nerve stimulation. I. Role of neuronal and extraneuronal

---

uptake and of alpha presynaptic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 190(3), 431-450.

lviii Kawabe, K., Ueno, A., Takimoto, Y., Aso, Y., Kato, H. (1990) Use of an  $\alpha$ 1-blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy, *Journal of Urology*, 144 (4), pp. 908-911.

lix Kunisawa Y, Kawabe K, Niijima T, Honda K, Takenaka T (1985) "A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra.", *The Journal of Urology*, 134, 2, pp.396-398.

lx アステラス株式会社「医薬品インタビューフォーム ハルナール D 錠」, p.1。

lxi 竹中登一, 藤倉峻, 本田一男, 浅野雅晴, 新形邦宏 (2008), “前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬塩酸タムスロシンの創製”, 大河内記念賞

lxii 竹中他 (1995), p.782。浅野・竹中 (2010), p.3037。

lxiii 『医療医薬品ハンドブック』各年版。

lxiv 平成調剤薬局 (2013)。