

THE JAPANESE JOURNAL FOR
THE HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 57, No. 2.

2022

—目 次—

総 説

- 20世紀末までの医薬・農業に関わる日本の有機化学の研究史
その4：20世紀の農学系分野における傑出した有機化学者
…………… 中川 好秋, 松本 和男, 中辻 慎一, 村岡 修…… 79

原 著

- 日本初の無鉛白粉作製の背景とその無害証明に関わった薬学者たち…………… 高際麻奈未…… 93
日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷 (その27)
21世紀になってヨーロッパ薬局方, 英国薬局方に記載されたホップ腺 Hopfenmehl (ルプリン Lupulin)
の規格・試験法の変遷およびホップ腺の規格成分についての新たな知見…………… 柳沢 清久……101
Dr. Joseph A. OddisのASHPでの活動の歴史と日本人薬剤師に与えた影響と寄与…………… 西谷 篤彦……111
鑑真和上の功績を広めるために造園された唐招提寺薬園の歴史とその再興…………… 西原 正和……122
バイオ後続品の同等性/同質性評価技術の進歩, 国内外における規制と承認の動向
…………… 森本 和滋, 日向 昌司, 石井 明子……128

研究ノート

- 薬剤師志村権左衛門が行った山梨県大水害 (明治40年) における災害医療支援活動とその背景
…………… 五位野政彦……138

資 料

- 【翻訳論文】日本初の無鉛化粧品「御園白粉」, 成功した発明品の分析
…………… ルイ・ボンテ, フレデリック・ボンテ (著), 高際麻奈未 (訳) ……144

雑 録

- 会務報告…………… 151

THE JAPANESE SOCIETY FOR THE HISTORY OF PHARMACY

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

日 本 薬 史 学 会

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

薬 史 学 誌

Jpn. J. History Pharm.



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したから、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
一般財団法人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://plaza.umin.ac.jp/yakushi/>
郵便振替口座 : 00120-3-67473 日本薬史学会

THE JAPANESE JOURNAL FOR THE HISTORY
OF PHARMACY, Vol. 57, No. 2 (2022)

CONTENTS

Review

- Yoshiaki Nakagawa, Kazuo Matsumoto, Shin'ichi Nakatsuji and Osamu Muraoka** : History of Organic Chemistry in the Field of Pharmaceuticals-Agrochemicals until the End of 20th Century in Japan—Part 4 : Prominent Organic Chemists in the Field of Agricultural Sciences in the 20th Century—..... 79

Original

- Manami Takakiwa** : Background of the Fabrication of Japan's First Lead-free White Powder and the Pharmacologists Who Certified Its Harmlessness 93
- Kiyohisa Yanagisawa** : Transition of Psychotropic/Neurological Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 27) Transition of the Specifications and Test Methods of Hopfenmehl (Lupulin) in European Pharmacopoeia and British Pharmacopoeia in the 21st Century, and New Knowledge on the Resin Components of Hopfenmehl101
- Atsuhiko Nishitani** : History of Dr. Joseph A. Oddis' Activities in ASHP and Influences and Contributions of Dr. Joseph A. Oddis to Japanese Pharmacists111
- Masakazu Nishihara** : Toshodaiji Temple—History and Eventual Restoration of the Yakuen (Medical Herb Garden) Built in Commemoration of the Achievements of Ganjin (Jianzhen)122
- Kazushige Morimoto, Masashi Hyuga and Akiko Ishii-Watabe** : History of Development of Comparability Evaluation Methods for Biosimilars, and Their Trend of International Regulation and Approvals128

Research Note

- Masahiko Goino** : Gonzaemon Shimura—A Pharmacist Who Provided Disaster Medical Support Following the Yamanashi Great Flood of 1907138

Historical Material

- Louis Bonté, Frédéric Bonté (Original authors) Manami Takakiwa (Translator)** : [Translation] Misono, the First Lead-free Japanese Cosmetics : Analysis of a Successful Creation144

20 世紀末までの医薬・農薬に関わる日本の有機化学の研究史 その 4 : 20 世紀の農学系分野における傑出した有機化学者

中川好秋^{*1,*2}, 松本和男^{*2,*3}, 中辻慎一^{*2,*4}, 村岡 修^{*2,*5}

History of Organic Chemistry in the Field of Pharmaceuticals-Agrochemicals until the End of 20th Century in Japan

Part 4 : Prominent Organic Chemists in the Field of Agricultural Sciences in the 20th Century

Yoshiaki Nakagawa^{*1,*2}, Kazuo Matsumoto^{*2,*3},
Shin'ichi Nakatsuji^{*2,*4} and Osamu Muraoka^{*2,*5}

(Accepted August 30, 2022)

Summary

In this paper, as the sequel to Part 3 of the series, the progress of research on organic chemistry in the field of agricultural sciences, in particular agricultural chemistry, is overviewed. The Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry (JSBBA), founded by Umetaro Suzuki in 1924, will soon celebrate its 100th anniversary. The Pesticide Science Society of Japan (PSSJ), founded in 1975, will soon celebrate its 50th anniversary. In the 20th century, JSBBA and PSSJ have actively conducted organic chemical research focusing on natural product chemistry, and have made significant contributions not only to agricultural sciences, but also to medical and pharmaceutical sciences. Here, the authors focus on the field of agrochemicals and touch on the histories of JSBBA and PSSJ. In the process, they mention their predecessors who have contributed to organic chemical research, mainly in the fields of natural product chemistry, bioorganic chemistry, and pesticide chemistry.

1. はじめに

本シリーズのその 1 では 19 世紀から 20 世紀初期にかけて薬・理工・農領域で活躍した有機化学の建設者と有機化学の研究史, その 2, その 3 ではそれぞれ, 理工学系, 薬学系における 20 世紀の傑出した有機化学者の業績などについてまとめた¹⁾. 本稿は農学(農芸化学)系における 20 世紀の有機化学者の成果などについて述べる. “医薬・農

薬に関わる日本の有機化学の研究史”という本シリーズ全体の趣旨に合わせ, ここでは医農薬関連研究に関わった農学系研究者を中心に紹介したい.

農芸化学科が明治 9 (1876) 年に札幌農学校, 明治 23 (1890) 年に帝国大学農科大学にそれぞれ設置されたのがその始まりと言える. 農芸化学科に所属する多くの先達が, “人類の福祉に対して貢献できる”, “役立つ”を目標として研究を行ってきた中で, 鈴木梅太郎^{*}は「国民栄養の改

Key words : Organic Chemists, Agricultural Chemistry, Natural Product Chemistry, Bioorganic Chemistry, Pesticide Chemistry

^{*1} 京都大学大学院農学研究科 *Graduate School of Agriculture, Kyoto University*. Kyoto, 606-8502, Japan.

^{*2} 日本薬史学会 *The Japanese Society for the History of Pharmacy*.

^{*3} 日本薬史学会名誉会員 *Honorary Member of Japanese Society for the History of Pharmacy*. 株式会社 ナールスコポレーション *NAHLS Corporation Co. Ltd.* Kyoto University Katsura, Nishikyo-ku, Kyoto, 615-8530, Japan.

^{*4} 兵庫県立大学名誉教授 *Professor Emeritus, University of Hyogo*. Yamamoto-dai 3-16-1-523, Takarazuka 665-0885, Japan.

^{*5} 近畿大学名誉教授 *Professor Emeritus, Kindai University*. Kowakae 3-4-1, Higashi-Osaka, 577-8502, Japan.

善と確保が国民にとって重要で、殺虫剤の製造そのものは大きな仕事ではないが、農業生産に挙げる効果は決して小さくない」と農業の重要性を掲げ、門下の**山本 亮**（後述）に除虫菊、**武居三吉***にデリス根の活性本体の解明を命じた。

以下、本稿では20世紀に農業関連研究分野で日本学士院賞、日本農学賞、日本農芸化学会賞（1985年まで鈴木賞）およびそれに准ずる学会賞などを受賞された方を中心に、生誕年が昭和10（1935）年までの有機化学者を生誕順で紹介する。また、必ずしも上記の受賞者ではないが、先達の受賞者の業績に大きな貢献をされた方、昭和11（1936）年以降に誕生されて学会賞を受賞された方についても、それぞれの先達に関連付けて紹介する。その前に、農業研究を中心としたことから、まず大学における農業関連講座の設置^{2,3)}や農業学会の設立^{4,5)}について簡単に述べる。

2. 大学における農業化学研究分野の誕生から日本農業学会の創立へ

明治39（1906）年に東京帝国大学農科大学に世界初の植物病理学講座が設置された。明治40（1907）年には仙台に東北帝国大学が開学され、札幌農学校が東北帝国大学農科大学（現 北海道大学農学部）と改称された。大正7（1918）年に北海道帝国大学が設置されると同時に、東北帝国大学農科大学が東北帝国大学から分離され、北海道帝国大学に移管された。翌年2月に大学令に基づいて北海道帝国大学農科大学は北海道帝国大学農学部と改組された。大正8（1919）年には九州帝国大学農学部が設置され、同年、東京帝国大学農科大学が東京帝国大学農学部と改組された。大正11（1922）年には、宇都宮高等農林学校（昭和19年に宇都宮農林専門学校と改称、現 宇都宮大学農学部）と三重高等農林学校（現 三重大学農学部）、大正12（1923）年には岐阜高等農林学校（現 岐阜大学農学部）と、農学の専門学校が次々に開校された。同年には京都帝国大学に7番目の学部として農学部が設置された。昭和12（1937）年には京都帝国大学化学研究所に植物化学研究室が設置され、同年6月には日本農業学会誌⁶⁾の前身である『防虫科学』が創刊された。昭和19（1944）年には大阪農業専門学校（現 大阪公立大学農学部）、昭和20（1945）年には愛媛県立農林専門学校（現 愛媛大学農学部）が開校された。そして、昭和22（1947）年9月に、わが国初の農業化学講座が京都大学に設置された。その後、昭和29（1954）年には東京農業大学、昭和30（1955）年には、名城大学農学部、昭和32（1957）年には九州大学農学部

学関連講座が誕生した。

その頃、農業に関する研究は活発で、昭和34（1959）年に「わが国の農業の発達に対する化学技術的貢献」という課題で、**尾上哲之助**（東亜農業）、**村川重郎**（北興化学）、**深見利一**（日本特殊農業）の3名に対して日本農芸化学会から鈴木賞が授与された。食料生産を含め経済活動が順調に発展する中で、昭和34（1959）年と昭和43（1968）年に日本学術会議の勧告が示され、安全性の高いわが国独自の新農業の創生と関連分野の研究者の育成が社会的に強く求められるようになった。昭和36（1961）年から、昭和46（1971）年までの10年間の間に、大学の農学部

に農業化学関連研究室が次々に設置された〔名古屋大学（**宗像桂**）、東京教育大学（**武藤聰雄**）、三重大学（**熊沢善三郎**）、東京農工大学（**佐藤六郎**）、愛媛大学（**渡辺博恭**）、近畿大学（**佐藤庄太郎**）、東北大学（**山下恭平**）、宇都宮大学（**竹松哲夫**）、北海道大学（**小幡弥太郎**）、神戸大学（**松中昭一**）、玉川大学（**沖本陽一郎**）、東京大学（**高橋信孝**）、大阪府立大学（**上田博夫**）、明治大学（**大島康義**）、高知大学（**平野千里**）、琉球大学（**小波本直忠**）〕。昭和38年には京都大学農学部には農業研究施設が付設され**石井象二郎**が着任した。また、同年、理化学研究所には農業部門が設置された。

全国各地に農業化学研究室が誕生したこともあり、昭和50（1975）年10月に日本農業学会（会長：**福永一夫**（後述））が創立され、翌年の昭和51（1976）年3月には、東京農業大学で日本農業学会第1回大会が開催された。国際的な交流も活発となり、昭和57（1982）年には、**中島 稔**（後述）を組織委員長とするアジア初の国際農業化学会議、第5回IUPAC-ICPC（国際農業化学会議）が京都で開催された。当時、アメリカで活躍していた農業研究者の**植橋敏夫**、**松村文夫**、**中津川 勉**らも、日本農業学会の発展に多大な貢献をした。昭和から平成に移るころから、マスコミの反農業を基調とする報道のせいもあって社会の農業に対する批判が高まり、消費者の農業に対するイメージが悪化するとともに、大学から“農業化学”を掲げる研究室名が消えていった。昭和22（1947）年に京都大学に設置されたわが国初の農業化学も、1990年には生物調節化学と改称された。また、大学の改組に伴い京都大学農学部

に設置されていた農業研究施設は新しい作物保護研究の発展をめざして廃止されることとなった。施設に置かれていた研究室はそれぞれの専門をさらに究めるために農学研究科内の関連する専攻に組み込まれていった。

3. 日本学士院賞, 日本農学賞, 日本農芸化学会賞などの受賞者

山本 亮 (1890-1983)⁷⁾は大正4 (1915) 年に東北帝国大学農科大学農芸化学科を卒業後, 東京帝国大学の鈴木梅太郎研究室に入ったが, 大正5 (1916) 年の年末には大原農業研究所の研究員になった。大正7 (1918) 年に大原農業研究所を辞職し, 再度鈴木研究室に戻って除虫菊の粉末から殺虫成分の抽出を行った。大正15 (1926) 年7月には新設の台北帝国大学教授に着任したが, ただちに, 2年間海外研究員として英国マンチェスター大学, 続いてドイツのハイデルベルク大学に留学して有機化学の研究を行った。帰国後の昭和3 (1928) 年7月に台北帝国大学理農学部教授に着任し, 農芸化学第二講座を担当した。台北帝国大学在任中はカロチノイドの化学に没頭し, マンゴー果より β -カロチンの単離, パパイヤからカリカキサンチンの単離に成功した。昭和6 (1931) 年度からは農業薬剤学の講義を開始した(その後, **大島康義** (後述) によって引き継がれた)。山本は, 昭和15 (1940) 年6月に台北帝国大学を辞職し, 昭和17 (1942) 年7月から理化学研究所に復帰するとともに, 旧住友本社の顧問となって農林事業の技術面の相談役となった。昭和20 (1945) 年6月には理化学研究所を辞職し, **松井正直** (後述) とともに住友本社に入社した。さらに, 昭和29 (1954) 年から昭和46 (1971) 年まで東京農業大学の農薬化学研究室の教授として, 教育・研究に尽力し, 昭和33 (1958) 年には「熱帯農産物の化学とその利用加工に関する研究」に対して日本農芸化学会から鈴木賞が授与された。

西川英次郎 (1892-1988)^{8,9)}は大正5 (1916) 年に東京帝国大学農科大学を卒業後, 海外留学したのち, 鳥取高等農業学校 (現 鳥取大学農学部) 教授を経て, 昭和28 (1953) 年に東北大学農学部教授, 昭和30 (1955) 年には名古屋大学農学部教授となり, 昭和33 (1958) 年に定年退官した。その後, 日本大学農獣医学部に設置された農芸化学科の教授となった。

東京大学在学時は, 古在由直*が農科大学長で, 多くの学生は, 鈴木梅太郎*の指導を仰いだ。西川は北里大学の**秦 佐八郎**のもとでアルバイトをしたが, そこには**後藤格次***が在籍していた。その頃, 鳥取に第3番目の高等農林学校が設置されることになり, その教授になることになっていたが, 赴任する前の大正10 (1921) 年に海外留学し, ロンドン大学のセント・アンドリュース大学のアービン教授, 続いてマンチェスター大学出身のロビンソン教授(1947

年ノーベル化学賞受賞)の指導を仰いだ。西川の帰国と同時にロビンソンもマンチェスターに戻ったが, そのマンチェスターには, 後に農薬研究に関わる山本亮 (前述) が留学していた。大正12 (1923) 年の9月に鳥取高等農林学校 (現 鳥取大学農学部) の教授として着任し, 麹菌から黒色と黄色色素の結晶を単離した。その後, 黄色いカビから結晶性物質 (オースポリン) の単離に成功し, 昭和25 (1950) 年に「糸状菌の生産せる色素の化学的研究」で日本農学賞を受賞した。昭和28 (1953) 年に東北大学に異動して生物化学を担当し, 昭和30 (1955) 年には, ベニコウジを持って名古屋大学農学部へ異動した。名古屋大学では, 理学部の**中西香爾****が西川から渡されたサンプルの化学構造をたちまち決定し, モナスコルプリンと名付けた。

高橋克己 (1892-1925) は東京帝国大学大学院で鈴木梅太郎教授の指導を受けた後, 理化学研究所の研究員となった。明治43 (1910) 年に鈴木梅太郎がオリザニンを発表したとき, 油に溶けるビタミンAがマッカラムにより発見されていたが¹⁰⁾, 高橋克己は大正11 (1922) 年に世界ではじめてタラ肝油からビタミンAの分離に成功した。その後, 理研コンツェルン (理研産業団) の研究員となり, 「油脂よりビタミンAを抽出する方法」について欧米各国で特許を取得した。この発見は, 夜盲症に悩む多くの人々を救い, 大正13 (1924) 年に鈴木梅太郎とともに, 「副栄養素の研究」で第14回帝国学士院賞 (現 日本学士院賞) を受賞した。また, 理研の第3代所長の**大河内正敏**により, 理研内でビタミンA産業がベンチャー企業として取り上げられ, ビタミンAの製造が世界ではじめて工業化された¹¹⁾。理研ビタミン株式会社は昭和30 (1955) 年代の中頃における合成ビタミンAに市場を譲るまでの約40年間, 世界の需要の60%を生産した。

志方益三 (1895-1964) は大正9 (1920) 年7月に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業後, 理化学研究所の鈴木梅太郎のもとで研究生になった^{12,13)}。志方の友人である武居三吉*が京都帝国大学に赴任した半年後に京都帝国大学講師として迎えられ, 大正14 (1925) 年5月に林産化学講座の助教授, 12月に教授となった。志方と言えばポーラログラフィーである。ヘイロフスキー (Jaroslav Heyrovský)¹⁴⁾によって考案された電気化学分析方法で, 志方はヘイロフスキーとともにこの方法を完成させ, 装置を日本に持ち帰った。志方が留学から帰るとすぐに, 鈴木梅太郎は志方の4歳年下の**館 勇**を志方の研究室へ送り出した。高温多湿の日本では, 電流-電圧曲線を得るのに苦労

したようであるが、6月18日に日本ではじめて電流-電圧曲線の測定に成功した。その日は、奇しくも京都大学の創立記念日であったが、ポーラログラフ記念日としても今も記念行事が続いている。農薬研究においてもこの装置が利用され、中島 稔（後述）らはポーラログラフを用いて殺虫剤 BHC の定量法を開発した。鈴木梅太郎は昭和 12（1937）年から昭和 16（1941）年まで満州帝国国務院大陸科学院の院長を務め、志方はその補佐を務めていた関係で昭和 17（1942）年 1 月に京都大学を辞して、大陸科学院の副院長となった。京都大学の研究室は舘 勇により引き継がれた。昭和 27（1952）年には、舘 勇とともに「有機物のポーラログラフ的研究」の課題で農学賞を、昭和 31（1956）年には、「ポーラログラフの研究」で日本学士院から恩賜賞を受賞している。

森 高次郎（1896-1978）は大正 10（1921）年東京帝国大学農学部を卒業後、鈴木梅太郎の助手として大正 13（1924）年には、酵母からアデノシルメチルペントースの単離という世界的な発見を行った。その後、大正 15（1926）年 ロックフェラー大学のレヴィーン教授（鈴木梅太郎と同時期にエミール・フィッシャーのもとで研鑽）のもとに留学し、デオキシリボースの結晶化に成功し、DNA と RNA の違いが糖の違いによるものであることを化学的に証明した。この結果は、後のワトソンらによる二重らせん構造の解明に役立ったとのことである。帰国後、昭和 9（1934）年から東京帝国大学農学部水産学科の教授として魚介類の栄養価について研究を行い¹⁵⁾、ビタミン研究で業績を上げた。昭和 25（1950）年には、“ビタミン A およびプロビタミン A 研究の趨勢”という総説を学術雑誌『ビタミン』に執筆し¹⁶⁾、昭和 29（1954）年には「含硫黄炭水化物に関する研究」で日本農学賞を受賞した。昭和 33（1958）年に設置された日本大学農獣医学部農芸化学科の主任教授として就任し、生物化学研究室を主宰した。東京大学農学部水産学科在任時代には、**白井和雄**とビタミン A および D の関連物質の合成を行っている。森は、昭和 42（1967）年に日本大学農獣医学部の顧問教授となり、昭和 44（1969）年には発起人となって、医薬品開発を趣旨とした内藤記念科学振興財団を設立した。また、昭和 34（1959）年から 2 年間、日本農芸化学会の会長を務めた。

住木諭介（1901-1974）は大正 14（1925）年に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業した後、昭和 4（1929）年に鈴木梅太郎教授のもとで副手、助手を務め、昭和 11（1936）年に助教授に就任した。**藪田貞治郎***とともに植物ホルモンであるジベレリンおよび抗生物質のペニシリンの製造研

究に貢献した。昭和 13（1938）年には、藪田とともにイネの馬鹿苗病菌の培養液からジベレリンの単離結晶化に成功した。また、日本におけるペニシリン開発研究は、陸軍軍医学校のペニシリン委員会（碧素委員会）が中心となって行われた¹⁷⁾。昭和 19（1944）年の 2 月に陸軍軍医学校長三木軍医中将の名で、ペニシリン生産に関する研究ということで、ペニシリン委員会が結成された。様々な研究分野から研究者が招集され、農芸化学分野からは、東京大学農学部の藪田貞治郎*、**坂口謹一郎**、**朝井勇宣**とともに住木も招集され、昭和 20（1945）年 5 月に活動を終えるまでに 9 回開催された。住木は、その後発足した日本抗生物質学術協議会（元 日本ペニシリン学術協会）の第 4 代理理事長を務め、抗生物質分野における有機化学の発展に貢献するとともに、工業原料となるマレイン酸、フマル酸、ナフトキノン、アントラキノンなどの合成へ繋がる道も拓いた。農業用抗生物質プラストサイジン S の基礎および開発研究が評価されて、昭和 38 年（1963 年）に「Blastcidin S の研究」により、日本学士院賞を受賞した。また、住木は昭和 36 年（1961 年）から 2 年間日本農芸化学会会長を務めた。

大島康義（1903-1990）¹⁸⁾は昭和 3（1928）年東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業後、台北帝国大学理農学部助手となり、昭和 15（1940）年に教授に昇任した。農芸化学第二講座を終戦まで主宰し、茶葉の化学成分のフラボノイドとタンニンの先駆的な研究を行った。また、台湾農業試験場昆虫部技師の**三輪勇助**とともに、ミカンコミバエの誘因防除についての研究を行い、メチルオイゲノールがこの害虫の雄を強く誘引し実用価値のあることを発見したことが契機となって農薬研究を始めた。戦後九州大学の教授となりフラボノイド、タンニンに加えて、ハエドクソウ殺虫成分の天然物研究や環状アルキルリン酸エステルの合成など農薬を志向した有機化学を展開した。昭和 35（1960）年、「タンニンの化学的研究」の課題で日本農学賞を受賞した。また、昭和 44 年（1969 年）から 2 年間、日本農芸化学会会長を務めた。

酒戸彌二郎（1906-1976）は昭和 5（1930）年に京都大学農学部を卒業した。武居研究室のはじめての卒業生で、抹茶の貯蔵に関する研究を行った。酒戸は、昭和 22（1947）年に農林省宇治農事改良実験所長、昭和 33（1958）年からは静岡大学教授となった。昭和 25（1950）年には茶の旨味成分としてテアニンを発見し、昭和 42（1967）年には「茶の化学的研究」に対して日本農学賞が授与された。お茶に関する研究には、京都大学化学研究所の植物化学部

門を引き継いだ**大野 稔** (1909-1975), および後に山口大学教授となった**畑中顯和** (1931-) が活躍した. 畑中は, 平成5年 (1993年) に「植物起源の“みどりの香り”の発現と生理的意義の解明に関する研究」により日本農学賞を受賞した.

小幡弥太郎 (1907-1988)¹⁹⁾ は昭和5 (1930) 年に北海道大学農学部農芸化学科を卒業後, 京都帝国大学大学院に進学, **鈴木文助*** に師事したが, 鈴木が東京に異動する際に同行し, 理化学研究所の鈴木文助研究所で植物成分の単離を行った. その後, 小幡は大阪大学産業科学研究所主任研究員を経て, 昭和21 (1946) 年には北海道大学農学部教授として着任し, 水産化学講座と農産製造学講座を担当した. 昭和43 (1968) 年から新しく設置された農薬化学講座を担当し, 香り成分の合成研究により, 昭和33 (1958) 年には「食品の香りに関する研究」により日本農学賞を受賞した. 北海道大学を退官後, お茶の水女子大学教授として着任し, 後に茶の香気成分研究の第一人者となった**山西貞** (1916-) を育成した. 山西の「茶の香気に関する研究」に対しては, 日本農芸化学会から鈴木賞が授与された. 農産製造学講座は**坂村貞夫** (1925-2020) に引き継がれ, 農薬化学講座は**水谷純也** (1932-) に引き継がれた. 農薬化学はその後生態化学研究室, 生態化学生物学研究室と順次改称された. 平成7 (1995) 年には水谷純也の「生物間相互作用に関わる植物二次代謝産物の化学的研究」に対して農芸化学会功績賞が授与された.

玉利勤次郎 (1910-2005) は東京大学を卒業後, 藪田研究室において研究を行ったのち, 新潟大学農学部教授となり, 昭和40 (1965) 年から東北大学教授に転任した. 玉利は, いもち病研究の大家で, 藪田貞治郎とともに学術論文を発表した. 藪田は昭和9 (1934) 年 稲馬鹿苗病菌の代謝産物の1つとして Fusaric acid を分離し, その化学構造を 5-*n*-butylpyridine-2-carboxylic acid と決定したが, 側鎖構造には確証が得られていなかった. 玉利は, その側鎖が *n*-butyl 基であることを合成的に証明し, さらに, いもち菌の培養濾液から比較的熱に安定な2種類の毒素の結晶 (毒素A および毒素B) を分離した. 毒素A は α -picolinic acid であることが確認され, 稲馬鹿苗病菌の毒素 fusaric acid と全く同一の機構で鉄ポルフィリン系呼吸酵素を阻害することが示された. 毒素B に関しては, $C_{21}H_{18}O_3N_2$ の分子式を持つことを示し, “Piricularin” と命名した²⁰⁾ が, その化学構造は未だ明らかにされていない. 昭和37 (1962) 年「稲熱病菌の代謝産物に関する研究」に対し日本農学賞が授与された. 東北大学への転任後は, いもち病に関す

る毒素の研究を行い, 昭和47 (1972) 年から昭和51 (1976) 年にかけて, 当時大学院生であった**梅津憲治** (1946-) と いもち病研究に関して8報の学術論文を発表した. 梅津は学位取得後にカリフォルニア大学リバーサイド校で農薬研究の大家であるフクト (Roy Fukuto) 教授のもとで博士研究員として7年間有機リン剤の研究を続けた後, 帰国して大塚化学において農薬開発に携わった. 平成23 (2011) 年には, 国際植物保護学会賞を受賞した. また, 平成18 (2006) 年から2年間, 第16代日本農薬学会会長を務めた.

三井哲夫 (1914-1974)²¹⁾ は昭和11 (1936) 年京都帝国大学農学部農林化学科武居研究室で卒業研究を行った後, 甘藷ろう質物質の成分分析や植物生長促進活性をもつ有機化合物の探索合成を行い, ナフタリン誘導体から活性の著しく高い物質を見出した. 昭和22 (1947) 年, 武居教授から農産製造学講座を引き継ぎ, ナフタリン誘導体の構造活性相関研究を展開した. 三井といえば, 有機微量分析であるが, 昭和26 (1951) 年わが国ではじめて完全電気式の炭水素分析装置を設計し, 最終的に窒素, 酸素, ハロゲン, 硫黄, 水銀の分析も可能なユニバーサル型の装置を完成した. 三井は昭和44 (1969) 年, 農芸化学科から分離独立した食品工学科の農業分析学講座担当として再出発した. そして, 植物ホルモンの合成研究から天然物有機化学的研究へと継承発展させた. 昭和40年代には, 様々な植物の未熟種子に含まれる新規ジベレリン類の構造を解明し, ジベレリンが植物ホルモンとして植物界に広く分布することを示した. 三井は農芸化学科在任中, 後に農薬化学講座の第3代教授となる**藤田稔夫** (後述) の指導教授でもあった. 当時の農産製造学研究室には藤田の後輩として, **小清水弘一** (1930-) と**河津一儀** (1933-2010; 後に岡山大学農学部教授) が在籍していた. 三井は停年を待たずに他界し, 後任として小清水弘一が着任した. 小清水は平成2 (1990) 年「細胞増殖・分化の制御に関する天然生理活性物質の有機化学的研究」により日本農芸化学会賞を受賞した.

前川一之 (1914-2008)²²⁾ は昭和4 (1929) 年に九州帝国大学農学部農芸化学科を卒業した. その後, 九州帝国大学農学部助手を経て, 昭和23 (1948) 年農学部講師へ昇任した. 昭和30 (1955) 年から愛媛大学農学部教授となり, 昭和43 (1968) 年から九州大学農学部農芸化学科農薬化学講座の教授に就任した. 昭和48 (1973) 年「肝蛭アレルゲンの研究」に対して日本農学賞が授与された. アミノ基を組み込んだ複素環としてトリアゾロピリミジン, チジ

アゾピリミジン, オキサジアゾピリミジン類, グアニジノピリミジン, トリアジン, ベンズイミダゾール類など, 数多くの新規複素環化合物を合成し複素環化学の発展に貢献した。

有馬 啓 (1916-1988)²³⁾ は昭和 16 (1941) 年に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業し, 昭和 22 (1947) 年から坂口謹一郎研究室の助教授, 昭和 33 (1958) 年から教授に就任し, 昭和 51 (1976) 年まで東京大学発酵学研究室を担当した。この研究室の源は, 明治 33 (1900) 年に創設された農産製造学講座 (初代教授は**古在由直***) である。古在が東大総長に就任したことで, **高橋偵造**がそのあとを担当し, 後に醗酵生理学および醸造学を扱う農芸化学・化学第五講座が増設されるに伴い, 高橋はその担当教授となった。高橋偵造の後任として坂口謹一郎が担当し, 微生物生理学の色彩を強めた研究でわが国における醗酵学の近代化を方向づけた。有馬は昭和 25 (1950) 年「ペニシリン生産菌の変異に関する研究」により日本農学賞を受賞した。また, 昭和 51 (1976) 年には「微生物の新しい機能の開発に関する研究」に対して日本農芸化学会から鈴木賞, 昭和 54 (1979) 年には「微生物の産業利用に関する研究」に対して日本学士院賞が授与された。有馬は昭和 56 (1981) 年から 2 年間日本農芸化学会会長を務めた。

福永一夫 (1917-2000)²⁴⁾ は昭和 15 (1940) 年に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業後, 直ちに農林省農業試験場に入省した。昭和 47 (1972) 年に農林省を退官するまで, 一貫して農薬に関する試験研究に従事し, 新農薬の導入, 農薬の有効利用, 新農薬の創製に力を注いだ。昭和 38 (1963) 年理化学研究所に農薬部門が新設されたとき, 同研究所第一研究室 (1967 年 6 月から昆虫薬理研究室) の主任研究員を兼務した。農林省退官後は理化学研究所の専任となり, 新農薬創製に向け, 新しい作用機構をもつ薬物の開発に力を注いだ。戦後の食糧増産に向けて欧米から次々と新しい農薬が導入され, 単位面積あたりの収量が急速に伸びる一方で, 人間や環境に対する農薬の悪影響が社会問題化してきたことから, 国産農薬の開発を考え抗生物質の応用に目を向けた。特に, 当時イネの最大病害であるいもち病の防除には有機水銀剤が用いられていたが, 環境中に水銀が放出されることが問題であった。福永は新しい殺菌剤の開発を目指し, 昭和 28 (1953) 年, 住木論介 (前述) らと共同で農業用抗生物質の研究に着手, 殺菌性を有するプラストサイジンを発見した。このプラストサイジン生産性放線菌は *Srepomyces griseochromogenes* Fukunaga と命名された。昭和 36 (1961) 年にはプラストサイジン S が実

用化され, その登場により, 有機水銀剤の使用の中止が早まり, それ以降の低毒性農薬の開発研究に拍車がかかった。このことが評価され, 昭和 37 (1962) 年, **米原 弘**, **見里朝正**, 福永一夫の 3 人による「抗生物質によるいもち病防除に関する研究」に対して日本農学賞, 翌年には農林大臣賞が授与された。福永は昭和 50 (1975) 年に設立された日本農薬学会の初代会長に就任した。

田村三郎 (1917-2015)²⁵⁾ は昭和 14 (1939) 年に東京大学農学部農芸化学科を卒業後, 満州国大陸科学院 (院長は鈴木梅太郎) で勤務したのち, 兵役についた。昭和 20 (1945) 年に復員し, 東京帝国大学農学部副手, 昭和 24 (1949) 年には住木研究室の助教授を経て昭和 37 (1962) 年から教授として農産製造学講座を担当した。在任中は「生理活性」をもつ天然有機化合物の探索, 精製, 構造解析に注力し, 「生理活性物質化学」を強力に展開し, 研究室名も生物有機化学に変更した。昭和 43 (1968) 年には「微生物の生産する生理活性物質に関する研究」により日本農学賞, 昭和 51 (1976) 年には「生理活性物質に関する化学的研究」により日本学士院賞を受賞している。さらに, これらの業績に対して, 平成 11 (1999) 年には文化勲章が授与されている。また, 昭和 58 (1983) 年から 2 年間日本農芸化学会会長を務めた。

田村三郎の後, 生物有機化学研究室を担当したのが**鈴木昭憲** (1935-)²⁶⁾ である。鈴木は, 昭和 34 (1959) 年に東京大学農学部農芸化学科を卒業し, 昭和 52 (1977) 年から教授に就任した。平成 6 (1994) 年から平成 9 (1997) 年まで東京大学の副学長を併任, 3 月に定年退官した。膨大な数のカイコの脳から昆虫脳ホルモンである前胸腺刺激ホルモン (PTTH) を単離し, その構造決定に成功した。その功績に対して, 昭和 63 (1988) 年には「昆虫脳神経ペプチドに関する生物有機化学的研究」により日本農芸化学会賞, 平成 4 (1992) 年には「天然生物活性物質の化学合成に関する研究」により日本農学賞, さらに同年, 名古屋大学教授の**石崎宏矩**との共同研究「カイコ脳神経ペプチドに関する化学的・分子生物学的研究」に対して日本学士院賞が授与された。平成 11 (1999) 年からは, 秋田県立大学の初代学長となり, 平成 18 (2006) 年に退職した。また, 平成 9 (1997) 年からは 2 年間, 日本農芸化学会会長を務めた。

鈴木昭憲研究室で助教授を務め, その後奈良先端科学技術大学院大学の教授となった**磯貝 彰** (1943-) は, 昭和 58 (1983) 年から 2 年間日本農芸化学会会長を務め, 平成 8 (1996) 年に「アブラナ科植物の自家不和合性に関する

生物有機化学的及び分子生物学的研究」により日本農芸化学会賞を、平成 14 (2002) 年には、「アブラナ科植物の自家不和合性にかかわる自他識別機構の研究」で日向康吉と日本学士院賞を共同受賞した。

松井正直 (1917-2012)²⁷⁾ は昭和 16 (1941) 年 3 月に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業、同年 4 月より台湾製糖株式会社に勤務し、同社より理化学研究所鈴木梅太郎研究室に派遣され山本 亮の下で研鑽した。昭和 20 (1945) 年 8 月より住友化学へ転職したが、直ちに同社から京都大学理学部に派遣された。京都大学では、野崎竜三郎教授の下、研究嘱託としてピレスロイドに関する研究を行った。昭和 24 (1949) 年にはピレスロイドの 1 つであるアレスリンの合成に成功し、昭和 27 (1952) 年には工業的製法を確立した。昭和 28 (1953) 年に東京大学に戻り、農学部農芸化学科に助教授として就任し、佐橋佳一、住木諭介両教授の兼任分担として発足した有機化学研究室を担当することになった。松井は着任後、ピレスロイドの合成に加えて、ロテノンの合成にも成功し、広範な生理活性天然有機化合物の合成研究を展開した。また、理化学研究所にも研究室をかまえ、ピレスリンの熱分解生成物と考えられたパイロシンの構造決定、合成、殺虫活性などの研究を展開してこの分野をリードする研究者としての地位を築いた。昭和 26 (1951) 年には「パイロシンに関する研究」に対して日本農学賞が、昭和 53 (1978) 年には、「生理活性物質の合成に関する研究」に対して日本農芸化学会から鈴木賞が授与されている。また、昭和 56 (1981) 年には、松井正直と森 謙治 (後述) に対して「天然有機化合物の合成に関する研究」で日本学士院賞が授与されている。松井は、昭和 54 (1979) 年から 2 年間日本農芸化学会会長を務めた。松井正直のあとは、森 謙治 (後述) が研究室を引き継いだ。森 謙治の少し後輩に、小川智也 (1939-) がいるが、小川は松井研究室で 1 年間助手を務めた後、理化学研究所に移り有機合成に力を注いだ。平成 7 (1995) 年に「複合糖質に関する合成研究」で日本農芸化学会賞、「細胞表面の複合糖質と関連糖鎖に関する合成研究」で日本学士院賞を受賞した。

中島 稔 (1917-2003)²⁸⁾ は昭和 16 (1941) 年に京都帝国大学農学部農林化学科を卒業後、昭和 34 (1959) 年 1 月、武居三吉から農薬化学講座を継承し、昭和 56 (1981) 年の退官までの 22 年間にわたり同講座を主宰した。はじめは、武居らによって構造決定されたロテノンの全合成を開始し、昭和 35 (1960) 年から昭和 41 (1966) 年までは、当時助教授であった深海 浩 (後述) が中心となってロテ

ノイドの重要構成成分であるデグエリン、エリプトンの全合成に成功した。中島研究室では、BHC の研究が昭和 23 (1948) 年から昭和 58 (1980) 年までの長い期間行われたが、なかでもベンゼングライコール²⁹⁾ と含糖構成成分の合成研究が世界的に注目された。志方益三 (前述) らにより発明されたポーラログラフィー法を使った γ -BHC の定量も特筆すべき研究成果である。中島は BHC のすべての異性を比較して強力な殺虫活性を示すのが γ -BHC (aaaaee) のみであることを報告した。ベンゼングライコールという新化合物の合成研究は、武居から中島に農薬化学講座が引き継がれる前後に富田一郎が中心となって行ったものである。ベンゼングライコールに OH や NH₂ を立体特異的に導入することが可能となり、カナマイシンやカスガマイシンのようなアミノ糖をもった抗生物質の合成研究が進められ、昭和 40 (1965) 年には、中島 稔の「サイクリトール類の合成に関する研究」に対して日本農学賞が、昭和 45 (1970) 年には「環状糖アルコールとそのアミノ誘導体の合成」に対して日本学士院賞が授与されている。また、定年退官直前の昭和 55 (1980) 年には、農薬化学研究で国際的に権威のある Burdick Jackson 賞がアメリカ化学会より授与された。昭和 60 (1985) 年から 2 年間日本農芸化学会会長を務めている。

中島研究室においては、天然物化学の研究も展開されており、ハナヒリノキの葉に含まれる殺虫成分 グラヤノトキシンの構造決定が行われた。その合成に関わった岩佐順吉 (1927-2022) と熊沢善三郎 (1925-2015) は、昭和 37 (1962) 年「はなひりのきの有効成分 “Grayanotoxin” の構造に関する研究」で日本農芸化学会奨励賞を共同受賞した。

清水純夫 (1918-2011) は昭和 16 (1941) 年に東京農業大学農学部を卒業後、昭和 18 (1943) 年に京都大学農林化学科助手となった。昭和 22 (1947) 年から長野県立農林専門学校教授となり、昭和 34 (1959) 年から信州大学教授となった。信州大学では、京都大学農学部農薬化学講座 (中島研究室) 出身の柴田久夫とともに古くから民間薬として鎮咳、去痰、健胃などの作用が知られているフキ属植物の化学成分に関する研究を行った。昭和 45 (1970) 年から 7 年間にわたり一属一種しか存在しない日本産フキを採集し、化学成分系 (chemovar) が多く存在することを明らかにしている。定年退官後の昭和 59 (1984) 年からは、飯田女子短期大学教授 (食物学科) となった。テルペンの化学構造に関する研究が有名で、昭和 49 (1974) 年には「薄荷属植物およびその各種種間雑種の精油成分に関する研究」で日本農芸化学会の鈴木賞を受賞している。

米原 弘 (1919-1988)³⁰⁾ は、東京帝国大学を卒業後、東京大学応用微生物研究所の第6研究部門に所属した。研究所の発足当時は、住木諭介、梅沢浜夫が第6研究部門の併任教授で、米原は助教授であった。昭和36(1961)年の住木教授の定年退官に伴って教授に昇進した。当時の米原研究室には、その後、顕著な業績を収めることになる大岳 望助教授と瀬戸治夫助手がいた。新しい抗生物質の発見に力が注がれ、様々な抗生物質が発見された中で、抗いもち剤ブラストサイジンSはブラストサイジンSとして実用に至った。白葉枯れ病菌に活性を示す抗生物質も発見されたが実用化には至らなかった。昭和54(1979)年には「抗生物質の農業利用—基礎と応用研究」に対して日本農芸化学会から鈴木賞が授与されている。大岳 望³¹⁾は昭和62(1987)年に「抗生物質研究における生物有機化学的展開」で日本農芸化学会から功績賞を、瀬戸治夫は平成9(1997)年に「C-P結合形成の分子機構の解明—生物有機化学と分子生物学の接点」で日本農芸化学会賞を受賞している。

宗像 桂 (1919-1988)³²⁾ は、昭和17(1942)年に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業後、4年間の兵役に従事した。昭和21(1946)年に復員し、昭和28(1953)年に名古屋大学農学部農産製造学助教授に就任した。昭和37(1962)年に名古屋大学に農薬化学講座が創設され教授に就任した。また、昭和52(1977)年から昭和54(1979)年まで、第2代日本農薬学会会長を務めている。農薬の生理活性天然有機化合物に関する研究が中心で、生物間相互作用に種々の生理活性物質が関与していることを化学的に証明し、化学生態学の領域における先駆的業績を残した。昭和48(1973)年に「農薬の生理活性天然物に関する研究」として日本農芸化学会から鈴木賞が授与された。

