

THE JAPANESE JOURNAL FOR
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 50, No. 2.

2015

—目 次—

原 著

明治中期における日本産薬用人参の対清輸出について……………童 徳琴……109

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察：
第1報 抗生物質医薬品の発展……………八木澤守正, Patrick J. Foster, 黒川 達夫……119

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察：
第2報 ペニシリン及びストレプトマイシンの国産化の達成
……………八木澤守正, Patrick J. Foster, 黒川 達夫……131

日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その16）JP V（1932）～JP X VI（2011）における
プロモバレリル尿素の規格・試験法の変遷ならびにドイツ薬局方との対比について
……………柳沢 清久……143

日本における輸血に関する知識の萌芽—江戸期医学書に見られる輸血の認知度—
……………松田 利夫, 清水 勝……159

大分県に近代薬学を築いた人物 五十川徹夫の記録……………五位野政彦……165

Pharmaceutical Education in Japan—Past, Present—, and Human Social Pharmacy Education
in the Near Future……………Jun Okuda……175

薬種問屋から製薬企業への発展—二代塩野義三郎と五代武田長兵衛—……………安士昌一郎……181

江戸末期の売薬「ホルトス」—その包装・効能書・剤形—……………野尻佳与子……196

THE JAPANESE SOCIETY FOR HISTORY OF PHARMACY

c/o CAPJ, 4-16, Yayoi 2-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0032 Japan

薬史学誌
Jpn. J. History Pharm.

Indexed in Medline since 1980

日 本 薬 史 学 会

<http://yakushi.umin.jp/>



入会申込み方法

入会のお申し込みは「入会申込書」に必要事項をご記入の上、下記の学会事務局に郵送・FAXもしくはメールに添付し、提出して下さい。「入会申込書」は、学会webからダウンロードするか、学会事務局へお問い合わせ下さい。入会申込書をいただきますしてから、事務局より会費納入郵便振替用紙を送付させていただきます。

〒113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16
(財)学会誌刊行センター内 日本薬史学会 事務局
tel : 03-3817-5821 fax : 03-3817-5830
e-mail : yaku-shi@capj.or.jp ホームページ(HP)<http://yakushi.umin.jp/>
郵便振替口座 : 00120-3-67473 日本薬史学会

明治中期における日本産薬用人参の対清輸出について

童 徳 琴^{*1}

On Japanese Ginseng-Exports to Qing China during the Middle of the Meiji-Period

Deqin Tong^{*1}

(Received May 1, 2015)

緒 論

薬用人参¹⁾ (以下人参と略称) は伝統医学の要薬として、中国、朝鮮及び日本などの東アジア各地域に広く用いられている。とりわけ、中国は伝統医学の発祥地であり、古来より人参の重要な消費地である。明清時代には江南地域からの「温補」医学思想が流行し、全国に人参を始めとする「補薬」の使用の風潮があった²⁾。また薬種として使うほかに、貴重な栄養源として、茶葉の代わりに用いる「人参茶」の使い方もあった³⁾。このように、中国には人参の莫大な需要があった。その一方、清代の人参の産出量は長期にわたる過度の採集と、人参の生根⁴⁾の栽培の禁止などによって次第に減少していった。19世紀に入ると、自国産人参の数量は激減して、海外からの輸入量は益々増加していく。当該期の中国市場には、朝鮮産、アメリカ産、日本産の三種類の輸入人参が流通していた⁵⁾。そのうち、朝鮮産人参は、最も早いものとして梁代の武帝時代(512年)から今の朝鮮半島地域⁶⁾より進貢されたものがあるが⁷⁾、中国で評判を得るのは明代以降であり、それは当該期の中国の人参の生根の産出力の減少と関連している。また、アメリカ産人参⁸⁾については、1716(清康熙55)年に北米にいた伝教士によって発見され、それがヨーロッパに紹介され⁹⁾、そして、1720(清康熙59)年頃、フランス商人を通じて中国に輸出された¹⁰⁾。その後、人参は清米貿易の重要な貿易品として大量輸出された¹¹⁾。日本は人参の生根(日本ではオタネニンジンと呼ばれている)の自生地ではない

ため、中国や朝鮮から人参を始めとする貴重な薬種を輸入し、また清の商人を介してアメリカ産人参を再輸入したこともあった¹²⁾。だが、それらの輸入によって、日本から莫大な金銀などの貴金属が流失することになった。それを防ぐため、幕府は近世初頭から薬種の国産化を企画し、やがて享保年間になると人参の生根の栽培に成功した。その栽培の人参は18世紀の末ごろから長崎会所を通じて清国へ輸出されるようになる¹³⁾。

中国の輸入人参の中で、日本産人参は出現こそ最も遅かったものの、その輸入量は増加の一途を辿っていった。日本では明治期になると、新政府による「売薬取締規則」(1871)、「医制」(1874)などの近代的医薬衛生策の頒布により、伝統の漢方医学は次第に衰退し¹⁴⁾、在来薬種の国内市場も縮小していった。一方、明治政府の「殖産興業」などの政策によって、人参を始めとする国産薬種も重要輸出品として、その輸出の拡大の傾向が強くなり、輸出高が急速に増加し、最も高い時で日本の輸出総額の第13位にまで達した¹⁵⁾。そして、日本産人参の輸出の上昇の勢いに対して、朝鮮産やアメリカ産は産出量の限界により、清国への輸出量は下降する傾向が見られる¹⁶⁾。1882(明治15)年に清国の日本産人参の輸入量は初めてアメリカ産を超え、全輸入人参の第1位までに昇った¹⁷⁾。

明治期の日中の人参貿易は近代の日中両方の貿易史や薬史にとって重要な問題であり、筆者は明治期における日本産人参の輸出とその生産体制の実態に関して検討を続けている。そのうち、明治初頭と前期の人参輸出の動向について

^{*1} 九州大学大学院人文科学府 School of Letters, Graduate School of Humanities, Faculty of Humanities, Kyushu University. 6-19-1 Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8581.

ては別稿においてすでに検討した。本稿ではそれを承けつつ、明治中期の日本産人參輸出の急落とその原因を探ってみたい。

1. 明治中期までの日本産人參輸出の概況

先に触れたように、明治以降日本産人參の輸出は繁栄期に入り、輸出量は増加傾向にあった。明治中期までの人參輸出量の変動を示すと図1のようになる。その輸出量の変動の傾向によって、1886（明治19）年までの人參輸出は三つの時期に分けられる。

明治初頭：1868～1873（明治元～6）年、不振期

明治前期：1874～1879（明治7～12）年、急上昇期

明治中期：1880～1886（明治13～19）年、急落期

まず明治初頭においては、人參の輸出は維新の直後も幕末以来の輸出の上昇の態勢を保持していたが、1871（明治4）年から下降に転じ、3年間にわたって輸出不振に陥った。この時期の輸出の下降は1871年に締結された「日清修好条規」によるものであった。この新たな通交条約によって、清朝が日本産人參に課す関税額が大幅に引き上げられたため、日本産人參は関税の低いアメリカ産人參にシェアを奪われ¹⁸⁾、一時的に輸出不振に陥ったのである¹⁹⁾。

その後、1872（明治5）年に人參の生産²⁰⁾や販売が自由化されるとともに、日本における人參事業は新しい生産・販売体制を形成した。まず、個人農民によって栽培された人參を加工する專業製造人が出現した。彼らは都市にいる薬種商人と結びつき、人參の製造、販売及び輸出を行い、独自の販売・輸出ルートが構成された。それに対して、それまで統制されていた県営人參事業は、少数の人參製造会社の形に転換した。政府の扶植政策をうけ、新興の人參製造会社という経営方式が急速に普及した。それらの会社が人參の生根の栽培から製品の輸出までの過程に関与したた

め、人參事業の経営も産業化しつつあった。專業製造人または人參製造会社が主導した新たな輸出ルートの形成による人參の生産・販売体制の改善で、日本における人參の生産も大いに発展した。また、輸出と生産の組み合わせることが人參事業の経営コストを下げ、高額な関税にもかかわらず、中国市場においてアメリカ産人參に対する競争力を回復していった。こうして、日本産人參は1874（明治7）年から再び増加へと転じ、年間輸出量は6年間で14万斤ほどから50万斤以上にまで急増しており、平均増加率は約41.5%に達し、人參の輸出は急上昇期を迎えることになった。特に1879（明治12）年には、輸出量はピークに達し、50万斤を超え、史上最大の輸出年間であった²¹⁾。

しかし、1874～79年にかけての明治前期は、人參の輸出量は急上昇したものの、その輸出単価は下落し続けた。そして、1880（明治13）年から1886（明治19）年に至るまで、年間輸出量も継続的に減少し、1886年には最低水準の6万斤ほど（ピーク時の12.2%）にまで落ちこんだ。さらに、この時期には人參の輸出量は大幅に減少しているものの、人參を含む農林産物全体の輸出量は上昇しており、人參輸出には当該期の貿易の全体とは異なる動向があった点が注意される²²⁾。

明治中期（明治13～19年）の人參輸出の急落の原因に関しては、日本人參販売農業協同組合連合会（以下日參連と略称）が編纂した産業史料である『日本人參史』が唯一の先行研究だが²³⁾、そこでは明治中期の日本産人參の輸出の暴落については概説にとどまっており、その具体的な状況や時代背景などの分析が十分になされていない。特に朝鮮人參の密輸の問題に関する同書の記述は曖昧であり、密輸の規模や正確な時期についての分析が不十分である。また、人參産業史という該書の性格ゆえ、日本国内の人參の生産や輸出などの産業発展に関する部分に重点が置かれ、相手

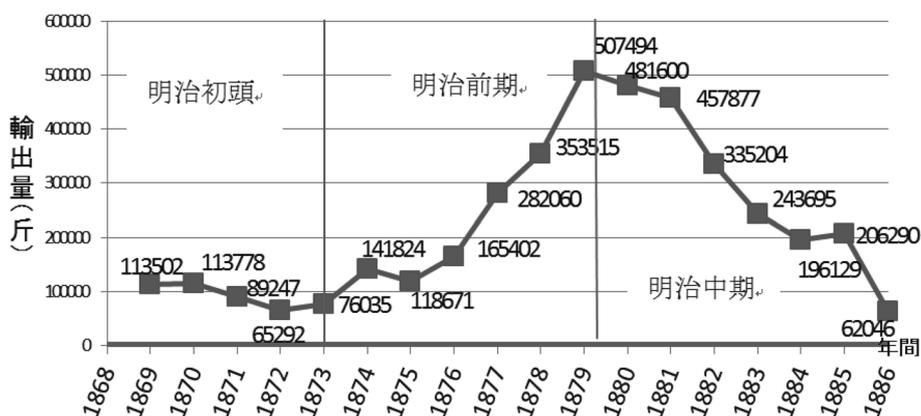


図1 明治中期までの日本産人參の輸出量変動¹⁵⁾

国である清朝の市場状況に関する考察が皆無である。そこで本論文では『日本人参史』における関連考察を踏まえつつ、新たに『中国旧海関史料』と対照して、日本国内の産業の発展の問題にとどまらず、貿易史の角度から、明治中期における日本産人参の輸出の急落の原因に検討を加える。

2. 明治中期日本における人参生産の実態

前節に述べたように、1880年から日本産人参は輸出量が大幅に減少したが、そこにはより複雑な政策の原因があった。明治中期の人参産業の混乱について、『日本人参史』によれば、1874年から各地が争って人参の生根の栽培を行うことにより、供給過剰と輸出単価の暴落を招いた。そして、単価の暴落により、栽培面積の激減と加工者の倒産が続いた。また、製造の方でも加工の手抜きにより、市場に粗悪品が横行した。明治期の最初の10年代は日本産人参史にとっては生産規模が異常に拡大した時期であるが、製品の品質劣化問題が深刻になっていたと述べている²⁴⁾。つまり、輸出量の沈滞のみならず、それにより人参産業の生産の源にも混乱が紛出した。しかし、この議論は明治中期の人参産業の混乱の現象のみに焦点を当てて論じている。人参生根の栽培には4年以上の周期が必要であることを考えると、明治中期の輸出暴落の原因は前期にすでに潜在していたと見るべきである。

もう一つの問題は、『日本人参史』では、朝鮮産人参の日本への密輸増加を明治中期の日本産人参の輸出急減の重要な原因とする。1876(明治9)年の「日朝修好条規」締結により、日本人が多く朝鮮に進出できるようになった。それら日本人が朝鮮産人参を大量に日本へ密輸し、長崎を経由して中国へ再輸出した。これによって日本で生産された人参の対清輸出が停滞したという²⁵⁾。ただし、同書には当該期の朝鮮産人参の日本への密輸の規模や、それが日本産人参の

輸出に与えた影響に関する具体的な検討は行われていない。このように、明治中期における日本産人参産業の混乱と輸出の急落の実態については、改めて検討する必要がある。

2.1 明治前期の人参栽培の拡大と中期の生産混乱

中期の人参輸出の暴落と前期の政策とは密接に関連している。まず前期の人参生産の促進の政策ラグ²⁶⁾によって明治中期の人参産業に混乱状態が生じた状況について再検討してみよう。明治前期には高輸出量と低単価が同時に起きている現象が特徴である。図2は明治前期と中期の人参の輸出量の変動で、図3は同時期の人参の輸出単価の変動を示している。

図2を見ると、輸出量は明治12年にピークになり、山形を示しているが、図3では輸出単価は逆に谷型を示している。前期初頭(1874年)の輸出単価は1斤あたり1.56円であったが、中期初年(1880年)には1斤あたり0.32円まで落ち、前期の三分の一ほどになった。両図を対照すると、人参の輸出量は中期から減少し始めたものの、その輸出単価は前期からすでに継続的に下がっていたことがわかる。

この現象と明治前期の人参生産の発展とは関連している。残念ながら、明治期の全国の人参生根の産出量の統計は残っていない²⁷⁾。しかし、前期における各主産地での産出量の変化から、人参生根の総産額の増加の一斑を窺い知ることができる。たとえば新興の生産地であった長野県では、明治6年には人参生根の収穫量は1万6千斤に過ぎなかったが、明治10年には約14万斤に達し、4年間で10倍近い成長を記録している。また福島においては、明治6年の産出量は4万5千斤であったが、12年には21万斤に増えた²⁸⁾。人参生根の産出量の増加のみならず、前述したように人参の製造も新たな加工や販売体制に転換し、専業製造人と人参製造会社が大量に増え、人参生根の製造力も極めて拡大していた。各地の栽培面積の拡大と製造力の伸

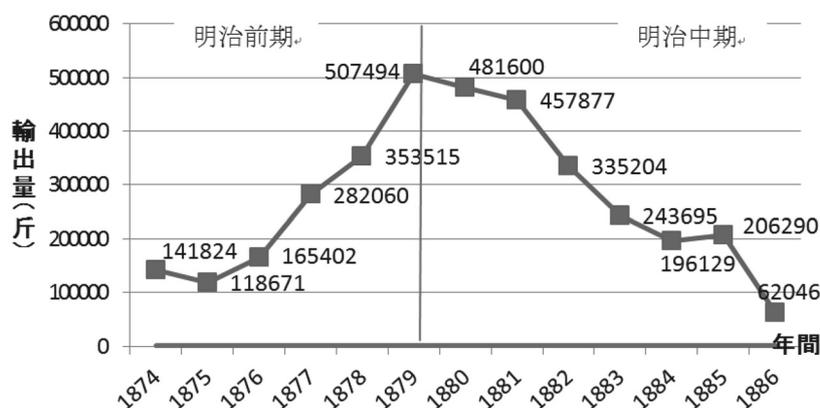


図2 明治中期までの日本産人参の輸出量¹⁵⁾

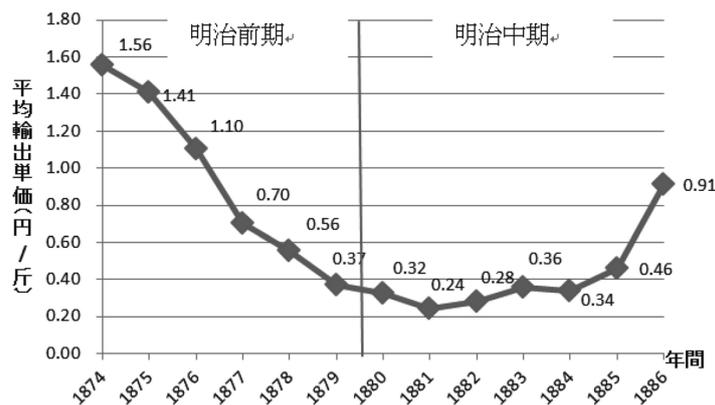


図3 明治中期までの日本産人参輸出単価¹⁵⁾

展に伴い、輸出への供給も大量に増加したことはほぼ間違いないであろう。ゆえに、この時期に人参の輸出に激しい競争が生じたため、輸出単価の崩れが起きたと考えられるのである。

明治前期は人参の輸出量が大幅に増加してきたが、中期に入ると急に減少に転じた。一般に、輸出量減少の原因として、まず輸出品の供給量の減少が考えられるが、上述のように、当該期日本での人参の生産力は着実に上がっていた。また、商品の供給量が減少すると輸出単価の上昇を伴うことが普通であるが、1879～1884年の間に、年間輸出量は50万以上から19万ほどに減少したにもかかわらず、輸出単価はあまり上昇していない。ということは、当該期の輸出量減少は供給量の減少が原因ではない可能性が高い。このことは次のことから裏付けられる。明治前期の輸出単価の低下は、人参根の栽培面積の縮小を引き起こして然るべきであるが、その時期(1870年代後半)はちょうど明治政府による「民業振興」の産業政策の実行期であり²⁹⁾、「殖産興業」(1874)・「直輸出」(1875)など産業や貿易策に関する建議書が相次いで提出され、多くの人参製造会社がそれら促進策のもと相次いで設立された³⁰⁾。会社の増加によって、日本における人参の栽培や製造の規模は拡大し続けた。このように、国内の生産力は継続的に増加しており、人参根の栽培周期を考えると、中期に輸出の供給量が減少したとは考え難い。

だが、前期の人参製造会社の形成は消費市場の動向よりも、産業政策の影響によるところが大きかった。各人参製造会社は政策の奨励を受け、各会社の内部の生産や輸出などの過程を再編し、全体として日本国内の人参の生産規模は拡大したが、それにより供給過剰という問題が深刻になる。そして、供給過剰による輸出単価の継続的な暴落に、人参製造会社は対応しきれず、その経営も大きく傾いた。ま

た、1881(明治14)年から松方正義が大蔵卿に任命され、西南戦争戦費による不換貨幣の超過を解消するため、デフレション誘導の財政政策を行った。それにより、人参業のみならず、輸出が全体的に沈滞し、産業界は全般的に不況になった。輸出の単価が継続的に下落していたことに加え、産業の促進策によって獲得した人参の生産や輸出に対する支援金も打ち切られたため、新興の人参製造会社の大部分が倒産に追い込まれた³¹⁾。

以上の分析によると、明治前期からの輸出の急上昇が人参根の栽培を刺激したが、その栽培には4年から8年におよぶ期間が必要なため、短期間の内に生根の生産量を調整することはできなかった。そして、1870年代後半の産業政策による人参製造会社の無秩序な増加が人参の生産力の向上を一層促進し、供給量が輸出の需要を遥かに超過した。また、明治中期には松方デフレション指導策の影響で、日本産人参の輸出産業は致命的な打撃を受けた。要するに、中期の輸出沈滞の原因は前期にすでに潜在していたのである。

2.2 朝鮮産人参の密輸に関する再検討

明治中期の人参輸出の急落について、『日本人参史』では、人参産業界内部の混乱状態と解釈する以外に、1876(明治9)年から朝鮮産人参の日本への密貿易が横行していたことが日本産人参の輸出の急落に拍車をかけたという結論を出している³²⁾。「日朝修好条規」の締結によって、釜山が開港し、朝鮮産物の移出入が無関税となり、日朝間の貿易は急速に増大した³³⁾。そこから、貿易の隆盛のうち、朝鮮産人参の輸出量も大幅に増加したと想定されているという。しかし、当該期の貿易記録から日朝の貿易量の急増は確認できるが、朝鮮産人参の輸入量が増加した根拠は見つけられない³⁴⁾。朝鮮産人参の密輸が当該期の日本産人参の輸出に如何なる打撃を与えたかについては、二つの問題を解明しな

なければならない。一つは、朝鮮産人参の密輸時期と日本産人参の輸出暴落期は一致しているか。もう一つは密輸の規模である。朝鮮産人参の密輸に関連する史料は極めて少なく、その実態についての検討は難しいが、幸いに、明治中期の朝鮮産人参の密輸の実態について、朝鮮総督府時代に編纂された『人参史』に詳しい口述資料が残っている。それらを利用し、朝鮮産人参の密輸に関する問題を再検討してみよう。

まず、密輸の時期について、『日本人参史』によれば、朝鮮産人参の日本への密輸が始まったのは1876年であるが、『人参史』には実際に朝鮮産人参の密輸を行っていた関係者による次のような口述資料が収録されている。

史料① 「人参ノ密輸ニ付テハ、明治十六年ノ春、仁川ヲ開港シ日本人ガ商店ヲ同地ニ構エシヨリ以来ソロソロト初マリシモノデ、仁川ガ人参密輸出ノ元祖地デ、其仕事ハ利益ガ多イカラ、京城居留日本人モ亦之ニ習ヒ、盛ニ行フ事トナツタ。(略)」³⁵⁾

史料② 「明治二十七年ヨリ、同三十一・二年頃最モ盛ンニ行ハレタリ。」³⁶⁾

朝鮮産人参の密輸時期は史料①・②によれば、1883（明治16）年以降であり、1894（明治27）年から1898（明治31）年頃までには盛んになっていたことがわかる。それに対して、前節の統計史料から見ると、明治中期の日本産人参の輸出下落は1880年から1886年にかけてであり、輸出量は481,600斤から62,046斤までに落ちた。だが1887（明治20）年の輸出量は107,047斤であり、人参の輸出量はす

で増加しつつあった。特に密輸の最盛期である1894～1898年の間、平均の年間輸出量は33万斤以上にまで回復し、徐々に増加傾向にあった。両方を対照すると、図4のようになる。

図4を見ると、朝鮮産人参の密輸時期と日本産人参の輸出の暴落期は一致しない。特に密輸の最盛期の1894年から98年までの間は、日本産人参の輸出は変動しながら増加していた。このように、朝鮮産人参の密輸と日本産人参の輸出の間に明確な関連性は見出せない。

また、密輸の規模について、『人参史』には密輸の総額に関する記録は残っていないが、年間の紅参密輸の総額の推算額がある。すなわち、以下の史料③、④記述のように、

史料③ 「一トロ一人大抵五・六十斤ヨリ百五・六十斤位ナリ。紅参ノ出盛期ハ大抵白露ヨリ六十日間ナルヲ以テ其期間短カク、且密輸出のコトナレバ、到底多量ナル輸送ハ不能テル故、先ヅ一ケ年間一千斤内外ナリシモノト推定ス。夫レガ多キ年ノ推算ナリ。」³⁷⁾

史料④ 「(密輸の) 人参ハ全部紅参デアル。当時ノ制度モ矢張今日ノ専売制度と大体同様デ、人参生産者カラ、生マノ人参ヲ一定ノ代価デ買上ゲ、夫レヲ開城ノ俗ニ包所ト称シタ所デ紅参ニ製造スルノデアル」³⁸⁾。

紅参は *Panax Ginseng* の生根が皮をはがさず皮ごと蒸して乾燥させたものである。史料③、④の記述から見ると、当該期の朝鮮からの密輸人参はすべて紅参で、その総額は、多い年でもおよそ千斤ぐらいの量であったことがわかる。

一方、『日本貿易精覧』の統計によれば、明治中期は

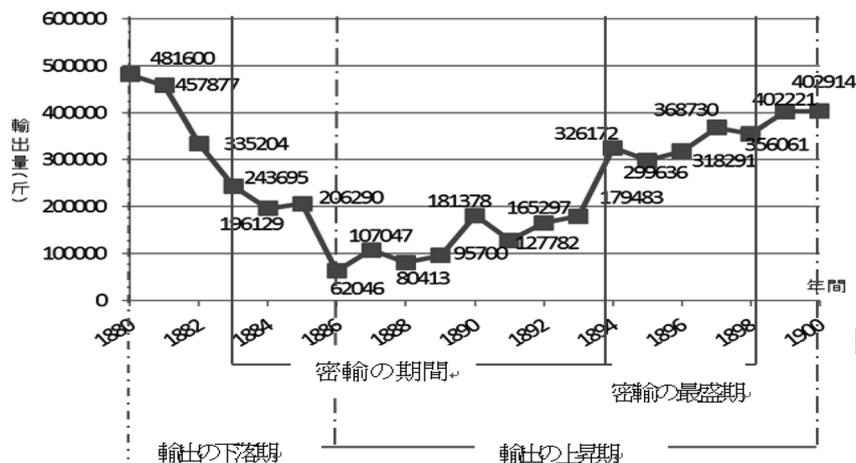


図4 1880～1900年の日本産人参の輸出量¹⁵⁾

1885（明治18）年に1万斤微増するのを除き、全て大幅に減少している。増減量は最小のは1881年で2万3千斤以上であり、最大では1886年に14万2千斤以上の減少があった³⁹⁾。朝鮮産人参の密輸が年間に千斤ほどであれば、日本産人参の輸出の減少量と比べると、影響を与えうる規模ではなかったと思われる。

以上、従来明治中期の人参輸出の暴落の重要な原因とされていた朝鮮産人参の密輸は、その規模と時期からみると、日本産人参の輸出に大きな影響を与えたとは考えがたい。

人参輸量の減少を考察するためには、日本側の人参の生産及び輸出の要因だけではなく、輸出先である清国側の需要の動向も考察する必要がある。だが先行研究では明治前期の中国における日本産人参の需要動向に関して、清国の史料を用いた検討が皆無である。以下、当時の清国の海関史料を利用し、その中の人参等級の比率の変動から明治中期の日本産人参輸出の急落の原因を探ってみよう。

3. 明治中期における日本産人参の対清輸出の実態

近世以来、日本産人参の唯一の輸出先は中国であるが、明治以降、アメリカに一部輸出された記録がある。しかしそれは中国でアメリカ産人参の価格が日本産人参より高かったため、日本産人参をアメリカ産人参（西洋参）に偽装して中国へ再輸出したものであり、実際の消費地はやはり中国である⁴⁰⁾。明治中期には日本産人参の輸量は日本側の貿易統計から見ると相当に下降していたが、清国における日本産人参の輸入量の様態は如何なるものであったか。

当該期の清国側の人参に関する輸入総額の統計はないが、主要な輸入港である上海海関の統計が残っている。1880年代の海関の統計によれば、日本産人参は主に上海・漢口・福州・香港など複数の海関を通して輸入された。中でも上海は当時の日本産人参の最大の輸入港である。輸入量から見ると、漢口・福州などの港による輸入は上海と比べると極めて少ない。また香港は主にアメリカ産人参の輸入地であり、日本産人参の輸入量はやはり上海より少ない。従って、本稿では主に上海港の統計を分析し、輸入された日本産人参の構成を分析し、特に人参等級の比率の変動と明治中期における日本産人参の輸出の急落との関係を探ってみる。

3.1 日本産人参の分類と輸入された内訳について

前述のように、日本産人参は中国を主要な輸出先としてきたため、取引の際には人参商品の分類方法は基本的に相手国の商人の習慣に従い、サイズや形などを基準にして人参の等級を分類し、精製するという慣習が行われていた。また、精製人参は重さや形によってさらに20種以上に細

分され、旭記・宇記・宙記・天記などの名称で販売されていた分級方法もあった。たとえば、「旭記」という等級は1斤（160匁）あたり25本の精製人参が入り、「宇記」は30本であった。当時の度量単位による160匁は約600gにあたり、つまり、旭記の重さは大体24gほどで、宇記は20g程度であった⁴¹⁾。しかし、そのような細かい分類方法は国際貿易では納税が煩雑になるため、よりシンプルな分類方法を使った。明治中期の日本産人参が中国に輸入された際の分類については、清国の海関の記録が残っている。それによると、当該期に清国に輸入された日本産人参は四つのランクに分けられていた。その輸入の内訳の詳細は次の表の通りである。

表1⁴²⁾に示したように、1880～1890年の10年間に清国が輸入した日本産人参は一等参・二等参・等外参・参根と鬚という四つのランクに分けられた。この分級の基準については、清国の海関報告の中に説明がないので、詳しくは不明である。ただし、清朝の档案によると、皇宮では国産人参が重さによって9の等級にわけられていた。そのうち、1等は1両（30g）を超えたもので、2等は8錢（24g）から1両（30g）のものであった⁴³⁾。それと輸入した日本産人参との分級標準が一致しているか否か、残念ながら史料的には未だ確認できない。

各等級の輸入人参の変動について、まず、時期からみると、等外参というランクが存在している期間が1882年から1886年にかけての時期のみに限られている。

また、輸入総量に占める比率からみると、それぞれに変動が見られる。一等参は継続的に下降している。1880年には総輸入量の8.5%を占めていたが、1881年には4.2%に、1882年にはさらに0.3%まで下落した。そして、輸入総量の比率からみると1886年まで一等参はほぼ見えなくなる。二等参の場合は一時的に上昇し、1880年には輸入総量の91.5%を占め、1881年には95.8%まで昇った。しかし1882年には突如下降し、6.7%を示すのみである。それ以降も比率は低いままである。1882年から二等参の輸入量の急減と同時に、新たに等外参というカテゴリーが設定された。これは二等参の大部分が等外参として分類されたことと関連している。1882年に等外参が登場すると輸入総量の93.4%を占め、翌83年には更に増え、100%を占めることになる。その後も、86年まで等外参は80%以上を占めていた。87年の等外参のカテゴリーの廃止に伴い、二等参もほぼ100%に戻る。

以上の1880年代の清国の輸入日本産人参の構成の比率にはかなりの変動が見られるが、その総輸入量には日本の

表 1 1880～1890 年上海海関に輸入された日本産人參の構成⁴²⁾

年間 西曆 (明治)	日本産一等 (First quality)			日本産二等 (Second quality)			日本産等外 (Unclassed)			日本産総 輸入量	アメリカ・日本産の 參根・鬚 (Roots and Beards)	
	量	単価	比率	量	単価	比率	量	単価	比率		量	単価
1880 (13)	29.83	9	8.5%	321.12	4.5	91.5%	—	—	—	350.95	290.28	0.12
1881 (14)	21.18	9	4.2%	484.42	4.5	95.8%	—	—	—	505.60	411.82	0.10
1882 (15)	5.31	5	0.3%	103.36	3	6.3%	1,544.55	1	93.4%	1,653.22	—	—
1883 (16)	—	—	—	—	—	—	970.56	1	100%	970.56	—	—
1884 (17)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1885 (18)	1.29	7	—	172.10	2	10.9%	1,403.02	1	89%	1,576.41	—	—
1886 (19)	0.14	7	—	78.16	3	17.5%	369.17	0.6	82.5%	447.47	8.97	0.34
1887 (20)	—	—	—	319.08	1.7	—	—	—	—	319.08	516.92	0.6
1888 (21)	0.06	5	—	335.06	1.7	—	—	—	—	335.12	126.89	0.61
1889 (22)	0.04	5	—	502.92	1.75	—	—	—	—	502.96	150.59	0.6
1890 (23)	—	—	—	420.53	1.5	—	—	—	—	420.53	335.87	0.6

*備考：①重量の単位は picul (担) で、1 picul = 100 斤 = 600 kg. ②単価の単位は 1 斤あたりの両を示し、この両は当時の中国海関が定めた貨幣計算単位であり、海関両 (関平両) を指す。③「アメリカ・日本産の參根・鬚」という項目はアメリカ産の參根・鬚と日本産のを合わせた統計数字で、分別できないのでそのまま引用する。

輸出量のような急減は見られない。図 5 は 1880～1890 年における日本側の人參輸出量と上海港による日本産人參の輸入量の対照である。

図 5 をみると、日本側の人參輸出総量には大幅な減少が見えるが、同時期の上海港の日本産人參の輸入量にはそれほど下降はない。特に 1880～1882 年の間、日本側の輸出量が急減しているにもかかわらず、上海の輸入量は上昇している。両者の差も 16 万斤から 45 万斤ほどまで及ぶ。

国際貿易の統計に大きな差が出る原因は様々である。まず、統計上の計算相違が考えられる。両国の計上価格 (FOB/CIF)⁴⁴⁾、為替レートの時点、計上期間と統計期間などの実項は、輸出統計は輸出国、輸入統計は輸入国の税関によって決められるため、同じ商品でも両国の統計記録が不一致または逆転の状況を生じる場合がある⁴⁵⁾。特に、統計期間については、日本側の統計は毎年一月から十二月

までの輸出量を示すのに対し、上海港の関税統計は必ずしも一年を通じた輸入量ではない場合がある (ただし、この実態については残念ながら明確な史料がない)。また、上海港は最大の輸入港ではあるが、他にも漢口・福州・広東など複数の輸入港がある。上海と比べると、他港による輸入量は少ないものの、総合すれば一定の数量があると考えられる。

しかし、この時期の人參について両国の統計数字に莫大な差額が出る最も重要な原因は、日本産の「等外參」というカテゴリーの問題である。表 1 に示したように、1882 年以前には、日本産の低級品とアメリカ産の低級品は一括して「參根・鬚」として分類され、日本産人參とは区別して統計された。しかし、1882～1886 年には、「參根・鬚」の中から日本産の低級品だけが新たに日本産人參のカテゴリーに移され、「等外參」として統計された。また、従来

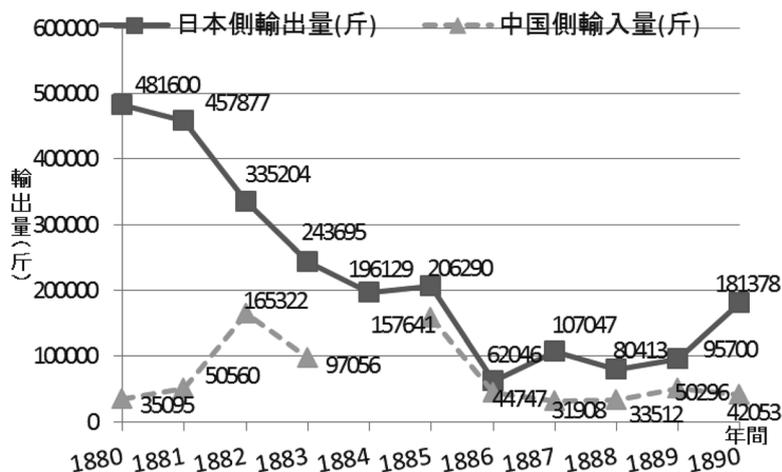


図 5 1880～1890 年における日本側人参の輸出量と上海港の日本産人参輸入量¹⁵⁾

の「二等参」の大部分も品質の悪化に伴い「等外参」に分類され、「参根・鬚」の低質人参と一括して「等外参」として統計されることになる。これにより、日本側の人参の輸出量は急減していたが、上海港の輸入量は逆に増加したのである。日本の統計から見ると、清国側が日本産人参に「等外参」という等級を設定した 1882～1886 年の間は、ちょうど日本産人参の輸出の最大下落期に当たる。つまり、輸出の下落は日本産人参の品質低下による部分が大きいと考えられるのである。

3.2 「等外参」を設定した理由について

明治前期における日本産人参の栽培拡大による産出量の激増と、政府の「殖産興業」という大勢のもとで、1870 年代の後半に数多くの人参製造会社が投機目的で人参生産に参入した。濫立した会社は人参の栽培・製造技術が十分ではなく、栽培の拡大も無計画であったため、人参の産出量は急増したが、日本から清国へ輸出された人参の品質は全般的に低下し⁴⁶⁾、従来「二等参」として分類されていたものが、日本産人参とは別枠に分類されていた「参根・鬚」との品質の差がなくなっていった。その結果、1882 年には「二等参」の大部分と「参根・鬚」が統合されて、改めて「等外参」というカテゴリーが定められたのである。

また、1882～1885 年にかけて清国は日本産人参に対する関税を引き下げたが⁴⁷⁾、同時期の日本産人参の輸出量はそれほど回復せず、むしろ最大の下落期に陥った。そして、1886 年に中国の関税が元に戻ると、日本側の輸出量はまた急に下がって、最低の年間輸出量になった。

日本産人参に大量の低質品な「等外参」が出た 1882～1886 年の間は、まさに人参の輸出量が大幅に減少した時期であった。1881 年にはその輸出量はまだ 46 万斤近くで

あったが、翌年から急落に転じ、86 年には 6 万斤ほどまで落ち、最低輸出量となった。

しかし、1887 年に日本産の「等外参」が再びアメリカ産の低級品と併せて「参根・鬚」として統計されるようになった。それに伴って、日本産人参の輸出量も上昇に転じて、上下しながら徐々に増えていく。これは生き残った人参製造会社の努力と関わっている。

明治中期の粗製濫造による生産や輸出の混乱をうけて、1878 年から各地の人参製造会社が品質を改善するため、相次いで管理策を制定した⁴⁸⁾。人参の栽培周期を踏まえると、1886 年前後には日本の人参製品の品質は徐々に改良されたと考えられる。それにより、次第に清国における人参の需要も回復した。1887 年からは日本産人参の「等外参」というランクがなくなり、それまで「等外参」とされていた人参が再び「二等参」に分類されるようになった。これは日本産人参の品質の向上を反映している。また、図 2 からみると、人参の輸出量も 1887 年から徐々に増えており、輸出量の回復と市場の需要の回復には相関関係が見出せる。1887 年以降、「二等参」に分類されたがゆえに関税は高くなるが、品質の改善のため、改めて競争力が復活したので、その後も輸出量が増えるようになった。

以上の分析によると、1882～1886 年の輸出沈滞の原因は必ずしも明確ではないが、一つには日本産人参の品質の低下により、関税の引き下げにもかかわらず、清国市場において需要が縮小した可能性が高い。中国の伝統医学では、薬種の品質や産地に対して高い要求があった。特に高価な人参製品については、高品質なものが求められていた。明治中期の日本産人参はたとえ安くなっても、品質が悪かったため、清国市場では不評を招いた。それゆえ、清国側の

日本産人参に対する消費需要が縮小し、日本側の人参輸出货量は増加しなかったと思われる⁴⁹⁾。

結 語

以上、明治中期における日本産人参の輸出変動を中心に、当該期の日中両国の人参貿易の実態を検討してきた。それによって、明治中期においては、松方デフレに伴う日本国内の産業混乱や輸出の沈滞は人参輸出にも一定の影響を与えたが、朝鮮産人参の日本への密輸については従来指摘されていたほどの影響力は認められなかった。また、1882～1886年には清国に輸入された日本産人参に大量の低級品が現れ、それは当該期の日本の人参産業の混乱状態と関連している。明治前期には日本での人参製造会社の濫立により、日本産人参の品質はかなり低下した。それが重要消費市場である清国の需要の縮小を招き、清国側が一定期間関税を引き下げたにもかかわらず、日本産人参の対清輸出货量は減少を続け、日本産人参の輸出沈滞の主要な原因となったことも明らかになった。

輸出変動とその要因を考察するためには、日中双方の供給・需要の状況を関連させて考える必要がある。先行研究における日本産人参に関する検討は専ら日本国内の産業としてのもので、貿易史の観点からの研究はまだまだ十分に行われていない。今後の課題として、日本側の輸出動向の分析のみならず、中国側の消費変動および競争相手の朝鮮産・アメリカ産人参に関する検討も行いたい。

参考文献

- 1) ここでの薬用人参とは中国における人参類薬種を指す。これには産地による四つの分類があった。即ち、中国産人参、朝鮮産人参、日本産人参及びアメリカ産人参。そのうち、中国・朝鮮・日本の三つの地域が産出したのは同種の *Panax Ginseng* という植物で、アメリカ産人参は別種の *Panax quinquefolium* というものである。
- 2) 蔣竹山。清代人参の歴史：一個商品の研究。台北、国立清華大学歴史研究所博士論文（未公開）、2006。p. 48
- 3) Pierre Jartoux（鄭徳弟訳）。耶穌会士中国書簡集。鄭州、大象出版社、2005。第2巻 p. 50-6
- 4) 本文の「人参の生根」というのは *Panax Ginseng* の植物体のことを指し、当該期には栽培が行ったのは *Panax Ginseng* という植物のみである。
- 5) 中国第二歴史档案館編。中国旧海関史料。北京、京華出版社、2001。第1冊 p. 83-9
- 6) 古代の朝鮮半島地域は中国との関係が不安定なので、中国に支配された時期もあった。
- 7) 今村 軻。人参史。朝鮮総督府、1935。第1巻 p. 4
- 8) ウコギ科の多年草である。学名は *Panax quinquefolium* で、

植物学の人参属 (*Panax*) に属し、北アメリカやカナダの西部地方で栽培している。カントンにんじん（広東人参）とも呼ばれる。（中国科学院『中国植物誌』編集院会。中国植物誌。科学出版社、1978。第54巻 p. 180 参照）

- 9) Lafitau JF. *Mémoire présenté à Son Altesse Royale Mgr. le duc d'Orléans, régent de France : concernant la précieuse plante du gin-seng de Tartarie découverte en Amérique*. Montréal, Senecal, Daniel et Cie, 1858. p. 18-23. [ressource électronique] <http://catalog.hathitrust.org/Record/002009048> (accessed 1 Apr. 2015)
- 10) 張連学。美国人参栽培史的初歩研究。特産科学実験。1987；4：p. 23-5
- 11) 郭衛東。西洋参：中美早期貿易中的重要貨品。広東社会科学。2013；2：p. 123-32
- 12) 小野蘭山。広参説。鶴屋金助出版、1807。p. 9-11
- 13) 今村軻によれば、日本産人参の輸出年代が天明もしくは寛政ごろと推定しているが（『人参史』。1935。第3巻 p. 398）、西垣昌欣はオランダ資料の記録によって、寛政3年（1791）年と判定している。（「江戸長崎島の機能－文化期における『人参座用意金』の運用を中心に－」『歴史学研究』2002；767：p. 27-44）
- 14) 日本薬史学会。日本医薬品産業史。薬事日報社、1995。p. 40
- 15) 神原周平。日本貿易精覧。東洋経済新報社、1935。p. 38
- 16) 中国第二歴史档案館編。中国旧海関史料。北京、京華出版社、2001。第9冊 p. 514
- 17) 中国第二歴史档案館編。中国旧海関史料。北京、京華出版社、2001。第1-13冊、*Import and Export Trade at the Port of Shanghai*。
- 18) しかし、当時はまだ近代薬学技術がなかったので、中国市場ではアメリカ産人参は近代薬学が立たない長期間に *Panax Ginseng* として使われている。
- 19) 拙稿。明治初頭日本産薬用人参の輸出とその生産について。在来知と地域社会。長野暹編。岩田書店、2015年（出版予定）。
- 20) 人参の生産は生根の栽培と加工製造二つの工程がある。
- 21) 拙稿。明治前期における日本産薬用人参の輸出動向と産業化。 *Proceedings of the 4th International Symposium on History of Indigenous Knowledge*. Masatoshi Nakamura, Toshiyuki Aoki, Tao Zhang, Yi Li (ed.). Saga, 2014. p. 62-8
- 22) 農商務省農務局。輸出重要品要覧・農産ノ部・林産ノ部。東京、1895。
- 23) 日本人参販売農業協同組合連合会。日本人参史。1968。p. 122-6
- 24) 日本人参販売農業協同組合連合会。日本人参史。1968。p. 121-3
- 25) 日本人参販売農業協同組合連合会。日本人参史。1968。p. 124-6
- 26) 経済政策が発動され、実際に効力が発生するまでのラグを外ラグ（英：Outside lag）ということ。（浅子和美・竹田陽介。財政金融政策とマクロ経済。21世紀初頭の財政政策のあり方に関する研究会報告書。財務総合政策研究所、2000。p. 177）
- 27) 明治期の日本での人参の産出総額の計算については、当時の人参業に関する商社や製造人を經由した輸出だけではなく、清国のバイヤーが日本の栽培者と直接取引することも考えられるが、それも日清両方の海関を通さなければならないので、

本文ではそれらの特例に関する分析を省略する。

- 28) 日本人参販売農業協同組合連合会. 日本人参史. 1968. p. 121
- 29) 杉山伸也. 日本経済史. 近世—現代卷, 岩波書店, 2012. p. 186-91
- 30) 日本人参販売農業協同組合連合会. 日本人参史. 1968. p. 108
- 31) 日本人参販売農業協同組合連合会. 日本人参史. 1968. p. 122-3
- 32) 日本人参販売農業協同組合連合会. 日本人参史. 1968. p. 125
- 33) 月脚達彦. 近代朝鮮の条約にける「平等」と「不平等」—日朝修好条規と朝米修好通商条約を中心に—. 東アジア近代史. 2010 : 13 : p. 76-91
- 34) 日韓通商協会. 日韓通商協会報告. 1893. p. 100-19
http://repository.tku.ac.jp/dspace/bitstream/11150/2908/1/index_2254-01.djvu (accessed 12 Apr. 2015)
- 35) 今村 軺. 人参史. 朝鮮総督府, 1935. 第 6 卷 p. 518
- 36) 今村 軺. 人参史. 朝鮮総督府, 1935. 第 6 卷 p. 527
- 37) 今村 軺. 人参史. 朝鮮総督府, 1935. 第 6 卷 p. 523
- 38) 今村 軺. 人参史. 朝鮮総督府, 1935. 第 6 卷 p. 519
- 39) 東洋経済新報社編『日本貿易精覧』(東洋経済新報社, 1935 年) 38 頁の輸出货量と総額の変動により報告者が作成
- 40) 万代虎蔵. 五大輸出作物栽培法. 有隣堂, 1908. p. 60-7
- 41) 島根県内務部. 島根旧藩美蹟. 島根県内務部, 1912. p. 339
- 42) 中国第二歴史档案馆. 中国旧海関史料. 北京. 京華出版社. 2001. 第 1~13 冊所収の *Import and Export Trade at the Port of Shanghai*. 第 1 冊. p. 564. 第 2 冊. p. 435. 第 3 冊. p. 367. 第 4 冊. p. 345. 第 5 冊. p. 427. 第 6 冊. p. 278. 第 7 冊. p. 472. 第 8 冊. p. 527. 第 9 冊. p. 489. 第 10 冊. p. 347. 第 11 冊. p. 513. 第 12 冊. p. 469. 第 13 冊. p. 544.
- 43) 中国第一歴史档案馆, 揚州大学, 揚州市檔案局. 清宮揚州御档. 広陵書社, 2012. 第三冊「奏報起解参斤变価銀兩事」(道光三年八月初三日) p. 164
- 44) FOB [free on board] の欧語の略語で, 本船渡しという意味. CIF [cost, insurance and freight] の欧語の略語で, シフという意味.
- 45) 野田助助, 木下宗七, 黒子正人. 国際貿易データを基礎とした貿易指数と国際比較・分析. アジア経済研究所調査研究報告書, 日本貿易振興機構アジア経済研究所, 2011. p. 43
- 46) 日本人参販売農業協同組合連合会. 日本人参史. 1968, p. 123
- 47) 島根県内務部. 島根旧藩美蹟. 島根県内務部, 1912. p. 339
- 48) 堀江保蔵. 我国近世の専売制度. 日本評論社, 1933. p. 219
- 49) これまでの分析は上海港の海関統計数字に基づいたもので, ほかの輸入港では異なる可能性は否定できない. だが上海港は日本産人参の最大の輸入港であり, 全体の状況も上海港とさほど変わらないものと推測される. ほかの港については残念ながら史料がない.

Summary

Early Meiji Japan witnessed a boom in Japanese Ginseng exports, but the years between 1880 and 1886 brought a sharp decline. Previous research linked this recession to chaos in domestic production and by illegal imports of Korean Ginseng without presenting data about the actual fluctuation of Ginseng output. Moreover, as the biggest target market of Japanese Ginseng exportation, the situation in Qing, China should be included in any analysis.

Based on statistical data collected in China and Japan, this study clarifies the reasons for the sharp decline during the early 1880s.

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察：第1報 抗生物質医薬品の発展

八木澤守正^{*1}, Patrick J. Foster^{*2}, 黒川達夫^{*1}

Historical and Hygienic Aspects on Roles of Quality Requirements for Antibiotic Products in Japan: Part 1 – Development of Antibiotic Products

Morimasa Yagisawa^{*1}, Patrick J. Foster^{*2} and Tatsuo Kurokawa^{*1}

(Received May 19, 2015)

I. 緒 論

我が国における抗生物質医薬品の発展は国民の健康維持に著しく貢献し、ペニシリンの国内製造が開始された1947年に人口10万対130.1の死亡率であった肺炎は、5年後の1952年には人口10万対49.9まで死亡率¹⁾が低下した。同様に、ストレプトマイシンの国内製造が開始された1949年に人口10万対168.8の死亡率であった結核は、5年後の1954年には人口10万対62.4まで死亡率¹⁾が低下した。クロラムフェニコールやテトラサイクリン系抗生物質は、伝染病として恐れられていたチフス・赤痢・コレラなどの腸管感染症の制御に奏効し、エリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質はペニシリンの効果が及ばない非定型肺炎などの治療に著効を示した。

ペニシリンの国内生産は、太平洋戦争に敗戦後の日本において占領政策を実施した連合国軍最高司令部総司令部 (General Headquarters, the Supreme Commander for the Allied Powers; GHQ) による最初の平和産業育成策²⁾として、GHQによる強力な支援の下に短時日のうちに国内需要を満たすだけの生産能力を達成した。しかしながら、我が国において戦後の混乱期にありがちな“偽薬”や粗悪な製剤が横行することなく、一定品質のペニシリンが国内生産され需要に応じて供給される体制が確立された基盤に

は、戦争が激化しつつあった1943年3月に制定された薬事法 (旧薬事法)³⁾に謳われた“薬事衛生の適正を期し国民体力の向上を図る”という、日本の近代薬学の歴史に引き継がれてきた“製薬”に関わる共通の理念があった。

本来、ペニシリンやストレプトマイシン等の抗生物質は微生物の生産物であって、人為的に発酵生産を行う時の培地組成や通気攪拌条件などの諸要因の影響により、得られる抗生物質は製造ロット毎に有効成分の含有比率や不純物の混入比率が異なるのが一般的である。そのような発酵生産物である抗生物質を精製し、医薬品としてヒトの感染症や悪性腫瘍の治療に用いるには、有効成分含有比率などに関する厳密な品質規格を設けて、医薬品としての有効性と安全性を確保する必要がある。初期のペニシリンは純度も低く、旧薬事法第26条第2項に規定される“保健衛生上特に必要ありと認むる医薬品”であると判断され、“性状品質の適正を図る為必要な命令を発する”対象とされた。

我が国における抗生物質医薬品の品質確保には、旧薬事法の理念に基づく品質基準の制定と基準に適合する製品の検査体制の確立が必須であり、さらには、新しい抗生物質医薬品の開発に対応した新たな基準の制定と検査体制の発展が不可欠であった。我が国における抗生物質医薬品の品質基準の変遷と品質基準が果たした役割は、薬史的に考察するに適した対象であり、また、優れた品質の抗生物質

^{*1} 慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座 *Division of Drug Development & Regulatory Science, Keio University Faculty of Pharmacy*, 5-30 Shibakoen 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8512.

^{*2} 慶應義塾大学薬学部基礎教育講座 *Division of Basic Education in Arts & Sciences, Keio University Faculty of Pharmacy*, 5-30 Shibakoen 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8512.

