

THE JAPANESE JOURNAL OF
HISTORY OF PHARMACY

薬史学雑誌

Vol. 29, No. 2.

創立四十周年記念号

1994

—目 次—

会長あいさつ.....柴田 承二.....93

祝 辞.....金岡 祐一, 吉矢 佑, 酒井 シヅ, 藤澤友吉郎.....93

海外からの祝辞.....ISHP, カナダ, フランス, 中国, オーストリア,
スウェーデン, 英国, 米国, ベネルックス.....97

名誉会員による随想.....木村雄四郎, 吉井千代田, 根本曾代子,
江本 龍雄, 小山 鷹二, 宗田 一..... 104

日本薬史学会編「日本医薬品産業史」

まえがき.....柴田 承二... 112

第1部 日本医薬品産業の特質.....山川 浩司... 116

第2部 日本医薬品産業近代史.....山田 久雄... 127

第3部 日本医薬品産業現代史.....山川 浩司... 177

第4部 医薬品開発の記録.....製薬協加盟 34 社... 232

編集後記..... 422

THE JAPANESE SOCIETY FOR HISTORY OF PHARMACY

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

薬史学誌

Jpn. J. History Pharm.

日本薬史学会

ニューキノロンが変わる。

強く、やさしく。より自在に…クラビット

LVFX

強さと広さを得て
ニューキノロンが変わります。
クラビットは
オフロキサシン (OFLX) よりさらに強い
抗菌活性と広い抗菌スペクトラムを有し、
急性から慢性・難治性感染症まで治療の幅が広がりました。

新発売

クラビットの
特徴

1. 適応23菌種におよぶ広い抗菌スペクトラム
2. 肺炎球菌や緑膿菌などに対しオフロキサシン (OFLX) のほぼ2倍の抗菌力
3. 良好な組織移行性と未変化体での高い尿中排泄
4. 各種感染症に対し幅広く取得した52の適応症
5. 副作用の発現率は2.77%
6. 通常用量に加え、重症または効果不十分例への投与が可能
7. 錠剤に加えニューキノロン初の細粒剤

■効能・効果

- ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、大腸菌、シトバクター属、サルモネラ属 (チフス菌、パラチフス菌を除く)、シガラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、クラミジア・トラコマチスのうち本剤感受性による下記感染症
- 肺炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症 (感染炎)、慢性呼吸器疾患の二次感染
 - 咽頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、急性気管支炎
 - 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎
 - 子宮内感染、子宮頸管炎、子宮付属器炎、バルトリン腺炎
 - 毛嚢炎 (膿疱性産疹を含む)、癬、癰疽症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管 (節) 炎、化膿性爪囲炎 (膿疱を含む)、皮下膿瘍、汗腺炎、集積性産疹、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍
 - 乳腺炎、外傷・熱傷・手術創等の (表在性) 二次感染
 - 胆のう炎、胆管炎
 - 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
 - 眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、結膜炎、睑板腺炎
 - 細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ
 - 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

■用法・用量

通常、成人に対しては、レボフロキサシンとして1回100mg (錠：1錠または細粒：1g) を1日2～3回経口投与します。なお、感染症の種類および症状により適宜増減しますが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして1回200mg (錠：2錠または細粒：2g) を1日3回経口投与してください。

■使用上の注意

下記のことにご注意ください。

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。

1. 次の患者には投与しないこと
本剤の成分およびオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の患者には慎重に投与すること
1) 高度の腎障害のある患者 2) てんかん等の瘷れん性疾患またはこれらの既往歴のある患者 (瘷れんを起こすおそれがある。) 3) キノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者 4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
3. 副作用
1) ショック: オフロキサシンでまれにショック症状があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 過敏症: ときに発疹、痒疹、また、まれに紅斑等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 3) 精神神経系: ときに不眠、めまい、頭痛等があらわれることがある。また、オフロキサシンでまれに瘷れんがあらわれることが報告されている。 4) 腎臓: ときにBUNの上昇等があらわれることがある。また、オフロキサシンでまれに急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。 5) 消化器: ときに悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲不振、腹痛、腹部膨満感等があらわれることがある。また、オフロキサ

シンでまれに偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることが報告されているので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) その他: 他のニューキノロン系抗菌剤でまれに低血糖があらわれる (高齢者、特に腎障害患者であられやすい) との報告があるので、慎重に投与すること。

4. 高齢者への投与
本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、高い血中濃度が持続するおそれがあるので1回100mg、1日2回など投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。

5. 妊婦・授乳婦への投与
1) 妊婦中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 2) オフロキサシンで母乳中へ移行することが知られているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

6. 小児への投与
小児に対する安全性は確立していないので、小児には投与しないこと。

7. 相互作用
1) 類似化合物 (エノキサシン等) で、フェンブフェン等のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、まれに瘷れんがあらわれるとの報告があるので慎重に投与すること。 2) アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤あるいは鉄剤との併用により、吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。

8. その他
動物実験 (幼若犬、若い成犬 (13ヵ月齢)、幼若ラット) で間隔異常が認められている。

★取扱い上の注意などにつきましては、製品添付文書をご参照ください。



広範囲経口抗菌製剤

クラビット® 錠・細粒

Cravit® (レボフロキサシン製剤)

薬価基準収載

いのち、ふくらまそう。
第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋三丁目14番10号
資料請求先: 医薬マーケティング第二部

会 長 あ い さ つ

日本薬史学会会長

柴 田 承 二

日本薬史学会は、この度、創立40周年を迎えることとなりました。本会は、お蔭を以て順調な発展を遂げ、今日に至りました。毎年の本学会の総会講演及び日本薬学会薬史学部会におけるシンポジウム、学術発表等を通じて、本会の活発な活動を示して参りました。また、日本薬学会百年史刊行の後の継続事業として、1980年以後の年表の編集を続けることとなりましたことも、本会の事業の一つとして重要な意義を感じております。また、最近、毎年本会主催で欧州薬史の旅を企画し、幸い毎回多くの参加者を得て、薬史学の国際交流の促進を計って参りました。

今回の40周年を期に、かねて懸案となっておりました「日本医薬品産業史」を編纂し、これに製薬企業各社の賛助による「医薬品開発の記録」を加えることによって、一層この記念出版の意義を高めるべく努力して参りました。わが国の薬学薬業も、過去の業績の成果に対する正当な評価と確固とした認識の上になつて、はじめて健全な進歩発展が期待されるものと思います。例えば、現在進められている医薬分業の完全推進への方策も、大学薬学教育の年限延長問題の策定も、すべて、明治以来あるいは維新前からのわが国内外の薬学史的な深い考察と正しい認識にまつところが極めて大きいと思います。日本薬史学会の活動は、このような面でも十分に寄与し得るものと確信しております。

本会創立40周年に際して、本会創立の意義を思い起こし、本会会員ならびに賛助される方々のご協力を得て、更なる発展に一層努力して行きたいと思っております。

40 周 年 に よ せ て

日本薬学会会頭

金 岡 祐 一

日本薬史学会が、このたび創立40周年を迎えられましたことを、心からお祝い申し上げます。

一般に自然科学が進歩する中で、常にその学問の成立と社会における展開について、科学的解明に努めることが、学問の然るべき発展のために重要とされています。と

くに薬学のように基礎から応用にわたる広範な学問分野では、その多様な側面を総合的に把握しつつ、研究・教育の在り方を問うことが必要であります。

薬史学会が創立されたのと同様な基盤に立って、日本薬学会年会でも昭和30年に薬史学部会が生まれ、活動を続けてきました。薬学会の100周年記念事業として「日本薬学会百年史」を昭和57年に刊行した時も、貴学会の会員でもられる方々のお力に負う所が極めて大であったことは申すまでもありません。薬史学雑誌も今や29巻を数え、また昨年、東京での第53回FIP（国際薬学連合）では、国際薬史学シンポジウムを開催されました。記念企画「日本医薬品産業史」にも、期待しています。

科学・技術が社会に制度化されていく中で、多くの課題も生じます。薬学教育を受けた人達（薬剤師）は、創薬から医療、環境衛生等にわたる広い分野で活動しています。ご承知のとおり21世紀の高齢化社会に向かって我国の医療環境は大きく変化し、とくに、従来から弱点として指摘されていた“医療薬学教育”の充実を核とする薬剤師教育の速やかな改革が、緊急に必要となりました。

薬史学会におかれましては、今後一層、薬学の社会的課題等に対する科学的分析をも含めた諸研究を進められ、我国の薬学の進歩のため貢献して下さい、ご発展をお祈り申し上げます。

祝 辞

日本薬剤師会会長

吉 矢 佑

日本薬史学会が、昭和29年の発足以来、創立40周年を迎えられましたことを、お慶び申し上げますとともにお祝い申し上げます。

薬史学会創立以来、歴代役員各位並びに会員のご尽力により、薬史学に関心を持つ人々の研究意欲が高まり、薬史学雑誌の充実によって、会員の貴重な研究発表の場が拡大され、今日の発展を遂げられましたことに、心からなる敬意を表するものであります。

日本薬史学会の益々のご隆昌を祈念し、わが国薬学のために、一層寄与されますことをご期待申し上げまして祝辞といたします。

日本薬史学会創立 40 周年によせて

日本医史学会常任理事・順天堂大学教授

酒 井 シ ツ

昭和 29 年 10 月 25 日に創立された日本薬史学会が 40 周年を迎えられましたことをお慶び申し上げます。昭和 29 年といえば戦後の混乱期にようやく終わりを告げた頃であります。戦後しばらく自然休会していた日本医史学会も、昭和 28 年によりやく再開いたしました。しかし学界は戦時中の遅れを取り戻そうとがむしゃらに進み、戦時中のゆがめられた史観が若者を歴史から遠ざけていたために、歴史への関心が薄く、学会活動が軌道に乗るまでにはそれから 10 年余を必要としました。

しかし軌道に乗った昭和 55 年 (1980)、日本薬史学会、日本歯科医史学会、日本医史学会の 3 学会の合同総会が開かれました。関連学会として連帯を強め、さらなる発展と交流を願って、日本大学の鈴木勝総長を学会長に合同総会を開催したのです。

それからすでに 14 年経ちました。現代の医療は驚くべき勢いで発展をしています。関連学会の領域はますます広がっています。しかし、歴史的に根を同じくした薬学と医学では、ほとんどが共有問題であります。まして昨今は医療を専門家だけのものではなく、消費者を視野に入れていかなければならないといわれています。このときこそわれわれの学会が先導に立ち、社会の期待に応える力を備えなければなりません。こうした活動を通じて、両学会がますます発展するように努力して行きたいと願っています。

ここ数年、日本薬史学会の活躍は目覚ましいものがあります。海外にも広がり、活動の範囲も変わりました。創立 40 周年を機に新しい会員がもっと増えて、ますます発展することを願ってお祝いの言葉といたします。

日本薬史学会 40 周年によせて

日本製薬工業協会会長

藤 澤 友 吉 郎

日本薬史学会は、1954 年 10 月に結成され発足して以来、本年で満 40 周年を迎えられました。この間の貴学会の発展と貢献は、刮目に値し、学会員並びに学会関係者の皆様に、日本製薬工業協会を代表しまして慶賀の念を表します。

創立 40 周年記念事業の一環として「日本医薬品産業史・近現代史」を編纂され、此処に刊行されるに至りました。医薬品産業に従事し、日本における医薬品産業の過去・現在・未来の歩みに関心を持たざるを得ない私にとりましても、当刊行は待ち望まれたもので、関係諸氏に改めて感謝申し上げます。

「日本医薬品産業史・近現代史」の中に、製薬会社各社にとってエポックになった医薬品を取り上げ、その「開発の記録」を数々ご紹介いただきました。医薬品開発には大変な労苦を伴います。先人の偉大な業績に改めて感服致しますとともに、世界に追いつきあるいは対等に伍するレベルの医薬品開発を目の当たりにしますと、本当に心強いものを感じます。しかしご承知の通り、日本の製薬企業を取り巻く環境は、必ずしも安穏としたものでなく、むしろ大変厳しい状況にあると申せます。今後適切な対応と、問題の解決が求められるわけですが、その場合、現在を正しく認識し、過たず未来を歩むためには、歴史に学ぶ姿勢が大切になってくると思います。

日本薬史学会は、創立 40 周年を迎えられ、今後益々発展されるものと確信いたしております。薬史学で取り上げられる数々の研究によって、日本の製薬企業が歩むべき未来を明るく照していただきますよう切に希望いたします。



July 6, 1994

Greetings to the Japanese Society for History of Pharmacy

On behalf of the International Society for History of Pharmacy (ISHP), I want to congratulate the Japanese Society for History of Pharmacy with your 40 year's anniversary. I know that your society has been very active all these years, with a long list of merits. I also know that some of you have been members of the ISHP for many years, and know the organisation. As I hope for an even closer relationship between your society and the ISHP in the years to come, I want to present our international society in a few words.

The ISHP arranges biannual international congresses for the history of pharmacy. Most of them have so far been in European cities, with the exception of the congress in Washington DC 1983. We also arrange a special section at the FIP congress every year, in cooperation with national pharmacy historian, like the successful section at the FIP congress in Tokyo last year. The scientific publishing activities of the ISHP is not so well known outside Europe, mainly because most of the publications have been in German.

The ISHP was founded in 1926 as a publishing society for the history of pharmacy. Membership in this international society can be individual, or national, if the national society has registered its membership as a so-called country group. The ISHP now has individual members in more than 30 countries. Only the German, Austrian and Swiss societies have been registered as country groups, and this has given the ISHP a heavy overweight of German-speaking members. But this situation is now about to change. The Swiss Society for History of Pharmacy gave up its status as a country group some years ago, and the German society is about to do the same, basing their connection on individual membership. This is done mainly to open for a wider international development.

In this situation, our idea is to transform the ISHP into a real international umbrella organisation for all national societies for the history of pharmacy. Therefore, the Executive Committee of ISHP is working with a plan which will be presented at the next general assembly in Paris, September 1995. According to this plan, we want the national societies to be our ordinary members, instead of a society mainly based on individual membership. The representatives of the national societies will then take place in an Extended Executive Committee, as a parallel to the Council of the FIP organisation. In this way, we intend to form a real international society, with equal possibility for pharmacy historians of all countries to influence our work.

What will then the tasks of such a new organisation be? About the same as today, but with a broader aim.

- 1 To arrange our biannual congresses. The ISHP must still initiate them and assist the actual national society in the arrangement.
- 2 To arrange our yearly section for the History of Pharmacy at the FIP meetings, in cooperation with the national society of the host country.

- 3 To publish a news bulletin for pharmacy historians, with information of congresses, jubilees and other events of current interest to an international public.
- 4 Eventual scientific publication.

I hope we shall be able to change and improve our society in the next year, and develop closer connections also to important societies outside Europe, like the Japanese Society for History of Pharmacy.



Professor Yngve Torud
President of the ISHP

The Canadian Academy of the History of Pharmacy
L'Académie Canadienne d'Histoire de la Pharmacie

Office of the Executive Director
Faculty of Pharmacy, University of Toronto
19 Russell Street, Toronto, Canada M5S 2S2

May 10, 1994

On behalf of the officers and members of the Canadian Academy of the History of Pharmacy, I send you sincerest best wishes for the approaching fortieth anniversary of the founding, 25 October 1954, of the Japanese Society for the History of Pharmacy. Our own organization in turn looks forward to its fortieth anniversary in August 1995.

The record of achievement of your society, including symposia and publications, particularly the Japanese Journal of History of Pharmacy, is certainly exemplary for similar organizations internationally.

Again, the very best for the celebrations of your Society in 1994 and for continued, vigorous development in your fifth decade.

Cordially,



Ernst W. Stieb, Ph.D.
Executive Director

SOCIÉTÉ D'HISTOIRE DE LA PHARMACIE

Fondée le 1^{er} février 1913

SIÈGE SOCIAL :
FACULTÉ DE PHARMACIE



Reconnue d'utilité publique

4, AV. DE L'OBSERVATOIRE
75270 PARIS CEDEX 06

Paris, le 25 mai 1994

For the 40th Anniversary of JSHP

For the 40th Anniversary of the foundation of the Japanese Society for History of Pharmacy, our Society is pleased to express the best greetings and to wish you a very long prosperity as well as even more frequent contact between our two Societies.

Sincerely yours,

Dr. Christian Warolin
Secrétaire Général

June 26, 1994

On behalf of the Association of the History of Chinese Pharmacy, I send you sincerest best wishes for the approaching fortieth anniversary of the founding, in October 1954, of the Japanese Society for History of Pharmacy. Japan and China are kith and kin, and the friendly intercourse between our two countries can be traced back to the Qin Dynasty about two thousand years ago. Sharing many common interests in the field of the research of the history of pharmacy, Japanese scholars and their Chinese counterparts always find their co-operation a very pleasant one. May the Japanese Society for the History of Pharmacy continue to be successful and may the relationship between our two countries and two groups continue to bloom.

With the best wishes,
Sincerely yours,

Ma Jixing
Chairman

The Committee of the History of Chinese Pharmacy
The Association of Chinese Pharmacy



ÖSTERREICHISCHE APOTHEKERKAMMER
DER PRÄSIDENT

WIEN, DEN 17.5.1994
1091 WIEN, SPITALGASSE 31
TELEFON 40414 DW 107

The Japanese Society for History of Pharmacy celebrates its 40th anniversary.

The Austrian Society for the History of Pharmacy congratulates the Society on reaching its 40th anniversary. The achievements of those last 40 years have been remarkable. A large number of Japanese historians of pharmacy have been very much involved in the study of pharmaceutical history. Through their efforts the historiography of pharmacy in Japan has achieved the recognition it deserves at home and abroad. The Japanese Society for History of Pharmacy has made major contributions towards the understanding of professional history. It is also due to the Japanese Society for History of Pharmacy that there is a widespread recognition of the important role played by pharmacists throughout healthcare in today's Japan.

The significant anniversary is also a time to look ahead to the challenges and change that pharmacy is well-placed to tackle. To solve the problems of the future the understanding of the past is indispensable. May the Japanese Society for History of Pharmacy therefore continue to be successful and may the relationship of our two countries and societies prosper.

With best wishes



(Mag. pharm. Franz Winkler)
President
Österreichische Gesellschaft für
Geschichte der Pharmazie



Farmacihistoriska
Sällskapet

Stockholm, May 30, 1994

Farmacihistoriska Sällskapet, The Swedish Society for the History of Pharmacy would like to send its best greetings according to the 40th anniversary of the foundation of its sister-organisation, JSHP, and good wishes for the future. Your activities during the past 40 years are impressive. I had a pleasure during the FIP congress 1993 in Tokyo to learn about Japanese History of Pharmacy and to meet some of your members.

The Swedish Society for the History of Pharmacy was founded in 1972 and the Unicorn is our symbol. We have nearly 500 members and to the Society belongs a museum and a library where you can find books from the 16th century. During this year the most rare books have been moved to a separate room where you find the pearls of our collection of books and the possibility is given to to study their content. More detailed descriptions of all the books in our rare-chamber are being prepared.

During the yearly Pharmacy Congress our Society arranges one day lectures, videofilms, posters and exhibition of our collections showing old Swedish Pharmacy and their equipment.

In 1997 we will host the 33rd International Congress for the History of Pharmacy which will take place in Stockholm and at the same time we are planning to celebrate our 25th anniversary. We would very much like to see some of our Japanese colleagues at that time.

Farmacihistoriska Sällskapet sends its best wishes to all the members of JSPH and wishes you a successful celebration of your 40th anniversary.

Margareta Härdelius
President



Founded 1967

British Society for the History of Pharmacy

All correspondence to:
36 YORK PLACE
EDINBURGH
EH1 3HU
Telephone: 031-556 4386

May 24th, 1994

On behalf of our members I should like to congratulate your Society on its fortieth anniversary in October this year. The activities of the Society since its foundation in 1954 are very impressive indeed and it is a pity that the language barrier prevents us from knowing more about your work.

Our own Society is rather younger but we hold an annual conference in the Spring of each year and have a session at the British Pharmaceutical Conference every September as well as holding regular evening meetings in London.

Last year we produced a commemorative china mug carrying the logo of the Society and a line drawing of *Papaver somniferum*. I have with great pleasure instructed our secretary to send you one separately by airmail with the compliments of the Society.

I know that the Japanese pharmaceutical industry is very active indeed and I am sure your Society is playing a very important role in documenting its efforts. I hope your Society enjoys continued success for another forty years and beyond.

Yours sincerely

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "David B. Jack".

David B Jack, Ph.D.
President, BSHP



American Institute of the History of Pharmacy

LOCATED AT THE UNIVERSITY OF WISCONSIN SCHOOL OF PHARMACY

425 N. Charter St. • Madison, Wisconsin 53706-1508
telephone 608-262-5378

May 2, 1994

On behalf of the American Institute of the History of Pharmacy I extend to the Japanese Society for the History of Pharmacy our heartfelt congratulations for forty years of historical achievement. The growth and development of pharmacy in Japan is better understood world wide because of the excellent work of the Japanese Society. We send our good wishes to all involved in the Society for a prosperous future.

Yours in historical pharmacy,

Gregory J. Higby, Ph.D.
Director

KRING VOOR DE GESCHIEDENIS VAN DE PHARMACIE IN BENELUX
CERCLE BENELUX D'HISTOIRE DE LA PHARMACIE

OPGERICHT 18 APRIL 1950 • FONDE 18 AVRIL 1950

PRESIDENT - PRESIDENT:
apr. BERN MATTELAER
ROMEINSELAAN 6
6500 KORTRIJK
TEL. (056) 22 54 99

SEKRETARIS - SECRETAIRE
apr. J.B. VAN GELDER
M. SPRONKLAAN 54
4205 CJ GORINCHEM
TEL. (01830) 26 506
FAX. (01830) 25 791

August 1994

The Japanese Society for History of Pharmacy (JSHP 1954-1994) will celebrate the fortieth anniversary of the Society, founded on October 25th in 1954.

On this occasion, the president, the committee and the members of "Kring voor de Geschiedenis van de Pharmacie in Benelux—Cercle Benelux d'Histoire de la Pharmacie" (founded April 18, 1950), will congratulate the Japanese Society, and send her the best wishes for the future.

Many of our members have intellectual connections with Japanese colleagues concerning the pharmaco-history. Particularly the colleagues of the Netherlands are happy with this anniversary, because many Dutch professors and pharmacists have had an important influence on the Japanese Pharmacy during the 17th and 18th centuries.

We hope and wish that these mutual activities may grow up. The Benelux-countries will commemorate this fortieth celebration on October with gladness!

The president of the Benelux-Cercle,
Bernard Mattelaer

木村雄四郎先生の会長時代

名誉会員、木村雄四郎先生は本会初代会長朝比奈泰彦先生の後を継がれて、1976年（昭和51）から1986年（昭和61）まで第2代会長を務められました。今回、40周年記念号の発刊に当り木村先生にご執筆をお願いしましたが、ご高齢（96歳）のため原稿が頂けませんでした。そこで木村会長が日本大学理工学部薬学科にご在職中から、木村先生のもとで本会の会務を担当された日本大学薬学部滝戸道夫先生に、代って当時の思い出をまとめて頂きました。

（編集部）

1967年木村雄四郎先生が定年で退職され、それまで先生がほとんど一人でなされておられた日本薬史学会の仕事をお引受することになりました。会の運営につきましては、木村会長、吉井千代田先生、根本曾代子先生、伊藤和洋先生、長沢元夫先生、川瀬清先生の各幹事と共に時々神田の学士会館のロビーに集り、話し合いがなされました。主に日本薬学会年会時の薬史学部会でのシンポジウムの演題、講演者の選定、依頼、一般講演、見学会などのこと、また集談会の演者、日時、場所などの打合せが行われましたが、夕方からは同会館の食堂で夕食を摂るのが恒例でした。この会で若輩の私は人生の考え方、マナー等多くを学ぶことが出来ました。中心の話題は会員、特に若い人の増加、日本薬史学会のあり方、薬学の進む方向などでした。

集談会は年に2回、私の処でほとんどお世話させて頂きましたが、通常30～50人ほど集り仲々の盛会で、薬史学の多岐に亘る発表がなされ、有意義で楽しい会でした。終了後はお茶を飲みながら反省会を行うのが常でした。また集談会をエーザイのくすり博物館の

講堂をお借りして行ったこともあり、遠くから来られた会員は講演者と共にエーザイの宿舎に一泊され、夜は熱の入った討論があつて、良い思い出となっています。

事務をお引受けして一番困りましたのは会計でした。未納会費の納入催促、会計簿の記載方法等不馴れで、しかも研究の合間の仕事で滞りがちで心配でした。幸い田辺晋先生から懇切丁寧なお教えを受けて何とかやめました。先生に心より感謝しております。また年々増加する学会誌の残部や交換雑誌の保管も困ったことの一つでした。保管場所探し、多量の雑誌の移動などなつかしい思い出となっております。

1988年本学理工学部薬学科が薬学部に独立して、習志野に移転するまで引受けさせて頂いた事務は決して満足の出来るものでなく、会員各位に種々の御迷惑をお掛けしたことを申しわけなく思っております。それにもかかわらず学会から「感謝状」を頂き木村先生と共に教室員一同感謝しております。

（滝戸道夫記）

記念すべき創立40年の日を迎えて想うこと

吉 井 千 代 田

本学会は創立以来、まさに40年という時の経過を記念すべき日を迎えた。

その間、創立30年記念号にも詳記したように、学会の運営を通じて、薬史学の研究領

域が想像以上に多彩、多面的であることを、改めて痛感した次第である。今後、薬史学への一層の研究動向の高まることを期待したいが、中高年以降の単なる回顧趣味として史実を捉らえることに留まらず、青壮年層による活発な研究意欲を期待したいと想う。

本学会創立の発想は、薬学を学ぼうとする者は、まず、常に新しい研究動向をめぐる幅広い情報に関心をもつと同時に、過去の史実からも学びとることが多いので、往年の史的事象の中から単に回想するものを採り上げるだけでなく、同士相寄って深く史的考察を行うことにあった。

最初の学会の規約の中で、本学会の目指す処は、薬（くすり）に関する史実を解明するために調査研究を行い、薬学の進歩、発展に資することにあると決め、それを達成するために研究会、講演会、シンポジウムなどを開催するほか、機関誌の発行、資料の蒐集と紹介、薬史学への理解と普及を図るために、教育の指導と実施を行うこととした。

しかし、間もなく狭義の薬に関する歴史にとどまらず、凡そ薬学・薬業に関する歴史の調査研究と範囲を拡大して今日に至ったのである。

学会の主たる研究活動は、日本薬学会の年會における薬史学部会（本学会創立の翌昭和30年、第79年會以来参加）における会員の研究報告、特別講演、シンポジウム等を行うほか、年1回の部会だけでは研究の場が少な過ぎるとして随時、集談会を開き、研究の中間報告、史的資料の紹介、部会の研究報告とは異なった随想や評論等も行われた。また、関連する史跡巡り、見学会等を催し、史的考察を深める企画を実施した。

なお創立以来、12年経過した昭和41年12

月、学会機関誌「薬史学雑誌」を発刊、年2回刊行することとし、会員の研究発表等を掲載したが、既刊号を改めて閲読すれば、会員の研究活動範囲が如何に多彩多面にわたっているか、ということを知ることができよう。

例えば、医薬品の規格・基準を規定した薬局方の沿革についても、先進外国に範をとったことから、いわゆる“お雇い外国人”から多くの恩恵を受けると共に、収載品目の改廃についても、創薬の経緯とそれらに関与した内外の人物像をめぐる史的考察が行われていることに少なからぬ感動を覚えるものがある。

薬局方といえは、先に、わが国の薬局方が1886（明治19）年に初刊公布されて以来100年を経過したが、薬史的考察からすると、恒例として、編集委員会の結論として決まった収載品目、規格などが公布されるが、改版ごとの収載品目の改廃の討議内容は、当局に記録は保存されてはいるものの、発表されていないという憾みがあるといえよう。

時代背景の変化に伴い、古くて新しい医薬分業の完全実施率の低調なことや後進性からの脱出に努める動きが急なこと、ならびに医療関係者の一員としての薬剤師の職能の充実化を期して薬学教育修業年限延長（4年制を6年制にする）問題、加えて創薬意向の成果によって、新薬の市場化に伴う医療面に出現した思わざる副作用等についても近代史、現代史を含めて薬史的に史的考察をなすべき研究課題は、ますます複雑多岐に及びつつあることを改めて考慮すべきことを提言したい。

終わりに、この機に際して望まれることは、学会運営の当事者達と、薬学を学ぶ若い人たちが、極めてフリーな学内活動の一つとして交流し、薬史学への理解を深め、本学会の将来発展へ寄与することである。

祝：日本薬史学会40周年と目覚ましい国際交流

根本 曾代子

日本薬史学会の40周年に当たって、初代会長 朝比奈泰彦先生の思い出および近年の

海外薬史学会との活発な交流について感想を述べて、お祝いの言葉としたい。

朝比奈泰彦初代会長の「薬史学雑誌」表紙 揮毫

1954年（昭和29）といっても、今は、第2次大戦敗戦の惨苦の共感は忘却の彼方であるが、1952年（昭和27）に清水藤太郎博士が万国薬史学アカデミー賞を授与された（後述）という吉報は、敗戦の痛手から漸く立直りつつあった我が国の薬界に大きな希望をもたらした。

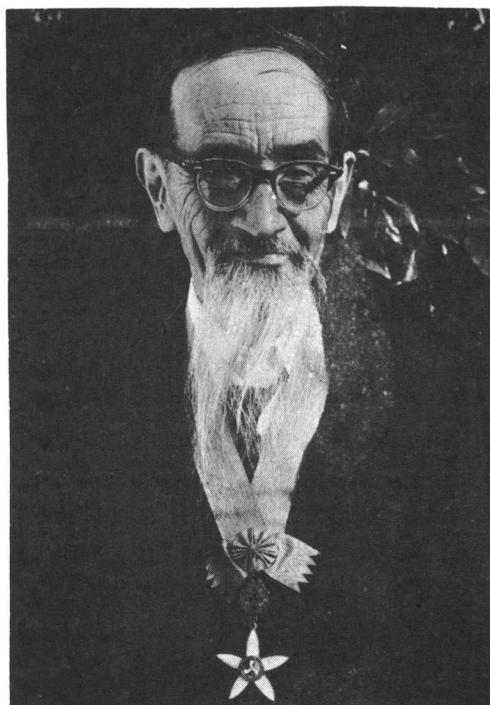
1954年（昭和29）10月25日、朝比奈泰彦博士（東京大学名誉教授・文化勲章受章）が初代会長に推されて、日本薬史学会が発足した。

朝比奈博士は昭和初期、清水博士の内外の該博な学殖と人格を推賞され、薬学ラテン語の共著を刊行されている。清水博士は朝比奈博士の後を継いで日本薬史学会の第2代会長への就任が予定されていたが、1976年（昭和51）急逝され、木村雄四郎博士が就任された。

朝比奈博士の後輩で東京大学医学部薬学科を1910年（明治43）に首席で卒業した山科樵作氏（元三共(株)役員、日本薬学会名誉会員）は、日本薬史学会の発展に協力を惜しまず、日本薬学会第75年会に初めて薬史学部会を設置するなど、学会の基盤確立に多大の貢献を果たされた。薬史学雑誌は、資金の目処がついた1966年（昭和41）に、第1号を発刊したが、表紙の「薬史学雑誌」の文字は、朝比奈会長の入魂の染筆である。年の経過と共に初心を忘れぬために、朝比奈先生の遺筆の証左を伝えたいと念願する次第である。

清水藤太郎博士の「万国薬史学アカデミー賞」受賞

清水藤太郎博士は、該博な語学力を駆使して戦前から海外の薬史学会と活発に交流され、その識見と熱意は高く評価されていた。1952年（昭和27）10月18日、清水博士は、「薬学の歴史に最も精通した人」として国際薬史学アカデミーから会員に推薦され、当時の会長、アメリカ・ウィスコンシン大学 G. Ur-dang 教授から「万国薬史学アカデミー賞」を贈呈された。清水博士は当時、66歳、東



朝比奈初代会長



山科樵作先生

邦大学教授であった。日本薬史学会の設立は、その2年後であり、清水博士は幹事に就任されて、企画、運営に大きく貢献された。なお、当時、国際薬史学会本部はオランダにあった。

1971年（昭和46）9月20～27日、チェコスロバキア・プラハ市で国際薬史学会が開催された折、かつて「万国薬史学アカデミー賞」を受賞した各国の薬史学者が多数招待された。清水藤太郎博士もそのひとりで、85歳の老躯をいとわず日本薬史学会を代表して出席された。

当時の資料によれば、清水博士がプラハで交歓された異国の薬史学者の数名の署名の中にオランダのD. A. W. Koning博士の名前が記されていたが、Koning博士は、昨年（1970年）のハイデルベルグの国際薬史学会（後述）に参加した山田光男博士に当時の思い出を話されたとのことで、国際交流の大切さが深く感じさせられた。

第31回国際薬史学会に初参加の成果

1993年（平成5）5月3～7日、ハイデルベルグで第31回国際薬史学会が開催された。



清水藤太郎博士

同会への参加の便宜を考慮して、日本薬史学会による第2回医薬史蹟訪欧の旅（ドイツ）が企画された。

5月3日の開会式の懇親会の席で、知名のオランダの薬学者D. A. W. Koning博士が山田光男博士（日本薬史学会理事）に、日本人の参加は、清水藤太郎氏以来初めてであると述懐された由である。同氏は前述のように1971年にプラハの国際薬史学会で清水博士に会われているので、22年ぶりの日本からの参加といえよう。

山田博士は5月7日、同会議において「日本薬局方の変遷」について、スライドによる口演発表を行い、会場の注目を集めた。これは、初版の編纂がオランダ、ドイツ両国と密接な関係にある日本薬局方の歴史をとりあげられたことによると思われる。（「薬史学通信・No. 18」による）。

第53回FIP（国際薬学連合）参加の意義

世界の薬学者・薬剤師で構成されるFIPのアジアで初めての年会として、第53回FIP年会が、日本薬剤師会、日本薬剤学会と共催で1993年（平成5）9月6～10日、開催（会場・京王プラザホテル）され、日本および海外67か国から約2,700名が参加して、極めて有意義であった。

ところで、開会を前にして、薬史学シンポジウム担当のM. ヘルデリウス会長（スウェーデン薬史学会）から、日本の不参加を訴えられた。日本薬剤師会の高木敬次郎会長（当時）の要請で、日本薬史学会から柴田承二会長（東京大学名誉教授・日本学士院会員）、岩井鉦治郎評議員（内藤記念くすり博物館長）が、それぞれ日本独自の医薬品史のテーマで研究発表を行い、参加者に深い感銘を与えた。

柴田会長は地上最古の正倉院薬物の実地調査による化学分析で、世界に誇る国宝の真価を立証された。

このような海外薬史学会との活発な交流は、学会創立の40年前には夢想もなかったことで、この基盤を築いた先人および現在担当の方々に深く感謝する次第である。

小さな願い

江 本 龍 雄

歴史とは現在から過去に向かって探求する現在の学問であり、吾々が生きるための未来への指針を取得するための学問でもある。さらに加えると現在はあらゆる事象が世界的関連の中で動いており、各分野の置かれている立場を明確にして行動する必要がある。AD 2000年の史実をみても戦禍と復興、文化の発展など共存し、そこから史観が形成されている¹⁾。わが国の文化は、古くは韓国との交流にはじまり、さらに積極的に直接中国に遣唐使²⁾を出し仏教を中心とした文化をとり入れ、これを消化して天平及び平安の文化を築いた。正倉院の宝物(献物帳)に見られる通り医療用薬物も正式に導入されている。その後は戦乱の世となるが1603年徳川幕府の成立によって世の中が落ちつき独自の文化が栄えた。1639年、家光の時代に鎖国令が発布され外国との交流が閉ざされた。1853年、米使ペリーの浦賀来航によって鎖国が解かれ1868年明治維新を迎え、西洋文明が急速にとり入れられ文化国家が成立し、日清、日露、第一次及び第二次の大戦を経て現在に至っている。その間、1923年には関東大震災、第二次大戦の末期には原子爆弾による被害、さらに戦勝国の占領などの体験もあった。

医学、薬学の歴史については明治前日本医学史、明治前薬物学史³⁾に詳しいが、西洋医学が導入される以前は東洋医学(漢方)が主流を占め薬物も薬用植物に重点が置かれ各藩にも薬園が開かれていた⁴⁾。中国では宋の時代に太平惠民和劑局方(1078~1085)、明になって本草綱目⁵⁾(1590)が刊行されている。これは東洋における薬局方の嚆矢とも言うべきものである。後者については徳川家康に献上した記録もある。1853年米使ペリーの浦賀来航によって鎖国が解かれ1868年明治維新を迎え西洋文化が広く取入れられ急速に文化国家となった。西洋医学は1855年幕府が

長崎の海軍伝習所の開設に当たり医師の派遣を求め、1857年オランダ海軍々医ボンベが来日し正式に医学を講じたことに始まる。一方、西洋医学に使用する薬物について化学知識の欠如と、すべてを各国からの輸入に頼っており、同名異物はもとより主成分の異なるものもあり医療が混乱した。明治2年7月政府の招請を受け、長崎医学校理化学教授としてオランダ陸軍薬劑官 A. J. C. ゲールツが来日し、早速不良医薬品の排除と薬局方の制定と取組み、司薬場(国立衛生試験所)の設置と取締試験の実施を具申した。

医薬行政は明治初期、長興専齋を中心として西洋の制度を調査し、「医制」として明治7年東京、京都、大阪の三府に布達したことに始まる。薬務行政の基本は麻薬の規制、薬剤師制度の確立、医薬品等の営業販売の取締(安全性の確保)の3点が支柱である。麻薬については慶応4年4月に阿片煙草厳禁令を明治政府成立前に布告している。その他についても次々に施策が講じられ、現在ではほとんどがアメリカの法制に準じて施行されている。

政府は明治7年3月、東京日本橋に司薬場を仮設し、同年8月下谷和泉通りに医学校に隣接して正式に司薬場を設置した。ゲールツは京都、横浜司薬場の監督を歴任し薬学、理化学の実地指導ならびに検疫、防疫体制の確立まで実施し、明治8~10年の間には日本薬局方の草案を完成したが、横浜試験所在職中、明治16年8月30日病のため日本薬局方の完成をみることなく40歳で異国地にて死去した。長興専齋が中心となり明治24年8月30日わが国のために一身を挺した顕彰碑を谷中に建立した。昭和49年5月国立衛生試験所創立100周年記念事業として、この碑を谷中から用賀の地に移設し、常陸宮を迎え記念植樹としてメタセコイアを御手植え願った。現

在に至って不安なことは近く試験所が用賀から調布への移転が決定していることを聞き、是非ともこのゲールツの碑を共に移転することを希望し、今後、どのような事態が起ろうとも試験所と共に永久に保存して頂きたいと希求して止まない。

また私達が最初の職場として通勤した神田和泉町の東京衛生試験所の英国風の雄姿も関東大震災では火災から住民を守り、下谷の試験所として親しまれていたが、昭和20年3月10日の空襲により姿が消え、今は街並も変わり昔の面影もない。清洲通りを隔てた向かい側に医学館（東洋医学校）の跡があり区の教育委員会の解説付の標識が建っている。また近くには「お玉池」があり、ここには立派な「種痘所」の石碑が東京大学医学部によって建立されている。是非誰かのお力添えにより「ここに衛生試験所発祥の地ありき」のメモリーを建てたいものと念じている。次に

大阪衛生試験所についても明治31年10月に新築され、これも昭和20年6月7日の空襲によって焼失し47年に亘る歴史を閉じたが、この地にも史実を伝える碑もない。大阪枚方市在住の薬史学会々員山田久雄氏のご協力を得て1990年頃から調査をお願い申し上げていたが、1992年5月に至って、現在の大阪府立労働センターの地が該当するとの確証を得て、モニュメント建立について了解を得ているところである。是非早急に完成を願うものである。

文 献

- 1) 大世界史 (26巻), 文藝春秋社 (1967~9)
- 2) 世界史上の円仁 (ライシャワー著, 実業の日本社 (1963))
- 3) 日本医学史 (明治前), 日本薬物史 (明治前): 日本学士院編
- 4) 日本薬園史研究 (上田, 三浦), 渡辺書店
- 5) 本草綱目 (李時珍), (1590)

日本薬史学会と私

小 山 鷹 二

日本薬史学会に就いて知ったのは昭和46年度の事である。岡大薬学部教授であった私は医学部附属病院薬剤部長を兼任した。当時三朝分院の薬剤主任は高木章之助氏で、業務上度々お目にかかる機会があった。彼はその頃郷里鳥取県即ち因伯の物産に就いて研究して居られ真摯な研鑽態度に私は常に敬意を表して来た。今は郷里の女子短大で教鞭を取って居られるが、清水藤太郎先生達が創設された日本薬史学会に就いて詳しく話された上で、この会への加入を勧められたが、当時の私には入会する程の関心は無かった。

然し私は薬史学には無縁では無かった。昭和35(1960)年は熊大薬学部の75周年にあたるので同窓会を中心として記念事業が進められ、私は教授の一人として企画に参画したが、安香堯行先生を熊本県文化功労者に推薦しその表彰式のある文化の日前後に記念式を

実施する事と、それ迄に熊薬沿革史を発行する事とを提案してこの両件ともに重要事項として採択せられた。私も提案した為であろうか、諸先輩の中に委員の一人として安香校長文化功労者推薦及び75周年史編集の両委員に加えられた。諸事業は着々と進み式典の日時は迫っても沿革史に手をつける人は委員17名中誰も無く、故林清五郎教授の努力で集められた同窓会誌を唯一の資料として、提案者としての責任上私自身で私的に原稿を作り始めた。これが中心となって「熊薬75年史抄」としてやっと式典に間にあった。これは拙速に過ぎた為に誤謬を正し加除訂正する必要があった。

昭和53(1978)年3月私は岡大を停年退職した。直ちに川崎近太郎先生のご厚意で神戸学院大学に教授として迎えられたが、居室は与えられても従来のように化学実験の出来る

環境では無かった。私は岡大に転勤以来せっかく岡山に創設せられた第三高等学校医学部薬学科が、僅か数年にして廃止せられた原因を明らかにしたかった。そこで早速資料の収集にかかった。資料さえあればどうにか学会で発表出来ると盲信したのは熊薬75年史のお蔭である。毎年1回は薬学会年会の薬史学部会で口頭発表しようと決意して、昭和54(1979)年8月札幌での第99回年会で「岡山における薬学教育(第1報)、第三高等学校医学部薬学科の興亡」を発表したのが最初であった。爾来毎年1回は必ず年会で発表して今日に及んでいる。その間に資料の収集も次第に蓄積せられて、明治時代の日本の薬学教育資料は次第に整備出来て、各地の薬学教育について発表する予定であった。然し教育に限定せずにもっと範囲を広げたいと考えて最近の発表は自分では多岐に渡りつつあると思っている。

毎年1回は薬史学雑誌に発表したいと思っていたが、老化と共に文章が冗長となり我々から嫌になる。然し咽頭腫瘍以来発声が次第に困難となり、学会の風潮も今年からは個人研究者では戸惑うことも多いので、今後は誌上発表に方針を変えなければならないかと思っている。従来発表したものは昭和56(1981)年Vol.16に発表した「明治時代の薬物展覧会について」を最初として数篇に過ぎない。また著書としては平成元年2月発行の「岡山の薬学教育史」のみであるが、近く発行せられる岡山県薬剤師会百年史の明治大正時代は私の執筆である。

薬史学では初心者に過ぎない私が平成4年4月18日因らずも名誉会員に推薦せられた。創立当時の回顧、本会への助言などと言われても私に出来る事では無い。即ち私は日本薬史学会40周年記念誌に書く資格は勿論無いが敢えて私事にわたる駄文を弄した。

学 会 に 望 む も の

宗 田 一

昭和29年(1954)10月25日に創立総会を開いて発足した当学会が、翌年の日本薬学会年会に薬史学部会として参加し会員の研究発表を重ねて40周年を迎えたことを先ずお慶びしたい。

この間東京では集談会が随時開催されていたが、この種の集談会が地方にまで及ぶことはなかった。また薬学生のためのセミナーが講師のボランティア活動によって行われたこともあった。しかし、これらの活動はいつの間にか中絶してしまっている。

40周年を迎えた当学会がさらなる飛躍を行うには、薬史研究の現状を分析して何が欠け、何が不足しているのかを把握し、それを埋める施策が必要かと考える。

思いつくままに列記してみる。

1) 大学教育の中に正規の薬史講座を設けることが期待薄の現状では、会員および将来

の会員予備軍のために、啓蒙的基礎講座、セミナーの定期的・持続的開催が望ましい。

そのテーマの選定に当たっては、会員に対するアンケート調査によるものもよく、内容については一般史・関連分野の社会背景・動向を含むものが望ましい。

会誌掲載の近代史に限った論文をみても、この面は手薄で、社会背景等にふれているものでも古い成書の孫引きに終始して、新動向をふまえていないものがみられるからである。

2) 海外との交流が容易になりつつある現状から、海外の協力を得て薬学関係のお雇外国人の基礎的研究、資料収集を行ってほしい。この分野の過去の研究は、一部例外を除いてほとんど手がつけられていない分野だからである。

3) 資料収集といえば、近世史(江戸期)のうち薬物関係の訳書の原著収集活動を学会

の事業として推進して頂きたい。その一環として、現在原書目録の作成を実施し、ファクシミリでもよいから適当な機関に一括収蔵するようにしてほしい。

中国伝統医薬関係分野については、熱心な書誌研究が行われているので、ここにはあえてふれない。

4) 会誌投稿論文のレフリー制度(論文審査)の確立が望まれる。

過去の会誌をみると、論文なのかエッセー、研究ノートなのか区別がつかぬ書き方もあり、論文についての文献調査の不備が目立つのが少なくない。

そのためにも、薬史関係論文目録の作成掲載を学会に是非望みたい。文献調査のもれは、悪気がないにしても、在野の会員も多数おられることなどで、見逃すことはあり得るからである。

日本医薬品産業史 (日本薬史学会編)

まえがき

この度、日本薬史学会創立40周年を記念して、「日本医薬品産業史」を刊行するに至ったことは、誠に意義深いものがある。そもそもこの企画の前身には、日本薬学会創立80周年事業(昭和34年(1959))の一環として、同学会理事会が編纂を計画した「日本製薬工業発達史」がある。この事業の推進のためには、山科樵作氏を委員長として数人の委員から成る編纂委員会が構成され、直ちに編纂方針の討議に入った。これが順調に進行すれば、昭和37年(1962)秋には完成刊行に至る予定であった。ところが、この計画は、収載項目決定の段階で頓挫した。そのうちに、昭和40年10月、山科委員長の死去に遇い、三宅馨氏が委員長に就任して、各委員は担当した項目の原稿の完成につとめたが、これを取りまとめる段階で、編纂方針に対して委員間で疑義が生じ、昭和43年(1968)、再び作業は停止した。その後、変更された構成案が薬学会理事会に提示されたが、昭和44年(1969)10月には三宅委員長も死去され、編纂事業の進行は再び困難となった。その間、一部の委員から原稿の提出はあったが、これを取りまとめる作業が進まず、昭和48年(1973)5月の薬学会理事会は、ついに本事業の中止を決定した。しかし、発足以来14年を経過して計画が挫折に終わったことは、誠に残念なことであった。これは丁度、私が日本薬学会会頭の任にあった時で、この計画の中断決定には深く責任を感じ、今日に至るまで心残りであった。ところが、私が平成3年(1991)に日本薬史学会会長を仰せつかって間もなく、本学会創立40周年記念事業の重要な企画として、日本医薬品産業史の編纂の議が実を結び、構成を新たにして、山田久雄、山川浩司両氏に委嘱し、比較的短時日の間に本書の完成を見るに至った。

本書は、第1部に於いて日本医薬品産業の特質を論じ、その基盤の上に、第2部では近代史を山田久雄氏が、第3部では現代史を山川浩司氏が記述している。ペルリ来航に始まる我国の開国以来、滔々たる西洋文化の流入、それに伴う本格的な西洋医学の導入、医療制度の改変、洋薬の輸入等に直面し、ここに我国近代薬学はその黎明を迎える。これは、欧州に於ける薬学の近代自然科学的發展形成に遅れること約百年で、これに追いつくことが、まず我国の薬学に課せられた当面の課題であった。我国の薬学、薬業のそのあと今日までの足取りはすべて、この事情に係わっている。

本書の第2部、近代史の部分では、まず明治初期の医薬品事情が詳述されている。当時、不良品の横行に悩まされた輸入医薬品の取締に重点がおかれ、東京、京都、大阪に司薬場(国立衛生試験所の前身)が設置されて薬事衛生行政の確立が当面の目標とされ、薬局方の制定が急がれた。明治6年、東京大学医学部の前身の医学校に製薬学科が創設されたことは、医薬品の分析鑑識技術者と国産医薬品の製造技術者の養成が求められたためであろう。明治時代の製薬揺籃期から、第一次大戦による外国医薬品の輸入途絶に伴う新薬製造の勃興期、第二次大戦に入って医薬品の統制時代に至るまでが記述されている。

第3部では、戦後ペニシリンで代表された抗生物質時代への突入、海外からの技術導入、経済高度成長期を経て現在の自主開発、創薬の時代への発展、国際化時代への対応まで、医薬品産業の現代史が的確な統計資料に基づいて論述されている。今や、我国の医薬品産業は5兆円の生産高を誇るに至っているが、国民医療体系の中に於ける正しい医薬生産供給のあり方も、自ずから確実な史観の上に立って考察されるべきものと思われる。本書は、

そのような意味に於いても、貴重な資料となるものと確信している。

なお、第4部には、我国の製薬企業に於ける製品開発の記録を、この企画に賛同された34社、98品目について収録した。これらは、過去から現在に亘る我国の医薬品開発の裏面史として、極めて貴重な資料である。と同時に、興味ある読み物として、本書に光彩を加えるものと思われる。

本書の編纂、完成は、殆ど山田久雄、山川浩司両氏の努力に拠る。ここに、深く謝意を表する次第である。また、この企画の趣旨に賛同され、寄稿頂いた製薬企業34社各位に対して、厚く御礼を申し述べる。

