

THE JAPANESE JOURNAL FOR
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 51, No. 1.

2016

—目 次—

総会講演

勇ましい高尚な生涯 石館守三博士—没後 20 年, 生誕 115 年……………森本 和滋………… 1

柴田フォーラム

珈琲一杯の薬理学 壊血病と浮腫病の歴史に見るコーヒーとビタミンの関係……………岡 希太郎………… 5

薬史による語誌—薬味と料理—……………真柳 誠………… 11

原 著

Historical and Hygienic Aspects on Roles of Quality Requirements for Antibiotic Products in Japan :
Part 3-Introduction of Technology and Knowledge in the Production Process and Quality Control
of Penicillin from the United States of America

……………Morimasa Yagisawa, Patrick J. Foster and Tatsuo Kurokawa………… 18

薬事法改正の経緯からみた PMS 関連事項の変遷……………高橋 春男………… 29

日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (その 17) 日本薬局方, 米国薬局方, 英国薬局方に見られた
バルプロ酸およびバルプロ酸ナトリウムの規格・試験法の変遷ならびにバルプロ酸から見たカノコソウ,
吉草酸の知見について……………柳沢 清久………… 40

フランス薬学教育の歴史: 16 世紀から現在に至る日仏の薬学教育の比較検討に基づく我が国の
薬学教育のあり方に関する研究—薬剤師教育制度—……………儀我久美子, 越前 宏俊………… 58

雑 録

会務報告…………… 65

THE JAPANESE SOCIETY FOR HISTORY OF PHARMACY

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

薬史学誌
Jpn. J. History Pharm.

Indexed in Medline since 1980

日本薬史学会

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



入会申込み方法

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

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

The JAPANESE JOURNAL FOR HISTORY
OF PHARMACY, Vol. 51, No. 1 (2016)

CONTENTS

Plenary Lecture

- Kazushige Morimoto** : The Heroic and Noble Life of Morizo ISHIDATE—Commemorating the 115 years since his birth and 20 years since his death— 1

Shibata Forum

- Kitaro Oka** : Pharmacology in a Cup of Coffee— The Virtue of Coffee and Vitamins Learned from the History of Scurvy and Dropsy— 5
- Makoto Mayanagi** : Studies on the History of Pharmacy and the Evolution of Word Usage—Japanese Yakumi and Ryouryū— 11

Original

- Morimasa Yagisawa, Patrick J. Foster and Tatsuo Kurokawa** : Historical and Hygienic Aspects on Roles of Quality Requirements for Antibiotic Products in Japan : Part 3—Introduction of Technology and Knowledge in the Production Process and Quality Control of Penicillin from the United States of America 18
- Haruo Takahashi** : The Change of Reference to Post-Marketing Surveillance Based on the Sequence of Revising the Pharmaceutical Affairs Law 29
- Kiyohisa Yanagisawa** : Transition of Psychotropic Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 17) Transitions in the Standards and Test Methods of Valproic Acid and Sodium Valproate in Japanese Pharmacopoeia (JP), Pharmacopoeia of the USA (USP), British Pharmacopoeia (BP), and the Knowledge and Judgment about Japanese Valeriana, and Valproic Acid from Valeric Acid 40
- Kumiko Giga and Hirotochi Echizen** : History of French Pharmaceutical Education from 16th Century up to the Present—Study on Japanese Pharmaceutical Education : Comparison between Japan and France-Pharmaceutical Education System— 58

勇ましい高尚な生涯 石館守三博士—没後 20 年, 生誕 115 年*¹森 本 和 滋*²

The Heroic and Noble Life of Morizo ISHIDATE

—Commemorating the 115 years since his birth and 20 years since his death—*¹Kazushige Morimoto*²

はじめに

今年、石館守三博士が1996(平成8)年7月18日逝去され、20年を迎える¹⁾。演者は、2006年11月横浜で開催された第21回アジア薬剤師会連合学術大会(FAPA 2006 YOKOHAMA)のパネル発表した際、丁度近くに石館守三博士メモリアルコーナーがあり、『勇ましい高尚な生涯 石館守三伝』の本に出逢った²⁾。当時、D. Min 取得を目指し、その学びを開始したところであった³⁾。1973年国立衛生試験所(NIHS)に入所した時には、石館所長は、既に2年前に勇退されていたが⁴⁾、NIHSに蒔かれた癌研究の種は確実に芽えており⁵⁾、その恩恵に与って不思議な縁で、岡田正志先生(石館門下)⁶⁾のがん研究班に入れて頂き、N-ニトロソ尿素のDNA修飾とその修復の研究を開始することが出来た⁷⁾。ご長男・石館基先生とのNIHSでの出逢いを通して、間接的に御尊父・守三の生き方を知る機会を得た⁸⁾。95歳までの勇ましい高尚なる生涯を、特に65歳からの人生に焦点を絞り、本学会の初代会長・朝比奈泰彦博士とのエピソード等も紹介しながら⁹⁾、先生の生き方、考え方を辿らせて頂きたい。

1. 石館守三博士の勇ましい高尚な生き方、考え方

1.1 NIHSに蒔かれた癌研究の種(65歳):小田嶋成和先生

1970(昭和45)年11月17日石館守三所長は日本薬剤師会会長に推され勇退した。1965年12月所長に就任してから、以下の3点、即ち、①毒性部門の強化、②化学物質の発癌性に関する研究の促進、③人事刷新、に尽力された⁴⁾。

〈薬品病理部設立構想:小田嶋成和先生追悼⁵⁾ 1981年11月3日 守三(80歳)〉

「1966年、国立衛試(NIHS)入りをしてみると、食品添加物の毒性、がん原性の問題が国の内外で問題になりつつあった。薬品病理部を新設する計画を立て、それが1969年実施できた。それも私の意中に小田嶋君があったからであった。故吉田富三門下の俊英の一人として、佐々木研究所に来るようになってからの交わりであった。私の在任中、この一事だけは功績らしいものとして自負しているところである。彼の誠実性と、悠々迫らざる堅実な計画性は彼の特性というべきか、交わる人々に信頼を得、内外学界の幹事役を引き受けて、これをこなし、晩年は、公務と学会の要素で海外出張が多かったし、研究よりも行政的雑務に心労が重なって、彼の余命を縮めたことは心残りの至りである。たとえ短くとも、真実の人生は、それ自身完成した人生であることを知らされる。」

〈夜のふけるのを忘れて二人は議論した⁵⁾〉

「1960年の後半に至って、N-ニトロソアミン系その発がん剤の革命というべき化合物の出現に大きな関心呼び起こされ、この問題の討議に、私の書齋で、小田嶋君としばしば、夜のふけるのを忘れて、奥さんに謝りながら議論したことは忘れ得ない思い出である。研究の討議だけで無かった。研究者の人間としてのあり方、終局における人生の意義についても語ることが多かった。それは、彼の人となり、自然に私にそうさせるのであった。彼の家庭が、浄土真宗の家柄であったことも思い当たるのである。」

1.2 中央薬事審議会会長(69歳):キノホルム, スモン, 誓いの碑

昭和38,9年(1964年)には各地に集団発生。亜急性(subacute)、脊髄(myelo)、視神経(optic)、神経炎(neuropathy)

*¹ 本稿は、2016(平成28)年4月16日、日本薬史学会2016年度総会公開講演会(東京大学大学院薬学系研究科研究棟講堂)で行われた講演の要旨である。

*² (独)医薬品医療機器総合機構(PMDA) 審査マネジメント部テクニカルエキスパート *Technical Expert, Office of Review Management, PMDA*. Shin-kasumigaseki Building 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013.

を略し SMON（スモン病）と一般に呼ばれた。1970（昭和 45）年に開催された中央薬事審議会は、「本病発生に対して、キノホルムが何らかの要因になっている可能性を否定できない」という答申を行い、厚生省は同年 9 月、販売を中止させる措置をとった⁴⁾。

〈キノホルム販売禁止の英断¹⁰⁾〉

1970 年 6 月初旬に、井形昭弘助手が偶々三楽病院で警鐘講演をしたところ、講演を傾聴した注意深い看護師が患者 2 例で緑尿がありと報告した。6 月末スモン研究調査協議会が開かれ、どの演題もウイルス説に帰結しており、最後にオブザーバーであった田村と筆者が緑色色素の本態を発表し、緑色反応を実演した。「オー」と会場がどよめいた。7 月に石館博士が、古巣の研究室に現れた。田村教授は直立不動で迎えた。筆者はマッカーサー元帥風の堂々たる大先輩に緊張しながら、研究成果を数分で伝えた。石館博士は、自分の育てた田村博士の孫弟子の意外な研究展開に大変驚いた。直ちに、石館博士は、数十年にわたる世界的な整腸剤キノホルムの「日本での販売を禁止する」とつぶやいた。「本当ですか」と疑った。同年 9 月、石館博士はその英断を実行した。その後の疫学調査から、長年猖獗したスモンの発生はなくなった¹⁰⁾。1999（平成 11）年 8 月 24 日、過去の反省に立った「誓いの碑」が厚生省の正面玄関に建立された¹¹⁾。

1.3 FAPA（東京、京都、横浜）と石館守三博士：Fapa Ishidate Awards

第 21 回アジア薬剤師連合学術大会（FAPA 2006 YOKOHAMA）が、横浜ハーバーサイド・パシフィコ横浜で 2006 年 11 月開催された¹²⁾。本 FAPA の Host Country President を第 1 回（65 歳）（Aug 15-19, 1966, Tokyo）と第 8 回（79 歳）（Aug 25-29, 1980, Kyoto）を担当された。1986 年には、FAPA Ishidate Awards（85 歳）が開始され、顕著な貢献をしたアジアの薬剤師に与えられている。

1.4 日本薬剤師会会長就任の決心（69 歳）と朝比奈泰彦博士：薬師如来レリーフ

〈An Episode 薬師如来像 Yakushi-Nyorai⁹⁾〉

70 歳の時、非常に迷われた末、会長就任を決断し、当時 88 歳になられていた恩師の朝比奈泰彦博士に報告に行かれた。「薬剤師会（JPA）の会長を引き受けました。残った最後の人生ですから、薬学のために少しでも私に手伝いをしろと言ってくれる人がいるなら、これも意味があると思うのです。」すると、朝比奈はまじめな顔になり、「そうか。君がそう決心してくれたことは非常にありがたい。自分もこの歳になって心残りなのは、薬師会のために少しも手伝いできなかったことだ。君がその代償をしてくれるなら、自分も誠に嬉しい。ぜひやってくれ。続けて、「これまで何十年と払っていなかった会費を、まとめて払うよ」。この寄付のお金で、薬師如来像のレリーフが作製され、JPA においては最高の感謝を示す場合にのみ、本レリーフを記念品として贈呈されて来た。

〈「おやじと私」石館基¹³⁾〉

「私はまだ親父が怖い。普通、若い頃に厳しい親父は老年に入って優しくなるものだが、私の親父にはそれが無い。終戦後、際どいところで焼け残った我が家の子供部屋は、改造されてキリスト教の伝道所となった。親父の大学時代の先輩、小西芳之助先生がその牧師に迎えられてから 20 年になるが、現在も日曜日に 30 人以上の人々が集まってくる。多忙の親父も月に 1 回、必ずここで説教を担当する。こんな時、親父は科学者としてではなく、一人の人間として真の人間の生き方を訴える。今春、親父は勲二等旭日重光章叙勲の榮に浴した。今年、享年喜寿を迎えた親父は期待してなかった御褒美にとまどっているようだ。今回、また日本薬剤師会会長という大変な役を引き受けてしまった。学者の親父を知る多くの人は必ずしも賛成しなかったと聞く。しかし、薬屋の体として生まれた親父は、ここでやっと自分の故郷に帰った安らぎを感じているに違いない。町を歩きながら「この頃、俺は町角の薬局が妙に気になる」と笑っている。」

1.5 石館会長と武見医師会長との歴史的会談（72 歳）

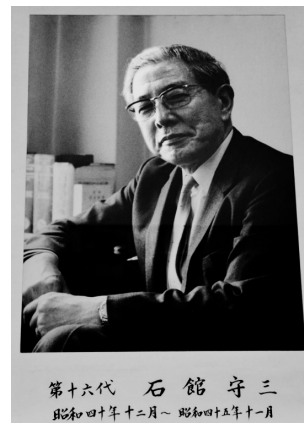
「医薬分業の歴史」の人名索引を開くと、24 か所に先生の名前が登場し、本分野での貢献の大きさが伺われる¹⁴⁾。1973 年 5 月 21 日、石館会長と武見医師会長との歴史的会談が行われた。石館会長は日本医師会を訪問し、武見会長と 1 時間余り分業問題を中心に、現在の諸問題について懇談。武見会長は、医薬分業問題については基本的には賛成であり共同施設として調剤センターを設置すること、そして近隣の医師と薬剤師が懇談を進めていくことで意見の一致をみた。

〈人間関係が築かれていった石館会長と武見会長¹⁴⁾：吉田俊 pp 204-5〉

「石館さんが何回も武見さんに話をして、分業を説いたらしい。そういうことを一生懸命したので、武見さんが少しずつ変わったらしいのだよね。石館さんに対する態度が、石館さんが時には下に出て、一生懸命。「それもね」というような調子でもって訥々と話をしていったらしい。機会をみては行って話しをしたらしい。」

〈医薬分業に対する先生の考え²⁾〉

「医薬分業の原型は、互いに自主的に責任を分担しつつ、質の向上を図り、相互にチェックし合って、人間が人間であ



石館守三
国立衛生試験所（NIHS）第十六代所長（Nov 12, 2013 撮影）

る故に、免れ得ない偶発的過誤や、意識的欲望の過剰を防止、抑制するための英知にほかならないのではないか。ましてや、人命に関する医療においては、更に慎重なチェックを必要とする理由は、多言を要しないところではあるまいか。」

2. 勇ましい高尚な生き方の背後にあるものを探る

2.1 米人宣教師ミス・ローラ・モークのバイブルクラス¹⁵⁾

ミス・ローラ・モーク (Miss Laura J. Mauk, 1886~1962) 宣教師は、1914 (大正3) 年12月、米国カンサス州から28歳で来日し、特に将来を担う日本の青年を対象にキリスト教の福音を伝えた。その後40年間、バイブル・クラスを続け、多くの青年に慕われた。第二次世界大戦中も、日本に留まり、敵国人として巣鴨の刑務所に収容された。その間、爆弾が日本人ではなく、自分の上に落ちるように祈っておられた。

2.2 石館守三と小西芳之助の信仰^{8,15)}

1922年4月 同志会 (東大のキリスト教求道者のための学生寮入会) で小西芳之助と寝食を共にし、共にミス・ローラ・モークのバイブル・クラス及び内村鑑三の聖書研究会に参加。小西先生は、1898 (明治31) 年奈良県北葛城郡高田町に三男として生まれ、恵心僧都の生まれた当麻村の隣町で育ち、県立畝傍中学を卒業後、第一高等学校一部甲類に入学。大正9年、東京帝国大学法学部に入学。そこで2年後石館守三と出会う。先生は関西弁、青森出身の石館は東北弁。しかし、二人はキリスト教の信仰について夜を徹して議論を交わした。

2.3 小西49歳での献身の決心と石館の友情⁸⁾ : (第51稿, 1972年9月24日説教 pp 388-9)

小西の日誌によると、『25年前の9月7日に決心が与えられ、10日に石館兄に報告したところ「石館は非常に喜んでくれた」と書いてあります。その同じ日に安田信託銀行の社長に会い、今まで厄介になりましたけれども、自分は今からキリスト教の伝道師になりたい旨を伝え、お許しを願いたいと申し上げた。その週の金曜日には、同志会に残っていた連中が送別会をしてくれた。石館兄弟も、夏休みにもかかわらず、来てくださった。小西の決心に従い、石館は、1949年3月13日、小石川白山教会長老を辞し、高円寺独立伝道所の発足に寄与し、日曜礼拝は、殆ど石館家二階で開催された。

2.4 守三のイースター説教⁸⁾ (1972年4月2日 : pp 298-9)

だれでもキリストにあるならば、その人は新しく造られた者である。(コリント人への手紙 第二 5章17節)

新しく造られるとは、アダムとともに死に定められたこの身が、キリストにある恩恵によって、キリストと共に復活と不死の生命にあずかるということである。神は、霊を吹き入れて、信ずる者に新たな生命を与え、キリストと共に復活に与るべきことを示し、これを約束し給うた。人間の持つ不思議な運命よ、そして人生の意義の深さよ。筆者も年齢七十になって、この意義をひしひしと感ずるに至った。

3. 基へと受け継がれた天国への道¹⁵⁾

小西牧師が、1980 (昭和55) 年享年82歳で召天後、同じ高円寺の地で、小さな家庭集会を続けてきた。基は、69歳からは、この高円寺家庭集会を守ることに専念し、「天国の外交官」の刊行となった¹⁵⁾。2014年12月16日、この世の生涯を83歳で終えた。霊南坂教会での告別式では、山口周三氏がお別れの言葉を述べた。「南原繁の生涯」の著者であり¹⁶⁾、石館守三・基父子と、順天堂大学医学部樋野興夫教授の「がん哲学外来」¹⁷⁾の原点となった南原繁、吉田富三とが、不思議な糸で繋がっていることが分かった。

おわりに

勇気ある決断、人との出逢いを大切にされた生き方、熱き友情、使命感と責任感等多くの示唆に富む生き方を石館先生より教わった。特に70歳からの10年間の生き方は、団塊の世代の退職後の生き方に多くのヒントを与えてくれることが分かった。ここ数年「若い学生に期待するもの：使命感と責任感の醸成」のタイトルで色々な大学で話をさせて頂き¹⁸⁾、その際に石館先生の遺された言葉を紹介すると、学生からは、素直な感謝の反応が戻って来て¹⁹⁾、感動を覚えた。

D. Min 取得³⁾と同年の12月に「がん哲学外来」お茶の水メディカルカフェ準備会に参加することが出来、がん患者の心のケアの樋野教授のお手伝いをさせて頂いて、今年5月21日で4周年を迎えた¹⁷⁾。本研究を通して、薬学の巨星・石館守三博士に出逢えたことを改めて感謝して稿を終えたい。

謝辞

準備する過程で、石館悦子夫人 (基先生の奥様) から非売本を見せて頂き^{13,15)}、三男・光三博士には論文²⁰⁾を見せて頂いた。石館武夫博士には、講演を聴講頂き、コメントを頂きました。暖かいご協力を心から感謝致します。

引用文献

- 1) 田村善蔵. 石館守三先生を偲ぶ. ファルマシア. 1996 ; 32 (10) : 1258
- 2) 蝦名賢造. 石館守三伝—勇ましい高尚なる生涯, 新評論, 1997. p. 1-294

- 3) K. Morimoto. The New Threats to Health and the Evangelical Approach toward their Well-being (健康を脅かす新たな脅威と回復への福音的アプローチ). Doctor of Ministry (実践神学博士) 博士論文集. Luther Rice University, Atlanta, USA. 2011. p. 1-103
- 4) 川城巖 (編). 国立衛生試験所百年史・奥付. 国立衛生試験所創立百年記念事業東衛会実行委員会. 1975. p. 1-499
- 5) 小田嶋成和先生追悼集発行世話人. 和一小田嶋成和先生追悼集, 1982. p. 1-164
- 6) 石館光三, 芳賀美保子 (編). 公益財団法人東京生化学研究会 50 周年記念誌 2010
- 7) 森本和滋. 発癌に関連する DNA の修飾とその修復機構—O6-alkylguanine を中心として. トキシコロジーフォーラム. 1987; 10: 41-54
- 8) ロマ書講解説教出版委員会 (代表石館基). ローマ人への手紙講解説教—恵心流キリスト教, キリスト新聞社, 1994. p. 1-478
- 9) FAPA 2006 YOKOHAMA. An Episode.
- 10) 吉岡正則. キノホルム薬害に終止符をうった田村善藏の研究成果; 薬学史事典. In: 日本薬史学会 (編) 奥田潤, 西川隆. 薬事日報社. 2016. p. 409-11
- 11) 森本和滋, 藤原康弘, 川原章. 医薬品医療機器審査センター (PMDEC) から医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への 15 年の歩み: 設立初期を振り返って. 薬学史雑誌. 2011; 46 (1): 38-50
- 12) 第 21 回アジア薬剤師会連合学術大会組織委員会. 第 21 回アジア薬剤師会連合学術大会報告書. 2007. p. 1-69
- 13) 石館守三. はまなすのこみち—私の歩んだ道—, 廣川書店, 1988. p. 1-101
- 14) 秋葉保次, 中村健, 西川隆, 渡辺徹 (編). 医薬分業の歴史 証言で綴る日本の医薬分業史. 薬事日報社, 2012. p. 1-675
- 15) 石館基. 天国の外交官小西芳之助・恵心流キリスト教, 高円寺家庭集會. 2010. p. 1-157
- 16) 山口周三. 南原繁の生涯 信仰・思想・業績. 教文館, 2012
- 17) がん哲学外来 HP <http://www.gantetsugaku.org/>
- 18) 森本和滋. 使命感と責任感との醸成の視点からみた新制薬系大学における薬学倫理教育の歩みとこれから. 薬学史雑誌. 2012; 47 (1): 31-43
- 19) ある学生の感想:「私は, 今回の講義で一番, 石館守三博士の言葉が心に残った. 互いに自主的に責任を分担しつつというところが, 奥が深いと感じた. 現在の日本は, 一人に責任を押し付けようという傾向にあると思う. しかし医療の現場では, ひとりにすべてを任せて, 責任を押し付けるのではなく, 何人もの人が, たび重なる確認をして, ミスを防ぐ. そうすれば自然と責任の分担をしていることと同じことになると, いうことではないかと考えた. この考え方は, 講義を聞くまで全く考えたことがなかった. そうした心構えで, 何人かが確認することによって, 患者さんの安心も得られることを学んだ.」
- 20) 石館光三. 父を語る—北東北の生んだ薬学界のバイオニア (青森市名誉市民 石館守三)—. ビタミン 2013; 87 (11): 643-65
- 21) 遺された言葉や証言: 言葉「我々に与えられた平凡なこの世の仕事を, 愛の精神をもって遂行すること, これがこの世における愛の行為である¹⁵⁾.」, 「目の前の小さな事を一生懸命やるのが, 大きな事をなすことにつながるのだよ¹⁴⁾.」, 「道を憂いて, 貧を憂えず¹⁴⁾.」. 証言「石館会長は大福餅が好きでした. 実に美味しそうにたべられました. その無邪気さは, 天真爛漫な子供のようにでした¹⁴⁾.」, 「70の手習いで始めたゴルフに凝っていて, 「グリップはこれでいいかね.」実に謙虚な人柄, 東大時代はボート部に所属, そのパワーはなかなかなものでした¹⁴⁾.」, 「10代の時, ハンセン病患者が隔離されていた青森市郊外の東北保養園 (現在の松丘療養園)²⁰⁾に大風子油を配達に行った際, 多くの悲惨な姿の人達を目にして以来, 薬学をやるなら薬学者になって病気をなおしてやろうと決心された²²⁾.」
- 22) 山田光男. 石館守三—ハンセン病撲滅から薬学を目指す; 薬学史事典. In: 日本薬史学会 (編). 奥田潤, 西川隆. 薬事日報社. 2016. p. 329-32

Summary

Morizo Ishidate was born in the city of Aomori on January 24, 1901, the third son in his family. As the 16th Director General of the NIHS, he announced his decision to reform the organization and implemented this action in 1966. In September 1970, as the president of the Central Pharmaceutical Affairs Council, he decided to stop the use of all quinoform preparations. On May 21, 1973, he held a historic talk with Dr. Taro Takemi. After the meeting, the separation of dispensing and prescribing functions opened a new chapter in pharmaceutical history. Such a heroic and noble life may be due to his faith. In April 1922, he entered "Doushikai," a dormitory belonging to Tokyo Imperial University. Yoshinosuke Konishi was his best friend in the dormitory. They joined a bible class directed by an American missionary, Miss Laura J. Mauk'. In September 1947, at the age of 49, Yoshinosuke decided to devote the rest of his life to being an evangelist. After that time, Morizo supported him for 33 years. At the age of 70, Morizo confessed his belief of Jesus Christ's resurrection from the dead based upon following words in the bible, "Therefore, if anyone is in Christ, he is a new creation. The old has passed away; behold, the new has come," (2 CORINTHIANS 5 : 17). On July 18, 1996, he passed away at the age of 95.

珈琲一杯の薬理学 壊血病と浮腫病の歴史に見るコーヒーとビタミンの関係*¹

岡 希 太 郎*²

Pharmacology in a Cup of Coffee
—The Virtue of Coffee and Vitamins Learned from the History of Scurvy and Dropsy—*¹

Kitaro Oka*²

(Received March 12, 2016)

はじめに

宗谷岬に近い宗谷公園の一隅に「津軽藩兵詰合記念碑」がある。1992年に建立された石造りの巨大なコーヒー豆が置かれている。弘前市の珈琲店主・成田専蔵が書いた由来碑の文章によれば、津軽藩士と農民100名が斜里に駐在した1807(文化4)年の冬、72名が浮腫病(≒壊血病)にかかって死亡した。それから半世紀後の1855(安政2)年、稚内に駐在した津軽藩兵に長崎から取り寄せたジャワ・コーヒーが配給された。その冬、浮腫病による死者は出なかった。浮腫病の予防にコーヒーが配られた訳は、蘭学医・廣川獬が1803(享保3)年に出版した蘭療法に、「浮腫病にはコーヒーが効く」と書かれていたからである。情報の出所は17世紀、ロンドン初のコーヒーハウス『パスカ・ロッセ』の広告ビラ(大英博物館蔵)で、そこには「コーヒーは壊血病と浮腫病に効く」と書かれていた。やがてオランダ領ジャワ島でコーヒー豆の収穫が始まると、コーヒーの効能と一緒にジャワ・コーヒーが長崎にやってきた。本稿では、コーヒーが浮腫病や壊血病に効くという広告ビラが書かれた経緯と、幕末期に稚内で越冬した津軽藩兵が飲んだコーヒーの栄養学的効能について考察する(表1を参照)。

1. 大航海時代と壊血病

16世紀のヨーロッパは大航海の始まりで幕を開けた。それまでは余り目立たなかった壊血病が、コロンブスとヴァスコ・ダ・ガマの最初の航海でいずれも半数以上の船員が死亡すると、一気に注目されるようになった。大航海の度に壊血病はまるで疫病のように蔓延し、船員たちは下船しない限り船上で死んでいった。海水や海風といった海上の気象が原因との説が有力で、大量の海水や希硫酸を飲ませるなど試行錯誤が続いていた。ダ・ガマの最初の航海日誌には、途中アフリカ東海岸で手に入れたオレンジを食べた船員が1週間で回復したと書いてある。しかし、ダ・ガマがその事実には拘ることはなかったし、拘っても手に入るわけではなかった。推計によれば、16世紀から18世紀半ばの250年間に少なくとも100万人以上が死んだのである。対策が遅れた最大の理由は、船員たちの食事内容に階級差が大きかったことを指摘できる。上級の者が壊血病で死ぬことはなかった。

実は壊血病対策はヨーロッパよりも中国の方が進んでいた。明王朝の永楽帝に重用された鄭和の船団が、アフリカ大陸東岸まで7回もの大航海を実現したのは、コロンブスより90年も早い時代だった。船員たちは毎日お茶を飲み、甲板の盛土で野菜を育てた。ヨーロッパでは壊血病の原因

*¹ 本稿は2015(平成27)年8月1日に昭和大学で開催された第8回日本薬史学会・柴田フォーラムにおける講演に補筆したものである。

*² 東京薬科大学名誉教授 Emeritus Professor of Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences. 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392.

表 1 コーヒーと壊血病 (=浮腫病) の歴史

1405-7	鄭和の最初の大航海 甲板で野菜を栽培し壊血病による死亡なし
1492-3	コロンブスの最初の大航海
1497-9	ヴァスコ・ダ・ガマの大航海で160名中の100名が壊血病で死亡
1600頃	ローマ法王クレメンス8世がコーヒーに洗礼(作り話?)
1640	オランダ商人が中東からコーヒーの輸入開始
1641	長崎出島にオランダ商館開設
1650	オックスフォードに英国初のコーヒーハウス開店
1652	ロンドンにコーヒーハウス『パスカ・ロッセ』開店 広告ビラに「コーヒーは壊血病, 痛風, 浮腫病に効く」
1660	現存する世界最古の科学学会・ロンドン王立協会設立
1680	オランダ領ジャワ島でコーヒー栽培開始
1704	オランダ領ジャワ島で初のコーヒー収穫
1747	ジェームズ・リンダの船上壊血病臨床試験で柑橘類に効果あり
1768-71	キャプテン・クックの最初の大航海で壊血病による死亡者なし 壊血病予防にクックは野菜を使ったが英国海軍はライムを推奨 (コロンブス時代からの250年で100万人以上が壊血病で死亡)
1795	廣川獬の長崎聞見録に胃ぐすりとしてのコーヒー解説
1803	廣川獬の蘭療法に浮腫病予防薬としてのコーヒー解説
1807-8	津軽藩斜里詰合で100名中の72名が浮腫病で死亡
1855-6	津軽藩宗谷詰合でコーヒーが支給され壊血病による死亡なし
1933	ビタミンCの結晶化と構造決定成功
1937	ビタミンCにノーベル賞
1954	高倉新一郎, 齋藤文吉の『松前詰合日記』発見
1970頃	コーヒーの疫学研究始まる
2004	イタリア・カラブリア大学, フェルラ酸とビタミンACEの相乗効果を発表
2015	国立がん研究センター「コーヒーで全死亡リスク減少」と発表

は海洋の気候にあると考えられていた時代に、中国には壊血病は新鮮な野菜で予防できるとの知識があった。西洋医学が中医学に追いつくのは、19世紀も大分たってからのことである。

2. コーヒー狂のコーヒー広告

オランダが中東からコーヒー豆の輸入を開始したのは1640年で、ダ・ガマの大航海から約150年が経っていた。10年後の1650年、イギリス初のコーヒーハウスがオックスフォードで開店した。その人気に驚いたロンドンの酒場経営者たちは、競ってコーヒーハウスの経営に乗り出した。最盛期にはロンドンだけで3千店舗が軒を連ねた。ロンドン初のコーヒーハウス『パスカ・ロッセ』が開店に合わせて配った広告ビラは、イギリスのコーヒー人気を「薬としてのコーヒー」にあったことを示している。

ビラの随所にはありとあらゆる病名が散りばめてあって、特に強調された文章は、“It is excellent to prevent and cure the Scurvy (壊血病), Gout (痛風), and Dropsy

(浮腫病).”である。まるでコーヒーは万能薬とでも言いたげな広告だった。しかもこのビラの内容はロンドン市民に人気のあったPublick Adviser紙(1657年5月26日号)にも掲載された。これほど大胆にコーヒーの効能を書ける人物とは一体誰なのか?パスカ・ロッセの宣伝ビラを監修した人物について探ってみた。

仮にその人物像を、コーヒーが大好きで、パスカ・ロッセの開店と縁があり、当時の医学会でそれなりの地位を得ている人物とすると、17世紀を代表する解剖学者で医師のWilliam Harvey(ウイリアム・ハーベイ)の名が浮かんだ。ハーベイはオックスフォード大学教授であり、血液循環説(1628年)の提唱者としての名声が高く、ジェームズ1世とチャールズ1世の王室侍医として仕え、1645年(パスカ・ロッセ開店の7年前)にはオックスフォード大学マートン校の学長に就任している。

ハーベイは無類のコーヒー狂で、自らの痛風の痛みをコーヒー多飲で癒したとも伝えられている。広告に“gout”とあるのはそのためである。ハーベイはヨーロッパで正式

にコーヒー輸入が始まる以前から、イスラム圏の旅行者などを通じて手に入れたコーヒーを愛飲していた。ハーベイの目的は、痛風を癒すためだけでなく、幅広く医学的な研究の狙いがあった。実際にロンドンの医者は16世紀の半ばにはアルコール中毒患者とうつ病患者にコーヒーを処方していたとの記録もある。医者としてのハーベイの研究心はコーヒーの効能で大いに高ぶり、飲めば直ぐに脳を刺激するその効能を常に賞賛していた。広告に書かれた多くの病気に対して、一体どれだけの調査がなされたのか不明であるが、自らの病気の他に壊血病や浮腫病など血液循環不全をとまなう病気を強調している点は、ハーベイの監修によることを強く示唆している。

3. ジェームズ・リンズの船上臨床試験とキャプテン・クックの船内食

壊血病治療薬が科学的に初めて検証されたのは1747年で、オックスフォードに英国初のコーヒーハウスができてから100年近くが経過していた。イギリス海軍の軍医であったJames Lind（ジェームズ・リンズ）は、軍艦サリスベリー号に乗船し、途中壊血病にかかった12名の船員を対象として、小規模ながら今でいう臨床試験（対照試験）を実施した。その経験を後に「A treatise of the scurvy」という論文に書いて出版した（1753年）。

対照試験の内容は次のようなものだった。患者は全部で12名で、それを2名1組として6組に分けた。各組の食事は同じものとし、別に毎日の試験食を6種類用意した。1Lのサイダー、25滴の希硫酸、スプーン6杯のビネガー、コップ2杯の海水、オレンジ2個とレモン1個、酸味のペーストと1杯のハーブ茶を組ごとに割り当てた。試験開始から1週間後にオレンジとレモンを食べた組の1名はほぼ完全に回復し、他の1名もほぼ改善していた。試験結果は、柑橘類が有効ということに間違いなく明確であったが、それでもリンズは海洋の気象の影響を排除し切れずにいたようである。

リンズの臨床試験から20年後の1768年、英国海軍航海長だったJames Cook（俗にキャプテン・クック）は、地球を1周する大航海に出発した。積み込まれた食料は、大量のザワークラウト（乳酸菌発酵キャベツ）の他に、マスタード、ビネガー、小麦、オレンジジュース、レモンジュース、サループ、携帯スープ、砂糖、糖蜜などであり、生野菜は寄港の度に買い求めることとしていた。壊血病予防の目的では麦芽が用意されたが、体調不善を訴えたとき使うことにしていた。食糧対策の成果は快挙と言われたほどで、

航海中に壊血病にかかったのは5名のみ、死亡者は1人もいなかった。

ここで1つの疑問がある。パスカ・ロッセの広告ビラに書かれていた『コーヒーが壊血病に効く』という話は英国海軍のなかになかったのだろうか？なゼリンドもクックも壊血病予防にコーヒーを使わなかったのか？これは大きな謎であるが、考えられる理由としては、コーヒーは高価な輸入品であったため大航海の船荷にするなど不可能であった。そこでクックは下級船員にはコーヒー代用として安価なサループという加工食品を煎じて飲むように勧めていた。サループとは、紫蘭の塊茎を粉にして沸騰するまで煮出してから煮詰めてデンプン・ペーストとし、食用時は湯に混ぜてスープにして飲むなどしたらしい。フライパンで煎ってから煎じて飲めば代替コーヒーにもなったようである。コーヒーは品薄な上に高価であったため、当時のロンドン市内では安価なサループがよく飲まれていたとのことである。

クックは3回の大航海を通じて壊血病と食品の関係について詳しく記録していた。緑色野菜の方が柑橘類よりずっと優れていることも解っていたが、その後に英国海軍が正式に採用した予防食品はライムであった。しかし何と言っても頻繁に寄港して新鮮野菜と果実を補給する努力は避けて通れないとの意識が次第に定着したのである。そして結果として、英国海軍の歴史の中に壊血病予防のコーヒーが登場することはなく、コロンブスから数えて実に400年以上を経た20世紀になってビタミンCが発見され、その構造解析に成功したウォルター・ハースのノーベル化学賞に至るのである（表1）。

4. コーヒーの効能が日本に伝来

大航海時代になると、それまでアラビア半島のイエメンで生産されていたコーヒーが、ヨーロッパ列強の植民地に移植され、新たなコーヒー農園としての開拓が始まった。現在のコーヒーベルト地帯の起こりである。最初に成功を収めたのはオランダ領ジャワ島で、1704（元禄17）年から収穫が始まった。ジャワ・コーヒー豆が何時頃長崎へ来たかは定かでないが、廣川獺の「長崎聞見録（1795年）」に、平胃散や茯苓飲とコーヒーを併用すると漢方の効能が高まるとの記述がある。ここで使われたコーヒー豆はジャワ・コーヒー豆に間違いのないと思われる。同じく廣川獺は1803年の「蘭療法」に、コーヒーが浮腫病に効くと書き、パスカ・ロッセの広告ビラや新聞広告にも載った内容の一部を紹介している。当時の江戸の町では稀に浮腫病が発生

していたとの記録もあるので、漢方薬では治らない病気にコーヒーが効くことを強調するかのような引用である。

1823（文政6）年に日本に来て長崎に住んだシーボルトは、斜里で起こった浮腫病の悲劇を知らなかった。北方警備のため斜里で越冬した津軽藩兵の悲劇は齋藤文吉の日記に書かれていたが、その日記は齋藤家に保管され門外不出の扱いを受けたため、シーボルトの耳には届かなかったのである。シーボルトは蘭療法を読んではいしたが、英国の解剖医の知識、しかも広告情報が200年を経て日本で役立つとは思ってもよらなかっただろう。それでもシーボルトは、日本でコーヒー消費量を増やす方法について緻密なほどに戦略を練って、東インド会社宛に提言している。その事情は木版画家でコーヒー愛好家だった奥山儀八郎が名著「コーヒーの歴史（紀伊國屋書店1965年）」のなかで「シーボルト先生のコーヒー販売論」を詳述している。