医薬品が供給されたことによる国民の健康維持について、公衆衛生学的に考察することも意義深いことであると考えられる。

著者らは、我が国において抗生物質医薬品に規定されてきた医薬品基準と国家検定が、優れた品質の製剤の製造を促進し、ひいては国民の健康維持に貢献してきたことを薬史的に検証し公衆衛生学的に解析することを目的とする研究を行い、極めて多数の資料に基づく多方面にわたる結果を得たので、それらの結果を幾つかの主題に分けて報告する。

本報告は、著者らの一連の研究報告の第1報であり、1946年の無定形ペニシリンから2012年のチゲサイクリンに至るまでの67年間に臨床に導入された202成分の抗生物質医薬品のうちの、172成分の抗菌性抗生物質について、組成・構造・作用・臨床適用に基づいて分類を行い、それら成分が製造・販売の許可・承認された経緯を調査・解析した結果を記述する。

我が国における抗生物質医薬品の端緒となったペニシリン及び第二の抗生物質医薬品となったストレプトマイシンの国産化の達成と品質規格の制定および品質向上については、本研究の第2報⁴⁾として著述しており、さらに、ペニシリン及びストレプトマイシンの生産技術と知識をアメリカから導入した経緯に関する調査・解析結果を続報⁵⁾として著述した。

また、抗生物質医薬品の品質規格を規定した「ペニシリン基準」等の個別基準、それらの個別基準を包括した「抗菌性物質医薬品基準」及び国際的な整合性を目的として制定された「日本抗生物質医薬品基準（「日抗基」）」の制定と改定の経緯については、日本薬局方及び米国 Food and Drug Administration (FDA) の Codes of Federal Register (CFR) に規定される試験法や規格値との整合性と相違点など、検討事項が多く解析内容が他の報告と異なるので別の続報⁶⁾として著述する予定である。さらに、抗生物質医薬品は従来の薬事法⁷⁾において、第42条に規定の“保健衛生上特別の注意を要する医薬品”として、厚生大臣が“中央薬事審議会の意見を聞いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設ける”対象であるワクチンや抗血清などの“生物学的製剤”と同様に取り扱われていた。ところが、2002年12月末をもって「日抗基」が廃止⁸⁾されたことに伴い、抗生物質医薬品の全品目を薬事法第41条に規定される日本薬局方に移行する作業を行なったが、最小限度の規格を定めていた「日抗基」と全ての規格を定めている薬局方との相違は大きく、その移行作

業は日本製薬団体連合会の東西技術委員会の協力を得て、3年間に27回の小委員会における検討を重ねて、第14改正日本薬局方の各条を作成したが、移行に際して明らかにされた問題点とその対応については、別の続報⁹⁾に著述する予定である。

II. 資料の収集と解析

1. 薬事法、厚生省令、告示などの厚生行政文書

国立国会図書館デジタルコレクションでは1883年（明治16年）7月2日に刊行された官報第1号から1952年（昭和27年）4月30日の官報第7592号までがデジタルファイル化されて提供¹⁰⁾されており、1943年に公布された我が国最初の薬事法³⁾と薬事法施行規則¹¹⁾及び1948年7月公布の薬事法¹²⁾と薬事法施行規則¹³⁾並びに抗生物質医薬品に関する厚生省令及び厚生省告示など、本研究における多数の貴重な資料を同コレクションから入手し解析することが可能であった。

抗生物質医薬品に係る1946～1967年間の厚生省令及び厚生省告示などの行政文書については、日本ペニシリン学術協議会が1947年4月から刊行した同会機関誌「ペニシリン（Journal of Penicillin）」に随時掲載されており、経時的な解析に供することが可能であった。1968～1980年間の厚生行政に関連する事柄は、日本抗生物質学術協議会の年次の事業報告書の記載と「Japanese Journal of Antibiotics」に掲載された速報を参照し、1981～2002年間の厚生行政文書は、著者の一人（MY）が同協議会に勤務した期間中に、必要に応じて収集した資料を用いて解析を行った。

2. 抗生物質医薬品に係る基準

抗生物質医薬品に係る初期の個別の基準の制定に関する資料は、日本抗生物質学術協議会の設立10周年記録に掲載¹⁴⁾された一覧表に従って収集した。1947年5月に制定された「ペニシリン基準」¹⁵⁾は雑誌「ペニシリン」の掲載記事を参照し、1949年12月に制定された「ストレプトマイシン基準」¹⁶⁾並びに1950年12月に制定された「クロラムフェニコール基準」¹⁷⁾及び「ジヒドロストレプトマイシン基準」¹⁸⁾は厚生省告示を官報で確認し、告示では省略されていた各々の基準の条文については「Journal of Antibiotics」の掲載記事を参照し解析を行った。「ペニシリン基準」の改正^{19～24)}及び「ストレプトマイシン基準」の改正²⁵⁾並びに「抗菌性物質検定規則」²⁶⁾及び「抗菌性物質製剤検定規則」²⁷⁾の制定については、官報及び雑誌「ペニシリン」の掲載記事を参照し解析した。

「ペニシリン基準」などの個別の基準を纏めて、1952年3月に1本の基準書として制定された「抗菌性物質製剤基準」²⁸⁾については告示を官報で確認し、日本抗生物質学術協議会が印刷したルーズリーフ型基準集の抜き取り頁綴り、製本されている同基準の1954年版及び1962年版並びに1969年4月21日の同基準最終版のルーズリーフ型綴りを、公益財団法人日本感染症医薬品協会の書庫にて閲覧・複写し解析した。1969年8月制定の「日本抗生物質医薬品基準（「日抗基」）」²⁹⁾及び同基準の1974年、1982年、1990年、1998年、2000年の改正^{30~34)}については、厚生省告示では省略されていた条文を日本抗生物質学術協議会が改正の度に解説書として刊行しており、それらの解説書^{35~40)}を解析に使用した。また、1982年、1990年、1998年、2000年の4回の改正に関しては、著者の一人（MY）が、厚生省中央薬事審議会抗菌性物質製剤特別部会及び同調査会の審議に供する改正原案を作成するための「日抗基改正小委員会」、「同改正検討委員会」、「抗菌性医薬品規格検討小委員会」及び日本薬局方部会の審議に供する改正原案を作成するための「日本薬局方調査会総合第一小委員会」の委員として、調査・集約・解析・作成した品質諸規格に関する資料を解析に使用した。

3. 抗生物質医薬品の研究開発、製造及び臨床使用に係る諸事項

GHQ 幕僚部の公衆衛生福祉局（Public Health and Welfare Section；PHW）局長の Crawford F. Sams 大佐が企画した日本の保健医療改革案については、1945年10月～1949年12月の間に同局で記録した週報⁴¹⁾が文部科学省科学研究費「日本の近代化と健康転換」の研究成果として復刻されインターネット上に原文のまま公開されている。ペニシリンやストレプトマイシンの国産化に至る経緯などの本研究に関連する事項について、同復刻資料を作成した大分大学医学部看護学科杉田聡教授の承諾を得て解析に供した。

我が国の官・学・産における抗生物質医薬品の研究・開発・臨床研究・行政に関わる諸般の動き及び生産量の年次推移については、雑誌「ペニシリン」及び「Journal of Antibiotics」に定期的に掲載された「日本ペニシリン学術協議会記事」及び「日本抗生物質学術協議会記事」を参照し、各種の関連資料と併せて解析を行った。

4. 抗生物質医薬品に関する啓発書籍及び参考文献

抗生物質医薬品に関して我が国で最初に刊行された単行本「ペニシリン－其他の抗菌性物質」⁴²⁾（1946年7月15日初版発行、翌月25日再版発行）の再版以後1980年までの

国内外の多数の参考書籍は、1946年8月の日本ペニシリン学術協議会設立の時点より1981年1月に死去するまで同協議会に勤務した八木澤行元常務理事が所蔵していたものを参照した。また、公益財団法人日本感染症医薬品協会が所蔵している抗生物質医薬品関連書籍並びに厚生労働省・関連研究機関及び製薬会社の年史、関連学会の機関誌、国内外の雑誌などを参照した。初期の抗生物質医薬品に関する論文が掲載されている Lancet、Science などの外国文献は慶應義塾大学メディアセンターの電子ジャーナルサービス Kosmos を通じて参照した。アメリカ微生物学会の機関誌 Journal of Bacteriology などに報告された事項はインターネット上に公開されている掲載論文により参照することが可能であった。

なお、厚生行政文書、抗生物質医薬品に係る基準、書籍及び参考文献のうち、公益財団法人日本感染症医薬品協会の所蔵するものについては、同協会の許可を得て複写して参照し、解析に供した。

III. 解析結果

1. 抗生物質医薬品の発展

我が国において最初に臨床使用された抗生物質医薬品は無定形のペニシリンであり、当初は我が国独自の製造法による製剤が使用されたが生産量は少なく低品質の製剤⁴³⁾であった。アメリカから製造技術と知識を移入することによりペニシリンの生産量は増加し⁴⁴⁾、1947年5月に制定された「ペニシリン基準」¹⁵⁾に準じた一定品質の製剤が供給されるようになった。我が国の二番目の抗生物質医薬品であるストレプトマイシンも、我が国独自の製造法が模索されていたが、アメリカからの技術と知識の移入により、極めて短期間のうちに国産化に成功した経緯が認められる。ペニシリンとストレプトマイシンの国産化達成の経緯については、続報⁴⁾に記述した。

ペニシリン及びストレプトマイシンに次ぐ第三番目のクロラムフェニコール、第四番目のクロルテトラサイクリン、第五番目のオキシテトラサイクリンまではアメリカからの導入品目であったが、第六番目のコリスチンについては国内で培われた抗生物質医薬品に関する技術と知識に基づいて、探索研究⁴⁵⁾から臨床研究⁴⁶⁾及び製品化までの全ての行程が我が国の研究者により達成されており、その後、我が国が世界の抗生物質医薬品の研究開発において主導的な位置を占める基盤が固められた。なお、我が国起原の抗生物質医薬品の研究開発の概要については、2001年7月にアムステルダムで開催された第22回国際化学療法学会の

シンポジウム“Old drugs and new concepts”における講演の詳報⁴⁷⁾として著述した。

ペニシリンが臨床使用され始めたことにより外傷・熱傷などに続発する重症皮膚感染症や敗血症、心内膜炎、細菌性肺炎、化膿性髄膜炎などの致命的な感染症の治療⁴⁸⁾が可能となり、ストレプトマイシン治療⁴⁹⁾によって肺結核による死亡者が激減した。クロラムフェニコールやテトラサイクリンは、赤痢や腸チフスなどの伝染性の腸管感染症に著効を示すと共にリケッチアやクラミジア（当初は大型ウイルスと呼ばれた）にも有効であり、風土病とされていたツツガ虫病やオウム熱などの治療⁵⁰⁾を可能とした。エリスロマイシンやキタサマイシンなどのマクロライド系抗生物質医薬品⁵¹⁾は非定型肺炎と呼ばれたマイコプラズマ肺炎に著効を示した。さらに、新規抗生物質の探索研究の進展に伴い、抗生物質の標的は病原細菌から皮膚寄生性糸状菌や酵母などの真菌（カビ）や原虫に広がり、それに加えて、実験動物に移植可能な癌細胞を用いる抗腫瘍性抗生物質の探索研究も行われるようになり、臨床に導入される抗生物質医薬品の種類と数は増加の一途を辿るようになった。

(1) 抗生物質医薬品の成分数の推移

我が国において1946年から2015年までの70年間に臨床使用されてきた抗生物質医薬品を10年ごとに区切って概観すると、図1に示すように1995年までの50年間は10年間に26～45成分が新たに臨床導入されており、ほぼ直線的な増加傾向を示し、1995年までに累計で185成分に達していたが、その後の20年間は新しい成分の臨床導

入は鈍化し、2015年までの累積成分数は202成分となっている。なお、ここで“成分”と呼ぶものは生物活性を示す化合物本体を示しており、ナトリウム塩やカリウム塩又は塩酸塩や硫酸塩という塩型は区別せずに一括して1成分としている。ただし、同じ化合物本体であっても、酢酸エステルとプロピオン酸エステルという違いは別成分として数えている。また、同図においては、便宜的に“承認成分”の用語を用いているが、医薬品の製造（輸入）承認の制度は1960年（昭和35年）の薬事法改正において設けられた⁵²⁾ものであり、1943年制定の旧薬事法及び1948年制定の薬事法においては、“製造（輸入）について厚生大臣の許可を受ける”と規定されていた。

(2) 抗菌性抗生物質の分類体系の確立と系統別成分数の推移

新規抗生物質の標的が病原細菌から真菌及び腫瘍に拡大されたことを上述したが、抗真菌性抗生物質14成分のうち9成分は局所外用薬であるため、全身投与を行う成分に対して規定される安全性を担保する目的の規格と試験が課されていない。一方、抗腫瘍性抗生物質は成人の体重1kg当りの投与量が極めて少量であることから、基準の制定において個々の成分に関わる特殊事情が勘案された規格と試験が課されていた。それ故、抗真菌性抗生物質及び抗腫瘍性抗生物質医薬品は、著者らの研究主題である「抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割」の調査対象とすることに適していないと判断されたので、上述の202成分の抗生物質医薬品のうち、抗真菌性抗生物質及び抗腫瘍性抗

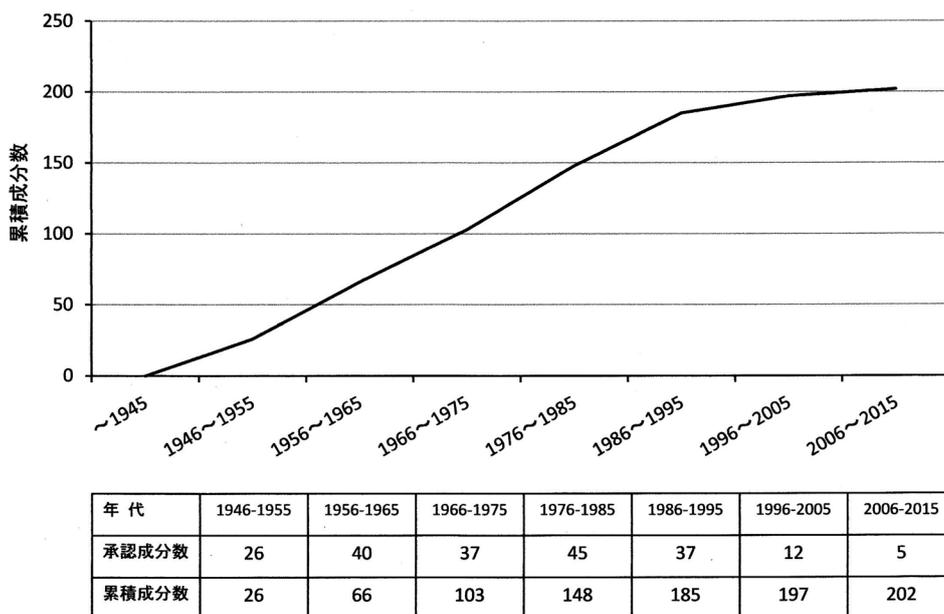


図1 抗生物質医薬品承認成分数の推移

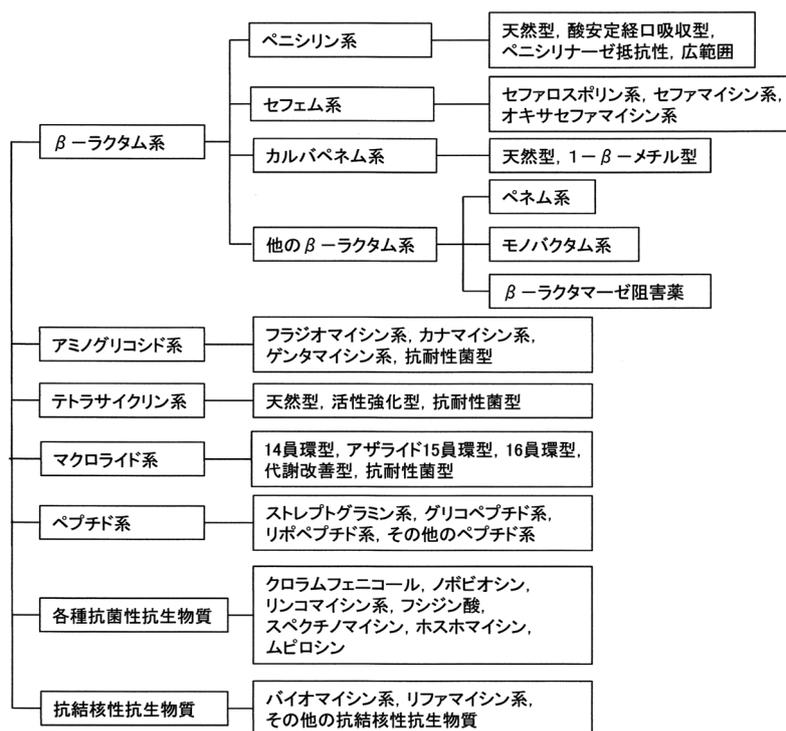


図 2 抗菌性抗生物質医薬品の分類

生物質を除く 172 成分の抗菌性抗生物質について調査・解析を行った。

抗菌性抗生物質の分類については、製造方法、組成、化学構造、作用機序、作用対象など異なる観点に基づく体系が提唱されているが、基本となる化学構造（母核）が共通である化合物は作用機序や作用対象及び臨床使用状況が相互に類似しているのが一般的であるので、化学構造による分類を行うのが適切であると判断し、図 2 に示すような分類体系を考案した。この分類体系は、著者の一人（MY）が 1990 年の「日抗基」の大改正に際して、従来の各条医薬品の分類に用いられていた“系”と“類”を根本的に見直して確立した概念^{32,38)}に基づいている。なお、この分類体系の概念は、抗生物質医薬品の臨床使用上のガイドライン⁵³⁾作成においても応用しており、感染症治療に携わる専門医には周知されている。

我が国で製造・販売が許可又は承認され、臨床に供された抗菌性抗生物質医薬品 172 成分を図 2 に示す体系により系統別に分類し、β-ラクタム系成分を承認年代順に並べて表 1 に示し、β-ラクタム系以外の成分を表 2 に示す。系統別の成分数（構成比率）を見ると、表 1 に示すβ-ラクタム系の合計は 87 成分（50.6%）に達しており、抗菌性抗生物質医薬品の半分はβ-ラクタム系であることが特徴的である。その内訳は、ペニシリン系が 26 成分（15.1%）、

セフェム系 48 成分（27.9%）、カルバペネム系 6 成分（3.5%）、その他のβ-ラクタム系 7 成分（4.1%）となっている。表 2 に示すβ-ラクタム系以外の成分の合計は 85 成分（49.4%）であり、その内訳はアミノグリコシド系 18 成分（10.5%）、テトラサイクリン系 10 成分（5.8%）、マクロライド系 23 成分（13.4%）、グリコペプチド系やリポペプチド系を含むペプチド系 12 成分（7.0%）、他の系に属さない各種抗菌性抗生物質 14 成分（8.1%）、抗結核性抗生物質 8 成分（4.7%）となっている。

抗菌性抗生物質医薬品の系統別の承認の経緯を 10 年毎に区切り表 3 に示しているが、1976 年から 1985 年の 10 年間に様相が大きく変貌したことが明らかである。すなわち、1975 年までは多様な系統の成分が数品目ずつ承認されていたが、1976 年以後 1995 年までの 20 年間にはセフェム系が急速に発展し、他系統の成分の発展は低迷していた。しかしながら、カルバペネム系や他のβ-ラクタム系などの新しい系統の成分が承認され始め、マクロライド系やペプチド系においても、少数ながらも新しい成分が承認されていた。抗菌性抗生物質医薬品の発展の経緯を、系統別の累積成分数として図 3 に示した。

(3) 抗菌性抗生物質の製造方法及び成分組成に関する解析

緒論に述べたように、当初は、抗生物質は微生物の生産

表 1 我が国で臨床に供されたβ-ラクタム系抗生物質医薬品（系統別・基準制定年順）

系統名	成分名（基準制定年）
ペニシリン系	<u>無定形ペニシリン</u> （1947）、 <u>ベンジルペニシリン</u> （1948）、 <u>フェノキシメチルペニシリン</u> （1956）、 <u>フェネチシリン</u> （1960）、 <u>メチシリン</u> （1961）、 <u>オキサシリン</u> （1962）、 <u>プロピシリン</u> （1963）、アンピシリン（1963）、クロキサシリン（1964）、ジクロキサシリン（1967）、カルペニシリン（1969）、ヘタシリン（1969）、フルクロキサシリン（1970）、シクラシリン（1971）、 <u>スルベニシリン</u> （1972）、アモキシシリン（1974）、カリンダシリン（1975）、タランピシリン（1977）、カルフェシリン（1977）、ピブメリナム（1978）、ピペラシリン（1979）、チカルシリン（1979）、バカンピシリン（1981）、メズロシリン（1981）、レナンピシリン（1986）、アスポキシシリン（1987）
セフェム系	セファロリジン（1965）、セファロチン（1965）、セファログリシン（1969）、セファレキシム（1970）、セファゾリン（1971）、セファピリン（1976）、セフラジン（1977）、セファセトリル（1977）、セフテゾール（1977）、セファトリジン（1979）、セフォキシチン（1979）、セフメタゾール（1979）、セフォチアム（1980）、セフスロジン（1980）、セフロキシム（1981）、セフォペラゾン（1981）、セフォタキシム（1981）、セフロキサジン（1981）、セフチゾキシム（1981）、セファクロル（1981）、ラタモキセフ（1981）、セファドキシル（1982）、セフメノキシム（1982）、セフォテタン（1983）、セファマンドール（1983）、セフピラミド（1985）、セフペラゾン（1985）、セフトリアキソン（1986）、セフタジジム（1986）、セフピミゾール（1986）、セフィキシム（1987）、セフゾナム（1987）、セフテラムピボキシル（1987）、セフミノクス（1987）、セフロキシムアキセチル（1988）、フロモキセフ（1988）、セフボドキシムプロキセチル（1989）、セフォジジム（1990）、セフォチアムヘキセチル（1990）、セフジニル（1991）、セフチブテン（1992）、セフェタメトピボキシル（1993）、セフピロム（1993）、セフジトレンピボキシル（1994）、セフェビム（1995）、セフォゾプラン（1995）、セフカベンピボキシル（1996）、セフォセリス（1998）
カルバペネム系	イミペネム（1987）、パニペネム（1993）、メロペネム（1995）、ピアペネム（2001）、ドリペネム（2005）、テビペネムピボキシル（2009）
他のβ-ラクタム系	<u>クラブラン酸</u> （1985）、 <u>スルバクタム</u> （1986）、 <u>スルタミシリン</u> （1986）、 <u>アズトレオナム</u> （1987）、 <u>カルモナム</u> （1987）、 <u>ファロペネム</u> （1996）、 <u>タゾバクタム</u> （2001）

斜体太字は天然物を示し、下線は複数成分の混合物を示す。

物であり、発酵生産時の諸要因の影響により製造ロット毎に有効成分の含有比率や不純物の混入比率が異なるのが一般的であるので、厳密な品質規格を設けて医薬品としての有効性と安全性を確保する必要があると考えられ、旧薬事法の第26条第2項に規定される“保健衛生上特に必要ありと認むる医薬品”であり、1960年8月施行の薬事法の第42条に規定される“保健衛生上特別の注意を要する医薬品”として取扱われてきた。

しかしながら、表1及び表2に掲げた抗菌性抗生物質について、天然物は斜体・太字で示し複数成分の混合物には下線を付したが、総数172成分のうち天然物は47成分（27.3%）であって残る70%以上の成分は化学合成の製造工程を経て生産されており、複数成分の混合物は30成分（17.4%）であって残る80%以上の成分は単一の有効成分から構成されている。天然物の比率が高い系統はアミノグリコシド系の18成分中11成分（61.1%）とペプチド系12成分中10成分（83.3%）及び抗結核性抗生物質8成分中5成分（62.5%）であり、複数成分の混合物の比率が高い系統はマクロライド系23成分中11成分（47.8%）とペプチド系12成分中9成分（75.0%）である。

時代が経過し新しい系統の抗菌性抗生物質が承認されるのに伴い、当初の抗生物質医薬品の規制上の概念が実情にそぐわなくなっていたのであるが、その要因は表3に示されるように1976年から1985年の10年間に認められた大きな変換に拠るものであり、1982年の「日抗基」の改正³¹⁾後に新たな課題が提起されて、化学合成の製造工程を経て生産される抗菌性抗生物質の品質規格を規定するに適した「日抗基」へと1990年に大改正^{32,38)}を行うこととなった。

(4) 抗真菌性抗生物質及び抗腫瘍性抗生物質医薬品

上記の抗菌性抗生物質の分類において、図2に示す分類体系から除外した14成分の抗真菌性抗生物質及び16成分の抗腫瘍性抗生物質医薬品について、臨床的に用いられている体系に従い分類し、それら医薬品の承認の経緯（基準制定年）を表4に示す。同表においても天然物を斜体太字で示し複数成分の混合物には下線を付したが、抗真菌性抗生物質と抗腫瘍性抗生物質の総数30成分のうち天然物は24成分（80.0%）と比率が高く、複数成分の混合物は4成分（13.3%）と比率は低い。抗菌性抗生物質のうち天然物の占める割合は20%以下であるが、抗真菌性抗生物質は14成分中12成分（85.7%）であり、抗腫瘍性抗生物質は

表 2 我が国で臨床に供されたβ-ラクタム系以外の抗菌性抗生物質医薬品（系統別・基準制定年順）

系統名	成分名（基準制定年）
アミノグリコシド系	<u>ストレプトマイシン</u> (1949), ジヒドロストレプトマイシン (1950), <u>フラジオマイシン</u> (1953), <u>カナマイシン</u> (1958), ジヒドロデソキシストレプトマイシン (1958), <u>パロモマイシン</u> (1961), <u>ゲンタマイシン</u> (1968), <u>ベカナマイシン</u> (1969), <u>リボスタマイシン</u> (1972), ジベカシン (1974), アミカシン (1976), <u>トブラマイシン</u> (1976), <u>シソマイシン</u> (1981), <u>マイクロノマイシン</u> (1981), <u>アストロマイシン</u> (1985), <u>ネチルマイシン</u> (1985), <u>イセパマイシン</u> (1988), <u>アルベカシン</u> (1990)
テトラサイクリン系	<u>クロルテトラサイクリン</u> (1952), <u>オキシテトラサイクリン</u> (1952), <u>テトラサイクリン</u> (1954), <u>ロリテトラサイクリン</u> (1959), <u>デメチルクロルテトラサイクリン</u> (1961), <u>メタサイクリン</u> (1965), <u>テトラサイクリンメチレンリジン</u> (1965), <u>ドキシサイクリン</u> (1969), <u>ミノサイクリン</u> (1971), <u>チゲサイクリン</u> (2012)
マクロライド系	<u>エリスロマイシン</u> (1953), <u>カルボマイシン</u> (1954), <u>エチル炭酸エリスロマイシン</u> (1954), <u>キタサマイシン</u> (1954), <u>アセチルキタサマイシン</u> (1954), <u>ステアリン酸エリスロマイシン</u> (1955), <u>オレアンドマイシン</u> (1958), <u>トリアセチルオレアンドマイシン</u> (1958), <u>プロピオン酸エリスロマイシン</u> (1959), <u>ラウリル硫酸プロピオン酸エリスロマイシン</u> (1961), <u>スピラマイシン</u> (1963), <u>エチルコハク酸エリスロマイシン</u> (1965), <u>アセチルスピラマイシン</u> (1967), <u>ジョサマイシン</u> (1969), <u>ミデカマイシン</u> (1973), <u>プロピオン酸ジョサマイシン</u> (1975), <u>プロピオン酸マリドマイシン</u> (1975), <u>酢酸ミデカマイシン</u> (1985), <u>ロキタマイシン</u> (1986), <u>ロキスロマイシン</u> (1991), <u>クラリスロマイシン</u> (1991), <u>アジスロマイシン</u> (2000), <u>テリスロマイシン</u> (2003)
ペプチド系 (グリコペプチド及び リポペプチドを含む)	<u>コリスチン</u> (1952), <u>バシトラシン</u> (1953), <u>ボリミキシンB</u> (1954), <u>グラミシジンS</u> (1955), <u>コリスチンメタンスルホン酸</u> (1956), <u>ミカマイシン</u> (1961), <u>グラミシジン</u> (1962), <u>エンラマイシン</u> (1969), <u>バンコマイシン</u> (1981), <u>テイコプラニン</u> (1998), <u>キヌプリスチン・ダルホプリスチン</u> (2002), <u>ダブトマイシン</u> (2011)
各種抗菌性抗生物質	<u>クロラムフェニコール</u> (1950), <u>パルミチン酸クロラムフェニコール</u> (1952), <u>ステアリン酸クロラムフェニコール</u> (1953), <u>ステアロイルグリコール酸クロラムフェニコール</u> (1957), <u>ノボビオシン</u> (1957), <u>コハク酸クロラムフェニコール</u> (1959), <u>リンコマイシン</u> (1965), <u>フジジン酸</u> (1967), <u>クリンダマイシン</u> (1970), <u>パルミチン酸クリンダマイシン</u> (1975), <u>スペクチノマイシン</u> (1978), <u>ホスホマイシン</u> (1980), <u>リン酸クリンダマイシン</u> (1982), <u>ムビロシン</u> (1996)
抗結核性抗生物質	<u>バイオマイシン</u> (1954), <u>ストレプトニコシド</u> (1955), <u>サイクロセリン</u> (1957), <u>チアゾリドマイシン</u> (1959), <u>カブレオマイシン</u> (1966), <u>リファンピシン</u> (1971), <u>エンビオマイシン</u> (1975), <u>リファブチン</u> (2008)

斜体太字は天然物を示し、下線は複数成分の混合物を示す。

16成分中12成分（75.0%）であって当初の抗生物質の概念に合致する。

2. 抗菌性抗生物質医薬品の国民の健康維持に対する貢献

抗菌性抗生物質医薬品が国民の健康維持において有効に用いられてきたことを示す資料は枚挙に暇がないが、本報では一例として抗結核性抗生物質医薬品についての解析結果を記述する。

ストレプトマイシン治療⁴⁹⁾によって肺結核による死亡者が激減したことを上述したが、結核は単一の抗結核薬による治療では容易に耐性菌が顕在化することが知られており、複数の抗結核薬による併用治療が行われてきた。抗結核性抗生物質医薬品の発展の経緯を解析する上では、ストレプトマイシンと同じく1950年に臨床導入されたパラアミノサリチル酸、1952年に導入されたイソニアジド、1956年のピラジナミド、1966年のエタンブトールなど、

現在の標準的な結核治療に併用で用いられている合成抗結核薬を含めて考察する必要があるので一括して抗結核薬として示す。

図4には、我が国で臨床使用されてきた15品目の抗結核薬の臨床導入の時期と結核による死亡率の推移⁵⁴⁾を重ねて示している。ストレプトマイシンの導入により人口10万対150近かった死亡率が4年の間に半分以下に激減した。しかしながら、1956年頃にはストレプトマイシンに耐性を示す結核菌が顕在化し、死亡率の下降が緩やかに開始された。結核治療が困難になり始めた頃、我が国で見られたカナマイシン⁵⁵⁾がストレプトマイシン耐性結核に有効であることが確認され、1958年に臨床に導入された。その後は、死亡率が緩やかに下降していたが、人口10万対10以下に下降したのは1971年にリファンピシンが臨床導入された後であり、リファンピシンは現在でも結核の併用療法⁵⁶⁾の主となる抗結核薬に位置付けられてい

表 3 抗菌性抗生物質医薬品の承認の経緯

〔β-ラクタム系抗生物質〕

系統 \ 年代	1946-1955	1956-1965	1966-1975	1976-1985	1986-1995	1996-2005	2006-2015	合計
ペニシリン系	2	7	8	7	2	0	0	26
セフェム系	0	2	3	22	19	2	0	48
カルバペネム系	0	0	0	0	3	2	1	6
他のβ-ラクタム系	0	0	0	1	4	2	0	7
合計	2	9	11	30	28	6	1	87

〔β-ラクタム系以外の抗菌性抗生物質〕

系統 \ 年代	1946-1955	1956-1965	1966-1975	1976-1985	1986-1995	1996-2005	2006-2015	合計
アミノグリコシド系	3	3	4	6	2	0	0	18
テトラサイクリン系	3	4	2	0	0	0	1	10
マクロライド系	6	6	5	1	3	2	0	23
ペプチド系	4	3	1	1	0	2	1	12
各種抗菌性抗生物質	3	4	3	3	0	1	0	14
抗結核性抗生物質	2	2	3	0	0	0	1	8
合計	21	22	18	11	5	5	3	85

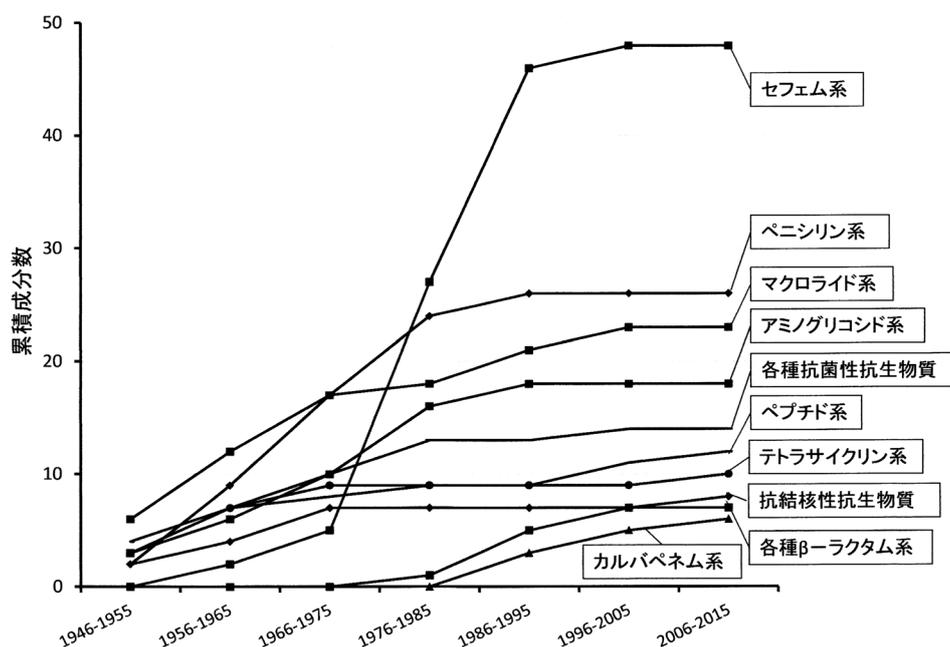


図 3 抗菌性抗生物質医薬品承認成分数の推移

る。

IV. 考 察

我が国において、1946年より2014年に至る69年間に薬事法の規定の下に許可又は承認を受けた抗生物質医薬品

は202成分に達しているが、その発展の経緯を解析した。抗菌性抗生物質医薬品は総数で172成分であって全成分の85.1%を占めており、その半分の87成分はペニシリン系やセフェム系を包含するβ-ラクタム系である。

“抗生物質”という用語は、ストレプトマイシンの発見

表 4 我が国で臨床に供された抗真菌性及び抗腫瘍性抗生物質医薬品（系統別・基準制定年順）

系統名	成分名（基準制定年）	
抗真菌性抗生物質	ポリエンマクロライド系	<u>トリコマイシン</u> (1954), <u>ナイスタチン</u> (1956), <u>アムホテリシンB</u> (1961), <u>ペンタマイシン</u> (1962), <u>ピマリシン</u> (1966)
	キャンデイン系	ミカファンギン (2002), カスポファンギン (2012)
	その他の系統	<u>オーレオスリシン</u> (1952), <u>バリオチン</u> (1959), <u>グリセオフルビン</u> (1959), <u>ピロールニトリン</u> (1966), <u>アザロマイシンF</u> (1966), <u>シッカニン</u> (1971), <u>シクロスポリン</u> (1985)
抗腫瘍性抗生物質	アントラサイクリン系	<u>ダウノルビシン</u> (1970), <u>ドキソルビシン</u> (1974), <u>アクラルビシン</u> (1981), <u>ピラルビシン</u> (1988), <u>エピルビシン</u> (1989), <u>イダルビシン</u> (1995)
	アクチノマイシン系	<u>アクチノマイシンC</u> (1957), <u>アクチノマイシンD</u> (1968)
	プレオマイシン系	<u>プレオマイシン</u> (1968), <u>ペプロマイシン</u> (1980)
	ジノスタチン系	<u>ネオカルチノスタチン</u> (1976), <u>ジノスタチンスチマラマー</u> (1993),
	その他の系統	<u>ザルコマイシン</u> (1954), <u>カルチノフィリン</u> (1956), <u>マイトマイシンC</u> (1959), <u>クロモマイシンA₃</u> (1961)

斜体太字は天然物を示し、下線は混合物を示す。

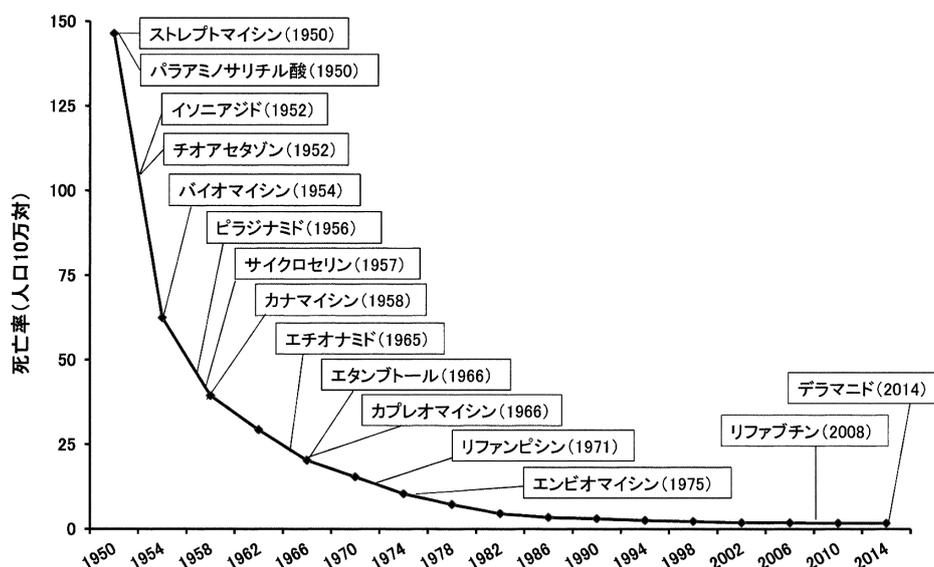


図 4 抗結核薬の導入と結核による死亡率の推移

者である Selman Waksman が提案^{57,58)} した “antibiotics” の和訳であり、本来の定義では微生物が生産し微生物に作用する天然化合物を示していたが、一つの用語が製造法と活性の二つの要素を定義していたため、抗生物質医薬品の発展に伴って厳密な定義は緩められ拡大解釈⁵⁹⁾ されるようになった。製造法に関しては化学合成の工程を経て修飾された化合物も含むこととなり、活性に関しては作用の対象として悪性腫瘍も含むようになった。β-ラクタム系の抗菌性抗生物質医薬品が 87 成分に達しているが、その中の 83 成分は化学合成の工程を経て製造されている。特にオキサセファマイシン系やペネム系などの化合物は、天然

化合物としては得られておらず人為的に創製された化学合成抗生物質であるが、天然化合物の化学的誘導体であるセファマイシン系やカルバペネム系と全く同様な臨床応用がなされている。

その一方で、アミノグリコシド系は 18 成分の中の 11 成分は天然化合物がそのまま医薬品として用いられてきており、コリスチンなどのペプチド系やバンコマイシンなどのグリコペプチド系なども天然化合物がそのまま用いられている。クロラムフェニコールは微生物が産生する天然化合物であったが、全合成の工程により製造することが可能であり有利であったので、臨床開発の初期から化学合成され

た製品が用いられてきている。

医薬品の取扱いにおいては“薬効分類”の概念が一般的であり、医薬品は臨床的な薬効が期待される対象疾患（群）に基づいて分類されている。そのような“薬効”の概念に基づくならば、“微生物が産生する”という製法上の定義を含む“抗生物質”は取扱いが難しくなる。また、“抗生物質”と総称される各種物質の作用対象には、我が国の薬効分類では分類番号611から615に含まれるグラム陽性菌・グラム陰性菌・マイコプラズマ・リケッチア・クラミジア、616の抗酸菌、617のカビ（真菌）および423に分類される悪性腫瘍があり、さらに、専ら外用剤として用いられる抗生物質については131の眼科用剤、132の耳鼻科用剤、263の化膿性疾患用剤および265の寄生性皮膚疾患用剤という領域別の分類がなされており、“抗生物質医薬品”を一括して俯瞰することは難しい。

そのような難しさを含む“抗生物質医薬品”の品質管理を可能としてきたのは、1947年5月に制定された「ペニシリン基準」¹⁵⁾を端緒とする“基準”であり、1948年7月に制定された薬事法¹²⁾の第32条においては、“ペニシリン、ストレプトマイシン並びにその他の抗菌性物質又はこれらの製剤”は“厚生大臣が定める最少含量若しくは最少包装単位に関する基準又は厚生大臣が定めるその他の基準に適合するもの”でなければならないと規定されており、医薬品行政における“基準”の位置付けがなされている。

著者らは、我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関して薬史的・公衆衛生的考察を行うこととし、その最初に我が国における抗生物質医薬品の発展の経緯を調査し、得られた結果を抗生物質の系統別に整理し本報に記述した。緒論に述べたように、本報に記述した抗生物質医薬品は200成分を超えており、単一の視点から全体像を著述することは適切ではないので、本報の続報においては異なる視点から薬史的・公衆衛生的な考察を行うこととする。

V. 結 論

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関して薬史的・公衆衛生的に考察を行うこととし、最初に、対象となる抗生物質医薬品を調査したところ、既に製造が中止されたものを含めて202成分に達していた。日本薬局方などで、医薬品の一般的な取扱いにおいては、同一有効成分であってもナトリウム塩とカリウム塩または塩酸塩と硫酸塩では塩型の違いにより個別に数えるが、抗生物質医薬品については作用の本質を遊離酸または遊離塩

基として力価表示を行うこととされてきたので、塩型の違いは考慮せず、遊離体を成分数の算出の根拠とした。しかしながら、エステル体については臨床的に対象患者や投与経路および用法・用量が異なる場合が多いので、遊離体とは区別して個別に数えることとした。

抗生物質医薬品の発展を承認年月に従って俯瞰することは容易であるが、“抗生物質医薬品”と総称される物質の作用対象または適応疾患が多様であるので、単に承認年月に従って羅列するだけでは解析を行うことは不可能である。そこで、臨床適応も考慮した抗生物質医薬品の分類体系を考案し、その分類体系に従って抗菌性抗生物質医薬品172成分を分類し、各々の系統に属する成分の発展の経緯を調査し、解析して記述した。

本報は、我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割を調査・解析する一連の研究結果の報告の緒論となる報文であり、異なる視点に拠り記述する続報の記載事項に関して参照することが多いと考えられる。

謝 辞

本報の執筆に用いた参考資料の収集に関して、公益財団法人日本感染症医薬品協会（旧名称：財団法人日本抗生物質学術協議会）の近藤利明事務局長ほか同協会職員各位の協力を得たことを感謝する。

参考文献

- 1) 年次別特定死因別、死亡実数および率（人口10万対）。In：緒方富雄、勝沼晴雄、大村潤一郎（編）。医学年鑑 医学・歯学・薬学・保健衛生の年次総覧 1963。医歯薬出版、1963。p. 375
- 2) Sams CF. American public health administration meets the problems of the orient in Japan. Am J Public Health. 1952; 42 (5): 557-65
- 3) 薬事法。昭和18年3月11日法律第48号。官報第4847号。
- 4) 八木澤守正、Patrick J. Foster、黒川達夫。我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察：第2報 ペニシリン及びストレプトマイシンの国産化の達成。薬史学雑誌。2015; 50 (2): 131-42
- 5) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T. Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 3 - Introduction of technology and knowledge in the production process and quality control of penicillin from the United States of America. 薬史学雑誌（投稿中）
- 6) 八木澤守正、Patrick J. Foster、黒川達夫。我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察：第4報 個別の抗生物質医薬品の基準制定の経緯。薬史学雑誌（投稿準備中）
- 7) 薬事法。昭和35年8月10日法律第145号。

- 8) 日本抗生物質医薬品基準を廃止する件について、各都道府県知事宛厚生労働省医薬局長通知。平成14年12月27日。医薬発第1227013号
- 9) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 黒川達夫. 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史学的・公衆衛生的考察: 第8報「日本抗生物質医薬品基準」の日本薬局方への統合. 薬史学雑誌 (投稿準備中)
- 10) 国立国会図書館デジタルコレクション. 官報. <http://dl.ndl.go.jp/#kanpo> (accessed 18 July 2015)
- 11) 薬事法施行規則. 昭和18年10月26日厚生省令第40号. 官報第5037号.
- 12) 薬事法. 昭和23年7月29日法律第197号. 官報第6461号.
- 13) 薬事法施行規則. 昭和23年8月15日厚生省令第37号. 官報号外.
- 14) 日本抗生物質学術協議会10周年記録1946~1956. 日本抗生物質学術協議会, 1956. p. 26
- 15) ペニシリン基準. 厚生省予防局 昭和22年5月1日. ペニシリン. 1947; 1 (3): 181-82
- 16) ストレプトマイシン基準. 昭和24年12月20日厚生省告示第275号. 官報第6882号. [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1950; 3 (2): 147-50]
- 17) クロラムフェニコール基準. 昭和25年12月16日厚生省告示第302号. 官報第7181号. [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1951; 4 (1): 62-4]
- 18) ジヒドロストレプトマイシン基準. 昭和25年12月16日厚生省告示第301号. 官報第7181号. [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1951; 4 (1): 65-7]
- 19) ペニシリン基準改正. 昭和23年1月16日厚生省告示第3号. 官報第6298号. [省略された「次のよう」. ペニシリン. 1948; 1 (8): 544-45]
- 20) ペニシリン基準改正. 昭和23年10月13日厚生省告示第91号. 官報第6525号. [省略された「次のよう」. ペニシリン. 1948; 2 (2): 141-43]
- 21) ペニシリン基準改正. 昭和24年7月12日厚生省告示第146号. 官報第6747号. [省略された「次のよう」. ペニシリン. 1949; 2 (Suppl A): 154-63]
- 22) ペニシリン基準改正. 昭和24年10月18日厚生省告示第228号. 官報第6830号. [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1949; 3 (2): 150-52]
- 23) ペニシリン基準改正. 昭和25年12月16日厚生省告示第300号. 官報第7181号. [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1951; 3 (13): 892-914]
- 24) ペニシリン基準一部改正. 昭和26年11月2日厚生省告示第238号. 官報第7447号.
- 25) ストレプトマイシン基準改正. 昭和25年12月16日厚生省告示第299号. 官報第7181号. [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1951; 4 (1): 61]
- 26) 抗菌性物質検定規則. 昭和22年11月29日厚生省令第33号. 官報第6264号.
- 27) 抗菌性物質製剤検定規則. 昭和25年9月22日厚生省令第53号. 官報第7111号.
- 28) 抗菌性物質製剤基準制定. 昭和27年3月8日厚生省告示第49号. 官報第7549号. [省略された「次のよう」. 「抗菌性物質製剤基準」抜き取り頁綴り (公益財団法人日本感染症医薬品協会所蔵)]
- 29) 日本抗生物質医薬品基準. 昭和44年8月11日厚生省告示第275号, 1969.
- 30) 日本抗生物質医薬品基準一部改正. 昭和49年3月15日厚生省告示第67号, 1974.
- 31) 日本抗生物質医薬品基準改正. 昭和57年6月30日厚生省告示第117号, 1982.
- 32) 日本抗生物質医薬品基準改正. 平成2年3月31日厚生省告示第87号, 1990.
- 33) 日本抗生物質医薬品基準改正. 平成10年8月3日厚生省告示第216号, 1998.
- 34) 日本抗生物質医薬品基準一部改正. 平成12年7月12日厚生省告示第282号, 2000.
- 35) 日本抗生物質医薬品基準解説1969. 薬業時報社, 1969. 746 p.
- 36) 日本抗生物質医薬品基準解説1974. 厚生省薬務局 (監). 薬業時報社, 1974. 583 p.
- 37) 日本抗生物質医薬品基準解説1982. 日本抗生物質学術協議会 (編). 薬業時報社, 1982. 792 p.
- 38) 日本抗生物質医薬品基準解説1990. 日本抗生物質学術協議会 (編). 薬業時報社, 1990. 938 p.
- 39) 日本抗生物質医薬品基準解説1998. 日本抗生物質学術協議会 (編). 薬業時報社, 1998. 572 p.
- 40) 抗菌性物質医薬品ハンドブック2000. 日本抗生物質学術協議会 (編). じほう, 2000. 606 p.
- 41) Sugita S, Suzuki A. 日本の近代化と健康転換. GHQ Public Health and Welfare Weekly Bulletin 復刻資料. For Period 14th October 1945-31st December 1949. <http://www.rekishow.org/GHQ-PHW/material.html> (accessed 15 July 2015)
- 42) 東京帝国大学医学部衛生学教室内碧素研究会 (代表者 鳥居敏雄) 編: ペニシリン—他の抗菌性物質. 河出書房, 東京, 1946年. 95p.
- 43) 医薬品 (ペニシリン) の最高販売価格指定. 昭和21年1月18日厚生省告示第13号. 官報第5702号.
- 44) ペニシリンの歩み1946-1961. 社団法人日本ペニシリン協会, 1961. 179p.
- 45) 小山康夫, 黒澤秋雄, 土屋 厚, 高久田金助. 土壌有芽胞細菌の産生する1新抗菌性物質COLISTINに就いて. J Antibiot. 1950; 3 (7): 457-58
- 46) 熊谷通夫, 明石廣巳. 百日咳のコリスチン療法. J Antibiot. 1950; 3 (7): 459-62
- 47) Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: The Japanese story. J Infect Chemother. 2002; 8(2): 125-33
- 48) 安藤晝一. ペニシリン療法の基礎知識. 日本臨床社, 1947. 166p.
- 49) 佐々貫之, 相磯和嘉, 島本多喜雄. ストレプトマイシンと結核療法. 国民教育社, 1949. 186p.
- 50) 日本医師会常任委員会. 抗生物質療法の指針. 日本医師会, 1953. 353p.

- 51) 厚生省保険局. 抗生物質の使用基準：厚生省の定める治療指針並に使用基準. 厚生省, 1957. p. 119-44
- 52) 渡辺 徹. 戦後薬務行政の変遷 (1). 薬史学雑誌. 1991 ; 26 (1) : 1-6
- 53) 八木澤守正. 抗菌薬一覧 (系統別・発売年順). In : 日本感染症学会, 日本化学療法学会 (編). 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画, 2005. p. 250-60
- 54) 「結核の統計」資料編 2013. 表3 結核死亡数および死亡率の年次推移. 公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター. <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/adddata/>(accessed 21 July 2015)
- 55) 梅沢浜夫. カナマイシン (Kanamycin). 総合臨床. 1957 ; 14 (12) ; 988-94
- 56) 日本結核病学会治療委員会 (委員長 近藤有好). 肺結核初回標準治療法に関する見解. 平成7年9月25日. <http://icnet.umin.ac.jp/other/haikekka.htm> (accessed 21 July 2015)
- 57) Waksman SA ed.: Microbial Antagonisms and Antibiotic Substances. The Commonwealth Fund, New York, 1945
- 58) Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? Mycologia 1947; 39 (5) : 565-69
- 59) Bentley R, Bennett JW. What is an antibiotic? Revisited. Adv Appl Microbiol. 2003 ; 52 ; 303-31

Summary

Antibiotic products have contributed greatly to keep Japanese people healthy by controlling lethal infections. In the early days, antibiotics such as penicillin and streptomycin were produced using microbial fermentation processes. Therefore, the component ratio of the active element and related substances varied lot by lot. For the purpose of efficacy and assuring safety, minimum requirements for penicillin and streptomycin products were enacted.

