

THE JAPANESE JOURNAL FOR  
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 49, No. 2.

2014

—目 次—

総会講演

ICHの歴史—ICHの形成にたどるわが国医薬品の国際展開—……………黒川 達夫……165

柴田フォーラム

「薬師如来像の薬壺」の研究から私が学び得たもの……………奥田 潤……171

原 著

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）に掲載のワレリアナオイル  
（本邦産纈草油）について……………柳沢 清久……176

近代日本医薬品包装史 2 江戸から明治へ 薬の販売単位……………服部 昭……190

資 料

日本における抗癌剤開発とガイドラインの歴史……………前田 英紀, 黒川 達夫……196

米国における血漿分画製剤規制関連制度の歴史……………福澤 学, 津谷喜一郎……205

記 事

八戸歴史散歩—安藤昌益見聞記—……………煙山 信夫……214

第19回日独シンポジウム参加報告……………田中 玉美……217

日本薬史学会年会特別講演・年会講演要旨

ボタニカルアートから見た薬の歴史……………正山 征洋……226

北部九州出身の二人の医学者：賀来飛霞（本草学）と林洞海（薬理学）……………佐藤 裕……228

日本薬史学会 2014（平成26）年会講演要旨……………219

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/>



The JAPANESE JOURNAL FOR HISTORY  
OF PHARMACY, Vol. 49, No. 2 (2014)

CONTENTS

Plenary Lecture

- Tatsuo Kurokawa** : A Historical Review on International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and Internationalization of Japan's New Drugs Development and Regulation ..... 165

Shibata Forum

- Jun Okuda** : Studies on Yakushi Buddha and Its Medicinal Container..... 171

Original

- Kiyohisa Yanagisawa** : Transitions of Psychotropic Drugs in the Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 14) Transitions in the Standards and Test Methods of Valerian Root in the Deutsches Arzneibuch (DAB) and Comparison between the USP, BP, EP and JP, and Oleum Valerianae (Japan Kesso oil) Listed in DAB6 (1926) ..... 176

- Akira Hattori** : History of Pharmaceutical Packaging in Modern Japan II —Package Size of Pharmaceuticals— ..... 190

Historical Material

- Hideki Maeda and Tatsuo Kurokawa** : The History of Developing Anticancer Drugs and Their Evaluation Guidelines in Japan ..... 196

- Manabu Fukuzawa and Kiichiro Tsutani** : The History of Regulatory System for Plasma Fractionation Products in the United States ..... 205

Report

- Nobuo Kemuyama** : A Historical Walk in Hachinohe—Research on Andou Shoueki— ..... 214

- Tamami Tanaka** : Report of the 19th Japanese-German Symposium ..... 217

## 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

ICH の歴史\*<sup>1</sup>

## —ICH の形成にたどるわが国医薬品の国際展開—

黒川 達夫\*<sup>2</sup>A Historical Review on International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and Internationalization of Japan's New Drugs Development and Regulation\*<sup>1</sup>Tatsuo Kurokawa\*<sup>2</sup>

## はじめに

第1回 ICH<sup>注</sup>会合は1991年11月ブリュッセルで開催された。以来20年以上にわたり、医薬品承認申請資料の作成や安全対策、申請資料制作方法などに関する基本的かつ国際的な会議体として機能し続け、それらに関する国際的なガイドライン制定やメンテナンスに無くてはならない存在となっている。しかし ICH 構想が議論され始めた1989~90年の、制度設計の段階ではどうだったのだろうか。それぞれ目の前の課題解決に精一杯で、四半世紀にわたり運用しようなどという視点は見られなかったように思われる。国際間のコミュニケーション手段もテレックスやファクスが主体で、インターネットやメールも無く、半年に1回の会合とそれに向けた草案、修正を載せたファクスが飛び交い、ノートパソコンではなくワードプロセッサという単能機とフロッピーディスクが頼りという時代であった。しかしそのような、現代では想像も難しい国際間協議という困難さが、逆に考える時間を許し、手間を掛けた制度の作り込みや経験の注入を可能にしたと思う。貴重な面対交渉の機会とその場の緊張感などは正に隔世の感がある。20年以上の耐用年数を持つ骨太の構造は、ICH の準備段階から第3回までに確立された。本稿では、発足の準備段階から安定な運用確立までの時期に絞り、医薬品をめぐる国際経済的な軋轢や WHO の存在と貢献、メンバーの事情などについて考えることとする。また、ICH に盛り込まれた科学技術を基盤としたガイドライン策定の仕組みやそれを支える ICH の組織、思想は何か。なぜそうなったか。このような視点から ICH そのものとともに、反射的にわが国の医薬品開発の歴史や展開、行政の工夫と対応、全国各地域の政策的な努力と相互の立ち位置などを試論することとする。将来のこの領域の発展にわずかでも資することがあれば幸いである。

## 1980年代：ICH に先立つ時代背景

## (1) 医薬品の経済的な重要性

医薬品はその生命関連製品という特色にかくれ、経済的な規模の大きさや国際性豊かな商品という面は、社会的に見るとあまり目立たないように思われる。このイメージ醸成には、医療用医薬品の広告が専門家向けに限られていることなども影響しているかもしれない。しかしその医薬品が、やや唐突に「大きな経済的影響力のある国際商品」としてその実力

\*<sup>1</sup> 本稿は2014(平成26)年4月19日、日本薬史学会(東京大学大学院薬学系総合研究棟講堂)で行われた講演の要旨を加筆、訂正したものである。

\*<sup>2</sup> 慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座教授 *Division of Drug Development and Regulatory Science, Faculty of Pharmacy, Keio University*. 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512.

注 ICH は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議の略称

に沿って注目され始めたのは、1980年代の前半、1982年頃と思われる。1981～82年頃を中心に世界を覆った世界同時不況は、米国、欧州などの先進諸国に深刻な失業問題をもたらした。国際貿易をめぐる2国間や国際機関などで経済活性化に向けた障壁撤廃を中心とする議論や努力が行われ、その過程で医薬品の国際商品としての性格や、高度科学技術集積製品（ハイテク製品）としての優れた経済的素質に注目が集まったのだ。例えば1982年のヴェルサイユ・サミットでは、科学技術振興が国際的な経済活性化の観点から取り上げられ、高速増殖炉や人工衛星技術などと並び、難病克服のための新薬開発や国際共同研究などが議論されている。またOECDの科学技術政策委員会（CSTP）などでも、世界経済活性化の原動力としてLSI（半導体高度集積回路）などに加え、医薬品に関する貿易障壁の分析や撤廃について議論されている。

#### (2) わが国医薬品産業の国際化

85年当時のわが国医療用医薬品生産額は3兆3800億円、91年には4兆8100億円程度であり、いずれも世界の医薬品市場の約20%前後を占めている。現在の2倍以上の市場占有率である。また世界の医薬品市場で見ると、ICH発足当時の91年では日・米・欧3地域で世界市場全体の74%を占めていた。医薬品は、主として先進国で生産され消費される財であった。国外から見れば、わが国は医薬品承認申請審査手法および資料構成、さらに臨床開発関連サイエンス（治験など）において独自の方法を保持展開している、閉ざされた大市場と見えたように思う。

逆にわが国から見ると、外国市場はどう見えたのだろうか。部分的な資料による推察であるが、米国で1960年代から80年代の30年間に上市された日本オリジンの医薬品は30成分（NMEs）である。そのうち20成分は80年代に入っているものと思われた。代表的なものとしてはセファゾリンやラタモキシフ、アミカシンなどを代表とする抗菌剤が挙げられる。これにジルチアゼムなどの循環器用剤、ファモチジンやウルソデスオキシコール酸などの消化器用剤が続く。1984年頃までは全てライセンスであり、合弁会社や子会社の形態が見られたのはその後のことになる。国内市場は世界の20%相当と十分に大きく、また十分成長性に富んでいた。実際に企業活動として先進国相手に乗り出す国際化は、それこそ黎明期であったように思える。

#### (3) 日・米 MOSS 協議

OECDの動きにやや遅れ、1985年からスタートした日・米 MOSS（Market Oriented Sector Selective）協議は、ロン・ヤスの協調関係の下、わが国の一層の市場開放、すなわち米国製品の流通促進、貿易障壁の撤廃などを目的とする強力な政治的動きとなった。取り上げられた製品群は、医薬品および医療用具、テレコミュニケーション、電子機器、および林産物であり、いずれも米国が競争力を持ち、日本がさらに輸入増加できるとされた分野である。MOSS協議では、米国で製造された財が生産者の手を離れ、最終的に日本の消費者に届けられるまでの全プロセスを見直し、障壁を撤廃するという斬新なアプローチが取られた。医薬品承認制度やその運用について、主として経済的な観点、とくに貿易障壁撤廃の見地から検討が加えられ、審査時間タイムクロック制度の導入、外国で行われた臨床試験データの受け入れ基準設定や審査過程の透明化が進められることになった。この動きを追うようにECからもほぼ同等の取り扱いが求められ、日・EC専門家レベル会合などが開催されている。

#### (4) 世界保健機関（WHO）の役割

読者は、医薬品の話でありながら、国際的な専門機関である世界保健機関について言及がないことに疑問を持たれるかもしれない。筆者自身、1980年から2年間WHOに派遣されるまでは、こういうハーモナイゼーションの領域も含め、全て保健衛生に関連する仕事はWHOが行っているのではないかと思っていた。しかしWHOはこのような新薬開発や試験研究データのハーモナイゼーションなどの問題はあまり扱っていない。WHO自身でそう言い切ることはないものの、WHOの限りある予算や人材などの現状から、仕事の優先順位は先進諸国でなく、開発途上国の保健衛生状態の向上におかれることになる。「自分たちで適切な公衆衛生サービスを維持できる国々は、是非自分たちでやっていただきたい」となるのである。これは1978年9月開催されたWHO・UNICEF共催のアルマ・アタ宣言や、プライマリーヘルスケア推進に向けたHealth for All by the year 2000の考え方、これに則り策定されたWHO必須医薬品リストなどに現れている。WHOの活動は、先進工業国に対してはこの面への経済社会的な協力や直接的な支援を求めるものであった。しかし後述するように、WHOで蓄積された“160以上の様々な利害を持った国々からなる大きな組織で、苦勞して意見を纏め政策やプロジェクトを形成していくノウハウ”は、別な形でICHの形成に役立つことになる。

図1は、第1回ICHに至るまでの、医薬品市場の開放に関し承認申請制度、臨床試験データの受け入れなどを扱った

国際的なフォーラムを概観したもので、医薬品の国際的な流通に関して多数の議論や交渉の場があったことが分かる。

(5) 経済的動機による国際ハーモナイゼーション推進の限界

図1にあるような80年代を通して試みられた承認審査制度や申請データの国際ハーモナイゼーションへの努力は、ほぼ例外なく貿易障壁撤廃や経済活性化などの動機と価値観で進められるものであった。医薬品を取り巻く保健衛生状況や制度への配慮や、医学・薬学的な見方をそこに求めることは困難で、金額や数量、時間的な目標を定め、それを受け入れるか否か、という国際交渉が一般的なものであった。当時の官公庁における交渉窓口が外務省、通商産業省などであり、また厚生省では大臣官房国際課という、いわば実際に医薬品を扱うのではなく、国際問題や国際貿易、また主として調整を任務とする機関だったこと、また米国側窓口も商務省や通商代表部という経済官庁であったことも影響しているように思われる。1987～88年頃、医薬品規制担当者の間には、新薬製造承認申請データの相互受け入れやデータ作成に関するハーモナイゼーションは、医学・薬学的な事情を踏まえて議論していかなければその安全性や有効性は確保できない、という危機感が生まれ始めていた。FDAやEC(Commission of European Communities)第3総局(医薬品担当)など、当時医薬品規制に関わっていた諸外国の規制当局も、同じような懸念を抱いていたことは、ICHが始まって早々相互で改めて確認するところとなった。

(6) 単一な場で、かつ科学技術的見方を基盤としたハーモナイゼーション推進

図1から推察できるように、当時のフォーラムの数は極めて多く、また相互に似たような問題を扱い、さらに重複も希でなかった。これらは少しずつ異なる結果の羅列になりやすく、また整合性にリスクをもたらす使いにくいものであった。さらに人的・財政的リソースに恵まれていない当時のわが国にとって、これらの会議全てに適切に対応することは大きな負担となっていた。これらの背景から、保健衛生面に責任を持てる関係者による単一の調整機能体・会議体の確立が求められることとなった。足に合わない靴を無理矢理履いているようなもので、進捗や仕上がりがなどいづれもあまりうまく行かない状態であり、何とか医薬品の製品特徴を踏まえた保健衛生問題を論じられる国際的な場が欲しい、それもそこに全

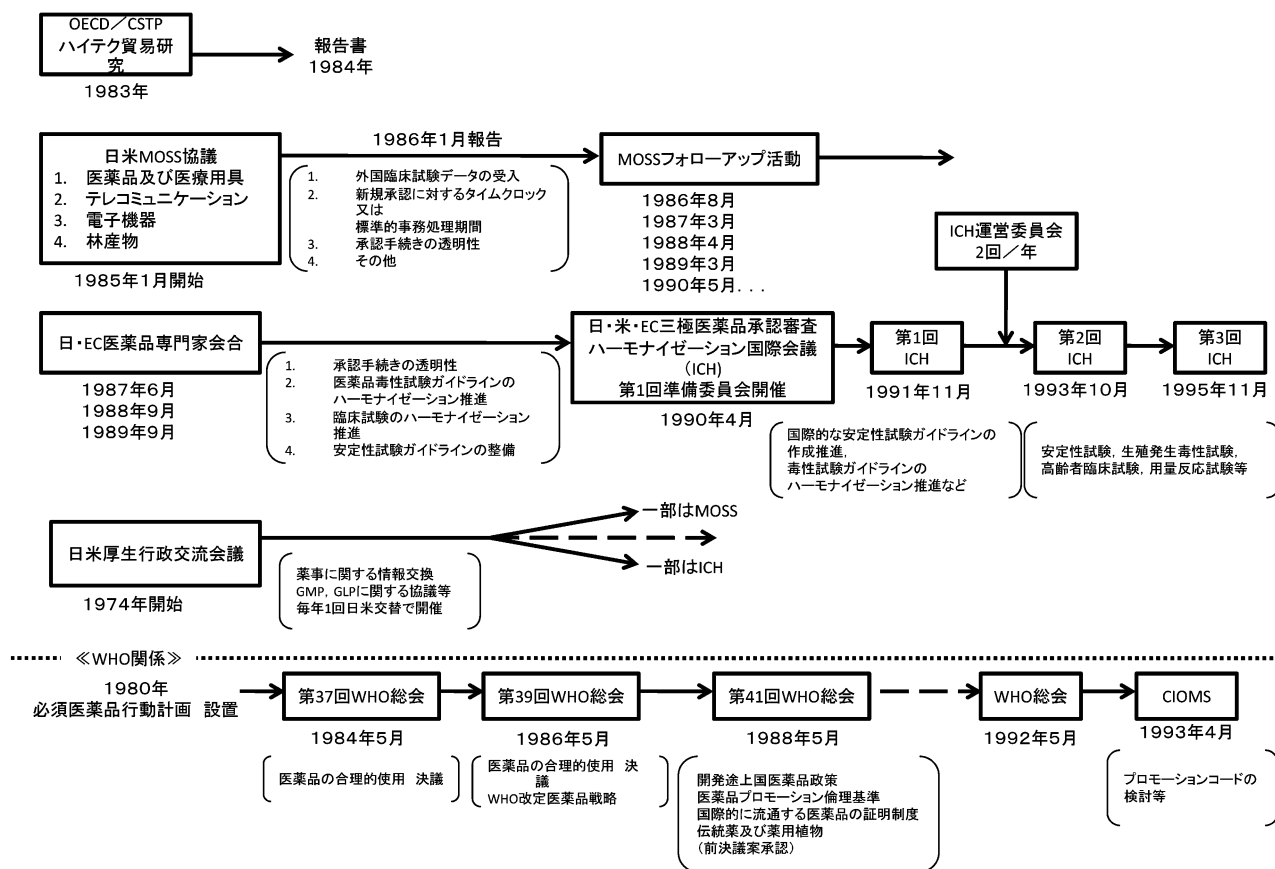


図1 医薬品等に関する1980年代の国際的な活動と展開 (国又は国際機関に関係するもの) 黒川 Dec. 2009

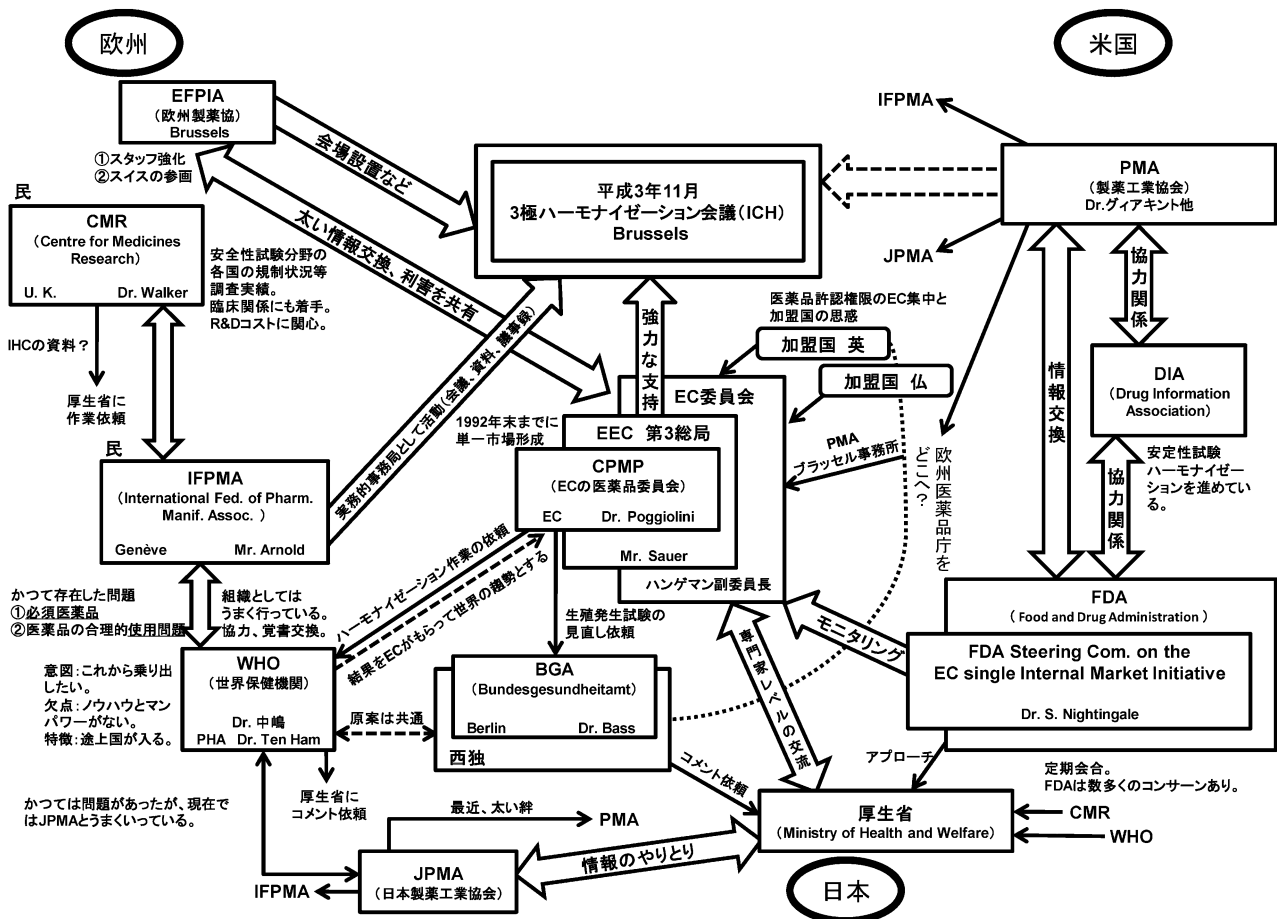


図2 国際機関等関係図

ての問題を集約して議論できる形で確立したい、ということになる。1991年頃の医薬品をめぐる国際的な相互関係を図2に示す。当時関係者にお示しして国際関係の現状やICHの意義を説明するために手書きで用意したもので、関係機関の名称や主たるオピニオンリーダー（筆者が指導を仰いだ先達たち）が紹介されている。ICHはこれらの要素の一つの会議体で扱おうという、画期的かつ野心的なプランであった。

(7) 1980年代の国際的なコミュニケーションの困難さ

さて、現代の視点で振り返ると10年間には動きが遅いと感じられると思う。しかし1980年代といえはまだテレックスの時代であり、ようやく国際ファクスが使われはじめたころである。主なやりとりは国際郵便であり、米国とのコミュニケーションに最短でも1回約1週間を要していた。インターネットの登場は1995年、電子メールの一般化などはさらに1997年頃まで待たなければならない。そのような状況で多数の関係者の意見を纏めることは手間と努力を要する作業であった。

ICH: 医薬品規制に関する医学・薬学をベースとした国際的な規制ハーモナイゼーション

1989年秋、パリで開催されたWHO主催の「第5回国際薬事行政機関会議 (ICDRA)」および引き続いてブリュッセルで開催された「第3回日・EC医薬品専門家会合」の際、欧州サイドより、科学技術を担当する国や地域が中心的役割を負って進める国際ハーモナイゼーション会議体の構想が伝えられ、各国に持ち帰られ、年明け90年4月に準備会合が持たれることとなった。

(1) ICHは少数メンバーで構成

医薬品の研究開発は、当時においても高度な医学・薬学の研究基盤や莫大な投資を担える経済環境が必要であり、世界に新薬を送り出す国や地域は日本、米国、ECメンバー国、スイスなどに限られていた。また巨額の研究投資や開発時間を回収するため、市場は大きくかつ国際的なものが必要であった。これは逆に、比較的少数の関係者間のハーモナイゼーション実現で、実質地球規模の医薬品研究開発ならびに上市の効率化が実現できることを示唆していた。少数の国々や地域の間でのハーモナイゼーションを進めようというこの1点から、話は急速に現実味を帯びたものとなる。

#### (2) ICH 準備会合の開催

ICH は、第1回 ICH 準備会合の前段階では民間色の強い1回限りの国際会議とし、そこに政府や EC の代表が参加する形が考えられていたとのことである。しかし次第に EC、日本の厚生省と米国 FDA も主催者として取り込んだ形の会合として想定されていた模様である。このころ EC 委員会は、1992 年末を期限とする単一市場形成のため、新薬承認審査システムの域内ハーモナイゼーションに向けた作業を行っていた。この EC のハーモナイゼーションの努力を域内に止どめず、新医薬品の研究開発の中心である日本と米国に働きかけ、3 極同時に展開するハーモナイゼーションを推進できればと考えていた様子である。

#### (3) ICH に独自の性格と形式を与えた第1回 ICH 準備会合

1990 年 4 月、ブリュッセルの EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industry Associations) 本部で第1回準備会合が開催された。同会合は EC 委員会第三総局医薬品課、FDA 生物学的製剤評価研究センター、日本製薬工業協会、EFPIA、PMA (現在の PhRMA)、IFPMA、厚生省薬務局審査第一課代表が参加し、ICH の骨格について検討が行われた。この準備委員会での議論は、その後の ICH に内外への十分な透明性と議論のためのしっかりした土台を与えることとなった。ICH の成果を広く世界に知らせるため、3 極の官民のほかに WHO、EFTA (欧州自由貿易連合)、カナダをオブザーバーに迎えることが決められた。また ICH は全体会議と分科会をもつ 2~3 日間の会議とすること、ICH で取り上げられるべき検討課題候補を専門的に掘り下げ、準備委員会に勧告するため、品質、安全性、有効性について、それぞれ 3 極の産官学専門家からなる専門家委員会を設置することなどが決められた。また ICH を成功に導くためには日本の積極的な参加が必要であることが確認され、英語に加え日本語が会議公式言語として取り上げられた。

#### (4) 国際ハーモナイゼーション推進の意義についての議論

第2回準備委員会は、1989 年 10 月東京で開催され、ICH の位置付けについて突っ込んだ政策議論が行われた。「ハーモナイゼーション推進は、今日なお優れた医薬品の登場を待つ患者や国民の保健衛生上の利益を第一としてなされること」、また「ハーモナイゼーションは、医薬品の有効性・安全性を確保するという行政上の義務について妥協するものではないこと」が確認されている。また ICH を継続的に開催し、成果を積み上げて行くことが確認された。会議資料は①問題点、ターゲットの同定、②問題解決のプロセス、③勧告などから構成されることが決められた。現在 ICH で取られている「ステップ」の考え方、すなわち①問題を同定し、②専門家らによる議論とリコメンデーション、③検討結果の運営委員会での吟味と承認、④メンバー各国・地域での議論、そのフィードバックと最終的調整、⑤実施、の 5 つのステップである。これは永年多国間協議に苦心してきた WHO が、多数の関係者からなる問題を取り上げ、プロジェクトなどを造り込む際に用いられていた議論積み上げの方法と考え方がその基礎になっている。前節 (4) で述べた WHO の考え方はここでも生きているのである。

#### (5) ICH の名称確立と第1回 ICH

事務局をつとめた IFPMA から、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) という名称が提案され、使用されることになる。

準備委員会はその後 1991 年 1 月、4 月の 2 回開催され、都合 4 回の準備会合の後、ブリュッセルでの第1回 ICH となる。強調されるべきことは、第1回 ICH の開催までにすでに ICH を欧米日の 1 サイクル分以上の努力が積み上げられていたことである。91 年 11 月に開催された第1回 ICH は、それまで行われた水面下の努力、持続する意志の「その時点のウインドウ」であったことが分かる。

#### わが国の医薬品開発に与えた影響

ここで ICH が発足し、成果を挙げていた 1990 年前半の時点のわが国の状況を振り返って見る。当時の ICH 担当者が



常に医薬品に関する国際問題全般を見わたし、貿易摩擦や輸入促進への動きなどを踏まえてICHを進めていたとは到底考えられない。図2は、いわば第1回ICHに先立つ1991年春頃の「医薬品をめぐる国際的な様子」であるが、全ての動きに目配りしていたとはとても考えられない。毎日ワシントンやブリュッセルから飛び込んでくるファクスに追われ、ときおり外務省から回されてくる日米構造協議やMOSSフォローアップの対処方針を考え、研究班の維持や国内専門家グループからの準備進捗状況に一喜一憂していた毎日であった。GCPや統計解析手法など、まず目の前に欧米のお手本があり、では日本はどうでしょうか、ということで、とにかく必死に努力を重ねる日々であった。また日本製薬工業協会のチームや医薬品食品衛生研究所の薬品部、生物医薬品部などを中心とした科学者集団の積極的な参画が大きな推進力となったことは言うまでもない。それぞれ持てるリソースを持ち寄り、ともかくわが国の医薬品開発環境の国際的な水準への到達に向けて頑張ったのである。

21世紀に入り、アダプティブアプローチやベイズ流の臨床開発組み立て、医薬品に関する各種データベースの整備と安全性対策強化など、大きな変化は現在も続いているが、若き皆様には与えられた機会、折角得たチャンスを活かし、課題に果敢に取り組まれることを望んで筆を置きたい。

「薬師如来像の薬壺」の研究から私が学び得たもの<sup>\*1</sup>奥 田 潤<sup>\*2~\*4</sup>Studies on Yakushi Buddha and Its Medicinal Container<sup>\*1</sup>Jun Okuda<sup>\*2~\*4</sup>

(Received September 11, 2014)

## 1. はじめに

紀元前 (B.C.) 5 世紀にインドで仏教が生まれた。インドの主として北東部で培われた仏教美術は、西暦のはじめ東方に向かい、アショカ王 (B.C.3 世紀) の援助を得て驚異的な速さで東洋の全域に伝播した。しかし、A.D.13 世紀にはイスラム教がインドへ侵入したため、そこでは仏教は衰微したが、B.C.2 世紀には、セイロンから南伝仏教としてビルマへ、A.D.12 世紀にはタイ、ラオスへ伝わった。一方、紀元 7 世紀にチベットへも伝わった。仏教は中国でさらに発展し、372 年に陸路を通して韓国へ、次いで韓国 (百濟) から 538 (一説には 552) 年に日本へ、中国からは海路を渡って 6 世紀に日本へ伝わったものと考えられている。

仏教の伝来と共に伝えられた仏像のうち、釈迦如来、阿弥陀如来、大日如来、薬師如来像<sup>注</sup>などは共に最高位の仏像である。如来の中でも、釈迦如来は仏教の教主である。それ故に仏像は常に釈迦如来像が基準となる。そして、阿弥陀如来は死に対する安心感を与える仏として西方極楽浄土を用い、そこで説法をしていることが早くからいわれていた。また、大日如来は密教の中心尊格として紹介された。現世利益的な性格の強い薬師如来は、中国、韓国では余り流行せず、日本で特に受容された。この仏像は、後述のごとく病気を治す力があるといわれ、一般信仰者も多く、研究者も多い。しかし、中国、韓国、日本の薬師如来像の持物で

ある薬器 (壺) についてはほとんど研究されていなかった。

2. 薬師如来とは<sup>1)</sup>

薬師如来の成立の時期や場所は明らかでないが、最近、清川氏は古代インドのパラモン教に出てくるヴァルナ神が司法の神で、多くの薬を持ち、寿命を延ばすことから薬師如来の原像ではないかと述べている。

筆者らはインドでの調査中、紀元前 1000 年頃ヒンドゥー教の神として信仰されたダンヴァンダリ神が 4 本の手のうち右手の 1 本に薬壺をもち、中にネクターという万能薬をもっていたので薬師如来の原像ではないかと考えている。薬師如来とは具名を薬師瑠璃光如来といい、東方浄瑠璃世界の教主である。薬師如来の経典は 2~3 世紀にインドで書かれたといわれる。その経典は一つであるが、中国では次の五つの漢訳があったと言われる。ただし 1, 2 は同じなので四訳とされる。

- 1) 東晋 (317-322 年) の帛層梨密多羅訳
  - 2) 薬師瑠璃光経 劉宋の慧簡訳 (457 年)
  - 3) 仏説薬師如来本願経 隋の達磨笈多 (615 年)
  - 4) 薬師瑠璃光如来本願功德経一卷 唐の玄奘訳 (650 年)
  - 5) 薬師瑠璃光七仏本願功德経二卷 唐の義浄訳 (707 年)
- 現在では 4 の唐の玄奘訳が広く知られ、5 の義浄訳は七仏薬師 (後述) の信仰の典拠として著名である。

この経典には、東方仏土の浄瑠璃の世界に住する薬師如

<sup>\*1</sup> 本稿は、2014 (平成 26) 年 8 月 2 日、第 7 回日本薬史学会・柴田フォーラム (金沢大学) で行われた講演の要旨である。

<sup>\*2</sup> 名城大学薬学部 Faculty of Pharmacy, Meijo University. 150 Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya, Aichi 468-8503.

<sup>\*3</sup> 名城大学名誉教授 Professor Emeritus of Meijo University.

<sup>\*4</sup> 日本薬史学会名誉会員 Honorary member of Japanese Society for History of Pharmacy.