コーヒーが浮腫病に効くという情報が実際に日本で活用されたのは1855（安政2）年のことで、蘭療法の情報を知った幕府が箱館奉行を通じて宗谷の津軽藩兵詰合に文書で伝達したときであった（後述）。だがそれに至る前には、斜里における悲壮なまでの浮腫病事件が起こっていた。

5. 松前詰合日記

蘭療法が書かれた4年後の1807（文化4）年、津軽藩兵と農民300名が幕命により露寇警備のため陸路宗谷へ向かった。ところが到着するや否や、斜里にロシア船が出没したとの報があり、急遽100名が斜里へ向かい、越冬準備に入った。悲劇はその数か月後から始まった。粗末な陣屋と防寒設備、皆無だった新鮮食品、それらに追い打ちをかけるように流水がすべてを覆い尽くした。毎日のように病人が出て、一冬の間に72名が浮腫病で死亡した。漸く帰国命令が届いたときには、生き残ったものの疲弊も限界に達していた。その一人、齋藤文吉が斜里での日々の記録を詳細に書き綴り、「松前詰合日記」と題して齋藤家に保管された。しかしこの貴重な記録は齋藤家の門外不出とされていたため、長い間その存在さえ知られずに経過し、1954（昭和29）年になって偶然にも東大赤門前の古本屋を訪れた北海学園大学学長・高倉新一郎によって発見された。

松前詰合日記が発見されたのを受けて、斜里町は高倉に協力して日記の解説を進めるとともに、斜里町史に概況を掲載し、津軽藩士殉難慰霊碑を建立する会を組織するなど、史実の顕彰に尽力した。現在、松前詰合日記の原本は北海道大学図書館に保管されているが、現代語に翻訳した概要と、関連事項の経緯について、同会発行の「松前詰合日記

全」にまとめて解説されている（問い合わせ先：斜里町立知床博物館）。

斜里とは別に宗谷でも浮腫病による死者の記録がある。江戸期の宗谷については多彩な資料があるが、稚内市が「天明の蝦夷地から幕末の宗谷」と題する丁寧な解説を稚内市のホームページに公開し、ダウンロードできるようになっている。その第2章「宗谷詰合山崎半蔵日誌」の解説で、1807～8年の冬に31名が浮腫病で死亡したとなっている。第6章の「宗谷警備と梨本弥五郎」の解説では、1855～6年の冬に配給された水腫病（＝浮腫病）予防の和蘭コーヒーについて書かれている。その内容は、「和蘭コーヒー豆、寒気をふせぎ湿邪を払う。黒くなるまでよく煎り、細かくたたりとなるまでよくつき砕き二さじ程を麻の袋に入れ、熱い湯で番茶のような色にふり出し、土瓶に入れて置き冷めたようならよく温め、砂糖を入れて用いるべし」のように書かれている。当時コーヒーは出回っていなかったから、一般庶民が口にしたのは宗谷がはじめてではないかとも言われていた。

1992（平成4）年、弘前市で珈琲店を営む成田専蔵は、コーヒーを飲めずに逝った先人たちと、薬として大事に飲んだであろう先人達の偉業と苦難の歴史を伝承するよう宗谷岬にコーヒー豆を象った「津軽藩兵詰合記念碑」を建立した。

6. 津軽藩兵の食事に不足していた栄養素

齋藤文吉の日記に書かれた津軽藩兵の食べ物、白米、塩、味噌、漬物であった。生魚は一度も食べていなかった。タンパク質をどうしていたかについて記録はないが、仮に干し鰯として栄養計算した例があるので引用する（URL：「齋藤文吉の松前詰合日記を考える」を参照）。1日の食事を米2合（300グラム）、味噌（10グラム）、干し鰯（100グラム）、沢庵（20グラム）、はくさい塩漬（30グラム）と仮定し、文科省の食品成分データベースを使ってビタミンの含有量を計算した。結果を引用して表2に示す。充足率から判断すると、20%以下のビタミンはACEであり、これらによって壊血病を主原因とする浮腫を来していたと考えられる。従って津軽藩兵の浮腫病は抗酸化性ビタミンの複合欠乏症であり、VCだけが欠乏する純粋な壊血病とは異なるようである。

キャプテン・クック以前の大航海時代の船員食は、上級船員を除けば固く固めて乾燥したパンと塩漬けた肉がほとんどだった。その他に干した野菜や果物もあったが、航海が始まると腐敗して1か月とはもたなかった。従ってビタミン含有量から見れば、津軽藩兵の食事内容と大差な

表 2 斜里詰合で津軽藩兵が食べていた食事のビタミン量 (推定)

ビタミン	米 (7分つき)	味噌	干し鰯	沢庵	はくさい (塩漬)	合計	1日必要量	充足率 (%)
A	0	0	0	0	0.7	0.7	600	0.12*
B1	0.72	0.003	0.2	0.04	0.01	0.964	1.1	87.6
B2	0.09	0.01	0.3	0.006	0.01	0.326	1.2	27.2
B6	0.6	0.01	0.34	0.04	0.04	0.985	1.6	61.6
B12	0	0.01	8.6	0	0	8.61	2.4	359
C	0	0	0	2.4	8.0	10.4	100	10.4*
D	0	0	6	0	0	6.0	2.5	240
E	1.5	0.13	0.3	0	0.07	2.00	10	20.0*
K	0	1.1	0	0.04	19	20.14	60	33.6
ナイアシン	5.1	0.15	4	0.32	0.1	9.67	16	60.4
葉酸	45	6.8	22	9.4	28	111.2	200	55.6
パントテン酸	2.5	0	1.37	0.14	0.07	4.11	5	82.2

(単位: A, D, K, B12, 葉酸は μg , その他は mg ; *印は充足率 20%以下)

かったと思われる。欧米の文献には scurvy (壊血病) と書かれているが、ビタミン類の複合的な欠乏症であって、epidemic dropsy (流行性浮腫病) に近いと考えられ、津軽藩兵の浮腫病や水腫病とも同じであろう。

7. コーヒーに含まれているビタミン類

焙煎したコーヒーに含まれているビタミンは2種類である。1つはオイルに溶けていて濾過法では抽出されない VE と、深煎り豆だけに含まれている水溶性のニコチン酸 (表2のナイアシンと同等) である。オイルに溶けている VE は湯では抽出されないため、栄養素としての事実上の意味はない。ニコチン酸は2杯のコーヒーで1日の必要量をほぼ補うことができるが、コーヒーをいくら飲んでも、津軽藩兵に欠乏していた ACE を補充することは不可能である。では何故コーヒーを飲んで浮腫病を予防できるのか? これは大きな謎である。

斜里の悲劇を書き残した齋藤文吉の日記には多くの人が驚き、そして自ら伝道師となって多士済々の形式でネットを含めた情報伝達を図っている。事件の現場となった斜里や宗谷に加えて、津軽藩兵の故郷である弘前市も史実の伝承に努めている。しかし、栄養学的謎の解明に取り組んだ薬理学や栄養学の専門家はいなかった。浮腫病を予防するコーヒーの成分について筆者の目についた最初の記事は、前記した成田専蔵が日本経済新聞文化欄に寄稿した「津軽藩兵を救った珈琲(2007年3月1日)」に書かれた「ニコチン酸」であった。出所について調べてみると、稚内市

ホームページの「天明の蝦夷地から幕末の宗谷・第6章」に(注釈)の形式で書き込まれていた。この注釈は先行した「稚内市史」にはないものなので、ホームページ編纂者がコーヒーの成分の1つとして書き込んだものと思われる。表2によればニコチン酸は60%の充足率なので、これのみで浮腫病に効くとは考えにくい。

8. フェルラ酸と ACE の相乗作用

ビタミン C (VC) の抗酸化作用は、遺伝子損傷を防いでがんを予防し心筋を保護する。メラニン細胞で色素合成を抑制する作用はコーカシヤンの皮膚がんを予防する。皮膚細胞を紫外線から護る作用は皺を予防する。コラーゲン合成を促す作用は血管壁を丈夫にして出血を防ぐ。抗炎症作用は俗に体を丈夫にするなどとも言われる。これらのうち、抗酸化作用とコラーゲン合成作用は壊血病の予防につながる作用である。

VC の作用をより強くする研究は、抗酸化性ビタミンであるカロテン (VA の1種) と VE との併用実験で確かめられた。抗酸化性ビタミンは互いに相乗効果を示すのである。この延長線上の研究で、ビタミンと似た抗酸化作用を示すポリフェノールとの相乗作用が研究された。コーヒー・ポリフェノールのクロロゲン酸と米糠・ポリフェノールの γ -オリザノールが注目され、両化合物に共通の構成要素フェルラ酸と VACE の間で相乗作用の発現が確認されたのである (J Agric Food Chem. 52: 2411-20, 2004)。

フェルラ酸と VC と VE の混合製剤は紫外線から皮膚を護

る外用薬としても開発され、特に欧米で皮膚がん予防のために実用化されている。論文によれば、最大で8倍の相乗効果が得られる (J Invest Dermatol. 125:826-32, 2005)。また、動物実験レベルでは心筋保護の薬理作用が研究されている (Mol Cell Biochem. 283:139-46, 2006)。

コーヒーのクロロゲン酸の薬物動態研究では、利用率が高いのは代謝物のフェルラ酸、次いでカフェ酸であり、クロロゲン酸そのものの体内量は少ない。尿中排泄量で比較すると、それぞれ58%, 37%, 5%であった (Nutrients. 2:820-33, 2010)。投与量のほぼ半分がフェルラ酸として作用していることになる。クロロゲン酸含有量の高いコーヒー豆を浅煎りに焙煎すれば1杯で100~200mgを摂ることができ、1日に数杯を飲めば薬効発現が期待できる (鈴木聡, 岡希太郎. 日本薬学会第136年会, 2016年, 横浜で発表)。

津軽藩兵が宗谷詰合で飲んだコーヒーは、極寒の地で少ない燃料での不十分な焙煎だったと思われる。何故なら、記録にあるように「熱い湯で番茶のような色にふり出し」していたので、決して真っ黒くなるまで深煎りしたのではない。焙煎度でいうならば、茶色い浅煎り~茶褐色の中煎りだったとすれば、クロロゲン酸含有量は十分多く、代謝産

物のフェルラ酸は薬理作用量に達していたと想像できる。もしそうであれば、食事中のVC充足率10% (表2) が最大8倍の80%まで高まったとの予測もあり得ない話ではない。

結論として、津軽藩兵に不足していたビタミンと、コーヒーとの相乗効果が期待できるビタミンは、共にVACEであって、薬理的にコーヒーが津軽藩兵の浮腫病を予防した可能性はあり得る話である。

謝 辞

2015年度柴田フォーラム講演に併せて、本稿執筆の機会をも与えて下さった日本薬史学会に心からの謝意を表します。

参考文献

- 1) Ukers WH. All about coffee. <http://www.web-books.com/Info/701R9828>
- 2) Kodicek EH, Young FG. Captain cook and scurvy. <http://www.mv>.
- 3) 小林章夫. コーヒー・ハウス. 講談社, 2000.
- 4) 岡希太郎. 珈琲一杯の薬理学. 医薬経済社, 2007.

Summary

Scurvy, a vitamin C deficiency, was rampant during the age of discovery in Europe. In the mid-17th century, "Pasqua Rosée," the first coffee house in London, put an ad in the newspaper "Publick Adviser" clearly stating, "It (coffee) is excellent to prevent and cure dropsy, gout, and scurvy." A Netherlands trade merchant carried the information to Nagasaki, Japan, along with coffee beans harvested in the Netherlands' new territory, Java Island. A Japanese physician in Nagasaki, Dr. Kai Hirokawa, translated the information into Japanese in his new book, "Dutch Medicines," published in 1803. According to the ancient documents stored in Wakkanai City, Japan, the coffee beans were distributed to Tsugaru Clan soldiers who were guarding the northern coastline from 1855 to 1856. The purpose of the distribution was the prevention of scurvy and dropsy. As the result, none of the soldiers died from scurvy during the winter of 1855-1856. This paper discusses the pharmacological relationship between coffee micronutrients and vitamin deficiency syndrome.

薬史による語誌—薬味と料理—*1

真 柳 誠*2

Studies on the History of Pharmacy and the Evolution of Word Usage
— Japanese Yakumi and Ryouri — *1

Makoto Mayanagi*2

(Received December 22, 2015)

「語誌」はなじみのない語彙なので、語史と誤解されやすい。しかし語史よりは包括する範囲が広く、「ある言葉の起源や意味・用法などについての変遷。また、それを書いたもの」などと説明される。ついでに普段、何気なく使っている「薬味」と「料理」の語誌に、薬史の背景があることを考察してみた。

1. 薬味および気味・加味・加薬の語誌

(1) 薬味は食材か、薬材か

むかし「三つ葉や山椒を薬味と呼ぶのはなぜ」と素朴な質問をされ、答えたことがある¹⁾。たしかにサンショウの一種の蜀椒はいくつかの漢方処方配剤されることはあるが、ミツバを生薬とすることはまずない。日本ではやはり食べもの。20年ほどまえから流行している和製漢語ならば「食材」だろう。それを薬味というなら、かつて日本では「薬材」と考えられていたのだろうか。

ちなみに、中国における薬材のはい用例は1369年成書の『元史』にみえる²⁾。これとの関係は未詳だが、中国では英語の *Pharmacognosy* (薬物知識) を1950年代に「薬材学」と漢訳した。日本は江戸前期から用例がある「きぐすり (木薬・生薬)」³⁾ を背景に、1880 (明治13) 年にドイツ語 *Pharmakognosie* から「生薬学」を造語したとされる。薬学生時代に中国の教科書『薬材学』(人民衛生出版社、1960) を見て、生薬学より薬材学のほうが適切な漢字訳と

思ったこともあった。

ともあれ日本料理に風味や彩りをそえ、食欲を刺激する「薬味」は必須だろう。日本料理でなければ、これを香辛料やスパイス・ハーブと称しておおきな問題はなく、いまの中国語では「香料」という。しかし、それらを薬味とよぶ例は中国の古典籍にも現代中国語にもない。

(2) 薬味・気味の原意と派生

薬味はもともと中国の学術用語だった。1世紀の『漢書』芸文志・方技に「経方(処方)は……薬味の滋を仮(借)り」⁴⁾と記述され、くすりの「作用成分—本質」を薬味としている。1世紀の『神農本草経』序録(凡例)の第6条も、「薬に酸・鹹(塩味)・甘・苦・辛の五味あり。また寒・熱・温・涼の四気、および有毒・無毒あり」⁵⁾と記し、「五味」を薬の本質、「四気」を病態(発熱・悪寒)への作用、「毒」を生体への作用として概括する。

四気と五味は薬物の良悪や真偽を判断する尺度でもあり、約500年の『本草集注』陶弘景(456~536)注は人參や蜀椒の条で合称して「気味薄・気味濃」⁶⁾などという。のち「気味」は薬物の品質を判断する本草用語とされる。宋代から刊行物となった本草書の影響は日本でも大きかった。そして気味でいう品質が漠然としているためか、「おもむき、けはい」の意味に転用する例が鎌倉時代の『方丈記』(1212)や『徒然草』(1331)⁷⁾からみえる。

これが徐々に普及し、心情の良悪を「気味がよい、気味

*1 本稿は2015(平成27)年8月1日に昭和大学で開催された第8回日本薬史学会・柴田フォーラムにおける講演に補筆したものである。

*2 茨城大学名誉教授(講演時は同大教授) Professor Emeritus of Ibaraki University (Professor of Ibaraki University at the lecture time). *The College of Humanities, Ibaraki University*. 2-1-1 Bunkyo, Mito, Ibaraki 310-8512.

がわるい」と表現することが室町末ころ⁸⁾からはじまった。江戸時代になると本草知識は文人の一般教養となり、「気味がわるい」から転じた「不気味（無気味）」という、漢語にない和語まで18世紀初⁹⁾に出現していた。かくして日本では、薬物の気味から派生した別義の気味が口語となり、現在もひろく使用されている。浅学な管見にすぎないが、同様の現象は漢字圏の朝鮮語やベトナム語どころか中国語にもない。日本に特有な中国本草の受容ないし影響とっていいだろう。

(3) 味・薬味の転意

四気にくらべて五味は即座に判別できる第1の評価基準ゆえ、「味」は唐代から薬物専用の助数詞にも転用されるようになった。たとえば5世紀後半の『小品方』は日本に巻1のみ、駒場の尊経閣文庫に鎌倉時代の卷子古鈔本が現存する。当本には唐代なら高宗・李治の避諱で使用できない「治」字があるため、遣隋使がもたらした系統だった。そして図1左の「寒冷腹痛を瘉す茱萸湯の方」では、配剤薬名・用量のあとに「凡そ八物、水一斗五升を以て三升を煮取り、……」¹⁰⁾とあり、薬数を「物」でかぞえている。

ところが『小品方』から本方を引用した唐代752年の『外台秘要方』では、避諱もあって図1右の記載に変化する。すなわち「『小品』の寒冷腹痛を瘉す茱萸湯の方」「右の八味、切り、水一斗五升を以て三升を煮取り、……」¹¹⁾と表現をあらため、薬数を「味」でかぞえていた。敦煌莫高窟で発見されたペリオオスタインの唐代の医薬写本も、大多数は処方薬数を「右幾味」と記述する。つまり薬数の助数詞は隋代まで「物」だったが、唐代から「味」に変化し、それが現在の中国や日本でも踏襲されている。

薬味はくすりの本質ゆえ、漠然と薬物をさす意味も唐以降にうまれた。このため、日本では生薬を収納する引きだしが沢山あるタンスを「薬味箆筒」や「百味箆筒」とよぶが、中国語は「薬櫃（くすりばこ）」とそっけない。なお薬物とほぼおなじ意味で「薬種」とよぶ例も平安時代903年ころからあり¹²⁾、江戸期に多用されたが、どうも和製漢語らしい。

(4) 宋以降の処方指示と日本での変化

はやくに貨幣経済の発達した中国では、漢代から医薬分業だったとされる。唐代から五代をへて北宋になると、貨幣経済の浸透と物流の大規模化にともない、医療が庶民にまで普及してきた。そうすると患者がくすりを買うための処方箋に、どこにでもあるものを医家を書く必要はない。その代表が煎剤のほとんどに配合される生薑（ショウガ）と棗（ナツメ）である。これらについては処方箋を書いた

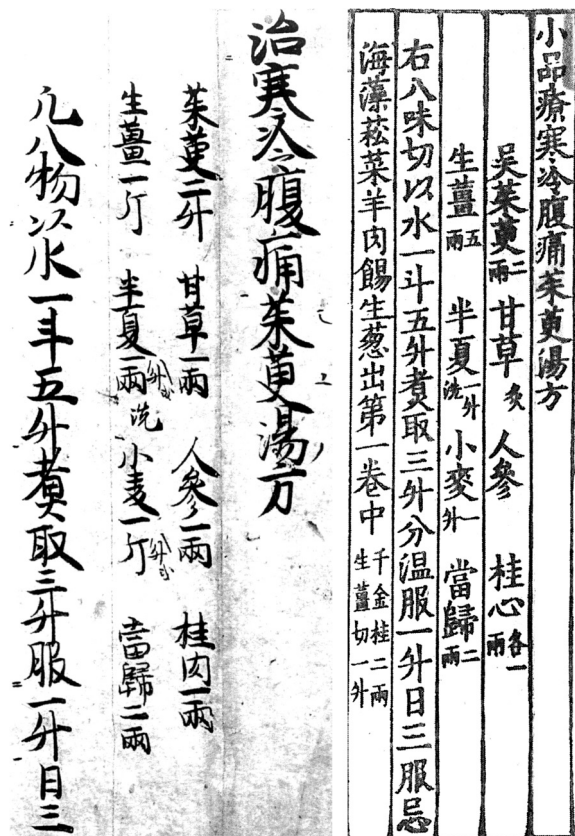


図1 左・古鈔本『小品方』と右・南宋版『外台秘要方』の茱萸湯

末尾に、たとえば北宋政府編纂(1110)の図2『和剂局方』¹³⁾のように、「生薑参片と棗参枚(箇)を入れる」などと付記するようになった。

こうした宋代以降の医薬刊本が日宋交易などで日本に伝わると、鎌倉時代から僧医も利用するようになる。室町時代まで貨幣経済が未発達だった日本は医薬分業がほとんどなく、医家が調剤して患者に投薬した。ただしハジカミの名で『古事記』にもみえ、ひろく普及していたショウガだけは自分で加えるよう「加薬味」、略して「加味」や「加薬」とメモなどで指示した。ナツメの渡来もショウガ同様にはやいが、原産地中国のように各地で栽培されてはいない。加薬と加味のはやい用例がのるのは、『運歩色葉集』(1548)とされる¹⁴⁾。『日葡辞書』(1603)にも両語彙があり¹⁵⁾、図3のように「Cami (加味) 医家のことば。薬材を加減して調剤すること。文書語。一般に caguen (加減) という」と解説する。

それでショウガを加味や加薬と称することもあった。この加薬の転義で具材も意味するようになり、おもに関西という「かやくご飯」の語源となり、インスタント麺の具材も「かやく」という。とはいえ、ショウガをそうよぶのは

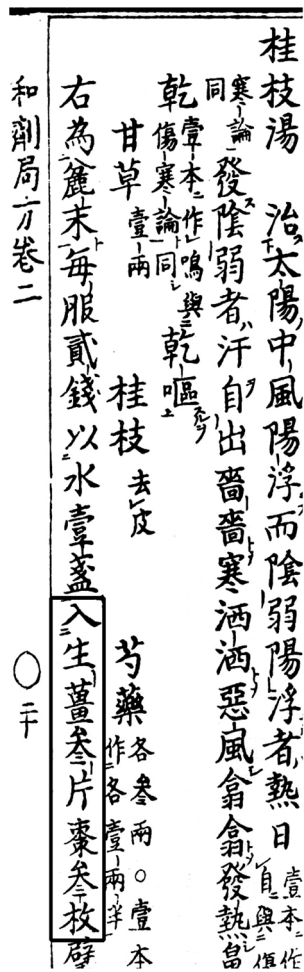


図2 『和劑局方』の服薬指示

Cami. Palavras dos medicos .i, iêperda meza
 nha que fazem com acrescentar , oudimimiu
 algum material. S. A palavra correni
 be caguen .

図3 『日葡辞書』のCami

一般的でもなかっただろう。医家による診察と投薬をうけることができたのは、まだ一部の上流階級にかぎられていたからである。

さらに新大陸原産でコロンブス以降に旧世界へひろまったトウガラシは、タバコ・トマト・ジャガイモや梅毒ともども、鎌倉時代には渡来していない。それらの伝来はポルトガル人の来日前後のことだった。ふるくから輸入されていたコショウは高価で、庶民むけでもない。したがって室町時代まではショウガが辛いものの代表だった。ついには加味や加薬が辛みの別称となり、そうした食材のネギやサ

ンショウ・カラシなどにも使用されるようになる。

(5) 薬味の定着と拡張

一方、薬味の表現をひろく使用するの江戸中期以降とおもわれるが、それにはおおきな要因があった。ソバである。むかしのソバは、おもに粉末を湯でねった「ソバがき」として食べられていた。これとて挽き白が中国から伝来した鎌倉以降のことで、以前は全粒をゆでてたべる「ソバ米」が普通だった。いまのような「ソバ切り」、つまりソバの麵（中国語本来の意味は小麦粉）が元禄以降「つなぎ」の一般化で流行しはじめ、18世紀半ばから全国に普及したからである。ソバ切りに辛い具材をそえたらしいのは、1699年の俳諧書『仏の兄』鬼貫に「此やうな蕎麦の辛味も御座らうか」の記載¹⁶⁾がある。

もうひとつ要因があり、薬味の表現が定着した。医薬書、とくに本草知識の普及である。江戸期は商業出版が本格化し、多数の中国医薬書が和刻された。1637年に初和刻された『本草綱目』52巻が筆頭で、全江戸期をとおして3系14版が刊行されて流行する¹⁷⁾。徳川吉宗は貿易赤字を解消する一環で殖産興業をはかり、本書の研究と応用を推奨した。江戸の本草が『本草綱目』ぬきにかたれないことは、本書を診察室にツンドクしてひけらかす医家を「翻草モウモク」¹⁸⁾、とバロったことからよくわかる。

わたしの調査によると中国医薬書の和刻は江戸前期に大流行し、ピークは1651~60年だった¹⁹⁾。しかし18世紀にはいと流行が下火になる一方、日本人の医薬関連著述や出版が加速度的に増大してゆく。その約40%の約7千タイトルが、多い順で薬物・本草・博物・農業・物産・飲食の書だった。他方、臨床医学書は1万タイトルをこえる²⁰⁾。

これら江戸中後期における医薬研究の発展や知識の普及と連動し、もともと中国医学の専門用語が日本語として大量に定着していった。「血気さかん」などがそうで、日本語の気味・元氣・陽氣・陰氣などは中国医学と意味がまったくちがう。このような医薬専門語の口語化現象は中国になく、ほかの漢字文化圏にもないと思う。

同時にソバ切りにそえる、おろしショウガ・おろしダイコン・おろしワサビ・きざみネギなど辛い具材全般を、薬味と称することも普及した²¹⁾。もちろん薬を食べるんだ、という薬食同源的な洒落っ気もあっただろう。それゆえ役にたつ味の意味で「役味」と書きかえられることもあった。

さらに辛味ばかりでなく、香味や彩りのいいシソ・チンピ・ミョウガ・ミツバ・アオノリなど、あれもこれもが薬味となる。典型が「七味」唐辛子→「一味」唐辛子の構成

と名称変化だろう。ついにはソバ切りなど麺類以外の日本料理でも、そえもの全般を薬味とよぶようになった。つまり「薬味」は日本語化した漢語なのだが、かくも薬史や薬食同源と縁が深い。

2. 料理の語誌

(1) 料理・処理・調理

たまたま『大漢和辞典』で「料理」の項目²²⁾を見たことがある。すると中国語では古来「処置する、世話する」などの意味しかなく、「調理する、調理したもの」は日本で生まれた意味とあった。その由来が江戸時代から疑問とされていることも知った。いま中国で最大をほこる『漢語大詞典』でも、料理の意味の最後に「日本語の漢字詞。烹調、亦た借りて肴饌を指す」²³⁾とあり、和製漢語と断じる。しかし料と理の字義から、クックやディッシュの意味が派生した理由はうまく説明できない。それで和製漢語ともおもえず、気になっていた。

なお調理にしても、「ととのえる、治療・養生する」が中国語本来の意味で、「料理する」の意味は日本語にしかないが、どうも明治以後らしい。さらに明1522年の『続医説』に載る劉宗序の治験には、「仰同知……凡そ家人に病あるに遇わば、輒ち自から料理す」²⁴⁾とある。すると料理には、「処置」から派生した「治療」の意味まであった。

(2) 古本草にある「料理」

佐原真氏によると、平城京跡から出土した奈良時代760～80年の須恵器に「味物（うましもの）料理」の墨書があり、『大日本古文書』巻5にも「請う胡麻油……右料理の為」という8世紀の記述がある²⁵⁾。平安時代922～31年の『和名類聚抄』にある「魚鳥を料理する者、之を庖丁と謂う」²⁶⁾、の用例より150年もはやい。しかし奈良時代の日本でクックの意味が独自に生じたとは想像しがたい。さらに佐原氏は林左馬衛氏の指摘を補記し、『神農本草』『新修本草』『証類本草』に料理の用例があるという。

調べてみると、宋代12世紀の『証類（大観）本草』序録（図4左）に、薬物の加工から秤量・調剤までの操作全般を「合薬分劑料理法則」²⁷⁾と称していた。その前身たる唐政府『新修本草』（659）の現存本は残念ながら序録部分がない。さいわい『新修』の前身たる陶弘景『本草集注』（約500）は敦煌本（唐代718写）が龍谷大学にあり、その序録は「合薬分劑料治法」（図4右）²⁸⁾に作っていた。ならば理由ははっきりしている。唐の高宗時に勅撰された『新修』は高宗の諱「治」を避諱し、『集注』の「料治」を「料理」に改字した。それを宋の『証類』が踏襲して「合薬分

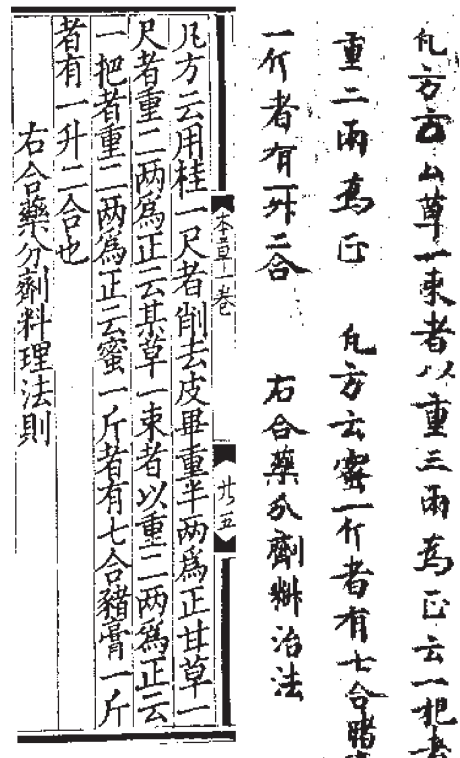


図4 左・影元版『大観本草』、右・敦煌本『本草集注』

劑料理法則」と記述したのにちがいない。唐代筆写の敦煌本『本草集注』で料治が改字されずに遺存するのは、民間写本ゆえ避諱を厳守しなくてよかったからである。なお漢代1世紀の『神農本草經』（森立之復原, 1854）の序録に「合薬分劑料治法」はないので、これは陶弘景が『集注』で補注した文章にまちがいない。

(3) 唐代の避諱改字

唐諱により、治などが別字に改められた例は医薬書にも多い。たとえばトルファン本『本草集注』（初唐7世紀写）は各薬の治効を「主治……」²⁹⁾と記すが、治をはぶいても意味は大差ないため、唐政府編の『新修本草』は敦煌本も仁和寺本も「主……」に作る。処方名でも、隋以前の医書が記す「治中湯」（『証類本草』人参条が『図経本草』から間接引用³⁰⁾を、唐代の写本に由来する『金匱玉函経』（1066初版）は「理中湯」³¹⁾に作る。治を理に改字したのだ。処方の主治文では、前述した遣隋使本系の『小品方』は「……治之」「治……」と記す。他方、唐政府官僚の王燾編『外台秘要方』（752）は、『小品方』から同条文を引用して「……主之」「療……」に作り、治を主や療にかえている。

さらに古くは「たたく、つく」と訓じられた「治」も、「治」と字形が似るため同義の搗・搗や舂に改められた。たとえば平安時代の『医心方』（984）は『本草集注』を引用し、

丸剤・散剤用の粉末は「杵を以て之を研治す」³²⁾と記す。同条文を敦煌本『本草集注』では、「杵を以て之を研治す」³³⁾に誤写していた。『証類本草』では「杵を以て之を搗く」³⁴⁾に作る。つまり『新修本草』が唐諱で治を搗に改字し、それを『証類本草』が踏襲したのである。

(4) 調剤全般をいう料理の消長

すると敦煌本『本草集注』の料「治」も誤写で、もとは料「治」だったと判断できよう。「合薬分剂料治法」なら「薬を合わせて方剤に分けるためのはかり(料)つききたく(治)法」で、文意がはっきりする。調剤までの薬物に対する操作全般を陶弘景は五世紀末に料治と表現したが、唐代から料理に変化したのだった。この操作は料理の「処理する」意味にも通じるので、料搗や料舂ではなく、料理と改字したのに相違ない。

一方、『新修本草』より6年前の653年に唐政府が編纂した『唐律疏議』巻9職制上³⁵⁾には、皇帝服用薬の調剤について、「料理揀扱の精しからざる者、一年に徒す」の刑が記される。この疏議に「料理は応に熬削・洗漬すべき類を謂う。揀扱は悪しきを去りて善を留むるを謂う」とあり、調剤にもちいる薬物の加工・精選をいうので、現在の修治や炮製に通じていた。

日本では『延喜式』(927)の巻37典薬寮で、中宮臘月御薬を列記した末尾に「右の料理・供進、上例に依る」³⁶⁾とあり、料理を調剤全般の意味で用いている。時代はやや下るが、1491年の高橋英因『太一統稿』³⁷⁾は当帰ほかの各条で料理を修治・炮製の意味で使用する。しかし修治から調剤までの全般をいう料理の意味は、のち中国・日本ともに消滅したらしい。

(5) クックにちかい料理の消長

クックに近い「料理」の例が唐以前にある。前述の陶弘景は葛洪(283~343)の『肘後卒救方』も増補し、『肘後百一方』を編纂(500)した。さらに金代の増補をへた道蔵本の巻5には、弘景が葛洪の『葛氏方』から採録した鼠瘦(頸部リンパ節結核の潰瘍)の治方(図5左)³⁸⁾がこう記される。

又方。猫狸一物を取り、料理して羹に作すは食法の如し。空心(腹)に之を進まば鼠子(ネズミ)死して出る。又た当に生にて呑むべし。其の功、弥いよ効す。

猫狸はネコかタヌキかハクビシンか判然としないが、そのパワーでネズミにかじられたと考えた潰瘍の穴から、ネズミを殺し出すのである。羽化登仙したという葛洪らしい治方につき、おそらく4世紀前半より以前の文章だろう。この料理は食べるのと同じ羹(あつもの)にする処理なの

で、クックにかなり近い。わたしの気づいたこの最古の例が、まったくの薬食同源だったこともおもしろい。

弘景よりやや後の農書『齊民要術』(532~49)では、巻3に「其(カブ)の葉、菹(漬け物・和え物)に作すは、料理すること常法の如し」とある。巻9では細切りしたカブやダイコンなどについて、かるくゆでた後に調味し、「料理は接して奠す」「料理は之を半ば奠し」「料理は直に之を満たし奠せ令む」「料理は満たし奠す」³⁹⁾とある。奠は薦めたり、置くことなので、この料理は「盛りつけ」の意味だろう。漬物も盛りつけも食物の処理・処置には相違ないが、やはりクックにちかい。

唐代733~52年の『千金翼方』(江戸医学館影元版、1829)にも用例⁴⁰⁾があった。巻14の飲食第四に、「身を資する有る所、薬菜に在るのみ。法の如く料理せば殊に人に益す」「麴……料理に法あり。節して之を食らえ」「肉……、料理の法は食経中に在り」とある。『食経』は食物本草に健康レシピをかねた書で、六朝時代に幾書もあって流行した⁴¹⁾。また巻22の猪肚煮石英服方という強壯処方(図5右)では、配剤する猪肚(ブタの胃)に「一具。浄め、料理は食法の如くす」と注記する。いずれの料理もクック

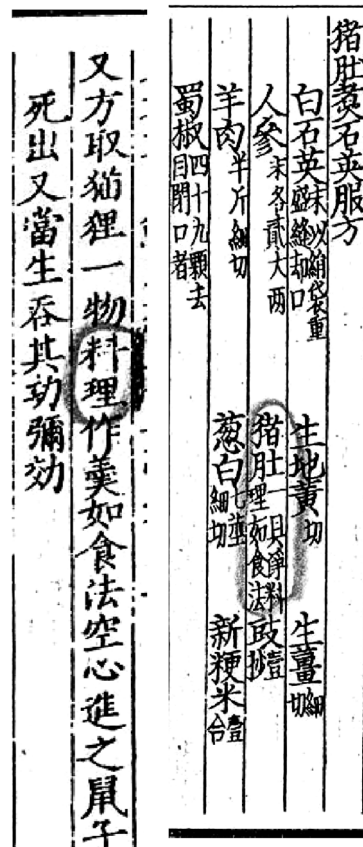


図5 左『肘後方』と右『千金翼方』の料理

にちかく、背景には薬食同源思想もみえる。

なお『齊民要術』と『千金翼方』には治の文字が多数ある。したがって料治・料治が唐の避諱で料理と改字されたのではなく、各書の編纂時から料理と記述されていたろう。みな「処理する」の原義から派生した「食物の処理方法」をいう。

すなわち調剤全般をいう料治→料理とともに、クックにちかい料理が4世紀前半から8世紀前半まで併用されていたのである。しかし宋代から消滅してゆき、現在は湖南省湘西などごく一部地域で使われるだけという⁴²⁾。他方、日本では奈良時代以降も伝承され、江戸時代でクックの意味に固定された。この料理はふたたび中国文化圏に還流し、いま台湾・香港・大陸のみならず⁴³⁾、韓国でも和製漢語と理解されて定着している。料理も日本語化した漢語だったが、その語誌にも薬史と薬食同源思想が介在していたのだった。

3. 総括

現代の日本語において、「薬味」と「料理」は日常の語彙である。しかし双方とも日本語の意味の用例が一般の中国古典籍にないため、従来は和製漢語と理解されてきた。そこで両語彙の出典と用例を調査・検討したところ、ともに中国と日本で漢語の原義から派生し、さらに日本で現在の意味に固定されていた。その経緯と背景に薬史と薬食同源思想が介在していたことは実に興味ぶかい。