Both variations and the number of clinically available antibiotic products have increased due to the pharmaceutical development of novel natural antibiotics. In addition, semi-synthetic derivatives of various antibiotics have been developed for the purpose of enhancing antimicrobial activity or improving pharmacological properties. As a result, 202 entities of antibiotic products have been approved and used clinically as of 2012.

We conducted a detailed investigation of the progress made in the field of antibiotic products, and analyzed the characteristics of those belonging to each class of antibiotics by means of setting up a system of classification that reflects clinical applications. This report is intended to serve as an introduction to our series of investigations into the role and influence of quality requirements on development of antibacterial antibiotic products in Japan.

As described here, the general view of antibacterial antibiotic products spanning a time frame of 67 years in Japan might serve as an ideal reference for future reports.

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する 薬史学的・公衆衛生学的考察：第2報 ペニシリン 及びストレプトマイシンの国産化の達成

八木澤守正^{*1}, Patrick J. Foster^{*2}, 黒川達夫^{*1}

Historical and Hygienic Aspects on Roles of Quality Requirements for Antibiotic Products in Japan: Part 2 - Achievements of Domestic Production of Penicillin and Streptomycin

Morimasa Yagisawa^{*1}, Patrick J. Foster^{*2} and Tatsuo Kurokawa^{*1}

(Received May 19, 2015)

I. 緒 論

著者らは、我が国において抗生物質医薬品に規定されてきた医薬品基準と国家検定が、優れた品質の製剤の製造を促進し、ひいては国民の健康維持に貢献してきたことを薬史学的に検証し公衆衛生学的に解析することを目的とする研究を行い、極めて多数の資料に基づく多方面にわたる結果を得たので、それらの結果を幾つかの主題に分けて報告する。

前報¹⁾では、我が国において臨床使用に供されてきた202成分の抗生物質医薬品につき、構造と作用に基づいて12系統に分類し、各々の系統に属する抗生物質医薬品に関して1946年より2015年までの70年間の推移を主題として著述した。

本報では、我が国の抗生物質医薬品の端緒となったペニシリン及び第二番目のストレプトマイシンの国産化の達成に至る経緯を、生産量と製品の品質の両面から解析した結果と考察を記述する。

続報においては、我が国の抗生物質医薬品の端緒となったペニシリンの製造²⁾及び第二番目のストレプトマイシンの製造³⁾に関する技術と知識をアメリカから導入した経緯

について著述する。また、製造されるペニシリン及びストレプトマイシンの品質を規定するための「ペニシリン基準」及び「ストレプトマイシン基準」の制定の経緯⁴⁾などについて、収集した資料に基づく解析の結果を続報として著述する予定である。

II. 資料の収集と解析

資料の収集方法については、前報に詳細な記述を行っており、本報では重複記述を避けることとする。

収集した資料に基づき、ペニシリンに関しては国内における工業生産が始まった1946年から1950年までの5年間の発展について、ストレプトマイシンに関しては国内生産が始まった1950年7月から1956年3月（1955年度の終了時点）までの5年8か月間の発展について、製剤毎の生産量を調査・整理し解析を行った。

ペニシリンおよびストレプトマイシンの何れも、生産量の増加に伴い原薬の純度が上昇し高品質の製剤が製造されるようになったが、その経緯について、原薬および製剤の規格を規定する“ペニシリン基準”および“ストレプトマイシン基準”の変遷を調査・比較することにより解析を行った。

^{*1} 慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座 *Division of Drug Development & Regulatory Science, Keio University Faculty of Pharmacy*. 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512.

^{*2} 慶應義塾大学薬学部基礎教育講座 *Division of Basic Education in Arts & Sciences, Keio University Faculty of Pharmacy*. 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512.

III. 解析結果

我が国の官・学・産の協力の下に始まったペニシリンの工業生産に向けての活動は、太平洋戦争に敗戦後の日本占領政策を実施した連合国軍最高司令官総司令部（General Headquarters, the Supreme Commander for the Allied Powers; GHQ/SCAP）幕僚部の公衆衛生福祉局（Public Health and Welfare Section; PHW）が企画した保健医療改革案⁵⁾に基づくものであったが、平和産業の第一陣として戦後復興の原動力となった。資源が全く枯渇した国内において、製造用設備の建設から始まり、ペニシリンの生産技術を習得しつつ²⁾、戦後わずか3年にして国内需要を十分に満たす量のペニシリン生産能力を達成したことは奇跡であったといわれている。我が国の二番目の抗生物質医薬品であるストレプトマイシンも、我が国独自の製造法が模索されていたが、アメリカからの技術と知識の移入³⁾により、極めて短期間のうちに国産化に成功した経緯が認められる。

抗生物質医薬品の端緒となったペニシリンは、戦時中に考案された我が国独自の製造法による製剤が1943年に制定された薬事法施行規則⁶⁾の第86条第1項に規定する公

定医薬品として1945年12月28日に公示⁷⁾されたが、当時のペニシリン製剤は複数の成分を含む混合物の無定形の粉末であり、純度は1.2~3.0%程度であって極めて粗悪な製品であった。そのようなペニシリン製剤が、アメリカから技術と知識を移入することにより、3年後の1948年10月には単一成分であるベンジルペニシリンカリウムの結晶として純度は90%以上の規格が設定⁸⁾されるほど急速な製造法の改善と品質向上があり、国産化に成功した経緯が認められる。

1. 初期のペニシリンの国内生産

初期のペニシリンの国内生産については、1946年設立の社団法人日本ペニシリン協会が設立15周年を記念して刊行した「ペニシリンの歩み 1946-1961」⁹⁾を参照して概略を把握し、日本抗生物質学術協議会設立10周年記録¹⁰⁾及び雑誌「ペニシリン」に掲載された資料^{11,12)}や原著論文¹³⁾、国立予防衛生研究所の「年報」¹⁴⁾などから生産の実態を把握した。

1946~1950年の5年間のペニシリンの国内生産量の推移を表1に示す。注射用ペニシリンは、ペニシリンF、G、K及びXの複数類似成分の混合物であった無定形ペニシリンのナトリウム塩、カルシウム塩又はカリウム塩の粉末

表1 ペニシリン生産量の年次推移 1946~1950年（×100万単位）

ペニシリン製剤の種類	1946年	1947年	1948年	1949年	1950年
無定形ペニシリン	46.6	13,764.7	273,927.5	508,045.7	263,695.7
油蠟ペニシリン			6,611.1		
結晶ベンジルペニシリン			16,491.7	249,028.5	667,589.0
油性ベンジルペニシリンプロカイン				550,639.2	5,589,173.1
水性ベンジルペニシリンプロカイン				307,036.9	
懸濁水性ベンジルペニシリンプロカイン					426,749.7
ベンジルペニシリン錠				181,350.2	423,211.1
外用ペニシリン製剤				39,437.0	60,966.9
合計	46.6	13,764.7	297,030.3	1,835,537.5	7,431,385.5
増加率（1946年=1）	1	×295	×6,374	×39,389	×159,472
増加率（前年を1とする）	1	×295.4	×21.6	×6.2	×4.0

無定形ペニシリン：ペニシリンF、G、K、Xの混合物の粉末（製造ロットにより成分比率が変化）；カルシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩などが用いられた

油蠟ペニシリン：晒蜜蠟を分散させた精製落花生油に無定形ペニシリンカルシウム塩を懸濁させた製剤

結晶ベンジルペニシリン：ペニシリンG（ベンジルペニシリン）のナトリウム塩又はカリウム塩の結晶であり、ペニシリンGを90%以上含有する

油性ベンジルペニシリンプロカイン：ベンジルペニシリンの水溶性が低いプロカイン塩を分散剤としてアルミニウムモノステアレートを用いて精製落花生油に懸濁させた製剤

水性ベンジルペニシリンプロカイン：カルボキシメチルセルロースを懸濁剤として加えた微粒子状の製剤であり、用時、水を加えて懸濁液として投与する

懸濁水性ベンジルペニシリンプロカイン：カルボキシメチルセルロースを分散剤として加えたゾル状の注射剤

に始まったが、1946年の生産量（市販数量）は4,660万単位であった。ペニシリンが薬事法第26条第2項に規定¹⁵⁾する「保健衛生上特に必要ありと認むる医薬品」と見做され、「性状品質の適正を図る為必要なる命令」として「ペニシリン基準」¹⁶⁾が1947年5月に制定され、新たに設置された予防衛生研究所（後に国立予防衛生研究所）において同基準に基づく国家検定が開始されたが、1947年の1年間に無定形ペニシリン粉末137億6,500万単位が国家検定に合格し感染症治療に用いられた。

1948年10月の「ペニシリン基準」改正⁸⁾において、晒蜜蠟を分散させた精製落花生油に無定形ペニシリンのカルシウム塩を懸濁した油蠟ペニシリン製剤及び単一成分であるベンジルペニシリン（ペニシリンG）のナトリウム塩又はカリウム塩の結晶が加わったが、同年に生産された約2,970億単位のうちの92%に相当する約2,739億単位は無定形ペニシリン粉末であった。1949年7月の「ペニシリン基準」改正¹⁷⁾において、ベンジルペニシリンの水溶性が低いプロカイン塩と同塩を精製落花生油にアルミニウムモノステアリン酸を分散剤として用いて懸濁した油性ベンジルペニシリンプロカイン製剤が加わり、さらに同年10月の「ペニシリン基準」¹⁸⁾改正において同塩をカルボキシメチルセルロースと混和した微粒子状の粉末を使用時に水に懸濁する水性ベンジルペニシリンプロカイン製剤が加わったが、同年に生産された約1兆8,355億単位のうちの47%に相当する約8,577億単位はベンジルペニシリンプロカインの製剤となった。さらには、同水性製剤をゾル状にした懸濁水性ベンジルペニシリンプロカイン製剤が加わるなど順次発展しながら生産量は年々増加しており、1950年のペニシリンの総生産量は7兆4,314億単位に達し、1946年からの5年間に約16万倍の生産量の増加が達成されている。

国内におけるペニシリンの年間生産量が最大に達したのは1954年であって、18社が57兆7,454億単位を生産した。この生産量は、1946年の生産量の124万倍に相当する。当時のペニシリン療法では、成人1日常用量が60~240万単位であったので、1954年に生産された総量は2,400~9,600万日分に相当する。臨床において成人常用量で10日間の治療が行われたと仮定すると、240~960万人がペニシリン療法を受けたと算出されるが、1954年当時の日本の総人口は8,824万人であったので、国民の9~37人に1人（2.7~10.9%）が何らかの感染症の治療のためにペニシリン製剤の投与を10日にわたって受けたこととなり、ペニシリンが国民の健康維持に大きく貢献していたことを示

している。

ペニシリン生産量の急速な増加の背景には我が国の製薬企業における製造法の改良と製造設備の拡充があるが、そのような技術向上の実態を知ることが可能となる資料が存在した。日本ペニシリン協会が1948年3月と1950年10月の2回にわたって行った会員会社のペニシリン製造実態に関わるアンケート調査結果が冊子^{19,20)}として刊行されており、各社の製造設備や製造技術水準が記述されている。同協会の会員会社（1948年は65社、1950年は24社）のうち、萬有製薬、森永薬品、八洲化学、明治製菓、郡是製糸、大東殖産（台糖）の6社に関する1948年の資料から、1946年及び1947年のペニシリン3万単位包装製品の生産数量、1948年1~2月の間の10万単位包装製品の生産数量、生産初期と1948年2月の時点の発酵生産効率（培養液1L当りの生産単位）、各社のペニシリン研究製造の指導者名、1948年3月当時にペニシリン製造に供した発酵タンクの規模及びペニシリン製造施設全体の面積、当時の各社の資本金及びペニシリン生産事業に要した資金額に関わる記載を抽出し、1950年の資料からは同年9月の時点のペニシリン発酵タンクの規模に関わる記載を抽出して表2に示す。

1947年の生産量は郡是製糸の4億6千万単位から明治製菓の63億4千万単位であったが、1948年の1~2月分から推計する1948年通年の生産量は郡是製糸の16億2千万単位から明治製菓の187億8千万単位となっており、各社の生産量は3.0~7.2倍に増加していた。それらの増加に最も大きく貢献したのは、ペニシリン生産菌株の生産能力の改善であって、製造初期には郡是製糸の400単位/Lから森永薬品の5,900単位/Lの能力であったものが、1948年2月には郡是製糸及び萬有製薬の30,000単位/Lから台糖の91,000単位/Lの能力に上昇しており、11~101倍の生産性改善が得られていた。製造施設の拡充も大きく貢献しており、1948年3月の時点で発酵タンクを有していなかった八洲化学は1950年9月には4トン容のタンク5基を設置してペニシリンの生産を継続したが、500L容タンク2基を有していた郡是製糸は発酵タンクの拡充を行わず1950年にはペニシリン産業から撤退している。明治製菓は、ペニシリン製造には大規模な発酵タンクが必須であることを早期から理解しており、1950年には当時の国内では最大規模である40トン容タンクを3基設置していた。当然のことながら、ペニシリンの大規模製造設備の設置には巨額な資金が必要とされ、明治製菓では1948年3月までにペニシリン生産事業に同社の資本金の2

表 3 日本におけるペニシリン原薬の品質規格の推移

基準等の名称 (告示年月日)	成分 (カリウム塩)	含有力価の規格
公定医薬品指定 (1945/12/28)	無定形ペニシリン	弱 20,000 単位 /g 以上 (純度 1.3% 以上)
		強 50,000 単位 /g 以上 (純度 3.1% 以上)
「ペニシリン基準」制定 (1947/5/1)	無定形ペニシリン	60 国際単位 /mg 以上 (純度 3.8% 以上)
「ペニシリン基準」改正 (1948/1/16)	無定形ペニシリン	200 国際単位 /mg 以上 (純度 12.5% 以上)
「ペニシリン基準」改正 (1948/10/13)	無定形ペニシリン	500 国際単位 /mg 以上 (純度 31.3% 以上)
	ベンジルペニシリン	1,435 国際単位 /mg 以上 (純度 90.0% 以上)
「ペニシリン基準」改正 (1949/7/12)	無定形ペニシリン	500 国際単位 /mg 以上 (純度 31.3% 以上)
	ベンジルペニシリン	ベンジルペニシリン含量 85% 以上 〔プロカイン塩は 900 国際単位 /mg 以上〕
「ペニシリン基準」改正 (1951/11/2)	無定形ペニシリン	500 国際単位 /mg 以上 (純度 31.3% 以上)
	ベンジルペニシリン	ベンジルペニシリン含量 85% 以上 〔プロカイン塩は 900 国際単位 /mg 以上〕 〔ピリミジン塩は 1,200 国際単位 /mg 以上〕
「抗菌性物質製剤基準」制定 (1952/3/8)	無定形ペニシリン	500 国際単位 /mg 以上 (純度 31.3% 以上)
	ベンジルペニシリン	1,356 国際単位 /mg 以上 (純度 85.0% 以上)
「日本抗生物質医薬品基準」制定 (1969/8/11)	無定形ペニシリン	1,000 単位 /mg 以上 (純度 62.7% 以上)
	ベンジルペニシリン	1,350 単位 /mg 以上 (純度 84.6% 以上)
「日本抗生物質医薬品基準」改正 (1982/6/30)	ベンジルペニシリン	1,430 単位 /mg 以上 (純度 89.7% 以上)
「日本抗生物質医薬品基準」廃止 第 14 改正日本薬局方第一追補公布 (2002/12/27)	ベンジルペニシリン	1,430 単位 /mg 以上 (純度 89.7% 以上)
第 15 改正日本薬局方公布 (2006/3/31)	ベンジルペニシリン	1,430~1,630 単位 /mg (純度 89.7~97.8%)

無定形ペニシリン：1948 年まではペニシリン F, G, K, X 成分の混合物の無定形粉末
1949 年以後はペニシリン G (ベンジルペニシリン) 単一成分の粉末
ベンジルペニシリン：結晶又は結晶性粉末；培養液中にフェニル酢酸を添加することにより得られるペニシリン G 単一成分の物質
ベンジルペニシリンの単位：初期には国際単位と呼んだが現在は単に単位と呼ぶ；カリウム塩標準品は 1,595 単位 /mg を含有する

により、1947 年に、培養中にフェニル酢酸又はフェニル酢酸アミドを添加²⁹⁾することにより、ペニシリン G 成分 (ベンジルペニシリン) が主成分となる製造法が確立し、我が国においても高純度のベンジルペニシリンが製造されるようになり、1948 年 10 月に改正された「ペニシリン基準」⁸⁾に 1mg 当り 1,435 国際単位以上を含有するベンジルペニシリンカリウム塩の結晶が収載された。

無定形ペニシリンは、1969 年の「日本抗生物質医薬品基準」の制定時に 1mg 当り 1,000 単位以上を含有することと規格が引き上げられたが、実際には製造されておらず、1982 年の同基準の改正時²⁵⁾に基準から削除された。また、

同じ改正時に、ベンジルペニシリンカリウム塩は米国や欧州の規格と整合させて 1mg 当り 1,430 単位を含有することとされたが、その後、2006 年の第十五改正日本薬局方の公布時に、国内の製造実績の詳細な解析に基づいて規格の上限値が設けられ、1mg 当り 1,430~1,630 単位を含有することと規定された。この規格は純度としては 89.7~97.8% となり、1947 年に最初の「ペニシリン基準」が制定された時点と比較して、品質規格として 23.6~25.7 倍の純度の上昇が達成されたことになる。

3. 初期のストレプトマイシンの国内生産

初期のストレプトマイシンの輸入及び国内生産の経緯に

については、日本ペニシリン学術協議会機関誌に公表された諸事項³⁰⁻³⁷⁾及び参議院におけるストレプトマイシン国産化に係る審議議事録³⁸⁾を参照し、国立予防衛生研究所の年報³⁹⁻⁴⁴⁾に報告された国家検定数量に基づいて各種スト

レプトマイシン系製剤の生産の実態を解析した。1951～1955年度の5年間の国産及び輸入ストレプトマイシン系抗生物質医薬品の国家検定合格数量の推移を表4に示す。

PHWの保健医療政策に基づく国家プロジェクトとして

表4 初期のストレプトマイシン系製剤の生産状況〔国家検定合格数量：g（力価）〕

1950年度国家検定合格数量（g）：1950年7月～1951年2月

国産品（ストレプトマイシンのみ）	241,963
輸入品（ジヒドロストレプトマイシン含む）	1,907,262
ストレプトマイシン系合計	2,149,225

ストレプトマイシン系抗生物質医薬品	1951年度（g）	1952年度（g）	1953年度（g）	1954年度（g）	1955年度（g）
国産ストレプトマイシン	2,280,594	540,543	201,418	329,622	63,600
輸入ストレプトマイシン	1,711,112	76,562	0	0	0
ストレプトマイシン合計	3,991,706	617,105	201,418	329,622	63,600

国産ジヒドロストレプトマイシン	330,788	8,863,191	24,755,147	22,356,246	21,195,158
国産ジヒドロストレプトマイシン注射液	0	0	1,047,823	100,091	324,940
輸入ジヒドロストレプトマイシン	5,412,095	5,871,747	156,025	0	0
ジヒドロストレプトマイシン合計	5,742,883	14,734,938	25,958,995	22,456,337	21,520,098

国産複合ストレプトマイシン	0	0	1,986,750	9,622,359	14,815,017
輸入複合ストレプトマイシン	0	0	21,371	0	0
複合ストレプトマイシン合計	0	0	2,008,121	9,622,359	14,815,017

国産 SM & DHSM 合計	2,611,382	9,403,734	27,991,138	32,408,318	36,398,715
輸入 SM & DHSM 合計	7,123,207	5,948,309	177,396	0	0
国産&輸入 SM & DHSM 合計	9,734,589	15,352,043	28,168,534	32,408,318	36,398,715

輸入ストレプトマイシン：バルク	1,228,647	79,622	0	0	0
輸入 DHSM：バルク	4,778,619	2,665,933	0	0	0
輸入 SM & DHSM：バルク合計	6,007,266	2,745,555	0	0	0

国産ストレプトマイシン：バルク	305,769	42,928	0	258,000	139,000
国産 DHSM：バルク	22,000	5,577,773	14,272,435	8,329,835	5,376,210
国産複合ストレプトマイシン：バルク	0	0	60,075	2,662,000	3,897,600
国産 SM & DHSM：バルク合計	327,769	5,620,701	14,332,510	11,249,835	9,412,810

国産ストレプトマイシンイソニアゾーン	0	0	0	0	289,973
--------------------	---	---	---	---	---------

ストレプトマイシン類：塩酸塩は1952年1月まで、三塩酸塩化カルシウム複塩は同年5月まで製造；以後は全て硫酸塩
ジヒドロストレプトマイシン類：1952年までは粉末のみ、同年3月には20%、4月には67%が結晶。1955年には95%が結晶。
複合ストレプトマイシン：硫酸ストレプトマイシンと硫酸ジヒドロストレプトマイシンを1：1に混合した製剤
ストレプトマイシンイソニアゾーン：ストレプトース部分のアルデヒド基にイソニコチン酸ヒドラゾンが結合した化合物
他に、ベンジルペニシリンプロカインと硫酸ジヒドロストレプトマイシンを混合したマイシリン製剤が製造された

進められたストレプトマイシン国産化の最初の成果は1950年7月18日に行われた「国産ストレプトマイシン第1回買上げ式」³⁴⁾において厚生省が買上げた明治製菓、科学研究所(科研化学)、日本生物科学研究所(日研化学)、協和発酵及び島根化学の5社が生産した1g(力価)瓶1,160本であったが、同年12月までの半年間にそれら5社により116.6kgのストレプトマイシンが生産⁴⁵⁾された。業界紙「薬業時報」の1951年1月17日の記事³⁷⁾によれば、それら5社が装備していた培養タンクの容量及び設備基数は明治製菓が46トン2基、協和発酵が8トン3基及び2トン3基、日研化学が4トン6基及び1.5トン2基、科研化学が6トン3基、島根化学が10トン2基であって、上述のペニシリン製造設備とは別に、新たに大規模な製造設備が設置されていた。

国立予備衛生研究所抗菌性物質検定部における国家検定の成績はストレプトマイシンとジヒドロストレプトマイシンを区別し、国産製品と輸入品の区別に加えて製造用バルクを区別して年報に記載されており、初期のストレプトマイシン系抗生物質医薬品の生産状況を詳細に解析することが可能であった。1951年度(1951年4月～1952年3月)には、ストレプトマイシン2,281kg及びジヒドロストレプトマイシン331kgが国内生産されたが、ストレプトマイシン1,711kg及びジヒドロストレプトマイシン5,412kgが輸入されて、合計で9,735kgのストレプトマイシン系製剤が臨床に供給され、製造用バルクは国産の328kgと輸入の6,007kgの合計6,335kgが国家検定で合格とされていた。

1952年度には、米国Merck社と技術提携^{46～48)}した明治製菓と協和発酵におけるジヒドロストレプトマイシン生産が急増し、輸入製品も多かったため、ストレプトマイシン系製剤の総量は15,352kg、製造用バルクは8,366kgとなった。1953年度には、国産製剤は27,991kgと急増し、輸入製剤は177kgと著しく減少し、製造用バルクは国産品が14,333kgであったが輸入品はなかった。PHWの政策により1950年に始まったストレプトマイシン系抗生物質医薬品の国産化は、僅か3年という短期間で製剤とバルクを合せて42トンの生産能力まで発展した。

1951年の国内の新規登録結核患者は59万人であった⁴⁹⁾ので、1症例の治療に1日1gを40日間、合計で40gを使用するとすれば、総量として23.6トンのストレプトマイシン系製剤が必要となるが、1953年度には我が国の生産能力は既に国内需要を満たす量を十分に供給できる水準に達していた。国民病として恐れられていた結核による死亡率は、1950年に人口10万対146.4であったものが1953

年には人口10万対66.5と2分の1以下にまで低下しており、我が国において生産されたストレプトマイシンが国民の健康維持に大きく貢献したことが認められる。そして、1953年末には国内生産されたストレプトマイシン製剤の剰余分を海外輸出⁴⁷⁾に振り分けていたのである。

なお、表3にある複合ストレプトマイシンは、ストレプトマイシン硫酸塩による運動失調とジヒドロストレプトマイシン硫酸塩による聴覚障害の副作用を軽減する目的で両物質を1:1で混合した製品であり繁用されていたが、1970年7月に米国FDAがジヒドロストレプトマイシンの承認を取り消したことに伴い、我が国においても1972年にジヒドロストレプトマイシンと共に製造が中止されている。また、ストレプトマイシン系抗生物質医薬品として、米国Pfizer社で合成されたストレプトマイシンのアルデヒド基にイソニアジドが結合したストレプトマイシンイソニコチン酸ヒドラゾン硫酸塩(別名:硫酸ストレプトマイシンイソニアゾーン)が輸入され、1955年には同物質を異なる合成法により製造した科研化学の製品も国内で使用され始めた⁵⁰⁾が、その生産量はストレプトマイシン系医薬品全量の1%にも満たず、1961年には製造が中止された。科研化学が独自の合成法により創製したジヒドロデスオキシストレプトマイシン硫酸塩⁵¹⁾は、1959年から臨床使用され始めストレプトマイシン系医薬品全量の3%程度の生産量を保っていたが、ジヒドロストレプトマイシンと共に1971年には製造が中止された。

4. 初期のストレプトマイシンの品質向上の推移

ストレプトマイシンの品質向上については、「ストレプトマイシン基準」及び「ジヒドロストレプトマイシン基準」の改正の経緯を調査するとともに、「Journal of Antibiotics」に掲載の「日本ペニシリン学術協議会記事」に記載された「ストレプトマイシン研究協議会製造部会」の第1回～第7回活動記録^{52～58)}を参照した。1949年の「ストレプトマイシン基準」制定の時点から2006年の第十五改正日本薬局方公布の時点の間のストレプトマイシン硫酸塩原薬及び1950年の「ジヒドロストレプトマイシン基準」制定の時点から2000年に基準から削除されるまでの間のジヒドロストレプトマイシン硫酸塩原薬の品質規格の推移を表5に示す。

ストレプトマイシンは塩基性の水溶性物質であり、1940年代の天然物化学の技術では高純度に精製することが難しく、1944年の発見から5年が経過した1949年の時点においても、その含量は「ストレプトマイシン基準」に規定されるように1mg当り300 μ g(力価)程度であった。しか

表 5 日本におけるストレプトマイシン原薬の品質規格の推移
 ストレプトマイシン硫酸塩の規格の推移

基準等の名称 (告示年月日)	含量規定〔力価〕 (純度；換算値)	含湿度 (乾燥減量法)
「ストレプトマイシン基準」制定 (1949年12月20日)	300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (37.6%)	<3.0%
「抗菌性物質製剤基準」制定 (1952年3月8日)	650 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (81.5%)	<5.0%
「日本抗生物質医薬品基準」制定 (1969年8月11日)	650 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (81.5%)	<5.0%
「日本抗生物質医薬品基準」改正 (1982年6月30日)	718 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (90.0%)	<5.0%
第十四改正日本薬局方第一追補公布 (2002年2月27日)	740 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (92.7%)	<5.0%
第十五改正日本薬局方公布 (2006年3月31日)	740–820 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (92.7–102.8%)	<5.0%

ストレプトマイシン硫酸塩の力価表示：798 $\mu\text{g}/\text{mg}$ = 純度 100% とする

ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩の規格の推移

基準等の名称 (告示年月日)	含量規定〔力価〕 (純度；換算値)	含湿度 (乾燥減量法)	ストレプトマイシン 含量 (混入率)
「ジヒドロストレプトマイシン基準」制定 (1950年12月16日)	600 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (75.1%)	<3.0%	規定なし
「抗菌性物質製剤基準」制定 (1952年3月8日)	650 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (81.4%)	<5.0%	規定なし
「日本抗生物質医薬品基準」制定 (1969年8月11日)	650 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (81.4%)	<5.0%	規定なし
「日本抗生物質医薬品基準」改正 (1982年6月30日)	720 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (90.1%)	<5.0%	<3.0%
「日本抗生物質医薬品基準」改正 (2000年7月12日)	削 除		

ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩の力価表示：799 $\mu\text{g}/\text{mg}$ = 純度 100% とする

しながら、我が国においては1950年6月に弱酸性イオン交換樹脂による独自のストレプトマイシン精製法が開発⁵⁷⁾され、国内でのストレプトマイシン発酵生産の効率化と相俟って、高純度の原薬の生産が可能となり、国内生産が開始されてから2年半ほどの短時日のうちに含量規格は1mg当り650 μg (力価)に引き上げられた。ストレプトマイシン硫酸塩はストレプトマイシン2分子に硫酸3分子が結合したセスキ硫酸塩であるので、1mg当り798 μg (力価)のストレプトマイシンが含有されていれば純度100%に相当し、1mg当り300 μg (力価)という当初の規格は純度として37.6%であった。1952年の「抗菌性物質製剤基準」制定時²³⁾の1mg当り650 μg (力価)は純度として81.5%、1982年の「日本抗生物質医薬品基準」改正時²⁵⁾

の1mg当り718 μg (力価)は純度90.0%、2002年の第十四改正日本薬局方第一追補公布時⁵⁹⁾の1mg当り740 μg (力価)は純度92.7%に相当し、第十五改正日本薬局方公布時⁶⁰⁾に設定された規格の上限値1mg当り820 μg (力価)は純度102.8%に相当する。

一方、ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩の含量規格は、1950年の基準制定の時点で既に1mg当り600 μg (力価)と規定されており、純度としては75.1%であったが、1952年には1mg当り650 μg (力価)で純度としては81.4%、1982年には1mg当り720 μg (力価)で純度としては90.1%相当まで引き上げられた。しかしながら、米国においてジヒドロストレプトマイシンの副作用が問題化し、1970年にFDAが同薬剤の承認を取り消したことに伴い、

我が国においてもヒト医療用製剤の製造が1971年以後は中止されており、「日本抗生物質医薬品基準」に残されていたジヒドロストレプトマイシン原薬の品質規格は、2000年の基準改正の時点⁶¹⁾で削除された。

IV. 考 察

太平洋戦争に敗戦後の我が国には、医薬品工業を再建するための設備も資材も稼働に必要な動力源も欠乏していたが、GHQの保健医療改革案の一端に含められたペニシリンの生産計画に従って国内製造が進められ、僅か3年と言う短期間に、純度85~90%という高品質のペニシリン製剤を国内需要を満たすに十分な量まで生産するほど急速な発展があった。その背景には、GHQの公衆衛生福祉局(PHW)による強力な支援と厚生省担当部局の不断の努力に加えて、明治時代の初期から医学校に設置された製薬学科を源流とする我が国の近代薬学の蓄積された技術と知識があり、さらには、官・学・産を有機的に結び付ける学術団体による調整があった。PHWによる支援の詳細については、続報²⁾において著述する。

「ペニシリン基準」及び「ストレプトマイシン基準」の制定と改正の経緯については続報⁴⁾において詳細に著述するが、国立予防衛生研究所抗菌性物質部(後に抗生物質部に改称)における抗生物質医薬品のロット毎の国家検定は、それら基準に規定される全項目にわたって厳密に実施されており、同検定の合格品に対して交付される検定合格証紙(検定証; 図1)が貼付されていない製品は流通が禁止されていた。それ故、製造会社では品質管理を徹底し、社内における自家検定で合格した製品を国家検定に提出することとされていた。国家検定で不合格とされた製品は、製造



図1 国家検定証紙が貼付された初期のペニシリン製剤

会社において再び精製工程を経て製品化されたが、二回目の国家検定で不合格となったロットは廃棄しなければならず、製造会社においては優れた品質の製品を製造し国家検定に提出することに懸命であった。国立予防衛生研究所における国家検定の成績は日本ペニシリン学術協議会の月例研究会において報告され、製造上で特に留意すべき品質面での諸問題が論議され、解決策が探求されており、我が国におけるペニシリン製剤及びストレプトマイシン製剤の品質は短時日のうちに急速に向上した。既存の基準に基づく国家検定において、ペニシリン製剤及びストレプトマイシン製剤の品質向上が確認されるのに伴い、「ペニシリン基準」及び「ストレプトマイシン基準」に規定される品質規格を上昇させることが検討され、より高い規格を規定しても十分な数量の製品が流通可能であることが確信された時点で基準改定が行われてきた。

基準の遵守が抗生物質医薬品の品質確保に貢献したのみならず、一層高品質の製品の生産を促してきたのである。1947年5月に制定された「ペニシリン基準」および1949年12月に制定された「ストレプトマイシン基準」は、「抗菌性物質製剤基準」を経て「日本抗生物質医薬品基準」の各条へと変遷を遂げ、現在は「日本薬局方」の各条として収められているが、それら基準の改正の経緯は抗生物質医薬品の品質規格の進展の記録である。

1982年の「日本抗生物質医薬品基準」の改正時に、ベンジルペニシリンカリウム塩は米国や欧州の規格と整合させて1mg当り1,430単位を含有することとされたが、その後、2006年の第十五改正日本薬局方の公布時に、国内の製造実績の詳細な解析に基づいて規格の上限値が設けられ、1mg当り1,430~1,630単位を含有することと規定された。この規格は純度としては89.7~97.8%となり、1947年に最初の「ペニシリン基準」が制定された時点と比較して、品質規格として23.6~25.7倍の純度の上昇が達成されたことになる。

ストレプトマイシン硫酸塩については、2002年の第十四改正日本薬局方第一追補公布時の1mg当り740 μ g(力価)は純度92.7%に相当し、第十五改正日本薬局方公布時に設定された規格の上限値1mg当り820 μ g(力価)は純度102.8%に相当し、最初の「ストレプトマイシン基準」の制定時の1mg当り300 μ g(力価)の2.47~2.73倍の純度の上昇が達成されたことになる。

品質規格として90%程度の純度が規定されている場合に、製造会社においては、規定された貯法により一定期間の保存期間を経た後にも規格に適合する製品を供給するこ

とが求められているので、保存期間中に品質低下があっても品質規格に適合するような高純度の製品を製造しており、正規の医薬品流通により供給される抗生物質医薬品では、その純度は95%以上であることが一般的であり、99%以上であることも少なくない。

V. 結 論

初期の抗生物質医薬品であるペニシリンおよびストレプトマイシンが、我が国において如何なる発展を遂げたかについて、初期の5年間の生産量の推移およびそれら医薬品の品質規格の改正の経緯を調査・整理して解析を行った。

ペニシリンに関しては、1946年に国内製造が始まり、1947年には純度3.8%の規格の製品が137億単位生産されたが、1950年には純度85%以上の製品が7兆1,677億単位生産されるほどに急速な品質改善と生産量の増加が達成されていた。ストレプトマイシンに関しては、国内生産の初期の1951年度には1mg当り300 μ g(力価)の製品が2.9トン生産されていたのが、1955年度には1mg当り650 μ g(力価)以上の製品が46.1トン生産されるほどの発展があったことが認められる。

ペニシリンが敗血症や肺炎などの致死的な感染症に対して著効を奏し、ストレプトマイシンは国民病と恐れられた肺結核による死亡率を著しく低下させることにより、太平洋戦争に敗戦後の劣悪な環境にあった我が国の国民の健康維持に極めて大きな貢献をしたが、それらの初期の抗生物質医薬品の国内生産が急速に増加し、それら製品の品質が急速に改善されたことは、その後の我が国における健康な生活の基盤になったことと考えられる。

謝 辞

本報の執筆に用いた参考資料の収集に関して、公益財団法人日本感染症医薬品協会(旧名称:財団法人日本抗生物質学術協議会)の近藤利明事務局長ほか同協会職員各位の協力を得たことを感謝する。

参考文献

- 1) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 黒川達夫. 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察:第1報 抗生物質医薬品の発展. 薬史学雑誌. 2015; 50(2): 119-30
- 2) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T. Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 3- Introduction of technology and knowledge in the production process and quality control of penicillin from the United States of America. 薬史学雑誌 (投稿中)
- 3) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T. Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 5 - Introduction of technology and knowledge on streptomycin production from the United States of America. 薬史学雑誌 (投稿準備中)
- 4) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 黒川達夫. 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察:第4報 個別の抗生物質医薬品の基準制定の経緯. 薬史学雑誌 (投稿準備中)
- 5) Sams CF. American public health administration meets the problems of the orient in Japan. Am J Public Health. 1952; 42(5): 557-65
- 6) 薬事法施行規則; 昭和18年10月26日厚生省令第40号; 官報第5037号 <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2961542/1> (accessed 10 March 2015)
- 7) 公定医薬品追加告示; ペニシリン. 昭和20年12月28日厚生省告示第153号; 官報第5689号 <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2962194/11> (accessed 10 March 2015)
- 8) ペニシリン基準改正:昭和23年10月13日厚生省告示第91号. 官報第6525号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963061/1> (accessed 10 March 2015) [省略された「次のよう」. ペニシリン. 1948; 2(2): 141-43]
- 9) ペニシリンの歩み 1946-1961. 社団法人日本ペニシリン協会, 1961. 179p.
- 10) 日本抗生物質学術協議会10周年記録 1946-1956. 日本抗生物質学術協議会, 1956. p.26
- 11) 喜谷市郎右衛門, 鈴木大之亮, 吉井 淳: バッチ表から見た我が国ペニシリン生産の発展. ペニシリン. 1950; 2(Suppl B): 125-29
- 12) 喜谷市郎右衛門, 吉井 淳. バッチ表から見た我が国ペニシリン生産の発展 第2報. J Antibiot. 1951; 4(4): 271-74
- 13) 梅澤濱夫, 田崎忠勝, 鈴木幸朗, 竹内富雄, 小坂廣子, 入江さわ子, 他. 検定結果から見た1947年5月より1948年1月の間に於けるペニシリン生産の進歩. ペニシリン. 1948; 1(8): 546-47
- 14) 年報. 昭和22年度~昭和25年度. 国立予防衛生研究所, 1948-1951
- 15) 薬事法制定:昭和18年3月11日法律第48号. 官報第4847号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2961352/1> (accessed 10 March 2015)
- 16) ペニシリン基準制定. 厚生省予防局 昭和22年5月1日. ペニシリン. 1947; 1(3): 181-82
- 17) ペニシリン基準改正. 昭和24年7月12日厚生省告示第146号. 官報第6747号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963289/2> (accessed 10 March 2015) [省略された「次のよう」. ペニシリン. 1949; 2(Suppl A): 154-63]
- 18) ペニシリン基準改正. 昭和24年10月18日厚生省告示第228号. 官報第6830号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963373/2> (accessed 10 March 2015) [省略された「次のよう」. J Antibiot. 1949; 3(2): 150-52]

- 19) 社団法人日本ペニシリン協会々員工場実態録 1948年7月. 社団法人日本ペニシリン協会, 1948
- 20) 社団法人日本ペニシリン協会々員工場実態録 1950年11月. 社団法人日本ペニシリン協会, 1950
- 21) 総務省統計局. e-Stat 政府統計の総合窓口. 統計表一覧;平成22年基準消費者物価指数>長期時系列データ>品目別価格指数>全国>年平均>持家の帰属家賃を除く総合(1947~最新年) http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&tclassID=000001033700&cycleCode=0&requestSender=estat (accessed 10 March 2015)
- 22) ペニシリン基準改正. 昭和26年11月2日厚生省告示第238号. 官報第7447号. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2964000/7> (accessed 10 March 2015)
- 23) 抗菌性物質製剤基準制定. 昭和27年3月8日厚生省告示第49号. 官報第7549号 <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2964102/5> (accessed 10 March 2015) [省略された「次のよう」:「抗菌性物質製剤基準」抜き取り頁綴り(公益財団法人日本感染症医薬品協会所蔵)]
- 24) 日本抗生物質医薬品基準制定. 昭和44年8月11日厚生省告示第275号, 1969
- 25) 日本抗生物質医薬品基準改正. 昭和57年6月30日厚生省告示第117号, 1982
- 26) ベンジルペニシリンカリウム. 第十四改正日本薬局方第一追補. 平成14年12月27日厚生労働省告示第395号. p.124-25 <http://jpd.b.nihs.go.jp/jp14suppl/> (accessed 10 March 2015)
- 27) ベンジルペニシリンカリウム. 第十五改正日本薬局方. 平成18年3月31日厚生労働省告示第285号. p.1022-23 <http://jpd.b.nihs.go.jp/jp15/> (accessed 31 May 2014)
- 28) Kluener RG. A paper chromatographic method for the quantitative estimation of penicillin entities. *J Bacteriol.* 1949; 57 (1) : 101-09
- 29) Moyer AJ, Coghil RD. Penicillin. X. The effect of phenylacetic acid on penicillin production. *J Bacteriol.* 1947; 53 (3) : 329-41
- 30) 輸入ストレプトマイシンの配給及使用等について. 昭和24年5月10日厚生省予防局長・薬務局長通牒, 予発第360号. ペニシリン. 1949; 2 (9) : 633
- 31) 輸入ストレプトマイシンの配給及使用等について. 昭和24年5月10日厚生省予防局長・薬務局長通牒, 予発第360号; 別紙. ペニシリン. 1949; 2 (10) : 708-12
- 32) ストレプトマイシン研究協議会臨床部会第1回中間報告. *J Antibiot.* 1950; 3 (6) : 404-10
- 33) ストレプトマイシンの配給について. 昭和24年11月8日厚生省薬務局長通知, 薬発第1832号. *J Antibiot.* 1949; 3 (1) : 56
- 34) 日本ペニシリン学術協議会記事 XXIX; 昭和25年7月18日国産ストレプトマイシン第1回買上げ式. *J Antibiot.* 1951; 3 (14) : 961
- 35) 昭和25年度ストレプトマイシン買上処理要綱. 昭和25年10月6日厚生省薬務局発表. *J Antibiot.* 1950; 3 (Suppl C) : 23
- 36) ストレプトマイシン国産化について政府のとって来た措置及び経過. 昭和25年10月6日厚生省薬務局発表. *J Antibiot.* 1950; 3 (Suppl C) : 34
- 37) ストレプトマイシンの生産高(1950年). *J Antibiot.* 1951; 4 (1) : 58
- 38) 社会保障制度に関する調査の件(結核予防対策に関する件). 参議院会議録情報; 第8回国会厚生委員会第5号. 昭和25年11月7日. <http://kokkai.ndl.go.jp/SENTAKU/sangiin/008/0790/00811070790005a.html> (accessed 10 March 2015)
- 39) 抗菌性物質の検定: 年報 昭和25年度. 国立予防衛生研究所. 1956. p.118-23
- 40) 抗菌性物質の検定: 年報 昭和26年度. 国立予防衛生研究所. 1957. p.189-92
- 41) 抗菌性物質の検定: 年報 昭和27年度. 国立予防衛生研究所. 1958. p.8-12
- 42) 抗菌性物質の検定: 年報 昭和28年度. 国立予防衛生研究所. 1954. p.10-16
- 43) 抗菌性物質の検定: 年報 昭和29年度. 国立予防衛生研究所. 1955. p.8-14
- 44) 抗菌性物質の検定: 年報 昭和30年度. 国立予防衛生研究所. 1956. p.8-16
- 45) Production Amount of Streptomycin in Japan (1950 and 1951). *J Antibiot.* 1952; 5 (6) : 332
- 46) 海外技術導入の時代(1951-1960年). In: 日本薬史学会(編). 日本医薬品産業史, 薬事日報社, 1995. p.107-18
- 47) 西川 隆. 国家的なストマイ生産対策:「くすり」から見た日本<昭和20年代の原風景と今日>. 薬事日報社, 2004. p.287-302
- 48) ストレプトマイシン: 明治製菓の歩み<創立から50年>. 明治製菓株式会社, 1968. p.76-7
- 49) 「結核の統計」資料編 表6 新登録結核患者数および罹患率の年次推移. 公益財団法人結核予防会結核研究所疫学情報センター, 2012 <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/adddata/> (accessed 7 June 2014)
- 50) 硫酸ストレプトマイシン-イソニコチン酸ヒドラゾン. In: 最近の新薬-1956-. 薬事日報社, 1956. p.26
- 51) ストレプトマイシン製剤. In: 最近の新薬-1959-. 薬事日報社, 1959. p.30
- 52) 日本ペニシリン学術協議会記事 XX: 昭和24年6月21日第1回ストレプトマイシン製造部会. *J Antibiot.* 1950; 3 (3) 216
- 53) 日本ペニシリン学術協議会記事 XXI: 昭和24年7月22日ストレプトマイシン研究協議会第2回製造部会. *J Antibiot.* 1950; 3 (5) : 345-46
- 54) 日本ペニシリン学術協議会記事 XXII: 昭和24年9月17日ストレプトマイシン研究協議会第3回製造部会. *J Antibiot.* 1950; 3 (7) : 472-74
- 55) 日本ペニシリン学術協議会記事 XXIV: 昭和24年12月16日第4回ストレプトマイシン製造部会. *J Antibiot.* 1950; 3(9) : 612-14
- 56) 日本ペニシリン学術協議会記事 XXVI: 昭和25年3月29日ストレプトマイシン第5回製造部会. *J Antibiot.* 1950; 3(11) : 749-51

- 57) 日本ペニシリン学術協議会記事 XXVIII：昭和 25 年 6 月 26 日ストレプトマイシン製造部会第 6 回. J Antibiot. 1951；3 (13)：889-91
- 58) 日本抗生物質学術協議会記事 XXXVII：昭和 26 年 9 月 21 日ストレプトマイシン製造部会. J Antibiot. 1952；5 (3)：183-4
- 59) 硫酸ストレプトマイシン. 第十四改正日本薬局方第一追補. 平成 14 年 12 月 27 日厚生労働省告示第 395 号. p.143-44
- http://jpdb.nihs.go.jp/jp14suppl/ (accessed 15 June 2014)
- 60) ストレプトマイシン硫酸塩. 第十五改正日本薬局方. 平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 285 号. p.605-6 http://jpdb.nihs.go.jp/jp15/ (accessed 15 June 2014)
- 61) 日本抗生物質医薬品基準一部改正. 平成 12 年 7 月 12 日厚生省告示第 282 号, 2000. [省略された「次のよう」: 抗菌性物質医薬品ハンドブック 2000. 財団法人日本抗生物質学術協議会 (編). じほう, 2000. 606p.]

Summary

Domestic production of penicillin was initiated in 1946 and that of streptomycin in 1950. In the early days, however, the quality of products was considerably lower and the capacity of production small.

Surprisingly, there was a sufficient amount of penicillin preparations, with a purity of 85% or more, satisfying domestic demand within three years (1949). In the case of streptomycin, within three years (1953), preparations with a purity two-fold higher than initially available were produced in amounts sufficient to meet both domestic demand and create a surplus availability for exporting purposes.

Such increases in quality and production were considered to be made possible by strict quality control of penicillin and streptomycin preparations, based on "Minimum Requirements for Penicillin" established in May 1947 and "Minimum Requirements for Streptomycin" established in December 1949. These requirements were also amended over time in order to provide even higher quality standards in response to the evolving improvements in production processes.

Life-threatening diseases such as septicemia and pneumonia were controlled by the sufficient supply of high-quality penicillin preparations and the mortality rate of tuberculosis, regarded as a national disease at the time, markedly decreased by that of streptomycin preparations.

Achievements of domestic production of penicillin and streptomycin were considered important factors that contributed greatly to the maintenance of public health in Japan.