日本薬史学会会長

柴田 承二

日本薬史学会編 日本医薬品産業史

目 次

- まえがき (柴田承二)
- 第1部 日本医薬品産業の特質** (山川浩司)
- 1.1. 医薬品産業と化学工業の特質の違い
 - 1.2. 生命関連・健康産業
 - 1.3. 高品質性と精密化学産業
 - 1.4. 公共福祉性と高付加価値型産業
 - 1.5. 知識集約型医薬情報産業
 - 1.6. 伝統医療型産業
- 第1部 参考文献
- 第2部 日本医薬品産業近代史** (山田久雄)
- 第1章 開国から日本薬局方発布まで (1858~1886)
- 2.1.1. 開国ごろまでの医薬品貿易
 - 2.1.2. 日蘭貿易と幕末貿易
 - 2.1.3. 洋薬の登場と輸入・輸出
 - 2.1.4. 薬の流通
 - 2.1.5. 売薬
- 第2章 明治初期の日本の薬務行政
- 2.2.1. 明治初期の医薬事情
 - 2.2.2. 製薬者取締規定の制定
 - 2.2.3. 薬品取締条項その他の制定
 - 2.2.4. 明治初年の阿片行政
- 第3章 司薬場創設の経緯と事業
- 2.3.1. 贋薬の横行
 - 2.3.2. 司薬場の創設
 - 2.3.3. 東京に司薬場設立
 - 2.3.4. 製薬学教場の併設
 - 2.3.5. 薬事制度の整備と医制発布
 - 2.3.6. 水質検査の開始
 - 2.3.7. 京都・大阪司薬場の開設
 - 2.3.8. 検査済印紙の制定
 - 2.3.9. 製薬産業開発の助成
- 第4章 日本医薬品産業の勃興期 (1886~1894)
- 2.4.1. 日本薬局方発布
 - 2.4.2. 薬品の国産化
 - 2.4.3. 関西を中心とした製薬工業のスタートと発展
 - 2.4.4. 関東を中心とした製薬工業のスタートと発展
 - 2.4.5. 内国勸業博覧会と製薬業
- 第5章 日清・日露戦争の薬業界への影響 (1894~1906)
- 2.5.1. 日清戦争と薬業界・東京、大阪を中心に
 - 2.5.2. 日露戦争と各製薬会社の対応
- 第6章 第一次世界大戦と薬業界 (1906~1920)
- 2.6.1. 第一次世界大戦の薬業界への影響
 - 2.6.2. 第一次世界大戦による薬業界への法と行政
 - 2.6.3. 新薬製造の活発化
 - 2.6.4. 第一次世界大戦の期間における医薬・売薬の生産額
- 第7章 大正後期から昭和初期の医薬品産業 (1920~1932)
- 2.7.1. 大正後期・昭和初期の時代背景
 - 2.7.2. 大正後期から昭和初期における製薬企業の動向
 - 2.7.3. 第5改正日本薬局方の主な新薬の収載品
 - 2.7.4. 大正後期から昭和初期における新薬発売品の状況
 - 2.7.5. 大正後期から昭和初期における新薬開発の状況
- 第8章 昭和前期から第二次世界大戦終結まで (1932~1945)
- 2.8.1. 昭和前期の時代背景
 - 2.8.2. 昭和前期における医薬品生産の動向
 - 2.8.3. 昭和前期における製薬会社の動向
 - 2.8.4. 第二次世界大戦と医薬品統制

- 2.8.5. 製薬会社の海外進出
- 2.8.6. 製薬会社・工場の主な戦災被害状況

第2部 参考文献

第3部 日本医薬品産業現代史（山川浩司）

第1章 戦後復興期の時代

（1945～1950）

- 3.1.1. 戦後の状況と医薬品産業の復興
- 3.1.2. ペニシリン生産の前史—戦時中のペニシリンの研究と生産—
- 3.1.3. 戦後のペニシリンの製造と医薬品産業
- 3.1.4. 新しい抗生物質および結核薬の登場
- 3.1.5. 時代のちょう児，ビタミン剤と覚醒剤
- 3.1.6. 薬価基準制度の制定
- 3.1.7. 医薬科学技術情報の問題

第2章 海外技術導入の時代

（1951～1960）

- 3.2.1. 海外技術導入の背景
- 3.2.2. 海外技術導入が日本医薬品産業に及ぼした影響
- 3.2.3. 日本の医薬品企業研究所における学術研究の成果

第3章 高度成長時代（1961～1970）

- 3.3.1. 国民皆保険の実施
- 3.3.2. 医薬品産業の高度成長
- 3.3.3. 高度成長期の医薬品の進歩と展開

- 3.3.4. 高度成長前期を支えた活性型ビタミン B₁ および保健薬

- 3.3.5. マス・メディアによる医薬品広告の役割とその批判

- 3.3.6. 医薬品の副作用，薬害の問題とその教訓

第4章 新薬の自主開発の時代

（1971～1984）

- 3.4.1. 医療費の抑制と薬価基準の見直し
- 3.4.2. 医薬品の研究開発と製造のための法規制の施行とその波及効果
- 3.4.3. 知的所有権の問題
- 3.4.4. 研究開発路線の転換
- 3.4.5. 自主開発時期における日本の新薬

第5章 医療革新，国際化の時代

（1985～現在）

- 3.5.1. 医療法の改正と医薬分業の推進
- 3.5.2. 医薬品の流通改善と薬価の問題
- 3.5.3. 医薬品市場と国際化の課題
- 3.5.4. 医薬品の研究開発の状況変化
- 3.5.5. 国際化時代における医薬品の開発

第6章 21世紀への展望

第3部 参考文献

第4部 医薬品開発の記録

34社；98品目を1期～9期の時代区分に分け，この期間の年月順に発売された医薬品の開発の記録を配列する。

第1部 日本医薬品産業の特質

日本の医薬品産業は、中世の生薬類を取り扱う薬種商、薬種問屋が中核となって、かなり多種類の売薬を生産販売して経済的な基盤を作った。その後、江戸期の幕末から西洋薬が入ってきたが、明治維新後の明治新政府になって、富国強兵、殖産興国のもとに、西洋薬の大量輸入とこのような西洋薬の国産化による製薬事業をはかり医薬品産業の地歩を固めた。第二次世界大戦以降になって医薬品産業に他業種の企業も参入して、多様化した医薬品の生産および販売の競争が進められた。日本の産業経済の著しい発展にともない、国民健康保険制度に支えられて今日の隆盛を見るにいたっている。この間に日本の医薬品産業として独自の特徴を形成してきた。第1部ではこの問題を考えてみよう。

1.1. 医薬品産業と化学工業の特質の違い

医薬品製造（製薬）工業は有機および無機化学工業、高分子化学工業、石油化学工業、農薬工業などとならぶ化学工業の一分野である。しかし、医薬品の大半は有機化合物であるが、医薬品産業は一般の有機化学工業と異なる特徴を持っている。そこでまず医薬品産業と有機化学工業の特徴の違いから考えてみよう。

医薬品産業は有機化学工業ではあっても、多くは巨大な装置施設は必要としない。医薬品を大量に製造することは希にしかないので、巨大なプラント装置などは必要とされない。また医薬品は数量の割に高価格で利潤も大きいために、原料の価格や製造プロセスにそれほど大きく左右されない。それよりも第一に医薬品の製品には生命関連物質として、有効性と安全性が厳しく求められる生命関連健康産業である。第二にそのため医薬品には高品質が要求される**ファイン・ケミカル** (fine chemicals) 産業である。高品質の製品を製造し精製するために製品の歩留まり率が低下するなどが問題となる。このために医薬品産

業に従事する研究者、技術者の知識力、技術力、および労働倫理性などが要求される。第三に、医薬品産業は基本的には多種類の疾病に必要とされる医薬品製品の生産のため、多品種で少量の医薬品の生産（多品種少量生産）が基本的となる。第四に、医薬品産業は医学、薬学、化学、生化学、薬理学、病態生理化学、免疫学から物理化学、製剤学、情報科学など、医療に関連する非常に広範囲な知識を集約する医療科学情報産業となっている。

これに対して、**有機化学工業**は第一に巨大な装置産業で、石油資源などから巨大な製造プラント装置をもちいて生産する産業である。第二にこれらの製造プラントから製造される主製品と副製品をコンビナート化により、原料資源を高度に利用するために工場から副生する物質を、関連するコンビナート企業群により高度に効率的に徹底的に利用するリサイクル産業である。第三にこれらの原料資源を高度に利用するために少品種多量生産方式の工程プロセスが重要になる。そのため石炭から石油へのエネルギー変換などの原料変換効果が大きく影響され、化成品を社会に供給することを特質としている。第四に研究開発の技術力に大きく左右され、有機化学工業は技術力と生産性が問われる産業である。第五に国際競争力がつねに問われる、少品種多量生産の近代資本主義産業の典型的産業であり、そのためには巨大な資本力が必要となる。表1.1にこのような医薬品産業と化学工業との比較を示す。

日本の医薬品産業の数世紀にわたる歩みをたどるのに際して、まず日本の医薬品産業は他の多くの諸産業と比べて、どのような特徴を持っているのかを明らかにしておきたい。

1.2. 生命関連・健康産業

古来より人間は一日でも長く生命を保つことを望んできた。しかし厳しい自然条件下での生活や、多くの人間同士の争いの中の病

表 1.1 医薬品産業と化学工業との比較

医薬品産業	—1.	生命関連健康産業	化学工業	—1.	装置産業
	—2.	高品質精密化学		—2.	コンビナート化
	—3.	多品種少量生産		—3.	少品種多量生産
	—4.	高度知識集約的産業		—4.	研究開発技術力
	—5.	医療の場と流通構造		—5.	資本力と国際競争力

表 1.2 世界の民族の平均寿命の年次推移の国際比較

地 域	国 名	作成基礎 期	男 性	女 性	作成基礎 期	男 性	女 性
アフリカ	エジプト	1980~85	56.80	59.50	1985~90	57.80	60.30
	ナイジェリア	1980~85	46.90	50.20	1985~90	48.82	52.23
アメリカ	アルゼンチン	1975~80	65.43	72.12	1986	68.5	75.00
	ブラジル	1980~85	60.90	66.00	1985~90	62.30	67.60
	カナダ	1980~82	71.88	78.98	1989	73.22	80.03
	メキシコ	1979	62.10	66.00	1986	68.1	73.80
	プエルトリコ	1981~83	70.53	77.39	1988~90	70.17	78.53
	アメリカ	1986	72.00	78.90	1990	72.0	78.80
ア ジ ア	中 国	1980~85	66.70	68.90	1985~90	67.98	70.94
	インド	1980~85	55.60	55.20	1981~85	55.40	55.67
	インドネシア	1980~85	52.20	54.90	1985~90	58.50	62.00
	イスラエル	1984~85	73.50	77.00	1989	74.54	78.09
	韓 国	1978~79	62.70	69.07	1989	66.92	74.96
ヨーロッパ	オーストリア	1985	74.40	77.36	1990	72.50	79.02
	チェコスロバキア	1984	67.11	74.31	1990	67.25	75.81
	デンマーク	1984~85	71.60	77.50	1989~90	72.02	77.68
	フィンランド	1985	70.07	78.49	1989	70.85	78.90
	フランス	1986	71.52	79.70	1990	72.75	80.94
	ドイツ民主共和国	1985	69.52	75.42			
	ドイツ連邦共和国	1984~86	71.54	78.10	1988~90	72.55	78.98
	アイスランド	1985~86	75.04	80.38	1989~90	75.71	80.29
	イタリア	1981	71.05	77.78	1988	73.18	79.70
	オランダ	1987	73.51	80.07	1991	74.05	80.15
	ノルウェー	1984~85	72.80	79.51	1991	74.01	80.09
	スウェーデン	1986	73.97	79.99	1990	74.81	80.41
	スイス	1984~85	73.50	80.00	1989~90	74.00	80.00
	イングランド・ウェールズ	1983~85	71.80	77.74	1988~90	72.97	78.48
オセアニア	オーストラリア	1985	72.32	78.76	1990	73.86	80.10
	ニュージーランド	1985	70.97	76.83	1988~90	71.94	77.96
ソビエト	ソビエト連邦	1984~85	62.87	72.73	1989	64.20	74.50
日 本		1985	74.78	80.48	1992	76.09	82.22

[製薬協 DATA BOOK 1993].

気や外傷に悩まされ続けてきた。このような中で人間は草根木皮、動物や鉱物などの中に、病気や外傷の治療に効果のある物を見出し、この知恵を多くの人々に伝承してきた。しかしこれらの物質の中には治療に効果があるとする信仰で伝承されているものも多かった。古代の中国の皇帝をはじめ不老長寿を願う人々は、錬丹術の成果として伝える不老長寿薬を探し求め、それを服用することでかえって命を縮めたことが知られている。それでも不老長寿薬を信仰する人々にとっては、「くすりと毒」とはある時には共存するもので、その適用を誤れば生命に危険をもたらすものであった。漢方薬でも作用の強いくすりは下薬とされ、その適用には細心の注意が要求されている。

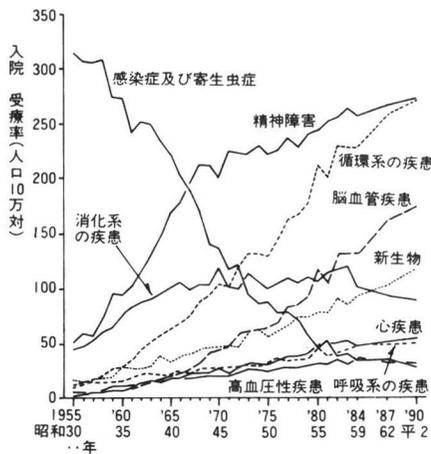
現代の医薬品については、その作用は極めて強力になっているが、患者に対してその適用が適正でない場合には危険な副作用に悩まされる場合がある。一般の消費的商品にはこのように使用によって生命に危険をもたらされることはないから、医薬品産業が他の諸産業と際立つ特色は、生命関連物質を扱う健康産業と言う事ができる。

医薬品産業は多くの疾病に悩まされている患者の生命を救い、健康を取り戻すための生命関連の健康産業である。しかし最近の数十年の間に、欧米や日本で医薬品の研究開発におけるデータの捏造や、虚偽の報告などが発覚した事例が見られた。医薬品の研究開発を担当する研究者・技術者、および医薬品の製造に従事する技術者、また医薬品の情報を医療担当者などに伝達する**医薬品情報担当者(MR; medical representatives)**などには高い生命倫理観と社会的使命感が要請される。

日本社会の経済基盤の安定と**社会医療保険制度の確立**などによって、日本人の平均寿命は世界で最も長命の国になった。乳幼児の死亡率が世界で最も低く、妊婦や乳幼児、学童、生徒、学生、社会人などの健康診断や保健指導などが行き届いた結果である。また医薬品産業の貢献も大きい。表1.2に世界の人々の平均寿命の年次推移の国際比較を示す。

このように日本人の平均寿命が世界で最も長命になったのには、医療健康産業としての医薬品産業が果たした役割も大きいであろう。しかし、図1.1に主要疾病の受診率の年次変化を示したが、この50年程の間に結核が激

a. 傷害別入院受療率の年次推移



b. 傷害別外来受療率の年次推移

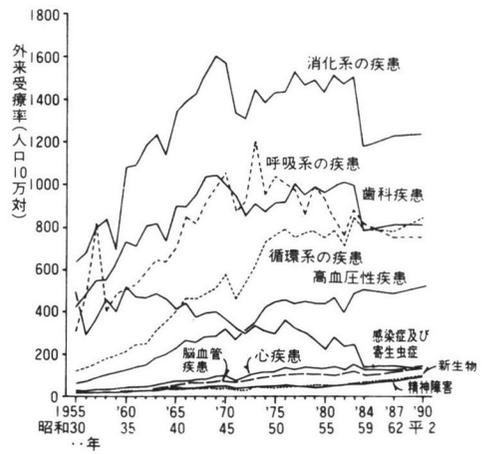


図 1.1 主要疾病の受診率の年次変化

[資料 厚生省：患者調査]

減したのに比して、成人病が急増していて日本人の疾病構造が著しく変化している。

これらの成人病に対する医療と治療薬の進歩も著しいが、なお克服できない新しい問題も起きている。高齢化社会にあって高度医療の整備や新薬の開発が成されてそのための医療費が増大しても、費やされる金額の割には「自分は健康である」と考える人の割合が増加していないなど新しい問題が起こっている。これらは医療人類学の課題となっている。

1.3. 高品質性と精密化学産業

先に医薬品産業と一般の有機化学工業との特質の違いの第一は医薬品産業が生命関連健康産業であると述べた。このことから医薬品産業で生産される製品には、高品質で生命に対して有効性と安全性が求められる。そのために医薬品の製品について研究開発から製品の生産・供給にいたるまで、多くの法規制（後述するGLP, GCP, GMP, GPMSPなどの基準）が施行されている。また、医薬品の製造設備および製造システムは**GMP基準**（医薬品の製造に関する安全性と品質管理に関する基準）に合格する工場で生産されなくてはならない。

このためには医薬品の研究には基礎的段階から開発、製造、医薬品の販売にわたり、長い期間をかけて安全性と有効性に厳しい法規制が科せられている。このために他の諸産業に比べると研究開発から商品の販売までには長期間の研究開発の期間を必要とし、その取り扱いから流通段階に多くの法規制が科せられている。医薬品の開発プロセスと流通過程の中での法規制を図1.2に示す。

医薬品産業の研究施設から製造施設にわたり安全性に関しては厳しい法基準の足枷が行われ、このことは企業にとっては大きなリスクになっているが、医薬品が生命関連産業であるからには揺るがせにできない事である。

医薬品産業は有機化学工業ではあっても巨大な装置施設は必要とされない産業であると言ったが、医薬品はその原料から最終の医薬品製品までを一貫して製造する事はまれであ

る。原料から医薬品の中間化合物までは、多くは関連する有機合成化学工業により製造される。これらの医薬品の製造原末（バルク製品）を、製薬工場では最終製造工程および最終製品の精製を行うのが普通である。このために医薬品の中間化合物および製造原末、さらに最終製造成成工程および最終製品の精製のためには、高品質な製造原料および製造試薬および溶媒などを製造しうる優れた技術力をもつ有機化学工業との緊密な連携と、高度の精製技術力が必要とされる。現在の医薬品産業はその国の高度な有機化学工業および発酵技術産業がその基盤を確立していることが不可欠になっている。

1.4. 公共福祉性と高付加価値型産業

多くの病気に悩む人々の治療に用いられる医薬品は、公共性をもつ商品であるが、わが国ではこれらはすべて私企業の経営努力により生産・供給されている。わが国の製薬企業は2,000社を超える企業があるが、この内、薬価収載品を有する企業は1988（昭和63）年には447社である。多数の疾病に用いられるために多種類の医薬品を必要とすることと、その大部分は数種類の医薬品を原料として製品としている。表1.3に世界の製薬企業数の年次推移を示す。世界各国ともに多数の中小規模の製薬企業が存在して生産し、販売されていることが分かる。

医薬品産業の大手製薬会社の集中度を表1.4に示す。大手10社を合わせても40%以下である。食品企業のビール、バター、インスタント・コーヒーをはじめ、自動車、テレビ、VTR、半導体、コンピュータなどの企業では、少数の企業に集中して製造されているのと比べてみると、製薬産業は対照的に**企業集中度**の極めて低い産業である事が分かる。

ファイン・ケミカルズとよばれる医薬品は付加価値が高く、収益率も高いので最近では製薬専業メーカー以外の化学産業、繊維産業および食品産業などからも参入してきている。しかも保険医療の皆保険制度が確立しているため、経済的な財政基盤が確保されている。

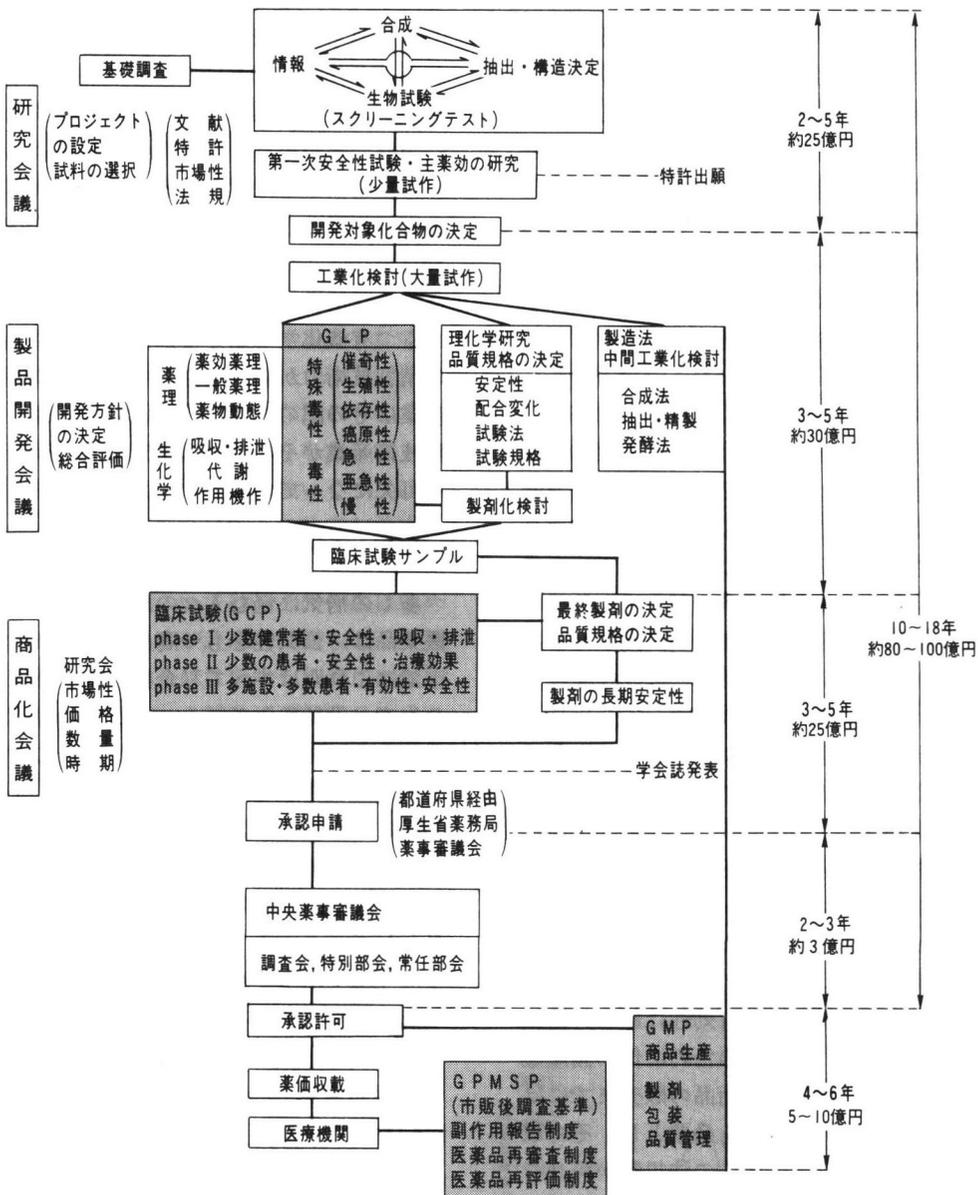


図 1.2 医薬品の研究開発プロセスと流通過程の中での法規制
 [山川浩司他, メディシナルケミストリー第3版, 講談社 (1993) より引用]

このため最近の 20 年程の間に兼業企業や外資系企業が急成長している。

戦後の医薬品生産額の年次変化の推移を図 1.3 に示す。1992 (平成 4) 年度には国民総医療費は 24 兆円を超え、そのうち薬剤費は 5 兆円を超えている。この 30 年間で日本の医薬品の生産額は 30 倍になった。しかし最

近の 5 か年は相次ぐ薬価基準の切り下げが行われたので、対前年度比はマイナス成長が続いている。医薬品産業も試練の時代に入っている。

しかし最近になって、大型の新薬がわが国の大手の製薬企業から誕生し、世界市場を対象とするようになった。すでに述べたように、

表 1.3 世界の製薬企業数の年次推移

国名	1986	1987	1988	1989	1990	1991
アメリカ	680	680	680	790		
西ドイツ	900	1,000	1,000	1,000	1,000	
イギリス	170	369	350	—	387	
スイス	450	—	—	85	85	85
フランス	339	319	358	358	362	353
イタリア	330	320	310	305	303	299
スペイン	—	—	—	350	346	342
日本	1,315	—	1,407	1,457	1,496	1,556

[製薬協 DATA BOOK 1993].

資料 '86年 各国製薬協, '87年, '88年 SCRIP "Year Book," '89年 PMA "Statistical Fact Book," '90年 英国=ABPI "Pharma Facts & Figures," フランス=SNIP "Key Data 1991," 西ドイツの'89~90年はBPIの調査, スイスの'89~91年はスイス化学工業協会(SGCI)の調査, スペインの'89~90年はスペイン製薬協(Farmaindustria)の調査, 日本は厚生省「医薬品産業実態調査」による。

表 1.4 医薬品産業の上位企業の集中度の年次変化 (生産額: %)

年 度	上位3社	上位5社	上位10社
1971	16.7	25.2	41.5
1972	15.4	23.9	38.6
1973	15.3	23.8	38.5
1974	16.1	24.9	38.8
1975	17.2	25.2	38.0
1976	17.8	25.1	37.9
1977	17.9	24.4	37.6
1978	17.0	23.5	36.4
1979	16.6	23.4	36.7
1980	16.4	23.6	35.9
1981	15.7	23.1	36.0
1982	16.8	23.5	36.5
1983	15.7	22.8	36.0
1984	16.0	23.1	37.1
1985	15.3	22.5	37.3
1986	14.7	22.0	36.4
1987	14.5	22.1	38.0
1988	13.4	20.4	35.3

資料：公正取引委員会「主要産業における累積集中度」昭和60~61年版。

などにかなり高額投資が必要になった。新薬の研究開発は今や大資本の企業でないと困難な状況に変わってきている。しかも21世紀に入ると世界的規模の製薬企業は、20社くらいしか生き残れないであろうとさえいわれる情勢になった。

わが国でも20年程前から製薬企業の合併統合が言われてきたが、医薬品は多品種少量生産が基本で、多種類の医薬品の製剤が必要とされることもあって、現在でも1,000社を超す企業があり、企業の合併統合は言われているほどには進んでいない。製薬企業は多品種少量生産が基本であるので、表1.3に見られるように世界各国とも多数の企業を擁している。しかしこれからは大型の新薬が医療社会に使われることが主体となると、製薬企業の合併統合が急展開して進むかもしれない。

最近におけるわが国の製薬企業の薬効別分類の医薬品の生産金額を表1.5に示す。上位10の分類の医薬品で80%を占めている。わが国では特異的に抗生物質が突出している以外は、世界各国ともだいたいこのような傾向にある。図1.4には医薬品の用途区分別生産金額の構成比を示す。医療用医薬品は84.5%を占めている。街の薬局などで販売されている医薬品(OTC)は15.5%に過ぎない。

新薬の研究開発には多くの厳しい法規制があり、優れた多数の研究陣容と研究開発のための研究施設、および新薬の生産のための設備

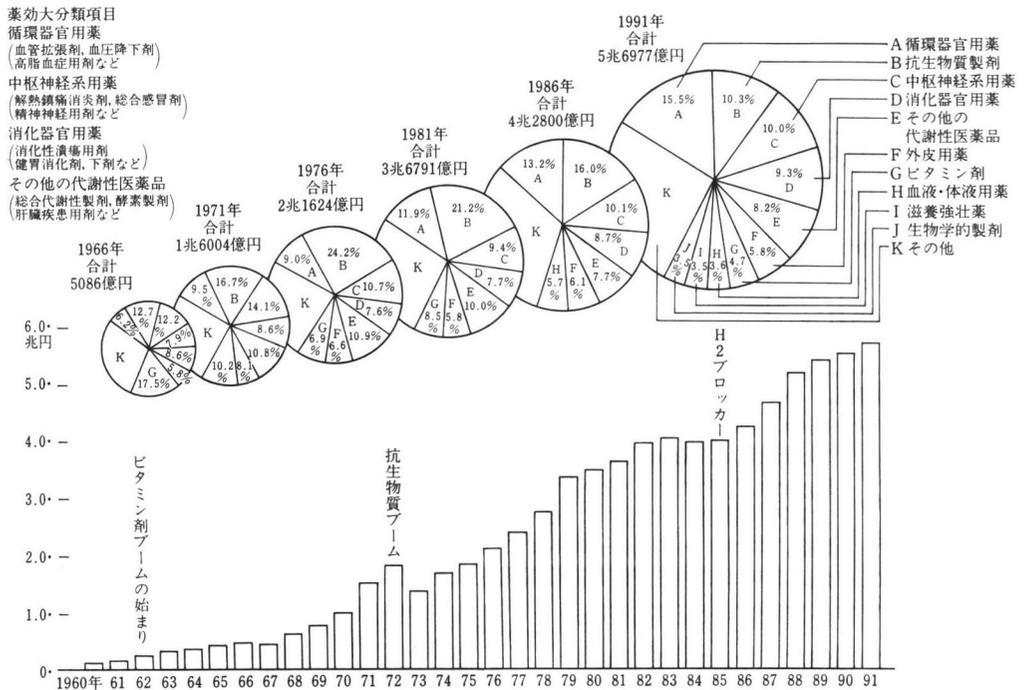


図 1.3 医薬品生産額の推移 (1960~1991年)

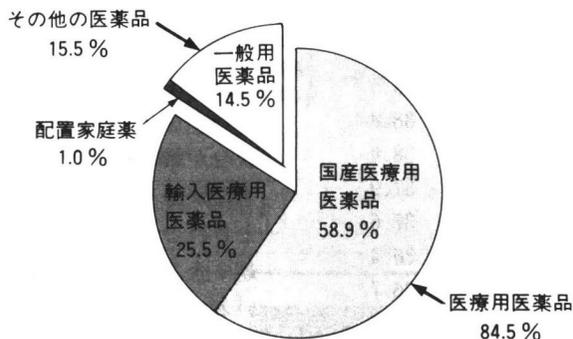


図 1.4 医薬品用途区分別生産金額の構成比 (平成3年)
 [薬事ハンドブック'93, 薬事時報社, p.173より]

しかし医薬分業が本格的に推進され処方せんが一般名で記載される事が行われると、地域の保険薬局 (かかりつけ薬局) において低価格な一般薬の比率が上がる事が予測される。医療費における薬剤費への支出を抑制することと、消費者の負担を軽減する事を考えるとこのような方向に進むであろう。アメリカの大手企業が一般薬に力を入れ出したことから理解される。

1.5. 知識集約型医薬情報産業

現在医療で使われている医薬品についてみると、図 1.5 に示すように治療薬がある医療分野は 128 分野で、その内 1950 (昭和 25) 年頃の医薬品で現在もその過半数が使用されている分野は僅かに 10 分野に過ぎない。また 38 医療分野については 1950 年以降に新薬として発見または開発された新薬でその過半数が占めている。その他の 46 医療分野につ

表 1.5 医薬品の薬効別分類の生産金額

薬効大分類	生産金額		構成割合	
	1991	1990	1991	1990
総数	百万円 5,697,244	百万円 5,595,435	% 100.0	% 100.0
① 循環器官用薬	882,530	828,331	15.5	14.8
② 抗生物質製剤	589,244	624,117	10.3	11.2
③ 中枢神経系用薬	572,281	548,292	10.0	9.8
④ 消化器官用薬	530,065	521,601	9.3	9.3
⑤ その他の代謝性医薬品	465,812	465,934	8.2	8.3
⑥ 外皮用薬	336,390	325,928	5.9	5.8
⑦ ビタミン剤	265,764	286,811	4.7	5.1
⑧ 血液・体液用薬	202,532	178,690	3.6	3.2
⑨ 滋養強壯薬	201,625	172,193	3.5	3.1
⑩ 生物学的製剤	200,827	171,651	3.5	3.1
⑪ 腫瘍用薬	166,989	164,151	2.9	2.9
⑫ 漢方製剤	155,440	161,756	2.7	2.9
⑬ アレルギー用薬	152,488	33,786	2.7	0.6
⑭ 体外診断用医薬品	146,201	◇	2.6	◇
⑮ 化学療法剤	143,584	162,059	2.5	2.9
⑯ 感覚器官用薬	131,832	108,125	2.3	1.9
⑰ 呼吸器官用薬	124,001	265,383	2.2	4.7
⑱ ホルモン剤（抗ホルモン剤を含む）	98,105	100,835	1.7	1.8
⑲ 末梢神経系用薬	67,689	104,742	1.2	1.9
⑳ 診断用薬（体外診断用医薬品を除く）	64,738	202,235	1.1	3.6
㉑ 泌尿生殖器官および肛門用薬	58,668	56,792	1.0	1.0
㉒ 人口透析用薬	32,775	31,734	0.6	0.6
㉓ 公衆衛生用薬	29,667	26,782	0.5	0.5
㉔ 放射性医薬品	22,062	◇	0.4	◇
㉕ 歯科口腔用薬	15,312	◇	0.3	◇
その他	40,619	53,508	0.7	1.0

(注) 1. 医薬品薬効大分類の順位は、平成3年の生産金額の順によるものである。

2. 薬効分類の改定に伴い、薬効大分類の対前年増減の比較はできない。

[薬事ハンドブック'93（薬事時報社）より]。

いてはほとんどがその後開発された新薬のみの分野である。1950年頃には治療薬がなかった医療分野は34分野で、医薬品のなんと96%以上が1950年以降に開発された新薬が使われている。医薬品のライフサイクルは極めて短いことを考慮にいれても、医薬品産業の急速度の発展はこの半世紀ほどの若い産業であることを示している。

このような状況は、医薬品産業が医学、薬学、薬理学、生理学、生化学、微生物学、免疫学、遺伝子工学、精密有機合成化学、生物

薬剤学、物理化学、メディシナルケミストリーなどの、日進月歩で目まぐるしく進展する最新の医療科学技術の総合的な進歩と技術革新に依存している。医薬品産業は知識集約型の若い産業であることを示している。

中世の頃から医薬は長いこと経験的であり、医またはファルマコという言葉は呪術的な要素を帯びていた。医療における薬物治療薬の分野は、第二次世界大戦以前ではほとんどが対症療法薬であった。第二次世界大戦頃からスルファミンなどの化学療法薬が使われ、戦

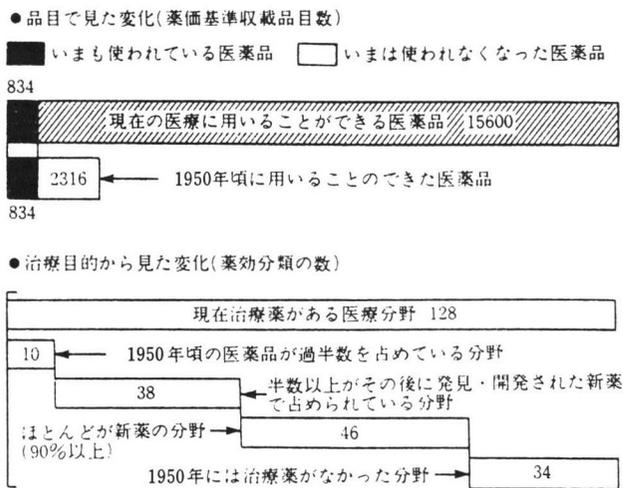


図 1.5 医薬品市場における治療薬の変遷(1950~1975年)
[出所；台糖ファイザー社資料]

後にペニシリンをはじめとする多くの抗生物質の登場以来、医療における薬物療法の地位は革新的に向上し、それまでは偶然と幸運に恵まれた発見（セレンディピティ）によるものが多かったが、第二次世界大戦後の医学、薬学は、分子生理学や有機化学、分子薬理学、病態生化学などの画期的な進歩によって、薬物-受容体理論の解明が進み医薬品の作用メカニズムを分子レベルで解析する事ができるようになった。医薬品の薬効を経験的に理解するのではなく、合理的に本質的に理解できる時代に入った。医薬品の作用メカニズムは生体の薬物受容体との相互作用が解明され、医薬品は疾病との関連が明解にされるメカニズム・オリエンテッドのドラッグデザインにより研究開発されるようになった。

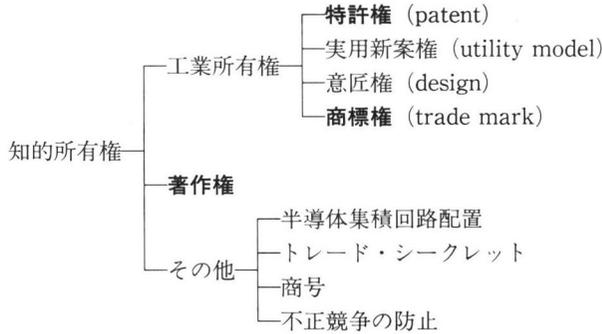
また医薬品産業の技術的な進歩も大きく貢献している。高度に純度の高い医薬品の合成技術、人の疾病に最も効果的な光学活性医薬品を効率良く合成する不斉合成法技術、医薬品を患者に効果的に適用させるための、**薬物送達法**（DDS; Drug Delivery System）技術、高品質な医薬品の製剤技術による生物学的利用能の向上など、総合的な科学技術の革新的な進歩によってもたらされたものである。

一方、現在では医薬品産業は一種の高度の

情報産業といってもよいほど、医薬科学技術のソフトの分野と生産技術のハードの分野との一体型の産業となっている。高度に知識集約型産業の医薬品については、**知的所有権**（Intellectual Property）が国際的にGATT（関税と貿易に関する一般協定）の場で特に重要視されてるようになった。医薬品に関しては、特許権、商標権、著作権などが問題となる。知的所有権に含まれる権利を表1.6に示す。

医薬品で問題となる特許権は、1976（昭和51）年に**物質特許**が認められるまで、わが国では長く**製造法特許制度**が採用されてきた。製造法のみが特許される制度であったので、外国で創製された新薬の製法に対して、別の製法を発明すると特許が認められ生産販売ができた。日本の医薬品産業は外国からの模倣型であり、海賊的行為であると指摘されていた。このために先に述べたように外国企業を原告とし、日本企業を被告とする多くの**特許侵害訴訟**が提起されたが、日本の裁判所では製造法が異なれば特許権の侵害にはならないと判断され、原告の80%以上が敗訴していた。このような判例を見てもわが国の製造法特許時代のパイオニア特許保護は充分ではなかった。

表 1.6 知的所有権に含まれる医薬品の権利



しかし日本と同じ製造法特許制度の国でもドイツにおいては、日本のように同じ医薬品が別の製法で製造されることはなかった。それはドイツの裁判所の解釈が、日本よりもバイオニアに有利に判決されたため、敢えて模倣を企てる企業がほとんど無かったためである。日本人の知的生産物に対する創業者の優先権と利益を尊重しようとし、精神風土と国民性の問題であろう。ドイツは現在では日本と同様に物質特許制度を採用しているが、日本では物質特許制度になって以来新薬の研究開発が促進され、日本独自の新薬が世界に発達されるようになったのは成功であったといえよう。

医薬品で重要なものに**商標権**がある。新薬を広く知り使用してもらうために医薬品の命名には苦労する。医薬品の名称は商標権として登録され権利が認められ保護される。苦心した命名も商標権として既に登録されていれば使用することができない。

最近になって重要視されるものに**著作権**がある。医薬品の研究開発には**コンピュータ支援ドラッグデザイン (CADD)**が活用される。これらのデータベースやプログラム・ソフトなどは著作権として権利が保護される。

1.6. 伝統医療型産業

日本の医薬品産業は、江戸時代に**売薬**を扱う薬問屋として繁栄していた。明治時代になってもこのような売薬は一般には多く用いられていた。富山の**配置売薬**にその典型が見られる。その大多数は胃腸薬、鎮痛・解熱薬、

鎮静薬などであった。明治政府により漢方医が医師として認められなくなってからも、江戸時代の医師による医療で長いこと漢薬の生薬に慣れ親しんできた慣習は、人々の生活の中に長年の経験に裏づけられた伝統医療の信頼として深く浸透して使われてきた。

1960年代から多発した薬害事件は西洋薬に対する副作用の恐怖をよびおこし、乱用される保健薬などに対する社会批判などに端を発して**漢方薬ブーム**が起こった。1976 (昭和51)年から漢方エキス製剤が薬価基準に収載され、健康保険で漢方薬の適用が認められるようになった。それ以来、日本の医師の中に患者の病状と疾病により西洋薬と漢方薬を適所に使い分ける医療が行われるようになった。中国や韓国などにも見られない東洋医学の適用である。

この結果、漢方生薬製剤の生産は伝統医薬品産業としてその地歩を確立した。現在26社の149処方、768品目が保険適用されている。1980 (昭和55)年の生産額は337億円、1984 (昭和59)年には714億円と4年間で2倍を超える成長をとげている。図1.6に漢方製剤生産金額の推移 (1976~1986年)を示す。今日では日本の医薬品産業として独特の産業を形成している。

このほかに**大衆薬** (一般薬)を生産販売する医薬品産業がある。大衆薬は町の薬局で処方せん無しで販売されている。大多数は胃腸薬、風邪薬、鎮痛・解熱薬、栄養剤などの内服薬と外用薬の軟膏、クリーム剤などである。最近は長く医療用に用いられていた医薬品が

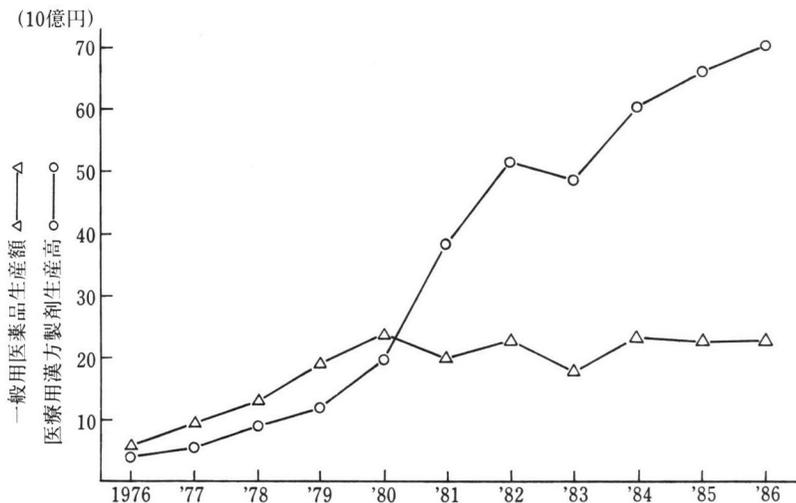


図 1.6 漢方製剤と大衆薬の生産高の推移 (1976~1986年)
[厚生省薬事工業生産動態統計調査]

スイッチ OTC として、一般薬として用いられることも多くなりつつある。その生産高は医薬品の総生産高の 15% を占めている。これらの一般薬の生産高の年次変化の推移を図 1.6 に示す。

日本では最近まで医薬分業が進んでいなかったため、開局薬剤師の業務はこれらの一般薬と化粧品、衛生用品および雑貨類を取り扱っていたが、漢方薬の使用量が増大するとともに漢方薬を取り扱う薬局が増えつつある。

しかし医薬分業推進の急展開で、地域医療の担い手としての薬局の在り方が変貌すると思われる。地域の保険薬局は日本薬剤師会が推進している「基準薬局」を中心として、処方せんと OTC を扱う調剤業務、服薬指導と薬歴管理とによる地域医療の担い手としての薬剤師業務に変わっていくであろう。これに

よる患者への適正な医療活動により医薬品産業も変貌していくことになる。

参考文献

- 辰野高司, 川瀬 清, 山川浩司編集: 薬学概論 改訂, 第 3 版, 南江堂 (1993).
- 粕谷 豊編: 講座 21 世紀へ向けての医学と医療: 医薬品の将来像, 日本評論社 (1989).
- 製薬企業懇談会編: 製薬企業の現状と考察, 昭和 40 年, 薬業時報社 (1965).
- 渡辺徳二, 林雄二郎: 日本の化学工業, 第 4 版, 岩波新書 (1974).
- 吉田甚吉: 医薬品業界, 教育社 (1979).
- 後藤直良: 薬の経済学, 薬事日報社 (1992).
- 瀬尾 隆: 医薬品, 日本経済新聞社 (1987).
- 日本製薬工業協会編: DATA BOOKS, 1986-1993.
- 厚生省編: 厚生白書, ぎょうせい (1993).