宗像の後を丸茂晋吾(1934-)が継承した。丸茂は理研時代に、放線菌の生産する抗生物質の抽出と構造研究を行い、名古屋大学に移ったあとは、新しい植物ホルモンの発見に向けた研究の結果 Distylin factor を見つけた。残念ながら構造決定には至らなかったが、これは、昭和54(1979)年にアメリカ USDA のグループによって、ブラシノライドとして発表されたものと同じと考えられている。その後、研究対象を微生物に変えて、平成元(1989)年に「微生物生活環制御物質に関する生物有機化学的研究」で日本農芸化学会賞を受賞した。また、丸茂も、平成5(1993)年から2年間、第10代日本農薬学会会長を務めている。

丸茂のあとは、坂神洋次(1948-2012)³³⁾ が研究室を継承した。坂神は、東京大学農学部農芸化学科を卒業後、昭和51(1976)年から生物有機化学講座の助手を経て、昭和

和62(1987)年から名古屋大学農学部農薬化学研究室の助教授となった。平成6(1994)年から教授となり、研究室名を生理活性物質化学研究分野(現 生物活性分子研究室)と改めた。坂神は一貫して、フェロモン、ホルモンなど内因性(内分泌、自己分泌性)生理活性物質の探索研究に傾倒した。平成15(2003)年には、「ペプチド性新植物細胞増殖因子ファイトスルフォカインに関する研究」に対して日本農芸化学会賞が授与されている。

井上雄三(1920-2014)は昭和21(1946)年に京都大学農学部を卒業、昭和32(1957)年に化学研究所へ異動し、昭和48(1973)年には、大野 稔の後継者として植物化学部門の教授を務めた。昭和34(1959)年に「第二菊酸の完全合成並びにピレトリン類の絶対配置の決定」により農芸化学会賞を受賞した。井上は不斉合成研究、酵素反応の有機立体化学的研究で先導的な業績を上げた。ピレスロイドに関する最初の研究は勝田純郎(1926-2013)とともにいった。勝田は昭和24(1949)年、大日本除虫菊株式会社に入社し、除虫菊の有効成分の変質に関する研究や合成ピレスロイドの研究を行った。その業績が基になり、平成29(2017)年3月には「日本における殺虫剤産業の発祥を示す資料」(大日本除虫菊)が第8回化学遺産³⁴⁾として認定されている。井上の後継者として小田順一(1935-2009)が着任した。後に小田は京都大学化学研究所所長を務め、平成8(1996)年には「生体触媒の機能解析と応用に関する研究」により日本農芸化学会功績賞を受賞している。

鈴木三郎(1920-1987)は、昭和37(1962)年から昭和53(1978)年まで理化学研究所抗生物質研究室を担当した。住木諭介がイネいもち病に効果のあるブラストサイジンSを発見し、実用化したことを受け、いもち病に次ぐ病害であった紋枯病の防除に効果を発揮する有効物質の探索を最初の研究課題とした。昭和39(1964)年に微生物の二次代謝物の中からポリオキシシンを発見した³⁵⁾。ポリオキシシンを生産する放線菌 *Streptomyces cacaoi subsp. asoensis* は、鈴木三郎研究室の研究員であった磯野 清(鈴木研究室を継承)が農芸化学会からの帰路、立ち寄った阿蘇山で採集した土壌試料から分離したもので、磯野は昭和44(1969)年に「ポリオキシシンの化学構造の研究」で農芸化学奨励賞を受賞した。鈴木は、農業用抗生物質ポリオキシシンに関する研究で昭和46(1971)年に日本学士院賞を受賞した。

瓜谷郁三(1920-2010)は昭和16(1941)年に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業後、しばらく軍務にたずさわって、昭和20(1945)年から東京大学農学部助手を務めた。昭和27(1952)年に助教授として名古屋大学農学部に移り、

昭和 33 (1958) 年に教授に昇任した。サツマイモを材料とした植物病傷害の生化学的研究に対して、日本農学賞、中日文化賞、日本植物生理学会功績賞などが授与されている。『ストレスの植物生化学・分子生物学—熱帯性イモ類とその周辺』を執筆し、そこではサツマイモの病傷害に伴うポリフェノール類、クマリン類、フィトアレキシン、エチレンの生成、リグニンの形成などについて言及している。昭和 45 (1970) 年には「植物病傷害の化学的研究」に対して日本農学賞が授与されている。

田村學造 (1924-2002)³⁶⁾ は昭和 22 (1947) 年 9 月に東京帝国大学農学部農芸化学科を卒業、1949 年に坂口謹一郎の下で助手に採用され、昭和 34 (1959) 年に有馬 啓教授のもとで助教授となった。昭和 44 (1969) 年には、新設された微生物学講座の教授となった。昭和 40 年ごろから、ニワトリ胚繊維芽細胞にニューカッスル病ウイルスを感染させる系を用いて、抗ウイルス抗生物質のスクリーニングを行い、糸状菌、放線菌から数多くの新規物質を発見している。昭和 43 (1968) 年には、糸状菌から電子伝達系阻害剤のアスコクロリンを、昭和 46 (1971) 年には放線菌からツニカマイシンを発見している。昭和 53 (1978) 年には、「火落菌発育因子 Hiochic acid の発見および関連諸研究」に対して日本農芸化学会から鈴木賞が授与されている。昭和 59 (1984) 年には「火落酸の発見並びにインプレノイドの関与する複合糖質の生合成阻害に関する研究」で恩賜賞・日本学士院賞を受賞している。

坂村貞夫 (1925-2020) は、昭和 43 (1968) 年に小幡弥太郎が農薬化学講座を担当したことで、農産製造学講座を引き継ぎ、そこは農産物利用学講座となった。昭和 56 (1981) 年には、「植物病原菌産生の生理活性物質に関する研究」で日本農学賞を受賞した。その後、農薬化学は生物有機化学と改称され、坂村のあとを**市原耿民** (1934-2009) が継承した。市原は平成 8 (1996) 年には「合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開」で日本農芸化学会賞を受賞している。

見里朝正 (1925-1992)^{37~39)} は昭和 20 (1945) 年に東京大学農学部農芸化学科を卒業後、直ちに農水省農業技術研究所に入所し、農業用抗生物質の開発研究に従事した。昭和 41 (1966) 年 7 月からは理化学研究所農薬第 4 研究室(翌年微生物薬理研究室と改称)に主任研究員として迎えられ、20 年間にわたり研究、教育、社会活動に専念した。さらに、昭和 54 (1979) 年から 2 年間、日本農薬学会第 3 代会長として学会の運営に尽力した。研究では、住木論介の指導の下で始めた農業用抗生物質の開発研究が大きな業績と

なった。食糧難の当時、稲の最大病害であるいもち病の特効薬であった有機水銀剤に代わるプラストサイジン S の実用化に成功し、玄米中の有機水銀の残留に対する社会的懸念、批判に対応した成果が高く評価された。この研究によってわが国における農業用抗生物質研究の意気が昂揚し、ポリオキシシン、カスガマイシン、バリダマイシン等のすぐれた微生物由来農薬が発見されていった。“安全性の高い農薬”を念頭に、天然物農薬についての研究を展開し、昭和 37 (1962) 年に、「抗生物質によるいもち病防除に関する研究」に対して日本農学賞が授与された(福永一夫、米原 弘との共同受賞)。さらに、この業績に対して翌年に農林大臣賞が授与された。昭和 51 (1976) 年には「自然物農薬レシチンの開発に関する研究」に対して、科学技術庁長官賞が授与されている。また、農薬の安全性に関する啓発活動を行って、農薬に対する社会の批判に対して丁寧に対応した。『小説 複合汚染 への反証』の執筆はその代表的なものである。

山本 出 (1928-)⁴⁰⁾ は昭和 26 (1951) 年に東京大学農学部農芸化学科を卒業後、北里研究所化学部に入所した。後藤格次*の下でモルフィンアルカロイドの研究に従事、オオツヅラフジから採取されるシノメニンを原料にした多数の新規化合物を合成した。昭和 34 (1959) 年に東京農業大学農芸化学科農薬化学研究室に助教授として迎えられ、山本 亮(前述)のもとで、Pest Control Chemistry の研究を開始した。昭和 39 (1964) 年から 2 年半カリフォルニア大学バークレー校昆虫学科キャシダ (John Casida) 教授のもとに留学、昆虫毒理学を研鑽した。昭和 44 (1969) 年に東京農業大学の教授に昇任し、昭和 45 (1970) 年にはカリフォルニア大学バークレー校昆虫学科招聘教授として再び渡米した。東京農業大学では殺虫剤の作用機構研究を始め、特にネオニコチノイド系殺虫剤の研究で世界をリードした。昭和 50 (1975) 年の農薬学会の設立に尽力し、昭和 56 (1981) 年から 2 年間第 3 代日本農薬学会会長を務めた。昭和 59 (1984) 年には「害虫防除の毒理学的、化学生態学的研究」に対して日本農学賞が授与された。東京農業大学退職後も農薬学会の発展に大きく貢献し、平成 9 (1997) 年にはアメリカ化学会の農薬化学部会から国際賞を受賞している。

深海 浩 (1928-)⁴¹⁾ は昭和 27 (1952) 年京都大学農学部農芸化学科を卒業後、農薬化学講座の助手、助教授を経て、昭和 41 (1966) 年から平成 4 (1992) 年までの 26 年間、新設の農学部附属農薬研究施設の教授を務めた。深海は当時フェロモンなど生態系で作用する情報化学物質に関する

新たな領域として「化学生態学」⁴²⁾を日本に導入紹介し、多くの昆虫の性フェロモン (contact sex pheromone) や寄主認識物質を明らかにした。平成3 (1991) 年には「生物間相互認識に関する化学生態学的研究」に対して日本農学賞が授与された。同研究室の助手であった**上野民夫** (1938-2018) は、その系統の研究を進展させ、昭和51 (1976) 年には「Alternaria 属植物病原菌の宿主選択に関する化学的研究」で農芸化学奨励賞を受賞した。上野は、天然有機化合物の化学構造解明に質量分析を導入し、その分野の第一人者となった。1992 年からは生物調節化学分野に異動し、藤田稔夫 (後述) のあとの教授を務めた。

山下恭平 (1928-2019)⁴³⁾ は昭和25 (1950) 年に東京大学農学部農芸化学科大学院に進学し、昭和42 (1967) 年には、東北大学農学部教授に就任し、農薬化学講座を主宰した。植物、昆虫、微生物に関わる多くの生理活性天然物の有機化学的研究を行い、農薬開発および天然物化学において先導的役割を果たした。最初の研究テーマはアブシジン酸と殺虫成分ロテノンの実用的全合成研究であった。他にはピレスロイド系化合物や植物生長制御物質に含まれる α -メチレンラクトン化合物の研究を行っている。昭和61 (1986) 年には「植物の生理活性物質に関する有機化学的研究」に対して日本農学賞が授与されている。

山下恭平のあとを継承したのが**折谷隆之** (1938-) である。折谷は、微生物酵素を用いる光学活性な天然生理活性物質の合成、植物ホルモン・アブシジン酸関連化合物の生物有機化学的研究、農業用抗生物質の合成と構造活性相関研究を行った。イチイ科樹木に含まれる抗腫瘍性物質に関する有機化学的研究は有名で、世界のイチイ科樹木から新規タキサン類を100近く単離構造決定した。平成12 (2000) 年に「アブシジン酸とその生合成関連物質に関する生物有機化学的研究」で植物化学調節学会賞を受賞した。ノーベル化学賞受賞者コーンフォース (John Cornforth) が提唱していたアブシジン酸の絶対立体配置を訂正した研究と、それに続く莫大な数の誘導体合成も大きな業績である。また、微生物菌体・酵素を用いたラセミ体エステル光学分割の先駆者でもあり、平成13 (2001) 年には、「天然の生物制御物質に関する生物有機化学的研究」に対して日本農学賞が授与されている。

藤田稔夫 (1929-2017)⁴⁴⁾ は昭和26 (1951) 年に京都大学農学部農芸化学科を卒業後、三井哲夫 (前述) の担当する農産製造学講座の助手となり、植物ホルモンオーキシン活性化合物の活性が、構造によって大きく変化する現象の解明に取り組んだ。この研究が契機となって、昭和36 (1961)

年にカリフォルニアのポモナ大学ハンシュ (Corwin Hansch) 教授のもとに留学した。ハンシュとの出会いによって、定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR) が誕生することになる。QSARは、医薬品産業界でも取り入れられ、医薬品の分子設計の新たな領域の先導役になった。昭和56 (1981) 年からは、中島稔 (前述) のあと農薬化学講座を担当し、平成2 (1990) 年には、講座名を生物調節化学研究室と変更して平成4 (1992) 年に定年退官した。様々な生理活性物質のQSAR解析で業績を上げ、平成元 (1989) 年に「生理活性物質の構造活性相関と分子設計に関する研究」に対して日本農芸化学会功績賞が授与された。また、平成6 (1994) 年には、アメリカ化学会農薬化学部会から国際賞が授与された。平成12 (2000) 年には日本農薬学会から、平成29 (2017) 年には日本薬学会から、功労賞が授与された。日本農薬学会においては、昭和60 (1985) 年から2年間、日本農薬学会第6代会長を務めた。

後藤俊夫 (1929-1990)^{45,46)} は昭和24 (1949) 年に岐阜薬学専門学校 (現 岐阜薬科大学) を卒業した後、日本薬化学株式会社に入社した。その後母校に戻り、昭和29 (1954) 年からは名古屋大学理学部化学科の**平田義正*** の研究室の助手となった。昭和32 (1957) 年から2年間ハーバード大学に留学、昭和36 (1961) 年に助教授、昭和41 (1966) 年に名古屋大学農学部農芸化学科の教授に就任し、平成2 (1990) 年に死去するまでに生物有機化学研究室を担当した。フグ毒テトロドキシンの構造解明と全合成、ウミホタルなどの生物発光の化学的研究に加えて、カイコの休眠ホルモンの研究で大きな業績をあげている。昭和48 (1973) 年には、「生物発光の化学的研究」で**岸 義人****、**井上昭二***** と共に中日文化賞を受賞した (その3参照)。昭和52 (1977) 年には、「多官能性生理活性天然物の合成研究」で有機合成化学会賞、昭和58 (1983) 年には、「特異な生物機能を有する天然有機化合物の化学的研究」で日本化学会賞を受賞している。後藤のあと、平成3 (1991) 年から**磯部 稔** (1944-) が研究室を継承し、生物発光、昆虫休眠等に関する化学的仕組みの解明やたんぱく質脱リン酸酵素阻害剤等の研究を行い、平成8年 (1996年) には「多不斉中心生理活性物質の立体制御合成研究」で有機合成化学協会賞、平成12年 (2000年) には「生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究」で日本農芸化学会賞を受賞している。

高橋信孝 (1930-2016)^{47,48)} は昭和32 (1957) 年に東京大学農学部農芸化学科の大学院を修了後、直ちに住木研究

室の助手に採用され、約2年間パデュー大学に留学。カーティス教授のもとで、植物に奇形を生じさせる環状ペプチド(マルフォルミンと命名)の構造決定に携わった。昭和39(1964)年に住木論介(前述)の後継者である田村三郎(前述)の農産物利用学研究室(生物有機化学研究室)の助教授に昇進し、ジベレリンの研究以外に、放線菌の生産する殺虫成分ピエリシジンの単離・構造決定において中心的役割を果たした。その後、昭和44(1969)年に増設された農薬化学研究室の教授に昇任し、さまざまな植物生理活性物質および昆虫フェロモンの同定やその類縁体の合成、生合成などの応用展開を行った。昭和50年代の後半からは、植物ホルモンの動態解析、生長生理の解析、活性化合物の化学合成を用いた生長制御に重点を置いた研究を展開した。昭和54(1979)年から平成2(1990)年までは、理化学研究所農薬化学第3研究室主任も兼務し、ジベレリンの生合成研究で優れた成果を上げた。昭和50(1975)年には「高等植物に含まれるジベレリンに関する研究」で日本農学賞を受賞した。また、平成3(1991)年から2年間にわたり日本農芸化学会会長を務めている。

高橋の後継者である**室伏 旭**(1937-)は、平成6(1994)年に、「植物の生活環調節機構に関する生物有機化学的研究」で日本農学賞を受賞した。室伏もジベレリンの化学、生合成・代謝に関する研究に大きな貢献をした。室伏はごく微量の活性物質をGC/MS等の機器分析により同定・定量する手法を開発・改良するとともに、その手法を用いてジベレリンのみならずサイトカイニン、アブシジン酸などの植物ホルモンのイネ生長過程における動態を明らかにした。植物ホルモン研究では、**桜井 成**(1936-)や**横田孝雄**(1942-)の業績も大きい。桜井のブラシノステロイド生合成に関する研究は特筆すべきもので、ニチニチソウ培養細胞がブラシノステロイドを生産することを発見したことでブラシノライドの2つの生合成経路の存在が解明された。これにより桜井 成は平成9(1997)年に「植物生長調節物質に関する生物有機化学的研究」で植物化学調節学会の学会賞を受賞している。横田孝雄は、桜井の研究の進展に協力し、平成12(2000)年に「植物ステロイドホルモン・ブラシノステロイドに関する生物有機化学的研究」で日本農学賞を受賞している。

江藤守総(1930-2011)⁴⁹⁾は昭和30(1955)年に九州大学農学部大学院を修了し、昭和52(1977)年から農薬化学講座の教授に就任した。その間、ウィスコシン大学プロジェクトアソシエート、昭和48(1963)年から1年間カリフォルニア大学の客員教授として有機リン化合物の研

究に従事した。在任中は、殺虫性環状リン酸エステルを発見し、その化学構造と酵素阻害特性および生理作用との関係を解明した。昭和56(1981)年には「生物活性有機リン化合物に関する研究」に対して日本農学賞が授与された。さらに、平成6(1994)年にはアメリカ化学会農薬部門から国際賞が授与された。また、平成元(1989)年から2年間、日本農薬学会会長を務めた。

遠藤 章(1933-)⁵⁰⁾は昭和32(1957)年に東北大学を卒業して三共株式会社に入社し、果汁と果実酒の清澄化に用いるペクチナーゼを発見し、その2年後に商品化に成功した。昭和41(1966)年から昭和43(1968)年までアルバートインシュタイン医科大学に留学し、その時にアメリカで毎年10万人が死亡する心筋梗塞の主な原因がコレステロールであることを知った。帰国後有効なコレステロール低下剤の開発を目指してスクリーニングを開始し、昭和48(1973)年に青カビ *Penicillium citrinum* の培養液からコレステロール合成阻害剤コンパクチンを発見した。大阪大学医学部の**山本 晃**医師と協力して、昭和53(1978)年にコンパクチンによる重症患者の知見を開始したが、発がん性があるという誤判断で開発は完全中止となった。しかし、追隨したメルク社が、ロバスタチンを発見し、昭和62(1987)年にメバコンを発売した。続いて三共も、プラバスタチン(商品名:メバロチン)の開発に成功し、計6種類のスタチンが商業化され、これらスタチンは心筋梗塞と脳卒中の予防のために、世界で毎日約4,000万人に投与されるに至った。ペニシリンと並び奇跡の薬と呼ばれ、平成29(2017)年にはガードナー国際賞が、翌年の平成30(2018)年には日本農芸化学会から特別賞が授与された。

長谷川 明(1935-1996)⁵¹⁾は昭和35(1960)年に京都大学農芸化学科農薬化学の修士課程を修了、昭和39(1964)年に助手になった。助手の時代に、アメリカ合衆国のケース・ウエスタンリザーブ大学のサーブル(Sable)教授のもとに留学した。昭和43(1968)年には同じく中島研究室の**栗原紀夫**(1933-2014)とカナマイシンの全合成を達成し、昭和44(1969)年に農芸化学奨励賞を栗原と共同受賞した。昭和44(1969)年に岐阜大学農芸化学科に新設された植物成分化学講座(**小菅貞良**教授)の助教授として着任した。昭和50(1975)年には京都大学の後輩である**木曾 真**(1947-)を助手として招へいして、糖の合成研究を開始した。長谷川は木曾 真とともに岐阜大学を糖の合成研究の拠点とした。長谷川は平成7(1995)年に「糖鎖生物機能の分子的解析と生命科学への応用」で日本農芸化学会功績賞を受賞した。**木曾 真**は長谷川の後継者とし

て、世界における糖化学研究の指導者となり、平成14(2002)年には「生理活性シアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究」により日本農芸化学会賞を受賞している。

森 謙治 (1935-2019)⁵²⁾ は昭和37(1962)年に東京大学大学院農学研究科博士課程を修了、直ちに助手となり、昭和43(1968)年に助教授、昭和53(1978)年に松井正直のあとを継いで有機化学研究室の教授となった。東京大学在任中は、ジベレリンの全合成をはじめ、ブラシノステロイドなど植物関連生体機能分子、昆虫ホルモン、昆虫フェロモン、微生物関連生体分子、海洋生物関連機能分子など様々な生物活性化合物の合成を行った。森の業績としてまず挙げられるのは昆虫フェロモンの立体化学と生物活性の相関関係の解明で、生物現象におけるキラリティー(不斉)の重要性を示した。スルカトールが、2つの鏡像体が共存してはじめて活性を示すことを、それぞれの鏡像体を化学合成することによって明らかにした成果は、鏡像体の間での共力作用の世界初の発見として大いに注目された。平成7(1995)年に定年退官後は、東京理科大学、理化学研究所、富士フーダー(株)、東洋合成工業(株)で、生物活性天然物化学合成研究を継続し、亡くなる直前まで昆虫フェロモンの合成を行っていた。昭和56(1981)年には、松井正直と共同で日本学士院賞を受賞している。平成4(1992)年には、「天然生物活性物質の化学合成に関する研究」で日本農学賞を受賞した。また、平成13(2001)年から2年間日本農芸化学会会長を務めた。

森のあと有機化学研究室を継承した北原 武(1943-)は、平成15(2003)年に「顕著な生物活性を有する天然有機化合物の合成研究」で日本農学賞を、さらに平成22(2010)年には、松井正直研究室出身の大類 洋とともに「新規機能性分子の創製とその応用に関する研究」で日本学士院賞を受賞している。

4. おわりに

今から半世紀以上前に、『日本の薬学』(辰野高司 著)⁵³⁾の中の“近代薬学の確立”という章の中に、当時鈴木梅太郎は医学者でも薬学者でもない農芸化学の研究者であったことから、各方面からほとんど顧みられなかったと書かれている。しかし、1918年頃から欧米の学界でビタミン研究が盛んになって、鈴木梅太郎によるオリザニン(ビタミンB₁)の発見が、医薬品の発明として評価され、日本の研究者が欧米人に伍して劣らない能力を持つことを証明された。1960年代、ビタミンB₁剤は医薬品のドル箱であった。

常に役立つものを目指していく農芸化学系諸学者の気概は、鈴木梅太郎の実学的研究態度・考え方によるところで、その後、ビタミン、抗生物質、ホルモン、合成農薬が“くすり”として多くの命を救ってきた。本稿では、20世紀に日本学士院賞、日本農学賞、日本農芸化学会賞(鈴木賞)あるいはそれに準ずる学会賞を受賞されたアカデミアの研究者を紹介したが、新薬の開発には多くの企業の研究者の叡智が投入されていることも忘れてはならない⁵⁴⁾。

あとがき

今回本稿を綴りながら、先達の偉業に改めて感動するとともに、研究者の神髄を感じ取ることができたことを著者としてありがたく思っている。20世紀の前半は戦争が頻繁に起こった時代でもあった。兵役のために学生生活もままならず、物資がなくて研究が自由にできなかったであろう。戦争で研究者になる夢を絶たれ、本歴史には登場されなかった先達もおそらくたくさんおられたにちがいない。そのような不自由な中でも研究を行い、素晴らしい業績を残された先達の探究心に、心からの敬意を表して稿を閉じる。

謝 辞

本稿を作成するにあたり、東京大学大学院農学生命科学研究科教授の滝川浩郷先生と浅見忠男先生、岡山大学学術研究院環境生命科学学域(農学系)教授 神崎 浩先生、京都大学大学院農学研究科教授 宮川 恒先生、東京農工大学名誉教授の安藤 哲先生にはご校閲していただきましたこと感謝申し上げます。また、ここではお名前を挙げさせていただきませんが、他にも、多くの先生方から貴重な情報提供を頂きましたこと感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 村岡 修, 中川好秋, 松本和男, 中辻慎一. 20世紀末までの医薬・農薬に関わる日本の有機化学研究史 その3: 20世紀の薬学系分野における傑出した有機化学者. 薬史学雑誌. 2022; 57(1): 20-41
なお、本文中の記載人物の中で、*, **, *** 記号の付いたものはそれぞれ、本シリーズその1, その2, その3において紹介した人物である
- 2) 松原弘道. 日本農薬学史年表. 学会出版センター. 1984
- 3) 松中昭一. 日本における農薬の歴史. 学会出版センター. 2002
- 4) 山本 出. 日本農薬学会事始め. 日本農薬学会誌. 2021; 46(1): 37-40
- 5) 見里朝正. 日本農薬学会の設立経過. 日本農薬学会誌. 1975; 学会設立記念号: 10-5

- 6) 中川好秋. 農薬学会誌の変遷. 日本農薬学会誌. 2021;46(1): 31-6
- 7) 山本 亮. 私と農薬. 日本農薬学会誌. 1976;1:70-4 (1976)
- 8) 西川英次郎, 米原 弘. 天然物化学研究の思い出. 日本農芸化学学会誌. 1980; 54 (10) : 913-7
- 9) 高重久美. 旧友西川英次郎と芥川龍之介: 東京府立第三中学校二年よりの友. 文学史研究. 2018; 58 : 21-37
- 10) 小柳達男. ビタミン A の発見—マッカラムの思い出—. 化学と生物. 1969; 7 (1) : 41-4
- 11) 曾根 博, 夕田光治, 東 伸好, 妹尾春樹. 日本の天然ビタミン A 産業開拓の歴史. ビタミン. 2005; 79 : 97-112
- 12) 加納健司. 志方益三の生涯. Review of Polarography. 2015; 61 : 117-25
- 13) 加納健司. 化学大家 431 志方益三(1895. 8. 10-1964. 5. 8). 和光純薬時報. 2015; 83 (1) : 24-7
- 14) 桜井 弘. 百年前の化学 20 1922 年の化学を顧みて. 和光純薬時報. 2022; 90 (3) : 31-4
- 15) 森高次郎. 魚介類の栄養価. 栄養と料理. 1956; 22 (9) : 146-9
- 16) 森高次郎. ビタミン A およびプロビタミン A 研究の趨勢. ビタミン. 1950; 3 (2) : 53-65
- 17) 堀田国元. 日本における抗生物質の源流—ペニシリンの開発. The Jpn Antibiot. 2010; 63 (2) : 179-204
- 18) 大島康義. 私と農薬. 日本農薬学会誌. 1975;学会設立記念号: 18
- 19) 藤木正一. 小幡弥太郎先生を偲ぶ. 調理科学. 1988;21 (3) : 79
- 20) 玉利勤治郎, 加治 順. 稲熱菌に関する生化学的研究(第1報) 稲熱菌毒素結晶の分離及び毒素に関する考察. 日本農芸化学学会誌. 1953; 28 : 254-8
- 21) 小清水弘一. 分析化学のあゆみ. 三井哲夫先生と有機元素分析. ぶんせき. 1978; 2 : 117-21
- 22) 桑野栄一. 前川一之先生を偲んで. 日本農薬学会誌. 2009; 34 (3). 231-2
- 23) 矢野圭司. 有馬啓前会長 Novo Biotechnology Award 1983 の栄誉. 日本農芸化学学会誌. 1983; 57 (6) : 623-4
- 24) 満井 喬. 福永一夫先生を悼む. 日本農薬学会誌. 2000; 25 : 199-200
- 25) 長澤寛道. 田村三郎先生を悼む. 化学と生物. 2016;54 (2) : 221-2
- 26) 鈴木昭憲. 天然物有機化学—天然生理活性物質の化学. (農芸化学の 100 年). 日本農芸化学学会誌. 1987; 臨時増刊号 : 79-83
- 27) 森 謙治. 松井正直先生を悼む. 化学と生物. 2012;50 (8) : 616-7
- 28) 藤田稔夫. 中島稔先生を悼む. 日本農薬学会誌. 2003;28(4) : 545-6
- 29) 中島 稔. 日本農芸化学学会誌. 1961; 35 (3) : A29-45
- 30) 藤田稔夫. 抗生物質研究の最先端をいく—米原研究室—. 化学. 1970; 25 (11) : 1081-5
- 31) 大岳 望. わが国の抗生物質研究. 化学と生物. 1984;22(9) : 568-75
- 32) 丸茂晋吾. 宗像桂先生を悼む. 日本農薬学会誌. 1989;14(1) : 143-4
- 33) 小鹿 一. 故坂神洋次教授追悼記念事業報告. 植物の生長調節. 2013; 48 (2) : 172-5
- 34) 上山直英. 日本における殺虫剤産業の発祥と発展. 化学と工業. 2017; 70 (7) : 590-2
- 35) 磯野 清. ポリオキシシンの化学と生合成. ファルマシア. 1974; 10 (2) : 95-8
- 36) 田村學造. 火落酸からツニカマイシンへ. 化学と生物. 1984; 22 (9) : 617-9
- 37) 山口 勇. 見里朝正先生を悼む. 日本農薬学会誌. 1992 : S281-2
- 38) 見里朝正. 農薬と農業—いもち病との闘い. 化学と生物. 1984; 22 (9) : 667-9
- 39) 見里朝正. 農薬研究 40 年の歩み. 日本農薬学会誌. 1985; 10 : 363-76.
- 40) 宮本 徹. 山本出先生がアメリカ化学会農薬化学研究国際賞を受賞. 日本農薬学会誌 1997; 22 (3) : 275-6
- 41) 深海 浩. 農薬学会の発展を祈って. 日本農薬学会誌. 2021; 46 (1) : 41
- 42) Harbone JB (著), 高橋栄一, 深海 浩 (訳). ハルボーン化学生態学. 1981
- 43) 菅原二三男. 山下恭平先生を偲んで. 植物の生長調節. 2019; 54 (1) : 87-9
- 44) 中川好秋, 宮川 恒. 藤田稔夫先生を偲んで. 日本農薬学会誌. 2018; 43 (1) : 99-100
- 45) 後藤俊夫. これからの天然物化学. 化学. 1977; 32 (4) : 259-60
- 46) 内本喜一郎. 研究室を訪ねる 天然物化学に独自の分野をめざして—名古屋大学農学部後藤俊夫研究室—. 化学. 1981; 36 (2) : 108-9
- 47) 山口五十磨. 高橋信孝先生を悼む. 化学と生物. 2016;54(10) : 779-81
- 48) 高橋信孝. 天然物化学研究の流れ. 化学と生物. 1984; 22(9) : 576-82
- 49) 平島明法. 江藤守総先生を偲んで. 日本農薬学会誌. 2011; 36 (3) : 457-8
- 50) 遠藤 章. 研究者としての心がけ 10 か条. 化学と生物. 2018; 56 (3) : 136-8
- 51) 木曾 真. 糖鎖の研究—糖類の人口合成と細胞機能. 化学と生物. 2013; 51 (1) : 52-63
- 52) 佐々木満, 松尾憲忠. 森謙治先生を偲んで. 日本農薬学会誌. 2019; 44 (2) : 259-60
- 53) 辰野高司. 日本の薬学. 薬事日報社. 2001
- 54) 佐々木満, 梅津憲治, 坂 齋, 中村完治, 浜田慶二. 日本の農薬開発. 日本農薬学会編. 2003

要 旨

農芸化学系における有機化学研究は鈴木梅太郎らのビタミンの研究に始まり、その後、植物ホルモン、抗生物質などの天然物化学研究が精力的に行われて農薬研究へと繋がった。第二次世界大戦後に利用された農薬は海外から導入されたものであったが、20世紀の後半には国産の農薬が次々と開発され、国内外における植物防疫に多大な貢献をしてきた。最近では、日本で新しく開発される農薬の数が群を抜いて多くなっている。本稿では、農薬分野に軸をおき、間もなく100周年を迎える日本農芸化学会と50周年を迎える日本農薬学会で行われてきた天然物化学、生物有機化学、農薬化学を中心とした有機化学研究に多大な貢献をした研究者と関連機関の経緯などを概観したい。

キーワード：有機化学者、農芸化学、天然物化学、生物有機化学、農薬化学

日本初の無鉛白粉作製の背景とその無害証明に関わった薬学者たち

高 際 麻 奈 未^{*1,*2}

Background of the Fabrication of Japan's First Lead-free White Powder and the Pharmacologists Who Certified Its Harmlessness

Manami Takakiwa^{*1,*2}

(Accepted August 16, 2022)

Summary

An existing leaflet of the first lead-free powder, "Misono Oshiroi," shows that the harmlessness of the white powder was certified by Junichiro Shimoyama and Yoshizumi Tahara. This study investigated the history of this white powder and the background of fabrication of lead-free white powder in Japan. Lead was imported from China to Japan around the middle of 5th century, and from then on, it was used as the material for white powder. Lead poisoning caused by white powder containing lead had become a problem and the Home Ministry issued the Control Law in 1900. "Misono Oshiroi" is the first lead-free white powder in Japan that was produced when the safety of cosmetics became required. The harmlessness of this product was certified by three pharmacologists. This is the first case of a pharmacist being involved in cosmetic quality certification before the Pharmaceutical Affairs Law was enacted.

序 論

現在日本で製造されている化粧品は「化粧品基準」という規則に従い、化粧品に使用できる成分や配合量が定められている¹⁾。このような法令が制定された歴史的な背景の1つには、明治時代に人気のあった歌舞伎俳優に認められた神経症状（主に手足の感覚麻痺）が当時主流の鉛白（塩基性炭酸鉛）からなる白粉を頻用していたことに起因する鉛中毒であると判明したことにある²⁾。その後、明治33（1900）年に内務省令第十七号「有害性著色料取締規則」が発令され、化粧品への鉛の使用に規制が設けられた³⁾。社会的に鉛白を使用しない白粉の開発が強く求められ、鉛の有害性に警鐘が鳴らされ始めていたにもかかわらず、実

際には鉛白を含む白粉の販売・使用は法令の発令から35年後の昭和10（1935）年になるまで続けられていた。当時、宮内庁侍医であった橋本綱常⁴⁾は知人でフランスにおける化学留学を終えた長谷部仲彦⁵⁾に無鉛白粉の作製を依頼し、8年の研究の末、ようやく明治33年に日本初の無鉛白粉「御園白粉」（図1）を完成させた⁶⁾。これまでにBontéの先行研究より我が国初の薬学博士である下山順一郎⁷⁾と田原良純⁸⁾が「御園白粉」の無害証明に関与していたことが明らかとなっている⁹⁾。しかし、この他に両薬学博士が白粉の分析に関与したとされる報告は認められていない。そこで本研究では明治時代末期に発行され、現存する「御園白粉」の販売宣伝用小冊子を手掛かりに無鉛白粉の作製の背景および日本における白粉に関する歴史について調査

Key words : Lead-free white powder, Lead poisoning, The Harmfulness Color Additive Control Law, Junichiro Shimoyama, Yoshizumi Tahara

^{*1} 東京薬科大学史料館 *Tokyo University of Pharmacy and Life Science Archives*. 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan.

^{*2} 北里大学東洋医学総合研究所医史学研究部 *Kitasato University Oriental Medicine Research Center*. 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan.

を行い、薬学者と化粧品とのかかわりについて考察を行った。

方 法

「御園白粉」については製造元であった胡蝶園が作成した小冊子（図2：縦約10cm×横約8.7cm、16頁、個人所蔵）を参考に、一部の資料については国立国会図書館デジタルコレクションを利用して調査した。白粉の歴史については主に本草書、国立国会図書館デジタルコレクションおよびCiNii Articleでの検索結果を基に文献を調査した。

結 果

1. 化粧の歴史

1.1 古代における化粧の歴史

化粧の歴史は古く、人類の誕生とともに存在していたと考えられている¹⁰⁾。実際に世界の遺跡からは身体に顔料（天然の無機鉱物）を施した形跡が残る遺骨が発掘されている¹¹⁾。当時は化粧という概念よりも宗教的な儀式としての行為であったとされる。古代エジプトでは方鉛鉱（PbS）や孔雀石（ $\text{Cu}_2(\text{CO}_3)(\text{OH})_2$ ）を用いてアイメイクをしていたことを遺跡から知ることができる¹²⁻¹⁴⁾。古代ローマでは白粉の使用が始まっており、西暦77年に完成したプリニウスの『博物誌』には鉛白は「婦人の顔色をよくするのに役立つ」という記載がみられる¹⁵⁾。また「医療においては、鉛を単独で傷痕をなくするために用いる」と書かれ¹⁶⁾、顔の薬、疣贅（いぼ）、痛風の痛みに対しても鉛白を加えるとの記載があり、医薬品としても利用されていたことが知られている。鉛の毒性はこの頃既に知られていたが、女性達はそれを承知で鉛白を使用していたようである。この当時は化粧に用いられていたような顔料は、病気の治療に用いられていた薬草などと同様に身分の高い人しか使うことができず、化粧をし、青白い肌を持つことは洋の東西を問わず上流階級の女性の象徴であり、特権であった^{17,18)}。

1.2 日本における化粧の歴史

1.2.1 中国文化の影響を受けた日本の化粧

我が国において奈良・平安時代の化粧法は中国・唐時代の文化の影響が強く、その風習を模倣していたことが正倉院宝庫にある「樹下美人屏風絵」などから見受けられる¹⁹⁾。中国では紀元前5世紀末には鉛白が作られていたことが『范子計然』にみられている²⁰⁾。中国では白粉を顔面に塗るという化粧法は古代には既に発達していた方法であり、周の文王の時に女人が白粉を初めて作り、秦の始皇帝の宮



図1 日本初の無鉛白粉「御園白粉」（直径4.8cm、高さ5.8cm）。（国立歴史民俗博物館所蔵）

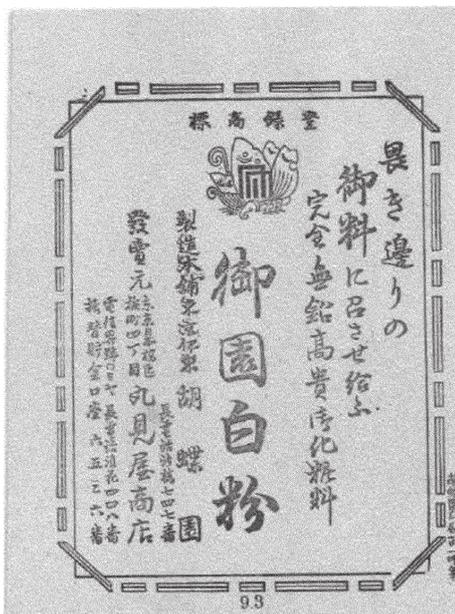


図2 「御園白粉」の小冊子（胡蝶園作成）。

中では宮女たちが「紅粧翠眉」（白粉をつけた上に朱あるいは胭脂を施したもの、青黛で描かれた眉）といわれる化粧を施したので、これが中国における化粧の始めであると伝えられている。そして、鉛白の白粉は中国から日本へもたらされたと考えられている²¹⁾。

1.2.2 日本への白粉の伝来と流通

鉛白の製法は持統天皇の時代に中国より伝えられている。『日本書紀』卷三十、持統天皇六（692）年の条に「六年閏五月戊戌賜沙門觀成（中略）、美其所造鉛粉」と記載され、これが日本における初の鉛白の製造であると考えられている²²⁾。しかし、製錬された白粉ができるようになったのは慶長の頃（1596～1615年）で、泉州堺の銭屋宗安が明の人から秘法を教わり、販売するようになった²³⁾。その後、京都・大坂などに白粉商ができ、次第に全国に及ぶようになった。白粉には鉛白からなるもの他に軽粉といわれる塩化第一水銀の粉末からなる白粉も知られている。軽粉は『続日本紀』卷六に「元明天皇和銅六年五月癸酉、令伊勢献水銀粉」とあり、奈良時代には中国より伝来していたことがわかる²⁴⁾。水銀から軽粉を作る方法は行基が伊勢の国を巡錫した際に教えたこととされ²⁵⁾、室町時代から戦国時代に最盛期を迎えた。軽粉は『神農本草経』²⁶⁾や『本草綱目』²⁷⁾に「水銀」として収載され、皮膚疾患などの治療にも用いられていたことが知られている。江戸時代になると最大産地である丹生からの水銀産出量が減少し、主に梅毒の治療薬として用いられた²⁸⁾。それ以降は流通が少なくなった軽粉に代わって鉛白の白粉が台頭していくこととなった。また、延長5（927）年に書かれた『延喜式』には白粉を作る御料として「糯米一石五斗、粟一石」と記されており、古くは植物性の白粉も使われていたことが知られている²⁹⁾。

1.3 日本の白粉の名称

日本における白粉の名称をみてみると、平安時代中期の辞書である『倭名類聚抄』（931～938年）卷六・調度部下容飾具八十八に「粉 文選好色賦云、着粉則大白。粉、之し路岐毛能」、また「白粉 開元式云、白粉卅斤。白粉、俗云波布邇」とある^{30,31)}。「波布爾」は『栄花物語』（10～11世紀）御裳着卷・簾中抄養生条に記述がある。諸説はあるが、松本によると「しろきもの」は米粉などの植物性の白粉のことを指し、「はふに」は鉛白の白粉のことを指すという³²⁾。

一方、軽粉は『倭名類聚抄』卷三・珍宝部第八金銀類卅九に「汞粉 陶隱居曰、汞粉。美豆加禰乃賀須」と書かれている³³⁾。深根輔仁によって編纂された日本現存最古の薬物書である『本草和名』（918年）には「水銀 一名汞、汞粉、水銀灰……」と書かれ、「出伊勢国」とされている³⁴⁾。産地としては三重県射和が有名で「伊勢於志呂伊」ともいわれる。軽粉はかつて「はらや」ともいわれ、言葉の初出は奈良興福寺多聞院の僧侶英俊がその大部分を記した『多