<sup>注</sup> 薬師如来は具名を薬師瑠璃光王如来といい、東方浄瑠璃世界の教主とされる。薬師如来は梵語 (サンスクリット語) では Bhaisajyaguru, 英語では Buddha of Healing, 仏語では Bouddha de la Guérison と呼ばれる。また薬師瑠璃光王如来は梵語で Bhaisajyaguruviduryaprabha, 薬王菩薩は梵語で Bhaisajyaraja と呼ばれる。

来が、菩薩の時に発した十二大願の第六願に「諸根具足」、第七願に「除病安楽」を挙げ、現世利益的側面を強調している。

すなわち、様々な病苦のある者でもひとたび薬師如来の名号を聞くときは、諸根完具し、一切の病苦はなくなり、身心安楽となるというのである。

薬師如来の形像については、経典に明確な像容が説かれていないことから、通仏相のものもあった。通仏相とは、一般的に左手与願（願いを叶える）・右手施無畏（不安を除去する）の印相を持つといわれ、具体的には左手を垂下し掌を前方へ向け、右手を屈肘し掌を前方へ向け挙げる相をとっている。

薬師如来像の持ち物としては、国によって異なるが、何も持っていないか、中国、韓国の古い遺例では立像で左手または右手に鉢、錫杖、宝珠を持つものなどがあるが、日本では左手に薬壺をもつものが多い。上記本願経とは別に薬師如来念誦儀軌が不空（705～774）によって中国語に翻訳され、薬師如来像に薬器（壺）をもたせることが明らかになった。したがって9世紀頃から日本でも薬壺をもつ薬師如来像がつくられるようになった。

薬師如来像は、義浄の七仏薬師経にもあるように、脇侍としては、日光・月光菩薩像を配し薬師三尊像となり、十二神將を眷属とすることが多い。

### 3. 日本の薬師如来像の薬器（薬壺）

日本で現存している薬師如来の仏像で最も古いものは重要文化財（重文）で飛鳥時代、7世紀に作られた法隆寺（金堂）の薬師如来像（金銅製、薬壺はもっていない）が一説には607年といわれ、法輪寺（奈良）の薬師如来像（木造、薬壺はもっていない）がいずれも止利仏師一派の作と考えられる。したがって、薬師如来像は6世紀後半～7世紀初期に伝来したものと思われる。

上述のごとく薬師如来は現世利益的な性格が強いことから、日本では痘瘡などが蔓延した時、仏教伝来の当初から非常に積極的に造られたようで、古くから名品が豊富にある。奈良時代以前の薬師像は通仏相で持物はなく、ごく稀に宝珠をもつものもあるが、平安後期以降は薬壺を持つ例が多い。

また、薬師如来像の光背に七（六）仏薬師が刻まれることが多く薬壺を持つものも多いが、法隆寺・金堂（国宝）の薬師如来像などは、如来像も光背薬師も薬壺は持たない。

日本の薬師如来像がいつ薬壺をもつようになったかははっきりしないが、木造では913年につくられた醍醐寺の薬師如来本尊（国宝）を挙げる事が出来る。この薬師如

来像が持つ薬壺はいわゆる七果型といって壺のまわりに7つのくびれがあり、同様な薬壺は覚園寺、秋篠寺、妙光寺の薬師如来像も持つがこれらの薬壺の間の関係はよくわからない。

#### 1) 日本の薬師如来像（彫刻）の特長

日本の薬師如来像には次の3つの特長がある。

- ① 日本の薬師如来像は国宝14尊像（仏頭1を含める）を含め、重要文化財に登録された尊像は1997年7月現在264像と極めて多い。
- ② 材質としては中国、韓国の2国が金銅仏か石仏がほとんどであるのに対し、日本の薬師如来像は約250像のうち木造が91.2%、銅造が6.4%で、1.5%、鉄造は0.8%にすぎない。
- ③ そのうち薬壺を持つ薬師如来像は約200像が現存している。なお、国宝薬師如来14像のうち薬壺をもつものは、醍醐寺、法隆寺（西円堂、大講堂）、新薬師寺、神護寺、勝常寺、元興寺、仁和寺（旧北院、檀像）の8薬師如来像である。

7～9世紀の間に造像され薬壺を持っていなかった薬師如来像に、薬壺を鎌倉時代以降に後補としてつけたと思われる例もある。また、9世紀以降になってつくられた薬師如来像には薬壺を持たせる例が多くなった。日本の薬師如来像は木造が多く永年の保存によって傷みやすく、手指は新しく取り換えられ、同時に信仰の対照として薬壺が当初でなく後補として取り付けられたものも多い。

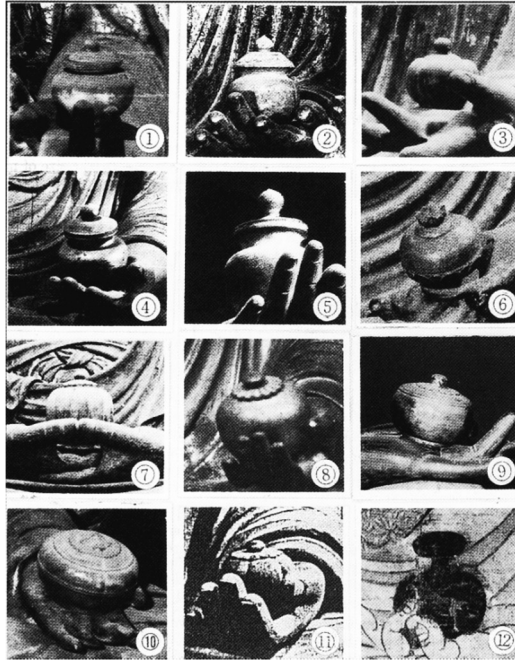
一般仏教美術家は薬師如来像そのものの法量の測定には注意を払うが、持物である薬壺の大きさ、形を書き入れた調書は極めて少ない。

また、代表的な薬壺の写真を図1に示した。

#### 2) 薬師如来壁画・絵画

中国では敦煌莫高窟に薬師如来の壁画が多数存在しているが、日本の壁画としては法隆寺金堂第10号に焼損した薬師浄土変相図があるのみである。日本に残っている薬師如来絵画は重要文化財として6絵画があるが、5絵画はすべて薬壺をもっていて、その代表的な遺例は大きさから考えても櫻池院の絵画と考えられる。これらの絵画は薬師如来立像、坐像がもつ薬壺とは形が異なり長頸壺で首の部分が長い（図1の⑫）。

筆者が知る範囲では薬壺の中に薬物が入っていたという報告は後述の周防国分寺薬師如来像の薬壺以外聞かないので、薬壺は信仰的な意を含めて実用としての薬壺の形が生まれたものと思われる。



- 1 法隆寺 西円堂 (国宝), 奈良 後補
- 2 法隆寺 大講堂 (国宝), 奈良 不明
- 3 醍醐寺 (国宝), 京都 当初
- 4 新薬師寺 本堂 (国宝), 奈良 後補
- 5 神護寺 (国宝), 京都 後補
- 6 勝常寺 (国宝), 福島 当初
- 7 覚園寺 (重文), 神奈川 当初
- 8 横蔵寺 (重文), 岐阜 当初
- 9 黒石寺 (重文), 岩手 後補
- 10 勝楽寺 (重文), 和歌山 不明
- 11 秋篠寺 (重文), 奈良 当初
- 12 櫻池院 (重文) (絵画), 和歌山 当初

図 1 古い木像薬師如来像 (国宝・重文) の薬壺で種々の形状のもの

#### 4. 薬師如来像の薬壺内蔵物調査<sup>2-4)</sup>

平成9年11月、周防国分寺(山口県)の福山秀道住職および京都国立博物館伊東史朗氏よりの連絡で、同国分寺金堂改築のため本尊薬師如来像を移転させた折、薬師如来像の左手に安置されていた薬壺内に内蔵物があることがわかり、両氏よりその調査の依頼を受け薬壺およびその内蔵物の調査を行った。

##### 1) 周防国分寺および同寺薬師如来像の来歴および薬壺

同寺は山口県防府市国分寺町にあり、天平13(西暦741)年3月24日聖武天皇の勅願により建立されたと伝えられる。創建当初の本尊は釈迦如来像であったが奈良時代後期か平安初期に薬師如来像に変わったと言われている。この像は室町時代の火災で失われ、その後現在の薬師如来像が造られた。同像は藤原時代初期に造られた日光、月光菩薩を脇侍とし、十二神將を配する丈六(2m)の本尊である。

薬師如来像が左手にもつ木製の薬壺は高さ18cm、最大径約13cmであり、蓋および壺の表面は淡青色に着色され、その色は一部変色しはげ落ち、白色の下塗の顔料が露出している(図2)。薬壺の蓋と壺は約3cmの木釘2本を用い2方向から頸部で止めてあり、通常はあけられない。薬師如来像の左手には薬壺が丁度坐る程度のくぼみがあり、そこ



図 2 周防国分寺薬師如来像薬壺と内蔵物(元禄12(1699)年10月12日銘)

へ合うように薬壺の底にふくらみがつけられ接着剤で固定したような跡が見られる。蓋の裏および薬壺の内部は金箔がはってある。蓋の裏には「修補了(?)元禄十二巳卯戴十月十二日」と墨書してあり、内蔵物を納めた年と考えられる(図2)。なお、元禄12年は西暦1699年に相当する。

##### 2) 薬壺内蔵物

薬壺内蔵物は一辺約30cmのほぼ正方形の絹の布を折って作った三角布袋(30cm×33cm×41cm)の中に総量220gを入れて壺の中に納められ、袋の上には図2に示した木製の五輪塔が置かれていた。五輪塔は上から青(空)、

黒（風）、赤（火）、白（水）、黄（地）に着色され、四角な最下層の木部の底面には薬壺と同じ元禄十二年十月十二日の墨書がある。今回、その内蔵物のうち、17.2gを試料として周防国分寺より分与をうけ分析に供した。

光学顕微鏡、走査電子顕微鏡、蛍光X線元素分析装置などを用いて分析した結果、穀類5種、生薬5種、鉱物6種の存在が判明した。

ほぼ300年の間保存されていた内蔵物は生薬類の組織がとくに壊れ、薬塵が多くなっていたが、穀類の保存状態は極めてよく内蔵されていた。

同年秋、「諸国暴風雨により凶作となり、江戸の米穀不足につき、諸代官へ江戸廻米を命じた」と歴史書に記されている。したがって、病を癒し現世利益をもたらす薬師如来像の薬壺に米、大麦、小麦、大豆、小豆など、五穀を入れ豊作を祈願したものと考えられる。米はDNA分析の結果、当時常用されていた温帯性ジャポニカであることが判った。また、5種の穀物は発芽試験を行ったが発芽しなかった。

生薬類としては、石菖根、菖蒲根、丁子、人参、白檀などが見出された。

周防国分寺歴史資料目録によると、慶長14（1609）年すでに西大寺の高久が「豊心丹調合法」を周防国分寺へ伝えたという記録がある。「豊心丹」の処方には、丁子、白檀、人参など15種が入っており、この3種の生薬は周防国分寺では豊心丹調合のため比較的容易に入手できたのかも知れない。したがって5種の生薬が薬壺中に見出されたことは当時、胃腸病、虚弱、淋疾が流行し、その治療に用いられたとも推察される。また、当時の人々はこれらの貴重な生薬を薬師如来像の薬壺内蔵物としてふさわしい薬物と考えたに違いない。

鉱物様物質類としては貴重な白水晶が見出されたのは当然と考えられる。また当時としては貴重な紫色鉛ガラス、青色鉛ガラスの破片が見つかった。そのほか、白色球状の鉱物はCaCO<sub>3</sub>が主成分であり、その成分および、乳白色の半透明な粒状であることから天然記念物の球状石灰石と思われる。これらの鉱物は住民が御利益を願って薬壺の中へ入れたものと思われる。

今回、周防国分寺の薬師如来像の薬壺の中に内蔵物が見出された。日本の薬師如来像のうち薬壺をもつものは多いが、内蔵物が確認されたのは今回が初めてであり、薬壺を

製作し、内蔵物を納めたと思われる元禄十二年十月十二日の記銘が見出されたことも極めて重要な発見と考えられる。

大暴風雨が襲った元禄12年、病を癒すといわれる薬師如来像に病人、住民は何を祈ったのであろうか。暴風でいためつけられ、十分な医療を受けられなかった当時の住人、病人（患者）の心と願いを薬壺の内蔵物に見る思いがした。

## 5. 本研究から筆者が学び得たもの

本研究を通じ第1に宗教とくに仏教とは何かをより深く学ぶことができた。第2に患者に対する薬学には、自然科学的デジタル薬学と同時に人文・社会的アナログ薬学が必要であり、とくに時代とともに変動して行く人文社会薬学に対し、哲学的思考が必須であることを知った。

有名な大哲学者ヘーゲルはつぎの名言を残している。

「ミネルヴァのコウモリは黄昏がくると飛び回る」ミネルヴァとは「ローマ神話に出てくる英知の神」のことでヘーゲルは「ミネルヴァのコウモリ」を哲学になぞらえて引用し、「コウモリは周りが暗くなって見えにくくなった黄昏時に飛び回る」。つまり、「哲学はこんとんとした複雑な物事を解決してくれる」と解説した。

今後の薬学を学ぶのに人文社会薬学の必要性について述べ、その推進のため哲学がとくに重要であることを紹介し、講演を終った。

## 謝辞

本講演の機会をいただいた津谷喜一郎先生、相見則郎先生に感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) 奥田 潤、久田陽一、奥田和代、川村智子、野呂征男、宮田雄史。周防国分寺薬師如来像の薬壺の内蔵物調査。薬史学雑誌。1998；33（1）：49-62
- 2) Okuda J, Noro Y, Ito S. Yakushi Buddha (Buddha of Healing) and its medicinal container in Japan. Pharmacy in History (Wisconsin). 1999；41（3）：102-9
- 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；L III (No345)：7-32
- 4) 奥田 潤（分担執筆）：くすりの小箱（湯之上隆、久木田直江編）。薬師如来像とその薬壺への祈り。南山堂、2011。p.144-56

## Summary

In Japan, there are about 250 Yakushi Buddha (i.e., Buddha of Healing) statues in Buddhist temples. They are listed as Important Cultural Properties and 14 of them are National Treasures. Belief in Yakushi Buddha was especially prevalent from the 7th to the 13th centuries in Japan. The oldest wooden Yakushi Buddha statue is in Horin-ji Temple in Nara. Among the approximately 250 Yakushi Buddha statues, about 200 have medicinal containers—or rarely, a bowl—in the palm of the left hand. However, these medicinal containers are wooden blocks.

Very recently, it was found that the Yakushi Buddha statue in the Suho-Kokubun-ji Temple in Yamaguchi Prefecture, Japan has a medicinal container in the palm of his left hand, in which an offering (i.e., 220 g of materials) was found. The date on the reverse side of the lid places the offering at October 12, 1699. The offering is composed of five cereals (rice, barley, wheat, soybean and azuki bean), five medicinal plants (*Acori graminei*, *Acori calami*, *Ginseng*, *Flos caryophylli* and *Lignum santali albi*) and six minerals (rock crystals, purple and blue lead glass, CaCO<sub>3</sub> particles, and silver and golden foils).

Recently, the pharmacy educational program was extended from four to six years in order to meet clinical pharmacy requirements for patients. From studying the Buddha of Healing and its medicinal container described above, the author suggests that, in addition to pharmaceutical bioscience, philosophical concept be studied as part of the history of pharmacy in the future.

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

柳 沢 清 久<sup>\*1</sup>

Transitions of Psychotropic Drugs in the Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 14)  
Transitions in the Standards and Test Methods of Valerian Root in the Deutsches  
Arzneibuch (DAB) and Comparison between the USP, BP, EP and JP,  
and Oleum Valerianae (Japan Kesso oil) Listed in DAB6 (1926)

Kiyohisa Yanagisawa<sup>\*1</sup>

(Received February 3, 2014)

1. はじめに

明治の薬剤治療書の1つ、高洲謙一郎著「薬剤療法汎論」(1898)には、神経病薬剤療法及び誘導法総論の項に、その治療薬剤の鎮静薬の1つとして、カノコソウが「バルトリアン」として紹介された<sup>1)</sup>。また生薬学の専門書の下山順一郎著「生薬学上巻」(1889)には、カノコソウの基原として「太古希臘人及羅馬人ハ纈草ヲ Phu ト稱セリ而シテ Valeriana ナル羅句語ハ蓋シ Baldrian ナル獨逸語に基因スルモノナラン」と記載されていた<sup>2)</sup>。清水藤太郎：注解第五改正日本薬局方(1949)の注解には、カノコソウの基原として「ワレリアナル羅句名ハ獨逸名バルトリアン Baldrian 二基ヅクナルベシ」と記載されていた<sup>3)</sup>。さらに日本薬局方(以下 JP) VII (1961)～JP XIII (1996)の解説書には、カノコソウの名称として Japanische Baldrianwurzel の記載があった<sup>4～10)</sup>。すなわち JP I(1886)～JP XVI(2011)において、各条のカノコソウの名称として記載されたラテン名のワレリアン Valerianae はドイツ名のバルトリアン Baldrian に基づいて命名された。欧州産ワレリアナ根は古代ギリシャ・ローマ時代からすでに利尿・鎮痛・通経剤と

して用いられていた<sup>11)</sup>。中世期には、それは悪魔退散剤として、迷信的に使用された<sup>12)</sup>。この栽培はドイツのチューリンゲン州、オランダ、英国、北米東北などで行われた<sup>2)</sup>。そしてドイツはこの栽培の発祥の地であったと言えよう。それは下山順一郎：第三改正日本薬局方注解(1906)には、その註釈に「明治十七年五月内務省衛生局薬草試植園ニ於テ種子ヲ獨乙國ヨリ購求シテ藩種栽培シ其根ヲ採取ス…」と記載されていた<sup>13)</sup> ことから、この栽培の始まりはドイツであり、ここから各国に広がったのではないかと考えよう。

著者は前報にて、JP I (1886)～JP XVI (2011)でのカノコソウの規格・試験法の変遷について検索<sup>14)</sup>し、これと第12報<sup>15)</sup>での USP, BP でのワレリアナ根の規格・試験法と対比して、わが国におけるカノコソウの薬学的評価について考察した。その結果から、今日では、欧米での欧州産のワレリアナ根は薬学的に高い評価を受けていると考えられるが、わが国でのカノコソウに対するその評価はそれほど高くないものと著者は考えた。またカノコソウはかつて第二次大戦前までは、その品質がドイツなどから世界的に高い評価を受けていた<sup>16,17)</sup>が、今日では、そうした評価は全く見受けられない。

<sup>\*1</sup> 日本薬史学会 *The Japanese Society for History of Pharmacy*.

そこで今回は、ワレリアナ根の発祥の地と言えるドイツでの薬局方におけるワレリアナ根の規格・試験法の変遷について検索し、ドイツでのワレリアナ根に対する薬学的評価について考察した。また第二次大戦前のドイツ薬局方(以下DABと略)においての本邦産纈草油の収載の有無について検索し、当時、本邦産カノコソウの輸出先であったドイツでのその品質に対する評価についても考察した。

以下、本文において、本邦産カノコソウについては、そのまま本邦産カノコソウ(またはカノコソウ)もしくは本邦産纈草根(または纈草根)と記載した。これから抽出できる精油については、纈草油と記載した。またその欧州産については、欧州産ワレリアナ根(またはワレリアナ根)と記載した。

## 2. ドイツ薬局方とヨーロッパ薬局方の概要

### 1) ドイツ薬局方(Deutsches Arzneibuch)

ドイツ薬局方(以下DAB)は1872年に初版が刊行され、それから1882年、1890年、1900年、1910年、1926年の各年に改定され、その改定版が刊行された。

第二次大戦によりドイツは東西に分裂した。このためDABは東西別個に刊行されることになった。1926年刊行のDAB6の改訂版として、東ドイツでは1951年に、西ドイツでは1953年にそれぞれ別個に刊行された。1964年には、東ドイツがDAB7として、ルーズリーフ式の5冊からなる薬局方を刊行した。そして1979年、DAB8を刊行した。一方、西ドイツでは、1968年、DAB7を別個に刊行した。そして1978年、DAB8を、1986年、DAB9をその改定版として刊行した<sup>18)</sup>。

1989年の東西統一後の1991年、DAB10を刊行した。以後、今日に至っては改定部分のみの差し替え方式になっている。

### 2) ヨーロッパ薬局方(European Pharmacopoeia)

ヨーロッパ薬局方(以下EP)は1963年に協定が成立し、EC加盟国(フランス、イタリア、当時西ドイツ、ベルギー、オランダ、ルクセンブルク)によって、1964年、協約に調印がなされた。1973年にイギリス、デンマーク、アイルランドもECに加盟したことに伴い、EPの協約に調印した。1969年に第I巻(Volume I)、1971年に第II巻(Volume II)、1975年に第III巻(Volume III)、1977年に第IV巻(Volume IV)が発行され、EP1.0は完結した<sup>18)</sup>。

EP2.0は1980年刊行され、1996年まで改訂が繰り返された。

EP3.0は1997年に刊行され、2001年まで改訂が繰り返

された。そしてEP4.0は2002年、EP5.0は2005年、EP6.0は2008年、EP7.0は2011年にそれぞれ刊行された。現行EP8.0は2014年に刊行されたところである。

## 3. DAB3(1890)~DAB10(1991)におけるワレリアナ根の規格・試験法の変遷

DAB3(1890)~DAB10(1991)におけるワレリアナ根の規格・試験法については表1に示した<sup>19~26)</sup>。

DABでは、ワレリアナ根については、バルトリアンの名称で記載されている。その基原植物は*Valeriana officinalis* Linnéと規定されている。すなわち欧州産ワレリアナ根を採用している。これは現行DABまで継続している。現ドイツでは、ワレリアナ根については、EPの各条を参照している。

DAB6(1926)までは、その規格・試験法は植物学的特徴および臭い、味などの官能の特徴が主であった<sup>19~22)</sup>。植物学的特徴については、DAB5(1910)からは、従来の植物の外観的特徴に顕微鏡で見られた細かい組織の特徴が加わり<sup>21)</sup>、ワレリアナ根の鑑別基準が充実した。そしてDAB5(1910)~DAB9(1986)では、その改正毎にワレリアナ根の植物学的特徴の記述が詳細になり、その内容が充実したものとなった。

DAB6(1926)からは灰分規格が新設され<sup>22)</sup>、ワレリアナ根の不純物についての規制が強化された。

第二次大戦後、ドイツは東西に分裂した。これに伴い、DAB7は東西別個に刊行された<sup>18)</sup>。先に1964年に刊行した東ドイツのDAB7(1964)では、ワレリアナ根の規格・試験法について、まず、肉眼および顕微鏡で見られた植物学的特徴(形態と解剖学的構造)の記述がDAB(1926)よりも詳細になり、内容が充実した。また薄層クロマトグラフィ試験による鑑定試験(同一性試験)が新設され、これによってその含有成分を検出することで、ワレリアナ根の鑑別・同定を行った。さらに純度試験として、無害な混在分、最大2.0%、無機質による汚染、最大3.0%が新たに規定された<sup>23)</sup>。次に1968年、西ドイツで刊行されたDAB7では、ワレリアナ根の植物学的特徴の記述がDAB6よりも詳細になり、しかもそれは先に刊行の東ドイツのDAB7(1964)よりも詳細で、特に顕微鏡観察で見られた組織の解剖学的構造がきめ細かく記載された。そしてこれは鑑定試験(同一性試験)として規定され、ワレリアナ根の鑑別で重要な位置を占めていた。また灰分規格が最大15%→最大12%と改定され厳しくなった。さらに精油含量規格が最低0.5ml/100gと新たに規定され、その品質が明確に



表 1 DAB3 (1890)~DAB10 (1991) に

	DAB3 1890	DAB4 1900	DAB5 1910	DAB6 1926	
名称	Baldrianwurzel	Baldrian	Baldrian	Baldrian	
基原	<i>Valeriana officinalis</i>	根をもち乾燥させた <i>Valeriana officinalis</i> Linné の栽培植物	根をもち乾燥させた <i>Valeriana officinalis</i> Linné の根茎	根茎、匍匐茎と一緒に乾燥させた <i>Valeriana officinalis</i> Linné の根	
形状 (肉眼)	根茎	太さ 2cm 以下, 長さ 4cm 直立	長さ 5cm 以下	直立, 長さ 5cm 以下 太さ 2~3cm, 倒卵形 不明確な輪状, 暗褐色から黄褐色	同左
	根	太さ 2mm, 長さ 2dm 以上 灰褐色または褐色がかった黄色 横断面 木柱, 樹皮	太さ約 2mm 第一樹皮 でんぷん コルク化した一層の皮下組織 スパイシーなおの薬物の分泌液	環状に多数の長い約 2~3mm の太さ, 縦縞のもろい暗褐色から黄褐色	同左
	匍匐茎				
顕微鏡観察 (鏡検) (解剖学的構造)	根茎			髄: 石細胞, 維管束の輪 柔細胞 円形, 一重または複数 の大きさ 20 $\mu$ 以下の粒の中に でんぷん	同左
	根			部分的に大きい髄, 円柱の木質部 コルク化した皮下組織細胞-分泌液 柔細胞 円形, 一重または複数 の大きさ 20 $\mu$ 以下の粒の中に でんぷん	第一樹皮, 維管束, 部分的に 大きい髄, 小さい導管部分, 部分的に小さい髄, 円柱の木質部 コルク化した皮下組織細胞- 精油 柔細胞 円形, 一重または複数 の大きさ 20 $\mu$ 以下の粒の中に でんぷん
	匍匐茎				
気味		特有の強い臭い			においは強く特有
		香辛料の付いた, わずかの苦い味	味は甘く, スパイシーで少し苦味		味は甘く, スパイシーで少し苦味
粉末薬 (パウダー)			でんぷん 柔細胞, コルク, 導管, 厚壁 繊維 根毛のある表皮の部分, 皮下 組織や内皮のようなもの, 石 細胞	でんぷん 柔細胞, コルク, 導管 根毛のある表皮の部分, 皮下 組織や内皮のようなもの, 石 細胞 なめらかで隔壁の厚い繊維 …わずかな量だけ含んでよい でんぷん質のない柔細胞, シュウ酸カルシウム…含まれて はならない	
鑑定試験 (同一性試験)					
純度試験					
灰分				最大 15.0%	
含油量の決定					
精油					
保管					

おけるワレリアナ根の規格・試験法

DAB7 EAST 1964	DAB7 WEST 1968 DAB8 WEST 1978	DAB9 WEST 1986 DAB10 1991
Baldrian	Baldrianwurzel	Baldrianwurzel
<i>Valeriana officinalis</i> L. の根と根茎から得られる。	<i>Valeriana officinalis</i> Linné の地下組織を乾燥させたもの	<i>Valeriana officinalis</i> L.s.l の地下茎 40℃以下で乾燥、根茎、根、匍匐茎よりなる。
最大約5cmの長さ、最大約3cmの太さ 環状形成 横断面 中心-髓 室形成、空洞 暗褐色または黄褐色	円錐形～円筒形、濃暗褐色～黄褐色 外側はやや環状、長さ5cm、太さ2～3cm 横断面 不規則な環状、濃茶、樹皮薄い 維管束の輪と髓、縦断面 髓の室形成	たまご形～円柱、黄灰色～明るい 灰茶色 長さ50mm以下、直径30mm 横断面 髓、空洞と髓線
太さ約3mm、縦にシワ、もろい 横断面 中心-暗褐色の組織 暗褐色または黄褐色	長さ15～20cm、太さ2～3mm 暗褐色～黄褐色、縦じわ 横断面 小さい中心柱、樹皮	ほぼ円筒形、直径1～3mm、長さは長いもので 100mm以上、色は根茎とほぼ同じ 割り口 短い
	長さ最大10cm、幅約5mm、軸は丸く、縦にしわ、 赤茶色～暗褐色	明るい黄灰色 節 節間20～50mm 割り口 繊維質
コルク 樹皮-柔細胞 内皮細胞の層 中心柱-維管束：中心には柔組織の髓（もしくは 空洞）石細胞 樹皮の柔細胞、髓-細かい粒子のでんぷん	外側周皮 コルク化した細胞（大部分がコルク形 成層）-でんぷん、オイル 樹皮-柔細胞 内皮 コルク化、木質化した細胞 維管束-木部、導管、柔細胞 髓 室形成の周りに柔細胞 髓室間 石細胞の集まり	横断面 複雑な構造 外皮 表皮 コルク層 髓-空洞
表皮細胞、皮下組織の層（壁はコルク化） 樹皮-柔細胞 内皮細胞の層 中心柱-維管束：中心には柔組織の髓 石細胞 樹皮の柔細胞、髓-細かい粒子のでんぷん	表皮 皮下組織の層 樹皮細胞 内皮 維管束-導管 髓の細胞 ※根茎、根、匍匐茎の樹皮、髓の柔細胞 単体、 合体のでんぷん粒 シユウ酸カルシウムと繊維はない	横断面 表皮-コルク化した小さい細胞 外皮層-コルク化した大きい細胞-精油 内皮層-コルク化、中は樹脂状 柔細胞-でんぷん粒子 単体 球形、直径5～15μm 複合体 単体粒子が2～6の合体 直径最大20μm 中心柱 導管
	維管束、髓	
においは特徴的	強く特徴的なにおい	においは強く特徴的、イソ吉草酸、樟腦に似てい る。味は最初は甘い、その後はスパイシーでや や辛い
味は甘く、少し辛い	甘く、樟腦に似ていて、少し苦い味	
暗褐色、柔細胞、導管の一部 細かい粒子のでんぷん、石細胞	暗褐色、根茎の周皮断片、根の表皮 根毛および皮下組織の一部、様々な組織の樹皮の 柔細胞の一部、髓隔壁の石細胞 太い根の導管および柔細胞の一部 でんぷん粒子 柔組織の中に存在 丸く、単体または合体 スライスした生薬 もろく、短く、暗褐色～黄褐色 縦じわの多く入った根の一部、白っぽい暗褐色で、 部分的に室形成をもつ ばらばらになった根茎の一部	淡褐色 でんぷんを含む無数の柔組織の断片 淡褐色の樹脂を含む細胞、バラバラになった石細 胞、導管、維管束、バラバラになった根毛、コルク 化した組織の断片
薄層クロマトグラフィー 赤い部分のRf値 0.67～0.76 暗紫色または青緑色の部分 Rx値 0.90～1.0	上記の顕微鏡観察（解剖学的構造）	ジクロロメタンによる抽出物と98%酢酸：25%塩 酸=1：1の混合溶液との呈色 反応→青色に呈色
無害な混在分 最大2.0% 無機質による汚染 最大3.0%		①薄層クロマトグラフィー 検出成分：Valerenic acid, Valtrate, isovaltrate, acetoxy valerenic acid ②抽出物の含有量 粉末にした生薬 (250) 2.00g 100～105℃で乾燥させた残留物 最低75mg (15.0%)
	最大12% 数45	③硫酸塩化灰分 最大15.0% ④塩酸不溶性灰分 最大7.0%
	数85 定量20.0g 粗い粉末にした生薬	粉末にした生薬 (500) 25.0g
	最低0.5ml/100g	最低0.5% (v/m)
		光を避けること

なった。しかし薄層クロマトグラフィによる鑑定試験の規定はなかった<sup>24)</sup>。

西ドイツで刊行のDAB9 (1986)からは、ワレリアナ根の鑑定試験(同一性試験)として、そのジクロロメタンによる抽出成分と98%酢酸:25%塩酸=1:1の混合液との呈色反応(青色に呈色)が新設された。これはワレリアナ根について、従来からの植物学的特徴の他に、その含有成分の化学的性質に基づいた試験を行うことで、その鑑定・同定をするという新たな化学的基準が加わったものであり、その品質規格基準が厳しくなったことを示唆している。また純度試験として、①薄層クロマトグラフィによるワレリアナ根の含有成分の検出試験が規定され、これによって検出される成分としては、Valerenic acid, Valtrate, isovaltrate, acetoxy valerenic acidとされた。これは東ドイツのDAB7 (1964)よりも試験精度が向上したのと言えよう。②抽出物の含有量として、ワレリアナ根500mgのエタノール抽出物を100~105℃乾燥させた残留物は最低75mg(最低15%以上)と規定された。③従来の灰分については、塩酸不溶性灰分、最大7.0%、硫酸塩化灰分、最大15%と改定された。このような純度試験・規格の新設、改定で、その品質規格基準は厳密化した。さらにワレリアナ根に含まれる精油の定量試験が新たに規定され、その含量規格は最低0.5%(v/m)と規定された<sup>25)</sup>。この単位のMは質量のドイツ語、die Masseの略である。このようにDAB9(1986)では、それまでの植物学的特徴を主体としたワレリアナ根の鑑別基準にその植物化学的性質に基づいた鑑定・純度試験、さらに含有精油の定量試験が加わり、市場へ流通されるその品質は高純度なものとなった。

1989年のドイツの東西統一後に公布されたDAB10(1991)でのワレリアナ根の規格・試験法の内容は統一前の西ドイツのDAB9(1986)と同一であった<sup>26)</sup>。これ以降はDABの各条には、ワレリアナ根の収載はなくなった。すなわちドイツでは、ワレリアナ根については、EPの各条を参照する形となった。

#### 4. DAB3 (1890) およびDAB6 (1926) のワレリアナ根の規格・試験法と同年代のUSP, BP, JPとの対比について

DAB3(1890)およびDAB6(1926)のワレリアナ根の規格・試験法<sup>19,22)</sup>とこれと同年代のUSP, BP, JPとの対比については、表2, 3に示した<sup>3,27~31)</sup>。

DAB3(1890)およびDAB6(1926)とそれらと同年代のUSP<sup>26,27)</sup>, BP<sup>28,29)</sup>, JP<sup>3,30)</sup>などの各国薬局方に見られたワ

レリアナ根の規格・試験法の内容には、独自性が見られるが、肉眼および顕微鏡で見られた植物学的特徴、および臭い、味などの官能的特徴、さらに灰分をその鑑別基準にしていたことには、共通性が見られた。

#### 5. DAB9 (1986) およびDAB10 (1991) のワレリアナ根の規格・試験法と同年代のEP, BPとの対比について

DAB9(1986)およびDAB10(1991)のワレリアナ根の規格・試験法<sup>25,26)</sup>と同年代のEP, BPとの対比については、表4に示した<sup>32~35)</sup>。

DAB9(1986)およびDAB10(1991)と同年代の英国薬局方のBP1988<sup>33)</sup>, BP1993<sup>34)</sup>, EP3.0(1997)<sup>35)</sup>と対比してみると、ワレリアナ根の規格・試験法の内容は殆んど合致していた。BPでは、BP1980にワレリアナ根が再収載され<sup>32)</sup>てから、その規格・試験法はEPに準拠して規定された。この対比の一致から、DAB9(1986)でのワレリアナ根の規格・試験法も、EPに準拠して規定・改定されたことが窺える。これは当時、EC加盟国の西ドイツがEPの協約に調印していたためである。

#### 6. DAB6 (1926) に収載のOleum Valerianae ワレリアナオイル(本邦産纈草油)について

##### 1) DAB6 (1926) 収載のOleum Valerianae ワレリアナオイル

DAB6(1926)には、ワレリアナ根の関連製剤として、Oleum Valerianae ワレリアナオイルの収載がある。その原料の基原は *Valeriana officinalis* Linné, var. *angustifolia* Miquel の根の精油と記載されている<sup>36)</sup>。すなわちその原料の基原はドイツなどの欧州産のワレリアナ根ではなく、本邦より輸入されたカノコソウ、纈草根であることを示唆している。その規格として、黄色~茶色、かなり流動性、旋光度 ( $[\alpha]_D^{20} = -20^{\circ} \sim -35^{\circ}$ ) の液体で、不快なワレリアナ独特の臭いと苦い味がする。比重0.955~0.999、酸化数19.6以下、エステル化数92.6~137.5と規定された。そして酸化数およびエステル化数を決定するための試験も規定された<sup>36)</sup>。

一方、これと同年代に本邦で公布されたJP V (1932)の清水藤太郎:注解第五改正日本薬局方(1949)の注解には、「カノコソウ、纈草根は揮発油5~6%を含有し、その量は外国産ワレリアナ根よりはるかに多い。これはDABには、Oleum Valerianaeとして採用されている。…DABの本揮発油の比重d 0.955~0.999、酸化数19.6、エステル

表 2 DAB3 (1890) 記載のワレリアナ根の規格と USP VII (1890), BP1885, JP I (1886) との対比

	USP VII 1890	BP1885	JP I 1886	DAB3 1890
基原	<i>Valeriana officinalis</i> Linné の根茎と根	<i>Valeriana officinalis</i> Linné の乾燥した根茎と根	<i>Valeriana officinalis</i> Linné	<i>Vallerian officinalis</i>
形状	根茎 長さ 2~4cm, 太さ 1~2cm 直立, 茶~黄色がかった茶色	短い, 直立 暗い黄色がかった茶色	長さ 4cm, 太さ 2cm	太さ 2cm 以下, 長さ 4cm 直立
	根 多数, 細くてもろい, 茶色	支根 長さ 3~4 インチ 多数, 細くてもろい, 根茎と同じ色	多数, 褐色, 太さ 2mm	太さ約 2mm, 長さ 2dm 以上 灰褐色~黄褐色 横断面, 木柱, 樹皮
気味	臭気 特有の臭い	強い, 特有, 不快	特異峻烈	特有, 強い
	味 樟脳様, いくらか苦い	不快, 樟脳様, わずかに苦い	わずかに苦い, 香味料様	香辛料様, わずかに苦い