第2部 日本医薬品産業近代史

薬の歴史については、古くから多くの学者、有識者によって著書として残されている。最近では又、薬に関する書籍の発刊が多数みられるようになってきた。この現象は殊に最近、国民の健康・医療に関心を示し、その歴史に関する興味と情報の知識欲の顕れではなからうか。

平成5年度の医薬品生産金額は厚生省の薬事工業生産動態統計速報によれば5兆6,950億6,861万7千円と報告されている。これほどまでに目覚ましく医薬品生産金額が伸びてきたのは、種々多くの原因が想定されるが、第2部では医薬品産業、特に製薬企業の変遷についての近代史を考えてみることにする。

近代における医薬品産業は、他の多くの産業と同じく明治維新を契機として変化し、発展してきたのであるが、医薬品の場合、医学・薬学の進歩とともに日本薬局方が発布(1868)され、その後の改版が大いに寄与していると考えられる。そこで医薬品工業の発展段階を便宜上、主に日本薬局方各版の改定年を基準にとって分類し、その時代に応じた医薬品産業近代史の跡をたどってみた。

第1章 開国から日本薬局方発布まで (1858~1886)

2.1.1. 開国ごろまでの医薬品貿易

1858年(安政5年)、大老に井伊直弼が就任すると、6月に開国反対論を押し切って日米修好通商条約に調印した。同様の条約はオランダ・ロシア・イギリス・フランスとも同年中に結ばれた(安政の5ヶ国条約)。この条約は、在留外国人への領事権を認め(治外法権)、また日本側に関税自主権がない(協定関税制)という不平等条約であった。1859年(安政6年)、条約に基づいて横浜・長崎・箱館の3港が貿易港として開港した。遅れて1867年(慶応3年)に神戸、翌1868年(明治元年)に新潟が開港した。

最大の貿易港は横浜で、その全貿易額は全

貿易額の7割以上を占めた。又第一の貿易相手国はイギリスで、貿易量の8割を占めた。輸出品の中心は、生糸・茶・蚕卵紙・海産物などであり、輸入品は毛織物・絹織物・綿糸が多く、ついで艦船・武器・砂糖などが主であった。

2.1.2. 日蘭貿易と幕末貿易

1. 日蘭貿易

板沢武雄著『日蘭貿易史』によれば「来航蘭船の数については、1621年(元和元年)から1847年(弘化4年)まで227年間に715隻であるから1年平均3.1隻となる。そしてその期間途中で難破した船が27隻あった」と述べられている。

オランダ船のもたらした貿易品は、本方荷物(モトカタニモノ)と脇荷物(ワキニモノ)に分類される。前者の商売を本方商売といい、聯合東印度会社の会計に属するもので貿易の主体をなすものである。後者の商売を脇荷商売といい、会社の会計に属さない、すなわち商館長以下の商館員及び船員の役得として一定額許容されていたもので、雑貨を主とし、本方荷物とは、自ら品物の種類をもって区別された。

日本へのオランダ人による輸入品の第一は生糸であったが、その他には織物類、皮革類、鉱物(錫・鉛・水銀等)、木材(白檀等)、香料(丁子・胡椒等)、染料(蘇木)、砂糖、薬種等があった。薬種としては、丁子・母丁子・肉桂・肉豆蔻・胡椒その他の薬種としては、麝香・龍腦・樟腦・沈香・伽羅・白檀・紫檀・黒檀・宥紗・人參・甘草・小茴香・大茴香・細辛・大黃・檳榔子・大腹皮・阿仙薬・木香・皿多阿仙薬・硫黄・塩硝・緑青・安息香・山帰来・没食子・椰子・同油・犀角・牛黄・砂糖・氷砂糖等の品目が記されている。

2. 幕末貿易

石井 孝著『幕末貿易史の研究』によれば、「幕末に至っては幕府の貿易政策により、貿易港として横浜、長崎、箱館が開かれ、各港

における貿易額の中薬品の占めている状況は次のようである。横浜における商品別輸入額が初めて分かるのは、輸出と同じく1860年(萬延元年)である。その年の主要輸入品表(単位ドル)でみれば、薬品は764箱、18,054ドルで綿織物、毛織物、亜鉛、蘇木その他を含めて945,714ドルである。

1861年(文久元年)では全品目567,115ドルの内、薬品は35,389ドルである。長崎における商品別輸入額の分かるのは、1863年(文久3年)からであり、この年の主要輸入品1,993,458ドルのうち薬品は109,225ドルである。

1867年(慶応3年)の主要輸入品は合計6,545,976ドルであり、薬品は43,473ドルである。箱館でも輸入品中最も多いのは毛織物及び綿織物各種で、両者合わせて総額の過半を占める。薬品、金属(亜鉛)、酒類がこれに次ぐ。1861年(文久元年)箱館港主要輸入品額は40,040ドルでそのうち薬品は195ドルであり、1864年(元治元年)では主要輸入品138,297ドルのうち薬品は3,053ドルで、1865年(慶応元年)では主要輸入品合計額は133,976ドルでその内薬品は900ドルである。『幕末貿易史の研究』中の輸入された薬品の金額は表2.1に示す。

〔註〕 薬品名は記載されていないが、『日

表 2.1 幕末の薬品輸入額(単位ドル)
石井 孝『幕末貿易史の研究』

年度	輸入港	横浜	長崎	箱館
1860 萬延元年		18,054 (1.91%)		
1861 文久元年		35,389 (6.24%)		195 (0.49%)
1863 文久3年			109,225 (5.48%)	
1864 元治元年				3,053 (2.21%)
1865 慶応元年				900 (0.67%)
1867 慶応3年			43,473 (0.66%)	

()内は、全主要輸入品合計額中の薬品輸入額の占めるパーセント。

蘭貿易史』中の品目と余り相違していないのではないかと思われる。

2.1.3. 洋薬の登場と輸入・輸出

1. 輸入

わが国古来の草根木皮の和漢薬に代わって、化学製品を主体とする洋薬が鎖国時代に長崎を通じて多少は輸入されていたが、本格的に登場したのは、やはり明治維新という近代日本の夜明けとともにであった。

幕末期「蘭方」という名の西洋医学が浸透しはじめていたが、わが国の医薬学の主流は蘭方から英方へ、さらにドイツ医学へと転換をとげていった。洋薬の需要は大いに高まったが、その頃当然ながら、まだ洋薬の製造というところまでには至っていなかった。そこでまず手がつけられたのは輸入であった。

1877年(明治10年)頃までに輸入された洋薬はモルヒネ、サントニン、ジギタリス、吐根、ストリキニネ、キナ皮、苦扁桃水、ラウリル水、エーテル、炭酸アンモニウム、次硝酸蒼鉛、甘汞、昇汞等であり、新薬としてはアトロピン、クロロホルム、ブロムカリウム、ブロムナトリウム、抱水クロラル等であった。

1874年(明治7年)から1886年(同19年)に至る薬品の輸入は、日本帝国統計年鑑(統計院)の外国産輸入物品別表の「薬品輸入物品別表」から主な品目をみると、この期間の累計で金額の多いものは幾那塩、麝香、龍腦、硝石、人參、泊芙藍、大黃、甘草、明礬等となっている。その他曹達、丁子、沈香、犀角、木香、五倍子、幾那皮類、桂皮、薬料鴉片、石羔、黄ごん、桂皮油、辰砂、阿仙薬等があり、麻黄、桂皮類、幾那皮類、滑石、酒石酸、重炭酸曹達、沃度刺篤亞斯、屈里施林、莫兒比涵、撒篤尼、亜刺比亜護謨等は明治16年以降より輸入金額が報告されている。

2. 輸出

一方、1874年(明治7年)から1886年(明治19年)に至る薬品の輸出は、日本帝国統計年鑑(統計院)の内国産輸出物品種類別表の「薬品輸出物品別表」から主な薬品をみると、この期間の累計で金額の多いものは樟腦、

人參、硫黄、硫酸、薬種類、製薬類、薄荷油、五倍子、牡丹皮等となっている。その他黄連、茯苓、大茴香、樟脳油、薄荷脳、黄柏、呉茱萸、半夏、桂皮、阿膠、鹿茸、山茱萸等が収載されている。

なお、清水藤太郎著『日本薬学史』によれば、1877年(明治10年)から1887年(明治20年)前後に於ける輸出薬品の主なものは、上記品目の他に硝酸、石斛、蜂蜜、塩酸、茴香、枯樓根、芍薬、生姜、川芎、膽礬、陳皮、桃仁、麦門冬、茅根、蜜蠟、木通、意苡仁等があるが、化学製品にみるべきものは、硫酸、硝酸、塩酸の3製品であって、輸出額の大部分は樟脳、樟脳油、薄荷脳、薄荷油であった。樟脳はわが国特産で昔は伊豆地方にも産したが、その後は台湾樟脳であって近代台頭した合成樟脳に対抗して世界市場を支配しているとしている。

1879年(明治12年)から1886年(明治19年)に至る薬品の輸入・輸出額は表2.2に示す通りであって、薬種類と製薬類の合計でこの期間、輸入額が輸出額より多かったのは1879年(明治12年)と1880年(明治13年)の2年間だけで後の6年間は輸出額の方が多かったことがわかる。

江戸期以来の鎖国状態が解かれ、明治新政府による積極的な文明開化政策が推進される中で、医学・薬学の分野においても「和漢」から「西洋」へという急速で大きな変動があった。殊にドイツ医学、薬学への転換と普及

にともなって、西洋薬の需要は大いに高まったが、1874年(明治7年)では、西洋医の数は5,274名であり、これに対し漢方医の数は23,015名であって、まだまだ和漢薬の需要が多かったのである。

2.1.4. 薬の流通

1. 薬屋の起こり

商品の売買は、鎌倉時代から室町時代にかけては、主として行商人によって行われたのであるが、室町時代の終り頃から、商品を店先にならべて客を待つという、いわゆるミセ(店)の簡単なものから、次第に夜間には、「あんどん」を出して店構えするものなども出現した。

大坂では16世紀末には、豊臣秀吉の大坂築城があり、一大城下町としても発展したが、伏見町人と共に諸国の商人たちが集まり、唐産のお茶をはじめ、反物が伏見町に、薬種等の産物は東横堀を中心に扱われ、唐薬問屋と称された。そして和薬を扱う所も順次、東横堀川兩岸筋や、その付近、すなわち道修町～平野町、淡路町に集ったものと思われる。

江戸では1690年(元禄3年)刊行の『江戸惣鹿子』に江戸の問屋として19種が上げられているが、その中の1種に薬種問屋も掲げられている。1722年(享保7年)、幕府が本町薬種問屋25人だけに和薬改会所の設置を許し、唐和薬の直荷受けの特権を与えたが、他の薬種問屋の直荷受けを禁止したため、大伝馬町組薬種問屋仲間は商売に大影響を受け、

表 2.2 薬品輸入・輸出額比較表(千円)
[1879年(明治12年)～1886年(明治19年)]

	輸 入 額			輸 出 額		
	薬種類	製薬類	合 計	薬種類	製薬類	合 計
明治12年	310	560	870	244	609	852
13年	329	800	1,129	209	719	928
14年	252	587	839	175	900	1,076
15年	401	471	872	160	972	1,132
16年	259	555	814	148	892	1,040
17年	153	535	689	153	762	915
18年	142	521	663	177	891	1,068
19年	165	808	972	124	1,192	1,317

奉行所に従来どおり、直荷受けできるよう再三陳情を行ったが容れられなかった。やっと1722年(享保14年)9月になり、ようやく大伝馬町組19人に対し組合の結成と直荷受けが許可されたが、唐和薬検査の権限は、依然として本町薬種問屋側にあった。当時江戸の流通経路としては問屋と仲買人と小売屋があった。問屋は卸売人で、生産者または仲買人から物資を買い入れ、これを仲買人または小売人に売り渡すもので、商品取引の中核をなすものであった。仲買人は生産者から直接買い入れて問屋または地方の小売屋に売るのであって、これも一種の株(後述)であった。この時代の医薬品の商店は、草根木皮の生薬類を取り扱う薬種屋(木薬屋)のほか、既製の方剤である売薬(買入薬)を製造販売する売薬店があった。

一方、大坂においては1666年(寛文6年)には108軒の薬種屋があり、享保時には124軒であったという。この薬種屋は、中買としての役割を果たしていたものであったが、この他問屋、小売、仲介など薬種商の種類は極めて多かった。1722年(享保7年)では中買、問屋、小売等併せると、1,000人以上の業者が居たのであろうが、明確に取り扱い品目を決めていた訳ではなく、唐物、和物の混淆であったろうと思われる。

京の薬屋としては、古くから東市に薬店のあったことが知られているが(『延喜式東西市条、洞院摂政記、1231年(寛喜3年)5月24日条』)によれば、中世も後半になると、公家記録類にしばしば薬屋、薬種商、薬売りが登場することになる。これは薬に対する社会的需要の高まりの反映であり、薬種商の活発な動きの一端は、当代の寺社・公家記録類によってうかがい知ることができる。公家・貴顕・寺社のもとには多くの薬屋が出入りしているが、名前のわかるものは少ない。

2. 商業の成立と株仲間

古代の市も、行商も、その商いは正常な取引にまで発展していない。あくまで、臨時的な不定期の通貨が使われていて、政府は正規の通貨の流通に努力したけれども、一般の社

会では、米や布が貨幣として使われた。鎌倉時代(1180~1333年:治承4年~元弘3年)にその中期以後になって、ようやく商業が成立し、ほぼ正常な取引が行われ「商人」は各地に発生し、やがて専門的な商人もあらわれるようになった。室町時代(1338~1467年(延元3年~応仁元年))になると商業はますます発展した。隔地間の取引も、次第に繁栄し、港町は、中央と地方との仲立ちだけでなく、地方相互の経済的接点としての役割をも果たし、また対外的貿易も盛んに行われ、その発着地は著しく繁栄した。銭の使用が普及して金融にたずさわる土倉資本(どそうしほん)が確立した。また、ほぼ中世の全体を通じて、座衆が活躍したことも大きな特徴として、注目しなければならない。

座の組織と機能

座の組織は、時代と地域とによって異なっている。座衆の人数は、都市の場合は多く、村の場合は少なかった。座には座法と称する内規があり、座衆は、それによって規制されていたのである。座の持つ特権は、また座の機能を示すものであるが、時代によって経済条件の変化とともに、重点が変化するに至っている。

(1)販売上の独占権、(2)仕入れ上の独占権、(3)行商路の独占、(4)販売協定、(5)課税免除等の特権があった。株仲間は座を母体として誕生したと考えられる。

3. 株仲間の成立

株仲間の組・講

株を有する者が相寄り相集って結成する集団が株仲間であるが、株仲間の増大、または株数の増加に伴って、株仲間の内部に、数個の小結合・小集団を結成するに至る。これが株仲間の組・講であって、数個の組又は講が集って、一つの株仲間を成立する例は少ないのである。

株仲間の組

組は近世における社会結合の一様であって、これに2種類があった。1)は地縁を紐帯とする結合で組町・五人組はその例である。2)は職業団体としての組で、これには株仲間内

部の小結合であるものと、組合を構成する内部の小結合の2種があった。大阪の例では(イ)株仲間・仲間は業務の担当別によって分れていた。材木問屋、肥物問屋等、(ロ)株仲間・仲間には販路別、仕入地別による小集団があった。肥物問屋、毛綿染仕入問屋等、(ハ)株仲間・仲間の内部は取扱商品によっても、組を結成していた。材木仲買等、(ニ)株仲間・仲間には特定の街区によって組を分けているものがあつた。本両替、薪問屋、塩魚干魚鱈節等、(ホ)株仲間・仲間には種々の便宜上から単なる機械的な数、番号により分割せられたものもあつた。道修町薬種仲買仲間は1762年(宝暦12年)4月の調査によれば1番組より6番組までに分かれていた。

株仲間の講

講とは、中世以来今日においても、なお所在に行われている和親を基調とする共同団体の称であつて、その目的によって宗教的性質を有する講と、経済的性質を有する講に大別することが出来よう。そもそも講という名称はいわゆる講がその起源であり、経典の講義を主とする儀礼の意であつた。享保頃、大坂の唐薬の仲買の一部が神農講を、唐薬問屋の一部が天神講を結んだのはこの代表的な一例である。

安政以後の株仲間

1851年(嘉永4年)に再興された問屋組合又は仲間組合には、仮組問題が纏綿し、幕府の態度にも少なからぬ変化が生じ、遂に1857年(安政4年)12月の布達となり、天保改革前の株仲間に近い組織が復活するに至つた。

株仲間と開国貿易

安政以後、幕府は下田・箱館・長崎・神奈川等を開港場としたが、神奈川の代りに横浜、兵庫の代りに神戸が開港された。その中で横浜が最も主要な港となり、貿易額も大であつた。従来の一方向的貿易ではなく輸入のほか輸出も行われ、幕府の祖法であつた鎖国は安政後、打破され、開国貿易の展開となつたが、これは従来国内の生産過程又は配給組織の上に動揺と混乱とを招き、多くの問題を

惹起する結果となつた。京都西陣の事例のほか、大坂道修町の旧記に1860年(萬延元年)11月、『神奈川横浜荷物駆合一件之控』なるものがある。これは従来株仲間を結成した長崎本商人というものを経る本格経路を踏まないで、いわゆる唐紅毛物が本筋以外の脇店系統へ入荷し、これがために道修町の店売に混乱が惹起されたことを物語っている。こうして安政の株仲間復活もまだその制度・組織として整備しない中に、混乱と動揺がおこり、その制度をかなり無力なるものとしていた。

株仲間の解放

明治維新に際して、明治政府は諸株存置、即ち株仲間・仲間・組合の存続を許可したが、これは一応、人心を安定させるためであつたと思われる。

諸株は一応存置されたが、それは決して従来のものを無条件に受けついだものではなく、その性質や内容は間もなく改変させられることとなつた。即ち新政府は社会経済上の紛乱を救済するためには産業を奨励し、物産を大に増殖させる必要があるとし、その機関として、商法司を1868年(明治元年)4月25日に京都に設置した。その設置の目的は、大いに商業を振起し、同時に政府のため収税をはかることであつたが、主として活動したのはむしろ勤商にあつた。その本司は京都にあつたが、東京・大阪にその支署が置かれ、三都商法司の下には、商業の取締およびその振作を図り、かつ金札の流通を促進させようとする商法会所と、資金の豊かでないものにこれを融通し産業を扶殖するための途を講ずる小前取立所とがあつた。京都商法会所は同年5月、下記のような「商法大意」を出した。

『商法大意』

今般商法会所御取建に付而は、諸問屋株之向は勿論、総而売買手広にさせられ度候条、可心得事

一、売買段取極仲間定法と唱候類、取調之上御聞届可相成候得共、職業出精、定法より下直に売買致候義は可為勝手事

一、諸商売に付其品為引当元手金拝借被仰

付候、尤限月利足相定候事 但商売元手に相用候外みだりに雑費等に遣込候儀は被禁候。万一心得違於有之者其役々より急度取調候事。

一、諸仲ケ間の内より二人宛人撰致、肝煎と唱名前指出可申事、尤模様により是より被仰付候儀も可有之事

一、諸株仲ケ間取調之上、人数増減勝手可為事

一、是迄仕来候冥加金上納等之儀は御廃しに相成、取調之上、税法御定候被仰出候事（明治元）辰五月

以上の内諸株仲間より2人づつ肝煎を直ちに選定し、名前を差出すべし、商法司より直ちに人選することもあるべし、諸株仲間取調の上、人数増減勝手たるべし、在来の冥加金・上納金は廃止すべし、などの諸条は、従来の株仲間の性質を大いに改めるものであった。

大阪通商会社

大阪通商会社は、通商司が勧説して成立した諸種の商社を統轄したものであるが、この商社は外国貿易会社・市中商社・諸国諸税品売捌商社・諸国産物商社の4種類に類別される。市中商社は呉服・太物・米・薬種・薪炭・肥物・小間物其他を売買するものであり、国内商業の立場から最も注目を要した。薬種商社永久組も、北海道産物商社・雑喉場生魚商社・木綿商社東京組・木綿商社太平組・藍商社栄王組・炭商社栄組及び長栄組・履物商社永続組・寒天製造商社・材木商社一番組・両種物商社松栄組に次いで成立した。総べて商社に加入せんとする者は分限に応じて身元金を拠出することを必要とし、加入金並びに身元金が確定して愈々商社が成立すれば証書を作成して、社中一同が調印し、この連印帳は通商会社に納められ、身元金は纏め、通商会社を経て為替会社へ預けた。

市中商社は以上のように従来より同じ株仲間属したものの、又は株仲間内部の組・講に属したものが相結んだものである。この点より一応は株仲間が商社に変形し、商社の中に包摂されたと見られるが、併しこれは誤りであって、株仲間とは全然別に、唯だ其の株仲

間に属した者が、相結んで商社を設立したに過ぎない。即ち商社は株仲間と異なり、一つの功利的結合であり、企業団体であった。

このように商社は従来の株仲間とは全然その性質を異にし、全く別途の存在物であったが、いずれも業績が拳らず、水泡の如く2~3年にして果敢なく消え失せてしまった。

4. 薬種商社から医薬品同業組合へ

大阪道修町においては1872年（明治5年）8月薬種商社取建奉願上候として大阪府御廳宛提出している。

薬種商社規則には「一、薬種の儀は萬民病苦を救い人命に関係致し候至宝の品に付潤沢なるを希望す右に付今般社を取結び真偽製性を糺し当地を初諸国支那西洋迄も広く売買し商業盛大に成さん事を計る其方法如左但し本条規則書別紙有之事 覚 略」と記され、又1872年（明治5年）9月には薬種商社頭取小野市兵衛より商社規則帳札左之通として「覚」と「定」を発表し細かく就業規則まで規定している。「定」の中に「一、發起人の勧めに応じ基本金を出して加わる者は即ち社中の人なり此内2人を撰て頭取とす亦2人を撰て副頭取とし亦4人を撰て取締と為す社中人員850人を以て限りとす社中の職掌に係る人員如左云々」とある。

薬種商社は1873年（明治6年）9月27日付の第一薬種商社頭取河合五郎兵衛から大阪府権知事渡辺昇宛第一薬種商社印鑑の届けが出ている。又1874年（同7年）1月薬種商組合規則が作られ、「今般同商業組合相立儀は従前之株仲間御廃止相成悪弊一洗之目途吃度不相立候而は不相済次第に付新規営業之者有之節は速に加入為致加入金振舞料杯出金為致儀決而不相成総而旧習に泥み候所業互に相戒時々御達相成御布令之趣堅相守可申事」から始まり17項目が規定されている。総代として小野市兵衛他から薬種商組合規則と共に設立願面を出している。同年2月の薬種商組合名面帳には東大組には23区、西大組には23区、南大組には14区、北大組には20区、西成郡には3区の如く地区分けにして組合員の動向を調査し、組合員の名簿を作成してい

る。

大阪薬種業誌第2巻に薬種商社の名称が最後に出てくるのは1875年(明治8年)9月22日付の大阪府権知事宛の御願である。

大阪に於いては薬種商組合から1879年(明治12年)11月、薬種仲間条約規則ができた。「第一章 仲間一般ノ規則 第一条 此ニ同盟結合スル所ノ薬種商同業同志協議シテ営業ヲ二種ニ区別シ其一ヲ問屋ト称シ其一ヲ仲買ト称ス其問屋ハ皇国及ビ外国ヨリ輸入スル物品ヲ引受府下並ニ各国一般へ売捌ク者トス其仲買ナル者ハ問屋業ノ者ヨリ買受前文同様売捌ク者トス最モ同盟問屋ノ手ヲ経ス荷主ニ直買ナスヲ禁ス」以上の如く規定して薬種問屋、薬種仲買代表から商法会議所理事宛願上書が提出されている。その後大阪薬種卸仲買商組合となり、1946年(昭和21年)11月設立の大阪医薬品元卸商組合が継いでいる。

東京薬種問屋陸商は1868年(明治初年)より1881年(同14年)11月に至る間、東京薬種問屋40余名が陸商と称する組合を組織し、維新前の江戸薬種問屋組合の伝統を守り、共存共栄の目的を達する為に商取引上の弊害を稿正改善し、大阪との連絡を保ち専ら営業を統制してきた。

1881年(明治14年)12月に従来の陸商を解散し新に東京薬種商會を設立し、更に1884年(同17年)4月加入人員も追々増加したので東京薬種商會を解散し、東京薬種問屋組合を創立した。その組合員数は62名で組合加盟金を甲乙に区別し、甲は金70円であって37名、乙は金35円であって25名であった。

1900年(明治33年)、公益法人東京薬種貿易商同業組合へと発展した。これが1984年(昭和59年)10月1日より名称を改称して現在の社団法人東京薬事協会となった。

2.1.5. 売 薬

売薬の歴史については清水藤太郎著『日本薬学史』(南山堂)に詳しく述べられているが、富山県薬業史によれば、売薬について次のように述べている。

売薬という呼び名は、いつごろから存在したかは、明らかではない。通説では、806～

809年(大同年間)の勅選にかかる『大同類聚方』百巻がその最初といわれている。これはわが国古来の薬方を収集するために、国造、県主や旧家からその伝承の薬方を報告させたものを、集録したものである。売薬の商人については、康富記に、「薬売者施薬院相計成也」とあると、『古事類苑』の方技部十四(1097頁)に記してある。1443年(嘉吉3年)ごろには売薬の商売があったと推察される。

民間薬としては、小田原の「ういろう」が古くから有名であって、足利時代(1338～1573)から数百年にわたって名が知られる。また中世では、寺院が売薬を製造販売していて、庶民の病苦を救う役目を果たしていた。東大寺の奇応丸、西大寺の豊心丹、平泉寺の丸薬などは有名であり霊験あらたかな妙薬とされた。

1. 合薬

わが国で合薬(あいぐすり、合せ薬ともいう)が書物や日記に多く現われてくるのは、室町時代からで、その頃から薬品製造の成薬店が形成された。また中国から多くの医籍、本草書が遣明使によってもたらされた。

こうして江戸初期には、種々の合薬が販売され、1638年(寛永15年)に松江重頼によって著わされた『毛吹草』には、京都や大坂を中心にして関西で製造販売された合薬の名が出ている。その一部をあげよう。

山城・畿内 屠蘇、白散、延齡丹、牛黄清心丹、鳳隨丹、牛黄円、蘇合円、齒薬、太乙膏、万能膏、茄子膏薬、産薬、解毒透頂香、金屑丸
大和 豊心丹
河内 産薬
和泉 反魂丹
摂津 道修谷延命散
伊賀 目薬

室町末期から江戸初期にかけて、中国の合薬の処方内容が、わが国に伝えられ、その処方に基づく合薬が製造されていた。富山売薬が全国に拡まる以前に、京都など関西にまた江戸でも、合薬の知識が相当流れていた。越中でも礪波の野尻の五香湯は、早くも16世

紀に成立していた。

享保以降の売薬

享保時代（1716～1735）以後になると、幕府は医薬普及の趣旨から、売薬の製造販売を積極的に勧めるようになり、ものによっては、町触れによって売り広めさせたといわれる。1748年（延享5年）版の記録『難波丸綱目』によると、売薬がようやく隆盛に向かった大坂では、すでに大黒屋肥後大掾の地黄丸以下約90種が発売されていたという。

2. 江戸時代の売薬業者と配置売薬

江戸中期時代に文物制度は最も隆盛となり、売薬業者も2種に分れていた。1)は「呼立売薬」と称し、効能を吹聴して大道を行商し、或は神社仏閣の縁日又は雑踏の町に露店を出して売薬の購買を勧誘した業者であり、2)は「御免売薬」と称して町奉行の允許を得て薬舗の店頭で調製販売をした業者とがあった。

それから次に今一つ見逃す事の出来ないのは富山の「配置売薬」である。その起源は天和年間（1681～1683）に備前岡山の医師常閑が藩主岡田正甫公に家伝の反魂丹を献じ、公はこれを江戸將軍に献上して、遂に日本全国に普及することのできる認可を得、以降御用商人に普及させた。

3. たなべや薬

合薬を家業として田辺屋五兵衛（現田辺製薬株式会社の創始者）が独立を図ったのは1678年（延宝6年）33歳の時であった。初代五兵衛が大坂土佐堀で製造販売したころの“田邊屋振出薬”については、江戸中期の大坂順慶町の医師三宅意安が著書『延寿和方彙函』のなかで、その効能は打撲による損傷・疼痛・内出血、あるいは産後の貧血・後陣痛など肥立ちのよくないものを治すと記している。その処方・用法については「人参・川芎・地黄・萍蓬・良姜・肉桂・黄ごん・丁子・当帰・桂枝、以上を各当量、甘草半量の11種類を粗い粉末とし、熱湯で振出して用いる。また産前産後の貧血などには、甘草・桂枝を除いて用いると効果がある」と書き残している。

南北朝から室町時代を経て戦乱の世に陣中薬として生れた「山田振出薬」などの金創薬

は、江戸中期の大平の世には妊産婦薬に姿を変えて販売されるようになった。“たなべや薬”は、その後も多くの治療経験をもとに、薬種を加味、強化した。1882年（明治15年）、第12代田辺五兵衛が売薬規則に準拠して大阪府知事に営業鑑札の継続を出願した次の“たなべや薬”の処方・効能は次のとおりである。

たなべや薬

薬品分量

人参 16 匁、沙参 86 匁、肉桂 90 匁、甘草 103 匁、檳榔子 28 匁、黄蓮 104 匁、当帰 165 匁、熟地黄 94 匁、圭辛 118 匁、丁子 86 匁、木香 89 匁、白朮 9 匁、大黃 90 匁、黄芩 98 匁、川骨 107 匁、茯苓 115 匁、川芎 87 匁

又壺剂ノ量目壺貫五百七拾匁

以上十七味調合シ千五百七十三服ニ分テ 二服ヲ以壺包トナシ

用量

一日ニ壺包ヲ用ユ最モ布ノ袋ニ入レ、素湯ニテ振出シ糧ヲ既免出シ

主治効能

産前産後 目まい 立ぐらみ 手足時どき痛む打身、婦人血ノ道 男女トモ上気 萬毒虫ノさし痛む のぼせ頭痛 によし、但 さし合 阿ふらけのもの

4. 明治時代の売薬の考え方

室町時代以来、各地で作られた売薬は、その後も成長を続けたが、明治政府は取締の必要を感じ、1870年（明治3年）太政官布告「売薬取締規則」の取締りを大学東校に行わせたが、1873年（明治6年）には売薬検査を文部省所轄とした。さらに1875年（明治8年）には内務省の所管となり、「売薬規則」を公布した。

この頃の新政府の売薬への考え方は、「有効なもの」という見方から、「無効・無害なもの」という見方に変じて廃絶の方向へ取り締ろうとしていたが、民間に広く浸透していた売薬は到底抑えつけることができなかった。むしろ明治の時代経過と共に新薬配合の売薬が出現し宣伝にも努めたため大いに発展する

こととなった。

第2章 明治初期の日本の薬務行政

2.2.1. 明治初期の医薬事情

明治維新はわが国の政治上の最大変革だけでなく、その社会上及び国民生活上の最大の激変であって、文化の発達、学術の進歩、教育の普及、産業の興隆、衛生の改善、国力の増進において何れも驚くべき変化がみられた。これらの中であって医薬業界の変革も顕著なものがあり、明治初年の医学ではレオポルド・ミュルレル、テオドール・ホフマン等の学者がドイツから招聘され、わが国医学の大勢は、オランダ医学からドイツ医学へと移行した時代であった。

薬学においても同様で1869年(明治2年)5月大阪に舎密局を設け、最初はオランダの医官K・W・ハラタマを招聘して理化教授の任に当たさせたが、翌年廃し医学校には薬学専任教師にドイツ人ニーウェルトを招聘した。又1871年(明治4年)には柴田承桂、長井長義等は薬学を専攻するためドイツへ留学した。1874年(明治7年)5月学制の変更によって第一大学区医学校は東京医学校となり、長興専齋が校長となって製薬学本科を設けたのがわが国の大学薬学科の始めである。

2.2.2. 製業者取締規定の制定

明治初年西洋医学の輸入勃興と共に洋薬の輸入使用が年々増加してきたものの、当時は未だ簡単なチンキ、シロップの類でも外国品の輸入に俟つ状態であって、東京、大阪その他に於いて外国品を模倣し又はいかかわしい製品が続出する状態であり、政府は製薬事業の正しい発達を奨励することの他、一面では不良薬品の市場進出を取り締まる目的で各府県に命令して、製薬業を免許制度にするよう「製薬免許手続」を公布した。この手続きの公布は時代の要求によって発達の萌芽を出しつつあった当時の国産製薬業の進歩を促し、すべての洋薬を国外からの供給に仰ぐという弊害から脱して、国内に製薬工業勃興の端緒を拓いたといえる。以来、時運の推移とわが国経済の進展、医薬学の発達に並

行して漸次有力な個人並びに法人組織による製薬業の発達を見るに至り、さらに一方医薬品の品質規格の準拠である日本薬局方の制定、並びに医薬品製造販売、取扱等の医薬品制度の基準である1889年(明治22年)法律第10号「営業並薬品取締規則」の制定等薬品制度の整備と共に、製薬者の業務もここに確立を見るに至った。

製薬免許手続【1889年(明治22年)】

- 一 製薬人ハ族籍住所姓名等詳記シタ願書ニ通ヲ作り其製品ヲ添ヘ管廳ニ出サシメ管廳ハ之ニ添書シテ内務省ニ出スヘシ
- 一 製品ハ各地ニ便宜ニ就キ最寄司薬場ニ送致シ試験ヲ受ケ其譯添書ニ追申スヘシ
- 一 試験ノ上良品ナルモノハ免許鑑札ヲ交付シ若シ其製造十全ナラサルモノハ本人ノ志願ニヨリ司薬場ニ於テ精煉ノ方法傳示スヘシ
- 一 製薬許可ヲ得タルモノハ官許ノ文字ヲ冒シタル商標ニ薬名及其住所姓名ヲ記載シ毎器ニ貼シ販売スヘシ但薬名ハ国字洋文両様共記載スルハ勝手タルヘシト雖モ洋文ノミヲ書スヘカラス必ス普通ノ譯名或ハ譯名無之モノハ仮名ニテ原名ヲ記スヘシ
- 一 製薬品ニ司薬場検査印紙ヲ貼シ度望ノ者ハ枚数取調衛生局ヘ拂下願出シムヘシ

2.2.3. 薬品取締条項その他の制定

1873年(明治6年)、岩倉大使の一行が欧米視察から帰朝し、文部省に医務局を新設して医事及び衛生の主務官を置くこととなった。医務局の事務としては薬品検査の仕事も重要な題目の一つであった。同年5月文部省は当時大学東校のドイツ教師に諮り、薬品取締条項28条を仮定して太政官に具申した。

薬舗の商号の制定

同年6月政府は文部省令第90条で、全国の薬種商を調査し、その履歴によって薬舗と

いう商号を与え薬品の取扱いを許したのである。これは薬剤師の前身というべきものであった。

政府は1877年(明治10年)2月19日付右大臣岩倉具視が「毒薬劇薬取扱規則」を布告、同年2月第20号を以て発布したのであるが、僅か3年にして廃止され、1880年(明治13年)1月「薬品取締規則」を発布した。1877年(明治10年)1月太政官第7号を以て「売薬規則」が布告された。

1876年(明治9年)5月8日制定された「製薬免許手続」による製薬免許はわが国製薬の少なく且つ幼少な時代においては製薬の取締りとその発達とに資することができたが、その後製薬者が増加するに伴い粗製濫造の弊害を生じ且つ司薬場もその試験の煩雑に堪えることができなくなり、殊にその供試品と実際製造発売したものと品質に著しい違いなどの悪弊が生じたので遂に内務省衛生局は1884年(明治17年)7月28日、下記のような照会を地方庁に発し、その注意を促した。

製煉免許願ノ儀ハ九年当省乙第五十四号達ニ由リ現品ハ最寄試験所へ御送付相成来候処試験ノ都合モ有之候間右製品ノ標章ニハ必ズ何国薬局方ト記載為致且其製造法ヲ詳記シ現品ニ相添へ候様取計有之度此段及照会候也

明治十七年七月廿八日

衛生局長 長與專齋

各府県知事県令宛

2.2.4. 明治初年の阿片行政

1. 阿片吃烟の禁止

明治維新後薬品行政の最初のものとして阿片吃烟の禁令を布いた。1868年(明治元年)4月19日太政官布告は「阿片煙草ハ人之精氣ヲ耗シ命數ヲ縮メ候品ニ付兼テ御条約面ニ有之候通外国人持渡候事厳禁之処近頃竊ニ舶載之間有之万一世上ニ流布致シテハ生民ノ大害ニ候間売買之儀ハ勿論一己ニ呑用候儀決シテ不相成候若シ御禁制相犯シ他ヨリ顯ルルニ於テハ可被処嚴科候間心得違無之様末タニ至

ル迄堅ク可相守者也 右御達之書府藩県一同高札ニ揭示可被仰出候事」としている。

次いで1870年(同3年)には前条文は改正され生鴉片煙律として生鴉片取扱規則が同年8月9日付にて発布して、国民の脳裡に鴉片喫烟の害毒に就て深刻な印象を与え、殆どこの恐るべき鴉片喫烟の悪習を予防し、国民の健康に貢献できたことは真に評価すべきことであろう。

2. モルヒネの定量法の確立

国産阿片に関しては、1874年(明治7年)司薬場において、試験した結果その品質不良のためこれの改善の必要を認め、翌1875年(同8年)司薬場長心得柴田承桂は文部大輔に内国産阿片改良につき提案、同年11月24日「乙第156号府県」で内務省達を發しその培養、精煉等につき取り調べを行い、内務省衛生局では阿片栽培に関する注意書を作成し一般に公告して阿片の培養を勧奨したのである。しかしながらモルヒネの定量法は確立しておらず、同年、東京司薬場では7月16日内務省医務局に上申し、これがわが国最初の公定モルヒネ定量法である。

3. 薬用阿片売買並びに製造規則発令

前述のように薬用阿片その他に関する取締りは、1870年(明治3年)8月太政官布告を以て発令せられた「生鴉片取扱規則」によっていたものの、時勢の進展に伴いこれの品質統制とその濫用取締りのことはますます重要となってきたので、政府は1878年(明治11年)8月9日太政官布告を以て旧制を廃して新たに「薬用阿片売買並製造規則」を発布し、同年11月内務卿布達を以て1879年(明治12年)5月1日から施行された。本規則においては薬用阿片はその内国産なると外国産とを問わず、すべて内務省においてその品位を定めてこれを買上げ、その後各司薬場より阿片卸売の特許薬舗に払い下げて、これを売りさばかせ、司薬場の無い地方ではその地方庁からこれを払い下げ、各地方庁は一管内相当の人員を限り薬舗の身元人物を選んで特許鑑札を与え、管内の公私病院医師一般薬舗等の書面請求に応じて売りさばかせることを

始め、その買上及び払下その他巨細に涉る規定を定めたのである。

この規則は1897年（明治30年）3月法律第27号阿片法の基礎となったものであり、実に約20年もの長い間阿片に関する法規の大本として活用されたものである。

4. 薬用阿片輸入当時の実情

阿片の医療的価値がようやく認識され、その需要額の増大は国産品のみでは到底これを充たすことが出来なくなったので、政府は外国産阿片の輸入を企図したものの、薬用阿片と吸煙用阿片との取締ならびに在留外人に対する取締適用等の諸問題について非常な困難に遭遇したことは当然であった。1878年（明治11年）8月太政官布告第21号によって「阿片売渡規則」を和洋文で作成し各開港場在留の外国人に告知した。

1878年（明治11年）11月24日付衛生局長長與專齋より阿片売り渡し価格と試験並びに買い上げ取り扱い心得が発せられ、当時の阿片売り渡し価格が定められている。阿片売渡規則は1877年（明治11年）10月14日付日本政府内務省衛生局より布告されている。1880年（明治13年）3月31日には地方によって区々であった阿片受払の手続きが統一せられ、同年阿片烟に関する罪を刑法に規定し厳罰に処し、国民の烟禍防止の徹底を期したのである。

第3章 司薬場創設の経緯と事業

2.3.1. 贋薬の横行

1873年（明治6年）1月頃、長崎居留のオランダ貿易商ファンデ・ポルがキナ塩の真正品と偽贋造品の2種の見本品を添え、「ポルがキナ塩1オンスに付き洋銀75セントで売買を要求されたが、ポルの所持品はすべて1オンス2ドルの真正品で、贋造品並の値段では取引に応じられない。奸商の口車に乗せられて安い贋薬が幅をきかせているが、そのような贋薬は効能がないばかりか生命の危険をまぬがれない。しかし日本には贋薬の取締規則がないため不良品がのさばり、良薬は一顧の価値もないとすれば、真正品を輸入する者

もやむなく贋薬を売らざるを得なくなり、日本国民に大患大害を及ぼすことになるから、1日も早く取締規則の設定を強く要望する」という主旨の意見書を長崎税関長官に提出したことに始まる。

長崎税関長官は、ポルが提出した2種のキナ塩見本の検査を、長崎医学校分析学教師ゲールツに依頼した。彼が長官に提出した1月27日付の検査報告の中で、贋薬取締の方法について西欧の事例を引き薬店監視と薬品検査機関設置の件に触れ、政府にこれらの制度を取り入れるよう勧告している。

2.3.2. 司薬場の創設

税務長官は、主務官庁の大蔵省に伺いを立てたところ、薬品の試験は医薬行政を担当する文部省の管轄であるから、至急取締の方法を検討されたいとの1873年（明治6年）2月27日付文書を文部卿あてに送った。

これより先、文部当局は留学中の長與專齋の帰国をうながし、3月初め帰朝するや間もなく長與專齋を新設の医務局長に任命して問題処理に当たらせた。

一方、外務省でも人命に関する重大問題であるとして、薬品輸入規則を早急に設定されたいとの上申書を太政官正院に提出した。

この外務省の建議は、正院で直ちに裁決されるとともに、次の文書が文部省に通達された。これは政府の最高機関である正院において、薬品検査機関である司薬局（仮称）設立について、審議したことを示す最初の公文書と言える。

薬剤取締之儀ニ付外務省ヨリ別紙ノ通申
出候 就テハ昨年十一月中申出置有之候
司薬局創立之儀早取調可差出候也
明治六年三月二十八日 正院
大木文部卿殿

文部省は薬品検査機関として、司薬局（仮称）の設置を答申、薬品取調の方法として、司薬局員の薬舗の立ち入り検査、司薬局での薬品試験、試験の基準となる薬局方の編纂、医薬品の製造技術を教授する製薬学校の設立

等について、応急対策の検討を行った。それらの必要事項を28項にまとめた「薬剤取調ノ方法」の原案を1873年(明治6年)5月20日に正院に提出した。

薬剤取調ノ方法(抜粋)

抑モ藥品ヲ博ク申サバ万物皆薬ナラザルハナシ 又毒ニ非ザルハ無シ 而シテ飲食、衣服、器械、住居ノ用自然ニ具ハルト雖モ、其ノ制度ナキ能ハズ 況ンヤ毒薬ニ於テ其制一日モ曠シウスベカラザル儀ニ御座候 依テ今般御雇教師ニ西洋諸國薬品ノ制度ヲ問合せ候処、国土、民風相異リ俄ニ行ハレ難キヲ以テ、当時行ハルベキ方法ヲ吟味取調候処左ノ如シ

- 一、病者ノ為ニ用ユベキ薬品ヲ売買スルハ政府ヨリ許可ヲ得タル薬舗ニ限ル
- 十一、薬舗ハ日本国司薬局局方(未編集)中ニ記載セル諸薬ヲ精選シ貯蔵スベシ
- 十九、薬舗ニ貯ヘタル諸薬品ハ総テ司薬局官員注意シテ管轄スベシ
- 二十、司薬局官員ハ薬舗中ノ諸品ヲ検査スルノ権アリ 殊ニ用ニ堪ヘザル物品或ハ偽品等ヲ売却スル疑アルトキハ、臨時直チニ不意ニ検査ヲ施スベシ
- 二四、検査ニ由テ真品ナラザルト判然タルトキハ其薬品ヲ引上げ、其奸計ノ浅深ヲ審カニシ罰金ヲ出サシメ、再度奸ヲナストキハ免状ヲ取離スベシ
- 二六、司薬局ニ於テ当分製剤ノ法ヲ教授シ生徒ヲ導キ、モシ薬舗ヨリ乞フコトアラバ物品ヲ試験シ能フベシ
- 二七、製薬學術ヲ進歩セシメンニハ、先ズ東京中ニ一箇ノ製剤学校ヲ置クベシ

2.3.3. 東京に司薬場設立

1874年(明治7年)1月17日、太政官より試薬場開設費として15,000円の国庫支出

が認められた。しかし、この予算では到底3港に設置することは困難なので、文部省は応急に予定を変更し、東京府下に全国の薬品取締の中枢機関とする司薬場(2月9日改称)を設置したいという主旨の伺書を同年2月13日付で文部卿木戸孝允より太政大臣三条実美宛提出した。これに基づき、東京に司薬場を新設、これを中心に薬品取締を実施しようとする願いは即刻聞き届けられ、いろいろ場所の問題のあったものの、文部省は日本橋馬喰町1丁目17番地に斡旋、文部省七等出仕永松東海(のち陸軍二等薬剤正兼同二等軍医正)が初代司薬場長に任命されるとともに、国立衛生試験所の起源となった司薬場が、明治7年3月27日、画期的な事業を開始したのである。その後1か月経たぬうちに、神田和泉町の医学校官舎跡に移転し、先に最初の外人教師として雇用していたドイツ人ドクトル・ゲ・マルチンの雇用期間を1875年(明治8年)7月30日まで1か年延長が認められた。

2.3.4. 製薬学教場の併設

1874年(明治7年)5月の学制改革で、神田和泉町の第一大学区医学校は東京医学校と改称、長興専齋医務局長は同校長兼務を命じられた。前後してその年4月、ドイツ留学から帰国した柴田承桂は、医学校製薬学科の最初の日本人教授に就任して薬学の体系化に着手した。

永松場長は設備を増設し、製薬学生の技術指導を行うと同時に、急を要する薬業家の子弟の薬学教育を企図したのである。当時は粗悪輸入薬品は増大するばかりで、司薬場で薬品試験に力を入れても防止できない事情にあった。この憂慮すべき事態を是正するには、業者に正しい薬の知識を授ける以外に方法はないとの見解に立ち、9月29日に司薬場に製薬教場の増設を必要の伺書を田中文部少輔に提出、採択されて製薬学生はマルチンの指導を受けることとなり、マルチンのほかに外人教師の補充を願っている。この人事は、柴田教授がドイツ留学中の長井長義に依頼した適任者が着任するまでの間、外国語学校教師ドイツ人薬剤師ハンセンに援助を求めるこ

とになった。

司薬場は、規則を定めて製薬学生に厳守させると同時に凶書の整備を行った。

2.3.5. 薬事制度の整備と医制発布

文部省はさきに1873年(明治6年)上申した“薬剂取調ノ方法”に基づき、全国的に医薬業の実態調査を進めた結果、同年12月、4章76条からなる“医制”の原案を作成、1874年(明治7年)8月18日わが国最初の“医制”が公布され、東京、京都、大阪3府に施行し、順次全国に及ぼす意向を表明した(明治8年5月一部改正)。

これは医薬分業制度を基調にしたわが国における近代的医薬衛生行政制度の基本的な方針を示した法典で、1974年(昭和49年)は医制発布百年に当る。

文部省は1874年(明治7年)9月19日、砒石、アトロヒネ、燐、キニーネ等31種のきわめて危険度の高い劇毒性薬品を毒薬に指定した「毒薬取締令」を3府に布達した毒薬取締規則の要項中、司薬場は薬舗巡視の役割を課せられたので永松場長は同年11月27日田中文部大輔に薬品巡視開始届を提出するとともに場員の薬舗巡回心得を指示した。これは現在の医薬品等の監視体制の起源となるものである。

当時の輸入薬品中、最も重要なキナ塩とヨードポッターズ(ヨードカリ)は、需要も多かったが高価なため贋薬も群を抜いて多く、薬舗にも純品よりも粗悪品が備蓄されていた。この最悪事態を重視した司薬場の上申により、政府も取締対策を講じた。発令に先立ち、薬品業者が洋薬を買入れる際に簡単で効果的な鑑別方法を案出し、同年11月10日の新聞紙上に発表し、これは業者に対する医薬品の行政指導のさきがけといえよう。

政府は毒薬取締令について、太政官布告によって贋薬の最も多いキナ塩とヨードポッターズ(ヨードカリ)の取締を急ぎ、初めて罰則を付した薬品取扱規則を制定するに至った。

永松東海初代場長は司薬場草創期における新生面の開発に多大の功労があったが、1975年(明治8年)1月病気で退官したため、柴

田承桂製薬学科教授が場長心得の兼務を命じられた。これより先、文部省は国民保健の見地から、薬品試験と並行して温泉療法の効率を高めるため、その成分分析を取り上げ、1973年(明治6年)7月、各府県に協力方布達してあった。

2.3.6. 水質検査の開始

司薬場は1974年(明治7年)11月、文部省医務局を通じて、東京府から府民の飲料に供する神田上水の分析試験を依頼された。江戸初期に開発された神田上水は、1899年(明治32年)に改良水道が竣工するまで、昔ながらの上水を飲料に使用していた。しかし、導水用の木桶は外部の汚染を防げず、伝染病流行の原因になる恐れは否定できなかった。司薬場の上水検査は継続されていたが、当時としては大事業であった。1884年(明治17年)4月、小石川樋口で採取した上水の分析成績の例示では「水10万分中、固形物全量9.56、塩素0.923、硫酸0、アンモニア0、亜硝酸痕跡、有機物に脱色せらるるカメレオン0.41、硬度1.80、カルキ極微濁、マグネシア痕跡」と「衛生試験彙報第3号」に報告され、東京大学教師アトキンソンも善良と評価している。その後もしばしば大規模な定期検査が行われ、市民の保健衛生の確保に務めた。

2.3.7. 京都・大阪司薬場の開設

京都司薬場開設と薬舗主の養成

文部省は京都府立舎密局構内に1874年(明治7年)12月司薬場庁舎を建設し、江頭元朴が場長心得となった。1875年(明治8年)2月15日、新築落成した庁舎で京都司薬場の開場式が挙行され、長崎医学学校の化学教師ゲールツが赴任して試験監督となり、薬品試験業務が開始された。

薬剤師教育の始まり

これより先、舎密局長明石博高の要望で、舎密局の敷地を無償で司薬場建設用地に提供する交換条件として、ゲールツを無給で舎密局講師に兼任させるという了解が事前に行われていた。

京都の近代医薬学、理化学の先覚者であっ

た明石局長の着眼点は、「医制」に明記された医薬分業の担い手として新登場した薬舗主（薬剤師）養成の急務を意図したものであった。その要請に応じて、ゲールツは司薬場での薬品試験の傍ら、舎密局の生徒や薬舗子弟に、理化学、薬学、オランダ語を教えた。

京都府は文部省と協議して、同年3月「薬舗試験規則」を布告、7月に全国にさきかけて第1回薬舗開業試験を実施した。このことにより、薬舗開業免状（薬剤師免許証）の第1号から第15号は京都の人達によって取得されたのである。

大阪司薬場の発足

大阪市の大手前町の大阪英語学校構内の元理学校の敷地、校舎、実験設備、薬園などの施設を譲り受けて使用することになった。外国人教師は大阪今橋の薬舗・精舎で薬品試験に従事していたオランダ人ドクトル・ドワルスを雇入れることにした。文部省九等出仕江頭元朴が大阪司薬場長心得を命じられた。1875年（明治8年）3月24日開場式が行われた。

薬学講習

同年9月、大阪司薬場は薬舗開業試験を受ける薬舗子弟のために薬学講習を開催した。ドワルスが講師となり、講義はハルマシー（医薬品製造及び鑑定）、理化学大意、中毒学及び中毒検査法、ハルマコフノシー（自然性薬物学）、鉍物学の6科目であった。京都、大阪の2司薬場で行った薬学講習は1877年（明治10年）6月限りで廃止された。

2.3.8. 検査済印紙の制定

京都、大阪の開設を機に1875年（明治8年）4月29日、3司薬場共通の検査済印紙が制定された。この印紙は検査に合格した品質保証のために貼付されるもので、不正防止に大いに役立った。それ以前は内容の品質よりも包装体裁が重視され、薬品市場で売れ行きの良い有名品の包装に作り替えたり、空瓶を探して有名品のレットルに貼り替えた不良品が横行した。当時はガラス容器類も輸入に依存していたのである。

1883年（明治16年）5月5日の内務省告

示をもって、東京、大阪、横浜の3司薬場は、それぞれ衛生局東京試験所、衛生局大阪試験所、衛生局横浜試験所と改称された。従って司薬場検査済印紙は「衛生局試験所検査之證」として代るものとなり、薬品検査手数料を徴収することになった。

2.3.9. 製薬産業開発の助成

京都、大阪の司薬場の開設を機に、柴田承桂東京司薬場長は製薬産業開発に役立つ新しい計画を立案、各地特産の植物、鉍物を収集して無料で成分研究を行い、それらの適切な利用法や、またそれらを製薬原料とする薬品製造の研究指導にあたるという方針で、1875年（明治8年）3月、田中文部大輔に意見書を提出、新聞に広告して一般の関心を集めた。その結果、ヨードカリの品質鑑定と製造法の指導を行った。

第4章 日本医薬品産業の勃興期 (1886~1894)

2.4.1. 日本薬局方発布

第1版日本薬局方（以下「1局」）は1886年（明治19年）6月25日の官報第894号で公布された。日本薬局方の制定は、司薬場創設以来の懸案であった。1880年（明治13年）、長興衛生局長が建議を続けてきた日本薬局方編纂の議案が具体化し、中央衛生会に撰定を委任するとともに、高木兼寛、永松東海、柴田承桂、エイクマン、ゲールツ、ランガルトらが編纂委員を命じられた。1881年（明治14年）1月には元老院幹事細川潤次郎が編纂総裁に就任し、医界の権威者8名が委員に加わり、大規模な編纂体制を固め審議を進めた。5年の歳月を費やして編纂の事業も進み、公布されたのである。これは東洋における最初の国定薬局方であり、日本も先進国にならない、468品目の規定ができ、これを機会として近代日本の製薬工業が本格的にスタートしたと言って過言ではない。

2.4.2. 薬品の国産化

洋薬の輸入と並行して、いちはやく洋薬の国産化の努力が個々の薬業家の手によって続けられたが、国産品は輸入品に比べまだまだ

品質が劣っていた。しかし薬品の製造もわが国において明治初期から小規模ながら製造設備を備えて始まった。

硫酸・ソーダ

1872年(明治5年)から貨幣地金精練用を主目的として大阪造幣局では鉛室式硫酸の製造を始めており、これがわが国の薬品工業の先駆であった。しかしその規模は小さく建坪約83坪余で日産400ポンドに過ぎず、その多量を輸入に依存しなければならなかった。そこで局内に大規模な硫酸製造所を建設し、多量生産を行い局内の需要を充たすのみならず、国内の諸鉱山その他の需要にも応じようとした。そして、1875年(明治8年)硫酸の輸出も始まり、1881年(明治14年)には鉛室が増築され同時に硝酸、塩酸、アンモニア、燐酸アンモニア、硫酸アンモニア、硫酸亜鉛、硫酸ソーダなどの化学薬品も製造されるようになった。造幣局において、ソーダ工業を興すに至った理由については、1878年(明治11年)、造幣局自体はソーダを必要としなかったが硫酸製造工業が生産過剰となり、硝酸や塩酸製造の副産物として酸性硫酸ソーダが多量に得られるので、これを有効に活用するため、当時ようやく製紙やガラス工業が台頭してきて、炭酸ソーダの輸入が増加してきたのに着目してソーダ製造計画が立てられ、1881年(明治14年)からソーダ製造所として操業した。1885年(明治18年)大日本製薬会社から硫酸製造所とソーダ製造所の貸し渡し請願が造幣局に出され、同年11月に契約が締結され、同年11月25日から満19年間を貸与期間とした。次いで1886年(明治19年)2月に至って、硫曹製造会社に転貸された。その後1889年(明治22年)、造幣局は規模を半ばに縮小し、硫酸・ソーダ製造所は造幣局の管轄をはなれた。

晒粉(クロールカルク)

晒粉は芒硝、塩酸、曹達などとともに1880年(明治13年)11月、紙幣寮の後身である印刷局の製肉部に設置された製薬科で製造されたが、民間では大阪の銀雪館がその製造のトップを切ったのである。

鉛丹(四塩化鉛)

鉛丹製造は徳川後期に御定丹製法人として幕府から特許された特殊職業であった。室町時代、1395年(応永2年)の頃、当時海外交通の要衝にあった堺において始祖、鉛市兵衛が明人より直伝によって製丹を学習し、これを子孫に伝授して創業した。専ら塗料用として製造した最初は1878年(明治11年)頃の創業の光明社であって、現在の日本ペイント株式会社である。

二硫化炭素

初代安居儀兵衛は1877年(明治10年)頃、製薬業を創始し、主として明礬、石炭酸の精製、金硫黄、炭素、結晶硫黄等を製造していたが、二硫化炭素は結晶硫黄製造には必ず必要なために自給する関係上製造に着手した。

硝酸銀、硝酸、硫酸銀、塩酸、硫酸鉄等

須田政次は1871年(明治4年)頃、硝酸銀の製造に着手したが、その製法は一分銀又は配布銀を硝酸で溶解して製造した。酒井寿三郎1872年(明治5年)頃から硝酸銀の製造を始め、後硝酸、硫酸鉄等を製造した。高田吉兵衛は1872年(明治5年)頃、硝酸銀の製造、更に1875年(明治8年)には硝酸、硫酸銀を、1882年(明治15年)に塩酸を製造した。今村武四郎1877年(明治10年)硝酸の製造事業を開始した。西山良造は大阪の精々舎で蘭人ベ・ウー・ドワルス氏の教授を受け、同舎の廃止と共に大阪司薬場に勤務したが、1877年(明治10年)製薬事業に従事し塩酸、硝酸、エーテル、甘硝石精、ホフマン鎮痛液、ヨード製剤、チンキ類の製造を開始したが、エーテルの製造は彼がわが国で最初の人であり、その配下に石浜豊藏がおり、彼は後に現在の丸石製薬株式会社の創始者となった人である。