聞院日記』（1478～1618年）であるとされている^{35,36)}。

2. 白粉による鉛中毒

白粉に含まれる鉛白による鉛中毒は古代より知られていたが、我が国では明治時代に一般に知られるようになった。

2.1 成駒屋四代目中村福助を襲った鉛中毒

化粧品の使用によって実際に消費者に健康被害が及び、政府が何らかの対応をとった事例として明治時代に人気があった女形歌舞伎俳優 中村福助（成駒屋四代目、後の五代目中村歌右衛門）を襲った鉛中毒が挙げられる³⁷⁾。中村福助は明治20（1887）年4月26日から4日間の日程で開催された天覧歌舞伎の頃より鉛中毒と思われる手足の痺れなどの症状を発していた。その後も症状は改善せず腹部痙痛がみられるようになり、中村福助を鼻頂にしていた橋本らにより鉛中毒症と診断された。その治療法は当時まだ確立していなかったため、現在の鉛中毒の治療法とは異なり、ヨウ化カリウムの内服と、皮膚中に残存し、未吸収の鉛分を除くために硫黄の湯に入るといったものであった³⁸⁾。中村福助の事例を始めとして次々と歌舞伎俳優の中に鉛中毒に罹る者がみられた。

2.2 江戸時代には知られていた鉛中毒

中村福助を襲った鉛中毒の事例が大きく取り沙汰されたことによって当時の人々を震撼させた鉛白の白粉による毒性であるが、一部では江戸時代に既に認識されていた症状であった。将軍や大名、公家などの上流階級に生まれた乳児に貧血、歯茎の変色、便秘、筋肉の麻痺や脳膜の刺激症状が起り、後遺症として痙性麻痺や知能障害が残る者がみられた^{39,40)}。これは乳母たちが鉛を含んだ白粉を顔から首筋や胸にかけて広く厚く塗る習慣があり、抱かれた乳児がそれを口にしたり、乳児の顔にも白粉を塗ったりする風習があったためである⁴¹⁾。このような乳児にみられた脳膜炎はその後にも継続して認められ、日本小児科学会で多数取り上げられている。明治28（1895）年に小児科医師である伊東、小原により「所謂脳膜炎」として報告され⁴²⁾、さらに大正12（1923）年には同じく小児科医である平井によりこの疾患が慢性鉛中毒であると報告されるに至っている⁴³⁾。また、平井は「所謂脳膜炎」の歴史として『幼科保壽口訣』（天和3（1683）年）に脳膜炎の症状と治療薬に関する記述があることを報告し、「此症難治、六味丸ニ加減ス。手足ノ弱キニハ斤翠茸ヲ加フ。眼不明ニハ斤杞菊ヲ加フ、多服シテ癒ユルコトアリ。」（原文ママ）と紹介している^{44,45)}。

2.3 有害性著色料取締規則の発令

内務省は前述のような症例報告を受けて、明治33(1900)年4月17日に内務省令第十七号「有害性著色料取締規則」を発令し、有害性著色料の対象として鉛を挙げ、その第四条に「(鉛は) 販売ノ用ニ供スル化粧品、齒磨、小兒玩弄品ノ製造又ハ著色ニ使用スルコトヲ得ス」(原文ママ)としている⁴⁶⁾。一方で、この法令の第十一条には「鉛白ハ当分ノ内第四条ノ規定ニ拘ハラズ化粧品トシテ之ヲ使用スルコトヲ得」(原文ママ)と記し、猶予期間を設けている。その後この規則は複数回の改正を重ね、ようやく昭和5(1930)年10月22日内務省令第三十号第十二条において「鉛白ヲ使用シタル化粧品ハ昭和九年十二月三十一日以降ニ於テ之ヲ販売シ又ハ販売ノ目的ヲ以テ陳列若ハ貯蔵スルコトヲ得ズ」と記された⁴⁷⁾。しかし、最終的に販売禁止直前の昭和9(1934)年12月8日になって販売期限日を「昭和十年十二月三十一日」に改めるに至っている⁴⁸⁾。中村福助の中毒事例発生からおよそ50年近く、有害性著色料取締規則の発令後からも35年にわたって含鉛白粉の販売が続けられたことを示している。

3. 無鉛白粉の作製

3.1 日本初の無鉛白粉「御園白粉」

中村福助の鉛中毒を受けた橋本は長谷部に鉛白を含まない白粉の作製を依頼し、1900年に完成した⁴⁹⁾。「御園白粉」完成以前にも明治11年には無鉛洋法白粉「花の宴」や官許無害(無鉛)おしろい「玉芙蓉」など“無鉛”と称される白粉の作製が発表されているが⁵⁰⁾、品質や実用性などの点から市場に定着するものはなく、「御園白粉」がその難点を克服した日本で初めての無鉛白粉であると認められている。

3.2 皇室献上品となった「御園白粉」

長谷部により作製された無鉛白粉は、完成の同年5月に嘉仁親王(後の大正天皇)の御成婚に際して皇太子妃殿下の化粧料として宮内省に御料として献上するよう侍医局長であった岡玄卿から橋本を介して依頼された⁵¹⁾。献納にあたり、侍医寮の山田董薬劑官⁵²⁾に製品の分析が任せられている⁵³⁾。献上された白粉は御料を供える神領を意味する「御園」を冠した「御園白粉」と名付けられ、商号は「胡蝶園」とされて市場展開することとなった。事業は長谷部の親戚を介して紹介された伊東榮⁵⁴⁾によって経営された⁵⁵⁾。

3.3 「御園白粉」の販売広告用小冊子について

当時の「御園白粉」は紙に包まれて販売されていた。小冊子の大きさから推測すると、これは商品に添付されていたものではなく、販売広告用に作成され配布されていたも

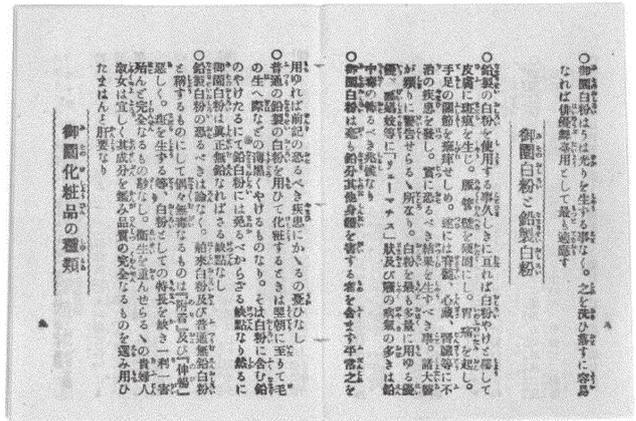


図3 「御園白粉」小冊子中にみられる含鉛白粉による中毒への警告と「御園白粉」使用の奨め。

のであろう。記載内容は商品の特長、鉛の危険性を訴える文章および作製背景、商品の使用方法、胡蝶園から販売されている化粧品の商品一覧およびそれらの特長などである。江戸時代に利用されていた商品の宣伝方法である引き札の役割を兼ねて、民間の女性達に対し一般的に使用されている含鉛白粉の中毒に関して警告するとともに、鉛を含まない白粉へ使用を切り替えるよう促す目的で配布されていた(図3)。

3.4 「御園白粉」の無害証明について

前述の通り、「御園白粉」の無害性を証明するために幾度も分析研究が重ねられ、商品化には長年の歳月が費やされた。伊東胡蝶園・三代目伊東榮の著書によると「当時の宮内省侍医寮薬学博士山田董氏の、厳密なる分析試験による考査を経」たとの記載がみられる。一方で胡蝶園によって作成された販売宣伝用小冊子によると「学理上に於いては田原、下山両薬学博士の厳密なる分析試験を経、日本赤十字社病院院長橋本医学博士、皮膚病専門の大家土肥医学博士(注:土肥慶蔵)をはじめ医学薬学の諸博士、各大家に質して其指教を求め」、云々との記載がみられる(図4)。このことから「御園白粉」の品質の無害証明には下山、田原および山田の3名の薬学博士が関与していたことが明らかとなった。

考 察

1. 白粉の歴史について

化粧は肌を美しく見せるという役割のほか、もともとは宗教的な儀式で用いられたり身分を示す目的のために用いられしたりしていた。化粧料としての白粉は古くから使わ

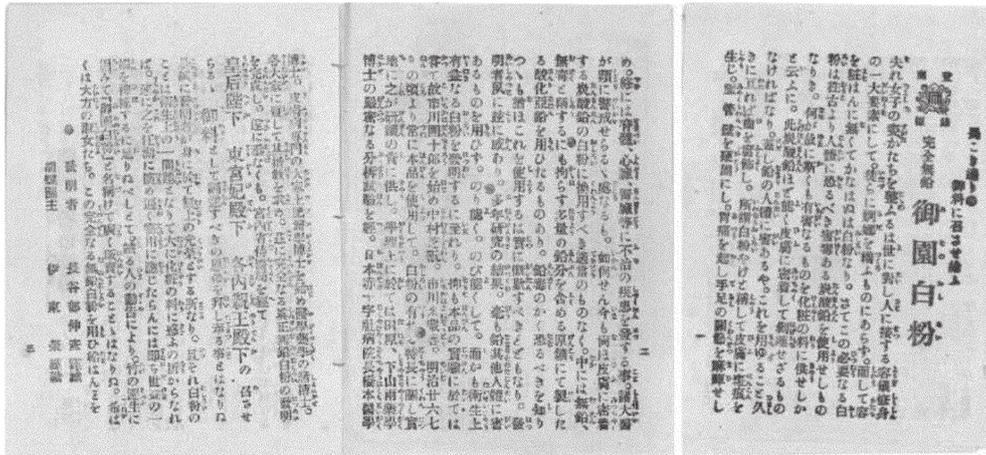


図 4 「御園白粉」の紹介文。商品作製の背景と薬学博士による無害証明済を示している。

れており、古代ヨーロッパや中国でも顔を白く見せるために鉛白が用いられていた。鉛白をはじめとする鉍物性の化粧品は博物誌や本草書中にも記載がみられる物質であり、医薬品としても用いられていたことが示された。

2. 鉛中毒について

2.1 鉛の毒性について

鉛は自然界に存在し、食品中にも微量に含まれている金属であるため我々は日常的に鉛を摂取しており、成人での1日の摂取量は通常100~500 μ gと推定されている⁵⁶⁾。鉛の吸収は消化管からは約10%、肺からは約30~40%とされ、毒性発現には経口的摂取あるいは経鼻的摂取による吸収が大きく影響するが、経皮吸収はほとんどないことが知られている⁵⁷⁾。また鉛は主に腎臓を経て尿中から排泄されるが、摂取量が排泄量を上回った時に蓄積される鉛が問題となる。成人では急性中毒はあまりみられない。一方、含鉛白粉による鉛中毒は化粧時に口や鼻および皮膚から入った白粉が吸収されたことによる慢性的な症状であると考えられる⁵⁸⁾。そのため、「御園白粉」の販売広告用小冊子中にある「鉛の部分には皮膚より吸収せられて」との記載は鉛白についてのことであると思われる。鉛白の皮膚からの吸収は緩慢であるため、急性鉛中毒の発言に寄与している可能性は少ないと考えられる⁵⁸⁾。前述の「所謂脳膜炎」は小児では鉛に対する感受性が成人より高いため、発症したと考えられる。

2.2 鉛中毒に用いられた治療薬について

平井の報告により江戸時代の「所謂脳膜炎」の治療薬として六味丸加減方が用いられていたことがわかった。六味丸は宋の時代に書かれた『小児薬証直訣』出典の漢方薬で、構成生薬は地黄、茯苓、沢瀉、山茱萸、牡丹皮、山薬から

なり、現代でも小児の発達不全などに汎用される処方である。鉛中毒の病名および治療法が明らかでなかった当時、患者の証から漢方処方を選択し、有益な結果をもたらすことができたことを示している。

2.3 当時の含鉛白粉に対する行政対応について

有害性著色料取締規則により化粧品への鉛の使用が制限されることとなったが、当時の白粉を製造する技術では完全に鉛を使用せずに作製することが困難であったため、当初は規則条文に附則が付けられたと推測される。その一方で東京、大坂、京都の白粉商組合が含鉛白粉の存続を訴えた継続的な陳情活動が根強く続いており、販売禁止の猶予期間の延長を引き起こしていた⁵⁹⁾。明治時代に入り、国が西洋文化を受け入れ大きく時代が変わる中においても、一般の女性達の化粧への意識は江戸時代とあまり変わらず、伝統的な化粧法が引き続き用いられていた⁶⁰⁾。そのことが含鉛白粉の優れた使用感および価格の面でも、実際に使用していた消費者の無鉛白粉への切り替えをなお一層困難にしていた一因であったと考えられる。さらに、成人では鉛中毒の急性症状があまりなかったため、当時の人々の危機意識を大きく変革するまでには至らなかったのではないかと考えられる。鉛白の毒性による健康被害が注意喚起されるようになってからも使用が継続されたことは、無鉛白粉の作製に関わった者にとっては極めて遺憾であったと推察される。

3. 現在の化粧品に関する取締について

3.1.1 化粧品と薬学とのかかわり

第二次世界大戦後においても化粧品に関する取締規則はなく、昭和23(1948)年に薬事法(昭和23年7月29日

法律第 197 号：旧薬事法）が制定され、化粧品が薬事法の規制対象として定められることとなった^{61,62)}。これ以降、化粧品に関する事項は薬学の範疇となり、法的に薬剤師が大いに関与するところとなった。

3.1.2 化粧品の製造販売について

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（薬機法）第 17 条第 1 項において、化粧品の製造販売業者に対し、化粧品の品質管理および製造販売後安全管理を行わせるために薬剤師などを置くことが定められている⁶³⁾。これにより現在では化粧品の製造販売は薬剤師の職域の 1 つとして認識されている。また、化粧品の製造販売業者には平成 26 年 4 月より化粧品の副作用によると疑われる症例等が発生した場合、厚生労働省へ報告することが義務付けられている⁶⁴⁾。

3.2 化粧品基準

日本で製造される化粧品の原料基準は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 2 項の規定に基づき定められた「化粧品基準」（平成 12 年 9 月 29 日厚生省告示第 331 号）によって規制されている。その総則に「化粧品の原料は、それに含有される不純物等も含め、感染のおそれがあるものを含む等その使用によって保健衛生上の危険を生じるおそれがあるものであってはならない」、また「化粧品は、添加剤としてのみ使用される成分を除く医薬品の成分を配合してはならない」と規定されている。配合成分リスト、配合制限リスト（ネガティブリスト）および配合の制限がある成分のリストが指定されているが、鉛白はこれらのリストに挙げられていない⁶⁵⁾。これは鉛白に「保健衛生上の危険を生じるおそれがある」ことが知られており、化粧品の原料とはなり得ないためであると考えられる。一方、「水銀及びその化合物」は化粧品基準の配合禁止成分リストに記載されている。かつて白粉の原料とされていた鉛白および水銀は現行の化粧品基準では規制対象となり、原料としての使用は厳しく制限されている。

3.3 化粧品原料中の鉛含量の試験法

現在、化粧品に使用される原料は『医薬部外品原料規格 2021』中にその成分の規格が規定されており、純度試験の項目において重金属試験法または鉛試験法により含有する鉛成分の限度について確認を行うことが定められている⁶⁶⁾。この試験法により現在の化粧品中には「鉛白を含まない」ことが証明されている。

4. 無害証明に関わった薬学博士

前述のように本研究における調査により、「御園白粉」

の無害証明には下山、田原、山田の 3 名の薬学博士が関与していたことが明らかとなった。分析試験を行った順序としては、「御園白粉」を献納するにあたりあらかじめ製品分析を行ったものを改めて宮内省侍医局で追試を行った可能性が示唆された⁶⁷⁾。本来、献上品であれば、献納録が宮内庁において保管されているはずであるが、「御園白粉」に関して製品の分析結果等の記録を確認するため、今日宮内庁公文書館にて資料の調査を行ったが、献上品に関する記録は明治 36（1903）年より前のものは残っていなかった。また『貞明皇后実録』⁶⁸⁾にも白粉の献上に関する記述はなく、本調査では確認することができなかった。となると、そもそも「御園白粉」が献上品であったかどうか疑問になるが、橋本の働きかけで無鉛白粉が作製されたこと、昭憲皇太后のお勧めにより貞明皇后が「御園白粉」をお使いになり伊東胡蝶園からの提供が困難になった昭和 22（1947）年まで使用されていたことが、侍医により記述されていることにより裏付けられた⁶⁹⁾。よって胡蝶園作成の小冊子に書かれた商品開発に関する事項や三代目伊東榮の著書に書かれた内容に間違いはなく、下山、田原、山田が白粉の無害証明の分析に関与していたことが事実であると明らかとなった。

先にも述べたが、我が国では化粧品は昭和 23（1948）年に制定された旧薬事法により法的に明確化され、政府による全国的な規制が開始された。したがって、薬学者による「御園白粉」の品質証明は旧薬事法制定以前に化粧品製造販売に薬学者が関わることとなった日本で最初の事例であるといえる。

結 論

日本の白粉の歴史は政治や文化と同じく、中国での風習に倣ったものであった。白粉の原料として用いられていた鉛白や水銀は中国でも古くから薬として利用されてきた鉱物であった。化粧品の製造に関する技術は近代科学の貢献による部分が多く、化学が発展するまでは鉛白や水銀といった物質が、その有毒性が知られながらも白粉の原料として使用されていた事実がある。その反省を活かし、現代では化粧品による有害事象が生じた場合には速やかに被害対策、商品に対する取締、販売停止などの対応措置が取られている。衛生薬学に関する安全性への規制が定まっていなかった当時ではあったが、医学界からの警鐘が鳴らされていたにもかかわらず国民の健康被害よりも小間物商の市場保護の方が優先されていたことは遺憾である。今回の検討により、日本初の無鉛白粉の無害証明に 3 名の薬学者が

関与していたことが明らかになった。また、医師の「お墨付き」と思われる品質保証を掲げていたことも明らかとなった。この後に販売開始された化粧品にも医師や薬剤師の確認済を謳う商品が現れるようになり、「御園白粉」は当時の化粧品および化粧品販売の模範となっていたと考えられる。

謝 辞

本稿をまとめるにあたり、ご指導いただきました東京薬科大学史料館 山田陽城館長ならびに小曾戸洋特命教授に感謝申し上げます。また、史料検索にご協力くださいました宮内公文書館の二ノ宮幹太様、貴重なご助言をいただきましたポーラ文化研究所の富澤洋子様

利益相反

開示すべき利益相反はない。

参考文献および注解

- 1) 化粧品規制緩和に係る薬事法施行規則の一部訂正等について。In: 薬事行政研究会 (監修). 医薬品医療機器等法薬剤師法関係法令集 令和3年版. 薬務公報社, 2021. p. 942-3
- 2) 高橋雅夫. 化粧ものがたり: 赤・白・黒の世界. 雄山閣出版, 1997. p. 130-6
- 3) 能崎章輔. 化粧の歴史—衛生からQOLへ—. 薬史学雑誌. 2013; 48 (1): 1-6
- 4) 橋本綱常(1845-1909): 陸軍軍医. 日本赤十字社病院初代院長, 宮内顧問官. 兄の橋本佐内と長谷部^{なだつら}恕連は親交があった.
- 5) 長谷部仲彦 (1850-1924): 福井生まれ. 福井藩士長谷部恕連の次男. 北海道の開拓使派遣留学生として明治5 (1872) 年2月にフランスへ渡り鉱山学 (化学) を修め, 帰国後は書籍商を営んでいた. 橋本綱常とは旧知の仲であり, 明治25年頃から無鉛白粉研究に着手した.
- 6) 前出2). p. 136-9
- 7) 下山順一郎 (1853-1912): 我が国の近代薬学創始者. 明治11 (1878) 年に東京大学医学部製薬学教場第一回生として首席で卒業した後, 製薬学科助教授となり明治16 (1883) 年より当時ドイツ領であったストラスブール大学 (現フランス) に官費留学. 帰国後, 東京帝国大学医科大学生薬学講座教授, 私立薬学校 (後の東京薬科大学) の初代校長に就任. 東京薬剤師会の初代会長, 日本薬剤師会会長 (第二代) を歴任. 明治32 (1899) 年に我が国最初の薬学博士となる (長井長義, 丹波敬三, 田原良純と共に授与).
- 8) 田原良純 (1855-1935): 明治14 (1881) 年に東京大学医学部製薬学教場を卒業したのち内務省衛生局に入り, 東京司薬場に勤務. 明治20 (1887) 年4月に東京衛生試験所長就任. 明治32年薬学博士. フグ毒のテトロドトキシンを発見・単離し, 創製に成功した.
- 9) Bonté F. Misono, premiers cosmétiques japonais sans plomb:

analyse d'une création à succès. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2020; LXVIII (No. 408): 469-77

- 10) 久下 司. 日本化粧史考. 黒龍堂, 1953. 国立国会図書館デジタルコレクション. <http://dl.ndl.go.jp/infondljp/pid/9542564> コマ番号 14-15 (accessed 9 Apr 2021)
- 11) 阿部恒之. 化粧心理学. In: 坂本一民, 山下裕司 (編). 文化・社会と化粧品科学. 薬事日報社, 2017. p. 52-4. (『化粧品科学へのいざない』シリーズ第1巻)
- 12) 鶴田榮一. 顔料の歴史. 色材. 2002; 75 (4): p. 189-99. (絵具講座第II講)
- 13) NHK ハイビジョン特集: 千年美容: 美女たちの魅惑の化粧法 (再放送). NHK, 2021.5.21. (テレビ番組)
- 14) これらの鉱物は眼病予防のために使用されていたとも考えられている.
- 15) プリニウス. 博物誌. 77. In: 中野定雄, 中野里美, 中野美代 (訳). プリニウスの博物誌3 (第34巻). 雄山閣, 1986. p. 1403
- 16) 前出15). p. 1401
- 17) ドミニク・パケ (著). 石井美樹子 (監修). 美女の歴史: 美容術と化粧術の5000年史. 創元社, 1999. p. 18-31; p. 44-5
- 18) 前出2). p. 61-3
- 19) 前出10). コマ番号 15-16
- 20) 島尾永康. 中国化学史. 朝倉書店, 1995. p. 144-7
- 21) 前出10). コマ番号 67
- 22) 日本書紀卷三十; 持統天皇六年. In: 黒板勝美 (編). 日本書紀後篇 (普及版). 吉川弘文館, 1971. p. 415
- 23) 前出2). p. 91-3
- 24) 嶋田玄弥. 軽粉考. 生薬学雑誌. 1953; 6 (2): 49-56
- 25) 前出2). p. 71-8
- 26) 森 立之. 神農本草経. In: 大塚敬節, 矢数道明 (責任編集). 近世漢方医学書集成53. 名著出版, 1981. p. 28-9.
- 27) 白井光太郎 (校注). 新註校定国訳本草綱目第3冊. 春陽堂書店, 1974. p. 330-8.
- 28) 前出2). p. 85.
- 29) 前出2). p. 63-71.
- 30) 狩谷椽斎. 箋注倭名類聚抄. 印刷局. 1883. 巻6, 27丁裏・28丁表
- 31) 小学館国語辞典編集部 (編). 日本国語大辞典. 第二版, 第十巻. 小学館, 2001. p. 1350
- 32) 松本茂平. 白粉考. 風俗研究. 1930; 124. 国立国会図書館デジタルコレクション. <http://dl.ndl.go.jp/infondljp/pid/1522006> コマ番号 8-10 (accessed 20 Apr 2021)
- 33) 狩谷椽斎. 箋注倭名類聚抄. 印刷局. 1883. 巻三, 83丁裏
- 34) 丸山裕美子・武倩. 本草和名一影印・翻刻と研究一. 汲古書院. 2021. p. 34; p. 248
- 35) 前出31). p. 1420
- 36) 英俊 他. 多聞院日記: 天正十七年正月. In: 竹内理三 (編): 多聞院日記第四巻. 臨川書店, 1978. p. 160 (増補続史料大成第41巻)
- 37) 富澤洋子. 無鉛白粉誕生—御料御園白粉. *Maquiller: 化粧文化研究ノート*. 2012; 32: 8-9
- 38) 山岸惣次郎 (編). 芝翫. 丸見屋商店, 1909. (御園文庫: 第2編). 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info>:

- ndljp/pid/858259 コマ番号 4-15 (accessed 15 Apr 2021)
- 39) 篠田達明. 徳川将軍家十五代のカルテ. 新潮社, 2005. p. 181-3
- 40) 深瀬泰旦. 明治天皇皇子夭折の死因について. 日本医学雑誌. 2015; 61 (3): 255-66
- 41) 杉下守弘. 大正天皇 (1879-1926) の御病気に関する文献的考察. 認知神経科学. 2012; 14 (1): 51-67
- 42) 伊東祐彦, 小原頼之. 百日咳ニ所謂脳膜炎ヲ合発セル一例. 児科雑誌. 1895; 3. 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/1760440> コマ番号 5-10 (accessed 9 Jul 2021)
- 43) 平井毓太郎. 所謂脳膜炎ノ予防及治療ニ就テ. 児科雑誌. 1923; 281. 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/1760461> コマ番号 43 (accessed 9 Jul 2021)
- 44) 平井毓太郎. 綜説所謂脳膜炎続篇. 児科雑誌. 1932; 386. 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/1760566> コマ番号 83-85 (accessed 9 Jul 2021)
- 45) 山科保壽院. 幼科保壽口訣. In: オリエント臨床文献研究所 (監修). 臨床漢方小児科叢書第 5 冊. オリエント出版社, 1997. p. 425
- 46) 官報. 1900; 明治 5034 号 (明治 33 年 4 月 17 日): 226
- 47) 官報. 1930; 昭和 1145 号 (昭和 5 年 10 月 22 日): 524
- 48) 官報. 1934; 昭和 2382 号 (昭和 9 年 12 月 8 日): 221
- 49) 前出 38). コマ番号 15-18
- 50) 日本化粧品工業連合会(編). 化粧品工業 120 年の歩み(本編). 日本化粧品工業連合会, 1995. p. 64-6
- 51) 前出 38). コマ番号 18-21
- 52) 山田 董 (1853-1925): 明治 12 (1879) 年に東京大学医学部製薬学科を卒業したのち内務省衛生局を経て宮内庁侍医局に入局. 明治 19 (1886) 年 東京薬学校 (東京薬科大学の前身) 創設者で校長であった藤田正方が急逝後, 大井玄洞, 熊沢善庵とともに交替で短期間同校の校長を務めた. 明治 24 (1891) 年に宮内庁侍医局薬剤師長, 明治 40 (1907) 年薬学博士号取得, 大正 3 (1914) 年侍医療薬課長となり, 大正 10 (1921) 年 12 月に退職. 薬剤師試験委員, 日本薬局方調査委員, 日本薬学会幹事を務めた.
- 53) 伊東 榮. 父とその事業. 伊東胡蝶園, 1934. 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/1034229> コマ番号 18-21 (accessed 20 Apr 2021)
- 54) 伊東 榮 (1846-1911): 蘭方医 伊東玄朴の三男. 横浜の輸入商ファブルブランド商会の代理業を営み, 明治 37 年に伊東胡蝶園を創立.
- 55) 1904 年 5 月 30 日より胡蝶園の事業が伊東 榮に一切譲渡されることとなった. 伊東胡蝶園は 1935 年にパピリオに改称. その後も買収・改称が繰り返され, 最終的に 1990 年ツムラがアサヒペンからパピリオを買収し, ツムラ化粧品株式会社が設立された. しかし, 事業見直しの対象となり 1997 年に清算され, 現在では「御園白粉」の姿は見られない.
- 56) 永沼 章 (編). 衛生薬学: 健康と環境 第 6 版. 丸善出版, 2018. p. 442-3
- 57) 厚生労働省. 鉛の毒性に関する知見について. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/06/dl/s0613-7l.pdf> (accessed 2 Aug 2021)
- 58) 新津 秀. 白粉に就て (三). 家事と衛生. 1930; 6 (10): 27-31
- 59) 前出 50). p. 210-2
- 60) ポーラ文化研究所 (編). 明治・大正・昭和の化粧文化: 時代背景と化粧・美容の変遷. ポーラ文化研究所, 2016. p. 26
- 61) 前出 60). p. 126
- 62) 昭和 22 (1947) 年 12 月 24 日医薬部外品等取締法制定. これにより化粧品が法的に明確化され, 政府による全国的な規制が開始された. 本法は昭和 23 年の薬事法制定により廃止となった.
- 63) 前出 1). 総括製造販売責任者等の設置及び遵守事項 (第十七条第一項). p. 23-4
- 64) 薬食発 0227 第 3 号. 化粧品の副作用などの報告について. 平成 26 年 2 月 7 日. <https://www.pmda.go.jp/files/000144729.pdf> (accessed 17 Mar 2022)
- 65) 前出 1). 化粧品基準を定める件. p. 967-70
- 66) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 医薬部外品原料規格 2021; 通則 26. <https://www.pmda.go.jp/files/000240227.pdf> (accessed 13 May 2021)
- 67) 新聞之新聞社 (編). 広告主名鑑: 伊東胡蝶園. 新聞之新聞社, 1926. 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/1017161> コマ番号 129-130. (accessed 24 Feb 2022)
- 68) 宮内庁書陵部編修課貞明皇后実録編纂部 (編). 貞明皇后実録 卷 1 (複製物). 昭和 34 年
- 69) 西川義方. 侍医三十年. 大日本雄弁会講談社, 1952. 国立国会図書館デジタルコレクション. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/297342> コマ番号 50-51 (accessed 24 Feb 2022)

要 旨

日本初の無鉛白粉「御園白粉」の現存する販売宣伝用小冊子には, 商品が無害であることを学理上から保証する薬学博士として下山順一郎, 田原良純の名前が挙げられている. 本稿では日本における白粉の歴史および無鉛白粉が作られた背景について調査した. かつての白粉は鉛白や軽粉からなるものであった. 鉛白は 5 世紀中頃に中国より日本へ伝えられ, 以後白粉の原料としても使用され続けた. 含鉛白粉による鉛中毒が問題となり, 明治 33 年に内務省より有害性著色料取締規則が出されるまでに至った. 「御園白粉」は白粉の安全性が求められる中で作製された, 日本で初めての鉛白を使用しない白粉であった. 日本初の無鉛白粉の無害証明には 3 名の薬学者が関わっていた. これは旧薬事法が制定される以前に薬学出身者が化粧品の品質証明に関わった初めての事例である.

キーワード: 無鉛白粉, 鉛中毒, 有害性著色料取締規則, 下山順一郎, 田原良純

日本薬局方に見られた向精神・神経薬の変遷（その27）
21世紀になってヨーロッパ薬局方、英国薬局方に収載されたホップ腺
Hopfenmehl（ルプリン Lupulin）の規格・試験法の変遷およびホップ腺の
規格成分についての新たな知見

柳 沢 清 久^{*1}

Transition of Psychotropic/Neurological Drugs in Japanese Pharmacopoeia (JP) (Part 27)
Transition of the Specifications and Test Methods of Hopfenmehl (Lupulin)
in European Pharmacopoeia and British Pharmacopoeia in the 21st Century,
and New Knowledge on the Resin Components of Hopfenmehl

Kiyohisa Yanagisawa^{*1}

(Accepted August 19, 2022)

Summary

Purpose: Hopfenmehl (Lupulin) has been used as a raw material for beer for many years. On the other hand, in Western Europe, it has been used as a crude drug for a long time as a sedative and a bitter stomachic medicine. From the latter half of the 1800s to the beginning of the 1900s, Hopfenmehl was listed in the pharmacopoeia of various countries, such as Japanese Pharmacopoeia (JP), United States Pharmacopoeia (USP), British Pharmacopoeia (BP), and German Pharmacopoeia (DAB). Approximately 100 years later, just before the 21st century, European Pharmacopoeia (EP) from EP3.0 (1998) to today's EP10.0 (2020), and BP from BP2000 to today's BP2022, have been continuously listed for about 20 years. Now, in the 21st century, the author investigated the transition of Hopfenmehl standards and test methods listed in EP and BP for 20 years until today, 2022. Then, regarding the standards and tests of the Hopfenmehl components specified in EP and BP, the author considered them while making comparisons with academic information, such as the Hopfenmehl components found in recent academic literature. Furthermore, when academic information on the pharmacological and biologically active effects of Hopfenmehl components is used on a scientific basis, the author also considers the future development of Hopfenmehl as a therapeutic drug and pharmaceutical resource.

Method: 1) The author searched for the standards and tests of Hopfenmehl listed in EP3.0 (1998) to EP10.0 (2020) and BP2000 to BP2022. 2) The author then extracted academic literature on the components of Hopfenmehl, and investigated the pharmacological and biological activity effects of Humulone, Isohumulone (isomer of Humulone), Lupulone and Xanthohumol, which are the components of the Hopfenmehl specified in EP and BP published therein.

Results: 1) The standards and test methods for Hopfenmehl specified in EP3.0 (1998) and BP2000, which first listed Hopfenmehl, have been continued and maintained until today's EP10.0 (2020) and BP2022. 2) From the literature search, it was found that there are various pharmacological and biological activity effects for the components of Hopfenmehl specified in EP and BP.

Key words : Hopfenmehl (Lupulin), Humulone, Isohumulone, Lupulone, Xanthohumol, EP, BP

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

Conclusion: Just before the 21st century, Hopfenmehl was listed in EP from EP3.0 (1998) and in BP from BP2000. Since that time, the specified standards and test methods for Hopfenmehl have been maintained and continued for more than 20 years. As a qualitative test of Hopfenmehl-containing components, detection by thin-layer chromatography was specified for three components: Humulone, Lupulone, and Xanthohumol. With the recent improvements in pharmacological standards and advances in chemical technology, the chemical structure of these three components has been elucidated, and many studies have also elucidated their pharmaceutical and biological activity effects. Based on this scientific evidence, Hopfenmehl is expected to be effective for treating a wide variety of diseases such as cancer, leukemia, and Alzheimer's disease. Among them, the author expects that Hopfenmehl will lead to the development of new therapeutic agents (inhibition of progression of dementia) for Alzheimer's disease. The author considered that it can become a valuable medicinal resource in the future.

1. はじめに

ホップ腺 Hopfenmehl (ルプリン Lupulin) はビールの原料として、長年にわたり、爽やかな苦味、華やかな香り、泡持ちを付与するために使用されてきた。一方ホップ腺は生薬としては、鎮静薬、健胃薬として使われてきた。その苦味からも良薬効果が推察される。そしてホップ腺は18世紀後半には、日本薬局方（以下 JP）をはじめ、米国薬局方（以下 USP）、英国薬局方（以下 BP）、独逸薬局方（以下 DAB）などの海外の薬局方に記載された。しかし1900年以降の各国薬局方の改正で、ホップ腺は各条から削除された。この当時の海外の学術文献には、ホップ腺の苦味の素はその樹脂に含まれているホップ苦味物質によるものと記載された。その後の研究で、それはメチルアルコール処理（結晶化）によって、結晶化物質として得られ、弱酸性の2つの結晶化苦味物質に分離できることがわかった。それぞれについては、 α -、および β -ホップ苦味酸と呼ばれた¹⁾。

近年の薬学水準の向上、化学技術の進歩、機器分析の開拓により、結晶化苦味物質（ α -、および β -ホップ苦味酸）の化学構造が解明された。これにより、ホップ腺の鎮静効果の本質は苦味物質と推察することが可能になった¹⁾。また苦味成分の生体化学反応の解明で、鎮静効果、健胃効果の他に、抗糖尿病効果^{2,3)}、肥満予防効果²⁾、生活習慣病改善効果、アルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善効果^{2,4)}など、多岐にわたる病態に、薬理的、生物学的活性効果が明らかになった^{1~4)}。そして近年、本邦および海外の学術雑誌には、ホップ腺の成分、およびその成分の薬理的、生物学的活性効果に関する学術論文（文献）が多彩に掲載された。

21世紀の海外の薬局方においては、ヨーロッパ薬局方（以下 EP）では、EP3.0（1998）にてホップ腺が初めて記載され、以後、今日のEP10.0（2020）まで継続記載されている^{5~7)}。またEPに準じて、BPでも、BP2000にてホッ

プ腺が再記載され、以後、今日のBP2022まで継続記載されている^{8~10)}。これはヨーロッパ諸国（西欧）におけるホップ腺の学術研究の展開が一要因と考えられる。一方、JP、USPには、記載は見られない。そこで今回は2000年以降になって、EPおよびBPに記載されたホップ腺の規格・試験法について、今日の2022年までの約20年間の変遷について、調査を行った。そしてEP、BPに規定されたホップ腺の成分の規格・試験法に関して、近年の学術文献に見られたホップ腺の学術情報と対比させて考察を行った。さらにホップ腺の成分の薬理的、生物学的活性効果に関する学術情報を科学的根拠とした場合、今後、ホップ腺の治療薬、医薬資源としての展開についても考察した。

2. 調査方法

1) EP3.0（1998）～EP10.0（2020）、およびBP2000～BP2022に記載された本品の規格・試験法について調査を行った。

2) 引用文献3, 11)～22)のホップ腺の成分に関する学術文献を抽出して、そこに掲載されたEP、BPに規定されたホップ腺の成分のフムロン Humulone、その異性体のイソフムロン Isohumulone、ルプリン Lupulone、およびキサントフモール Xanthohumolの薬理的、生物学的活性効果の調査を行った。

3. 調査結果

3-1. EP3.0（1998）～EP10.0（2020）、およびBP2000～BP2022に記載されたホップ腺（ルプリン）の規格・試験法

3-1-1. ホップ腺（ルプリン）の植物学的特徴（形態的特徴）（表1）

EP3.0（1998）～EP10.0（2020）、およびBP2000～BP2022に記載されたホップ腺の植物学的特徴として、その外部形態（外観）、ホップ腺の粉末の顕微鏡検査による内部形態

表1 EP3.0 (1998) ~EP10.0 (2020), および BP2000~BP2022 収載のホップ腺 (ルプリン) の規格・試験法

| 薬局方 EP3.0 (1998)~EP10.0 (2020), BP2000~BP2022 | | | | |
|---|--------------|---|--|--|
| 名称 | | HOP STROBILE Lupuli flos (EP), Hop Strobile (BP) | | |
| 基原植物 | | <i>Humulus Lupulus</i> L. | | |
| 特徴 形態 | 外部形態 (外観) | Hop strobiles 一般に孤立, 長さ 2~5cm, 葉柄, 卵形 多くの楕円形, 緑がかった黄色, 無柄, 膜状, 重なり合う苞葉で構成 外部の苞葉 平らで対照的 内部の苞葉 一般的に瘦果を取り囲む褶曲のため, 基部でより長く非対称 卵巣, または希少な果実, 苞葉の基部, 特に個々のひだは小さなオレンジイエローの腺で覆われている | | |
| | | 内部形態 顕微鏡検査 | 粉末 緑がかった黄色 抱水クロラル溶液 R を使用 多角形, 不規則, または波状の表細胞で覆われた苞葉と苞葉の断片 単細胞, 円錐形, 薄くて滑らかな壁, 断片化された, または表皮に付着したまれな異細胞性気孔 腺毛状突起 通常遊離, 二細胞の二細胞性の茎と頭が 8 つの小さな細胞で構成 表皮に付着することはめったにない 小さなシュウ酸カルシウムクラスター結晶を含む葉肉の断片 多くの特徴的なオレンジイエローの腺毛状突起で, 短い二細胞の二細胞性の茎があり, 直径 150~250 μm のカップに広がる部分を持ち, 分泌細胞の半球形の層で構成 分泌物 縞模様と多数のくぼみを示す厚い壁を備えた種皮の細長い強膜細胞の断片 | |
| | 試験 | 成分検出 | 薄層クロマトグラフィー | |
| | | 条件 | 試験溶液 | 粉末化した本品 1.0g+水 water R: メタノール methanol R (3:7) |
| | | | 対照溶液 | スーダンオレンジ sudan orange R 2.0g クルクミン curcumin R 2.0g + メタノール methanol R 20mL ジメチルアミノベンズアルデヒド 2.0g dimethylaminobenzaldehyde R |
| | | | プレート | TLC シリカゲル F254 プレート R |
| | | | 移動相 | 無水酢酸 酢酸エチル シクロヘキサン (2:38:60v/v/v) anhydrous acetic acid R ethylacetate R cyclohexane R |
| | | | アプリケーション | バンドとして 20 μL |
| 展開 | | | 15cm 過ぎた上 | |
| 乾燥 | | | 空气中 | |
| 検出 | | A | 254nm 紫外線 | |
| | | B | 365nm 紫外線 | |
| | C | 希薄リンモリブデン試薬スプレー→アンモニア蒸気→日光 | | |
| 結果 | A | 図 1-1 参照 | | |
| | B | 図 1-2 参照 | | |
| | C | 図 1-3 参照 | | |
| 70%v/v エタノールで抽出可能な物質 | | 最小 25% | | |
| 乾燥減量 | | 最大 10% | | |
| 総灰分 | | 最大 10% | | |

について、表1にまとめた⁵⁻¹⁰⁾。形態規格については、EP6.1 (2008)⁶⁾ およびBP2009⁹⁾にて記載形式、内容が改正されたが、最初のEP3.0 (1998) およびBP2000に示されたホップ腺の形態規格の基本はそのまま今日のEP10.0 (2020) およびBP2022まで維持されている。

3-1-2. ホップ腺(ルプリン)の樹脂成分の検出試験(定性試験)(表1)

ホップ腺の樹脂成分の検出試験については、EP3.0(1998) およびBP2000に記載されてから、今日のEP10.0 (2020) およびBP2022に至るまで、薄層クロマトグラフィーによって、3つの成分の検出を行うことが規定された⁵⁻¹⁰⁾。EP6.1 (2008)⁶⁾ およびBP2009⁹⁾の改正で、試験内容の記載形式が改正されたが、試験方法、結果などの試験内容の基本は変わりなく、ホップ腺が最初にEP、BPに記載された2000年前後の本品の樹脂成分の試験技術はそのまま今日まで維持され、継承されてきた。試験内容の詳細は表1にまとめた⁵⁻¹⁰⁾。

シリカゲルはTLCシリカゲルF254(254nmで最適な強度をもつ蛍光指示薬を含むシリカゲル)を使用し、対照溶液はクルクミン curcumin, ジメチルアミノベンズアルデヒド dimethylaminobenzaldehyde, スーダンオレンジ

sudanorangeの各2.0mgにメタノール20mLを加えて調節したものを使用している⁵⁻¹⁰⁾。

254nmの紫外線での成分の検出については、ホップ腺のクロマトグラムのゾーンは対照溶液の消光ゾーンと位置が類似している。すなわち対照溶液クルクミンによるかすかなゾーン(プレートの下の1/4)のレベル付近はキサントフモールによるかすかなゾーン、ジメチルアミノベンズアルデヒドによるゾーン(プレートのまん中より少し下)のレベル近くには、フムロンによるゾーン、スーダンオレンジによるゾーン(プレートの上の1/4)のレベル近くには、ルプロンによるゾーンがそれぞれ検出できる。365nmの紫外線では、試験溶液のルプロンによるゾーンは青い蛍光を、フムロンによるゾーンは茶色の蛍光を、キサントフモールによるゾーンは暗褐色の蛍光を示す。希薄リンモリブデン試薬、アンモニア蒸気処理後、日光の下、試験溶液のクロマトグラムでは、フムロンとルプロンによるゾーンは青みがかった灰色になり、キサントフモールによるゾーンは緑がかった灰色になる。対照溶液で得られたクロマトグラムでは、ゾーンは青みがかった灰色、または茶色がかった灰色である。254nm, 365nmの紫外線、および日光での成分検出結果については、図1-1, 図1-2, 図1-3に

図1-1 結果A

| Top of the plate | |
|---------------------------|---------------|
| 254 nm UV: quenching zone | |
| ① | ④ |
| ② | ⑤ |
| ③ | ⑥ |
| start ○ | start ○ |
| Reference solution | Test solution |

- ①sudan orange: a quenching zone
- ②dimethyl aminobenzen aldehyde: a quenching zone
- ③curcumin: a quenching faint zone
- ④lupulone: a quenching zone
- ⑤humulone: a quenching zone
- ⑥xanthohumul: a quenching faint zone

図1-2 結果B

| Top of the plate | |
|------------------------------|---------------|
| 365 nm UV: fluorescence zone | |
| ① | ④ |
| | blue |
| ② | ⑤ |
| | brown |
| ③ | ⑥ |
| | dark brown |
| start ○ | start ○ |
| Reference solution | Test solution |

- ①sudan orange: a fluorescence zone
- ②dimethyl aminobenzen aldehyde: a fluorescence zone
- ③curcumin: a fluorescence zone
- ④lupulone: a blue fluorescence zone
- ⑤humulone: a brown fluorescence zone
- ⑥xanthohumul: a dark brown fluorescence zone

図1-3 結果C

| Top of the plate | |
|--------------------|-------------------------|
| daylight | |
| ① | ④ |
| | bluish or brownish-grey |
| ② | ⑤ |
| | bluish-grey |
| ③ | ⑥ |
| | greenish-grey |
| start ○ | start ○ |
| Reference solution | Test solution |

- ①sudan orange: a bluish-grey or brownish-grey zone
- ②dimethyl aminobenzen aldehyde: a bluish-grey or brownish-grey zone
- ③curcumin: a bluish-grey or brownish-grey zone
- ④lupulone: a bluish-grey zone
- ⑤humulone: a bluish-grey zone
- ⑥xanthohumul: a greenish-grey zone

図1 薄層クロマトグラフィーによる成分検出結果

示した⁵⁻¹⁰⁾.