表 3 DAB6 (1926) 記載のワレリアナ根の規格と USP X (1926), BP1932, JP V (1932) との対比

	USP X 1926	BP1932	JP V 1932	DAB6 1926
基原	<i>Valeriana officinalis</i> Linné の乾燥した根茎と根より成る	秋に収集して乾燥した <i>Valeriana officinalis</i> Linné の根茎と根より成る	<i>Valeriana officinalis</i> Linné var. <i>latifolia</i> Miquel の根茎を根と共に乾燥したもの	根茎, 匍匐茎と一緒に乾燥させた <i>Valeriana officinalis</i> Linné の根
形状	根茎 直立, 長さ 2~4cm, 直径 1~2cm 黄色がかった茶色~暗い茶色	直立, 長さ 2~4cm 黄色がかった茶色, 内部は白っぽい	長さ約 1.5cm, 直径 1cm 灰褐色	直立, 長さ 5cm 以下, 太さ 2~3cm, 倒卵形, 不明確な輪状 暗褐色~黄褐色
	根 多数, 細くてもろい	細くてもろい, 長さ 2~10cm	直径 3mm, 長さ 1dm	環状に多数の長い約 2~3mm の太さ, 縦縞のもろい 暗褐色~黄褐色
気味	臭気 Valerenic acid の臭い	強く特有	特異芳香性	強く独特
	味 やや甘い, 樟脳様にいくらか苦い	やや甘い, 樟脳様, わずかに苦い	わずかに苦い	甘く, スパイシーで少し苦い
鏡検	根 下皮層 分泌細胞 外皮の柔組織 でんぷん粒	外皮の大きい細胞 揮発油含有 外皮と木髄の柔組織 多数の でんぷん粒	下上皮細胞 揮発油 皮部の柔細胞 でんぷん粒 走根 新生組織 皮部と木部	第一樹皮, 維管束, 部分的に大きい髄 小さい導管部分, 部分的に小さい髄 円柱の木質部 コルク化した皮下組織細胞—精油 柔細胞—でんぷん粒
	根茎	外皮の柔組織 でんぷん粒 単一 2~4 の複粒 内皮の細胞 揮発油含有	石核細胞群	髄—石細胞 維管束の輪 柔細胞—円形, 一重または複数, 大きさ 20 $\mu$ g 以下のでんぷん粒
灰分	酸不溶性灰分 10%以下	10%以下	6%以下	15%以下
有機異物	5%以下	5%以下		

化数 92.9~137.5] という内容の記載があり<sup>3)</sup>, 今回の DAB6 (1926) での Oleum Valerianae の検索結果と合致していた。

## 2) DAB6 (1926) 記載の Oleum Valerianae ワレリアナ オイルの注解

DAB6 (1926) 記載の Oleum Valerianae ワレリアナ オイルの注解には, その原料の基原は欧州産のワレリアナ根ではなく, 本邦のカノコソウ, 纈草根から摂れるオイルを纈草油と紹介している。これは, 欧州産ワレリアナ根から摂れるオイルが商品として, 市場に長らく出回っておらず, それに比べて, とっても安価で, 同じ価値をもつ本邦産の纈

草油が代用されているためである。欧州産ワレリアナ根から摂れるオイルは高価でその抽出量がわずかなため, 本邦産纈草油に匹敵するようなオイルをつくることは難しい。すなわちその抽出は本邦でも, 欧州でも, 水蒸気蒸留によって, 本邦産纈草根からオイルを最大 8% 抽出することができるが, 欧州産ワレリアナ根では, 1% もしくはそれ以下である。本邦産纈草油は黄色~茶色で, 纈草根の独特で, 特徴的な臭いがする。比重は 15 $^{\circ}$ C/15 $^{\circ}$ C で 0.960~1.004, DAB では, 20 $^{\circ}$ C/4 $^{\circ}$ C 時の限界値を 0.955~0.999 としている。旋光性は左で,  $[\alpha]_D -23^{\circ} \sim -34.30^{\circ}$ , 遊離酸が常に存在し,

表 4 DAB9 (1986) および DAB10 (1991) 収載のワレリアナ根の

			BP1980
名称			Valerian
基原			<i>Valeriana officinalis</i> L.s.l の地下の器官より成っている。 根茎, 根, ストロンを含んでいる。40℃以下の温度で乾燥
定義			
気味		臭い	臭いは特徴的, 鋭い, Valeric acid とカンファーと似ている。
		味	
特徴	肉眼	根茎	ベージュ～薄い灰色がかった茶色 たまご形～円柱状 長さ 5 cm, 直径 3 cm 以上
		根	円柱状 根茎と同じ色 直径 1～3 mm 時々 10 cm 以上 断口 短い
		ストロン	薄いベージュ色 茎節
	組織学 (顕微鏡)	根	横断面 コルク化した小さい上皮細胞, 外皮-1～2層 コルク化した大きい分泌細胞-揮発性の油の小滴 外側の樹皮-コルク化, 2～4層の樹脂を含んだ細胞 内側の樹皮-でんぷん粒 単粒: 球形, 直径 5～15 μm 複粒: 2～6の単粒, 直径 20 μm 以上 内皮層-コルク化した細胞の単一層, 柔組織 新生組織 (形成層)-不明瞭, 維管束
		根茎	横断面 根と類似 構造は多数の維管束によって複雑 上皮, 外皮, 木髄-穴
		粉	明るい褐色 柔組織の破片 木質部の導管-孤立もしくは小さい群 根毛, コルクの破片
鑑定	A ジクロロメタンによる抽出物と 酢酸・塩酸の混合溶液との呈色反応		6M 酢酸: 7M 塩酸 = 1: 1 青色
	B 薄層クロマトグラフィー	検出成分	Valtrate, didrovaltrate, acevaltrate
抽出できる物質			250 μm のふるいを通した粉末 2 g の抽出液の残基を 100～105℃で乾燥 15%以上
硫酸塩化灰分			13.0%以下
揮発性の油			
酸不溶性灰分			
塩酸不溶性灰分			
分析試験	揮発性の油		
保管			
作用と利用			

規格・試験法と BP1980, BP1988, BP1993, EP3.0 (1997) との対比

BP1988 BP1993	DAB9 WEST 1986 DAB10 1991	EP3.0 1997
Valerian	Baldrianwurzel	Valerian root Valerianae radix
同左	<i>Valeriana officinalis</i> L.s.lの地下茎	<i>Valeriana officinalis</i> L.s.lの地下の器官より成っている。
	40℃以下で乾燥, 根茎, 根, 匍匐茎よりなる。	根茎, 根, ストロンを含んでいる。40℃以下の温度で乾燥
1993 より 0.5%v/w 以上の揮発性の油を含む。	精油を最低 0.5% (v/m) 含む	5ml/kg 以上の精油を含む。
同左	臭いは強く特徴的で, イソ吉草酸や樟脳に似ている。	特徴的で鋭い臭い, Valeric acid とカンファーに似ている。
最初はいくらか甘く, それから芳香を放ち, わずかに苦い	味は最初, 甘い, その後はスパイシーでやや苦い。	最初はいくらか甘く, それから芳香を放ち, わずかに苦い
黄ばんだ灰色～薄い灰色がかかった茶色	黄灰色～明るい灰茶色	黄灰色～薄い灰褐色
同左 同左	たまご形～円柱 長さ 50mm 以下, 直径 30mm 横断面 髓, 空洞と髓線	だ円錐形～円筒形 長さ 50mm, 直径 30mm 縦断面 木髓-中心に穴
同左	ほぼ円筒形, 色は根茎とほぼ同じ 直径 1～3mm, 長さは長いもので 100mm 以上 割り口 短い	多数, 殆んど円筒形, 根茎と同じ色 直径 1～3mm, 時長さ 100mm 以上 割り目 短い
薄い黄ばんだ灰色	明るい黄灰色 節 節間 20～50mm 割り口に繊維質	薄い黄灰色, 茎節 各々 20～50mm の長さ 繊維状の割り目
同左	横断面 表皮-コルク化した小さい細胞 外皮層-コルク化した大きい細胞-精油 内皮層-コルク化 中は樹脂状 柔細胞-でんぷん粒子 単体: 球形, 直径 5～15μm 複合体: 単体粒子が 2～6 つ合体, 直径最大 20μm 内皮-コルク化した細胞の層, 中心柱, 導管	横断面 コルク化した小さい上皮細胞 外皮-1～2層, コルク化した大きい細胞-精油 の小滴 外側の樹皮-コルク化, 2～4層の樹脂を含んだ 細胞 内側の樹皮-でんぷん粒 単粒: 球形, 直径 5～15μm 複粒 2～6 の単粒, 直径 20μm 以上 内皮-コルク化した細胞の単一層, 柔組織 新生組織-不明瞭, 維管束
横断面 根と異なる	横断面 複雑な構造 外皮, 表皮, コルク層, 髓-空洞	横断面 根と異なった解剖的組織 構造は多数の維管束で複雑 内皮, 外皮, 木髓-穴
明るい褐色 柔組織の破片 木質部の導管-孤立もしくは直径 10～15μm の 小さい群 根毛, コルクの破片	でんぷんを含む無数の柔組織の断片 淡褐色の樹脂を含む細胞 バラバラになった石細胞, 導管, 維管束, バラバラになった根毛, コルク化した組織の 断片	明るい褐色 柔組織の破片 木質部 コルクの破片
同左 (BP1993 氷酢酸: 7M 塩酸 = 1: 1)	98% 酢酸: 25% 塩酸 = 1: 1 青色	氷酢酸 R: 塩酸 R1 = 1: 1 青色
Valerenic acid, valtrate isovaltrate acetoxy valerenic acid	(純度試験として) Valerenic acid, Valtrate, isovaltrate acetoxy valerenic acid	Valerenic acid, Valtrate, isovaltrate acetoxy Valerenic acid
No. 250 の粉末 2g の抽出液の残基を 100～ 105℃で乾燥 15.0% 以上 (BP1993 残基の重さ 75mg (15.0%) 以上)	粉末にした生薬 (250) 2.00g 100～105℃で 乾燥させた残留物 最低 75mg (15%)	粉末にした薬剤 (250) 2.00g 100～105℃で乾 燥させた残基の重さ 75mg 以上 (15.0%)
15.0%以下	最大 15.0%	15.0%以下
0.5% v/w	最低 0.5% (v/m)	5ml/kg 以上
7.0%以下		
	最大 7.0%	7.0%以下
薬品中の揮発性の油の測定方法を行う。	「生薬中に含まれる精油の含有量決定」により 決定を行う。粉末にした生薬 (500) 25.0g	生薬中の精油の測定により行う。 粉末にした薬剤 (500) 25.0g
よく閉じた容器 光から保護	光を避けること	光から保護された, よく閉じた容器に保管
鎮静剤		

酸化数は1~20の間を変動する。オイルの年数が増えると酸化数も増加するが、このようなオイルはここでは考慮しない。エステル化数は92~138で、オイルのアセチル化後は139~166に上昇する。溶解には80%アルコール1~2.5 volが必要で、さらにアルコールを加えると、たまに遊色効果を示す<sup>36)</sup>。

一方、欧州産ワレリアナ根から摂れるオイルは本邦産纈草油と臭いと色は一致するが、規格値は異なり、比重は15℃/15℃で、0.920~0.962、旋光性 $[\alpha]_D^{20}$ -8°~-14°、酸化数5.6~50、エステル化数50~129である。80%アルコールに混ぜると濁るだけか全く溶けない。このオイルはケッシーアセテートが含まれていないため、比重は本邦産纈草油より小さい<sup>36)</sup>。

このように本邦産カノコソウ、纈草根およびその纈草油について、詳細に紹介されていた。このことは当時、ドイツでは、本邦産カノコソウ、纈草およびその纈草油についての学術情報が多岐にわたり収集されていたものと言える。

3) 刈米達夫、若林榮四郎：薬学雑誌 568 (1929) に記載された *Oleum Valerianae* ワレリアナオイル (本邦産纈草油)

刈米達夫、若林榮四郎：薬学雑誌 568 (1929) には、当時、本邦各地より得た纈草油の品質について、DAB6 (1926) の規格と照会した報告があり、それについては表5にまとめた<sup>16)</sup>。本邦各地の纈草根より得た纈草油の品質と1) に示したDAB6 (1926) の規格と比較すると、本邦の纈草油の比重は15℃において、0.968~0.984の範囲内にあり、これをDAB6 (1926) の規定の20℃に換算すると、おおよそ0.964~0.984となり、DAB6 (1926) の規格に適合する。酸化数はDAB6 (1926) よりはるかに低い。これはドイツには、従来、本邦より纈草油として輸出せず、原料生薬の纈草根として輸出するため、エステル成分は輸送中、著しく分解し、酸度の高い纈草油を生じるためである。同様の理由により、エステル化数はDAB6 (1926) の規格よりも高い。旋光性はDAB6 (1926) の規定の範囲内にあるが、その最高限に近い。これは主として左旋性の高いケッシーアルコールまたはそのアセチル化合物のケッシーアセテートの含量が豊富であることに起因する<sup>16)</sup>。

## 7. 考 察

下山順一郎著「生薬学上巻」(1889)には、「*Valeriana* ナル羅句語ハ蓋シ *Baldrian* ナル獨逸語ニ基因スルモノナラン」と記載されていた<sup>2)</sup>。すなわち初版JP I (1886)~現行JP XVI (2011)において、各条のカノコソウの名称と

して記載されてきたラテン名のワレリアン *Valerianae* はドイツ名のバルトリアン *Baldrian* に基づいて命名された。

著者は第12報にて、USP, BPに見られたワレリア根の規格・試験法の変遷および両者の対比について検索し報告した<sup>15)</sup>。第13報では、JP I (1886)~JP XVI (2011)に見られたカノコソウの規格・試験法の変遷について検索し、これとUSP, BPとの対比について併せて報告した<sup>14)</sup>。そしてそれぞれの結果に基づいて、米国および英国でのワレリアナ根の薬学的評価について、またわが国でのカノコソウの薬学的評価について考察した。今日の欧米では、ワレリアナ根は薬学的に高い評価を受けているものと考えたが、わが国でのカノコソウに対するその評価はそれほど高くはないものと考えた。これらUSP, BP, JPの各条に記載されたワレリアナ *Valerianae* の名称がドイツ語のバルトリアン *Baldrian* に基づいて誕生したのであれば、初めて薬として、その名称を授けたのはドイツであると考えていいのではないか。そして著者はその名称の発祥となるドイツのDABにおけるワレリアナ根についても、検索する必然性を感じた。そこで今回はドイツのDABにおけるワレリアナ根の規格・試験法について検索し、これとUSP, BP, EP, JPとの対比について報告し、ドイツでのワレリアナ根の薬学的評価について考察した。一方、第二次大戦前まで、本邦産カノコソウはその品質がドイツなどから世界的に高い評価を受けていた。このためその需要で、本邦よりドイツへ盛んに輸出されていた。そこでこの輸出先であったドイツでのその評価について、DABを通して考察した。

1) DAB3 (1890)~DAB10 (1991)におけるワレリアナ根の規格・試験法の変遷およびUSP, BP, EP, JPとの対比について

表1に示したように、DAB3 (1890)~DAB4 (1900)では、ワレリアナ根の規格・試験法として、色、大きさ、形などの植物の外観的特徴、および臭い、味などの官能的特徴が主であった<sup>19,20)</sup>。すなわちこの時代においては、これらの特徴を基準として、その鑑別を行っていたことが窺える。

DAB5 (1910)では、ワレリアナ根について、植物の外観的特徴の記載内容が詳細となり、また顕微鏡観察による植物の各器官の組織の形態・構造(解剖学的構造)の特徴について新設された<sup>21)</sup>。これはそれまでのマクロな植物の個体レベルの基準に、ミクロな細胞レベルの規格基準が加わり、その鑑別を行うのに当って、充実した内容に改正されたものと言えよう。

DAB6 (1926)では、この顕微鏡観察による規格内容が詳細になり、さらに充実した。また灰分規格が新設され、

表 5 本邦各地より得た纈草油の品質について DAB6 (1926) の規格と照会した結果報告 (1927 年当時)

	産地	比重	酸化数	エステル化数	旋光度
DAB6 (1926)	本邦産	0.955~0.999	19.6 以下	92.6~137.5	$\alpha$ $-20^{\circ} \sim -35^{\circ}$
DAB6 (1926) 注解	本邦産	15°C/15°C 0.964~1.004 20°C/4°C 0.955~0.999	1~20	92~138	$\alpha$ $-23^{\circ} \sim -34.30^{\circ}$
	欧州産	15°C/15°C 0.920~0.962	5.6~50	50~129	$\alpha$ $-8^{\circ} \sim -14^{\circ}$
1927 年 (昭和 2) 本邦各主産地の 纈草根※	東京	15°C 0.968	2.5	137.5	15° $-34.5^{\circ}$
	北海道	0.974	3.1	150.1	$-32.8^{\circ}$
	神奈川	0.987	2.8	146.3	$-31.3^{\circ}$
	栃木	0.988	1.7	149.4	$-30.7^{\circ}$
	長野	0.974	1.1	143.1	$-33.2^{\circ}$

※刈米達夫, 若林榮四郎, 本邦生薬生産況 (5) 纈草根. 薬学雑誌, 1929: 568: 610-1 より引用

ワレリアナ根については, 最大 15% と規定された<sup>22)</sup>. これによって, その不純物に対する品質保持が強化され, 市場への高純度品の供給を可能にしたものと考えられる.

このように第二次大戦前までの DAB では, ワレリアナ根の鑑別基準については, 肉眼および顕微鏡で見られた植物学的特徴, 臭い, 味などの官能的特徴が主体であったことが窺える. そして改正毎に, これらの記載内容が詳細になり充実したのは, 当時, ドイツの生薬学, 薬用植物学などの薬学水準の進歩を十分に反映させた結果と言えよう.

一方, 表 2, 3 に示したように, DAB3 (1890) および DAB6 (1926) のワレリアナ根の規格・試験法について<sup>19,22)</sup>, これと年代の USP<sup>27,28)</sup>, BP<sup>29,30)</sup>, JP<sup>3,31)</sup> のそれと対比させてみると, 各国薬局方におけるワレリアナ根の規格・試験法の内容には, 独自性が見られるものの, 肉眼および顕微鏡で見られた植物学的特徴, および臭い, 味などの官能的特徴をその鑑別基準としていたことには共通性が見られた. したがってこの年代においては, 各国でワレリアナ根の規格・試験法の採用に当って, 参考基準にした生薬学, 薬用植物学などの学術レベルはほぼ同一水準にあったものと考えられる.

第二次大戦後, ドイツは東西に分裂した. これに伴い, DAB7 は東西別個に刊行された. 先に 1964 年に刊行した東ドイツの DAB7 では, ワレリアナ根について, 肉眼および顕微鏡で見られた植物学的特徴の記述が DAB6 (1926) よりも詳細になり充実した. また薄層クロマトグラフィ試験によって, ワレリアナ根の成分を検出することで, その鑑別を行う鑑定試験が導入された. さらに無害な混在分, 最大 2.0%, 無機質による汚染, 最大 3.0% など純度試験も導入された<sup>23)</sup>. これは分裂後の東ドイツでの生薬学, 薬用植物学などの薬学水準の向上を示唆したものと言えよう.

そしてそこに示されたワレリアナ根についての新たな学術的知見を取り入れたものと考えられる.

その後, 1968 年に西ドイツで刊行された DAB7 でも, ワレリアナ根の植物学的特徴の記述が DAB6 (1926) より詳細になり, しかもそれは先に刊行された東ドイツの DAB7 よりも, 特に顕微鏡で見られた組織の解剖学的構造について, 詳細に記載され, 鑑定試験として位置付けられた. そしてその鑑別基準が充実した. 灰分については, 最大 15% → 12% に改定され, 厳しくなった. これにより, ワレリアナ根の不純物に対する品質が強化された. さらに精油含量規格が新設され, 最低 0.5 ml/100 g と規定された. これによって, 良質なワレリアナ根の市場への安定供給が可能になったものと考えられる. しかし東ドイツの薄層クロマトグラフィ試験による鑑定試験の導入は見られなかった<sup>24)</sup>.

この東西の DAB7 に見られたワレリアナ根の規格・試験法の改定から, 第二次大戦後, 分裂した東西ドイツ双方での生薬学, 薬用植物学などの薬学水準の向上が窺える. 一方, 東西の DAB7 でのワレリアナ根の規格・試験法の比較から, ドイツの東西で, 薬学水準に違いが感じられる. これはワレリアナ根の規格・試験法を選考するのに当って, それについてのいろいろな学術的知見に対する価値観について, 東西に格差があったためではないかと考えられる.

西ドイツで公布の DAB9 (1986), 東西統一後に公布の DAB10 (1991) では, ワレリアナ根の規格・試験法について, 従来とは大幅な改定となった. 表 1 に示したように, 肉眼および顕微鏡で見られた植物学的特徴については, 大幅に改正された. また鑑定試験として, ワレリアナ根のジクロロメタンによる抽出成分と 98% 酢酸: 25% 塩酸 = 1:1 の混合液との呈色反応, 純度試験として, ①薄層クロマト



グラフィによる含有成分の検出、②抽出物の含有量、従来の灰分については、③塩酸不溶性灰分と④硫酸塩化灰分に改定されるなど、植物化学的性質に基づいた試験が新設された<sup>25,26)</sup>。これは従来からの植物学的特徴の他に、ワレリアナ根の含有成分の化学的性質に基づいた試験を行うことで、その鑑定・同定をするという新たな化学基準が加わったものである。さらに精油の定量試験が新設され、その含量規格の単位の記載は最低 0.5 ml/100 g→最低 0.5% (v/m) と変更になった<sup>25,26)</sup> が、最低含量規格は同一である。このような化学的規格基準が設けられたことで、ワレリアナ根の品質規格はさらに厳密的なものとなり、これらの規格を明示することによって、その品質に対する信頼性が高まったものと考えた。

また表 4 に示したように DAB9 (1986) および DAB10 (1991) でのワレリアナ根の規格・試験法について<sup>25,26)</sup>、これと年代の英国薬局方の BP1988<sup>33)</sup>、BP1993<sup>34)</sup>、および EP3.0 (1997)<sup>35)</sup> と対比してみると、その内容は殆んど合致していた。BP では、BP1980 にワレリアナ根が再掲載されて<sup>32)</sup> から、その規格・試験法は EP に準拠して規定、改定された。この 3 者の一致から、DAB9 (1986) でのワレリアナ根の規格・試験法についても、EP に準拠して規定・改定されたものと考えられる。そして英国、ドイツを含めた西欧の薬学水準を反映させて刊行したのが EP であることから、EP にワレリアナ根を掲載するのに当って、その参考基準とした西欧各国の生薬学、植物化学に示されたその学術的知見は同一レベルにあったと考えられる。もしくは EP を参考にして、ドイツ、英国では、その学術的知見を取得したものと考えられる。DAB10 (1991) 以後に刊行の DAB では、ワレリアナ根の規格・試験法については、これと年代に刊行の EP を参照する形となった。したがって BP1980 以降、今日において、BP でのワレリアナ根の規格・試験法についても、EP に準拠して規定されたことから、DAB, BP, EP でのその規格・試験法の内容は同一であったと言える。すなわち EC 加盟国による EP の制定などで、ドイツ、英国間では、ワレリアナ根の学術に関して、その学術交信などで、お互いに共有し合っていたと言えよう。このことに関しては、他の欧州各国間についても、言えることではないかと著者は考えた。

DAB では、ワレリアナ根を継続掲載して、鎮静剤としての評価を維持してきたが、このことは、EC 加盟国による EP の制定など西欧各国間の学術交信が活発化したことで、英国など西欧各国でのその再評価につながったのではないかと著者は考えた。そしてこの再評価によって BP、

EP では、その鑑別試験の土台となる化学技術などの新たな学術情報を収集して、改正を繰り返すことで、その規格・試験法はレベルアップしたものと思われる。これは西欧各国による統括的評価とも言えよう。

以上、DAB では、DAB10 (1991) まで、*Valeriana officinalis* Linné を基本植物としたワレリアナ根について、バルトリアンという名称にて継続記載され、その後は EP を参照する形で、今日までドイツの局方医薬品として、継続していることがわかった。そこに示された植物学的特徴を主体としたワレリアナ根の鑑別基準については、EP に準拠した DAB9 (1986) からは、これに植物化学的性質に基づいた鑑定・同定試験、定量試験が加わったことで、厳密的なものとなり、欧州市場での高純度で良質なその供給・流通を可能にしたものと考えられる。そしてこのような鑑別基準の新設はドイツ、英国をはじめとした欧州での薬学水準の向上によるものと考えられる。一方、近年、ワレリアナ根が鎮静剤として、薬学的再評価を受けるようになったことが、その鑑別基準となる化学試験などの新たな学術的知見を促したのではないかと考えた。

## 2) DAB6 (1926) 記載の Oleum Valerianae ワレリアナオイルの本邦産纈草根、纈草油との照会について

本邦産カノコソウについては、第二次大戦前まで、神奈川を中心に各地で栽培され、その品質が良質なため、ドイツに輸出されるなど世界的に高い評価を受けた。このことに関しては、当時の生薬学・薬用植物学関係成書、日本薬局方解説書、薬学雑誌などから、著者は知見を得ることができた。すなわち刈米達夫、若林榮四郎共著「薬用植物栽培法」(1940) には、「これより水蒸気蒸留によって得られる纈草油はドイツにおいて香料に調合される。DAB は本邦産纈草油を記載する。」「纈草油は本邦において、殆んど需要はなく、ドイツには従来生薬として輸出されているが、先方において蒸留により纈草油に製造される。このためむしろ本邦より纈草油として輸出することを可とすべきである。ドイツ向の纈草油は DAB の規定に適合することを要する。」といった内容の記載があった<sup>17)</sup>。また刈米達夫、若林榮四郎：薬学雑誌 568 (1929) には、「DAB はワレリアナ根として、欧州産を記載しているが、ワレリアナオイルとしては、本邦産纈草油を採用している。これは本邦産纈草油の含油率が 2~6% に対して、欧州産ワレリアナ根の含油率は 1% 程度に過ぎず、纈草油の原料として、欧州産ワレリアナ根は適していないためである。」という記載があった<sup>16)</sup>。さらにここには表 5 に示したように、本邦各地の纈草根より得た纈草油の品質について、DAB6 (1926)

に収載の纈草油の規格と照会した結果についての報告があった<sup>16)</sup>。その詳細については、前述の6-3) に示した通りである。

一方、DAB6 (1926)には、ワレリアナ根の関連製剤として、Oleum Valerianae ワレリアナオイルの収載があり、その原料の基原が *Valeriana officinalis* Linné, var. *angustifolia* Miquel の根の精油と記載されている<sup>36)</sup>。このことはその原料の基原がドイツなどの欧州産のワレリアナ根ではなく、本邦より輸入された纈草根であることを示唆している。その規格およびその注解は6-1), 2) に記載した通りである。著者はこのことに関して、すでに当時の日本薬局方の解説書、生薬学・薬用植物学関係成書、および薬学雑誌などで検索して得た纈草油の知見についての重要な裏付け資料になるものと考えている。そしてこの検索から、本邦産カノコソウおよびその纈草油について、本邦とドイツの双方から得られた当時の学術的情報は合致しているものと著者はとらえ、その品質がドイツから高く評価された結果、その需要で神奈川を中心に本邦各地で栽培され、その多くがドイツへ輸出されたといった歴史の一場面が確認できたものと著者は感じている。

またこの検索で、当時ドイツでは、本邦の纈草油の成分についての研究が進んでいたことが見受けられた。実際、本邦の纈草油の成分について、世界で初めて研究を行ったのはドイツであった。それは1890年、ドイツのBertram およびGildemeisterによって行われた。このことはArch. d.Pharm. 228, 483 1890年<sup>37)</sup>に報告されていた<sup>19,38)</sup>。そこには色、臭気、味については、欧州産ワレリアナ根のオイルに似ているが、比重については、本邦産の纈草油0.966に対して、欧州産ワレリアナオイルは0.945と小さくその差が著しい。さらに本邦産纈草油は水蒸気蒸留により水より軽い油と重い油に分けられ、軽質油中からは、欧州産ワレリアナオイルと同じ成分が分離・抽出されたが、重質油中からは、これを酒精製加里 (KOH 150 g H<sub>2</sub>O 100 g Alkohol 500 cc) によって酸化して、結晶性のアルコールと帯藍色のオイルを得、これに生じた酸は酢酸であること、またこのアルコールは重質油中に酢酸エステルとして存在することを推定して、このアルコールを邦名の纈草にちなんでケッシーアルアルコールと命名し、分子式をC<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>と決定したという内容が記載されていた<sup>38)</sup>。このことは当時、すでにドイツの科学者の間で、本邦産カノコソウおよびその纈草油について、関心が高かったものと考えられ、その品質が高く評価されていたことが窺える。

DAB3のKommentar zum Arzneibuch für das Deutsch

Reich Dritte Ausgabe 1896には、バルトリアンBaldrianの注解に、日本産ワレリアナ *Valeriana officinalis* var. *angustifolia*、纈草またはカノコソウに、成分としてたくさんの豊富なオイルがある。それは8%まで含んでいる。Cf. Arch.d.Ph. 1890; 228: 483<sup>37)</sup>という記載があり、1890年のドイツのBertram およびGildemeisterによる本邦産カノコソウの纈草油の成分に関する研究について紹介している<sup>19)</sup>。これは本邦産カノコソウの纈草油を水蒸気蒸留によって分けて得られた重質油中から、欧州産ワレリアナオイルには含まれないケッシーアルアルコール、ケッシーアルセテートを発見した研究報告である。そしてこの研究成果が発端となって、本邦産カノコソウの特徴を示す成分がドイツから世界各国に紹介され、その品質が世界的に高い評価を受けたのではないかと著者は考えた。このようにDAB およびその注解に、本邦産カノコソウおよび纈草油が紹介されていたことで、その品質評価の発信の源がドイツであったこと、またドイツからの需要で、本邦各地で盛んに栽培が行なわれたことが確認できたものと著者は考えている。

この本邦産カノコソウは当時、本邦では、カメバキソウと呼ばれており、それが良質なためドイツなど海外からの需要で、神奈川を中心に本邦各地で栽培されていたが、今日では、これは全く栽培されておらず、北海吉草と呼ばれる別系統のカノコソウが北海道で栽培されているだけになっている<sup>39~44)</sup>。すなわち今日の市場で流通している本邦産カノコソウはカメバキソウから北海吉草に切り換っており、その品質が世界的に高い評価を受けたカメバキソウは国立衛生試験所北海道薬用植物栽培試験場(名寄市)など北海道の数箇所まで系統保存されているだけになっている<sup>44)</sup>。その理由については、北海吉草は栽培が容易で収量が多いが、カメバキソウは栽培上きわめて病害に侵されやすく、収量も少ないこと<sup>40,42)</sup>と、市場では、品質の優劣はあまり評価されなくなった<sup>42)</sup>ためである。しかし今回の検索からも、カメバキソウは過去に重要な生薬として、広く使われた<sup>40,42)</sup>ことは確認できたものと著者は感じている。そしてこのような歴史をもつカノコソウを史的に高く評価したい。したがってこのことをカノコソウの長い歴史の中の貴重な場面として、これに関係する文献をまとめて、後世に伝承していくことは、生薬学、薬史学上、非常に大切なことと著者は考え、ここに報告した。

## 8. む す び

本邦産カノコソウおよび欧州産ワレリアナ根の名称とし

て使われてきた Valerianae は今日のドイツの市場でも使われているバルトリアン Baldrian を語源として誕生した。今回は DAB に記載されたワレリアナ根の規格・試験法の変遷および USP, BP, EP, JP との対比を通して、ドイツにおけるその薬学的評価について考察した。当時、西ドイツで刊行の DAB9 (1986) からは、その規格・試験法は EP に準拠した内容となり<sup>25)</sup>、これと同年代に刊行の EP, BP と合致した。そして DAB9 (1986) では、ワレリアナ根について、それまで植物学的特徴が主の鑑別基準に、その含有成分に準じた規格・試験法が加わり、その内容が充実し厳密化した<sup>25)</sup>。これは薬学水準の向上による新たな学術的知見を取り入れたことによるものと考えられる。したがって DAB で、ワレリアナ根が継続記載されてきたことは、それが鎮静剤としての評価を維持してきたことを示唆しているものと思われる。このことは、EC 加盟国による EP 刊行など、英国とドイツの学術交信によって、それが英国での再評価、そして BP での再記載につながったのではないかと著者は考えている。

一方、過去において、DAB で本邦産カノコソウを基原としたオイル（纈草油）が記載されていたことは、当時、それが本邦のみならず、海外からも重要な生薬として、評価され使われていたことを裏づける貴重な検索結果と著者は考えている。今日、本邦では、この系統のカノコソウ（カメバキソウ）は栽培されておらず、またその品質の再評価で、その栽培が再開されることは考えられない<sup>40,42)</sup>。しかしながら本邦産カノコソウおよび欧州産ワレリアナ根が鎮静剤として、今後も生き残ることを支持するのに当って、このことを貴重な歴史として紹介した。

#### 参考文献および注

- 1) 高洲謙一郎. 薬剤療法汎論. 朝香屋書店, 1898. p. 142-3
- 2) 下山順一郎. 生薬学上巻. 東京發兌書林, 1889. p. 98-103
- 3) 清水藤太郎. 注解第五改正日本薬局方. 南山堂, 1949. p. 1010-3
- 4) 日本公定書協会編. 第七改正日本薬局方第二部解説書. 廣川書店, 1961. p. 129-30
- 5) 日本公定書協会編. 第八改正日本薬局方第二部. 廣川書店, 1971. p. 67
- 6) 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. D165-7
- 7) 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. D172-4
- 8) 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. D171-4
- 9) 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. D171-3
- 10) 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. D198-200
- 11) 本間尚次郎, 畠山好雄. 名寄叢業第 8 巻; 北の薬用植物. 市立名寄図書館, 1988. p. 114-7
- 12) 西川義方. 内科診療の実際. 南山堂, 1965. p. 385
- 13) 下山順一郎. 第三改正日本薬局方注解. 南山堂, 蒼虬堂, 1906. p. 1049-51
- 14) 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 XVI (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
- 15) 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
- 16) 刈米達夫, 若林榮四郎. 本邦生薬生産況 (5) 纈草根. 薬学雑誌. 1929; 568: 609-11
- 17) 刈米達夫, 若林榮四郎. 薬用植物栽培法. 養賢堂, 1940. p. 75-87
- 18) 松尾恒雄, 笹本光雄. 薬学情報科学概論, 第二版. 地人書館, 1980. p. 149-51
- 19) Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich Dritte Ausgabe (Pharmacopoea Germanica, edition III). Berlin, Verlag von Julius Springer, 1986. p. 490-3
- 20) Arzneibuch für das Deutsche Reich Vierter Ausgabe (Pharmacopoea Germanica, edition IV). Berlin, 1900. p. 306
- 21) Kommentar zum Deutschen Arzneibuch 5. Ausgabe 1910. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1911. p. 286-9
- 22) Kommentar zum Deutschen Arzneibuch 6. Ausgabe 1926. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1928. p. 352-5
- 23) Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe. Akademie-Verlag, Berlin, DAB7-DDR/885/1964
- 24) Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe. Frankfurt, Govi-Verlag GmbH, 1968. p. 358-60
- 25) Deutsches Arzneibuch 9. Ausgabe. Govi-Verlag, 1986. p. 542-3
- 26) Deutsches Arzneibuch 10. Ausgabe. Govi-Verlag, Grundfig. 1991
- 27) Pharmacopoeia of USA VII. 1890. p. 446
- 28) Pharmacopoeia of USA X. 1926. p. 419
- 29) British Pharmacopoeia 1885. 1885. p. 456-7
- 30) British Pharmacopoeia 1932. 1932. p. 480-1
- 31) 内務省衛生局. 日本薬局方註釈. 1890. p. 1162-6
- 32) British Pharmacopoeia 1980. 1980. p. 470-1
- 33) British Pharmacopoeia 1988. 1988. p. 592
- 34) British Pharmacopoeia 1993. 1993. p. 696-7
- 35) European Pharmacopoeia 3.0. 1997. 1997. p. 1702-3
- 36) Kommentar zum Deutschen Arzneibuch 6. Ausgabe 1926. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1928. p. 224-5
- 37) Bertram J, Gildemeister E. Archiv. der. Pharmacie. 1890; 228: 483-92
- 38) 朝比奈泰彦, 本郷銀作. ケッシーアルアルコールの研究 (第一

- 報). 薬学雑誌. 1924 ; 506 : 227-38
- 39) 日本公定書協会編. 新しい薬用植物栽培法. 廣川書店, 1970. p 93-8
- 40) ヒキノヒロシ, 曳野靖子, 加藤紘子, 竹下保義, 竹本常松. ケッソウ (纈草) 根の成分. 薬学雑誌. 1963 ; 83 (2) : 219-20
- 41) ヒキノヒロシ, 曳野靖子, 竹下保義, 岩動淑子, 竹本常松. 北海吉草根, あざみ葉吉草根および富山大学栽培吉草根の成分. 薬学雑誌. 1963 ; 83 (5) : 555-7
- 42) ヒキノヒロシ, 曳野靖子, 加藤紘子, 竹下保義, 竹本常松. ケッソウ (纈草) 根の成分. 薬学雑誌. 1969 ; 89 (1) : 118-21
- 43) ヒキノヒロシ, 曳野靖子, 竹下保義, 岩動淑子, 竹本常松. 北海吉草根, あざみ葉吉草根および富山大学栽培吉草根の成分. 薬学雑誌. 1971 ; 91 (6) : 650-6
- 44) 本間尚次郎. 薬用植物栽培の手引, No 17. 東京生薬協会, 1988. p 1-4

### Summary

Valerian has been used as a name for Japanese Valerian and European Valerian root. Valerian in the German market today was originally called Baldrian. Transitions in the standards and the test methods of Valerian root listed in the DAB were studied this time. Moreover, we compared these standards and test methods with those in the USP, BP, EP and JP. We also considered the pharmacology evaluation in Germany. At the time, the standards and test methods had content in accordance with the EP from DAB9 (1986) of the West Germany publication. It also agreed with the EP and BP of the same period. To date in the DAB, botanical features have been mainly derived from the discriminating characteristics of the Valerian root. In DAB9 (1986), standards and test methods were added to the content, enhancing it and making it more stringent. This is thought to have happened as a result of a new, academic finding showing an improvement in the pharmacology level. Valerian root has been listed continuously in the DAB. These listings suggest that Valerian root has continually been evaluated as a sedative. We think that the listing was connected with a relisting in the BP as a result of scientific communications between Britain and Germany, EC member nations, such as through EP publications.