石津作次郎は1881年(明治14年)大阪に薬舗を開業、製薬事業をも行い、次炭酸鉄コロル水、亜硫酸水、アンモニヤ水、精製塩酸、精製硝酸、精製硫酸、硝酸銀、硝酸汞、酒石酸カリソーダ等を製造した。石津製薬株式会社の創始者である。

その他製薬の種類

第一沃采，第二沃采，ローレルゲルス水（杏仁水），ミンデレ精，コロダイン，塩酸鉄チンキ，ヨード鉄シロップ，サリチル酸ソーダ，シロップ類，チンキ類等があった。その製法はまちまちであって一定していなかったが、日本薬局方発布により規律ある製薬事業が確立された。

当時の大阪の製薬者としては、道田勇助、富士尾茂三郎、御臺友吉、水島彌太郎、大井卜新、錦源兵衛、山田久兵衛、前田常七、小西庄七、七里清助等が知られている。1877年（明治10年）に田辺元三郎（東京田辺製薬株式会社の創始者）は兄、田辺五兵衛の援助を受け、道修町に土蔵を改造して簡単な製薬場を造り、手初めにアルコール、エーテル、アンモニア水、チンキ類の製造に着手、この小さな製薬場が現在の田辺製薬株式会社の製薬部門確立の基盤となった。

大日本製薬会社の設立

西欧の医術がわが国に輸入されるとともに、その治療法を確立するに当たって、必要な医薬を求めなければならなく、旧幕府は常にオランダ政府に依頼してオランダ商船の「バタビヤ」を経て長崎港に来るたびに、オランダ政府の薬庫よりわが政府の注文に応じて送られてきた薬品はあったが、一般医師の手に入ることは極めて難しく、偶々種々な手続きを経てこれを得たとしても珍重し、これを舶来の薬品と称えた。

維新後、海外貿易が自由に行われることとなって、各地の開港市場には機知敏捷の商店が四方より競い集まり、如何なる商品を問わず手当たり次第に外商より買い取って、多額の利益を博したが、とりわけ洋薬は西洋医術の発展とともに益々需要が増加することを見込んで居留外商に廉価な薬品を注文し、一方外商は、わが国に薬品取締の法がないことを知って特に贗造粗製の廉価品を輸入していた。

このような状況の時に、政府は東京、大阪、京都に司薬場を設立して、輸入薬品を購入する者は誰でも司薬場に薬品を持ち込めば無料で検査を受け、検査の結果によっては「適医薬用」「不適医薬用」「禁医薬用」等の印紙を

貼用して出願人に返戻し、一方政府は重要な薬品若干を挙げてその粗製悪品を販売するのは相当の罪に処す旨を布達して薬品取締の方法を講じた。

しかしながら輸入薬品は皆各国薬局方の所定に依るものであったから、同一の薬品であってその強弱精粗の度を異にし需用者の危険不便もひとかたでなく、ようやく政府内部においても日本薬局方制定の必要を感じ、1880年（明治13年）に初めて内務省に日本薬局方編纂委員を設け、1886年（明治19年）1局を脱稿し、邦文、ローマ文の2本を作成、政府はこれを内外に公表したのである。

このように1局は公表されたものの、薬品市場の情勢は、化学製剤といわず、薬局製剤といわず皆全国の需要を外国の供給に仰ぐような有様で、その商標は全く外人の掌中にあり、1局を発布した後でも薬品の制度を整理する理由がないということで、要するに国内に一つの製薬所を起し、1局に適合する薬品を製造して商権をわが国に収めなければ、薬品取締の実を挙げるができないような混沌状態であった。

薬業社会の当時の状態ではいかに勧誘しても、製薬所を創設するようなことは到底望むことはできなかった。そこで国庫の補助を仰ぎ、京阪の有力者を中心に、これに薬業者を糾合して会社組織にすることを最善策として、当時の内務省衛生局長長興専齋は案を立てて品川子爵、山田伯爵等に事情を述べて相談し、同意を得て政府補助の方策もとのったので東西有志の人々が中心となって、それぞれ勧誘した結果、東西薬業者一般の賛成を得た。1881年（明治14年）9月、製薬会社創設、並びに国庫補助の件を上願した。1883年（同16年）5月に至って、製薬工場とこれに属する土地、建物、器械を以後20年間、会社へ貸与し、薬品製造の業務を行わさせることにしたので、ここに初めて設立の基礎が確定し、会社は資本金10万円を募集して営業資本に充て、工場の建築、機械の購入等に着手した。その経営、監督も一切外国人の手を借りず、日本人に一任しようという意見が起り、当

時ドイツへ留学中のドクトル長井長義を最適任者と決め、新田男爵をドイツへ派遣し賛同を求め、更に工場設計、諸機械の製作などを一任した。そして1885年(明治18年)5月5日、東京市京橋区木挽町8丁目1番地に大日本製薬会社の商号の下に営業を開始した。その設立趣旨書並びに政府命令書は表2.3の通りである。

2.4.3. 関西を中心とした製薬工業のスタートと発展

享保ごろまでの大阪道修町薬種問屋

大阪市の中央区(元の東区)道修町(どしようまち)を中心とする地区こそ大阪の、薬の歴史そのものであり、新しいビル、最近はぐっと減ったが古い家屋が立ち並ぶ様子は、薬の持つ多様性および過去に辿った複雑な歴史の跡を偲ばせるに足るものばかりであるように思われる。太古から奈良時代、平安時代、鎌倉時代、安土桃山時代、江戸時代と関西殊に大阪を中心に薬の文化が発展してきた。1658年(明暦4年)、奉行所から「御改に付、薬種三五味真偽の次第相改商売可仕旨、道修町薬種問屋中、家持十一軒、借家二十二軒、都合三十三軒惣連判を以て公儀へ一札差上」という記事がみられる。このとき、既に道修町界わいは薬種業の集散地であったことが窺える。その8年後の1666年(寛文6年)には108軒が道修町にあり、享保時(1716~1735)には124軒であったという。

明治時代の関西における主要製薬業者

上記のように、道修町を中心として、薬種問屋から発達して製薬の方へと転換してきて、明治10年前後から同年25年前後まで主要製薬業者は表2.4に示す通りであり、現在の製薬会社もこの時代を起点としていることを窺い知ることができる。1892年(明治25年)ごろまでは、ほとんどの製薬業者は個人企業であって、その後、次第に会社組織に変わっていった。

日本薬局方公布と有限会社大阪薬品試験会社の設立

1889年(明治22年)3月に現行の薬事法の前身にあたる「薬品営業並薬品取扱規則

(一般に「薬律」という)が公布され、その「薬律」の中に

第26条 日本薬局方ニ記載スル所ノ薬品ハ其性状、品質、該局方ノ所定ニ適合スルモノニ非ザレバ販売若クハ授与スルコトヲ得ズ

第27条 日本薬局方ニ記載セザル薬品ハ其拠ル所ノ外国薬局方名ヲ記スベシ其性状、品質、該局方ノ所定ニ適合シタルモノニ非ザレバ販売若クハ授与スルコトヲ得ズ 何レノ薬局方ニモ記載サレザル新規ノ薬品ハ衛生試験所ノ検査ヲ経其試験成績ヲ記スルモノニ非ザレバ販売若クハ授与スルコトヲ得ズ

以上の条文から内務大臣は「自今衛生試験所に於て検査印紙を貼付するものは日本薬局方所定の薬品に限る。其他某国薬局方適否の告示箋を交付すべし。但し何れの薬局方とも記載せざるものは主成分の比例を記して之を交付すべし」と指達した。しかし実際に取扱われた薬品は、日本薬局方所定品でないものが多数あり、殊に新薬品が続々と海外から輸入される時代でもあったので「1局」収載品以外は、試験印紙を貼付しないときは自然と粗悪品も販売される弊害が生じ易くなり、営業上に支障を来すことが多かった。

そこで日本薬局方は勿論、各国薬局方収載薬品の何れにも記載していない新薬品等の試験をし、それぞれその印紙を貼付してもらおうと大阪薬種卸仲買商仲間ではこれらの試験のため、薬品試験会社を設立することとなり、1888年(明治21年)3月17日、大阪府知事宛、大阪市東区長名で、設立願を提出した。これは田辺五兵衛、武田長兵衛、乾利兵衛をはじめ大阪道修町の有力薬品問屋14名を發起人として、「有限責任大阪薬品試験会社創立趣旨並に定款」を定めている。又「各地薬業家及び各病院への広告」をも出し、私設の大阪薬品試験会社の印紙は政府管轄の大阪衛生試験所の検査印紙に匹敵するものであることを示している。明治18年(1885)2月9

表 2.3 大日本製薬会社設立趣旨書並びに政府命令書

本邦医事衛生ノ進歩日ヲ逐テ盛ナルニ從ヒ医薬ノ需要年ニ月ニ増加スルモ化学的薬品ハ勿論丁幾越幾斯舍利別粉末等ノ諸製剤ニ至ルマデ大抵之ヲ外国ノ輸入ニ仰カサルモノナシ偶々内国ノ製品ナキニアラサルモ多クハ廉価競売ヲ專一トシ品質ノ精粗ヲ撰ムニ違アラズ其輸入ニ係ルモノト雖モ大半劣等ノ薬品ニシテ彼国ニテハ決シテ医用ニ供セサルモノ少ナシトセズ是レ本邦ノ目下ノ一大弊害ニシテ實ニ民命死生ノ繫ル所タリ豈長大息ニ堪ヘサランヤ政府此ニ悟ル所アリ各地ニ薬品試験所ヲ設置シテ汎ク薬品ノ良否ヲ鑑別シ又製薬免許手續ヲ定メ粗製濫造ノ弊ヲ矯正セラル、ノミナラズ近来本邦薬品ノ標準ヲ確定スルガ為メ日本薬局方編纂ノ盛挙アリテ已ニ同方発行ヲ見ルニ至レリ曩ニ有志者此意ヲ奉シテ率先同志ヲ募リ一大製薬場ヲ建設シ主トシ該薬局方ノ製薬ニ從事シ粗悪薬品ノ濫製濫売を制シ汎ク純良ノ薬品ヲ医家薬業家ニ供給セン事ヲ企図シ年所計画ノ未遂ニ内務省ヨリ下文ノ御命令ヲ下付セラル、ニ到リ爰ニ始テ設立ノ基礎を確定シタリ

製薬工場監督ニハ多年独逸国ニ留学シ柏林大学校化学専門ドクトルノ栄称ヲ得ラレタル大学教授長井長義氏ニ囑托セルヲ以テ工場機械ノ整備ヲ始メ製薬ノ事業ハ一切同氏ノ指揮監督ニ属ス又衛生局東京試験所ヨリハ日々検査員派出セラレ原質並ニ製薬品ノ試験アリ

昨十八年五月開業以來漸次製薬ノ区域ヲ拡メ販路モ亦随テ増加シ内国諸大家ハ勿論居留外国医師中ニモ当社ノ製品ニ非サレハ使用セラレサルモノ多キニ至レリ当社ノ信憑ヲ博スルスノ如ク夫レ深キハ固ヨリ大政府保護ノ厚キニ由ルトハ云ヘドモ亦世上医薬ヲ重ンスルノ美風漸ク將ニ興起セントスルノ良兆トシ自他ノ為メ大ニ慶賀セサルヲ得ス今茲日本薬局方御発行ノ美挙アリシニ因ミ更ニ当社価格表を改増新調シ之レヲ贈呈スルニ際シ敢テ当社設立ノ大旨ヲ略陳ス大方諸家ニ於テモ当社ト共ニ大政府ノ主意ヲ翼賛セラレ医薬改良ノ事ニ協力アラン事ヲ希望ス

○命令書寫シ

大日本製薬会社

○製薬工場及ビ之ニ属スル土地建物別紙之通明治十七年十一月ヨリ向二十年間其社へ貸渡薬品製造ノ事業執行セシメ候条左ニ掲クル命令ノ趣旨堅ク遵守可致事

明治十六年五月二日

内務卿 山田 顕 義

命令書

- 一、其社ハ金十万円ヲ募集シテ營業資本金ニ充ツヘシ
 - 一、其社ハ衛生局長ノ監督ニ属シ製薬ノ品種及ヒ標度ハ同局長ノ指示スル所ニ從フヘシ
 - 一、伝染病流行等薬品欠乏ノ場合ニ於テ其価格非常ニ騰貴スルトキハ衛生局長ハ其社製薬品ノ価ヲ制限シ之ヲ販売セシムル事有ヘシ
 - 一、衛生局長ハ工場監督一名ヲ置キ其社製薬ノ実業ヲ監督セシムヘシ
 - 一、其社社則ハ内務卿ノ認可ヲ得テ之ヲ施行スヘシ
 - 一、其社正副社長ハ内務卿ノ認可ヲ得ルニ非サレハ上任スル事ヲ得ス
 - 一、内務卿ハ臨時官吏ヲ派出シテ其社ノ業務ヲ監査シ且帳簿ヲ閲セシムル事アルヘシ
 - 一、衛生局長ハ薬品ノ試験若クハ特ニ薬品ノ製造ヲ其社ニ命スル事アルヘシ 但其費用或ハ代価ハ相当ノ額ヲ定メ之レヲ給スヘシ
 - 一、製薬工場貸渡中ハ工場機械其他附属物ノ修理補繕ハ一切其社ニ於テ負担スヘシ其修繕ヲ怠ルトキハ衛生局長ハ直チニ之ヲ行ヒ其費用ヲ償還セシムヘシ
 - 一、此命令書ノ趣旨ニ違背シタルトキハ内務卿ハ何時ニテモ命令ヲ解キ工場ヲ引払ハシムヘシ
- 昨明治十六年五月二日ヲ以テ下付セル命令書ノ義今般左之通追加候条堅ク遵守可致事

明治十七年四月四日

内務卿 山 県 有 朋

命令書追加 略

表 2.4 関西における明治時代の主要製薬業者

1877年(明治10年)前後から1882年(明治15年)前後まで

加陽 碌平	各国局方製品
西山 良造	ペプシン加澱粉
安居 儀兵衛	金硫黄, 二硫化炭素, 硫黄華
田辺 五兵衛	杏仁水, コロダイン他各種製薬(田辺製薬)
吉田 藤七	粉末類
石津 作次郎	純硫酸及び化学薬品(石津製薬)
七里 清助	ガレヌス製品, 化学薬品
小西 儀助	石炭酸, 他
その他約20氏, 社	各種水銀剤, 還元水, アンモニア水等

1882年(明治15年)前後から1892年(明治25年)前後まで

大阪製薬会社	各種薬品製造(大日本製薬)
岩井 松之助	エーテル, アルコール, チンキ, ヨードカリ
小野 市兵衛	ヨードカリ, コロダイン(小野薬品工業)
黒石 卯之助	ヨードカリ, シロップ(黒石製薬)
岡村 半兵衛	丁子油, 大楓子油
石浜 豊蔵	チンキ, エキス, シロップ(丸石製薬)
内林 直吉	各種薬品, 蒼鉛剤(武田薬品工業)
廣業合資会社	ヨード事業
その他約19氏, 社	硝酸, マグネシウム塩類, 等

() 内は後の会社名, 株式会社名は略す。

日の医薬用に適する薬品に限り貼付する衛生局試験所の検査印紙は図2.1に示した通りである。明治20年(1887)7月1日から日本薬局方を施行するに先立って、6月20日、内務省より衛生試験所使用の検査印紙を貼付する告示が出された。

有限会社大阪薬品試験会社は、1893年(明治26年)9月、大阪薬品試験株式会社となった。その検査証紙は図2.2に示す。この検査証紙は大蔵省印刷局の印刷したものであり、大いに権威のあったものといえる。

製薬会社のその生い立ちからの分類

淡紅色



図 2.1 許医薬用印紙



図 2.2 大蔵省印刷局製の検査証紙

1. 明治維新以前から和漢薬問屋であったが次第に洋薬を扱うようになり、更には自己生産の医薬品を市場へ提供した会社

- 関西：武田薬品工業(株)、塩野義製薬(株)、田辺製薬(株)、藤沢薬品工業(株)、小野薬品工業(株)等その他がある。
2. 主として局方品製造を目的として設立された会社
- 関西：大阪製薬(株) (後の大日本製薬(株))、丸石製薬(株)、黒石製薬(株)等その他、
- 東京：帝国製薬(株)、東京薬品会社その他がある。
3. 当初から新薬の製造販売を目的として設立された会社
- 関西：日本新薬(株)、日本薬品洋行 (後の森下製薬(株)) 丸石製薬(株)、等の各社
- 東京：三共(株)、第一製薬(株)、萬有製薬(株)、星製薬(株)、ラヂウム製薬(株)その他
4. 輸入商から製薬に発展した会社
- 関西：マルホ(株)
- 東京：友田製薬(株)、鳥居薬品(株)等
5. 最初から特殊な製薬を行うことを目的とした会社
- 関西：石津製薬(株)、伊藤千太郎商店 (現在のワカサ(株))、廣業社 (後の廣業合資会社)、大塚製薬(株)、上野製薬(株)等その他

維新後、いろいろな物質や文物制度、さては言語までが容赦なく輸入されることになり、医術とともに薬品も入ってきたのである。そこで、これらの薬品を取り扱う必要を生じたのはいうまでもない。自己の技術・資本によって薬品を製造する能力もなかったものも追々いわゆる洋薬を作る様に成長した。しかし後世における製薬会社と呼ぶほどの規模のものは明治維新後しばらくは出現しなかった。このような状態から今日の隆盛をみるに至った100年以上の医薬品産業発展の道程は、決して安易なものではなかった。

2.4.4. 関東を中心とした製薬工業のスタートと発展

関東では、まず江戸時代、徳川家康が1590年(天正18年)8月、江戸城へ入り幕制を

布くと、まず一般の疾病治療に必要な薬種の需要供給を円滑にする為、薬種問屋だけが集団すべき町として日本橋本町を指定した。『御国恩仲間古実』には次のように述べている。「薬種問屋の儀恐れ乍ら御入国(註「1590年(天正十八年)八月朔日徳川家康江戸城へ入る」)以来本町三丁目壹町に限り住宅は残らず薬種を致し、性合真偽を糺し仲間連綿に相続仕り候儀、全く御上様の御仁恵を蒙り奉り候御余光と一同難有仕合に存じ奉り候」とある。

江戸時代の商人には問屋と仲買人と小売屋があった。仲買人は生産者から直接買い入れて問屋または地方の小売屋に売るのであって、これも一種の株であった。この時代の医薬品の商店は、草根木皮の生薬類を取扱う薬種屋(木薬屋)のほか、既製の方剤である売薬(買い薬)を製造販売する売薬店があった。売薬を製造販売するのは、売薬本舗または本家と称し、本家によっては自家専売で他人の販売を許さなかったのでニセの本家が各地にできた。薬種については1658年(明暦4年)に布令でニセ薬を禁止した。薬種商も1715年(正徳5年)24人の問屋株が公認され、年々「冥加金」と称する問屋税を上納した。1722年(享保7年)、幕府は本町薬種問屋25人だけに和薬改会所の設置を許し、これには唐和薬検査の権限もあった。

江戸時代に各地で家伝薬として多種多様の売薬が発売されたが、明治以降も親しまれたものも少なくなかった。

小田原のういろう、富山の反魂丹、奇応丸、定齋、喜谷実母散、佐賀の烏犀円、京都の蘇命散、大木五臓円、下野の宇津救命丸、江州赤玉神神教丸、金沢の紫雪、延齡丹、宝丹、浅井万金膏、精錡水など是有名売薬の一部であった。

幕府は1858年(安政5年)欧米5ヶ国と通商条約を締結して、国際的な自由貿易が幕を明けた。江戸に近い地の利から、横浜は新しい開港場として急速に発展した。幕末から1877年(明治10年)頃に輸入された高価な新薬は、ヨード、硝酸銀、吐酒石、キニーネ、

サントニン、モルヒネ、肝油、ジギタリス、吐根、次硝酸蒼鉛、アトロピン、クロロホルム、アンチピリン、甘汞、石炭酸、コカイン、等であった。

1885年(明治18年)エフェドリンを発見した長井長義博士を製薬長として迎えた東京の大日本製薬会社(現在の大日本製薬株式会社)と、1894年(明治27年)タカチアスターゼを発見した高峰讓吉博士、1910年(明治43年)オリザニンを発見した鈴木梅太郎博士を擁した三共商店(現在の三共株式会社)が近代的製薬企業としてその推進的役割を果たしてきたとあって良いであろう。その他東京製薬会社、帝国製薬会社があり、ともにそれぞれの会社は局方製剤製造から出発している。三共株式会社の前身である三共商店は横浜刺繡株式会社で、日清戦争後の経済恐慌の後、絹織物業界の不況を見越して薬業界に転出し、今日で言ういわゆる産業構造の変革を先取りしたものと言えよう。

1897年(明治30年)8月、当時東京における製薬業界の先駆者である雨宮綾太郎、土田政次郎、杉田敬一郎、大河謙吉、加瀬忠次郎の諸氏は不良薬品の続出防止、営業者間における不正競争排除等営業上の弊害を矯正し、製薬業界の信用保持より一歩進んで国内製薬工業の進歩発達を図ることを目的として、東京製薬同業組合の設立認可の申請をし、1898年(明治31年)3月24日付で認可され、東京府下の製薬業者78名が初期組合員として東京製薬同業組合がここに第一歩を踏み出したのである。

2.4.5. 内国勸業博覧会と製薬業

1876年(明治9年)9月27日大阪府知事は、薬種商取締一同を府庁に呼び出し、内国勸業博覧会の本旨を説明し、「一家の利を蒐めて国益を大にするものであるから篤とその理を弁へ一致勉勵心懸けて出品致すべきよう勸奨するところあり云々」と通達され、大阪からも出品した中から1877年(明治10年)11月20日付にて内務卿従三位大久保利通から褒賞を受けた品目は甘汞、昇汞、赤降汞、白降汞、巴豆油、纈艸油、アルコール、蒲公英

英エキス、ゲンチアナエキス、蜀羊泉エキスの10品目で、これらは製煉法に適い、価格亦相当している。将来注意を怠らなかつたならばその隆盛を期待して俟つべきものであると評価され、ことの外面目を施したわけである。当時は汞剤と各種エキス剤とが漸く本格的に製造され、その技術も相当進んでいたことが分る。

又1880年(明治13年)6月、株式会社太田胃散は東京、日本橋呉服町に「胃散」の名称で発売、同年10月第2回内国勸業博覧会に胃散5種を出陳している。1890年(明治23年)、東京上野において4か月間、第3回内国勸業博覧会が開かれたがその時の東日本の製薬業者の出品の主なるものを表2.5に示す通りであり、この出品者のほとんどは個人名であり、出品物も内地産に限られている。従って当時の製薬業者の実態をよく表わしており、次第に近代化をなしてゆく前提といえ

表 2.5 第3回内国勸業博覧会出品申込者(東京)[1890年(明治23年)]

大河讓吉(クエン酸鉄、棒硝酸銀、水金)
東京製薬会社(エーテル、ヨードホルム、氷酢酸、硝酸カリ)
古川平兵衛(粗製石炭酸、パラヒン)
黒田市蔵(硝酸銀)
沼野安太郎(薄荷)
茂木重兵衛(塩化錫、塩化マグネシア)
硝石会社(硝石)
加瀬忠次郎(ヨード、ヨードホルム、ヨードカリ)
太田資良(絆創こう)
南川、小西、柴田、栃木-木村(膽礬)
栃木-田村、静岡-五十嵐外、岩手-中村、新潟-青木、茨城-菅原(薄荷油、薄荷脳)
静岡-加藤、板垣、山本(樟脳)
福島-石崎、岩手-村井、熊谷(蜜臘)
東京-松田、藤田(晒臘)
杉本宗吉(ヨードカリ、ヨード、ヨードホルム、クロロホルム、ヨードソーダ、酢酸カリ、酢酸鉛、炭酸カリ、還元鉄、肝油、樟脳、カフェイン)
茨城-日本沃度製造会社(ヨード、ヨードチンキ)他

る。

ちなみに1880年(明治13年)の製煉薬免許をもっていた業者数は全国では424人で、その第1位は東京府の132人、第2位は大阪府の77人、以下石川県61人、三重県42人、兵庫県19人の順位であった。

第5章 日清・日露戦争の薬業界への影響 (1894~1906)

2.5.1. 日清戦争と薬業界・東京、大阪を中心に

1894年(明治27年)、朝鮮に大規模な農民反乱(東学党の乱)がおり、朝鮮が清国に出兵を要請したのに対抗し、日本も出兵した。反乱は間もなく鎮圧されたが、朝鮮改革をめぐる両国は対立し、新日英条約の締結に力を得た日本は、清国との開戦に踏み切り、8月に宣戦を布告した。日本軍は陸海の諸戦闘で清国軍を圧倒して、連勝し、1895年(明治28年)4月、下関において清国全権李鴻章と伊藤博文・陸奥宗光との間に講和条約(下関条約)がむすばれた。

日清戦争前までは、薬品市場も大体沈静の姿であったが、ひとたび開戦の報に接すると、舟運の不便、貿易の阻害等のため相場は一時に変動を来して、種々の投機的手段を廻らした者もあって、その中には損をした者もでてきたし、又大きな利益を得た者もあった。と1894年(明治27年)11月15日の日本薬業新誌に載り「興頹所を異にし消長常を欠きぬ、其内大資本を有し大眼識ありたる者は今に於て些少の隆頹なしと云ふ」と述べていることが東京薬種商同業組合沿革史の中に記されている。

日清戦争と工業薬品の不況については、上記の日本薬業新誌同日の記事に「戦争は何れにも響くとなるが一般の労働者には最もこの上ない儲け時で、この時期をはずさず一握りの儲けをつかもうと、われもわれもと余り好ましくもない従来の職業を捨てて、或は人夫に或は看護人に其身相応の働き場所を求めて渡韓するものもあって、偶々在留するものもあっても旧来の職業は一時休止の有様であり、

随って工業薬の売れ行きが悪い訳である。加えて原料の高騰があり、これらが重なって工業薬の不景気を来した所以であろう。」と述べている。

日清戦争と漢薬の騰貴に関して、1894年(明治27年)12月15日付の日本薬業新誌によれば「日清戦争に際し神戸商工会議所は、中国及び台湾より輸入する薬品について調査したのは次のようである。即ち中国・台湾より輸入する主要な薬材は 麝香、龍脳が最も多く、次いで朱、セメンシーナ、桂皮、竹子、三奈、大黃等である。そして事変以来神戸及び当地居留の中国・台湾人は漸次帰国することになって、上記の貯蔵の薬品類はいわゆる見切売りをしたために一時価格は低下する傾向であったが、爾後輸入の乏しいことを察して次第にその価格が騰りはじめ、平常1斤に対し460円前後であった麝香は600円内外に達し、龍脳は1斤4円50銭が8円15銭に達し景況を呈した。しかし後に居留外商は機に乗じて中国・台湾商人の後を襲い続々輸入を試みたので、麝香は依然その価格を保ったが、龍脳は下がって7円30銭になった。朱は1斤に対し1円50~60銭であったものが2円50銭に、桂皮は1斤10銭内外であったものが25銭に、セメンシーナは1斤7~8銭が32~33銭に上がり、丁子、三奈、大黃等も2~3割の騰貴を来した。本邦より中国・台湾地方に向かい輸出する御種人參、五倍子、大茴香、乾姜、黃連等は甚だ価格の変動はないと言っても、今後次第に低落していくことは自然の趨勢である。他の洋薬で価格を上げたものは石炭酸、伴創膏、沃度ホルム、塩酸、ヒロカルピン、昇汞等であった。」と述べている。

日清戦争以来1895年(明治28年)2月までに買い上げた薬品は東京市に於いて4万円以上、大阪市に於いて2万円以上、その他諸県下に於いて約2万円位であると言われていた。これらの買い上げの薬品は規那皮、塩規尼涅、ミルク、石炭酸等であった。その買い入れの方法は随意契約ではなくて、ことごとく皆入札としたため数百軒の薬種商はいずれ

も競争入札をしたが、僅か一、二軒の店に占められた。このようにしてこれらの店では後期の御用を待ち受け百方買い占め策をとったために市中皆無の品もあったようである。しかし案外に安価であった薬品は沃度ホルム、沃度加里、沃度であって、例年の1割乃至2割方安価であった。原因はこの開戦以来北海道諸海浜より支那各地へ輸出が途絶えたため止むをえず、昆布業者は競って沃度を製造したので下落したという。

1894年(明治27年)以来、薬品の売れ行きは実に近年まれな好気配であったといわれている。

1881年(明治14年)、石津作次郎は大阪市北区に薬舗を開業するかたわら、粗製硫酸より試薬硫酸の精製を開始したが、これがわが国最初の硫酸精製である。1892年(明治23年)3月、法律第10号によって薬舗、薬舗主が廃されて、薬局、薬剤師という新用語が公定された。そこで当主石津作次郎は大阪の開局薬剤師第1号となり、日清戦争に際し衛生材料、主として昇汞ガーゼ、昇汞綿、沃度ホルムガーゼ、沃度綿等を陸・海軍病院に納入した。

2.5.2. 日露戦争と各製薬会社の対応

日清戦争後、日本、ロシアのどちらも新しい市場確保を旨とし、シベリアから満洲方面(現在の中国東北部)へ南下するロシアの軍事勢力を阻止しようとして、日本は英国と同盟を結び戦火を交えるにいたった。

1904年(明治37年)2月、日露戦争が起り、わが国は国運を賭けて戦い、旅順・奉天等各地で戦果を収め、日本海海戦で勝利を博した。しかし、翌1905年(明治38年)にまたがる長期戦に伴って、莫大な軍事費を要するなど、わが国の産業界に与えた影響は甚大であった。軍需品と日用必需品を除く需要の低下と、供給、生産不振によって、一般産業は極度の不況に悩んだ。しかも、化学工業の規模の多くは、多大な資本と人力を要する基幹産業とは異なり、依然として手工業の域を脱せず、一時深刻な不況の様相を示した。しかし、外国資本の導入、金利の引下げ等に

よって、金融界は次第に復興の機運にあったので、物価は漸次上昇し、事業利益も増大するなど、戦勝による国民経済への影響は軽視出来ないものがあつた。また、企業熱と投資欲とが相まって株式市況を好転させ、産業界は、やがて活況をつけ、今後を期待させるものがあつたが、その後不健全な投機熱による株式相場の崩落によって不況を招くなど多くの変動は避けられなかった。薬種貿易業界、特に大阪道修町を中心とする情勢は、和漢薬、洋薬の直輸入ならびに、わが国の天産薬物(薄荷・除虫菊等)の輸出など、直接貿易に進出する傾向を示した。

この当時の主な製薬会社の動向としては、武田薬品工業株式会社(当時は武田長兵衛商店)では1904年(明治37年)の売上高73万円(卸売)、1905年(明治38年)には卸売同じく73万円、小売3,025円となっている。又その前年には日本で初めてアンプルが作られている。平塚海軍火薬廠で接触法による硫酸の製造が開始されている。田辺製薬株式会社(当時は田辺五兵衛商店)では十二代五兵衛が軍需品として石炭酸、クレオソートを多量に納品している。塩野義製薬株式会社(当時は塩野義商店)では、日露戦役終戦後の翌1906年(明治39年)、新薬部を設け新薬新製剤の販売に力を注いでいる。

大日本製薬株式会社では、1904年(明治37年)3月より5月にかけて、大阪実業協会の主催で、大阪市の今宮公園において開かれた製薬品評会から、製薬事業に対して一等賞牌を授与された。日露戦争の戦火の拡大に伴い軍需景気が現われ、同社の売上高は軍衛生材料の受注、納入により、遥かに上昇した。1905年(明治38年)2月になって、アルコールを製造することになり、その設備資金として、社債3万円を株主より募集することになった。翌年3月にアルコール工場が竣工し、その製造が本格化し、その後も引き続き設備の増強、生産数量の増大が行われた。日露戦争後の反動的な不況時代に際しても同社の業績が低下しなかったのは、このアルコールの生産、販売が順調に伸長した事に起因している。

藤沢薬品工業株式会社（当時は藤沢友吉商店）では、1904年（明治37年）から1905年（明治38年）にわたって日露戦争の影響によって樟脳の需要は高まり、海外へのセルロイド工業向けの輸出額も次第に増加してきたが、道修町を中心とする薬種業界が和漢薬や洋薬の直接貿易に乗り出したのもこの時期であった。創業以来10余年の間に、順調に営業成績の発展を見たことは、売薬本舗相手の取引を確保したこと、特殊製品として精製樟脳の生産、販売に努力したことが大きくあざかっており、この戦争に伴う経済界の変動による市場混乱にも耐え、戦勝後の産業経済の好況に乗じて店の基礎を固めることができたことにはほかならない。1905年（明治38年）1月、大阪市北区天神橋筋西2丁目に新工場を建設、工場敷地約4千坪、煉瓦造りの大煙突を備えた工場、樟脳、龍腦の製造を行った。

一方関東の製薬会社では、三共株式会社（当時三共商店）が1904年（明治37年）、アメリカのセントルイス大博覧会で、世界の著名な学者を招待した学会が開かれて、わが国からは医学博士北里柴三郎、法学博士穂積陳重の二人が出席した。塩原又策（当時の三共商店主）は高峰讓吉博士からの勧めもあって、両博士と同道し、初めてアメリカの地を踏んだ。日露戦争中のことであったが、1902（明治35年）の日英同盟に好意をいただいていた欧米との貿易が大きな伸びをみせていたときである。塩原の主な目的はパーク・デビス社の訪問であり、三共とパーク・デビス社との関係を不動のものとした。一方国内では時事新報にタカザアスターゼのゴシック書体の広告を掲載し、これは、日本におけるゴシック書体日刊紙広告の嚆矢であった。翌年は医家・薬局向けの学術宣伝誌として『治療薬報』『薬業月報』を発刊している。又東京市日本橋区箱崎町・土州屋敷跡に箱崎工場を開設している。

第6章 第一次世界大戦と薬業界 (1906~1920)

1906年（明治39年）7月2日、第3改正

日本薬局方（以下「3局」と称す）が公布された。「3局」は1891年（明治24年）、第2改正日本薬局方（以下「2局」と称す）公布のおよそ15年後である。この間わが国は日清、日露の二大戦役を経て、社会の様相は全般にわたって大きく変わった。日清戦争1894、95年（明治27、28年）後は政府が富国強兵政策をとり、製鉄、電力、造船、機械などの軍事重工業に重点を置き、鉄道、海運、電話、火薬などの部門も急速に発達したが、それから10年後、日露戦争1904、1905年（明治37、38年）が勃発し、国力を消耗し尽くし近代化の前途は大いに阻まれるに至った。

この間、合成医薬品の進出による治療界の状況も見逃すことのできない状態にあり、たまたま日清戦争の体験から1898年（明治31年）8月わが国陸軍が独自に「陸軍薬局方」を制定したこともあって「3局」の構想は大きく前進した。「3局」に収載した医薬品は689品目、このうち新収載は240品目であった。このように「3局」は実に近代薬局方の原典とも言うべきものである。

「3局」公布1906年（明治39年）からおよそ10年が経過し、医学の発達及び社会情勢の変革から薬局方改訂の機運が高まってきた。1920年（大正9年）、「4局」公布までの医薬品産業の状況と製薬企業のあらまはは次のようなものであった。

2.6.1. 第一次世界大戦の薬業界への影響

この10年間の社会の動きは、まず史上に大きな足跡を残した明治も終わりを告げ、1912年（明治45年）7月には「大正」と改元され新しい世代を迎えたことである。まもなく1914年（大正3年）7月、第一次世界大戦が始まり、翌8月にはわが国も連合軍に加盟して参戦、わが国の経済は一時的には混乱に陥ったが、連合軍からの軍需品の受注、ヨーロッパからアジア諸国への輸入途絶による影響もあり、この方面への市場拡大をきたすなど1915年（大正4年）の後半期頃には戦争景気に湧き飛躍的に発展を遂げた。

当時、わが国の医薬品はその殆どを敵国主としてドイツからの輸入に依存していたため、

直接に影響を受け、品不足と高騰を招いた。政府は取り急ぎ国産品による自給自足体制を進め、1914年（大正3年）8月27日とりあえず医薬品の輸出規制を行い、12月5日には内務省に臨時薬業調査会を設置し医薬品の需給調節及び自給対策をはかった。これよりさき10月には東京、大阪の両衛生試験所に臨時製薬部を設け重要医薬品の製法について調査試験し、成果を逐次発表して製薬工業の振興指導を助成した。

ちなみにその品目を示すと次の通りである。

東京衛生試験所

クレオソート、グアヤコール、炭酸グアヤコール、石炭酸、クレゾール、サリチル酸、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、塩酸ヘロイン、硫酸アトロピン

大阪衛生試験所

クロラール、クロロフォルム、タンニン酸、ザロール、枸橼酸、サントニン、蒼鉛塩類、ブローム塩類

ついで翌1915年（大正4年）6月19日には染料医薬品製造奨励法を公布し、製薬工業及びこれと密接な関係にある染料工業に対して国家による保護助成政策をとることになった。これに刺激され国内製薬工業が急速に成長した。

2.6.2. 第一次世界大戦による薬業界への法と行政

戦時医薬品輸出取締令

第一次世界大戦にわが国が参戦すると、医薬業界は医薬品の軍需増大を見越してその混乱は極限に達したので、内務当局は、医薬品の必要量を確保するために、主に在庫輸入量の国外流出を防止しようとして、医薬品に関する緊急措置として、1914年（大正3年）8月27日には「戦時医薬品輸取出締令」を公布し、内務省令第十八号により、ヨード、ヨード製剤、ヨード化合物、樟脳、樟脳油、薄荷油、薄荷脳、ジアスターゼ、醋酸、硫酸、血清類、肝油、胡麻油、精製ガーゼ、精製綿、人参、茯苓、黄連、大茴香、五倍子其ノ他ノ和漢薬（日本薬局方所定ノ生薬ヲ除ク）を除き、輸出を制限し、違反した者は懲役又は百

圓以下の罰金が課せられた。

染料医薬品製造奨励法

輸出制限という消極的な措置のみでは、当時の医薬品の供給不安を解消することは困難であったため、政府は続いて国内製薬の促進と薬品販売取締の二つの方針を打ち出した。

1914年（大正3年）9月には東西医薬品業界では調査機関を特設して医薬品需給、とくに内地製薬工業の実状を調査するかたわら、当局に対して建議し、官民合同の調査機関を設置して具体的・総合的な施策を立案すべきである旨提案した。

その結果各種薬品製造について奨励・補助を求めて、大正4年6月19日法律第19号で「染料医薬品製造奨励法」、同年10月13日勅令第182号で「同法の施行期日の件」が公布された。

「染料医薬品製造奨励法」は、9条から成り、第一条に医薬品は勅令を以て指定するとされており、「同施行令」第一条に指定の医薬品が記されている。即ちその品目は

- 1 アセトアニリド、安息香酸、石炭酸、サリチル酸、アンチピリン、ブローム、抱水クロラール、クレゾール、フォルマリン、グリセリン、グアヤコール、苛性カリ、炭酸カリウム、クレオソート
- 2 アルカロイド類
- 3 前2号の医薬品の化合物及び誘導体

「染料医薬品製造奨励法」第二条には、設立の医薬品の製造業に補助金の交付を行う旨の条項であり、以下会社補助金額の取り決め等につき記されている。「同法施行規則第一条」には補助金を受ける会社の資本は50万円以上でなければならないことが規定されている。

また指定業者に対し10年間に限り補助金を交付することとした。この法に基づき、1915年（大正4年）11月、急遽、三共(株)内に内国製薬(株)を設立、輸入が途絶の重要医薬品アミノピリン、石炭酸、麻薬類などの製造を目的とした。その後1920年（大正9年）この会社を合併することとなった。同社の他、

東洋製薬㈱などが発足し、アスピリンやアンチピリン系薬品の製造を開始した。

内務省衛生試験所の製薬部での試験方法・所要原料・製造規模・取得率などのデータを公表して民間における製薬事業の育成に務めるとともに、一部の完成品については、これを民間企業に移す措置をとった。

工業所有権戦時法

1917年（大正6年）7月21日付官報・法律第21号で、政府は交戦国が所有する特許権を消失させると同時に、製造者に対する権利を保証するため、「工業所有権戦時法」を公布した。これによって輸入品に代替する新薬の製造は著しく便宜を得ることになり、製薬の新企画を促進させる要因のひとつとなった。

工業所有権戦時法は、9条からなっており、第一条には、「工業所有権ニ関スル敵国人ノ出願又ハ請求ニ付テハ戦時中特許又ハ登録ヲ停止ス」、第二条「敵国人ハ戦時中工業所有権ニ関シ審判若ハ抗告審判ノ請求又ハ抗告審判ニ対スル出訴ヲ為スコトヲ得ス」と記されている。

2.6.3. 新薬製造の活発化

明治時代において、すでに新薬の先駆というべきものがあられ、長井長義博士のエフェドリン（1885年、明治18年発見）、高峰譲吉博士のタカチアスターゼ（1894年、明治27年発見）、およびアドレナリン（1900年、明治33年発見）、鈴木梅太郎博士のオリザニン（1917年、大正6年発見）などがみられた。このように、新薬は台頭しつつあったが、その本格的な展開は大戦期においてであった。大戦中の1917年（大正6年）9月、「工業所有権戦時法」が施行され、その結果、敵国人の所有する特許権は消滅し、わが国で自由に製造できることとなった。大戦中に、輸入新薬に代る国産品（その多くは有機合成新薬）には、次のような薬品がみられた。

- (1) 鎮静催眠剤ブロムラルールの国産品＝カルモチン（武田薬品）、プロバリン（日本新薬）
- (2) 不溶性局所麻酔剤アネステジンの国産品＝ノボロフォルム（武田薬品）

- (3) 駆蝨剤サルバルサン・ネオサルバルサンの国産品＝アーセミン（第一製薬）、エーラミゾール（萬有製薬）、タンバルサン（第一製薬）、アルサミノール（三共）、ネオアーセミン（第一製薬）、ネオアルサミノール（三共）、ネオスチバルサン（萬有製薬）、サビオール（日本新薬）
- (4) 局所麻酔剤ノヴォカインの国産品＝バンカイン（萬有製薬）、ネオカイン（塩野義製薬）
- (5) 局所麻酔剤オルトフォルムの国産品＝ヒポフォルム（塩野義製薬）
- (6) 催眠鎮静剤アダリンの国産品＝ドルミン（塩野義製薬）
- (7) 殺菌剤コラルゴールの国産品＝コロイド銀、銀エクロイド（塩野義製薬）
- (8) 補血栄養強壮剤フェラトーゼの国産品＝プルトーゼ（藤沢薬品）
- (9) 強心剤ヂガーレンの国産品＝ヂギタミン（塩野義製薬）
- (10) 乳酸菌製剤インテスチフェルミンの国産品＝ビオフェルミン（ビオフェルミン製薬）

このように、わが国の製薬業界における有機製薬の技術は、国産化の必要に迫られて、目覚ましい発達をみ、大戦はわが国における有機合成化学の新しい展開の大きな機縁となり、その後の新薬研究は飛躍的な発展を遂げた。

2.6.4. 第一次世界大戦の期間における医薬・売薬の生産額

1909年（明治42年）から1920年（大正9年）にわたる『日本帝国統計年鑑』、大正9年工場統計表（大正11年3月刊行、農商務大臣官房統計課編纂）によれば、表2.6に示すとおり、明治42年、大正3年、同8年、9年の化学工場の製産品（医薬・売薬）として収載され、明治42年を100とすると、大正3年は278、同8年は550、同9年は715とこの期間に大きく伸びていることが分る。

医薬と売薬の比較では1919年（大正8年）、1920年（大正9年）をみると医薬より売薬

が大きく、現在の国民皆保険制度の時代の医療用医薬品の普及による生産額と一般用医薬品（売薬）との比をみると隔世の感がある。

一方各府県別の大正9年の医薬、売薬の生産額をみると、表2.6の如く総計では大阪、次いで東京であるが、東京府は医薬が売薬より大きく、大阪府では売薬が大きいのが特色であり、富山県、栃木県、佐賀県では売薬のみとなっている。

府県別製薬工場数と原動機施設数

1920年（大正9年）における医薬・売薬の製薬工場数と工業薬製造工場数は表2.7に示すように、総計では製薬工場数は128であり、工業薬工場数は215であった。その内、原動機を用いる工場数は、製薬工場では128の内

64、工業薬工場数では215の内166であった。これからみると、原動機を備えている工場は製薬工場では50パーセント、工業薬工場では77パーセントを占め、この数字からみて製薬工場ではまだまだ家内工業の域を出ていなかったことが分かる。

大阪府、東京府では医薬・売薬の製薬工場数が工業薬製造工場数より少なく、反対に富山県では製薬工場数が工業薬製造工場数より圧倒的に多い。これは富山県には売薬業者が多かったことによると考えられる。

創業年別製薬工場数

昭和7年までの創業年別製薬業工場数を表2.8に示す。この表からみて1909年（明治42年）以降1923年（大正12年）に至る間に創業製薬業工場数が最も多いことが分かる。

1919年（大正8年）までの主な製薬会社の創業年

各社社史、薬業時報社刊行薬業会社録並びに日本の新薬史から抜粋した大正8年までの

表 2.6 化学工場製産品（医薬・売薬）〔金額単位千円〕（1920年（大正9年））

年次	医薬	売薬	総計	対比
明治42年			7,166	100
大正3年			19,902	278
〃 8年	15,809	23,566	39,375	550
〃 9年	20,007	31,219	51,226	715

表 2.7 府県別製薬工場数・原動機施設〔1920年（大正9年）〕

府県別生産額		占有率	
東京	11,357	5,268	32.5%
大阪	7,089	11,773	36.8
京都	354	149	503
神奈川	74	36	110
兵庫	405	0	405
千葉	154	0	154
栃木	0	497	497
奈良	0	0	33
三重	46	766	812
愛知	78	841	919
滋賀	0	1,646	3.2
富山	0	6,933	13.5
山口	56	0	56
和歌山	372	700	1,072
徳島	0	537	537
香川	0	1,711	3.3
福岡	22	0	22
大分	2	0	2
佐賀	0	329	329

府 県	製薬工場数	原動機ヲ用イル工場		工業薬工場数	原動機ヲ用イル工場
		医薬・売薬	工業薬		
大阪	97	38	18	59	41
東京	93	32	22	61	52
富山	19	17	4	2	2
京都	20	9	7	11	9
滋賀	8	8	0	0	0
香川	15	6	1	9	8
愛知	14	5	2	9	5
千葉	6	3	2	3	2
兵庫	20	2	2	18	11
徳島	9	2	1	7	7
神奈川	10	1	1	9	7
三重	7	1	1	6	3
山口	3	1	1	2	0
和歌山	5	1	1	4	4
福井	16	1	1	15	15
佐賀	1	1	0	0	0
計	343	128	64	215	166

大正9年工場統計表 農商務大臣官房統計課（大正11・3刊行）。

表 2.8 創業年別製薬工場数

年 別	創業工場数	累計
不 詳	4	4
明 治 以 前	19	23
1868年～1883年 (明治元年～16年)	8	31
1884年～1888年 (明治17年～21年)	3	34
1889年～1893年 (明治22年～26年)	14	48
1894年～1898年 (明治27年～31年)	11	59
1899年～1898年 (明治32年～36年)	21	80
1899年～1908年 (明治37年～41年)	17	97
1909年～1913年 (明治42年～大正2年)	29	126
1914年～1918年 (大正3年～7年)	56	182
1919年～1923年 (大正8年～12年)	62	244
1924年～1928年 (大正13年～昭和3年)	30	274
1929年(昭和4年)	11	285
1930年(昭和5年)	9	294
1931年(昭和6年)	7	301
1932年(昭和7年)	3	304
総 計	304	304

商工大臣官房統計課編纂・工場統計表 1932年(昭和7年)。

主な創業の製薬会社を表2.9に示す。会社名の株式会社、合資会社名は略す。

第7章 大正後期から昭和初期の医薬品産業(1920～1932)

2.7.1. 大正後期・昭和初期の時代背景

1921年(大正10年)の、第一次大戦後の世界は、平和へ、軍縮への方向をたどっていたものの海上権力論の考え方が強く極東における日本の進出を警戒してワシントン軍縮会議が開かれ、この結果、当時の日本は軍縮の方向へと向かわざるを得なかった。

1923年(大正12年)9月1日「関東大震災」が襲い、日本経済に甚大な損害を与えた。被災地が東京、横浜という政治・経済・軍事の中枢部であるため官庁・銀行・会社などの

焼失、被災により、日本経済は一時まひ状態に陥り、混乱をきわめた。

1927年(昭和2年)3月、金融恐慌が起こった。この恐慌は、日本のみに勃発し、世界資本主義が相対的安定期にあるときに、日本資本主義の固有の矛盾が爆発したのであり、日本経済のひ弱さを象徴していた。その原因は大戦中に急膨張したわが国経済が、膨張した規模を維持すべき基盤を失い、戦後に整理すべきであったにもかかわらず、政府の救済で整理を延ばしてきたのが、金融面に集中的に噴出して起こったといえよう。

1931年(昭和6年)9月「満州事変」が勃発し、日本帝国主義による満州(現在の中国東北部)への本格的侵略が開始された。満州事変直後のイギリスの金本位制停止(9月21日)は国際金本位制の崩壊を決定づけ、以後世界経済は、為替管理強化、ブロック経済強化の方向をとり日本も同年12月金輸出を再禁止し、以後日本資本主義は為替管理と低為替政策、「日満ブロック」化、軍需インフレ傾向の進展とともに、他国に先がけて恐慌から脱出していった。

以上のような事件があり、大正デモクラシーから昭和軍国時代へと移行していく時期でもあった。

2.7.2. 大正後期から昭和初期における製薬企業の動向

第一次世界大戦終了後1年あまりは好景気が続き、いわゆる泡沫会社の乱立をみた。しかし1920年(大正9年)3月の戦後恐慌は日本経済に大打撃を与えた。3月15日、それまで奔騰をつづけてきた兜町の証券市場が突如大暴落を演じ、諸商品も軒並みに暴落した。以後これを契機に経済は暗転、1923年(大正12年)9月1日の関東大震災などもあって、各産業界は深刻な慢性不況時代に入っていた。

医薬品業界も、その例外ではなく、製品価格は暴騰し、取引は極度の不振に陥った。1922年(大正11年)ごろになると、戦後復興をとげたドイツ医薬品が、折柄のマルク相場下落を背景に日本市場に殺到し業界の混