日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (その 16)
JP V (1932) ~ JP X VI (2011) におけるブロモバレリル尿素の規格・試験法の
変遷ならびにドイツ薬局方との対比について

柳 沢 清 久^{*1}

Transition of Psychotropic Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 16)
Transitions in the Standards and Test Methods of Bromovalerylurea
in JP V (1932) and JP X VI (2011), and Comparison with Deutsches Arzneibuch

Kiyohisa Yanagisawa^{*1}

(Received May 20, 2015)

1. はじめに

合成催眠・鎮静剤は 19 世紀になって、次々に発見された。前報で報告した臭化カリウムは 1826 年に Balard によって発見された。1832 年 Liebig が創薬した抱水クロラルは、1869 年 Osker Liebreich がこれを治療に応用した。その後、1885 年 E. Baumann は偶然、スルホナールの睡眠作用を発見し、1888 年 B. Baumann, A. Kast とともに、治療に応用した。1886 年 Schmiedeberg が尿素をベースに創薬したウレタン (カルバミン酸エチルエステル) は麻酔剤として使用された¹⁻³⁾。

20 世紀になって、1903 年 Josef Freiherr von Mering と Emil Fischer はスルホナールをベースに、これよりも強い催眠・鎮静剤を創薬するという目的において、1863 年 Adolph von Bayer がすでに合成したバルビツール酸をベースに、その誘導体のバルビタール (ペロナール、ジエチルバルビツール酸) を合成し、これに優れた催眠作用があることを発見し、臨床応用した¹⁻³⁾。バルビツール酸はマロン酸と尿素をベースに合成されたマロニルウレイドである。したがってバルビタールはこのマロニルウレイドであるバルビツール酸の誘導体 (ジエチルマロニルウレイド) であるが、スルホナール + ウレタンに近い構造の尿素誘導

体とも言えよう。第 8 報で報告したように、その後の研究で、バルビツール酸をベース、さらにいくつかのバルビツール酸誘導体が合成され、これらも催眠剤として臨床応用された⁴⁾。

一方この尿素をベースとした非バルビツール酸系催眠剤として分類される尿素誘導体催眠剤も合成された。1906 年 Soam が創薬したブロモバレリル尿素 (α -モノブロムイソワレリル尿素、ブロムラール)、ブロムジエチルアセチル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素などがこれに属する。ブロモバレリル尿素は 1906 年、Soam が創薬した後、1907 年 A.v.d.Eeckhout が薬物的に、また H.Krieger および R.v.d.Velden が臨床的試験で、優秀な睡眠剤であることを報告し、1908 年 Sollmann et Hatcher が治療に応用した^{1,2)}。

バルビツール酸を含めたバルビツール酸誘導体はバルビツール酸系のウレイドであるのに対して、ブロモバレリル尿素は非バルビツール酸系のウレイド (脂肪酸ウレイド) に区分される。そしてバルビタールはマロン酸と尿素の縮合によって得られるジエチルバルビツール酸ウレイド (ジエチルマロニルウレイド) であるのに対して、ブロモバレリル尿素は異性⁴⁾ 纈草酸 (現在は文献には、イソ吉草酸と表記されている。以下本文中では、イソ纈草酸と記した。)⁵⁾

^{*1} 日本薬史学会 *The Japanese Society for History of Pharmacy*

と尿素をベースとして、両者の縮合によって得られるイソ
纈草酸ウレイドに、さらにその構造中の H と Br を置換し
て得られるブロムイソ纈草酸ウレイド (α -モノブロムイ
ソワレリルウレイド) と言えよう。すでに著者が報告した
カノコソウ、ワレリアナ根⁶⁻⁸⁾ の成分のイソ纈草酸は特異
な臭気があるため、これに尿素を結合させて、その臭気を
除き、さらに鎮静効果を持つブロムを結合させたのがプロ
モバレリル尿素⁹⁾ で、これは開発された当時、理想的な新
薬であった。すなわちブロモバレリル尿素はイソ纈草酸、
尿素、ブロムの3者をベースに合成された催眠・鎮静剤と
言えよう。したがって構造からみて、ブロモバレリル尿素
は臭化カリウムなどのブロム剤、纈草酸、イソ纈草酸を
含むカノコソウ、ワレリアナ根および尿素のそれぞれの
効果を総合的に組み合わせた催眠・鎮静剤と考えられる。

これまで著者は日本薬局方 (以下 JP) および米国薬局
方 (以下 USP)、英国薬局方 (以下 BP)、ドイツ薬局方 (以
下 DAB)、ヨーロッパ薬局方 (以下 EP) などの海外の薬
局方におけるカノコソウ、ワレリアナ根、臭化カリウムな
どの規格・試験法の変遷を通して、それらの薬学的評価、
価値観の経時的流れについて考察した。またそれを通して
得られた新たな知見についても報告した^{6-8,10)}。カノコソ
ウ、ワレリアナ根の有効成分の1つである纈草酸、イソ纈
草酸を化学構造的に有機合成して、それを原料として製造
合成されたブロモバレリル尿素について、JP を通して、
その規格・試験法を検索することは、非常に興味深いと思
われる。そこで今回は JP におけるブロモバレリル尿素の
規格・試験法の変遷について検索し、また外国薬局方で唯
一、これを収載していた DAB におけるその規格・試験法
についても検索し、両者の対比も行った。そしてそこから
ブロモバレリル尿素の薬学的評価、価値観の歴史的変化、
学術的知見について考察した。さらにブロモバレリル尿素
(以下 BV と略) の効果に対して、臭化カリウム(ブロム剤)、
カノコソウ、ワレリアナ根、纈草酸、イソ纈草酸がどのよ
うに反映されているかについても考察した。なお本品、BV
の名称は表1に示したように、JP X V (2006) で、それ
までの「ブロムワレリル尿素」から「ブロモバレリル尿素」
に改正になった。これに準じて、本報の本文中では、その
名称について、主に「ブロモバレリル尿素」で表記した。

2. JP V (1932)~JP X VI (2011) における BV の規格・ 試験法の変遷

JP では、BV については、JP V (1932) より収載され¹¹⁾、現
行 JP X VI (2011) まで継続収載されている。JP V (1932)~

JP X VI (2011) における BV の規格・試験法については、
表1に示した。

1) 分子量、分子式、構造式

表1を参照されたい。

2) 性状

表1に示したように、JP V (1932) では、BV の性状に
ついて、「ブロムワレリル尿素ハ白色結晶性ノ粉末ニシテ
味ハ微ニ苦ク」と記載された¹¹⁾。これについては、JP VI
(1951)¹²⁾、JP VII (1961)¹³⁾、JP VIII (1971) の各改正¹⁴⁾
によって、JP VIII (1971) では、「本品は無色または白色
の結晶または結晶性の粉末で、においはなく、味はわずか
に苦い」と改正され¹⁴⁾、現行 JP X VI (2011) まで継続し
ている^{15~22)}。

3) 溶解性

表1に示したように、JP V (1932) では、BV の溶解性
について、「アルコール竝エーテルニ容易ニ溶解シ水ニ僅
ニ沸湯ニ分解シテ溶解ス」と記載された¹¹⁾。JP VI (1951)
では、「本品 1g はアルコール 15cc、アセトン 5cc 又はエー
テル 26cc に溶け、水には溶け難く、沸騰アルコールには
たやすく溶ける」と改正され¹²⁾、JP VIII (1971) では、「本
品はアセトンに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、
エーテルまたはクロロホルムにやや溶けにくく、ベンゼン
に溶けにくく、水にきわめて溶けにくく、石油エーテルに
ほとんど溶けない」と、JP VI (1951) から通則で規定さ
れた「溶解度を示す用語」を適用した記載方式に全面改正
された¹⁴⁾。そしてクロロホルム、ベンゼン、石油エーテ
ルに対する溶解性について新たに示され、沸騰エタノール
に対する溶解性については、削除になった¹⁴⁾。JP X (1981)
では、ベンゼンに対する溶解性が、JP X I (1986) では、
クロロホルム、石油エーテルに対する溶解性が削除になっ
た¹⁷⁾。この JP X I (1986) に示された BV の溶解性につ
いては、そのまま現行 JP X VI (2011) まで継続してい
る^{17~22)}。また酸、アルカリに対する溶解性については、
JP VI (1951) から、硫酸、硝酸、塩酸、水酸化ナトリウ
ムに対する溶解性が規定され¹²⁾、これについては、そのま
ま現行 JP X VI (2011) まで継続している^{13~22)}。

4) 融点

表1に示したように、JP V (1932) では、BV の融点に
ついて、147~149°C¹¹⁾、JP VI (1951) では、148~154°C¹²⁾、
JP VII (1961) では、151~155°C と改正された¹³⁾。この融点
規格はそのまま現行 JP X VI (2011) まで継続している^{14~22)}。
BV の製造において、以前はフーゼル油より製したイソ纈
草酸を原料としていたが、それが合成纈草酸に切り換った

ため、その同族体および異性体をほとんど含まないため、融点が上昇したと JP VII (1961) の注) には記載されていた¹³⁾。すなわち品質が良質化したと言えよう。そしてその品質が今日まで維持されている。

5) 確認試験

表1に示したように、BVの鑑別方法として、①アルカリによる熱分解で、アンモニアが発生したことをリトマス紙で確認し、さらに過剰の硫酸を加えて熱分解して生成した α -ブrom 纈草酸について、その臭いで確認するという化学基準は現行 JP X VI (2011) まで維持されている^{11~22)}。②のBVの構造中のブromについて、その定性反応を行い、確認をするという化学基準も、現行 JP X VI (2011) まで維持されている^{11~22)}が、JP V (1932) では、硝酸銀による沈殿反応 ($\text{AgBr} \downarrow$ 黄白色の沈殿) をブromの確認試験として規定した¹¹⁾。JP VI (1951) では、無水炭酸ナトリウムを加えて加熱分解して生じた NaBr について、酢酸酸性化、塩素試液、クロロホルムを加えて、遊離したブromによるクロロホルム層の着色をブromの確認試験として改正された¹²⁾。この方法は現行 JP X VI (2011) まで継続している^{13~22)}。

BVは化学構造から、尿素、イソ纈草酸、ブromをベースに合成されたことは周知の通りである。BVの鑑別方法として、このベースとなった尿素 (アンモニア \uparrow)、イソ纈草酸 (α -ブrom 纈草酸)、ブromについて、BVのアルカリ、酸などとの熱分解によって生じることをその鑑別基準としたことには、一貫性が窺われた。

6) 純度試験

表1に示したように、BVの純度試験 (不純物の混在の規制、混在規制の対象とされる不純物の項目およびその混在有無の検定試験、その混在の制限) について、JP V (1932) では、硫酸呈色物についてのみ規定された¹¹⁾。JP VI (1951) では、硫酸呈色物の他に、1) 液性、2) 塩化物、3) 硫酸塩の3項目が加わった¹²⁾。1) の液性 (中性) および 4) の硫酸呈色物については、そのまま現行 JP X VI (2011) まで継続している^{13~22)}。2) 塩化物については、JP VI (1951) では、「N/50 塩酸 0.1cc に対応する量以下」と規定された¹²⁾が、JP VII (1961) では、0.01N 塩酸 0.4ml を比較液として、0.028% 以下と改正された¹³⁾。3) 硫酸塩については、JP VI (1951) では、「N/50 硫酸 0.1cc に対応する量以下」と規定された¹²⁾が、JP VII (1961) では、0.01N 硫酸 0.4ml を比較液として、0.038% 以下と改正された¹³⁾。JP VI (1961) での 2) 3) については、そのまま現行 JP X VI (2011) まで継続している^{14~22)}。JP VIII (1971) から、さらに 5) 重

金属、6) ヒ素についても規定された¹⁴⁾。5) の重金属については、「重金属試験法」第2法による試験を行い、その制限は 10ppm 以下と規定された¹⁴⁾。これについては、現行 JP X VI (2011) まで継続している^{15~22)}。6) ヒ素については、「ヒ素試験法」第2法による試験を行い、その制限は 4ppm 以下と規定された¹⁴⁾。この試験操作方法については、JP X (1981)¹⁶⁾、JP XI (1986)¹⁷⁾ および JP XV (2006)²¹⁾ で、部分的に改正されたが、その制限規定については、現行 JP X VI (2011) まで継続している²²⁾。したがって JP VIII (1971) の純度規格は現行 JP X VI (2011) まで維持されているものと言えよう^{14~22)}。

7) 定量法

表1に示したように、BVの定量について、JP V (1932) では、沈殿滴定 (Volhard 法) が採用された。すなわち BV 0.3g にカリ鹵液を加えて、熱分解して生じた KBr について、十分定規硝酸銀液を加えて、過剰の硝酸銀液を十分定規のチオシアン酸アンモニウム液で逆滴定 (指示薬: 鉄ミョウバン溶液) する方法が規定された。そしてここで消費されるチオシアン酸アンモニウム液は 6.6~7.5cc と規定されており、これについて $\text{Br} = 79.92$ とし、BV中の Br 含有率に換算すると、その Br の含有範囲は 33.3~35.7% と算出される¹¹⁾。JP VI (1951) でも、沈殿滴定法 (Volhard) が採用されたが、BVに水酸化ナトリウム試液を加えて、熱分解して生じた NaBr について、N/10 硝酸銀液、N/10 チオシアン酸アンモニウム液、指示薬: 硫酸第二鉄アンモニウム試液を使用して沈殿滴定を行う操作方法に改正された。そして BV中の Br 含有率については、34.0~35.8% と改正され¹²⁾、JP V (1932) より高い含有率の規格が設定された。

JP VII (1961) からは、BVの Volhard 法の沈殿滴定の結果として得られた硝酸銀液の消費量について、プロモバレリル尿素 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br} = 223.09$ とし、その含有率に換算する計算方式に改正された。おそらくこれは、BV構造中の Br の含有率よりも、BV全体の含有率を明示した方が、BVの品質を示す規格として現実的であるためであろう。また JP VII (1961) では、その含有率については、99.0~100.0% と規定された¹³⁾が、JP VIII (1971) では、それについて 98.0% 以上と改正された¹⁴⁾。この規格については、現行 JP X VI (2011) まで継続している^{15~22)}。また JP VII (1961) の定量方法は、JP VIII (1971) では改正はなく¹⁴⁾、そのまま現行 JP X VI (2011) まで継続している^{13~22)}。すなわち JP VIII (1971) の含量規格は現行 JP X VI (2011) まで維持されている^{14~22)}。

表 1 JP V(1932)～JP X VI(2011) におけ

		JP V 1932	JP VI 1951	JP VII 1961
名称		ブロムワレリル尿素	同左	同左
分子式・分子量		C ₆ H ₈ BrCO.NHCONH ₂ 223.0	C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br 223.08	C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br 223.09
示性式・構造式			(CH ₃) ₂ ·CH·CH·Br·CO·NH ₂ ·CO·NH ₂	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \end{array} \text{CH} \cdot \underset{\text{Br}}{\text{CH}} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$
性状	外観	白色結晶性の粉末	無臭の白色結晶性粉末	無色または白色の結晶または白色の結晶性粉末
	臭味	味はわずかに苦い	味はわずかに苦い	においはなく、味はわずかに苦い
含量		33.3～35.7%の純ブロム (Br = 79.92) 含有	Br (= 79.92) 34.0～35.8%	ブロムワレリル尿素 C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br 99.0～100.0%
溶解性	アセトン		5 cc	5 ml
	エタノール	容易に溶解	15 cc	15 ml
	エーテル	容易に溶解	26 cc	26 ml
	クロロホルム			
	ベンゼン			
	水	わずかに沸湯に分解して溶解	溶けにくい	溶けにくい
	石油エーテル			
	沸騰エタノール		たやすく溶ける	溶けやすい
	硫酸、硝酸、塩酸		溶ける→水を加えると沈殿	溶ける→水を加えるとき沈殿
	水酸化ナトリウム		溶ける	溶ける
融点		147～149	148～154	151～155
確認試験	1) 吉草酸	1) ナトロン溶液 2 cc を加えて熱する →アンモニア発生 ↑ 希硫酸過飽, 煮沸 →吉草酸の臭気 ↑	1) 水酸化ナトリウム液 (1:10) 5 cc と煮沸 →アンモニア発生 ↑ 過剰の希硫酸を加えて煮沸 →吉草酸の臭気 ↑	1) 水酸化ナトリウム液 (1→10) 5 ml と煮沸 →発生するガス 潤した赤色リトマス を青変 過量の希硫酸を加えて煮沸 →吉草酸のにおい ↑
	2) 臭化物	2) 硝酸 2 cc, 硝酸銀溶液 3 滴を加えて煮沸 →黄白色の沈殿	2) 無水炭酸ナトリウム 0.5 g を加えて加熱分解 →残留物 (NaBr) を熱湯 5 cc に溶解 →冷後, 酢酸酸性, ろ過 →ろ液 + クロロホルム, 塩素試液 →クロホルム層赤褐色	2) 無水炭酸ナトリウム 0.5 g を加えて加熱分解 →残留物 (NaBr) に熱湯 5 ml を加えて溶解 →冷後, 酢酸酸性, ろ過 →ろ液: 臭化物の定性反応 (+ クロロホルム, 塩素試液 →クロロホルム層赤褐色)
純度試験	1) 液性		中性	同左
	2) 塩化物		N/50 塩酸 0.1 cc に対応する量以下	比較液 0.01N 塩酸 0.40 ml 0.028% 以下
	3) 硫酸塩		N/50 硫酸 0.1 cc に対応する量以下	比較液 0.01N 硫酸 0.40 ml 0.038% 以下
	4) 硫酸呈色物	硫酸 5 cc →染色溶解	標準液 A より濃くない	比較液 A より濃くない
	5) 重金属			
	6) ヒ素			
強熱残分			灰分 0.1% 以下	0.10% 以下
乾燥減量				0.50% 以下 (1 g 105° 3 時間)

るプロモバレリル尿素の規格・試験法の変遷

JP VIII 1971, JP IX 1976	JP X 1981	JP X I 1986, JP X II 1991	JP X III 1996	JP X IV 2001	JP X V2006~JP X VI 2011
同左	同左	同左	同左	同左	プロモバレリル尿素
C ₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ 223.07	同左	同左	同左	同左	同左
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \diagup \\ \text{CHCHCONHCONH}_2 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	同左	同左	$\begin{array}{c} \text{Br} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \quad \parallel \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \quad \text{Br} \quad \text{H} \quad \text{NH}_2 \\ \text{N} \end{array}$ <p>及び鏡像異性体</p>	同左
無色または白色の結晶または結晶性粉末	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
プロムワレリル尿素 C ₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ 98.0%以上	同左	同左	同左	同左	プロモバレリル尿素 C ₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ 同左
溶けやすい	同左				
やや溶けやすい	同左	同左	同左	同左	同左
やや溶けにくい	同左	同左	同左	ジエチルエーテル やや溶けにくい	同左
やや溶けにくい	同左				
溶けにくい					
きわめて溶けにく	同左	同左	同左	同左	同左
ほとんど溶けない	同左				
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
同左	同左	同左	同左	同左	同左
第2法 比較液 鉛標準液 2.0ml 10ppm 以下	同左	同左	同左	同左	同左
第2法 4ppm	第2法により検液を調製装置Aを用いる方法により試験を行う。4ppm 以下	水酸化ナトリウム試液5mlを加えて溶かしこれを検液として装置Bを用いる方法により試験を行う。4ppm 以下	同左	同左	水酸化ナトリウム試液5mlに溶かした液を検液とし試験を行う。 4ppm 以下
同左	同左	同左	同左	同左	同左
0.5% 以下 (1g 80° 2時間)	同左	同左	同左	同左	同左

定量	カリ溶液 (KOH) を加えて 20 分間煮沸 KBr + 十分定規 AgNO ₃ → AgBr + KNO ₃ 過剰の AgNO ₃ + 十分定規 NH ₄ CNS → AgCNS + NH ₄ NO ₃ 指示薬：鉄明蓉溶液 十分定規 NH ₄ CNS 6.6~7.5 cc 費やす	沈殿滴定 Volhard 法 NaOH 試薬を加えて煮沸処理 NaBr + N/10AgNO ₃ → AgBr ↓ + NaNO ₃ 残存する N/10AgNO ₃ + N/10NH ₄ CNS → AgCNS + NH ₄ NO ₃ 空試験 指示薬：硫酸第二鉄アンモニウム試液 N/10AgNO ₃ 1 cc = 7.992 mg Br	沈殿滴定 Volhard 法 NaOH 試薬を加えて加熱処理 NaBr + 0.1N AgNO ₃ → AgBr ↓ + NaNO ₃ 過剰の 0.1N AgNO ₃ + 0.1N NH ₄ CNS → AgCNS + NH ₄ NO ₃ 空試験 指示薬：硫酸第二鉄アンモニウム試液 0.1N AgNO ₃ 1 ml = 22.309 mg C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br
----	--	--	---

BV のベースとなったブロムの性質に基づいて、Volhard 法の沈殿滴定で定量することは、化学基準として一貫性が見られる。

3. DAB6 (1926)~DAB9_{WEST} (1986) における BV の規格・試験法の変遷

DAB では、BV については、DAB6 (1926) より収載された²³⁾。DAB9_{WEST} (1986) では、それについて、DAB8_{WEST} (1978) および EP2.0 を参照する形となった²⁷⁾。DAB10 (1991) についても同様であった²⁸⁾。これ以降の DAB については、変更のある医薬品についてのみの差し替え方式となり、またその大部分が同年代の EP を参照する形となった。DAB10 (1991) 以降は各条に BV の収載は見られず、また同年代の EP の各条にも、その収載は見られなかった。したがって JP 以外に BV を収載した外国薬局方は唯一、DAB であったが、2000 年以降は DAB からそれが削除され、BV を収載した薬局方は JP のみとなった。DAB6 (1926)~DAB9_{WEST} (1986) における BV の規格・試験法の変遷については、表 2 に示した^{23~28)}。

1) 名称

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の名称については、Bromural と記載された²³⁾。DAB7_{EAST} (1964) では、Bromisoval²⁴⁾、また DAB7_{WEST} (1968) では、Bromisovalerianylcarbamid と記載され²⁵⁾、ドイツの東西で、BV の名称の記載に差異が見られた。また表 2 に示したように、その構造式にも違いが見られた。DAB8_{WEST} (1978) では、DAB7_{EAST} (1964) の名称の Bromisoval に変更になり²⁶⁾、この時点で、BV の名称については、ドイツの東西で同一になった。DAB8_{WEST} (1978) に準拠した DAB9_{WEST} (1986) でも、BV の名称については、引き続き Bromisoval と記載された²⁷⁾。

2) 分子量、分子式、構造式

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の分子量については、MG = 223.02 であった²³⁾ が、DAB7_{EAST} (1964)、DAB7_{WEST} (1968) では、MG = 223.1 と改正された^{24,25)}。

BV の構造式については、表 2 を参照されたい。

3) 特徴

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の特徴について、「白色、水晶体からなる粉末、少し苦い」と記載された²³⁾。DAB7_{WEST} (1968) では、DAB6 (1926) と同一であった²⁵⁾。一方 DAB7_{EAST} (1964) では、「白い結晶性粉末、においては最大でも弱く感じられる程度、味はわずかに苦い。」と記載された²⁴⁾。DAB8_{WEST} (1978) では、おの記載がなく、それ以外は DAB7_{EAST} (1964) と同一であった²⁶⁾。

4) 溶解性

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の溶解性について、「エチルアルコール、エーテルに溶けやすく、20℃の水には少ししか溶けない、熱湯には溶けるが分解する。」と記載された²³⁾。DAB7_{EAST} (1964) では、「エタノールに溶けやすく、エーテル、クロロホルムに溶ける。水に非常に溶けにくい。」と記載され、クロロホルムに対する溶解性が追加になった²⁴⁾。一方 DAB7_{WEST} (1968) では、「エタノール 90%、エーテル、クロロホルムに溶けやすい。水に溶けにくい。」と記載され²⁵⁾、DAB7_{EAST} (1964) と DAB7_{WEST} (1968) では、BV の同じ溶媒に対する溶解度の記載に違いが見られた。DAB8_{WEST} (1978) では、エーテルに対する溶解性の記載が削除になった²⁶⁾。

5) 融点

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の融点について、147~149℃と規定された²³⁾。DAB7_{EAST} (1964) では、148~154℃²⁴⁾、DAB7_{WEST} (1968) では、150~155℃²⁵⁾ とその規格が高く設定された。またこの両者を比較してみると、DAB7_{WEST} (1968) の方がその融点規格が高く設定されていた。これは BV の製造原料および製造方法の改良により、異物の混入の減少で、測定される融点が高くなったと言えよう。すなわち BV の品質が良質になったと言える。DAB8_{WEST} (1978) では、引き続き 150~155℃と設定された²⁶⁾。

6) 確認試験

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の鑑別方法として、①苛性ソーダ (NaOH) を加えて加熱分解し

同左	同左	同左	同左	同左	同左
0.1N AgNO ₃ 1 ml = 22.307 mg C ₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂					0.1mol/L AgNO ₃ 1 ml = 22.31 mg C ₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂

て発生したアンモニアについて、リトマス紙で確認して、さらに過剰の希硫酸を加えて加熱分解して生成した α -ブロム纈草酸について、その臭いで確認した。②またBVの構造中に含まれるブロムについて、臭化物の定性試験で確認した。それについては、硝酸酸性、硝酸銀溶液を加えて生じた臭化銀 AgBr↓薄黄色の沈殿で確認した²³⁾。DAB7_{EAST} (1964) では、BVの鑑別方法として、DAB6 (1926) の①の方法を採用した。また②BVの構造中のブロムの確認として、①で生じた臭化ナトリウム NaBr について、クロロホルム、塩素 T 溶液を加えて、遊離したブロムによるクロロホルム層の着色で、その確認を行った²⁴⁾。一方 DAB7_{WEST} (1968) では、①亜鉛粉末、エタノール 96%、酢酸と還流、加熱、ろ過、冷却によって生成したイソバレリアンニル尿素の沈殿について、その融点 (202~206℃) を測定することで確認を行った。②BVの構造中のブロムの確認として、①のろ過液の硫酸酸性によって生じた ZnBr について、DAB7_{EAST} (1964) と同様に、クロロホルム、塩素 T 溶液を加えて、遊離したブロムによるクロロホルム層の着色で確認を行った²⁵⁾。このように BV の鑑別方法について、DAB7_{EAST} (1964) と DAB7_{WEST} (1968) では、違いが見られた。おそらくこれは、BV の鑑別に関して、その試験方法を採用するのにあたって、その化学試験に対する学術的主観によるものと言えよう。DAB8_{WEST} (1978) では、試験操作に多少、改正が見られたが、基本的に DAB7_{WEST} (1968) と同様に、その①と②の試験で確認を行った²⁶⁾。

このように BV のベースとなった尿素、イソ纈草酸、ブロムに基づいて、確認を行うことは、その鑑別基準として一貫していることが窺われ、そこに JP と共通性も見られた。

7) 純度試験

表 2 に示したように、DAB6 (1926) では、BV の純度試験について、④硫酸に対する反応 (硫酸呈色物) が規定され、それは「硫酸 5ccm に無色で溶ける」と記載された²³⁾。DAB7_{EAST} (1964) では、④以外に①溶液の色 (無色透明)、②酸またはアルカリに反応する不純物、③塩化物、臭化物、⑤重金属イオンの 5 項目について規定された²⁴⁾。一方 DAB7_{WEST} (1968) では、BV の純度試験の項目につ

いては、DAB7_{EAST} (1964) の⑤重金属イオンを除く 4 項目について規定された²⁵⁾。DAB7_{EAST} (1964) および DAB7_{WEST} (1968) に規定された個々の試験方法については、表 2 を参照されたい^{24,25)}。DAB7_{EAST} (1964) と DAB7_{WEST} (1968) では、各試験操作方法に違いが見られるが、不純物の混在を検出するための試験の化学基準は同一と言えよう。DAB8_{WEST} (1978) では、その試験項目については、DAB7_{WEST} (1968) と同一であった²⁶⁾。その試験方法は①と②は同一であったが、③と④はその試験操作方法に変更が見られた²⁶⁾。しかしそれらの試験の化学基準は同一と言える。

8) 定量

表 2 に示したように、DAB6 (1926)~DAB8_{WEST} (1978) では、BV の定量法として、沈殿滴定の Volhard 法を採用した^{23~26)}。その試験方法の内容については、DAB の改正毎に変更が見られた。DAB6 (1926) では、BV に苛性カリ溶液 (KOH) を加えて加熱分解した²³⁾ が、DAB7_{WEST} (1964) および DAB7_{WEST} (1968) では、それが苛性ソーダ溶液 (NaOH) に変更になった^{25,26)}。操作の基本として、BV に水酸化アルカリを加えて加熱分解して生じた臭化アルカリについて、硝酸銀溶液 AgNO₃ を加えて臭化銀 AgBr の沈殿を生成させ、過剰の硝酸銀 AgNO₃ について、硫酸アンモニウム鉄 (III) を指示薬として、チオシアン酸アンモニウム液 NH₄CNS で逆滴定することは、維持されていた^{23~26)}。

DAB6 (1926) では、結果として得られた硝酸銀の消費量について、N/10AgNO₃ 1ccm = 0.00792 Br として、Br の含量に換算して、BV 中の Br の含有率を求めた。その含有率は 33.3~35.7% と規定された²³⁾。DAB7 からは、結果として得られた硝酸銀の消費量について、0.1N AgNO₃ 1 ml = 22.31 mg C₆H₁₁BrN₂O₂ として、BV の含量に換算して、試料中の真の BV の含有率を求める方式に変更になった^{24~26)}。その含有率について、DAB7_{EAST} (1964) では、98.5~100.0%²⁴⁾、DAB7_{WEST} (1968) では、最低 98.0%²⁵⁾、DAB8_{WEST} (1978) では、最低 98.0%、最大 101.0% と規定され²⁶⁾、含有規格はまちまちであった。

BVのベースとなったブロムの性質に基づいて、Volhard法の沈殿滴定で定量することは、化学基準として、一貫していることが窺われ、そこにJPと共通性も見られた。

4. 考 察

BVは1907年Soamが創薬した最初の合成有機ブロム化合物で、1908年ドイツのKnoll社よりブロムラールBromuralの商品名で発売された^{1,2)}。それは著者が今まで報告したカノコソウ、ワレリアナ根に含まれた鎮静効果のある成分の纈草酸、イソ纈草酸を有機合成し、その不快な纈草臭を除くため、これに尿素を結合させた飽和脂肪酸(イソ纈草酸)ウレイドであり、さらに鎮静効果のあるブロムを結合させて、催眠・鎮静効果を高めた合成有機ブロムイソ纈草酸ウレイド(α -ブロムイソワレリルウレイド)である⁹⁾。すなわちBVは尿素、イソ纈草酸、ブロムの3者をベースに合成された催眠・鎮静剤である。BVは無臭であることと、先に合成されたバルビタールよりも速効性で、しかもそれよりも持続時間が短いことで、発売当時は、画期的な催眠・鎮静剤として評価された。さらにBVは副作用がなく、呼吸器、循環器の障害がなく、良薬と評された²⁾。BVはわが国には、明治期から大正期にかけて、洋薬として輸入され、これが国内で、「プロモナル」、「カルモチン」、「プロバリン」、「ヒプロチン」などの商品名で発売された^{1,2)}。そしてわが国では、それから今日に至るまでに、100年以上の歴史を持つ催眠・鎮静剤となった。

その後、1914年(大正3)、第一次大戦の勃発はBVなどの洋薬の輸入を遮断し、わが国医薬品産業界に大きな打撃を与えた。このためわが国政府は輸入洋薬の国産化を積極的に奨励し^{29~30)}、これに伴ってBVも国産品が流通されるようになった。JP IV(1920)の医薬品の国産化に基づき、JP V(1932)では、BVを国産品として収載した¹¹⁾。それから現行JP X VI(2011)まで、BVは継続収載されている^{11~22)}。そのJP V(1932)~JP X VI(2011)におけるBVの規格・試験法の変遷については、表1に示した^{11~22)}。この間、そこに示されたように改正が見られたが、BVの規格・試験法の化学基準は一貫していると考察した。すなわちBVの鑑別試験では、そのベースとなった尿素、イソ纈草酸、ブロムに基づいた定性反応を、その鑑別基準とした。また定量法では、そのベースとなったブロムの化学反応を利用した沈殿滴定のVolhard法を採用した。その一方、JP IX(1976)以降は、殆んど改正がなく、現行JP X VI(2011)まで継続している^{15~22)}。これはこの時点で、その規格・試験法が確立されたのではないかと考えられる。ま

たBVに比べて、耐性、依存性、離脱症状などが少なく、安全性が高いベンゾジアゼピン系のニトラゼパムが1963年に開発されたのが端緒となって、その後、新たな催眠・鎮静剤が次々と開発された³¹⁾ことも要因と考えられる。さらに1955~1965年は大衆薬ブームと言われた時代であったが³²⁾、1960年の薬事法の改正で、BVは指定医薬品、要習慣性医薬品に指定されたこともあり³³⁾、「カルモチン」「プロバリン」などの名で、一般向けに販売されていたBV製品は、薬局からその姿を消すことになり、その一般購入はむずかしくなったことが関係しているのではないかと考えられる。ここでBVが薬事法の規制の対象となった背景には、その耐性、習慣性、依存性を有するという性質と、また大衆が容易に購入できたということで、その本来の目的以外の目的で、使用されていたことが問題視されていたことがあった。1950~1960年代は多くの若者がこの服用で自殺を試み、その目的で、大量服用による急性中毒の報告が多かった。このように催眠・鎮静剤の新薬の登場³¹⁾と1960年の薬事法の改正によるその販売規制³³⁾で、わが国でのBVの需要は次第に減少傾向になったことが、JPでのBVの規格・試験法の改正の必要性を希薄化したのではないかと考えられる。

薬事工業生産動態統計年報(厚生労働省 医政局監修 1953~2004年)をもとに、第二次大戦後のわが国のBVの生産数量および生産金額を表3および図1に示した。ここで1972~1983年の同統計年報には、BVの生産に関する資料の掲載がなかったため、この間の報告はできなかった。結果として、BVの生産数量および生産金額はおおよそ1960年をピークに減少していることが示された³⁴⁾。このデータは、新薬の登場³¹⁾、薬事法の改正に伴った大衆薬ブームの衰退³²⁾によるBV製品の販売減少(BVの需要の減少)を示していると考えられる。表4には、JP収載のBV関連製品の品目の推移を示した³⁵⁾。JP VII(1961)をピークにその品目数が減少し、JP X I(1986)以降、BVの関連製剤は「ジフェンヒドラミンバレリル尿素散」1品目のみとなった。このことも1960年をピークに、BVの利用、需要が減少したことを示しているものと考えられる。

JP V(1932)で、BVが初めて収載された当時、外国薬局方でそれを収載していたのは、唯一、DABのみであった。DABでは、DAB6(1926)より、BVを収載した²³⁾。表1、表2に示したようにJP V(1932)に規定されたBVの規格・試験法の内容は分子量、分子式、構造式を除いて、これと同年代のDAB6(1926)と類似しており^{11,23)}、JP V(1932)でBVを収載するのに当って、DAB6(1926)を参考にし

たのではないかと考えられる。第二次大戦後はドイツが東西に分裂したのに伴い、DAB6の改訂版およびDAB7は、東西別個に公布された。表2に示したように、DAB7_{EAST}(1964)とDAB7_{WEST}(1968)では、BVの規格・試験法の詳細について、違いが見られた^{24,25)}。おそらく当時のドイツの東西で、BVの規格・試験法を選択、採用するのに当って、学術的主観があったためではないかと思われる。一方その試験法の尿素、イソ纈草酸、プロムをベースとした化学基準は東西で、一貫していると考察した。このDAB7_{EAST}(1964)とDAB7_{WEST}(1968)と同年代のJP VII(1961)を対比してみると、表1、表2に示されたように、ここでも

表3 第二次大戦後のわが国のプロモバレリル尿素的の生産金額および生産数量の推移。1953～2004年の薬事工業生産動態統計年報より

年代	生産金額(千円)	生産数量(kg)
1953	181,539	37,574
1955	237,770	48,811
1960	263,914	61,352
1965	163,883	55,804
1970	111,896	43,735
1985	103,213	10,097
1990	130,108	11,812
1995	92,249	9,589
2000	96,878	9,231
2004	59,454	6,371

BVの規格・試験法の詳細について違いが見られた^{13,24,25)}が、その試験法の化学基準は一貫していると言えよう。特にJP VII(1961)とDAB7_{EAST}(1964)では、BVの鑑別試験、定量法などに類似したところが見られ^{13,24)}、DAB7_{EAST}(1964)でのBVの規格・試験法の改正に当って、JP VII(1961)を参考にしたところもあったのではないかと考えよう。したがってBVの規格・試験法に関して、JP、DABについて、どちらが飛躍的に進んでいたとは言いがたく、その化学基準は同等であったと思われる。表2に示したように、DAB8_{WEST}(1978)では、BVについて、DAB7_{WEST}(1968)に対して、それほど大きな改正は見られなかった^{25,26)}。DAB9_{WEST}およびDAB10(1991)では、BVについて、そのままDAB8_{WEST}(1978)に準拠する形となった^{27,28)}。2000年以降、DABは同年代のEPを参照することを基本とし、その該当品目数も多くなり、また変更になった品目のみの差し替え方式となった。EP3.0以降、BVの収載はなく、これに準拠する形で、2000年以降、BVはDABから消滅したものと見えよう。これにより21世紀になって、わが国JP以外、BVを収載した外国薬局方はなくなってしまった。これについては、前述の通り、1963年のベンゾジアゼピン系の二トラゼパムの開発が端緒となって、不眠治療、メンタル治療に対して、BVより利便性が高い数多くの新薬の登場で³¹⁾、海外では、BVの需要が減少したためではないかと考えられる。これに対してわが国では、同様の理由により、BVは不眠治療、メンタル治療にあまり使われなくなったが、アセトアミノフェンなどの鎮痛剤の相乗効果を目的に、それと一緒に配合されている。この

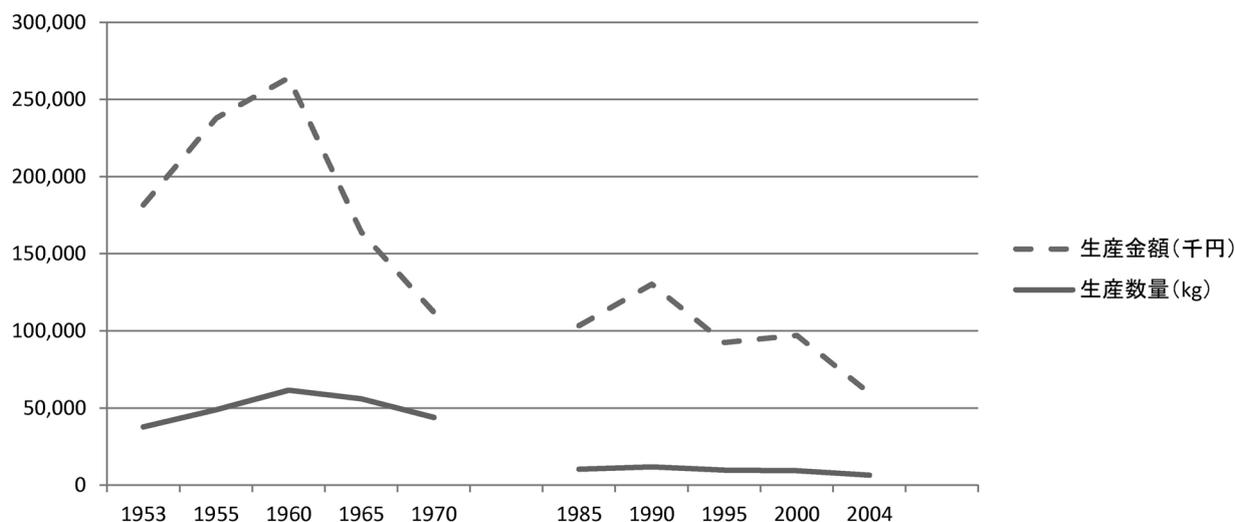


図1 第二次大戦後のわが国のプロモバレリル尿素的の生産金額および生産数量の推移
1953～2004年の薬事工業生産動態統計年報より

表 4 JP 収載のプロモバレリル尿素関連製品の変遷

	JP V 1932	JP VI 1951	2 薬 1955	JP VII 1961	JP VIII 1971	JP IX 1976	JP X 1981	JP X I 1986	JP X II 1991	JP X III 1996	JP X IV 2001	JP X V 2006	JP X VI 2011
プロモバレリル尿素	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
プロモバレリル尿素錠		○		○	○	○							
複方ジフェンヒドラミン・エフェドリン散			○	○	○	○							
ジフェンヒドラミン・バレリル尿素散			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
複方シユウ酸セリウム散			○	○									
ピラピタル・バレリル尿素散			○	○	○	○							
フェナセチン・バレリル尿素散			○	○	○	○	○						
複方フェナセチン・バレリル尿素散			○	○									
ミグレニン・バレリル尿素散			○	○	○	○							
ブロムジエチルアセチル尿素	○	○		○									
ブロムジエチルアセチル尿素錠			○	○									

注) 上記の医薬品の名称については、JP X VI (2011) 掲載の「プロモバレリル尿素」に準じて、統一した。

BV 配合鎮痛剤の多くは一般薬として、市場に流通され、今日でも、表5に示した数多くの品目が市販されている³⁶⁾。このようなわが国の一般薬市場の事情と催眠・鎮静剤の基礎医薬品の1つとして、BVは現行JP X VI (2011) まで継続収載されているものと考えられる。ここでBVが一般薬の鎮痛剤に配合されてきた事情として、それが鎮痛効果を増強できるという研究成果以外に、BVは催眠剤以外の製剤で、一個中BV0.5g以下のものは劇薬、指定医薬品、習慣性医薬品から除外されたことがあげられる。このため一般薬として、BV配合鎮痛剤の販売は今日に至るまで認められ、それは続いている³⁷⁾。すなわち一般薬の鎮痛剤に配合された形で、BVは大衆による購入が容易な体制になっている。

前報の臭化カリウムで報告したように、ブロムは体内で蓄積を起しやすく、慢性ブロム中毒を起すことがある¹⁰⁾。そこでBVも、そのベースとなった構造中のブロムの存在に留意することが大切である。BV構造中のブロムは生体内の代謝で、還元的脱ブロム反応を受けて、Br⁻として遊離して³⁸⁾、その服用の継続によって、その蓄積が起り、ブロム中毒を起す危険性が十分に考えられる。それは遊離したブロムが細胞外液中でクロールと置換し、中枢神経系で細胞膜輸送系を障害することによると考えられている。慢性ブロム中毒の症状としては、四肢の運動障害、しびれ、振戦、見当識障害、標語障害、小脳症状など多彩

であり、いずれも精神、神経症状で発症している。それは不可逆的な神経障害として残存することもある。実際、一般薬のBV配合鎮痛剤の長期服用で、このような慢性ブロム中毒を誘発した症例が報告されている³⁹⁾。したがって今後も一般薬として、BV配合鎮痛剤の販売許可を継続するのであれば、その服用による慢性ブロム中毒の誘発を受け止め、それに対する未然の防止対策が課題になるものと考えられる。

以上、カノコソウ、ワレリアナ根に含まれた成分の纈草酸、イソ纈草酸と尿素、ブロムをベースとしたブロムイソ纈草酸ウレイド (α -ブロムイソワレリルウレイド) のBVは、その原料となった纈草酸、イソ纈草酸(カノコソウ、ワレリアナ根)、臭化カリウムより催眠・鎮静効果が強く、これが開発された当時は、催眠・鎮静剤として、理想の新薬であった²⁾と思われる。しかし後の報告で、BVは依存性、習慣性があるため、催眠・鎮静という本来の目的以外の目的に使用されてきたことは否定できない。そこには第二次大戦後のわが国でのBVの販売体制に関して、甘さが感じられる。1950~1960年代は自殺目的で、大量服用による急性中毒の報告が多かったが、1990年以降はその長期連用による慢性中毒の報告がほとんどである³⁹⁾。これは1960年の薬事法の改正³³⁾により、大衆は催眠・鎮静剤として、BVを容易に入手できなくなったが、薬事法で規定された範囲内の用量のBV³⁷⁾を配合した鎮痛剤が何種類も一般薬とし

表5 プロモバレリル尿素を含有する一般用医薬品

商品名	販売会社	薬効分類	一般用医薬品の分類
グレランエース錠	武田薬品工業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
コンジスイとんぷく	丹平製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
サリドンエース	第一三共ヘルスケア	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
歯痛頭痛ヒロリン	株式会社廣貫堂	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
歯痛リングル	佐藤製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
新リングル	佐藤製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
新サフサン	テイカ製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
新トアノージ	北日本製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
新トアノージZ	北日本製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
スパシンS	三宝製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
大正トンプク	大正製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ツーシン	田村薬品工業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ツーシン錠	田村薬品工業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ナロンA	大正製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ナロンエース	大正製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ナロンエースR	大正製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ナロン顆粒	大正製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ナロン錠	大正製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ノーメイ	テイカ製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ユニー	小林薬品工業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
シャドーゲン	日邦薬品工業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ヒラミン	松田薬品工業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ヘデクパウダー	平坂製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ヘデクカプセル	平坂製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
慈光散	大師製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ケロリットD	大同製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
ロベラエース	日水製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
オピス錠	中新薬業	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
新ケログレン	源平製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
コッテン錠	近畿医薬品製造	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
づつほがらか	フカイ	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
快爽源	天真堂製薬	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
サブロン顆粒	日本薬品	解熱鎮痛薬	指定第2類医薬品
トリプラサイム	大木製薬	酔い止め薬	指定第2類医薬品
ウツ錠	伊丹製薬	鎮静薬	指定第2類医薬品
奥田脳神経薬	奥田製薬	鎮痛鎮静薬	指定第2類医薬品
奥田脳神経薬M	奥田製薬	鎮痛鎮静薬	指定第2類医薬品
養命錠	養命製薬	鎮痛鎮静薬	指定第2類医薬品

て販売されており、今でも大衆がこれを容易に入手できる状況になっている。このため大衆の自己判断による長期連用で、前述の慢性ブロム中毒を誘発することは、十分に考えられる。さらに高齢者で、腎機能が低下している場合は、それが助長される可能性も否定できない³⁹⁾。1990年代までは、BVを収載した薬局方はJPとDABであったが、21世紀になって、それがJPだけになっている。おそらくそれは海外の多くの国で、催眠・鎮静剤として、BVがあまり使用されなくなったことを示唆しているものと思われる。さらにわが国で認められているBV含有製剤の使用が禁止されている国もあるのではないかと推測される。それは依存性および急性・慢性ブロム中毒の危険性を念頭に置いた規制と言えよう。一方、わが国で、BV含有製剤が一般薬として、容易に入手できることに、著者は非常に不安を感じている。したがって薬の安全面から、わが国政府はBVのこのような事情に対して、販売規制など、何らかの措置をとる必要があるのではないかと。実際、一般薬のBV含有製剤は薬事法で、指定第2類医薬品に指定され⁴⁰⁾、大衆への情報提供が努力義務になっているが、長期連用によるブロム中毒の危険性についての情報提供も不可欠ではないかと考える。特に高齢者に対しては、その情報提供を義務化してもいいのではないかと。また厚生労働省告示第252号(2014年6月4日公布、同12日から施行)において、BVは薬事法施行規則第15条の2の規定に基づき、濫用等の恐れのある医薬品として、厚生労働大臣より指定された⁴¹⁾。このため一般薬のBV含有製品は適正使用に当って、販売数量に留意すべき対象品目となった。しかし一般用医薬品である以上、その販売規制に、著者は限界を感じる。すでに前報で報告した臭化カリウムについては、2005年の改正薬事法で、処方せん医薬品に指定された^{42,43)}。BVはブロムをベースとした合成有機ブロム化合物であるため、臭化カリウムなどのブロム剤と同様に、体内でその影響を受けやすく、代謝後のブロムの蓄積によるブロム中毒の誘発に十分留意する必要性を感じるどころである。ゆえにわが国でのBVの100年の歴史と海外事情を省みて、その耐性、依存性、離脱症状、急性・慢性ブロム中毒の危険性から回避するため、BVを不可欠とする不眠、メンタルの治療のみで使用とすることを、JPを柱として、新たに規制を設けることが必要ではないかと考える。

カノコソウ、ワレリアナ根(欧州産カノコソウ)は歴史の古い鎮静剤で、副作用が少なく、その作用が緩和であることから、高齢化社会を迎えるわが国にとっては、メンタル治療薬として存続させるべき生薬であると著者は考えて

いる。このことは、今までの報告で、述べさせていただいた。しかしそこに含まれる有効成分の纈草酸、イソ纈草酸を原料として有機合成したその誘導体のBVは、耐性、依存性、習慣性、急性・慢性中毒の危険性がある。すなわち天然物から単離した有効成分もしくはその誘導体はその天然物に対して、薬の安全性がかなり変わってくることの事例として、カノコソウ、ワレリアナ根とBVの安全性の違いで示された。したがって天然物の有効成分を原料に新たな有機合成医薬品を創薬するのに当たって、その有効成分を含めた安全性に関するデータを収集することは、不可欠と言えよう。

最後に、BVはもともと輸入洋薬を国産化したものであるが、生薬などの天然物の有効成分を有機合成し、さらにそれを改良した有機合成(尿素)誘導体である。わが国の戦後の高度成長期において、このような天然物の有効成分の有機合成は、医薬品産業界では、1つの課題であった。しかし今回のBVの検索結果を例にしても、その有機合成医薬品の元となる天然物とは切り離して、その安全性を含めた新たな臨床データを常に求めることは、不可欠であると感じた。

5. む す び

BVは1907年Soamが創薬し^{1,2)}、その後わが国には、洋薬として輸入され、第一次大戦の影響で国産化された。そしてBVはJP V(1932)に収載されてから、現行JP X VI(2011)まで継続収載されている^{11~22)}。BVを収載した外国薬局方として、JPの他に唯一、DABがあった。この間、JPおよびDABでは、BVの規格・試験法について、表1および表2に示したように改正された^{11~26)}が、尿素、イソ纈草酸、ブロムをベースとした鑑別試験、定量試験の実施が規定されたことで、その化学基準には、一貫性が見られた。このことからBVは、尿素、イソ纈草酸、ブロムをベースに合成されたブロムイソ纈草酸ウレイド(α -モノブロムワレリルウレイド)であることが理解できよう。このため天然物のカノコソウ、ワレリアナ根の有効成分の纈草酸、イソ纈草酸を有機合成し、これを性状、薬効面で、効率的に改良した有機合成尿素誘導体であることで、これが開発された当時は理想的な新薬で、副作用がない良薬と評された²⁾。

しかし第二次大戦後のわが国で、その開発当初の評価に対する認識の甘さもあり、その耐性、習慣性、依存性を有するという性質と大衆がこれを容易に購入できるという体制によって、BVの本来の目的の催眠・鎮静以外の目的で

も使用されてきた。これに対して1960年の薬事法の改正で、その規制が設けられた³³⁾が、その薬事法で認められた範囲内の用量のBV³⁷⁾を含んだ鎮痛剤が一般薬として販売が許可され、それが継続されている。このため近年、大衆の自己判断によるその長期連用で、慢性ブロム中毒が問題視されている³⁹⁾。BVはブロムをベースとした合成有機ブロム化合物であるため、代謝後のブロムの蓄積によるブロム中毒の可能性は十分に考えられる。わが国でのBVの100年の歴史とその海外事情を省みて、BVの慢性ブロム中毒などに対する安全対策として、その情報提供とBVを不可欠とする不眠、メンタルの治療に限定した使用の規制が必要ではないかと考える。BVなどある程度歴史のある有機合成医薬品についても、常にその安全性に対して、海外事情を含めて、新たな知見、情報をキャッチする心得が大切であると考えた。

参考文献および注

- 1) 西川義方著. 内科診療の実際. 南山堂, 1922. p. 55-69
- 2) 西川義方, 西川一郎著. 内科診療の実際. 南山堂, 1960. p. 389-412
- 3) 石坂哲夫. やさしいくすりの歴史. 南山堂, 1994. p. 88, 91-3
- 4) 柳沢清久, 山田光男, 松本仁人. 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷(その8)バルビタール系催眠鎮静剤の日本薬局方(JP)への採用と規格・試験法の変遷. 薬史学雑誌. 1995; 30(1): 36-45
- 5) 内務省衛生局. 日本薬局方註釈. 1890. p. 1165-6
- 6) 柳沢清久. 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷(その12). USP(2000~2011)およびBP(1980~2011)におけるワレリアナ根の規格・試験法の変遷ならびに対比について. 薬史学雑誌. 2012; 47(1): 44-54
- 7) 柳沢清久. 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷(その13). JP I(1886)~JP X VI(2011)におけるカノコソウの規格・試験法の変遷ならびにUSPおよびBPとの対比について. 薬史学雑誌. 2013; 48(1): 63-74
- 8) 柳沢清久. 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷(その14). ドイツ薬局方(DAB)におけるワレリアナ根の規格・試験法の変遷とUSP, BP, EP, JPとの対比ならびにDAB6(1926)に収載のワレリアナオイル(本邦産纈草油)について. 薬史学雑誌. 2014; 49(2): 176-189
- 9) 洪 哲英. 吉草根成分 Isovaleric acid-誘導体の鎮痛並に一般薬理作用. 大阪医大雑誌. 1960; 20: 749-51
- 10) 柳沢清久. 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷(その15). JP I(1886)~JP X VI(2011)における臭化カリウムの規格・試験法の変遷ならびにUSP, BPとの対比について. 薬史学雑誌. 2015; 50(1): 13-32
- 11) 清水藤太郎. 註解第五改正日本薬局方. 南山堂, 1949. p. 290-3
- 12) 朝比奈泰彦, 高木誠司監修. 第六改正日本薬局方註解. 南江堂, 1951. p. 470-2
- 13) 日本公定書協会編. 第七改正日本薬局方 第一部解説書. 廣川書店, 1961. C1236-8
- 14) 日本公定書協会編. 第八改正日本薬局方 第一部解説書. 廣川書店, 1971. C1513-7
- 15) 日本公定書協会編. 第九改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 1976. C1226-9
- 16) 日本公定書協会編. 第十改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 1981. C1371-5
- 17) 日本公定書協会編. 第十一改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 1986. C1442-5
- 18) 日本公定書協会編. 第十二改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 1991. C1969-72
- 19) 日本公定書協会編. 第十三改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 1996. C2300-4
- 20) 厚生労働省. 第十四改正日本薬局方. 2001. p. 674-5
- 21) 日本公定書協会編. 第十五改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 2006. C3890-4
- 22) 日本公定書協会編. 第十六改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 2011. C4373-7
- 23) Kommentar zum Deutschen Arzneibuch 6.Ausgabe. 1926. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1928. p. 340-1
- 24) Deutsches Arzneibuch 7.Ausgabe. Akademie-Verlag, Berlin, DAB7-DDR/065/64. 1964
- 25) Deutsches Arzneibuch 7.Ausgabe. Govi-Verlag GmbH, Frankfurt. 1968. p. 381-2
- 26) Deutsches Arzneibuch 8.Ausgabe. Govi-Verlag, 1978. p. 146-7
- 27) Deutsches Arzneibuch 9.Ausgabe. Govi-Verlag, 1986. VIII. N5 413
- 28) Deutsches Arzneibuch 10.Ausgabe. Govi-Verlag, Grundfig. 1991
- 29) 山田光男. 日本薬局方に見られたサリチル酸製剤の変遷. 薬史学雑誌. 1982; 17(2): 67
- 30) 山田光男. 各国薬局方に見られたサリチル酸規格の比較とその変遷(明治期から昭和前期まで). 薬史学雑誌. 1983; 18(2): 81-2
- 31) 菱川泰夫, 新山喜嗣. 臨床と薬物治療, 13. 株式会社ミックス, 1994. p. 880-3
- 32) 石坂哲夫. やさしいくすりの歴史. 南山堂, 1994. p. 181-5
- 33) 昭和五十六年度最新版薬事関係法規集. 1981. p. 10-1, 91-9, 175-7
- 34) 厚生労働省医政局監修. 薬事工業生産動態統計年報 昭和28年~平成24年. 1953~2012
- 35) 日本公定書協会編. 日本薬局方七十五年史. 1961. p. 21-38
- 36) 一般財団法人日本医薬情報センター編. JAPIC 一般用医薬品集 2015. 丸善出版, 2014. p. 101-54
- 37) 昭和五十六年度最新版薬事関係法規集. 1981. p. 136
- 38) 植野直大. α -Bromoacylureidesの生体内脱ブロム反応に関する研究(第1報) Bromural, CarbromalおよびAcetylcarbromalの脱ブロムについて. 薬学雑誌. 1967; 87(4): 357-63
- 39) 橋田英俊, 本田俊雄, 森本尚孝, 相原 泰. 市販鎮痛剤常用

- 量の服用による慢性ブロム中毒の1例. 日老医誌. 2001 ; 38 : 700-3
- 40) 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 22 日最終改正指定第 2 類医薬品. 2015
- 41) 厚生労働省. 厚生労働省告示第二百五十二号. 2014
- 42) 日本公定書協会編. 第十五改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 2006. C1796-800
- 43) 日本公定書協会編. 第十六改正日本薬局方 解説書. 廣川書店, 2011. C2044-7

Summary

Soam discovered the drug Bromovalerylurea (or less BV) in 1907. After that, BV was imported in Japan in the latter part of the Meiji period as Western medicine. Under the influence of the First World War, in Japan, BV was domestic production. And BV are listed in JP V (1932), it is continued listing until the current JP X VI (2011). As a foreign pharmacopoeia which listed the BV, only in addition to the JP, there was a German Pharmacopoeia (DAB). During this time, the JP and DAB, the standards and test methods of BV, it was amended as shown in Table 1 and Table 2. The discrimination test and analysis test was defined based on the chemical properties of urea and isovaleric acid and bromine. Therefore, consistency was seen in the chemical criteria for test. From this it is understood that BV is Bromoisovalerateureido synthesized based on urea and isovaleric acid and bromine. This isovaleric acid is the active ingredient of Japanese Valerian and Valerian roots. BV is an organic synthetic urea derivative that was effectively improved organic synthesis isovaleric acid with respect to quality and efficacy surface. For this reason at the time that BV have been developed, it is an ideal new drug, it was described as a good medicine have no side effects.