3-1-3. その他の試験 (表 1)

1) エタノール (70% v/v) にて抽出可能な物質 最小 25%⁵⁻¹⁰⁾.

ホップ腺のエタノール (70% v/v) による抽出物質はホップ腺の樹脂成分の苦味物質 (主に α -ホップ苦味酸~フムロン, β -ホップ苦味酸~ルプロン) に該当する.

2) 乾燥減量 最大 10.0%⁵⁻¹⁰⁾.

ホップ腺 1.000 g 105°C 2 時間乾燥.

3) 総灰分 最大 12.0%⁵⁻¹⁰⁾.

3-2. ホップ腺 (ルプリン) の樹脂成分の薬理的, 生物学的活性効果

3-2-1. キサントフモール Xanthohumol

キサントフモールはホップ特有のフェニルフラボノイドで, 乾燥ホップの毬花 Hop strobiles 中のルプリンに 0.1~0.7% 程度含まれている. それはフラボノイドのカルコン類に分類される. 分子式 $C_{21}H_{22}O_5$, 分子量 354 の黄色, 無味無臭の物質である.

1957 年キサントフモールは本品の硬質樹脂 (β -硬質樹脂) に含まれていることが発見された. その後の多くの研究によって, キサントフモールは, 多様な薬理的, 生物学的活性効果 (薬理作用) を有することが明らかになった¹¹⁾. 化学構造は図 2 を参照されたい.

キサントフモールの薬理的, 生物学的活性効果の作用機序として, ①女性ホルモン (エストロゲン) 様作用, ②核転写因子, 核受容体への作用 1) $NF-\kappa B$ 阻害作用 2)

Nrf2-ARE 活性化¹²⁾ 3) MITF 活性化, ③ NGF (神経細胞増殖因子) の誘導作用¹³⁾, ④細胞周期の G2/M 期の拘束による Notch (分化誘導因子) の発現と細胞増殖の両者の抑制 (細胞周期阻止作用)¹⁴⁻¹⁶⁾, ⑤抗変異原性活性 (肝 P450 : CYP1A), ⑥抗ウイルス作用 (抗 HIV, 抗肝炎ウイルス)¹⁷⁾ などがある.

これらの作用機序による薬理作用として, ①女性ホルモン様作用, 骨吸収阻害作用, ②-1) 抗炎症, 抗酸化作用, 骨吸収阻害, 血管新生阻害, アポトーシス誘導, ②-2) 抗炎症, 抗酸化作用, 細胞死抑制: アポトーシス, ネクローシス抑制, 脳細胞保護¹²⁾, ②-3) メラニン色素合成促進, ③脳細胞保護作用¹³⁾, ④癌細胞へのアポトーシス死の誘導作用¹⁴⁻¹⁶⁾, ⑤抗癌作用, ⑥抗ウイルス作用¹⁷⁾ などがある.

これらの薬理作用は①, ②-1) 骨粗鬆症, ②-1), ④, ⑤白血病, 癌の予防, 治療¹⁴⁻¹⁶⁾, ②-2), ③アルツハイマー型認知症^{12,13)}, ②-3) 白髪防止, ⑥抗 HIV, 抗肝炎¹⁷⁾ などの多岐にわたる疾患の予防, 治療への適応が期待される. ホップ腺含有のキサントフモールの薬理的, 生物学的活性効果 (薬理作用), および作用機構については, 表 2 にまとめた¹¹⁾.

3-2-2. フムロン Humulone, およびその異性体 イソフムロン Isohumulone

フムロンはホップ腺の樹脂エーテル抽出物について, アルコール精製した結晶性苦味物質の α -ホップ苦味酸 (α -酸画分) の主成分である. それは, 女性ホルモン (エストロゲン) 様作用, 抗炎症作用, 殺菌効果など多彩な薬理学

| 名称 | フムロン Humulone | ルプロン Lupulone | キサントフモール Xanthohumol |
|------|---------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 化学構造 | | | |
| 名称 | シス-イソフムロン cis-Isohumulone | トランス-イソフムロン trans-Isohumulone | フェルラ酸 ferulic acid |
| 化学構造 | | | |

図 2 フムロン, イソフムロン, ルプロン, キサントフモール, フェルラ酸の化学構造

表2 キサントフモール、フムロン、イソフムロンの薬理的、生物学的活性効果

| 作用機序 | 薬理的、 生物学的活性効果 | 適応疾患 | キサント フモール | フムロン | イソ フムロン |
|--|--|---|-----------------------|------|------------|
| 女性ホルモン（エストロゲン）様作用 | 女性ホルモン（エストロゲン）様作用、骨吸収阻害作用 | 骨粗鬆症 | ○ | ○ | |
| 核転写因子 核受容体 | 1) NF- κ B 阻害 | 抗炎症、抗酸化、骨吸収阻害、血管新生阻害、アポトーシス誘導 | ○ | ○ | |
| | 2) Nrf2-ARE 活性化 | 抗炎症、抗酸化、抗ストレス、脳細胞保護～細胞死抑制、アポトーシス、ネクローシス抑制 | ○ | | ○ |
| | 3) MITF 活性化 | メラニン色素合成抑制 | ○ | | ○ |
| | 4) PPAR α/γ 活性化 アンタゴニスト | 抗炎症、抗糖尿病、抗肥満、脳細胞保護、樹状突起誘導 | 糖尿病、肥満 アルツハイマー型認知症 | | |
| NGF（神経細胞増殖因子）誘導 | 脳細胞保護 | アルツハイマー型認知症 | ○ | | |
| 細胞周期 G2/M 期の拘束による Notch（分化誘導因子）の発現と細胞増殖の抑制 | 癌細胞への細胞死：アポトーシス死誘導 | 白血病、癌の予防、治療 | ○ | ○ | |
| 抗変異原性活性 | 抗癌作用、抗発癌性 | 癌の予防、治療 | ○ | | |
| 抗ウイルス（作用機構不明） | 抗ウイルス、(抗 HIV、抗肝炎ウイルス) | HIV、肝炎ウイルス | ○ | | |

的、生物学的活性効果を有する。

フムロンの薬理的、生物学的活性効果の作用機序として、①女性ホルモン様作用、②核転写因子 NF- κ B 阻害作用、③細胞周期阻止作用、④グラム陽性菌などの殺菌作用などがある。

これらの作用機序による薬理作用として、①女性ホルモン様作用、骨吸収阻害作用、②シクロオキシゲナーゼ (COX-2) に属する核転写因子 NF- κ B 阻害作用に伴ったプロスタグランジンの生成阻止による抗炎症作用、その他核転写因子 NF- κ B 阻害作用による抗酸化作用、骨吸収阻害、血管新生阻害、アポトーシス誘導など、③癌細胞へのアポトーシスの誘導作用、④乳酸菌などへの殺菌活性効果などがある¹¹⁾。

イソフムロン（イソ α -ホップ苦味酸、イソ α 酸）は乾燥ホップの毬花 Hop strobiles 中のルプリンに含まれているフムロンがビール醸造中の加熱処理により、異性化して 6 員環から 5 員環に変化した化合物である¹⁸⁾。化学構造は図 2 を参照されたい。

イソフムロンには、抗酸化作用、抗炎症作用、細胞保護作用があり、またインスリン抵抗性改善効果（抗糖尿病作用）^{2,3)}、肥満改善効果²⁾、アルツハイマー型認知症の認知機能の改善効果^{2,4)} を示唆した研究報告があり、糖尿病、肥満、アルツハイマー型認知症の治療効果が期待されている。

イソフムロンの薬理的、生物学的活性効果の作用機構

として、①イソフムロンが核転写因子 Nrf2 を活性化して、ARE を結合させ、Phase II（第二相）酵素群（OH-1：ヘムオキシゲナーゼなど）を誘導して、POS（活性酸素）を消去し、細胞およびミトコンドリア機能を安定化して、アポトーシス（ネクローシス）を阻害し、細胞を保護する。②また①の Nrf2 の活性化はミトコンドリアの Bcl-2 を活性化して、ミトコンドリアの電位依存性陰イオンチャンネル (VDAC) を保護して、アポトーシスを阻害する¹⁸⁾。③さらにイソフムロンは核内受容体 (PPAR:ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体) α および γ へのアゴニストとして作用して、糖代謝、脂肪代謝を改善して、抗糖尿病作用を有する。すなわち PPAR- γ に作用して、脂肪細胞の分化を促進し、肥大化した脂肪細胞を正常の小型脂肪細胞に置換する。これにより筋肉、肝臓での糖の取り込みを促進（糖の利用を促進）、肝臓での糖新生を抑制して、血糖値を低下させる³⁾。またイソフムロンは脳の細胞内で、PPAR α/γ 受容体アゴニストとして作用し、神経毒性のあるアミロイドベータ（以下 A β ）を排除して、ミトコンドリア内の A β 結合性アルコール脱水酵素を保護してミトコンドリア内の Ca²⁺ イオン濃度を安定化、そして脳細胞内のミトコンドリアの機能を安定化させて、脳細胞のアポトーシスを防ぐ可能性が示唆されている^{3,18,19)}。

したがってイソフムロンは核転写因子 Nrf2 と核内受容体 PPAR α/γ へのアゴニスト活性化を介して、脳細胞内の

Aβを直接排出除去する作用がある。これにより脳細胞のミトコンドリアの機能を安定化させ、脳細胞のアポトーシスを防ぐ可能性が示唆されている。そしてイソフムロンの脳細胞でのミトコンドリアへの安定化作用、抗炎症作用、およびAβ排出除去作用の3つの作用はアルツハイマー型認知症の予防、治療につながるものと考えられている¹⁸⁾。

3-2-3. ルプロン Lupulone

ルプロンはホップ腺の樹脂エーテル抽出物について、アルコール精製した結晶化苦味物質のβ-ホップ苦味酸(β-画分)の主成分である。ルプロンには、鎮静効果があり、それはルプロンの酸化によって生成した吉草酸の鎮静効果に準じた効果と考えられる¹⁾。またフムロンと同様に、グラム陽性菌などの細菌増殖の阻害作用(抗生物質作用)があり、食品生産における抗生物質として使用されている²⁰⁾。さらにルプロンは乳癌細胞、および結腸癌細胞に対して、アポトーシスを誘導することが報告された^{21,22)}。

3-3. ホップ腺(ルプリン)の樹脂の分類と樹脂成分の種類

今回のEPおよびBPに見られたホップ腺の規格・試験法の調査から、新たにホップ腺の樹脂成分として、キサントフモールの存在があることを知り得た。ホップ腺の樹脂

成分として、それを加えた結果として、前報の図で示したホップ苦味物質の大まかな分類^{1,23,24)}については、図3に示した改訂となる。そのタイトルについては、「ホップ腺の樹脂の分類と樹脂成分」に改訂した。

4. 考 察

21世紀直前、EPではEP3.0(1998)、BPでは、BP2000よりホップ腺が収載された。ホップ腺の植物学的特徴(形態的特徴)、成分検出試験などの規格・試験法については、EP6.1(2008)⁶⁾、およびBP2009⁹⁾にて、記載形式、内容が改正されたが、2000年当時のホップ腺の規格・試験法の基本はそのまま今日まで、維持され、継続されてきた⁵⁻¹⁰⁾。

EPおよびBPには、薄層クロマトグラフィーによるホップ腺の含有成分の定性試験について、規定されている。検出が規定されている成分はフムロン(α-ホップ苦味酸)、ルプロン(β-ホップ苦味酸)およびキサントフモールの3成分である⁵⁻¹⁰⁾。それらはホップ腺が生薬として、多彩な効果を発揮する上で、非常に重要な成分と考えられているためであろう。そして薄層クロマトグラフィーによる定性試験において、それらの成分の規格をクリアすることは、

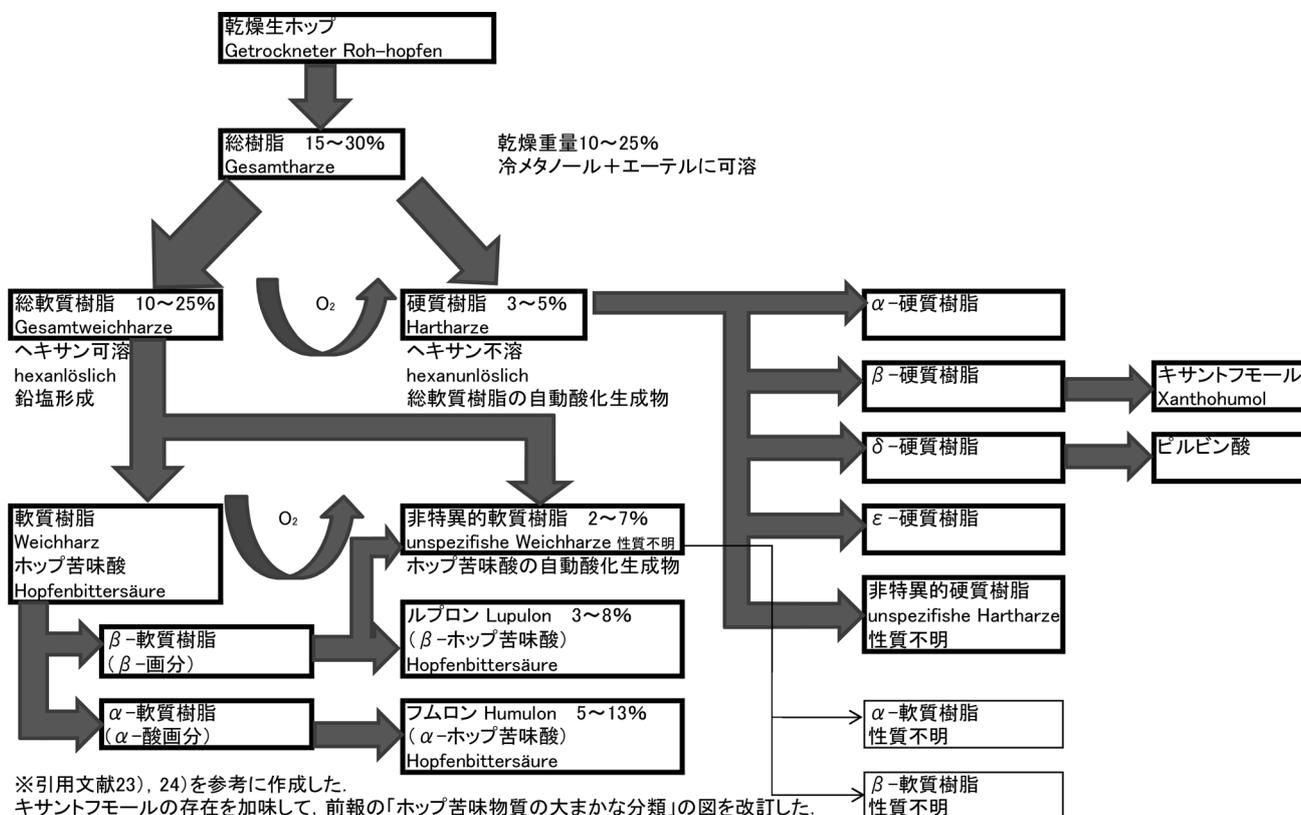


図3 ホップ腺の樹脂の分類と樹脂成分

ホップ腺の品質維持、および前3項に示した本品の多岐にわたる薬理的、生物学的活性効果を維持する上で、非常に重要な目安（指標）となり得るものと考え。

ホップ腺は古くからビールの原料として、世界的に需要が多く、また西欧では、古くから生薬として、鎮静薬、苦味健胃薬に利用されてきた。近年の薬学水準の向上、化学技術の進歩に伴い、既知の成分のフムロン、ルプロンについては、その化学構造（図2参照）、および薬理的、生物学的活性効果が解明された。またキサントフモール、フェルラ酸など、今回のEP、BPでのホップ腺の規格・試験法の検索から新たに知見が得られた成分についても、化学構造が解明され（図2参照）、その薬理的、生物学的活性効果については、文献上、数多くの研究結果が報告された。キサントフモールは β -硬質樹脂に含まれ、近年、注目を集めている成分で、前3項に示した様々な薬理的、生物学的活性効果を有することが明らかになり、その機能性（薬理的、生物学的活性効果）に注目した研究が進められてきた。キサントフモールはフェニルフラボノイド（カルコン類）であるが、フェルラ酸と同様にポリフェノール類に属する。このため両者の化学構造（図2参照）を対比してみると、キサントフモールの構造中に、フェルラ酸の構造骨格の一部が見られる。このことと両者の生物学的活性の関連性（構造活性相関）について、探求していただくことは興味深く、今後の課題と考える。

ホップ腺の各成分の活性効果（薬理作用）を科学的根拠とした場合、癌、白血病などの予防、治療、アルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善、骨粗鬆症などの疾患の治療薬^{11,18)}への期待は大きいものと考え。さらにキサントフモールのもつ抗ウイルス作用はHIV-1に対する増殖阻害作用だけではなく、他のウイルスに対する増殖阻害作用の有無の研究にも期待したいところである。

したがって21世紀直前に、EP、BPにホップ腺が記載された意義は、生薬としての再評価にあるものと考え。すなわち西欧をはじめとしたホップ腺の成分、およびその薬理的、生物学的活性効果の多数の研究報告によって、従来のビールの原料、生薬として、鎮静薬、苦味健胃薬から、癌、白血病、アルツハイマー型認知症、骨粗鬆症などへ適用検討範囲が拡大し、再評価の飛躍は大きいものと考え。

しかし今日のJPおよびUSPには、ホップ腺の記載が見られない。今回のEPおよびBPに見られたホップ腺の規格・試験法の検索結果、およびこれに関連して、ホップ腺含有のフムロン、イソフムロン、ルプロン、キサントフモー

ルなどの成分に関する学術文献調査結果から得られた知見を科学的実証として、JPにもホップ腺の記載を検討していただくことを期待したい。その前段階として、今回のEP、BP、およびホップ腺に関する学術文献調査から得られたホップ腺含有の成分、およびそれらの薬理的、生物学的活性効果（薬理作用）に関する知見を科学的実証として、癌、白血病、骨粗鬆症、白髪防止、糖尿病、肥満抑制、HIV、肝炎ウイルス、アルツハイマー型認知症などの治療^{11,18)}にホップ腺が臨床的に利用され、医療において、多岐にわたる疾患の治療薬として、エビデンスレベル評価、さらに知名度が上がることを望みたい。

特にアルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善に、当帰（アンゲリカ）、阿魏（アサフェディア）、オポパナックスと同様に、ホップ腺の使用も試みることは、アルツハイマー型認知症の治療薬（認知症の進行抑制）の新たな開拓につながることを期待できる。その中でホップ腺は成分的・化学的な観点から、その期待は大きいものと考え。すなわちホップ腺の樹脂成分のフムロン（イソフムロン）、キサントフモールの2成分に、フェルラ酸を加えた3成分によるアルツハイマー型認知症の認知機能の低下に対するトリプル改善効果を想定した場合、そのことが成分的・化学的根拠となって、アルツハイマー型認知症の治療に対して、有望な薬用資源となるものと考え。

総務省統計局が2022年1月に示したFAO（国際連合食糧農業機関）のFAOSTAT Productionによる生産統計データベース²⁵⁾によると、2020年の全世界におけるホップの総生産量（Global Total）は171,841tで、世界のホップの生産量は増加傾向で推移している。これは主にビール原料としての、高い需要に対する生産、供給と考えられる。この統計による2020年の本邦のホップ生産量は693tで、世界ランキング12位、世界シェアは0.4%である。本邦においても、その需要は主にビール原料と考えられる。

今回の調査からホップ腺には、フムロン（イソフムロン）、ルプロン、キサントフモール、フェルラ酸などが貴重な成分として存在し、それらが多彩な薬理的、生物学的活性効果を示すことが判明した。このことを科学的根拠として、ホップ腺は癌、白血病、アルツハイマー型認知症などの多岐にわたる疾患の治療薬として、今後、貴重な薬用資源となるものと考え。今日、本邦で、ビール原料として、生産、栽培されているホップ腺は生薬としても、当然、利用可能と考え。本邦でのホップ腺の生産栽培、および海外からの輸入で、生薬としてのホップ腺の需要に対しての供給源の確保、維持は可能と考え。

5. む す び

21世紀直前に、ホップ腺はEPでは、EP3.0(1998)より、またBPでは、BP2000より記載され、今日まで約20年以上にわたり、継続記載されている。ホップ腺含有成分の定性試験として、フムロン、ルブロン、キサントフモールの3成分について、薄層クロマトグラフィーによる検出が規定された⁵⁻¹⁰⁾。近年の薬学水準の向上、化学技術の進歩により、この3成分の化学構造が解明され(図2参照)、また多くの研究によって、その薬理的、生物学的活性効果についても、徐々に解明されてきた。このことを科学的根拠として、ホップ腺は癌、白血病、骨粗鬆症、白髪防止、糖尿病、肥満、HIV、肝炎ウイルス、アルツハイマー型認知症などの多岐にわたる疾患に治療効果^{11,18)}が期待できると考える。この中で、著者はアルツハイマー型認知症の治療薬の新たな展開に、ホップ腺の使用が有望と考える。

アルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善については、ホップ腺と同様に、成分にフェルラ酸を含む当帰、阿魏、オポバナックスに、その可能性が期待できることを前報にて、著者は報告した。当帰は今日のJPに記載されているが、ホップ腺については、JPには記載されていない。ところが21世紀直前に、ホップ腺はEP、BPに記載された。これは西欧において、ホップ腺が古くから薬草(薬用植物)としての用途があったことと関係していると考えられる。またこれらの共通成分のフェルラ酸はアルツハイマー型認知症の原因物質のA β 神経毒性から、脳神経細胞を保護する作用(A β 神経毒性抑制作用)がある。当帰では、これにクマリン系化合物の抗炎症作用、抗酸化作用(活性酸素除去)が協同して、アルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善、およびその進行抑制に効果を発揮できる可能性が考えられている。阿魏では、フェルラ酸の同作用にクマリン系化合物のsesquiterpen coumarinsの抗炎症作用が協同して、同様に効果を発揮できる可能性が考えられている。オポバナックスについては、フェルラ酸の同作用にimperatorinなどのフラノクマリン系化合物の協同を想定した場合、アルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善が期待できると考える。ホップ腺については、前3項および表2に示したホップ腺の成分のフムロン(異性体のイソフムロン)、キサントフモールの薬理的、生物学的活性効果にフェルラ酸の脳神経保護作用、(A β 神経毒性抑制作用)が加わると、アルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善が期待できる。すなわち3成分の作用を総合した3つの作用、①抗酸化、抗炎症作用、②脳細胞内A β

の排出除去作用、③脳細胞死抑制(アポトーシス、ネクローシス抑制による脳細胞保護、脳細胞のミトコンドリア機能の安定化)¹⁸⁾がアルツハイマー型認知症の予防、治療につながるものと考えられる。したがってこのようにホップ腺に特有の成分の薬理的、生物学的活性効果(薬理作用)を科学的根拠とした場合、当帰、阿魏、オポバナックスと比べて、ホップ腺のアルツハイマー型認知症の認知機能の低下の改善、その進行抑制(予防)の効果が期待される。

阿魏、オポバナックスは本邦での生産は見られず、その資源は輸入に依存している。一方、ホップ腺は、国産および輸入による供給によって、主にビールの需要に対して、その供給量は十分に維持、確保されているものとする。今後、ホップ腺が精神疾患の他に癌、白血病、骨粗鬆症、糖尿病、肥満、HIV、肝炎ウイルス、アルツハイマー型認知症などの多岐にわたる疾患の治療薬^{11,18)}として推奨され、その貴重な薬用資源として、需要が高まった場合も、本邦における生産(栽培)、および海外からの輸入で、その供給は十分に維持、確保できるものとする。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 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26)日・米・英・独の各国薬局方に見られたホップ腺 Hopfenmehl (ルブリン Lupulin) の規格・試験法の変遷および対比ならびにホップ腺の成分についての知見. 薬史学雑誌. 2022; 57 (1): 42-52
- 2) 阿野泰久. ホップ由来苦み成分「イソ α 酸」の認知機能改善効果について. 日本醸造協会誌. 2018; 113 (12): 738-40
- 3) Yajima H, Ikeshima E, Shiraki M, Kanaya T, Fujiwara D, Odai H, et al. Isohumulones, bitter acids derived from hops, activate both peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and reduce insulin resistance. *J Biol Chem*. 2004; 279: 33456-62
- 4) Ano Y, Dohata A, Taniguchi Y, Hoshi A, Uchida K, Takashima A, et al. Iso- α -acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2017; 292: 3720-8
- 5) European Pharmacopoeia 3.0. P333-4
- 6) European Pharmacopoeia 6.1. 2008. P3472-3
- 7) European Pharmacopoeia 10.0. 2020. P1474-5
- 8) British Pharmacopoeia 2000. P808-9
- 9) British Pharmacopoeia 2009. P3449-50
- 10) British Pharmacopoeia 2022. IV-283-4
- 11) 戸部広康. ビールホップ成分キサントフモール(XH)の多様な薬理作用—XHと多様な核転写因子との相互作用—. 高

- 知高専紀要. 2013 ; 58 : 51-60
- 12) Lee IS, Lim J, Gal J, Kang JC, Kim HJ, Kang BY, et al. Anti-inflammatory activity of xanthohumol involves heme oxygenase-1 induction via NRF2-ARE signaling in microglial BV2 cells. *Neurochem Int.* 2011 ; 58 (2) : 153-60
- 13) 戸部広康, 秦 隆志, 石川真理子. 植物ホップ成分キサントヒュモール (XH) による神経細胞増殖因子 (NGF) 誘導の機序の研究. 高知高専紀要. 2009 ; 54 : 45-54
- 14) Tobe H. Apoptosis and cytotoxicity to HL-60 by two bone resorption inhibitors, humulone and xanthohumole. 高知高専紀要. 2000 ; 45 : 39-44
- 15) Tobe H. Apoptosis to HL-60 by flavonoids. 高知高専紀要. 2002 ; 47 : 55-60
- 16) Drenzek JG, Seiler NL, Jaskula-Sztul R, Rausch MM, Rose SL. Xanthohumol decreases Notch1 expression and cell growth by cell cycle arrest and induction of apoptosis in epithelial ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol.* 2011 ; 122 (2) : 396-401
- 17) Wang Q, Ding ZH, Liu JK, Zheng YT. Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified Hops *Humulus lupulus*. *Antiviral Res.* 2004 ; 4 (3) : 189-94
- 18) 戸部広康, 鉢岡愛子. ブタ脳細胞保護物質イソフムロンの作用機序について—神経細胞の生死とミトコンドリア/核転写因子 Nrf2 と核内受容体 PPAR —. 高知高専紀要. 2012 ; 57 : 45-54
- 19) Tobe H, Hachioka A. The neuroprotective effect of isohumulone on swine brain cells. *Bull Kochi Natl Coll Technol.* 2010 ; 56 : 59-63
- 20) Natália EC, Eduardo SP, Daniel R. Über die Reaktion von Lupulonen Hopfen β -Säuren, mit 1-Hydroxyethylrest. *Zeitschrift für Agrar- und Lebensmittelchemie.* 2012 ; 60 (42) : 10649-56
- 21) Elisabeth T, Roland B, Matt T, Kay C, Grischa P, Dharahana R, et al. Die Synthese- und Antikrebswirkungen einer Reihe von natürlichen und unnatürlichen Hopfensäuren β -Säuren auf Brustkrebszellen. *Phytochemische Briefe.* 2012 ; 5 (1) : 144-9
- 22) Virginie L, Stamatiki R, Mehdi C, Francine G, Nicolas S, Annelise L, et al. Chemopräventive Wirkungen von Lupulon, einer Hopfen- β -Säure, auf humane Darmkrebs-abgeleitete metastasierende SW620-Zellen und in einem Rattenmodell der Darmkarzinogenese. *Karzinogenese.* 2007 ; 28 (7) : 1575-81
- 23) Schiller KH. Wirkungen von Zubereitungen aus *Humulus lupulus* L. in pharmakologischen Modellen. Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 2002. p. 5-7
- 24) 吉田 学. <シリーズ, 醸造の基本技術>ホップ. 日本醸造協会誌. 2000 ; 95 (8) : 550-9
- 25) 総務省統計局. FAO FAOSTAT Production による生産統計データベース. 2022

要 旨

目的：ホップ腺（ルプリン）は長年にわたりビールの原料として使用されてきた。一方西欧では、古くから生薬として、鎮静薬、苦味健胃薬に利用されてきた。そしてかつて1800年代後半～1900年代初めにかけて、JPをはじめUSP, BP, DABなど各国薬局方に本品が収載された。それから約100年後の21世紀直前になって、EPでは、EP3.0（1998）～今日のEP10.0（2020）、BPでは、BP2000～今日のBP2022まで、約20年間、継続収載されている。今回は21世紀になって、EPおよびBPに収載されたホップ腺の規格・試験法に関して、今日の2022年までの20年間の変遷について調査を行った。そしてEP, BPに規定されたホップ腺の成分の規格・試験に関して、近年の学術文献に見られたホップ腺の成分などの学術情報と対比させて考察を行った。さらにホップ腺の成分の薬理的、生物学的活性効果に関する学術情報を科学的根拠とした場合、ホップ腺の今後の治療薬、医薬資源としての展開についても考察を行った。

方法：1) EP3.0（1998）～EP10.0（2020）、およびBP2000～BP2022に収載されたホップ腺の規格・試験法に関して、検索を行った。2) ホップ腺の成分に関する学術文献を抽出した。そこに掲載されたEP, BPに規定されたホップ腺の成分のフムロン、イソフムロン（フムロンの異性体）、ルプロン、キサントフモールの薬理的、生物学的活性効果の調査を行った。

結果：1) 最初にホップ腺が収載されたEP3.0（1998）およびBP2000に規定されたホップ腺の規格・試験法は今日のEP10.0（2020）およびBP2022まで継続、維持されている。2) 文献調査から、EP, BPに規定されたホップ腺の成分に関して、多彩な薬理的、生物学的活性効果があることがわかった。

結論：21世紀直前になって、ホップ腺はEPでは、EP3.0（1998）より、またBPでは、BP2000より収載された。この当時、規定されたホップ腺の規格・試験法は今日まで、約20年以上、そのまま維持、継続されている。ホップ腺含有成分の定性試験として、フムロン、ルプロン、キサントフモールの3成分について、薄層クロマトグラフィーによる検出が規定された。近年の薬学水準の向上、化学技術の進歩により、この3成分の化学構造が解明され、また多くの研究によって、その薬理的、生物学的活性効果についても、解明された。このことを科学的根拠として、ホップ腺は癌、白血病、アルツハイマー型認知症などの多岐にわたる疾患の治療に効果が期待される。この中で、著者はアルツハイマー型認知症に対して、ホップ腺がその治療薬（認知症の進行抑制）の新たな開拓につながると期待する。そして今後、貴重な薬用資源となり得るものと考えた。

キーワード：ホップ腺（ルプリン）、フムロン、イソフムロン、ルプロン、キサントフモール、ヨーロッパ薬局方、英国薬局方

Dr. Joseph A. Oddis の ASHP での活動の歴史と 日本人薬剤師に与えた影響と寄与*¹

西 谷 篤 彦*²

History of Dr. Joseph A. Oddis' Activities in ASHP and Influences and Contributions of Dr. Joseph A. Oddis to Japanese Pharmacists*¹

Atsuhiko Nishitani*²

(Accepted August 22, 2022)

Summary

Purpose : Dr. Joseph A. Oddis (Dr. Oddis), the second Chief Executive Officer (CEO) of the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) for 37 years, passed away on February 24, 2021, at the age of 92. This paper investigates the history of Dr. Oddis' activities in ASHP and his influence and contributions to Japanese pharmacists.

Methods : The life, career, and accomplishments of Dr. Oddis are summarized in primary sources and in "American pharmacy in the twentieth century," Gregory J. Higby¹⁾; "Joseph A. Oddis : influences and achievements," C. Richard Talley and Mary Jo Reilly, *Am J Health-Syst Pharm*, 1997 ; 54 : 1815-25²⁾; "In Memoriam : Joseph A. Oddis," *Am J Health-Syst Pharm*, 2021 ; 78 (16) : 1449-1536³⁾; Joseph A. Oddis. "The next five years of the ASHP— a projection," *Am J Hosp Pharm*, 1967 ; 24 : 164-69⁴⁾; the ASHP website; and the book *150 Years of Caring (A Pictorial History of the APhA), Hospital Pharmacists*, APhA Publications, 2002 ; p. 55-58⁵⁾.

Results : This study introduces the improvements made in ASHP work standards, a national survey of hospital pharmacy practice, educational services, continuing education, expansion of residency training, drug information, clinical pharmacy, and the concept of Pharmaceutical Care, Pharm.D., as a professional degree for pharmacists, and contributions to the expansion of the role of pharmacists working in pharmacies. Dr. Oddis also promoted the hiring and training of pharmacy technicians. These efforts of the ASHP have contributed to influencing the residency accreditation standards in the Japanese system of professional pharmacists, and have in no small way served as a reference and contributed to improving pharmacist education and practice in Japan.

Conclusion : Dr. Oddis' work at ASHP provided valuable suggestions on policies, standards of practice, and activities for the better development of pharmacist practice in Japan as a pharmaceutical professional. Especially under the leadership of Dr. Oddis, many reports on themes and committees were published and contributed to the development of medical pharmacy.

1. はじめに

American Society of Health-System Pharmacists

(ASHP) (Address : 4500 East West Highway, Suite 900
Bethesda, MD 20814-4836 USA) の 2 代目最高経営責任
者を 37 年間 (1960-1997) 務められ, 世界のオピニオンリー

Key words : American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Clinical pharmacy, ASHP residency accreditation standards, ASHP name change, Continuing education

*¹ 本稿は 2021 年 10 月 23 日に開催された日本薬史学会 2021 年会 (千葉) での発表に新知見を加えて記載したものである。

*² 日本薬史学会 *The Japanese Society for the History of Pharmacy (JSHP)*.