謝辞

本講演の機会をいただいた津谷喜一郎先生と相見則郎先生に感謝申し上げます。

参考文献と注

- 1) 真柳 誠. 三つ葉や山椒を薬味と呼ぶのはなぜ. QA. 平凡社. 1991 (9) : 57
- 2) 宋濂等. 元史. 卷88 百官4 太医院条 (北京, 中華書局. 1997. p. 2222) に、「医学提举司……, 掌考較諸路医生課義, 試験太医教官, 校勘名医撰述文字, 弁驗藥材, 訓誨太医子弟, 領各処医学」とあり, 他条にも「貿易藥材」(同上. p. 161) 等の用例がみえる。
- 3) 日本国語大辞典第2版, 4巻. 小学館. 2002. p. 44
- 4) 班固撰, 顔師古注. 漢書. 北京, 中華書局. 1962. p. 1778
- 5) 大塚敬節, 矢数道明. 近世漢方医学書集成 53 森立之. 名著出版. 1981. p. 22
- 6) 尚志鈞・尚元勝輯校. 本草經集注. 北京, 人民衛生出版社. 1994. p. 207, 323
- 7) 日本国語大辞典第2版, 4巻. 小学館. 2002. p. 265

- 8) 日本国語大辞典第2版, 4巻. 小学館. 2002. p. 266
- 9) 日本国語大辞典第2版, 11巻. 小学館. 2002. p. 752
- 10) 北里研究所附属東洋医学総合研究所医史文献研究室. 小品方・黄帝内経明堂 古鈔本残卷. 北里研究所附属東洋医学総合研究所. 1992. p. 20
- 11) 小曾戸 洋ら編. 東洋医学善本叢書第8 宋版外台秘要方 (上). 東洋医学研究会. 1981. p. 137, 138
- 12) 日本国語大辞典第2版, 13巻. 小学館. 2002. p. 63
- 13) 小曾戸 洋・真柳 誠編. 和刻漢籍医書集成第4輯 増広太平惠民和劑局方. エンタプライズ. 1998. p. 50
- 14) 日本国語大辞典第2版, 3巻. 小学館. 2002. p. 978, 1033
- 15) 日葡辞書. 岩波書店. 1960. p. 68
- 16) 日本国語大辞典第2版, 3巻. 小学館. 2002. p. 1095
- 17) 真柳 誠. 中国本草と日本の受容. 日本版中国本草図録, 9巻. 中央公論社. 1993. p. 218-29
- 18) 洒落本に安永9年(1780)刊の腐脱散人『〔空来先生〕翻草盲目』1冊がある. 腐脱散人(空来先生)は風来山人(平賀源内), 『翻草盲目』は『本草綱目』のもじり。
- 19) 真柳 誠. 江戸期渡来の中国医書とその和刻(山田慶兒, 栗山茂久. 歴史の中の病と医学). 思文閣出版. 1997. p. 301-40
- 20) 真柳 誠. 日本の医薬・博物著述年表(1). 茨城大学人文学部紀要 人文コミュニケーション学科論集. 2006; (1) : 53-76
- 21) 日本国語大辞典第2版, 13巻. 小学館. 2002. p. 75
- 22) 諸橋轍次. 大漢和辞典, 5巻. 大修館書店. 1986. p. 612
- 23) 羅 竹風主編. 漢語大詞典 縮印本. 上海, 漢語大詞典出版社. 1997. p. 4208
- 24) 俞弁. 続医説. 上海科学技術出版社 影印和刻本. 1984. 巻2第3葉
- 25) 佐原 真. 食の考古学. 東京大学出版会. 1996. p. 14-7
- 26) 狩谷核斎. 箋注和名類聚抄. (大蔵省)印刷局. 1921. 巻3第19葉
- 27) 艾晟. 經史証類大觀本草. 廣川書店. 影印柯逢時本. 1970. p. 34
- 28) 上山大峻編. 敦煌写本本草集注序録・比丘含注戒本(龍谷大学善本叢書16). 法蔵館. 1997. p. 56
- 29) 真柳 誠. 目で見る漢方史料館(64) 現存最古の中国本草—トルファン出土の『本草集注』. 漢方の臨床. 1993; 40 (8) : 1082-4
- 30) 艾晟. 經史証類大觀本草. 廣川書店. 影印柯逢時本. 1970. p. 136
- 31) 張 仲景. 金匱玉函經. 燎原書店. 影印陳世傑本. 1988. p. 405
- 32) 丹波康頼. 医心方. 江戸医学館安政版. 1860. 巻1第33葉
- 33) 上山大峻編. 敦煌写本本草集注序録・比丘含注戒本(龍谷大学善本叢書16). 法蔵館. 1997. p. 43
- 34) 艾晟. 經史証類大觀本草. 廣川書店. 影印柯逢時本. 1970. p. 32
- 35) 長孫無忌. 唐律疏義. 台北, 台湾商務印書館. 1990. p. 137
- 36) 黒坂勝美編. 〔新訂増補〕国史大系(普及版) 延喜式後篇. 吉川弘文館. 1985. p. 818
- 37) 本書2巻2冊は龍谷大学大宮図書館のみに江戸前期写本(690.9-443-2)が現存する. 龍谷大学大宮図書館和漢古典籍分類目録(自然科学之部). 龍谷大学. 1997. p. 27
- 38) 葛洪. 肘後備急方. 北京, 人民衛生出版社. 影印道蔵本. 1982. p. 107
- 39) 繆 啓愉. 齊民要術校釈. 北京, 農業出版社. 1982. p. 132,

535-536

- 40) (伝) 孫 思邈. 千金翼方. 北京, 人民衛生出版社. 影印仿元版. 1982. p. 161, 162, 259
- 41) 真柳 誠. 『医心方』卷 30 の基礎的研究—本草学的価値について—. 薬史学雑誌. 1986 ; 21 (1) : 52-9
- 42) 橋本美和子. 日中同形語の食文化史的考察(1) 「料理」と“料理”. 関西大学大学院文学研究科 千里山文学論集. 2006 ; (76) : 25-51
- 43) 小池清治, 清地ゆき子. 現代中国における外来語としての日本語—料理について—. 宇都宮大学国際学部研究論集. 2003 ; (16) : 79-88

Summary

“*Yakumi*” and “*Ryouri*” are common vocabulary in modern Japanese. However, examples of their usage in terms of the Japanese meaning have not been found in general Chinese classics. Rather, conventionally they have been understood as kanji vocabulary originating in Japan. Therefore, through investigating and examining the sources and examples of both words, I found that they were derived from the original meanings of the Chinese words both in China and Japan, and the current meanings were adopted in Japan. It is very interesting to study the history of pharmacy and see in the processes and background that food was considered as a drug.

Historical and Hygienic Aspects on Roles of Quality Requirements for Antibiotic Products in Japan : Part 3-Introduction of Technology and Knowledge in the Production Process and Quality Control of Penicillin from the United States of America

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

(Received July 22, 2015)

Introduction

Industrial production and quality control under the guidance of official standards for antibiotic products in Japan originated from plans towards improving public health conditions¹⁾ created by Colonel Crawford F. Sams, chief of the Public Health and Welfare Section (PHW), Civil Intelligence Section of the Supreme Commander for Allied Power/General Headquarters (SCAP/GHQ).

The PHW implemented extensive plans on disease control and prevention, under extensively dire conditions, to maintain the health of citizens in occupied Japan by (1) spraying DDT powder to control the spread of unsanitary condition insects such as lice, fleas, mites and mosquitoes, (2) vaccination to prevent the spread of infectious diseases such as smallpox, Japanese encephalitis, rabies, poliomyelitis, diphtheria, cholera and typhoid fever, (3) education to control venereal diseases such as syphilis and gonorrhoea, and (4) promotion of BCG inoculation in conjunction with increasing the amount of X-ray film production to prevent pulmonary tuberculosis.

One additional aspect of such plans was the establishment of the domestic production of penicillin on an industrial scale²⁾, in compensation for the prohibited manufacturing and distribution of narcotics.

In order to investigate the roles of quality requirements for antibiotic products in Japan, from historical and hygienic aspects, it is necessary to examine and analyze, in detail, how technology and knowledge in the production process and quality control of antibiotic products were introduced from the USA, applied, and further developed in Japan. In this report we shall describe the results of our investigation on the introduction of these

influences on Japanese domestic penicillin preparations.

Beside this report, we have submitted two Japanese-written reports under the same title to this journal. The first report³⁾ with the subtitle of "Development of antibiotic products" is the general view of antibiotic products developed in Japan under the chronological analyses. The second report⁴⁾ with the subtitle of "Achievements of domestic production of penicillin and streptomycin" is described from the viewpoints of production amounts and quality standards of those products in Japan.

I. Methods of Investigation

Imperial and governmental ordinances, Pharmaceutical Law, and notifications by the Ministry of Welfare in Japan [MWJ ; renamed the Ministry of Health and Welfare (MHW) in 1947] announced within the years of 1945-1950 were placed in the official gazettes which are open to the public as the Digital Collections⁵⁾ of the National Diet Library.

Reproduced copies of the "GHQ Public Health and Welfare Weekly Bulletin"⁶⁾, initially intended as a publication of scientific research results on "Disease, Medicine and Society in Modern Japan" by the grant-in-aid of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan, were referred to in order to research the reformation process of the health and medical systems in occupied Japan by the PHW.

Notes in the "Journal of Penicillin" (renamed as the "Journal of Antibiotics" following volume 2), published by the "Japan Penicillin Research Association" [JPRA, renamed the "Japan Antibiotics Research Association (JARA)" in January 1951], were referred to in order to follow the presentations at various scientific meetings, as

^{*1} *Division of Drug Development & Regulatory Science, Keio University Faculty of Pharmacy. 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512.*

^{*2} *Division of Basic Education in Arts & Sciences, Keio University Faculty of Pharmacy. 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512.*

well as to follow the achievements of the Expert Committees of the JPRA.

The first version of the “Minimum Requirements for Penicillin (MRP)” enacted on the 1st May of 1947 by the MHW was published⁷⁾ in the “Journal of Penicillin” and revised versions were announced in the official gazettes without the citation of any provisions. The omitted provisions were, however, published in the journal.

II. Results

1. The beginning of penicillin production in Japan

A unique production process of “*Hekiso* (penicillin)” for military purposes was established in Japan, during wartime, without any input or information on the extensive penicillin research achieved in either the UK or the USA. The production of “*Hekiso*” was achieved toward the end of the Pacific War, within ten months in 1944, by means of collaboration between researchers in medicine, pharmacy, agricultural chemistry, and organic chemistry. This cooperative organization was known as the “*Hekiso* Committee” and was formed by the Military Medical School. “*Hekiso*” preparations thus produced were used to treat infected patients and wounded soldiers⁸⁾.

However, due to the deficiency of raw materials under wartime conditions, the daily production capacity, even at the largest factory of Banyu Pharmaceuticals Company⁹⁾, was only 200 ampules filled with 1,000 units. Such capacity was only one several ten thousandth of that compared to the production capacity of the USA at the time. By October of 1944, the monthly production capacity in the USA reached 230 billion units¹⁰⁾.

Although the production capacity was very small, the Japanese researchers, already having experience in the production and use penicillin to treat pneumonia and septicemia, were prepared to accept the technological knowledge for the manufacturing and clinical usage of penicillin from the USA. As a result, industrial scale production of penicillin was established in a short period of time in amounts adequate to satisfy domestic demand.

1) Situations before the introduction of technology on penicillin production from the USA

According to the PHW Weekly Bulletin¹¹⁾, monthly production of penicillin in November and December of 1945 was 168,000 and 152,000 Oxford units, respectively. These were produced at three factories under the technology of wartime “*Hekiso*” production. Thus, the monthly production capacity was merely 300–340 ampules filled with 500 units penicillin.

In making the plans for the penicillin production, officers of the PHW and MWJ reached a consensus¹²⁾ that penicillin should be dealt with as “biological products” similar to vaccines and antisera, distinct from other medicines produced via chemical synthesis. Because penicillin was a natural product produced by “fungi,” the content ratio of the active components and the contaminated impurities varied according to lot. Content was

measured by means of the biological activity and the amount of the active components was expressed in units rather than in weight. In this manner, it was considered appropriate to deal with penicillin as “biological products” of manufacture, rather than “pharmaceutical products.”

Through a market survey by the PHW, marketed products were found to contain merely 500 units of penicillin per bottle, which was too small an amount to warrant any therapeutic effect. Thus, the PHW, via the MWJ, put a ban¹²⁾ on the production and marketing of such penicillin preparations. An improved way to produce domestically high quality penicillin preparations was examined and in January of 1946 a committee was set up at the MWJ in order to establish quality standards for penicillin production. The activity of the committee was designated to be under the supervision of the PHW.

In the legislative tasks pertaining to the quality standards of antibiotic products in Japan, clinical effects and side effects (efficacy and safety) were considered unitarily along with the quality from the outset in order to establish the quality standards for penicillin. Such a principle had been kept in place for 56 years, until 2002, at which time all antibiotic products were transferred from provision 42 category “items controlled under quality standards” to provision 41 category items designated as “drugs in the Japanese Pharmacopoeia” as defined by Pharmaceutical Law¹³⁾.

As the results of the progress of standardization for the domestic penicillin preparations and guidance to the manufacturers, penicillin preparations manufactured at two factories reached¹⁴⁾ permissible quality levels for marketing. The quality standard designated by the PHW at that time were for preparations^{15,16)} containing 30,000 Oxford units per bottle. The MWJ submitted the PHW plans for the distribution of penicillin products after the establishment of the Control Committee, whose task was to allocate the manufacturing and distribution. As the regular members of the Committee, Drs. Takeo Tamiya, Kosaku Kakinuma [both, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tokyo Imperial University (TIU)], Seigo Hosoya [Research Institute for Infectious Diseases (RIID), TIU] and Kakuichi Ando (Department of Obstetrics & Gynecology, Keio University School of Medicine) were appointed¹⁷⁾. The first domestic penicillin preparations^{17–19)} approved and distributed by the Control Committee were 167 bottles containing 30,000 Oxford units per bottle (a total of 5,010,000 units), produced and shipped by Banyu Pharmaceutical Company in June of 1946.

In accordance with the indications by the PHW, the organization of penicillin manufacturers become concrete in June 1946, via the efforts of the MWJ and the establishment of “The Japan Penicillin Manufacturers Association (JPMA)”²⁰⁾. A meeting for the establishment of the JPMA was held on July 10, 1946 at the MWJ conference room under the presence of Colonel Sams, responsible officers from the PHW, representatives of the

MWJ and Control Committee, and 25 manufacturers²¹⁾. The meeting was titled “The Council for Penicillin Production” for the Japanese participants. The PHW proposed, at the council, the establishment of the JPRA as an organization to carry out comprehensive research and technical guidance, in addition to the JPMA. It was promised²²⁾ that when these two associations were established, the PHW would dispatch an expert in order to transfer American technology for penicillin production, supply a penicillin-producing strain along with other necessary items, and give special permission to acquire raw materials, electricity, and coal.

On the other hand, the PHW routinely inspected plants and facilities and the sanitary conditions of companies who wished to produce and market penicillin preparations. The evaluations and judgements by the PHW²³⁾ were sent to the MWJ. Thus, concerning the production and marketing of penicillin preparations, inspections [at this early stage, a prototype version of current inspections carried out under the auspices of the Good Manufacturing Practice (GMP)²⁴⁾] were conducted as early as 1946.

2) Introduction of the penicillin production technology from the USA ; guidance by Dr. Jackson W. Foster

On November 1st of 1946, one year after the establishment of the GHQ, Colonel J.U. Weaver, Lieutenant Colonel R.E. Riordan, and Major Cummings of the PHW notified Messrs. Kinji Ito (Vice-minister), Ichiro Keimatsu (Head, Pharmaceutical Division), and Asakichi Ogawa (Epidemic Prevention Commissioner) of the MWJ that GHQ would assist in the production of penicillin on an industrial scale in Japan. Dr. Jackson W. Foster (Fig. 1) was introduced to Japan and arrived at the new position responsible for penicillin production in Japan.

Dr. Foster indicated nine criteria²⁵⁾, described below, necessary for the production of and research on penicillin in Japan :



Fig. 1 Dr. Jackson W. Foster, the benefactor of penicillin production in Japan.

Item 1 : Efficient use of the raw materials in limited quantity at the best manufacturer, following the periodical inspection of the adequateness between the amounts of supplied raw materials and that of produced penicillin.

Item 2 : Comparison of the raw materials produced in the USA with those produced in Japan.

Item 3 : Establishment of an independent Central Research Laboratory (CRL) for the research on production (surface- and submerged-culture) and purification under the management of JPRA. Construction of a pilot plant equipped with fermentation tanks of a small scale in the CRL.

Item 4 : Conduct of the official assay on the penicillin preparations at the Central Assay Laboratory (CAL) established under the MWJ.

Item 5 : Appointment of a “penicillin collaborator” by MWJ to (a) take the initiative on research, (b) publish research achievements, (c) periodically inform the GHQ as to the state of research and production, (d) search and investigate the raw materials required and to improve the production process to a maximally efficient level, (e) maintain the producing strains, crystalline master and working standard penicillins, as well as distribute them on request, (f) judge the adequateness of the raw materials supply, based on the results of the official assays, and educate manufacturers as to the assay methods, (g) appoint the principal investigators in each area, (h) consult with the GHQ to solve bottlenecking, and make an effort to enhance the overall productivity to meet GHQ’s expectations.

Item 6 : Submission to the GHQ and MWJ and distribution to individual research laboratories and factories detailed reports from the CRL twice a month. Knowledge in the USA obtained from the experiences during the six years, 1941-1946, would be transferred to Japan.

Item 7 : Promotion of fundamental research at universities, regardless of the production at industries.

Item 8 : An immediate lecture on penicillin production is to be held in Tokyo and the attendance of researchers and the technical staff of industries is requested.

Item 9 : At the present time, there is no other option than to produce by surface culture ; however, the eventual goal to attain submerged culture should be set.

Dr. Foster studied microbiology under Professor Selman A. Waksman (discoverer of streptomycin in 1944) at Rutgers University²⁶⁾ and, at the time of his visit to Japan, was a professor of microbiology at the University of Texas at Austin with a great deal of experience at the Merck Company during wartime in the improvement of processes necessary to produce penicillin from an early

surface culture²⁷⁾ period transitioning to a later submerged culture²⁸⁾ period.

The records were kept under the vigilant direction given by Dr. Foster during the five-month period between his arrival to and departure from Japan, on the 25th of March 1947. The most remarkable guidance was a series of talks entitled "The Lectures on Penicillin Production" held for three days, from the 13th to the 15th of November 1946. The lecture course²⁹⁾ was held in the auditorium of the MWJ with approximately 380 scientists in the medical, pharmaceutical, chemical and agricultural fields, technical manufacturing staff, and Dr. Ryutaro Azuma, Chief of the Bureau of Medical Affairs of the MWJ (later to become the Governor of Tokyo), in attendance. Mr. Nagai, a consultant from the MWJ, and Mr. Shinohara of Yamanouchi Pharmaceutical Company, both took on the roles of English interpreters. The lectures given during these three days were recorded in both English³⁰⁾ and Japanese³¹⁾. These records, when read through today, contain a wealth of information to learn from for present day researchers involved in fermentation or natural chemistry.

The watchwords "organization-cooperation-action" emphasized at the conclusion of the three days lecture series by Dr. Foster had been quoted in many places to promote the penicillin industry in Japan. The original concluding phrase was as follows :

"How well you will succeed in this great test depends, I believe, on how well you follow organization, cooperation and action. Everyone of you here, I presume, has a part to play in this program. And I know right now that there is ample room for many more Japanese scholars and technicians. Long range planning is essential at the same time action is being carried right away. I hope you will begin as soon as you leave this room, and in closing, I would like to say that as long as I am here in Japan, I am always available for your service."

The third item under Dr. Foster's directives was that the JPRA should establish the CRL independent from the research laboratories of the manufacturers, in order to change the method of penicillin production from surface culture to submerged (tank) culture and to develop the method of purification, on neutral ground, consistent with the actual situation (e.g. material procurement) in Japan. Additionally, a pilot plant was to be built for the purpose of establishing systems for tank cultures. However, due to a deficiency of domestic funds, it was impossible to create a new research laboratory. Therefore, eight divisions in fundamental research from the existing Expert Committee of the JPRA [assay (directed by Dr. Takeo Tamiya with Dr. Kohei Toyokawa as the secretary), producing strain (Dr. Kinichiro Sakaguchi with Dr. Yusuke Sumiki), culture (Dr. Teijiro Yabuta with Dr. Yusuke Sumiki), purification and dehydration (Dr. Seigo Hosoya with Dr. Hamao Umezawa), synthesis (Dr.

Shichiro Akiya with Dr. Yusuke Sumiki), machinery for culture and purification (Dr. Yoshitoshi Oyama and Dr. Shunichi Uchida)] were linked to the CRL organization and the research projects of the CRL were conducted³²⁾ at the laboratories of directors, secretaries and members of each division.

Research funds for 1947 were applied for by Dr. Takeo Tamiya and Dr. Yukimasa Yagisawa (general manager) on the subject of "Comprehensive research on penicillin," from the grant-in-aid in science at the Ministry of Education, Science and Culture (MESC), in the amount of ¥4,500,000. The MWJ designated the budget as a "Research fund for industrial production of penicillin." The research results of the grant-in-aid in science of the MESC were presented, in brief, at the monthly research meetings of the JPRA. The principal research results were published as original articles in the Journal of Penicillin and the individual research subjects and results of the 84 research institutions (comprised of 95 researchers) were published as "documents" in the supplemental issues of the journal.

3) Before the dawn of industrial penicillin production

A few days after the "Lectures on Penicillin Production," Dr. Foster visited³³⁾ the Division of Culture of the CRL (the laboratories of Drs. Yabuta, Sakaguchi, and Sumiki at the Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, TIU) and transferred to them four penicillin-producing strains [three strains for surface cultures (NRRL1249-B21, 1951-B25, and 1978-B29) and one strain for submerged cultures (Q-176)] and the necessary raw materials for culture mediums (corn-steep liquor, lactose, and phenyl acetic acid) which were brought directly from the USA via air cargo. These strains and raw materials were the core elements of the penicillin-production technology attained over a six-year period in the USA at a cost of \$20,000,000 in research expenses. Later, at each laboratory of the CRL, suitable combinations of strains, mediums and culture conditions for domestic production of penicillin on an industrial scale were sought³⁴⁾. Use of the U.S. strains for comparison purposes with domestically isolated strains was also carried out. The results thus obtained at each laboratory were promptly reported³⁵⁾ at monthly scientific meetings of the JPRA. This also enabled the penicillin manufacturers the opportunity to improve their own production processes, by applying the newest information standards. In the industrial production of penicillin in Japan, technologies attained through the research and development by academia were immediately applied by industry. It can, therefore, be said that the American style "academic-private sector cooperative system" was established from the outset.

While the investigations on producing strains, culture methods, techniques for purification and dehydration towards industrial production of penicillin progressed, it was a large task to learn about the methods for the

accurate determinations required for the produced penicillin. In the management of the factory production process, a culture required termination prior to the beginning of the penicillin degradation process, following its peak production. Furthermore, the acquisition of a quick and simple assay method for penicillin was essential. For the improvement of the purification processes, it was necessary to establish a determination method to calculate accurately the exact purity of the purified penicillin. Establishment of an assay system was also necessary to assure that the penicillin content of the final products by the official organization, CAL, before any supplies were brought to market.

For the management of the penicillin production process in factories, a training course on penicillin assay, consisting mainly of practical training, was held³⁶⁾ for seven days by gathering together the expert technical staff of the licensed penicillin-manufacturing companies. The standard strain for penicillin assay, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, was then distributed to every factory. At this early stage, official standards and official assay systems had not yet been established. In order to conform to certain standards, at that time in Japan, an indicator for standardization of assay results among manufacturing companies was thought to be necessary.

A penicillin working standard, made by Yashima Chemicals Company, with an established assayed potency (152 units/mg, 0.5 g per ampule) was distributed³⁶⁾ by CAL at the cost of ¥200 per ampule. In those days, the starting salary for a college graduate at a bank was around ¥220 ; therefore, it was often a considerable burden on the manufacturing companies to purchase the penicillin working standard. As an alternative, each company eventually prepared and used its own source of specified lot penicillin as an intra-company working standard, following a determination of its potency by comparison with the distributed working standard for the routine management of manufacturing processes.

Following the guidance of Dr. Foster that the penicillin assay procedure in Japan should be established to conform with the common global process, it was decided to adopt the cylinder-plate method³⁷⁾ being amended by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). The officers of the MWJ and the executive secretaries of JPRA, Drs. Umezawa and Yagisawa, convened the Assay Division of the Expert Committee to prepare a draft^{38,39)} of "Requirements for Penicillin Certification."

After being reviewed by Dr. Foster, the initial draft was forwarded to the MWJ. However, as a result of discussions between the PHW and the MWJ on the national certification programs for antibiotic products (penicillin) and biological products (vaccines) at the newly established NIPMH, the Bureau of Preventive Medicine of the MHW rewrote the draft into the "Minimum Requirements of Penicillin (MRP)"⁴⁰⁾ and sent official notification of acceptance on May 1, 1947.

Dr. Foster then transferred to Dr. Umezawa the

crystalline sodium penicillin obtained from the U.S. FDA to be used as the master standard and kept under his custody⁴¹⁾, because Dr. Umezawa was appointed to take up the position of the director of the Division of Antibacterial Substances of the NIPMH responsible for the national certification program on penicillin preparations.

Meanwhile, significant flexibility was given to the penicillin research being carried out at various universities and some useful methods were reported by the end of January 1947, such as the "rapid penicillin assay by dilution method"⁴²⁾ to be applicable at the manufacturing sites, and the "determination of penicillin by overlay method"⁴³⁾ to be used for the microanalysis of penicillin in the clinical specimens.

4) The start of the penicillin production in a pilot plant

Dr. Foster actively visited the penicillin factories during his stay in Japan and evaluated the facilities and the assignments of the technical staff at each factory and, additionally, gave detailed directions. According to the PHW Weekly Bulletin⁵⁾ and the daily records of JPRA, Dr. Foster visited the Meiji Sangyo Company Kawasaki factory and the Teikoku-sha Agricultural Chemistry Company on the 28th and 29th of October in 1946, immediately after his arrival in Japan. Later on, he visited the Morinaga Milk Industry Company in Mishima-city, the Shin-Nihon Industry Company in Odawara-city, the Sanyo Yushi Company in Nagoya-city, and the Banyu Pharmaceutical Company in Okazaki-city on the days between the 8th to the 12th of November.

Dr. Foster, on the other hand, reviewed⁴⁴⁾ the design drawings for the pilot plants of the Otsu Factory of Toyo Rayon Company, the Hodogaya Chemicals Company and the Takeda Pharmaceutical Company, and offered advice and directions as to the design drawings of the pilot plant to be set up by the Japanese Government. Dr. Foster also spent a great deal of time and effort giving additional advice and directions pertaining to the whole operation processes of the pilot plants, including culture facilities, extraction and purification facilities, and aseptically filling and freeze-drying instruments.

Additionally, Dr. Foster was kept busy issuing instructions for the adoption and application of the solvent butyl acetate to be used in Japan, instead of amyl acetate which was used in the USA for the extraction of penicillin⁴⁵⁾. Quality control and the amount usage of U.S.-made corn steep liquor as a raw material for penicillin fermentation was also addressed. Thus, Dr. Foster was kept extremely busy during his five-month stay in Japan, from November 1946 to March 1947.

Near the end of his visit, Dr. Foster, on the 11th of March 1947, at a pilot plant set up at the Otsu Factory of Toyo Rayon Company, helped facilitate the entire process with two sets of 500-liter scale fermentation tanks (300-liter content) to commence operations. A celebration was held and in attendance were Colonel Sams, Lieutenant Colonel Riordan and Dr. Foster from the PHW,

and Lieutenant Philips from the Kyoto Military Government⁴⁶⁾.

Dr. Foster predicted, in his "Lectures on Penicillin Production," that it would take several years before beginning submerged tank fermentation of penicillin in Japan. However, a pilot plant began operation within a four-month period utilizing a tank fermenter though that was merely 500-liters in scale. At the same time, Dr. Foster, impressed by the abilities and efforts of the Japanese scientists and technical staff, was convinced that a sufficient amount of penicillin to fill the domestic demand would eventually be produced domestically in a very short period of time.

2. The large-scale industrial production of penicillin

Following the successful operations of pilot plants, manufacturers went ahead with preparations for the large-scale industrial production of penicillin. Meanwhile, MHW and PHW worked on coordination issues to create an MRP notification system and to establish the CAL for the purposes of controlling the quality of penicillin preparations nationally.

1) Establishment of the NIPMH and the beginning of the national certification of penicillin preparations

One of the most important policies of the PHW in occupied Japan was the establishment of a national institute for prevention of diseases. The PHW promoted the domestic production of DDT (referred to as the "DDT revolution") and pyrethrum to control harmful insects such as fleas, lice, flies and mosquitos, ANTU (a thiourea derivative) and "ratsbane (yellow phosphorous or arsenic compound)" to control rodents, and santonin to expel parasites. A distribution system for these materials was also established.

Another important issue⁴⁷⁾ of the PHW was the production and distribution of vaccines to prevent infectious diseases such as cholera, typhus, diphtheria, plague, rabies, smallpox, poliomyelitis, and Japanese encephalitis. Vaccines and antisera were manufactured at the RIID of

the TIU, the Research Institute for Microbial Diseases of Osaka Imperial University and Kitasato Institute. The assay for the potencies of those biological products was also conducted at the RIID of the TIU. The PHW directed the establishment of a national agency for assay under the MHW, based on the concept that the assay of vaccines and related biological products should be conducted by an official institute independent from the manufacturers.

Through negotiations between the MHW and the TIU, it was decided to establish the NIPMH by dividing the facilities and personnel of the RIID of the TIU⁴⁸⁾. The potency assay of the penicillin preparations was decided to be conducted at the newly established NIPMH, because penicillin was regarded¹²⁾ as "biological products" as described above.

Following the public health policy of the PHW, the NIPMH commenced its duties on the 21st of May 1947 as the organization⁴⁹⁾ for the national certification of and research on biological products. In the NIPMH, the Division of Antibacterial Substances was set up for testing, assays, and pilot production of antibiotic preparations. Dr. Hamao Umezawa assumed directorship of the division and began the assaying of domestically produced penicillin preparations on the day of notification of the MRP, which was on May 1st of 1947, just prior to the opening of the institute.

In the annual report⁵⁰⁾ of the NIPMH for the fiscal year of 1947, the results of the national certification of penicillin preparations during the 10 months from May 1947 to February 1948, were described. Meanwhile, on the cover of the annual report, the name of the institute, in English, was printed as "The National Institute of Health of Japan" and it was abbreviated as NIHJ, rather than NIPMH.

As seen in Table 1, a remarkable development of penicillin preparation was noted both qualitatively and quantitatively ; in May 1947, a total of 270,000,000 units (9,000 vials of 30,000 units/vial) in an average quality of 210 units/mg (12.6% purity) passed the national assay standards, while in February 1948, a total of 6,250,000,000

Table 1 Results of the national certification of penicillin preparations

Month	Certification Received/Passed	Average potency (units/mg)	Total potency (million units) Passed/Failed	Passed (%)
May 1947	13/13	210	268.92/ 0.00	100.0
June	27/26	280	308.67/ 6.00	98.1
July	17/15	210	229.50/ 14.19	94.2
August	28/24	208	345.57/ 12.87	96.4
September	38/33	323	670.80/ 60.36	91.7
October	81/75	360	2,179.38/ 16.41	99.3
November	107/104	371	3,926.50/ 23.37	99.4
December	128/123	439	5,224.74/ 77.55	98.5
January 1948	105/103	454	6,469.61/ 59.82	99.1
February	61/58	579	6,251.50/135.30	97.9

Data from the Annual Report of the National Institute of Health Japan 1947 (modified)

units (208,000 vials of 30,000 units/vial) in an average quality of 579 units/mg (34.7% purity) passed national assay standards. Thus, the penicillin preparations produced domestically improved 2.8-fold (average) in quality and 23.3-fold in quantity within the first 10 months. In the comment of the report, it was recognized that the domestically produced penicillin preparations reached a quality level adequate to conform the U.S. FDA requirements.

From the division, a report⁵¹⁾ on the establishment of a penicillin assay system and a notice to the manufacturers was published. In another report⁵²⁾ the improvement of penicillin quality and increases of the production amounts were analyzed based on the assay results.

2) The actual situation of penicillin production in the manufacturing companies

The proposal of Dr. Foster, indicated as the sixth item, that "manufacturers should report to GHQ the situation of penicillin production twice a month" was followed and a "batch chart," prepared under the supervision of the Head of the Pharmaceutical Section of the Bureau of Medical Affairs of the MHW, was submitted to the PHW.

The actual current state of the penicillin production in Japan, during the period of May 1946 to December 1950, was summarized^{53,54)} based on the submitted "batch chart." The control of penicillin production by the MHW by means of the "batch chart" covered many aspects such as the conversion from surface-cultures to tank-cultures, the modification of medium compositions, volumes of cultures, times of cultivation, produced units in the filtrates, modification of the purification processes, and overall yield.

Release of such data, together with the publication of the results of the national assay, enhanced the technological level of the entire penicillin industry within a few years, and the intentions of Dr. Foster were accurately met, within an extremely short period of time, with practical accomplishments.

The JPMA, organized by 39 penicillin-manufacturing companies, became an incorporated association in May of 1947. At its height, it maintained an affiliated membership of 72 companies. Smaller enterprises, however, abandoned the penicillin production business as the production scales became larger and the methods of production evolved from surface-cultures to that of submerged agitation-cultures by means of large-scale fermentation tanks. The affiliated membership of the JPMA was at 20 companies in 1950 and by 1960 it was at 13 companies⁵⁵⁾—all performing large-scale production. The JPMA published the results of factual investigations among the affiliated member companies twice^{56,57)} : in July of 1948 and November of 1950. These reports described the general condition of facilities, efficiency, amount of production, and other items. At the end of the report of July 1948, a handwritten list of the total results of penicillin production was attached. It described that

11 companies (Banyu Pharmaceutical, Morinaga Pharmaceutical, Wakamoto Pharmaceutical, Lion Pharmaceutical, Taito Shokusan, Yashima Chemical, Meiji Seika, Teikoku-sha Agricultural Chemical, Mitsui Chemical, Riken Nutritional, and Shinagawa Electric) produced a total of 294,930,000 units (9,831 vials of 30,000 units/vial product) in the fiscal year of 1946 (June 1946–March 1947), 38 companies produced a total of 40,098,960,000 units (either 30,000 units/vial or 100,000 units/vial product) in the fiscal year of 1947 (April 1947–March 1948), and 43 companies produced a total of 60,610,300,000 units (606,103 vials of 100,000 units/vial product) in the first quarter of the fiscal year of 1948 (April–June 1948).

The company recording the largest amount of production in these documents was Meiji Seika Kaisha : the facts and figures of the company were that penicillin production started on the day of obtaining production approval, the 28th of October 1946, facilitated with a 1,400-liter capacity (equivalent to 5,600 culture bottles) per day for the surface-culture, and with two sets of 400-liter scale (250-liter content) and six sets of 600-liter scale (400-liter content) tank fermenters for the submerged-culture method. During a three-month period from November 1946–February 1947, 1,622 vials of the 30,000 units/vial preparation were produced. In August of 1947, production was at 1,200–5,000 vials per month, but rapidly increased to 20,000 vials in September and to 70,000 vials in November. An improved product level of 100,000 units/vial was reached by December of the same year. From February 1948, monthly production increased to 15,000 vials of the 100,000 units/vial preparation (a total of 1.5 billion units) and a plan was announced to add six sets of 4,000-liter (3,000-liter content) tank fermenters for the purpose to obtain a monthly production rate of 27.6 billion units (276,000 vials of the 100,000 units/vial preparation) by the end of September 1948. The increase of the amount of production depended on both the expansion of the production facilities and the improvement of the productivity in fermentation ; at Meiji Seika Kaisha, the yield of penicillin was approximately 5,000 units per liter in January 1947, but it rose to 100,000 units per liter around November of the same year, achieving a 20-fold increase.

The MHW made plans for domestic penicillin production each quarter and the allotted raw materials corresponded to the production amount and schedule submitted from each manufacturer. Monthly output of penicillin⁵³⁾ increased exponentially, from 25 billion units in June 1948 to 57 billion units in December 1948, and reached 127 billion units in June of 1949. As a result, the strict control of penicillin sales was abolished in July of 1949. Thereafter, domestic penicillin production kept increasing and reached a monthly output of 368 billion units in December of 1949. This was an amount that exceeded the domestic demand of 250 billion units. Further⁵⁴⁾, a level of 570 billion units in June and 990 billion units, equivalent to 1.65 million doses per patient day (usual daily dose for an



Fig. 2 Penicillin preparations manufactured during (a) 1948–1950 and (b) 1951–1953.

adult = 0.6 million units), was reached in December 1950. Penicillin preparations manufactured during 1948–1950 are shown in Fig. 2 (a) along with those during 1951–1953 [Fig. 2 (b)].