表 2.9 1919年（大正8年）までに創業した主な製薬会社

会社名	創業年	製薬開始年	創業時名称
田辺製薬	1678（延宝6年）	1877（明治10年）	田辺屋五兵衛
小野薬品工業	1717（享保2年）	1947（明治22年）	伏見屋市兵衛
エスエス製薬	1765（明和2年）		薬業本舗美濃屋
武田薬品工業	1781（天明1年）	1915（大正4年）	近江屋長兵衛
小林脳行	1871（明治4年）		
友田製薬	1871（明治4年）		
塩野義製薬	1878（明治11年）	1892（明治25年）	塩野義三郎商店
扶桑薬品工業	1879（明治12年）		
太田胃散	1879（明治12年）		太田信義薬房
石津製薬	1881（明治14年）		
大日本製薬会社	1883（明治16年）	1885（明治18年）	
ワカサ	1884（明治17年）		伊藤千太郎商会
堀内伊太郎	1887（明治20年）		浅田飴本舗
東京薬品	1888（明治21年）		
帝国製薬	1888（明治21年）		
丸石製薬	1888（明治21年）		
伊藤由製薬	1890（明治23年）		
津村順天堂	1893（明治26年）		
森下仁丹	1893（明治26年）		森下南陽堂
藤沢薬品工業	1918（明治27年）	1918（大正7年）	藤沢友吉商店
ニチバン	1919（明治28年）		歌橋輔仁堂
大日本製薬	1897（明治30年）		大阪製薬
三共	1899（明治32年）	1905（明治38年）	三共商店
東京田辺製薬	1901（明治34年）		田辺元三郎商店
笹岡薬品	1905（明治38年）		
小林薬学工業	1905（明治38年）		小林薬学実験所
大塚製薬	1906（明治39年）		大塚製薬工場
日本新薬	1911（明治44年）	1919（大正8年）	京都新薬堂
金冠堂	1912（大正元年）		
月島薬品	1914（大正3年）		
大正製薬	1914（大正3年）		大正製薬所
廣貫堂	1914（大正3年）		
北里研究所	1914（大正3年）		
佐藤製薬	1915（大正4年）		佐藤製薬所
萬有製薬	1915（大正4年）	1915（大正4年）	萬有合資会社
第一製薬	1915（大正4年）	1918（大正7年）	アーセミン商会
マルホ	1915（大正4年）	1940（昭和15年）	マルホ商店
ビオフェルミン	1917（大正6年）		神戸衛生実験所
帝国人	1918（大正7年）		帝国人絹
和光堂	1918（大正7年）		
持田製薬	1918（大正7年）		
森下製薬	1919（大正8年）	1924（大正13年）	日本薬品洋行
小林製薬	1919（大正8年）		
上野製薬	1919（大正8年）		上野商店

※各社社史、薬業時報社刊薬業会社録及び日本の新薬史より抜粋。
会社名の株式会社、合資会社名は略。

乱と不況をいっそう激しくした。大戦中に設立された内国製薬（のち三共に合併）、東洋薬品（のち日本酢酸）の二つの国策会社が破綻したのも、第一次大戦後の不況時代である。

この慢性不況は、1926年（大正15年）12月25日に年号が「昭和」とかわってからもなかなか改まらなかった。それどころか1927年（昭和2年）の3月中旬から4月にかけて、未曾有の金融恐慌が起き、全国的に銀行のとりつけ、休業騒ぎが頻発した。その後も、わが国経済界は、超緊縮財政、金解禁にともなう不況と世界恐慌にともなう不況と重なり、文字通りの不況に陥った。

医薬品業界も、もとよりこの不況による影響を免れなかった。しかし、この中であっても、わが国医薬品業界にとってこの間に新薬新製剤がぞくぞくと登場し、まさに新薬興隆時代の到来というに十分であった。

1. 1920年（大正9年）から1932年（昭和7年）までの医薬品生産額

表2.10に示すように1920年（大正9年）は前年に比し1.3倍に伸びている。また、1919年（大正8年）は第一次大戦の始まった1914年（大正3年）の生産額の約2倍に

なっている。

このように、一般の不況の中にあってもこの期間の医薬品生産額は1929年（昭和4年）までは比較的順調であった。しかし1930年（昭和5年）以降は鈍化してきているのは、やはり不況が影響してきたものと考えられる。

医薬と売薬との比は年によって少々異なっているが、大体医薬40%、売薬60%の割合となっており、現在の医療用医薬品のウエイトが85%を占めていることに比べると隔世の感がある。この表2.10の中で1923年（大正12年）の生産額が飛び抜けて大きく示されているのは大阪における売薬の生産額がこの年に限って大きく報告されていることによると思われる。

2. 商工大臣官房統計課編纂による『工場統計表』から「創業年次別製薬工場数」をみると、表2.8に示すごとく1919年（大正8年）から1923年（大正12年）の5年間において62工場と一番多く設立され、次いで1914年（大正3年）から1918年（大正7年）の5年間の56工場である。この期間は丁度第一次世界大戦が始まってから終わるまでの間と戦後5年間において急激に増えたことが

表 2.10 年次別医薬・売薬生産額 [1920年（大正9年）～1932年（昭和7年）] (単位千円, () 内は比率)

年次	医薬	売薬	総計
明治42年			7,166
大正3年			19,902
8年	15,809 (40)	23,566 (60)	39,375
大正9年	20,007 (39)	31,219 (61)	51,226
11年	25,880 (40)	38,265 (60)	64,145
12年	20,637 (15)	114,992 (85)	135,629
13年	32,857 (42)	44,543 (58)	77,400
14年	27,164 (39)	42,965 (61)	70,129
昭和元年	28,052 (38)	45,942 (62)	73,994
2年	28,339 (39)	44,943 (61)	73,282
3年	29,240 (38)	47,447 (62)	76,687
4年	29,184 (37)	48,909 (63)	78,093
5年	25,886 (39)	40,734 (61)	66,620
6年	21,377 (36)	38,687 (64)	60,064
7年	23,805 (39)	37,800 (61)	61,605

商工大臣官房統計課編纂・工場統計表。

よく分かる。1924年（大正13年）からの5年間は半減しており、その後1932年（昭和7年）まで年々減少しているのはその生産金額の減少と一致していることが分かる。

3. 1920年（大正9年）から1932年（昭和7年）までの府県別に「年次別・府県別製薬工場数」から製薬工場数の推移をみると表2.7のように1920年（大正9年）では大阪が一番多く38工場、次いで東京の32、富山の17、京都の9、滋賀の8、以下香川6、愛知5、千葉3、兵庫・徳島の2、神奈川・福

井・三重・和歌山・山口・佐賀の1工場である。これが1932年（昭和7年）になると東京127工場、次いで大阪68、富山28、愛知21、奈良17、佐賀13、滋賀・京都12、兵庫9、神奈川・香川6、広島5、岡山・和歌山4、北海道・千葉・三重・福岡がそれぞれ3、福島・静岡・徳島・熊本がそれぞれ2、宮城・埼玉・福井・岐阜・鳥取・山口・愛媛・長崎がそれぞれ1工場となっている。

これからみると、この期間に東京は約4倍に急激に伸び、愛知・佐賀・奈良が大きく伸

表 2.11 医薬・売薬の生産額の多い府県【1920年（大正9年）(A)と1932年（昭和7年）(B)】の比較と工場数〔 〕内は医薬・売薬の工場数（単位千円）

	医 薬	売 薬	総 計	工場数
東 京 (A)	11,357	5,268	16,625	32
(B)	11,269(61)	10,835(66)	22,104	127
大 阪 (A)	7,089	11,773	18,862	38
(B)	7,838(33)	10,780(35)	18,618	68
富 山 (A)		6,933	6,933	17
(B)		7,626(28)	7,626	28
兵 庫 (A)	405		405	2
(B)	812	1,130〔 5〕	1,942	9
愛 知 (A)	78	841	919	5
(B)	334〔 7〕	1,253(14)	1,587	21
佐 賀 (A)		329	329	1
(B)	79〔 1〕	1,470(12)	1,549	13
京 都 (A)	354	149	503	9
(B)	1,211〔 3〕	314〔 9〕	1,525	12
奈 良 (A)		33	33	
(B)		887(17)	887	17
和歌山 (A)	372	700	1,072	1
(B)	218〔 2〕	590〔 2〕	808	4
滋 賀 (A)		1,646	1,646	8
(B)		630〔12〕	630	12
神奈川 (A)	74	36	110	1
(B)	〔 2〕	605〔 4〕	605	6
香 川 (A)		1,711	1,711	6
(B)		604〔 6〕	604	6
徳 島 (A)		537	537	2
(B)		415〔 2〕	415	2
静 岡 (A)		0	0	0
(B)	357〔 2〕		357	2
千 葉 (A)	154		154	3
(B)	267〔 2〕	38〔 1〕	305	3
福 岡 (A)	22		22	1
(B)	〔 2〕	301〔 1〕	301	3

商工大臣官房統計課編纂・工場統計表。

びている。1920年（大正9年）には全国で20府県128工場だったのが、1932年（昭和7年）では30府県360工場となっており、一部の府県を除いて医薬品製造に力を入れてきたことが分かる。

4. 医薬・売薬の生産額の多い府県<大正9年（A）と昭和7年（B）>比較を表2.11に示す。東京において医薬は横這いであるが、売薬は倍増している。工場数は約4倍に増えているが、生産額では約1.3倍しかないのは売薬製造工場が増えたものと考えられる。大阪においても医薬・売薬ともに横這いであり、やはり売薬製造工場の増加であろう。富山・愛知・佐賀・滋賀・神奈川なども同様と考えられる。

売薬より医薬の多い府県は東京、京都、千葉等であり、売薬のみの府県では、富山、奈良、滋賀、香川、徳島、福岡等であり、医薬

のみの府県は静岡だけとなっている。

5. 1932年（昭和7年）までの主な製薬会社の創業及び製薬開始時期を表2.12に示す。今回調査した範囲での主な製薬会社であるが、まだまだ多くの会社があると思われるので、今後もっと追求していきたい。

2.7.3. 第5改正日本薬局方の主な新薬の収載品

1932年（昭和7年）6月25日、第5改正日本薬局方（以下「5局」）が公布された。「5局」は第二次世界大戦の影響で長い間改版されず、終戦後1951年（昭和26年）3月1日、第6改正日本薬局方（以下「6局」）が公布されるまで約20年間の年月を要している。しかし終戦までの約13年間には、1939年（昭和14年）の臨時大改正、1941年（同16年）及び1944年（昭和19年）の戦時大改正は改版に値する内容であった。「5局」

表 2.12 1920年（大正9年）より1932年（昭和7年）までの創業の主な製薬会社

会社名	創業年	製薬開始年	創業時名称
帝国臓器製薬	1920年（大正9年）		
東洋醸造	1920年（大正9年）		
近江兄弟社	1920年（大正9年）		
加藤翠松堂	1921年（大正10年）		
天藤製薬	1921年（大正10年）		
大五栄養化学	1921年（大正10年）		
鳥居薬品	1921年（大正10年）		
和光純薬工業	1922年（大正11年）		武田化学薬品
杏林製薬	1923年（大正12年）		杏林化学研究所
山之内製薬	1923年（大正12年）	1924年（大正13年）	山之内薬品商会
藤永製薬	1924年（大正13年）		藤永薬品商会
中外製薬	1925年（大正14年）	1929年（昭和4年）	中外新薬商会
参天製薬	1925年（大正14年）		
コニシ	1925年（大正14年）		
帝三製薬	1925年（大正14年）		
イチヂク製薬	1926年（大正15年）		東京軽便浣腸製所
竜角散	1928年（昭和3年）		
宇津救命丸	1931年（昭和6年）		
堺化学工業	1932年（昭和7年）		
日本ロッシュ	1932年（昭和7年）		
三宝製薬	1932年（昭和7年）		トフメル本舗

※各社社史、薬業時報社刊薬業会社録及び日本の新薬史より抜粋。
会社名の株式会社、合資会社名等は略。

表 2.13 第5改正日本薬局方収載の主な新薬 [1932年(昭和7年)]

☆	阿片アルカロイド塩酸塩 (パントボン類) パントボン (ロッシュ), ナルコポン (ラヂウム製薬), バジオポン (林源十郎), カモポン (日本新薬), パンオピン (大日本製薬, 三共, 塩野義製薬), オポポン (東洋新薬), モナポン (日新医薬), パボン (チバ)
☆	アルゼノベンゾール (サルバルサン類) アーセミン (第一製薬), アルサミノール (三共), エーラミゾール (萬有製薬), サビオール (京大化学研-日本新薬)
☆	アルゼノベンゾールナトリウム (サルバルサン類) ネオネオアーセミン (第一製薬), サビオールナトリウム (日本新薬), ネオネオサルバルサン (ヘキスト-バイエル)
☆	ブロムヂエチルアセチル尿素 (アグリン類) アグリン (バイエル), ドルミン (塩野義製薬), アラボン (第一製薬), イソミン (大日本製薬), マセダール (丸石製薬), アーデン (マルコ)
☆	ブロムワレリル尿素 (ブロムラール類) ブロムラール (クノール), プロバリン (日本新薬), カルモチン (武田薬品工業), ソムナール (塩野義製薬), セダチバール (三共), ニプロミン (小島), スイミナール (丸石製薬), ベロプロマン (東洋新薬), ノボラール (藤沢薬品工業), イソプロミン (田辺製薬)
☆	クロラミン (黒瀬, 貴命)
☆	塩酸エフェドリン (大日本製薬, 外各社)
☆	塩酸エピレナミン液 (塩化アドレナリン類) アドリナリン (三共), ボスミン (第一製薬)
☆	フェノバルビタール (ルミナール類) ルミナール (バイエル), 外 国産各社
☆	キノフェン (アトファン類) アトファン (シェーリング), ギトーザン (萬有製薬), 外 各社

の主な新薬の局方収載品は表 2.13 に示す。

2.7.4. 大正後期から昭和初期における新薬発売品の状況 (表 2.14 参照)

1. 栄養剤

現在のように食料が豊かでどちらかというところ飽食の時代と異なり、明治から大正にかけての食糧事情の乏しい時代には、栄養剤を補給することによって健康の維持を図ることが多かった。従ってこの時代に種々の栄養剤が開発され、発売された。

その内容から分類すると次のようになる。

- (1) 肝油製剤
- (2) 鉄, 蛋白, アミノ酸, ペプトン製剤
- (3) 酵母, 肉汁, 肝臓, 血液製剤
- (4) 砒素, カルシウム, 類脂体, レシチン, 燐, 骨粉製剤

肝油は「1局」から収載され、現行の第12改正日本薬局方(以下「12局」)までの長い

期間、引き続いて収載されている。薬効としては、消化されやすい脂肪、ビタミン A 及び D を含有するための総合効果が期待され、その欠乏症の治療、予防に用いられる。これらの製品のうちビタミン A では理研ビタミン A (理化学研究所) 他がある。表 2.12 に示す。ビタミン D としては純ビタミン D 剤にオボラール (藤沢薬品工業) がある。

ヘモグロビン製剤その他としては 1912 年 (大正元年)、大正製薬所 (現大正製薬) の新製品第 1 号としてヘモグロビンの錠剤とシロツプ剤が「体素」として命名発売され、その後補血強壯剤としてブルトーズが藤沢薬品工業、ポリタミンが武田薬品工業から発売されている。その後それぞれヨード、キナ、グアヤコール、アルゼンを包含させて多種類の製品が発売された。

ビタミン B₁ 剤としては、大正の後期から

表 2.14 この期間における新薬発売品

1. 栄 養 剤		
1) 肝 油 製 剤		
理研ビタミンA	理化学研究所	1917年(大正6年)
ゼコラミン	日本新薬	1923年(大正12年)
三共ビタミンA	三 共	1923年(大正12年)
ビタミンA球	第一製薬	1924年(大正13年)
ガロステリン	塩野義製薬	1927年(昭和2年)
ハリバ	東京田辺製薬	1931年(昭和6年)
オボラール	藤沢薬品工業	1932年(昭和7年)
2) ヘモグロビン製剤その他		
体素	大正製薬	1912年(大正元年)
ブルトーゼ	藤沢薬品工業	1917年(大正6年)
ポリタミン	大五栄養	1924年(大正13年)
3) ビタミン B ₁ 剤		
オリザニン液	三 共	1911年(明治44年)
スペルゾン	武田薬品工業	1918年(大正7年)
パラヌトリン注射液	塩野義製薬	1920年(大正9年)
ビタミンノール	田辺製薬	1924年(大正13年)
ミズホニン	大日本製薬	1925年(大正14年)
オベロン	日本新薬	1927年(昭和2年)
アベリー	第一製薬	1929年(昭和4年)
その他ベリベロール(ラヂウム), ネオクナリン(東京田辺), ピソール(黒田), フルフルミン(森下製薬), マルタミン(丸石製薬), コルンエキス(鳥居薬品), 米皮エキス(持田製薬)等多数		
4) 酵 母 剤		
わかもと	わかもと製薬	1929年(昭和4年)
エビオス	大日本麦酒	1930年(昭和5年)
2. カルシウム剤		
カルチウム注	ラヂウム	1918年(大正7年)
クロールカルチウム	田辺製薬	1926年(大正15年)
カルチコール	大日本製薬	1928年(昭和3年)
プロカノン	中外製薬	1928年(昭和3年)
ザルソプロカノン	中外製薬	1930年(昭和5年)
ヤトコニン	塩野義製薬	1931年(昭和6年)
その他局方品 塩化カルシウム, 塩化カルシウム液, グルコン酸カルシウム, グリセロリン酸カルシウム, 乳酸カルシウム, リン酸水素カルシウム, サリチル酸カルシウム等		
3. 神経痛・ロイマチス剤		
テトロドトキシン	三 共	1913年(大正2年)
塩酸シノメニン	塩野義製薬	1921年(大正10年)
塩酸パラシノメニン	同	1924年(大正13年)
ラルギン	日本新薬	1921年(大正10年)
サロメチール	東京田辺製薬	1921年(大正10年)
ロイマリン	萬有製薬	1924年(大正13年)
カンポリヂン	山之内製薬	1925年(大正14年)
その他 ラヂフォルミン(ラヂウム), クレノイジン(三共), ギトーザン(萬有製薬)等		

表 2.14 つづき

4. ホルモン剤			
アドリナリン	三	共	1902年(明治35年) 1920年(大正9年) 国産化
ボスミン	第	一 製 薬	1921年(大正10年)
オプレニン	帝	国 臓 器 製 薬	1930年(昭和5年)
チラーヂン	同		1922年(大正11年)
オバホルモン	同		1932年(昭和7年)
5. 強心剤 ジギタリス製剤			
ヂギタミン	塩	野 義 製 薬	1912年(明治45年) 国産化
バンギタール	三	共	1915年(大正4年) 完成
局方ジギタリス	各	社	「1局」より取載
局方ジギタリスチンキ	各	社	同上
ビタカンファー	武	田 薬 品 工 業	1930年(昭和5年) 完成 1932年(昭和7年) 発売
6. X線造影剤			
ミカバリウム	水	野 一 郎	1920年(大正9年) ごろ創製
局方硫酸バリウム	三	共	1928年(昭和3年)
ココア加硫酸バリウム	後	藤 風 雲 堂	1928年(昭和3年)
枸橼酸加硫酸バリウム	同		1928年(昭和3年)
モルヨドール	第	一 製 薬	1931年(昭和6年)
7. 鎮咳・去痰剤			
リン酸ジヒドロコデイン	植	物 製 剤	田 辺 製 薬
セキサノール	大	日 本 製 薬	1933年(昭和8年)
ファトシン	塩	野 義 製 薬	1924年(大正13年)
フスタギン	藤	永 一 三 共	1924年(大正13年)
ツシドリン	日	本 新 薬	1927年(昭和2年)
パラギン	第	一 製 薬	1927年(昭和2年)
チミッシン	東	京 田 辺 製 薬	1927年(昭和2年)
エフェドリン・ナガイ	大	日 本 製 薬	1929年(昭和4年)
ツソイン	第	一 製 薬	1930年(昭和5年)
ネオエバニン	武	田 薬 品 工 業	1932年(昭和7年)
複方ピナスシロップ	マ	ル ホ	1932年(昭和7年)

昭和にかけて、ビタミンB剤は一時に花開くの観があり、各社の製品は治療に妍を競うことになった。非常に多くの製品の中から拾ってみると表2.12の通り、オリザニン液をはじめとして多くの製品が発売されている。

米ぬかからの抽出物を精製してビタミンB₁結晶を取り出したものは、大分遅れて1937年(昭和12年)であった。

酵母剤には乾燥酵母として、「5局」より取載され、現在に至っている。食欲不振、胃腸障害のほか便秘、栄養障害、ビタミンB群の不足及び欠乏症、発育不良時の整腸や栄

養補給に使用されている。製品としてはわかもと、エビオスが代表される。

2. カルシウム剤

第11改正日本薬局方(以下「11局」)の解説書によれば塩化カルシウムの本質は電解質補給薬、解毒薬となっており、適用はカルシウムテタニーの治療のほか各種出血、出血性素因、血清病及び血管壁障害に伴うじんま疹、湿疹、薬疹、アレルギー性の掻痒症などの皮膚疾患並びにけいれん性素因を有する患者などに用いる。

明治から大正にかけて結核の特効薬の内服

剤は存在しなかったと言ってもよかったがカルシウム剤が結核に効くという説が台頭しはじめ、そのカルシウム分が結核病巣に沈着して、あたかもコンクリートで悪い箇所を固めてしまうというような状態になるという極めて素朴な構想に発したのもらしい。しかし各種カルシウム剤は当時医薬業界で騒がれた程には、結核に対し効く程の存在ではなかった。しかし大衆も専門家もカルシウムこそ結核に対する唯一最大の救いの手であると信じていた。しかもその期間は長年月にわたり、各製薬会社は次々とカルシウム製剤を新薬として発売してきた。

その主な製品を紹介すると、カルチコール、ヤトコニン他 表2.14の通り非常に多くの製品が登場し、この時代を風靡したものである。

3. 神経痛・ロイマチス剤

現在でもこの種の医薬品は益々多くの研究開発が進められているが、大正中頃から昭和初期までに発売されていた国産新薬も数多い。その中の一部を紹介する。

1913年(大正2年)、三共(株)から発売された“ふぐ毒”の成分であるテトロドトキシン、および1921年(大正10年)、塩野義製薬から発売されたオオツツラフジの有効成分である抗リウマチ・神経痛薬の塩酸シノメニンの2品目は動物・植物より全く日本人学者の手によって開発された。

カンポリヂンは1925年(大正14年)発売の山之内製薬創立の最初の製品である。その他サロメチール(東京田辺製薬)、ラルギン(日本新薬)、ロイマリン(萬有製薬)、ラヂフォルミン(ラヂウム)、クレノイジン(三共)、ギトーザン(萬有)等があったが、多くの製品はサリチル酸中心であった。

4. ホルモン剤

エピネフリン(アドレナリン)は1901年(明治34年)、高峰謙吉博士により結晶として発見された最初のホルモンである。三共は1902年(明治35年)アメリカの製薬会社パーク・デービス社と一手販売契約を行い国内にアドリナリンの名称で販売した。同社で国

産化がなされたのは1920年(大正9年)で、第一製薬は翌年ボスミンとして発売し、1930年(昭和5年)帝国臓器製薬製造・武田薬品工業発売のオポレニンが上市されている。「5局」より記載され現在に至っている。

甲状腺ホルモンとしてチラーヂンを帝国臓器製薬が製造、武田薬品工業が発売したのは1922年(大正11年)であった。

卵胞ホルモン剤オバホルモンは1932年(昭和7年)帝国臓器製薬製造・武田薬品工業の発売であり、結晶性卵巣濾胞ホルモンとして友田商店仕入・武田薬品工業発売は1927年(昭和2年)であった。その他男性ホルモン、黄体ホルモン等の発売は1934年(昭和9年)以降である。

5. 強心剤

ジギタリスは古くからの民間薬として知られていたが1650年(慶安3年)に英国薬局方「BP」に記載されたのが始まりで、1775年(安永4年)イギリスの医師ウィリアムヴィザリングによって臨床実験が行われ、その重要性が認められ、以後強心利尿薬として各国薬局方に記載されるようになった。日本薬局方には「1局」より記載、明治末年から塩野義が発売した国産新薬ヂギタミンは、第一次世界大戦による輸入薬品の途絶のため、強心剤の市場占拠率は断然優位にたったが、戦後、輸入が再開されたヂガーレン(ロシュ)、ヂギフォリン(チバ)や、国産のパンギタール(三共)との競争により売れ行きが激減した。パンギタールが朝比奈泰彦博士指導のもとに完成したのは1915年(大正4年)であった。

ジギトキシン

ジギタリス強心成分に関する研究はフランスに端を発し、1869年(明治2年)ナチベルが初めて結晶性物質を単離している。その後この物質はシュミードベルグによりジギトキシンと命名された。第7改正日本薬局(以下「7局」)より記載された。

カンフル剤

クスノキの成分である双環性テルペンの一種のカンファが医薬として用いられていたこ

とは、特に中国で古い歴史があるようだが、「1局」より掲載されており医療界にはなじみが深い。1927年（昭和2年）ごろ、東京帝国大学の薬理学教室田村憲造教授、生薬学教室の朝比奈泰彦教授は、樟脳の生体内における変化を研究テーマにとりあげ、このものの代謝成分からその本体アローバラオキシカンファーと仮称され、1930年（昭和5年）ピタカンファーが完成して、1932年（同7年）に発売した。

6. X線造影剤

レントゲンがX線を発見したのは1895年（明治28年）であり、造影剤を必要とするに及び1900年頃に先ず蒼鉛剤が使われはじめ、硫酸バリウムの登場が1913年（大正2年）クラウゼになってからと言われている。国産として現れたのは1920年（大正9年）以後であり、硫酸バリウムというものは、新薬とか新製剤の枠に入らないうちに「5局」から掲載されている。

第一製薬は1931年（昭和6年）ヨード治療および脊髄などの油性X線造影剤「モルヨドール」を発売、同社が独自に開発した多数の診断用医薬品の先駆的製品であった。後、

セキサノール	大日本製薬	大正13年	石蒜有効成分
ファトシン	塩野義製薬	大正13年	ヤツデのグリコシード
フスタギン	藤永一三共	大正13年	車前草エキス
ツシドリン	日本新薬	昭和2年	エフェドリン・パンプベリン配合体
バラギン	第一製薬	昭和2年	遠志の浸出液
チミッシン	東京田辺	昭和2年	チームス草の有効成分
エフェドリンナガキ	大日本製薬	昭和4年	麻黄の有効成分
ツソイン	第一製薬	昭和5年	サイカチ属有効成分
ネオエバニン	武田薬品工業	昭和7年	葫蘆科植物のサポニン
複方ピナスシロップ	マルホ	昭和7年	6種薬用植物の有効成分

2.7.5. 大正後期から昭和初期における新薬開発の状況

以上1920年（大正9年）、「4局」公布から1932年（昭和7年）、「5局」公布までの製薬企業の動向及び新薬発売の状況について、そのごく一部の概況を述べたのであるが、この期間では丁度第一次世界大戦が終わり、一時的に日本の景気は高まったものの、その後慢性的不況の波が世界的規模で押し寄せ、日本

「5局」からヨード化油、強ヨード化油として掲載されている。

7. 鎮咳・去痰剤

リン酸ジヒドロコデイン剤

1913年（大正2年）、フレンケルにより咳止めとして広く用いられており、「5局」から掲載された。この種の製薬会社は比較的少なく、田辺製薬では昭和8年から製造を行っている。家庭薬方面の消費量は多かった。

植物製剤

ある種の植物のサポニンが去痰に有効であることは以前から知られており、現に局方品によってもセネガ・セネガシロップ、吐根シロップ・チンキは共に「1局」から掲載されており、遠志・同シロップは「4局」以後である。三共から1915年（大正4年）、桜皮エキスの有効成分のプロチンが発売され、局方品以外の植物性鎮咳去痰剤としては最も古い歴史を有し、現在でも薬価基準に載っている息の長い製品である。その後、植物成分から去痰剤を開発することは各製薬会社の競争の形となった。1920年（大正9年）ごろから昭和7年ごろまでに発売された主な製品は下記の通りである。

における鉄鋼、造船、繊維等の基幹産業をはじめ各産業が不況に見舞われ、この期間は昭和のはじめまで比較的長く続くのである。しかしこの情勢の中にあっても、先程述べたように医薬品産業は比較的安定の道を歩んだのである。即ちこれは医薬品の持つ特性をよくあらわしており、いずれの時代においても医薬品産業は他の産業が極端な好・不況であってもその影響を受けることは多少はあったと

しても、比較的少なかったのである。表2.14に示すように、この期間の新薬発売も割に多く、即ち1914年（大正3年）の輸入新薬は政府が新薬として許可した658品目中、国産品103品で16%にとどまったのに対し輸入品は555品目84%と、圧倒的に外国品が多く輸入新薬がわが国市場を席卷していたことが分かる。この割合がようやく相半ばになるのは1931年（昭和6年）のことで、この間約20年の歳月を要している。この時代を足場として医薬品業界はその後紆余曲折があったものの医学の進歩と共に新薬が次々と生まれ、現在のような製薬企業の発展にまで結びつけてきた根源はここにあるものと考え、「4局」公布の1920年（大正9年）ごろか

ら国産新薬の勃興が起り、「5局」公布の1932年（昭和7年）に至る約13年間は、内外新薬の角逐時代即ち国産提唱時代から国産新薬の進展時代に至る日本の医薬品工業にとって最も大切な時代であったのではなからうか。1934年（昭和9年）においては「5局」の収載品目657品目に対し新薬2,380品目であり、その比率は1対4となる。

1931年（昭和6年）当時の常用新薬集収載品目数の変遷及び効能別薬品は表2.15に示す通りである。

表 2.15 常用新薬集年次別版別新薬収載数変遷表（日本新薬発行
〔1934年（昭和9年）9版〕）

	内地製新薬	外国製新薬	合 計	内外品比率
1914年（大正3年）（5版）	103	555	658	16%：84%
1924年（大正13年）（6版）	541	782	1,323	41%：59%
1928年（昭和3年）（7版）	778	927	1,705	46%：54%
1931年（昭和6年）（8版）	943	951	1,894	50%：50%

昭和6年・常用新薬集収載品目数 1894品目

(1) 皮膚薬	116	(2) 発毛薬	6
(3) 防腐殺菌剤	96	(4) 吸入麻醉薬	7
(5) 局所麻醉薬	27	(6) 止血薬	60
(7) 痔疾薬	13	(8) 耳鼻、眼疾、歯痛薬	33
(9) 膣・子宮薬	24	(10) 整腸薬「陣痛促進、催乳、悪阻」	22
(11) 性病予防薬	6	(12) 駆黴薬	67
(13) 治淋薬	108	(14) 肺炎薬	34
(15) 治癩薬	10	(16) 結核薬	77
(17) 鎮咳去痰剤	73	(18) 胃腸薬	99
(19) 瀉下薬	36	(20) 止瀉薬	16
(21) 駆虫薬	28	(22) 利膽薬	8
(23) 腎臓薬	33	(24) 脚気薬「ビタミン製剤」	39
(25) 強心利尿薬	106	(26) 制汗薬	8
(27) 解熱薬	36	(28) ロイマチス神経痛薬	32
(29) 鎮痛鎮痙薬	69	(30) 催眠鎮静剤	52
(31) 動脈硬化症薬（血圧降下）	20	(32) 補血強壯薬	173
(33) 性薬（催春、刺戟素剤）	31	(34) 臓器製剤	72
(35) 刺戟療法薬	13	(36) 変質薬	47
(37) 解毒薬	15	(38) 催乳剤	7
(39) 其他（癌、試薬、診断剤、補助薬物）	70	(40) 痘苗、血清、ワクチン	105

第8章 昭和前期から第二次世界大戦 終結まで (1932~1945)

2.8.1. 昭和前期の時代背景

日本資本主義は、1930~1931年(昭和5~6年)に未曾有の恐慌状態を経験するが、1931年(昭和6年)9月「満洲事変」が勃発して「満洲」(中国東北部)への本格的侵略が開始され、翌1932年(昭和7年)上海事変がおこり、1937年(昭和12年)7月 蘆溝橋事変の発端に愈々日中戦争が本格化してゆき、1938年(昭和13年)3月24日には国家総動員法案が第73議会を通過、日本は国を挙げて戦争へと拍車をかけることとなった。1941年(昭和16年)12月8日、真珠湾攻撃にはじまる太平洋戦争へと突入し、その結果は1945年(昭和20年)8月15日日本の敗戦となった。この期間における日本の産業は、戦時国家独占資本で運営され、国家権力による強力的な軍事化・重化学工業化が遂行され、独占資本、とりわけ財閥資本が歴大な利潤保証を受けながらこれを担ったのである。

この期間における医薬品産業はどうであったであろうか。1932年(昭和7年)、「5局」が公布されて以後、事変下長期建設に対処して日本薬局方を戦時的に改編することとし、第一に国産医薬品の生産奨励、第二に医薬原料は務めて国産原料利用を拓くこと、第三に物資節約、第四に他の工業用途と競合する為に原料の不足する場合の対策を講ずることを骨子として1939年(昭和14年)に臨時改正が行われた。

又1941年(昭和16年)12月10日、内外情勢の緊迫に伴い日本の製薬工業も少なからざる影響を受けているのであるが、このような情勢下に於いて医薬品の供給を確保して需給調整に遺憾無きを期し以て国民医療保健の万全を図るということで、衛生上危害の恐れのない範囲で試験規定の改正、各種澱粉、乳糖、その他の不足を補う為の代用品の収載等があった。

医薬品工業部門では、新登場のサルファ剤、覚醒剤の他、アスピリン、スルピリン、ブド

ウ糖、果糖、サントニン、合成マラリア剤の国産化が急速に行われた。1939年(昭和14年)頃より塩酸ロベリン、クロラミンT等の重要医薬品の製造が東京衛生試験所に於いて本格化し、薬用植物栽培試験部を中心に代用医薬品の研究も進められていた。

戦争の進展につれて医薬品産業も他産業と同様、国家管理下に置かれ、企業整備に加えて生産、配給の統制が実施された。

又企業の海外進出も日本軍の進出を基盤に次々に行われ、製薬会社もそれに倣って中国をはじめ南方へも各地に支店、出張所、駐在所を創設、資源の無い日本からそれを求めて海外進出による製薬工場の建設にも乗り出した。一方国内では戦争の緊迫とともに空襲による被害が増大し、製薬工場にも多大の損害となり、当然のことながら終戦当時の医薬品生産額は激減してしまった。

2.8.2. 昭和前期における医薬品生産の動向

1. 年次別・医薬品生産額は、表2.16に示す。

1932年(昭和7年)は、61,605千円でありその後年々伸びてゆくのであるが、終戦の1945年(昭和20年)には戦災、原料不足、労働人員不足等により表2.16のように大きく減少している。

2. 各府県別・年次別医薬品生産額は表2.17に示すように、府県別医薬品生産額では金額的に多いのは1932年(昭和7年)では東京、大阪、富山、兵庫、愛知、佐賀、京都の順位であったが、終戦時の1945年(昭和20年)には戦争の影響により、その順位は大阪、東京、兵庫、京都、愛知、富山、福岡、滋賀に変わっている。

3. 年次別・府県別製薬工場数は、表2.18に示すように、1932年(昭和7年)にはその総数は360で、東京、大阪、富山、愛知、奈良、佐賀、京都、滋賀の順位であり、1932年(昭和17年)には906、終戦時の1945年(昭和20年)には大阪、東京、富山、兵庫、京都、北海道、愛知の順位に変わってきて、その総数は500となっており、年々増えてき

表 2.16 年次別医薬・売薬生産額 [1932年(昭和7年)～1945年(昭和20年)]

(単位千円, () 内は比率)

	医 薬	売 薬	総 計
1909年(明治42年)			7,166
1914年(大正3年)			19,902
1920年(大正9年)	20,007 (40)	31,219 (60)	51,226
1932年(昭和7年)	23,805 (39)	37,800 (61)	61,605
1933年(昭和8年)	30,874 (41)	44,710 (59)	75,584
1934年(昭和9年)	38,491 (43)	50,374 (57)	88,865
1935年(昭和10年)	40,495 (43)	53,016 (57)	93,511
1936年(昭和11年)	(以下医薬, 売薬の分類なし)		113,320
1937年(昭和12年)			123,574
1938年(昭和13年)			155,309
1939年(昭和14年)			231,134
1940年(昭和15年)			322,491
1941年(昭和16年)			434,300
1942年(昭和17年)			630,800
	1943, 1944年(昭和18年, 19年は統計なし)		
1945年(昭和20年)			407,534

参考：【工場統計表】年度別編纂，発行所，発行日

昭和7年	商工大臣官房統計課，	東京統計協会，	昭和9年3月30日
8年	同上	同上	10年3月29日
9年	同上	同上	11年3月29日
10年	同上	同上	12年3月29日
11年	同上	同上	13年5月17日
12年	同上	内閣印刷局	14年3月31日
13年	同上	同上	15年3月30日
14年	商工大臣官房調査課，	同上	16年3月31日
15年	商工省総務局調査課，	同上	17年3月31日
16年	同上	同上	18年3月31日
17年	軍需省総動員局動員部，	同上	19年5月31日
18～19年	は発行されず		
20年	商工省調査統計局，	工業新聞社出版局	23年3月5日
大正9年以前	農商務大臣官房統計課，東京統計協会		

た工場数が一挙に減ってきており，戦争による影響を如実に示していることがわかる。

2.8.3. 昭和前期における製薬会社の動向

1932年(昭和7年)より1945年(昭和20年)までに創業された主な製薬会社を表2.19に示す。

この期間においても下記に示すように，多くの新薬発売がされているが，とりわけこの時代に取り上げるべき製品については，次のような製品がある。

サルファ剤

ズルホンアミドの合成されたのは1908年(明治41年)ゲルモに依る。1910年(明治43年)頃にはアゾ系色素合成の原料に使われ，その後ミエツチュ，クラレルによってぞくぞくとアゾ色素が合成されグワァハード，ドマークによってその殺菌性が検索された。1932年(昭和7年)プロントジールと命名されて，ドイツで臨床に使われ出したのが1934年(昭和9年)であった。パスツール研究所では，トレフォウエル，ニッチ，ボベット等がプロントジールからズルファニール

表 2.17 各府県別・年度別医薬品生産額（比較的多い府県）
[1932年～1945年（昭和7年～20年）]

	東 京	大 阪	富 山	愛 知	佐 賀
昭和7年	22,104	18,618	7,626	1,587	1,549
8年	30,436	22,350	7,966	1,605	1,523
9年	27,914	32,506	8,887	2,250	1,538
10年	34,200	31,550	8,901	1,329	1,552
11年	46,206	36,338	9,487	1,392	1,506
12年	44,825	38,715	10,000	3,344	1,529
13年	51,088	57,112	8,804	2,765	1,529
14年	87,945	81,191	6,897	7,576	1,451
15年	132,664	105,833	8,039	9,841	1,630
16年	177,917	135,769	16,161	14,165	4,603
17年	223,745	157,608	111,827	12,921	4,881
（昭和18～19年の統計なし）					
20年	64,661	108,896	21,921	24,149	1,472

	兵 庫	京 都	奈 良	和歌山	滋 賀
昭和7年	1,942	1,525	887	808	630
8年	2,399	914	1,504	877	1,448
9年	2,959	1,124	1,296	995	2,003
10年	4,090	1,421	1,837	1,116	1,658
11年	3,646	1,333	1,227	1,702	1,863
12年	8,523	1,479	1,540	1,701	2,175
13年	12,642	2,122	2,475	2,020	2,072
14年	17,607	2,564	2,649	2,210	2,173
15年	26,900	4,646	2,556	2,210	3,246
16年	26,349	7,801	6,301	2,291	4,280
17年	33,174	10,762	8,767	2,048	5,691
（昭和18～19年の統計なし）					
20年	49,965	33,506	8,581	133	11,708

商工大臣官房統計課編纂・工場統計表

アミドの出来ることも確かめられた。ズルファニールアミドのうちズルホンアミド基が主要な作用部位となっている。1937年（昭和12年）7月、第一製薬において国産嚙矢の1基スルファミン剤「テラポール」が製造された。時を殆ど同じくして、山之内製薬は「ゲリゾン」として発売、この両者の競り合いは

同時に細菌感染上の治療に革命的貢献をもたらした。山之内製薬は翌1938年（昭和13年）に2基のジスルファミンである「アルバジル」を製造、同社は第一製薬とともにサルファ剤メーカーとして、当時は一世を風靡したのである。

表 2.18 年次別・府県別製薬工場数 [1932年～1945年 (昭和7年～20年)]

昭和	7	10	12	13	15	16	17	20
北海道	3	5	6	7	10	16	21	25
青森	—	—	—	1	2	—	1	—
岩手	—	—	—	1	2	2	2	1
宮城	1	1	—	—	2	2	2	2
秋田	—	—	—	—	—	—	1	2
山形	—	—	—	—	—	2	2	2
福島	2	2	2	2	2	2	3	10
茨城	—	—	—	—	—	1	—	1
栃木	—	—	—	—	2	—	1	1
群馬	—	—	—	—	1	1	3	3
埼玉	1	3	3	3	3	4	5	9
千葉	3	3	3	2	6	5	8	8
東京	127	127	155	156	232	276	283	100
神奈川	6	5	10	8	11	14	12	14
新潟	—	1	2	1	4	5	6	—
富山	28	29	34	35	56	67	60	32
石川	—	1	—	—	1	1	1	—
福井	1	2	3	3	3	2	3	3
山梨	—	—	—	—	1	2	2	3
長野	—	—	—	1	7	11	10	15
岐阜	1	3	2	2	3	4	5	5
静岡	2	2	3	3	4	5	7	8
愛知	21	25	27	28	29	40	44	21
三重	3	3	2	3	4	5	3	3
滋賀	12	13	13	15	18	24	19	15
京都	12	12	19	19	24	28	27	26
大阪	68	94	105	119	157	178	193	101
兵庫	9	7	19	14	26	36	46	26
奈良	17	18	23	28	36	40	39	13
和歌山	4	2	4	4	4	4	7	1
鳥取	1	1	1	1	—	—	—	2
岡山	4	7	6	8	6	6	6	3
広島	5	8	5	6	8	12	15	9
山口	1	—	1	1	1	2	3	3
徳島	2	4	6	6	6	9	8	7
香川	6	6	6	6	9	10	8	4
愛媛	1	2	2	2	2	4	4	—
福岡	3	2	2	2	6	11	12	3
佐賀	13	14	14	13	14	16	15	7
熊本	2	1	3	3	3	2	6	5
大分	—	—	3	3	5	8	7	1
鹿児島	—	1	1	1	—	1	4	1
総計	360	405	486	508	711	854	906	500

商工大臣官房統計課編纂・工場統計表

表 2.19 創業の主な製薬会社 [1932~1945年 (昭和7~昭和20年)]

創業年	会社名	本社所在地	主力品種
1932 (昭和7年)	日本ロシュ	東京	医療用医薬品
	三共ゾーキ	東京	医療用医薬品
	司生堂製薬	東京	医薬品
1933 (昭和8年)	わかもと製薬	東京	医療用医薬品
1934 (昭和9年)	阪大微生物病研究所	大阪	ワクチン
	三菱化成	東京	医療用医薬品
1935 (昭和10年)	日水製薬	東京	一般用医薬品
	静岡カフェイン工業所	静岡	医薬品原料
1936 (昭和11年)	甘槽化学産業	東京	医療用医薬品
	津村順天堂	東京	医療用医薬品
	富山化学工業	東京	医療用医薬品
1937 (昭和12年)	扶桑薬品工業	大阪	医療用医薬品
	興人	東京	医薬品原料
	三生製薬	東京	一般用医薬品
1938 (昭和13年)	カイゲン	大阪	医療用医薬品
	太陽製薬	東京	医療用医薬品
	ミノファーゲン製薬本舗	東京	医療用医薬品
	帝国化学産業	大阪	医療用医薬品
	理研ビタミン	東京	医療用医薬品
1939 (昭和14年)	栄研化学	東京	試薬
	帝三製薬	東京	医療用医薬品
	佐藤製薬	東京	医療用医薬品
	興和	名古屋	一般用医薬品
	昭和電工	東京	農薬他
1940 (昭和15年)	日本理化学薬品工業	東京	
	東京臓器化学	東京	医療用医薬品
	山善薬品	大阪	医療用医薬品
	吉富製薬	大阪	医療用医薬品
	杏林製薬	東京	医療用医薬品
	東亜薬品	富山	一般用医薬品
1941 (昭和16年)	藤永製薬	東京	医療用医薬品
	清水製薬	清水	医療用医薬品
	ミクニ化学産業	東京	医療用医薬品
	三晃製薬工業	東京	医療用医薬品
	生晃栄養薬品	大阪	医療用医薬品
	ゾンネボード製薬	東京	医療用医薬品
1942 (昭和17年)	エーザイ	東京	医療用医薬品
	原沢製薬工業	東京	医療用医薬品
	大東交易	富山	医療用医薬品
	化研生薬	東京	医療用医薬品
1943 (昭和18年)	河合製薬	東京	医療用医薬品
	大昭製薬	甲賀	医療用医薬品
	トーアエイヨー	東京	医療用医薬品
	御木本製薬	伊勢	パールカルク
	ミナト製薬	東京	

表 2.19 つづき

1944 (昭和 19 年)	呉羽化学	東 京	医療用医薬品
	竹島製薬	東 京	医療用医薬品
	関東化学	東 京	試 薬
1945 (昭和 20 年)	勸化学及血清療法研究所	熊 本	ワ ク チ ン
	金剛化学	富 山	医療用医薬品
	テイカ製薬	富 山	医療用医薬品
	持田製薬	東 京	医療用医薬品

参考書籍：『薬業会社録 1987 年版』：薬業時報社，東京（昭和 62.8.25）
 『40 年のあゆみ』：大阪医薬品協会，大阪（昭和 63.7.1）
 『東薬工 40 年の歩み』：東京医薬品工業協会，東京（昭和 63.7.22）

サルファ剤の進歩を山口 寿著『臨床の薬 50 年』（1952 年・永井書店）よりみると下記のようである。
 ※ 【 】 内は日本薬局方取載時の版数を示す。

☆ 1 基スルファミン 【V】

昭和 12 年	テラポール	第一製薬	13 年	ポンジール	萬有製薬
	ゲリゾン	山之内製薬		白色アクチゾール	塩野義製薬
	ルジール	武田薬品工業		ロンチリン	田辺製薬
				プロセプチン	三共 他社

☆ ギスルファミン 【V】

昭和 13 年	アルバジル	山之内製薬	14 年	ウリノーゲン	塩野義製薬
	ユーロン	萬有製薬		アルバジル筋注	山之内製薬
	ヂセブタール	中外製薬	15 年	アルバジル静注	同上

☆ スルファニールアミド・ベンゼン・スルホンメチルアミド 他社

昭和 14 年 アナビオン 大日本製薬

☆ スルファピリジン 【I 国】

昭和 14 年	トリアノン	田辺製薬	17 年	テラピリジン	第一製薬
	アザブロン	塩野義製薬			

☆ アセトスルファミン 【V】

昭和 14 年	ヂセロン	中外製薬	15 年	レギオン	大日本製薬
				ネオゲリゾン	山之内製薬
				ネオテラポール錠	第一製薬 他社

☆ スルファグアニジン 【I 国】

昭和 16 年	スルファグアニジン・タナベ	田辺製薬			
17 年	アテリアン	武田薬品工業	19 年	スルファゴン	塩野義製薬

☆ スルファチアゾール 【I 国】

昭和 16 年	サルゾール	武田薬品工業			
	ネオアルバジル	山之内製薬			他社

☆ フタリールスルファチアゾール 【II 国】

昭和 16 年 エンテジール 山之内製薬

☆ スルファチオチアゾール

昭和 18 年 スペキュリン 大日本製薬

ペニシリン

1929年(昭和4年)、イギリスの細菌学者フレミング博士が、ブドー球菌を研究中にブドー球菌の発育を阻止するものを発見し、その物質が青黴の産生するものであることを確かめ、ペニシリンと命名した。これは、その後、医薬に供せられるでもなくそのままとなっていたが、1932年(昭和7年)、ドイツのドマーク博士がプロントジールを発見したのに刺激されて、フレミング博士門下のフローリー博士がペニシリンの抽出を研究し、1940年(昭和15年)、ペニシリンを動物実験に供するまでに至った。製品の効果は素晴らしく、スルファミン剤の100倍の効果があることから研究の推進に勇気を得るとともに、ヒートレイ博士の協力を得るようになった。フローリー博士の努力によってアメリカでは原子力につぐものとして、ペニシリンの研究・生産を発展せしめるきっかけとなった。日本でも、この情報を逸早く手に入れ軍では、その工業生産を製薬会社としては萬有製薬、原料的なことを考察すると森永製菓が適当であろうとペニシリンの製造がこの両者に決まった。ペニシリンの種菌を梅沢博士から手交されたのは、1944年(昭和19年)11月である。昭和20年春頃から、毎日数十本から200本内外のペニシリンが生産できるようになった。日本では当時、外来語排斥でペニシリンを「碧素」と命名した。

消毒剤

この期間に急速に伸びた製品の一つとして消毒剤がとりあげられる。この中にはI. アクリジン色素、II. アゾ色素、III. 有機水銀化合物、がある。

アクリジン誘導体

1910年(明治43年)ドイツのエーリッヒらにより、最初の化学療法剤サルバルサンが駆梅剤として創製されたが、トリパノゾーマに対するアクリジン類の効果を研究中ジアミノ・メチルアクリジン・クロリッドが最も効果が勝れているので、これに Trypaflavin の名前を与えたのは1911年(明治44年)のことである。多くの殺菌剤は血清の添加によっ

て、その作用が著しく減弱されるが、トリパフラビンにかえて増大する(プロウイング)。又これは白血球の喰菌作用を抑制することも少ない。

1912年(大正元年)にはドイツのペンザが、アクリフラビンも有効であることを発見した。更にエールリッヒ門下のプロウイングは1917年(大正6年)にこれを殺菌剤に応用した。次いで1919年(大正8年)にやはりドイツのモルゲンロートが、アクリフラビンを改良した殺菌剤アクリノールを発表し、1921年(大正10年)にヘキスト社から塩酸塩として、リバノールの名で発売した。アクリジン誘導体であるアクリフラビン製剤としては1931年(昭和6年)、「イスラビン」の名称で武田薬品工業から発売され、その後各社で続々と発売され出した。

又アクリノールは1931年(昭和6年)萬有製薬がピオゲノールの名で、1935年(昭和10年)、武田薬品工業はリマオン、第一製薬はヘクタリンの名で発売、その後も次々と各社から発売されるようになった。

アゾ色素

分子中に $-N=N-$ の原子団を有する化合物である。

1935年(昭和10年)~1940年(昭和15年)はプロントジール・ラッシュであった。中性アゾ化合物として、1935年(昭和10年)バイエルのペリドールに次いで日本では武田薬品工業から「サキシロン」、又萬有製薬から「レゲロート」の名で発売されている。塩基性アゾ色素には、有名な白色プロントジールがあるが、その誘導体のバイエルのペリドールに次いで武田薬品工業から「サキシール」として発売、又泌尿器消毒剤としてベーリンガーのピリヂウムに次いで1937年(昭和12年)塩野義製薬から「タルタリン」、田辺製薬から「ピリパン」の名で発売されている。