ダーであった Dr. Joseph A. Oddis (以下 Dr. Oddis) が、2021 年 2 月 24 日、92 才で逝去された。Dr. Oddis の ASHP での個人史を通してアメリカの薬剤師教育・業務活動の歴史とそれらが日本の薬剤師の業務に与えた影響と寄与について調査した。

2. 調査方法：文献情報と資料の収集

Dr. Oddis の生涯・歩み・業績は、原則一次情報と Gregory J. Higby. “American pharmacy in the twentieth century”. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997;54: 1805-15¹⁾, C. Richard Talley and Mary Jo Reilly. “Joseph A. Oddis : influences and achievements”. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997 ; 54 : 1815-25²⁾, “In Memoriam : Joseph A. Oddis”. *Am J Health-Syst Pharm.* 2021 ; 16 : 1449-536³⁾ や Joseph

A. Oddis. “The next five years of the ASHP — a projection”. *Am J Hospital Pharm.* の 25 周年特集号, 1967 ; 24 : 164-9⁴⁾, ASHP のホームページおよび書籍 *150 Years of Caring (A Pictorial History of the APhA)*, APhA 出版. 2002. p55-8⁵⁾ を確認して調査した。

3. 結 果

3.1 Dr. Oddis の主な業績

3.1.1 Dr. Oddis (1928-2021) の略歴を表 1 に示す⁶⁾。

3.1.2 Dr. Oddis の在職中 (1960 から 1990 年代) の ASHP の主な出来事を表 2 に示す⁷⁾。

3.1.3 Dr. Oddis の教育・陸軍での奉仕・病院薬局での体験

Dr. Oddis は 1950 年にデューク大学を卒業し、1951

表 1 Dr. Joseph A. Oddis (1928-2021) の略歴

| | |
|------------|---|
| 1950 年 | デューク大学で薬学の学士号を取得 |
| 1950-51 | ピッツバーグのマーシー病院でスタッフ薬剤師 |
| 1951-53 | コロラド州デンバーのフィッツシモンズ陸軍病院で、次にドイツのラントシュトゥールで、アメリカ陸軍に勤務 |
| 1953-54 | ピッツバーグのマーシー病院の薬局の副部長 |
| 1954-56 | ピッツバーグの西ペンシルベニア病院の主任薬剤師 |
| 1954-56 | 西ペンシルベニア病院薬剤師協会の会長 |
| 1956-57 | プログラムおよび広報に関する ASHP 委員会のメンバー |
| 1956 | シカゴの American Hospital Association の Professional Practice 評議会の常勤スタッフ代表 |
| 1957-58 | イリノイ病院薬剤師協会の副会長 |
| 1960 | ASHP の最初の常勤執行役員、病院薬局のアメリカ薬剤師会 (APhA) 部門の部長 (ポール F. パーカーの後任) |
| 1970 | ASHP のハーベイ A.K. ホイットニーレクチャーアワードを受賞 |
| 1975 | 6 つの名誉博士号の最初の学位を取得 |
| 1977-82 | 病院薬局の FIP セクションの会長 |
| 1978 | デューク大学から Distinguished Alumnus Award を受賞 |
| 1983 | APhA の Hugo H. Schaefer Award を受賞 |
| 1984 | FIP 副会長 |
| 1986 | ASHP の Donald E. フランケメダルを受賞 |
| 1986-90 | FIP の会長、APhA のレミントン名誉メダルを受賞 |
| 1994 | FIP の André Bédard 賞を受賞 |
| 1996 | ミシガン州ヘルスシステム薬剤師協会によって設立された Joseph A. Oddis Leadership Award を受賞 |
| 1997 | ASHP から引退、1998 年 ASHP の名誉会員 |
| 2013 | ASHP 本部ビル、Joseph A. Oddis Building 本部と名付けられた |
| 2013 | FIP の Joseph A. Oddis Award の最初の受賞者 |
| 2017 | 新しい ASHP 本部は ASHP Joseph A. Oddis グローバル本部と名付けられた |
| 2018 | FIP のフェローに任命 |
| 2021 年 2 月 | 92 才で逝去 |

Dr. Oddis の Personal Milestones, Professional Appointments, and Honors より筆者訳

年にアメリカ陸軍に徴兵されるまでピッツバーグのマーシー病院でスタッフ薬剤師として働いていた。その後コロラド州デンバーのフィッツシモンズ陸軍病院で、次にドイツのラントシュトゥールで、アメリカ陸軍に勤務、1954年、ピッツバーグの西ペンシルベニア病院の主任薬剤師に就任した。その後 ASHP のペンシルベニア西部支部の会長として活動した。Dr. Oddis の活躍が、公衆衛生局の薬局長であった George Archambault の目に留まり、Dr. Oddis をアメリカ病院協会 (American Hospital Association,

AHA) の病院薬局担当者に推薦した。この専任職は、AHA と ASHP の合同委員会に在籍した ASHP の代表者が以前から務めていたものだった。この新しい職の主な仕事は、毎年開催される病院薬局の研究会の運営であった。Dr. Oddis は、アメリカ薬剤師会 (American Pharmaceutical Association, APhA) の Dr. Paul Parker や、当時 ASHP の事務局長だった Dr. Gloria N. Francke と協力して、教育内容、講師の決定に関与するようになった。また、数少ない AHA スタッフの 1 人として、選出された会長の

表 2 Dr. Oddis 在職中の ASHP の主な出来事

| 1960 年代 |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. ユニットドース薬剤供給システムと輸液混注業務による薬剤業務の強固な基盤の確立 2. 24 時間体制への拡大 3. 主要な投薬過誤の研究 4. メディケア (Medicare) 5. 多くの新しい ASHP 出版物 6. 研究所の拡大 7. 臨床薬学の始まり 8. レジデント認定プログラムの導入 (1963 年) 9. ASHP Research and Education Foundation の設立 (1969 年) 10. 病院薬局業務の全国調査の「Mirror to Hospital Pharmacy」の出版 11. 最初の Midyear Clinical Meeting 12. ASHP の APhA ビルからの異動 13. ASHP 幹部レジデンスの開始 (1968 年) など |
| 1970 年代 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床薬学: 病院における医薬品をより管理するための薬学の強い動き 2. 多くの新しい ASHP 業務基準 3. 新しい ASHP 出版物 4. ASHP レジデント認定プログラムの拡大と資格認定委員会の設立 5. 最初のレジデントマッチングプログラム (1978 年) 6. ASHP 会員が APhA 会員であることの条件の廃止 7. ASHP がベセスダにビルを購入 (1970 年) 8. ASHP Special Interest Group の設立 9. Midyear Clinical Meeting を薬学界の主要な会合として確立 10. ASHP の支援による Board of Pharmaceutical Specialties の設立 |
| 1980 年代 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 専門レジデンスの認定と承認 2. ASHP 財団の活動の拡大 3. 実務に就くための唯一の学位である Pharm.D. 4. 独立した ASHP 年次総会の設立 (1981 年) 5. The Consumer Drug Digest と Clinical Pharmacy の発行 6. 1985 年ヒルトンヘッド会議 7. 栄養管理業務を専門職能として認可 |
| 1990 年代 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. マネージドケア (Managed care) 2. 統合システム (Integrated systems) 3. ASHP の名称変更 4. 構成団体を通じて会員のニーズを反映した ASHP の再構成 5. 学生の参加と会員数の増加 |

ASHP and Pharmacy Events during the Oddis Decades より筆者訳

補佐役に任命された⁸⁾。

3.1.4 ASHP に異動

1960年、Dr. OddisはASHPとAPhAに採用され、ASHPの事務局長とAPhAの病院薬剤師部門のディレクターを兼任することになった。その後、APhAの病院薬剤師部門は解散し、Dr. OddisはASHPのCEOとなった。

3.1.5 ASHP の初期の時代

ASHP 実行委員会は、1961年6月、Dr. Oddisの要請により、ASHPのすべての運用を一元化することを決定した。この決定は、協会の発展にとって非常に重要であった。1956年、Dr. Gloria N. Franckeの編集のもと、Am J Hosp Pharm (AJHP)は有料広告の掲載を開始した。またASHPの財政状況を大きく変えたのは、1959年に発行された「American Hospital Formulary Service (AHFS)」の初版である。ミシガン大学のDr. Donald Francke (以下Dr. Francke)が考案し開発したAHFSを、アーカンソー大学のDr. George Provostと協力して、Dr. William Hellerが出版に成功させた⁹⁾。1963年Dr. Francke夫妻がミシガン州を去り、ASHPのワシントンの本部の職員に加わるといふ申し出を受け入れて、これまでミシガン州でAJHPを編集して出版していたものを本部に移転し、すべてのASHPサービスの統合が完了した¹⁰⁾。

3.1.5.1 ASHP 本部の概要と変遷

現在の会員数は60,000人(薬学生も含む)で、スタッフは200人以上、年間予算は約3,000万ドル以上、事業予算に占める会員会費は約20%にすぎず、残りは会の出版などによる事業収入でまかなわれている。特に薬剤師の生涯教育用の出版物事業に大変力を入れている。現在の出版物リストに関してはWebサイトから閲覧できる。なおASHPが掲げてきた会の標語の変遷は1985年：病院および関連施設において実務に従事する薬剤師、1986年：組織化された保健医療の場において薬物療法の発展に寄与している薬剤師、1992年：組織化された保健医療の場において、人々が医療を最大限に利用するのを助ける薬剤師、1993年：人々が医療を最大限に利用することができるように支援する薬剤師、である³⁾。

3.1.5.2 ASHP の最高経営責任者 (CEO)

初代Dr. Gloria N. Francke (1950-1960)、2代目Dr. Joseph A. Oddis (1960-1997)、3代目Dr. Henri R. Manasse, Jr. (1997-2011)、現在のASHPのCEOは、Dr. Paul W. Abramowitzで2011年から就任している。なおASHPの会長は任期は1年で毎年選挙にて改選される。

3.2. Dr. Oddis の ASHP ・ 日本の薬剤師への影響と寄与

Dr. Oddisの主な影響と業績は、1997年のTribute, Gregory J. Higby. "American pharmacy in the twentieth century". Am J Health-Syst Pharm. 1997; 54: 1805-15¹⁾に掲載されている。そこでDr. Oddisは最高の誠実さを備えた思想家、先見の明、親切で教育的な人物であると称賛されている。Dr. Oddisは業務基準の向上や、病院薬局業務の全国調査Mirror to Hospital Pharmacy, ASHPの教育サービス、生涯研修、薬剤師のためのレジデント訓練の拡充、医薬品情報(DI)、臨床薬学(CP)、Pharmaceutical Care(PC)などの概念を紹介した。彼は薬剤師のための職業的な学位としてのDoctor of Pharmacy (Pharm.D.)の創設など薬局で働く薬剤師の役割を拡げることにも貢献した。また薬局でのテクニシャンの雇用・訓練を推し進めた。レジデント認定基準はリーダーを育成するための有効なプログラムで、日本の専門薬剤師制度に影響を与えた。

3.2.1 ASHP の業務基準 (ASHP Practice Standard)

ASHPの方針は、毎年[ASHPの業務基準](Practice Standards of ASHP)の手引書として発行される。薬剤師が医療の場における変化に対応し、さらに積極的な役割を果たせるよう、またその資質の向上を図るべく、薬剤業務を行うときに必要とする知識、技術、考え方を中心にガイドライン、声明や業務基準が盛り込まれている¹¹⁾。ASHPの業務基準は以下の4点を含んでいる。

1. ASHPの声明(基本的原理・原則の宣言および声明で、理事会・代表委員会により承認されたもの)
2. ASHPのガイドライン(薬学実践プログラムの遂行に関する一般的助言で、理事会により認められたもの)
3. ASHP専門技術援助の会報[Technical Assistance Bulletin (ASHP職員が専門家と協議して展開した、薬学プログラムに関する具体的な詳細にわたる助言で、理事会で認められたもの)]
4. ASHP治療法のガイドライン(合理的な薬物療法やその発刊物に関する一般的助言で、理事会で認められたもの)

ASHPでは上記に示したように、ASHPの声明、Guideline, Technical Assistance Bulletin, レジデントの研修内容「臨床薬学、専門薬学、外来診療薬局業務、医薬品情報業務、老人病・腫瘍学・栄養補給・小児科・精神科・成人内科・病院薬局管理・核薬学における研修など」や専門薬剤師の研修内容「核薬学、精神科、栄養補給」につい

て、各委員会に依頼して病院薬剤師全体の業務基準を検討し、案を作成し薬剤師をとりまく環境変化や薬剤師の業務に対する期待の高まりに対応するよう業務基準を策定・改訂してきた。日本には当時薬局業務の基準や指針はなく、業務改善のためにぜひ Practice Standard of ASHP 日本版を発行し、広く会員に配布することを考えてほしいとの意見もあり、筆者が ASHP の翻訳の許可を得て紹介した¹²⁾。

3.2.1.1 ASHP ガイドライン (表 3)¹³⁾

3.2.1.2 ASHP 声明 (表 4)¹⁴⁾

3.2.2 病院薬局業務の全国調査 Mirror to Hospital Pharmacy

Dr. Oddis が ASHP の 2 代目の CEO として 1960 年に就任し、Dr. Francke 夫妻、Dr. Latiolais そして Dr. Norman

表 3 ASHP ガイドライン (1995 年)

| |
|---|
| 1. 病院薬局の最低基準 |
| 2. 病院薬局業務に必要とされる能力 |
| 3. 外来患者を対象とした薬局業務 |
| 4. 医薬品製造業者および卸売業者選択 |
| 5. 病院での治験薬使用 |
| 6. 病院薬局における科学研究 |
| 7. 薬剤師が指導する患者のカウンセリング |
| 8. 在宅中心静脈栄養プログラムへの薬剤師の参加 |
| 9. 臨床薬剤業務に対する保険などの償還実施、費用獲得 |
| 10. 患者の治療記録に薬剤師が意見を付記する認可 |
| 11. 医薬品の使用監査と薬物療法の検討における薬剤師の役割 |
| 12. 病院の治療の場で薬剤師と看護師が協力しあうための ASHP とアメリカ看護師協会のガイドライン |

表 4 ASHP 声明 (1995 年)

| |
|--|
| 1. 組織化された医療活動 |
| 2. 病院薬局の目標 |
| 3. 経済状態プログラム |
| 4. 生涯教育 |
| 5. 病院薬局の補助職員 |
| 6. 薬事委員会 |
| 7. 医薬品集 |
| 8. 病院薬局業務の臨床的機能 |
| 9. 外来医療の場における薬局業務 |
| 10. ユニットドーズ医薬品供給 |
| 11. 院内感染管理における病院薬剤師の役割 |
| 12. 臨床薬剤業務に対する保険の償還と支払い |
| 13. 臨床薬物動態学業務における薬剤師の役割 |
| 14. 臨床薬学とその施設とのかかわりに関する ASHP とアメリカ病院会の声明 |

の 4 人のメンバーが 1964 年に、病院薬局業務の全国調査をした。この画期的な全国調査は、病院の重要な薬局サービスを定義し、当時の医療システムの薬局業務の構成要素を含んでいた。これは日本をはじめ各国で病院薬局業務の全国調査をする時の手本となった。この調査は、「病院薬局が抱えている根本的な問題点の 1 つは、調剤システムを整備してその能率を高め、薬剤師が他の仕事をする時間を取れるようにすること」であった。その後間もなく、医薬品の包装に技術の進歩が見られ、この問題を解決することになった。Unit Dose 医薬品供給と呼ばれるものである。このシステムでは、1 回の投薬分が別々に包装され、ラベルがつけられる。この Unit Dose システムには、もう一段階の進歩が見られ、薬剤師が薬剤部の外へ、医療の場へ、すなわち病院全体にあるサテライト薬局に関わるようになった¹⁵⁾。

3.2.3 ASHP のレジデント認定基準 (Residency Accreditation Standards)

1968 年、Dr. Oddis と Dr. McConnell が中心となり、レジデント認定基準を作成し、プログラムを開始した。リーダーを育成するための貴重なプログラムであったが、国家金融危機のため、2009 年以降一時停止された。2017 年に、ASHP Executive Fellowship in Association Leadership and Management としてこのプログラムは再開された。筆者は翻訳の許可を得てレジデント認定基準の 16 分野の研修内容、表 5 を紹介した¹⁶⁾。

表 5 ASHP レジデント認定基準 (1995 年)

| |
|---|
| 1. 長期的な薬局職員の需要とレジデント研修 |
| 2. 薬学レジデントの認定に関する ASHP 規定 |
| 3. 病院における薬学レジデント研修 |
| 4. 臨床薬学レジデント研修 |
| 5. 専門薬学レジデント研修 |
| 6. 外来診療薬局業務レジデント研修 |
| 7. 医薬品情報業務レジデント研修 |
| 8. 老人科における薬局業務レジデント研修 |
| 9. 小児科における薬局業務レジデント研修 |
| 10. 精神科における薬局業務レジデント研修 |
| 11. 成人内科における薬局業務レジデント研修 |
| 12. 腫瘍学における薬局業務レジデント研修 |
| 13. 栄養補給における薬局業務レジデント研修 |
| 14. 病院薬局管理における上級レジデント研修 |
| 15. 核薬学レジデント研修 |
| 16. 病院のファーマシーテクニシャン研修プログラムの認定に関する ASHP 規定 |

3.2.4 ASHP Research and Education Foundation 設立

この研究教育財団は薬剤師や薬学生のための ASHP の研究機関で、ASHP における薬局業務実践の発展に重要な研究を促進し、援助する資金を募り、開局薬剤師の知識とその能力を強化するための情報・教育プログラムを展開する。1968 年以来、ASHP 研究教育財団は臨床研修制度、リサーチフェロー制度、研究助成金付きのプログラム、インターン制度、シンポジウムなどを主催してきた。1985 年に「Hilton Head Conference」、1993 年に実務の場における PC のための基盤となった「PC 実践についてのカンファレンス」、「薬局の実践におけるテクニシャンの起用についてのカンファレンス」などを主催した。ASHP 研究教育財団の活動は、薬局業務および医療のあり方に大きな影響を与えている³⁾。

3.2.5 医療組織間との連絡関係

Dr. Oddis は「A Vision for All of Pharmacy」の考えの下、薬剤師の連携、薬局の団結を維持するメカニズムを探し続け、薬局組織の共同委員会を提案し、ASHP と他の薬局協会は数年間この目標に取り組んできた。ASHP は、以前からパートナーシップの構築、薬剤師の連携、医師との連携、管理者や保険機関との連携、健康関連組織との相互に有益な関係を築いた長い歴史を持っている。1944 年、Dr. Francke は AHA との協力を優先し、その関係は病院薬局の初期の研究の AHA、APhA、ASHP の共催につながった。Dr. Oddis が AHA から ASHP に移ったとき、それらの関係は続き、さらに Dr. Oddis の CEO 初期には、アメリカ薬科大学協会 (AACP)、アメリカ看護師協会 (ANA) との合同委員会が設立され、National League for Nursing との連絡委員会が機能し始めた。1970 年代初頭までに、学会はアメリカ内科学会とアメリカ呼吸器学会との連絡を確立した。ASHP はアメリカ臨床薬理・治療学会 (ASCPT) のプログラムに参加した。1976 年に AACP の所属メンバーとなった。同年、ASHP は AACP との合同委員会も結成した。翌年、アメリカ薬学教育財団は ASHP を会員に選出し、全米薬局協会 (NABP) は革新的な薬局の実践に関する委員会に ASHP 代表を加えた。Dr. Oddis は、アメリカ科学振興協会 (AAAS) のプログラムに正式かつ積極的に関わっていた。1970 年代半ばから後半にかけて、ASHP は業務基準を公布し、薬局の実践を進める目的で様々な政府グループや FDA との交流を確立した。ASHP は、アメリカ家庭医アカデミー、アメリカ薬理学実験治療学会 (ASPET)、AHA、アメリカ医師会 (AMA)、

APhA、ASCPT などとの処方薬使用に関する合同委員会に積極的に参加した。この委員会は、エドワード・ケネディ上院議員によって、製薬業界に対して処方薬の使用を見直すプログラムを開発するために結成されたものである¹⁷⁾。

3.2.6 APhA から ASHP の独立

ASHP が 1942 年に設立された時、その細則の 1 つの要件は、ASHP 会員も APhA の会員になることであった。年月が経るにつれて、ASHP の会員と指導者は、この要件が ASHP 会員の成長を妨げていると感じ、1972 年、APhA の会員の要件を細則から削除することを採択した。1973 年から 1976 年の間に、ASHP の会員数は約 7,000 人から 15,300 人に増加した¹⁸⁾。

3.2.7 Drug Information (DI)

1963 年、ケンタッキー大学内科部長 Dr. Edmund Pellegrino は病院薬剤師が薬事委員会に所属し、薬剤効果を評価し、副作用をまとめ、中毒管理、医薬品情報を提供し、臨床研究を行うことを要請した。1964 年、DI 業務が定着し始め、病院薬剤師が集まり、ケンタッキー大学メディカルセンターで ASHP 主催による DI Conference が開催された。会議では薬剤部に DI Service Center (DISC) 設置の行動計画が採択され、さらに ASHP は DISC のネットワーク化と DI 実技研修の発展計画を明らかにした¹⁹⁾。また Dr. Francke は自ら 1969 年 Drug Intelligence & Clinical Pharmacy 社を設立、1970 年 1 月号から「Drug Analysis Service/The DIAS Rounds」を掲載した。

3.2.8 専門薬剤師の業務基準作成

1990 年、アメリカ専門薬剤師認定制度の専門薬剤師は 5 分野、1. nuclear pharmacy, 2. pharmacotherapy, 3. nutrition support pharmacy, 4. psychiatric pharmacy, 5. oncology pharmacy であったが、表 6 に示すように専門薬剤師は 2018 年時点で 12 分野の専門薬剤師が Board of Pharmacy Specialties (BPS) により認定されて活躍している²⁰⁾。その影響を受けて、日本の専門薬剤師制度としては現在、日本病院薬剤師会から移管を受けた日本医療薬学会が「がん専門薬剤師」制度のほか、ジェネラリストとしての能力を認定する 1. 医療薬学、2. 薬物療法、3. 地域薬学ケアの 3 分野の制度を運営している²¹⁾。なお、日本病院薬剤師会が 2021 年度に再度「がん専門薬剤師」制度をスタートしており、現在の日本の専門薬剤師の分野はがん、感染制御、精神科、妊婦授乳婦、HIV 感染症などがある。

3.2.9 薬剤師のための職業的な学位としての Pharm.D. の創設

1960 年、薬剤師教育の最低教育基準は、医薬品の科学

表6 BPSにより認定されている専門薬剤師

| 専門 | 英語タイトル | イニシャル (略称) |
|------|--|------------|
| 薬物治療 | Board Certified Pharmacotherapy Specialist | BCPS |
| 腫瘍学 | Board Certified Oncology Pharmacist | BCOP |
| 外来 | Board Certified Ambulatory Care Pharmacist | BCACP |
| 精神医学 | Board Certified Psychiatric Pharmacist | BCPP |
| 核医薬品 | Board Certified Nuclear Pharmacist | BCNP |
| 栄養学 | Board Certified Nutrition Support Pharmacist | BCNSP |
| 老年学 | Board Certified Geriatric Pharmacist | BCGP |
| 小児科 | Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist | BCPPS |
| 集中治療 | Board Certified Critical Care Pharmacist | BCCCP |
| 循環器 | Board Certified Cardiology Pharmacist | BCCP |
| 感染症 | Board Certified Infectious Diseases Pharmacist | BCIDP |
| 無菌調剤 | Compounded Sterile Preparation Pharmacy | CSP |

Board of Pharmacy Specialties. Available at : <https://www.bpsweb.org>. (accessed 16 May 2018)

伊藤覚：米国臨床薬剤師の業務内容に見る日本の薬剤師の可能性, 薬剤学, 2018; 78 (6) : 256-8引用

と技術を修得する5年間の理学士号だった。いくつかの薬学の大学は、専門職に就くために6年間のPharm.D.プログラムに切り替え、一部の大学は、学士号取得後の学位としてPharm.D.を提供した。ASHPは1980年代に実務に就くための唯一の学位Pharm.D.を創設した。2000年に、薬学教育は、薬剤師が医薬品の適切な使用の専門家になる準備に焦点を当てた6年間のPharm.D.の学位プログラムを一律に採用した²²⁾。

3.3 Dr. Oddisの国際的な活動

Dr. Oddisは1962年にウィーンで開かれたInternational Pharmaceutical Federation (FIP) 会議に初めて出席した。それがFIPへの長期的な関与の始まりで、1977年から1982年までFIPの病院薬局部門の会長を務め、1984年にFIP副会長に選出され、1986年にFIP会長として4年間の任期を開始し、非ヨーロッパ人として初めてこの職を務めた。1993年にはFIP教育研究財団の設立に積極的な役割を果たし、2018年には名誉生涯会員資格を授与された。2000年10月発表された、「FIPと世界医師会による共同声明、薬物療法における医師との業務上の関係」はDr. Oddisの会長時代には残念ながら実現しなかったが、彼の意志を引き継いだFIP会長らの粘り強いロビー活動の成果と伺っている⁴⁾。

3.3.1 Dr. Oddisの3回の来日による日本の薬剤師に与えた影響と寄与

第1回目は1971年日本薬学会の招聘により来日、「Hospital Pharmacy in the United States—Emerging Patterns」

と題して、アメリカの病院薬剤師の現状と将来について特別講演をした。その講演内容は全国病院薬剤部長会議に提出された²³⁾：

1. ASHPのジャーナルの外国読者の15%は日本の科学者と薬剤師
2. International Pharmaceutical Abstract (IPA)の発行部数の10%の購読者が日本人
3. ASHPの組織図の説明：代表委員会(77支部)の役目
4. 1970年に6階建の本部ビル購入、ASHPの組織構造と本部職員の役割

第2回目は1993年に東京で開催されたFIPにDr. Oddisはご夫妻で参加され、その様子はDonald E. Francke賞の4人目の受賞式で講演されたDr. Gloria Niemeyer Franckeの「ASHPに対する賞賛—リーダー達への賛辞」(Praise for ASHP—a tribute to leaders)という記念講演の中に詳しく述べられている²⁴⁾。第3回目の1997年には、日本病院薬剤師会の招聘により来日、総会で「薬剤師—その職能の変換」と題して今後の薬剤師のあるべき姿について特別講演をした。その内容は、薬剤費抑制策で薬剤師に求められるのはPCの実践によって医療の質を確保することであると主張。PCを患者に提供できないのなら、薬剤師はなぜ必要なのか自問すべき課題となると指摘した。PCの実践は薬剤師個人では難しいため、薬学教育、生涯学習などの教育面、薬剤師団体の支援、調剤テクニシヤンの養成など、組織的に実践のための手段と指導を与える必要があ

ると語った²⁵⁾。

3.3.2 日本病院薬剤師会国際部会の発足そして ASHP の学会発表の場

日本病院薬剤師会（日病薬）に外国関連委員会が初めて設置されたのは1976年（会長 永瀬一郎）で、渉外第2委員会の名称で設けられた。その最初の仕事は諸外国への通信用としての日病薬の公式封筒と便箋の作製であった。これは恐らく同年開催された ASHP 第11回 Midyear Clinical Meeting (MCM) ロサンゼルスへの招待状が ASHP の Dr. Oddis から永瀬一郎会長へ送られてきたことを受けてのことであろう。渉外第2委員会が結成された直接の動機は1976年12月 ASHP 会長 Dr. Don Beste (UCSF) が来日し大阪と東京で講演会を開催することが予定されたからである。筆者も初代渉外第2委員会の委員を仰せつかったメンバーであったが、この講演会は大阪と東京で「Hospital Pharmacy and Relationship to Clinical Pharmacy in U. S. A.」と題して行われた²⁶⁾。

3.4 ASHP の名称変更：Dr. Oddis からの [ASHP 名称変更に関する一般的な質問についての回答（日本病院薬剤師会の会誌のために）、Answers to Common Questions about ASHP's Name Change (Prepared for the Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists)] について

1995年1月からアメリカの病院薬剤師会の名称が [American Society of Hospital Pharmacists] から [American Society of Health-System Pharmacists] に変更になったが、ASHP の組織名称変更の発表は世界のみならず、日本にも大変影響を与えた。筆者が ASHP の名称変更の背景について、日病薬雑誌に紹介した²⁷⁾。さらに、日本の薬剤師会員から沢山の質問があり、Dr. Oddis より [ASHP 名称変更に関する質問についての回答（日本病院薬剤師会のために）] という題名で手紙を頂いたので、筆者が翻訳の許可を得て日本の薬剤師向けに日病薬雑誌に紹介した²⁸⁾。

1995年1月、ASHP が名称変更した主な理由は

1. ASHP 会員の13%が病院以外の保健システムで働いている
2. アメリカの保健医療体制が急性医療から在宅介護に変化した
3. 1975年頃から、担当委員会で名称変更を継続的に検討していた
4. 1994年6月の会員の意見では3対1で賛成を得ていた

なお会の略称名 [ASHP] を変更することなく、会の呼

称を変更することは、大変エネルギーが必要であったと筆者は Dr. Oddis から聞いている。なお ASHP の名称変更に伴い、ASHP の雑誌名も Am J Hosp Pharm から Am J Health-Syst Pharm に変更になった。

3.5 ハーベイ A. K. ホイットニー賞の管理

この賞は、アメリカ病院薬剤師会の初代会長ハーベイ A. K. ホイットニー (Harvey A. K. Whitney) の功績をたたえるべく、1950年にミシガン病院薬剤師会の提唱により創設され、1963年に ASHP に移行して以来、毎年この賞は最も顕著な活躍をした病院薬剤師に与えられている。ASHP の年次総会で表彰された方の講演とその講演内容が必ず ASHP の雑誌に掲載され、薬剤師の行動の鏡として後輩たちに伝えられる賞で、病院薬剤師にとって最も名誉ある賞として知られている。1970年、Dr. Oddis が ASHP のハーベイ A. K. ホイットニー賞を受賞した時の講演名は「Commitment and Involvement」、講演中の名言は「To strive continually for commitment and involvement is essential in our pursuit of excellence」である²⁹⁾。筆者はハーベイ A. K. ホイットニー賞受賞講演1950-2000年までの受賞者名、講演名と講演中の名言について、翻訳の許可を得て日病薬雑誌に紹介した³⁰⁾。

3.6 ASHP 企画の出版物の充実

ASHP の組織の署名出版物、American Hospital Formulary Service, IPA および AJHP などの注射薬ハンドブックを含む影響力のある新しい出版物は、Dr. Oddis のリーダーシップの下で立ち上げられた。AACP と協力して作成した「Clinical Pharmacy」の百科事典、「Preceptor's Handbook for Pharmacists」の本は、毎年薬局業務と患者ケアの改善を図ることを狙いにし科学技術の進歩、研究からの新しい知識、経験からの教訓を得て、改定され、タイムリーな情報の提示が行えるよう努力されている。「Best Practices」の本、「レミントン」の書、他にも生涯教育用の本を発行して、薬剤師教育のための出版などで会の事業収入がまかなわれている。また ASHP の企画の書籍・教育プログラムの一例を示すが、学会で「Great Moments in Medicine」の本に紹介されている医療・医薬関連の歴史的な原画や「A History of Pharmacy in Pictures」と題する40枚のオリジナルの油絵が紹介され、学会中に薬学生や学会参加者が「医薬分業開始の式典の想像図」など歴史的な瞬間を見ることができる³¹⁾。

3.6.1 Remington (The Science and Practice of Pharmacy)

アメリカで最も歴史のあるフィラデルフィア薬科大学

(創立1923年)の各先生が薬局業務について科学的に考え、書かれた本で、100年以上の歴史を持つレミントンの第22版が出版されている(2020年第23版出版)。従来から記載されている化学、定量分析、製造、医薬品などの科学分野はそのまま残し、21世紀を迎え大きく変化を遂げている薬剤師の把握すべき情報が幅広く網羅されている。改訂にあたり、大学、政府機関、民間企業から100名の新たな執筆者を迎え、内容は1. イントロダクション(薬史学を含む)、2. 天然物、3. 薬化学、4. 薬物動態学と薬理学、5. 薬剤学、6. 生物薬剤学、7. 製剤学、8. トランスレーショナルリサーチ、9. 薬剤師業務、10. 薬学的アウトカムとポリシーといった分野が充実している。多くのアメリカ薬剤師による経験、考え方が集積された本書は薬剤師としての視野を広げてくれる。日本の清水藤太郎著『薬剤学』に引用された図版など貴重な資料の解説もあり、電子版もある³²⁾。

3.7 Research and Educational Foundation (REF)

REF、研究助成金を提供する財団は1968年に、薬局業務を推進し、患者ケアにおける薬剤師の役割をサポートするための研究助成金を提供する社会事業団体として設立された。また、1996年、ASHPはDr. Oddisの功績をたたえてDr. Joseph A. Oddis Endowment(寄金)を設立した³⁾。

3.8 医療安全：アメリカにおけるリスクマネジメントへの新しい取り組み

医薬品に関連した事故は処方から調剤を経て投与に至るまでの過程で複数の職種が関与することから、薬剤師は個々の医療機関において、単に薬剤部内での対策のみにとどまらず、一連の流れの中での薬剤師の役割を考慮し、他部門との連携をいかに図るかが求められており、医薬品のリスクマネージャーとして位置付けられている。さらに医療事故を受けて、医療機関では薬剤部門から出た後の医薬品についても品質管理、情報管理などの安全性確保のための薬剤師の役割を期待する声が高まっている。筆者は「アメリカにおけるRMへの新しい取り組み—医療過誤防止を進める20のヒント」を紹介した³³⁾。

3.9 生涯教育：The Continuing Competence of Pharmacists

AACPおよびAPhAは、薬局業務能力維持 合同委員会を設置するという発表の中で、次のように述べている。筆者が「薬剤師の能力維持—アメリカ薬科大学協会・アメリカ薬剤師会合同委員会最終報告」を翻訳して、日本薬剤師会雑誌に紹介した³⁴⁾。その要旨は、「これまで、登録及び免許が公共医療担当者達の能力を保証し、一度登録した人または免許をとった人は、ほとんど例外なく能力を維持

できると考えられてきた。しかしこのことは、今日では医療担当者だけでなく、一般の人々からも疑問を持たれている。この疑問には、種々の要因があると考えられる。過去数十年間のめざましい科学技術の進歩、患者の増加、変化し続ける医療の実際、無資格者から大衆を保護する必要性の増加などが要因としてあげられる。AACCP及びAPhAは、合同委員会に登録または免許、もしくはその両方を受けた薬剤師が、能力を維持できるようなプログラム編成のための基礎指導を行なうための基本方針の作成をゆだねた」である。

この目的に従って合同委員会は1. 薬剤師の能力維持を定義、2. 能力維持がなぜ必要なのか、その要因を明らかにした、3. 能力維持のための種々の方法を示した、4. 能力維持の責任を定義、5. 能力維持の手段を調査、6. 能力維持の評価、研究および財政問題を提起した。なおアメリカでは長年にわたり、薬剤師が専門知識を維持・更新している保証として、各州で薬剤師に生涯研修(Continuing Education, CE)プログラムへの参加を求めているが、1965年にフロリダ州が初めてCEを義務化した。その後、CEは習熟度を保証する当時の最良の方法とされ、1974年、National Association of Board of Pharmacy(NABP、連邦薬事委員会連合)は、CEを免許更新時の要件とする決議を採択した。ASHPはこれらの決議に協賛して生涯研修を推し進めた。

4. 考 察

ASHPの会長任期は1年で毎年選挙にて改選され、したがってASHPの業務は最高経営責任者(CEO)が担って責任と権限を持って指示を出し、各テーマについて検討し実行されてきた。したがって以上述べてきた結果は、37年間の長期にわたってASHPのCEOであったDr. Oddisの指示のもと各テーマについて検討し、実行されてきたものと言える。さらにDr. Oddisのリーダーシップの下で出版された多くの書物は現在でも広く利用されている。医療における薬剤師の役割についても、積極的に業務を行っているアメリカの薬剤師の姿勢には見習うべき点が多々あると思われる。

5. 結 論

Dr. OddisのASHPにおける業績は、医薬品の専門家として、日本の薬剤師業務がよりよい方向に発展していくうえで、貴重な示唆を与えてくれた方針と業務基準として活動だった。特にDr. Oddisのリーダーシップの下でテーマ

や委員会の報告は多く出版され、医療薬学の発展に貢献した。

6. おわりに

Dr. Oddis と筆者の出会いは、1971 年より、Dr. Herbert L. Flack (元ペンシルベニア大学病院薬剤部長、フィラデルフィア薬科大学教授) と Dr. John A. Gans (APhA 元 CEO) の下で Clinical Pharmacy プログラムを研修していた期間に、Dr. Flack の強い勧めにより、1972 年ボストンでの ASHP 生涯教育に参加した時である。その時筆者は、Dr. Oddis から生涯教育修了の認定証を授与され、継続して研鑽する生涯教育、Continuing Education の重要性

を認識した。その時以来、筆者は ASHP の活動に関心をもち注視してきた。1996 年 12 月 12 日、New Orleans で、Dr. Oddis の退任を記念する (Joseph A. Oddis Moments Recording) ためのビデオ録音「Friends of Joseph A. Oddis」の一員に選ばれたことは大変光栄であった。2019 年 10 月に ASHP 本部、The New Joseph A. Oddis Global Headquarters of ASHP (2017 年 1 月にお披露目になった新 ASHP ビルディング) を訪問し見学させていただいた折、自ら車を運転してレストランに来られた 90 才のお元氣な先生と再会できたことは、感激もひとしおであった。ASHP から出版された「In Memoriam : Joseph A. Oddis」*Am J Health-Syst Pharm.* 2021 ; 78 (16) : 1526 (図 1, 2) には、筆者も依頼を受けて投稿したが、世界から追悼文が寄せられていて改めて先生の医療薬学界における業績と貢献の偉大さに尊敬の念を強くした。ご冥福を心中よりお祈りして稿を終える。



図 1 ASHP の Dr. Oddis 追悼特集号

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Higby GJ. American pharmacy in the twentieth century. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997 ; 54 : 1805-15
- 2) Talley CR, Reilly MJ. Joseph A. Oddis : influences and achievements. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997 ; 54 : 1815-25
- 3, 6, 7, 8, 17, 18) Talley CR, Reilly MJ. Joseph A Oddis : influences and achievements. *Am J Health-Syst Pharm.* 2021 ; 78 (16) : 1449-536, 1527-8, 1462, 1463, 1464-5, 1465
- 4) Oddis JA. The next five years of the —ASHP a projection. *Am J Hosp Pharm.* 1967 ; 24 : 164-9
- 5) 150 Years of Caring (A Pictorial History of the APhA), Hospital Pharmacists, APhA 出版, 2002, p. 55-8
- 9) Oddis JA. In tribute : Donald E. Francke. *Am J Hosp Pharm.* 1979 ; 36 (4) : 475-6
- 10) Francke DE. The American hospital pharmacy movement-episode or event? *Am J Hosp Pharm.* 1962 ; 19 (7) : 303-5
- 11) ASHP Practice Standard. *Am J Health-Syst Pharm.* 2021 ; 78 (16) : 1463
- 12, 13, 14) アメリカ病院薬剤師会. 西谷篤彦 (訳編). 知っておきたい ASHP の方針と業務基準. じほう, 2000. p. 44-84, p. 13-42
- 15) Francke DE, Latiolais CJ, Francke GN, Ho NFH. *Mirror to Hospital Pharmacy.* Washington D. C., ASHP, : 1964
- 16) 西谷篤彦. レジデント認定基準. 薬事. 1986 ; 28 : 1921-3, 1988 ; 30 : 141-4
- 19) Francke DE. Drug Information Analysis Service/The DIAS Rounds. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy.* 1970



図 2 筆者の Dr. Oddis 追悼文

- 20) 伊藤 覚. 米国臨床薬剤師の業務内容に見る日本の薬剤師の可能性. 薬剤学. 2018 ; 78 (6) : 256-8
- 21) Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. <http://www.jpahcs.net/content> (accessed 9 Oct 2021)
- 22) The American Society of Hospital Pharmacists. Implementing pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1993 ; 50 : 1585-656
- 23) Oddis JA. Hospital pharmacy in the United States—emerging patterns. 薬剤師新聞. 1971.5.13. 172号
- 24) Francke GN. Praise for ASHP—a tribute to leaders. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995 ; 52 : 2453-8
- 25) Oddis JA. 薬剤師—その職能の返還. 薬事日報. 1997. 6. 18. p. 1
- 26) 福地 坦. 日本病院薬剤師会 20年のあゆみ—1991—. 国際交流委員会の記録. 日本病院薬剤師会 20年史編集委員会(編). 1991 ; 59 : 71-4
- 27) 西谷篤彦. アメリカ病院薬剤師会の名称変更について. *JJSHP.* 1995 ; 31 (2) : 83-7
- 28) 西谷篤彦. ASHP 名称変更に関する一般的な質問についての回答 (日本病院薬剤師会のために). *JJSHP.* 1995 ; 31 (12) : 93-6
- 29) Oddis JA. Commitment and involvement. *Am J Hosp Pharm.* 1970 ; 27 : 454-8.
- 30) 西谷篤彦. ハーベイ AK ホイットニー賞. *JJSHP.* 1999 ; 35(2) : 75-8
- 31) ASHP Publications. <https://publications.ashp.org> (accessed 9 Oct 2021)
- 32) Adejare A (ed). Remington : The Science and Practice of Pharmacy. Academic Press, 2020
- 33) 西谷篤彦. アメリカにおける RM への新しい取り組み—医療過誤防止を進める 20 のヒント. *JJSHP.* 2001 ; 37 : 7-12
- 34) 西谷篤彦 (訳). The Continuing Competence of Pharmacists アメリカにおける薬剤師の能力維持. アメリカ薬科大学協会・アメリカ薬剤師会合同委員会最終報告. 日本薬剤師会雑誌. 1978 ; 30 (2) : 53-7

要 旨

目的: ASHP の 2 代目 CEO を 37 年間務められた Dr. Joseph A. Oddis が 2021 年 2 月 24 日, 92 才で逝去された. Dr. Oddis の ASHP での個人史を通してアメリカの薬剤師教育・業務活動の歴史とそれらが日本の薬剤師の教育・業務に与えた影響と寄与について調査した.

方法: Dr. Oddis の生涯・歩み・業績は, 原則一次情報と Gregory J. Higby. “American pharmacy in the twentieth century”. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997 ; 54. 1805-15¹⁾, C. Richard Talley and Mary Jo Reilly. “Joseph A. Oddis : influences and achievements.” *Am J Health-Syst Pharm.* 1997 ; 54 : 1815-25²⁾, “In Memoriam : Joseph A. Oddis”. *Am J Pharm.* 2021 ; 16 : 1449-36³⁾ や Joseph A. Oddis. “The next five years of the ASHP — a projection”. *Am J Hosp Pharm.* 1967 ; 24 : 164-9⁴⁾, ASHP の HP および書籍 *150 Years of Caring (A Pictorial History of the APhA)*, *Hospital Pharmacists*, APhA 出版, 2002, p. 55-8⁵⁾ を確認して調査した.

結果: ASHP 業務基準の向上や, 病院薬局業務の全国調査, 教育サービス, 生涯教育, レジデント訓練の拡充, 医薬品情報, 臨床薬学, Pharmaceutical Care の概念などを紹介した. Dr. Oddis は薬剤師の職業的な学位としての Pharm.D. の創設など薬局で働く薬剤師の役割の拡充に貢献した. また薬局でのテクニシヤンの雇用・訓練を推進した. これら ASHP の取り組みは, レジデント認定基準が日本の専門薬剤師制度に影響を与えるなど, 少なからず日本の薬剤師教育・業務の参考となり向上に寄与した.

結論: Dr. Oddis の ASHP における業績は, 医薬品の専門家として, 日本の薬剤師業務がよりよい方向に発展していくうえで, 貴重な示唆を与えてくれた方針と業務基準そして活動だった. 特に Dr. Oddis のリーダーシップの下でテーマや委員会の報告は多く出版され, 医療薬学の発展に貢献した.

キーワード: アメリカヘルスシステム薬剤師会, 臨床薬学, ASHP のレジデント認定基準, ASHP 名称変更, 生涯教育

鑑真和上の功績を広めるために造園された唐招提寺薬園の歴史とその再興

西 原 正 和^{*1}Toshodaiji Temple—History and Eventual Restoration of the Yakuen (Medical Herb Garden)
Built in Commemoration of the Achievements of Ganjin (Jianzhen)Masakazu Nishihara^{*1}

(Accepted September 12, 2022)

Summary

Purpose: Toshodaiji (Toshodaiji Temple) was founded by Ganjin (Jianzhen), who was skilled in Chinese medicine and pharmacology. Additionally, despite being blind, it is said that he was able to tell different drugs apart using his sense of smell, taste, and touch. Today, the Yakuen (medicinal herb garden) on the grounds of the temple has been restored and is partly open to the public. The aim of this study is to investigate the background of establishing the garden.

Method: In addition to old books, other literature and reports, the author investigated the surviving texts at Toshodaiji Temple and conducted interviews with relevant persons.

Results: The Yakuen at Toshodaiji Temple was established in 1988 as a passion project of the temple's 81st elder, Kyojun Morimoto. However, it was closed in 1999 for major repairs to the main hall, which was called as the major Heisei era repairs. This required the garden to be used as a holding area for the three Buddha statues normally housed in the temple. During this closure, part of the park was transplanted to Gifu Prefecture for safekeeping, where it remained there for many years. In 2018, a plan to restore the Yakuen was proposed at the request of the 88th elder, Myogen Nishiyama. In March 2022, the part of the Yakuen that had been transplanted to Gifu Prefecture was relocated back to Toshodaiji Temple. The Yakuen is scheduled to be fully restored by 2024, with work having already begun in April 2022.

Conclusion: The Yakuen medicinal herb garden at Toshodaiji Temple had to be closed at one point due to temple maintenance work, but has been partially restored since 2022.

緒 論

唐招提寺は、鑑真和上が創建した寺で、南都六宗のひとつである律宗の総本山である。

鑑真和上は、名を淳^{じゆん}と称し、揚州の大明寺の住職であったが、日本から長安へ留学中の僧である栄叡と普照から日本の地の僧俗に戒律を授けるように懇願を受け、日本への渡来を決意する。しかし、渡来するにあたり、5度の挫折を繰り返したことが心労となり、6度目の渡来時にはその視力を失ってしまった¹⁾。その状況にあっても、戒律を伝

えたことはあまりにも有名であるが、それ以外にも医学・薬学の知識に長けていたことが知られている。

その例として、聖武天皇の妃である光明皇后の病を治したことで聖武天皇から大僧正の位を贈られたことや、失明しているにもかかわらず、その優れた嗅覚・味覚・触覚により薬物を鑑別したことから、典薬寮の初代の頭となる物部^{からくにのひろたり}韓 国 広足が、その後鑑真和上に師事して本草を学んだということが記されている^{2~4)}。

今日、唐招提寺は、境内の戒壇院の向かいに薬園を再興し一部を公開したが、これまでの唐招提寺における薬園の

Key words : Toshodaiji, Yakuen (medical herb garden), Ganjin, Kyojun Morimoto, Takeshi Watanabe

^{*1} 奈良県薬事研究センター *Nara Prefectural Pharmaceutical Research Center*. 130-1 Ikenouchi, Sakurai, Nara 633-0046, Japan.