But to BV, there is a nature that it has tolerance, addictive, a dependency. In Japan after the Second World War, there was a lack of awareness about the nature of such BV. That it had become a system that masses can easily purchase the BV. Revision of the Pharmaceutical Affairs Law of 1960 against in this, selling regulation of BV is provided. However, for analgesic formulated with BV of dose observed in the Pharmaceutical Affairs Law, as generic drugs, selling is permitted, it is continuing until today. For this reason in recent years, long-term use of BV by self-judgment of the masses is frequent. And chronic bromine poisoning BV by this it have been a problem. Therefore regard to BV, always for their safety, including the overseas situation, I think it is important to seize the new knowledge and information.

日本における輸血に関する知識の萌芽 —江戸期医学書に見られる輸血の認知度—

松田利夫*¹, 清水 勝*²

Beginning Knowledge of Transfusion in Japan

Toshio Mazda*¹ and Masaru Shimizu*²

(Received June 15, 2015)

1. はじめに

輸血用血液, そして血液から作られる血漿分画製剤は現代の医療に欠かせないものである。輸血療法の歴史は古い。1667年, フランスのドニー Jean Baptiste Denis が羊の血液を人に輸血した。人から人への輸血は, 1818年, イギリスのブランデル James Blundell が試み, 1825年に初めて成功した。

しかし, 1719年に刊行されたハイステル Lorenz Heister 著『Chirurgie (外科学)』¹⁾にはすでに人の手や腕から患者の手や腕への輸血の図も挿入されている。この輸血の図とよく似た口絵のある Georg Abraham Mercklin の1679年刊の書籍が米国の国立医学図書館 (National Library of Medicine) に所蔵されており²⁾, これを模したものであろうと考えられる³⁾。人から人への輸血のアイデアはずいぶん昔からあったことがうかがえる。

当時の輸血は手や腕の静脈を開き, 瀉血をし, そして輸血を行った。ハイステル¹⁾によると, 輸血 (Transfusoria) と静脈注射 (Infusoria) は, 静脈を開く必要があったので, 「手術 (Operation)」と呼ばれていた。輸血には失敗例もあり, 危険なためパリでは輸血が禁止となり, 「現代ではあまり行われていない」との記載がある。

日本で輸血が最初に行われたのは1919 (大正8) 年である⁴⁾。しかし, 日本においても, それ以前から輸血に関す

る知識は移入されていた。山崎佐⁵⁾によると「日本にはじめて輸血法を紹介したのは『瘍科精選図解』⁶⁾である。ついで『華氏病理摘要』⁷⁾がある」としている。越邑德基はハイステルの『Chirurgie』の図とその説明部分を訳した『瘍科精選図解』を1820 (文政3) 年に刊行した。上巻は牧墨仙による図の複写で, 原著とは図が左右逆に配置されている。下巻にはその図の説明が翻訳されている。『華氏病理摘要』は1875 (明治8) 年の刊行で, ハーツホーン Henry Hartshorne の『Essential of the principles and practice of medicine: a handbook for students and practitioners (医学原理と実践の基本: 学生と臨床家のためのハンドブック)』の第4版 (1874年刊) を長谷川泰が訳したもので, 「アウイリング氏の血液注入器」を用いた直接輸血の図が掲載されている。著者らは, 明治時代, すでに詳しい輸血法を記載した書籍が存在していることを報告した⁸⁾。輸血が実際に行われたという記載はないものの, 動物実験を行いたいとの記載もあった⁹⁾。

本論文では, 『瘍科精選図解』(1820年) から『華氏病理摘要』(1875年) の両者の間には50年以上の隔たりがあることから, その間やそれ以前にも輸血に関する記載のある書籍などが存在するのではないかと考え, 調査を行うとともに, 江戸時代の医師が「輸血」をどの程度知っていたかについて検討した。

*¹ 北里大学薬学部社会薬学部門 *Social Pharmacy, School of Pharmacy, Kitasato University*. 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641.

*² 医療法人西城病院内科 *Department of Internal Medicine, Saiki Hospital*. 2-43 Hachiman, Ichinoseki, Iwate 021-0871.

2. ハイステル『Chirurgie (外科学)』記載の輸血とその及ぼした影響

日本で読まれたハイステルの『Chirurgie』は、ユールホーレン Hendrik Ulhoorn による蘭訳本『Heelkundige onderwyzingen (外科学教育)』(1741 年刊)で、1757 年には日本に舶載されており¹⁰⁾、江戸時代に日本に最も多く輸入された医学書で¹¹⁾、蘭方医たちに大きな影響を与えた。

司馬江漢により描かれたハイステルの『Chirurgie』を手に持つ大通詞吉雄耕牛の肖像が、関場の『西医学東漸史話』¹²⁾に掲載されている。西洋医学の渡来後、18 世紀頃までは通詞が医師でもあった場合が多い。耕牛は西洋人医師から話を聞くだけでなく、西洋の書を読み、疑問点を直接西洋人に聞き、医学の研究を行ったという^{13,14)}。彼の読んだ本は、ハイステル、パレ Ambroise Paré、ブレンキ Joseph Jakob Plenck などであった。耕牛は瀉血、腫瘍の截除などのオランダ流外科を修め、更にツェンベリー Carl Peter Thunberg から梅毒の水銀療法をはじめとする多くのことを学び、六百余人に及ぶ門人たちに伝えた。ハイステルの『Chirurgie』は耕牛を通して日本に広まったといえよう。

耕牛がハイステルの『Chirurgie』を、オランダ人から「堺樽 20 挺」と交換し、手に入れたことが『蘭学事始』¹⁵⁾に記載されている。1769 年、江戸参府の出島オランダ商館長の通詞として、この書を持って江戸に来た。杉田玄白はこの本を借り、そのころ彼はオランダ語がまだ読めなかったが、この本の図に大変興味を持ち、図を写したという。その後、玄白もこの書を手に入れ、安永の初め『瘍医新書』と命名し、創痕篇からその翻訳にとりかかった¹⁶⁾。

大槻盤水(玄沢)は 1778(安永 7)年に玄白の塾天真楼に入り、また前野良沢の訓導も受けた。そして、この『Chirurgie』翻訳の大業を玄白より引継ぎ、次々と各章を翻訳した。玄沢による『Chirurgie』の序章の訳本『瘍医新書』誘導篇¹⁶⁾は 1825(文政 8)年になって刊行された。誘導篇の最初には『Chirurgie』の目次が訳されており、輸血の章は、「刺_三甲_一絡_一注_一寫其血_一于_一乙_一絡_一接引療法第十四(甲の絡を刺し、其の血を乙の絡に注写する接引療法 第十四)」と訳されている。絡とは、『刺絡編』¹⁷⁾に「血絡は血之道路なり」とあり、血管のことであろう。

ただ、誘導篇の巻首にある玄沢による「序」は 1790(寛政 2)年に書かれており、そのころには、誘導篇の訳稿は一応の完成をみていたと考えられる。

玄沢の著述原稿のリストが門弟西嶋正迪により『磐水先

生著述書目』¹⁸⁾として残されている。本書の巻首には玄沢による 1805(文化 2)年付の文と、それに引き続き正迪による 1804(文化元)年付の「引」があるので、この頃作成されたものと考えられる。玄沢による翻訳が終了した部分には、その印として「○」が付けられていることをみると、ハイステルの『Chirurgie』は、その多くは翻訳が終わっていたと思われる。そして、輸血の章の上にも「○」が付いており、現在は伝えられていないが翻訳された原稿があったと考えられる。『磐水先生著述書目』では輸血の章を「刺_レ絡_ヲ嵌_レ管接_ニ引_{スル}它人之血_一法第十四(絡を刺し管をはめこみ他人の血を接引する法 第十四)」と訳しており、『瘍医新書』誘導篇の訳とは少し異なっている。

『瘍医新書』誘導篇の刊行より 5 年早い 1820(文政 3)年、『瘍科精選図解』は藤堂家(三重県津市)の越邑德基により刊行された。德基は玄沢らとは独立して『Chirurgie』の全訳も行ったといわれているが、それは刊行されていない¹⁹⁾。早稲田大学図書館に、『瘍科精撰図符』²⁰⁾というよく似た名前の写本がある。これもハイステルの『Chirurgie』の図の説明部分のみを訳したものである。これには刺烏冷ス_スハイステル_ルス_ス回私的_ス尔_ス著;羽栗長隠_ス訳とあり、また洋々齋主人による 1814(文化 11)年の「序」がある。洋々齋主人、羽栗長隠はともに吉雄耕牛の孫の吉雄俊蔵(常三)のことである。図 1 に示したように『瘍科精選図解』および『瘍科精撰図符』の翻訳文は若干異なっている。

1825(文政 8)年、玄沢は『瘍医新書刺絡編(増訳八刺精要)』²¹⁾も刊行している。これは 1801(享和元)年の「序」がある玄沢による翻訳『八刺精要』²²⁾を佐佐木知芳の協力を得て増訳、出版したもので、ハイステルの『Chirurgie』の刺絡(瀉血)、角法、蜚鍼法に関する章を訳したものである。当時の西洋医学は未だガレノスの学説に基づく瀉血治療が中心であり、1800 年代初頭には、日本の蘭方医たちにとっても瀉血は重要な治療法であった²³⁾。原著の「第二手術部」は刺絡(瀉血)に関する記載に始まり、輸血の章、痘瘡の章があり、さらに角法、蜚鍼法の記載へと続く。しかし、『瘍医新書刺絡編(増訳八刺精要)』には輸血の章と痘瘡の章の訳は収載されていない。

なお、玄沢による痘瘡の章の翻訳²⁴⁾は残っているが、現今の逐語訳ではなく、翻訳とは到底言えないものである²⁵⁾。このことから、輸血の章にも「○」印がついてはいるものの、翻訳のレベルに関してはあまり期待できるものではないと思われる。

いずれにせよ、今回の調査から、1800 年初頭には、ハイステルの『Chirurgie』第二手術部に輸血に関する記述

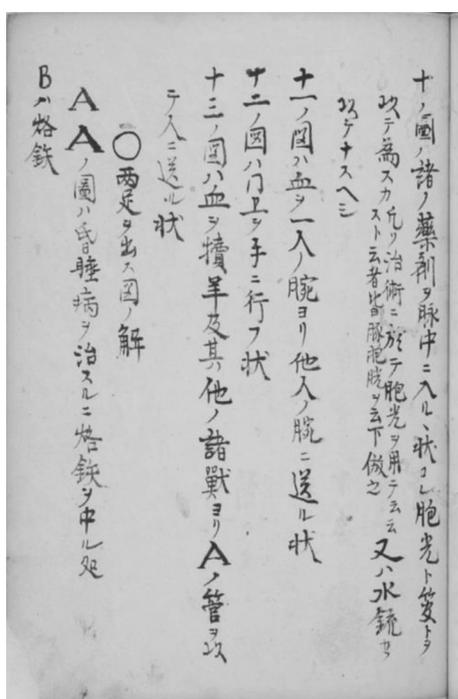
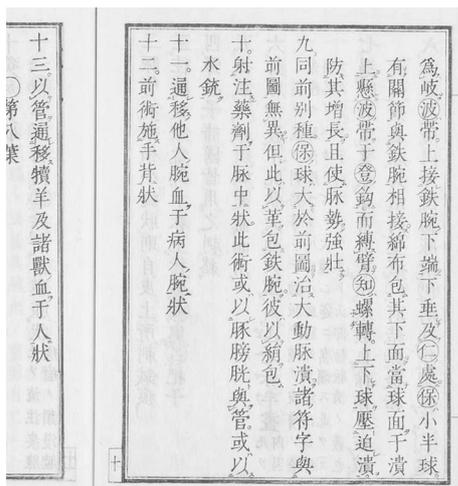


図1 a. 『瘍科精選図解』(滋賀医科大学図書館蔵)⁶⁾。下巻10丁裏-11丁表。b. 瘍科精選図符(早稲田大学図書館蔵)²⁰⁾。16丁表。十一から十三が輸血に関する図の説明。

があることを知っている蘭方医たちがいたことはまちがいない。

3. 緒方洪庵『扶氏経験遺訓』と坪井信良『侃斯達篤』の輸血についての記述

『瘍医新書』の刊行から30年ほど過ぎた江戸末期に『扶氏経験遺訓』²⁶⁾が刊行される。ドイツ人医師フーヘランド Christoph Wilhelm Hufeland 著『Enchiridion medicum oder Anleitung zur medicinischen Praxis. Vermächtniss einer fünfzigjährigen Erfahrung (内科ハンドブック 内

科実地臨床の手引き 50年の経験の遺産)』(1836年刊)の、ハーヘマン Herman Hendrik Hageman Jr によるオランダ語版を緒方洪庵が日本語に訳した全三〇巻(本編二五巻、薬方編二巻、附録三巻)からなるものである²⁷⁾。凡例の最初に、「此書ハ彼邦紀元千八百三十六年^{天保七年}李^{フロイセン}漏^{地名}生^{地名}医官^{ヒュヘランド}扶^{ヒュヘランド}歇^{ヒュヘランド}蘭^{ヒュヘランド}土^{ヒュヘランド}著^{ヒュヘランド}ハス所ニメ五十年^{天保九年}経験^{天保九年}遺^{天保九年}訓^{天保九年}ト題セリ而^{天保九年}千八百三十八年^{天保九年}和^{天保九年}蘭^{天保九年}医^{天保九年}官^{天保九年}華^{天保九年}傑^{天保九年}滿^{天保九年}其^{天保九年}国^{天保九年}語^{天保九年}ニ^{天保九年}訳^{天保九年}セ^{天保九年}シ^{天保九年}所^{天保九年}ノ^{天保九年}著^{天保九年}ナリ」とある。『扶氏経験遺訓』は1857(安政4)年の暮に最初の三巻と薬方編二巻が出来上がり、翌年のはじめから売り出され、その全部の出版は1861(文久元)年のはじめに完了した²⁸⁾。ただ、凡例の日付から、訳稿は1842(天保13)年の頃には、一応完成していたと考えられる。

『扶氏経験遺訓』にはさまざまな疾病の予防・治療法が紹介されているが、そのなかの巻之十一(第六編神経病)、「其三麻痺病」の「卒死」の治法として、「生血注入法^{活體ノ}血ヲ患者ノ静脈ニ注クナリ數法アリヲ行フ」と記載がある。そして、附録巻之二の方術之部に「人血注入法」としてその説明が記載されている(図2)。この附録の巻はフーヘランドの原本の翻訳ではなく、緒方洪庵による解説の部といえる。本編に出てくる薬品や方法について、多くの書籍を引用し説明等を記載したものである。

図2に示した説明文の最後にある[模]との記載は、『模^モ斯^ス篤^ト医^イ家^カ韻^ン府^フ』を洪庵が引用したということを示している。このモスト Georg Friedrich Most によるドイツ語版原著の初版²⁹⁾は1833~1834年刊で、その2年後には第二版³⁰⁾が出版されている。初版には輸血(Transfusio)の項は子宮出血(Haemorrhagia uteri)の項参照となっており、あまり詳しい説明はないが、第二版には Infusio et Transfusio の項があり、6ページにわたる記載がある。洪庵がもっていたのはこのオランダ語版であろう。オランダ語版は1835~1839年版と1843~1844年版があり、1839(天保10)年には日本に舶載されている。その多くは1835~1839年版であるが、1851(嘉永4)年には1843~1844年版も舶載されており、洪庵がどちらの版を持っていたのかは不明である^{10,11)}。

『扶氏経験遺訓』の中で『模斯篤医家韻府』は数多く引用されている。また、モストの著書は洪庵以外にも多くの翻訳があり、江戸時代の蘭学者にはよく読まれていた本である。百科事典形式のものなので、それぞれの項目がコンパクトにまとめられており、引用しやすかったのであろう。モストは緒方洪庵の『虎狼痢治準』³¹⁾にも引用されている。「^{モスト}模^ス篤^ト醫^イ家^カ韻^ン府^フ 千八百三十六年^{フシラヂ}發行^{フシラヂ} 公^{フシラヂ}刺^{フシラヂ}地^{フシラヂ}カ^{フシラヂ}病^{フシラヂ}學^{フシラヂ}各^{フシラヂ}論^{フシラヂ} 千八百三十六年

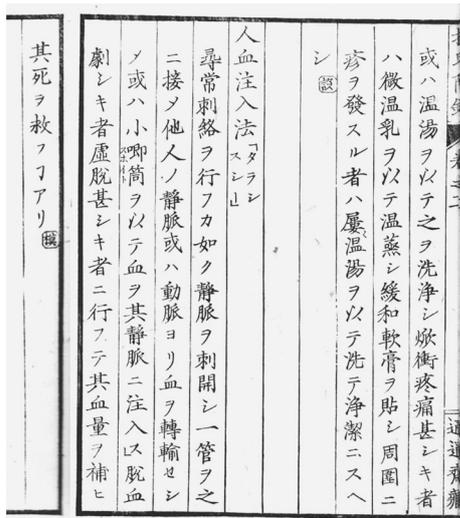


図2 『扶氏經驗遺訓』(著者松田蔵)²⁴⁾。附録卷之二 方術之部「人血注入法」

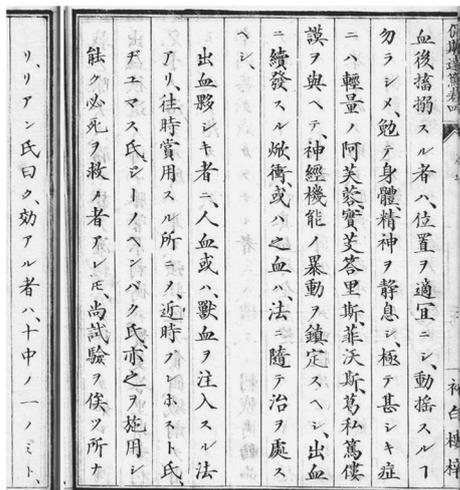


図3 『扶氏經驗遺訓』(著者松田蔵)²⁸⁾。卷之四「出血」の治療の項。

カンスタット
鑛行 罕斯達篤カ治療書 千八百四十八年鑛行」の家蔵の三書を「鈔譯
メ其治法ノ條ヲ掲出」したとある。

罕斯達篤の治療書というのは、ドイツ人医師カンスタット Carl Canstatt 著『Handbuch der medicinischen Klinik (臨床医学ハンドブック)』³²⁾をハーヘマンがオランダ語に翻訳したものである。坪井信良はこれを翻訳した『侃斯達篤(カンスタット)』³³⁾を1864(元治元)年に刊行している。この『侃斯達篤』には、卷之四「出血」の治療の項に輸血に関する記載がある(図3)。しかし、輸血は「効アル者ハ、十中ノ一ノミト」、また同じ巻の「遺伝出血」の治療の項にも「…血液注入法等ノ諸品、皆必然ノ効ナシ」と記載されている。『扶氏經驗遺訓』には「脱血劇シキ者虚脱甚シキ者ニ行フテ其血量ヲ補ヒ其死ヲ救フ事アリ」と記述され

ており、どちらかというとなら輸血に対し消極的な見解であると言える。

4. 結 論

西洋においては、人から人への輸血のアイデアは実際に実施される100年以上前からあった。今回の調査から、日本においても1919年に実際に輸血が実施されるその100年以上前から、蘭方医のなかには輸血に関する知識を持っていた者がいたことが明らかとなった。それは、ハイステルの医書を通して日本の蘭方医たちに認識されていたと思われる。

そして江戸末期には、ブランデルによる人から人への輸血実施後に出版された医書から、輸血に関する新しい情報をすでに入手出来ていたことが分かった。それらもヨーロッパで出版されたものがオランダ語に翻訳され、さらに日本語に翻訳されたものである。しかし、これらの医書の記述からは、輸血が有効な治療法であるとの理解には至らなかったようである。それ故、江戸時代の日本人の医師たちは、輸血を実際には実施しなかったと考えられる。また、『扶氏經驗遺訓』、および『侃斯達篤』の記載では、実際に輸血を実施するには不十分で、さらなる詳細な情報が必要であったと思われる。

なお、明治時代には「輸血」あるいは「輸血法」という単語が使用されているが、今回の管見からは「輸血」という単語は、江戸時代の文献には認められなかった。『扶氏經驗遺訓』にある「血ヲ転輸」という表記(図2)、また窮理外科則第三編動脈部³⁴⁾には「第八章 動脈輸血於静脈(動脈血を静脈に輸す)」など、血液に関する記載では「輸」という漢字が使用されており、このあたりから「輸血」という言葉が生まれたのではないかと推測される。

謝 辞

本論文について、貴重なご助言を頂いた Paul J. Schmidt 先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Heister L. Chirurgie. Nürnberg: Johann Hoffmanns seel. Erben, 1719.
- 2) Mercklin GA. Tractatio med. curiosa, de ortu et casu transfusionis sanguinis. Norimbergae, Sumptibus Johannis Ziegeri, typis Christophori Gerhardi, 1679. <http://ihm.nlm.nih.gov/images/A30202> (accessed 14 June 2015)
- 3) Lefrère J-J, Danic B. Pictorial representation of transfusion over the years. *Transfusion*. 2009; 49: 1007-17

- 4) 塩田広重. 子宮筋腫ニ因スル高度ノ貧血患者ニジャンプロー氏輸血法ヲ施行シ好結果ヲ得シ一例ノ供覧. 及び後藤七郎. 追加. 日本外科学会雑誌. 1919; 20回(4): 234-6
- 5) 山崎佐. 温故知新医事談叢. 日本臨牀社東京支局, 1948. p. 212
- 6) 越呂德基. 瘍科精選図解. 永楽屋東四郎他, 1820
- 7) 長谷川泰. 華氏病理摘要. 行余堂, 1875
- 8) 松田利夫, 清水 勝. 明治時代の「輸血学」. 人工血液. 2011; 19: 89-98
- 9) 片山国嘉. 輸血法論. 弘医月報. 1881; 10号: 11-8
- 10) Mac Lean J. The introduction of books and scientific instruments into Japan, 1712-1854. *Japanese Studies in the History of Science*. 1974; no 13: 9-68
- 11) 永積洋子. 18世紀の蘭書注文とその流布 平成7年度~平成9年度科学研究費補助金<基盤研究(B)>研究成果報告書(課題番号 07451078). 1998.
- 12) 関場不二彦. 西医学東漸史話. 関場不二彦, 1933. (賣捌所) 吐鳳堂書店, 上巻 p. 422
- 13) 富士川游. 日本医学史. 真理社, 1952. p. 422
- 14) 古賀十二郎. 西洋医学伝来史. 日新書院, 1942. p. 168.
なお, 吉雄耕牛に関する研究は多くの文献がある. 新しいものとして次のものがあり参考となる.
片桐一男. 江戸の蘭方医学事始 阿蘭陀通詞・吉雄幸左衛門耕牛. 丸善ライブラリー, 2000.
勝盛典子. 吉雄耕牛一豪邁にして名声高きオランダ通詞・蘭方医. In: W. ミヒェル, 鳥居裕美子, 川嶌真人(編), 九州の蘭学一越境と交流, 思文閣出版, 2009. p. 66-72
- 15) 杉田玄白. 蘭学事始. 天真楼, 1869
- 16) 杉田玄白, 大槻玄沢. 瘍医新書誘導篇. 松栢堂・青藜閣, 1825
- 17) 荻野元凱. 刺絡編 [台州園隨筆之二]. 林伊兵衛, 1771. 3丁表
- 18) 西嶋正迪. 磐水先生著述書目. 自筆本(早稲田大学図書館蔵), 1804 [引]. http://archive.wul.waseda.ac.jp/kosho/bunko08/bunko08_a0009/bunko08_a0009.pdf (accessed 30 Apr 2015)
- 19) 関場不二彦. 西医学東漸史話. 関場不二彦, 1933. (賣捌所) 吐鳳堂書店, 下巻 p. 56
- 20) 羽栗長隠(吉雄俊蔵). 瘍科精撰図符. 写本(早稲田大学図書館蔵), 1814 [序]. http://archive.wul.waseda.ac.jp/kosho/bunko08/bunko08_b0121/bunko08_b0121.pdf (accessed 14 June 2015)
- 21) 大槻玄沢, 佐佐木知芳. 瘍医新書刺絡編(増訳八刺精要). 玉淵堂・瑞雲堂, 1825
- 22) 大槻玄沢. 八刺精要. 写本(早稲田大学図書館蔵), 1801 [序]. http://archive.wul.waseda.ac.jp/kosho/ya04/ya04_00945/ya04_00945.pdf (accessed 14 June 2015)
- 23) Mazda T, Schmidt PJ. From bloodletting to apheresis in Japan. *Transfusion and Apheresis Science*. 2010; 42: 27-31
- 24) 大槻玄沢. 接豆(瘍醫新書 卷之三十二 接花痘篇 第十五). 写本(早稲田大学図書館蔵), 1816 [序]. http://archive.wul.waseda.ac.jp/kosho/bunko08/bunko08_a0037/bunko08_a0037.pdf (accessed 14 June 2015)
- 25) 吉田 忠. ハイステル『瘍医新書』の翻訳. In: 洋学史研究会(編), 大槻玄沢の研究, 思文閣出版, 1991. p. 68-9
- 26) 緒方洪庵. 扶氏経験遺訓. 若山屋茂助他, 1857
- 27) 石井純郎. 緒方洪庵の蘭学. 思文閣出版, 1992. p. 55
- 28) 緒方富雄. 緒方洪庵傳. 岩波書店, 1942. p. 34-5
- 29) Most GF. Encyklopädie der gesammten medicinischen und chirurgischen Praxis, mit Einschluss der Geburtshülfe und der Augenheilkunde. Nach den besten Quellen und nach eigener Erfahrung im Verein mit mehreren praktischen Ärzten und Wundärzten bearbeitet und herausgegeben. Leipzig: F.A.Brockhaus. Erster Band A-H, 1833. Zweiter Band I-Z, 1834
- 30) Most GF. Encyklopädie der gesammten medicinischen und chirurgischen Praxis, mit Einschluss der Geburtshülfe, der Augenheilkunde und der Operativchirurgie. Im Verein mit mehreren praktischen Ärzten und Wundärzten bearbeitet und herausgegeben. Leipzig: F.A.Brockhaus. Erster Band A-Humectantia, 1836. Zweiter Band Hyalitis - Zymosis, 1837
- 31) 緒方洪庵. 虎狼痢治準. 適適齋, 1858 [跋]. 4丁
- 32) Canstatt C. Handbuch der medicinischen Klinik, Zweite vermehrte Auflage. (added title page title): Die specielle Pathologie und Therapie vom klinischen Standpunkte aus bearbeitet, Zweite vermehrte Auflage. Erlangen: Ferdinand Enke, 1843
- 33) 坪井信良. 侃斯達篤(見返し題: 侃斯達篤内科書). 老皂館, 1864
- 34) 新宮涼庭. 窮理外科則第三編. 須原屋茂兵衛他, 1821 [序]

Summary

Blood components and plasma derivatives are two of the most useful tools in modern medicine. When the Portuguese opened the maritime routes to the Far East in the 16th century, Western medicine traveled to Japan on the trading vessels that carried physicians and barber-surgeons to care for the body and Christian missionaries to care for the soul.

Skilled interpreters such as Kōgyū Yoshio translated and studied Dutch editions of early medical books, like Lorenz Heister's "Chirurgie" (Nürnberg, 1719), that illustrate the concept of transfusion. The oldest description of transfusion originating in Japan is a handwritten manuscript entitled "Bansui Sensei Chojutsu Shomoku" by Masamichi Nishijima, a student of Bansui Ōtsuki. It is a list of Ōtsuki's translated works. He described book names and chapter names in the manuscript, and when he finished translation of a chapter, he marked a circle on the chapter name. The transfusion chapter had a circle. That dates the earliest writing on transfusion in Japanese to 1804, shortly after the death of Kōgyū. Unfortunately, the manuscript translation no longer exists. In 1814, Shunzō Yoshio, grandson of Kōgyū, and in 1820, Tokki Koshimura, translated the figure legends of "Chirurgie."

Soon afterwards, after the first report of transfusion from human-to-human by James Blundell in London in 1818, Western medical books published on the subject began to arrive. The works of Christoph Wilhelm Hufeland, Georg Friedrich Most and Carl Canstatt all mentioning transfusion, albeit without details, were translated by Kōan Ogata and Shinryō Tsuboi. During the Edo period, Japan was a closed country; only open to the Dutch through a tiny island in Nagasaki. But Japanese doctors in the Edo period learned about blood transfusion through Dutch-translated versions of Western medical books. Transfusion began being practiced in Japan in 1919, almost exactly 100 years after the concept was introduced.

大分県に近代薬学を築いた人物 五十川徹夫の記録

五位 野 政 彦^{*1}

Tetsuo ISOGAWA : The Person Who Created the Modern Pharmaceutical System in Oita

Masahiko Goino^{*1}

(Received September 6, 2015)

序 論

筆者は過去に、明治時代の県大分県における薬業の調査(日本薬史学会 2013 年会), 大分県医学校病院 (1879~1889 : 明治 12~22 : 年) における薬局規則の報告 (日本薬学会 2014 年) を行った。これらは明治 10 年代の大分県に疑義照会 (薬律第 14 条の制定は 1889 (明治 22) 年), 外来患者に対する服薬指導及び院外処方せん発行など現在同様の薬局業務規定を持つ病院 (大分県医学校病院) が存在していたことの報告である。またこれらの報告には, 内務省衛生局司薬場 (現国立医薬品食品衛生研究所) の出身者五十川徹夫 (イソガワ テツオ) が大分県医学校病院の薬局長として勤務していたことを含んでいる¹⁾。

この大分県医学校は, 東京大学医学部卒業の医学士鳥潟恒吉 (トリガタ ツネキチ) が 1879 (明治 12) 年に医学校設立の方法順序を定めた²⁾。したがって前述の薬局規則 (疑義照会, 服薬指導等) も東京大学医学部医院のものと同様である。

ではこの規則のもとで病院薬局業務を行っていた五十川徹夫はどのような人物であったのだろうか。

大分県医学校病院の創設者である東京大学医学部卒業の医学士鳥潟恒吉についての調査, 史伝などは複数の資料にまとめられている^{3~5)}。

これらの資料には鳥潟を含めた医師についての記載は多いが, 薬局長五十川についての記載は少ない。大分県薬剤師会は 1998 (平成 10) 年に『大分県薬剤師会百年史』を

刊行した⁶⁾。これは日本薬剤師会の資料を中心とした「会史」であるため, 薬剤師会に直接かかわりのない薬学関係事項や薬業などについての言及は少ない。そこで今回改めて五十川徹夫についての文献調査を行った。その結果を報告する。

本稿では, 本文において一部の旧字旧かな及び変体がなを新字新かなづかいにあらためた (例 : 薬學雑誌→薬学雑誌)。また漢数字を適宜算用数字に改めた。

方 法

利用した資料は表 1 のとおりである。

結 果

五十川徹夫について, 東京及び大分県での業績等が判明した。

その略歴を下記に示す。詳細及び関連事項を表 2, 3 に示す。また, 五十川の姿がみられる写真⁷⁾を図 1 に, 大分県立病院の辞令書⁸⁾を図 2 に示す。

五十川徹夫の略歴

- ・ 1852 (嘉永 5) 年大分県生⁹⁾。
- ・ 上京して内務省衛生局, 東京司薬場勤務 (1879 : 明治 12 : 年)¹⁰⁾。地位は八等試薬師¹¹⁾。
- ・ 1879 (明治 12) 年に大分県に赴任¹¹⁾。
- ・ 1879~1887 (明治 12~20) 年 : 大分県医学校病院薬局長¹¹⁾, 医学校教員 (担当 : 物理, 化学)¹²⁾。
- ・ 1887~1904 (明治 20~37) 年 : 大分県衛生課勤務。

^{*1} 東京海道病院薬剤科 *Department of Pharmacy, Tokyo-Kaido Hospital*. 1-4-5 Suehiro-cho, Ome, Tokyo 198-0025.

表 1 調査資料

1. 書籍
『大分県医師会史』(大分県医師会史編集委員会, 加藤新, 1971)
『大分の医療史』(高浦照明, 大分合同新聞社, 1978)
『風雪の一世紀 大分県立病院百年史』(高浦照明, 大分県立病院, 1980)
『大分県薬剤師会百年史』(大分県薬剤師会, 淵野恒雄, 1998)
2. 国立国会図書館近代デジタルライブラリー公開資料
『改正官員録』(彦根正三, 内山正如, 博公書院, 博文館, 明治11~26:1878~1898:年)
『大分県職員録』(1890, 1895~1897:明治23, 28~30:年)
『職員録』(内閣官報局, 1886~1908:明治19~41:年)
『大分県医学校報告』(一次~四次)(鳥潟恒吉, 1883~1887:明治16~20:年)
『衛生試験所沿革史』(内務省衛生試験所, 1941:昭和16:年)
3. 国立情報学研究所 Cinii Articles (NII 論文情報ナビゲータ) 公開資料
『薬学雑誌』(日本薬学会)
4. 東京薬科大学図書館情報センター所蔵資料
『薬学雑誌』(日本薬学会)
『薬劑誌』(日本薬剤師会)
5. 筆者個人蔵
『薬学雑誌』(日本薬学会)
『薬劑誌』(日本薬剤師会)

衛生課長^{13,14)}.

- ・日本薬学会会員(1893~1906:明治26~39:年)^{15,16)}.
- ・薬剤師免許は取得していない。一部の資料にある「五十川は内務省から大分県に出向した薬剤師」という表現は正確ではない¹⁷⁾.
- ・1908(明治41)年4月16日 病気にて58歳で死去⁹⁾.

考 察

五十川の業績を年代別に考察する。

1. 東京司薬場時代

五十川は1879(明治12)年に東京司薬場に在籍していた¹⁰⁾。地位は八等試薬師であった¹¹⁾。1876(明治9)年4月に定められた試薬師(旧試験掛)は一等から十等までに分類されていた¹⁸⁾。柴田承桂も三等試薬師の肩書であった点を考えると¹⁹⁾、八等は特段低い地位ではないと思われる。八等の月俸は23円から17円であったが、この給与水準は当時一等から十七等までであった官位の十四等(月俸25円)ないし十五等(月俸20円)に相当する²⁰⁾。

司薬場は1874~1877(明治7~10)年まで薬学教場を持っていたが、大学医学部薬学科発足とともに1877(明治10)年6月には正規教育は廃止された。しかし普通化学、分析

化学、製薬化学の余暇講義は行われていた²¹⁾。五十川はこの講義を受けていたと思われる。

これらから、五十川は明治10年代に、東京で当時の最先端薬学研究機関といえる施設(司薬場)で薬学を学び、その後同施設で衛生化学関連業務を行っていたことが判明した。

2. 大分県立医学校時代

1879(明治12)年9月に大分県医学校校長鳥潟恒吉と衛生掛雇員大橋 純が、書籍、機械、薬品購入のために上京した²⁾。このときに五十川を採用したものと考えられる。

1879(明治12)年10月に大分県御用掛任命、病院薬剤のことも兼掌することとなった²⁾。医学校幹事兼務²²⁾を経て1880(明治13)年2月9日、五十川に「薬局長心得」が発令された¹¹⁾。

医学校教員としては、開校当時に鳥潟が行っていた物理学、化学の講義を1880(明治13)年12月から五十川が1期生(1年前期)に対して担当した¹²⁾。この講義は五十川が退職するまで継続されていた。1881(明治14)年11月7日に正式に二等助教諭に任命された¹¹⁾。

医学校教員には年末に慰労金が支払われていた。その記載順序から校内(院内)の序列を推定すると、1880(明治

表 2 五十川徹夫に関する年表 (1) 大分県医学校時代

年	五十川徹夫に関する事項	関連事項
1852 (嘉永 5) 年	大分県生 (推定)	
1876 (明治 9) 年		3月 27日 司薬場が薬学伝習生募集を告知 5月から教育.
1877 (明治 10) 年		6月 東京司薬場: 司薬師助手等の者に「余暇講義」開始 (週 5日 1回 90分普通化学, 分析化学, 製薬化学)
1879 (明治 12) 年	内務省衛生局, 東京司薬場勤務 八等試薬師	4月 大分県内でコレラ流行
		7月 中央衛生会を内務省内に開設 (明治 12年 7月 22日 太政官達)
		12月 地方衛生会設置 (明治 12年 12月 27日 太政官達第 55号)
	10月 大分県御用掛. 病院薬局の管理も兼務	9月 鳥潟恒吉および衛生掛雇員大橋純上京 (病院設備, 書籍等の調達目的)
		大分県衛生課が大分県医学校設置の事務
1880 (明治 13) 年	2月 2日 医学校幹事兼務	
	2月 9日 「薬局長心得」発令	3月 1日 医学校病院開設. 化学, 物理学の講義担当: 鳥潟
		4月 24日 日本薬学会 創立
		6月 24日 大分県地方衛生会設立 (同月 26日まで衛生会開催) 以後 8月 4~5日, 12月 15~19日に開催
	12月 大分県医学校での物理学, 化学の講義を担当	
	12月 28日 慰労金支給の名簿序列で第 3位 (鳥潟, 佐野, 五十川)	
1881 (明治 14) 年	1月 6日 手当金 15円支給 (本県御用掛兼病院薬局長心得医学校助教幹事として)	
	5月 6日 御用幹事職をはずれる	
	7月 月給 30円	
	11月 7日 二等助教諭: 任命	11月 7日 医学士魚住以作: 副院長就任
1882 (明治 15) 年	12月 28日 慰労金支給の名簿序列で第 2位	
1883 (明治 16) 年	6月 12日 薬局長月俸 40円 薬剤掛: 4名合計 35円 75銭	月俸: 院長: 150円, 副院長 120円
	6月 慰労金支給で序列 3位 (院長, 副院長, 薬局長)	
1884 (明治 17) 年	1月 4日 慰労金支給で序列 2位	6月 12日 医学士黒柳精一郎赴任
	12月 薬局長 1名 薬剤掛 4名	
1885 (明治 18) 年	1月 9日 理科試験委員序列 4番目 (鳥潟, 魚住, 黒柳, 五十川)	
	11月 16日 理科試験委員序列 4番目	12月 24日 卒業試験委員には五十川の名前なし
1886 (明治 19) 年	1月 9日 慰労金支給で序列 3位	
	県立病院薬局長 准 12等 (月俸 40円) 医学校 2等助教諭	
	12月 26日 理科試験委員序列 4番目	

13) 年には校長 (院長), 開校準備に携わった佐野 (副校長) についての第三位²³⁾ から, 1881 (明治 14 年) には校長についての第二位²⁴⁾, そして 1886 (明治 19) 年の医学士の

後の第三位へと変動していった²⁵⁾.

卒業試験の際, 理科試験委員としての序列は校長, 医学士 2 人の次の 4 番目であった^{26, 27)}. 医学関連の卒業試験委

表 3 五十川徹夫に関する年表 (2) 大分県庁勤務時代

年	五十川徹夫に関する事項	関連事項
1887 (明治 20) 年		明治 20 年 4 月 23 日閣令第 10 号 地方衛生会規則 第 4 条 委員 (前略) 医師 (3~5 人), 獣医 (1 人), 化学家 (1 人) (後略) 明治 20 年勅令第 48 号 (明治 20 年 9 月 30 日) 府県立医学校の費用は明治 21 年度以降地方税を以て支弁することを得ず
1888 (明治 21) 年	1 月 大分県職員 第二部 6 等: 月俸 40 円	
1889 (明治 22) 年	1 月 第二部 7 等 月俸 35 円 11 月 農商課第二部衛生課	
1890 (明治 23) 年	1 月 衛生課判任官七等俸兼第一部農商課 (月俸 35 円) 1 月 住所: 大分郡大分町字南新地 269 番地	
1891 (明治 24) 年	1 月 内務部 5 等 (上) 1 月 15 日 大分県地方衛生会 議題: 清潔法施行心得	
1892 (明治 25) 年	1 月 内務部 技手 六	
1893 (明治 26) 年	6 月 薬学会会費 1 年分 (2 円) 納入	6 月 11 日 日本薬剤師会創立
1894 (明治 27) 年	1 月 警察部 技手 六 日本薬学会名簿 (明治 27 年 11 月 15 日) に五十川の名前掲載 11 月 技手 5 級	
1895 (明治 28) 年	1 月 警察部 技手 五 衛生課長	
1896 (明治 29) 年		明治 29 年 7 月 24 日勅令第 270 号 地方衛生会規則第 4 条 (前略) 委員 15 人以内を以てこれを組織す (中略) 医師薬学家獣医若干名
1897 (明治 30) 年	2 月 23~24 日 大分県第 32 回地方衛生会出席	
1899 (明治 32) 年	11 月 18~23 日 門司馬関地方へ出張 (ペスト予防法ほか検疫事務)	10 月 29 日 薬剤師会復興のための会議 (大分町 新京楼)
1900 (明治 33) 年		2 月 24 日 飲食物其ノ他の物品取締ニ関スル件 (明治 33 年 2 月 24 日法律第 15 号)
1901 (明治 34) 年	2 月 23 日薬品監視員として五十川, 星田 (県立病院薬局長) ほか任命 3 月 4 日 薬品監視員業務のため薬業組合会協議会開催 (北新地 共楽亭) 3 月 7 日から薬品巡視開始 9 月 姫島 (国東半島) へ炭酸鉍分析のための出張 9 月 27 日~10 月 3 日 衛生技術官会議 (東京) 出席 (肩書: 衛生課長)	
1902 (明治 35) 年	3 月 17~19 日 地方衛生会 (県庁内) 出席	2 月 明礬製造所. 県知事技手視察
1903 (明治 36) 年	6 月 陸軍病院建設予定地 (別府) の水源調査	9 月 28 日 飲食物防腐剤取締規則 (明治 39 年 9 月 28 日内務省令第 10 号) 大分県会にて県庁に薬剤師雇用の計画を可決
1904 (明治 37) 年	8 月 大分県退職	7 月 薬剤師宮本吉次 大分県入職 (衛生試験所) 9 月 15 日 大分県衛生試験所移転
1905 (明治 38) 年	薬学会員名簿 (明治 39 年 11 月 10 日) に名前掲載 日本薬剤師会会員名簿 (明治 39 年 11 月) に名前なし	
1908 (明治 41) 年	4 月 16 日 病氣にて死去 (58 歳)	



図1 大分県医学校 写真（高浦照明『大分の医療史』大分合同新聞社，1978）。明治19年3月17日（推定）。前列左から2人目（フロックコート）が五十川徹夫（推定）

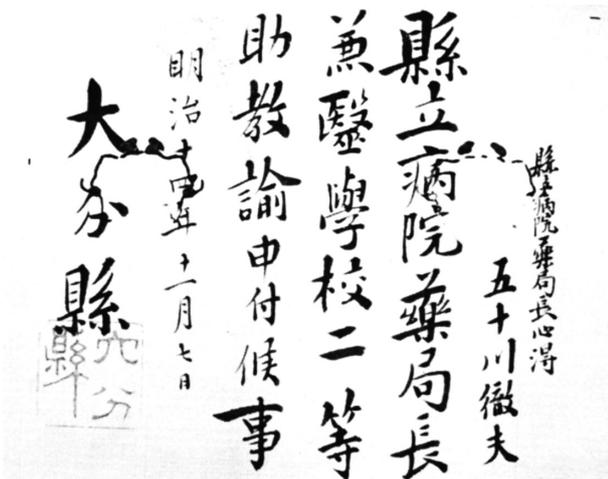


図2 五十川徹夫 大分県立病院薬局長心得 辞令書（高浦照明『風雪の一世紀』大分合同新聞社，1980）

員にはなっていなかった²⁸⁾。講義表からは医学校内での医学教育そのものには携わっていなかったことが判明した¹²⁾。

病院薬局勤務としては草創期の病院規則作成において、院外処方せん発行を含めた独自の項目の制定に携わった¹⁾。病院開院後も薬局長として、調剤、製剤、薬品の品質検査、保管と在庫管理及び書籍や機械の管理を行っていた。また薬局長の職責として、薬局に対する院長の行動が「指揮不当」と思われるときには「弁論」する必要がある、としている²⁹⁾。薬品の品質検査は病院内の衛生管理業務の中心的な業務であり、また書籍の管理をしていたことはDI活動を行っていたことと同じである。後半は薬局の独立性保持と疑義照会義務を意味する。これらは現在の病院薬学業務と遜色がない規定である。但し、1884（明治17）

年の規則では後半の「弁論」の規定は削除されている³⁰⁾。

1882（明治15）年12月時点での校内地図には「薬局」の位置が明記されておらず、この点からは医学校の中で「薬学」というものがまだ理解されていなかった可能性がある³¹⁾。

1884（明治17）年における調剤数は内用剤、外用剤合わせて93,371調剤であった³²⁾。

薬局員（薬剤掛）は1884（明治17）年の時点で最大4人いた³³⁾。その際の報酬は薬局長が年俸480円、薬局掛は4名合計で410円50銭であった³⁴⁾。この金額の差は、医学校教員としての報酬も含んでいると思われる。1886（明治19）年時点では「県立病院薬局長」の肩書と准12等の待遇を受けている。月俸は40円であった³⁵⁾。

図1に示した写真には、前列に6人、後列に7人の男性が写っている。1886（明治19）年3月17日の卒業証書授与式における卒業生の数は7人であった³⁶⁾。1886（明治19）年、大分町（当時）に2名の写真師の営業者がいたことが記録されており³⁷⁾、この写真はその当日の風景と思われる。前列は教員である。洋服が4人、和服が2人写っている。東京での近代教育を受けた五十川及び医学士3人が洋服、地元大分県の医師2人が和服であると考えてみる。医学士3人は大学卒業後数年であり、この時点では20代後半の年齢である。つまり中央の洋服の若い男性が鳥潟、向かって右端2人が医学士（魚住、黒柳）である。中央の鍾馗ひげの男性が開校当時から鳥潟と一緒にいた大橋である。1886（明治19）年には36歳であった五十川は鳥潟の向かって左、フロックコートに帽子の男性である。

これらの事項から、五十川は医学校時代には医学生に対して自然科学教育を行い、また病院において現在からみても遜色のない医療薬学活動を実践していた。その学校、病院において高い地位にいたことが判明した。

3. 大分県勤務時代

(1) 地位と待遇

明治20年勅令第48号（明治20年9月30日）は、「府県立医学校の費用は明治21年度以降地方税を以て支弁することを得ず」としたものであり、経済的理由から県立医学校を存続することが不可能になった。

そのため医学校は閉鎖する方針となり、五十川は1888（明治21）年から「大分県 第二部 六等」として勤務することとなった²¹⁾。当時の大分県庁は第一部、第二部、警察本部、収税部に分かれており、第二部は「土木課、兵事課、衛生課、学務課、会計課、監獄」で構成されていた³⁸⁾。病院は存続することとなり、薬剤掛は継続雇用されていた。

しかし五十川は医学校、病院ともに名前がみられない³⁸⁾。

1889（明治22）年には七等に降格している³⁹⁾。1890（明治23）年1月には同じ七等であったが第二部衛生課とともに第一部農商課にも在籍している⁴⁰⁾。

この時点での五十川の住所は大分郡大分町字南新地269番地であった⁴⁰⁾。

1891（明治24）年の組織変更（六等級制）に伴い、内務部所属となり、地位は五等（上）となった⁴¹⁾。

1891（明治24）年の勅令第85号及び130号（明治24年7月24日）の技術官俸給令（十等制、技監、技師、技手）のもとでは内務部技手六級となっている⁴²⁾。

1893（明治26）年に日本薬学会会費納入の記録があり、この年から日本薬学会会員となったと思われる¹⁵⁾。

1894（明治27）年以降は警察部技手であり⁴³⁾、1895（明治28）年から退職まで衛生課長5級¹⁴⁾であった。

1904（明治37）年7月に退職した^{14,44)}。

これらのことから五十川の大分県庁での地位は、入職時には医学校に比べて若干低下していたが、数年でほぼ元に戻ったことが判明した。

(2) 県衛生業務

1891（明治24）年1月15日に地方衛生会が大分県内でも開催され、「清潔法施行心得」が議題となった⁴⁵⁾。同会に五十川が参加した記録はないが、明治20年4月23日閣令第10号では、地方衛生会規則として委員に「化学家」の項目があり⁴⁶⁾、同会に五十川が参加していた可能性がある。