Important and valuable data^{53,54)} on productivities of penicillin in fermentation process by surface-culture and submerged-culture methods were recorded, as seen in the Tables 2 and 3. In Japan, production of penicillin by surface-culture continued until March 1950 reaching a highest average productivity amount of 286 units/mL. Production by submerged-culture began in early 1948 and productivity increased to an average of 647 units/mL amongst the 22 manufacturers in June of 1950. Increases of productivity in the fermentation process lead to improved efficacy of the extraction and purification steps. Consequently, the end result was the production of high quality penicillin preparations containing fewer impurities.

3) Improvement of the quality of the penicillin preparations

Due to the development of penicillin production technology, the quality standards of penicillin provided by the MRP were revised, and the principal component of the penicillin preparations was changed from an amorphous powder (a mixture of penicillin F, G, K and X components) to a crystalline single component benzylpenicillin (penicillin G). The quality standard of the amorphous penicillin was set to contain no less than 60 units/mg (purity 3.8%) when the MRP was first notified⁴⁰⁾ in May 1947. Standards were revised⁵⁸⁾ to contain no less than 200 units/mg (purity 12.5%) in January 1948, revised again⁵⁹⁾ to contain no less than 500 units/mg (purity 31.3%) in October 1948, and further amended⁶⁰⁾ to contain no less than 1,000 units/mg (purity 62.7%) in August of 1969. Eventually, however, the standards were completely withdrawn in June of 1982 on the occasion⁶¹⁾ of the amendment of the “Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan (MRAPJ).”

Benzylpenicillin was first included in the MRP on the

Table 2 Productivity of penicillin by surface-culture method

Month	Number of Manufacturers	Productivity (units/mL)		
		Maximum	Minimum	Average
March 1947	11	66	6	26
June	20	139	7	26
September	24	145	7	33
December	25	241	26	108
March 1948	26	240	77	154
June	31	281	91	173
September	26	315	98	202
December	22	408	105	232
March 1949	14	346	183	234
June	8	287	138	217
September	4	460	216	286
December	2	260	241	250
March 1950	1	284	284	284

Table 3 Productivity of penicillin by submerged-culture method

Month	Number of Manufacturers	Productivity (units/mL)		
		Maximum	Minimum	Average
March 1948	16	253	96	165
June	20	333	89	223
September	25	368	133	246
December	30	490	106	270
March 1949	33	515	167	328
June	34	589	226	411
September	34	534	281	405
December	32	745	338	520
March 1950	27	980	299	580
June	22	1,135	365	647

occasion of an amendment in October 1948, with the provision that the quality standard be set to contain no less than 1,435 units/mg (purity 90.0%). This was later revised to accept no less than 1,356 units/mg (purity 85.0%) in order to conform to the quality standards of the U.S. FDA, when the MRP was integrated⁶²⁾ into the “Minimum Requirements of Antibacterial Products (MRAP)” in March of 1952. Other series of “Minimum Requirements” for individual antibiotics, such as streptomycin, chloramphenicol and tetracyclines, were also adopted at that time. When the MRAP was modernized⁶⁰⁾ to the MRAPJ in August of 1969, the quality standard of benzylpenicillin was changed to contain no less than 1,350 units/mg (purity 84.6%). On the occasion⁶¹⁾ of the amendment of MRAPJ in June 1982, it was again elevated to contain no less than 1,430 units/mg (purity 89.7%). Four years after the integration of the MRAPJ into the Japanese Pharmacopoeia (JP), it was established in the 15th JP⁶³⁾ that the potency of crystalline benzylpenicillin potassium be set at 1,430–1,630 units/mg (purity 89.7–97.8%) in March of 2006.

Regarding the penicillin preparations, the content of

the active ingredient per vial was changed from 30,000 units at the beginning, to 100,000 units in January 1948. Thereafter, from 1955–1965, preparations containing 3,000,000 units per vial [Fig. 2 (b)] were preferable. Furthermore, two preparations containing 200,000 units and 1,000,000 units per vial are currently available⁶⁴⁾, according to clinical convenience.

3. Export of the penicillin preparations produced in Japan

Although somewhat deviating from the theme of this investigation, the introduction of technology and knowledge from the USA, the export of domestically produced penicillin preparations abroad from Japan in the early days is worthy of detailed analysis.

Permission to export penicillin to Korea was given from the GHQ when the monthly production of the penicillin preparations conformed to the U.S. FDA requirements and reached 130 billion units in May 1949. Japan was recognized as the third country, following the USA and the UK, to achieve penicillin production in amounts sufficient to meet its own domestic demands.

Brigadier General Sams (promoted in April 1948) gave a ceremonial address⁶⁵⁾ at the celebration party of the third anniversary of the JPMA, held on the 15th of August 1949, encouraging the export of penicillin to the Philippines, Korea and Okinawa.

The PHW judged that a penicillin export production schedule was able to be created from the facts and figures that the domestic monthly production of penicillin reached 168.4 billion units in August 1949, and at 159.1 billion units passed the national certification (rate of conformity 94.5%). Of particular note was the fact that 81.2 billion units of procaine penicillin, newly listed on the MRP in July of 1949, conformed to the requirements. In addition, it was highly noteworthy⁶⁶⁾ that the newly built 40 ton-scale tanks were already in operation yielding 300 billion units of penicillin monthly.

Thereafter, following to the outbreak of the Korean War in June of 1950, 200,000 vials of crystalline benzyl penicillin containing 200,000 units per vial, 82,000 vials of procaine penicillin in oil containing 300,000 units per vial, 10,000 vials of procaine penicillin in oil containing 3,000,000 units per vial, and other products were exported to Korea by special procurements.

Export to Korea discontinued after 1956, and instead, during the period of 1953 to 1960, penicillin preparations were exported⁶⁷⁾ to Taiwan, China, Thailand, Indonesia, and Okinawa (under reign of the USA until May 1972).

III. Discussion and Conclusion

Owing to the strong support of Colonel Crawford Sams, the chief of the PHW, under the occupation policy of the GHQ, industrial production of penicillin was achieved as the first peacetime industries in war-torn Japan. The GHQ kept an occupation policy⁶⁸⁾ to govern the post-surrender of Japan indirectly and to permit the Japanese

Government to exercise the normal powers of the government in matters of domestic administration. Therefore, it was prohibited to issue statements such as “according to GHQ’s instructions” on any occasion whatsoever. This policy was maintained throughout the occupation at the PHW and, in the case of the domestic production of penicillin, a blueprint was drawn that the MWJ create a master plan and that the JPRA carry out that plan via guidance to industries in order to produce penicillin efficiently. The self-confidence gained from the achievement of penicillin production in amounts sufficient to fill domestic demands, not by the instructions of a ruler, GHQ, but by cooperative government-academia-industry efforts, became the driving force for the subsequent development of antibiotic research thereafter in Japan.

As revealed in this report, acquiring the technology and knowledge from an experienced leader, Dr. Jackson W. Foster, placing at the center an acknowledged authority in medicine, Dr. Takeo Tamiya, being supported by a chief executive administrator in public health, Dr. Minoru Katsumata, and being directed by a young and energetic scientist, Dr. Hamao Umezawa, domestic production of penicillin was successfully achieved in amounts required to meet national demands sufficiently within three years in a devastated post-war-torn Japan.

To the researchers and technical staff who attained domestic production of penicillin based on the conviction of Dr. Foster’s watchwords “organization-cooperation-action,” Colonel Crawford Sams of the PHW issued the second subject “domestic production of streptomycin.” This second subject was also dealt with under the direction of Dr. Hamao Umezawa and its progress will be analyzed in our succeeding report.

Acknowledgement

The authors are grateful to Professor Satoru Sugita of the Oita University Faculty of Medicine School of Nursing for his permission to referring the publication “Disease, Medicine and Society in Modern Japan—Reproduction of the GHQ Public Health and Welfare Weekly Bulletin” in this report.

References

- 1) Sams CF. American public health administration meets the problems of the orient in Japan. *Am J Public Health*. 1952 ; 42 (5) : 557-65
- 2) Sams CF. Japan ; Chapter 13 Pharmacy and pharmaceutical industry. In : “Medic” The mission of an American military doctor in occupied Japan and war-torn Korea. Armonk, New York, M. E. Sharpe, 1998. p. 124-33
- 3) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T. Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan : Part 1-Development of antibiotic products. *Jpn J History Pharm*. 2015 ; 50 (2) : 119-30
- 4) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T. Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan : Part 2-Achievements of domestic production

- of penicillin and streptomycin. *Jpn J History Pharm.* 2015 ; 50 (2) : 131-42
- 5) Official Gazettes. National Diet Library Digital Collections. (in Japanese). [http : //dndl.gpo.jp/?__lang=en#kanpo](http://dndl.gpo.jp/?__lang=en#kanpo) (accessed 17 Sep 2015)
 - 6) Sugita S. Disease, medicine and society in modern Japan. Reproduced documents of the "GHQ Public Health and Welfare Weekly Bulletin". [http : //www.rekishow.org/GHQ-PHW/material.html](http://www.rekishow.org/GHQ-PHW/material.html) (accessed 17 Sep 2015)
 - 7) Minimum Requirements for Penicillin. *Penicillin.* 1947 ; 1 (3) : 181-82 (in Japanese)
 - 8) Yagisawa Y. Early history of antibiotics in Japan. In : Parascandola J Ed. *The early history of antibiotics : a symposium.* Madison, Wisconsin : American Institute of History of Pharmacy, 1980. p. 69-92
 - 9) The period of rapid progress; being pioneering in new drug developments [since the end of the war through to the present day]. In : *Fifty Years History.* Banyu Pharmaceutical Co., 1964. p. 61-7 (in Japanese)
 - 10) Raper KB, Thom C. Penicillin. In : *A Manual of Penicillia.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1949. p. 89-104
 - 11) Ref. 6), for the period 23 to 29 December, 1945
 - 12) Ref. 6), for the period 20 to 26 January 1946
 - 13) Pharmaceutical Law. Law No. 145, August 10, 1960. Digital archives. National archives of Japan. (in Japanese). [http : //www.digital.archives.go.jp/DAS/meta/Detail_F000000000000111283](http://www.digital.archives.go.jp/DAS/meta/Detail_F000000000000111283) (accessed 17 Sep 2015)
 - 14) Ref. 6), for the period 7 to 13 April 1946
 - 15) Ref. 6), for the period 28 April to 4 May 1946
 - 16) Iwatare K. Footsteps of penicillin ; situation at the time of development. *Jpn J Chemother* 1997 ; 45 (5) : 323-25 (in Japanese)
 - 17) Introduction on penicillin into Japan (a record of a round-table talk). In : *Footsteps of Penicillin 1946-1961.* Japan Penicillin Manufacturers Association, 1961. p. 7-13 (in Japanese)
 - 18) Ref. 6), for the period 9 to 15 June 1946
 - 19) Iwatare T. Before and after the establishment of Japan Penicillin Manufacturers Association. In : *Footsteps of Penicillin 1946-1961.* Japan Penicillin Manufacturers Association, 1961. p. 1-4 (in Japanese)
 - 20) Ref. 6), for the period 23 to 29 June 1946
 - 21) Ref. 6), for the period 7 to 13 July 1946
 - 22) Yagisawa Y. Before and after the establishment of Japan Penicillin Manufacturers Association. In : *Footsteps of Penicillin 1946-1961.* Japan Penicillin Manufacturers Association, 1961. p. 18-21 (in Japanese)
 - 23) Ref. 6), for the period 29 September to 5 October 1946
 - 24) Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs. MHLW Ministerial Ordinance No.179, December 24, 2004 (in Japanese). [http : //law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000179.html](http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H16/H16F19001000179.html) (accessed 17 Sep 2015)
 - 25) Daily record of Japan Penicillin Research Association II ; November 1, 1946. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 123 (in Japanese)
 - 26) Waksman SA, Foster JW. Associative and antagonistic effects of microorganisms : II. Antagonistic effects of microorganisms grown on artificial substrates. *Soil Sci.* 1937 ; 43 (1) : 69-76
 - 27) Foster JW, Woodruff HB, McDaniel LE. Microbiological aspects of penicillin : III. Production of penicillin in surface cultures of *Penicillium notatum.* *J Bacteriol.* 1943 ; 46 (5) : 421-33
 - 28) Foster JW, Woodruff HB, McDaniel LE. Microbiological aspects of penicillin : IV. Production of penicillin in submerged cultures of *Penicillium notatum.* *J Bacteriol.* 1946 ; 51 (4) : 465-78
 - 29) Daily record of Japan Penicillin Research Association II ; November 13-15, 1946 ; Lectures of Dr. Foster. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 123-24 (in Japanese)
 - 30) Foster JW. Three days' symposium on penicillin production. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (1) : Separate Issue
 - 31) Foster JW. The lectures on penicillin production ; the 1st day-the 3rd day. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (5) : 303-9, 1 (6) : 395-401 and 1948 ; 1 (7) : 478-83 (in Japanese)
 - 32) Daily record of Japan Penicillin Research Association II ; November 16, 1946. The fourth meeting of the Expert Committee. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 124 (in Japanese)
 - 33) Daily record of Japan Penicillin Research Association II ; November 19, 1946. A conference at the division of culture of the central research laboratory. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 126 (in Japanese)
 - 34) Yabuta T, Hosoya S, Tamiya H, Sakaguchi K, Asai T. First and second reports of division of culture. Preliminary report of the central research laboratory, No. 1. The Japan Penicillin Research Association, 1947. (in Japanese)
 - 35) Asai T, Yamada K, Takahashi K, Aida K, Takeda K. Penicillin production in submerged culture. I. Laboratory scale. Daily record of Japan Penicillin Research Association II ; December 20, 1946. The 3rd Scientific Meeting, JPRA. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 128 (in Japanese)
 - 36) Daily record of Japan Penicillin Research Association III ; January 25 to 31, 1947. A training course on penicillin assay. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (3) : 190 (in Japanese)
 - 37) Documents : Rules for Penicillin Certification of the U.S. FDA (I) and (II). *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 112-4 and 1 (3) : 175-8 (in Japanese)
 - 38) Daily record of Japan Penicillin Research Association II ; January 7, 1947. The 4th meeting of the assay division of the expert committee. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (2) : 128 (in Japanese)
 - 39) Daily record of Japan Penicillin Research Association III ; January 22, 1947. The 6th meeting of the assay division of the expert committee. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (3) : 189 (in Japanese)
 - 40) Minimum Requirements of Penicillin. The Bureau of Preventive Medicine, Ministry of Health and Welfare, May 1, 1947. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (3) : 181-2 (in Japanese)
 - 41) Daily record of Japan Penicillin Research Association IV ; March 15, 1947. The 6th Research Meeting : Special Lecture by Dr. Foster. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (4) : 254-5 (in Japanese)
 - 42) Yanagita T. Rapid assay of penicillin by dilution method. Daily record of Japan Penicillin Research Association III ; January 24, 1947. The 4th Research Meeting. No. 3. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (3) : 189 (in Japanese)
 - 43) Torii T, Kawakami Y, Kojima S. Determination of penicillin by overlay method. Daily record of Japan Penicillin Research Association III ; January 24, 1947. The 4th Research Meeting. No. 4. *J Penicillin.* 1947 ; 1 (3) : 189 (in Japanese)
 - 44) Ref. 6), for the period 20 to 25 January 1947
 - 45) Ref. 6), for the period 2 to 8 and 9 to 15 February 1947
 - 46) Ref. 6), for the period 9 to 15 March 1947
 - 47) Sams CF. Japan ; Chapter 6 The reorganization of health and welfare. In : "Medic" The mission of an American military doctor in occupied Japan and war-torn Korea. Armonk, New York, M.E. Sharpe, 1998. p. 55-62
 - 48) Odaka T. Establishment of the National Institute of Preventive Medicine and Hygiene. In : *The Research Institute for Infectious Diseases—The way to explore modern medicine.* Scientific Society Press, 1992. p. 417-68 (in Japanese)
 - 49) Regulations governing the Official Organization of National

- Institute of Preventive Medicine and Hygiene. Cabinet Order No. 58. Official Gazettes English Edition No. 339, on 21st May of 1947. National Diet Library Digital Collections. <http://dl.ndl.go.jp/infondljp/pid/2893282/2> (accessed 3 July 2015)
- 50) Results of the national assay. Penicillin. Annual Report of 1947. The National Institute of Health Japan. 1948. p. 59-61 (in Japanese)
 - 51) Umezawa H, Suzuki Y, Takeuchi T. Document : Regarding the penicillin assay ; Report of the Central Assay Division. J Penicillin. 1947 ; 1 (4) : 248 (in Japanese)
 - 52) Umezawa H, Tazaki T, Suzuki Y, Takeuchi T, Kosaka H, Irie S, et al. Development of penicillin production during the period of May 1947 and January 1948 viewed from the assay results. J Penicillin. 1948 ; 1 (8) : 546-7 (in Japanese)
 - 53) Kiya I, Suzuki D, Yoshii J. Development of Japanese penicillin production. A summary of batch data presented to Welfare Ministry. J Penicillin. 1950 ; 2 (Suppl B) : 125-9 (in Japanese)
 - 54) Kiya I, Yoshii J. Document. Development of Japanese penicillin production, II. A summary of batch data presented to Welfare Ministry. J Antibiot. 1951 ; 4 (4) : 271-4 (in Japanese)
 - 55) Transition of affiliated member companies. In : Footsteps of Penicillin 1946-1961. Japan Penicillin Manufacturers Association, 1961. p. 168-70 (in Japanese)
 - 56) Actual situation of factories of the member companies. Japan Penicillin Manufacturers' Association, 1948 (in Japanese)
 - 57) Actual situation of factories of the member companies. Japan Penicillin Manufacturers' Association, 1950 (in Japanese)
 - 58) Amendment of the Minimum Requirement of Penicillin. Ministry of Welfare Notification No. 3, 16th January of 1948. Official Gazettes No. 6298. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2962827/3> (accessed 8 June 2015) [omitted provisions ; J Penicillin. 1948 ; 1 (8) : 544-5 (in Japanese)]
 - 59) Amendment of the Minimum Requirement of Penicillin. Ministry of Welfare Notification No. 91, 13th October of 1948. Official Gazettes No. 6525. <http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2963061/1> (accessed 8 June 2015) [omitted provisions ; J Penicillin. 1948 ; 2 (2) : 141-3 (in Japanese)]
 - 60) Enactment of the Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan. Ministry of Health and Welfare Notification No. 275, 11 Aug 1969 (in Japanese)
 - 61) Amendment of the Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan. Ministry of Health and Welfare Notification No. 117, 30 June 1982 (in Japanese)
 - 62) Enactment of the Minimum Requirements of Antibacterial Products. Ministry of Health and Welfare Notification No. 49, 8 March 1952 (in Japanese)
 - 63) Benzylpenicillin potassium. The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 285, 31 March 2006. p. 349-50. <http://www.pmda.go.jp/files/000152550.pdf> (accessed 3 July 2015)
 - 64) Interview Form. Penicillin G potassium 200,000 units for injection & 1,000,000 units for injection. Meiji Seika Pharma Co., Ltd. 2013 (in Japanese)
 - 65) Introduction of the penicillin technology into Japan. In : Footsteps of Penicillin 1946-1961. Japan Penicillin Manufacturers Association, 1961. p. 55-7 (in Japanese)
 - 66) Ref. 6), for the period 1 to 15 October 1949
 - 67) Trading. In : Footsteps of Penicillin 1946-1961. Japan Penicillin Manufacturers Association, 1961. p. 129-48 (in Japanese)
 - 68) U.S. Initial post-surrender policy for Japan. Part II—Allied authority. 2. Relationship to Japanese government. United States initial post-defeat policy relating to Japan (SWNCC150/4) 6 September 1945. U.S. State Department Records Decimal File 1945-1949(PW) "740.00119P.W./9-645" <SDD-3, Roll No.3>, United States National Archives and Records Administration (RG59). Repository : National Diet Library, Japan. <http://www.ndl.go.jp/constitution/e/shiryo/01/022shoshi.html> (accessed 6 June 2015)

Summary

In order to investigate the roles of quality requirements for antibiotic products in Japan, from historical and hygienic aspects, we examined and analyzed how technology and knowledge in the production and quality control of penicillin were introduced from the United States of America, applied, and further developed.

Owing to the strong support of Colonel Crawford Sams, the chief of the Public Health and Welfare Section of the Supreme Commander for Allied Power/General Headquarters, via the Ministry of Welfare in Japan, the technology and knowledge were acquired from an experienced leader, Dr. Jackson W. Foster, and as a result, domestic production of penicillin was successfully achieved in amounts required to meet national demands sufficiently within three years in a devastated post-war-torn Japan.

Based on the consensus that penicillin should be dealt with as "biological products" similar to vaccines and antisera, the quality standards for penicillin were enacted as the "Minimum Requirements for Penicillin (MRP)" on the 1st of May 1947. Due to the development of penicillin production technology, the quality standards of penicillin provided by the MRP were revised often to higher levels ; content of the active element from no less than 60 units/mg (purity 3.8%) to no less than 1,430 units/mg (purity 89.7%). Regarding the penicillin preparations, the content of the active ingredient per vial was changed from 30,000 units at the beginning, to 100,000 units in January 1948, to 3,000,000 units in December 1950, and two preparations containing 200,000 units and 1,000,000 units per vial are currently available, according to clinical convenience.

薬事法改正の経緯からみた PMS 関連事項の変遷

高橋 春 男^{*1}

The Change of Reference to Post-Marketing Surveillance Based on the Sequence of Revising the Pharmaceutical Affairs Law

Haruo Takahashi^{*1}

(Received October 2, 2015)

はじめに

現行薬事法は1960(昭和35)年10月に公布され、1961(昭和36)年2月に施行された。その後、幾度かの改正を経て、2013(平成25)年11月に薬事法から「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に改称され、2014(平成26)年11月に施行されるまで、薬事法は50年余にわたって施行されてきた。

そこで、この間の現行薬事法及び関連する薬事法施行規則等の厚生(労働)省令(省令)等の改正の経緯からみたPMS(Post-Marketing Surveillance)関連事項の変遷について振り返ることにした。PMS関連事項に関しては、副作用・感染症報告制度、再評価制度や再審査制度というPMS制度だけでなく、添付文書、適正使用(安全性)情報の伝達・提供やこれらの活動を適正かつ円滑に実施し、得られた資料や情報の信頼性を確保するための基準等に関しても対象とした。なお、本稿では、医療用医薬品に関するPMS関連事項の変遷を中心にしているので、一般用医薬品に関する薬事法の改正やPMS関連事項の変遷等は割愛した。

I 薬事法改正の経緯からみた PMS 関連事項の経緯

1. 現行薬事法が制定されるまでの経緯

第二次大戦下の1943(昭和18)年に、薬品営業並薬品取締規則(薬律)、薬剤師法、売薬法などが一本化され、

薬事法が制定された(旧々薬事法)。これにより、今日の医療用医薬品を意味する薬品と一般用医薬品を意味する売薬が医薬品として一本化されたほか、医薬品の製造の許可制などが規定された¹⁾。

1948(昭和23)年7月に占領軍総司令部GHQの指導もあって新たな薬事法(旧薬事法)が公布され、直ちに施行された。旧薬事法の目的は「薬事の規整とその適正化」であり、これは不良医薬品の取締りに重点を置いたもので、その他に日本薬局方外医薬品の許可制やワクチン等の国家検定制度も規定された¹⁾。

2. 1960(昭和35)年の現行薬事法の制定

旧薬事法から薬剤師に関する身分法と業務の実体法を薬剤師法として分離して、現行薬事法²⁾が1960(昭和35)年8月に公布され、1961(昭和36)年2月より施行された。その第1条に薬事法の目的を「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の規制と適正をはかること」と規定し、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具(医薬品等)については、第2条第1項～第2条第4項に定義された。「人又は動物の診断、治療や予防等に使用するもの」を医薬品又は医療用具と定義し、「人体に対する作用が緩和なもの」を医薬部外品として定義して、医薬品から独立させた。また、医薬品等の製造業の許可は第12条に、日本薬局方外医薬品等の承認にあたっては承認審査を必要としたことから、日本薬局方外医薬品等の製造承認は第14条に規定さ

^{*1} 一般財団法人日本医薬情報センター *Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC)*. 2-chome, Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo 150-0002.

れた。また、第52条として、「用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意」等の添付文書（現在は添付文書と表記）等に記載すべき事項を規定することにした。このように、現行薬事法の制定時には、PMSに関連する事項は薬事法に規定されていなかった。

3. 行政指導によるPMS制度の開始

1960年代に入るとサリドマイドによる催奇形性が世界中で問題となり、欧米諸国を中心に市販後の医薬品副作用報告制度が導入されていった。更に、わが国においては、1965（昭和40）年にアンブル入り風邪薬のアナフィラキシーショック死が話題となった。このような医薬品の市販後の重大な副作用の発生を契機として、1967（昭和42）年3月に厚生省は大学病院等の基幹病院をモニター病院に指定して、医薬品副作用モニター制度を発足させた。また、製薬企業に対しては、同年9月に「医薬品の製造承認等に関する基本方針（基本方針）」³⁾が通知された。これにより医薬品の承認申請添付資料を医薬品の区分に応じ明確にし、医療用医薬品と一般用医薬品を区分して審査することにした。また、同年10月以降に承認された新薬に対して製薬企業に承認後2年間の副作用報告を義務づけた。製薬企業では新薬について副作用発生頻度調査（後の再審査制度の中核となる使用成績調査の前身）を実施し、その結果を年1回、厚生省に報告させることとした。更に1968（昭和43）年には世界保健機関（WHO）国際モニタリング制度が発足し、わが国も1972（昭和47）年4月に参加した。1967（昭和42）年当時は製法特許であり、新規化合物の物質特許が認められていなかった。そこで、新薬の副作用発生頻度調査を義務づけることにより、先発企業に本調査期間中の独占販売権を認め、当時、この期間は「いわゆる先発権」とも呼ばれていた。なお、1975（昭和50）年にはわが国にも物質特許制度が導入され、新規化合物の権利保護が確立された。1971（昭和46）年6月には新薬の副作用報告義務期間が3年間に延長されるとともに、同年11月には副作用報告義務が全ての医薬品に拡大され、未知及び既知・重篤副作用等を報告する副作用報告基準が示された⁴⁾。

一方、1960年代には、肝臓薬やビタミン剤の有効性についても疑問が呈されるようになってきた。先に述べた基本方針通知に基づき、1967年（昭和42）10月以降に申請する新薬の承認申請資料には、原則、二重盲検試験による有効性データの提出を必要とした。次いで1971年（昭和46）7月に厚生大臣の私的諮問委員会である薬効問題懇談

会から、その時点の医学薬学の水準に基づく既承認医薬品の有効性及び安全性の見直し、すなわち、医薬品再評価の必要性及びその体制や方法について具体的に答申された⁵⁾。この答申書を受けて、基本方針通知適用前の1967年（昭和42）9月までに二重盲検試験を実施することなく承認されていた全ての医療用医薬品を対象にした再評価が、1971年（昭和46）12月より、薬効群毎に順次、開始された。なお、わが国での再評価の実施に当たっては、1966（昭和41）年より開始されていたアメリカでの再評価の方法も参考にされた⁴⁾。

4. 1979（昭和54）年の薬事法の改正とPMSの関連

わが国では、1950年代後半から1970（昭和45）年にかけてキノホルムによるSMON（亜急性脊髄視神経末梢神経症）の患者が11,000名に及んでいた。このスモン患者の救済を契機に、1979（昭和54）年10月に医薬品副作用被害救済基金法が制定され⁶⁾、同時に医薬品副作用被害救済基金が設立され、1980（昭和55）年5月から医薬品による副作用被害に対して救済給付が開始された。それと同時に有効性、安全性の確保を図るために薬事法が改正された。

1979（昭和54）年10月公布の薬事法改正⁷⁾においては、第1条の目的が「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の規制とこれらの品質、有効性及び安全性を確保すること」に改正され、薬事法の目的は単なる取締り警察法規から福祉内容を併せ持つ衛生法規であることが明確になった。この改正において、従来、行政指導で実施されていた副作用報告、再評価、並びに新薬の副作用発生頻度調査が医薬品再審査の名称のもとに、薬事法において規制されることになった。即ち、再審査は第14条の2、再評価は第14条の3、未知又は重篤な副作用症例報告や研究報告の30日報告は薬事法第69条（立入検査等）及び施行規則第62条の2（副作用報告等）⁸⁾として規定された。これにより日本におけるPMSの3制度（再審査、再評価、副作用報告）が法制化され、1980（昭和55）年4月より施行された。また、承認時までには得られた新薬の有効性及び安全性を市販後に再確認する再審査に関しては、市販後に日常診療下における新薬の有効性及び安全性を調査する使用成績調査等を実施する期間として、新有効成分医薬品、新医療用配合剤、新投与経路医薬品は承認後6年間とするなど、新薬の承認区分に応じた再審査期間が設けられた⁴⁾。なお、薬事法施行規則第21条の4第3項⁸⁾により、再審査期間中は年1回、使用成績調査や副作用報告等の結果を報告（年

次報告) することとされた。

また、医薬品等の製造業者が医師、薬剤師等の医薬関係者に対して行う、医薬品等の有効性、安全性や適正な使用のために必要な情報（適正使用情報）の提供に関する努力義務及び医薬品等の製造業者が行う医薬品等の適正使用情報収集への協力に関する医薬関係者の努力義務が、それぞれ薬事法第77条の2（情報の提供等）第1項及び第2項として規定された。なお、日本薬局方記載医薬品についても有効性や安全性を点検するために、第14条による製造承認を必要とする規定が設けられた。また、1976（昭和51）年以降、行政指導により実施されていた「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」が、「医薬品の製造管理及び品質管理規則」（GMP）として1980（昭和55）年8月に省令化⁹⁾され、医薬品製造業者の遵守事項となった。これらの規制は同年9月より施行された。

5. 血液製剤による感染症等やソリブジン事件と市販後調査の適正な実施の確保

1980年代には、非加熱血液製剤によるヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、輸血によるB型肝炎やフィブリノゲン製剤によるC型肝炎と、血液製剤によるウイルス感染が社会問題化した。その後、1986（昭和61）年にウシのウシ海綿状脳症（BSE）がイギリスで初めて確認され、1996（平成8）年には従来とタイプの異なる変異型クロイツフェルトヤコブ病（vCJD）がヒトで認められ、BSE感染牛との関連が高いといわれた。2001（平成13）年には、わが国でもBSE感染牛が確認されたことから、医薬品等へのウシ由来物原料の使用が制限された。同じ頃、ヒト乾燥硬膜移植によるCJDも発生し、使用中止と回収措置が執られた。

また、1993（平成5）年にはソリブジンとフルオロウラシル系抗癌剤との併用による死亡例を含む重篤な血液障害（ソリブジン事件）が発生し、薬物相互作用による副作用が注目されるようになった⁴⁾。特にソリブジン事件は、使用時の相互作用に関する注意にとどまらず、医薬品の許認可や添付文書の記載要領のあり方についても問題が提起された。ソリブジン事件や非加熱血液製剤によるHIV感染問題は国際的にも多大な影響を及ぼし、医薬品の品質、有効性や安全性等の規制の国際的整合性を目指す日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）¹⁰⁾の動向にも影響を与えた。1994（平成6）年には医薬品安全性確保対策検討会が発足し、「治験」、「審査」及び「市販後対策」と薬事行政全般にわたりそのあり方が議論され、その検討結果¹¹⁾が1996（平

成8）年の薬事法の改正に反映された。

1985（昭和60）年から再審査申請資料が厚生省へ提出され、使用成績調査票の内容点検の結果、調査票の重複や記載漏れ等の不備が指摘され、再審査申請資料の見直しが行われた⁴⁾。また、総務庁は厚生省に対する行政監察を行い、再評価結果に基づく措置の励行とともに、製薬企業が行っている副作用情報の収集の不備や使用上の注意改訂時の適正使用情報の医療機関への情報伝達の不徹底等を指摘した。厚生省は、総務庁の行政監察結果を受けた医薬品の安全対策等に関する改善方策を1986（昭和61）年8月に通知¹²⁾した。

更にGMP、1983（昭和58）年実施の「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）、1990（平成2）年実施の「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に続き、安全性情報の収集・伝達、使用成績調査や特別調査等の市販後調査を適正に実施し、得られた調査資料の信頼性を確保し、医薬品の適正使用に資することを目的にした「医薬品の市販後調査の実施に関する基準」、即ち、GPMSPが通知された。このGPMSPは行政指導により1993（平成5）年4月から再審査対象医薬品に対して適用され、更に1994（平成6）年4月からは全医療用医薬品を対象に実施された⁴⁾。

6. 1993（平成5）年の薬事法の改正とPMSの関連

1993（平成5）年4月公布の薬事法改正¹³⁾においては、わが国でその用途に係る対象者が50,000人未満でかつ、承認された場合にその用途に関し特に優れた使用価値を有することになる医薬品や医療用具を希少疾病用医薬品や希少疾病用医療用具（希少疾病用医薬品等）に指定し、薬事法第1条の目的に「医療上特に必要性の高い医薬品又は医療用具の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ること」が追加された。更にこれに対応する措置を講じるために、第2条第6項に希少疾病用医薬品等の定義の追加、第14条の2に希少疾病用医薬品の再審査期間の上限10年間への延長、第77条の2に希少疾病用医薬品等の指定等の関連事項を規定し、同年10月より施行された。

医薬品製造業の許可要件としてGMP適合性が薬事法第13条の2に規定され、1994（平成6）年4月より施行された。また、ソリブジン事件の発生を契機に、1994（平成6）年3月には、薬事法施行規則第62条の2が一部改正¹⁴⁾され、未知・重篤副作用症例の報告期限を30日から15日に短縮し、同年4月より施行された。

7. 1996（平成8）年の薬事法の改正とPMSの関連

1996（平成8）年6月公布の薬事法改正¹⁵⁾においては、非加熱血液製剤によるHIV感染に関連して、副作用報告だけでなく感染症報告についても同様の措置を求めることとなり、省令による規制から法律による規制、すなわち、薬事法第77条の4の2（副作用等の報告）に格上げされ、1997（平成9）年4月より施行された。また、GLP¹⁶⁾、GCP¹⁷⁾及びGPMSP¹⁸⁾が行政指導から相次いで省令化された。なお、治験や市販後調査等の検討の結果から得られた推定の検証や治験では得られない適正使用情報の収集のために実施される市販後臨床試験は、GPMSPとGCPの両者の適用を受けることになった。今後、提出する再審査・再評価申請資料に盛り込まれる非臨床試験、臨床試験や市販後調査関連資料は、上記の省令に基づいて収集され、作成され、再審査・再評価申請後に試験や調査の適切な実施と得られた資料の信頼性を確保するために、適合性調査を受けることになった。再審査期間中の年次報告は安全性定期報告（薬事法施行規則第21条の4の2）¹⁹⁾とする改正がなされ、再審査期間の最初の2年間は半年毎、その後の再審査期間は1年毎に報告することになった。また、外国で使用されている当該医薬品と成分同一物に係る有効性や安全性の理由による製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄等の措置の実施に関しても、外国措置報告として報告が求められることになった（薬事法施行規則第64条の5の2）¹⁹⁾。これらの省令は薬事法改正の施行と同時に施行された。なお、ICHでの合意に関連して、GCP省令では文書で患者の同意を取得することなど、ICH-GCPとの整合性が図られ、当該成分に関する世界各国の安全性情報を集約した定期的安全性最新報告（PSUR）が作成されている場合には、1997（平成9）年10月より当該報告を安全性定期報告書に添付することになった⁴⁾。

また、2000（平成12）年12月には、新薬の適正使用の徹底と重篤な副作用・感染症の集中モニタリングを目的とした市販直後調査の導入に伴い、GPMSP省令の一部が改正²⁰⁾され、2001（平成13）年10月より施行された。

8. 2002（平成14）年の薬事法の改正とPMSの関連

2002（平成14）年7月公布の薬事法改正²¹⁾においては、血液製剤によるウイルス感染及びBSEやヒト乾燥硬膜によるCJD感染の経験を踏まえて、生物由来原料や材料からなる医薬品や医療機器が生物由来製品として薬事法第2条第9項に定義され、中でも血液製剤等のヒト由来の原料や材料を使用する製品は特定生物由来製品として薬事法第

2条第10項に定義され、更に安全対策を強化することとされた。また、生物由来製品の製造や品質管理、流通に関する記録の保存、表示・添付文書への記載、感染症に関する研究報告等を半年毎に報告する感染症定期報告等、生物由来製品に関する規制が第68条の2～第68条の10に規定された。生物由来製品に関する規制強化に関しては、医薬関係者が保健衛生上の危害の発生又は拡大の防止のために必要と認めた副作用・感染症報告の義務化（第77条の4の2第2項）とともに、他の薬事法改正に先駆けて2003（平成15）年7月より施行された。