On the other hand, the oil made with Japanese Valerian was listed in a radical field in DAB6 (1926) in the past. This is a valuable result, proving that it was used and evaluated as an important herbal medicine from Japan and foreign countries at that time. The Japanese Valerian referred to is not grown in Japan today. Moreover, it is not possible that cultivation will be restarted through good quality reevaluation. However, this fact introduces a valuable piece of history supporting the survival of Japanese Valerian and European Valerian root as a sedative in the future.

## 近代日本医薬品包装史 2 江戸から明治へ 薬の販売単位

服 部 昭<sup>\*1</sup>

### History of Pharmaceutical Packaging in Modern Japan II — Package Size of Pharmaceuticals —

Akira Hattori<sup>\*1</sup>

(Received August 29, 2014)

#### はじめに

医薬品の包装の単位、すなわち取引単位というのは医薬品包装を考察する原点になるので、はじめに、販売単位の近代における変遷について取上げておく。

西洋から渡来した医療用医薬品の販売単位はポンドを主体にしており、それが一つの基本単位になって、明治中頃までは西洋医薬品はオンス、ポンドにて流通していた。メートル法を採用した日本薬局方の第一版が1887年7月1日に施行されるや、これが医薬品の包装単位にメートル法を採択する契機となり、次第に医療用医薬品の販売単位は尺貫法（しゃっかんほう）、ポンド・オンスから25g, 100g, 500g包装が主流になってゆく。

売薬では服用単位もあって、一服、あるいは一剤、一巡りの7日分などは江戸時代から継続しており、尺貫法による匁の包装単位は明治の時期には減少した。明治以降の売薬の包装単位では販売価格の影響が大きい。1週間単位の包装、さらに十進法による20錠、30錠、あるいは100錠などの個数単位が増えてきた。

注目されるのは「一巡り」という販売単位で、この7日分包装は、今でこそ週単位包装、weekly packageとして特に医療用にて普及しているが、週概念のなかった江戸時代に何故に7日分包装なのか、興味あるところである。

#### 1. 医療用医薬品の販売単位

江戸時代の医師向けの薬は生薬が大部分であるので、乾燥した草木の葉や根、樹皮などが中心であった。これらの生薬の包装について一色直太郎は次のように述べている<sup>1)</sup>。

「原産地より輸送してきた和漢薬の良否を前項の方法によって区別して、たいていは1斤ずつ、往々2斤ずつ紙袋にかけこみて包装いたします」

単位は斤を使っているが、この斤という単位は複雑である。一色直太郎は生薬の1斤は品目によって重量が異なるという、表1のように生薬別に並べている。これは江戸時代からの伝統であり、広辞苑でも同様に品目で単位に差のあることが説明されている。これは斤という単位の性格かもしれない。なお、単位の斤そのものは古代中国由来で、薬の秤量単位として使われていたことを狩谷掖斎（1775～1835年）は記述している。

大阪の薬種商が博覧会に生薬を出品するときの目録を見ると単位の表示がいかにも煩わしい。表2は1877年「博物薬種出品目録」の一部である。上述のように、品目の種類ごとに1斤の重量が変わるので、その数字を表記している<sup>2)</sup>。

1897年の業界文書では、尺貫法の匁に統一され、さらに1900年ではメートル法による容量も示されている<sup>3)</sup>。メートル法は局方の普及との関連があるが、メートル法の国際条約に日本が加盟したのは1886年で、完全実施は、つい最近の1966年であった。

<sup>\*1</sup> 小西製薬株式会社 *Konishi Pharmaceutical Co., Ltd.* 11-33-2 Kamiishikiri-cho Higashiosaka, Osaka 578-1029.

生薬の複雑な斤の単位は明治の半ばには改められ、一色直太郎も現今（1915年ごろ）には特殊な場合を除いて、ことごとく160匁が標準になった、と書いている。1斤=160匁は600gになり、今日でも、この1斤=600gという単位は使われることがある。

明治初期の時点では西洋薬品は大阪の薬種商はヤードポンド法が使われていた<sup>4)</sup>。これは当時の欧州の慣行に従ったものである。1880年、東京の薬種問屋における同業者間の申し合わせでは、取引単位では斤は使われてはいなくて、ポンドが中心になっている<sup>5)</sup>。これらの医薬品が主として西洋薬に属していたためかと思われる。

1895年、札幌市医師会の患者向けの診察料・薬価規定の表から、包装単位に関係するところを表3にて一部引用

表1 生薬1斤の重さ

山椒目	80匁
紅花目	100匁
木附子目	130匁
当帰目	180匁
沈香目	200匁
倭目	230匁
硫黄目	320匁

表2 「博物薬種出品目録」から

第1号	テンマ	160目	1斤
第3号	ソウマシ	230目	1斤
第5号	サンシシ	110目	1斤
第16号	片腦	160目	1斤

表3 1895年 札幌市医師会 診察料・薬価規定 から

含嗽薬	: 100gにつき金3銭
点眼薬	: 5gにつき金6銭
外布薬	: 10gにつき金4銭
膏薬	: 大貝10g入り金6銭, 中貝6g入り金4銭, 小貝3g入り金2銭
薬瓶	: 500g入1個金5銭, 100g入1個 金2銭

する。早い時点でメートル法を採用している<sup>6)</sup>。

市医師会では1891年9月の会合で度量衡法の制定により尺貫法からメートル法に置き換えることを認めている。しかし、すべてがメートル法になるのではない。

製薬業界の医療用医薬品では、明治初期の医薬品の取引を見ると、尺貫法、ヤードポンド法、それにメートル法とさまざまな包装の単位が入り乱れていた。しかし、医療用では、日本薬局方がメートル法を採用したことで、折からの西洋薬に急傾斜しつつあった製薬業界は、このメートル法による販売単位移行に拍車がかかった。1ポンド、1斤の重量が500gに近いこともあって、1瓶500gが一つの標準となった。また、1オンスは1/16ポンドで28.35gであるが、これは25g容器に移っていった。あわせて100gも標準の包装になる。包装形態はガラス瓶が主体であり、吸湿しにくい結晶、粉末では紙袋入りのボール紙による箱が用いられた。25g、100gではガラス瓶で紙箱入りもあった。

## 2. 売薬の販売単位

### (1) 江戸末期の売薬の販売単位

はじめに江戸時代までの売薬の販売単位を表4に示しておく。「京都買物独案内」天保2年版（1831年）および嘉永4年版（1851年）に掲載されている広告による<sup>7)</sup>。

販売単位ではとくに十進法を採用しているとは言いがたい。この中で、一回りという単位が3品目にて採用されているのが一つの特徴であり、これについては後の項で触れる。

売薬の包装単位は比較的小さく、1剤、1貼などの記載があるが、これは、1回の治療単位になっていると思われる。一廻りというのは7日分である。

「肝涼円 小包10粒入り銀8分」という記述は個数表示で近代につながる包装単位である。服用量が単位になっている「延寿金命丸 大包1匁」というのは、顧客にはわかりやすい。江戸時代の売薬は成分も服用量も明らかにしない場合が多い。

表4 江戸時代 売薬の販売単位と価格（天保2（1831）年版）

肝涼円	小包10粒 銀8分, 20粒 銀1匁6分, 40粒 銀3匁2分
延寿金命丸	大包1匁, 小包5分
人參順補円	1剤6匁, 半剤3匁
延寿金命丸	大包1匁, 小包5分
調榮湯	1貼 32銅
ひゑぐすり	一回り 100文
一腹散	一回り 100銅
仙方奇効散	大包 100文, 中包 50文, 小包 24文, 一廻り 中包7服

## (2) 明治初期（1870年ごろ）の販売単位

この時点での売薬の能書き、カタログなどから任意に品目を選んだ。表5に示すが、江戸時代と比べてすっきりするのは価格で、包装単位そのものには大きな変化はない。小包装の多いことは同様であるが、価格は10進法になってきており、これが包装容量の決め手になってきている可能性はある。

これらの調査資料は片桐棲龍堂付属漢方資料館（堺市）の収蔵品による。

## (3) 明治末期（1907年）の売薬の広告から

20世紀になり製剤が次第に洋風化して、生薬から離れてゆくと、販売の姿は大きく変わり、紙箱が普及して店頭の商品の置き方が変わる。こういう時代へ売薬は移ってゆき、表6にて「ゼム」で示したような個数が販売単位となり、それは今日の単位につながる。すなわち、販売価格が先に決まり、それによって内容量を決めることである。

表6は雑誌「実業の日本」（1907年）に掲載された売薬の広告による<sup>8)</sup>。ここでは、服用回数・日数が包装単位の基本になっており、服用の回数は丁寧に細かく分けられている。単に重量で示されるよりも、個数や服用日数の方が購入者は理解しやすい。

## 3. 「一廻り=七日」という売薬の販売単位

わが国に暦の週という単位が到来したのは、明治早々、1872年12月に太陽暦に切り替えてからである。太陽暦は突然、国民に突きつけられ、戸惑いの中に「日月火水木金土」という週という区切りが、暮らしの中に入ってきた。しかし、日曜日を休日にするというのは、官庁の日曜全休

表5 明治初期（1870年ごろ）の販売単位と価格

長寿円	1匁5分錫	15銭	5分錫	7銭厘		
牛黄円	小錫	2銭5厘	中錫	5銭	大錫	10銭
明治水	3日分入り	18銭	7日分入り	40銭		
奇応丸	15粒	5銭	30粒	10銭		
キナエン丸	2包入	5銭	5包入り	10銭		

が1876年4月から実施され、これがきっかけになってからである。

週の7日は、あくまでも暦の上のことであるが、古代バビロニアにおいて起こり、古代ローマを経て、歴史的には、これはキリスト教旧約聖書の安息日と無関係ではない。日曜日に仕事を休むようになったのは、キリスト復活が日曜日であったことからという<sup>9)</sup>。

「一回り」、「一廻り」と言う服用期間は江戸時代に、かなり普及していたが、この時代には1週間という生活単位の習慣はなかった。どこから「一廻り=七日」が出てきたか、考察したい。なお、江戸時代では、「一巡り」と「一回り」が混在し、同じ意味で使われているので、ここでは、特に指定しない限り「一回り」を使うことにする。

### (1) 「一回り」が7日であること

「人參独活寄生湯」と言う薬は天和年間（1680年ごろ）の創業である大坂難波の苅谷幸助による湯薬で、次のような広告がある<sup>10)</sup>。

「ひへのぼせ万病によし、一巡りのめば…」同時に

「売薬調合一巡り12匁、御通湯料一巡り5匁2分、1日入り7分5厘…」とあるので、金額から換算すると、これらの一巡りは7日を単位としている。

江戸時代の売薬の広告には「一回り」が7日であることを明記したものはあり、記載されていない場合でも、上述のように販売価格から「一回り」の価格が1日分のほぼ7倍であることから類推できる。

江戸時代に湯治でよく使われていた記録の中には、後に引用するが、「一回り」あるいは「一廻り」が7日であると、書いているものは多い。

これらの事実から、「一回り」が7日であると判断することには問題はない。

### (2) 「一回り」がなぜ7日であるか

服薬にしても、湯治にしても「一回り」が、なぜ7日であるか、ということにはいろいろの要因が考えられる。これは長年の生活習慣から、徐々に暮らしの中に浸透してきたものと思われるので、発端、根拠を突き止めるというこ

表6 明治末期の売薬の販売単位

中将湯（津村）	1日分10銭、4日分35銭、1週間60銭、2週間1円10銭、3週間1円60銭、5週間2円50銭
健脳丸（丹平）	5週分2円、3週分1円25銭、2週分85銭、1週分45銭、2日分20銭、1日半10銭
毒掃丸（山崎帝国堂）	7日分50銭、4日分30銭、2日分15銭、15日分1円、30日分2円
ゼム（愛国堂）	75粒入10銭、160粒入20銭、430粒入50銭、900粒入1円

とは難題である。

それらの要因としては次の事項があげられる。

①民俗学 ②聖なる数・ラッキーセブン ③西洋の暦・安息日 ④中国伝統医学 ⑤江戸時代の医療 ⑥江戸時代の湯治と「一回り」 ⑦生体リズム論

各要因について順次取り上げる。

### (3) 民俗・宗教の立場

生活の習俗では、七五三はじめ、七夜とか、お目出度い行事があり、一方では宗教での初七日とか、七七日など、七にかかわる催しは少なくない。これらはわが国では歴史上、長い伝統を持っており、どちらかという縁起物でもあって、治療におけるシャーマン効果は無視できない。とくに、歴史的に病の治療と信仰はつながりが深いので、若干のかかわりは認める。

七は世界共通の聖数として大事にされてきて、今日も通用している。幸運の数字として持ち出され、野球のラッキーセブンは大々的にまかりとおっている。

聖書では冒頭に安息日を掲げており、キリスト教の信者での七日安息日サイクルは影響大なるものがある。旧約聖書の第2章には安息日七日の始まりが述べられている。16世紀から17世紀にかけて、わが国への南蛮渡来の生活習慣がキリスト教による安息日七日の慣行をもたらしたのか、ということがある。地区によってキリスト教の信者もいたが、それが日本全体の生活習慣に与えるほどの影響力はなかった。1776年、日本に滞在したツェンペリーは日本には安息日の存在しないこと、七日単位の週のないことを報じている<sup>11)</sup>。

### (4) 中国伝統医学の影響

中国伝統医学では、古代より自然の気と人体の気との調和を重んじることから、生体のバイオリズムには少なからずかかわりがあった。

中国の古典医書では、『黄帝内経素問』の冒頭で女性の七歳周期論が展開されるものの、『黄帝内経素問』では七よりも五運六気、五行論など天地自然の運行にこだわり、七は特記されていない。むしろ、五味、五穀、五薬、診断の五気、五声、五色など、五に関心は向けられている。しかし、石田秀実は、『黄帝内経素問』においては「七日目に回復の可能性を探る思考には七の数字の聖視という側面がある」という見解を示しているが、特に七の数字の聖視は取り上げるほどの強い印象は見いだせられない。

『傷寒論』において、方剤、服用回数、日数などを数字から調べたが、とりわけ七に重点が置かれているわけではなかった。たとえば、治療にかかわる日数を拾ってみた。

服用日数については『傷寒論』にはあまり記述がないが、治療の期間などの日数などは、次のとおりで、これら七に関連があるとは言えない。奥田謙蔵『傷寒論講義』による<sup>12)</sup>。

2~3日 17件、4~6日 20件、6~7日 18件、7~8日 9件、8~9日 6件、10日以上 10件

石田秀実『中国医学思想史』において、運氣論、七曜、七方十剤の方剤分類など七のかかわりを指摘し、さらに生体リズムなども取り上げている。しかし、これらが薬の服用単位「一回り=7日」につながるとまでは言っていない<sup>13)</sup>。

『徒然草』の吉田兼好は、第60段にて次のようなことを書いている。

「患ふことあるには、七日、二七日（ふたなのか）など、療治とてこもり居て、思ふやうに、よき芋頭を選びて、こと多く食費て、万の病を癒しけり」

岩波文庫版、日本古典文学全集（小学館）、新潮日本古典集成（新潮社）の各『徒然草』注釈者は、同じように「七日を一回りといい、治療、服薬の一区切りとした。二七日は十四日」と説明している。このように文学者である注釈者たちは七日を治療・服薬の一区切り、と安易に解釈しているが、医薬史学の立場で、果たしてどこまでこの注釈に確証があるかは疑問もあり、ここでは参考にとどめておく。

吉田兼好は生年、没年不明であるが、『徒然草』の執筆は1319~1340年ぐらいかといわれている。この時点において兼好が七日単位の治療を記述していることは注目される。兼好はこの七日単位の概念をどこから得ていたかであるが、『医心方』を見ていたと言う説はある。兼好は『徒然草』の中にて、しばしば医薬関連記事を書いているので、当時の文人としては医療に関心大ではある。

### (5) 江戸時代の医薬関係者の見解

『養生論』の中で貝原益軒（1630~1714年）は、入浴は古人は「十日に一度」といっており、これに賛同すると述べ、通常は行水程度は五日1回、たっぷりつかる湯浴は十日に1回でいいと、書いている。また、温泉での湯治は七日、十四日単位で、これを俗に一廻り、あるいは二廻りという、と紹介しているが、益軒はこの七日単位には深く入り込んではいない。本書には薬の使い方については詳しい記述があるが、貝原益軒は、服薬では「一回り」の七日単位のことは一切触れていない<sup>14)</sup>。

中国伝統医学の影響を受け継ぐ江戸時代の医療について、この時代の医書『一本堂薬選』を調べた。著者の香川修庵（1683~1755年）は医師の立場で温泉論を著述しており、わが国の本格的な温泉論の始まりとして、後藤良山の温泉



医学研究とともに、高く評価されている。この中で香川修庵は、「一回り」の七日単位の入浴については、湯治が十四日、二十一日単位で行われているが、短か過ぎると言っている。特に、七日にこだわっているわけではない<sup>15)</sup>。また、香川修庵は薬剤の服用単位として、七日単位を特に取り上げて推奨はしていない。

三宅意庵『医療衆方規矩』（1771年）には「一回り」の七日単位のことには出ていない<sup>16)</sup>。

本居宣長（1730～1801年）は小児を中心に診療、調剤をし、また売薬も販売していた。これらの記録によると、七日単位の服薬指示はあり、また、らい病で薬湯による入浴を奨める際には、七日単位の入浴を推奨している。これらから、七日というのは意識はされていたことは理解できる。しかし、本居は七日が「一回り」であるとは、一切記述していない<sup>17)</sup>。

式亭三馬（1776～1822年）は滑稽本の作者ではあるが、売薬の製造、取次販売をする薬店も江戸で出して、かなり繁盛していた。販売していた「天女丸」という婦人向けの売薬の能書きには、「一巡り」七日という記載がある。

これらの結果から、江戸時代では「一回り」=七日の慣行は売薬にはあったが、医師には使われていなかったのではないかと、判断する。

#### (6) 江戸時代の湯治と「一回り」

喜田川守貞による随筆『守貞漫稿』（1853年ごろ完成）では、江戸では居風呂の借り賃を一巡りと言って七日分単位で払わせるのがあったので、これが一巡り七日の根源である<sup>18)</sup>、と説明しているが、湯治の一巡り七日の発生は住居内風呂の普及以前と思われるので、これを根源とするには難点がある。

湯治における「一回り=七日」の習慣は、江戸時代を通じて、全国的に普及していた。江戸時代の温泉では「一回り=七日」の記述は『日本名所風俗図会』の有馬温泉（1685年）、箱根七湯（1811年）ほか、伊香保温泉、多田温泉など、各地の温泉記にある<sup>19)</sup>。

#### (7) 生体リズム論

服薬・治療期間の「一回り」=七日は、本来は中国伝統医学の影響を受けており、たまたま、生体リズムの立場からきたと思われる湯治の入浴期間に結びついたと、理解するのがいいのではないかと考える。

服薬・治療にしても、湯治の期間にしても、一区切りをつけるというのは暮らしの知恵として、体験で生まれてきた生活習慣であろうが、意義がある。これが、なぜ七日であるかということについて、生体リズムという立場で解釈

する見解があるので紹介する。

北海道大学医学部の温泉医学研究者である阿岸佑幸名誉教授は『温泉と健康』にて、生体リズムと温泉療法を論じているが、生体リズムの立場から、慣行になっている湯治「一回り」=七日は医学的に妥当であると判断されている<sup>20)</sup>。この生体リズム論はあくまでも結果論であって、中国伝統医学および経験的に江戸時代の庶民が生み出してきた慣行を現代の医療が検証したものである。

先にも述べたように、江戸時代の医学の立場では「一回り」=七日は根拠が弱い。しかし、江戸時代で「一回り」という用語が再三出てくるのは温泉の湯治関連の記事である。湯治は治療を目的としているので、確かに生体リズムと言うか、程よい体調、治療効果が重く見られている。「一回り」という用語は江戸時代の湯治から来ているのは確かである。一方、七日単位という治療の期間は中国伝統医学から由来しており、この両者が江戸時代になって結びついたものと解釈したい。

湯治は治療の目的で行われるのであり、湯浴者の大部分は病人で、症状、体調は入浴にあたり真っ先に考慮すべき要素であった。この見解からは、生体リズムを温泉の「一回り」=七日に結びつけるのは理にかなう。

服薬と生体リズムとを直接、結び付けるにはやや無理があるが、湯治が病人で健康に不安のある者が中心であったので、入浴者には服薬習慣があったと、みなすことは出来る。江戸時代の温泉、湯治の普及状態から、湯治の「一回り」=七日が、病人の治療期間とも解釈され、薬の服用期間につながることは生活習慣としてみれば無関係とはいえない。

## 結 論

医薬品取引単位の近代化、すなわちメートル法と個数単位の採用は、明治早々の急速な近代化の波に乗って、企業・消費者への浸透は早かった。

また、江戸時代から引き続いてきた「一回り」=七日単位の包装は、中国伝統医学の影響と、湯治という温泉療養行為が生体のリズムを反映して、それが治療の目安、単位として定着し、医薬品の服用期間にもつながった。近代も、この単位は weekly package として、主として医療用医薬品に継続しているが、実際には、週という暦の単位に埋没している。

## 引用文献

- 1) 一色直太郎. 和漢薬の良否鑑別法及調製法（復刻版）. 谷口

- 書店, 1989
- 2) 大阪薬種卸仲買商組合. 大阪薬種業誌. 1936 ; 2 : 27
  - 3) 大阪薬種卸仲買商組合. 大阪薬種業誌. 1936 ; 3 : 117
  - 4) 大阪薬種卸仲買商組合. 大阪薬種業誌. 1936 ; 3 : 85
  - 5) 大阪薬種卸仲買商組合. 大阪薬種業誌. 1936 ; 3 : 337
  - 6) 札幌市医師会編, 札幌市医師会史. 1978. p. 30
  - 7) 「京都買物独案内」天保2年版. 1831年, 嘉永4年版. 1851. p. 85 ; p. 117
  - 8) 実業の日本. 10周年臨時増刊. 1907
  - 9) 青木信仰. 時と暦. 東京大学出版会. 1982. p. 99
  - 10) 人参独活寄生湯の能書「摂陽奇観」卷之七 (復刻版) 浪速叢書第一, 1926. p. 433
  - 11) 高橋 文訊. 江戸参府随記. 平凡社, 1994
  - 12) 奥田謙蔵. 傷寒論講義. 医道の日本社, 1965
  - 13) 石田秀実. 中国医学思想史. 東京大学出版会, 1992. p. 180
  - 14) 貝原益軒. 養生訓・和俗童子訓. 岩波書店, 1961. p. 114
  - 15) 香川修庵. 一本堂薬選 復刻版, 漢方文献刊行会, 1976
  - 16) 三宅意庵. 医療衆方規矩 (1771年), 復刻版, ツムラ, 1985
  - 17) 大野 晋編著. 本居宣長全集 第19巻. 筑摩書房, 1973. p. 809 ; p. 840
  - 18) 喜田川守貞. 近世風俗志 (4) 岩波文庫, 2001. p. 127
  - 19) 板坂輝子. 江戸温泉紀行. 平凡社, 1987
  - 20) 阿岸佑幸. 温泉と健康. 岩波書店, 2009. p. 141

### Summary

When planning pharmaceutical packaging, the package size for the product is important for determining the basic package concept. Initially, the sales unit for herbal medicines was the weight ; however in 1868, around the early part of the Meiji era, Japanese and Western units were being used and the sales unit was confusing.

Since the Edo era, the packing size for OTC medicines was adopted using weight, numbers, dosage or treatment period. These were devised in various ways in consideration of convenience for the consumer, but the concept was not simple.

In 1887, from the time that the first edition of the Japanese Pharmacopoeia came out, use of the metric system began to spread in Japan. Its use spread gradually for use in the package size of pharmaceutical products. At the time, the number of pharmaceutical units (i.e., tablets), became the sales unit, which is easy to understand by the purchaser.

## 日本における抗癌剤開発とガイドラインの歴史

前田英紀<sup>\*1,\*2</sup>, 黒川達夫<sup>\*1</sup>

## The History of Developing Anticancer Drugs and Their Evaluation Guidelines in Japan

Hideki Maeda<sup>\*1,\*2</sup> and Tatsuo Kurokawa<sup>\*1</sup>

(Received December 25, 2013)

## 緒 論

癌治療は21世紀の今にあっても未だ満足できるものではなく、日々開発の努力がなされ、進歩している。その中であって薬剤治療は今も昔もこれからも、もっとも期待される治療の一つである。薬剤治療の主役である抗癌剤の開発は世界中でダイナミックに進められており、日本もその例外ではない。日本における抗癌剤開発の特徴は臨床研究に加えて、基礎研究も盛んに進められてきており、日本は抗癌剤を創製する創薬国の一つとしての役割を果たしている。

抗癌剤開発を振り返ってみると歴史的には化学兵器が抗癌性腫瘍薬に転用され、最初に使用されたのが1940年代である。その後20世紀終わりまでに数多くの殺細胞性抗癌性腫瘍薬 (cytotoxic drug) を中心とした開発がなされてきた。表1に日本における代表的な抗癌剤の承認年次に沿った一覧を示す。開発の流れとしては、アルキル化剤から始まり、抗癌抗生物質、代謝拮抗薬、生物学的応答調節剤 (BRM)、ニトロソウレア、プラチナ (白金) 化合物、トポイソメラーゼ阻害薬、植物アルカロイド (タキサン、ビンカアルカロイド) といった順に開発されてきたと言える。21世紀になってから開発の趨勢が分子標的薬となり、cytotoxic drug の比率は急速に低下してきている。

さらに日本には独自の抗癌剤開発の規制・ガイドラインも存在してきた。近年、医薬品における日本の臨床開発はグローバル化に伴い、その手法が大きく変化してきている。日本の抗癌剤の臨床研究・開発も規制当局の動き・ガイドラインと連動しながら、かつグローバル化を遂げながら変化してきた。図1に規制当局の動き・ガイドライン、学会・アカデミアの動き、製薬産業界、その他も含めた抗癌剤開

発の歴史をまとめた。

本稿では日本における抗癌剤開発の歴史を振り返るとともに、その開発の歴史をガイドライン、規制当局の動き等のレギュラトリーサイエンスの観点も加えて論じてみたい。

## 1. 1980年代までの抗癌剤開発

化学兵器として用いられたアルキル化剤であるナイトロジェンマスタードが最初の抗癌性腫瘍薬として使用されたのは1940年代である。わが国でも1948年にはナイトロジェンマスタードが使用され、白血病が寛解した症例の報告がある<sup>1)</sup>。日本で開発された最初の抗癌剤はナイトロジェンマスタード・Nオキサイド (ナイトロミン)<sup>2)</sup>で1951年に固形癌に対しても用いられた。また古くに日本で開発された抗癌剤としてはマイトマイシンC、プレオマイシンがある。マイトマイシンCは1955年北里研究所の秦藤樹らによって発見された *Streptomyces caespitosus* の培養濾液から得られる一群の抗腫瘍性抗生物質である<sup>3)</sup>。その中から安定性が高く、最も強い抗腫瘍活性を有するマイトマイシンCが協和発酵工業の若木重敏ら<sup>4)</sup>によって紫色の結晶として分離され、1960年代に日本で承認され、1974年に米国食品医薬品局 (FDA) で承認された。プレオマイシン (BLM) は1966年、日本の梅沢浜夫によって発見された *Streptomyces verticillus* で非リボソーム合成で産生される糖ペプチドである<sup>5)</sup>。

その後、日本ではクレスチン<sup>6)</sup>、ピシバニール<sup>7)</sup>、レンチナン<sup>8)</sup>などの生物学的応答調節剤 (BRM) が台頭する。承認にならなかったBRMに丸山ワクチンと山村ワクチンがある。丸山ワクチンは1981年の国会で問題になり<sup>9,10)</sup>、その後、日本発の画期的抗癌剤があまり承認されない時代

<sup>\*1</sup> 慶應義塾大学大学院薬学研究科医薬品開発規制科学講座 *Drug Development and Regulatory Science, Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Keio University*. 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512.

<sup>\*2</sup> アステラス製薬株式会社開発本部臨床開発第三部 *Oncology, Clinical Development, Global Development, Astellas Pharma Inc.* 2-5-1 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8411.