1897（明治30）年2月23～24日に大分県第32回地方衛生会には「薬学家 技手」の肩書きで五十川が出席した記録がある⁴⁷⁾。

その会では次の事項についての五十川の発言があった。

- ・医師取締規則（大分県令）作成にあたり、番外（筆者注：オブザーバ）からの意見について異議
- ・処方せんの保存期間（当事の法規：薬律：により10年）について回答
- ・医師免許の有効地域の問題（現状では県の免許ととられる可能性）を指摘
- ・医会（医師会）の役職構成について疑義
- ・医会会則の定義について回答
- ・「屠獣営業並ニ獣肉販売営業取締規則」での屠殺場及び屠殺者の感染症罹患について発言
- ・「獣乳販売取締規則」において、製品（乳）の品質の定量的な定義を提案
- ・天然痘予防接種の件

1899（明治32）年11月11～18日に檢疫事務のため馬関（下関・門司方面）へ出張し、各地のペスト予防に関する情報を得てきた⁴⁸⁾。

1901（明治34）年には大分県でも薬品監視員を任命することとなった。同年2月23日に五十川及び県立病院調剤部長星田千代雄ほかが監視員に任命され、薬舗及び医士〔原文ママ〕の調剤所の検査を行った⁴⁹⁾。

1901（明治34）年9月に姫島（国東半島）へ炭酸鉍分析のための出張を行った⁵⁰⁾。

1901（明治34）年9月に内務省（東京）で実施された衛生技術官会議に、大分県代表として参加した。肩書きは衛生課長であった^{51,52)}。

1902（明治35）年3月17日から県庁内で3日間開催された地方衛生会に出席した⁵³⁾。

1904（明治37）年6月に、小倉予備病院を別府町内に設立する計画に基づき、同地の水源調査を行った⁵⁴⁾。

これらのことから五十川は明治時代中期の大分県内において、公務員として衛生業務の中心的役割を担っていたことが判明した。

(3) その他

1900（明治33）年8月8～10日に薬学士池口慶三が日本薬局方調査委員として大分県を訪れた。講演会兼歓迎会（大分市内：蓬莱館）参加者リストには衛生課長である五十川の名前が筆頭にあげられており、また池口の講演「独逸薬局制度」に先立つ開会の辞も彼が述べた⁵⁵⁾。

大分県勤務時代には、薬剤師会あるいは薬業家団体への出席はみられなかった。

これらのことから五十川は衛生業務を薬剤師と共同で行っており、その地位も高かったが、純粋な薬剤師会、薬種商団体とは一線を画して活動していたことが判明した。

(4) 退職の経緯

長年にわたって大分県で薬学、衛生業務を行っていた五十川であったが、1903（明治36）年に大分県会（県議会）で薬剤師を雇用することが可決された¹⁴⁾。翌年7月に後任の薬剤師宮本吉次の入職があり、五十川は8月に退職した。そのときの年齢は54歳であると考えられる¹⁴⁾。当時の陸軍における停限年齢は一等薬剤正56歳、二等薬剤正54歳、三等薬剤正52歳であったことから⁵⁶⁾、県会で薬剤師を雇用するとの議決は、五十川のいわば停年退職を予定したものであったと思われる。

4. 退職後

大分県退職後から1908（明治41）年に「薬剤誌」にその計報が掲載されるまでの経過については判明していな

第三十六條
 有功會員 下山博士來縣を機として大分町藥劑師にして有力なる藥學家島田清次郎志賀恒太郎兩氏は日本藥學會に金百圓寄附の申込なされたり
 ○寺田技手上京 藥學會藥劑師會技術員會等列席の爲め大分縣より衛生技手寺田蟻太郎君四月八日發上京廿一日歸縣せらる
 ○榎本技手辭職 衛生技手榎本茂君は家事上の都合にて今般辭職郷里久玖珠郡森町に飯られたり
 ○莊野藥劑師の飯縣 昨年六月上京東京大學模範藥局員となられたる莊野高次郎君は嚴父病氣の爲め飯縣されたるが其儘辭職せられ今や其敏腕を實業方面に振い嚴父を助けつゝあり
 ○五十川徹夫氏逝矣 多年大分縣藥業界に縁故深かりし五十川徹夫氏は去る四月十六日病死せられたり氏は内務省司藥場時代に上京し藥學を研究し飯縣後は大分病院の創立當時より其藥局長となり傍ら大分醫學校教諭となり後大分縣技手より衛生課長に歴任し去る三十七年辭せられたるにて五十八才なりしと云ふ
 ▼群馬縣 大木寅英
 ◎群馬縣支部總會兼懇親會 春和胎蕩櫻花競ふて蕾を破らむとするに當て支部定期

図 3 五十川徹夫計報記事（「藥劑誌」, 1908（明治 41）年 118 号）。（筆者個人蔵）

い、1889（明治 22）年以降に定められた薬学に関する資格をもっていなかった五十川は、そのまま隠遁生活をしていたと考えられる。

1908（明治 41）年 3 月 31 日には日本薬局方調査会の用務のため下山順一郎が大分県にきた。当日の祝賀会並びに翌日の 1 時間の講演には県知事、大分病院長ほか県内の多くの関係者が出席したが、五十川は出席していなかった⁵⁷⁾。

1908（明治 41）年 4 月 16 日に病気のため死去している⁹⁾。彼が会員であった日本薬学会の「薬学雑誌」にはその死亡告知、退会告知ともに掲載されなかった。しかし日本薬劑師会発行の「薬劑誌」には、日本薬劑師会大分支部（現大分県薬劑師会）副支部長官〔原文ママ〕の宮本吉次による計報、弔辞が掲載されている⁹⁾（図 3）。

薬劑師の資格を持っていなかったにもかかわらず「薬劑誌」に弔辞が掲載されたことは、彼が大分県における薬学、薬業、衛生活動における重要な地位を持ち、また活動を行っていたことが認識されていたことを示している。これは現行の薬学部 4 年制（薬科学科等）や生命科学部等で衛生化学、創薬などを学習したが薬劑師免許を取得しない人物が、薬劑師と同様に薬学に貢献している、また地域においてその業績が賞賛されることの前例である。

5. 大分県における近代薬学の創造者

五十川の大分県での最初の業務は病院薬局の管理と調剤業務（医療薬学業務）であった。

病院薬劑師の歴史をふりかえってみる。1878（明治 11）年ごろには東京大学医学部製薬学科卒業の製薬士吉田学が岡山県病院に赴任していた例がある⁵⁸⁾。したがって五十川

は公的資格の有無に関わらず日本最初の「病院薬劑師」ではない。

海外における病院薬劑師の歴史の例としてフランスのケースをあげる。フランスは 1495 年にオテル・デュー・ド・パリ病院において、独立した調剤所と 2 人の専属の尼僧を配置した歴史を持つ。フランスではこのことをフランスにおける病院薬局、病院薬劑師、病院薬学業務のはじまりであるとしている⁵⁹⁾。資格の有無を問わず、「病院薬局専属」で働く「医師でない専門技術者」という意味である。1879（明治 12）年における東京大学医学部医院薬局長の草野元養は適塾出身の医師であり¹⁾、明治時代初期には医師が薬局業務をしていることは珍しいものではなかった。今回の報告は薬学教育を受けた人物が大分県医学学校病院薬局を運営している事例である。五十川は当時の「薬舗主」資格を持たなくても大分における「病院薬劑師の嚆矢」であったといつてよい。

大分県はユニークな病院薬劑師の歴史を持つ。豊後国（大分県）ではポルトガル人医師・修道士アルメイダによる西洋式病院が 1557（弘治 3）年に設立された。この病院では洗礼名パウロという日本人が薬劑師（調剤師）の仕事をしていたとされている⁶⁰⁾。今回の調査で、未知であった西洋の医学システムのもとで薬学業務を行っていたパウロの 3 世紀後に、同じ大分県（豊後国）において、東京の司薬場で西洋の先端科学である薬学教育を受け、病院薬局業務を行っていた人物が存在したことが判明した。これは興味深い事実である。大分県は他県と異なる独自の病院薬学の歴史を持っているといえる。

五十川を大分県に連れてきたのは鳥潟であると推察される。鳥潟はアルメイダ病院もパウロの存在も知らなかったであろう。しかし東京で受けた医学教育から、彼は薬学的重要性を認識していたものと思われる。彼が 1879（明治 12）年に上京した際に大学医学部時代のつてをもって、あるいは同行の大橋の助言で大分県出身の薬学者五十川の存在を知り、そして彼を大分県大分医学校に採用したものと推察される。接触方法や説得のいきさつなどなどは不明であるが、ここでは serendipity という言葉をもってそのうち大分県に近代医学、薬学をもたらす 2 人が邂逅したとしたい。

鳥潟は東京で近代西洋医学教育を受けており、それを大分で実践するために病院薬学業務を五十川に求めた。したがって鳥潟の存在がなければ五十川が 1879（明治 12）年の段階で大分に戻ることはなかったといえる。当初鳥潟が五十川に求めたのは病院薬学業務だけであった。現に医学

校開校時の化学の授業は鳥潟自身が行っていた。しかし五十川はその期待以上の働きを行った。彼は、病院薬学業務とともに化学、物理学の授業の担当を任された。

医学校閉校後の後半生は県での衛生業務にその知識経験を生かした。

五十川は病院薬学だけでなく医学校での化学教育、県行政での衛生業務という、いわば薬学の3本柱を、明治時代の大分県で行っていたことが判明した。別府に郵便局が開設されたのは1872（明治5）年であったが、現在の日豊本線が大分まで開通したのは1911（明治44）年である。近代的な陸上交通インフラがまだ整わっておらず、情報・流通の多くを瀬戸内海、豊後水道などの海上交通路に頼っていた明治時代初期の大分県において、近代薬学業務を一人で行っていた五十川の実績は特別なものがある。五十川徹夫は大分県に近代薬学を創造、確立させた偉大な業績者である。

今後の研究課題

1. 正確な生年と生地、東京に出てきた経緯

今回の生年は死亡記事⁹⁾による推察である。満年齢か数え年かの区別が不明である。本人は満年齢で通っていたとしても、地元の慣習で数え年での死亡通知を受けた可能性がある。

出身地は大分県（死亡記事に「飯県」という表現がされている）という以上の詳細は不明であるが、「五十川」は大分県南部、佐伯に多い苗字であり、「いそがわ」と読む。

1900（明治33）年開業の五十川清泉堂という薬店と同店薬舗主五十川太郎の存在がある⁶¹⁾。ただし、「帝国薬業家名鑑」（1910：明治43：年）には五十川の名を冠した薬店は見られなくなっている⁶²⁾。ふたりの関係も不明であるが、五十川徹夫の実家が豊後国で医業または薬業関係の家系である可能性も考えられる。

五十川が東京大学医学部製薬科（本科、別科、予科）に入学・卒業した記録はみられない⁶³⁾。藤田正方（東京薬科大学創立者）が薬学の個人教授を開始したのは1878（明治11）年ころであるが⁶⁴⁾、これは非常に小規模な私塾であり、大分県在住の五十川または関係者が直接これを頼ってきたとは考えられない。

当時の司薬場の官員（試験掛、試験師）採用基準が「衛生試験所沿革史」「国立衛生試験所百年史」には記載されておらず、大分から東京の内務省衛生局司薬場に來たいきさつを明確にする資料は不明である。しかし豊後国で薬業家の家系であったとすると、五十川は地域の薬業代表とし

て東京に出てくる機会をもった可能性がある。

これらは明治維新前後の大分県南部における医薬品流通（薬種問屋と配置薬を含む）や医師の所在に関する記録を調査することで、五十川の出身地とともに知見が得られるであろう。

2. 晩年の生活

彼の晩年には日本薬学会会員名簿にはその名前がないが、薬学会退会の記録も見つからない。最後に名前が見られるのは1906（明治39）年11月の日本薬学会名簿である⁶⁵⁾。

定款によるもの及び宿所不明による除名が、1906（明治39）年に24名⁶⁶⁾、1907（明治40）年度に66名⁶⁷⁾おり、五十川も除名（自動退会）のひとりの可能性がある。しかし大分県で薬学者として名をはせた五十川に対して、退会届の提出等も含めてまわりの薬学関係者がなにも手を出さなかったとは思えない。現に「薬劑誌」に死亡記事を寄稿しているのは、前述のとおり当時の大分県における薬劑師会の首脳である。

これらは当時の大分県内の新聞（大分新聞、豊州新報）を検索することで調査が可能であると思われるが、大分県立図書館には明治時代の両紙が所蔵されていない。また2015年7月1日現在、国立国会図書館収蔵の同資料は一般の利用不可の扱いとなっており、個人の立場では参照できない。この問題は薬劑師会、大学、報道機関等による共同研究を組むことで解決できると思われる。

以上2点は関連資料調査も含めて今後の研究課題としたい。

謝 辞

本稿を作成するに当たり、図版使用に関する確認を大分合同新聞社から得た。ここに謝辞を述べる。

COIの表明

本稿に関して著者には表明すべきCOI（利益相反）はない。

参 考 文 献

- 1) 五位野政彦. 明治10年代の日本の病院における薬局規則と一人の大分県薬学者. 薬史学雑誌. 2015; 50 (1): 84-8
- 2) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉. 1883. 四丁裏
- 3) 大分県医師会史編集委員会. 大分県医師会史. 加藤新, 1971
- 4) 高浦照明. 大分の医療史. 大分合同新聞社, 1978
- 5) 高浦照明. 風雪の一世紀—大分県立病院百年史. 大分県立病

- 院, 1980
- 6) 大分県薬剤師会. 大分県薬剤師会百年史. 淵野恒雄, 1998
 - 7) 高浦照明. 大分の医療史. 大分合同新聞社, 1978. p. 429
 - 8) 高浦照明. 風雪の一世紀—大分県立病院百年史. 大分県立病院: 1980. p. 85
 - 9) 宮本吉次. 大分縣. 藥劑誌. 明治 41; (118): 29-34
 - 10) 内務省衛生試験所. 衛生試験所沿革史. 小西嘉三郎, 1937. p. 162-8
 - 11) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 六丁裏
 - 12) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 四十二丁表
 - 13) 内閣官報局. 職員録乙明治二十八年一月. 1995. p. 335-6
 - 14) 宮本吉次. 大分縣. 藥劑誌. 1906; (90): 36-8
 - 15) 会費領取証. 藥學雜誌. 1894; (148): 586-9
 - 16) 日本藥學會々員氏名. 藥學雜誌. 1905; (165): 付録
 - 17) 高浦照明. 風雪の一世紀—大分県立病院百年史. 大分県立病院, 1980. p. 139
 - 18) 内務省衛生試験所. 衛生試験所沿革史. 小西嘉三郎. 1937. p. 46
 - 19) 彦根正三. 改正官員録明治十二年四月. 1879. 目錄 31 丁表
 - 20) 彦根正三. 改正官員録明治十二年四月. 1879. 目錄 7 丁裏-8 丁表
 - 21) 内務省衛生試験所. 衛生試験所沿革史. 小西嘉三郎. 1937. p. 53-4
 - 22) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 十丁表
 - 23) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 七丁表
 - 24) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 八丁裏
 - 25) 鳥潟恒吉. 明治十九年大分県病院兼醫學校報告第四次報告. 鳥潟恒吉. 1887. 四丁表
 - 26) 鳥潟恒吉. 明治十八年大分県病院兼醫學校報告第三次報告. 鳥潟恒吉. 1886. 四丁表
 - 27) 鳥潟恒吉. 明治十九年大分県病院兼醫學校報告第四次報告. 鳥潟恒吉. 1887. 三丁裏
 - 28) 鳥潟恒吉. 明治十八年大分県病院兼醫學校報告第三次報告. 1886. 四丁裏
 - 29) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 十九丁裏-二十丁表
 - 30) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第二次報告. 鳥潟恒吉, 1885. 四十七丁表-裏
 - 31) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第一次報告. 鳥潟恒吉, 1883. 四十四丁表
 - 32) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第二次報告. 鳥潟恒吉, 1885. 八十九丁表-裏
 - 33) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第二次報告. 鳥潟恒吉, 1885. 四十八丁表
 - 34) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第二次報告. 鳥潟恒吉, 1885. 九十一丁表
 - 35) 印刷局. 職員録明治十九年乙. 印刷局. p. 410
 - 36) 鳥潟恒吉. 大分県病院兼醫學校報告第四次報告. 鳥潟恒吉, 1887. 三丁表
 - 37) 大分縣. 大分県統計書下明治十九年. p. 378-81
 - 38) 内閣官報局. 職員録乙明治二十一年一月. 1888. p. 263-8
 - 39) 内閣官報局. 職員録乙明治二十二年一月. 1889. p. 275
 - 40) 大分県職員録明治二三年一月一日. 竹田津多祿, 甲斐治平. 1890. p. 4-13
 - 41) 内閣官報局. 職員録乙明治二十四年一月. 1891. p. 327
 - 42) 内閣官報局. 職員録乙明治二五年一月. 1892. p. 283
 - 43) 内閣官報局. 職員録乙明治二十七年一月. 1894. p. 277
 - 44) 木下豊太郎. 大分縣通信第二. 藥学雜誌. 1905; (271): 796
 - 45) 地方衛生會. 藥學雜誌. 1891; (111): 497-8
 - 46) 横江勝榮. 袖珍警察全書統編. 長尾景弼, 1889. p. 115-7
 - 47) 大分縣第三十二回地方衛生會日誌. 1897
 - 48) 木下豊太郎. 大分縣通信. 藥學雜誌. 1899; (214): 1203-4
 - 49) 木下豊太郎. 大分縣通信. 藥學雜誌. 1901; (228): 176-7
 - 50) 木下豊太郎. 大分縣通信同上. 藥學雜誌. 1901; (235): 959
 - 51) 古田宗二郎. 東京通信 衛生技術官會議. 藥學雜誌. 1901 (236): 1092-3
 - 52) 地方衛生技術官と薬剤師. 藥劑誌. 1901; (39): 63
 - 53) 木下豊太郎. 大分縣通信. 藥學雜誌. 1902; (241): 289-90
 - 54) 木下豊太郎. 大分縣通信. 藥學雜誌. 1904; (268): 541-2
 - 55) 星田千代雄. 大分縣通信. 藥學雜誌. 1900; (222): 841-2
 - 56) 小林又七. 改正陸軍軍制要領. 小林又七. 1908. 卷末三
 - 57) 宮本吉次. 大分通信. 藥學雜誌. 1908; (314): 387-91
 - 58) 堀岡正義. 鶴岡道雄. 明治時代の病院藥局. 病院藥学. 1997; 3 (2): 63-79
 - 59) Chast F, Julien P. Cinq Ciècles de Pharmacie Hospitalière. EDITIONS HERVAS. Paris, 1995, p. 19-25
 - 60) 奥田 潤. 弘治 3 (1557) 年アルメイダが設立した府内 (大分) 病院とそこで働いた日本人調剤師パウロについて. 薬史学雜誌. 2006; 41 (2): 77-80
 - 61) 木下豊三郎. 大分縣通信. 藥學雜誌. 1901; (237): 1190
 - 62) 帝國藥業協會. 帝國藥業家名鑑. 帝國藥業協會. 1910
 - 63) 東京大學醫學部. 東京大學醫學部一覽從明治十六年至明治十七年. 1884. p. 145-225
 - 64) 東京薬科大学百三十年編集委員会. 東京薬科大学百三十年. 東京薬科大学, 2011, p. 4
 - 65) 日本藥學會會員名簿. 藥學雜誌. 1906; (297): 付録
 - 66) 日本藥學會々務報告. 藥學雜誌. 1907; (302). 附録 1
 - 67) 日本藥學會々務報告. 藥學雜誌. 1908; (314). 附録 1

Summary

Tetsuo Isogawa was born in Oita in 1852 and in 1879 began working in the Imperial Japanese Pharmaceutical Laboratory (shiyaku-jo) for medicine inspections. The same year, Dr. Tsunekichi Torigata, head of Oita Prefectural School of Medicine recruited him as its chief pharmaceutical officer. After the school's closing in 1889, he was hired as pharmaceutical lieutenant officer of the Oita prefectural government, where he strove to improve chemical and food safety for two decades. Through his work for the government, Isogawa created the modern pharmaceutical system in Oita in the late 19th century.

Tetsuo Isogawa retired from public office in 1905 and died in 1908. Tetsuo Isogawa was not officially registered as a pharmacist under the 1890 Pharmacy Law; however, a special funeral address was written by the vice-president of the Oita Pharmaceutical Association on his behalf and published in the Association's journal.

Pharmaceutical Education in Japan — Past, Present — , and Human Social Pharmacy Education in the Near Future^{*1}

Jun Okuda^{*2~*4}

(Received September 13, 2015)

Preface

In 1868, the Meiji Restoration of direct imperial rule commenced the Meiji era and began Japan's transformation into a modern industrial society. At that time, physicians of Chinese medicine held the real power over medical therapy in Japan.

However, once smallpox became prevalent, these physicians were unable to cure their patients. Only physicians who had studied Western medicine in Nagasaki could prevent the disease by vaccination. At the same time, there were epidemics and plagues of cholera, typhoid, and other life-threatening diseases, and people suffered from a shortage of disinfectants, such as phenol.

In response to this situation, the Japanese government introduced first medicine and then pharmacy from Holland via Nagasaki, and A.F. Bauduin (a surgeon), K.W. Gratama (a scientist), A.J.C. Geerts (a pharmacist) were invited in 1862~1869. It became clear, however, that German medicine and pharmacy were the most advanced in the world. The Japanese government thus invited L. Müller, T. Hoffman (surgeons) and Niewerth (a pharmacist) from Germany to establish medical and pharmaceutical schools in the University of Tokyo in 1870~1872. After 1884, Drs Nagayoshi Nagai (長井長義), Junichiro Shimoyama (下山順一郎), and Keizo Tanba (丹波敬三), who had studied pharmacy in Germany, became Japanese professors of pharmacy in the University of Tokyo^{1~3)}.

1. History of Foundation of Pharmacy Schools in Japan²⁾

- The first period is for the 73 years from 1867 to 1939. In 1867, the forerunner of the present Kanazawa College of Pharmacy (加賀藩卯辰山養成所舎密局), a public institution, became the first school of pharmacy in Japan.

In 1873, the Faculty of Pharmacy, University of Tokyo (a national university, 第一大学区医学校・製薬学科) was founded.

In 1880, the Tokyo College of Pharmacy (東京薬舗学校), a private institution, was established.

This period saw the founding of a total of 21 pharmacy schools.

- The second period is for the 10 years from 1940 to 1949. Due to the Pacific War, no new pharmacy schools were founded.
- The third period is for the 34 years from 1950 to 1983. After the Pacific War, the above 21 schools (with 3 years education) were turned into universities (with 4 years education), and 25 new schools (universities) were founded as well during the period from 1950 to 1983.
- The fourth period is for the 19 years from 1984 to 2002. The Japan Pharmaceutical Association opposed strongly the foundation of any new pharmacy schools. This was because the association was anxious about the possible lowering education level if there was a big increase in student numbers. Therefore, for this reason, no new pharmacy school was founded during this period. However, at the end of this period, Prime Minister Koizumi relaxed the restriction.
- The fifth period is for 6 years from 2003 to 2008. The government announced that a new educational system with clinical pharmacy for six years would start in 2006. Twenty eight new private pharmacy schools were established during the fifth period which spanned only 6 years from 2003 to 2008.
- The sixth period is for six years from, 2009 to 2014. No foundation of a new pharmacy school was reported in this period. So, we have now a total of 74 schools

^{*1} This report is based on the manuscript for the oral presentation given by the author in the symposium of the Centennial Anniversary of Korean Modern Pharmacy School held on June 12, 2015 at the College of Pharmacy, Seoul National University.

^{*2} Faculty of Pharmacy, Meijo University. 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, Aichi 468-8503.

^{*3} Professor Emeritus of Meijo University.

^{*4} Honorary member of Japanese Society for History of Pharmacy.

of pharmacy in Japan (21 + 25 + 28).

2. Development of Clinical Pharmacy in France and America^{4,5)}

In France, French pharmacists worked with medical doctors in clinical wards in 1803. The system continued until 1898, and restarted in 1980 and has lasted to the present.

On the other hand, the U.S.A. was founded in 1776, so its pharmacy system has had less time to develop. Below is an outline of its development :

1925 : The American Association of College of Pharmacy was founded.

1940 : The American Council on Pharmaceutical Education started.

1948 : A six-years pharmacy education began (Pharm. D course) and with it the development of clinical pharmacy.

1951 : "Drug information" was developed to support the activity of pharmacists.

1989 : "Pharmaceutical care" was introduced to pharmacists and the school of pharmacy. This involves pharmaceutical therapy by the pharmacist to improve the quality of patients' lives. Japanese pharmaceutical education has been strongly influenced by that of the U.S.A.

3. Foundation of Japanese Council on Pharmaceutical Education^{2,6)}

Eighteen years behind the foundation of the American Council on Pharmaceutical Education, the council on Pharmaceutical Education in Japan was established in 1958, to promote the Japanese pharmacy education. The council included the following members.

1. Deans of 74 schools of pharmacy
2. The Pharmaceutical Society of Japan (日本薬学会).
3. The Japan Pharmaceutical Association (JPA) (日本薬剤師会).
4. The Japanese Society of Hospital Pharmacists (日本病院薬剤師会).
5. The Japanese Association of Pharmaceutical Industries (日本製薬工業会).

The main objectives of the council were as follows,

1. Investigation, study, evaluation for pharmaceutical education.
2. Creation of pharmaceutical education and curriculum development.
3. Training of pharmaceutical educators as trainers in pharmacy practice.
4. Regulation and adjustment for the training of pharmacy students in community pharmacies and hospital pharmacies.
5. Investigation into the employment situation of pharmacy students.
6. Meeting of professors for pharmacy education.

This council worked tirelessly for the improvement of pharmaceutical education. After long discussions from 2002 to 2003, the council reached a decision to change

from a four-year course to a system with a six-year undergraduate pharmacy course. The six-year course was to include a long-term clerkship in order to train a higher quality of pharmacists who can deal with the changes in the progression of medical technology and meet social demands for medication safety.

The council proposed this system to the Ministry of Education and Science (MEXT), and to the Ministry of Health and Welfare. The government started the system (six-year course) with the students who entered universities in April 2006, as written in the Amendment of the School Education Act on 14 May 2004.

4. General and Pharmacy Education Systems in Japan^{2,7)}

After finishing the 9 years of compulsory education, the students enter high schools and study for 3 years there. Those who wish to become pharmacists take the entrance examination of the pharmacy school, with those who pass entering the undergraduate school for 6 years to study clinical pharmacy, including a clerkship for 22 weeks in a community pharmacy and a hospital pharmacy.

Prior to the clerkship, the students must study subjects of human social science, such as the code of ethics for pharmacist, pharmaceutical affairs law, psychology for patients, and communication with patients. They then take the National License Examination. The students who pass this examination become pharmacists. Those who wish to obtain a Ph.D. (Doctor of Pharmacy), enter graduate school for 4 years.

On the other hand, those who wish to learn pharmaceutical sciences, enter undergraduate school for 4 years. The graduates who wish to obtain a Ph.D. (Doctor of Pharmaceutical Sciences) enter graduate school (a Master degree lasting 2 years plus a Doctorate degree of 3 years). If the graduates of pharmaceutical sciences wish then to become a pharmacist, they must take a supplementary course, and pass the National License Examination (Fig. 1).

5. Education in Medical, Dental, Pharmaceutical and Nursing Schools in Japan in 2014⁷⁾

Regarding medical schools, there are 43 national, 8 public, 29 private schools to make a total 80 schools. There are 9,649 students in these schools. For dental schools, there are 11 national, 1 public, 17 private schools, to make a total of 29 schools in which 2,460 students study. There are 74 pharmacy schools in total, including 14 national, 3 public, and 57 private schools. The number of students in these schools is 12,954. There are many more nursing schools and nursing students, 1,721 schools and 528,706 students respectively (Table 1).

6. National License Examination for Pharmacy Graduates in 2012^{2,7,8)}

The examination was changed drastically in 2012, when six-year course graduates sat the examination for the first time (Table 2). The subjects were divided into 7

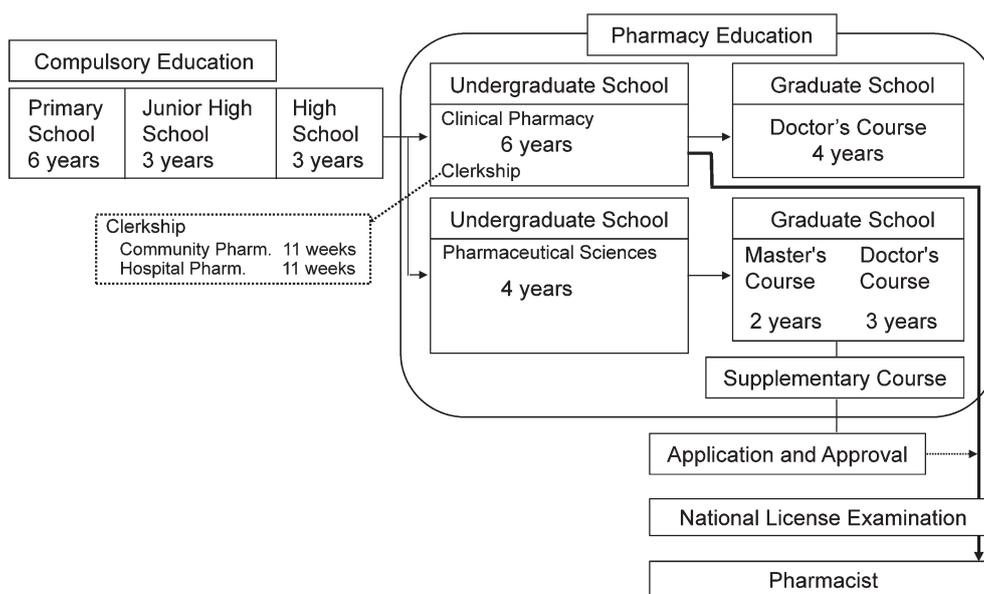


Fig 1 General and pharmacy education systems in Japan⁷⁾

Table 1 Education in medical, dental, pharmaceutical, and nursing schools in Japan (2014)⁷⁾

	National		Public		Private		Total	
	School	Student	School	Student	School	Student	School	Student
Medical	43	4,985	8	839	29	3,825	80	9,649
Dental	11	562	1	95	17	1,803	29	2,460
Pharm.	14	1,130	3	340	57	11,484	74	12,954
Nursing							1,721	528,706

Table 2 National license examination for 6 years-graduates of pharmacy schools (2012)⁸⁾

Subjects	Compulsory questions	General questions	Total questions
Physics, Chemistry, Biology	15	45	60
Hygiene	10	30	40
Pharmacology	15	25	40
Dispensing Pharmacy	15	25	40
Disease, Pharm. therapy	15	25	40
Law, System, Ethics	10	20	30
Practical affairs	10	85	95
	90	255	345

— : Human Social Science

groups and each group consisted of compulsory and general questions. Each examinee answered 345 questions in total over 2 days. The examination is held once a year in March. The number of questions for the practical affairs has increased remarkably. To pass the exam, the examinee must achieve certain scores; for example.

- 1) More than 65% of correct answers from the total 345 questions.
- 2) More than 70% of correct answers from the total 90 compulsory questions, and more than 50% correct answers for the compulsory questions in each group.

- 3) More than 35% of correct answers from the general questions of each group.

7. Results of National License Examination in 2015⁹⁾

As shown in Table 3, only 473 examinees of national schools of pharmacy took the examination in 2015 March. The pass rate was more than 80%.

In public schools of pharmacy, 228 examinees took the examination. In these schools too, the pass rate was high. In general, graduates from national and public schools of pharmacy prefer the pharmaceutical sciences to clinical

pharmacy. This tendency, however, is likely to change in the future.

In 57 private schools, including the 28 new schools founded from 2003 to 2008, 7,745 examinees took the examination, and the pass rate was 72%. It became clear that the students in private schools of pharmacy did not study sufficiently hard. It is felt in Japan that schools whose students achieve poor scores will be forced to make efforts to improve their level of education. If they do not, they will not survive in a university environment that is increasing competitive.

The Ministry of Health and Welfare notified the new pass level on September 30, 2015, as follows,

In order to pass, all of the following criteria should be fulfilled :

1. For the total score obtained after adjusting for the difficulty level of the questions, the score should be more than the mean and the standard deviation.
2. The 90 compulsory questions should be allocated over 70% of the total marks.

Moreover, regarding scores for each subject, each will be allotted another 30% of the total marks.

On the general questions, the criteria related to the scores for each subject have been discontinued.

Table 3 Results for national license examination (Pharmacy in 2015, March)⁹⁾

	School	Examinee	Success Cand.	Pass Rate (%)
National	14	473	398	84.14
Public	3	228	189	82.89
Private	57	7,745	5,549	71.65
	74	8,446	6,136	72.65

The above new pass level will be used from the 101st examination (2016).

8. Number of Physicians, Dentists, and Pharmacists⁷⁾

The total number of each medical profession is shown in the center of Table 4. The numbers in the right hand side are those who work in medical institutions or pharmacies respectively. The number of pharmacists working in community and hospital/clinic pharmacies is also shown. The gender distributions of these three professions are shown in the left hand side.

9. Human Social Pharmacy Education to Pharmacy Students in the Near Future¹⁰⁻¹²⁾

The Council of Pharmaceutical Education in Japan has endeavored to raise the level of education in human social pharmacy by focusing on several areas, including : (1) code of ethics for pharmacist, (2) pharmaceutical affairs law, (3) psychology for patients, (4) communication with patients.

A committee on the education of pharmacy-related professionals in MEXT revised the text of "Model of Pharmaceutical Education, and the Core Curriculum" on December 25, 2013. The committee suggested the introduction of other components to the six-year curriculum, that is, history of pharmacy, and social pharmacy. The author referred to Human Social Science related to pharmacy as "Human Social Pharmacy" in 2012 as shown in Table 5. As shown with mark of ③ in the Table 5, the author proposed to add to the curriculum philosophy of pharmacy (for establishment of our own pharmacy), religions, pharmaceutical economics, and pharmaceutical management, etc. The aim is to place greater emphasis on developing in the near future pharmacists with a deeper understanding of society and with a richer humanity.

Table 4 Number of physicians, dentists and pharmacists⁷⁾
(As of Dec. 31, 2012)

	Total Number	Clinical Inst. or Pharmacy
Physicians	303,268	288,850
Dentists	102,551	99,659
Pharmacists	280,052	205,716
Gender distribution		
Physicians	male	80.3%
	female	19.7%
Dentists	male	78.3%
	female	21.7%
Pharmacists	male	39.0%
	female	61.0%
Population : 126,904,000*		
Male : 61,709,000		
Female : 65,195,000		

{ Community Pharm.
153,012 (74.4%)
Hosp./Clinic Pharm.
52,704 (25.6%)

* Management and Coordination Ministry (Population Estimates 2015, May 1)

Table 5 Human social pharmacy (人文社会薬学)^{1, 3, 10)}

Definition : Human social science related to pharmacy	
1. <u>Human Science</u>	2. <u>Social Science</u>
1) Philosophy ③ Philosophy of pharmacy, pharmacist, medicine (drug),	1) Law Pharmaceutical affairs law, pharmacist law ①
2) Ethics Code of ethics for pharmacist ① Ethical concept of medicine (drug)	2) Social pharmacy ② 1. Pharmacist and society 2. Medicines (drugs) and society
3) History History of pharmacy ② History of pharmacy in Japan History of pharmacy in foreign countries	3) Economics ③ Pharmaceutical economics Medical economics Medical expenses
4) Linguistics Pharmaceutical English (French, German, Chinese, Korean etc.) ③	4) Psychology Psychology for patient ①
5) Logics ③	5) Management Administration of pharmacy ③
6) Religion ③ Buddhism, Shintoism, Christianity, Islam, Judaism Statues of Buddha of Healing (薬師如来像) Paintings of Christ as pharmacist	6) Education Pharmaceutical education in Japan and foreign countries ③ Communication with patient ①

① Subjects included in the National License Examination for Pharmacist (2012~2015)
 ② Subjects suggested by the committee (Dec. 25, 2015) for the education of pharmacy related professionals in the Ministry of Education (MEXT)
 ③ Subjects suggested by the author

Discussion

Pharmaceutical education was introduced from Holland into Japan in the early Meiji era, then, shortly after from Germany. Twenty one pharmacy schools were established before the World War II. After the war, the 21 pharmacy schools adopted a four-year education system (universities). Then, 25 new (pharmacy) universities were founded. Thus were formed 14 national, 3 public, and 29 private pharmacy universities to give a total 46 universities.

In 2006, the 46 pharmacy universities turned into six-year educational system and 25 new universities (6 years education system or 4+2 years education system) were founded for clinical pharmacy and pharmaceutical sciences (see Fig. 1). From 2003 to 2008, 28 new private pharmacy universities were established. Thus there are now 74 universities (pharmacy) in Japan^{1, 2)}.

Prior to the clerkship in the undergraduate (six-year clinical pharmacy) the following 4 subjects are taught to the students : 1) Code of ethics for pharmacist, 2) Psychology for patient, 3) Pharmaceutical affairs law, and 4) Communication with patient. These 4 subjects were included in the questions for the National License Examination (for pharmacist).

At the end of 2013, the educational committee revised the model of pharmaceutical education and core curriculum and reached the conclusion that the history of pharmacy, and social pharmacy should be included in the curriculum. To promote easy discussion and better understanding, the author terms these subjects of human

social science as “human social pharmacy”^{1, 10)}. In particular, religion in relation to pharmacy can be important for some patients. The author has for many years studied materials (plant medicines) of medicinal pot of *Yakushi Buddha* (Buddha of Healing)¹¹⁾ and has reported that there are many paintings of “Christ as Pharmacist” in Germany and France which date from the Middle Ages¹²⁾.

For pharmacists, philosophy, ethics, religion, economics, management (see Table 5) are important as well as the history of pharmacy and social pharmacy. It is thus important pharmacy students should study these subjects in the near future.

To compare the activity of each of the medical professionals, the author studied medical, dental, and pharmaceutical educations and the number of medical professionals in 2012, as shown in Tables 1 and 4. Female distribution for physicians and dentists is about 20%, while that of pharmacists is 61%. This suggests that the practice of pharmacy is suitable for female pharmacists partly, because it is a job that allows women to continue working after marriage and child rearing. It is quite interesting that the tendency is similar among developing countries^{13, 14)}.

As discussed above, Japanese pharmacists learned pharmacy from China, Korea, Holland, Germany, France, and America successively. Now, we must develop our pharmacy by ourselves. Fifty years ago, pharmacy was defined as the science of medicines and drugs as materials. However, to this definition, we now add the science of the

administration of medicines and drugs to our patients. Regarding the ethics for pharmacist, it is renewed every 30~40 years.

To meet these situations, we must always philosophize our pharmacy, classifying the pharmaceutical events into the subjects of learning, otherwise we cannot develop our modern pharmacy.

Acknowledgement

The author thanks Associate Professor Mark Rebuck of Meijo University for his proof-reading of this paper.

References

- 1) Okuda J. Pharmaceutical education in Japan—Past, present, and into the future—, Proceeding of symposium for centennial anniversary of Korean Modern Pharmacy School, at College of Pharmacy, Seoul National University, June, 2015, 12, p 75-84
- 2) Council on Pharmaceutical Education (薬学教育協議会) in Japan : 50th anniversary on historical record of pharmaceutical universities : Report on 50th anniversary of Council of Pharmaceutical Education, 2010
- 3) Okuda J, Nishikawa T. Japanese history of pharmaceutical education, Encyclopedia of Pharmaceutical History (edited by Okuda J. and Nishikawa T.). Yakuji Nippo Ltd., 2016, in press
- 4) Tatsuno M. French history of pharmacy, Encyclopedia of Pharmaceutical History (edited by Okuda J. and Nishikawa T.). Yakuji Nippo Ltd., 2016, in press
- 5) Matsuba K. Hospital pharmacist in future, Japan pharmaceutical association, and Japanese society of hospital pharmacists, 1998
- 6) Committee on the education of pharmacy—related professionals in the Ministry of Education and Science (abbr. MEXT) : Revised edition of model of pharmaceutical education, and core curriculum, Dec. 25, 2013
- 7) Japan Pharmaceutical Association : Annual report of JPA (2014~2015), pharmacy education, national license examination, schools of pharmacy and pharmacy graduates, 2015, p. 22-4
- 8) Eda M. On the New National License Examination. Farumashia. 2012 ; 48 (2) : 144
- 9) The Ministry of Health and Welfare : Report on result of national license examination (pharmacy), March 2015
- 10) Okuda J. My exchange of Japanese pharmacy with French pharmacy, —French pharmacy education and Japanese own pharmacy, establishment of human social pharmacy— 40ème Anniversaire de La Société Franco-Japonaise de Pharmacie, La Société Franco-Japonaise de Pharmacie, 2013, p 33-4
- 11) Okuda J, Hisata Y, Okuda K, Kawamura T, Noro Y, Miyata T. Studies on materials in the medicinal pot of Yakushi Nyorai (Buddha of Healing) of the Suho-Kokubunji Temple. Jpn. J. History Pharm. 1998 ; 33 (1) : 49-62
- 12) Okuda J. European paintings entitled “Jesus Christ as Pharmacist” in the middle ages and later. Jpn. J. History Pharm. 2001 ; 36 (2) : 175-9
- 13) FIP Global Pharmacy Workforce Report. 2012
- 14) FIP Global Education Report. 2013

Summary

In this paper, the foundation of the 74 Japanese pharmacy schools was reviewed. From the early Meiji era until the beginning World War II, 21 schools including Tokyo University were established. After the war, the new four-year university system was introduced from America, and the above 21 schools became universities and 25 universities were newly founded.

In 2006, clinical pharmacy was introduced from America, and the six-year undergraduate system began. This system was divided into 2 groups, 1) 6 year system of clinical pharmacy plus 4 years doctor course and 2) 4 years system of pharmaceutical sciences and a master degree lasting 2 years plus a 3 year doctor course. These two systems started in 2006.

The students of clinical pharmacy course must take the 22 weeks of clerkships in a community pharmacy and hospital pharmacy. The graduates (8,446) in 2015 March took the National License Examination for pharmacist, and the pass rate was 72.65%. The entrance into pharmacy school is not easy ; however, the passing of the National License Examination is more difficult.

The aim of pharmacy education should be to foster pharmacists with a deeper understanding of society and with richer humanity for the patient. To achieve this, what needs to be included in the curriculum are the subjects of the human social pharmacy, such as philosophy of pharmacy, ethics, religions, history of pharmacy, pharmaceutical affairs law, economics, management, and social pharmacy. The inclusion of such subjects needs to be implemented in the near future.

Of course, the study of pharmaceutical sciences is a life-long endeavor.

薬種問屋から製薬企業への発展 —二代塩野義三郎と五代武田長兵衛—

安 士 昌 一 郎^{*1}

Transition from Ancient Medicine Materials Traders to Pharmaceutical Manufacturers— Cases of Gisaburo Shiono Junior and Chobei Takeda the Fifth

Shoichiro Yasushi^{*1}

(Received September 13, 2015)

1. 緒 論

本論文は、江戸期から続く薬種商がいかにして製薬企業への道を歩むようになっていったかについて企業家活動の観点から検討し、事業転換の過程における企業家の役割について把握する事を課題としている。原材料を買い入れ包装し流通させていた伝統的な薬種商が、危機的状況に適応するため事業転換を図り、高い技術力を必要とする研究開発を行う製薬企業へと成長し、現在まで持続させている事例を分析することにより、環境の変化に対応するトップマネジメントの意思決定と行動を明らかにする。

薬種商を起源とする日本の製薬企業は、幕末における御用金の賦課と株仲間の解散による混乱を乗り切り、また、経済の中心地が東京に移った明治維新の大変動を乗り切って、単なる物流・卸売業を脱却し、製薬企業としての体裁を整えてきた。それは明治期に西洋薬品（洋薬）の取り扱いを開始したことと、第一次世界大戦で海外からの医薬品の供給がほぼ停止したことが契機となっている。

明治・大正期における製薬業界の変化・成長動向は、江戸末期から明治期にかけての伝染病の流行、また、日清・日露戦争と第一次世界大戦による外部経済要因の変化によって大きな影響を受けた。それは下記のようなものである。

伝染病の流行時期は散発的・突発的であり、その発生と終結の予測が困難であるので、一時的に供給不安が大きく増大する傾向にある。このような状況において、薬品製造・

輸入・流通においては、供給元及び輸入関連の状況を速やかに理解して価格の高騰に対応しなければならない。薬種商では電報などを使用して迅速な相場情報の確認、買付、販売を行っていたが、そのような手段を使用しても投機性の高さには変わりがなく、継続的に利益を上げることは困難であった。よって伝染病の流行とそれに伴う市場の混乱は、投機的かつ不安定な市場の影響を可能な限り回避して事業の安定を求める企業家にとって、より持続性のある事業計画を求めていく契機となった。

また日清・日露戦争では漢薬、軍用の消毒薬として買い上げられた石炭酸、クレオソートなどの価格が高騰した。そして日露戦争後、日本の経済は戦後好況の後の慢性的不況にありながらも安定した発展の時期に入った。この流れに応じて、製薬業社も発展の機会を得た。一例を挙げれば、日露戦争に際して田邊五兵衛商店が次硝酸蒼鉛製剤の製造販売を行い、石炭酸、クレオソートを軍需用の消毒薬として多量に納品していた¹⁾。

第一次世界大戦では日清・日露戦争と異なり、日本が直接戦争の被害を受けることはなく、またドイツから輸入していた高品質の輸出品が激減したことによって、国内の製造業は急成長を遂げた。薬業界では当時、ドイツの制度に基づく薬局方が採用されていたため、ドイツからの輸入がほぼ完全に途絶したことで大きな供給不安が起きた。しかし薬業界の企業家達の中には、迅速かつ先見的な行動をとり、政策にも影響を与えた者もいる。薬種商の中に、日清・

^{*1} 日本薬史学会 *The Japanese Society for History of Pharmacy*.