歴史についての報告がないことから、その経緯等について調査した。

方 法

これまでに書かれた唐招提寺に関する書物や論文を調査したほか、唐招提寺や薬園の経緯を知る関係者への聞き取りにより調査した。

結 果

1. 唐招提寺の中興の祖

唐招提寺の薬園が、鑑真が唐律招提（後の唐招提寺）を建立した当時に存在した記録は見つからなかった。建立当時は、戒院として始められたため、律の教義から住むに足る僧房・食堂ならびに経を講ずる講堂があれば事足りたとされている^{5,6)}。そのため、唐招提寺の薬園は後の時代に開園したのではないかと考えた。そこで、唐招提寺の中興の祖について調査したところ、2人の人物が浮かび上がった。1人目は、鎌倉時代に鑑真の再来といわれた律僧の覚盛上人であり、衰退していた戒律の伝統を復活させ、伽藍復興に貢献した。また、肌にとまった蚊をたたこうとする弟子に、蚊に血を与えるのも菩薩行であると言ったという覚盛上人の没後に、法華寺の尼僧がせめて蚊を払って差し上げようとうちわを備えたことがはじまりとされる梵網会のうちわまきでも有名である⁷⁾。もう1人は、昭和時代に長老を務めた第81代長老の森本孝順^{きょうじゅん}である。森本孝順は、「長老を引き継いだとき、寺は草ぼうぼうで床が全部抜けているという荒れようだった」と述べているが⁸⁾、その状況から経蔵、宝蔵の解体修理や南大門の復興、御影堂の移築、新宝蔵の落成、講堂の解体修理、戒壇院の宝塔安置を手がけたほか、鑑真和上（坐像）の中国への里帰りを実現するなど、数々の功績を残している⁹⁾。また、御影堂には、鑑真和上へ献上するために、鑑真和上1,200年忌の打ち合わせの折りに中国仏教界から寄贈された瓊花や紫竹、芍薬、牡丹、馬尾松^{ばびしゅう}などの草花を育てる供華園を設置した⁸⁾。この2人は、その功績がたたえられ、唐招提寺境内の中興堂において、坐像が安置されている¹⁰⁾。

2. 薬園の始まりと廃園

唐招提寺における薬園の始まりには、中興の祖のうち森本孝順が関与していることがわかった。森本孝順は、鑑真和上生誕1,300年に当たる1988年に「鑑真和上は精神文化の仏教だけでなく食物文化と医薬文化の活きる命の路を伝えられたので、永く記念になる仕事を遺したい」との意向を、正倉院薬物調査の第一次調査委員であり、薬学博士

である渡邊武に相談したところ、御影堂内の供華園とは別に、境内に鑑真和上生誕記念薬園を開設することを勧められた¹¹⁾。これが、薬園の発端となっている。つまり、鑑真和上招来の薬草薬木と有用植物園の設立で唐本草の実物の再現を試みたのである。渡邊武は、宮内庁から正倉院の薬物調査を委嘱されたことに伴い、東大寺観音院の上司海雲和上に古文獻調査を行った際の会合の場で森本孝順との親交が生まれ、鑑真和上円寂1,200年の際にも鑑真大和上招来の薬品について執筆している⁴⁾。鑑真和上生誕記念薬園の開設にあたっては、渡邊武のほか、古医学研究家の横佐知子、元富山医科薬科大学と漢薬研究所の橋本竹二郎らの参画により、唐招提寺境内の戒壇院の南側につくられることとなった（当時の薬園は、一般には非公開であった）。この場所は、江戸時代前期の絵図では、西の鎮守三社（熊野、八王子、御霊）、沙弥堂、阿弥陀堂および西塔が描かれていた場所で、絵図が描かれたときには小社と阿弥陀堂以外はすでになく、阿弥陀堂も1867年に敗毀したことが、1891年の寺院明細帳に記されている。1871年に上地され、1933年頃に払い下げられた後、1987年に寺が再取得するまで田畑となっていたことが明治時代や大正時代の絵図等から知られている場所である⁵⁾。薬園の植物収集にあたっては、中国との交渉や調査で、毎年訪中団を組織して、鑑真和上の足跡を訪ねる旅を行っていたことがわかった。この薬園は、残念ながら森本孝順の存命時には完成することができなかった。

薬園に植栽された植物は、薬園開設から約10年を経過した段階で、海南島や広州で収集したカリロクが2メートルばかり成長し、草本類ではマオウ、ウスバサイシン、ハナトリカブト、シャクヤク、イトヒメハギ、キバナオウギ、カンゾウ、クララ、ミシマサイコ、ゲンジン、タンジン、ホソバオケラ、アカヤジオウなど22品種、木本類ではフジザクラ、クチナシ、チョウセンゴミシ、キハダ、アンズ、ヤバネホウノキ、トチュウ、ナツメ、フユサンショウ、カショウ、ゴシユユ、ニホンニッケイなど14種がよく根付いていたと森本孝順遷化後の追悼文集に記載されている¹¹⁾。当初の記録によると、約1,000平方メートルの広さで、完成すれば、唐の時代にあったとされている薬草980種に、仏典にでていないインド産のもの100種近くを加えた規模になるとされていたため³⁾、これだけの種類の植物を揃えられたかは定かではないものの、薬園は造営したと記録されている⁵⁾。その後、薬園は維持管理が行われ、1996年からは橋本竹二郎が設立した、野崎康弘をはじめとする「鑑真和上にお礼をする会」の会員が薬園の維持に係る奉仕活動

に加わった。

一方、この当時から唐招提寺の金堂では、柱頂部の変形により内側に倒れたことに伴い、軸部が「く」の字形に変形を生じたことによる構造変形が見られた¹²⁾。また1995年に発生した阪神淡路大震災が契機となり、寺院の防災対策が議論され、金堂の平成の大修理が行われることとなった。この大修理にあたり、金堂で安置されている盧舎那仏をはじめ、千手観音立像、薬師如来立像の三尊の取り扱いが問題となり、仏像を安置したまま金堂修理を実施することが困難であるほか、仏像の保存修理が必要となったことから、金堂の工期に合わせて境内に仮設の修理所を建設し、仏像を移して保存修理を実施することとなった。この修理所の建設場所に挙がったのが、薬園であった。当時の薬園は、今のような確固たる薬園というよりかは、薬草畑のような形であったこと、拝観者からの目につきにくく、公道からも離れており、仮設修理所に近接した建物もないことから適地とされた¹³⁾。これに伴い、薬園は1999年に廃園となるが、その際に薬草・薬木36種が「鑑真和上にお礼をする会」が管理している岐阜県郡上市大和町の山里にあった神薬才花苑に移植されることとなった（その後、神薬才花苑は、2005年に岐阜県関市洞戸高賀地区に移転し、これらの植物も移植された¹⁴⁾。

2. 薬園の再興

薬園の再興は、金堂における平成の大修理が終了した2009年から9年後の2018年に着手することとなる。これは、金堂の大修理に続き、御影堂の平成の大修理に伴い、御影堂の曳家工事の際にキンモクセイなどの高木を薬園跡地に待避させたことによるものである。この再興を発願したのは、唐招提寺第88代長老である西山明彦^{みょうげん}である。この薬園再興では、これまでの非公開であった薬園とは異なり、鑑真和上が医薬の鼻祖であり、その功績を広く認知してもらいたいことを願い、公開型の薬園とすることを決めた。その後、2018年に薬園の再興に係る事業計画はまとまるものの、文化庁からすぐに許可がおりなかった。この計画は、2019年環境省主催の第13回みどり香るまちづくり企画コンテストにおいて「におい・かおり環境協会賞」を受賞することとなる¹⁵⁾。その後、2020年に薬草園復興計画委員会が設置され、元奈良国立文化財研究所所長の鈴木嘉吉、奈良大学名誉教授の東野治之、大阪大学総合学術博物館招聘教授の高橋京子が委員となり監修することになった。2021年には薬草園復興計画が決定し、文化庁の認可がおりるほか、「緑の環境プラン大賞・緑化大賞」を受賞することとなる¹⁶⁾。

これにより、境内の薬園建設が進むこととなった。建設場所は、鑑真和上生誕記念薬園が設置された場所と同じ、境内の戒壇院の南側とされた（図1）。この場所は、唐招提寺の本質的価値を構成する要素である金堂や講堂に近接するため、参拝者が境内と薬園を一体として体験できるようになっている⁵⁾。薬園の面積は、2,240平方メートルで、薬園の建設にあたって、先の廃園で岐阜県に移設した薬草・薬木を里帰りするほか、境内各所に植えられている鑑真和上と所縁のある瓊花や蓮を配植・配置することで親和性を持たせた憩いの空間とし、参拝者が植物にふれあい、視覚だけでなく嗅覚的にも体感できる設計を目標とした。さらに、鑑真和上と関係ありとされ、唐招提寺の境内という地理的な気象環境に適合し、十分生育すると考えられる72種を栽培することとし、第一期復興工事が終了した2022年4月22日に一般公開されることとなった。今後、第二期以降の復興工事が行われ、最終的に2024年に完成する運びである。

考 察

唐招提寺における薬園の設置に至った背景やその再興について考察した。

鑑真和上の功績は、数限りないものがあるが、医学・薬学の知識に長けていたことを知る手がかりとなったのは、唐招提寺の旧地に戒学院（後の「一般財団法人 律宗戒学院」）を創設した第80代長老の北川智架^{ちかい}の尽力が大きいと思われる¹⁷⁾。北川智架は、その当時、明治時代に及んだ廃仏毀釈運動により失い、散逸した戒律に係る聖教の収集や、それに係る書物等について唐招提寺内に戒学院の書庫を建設し、自身で収集した書物を寄贈した。また、唐招提寺論叢を発行し、その中で「鑑真大和上の医道並に製薬に関する文献」について記述している¹⁸⁾。これにより、鑑真和上の医学・薬学に関する知識に長けていたことが改めて明らかになった。

そのため、次代長老である森本孝順も、唐招提寺の中興の中で、鑑真和上の医薬文化に関する功績についても、永く記念になる仕事を遺したいと思われて、渡邊武に相談したと考えられる⁹⁾。薬園の設置にあたっては、単なる薬園ではなく、鑑真和上が招来した薬草薬木を栽培することにより、唐本草の実物の再現を試みたのは、功績を伝える手段としてもより効果的なものと判断したものであるが、計画された約1,000種類の確保は非常に困難であったと想定される。薬園の薬草・薬木の選定にあたっては、詳細な記録までではないものの、毎年訪中団を結成し、鑑真和上由来

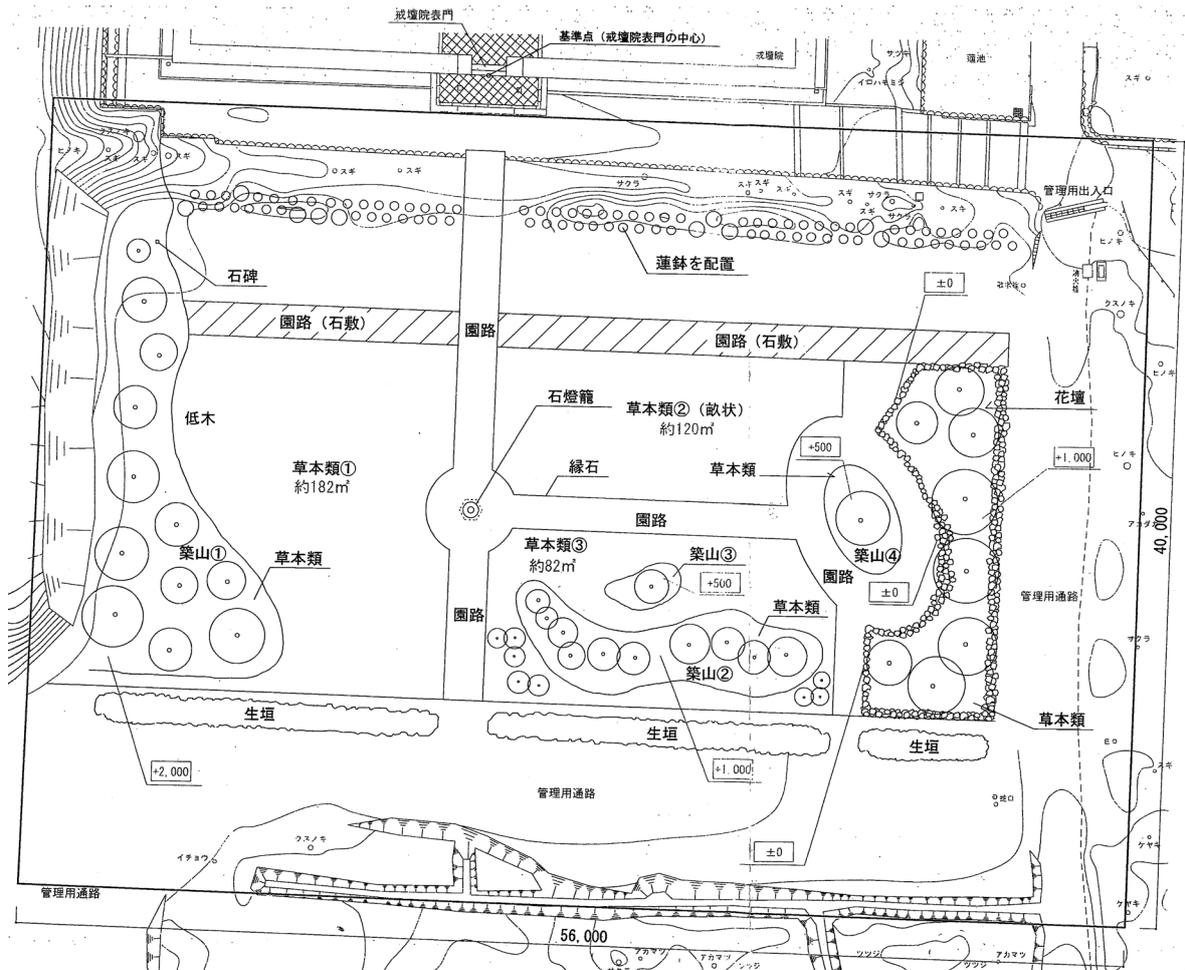


図1 再興する薬園の設計図

の生薬を収集し、鑑真和上像に献じていたことなどから、鑑真和上由来のものを選定していたことには間違いはない。鑑真和上由来の生薬は、東征伝に最終的に伝来した際のリストはないものの、天宝2年12月の渡航時の記録があり、その中の薬品・香料の目録には、麝香、沈香、甲香、甘松香、竜腦香、胆唐香、安息香、棧香、零陸香、青木香、薰陸香、畢鉢、呵梨勒（訶梨勒）、胡椒、阿魏、石密（石蜜）、蔗糖が確認されているほか¹⁹、鑑真和上が伝えたと言われる鑑上人秘方にあったとされ、後に医心方、医薬調劑古抄で明らかとなる呵梨勒丸（訶梨勒丸）があり²⁰⁻²⁴、カリロクをはじめとするこれらの元となる薬用植物についても候補に挙がっていたのではないかと考えられる。薬園設置後10年が経過した植物のリストにも、第一にカリロクがあがっているほど、薬園の開設に携わった関係者の思い入れは相当強いものであった。カリロクは、もともと温暖な地域に育つ植物で^{25,26}、日本での栽培は難しく、現在では南さつま市でのみ栽培されていることが確認できた。そのた

め、唐招提寺の薬園において、この植物が2メートルにも成長しているのは、驚くべき事柄である。また、この時のリストでは、すでにカリロクのほか36種の植物が根付いているものの、森本孝順追悼文集が作成された当時はまだ完成をみないとされたのは¹¹、やはりそのほかの鑑真和上由来の生薬に係る薬用植物すべてを栽培するに至っていないためである。それでも、寺院の中で、これだけの規模のものを栽培していたとなると、ほかに類を見ず、また1998年まで管理されていたというのは非常に大きなことであるが、非公開であったことからこの事実を知るものは少ない。その後、平成の大修理により廃園することとなるのは、立地的なものがあったとはいえ、非公開であったことも原因のひとつである。

このようなことから、薬園の再興にあたっては、一般公開の形をとることにより、鑑真和上の功績を広く認知してもらうことだけでなく、今後同じような状況に陥らないことを願っているものである。寺院の境内において、甘茶や

牡丹など薬草の一部を栽培しているケースはあるが、このように薬園として多種類の薬草を栽培するのは珍しい。鑑真和上が、医薬の鼻祖であるとして中世以降、日本では医事の祖として祀られており、江戸時代になっても薬袋には必ず鑑真の像が刷ってあったとされているが²⁴⁾、今日においてその事実を知るものは少ないことから、このような薬園を活用することで、後世にまでその功績を伝えていくことは、日本のくすりの歴史を伝承していく上においても非常に重要である。

結 論

唐招提寺の薬園は、鑑真和上の医薬文化に対する功績を伝える手段として、森本孝順、渡邊武らの尽力により設置されたものの、金堂の平成の大修理に伴い廃園となった。しかし、その後、西山明彦らの発願により再興することとなり、2022年にはその一部が一般公開された。

謝 辞

本論文の執筆に際し、貴重な資料の提供、助言をいただきました唐招提寺執事長 石田太一師、伝香寺住職 西山明彦師、「鑑真和上にお礼をする会」の野崎康弘氏に対し、謝意を表します。

利益相反

本稿に対する開示すべき利益相反はない。

参 考 文 献

- 1) 高橋真太郎. 中国薬物療法の伝来と渡来漢薬. In: 日本学士院 (編). 明治前日本薬物学史第二巻. 財団法人 日本古医学資料センター, 1978. p. 319-20
- 2) 岡西為人. 中国本草の渡来と其影響. In: 日本学士院 (編). 明治前日本薬物学史第二巻. 財団法人 日本古医学資料センター, 1978. p. 58-9
- 3) 奈良県薬業史編さん審議会. 奈良県薬業史 通史編集. 奈良県薬業連合会, 1991. p. 7-8
- 4) 渡辺 武. 鑑真大和上将来の薬品. In: 安藤更正, 亀井勝一郎 (編). 鑑真和上一円寂一二〇〇年記念. 株式会社春秋社, 1963. p. 129-52
- 5) 唐招提寺. 史跡唐招提寺旧境内保存活用計画. 株式会社大東設計, 2022. p. 30-1 ; p. 143-4
- 6) 岡田雅彦. 唐招提寺創建時の伽藍について. In: 一般財団法人 律宗戒学院 理事長 西山明彦 (編). 覚盛上人御忌記念 唐招提寺の伝統と戒律. 株式会社法藏館, 2019. p. 293-303
- 7) 唐招提寺. 唐招提寺. 株式会社学生社, 1998. p. 230-1
- 8) 森本孝順. 鑑真和上の里帰り. 文藝春秋 57 (1). 文藝春秋, 1979. p. 190-4
- 9) 律宗総本山 唐招提寺. 香雨帖 唐招提寺第八十一世孝順長老追悼文集. 株式会社飛鳥園, 1997. p. 324-6
- 10) 西山明彦. 唐招提寺. 古寺をめぐるこころの法話 No. 14. 朝日新聞出版, 2011. p. 6-14
- 11) 渡邊 武. 森本長老の跡を継ぐ. 香雨帖 唐招提寺第八十一世孝順長老追悼文集. 株式会社飛鳥園, 1997. p. 274-80
- 12) 植田哲司. 金堂平成修理工事に於ける調査の成果. In: 西山明彦, 滝田 栄. 古寺巡礼 奈良 8 唐招提寺. 大日本印刷株式会社, 2010. p. 126-31
- 13) 神田雅章. 特集 唐招提寺金堂一平成の大修理 国宝盧舎那仏・薬師如来・千手観音の保存修理 1 保存修理の内容. 月刊文化財 11月号. 第一法規株式会社, 2009. p. 48-51
- 14) 漢方の野崎薬局ホームページ. http://www.nozaki-kanpou.com/user_data/packages/default/ganzin20.pdf (accessed 20 Jun 2022)
- 15) 環境省ホームページ. <https://www.env.go.jp/air/midori-kaoru/pdf/winners/H30-81.pdf> (accessed 11 Aug 2022)
- 16) 公益財団法人 都市緑化機構ホームページ. <https://urban.green.or.jp/cfgreendesign/gd32-04> (accessed 11 Aug 2022)
- 17) 唐招提寺ホームページ. <https://www.toshodaiji.jp/kaigakuin.html> (accessed 9 Sep 2022)
- 18) 北川智架. 鑑真大和上の医道並びに製薬に関する文献. 唐招提寺論叢. 株式会社似玉堂, 1944. p. 163-9
- 19) 傳 維康. 中国医学の歴史. In: 川井正久 (編). 中国医学の歴史. 東洋学術出版社, 2017. p. 292-4
- 20) 安藤更正. 鑑真. 株式会社吉川弘文館, 2016. p. 226
- 21) 渡邊 武. 正倉院薬物が語ること. 日本東洋医学雑誌. 2001 ; 51 (4) :591-608
- 22) 柴田承二. 正倉院薬物とその科学的調査. In: 宮内庁正倉院事務所 (編). 図説 正倉院薬物. 中央公論新社, 2000. p. 9-16
- 23) 槇佐知子. 鑑真和上の秘方. 國文學: 解釈と教材の研究. 1980 ; 25 (2) : 176-9
- 24) 三井駿一. 『医心方』に見える鑑真方について. 日本医史学雑誌. 1984 ; 30 (2) : 95-7
- 25) 上海科学技術出版社. 中薬大辞典第一巻. In: 株式会社小学館 (編). 中薬大辞典. 株式会社小学館, 1985. p. 267-70
- 26) 高橋真太郎. 万安方と頓医抄の薬方. 日本東洋医学会誌. 1953 ; 4 (3) : 58-9

要 旨

目的：唐招提寺は、鑑真和上により創建された寺である。鑑真和上は、医学・薬学にも長けており、失明しているにもかかわらず、その嗅覚、味覚、触覚などで薬物を鑑別したとされている。今日、唐招提寺境内に薬園が再興され、その一部が公開されることとなったが、薬園を設置するに至った背景を調査することを目的とした。

方法：過去の書物、文献、報告に加えて、唐招提寺に残る書物や関係者への聞き取り調査を行った。

結果：唐招提寺の薬園は、第81代長老の森本孝順の熱い思いにより1988年に設置されたものの、金堂における平成の大修理に伴い、金堂に安置する三仏の避難場所として使用するために、1999年に廃園となった。しかし、廃園の際に一部を岐阜県に移植し保管し、長年管理されてきた。その後、2018年に第88代長老の西山明彦の発願により薬園を復興する計画が持ち上がり、2022年3月に岐阜県に移植していた薬草を唐招提寺薬園内に再移植し、4月から薬園が一部再興することとなった。なお、薬園は2024年に完成予定とされている。

結論：唐招提寺の薬園は、寺院の維持管理のためにやむを得ず一度廃園したものの、2022年より一部再興するに至った。

キーワード：唐招提寺、薬園、鑑真和上、森本孝順、渡邊武

バイオ後続品の同等性/同質性評価技術の進歩, 国内外における規制と承認の動向*¹

森本和滋*², 日向昌司*², 石井明子*²

History of Development of Comparability Evaluation Methods for Biosimilars, and Their Trend of International Regulation and Approvals*¹

Kazushige Morimoto*², Masashi Hyuga*² and Akiko Ishii-Watabe*²

(Accepted October 28, 2022)

Summary

Objective : Advances in comparability (biosimilarity) evaluation techniques and trends in regulations and approvals in Japan and abroad were examined.

Methods : The data was collected from the National Institute of Health Sciences (NIHS) Annual Report, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), and the NIHS Division of Biological Chemistry and Biologicals website. Advances in biosimilar evaluation techniques and trends in regulations and approvals in Japan and abroad were examined.

Results and Discussion : The European Medicines Agency (EMA) has continuously published quality guidelines (GLs), non-clinical and clinical study GLs, and product group-specific non-clinical and clinical GLs since 2005. In Japan, the guidelines to ensure the quality, safety and efficacy of biosimilar products (Pharmaceutical and Food Safety Bureau Notification, No. 0304007) was issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). In the U.S., a law was passed in 2010 setting forth regulatory requirements for biosimilars, and in 2012, the FDA released a draft guidance. Comparability studies including bioassays are needed to demonstrate that a biosimilar product has no meaningful differences when compared with the reference product. In the comparability, N-linked glycan profiles, the antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) activity of antibody drugs, and FcγRIII, a binding activity, are often important. The NIHS is also conducting research on related evaluation methods. Among the most important biological characteristics of monoclonal antibodies (mAbs), it is necessary to compare the Fc-mediated functions that induce immune-cell activation. The evaluation methods for biosimilars have been being developed since 2013. A generic bioanalytical method was developed to quantify therapeutic IgG1 mAbs in mouse sera by combining an easy, sample preparation method with LC/MS using selected reaction monitoring. In Japan, 32 products including cytokines, erythropoietins, antibodies, etc. were approved and have been used to date.

1. はじめに

我が国のバイオ医薬品は、インスリンヒト（遺伝子組換え）が1985年に承認され、その後37年間の歴史を刻んで

きた^{1,2)}。

先に、バイオ医薬品の品質評価技術の進歩と国際調和：国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）生物薬品部30年の歩みに焦点を絞って報告した³⁾。さらに、我が国のバイオ医

Key words : Biosimilars, Comparability Evaluation Methods, Trend of International Regulations, List of Approvals in MHLW, EMA, and FDA

*¹ 本稿は、2021年10月23日に日本大学薬学部の主催で開催された日本薬史学会2021年会（千葉）で発表した内容に一部加筆したものである。

*² 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 *Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences (NIHS)*. 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan.

薬品の承認動向を解析した⁴⁾。

バイオ医薬品の特許期間および再審査期間が終了し、その有用性が確立された薬剤については、バイオ後続品（バイオシミラー）が開発される。

今回は、同等性/同質性の評価技術の進歩、国内外における規制動向、および承認状況について調べ解析した。なお、「同等性/同質性」は、Comparabilityの日本語訳であり、量的/質的に同じという意味を持つ。

2. 方法：文献情報

バイオ後続品の品質・有効性・安全性評価法の評価技術の歴史は、国立医薬品食品衛生研究所年報・生物薬品部業務報告^{5-7,9,10,12,13,15,18,24,30)}、および関連文献情報^{8,11,14,16,17,19-23,25-29,31-37)}から得た。バイオ後続品承認情報は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）⁴⁰⁾および、NIHS生物薬品部のウェブサイト⁴¹⁾より収集した。先行品の承認情報は、著者らの前報⁴⁾およびPMDAのウェブサイト⁴⁰⁾より得た。

3. バイオ後続品（バイオシミラー）の同等性/同質性評価技術の進歩

3.1 NIHS生物薬品部の同等性/同質性評価法に関する研究

生物薬品部において実施された研究のうち、NIHS年報に掲載された内容を抜粋して記載する。

2006年は⁵⁾、質量分析を用いたペプチドマッピングは、タンパク質性医薬品の翻訳後修飾の解析に有用であり、バイオ後続品の同等性/同質性評価に応用可能であることを実証した。

米国 Follow-on Biologics に関する会議内容をまとめたが、先行品の構造、機能、純度における類似性の解明には、できるだけ多くの種類の分析手法を用いた直接の比較による解析の実施が必要であるというものであった。

2012年は⁶⁾、本邦では後発品の扱となっている低分子量ヘパリンを含め、同等性/同質性評価に関する欧米規制当局の考え方を調査した。評価法については、品質比較試験の充実、構造活性相関情報の蓄積、安全性予測法の開発が重要であることを考察した。

2013年は⁷⁾、海外におけるガイドラインについて、新規策定/改訂の動向、および記載内容を調査し、規制に関する国際動向を明らかにした。また、これらとの比較により我が国の後続品指針の特徴ならびに必要と考えられる改訂事項を明らかにした。

抗CD20抗体リツキシマブの先行品および海外でバイオ

後続品として使用されている製品について、Surface Plasmon Resonance (SPR) 法を用いた結合特性解析を行い、後続品として使用されている製品ではFcγR IIa およびFcγR IIIa との結合性が先行品と異なることを見出した。

また、LC/ESI-MSを用いた糖鎖プロファイルの研究が論文になった⁸⁾。有用な同等性/同質性評価法となることが期待される。

2014年は⁹⁾、ガイドライン、および、製品開発に関する国際的動向、臨床評価で必須となる薬物動態の評価法に関して、用いられる分析法の種類、特徴と分析結果の信頼性確保のための課題を明らかにした。

2017年は¹³⁾、日本や欧州におけるG-CSF製剤であるフィルグラスチムのバイオ後続品について、種々の有害事象の報告割合や、死亡を含む重大転帰の割合、および初回発現時期等を先行品と比較して、一部の後続品では骨痛の発現時期が先行品よりも有意に早いこと等を明らかにした¹³⁾。

2018年は¹⁵⁾、世界各国における有害事象の報告状況を調べた。生物薬品部からは、論文^{16,17)}が発表された。

2019年は¹⁸⁾、バイオ後続品の品質評価のための試験法として、不溶性微粒子に関する試験法の整備を行った。

G-CSF製剤の後続品等による有害事象について調査した。日本ではペグフィルグラスチムをコントロールとしたときにフィルグラスチムによる間質性肺疾患の症例報告比はコントロールと同程度であること、レノグラスチムによる間質性肺疾患の症例報告比はコントロールよりもやや高いが、有意差はないことが確認できた。

平成21年に発出された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に関し、これまでに蓄積された知見や最新の国際動向を踏まえ、改正のための素案を作成した。

石井と栗原は²⁰⁾、2018年までに欧州で承認された抗体医薬品のバイオ後続品（インフリキシマブ、アダリムマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ）に関する調査を行うとともに、薬物動態の比較を中心に、同等性/同質性評価における留意事項をまとめて報告した。

多田、鈴木、石井は²²⁾、抗リツキシマブ抗体8クローンを取得、それぞれのキメラ抗体を作製して抗原結合や抗原抗体複合体の特徴を明らかにし、抗薬物抗体パネルとしての有用性を示した。

本研究で取得した抗薬物抗体は、WHO国際標準パネルとしての活用に向けて、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合、および、英国National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)との共同研究に発展している。

2020年²⁴⁾、抗体医薬品の生物活性評価法に関する分析性能比較、特にFcγRⅢaの遺伝子多型が抗体医薬品の生物活性評価に与える影響を様々な評価法で確認し、品質特性の類似性比較における遺伝子多型の影響と各試験系の有用性を検証した。キメラ型抗TNFα抗体であるインフリキシマブのバイオ後続品などによるインフュージョン関連反応などの有害事象について調査した。

鈴木、多田、石井は²⁷⁾、抗TNFα抗体であるインフリキシマブおよびアダリムマブに対する抗薬物抗体パネルを作製し、抗薬物抗体分析法の評価における有用性を示した。多くのバイオ後続品が開発される一方、抗薬物抗体出現による二次無効が問題となることのあるこれら製品における、抗薬物抗体分析法の標準化に資する成果である。

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」および質疑応答集の改正案を作成し、意見公募を経て、最終案を作成した。

2021年³⁰⁾、国内で流通しているバイオ後続品製剤について、公的試験検査として、5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した³¹⁾。

ヒト末梢血単核球を用いた抗体依存性細胞傷害活性測定法について、抗体医薬品のバイオ後続品の品質特性の類似性比較における分析性能を評価した。

国内で承認され、流通している先行品およびバイオ後続品について、前年度、測定条件などの最適化を行った分析

手法を用い、入手できたロットについてロット分析を行った。

可溶性TNFα-Fc融合タンパク質であるエタネルセプトやインフリキシマブなどのバイオ後続品について、先行品からのスイッチングに関する臨床試験の有害事象の調査をした。

橋井、東阪らは³¹⁾、モノクローナル抗体バイオ後続品のモデルとして、キメラ型抗CD20抗体であるリツキシマブとヒト化抗HER2抗体であるトラスズマブを用いて、質量分析計(MS)を用いたバイオアッセイの有用性を検証した。

3.2.1 バイオ後続品のガイドライン作成の国内外の動向

2003年頃より、バイオ後続品の取り扱いをどのようにすべきかについてグローバルな議論が展開された。その理由は、1990年前後に承認されたバイオ医薬品の特許期間の満了が挙げられる。

Table 1に初期の段階での各極の動向をまとめて示した。

欧州 European Medicines Agency (EMA) は、2005年以降、総論的ガイドライン (GL) に加えて、品質GL、非臨床・臨床試験GL、および、製品群別の非臨床・臨床GLを継続的に公表した³⁵⁾。

すなわち、ヒト成長ホルモンや組換えヒトエリスロポエチン (r-hEPO) 等のバイオ後続品開発のための非臨床試験および臨床試験に関するガイドラインを出しており、2006年ヒト成長ホルモンのバイオ後続品を承認した。

Table 1 Comparison of the first stage guideline or guidance of biosimilars in MHLW, EMA, FDA and WHO

| 国/地域 | 呼称 | 定義 | 初期の段階での法律またはガイドライン |
|------|--|---|---|
| EMA | Similar Biological Medicinal Products (Biosimilar Medicines) | A biosimilar medicine is a medicine which is similar to a biological medicine that has already been authorized (the 'biological reference medicine') | 【2003】 Directive 2001/83/EC (amended by 2003/63/EC) 【2005】 Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 |
| MHLW | バイオ後続品 (Follow-on Biologics) | 国内ですでに新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品 (先行バイオ医薬品) と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品 | 【2009】 バイオ後続品の承認申請について 平成21年3月4日薬食発第0304004号 |
| WHO | Similar Biotherapeutic Products (SBPs) | A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licenced reference biotherapeutic product. | 【2009】 Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) |
| FDA | Biosimilar Biological Products | Biosimilar or Biosimilarity means that "the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components," and that "there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference products in terms of the safety, purity, and potency of the product." | 【2010】 Biological Price and Innovation Act 【2012】 Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (DRAFT) |

2007年、r-hEPOも承認した（Table 2）。

我が国でも、2008年にバイオ後続品の評価のための指針案が示され、パブリックコメントによる修正を経て、

2009年にはバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（平成21年3月4日、薬食審査発第0304007号）の通知が厚生労働省（MHLW）より発出された。2009年

Table 2 List of approved biosimilars of hormones, cytokines, erythropoietines, and enzyme in MHLW, EMA and FDA¹⁾

| カテゴリー | 先行バイオ医薬品 (参照品) | 一般名 ¹⁾ | 販売名 | 承認年 | 海外承認年 | |
|----------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------|-------------|--------------------|
| | | | | 日本 (MHLW) | 欧州 (EMA) | 米国 (FDA) |
| ホルモン | Genotropin | somatoropin | Omnitrope | | 2006 | 2006 ²⁾ |
| | ジェノトロピン | ソマトロピン | ソマトロピン BS 皮下注「サンド」 | 2009 | | |
| | Lantus | insulin glargin | Abasarglar | | 2014 | |
| | Lantus | insulin glargin | Semglee | | 2018 | |
| | Lantus | insulin glargin | Basaglar | | | 2015 ²⁾ |
| | Lantus | insulin glargin-yfgn | Semglee | | | 2021 ³⁾ |
| | Lantus | insulin glargin-aglr | Rezvoglar | | | 2021 |
| | ランタス | インスリン グラルギン [インスリン グラルギン後続 1] | インスリン グラルギン BS 注「リリー」 | 2014 | | |
| | ランタス | インスリン グラルギン [インスリン グラルギン後続 2] | インスリン グラルギン BS 注「FFP」 | 2016 | | |
| | Humalog | insulin lispro | Insulin lispro Sanofi | | 2017 | |
| | Humalog | insulin lispro | Admelog | | | 2017 ²⁾ |
| | ヒューマログ | インスリン リスプロ [インスリン リスプロ後続 1] | インスリン リスプロ BS 注「サノフィ」 | 2020 | | |
| | NovoRapid | insulin aspart | insulin aspart Sanofi | | 2020 | |
| | NovoRapid | insulin aspart | Kirsty | | 2021 | |
| | ノボラピッド | インスリン アスパルト [インスリン アスパルト後続 1] | インスリン アスパルト BS 注「サノフィ」 | 2021 | | |
| | | follitropin alfa | Ovaleap | | 2013 | |
| | | follitropin alfa | Bemfola | | 2014 | |
| | Forteo | teriparatide | Movymia | | 2017 | |
| | Forteo | teriparatide | Terrosa | | 2017 | |
| | Forteo | teriparatide | Livogiva | | 2020 | |
| フォルテオ | テリバラチド [テリバラチド後続 1] | テリバラチド BS 皮下注「モチダ」 | 2019 | | | |
| サイトカイン | Neupogen | filgrastim | Tevagrastim | | 2008 | |
| | Neupogen | filgrastim | Ratiograstim | | 2008 | |
| | Neupogen | filgrastim | Zarzio | | 2009 | |
| | Neupogen | filgrastim | Filgrastim Hexal | | 2009 | |
| | Neupogen | filgrastim | Nivestim | | 2010 | |
| | Neupogen | filgrastim | Grastofil | | 2013 | |
| | Neupogen | filgrastim | Accofil | | 2014 | |
| | Neupogen | filgrastim | Zarxio | | | 2015 |
| | Neupogen | filgrastim | Nivestym | | | 2018 |
| | グラン | フィルグラスチム [フィルグラスチム後続 1] | フィルグラスチム BS 注「モチダ」, 「F」 | 2012 | | |
| | グラン | フィルグラスチム [フィルグラスチム後続 2] | フィルグラスチム BS 注「NK」, 「NIG」 | 2013 | | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Fulphila | | 2018 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Pelmeg | | 2018 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Ziextenzo | | 2018 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Pelgraz | | 2018 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Grasustek | | 2019 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Cegfila | | 2019 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim | Nyvepria | | 2020 | |
| | Neulasta | pegfilgrastim-jmdb | Fulphila | | | 2018 |
| | Neulasta | pegfilgrastim-cbqv | Udenyca | | | 2018 |
| | Neulasta | pegfilgrastim-bmez | Ziextenzo | | | 2019 |
| | Neulasta | pegfilgrastim-apgf | Nyvepria | | | 2020 |
| | エリスロポエチン類 | Eprex/Erypo | nil | Binocrit | | 2007 |
| Eprex/Erypo | | nil | Epoetin alfa Hexal | | 2007 | |
| Eprex/Erypo | | nil | Abseamed | | 2007 | |
| Eprex/Erypo | | epoetin zeta | Silapo | | 2007 | |
| Eprex/Erypo | | epoetin zeta | Retacrit | | 2007 | |
| Epogen/Procrit | | epoetin alfa-epbx | Retacrit | | | 2018 |
| エスポー | | エポエチン カッパ [エポエチン アルファ後続 1] | エポエチン アルファ BS 注「JCR」 | 2010 | | |
| ネスブ | | ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続 1] | ダルベポエチン アルファ BS 注「JCR」 | 2019 | | |
| ネスブ | | ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続 2] | ダルベポエチン アルファ BS 注「三和」 | 2019 | | |
| ネスブ | | ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続 3] | ダルベポエチン アルファ BS 注射液「MYL」 | 2019 | | |
| 酵素 | ファブラザイム | アガルシダーゼ ベータ [アガルシダーゼ ベータ後続 1] | アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注「JCR」 | 2018 | | |

1) 日本医薬品一般名称の（遺伝子組換え）は省略して表記。

2) Originally approved under FDC act 505 (b) (2), currently PHA 351 (a).

3) Approved as interchangeable product.

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 HP より。

http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/bs_220118.pdf.

にソマトロピン BS 皮下注「サンド」が承認され、2012 年には、フィルグラスチム BS 注「モチダ」, 「F」が承認された (Table 2).