表 1 日本における代表的抗癌剤承認品目 年次推移

年	薬剤一般名（販売名）；作用機序 承認年
～1970	シクロホスファミド（エンドキサン）；アルキル化剤 1962 <u>マイトマイシン</u> ；抗癌抗生物質 1963 メソトレキセート；代謝拮抗剤葉酸系 1963 フルオロウラシル（5FU）；代謝拮抗剤ピリミジン系 1967 <u>ブレオマイシン（ブレオ）</u> ；抗癌抗生物質 1969
1971-1980	<u>OK-432（ピシバニール）</u> ；BRM（biological response modulator） 1975 ドキソルビシン（アドリアマイシン）；抗生物質アンスラサイクリン系 1975 <u>クレスチン</u> ；BRM 1977 ニムスチン（ニドラン）；ニトロソウレア系 1980
1981-1990	タモキシフェン（ノルバデックス）；ホルモン剤 1981 シスプラチン；白金製剤 1984 インターフェロン（イントロン）；BRM 1988 エピルビシン（ファルモルピシン）；抗生物質アンスラサイクリン系 1990
1991-1995	<u>テガフル・ウラシル（ユーエフティ）</u> ；代謝拮抗剤ピリミジン系 1993 <u>イリノテカン（カンプト）</u> ；トポイソメラーゼ阻害剤 1994 <u>リュープロレリン（リュープリン）</u> ；ホルモン剤 1994 <u>ゴセレリン（ゾラデックス）</u> ；ホルモン剤 1994
1996-2000	パクリタキセル（タキソール）；微小管阻害剤タキサン系 1997 ドセタキセル（タキソテール）；微小管阻害剤タキサン系 1997 <u>ビカルタミド（カソデックス）</u> ；ホルモン剤 1999 <u>ティーエスワン（テガフル）</u> ；代謝拮抗剤ピリミジン系 1999 ジェムシタピン（ジェムザール）；代謝拮抗剤ピリミジン系 1999
2001	アナストロゾール（アリミデックス）；ホルモン剤 <u>トラスツズマブ（ハーセプチン）</u> ；分子標的薬抗 HER2 抗体 <u>リツキシマブ（リツキサン）</u> ；分子標的薬抗 CD20 抗体 <u>イマチニブ（グリベック）</u> ；分子標的薬チロシンキナーゼ阻害
2002	ゲフィチニブ（イレッサ）；分子標的薬 EGFR チロシンキナーゼ阻害 アムルピシン（カルセド）；トポイソメラーゼ阻害剤 エキセメスタン（アロマシン）；ホルモン剤 クラドルピン（ロイスタチン）；DNA 合成阻害
2003	<u>カベシタピン（ゼローダ）</u> ；代謝拮抗剤ピリミジン系
2004	三酸化ヒ素（トリセノックス）；細胞障害
2005	<u>オキサリプラチン（エルプラット）</u> ；白金製剤 <u>ゲムツズマブ（マイロターグ）</u> ；分子標的薬抗 CD33 公害
2006	ボルテゾミブ（ベルケイド）；分子標的薬 プロテアソーム阻害 レトロゾール（フェマラ）；ホルモン剤 テモゾロミド（テモダール）；アルキル化剤
2007	<u>ペメトレキセド（アリムタ）</u> ；代謝拮抗剤葉酸系 <u>ベバシズマブ（アバスタチン）</u> ；分子標的薬抗 VEGF 抗体 エルロチニブ（タルセバ）；分子標的薬 EGFR チロシンキナーゼ阻害 ネララビン（アラノンジー）；DNA 合成阻害
2008	セツキシマブ（アービタックス）；分子標的薬抗 EGFR 抗体 ソラフェニブ（ネクサバル）；分子標的薬マルチキナーゼ阻害 スニチニブ（スーテント）；分子標的薬マルチキナーゼ阻害 サリドマイド（サレド）；分子標的薬血管新生抑制 <u>イブリツモマブ（セヴァリン）</u> ；分子標的薬放射線標識抗 CD20 抗体
2009	ダサチニブ（スプリセル）；分子標的薬マルチキナーゼ阻害 ニロチニブ（タシグナ）；分子標的薬チロシンキナーゼ阻害 ラパチニブ（タイケルブ）；分子標的薬 EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害 ミリプラチン（ミリプラ）；DNA 合成阻害

表 1 日本における代表的抗がん剤承認品目 年次推移 (つづき)

2010	レナリドミド (レプリミド)；分子標的薬血管新生抑制 エベロリムス (アフィニトール)；分子標的薬 mTOR 阻害 パニツムマブ (ベクティビックス)；分子標的薬抗 EGFR 阻害 テムシロリムス (トーリセル)；分子標的薬 mTOR 阻害
2011	エリブリン (ハラヴェン)；微小管阻害 パピローマウイルスワクチン (ガーダシル)；ワクチン
2012	クリゾチニブ (ザーコリ)；分子標的薬 ALK 阻害 アキシチニブ (インライタ)；分子標的薬マルチキナーゼ阻害 デガレリクス (ゴナックス)；ホルモン剤
2013	オフアツムマブ (アーゼラ)；分子標的薬抗 CD20 抗体 レオラフェニブ (スチパーガ)；分子標的 (マルチキナーゼ阻害)

\_\_\_\_\_：日本発 (日本で創製された) の抗がん剤  
**斜太字**：日本の抗がん剤売上トップ 10 に入るもの  
 (2012 年 世界の抗がん剤市場；株式会社総合企画センター大阪より)

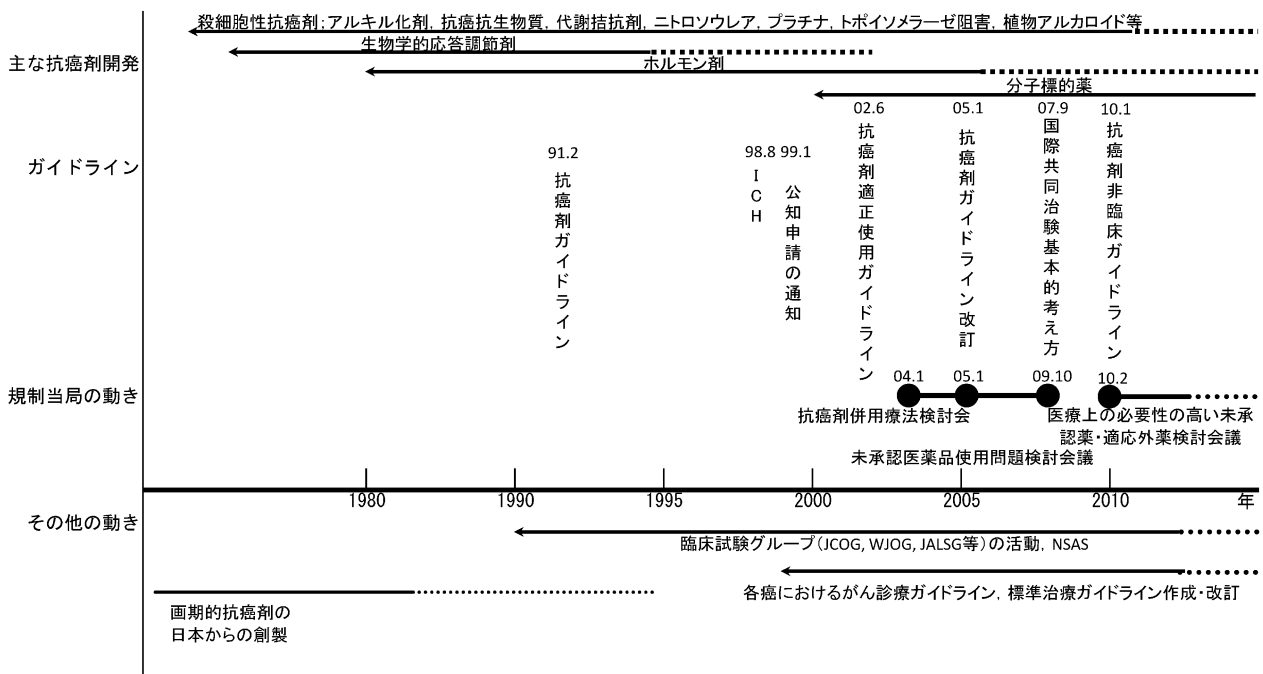


図 1 日本における抗がん剤開発の歴史

に突入する。1990 年代初めに日本発の抗がん剤としてフルオロウラシル系の経口抗がん剤であるユーエフティーとティーエスワンの 2 剤が登場する。ユーエフティーはフルオロウラシルのプロドラッグであるテガフルとフルオロウラシルの分解を抑制するウラシルが組み合わさったものであり、ティーエスワンはテガフルと効果増強を行うグメラシル、副作用軽減の目的のオテラシルの合剤である。またその他に日本発の代表的な抗がん剤の一つでトポイソメラーゼ阻害剤であるイリノテカンも 1990 年代の初めに登場した。

また 20 世紀後半の本邦における医薬品の承認申請に対する承認審査の基準を振り返ってみると、1960 年代より臨床試験成績が承認申請時に提出されることはあったが、1979 年に薬事法が改正され、既承認医薬品と有効成分、効能効果等が異なる医薬品に関しては臨床試験に関する資料の添付が義務化された。この法改正により、抗がん剤に関しても臨床試験が必須となり、その成績の主要なものは原則として、日本国内の専門の学会での発表、専門の学会誌への掲載が必要となった。

## 2. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン

1980年代までの抗癌剤開発においては臨床試験のエンドポイントとして生存率を用いるものから全般改善度等の臨床症状を含むエンドポイントを用いるものまで雑多であり、製造（輸入）販売承認申請に際しての抗癌剤の臨床評価に関する指針が必要となってきた。そこで1991年2月に厚生省薬務局発で抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインが発出された<sup>11)</sup>。このガイドラインは日本抗生物質学術協議会が国際的な視点に立った研究開発を日本で促進するための定期会議として設立した新医薬品研究開発フォーラムにおいて第1回目の議題として取り上げられた。また1990年10月から施行された医薬品の臨床試験の実施に関する基準：GCP（Good Clinical Practice）も抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインと前後して発出されたため影響を及ぼし、相互に関係を保ちながら用語等の整合性、統一を図ることが十分に考慮された。表2にこれまで抗癌剤開発に影響を与えたガイドラインを示す。

1991年の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインの内容は癌治療における unmet medical needs を鑑み、早期に臨床の場へ新医薬品を提供することが必要と考えられ、第Ⅱ相試験での承認申請を認めるものであった。第Ⅲ相試験は承認時の条件に基づき承認後に実施されればよいとされ、承認時にはプロトコルの提出が必要とされたのみであった。また第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験それぞれに目的、計画、実施方法、評価方法が記載され、臨床試験の進め方、臨床評価の方法に関して一定の基準が設けられた。このガイドラインにより、日本における抗癌剤開発はそれまでの混沌とした時代から整理された時代に移っていくことになった。新しい評価基準も提唱され、効果安全性評価委員会、副作用評価方法（癌治療学会、NCI CTC；National Cancer Institute Common Toxicity Criteria）なども提示され、評価基準の整備が行われていった。

1990年代を代表する抗癌剤としては前述のイリノテカン、ティーエスワンなどの日本発の抗癌剤が挙げられる。これらの薬剤は日本のガイドラインの下で世界に先駆けて日本で開発され、承認された。その他の抗癌剤としてはドセタキセル、パクリタキセルなどのタキサン系の抗癌剤が挙げられる。

1990年代に入ると抗癌剤の dose intensity（単位時間あたりの薬剤量）を高めようという試みがなされる。また白血病などでは total cell kill という治療概念ができ、抗癌剤の用量を可能な限り上げる試みがなされてくる。そのため、

副作用に対する治療として G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）や制吐剤などの支持療法の開発が盛んに行われるようになった。

一方で、抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインには課題もあった。申請時には第Ⅲ相試験の成績の提出が必要でなく、承認後の再審査において第Ⅲ相試験から得られた有効性・安全性に関する知見として評価が行われ、必要があれば承認事項の一部変更が行われるというものであった。しかし実際はガイドラインに従って、承認後に行われた第Ⅲ相試験はほとんどなかった<sup>12)</sup>。また、その他の問題点として単剤の抗腫瘍効果を求めることにより、単剤投与の奏効率さえある程度（20%）達成すればよく、抗癌剤同士の併用を前提としない承認を行うことになった。他にも再現性の確認のために後期第Ⅱ相試験は原則として独立した二つ以上の臨床試験を行うことを求めたりであるとか<sup>13)</sup>、第Ⅰ相試験において試験担当者相互の連絡を密にし、試験を安全に実施できるように単一施設での実施が望ましいとされながら、現実には必ずしも複数の後期第Ⅱ相試験は必要ではなく、第Ⅰ相試験は現在と同様に関連複数施設で実施されることが多いというようなガイドラインと現実との乖離が実施上の問題としてあった<sup>14)</sup>。

## 3. 2000年代の抗癌剤開発—抗がん剤の適正使用ガイドライン、多剤併用化学療法—

1990年代後半から、癌治療の臨床現場では、より抗癌剤の抗腫瘍効果を求めるべく、抗癌剤の単剤使用から多剤併用療法あるいは放射線治療、手術療法との併用へと方向変換していく。医薬品の承認制度では抗癌剤はあくまで単剤での承認を想定していたため、新規抗癌剤開発のためのガイドラインとは別の、多剤併用療法あるいは放射線治療との併用に関する診療ガイドラインを望む声が高まってきた。当時の厚生省はこれらを受けて、抗がん剤の適正使用ガイドライン作成を1998年に日本臨床腫瘍研究会、1999年に日本癌治療学会に委託した<sup>15)</sup>。そして作成されたガイドラインをそれぞれの組織の会員に広報し、効果・安全性の両方の観点から抗癌剤を適正に使用される資料を提供し、診療ガイドライン化することを計画した。このガイドラインは小児腫瘍は対象としていないが、多くの固形腫瘍および造血器腫瘍の主に進行癌化学療法に関するガイドラインで、手術や放射線治療との併用化学療法についても定型化を行った<sup>16)</sup>。またこのガイドラインでは癌化学療法はその後実施されるであろう臨床研究による見直しが常に必要であると指摘された。従って、抗がん剤の適正使用ガイドラ

表 2 抗癌剤の開発に影響を与えた日本のガイドライン

発出年月	ガイドライン・通知名	作成者・発出者・発出番号・引用元 等
1991年2月1日	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン	日本抗生物質学術協議会編
1998年8月1日	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について (ICH E5)	医薬安全局審査管理課長発, 医薬審第 672 号
1999年1月1日	「National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria」日本語訳 JCOG 版	日本臨床腫瘍研究グループ, 癌と化学療法 26, 1084-1144, 1999
1999年2月1日	適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて (公知申請に関する通知)	厚生省健康政策局研究開発振興課長・ 厚生省医薬安全局審査管理課長発, 研第 4 号・医薬審第 104 号
2002年6月1日	抗がん剤適正使用のガイドライン	日本癌治療学会・日本臨床腫瘍研究会, 癌と化学療法, 29: 969-1094, 2002
2003年5月1日	固形がん化学療法判定基準の取り扱いについて 「New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors」 (RECIST ガイドライン)	日本癌治療学会会告, JNCI 92 (3): 205-16, 2000
2003年10月1日	抗癌剤併用探索的試験ガイドライン (抗がん剤併用第 I/II 相試験のガイドライン)	日本癌治療学会臨床試験小委員会, Int J Clin Oncol 9 Suppl, 2004
2004年2月1日	「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」に関する Q&A	厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡
2005年11月1日	「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂	厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審発第 1101001 号
2006年3月1日	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について	厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡
2007年9月1日	国際共同治験に関する基本的考え方について	厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審査発第 0928010 号
2010年6月1日	抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて	厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審査発 0604 第 1 号
2012年4月2日	「ヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」	厚生労働省医薬食品局審査管理課長 薬食審査発 0402 第 1 号
2012年9月1日	「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について	厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡

イン発出後も関係学会、研究会等から標準的治療ガイドラインあるいは診療ガイドラインが出され、改訂が常に行われる流れができた。実際、多剤併用療法による標準治療の確立は海外での動向を睨みながら、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) などの組織が臨床試験の実施を担うこととなった。JCOG は 1978 年に発足した厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班を母体とし、1990 年に JCOG と命名され、その後 20 年以上も活動が続けている多施設共同臨床試験グループである。各癌腫における標準治療の確立をミッションにし、特に 2000 年以降、JCOG で行われた 20 を超える多剤併用療法の臨床試験結果が各学会のガイドラインに採択され、標準治療化に寄与している<sup>17)</sup>。他にも WJOG (West Japan Oncology Group)、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) などの臨

床試験グループによっても標準治療の確立を目指した臨床研究が行われる時代となった。また大鵬薬品などの企業主導で始まった市販後臨床試験 NSAS (National Surgical Adjuvant Study) も胃癌、乳癌、大腸癌などに対する adjuvant 治療における多剤併用療法の標準治療化に寄与した<sup>18)</sup>。まさに 21 世紀初めは多剤併用療法時代の全盛期であった。しかしこれら多剤併用療法による標準治療の確立の多くは欧米を中心にした海外のエビデンスを参考になされたため、日本においては未承認の薬剤、未承認の用法・用量が用いられることもしばしばあった。この未承認薬あるいは未承認の用法・用量に対する行政の対応として抗癌剤併用療法に関する検討会、未承認医薬品使用問題検討会議、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議といった行政の委員会が設置された。それらの委員会におい

で未承認事項が丹念に一つずつ検討された<sup>19,20)</sup>。さらには公知申請の制度（適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについての通知<sup>21)</sup>も確立し、海外における標準治療が日本で使用できる体制が少しずつであるが整ってきた（表3）。これらの動きは21世紀に入って顕在化してきた問題であるドラッグラグの解消にも寄与してきている<sup>22,23)</sup>。

#### 4. 21世紀の幕開け—ICH, 分子標的薬, 抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン改訂, Survivalへ—

前述のように日本における抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインは必ずしも承認申請時に survival に関するデータを必要とするものではなかった。表4に抗悪性腫瘍薬の臨床試験におけるエンドポイントの特徴と利点・欠点の一覧を示す。

日本における薬事承認に際しては1991年の抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドラインの発出までは臨床症状も含む種々雑多なエンドポイントを使用して臨床試験が実施されていたが、その後、ガイドライン発出後は奏効率がエンドポイントとして使用され、承認されていった。一方

で米国FDAにおいては1985年頃から腫瘍縮小効果に基づく奏効率の成績のみでは抗癌剤の承認には不十分で survival あるいは臨床的な benefit が必要であるとされていた。1990年代に入ると重篤で致死的な疾患に対して accelerated approval が適用されるようになり、抗癌剤の臨床試験においては奏効率や PFS (Progression Free Survival) といったエンドポイントが使用され、承認申請時のピボタル試験に用いられるようになった<sup>24)</sup>。その後、FDA や NCI で抗癌剤の臨床試験のエンドポイントに関する議論が2000年以降、活発になされ<sup>25)</sup>、癌腫によっては PFS や DFS (Disease Free Survival) がサロゲートエンドポイントとして認められるものも出てきたが、2007年にいわゆるハードエンドポイントである OS (overall survival) をピボタル試験のエンドポイントとすることがFDAの承認審査においての必須条件である旨のガイダンスが発出された<sup>26)</sup>。米国での議論と連動して、日本の抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインも海外規制当局との共通化が必要となってきた。さらに21世紀の抗癌剤は分子標的薬の時代の幕開けであった。リツキシマブ、イマチニブ、トラ

表3 抗癌剤開発を促進した規制当局の委員会一覧

発足年月	終了年月	開催回数	委員会名称
2004年1月	2005年2月	8回	抗がん剤併用療法に関する検討会
2005年1月	2009年10月	22回	未承認医薬品使用問題検討会議
2010年2月	実施中	20回 2014年7月現在	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

表4 抗癌剤承認における臨床試験のエンドポイントの比較

エンドポイント	利点*	欠点*
全生存期間 (OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>最も信頼できる包括的尺度</li> <li>測定が容易で正確</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物活性に関する直接的な尺度でない</li> <li>大規模な試験が必要な場合が多い</li> <li>クロスオーバー治療、後治療に影響される可能性がある</li> <li>癌以外の原因での死亡を含む</li> </ul>
無増悪生存期間 (PFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存試験と比べてサンプルサイズが小さい</li> <li>客観的で定量的な評価</li> <li>クロスオーバー治療、後治療に影響されない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>サロゲートエンドポイントとしての妥当性が証明されている癌腫が少ない</li> <li>非盲検試験では評価バイアスの制約がある</li> </ul>
無増悪期間 (TTP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFSと比べてもサンプルサイズが小さい</li> <li>客観的で定量的な評価</li> <li>クロスオーバー治療、後治療に影響されない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>多くの癌腫においてサロゲートエンドポイントとしての妥当性が証明されていない</li> <li>非盲検試験では評価バイアスの制約がある</li> </ul>
奏効率 (ORR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>単群試験で評価可能</li> <li>短期、小規模なサンプルサイズで評価できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物活性に関する包括的な尺度でない</li> <li>利益を得るのは患者の小部分集団</li> </ul>
症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接的な患者の視点（臨床的有用性）を評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>妥当性確認された測定手段が不足している</li> <li>盲検化がしばしば困難</li> </ul>
バイオマーカー	<ul style="list-style-type: none"> <li>サンプルサイズが小さい</li> <li>測定が簡便で客観的</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗癌剤承認のための主要なエンドポイントとしては信頼性がまだない</li> </ul>

OS ; Overall survival, PFS ; Progression free survival, TTP ; Time to progression, ORR ; Objective response rate

\* : 文献26)をもとに追記・改訂した。



スツマブといった初期の抗体分子標的薬の開発から日本は積極的に関与し、海外データの効率的な利用を行うブリッジング戦略の活用を中心に開発が活発に行われるようになった<sup>27)</sup>。また分子標的薬の中にはペバシズマブに代表される血管新生抑制剤のように腫瘍縮小作用は大きくないが、生存期間を延長させるような薬剤も登場してきた<sup>28,29)</sup>。

以上のような背景のもと、2節で述べたような、これまでの旧抗悪性腫瘍薬の臨床評価のガイドラインの問題点の改善も念頭に、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂が2006年に行われた<sup>30)</sup>。この改訂ガイドラインでは患者数が多い癌腫（非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等）で延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とされた。従って、2006年以降、抗癌剤開発においては survival に関するデータが原則として承認申請時に必要となり、グローバルスタンダードとしての承認要件を日本も求めることとなった。さらに1990年から始まった日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）により、新薬の承認審査の基準は国際的に統一され、非臨床試験・臨床試験の実施に関するルールやガイドラインも国際的に統一される方向になってきた。抗癌剤開発においてもICHの適用は例外ではなく、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂はまさにグローバルスタンダードへの対応であり、また不必要な試験の繰り返しによる抗癌剤開発の非効率を減らすこととなった。

また2004年頃から、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（ICH E5）のガイドラインにより海外のデータを日本の申請に活用するためのブリッジング戦略が流行し、効率的な医薬品開発が行われる一方で、日本からの治験の海外流出が叫ばれ、日本の臨床開発は欧米からの周回遅れと呼ばれていた<sup>31)</sup>。抗悪性腫瘍薬の改訂ガイドラインでは survival データのもととなる臨床試験の実施地域を問わないとしており、抗癌剤開発においても、多くの survival データが日本よりも諸外国におけるデータを利用し、日本で承認申請がなされることとなり<sup>32)</sup>、効率的な臨床開発が行われる反面、日本における臨床試験、治験の海外流出が進むこととなった。これらの課題は産官学が一同に会して課題解決を行うことを目的にした抗悪性腫瘍薬開発フォーラム<sup>33)</sup>などで活発に議論がなされた。2007年に国際共同試験の基本的考え方に関するガイドラインが発出され<sup>34)</sup>、ブリッジング戦略からピボタル試験を日本も含む国際共同試験で行うことが主流となり、治験の海外流出は一段落し、本格的なグローバル化の時代を迎え

た<sup>35)</sup>。Survivalに関するデータの創出を考えた時に、必要となるサンプルサイズの点から日本単独での実施は多くの癌腫で困難な場合が多く、場合によっては日本人のデータが非常に少ない中での承認がなされる場合も多く存在している。また承認申請時に延命効果を示すことが必須とするとされながらも、ゲフィチニブ<sup>36)</sup>やクリゾチニブ<sup>37)</sup>のような画期的新薬で日本人（アジア人）で有効性が期待できるような薬剤の場合は survival データを提出せずに腫瘍縮小効果のようなサロゲートエンドポイントで承認がなされるものも出てきており、様々な抗癌剤の承認の方法が存在してきている。

また2010年に発出された抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）および2012年に発出された医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスは日本において抗癌剤を初めてヒトに投与する first in human 試験をグローバルスタンダードに日本で行うことを可能にしたガイドラインと言え、これらガイドラインの整備とともに日本の抗癌剤開発は現在、さらにグローバル化に向かいながら、日本のプレゼンスをグローバルの中で示そうとしている。

## 5. 今後の展望（新しい時代の幕開け）

日本は今、超高齢化の時代を迎え、2030年には75歳以上の人口が総人口の20%を上回る時代となることが予想されている<sup>38)</sup>。癌は本邦で今後もしばらく死亡原因の1位を占めることが予想されており、抗癌剤費用の保険財政に対する圧迫が懸念される。また日本の年間世帯収入は近年、減少に転じており<sup>39)</sup>、さらには癌患者の就労が容易でないこと等の問題を鑑みると、新規抗癌剤の薬価は高すぎると言わざるを得ない。一方で、これまでの抗癌剤の開発は survival をエンドポイントに臨床試験を行うことからサンプルサイズの大きな試験が必要となることが多かった。にもかかわらず、初期臨床試験においてはサロゲートエンドポイントを使用して、後期臨床試験に進んで行くことから survival をエンドポイントにしたピボタル試験においての試験の成功確率は低い。高開発難度、低上市確率の障害を乗り越えて、製薬会社が開発を行ってきた理由が抗癌剤の高薬価であったとも言える。また今後、癌治療はさらに個別化医療が進むものと考えられ、開発段階でのバイオマーカーの利用が成功確率を上げる鍵となると考えられる。以上を考え合わせると、これまでの抗癌剤開発のモデルが将来もこのまま継続するとは考え難い。

米国においては breakthrough therapy designation のよ

うな expedited program<sup>40)</sup> が数多くあり、癌治療のような unmet medical needs が高く、個別化医療の進む治療領域の薬剤に対する特別なプログラムの充実が図られている。また小児癌などは患者数の多い主流の癌腫に比べて企業の開発が後回しになっているが、米国には pediatric program のような小児に対する薬剤の開発を促進する制度も存在する。今後、日本においても癌の薬剤に対する expedited program や pediatric program, 最近検討されている先駆け審査指定のような制度などによる抗癌剤開発の開発意欲を促進する制度の充実、利用拡大も必要だと考える。これらの制度充実とともに抗癌剤承認までの期間短縮、開発コスト削減がより図られ、画期的抗癌剤が日本から創製されていくことを著者らは期待している。

### 利益相反に関する情報開示

前田英紀はアステラス製薬株式会社の従業員であり、給与収入を有する。

### 引用文献

- 1) 直江知樹. 白血病研究と私. 名大医学部学友時報学. 2013 ; 759 : 5
- 2) 石館守三. はまなすのこみち: 私の歩んだ道. 廣川出版. 1987
- 3) Hata T, Hoshi T, Kanamori K, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from streptomyces. *J Antibiot.* 1956 ; 9 (4) : 141-6
- 4) Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, Kato E, Kamada H, et al. Isolation of new fraction of antitumor mitomycins. *Antibiot Chemother (Northfield III)*. 1958 ; 8 (5) : 228-40
- 5) Umezawa H. Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight. *Antimicrob Agents Chemother.* 1965 ; 5 : 1079-85
- 6) 新本 稔, 服部孝雄, 玉田隆一郎, 井口 潔, 他. 胃がん治療切除症例に対するマイトマイシン C, フトラフル, クレスチンを用いた術後免疫化学療法. *Oncologia.* 1985 ; 14 (9) : 171-80
- 7) 東海胃癌術後免疫化学療法共同研究班. 進行胃癌の術後免疫化学療法に関する研究. *癌と化学療法.* 1976 ; 3 (4) : 715-21
- 8) 古江 尚, 伊藤一二, 木村 正, 近藤達平, 服部孝雄. レンチナンの Phase III study—消火器(胃・大腸)がんにおける無作為化比較試験(封筒法)—. *癌と化学療法.* 1981 ; 8 (6) : 944-66
- 9) 第094回国会 社会労働委員会 第20号 昭和五十六(1981)年七月三十日(木曜日). <http://kokkai.ndl.go.jp/SENTAKU/syugiin/094/0200/09407300200020c.html> (accessed 23 March 2014)
- 10) 第095回国会 社会労働委員会 第3号 昭和五十六(1981)年十月二十七日(火曜日). <http://kokkai.ndl.go.jp/SENTAKU/sangiin/095/1200/09510271200003c.html> (accessed 23 March 2014)
- 11) 日本抗生物質学術協議会編. 抗癌性腫瘍薬臨床評価ガイドライン. ミクス社, 1991.
- 12) 古瀬清行. 第Ⅲ相試験. *癌と化学療法.* 1995 ; 22 (5) : 611-5
- 13) 仁井谷久暢. 第Ⅱ相試験. *癌と化学療法.* 1995 ; 22 (5) : 607-10
- 14) 田口鐵男. 第Ⅰ相試験. *癌と化学療法.* 1995 ; 22 (5) : 603-6
- 15) 有吉 寛. 抗がん剤適正使用のガイドライン(案) 総論. *癌と化学療法.* 2002 ; 29 (6) : 970-7
- 16) 抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会. 抗がん剤適正使用のガイドライン. [http://nvc.halsnet.com/jhattori/cancer-navi/guideline/Guideline\\_Kouganzai.htm](http://nvc.halsnet.com/jhattori/cancer-navi/guideline/Guideline_Kouganzai.htm) (accessed 23 March 2014)
- 17) JCOG. JCOG ポリシー. 2000. <http://www.jcog.jp/basic/policy/index.html> (accessed 23 March 2014)
- 18) 小崎丈太郎. N-SAS 試験 日本のがん医療を変えた臨床試験の記録. *日経メディカル開発.* 2013
- 19) 山本春風, 米盛 勸, 藤原康弘. 抗癌剤におけるアンメットメディカルニーズ. *医薬ジャーナル.* 2011 ; 47 (8) : 67-73
- 20) 藤原康弘. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議によるドラッグ・ラグ対策について. *腫瘍内科.* 2010 ; 6 (6) : 591-5
- 21) 温泉川真由. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請. *腫瘍内科.* 2011 ; 8 (6) : 624-8
- 22) 中矢雄太. ドラッグ・ラグの観点から. *医薬ジャーナル.* 2011 ; 47 (8) : 59-62
- 23) Shimazawa R, Ikeda M. Japanese regulatory system for approval of off-label drug use : Evaluation of safety and effectiveness in literature-based applications. *Clin Ther.* 2012 ; 34 (10) : 2104-16
- 24) Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 (7) : 1404-11
- 25) Hirschfeld S, Pazdur R. Oncology drug development: United States Food and Drug Administration perspective. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002 ; 42 (2) : 137-43
- 26) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics Evaluation and Research. Guidance for industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf> (accessed 23 March 2014)
- 27) Maeda H, Kurokawa T. Differences in maximum tolerated doses and approval doses of molecularly targeted oncology drug between Japanese and Western countries. *Investigational New Drugs.* 2014 ; 32 (4) : 661-9
- 28) Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial

- growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001 ; 19 (3) : 843-50
- 29) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 (3) : 2335-42
- 30) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 2005 [http://home.att.ne.jp/red/akihiro/anticancer/MHLW\\_gl\\_notice.pdf](http://home.att.ne.jp/red/akihiro/anticancer/MHLW_gl_notice.pdf) (accessed 23 March 2014)
- 31) Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S, et al. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Therapeut*. 2010 ; 87 (2) : 212-8
- 32) 安藤正志, 藤原康弘, 島田安博. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (改訂) について. *癌と化学療法*. 2006 ; 33 (7) : 1015-9
- 33) 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム. <http://atdd-frm.umin.jp/index.html> (accessed 23 March 2014)
- 34) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 国際共同治験に関する基本的考え方について. 2007. <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf> (accessed 23 March 2014)
- 35) Asano H, Tanaka A, Sato T, Uyama Y. Regulatory challenges in the review of data from global clinical trial : The PMDA perspective. *Clin Pharmacol Therapeut*. 2013 ; 94 (2) : 195-8
- 36) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JT, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 (12) : 2237-46
- 37) Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 ; 363 (18) : 1693-703
- 38) 国立社会保障・人口問題研究所. 日本の地域別将来推計人口 (平成 25 年 3 月推計). 2013. <http://www.ipss.go.jp/pp-shicyoson/j/shicyoson13/1kouhyo/gaiyo.pdf> (accessed 23 March 2014)
- 39) 厚生労働省. 平成 22 年国民生活基礎調査の概況. 2011. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/> (accessed 23 March 2014)
- 40) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for biologics. Evaluation and Research. Guidance for industry. Expedited programs for serious conditions. —Drugs and biologics. 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf> (accessed 23 March 2014)

## Summary

The cancer therapies currently available do not yet offer fully satisfactory treatments, even in 21st century, and efforts and progress are being made daily in the area of drug development. Anticancer drugs, which play the leading role in cancer therapy, are being developed dynamically around the world, and Japan is not an exception.

Looking back on the history of developing anticancer drugs, cytotoxic drugs were the mainstream of drug development until the end of the 20th century. In the 21st century, they have been replaced by molecularly targeted drugs, and thus the development of cytotoxic drugs has been declining rapidly.

There were various approaches to the development of anticancer drugs and clinical trial endpoints until the 1980s. In 1991, the “Guidelines for Clinical Evaluation Methods of Anti-Cancer Drugs in Japan” was issued. From 2000 onwards, there was vigorous discussion on the clinical trial endpoints of anticancer drugs in the United States. In conjunction with this discussion, the “Guidelines for Clinical Evaluation Methods of Anti-Cancer Drugs in Japan” was revised in 2005. The revised guidelines required survival data at the time of filing a new drug application (NDA) as a general rule. Around 2005, a bridging strategy was promoted as the “International Conference on Harmonization E5” was promulgated among Japan, the U.S. and EU, resulting in an outflow of clinical trials to overseas, with more non-Japanese survival data generated outside of Japan used for NDAs than Japanese data. Subsequently, the “Guideline for Basic Principles on Global Clinical Trials” was issued in 2007, which promoted the change in the mainstream approach from a bridging strategy to a pivotal, global study involving Japan. Thus, an era of full-fledged globalization in clinical trials began.

We believe Japan will need systems to enhance the motivation for anticancer drug development, such as an expedited program or pediatric program, from now on. We hope that the enhancement of these systems will contribute to shortening the period required for approving an anticancer drug and reducing developmental costs. Furthermore, we expect Japan to be creating breakthrough anticancer drugs in the near future.