日露の戦争及び伝染病流行期の薬品供給不安とそれへの対処が経験として蓄積されていたことが有効に働いていたからだと推測される。同時に、薬品の供給不安を解決する手段のひとつとして製薬事業を志す気運も高まった。

ここで取り上げる企業家は、明治期から大正期に活動し、洋薬の取扱いや新薬開発に取り組んだ「塩野義三郎商店(現在の塩野義製薬株式会社)」の二代塩野義三郎と、「武田長兵衛商店(現在の武田薬品工業株式会社)」の五代武田長兵衛である。分析する期間は、2人の出生から、商店が株式会社へと改組されるまでとする。不安定な市場に翻弄される投機的な経営から、製造および研究開発を軸とした持続的な事業活動への移行を実現した2人の企業家活動を追い、2つの商店が伝統的な薬種問屋から製薬企業へと発展する際、どのような意思決定が行われたかを中心に述べる。

二代塩野義三郎と五代武田長兵衛に関連する先行研究には、次のものがある。山下麻衣(2010)では、武田薬品工業及び三共製薬の成長過程についてそれぞれ論じられており、武田長兵衛商店の経営についても主要なポイントが述べられている²⁾。また張文遠(2013)では、塩野義製薬の営業報告書を基にして、製薬事業発展期における状況の分析を行っている³⁾。本論文は上記の先行研究とは視点を変え、両企業の経営活動を比較し、企業家活動の分析を行うことを目的とする。

2. 研究方法

主に社史、経営者の伝記、追想を用い、明治・大正期における塩野義三郎商店、および武田長兵衛商店の経営に中心的役割を果たした二代塩野義三郎、五代武田長兵衛の企業家活動を明らかにし、両者を比較検討して意思決定の分析を行う。

3. 二代塩野義三郎

(1) 生い立ちと思想的背景

塩野家は元、松中姓を名乗る摂津国西成郡海老江村(現大阪市福島区海老江)の豪農で、道修町にやってきたのは松中弥右衛門の三男、松中吉兵衛である。薬種商を志向していた吉兵衛は道修町の塩野屋藤兵衛に丁稚として入り、1808(文化5)年に別家を許されて初代塩野屋吉兵衛を名乗った。その二代目の三男が初代義三郎である。彼は1854(安政元)年3月17日に生まれ、幕末、明治維新を経て1878年、満24歳の誕生日に薬種問屋として独立した。これが塩野義製薬株式会社の始まりである。

表1に出生から日露戦争従軍、帰国までの事跡をまとめ、

後の行動も含めて二代塩野義三郎の略年表を示す。表に見るように、二代義三郎は1881(明治14)年11月15日、大阪市東区道修町三丁目で当時27歳だった初代義三郎の長男として生まれた。幼名は正太郎である。この時の塩野義三郎商店は創立3年目であり、従業員も4、5人で生活は質素だった。後に二男長次郎、三男重三郎、長女フサ、二女ツルが生まれ、5人兄妹となった。正太郎は高等小学校から商業学校へ進学し、二男長次郎は尋常中学校に進学した。この進路は初代義三郎によって決定されたものである。正太郎はその事について「兄が(高等)小学校で、弟が中学校へ通っているのは、私としても内心大いに不満だった⁴⁾」と述べている。学問に対する憧れと、それを父の決定で断ち切られた思いが見てとれる。

1902(明治35)年、大阪高等商業学校(現在の大阪府立大学)を卒業した正太郎は塩野義三郎商店の店務見習いとして働き始めた。教育を受けていても実際の駆け引きは素人だった正太郎は「ひっかけられやせぬか」と常に心配しており、その心配通り「とんび」と呼ばれる仲買人に翻弄されて「ぼんぼん」と侮られる日々だった。同年の12月に一年志願兵として大阪の歩兵第八連隊に入営した時は肩の荷が下りた気持ちだったと後年述懐している⁵⁾。激しい競争の中、経営者として商店の利益を守らねばならないという重圧を感じていたことが見てとれる。

正太郎は同年、一年志願兵として歩兵第八連隊に入営した。軍隊生活では酒保通いと日曜の外出を楽しみとし、内国勧業博覧会にも足を運んだ。1903年に除隊したが、その翌年に日露戦争が勃発して召集され、陸軍少尉として従軍した。1905年8月に高熱のため傷病兵として帰国し、ポーツマス条約が調印された1905年9月5日の翌日に道修町の自宅へ帰宅した。後年、「わたしの人生で一番大きな修養時代だった⁶⁾」と語っている。

(2) 洋薬の直輸入と製薬事業

創立当初の塩野義三郎商店は漢薬の売買が主な業務だったが、1886年の時点で洋薬に移行していた。また日露戦争後、欧米各国の薬品が国内市場に流れ込み、それに影響された道修町では、将来の重要な事業として洋薬取引を重点的に行い始めた武田、田邊、塩野の三商店が他商店に先駆けて急成長していった。これは薬種商が洋薬を国内で製造するきっかけとなったが、道修町の商慣習を方向転換させるには至らなかった。

塩野義三郎商店では1897(明治30)年ごろから洋薬を安く仕入れるため、値段を吊り上げられがちな外国商館との取引から、欧米からの直輸入への転換を試みており、

表 1 二代塩野義三郎・長次郎略年表

1881 (明治 14) 年	0 歳	11 月 25 日正太郎として大阪市東区道修町 3 丁目 33 番にて出生
1882 (明治 16) 年	1 歳	4 月 8 日 弟 長次郎 出生
1896 (明治 29) 年	15 歳	市立大阪商業学校 入学
1902 (明治 35) 年	21 歳	市立大阪高等商業学校 卒業 店務見習いとして塩野義三郎商店に勤務
1904 (明治 37) 年	23 歳	長次郎 東京帝国大学薬学科 入学
1906 (明治 39) 年	25 歳	店務に復帰
1907 (明治 40) 年	26 歳	長次郎 東京帝国大学薬学科を卒業
1911 (明治 43) 年	30 歳	岐阜花屋旅館で長次郎とともに近藤平三郎博士と初めて会う
1915 (大正 4) 年	34 歳	乙卯研究所 竣工
1919 (大正 8) 年	38 歳	株式会社塩野義商店取締役就任
1920 (大正 9) 年	39 歳	二代塩野義三郎を襲名 取締役社長就任
1922 (大正 11) 年	41 歳	大阪薬種卸仲買商組合副組長就任
1924 (大正 13) 年	43 歳	愛日教育会評議員就任, 大阪薬専理事就任
1931 (昭和 6) 年	50 歳	5 月 長次郎 死去, 12 月 父義一死去
1932 (昭和 7) 年	51 歳	内務省薬事振興調査会委員就任
1934 (昭和 9) 年	53 歳	大阪薬種卸仲買商組合長就任
1935 (昭和 10) 年	54 歳	近藤博士とともに台湾視察
1939 (昭和 14) 年	58 歳	日本薬品輸出株式会社取締役 就任
1944 (昭和 19) 年	63 歳	大阪医薬品協会理事長 就任
1949 (昭和 24) 年	68 歳	日本化学工業協会理事就任
1953 (昭和 28) 年	72 歳	死去

【二代塩野義三郎伝⁷⁾より筆者作成

1900 年頃にはロンドンのウィリアム・ダフ商会とハンブルグのラインハート商会と取引していた。1906 (明治 39) 年、兵役を終えた正太郎が 24 歳で店務に復帰した。彼は営業面を担当した。当時の店舗は小規模で、従業員数も十数人だった。正太郎は神戸にある商館を回り、直輸入に対し積極的に取り組み、海外電報のメモをとり医薬品、工業薬品の常用単語、取引用語、取引単位表、換算表などのコードブックを仕事の合間に作った。取引用語などに精通することについては、略語の意味を知る者が当時少数であったために大きな困難があったが、海外の相手先に対して渡り合い、国内の同業者に対して優位に立つ上でも重要な要素であった。このように正太郎は商取引、特に洋薬取引においては国外の情報を重視し、それらを積極的に収集する姿勢を見せている。

道修町では薬種商が激しい競争を展開しており、各商店を仲介する仲買人も数多く存在していた。仲買人は 1908 (明治 41) 年ごろから洋薬も取り扱うようになり、正太郎は塩野義三郎商店に出入りする仲買人を市場の情報源とし

て重要視し、手厚くもてなした⁸⁾。彼らは、変化する薬種市場の動向を塩野義三郎商店に毎日伝え、翌日の取引について自分達を厚遇した正太郎に買い入れ先や販売先、価格設定を提案することで、商店に大きく貢献した。さらに、経営方針としても 1909 (明治 42) 年に作成された「目方の厳正、品質の純正、価格の適正がハカリの分銅のように正直である」⁹⁾ ことを表す分銅印の商標で、同業者や仲買人に対し、激しい競争の中にあっても公正さを保つ姿勢をアピールした。

また、製薬事業への転換の動きは、正太郎が二代目義三郎を襲名する以前から始まっていた。初代義三郎は薬品の売買だけに満足せず、1892 (明治 25) 年に製薬事業に着手するため大阪市北区相生町に家屋を購入し、大阪司薬場 (のちの大阪衛生試験所) の技師だった中村讓芝と共同でカフェインや塩化錫などの製造に乗り出したが、赤字が続き、1899 年に薬品製造の廃業届を大阪府に提出した¹⁰⁾。しかし相生町工場は、1907 年に東京帝国大学薬学科を卒業した正太郎の弟長次郎の手で再開されることになる。こ

の行動が、塩野義三郎商店の本格的な薬品製造と研究開発に取り組みための基礎となった。正太郎は長次郎の大学卒業を誰よりも待ちわびており、長次郎の卒業式の日に大阪から長距離電話で「すぐ帰阪して家業を手伝ってくれ」と念を押したという。新進の薬学士である長次郎によって、一度挫折した製薬事業を再開しようという正太郎をはじめとした塩野家の期待の大きさが見てとれる。他の企業には外部の薬業家に薬品の開発製造を託す例も見られるが、塩野義三郎商店では身内の人材に主導させることにより経営を安定化させる道を選択した。

長次郎は薬品原料の事情を視察するためインドを中心に東南アジアを回り、帰国して新薬研究に着手した。その過程でサリチル酸ソーダ、薬用石鹼アカトール、アンタチデンなどの開発が行われ、塩野義三郎商店が製薬企業へ発展するきっかけを作った。1909（明治42）年に大阪市福島区海老江下三丁目に相生町の設備を移し、「塩野製薬所」を設立した。開所当時の製品は塩酸キニーネ、サリチル酸ソーダ、アンタチデンである。特に、1909年に市場へ出た制酸剤アンタチデンは府立大阪医科大学の小児科医長から得た情報をもとに長次郎が試作し、発売に至った商店初の自家製新薬であり、昭和10年代まで用いられた。このアンタチデンを販売する際、塩野義では新薬拡張員（『シオノギ百年』では「学術宣伝員」と表記）を用いて宣伝普及を行った¹¹⁾。自家製新薬を開発し販売するという新事業は、商慣行に変化をもたらした。局方品の価格は市場の需給、在庫の多少などにより刻々と変動し、薬種商は製品の知識や需要家情報に関係なく、需給のバランスを観測することで利益を得る。しかし自家製新薬の発売元は、売り込む先の病院などに直接接して製品の価値が認められ、顧客を開拓できれば、市場の影響を受けずに価格を設定して利益を得ることができるようになるのである。

(3) 地方進出に伴う困難と、その解決

明治末期になると、道修町の薬種商は地方への進出を活発に行い、販路開拓に力を注ぐようになった。塩野義三郎商店も同様に進出を試みたが、古くから地方に影響力を持っていた武田長兵衛、田邊五兵衛、小野市兵衛などの商店と違い、後発の立場にあったため地方への流通ルートや拠点を持っていなかった。武田長兵衛商店の地方進出の事例を見れば、1873（明治6）年ごろまでは名古屋に取引を集中させていたが、その後10年ほどの間に拡大発展し、1885年には東京・横浜に販売代理店を設け、東北と北海道を除く全国に取引先を獲得し、1893年には東北にも取引先を確保し、北海道を除く全国に進出している¹²⁾。

他店同様に地方展開を企てた塩野義三郎商店は通信販売も試みたが、代金の回収が滞り利益が上がらず、また荷送りの費用をゼロとしても仲介手数料がまるで入らず、採算が合わなかった。これを改善するために振替口座を開設して通信販売の改革を図ったが、その事業が地方に浸透して病院など大口からの直接注文が出始めると、これによって打撃を受けた地方問屋から「お前のところは自分勝手に売っているじゃないか」¹³⁾という苦情が持ち込まれて規模の縮小を余儀なくされた。通信販売の効率化は達成したものの、地方への進出に成功したとはいえなかった。

その苦境を打開したのは弟長次郎が主導する製薬事業の進展だった。正太郎はアンタチデンを始めとした塩野義製の薬品で高い利益を上げ、その成功を周知させることで塩野義を批判していた地方問屋に「塩野義と取引しておかないと都合が悪い」¹⁴⁾という風潮を生み出した（なお、『二代塩野義三郎伝』本文では塩野義となっているが、当時の呼称は塩野義三郎商店である）。

1912（明治42）年のアンタチデンの業界紙広告の末尾には「地方売捌店希望者募集」と書かれており¹⁵⁾、自家製新薬を地方開拓の手段としていたことが分かる。正太郎は長次郎を励まし新薬生産に拍車をかけ、長次郎もそれに応えた。営業を正太郎が、研究開発を長次郎がそれぞれ対応して商店は成長を続けた。また、自家製新薬の販売成功によって地方進出を達成させた正太郎は、薬品自家開発製造の重要性に対する認識を一層強め、自社の開発能力を強化するために長次郎の人脈を頼り、当時の薬学の権威の一人であり、東京帝国大学で副手を務めていた近藤平三郎博士と1911（明治41）年から懇親を図り、彼を所長とする研究機関（後に乙卯研究所）を1915（大正4）年に東京に設置した。その後1919年に東京出張所を設置したが、開設当初は塩野義製の新薬のみを取り扱っていた。

(4) 二代塩野義三郎の組織改革と、塩野義の危機

1914（大正3）年7月に勃発した第一次世界大戦は、薬業界にも大きな影響を与えた。当時の薬品は主にドイツから輸入されていたため、開戦によりドイツからの輸入が途絶して薬価は高騰し、医薬品が欠乏した。例として、『武田二百年史（本編）』によれば、開戦6日後の8月3日付新値表によると7月1日付に比べて次硝酸蒼鉛・サントニンなど大部分の薬品は20～30%高を示し、石炭酸・ホルマリンは大きく2倍にはねあがっている。また、爆薬の原料になるグリセリンは2週間以内に158%高となっている。

このような供給不安への対応を目的として、日本政府は国産品による自給体制を確立するために製薬事業を奨励

表 2 工場数の変遷に見る製薬業界の発展状況

	化学工場総数	医薬・ 売薬工場	原動機を持つ医薬・ 売薬工場	原動機を持たない医薬・ 売薬工場
1909 (明治 42) 年	3,485	89	22	67
1914 (大正 3)	3,225	109	34	75
1919 (大正 8)	5,426	145	75	70
1920 (大正 9)	5,509	131	64	67

『工場統計表』より筆者作成¹⁶⁾

し、また、戦時医薬品輸出取締令を發布して輸出許可制を実施した。第一次大戦は我が国の化学工業界や医薬工業界に大きな転機をもたらしたと考えられる。政府はこれを機に理化学研究所をはじめ帝国大学に化学系の付属研究所などを開設したほか、医薬品製造面では主要医薬品の製法を公募し、賞金を出した。これに触発され、表 2 に示すように、第一次世界大戦中、化学工場、および医薬・売薬の工場数は大きく増加した。反動不況が訪れた 1920 年には減少しているものの、1914 年から 1919 年にかけては医薬・売薬工場は 109 から 145 と、1.5 倍弱増加し、近代的設備である原動機を有する工場は 34 から 75 と、2 倍以上に増えている。

塩野義三郎商店もこの時期に大きく成長した。アンタチゲンの成功によって、医薬品販売に情報提供が重要な役割を果たすことを認識した正太郎は、1917 (大正 6) 年、医療関係者向け月刊誌「日新治療」を発行し、自家製新薬の紹介や臨床報告記事を掲載することで、需要を喚起する手段とした。「日新新薬便覧」という新薬リストも発行した。また第一次世界大戦が終わった翌年の 1919 年 6 月、塩野製薬所と合併して、設立資本金 150 万円の「株式会社塩野義商店」に改組した。社長には初代義三郎が、取締役に正太郎、長次郎、沢田久吉、津久井長甫が就任した。改組当初は株式を公開しておらず、社内株主と従業員によって保有された¹⁷⁾。株式会社への改組と共に別家制度は廃止された。また、第一次世界大戦中に得た利益を用いて塩野製薬所への設備投資を行い、大阪市にあった工場の他に和歌山県、兵庫県にも新工場を設立して製薬業者としての基盤を固めた¹⁸⁾。塩野製薬所には商店外から薬剤師が雇用されており、製造指導を受けるために乙卯研究所へ派遣されているが、製薬全般の指揮は長次郎が執っていた¹⁹⁾。

株式会社化の理由としては、「今後の発展に備える陣容をととのえるため」²⁰⁾ という記述がある一方で、「株式改組はこの頃の一般的風潮で、正太郎も「なんということなしに行け、行けというわけでやってしまった」と語ってい

る」²¹⁾ ともある。正木久司 (1971) によると当時の一般的な株式会社化の理由としては、資本金を準備し担保とすることが求められる株式会社化によって信用度を高め、金融機関からの借入れを実現しやすくするというものがあった²²⁾。製薬事業を拡大するための製造設備拡充や原材料調達資金ルートを確保するというものがある。株式会社への改組自体は、特定の目的を遂行するために行われたものではないと考えられる。また、張文遠 (2013) によればこの時点での借入金はなく、資金的需要に対応するためのものでもなかった²³⁾。そしてこの株式会社化と並行して、後述する人事制度の変更を中心とした組織改革を行った。

個人営業の型式は改められたが、薬問屋を率いる正太郎と製薬事業を担当する長次郎という関係は継続された。1920 年、初代義三郎は会社の経営を長男の正太郎に譲って自らは義一と改名し、正太郎は翌年に二代義三郎を襲名し (以後、正太郎を義三郎と表記する)、初代が志すも挫折した薬品製造と研究開発を軸とした事業経営を推し進めることになる。38 歳で社長に就任した義三郎は企業の規模の拡大に伴い、よりバランスのとれた組織と高度な営業技術が必要になってくるとして徒弟制度の撤廃を主張し、現在の商業高校にあたる甲種商業学校の出身者を採用することを決定し、従業員を説得していった。義三郎自身が専門知識を教育する商業学校の出身であると同時に、店舗での実務を十分経験して教育と実務の両方の重要性を認識していたからの決断であった。しかし当時の従業員は学校教育の重要性を認めず、改革に反対の態度を取っていた。そのために義三郎は、反対派の従業員に対して「君の息子は中学校に通っているはずだが、卒業して本社を希望しても採用しないよ。中学校を止めて、小僧さんになるのなら採ってやってもよい」²⁴⁾ と告げ、教育の重要性を認識させるような説得を行わねばならなかった。実務重視の風潮の中で、以上に述べたような義三郎の方針は斬新であったといえる。

また義三郎は「大正元年ノート」という覚書を記しており、これには知識と経験による店員の格付けや各階層の待

遇、進級に関する改革案などが書き込まれている。その中で、店員を「準店員（20歳未満の店員を指す）」「店員」「特待店員」「見習店員」に区分し、「準店員」を1級から4級に、「店員」を1級から11級に格付けすることを明らかにしている。この中でも「特待店員」は1級「店員」の上位にあるものを指し、彼らの待遇は店主がその都度決定すると記されている²⁵⁾。これらは、かつて自らが経験した軍隊や、諸官庁等の大規模組織における階層制度を参考にしたものと考えられる。またノートのメモ部分には三井物産など、当時の有力企業の昇給、賞与、退職金などが詳細に書き込まれており、従業員の待遇改善に向けられた義三郎の熱意が窺える。実際にこの改革が実行されたのは1922（大正11）年、課長制度が採用された時であり、同年に徒弟制度も廃止し、住み込みで働いていた従業員のために社員寮「皐月寮」を新設し同業他社にさがかけて従業員の通勤が始まった。義三郎は同じ年に、大阪薬種卸仲買商組合副組長に就任している。

義三郎は情報重視の考えに基づき、拡大した組織内の情報流通を確実にを行うため、1923（大正12）年に社報第1号を出し、義三郎が新しく打ち出す規則、人事、新人教育など業務に関する一切の指令を従業員に徹底させた。また従業員の側も、自分の読んだ雑誌や経験に基づいて発表する「雑誌抄読会」を開催した。製薬に携わる従業員が中心となって会を発展させ、主に新薬に関する討議がなされた。社内革新や組織の整備に注力していた義三郎は社員との親密化、同化にも積極的であり、皐月寮の寮生が開く会に出席したり、自宅に従業員を招いたりと交流を深めた。このような義三郎の経営方針と指導のもとで、塩野義商店は新薬開発を含む総合製薬企業へと成長することとなった。

ただし、塩野義商店も順調に発展したわけではない。塩野義商店は、近藤が所長をつとめる乙卯研究所の開設と運用を通じて技術指導を受け、薬品の研究開発と製造を行って発展していた。しかし1931年、製薬技術研究開発の中心人物であった弟長次郎の急死、続く父義一の死去により、二代塩野義三郎は研究開発のリーダーと営業のアドバイザーをほぼ同時に失った。この時、意思決定を行う上での支柱を欠いた義三郎は経営の危機を避けるために近藤との親交をより深め、乙卯研究所の予算と人員を増強し、長次郎の役割であった近藤からの直接的な情報収集と研究所運営の指揮を引き継いだ。これにより塩野義商店の新薬開発能力は大きく損なわれることなく、経営も再び軌道に乗ることとなった。

長次郎が健在の間、近藤は研究開発情報を彼の上に渡し

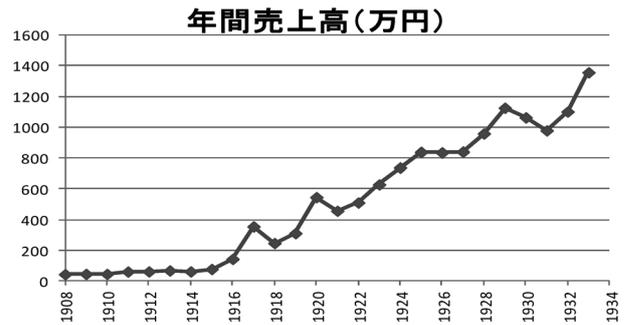


図1 塩野義三郎商店の売上高推移 『シノノギ百年』²⁸⁾より筆者作成

ており、二代義三郎は営業のみに専念する体制であった。近藤の回想などによれば二代義三郎は飲酒が過ぎて胃潰瘍を起こし入院をしていたことがうかがわれ、経営上のストレスが大きかったことが推察できる²⁶⁾。しかし、長次郎の死後、二代義三郎は研究開発部門である乙卯研究所を自身の直轄として、塩野義商店の発展に貢献したと言える。

図1は塩野義商店の売上高推移である。図1を見れば、第1次世界大戦末期および戦後恐慌の時期を除いて業績を順調に伸ばしていることが分かる。長次郎の死（1931年）の際にも若干の落ち込みが見られるが、その後は経営成績の向上だけでなく新製品を継続的に発売し²⁷⁾、経営を再び軌道に乗せて順調に展開した。例を挙げると、1932年に解熱剤「アンチピレチン」、翌年には血圧降下剤「ハセスロール」、カルシウム剤「カリザニン」、1934年には非特異性免疫剤「ムルチン」、消化剤「マダグルモン」、1935年には脳下垂体前葉ホルモン剤「プレホルモン」を発売している。この後も年に2~6種類の新製品を市場に送り出し続けた。これらにより、二代義三郎の努力と意思決定の適切さを確認できる。

4. 五代武田長兵衛

(1) 生い立ちと思想的背景

武田長兵衛商店の創業者初代近江屋長兵衛は、大和広瀬郡薬井村の出身で、1781（天明元）年6月、道修町二丁目に薬種仲買仲間として和漢薬の事業を開始し、1820（文政3）年に家屋敷を購入して家持となった。後に設立される塩野義三郎商店が三丁目にあり、1904（明治37）年度の道修町の家並み地図によると、両店は極めて近い場所にあった²⁹⁾。四代目長兵衛は、三代目の代判（後見人）を務めていた近江屋長三郎の三男として1844（弘化元）年道修町二丁目に生まれた。幼名は亀蔵である。1歳半の時に父が死去し、長兄、次兄が他家に引き取られたので、母と

2人で暮らしていた。10歳の時に京都二条の薬種商へ丁稚奉公に出た。一方、近江屋長兵衛家では三代目が34歳で病死したため、三代目の妻がやむなく店務に携わっていた。そのような状況の下で、後継者として亀蔵が選ばれ、奉公先から呼び戻された。そして株を譲り受けて四代目を襲名した。しかし、当時の慣例により代判が置かれたため、亀蔵に経営の実権は渡されなかった。彼が実質的に経営権を握ったのは、1872（明治5）年のことである。なお、その前年1871年に近江屋長兵衛は武田と改姓している。彼は幕末にしばしば課された御用金と、明治初期における株仲間解散によって生じた混乱の中で経営にあたり、1904

年に隠居した。明治維新の時期は品質が安定しない薬品が多く出回り、薬種商に対する批判も高まっていた。四代目長兵衛は商店を成長させる手段として洋薬の輸入に着手し、五代武田長兵衛がその事業を引き継いだ。表3に出生から、洋薬直輸入の黎明期を経て商店の株式会社化を行うまでの事跡をまとめ、その後の行動も含めた五代武田長兵衛の略年表を示す。

五代長兵衛は、1870（明治3）年11月27日、四代目近江屋長兵衛の長男として生まれた。幼名は重太郎である。この時、武田長兵衛商店は創立89年目だった。重太郎は小学校を卒業した後13歳で入店し、父のもとで家業の習

表3 五代武田長兵衛・二郎略年表

1870（明治3）年	0歳	11月27日	大阪道修町2丁目にて出生 幼名 重太郎
1888（明治21）年	18歳		初めて横浜・東京へ出張 洋薬貿易の見聞を広めた
1894（明治27）年	24歳		大賀寿吉を迎えて薬品直輸入を開始
1895（明治28）年	25歳		内林製薬所を専属工場とし、共同経営にあたった
1904（明治37）年	34歳		四代目長兵衛が隠居し、五代目長兵衛となる
1906（明治39）年	36歳		薬種卸仲買仲間議員に当選
1907（明治40）年	37歳		武田薬品試験部を内林製薬所内に置く
1908（明治41）年	38歳		大阪薬種卸仲買商組合議員に当選。武田薬品試験部を創設
1911（明治44）年	41歳		武田二郎、東京帝大医科大学薬学科卒業、大学院に入る
1912（大正元）年	42歳		医家向け機関紙（近世医事）発刊
1914（大正3）年	44歳		武田研究部を武田薬品試験部内に設置
1914（大正3）年	44歳		内相大隈重信・衛生局長中川望に会見（薬業調査会において）
1915（大正4）年	45歳		大日本製薬株式会社取締役役に就任 武田製薬所、武田研究所竣工。新薬研究を開始。
1916（大正5）年	46歳		ジオフェルミン（乳酸菌製剤、神戸衛生試験所製）の一手販売開始
1917（大正6）年	47歳		大阪薬学専門学校評議員に就任
1918（大正7）年	48歳		武田製薬株式会社創立（武田製薬所・合資会社武田薬品試験所・武田研究部・内林製薬所が合併）
1922（大正11）年	52歳		武田化学薬品株式会社設立
1923（大正12）年	53歳		大阪薬種卸仲買商組合組長を務める
1925（大正14）年	55歳		株式会社武田長兵衛商店設立、資本金五5,300,000円（武田長兵衛の個人企業ならびに武田製薬株式会社を合併）
1929（昭和4）年	59歳		コカイン国産化のため沖縄に武田薬草園設置
1932（昭和7）年	62歳		ジャワにオランダとの合弁にてチカネリ栽培株式会社を設置し、キナ樹（キニーネ原料）の栽培開始
1934（昭和9）年	64歳		奉天出張所を開設
1937（昭和12）年	67歳		武田白土工業株式会社を設置
1940（昭和15）年	70歳		日本化成株式会社と提携し武田化成株式会社設置（社長就任）
1943（昭和18）年	73歳		武田長兵衛商店を武田薬品工業株式会社と社名変更 五代長兵衛隠居して家督を譲る（和敬と称した）相談役就任
1959（昭和34）年	89歳		五代武田長兵衛 逝去

『武田二百年史（本編）』^{30）}より筆者作成

得につとめ、店員とともに製品の荷ぞろえや荷づくりを手伝うことになる。また、漢学や英語を当時の塾で学んだ重太郎は、早くから洋薬貿易に興味を抱いていた。当時の手記には、洋薬取引を行う上で必須の事柄について、英文で記述された部分も見られる。これは本来、店員の仕事であるが、経営者になるため店員の仕事も知っておかねばならないという、真摯な態度が見て取れる。

五代武田長兵衛は「道修町に80年」と題する回顧談の中で成長期に影響を与えたと思われるエピソードに触れている。彼は、「永い間、薬屋というものは、今日のように(1952(昭和27)年)財界ではてんでに相手にされなかった、道修町なんかも、まるでひとつの村のようなものであった、関経連でこういう記事にされるなどとは思ってもよらん事です³¹⁾」と冒頭に述べ、経済界における薬種商の地位の低さ、ひいては若い頃感じていた世間からの評価の低さに言及している。四代目長兵衛が家督を相続した時の武田家は、大規模な同業者から大束の薬種を仕入れ、長さ・形をそろえた小束にして小売に卸すなどの零細事業を営んでいた。この当時、道修町には「注文屋」という存在があり、彼らは地方の薬屋を得意先にもって、大きな勢力となっていた³²⁾。彼らは地方からの注文品を一手に押さえており、商材の需要をコントロールすることによって武田家のような弱小薬種商に対して低い卸値を強要し、自らは差額を大きく取ることにより多額の利益を上げていた。この状況下で悔しい思いをした重太郎は、問屋と製造を一緒にやることで利益を確保していく上で重要であるとの思いを持った。

1889(明治22)年に、薬品営業並に薬品取扱規則を定めた法律10号が実施された時、道修町および武田家は恐慌状態に陥り、夜を徹して集会をひらいて相談を行ったこと、また内務大臣の裁量によって、薬剤師を雇うことで事業を継続できることになった経緯を見聞きしたことも重太郎に影響を与えている。業界の伝統は一篇の法律制定でもろくも崩れるものであり、世の中の変化に柔軟に対応する重要性を彼に認識させた³³⁾。

学業に関しては、後の旧制第三高等学校である大阪英語学校を落第して、父から「学問はおまえの性にあわんから、店ででっち奉公せい³⁴⁾」といわれている。弟の武田二郎は後に同校に入学し、好成績で卒業後東京帝国大学医学部薬学科へ進み、首席で卒業していることを考えると重太郎の心境が推し量られる。この心情は二代義三郎と共通するものがある。回顧録によると重太郎は日記をつけないとの発言がみられ、実弟二郎が詳細な日記をつけていたことを意識していた可能性がある。また商売の手伝いの傍ら、自己

流で英語を上達させたことと、取引上の略号の意味を、学問を修めた人物が答えられなかったことに言及し、学問の価値に対し、実業のそれが勝っていることを強調している。

五代長兵衛は健啖家であったが、父の代には事業が零細であったことから儉約を強要されており、生活環境は厳しいものであった。「呉服屋、小間物屋出入り相差し止め候」、「十カ年儉約、禁酒³⁵⁾」などが徹底され、飲酒、遊興の習慣がつくことはなく、家業に精励することと、ただ食にのみ楽しみを見出すことの精神的基礎がここに見られる。また、父である四代長兵衛は新しいことに着手するのも、先駆者であった田邊五兵衛商店の活動と比べて躊躇がちであり、薬品製造も道修町の他家より遅かったという印象を五代長兵衛が持っていたことを窺わせる記述も見られる。「道修町で製造屋で一番古いのは田辺さんです。これは古うおました。それから塩野さんです。私の所では他の製造人から買って居りました³⁶⁾。これらは五代長兵衛と父である四代長兵衛との経営姿勢の相違を推測させる。事実、薬品製造については、田邊五兵衛商店が1877(明治10)年に³⁷⁾、塩野義三郎商店が1892年にそれぞれ製薬場を開設し、開始している³⁸⁾。これに対し、武田長兵衛商店は1895年に内林直吉の製薬所に製造を委託したことで製造に着手し³⁹⁾、その後、1915年に武田製薬所を設立している⁴⁰⁾。時勢に従って実業を重視して事業を継続させることを経験から確信していったことが見てとれる⁴¹⁾。また、「注文屋」への反感からか、市場を握って中間利益をとることを許さない製造・卸一貫の事業展開の重要性を認識していた⁴²⁾。

(2) 洋薬の直輸入と製薬事業

武田長兵衛商店は塩野義三郎商店と同様に神戸で商館取引を行っていたが、取引先を拡大するため、1888(明治21)年、19歳だった重太郎が横浜と東京へ出張している。当時は東海道線が開通していなかったため、海路を使わざるを得なかった。当時の旅行の様子は、「横浜の港に到着した時は大変な歓迎ぶりである外国から帰ってきた人々を迎えるような雰囲気であった。大阪から関東に行くときは水盃をして出発するくらいの冒険とみなされていた⁴³⁾」に表現されているとおり、重太郎にとってかなりの挑戦的な行動であったといえる。とはいえ重太郎が横浜へ行く3年前、武田長兵衛商店は地方進出の一環として関東に販売代理店を持っていたので、以下に述べる洋薬取引の下地は出来ていた。先に関東に進出していた別家の友田嘉兵衛家を拠点として、重太郎は外国商館や、薬剤師等の薬学の専門家を訪ね、洋薬貿易の知識を得て、友田嘉兵衛商店で修行していた小西駒太郎と共に、商館と交渉し洋薬の直輸入

の計画を立て始めるといった、洋薬取引事業に必要な情報収集、人脈作りを行って、武田が洋薬商へと発展する基礎を築いた。

また重太郎は、1889年から外国商館との交渉状況を、薬品名、取引年月日、外国商館番号、口銭約定、電信注文・指値注文の区別、単価、金額、船名など事細かく「約定ノート」に記載し、洋薬取引の実務を身につけていった。大阪に戻ってからもしばしば横浜に出張し、外国商館に出入りして情報を収集した。重太郎も二代塩野義三郎同様、英語の学習を始めとして、商取引に必要な国外の情報を積極的に取得する姿勢を見せている。

1893（明治26）年10月、武田・友田両店は共同で、米国ミネアポリスからロンドンのウィリアム・ダブ商会を介してセネガ根500ポンドを輸入し、武田は半分の250ポンドを引き取った。直輸入の開始に伴い、複雑化した業務を専門的にこなす部署が必要となり、武田に輸入課が新設された。洋薬の輸入は友田嘉兵衛商店を経由した場合が多かったが、独自の取引網も次第に拡大し、発展していった。当時日本が輸入していた次硝酸蒼鉛の75%は武田長兵衛商店が供給していた。さらに供給の安定化を目指して薬品の直輸入を開始し、従来の薬種問屋から前進して薬種貿易商としての業務を開始した。また、外国商館取引、国内販売ともに業績を伸ばしていた。重太郎が始めた洋薬の直輸入によって、武田長兵衛商店は和漢薬商から洋薬商へ発展したと言える。

そして、洋薬の需要増に応じ国内製造の機運が高まってきたことを受け、武田長兵衛商店も製薬事業に乗り出すこととなった。そこで最も重要な役割を果たしたのが、薬剤師の内林直吉である。内林は粉末薬品の品質向上をきっかけとして四代武田長兵衛と親交を深めていた人物で、武田、塩野、田邊の共同出資で設立された廣業合資会社のヨード製造を効率化するために、独自の方法を創案するなど貢献を重ねていた⁴⁴⁾。

四代武田長兵衛は内林に自社の薬品製造を委託することに決め、内林もそれを受け入れて、日清戦争終結の年の1895（明治28）年に内林製薬所が設立された。この製薬所によって武田は製薬事業に乗り出すこととなった。この後、1907年から1908年にかけて中津に工場を新築し、移転している。これを引き継いだ重太郎は製造管理体制の充実を目的として内林製薬所を武田の専属工場として経営した⁴⁵⁾。主な製造品目は武田の主力商品である次硝酸蒼鉛と、次硝酸蒼鉛を原料とする蒼鉛製剤、塩酸キニーネ、サリチル酸ソーダ、養蚕用のホルマリンなどであった。内林製薬

所は、それまで輸入していた蒼鉛製剤の効率的製造や、衛生試験所で不適格とされた製品や日本薬局方に適合しない薬品を規定に合致させる「手直し」を行うことによって需要の高い製品の利益率を高めた。

(3) 五代目の襲名と株式会社への改組

日露戦争中の1904（明治37）年12月に四代目長兵衛が隠居し、重太郎は35歳で五代武田長兵衛を襲名した（以後、重太郎を長兵衛と表記する）。1906年、薬種卸仲買仲間議員に当選し、その後はほぼ毎年業界の要職についていくことになる。

長兵衛は薬品の品質管理を徹底するため、武田薬品試験部を内林製薬所内に置き、翌年にはその隣に武田薬品試験部を新築した。またドイツのバイエル社製品の一手販売権を獲得するとともに関東代理店（小西新兵衛商店）を開設している。さらに管理薬剤師の雇用、衛生材料の取り扱いを開始するとともにサルバルサンの輸入も始めている。これらと並行して、塩野義三郎商店と同様に、医療関係者に向けた機関紙「近世医事」を発刊して医薬品情報を積極的に提供し、顧客開拓に努めた。

長兵衛はまた、二代塩野義三郎と同様、第一次世界大戦がもたらした医薬品欠乏と国産奨励の流れを受け、委託製造に加え内製を行うために1914（大正3）年8月、武田試験部内に武田研究部を、翌年には武田製薬所を創設して日本薬局方薬品の製造と新薬研究を推進した。この製薬所には鉄工部が設けられており、1918年の時点では30人以上の機械工が勤務していた⁴⁶⁾。製造設備を自作する能力を持つことによって、製薬の効率と柔軟性を向上させていた。長兵衛は、利益は二の次であり、病人が今まさに必要としている医薬品を製造し販売せねばならないという使命感を抱いていた。しかし時には「紙幣が燃えていますなあ」⁴⁷⁾と洩らすなど、長期に渡る多額の投資に悩む姿も見せていた。

内務省は1914年末、製薬業者の建議により、臨時薬業調査会を発足させ需給関係や製薬業の振興について調査を開始したが、このとき長兵衛らが内務大臣大隈重信および衛生局長に会見し、臨時薬業調査会の委員委嘱を受けている。また、製薬業界の組合による調査委員会も設置され、長兵衛だけでなく内林直吉も参加している。このような製薬業者の活動結果を基にして、日本政府は衛生試験所に医薬品の製法の研究を行わせた。

1918（大正7）年、長兵衛は市場の要求に応え多種多量の医薬品等化学薬品の製造販売、研究ならびに実験を円滑に行うために、武田製薬所、武田薬品試験部を改組した合資会社武田薬品試験所、武田研究部、内林製薬所を統合し

て武田製薬株式会社を設立し、弟の武田二郎を社長とし、彼の技術的指導の下で生産・研究・試験の各部門を一体化した。この時、内林直吉を専務取締役として同社に参加させている⁴⁸⁾。このように長兵衛は、近親者を技術開発・生産のトップとして体制を固めた。更に、第一次世界大戦の最中ではあったが、戦後を見据え、新薬関係業務を行っていた支配人竹田義蔵を欧米に派遣し、以前の外国関係会社との取引再開や新たな取引の開拓に資するための事情視察と交渉を行わせている。竹田義蔵はのちに取締役となった。変化への対応を早期に行う姿勢がここでも見られる。

なお、この間大日本製薬の取締役、大阪薬学専門学校評議員への就任、またそれと並行してピオフェルミン（整腸剤、神戸衛生実験所が製造）の一手販売も開始した。また、大阪府池田町にあった進藤製薬を買収して、武田長兵衛商店池田製薬所を設立した。加えて、武田長兵衛商店の店則制定、定期刊行物『実験治療』創刊、化学薬品部の設置、新薬部東京出張所開設、当時国産品の入手が困難だった化学実験用の試薬を製造する武田化学薬品株式会社設立など研究開発に重きを置いた経営拡大を進めている。

1920（大正9）年に初めて制定された店則では、新規事業や新商品の計画を審議する幹部（部長級）会議、ならびに部長級のうち店主が任命したものによって組織され経理、法務、人事を審議する総務部会議の2つにおいて重要事項を決定すること、さらに店員を部長級・副部长級・主事級・主事補級・座頭級・座頭補級・見習級・雇員に分けることが明文化されている⁴⁹⁾。それまで暗黙の内に守られてきた規則を成文化することで、各職員による独自の解釈や曖昧さを防止し、組織の強化を図った。この他にも、『別冊中央公論 経営問題』によると、長兵衛は徒弟制度を長期に渡って持続するのが困難ではないかという従業員の問いかけに対し、「学校出はつまらん間違いをやるけれども、やっぱりそういうのを入れて養成しなきゃならん」⁵⁰⁾と答えている。学卒者を取り入れていくリスクを認識しながらも、必要性を感じていた事が見てとれる。しかし塩野義三郎商店に見られたような、明示的な徒弟制度、住み込み制度の撤廃に関する記述は見当たらない。

また長兵衛は新薬を医療関係者に浸透させるため、同年に新薬部を設置した。新薬部は、ピオフェルミン、カルモチン（鎮痛剤）、ノボロフォルム（鎮痛剤）等の新しい薬品と、その有効性を宣伝し普及させた。明治の末期に日本の市場に出た新薬の拡張宣伝のため、現在の医薬情報担当者である新薬拡張員が誕生したが、武田では1920（大正9）年頃に新薬拡張員を設けた。大学医学部教授や開業医師の

中には新薬を好まぬ風潮があり、新薬拡張員は販売行為に直接関係せず学術的訪問に徹していたが、面談も満足に叶わない困難な職務であった。新薬拡張員はしばしばモーニング姿で勤務したが、それは当時の大学教授などを訪問する時にはこういった儀礼が重要であると意識していたからである。新薬部創設期には宣伝出張先の名簿すらない状態であったがその後、拡張・編集・宣伝担当者の増加によって全国の病院・医師・薬局薬店の名簿が作成され数万枚の得意先カードが作られて訪問・文献送付の基礎資料の整備も行われた。また、中国人薬剤師の採用を行い中国語による文献、宣伝用資料も制作された。中国では日本国内と同様の学術及び一般向け資料の配布を行って事業活動を展開した。

長兵衛は1922（大正11）年度の大阪薬種卸仲買商組合組長に就任するとともに、大阪薬学専門学校監事に就任し薬種組合への貢献と薬剤師の教育にも注力している。翌年の1923年には二代塩野義三郎が同組合の副組長となっている。さらに、薬店向け定期刊行物『武田時報』、『医学原著索引』を創刊し、また学術映画の会・講演会を開催して医療業者への情報提供に一層力を入れた。これによって医療機関との緊密な接触による新たな知見の収集等がなされ、顧客である医療関係者の需要開拓に繋がった。長兵衛が二代塩野義三郎と同様、医薬品販売に情報提供が大きな役割を果たすと認識していたことが分かる。

1923（大正12）年の関東大震災においては関東における薬種問屋街が灰燼に帰したが、在庫品と小西の池袋工場を駆使して政府の医薬品緊急徴発に対応した。また、大阪からは北陸線經由（陸路）、東京芝浦（海路）を通して医薬品を補給した。このとき長兵衛は大阪薬種卸仲買組合の反対を抑えて組合長権限で東京の要求を満たす薬品の販売に尽力した。

1924年、武田長兵衛商店は自家製新薬第1号の解熱・鎮痛剤テピラールを市場に出した⁵¹⁾。これは、研究部門を統括していた武田二郎が当時市販されていた歯痛頓服薬コーフカルミンの成分を分析し、それらを複合した化合物の製法の研究を指示し、完成させたものである。

1925年、長兵衛は「第1次大戦後の変動期に対応し、新しい発展をはかるために」⁵²⁾、個人営業の武田長兵衛商店と武田製薬株式会社を合併して、資本金530万円の株式会社武田長兵衛商店を設立し、営業・生産・研究・試験の4部門を確立した。資本金を準備し担保とすることが求められる株式会社化によって信用度を高め、新薬開発を始めとする大規模投資に対応するための資金調達力を手に入

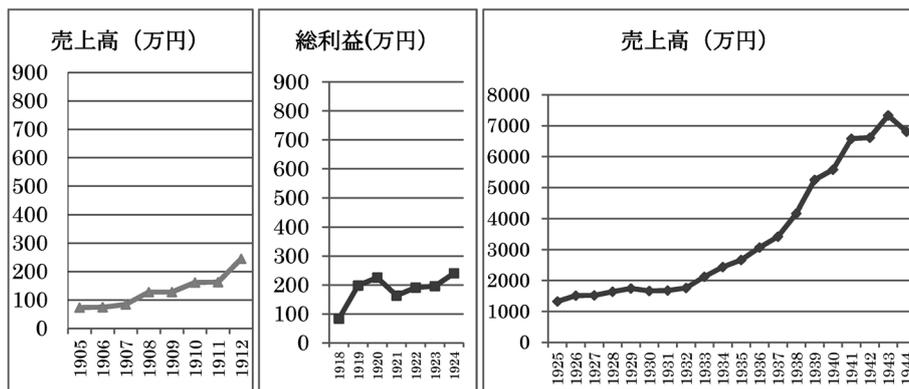


図3 武田製薬所及び株式会社武田長兵衛商店の営業成績推移 『武田二百年史 (本編)』⁵⁶⁾ 『武田二百年史 (資料編)』⁵⁷⁾ より筆者作成

することである。学科は問わず、学業修了後の就職も自由、奨学金の返還も要求しないことを特徴とする。この事業は当初経済的に困窮した学生に対する五代武田長兵衛からの私財による援助であったが、援助を受けた学生が増加するに及んで1941（昭和16）年に尚志社と名付けられ、武田家の私財を寄付して財団法人に発展した。援助を受けた人材は、法人設立前は49名、設立後21年で200名余を補助している。平成23年度の補助対象は30名程度である。なお財団法人の設立は六代武田長兵衛による。

杏雨書屋は正称を武田科学振興財団杏雨書屋という。杏雨書屋は私立図書館だが、広く一般に公開されており、無料で閲覧利用できる。蔵書の一部に近代以降の書があるものの、ほぼすべては日本・中国・朝鮮の医薬古典籍で、約2万部・10万冊におよぶ蔵書は、中国古医籍の分野では世界最大である。

1923（大正12）年の関東大震災で、東京にあった大量の古典籍が失われた。五代長兵衛はこれを惜しみ、関心のあった日本・中国の本草医書の散逸を防ぐために蒐書を開始した。六代武田長兵衛も蒐書を続け、のちに彼は1978年に杏雨書屋の全蔵書を武田科学振興財団に寄贈し、また武田薬品も蔵書の一部を寄付して、公開と保存が目的の図書館が設立された。尚志社と杏雨書屋は、事業を通じて公に奉仕するという武田家の信条を元に五代長兵衛が礎を築いたものであるが、その動機の一つに、彼が薬種商の社会的地位の低さを感じていたことが挙げられる。

5. 考察と結論

以上、二代塩野義三郎と五代武田長兵衛について、出生から自社を株式会社に改組するまでの企業家活動を中心に述べた。両者ともに日本を代表する製薬企業の中興の祖で

あり、その経営行動には多くの類似点が見られるが、結果に至る過程は異なったものだった。類似点が多く見られる理由としては、両商店の距離が極めて近かったこと、廣業合資会社という共同事業を行っていたこと、大阪薬種卸仲買商組合の業務についていたことから、互いの情報を収集し、洋薬取引および製薬事業に有用な知識を得ていたことが挙げられる。それに加え、宇田川勝・橘川武郎・新宅純二郎編『日本の企業間競争』の序章で述べている通り、同一の競争フェーズでは競争企業の多くが模倣・改善行動を取るという考え方によっても説明できる⁵⁸⁾。また表1、表2に示した両者の年表を見る通り、二代義三郎は五代長兵衛の11年後に生まれており、塩野義三郎商店の創業も武田長兵衛商店創業の97年後であることから、後発の塩野義三郎商店が武田長兵衛商店の経営を参考にしたと考えられる。

両者とも洋薬の直輸入において中心的な役割を果たし、先代からの製薬事業を引き継ぎ発展させ、戦争の勃発および伝染病の流行による薬品供給不安に際し、同業者と共に政府に働きかけて対処を行った。さらに新薬開発を成し遂げ、企業の近代化に貢献した。2人の企業家は明治期から大正、昭和と近代製薬産業の黎明期から発展期において、洋薬輸入から国産薬品の安定供給に移行する過程を乗り切り、かつ、新薬の研究開発の創始と強化を行い、さらに自社を株式会社化して組織を強化した。株式会社となったことが、事業の拡大に伴う設備投資などに必要な資金調達方法の多様化を実現させ、江戸期から続いた商家組織の近代化や、経営者・株主の有限責任化による経営の柔軟性を得ることが可能となったことで、その後の発展につながっている。ただし、両者とも株式会社化当初は株式を公開しておらず、改組の理由も今後に備えるという以上の記述は資

料に見られない。よって、株式会社化の目的は直接金融による資金調達ではなく、金融機関からの融資を受ける際に必要となる信用を得るための改組だったと考えられる。両者とも株式会社化の前に自家製新薬の開発と製造工場の建設を行っており、将来の資金需要を見越した決定と言える。

両者の初期成長過程は「道修町の薬種商」らしく教育機関での修養・訓練よりも店舗での実践経験が重んじられた方式に則っている。両者ともに学問への憧れを抱きながらも父から進学を認められず、若いころから実務に従事して体験的に経営を学び、実践の中で技術を会得していった。また、ともに実弟が東京帝国大学に入学して薬学を修め、製造・研究開発などの技術面を担当する組織作りを行い、自身は経営に専念している。

二代塩野義三郎は自らの記した「大正元年ノート」に基づいた人事評価制度を定めると共に住み込みを撤廃し、商業学校の卒業生の採用や社員寮の設置など、組織の人事改革に注力した。また製薬全般の指揮は長次郎が執ったが、彼の死後、新薬開発については乙卯研究所が先導する体制をとり、第一次世界大戦中に得た利益で製薬業者としての基盤を固めた。塩野義三郎商店における自家製新薬の開発は、地方進出を大きく後押ししたアンタチゲンに代表されるように、企業成長への貢献が極めて大きいと位置付けられている。一方、五代武田長兵衛は店則を定めたことによって意思決定の過程を明確にした。また、店則の中で従業員の等級と意思決定過程を可視化したが、二代塩野義三郎が定めた「特待店員」のような、店主自ら優遇するような特例が設けられる事はなかった。また、製造施設の拡充や研究所の新設を推進したが、自家製新薬の発売については塩野義三郎商店に遅れること15年である。

これらの相違点が生まれた理由としては両者の歴史の長短が挙げられる。塩野義三郎商店が早期から自家製新薬に注力した理由は、薬種商としての蓄積が浅く、武田などの先発企業に対抗するためには、スタートラインが新たに引き直された事業が必要だったのである。それが自家製新薬の開発であり、製薬だった。そして塩野義は開発したアンタチゲンを活用し、東京出張所の開設を含む地方進出を成功させた。株式会社化にともなう組織改革にしても、歴史の短さを補って人材を確保する為に進歩的な体制をアピールするものであった。「大正元年ノート」に記された「特待店員」の案もそれを物語っている。

これに対し、武田長兵衛商店は薬種商としての蓄積が深く、製薬事業に本格的に乗り出す前に地方進出を終え、市場を確保出来ていた。また人材についても同様である。だ

からこそ、リスクの高い新薬開発には慎重な姿勢を見せたものと考えられる。五代長兵衛は新薬開発を企業発展に必須とは考えながらも、大きな投資額に頭を痛めていた。また図3に見られるように、武田長兵衛商店の営業推移には大幅な悪化も見られず、需要の高い製品の効率的な製造を行う内林製薬所の働きもあって、自家製新薬の開発を積極的に推進する必要が商店内で認識されなかった。

しかし五代武田長兵衛個人としては、極度の儉約と事業の引締めを行った四代長兵衛との意見の相違も見られ、事業展開を積極的に行えず不満を抱えていた。結果として製薬事業と自家製新薬の開発で他店に遅れをとったが、家族と協調して組織の強化を図ることに成功した。薬剤師である内林直吉という例外はあるが、弟の武田二郎を始め、商店内の人間と近親者を中心として順調に組織を確立した。さらに、原料調達のため海外にも進出し、出張所を展開して後に独立会社に改組し海外事業を行った。この事実は、五代長兵衛が行った経営管理の堅実さを示している。一方で、私財を投じての育英事業および本草書など古文書の収集保存といった社会貢献活動も行っている。これは事業を通じて公に奉仕する武田家の信条を実現したとされてはいるが、五代武田長兵衛が感じていた薬種商の地位の低さを改善しようとする働きかけであったとも考えられる。

二代塩野義三郎は弟長次郎の急死に遭遇し、商店外の人物である近藤平三郎の技術指導・技術者育成指導を得るため乙卯研究所の強化と近藤に対する個人的な後援に注力して技術開発力を維持した。研究開発の中心的人物である弟を失った義三郎は、自らの商店内に全ての経営資源を取り込むことはできず、商店の外部に乙卯研究所という研究開発の基盤を置き、それを先導する商店外の人物との関係を保ち、自社の開発能力を強化する方法を選んだ。塩野義三郎商店の躍進は長次郎の技術力によって始まったが、それを維持したのは二代義三郎の危機管理能力である。

薬種業が経済界で高く評価されていなかった江戸期から明治初期、薬種商は小規模な事業者が集まる中で事業を継続してきた。その状況の元、和漢薬種の市場を押さえて中間的利益を確保するだけの事業に満足せず、洋薬取引と薬品の自家製造を実現するために革新を重ねてきた企業家について述べた。製薬企業の成長にとって技術力はないものではないものだが、それを事業に直結させ、維持発展させるには優れた経営管理能力が必要である。特に塩野義三郎商店のケースは、優れた経営管理能力が技術力の欠落を補った好例である。武田長兵衛商店のケースでは、長い歴史を持つ企業を維持しつつ、きめ細かな管理によって段

階的に環境変化への適応を行った企業家活動が見られた。

明治初期は、大阪が経済的にもっとも地盤沈下した時期であるが、その逆境を跳ね返し、未経験かつハイリスクな製薬事業に挑戦した結果、日本国内で主導的かつ発展を継続する製薬企業の礎を築いた企業家として大きな評価に値する。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、ご指導下さった法政大学宇田川勝先生に深く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 田辺製薬株式会社編。田辺製薬三百五年史。田辺製薬株式会社、1983。p. 593
- 2) 山下麻衣。シリーズ情熱の日本経営史⑤医薬を近代化した研究と戦略。芙蓉書房出版、2010
- 3) 張文遠。大阪道修町薬種問屋塩野義商店の製薬会社への発展について。経済史研究。2013；16：85-109
- 4) 二代塩野義三郎伝編纂委員会編。二代塩野義三郎伝。塩野義製薬株式会社、1961。p. 6
- 5) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 11
- 6) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 19
- 7) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。
- 8) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 34
- 9) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 35
- 10) 塩野義製薬株式会社編。シオノギ百年。塩野義製薬株式会社、1978。p. 81-2
- 11) 塩野義製薬株式会社編。シオノギ百年。塩野義製薬株式会社、1978。p. 86
- 12) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983。p. 212
- 13) 二代塩野義三郎伝編纂委員会編。二代塩野義三郎伝。塩野義製薬株式会社、1961。p. 36
- 14) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 36
- 15) 塩野義製薬株式会社編。シオノギ百年。塩野義製薬株式会社、1978。p. 154
- 16) 農商務大臣官房統計課編纂。明治四十二年工場統計総表。工業統計アーカイブス、p. 3-6。http://www.meti.go.jp/statistics/tyo/kougyo/archives/index.html (accessed 27 Aug 2015), 農商務大臣官房文書課。大正三年工場統計表總表。p. 3-6, 農商務大臣官房統計課。大正八年工場統計表。p. 56-9, 農商務大臣官房統計課。大正九年工場統計表。p. 36-7
- 17) 塩野義製薬株式会社編。シオノギ百年。塩野義製薬株式会社、1978。p. 130
- 18) 同書。塩野義製薬株式会社、1978。p. 115
- 19) 同書。塩野義製薬株式会社、1978。p. 120
- 20) 同書。塩野義製薬株式会社、1978。p. 129
- 21) 二代塩野義三郎伝編纂委員会編。二代塩野義三郎伝。塩野義製薬株式会社、1961。p. 42
- 22) 正木久司。明治期における株式会社金融。同志社商学。1971；23（3-4）：73-118
- 23) 張文遠。大阪道修町薬種問屋塩野義商店の製薬会社への発展について。経済史研究。2013；16：85-109。p. 90
- 24) 二代塩野義三郎伝編纂委員会編。二代塩野義三郎伝。塩野義製薬株式会社、1961。p. 44
- 25) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 45
- 26) 同書。塩野義製薬株式会社、1961。p. 66
- 27) 塩野義製薬株式会社編。シオノギ百年。塩野義製薬株式会社、1978。p. 190-193
- 28) 同書。塩野義製薬株式会社、1978
- 29) 道修町資料保存会。くすりのまち道修町 展示パネル集。道修町資料保存会、1997。p. 37
- 30) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983
- 31) 武田和敬翁追想録編纂委員会編。武田和敬翁追想。武田薬品工業株式会社、1960。p. 1
- 32) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 4
- 33) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 11
- 34) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 40
- 35) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 62
- 36) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 64
- 37) 田辺製薬株式会社編。田辺製薬三百五年史。田辺製薬株式会社、1983。p. 50
- 38) 塩野義製薬株式会社編。シオノギ百年。塩野義製薬株式会社、1978。p. 81-2
- 39) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983。p. 204
- 40) 同書。武田薬品工業株式会社、1983。p. 239
- 41) 武田和敬翁追想録編纂委員会編。武田和敬翁追想。武田薬品工業株式会社、1960。p. 65
- 42) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 4
- 43) 同書。武田薬品工業株式会社、1960。p. 5
- 44) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983。p. 204
- 45) 同書。武田薬品工業株式会社、1983。p. 347
- 46) 同書。武田薬品工業株式会社、1983。p. 239
- 47) 武田和敬翁追想録編纂委員会編。武田和敬翁追想。武田薬品工業株式会社、1960。p. 207
- 48) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983。p. 240
- 49) 同書。武田薬品工業株式会社、1983。p. 231
- 50) 森本寛三郎。老舗・製薬業の工業化。別冊・中央公論 経営問題。1965；4（4）：p. 290
- 51) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983。p. 246
- 52) 同書。武田薬品工業株式会社、1983。p. 253
- 53) 同書。武田薬品工業株式会社、1983。p. 302
- 54) 安岡重明。別家制度から重役制度へ：日本会社制度史の側面。同志社商学。1999；50（3-4）：522-500
- 55) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬品工業株式会社、1983
- 56) 武田二百年史編纂委員会編。武田二百年史（本編）。武田薬

- 品工業株式会社, 1983
- 57) 武田二百年史編纂委員会編. 武田二百年史 (資料編). 武田
薬品工業株式会社, 1983
- 58) 宇田川勝, 新宅純二郎, 林拓也, 平井岳哉, 四宮正親, 鳥田
正和, 他. 日本の企業間競争. 宇田川勝, 橋川武郎, 新宅純
二郎 (編). 有斐閣. 2000. p. 10-1

Summary

The pharmaceutical industry, which developed through the Meiji and Taisho eras, is apparently one of the most important technological industries. However, only a few papers have been published regarding the entrepreneurships of the industry early on. It is crucial to research this subject in order to explore the process of how highly technical companies progressed in the early stage of modern industrialization in Japan.