WHO も独自にガイドライン策定の動きを開始した。先進国でのバイオ後続品の議論と異なり、WHO 案では十分な数の既承認薬を持たない開発途上国の動向も考慮している。エッセンシャルメデイシン (必須医薬品) を定期的に定め、ジェネリック医薬品に視点を置いているために先進国での議論との違いが見られた。2009 年 Similar Biopharmaceutical Products (SBPs) ガイドラインが公表された³⁵⁾。

米国では、2010 年バイオ後続品の規制要件を定めた法律 (Biochemical Price Competition and Innovation Act of 2009 : BPCI 法) が成立したことを受けて、2012 年米国 Food and Drug Administration (FDA) からガイダンス案が公開された³⁵⁾。2017 年になって、Interchangeability (互換性) に関するガイダンス案、および Analytical Similarity (分析法の同等性) の評価における統計的アプローチに関するガイダンス案が公表された。Biosimilarity は FDA のガイダンスで使用されている言葉である (Table 1)。

3.2.2 我が国の新たな取り組み

令和元 (2019) 年度からの新たな取り組みとして、厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業において、バイオ後続品の品質確保のための調査と製品の試験が開始された。調査に関しては、ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局に生物薬品部が加わり、検討会参加団体の協力を得て、バイオ後続品に関する文献調査を行い、問題指摘論文の抽出と検討会での議論を行った。

また、国内で流通しているバイオ後続品製剤の品質評価のため、2 品目を対象に生物活性試験を実施し、規格および試験方法への適合性を確認した。バイオ後続品は、バイオ医薬品の開発経験がない企業により製造販売承認申請される場合もあることから、安心安全な医薬品として受け入れられるには、このような品質情報の継続的な収集と検証が必要と考えられる。

生物薬品部が事務局を務めて MHLW 医薬品審査管理課、PMDA 再生医療製品等審査部、および業界団体関係者と議論を進めていた「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」の改正案がまとまり、2019 年 6 月に MHLW の意見公募に付され、2020 年 3 月 4 日に通知として発出された (薬生薬審発 0204 第 1 号)。

2021 年は³⁰⁾、国内で流通しているバイオ後続品製剤について、公的試験検査として、5 製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。

4. 品質評価法と承認動向

4.1 バイオ後続品の品質評価

バイオ後続品とは、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品 (先行バイオ医薬品) と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」のことである。バイオ医薬品の品質特性は製造方法に変動をし得るため、開発過程にあるいは市販開始後に製造方法の変更が行われた場合、品質・有効性・安全性への影響を評価する必要がある。

川西は、ICH ガイドライン Q5E の合意に合わせて同等性評価の我が国の現状をまとめた³⁶⁾。Q5E は、ある製品の製法を変更する際の考え方をまとめたガイドラインで、バイオ後続品の場合とは状況が異なるが、同等性/同質性評価の考え方は共通している。

木吉らは³⁷⁾、バイオ後続品の品質評価とライフサイクルマネジメントについて考察した。すなわち、品質評価には、①同等性/同質性、②品質管理戦略構築、③各ロットの品質評価が含まれる。

①では、先端的な分析技術を用いて、構造・物理的・化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、不純物プロファイルについて、先行品との比較を行うことが必要である。

1) 構造

先行品と一次構造上の違いがある場合は、バイオ後続品とは判断されない。

2) 物理的・化学的性質

二次構造、立体構造の違いは、多量体形成、安定性の低下、生物活性の低下の要因となる場合があり、同等性/同質性評価において重要である。

3) 生物学的性質

各製品の作用機序によって異なり、酵素活性、細胞増殖促進作用、抗原との結合活性、抗原の中和活性、抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) 活性、補体依存性細胞傷害 (complement dependent cytotoxicity : CDC) 活性等が含まれる。

4) 不純物

凝集体 (多量体)、切断体、宿主細胞由来タンパク質等がある。先行品とバイオシミラーに含まれる凝集体の特性を比較して差異の程度を明らかにしておくことは有用である。

③では、上記の項目のうち、規格および試験方法に設定されたものは、各ロットの品質評価において試験が行われ

る。ロット間で糖鎖の構造が微妙に異なり活性に影響を与える EPO 製剤では³⁸⁾、品質評価法の進展が特に期待される。

4.2 バイオ後続品の承認動向

先行品との同等性/同質性、すなわち Comparability (Biosimilarity) が承認のキーポイントとなっている。なお、3.2.1 で既に記したように、Comparability と Biosimilarity は、同義と考えられている。

4.2.1 一般的名称

新有効成分には WHO より国際一般名 (International Nonproprietary Name : INN) が与えられる。INN は、原則として化学的に新規と判断された有効成分に対して命名される。バイオ後続品は、化学的同一性ではなく、品質・有効性・安全性に関する同等性/同質性データに基づいて総合的に判断されるものである。

日本では、新有効成分のみならず、バイオ後続品についても、厚生労働省が一般的名称 (Japanese Accepted Name : JAN) を定め、審査管理課長通知として発出される。

我が国では、バイオ後続品の一般的名称および販売名は、先行バイオ医薬品および同一品を先行バイオ医薬品とする他のバイオ後続品と容易に区別できるようなルールが設けられている。一般名の例として、糖タンパク質・ダルベポエチン アルファを示した (Fig. 1, Table 2)。

米国でも、2017 年にはバイオシミラーの命名ルールを含む一般名称に関するガイダンスも公表された。

4.2.2 日米欧におけるバイオ後続品の承認品目

Table 2 に、ホルモン、サイトカイン、エリスロポエチン類、酵素の承認状況を示した。すなわち、カテゴリー、先行バイオ医薬品 (参照品)、一般名、商品名、承認年 (日本)、海外承認年 (欧州、米国) の順に表示した。

ホルモンは、先行バイオ医薬品のジェノトロピン (主な適応疾患 (承認時) : 成長ホルモン分泌不全性低身長症、承認年 : 1988 年)、ランタス (インスリン療法が適応とな

る糖尿病、2003 年)、ヒューマログ (インスリン療法が適応となる糖尿病、2001 年)、ノボラップド (インスリン療法が適応となる糖尿病、2001 年)、フォルテオ (骨粗鬆症、2010 年) のバイオシミラーが登場した。

サイトカインは、先行品のグラン (造血幹細胞の末梢血中への動員、1991 年) が登場した。

エリスロポエチン類は、エスポー (透析施行中の腎性貧血、未熟児貧血、1990 年)、ネस्प (透析施行中の腎性貧血、2007 年) が登場した。

酵素は、ファブラザイム (ファブリ病、2004 年) が登場した。

Table 3 には、抗体と融合タンパク質を示した。

抗体は、先行バイオ医薬品のレミケード (関節リウマチ、ベーチェット病、乾癬、硬直性脊髄炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、2002 年)、ヒュミラ (関節リウマチ、尋常性乾癬、関節性乾癬、硬直性脊椎炎、クローン病、2008 年)、リツキシサン (CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、2001 年)、ハーセプチン (HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌、2001 年)、アバスタチン (進行・再発の結腸・直腸癌、進行・再発の非小細胞肺癌、2007 年) が登場した。

特に、関節リウマチのバイオ後続品も続々と承認され、その数 8 品目となった。

融合タンパク質では、エンブレル (関節リウマチ、若年性突発性関節炎、2005 年) も登場した。

5. 考 察

生物薬品部の同等性/同質性評価法に関する研究成果を、3.1 に発表論文を紹介しながら説明した。

2013 年⁸⁾、2015 年¹¹⁾、2017 年¹⁴⁾ 各 1 報、2018 年 2 報^{16,17)}、2019 年 5 報^{19~23)}、2020 年 5 報^{25~29)}、2021 年 4 報^{31~34)}、と顕著な増加が認められる。

承認審査過程の透明化のために医薬品食品医療機器審査センター (Pharmaceutical and Medical Devices Evalua-

Japanese Accepted Name (JAN) of Biosimilar

一般名 **ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続1]**

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 1]

販売名 **ダルベポエチンアルファ BS 注「JCR」**

Fig. 1 JAN naming method

Table 3 List of approved biosimilars of antibodies and fusion proteins in MHLW, EMA and FDA¹⁾

| カテゴリー | 先行バイオ医薬品 (参照品) | 一般名 ¹⁾ | 販売名 | 承認年 | 海外承認年 | |
|-----------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------|-------------|--------------------------|
| | | | | 日本 (MHLW) | 欧州 (EMA) | 米国 (FDA) |
| 抗体 | Remicade | infliximab | Inflectra | | 2013 | |
| | Remicade | infliximab | Remsima | | 2013 | |
| | Remicade | infliximab | Flixabi | | 2016 | |
| | Remicade | infliximab | Zessly | | 2018 | |
| | Remicade | infliximab-dyyb | Inflectra | | | 2016 |
| | Remicade | infliximab-abda | Renflexis | | | 2017 |
| | Remicade | infliximab-qbtx | Ixifi | | | 2017 |
| | Remicade | infliximab-axxq | Avsola | | | 2019 |
| | レミケード | インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 1] | インフリキシマブ BS 点滴静注用「NK」, 「CTH」 | | 2014 | |
| | レミケード | インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 2] | インフリキシマブ BS 点滴静注用「あゆみ」, 「日医工」 | | 2017 | |
| | レミケード | インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 3] | インフリキシマブ BS 点滴静注用「ファイザー」 | | 2018 | |
| | Humira | adalimumab | Amgevita | | | 2017 |
| | Humira | adalimumab | Imraldi | | | 2017 |
| | Humira | adalimumab | Hefiya, Hyrimoz | | | 2018 |
| | Humira | adalimumab | Hulio | | | 2018 |
| | Humira | adalimumab | Idacio | | | 2019 |
| | Humira | adalimumab | Amsparity | | | 2020 |
| | Humira | adalimumab | Yuflyma | | | 2021 |
| | Humira | adalimumab-atto | Amjevita | | | 2016 |
| | Humira | adalimumab-adbm | Cyltezo | | | 2017, 2021 ³⁾ |
| | Humira | adalimumab-adaz | Hyrimoz | | | 2018 |
| | Humira | adalimumab-bwwd | Hadlima | | | 2019 |
| | Humira | adalimumab-afzb | Abrilada | | | 2019 |
| | Humira | adalimumab-fkjp | Hulio | | | 2020 |
| | Humira | adalimumab-aqvh | Yusimry | | | 2021 |
| | ヒュミラ | アダリムマブ [アダリムマブ後続 1] | アダリムマブ皮下注「FKB」 | | 2020 | |
| | ヒュミラ | アダリムマブ [アダリムマブ後続 2] | アダリムマブ BS 皮下注「第一三共」 | | 2021 | |
| | ヒュミラ | アダリムマブ [アダリムマブ後続 3] | アダリムマブ BS 皮下注「MA」 | | 2021 | |
| | Lucentis | Byooviz | | | | 2021 |
| | Lucentis | Byooviz | | | | 2021 |
| | ルセンチイス | ラニビズマブ [ラニビズマブ後続 1] | ラニビズマブ BS 硝子体内注射用「センジュ」 | | 2021 | |
| | MabThera | rituximab | Truxima, Blitzima | | | 2017 |
| | MabThera | rituximab | Riximyo, Rixathon | | | 2017 |
| | MabThera | rituximab | Ruxience | | | 2020 |
| | Rituxan | rituximab-abbs | Truxima | | | 2018 |
| | Rituxan | rituximab-pvvr | Ruxience | | | 2019 |
| | Rituxan | rituximab-arrrx | Riabni | | | 2020 |
| | リツキシサン | リツキシマブ [リツキシマブ後続 1] | リツキシマブ BS 点滴静注「KHK」 | | 2017 | |
| | リツキシサン | リツキシマブ [リツキシマブ後続 2] | リツキシマブ BS 点滴静注「ファイザー」 | | 2019 | |
| | Herceptin | trastuzumab | Ontruzant | | | 2017 |
| | Herceptin | trastuzumab | Herzuma | | | 2018 |
| | Herceptin | trastuzumab | Kanjinti | | | 2018 |
| Herceptin | trastuzumab | Trazimera | | | 2018 | |
| Herceptin | trastuzumab | Ogivri | | | 2018 | |
| Herceptin | trastuzumab | Zercepac | | | 2020 | |
| Herceptin | trastuzumab-dkst | Ogivri | | | 2017 | |
| Herceptin | trastuzumab-pkrb | Herzuma | | | 2018 | |
| Herceptin | trastuzumab-dttb | Ontruzant | | | 2019 | |
| Herceptin | trastuzumab-qyyp | Trazimera | | | 2019 | |
| Herceptin | trastuzumab-anns | Kanjinti | | | 2019 | |
| ハーセプチン | トラスツズマブ [トラスツズマブ後続 1] | トラスツズマブ BS 点滴静注用「NK」, 「CTH」 | | 2018 | | |
| ハーセプチン | トラスツズマブ [トラスツズマブ後続 2] | トラスツズマブ BS 点滴静注用「第一三共」 | | 2018 | | |
| ハーセプチン | トラスツズマブ [トラスツズマブ後続 3] | トラスツズマブ BS 点滴静注用「ファイザー」 | | 2018 | | |
| Avastin | bevacizumab | Mvasi | | | 2018 | |
| Avastin | bevacizumab | Zirabev | | | 2019 | |
| Avastin | bevacizumab | Aybintio | | | 2020 | |
| Avastin | bevacizumab | Onbevzi | | | 2021 | |
| Avastin | bevacizumab | Alymsys | | | 2021 | |
| Avastin | bevacizumab | Oyavas | | | 2021 | |
| Avastin | bevacizumab | Abevmy | | | 2021 | |
| Avastin | bevacizumab-awwb | Mvasi | | | 2017 | |
| Avastin | bevacizumab-bvzr | Zirabev | | | 2019 | |
| アバスタチン | ベバシズマブ [ベバシズマブ後続 1] | ベバシズマブ BS 点滴静注「ファイザー」 | | 2019 | | |
| アバスタチン | ベバシズマブ [ベバシズマブ後続 2] | ベバシズマブ BS 点滴静注「第一三共」 | | 2019 | | |
| 融合タンパク質 | Enbrel | etanercept | Benepali | | 2017 | |
| | Enbrel | etanercept | Erelzi | | 2017 | |
| | Enbrel | etanercept | Nepexto | | 2020 | |
| | Enbrel | etanercept-szsz | Erelzi | | | 2016 |
| | Enbrel | etanercept-ykro | Eticovo | | | 2019 |
| | エンブレル | エタネルセプト [エタネルセプト後続 1] | エタネルセプト BS 皮下注, 皮下注用「MA」 | | 2018 | |
| | エンブレル | エタネルセプト [エタネルセプト後続 2] | エタネルセプト BS 皮下注「TY」, 「日医工」 | | 2019 | |

1) 日本医薬品一般名称の(遺伝子組換え)は省略して表記。

2) Originally approved under FDC act 505 (b) (2), currently PHA 351 (a).

3) Approved as interchangeable product.

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 HP より。

http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/bs_220118.pdf.

tion Center : PMDEC) と PMDA は、審査報告書の公表を行って 23 年の歴史を刻んで来た³⁹⁾。

例えば、リツキシマブ BS 点滴静注「ファイザー」(Table 3) の審査報告書には、国内承認品(先行品)との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなされることが説明されてマスキングを施すことなく公表されている⁴⁰⁾。本剤と先行バイオ医薬品の比較について、FcγRⅢa レポーター遺伝子アッセイ、FcγRⅢa 結合活性および ADCC 活性の検討、本剤の総アフコシル化糖鎖含量、ADCC 活性の濃度反応曲線の検討等比較評価にあたって問題とはならないとしている。

先行品の上市からバイオ医薬品は薬価が高く設定されており、患者負担が大きいことから、先行品の 70~77% の薬価で販売されるバイオ後続品の普及は、高額医療費を回避する方策の 1 つとして医療経済学的にも注目されている。

先行品の承認から、バイオ後続品の登場までの期間を調べると、リツキシマブ BS 点滴静注「KHK」、同「ファイザー」には 16 年~18 年を要し(先行品承認 2001 年)、ダルベポエチン アルファ BS 注「JCR」、同「三和」には 12 年を要し(同 2007 年)ている。(Tables 2, 3)

同等性/同質性評価技術の進歩が、バイオ後続品の有効性と安全性担保に寄与していることが明らかになった。

6. おわりに

バイオ医薬品をめぐるトピックとして、バイオ医薬品とバイオ後続品に関する社会的関心の高まりが挙げられた。

平成 30(2018)年度 MHLW 医政局経済課事業にて、国内初の取り組みとして、医療関係者向けのバイオ医薬品・バイオシミラー講習会が全国 11 か所で計 12 回行われ、うち 8 回で、生物薬品部の職員が「バイオ医薬品とバイオシミラーの基礎知識」に関する講師を務めた。

同事業では全国 2 か所で、市民公開講座「バイオ医薬品・バイオシミラーって何?」が開催されており、バイオ医薬品への関心が、専門家のみならず一般社会にも広がっている様子がうかがわれる。

関節リウマチの患者数は、60 万~100 万人に上り、バイオ後続品への切り替えが進むと医療費削減へのインパクトが非常に大きいと言われている⁴²⁾。

炎症腸疾患におけるバイオ後続品への期待も大きい⁴³⁾。

バイオ後続品に関する期待が高まる一方で、医療現場での受け入れは十分でないとも言われており、製品の品質確保・安定供給と市販後の有効性・安全性に関する情報の蓄

積による普及推進が課題となっている。

2011 年 12 月 18 日「がん哲学外来」お茶の水メディカル・カフェ開設準備のためのシンポジウムで順天堂大学医学部 樋野興夫教授との出逢いが生まれた⁴⁴⁾。その後、森本は、ファシリテーターとしてがん患者の心のケアを 10 年間続けさせていただいている⁴⁵⁾。患者は、治療薬の高価さに心を痛め、孫の世代につけが回るので私は主治医に断ったと言われる方もおられた。

バイオ後続品の普及促進には、サイエンティフィックな立場で医師や患者にバイオ後続品を含めてバイオ医薬品への正しい説明ができることが必要で、理解促進の使命がある。論文を個々の患者さんに落とし込むことも薬剤師の重要な役割である⁴⁶⁾。

ジェネリック医薬品で問題となった品質管理体制の不備に関する指摘はバイオ後続品ではなされていない。品質の確保された製品の安定供給のため、品質情報の継続的な収集と検証が必要と考えられる。

バイオ後続品の患者へのアクセス向上に寄与するバイオ後続品開発が発展していくことが期待される。

研究の財源

本研究の一部は、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業によって実施された。

本研究に関連し、開示すべき利益相反にある企業・団体等はない。

COI の表明

筆者らは、本稿に関して表明すべき COI (利益相反)はない。

謝 辞

本論文を準備する過程で、元 PMDA 審査マネジメント部医薬品基準課テクニカルエキスパート 酒井喜代志氏から懇切かつ専門的なご助言を頂きました。

深く感謝いたします。

付 記

本稿は、著者の個人的見解に基づくものであり、国立医薬品食品衛生研究所の公式見解を示すものではないことを念のために付け加えておく。

参考文献

- 1) 森本和滋, 小林 哲, 柴田寛子, 石井明子. 我が国発のバイ

- オ医薬品（ホルモン，サイトカイン，酵素類等）のFDAとEMAでの承認の有無について．臨床評価．2019；47（1）：87-970
- 2) Morimoto K. Study to determine if Japanese new biopharmaceuticals were approved by FDA and EMA authorities. *Jpn J Hist Pharm (Yakushigaku Zasshi)*. 2020；55（1）：65-9
 - 3) 森本和滋，日向昌司，石井明子．バイオ医薬品の品質評価技術の進歩と国際調和：国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部30年の歩みに焦点を絞って．薬史学雑誌．2020；55（2）：169-78
 - 4) 森本和滋，日向昌司，石井明子．バイオ医薬品の承認動向．薬史学雑誌．2021；56（1）：55-61
 - 5) 山口照英，川西 徹．業務報告．生物薬品部．国立医薬品食品衛生研究所報告．2006；124：92-4
 - 6) 川崎ナナ．国立医薬品食品衛生研究所報告．2012；130：96-9
 - 7) 同 国立医薬品食品衛生研究所報告．2013；131：84-8
 - 8) Harazono A, Hashii N, Kuribayashi R, Nakazawa S, Kawasaki N. Mass spectrometric glycoform profiling of the innovator and biosimilar erythropoietin and darbepoetin by LC/ESI-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2013；83：65-74
 - 9) 同 国立医薬品食品衛生研究所報告．2014；132：81-6
 - 10) 奥田晴宏，川崎ナナ．業務報告．生物薬品部．国立医薬品食品衛生研究所報告．2015；133：57-61
 - 11) Tada K, Tatematsu A, Ishii-Watabe A, Harazono A, Takakura D, Hashii N, et al. Characterization of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*). *mAbs*. 2015；7：1138-50
 - 12) 石井明子，奥田晴宏．業務報告．生物薬品部．国立医薬品食品衛生研究所報告．2016；134：92-6
 - 13) 石井明子．国立医薬品食品衛生研究所報告．2017；135：52-6
 - 14) Takakura M, Tada M, Ishii-Watabe A. Development of cell-based assay for predictively evaluating the FcγR-mediated human immune cell activation by therapeutic monoclonal antibodies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017；485（1）：189-94
 - 15) 同 国立医薬品食品衛生研究所報告．2018；136：123-7
 - 16) Kiyoshi M, Caaveiro JMM, Tada M, Tamura H, Tanaka T, Terao Y, et al. Assessing the heterogeneity of the Fc-glycan of a therapeutic antibody using an engineered Fcγ receptor IIIa-immobilized column. *J Sci Rep*. 2018；8（1）：3955
 - 17) Aoyama M, Tada M, Tatematsu KI, Hashii N, Sezutsu H, Ishii-Watabe A. Effects of amino acid substitutions on the biological activity of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworm (*Bombyx mori*). *Biochem Biophys Res Com*. 2018；503：2633-8
 - 18) 同 国立医薬品食品衛生研究所報告．2019；137：81-5
 - 19) Aoyama M, Tada M, Ishii-Watabe A. A cell-based reporter assay measuring the activation of Fc gamma receptors induced by therapeutic monoclonal antibodies. *Methods Mol Biol*. 2019；1904：423-9
 - 20) Ishii-Watabe A, Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019；34：64-70
 - 21) Hashii N, Suzuki J, Hanamatsu H, Furukawa J, Ishii-Watabe A. In-depth site specific O-glycosylation analysis of therapeutic Fc-fusion protein by electron-transfer/higher-energy collisional dissociation mass spectrometry. *Biologicals*. 2019；58：35-43
 - 22) Tada M, Suzuki T, Ishii-Watabe A. Development and characterization of an anti-rituximab monoclonal antibody panel. *MAbs*. 2018；10（3）：370-9
 - 23) Aoyama M, Tada M, Tatematsu K, Hashii N, Sezutsu H, Ishii-Watabe A. Effects of amino acid substitutions on the biological activity of anti-CD20 monoclonal antibody produced by transgenic silkworms (*Bombyx mori*). *Biochem Biophys Res Commun*. 2018；503（4）：2633-8
 - 24) 同 国立医薬品食品衛生研究所報告．2020；138：50-5
 - 25) Aoyama M, Hashii N, Tsukimura W, Osumi K, Harazono A, Tada M, et al. Effects of terminal galactose residues in mannose α1-6 arm of Fc-glycan on the effector functions of therapeutic monoclonal antibodies. *MAbs*. 2019；11（5）：826-36
 - 26) Tada M, Aoyama M, Ishii-Watabe A. Fcγ receptor activation by human monoclonal antibody aggregates. *J Pharm Sci*. 2020；109（1）：576-83
 - 27) Suzuki T, Tada M, Ishii-Watabe A. Development of anti-drug monoclonal antibody panels against adalimumab and infliximab. *Biologicals*. 2020；63：39-47
 - 28) Hashii N, Tousaka Y, Arai K, Goda R, Inoue N, Murata K, et al. Generic MS-based method for the bioanalysis of therapeutic monoclonal antibodies in nonclinical studies. *Bioanalysis*. 2020；12（4）：231-43
 - 29) De Leoz MLA, Duewer DL, Fung A, Liu L, Yau HK, Potter O, et al. NIST interlaboratory study on glycosylation analysis of monoclonal antibodies：comparison of results from diverse analytical methods. *Mol Cell Proteomics*. 2020；19（1）：11-30
 - 30) 同 国立医薬品食品衛生研究所報告．2021；139：88-93
 - 31) Hashii N, Tousaka Y, Arai K, Enoki Y, Fukuda S, Goda R, et al. Bioanalysis of therapeutic monoclonal antibody by peptide adsorption-controlled LC-MS. *Bioanalysis*. 2021；13（4）：265-76
 - 32) Kiyoshi M, Tada M, Shibata H, Aoyama M, Ishii-Watabe A. Characterization of antibody-silicone oil complexes：from perspectives of morphology, 3D image, and Fcγ receptor activation. *J Pharm Sci*. 2021；110（3）：1189-96
 - 33) Tajiri-Tsukada M, Hashi N, Ishii-Watabe A. Establishment of a highly precise multi-attribute method for the characterization and quality control of therapeutic monoclonal antibodies. *Bioengineered*. 2020；11（1）：984-1000
 - 34) Kiyoshi M, Tatematsu K, Tada M, Sezutsu H, Shibata H, Ishii-Watabe A. Structural insight and stability of TNFR-Fc fusion protein (Etanercept) produced by using transgenic

- silkworms. *J Biochem.* 2021 ; 169 (1) : 25-33
- 35) 石井明子, 原園 景, 川崎ナナ. バイオ後続品/バイオシミラーに関する国内外の規制動向と品質評価. *Pharm Tech Jpn.* 2013 ; 29 (1) : 23-42
- 36) Kawanishi T. Regulatory perspectives from Japan—comparability of biopharmaceuticals. *Biologicals.* 2006 ; 34 (1) : 65-8
- 37) 木吉真人, 柴田寛子, 石井明子. バイオシミラーの品質評価とライフサイクルマネジメント. レギュラトリーサイエンス学会誌 (RSMP). 2018 ; 8 (1) : 27-33
- 38) Morimoto K, Tsuda E, Said AA, Uchida E, Hatakeyama S, Ueda M, et al. Biological and physiological characterization of recombinant human erythropoietins fractionated by Mono Q column chromatography and their modification with sialyltransferase. *Glycoconj J.* 1996 ; 13 : 1013-20
- 39) 森本和滋, 川崎聡子, 吉田易範. 承認審査過程の透明化 20年の歩みと課題: 新医薬品と新医療機器の審査報告書の公表を中心にして. *薬史学雑誌.* 2015 ; 50 (1) : 64-77
- 40) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構承認情報医療用医薬品. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/0002.html> (accessed 10 Aug 2022)
- 41) 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 バイオ後続品. <http://www.nih.go.jp/dbcb/biosimilar.html> (accessed 24 Mar 2022)
- 42) 山中 寿, 黒川達夫. 関節リウマチにおけるバイオシミラーの意義/役割. バイオシミラー. 第3回理事長対談. バイオシミラー協議会. 2019/3/15
- 43) 渡辺憲治, 黒川達夫. 炎症性腸疾患におけるバイオ医薬品の位置づけとバイオシミラー普及に必要なこと. 第4回理事長対談. バイオシミラー協議会. 2020/12/4
- 44) 樋野興夫. がん哲学. EDITEX, 2011. p. 1-205
- 45) 森本和滋. 「具眼の士」出よ. 『明日を考える会～次世代の社会貢献』ニュースレター第12号. 一般財団法人がん哲学外来. 2020. 3. 7
- 46) 石井伊都子, 黒川達夫. 医療機関におけるバイオシミラーの理解・使用促進と病院薬剤師の役割. 第2回理事長対談. バイオシミラー協議会. 2018/9/20

要 旨

目的: バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性/同質性評価技術の進歩, 国内外における規制と承認の動向を調べた。

方法: 国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) 年報の業務報告, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA), NIHS 生物薬品部のウェブサイトおよび関連文献情報より収集した。

結果と考察: 欧州 EMA は, 2005 年以降, 総論的ガイドライン (GL) に加えて, 品質 GL, 非臨床・臨床試験 GL, および製品群別の非臨床・臨床 GL を継続的に公表し, その起点になった。2009 年には, 我が国でも, バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針 (薬食審査発第 0304007 号) の通知が厚生労働省より発出された。米国では, 2010 年バイオ後続品の規制要件を定めた法律が成立し, 2012 年 FDA からガイダンス案が公開された。先行品との同等性/同質性が承認のキーポイントとなっている。同等性/同質性評価においては, 製法の影響で差異が生じやすい N-結合型糖鎖プロファイルや, 抗体医薬品の ADCC 活性, FcγRⅢa 結合活性などが重要となる場合が多く, NIHS でも関連する評価法の研究が行われている。抗体医薬品の重要な生物学的特性である免疫細胞活性の Fc-介在機能の比較は重要である。この評価法は, 2013 年から現在まで続けられ進展して来ている。一般的な生物学的分析法は, マウス IgG1 モノクローナル抗体での簡易サンプル調整法と LC/MS を用いたモニタリング法が開発された。我が国では, 現在まで, サイトカイン, エリスロポエチン類, 抗体等を含む 32 品目が承認された。

キーワード: バイオ後続品, 同等性/同質性評価技術, 規制動向, MHLW, EMA, FDA の承認品目

薬剤師志村権左衛門が行った山梨県大水害（明治40年）における 災害医療支援活動とその背景^{*1}

五位野政彦^{*2}

Gonzaemon Shimura—A Pharmacist Who Provided Disaster Medical Support Following the Yamanashi Great Flood of 1907^{*1}

Masahiko Goino^{*2}

(Accepted September 9, 2022)

Summary

Introduction : In this study, the author investigated Gonzaemon Shimura, a pharmacist who provided disaster medical support following the Yamanashi Great Flood of 1907.

Methods : The author used materials from the National Diet Library's Digital Collection, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences Library, Tokyo Metropolitan Archives, National Archives of Japan, and official records of the Yamanashi Prefecture and Yamanashi City governments.

Results and Discussion : Yamanashi Prefecture is surrounded by mountains on all sides, and in the case of a disaster, it takes much time for relief supplies to arrive there from other prefectures. During the Great Yamanashi Flood of 1907, Gonzaemon Shimura provided medical support to the disaster victims not by supplying medicines, but by producing and distributing drinking water. This case is an early 20th century example of a pharmacist who was able to exercise his professional duty during a disaster at a time medicines were unavailable.

序 論

本稿は明治時代の山梨県における水害において、薬剤師によって実施された災害医療支援の事例を明らかにすることを目的としている。

山梨県の薬学史（薬業史）は公刊されていない。1902-1904（明治35-37）年に山梨県病院（現山梨県立中央病院）院長を務めた医師村松学佑（銚三）は、自身が編纂した「山梨県志医事衛生史料」において「第十二款 薬剤師及売薬」の項目を掲げている¹⁾。しかし現在この部分を確認することができない。

筆者は過去に明治時代の山梨県における近代薬学導入過

程について報告した（日本病院薬剤師会関東ブロック第49回学術大会（甲府2019）P24-33-001）。

この報告の調査過程で、1907（明治40）年に発生した山梨県大水害において飲用水を製造して被災者に配布した志村権左衛門という人物の名前を見ることができた²⁾。発表後の再調査において、この志村権左衛門が薬剤師であったことが判明した。今回薬剤師志村権左衛門の背景と彼の災害医療活動について報告する。

方 法

次の資料を調査した。

「薬剤誌」（東京薬剤師会、日本薬剤師会）、「薬学雑誌」（日

Key words : Gonzaemon Shimura, Meiji Period, Yamanashi Prefecture, Yamanashi Great Flood, Drinking water

^{*1} 本稿は2021年10月に開催された日本薬史学会2021年会（千葉）において発表した内容に、新知見を加えて記述したものである。

^{*2} 東京海道病院薬剤科 Department of Pharmacy, Tokyo-Kaido Hospital. 1-4-5 Suehiro-cho, Ome, Tokyo 198-0025, Japan.

本薬学会)

国立国会図書館デジタルコレクション公開資料, 東京都公文書館収蔵史料, 国立公文書館収蔵史料, 山梨県ならびに山梨市公刊資料

使用資料を表1に示す.

本稿作成にあたって, 次の記載方法をとった.

1. 旧字旧かな変体かなを適宜新字新かなに改めた. 調査資料における漢数字を適宜算用数字に改めた.
2. 判明した事項のうち正確な期日が確定できなかったものは, 報告が掲載された雑誌等の発行月を記載した. したがって年表の時系列が事実と違う順序である可能性がある.

表 1 調査資料

| |
|----------------------------------|
| 「薬剤誌」(東京薬科大学図書館, 筆者個人蔵) |
| 「薬学雑誌」(東京薬科大学図書館, 筆者個人蔵) |
| 「山梨縣水害史」 ^{*1} |
| 「山梨県人士傳評第一巻」 ^{*1} |
| 「第三回内国勸業博覧会表彰寫真標本」 ^{*1} |
| 「山梨蠶業家略伝」 ^{*1} |
| 「創立七十周年紀念山梨縣病院史稿抄」 ^{*1} |
| 「山梨市史通史編」 |

*1 国立国会図書館デジタルコレクション

3. 参考文献中, 東京都公文書館収蔵史料については元の行政文書名を特定できないため閲覧に関わる請求番号を記載した.
4. 引用文献中, 「薬剤誌」については, その発行者の違いにより3期に分けられ, 号数の重複が見られる. 本稿の参考文献ではその違いを記載していない. それぞれの発行年と号数のみを記載している.
5. 本文ならびに表中に「東京薬舗学校」「私立薬学校」「東京薬学校」の名称があるが, これらはすべて現在の東京薬科大学である. 同校は現在にいたるまで複数回の名称変更を行っている. 本稿ではその時代の名称をそのまま使用し, 一部を除き特に断りをいれていない.

結 果

判明した志村権左衛門に関する年譜を表2に示す.

志村権左衛門の略歴を下記に示す.

- ・1879(明治2)年以前: 日川村(現 山梨県山梨市)の薬舗に出生³⁾
- ・1893(明治26)年春: 私立薬学校(現 東京薬科大学)卒業⁴⁾
- ・1893(明治26)年: 薬剤師免状取得⁵⁾

表 2 志村権左衛門 年表 (斜字は本人以外の事項)

| 年月日(明治) | 関連事項 | 文献 |
|---------------|--|-------------|
| 2年(以前?) | 山梨県日川村(現 山梨市)薬舗「薬巴屋」に出生 | 6 |
| 5年7月28日 | 薬種取扱規則により在郷薬舗世話役志村権左衛門(父)任命 父 権左衛門も養蚕業兼業(表彰歴あり) | 24 6, 7 |
| 23年 | 養蚕業経営 | 6, 7 |
| 25年12月20日 | 住所: 東京市下谷区西黒門町23番地 私立薬学校住所: 下谷区西町(西町小学校内) | 5 36, 37 |
| | 薬剤師試験手数料5円納付 | 5 |
| 26年春 | 私立薬学校(現 東京薬科大学)旧9回 卒業 | 5 |
| 26年 | 薬剤師免状取得 | |
| 26年 | 「薬巴屋」兼養蚕業 | 3, 6, 7 |
| 27年7月(-42年7月) | 日川村村会議員 | 8 |
| 27年8月 | 山梨県各郡選挙区有権者人名録に志村の名前なし | 29 |
| 34年9月(以前?) | 日本薬剤師会山梨支部会員 | 9 |
| 34年11月 | 薬学会名簿(34年11月)に志村の名前なし | 38 |
| 35年 | 日本薬学会会員: 東山梨郡日川村 | 17 |
| 39年11月 | 日本薬剤師会山梨支部評議員 志村権左衛門 | 10 |
| 40年8月 | 山梨県大水害にて飲用水供給 | 13 |
| 40年11月 | 終身会員 山梨支部評議員 志村権左衛門 | 39 |
| 41年11月 | 終身会員 山梨支部評議員 志村権左衛門 | 40 |
| 41年11月 | 日本薬学会会員: 志村権左衛門 住所: 東山梨郡日川村 | 41 |
| 大正6年11月 | 日本薬剤師会名簿に志村権左衛門(終身会員, 評議員)の名前あり | 42 |
| 大正9年秋 | 東京薬学校旧63回に志村権左衛門の名前あり(息子) | 43 |
| 大正13年9月 | 日本薬剤師会名簿に志村権左衛門(終身会員, 評議員)の名前あり | 44 |
| 昭和3年 | 日本薬剤師会名簿に志村権左衛門の名前なし | 45 |

- ・1893（明治26）年：薬種商「薬巴屋（クスリトモエヤ）」養蚕業も兼務^{3,6,7)}
- ・1894（明治27）年：日川村村会議員（-1909（明治42）年7月）⁸⁾
- ・1901（明治34）年：日本薬剤師会会員⁹⁾
- ・1896（明治39）年：日本薬剤師会山梨支部評議員¹⁰⁾
- ・1907（明治40）年：山梨県大水害において孤立した日川村において、濾過による飲用水の製造と配布を実施²⁾

考 察

志村権左衛門の背景ならびに彼の行った災害医療支援活動について考察する。

1. 山梨県大水害の概要

山梨県大水害は1907（明治40）年8月21日から26日にかけて山梨県全県で続いた連続降雨による水害である^{11,12)}。大原村（現 大月市）では718ミリを記録するような豪雨により県内河川の氾濫が多く発生し、山梨県全体の被害は死者262人、流出家屋21,087戸、直接の被害金額は1,200万円（現在の価値で1,200～2,400億円）に達したとされる。山梨県は四方を山岳に囲まれており、他府県からの救援に非常に時間がかかるエリアである。この山梨県大水害は、被災者にとって今後の状況がまったくわからないまま水害に対処しなければならない自然災害であった。孤立した石和町（現 笛吹市）では、被災6日経過後に到着した救援物資の存在を知らせるために、残存したふすまに「米キタアスヤル（米来た 明日やる）」などを大書して被災者の希望をつないだことが伝えられている^{13,14)}。

志村権左衛門のいた日川村においても村内を流れる日川の氾濫による被害があり、流出家屋が300戸、被災者は1,500人に達した。村役場が流失し戸籍その他の資料が失われてしまった。

2. 薬剤師としての志村権左衛門

代々続く医薬品販売業の家に生まれた志村権左衛門は、家業を継ぐ者として育てられた。彼が生まれた時代には、東京に1873（明治6）年に第一大学区医学校製薬学科（現 東京大学大学院薬学系研究科・薬学部が¹⁵⁾、東京薬舗学校（現 東京薬科大学）が1880（明治13）年に開校している¹⁶⁾。志村権左衛門は近代薬学を学ぶ機会をもつことが可能な時代に生まれた。彼は私立薬学校（現 東京薬科大学）を1893（明治26）年春に卒業し、試験に合格して薬剤師となった⁵⁾。

1903（明治36）年時点での山梨県内の薬剤師は16人にすぎなかったが¹⁷⁾、1901（明治34）年時点ですでに日本薬剤師会山梨支部の会員であった⁹⁾。また1902（明治35）年

時点で日本薬学会会員にもなっている¹⁸⁾。1906（明治39）年には志村権左衛門は日本薬剤師会山梨県支部評議員を務めている¹⁰⁾。

大水害があった1907（明治40）年には山梨県の薬剤師数は36名に増加しており¹⁹⁾、この時期にすでに十数年にわたって県内で薬剤師であった志村権左衛門は明治時代の山梨県薬業界において重要な人物であり、また県内近代薬学のエリートであったといえる。

さらに志村権左衛門は「資性純良事をなす、甚だ着実なり、また頗る耐忍の気象に富めり、常に地方公共の事に志厚し。」と評されている³⁾。彼は地域の薬事衛生に大きな役割をもった人物であった。

前述の山梨県大水害において薬剤師 志村権左衛門は飲用水の製造と配布を行った²⁾。志村権左衛門が行った飲用水の製造と配布についての史料には次の記載がある。

「四面皆水なれども飲むべき水は一滴もなし（中略）茲に志村権左衛門あり。濾過器を用ひて飲用水を作り之を罹災民に頒つ 誰が家の娘ぞ誰人の妻ぞ、甲斐々々しく渴せる人の為に水を設く」²⁾

日本における薬学教育には明治時代から現在に至るまで水質検査が含まれている。1889（明治22）年の私立薬学校には「衛生学」という授業科目はなかったが、「定性分析」「定量分析」「薬品鑑定（薬局方使用法）」があり、志村は水質試験等の教育を受ける機会があった²⁰⁾。また彼が在籍していた時代の1894（明治27）年の授業には「衛生化学」「衛生試験」があった²¹⁾。この水害被災地においては衛生化学の教育を受けた薬剤師 志村権左衛門だけが災害時の飲用水製造、確保を行い得た。自然災害に対して薬剤師が有用な存在であることを、飲用水配布という公衆衛生の手段をもって志村権左衛門は示した。

被災地における志村権左衛門の写真を図1に示す。

3. 飲用水製造の方法

明治時代初期には濾過による飲用水の製造方法が知られていた。1883（明治16）年発行の「新撰養生編」は濾過による飲用水製造法を示している。それは砂礫や炭末を用いた濾過により「清浄ノ水ト為ス」方法である²²⁾。具体的には「炭末若シクハ砂礫ヲ濾槽ノ半部ニ充滿シ其底面側傍ニ木栓ヲ設ケテ上面ヨリ水ヲ傾瀉スレハ濾過セシモノハ筧中ヨリ滴瀝流レ下ル」水を「清浄ノ水」として用いるものである。当時の濾過によるほかの飲用水製造方法として、下部から水を流入し、上部にむけて濾過していく方法



志村権左衛門氏濾過器を用ひて罹災者に清水を給す

図 1 「志村権左衛門氏濾過器を用ひて罹災者に清水を給す」
「山梨県水害史」1911（明治 44）年（国立国会図書館デジタルコレクション）。

も示されている²³⁾。後者の方法はより濾過能力が高い。しかし災害時に物資や人員の少ない状況では、飲用水としての純度が低くても製造量が多くなる上部から水を流す方法を用いたほうが有益である。図 1 に示す災害現場を見る限り、混乱が続いていた状況では手間のかかる方法はとりえなかったと考えられる。

この水害での日川村の被災者は 1,500 人とされている。1 人に 1 合（約 180mL）配布するとして合計 15 斗（約 270 L）が必要であった。濾過のための砂礫/炭の確保およびその交換のタイミング、あるいは飲用水を輸送/配布する容器の確保などを考慮した場合、現代の災害時の給水システムのように被災者全員に給水を行い得ることはできなかったと考えられる。

すなわち水害直後には給水のタイムラグや配布対象者の選別があり、その配布量もわずかであったと推察される。しかし「1. 山梨県大水害の概要」で述べたように、他府県からの迅速な災害救助活動を期待できない山梨県ではわずかの量の飲用水を一部の被災者に配布する行動であっても大きな災害医療支援活動（飲用水の確保）であったといえる。

4. 薬舗「薬巴屋」の背景

薬舗「薬巴屋」について、

- (1) 1872（明治 5）年 7 月 28 日 山梨県在郷薬舗世話役として志村権左衛門、保坂武衛門、田中石貞の名前が見られる²⁴⁾。
- (2) 当時の日川村には薬舗が 1 軒のみであり、それは歌田組（歌田地区）にあった²⁵⁾。
- (3) 日川村には酒造業「巴屋」および志村銀行を営まし

ていた志村勘兵衛がいた²⁶⁾。志村の一族は同じ屋号を名乗っていた。

- (4) この志村家では代々家督相続者が「権左衛門」を名乗っており、1920（大正 9）年秋の東京薬学校の卒業生名簿に志村権左衛門の名前が見られる²⁷⁾。

の 4 点が判明している。

志村権左衛門（父）は医制（明治 7 年 8 月 18 日 文部省ヨリ東京京都大阪三府へ達）制定以前に医薬品販売に関する公的な任命を受けた人物であった²⁴⁾。志村姓は土地の有力者の一族であったこと^{25,26)}から、志村権左衛門およびその代々の薬巴屋はこのエリアで永く続いていた医薬品販売業者であったといえる。

5. 志村権左衛門の別の側面

(1) 養蚕業

「薬巴屋」は養蚕も行っていた。志村権左衛門（父）は明治時代初期に養蚕業を興し、1977（明治 10）年の第一回内国勸業博覧会や 1982（明治 15）年の四県連合共進会で受賞するほどの隆盛をもった⁶⁾。

本稿の志村権左衛門も養蚕家として第三回内国勸業博覧会有効三等賞を受賞しており⁶⁾、この地域の主要産業の養蚕を行う多角化事業の経営者でもあった。

(2) 村会議員

志村は日川村村会議員として 1894（明治 27）年 7 月から 1909（明治 42）年まで地方行政に携わった⁸⁾。志村権左衛門は薬剤師議員の初期の例であった。

この選挙権/被選挙権の有無から彼の出生年を推察する。

1888（明治 21）年の市制町村制制定による市町村会は公民の等級選挙制に基づく公選名誉職議員で構成されていた²⁸⁾。この市制町村は公民（有権者）としての要件に満 25 歳以上で 2 年間以上の居住を定めているが、町村会の議決により居住規定を特免する規定がある（町村制第七条²⁹⁾。1893（明治 26）年まで東京にいた志村権左衛門はこの特免規定により村会議員となることができる。彼はこの 1894（明治 27）年 7 月時点で満 25 歳以上であった。

1894（明治 27）年 3 月 1 日に実施された第三回衆議院議員総選挙では志村権左衛門は有権者として登録されていない³⁰⁾。ここでの有権者資格は直接国税 15 円以上納税の満 25 歳以上であり、4 月 1 日時点（ここでは 1893（明治 26）年）で 1 年以上の県内居住者である男性となっている。薬舗と養蚕業を営んでいた志村権左衛門の納税額が低かったとは考えにくい。前述のとおり彼が満 25 歳であっても、彼は前年まで東京に居住していた（薬学校通学、薬剤師免状取得）という居住規定により有権者資格を有しな