## 米国における血漿分画製剤規制関連制度の歴史

福澤 学<sup>\*1</sup>, 津谷喜一郎<sup>\*1</sup>

The History of Regulatory System for Plasma Fractionation Products in the United States

Manabu Fukuzawa<sup>\*1</sup> and Kiichiro Tsutani<sup>\*1</sup>

(Received March 26, 2014)

### はじめに

日本における薬害肝炎事件は、1964（昭和39）年6月に製造承認されたフィブリノゲン製剤を主とする血漿分画製剤が、1980年代を中心にC型肝炎ウイルスに汚染されたまま投与されたことが原因となって起こったものである<sup>1,2)</sup>。このように生物学的製剤は承認時に未知のものを含む感染因子が伝播するおそれを完全には否定できない。そのため、厚生労働省は2002（平成14）年度改正薬事法において主に動物に由来する原料又は材料を用いた製品を「生物由来製品」、その中で特に注意すべきものを「特定生物由来製品」と規定し、一般の医薬品・医療機器等に対する規制に上乗せして感染症の発生リスクに応じた安全対策が講じられた<sup>3)</sup>。

一方、フィブリノゲン製剤が再評価により1972（昭和47）年に承認取り消しとなった米国においては<sup>1,2)</sup>、biologicsを規制する担当組織が歴史的に変遷している。biologicsの規制が始まった当初は「米国国立衛生試験場」（Hygienic Laboratory, 後の「米国国立衛生研究所」National Institutes of Health: NIH）が担当したが、1972（昭和47）年から他の医薬品の規制との整合性をとるため「米国食品医薬品局」（Food and Drug Administration: FDA）に規制権限が移った。その後、80年代のバイオテクノロジーの発展やそれによって生まれたbiologicsの多様性といった変化に対応するため、1988（昭和63）年よりbiologicsを担当する「生物学的製剤評価研究センター」

（Center for Biologics Evaluation and Research: CBER）とその他の医薬品を担当する「医薬品評価研究センター」（Center for Drug Evaluation and Research: CDER）で分担して規制を行う体制となっている。

米国におけるbiologicsの担当組織が変更する理由およびその具体的な変更内容を理解することは、日本における生物由来製品規制の参考になるであろう。また血液製剤の特殊性を鑑み、本稿では米国における特に血液製剤を中心としたbiologics規制行政の歴史を12の項目に分けて概括する。表1に血液製剤関連法規・制度、血液製剤関連事項、生物学的製剤全般およびその他海外の動向の3項目に分けて年表を作成した。

### 1. 血液製剤登場以前のbiologicsを規制する法律と運用する機関

血液製剤の登場した頃にbiologicsに関する規制を行っていた法律を紹介する。血漿分画製剤が生まれる前、biologicsは2つの法律で規制されていた<sup>4)</sup>。

第1の法律は1902（明治35）年に制定された生物製剤規制法（Biologics Control Act: BC Act）<sup>5)</sup>である。これは前年の1901年に破傷風菌に汚染されたジフテリアウマ抗毒素と天然痘ワクチンによって22人の児童が死亡したことを受けて成立した、米国初のbiologics規制に関する法律であった。この法律に基づいて企業はbiologicsについて一定の規格を満たし、その製造承認を受けなくてはならなかった。なおこの法律は、1906（明治37）年に制定

<sup>\*1</sup> 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo. 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033.

表 1 米国の血液製剤関連制度年表

年	血液製剤関連制度	血液製剤（輸血用血液）関連事項	生物製剤全般とその他海外の動向
1901	明 34		ジフテリアウマ抗毒素、天然痘ワクチンに破傷風菌が混入し、計 22 名の児童が死亡 血液型の発見（オーストリア）
1902	明 35	Biological Control Act 制定 米国初の生物製剤規制に関する法律 生物製剤（血液製剤含む）に関する規定・標準規格設定、 製薬企業への製造承認、承認された製造施設・製品の検査を、米財務省の Public Health and Marine Hospital Service(後の Public Health Service; PHS)にある <b>Hygienic Laboratory</b> (米国最初の細菌学研究所) が担当	
1914	大 3		第一次世界大戦（WW I）勃発 クエン酸ナトリウムの血液凝固阻害作用を発見（ベルギー）
1916	大 5	保存血の製造開始	イギリス、保存血の技術を応用し、WW I で多くの兵士に輸血
1918	大 7		WW I 終結
1930	昭 5	Ransdell Act 制定 Hygienic Laboratory が再編成され、 <b>National Institute of Health; NIH</b> となる（現在の National Institutes of Health の前身）	
1934	昭 9		NIH、免疫グロブリン G の製造承認 血漿分画製剤で初の承認（ヒト胎盤から抽出、適応：はしか防止）
1936	昭 11		世界初の血液銀行設立 血漿を輸血に用いる研究の発表
1937	昭 12	NIH, <b>Division of Biologics Control; DBC</b> 創設 生物製剤の規格設定、製造承認などを扱う部門	
1938	昭 13	Federal Food, Drug, and Cosmetic; FD&C Act 制定 米国初の生物製剤を医薬品として扱った法律 医薬品規制の一部（粗悪品・誤表記など）が適用され（Food and Drug Administration; FDA の管轄）、以後生物製剤は '02 年と '38 年の Act で規制を分担されることになる	
1939	昭 14		第二次世界大戦（WW II）勃発
1941	昭 16		エタノール血漿分画法の開発（米赤十字の要請による） WW II 参戦 真珠湾攻撃時にアルブミン製剤が輸送され、 血漿増量・ショック予防に用いられる
WW II 中			DBC、血漿・アルブミンの標準規格設定および企業での生産を指揮、血漿分画製剤の製造承認（アルブミン、グロブリン、フィブリン、トロンピン、各種免疫グロブリンなど）
1942	昭 17		血清安定化させた黄熱病ワクチン接種により軍人 28,000 人に黄痘の症状が発生（提供血漿へのウイルス混入が原因）
1944	昭 19	Public Health Service Act 制定 PHS 関連法を修正・統合してできた法律（'02 年の Act もこの法律に統合） '38 年の FD&C Act (FDA) の管轄に含まれるが、以後しばらく NIH が生物製剤の規制を行う DBC、名称変更し、 <b>Laboratory of Biologics Control; LBC</b> となる	
1945	昭 20		WW II 終結

表 1 続き

年	血液製剤関連制度	血液製剤（輸血用血液）関連事項	生物製剤全般とその他海外の動向
1946	昭 21	LBC, 初めて血液銀行への認可と州間の血液移動に関する許可を出す	
1947	昭 22		LBC, フィブリノゲン製剤の製造承認
1948	昭 23	NIH, National Institutes of Health に改編される LBC, NIH 内の National Microbiological Institute; NMI の一部門となる	
1949	昭 24	LBC, ヒト血清・血漿への紫外線照射を義務化	WW II で黄疸を起こしたウイルスは耐熱性・フィルターを通過するほど小型だが, 紫外線照射で除去できることが判明
1950	年代		上記ウイルス以外が原因で, 輸血により肝炎が広まることを立証
1955	昭 30	LBC, NIH の独立部門 Division of Biologics Standards; DBS となる 右記の Cutter Incident を受け, 生物製剤の規制強化・範囲拡大を目的とする	Cutter Incident 市販後の安全性確保が必須でなく, 製造プロトコルに対する安全性評価が不十分だったためにポリオ不活化ワクチンに生ウイルスが混入, 接種したうち 280 人がポリオに感染
1961	昭 36		オーストラリア抗原発見
1962	昭 37	Kefauver-Harris Amendments 決議 '38 年の FD&C Act の修正条項 要処方医薬品分類の指定, 安全性・臨床試験の規制強化, 薬効の十分なエビデンスを要求, 2 年ごとの市販後調査, 1 年ごとの製造業者登録更新(血液銀行にも適応)など	DBS, 血液の使用期限改ざんなどを理由に血液銀行を初めて告訴(PHS Act を根拠とする)
1964	昭 39		血液製剤製造業者に対して製品の誤表記等についての有罪判決が下される 血液製剤が FD & C Act の規制する医薬品に含まれることを示す最初の判決
1968	昭 43		使用期限改ざんを行なった血液銀行 2 社, 無罪となる 改ざんしたのは治療用血清ではなく, 規制を受けないとされた オーストラリア抗原, B 型肝炎ウイルスの抗原と断定
1970	昭 45	PHS Act に「血液, 血液成分, その他血液由来の製品」の記述が追加される	
1971	昭 46		DBS, B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) 検査キットの製造承認
1972	昭 47	DBS, 州間移動する血液について HBsAg 検査を義務化 DBS, FDA の管轄下に入り, 名称を Bureau of Biologics; BoB に変更 生物製剤の審査が医薬品に比べて不十分であることから, FDA に生物製剤の管轄は移行 BoB, 全ての生物製剤の再評価を実施	
1973	昭 48	BoB, 血漿交換法による血漿の採取にも認可を義務化	
1974	昭 49		非 A 非 B 型肝炎の存在が示唆される (C 型肝炎と呼称)
1975	昭 50	BoB, 全ての採血において, HBsAg 検査 ('72 以降に承認された高感度のもの) を義務化	
1977	昭 52		BoB, フィブリノゲン製剤の承認取り消し 臨床効果が疑わしいこと, 他の血液成分で代替可能であることなどが理由
1981	昭 56		AIDs の発見
1982	昭 57	BoB, Bureau of Drug; BoD と併合し, National Center for Drugs and Biologics; NCDB となる	

表 1 続き

年	血液製剤関連制度	血液製剤（輸血用血液）関連事項	生物製剤全般とその他海外の動向
1983	昭 58	NCDB の Biologics 部門を Center for Drugs and Biologics; CDB の <b>Office of Biologics Research and Review</b> ; OBER に移行する OBER, AIDS 対策として血液製剤の加熱処理を勧告	欧州評議会, AIDS 対策関連で売血由来の血液製剤の輸入回避などを決議
1985	昭 60		OBER, HIV-1 に対する抗体の検査キットを製造承認
1987	昭 62	OBER, 採血時の HIV 検査を義務化	OBER, HIV-1 ウェスタン・ブロット検査キットを製造承認
1988	昭 63	CDB, <b>Center for Biologics Evaluation and Research</b> ; CBER と Center for Drug Evaluation and Research; CDER の 2 つに分かれる 急速に技術が発展している生物製剤の規制は他の医薬品とは異なる機関があるほうが能率的であるため	
1989	平 1		C 型肝炎ウイルスの遺伝子断片のクローニングに成功 同ウイルスの抗体検査法の開発
1996	平 8		CBER, HIV-1 抗原の検査キットを製造承認
2002	平 14		CBER, HIV-1・C 型肝炎ウイルスの核酸増幅検査キットを製造承認
2003	平 15	CBER から CDER へ一部の biologics 規制権限の移行 両組織の活動を協調, 発展させ, より効果的で一貫性のある規制を行なうため	
2005	平 17	CDER 内の再編成 CDER が担当する biologics がその適応を持つ他の医薬品に準じた規制を受けるようになる	
2014 1月 時点	平 26	・血液提供者へのインタビュー・血液提供不適格者リストとの照合 ・採血時に白血球除去フィルターの通過（各種ウイルス・プリオンがリンパ向性であるため） ・採血された全血液を製品化する前に B・C 型肝炎ウイルス, HIV, ヒト T リンパ向性ウイルス (HTLV), 梅毒の検査, 採血施設の検査・監視などが行われている	

※太字はその年から生物製剤の管理を担当した機関

され「米国食品医薬品局」(Food and Drug Administration: FDA) 設立の元となった純粋食品医薬品法 (Pure Food and Drug Act: PFD Act)<sup>6)</sup> よりも 4 年早く制定されていたことになる。この BC Act は 1944 (昭和 19) 年に他の Public Health Service 関連の法律と合わせて公衆衛生事業法 (Public Health Service Act: PHS Act) に統合された。

BC Act に基づく biologics の規制は同法の制定当時米国財務省の「Public Health and Marine Hospital Service」(1912 (明治 45) 年より米国公衆衛生局 Public Health Service: PHS に名称変更) に所属した、米国最初の細菌学研究所である「米国国立衛生試験場」(Hygienic Laboratory) が担当することとされた<sup>7)</sup>。この研究所は 1930 (昭和 5) 年に「米国国立衛生研究所」(National Institute of

Health: NIH, 当時は Institute と単数) となった。1944 年からは PHS Act に基づく biologics とその製造施設の承認も担当した。1948 (昭和 26) 年には複数の研究所の umbrella 組織として、「National Institutes of Health」(Institutes と複数形) となっている。

第 2 の法律は、1938 (昭和 13) 年に制定された連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: FD&C Act)<sup>8)</sup> である。1906 (明治 37) 年の PFD Act が医薬品の品質を規制したのに対し、この法律では安全性も規制することになった。また、米国で初めて biologics を医薬品として扱い、biologics の規制については医薬品規制の一部 (粗悪品・誤表記に対する規制) が適用され、先の BC Act と分担した規制が行われた。なお、FD&C Act の制定に伴い PFD Act は廃止された。

## 2. ヒトの血液の利用に関する歴史

これらの法律ができる以前から輸血は実施されていたが、その内容は適当な血液提供者からほぼ直接血液を患者に移すというもので、成功率は低かったとされる<sup>9)</sup>。しかし1901(明治34)年にABO式血液型が発見されると血液型の違いによる事故が減り、さらに1914(大正3)年にクエン酸ナトリウムの抗凝固剤としての特性が見つかる、輸血で使われるチューブに塞栓ができるのを防げると同時に、提供された血液の保存が可能となった。こうして作られるようになった保存血は第一次世界大戦(1914-1918)において英国軍の負傷兵に使われ、多くの命が救われたとされている。こうした状況の下で血漿分画製剤は産声をあげることとなる。

## 3. 血漿分画製剤の開発と承認

1934(昭和9)年免疫グロブリンGが血漿分画製剤として初めての承認を得た<sup>4)</sup>。これはヒト胎盤抽出物から得たため大量には作れないが、血漿成分を取り出すことで医薬品にするという考えはインパクトがあったと思われる。その2年後の1936(昭和3)年には血漿を輸血に用いる方法についての研究が発表された<sup>9)</sup>。

第二次世界大戦が勃発して間もない1940(昭和15)年にハーバード大学のEdwin J. Cohnらが人の治療に用いるアルブミンを得る目的でウシ血液の分画を開始し、翌1941(昭和16)年4月には人でのウシアルブミン試験の結果が報告された<sup>10)</sup>。この計画は後の試験で血清病による死者が出たことなどにより中止されている。

これと同時期の1941(昭和16)年2月、Cohnらは米赤十字社からヒト血液の提供を受けてヒト血液の分画を開始し<sup>11)</sup>、同年4月には分画によって得られたヒトアルブミンの溶液および結晶を報告し、さらに同年5月には初めてヒトアルブミンが外傷性ショックに臨床使用された<sup>10)</sup>。これらのアルブミンを分画するために開発されたのがエタノール血漿分画法であり、多様な血漿タンパクを同時に得ることが可能となった<sup>4,9,12)</sup>。

この方法で作られたアルブミン製剤はハワイ時間1941(昭和16)年12月7日7時49分(日本時間8日3時19分)の日本による真珠湾攻撃の際に空輸され、重症熱傷によるショックや血漿減少に対して効果があることが確かめられた。これを受けて当時生物学的製剤の管理を担当していたNIHは戦時中ということもあり、血漿分画製剤の規格設定や製造承認だけでなく製薬企業での生産の指揮も行った<sup>4)</sup>。

NIHによるアルブミンの承認は1942(昭和17)年であり、フィブリノゲン製剤の承認は1947(昭和22)年である。

また、これらのbiologicsの承認と同時期に、NIH内におけるbiologics規制部門の再編が行われた。1937(昭和12)年にはbiologicsの企画設定、製造承認を行う部門としてDivision of Biologics Control(DBC)が設置された。1944(昭和19)年に制定されたPHS ActにBC Actが統合されたことに伴い、DBCはLaboratory of Biologics Control(LBC)に改称された。

## 4. 生物学的製剤のウィルス混入による副作用の発生とNIHの対応

こうした中、1942(昭和17)年に血清で安定化させた黄熱病ワクチンの接種を受けたアメリカ兵のうち28,000人に黄痘の症状が発生し、100人が死亡するという事件が起きた<sup>4)</sup>。この事件は提供された血漿にウィルスが混入しており、大量使用のために血漿をまとめてプールしたことが原因であるとされている。この事件により血漿分画製剤についても安全性の確保、特に感染症の伝染防止対策が必要であることが浮き彫りとなった。

## 5. 血液銀行に対する規制

こうして使用された血漿分画製剤には、Blood Bankで採られた血液も使用されていた。Blood Bank自体は1936(昭和11)年から各地に設立されていたが<sup>9)</sup>、血液が衛生的に管理されていることが保証されなくてはならないため、1946(昭和21)年からはそれらに対してLBCによる許可が必要とされて一定の監視の下に置かれることとなった<sup>4)</sup>。また同時に血液を輸送する際の管理を徹底させるために血液の輸送にも許可が必要となったが、これは州の間を移動する場合のみを対象としていた。なお、1948(昭和23)年にNIHが“Institutes”へと改編された際に、LBCはNational Microbiological Institute(NMI)の一部門となった。

1962(昭和37)年には世界的に問題となったサリドマイド事件をうけて、キーフォーバー・ハリス修正法(Ke-fauver-Harris Amendments: FD&C Actの修正条項)<sup>13)</sup>が決議され、1)製薬企業は臨床試験により有効性と安全性についてのエビデンスを証明する義務を負う、2)新薬は承認時にFDAから180日間の評価を受けることとなり、自動的に承認されなくなった、3)新薬の上市にはFDAからの許可が必要となった、4)製薬企業は医薬品の副作用について



て情報収集し、FDAに報告する義務を負う、などの規制が行われた<sup>14)</sup>。さらに血漿分画製剤に関連する事項として、血液銀行を含む製造業者への2年毎のGMP査察と業者登録の1年更新制が導入された<sup>4)</sup>。これにより血漿分画製剤の医薬品としての有効性や安全性、採血を行なう施設が一定の水準を満たしていることが保証されるようになった。

また同年、NIHはBlood Bankを初めて告訴した<sup>4)</sup>。これはPHS Actに基づいたもので、血液の使用期限を改ざんしたことなどにより十分な品質が保証されていないことが主な理由であった。これ以後複数のBlood Bankが訴えられたが、PHS Actの記述が血液由来の製品全てに当てはまるものではなく、使用期限を改ざんしていても無罪となるケースが出てきた。これをうけて1970(昭和45)年にはPHS Actが改正され、規制対象として、「血液、血液成分、その他血液由来の製品」が明示され、全ての血液製剤において品質が保証されなくてはならなくなった。

## 6. 感染症のキャリアーが提供した血液による感染症

これまで見てきた規制によって血液およびその製剤は品質、安全性、有効性について一定の水準を保てるようになったが、感染症のキャリアーが提供した血液によって感染症が伝染する危険性は残されていた。

第二次世界大戦時に血漿に混入したウイルスについては、DBCの研究者により紫外線照射が有効であることが判明し、1949(昭和24)年にLBCがヒト血清・血漿への紫外線照射を行なうよう勧告を出した<sup>4)</sup>。しかし1950年代の調査で、輸血により別のウイルスによる黄疸(肝炎)が伝染していること、このウイルスは紫外線照射ではできないことが判明した。その後1968(昭和43)年になってようやくB型肝炎ウイルスの抗原が特定され<sup>9)</sup>、3年後の1971(昭和46)年にはB型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)の検査キットがNIHに承認されるに至った<sup>4)</sup>。

## 7. 運用機関がNIHからFDAへ移行、再評価の対象に

翌年1972(昭和47)年にはB型肝炎ウイルス検査が義務化されるが、対象は州間を移動する血液に限られていた。このようなbiologicsの扱いが医薬品に比べて不十分であったこと、また1970(昭和45)年のPHS Act改正により血液製剤がFDAの規制対象となったことなどの理由により、1972(昭和47)年からbiologicsの承認などはFDAの管轄となった<sup>4)</sup>。

それと同時にFDAはそれまで承認されていた生物学的製剤の再評価を始めた。再評価制度は1972(昭和47)年

から始まり、1977(昭和52)年には血漿成分のフィブリノゲン製剤について、肝炎の危険性があり、その効能が疑わしく、他の製剤で代用できることなどを理由に承認の取り消しを行なっている<sup>1)</sup>。

1975(昭和50)年、HBsAg検査は州内のみを移動する血液を含む全ての採血において実施が義務付けられた<sup>4)</sup>。これは管轄がFDAに移ったことに加え、その年までにより感度の高い検査が承認されるなどしたことも影響している。

## 8. バイオテクノロジーの発展とウイルス検査法の開発

一方で1974(昭和49)年には非A非B型の肝炎(C型肝炎)の存在を示唆する論文が発表されている<sup>15)</sup>。C型肝炎の原因ウイルスの遺伝子断片がクローニングされたのは1989(平成1)年になってからだが<sup>16)</sup>、同年にはそのウイルスに対する抗体を用いた検査法が開発されている<sup>17)</sup>。B型肝炎ウイルスでは抗原の特定から検査法の開発まで3年を要していたが、C型肝炎ウイルスでは1年以内に検査法が完成した。この開発期間の違いは、1980年代からバイオテクノロジーが急速に発展し、迅速な抗体作成方法や完成した抗体を検査に利用する技術が確立されていたことによるところが大きい。

1981(昭和56)年にはAIDsが発見された<sup>18-20)</sup>。ヨーロッパでは翌年の欧州評議会でも売血由来の血液製剤を輸入しないことを決議して対処したが、Blood Bankを多くかかえるアメリカでは1983(昭和58)年にFDAが血液製剤の加熱処理を勧告することで対応した<sup>1,2)</sup>。AIDsについても原因となるHIV-1が発見されるとすぐにその検査法が研究され、1985(昭和60)年には抗HIV-1抗体の検査キットが承認となり、2年後の1987(昭和62)年にはFDAが全ての採血時のHIV検査を義務化した<sup>4)</sup>。その後も技術の発展とともにウェスタン・ブロットや抗原自体の検出、核酸の増幅による検出法など、感度の高い方法が次々と開発されている。

## 9. FDAの中での位置づけ

上記のようなバイオテクノロジーの急速な発展によって製剤の検査法が開発・改良されるだけでなく、多種多様なbiologicsが生まれることとなった。そうした変化に追いついて規制を行なうためにFDA内のbiologicsを取り扱う部門は1980年代だけで1982(昭和57)年、1983(昭和58)年、1988(昭和63)年の3回もの再編成を行なっている<sup>4)</sup>。最終的に他の医薬品とは別の機関で規制を行なうことが能率的であるという理由により、1988(昭和63)

年から「生物学的製剤評価研究センター」(Center for Biologics Evaluation and Research: CBER)が biologics の規制を行ない、他の医薬品の規制を行なう「医薬品評価研究センター」(Center for Drug Evaluation and Research: CDER)と対になった体制が作られた。

## 10. CBER から CDER への一部の biologics 規制権限の移行

2003 (平成 15) 年、治療に用いられる biologics の一部の規制権限が CBER から CDER に移行された<sup>21,22)</sup>。その目的は CBER と CDER 間の活動を協調、発展させ、より効果的で一貫性のある規制を行なうことであった。具体的な移行の方法としては CDER 内に 2 つの office (Office of Drug Evaluation VI: ODE VI と Office of Biotechnology Products: OBP) を新設し、そこへ CBER で biologics を担当していた職員を異動するとともに規制権限も移された。

CDER に規制権限が移された biologics の品目は以下の通りである。

- ・ in vivo で用いられるモノクローナル抗体
- ・ 治療に用いられるタンパク質 (動植物および微生物由来のタンパク質、またはそのリコンビナント製剤。ただし CBER が担当するワクチン、血液製剤などを除く。代表例: サイトカイン、酵素など。)
- ・ 免疫調整薬
- ・ in vivo で造血細胞に作用する成長因子、サイトカイン、モノクローナル抗体

上記以外の biologics (ワクチン、血液製剤、細胞・組織加工製品など) については CBER が引き続き規制を担当することとなった。

## 11. CDER 内の再編成

2004 (平成 16) 年、CDER の「新薬審査部」(Office of New Drugs: OND) の再編成が発表された<sup>23,24)</sup>。これは当時新設された White Oak Campus へ CDER が移るのに合わせたものであり、2005 (平成 17) 年 5 月から実行された。この再編成において、ODE VI で担当されていた biologics はその適応に応じて他の ODE に担当が移行され、ODE VI は廃止された。すなわち CDER で規制されている biologics は“biologics”という製造工程による分類ではなく、その適応に応じて他の医薬品と同様の規制を受けることとなった。

## 12. 現在の血液製剤の感染症対策

現在、米国では輸血用血液製剤は、「米国血液銀行協会」(American Association of Blood Banks : AABB), 「米国赤十字社」(American Red Cross: ARC), 「米国血液センター協同組合」(Blood Centers of America : BCA), 「アメリカ血液センター協会」(American's Blood Centers: ABC) が中心となり供給している。

一方、血漿分画製剤は「血漿蛋白治療協会」(Plasma Protein Therapeutics Association: PPTA) 会員企業を中心となって供給している。PPTA では FDA の規制に、さらに独自の安全基準、品質プログラムなどを設定し、会員企業にこれら基準に則って製造することを義務付けている。

PPTA では会員企業に対して Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership (QSEAL) プログラムで登録供血者からの原料血漿の採集から製品化に至るまでの製造過程に係わる品質安全基準を設定し、その遵守を規定している<sup>25)</sup>。

また International Qualified Plasma Program (IQPP) という安全な原料血漿を採集するためのプログラムが設定されており、これは供血者を初回供血者 (applicant donor) と登録供血者 (qualified donor) に分け、初回供血者の血漿は 6 ヶ月間保管され、初回供血日から 6 ヶ月の期間に再度供血されなかった場合、初回供血血漿は廃棄される。6 ヶ月の期間に 2 回目の供血があり、その血漿の安全性が確認されて初めて初回血漿は製造工程に送られる。これは初回供血者の感染症リスクは登録 (反復) 供血者より高いということが背景にある。PPTA では会員企業がこれらプログラムを遵守しているかどうか定期的に査察し評価している<sup>26)</sup>。

現在、米国で実施されているこれらプログラムと科学的な検査が適切に運用されていれば、血漿分画製剤の安全性は担保できるものとする。

## 謝辞

本研究の一部は、平成 21-22 年度 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究」班によってなされた。

本稿執筆にあたりご協力いただいた、Dr. John P. Swann, Director, History Office, US-FDA, 前東京大学大学院薬学系研究科研究生の坂上裕一郎氏に謝意を表す。また、詳細なコメントをいただいた査読者にお礼申し上げる。

## 参考文献

- 1) 平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究」(主任研究者:堀内龍也)平成 20 年度総括・分担研究年度終了報告書, 2009 年 3 月。(平成 20 年度の報告書は「中間報告書」となっているが, 正しい名称は上記の通りである。当該研究は 2 年間にわたって継続して行われたが, その扱いは各年度での単年度の研究とされているためである。当該研究の事務局長 安岡俊明の平成 22 年 6 月 1 日の文書「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究」について”による)
- 2) 平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究」(主任研究者:堀内龍也)平成 21 年度総括・分担研究年度終了報告書, 2010 年 3 月。(平成 21 年度の報告書は「最終報告書」となっているが, 正しい名称は上記の通りである。当該研究は 2 年間にわたって継続して行われたが, その扱いは各年度での単年度の研究とされているためである。当該研究の事務局長 安岡俊明の平成 22 年 6 月 1 日の文書「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究」について”による)
- 3) 厚生労働省. 医療関係者のための改正薬事法・血液法説明資料「医薬品・医療機器の適正な使用により, より安心できる医療の提供を」の公表について ポイント 1「医療関係者による, 生物由来製品の安全性確保対策」. 東京. <http://www.mhlw.go.jp/qa/iyaku/yakujihou/point1.html> (accessed 14 Feb 2014)
- 4) Food and Drug Administration (US) : Science and regulation of biological products: From a rich history to a challenging future. Silver Spring (US) ; Sep 2002. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/UCM070313.pdf> (accessed 14 Feb 2014)
- 5) Biologics Control Act of 1902, Pub. L. 57-244, 32 Stat. 728, Chapter 1378, 1 Jul 1902.
- 6) Pure Food and Drug Act, Pub. L. 59-384, 34 Stat. 768, Chapter 3915, 30 Jun 1906.
- 7) National Institutes of Health: A short history of the National Institutes of Health. Bethesda (US). <http://history.nih.gov/exhibits/history/index.html> (accessed 14 Feb 2014)
- 8) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Pub. L. 75-717, 52 Stat. 1040, 25 Jun 1938
- 9) 遠山 博(編). 輸血学. 改訂第 3 版. 中外医学社; 2004. 第 I 章 輸血の歴史. 2-18
- 10) Kendrick DB. Blood Program in World War II. Washington, DC: Office of the Surgeon General; 1964. 337-8. <http://history.amedd.army.mil/booksdocs/wwii/blood/chapter12.htm>
- 11) Angela NHC. 'What Blood Told Dr Cohn': World War II, Plasma Fractionation, and the Growth of Human Blood Research. *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 1999; 30(3): 377-405
- 12) 高井和江. 血漿研究の歴史. In: 平井久丸, 押味和夫, 坂田洋一(編). 血液の事典, 朝倉書院, 2004. p.22-4
- 13) Kefauver Harris Amendment, Pub. L. 87-781, 76 Stat. 780, 10 Oct 1962
- 14) Food and Drug Administration (US) : 50 Years: The Kefauver-Harris Amendments. Silver Spring (US) ; Nov 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm320924.htm> (accessed 14 Feb 2014)
- 15) Prince AM, Brotman B, Grady GF, Kuhns WJ, Hazzi C, Levine RW, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet.* 1974; 2 (7875) :241-6.
- 16) Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B hepatitis genome. *Science.* 1989; 244: 359-62
- 17) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non- A, non-B hepatitis. *Science.* 1989; 224: 362-4
- 18) Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia -Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30 (21) : 250-2
- 19) Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 5 (4):468-71
- 20) Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. *Lancet.* 1981; 2 (8247): 598-600
- 21) Food and Drug Administration (US). Drug and biological product consolidation. *Fed Regist.* 2003; 68 (123): 38067-8
- 22) Food and Drug Administration (US). Transfer of therapeutic products to the Center for Drug Evaluation and Research. Silver Spring (US). <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucm133463.htm> (accessed 14 Feb 2014)
- 23) Food and Drug Administration (US). Office of New Drugs reorganization. Silver Spring. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm070726.htm> (accessed 14 Feb 2014)
- 24) Pamela HM. Moving biotech products from CBER to CDER: A work in progress. In: Pharmaceutical Regulatory Guidance Book. [place unknown]: Advanstar; 2006. 70-3
- 25) Plasma Protein Therapeutics Association: Quality standards of excellence, assurance and leadership (QSEAL). Annapolis (US). Available from: <http://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/qseal> (accessed 14 Feb 2014)
- 26) Plasma Protein Therapeutics Association: International quality plasma program (IQPP). Annapolis (US). <http://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/iqpp> (accessed 14 Feb 2014)

## Summary

In Japan, biologics have been described as special sorts of medicines in the Pharmaceutical Affairs Law and are regulated by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). In contrast, in the United States, some of the regulatory laws for biologics are different from other medicines and the relevant regulatory agencies have been changed historically. We reviewed the histories of the laws and changes in regulatory agencies for biologics, especially focusing plasma fractionation products in the United States, which may give suggestions and advice for the regulation of biologics in Japan

In the earliest stage, biologics were regulated by the Biologics Control Act (BC Act) of 1902 and as parts of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) of 1938. The effectiveness of these regulations was not equivalent to that of other drugs; therefore, Congress passed some amendments to the FD&C Act, in which biologics were treated in the same way as other drugs. In 1972, the authority for biologics control was transferred from the National Institutes of Health (NIH) to the Food and Drug Administration (FDA). Thereafter, in order to achieve the most efficient regulation under the rapidly evolution of biologics, the biologics regulating sections in the FDA have changed several times. At present, some biologics that are used in ways similar to other drugs (e.g., cytokines, monoclonal antibodies and immunomodulators) are regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), and other biologics (e.g., vaccines, blood products and cellular products) are regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) of the FDA.

## 八戸歴史散歩 —安藤昌益見聞記—

煙山信夫<sup>\*1</sup>

### A Historical Walk in Hachinohe—Research on Andou Shoueki—

Nobuo Kemuyama<sup>\*1</sup>

(Received July 28, 2014)

過日、青森県八戸市に赴き「八戸歴史研究会」主催の交流会・史跡巡りに参加してきましたので概要を紹介します。

当日（平成26年7月6日曜日）参加者は八戸市八日町にあります安藤昌益資料館に11時過ぎに集合することになっており、総勢は10名を越していました。

始めに八戸歴史研究会の会長である三浦忠司氏から挨拶並びに今回の催しの目的と安藤昌益の事跡について説明が有りました。その後、参加者は昼食を済ませ史跡巡りに向かいました。

最初に資料館から歩いて5～6分程の八戸城跡に向いました。その間、町の名称について八戸では「丁」と「町」を明確に使い分けしていたなどの説明がありました。

同行した八戸市立図書館の館長である藤田俊雄氏の解説では八戸城跡は現在では三八城公園となっており文化会館などの施設が有り木々が生い茂り、芝生もあり市民の憩いの場になっていて春には桜が見事に咲き誇るとのことでした。

八戸藩は南部氏二万石の所領で寛文4年（1664）に成立しました。初代の領主は南部直房公といい創設間もない八戸藩の体制作り尽力なさいました。二代目は南部直政公でこの方はかなり有用な人材であったと言われていました。この事は五代将軍綱吉の時代に柳沢吉保とともに側用人を勤めたことから理解されると思われます。将軍の側用人就任は外様大名としては相当異例のことです。

八戸藩は東北の小藩にありがちな、飢饉やそれに伴う財政危機に遭遇しながら明治維新までその命脈を保ち、廃藩置県によって青森県に編入され昭和4年（1929）に八戸市

となり今に続いています。同市は良好な漁場を持つことによる漁業発展と新産業都市に指定されるなど主に一次・二次産業が盛んで、八戸都市圏で約33万人の人口を擁する地域の中核都市です。

さて、今回歴史巡りのテーマであります安藤昌益につきましては読者の皆様はすでにご存じの事とは思いますが、筆者の備忘も含め簡単にまとめてみたいと思います。主に「八戸と安藤昌益—安藤昌益ガイドブッカー」を参考にしております。安藤昌益は江戸中期の医師であり思想家です。昌益は戦前には一部の知識人を除き、あまり知られた存在ではなかったようです。昭和25年（1950）にE.H.ノーマンが「忘れられた思想家—安藤昌益のこと」を出版しました。著書の中でノーマンは昌益の「自然真営道」を紹介しその思想には日本封建体制に対して明らかな敵対的態度が示されるとしております。筆者は学生時代に新書にて一読しましたがよく理解できませんでした。

昌益は字（あざな）ないしは医号を良中といい、初めは柳枝軒、のちに確龍堂と号しました。元禄16年（1703）に大館二井田村に生まれたとみられ、宝暦12年（1762）60歳にて同地で亡くなったとされています。その生涯はほとんど不明ですが青年期には禅宗で修行し僧籍に入り30歳前頃には一人前の僧として印可を受けられたとのこと。その後仏門を離れ京都で医学を学び同地で妻を娶り約10年を過ごしたようです。

八戸では延享元年（1744）にその存在が確認されています。八戸藩の公式記録である「八戸藩日記」によりますと

<sup>\*1</sup> みずほ薬局月が丘 Mizuho Pharmacy. 1-29-16 Tsukigaoka, Morioka, Iwate 020-0121.