有機水銀化合物

この種類の製剤はH. H. ヤング、ホワイト・スワルツ氏等によって、1919年(大正8年)頃創製された。この代表的なものとして、マーキュロクロムがある。マーキュロクロ

ームの国産品としては数多くの製品があるが、1934年（昭和9年）、山之内製薬より「マキロン」、1935年（昭和10年）、萬有製薬より「パンクローム」の名で発売されている。アメリカでよく使用されたりリーのマーシオレイトと同じ製品が1938年（昭和13年）、武田薬品工業から「マーゾニン」の名で発売されている。

除倦覚醒剤

この薬剤の代表的な品名としてヒロポンがある。1-フェニール-2-メチルアミノ-プロパンの化学構造を有する中枢神経興奮剤で、精神的及び肉体的活動を著しく亢進する作用がある。神経中枢興奮作用を有する覚醒アミンとしては、1935年米国で、1938年にはドイツで、それぞれペンゼドリン、ペルピチンという名称で発売された。ヒロポンは、エフェドリンの発見者長井長義博士が、1888年（明治20年）麻黄研究物質第33号として製出し、明治26年の薬学雑誌第139号に発表した化合物で、大日本製薬(株)は1941年（昭和16年）に発売している。又參天堂からホスピタンとして発売されている。この年にアンフェタミンであるゼドリンとして武田薬品工業(株)から、スルファートであるアゴチンとして富山化学工業(株)から、又その他各社からもそれぞれ発売された。

その他、この期間には、抗マラリア剤としてアテプリンであるヒノプリンが武田薬品工業(株)から1940年（昭和15年）に、アクリナミンが大日本製薬(株)から1941年（昭和16年）に、発売された。又刺激療法剤として、蛋白体製剤であるカゼイノールが塩野義製薬(株)、エリオザンが武田薬品工業(株)から、ワクチン製剤であるコクチゲンが鳥島免疫研究所、タバランが三共(株)から、脂肪及び類脂体製剤であるエルスチンが1933年（昭和8年）に武田薬品工業(株)から、ムルチンが1934年（昭和9年）に塩野義製薬(株)から、エナジンが1935年（昭和10年）に田辺製薬(株)から、スチミンが三共(株)から1936年（昭和11年）にそれぞれ発売されている。

抗てんかん剤のヒダントイン誘導体である

アレピアチンが1938年（昭和13年）に大日本製薬(株)から発売されている。

2.8.4. 第二次世界大戦と医薬品統制

1938年（昭和13年）4月1日国家総動員法が公布され、物資・生産・金融・会社経理・物価・労働など経済のありとあらゆる分野にわたって、政府は命令一本で強制的に統制措置を実施し、さらに言論の統制、労働争議の禁止すらできるというものであった。昭和16年5月7日付厚生省令第15号の「医薬品および衛生材料生産配給統制規則」が公布され、ここに日本において薬業界史上初の医薬品統制が始まったのである。

1944年（昭和19年）1月各種医薬品統制機関が統合されて、医薬品統制株式会社が創立したのであるが、それまでの経過は表2.20に示す通りであり、生産、配給に至る全統制医薬品の事業を統括していた。「5局」の医薬品を中心とする配給統制医薬品は1940年（昭和15年）、9品目から出発しその後次々と追加され、1945年（昭和20年）2月には353品目にまで拡張された。一方販売価格の面については、1934年（昭和14年）10月の価格停止令によりマル停価格、1940年（昭和15年）4月の第一次公定価格マル公価格により製造業者販売価格・卸売価格・小売価格が規定されている。これらの状態が終戦まで続くのであるが、戦争末期には戦災被害等により全く統制の機能は失いつつあった。

2.8.5. 製薬会社の海外進出

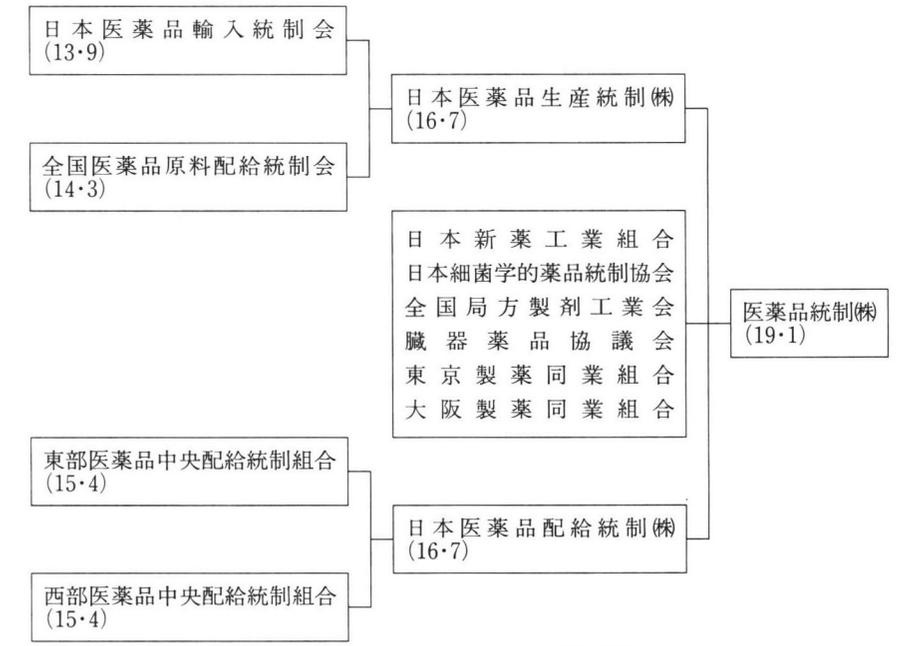
明治末期、わが国の薬業界は海外で医薬品の営業を始めるため、次々と進出した。朝鮮半島では、1897年（明治30年）ごろから大黒西一氏らが主要都市で医薬卸業を開始し、1910年（明治43年）ごろには10数軒の卸店があったといわれる。こうした動きは当時の満洲や関東州、さらに天津・青島・上海・広東など中国大陸の各地でもみられた。昔から日本国内には資源が乏しく、これを海外に求めなければ日本の産業は成り立たない。中国特に満洲（中国東北部）の特産品の大豆、豆油、豆粕、石炭等に目を付けることは当然

表 2.20 医薬品統制の年表と図表

昭和 13 年 (1938)	4 月	「国家総動員法」公布
	9 月	「日本医薬品輸入統制会」設立
	12 月	「全国医薬品原料配給統制会」設立
15 年 (1940)	3 月	「医薬品配給統制要綱」制定
	4 月	「東部及び西部医薬品中央配給統制組合」設立, 下部機構として各府県単位の医薬品卸商組合又は医薬品卸(株)設立
16 年 (1941)	5 月	「医薬品および衛生材料生産配給統制規則」公布 配給統制医薬品 71 品目指定
	7 月	「日本医薬品配給統制(株)」設立 「日本医薬品生産統制(株)」設立
	12 月	配給統制医薬品 165 品目となる
17 年 (1942)	12 月	配給統制医薬品 309 品目となる
18 年 (1943)	10 月	「医薬品等統制規則」公布
19 年 (1944)	1 月	日本医薬品配給統制(株)と日本医薬品生産統制(株)が合併して「医薬品統制(株)」設立, 慶松勝左衛門社長となる
20 年 (1945)	2 月	配給統制医薬品 353 品目となる
	8 月	終戦

医薬品統制株式会社設立までの経緯図表

() 内は設立の昭和年月



であり, その他の地域又南方における資源を求めた。殊に医薬資源では生薬類をはじめ諸種原料を海外に求める必要がでてきたことはいうまでもない。

1942 年 (昭和 17 年) 以降の各社の主な海

外進出の主な状況は, 表 2.21 に示すごとくであり, 1932 年 (昭和 7 年) 武田薬品工業(株)ではジャワにキナ皮栽培のためチカネリ栽培(株)を設立, 以下バタビア, ポンペイ, バンコク, マニラ, スマトラ, セレベス等中国以

表 2.21 1932 年（昭和 17 年）以降の主な製薬会社の海外進出

1932 年（昭和 17 年）	武田	マカッサル（セレベス）出張所，香港出張所開設
	塩野義	朝鮮興南に日窒塩野製薬(株)設立，サイゴン，海南島，香港，マニラ，ラングーンに出張所開設，ジャワにキナ園経営
	田辺	(株)田辺公司天津に工場建設
	藤沢	奉天に満洲藤沢友吉商店化学工場操業開始
	三共	広東出張所，北ボルネオ，南ボルネオ事業所開設
	第一	広東出張所，香港出張所開設
	山之内	香港出張所，台北出張所開設
	萬有	満洲萬有製薬(株)設立
1933 年（昭和 18 年）	武田	ボルネオ，スマトラ，シンガポール，セレベス，バリ島に出張所，ハノイ駐在所開設
	塩野義	青島に北支塩野義薬品(株)設立，ジャカルタ，ハノイに出張所開設，ジャワ農林場設置
	田辺	セレベス事業所，ジャワ事業所開設，奉天に田辺薬品は製薬工場建設
	大日本	満洲国政府，満鉄，武田，塩野義，田辺，三共，山之内，第一，萬有，大日本等の製薬会社の共同出資により満洲医薬品生産(株)設立（大日本の滝野社長が社長に就任）
	藤沢	天津に天津臓器(株)設立，朝鮮臓器化学，朝鮮藤沢製薬朝鮮塩化工業(株)設立
	三共	南ボルネオ事業所開設
	第一	満洲第一製薬鉄西工場操業
	中外	上海中外製薬(株)設立
1944 年（昭和 19 年）	武田	朝鮮ビタミン肝油(株)設立
	塩野義	台湾に高雄工場建設
	田辺	朝鮮田辺製薬を京城に設立，釜山に工場建設，奉天田辺薬品出新京出張所，ハルピン連絡所開設
	大日本	新京に大満製薬を設立
	藤沢	上海に華中藤沢製薬(株)設立
	三共	クアランプール（マレー）に事業所，工場設立
	山之内	京城出張所，シンガポール出張所開設，フィリッピンにマニラ・ラボラトリー開設
	中外	京城支店・工場開設
1945 年（昭和 20 年）	武田	海南島出張所開設
	塩野義	ジャカルタ出張所，ジャワ農林場をジャカルタ支店と改称
1945 年（昭和 20 年）	8 月 15 日，終戦により，各製薬会社の海外各地関連会社，出張所，支店，工場等すべての在外財産は接収され，外地従業員引き揚げ開始さる。	

外の各地へも進出している。塩野義製薬(株)，田辺製薬(株)，三共(株)，山之内製薬(株)等も中国を始め南方へ進出している。1934 年（昭和 9 年），満洲国が独立して以来，製薬各社は次々製薬事業にも乗り出し，満洲武田薬品工業(株)，満洲国法人・塩野義薬品(株)，(株)田辺公

司，満洲藤沢友吉商店，満洲三共(株)，満洲第一製薬(株)，満洲萬有製薬(株)，大日本製薬は大満製薬(株)，武田薬品工業との共同出資の合和製薬股份有限公司，満洲国政府その他製薬各社出資の満洲医薬品生産(株)を建設，それぞれ製薬事業を行ってきた。このように長年かか

表 2.22 主な製薬会社・工場の戦災被害

武田薬品工業	神崎川工場・一部焼失
藤沢薬品工業	道修町本社社屋、堀川倉庫焼失
塩野義製薬	東京支店旧事務所、倉庫全焼、抗瀬、浦江工場焼失、和歌山工場全焼、淀川工場被曝（軍需医薬品の生産に主力を注いでいた生産力は壊滅状態となる）
大日本製薬	第一工場所属の浜倉庫、第三工場内倉庫焼失、東京第一工場全焼
三共	日本橋本社倉庫、品川工場焼失
第一製薬	日本橋本社全焼、柳島工場8割焼失、平井工場半焼、亀戸工場殆ど全焼、大阪支店殆ど全焼
山之内製薬	本郷工場、神戸工場、池袋工場焼失、向島工場半焼、蒲田工場、大和田工場全焼
田辺製薬	中津工場全焼、本庄工場半焼、加島工場半焼、大阪研究所全焼、広島工場原子爆弾により全焼
中外製薬	本社、池袋工場、堺工場全焼、高田工場半焼
萬有製薬	目黒工場全焼

って海外に進出し、多大の投資、多くの人員の派遣等は、終戦によって一挙に失ってしまった。戦後GHQより製薬会社の海外財産調査報告を求められ、大阪にあった満洲医薬品生産(株)大阪事務所が各社よりその情報をまとめ、GHQへ提出している。

2.8.6. 製薬会社・工場の主な戦災被害状況

1945年（昭和20年）に入ると、第二次世界大戦も終盤を迎え、日本の戦局は極度に悪化してきた。この年の3月3日、東京に大空襲があり、続いて3月13日には大阪に、その後は各都市、軍需工場に毎日のように空襲があり、各地に大被害をもたらした。その中で主な製薬会社・工場の被害状況は表2.22に示す。総ての製薬企業は国民の健康と医療に尽くすための医薬品、又軍需医薬品の生産に主力を注いでいたのであるが、戦災による被害でその生産力は激減し、会社によっては壊滅的打撃を受けた。

参考文献

・第2部近代史全般を通じての参考書

清水藤太郎：日本薬学史，南山堂（1971）。

岡崎寛藏：くすりの歴史，講談社（1976）。

石坂哲夫：薬学の歴史，南山堂（1984）。

宗田 一：近代薬物発達史，薬事新報社（1982）。

堀岡正義：新薬論，南山堂（1984）。

根本曾代子：日本の薬学，南山堂（1981）。

東京製薬同業組合：東京製薬同業組合史（1937）。

(脚)日本公定書協会：日本薬局方百年史（1987）。

東京薬種貿易商同業組合：東京薬種商同業組合沿革史（1937）。

日本薬学会編：「日本薬学会百年史」日本薬学会（1980）。

(脚)日本公定書協会：日本薬局方百年史（1987）。

東京薬事協会：百年史（1987）。

大阪製薬同業組合：大阪製薬業史 第一，二巻（1943・4）。

東京製薬同業組合：東京製薬同業組合史（1937）。

武田薬品工業(株)：武田二百年史（1983）。

田辺製薬(株)：田辺製薬三百年史（1983）。

塩野義製薬(株)：シオノギ百年（1978）。

藤沢薬品工業(株)：藤沢薬品八十年史（1976）。

大日本製薬(株)：大日本製薬六十年史（1957）。

大日本製薬(株)：大日本製薬八十年史（1978）。

大日本製薬(株)：大日本製薬90年のあゆみ（1987）。

三共(株)：三共八十年史（1979）。

第一製薬(株)：第一製薬五十年史（1966）。

石津製薬(株)：石津回顧八十年（1959）。

丸石製薬(株)：丸石製薬百年史（1989）。

マルホ(株)：目で見えるマルホ七十年史（1986）。

日本新薬(株)：日本新薬六十年史（1984）。

中外製薬(株)：中外製薬60年の歩み（1985）。

ワカサ(株)：八十八年のあゆみ「メガネ肝油の譚」（1972）。

山之内製薬(株)：山之内製薬50年史（1975）。

萬有製薬(株)：五十年の歩み（1964）。

森下製薬(株)：森下製薬50年史（1969）。

帝国化学産業(株)：帝国化学産業50年史（1990）。

吉富製薬(株)：吉富製薬五十年の歩み（1990）。

薬業時報社：日本の新薬史（1970）.

・第2部第1章

厚生省薬務局：薬事工業生産動態統計速報（1994）.

板沢武雄：日蘭貿易史，平凡社（1949）.

石井 孝：幕末貿易史の研究，日本評論社（1944）.

厚生省医務局編：医制百年史（1976）.

米田該典：薬業の今昔（1982）.

統計院編纂：日本帝国統計年鑑（1882～1887）.

新村 拓：日本医療社会史の研究，法政大学出版局（1985）.

宮本又次：株仲間の研究，有斐閣（1958）.

竹中靖一・川上 雅：日本商業史，ミネルヴァ書房（1967）.

大阪薬業誌刊行会編：大阪薬種業誌第2巻（1936）.

富山県：富山県薬業史通史（1987）.

大阪薬業新聞社：売薬製法全書（1926）.

・第2部第2章

池田松五郎：日本薬業史，薬業時論社（1929）.

古賀惣五郎：明治大正日本薬学史，薬石新報（1937）.

統計院編纂：日本帝国統計年鑑（1962～1963）.

大蔵省印刷局：造幣局百年史，大日本印刷（1976）.

・第2部第3章

国立衛生試験所創立百周年記念事業東衛実行委員会：国立衛生試験所百年史（1975）.

第2部第4章

米田該典：薬業の今昔（1982）.

東京薬種貿易商同業組合：東京薬種貿易商組合同業組合沿革史（1943）.

石津製薬：石津回顧80年（1959）.

・第2部第5章

日本放送出版協会：NHK教育セミナー，歴史でみる日本（1992）.

石津製薬(株)：石津回顧80年（1959）.

・第2部第6章

官報：内務省令第18号・大正3年8月27日「戦時医薬品輸出取締令」（1914）.

同：勅令第182号・大正4年10月13日「染料医薬品製造奨励法」（1915）.

同：勅令第183号・大正4年10月13日「染料医薬品製造奨励法施行令」（同上）.

同：勅令第140号・大正6年9月11日「工業所有権戦時法」（1917）.

農商務大臣官房統計課：日本帝国統計年鑑「大正9年工場統計表」（1922）.

・第2部第7章

山本四郎編：日本史（8）近代3，有斐閣（1977）.

今井清一：日本の歴史23巻 大正デモクラシー，中央公論社（1966）.

大内 力：日本の歴史24巻 ファシズムへの道，中央公論社（1967）.

山本弘文・寺谷武明・奈良文二：近代日本経済史，有斐閣（1984）.

東京薬種貿易商同業組合：東京薬種貿易商同業組合沿革百年史（1943）.

米田該典：薬業の今昔，大阪と道修町（1982）.

薬日新聞社：富山県薬業史（1987）.

統計院：日本統計年鑑（1882）.

農商務大臣官房統計課：工場統計表（1922～1933）.

・第2部第8章

山本四郎編：日本史（8），有斐閣（1977）.

大内 力：日本の歴史24巻 ファシズムへの道，中央公論社（1967）.

山本弘文・寺谷武明・奈良文二：近代日本経済史，有斐閣（1984）.

工場統計表（1934～1948）：「印刷」東京統計協会，内閣印刷局，「編纂」商工大臣官房統計課，商工大臣官房調査課，商工省総務局調査課，軍需省総動員局動員部，商工省調査統計局

40年のあゆみ：大阪医薬品協会（1988）.

東薬工40年の歩み：東京医薬品工業協会（1988）.

第3部 日本医薬品産業現代史

我が国の医薬品産業は、近世の薬問屋、売薬などを基盤として発足し、明治期における近代国家の建設と富国強兵策を背景として建設された。第一次世界大戦によって医薬品の先進工業国ドイツよりの輸入が途絶した事を契機として、製薬工場を建設して医薬品の国産化が始められ、明治・大正・昭和前期には医薬品産業は拡張進展した。これらについては第2部の「日本医薬品産業近代史」で概観した。

1945（昭和20）年8月我が国は米英ソ蘭中の連合国軍に降伏し、満洲事変から始まって日中戦争、太平洋戦争と15年の長かった戦争は遂に終結した。1945年5月にドイツは連合国に無条件降伏し、これに続く日本の無条件降伏で第二次世界大戦は終結して世界に平和が呼びもどった。第二次世界大戦後の世界の奇跡とまでいわれた驚異的な日本の復興により、その後の高度成長を経て科学技術を基盤として経済大国といわれる先進国の一員となり、日本の医薬品産業も今日の隆盛期を見ることになった。「日本医薬品産業現代史」では戦後の復興期から現在までの50年の歩みを、5期に分けてその変遷と展開を概観して、各時期における我が国の医薬品産業が体験した諸問題を考えて見ることにしよう。

第1章 戦後復興期の時代 (1945～1950年)

3.1.1. 戦後の状況と医薬品産業の復興

第二次世界大戦の末期には、我が国は米空軍による日本本土への大量の焼夷弾および爆撃によってほとんどの都市と工場は焼け、産業施設は壊滅状態となった。製造工場は壊滅的な打撃を受けた。特に装置工業としての化学工業の大きな被害は、医薬品製造の原料や溶媒、試薬などの医薬品の生産資材に大きな影響をもたらした。アメリカ戦略爆撃調査報告によると、医薬品工業の設備は60%が焼失たとされているが、別の資料によると全

国の医薬品工業の生産設備の被害率は10～15%で、大阪では32%程度であったといわれている。第1部で述べたように化学工業と違い、大規模の生産設備を必要としない医薬品産業の被害率はそれほど大きくなかったのかもしれない。戦時中増強され辛うじて空襲からの破壊をまぬがれた生産設備を中心として戦後の医薬品産業は再出発した。

敗戦によって米軍を中心とする連合国軍による占領下の時代になって、中国大陸、太平洋の広域の戦場から多くの人々が復員してきて、廃墟と化した都市と産業施設の復興に立ち上がった。電気、上下水道、交通機関などの破壊により、都市の機能は低下し、衛生状態は最悪であった。またひどい食糧難が続き国民は栄養不良で、健康の維持は極度に低下していた。

第二次世界大戦中、極度に疲弊した日本の農業は、1945（昭和20）年の天候不順による米の不作も重なって明治以来の最低となっていた。戦後の食料不足は今日では想像もできない状態であった。主食の米はほとんど無く、ジャガイモ、サツマイモ、脱脂大豆、トウモロコシなどで、主食は統制で配給制度になっていたが、それもしばしば遅配、欠配が続く時代であった。電気は頻繁に停電するし、交通機関もしばしば止まったり、超満員で窓から列車に乗り降りするような状況であった。

敗戦から立ち直り産業を復興するために、占領軍の総司令部（General Head Quarter; GHQ）の占領政策で、エネルギー資源を中心とした石炭と鉄鋼の増産を目指し、有沢広巳の提唱する傾斜生産方式の政策がとられた。また食料の増産のために肥料工業などに力が入れられた。

終戦後の復興期の時期の医薬品産業の生産額の推移を表3.1.1に示す。終戦直後の1945（昭和20）年には医薬品の生産額は3億3千5百万円まで落ち込んでいたが、連合軍の占領が終わる1950（昭和25）年には319億円

表 3.1.1 戦後の医薬品産業の生産額の推移

年次	生産額 (百万円)	対前年増加率 (%)	昭和29年基準指数
1945 (昭和20) 年	335	-28	0
'46 (21)	1,872	459	2
'47 (22)	5,176	176	7
'48 (23)	17,902	246	23
'49 (24)	31,031	73	40
1950 (25)	31,916	3	41
'51 (26)	42,376	33	54
'52 (27)	58,564	38	75
'53 (28)	75,647	29	96
'54 (29)	78,468	4	100

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社（1965）].

余の95倍近くまでになった。

上に記述したような戦後の社会状況下で、従来あまり知られていなかった発疹チフスなどの伝染病の蔓延が心配された。しかし米軍を中心とする連合軍は衛生面の改善に力を入れ、伝染病を予防する防疫体制のために DDT、BHC などの殺虫剤を強制散布し、伝染病の予防に力が入れた。今から考えると人権無視の危険な衛生行政であったがこの効果は威力があった。しかしこれらの強力な農薬も自然環境への公害問題から、後にはその使用が禁止されるほどの急変が起こった。

第二次世界大戦中に開発された有機合成農薬、DDT、 γ -BHC、2,4-D、パラチオンなどが相次いでアメリカから日本に導入された。DDT は 1938 (昭和 13) 年ミューラーによって殺虫力が見いだされ、また BHC は 1942 (昭和 17) 年にサレードにより発見された強力な農薬であった。DDT は日本曹達(株)、呉羽化学(株)により、BHC は三菱化成(株)、三井化学(株)、日本曹達(株)、呉羽化学(株)などにより製造された。このようなことから伝染病の予防などの防疫衛生に関連した農薬専門メーカーは、医薬品部門に進出するきっかけとなった。

また不衛生な家庭菜園からの野菜などの食料の調達から、寄生虫に悩まされる人々が多かった。寄生虫の駆虫特効薬として有効であ

ったサントニン(Santonin) は、当時ソビエトのトルキスタン地方の、ヨモギ属のアルテミシア・シナの花から採取する特産の医薬品で、ソビエトはその種苗を海外に持ち出すことを禁止していたから入手は極めて困難であった。そのために日本新薬(株)を設立した市野瀬潜は大正末期から昭和にかけて、ヨモギ属からサントニンを生産する栽培事業にとりかかった。アルテミシア・シナの種子を入手できなかったため、フランスより入手したアルテミシア・マリティマ (*Artemisia maritima*) を、当時日本新薬の本社の所在地、京都の壬生での苦心の栽培が始まった。これは後にミブヨモギと称して駆虫特効薬サントニンを生産することに成功し、1939 (昭和 14) 年には約 19 トン、最盛期の 1951 (昭和 26) 年には北海道、東北地方の広い地域でミブヨモギを栽培して 2,700 トンの原草を取獲している。これからサントニンの結晶 9.4 トンを生産し、ミブヨモギからサントニンの国産化に成功した。日本新薬(株)はさらにクラムヨモギの栽培にも成功して、駆虫薬サントニンの国産化製薬事業は達成された。

また幼児の蟯虫の駆除には海人草(まくり)が有効である事が知られていた。そこで海人草より蟯虫駆除薬の製造も行われた。しかし社会の衛生状態の改善が急速に進むとともに、これらの回虫、蟯虫などの駆虫薬の

需要も急落していった。

サントニンおよび海人草の有効成分の化学的研究が我が国で開始されたが、これらの研究が世界に先駆けて日本で開花したのは次の時期になってからである。

3.1.2. ペニシリン生産の前史—戦時中のペニシリンの研究と生産—

我が国の青少年は明治の近代化とともに結核や肺炎等の細菌性感染症にかかって倒れる人が多かった。戦後の食料難から多くの人々は栄養失調で体力が消耗していたためこの傾向は大きかった。現代医薬科学の世界での一大変革は、戦時中に英米両国で共同開発され、戦後に登場した驚異の魔法の弾丸、**抗生物質ペニシリン**であった。その後登場した結核薬ストレプトマイシンやクロラムフェニコールなどの抗生物質の出現は、これらの感染症の病気に悩む多くの人々の福音になったばかりでなく、我が国の医療体制や医薬品産業の体質を変貌させる**医薬科学革命**であった。

我が国では戦前から酒、味噌、醤油などの発酵・醸造に優れた技術を持っていた。我が国でペニシリンの研究が始められたのは、第二次世界大戦の末期1944（昭和19）年であった。ペニシリンの発見は1928（昭和3）年フレミングによって、ロンドン大学のセント・メリー病院の研究室で、培養中の黄色ブドウ状球菌のシャーレに飛び込んだ青カビの抗菌力が偶然に発見されたことが起源であった。現在もその研究室は保存されている。しかしペニシリンは不安定な物質で分離、抽出ができなかったために医薬品として使用されることはなく忘れられていた。その後1941年（昭和16）年頃になって英国のフローリ、チェンらにより取り上げられ、感染症に有効な粗製ペニシリンの分離に成功し、臨床にはじめて使用された。これを契機としてペニシリンの研究と生産が英米の共同研究として進められた。しかし当時日本ではこのフローリらの論文は注目されなかった。第二次世界大戦中には世界の文献の入手は極めて困難になっていたが、1943（昭和18）年12月に樞軸国ドイツの潜水艦Uボートによって送られて

きた、ドイツの臨床週刊誌『ドイッチェ・クリニッシェ・ウォヘンシュリフト』に載ったギーゼの総説「微生物から得られた抗菌性物質」に、陸軍軍医学校の稲垣克彦少佐と東大医学部で彼の1年後輩の伝研の梅澤濱夫らが注目した。そして陸軍軍医学校の稲垣らの計画に伝染病研究所の梅澤および統計学者の増山元三郎らが協力してペニシリンの研究計画が練られた。この計画が一気に軌道に乗ったのは、1944（昭和19）年1月27日の朝日新聞のプエノスアイレス特派員より、当時敵国の首相チャーチルが肺炎にかかりペニシリンで命拾いをしたとの記事であった。この報道は誤報で実際はサルファ剤、スルファジアジンによる治療であったが、ペニシリンの名は一挙に我が国で有名になった。

これにより陸軍軍医学校の稲垣らの計画で1944（昭和19）年1月31日「**ペニシリン研究会**」が開催され、医学、薬学、農学、理学の各分野より20数名の学者が集まった。薬学からは浅野三千三教授が参加した。陸軍軍医学校の稲垣らの支援体制でペニシリンの研究が開始された。伝研の梅澤濱夫と細谷省吾は土壌からペニシリン生産株を発見し、この粗製のペニシリンは有機化学者梅澤純夫によって精製され確認された。第5回委員会では国内の何か所かの研究室からもペニシリンの生産株について報告された。伝研の梅沢研究室はペニシリンの製造研究室となり、ここを中核として培養、抽出、検定、動物実験が進められた。ペニシリン研究会は後に「**碧素研究会**」と改名されて進められた。

碧素研究会で選ばれた優良株は森永製菓(株)、万有製菓(株)などの民間会社に渡され、委員の指導の元に大量生産が試みられた。当時は表面培養法でペニシリン・カルシウム塩が生産された。しかしペニシリンが医療の場に使われるまでに至らず終戦となった。

戦後アメリカのペニシリンと比較すると量はもちろん、質においてもアメリカでは3～5倍純度の良い製品が製造されていたことが分かった。しかし終戦までにペニシリンの生産技術が日本で蓄積されていたのは注目され

るべき事であった。戦時中のこのペニシリンの研究記録はエーザイ㈱の「内藤記念くすり博物館」に保存されている。角田房子はこの記録を詳細に調べ、ノンフィクション『碧素・日本ペニシリン物語』に見事に描き出している。

3.1.3. 戦後のペニシリンの製造と医薬品産業

戦争末期のペニシリンの生産技術を基盤として、1946（昭和21）年8月に**日本ペニシリン学術協議会**が発足した。日本ペニシリン学術協議会〔1951（昭和26）年に**助日本抗生物質学術協議会**に改称された〕の創立時より1961（昭和36）年までの15年間の会員の推移を表3.1.2に示す。日本ペニシリン協会の創立時に参加した企業は39社の多くを数えている。創立時の加盟企業を見ると医薬品を本業とする企業よりも食品、醸造、製糸、化学など他業種の企業の参入が多く、1947（昭和22）年の最盛期には72社が会員になっている。このうち、実際にペニシリン製造に乗り出した企業も相当数にのぼると思われるが、余りの過当競争からペニシリンの価格は暴落し、かなりの企業が生産を中止して退会している。1961（昭和36）年まで継続して会員となっていたのは13社であった。このうち、製薬専門メーカーは3社のみで立ち遅れが目立つ。医薬品産業以外の企業がいかにペニシリンの生産に関心を寄せていたかが分かると同時に、化学、繊維、食品などの他企業が医薬品産業へ進出する契機となった。

日本の薬学は創建以来、天然薬物および無機および有機合成医薬品を主力として展開してきた。近代ドイツ薬学の導入を行ったが、医療の場では昭和中期まで医薬分業の実施が不徹底であったため、薬学、薬業はともに医学および医療と乖離した状態で進められた。そのため製薬企業は医薬品の製造供給を主とした業務となり、新薬の研究開発（創薬）まで手が回らなかった。そのため創薬の基礎研究のために必要とされる薬理学、微生物学などの分野は第二次世界大戦が終結するまでは殆ど行われていなかった。戦後しばらくの期

間は製薬企業においても、この分野の施設および技術者など十分な体制が整っていなかった。

ペニシリン生産株の改良、抽出、精製法などの製造技術の改善のため、米国で工業生産されている菌株 *Penicillium chryogenum* が米軍 GHQ の斡旋で日本の企業に提供され、アメリカのテキサス大学のフォスター教授が来日して技術指導にあたり、ペニシリンの深部培養法（タンク大量培養法）が行われた。ペニシリン G の生産は従来の製薬産業の小規模の装置では非効率的で、発酵工業のケミカル・エンジニアリングを必要とした。今までケミカル・エンジニアリングの技術経験をした事もない状況から、フェニル酢酸を添加したタンク装置による大量培養法が始まった。不安定なペニシリンの抽出のために酢酸ブチルなどを溶媒としてポドビニアック連続抽出機により抽出生産された。これらの抽出溶媒などの製造技術は、戦時中に航空燃料の製造で培われていた原油からの分離製造技術が活用されている。

このようなケミカル・エンジニアリングを基盤とする医薬品の製造は、今までの製薬産業はあまり得意としていなかった。そのためこれらを得意とする化学工業、食品、醸造、などの発酵工業が、抗生物質の生産に進出するようになった。このような状況は次に登場するストレプトマイシンの生産では一層明らかで、他業種の6社が生産に乗りだし製薬専門メーカーは1社も参入していない。

ペニシリンの生産には戦後の性病対策のために米占領軍が奨励したことも拍車がかかった。このようなことからペニシリンの生産には、医薬専門以外の他業種の兼業メーカーが一時期に多数参入してきて過当競争が始まった。日本の産業の特有な過当競争現象が戦後いち早くペニシリンの生産にあらわれている。このことは日本のペニシリン協会会員数の推移からも明らかである。

しかし戦後のインフレの昂進によって国内経済は破局の様相を示すようになると、このような状況下、GHQ 顧問としてデトロイト

銀行総裁のJ.ドッチが来日して、日本のインフレを抑制して急速に日本経済を立て直す「ドッチ・ライン」とよばれる経済処理方針を指示した。また吉田内閣が1949～1950（昭和24～25）年に打出した均衡財政政策（デフレ政策）の影響も大きかった。この強力なインフレ抑制策のため、購買力の低下、需要の停滞によって医薬品業界では一部の製品は生産過剰となり生産規制の必要が生じた。そのため後に述べる新たに登場した単価の高い抗生物質や新薬の生産に重点を移し、明治以来の医薬品の中心であった局方医薬品は相対的に低下していった。

あまりの過当競争から1947（昭和22）年の日本ペニシリン協会の会員数72社をピークとして、10年後には60社が退会しペニシリンの生産から撤退している。過当競争の激しさを現しているが、ペニシリン生産がこの時期に増強されていたことが分かる。

1956（昭和31）年5月15日、尾高朝雄東大教授がペニシリン・ショック死した事件が起こった。この事件以後ペニシリンの安定な薬剤の開発と投与方法が検討された。さらにペニシリン耐性菌の相次ぐ出現により、第一世代のペニシリンに代わる第二、第三世代ペニシリンの開発へと展開されていった。

3.1.4. 新しい抗生物質および結核薬の登場

ペニシリンの次に医薬品となった抗生物質はグラム陰性菌および結核菌に有効なストレプトマイシンであった。日本は明治の近代化以後、結核を最大の敵としていたから、結核の特効薬ストレプトマイシンの発見はまさに救いの神であった。このニュースが報道されてから何とかストレプトマイシンを手に入れたいと望んだ人々が、いかに多かったか想像に余りある。グラム陰性菌および特に結核菌に有効なストレプトマイシンは1944（昭和19）年アメリカのワックスマンにより *Streptomyces griseus* より単離されたアミノグリコシド構造をもつ化合物である。ワックスマンは微生物の代謝産物で生理活性を示す化合物を**抗生物質**（antibiotics）と名づけた。

このような結核の特効薬ストレプトマイシンはガリオア資金（米軍の予算による占領地救済基金）で1949（昭和24）年の暮れに輸入された。当初、日本の企業はこのストレプトマイシンを小分けすることが仕事であった。しかしストレプトマイシンを国産化することが計画された。ストレプトマイシンの国産化にはペニシリンよりもはるかに設備資金と発酵装置の技術が必要であったために、製薬専門メーカーはその製造を見送るという現象が起きている。まず、明治製菓(株)が名乗りを上げ、協和醗酵工業(株)、科研化学(株)、島根化学(株)、日本生物研究所(株)の5社に国内製造許可がおりて、昭和25年には国産化が実現した。このように抗生物質の製造には化学工学的な技術、装置と巨額の資金が必要とされるように変貌している。

結核特効薬ストレプトマイシンには、その後難聴を引き起こす副作用がわかり使用が減少した。このようなことから1950（昭和25）年にPAS（パラアミノサリチル酸）が、その後ヒドラジド（イソニアジド）が国内で生産された。これに止めを刺すように梅澤濱夫博士によって *Streptomyces kanamyceticus* よりアミノグリコシド系抗生物質としてカナマイシンが発見されて、日本から世界に送った結核の特効薬として貢献した。その後、エタンプトールや抗生物質リファンピシンなどの結核の特効薬が開発され、かつての亡国病としての結核による死亡率は10万人当たり4名以下まで低下し、結核は過去の感染症といわれるまでになった。しかし結核は今日でも完全に征服されたわけではない事を銘記しなければならない。

次いで発見された抗生物質は、1947（昭和22）年にグラム陽性菌、グラム陰性菌、リッケチアに有効な医薬品として、パーク・デービス社のエーリッヒらにより発見されたクロラムフェニコールであった。この抗生物質はエフェドリンに類似するニトロ基を含む特異な構造をもつ化合物で多くの有機化学者に注目された。ただちに合成法が開発されてクロラムフェニコールは合成で生産される最初の

表 3.1.3 戦後のこの時期に発見された抗生物質とその生産量の推移

抗生物質名 ^{a)}	発見者(年)	生産菌	構造特徴	主要生物活性 ^{b)}	生産量 (kg) ^{c)}		
					1955年	1961年	1974年
ペニシリン Penicillin	A. Fleming (1929)	<i>Penicillium chrysogenum</i>	β -lactam	G ⁺ , S	5736 (10 ¹⁰ U)	4893 (10 ¹⁰ U)	2587 (10 ¹⁰ U)
グリセオフルビン Griseofulvin	A. E. Oxford ら(1939)	<i>Penicillium griseofulvum</i>	spiro system	F	—	9	7895
アクトノマイシンD Actinomycin D	S. Waksman ら(1940), H. Brockmann ら(1961)	<i>Streptomyces antibioticus</i>	peptide, phenoxazinone 環を含む	T	—	—	7.8
ストレプトマイシン Streptomycin	S. Waksman ら(1944)	<i>Streptomyces griseus</i>	aminoglycoside	G ⁺ , G ⁻ , My	44750	54174	12528
バシトラシン Bacitracin	B. A. Johnson ら(1945)	<i>Bacillus subtilis</i>	polypeptide	G ⁺	295 (10 ⁶ U)	—	—
クロラムフェニコール Chloramphenicol	J. Ehrlich ら(1947), Parke, Davis & Co.	<i>Streptomyces venezuelae</i>	2-dichloroacetamido-1-nitrophenylpropane-diol	G ⁺ , G ⁻ , R	8031	32686	173496
ポリミキシンB Polymyxin B	R. G. Benedict ら(1947)	<i>Bacillus polymyxa</i>	polypeptide	G ⁻	1.1 (10 ¹⁰ U)	1.2 (10 ¹⁰ U)	—
クロルテトラサイクリン Chlortetracycline	B. M. Duggar ら(1948), Lederle Lab.	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	tetracycline	G ⁺ , G ⁻ , R, S	5183	28462	40328
フラジオマイシン Fradiomycin (Neomycin)	梅沢浜夫ら(1948), S. Waksman ら(1949)	<i>Streptomyces fradiae</i>	aminoglycoside	G ⁻ , G ⁺ , My	9	310	129
オーレオスリシン Aureothricin	梅沢浜夫ら(1948)	<i>Streptomyces thioluteus</i>	pyrrothine 環	F	1.7	—	—
オキシテトラサイクリン Oxytetracycline	A. C. Finlay ら(1950) Pfizer Inc.	<i>Streptomyces rimosus</i>	tetracycline	G ⁺ , G ⁻ , R, S	1152	979	21470
コリスチン Colistin	小山康夫(1950), 科薬 抗生物質研究所	<i>Bacillus colistinus</i>	polypeptide	G ⁻	37 (10 ⁶ U)	466 (10 ⁶ U)	2303 (10 ⁶ U)
ナイスタチン Nystatin	E. L. Hazen ら(1950)	<i>Streptomyces noursei</i>	polyene macrolide	F	—	190 (10 ⁶ U)	2936 (10 ⁶ U)
バイオマイシン Viomycin	A. C. Finlay ら(1951), Pfizer Inc.	<i>Streptomyces puniceus</i>	cyclic peptide	G ⁺ , G ⁻ , TB	—	230	345
エリスロマイシン Erythromycin	McGuire ら(1952), Eli Lilly & Co.	<i>Streptomyces erythreus</i>	macrolide	G ⁺ , S, R	470	12128	64642
カルボマイシン Carbomycin	W. Tanner ら(1952), Pfizer Inc.	<i>Streptomyces halstedii</i>	macrolide	G ⁺ , S, R	1	—	—
トリコマイシン Trichomycin	細谷省吾ら(1952)	<i>Streptomyces hachijoensis</i>	polyene macrolide	F	380 (10 ¹⁰ U)	33 (10 ¹⁰ U)	27 (10 ¹⁰ U)
スピラマイシン Spiramycin	R. Corbax ら(1952)	<i>Streptomyces ambofaciens</i>	macrolide	G ⁺ , S, R	—	1450	411
テトラサイクリン Tetracycline	J. H. Boothe ら(1953)	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	tetracycline	G ⁺ , G ⁻ , R, S	—	28461	40328
カタサマイシン (ロイコ マイシン Leucomycin)	薬藤樹ら(1953)	<i>Streptomyces kitasatoensis</i>	macrolide	G ⁺ , S, R	40	3552	13173
サルコマイシン Sarkomycin	梅沢浜夫ら(1953)	<i>Streptomyces erythrochromogenes</i>	cyclopentanone 誘導体	T	631	11	—

a) 日本抗生物質医薬品基準(厚生省)に含まれるもの、名称もこれにしたがった。

b) G⁺: グラム陽性菌に対し活性, G⁻: グラム陰性菌に活性, My: ミコプラズマ菌に対し活性, TB: 結核菌に対し活性, S: スピロヘータに対し活性, R: リケッチャに対し活性, A: 赤痢アメーバに対し活性, F: 抗かび性, T: 抗腫瘍性。

c) 単位 (Unit) で示してあるものが少数あるが、これら以外はすべて kg で示す。The Japanese Journal of Antibiotics に所載の日本抗生物質学術協議会の集計による。

[日本化学会編：日本の化学百年史；抗生物質，東京化学同人（1978）]。

抗生物質となった。後にクロラムフェニコールの合成技術は三共(株)に技術導入され、クロロマイセイチンの商品名で生産発売され繁用されたので三共(株)の経営発展に貢献した。

クロラムフェニコールと同様な抗菌スペクトルをもつクロルテトラサイクリンが1948(昭和23)年にレダリー社のドゥーガーらにより発見された。また類似構造をもつオキシ

テトラサイクリンがファイザー社のフィンレイらにより1950(昭和25)年に発見された。これらはともにテトラサイクリン類とよばれる四環性の化合物で、はじめから内服薬として使用されたから広く使用された。

ペニシリンやストレプトマイシンは、アメリカ占領軍の保護と技術指導と援助により生産されたが、クロラムフェニコールやテトラ

サイクリン系抗生物質は、民間ベースで技術導入が図られた点で一線が画される。このような戦後新たに発見され登場した抗生物質が相次いで日本に導入され、化学療法薬のサルファ薬とその地位を逆転し、**抗生物質の黄金時代**となった。この時期に発見された抗生物質とその生産量を表3.1.3に示す。

さらに付言しておきたいのは、社会から隔離されていた癩（レプラ）患者の治療である。結核菌と同じ抗酸性菌のライ菌に対しスルフォン剤が試みられた。ジアミノジフェニルスルホン（DDS）にはじまり、その誘導体プロミンが1941（昭和16）年米国のファゲット、ポージにより米国ライ療養所で臨床に用いられ有望視された。その後1948（昭和23）年第5回国際ライ学会（キューバのハバナ市）でプロミンの評価が確立された。

日本でも1947（昭和22）年日本癩学会で好結果が報告され、1948（昭和23）年9月厚生省は癩新治療薬研究委員会を足踏させ、国産のプロミンでの治療がはじまった。その後1949（昭和24）年国産のダイアゾン、プロミゾールが用いられ効果が上がった。「プロミンよこせ」の赤旗が振られるデモがくりひろげられる場面が見られたのもこの頃であった。戦後の復興期に用いられた医薬品を図3.1.1に示す。

3.1.5. 時代のちよう児、ビタミン剤と覚醒剤

第二次世界大戦中、陸、海、空軍の将兵に特殊の効果を期待して各種のビタミン類（例えば夜間の戦闘に良好な視界を得るためにV.A、潜水艦の乗組員に対するV.Dの服用など）が使用された。戦後の食糧不足から来る栄養欠乏に対しては、復員してきた将兵たちの経験もあってビタミン剤が歓迎された。当時の栄養学界の常識では各種のビタミン類をバランス良く採ることは困難で、総合ビタミン剤などで補うのが効果的であると考えられていた。事実、戦後の食糧不足から栄養をバランス良く採ることは理想とはほど遠く不可能であった。このような状況下であったので製薬企業は**総合ビタミン剤**の発売に力を入れた。

1942（昭和17）年の米国薬局方12局に、6種のビタミンを錠剤としたヘキサビタミンが収載されていた。武田薬品(株)はこれを手本として1950（昭和25）年に総合ビタミン剤、パンビタンを発売した。これに続いて東京田辺製薬(株)は1951（昭和26）年にビタプレックス、大正製薬(株)はビタコリンを、1952（昭和27）年塩野義製薬(株)はポポンを、1953（昭和28）年には三共(株)はミネビタールを相次いで発売した。このような時期になった時、

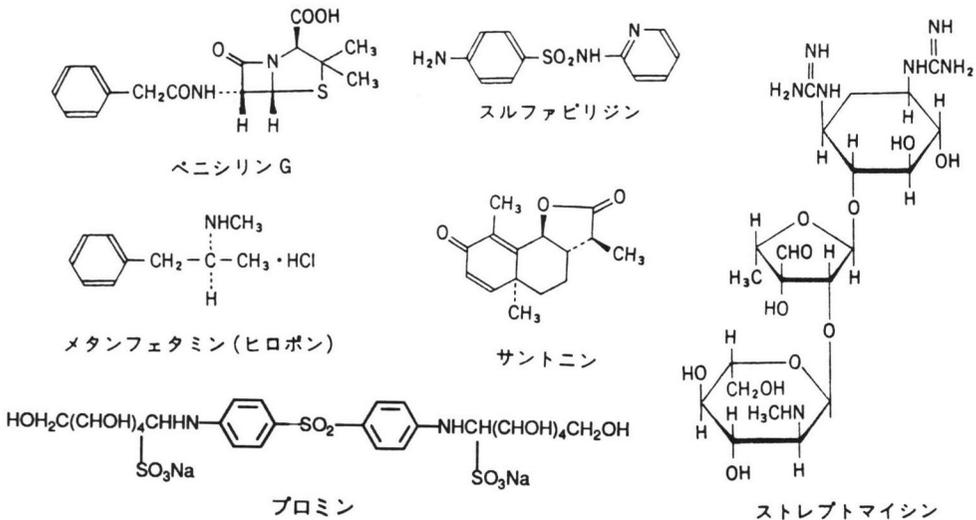


図 3.1.1 1945~1950年に登場した医薬品

日本でもマス・メディアが発達して効果的な宣伝広告が始まった。またこれに関連して1954（昭和29）年には主食の米にビタミンB₁を添加した強化米ビタライスが、武田薬品(株)、塩野義製薬(株)、三共(株)から発売され、翌年にはこれらの強化米は米屋から発売されたために広く社会に浸透した。

1951（昭和26）年には民放ラジオ放送が、1953（昭和28）年からは民放テレビ局が開局され、これらのマス・メディアを通じて総合ビタミン剤の効果的な宣伝が始まった。このようなマス・メディアによる宣伝効果により**ビタミン・ブーム**がおこった。このビタミン・ブームは次の高度成長時代にさらに拡大されていったが、やがてはビタミン剤、保健薬批判を生み医薬品業界の路線の変更を余儀無くされることになった。これについては次の3.2で述べる。

戦後のこの時期に問題となったものに**覚せい剤の乱用**がある。戦時中に兵士たちに眠気防止や疲労感を和らげるために覚醒剤が使用された。この体験もあって覚醒剤、塩酸メタンフェタミン（商品名ヒロポン）が戦後の混乱した社会の中で闇市場などを通して多くの人々に乱用された。覚醒剤ヒロポンはエフェドリンから容易に製造できることも災いした。覚醒剤の習慣性は一部の社会で犯罪などに結び付き社会問題となり、1951（昭和26）年以降、**覚せい剤取締法**で輸出入、所持、製造、譲渡および使用に関して厳しい規制を受けるようになった。しかし覚醒剤や麻薬はその後も少量で莫大な利益になることから暴力団組織の資金源となり、世界的な闇のルートから流通していて犯罪ともからんで跡を絶たず、世界問題として現在まで尾を引いている。麻薬と覚醒剤の使用と流通の撲滅は今や世界の国々での共通した課題になっている。

3.1.6. 薬価基準制度の制定

第2部の医薬品産業近代史で記述したように、わが国で健康保険制度が初めて施行されたのは1927（昭和2）年である。その後、被保険者数と給付内容が拡大されたが、1938（昭和13）年に発足した国民健康保険法、

1939（昭和14）年の船員保険および職員保険が実施され、一般国民にも理解されるようになっていた。しかし、敗戦によりその機能は停止してしまったので、連合軍の総司令部（GHQ）の進歩的ニューディール派の民政局は1947（昭和22）年6月に医療保険制度の再建を指示した。アメリカでは現在クリントン政権になって国民皆保険制度が審議されている。GHQの指示もあって健康保険制度の整備が進むとともに、医療費体系の整備が行われ、1950（昭和25）年9月に新しい薬剤費算定体系として薬価基準制度が発足した。この制度は1961（昭和36）年に国民皆保険制度となってから、医薬品産業に大きな影響をもたらすことになる。

3.1.7. 医薬科学技術情報の問題

戦時中閉ざされていた海外医薬技術情報は、アメリカ文化センター図書館などを通じて洪水のように流れ込んできた。この海外医薬技術情報を血眼になって吸収摂取する事に力が注がれた。アメリカ占領軍も第二次世界大戦中の医薬科学技術情報を日本に紹介したから、新しい情報に飢えていた研究者・技術者・学生たちは競って、これらの情報の摂取に努めた。そして大変貌していた医薬科学技術情報に驚嘆したものである。しかしそれを実行に移せるだけ製薬産業は再建されていなかった。連合軍の占領下にあっては、海外諸国との正規の国交は持てなかったから、この間は海外技術情報をキャッチし、当時の製造技術と施設ででき得るものは、特許ぐりの不法な方法であっても生産し、販売して復興再建への努力が行われた。

海外の出版物は手が出せぬほど当時は高価であったので、「海賊本」という不法出版物が流通した。しかも円—ドル交換レートと国内の手持ちのドルが無い事もあって、海外の専門書の購入は困難であった。この不法行為の影響はその後も尾を引き、大学の研究者や企業研究者・技術者ぐるみの**モラルの暗黒時代**でもあった。特許権などについても未だに不法侵害する特許侵害問題等が引き起こされて、多くの特許訴訟裁判がおこされている。

第2章 海外技術導入の時代
(1951~1960年)

我が国は1951(昭和26)年9月、米国とその同調国49か国とサンフランシスコで対日講和条約を調印した。その結果、ソ連圏、中国、インドなどを除く国々と国交が回復して、日本は独立国家として主権が回復した。

我が国の医薬品産業は米国の支援もあって驚くべき速さで復興をとげ、正規の手続きを経て欧米の製薬企業から多くの新薬製造技術を導入する時代に入った。この1951(昭和26)年からの10年間は海外技術導入の時代であったとすることができる。

我が国では今まで人間の知的作業などの情報とか知識とかについて、これらの情報の価値を尊重して、それらに費用を支払うという観念に乏しかった。1917(大正6)年の第一次世界大戦における「工業所有権戦時特別法」などによりドイツ特許を自由勝手に使用でき、このために医薬品の国産化に役立ったことに味を占めたこともあって、人間の知的作業の成果とそれらの情報について、その価値に高額の代価を支払うとの観念に乏しかったことも災いしていた。このことは現在、知的所有権問題が厳しく問われる時代になって一層大きな問題になっている。

表 3.2.1 戦後の医薬品産業の生産指数と鉱工業全体の生産指数との比較
(単位：%)

	医薬品産業/ 化学工業	化学工業/ 全製造業	医薬品産業/ 全製造業
1958年	21.3	8.5	1.8
1959	19.6	8.5*	1.7
1960	19.2	8.0	1.5
1961	20.7	8.5*	1.8
1962	22.8	8.5*	1.9
1963	24.9	8.5*	2.1

(注) *印は推定値。

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社(1965)].