かった可能性がある。誕生日が3月から7月の間であるとしても、彼の出生年は1872（明治2）年以前である。

ま と め

筆者は過去に明治時代の薬剤師による災害医療支援活動の内容を報告した^{31,32)}。その内容は、明治時代の薬剤師による災害医療支援活動は、医薬品供給という医療薬学分野だけでなく公衆衛生活動を含んでいるというものである。本稿では志村権左衛門は物資が流出、水没するという自然災害時に、希望の見えない被災者に対して医薬品供給ではなく飲用水の製造と配給という公衆衛生に特化した災害医療支援活動を行ったことを明らかにした。

現代では日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、FIPがそれぞれに災害時における薬局、病院薬局、薬剤師による災害医療支援ならびに対応策を示している³³⁻³⁵⁾。しかしこれらは自然災害時における医薬品供給が期待できるという前提のものである。著者の前記報告も同様である。しかし日本病院薬剤師会の手引きでは、「薬剤師は医療救護所において医療チームの活動として公衆衛生の指導に携わる」旨の記載があり、医薬品供給等の「医療活動」以外の薬事衛生業務（薬剤師法第一条）を災害時における薬剤師の業務として求めている³⁹⁾。

奥井は茨城県開局薬剤師の経験として次のことを述べている。すなわち、

「明治20年代の田舎の片隅の薬局薬剤師は井戸の水質検査など...町の中に化学がわかる人がいませんから今の保健所がやっていることや写真屋さんがやっていることなどを薬局で全部引き受けていた...」³⁶⁾

明治時代の薬剤師は「村の化学者」であった。

図1には志村権左衛門と関係者ならびに被災の状況が生々しい家屋が見える。この被災地に写真班（おそらく山梨日日新聞社）が入ったのは相当な時間が経過した後であろう。少なくともそれまでの期間において志村権左衛門は被災地での災害医療支援活動を続けていた。これは自然災害の極限状況において、明治時代の開局薬剤師が現在の薬剤師法第一条に示す「調剤、医薬品の供給その他薬事衛生をつかさどることによつて、公衆衛生の向上及び増進に寄与し、もつて国民の健康な生活を確保するもの」を行っていたことを意味する。

志村権左衛門は山梨県の近代薬学における重要な人物というだけではなく、平時においては通常の医薬品販売や調

剤等の業務を行う開局薬剤師が、災害時には医薬品などの物資のない状況においても、化学の知識により何らかの災害医療支援活動を行い得る大きな職能を持つ存在であることを示した人物である。

COIの表明

筆者には表明すべきCOIはない。

参考文献

- 1) 中野賢治. 「山梨県志」の編纂と「山梨県志医事衛生史料」一大正期山梨県における地誌編纂事業の基礎的分析一. 山梨県立博物館研究紀要第11集. 2017: 78-89
- 2) 早川文太郎, 須田宇十. 山梨縣水害史. 早川爵識, 1911. p. 183-4
- 3) 米山信八. 山梨県人士傳評第一巻. 米山信八, 1893. p. 205
- 4) 野澤俊太郎, 小木真如. 創立130周年記念東京薬科大学卒業生名簿. 学校法人東京薬科大学, 2010. p. 26
- 5) 東京都公文書館. 619.D4.01
- 6) 飯島重平. 第三回内国勸業博覧会表彰寫真標本. 飯島重平, 1890. p. 225-7
- 7) 小林喜太郎, 渡邊段平. 山梨蠶業家略伝. 小林喜太郎, 1893. 十六丁裏-十七丁裏
- 8) 山梨縣市町村自治名鑑. 山梨縣市町村自治名鑑刊行会. 1920. ろ p. 53-5
- 9) 會費領収報告. 藥劑誌. 1901; 38 (9): 62-4
- 10) 日本藥劑師會會員名簿. 藥劑誌. 1906; 101 (12): 附録
- 11) 早川文太郎, 須田宇十. 山梨縣水害史. 早川爵識, 1911. p. 154-65
- 12) 飯田文弥, 秋山敬一, 笹本正治, 齋藤康彦. 山梨県の歴史. 山川出版社, 2012. p. 274-7
- 13) 早川文太郎, 須田宇十. 山梨縣水害史. 早川爵識, 1911. 序文 p. 1-8
- 14) 山梨県博物館ウェブサイト. 展示「[「米キタ」]「アスヤル」—明治四十年の大水害から百年—」. http://www.museum.pref.yamanashi.jp/5th_tenjiannai_symbol_011.htm (accessed 10 May 2022 JST)
- 15) 東京大学大学院薬学系研究科・薬学部ウェブサイト. 沿革. <https://www.fu-tokyo.ac.jp/about/history.html> (accessed 10 May 2022 JST)
- 16) 東京薬科大学ウェブサイト. 沿革. <https://www.toyaku.ac.jp/about/history/> (accessed 10 May 2022 JST)
- 17) 山梨県第四部. 山梨県警察統計表明治36-37年. 浅川友造, 1906. p. 105
- 18) 日本藥學會會員宿所. 藥學雜誌. 1902; 249: 附録
- 19) 山梨縣. 山梨縣統計摘要明治42年. 浅川友造, 1911. p. 165
- 20) 藥學生募集広告. 庚寅同窓会誌第二号. 1895. 卷末広告
- 21) 東京薬科大学九十年編集委員会. 東京薬科大学九十年. 学校法人東京薬科大学, 1970. p. 26-8
- 22) 高桑致芳. 新撰養生編下. 池 善平, 1887. 三丁裏-四丁裏
- 23) 石塚左玄. 飲用水論. 島村利助, 1880. p. 86-90

- 24) 山梨縣病院. 創立七十周年紀念山梨縣病院史稿抄. 山梨縣病院, 1940. p. 79
- 25) 山梨市役所. 山梨市史通史編 (下). 発行山梨市, 2007. p. 33
- 26) 山梨市役所. 山梨市史通史編 (下). 発行山梨市, 2007. p. 110
- 27) 内藤傳右衛門. 現行改訂山梨県令達全書卷 1. 内藤傳右衛門, 1992. p. 35
- 28) 竹川新四郎. 市制町村制. 小川堂, 1888. p. 45-6
- 29) 渡邊佳三郎. 山梨県各郡選挙区有権者人名録. 渡邊佳三郎, 1894. 第二選挙区 p. 1-22
- 30) 五位野政彦. 日本最初の震災ボランティア薬剤師—濃尾地震 (1891 : 明治 24 : 年) における薬剤師の活動一. 薬史学雑誌. 2017 ; 52 (2) : 148-59
- 31) 五位野政彦. 関東大水害 (明治 43 年) における薬剤師の活動—医薬分業, 飲用水検査一. 薬史学雑誌. 2020 ; 55 (2) : 218-26
- 32) 「薬局及び薬剤師に関する災害対策マニュアルの策定に関する研究」班. 薬剤師のための災害対策マニュアル. 日本薬剤師会, 2012
- 33) 一般社団法人日本病院薬剤師会. 災害医療支援のための手引き (ver.1.3). 一般社団法人日本病院薬剤師会, 2019
- 34) International Pharmaceutical Federation (FIP). Responding to disasters: Guidelines for pharmacy 2016. International Pharmaceutical Federation, 2016
- 35) 奥井登美子, 川瀬 清, 永井恒司. 社会と薬学. ファルマシア. 1978 ; 14 (12) : 997-1002
- 36) 東薬史編集委員会. 東京薬科大学東薬史抄. 学校法人東京薬科大学, 1958. p. 12
- 37) 東都沿革調査会. 最新東京案内記春の巻. 教育會, 1898. p. 93
- 38) 日本薬学会会員宿所. 薬学雑誌. 1901 ; 237 : 附録
- 39) 日本薬剤師會會員名簿. 薬劑誌. 1907 ; 113 : 附録
- 40) 日本薬剤師會會員名簿. 薬劑誌. 1908 ; 125 : 附録
- 41) 日本薬學會会員氏名宿所. 薬學雑誌. 1908 ; 321 : 附録
- 42) 日本薬剤師會會員名簿. 薬劑誌. 1917 ; 234 : 附録
- 43) 野澤俊太郎, 小木眞如. 創立 130 周年紀念東京薬科大学卒業生名簿. 学校法人東京薬科大学, 2010. p. 39
- 44) 日本薬剤師會會員名簿. 薬劑誌. 1924 ; 315 : 附録
- 45) 日本薬剤師會. 全国道府縣薬剤師會會員名簿. 日本薬剤師會, 1929

要 旨

序論：1907（明治 40）年に発生した山梨県大水害において、薬剤師志村権左衛門が行った災害医療支援（飲用水の供給）について調査を行った。

方法：次の資料による文献調査を行った。国立国会図書館デジタルコレクション，東京薬科大学図書館所蔵史料，東京都公文書館収蔵史料，国立公文書館収蔵史料，山梨県ならびに山梨市公刊資料。

結果・考察：山梨県は四方を山岳に囲まれた地域であり，災害時には他府県からの援助物資の到着に時間を要する。その状況にあった山梨県大水害（1907（明治 40）年）において薬剤師 志村権左衛門は，医薬品供給ではなく飲用水の製造と配布という公衆衛生活動により被災者に対する災害医支援活動を行った。これは災害時等に医薬品供給が見込めない状況下でも薬剤師はその職能をもって支援活動が可能であることを 20 世紀初頭に示した事例である。

キーワード：志村権左衛門，明治時代，山梨県，山梨県大水害，飲用水

原著論文 : Louis Bonté et Frédéric Bonté, Misono, premiers cosmétiques japonais sans plomb :
analyse d'une création à succès. *Rev. Hist. Pharm.* 2020 ; LXVIII, No.408 : 469-477.
完全な翻訳版

【翻訳論文】日本初の無鉛化粧品「御園白粉」, 成功した発明品の分析 *¹

ルイ・ボンテ^{*2}, フレデリック・ボンテ^{*2}
訳) 高 際 麻 奈 未^{*3~*5}

[Translation] Misono, the First Lead-free Japanese Cosmetics: Analysis of a Successful Creation *¹

Louis Bonté^{*2}, Frédéric Bonté^{*2}
Manami Takakiwa^{*3~*5}

(Accepted August 12, 2022)

Summary

The cosmetic products from the Japanese company Kocho-en were the first Japanese lead-free whitening cosmetics recognized by the Imperial Family. The creator of these products was the chemist Nakahiko Hasebe, who studied chemistry in France. After years of research, he presented a whitening cosmetic powder based on zinc oxide to the Imperial Court in 1900. Four years later, he named it "Misono Oshiroi" as a commercial product. This article describes the success of the company's early times through a rare advertising booklet by two major Japanese pharmacists (Junichiro Shimoyama and Yoshizumi Tahara) that certified Misono cosmetic products harmless. The sales competition for whitening cosmetics and the import of European cosmetic products are also discussed.

古来以来そして多くの文明において人々は顔の色をより白くするための技法を用いてきた。フランスでは鉛白または白鉛がカトリヌ・ドゥ・メディシスの宮廷において貴族の書簡に記載がみられるほど重要な位置を占めており、その慣習は中産階級の人々に引き継がれていった。鉛白、別名炭酸鉛は粉碎されると光学特性と質感の柔らかさを併

せ持つ天然鉱物である。この鉛白はヨーロッパの国々で顔の美白にも用いられてきた¹⁾。フランスでは鉛白の毒性作用は18世紀前半から知られていた。デシェージェンドロン博士の出版本を引用すると、1760年から化粧品を使用していた女性たちが目の病気を患っていたことが述べられている。1世紀後、薬剤師かつ化学者でパリの薬科大学教授

Key words : Whitening powder, Japan, Misono, Lead-free, Junichiro Shimoyama, Cosmetic

*¹ 本論文は Louis Bonté et Frédéric Bonté, Misono, premiers cosmétiques japonais sans plomb: analyse d'une création à succès. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2020; LXVIII, No. 408: 469-477. の完全な翻訳版であり、原論文著者および *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 編集委員会の許可を得て和訳、転載したものである。

本文中の表現はオリジナルを尊重し、適宜、和訳のための補足を本文中〔 〕内に示した。

*² Original author.

*³ Translator.

*⁴ 東京薬科大学史料館 *Tokyo University of Pharmacy and Life Science Archives*. 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan.

*⁵ 北里大学東洋医学総合研究所医史学研究部 *Kitasato University Oriental Medicine Research Center*. 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan.

であったアルフォンス・シュヴァリエは炭酸鉛による深刻な被害を告発し、いくつかの反響を呼んだ訴訟があったことを伝えている²⁾。彼はタルクと亜鉛華または“テナールのホワイト”は忍容性が高いことを示した。ルイ・テナールは薬剤師でニコラ・ボークランの教え子であった。彼は鉛白の調製方法を開発し、薬剤師シャルル・ゴリも非常に純度の高い酸化亜鉛を得るためにその方法を用いた³⁾。パリの薬剤師テオフィル・ルクレールにより創られた殺菌された米粉、または香水師シャルル・ファイによって調製されたビスマスを主成分とする粉白粉のような着色の少ない軽い粉が1880年から優雅なフランス人によって使われ始めた。薬剤師ルネ・セルベロウの処方集によれば、1900年以降、酸化亜鉛、植物性でんぷん、ビスマス誘導体は粉体、液体、油脂いずれの状態でも化粧品原料となっている。セルベロウはカオリンとアイリスの粉を加えると酸化亜鉛の青みがあった反射を修正できることを明らかにした。

日本における化粧の歴史および白粉を使用して美白するという概念は室町時代(1336-1574)が始まりだと思われる。幾多もの争いと社会的混乱があった時代である。職人の組合が生まれ、交易が発展していった。位階制により社会秩序を確立させる武士の戦略において、社会的地位を重視するものとして化粧品の使用は重要な役割を担うものになっていった。

過度に位階づけられた社会における化粧

江戸時代(1603-1867)の化粧は三色を基礎となしていた。まず、赤は唇・頬・爪、白は顔、黒は髪・眉・歯である⁴⁾。俳優たちが非常に派手な化粧をする歌舞伎が生まれたのはこの時代である。当時2種類の白粉があり、どちらも有毒であった。はらやは主として水銀からなり、はふには鉛からなるものである。鉛からなる白粉は安く、肌への密着性がよく、つるつるした仕上がりの濃厚な化粧になる。白粉は決まった順序で顔に塗られる。まず額、次に頬、鼻、耳、あご、首である。化粧はうなじが厚く、耳は薄い。歌舞伎俳優は白粉を大量に消費しており、皮膚から慢性中毒を受けていた。この中毒は鉛中毒と呼ばれる慢性的な鉛中毒の時に観察される症状に似ている。貧血、血液異常、倦怠感、手足の運動麻痺の可能性、胃腸障害、食欲不振、疼痛、そして時には脳障害を引き起こす。例えば有名な俳優の中村福助〔成駒屋四代目中村福助、後の五代目中村歌右衛門〕は天覧歌舞伎の公演中に震えに襲われ、宮中に化粧の危険性を認識させている⁵⁾。次第に彼は女性たちに鉛を主成分とする化粧品を使用しないように勧めるようになった。

た。1878年から代替品が登場し、程度の差はあるが成功した。「花の宴」(1878年)、「白薔薇」(1889年)、「バルベツト」(西洋品、1897年に輸入)、「水晶おしろい」(1897年)などが挙げられる。鉛を主成分とする化粧施術の数々は日本では1934年まで禁止されなかった。

日本の個人所蔵に、胡蝶園により作られた「御園白粉」を紹介する小冊子がある。この20頁の小冊子は日本で最初に発売された無鉛化粧品について説明している⁶⁾。この小冊子は販売促進用であり、2人の著名な日本人薬学者が協力しているものである。

会社の発明品における鉛代用品の発見により

胡蝶園は明治時代の化粧品会社である。この会社は化学者の長谷部仲彦(1850-1924)により創設された。彼は福井県出身で高官の長谷部^{ただつら}恕連の次男である。23歳の時、北海道開拓使給費を受けて化学を学ぶためにフランスに派遣された。近代化の時代において、日本政府の戦略は軍事と産業の分野における必要な知識を迅速に満たすことであった。そのために1870年12月22日に政府は日本人留学生に関する規則を制定した。長谷部は1872年1月12日に榎本彦太郎20歳、税所長八17歳の2人の学生とともにフランスに出発した。航海は長く、アメリカを経由しフランスまで続いた。彼はそこで2年間過ごし、パリ中心地4区のジャロント通り8番地に住んでいたレオン・シルヴェストルの私塾(“無料教師”)で化学の授業を受けた。1873年12月に日本への帰国要請の電報を受け取り、他の2人の学生とともに1874年3月に帰国した^{7,8)}。1879年に陸軍省工兵局の技師長となった。数年後、1892年に東京医学校の教授であり日本赤十字社の初代病院長である橋本綱常の奨めにより、皇族の健康を守るために、長谷部は化粧における鉛の代用品の研究に着手した。何年にもわたる開発の後、長谷部は肌を保護し、密着させる亜鉛白(酸化亜鉛)からなる白粉を作製した。酸化亜鉛はつや消し効果があり、脂性肌のでかりに対して対応でき、紫外線を防ぐことができる。化学の知識とフランスでの結びつきによって彼の研究を助けることが可能となった。1900年、彼は鉛を含んでいないと確認する分析を施している自身の製品を宮中に献上した。同年5月初めに嘉仁親王(のちの大正天皇)は御成婚の時にこれをお召しになった。橋本の介在により“皇室御用達”を意味する御料の取得は容易いものであった。軌道に乗せる商品化への成功を保証することになるのは、信頼と品質の基準を得ることであった。この白粉は日本で初めて鉛を含まないと承認された白粉となった。“御園化

●全国至る處の小問物化粧品店にて販賣す
御園白粉説明書電話はがき御申越次第送呈す

發賣元
丸善商店
九見屋
電話番號〇四八番
特電話浪花四四八番

製造元
東京市芝區西之久保櫻川町
胡蝶園
電話新橋一六八七番

御園雪 金三七拾五錢
御園月 金拾貳五錢
御園露 金拾貳錢
御園花 金拾貳錢
御園季 金拾錢
御園子 金五錢

濃製化粧用粉 水製化粧用粉 洋製化粧用粉 ね製化粧用粉 洋製化粧用粉 濃製化粧用粉 濃製化粧用粉 濃製化粧用粉 濃製化粧用粉 濃製化粧用粉

御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉

御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉 御園白粉

畏るとき邊りの御園白粉は
御料に召させらるゝ
高貴の御化粧料にして
本邦唯一の完全なる
無鉛白粉なり



図4 『愛国婦人』1904年11月号にみられる広告。

ル大学の博士号を取得しており、日本での近代薬学の創始者である¹¹⁾。分析化学と天然物質の専門家である東京薬科大学の創立者の1人であり、非常に多くの著作がある。

商品名目はまず「御園白粉」からなる美白化粧品の化粧下地を紹介している。白色または真珠色で、小20銭、中35銭、大75銭の3つの規格がある。次は他の商品である。「雪の花」15銭、「御園水白粉」（液体美白化粧品）25銭、「御園とき水」12銭、「御園クリーム」10銭、「御園打白粉」は薄紙に白粉を押したもので普通紙5銭または高級紙10銭、「四季の花」（四季の花の化粧水、限定品）10銭である。次頁は商品の使用に関する案内の一種であり、主要商品の詳細が説明されている。商品の絵図は一切ない。裏表紙は着物姿の上品な女性が描かれており、日本市場で唯一の宮中から認められている無鉛白粉であることを再確認させる記述がある。この小冊子の日付は1905年から1907年であると思われる。実際に1904年10月に出版された雑誌『愛国婦人』に女性の絵、宣伝文句、関連商品の名目が掲載されている（図4）。さらに17版を意味することが初めのページに記入されている。

商品を宣伝するために広告活動が始められた。歌舞伎俳優に関する話題と劇場で配られた演目の中に広告を掲載している。他の原資料⁴⁾では似た名前の「御園の雪」がみられる。これは酸化亜鉛8.38%、次硝酸ビスマス1.62%、雲母45.60%、水44.40%からなる。水分を多く含む基剤で作られた美白生地処方であることがわかる。雲母の割合が多く、真珠のような金色の輝きにすることができる。これは35銭で販売されていた。

一化粧品会社の栄衰

1901年、長谷部はものづくりに徹していた小会社を胡蝶園という商社に変革させた。会社の事務所を銀座に据え、「御園白粉」は20銭で販売された。まもなく商標は二大代理店、丸善と丸見屋により共同販売されたことが1904年7月4日出版の日本の雑誌『愛国婦人』でも確認できる。成功が約束されていたといえよう。長谷部は自身の事業を発展するために伊東栄と提携した。伊東栄（1846-1911）はバイエルンの医師であり日本を専門とする博物学者のフィリップ・フォン・シーボルトの弟子〔伊東玄朴〕の息子である。フランスで学んだ後、伊東栄は軍需品の商人になり1895年の日中戦争の時に財を成した。会社は名称を変え、1908年に伊東胡蝶園となった。実際に、この新しい名称は1908年11月号の『東京小問物化粧品商報』にみられている。1911年伊東栄の死後、彼の息子が会社に入社した。

丸見屋は1906年10月から1925年まで「御園白粉」の独占販売店であった（図5）。丸見屋は1860年に商人の三輪善兵衛によって設立された。元々この会社は石鹼のような高級な輸入商品を販売しており、東京の日本橋兜町界隈にあった。1871年に生まれた息子の2代目三輪善兵衛は1884年、13歳の時に店を継いだ。彼は御園の独占販売者の胡蝶園と提携した。

激しい白粉の販売競争

御園化粧品の白粉は日本開国後、明治時代の1898年に輸入品を含む多くの競合他社と対峙していた。例えばイギリスから輸入された「クイーン白粉」のような西洋の輸入



図5 『東京小間物化粧品商報』1907年11月号の広告。

品である。それらは1903年から三井花陽堂によって販売され“無毒”や“最新で最良の輸入品”のように謳われていた。東京の小間物店や化粧品店で入手でき、ビクトリア女王の絵が描かれた広告もあった¹²⁾。フランスから輸入された「ムスク白粉」は同じく東京の日本橋界隈にあった竹間商店で販売されていた¹³⁾。無鉛という注記はどこにも書かれていない。同じように、1860年にリヨンの薬剤師ジョゼフ・シモンによって創られたフランスの商標であるシモンは、1908年にグリセリンを使った有名なクリームだけでなく、コメから作られた美白白粉も日本で販売していた。さらに他の日本の無鉛白粉が徐々に市場に参入していった。同じく丸見屋によって1906年に販売された「白ゆり白粉」が挙げられる¹⁴⁾。日本橋にあり1887年に開店した長瀬商店において、今も存在している花王から1906年8月に「赤門白粉」が販売開始された。“赤門”の名は東京大学の赤門を参照にしている¹⁵⁾。商品の宣伝文句は“色つやとのりのよきことは赤門白粉の特色なり”となっている。

1908年から「御園白粉」はもはや唯一の皇室の御料ではなくなってしまった。大阪の仁壽堂分店によって作られた「たつた白粉」はそれ以降広告を出している¹⁶⁾。そのうえ広告に写真を使い始める新しい商標もみられた。上記の「たつた白粉」以外に宣伝のささやかな改革の1つとして、女性が写真の被写体となる広告を初めて添えた「大学白粉」

が挙げられる¹⁷⁾。有名な舞妓、芸者見習いの写真がいくつかの広告にみられる。1894年生まれの舞妓萬龍が「大学白粉」の商標広告にみられる。1896年生まれの照葉は“九本指の芸者”という愛称で有名で、「たつた白粉」の広告に載っている。写真は揺籃期にあり、化粧品の広告において次第に一目置かれるようになっていった¹⁸⁾。

このように競争は激しく、東京の日本橋付近に主要な販売拠点が存在しており、1774年頃には初期の化粧品販売の記録が残されている。しかしこれらの製品のすべてが、御園商品の初の商業的成功に重要な競争上の特権を与えた皇室の御料を享受しているわけではない。会社は拡大していった。1921年に美容化粧料“御園コールドクリーム”がある程度の成功を取めた。1925年以降会社は自社製品を直接販売するようになった。会社は1935年にパピリオになり、次いで1987年にアサヒベンの化粧品部門に売却され、その後ツムラによって最終的に完全に清算された。

謝辞：下山啓氏の信頼と変わらぬ支援に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) C. LANOË, «La céruse dans la fabrication des cosmétiques sous l'Ancien Régime (XVI^e-XVIII^e siècles)», *Techniques & Culture*, 2002, 38, p. 1-15.
- 2) A. CHEVALLIER, «Blanc de Fard, altérations de la santé de ceux qui en font usage», *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, 1860, 2^e série T. XIII, p. 342-347.
- 3) C. GORIS, «Purification du sulfate de zinc du commerce», *Journal de pharmacologie*, 1847, p. 10.
- 4) 化粧品工業120年の歩み, 120 ans d'industrie cosmétique, publié par la Japan Cosmetic Industry Federation, 1995. http://www.tga-j.org/documents/pdf/1183_01.pdf.
- 5) https://www.ndl.go.jp/france/fr/part1/s2_2.html.
- 6) Livret de présentation des produits cosmétiques Misono. Coll. privée, Japon.
- 7) U. KAZUO (2014), «Marketing and consumption in modern Japan». 10.4324/9780203316957.
- 8) T. INOUE, «A Study on the Change of Intention that Kaitakushi sent Students abroad», *Annual Report of Hokkaido University Archives*, mars 2019, n°14, 1-20 mars 2019. https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/73824/1/ARHUA_14_1.pdf, consulté le 12 avril 2020.
- 9) https://fr.wikipedia.org/wiki/Clan_Taira.
- 10) M. SUEHIRO, «Historical review on chemical and medical studies of globefish toxin before World War II», *Yakushigaku Zasshi* 1994, 29(3), p. 428-434.
- 11) F. BONTÉ, conférence à l'Académie nationale de pharmacie,

Paris, 7 mars 2018. https://www.acadphrm.org/dos_public/SHIMOYAMA_Acad_pharm.pdf.

12) *Jogaku Sekai* 女学世界, mars 1906.

13) *Jokan* 女鑑, janvier 1905.

14) *The Tokyo Toilet Trade Journal* 東京小間物化粧品商報, août 1908.

15) *Jogaku Sekai* 女学世界, novembre 1911. La référence au

portail rouge de l'Université de Tokyo y est explicitement notifiée.

16) *Jogaku Sekai* 女学世界, juin 1908.

17) *Jogaku Sekai* 女学世界, février 1908.

18) F. BONTÉ, «Aperçu sur la publicité pharmaceutique et cosmétique dans *Comœdia illustré* à l'époque des ballets russes», *Rev. Hist. Pharm.* 1994, n°301, p. 230-237.

要 旨

日本の会社、胡蝶園の化粧品は皇室に認められた日本初の無鉛白粉である。この商品の開発者はフランスで化学を学んだ化学者、長谷部伸彦である。何年もの研究の後、彼は1900年に酸化亜鉛を主成分とする白粉を宮中に献上した。4年後、商品に「御園白粉」と名付けた。本稿では、2人の偉大な日本人薬学者、下山順一郎と田原良純が無害証明を行った御園化粧品の商品を紹介している同社発行の珍しい小冊子を取り上げ、会社の初期の成功について論じている。白粉の販売競争と西洋化粧品の輸入についても言及している。

キーワード：白粉, 日本, 御園〔白粉〕, 無鉛, 下山順一郎, 化粧品

【この翻訳は、「薬史学雑誌」編集委員会により指名された複数の査読者による査読を経たものである。This Japanese translation has undergone a peer review of plural referees appointed by the editorial board of the Japanese Journal for the History of Pharmacy.】

謝辞：本論文を和訳および転載するにあたり、Frédéric Bonté氏、Revue d'Histoire de la Pharmacie 編集委員会の寛大なご配慮に感謝の意を表します。

◆会務報告

2022年度第1回理事・評議員会議事録

日時：2022年11月5日（土）12：45～13：15

場所：東北大学大学院薬学研究科・薬学部棟 第一小講義室（於：日本薬史学会2022年会）

出席者：理事・評議員会 30名

松崎桂一総務委員長が開会を宣言した後、森本和滋会長から挨拶ののち、森本会長の進行で議事が開始された。

まず、高浦佳代子評議員と日向昌司広報副委員長から新任の挨拶があった。

スライド映写のトラブルがあったが、以下の議事についてはスライドを利用して報告があった。

① 2022年度上期予算状況

横山亮一財務・会員管理委員長から2022年度上期予算状況について説明があった。収入の部については、賛助会員で1社（長野県製薬株式会社）から退会申出があり、退会理由をメールで確認したが回答はなかった。会員から賛助会員として推薦があれば、個別に依頼の手紙を送るとの申出があった。団体会員は10団体12口分、残りの4団体は例年下期に入金があること、正会員168名、学生会員6名の入金があった。未納の会員については11月に再請求を行うと報告があった。原稿投稿料は全て納付されていること、事業収入は年表作成費用が日本薬学会から振り込まれたと報告があった。小清水敏昌日本薬学会史年表作成委員長のご尽力により作業に携わった先生の作業費用も日本薬学会から出していただいたと報告があった。ご寄付について報告があった。

支出の部については、機関紙製作印刷費は予算では100ページを設定しているが80ページ未満程度であるため、支出が抑えられたとの報告があった。

② 会員数・入退会動向

横山財務・会員管理委員長から会員数・入退会動向の報告があった。新入会員が14名と大幅に増えているのは江戸清人、船山信次、村岡 修各先生のご尽力であることが報告された。2022年9月末で会員総数249名。

会員の異動情報があれば、横山財務・会員管理委員長まで連絡してほしいと説明があった。

③ 日本薬史学会会員人口ピラミッド

齋藤充生編集委員長より2013年2月22日現在（全221名：男性175名、女性46名）と2022年10月1日現在（全181名：男性127名、女性54名）での日本薬史学会会員人口ピラミッドについて報告があった。2013年時では、男性は、75～79歳と60～64歳の2つのピークが観察され、女性は、3つの緩やかなピークが認められた。2022年時では、男性は、70～74歳と55～59歳の二峰性が、女性では、70～74歳と40～44歳にピークが見られた。薬史レター第90号に掲載予定。

④ 日本薬史学会賞・奨励賞

船山副会長から表記の賞を2017年以来5年ぶりに行う旨説明があった。詳細については薬史レター第90号（3月初旬）にて全会員に案内する予定。

⑤ 創立70周年記念事業実行委員会報告

森本実行委員長から、第3回創立70周年記念事業実行委員会（2022年5月25日）において、4月の伊藤美千穂副委員長の退任に伴い、吉野敬子副委員長が、選任されたことがまず紹介された。吉野副委員長より、創立70周年記念誌（薬史学雑誌 Vol.59, No.1）の編集進捗状況が、簡単に説明された。

⑥ 柴田フォーラムについて

船山副会長から開催の詳細について説明があった。東京大学薬学部で10階大会議室対面形式にて11月19日（土）14：00～16：30（13：30受付開始）に開催される。

講演1は日本薬用植物友の会 我妻邦雄会長による「日本薬用植物友の会の歩みと今後の方向について」。来年創立50周年を迎える日本薬用植物友の会は会員数200名ほど、規模的に似ている日本薬史学会にも参考になることがあるのではないかと考え、御講演をお願いした。また、講演2はアーカイブスの専門家である東北大学史料館の加藤 諭准教授に「歴史資料とアーカイブスの役割」の演題でお話しいただく。新型コロナウイルス禍により、ビールパーティーは開催不可なので、代わりに名刺交換会の時間を設けるようにしたこと、および参加人数を30名までにすることも報告された。

⑦ 六史学会合同12月例会について

宮崎生子企画委員長から開催の詳細に説明があった。

12月17日(土)にZoomで実施すること、薬史学会からは、牧野利明教授(名古屋市立大学大学院薬学研究科 医療分子機能薬学講座 生薬学分野)に御講演を依頼した。参加登録は個人で行ってほしいと報告があった。

⑧ 国際委員会の活動報告

但野恭一国際委員長から、45th ICHP ミラノでの Julia Yongue 委員の発表の報告と、10月末に、韓国薬史学会のジャーナルが到着した旨紹介があった。

⑨ 刊行する薬史学教科書について

小清水教科書作成実行委員長より刊行する薬史学教科書について説明があった。書名は『薬学史入門』で、執筆者は25名。序章から始まり1~5章で構成され、各章に課題を加えた。また付録には、参考書・くすりの博物館の一覧ならびに年表を加え、B5判150ページ、定価2,200円で11月中旬に刊行する予定。本日の参加者には専用の注文用紙を配布するので、そちらを利用すると少しディスカウントがあると報告された。

⑩ 日本薬史学会のウェブサイトに関する報告

森本会長から、9月から日向広報委員によりホー

ムページのマイナーチェンジが実施できるようになり、年会のリンク、国内外のリンクの修正が速やかに実施されたと報告があった。折原 裕監事と相談し、日向広報委員に再度広報副委員長就任を依頼し、受けていただいたとの報告があった。

以下、日向広報副委員長から日本薬史学会ホームページのリニューアルに関する報告があった。

リニューアルサイト(2022年7月15日開設)は、動画ページを新設、7月21日に2022年会の開催情報を掲載し、旧サイトのトップページからリニューアルサイトへ自動ジャンプするようにしたことが報告された。リニューアルサイトの周知が不十分であることが懸念されたので、8月22日にリニューアル、年会情報を会員に一斉メール配信した。しかし、ウェブサイトのアクセス数のモニタリングで、旧サイトのアクセス数に変化がなかったことから、再度10月7日にリニューアル、年会情報、柴田フォーラム、六史学会の内容を一斉メール配信することで、アクセス解析から周知はされたものと考えられると報告された。

薬史学雑誌投稿規定

(2019年4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**：
 - (1) 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。
 - (2) 本著者は、当該本著作物が創作された本著作物を利用する場合（第三者に利用を許諾する場合を含む）、その利用目的等を記載した書面により本学会に申請し、その許諾を得るものとする。
 - (3) 本学会は、当該本著作物の利用が、学会の目的または活動の趣旨に反しない限り、前項に定める本著者からの申請を許諾する。
 - (4) (2)の規定にかかわらず、本著者は、本著者個人または本著者が所属する法人若しくは団体のウェブサイトにおいて、自ら創作した本著作物を掲載する場合（機関リポジトリへの保存および公開を含む）その他著作権法により許容された利用を行う場合には、本学会の許諾を得ることなく本著作物を利用できるものとする。
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・英文いずれでもよい。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採用し、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判の用紙を採用し、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。

原稿には通しページを付し、その第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。なお要旨には、目的、方法、結果、結論の順に区分し各項をもれなく記載すること。

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、利益相反、文献の順に記すこと。

- d. **利益相反**: 本文の最後、文献の前に見出しを付けて、著者全員の原稿内容に関する利益相反 (conflict of interest: COI) の情報を開示すること。COIがある場合にはその内容を記すこと。無い場合には「開示すべき利益相反はない」と記す。
- e. **参考文献**: 基本として、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) 勧告 (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) のスタイル (Vancouver style) に準拠する (2017年12月改訂版和訳は https://www.honyakucenter.jp/usefulinfo/pdf/ICMJE_Recommendations_2017.pdf より入手可能)。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,

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. 郵送による投稿：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の決定日を受理日とする. 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・研究ノート・資料・記事など)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 電子媒体あり) 例示

(5)図表などの写真製版料, 手書き原稿の入力料, 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日と12月30日を発行日とする．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，掲載を次号に回す，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. **本規定は，2019年4月より実施する．**

| | | |
|------|--------|---------|
| 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 |
| 第9版 | 53 (2) | 2018.12 |
| 第10版 | 54 (1) | 2019.4 |

日本薬史学会 新入会員 (2022年4月～2022年9月, 敬称略)

高野文英, 洲崎悦子, 二宮清文, 吉川雅之, 豊貴和也, 村野太郎, 中川好秋, 我妻邦雄, 高橋智子, 青沼悦子, 村田清志, 村田正弘, 長尾孝治, 安藤崇仁, 竹内幸一, 齋藤征範

査読者 (敬称略)

薬史学雑誌 57 巻 2 号

赤木佳寿子, 荒木二夫, 奥山 徹, 河村典久, 小林 哲, 但野恭一, 友原啓介, 成田研一, 西川 隆, 武立啓子, 松本和男, 宮崎生子

編集後記

気が付けばコロナ禍も3年目となりました。感染状況は増減を繰り返し、患者数は高止まりの様相もあるものの、今年の下半期は特別な行動制限も発令されず、11月の仙台の年会、東大での柴田フォーラムは、懇親会こそなかったものの、対面方式で開催されました。それぞれの特別講演等の講演録は次号に掲載予定です。

六史学会合同例会は完全オンラインでの実施となりましたが、薬史学会からも「生薬ハンゲの修治に関する薬史的な研究」の講演を行いました。こちらについては薬史レターで紹介予定です。年会に際して行われた理事・評議員会では、薬学分野初の教科書である『薬学史入門』の刊行が報告されました(詳細は同封のパンフレットをご覧ください)。薬学史の入門書としてだけでなく、通史の読み物としてもお楽しみいただけるものと思われまふ。コロナ禍で加速されたオンライン服薬指導やリフィル処方箋、コロナ・インフルエンザ検査薬をはじめ肥満治療薬などの新しいカテゴリーのスイッチ・ダイレクト OTC の導入など、薬学を巡る状況は大きく変わりつつあります。また、薬学

部の設置制限の導入、薬学教育モデルコアカリキュラムの再改訂案が12月よりパブリックコメントに供されるなど、6年制薬学教育に関してもまるで猫の目のように変わっています。このような中、薬学の本質を見極め、時代に流されないために薬史学の素養が必要と考えます。

本号では、総説として日本の有機化学研究史シリーズの20世紀の農学系分野における傑出した有機化学者、海外薬局方で再掲載されたホップ腺のほか、おしろいに関する翻訳と原著、山梨県大水害で濾過による飲用水配布で活躍した薬剤師 志村権左衛門、唐招提寺の薬園、ASHPで長く薬剤師教育や医療薬学の発展に貢献し2021年に逝去された Dr. Oddis の功績と日本への影響、バイオ後続品の同等性/同質性評価など、様々な分野から投稿いただきました。また、青頁では恒例の会務報告を掲載しております。

上段に記載のとおり、下半期にも多くの新入会員を迎えました。学会入会者のメリットの1つとして、薬史学雑誌への投稿をお待ちしております。(齋藤充生)

所属先、住所、アドレスなどの変更が生じた場合には学会事務局へ必ずご連絡ください。

日本薬史学会編集委員会

委員長：齋藤充生

委員：赤木佳寿子, 小林 哲, 武立啓子

令和4年(2022)12月25日 印刷 令和4年12月31日 発行

編集人：日本薬史学会 齋藤充生

発行人：日本薬史学会 森本和滋

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：https://plaza.umin.ac.jp/yakushi/ E-mail：yaku-shi@capj.or.jp

印刷所：東京都荒川区西尾久7-12-16 株式会社ソウブン・ドットコム

日本薬史学会 賛助会員

株式会社アスカコーポレーション

エーザイ株式会社

田辺三菱製薬株式会社

株式会社ツムラ

株式会社常磐植物化学研究所

長岡実業株式会社

株式会社ナールスコーポレーション

一般財団法人日本医薬情報センター

富士フイルム和光純薬株式会社



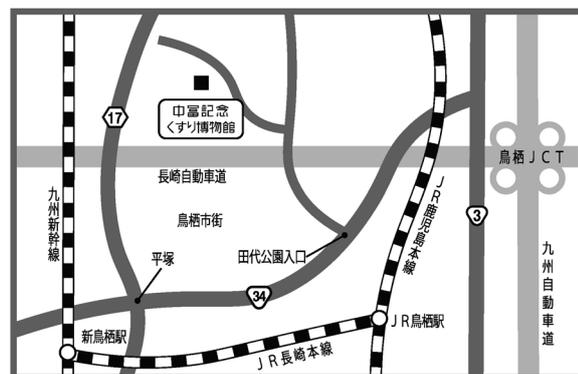
ここにくれば 人と「くすり」の歩みがわかる

中富記念くすり博物館は「田代売薬」の歴史と文化の伝承を目的として平成7(1995)年に久光製薬株式会社の創業145周年事業の一環として設立されました。現在は公益財団法人中富記念財団の運営により企画展や体験教室を開催、地域の生涯学習の場として役立てられるよう活動しています。館内には平成26(2016)年に佐賀県重要有形民俗文化財の指定を受けた田代売薬に関する製薬・行商資料をはじめ、約100種類の生薬見本、19世紀末のイギリスの調剤薬局(移設)など、国内外の医学・薬学に関する資料を展示しています。

また、併設の薬木薬草園は広さ約2,600平方メートル、約350種類の薬用植物を育てています。

〒841-0004 佐賀県鳥栖市神辺町288番地1
TEL 0942(84)3334 FAX 0942(84)3177
[開館時間] 10:00 ~ 17:00 (最終入館は16:30)
[休館日] 月曜日 ※祝日の場合開館 翌火曜日休館
年末年始・そのほか臨時休館あり

入館料
大人 300円(200円)
高大生 200円(100円)
小中生 100円(50円)
※()は団体および割引料金



[公共交通機関]

- JR 鳥栖駅からタクシーで10分
- 九州新幹線 新鳥栖駅からタクシーで15分
- [車]
- 九州自動車道 鳥栖インターから5分

企画展・イベントなど
最新情報はここから



オフィシャルサイト



Instagram



LINE@



くすりの歴史の 宝庫です。

わが国の医薬の歴史を伝える約二千点の資料を展示しています。例えばくすり看板、人車製薬機、明治中期の薬店、往診用薬箱、製薬道具、内景之図、解体新書等をご覧いただくことができます。

医薬に関する六万五千点の資料と六万二千点の書籍を収蔵し、調査研究に役立てるとともに、後世に伝えていきたいと考えています。ご希望にあわせて、書籍の閲覧が可能です。また、博物館前に広がる薬用植物園には約六百種類の薬草、薬木が栽培され自由にご覧いただけます。

- 開館時間… 9 ～ 16時30分
- 休館日… 月曜日・年末年始
- 入場料… 無料



内藤記念くすり博物館

〒501-6195 岐阜県各務原市川島竹早町1
TEL.0586-89-2101 FAX.0586-89-2197
<http://www.eisai.co.jp/museum/>

エーザイ(株)川島工園内