また、これまでの医薬品等の製造承認制度から欧米の制度に合わせて製造販売承認制度（薬事法第14条）に改正され、医薬品等の製造販売業の許可が第12条に規定された。それに伴い、製造販売業の要件として、市場における製品の出荷責任に関する「医薬品等の品質管理の基準」（GQP）²²⁾が省令化された。また、GPMSP省令も「医薬品等の製造販売後安全管理の基準」（GVP）²³⁾と「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準」（GPSP）²⁴⁾に分けられ、省令化された。医薬品製造販売業の許可基準として第12条の2にGQP及びGVPとの適合性が規定され、医薬品製造販売業者にGQPとGVPを統括する薬剤師資格を有する総括製造販売責任者を設置することが第17条に規定された。医療用具は医学、医療、技術の進歩を踏まえて医療機器と改称されて第2条第4項に定義され、人体へのリスクの程度に応じて、更に高度管理医療機器、管理医療機器と一般医療機器に分類して第2条第5項～第2条第7項に定義された。医薬品〔処方せん医薬品（現在は処方箋医薬品と表記）、処方せん医薬品以外の医薬品〕、医薬部外品、化粧品や医療機器（高度管理、管理及び一般医療機器）に関するGVPは、製造販売業の許可区分に応じて関連条項が規定された。更に体外診断用医薬品を医薬品から独立させて、第2条第13項として定義された。副作用・感染症報告に関する薬事法施行規則が第64条の5の2から第253条に変更され、第1項に新有効成分医薬品の承認後2年間及び市販直後調査期間中の既知・重篤症例の15日報告等が追加された²⁵⁾。これらの規制は、2005（平成17）年4月より施行された。なお、ICHでの合意に関連して、これまでの書面報告に代わって、副作用・感染症報告に関しては2003（平成15）年10月より電子的報告による受付が開始された⁴⁾。

2002（平成14）年12月には独立行政法人医薬品医療機器総合機構法²⁶⁾が公布され、医薬品等による副作用被害救済業務の円滑化、医薬品等の承認審査や安全対策の充実

を目指して、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と財団法人医療機器センターの一部の業務が統合されて、2004（平成16）年4月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）が発足した。機構の発足に伴い、従来、製造販売業者が厚生労働省に行っていた医薬品等の副作用・感染症報告は機構に報告することになった（薬事法第77条の4の5第3項）。また、生物由来製品感染等被害救済制度の発足に伴って、生物由来製品による感染症に対する救済給付を機構が開始した。

2006（平成18）年6月の薬事法改正²⁷⁾においては、違法ドラッグ対策として、「指定薬物の規制に関する措置を講ずること」が薬事法の目的に追加された。指定薬物は第2条第14項として定義され、第76条の4により医療等の用途以外の用途以外に供するための製造、輸入、販売、授与等が禁止され、2007（平成19）年4月より施行された。

9. 薬害肝炎事件の反省と薬事法の見直し（PMS 関連規制）の検討

フィブリノゲン製剤によるC型肝炎の反省から、今後の医薬品安全対策の充実を目指して発足した「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方委員会（薬害肝炎検証・検討委員会）の最終提言」²⁸⁾が2010（平成22）年4月に出された。この中で医薬品行政組織の今後のあり方、医療機関における安全対策、製薬企業に求められる基本精神、薬害教育の実施等について提言され、添付文書の承認制や医薬品・医療機器行政の監視のための第三者組織の設置等が提案された。また、欧米の制度を参考にした「医薬品安全性監視」と「リスク最小化計画」を取り入れた「医薬品リスク管理」の導入も提案された。

薬害肝炎検証・検討委員会の最終提言を受けて、厚生科学審議会に医薬品等制度改正検討部会が設置され、医薬品・医療機器等の安全対策の強化について議論し、「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」²⁹⁾が2012（平成24）年1月に出された。その中で添付文書の承認制については、改訂のための承認審査に一定の時間を要することから臨機応変な対応ができないおそれがある、現場の医師が「使用上の注意」以外の使用方法で使用しない等の萎縮を招き、医薬品アクセスを狭めるおそれがあることなどから、製造販売業者に対して製造販売前及び改訂の際に添付文書の事前届出を義務づけることにした。また、添付文書は医薬品適正使用のための基本情報であるので、最新の知見に基づいて作成されることとした。一方、行政監視のための第三者

組織の設置については、厚生労働省が実現に向けて調整すべきとされた。また、薬事法の目的に保健衛生上の危害発生・拡大防止のための必要な規制の追加、薬害再発防止のために、医薬品・医療機器等の製造販売業者、医薬関係者、規制措置を講ずる国や地方公共団体の責務や国民の役割の明記、医療機器の特性を踏まえた制度の見直しや再生医療製品など先端技術を用いた製品への対応についても提言された。

10. 2013（平成25）年の医薬品医療機器等法への改正に伴うPMS規制との関連

医療機器の特性を踏まえた規制を構築したことから、従来の「薬事法」から「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（略称：医薬品医療機器等法）に改称され、2013（平成25）年11月に公布された³⁰⁾。医薬品等制度改正検討部会の取りまとめを踏まえて、法第1条の目的に「再生医療等製品の品質、有効性及び安全性の確保や研究開発の促進並びに医薬品等の使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うこと」が追加された。また、第1条の2～第1条の6に医薬品や医療機器等の使用に際しての国、都道府県等、医薬品等関連業者等及び医薬関係者の責務や国民の役割が明記され、再生医療等製品の定義が第2条第9項に追加された。医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の製造販売業及び製造業に関する規制が第23条の2～第23条の42に集約された。添付文書の記載事項（52条）は最新の知見を反映するように改正され、添付文書の届出に関する規定が第52条の2として新設され、企業報告と同様に医薬関係者からの副作用・感染症報告も機構に報告することになり、報告先が一本化された（第68条の10第2項、第68条の13第3項）。また、注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製剤のように医薬品と機械器具等が一体的に製造販売されるもの（コンビネーション製品）の機械器具等の不具合報告（医薬品医療機器等法施行規則第228条の20第3項）³¹⁾が副作用・感染症報告に追加された。これらの規制は、2014（平成26）年11月より施行された。

また、医薬品リスク管理計画の導入に伴い、2013（平成25）年3月にGVPとGPSPが一部改正され³²⁾、2014（平成26）年10月より施行された。ICHでの合意に伴って、安全性定期報告書の添付資料としてのPSURは定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）³³⁾に変更され、GVPやGPSPの一部改正と同時に適用された。その後、医薬品医療機器等法への改正により再生医療等製品の規制

が追加されたことに伴い、GVPに再生医療等製品の製造販売後安全管理に関する規定³¹⁾が追加され、医薬品医療機器等法の施行と同時に適用された。

更に2013(平成25)年12月には、第76条の4に指定薬物の医療等の用途以外の用途以外に供するための所持、購入、譲り受け等の禁止が追加³⁴⁾され、2014(平成26)年4月より施行された。

以上、1～10に掲げた主な薬事法の改正等とPMS関連事項の変遷について別表形式で掲げた。

Ⅱ 考 察

1960(昭和35)年の現行薬事法の制定から2014(平成26)年の医薬品医療機器等法の施行までの50数年にわたる主な薬事法改正の経緯を通じてみた、PMS関連事項の変遷の特徴について、下記の3区分に大別して考察した。

1. 法の目的の追加及び規制対象の拡大

1948(昭和23)制定の旧薬事法は、不良医薬品の取締りを中心とする衛生警察法規であった¹⁾が、1960(昭和35)年の現行薬事法制定²⁾においても特に変更はなかった。しかし、その後、サリドマイド事件やスモン事件等を契機とした、副作用報告等の医薬品の安全確保対策、医薬品再評価による医薬品の有効性及び安全性の見直し、GMPによる医薬品の製造及び品質の管理等に関連して、1979(昭和54)年の薬事法改正⁷⁾では、法の目的に「医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保」が追加され、衛生警察法規から福祉も加味された衛生法規に転換され、医薬品等の本来、持つべき役割が強調された。更に1993(平成5)年の薬事法改正¹³⁾では、「希少疾病用医薬品等の研究開発の促進による保健衛生の向上」が薬事法の目的に追加されるとともに、希少疾病用医薬品等の研究開発の促進のための環境基盤整備が薬事法により講じられた。更に1996(平成8)年の薬事改正¹⁵⁾では、ソリブジン事件や非加熱血液製剤のHIV感染に関連して、治験、承認審査や市販後対策の強化が図られた。更に2002(平成14)年の薬事法改正²¹⁾では、医薬品等の製造承認制度から製造販売承認制度への移行、医療機器に関する規制の整備、生物由来原料や材料とする生物由来製品の安全対策等の規制を中心とする改正がなされた。これには2004(平成16)年の機構の発足²⁶⁾に合わせた、健康被害救済、承認審査や市販後安全対策に関する業務の厚生労働省から機構への移行に伴う改正も含め行われた。更に2006(平成18)年の薬事法改

正²⁷⁾では、違法ドラッグ(危険ドラッグ)対策として、「指定薬物の規制に関する措置」が薬事法の目的に新たに追加された。また、2013(平成25)年には、法律名を薬事法から医薬品医療機器等法³⁰⁾に改称されるとともに、「医療上特にその必要性が高い再生医療等製品の研究開発のための必要な措置や医薬品等の安全対策措置に関する規制強化」が法の目的に追加された。1960(昭和35)年の現行薬事法制定時²⁾の第1条(目的)は「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具に関する事項を規制し、その適正をはかること」であったが、時代の要請に応じて、「医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保」、「希少疾病用医薬品等の研究開発の促進」、「医療機器や生物由来製品の安全対策等の規制」、「指定薬物の規制強化」、「再生医療等製品の研究開発や医薬品等の安全対策措置に関する規制強化」と、薬事法の目的が順次、拡大され、追加されていった。

また、法律の規制の対象に関しても、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具」から、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器(医療用具から改称)、生物由来製品、体外診断用医薬品(医薬品から独立)、指定薬物及び再生医療等製品」に拡大された。現行薬事法制定当時の医療用具の多くは手術器具や注射器具等であったが、技術の進歩に伴うコンピュータ断層撮影(CT)や核磁気共鳴イメージング(MRI)等の画像診断機器、治療のために除細動器やステント等の人体に植え込むものまで登場して多様化したことから、その区分の名称は医療用具から医療機器²¹⁾に改められた。医薬品医療機器等法の施行により、細胞・組織加工製品や遺伝子治療用製品等の再生医療等製品が規制対象に追加されたことは、医療や技術の進歩に伴い、今後も新たに規制対象となるものが登場してくると想定される。

なお、医薬品医療機器等法の改正に際し、医薬品等の適正使用と安全性確保をより深めるために、医薬品等の使用に関わる国、都道府県等、医薬品等関連事業者等及び医薬関係者の責務や国民の役割が、新たに第1条の2～第1条の6³⁰⁾として規定された。これにより医薬品等の使用を巡る関係者の責任や役割が明確になり、薬害事件等の医療訴訟の際においても関係当事者の責任がより明確化されるものと考えられる。

2. PMS制度やGPMSP等の行政指導から法制化への移行

副作用報告制度は、1967(昭和42)年より指定医療機関に副作用自発報告を求める医薬品副作用モニター制度

別表 主な薬事法、施行規則、省令、行政指導等の改正の経緯からみた PMS 関連事項の変遷

公示年月（施行年月）	改正内容
1960年10月 (1961年2月施行)	薬事法公布 第1条:目的—医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び医療用具の規制と適正化 第2条:定義—医薬品, 医薬部外品, 化粧品, 医療用具(医薬品等) 第12条:医薬品等の製造業の許可 第14条:日本薬局方外医薬品等の製造承認 第52条:添付文書等の記載事項—用法, 用量その他使用及び取扱上の必要な注意等
1967年3月	医薬品副作用モニター制度の発足
1967年10月	行政指導による副作用企業報告の開始:新薬に承認後2年間の副作用報告義務(新薬の副作用発現頻度調査:再審査の前身)
1971年6月	新薬の副作用報告義務期間を3年に延長
1971年11月	副作用報告を全ての医薬品に拡大及び副作用報告基準の制定
1971年12月	行政指導による再評価の開始
1979年10月 (1980年5月給付開始)	医薬品副作用被害救済基金法の公布と同時に医薬品副作用被害救済基金の設立
1979年10月 (1980年4月施行)	薬事法の一部改正の公布 第1条:目的の追加—医薬品等の品質, 有効性及び安全性の確保 第14条の2:再審査の法制化と再審査期間の設定 第14条の3:再評価の法制化
(1980年9月施行)	第14条:日本薬局方医薬品を製造承認の対象 第77条の2:情報の提供等 第77条の2第1項:医薬品等製造業者による医薬関係者への医薬品等の適正使用情報の提供努力義務 第77条の2第2項:医薬品等製造業者が行う医薬品等の適正使用情報の収集への医薬関係者の協力努力義務
1980年4月 (即日施行)	薬事法施行規則の一部改正の公布 第21条の4第3項:使用成績調査や副作用報告等の結果の年1回報告(年次報告) 第62条の2:副作用報告基準(30日報告)
1980年8月 (1980年9月施行)	GMPに関する厚生省令の公布
1993年4月	行政指導による再審査対象医薬品のGPMSPの開始
1993年4月 (1993年10月施行)	薬事法の一部改正の公布 第1条:目的の追加—医療上特に必要性の高い医薬品や医療用具(希少疾病用医薬品等)の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることによる保健衛生の向上 第2条:定義の追加—希少疾病用医薬品等 第14条の3:希少疾病用医薬品等の再審査期間の延長 第77条の2:希少疾病用医薬品等の指定等関連事項
(1994年4月施行)	第13条の2:医薬品製造業の許可要件としてGMP適合性
1994年3月 (1994年4月施行)	薬事法施行規則の一部改正の公布 第62条の2:副作用報告基準の一部変更(15日報告)
1996年6月 (1997年4月施行)	薬事法の一部改正の公布 第77条の4の2:副作用等の報告の追加—感染症報告
1997年3月 (1997年4月施行)	GLP, GCP, GPMSPに関する厚生省令の公布
1997年3月 (1997年4月施行)	薬事法施行規則の一部改正の公布 第21条の4の2:年次報告から安全性定期報告に変更 第64条の5の2:外国措置報告
1997年10月	安全性定期報告の添付資料としてPSURの追加
2000年12月 (2001年10月施行)	GPMSP省令の一部改正:市販直後調査の導入
2002年7月 (2003年7月施行)	薬事法の一部改正の公布 第2条:定義の追加—生物由来製品, 特定生物由来製品 第68条の2-10:生物由来製品の規制 第77条の4の2第2項:医薬関係者が保健衛生上の危害の発生又は拡大防止のために必要と認めた副作用・感染症報告の義務化

(2005年4月施行)	<p>第2条:定義の追加—医療用具から医療機器に変更し高度管理医療機器, 管理医療機器, 一般医療機器の3区分, 体外診断用医薬品を医薬品から独立</p> <p>第12条:医薬品等の製造販売業の許可</p> <p>第12条の2:医薬品等の製造販売業の許可基準としてGQP, GVP基準適合性</p> <p>第14条:医薬品等の製造承認から製造販売承認に変更</p> <p>第17条:総括製造販売責任者の設置</p>
2002年12月 (2004年4月設立, 生物由来製品感染等被害救済の給付開始)	<p>独立行政法人医薬品医療機器総合機構法の公布</p> <p>承認審査, 安全対策及び健康被害救済業務を担当</p> <p>生物由来製品感染等被害救済業務の追加</p> <p>薬事法第77条の4の5第3項:製造販売業者からの副作用・感染症報告の機構への報告</p>
2003年10月	副作用・感染症報告の電子的報告の受付開始
2004年9月 (2005年4月施行)	GQP, GVPに関する厚生労働省令の公布
2004年12月 (2005年4月施行)	GPSPに関する厚生労働省令の公布
2005年3月 (2005年4月施行)	<p>薬事法施行規則の一部改正の公布</p> <p>第253条第1項:副作用等報告の追加—新有効成分医薬品の承認後2年間及び市販直後調査期間中の既知・重篤症例の15日報告等</p>
2006年6月 (2007年4月施行)	<p>薬事法の一部改正の公布</p> <p>第1条:目的の追加—指定薬物の規制に関する措置</p> <p>第76条の4:指定薬物の医療等の用途以外のための製造, 輸入, 販売, 授与等の禁止</p>
2013年3月 (2014年10月施行)	<p>GVP, GPSP省令の一部改正の公布</p> <p>医薬品リスク管理計画の導入に伴うGVP, GPSP省令の一部改正</p>
2013年11月 (2014年11月施行)	<p>薬事法の一部改正の公布</p> <p>「薬事法」を「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律」(医薬品医療機器等法)に改称</p> <p>第1条:目的の追加—再生医療等製品の品質, 有効性及び安全性の確保や研究開発の促進並びに医薬品等の使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制</p> <p>第1条の2-6:国, 都道府県等, 医薬品等関連事業者等及び医薬関係者の責務, 国民の役割</p> <p>第2条:定義の追加—再生医療等製品</p> <p>第23条の2-19:医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売業及び製造業</p> <p>第23条の20-42:再生医療等製品の製造販売業及び製造業</p> <p>第52条:添付文書等記載事項に最新の知見を反映</p> <p>第52条の2:添付文書等記載事項の届出</p> <p>第68条の10, 13:医薬関係者からの副作用・感染症報告の機構への報告</p>
2013年12月 (2014年4月施行)	<p>薬事法の一部改正の公布</p> <p>第76条の4:指定薬物の医療等の用途以外のための所持, 購入, 譲り受け等の禁止</p>
2014年7月 (2014年11月施行)	<p>薬事法施行規則の一部改正の公布</p> <p>「薬事法施行規則」を「医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」(医薬品医療機器等法施行規則)に改称</p> <p>第228条の20第3項:医薬品と機械器具等が一体的に製造販売するもの(コンビネーション医薬品)の不具合報告</p> <p>GVP省令に再生医療等製品に関する規定の追加</p>
2014年10月	安全性定期報告の添付資料をPSURからPBRERに変更

と、行政指導により製薬企業に未知又は重篤な副作用症例報告を義務付ける二本立てで開始され⁴⁾、同時に基本方針通知³⁾に基づく新薬の副作用発生頻度調査も実施されてきた。一方、医薬品再評価は、1971(昭和46)年より、基本方針通知施行前の1967年(昭和42)9月までに承認された医療用医薬品を対象に開始された。1978(昭和53)年には再評価の指定が一段落し、再評価結果が次々と通知された⁴⁾。このように行政指導により実施されてきたPMS制度が定着してきたことを受けて、1979(昭和54)年の薬事法改正⁷⁾において、それぞれ再審査制度(薬事法第14条の2)、再評価制度(第14条の3)、副作用報告制度(薬事法施行規則第62条の2)として法制化された。その後も、PMS関連事項として感染症報告、市販直後調査、生物由来製品の感染症定期報告が追加され、更には医薬品医療機器等法の施行によりコンビネーション製品の機械器具等の不具合報告も追加された。

また、従来、行政指導であったGMPについても、1980(昭和55)年8月に省令化⁹⁾されて医薬品製造業者の法による遵守事項となり、その後、GMPは許可要件となった。同様にGLP、GCPやGPMSPも行政指導により開始され、1997(平成9)年に相次いで省令化^{16~18)}された。市販後調査の実施基準であるGPMSPに関しては、1988(昭和63)年にGPMSP案が厚生省より公表され、製薬業界等からの意見も踏まえてGPMSPについて検討が行われた。その後、同案については、1991(平成3)年には再審査対象医薬品を対象にしたGPMSPとして厚生省から通知され、1993(平成5)年より実施され、更に、1994(平成6)年からGPMSPの対象が全医療用医薬品に拡大された。その間、厚生省による再審査対象医薬品を有する企業に対するGPMSP対応状況に関する実態調査が行われ、各社の手順書や体制等が整備されていった。また、GPMSPの開始に当たっては、厚生省から市販後調査の手順を規定した市販後調査業務手順書モデルが公表され、製薬企業における普及定着が図られた⁴⁾。その後、1997(平成9)年にはGPMSP省令¹⁸⁾が公布され、法的に制度化された。更に、市販直後調査の導入に伴い、GPMSPが一部改正された。医薬品の製造承認制度から製造販売承認制度への変更に関する薬事法改正に伴い、GPMSPは製造販売後の安全管理基準であるGVP²³⁾と製造販売後調査・試験の実施基準であるGPSP²⁴⁾に分かれて実施された。これらの作業は業務手順書に基づいて適正かつ円滑に実施され、得られた情報や資料の信頼性を確認するために、製薬企業に対してGVPについては5年毎に都道府県の職員により、GPSP

については再審査又は再評価申請後に機構の職員による適合性調査(実地調査及び書面調査)が行われている⁴⁾。

このように、PMS制度やGPMSP等については、当初、行政指導により開始され、それらが周知徹底されてから、順次、法制化が進められた。更に新たな医薬品の安全性等に関する規制が追加され、製薬企業に対して必要に応じて適合性調査が実施され、PMS関連業務が法令を遵守して適正に実施されるようになった。

3. 諸制度や基準の国際的整合性

ICHの目的は、関係各国の新薬承認審査基準を統一し、非臨床試験や臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどの標準化により、各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、より良い医薬品をより早く患者のもとへ届けることにある。ICHは1990(平成2)年4月に日本、アメリカ、欧州の各医薬品規制当局と製薬業界団体の6団体により発足し、品質(Quality)、安全性(非臨床)(Safety)、有効性(臨床安全性を含む)(Efficacy)及び複合領域(Multidisciplinary)に関連するガイドラインを作成し、加盟3極における適用を目指した。すなわち、ICH活動の成果として、品質では品質及び安定性試験の方法やGMPに関する、安全性では毒性試験の方法やGLPに関する、有効性では臨床試験の方法、GCP、治験時及び市販後の副作用報告基準、安全性に関する定期報告やベネフィット・リスク評価報告に関する、また、複合領域では国際医薬用語集(MedDRA)、副作用電子報告や承認申請資料の電子文書に関するガイドライン等が作成された¹⁰⁾。以上、ICH活動に関連する薬事法、薬事法施行規則等の省令の改正に際しては、上記のICHガイドラインとの整合性が図られるようになった。

また、医薬品の承認制度は、以前よりアメリカや欧州では販売承認であったが、わが国では製造承認であった。2002(平成14)年の薬事法改正²¹⁾において、製造承認から製造販売承認に変更されて、欧米と足並みを揃えた。これにより医薬品の外部製造委託が可能となり、国内に製造拠点を持たなくとも医薬品の販売が可能になることから、外資系企業の参入が容易になり、国内企業においても医薬品等を他社へ製造委託するなど、企業の存在形態の自由度が拡大された。一方、医薬品の製造業者に対する製造及び品質管理に関する規制であるGMPとは別に、製造販売業者の市場に対する出荷責任を明確にするためにGQP²²⁾が制定され、市販後安全対策の充実のためにGPMSPからGVP²³⁾が分離され、GQPとGVPが医薬品等の製造販売

業者の許可要件とされた。

また、添付文書については、アメリカや欧州では承認申請時及び市販後の改訂段階のいずれにおいても承認制であるが、日本では添付文書の提出後に規制当局が添付文書の記載内容を確認してはいるものの、添付文書の提出自体は行政指導により求められていた。医薬品医療機器等法の施行³⁰⁾との一体性から、製造販売業者に対して製造販売前の添付文書案及び市販後の使用及び取扱い上の注意等の重要な改訂時に、法第52条の2に基づく添付文書の事前届出が義務づけられ、記載内容及び変更内容を確認できることにした。発売後1か月余で死亡例を含む重篤な血液障害が発生して、使用上の注意を改訂して、緊急安全性情報を配布後に販売を中止したソリブジン事件のように、緊急に安全対策措置を執る必要がある場合もある⁴⁾。以上、わが国の添付文書改訂は欧米に比べて迅速に対応されていることから²⁹⁾、今回の法に基づく添付文書の事前届出制は妥当な対応と考えられる。

今や、新薬の世界同時開発・承認・販売の時代となり、薬事に関連する諸制度については、これから、益々国際的整合性を求められるものと思われる。

ま と め

1960（昭和35）年の制定時の薬事法の目的は「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の規制と適正をはかる」であり、不良医薬品の取締りを中心とする衛生警察法規であった。その後、1979（昭和54）年の薬事法の改正では、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の品質、有効性及び安全性の確保」と目的が変更され、医薬品等の本来の目的に沿った福祉法規を併せ持つ衛生法規となった。その後も「希少疾病用医薬品等の研究開発の促進」や「指定薬物の規制」が目的に追加され、2013（平成25）年の薬事法から医薬品医療機器等法への改称時には、「再生医療等製品の研究開発の促進や医薬品等の安全対策措置に関する規制強化」が目的に追加された。それと同時に規制対象となるものの範囲も、薬事法の改正に伴い拡大された。これらの薬事法等の改正に併せて改定されたPMS制度（副作用報告、再評価及び再審査）やGPMSP等の基準については、当初、行政指導により開始され、それらが定着してから法制化され、その後も、感染症報告、市販直後調査の導入等の安全対策を中心とした取組みが追加されていった。また、ICHでの合意に基づく品質、有効性及び安全性等に関する試験方法や基準等に関するガイドラインの他にも、医薬品の製造販売制度、製造販売前及び市販後の重要な改訂時の

添付文書の事前届出について、欧米の規制と整合性が図られた。

利益相反 本研究に関し開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 薬事医療法制研究会編. やさしい医薬品医療機等法—医薬品・医薬部外品・化粧品編一. じほう. 2015. p. 3-4
- 2) 1960年8月10日法律第145号. 薬事法
- 3) 1967年9月13日薬発645号. 医薬品の製造承認等に関する基本方針について
- 4) 高橋春男. 医薬品の適正使用と安全対策—PMSの歴史. じほう. 2011. p. 17-20, 30-6, 39-47, 63-74, 77-80, 90-4
- 5) 1971年7月7日. 薬効問題懇談会答申
- 6) 1979年10月1日法律第55号. 医薬品副作用被害救済基金法
- 7) 1979年10月1日法律第56号. 薬事法の一部を改正する法律
- 8) 1980年4月1日厚生省令第11号. 薬事法施行規則の一部を改正する省令
- 9) 1980年8月16日厚生省令第31号. 医薬品の製造管理及び品質管理規則
- 10) ICH 日米EU 医薬品規制調和国際会議. 独立行政法人医薬品医療器総合機構ホームページ (2015年9月7日現在). <http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>
- 11) 1996年11月29日. 医薬品安全性確保対策検討会最終報告書
- 12) 1986年8月1日薬発第646号. 医薬品の安全対策に関する行政監察結果に基づく勧告に対する改善の方策について
- 13) 1993年4月28日法律第27号. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律
- 14) 1994年3月30日厚生省令第27号. 薬事法施行規則等の一部を改正する省令
- 15) 1996年6月26日法律第104号. 薬事法等の一部を改正する法律
- 16) 1997年3月26日厚生省令第21号. 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
- 17) 1997年3月27日厚生省令第28号. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
- 18) 1997年3月10日厚生省令第10号. 医薬品の市販後調査の基準に関する省令
- 19) 1997年3月27日厚生省令第29号. 薬事法施行規則等の一部を改正する省令
- 20) 2000年12月27日厚生省令第151号. 医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令
- 21) 2002年7月31日法律第96号. 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律
- 22) 2004年9月22日厚生労働省令第136号. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令
- 23) 2004年9月22日厚生労働省令第135号. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令
- 24) 2004年12月20日厚生労働省令第171号. 医薬品の製造販売

後の調査及び試験の実施の基準に関する省令

- 25) 2005年3月17日厚生労働省令第30号. 薬事法施行規則の一部を改正する省令
- 26) 2002年12月20日法律第192号. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法
- 27) 2006年6月14日法律第69号. 薬事法等の一部を改正する法律
- 28) 2010年4月28日 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて (最終提言)
- 29) 2012年1月24日 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会. 薬事法等制度改正についてのとりまとめ
- 30) 2013年11月27日法律第84号. 薬事法等の一部を改正する

法律

- 31) 2014年7月30日厚生労働省令第87号. 薬事法の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令
- 32) 2013年3月11日厚生労働省令第26号. 医薬品, 医薬部外品, 化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
- 33) 2013年5月17日薬食審査発0517第1号. 定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) について
- 34) 2013年12月13日法律第103号. 薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律

Summary

The present Pharmaceutical Affairs Law (PAL) was promulgated in October 1960 and enforced in February 1961. Thereafter, PAL has been frequently revised, was renamed the Pharmaceuticals and Medical Devices Act (PMD Act) in November 2013, and the PMD Act was enforced in November 2014. It describes the change of reference to Post-Marketing Surveillance (PMS) based on the sequence of revisions of PAL for approximately 50 years. Although the purpose of PAL in 1960 was “to control and regulate drugs, quasi-drugs, cosmetics and medical devices (drugs, etc.), and to contrive proper use,” it did not include rules regarding PMS. Thereafter, “to assure the quality, efficacy and safety of drugs, etc.,” “to promote research and development of orphan drugs, etc.” and “to regulate designated substances” were added to the purpose of PAL over a period of time. At the time of establishing the PMD Act, “to assure the quality, efficacy and safety of regenerative products, to promote their research and development, and to prevent the onset and spread of hazards to public health and hygiene through the use of drugs, etc.” was added to the purpose. Simultaneously, the matters of control and regulation using PAL were increased whenever PAL was revised.

Additionally, the PMS systems, such as adverse drug reactions reporting, drug reevaluation and drug re-examination, and the Good Post-Marketing Surveillance Practice (GPMSP) regarding the enforcement standards of PMS, etc. were initiated by regulatory directions and legislated after their establishment. Moreover, an infection reporting system and early-phase pharmacovigilance, etc. were added to the PMS systems. Furthermore, GPMSP was divided into the Good Vigilance Practice (GVP) for marketing license conditions and the Good Post-Marketing Study Practice (GPSP) for enforcement standards regarding post-marketing investigations and clinical trials, and both are regulated.

日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (その17)
日本薬局方, 米国薬局方, 英国薬局方に見られたバルプロ酸
およびバルプロ酸ナトリウムの規格・試験法の変遷ならびに
バルプロ酸から見たカノコソウ, 吉草酸の知見について

柳 沢 清 久^{*1}

Transition of Psychotropic Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 17)
Transitions in the Standards and Test Methods of Valproic Acid and Sodium Valproate
in Japanese Pharmacopoeia (JP), Pharmacopoeia of the USA (USP), British
Pharmacopoeia (BP), and the Knowledge and Judgment about
Japanese Valeriana, and Valproic Acid from Valeric Acid

Kiyohisa Yanagisawa^{*1}

(Received February 15, 2016)

1. はじめに

高洲謙一郎著『薬剤療法汎論』1898 (明治 31) 年には、神経病薬剤療法として、鎮静薬の項目の第一に、カノコソウ (纈草, 吉草) について、「バルトリアン」が紹介され、「無害ナル安静薬トシテ特ニ歇私的里ニ賞用セラル然レモ其作用甚ダ弱ク唯、他ノ安静療法ノ輔佐トナリ且ツ之ヲ用ヒレバ僅カニ興奮ニ續テ暫時ノ安静ヲ得ルモノナリ」と記載された¹⁾。すなわち副作用がなく安全であるが、その作用は弱く、神経病の安静療法の補助として用いられた。またその成分の纈草酸 (吉草酸) について、鎮静薬の項目の第八に「亜鉛化合物」として、纈草酸亜鉛が紹介され、「同ジク鎮静薬トナルモノニシテ特ニ酸化亜鉛、纈草酸亜鉛、臭素化亜鉛等最モ多ク用ヒラル ベアード氏ハ神経衰弱症ニ賞用シヌ歇私的里及ビ癲癇ニ用ヒルモノアリ」と記載された²⁾。カノコソウについては、日本薬局方 (以下 JP) において、初版 JP I (1886)~現行 JP X VI (2011) まで継続記載されている。纈草酸亜鉛については、現行 JP X VI (2011) には記載されていないが、かつて JP III (1906)~JP V (1932)

にて記載されていた³⁻⁵⁾。池田慶三著『第三改正日本薬局方通解』1906 (明治 39) 年には、「歇私的里、神経病、癲癇、偏頭痛等ニ…用フ」と記載されていた³⁾。纈草酸亜鉛については、この当時、外国薬局方にも記載されていた。米国薬局方 (以下 USP) では、USP V (1870)~USP IX (1916)⁶⁻⁹⁾にて、また英国薬局方 (以下 BP) では、BP1885~BP1898^{10,11)}にて記載されていた。纈草酸 (吉草酸, Valeric acid $C_5H_{10}O_2$ 分子量 102.133) は IUPAC 系統名で、ペンタン酸とも呼ばれているカルボン酸、直鎖低級飽和脂肪酸 C_5 に属する。以下、本文において、纈草酸については、吉草酸と表記する。

さてこの吉草酸の類縁物質として、向精神薬・神経薬にバルプロ酸 Valproic acid ($C_8H_{16}O_2$ 分子量 144.214) がある。バルプロ酸と吉草酸の化学構造式については、図 1 に示した。バルプロ酸は今日、わが国および海外のメンタル治療において、各種てんかんおよび躁病ならびに躁うつ病の躁状態の治療の主流となっている。さらに近年、それは片頭痛の予防としても使われている。メンタル治療に不可欠な存在となっている。バルプロ酸の歴史も長く、それは 1882 年 Beverly S. Surton によって、吉草酸の類縁物質とし

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

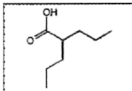
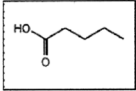
<p>バルプロ酸</p> <p>分子式: $C_8H_{16}O_2$</p> <p>慣用名: バルプロ酸、Valproic acid、2-Propylvaleric acid、バルプロン酸、エピリム、デバキン、Ergenyl、エルゲニル、Valproate、Eplim、DPA、Depakine、2-Propylpentanoic acid、NIK-240、ジプロピル酢酸、Dipropylacetic acid</p> <p>体系名: 2-プロピルペンタン酸、2-プロピル吉草酸</p> 	<p>吉草酸</p> <p>分子式: $C_5H_{10}O_2$</p> <p>慣用名: バレリアン酸、Valeric acid、Pentanoic acid、Valerianic acid、n-Valeric acid、1-ペンタン酸、1-Pentanoic acid、n-ペンタン酸、n-Pentanoic acid、n-吉草酸</p> <p>体系名: 吉草酸、ペンタン酸</p> 
---	---

図 1 バルプロ酸と吉草酸の化学構造式
日本化学物質辞典 Weblio 辞書 (独立行政法人科学技術振興機構) より

て、アセト酢酸のプロピル化により合成されたのがはじまりで、当初は化学反応の有機触媒として使用されていた¹²⁾。バルプロ酸がてんかんなどのメンタルの治療に応用されるようになったのは、1960年代になってからである。すなわち1961年 Pierre Eymard (フランスの化学者) がバルプロ酸の薬理作用 (抗痙攣作用) を発見したのが端緒となって、その後、バルプロ酸のてんかんに対する効果の研究など、メンタル治療への臨床応用の研究へと進展した¹²⁾。そして1974年にわが国では、バルプロ酸ナトリウムが各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療薬として発売開始となった^{13,14)}。バルプロ酸はIUPAC系統名で、2-プロピルペンタン酸、2-プロピル吉草酸とも呼ばれている¹⁴⁾。この系統名からも、それは吉草酸の類縁物質の分枝低級飽和脂肪酸であることが理解できよう。鎮静作用を有する吉草酸の化学構造を基本骨格として、そのC2のHにプロピル基が置換したことで、バルプロ酸は吉草酸のヒステリーなどの興奮に対する鎮静効果、抗てんかん作用を増強して発揮しているのではないかと著者は考えてみた。そこでバルプロ酸もしくはバルプロ酸ナトリウムについて、JP、USP、BPに見られたその規格・試験法について検索することで、著者が今まで報告したカノコソウ、ワレリアナ根、吉草酸について、違った評価、価値観が得られるのではないかと考え、それを実施し、その結果を以下に記載した。

バルプロ酸 (以下VPA) については、わが国では、バルプロ酸ナトリウム (以下VPA-Na) 欧米では、VPAとVPA-Naが1:1に配位したdivalproexが主に用いられている。このためJPでは、VPA-NaがJP XII (1991) より現行JP X VI (2011) まで記載されている。USPでは、VPAがUSP22 (1990) から現行USP39 (2016) まで記載されている。BPでは、VPA-NaがBP1988から現行BP2016まで、VPAがBP2000から現行BP2016まで記載されている。

今回はVPA-Naについては、JP XII (1991)~JP X VI (2011) およびBP1988~BP2016の規格・試験法の変遷、またVPAについては、BP2000~BP2016 およびUSP22 (1990)~USP39 (2016) の規格・試験法の変遷について検索し、3者の対比も行った。そしてこのことを通して、VPAから見られたカノコソウ、吉草酸についての新たな知見について考察した。

2. JP XII (1991)~JP X VI (2011) におけるバルプロ酸ナトリウム (VPA-Na) の規格・試験法の変遷 (表1)^{15~19)}

1) 確認試験

JP XII (1991) では、(1)構造中のカルボン酸に基づいた鑑別として、VPAが過塩素酸存在下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) とカップリングした後、ヒドロキシルアミンと反応して生じたヒドロキサム酸が塩化第二鉄とヒドロキサム酸鉄キレートを生じて紫色を呈色することを確認した。(2)VPA-Naに硝酸コバルトを加えて、VPAがコバルトイオンとCo錯体を形成して紫色の沈殿を生じることを確認した。(3)遊離酸のVPAの赤外吸収スペクトルを測定して確認した。それはVPA-Naの水溶液を塩酸酸性にて、クロロホルムで抽出して得た遊離酸のVPAについて、波膜法で赤外吸収スペクトルを測定する¹⁵⁾。波数 1707 cm^{-1} 、 1466 cm^{-1} 、 1415 cm^{-1} 、 1252 cm^{-1} 、 1214 cm^{-1} 、及び 938 cm^{-1} 付近に吸収を認めると記載された。JP X IV (2001) ではVPAとVPAの参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認めると記載が変更になった¹⁸⁾。JP X VI (2011) では、有害試薬の使用を排除するJPの基本方針に従い、抽出溶媒について、クロロホルム→ジエチルエーテルに変更になった。(4)VPA-Naの水溶液について、ナトリウム塩の定性反応で確認した。(1)については、現行JP X VI (2011)