化学産業の構造変化(1963/1954 増加率(倍率))

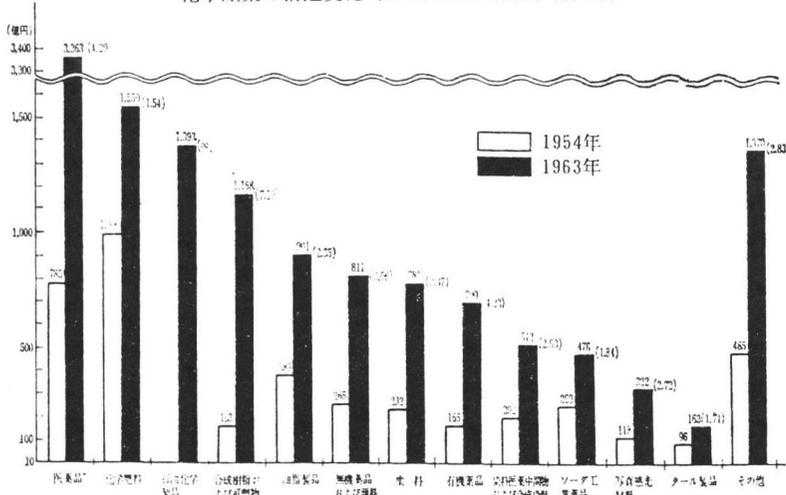


図 3.2.1 化学工業における医薬品産業の地位

3.2.1. 海外技術導入の背景

我が国の製薬企業の各社は、互いに競って欧米の各社から新薬の製造技術特許と、そのノウハウ（製造技術に関する詳細な情報と指導）を獲得し、それに基づいて国産化し生産する努力がこの時期に積極的に展開された。

戦後の状況の中で医薬品産業は化学工業の中で化学肥料に次いだ地位まで復興した。戦後の医薬品産業の生産指数を鉱工業全体の生産指数と比較したものを表3.2.1に示す。図3.2.1に化学工業における医薬品産業の地位を示す。この時期にはエネルギー資源は石炭に依存していて、石油化学工業はまだ起こされていなかった。

医薬品産業は終戦時には戦前のピーク時の1941（昭和16）年の約4分の1の最低の水準まで低下していた。これは原料資源の不足からであったが、医薬品の生産は傾斜生産の業種に組み入れられてから復興が図られた。医薬品の生産原料と資材が供給されると医薬品生産の復興は早かった。

「もはや戦後ではない」と明言した1956

（昭和31）年の経済白書が発行された時には、医薬品の生産は戦前の生産水準を凌駕するほどになっている。これは1946（昭和21）年の「医薬品生産に関するGHQの覚書き」により、医薬品の生産体制の整備が促進されたため、特に、公衆衛生政策の一環として、伝染病の予防および性病対策として DDT、サルファ剤、戦後に登場した抗生物質、ペニシリンなど、今まで知られていなかった新薬の登場によるものであった。医薬品産業はその後の発展で現在では化学工業のトップの座を占めるほどになっている。

この時期に世界的には多数の新薬が登場し、これらの製造技術が日本に技術導入された。抗生物質のペニシリンに次いで結核治療薬ストレプトマイシン、イソニアジドとパラアミノサリチル酸（PAS）、抗生物質として広く使用されたクロラムフェニコール、その他の抗生物質、テトラサイクリン類、エリスロマイシンなどのマクロリド類、抗菌薬の各種のサルファ剤、不治の病とされていたリウマチに効果を示した副腎皮質ホルモンのヒドロコ

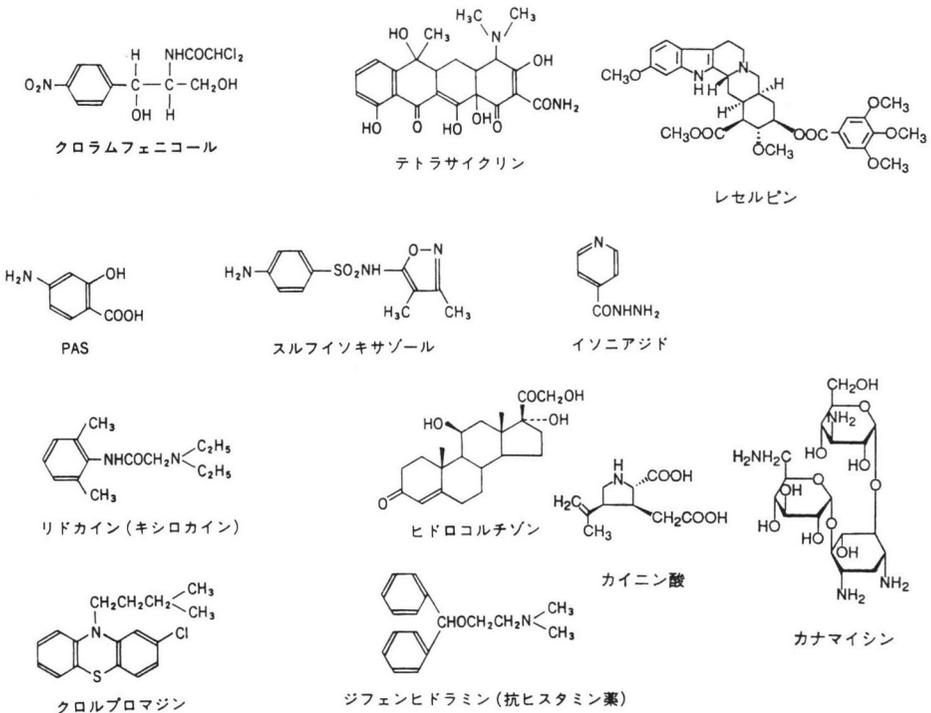


図 3.2.2 1951～1960年に登場した医薬品

ルチゾン、降圧薬のレセルピン、精神病の治療を大きく変えたクロルプロマジン、さらに各種の抗ヒスタミン剤など、現在の医療でも医薬品として使用されている製品がこの時期に登場した新薬である（図3.2.2）。

これらの画期的な新薬は欧米諸国の世界の医薬品産業の発展に寄与した。日本の医薬品産業の各社はアメリカ、ヨーロッパ諸国だけでなく、世界の各地に新薬開発の情報網をつくり、海外における新薬製造技術情報を収集した。日本の製薬各社は競ってこれらの新薬の情報をもとに海外技術導入を盛んに行った。表3.2.2にこの時期の医薬品技術導入の契約の一覧を示す。世界の各国からの多数の技術導入が行われたことがわかる。図3.2.3にはこのような海外で開発された新薬の技術導入されたパターンを示した。当時は日本の医薬品製造は製造法特許制度を採用していたから、同じ新薬でも製造法が異なる特許を日本で取得すれば製造販売することができたからである。しかしこのような状況のために日本の医薬品産業市場は世界の新薬の展示場の観を示すようになった。このことが日本の医薬品産業から類似医薬品（ゾロ製品）が続出した原因となっている。またこのために多くの特許係争裁判もおこった。

当初は海外よりこれらの医薬品の原末（バルク）を輸入し、国内で小分け製剤化、包装化して製品を販売した。このためにこれらの製剤工場施設の建設が盛んに行われた。表3.2.3にこの時期における製薬工場設備の新設、製剤工場施設の建設状況を示す。

その後は原料の製造から製品まで次第に一貫生産体制が築かれるようになった。海外で既に評価の定まった、そのため確実に売れる医薬品の技術を導入したのでその成果は目覚ましく、我が国の医薬品産業は国内市場の拡大とともに基盤を固める事に役立った事は事実である。

1965（昭和40）年に製薬企業懇談会は「製薬企業の現状と課題」と題するいわゆる白書をまとめた。この白書には、技術導入の目的を技術的視点と経済的視点から、その要因を

それぞれ図3.2.4aおよび3.2.4bのグラフとして示している。これを参考にしながら医薬品産業の海外技術導入問題を考えてみたい。白書にはこの時期における技術導入とその後もしばらくこの傾向が続いた要因として、次の5つの要因を挙げ考察している。

技術導入目的の5つの要因

- a. 先進諸国との技術格差
- b. 技術革新への即効的技術投資
- c. 産業経済の高度成長と企業の積極化
- d. 国内競争の激化
- e. 貿易の自由化への進展に対する対処

技術導入の目的を、図3.2.4aの技術的視点から見ると、特許権に抵触する29%、国内に技術がない28%、品質性能が優れている20%を合わせると77%になり、海外技術の導入を必要とする根本原因は、日本と先進諸国との技術格差によることがわかる。戦中、戦後のこの技術的空白を補填することと、戦後に開花した技術革新を海外技術から摂取する事が必要とされた。この白書ではわが国の創業技術水準の低さという一語に尽きると明言されている。

わが国の医薬品産業は戦中、戦後の技術的空白の復旧と、老朽設備の更新と合理化という一連の過程を辿るのに精一杯の努力を続けていた。しかし戦後世界の医薬品産業の技術革新の目覚ましい変貌にたいして、わが国の医薬品産業がこれに対処する必要に迫られると、時間的にも能力的にも、独自に技術開発をすることは極めて困難な事であった。これは技術導入の目的について図3.2.4aの技術的視点からおよび図3.2.4bの経済的視点を見ても明らかである。戦後の復興と国内市場での競争を生き抜くには技術導入は必要な事であった。

1950（昭和25）年に朝鮮半島で南北朝鮮の間に起こった戦争に、アメリカと中国がそれぞれの側に加わって戦争は拡大された。この戦争に荷担したアメリカ軍による朝鮮特需によって日本経済の復興は加速された。日本産業の生産水準は1950（昭和25）年から'53（昭和28）年にかけて異常な増加を示し、た

表 3.2.2 海外技術導入時期の主な契約の一覧

医薬品	海外企業	提携国内企業	契約年月
抗生物質			
ストレプトマイシン：	メルク (米)	協和発酵・明治製菓	1951年4月
クロラムフェニコール：	パーク・ディビス (米)	三共	1951年7月
テラマイシン：	ファイザー (パナマ；米)	田辺	1954年3月
バイシリン：	ワイス (米)	万有	1953年3月
オーレオマイシン：	アメリカン・シアナミド	日本レダリー	1953年5月
アクロマイシン：	アメリカン・シアナミド	日本レダリー	1954年3月
レオシリン：	ファブリク (デンマーク)	三共	1954年3月
テトラジン：	ファイザー (パナマ；米)	田辺	1954年3月
プロカインペニシリン	ブリストル (米)	万有	1954年4月
クロラムフェニコール：	ベーリング (独)	山之内	1954年8月
テトラサイクリン	ブリストル (米)	万有	1955年12月
ストレプトマイシン	ラトガース (財団)	日研化学, 科研化学, 協和発酵, 明治製菓	1957年7月
アイロタイシン	イーライ・リリー (米)	塩野義	1957年11月
エリスロマイシン	イーライ・リリー (米)	塩野義	1958年2月
シンシリン	ブリストル (パナマ)	万有	1960年5月
ネオマイシリン	ラトガース (財団)	武田	1960年6月
結核治療薬			
ヒドロクサン	シミック・サン・テーズ (仏)	中外	1956年10月
ピボナイブレン	サバック (パナマ)	田辺	1957年4月
サルファ剤			
サルゾール	チバ (スイス)	武田	1951年1月
ガントリジン	サバック (パナマ)	山之内・塩野義	1951年6月
エルコシン	チバ (スイス)	チバ薬品, 武田	1953年3月
イルガフェン	ガイギー (スイス)	藤沢	1953年4月
サルファフェナゾール	チバ (スイス)	大日本製薬	1959年12月
神経痛治療薬			
チハクマテン	チバ (スイス)	チバ薬品, 武田	1953年3月
イルガピリン	ガイギー (スイス)	藤沢	1953年4月
ウインタミン	プーラン (仏)	塩野義	1955年3月
抗ヒスタミン剤			
ピリメンザミン	チバ (スイス)	チバ薬品, 武田	1953年3月
クロールプロマジン	プーラン (仏)	塩野義	1955年9月
プロメサジン	プーラン (仏)	塩野義	1955年9月
ホルモン剤			
コーチゾン	メルク (米)	メルク万有	1954年7月
ヒドロコーチゾン	メルク (米)	メルク万有	1954年7月
プレドニゾン	シェーリング (米)	塩野義	1956年4月
ヒドロコーチゾン	ファイザー (パナマ)	台糖ファイザー	1956年7月
プレドニゾン	ファイザー (パナマ)	台糖ファイザー	1956年7月
メチルプレドニゾン	アップジョン	日本アップジョン	1960年1月
デキサメサドン	オルガノン (オランダ)	アップジョン	1960年8月

表 3.2.2 つづき

医薬品	海外企業	提携国内企業	契約年月
その他			
デサストロメトルファン	サバック (パナマ)	塩野義	1956年5月
ブタゾリジン	ガイギー (スイス)	藤沢	1954年7月
セダゾールアミド	サイアナミド	塩野義	1958年2月
ベレルガル	サンド (スイス)	三共	1958年10月
グリセオフルビン	グラクソ (英)	武田	1960年4月
イソミン	グルネンタール (独)	大日本製薬	1960年5月
ヒドロフルメサイアミド	レオ (スイス)	三共	1960年6月
エトヘプタジン	ホームプロダクト	万有	1960年8月
キシロカイン	アストラ (スウェーデン)	藤沢	1960年10月

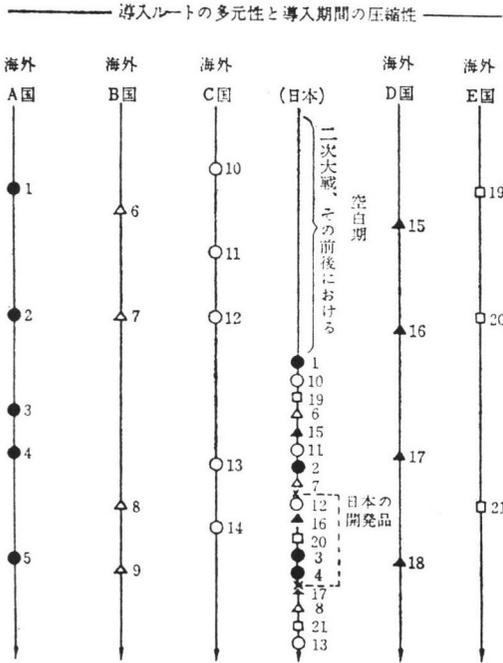


図 3.2.3 海外で開発された新薬の日本への技術導入パターン

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社（1965）]

ちまち戦前の水準を追い越してしまった。各種の生産はフル稼働の状況となった。

四大重点産業といわれた電力，鉄鋼，海運，石炭の傾斜生産方式による重点経済復興に関連して，医薬品産業も政府の経済計画の恩恵を受けた。新しい医薬品の生産のために活発な設備投資が行われ，積極的な経営方針が貫

かれた。

朝鮮特需景気による各種の工場生産はフル稼働となり，残業勤務などが要求された。そのために企業の労働組合は総合ビタミン剤の特配サービスをするなどを行った。このために表3.2.3に示したように製薬工場の総合ビタミン剤の製造設備の新設，製剤工場施設の建設が積極的に行われた。この時期における医薬品産業の発展に総合ビタミン剤や保健薬の役割は大きかった。戦後からこの時期にかけての医薬品の生産額の推移を表3.2.4に示す。1950（昭和25）年に319億円ほどの生産額であったものが，1960（昭和35）年までには1760億円ほどの5.5倍以上に増大した。経済白書が「もはや戦後ではない」と記述した1954（昭和29）年の基準指数を100とすると1960（昭和35）年には224となった。第一期の高度成長を示している。

医薬品産業の積極的戦略は自力による技術革新力の培養や蓄積に進む余裕は無く，自主的な内部努力よりも，海外技術の導入に依存した安易な形によって進められた。

戦後のペニシリンを初めとする抗生物質の登場から，戦前からの医薬品の専業メーカーだけでなく，他の業種のメーカーが参入してきて，新薬の製造販売から医薬品の新しい関連分野が拡大していくと共に，国内市場での競争は激化の一途を辿ることになった。健康保険制度の整備も一役かっている。この激化する国内市場の競争に打ち勝つためにも海外

表 3.2.3 製薬工場設備の新設および製剤工場施設の建設

1946 (昭和 21) 年	明治製薬：川崎工場 (ペニシリン製造), 武田薬工：光工場建設 (オーレオマイシン)
1947 (昭和 22) 年	東レ：滋賀工場 (ペニシリン・タンク製造), 万有製薬：岡崎工場 (ペニシリン製造), 大正製薬：液剤工場, 明治製薬：川崎工場 (ストレプトマイシン製造)
1948 (昭和 23) 年	日本衛材：打錠機設備
1949 (昭和 24) 年	東レ：滋賀工場を東洋ケミカルに (ペニシリン・タンク製造), 呉羽, 三菱化成, 東洋ソーダ (BHC 製造工場)
1950 (昭和 25) 年	明治製薬：川崎工場 (ペニシリン・大型タンク製造), 第一製薬：大阪工場 (V.C), 塩野義製薬：浦江工場 (注射薬無菌室), 三共：品川工場 (タカジアスターゼ)
1951 (昭和 26) 年	科研化工：(ストレプトマイシン製造), 藤沢薬工：大阪工場 (注射薬無菌室)
1952 (昭和 27) 年	第一製薬：柳島製剤工場, 協和発酵：防府工場 (ストレプトマイシン製造), 田辺製薬：大阪加島第 4 工場
1953 (昭和 28) 年	大正製薬：第 3 工場, 三共：品川工場 (クロマイー貫製造工場), 藤沢薬工：大阪工場 (錠剤, 包装工場), 武田薬工：(V.C 製剤工場)
1954 (昭和 29) 年	広貫堂：錠剤工場, 日本新薬：総合工場の近代化, 藤沢薬工：(ブタゾリン製造工場)
1955 (昭和 30) 年	藤沢薬工：(カイニン酸製造工場), 第一化学薬品：アイソトープ工場
1956 (昭和 31) 年	田辺製薬：大阪加島第 6 工場 (抗ヒスタミン), ロート製薬：布施工場
1957 (昭和 32) 年	中外製薬：浮島工場, 第一製薬：平井工場 (パントテン酸)
1958 (昭和 33) 年	塩野義製薬：杭瀬工場 (アイロタイシン), ビオフェルミン製薬：工場拡張, 大正製薬：体温計工場
1959 (昭和 34) 年	エーザイ：本庄製剤工場, 田辺製薬：大阪加島第 7 工場 (メトファジン)

技術導入は必須のものであった。

日本の IMF (International Monetary Fund; 国際通貨基金) 8 条国への移行により国際間の自由化は避けられない事になった。合成繊維, 石油化学, 重機械産業などは国際競争力をつけることが要求された。医薬品産業は宿命的に多品種少量生産が要求される産業であるために, 生産設備やシステムを合理化させるだけでなく, 多角的な新製品の分野の技術導入が求められたのである。

3.2.2. 海外技術導入が日本医薬品産業に及ぼした影響

海外技術の導入が始まった当初は, 国産化するまでに 1 年以上も要していたものが, 次第に技術力と生産力を身に付け, 国産化してから製品を出荷するまで数か月に短縮するほどに成長した。しかし海外からの新薬技術の導入によって経営が発展して安定したことから, 経営陣にも技術陣にも安易な考え方が生まれ, **海外技術依存形の体質**を作ってしまった。せいぜい類似の新薬を開発するだけの

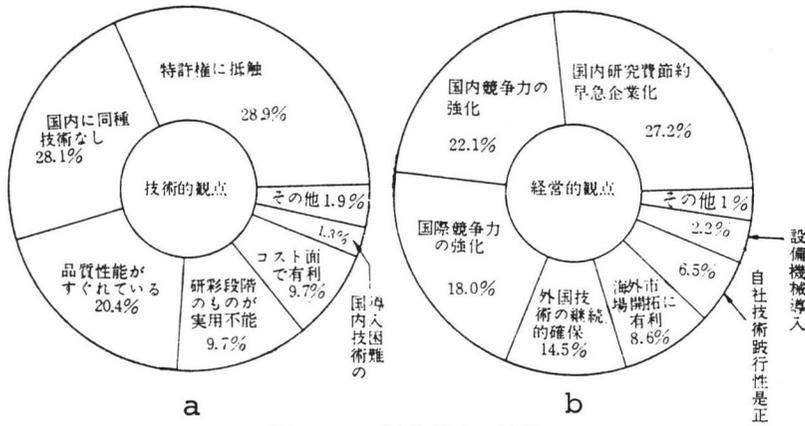


図 3.2.4 技術導入の目的

a. 技術的観点, b. 経営的観点

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社（1965）]

表 3.2.4 この時期の医薬品の生産額の推移

年	次	生産額 (百万円)	対前年増加率 (%)	昭和29年基準指数
1950 (昭和25) 年		31,916	3	41
'51 (26)		42,376	33	54
'52 (27)		58,564	38	75
'53 (28)		75,647	29	96
'54 (29)		78,468	4	100
'55 (30)		89,539	14	114
'56 (31)		103,767	16	132
'57 (32)		125,147	21	159
'58 (33)		134,476	7	171
'59 (34)		149,258	11	190
1960 (35)		176,012	18	224

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社（1965）].

“イミテーション・インダストリー”としての性格を作る事になった。

これには長いこと我が国の特許制度が製造法特許であって、基礎研究から始めて多大の開発費をかけて新薬を開発しても、他の企業から別途製造法が開発されると、その特許の権利を保護することが困難であった事が、新薬を基礎から研究開発をする意欲を殺ぐことになった。1976 (昭和51) 年になって特許法が改正され、開発した新薬自身の医薬特許が認められるまでこの問題は持ち越された。この問題については先の第1部の知的所有権問題のところで詳しく論じた。

このため企業の研究陣はすぐれた人材をかかえながら、導入した医薬品についての製造法特許を防衛するための研究に多くの力を注がねばならなかった。そのため新薬の研究開発という問題に挑み研究投資をして、新薬の候補者を探索して動物実験などで生理活性を調べ、医薬品となり得る新薬への開発を行うリスクを冒すよりも、より確実性が高く販売見込みが立つ新薬の製造技術導入と、その製造法特許をガードする事に投資されたのも無理のないことであった。

しかしこの様な技術導入時代にあっても、日本から世界諸国へ輸出した製造技術を見る

事ができる。この事例を表3.2.5に示す。これを見ると結核薬カナマイシン、PAS、ビタミンB₁、アミノ酸などが目立っている。

3.2.3. 日本の医薬品企業研究所における学術研究の成果

薬学領域の研究では戦前は東京帝国大学医学部薬学科と、1939(昭和14)年に設置された京都帝国大学医学部薬学科でしか行われていなかった。戦後になって新制大学の発足によって初めて幾つかの大学で薬学研究が始められたが、戦後の荒廃した大学の研究施設、設備は貧弱であり、医薬品の研究のための素材、試薬、溶媒および研究費などは極端に不足していた。そのために大学ではこの時期までには期待し得る研究成果を上げる事は難しかった。これに対して医薬品企業の研究所では、研究施設、設備および研究費の面で恵まれていた。また博士の学位を持つ多数の優れた研究員を抱えていたから、医薬品企業の研究所において優れた学術研究成果が現れた。武田薬品(株)の研究所はタケダ大学といわれるほどの実力をもっている存在であった。

戦後の時期に注目された医薬品としての駆虫薬サントニンについては、当時の世界の多くの有機化学者が注目していた有機化学的研究課題であった。特異な構造をもつセスキテルペンラクトンのサントニンの立体構造の研究および全合成研究が、日本、アメリカ、ヨーロッパの著名な有機化学者のグループの研究課題として競争的に進められた。日本では武田薬品(株)、住友化学(株)、慶応大学薬化学研究所により合成と立体化学のアカデミックな研究が進められた。その中から日本の武田薬品(株)研究所の研究陣、阿部泰夫博士のグループにより、世界にさきがけて多数の立体異性体を含めた全合成に成功した。この成果は日本薬学会賞に輝いたが、敗戦で打ちひしがれていた当時の日本の有機化学研究が、世界の水準に仲間入りする成果を世界に示したものとして賞賛され、日本の薬学の有機化学研究の自信を取り戻すきっかけになった。しかし駆虫薬サントニンは日本新薬(株)によるミブヨモギからの抽出により生産され、全合成で生

産されることにはならなかった。

また幼児の蟻虫の駆除に海人草(まくり)が有効であることが知られ用いられていたが、しかし海人草より駆虫作用の有効成分は単離されていなかった。この海人草の有効成分の単離、構造研究と合成研究が大阪大学薬学部の竹本常松教授ら、武田薬品(株)研究所の森本浩博士らおよび藤沢薬品(株)研究所の宮崎道治博士らにより行われた。竹本教授らにより環状の一種のアミノ酸構造をもつカイニン酸、ドウモイ酸など単離・構造が解明された。さらに森本博士らにより全合成と立体構造が解明された。これらの3研究所の研究成果は日本薬学会賞に輝いた。海洋生物よりの生理活性物質の研究として、1964(昭和39)年に東京大学津田恭介教授と三共(株)グループによるフグ毒テトロドキシンの構造研究とともに、日本の薬学の研究成果として世界に誇りうるものであった。

第3章 高度成長時代(1961~1970年)

我が国の産業は**生産第一主義**を旗印として成長した1950年代の半ばから、朝鮮戦争をきっかけに急速度の復興と成長をとげることになった。1955(昭和30)年に生産性向上と労資協調をめざして、日本生産性本部が設立された。この時期日本の生産性は年率10%を越える高度成長をとげた。特に医薬品産業は国民皆保険が実施され、安心して病気の治療にかかれることになった。このために医療費が伸びるとともに薬剤費も増大し、伸び率は年により年率20%を越える急成長をとげることになった。日本の高度成長は1973(昭和48)年の石油危機を迎えるまで続いた。生産性向上と技術革新への日本の企業努力は、世界の産業界の中で日本企業が優位に立つ基礎造りに貢献し、有史以来の奇跡であると言われた。

3.3.1. 国民皆保険の実施

我が国の健康保険制度は、1927(昭和2)年に初めて施行され、その後拡大されて1945(昭和20)年の敗戦の年までには加入者は約400万人になっていたが、敗戦によりこれら

表 3.2.5 日本から海外への技術輸出の状況

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社（1965）]

契約締結年月日	技術の件名	会社名	提携先	国籍
1952 1. 28	ビタミンB ₁ の製造およびこれの中間物の製法	武田薬品工業(株)	American Cyanamid Co.	アメリカ
1953 11. 9	ザルツグロカノンの製剤技術	中外製薬(株)	永豊化学工業股份有限公司	中国
1955 4. 1	ナイトロミンの製造法および販売権	武田薬品(吉富)	Astra Werke Aktiengesellschaft G. m. b. H.	ドイツ
1958 1. 10	アルミノニッパスカルシウムの製造法	明辺製薬(株)	Laboratories Grémy Longuet	フランス
" 2. 7	カナマイジンの製造技術	明辺製薬(株)	Merck and Co.	アメリカ
" 7. 1	カルチナフイリン(抗蕪剤)の製造技術	協和醗酵工業(株)	Commercial Solvents Corp.	"
" 9. 24	L-トリジンの製造技術	"	Merck and Co.	"
" 10. 27	アドナ(AC-17)の製剤上のノウハウ	田辺製薬(株)	Laboratories Cosmos S. A.	ベネゼエラ
" 11. 28	アリナミンの製造販売	武田薬品工業(株)	L. Industrie Biologique Francaise S.A	フランス
" 12. 1	オキシフイリンプロチン，オリザニン等8品目の製造技術	三共(株)	中国化学製薬股份有限公司	台湾
" 12. 12	サルファインゾール(シノミン)の製造販売	塩野義製薬(株)	F. Hoffman La-Roche and Co. S. A	フランス
1959 2. 17	アリナミンの製造技術	武田薬品工業(株)	L. Industrie Biologique Francaise S. A	"
" 5. 30	コリマイジンの製造に関する技術	武田薬品工業(株)	Laboratories Roger Bellon	"
" 7. 20	D L-スレオニオンの製造上の技術	所田製薬(株)	A. E. Societe de Chimie Organique et Biologique	"
1960 4. 8	4-C I-ステロイドの製造販売に関する技術	帝國機器製薬(株)	Farmitalia S.A.	イタリア
" 4. 25	アリナミンの製造販売(仏国I. B. Fの再実施)	武田薬品工業(株)	Pan-Ouimica Pharmaceutica S.A.	スペイン
" 5. 10	エチレンイミレ誘導体安定化技術	"	Uni-Chemie Aktiengesellschaft	スイス
" 5. 23	アリナミンの製造販売(仏国I. B. Fの再実施)	住友化学工業(株)	American Cyanamid Co.	アメリカ
" 7. 1	サルファインゾール(シノミン)の製造販売	武田薬品工業(株)	Baifische Arzneimittel Gesellschaft G. m. b. H.	ドイツ
" 8. 10	仁丹製造技術，蚊取線香製造技術，プラスチック製造技術	塩野義製薬(株)	F. Hoffman La-Roche New Jersey	アメリカ
" 11.	サロメパスの製造に関する技術指導者を当社より2名ずつ半年間位の予定で破告	森下仁丹	林世義商行	ベルマ
" 12. 11	イブシロンに関する米，英，加，特許の非独占する実施許諾	久光兄弟	久光製薬股份有限公司	中華民国(台湾)
1961 1. 10	アルミノパラアミノサリチル酸カルシウムの製造技術	三菱化成工業(株)	American Cyanamid Co.	アメリカ
" 1. 31	バリオチンの製造技術	田辺製薬(株)	Laboratories Gremy Longuet	フランス
" 2. 1	アドナ(AC-17)の製剤上のノウハウ	日本化薬(株)	Leo Pharmaceutical Products	デンマーク
" 5. 1	アドナ(AC-17)の製剤上のノウハウ	田辺製薬(株)	ラボラトリオス-ポエソ	アルゼンチン
" 5. 15	カナマイジンの製造に関する技術	"	Laboratories Quimico Biologicos DELTA	ポルトガル
" 8. 12	L-トリジンの製造技術	明治製薬(株)	Société des Usines Chimiques Rhone Poulenc	フランス
" 10. 26	パンフランの製造その他	協和醗酵工業(株)	Société des Usines Chimiques Rhone Poulenc	"
1962 3	製造設備機械の輸出に伴い技術要員を工場の設計，機械の設置，製造，工場管理にあたらせる。	富山化学(株)	American Cyanamid Co.	アメリカ
		久光兄弟	大一化学工業株式会社	大韓民国

(注)「薬事年鑑」より引用

の機能は失っていた。アメリカ占領軍の進歩的なニューディール派の民政局が主体となっているGHQは健康保険制度の再建を指示し、薬価基準制度も導入した事は第3部第1章ですでに述べた。

しかし1951(昭和26)年当時の加入率は57%で、1956(昭和31)年になっても69%程でしかなかった。その当時までは保険医療と自由診療が混在して行われていた。1956(昭和31)年11月に社会保障制度審議会から「医療保障制度に関する勧告」が出された。この勧告で国民の1/3ほどの医療保険の未加入者に、国民皆保険制度を実現すべき施策が出された。そして被雇用者が5人未満の事業所にも健康保険を適用する事、健康保険の医療給付を7割に引き上げる事が勧告された。戦後、福祉国家を目指した政府はこの勧告を受けて、1957(昭和32)年に5か年計画で「国民皆保険」への実現を推進した。

1958(昭和33)年に国民健康保険法が改正された。まず全国の市町村に国民健康保険の実施が義務づけられた。それまでは任意加入であったが、この施策で全国的にもれなく実施されることになった。医療費の給付の種類や内容も全国統一される事になった。この改正により都市部にも逐次国民健康保険法が実施され、1961(昭和36)年4月に全国普及が達成された。1963(昭和38)年以降、国民健康保険、組合健康保険、私立学校教職員共済保険、船員保険、政府管掌保険と相まって、国民のあらゆる階層の人々が、何らかの形で医療保険の恩恵が受けられ、その給付率も大幅に改善された。

このような国民皆保険の実現により医療の受診率が上昇し、医療費の増大をもたらした。それにつれて医薬品の需要も年々増大し、医薬品の生産高も飛躍的に上昇した。それまでは医療用医薬品と一般向け医薬品との比率は半々くらいであったが、1965(昭和40)年には60対40となり、最近では85対15となっている。

国民皆保険の実施で医療用医薬品の需要は年々上昇し、1960(昭和35)年の医薬品の

生産高は1,760億円であったが、1965(昭和40)年には4,576億円と2.6倍に伸長した。この時期の医薬品の生産高の推移を表3.3.1に示す。1955(昭和30)年の医薬品生産額の基準指数100に対して、1970(昭和45)年には11倍の10,253億円を記録している。経済白書で「もはや戦後ではない」と記述した1955(昭和30)年の医薬品生産額895億円を基準の100とすると、1970(昭和45)年には11倍の10,253億円の伸びを示している。特に1959(昭和34)年から1964(昭和39)年には驚異的な高度成長を示した。

3.3.2. 医薬品産業の高度成長

日本の経済復興と引き続き成長により、日本の産業は急速に進展していった。この高度成長期を支えた医薬品は、戦後に登場した抗生物質のペニシリンをはじめとして、次々に登場するストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テラマイシン、さらに新たに登場したセファロsporin製剤などの新しい抗生物質と、いままで知られていなかった新薬と活性型ビタミンB₁剤であった。

前の章で見たように、ペニシリンおよびストレプトマイシンなどの抗生物質は、従来の製薬専門メーカーよりも食品、醸造、化学工業などのメーカーが主力であり、戦後になって早くも医薬品産業に製薬専門企業に対し、食品、醸造、化学工業などのメーカーが得意とする技術と装置施設とによって、**他業種から医薬品産業に参入する企業が相次いだ**。このように他企業から医薬品産業へ参入できた要因として、次の諸点が挙げられる。

- a) 医薬品が高付加価値商品であること、
- b) 高収益の産業であること、
- c) 高度の技術を持っていれば、余り大資本を要せず、資本効率が高いこと、
- d) 戦後の平和文化国家を志向する福祉重視の時代になると、一層、医療産業や健康産業に安定な成長が望めること、など。

そしてこの高度成長期に医薬品産業へ進出した企業は表3.3.2に示す3つの業種に分類される。

表 3.3.1 この時期の医薬品の生産高の推移

	生産額 (億円)	(医療用：大衆向)	成長率 (%)	
1957年	1,251		20.5	抗生物質第1位
58	1,345		7.5	ビタミン剤第1位
59	1,493		11.0	〃
60	1,760		17.9	〃
61	2,181		23.9	〃
62	2,656		21.8	〃
63	3,411		28.4	〃
64	4,232		24.1	〃
65	4,576		8.1	〃
66	5,071		10.8	〃
67	5,633		11.1	〃
68	6,890	(4,883 : 2,006)	22.3	〃
69	8,425	(6,158 : 2,267)	22.3	〃
70年(昭和45)	10,253	(7,705 : 2,549)	21.7	抗生物質第1位

[後藤直良：薬の経済学，薬事日報社（1992）].

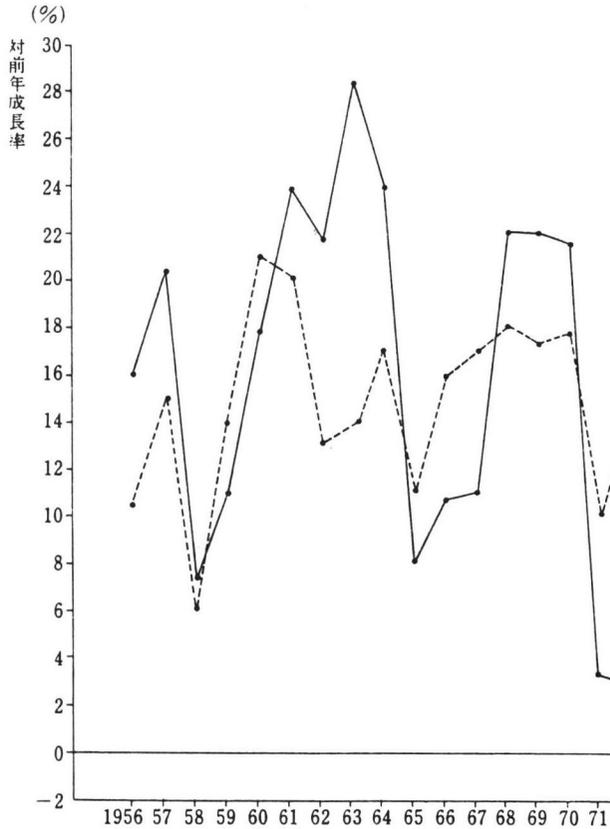


図 3.3.1 GNP と医薬品生産額の対前年度成長率の推移
 ----- GNP, ——— 医薬品生産額

[後藤直良：薬の経済学，薬事日報社（1992）]

従来からの医薬品企業にこれらの他業種からの参入企業が加わって、海外技術導入による新薬の製造に加えて、自社開発による新薬

表 3.3.2 他業種から医薬品産業に進出した企業の分類

-
- (a) 化学産業（三井東圧化学㈱，三菱化成㈱，鐘淵化学㈱，日本化薬㈱，住友化学㈱，昭和電工㈱，大日本インキ㈱など）
 - (b) 繊維産業（鐘紡㈱，帝人㈱，東レ㈱，クラレ㈱，旭化成㈱など）
 - (c) 食品産業（明治製菓㈱，味の素㈱，協和醗酵㈱，森永乳業㈱，キリンビール㈱，アサヒビール㈱，サントリー㈱，日清製粉㈱，名糖㈱など）
-

の開発に力を入れ鎬を削ることになった。そしてこの高度成長期にあげた利益を中央研究所とよばれる研究所建設に投資し、いわゆる中研ブームを迎えた。これらの企業の中央研究所が核となってその後さらに発展して、現在では数多くの専門分野の研究所を抱える陣容をととのえ、日本の医薬品産業の研究開発体制への基礎が固められていった。表 3.3.3 に医薬品産業の中央研究所建設の推移を示す。

3.3.3. 高度成長期の医薬品の進歩と展開

抗菌薬としてのサルファ剤は尿路結石がでにくい第二世代のスルフィソミジン，スルフィソキサゾール，スルファメトキシシンなどが登場し、さらに**持続性サルファ剤**としてスルファメトキシピリダジン，スルファジメト

表 3.3.3 製薬企業研究所（中央研究所）建設の動向

1954 年	武田薬工㈱総合栄養食品研究所創設
1956 年	エーザイ㈱研究室完成，藤沢薬工㈱大阪研究所と改称，東京研究所を設置
1957 年	第一製薬㈱研究所設置
1958 年	武田薬工㈱総合研究所完成
1960 年	第一製薬㈱中央研究所完成，中外製薬㈱総合研究所完成，田辺製薬㈱東京研究所完成
1961 年	塩野義製薬㈱新研究所完成，吉富製薬㈱東京研究所完成，エーザイ㈱第三研究室完成，三共㈱研究所拡充
1963 年	田辺製薬㈱化成品研究所，製剤研究所
1964 年	藤沢薬工㈱中央研究所完成，山之内製薬㈱中央研究所完成，広貫堂㈱総合研究所竣工，日本メルク万有㈱試験研究所完成，田辺製薬㈱東京研究所組織改革し，有機化学，発酵化学，生物研究所とする
1965 年	三共㈱中央研究所，生産技術研究所，農薬研究所とする，大日本製薬㈱安全性研究室完成，第一製薬㈱製剤研究所，発酵研究所
1968 年	第一製薬㈱技術研究所
1969 年	第一製薬㈱総合研究所に改組，三共㈱発酵研究所新設
1970 年	藤沢薬工㈱中央研究所第二期工事完成

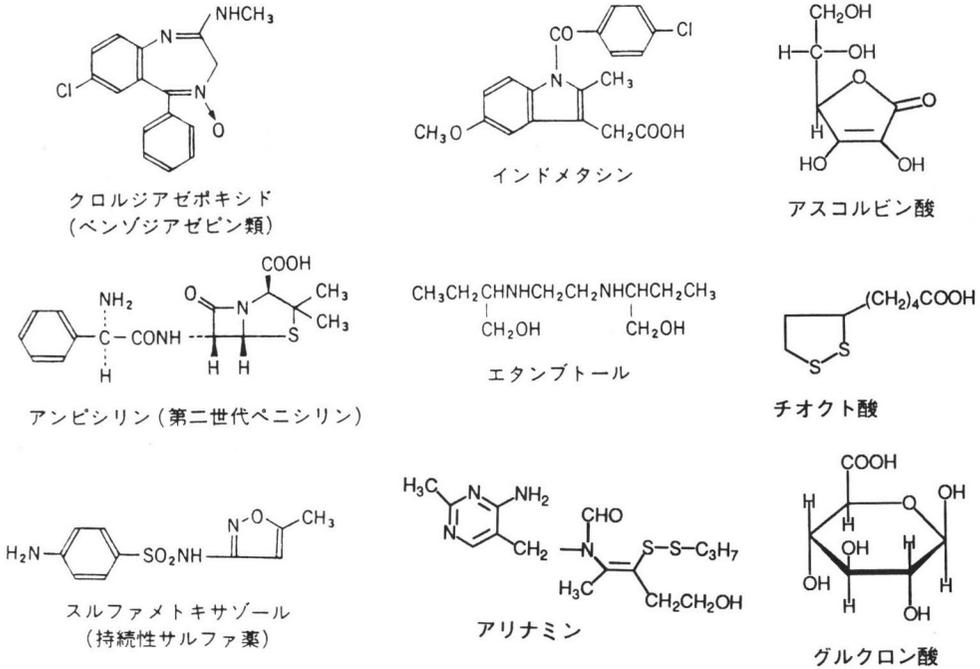


図 3.3.2 1961~1970 年に登場した医薬品

キシン、スルファメトキサゾール、サファモノメトキシシリンなどが登場して治療に用いられた。なかでも塩野義製薬(株)で開発されたスルファイツメゾールはわが国で広く用いられた。

抗生物質のペニシリン製剤は引き続きよく用いられたが、ペニシリン耐性菌が出現して長期に使用していると効果がなくなることに悩まされていた。そのために次々に新型ペニシリンとしてペニシリン V、フェネチシリン、アンピシリン、プロピシリンなどが開発され用いられた。しかしペニシリン耐性を克服する事はできなかった。

そこでペラシリナーゼ耐性の新型ペニシリンとして、β-ラクタム環が加水分解されにくい、立体障害となる置換基をもつ新型ペニシリンとして、クロキサシリン、ジクロキサシリン、オキサシリンなどが開発され用いられるようになった。さらにペニシリン製剤としては現在でも世界的には医療によく用いられるアンピシリン、アモキシシリンなどが開発された。しかしペニシリン・ショック事件が東大の尾高教授をはじめとする多くの人々に起こり、またペニシリン耐性との泥沼の戦

いの連続であった。これらのペニシリン製剤は明治製菓(株)をはじめとする非専門の医薬品メーカーが製造の主力であった。

このような状況の中で、セファロスポリン C が発見された。セファロスポリン C は β-ラクタム環をもつペニシリンに似た構造の化合物であった。抗菌性は弱いもののペニシリン類より安定でペニシリン耐性菌にも効果が期待でき、抗菌スペクトルが広く有望なリード化合物であった。このためセファロスポリン研究開発協会は世界に広く新しい抗生物質の開発をよびかけた。セファロスポリン系抗生物質はアシル基と脱離基の2つの分子修飾する分子構造をもち、合成技術が発揮できる。わが国からはただ一社、藤沢薬品(株)が応じて大きなリスクを覚悟で新抗生物質の開発に乗り出した。苦心の末、発酵と合成技術を応用して1970(昭和45)年セファゾリンの開発に成功し、臨床試験の効果も良好な抗生物質として医療に用いられた。このセファゾリン開発は同社の大きな成功であった。この開発成功に刺激されて有機合成技術力をもつ国内の製薬企業各社はセファロスポリン系抗生物

質の開発に鎬を削った。これらが次の時期には開花し、わが国はセファロsporin系抗生物質の研究で世界のトップに立った。

抗結核薬としてのストレプトマイシンの難聴をおこす副作用が問題となっていた時、わが国の梅澤濱夫博士によってカナマイシンが開発された。またパス・カルシウム、ヒドラチットなどによって結核は不治の病から解放された。その後のエタンブトール、リファンピシリンなどの開発で結核の治療が可能になった。しかし今日でも結核を完全に克服するまでには至っていない。

抗炎症副腎皮質ホルモンの開発も進んだ。ヒドロコルチゾン改善了抗炎症ステロイド、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなどが開発され、今日まで使用されている。また抗炎症ステロイドの副作用が問題となり、非ステロイド系抗炎症剤の開発が行われた。また一世紀を超えて長いライフサイクルを誇るアスピリンも、プロスタグランジンの生成を抑制する効果が明らかにされ見直された。非ステロイド系抗炎症薬としてジクロフェナク、インドメタシン、スリダックなどが開発され広く用いられた。

社会の変動が激しく不安定になると精神不安に悩まされる人々が増えて、**マイナー・トランクライザー**と呼ばれる精神安定薬の医薬品が必要とされるようになった。偶然なことから開発されたベンゾジアゼピン系の抗不安薬、クロルジアゼポキシドの開発が一世を風靡し、マイナー・トランクライザーの幕開けになった。ジアセパム、フルラゼパム、クロナゼパム、ニトラゼパムなどが開発された。その後わが国からも非定型ベンゾジアゼピン誘導体として、クロキサゾラム、エスタゾラムなどが開発された。

このような数々の開発された新薬は、健康保険の適用を受け用いられたから、それまで販売高1位であったビタミン剤を抜いて抗生物質が1位となり、ビタミン剤は5位へ転落した。それには保健薬として多量に用いられていたビタミン剤などが医療用医薬品の適用

から除外されて一般薬となったことも関係している。この時期から医薬品が医療用と一般薬とに区別されることになり、一般薬が健康保険の適用から除かれたからである。

3.3.4. 高度成長前期を支えた活性型ビタミンB₁および保健薬

高度成長時代には、特に生産に従事する労働者の健康維持のため、総合ビタミン剤がこれまでに引き続いて使用された。特に企業の健康保険組合などを通じて、これらの総合ビタミン剤は組合員に支給され、安定した販売ルートを確認して発展した。また、疲労回復をうたった種々な**保健薬**、**肝臓薬**、**栄養ドリンク剤**が開発され、新聞やテレビジョンなどの新しい広告マス・メディアを通して、多くの人々に大量に使われるようになった。

特に京都大学医学部の藤原元典博士らはビタミンB₁とニンニクの成分のアリインが結合したアリサイアミンを発見した。このビタミンB₁の安定化と体内吸収が改善されたものを多量に使用すると、関節炎に有効であるとの生理学説を発表して注目された。東洋では以前からニンニクの効用が説かれていたし、ビタミンB₁は脚気という日本人に特有な奇病に対して有効であるとの体験を持ったことから、この2つが結合したアリサイアミンを多量に使用すると良いとの生理学説は歓迎された。

従来から経験的に信じられていた効果が、このような生理学説に裏付けられることにより、多くの医師たちに医薬品に対する信頼度を高め、自信をもって患者に適用するなどの効果があった。この頃を契機として医薬品は今までの偶然と経験的な治療効果を信じるセレンディピティ (serendipity) から、医薬品の生理機能を説くメカニズム・オリエンテッド (mechanism oriented) へと展開して、医療を担当する医師の医薬品に対する信頼と期待を増すことができた。

特にビタミンB₁剤として、武田薬品(株)の松川泰三らは**活性型ビタミンB₁**としてアリナミン (プロピルチアミン) を開発した。その後さらに無臭性としたアリナミンF (フル

スルチアミン)の開発とその合成法の開発に成功した。活性型ビタミンB₁は藤原学説に支えられて説得力を得て、医師たちの信頼を受けて医療に使用されるようになった。この格好の学説に支えられ医療機関で多量に使用されたので、本来多品種少量生産である医薬品の生産に、資本主義の原則にかなう少品種多量生産体制が持込まれた。

アリナミンの開発を契機として、各種の活性型ビタミンB₁剤として、田辺製薬(株)のベストン(ペンフオチアミン)、藤沢薬品(株)のノイビタ(オクトチアミン)、塩野義製薬(株)のジセタミン(塩酸ジセタミン)などが開発された。これによって活性型ビタミンB₁剤の生産と販売競争は激化した。

また**ビタミンC**(アスコルビン酸)もまた

多量に生産された。それにはノーベル化学賞受賞者のポーリング博士が、ビタミンCを多量服用すると風邪の予防になるとの学説を発表したからである。余り根拠のある学説では無かったが、著名人の学説によってビタミンCの多量使用に拍車がかかった。まさにビタミン剤のメカニズム・オリエンテッド効果が最大の効果を発揮したものといえよう。

この活性型ビタミンB₁の多量使用のために大規模な製剤工場が建設された。武田薬品(株)の湘南工場はその典型的な製剤工場として、世界の製薬企業人が驚嘆するものであった。この高度成長期の製薬工場の建設の記録を表3.3.4に示す。