This paper focuses on two distinguished entrepreneurs, Gisaburo Shiono Jr. and Chobei Takeda the Fifth, who were both from the Dosho district of Osaka City. Gisaburo Shiono Jr. founded Shionogi & Co., Ltd. and Chobei Takeda the Fifth founded Takeda Pharmaceutical Company Limited; both of which are currently outstanding companies in the Japanese pharmaceutical market.

The paper reveals that the two entrepreneurs started out by importing chemical materials from western Europe and North America, and then expanded their activities into manufacturing pharmaceutical materials in their own firms. Finally, they succeeded in developing their own new medicine products. Their lifetime histories, surveyed along with management activities, are described to clarify the process of each company's development through a few wartime experiences including World War I.

Their achievements were quite similar, but the processes used were different. The case of Gisaburo Shiono Jr. shows his risk management skills, which filled his lack of technological leadership. The case of Chobei Takeda the Fifth shows his ability to gradually adapt the company to change throughout a long history of changing environment.

江戸末期の売薬「ホルトス」 —その包装・効能書・剤形—

野 尻 佳 与 子^{*1}

“Holtos,” a Patented Medicine of the Late Edo Era —Wrapping Style, Statement of Medicine Efficacy, and Tablet Form—

Kayoko Nojiri^{*1}

(Received September 15, 2015)

はじめに

「ホルトス」とは、大阪の薬舗、観生堂（大橋喜兵衛）が、江戸末期から明治期にかけて全国の特約店で蘭方薬として販売していた¹⁾ 売薬である。カタカナの名称をつけて繁昌していた「ウルユス」^{2,3)} に類似したもの⁴⁾ で、アルファベットを表記した斬新な看板（図1）⁵⁾ や引札が今も各地に残っている。

ウルユスにまつわる文化史には、その語源や由来など様々な言説があり、内藤記念くすり博物館が所蔵している明治初期の実物製品⁶⁾ の調査によって、製品自体の包装形態、効能書の内容、剤形、含有成分なども明らかになっている^{7,8)}。しかしホルトスについては、これまでに実物製品の現存が確認されず詳細不詳であった。

筆者は、江戸末期の製品と推定されるホルトス2点（図2）を入手した。本稿では、その実物製品の包装・効能書・剤形を紹介するとともに、ウルユス製品との比較を通してホルトスの特徴を明らかにする。

1. 「ホルトス」について

1.1 目新しい蘭方薬として

19世紀初頭になると、長崎を通して伝来した蘭方文化へ

の憧れがいつそう深まり、西洋医学に対する期待も高まっていった^{9,10)}。そうした風潮のなかで求められる市販薬は、これまでの漢方由来のものからオランダ伝来処方売り文句にした蘭方薬が人々の人気を集めるようになった¹¹⁾。

ホルトスというカタカナ名は、外来語をイメージさせる名称である。この他にテルメル^{12,13)}、フルイム¹⁴⁾、メデセイン¹⁵⁾、テリアカといった売薬も発売されていた。

1.2 製造および販売期間

ホルトスは、1850（嘉永3）年の『浪花流行名高妙薬見合鏡』¹⁶⁾の番付表に、ウルユスとともに掲載されている。そして1895（明治28）年に出版された小泉栄次郎編『売薬製剤備考』¹⁷⁾巻末の一覧表にホルトスの薬名、さらに1911（明治44）年に出版された『地籍台帳・地籍地図＜大阪＞』¹⁸⁾に大橋喜兵衛の氏名が記載されていることから、江戸末期から1911年以降まで販売されていたことになる。

1870（明治3）年以降の売薬取締令によって、売薬の大半は許可を得て「官許」または「御免許」とパッケージに表記した。この製品にはそうした表記がないこと、元弘所（販売店）の住所が、江戸、奥州、羽州、薩州と記されていることから江戸末期の製品であると判断できる。

1.3 薬舗の場所

看板や効能書に「蘭方 長崎」もしくは「根元 長崎」

^{*1} 奈良女子大学大学院人間文化研究科 Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University. Kitauoya Nishimachi, Nara, Nara 630-8506.



図1 ホルトス 看板 (武田科学振興財団杏雨書屋所蔵)



図2 ホルトス 江戸末期頃の実物製品

とあるため、本店を長崎に構えているように見えるが、観生堂（大橋喜兵衛）は「堺筋通長堀橋一丁目南」を拠点とする大阪の薬舗であった。こうしたことは蘭方薬を謳った売薬の多くに見られた宣伝手法だった。ウルユスの看板にも堂々と「蘭方 長崎」の文字が表示されている¹⁹⁾が、長崎の具体的な住所はどこにも記されていない。

堺筋通長堀橋一丁目南は、昭和57年2月1日の住居表示の実施にともない、大阪市中央区島之内1丁目と東心斎橋

1丁目の一部となった²⁰⁾。現在は、中央区島之内1丁目21番地のオリエンタル堺筋ビルの付近がその場所に該当する²¹⁾。

2. 薬品と包紙

ホルトスの剤形は16粒を一枚とする板状で、その包紙は上包（白色和紙）、中包（白色和紙）、内包（淡褐色の紙）の三重包装となっている。それらに起源、効能、用法、心得などの情報が木版印刷されていて効能書（添付文書）としての役割も兼ねている。

2.1 上包（図3）

上包は、商品パッケージの役割も果たした。そのため印刷面が表となる、たとう包み（たとう折り）によって折り畳まれている。上下8.5cmずつが裏に折り曲げられ、縦18cm、横8.5cmの薬袋（図2）の形になっている。

大きな文字で中央に「ホルトス」と記され、その右横に「たん、しゃくき、りういんの薬」、左横に「和蘭回斯篤児之天奇方」という記載がある。上段にはアルファベットで「WERELD SPECIEICA」、下部には「16粒入」と数量が明記されている。展開すると縦35.5cm、横49.5cmの効能書（図3）となる。記載内容は以下のとおりである。

2.1.1 適応症について

上包の上段右2行目には白抜き文字で「痰、留飲、積気之症左記」とあり、続いて62項目の適応症が平仮名で記載されている（表1）。ウルユスは38項目であるため、数字からみるとホルトスは24項目多いことになるが、ウルユスの1項目を2つ以上に分けて記載しているだけの項目も複数あるため、実際には52項目が共通し、ホルトスだけの適応症は10項目である。

両売薬に共通する適応症は、湿痰・喘息、膈症、労咳、脹満、脚気、肘部痺れ、声枯れ、咽の痺み、咽痛、胸痛、胸先張り、食痞、空嘔吐、痲痺、近餓、大便の秘結、小便濁り、淋病・消渴、夜分に熱出る症、胸やけ、黄水、胸塞がり、耳鳴り、目翳み、鼻乾き、舌荒れ、二日酔いなどの52項目である。

ホルトスにのみ記されている適応症は、癩性病、肥満、痰咳切れず、月経不順、ものに驚き、目やに、鼻にものできる症、歯茎腫痛み、口臭悪しき症、食当たり・急病の10項目である。

適応症の大半は慢性疾患に関するものであるが、ホルトスでは急性の「食あたり・急病」も含んでいる。急性疾患への適応を強調しているのはホルトスの特徴ともいえる。さらに中包の冒頭でも、5、6粒を煎じて早急に服用する

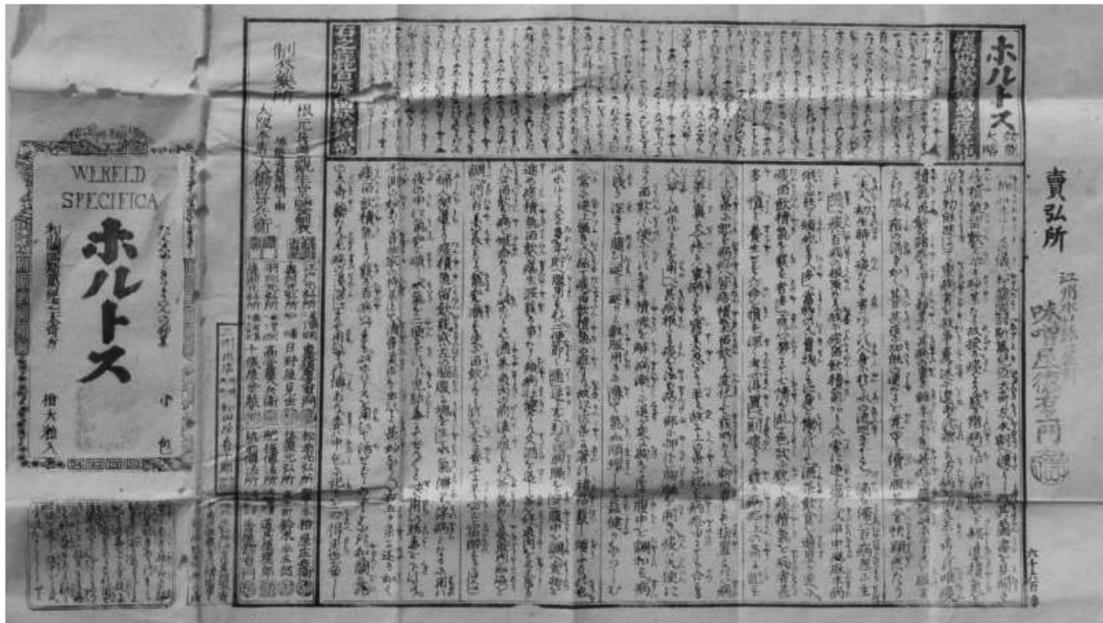


図 3 ホルトス上包

表 1 ホルトス上包 上段部分の翻刻

<p>右之症皆痰留飲積氣也</p> <p>あるひもむなさきへつかるしやう にちやくにもちひてよし</p>	<p>ホルトス 功能大略 痰留飲積氣之症左記</p> <p>▲しつたんせんそく▲かんしやうやや ▲かくしやう▲らうがい▲ちやうま ▲ひまん▲かつ▲すべてはれのくる やまひ▲ちうぶしびれ手あしひきつり 或しひつばるやうにてことばにさへり ▲たんせききれず▲こゑかれ▲のんど ▲かゆくびら／＼したるものあるやうにおほ はり▲たなをかきたるやうにてはらに ちからなく▲しよくすれべつかえ▲ ▲からゑづき▲どうきつよくさしこみいた ▲ほらよりかたかなせなかへこりせ のあたりこし手あしたみ▲はらに かたまりしやう▲大べんひけつしとき ならずだり▲小べんすくなくにこり ▲りんびやうせうから▲婦人けいすい おほく又すくなくつねふしゆん のしやう▲こしより下つねにひやく ちうきみあしく▲しよくもつちつか ず▲口ふしかくし▲ちかがへ▲むらしよく ▲むねのやけ▲むねわるく▲なまつばき をはき▲きみづいで▲つねにいきだへし く▲ものにおどろき▲むねふさがり ▲夜ふんねられずおしのことのみ あんじするしやう▲かほのろあしく きおもく▲こんきうすく▲きぶせうで ものにたいくし▲ちび／＼あくびいづるせう ▲婦人ちのみちのしやくき▲むねさきへ さしこみむちうになり▲つうめまひ 立ぐらみ▲みなり▲めかすみ▲目やに いで▲はなかわき▲はな二ものできるしやう ▲はいたまはききよりうみ血いで▲はくき はれたみ▲したあれ▲口びるかわき又 ▲われたみ▲口中にほひあしきしやう▲ さけの二日ゑひ又しよくあたりきさ びやうに八余ふんにもちゆべし ▲すべつねにのぼせつよく あるひもむなさきへつかるしやう にちやくにもちひてよし</p>
--	--

と吐瀉して健やかになるとして、あらかじめ買い置きしておくことを勧めている。

2.1.2 創薬由来

創薬由来から主治効能までが、5つの段落で述べられている。

「抑此ホルトスの儀ハ、和蘭国回斯篤児の一大奇方、本朝へ渡しし砌、其蘭書を見開き、痰積氣留飲を治す妙薬なる故授る。…」で始まり、「…委ハ中包に記すを心得用ゆべし」で終わる。

ウルユスも同様に「抑此ウルユスの儀ハ、和蘭国回斯篤児の一大奇方。我朝に渡しし砌、其蘭書を見開、此方を授る。…」で始まり、「…委ハ中包紙に記し置くを篤と心得用ゆべし」とある。(下線部が異なる)

両薬ともに、オランダ人のヘーステルの処方箋が日本に伝

わった時、オランダの書物から授かった。文末では、詳しいことは中包をよく見て用いるようにとある。

ヘーステルとは、当時の日本で有名だったドイツ人外科医 Lorenz Heister (1683~1758) と考える説が有力である^{22,23)}。日本に渡来していないがヘーステルの外科書は『瘍医新書』として翻訳されており、著名な医学者の名前が宣伝に利用された可能性が高い。

2.1.3 主治効能

看板(図1)にも大きく表記されているように、主治効能は「たん しゃくき りういん(痰、癩氣、溜飲)」である。すべての病はここから発症するため、こうした症状のある人は早めにホルトスで治療し、中断せずに服用するよう繰り返し述べている。

内容はウルユスと同様だが、ウルユスは「たん りうい

ん しゃくき (痰, 溜飲, 癩氣)」の順序で統一されているのに対して, ホルトスは痰に続く, 癩氣と溜飲の順序が一定でないこと, さらに, 薬の増量と継続を強く推奨するなど, 消費量を増やして売り上げ促進をめざすような強引さも感じられる。

2.1.4 類似品氾濫に関する告知

カタカナ名の売薬は, 耳慣れない言葉で字数や響きが似ていたため, 混同して別の類似品を購入した消費者も多かったとみられる。ホルトス, ウルユスともに注意を促している。

表2と表3は, 上包 (図3) の左下部分に書かれている注意書である。両方ともまずは似たような蘭方薬が多く出まわっていることを述べてから, 他の似せ薬 (贗薬) に注意することを, さらにホルトスは類薬の品質が劣っていることを強調している。

どちらも自店の商品が由緒正しい蘭方薬であることを主張しており, 紛らわしい模倣品対策に取り組んでいたことがうかがえるものである。

2.1.5 アルファベット「WERELD SPECIFICA」

ウルユスでは「VLOYM VAN MITTR (痰の薬)」と記されているが, ホルトスは「WERELD SPECIFICA」と上包と看板に表記されている。

表2 ホルトス上包 (図3) 左下部分の翻刻

世に上る蘭方と称し、片カナ銘の類薬数多あり。何れの製薬にも愚かあるまじくといへども、病毒を下さず徒に二便を通ずるのみなれば、用後、痲病のごとくなることあり。此ホルトスハ胸先をすかし、病を下部に導きあとハ、快くに二便を通じ、腹中をととのへ全快ならし候共。

表3 ウルユス上包 左下部分の翻刻

此ウルユス、こふのう速なる聞にて、近年よりの薬味に付、ねんのためこの本家出店各所相そい申さず、能書ハまつたく似せ薬なり。

この当時のオランダ語で, WERELDとは世界である。SPECIFICAは, ラテン語で特効薬の意味, もしくはオランダ語に「SPEEKSEL」という似た単語があり, 痰や唾を意味する²⁴⁾。したがって「世界の特効薬」もしくは「世界の痰」(世界の痰薬)と看板に表そうとした可能性が推測できる。

2.2 中包 (図4)

二枚目の包紙である。斜め方向へ縦15cm, 横7.8cmに折り畳まれている。印刷面は内側になっているため, 展開すると縦25cm, 横34.4cmの和紙に刷られた能書が現れる。右上に白抜文字で「ホルトス」とあり, その下に「用ひやうの伝」とある。おもに薬の用法が記された一枚である。

2.2.1 アルファベット「VLUYM MIDDLL」

右上部にアルファベットで「VLUYM MIDDLL」とある。ウルユスの看板や引札に表記された「VLOYM MITTR」と似ているが, 綴りが少しずつ異なっている(下線部が異なる)。

この当時のオランダ語辞典『和蘭字彙』²⁴⁾では「FLUIM (痰)」「MIDDEL (薬)」, 『蛮語箋』²⁵⁾では「VLUIM (痰)」「MIDDEL (薬)」とされている。手書き文字のeとlは混乱を招きやすいためMiddelをMiddllと誤った可能性がある。こうしたことからこのアルファベットでは, (痰の薬)を表記しようとしたものと推定できる。

2.2.2 用量・用法

冒頭の1行目で「朝3粒, 昼3粒, 夜3粒, 昼夜怠りなく14日用ゆるを一廻りと定む…」と用量が記されている。そして病症が重いときには, 一度に5粒ずつ用いることを勧め, 効果がみられない時には, さらに薬量を増して用いれば大便ゆるみ小便濁るとある。また四季の変わり目には諸症が頻発することがあるので, 軽症には5, 6粒, 重症には10粒を一度に用いることを勧め, 老病や妊娠中でも問題がないとしている。

服用期間は1廻り(14日)だが, 難症には2, 3か月または半年, 症状によっては年を重ねて服用せよと述べている。途中で止めるとかえって病が後戻りして病根を絶たないことになるとして, 強引なほどに増量と期間継続を勧めている。

文末では, 効かなかった時は薬量不足であるため薬を咎めないようにとあらかじめ説いているほどである。こうしたことから, 作用は緩やかで効果も害も少ない薬だったことが推測できる。

2.2.3 蘭人の持薬として

ホルトスは、オランダ人が持薬にしていると中包の3段落目にある。こうした事例紹介は、ウルユスには記されておらず注目すべき点である。オランダ人は肉類を食べるにもかかわらず、留飲や癩氣を病まないのはホルトスによる効果であるかのように記されている。

「近くたとふるニ、蘭人常ニ鶏鹿豚の類を食物とし、大札ニハ牛を割て饗応す。尤、身を勞せずして肉食を常とし酒又至て厚なれども、痰留飲積氣を病こと曾てなきをしるべし。則、此ホルトスを持薬ニ服するの徳なり。日本の人、斯のごとく肉食せば、身命を保か

表4 ホルトス上包の翻刻

WERELD SPECIFICA
たんしやくきりういんの妙薬
和蘭回斯篤児之天奇方 小包 拾六粒入

△抑、此ホルトスの儀ハ、和蘭国回斯篤児の一大奇方、本朝へ渡りし初、其蘭書を見開き、痰積氣留飲を治る妙薬なる故授る。痰より発る諸病を治し、留飲を下部ニ導、積氣を治、其効能速にして重病者を救事、爰ニ述に違あらず。然ども万病を治る薬にあらず、唯痰積氣留飲の諸症を治る大妙薬也。其病の重き、輕年久しき、其症に随ひ此ホルトスを服する時ハ、旭に霜の消るが如く、其日其夜に功能の速なるを覚ゆる。統て服せば全快顯然たり。

△夫人初生時より痰なき者ハあらず。人身に於て水の流巡るがごとく、一滴も滯ハ百病、忽に生とぞ恐べし。痰ハ百病の根原なり。故に痰留飲積氣ある人常に逆上強く、又、卒中風麻木病俄に発り頓死する人多し。當時の人ハ貴賤ともに身を働かずして、酒茶飲食を過度がゆへに、痰留飲積氣を發す者多し。或ハ心勞にて七情を乱し色欲に耽り、痰積氣を病者甚多し。慎で養生せずんば命を損す。深く考心得置べし。則痰より發る病症、上の条に記す。

△上の条に記す病症ハ、皆痰積氣留飲より変化して発所なり。聊の事として捨置とき六病次第に裏に入て終にハ、重病となり、医薬の及ばざるに至る。故に上の条に記す病症少にても合する人ハ、早く此ホルトスを用べし。其病根たる痰を治め、下部に押下し胸膈を開き、痰ハ大便にとり留飲ハ小便に下すなれば積塊を鮮、病漸々に退がゆへに胸をすかし腹中を調和す。病の浅き深きに随ひ、一廻り二廻りと数服用するに依じて、氣血順環して益健かならしむ。

△常に逆上強き人ハ、極て痰留飲積氣の症なり。故に上の条に著す諸病發し煩ふもの也。此ホルトスを多年貯へ服用すれば、二便節く通じ逆上を引さげ、胸膈を空し腹中を調へ、食物を進め痰積氣留飲の病、生涯發る事なく無病壯健なり。又酒を過し茶を好、魚肉を多食する人ハ、必、留飲を病て、短命なりとす。此ホルトスを酒茶魚肉の前後に服すれば、茶ハ氣力を養、魚肉ハ血液を調へ、酒ハ百薬の長となり、氣血を順すゆに留飲とならずして人を養ふに至る。必ず宿醉する事なし。

△婦人血の道より痰積氣留飲發。或ハ左の脇腹に塊を生じ水氣滯り、浮病となるに用ハ一夜の中に氣血を順し、水氣を二便に下す。小兒胎毒にてげいくと咳に用ひ胎毒を下す事、不測の妙あり。音曲家の持薬として、清音美声を出すこと甚妙なり。○右五ヶ条に述る如く痰留飲積氣より發る百病いづれも、此ホルトスを用ひて治せずといふことなき、和蘭無比の大奇薬なり。尤、病の浅深によりて用ひやうの伝あり。委ハ中包に記すを心得用ゆべし。

製薬所
根元長崎 觀生堂監製
堺筋通長堀橋一丁南
大阪本店 大橋喜兵衛

江戸元弘所 尾張町二丁目 恵比壽屋全傳
奥州元弘所 仙台大間 日野屋見世
羽州元弘所 秋田大町二丁目 高堂屋成兵衛
薩州元弘所 鹿児島下六丁目 千歳屋金藏
松前元弘所 御城下口 柏屋庄兵衛
佐渡元弘所 東下町 鈴木半五郎
肥後伝法所 熊本新壺井六間町 道具屋理一郎
筑前伝法所 博多土井町上 釜屋惣右衛門

三州出店 岡崎両町 知田喜十郎
壳弘所 江州水口旅籠町 味噌屋徳右衛門
六千六百番

表 5 ホルトス中包の翻刻



図 4 ホルトス中包

○食あたり○暑気あたり○霍乱△右急病ニてはら痛吐瀉しめせぬ時ハ 早く此ホルトス五六粒せんじ用ゆべし直に吐瀉すなり 尤病 重して吐瀉しなき者ハ 数服して用ゆべし いか程の難症たりとも吐くだし御健なり常貯置てよし

VLVVM MIDDLE ホルトス(以上白抜き)

用ひやうの伝
○さゆ○さどつゆ○しやうがゆ
其このみにしたがひもちゆべし
別して大人ハあつきさゆニて用べし
諸薬しよくもつきし合なし

△朝三粒△昼三粒△夜三粒、昼夜 怠なく十四日用を一廻と定む。則、上包大能書頭す 病症何れにても重きハ、一度に五粒ヲ用ゆ。但シ、小児老人ハ利方ニ応じ見合、少分三用ゆべし。右の通病の軽き重きに随ひ用ひて、大便ゆるみ小便濁りなば、薬相応するなり。又、症ニよりて下腹少し痛事あるべし。たとへ強くいたむとも気がつかふことなれば、皆ホルトスの効能顯る所なり。右のごとく用ひても其験なきときハ、弥 病根深しと心得、益 薬を増用レバ、大べんゆるみ小便濁るを 病去行とするべし。老病 又ハ懐妊にても、いさか気がつかふ事なし。

△大能書に挙る諸 症おりに發ることあり。又、四季の代りめ二大におこることあり。軽きハ、五六りう重きハ、十粒余も一度三用ゆべし。忽ち胸を開き痰を治め留飲をくだし 積塊を鮮、速ニ、大小便シたりて、後ハ、輕重ニ随ひ用ゆべし。又、痰留飲積氣等の持病ある人、此くすりにて全快せば、其後ハ常々持薬ニ服すべし、諸病おこることなし。又、捨置ときハ暑寒の入湿どくをうけ、病再ふつす。此事かねて心得置くべし。尤も大便ゆるむといども、多年服用する時ハ大便ゆるまずして、節氣味つうじ小便常よりも多し。是全く病徐行なれば、心を付けて効能のすみやかなるをしろべし。

△此薬、病輕きハ、半廻り又ハ一廻りにて全快すといへども、重き症ニ至りてハ、其わり合ニ治かたしといへども、中途にて 薬を止ることなく、一廻り二廻りと 続て病の深きニ応じ用ゆべし、全快すること疑ひなし。近くたとふるニ、蘭人常ニ鶏豚の類を食物とし、大札ニ、牛を割て饗応す。尤、身を勞せずして肉食を常とし、酒又至て厚なれども、痰留飲積氣を病こと留てなきをしろべし。則、此ホルトスを持薬ニ服するの徳なり。日本人、斯のごとく肉食せば、身命を 保かたかるべし。

△喘息勞咳氣腫脹、滿膈症の類元これ痰飲の留滯するゆへなり。去ニよつて、今
此ホルトスを用ひて根をさり、全快すべし。これらの症ハ、至て六かしき、難治の症なれば、二三ヶ月また半年一年、症ニよりて八年を重ね用ゆべし。次第第二病根を退け治する事、ホルトスの妙なり。諸病とも二年久しき病ニ薬用とどかず半途にして止るときハ、却て病、跡へもどり根を断ことなし。病者よく 弁ハ服薬足らずして薬の奇効をとがむることなれば。

△壹廻り分百五拾粒入 大包七拾二粒入 中包三拾五粒入 小包拾六粒入
根元長崎親生堂監製 諸国取引所 大阪堺筋通 長はりばし一丁南 大橋喜兵衛

たかるべし」

2.3 内包 (図5)

薬と接触する内包には、他の二枚とは異なる²⁶⁾ 淡褐色の油紙が使用されている。斜め方向へ縦6.5cm, 横3.5cm

に折り畳まれており、展開すると縦11.5cm, 横13.5cmの大きさとなる。枠内には服用時の心得が記されている。上包と中包をよく読まないで薬効が行届かず全快しないともある。枠の欄外上段には「Teegb Tcekten」のように読



図5 ホルトス内包

表6 ホルトス内包の翻刻

Teagh Teekene (上部欄外)
 このほるとす、ひと、二枚の能書をよく、
 此ホルトスを用ゆる人、二枚の能書をよく、
 心を用ひ読べし。能書をよまざれば用ひ方
 分限行届かず、根深き病に速功見へざると
 いはん。老病に烈しく思ふべし。故に能書に
 気をとめ、和蘭用ひやうの伝へに随がひ
 全快の効を得べし。
 △蘭方希代の製薬にて至て硬し。口中
 に含みかみくだき、或ハ布切に包み打砕き用
 べし。老人小児等猶のみ得ざるハ、熱きさゆ
 にてとき、又ハよき程にせんじ用ゆべし。

みとれるローマ字が記されているが、この意味は全く不明である。

具体的で役立つ情報は、最後の4行で以下の通りである。「非常に硬いので、口内で噛み砕くか、布に包んで打砕いてから服用せよ。老人や小児など、それでも飲み込めない者は、熱い白湯で溶くか煎じて服用せよ。」これらの内容は、言い回しが異なるもののウルユスと同じである。

2.4 薬品 (図6)

薬品は、縦6cm、横3cm、厚さ0.3cm、板状の表面に8列2段の切れ込み線が入っていて16粒に分割できるようになっている。こうした板状製剤は「片」と呼ばれることが多いが、分割したものを「粒」と言って数えている。これはウルユスと共通する数え方である。一粒の大きさは縦1.5cm×横0.7cm (1.05cm²)で、一粒ごとに小さな金箔点が付けられているのもウルユスと同様である。

金箔点だけでなく、「ホルトス」の品名が一粒ずつに刻印されている。これはウルユス (図7) に見られない剤形

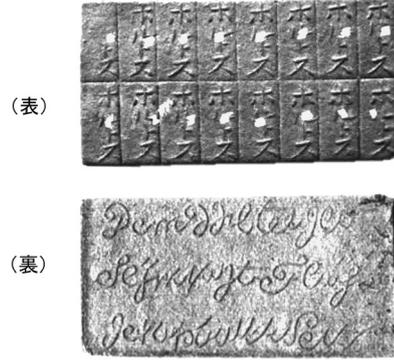


図6 薬品 (ホルトス)



図7 薬品 (ウルユス)

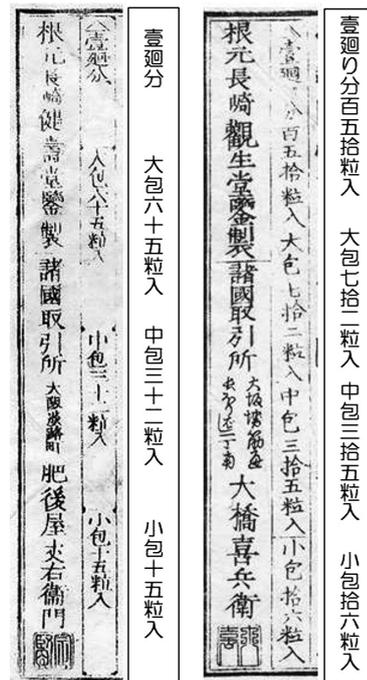


図8 中包の一部分 (左からホルトス・ウルユス)

面の工夫である。均一に文字が隆起していることから、練り薬を板状に伸ばして、型押しされたもののように推定できる。

2.4.1 用量と販売価格

この16粒入サイズは小包で、販売価格は銀1匁だった (図8右)。この他に中包35粒入 (銀2匁)、大包72粒入 (銀4匁)、一廻り分150粒入 (銀8匁)²⁷⁾の4種類があった。

ウルユスも小包 15 粒入（銀 1 匁）（図 8 左）、中包 32 粒入（銀 2 匁）、大包 65 粒入（銀 4 匁）、1 廻り分 130 粒入（銀 8 匁）²⁸⁾と同価格で販売されていた。そのため、量（粒数）の多いホルトスの方が割安感を与える価格構成となっている。

む す び

今回、ホルトスの実物製品および三枚の効能書を紹介するとともに、ウルユスとの比較考察をおこなった。江戸末期に製造されたホルトスと明治初期製のウルユス⁶⁾の実物製品では、若干の時代差が生じることも考慮に入れつつ、二つの売薬の類似点と相違点を確認した。

ホルトスの特徴をあげると、一つには適応症がウルユスの 38 項目に対して、ホルトスは 62 項目と多く記載されており、薬の万能性をいっそう感じさせる点である。その中には慢性疾患だけでなく急性疾患も含まれていて、多めに服用して早めに吐瀉することを勧めている。二つめにホルトスは、肉食過多なオランダ人が持薬とするほど効果的な蘭方薬という事例を用いていること。三つめに、同価格でありながらホルトスは僅かに量（粒数）を増していること。そして最後に、商品としての見た目である。1 粒ずつに小さな金箔点を付けただけでなく、「ホルトス」の銘を刻印している。贗薬の製造防止やブランド価値創出につながるデザイン面での工夫ともいえる。

考察に用いたホルトスは、江戸末期の製品で、比較品として用いたウルユスの製品より早い時期に製造されたものであったにも関わらず、複数の改良が施されていることから、ホルトスはウルユスを参考にして創薬した売薬であることが明確となった。

このような模倣による後発品は、すでに江戸時代から流通していたが、評判のよい先発品を単純に真似ただけでなく、販売競争に勝ち抜くための工夫も施していたことが確認された。

ウルユスは、大黃を主剤とする単味の合薬であったことが、すでに科学的検証により明らかになっている⁷⁾。ホルトスも、その臭いと色から大黃が含まれているように観察できるが、推測の域を脱していない。処方にも何らかの工夫が施されている可能性があり、含有成分の解明については今後の調査課題である。

謝 辞

本研究は、武田科学振興財団、2014 年度杏雨書屋研究奨励「江戸時代の伝統売薬『ウルユス』『ホルトス』『フル

イム』についての比較研究」の一部として行ったものです。資料調査においては長崎市文化観光部文化財課の扇浦正義氏よりホルトスの実物製品をご提供頂き、片桐棲龍堂漢方資料館の片桐平智氏に売薬関連の所蔵資料を借用させていただきました。また、参考資料の閲覧にあたって武田科学振興財団杏雨書屋、西尾市岩瀬文庫、大阪市立中央図書館、内藤記念くすり博物館のお世話になりました。本稿執筆にあたり多くの御助言をいただいた大阪大学大学院医学系研究科医学史料室の米田該典氏、四天王寺国際仏教大学院元教授の三島佑一氏、小西製薬株式会社の服部昭氏に厚く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 「ホルトス弘方心得書」観生堂大橋喜兵衛、江戸末期～明治初期
- 2) 三島佑一。最初の洋名売ウルユス、薬船場道修町一葉・商い・学びの町。人文書院、1990。p. 88-98
- 3) 吉岡 信。いかにも効きそうなカナ文字売薬、江戸の生薬屋。青蛙房、1994。p. 224-32
- 4) 宗田 一。日本の売薬（28）—弘方心得書—。医薬ジャーナル、1979；15：589-91
- 5) 「ホルトス看板」明治初期（武田科学振興財団杏雨書屋所蔵/研 1583-1）
- 6) 「ウルユス製品」明治初期（内藤記念くすり博物館所蔵/E19814）
- 7) 岩井鑛治郎、野尻佳与子、青木允夫。最初の洋名商品名を付けられたウルユスについて。薬史学雑誌、1996；31（1）：41-8
- 8) 米田該典、前平由紀、Mawjood AHM、岩井鑛治郎、野尻佳与子。伝統売薬「ウルユス」について（1）、（2）。薬史学雑誌、1996；31（1）：96-102、103-7
- 9) 山脇悌二郎。近世日本の医薬文化。平凡社、1995
- 10) 天野 宏。薬文化往来。青蛙房、1992
- 11) 宗田 一。渡来薬の文化誌。八坂書房、1993
- 12) 「テルメル効能書」巖々堂山本勘助、江戸末期（片桐棲龍堂漢方資料館所蔵）
- 13) 「巖々堂薬品広告（テルメルほか）」巖々堂山本勘助、江戸末期（早稲田大学附属図書館所蔵/文庫 10-08150）
- 14) 「フルイム弘方心得書」近江屋源造、江戸末期～明治初期（西尾市岩瀬文庫所蔵/函 162 号 107）
- 15) 中川五郎左衛門。江戸買物独案内。江戸、山城屋佐兵衛ほか、1824
- 16) 「浪花流行名高妙薬見合鏡」1850（武田科学振興財団杏雨書屋所蔵/杏 7542）
- 17) 小泉栄次郎。売薬製剤備考。英蘭堂、1895、p.396
- 18) 吉江集画堂地籍地図編輯部（編纂）、宮本又郎（監修）。地籍台帳・地籍地図（大阪）。柏書房、1911、第 2 巻、第 6 巻
- 19) 青木允夫、小山みか子。くすり看板（収蔵資料集）。内藤記念くすり博物館、1986。p. 25

- 20) 大阪市民局. 大阪の町名 その歴史 (上巻). 大阪市民局, 1990, p. 50
- 21) ゼンリン住宅地図大阪中央区 (2014). ゼンリン, 2014, p. 26
- 22) 豊田 実. ウルユスの語源について, 語学畑の産物. 富山房, 1938, p. 41-50
- 23) 酒井シヅ. カタカナ売薬の嚆矢. クリニシアン. 1998 : 467 : 4-7
- 24) 道氏 (訳), 桂川甫周ほか (校). 和蘭字彙. 山城屋佐兵衛, 1855-8. 早稲田大学. 古典籍総合データベース. http://www.wul.waseda.ac.jp/kotenseki/html/ho10/ho10_00379/index.html (accessed 5 Aug 2015)
- 25) 熊 秀英, 森島中良. 蛮語箋. 群玉堂, 1798. 早稲田大学. 古典籍総合データベース. http://www.wul.waseda.ac.jp/kotenseki/html/bunko08/bunko08_c0516/index.html (accessed 5 Aug 2015)
- 26) 服部 昭. 印籠と薬. 風詠社, 1910, p. 145-66
- 27) 「ホルトス効能書」江戸時代末期 (内藤記念くすり博物館蔵/E00432)
- 28) 「ウルユス効能書」江戸時代末期 (内藤記念くすり博物館蔵/K00802)

Summary

Holtos is a medicine that was patented by Kan-sei-do, a pharmacy in Osaka, and sold as a Western medicine from the late Edo era to the Meiji era. It is similar to the patented medicine Uluus, which sold well using the katakana brand name. This article introduces HOLTOS products marketed beginning in the late Edo era and makes a comparative study with Uluus products.

The features of Holtos include more indications of what the drug can be used to treat in order to emphasize its versatility. There was also a slight increase in size of the tablet sold at the same price as Uluus, and other improvements such as embossing the name "Holtos" on the surface of the tablet.

These reasons lead to the conclusion that Holtos was a patented medicine that imitated Uluus. Furthermore, it has been confirmed that strategic measures were taken by Holtos to outlast competition in the market.

薬史学雑誌投稿規定

(2013.12月改訂)

1. **投稿者の資格**：原則として筆頭著者は本会会員であること。会員外の場合は、編集委員会の承認を経て掲載することがある。
2. **著作権**：本誌に掲載された論文の著作権は日本薬史学会に属する。
3. **原稿の種類**：原稿は医薬の歴史、およびそれに関連のある領域のもので、個人情報の保護に配慮されたものとする。ただし他の雑誌など（国内・国外を問わない）に発表したもの、または投稿中のものは受け付けない。
 - a. **原著**：著者が医薬の歴史に関して新知見を得たもの、医薬に関係した人、所、事跡等に関する論考等で和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷り上がり8ページ（英文も8ページ）を基準とする。
 - b. **総説**：原則として編集委員会から執筆を依頼する。一般会員各位からの寄稿を歓迎するがその際はあらかじめ事務局に連絡すること。刷り上がり8ページを基準とする。
 - c. **研究ノート**：原著にくらべ簡単なもので、断片的あるいは未完の研究報告でもよい。和文・英文どちらでもよい。図版を含む刷り上がり4ページを基準とする。
 - d. **資料**：医薬に関する資料、関係外国文献の翻訳などで和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷り上がり6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
 - e. **記事**：見学、紀行、内外ニュースなど会員の寄稿を歓迎する。刷り上がり2ページを基準とする。
4. **原稿の作成**：
 - a. **和文原稿**：和文原稿は、ワードプロセッサ（A4、12ポイント、横書35字×30行）または400字詰原稿用紙によるものとする。平かな混じり横書きとし、かなづかいは現代かなづかいを用い、MS明朝体または楷書体を使用する。JIS第2水準までの漢字以外の文字については、別途、著者に相談して処理する。
 - b. **英文原稿**：英文原稿は、A4版の用紙を用い、原則として、1行約65字、1頁に25行、ダブルスペース（1行おき）で印刷すること。英文原稿は、あらかじめ英語を母語とする人、またはこれに準ずる人に校閲を受けておくこと。
 - c. **原稿の体裁**：すべての原稿には、和文で連絡著者名と連絡先の住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスおよび別冊請求先を記載したカバーレターを添付すること。また特別掲載を希望する場合はその旨を朱記すること。

原稿の第1ページには、論文表題、著者名、所属、所在地を和文および英文併記で記載する。雑録を除く原稿の第2ページには、簡潔な英文要旨（250語程度）およびその対訳の和文要旨（300字程度）ならびにタイトル・要旨から選択した5語以内のキーワードを和文・英文で作成し記載すること。

第3ページ以後は本文とし、原則として、緒論、方法、結果、考察、結論、謝辞、文献の順に記すこと。
 - d. **参考文献**：基本として、医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）統一投稿規定（2010年改訂版）（http://www.honyakucenter.jp/usefulinfo/pdf/uniform_requirements2010.pdf）のスタイル（Vancouver style）に準拠する。本文中に参考とした文献などは、引用順に通し番号を付し、論文末尾に次の要領で一覧

にして表示すること。著者名が6名を超える場合は、筆頭6名を記し、あとは「他」又は「, et al.」と記載する。

(1) **雑誌の例示**：著者名. 題名. 雑誌名. 年次. 巻(号)・ページの順に記す。なおページ数は始まりと終わりを示すが、最終ページは最初ページ数と重複しない数字のみを示す。電子雑誌などで、ページのない場合は、記事番号などを記述する。雑誌名の略名は、Index Medicus に準ずる。

- 1) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 日本の薬系大学における「ドライラボ」の過去・現在と今後の課題. 薬史学雑誌. 2012; 47(1): 67-89
- 2) Podolsky SH, Greene JA. A historical perspective of pharmaceutical promotion and physician education. *JAMA*. 2008; 300 (7): 831-3. doi: 10.1001/jama.300.7.831.
- 3) Okuda J, Noro Y, Ito S. Les pots de médicament de Yakushi Bouddha (Bouddha de la Guérison) au Japon. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2005; LIII(No. 345): 7-32

(2) **単行本の例示**：著者名. 題名. (編者名). 書名. (外国のみ) 発行地, 発行所, 年次, 該当ページを記す。

- 1) 西川 隆. くすりの社会誌：人物と時事で読む 33 誌. 薬事日報社, 2010. p. 119-27
- 2) 奥田 潤. くすりの歴史；日本の薬学；薬師如来像とその薬壺への祈り. In: 湯之上 隆, 久木田直江 (編). くすりの小箱, 南山堂, 2011. p. 2-27; p. 30-41; p. 144-56
- 3) Harrison BR. Risks of handling cytotoxic drugs. In: *The Chemotherapy Source Book*. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 566-80

(3) **電子図書の例示**：著者名, ウェブページの題名, ウェブサイトの名称, 更新日付け, (媒体表示), 入手先, アクセス日. ブログの場合はブログ名と更新日付けを入れることが望ましい。

- 1) Belar C. Models and concepts. In: Lewelyn S, Kennedy P, editors. *Handbook clinical health psychology*. New Jersey: Wiley Inter Science. 2004. p. 7-19
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/summary/109870615/SUMMARY>. doi: 10.1002/0470013389.ch2 (accessed 10 Oct 2005)

(4) **「新聞」, 「ホームページ」の例示**：発行日・アクセス日を記載する。

- 1) 川瀬 清. 日本薬史学会創立 50 年に思う—その歴史・創立当初と薬史学—. 薬事日報, 2010.7.5. p. 10-1
- 2) 厚生労働省. 治験ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html> (accessed 10 Oct 2012)

5. 原稿の送り先：

a. **e-mail による投稿**：下記に送る。

e-mail : yaku-shi@capj.or.jp

本文は Word ファイル, 表は Word ファイルまたは Excel ファイル, 図・写真は JPG ファイルにて作成すること。

b. **手書き原稿による投稿**：本原稿 1 部, コピー 2 部を下記宛に書留で送ること。

113-0032 東京都文京区弥生 2-4-16, (財)学会誌刊行センター内, 日本薬史学会

封筒の表に「薬史学雑誌原稿」と朱書すること。到着と同時に投稿者にその旨通知する。なお、原稿を収載した CD-R や USB スティックを添付することが望ましい。

6. **原稿の採否**：投稿にあたって著者は原稿の区分を指定できるが、最終的な採否および区分は、編集

委員会が決定する。採用が決定された原稿は、原稿到着日を受理日とする。原著、総説、研究ノートについては、編集委員会が複数の審査者に査読を依頼する。すべての原稿について、修正を求めることがある。修正を必要とする原稿の再提出が、通知を受けてから3か月以後になったときは、新規投稿受付として扱われる。また、編集技術上必要があるときは原稿の体裁を変更することがある。

7. **正誤訂正**：著者校正を1回行う。著者校正は印刷上の誤植を訂正するに留め、原稿の改変や、その他の組み替えは認めない。論文出版後著者が誤植を発見したときは、発行1か月以内に通知されたい。

8. **特別掲載論文**：投稿者が特に発表を急ぐ場合は、特別掲載論文としての取扱いを申請することができる。この場合は印刷代実費を申し受ける。

9. **投稿料、別刷料および図版料**：

特別掲載論文以外の投稿論文は、次の各条項によって個別に計算する。

(1)原稿の種類が、原著かその他（総説・史料・ノート・雑録など）のいずれか

(2)原稿の刷り上がりの長さが基準以内か、それを超えているか

(3)e-mail添付のWordファイル、またはCD-RやUSBスティックなどの電子媒体の添付があるか否か

(4)請求金額の基準（1ページ当たりの単価）例示

(5)図表などの写真製版料、別冊印刷・製本料については、別に実費を申し受ける。別冊の希望部数については、投稿の際に申し込むこと。

1ページ当たりの単価（円）

論文の種類	刷上がりページ	電子媒体なし		電子媒体あり	
		(和文)	(英文)	(和文)	(英文)
原著	6ページまで	3,000	3,500	3,000	3,500
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500
その他	6ページまで	1,500	2,000	1,500	2,000
	超過分	5,000	5,500	4,000	4,500

10. **発行期日**：原則として年2回、6月30日（原稿締切：3月15日）と12月30日（原稿締切：9月15日）を発行日とし、発行日の時点で未掲載の投稿原稿が滞積している場合は、その中間の時期に1回限り増刊発行することがある。

11. この規定は、第49巻第2号（2014）より実施する。

第1版	10(1)	1975.4
第2版	23(1)	1985.4
第3版	25(1)	1990.4
第4版	26(1)	1991.4
第5版	30(1)	1995.4
第6版	38(1)	2003.4
第7版	49(2)	2014.12

査読者（敬称略）

薬史学雑誌 50 巻 2 号

荒木二夫, 海保房夫, 河村典久, 小清水敏昌, 佐々木陽平, 砂金信義, 関川 彬, 詫間浩樹, 成田研一, 西川 隆, 服部 昭, 前田光子, 牧野利明, 松本和男, Wolfgang Michel, 森本和滋

正誤訂正について

本誌 50 巻 1 号 : 70 ページ「表 5 新医薬品と新医療機器の公表範囲」において、「2 新医療機器（部会審議品目）」のうち、「2）添付資料概要（STED）」の「臨床試験の試験成績」の下に、「リスク分析」と「製造に関する情報」の言葉を追記。

編集後記

本号では、原著 9 編を収載できました。論文をお寄せ戴きました諸先生にはお礼申し上げます。編集委員長として格調高い「薬史学雑誌」を毎号お届けできますことを誇りに思っています。これも歴史ある本学会会員各位のご精進による論文の投稿と、査読者をはじめとする関係者一同のご努力の賜物と感謝しております。

そこで本誌の評価をさらに高めるために行っている「査読制度」についてお知らせしますと、査読者 2 名による査読を正式に導入したのは、平成 25 年（2013）6 月 30 日発刊の第 47 第 1 号からです。スタート当初は、投稿論文に関する分野の査読者の選定には大変苦勞し、また手探り状態でしたので、内心は軌道に乗るのかと不安に襲われたものです。お蔭様で今日では査読制度は順調に推移していると考えていますが、まだ改善すべき点も残されていると思います。

言うまでもありませんが、本誌で行われている査読制度の目的は、本学会の所属会員のうち、専攻・研究分野の専門家（あるいは研究者）による投稿論文の批判的評価です。

これにより本誌に掲載された論文と本誌への評価が一層高まることを期待しています。

現在、2 名の査読者は主に編集委員長が選定していますが、投稿論文の著者が投稿時に申し出により適切な査読者を指定できるような対応も行っています。同時に査読者にも査読を断ることを認めています。

編集委員会が査読者に求めている役割は、投稿論文を評価するコメントの作成を通じて、①投稿論文に掲載するのが適切であるか否かを編集委員長に提言すること、②査読期限（2 週間）を守ること、③投稿論文に偏見のあるいは侮蔑的なコメントをしないことなどです。また、査読に関する透明性を確保すると同時に、査読者に謝意を込めて毎号査読者名を掲載していますが、1 論文 2 名の査読結果が極端に分かれた場合の取り扱いなど、難しい課題も残されています。その裁定は編集委員長が行っています。

査読制度に関する編集委員会および同委員長の基本的な姿勢をお知らせする異例の編集後記となりました。ご容赦ください。（西川 隆）

日本薬史学会編集委員会

委員長：西川 隆

委員：荒木二夫, 小清水敏昌, 砂金信義, YONGUE Julia

平成 27 年（2015）12 月 25 日 印刷 平成 27 年 12 月 31 日 発行

編集人：日本薬史学会 西川 隆

発行人：日本薬史学会 津谷 喜一郎

製作・学会事務局：東京都文京区弥生 2-4-16 一般財団法人学会誌刊行センター

TEL : 03-3817-5821 FAX : 03-3817-5830

URL : //yakushi.umin.jp/ E-mail : yaku-shi@capj.or.jp

印刷所：東京都荒川区西尾久 7-12-16 創文印刷工業株式会社