で削除になったが、(2)～(4)については、継続規定されている¹⁹⁾。

2) 純度試験

JP XII (1991) では、(1)溶状、(2)塩化物、(3)硫酸塩、(4)重金属、(5)ヒ素、(6)類縁物質の6項目について規定された¹⁵⁾。現行XVI (2011) では、(1)、(2)、(3)、(5)は削除になった。それはVPAの製造工程から塩化物、硫酸塩、ヒ素の混入はないことから削除になった。またVPAは注射剤として用いられないため、溶状の項目が削除になった¹⁹⁾。(6)の類縁物質については、ガスクロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液および標準溶液の各々のピークの面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のVPA以外のピークの合計面積は標準溶液のVPAのピーク的面積より大きくないと規定された¹⁵⁾。JP XVI (2011) では、試験条件として、流量調節で、VPAの保持時間が6～10分→約7分に改正された。またシステムの性能として、n-吉草酸、VPAの溶出についてその分離度が3以上→5以上に改正された。さらにシステムの再現性についての規定が新設され、標準溶液について、VPAのピーク的面積の相対標準偏差は5.0%以下であると規定された¹⁹⁾。

3) 定量法

JP XII (1991) では、VPA-Naについて、0.1N 過塩素酸で電位差滴定を行うことにより定量を行った。この方法は現行XVI (2011) まで継続している^{15)~19)}。

3. BP1988～BP2016におけるバルブプロ酸ナトリウム (VPA-Na) の規格・試験法の変遷 (表2)^{20)~35)}

1) 鑑定 (確認試験)

BP1988では、①VPA-Naの赤外吸収スペクトルを測定して、それがVPAの対照スペクトルと一致していることを確認した。②VPA-Naに10% w/v 硝酸コバルト(Ⅱ)溶液を加えて、VPAがコバルトイオンとCo錯体を形成して紫色の沈殿を生じ、これがテトラ塩化コバルトに溶解できることを確認した²⁰⁾。BP1993では、②が削除され、①の赤外吸収スペクトル以外に③類縁物質の試験で、試験溶液(試料)と対照溶液(標準品)でそれぞれ得られたクロマトグラムで、主要なピークの保持時間が一致していることを確認した。さらに④ナトリウム塩の特有の反応で確認した²¹⁾。BP1993の①、③、④については、BP2000およびBP2009で、記載内容の一部が変更になったが、現行BP2016まで継続している^{21)~35)}。

2) 純度試験

BP1988では、①酸性、アルカリ性、②溶液の透明と色、

③ヒ素(2ppm)、④重金属(20ppm)、⑤鉄(50ppm)、⑥塩化物(170ppm)、⑦硫酸塩(200ppm)、⑧類縁物質について規定された²⁰⁾。③ヒ素および⑤鉄については、BP1993で削除になった²¹⁾。これはVPA-Naの製造工程で、その混入はないことから削除になったものと考えられる。また⑥塩化物の制限(限度)については、BP1993では、170ppm→200ppmに変更になった²¹⁾。②溶液の透明と色については、BP2000では、項目が「溶液の外観」と変更になった²²⁾。

⑧類縁物質については、ガスクロマトグラフィーによって行われた。BP1988では、0.020%w/v オクタン酸を内部標準とした。溶液3(試料+内部標準)で得られたクロマトグラムで、第2のピーク(類縁物質のピーク)の合計面積は内部標準による面積より大きくないと規定された²⁰⁾。BP1993では、0.020%w/v ブチル酸を内部標準とした。溶液3(試料+内部標準)で得られたクロマトグラムで、いくつかの第2のピーク(類縁物質のピーク)の合計面積は内部標準によるピーク的面積より大きくない(0.4%)と改正された²¹⁾。BP2000では、ブチル酸R(標準品)を内部標準とした。類縁物質の制限として、試験溶液(a)(試料+内部標準)で得られたクロマトグラムで、主要なピーク(VPAのピーク)以外の各不純物(類縁物質)について、内部標準によるピーク的面積以下(0.1%)、その合計面積は内部標準によるピーク的面積の3倍以下(0.3%)と改正された^{22)~31)}。またこれに関連して、BP2000より類縁物質として、図2に示したA～Jの10品目について規定された^{22)~31)}。ここでAは吉草酸(ペンタン酸)である。BP2013では、その制限として、類縁物質Kについて、対照溶液(b)で得られたクロマトグラムで、主要なピーク(VPAのピーク)の面積の0.15倍以下(0.15%)、特記していない(それ以外の)不純物(類縁物質)について、その主要なピーク(VPAのピーク)の面積の0.05倍以下(0.05%)、その合計面積はその主要なピーク(VPAのピーク)の面積の0.2倍以下(0.2%)と改正された^{32)~35)}。これに関連してBP2013では、類縁物質として、新たに図2に示したK、Lの2品目加わり、A～Lの12品目について規定された^{32)~35)}。

3) 分析 (定量法)

BP1988では、VPA-Naの分析については、非水滴定で行われた。それはOracet blue Bを指示薬として、0.1M 過塩素酸で滴定を行った²⁰⁾。BP1993では、0.1M 過塩素酸で非水滴定を行い、電位差で終点を測定して分析を行った²¹⁾。この方法は現行BP2016まで継続している^{21)~35)}。

表 1 JP XII 1991～JP X VI 2011 におけるバルプロ酸ナトリウムの規格・試験法の変遷

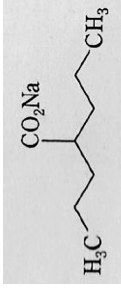
	JP XII (1991)～JP X V (2006)	JP X VI (2011)
構造式	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOONa} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	
分子式・分子量	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$ 166.20	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$ 166.19
名称	monosodium 2-propylpentanoate	同左
含量規格	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$ 98.5%以上	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_2$ 98.5～101.0%
性状	白色の結晶性粉末 特異なにおい、味はわずかに苦い 吸湿性	白色の結晶性粉末 吸湿性
溶解性	水	同左
	ギ酸、エタノール→JP X Vよりエタノール (95)	削除
	無水エタノール →JP X Vよりエタノール (99.5)	溶けやすい
	氷酢酸 →JP X Vより酢酸 (100)	溶けやすい
	エーテル →JP X Vよりジエチルエーテル	削除
クロロホルム	ほとんど溶けない	削除
確認試験	1) カルボン酸類の確認	削除
	2) VPA の Co 錯体形成	2) 試料+硝酸コバルト (II) 六水和物溶液 →加温→紫色の沈殿
	3) VPA の赤外吸収スペクトルの確認	同左
	4) ナトリウム塩の確認	同左

表 1 つづき

		JP XII (1991)～JP XV (2006)	JP XVI (2011)	
純度試験	溶状	無色透明	削除	
	塩化物	比較液 0.050%以下	削除	
	硫酸塩	比較液 0.048%以下	削除	
	重金属	比較液 20ppm以下	同左	
	ヒ素	装置 B を用いる方法 2ppm以下	削除	
	類縁物質	検体	試料溶液	同左
			標準溶液：試料溶液を 200 倍希釈	同左
		試験条件	ガスクロマトグラフィー 水素炎イオン化	同左
			VPA の保持時間が 6～10 分になるように調節	VPA の保持時間が約 7 分になるように調節
		検出感度	標準溶液から得た VPA のピークの高さが 4～10mm になるように調節	削除
		面積測定範囲	溶媒のピークの後から VPA の保持時間の約 2 倍の範囲	同左
		システム適合性 システムの性能	システム適合溶液：試料 + n-吉草酸 n-吉草酸、VPA の順に流出し、その分離度は 3 以上	同左 n-吉草酸、VPA の順に流出し、その分離度は 5 以上
	システムの再現性		標準溶液の 5 倍希釈につき、試験を 6 回繰り返し、VPA のピーク面積の相対標準偏差 5.0%以下	
制限基準			同左	
		試料溶液と標準溶液の各々ピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液の VPA 以外のピーク合計面積は標準溶液の VPA のピーク面積より大きくない		
定量法		電位差滴定法	同左	
		0.1N 過塩素酸で滴定する		
		0.1N 過塩素酸 1ml = 16.620 mg C ₈ H ₁₅ NaO ₂		

4. BP2000～BP2016におけるバルプロ酸（VPA）の規格・試験法の変遷（表3）^{36～49}

1) 鑑定（確認試験）

BP2000では、VPAの鑑別方法として、①屈折指数、②赤外吸収スペクトルを測定して、対照VPAのそれと比較する。③薄層クロマトグラフィーで、試験溶液と対照溶液の第1のスポットの位置、色、大きさが類似していることを確認する。④VPAに100mg/l硝酸コバルト溶液を加えて、VPAがコバルトイオンとCo錯体を形成して紫色の沈殿を生じ、これがメチレンクロライドに溶けることを確認するという4項目が規定され、②は第1の鑑定とされ、①③④は第2の鑑定とされた³⁶。BP2013では、その第2の鑑定の①③④は削除され、VPAの鑑別方法は②赤外吸収スペクトルの測定のみとなった⁴⁶。

2) 純度試験

BP2000では、①溶液の外観、②重金属（20ppm）、③硫酸塩灰分（0.1%以下）、④類縁物質について規定された。これについては、現行BP2016まで継続している^{36～49}。

④類縁物質については、ガスクロマトグラフィーによって行われた。BP2000では、VPA-Naと同様にブチル酸R（標準品）を内部標準とした。類縁物質の制限については、VPA-Naと同様であった^{36～45}。BP2013でも、VPA-Naと同様に改正された^{46～49}。

3) 分析（定量法）

BP2000では、VPAについて、電位差を利用して、0.1M水酸化ナトリウムによる中和滴定で、分析を行った。この方法は現行BP2016まで継続している^{36～49}。

5. USP22（1990）～USP39（2016）におけるバルプロ酸（VPA）の規格・試験法の変遷（表4）^{50～63}

1) 鑑定（確認試験）

USP22（1990）では、VPAの鑑定として、①赤外吸収スペクトル、②ヨウ化カリウム溶液にVPAを加えて混合して、黄色を生じることを確認するという2試験が規定された⁵⁰。USP24（2000）では、②が削除になり、①の他に新たに③分析の試料のクロマトグラムでの最大のピークの保持時間が標準品と一致していることを確認して、鑑別した⁵²。この2試験は現行USP39（2016）まで継続している^{52～63}。

2) 純度試験

USP22（1990）では、類縁物質については、ガスクロマトグラフィーを利用して行うことが規定された。その方法

は約1 μ lのVPAをクロマトグラフィーに注入し、そのクロマトグラムを記録し、ピークのレスポンスを測定すると記載された。そしてすべてのピークのレスポンスに対するVPAのピークのレスポンスの割合は0.98以上であると規定された⁵⁰。USP24（2000）では、システム適合溶液として、ブチル酸、吉草酸の各1.0 μ l/mlおよびUSP-VPAの類縁物質A RS（標準溶液）0.1 μ l/mlを含んだVPA、試験溶液（サンプル溶液）はVPAと規定された。まずシステム適合溶液について、クロマトグラフし、ピークのレスポンスを記録する。各相対的保持時間はブチル酸0.38、吉草酸0.52、VPAの類縁物質A1.64、VPA1.0、ブチル酸と吉草酸の間の分離度Rは23.0以上、カラムの効率として、吉草酸のピークの理論段数は100,000以上、吉草酸のピークのテーリングファクターは1.5以下、類縁物質Aのピークの保持時間は41～50分の間を示し、またその面積はVPAに関係したピーク面積の0.01%以上と規定された。次に試験溶液（サンプル溶液）のVPA約0.5 μ lをクロマトグラフィーに注入し、そのクロマトグラムを記録し、ピークのレスポンスを記録する。結果について、 $100(r_i/r_s)$ の式から各不純物（類縁物質）の百分率を計算する。 r_i は各不純物（類縁物質）のピークのレスポンス、 r_s はすべてのピークのレスポンスである。そしていくつかの個々の不純物（類縁物質）は0.1%以下、不純物（類縁物質）の合計は0.3%以下と規定された^{52～60}。USP34（2011）では、USP-VPAの類縁物質A RSについては、Diallylacetic acid C₈H₁₂O₂分子量140.18と明示した⁵⁸。USP37（2014）では、項目が「有機不純物（類縁物質）」と変更になり、記載方式が大幅に変わったが、その規格・試験は変更がなかった⁶¹。そして従来と同様に、サンプル溶液について得られた結果については、次の式によってVPAの各不純物（類縁物質）の百分率を計算すると規定された。 $(r_U/r_T) \times 100$ r_U ：各不純物（類縁物質）のピークのレスポンス、 r_T ：すべてのピークのレスポンスの合計、基準として、個々の不純物（類縁物質）：NMT 0.1%、合計不純物（類縁物質）：NMT 0.3%と規定された⁶¹。この有機不純物（類縁物質）の規格・試験法は現行USP39（2016）でも、継続している^{61～63}。

3) 分析（定量法）

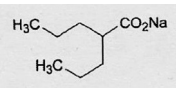
USP22（1990）では、正確に測った約160mgのVPAを100mlのアセトンに溶かした溶液について、水酸化テトラアンモニウム滴定液で滴定して、電位差で終点を測定することが規定された⁵⁰。

USP24（2000）では、ガスクロマトグラフィーによって分析を行うことに改正された。約12.0mg/mlノナン酸を内

表 2 BP1988～BP2016 におけるバルプロ

		BP 1988	BP 1993	
構造式		$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CO}_2\text{Na} \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$		
分子式・分子量		C ₈ H ₁₅ NaO ₂ 166.2	同左	
名称		Sodium 2propyl pentanoate	同左	
含量規格		98.0～101.0%のC ₈ H ₁₅ NaO ₂	98.5～101.0%のC ₈ H ₁₅ NaO ₂	
特徴（性状）		白またはほとんど白の結晶性の粉末 無臭またはほとんど無臭 潮解性	同左 しめりやすい	
溶解性	水	5partの水に溶解できる	よく溶ける	
	エタノール	5partのエタノール（96%）に溶解できる	エタノール（96%）よく溶ける	
	エーテル		ほとんど溶けない	
鑑定 （確認試験）	1) 赤外吸収スペクトル	1) 赤外吸収スペクトル	1) 赤外吸収スペクトル	
	2) VPAのCo錯体の形成	2) 試料+10%w/v硝酸コバルト（II）溶液 →テトラ塩化コバルトに溶解できる紫色の沈殿		
	3) VPAのクロマトグラムのピークの保持時間を確認		3) 類縁物質で得られたクロマトグラム 溶液2（試料）の第1のピークの保持時間は 溶液4（標準品）と一致	
	4) ナトリウム塩の確認		4) ナトリウムの特有反応	
純度試験	酸性・アルカリ性	中和に0.1M NaOH 1.5ml以下 0.1M HCl 1.5ml以下	溶液の色 0.1M NaOH 0.75ml以下 の変化に 0.1M HCl 0.75ml以下	
	外観	20%溶液 対照懸濁液IIより乳白光ではない 無色	同左 対照溶液 Y6より極端に色づかない	
	ヒ素	ヒ素の制限試験 2ppm		
	重金属	重金属の制限試験 20ppm	重金属の制限試験 20ppm	
	鉄	鉄の制限試験 50ppm		
	塩化物	塩化物の制限試験 170ppm	塩化物の制限試験 200ppm	
	硫酸塩	硫酸塩の制限試験 200ppm	硫酸塩の制限試験 200ppm	
	類縁物質	システム	ガスクロマトグラフィー	同左
		検体	内部標準：0.02%w/v オクタン酸 in ジクロロメタン 溶液1：内部標準液 溶液2：試料 溶液3：試料+内部標準液	内部標準：0.02%w/v ブチル酸 in エーテル 溶液1：0.04%w/v 溶液+内部標準液 溶液2：0.04%w/v 溶液 溶液3：試料+内部標準液 溶液4：0.04%w/v VPAのEPCRS（標準品）
		システムの適合		VPAの保持時間 2.5時間 内部標準によるピークと溶液1の主要なピーク （VPAのピーク）の分離度は最小12
		制限基準	溶液3 第2のピーク（類縁物質のピーク）の 合計面積は内部標準による面積より大きくない	溶液3 いくつかの第2のピーク（類縁物質 のピーク）の合計面積は内部標準によるピーク の面積より大きくない
	分析 （定量法）		非水滴定 0.1M 過塩素酸 1ml = 0.01662g C ₈ H ₁₅ NaO ₂	非水滴定 電位差で終点を測定 0.1M 過塩素酸 1ml = 16.62mg C ₈ H ₁₅ NaO ₂

酸ナトリウムの規格・試験法の変遷

BP 2000～BP 2005	BP 2009～BP 2012	BP 2013～BP 2016
	同左	同左
同左	同左	同左
同左	同左	同左
同左	同左	同左
同左	白またはほとんど白 結晶性、しめりやすい粉末	同左 同左
同左	同左	同左
slightly to freely soluble in alcohol	slightly or freely soluble in ethanol (96%)	freely soluble in ethanol (96%)
		It shows polymorphism
1) 赤外吸収スペクトル光度測定法	1) 赤外吸収スペクトル	同左
3) 類縁物質で得られたクロマトグラム 試験溶液 b の第 1 のピークの保持時間は 対照溶液 b と一致	3) 同左	同左
4) ナトリウムの反応	4) 同左	同左
指示薬の色 0.1M NaOH 0.75ml 以下 の変化に 0.1M HCl 0.75ml 以下	同左	同左
対照懸濁液 II より乳白光ではない 対照溶液 Y6 より極端に色づいていない	同左 同左	同左 同左
重金属の制限試験 20 ppm	最大 20 ppm	同左
塩化物の制限試験 200 ppm	最大 200 ppm	同左
硫酸塩の制限試験 200 ppm	最大 200 ppm	同左
ガスクロマトグラフィー 水素炎イオン化	同左	同左
内部標準：0.05%w/v プチル酸 R in ヘプタン 試験溶液 a：試料+内部標準液 試験溶液 b：試料 対照溶液 a：類縁物質 C+試験溶液 b 対照溶液 b：VPA CRS (標準品)	同左 同左 同左 同左 同左	試験溶液：試料 対照溶液 a：システム適合の VPA CRS (標準品) (類縁物質 K を含んでいる) 対照溶液 b：試験溶液を 100 倍に希釈
対照溶液 a で、類縁物質 C と VPA のピーク の分離度は 3.0 以上	対照溶液 a で、類縁物質 C と VPA による ピークの見分度は最小 3.0	相対的保持時間：VPA (保持時間=約 17 分) と照会して、類縁物質 K=約 0.97 対照溶液 a で、類縁物質 K と VPA による ピークの見分度は最小 2.0
試験溶液 a で、主要なピーク (VPA のピーク) 以外のピーク (類縁物質のピーク) の合計面積は 内部標準によるピークの見分度の 3 倍より大きく ない (0.3%) 主要なピーク (VPA のピーク) 以外 (類縁物質 のピーク) は内部標準によるピークの見分度より大 きい面積をもつピークはない (0.1%)	試験溶液 a で、類縁物質の合計面積は 内部標準によるピークの見分度の 3 倍以下 (0.3%) 各類縁物質のピークの見分度は内部標準 による面積以下 (0.1%)	類縁物質 K：対照溶液 b のクロマトグラムで、 主要なピーク (VPA のピーク) の面積の 0.15 倍以 下 (0.15%) 特記していない類縁物質：各類縁物質について 対照溶液 b のクロマトグラムで、主要なピーク (VPA のピーク) の面積の 0.05 倍以下 (0.05%) 類縁物質の合計：対照溶液 b のクロマトグラムで、 主要なピーク (VPA のピーク) の面積の 0.2 倍 以下 (0.2%)
電位差で終点を測定しながら過塩素酸で 滴定を行う 0.1M 過塩素酸 1 ml = 16.62 mg C ₈ H ₁₅ NaO ₂	同左	同左

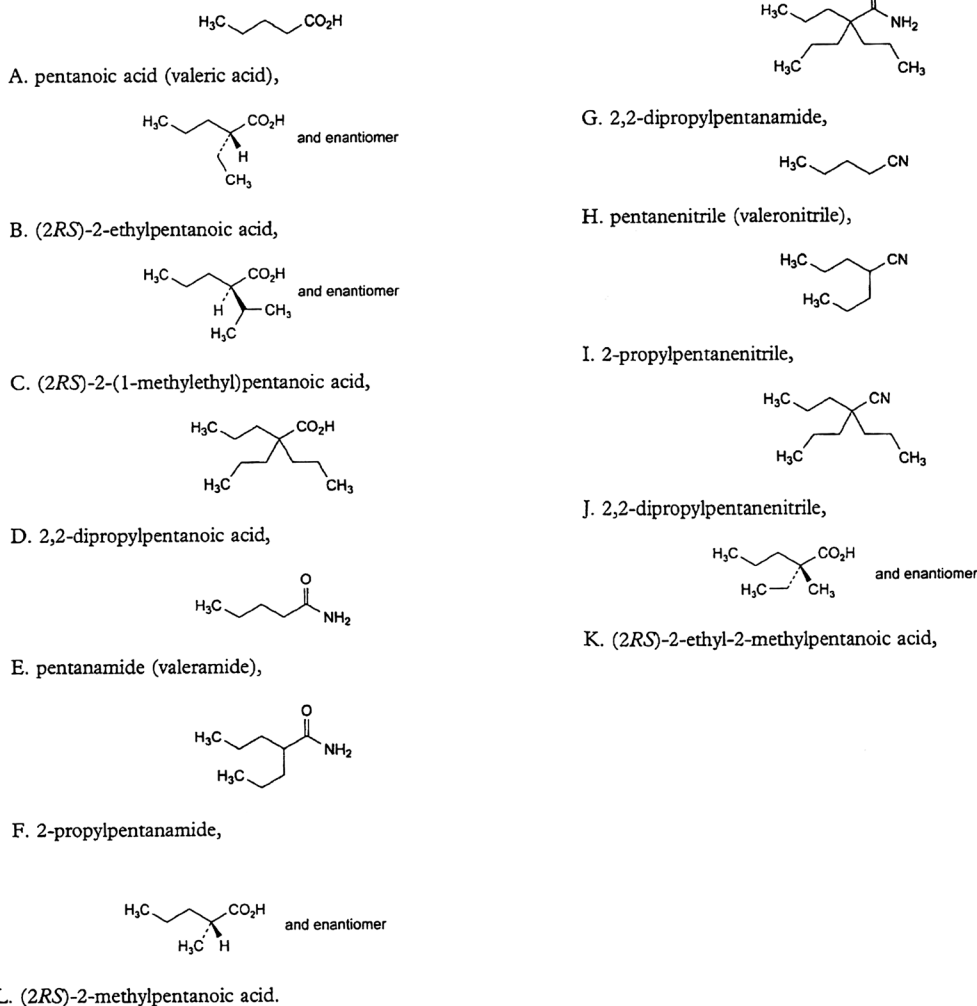


図 2 BP2000～BP2016 に示されたバルプロ酸およびバルプロ酸ナトリウムの類縁物質^{22～35,36～49}。
 K, L は BP2013 にて追加になった。

部標準液として、約 10.0 mg/ml USP-VPA RS (標準溶液) + 内部標準液で標準調整品を、約 10.0 mg/ml VPA + 内部標準液で分析試料を調整すると規定された。システムの適合条件として、標準調製品について、相対的保持時間は VPA 約 1.0、ノナン酸約 2.0、この両者間の分離度 R は 8.0 以上、注入を繰り返すことによる標準偏差は 2.0% 以下と規定された。分析方法として、標準調製品と分析試料の同容量を別々にクロマトグラフィーに注入し、クロマトグラムを記録し、主なピークのレスポンスを測定する。100C (R_U/R_S) の式で分析試料中の $C_8H_{16}O_2$ の mg を計算する。ここで C は標準調製品中の USP-VPA RS の濃度 (mg/ml), R_S , R_U は分析試料と標準調製品からそれぞれ得られた内部標準までの VPA のピークのレスポンスの定量と規定された⁵²。USP28 (2005) では、システム適合条件として、標準調製品について、VPA とノナン酸の間の分離度 R は

7.0 以上、注入を繰り返すことによる標準偏差は 1.5% 以下と改定された⁶¹。

USP37 (2014) では、システム適合溶液として、移動相中 50 μ g/ml の USP-VPA の類縁物質 B RS と 0.5 mg/ml の USP-VPA RS, 標準溶液として、移動相中 0.5 mg/ml の USP-VPA RS, サンプル溶液として、移動相中 0.5 mg/ml の VPA とされた。ここで USP-VPA の類縁物質 B については、2-(1-メチルエチル)ペンタン酸 (2*RS*)-2-(Methyl ethyl) pentanoic acid $C_8H_{16}O_2$ 分子量 144.21 と明示した。システム適合条件として、システム適合溶液について、VPA の類縁物質 B と VPA の間の分離度は NLT 2.0, 標準溶液について、テーリングファクター NMT 1.5%, 相対標準偏差 NMT 1.0% と規定された。分析方法として、標準溶液、サンプル溶液について、クロマトグラムを記録し、主なピークのレスポンスを測定する。(r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times

100の式で、分析試料中のVPA $C_8H_{16}O_2$ の百分率を計算する。ここで r_U はサンプル溶液からのピークのレスポンス、 r_S は標準溶液からのピークのレスポンス、 C_S は標準溶液中のUSP-VPA RSの濃度 (mg/ml)、 C_U はサンプル溶液中のVPAの濃度 (mg/ml)と規定された。含量基準については、乾燥状態において、98.0~102.0%と規定された⁶¹⁾。

6. 考 察

1) JP, USP, BPに見られたVPAおよびVPA-Naの規格・試験法の変遷とそこに示されたVPAの類縁物質についての一考察

VPAは1882年Beverly S. Surtonによって、カノコソウ、ワレリアナ根の成分の吉草酸の類縁物質として合成された。これに抗てんかん作用があることなどで、世界的に注目されたのは、1960年代になってからである^{12,13)}。1961年Pierre Eymard (フランスの化学者)が偶然的に、VPAの抗痙攣作用を発見したことが端緒となって、その後、VPAはてんかんなどのメンタルの治療薬として、その地位を上げてきた^{12,13)}。VPAはIUPAC系統名で、2-プロピルペンタン酸、2-プロピル吉草酸とも呼ばれている¹⁴⁾。図1でVPAと吉草酸の化学構造式を対比してみると、吉草酸のC2に分枝として、プロピル基がそのHと置換したものがVPAと理解できよう。このことに着目してVPAもしくはVPA-Naについて、JP, USP, BPに見られたその規格・試験法の変遷について検索し、またそれぞれ互いに対比させてみた。そしてVPAが吉草酸の類縁物質であることに関連した規格・試験法が何か設けられていないかを探してみた。

表1~4に示したように、VPAもしくはVPA-Naの純度試験において、JP, USP, BPでは、その類縁物質の混在については、ガスクロマトグラフィーによって、検出を行うことで一致している。試験条件として、システム適合性については、それぞれ独自の条件が設定されている^{19,35,49,63)}。この類縁物質の検出については、VPAが吉草酸の類縁物質であることに関連した試験法と著者は考え、着目してみた。この類縁物質はVPAもしくはVPA-Naの製造工程中に生じるものと考えられる。VPAおよびVPA-Naの合成方法は図2に示した方法があり⁶⁴⁾、その中には、吉草酸を原料とした合成法が文献で紹介されている⁶⁵⁾。

JP XII (1991)~JP XV (2006)では、VPA-Naについて、システム適合性で、その性能として、n-吉草酸、VPAの順に溶出し、その分離度は3以上と規定された^{15~18)}。JP XVI

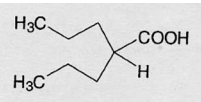
(2011)では、それは5以上と改正された¹⁹⁾。ここでシステムの適合条件として、溶出の分離度で、n-吉草酸はVPAの類縁物質の同定基準になっている。

BPでは、VPAおよびVPA-Naの類縁物質について、図3に示した吉草酸およびその類縁物質を明示していることから^{22~49)}、VPAおよびVPA-Naと吉草酸の類縁関係が説明できるのではないと思われる。BP2000~BP2012では、システムの適合条件として、類縁物質Cの(2RS)-2-(1メチルエチル)ペンタン酸とVPAのピークの見分け度が最小3.0以上と規定された^{22~31,36~45)}。BP2013~BP2015では、類縁物質Kの(2RS)-2-エチル-2-メチルペンタン酸とVPAのピークの見分け度が最小2.0以上と改正された^{32~35,46~49)}。このようにシステムの適合条件として、VPAもしくはVPA-Naの類縁物質のCもしくはKとVPAのピークの見分け度を規定しており、この吉草酸の類縁物質でもあるCおよびKはVPAの類縁物質の同定基準になっている。

USPでは、VPAの類縁物質について、USP24 (2000)からは、システム適合条件として、ピークの見分け度、理論段数、テーリングファクターについては、吉草酸に関して記載されている^{52~63)}。これは吉草酸がVPAの類縁物質の1つと想定した上で設定された条件と推察される。USP34 (2011)では、USP-VPAの類縁物質Aについて、ジアリル酢酸 Diallylacetic acid $C_8H_{12}O_2$ 分子量 140.18と明示した⁵⁸⁾。USP37 (2014)では、定量分析のシステム溶液に使われるUSP-VPAの類縁物質Bについて、2-(1メチルエチル)ペンタン酸 (2RS)-2-(Methyl ethyl) pentanoic acid $C_8H_{16}O_2$ 分子量 144.21と明示した⁶¹⁾。この両者はVPAの製造工程において、生じる可能性がある類縁物質と思われる。このVPAの類縁物質A, Bは名称および化学構造から、吉草酸の類縁物質とも言えよう。このことから必然的に、VPAと吉草酸が類縁関係にあることが類推できると思われる。

このように各国薬局方では、ガスクロマトグラフィーのシステムの適合条件として、吉草酸もしくはその類縁物質のピークのレスポンス (ピーク高またはピーク面積) をVPAの類縁物質の同定基準としている。そして吉草酸もしくはその類縁物質をVPAの類縁物質と想定した上で、それぞれ特定した吉草酸の類縁物質と標準品のVPAのクロマトグラム上のピークを、それ以外に微量にピークとして検出される類縁物質について、それを同定する基準としている。このようなキャリアガスを移動相とした試料の含有成分の分配クロマトグラフィーにおいて、クロマトグラフによって分離した試料の微量成分の同定基準に、VPA

表 3 BP2000～BP2016 における

		BP 2000～BP 2005	
構造式			
分子式・分子量		C ₈ H ₁₆ O ₂ 144.2	
名称		2-propyl pentanoic acid	
含量規格		99.0～101.0%	
特徴（性状）		無色またはほんのわずかな黄色 澄んだ液体 わずかに粘性がある	
溶解性	水	水にほんのわずかに溶ける	
	アルコール, メチレンクロライド	アルコールとメチレンクロライドに混合しやすい	
	希水酸化アルカリ	希水酸化アルカリ溶液に溶ける	
鑑定 (確認試験)	1) 屈折指数	1) 屈折指数: 1.422～1.425	
	2) 赤外吸収スペクトル	2) 赤外吸収スペクトル	
	3) 薄層クロマトグラフィーで確認	3) 薄層クロマトグラフィー 試験溶液と対照溶液の第1のスポット 位置, 色, 大きさが類似	
	4) VPA の Co 錯体の形成	4) 試料 + 希 NaOH → + 水, 硝酸コバルト溶液 → 紫色の沈殿物	
純度 試験	溶液の外観	試料 + 希 NaOH → 0.2% 溶液: 澄んで, 対照溶液 Y5 より極度に色づいていない	
	重金属	20 ppm	
	硫酸塩灰分	0.1% 以下	
	類縁物質	システム	ガスクロマトグラフィー 水素炎イオン化
		検体	内部標準: プチル酸 試験溶液: 試料 + 内部標準液 対照溶液: 試料 + 類縁物質 C CRS
		システムの適合	対照溶液で, 類縁物質 C と VPA のピークの 分離度は 3.0 以上
		制限基準	試験溶液で, 主要なピーク (VPA のピーク) 以外のピーク (類縁物質のピーク) の合計面積は内部標準によるピーク面積の 3 倍より大きくない (0.3%) 主要なピーク (VPA のピーク) 以外 (類縁物質のピーク) は内部標準によるピーク面積より大きい面積をもつピークはない (0.1%)
分析 (定量法)		電位差で終点を測定しながら 0.1M 水酸化ナトリウムで 中和滴定する 0.1M 水酸化ナトリウム 1 ml = 14.42 mg C ₈ H ₁₆ O ₂	

バルプロ酸の規格・試験法の変遷

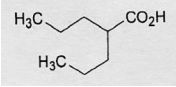
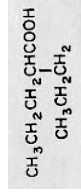
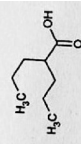
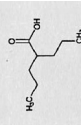
BP 2009～BP 2012	BP 2013～BP 2016
	同左
同左	同左
同左	同左
同左	同左
同左	同左
エタノール (96%) とメチレンクロライドに混合しやすい	同左
同左	同左
同左	
同左	同左
同左	
同左	
同左	同左
最大 20 ppm	同左
最大 0.1%	同左
同左	同左
同左 同左 同左	試験溶液：試料 対照溶液 a：システム安定 CRS 用の VPA (類縁物質 K を含んでいる) 対照溶液 b：試験溶液を 100 倍に希釈
対照溶液で、類縁物質 C と VPA によるピーク の分離度は最小 3.0	相対的保持時間：VPA (保持時間 = 約 17 分) と照会して、類縁物質 K = 約 0.97 対照溶液 a で、類縁物質 K と VPA によるピーク の分離度は最小 2.0
試験溶液で、類縁物質の合計面積は内部標準による ピーク面積の 3 倍より大きくない (0.3%) 各類縁物質のピーク面積は内部標準によるピーク 面積より大きくない (0.1%)	類縁物質 K：対照溶液 b のクロマトグラムで、 主要なピーク (VPA のピーク) の面積の 0.15 倍以下 (0.15%) 特記していない類縁物質：各類縁物質について 対照溶液 b のクロマトグラムで、主要なピーク (VPA の ピーク) の面積の 0.05 倍以下 (0.05%) 各類縁物質の合計：対照溶液 b のクロマトグラムで、 主要なピーク (VPA のピーク) の面積の 0.2 倍以下 (0.2%)
同左	同左

表 4 USP22 1990～USP39 2016 におけるバルプロ酸の規格・試験法の変遷

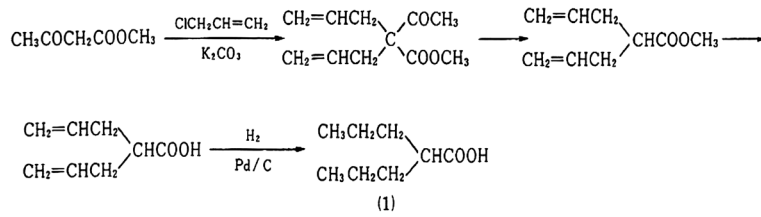
USP22 (1990)～USP23 (1995)		USP24 (2000)～USP36 (2013)	USP37 (2014)～USP39 (2016)
構造式			
分子式・分子量	C ₈ H ₁₆ O ₂ 144.21	同左	同左
名称	pentanoic acid, 2-propyl- propyl valeric acid	同左	同左
含量規格	98.0～102.0%	同左	同左
鑑定 (確認試験)	1) 赤外吸収スペクトル 2) ヨウ化カリウム溶液 (1 in 50) + ヨウ化カリウム溶液 (1 in 25) →黄色 3) VPA のクロマトグラム のピークの保持時間	3) 分析の試料のクロマトグラムで、最大の ピークの保持時間は標準品と一致	3) 試料の主なピークの保持時間は標準品と一致
水分	1.0%以下	同左	NMT 1.0%
燃焼における残基	0.1%以下	同左	NMT 0.1%
重金属	0.002%以下	同左	NMT 20 ppm
有機揮発性不純物	USP23 で新設 条件に応じる	同左 USP32 で削除	
有機不純物 (類縁物質) クロマトグラフィック	ガスクロマトグラフィー 水素炎イオン化 USP.VPA RS	同左 ブチル酸, 吉草酸, USP.VPA の類縁物質 A RS を 含んだ USP.VPA RS	同左 USP.VPA の類縁物質 A RS, ブチル酸, 吉草酸 in VPA
試験溶液	VPA	VPA	VPA
システム適合条件	VPA のピークのレスポンスの偏差 1%以下 保持時間の偏差 3%以下	相対的保持時間：ブチル酸 0.38, 吉草酸 0.52 USP.VPA の類縁物質 A 1.64, VPA, 1.0 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間 R 230 以上 カラムの効率：吉草酸の理論段数 100,000 以上 吉草酸のテーリングファクター 1.5 以下 類縁物質 A の保持時間は 41～50 分の間 類縁物質 A のピークの面積は VPA に関係のある ピークの面積の 0.01% 以上	相対的保持時間：ブチル酸 0.38, 吉草酸 0.52 USP.VPA の類縁物質 A 1.64, VPA, 1.0 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間 NLT 230 カラムの効率：吉草酸の理論段数 NLT 100,000 テーリングファクター：吉草酸 NMT 15 類縁物質 A 保持時間：41 と 50 分の間 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間 ピークの間隔度：ブチル酸と吉草酸の間
分析	すべてのピークのレスポンスに対する VPA の ピークのレスポンスの割合は 0.98 以上	各類縁物質の百分率：100 (r _i /r _s) r _i ：各類縁物質のピークのレスポンス r _s ：すべてのピークのレスポンス	試料中の各類縁物質の百分率 結果 = (r _i /r _T) × 100 r _i ：各類縁物質のピークのレスポンス r _T ：すべてのピークのレスポンスの合計
承認基準		いくつかの個々の類縁物質 0.1%以上 類縁物質の合計 0.3%以上	個々の類縁物質：NMT 0.1% 合計類縁物質：NMT 0.3%