図 1 資料館全景



図 2 資料館内部



図 3 安藤昌益資料館入口



図 4 安藤昌益像

「射手病気につき、御町医者安藤昌益、去る六日より療治申しつけ」（延享元年八月九日）と有ります。さらに、

「八戸弾正殿役者三人、先頃病気にて御町医者安藤昌益に治療申しつけ、快気仕り候につき、薬礼として金百疋昌益へ差し出し候ところ、上より仰せ付けられ候儀ゆえ、受納仕らず由、御奉行に申し出る」（延享元年八月十五日）

友藩である遠野南部家から八戸にある神社の祭礼に流鏝馬をしに来た射手三人が病気になり、町医者安藤昌益に治療を命じたところ快気したので、薬礼として金百疋（錢千文）を昌益に差し出した。ところが、昌益はこれについては、お上（藩庁）から命じられたことなので、受け取ることにはできない、と奉行に申し出た。というのが大意です。

他に八戸藩の重臣の診療を行い快方に向かわせた事も同日記に記載されており、一時はその実在すら疑問視されていた昌益がこの時代に八戸に居住していたことが史料から明らかになりました。

昌益は「自然真営道」のほかに「統道真伝」など多くの著作を遺しています。その思想は「直耕」が最も重要なこととしています。

昌益はさらに八戸城下の知識人を集め勉強会を行いました。それは予めテーマを明らかにし各人がその見識を述べ昌益が総括・総評を行うという今でいけばゼミナールやシンポジウムのようなものであったかもしれません。城下の知識人には藩士、僧侶、神官、商人、医師などが含まれていたようです。

思想そのものにつきましては前述のようにかなりラジカルなものも含まれており不勉強な筆者が簡単に解説できるものはありません。筆者はむしろ同じ医療従事者として昌益の医師としての技量を遺された史料から考察できればと思っております。「自然真営道」は百一卷九十三冊（現存

十五卷十五冊，うち三卷三冊は写本）で構成されていますが内容は哲学的考察から環境保全など多岐にわたっています。その中には医術に関する記載もあったはずですが多くは戦災・震災などで焼失しています。いずれ新史料が出てくる事を期待しております。

史跡巡りはその後、八戸の主祭神である長者山新羅神社や南部家の菩提寺である南宋寺などを見学しそれぞれに見聞を深めました。神社では流鏝馬の練習に用いる木馬に乗ることもできました。寺院では伝来の家紋入り甲冑も見せていただきました。午前中から始まった史跡巡りは午後4時頃予定を終了し次回の予定を告げられて現地解散となりました。

追記：遠野藩士の投薬内容が分かれば病気の様子がうか

がい知れるのではないかと思います。今の所そのような史料（診療録・処方箋）は見つかってはいないそうです。筆者は初め、夏季に具合が悪くなったので単純に暑気あたり、今で言う夏バテや脱水症状かと思いましたが、それならば清暑益気湯か人参五黄かなと漠然と思っていましたが、三人そろってとなると食中毒による感染症も考えられます。

#### 参考文献

- 1) 三浦忠司. 八戸と安藤昌益；安藤昌益ガイドブック. 安藤昌益資料館, 2009. p. 1-16
- 2) 近藤悦夫. 安藤昌益の思想形成過程における新発見. 八戸地域史. 2009；(46)：18-32

## 第19回日独シンポジウム参加報告

田中玉美<sup>\*1</sup>

## Report of the 19th Japanese-German Symposium

Tamami Tanaka<sup>\*1</sup>

(Received September 3, 2014)

2014年5月23日及び24日、ドイツ連邦共和国バイエルン州ニュルンベルク近郊の小都市エアランゲンで日独シンポジウムが開催された。本年度で19回目となるこのシンポジウムは日本学術振興会ボン事務所の主催で毎年開かれており、主に同機関のプログラムによって日本で研究を行っていたドイツ語圏の研究者、及び本会のために招聘された日本人研究者が集まって研究発表を行うものである。筆者は協賛であるドイツ学術交流会 (Deutscher akademischer Austausch Dienst, DAAD) の取り計らいによって参加する機会を得た。毎年異なるテーマが設定されるとのことであるが、今年は Pharmacy—a journey from Edo times to modern pharmaceuticals and health economics を主題に掲げ、3人のドイツ人研究者が江戸から明治、及び大正時代の史料をもとに当時の漢方薬の使用法や商業について報告した他、現代における薬物動態学や製剤学、医療経済学の最新のトピック5題が紹介された。

本会の冒頭では明治大学教授の Heinrich Menkhau 博士とフランクフルト大学病院の医師である Mattias Hofmann 氏によって、星一のバイオグラフィーを追いながら明治から大正時代の日本における製薬企業の発展の経緯を概説的に紹介する講演が行われた。

引き続き、ケンブリッジ大学 Regina Huebner 氏が1824年に作成された江戸買物独案内及び商人買物独案内をもとに、江戸時代の薬の流通と経済に関する研究報告を行った。買物独案内には、現代の薬局の起源である調合所、薬種店が明記されていることから、江戸時代にそのような場所で薬を手に入れることが一般的であったことがうかがわれる。

また、室町時代から伝わる延寿反魂丹やそれに類似する薬剤も買物独案内に記載されており、江戸時代の人々がどのような薬を求めていたのかを知ることができる。Huebner 氏は、江戸における薬の流通及び薬事経済の発展は、十組問屋の形成、生薬学の発展、そして幕府の政策によってもたらされたものであると考察した。

ミュンヘンにある日本医学診療所に勤務する Heidrun Reißweber-Hewel 医師は、日本の伝統的な漢方治療と明治時代に流入したドイツ医学との並存に関する講演を行った。大陸より伝わった漢方薬が曲直瀬道三や藤堂吉益らによって中国とは異なる漢方の理論体系を確立していく一方で、蘭学研究や華岡青洲による麻酔薬の開発といった西洋医学を受容する下地が江戸時代にすでに存在していたと述べた。Huebner 氏と同様、日本におけるこのような医学の発展の背景には幕府の政策があるとして、徳川幕府の政策を評価した。最後に Reißweber-Hewel 医師は、現代でも多くの医師が漢方薬を使用し、その適応症は一過性の疾病から慢性疼痛に至るまで非常に多岐にわたることを紹介した。

2人のドイツ人研究者による日本伝統医学の紹介と歴史的考察の後、続いて星薬科大学亀井淳三教授が、漢方薬のエビデンス確立のための方法論について報告した。亀井教授は麦門冬湯を用いた動物実験において、カンゾウの鎮咳作用の検証と有効成分の特定を行った。カンゾウの主要有効成分のうちリクイリチンの活性代謝物であるリクイリチン・アピオシド水溶液を、咳を誘発させたブタに投与して咳の回数をカウントする実験では、100 mg/kg のリクイ

<sup>\*1</sup> 名古屋大学大学院文学研究科博士後期課程西洋史学研究室 Nagoya University Graduate School of Letters, Western History. Nagoya University School of Letters 3rd Floor, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8601.



リチン・アピオシドを投与すると、その作用はジヒドロコデインとほぼ同等になった。また、リクイリチン・アピオシドと同じくリクイリチンの活性代謝物であるリクイリチゲニンもまた鎮咳作用を有しており、リクイリチン投与4時間後も鎮咳作用が40%程度持続するという結果が実験より得られた。経験則に従って使用されてきた漢方薬であるが、有効成分の特定と有効性の検証はエビデンスに基づく薬物治療に際して必要であり、亀井教授はそのような研究のためのひとつの方法論を示した。

日本の伝統薬学に関するセッションは以上3つの講演であった。Osteria “La vita e bella”での会食をもって1日目のプログラムは終了となった。シンポジウムでの使用言語は英語であったが、会食時にはドイツ語と日本語を交えて和やかな雰囲気の中で参加者が親睦を深めた。参加者の専門領域は医薬や化学等の自然科学系が多数を占めたが、哲学、日本学、歴史学等の様々な分野で活躍する研究者が集い、学際的な交流が活発に行われた。

2日目は、伝統薬学から近代薬学への変遷、及び最新の薬学研究事情と医療経済学というテーマで4題の研究報告が行われた。ヴェルツブルク大学教授 Lorenz Meinel 医師は、ドラッグデリバリーシステムにおける、絹を構成するタンパク質であるフィブロインの研究を紹介した。フィブロインの不安定性と脆弱性を問題としつつも、高分子タンパク質であるフィブロインと薬剤とを結合させて投与した後にポリマーを分断することによって、フィブロインを薬物トランスポーターとして利用することが可能であるとの見解を示した。

名古屋工業大学の柴田哲男教授は、サリドマイド事件から浮かび上がったキラル体の問題について論じた。サリドマイドのR体に薬効がある一方でS体に胎児毒性が認められることは広く知られているが、S体は溶液中では不安定であり、S体とR体の混合水溶液をpH7、37℃の条件下に置くとR体の比率が上昇する。しかし、in vivoでのR体からS体への変化も見られ、S体のアイソマーが血漿中に少しでも存在すると胎児の奇形の原因となる。重大な副作用にも拘わらずサリドマイドは難治性疾患の治療薬として注目されており、より安全な使用のための研究が世界各地で継続して行われている状況を説明した上で、柴田教授は、このような立体特異的な催奇形性の問題を解決するためにフルオロ基を導入した3-フルオロサリドマイドの開発に成功したと報告した。

続いて、プロテイン・ドラッグの製剤設計についてエアランゲン-ニュルンベルク大学薬学部 Geoffrey Lee 教授が

講演を行った。プロテイン・ドラッグの問題として安定性とバイオアベイラビリティに言及し、これらの問題ゆえに経口製剤の開発が困難であるため、インスリン等に見られるように主に注射製剤として開発されてきた経緯があると、Lee 教授は説明した。投与時に痛みを伴う注射製剤ではなく、他の経路で薬物投与する方法として吸入が考えられるが、肺は血漿中への薬物吸収の器官として好都合である反面、製剤によっては吸入器が巨大になり患者が拒否感を覚えること、そして患者が正しい使用法を身に付けなければ十分な効果が得られにくい点を吸入の問題点とした。また、プロテイン・ドラッグの安定性の問題の解決策としてドライパウダー化を挙げ、無針注射器を用いたプロテイン・ドラッグの投与方法の開発を紹介して締めくくった。

最後の講演では、東京大学公共政策大学院教授である鎌江伊三夫氏が、日本における医療技術評価について報告した。各国の平均余命を比較してみると、インドとアメリカ合衆国を例外として、概してGDPあたりの医療費の比率と平均余命との間に比例関係が見られることから、鎌江教授は医療保険制度に着目した。国民皆保険制度が定着している日本においては、医療費に占める高齢者医療の割合が2055年には83%、2105年には84%にまで上昇するとの予測を示した上で、世界で最も販売されている薬の上位100品目において日本は第3位の消費国である点を指摘、薬剤費が増大し続ける医療費の原因のひとつであると考察した。薬剤に限らず様々な治療方法に関してもValue-based Healthcareに基づいた治療を重視し、Evidence-based Medicineの原則に加えて費用対効果を考慮することが必要であると訴えた。

本シンポジウムは日本における薬事情の過去の歴史、現状、そして未来予測までもを包括するプログラムであったと言える。近年ドイツでも東洋医学への関心が高まってはいるものの、証の診断や漢方薬への認識はまだ十分では決していない。本シンポジウムで行われた講演を通して、最新の薬学研究のみならず日本の伝統医学及び漢方薬についてドイツ人研究者が理解を深めてくれたのであれば、日本からの参加者のひとりとして嬉しく思う。

プログラムの最後にはエアランゲンの都市観光ツアーが用意されており、英語とドイツ語のグループに分かれて各自が参加したのちに解散となった。本会の運営にあたった日本学術振興会ボン事務所の職員の方々、シンポジウムへの参加の機会をくださったDAAD、参加を温かく歓迎し興味深いお話をしてくださったドイツ語圏の研究者の皆様感謝の意を表したい。

## 日本薬史学会 2014 (平成 26) 年会 プログラム

平成 26 年 11 月 22 日 (土: 10:00~17:35)

九州大学医学部百年講堂

開会の挨拶 (10:00~10:10)

日本薬史学会 2014 年會會長 笹栗俊之

午前の部

一般講演 (10:15~11:55)

1. 米国における薬剤師職能の変化
2. 大分県医学校病院 (明治 12-22 年) 薬局長五十川徹夫に関するメモ
3. 「石見銀山鼠取り」考察
4. 創業時の「たなべや振出薬」と「黒川大和大掾藤原金永」の考察
5. 歴史的病院の諸相
6. 備中・備前での医薬に関する歴史

座長: 大戸茂弘  
赤木佳寿子  
五位野政彦  
座長: 田中宏幸  
成田研一  
新開利治他  
座長: 柳田俊彦  
石田純郎  
五味田裕

午後の部

特別講演 1 (13:30~14:00)

ボタニカルアートから見た薬の歴史

座長: 森元 聡  
正山征洋

特別講演 2 (14:00~15:00)

北部九州出身の二人の医学者: 賀来飛霞 (本草学) と林洞海 (薬理学)

座長: 笹栗俊之  
佐藤 裕

一般講演 (15:10~17:24)

7. キニホフ『植物印葉図譜』の写本
8. 医薬品の一般名に関する考察 (3): 酵素に作用する薬物の名称
9. 明治中期札幌の売薬広告—「北海道毎日新聞」明治 28 年新年号より—
10. 明治前期における国産人参の輸出とその生産体制
11. 日向薬事始め (その 17) —日向における種痘の歴史—再考 (V)  
—若山健海著、嘉永西載「種痘人名録」について (2) —
12. Cannabinoid-based medicines の歴史と本邦における規制について
13. 江戸初期における蒸留器について
14. 内藤記念くすり博物館所蔵の中国・大明正徳年製の銘がある薬研の蛍光 X 線元素分析

座長: 山本郁男  
河村典久  
三澤美和  
座長: 宮路天平  
本間克明  
童 徳琴  
座長: 本間克明  
山本郁男他  
宮路天平  
座長: 三澤美和  
ヴォルフガング・ミヒェル  
奥田 潤他

## 米国における薬剤師職能の変化

赤木 佳寿子（一橋大学大学院 社会学研究科）

近年日本において薬剤師の業務が大きく変化し、これからの医療の中で職能を最大限に発揮するためにも、薬剤師の職能とは何かについて検討することが早急に求められてきている。日本における薬剤師の職能の変化を検討するうえで、米国の薬学・薬剤師の影響を抜きにして考察することはできない。なぜならば、クリニカルファーマシー、ファーマシューティカルケアといった米国で提唱された理念や哲学が薬学全体に与えた影響は大きく、また、CDTM の取組みは日本の薬剤師にとって驚きと希望を与えた。このように、米国の薬学・薬剤師は戦後の日本の薬学・薬剤師にとって手本であり、目標ともなってきた。

ところが、米国では禁酒法の影響をうけたドラッグストアの発展、プライマリケアのあり方の違い、保険制度の違いなど日本と違った文脈の中で形成されてきた薬剤師であるということ。さらに、1989年のファーマシューティカルケアを提言したヘプラーの論文の時代描写の中に、「いまだ役割を求めている専門職（still “a profession in search of role”）」であり、「様々な臨床実務の壁に打ち勝つことができない専門職（unable to overcome a variety of “barriers to clinical practice”）」との表現があることから、米国においても薬剤師の苦悩があり時代と共に変化を遂げながら発展し、今のステータスを築き上げたことが伺える。

本発表では、教育制度の変化、保険制度の違い、テクニシャン制度の創設などの影響も含め、米国の薬剤師が専門家としてどういう状況の中でどう変わっていったかの概略を示し、日本の薬剤師職能の変化と対比させる。

米国でのプロフェッショナルとしての薬剤師職能の変化を考察することは、日本の薬剤師の職能変化の理由を考える手掛かりとなるであろう。

## 大分県医学校病院(明治12-22年)薬局長五十川徹夫に関するメモ

五位野 政彦 (東京海道病院 薬剤科)

**【序論】** 演者は過去に、明治10年代における大分県の薬学関連事項を調査した(2013年日本薬史学会年会,2014年日本薬学会年会)。これらは疑義照会(薬律第14条の制定は明治22年)、外来患者に対する服薬指導や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、明治10年代の大分県に存在していたことの報告である。

大分県医学校は、東京大学医学部卒業の医学士鳥潟恒吉が明治12年に医学校設立の方法順序を定めた。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はほぼ同じである。医学士鳥潟はすでに薬学の重要性を認識していたと考えられる。鳥潟が、ポルトガル人アルメイダによる西洋式病院が16世紀の大分(豊後)に存在していたことを知っていたかは不明である。

この大分県医学校病院薬局長として五十川徹夫の名前が記録されている。彼はどのような人物であったであろうか。今回、彼に関する資料について再調査を行ったので報告する。

**【方法】** 下記資料から五十川の人事についての事項を調査した。

- (1)書籍:『大分県薬剤師会百年史』『大分県医師会百年史』『大分の医療史』
- (2)国立国会図書館近代デジタルライブラリー:『改正官員録』(明治14年12月)(明治24-26乙),『大分県職員録』(明治28-29)『職員録』(明治36-38)『大分県医学校報告』(一次~四次)(明治16-20),『衛生試験所沿革史』(昭和16),『東京大学医学部一覽』(明治13-14)

**【結果】** 五十川徹夫について、下記の事項が判明した。

明治12年頃:東京衛生試験所在籍

明治12年10月:内務省衛生局八等試薬師から大分県御用掛(病院薬剤ノ事兼掌)

明治13年2月:薬局長心得 12月:医学校化学、物理学教員

明治16年6月:病院薬局長兼医学校二等助教諭;院内職員名簿では4番目に記載。

明治23年1月:衛生課判任官七等俸兼第一部農商課(大分郡大分町字南新地269番地)

明治24年6月:大分県官吏;五等上

明治27年11月:技手5級

明治29年11月:衛生課 技手長 判任官五級俸 (警部より前に名前あり)

明治37年5月:警察部 技手五級,明治38年以降の名簿には記載無し。

**【考察】** 当時の東京大学医学部医院調剤掛の草野元養は適塾出身の医師であった。しかし、大分県医学校薬局長五十川は内務省衛生局(東京衛生試験所)の八等試薬師、すなわち薬学関係者であった。鳥潟が薬学関係者の五十川を東京から大分に同行させたと推察される。明治10年代に医療薬学業務を行っていた五十川は、いわば病院薬剤師の嚆矢のひとりであった。今後の課題として五十川が行った大分県衛生行政業務についても調査したい。

## 「石見銀山鼠取り」考察

成田 研一（島根県薬剤師会 江津・邑智支部）

平成 19 年（2007 年）に世界遺産に登録された「石見銀山（島根県大田市大森町）」は、以前は「いはみぎんざん」といえば「ねづみとり」あるいは「ねこいらづ」の代名詞とされ、石見銀山産出と長く理解されていた。今回、その「石見銀山鼠取り」について整理、考察を試みた。成分は亜ヒ酸（三酸化ヒ素）であり、本草では「砒霜」にあたる。その効果と製法は「本草綱目：李時珍（1596 年：慶長 1）」、「天工開物：宋應星（1637 年：寛永 14）」に詳述されている。「本草綱目：李時珍」では「気味：辛、酸、大熱、有大毒、主治：療諸瘡」とし、「砒霜之毒尤烈・鼠雀食少許即死」と記されている。「天工開物：宋應星」には砒石を焼いて（焙焼）、出てくるガスを冷やして結晶したものを取る（霜）と、昇華性を利用することが図とともに示されている。同時に作業する人への害が大きいので、風上に立つこと、二年で交代すること、さらに「地菽麥必用伴種且驅田中黄鼠害」と穀物栽培時の鼠の害を防ぐために用いられていたことが記されている。

我が国の本草では、十八世紀初頭（1700～）頃と考えられる「見宜堂古林正貞先生 醫學入門本草（写本）」には「砒霜」の項に銅山より出る砒石を焼いて製すること、人を殺すほどの毒性があるので砒ということ、少し飲めば益ありという記載があり、産地は触れられていない。貝原益軒「大和本草（1709 年：宝永 7）」には「砒石」の項に「鍊タルヲ砒霜ト云」と記され、日本各地の毒水、毒石が類するものと紹介されている。奈良県、森野旧薬園の古石標本には「信石：備後産」が収蔵されており、薬学博士、益富寿之助氏の解説に「毒薬なる為か紙に封緘：無色真珠光沢あり砂状：本草の砒霜に当るもの」とあるが（大宇陀町史：1959 年・昭和 34）、時期は特定されていない。時代が下がって、小野蘭山の「本草綱目啓蒙（1847 年：弘化 4）」には「砒石或ハ與石ト呼者、長州長登、石州銀山ヨリ出。・・・初メ石ヲ焼トキ上ニ湿薦ヲ覆フ。・・・是ヲ鼠コロシ又ハイコロシトモ云。・・・焼テ霜トナス者ハ其毒益甚シ。・・・」と、産地と「天工開物」に準拠する製法によることが記されている。また「外科ニ多ク是ヲ用ユ。」という記載もある。砒霜（亜ヒ酸）を作るのに「湿薦」を使う方法は、明治まで行われ、近代的な冷却法に移ったのは 1920 年（大正）以降であることが、宮崎県土呂久の記録、島根県「畑ヶ迫村誌」に記録されている。

実際に亜ヒ酸が製造されたのは、原料である硫砒鉄鉱を産する笹ヶ谷銅山（津和野町）であり、同鉱山が石見銀山領の飛び地であったことから「石見銀山鼠取り」の名で商品化され、「いたずらものはいないかな」という売り掛け声とともに世に広まった。1810 年代後半（文政年間）の「吉田屋小吉：日本橋馬喰町」記載の幟の図や、1825 年（文政 8）に初演された「東海道四谷怪談：鶴屋南北作」に登場することから、この頃からと考えられる。以降も落語や文芸に登場しており、明治期まで売り歩かれていたものと思われる。

砒石産地が大森ではなく津和野の笹ヶ谷銅山であることは、当地（大森）では認識されており、銀山役所に差し出された「鍊銘の見合：1801 年（寛政 13）」の鍊（クサリ：鉱石）の記録や「済生卑言：宮太柱：1858 年（文政 9）」には「笹ヶ谷銅山より出る（見合）」、「銀山ニ出テス、同国笹山銅山ヨリ製シ出スナリ（済生卑言）」と正確に記されていた。

ヒ素の医薬品としての応用は「サルバルサン：秦佐八郎（現・益田市出身）：1910 年（明治 43）」が梅毒治療剤として知られている（現在は使われていない）。また、「三酸化ヒ素」は現在の日本薬局方にも収載され、「ネオアルゼンブラック®：歯髄失活剤：1957 年（昭和 32）」、「トリセノックス注®：白血病治療剤：2006 年（平成 18）」が臨床に利用されている。

## 創業時の「たなべや振出薬」と「黒川大和大掾藤原金永」の考察

○新開 利治、松本 和男（日本薬史学会員）

【背景と目的】 わが国の民間薬は 1500 年代から各地で売られるようになってきた。大坂の地でも 1600 年代に、各種生薬を配合した合薬（あいぐすり）が売られるようになった。その一つとして、初代田邊屋五兵衛は延宝六年（1678）に合薬「たなべや振出薬」を製造発売した。それが現・田辺三菱製薬の原点となった。その起源などを調べ考察したい。

【たなべや振出薬の起源（入手経路）】 『林光寺小史』（註 - 1）には「関ヶ原の合戦で西軍が敗れて戦場に孤立した西軍の島津義弘軍は、世の名高い“島津の引口”、即ち家康の本陣前を東に横切り伊勢路を経て泉州堺、海路九州薩摩に奇跡の脱出に成功した。その時、大坂の町人田部屋道與（田邊屋又左衛門）と申す予てより懇意の者が忠魂義肝の働きをしたので後に知行無役千石を約す（薩藩旧伝記）——中略——慶長十年（1605）に同人の懇望により義弘が家薬の処方伝授した」との記述があり、これが本薬の起源（入手経路）と推察できる。

【たなべや振出薬の処方】 現存する創業当初の看板から商品名は「たなべや薬」、効能は「産前産後 打ち身によし」と判断できるが、その処方が詳らかでなかった。その後、演者の一人の新開は、『延寿和方彙函』（註 - 2）の中に「たなべや薬」を見出した。すなわち、「打撲、折創、疼痛、血脱或は産後血うん、児枕痛、悪露上攻、胞衣下らざるを治す。成分として、「人参、川芎、地黄、萍蓬、良姜、肉桂、桂枝、黄芩、丁子、当归、甘草」の 11 種を粗末として熱湯に振出し、服す・・・。古老口伝に曰く「山田振出薬と称するは是也。今大坂江戸堀発売田邊屋薬亦此方也」と掲載されていた。なお、明治十五年（1882）大阪府へ本薬と略同様処方の「たなべや薬」の営業鑑札出願をしている。

【黒川大和大掾藤原金永の称号】 上述の合薬「たなべや振出薬」は著効により当初から広く汎用された。それにより、初代田邊屋五兵衛の元禄年間には、勅許「黒川大和大掾藤原金永」の称号と菊の紋、五三の桐の紋の使用が許された。これらは、延享五年（1748）の『難波丸綱目』に記載されている。「黒川」とは、薩摩の摂津の飛び地名の賜名。「大掾」とは、大宝律令により制定された判官の一つで、守、介に次ぐ官位。「藤原」とは、初代薩摩領主忠久が建久七年（1196）に京都近衛基道から賜った氏名。また、五兵衛店は宝暦六年（1756）薩摩領内での取引記録がある。

（註 - 1）：『林光寺小史』：林光寺は足利三代將軍義満が開基した京都相国寺の塔頭であり、応永二十五年（1418）に開創。田邊屋又左衛門の嫡孫乾崖梵竺が第五世を勤めた記録あり。薩摩藩の出来事など多くの古い記録が残されている。

（註 - 2）：『延寿和方彙函』：江戸中期の大坂の和方家三宅意安が和方 91 処方を収録した著書。（大阪中之島図書館所蔵）

## 歴史的病院の諸相

石田 純郎 (岡山大学医学部 医史学)

医学書院刊の月刊雑誌『病院』に「世界病院史深訪」を連載中で、この 10 月号で第 19 回となる。歴史的病院を写真中心で紹介している。番号をゴシックにした施設の写真をお目にかける予定である。各項目 ①国・都市名 ②名称 ③創設年 ④機能 ⑤現状

1. ①トルコ・エディルネ ②バヤズイット II 世複合施設 ③1488 年 ④イスラムの医学  
校・病院 ⑤トラクヤ大学医学史博物館
2. A.①トルコ・スィワス ②医学校 ③1217 年 ④イスラムの医学校・病院 ⑤Sifaiye  
神学校 B.①トルコ・ディブリ ②病院 ③1228 年 ④病院 ⑤大モスク C.①シリ  
ア・ダマスкас ②医学校・病院 ③1154 年 ④医学校・病院 ⑤医学史博物館
3. ①古代ギリシア文化圏に 600 カ所、代表的な施設はエピダウラス ②アスクレピオスの  
神殿 ③紀元前 4 世紀 ④病院・祈祷所 ⑤遺跡
4. ①スペイン・ポルトガル各地のオスピタル群 ②病院、南蛮時代の大分のアルメイダの  
病院のモデル ③16 世紀 ④病院・養老院・貧困者収容施設 ⑤養老院
5. ①ベルギー・レシーヌ ②薔薇聖母病院 ③1242 年 ④修道院病院 ⑤病院史博物館
6. ①仏ボヌ ②オテル・デュー ③1443 年 ④修道院病院 ⑤病院史博物館
7. ①ベルギー・ブルージュ ②聖ヤンス・ホスピタル ③1088 年 ④修道院病院 ⑤メ  
ムリンク (15 世紀の画家) 博物館・病院史博物館
8. ①蘭ライデン ②聖セシリア病院 ③1636 年 ④ライデン大学のベッド・サイド・  
ティーチングのための病院 ⑤ブールハーヴェ科学史医学史博物館
9. ①蘭ライデン ②ペストハウス ③1661 年 ④ペスト患者隔離施設 ⑤自然史博物館
10. ①蘭ライデン ②Hofje 35 施設 ③1480 年以後 ④困窮者収容施設 ⑤養老院
11. ①独バンベルク ②聖ミヒヤエル修道院 ③1015 年創設、1804 年 Spital 化 ④Spital  
⑤養老院
12. ①独ニュールンベルク ②聖霊 Spital ③1339 年 ④Spital ⑤養老院・ワイン酒場
13. ①独レーゲンスブルク ②カタリネン Spital ③1212 年 ④Spital ⑤養老院・酒場
14. ①独ローテンプルク ②Spital ③16 世紀 ④Spital ⑤養老院・ユースホステル
15. ①独ヴェルツブルク A②ユリアス Spital ③1576 年 ④Spital ⑤大学病院・酒  
場 B②ブルガーSpital ③1316 年 ④Spital ⑤酒場・養老院
16. ①オーストリア・ザルツブルク ②Spital ③1704 年 ④Spital ⑤私立大学病院
17. ①オーストリア・ウィーン ②アルゲマイネ・クランケンハウス(総合病院) ③1784  
年 ④大学病院 ⑤大学病院
18. ①オーストリア・ウィーン ②陸軍病院 ③1785 年 ④陸軍病院 ⑤医学史博物館
19. ①蘭ウトレヒト ②陸軍病院 ③1822 年 ③陸軍病院 ④五つ星ホテル

## 備中・備前での医薬に関する歴史

五味田 裕 (岡山大学病院名誉教授・客員研究員)

備前・備中・美作(岡山)は、昔から出雲街道を介した大陸との交通の要所、県南の瀬戸内海は海路の要所、また南北に流れる河川(吉井川・旭川・高梁川)は高瀬舟等を介した物と文化の要路でもある。そこでは気候的な事も相まって特徴ある気質が醸し出されている。

### I 岡山の地と西洋医学・薬学の窓明け

イ) 美作津山人とオランダ医学・薬学; 県東を流れる吉井川を上流に遡ると美作の地に着く。ここでは江戸末期長崎出島のシーボルトを介した西洋医学の日本への導入に美作人(宇田川玄随・玄真・榕菴ら)が大いに関わっている。玄随は「西説内科撰要」、玄真と榕菴は「遠西医方名物考」、「新訂増補和蘭薬鏡」といった医学薬学書を、また榕菴は日本初の近代化学、「舎密開宗」(Chemieの訳)を翻訳出版した。その中で学術用語、酸素、水素、窒素、炭素、酸化、還元等々を造語し、今の日本の科学の発展の礎となっている。

ロ) 岡山人と華岡青洲の春林軒塾; 岡山藩主池田光政は社会福祉に力を入れ、庶民が医療文化に触れる機会(閑谷学校)を創った。岡山の地は学問を尊ぶ土壌があったが、比較的「洋学」には消極的でその導入は遅れていた。しかし宇田川家等の関わり、作州出身石坂桑亀らにより大いに進展した。彼は京都産科外科医の吉益南涯に学びその後紀州華岡青洲に入門し、ここでは東洋医学と西洋式外科の折衷である華岡流外科を学んだ。また旭川沿いの御津金川出身の難波抱節も同じく青洲に学び天然痘等の治療に奔走した。

ハ) 緒方洪庵と蘭学・適塾; 日本における西洋医学教育の展開において備中足守出身の緒方洪庵を忘れることは出来ない。16歳の時大坂に向き中天游の門をたたき漢医学・西洋医学(蘭学)を学んだ。21歳の時大坂から江戸に出て、蘭学者坪井信道の門に入る。その後、長崎に向き再び大坂に行き「適塾」(阪大医学部創設に関係)を開設した。ここでは明治維新にかけて活躍した福沢諭吉、大村益次郎、長与専斎らが学び多くの人材が育っていることは有名である。彼はその後故郷足守で「除痘館」を開き、その後幕府の要請で再び江戸に赴き、1858年には神田に「お玉ヶ池種痘所」(東大医学部の発祥)の頭取になっている。

### II 岡山と薬学教育と近代医学

イ) 岡山の薬学教育; 岡山の薬学教育について、その変遷は複雑極まりない。岡山藩は、1870年(明3)医学館を設けて医学教育を始めた(のち医学校)。当時東京に出て第一大学医学校製薬学科を卒業した吉田学は、1879年(明12)岡山県病院医学教授、薬局長兼務等となり岡山での薬学校設立の企画をしていた。そのような中、1887年(明20)に私立岡山薬学校(第一次)が設立(関西高校創立)された。その後医学校は第三高等中学校医学部(現岡大医学部)に改組され、1890年に医学部に薬学科が設置された。それに伴い私立岡山薬学校(第一次)は廃止となった。1992年(明27)には、第三高等学校医学部と名称を変えたが、この時薬学科は4年という短い期間で廃止されてしまう。それ以来、岡山で薬学教育のない状態が続いたが、1902年(明35年)に岡山薬学夜学会(佐藤直会頭)が設置された。しかし卒業生を見ることなく閉鎖、その後、岡山県私立女子薬学校が設立されたが、これも2期生をもって閉鎖された。その変遷の中、私立関西中学校長大塚香は、薬剤師養成を急務と考え、1906年(明39)第二次私立岡山薬学校の創設を実現させた。しかし1921年(大10)試験資格の件等にことごとく閉校となった。