純度試験

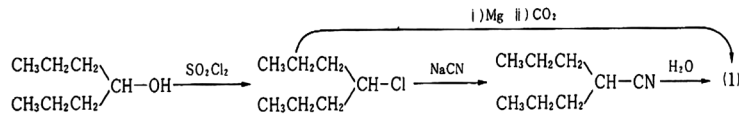
表 4 つづき

分析 (定量法)	USP22 (1990)~USP23 (1995)	USP24 (2000)~USP36 (2013)	USP37 (2014)~USP39 (2016)
	水酸化テトラアアンモニウム滴定液 約125mgのベンゼン酸を水酸化テトラ アンモニウム滴定液で滴定する 質量を計算する w/122.12v w:得られたベンゼン酸の重さ mg 122.12:ベンゼン酸の分子量 v:消費された水酸化テトラアアンモニウム 滴定液の容量 ml 水酸化テトラアアンモニウム滴定液で滴定 電位差で終点を測定する 空試験 0.1M水酸化テトラアアンモニウム滴定液 1ml=14.42mg C ₈ H ₁₆ O ₂		
	検体	内部標準液:ノナン酸 標準溶液:USP-VPA RS+内部標準液 試験溶液:試料+内部標準液	システム適合溶液:USP-VPAの類縁物質B RS+USP-VPA RS/移動相 標準溶液:USP-VPA RS/移動相 試験溶液:VPA(試料)/移動相
	システム	ガスクロマトグラフィー 水素炎イオン化	様式:LC 検出器:UV 215 nm
	システム適合条件	相対的保持時間:VPA約1.0,ノナン酸約2.0 ピークの間隔:VPAとノナン酸の間R 8.0以上(USP28から7.0以上) 標準偏差:2.0%以下(USP28から1.5%以下)	サンプル:システム適合溶液と標準溶液 ピークの間隔:VPAの類縁物質BとVPAの間 NLT 2.0 システム適合溶液 テリングファクター:NMT 1.5% 標準溶液 相対的標準偏差:NMT 1.0% 標準溶液
	分析	分析試料中のC ₈ H ₁₆ O ₂ のmgでの量 100 C (R _U /R _S) C:標準溶液中のUSP-VPA RSのmg/mlでの濃度 R _U R _S :試験溶液と標準溶液からそれぞれ得られた 内部標準までのVPAのピークのレスポンスの定量	サンプル:標準溶液と試験溶液 分析試料中のVPA (C ₈ H ₁₆ O ₂)の百分率 結果 = $(r_U/r_S) \times (c_S/c_U) \times 100$ r _U = 試験溶液からのピークのレスポンス r _S = 標準溶液からのピークのレスポンス c _S = 標準溶液中のUSP-VPA RSの濃度 (mg/ml) c _U = 試験溶液中のVPAの濃度 (mg/ml)
	承認基準		乾燥状態 98.0-102.0%
USP 照会標準	USP-VPAの類縁 物質 A RS	USP34より Diallylactic acid C ₈ H ₁₂ O ₂ 140.18	Diallylactic acid C ₈ H ₁₂ O ₂ 140.18
	USP-VPAの類縁 物質 B RS		(2RS)-2-(1-Methylethyl)pentanoic acid C ₈ H ₁₆ O ₂ 144.21

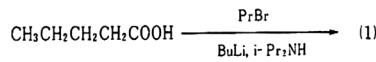
(a) アセト酢酸エステルの分解による方法



(b) 4-Chloroheptane を経由する方法



(c) 吉草酸のアルキル化による方法



(d) マロン酸エステル及びシアノ酢酸エステルを原料とする方法

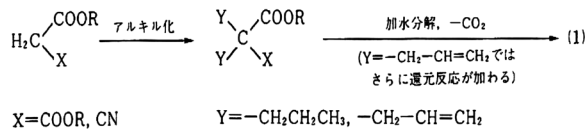


図 3 パルプロ酸の合成法⁶⁴⁾

の標準品と吉草酸もしくはその類縁物質が使われていることは、VPA の類縁物質として、吉草酸もしくはその類縁物質が想定されていると考えられる。したがって各国薬局方の VPA の類縁物質の検出で、設定された試験内容から、吉草酸は想定されるいくつかの VPA の類縁物質の 1 つと考えられる。そして VPA は吉草酸の類縁物質であることが説明できると思われる。

2) JP, USP, BP に示された VPA および VPA-Na の類縁物質の規格・試験法から考察したカノコソウ、吉草酸の知見について

図 4 に VPA を含めた主な抗てんかん薬の化学構造を示した。近年の抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬などの向精神・神経薬の殆どは、複雑な化学構造を有しているものが多い^{12,66)}。図 1 および図 4 に示したように、VPA および VPA-Na は化学構造の本質が分枝低級飽和脂肪酸であり、他の向精神・神経薬のそれより比較的単純である^{12,66)}。化学構造から見た場合、向精神・神経薬の中で、目立った存在と思われる。しかも VPA および VPA-Na のてんかん、躁状態などのメンタルにおける需要は高く、片頭痛発作の発症抑制にも適応が広がり¹⁴⁾、今後も、その需要は維持されるものと予想される。複雑な化学構造を有す

る薬剤が多い向精神・神経薬の中で、唯一、分枝低級飽和脂肪酸という単純化学構造の VPA および VPA-Na が今日のでんかん、躁状態などのメンタルの治療に需要が高いことに、著者は非常に興味を感じた。さらに 1967 年にフランスで、1974 年にわが国で、抗てんかん薬として承認された VPA がすでに 1882 年に吉草酸の類縁物質として合成されていたことに注目している¹²⁾。吉草酸は著者が今まで報告した古典的向精神・神経薬ともいえるカノコソウ、ワレリアナ根の有効成分の 1 つである。カノコソウ、ワレリアナ根はメンタルの治療において歴史が古く、かつてはその主流であった。しかし 1950 年のフェノチアジン系の向精神・神経薬の登場を端緒として⁶⁷⁾、その後、数多くの新薬の開発で、その存在は希薄化されてしまっている。カノコソウ、ワレリアナ根は作用が緩和で、副作用が少なく、安全性にすぐれていることで、高齢化社会を迎えるわが国にとって、高齢者のメンタル治療に有用性が高い生薬であると推奨し、著者はかつて報告した⁶⁸⁾。JP では、カノコソウについて、初版 JP I (1886)～現行 X VI (2011) まで継続記載されているが、USP では、一度削除されたワレリアナ根について、USP24 (2000) で再記載され、現行 USP39 (2016) まで継続記載されている⁶⁹⁻⁷¹⁾。しかも新た

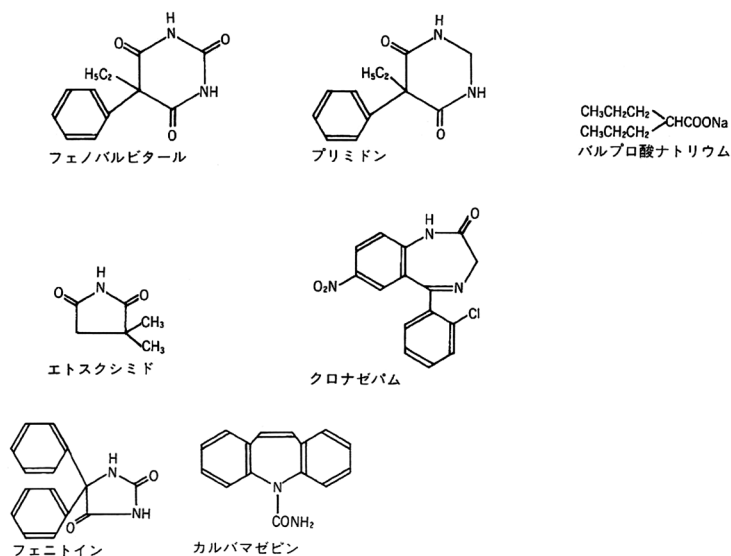


図 4 主な抗てんかん薬の化学構造式⁶⁶⁾

な規格・試験法として、それに含まれる吉草酸の分析、定量が新設された^{69,70)}。これは米国で、ワレリアナ根が再評価されたことを示唆しているものと思われる。その再評価の詳細は未確認である。

VPA が IUPAC 系統名で、2-プロピル吉草酸とも呼ばれている¹⁴⁾ ことから、それは吉草酸の類縁物質であることが理解できよう。また VPA の命名の由来も推定できよう。さらに今回の検索で、JP, USP, BP に見られた VPA もしくは VPA-Na の類縁物質の規格について、その検出試験内容からも、VPA は吉草酸の類縁物質であることが説明できたと言えよう。VPA は吉草酸の C2 にプロピル基が分枝としてその H と置換した分枝低級飽和脂肪酸である。吉草酸には、緩和な鎮静作用があり、それは吉草酸亜鉛として、かつて JP III (1906)~JP V (1932) に記載された^{3~5)} ことがあり、その解説書には、ヒステリー、神経病、癲癇、偏頭痛に用いると記載されていた³⁾。この吉草酸の構造を薬理活性基本骨格と仮定した場合、VPA は直鎖飽和脂肪酸の吉草酸の C2 の H にプロピル基を側鎖として置換したことで、吉草酸の効果が強化されたものと考えることができよう。すなわち VPA は吉草酸の化学構造を基本骨格として、その C2 の H にプロピル基を置換したことで、てんかん、躁状態、片頭痛に対する効果が高まったものと考えられよう。したがって VPA はカノコソウ、ワレリアナ根の成分を構造改良して生まれた孫的存在であるとも言えよう。VPA は今日のメンタルの治療において、各種てんかんの治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療、さらに片頭痛の予防など、多岐に渡っており¹⁴⁾、その需要は高く、

今後もその需要は維持されるものと予想される。それは VPA の効果が多くの研究によって、薬物動態学的にも、エビデンス的にも立証されてきた¹³⁾ こと、さらに他の抗てんかん薬、抗精神病薬に比べて、臨床的に使いやすい薬であることがメンタル医療の現場で、認められてきたためと考えられる。

カノコソウ、ワレリアナ根、そしてその成分の吉草酸は今日、わが国では、メンタル治療に使われることは殆どなくなった。しかし吉草酸の類縁物質に VPA があることを見つけたことで、カノコソウの価値観が高まったことを著者は感じた。すなわちカノコソウの効果がその成分を構造改良して生まれた類縁物質の VPA として、今日のメンタルの治療で、てんかん、躁状態の治療に貢献しているという思考をもつことで、カノコソウの価値観が変わってくるものと考えた。つまりカノコソウ、ワレリアナ根の効果はその成分の吉草酸を構造改良した類縁物質の VPA に伝承されて、メンタル治療に生かされているのではないかと著者は考えてみた。VPA の原点をカノコソウ、ワレリアナ根と想定してみることで、向精神・神経薬の中で、唯一、それが分枝低級飽和脂肪酸であり、他の薬剤と比較して、単純な化学構造を有していることの意義が理解できるものと思われる。したがって今後、さらに効果、安全性にすぐれた抗てんかん薬、抗精神病薬などの向精神・神経薬を研究・開発するのに当たって、吉草酸、イソ吉草酸、もしくは VPA の化学構造を基本骨格とした新たな薬剤を製剤設計してみることも課題になると考えられる。

1882 年 Beverly S. Surton による最初の VPA の合成の

際は、吉草酸の効果を強くするという意図的な創薬（製剤設計）はなかったと思われる。今回の検索を通して、向精神・神経薬の歴史において、古典的鎮静剤のカノコソウ、ワレリアナ根の効果はその成分の1つの吉草酸の類縁物質であるVPAという次世代の薬剤に伝承され、より効果的なメンタル治療に貢献できており、そのVPAの基礎薬としての価値を今後も、保持し続けるものと考えた。またこのことは、今後の新薬の開発の原点になる可能性を示唆できるのではないかと思われる。

7. む す び

今回のJP, USP, BPに見られたVPAもしくはVPA-Naの規格・試験法において、VPAの類縁物質の検出に設定された試験内容から、吉草酸は想定されるいくつかのVPAの類縁物質の1つと考えられる。そしてVPAは吉草酸の類縁物質であることが説明できると思われる。

カノコソウ、ワレリアナ根、そしてその成分の吉草酸は今日、わが国では、メンタル治療に使われることは殆どない。一方、その構造改良した類縁物質のVPAは各種てんかん、躁状態などのメンタルの治療に頻繁に使われている。このようにカノコソウ、ワレリアナ根の成分の吉草酸を構造改良した類縁物質のVPAが今日のメンタルの治療に、貢献していることをみて、カノコソウ、ワレリアナ根はそのVPAの原点としての価値観があるものと著者は感じた。すなわち、カノコソウ、ワレリアナ根はVPAの効果の基礎になっており、その成分の構造改良で、VPAのすぐれた効果が発揮されていると考えた。

参考文献および注

- 1) 高洲謙一郎著. 薬剤療法汎論. 朝香屋書店, 1898. p. 142-3
- 2) 高洲謙一郎著. 薬剤療法汎論. 朝香屋書店, 1898. p. 150
- 3) 池田慶三著. 第三改正日本薬局方通解. 半田屋 第一書店, 1906. p. 565-6
- 4) 小山 哉. 第四改正日本薬局方釋義. 南江堂, 1921. p. 891-3
- 5) 朝比奈泰彦等編. 第五改正日本薬局方註解. 新訂8版. 南山堂, 1945. p. 1125-6
- 6) Pharmacopoeia of USA V. 1870. p. 55
- 7) Pharmacopoeia of USA VII. 1890. p. 458
- 8) Pharmacopoeia of USA VIII. 1905. p. 512
- 9) Pharmacopoeia of USA IX. 1916. p. 495
- 10) British Pharmacopoeia 1885. 1885. p. 470-1
- 11) British Pharmacopoeia 1898. 1898. p. 388-9
- 12) 岡部 進. 抗てんかん薬(バルプロ酸)の発見. 薬局. 2008 ; 59 (1) : 141-5
- 13) 山本 仁, 宮本雄策. バルプロ酸の使い方と注意点. 小児内科. 2002 ; 34 (5) : 757-60
- 14) 医薬品インタビューフォーム. 日本薬局方バルプロ酸ナトリウム錠, シロップ. 2014. p. 1-62
- 15) 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. C1712-7
- 16) 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. C1965-70
- 17) 厚生労働省. 第十四改正日本薬局方. 2001. p. 611-2
- 18) 日本公定書協会編. 第十五改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2006. C3158-63
- 19) 日本公定書協会編. 第十六改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2011. C3536-9
- 20) British Pharmacopoeia 1988. p. 525-6
- 21) British Pharmacopoeia 1993. p. 621
- 22) British Pharmacopoeia 2000. p. 1415-6
- 23) British Pharmacopoeia 2001. p. 1511-3
- 24) British Pharmacopoeia 2002. p. 1583-5
- 25) British Pharmacopoeia 2003. p. 1723-4
- 26) British Pharmacopoeia 2004. p. 1803-4
- 27) British Pharmacopoeia 2005. p. 1837-8
- 28) British Pharmacopoeia 2009. p. 1891-2
- 29) British Pharmacopoeia 2010. p. 1954-5
- 30) British Pharmacopoeia 2011. p. 1998-9
- 31) British Pharmacopoeia 2012. p. 2009-10
- 32) British Pharmacopoeia 2013. p. 2060-2
- 33) British Pharmacopoeia 2014. II 875-7
- 34) British Pharmacopoeia 2015. II 876-8
- 35) British Pharmacopoeia 2016. II 888-90
- 36) British Pharmacopoeia 2000. p. 1575-6
- 37) British Pharmacopoeia 2001. p. 1686-7
- 38) British Pharmacopoeia 2002. p. 1770-1
- 39) British Pharmacopoeia 2003. p. 1917-8
- 40) British Pharmacopoeia 2004. p. 2012-3
- 41) British Pharmacopoeia 2005. p. 2049-50
- 42) British Pharmacopoeia 2009. p. 2118-20
- 43) British Pharmacopoeia 2010. p. 2185-6
- 44) British Pharmacopoeia 2011. p. 2235-6
- 45) British Pharmacopoeia 2012. p. 2258-9
- 46) British Pharmacopoeia 2013. p. 2317-8
- 47) British Pharmacopoeia 2014. II 1136-7
- 48) British Pharmacopoeia 2015. II 1142-4
- 49) British Pharmacopoeia 2016. II 1161-2
- 50) Pharmacopoeia of USA22. 1990. p. 1440
- 51) Pharmacopoeia of USA23. 1995. p. 1618-9
- 52) Pharmacopoeia of USA24. 2000. p. 1732-3
- 53) Pharmacopoeia of USA25. 2002. p. 1789-90
- 54) Pharmacopoeia of USA28. 2005. p. 2009
- 55) Pharmacopoeia of USA29. 2006. p. 2234-5
- 56) Pharmacopoeia of USA31. 2008. p. 3491-2
- 57) Pharmacopoeia of USA32. 2009. p. 3838-9
- 58) Pharmacopoeia of USA34. 2011. p. 4557
- 59) Pharmacopoeia of USA35. 2012. p. 4992-3
- 60) Pharmacopoeia of USA36. 2013. p. 5533

- 61) Pharmacopoeia of USA37. 2014. p. 5110
- 62) Pharmacopoeia of USA38. 2015. p. 5736-7
- 63) Pharmacopoeia of USA39. 2016. p. 6318-9
- 64) 廣川書店創業 65 周年記念出版. 医薬品開発 第 4 卷 合成
医薬品. 廣川書店, 1989. p. 104-5
- 65) Spain Pat. 419, 781
- 66) 砂原茂一, 植木昭和監修. 臨床薬物治療学大系 14 精神神経
疾患. 同朋舎出版, 1987. p. 16-8, 38-9, 63-7, 333, 384
- 67) 小林 司. 新精神薬理学. 医学書院, 1968. p.16-7
- 68) 柳沢清久, 山田光男, 松本仁人. 日本薬局方に見られた向精
神・神経薬の変遷 (その 10). カノコソウ (纈草) 栽培の推
移に関する一考察. 薬史学雑誌. 1996 ; 31 (1) : 67-73
- 69) 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
- 70) 柳沢清久. 日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (そ
の 13). JP I (1886)~JP X VI (2011) におけるカノコソウ
の規格・試験法の変遷ならびに USP および BP との対比につ
いて. 薬史学雑誌. 2013 ; 48 (1) : 63-74
- 71) Pharmacopoeia of USA39. 2016. p. 6873-4

Summary

Valproic acid (VPA) and sodium valproate (VPA-Na) are used for the treatment of various things today, such as epilepsy and manic-depressive states. Moreover, use has expanded to a variety of applications, such as the prevention of migraine headaches. As a result, a high demand has been maintained. The chemical structure is a branching low-grade saturated fatty acid, which is simpler than other psychotropic drugs. VPA is called 2-propyl-pentanoic acid and 2-propyl-valeric acid under the IUPAC system, and is derived from Valeric acid. This time, the author researched transitions in the standards and testing methods for VPA and VPA-Na in JP, USP and BP. It was found that each country's pharmacopoeia described a detection test for substances related to VPA. It can be explained that VPA is derived from Valeric acid based on the test contents. Valeric acid is a component of Japanese Valeriana and Valerian root. It is believed that there is a sense of value as the origin of VPA is Japanese Valeriana and Valeriana root.

フランス薬学教育の歴史：16世紀から現在に至る
日仏の薬学教育の比較検討に基づく我が国の
薬学教育のあり方に関する研究
—薬剤師教育制度—

儀我久美子*¹, 越前宏俊*²

History of French Pharmaceutical Education from 16th Century up to the Present—Study on
Japanese Pharmaceutical Education : Comparison between Japan and France - Pharmaceutical
Education System—

Kumiko Giga*¹ and Hirotoishi Echizen*²

(Received February 17, 2016)

緒 言

わが国で1874(明治7)年に公布された「医制」は、医師、薬舗主(後の薬剤師)の職分を明確にし、医薬分業について記載している。しかし、第41条では医師に対し薬舗仮免状を暫定的に与え調剤を許可するという例外を設けた。1889(明治22)年に公布された「薬律」(薬品営業並薬品取扱規則)は附則43条で医師の調剤権を条文化した。薬律公布翌年当時の医師数40,215名に対し薬剤師数が2,689名と非常に少なかったことは事実であるが、この条文により医薬分業が大きく後退したのは明白で、薬剤師育成教育をも阻害してきたといえよう¹⁾。医薬分業がスタートを切ったのは、その後100年以上を経た1980年代後半からであった。薬害、薬の相互作用、薬の重複投与などが大きな社会問題となり薬剤師の役割の重要性が大きく認識されるようになり、1990年10%台だった分業率は2014年に68.7%に到達した²⁾。近年の急速な医薬分業の進展に伴い、2006年に薬学教育6年制が開始され、教育内容は従来の創薬・研究者育成中心から薬剤師育成へと大きく転換した。

一方、フランスでは、医薬分業が中世から確立しており、薬剤師たちは社会的・経済的地位を着実に築き上げてきた。大学教育制度は、それまで長期にわたり薬剤師たち自らが携わり培ってきた薬学教育の延長で制定され、教育内容は実務実習が充実し、大学-薬剤師間の連携が円滑に運ばれている³⁾。

本稿では、今後更にわが国薬学教育の改革を目指すために、中世から分業が確立し、充実したフランスの薬学教育の歴史のうち薬剤師資格・学制に焦点を当てて、わが国の薬学教育と比較検討し、参考にすべき点を明らかにした。

現在の日仏薬学教育事情

日本では1983(昭和58)年以来29校であった私立薬科大学が2003~2008年間に28薬学部が創設され合計57学部に達し、国立14大学、公立3大学と併せて73大学74学部である⁴⁾。

図1に示すフランスの24薬学部は19世紀初頭創設のバリ、ストラスブール、モンペリエを筆頭に現在全国に平均して存在し、全て国立大学である。これらの大学は高等学

*¹ 東京都立青山特別支援学校 Tokyo Metropolitan Aoyama School for Special Needs Education. 2-33-77 Minami-Aoyama, Minato-ku, Tokyo 107-0062.

*² 明治薬科大学 Department of Pharmacotherapy, Meiji Pharmaceutical University. 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588.

校修了時に施行されるバカロレアの合格者全員に対して門戸が広く開かれている。

しかし薬学部は第2学年へ進級できる者 Numerus Clausus (定員数：以下 N.C.) が毎年決められ、1 学年末のランク付け試験により入学者の 20~30% 前後にまで絞られ、2002 年まで 13 年間の N.C. は 2,250 名、2003 年からは漸増、2015 年度は 3,097 名である⁵⁾。日本では大学卒業後の国家試験合格者にのみ薬剤師免許が交付されるが、フランスでは第2学年進学者は原則6年間の課程修了後、学位論文の公開口述審査を経て全員に薬剤師免許が授与される。

図2に示す薬学部カリキュラムは3課程に分かれ、第一課程は3年間、第二課程は2年間で1課程とし、第三課程

では短期の1年間とインターン課程へ進む長期の4年間との2つのコースに分かれる。すなわち薬剤師になるためには、必須の実習も含め最短6年間で、長期過程では第6学年からの4年間の現場での研修を含む9年間の勉学の後、病院薬剤師、臨床生物医学薬剤師、研究者などの専門薬剤師となる。なお、ECTSはEuropean Credits Transfer System (EU内での互換蓄積履修単位)、UEはunité d'enseignement (教科単位)である。

2010年に、医学、薬学、歯学、助産学を志す者が第1学年前期授業を共通に受講する PACES (Première Année Commune aux Études de Santé 医療分野共通1学年)が創設された。この制度により薬学志望者は図1に示す

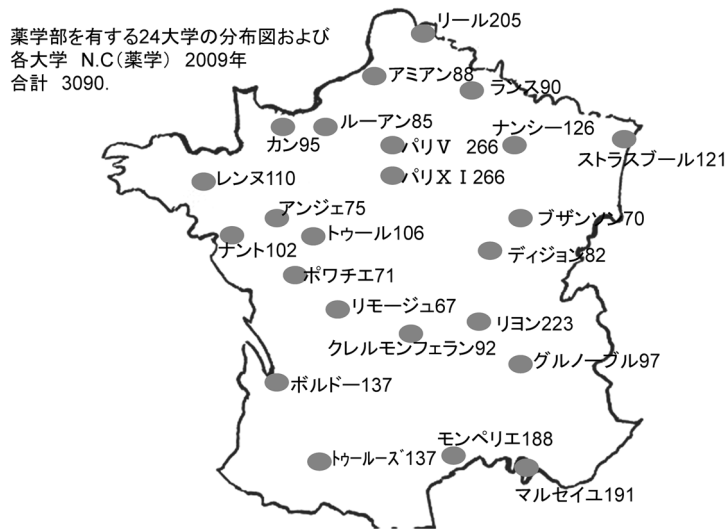
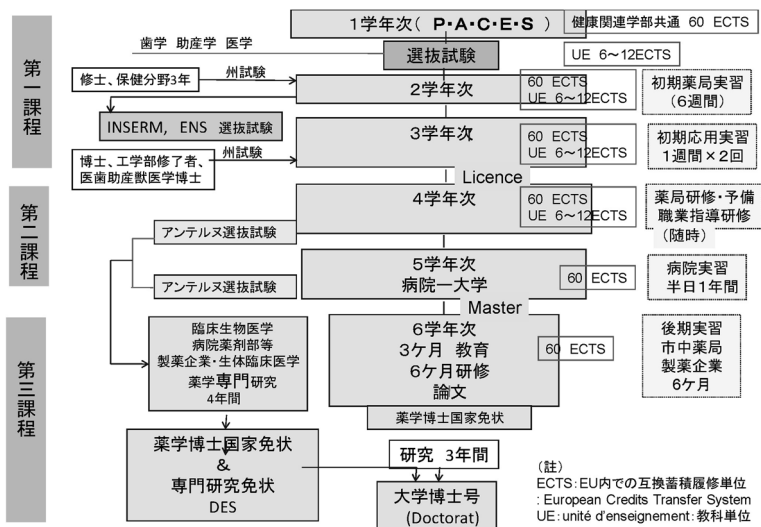


図1 フランスの薬学部分布図 (●印)。



出典：Guide de stage officinal, 2012, p.7とフランス官報JORF n°0098 du 26 avril 2013 p.7278 text n°20より作成

図2 フランスの薬学教育カリキュラム 2013年。

24 大学（●印）を含む 38 大学で第 1 学年を登録・学習できるようになったが、第 1 学年末に決定される第 2 学年への進学合格者たちはその後、従来の 24 大学で薬学を学ぶことになる。例えばパリ第 7 大学と第 13 大学からはパリ第 5 大学へ合流する。以前は第 1 学年の前期・後期のコンタールの合計得点で第 1 学年末に学生達の 2 学年への進学の場合が決定されていたが、PACES 制度下では第 1 学年前期試験の成績で転学部、転学、退学を決めることができ、学生が半年早く進路変更出来るようになった⁶⁾。

歴 史

300 年近く続いた江戸時代には古来から「くすし」といわれていた漢方医が診断、与薬の両方を担っていた。フランスでは、医学と薬学は一つの専門分野として医師あるいは修道院の聖職者により実施されていた。市中の開局薬局はすでに 8 世紀ごろアラビアにあったといわれている。南イタリアやフランスでは 13 世紀ごろから地中海交易により高価な東洋産生薬が手に入るようになると、薬品調製の業務をめぐる医師、調剤師、薬種商、香辛料商などの間で長い争いが続いたが次第に薬剤師が業務を独占するようになった。もっとも 1240 年フリードリッヒ II 世がシチリアで布告した憲法により⁷⁾、医薬分業はまず地中海沿岸のラテン語地域に、やがてヨーロッパ全土に着実に広がった。パリのオテル・デュ病院に 1495 年初めて院内薬局が開設され、薬剤師が存在したという記録があり⁸⁾ 市中では 14 世紀ごろ薬剤師たちは通りに面して店を構え、医師の処方箋を基に調剤をする傍ら、蠟、砂糖菓子、香料なども販売していた⁹⁾。薬剤師教育は薬剤師自らがを行い、1578 年には薬剤師ニコラ・ウェルがパリのアルバレート通りに「キリスト教慈善の家」を建設、薬草を植え薬剤師を育てたことは周知の事実である¹⁰⁾。

革命以前のフランス薬剤師教育

当時は徒弟修業と徒弟修業後の御礼奉公の 2 段階に区切られていた。

徒弟修業

必ずしも全ての人が薬剤師になりたいと主張できたわけではなく、弟子候補は主に薬剤師親方の家族から、他に有産商人、法律家、医師の家族からも採用されていた。必要条件は、医師の処方読解のためのラテン語、年齢、および証明書である。この証明書は善良な生活、品性に関するもので教会が発行するため、カトリック教徒であることが必須となっていた。修業開始時に徒弟身分の諸条件、仕事内容、義務、弟子が親方に支払う金額等に関し親方・弟子間

で契約書が交わされた。

徒弟修業後のお礼奉公

徒弟修業の後は手代になり、お礼奉公のために数年間わずかな給与で留まることになっていた。しかし全国研修旅行として他の幹事会議都市に出て働くこともでき、その場合には証明書「attestation d'avoir pratiqué ailleurs le temps compétant」を持ち帰った。

試験

試験は、学科試験と実技試験の二種類から成り、下準備、他の薬局訪問、試験、最後に認定審査と修了免状授与が行われた。下準備には助言者・保証人役の「指導者」を候補者自身が選び、薬剤師同業者組合が条件を満たしているかどうか確認後、1 次試験の日程を決定した。試験数日前に候補者は、町の薬剤師親方を試験に招く「招待訪問」を行った。

a) 学科試験

1655 年政令に明記の試験は①選択（物理学一般、薬物の試験）②調製（薬物および医薬品）③混合（薬調合、処方箋の説明）④植物についての知識、である。

b) 実技試験

1563 年の法令中の実技試験は非常に重要であり、候補者は親方たちと医師会の医師を訪問し薬局での実技評価を依頼した。実技は薬物の鑑別と調剤であった。候補者は薬物の収集と混合を行い、口頭試問を受け、その後、組合で実技試験の審査が行われた。

c) 修了証明書の署名

一種の薬剤師免状である修了証明書は組合全員の面前、医師の立会いの下で署名、長官のところへ修了免状を持参し長官の前で「宣誓」を行った。

d) 試験の経費

薬剤師になるための大きな難関は試験費用であった。王権が課す税金・手数料、各同業者組合固有の税金・手数料に加え、候補者は学科・実技試験の間に開催する晩餐会の経費も支払わなければならなかった。

薬剤師資格制定

1563 年シャルル 9 世制定の法規により薬剤師資格が規定され、1598 年アンリ 4 世制定の法規で王・権力代表の長官のもとに宣誓を行わねばならなくなった。1619 年ルイ 13 世は「フランス王国で生まれた者」であることを薬剤師の義務的条件とした。

日本の薬学の創世期、建設期

「医制」公布後、政府は西洋医学習得者のみを医師と認め、従来からの漢方医は法的には医師として認めない方針をとった。従って治療薬は西洋からの輸入医薬品に頼ったが、

輸入担当者が粗悪品や偽薬を鑑別出来ず、さらに西洋薬が非常に高価だったゆえ、医薬品分析と西洋薬製造能力者育成の必要に迫られた。1873年、第1大学区医学校に予科2年・本科3年計5か年の製薬学科が創設され、わが国最初の大学での薬学教育となった。1877（明治10）年薬学系は東京大学医科大学製薬学科と改称され、研究者促成を目的に2年間で修了の通学製薬学生制度も1875年に設置された。しかし分業が進展しない中、応募学生が少なく一時は閉鎖された。東京大学に続き明治期には、江戸時代に創立の金沢大学を含め私立薬学校が全国で29校設立されたが、その殆どは経営難に陥り閉校となり残ったのは9校であった。また、「称号」に関しては、1879（明治12）年に誕生した最初の卒業生に対し当初は学士でなく「製薬士」しか付与されず、1886（明治19）年、帝国大学令により帝国大学医科大学製薬学科として復活し「薬学士」が公布された。1898（明治31）年の学位令改正により薬学博士号が設営され、翌年に長井長義、下山順一郎、丹波敬三、田原良純の4名に初めて授与された。なお、1920（大正9）年学位令改正により、大学が授与権をもち博士号は論文提出のみとなった¹¹⁾。

フランス薬剤師の化学実験講座での活躍

フランスでも当初は医学部から様々な圧力がかかった。1271年には薬剤師に対して「薬の調製だけに専念するように」という制限がパリ大学医学部から課せられ、薬剤師による化学教育、公開講座が禁止されたりもした。1322年には、調剤師に処方集の所有が義務付けられ、最初に実施された「薬局監査」の際には、医学部長と薬剤師1名による薬局視察が記載されている。しかし1626年に国王ルイ13世がパリで設立を認可し1633年に機能し始めた王立薬草園は、大学から独立した知的中心地となり、教授、実験教授はあらゆる者に開かれた教育を実施した¹²⁾。その後1777年のルイ16世の宣言により、薬剤師による化学を含む薬学教育は保証された。

革命暦11年ジェルミナル（芽月）21日付基本法：1803年4月11日

フランス革命により、1791年4月1日から薬剤師の特権は全て剥奪された。しかし、薬物乱用などによる様々な被害が多発したため、憲法制定議会は2週間後の4月14日薬剤師養成について、関係する法律および規則を復活させた。革命暦11年ジェルミナル（芽月）の法律は、次の2階級の薬剤師の区分を設けた。①1級薬剤師は学校で3年間履修、薬局業務に3年間従事後、学校で受験し全国的に営業可能である。②2級薬剤師は薬局で8年間以上薬剤業務に

従事した後、県ごとの審査員パネルの前で試験を受け、当該県でしか営業できない。また、「ラテン語の知識」の必要性が法令第25条に明記されている。なお、学科、実技ともに試験内容は学校、審査員パネルで同一であった。合格するためには、薬剤師志望者は2/3以上の試験官の投票獲得が必要であった。免状を授与された者は次いで知事の前で宣誓を行う。1841年2月14日、医科薬科予科校が、アミアン、カーン、ポワチエ、レンヌ、およびルーアンに設立された。1841年3月31日には、マルセイユ、アンジェ、ブザンソン、クレルモン-フェラン、リモージュ、ナント、およびトゥールーズの学校が設立され、1842年3月6日ボルドー校が設立された。1854年8月には皇帝勅令で、1・2級ともに薬学校にて受験することになった。また、1878年7月12日付政令第5条により「1級薬剤師免状」保持者は薬学校または医科薬科混成大学の教授またはアグレジェに任命されることが可能になった。1874年から予科校は順次廃止され、医科薬科混成大学、完全実践薬科学校が創設された。高等薬科学校はジェルミナル（芽月）21日の法律で創設された薬科学校でパリ、モンペリエ、ナンシーの3校である。ナンシー校は元々ストラスブールにあったが、アルザス・ローレーヌのドイツ併合後にナンシーに移転。

1898年4月19日付法律で2級免状が廃止、1級免状のみとなり、2級薬剤師もフランス全国で業務を営むことが可能になった。次に1909年7月29日付政令により薬学志望学生は大学講義登録前1年間の市中薬局実習後に4年間講義を受けることになり薬学教育は、5年制になった。1939年8月11日付政令では薬学博士免状（国家博士号）が新設され、薬科大学および医・薬混成大学に結びついた「高等教育課程修了証書」も新設された。1962年になると大学講義登録前1年間の薬局実習は廃止され、大学教育は中に組み込まれた実習3か月2回と4年半講義計5年間となった。

1968年11月8日付政令：1968年5月には「五月革命」とも呼ばれる学生、労働者、市民による反政府運動が起こり、学生による大学自治権の承認、大学の主体は学生であることが法的に確定、教育制度の民主化が拡大された。それ以来大学の評議会では学生、インターンがともに協議に参加している。また、多くの大学は学部単位の小編成になった。

学校教育と教員の社会的身分に関する1979年1月2日の法律¹³⁾は ①厚生大臣と教育大臣共同でN.C.を毎年共同で決定 ②実習の学位修了証明は国務院の規定条件により薬学修了証明に代用できるとし、薬学教育と教員身分とに大きな変化をもたらした。1980～1981年の新学期に発効した政

令第 80-1097 号により、薬剤師国家免状が薬学博士国家免状にかわり全学生は学位論文公開審査を受けることになった。インターン、専門教育修了証書 (DES) の研究論文は薬学博士国家免状取得に必要な学位論文の代わりとなる。

1987 年 7 月 17 日の省令は特に重要で、第 5 学年に 1 年間病院で半日実習—大学で半日学習する AHU (Année Hôpitalo-Universitaire) を設け、薬学教育は 6 年制と規定し、初期入門実習は 2 か月間であった。その後 2003 年には、6 週間の初期入門実習に加え、第 3 学年—第 4 学年に疾患別 1 週間全日特別応用実習を 4 回 (後年 1~2 回に減らされる) 設け、薬学実習指導者になるための条件をより厳しいものにした¹⁴⁾。2010 年度の PACES 創設は、施行後 5 年を経た現在、改善点、反省点に関し成果が検討されているところである。

学校教育の無料化

フランスは国が責任をもって公教育を行っており、大学は原則無料である。高等教育に対する公財政教育支出の GDP に占める割合は 2012 年には 1.3% で OECD 諸国の平均値 1.1% を上回り、日本は主要国の中で 0.5% という最下位である¹⁵⁾。

OECD 諸国における単位互換性

ヨーロッパにおいては 1987 年開始されたエラスムス (European community Action Scheme for the Mobility of university Students: ERASMUS) プログラムにより学生・教員の国際流動性が促進され、1993 年 EU 設立後、1997 年のボローニャ・プロセスを経て 1998 年にはソルボンヌ宣言により各国の教育単位互換性などに関し仏英独伊はじめ 10 カ国が合意した。ソルボンヌ宣言は教員と学生の流動性向上による緊密な協調への努力をうたったもので、次に示す翌年のボローニャ宣言の基礎になっている。①理解しやすく比較可能な学位制度を採用。②学士課程、大学院課程の 2 段階を全ての国に導入。③学生の流動化促進のために ECTS を導入。④学生・教職員の自由な移動、流動化を促進。⑤比較可能な基準と方法を開発。⑥質の保証。⑦高等教育におけるヨーロッパの視点を促進¹⁶⁾。

日本の現況

日本では 2007 年には薬局が「医療提供施設」として法制化され、今後その役割は住民密着の在宅介護も含めた臨床業務へとシフトしていく傾向にある。2012 年には病院診療報酬に「病棟業務加算」が新設され、薬剤師の臨床業務での活躍が期待されている。近年の私立薬科大学急増の状況下、厚生労働省施行の薬剤師国家試験合格率が低迷しながらも、質を確保しているのは非常に重要である。

考 察

以上から仏日薬学教育を比較検討し、わが国が参考にすべき要点を示す。①薬剤師は当初より自ら弟子数を制限し薬剤師数調整・質の確保につとめ、近年は薬剤師の需給関係を考慮した N.C. 制度により薬剤師の適正数維持を保っている。この点は、2003~2008 年の短期間に 28 私立薬学部が創設された日本で今一度考慮すべきであろう。②市中薬局の実習指導者には厳しい条件を課し高い資格レベルを堅持し大学-薬局間の絆も強い。日本で温度差のある指導体制を充実・強化する参考になるであろう。③経済面では学費無料、初期実習以後の俸給制度およびインターン生活の非常に恵まれた経済的保証により学生生活が長くても安心して勉学・研究に励むことができる。また、病院薬剤師には病院に在職のまま、教育省から教授の称号ならびに病院給与に加え医師・歯科医師と同額の手当が付与される。今後日本において、薬学生および教授の処遇改善に取り組んで行く際には大いに参考になるであろう。④国際化に関しては、EU 諸国の教育単位互換制度、LMD 制度¹⁷⁾、医療分野共通の第 1 学年 PACES 導入により学生の進路変更を早期に可能ならしめる試みなどは¹⁸⁾、今後我が国にとり、世界で活躍する人材育成、海外留学生の募集拡大、海外からの優秀な学生・人材受入れなどの実現に向け具体的な検討事項となるであろう。⑤大学運営に関しては学生およびインターンが評議会の一員として参加している事など学ぶべき点は多い。

以上、本稿ではフランスの「薬剤師資格」、「学制」に的を絞り、わが国の薬剤師が学ぶべき要点を明らかにしてきた。わが国の薬学教育がさらに充実し、薬剤師がより臨床面で活躍するための制度改革へ向け、今回の研究が一助となることを期待する。

謝 辞

今回の執筆に当たり、パリから全国規模へ薬学実習制度を拡大確立したフランスにおける実習制度設立貢献者・名誉会長パトリック・ブリネ (Patric Bourinet) パリ第 11 大学名誉教授から数回にわたり実習テキストの改訂版を頂戴し、様々なお助言・ご教示をいただいた。フランスの薬剤師情報および薬学教育の歴史は FIP 前会長・全国フランス薬剤師会ジャン・パロ (Jean Parrot) 前会長から、フランス薬学史、病院薬剤師に関する最新情報はコシャン病院アラン・ドファン (Alain Dauphin) 前薬剤師部長から頂戴した。竹中祐典日仏薬学会前会長からは 1900 年代の

フランスの実務実習に関する情報を、市川 厚武庫川女子大学薬学部長、堀内龍也日本病院薬剤師会前会長からは日本における薬学教育全般にわたり貴重な資料・ご助言を頂戴した。厚く御礼申し上げる。

引用文献

- 1) 吉岡 信著. 近世日本薬業史. 薬事日報社. 1989. p. 361-485
- 2) 日本薬剤師会. 処方箋受け取り率の推計「社保(社保—国保—後期高齢者)」。昭和26年度調剤分. <http://www.nichiyaku.or.jp/contents/bungyo/h26/s/26sukei.pdf> (accessed 3 March 2015)
- 3) Uratani K, Akabane K, Momoki A, Ogata H. Pharmaceutical Education in France. *Jpn. Pharmaceut. Health Care Sci.* 2006; 32: 1177-94
- 4) 厚生労働省: 薬剤師需給の将来動向に関する検討会第3回資料. 薬科大学(薬学部)の数と入学定員・入学者数の推移. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/dl/s0612-9g.pdf> (accessed 3 March 2015)
- 5) Ordre National des Pharmaciens. Les Pharmaciens Panorama au 1er janvier 2015. 2015. Paris
- 6) 儀我久美子. フランス薬学教育の特徴. 日仏教育学会誌. 2015; 21: 45-56
- 7) 山本 章. 医師が薬を売っていた国日本. 薬事日報社. 2015.
- 8) Dauphin A, Fradeau D. La Pharmacie Hospitalière dans les hôpitaux de Paris. Alinéa Reims C.R. - Production, Paris, 1995. p. 223
- 9) Geay F. ÉVOLUTION ET RÉVOLUTION DE L'EXERCISE ET DES ÉTUDES PHARMACEUTIQUES DU XVI ÈME SIÈCLES. Université de Nantes. 2002. p. 88-110
- 10) Kahn A, Brohard Y, Lafont O, Roque B, Dandel F. UNE HISTOIRE DE LA PHARMACIE- REMÈDES ONGUENTS POISONS. Martinière, Paris, France, 2012. p. 7
- 11) 兼松 顕, 山川浩司. 日本における薬学教育の変遷と学位問題. 学位研究第7号. 学位授与機構, 研究機構. 1998; 3月: p. 3-25
- 12) Kahn A, Brohard Y, Lafont O, Roque B, Dandel F. UNE HISTOIRE DE LA PHARMACIE- REMÈDES ONGUENTS POISONS. Martinière, Paris, France, 2012. p. 67
- 13) 文部科学省. “諸外国の教育行財政—7か国と日本の比較—”. 文部科学省教育調査第146集. 2013. p. 164-6.
- 14) Recommandations relatives au stage d'application des enseignements. Document conçu et rédigé par le Collège Français des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de stage. http://ufrpharmacie.unicaen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1339426806456. (accessed 3 March 2015)
- 15) 2012年版カントリー・ノート: 日本 p. 5. [http://www.oecd.org/edu/EAG2012%20-%20Country%20note%20-%20Japan%20\(JPN\).pdf](http://www.oecd.org/edu/EAG2012%20-%20Country%20note%20-%20Japan%20(JPN).pdf) (accessed 3 March 2015)
- 16) 吉川裕美子. ヨーロッパ統合と高等教育政策—エラスムス・プログラムからボローニャ・プロセスへ—. 学位研究 17. 2003; p. 71-90
- 17) Arrêté du 8 avril 2013 relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. JORF n°0098 du 26 avril 2013. page 7278 texte n°20. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027356819&categorieLien=id> (accessed 3 March 2015)
- 18) Arrêté du 28 octobre 2009 relatif à la première année commune aux études de santé. http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?sessionId=2F13ABD7A0D3FED36A00B3821242797E.tpdila21v_3?cidTexte=JORFTEXT000021276755&dateTexte=20150629 (accessed 3 March 2015)

Summary

After the long isolation in the Edo era, the new Meiji government tried to import science and culture from western countries. In the field of medical science, *Kanpo*, Chinese medicine, was abolished and western medicine was introduced in Japan. A medical system was established in 1874, but the division of prescribing medicines and dispensing them had not been introduced yet, and this situation prevented the increase in newborn pharmacists and solid pharmaceutical education for a long time. However, when the division of prescribing and dispensing medicines started in the late 1980s, the demand for pharmacists increased and a six-year pharmaceutical education system was introduced in 2006. The core curriculum that was established about 10 years ago had many problems, but the system was revised in 2013. The goal of the efforts is to improve the situation regarding the quality, quantity and contents of clinical pharmaceutical education for the new generation of pharmacists to come over the next 10 years. It is important to look at the pharmaceutical education of Japan in light of that of France, where the division of prescribing and dispensing medicine, and the pharmacy itself had been established in medieval times, focusing on the history of the educational system and requirements for pharmacists.

◆会務報告

2016年度日本薬史学会総会

理事・評議員会

日時：2016年4月16日（土）12:30～13:30

会場：東京大学薬学系総合研究棟10階大会議室

出席者：33名（オブザーバー含む）

会長代行：三澤美和

名誉会員：奥田 潤、山田光男

常任理事・理事：岡田嘉仁、折原 裕、五位野政彦、塩原仁子、鈴木達彦、辰野美紀、西川 隆、播磨章一、松本和男、宮本法子、森田 宏、ジュリア・ヨング

評議員：赤木佳寿子、荒井裕美子、荒木二夫、伊藤美千穂、奥井登美子、儀我久美子、串田一樹、小清水敏昌、鳥越泰義、福島紀子、牧 純、宮崎啓一、森本和滋、八木澤守正、吉岡龍藏

（敬称略）

理事・評議員会進行内容

1. 三澤美和会長代行が司会進行
2. 議事1 津谷喜一郎会長の辞任と会長代行への任務委託
津谷喜一郎会長から辞任の表明があり、去る2月10日に緊急常任理事会を開催し、辞任の表明を受理し、三澤副会長に会長代行の任を委嘱することが了承されたことが報告された。
3. 議事2 日本薬学会創立60周年記念事業募金活動の報告
三澤会長代行より、創立60周年記念募金が完了したことが報告された。2014年11月18日、320人に趣意書を送付し募金活動を開始。本年3月31日、募金者総数108人、募金総額は1,777,000円に達した。会長代行より募金者の方々に謝意が表された。また、本活動による募金は、特別会計化することが報告された。
4. 議事3 学会財務再建に関して
三澤会長代行より近年の学会の財務状況についての説明があり、財務の健全化が2016年度の最重要課題であることが指摘された。
5. 議事4 新会長の選出について
三澤会長代行より、新会長として折原 裕常任理事が常任理事会で候補に挙がったことが報告され、全会一致で了承された。
6. 折原 裕会長（候補）の挨拶
7. 新役員・委員の挨拶

本会に出席した新常任理事、新常設委員会委員長、新理事、および新評議員より自己紹介をまじえた挨拶がなされた。

8. 出席者からのお話し

奥田 潤名誉会員をはじめその他の出席者全員から近況や学会に対する意見をお話いただいた。

総会

日時：2016年4月16日（土）14:00～15:50

会場：東京大学薬学系総合研究棟2階講堂

出席者：48名

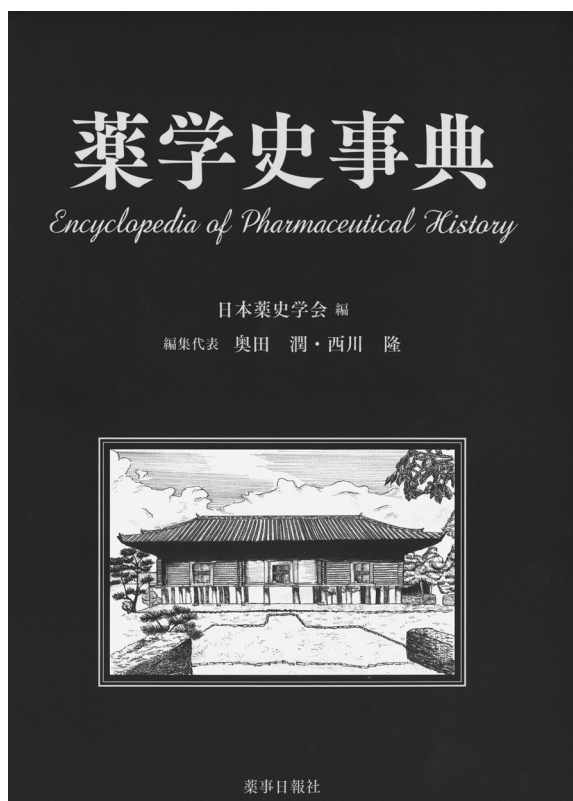
柳澤波香常任理事の司会により開会。議長に三澤美和会長代行を選出。

冒頭、2015年度になくなられた薬史学会名誉会員末廣雅也氏と評議員の松本 力氏に対して黙祷が捧げられた。

議長から議事録書名人として辰野美紀理事、吉岡龍藏評議員が指名された。

議題

1. 2015年度事業報告（三澤総務委員長）
 - 1) 薬史学雑誌の刊行
薬史学雑誌 Vol. 50. No. 1(108頁), No. 2(100頁). 発行部数各400部。2015年度より査読者2名による査読体制を確立した。
 - 2) 薬史レターの刊行
薬史レター No. 74, No. 75（総計16頁）。No. 75より電子媒体での配信を開始した。紙媒体での発行は100部。
 - 3) 薬史学会2015年度総会、公開講演会、年会、柴田フォーラム等の開催
表1のごとく実施した。
 - 4) 『薬学史事典』（日本薬史学会編）の刊行
標記事典の刊行について編集代表の奥田 潤名誉会員、西川 隆常任理事より報告があった。発刊日2016年3月30日。B5版880頁。1000部作製。
 - 5) 『韓国薬史学関連論文集—薬史学雑誌・薬史レター1966-2013より—』（e-book）の発行
標記論文集が発行された。全118頁（学術論文12報、抄録2報、その他9編）。
 - 6) 日本薬史学会ホームページに英語 version の作成・公開について
 - 7) 第42回国際薬学会報告
2015年9月8～11日。トルコ・イスタンブール市。



約 200 名参加。アジアからは日本の 3 名が発表(津谷喜一郎, 夏目葉子, 内野 花各氏。)

- 8) 常任理事会, および評議員会の開催状況について
- (1) 常任理事会: 第 1 回 (2015 年 4 月 6 日), 第 2 回 (同 9 月 21 日), 第 3 回 (同 11 月 9 日), 第 4 回 (2016 年 2 月 10 日), 第 5 回 (同 3 月 12 日)
- (2) 理事・評議員会: 第 1 回 (2015 年 4 月 18 日), 第 2 回 (同 11 月 21 日)

- 9) 会員状況 (2016 年 3 月 31 日現在)
- 名誉会員 8 名, 一般会員 245 名, 団体会員 17 名, 学生会員 9 名, 外国会員 1 名, 賛助会員 12 名, 外国会員 (贈呈) 4 名, 寄贈会員 6 名。

2. 日本薬史学会創立 60 周年記念事業募金報告
- 三澤会長代行より, 創立 60 周年記念募金が完了したことが報告された。会長代行より募金者の方々に謝意が表された。また, 本活動による募金は, 特別会計化することが報告された。

3. 2015 年決算報告 (柳澤財務・会員管理委員長)
- 2015 年度決算案 (表 2) が提示され, 収支決算が適正, 正確であるという指田 豊幹事による監査報告が代読された。

表 1 2015 年度 総会・講演会

	日時・会場	内 容
総 会	2015 年 4 月 18 日 (土) 東京大学薬学部	理事・評議員会, 総会, 懇親会
公開講演会	2015 年 4 月 18 日 (土) 東京大学薬学部	新井一郎 (日本薬科大学教授) 「日本の漢方製剤産業の歴史」 桜井 弘 (京都薬科大学名誉教授) 「日本の無機系医薬品の歴史」
2015 年会	2015 年 11 月 21 日 (土) ~22 日 (日) 奈良市 村岡 修年会長	参加者数 149 名 演題 17 (一般演題/口頭 8, ポスター 9) 特別講演: 山田法胤 (薬師寺管主) 「医薬の仏 薬史瑠璃光如来と薬師寺」 国際シンポジウム 「グローバル商品としての朝鮮人参—日本・中国・朝鮮における歴史—」 シンポジウム 「まほろば大和の薬と歴史」
柴田フォーラム	2015 年 8 月 1 日 (土) 昭和大学旗の台キャンパス (東京品川区)	岡希太郎 (東京薬科大学名誉教授) 「珈琲一杯の薬理学 —コーヒーははじめから薬だった—」 真柳 誠 (茨城大学人文学部教授) 「薬史学による語誌 —薬味・カヤクと料理—」
六史学会	2015 年 12 月 12 日 (土) 順天堂大学医学部	河村典久 (薬史学会中部支部長) 「三重県の本草学者・丹羽修治」

表 2 2015 年度 決算

(2015 年 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日)

一般会計 (単位 円)		
収入の部	2015 年度予算	2015 年度決算
賛助会費	300,000	210,000
一般会費	1,820,000	1,876,000
学生会費	26,000	18,000
外国会費	7,000	0
投稿料	260,000	678,780
広告料	180,000	180,000
事業収入	190,000	169,126
雑収入	1,000	648
利息	200	219
当期収入合計	2,784,200	3,132,773
支出の部	2015 年度予算	2015 年度決算
機関誌紙発行費	1,840,000	2,520,424
編集事務費	100,000	126,016
製作印刷費	1,600,000	2,262,302
発送費	140,000	132,106
一般事業費	750,800	646,671
総会・公開講演会運営費	230,000	238,879
年会開催支援費	80,000	80,648
柴田フォーラム開催費	80,000	80,098
国際学術交流費	76,000	67,850
国内学術交流費	30,000	23,316
支部活動支援費	90,000	90,864
ホームページ関連費	64,800	65,016
予備費	100,000	0
管理・運営費	483,000	428,153
事務委託費	330,000	327,121
理事・評議員会運営費	50,000	36,000
通信費	50,000	27,788
事務用品費	3,000	0
入送金手数料	40,000	32,144
雑費	10,000	5,100
当期支出合計	3,073,800	3,595,248
当期収支差額	△ 289,600	△ 462,475
前年度繰越額	1,348,544	1,348,544
次年度繰越額	1,058,944	886,069
60 周年募金特別会計 (単位 円)		
収入の部	2015 年度予算	2015 年度決算
60 周年記念募金収入	0	397,000
当期収入合計	0	397,000
支出の部	2015 年度予算	2015 年度決算

当期支出合計	0	0
当期収支差額	0	397,000
前年度繰越額	1,380,000	1,380,000
次年度繰越額	1,380,000	1,777,000

2015 年度の計算書類に基づき監査を行った結果、収支計算書及び手続きは正確かつ適正妥当であることを認めます。

2016 年 4 月 9 日 指田 豊 ㊟

4. 学会長選出

2016～2017 年度日本薬史学会新会長に折原 裕氏が選出された。新会長より就任の挨拶があり、三澤会長代行から本会の議長を引き継いだ。

5. 2016～2017 年度学会常置委員会組織、および役員人事

表 3 のように常任理事会、および常置委員会の人事案が提示され了承された。また、表 4 のように理事、評議員案が提示され了承された。当人事はいずれも 2016 年 4 月 1 日付となる。(表の*は新任)

6. 2016 年度事業計画について (鈴木総務委員長)

1) 総会、公開講演会、柴田フォーラム、2016 年會について表 5 のように実施する予定である。

2) 薬史学雑誌の発行予定：Vol. 51, No. 1 (6 月発行、3 月原稿締切)、No. 2 (12 月発行、9 月原稿締切) 各号 70～80 頁とする。投稿者には投稿規定、特に頁数の順守を求めた。

3) 薬史レターの発行予定：No. 76, 77. 各号 8 頁。基本的に電子媒体発信とする。

4) 日本薬学会史年表 (2011～2015 年) 作成に関して：日本薬学会から依頼を受け年表の作成委員会を設置し作成することとなった。

5) 訳書『フランス薬学史 (仮題)』の編集協力について：儀我久美子評議員から当訳書の編纂が、日仏薬学会と日本薬史学会の共編となることが報告された。約 200 頁、薬事日報社より 2016 年度中の発刊を予定。

6) 薬史学文庫の活用促進：東京大学薬学図書館との連携をとり活用を促進する。

7. 財務状況改善に向けた取り組みについて (折原会長)

折原会長より学会の財務状況の改善に向けて以下の提案がなされた。

- (1) 薬史学雑誌投稿超過頁料金の値上げ：薬史学雑誌の印刷費が財務を大きく圧迫していることから投稿規定を見直し、超過頁の投稿料に関して現行の 4,000 円から 10,000 円に値上げ

表 3 日本葉史学会組織 (2016年4月1日～2018年3月31日)

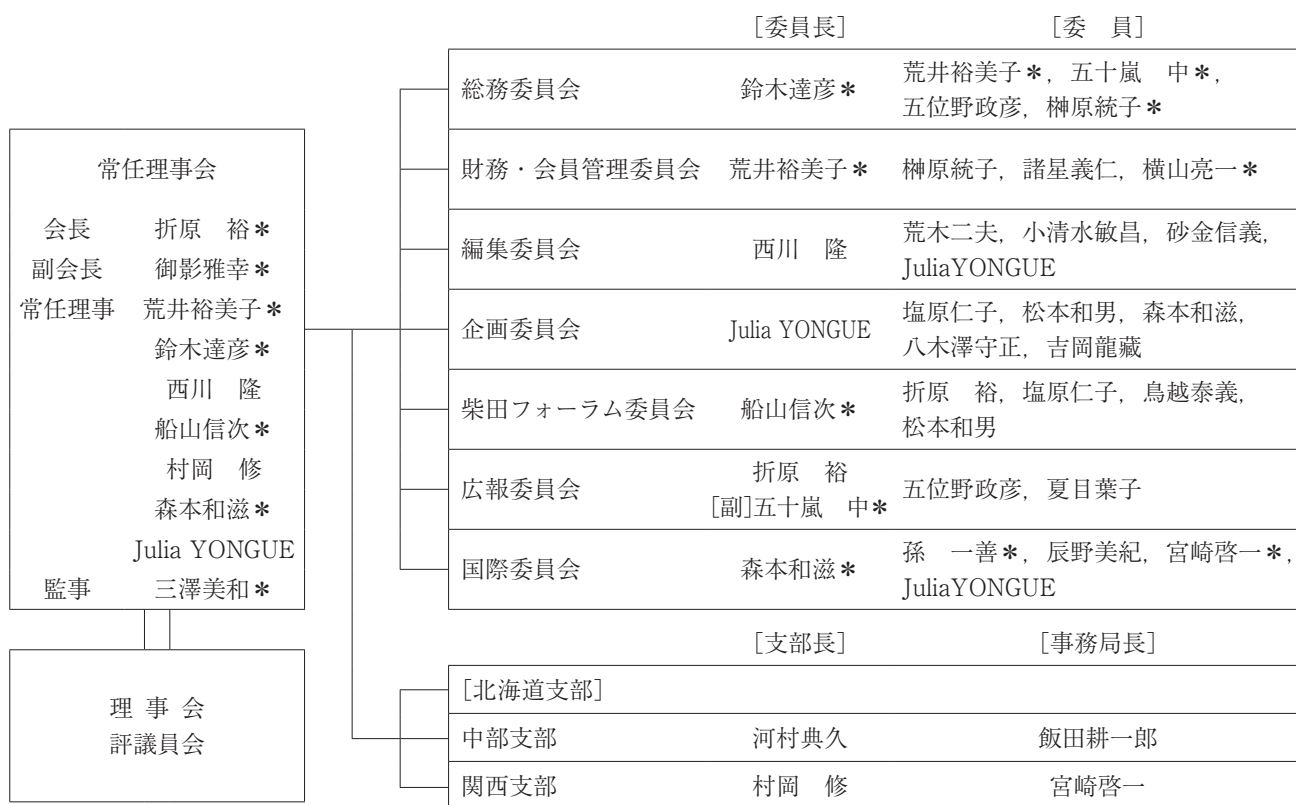


表 4 日本葉史学会 役員 (2016年4月1日～2018年3月31日)

人数						
1	会 長	折原 裕*				
1	副 会 長	御影雅幸*				
8	名誉会員	青木允夫	大橋清信	奥田 潤	川瀬 清	柴田承二
		高橋 文	津谷喜一郎*	山川浩司	山田光男	
7	常任理事	荒井裕美子*	鈴木達彦*	西川 隆	船山信次*	村岡 修
		森本和滋*	JuliaYONGUE			
23	理 事	相見則郎*	荒木二夫*	五十嵐 中*	遠藤次郎	岡田嘉仁
		河村典久	五位野政彦	小清水敏昌*	小曾戸 洋	指田 豊*
		笹栗俊之	塩原仁子	高田昌彦	辰野美紀	田引勢郎
		播磨章一	平林敏彦	松本和男	真柳 誠*	宮崎啓一*
		宮本法子	森田 宏	柳澤波香*		
1	監 事	三澤美和*				
37	評 議 員	赤木佳寿子	阿部郁朗	天野 宏	飯田耕太郎	石田純郎
		伊藤美千穂	遠藤浩良	奥井登美子	小原正明	川崎元士
		儀我久美子	岸本良彦	串田一樹	小松かつ子	榊原統子
		清水真知	正山征洋	砂金信義	孫 一善*	高橋京子*
		詫間浩樹	竹原 潤	鳥越泰義	中村 健	夏目葉子*
		成田研一	野々垣常正	福島紀子	船越清輔	前田光子*
		牧 純	牧野利明	水野瑞夫	宮本義夫	八木澤守正
		横山亮一*	吉岡龍藏			

*2016年4月1日新任

表 5 2016 年度 総会・講演会

	日時・会場	内 容
総 会	2016 年 4 月 16 日 (土) 東京大学薬学部	理事・評議員会, 総会, 懇親会
公開講演会	2016 年 4 月 16 日 (土) 東京大学薬学部	宮本法子 (東京薬科大学薬学部客員教授) 「一般用医薬品販売制度の歴史の変遷とくすり教育の必要性」 森本和滋 (PMDA 審査マネジメント部テクニカルエキスパート) 「勇ましい高尚な生涯 石館守三博士—没後 20 年, 生誕 115 年」
柴田フォーラム	2016 年 8 月 6 日 (土) 京都大学薬学研究科 (京都市) 世話人 伊藤美千穂	永益英敏 (京都大学総合博物館教授) 「江戸の本草学と植物学」 井上健夫 (三栄源エフ・エフ・アイ (株) 取締役執行役員) 「食品着色料とその規制法令の歴史の変遷」
2016 年会	2016 年 10 月 29 日 (土) 明治薬科大学 (清瀬市) 年会長: 岡田嘉仁	特別公演 鈴木一義 (国立科学博物館・産業技術史資料情報センター長) 「江戸時代に見る日本の文化と心」 岸本良彦 (明治薬科大学) 「ディオスコリデスの『薬物誌』」 一般演題 (口頭・ポスター) 理事・評議員会
六史学会	2016 年 12 月予定 順天堂大学医学部	未定

する案が示された。賛否の意見があったが本
会において了承された。改訂された投稿料は
本号の Vol. 51, No. 1 から適用される。

(2) 支部支援費の変更: 中部支部, 関西支部への
支援費を一律 30,000 円とする案が示され了承
された。

(3) 会員講演者への謝礼金の中止: 公開講演会,
柴田フォーラム等の講演者に対する謝礼金に
ついて, 学会会員の講演者に関しては中止す
る案が示され了承された。本項は来年度より
適用となる。

8. 2016 年度予算案 (荒井財務・会員管理委員長)

2016 年度予算案 (表 6) が提示, 説明された。

上記事業計画, 財務状況改善に向けた取り組み, お
よび予算案は総会で全会一致にて承認された。

9. 名誉会員の推戴について

新名誉会員として津谷喜一郎前会長が推戴された。

10. 2015 年度支部活動報告

(1) 中部支部 (奥田名誉会員)

中部支部例会: 2015 年 12 月 6 日 (日) 名城
大学名駅サテライト・多目的室

稲垣裕美 (内藤記念くすり博物館) 「文献と資

料に見る感染症」

河村典久 (中京大学) 「三重の本草学者・丹羽
修治」

(2) 関西支部 (宮崎啓一関西支部事務局長)

日・中・韓国国際薬史フォーラム 日本薬史学
会 2015 年会: 2015 年 11 月 21 日 (土) 奈良
春日野国際フォーラム 薨~I・RA・KA~ (旧
奈良県新公会堂)

法相宗大本山薬師寺管主 山田法胤 特別講
演 (市民公開講座) 「医薬の仏 薬師瑠璃光如
来と薬師寺」

国際シンポジウム「グローバル商品としての
朝鮮人参—日本・中国・朝鮮における歴史—」
シンポジウム「まほろば大和の薬と歴史」
一般講演 17 演題 (口頭 8, ポスター 9, うち
国外 2 演題)

日本薬史学会 平成 2016 年度理事会・評議員会および総会
議長: 三澤美和, 折原 裕

議事録署名人: 辰野美紀

議事録署名人: 吉岡龍藏

2016 年 5 月 9 日

表 6 2016 年度収支予算 (案)
(2016 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日)

一般会計 (単位 円)		
収入の部	2015 年度決算	2016 年度予算(案)
賛助会費	210,000	270,000
一般会費	1,876,000	1,890,000
学生会費	18,000	20,000
外国会費	0	7,000
投稿料	678,780	480,000
広告料	180,000	180,000
事業収入	169,126	188,000
雑収入	648	600
利息	219	200
当期収入合計	3,132,773	3,035,800

支出の部		
	2015 年度決算	2016 年度予算(案)
機関誌紙発行費	2,520,424	1,978,000
編集事務費	126,016	126,000
製作印刷費	2,262,302	1,760,000
発送費	132,106	92,000
一般事業費	646,671	630,000
総会・公開講演会運営費	238,879	220,000
年会開催支援費	80,648	81,000
柴田フォーラム開催費	80,098	80,000
国際学術交流費	67,850	70,000
国内学術交流費	23,316	4,000
支部活動支援費	90,864	60,000
ホームページ関連費	65,016	65,000
予備費	0	50,000
管理・運営費	428,153	411,000
事務委託費	327,121	330,000
理事・評議員会運営費	36,000	0
通信費	27,788	30,000
事務用品費	0	1,000
入送金手数料	32,144	40,000
雑費	5,100	10,000
当期支出合計	3,595,248	3,019,000
当期収支差額	△ 462,475	16,800
前期繰越額	1,348,544	886,069
次期繰越額	886,069	902,869

特別会計 (単位 円)		
収入の部	2015 年度決算	2016 年度予算(案)
60 周年募金収入	397,000	0
当期収入合計	397,000	0
支出の部		
	2015 年度決算	2016 年度予算(案)

当期支出合計	0	0
当期収支差額	397,000	0
前期繰越額	1,380,000	1,777,000
次期繰越額	1,777,000	1,777,000

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6ページ（英文も6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6ページを基準とする。
 - c. **研究ノート**：原著にくらべ簡単なもので、断片的あるいは未完の研究報告でもよい。和文・英文どちらでもよい。図版を含む刷り上がり4ページを基準とする。
 - d. **資料**：医薬に関する資料、関係外国文献の翻訳などで和文、英文のいずれでもよい。原則として図版を含む刷り上がり6ページ（英文も6ページ）を基準とする。
 - e. **記事**：見学、紀行、内外ニュースなど会員の寄稿を歓迎する。刷り上がり2ページを基準とする。
4. **原稿の作成**：
 - a. **和文原稿**：和文原稿は、ワードプロセッサ（A4、12ポイント、横書35字×30行）または400字詰原稿用紙によるものとする。平かな混じり横書きとし、かなづかいは現代かなづかいを用い、MS明朝体または楷書体を使用する。JIS第2水準までの漢字以外の文字については、別途、著者に相談して処理する。
 - b. **英文原稿**：英文原稿は、A4版の用紙を用い、原則として、1行約65字、1頁に25行、ダブルスペース（1行おき）で印刷すること。英文原稿は、あらかじめ英語を母語とする人、またはこれに準ずる人に校閲を受けておくこと。
 - c. **原稿の体裁**：すべての原稿には、和文で連絡著者名と連絡先の住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスおよび別冊請求先を記載したカバーレターを添付すること。また特別掲載を希望する場合はその旨を朱記すること。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. 原稿の送り先：

a. **e-mail による投稿**：下記に送る。

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

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

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

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

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

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

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

7. **正誤訂正**：著者校正を1回行う。著者校正は印刷上の誤植を訂正するに留め、原稿の改変や、その他の組み替えは認めない。論文出版後著者が誤植を発見したときは、発行1か月以内に通知されたい。
8. **特別掲載論文**：投稿者が特に発表を急ぐ場合は、特別掲載論文としての取扱いを申請することができる。この場合は印刷代実費を申し受ける。

9. **投稿料、別刷料および図版料**：

特別掲載論文以外の投稿論文は、次の各条項によって個別に計算する。

- (1)原稿の種類が、原著かその他（総説・史料・ノート・雑録など）のいずれか
 (2)原稿の刷り上がりの長さが基準以内か、それを超えているか
 (3)e-mail 添付の Word ファイル、または CD-R や USB スティックなどの電子媒体の添付があるか否か
 (4)請求金額の基準（1 ページ当たりの単価）例示
 (5)図表などの写真製版料、別冊印刷・製本料については、別に実費を申し受ける。別冊の希望部数については、投稿の際に申し込むこと。

1 ページ当たりの単価（円）

論文の種類	刷上がりページ	電子媒体あり	
		(和文)	(英文)
原著	6 ページまで	3,000	3,500
	超過分	10,000	10,000
その他	6 ページまで	1,500	2,000
	超過分	10,000	10,000

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、掲載を次号にしたり、あるい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51巻第1号（2016）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
第8版	51 (1)	2016.6

査読者（敬称略）

薬史学雑誌 51 巻 1 号

海保房夫, 齊藤充生, 佐々木陽平, 砂金信義, 竹中祐典, 辰野みのり, 中村 健, 西川 隆, 森本和滋

編集後記

本号では2016年4月に開催された公開講演会の1編, 2015年の柴田フォーラムの2編と原著4編を掲載できました。公開講演会, 柴田フォーラムおよび原著では, 広範囲な研究分野にわたる論文をお寄せ戴きました諸先生に感謝申し上げます。編集委員長として本号も格調高い「薬史学雑誌」をお届けできますことを誇りに思います。これも歴史ある本学会員各位のご精進による成果と査読者, 編集委員など関係者一同のご努力の賜物と感謝しております。特に査読者の諸先生には担当論文について2週間という限られた期限内で適切な査読結果を戴きお礼申し上げます。



ここで心苦しい話題に移りますが, 本学会の財政上の理由から「薬史学雑誌」の製作費縮減が数年来の課題になっていました。編集委員会としても検討を続けてきました。そこで新発足した折原執行部がその打開策として本年4月の本学会理事・評議員会ならびに総会において提案した, ①投稿料の一部値上げ, ②各号のページ数を原則80頁以内に抑えることが承認されましたので, 編集委員会から簡単にご説明します。

近年の「薬史学雑誌」の製作費は, 物価高騰もあって1頁あたり1万円弱かかります。そのため製作費を縮減するには, 上記2つの実施が必要となりました。

まず, ①の投稿料の一部値上げですが, 1論文出来上がり6頁を基準として, 6頁までの掲載料は1頁3,000円の計1万8,000円で, これは従来と同価格です。しかし, 6頁を超えて7~8頁, あるいはそれ以上となった場合, 従来の「電子媒体あり」は1頁4,000円を1万円に値上げしましたので, 仮に出来上がり8頁となった場合, 従来の掲載料では2万6,000円が3万8,000円となります。この値上げについて編集委員会は勿論, 常任理事会, 理事・評議員会, さらに総会においても投稿論文が減るのではないかなど様々な立場から賛否両論の意見が出されました。しかし, 大方の意見は値上げも止むを得ないのではないかと賛同を戴きました。また, ②の各号の原則80頁以内については, ①の値上げ案と同様, いやそれ以上に活発に賛否両論が述べられました。投稿論文が増加しつつある現状に「水をさす」のではないかという意見が数多く出されましたが, これも止むを得ない措置として賛同を戴きました。

編集委員会としては, 上記2点について本号から実施しましたが, この影響で今後の投稿論文が減少しないか一抹の不安もあります。この不安を吹き飛ばして戴きたく, 本学会の顔である「薬史学雑誌」に会員各位のご精進の成果を積極的にご投稿戴きますようお願いする次第です。

(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28年(2016)6月25日 印刷 平成28年6月30日 発行

編集人：日本薬史学会 西川 隆

発行人：日本薬史学会 折原 裕

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