ロ) 岡山での二つの薬学部; 約85年の時をおいて小山鷹二らの熱意により再び岡山の地に薬学校(岡大医学部薬学科(後薬学部))が設立され、小山は初代薬学部長に就任した。岡大としては第三高等中学校時代の復活、薬学部設置は開学以来の悲願であった。小山は退官後も薬学教育に関心を持ち続け「医療あって薬学が存在する」と医療薬学の将来を見据え、2003年(平15年)には岡山の地で私立就実大学薬学部の設置に影響した。

ハ) 岡山の近代医療と薬; ここで近代医学における岡山発信の薬等について触れる。

a) 秦佐八郎と梅毒治療薬サルバルサン; 梅毒は江戸時代最も恐れられた伝染病の一つで、それまでは副作用の強い水銀剤が用いられていた。岡大細菌学者 秦佐八郎は、フランスで1910年 Ehrlichと共にサルバルサンを研究し梅毒に有効であることを証明した。

b) 最先端医学と岡山; 新しい治療法の一つの臓器移植は、近年急速に発展してきている。生体肝移植では、1989年島根医大で免疫抑制薬 FK506 使用のもと成功したが、一方肺移植では、1998年岡大病院で日本初の肺移植手術が伊達洋至氏らによって成功されている。

また 最先端医療に繋がる新薬の臨床開発において、岡山出身の中野重行氏(元日本臨床薬理学会理事長)の評価体制への関与は非常に大きい。さらに近年急速に発展している分子標的治療分野において、最近の岡大グループの取り組み、癌治療遺伝子 REIC に関する新規癌治療薬の開発、体内癌細胞を発光技術と治療薬 Telomelysin の開発、脳梗塞に関わる HMGB1 と治療法の開発等は、今後の画期的治療に結びつくものとして期待されている。



## 特別講演 1

# ボタニカルアートから見た薬の歴史

正山 征洋（長崎国際大学 薬学部）

### はじめに

薬草の歴史で重要な本草書が中国とヨーロッパで同時期に著されていることは周知のことである。中国では1世紀頃神農本草経が著され、365種の薬物が上、中、下品の薬効を主体にリストアップされている。一方、ヨーロッパではマテリアメディカがディオスコリデスにより編纂された。同書もヨーロッパにおける薬物書の原典と言われ、600種程の薬草が取り上げられ自然分類的にリストアップされており、中国とヨーロッパの思想的相違点が見出される。両書共にボタニカルアートが載っているが、マテリアメディカの絵がボタニカルアートにより深く影響を与えていると言える。後世の絵に比べると相当な誇張がなされているのが見受けられるが、これはマテリアメディカには発刊当初は植物画がなく後世になって挿入され、幾度も写本が繰り返され植物画が変化してゆき、中には全く想像がつかない植物画も収載されている。ボタニカルアートはヨーロッパが発祥の地で発展してきた。15～16世紀前半の大航海時代に入り、世界各地からヨーロッパに続々と新しい植物がもたらされ、また、貴族達が画家を連れて新天地へ植物観察に出かけることも多かった。このような環境下人々の植物への関心が高まり、ボタニカルアートが文化として保護育成され植物学の発展に大きく寄与した。ボタニカルアートは当然ながら植物図鑑の役目も担っていたので、植物形態学的に如何に忠実に描かれているかが最も重要なポイントである。以下ボタニカルアートを眺め薬の歴史を振り返りながら薬用植物について概説する。

### 医薬の歴史

Paracelsusが天然薬物には薬物の精(arcanum)が存在するとの主張を行って以来活性成分探索の研究が行われた。このような機運の中にあつてScheele(1742-1786)はシュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、尿酸、クエン酸、没食子酸等を結晶として単離している。1806年ドイツの薬剤師Serturmerがアヘンからモルヒネを結晶として単離した。これに触発され1800年代にはエメチン、キニーネ（後にantipyrine, aminopyrine合成に発展）、コルヒチン、ニコチン、アトロピン、コカイン、エフェドリン等多数のアルカロイドが結晶として単離され現在も医薬品として使用されている。この間にシロヤナギから有効成分のsalicin（salicylic acidを介してaspirinの合成に発展）が単離され(1830)、又1837年にはamygdalinが単離され、配糖体の概念が確立された。以下我々が研究を行っている薬用植物のボタニカルアートを眺めながら紹介する。

### サフラン

マテリアメディカには「新鮮なものほど良い、二日酔い、血行不良、子宮薬、便通薬、強精薬」等の記載がみられ、広く薬用に供されたことが伺える。中国においては本草綱目に

において「心憂鬱積、気悶して散ぜぬものに血を活かす。久服すれば精神を愉快にする。また、驚悸を治す、驚怖し、恍惚たるには、サフランを水に一夜浸して服す」とあり、精神的な作用が強いことが理解出来る。日本には江戸時代に導入され、1700年初頭マテリアメデイカが紹介され、1800年代中期球根が導入され栽培がスタートした。1886年には日本薬局方に収載され現在に至っている。1910年吉良文平が豊後竹田において、当時としては画期的なバイオテクノロジーを応用した屋内栽培をスタートしているのでその手法等を紹介する。また、豊後竹田産サフランを用いて薬理活性の研究を進め、脳神経細胞死の抑制、記憶学習の改善、脳梗塞予防、ノンレム睡眠の誘発、抗皮膚がん活性、抗大腸がん活性等、マルチファンクショナルな作用を見出したので合わせて概説する。

#### ムラサキと類縁植物

ムラサキ（ムラサキ科）に関する歴史的な背景は中国における魏の時代に遡る。神農本草経には中薬として収載され、以後各時代の本草書に取り上げられている。ムラサキ（紫草）は西暦900年頃の延喜式には大宰府が日本最大の生産地と記載されているので、太宰府市地区における紫のつく地名等について調査した。又、現在取り扱われている紫根には軟紫根、硬紫根が有り、基原植物が異なっているので、アルカンナ根も含めた文献による成分的な比較検討も行った。なお、アルカンナ根から数種の新規ナフトキノンを単離構造決定したので、それらの薬理活性についても紹介する。

## 北部九州出身の二人の医学者：賀来飛霞(本草学)と林洞海(薬理学)

佐藤 裕 (国東市民病院 病院事業管理者)

### (1) 賀来飛霞(1816-1894)

美濃の飯沼愆斎と尾張の伊藤圭介とともに、幕末の三大本草家と数えられる賀来飛霞は、島原藩領豊後高田の医師賀来有軒の次男として生まれ、日出藩の碩学帆足万里のもとで医学と本草学を学んだ後さらに京都に遊学して、小野蘭山の流れをくむ山本亡羊に師事して本草学を究めた。その後、シーボルトに学んだ蘭方医である異母兄佐之が島原本藩へ出仕することになったため、兄佐之の後を継いで佐田村で開業した。この間、各藩からの要請に応じて採薬旅行に出掛けている(そういう現地調査の成果は、島原採薬記、杵築採薬記や高千穂採薬記などにまとめている)。明治維新後、伊藤圭介の求めに応じて上京して、明治11年に小石川植物園取調掛に就任。ここで伊藤圭介と協力して「東京大学小石川植物園草木図説」を出版することにより、日本の近代植物学の成立に多大な貢献をなした。

### (2) 林洞海(1813-1895)

豊前の国小倉藩生まれの林疆(号：洞海)は、江戸に出て足立長雋のもとで西洋医学を学んだ。蘭方医学修養のための長崎遊学から帰京すると、足立塾同門の和田泰然(後に佐藤と改姓、順天堂の創始者)が開いた蘭方塾の運営に助力した。そして、この和田塾が所有していたオランダの J. A. van de Water が著した薬学書を洞海が訳出したのが、「嵐篤児(ワートル)氏薬性論」である。従来の本草学書は網羅的・羅列的な記述に終始していた感が拭えないが、本書では科学的な薬効分類に基づく記述がなされており、明治期日本における近代的な西洋薬物知識の普及に大いに貢献した。なお、本書は、訳出から16年後の安政3年によく医学館の許可を得て出版された。その後、泰然の娘を娶って和田塾跡で開業していたが、幕末に発起人83名のうちの一としてお玉が池種痘所(後の東京大学)の設立に関わったことから、幕府医官に採りたてられ、さらに法眼に昇進した。維新後には静岡県沼津病院副院長となり、新政府出仕後は大阪医学校校長を経て、皇太后付きの侍医となった。長男の林研海(紀)は幕府から派遣されてオランダに留学したが、徳川幕府瓦解の後明治新政府に陸軍軍医監として出仕し、編集委員として「日本薬局方」の編纂に関わった。その後、松本良順の後を継いで軍医総監に就任したが、明治15年に訪露途中に立ち寄ったフランスで客死した。

## キニホフ『植物印葉図譜』の写本

○河村 典久 (中京大学 人工知能高等研究所、元金城学院大学)

写真のようにものの形を忠実に写し取る技術の無かった江戸後期に、植物の形を墨によって写し取る植物拓(印葉図)の技術が、水谷豊文や大窪昌章を始めとした尾張嘗百社の中で普及し、多くの作品が残されていたことはよく知られたことである。飯沼慾齋自身も草木図説を作りあげるときに自らその技術を使って作品を残していたことは、「慾齋研究会だより」においても紹介されているところである。著者は魚拓の技法がこの印葉図の作製技法によっていたのではないかとの関わりについて調査している。

この植物拓(印葉図)が普及したのはドイツで出版された書物で、そのキニホフの『植物印葉図譜』第二版が江戸時代にわが国にもたらされ、尾張を中心とした本草学の研究集団『尾張嘗百社』の中で研究された結果、嘗百社を特徴づける技術となった。この植物印葉図譜はいかなる方法でわが国にもたらされたものかははっきりしていないが、ある時期に伊藤圭介の手元にあり、その後篤太郎の死後、丸善にあったということであるが現在はその行方が分からないと言う。

写本は以下に示したように現在 6 点が知られている。①丹波修治・幾尼忽布本草：丹波修治写本『幾尼忽布本草』、②『西洋草木腊葉圖譜不分卷』、③『本草千種』、④宇田川榕庵『植物圖譜』、⑤飯沼慾齋・キニホフ植物印葉図譜：飯沼慾齋写本、⑥飯沼慾齋・キニホフ植物印葉図譜 2：飯沼慾齋の K 2 写本。

1990 年ごろ、国立国会図書館において、キニホフ植物印葉図譜『Johann Hieronymus Kniphofii Botanica in Originali seu Herbarium vivum』(以後「国図本」とする)が購入されたことを知り、この原本を見る機会が得られ、さらにその複写物を入手することが出来た。全 4 冊で 1,100 枚の図譜が収載されている。この「国図本」と、我が国に存在する 6 種類の写本とを比較することによって、尾張嘗百社に影響を与えた「キニホフ写本原本」がどのようなものであったかを推測することにした。

「キニホフ写本原本」の形態を推理してみた。製作年については、表紙の図版を比較した結果、「キニホフ写本原本」は、1757 年から 1763 年までに発行されたものと考えている。

彩色については、「国図本」、及びネット本とも、いずれも彩色されており、使用した植物標本も同一個体が使用されているものが約半数見られることから、「キニホフ写本原本」も彩色されているものと思われる。

「キニホフ写本原本」は、第 I 巻から第 X 巻までの全十巻で、図譜の順序については写本により同一の順序のものはないが、「西洋腊葉」では 1 巻ごとに 1 番からおよそ 100 番までの番号が付されていることから、最も「キニホフ写本原本」に近いのではないかとと思われる。

本稿は武田科学振興財団の 2012 年度杏雨書屋研究奨励による研究成果の抜粋である。

## 医薬品の一般名に関する考察 (3) : 酵素に作用する薬物の名称

三澤 美和 (日本薬科大学 薬理学分野)

医薬品の一般名は WHO 医薬品国際一般名称委員会によって国際一般名 (INN: International Nonproprietary Name) として世界に公表される。そうした一般名の命名は無秩序に命名するのではなく、一般に主として薬理活性の特徴をもとに、接尾語などに “stem” を使用して同効の薬物を識別しやすくしている。

本発表では、その作用機序が酵素関連の医薬品の名称に使用される INN stems をとりあげ、検討・考察した。Stems の変遷から医薬品開発の発達の変遷をたどるとともに、各 stem の名称の命名過程の推察を行った。酵素に作用して、あるいは酵素活性によって薬効を発現する薬物は以前からよく知られており、そうした医薬品には重要なものが多く、開発は世界でしのぎを削って行われて来た。

INN stem 総数は 1994 年には 272 であったのが、20 年後の 2013 年には 428 と大幅に増加している。そのうち酵素関連 INN stem 数は stem 総数に対する比率的にも、1994 年の 5.5% (stem 数 15) から 2013 年には 11.4% (stem 数 49) になっており、酵素関連 stems の占める重みはますます高まってきていることがわかる。前年会で発表した受容体関連 stems は、2013 年には全体の 16.6% (stem 数 71) であり、酵素関連 stem 数はこれに比較すると少ない。

酵素関連 INN stems を薬効分類別に見ると、その数は抗癌薬関連 9、抗ウイルス薬など感染症治療薬関連 6、高血圧・心不全など循環器系疾患治療薬関連 6、糖尿病・脂質異常症など代謝系疾患治療薬関連 5、血液関連 4、ほか中枢神経系、呼吸器系、炎症関連各 2 と続く。

酵素関連薬物 stems の stem 名称そのものの命名過程を推察してみると、-stigmine (physostigmine など) のように植物の学名由来であったり、-pril (captopril など)、-mestane (exemestane など) のようにその stem 医薬品で初めに開発された薬物の語尾を使用することもあった。しかし最も多いタイプの命名過程は、-bactam (sulbactam など) のように  $\beta$ -lactamase、-coxib (celecoxib など) のように cyclooxygenase 2 inhibitor、-tinib (imatinib など) のように tyrosine kinase inhibitor、-gliptin (sitagliptin など) のように glyco- (糖) + dipeptidyl peptidase-4 inhibitor、-kiren (aliskiren など) のように kill renin、-restat (epalrestat など) のように aldose reductase + -stat (enzyme inhibitor)、-vastatin (pravastatin など) のように mevalonate 合成 + -stat + in (医薬品一般) などに見られるように初めから当該酵素関連の薬理学的作用機序を意識して stem 名が作成されるケースが多いように思われる。

今後新規酵素の研究を後追いするかたちで、酵素関連 stems は増加し続けるであろう。

## 明治中期札幌の売薬広告

— 「北海道毎日新聞」 明治 28 年新年号より —

本間 克明 (株式会社ファーマホールディング)

【はじめに】 北海道に地方新聞が誕生したのは、明治 11 年(1878)の「函館新聞」が最初である。札幌では、明治 13 年(1880)に週刊で小冊子タイプの「札幌新聞」が発刊されたが 1 年で廃刊となった。明治 20 年(1887)に「北海新聞」が創刊され、半年後に「北海道毎日新聞」と改題、明治 34 年(1901)に「北海タイムス」となった。「北海新聞」創刊号は 900 部印刷したと記録に残っている。週刊から週 2 回の発行へ、毎日と改題して日刊となったが、創刊当時の完全なものは残っていない。札幌の人口が増えるに従い、ニュースばかりではなく、広告媒体としてもその役割を担うようになっていったようである。

【調査方法】 札幌市中央図書館のマイクロフィルムに収められた明治期の新聞を丹念に調べた。所蔵する「北海新聞」の系譜のうち頁が欠けることなく保存状態が良いものは、「北海道毎日新聞」明治 28 年(1895)新年号からであった。また、札幌における老舗薬局の創業が明治 25 年以降であるため、それ以上遡ってもあまり意味がないと考えた。

### 【結果と考察】



明治 28 年の「北海道毎日新聞」は日刊で、通常はタブロイド版 4 ページで構成されていたが、新年号のためか 12 ページ建てであり、広告が多く見られた。トップページ以外、残る 11 面すべてに何らかの広告が掲載されていた。

売薬の広告主として、齋藤薬舗、一の秋野幸三郎、一の秋野保全堂、一の秋野支店、山形勉強堂、愛生館支部秋山康之進、愛山堂薬舗など札幌における老舗の名があった。

売薬広告に成分表示は一切ないが、「ルエス丸」「防腐散」「健胃肥肉丸」「複方吐根散」「生々丸」「船に酔わぬ薬」「さなだ虫の薬」「解熱丸」「駆梅薬」「清淋散」「去痰薬」「子宮散」「補臓丸」「全治水」「活眼水」「鎮咳散」「神薬」などの販売名が見られた。

紙面と広告の面積を計算したところ、新年号全 12 ページ中、42%が広告スペースであり、売薬広告はそのうち 45%を占めていた。新聞での売薬広告が、費用に見合っていたのだろうと推察する。

## 明治前期における国産人参の輸出とその生産体制

童 徳琴（九州大学 東洋史学研究室）

近世日本では、国産人参は特産品として、その輸出と生産は幕府と藩によって二重に統制されていた。だが幕末の開港に伴い幕府による輸出制限がなくなり、さらに海外市場の需要が各地の人参生産を刺激したため、国産人参の産出量は急激に増加し、かつ国内での生産は徐々に海外市場との連関を強めつつあった。しかし、自由化された輸出とは異なり、人参の生産は明治初頭までは依然として藩や県による統制という方式が残っていた。

明治5年の大蔵省による払い下げの指令によって、人参の栽培・加工製造・出荷はすべて民営化された。それにより、人参の生産は個別農家による栽培と、旧県営事業を継承した人参製造会社によるものという二つの形態へと分かれた。だが、統制時代に厳重に管理されていた人参の加工技術を個別農家は有しておらず、ゆえに彼らが収穫した人参は専業製造人と薬種商組合とを通じて加工・出荷された。それにより、専業製造人の主導にかかる「個別農家(栽培)」—「製造人(加工製造)」—「薬種問屋(販売)」という流通体系が形成される。

一方、旧県営事業を継承した人参製造会社は人参の栽培から販売までの行程を掌握しており、かつ会社を中心とした独自の流通体系も有していた。新興の人参製造会社は明治政府の「殖産興業」などの促進策を利用し、資金や種子の前貸を通じて、大量の個別農家を会社の小作人として囲い込むことができ、それによって人参栽培の規模は急速に拡大した。さらに、各人参製造会社は国内外における人参の販路開拓にも努め、海外に出張所を設立し、消費市場における販売にも直接関与するようになっていく。こうして、会社のもとで人参の栽培・製造および販売までの行程が一元管理されるようになった。

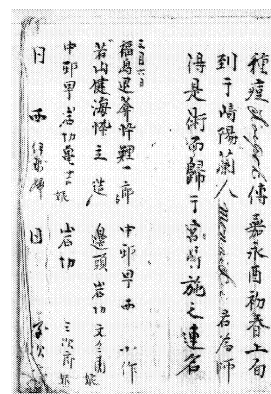
政府の貿易振興政策の恩恵もあり、人参製造会社は専業製造人をはじめとする他の形態よりも有利な立場を獲得し、人参産業全体に対する支配力を強めていく傾向にあった。こうして日本の人参事業は会社の主導という新たな体制へと転換しつつあった。これら人参製造会社を中心として明治前期の国産人参の輸出は急増し、年間輸出量も最大で50万斤に達し、空前の繁栄期へと入ったのである。本稿は明治前期までの国産人参の輸出動向とその生産体制の転換との関連を分析し、明治前期における国産人参の輸出の急増の原因を探るものである。

日向薬事始め(その17) 一日向における種痘の歴史—再考(V)  
—若山健海著、嘉永西載「種痘人名録」について(2) —

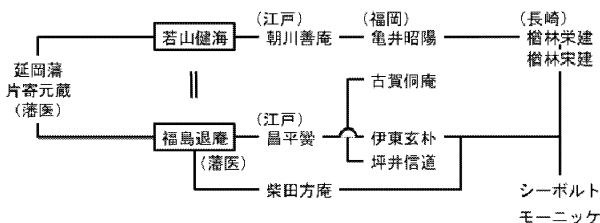
○山本郁男<sup>1)</sup>、岸 信行<sup>2,3)</sup>、高村徳人<sup>2,4)</sup>、宇佐見則行<sup>5)</sup>

- 1) 前、九州保健福祉大学薬学部、2) 九州保健福祉大学薬学部 QOL 研究機構、  
3) 宮崎・日向・富高薬局、4) 九州保健福祉大学薬学部、5) 北陸大学薬学部

[はじめに]先に、我々は、本学会 2013 年会(札幌)において、若山健海著、嘉永西載「種痘人名録」(以下、人名録と略す)の信憑性を検討するために、種々の「統計」を行い、その一部を報告した<sup>1)</sup>。本報はその続編である。もし、本「人名録」が正しいとするならば、我が国の牛痘接種(牛痘法)の嚆矢は通説の嘉永 2(1849)年 7 月(6 月説あり)よりも 3 ヶ月早い嘉永 2(1849)年 3 月 6 日ということになる。伊藤卓雄<sup>2)</sup>は種々の理由から、嘉永 2(1849)年(西)3 月 6 日は、翌年の嘉永 3(1850)年(戊)3 月 6 日の誤記であると主張している。その理由の第一は、前年に持参したモーニッケの痘瘡性生ワクチンは、ことごとく不感であったので日向に持ち帰った嘉永 2(1849)年の初春のそれは感作する筈はないとしている。我々は、牧水の祖父であり、その経歴などから察するに年号や、まして干支まで誤記するとは考えられず、本「人名録」のさらなる精査ならびに関連資料の収集が必要と思考している。[結果・考察]被接種者の総計は、前報<sup>1)</sup>に記したように 244 名。年齢は 0~21 歳である。(1)【被接種者の住居】大きく 5 つに分けられる。1) 共同実施者、福島退庵の居住地、延岡藩の飛地、宮崎地区、中村町(現・宮崎市中村町)、恒久(現・宮崎市恒久、JR 南宮崎駅附近)、清武(宮崎市清武町、宮崎大学医学部)など、2) 美々津地区(天然の良港)、美々津(宮崎県日向市美々津町)。3) 若山健海の居住地、延岡藩に属さず当時は天領、坪谷地区、坪谷(宮崎県東臼杵郡東郷町)、坪屋、石原、本村など、4) 米良地区、中崎、野崎など、5) 山陰地区、中瀬門布崎、板ヶ原など、その他、昌福寺、本村(宮崎県東臼杵郡東郷町)。(2)【痘苗の植え継ぎ】善感だったか否かの記載はないが、植または種の文字多数あり、植の数 22、種の数 30 に及ぶ。例えば、嘉永 2 年 5 月 17 日美々津伊勢屋庄右衛門児に植、七郎右衛門種とあり、5 月 15 日下町弥平児には植、喜助種とある。この七郎右衛門種とは 5 月 7 日の崎田町大工七郎右衛門児のことである。特に注目すべきは、5 月 6 日の下町喜助児兄方 2 人には、新種=而実施、新種とあえて記載がある。すなわち、5 月 6 日「喜助児」に植え、その喜助児の種を用いて、5 月 15 日「弥平児」に植え継いだということである。つまり、この事実は植え継ぎ(=善感)の成功を物語っている。(3)【若山健海と福島退庵の人脈】健海は、文化 8(1811)年、武蔵国入間郡(埼玉県所沢市)出身、18 歳頃「生薬屋」の手伝い、儒者、朝川善庵につき漢学を学ぶ。後、京都、大坂を経て福岡の儒医、亀井昭陽(朝川善庵と友人)、3 年後長崎に出て榎林宗建に蘭医学を学ぶ、後に日向坪谷にて開業。一方、退庵は文政 2(1819)年延岡藩の飛地である日向国宮崎郡太田村中村(宮崎県宮崎市)に生まれ、17 歳の時



江戸に上り昌平黌に学ぶ、この時、古賀侗庵、伊東玄朴(シーボルトの弟子)、坪井信道に会う。24 歳(1843)日向に戻り、父延岡藩医、仁安に代わって藩医となる。[謝辞]本「人名録」の複写を頂いた若山牧水記念文学館館長、荒砂正伸氏に深謝する。[文献]1) 日本薬史学会 2013 年会(札幌)講演要旨集、P-17(2013)、2) 伊藤卓雄、沼津市若山牧水記念館報、第 38 号、P-8(2007)、3) 山本郁男、日向の医人達—日向医薬事始め、(榊ながと(2012)。





## Cannabinoid-based medicines の歴史と本邦における規制について

- 宮路天平 (東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座)
- 山口拓洋 (東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野)
- (東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座)
- 津谷喜一郎 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学講座)

### 背景

Cannabinoids は、大麻草に含まれる特有の化学成分であり、現在までに 100 種類以上が発見されている。中央アジアを原産とする大麻草の薬としての使用の歴史は古く、紀元前の記録までさかのぼる<sup>1)</sup>。1960 年代に入ると、成分の特定や化学合成が可能になり、1990 年頃より、Cannabinoid レセプター (CB1, CB2) や endo-cannabinoid system が発見される<sup>2)</sup> と、医薬品としての価値が見直され始めた。現在、Cannabinoids の医学・薬学研究は急速に進んでおり、その規制の在り方は重要なテーマとなってきた。

### 目的

世界における Cannabinoid-based medicines (大麻医薬品) の発展の歴史と、日本における大麻医薬品の医療使用における規制を分析し記述する。

### 方法

PubMed、医学中央雑誌、CiNii books、国会図書館、国立公文書館、外交史料館などを利用しての文献レビューと海外の Cannabinoids 関連学会参加による情報収集と分析を行った。

### 結果

日本では、大麻および大麻医薬品は、初版日本薬局方 (1886 年公布) から第 5 改正日本薬局方 (1932 年公布) まで記載されていた。だが第 2 次世界大戦後、GHQ の先導のもと「大麻取締法」が 1948 年に制定されると、第 6 改正日本薬局方 (1951 年公布) では、「印度大麻草」、「印度大麻エキス」、「印度大麻チンキ」が削除された。1886 年から 65 年間にわたり日本薬局方に記載されていた大麻医薬品は姿を消した。

大麻取締第 4 条 2 項と 3 項では、人に対する大麻から製造された医薬品の施用を禁止しており、これにより日本国内での臨床試験の実施を含む大麻医薬品の医療使用は、再開できない状況にある。海外では、30 件以上の Cannabinoids の臨床試験が実施され、複数の症状や疾患において有用性を示すエビデンスが報告されている。大麻取締第 4 条の見直しや compassionate use 制度の検討等、国内の規制についての議論が必要な時期にきている。

### 参考文献

- 1) 山本郁男. 大麻の文化と科学—この乱用薬物を考える. 廣川書店, 2001
- 2) 山本郁男. 大麻～光と闇～. 京都廣川書店, 2012

## 江戸初期における蒸留器について

ヴォルフガング・ミヒェル（九州大学名誉教授）

17世紀中頃から紅毛流医術の導入を支援していた幕府は、オランダ東インド会社に多数の新しい医薬品を注文し、納品された新薬を和・漢薬と比較して国内資源の調査を促すようになった。この動きは、1660年代後半に8代将軍吉宗が行なった「享保の改革」によく似た「薬草政策」へと発展し、日本初の西洋製薬技術移転にも繋がった。1667年に長崎奉行を通じて、出島商館長シックスおよびその後任者ランストに対し、「将軍と老中は、植物学と薬油蒸留に詳しい人物が日本へ派遣されることを望んでいる」との要請が伝えられ、蒸留に必要な装置一式とオランダの植物の種と生きた薬用植物が注文された。1671年、薬剤師ブラウン（Frans Braun）がオランダから取り寄せた大型蒸留装置を長崎に持参し、幕府の負担で出島に建てられた「油取家」において、蒸留術の訓練を開始した。茴香油、丁子油、肉豆蔻油、陳皮油、ローズマリー油、テレピン油など、単純な蒸留法から、7日間を要する複雑な樟脳油の製造方法までの伝習は短期間で実を結び、3ヶ月後には日本人医師がブラウンの手を借りずに各種薬油を製造できるようになった。

本木庄大夫、檜林鎮山らの阿蘭陀通詞によってまとめられた薬油蒸留についての図入りの報告書は19世紀まで写され続け、また、江戸期の和文資料に見られるその他の様々な蒸留器の図からも、蒸留術に対する関心の高さがうかがえる。しかし、実際の医療現場では、小規模の蒸留が大半で、医師がよく使用していたのは、高価な硝子製品よりも、小型の陶製「ランビキ」であった。その呼称の語源をポルトガル語の *alembique* とし、南蛮流外科資料に見られる蒸留酒（「阿刺吉酒」）による傷洗いを取りあげてランビキの導入と南蛮人との関連性を指摘する研究者は少なくないが、ポルトガル人がゴアなどで用いた蒸留器の通称は *alquitar* となっており、アラブ語で *al-anbīq* と呼ばれた「ムーア人の頭」付き蒸留器は、むしろ東南アジアまで広がるイスラム文化圏から琉球経由で薩摩に伝わった可能性が高いと考えられる。

ランビキを中国由来とする見方もあるが、中国の蒸留装置の沸騰槽と蒸留槽の仕組みや冷却鍋は日本のランビキとはかなり異なっている。またランビキの構造・外観および薩摩地方における樟脳の水蒸気蒸留の歴史を考えると、文禄・慶長の役で島津義弘に連行された朝鮮陶工と、14世紀から朝鮮半島で使用されていた「焼酒古里」（소주고리, Sojugori）との関連性も見逃ごせない。ランビキと構造的に類似点の多い「丁字風炉」が薩摩から広まったことも偶然ではないように思われる。

## 内藤記念くすり博物館所蔵の中国・大明正徳年製の銘がある 薬研<sup>やげん</sup>の蛍光 X 線元素分析

奥田 潤 (名城大学薬学部)

森田 宏 (内藤記念くすり博物館)

東洋独特の製薬器具である薬研(礮)は、舟底状の臼の中に生薬を入れ、ソロバンの球状の杵(研盤)の中心に棒を横に通し、押しつぶすようにして粉碎する製粉器である。

演者らはすでに韓国のもっとも古い薬研は、国立扶餘博物館所蔵の鉄製で高麗 10 世紀頃のものがあり、中国のもっとも古い薬研は、後漢～六朝(2~6 世紀)時代の小型の褐釉陶で副葬品の薬研(個人蔵)であることを発表した。

今回は内藤記念くすり博物館が所蔵する中国・大明正徳年製(1506~1521)の銘が舟形臼の側壁に書かれている陶器製の薬研について、製作場所、年代を確定するために、研盤の白色部分と青色部分の蛍光 X 線分析装置(島津 EDX-720)を用いて元素分析を行った。

本薬研の研盤は、直径 126mm、穴の直径 33mm、中心部の厚さ 32mm の白地の陶器に波の模様が青で画かれている。舟形臼は長さ 330mm、巾 83mm、高さ 68mm で白地の陶器の側壁上部に「大明正徳年製」の文字、その下部に魚や水草が、青色で画かれている。

分析の結果、白色部分から 12 の元素は、(Si, K, Ca, Ce, Zn, Fe, Ti, Rb, Cu, Sr, Zr, Y) が検出された。青色部分からは 12 の元素の外に Co(4.374%), Mn(3.579%), Cr(0.285%) が新たに検出された。なお Fe は白色部(2.203%)より増量され、4.109%見出された。中国では唐呉須土を用いて青く染付けした場合、その成分である Co, Mn, Fe が検出される筈であるので、本薬研は中国で染付けが行われたと思われる。製造場所については、福建省の漳州で明の時代から清の初期に亘って官窯で青い陶器が製造され、日本への輸出は禁止された記録もある。しかし、漳州市平和県博物館(楊征館長)へ問合せたところ、青い薬研は現存していないことが判った。また演者らの調査で、日本で同一の薬研は見つかっていない。

本薬研の図柄は薬研にはふさわしくなく、明時代より後世の清時代(1616~1908)のものとも考えられ、作製年代は、中国の博物館の同時代の青色染付陶器の分析について、同意が得られていないので確定できていない。

現代の日本の青い陶磁器の青色の染付けには、カオリン $[Al_2Si_2O_5(OH)_4]$ と Co のほか各種の塩の混合物が用いられ、合成呉須土と呼ばれている。

本研究に御協力いただいた内藤記念くすり博物館稲垣裕美氏、愛知県陶磁美術館森達也博士および名城大学大学院生経営学許燕如氏に感謝する。

(2014. 11. 22. 九大)

# 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](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 49 巻 1 号は特集号でしたので、今号では、2 号掲載原稿のご査読をいただきました先生のお名前を表記させていただきました。

## 薬史学雑誌 49 巻 2 号

折原 裕，海保房夫，砂金信義，西川 隆，福島紀子，船山信次，村岡 修，森本和滋，八木澤守正

## 正誤訂正について

本誌 49 巻 1 号：31 ページ，右段 16 行目 ロバスタチン→ロスバスタチン

60 ページ，右段「9.1 薬事法の強化」8 行目 実施され，→公布され，

60 ページ，右段「9.1 薬事法の強化」下から 5 行目 すなわち，→GQP による，

## 編集後記

日本人研究者 3 名のノーベル物理学賞受賞の明るいニュースに沸くなか，本誌第 49 巻第 2 号発刊の編集作業が続けられました。新しい投稿規定に則った本号は，編集上特に混乱もなく，4 月に行われた公開講演会（東京）の総会講演 1 編と 8 月の柴田フォーラム（金沢）の 1 件をはじめ，

原著 2 編，資料 2 編，記事 2 編，さらに 11 月の年会（福岡）の抄録を掲載できました。これも適正な査読を戴きました緒先生のお蔭とお礼申し上げます。今後とも会員各位のご精進による投稿をお待ちしております。

（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 26 年（2014）12 月 25 日 印刷 平成 26 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