またビタミン剤以外にいろいろの保健薬が開発されて**保健薬ブーム**を迎えた。肝臓に良

表 3.3.4 高度成長時代の製薬工場建設の動向

1960 (昭和 35) 年	第一製薬(株)アンプル工場
1961 (昭和 36) 年	東京田辺製薬(株)梅田工場 (ビタミン B ₂ 設備)
1962 (昭和 37) 年	藤沢薬工(株)総合製剤工場, 田辺製薬(株)小野田工場 (アミノ酸製造), 大日本製薬(株)吹田工場, 武田薬工(株)光工場 (ビタミン C); 徳山工場 (ビタミン製造), 第一製薬(株)柳島工場, ロート製薬(株)工場完成
1963 (昭和 38) 年	大正製薬(株)大宮製剤工場 (リポタン D), 明治製薬(株)抗生物質専門工場, 第一製薬(株)高槻製剤工場, エーザイ(株)第 3 合成工場
1964 (昭和 39) 年	武田薬工(株)湘南工場, 大阪包装工場, 大日本製薬(株)製剤工場, 東京田辺製薬(株)王子工場, 日本新薬(株)小田原工場, 第一製薬(株)静岡製剤工場, 日本メルク万有(株)岡崎工場
1965 (昭和 40) 年	三共(株)平塚製剤総合工場, 山之内製薬(株)焼津工場, エーザイ(株)川島工場 (酵素製造), 第一製薬(株)静岡製剤工場, 武田薬工(株)光工場 (ビタミン C 増設), 藤沢薬工(株)富士工場
1966 (昭和 41) 年	科研薬化工(株)瀬田工場
1968 (昭和 43) 年	塩野義製薬(株)摂津工場, 吉富製薬(株)久寿工場
1969 (昭和 44) 年	第一製薬(株)放射性医薬品工場, 田辺製薬(株)小野田注射薬工場, エーザイ(株)川島製剤工場
1970 (昭和 45) 年	日本新薬(株)大分工場
1971 (昭和 46) 年	武田薬工(株)郡山農薬製剤工場, 明治製薬(株)岐阜工場

いとすグルクロン酸およびチオクト酸誘導体が各社から開発された。またアスパラギン酸誘導体、ロイヤル・ゼリーなどがブームとなって良好な販売成績を上げた。

このような背景から製薬企業の成長は、この期間には年率20%を越える生産の伸びを示した。医薬品総売上げに対する保健薬の比率は40%にも達するほどになった。これによって日本の医薬品産業の経済的基盤が固められた。しかし現在と比べると生産高は10分の1程度であり、日本の本格的な医薬品産業の進展は次の時代を待たねばならない。

3.3.5. マス・メディアによる医薬品広告の役割とその批判

江戸時代より明治にかけてわが国では売薬が盛んに用いられたから、医薬品の広告宣伝は盛んであった。医薬品の場合一般の商品と異なり、外観からの商品の特性や効果などを伝達する事が困難であるからである。しかし保健薬などの一般大衆薬は多くの人々に分かるような広告宣伝が用いられる。それらの宣伝はくすり屋の店員などによる説明や、広告文書や看板などを通じて行われた。エーザイ(株)「内藤記念くすり博物館」では現在でも多

くのこのような資料を見る事ができる。

しかしこの高度成長期には新聞、雑誌、図書などの他に、あたらしい広告宣伝媒体として、ラジオ放送にはじまりテレビジョン放映が登場するに至って決定的に変貌した。この時期の医薬品の宣伝媒体の分野別の比率を図3.3.3に示す。

特にテレビジョン映像による視覚と音響効果は、江戸時代から蓄積された売薬の絵文書による宣伝を上まわって、生き生きとしたテレビの映像技術、特にコマーシャル・ソングを伴った薬の宣伝効果は、なにもものにも増して効果的であった。そのために知らず知らずに生まれた「くすり」に対する盲信にも似た効果は、ある種の危険性を伴うものであった。そのために「医薬品の適正広告基準」による法規制が実施されることになった。

しかし、この行き過ぎたビタミン剤や保健薬の過剰な宣伝とその乱用に対する風潮に対し、社会からは厳しい**ビタミン剤**、**保健薬批判**が出され社会問題化した。高橋暁正をはじめとする人々のビタミン剤や保健薬の批判は、社会に大きくアピールした。そのため大衆薬としてのビタミン剤や保健薬は、やがて医

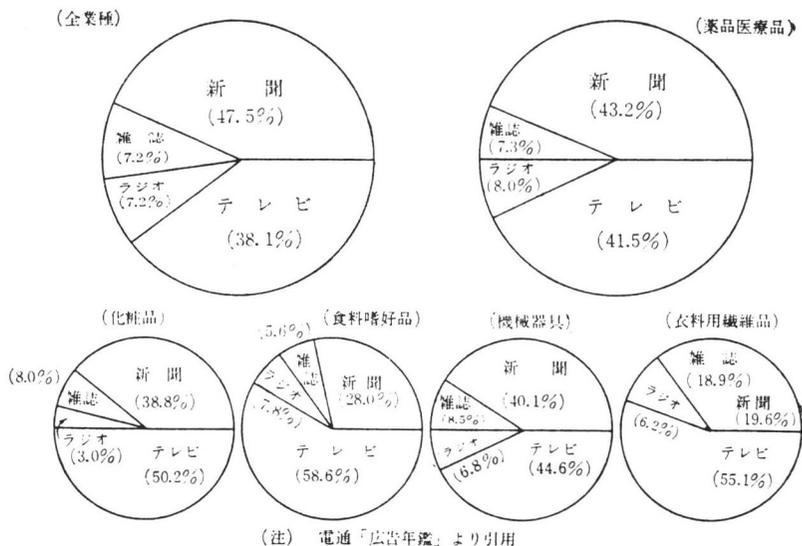


図 3.3.3 医薬品の宣伝媒体の分野別の比率

[製薬企業懇談会編：製薬企業の現状と考察，昭和40年，薬業時報社（1965）]

療用の医薬品扱いから除かれ健康保険の適用から除外されるようになった。

このような保健業批判の影響を受けて、製薬企業は本来の生命関連の高品質の医療用の医薬品を生産すべく軌道修正が図られ、医薬品産業の本来の使命を果たすべく改善へ努力することを余儀なくされた。

一方、医家向けの**医療用医薬品の広告宣伝**は、一般薬と異なった特性を持っている。現在のように日進月歩で進歩する医学、薬学の医薬品の情報を医師や薬剤師に伝達する責任が医薬品産業にはある。医家向けの医療用医薬品の宣伝は、医薬品の商品特性、流通機構と需要構造などから独特のものが要求される。医薬品は高度に専門的なものであり、その作用機能は多岐多様にわたるため、広告内容は正しく、医療人としての倫理感に基づいて行われなければならない。そしてこれらの情報宣伝活動は当時は**プロパー**とよばれる企業の医薬品を販売する営業員により行われた。企業によってはディテールマンという名称の情報宣伝営業員であった。医家向け医薬品の情報伝達方法は次のような方法が用いられた。

- a) 企業が作成する資料、リーフレット、小冊子など
- b) 関連する学術文献、医学雑誌
- c) 企業のプロパーによる直接面接による説明
- d) ダイレクト・メール広告
- e) サービス・サンプル
- f) 学会などの医薬品の展示会
- g) 短波放送など医師向けのラジオ放送

しかしこの高度成長期から最近までこれらの企業の情報宣伝営業活動は、医療人としての倫理感に基づいて行われたとは必ずしも言えなかった。それは当時の日本の製薬企業が販売する医薬品は、各社とも似たようなものであり、国内を最優先市場として激烈な過当競争を余儀無くされていたからである。医療機関の医師たちは医薬品のユーザーであり、評価する人でもあるので、製薬企業の営業員は弱い立場にあり、医療機関からの医薬品価格の値引き要求に対して、薬価基準よりの値

引き販売、添付販売に応じた。また医局の医師たちへの様々な過剰なサービス、たとえば医学文献の収集、翻訳、学会用のスライドの作成、データの整理作成、医局員に対する文具などをはじめとする種々の物品の贈与ばかりでなく、学会出張時などにおける過剰な金品のサービスなどにより、それらの報酬として病院の医局で医薬品を採用して貰わねばならなかった。このような状態は医薬品の薬価基準に対する実勢価格とも関係する。激しい値引き競争の結果としての薬価差は、医療技術料が低く抑えられて病院経営が苦しいこともあって、病院経営をこの薬価差益で補ったことも一因であった。しかしこのために国際的にも問題となる薬価基準の切り下げなどの事態が生まれた。この事については後の第5章で述べる。

3.3.6. 医薬品の副作用、薬害の問題とその教訓

医薬品は生命関連物質であり、戦後の新薬はその薬効が今までよりも強力となり、実験動物を対象として急性および慢性毒性試験が厳密に行われる。しかし臨床試験においては特定の患者についてのみ評価されたものが、承認されると多数の患者の治療に多数の医療機関で用いられる。患者個人の健康と疾病の状態は様々異なるため、動物実験と第1～3相臨床試験で限られた人々について行われた有効性と安全性の評価からでは明らかにすることができなかった副作用が、数千人か数万人に一人の割合で起こり得る医薬品の副作用は避ける事が困難である。しかし患者個人にとっては薬の副作用では済まされない人権問題である。システム医療を担当する医師、薬剤師、看護婦などの医療担当者は十分な連携と協力体制のもとに、患者の治療に対処しなければならない。

この高度成長期には国際的に工業生産の拡大による**公害問題**や、大気汚染、工場廃水などの問題が続出した。また新薬の続出と医薬品の使用が急増したために、医療システムの歪みの影響をうけ、サリドマイドによる催奇性やスモン症など多くの**薬害問題**が起り、

我が国の製薬企業にとっても大きな試練の時代であった。これらの障害の克服には長期の努力を要したが、製薬企業陣に生命関連の高品質の医薬品を生産供給する使命感を確立させることになった。このような社会的な試練を経て、この克服と製薬企業の体質改善に対する努力は、その後の我が国の医薬品産業の正常な発展に役立ったといえることができるであろう。

第二次世界大戦後、ペニシリンなどの抗生物質の登場で医学、薬学の世界は驚嘆すべき変貌をとげた。先進工業国の高度成長の過程の中で工業の近代化が進められ、石炭から石油への原料資源の変換により各地に石油コンビナートの工場群が建設された。しかし1960年代より化学工業や医薬品産業の世界の情勢は一変した。住宅地域が隣接した石油コンビナート工場地域のため、深刻な公害・薬害が多発し、同時に多くの環境衛生問題が起こった。

また効果の強力な医薬品の使用のため、薬の安全性の問題が真剣に考えられるようになった。特に睡眠薬サリドマイドによる胎児の催奇形成のサリドマイド児が生まれた悲劇が世界各地で起こった。しかし当初ではサリドマイドと胎児の催奇形成についての因果関係を明らかにすることができなかった。有機水銀による水俣病でも似たような事例が見られた。しかし疫学的調査によりこれらの薬害は明らかであった。このサリドマイドの副作用は後に科学的にも実証された。後になってサリドマイドの催奇形成の薬害は、立体異性体のS-体に起因することが明らかにされた。このような事例から医薬品は生理活性をもつ立体異性体のみを高選択的に製造することが必要となった。これを契機として副作用モニタリングなど世界各国の薬事行政の一大改革が呼び起こされた。主な薬害事件とその教訓をまとめたものを表3.3.5に示す。

日本における薬害問題の原点ととらえられ

表 3.3.5 主な薬害事件とその犠牲者、症状およびその教訓

事件	発生時期	原因	症状	患者数 [確認] (推定)	得られた教訓
ペニシリン・ショック	1950~55	ペニシリン	ショック	[厚生省通達以前に約100人の患者発生]	特異体質への配慮の重要性、および問診・皮膚テストの必要性を認識させた。
サリドマイド事件	1959~62	サリドマイド	奇形(あざらし症)	[309人<*] (1200人)	胎児毒性への認識。副作用モニタリング等薬務行政への大改革を各国にもたらした。
キセナラミン事件	1963	キセナラミン	肝障害、発熱、めまい	[17人]	臨床実験における人権無視の実体を示す。
アンブル入り風邪薬	1964~65	ピリン系薬剤	ショック	[死亡>11人, 患者>700人]	行き過ぎた広告の規制。「承認取消」の可能性を示した最初の例。
スモン	1955~70	キノホルム製剤	視神経・脊髄・末梢神経障害	[11万0033人**] (約2万人)	本文参照
コラルジル事件	1965~70	コラルジル	全身性脂質代謝異常、肝障害	[死亡20>人, 患者>1000人] (死亡>200人, 患者>数万人)	類似薬(この例ではトリパラノール)の副作用情報や慢性毒性試験の重要性を示す。
クロロキン網膜症	1962~71	クロロキン製剤	視覚・視野障害	(患者>3000人)	副作用情報伝達の不備を示す。
筋拘縮症(筋短縮症)	1970~75	筋肉注射	注射部位筋肉の拘縮	[約1万人] (患者>5万人)	筋肉注射乱用の危険性を示す。情報伝達の不備を示す。
ビタミンK注ショック	1972~86	添加剤(HCO-60)	ショック	[死亡>14人, 患者>182人]	添加剤による副作用の重要性を示す。
ホパテ脳症	1983~87	ホバンテン酸	代謝性脳症	[死亡>14人, 患者>47人]	
ケフラール・ショック	1986	セファクロル	重症アレルギー、アナフィラキシー・ショック	(1/2000人の発生頻度)	ベストセラー薬における真のrisk/benefitの意義、副作用の相対頻度の重要性を示す。

* 1981年6月の調査, ** 1975年の調査

[日経サイエンス 1991年12月号より引用]

るものは**スモン事件**であろう。スモンとは、多発性神経炎症様症状を伴った頑固な出血性下痢であって、1960年代の中頃から症例が増え、60年代の後半になって日本各地に患者が急増した重篤な症状の疾病である。1964(昭和39)年5月の第61回日本内科学会シンポジウムでsubacute myelo-optico-neuropathyの病名の頭文字を取ってSMON症と呼ばれることになった。この病気は初めウイルス説が唱えられたが、アメーバー赤痢の特効薬として使用されていた**キノホルム**が問題になった。

厚生省も1969(昭和44)年、社会的な対策からスモン調査研究会を発足させた。二、三のウイルス仮説が提唱されたりして、行政の対応が遅れている間にスモン症患者は急増した。1970(昭和45)年8月にスモン症は伝染病でなく、キノホルムによる薬害であることが明らかになり、キノホルムの販売停止の処置がとられた。キノホルムの販売停止の処置で急激に低下した事を見ても、疫学的にスモンが100%キノホルムに依存していることを明確に示している。

止痢薬、キノホルム(5-クロロ-7-ヨード-8-ヒドロキシキノリン)は19世紀末にスイスで開発され、はじめは創傷の防腐に使用される外用薬であったが、1921(大正10)年にアメーバー赤痢に有効であるとされ、その後腸内感染症から適用症が拡大され一般的な下痢にも使用されるようになった。日本でも戦前から国産化され日本薬局方にも収載され、いわば評価の定まった安全な医薬品と考えられていた。キノホルム自身の医薬品としての安全性は水に難溶性で、腸管から吸収されないためキノホルム剤の安全性を疑わなかったことも落とし穴となった。キノホルム剤は下痢などの腹部症状のとき投与される医薬品であるが、キノホルム剤自身の副作用でも激しい腹部症状を起こすこともあり、そのため日本の医師たちはさらに長期にわたりキノホルム剤を投与する悪循環を生んだ。これによりキノホルムの副作用で足から胸への麻痺、知覚異常さらに眼の障害に至るスモン典型的薬害

を生んだ。

この止痢薬が広範な薬害を引き起こしたのは別の要因を考えなくてはならない。医薬品の研究開発が動物実験によりいかに有効性と安全性への努力をしても、医療の場で多数の患者に適用する場合、医師、薬剤師、看護婦などの医療担当者が患者に対して、広範で細心の注意を払わなければならないことを示している。特に、第二次世界大戦後に改良されたキノホルム製剤は、分散剤を加えた乳化キノホルム製剤として体内吸収が改善されているものであった。販売されたキノホルム剤、エンテロピオホルム(武田, Ciba)、エマホルム(田辺)はいずれもこのような乳化キノホルム製剤で、アメーバー赤痢の特効薬としてではなく、あらゆる種類の下痢、神経性下痢にさえ、「整腸剤」という便利な名称が考案されて使用されるようになっていた。

アメリカのFDA(食品医薬品局)はキノホルム製剤を1961(昭和36)年に一般の下痢への適用を外す勧告をしていたし、欧米ではキノホルムの副作用についていくつかの論文が発表されていた。しかしこのようなキノホルムの副作用情報は多量使用していた日本の医師たちには伝えられていなかった。「病気を診て、病人を診るな」とする研究室医学教育を受けた医師たちのいわゆる3分診療も問題となろう。

キノホルムの薬害の被害者が増加していたにもかかわらず、製薬企業はなかなか因果関係を認めようとせず、厚生省も国としての監督責任を回避したために、結果として患者に長期にわたり苦しみを強いることになった。全国23の地方裁判所で被害者たちは訴訟を起こし、1978(昭和53)年11月の福岡地裁の患者側の勝訴結果を契機として、1979(昭和54)年9月に全面解決の調印が行われ、長期間かかった薬害裁判は終結してキノホルム剤の販売が停止された。その結果スモン症は驚くほど急激に減少してスモン事件は収束した。国、製薬企業、医師、薬剤師、看護婦などに医薬品を患者へ適用することについて大きな教訓を残した薬害事件であった。

第4章 新薬の自主開発の時代 (1971~1984年)

1970(昭和45)年、アジアでははじめての万国博覧会(EXPO'70)が大阪の千里の地区で開催された。大阪EXPO'70は岡本太郎の太陽の塔に代表され、「人類の進歩と調和」のテーマで、国内、国外から多くの人々が集まり大盛況であった。しかしこれ以後のEXPOには“進歩”というテーマは掲げられなくなった。進歩という名目のもとに多くの公害や環境破壊が進められたからであろう。先進各国の高度経済成長時代は過ぎ、一方、東アジアを中心とする発展途上国が次第に経済力をつけて来た。NIESおよびASEANの諸国である。

70年代に入って世界的に経済の発展が停滞して低成長時代を迎えた。特に1973(昭

和48)年10月の第四次中東戦争により、石油輸出国機関(OPEC)の主導による、石油価格の高騰と輸出制御の石油危機から、エネルギー資源に恵まれない日本にとっては、厳しい省エネルギー化が要求された。中東からの石油の輸入が途絶えれば日本の産業経済はストップするばかりでなく、日本国の存立すら危ぶまれることになる。1972(昭和47)年、田中角栄内閣の日本列島改造計画により、石油危機と重なり諸物価は高騰して低成長時代に入った。

3.4.1. 医療費の抑制と薬価基準の見直し

石油危機のために資源の節約と省エネルギー化や公害・薬害などに対する技術革新の取り組みは、その後の科学技術を基盤とする日本の経済的発展について不可欠なものになった。前期までの高度成長期に無理な科学技術の推進から公害や薬害問題を引き起こした反省か

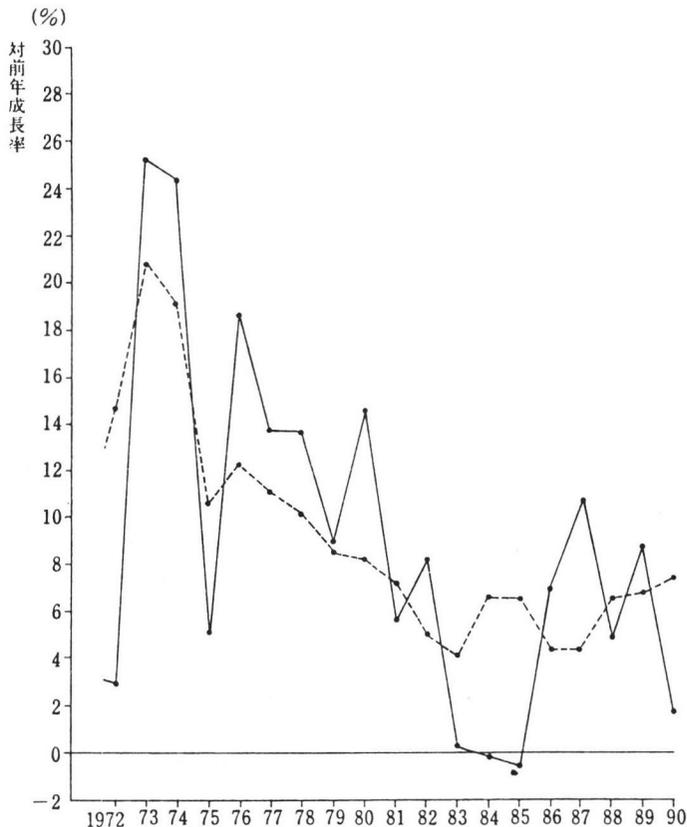


図 3.4.1 GNP と医薬品生産額の対前年度成長率の推移
----- GNP, —— 医薬品生産額

[後藤直良：薬の経済学，薬事日報社（1992）]

ら、**公害・薬害の対策**に積極的に取り組んだ。そのために多くの厳しい法規性が設けられ、公害や薬害のための対策（直接生産に寄与しない科学技術であるからこれをマイナスの科学技術とよぼう）に力を入れた。この効果はこれらのマイナスの科学技術への取り組みが遅れたヨーロッパに対して優位を占めるもとを築いた。しかし化学工業は本質的に使用する資源を無駄無くりサイクルして利用する科学技術であるので、石油の脱硫技術から硫黄を取り出したり、マイナスの科学技術をプラスの科学技術へ変換するなどの技術革新にも成功している。

この時代は世界各国とも医療費の限り無い増大が、社会福祉のためとはいえその国の国家予算を圧迫するようになった。1955（昭和30）年に2,388億円であったものが、国民皆保険となった1961（昭和36）年以降は増加が著しく、1965（昭和40）年には1兆円を超え、1973（昭和48）年の老人医療費の無料化により1978（昭和53）年には10兆円を超えた。この時期の1984（昭和59）年には15兆円となり、1985（昭和60）年よりは年1兆円ずつ増加し、後の図3.5.2で見ると1992（平成4）年には23兆円に達している。各国とも増大する医療費をいかに抑制するかが大問題となってきて、各国とも医療費抑制策がとられるようになった。

我が国でも**医療費抑制策**の一環として、90%バルクライン方式の**薬価基準の見直し**が行われた。実際に市場で流通している医薬品の実勢価格は、値引き販売でかなり安く納入されていた。この実勢価格の調査を考慮して薬価基準の引下げが行われる事になった。最近ではほぼ2年毎に薬価基準の引下げが行われ、1976（昭和51）年の時期をピークとして毎年医薬品の生産高は対前年比でマイナス成長となり、1983（昭和58）年まで低成長時代となった。製薬企業は経済的に大きな試練の時期を迎えた。

これには医療機関への製薬企業からの添付販売やリベートなど好ましくない企業の営業姿勢と、医薬品卸問屋制度など我が国の複雑

な医薬品の流通ルートがからんで、医薬品には好ましくない過当な値引き販売競争が行われているためでもある。これらの医薬品の宣伝販売問題は次の時期の国際的な大きな課題となっているので、第5章でも取り上げる。

中小の製薬企業を中心として製法特許の期限が切れた医薬品（ゾロ製品）を生産する体制は、研究開発の投資なしに生産して利益を上げる事ができるので、中小の医薬品産業には魅力のあるものであった。しかしその後になって**銘柄別薬価基準**が制定され、類似製品（ゾロ製品）に対しては薬価基準が低く定められたので、中小の医薬品産業には打撃となった。このことは大手の製薬企業にとっては新薬の研究開発の意義とその効果が一層実効あるものになってきた。しかし現在新薬の研究開発には1件約80億円以上と約15年前後の期間を要する時代になってきた。研究開発には多大のリスクを伴うので、そのために企業間で研究開発の分担や、産・学・官の共同開発など適切な方策が取られるようになってきている。しかし厳しい規制が課せられてから、かえって多くの新薬の開発が続いている。

3.4.2. 医薬品の研究開発と製造のための法規制の施行とその波及効果

第3章で記述したようにサリドマイドおよびスモン薬害事件、その後の一般薬のアンブル入り風邪薬によるショック死事件などが起こり、次々に発生した薬害問題から世界的に薬害、公害など安全性に関する社会的関心が高まった。このために医薬品による薬害の被害者を救済するために、1979（昭和54）年に「**副作用被害救済基金**」がもうけられ、国と企業とによる救済保証をする体制がつけられた。しかしこの制度はその後余り効果を発揮していない。医療にあたる医師や企業の医薬情報担当営業員、初期にはプロパーまたはディテールマンとよばれていたが、最近では医薬情報のみを伝達する担当でMR（medical representatives）という職種に変貌した。しかしこれらの人々はあまり副作用の情報伝達と医療担当者からの患者の副作用情報の収集に熱心で無い事もあった。このた

めに副作用被害救済基金制度をもうけながらあまり実効が上がりなかった。90年代の半ばになって**製造物責任制度** (Product Liability; **PL法**) が導入されるような状況になってきた。これらの事については後の5章で述べる。

医薬品に対して種々の**法規制**が厳しくなるにつれて、新薬の開発に対しても厳しい規制が課せられるようになり、その結果、世界的に新薬の開発は一層困難なものになった。欧米諸国でも同じ状況となったので、日本は今までのように欧米諸国から安易に海外技術を導入できなくなった。そのため海外からの新薬の国際展示場の感のあった我が国でも、「**新薬の空白時代**」を迎えるようになった。海外技術導入のためには我が国からの新薬の技術交換が求められるようになり、特許の相互交換・クロス・ライセンスによらなくてはならない時代になった。このためにも我が国の製薬企業では独自に新薬を自社開発することが必須の要件になった。

医薬品の製造に関する法規制として、医薬品の副作用問題と厳しい品質管理が求められ、欧米諸国と歩調を合わせて、先ず**GMP基準**を制定することが検討された。そのため試験的に各企業ごとに品質管理基準をつくり施行する事から始められた。その後、厚生省は**GMP基準** (Good Manufacturing Practice; **医薬品の製造と品質管理に関する基準**) を定め1976 (昭和51) 年に実施した。これにより製薬工場施設、設備と従業員の教育などの改善が実施されるようになった。

わが国の品質管理はアメリカのデミング博士の指導提唱する方法を積極的に採用して実施に移した。また、各職場ごとの従業員による改善方法の提案と討議、**QC (クオリティ・コントロール) 運動**とよばれる方法を採用して、企業内部からの積極的な改善方法の推進がはかられ、製造管理の能率化、品質管理および従業員の労働意識の向上が行われた。この結果として高品質の製品を生産することができるようになった。特に日本の医薬品企業の錠剤およびアンプル注射剤などは高品質

の製品が製造されるようになった。企業内労働組合活動と終身雇用制度と相俟って、**日本的経営法**として先進諸外国からも注目された。

現在の**GMP基準**の医薬品の製剤工場には、自動検査機器としてロボットが導入され高度にコンピュータ制御と管理により生産され、細菌や塵埃などから護られた衛生的な**GMP基準**の工場環境施設になっている。

また医薬品の研究開発において今まで国内の医薬品企業は海外で開発された医薬品を導入していた事もあって、企業内で医薬品の動物実験の基礎データを解析して新薬を研究開発するための体制作りが遅れていた。このため国内の医薬品企業は新薬の開発のための動物実験施設と、薬効と毒性を評価できる薬理実験者、臨床薬理学者などの人材を確保する事が必要になった。

厚生省の**GLP基準** (Good Laboratory Practice; **非臨床実験の安全性に関する基準**) が制定され1982 (昭和57) 年より実施されたことから、医薬品の副作用を防止するために、毒性試験、発ガン性試験、催奇形成試験など、定められた項目を実験評価するための設備の整った実験施設と人材を確保して、非臨床試験を実施することが義務づけられた。**GLP基準**の実験施設と方法により世界的に統一された基準で動物試験による安全性の試験が行われるようになった。この制度が世界的に実施されるようになると、次の国際化時代に入って新薬のデータは相互に認定する自由貿易の路を歩む方向に進展した。これらについては次の第5章で述べる。

医薬品の臨床試験については、欧米の諸外国の人々とわが国の人々との人種の差が問題となるため、同一基準で医薬品の効果や安全性を扱うことはかなり困難であるが、企業内の研究所での動物実験で有効だった治験薬を、実際の患者に与薬するためには臨床試験が欠かせない。今まではややもすると治験薬の試験を企業内の従業員に強制したり、ボランティアの人権を無視するような方法で実施されることもまれには見られた。このため治験薬の第1相臨床試験での被験者の人権の尊重と

安全を確保するために、**GCP 基準** (Good Clinical Practice; **臨床試験の安全性に関する基準**) が制定されて実施された。

医薬品の研究開発はこれらの数々の法規制によって、安全性と信頼度が高められることになったが、このため企業にとっては多大の経済的、人的投資が必要となり、弱小零細メーカーでは医薬品の研究開発は益々困難なものになった。この施策は国の医薬品産業に対する政策でもあり、国際競争からも必要な事である。

3.4.3. 知的所有権の問題

すでに第1部で知的所有権問題と、第3部第2章で医薬品の特許の問題を述べたが、わが国の製造法特許制度は諸外国と比較して大きな問題を抱えていた。

従来、わが国では長く**製造法特許制度**が採用実施されてきた。製造法のみが特許される制度であったので、外国で創製された新薬の製法に対して、別の製法を発明すると特許が認められ生産販売ができた。日本の医薬品産業は外国からの模倣型であり、海賊的行為であると指摘されていた。このために先に述べたように外国企業を原告とし、日本企業を被告とする多くの**特許侵害訴訟**がこの時期には提起されたが、日本の裁判所では製造法が異なれば特許権の侵害にはならないと判断され、原告の80%以上が敗訴していた。このような判例を見てもわが国の製造法特許時代のバイオニア特許保護は充分ではなかった。

しかし日本と同じ製造法特許制度の国でもドイツにおいては、日本のように同じ医薬品が別の製法で製造されることはなかった。それはドイツの裁判所の解釈が、日本よりもバイオニアに有利に判決されたためで、敢えて模倣を企てる企業がほとんど無かったためである。日本人の知的生産物に対する創業者の優先権と利益を尊重しようとし、精神風土と国民性の問題であろう。ドイツは現在では日本と同様に物質特許制度を採用しているが、日本では物質特許制度になって以来新薬の研究開発が促進され、日本独自の新薬が世界に発進されるようになったのは成功であっ

たといえよう。

この長らく懸案事項であった医薬品の特許は、1976 (昭和 51) 年に至ってようやく特許法が改正され、**医薬品特許**として物質特許が承認された。これにより今までの製造法特許により、軽視されていた基礎からの研究開発に対する障害が除かれ、医薬品の研究開発に対する権利が保障されたため、新薬開発者の優位が確実に変わったので製薬企業各社は新薬の研究開発に競って力を注ぐ事になった。

医薬品の**副作用情報管理**なども問題であったが、薬事法が1979 (昭和 54) 年に改正された。この法改正により新薬の副作用調査は、第4相臨床試験 (フェーズ 4) として、新薬が医療に使われてから6年間は副作用を調査報告することが義務付けられた。別の見方をすれば、新薬を研究開発した企業の優先権が、医薬品特許と合わせてこの期間は保護されることになった。新薬開発者の優先権の保護が強化されることとなり、一層新薬の研究開発に拍車かけられることになった。

高度に知識集約型産業である医薬品については、知的所有権 (Intellectual Property) の問題が国際的に GATT (関税と貿易に関する一般協定) の場で特に重要視されるようになった。医薬品に関しては、特許権、商標権、著作権などが問題となる。

特に著作権問題はその後における医薬品の研究開発が、高度なコンピュータ支援ドラッグデザイン (CCDD) の導入によって推進されるようになってから重要問題となってきた。これらの事については第5章で述べる。

3.4.4. 研究開発路線の転換

わが国の医薬品産業は今まで述べてきたように、第二次世界大戦までは医薬品産業や化学工業は欧米に比べて著しく立ち遅れていた。そのため欧米の化学・製薬産業の模倣の域を出なかった。第二次世界大戦の敗戦で荒廃したわが国の医薬品産業は、速やかな復興へ立ち上がったが、第3部第1章で見てきたとおりペニシリンなどの抗生物質の新たな登場によって医薬品産業の様相は一変した。そして戦前・戦中の遅れを取り戻すべく、海外で相

次いで開発された新薬の製造技術を導入する路線がとられた。その結果、わが国の製薬産業は急速な回復と経営基盤を確立する事ができた。

海外技術導入依存の原因の一つは、第3部第2章で述べたように、医薬品産業を含む化学工業が企業資本規模、技術力、施設・装置、原料資源、研究・技術の人材などで欧米から立ち遅れたことが根本原因であるが、先に述べたように欧米諸国と異なった特許制度にも一因があった。しかし戦前から長く続いた製造法特許制度が1979（昭和54）年の物質特許制度の採用から一変した。これまでは新薬の製造法特許に抵触しない新規な製造法と製剤化の技術開発、有機合成技術と製剤技術の人材の養成と施設の拡充整備に力を注いできた。このため海外から導入した新薬の権利を守るための防衛特許を取得するに要する仕事に大きな研究投資と労力をとられていた。

しかし物質特許制度が導入されてからの製薬産業における新薬の研究開発は、今までのような既知の医薬品の製造法と技術的改良による類似医薬品（ゾロ製品）開発にたよっていた**イミテーション・インダストリー**から**脱皮**する事が必要になった。そのために医薬品

の開発の基礎的段階から、医療に用いられる画期的な新薬を研究開発するように転身せざるを得なくなった。

1960年代にわが国の高度成長時代には、ビタミン剤や種々の保健薬などが大量生産され日本の医薬品産業は大きく飛躍する契機を迎えた。しかしこれから得られた利潤は、日本国内での中央研究所建設ブームにも刺激されて研究所建設に投資された。日本の医薬品産業もこの時期から先の表3.3.3に示したように初めて近代的な施設と設備を持つ多数の専門分野の研究所を設置することになった。

新薬研究開発の急展開のために、新薬の動物試験と臨床試験の成果を得るための動物実験施設の建設と、薬理実験者の確保および医薬品の効果の評価体制を作らなければならなくなった。わが国の医薬品企業はこの時期にGLP基準に適合する、動物実験施設の建設と薬理実験者の確保に力を入れた。このようにして大手から中堅企業に至るまで動物実験施設が建設され、充実した研究体制がつけられた。

しかし1960年代の日本の高度成長期の急速の進展は、各地に環境破壊による公害問題を引き起こし、多量に使用されたビタミン剤

表 3.4.1 最近10年間（1981～1990）の製薬協加盟企業の研究所数、研究者数、研究開発費および国内医薬特許出願件数の推移

年度	研究所数	研究者数	研究開発費 (億円)	国内医薬特許 出 願 件 数	製薬協(社)
1981	135	18,428	2,184	449	(79)
1982	139	19,089	2,398	589	(79)
1983	141	18,031	2,899	430	(78)
1984	145	20,036	2,953	498	(78)
1985	151	20,029	3,419	718	(81)
1986	155	20,711	3,420	606	(79)
1987	158	21,311	3,807	618	(79)
1988	166	22,348	4,162	831	(81)
1989	175	23,644	4,560	836	(82)
1990	182	27,354	5,161	623	(81)
指数	135	148	232	157	

1981年度の指数を100として算出した。国内医薬特許出願件数は年により変動しているため、特許出願件数の指数は最近の5年間の平均件数から算出した。

(日本製薬工業協会 DATA BOOK および同協会のガイドより作成した)

表 3.4.2 第二～第三代β-ラクタム系抗生物質の変遷

セファロスポリン類 (開発年代)		ペニシリン類	
セファロリジン	1965年	セフメノキシム	1982年
セファロチン	1966年	セファマンドール	1983年
セファログリシン	1969年	セフォテタン	1983年
セファレキシシム	1970年	セフピラミド	1985年
セファゾリン	1971年	セフアペラゾン	1985年
セファピリン	1977年	セフタジタイム	1986年
セフラディン	1977年	セフトリアキソン	1986年
セフテゾール	1978年		
セファセトリル	1978年		
セファトリジン	1980年		
セフォキシチン	1980年		
セフメタゾール	1980年		
セフォチアム	1980年		
セフスロジン	1980年		
セフロキシム	1981年		
セファペラゾン	1981年		
セフォタキシム	1981年		
セフロキサジン	1981年		
セファクロール	1981年		
ラタモキセフ	1981年		
		ベンジルペニシリン	1948年
		フェノキシメチルペニシリン	1956年
		フェネチシリン	1960年
		メチシリン	1961年
		プロピシリン	1963年
		アンピシリン	1963年
		クロキサシリン	1964年
		ジクロキサシリン	1968年
		フルクロキサシリン	1970年
		ヘタシリン	1970年
		カルペニシリン	1970年
		スルベニシリン	1973年
		シクラシリン	1974年
		アモキシシリン	1975年
		カリンダマイシン	1976年
		タランピシリン	1977年
		カーフェシリン	1977年
		ピゴメリナム	1979年
		チカルシリン	1980年
		ピペラシリン	1980年

[小山泰正編, 東邦セミナーグループ著: 薬学外論, 薬業時報社 (1987), ただしペニシリン類は年次順に補正].

や保健薬などが批判を浴びたことを契機として日本の医薬品産業は本来の医療用医薬品を主体として製造販売することを使命とし, 新薬を**自主研究開発**する正統の医薬品産業路線へと変換が図られた。高度成長期の利潤を研究所建設, 施設・設備の充実と研究技術の人材確保に力を入れた効果がその後着実に力を発揮し始めた。1970年代以降に施行された数々の厳しい規制と, 1976(昭和54)年の特許法の改正による医薬品の**物質特許**が認められたことから, 日本独自の**新薬の研究開発**が不可欠になった。当初は物質特許と開発のための多くの法規制により医薬品の開発は困難になると言われたが, 現実にはこのような事は起こらず, かえって新薬の研究開発は促進されることになり, 自主開発路線へと変換していくことになった。

表 3.4.1 に 1981(昭和56)年から10年間の日本製薬工業協会加盟企業の研究所数, 研究者数, 研究開発費および国内医薬特許出願件数を示す。1981年を100とした指数で見ると研究所数135, 研究者数148, 研究開発

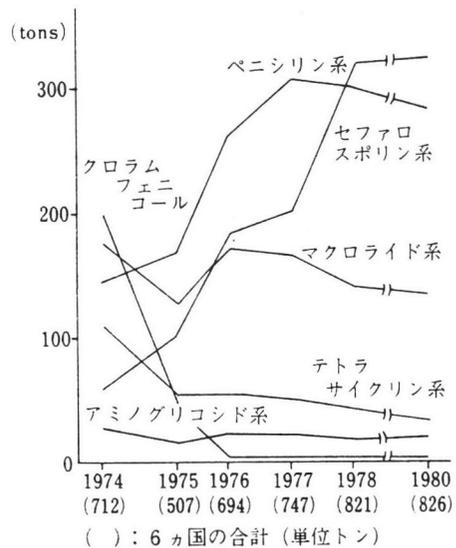


図 3.4.2 抗生物質の生産高の推移

[小山泰正編, 東邦セミナーグループ著: 薬学外論, 薬業時報社 (1987)]

費 232, 国内医薬特許出願件数 157 といずれもこの10年間に顕著な増大を示し, 日本の医薬品産業の研究開発力が急成長しているこ

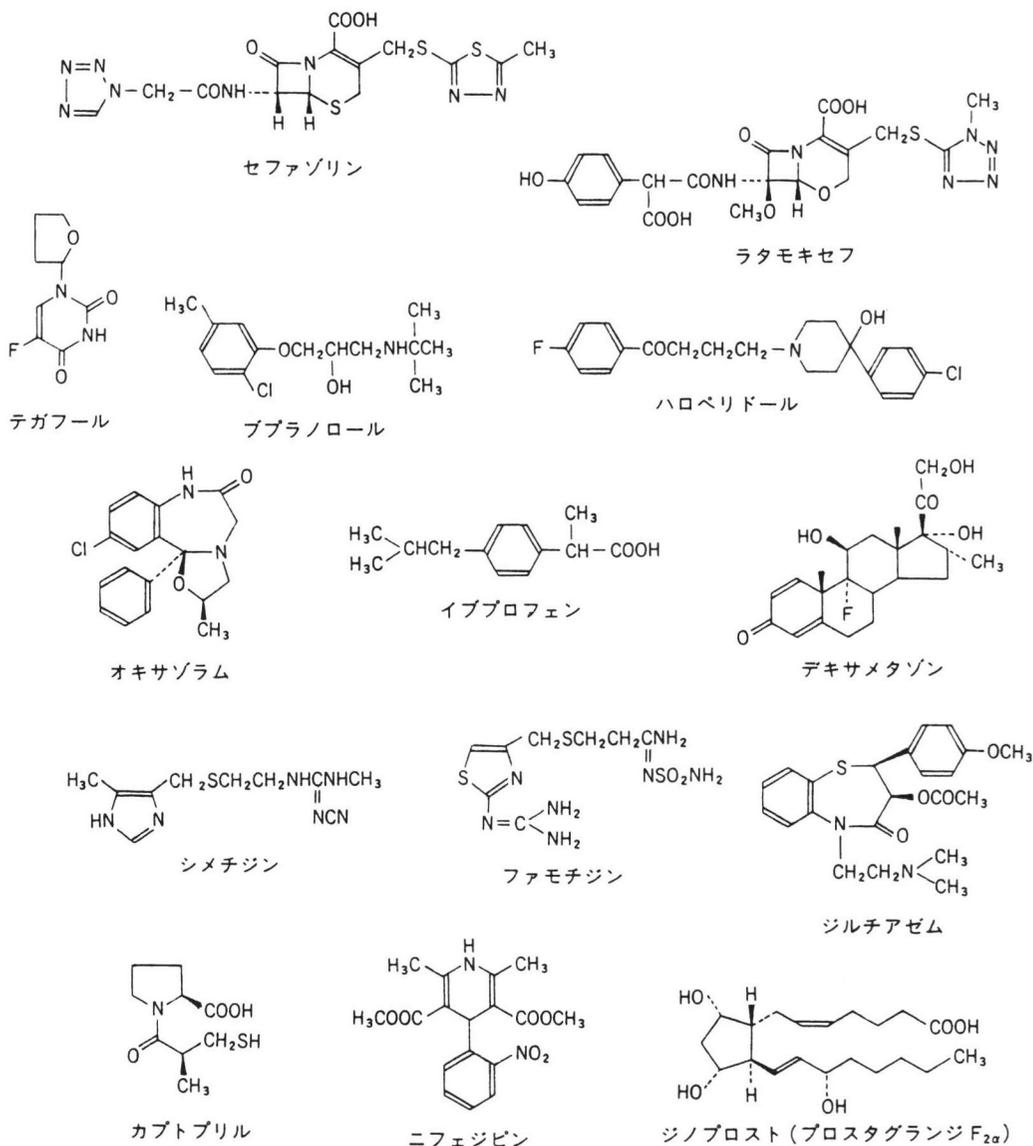


図 3.4.3 1971~1984 年に登場した医薬品

とが分かる。

多くの企業研究所では新薬のリード化合物の探索研究に力を入れるようになり、探索研究所や新薬研究所などが設置された。また生理活性を評価する動物試験のGLP（非臨床の安全性に関する基準）基準施設の薬理研究所の建設と、薬理試験、安全性評価、薬物の代謝分析などを担当する研究員と技術者の確保が積極的に進められた。さらに医薬品の製剤研究、生物学的利用能の高い安定な製剤化

の研究や、製剤の生産技術研究が行われ、これらの複数の研究所による研究体制が築かれた。製剤工場がGMP（医薬品の製造と品質管理に関する基準）に基づいて製品の製造が行われるようになり、特に製剤技術は日本人の製品への美意識と、勤勉な性格により品質管理体制とQC（クオリティー・コントロール）運動に支えられて優れた製品が生産され、国際的に高く評価されるようになった。

3.4.5. 自主開発時期における日本の新薬

戦後のペニシリン以後、日本の医薬品産業では抗生物質への信頼が高まり、特に1970(昭和45)年における藤沢薬品(株)のセファメジンの開発に刺激されて(第3部第3章参照)武田薬品(株)、三共(株)、藤沢薬品(株)、塩野義製薬(株)、明治製菓(株)、富山化学(株)などが、セファロsporin系、セファマイシン系抗生物質の開発に鎬を削った。

日本の医療界はグラム陽性菌からグラム陰性菌、緑膿菌など広い抗菌スペクトルをもつ抗生物質を求めた。そのために第二～第三世代のセファロsporin系およびセファマイシン系抗生物質が開発され(表3.4.2)、1976(昭和51)年以来1992(平成4)年まで抗生物質薬品生産の第一位を占めていた。1979(昭和54)年における主要抗生物質の消費比率を国際比較で見ると、日本を100とするとアメリカ60、イギリス6、フランス15、ドイツ22、イタリア18というように、日本は抗生物質消費大国となっていた。図3.4.2を見ても抗生物質の生産がいかに多かったかが分かる。

しかし最新の抗生物質類は、化膿菌に対しては初期のペニシリンGや第一世代抗生物質より効果が劣るなどの問題があった。病院における医療衛生環境は必ずしも良好でなかったため、抵抗力の衰えた患者が集中治療室(ICU)でMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)により院内感染症で死亡することが続出した。このMRSA院内感染症に対して第三世代抗生物質は無力で、かえって誘発することが問題となった。このためにその後になって化学療法薬としてニューキノロン抗菌薬が第一製薬(株)、キッセイ薬品(株)などから開発された。

この時期に消化器作用薬シメチジン、オメプラゾール、血圧降下薬カプトプリル、Ca拮抗薬ニフェジピンなどが登場した。日本では消化器作用薬ファモチジン(山之内)、プロプラゾール(武田)、Ca拮抗薬ジルチアゼム(田辺)、ニカルジピン(山之内)などの開発に成功している。

また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬として、非定型的ベンゾジアゼピン系抗不安薬が三共(株)、住友製薬(株)などにより開発された。さらに世紀の医薬品になるとの期待からプロスタグランジン類の研究開発が世界各国で行われた。小野薬品(株)がこの分野では成功を取めている。

図3.4.3にこの時期に登場した医薬品の構造を示したが、この時期になってようやく日本の医薬品産業でも新薬の自主研究開発力が発揮され出した事が注目される。

第5章 医療革新、国際化の時代 (1985年～現在)

1985(昭和60)年は、医療法の改正にとともなう医薬分業が推進されていく中で、医薬品産業のあり方も、この制度に対処していかなくてはならなくなった。また、日本の医薬品産業は70年代から80年代の中頃にかけて、国際的な新薬の研究開発競争に加わって、初めて世界に日本の新薬を発信できるようになり、1985年は日本の製薬産業が海外市場に進出したエポックになる年であった。これ以後世界的な激動する社会はGATT(関税と貿易の一般協定)を協議の場として、1995(平成7)年にWTO(World Trading Organization; 世界貿易機関)が発足することで国際化の時代になっていく。医薬品産業もこれらの歴史的な社会変動を背景として大きく変貌していくことになるであろう。

3.5.1. 医療法の改正と医薬分業の推進

1985(昭和60)年に医療法の改正が行われて、薬局が地域医療を担うシステム医療の一角を占め、薬剤師が初めて医師、看護婦とともに地域医療の担当者の一員となった。国は医療費の増大を適正なものに抑制するために、**医薬分業**を実施して患者に対する医薬品の重複与薬と薬の副作用が続出する事を防ぐ事を目指している。そのためには医薬分業を推進して医療における薬剤師の役割が重要なものと認識されてきた。また1985(昭和60)年からは厚生省の主導による医薬分業が積極的に推進され、日本薬剤師会も地域医療を担

当するため**基準薬局（かかりつけ薬局）を中心とした面分業制度の実施**を進め、もはや後戻りのできない明治維新以来の医療革新の年になった。

すでに見てきた通り、医薬品が患者に対して過剰に使用される傾向にあるのは、医薬品の薬価差益が病院経営の経済的な支えになっていたからでもある。そのために医薬品の過剰な使用と、薬価差の大きな特定の医薬品を使用する傾向は、**医薬分業が推進されると変わってくる**と思われる。

複数の医療部門で治療を受ける患者は、それぞれの医療機関から多くの医薬品の供与を受ける。そのために医薬品の重複と薬による薬の副作用が問題とされてきた。1993（平成5）年に、日本商事㈱が開発したヘルペスに有効な抗ウイルス薬（ソリブジン）を、フロウラシル系抗腫瘍薬を服用している患者に併用と薬することによって、15名の死者が出たことは大きな警鐘であった。患者に出される処方せんが「かかりつけ薬局」に集約されれば、薬剤師により処方せん点検と重複と薬、さらに医薬品の相互作用に対する注意、また患者に対して**服薬指導と薬歴管理**を徹底することができる。医薬分業のメリットはこれらの諸点にあるといわれている。

1994（平成6）年に医薬品にも**製造物責任法**が適用される事になった。この法規制によって患者にたいする医薬品の副作用についての責任は、医薬品製造企業と、複数の医薬品の組み合わせ処方で起こる副作用については、その処方せんを出した医師およびその処方せんの点検が適切でなく調剤した薬剤師の責任となる。このPL法の医薬品への適用によって医師は薬剤師と責任を分担するために**医薬分業は確実に推進されること**になるであろう。

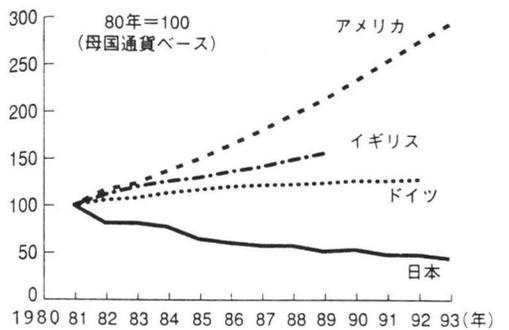
厚生省は医師の発行する処方せんには、できるだけ一般名の**ジェネリック薬品名**で書く事を奨励している。これにより医薬品によっては数十種類もある同一成分の医薬品を、保険薬局で確保しなければならない制約を除く事ができる。医薬分業を推進するためには同一成分を含むジェネリック薬品の調剤をする

ことを可能にすることが推奨されている。欧米の多くの薬局には日本のように膨大な医薬品を保持していることはない。欧米諸国でもジェネリック薬品で調剤をするような傾向に進みつつあり、大手企業では薬価の低いジェネリック薬品を取り扱う企業を傘下に吸収する動きが出ている。これらも医療費抑制策に貢献する事と思われる。

また、アメリカでは医療費抑制策として自由価格の薬価を、自主規制によって価格の高騰を抑制する傾向が現れている。またEU諸国でも医薬品メーカーの自由裁量権を狭める動きも出ている。

3.5.2. 医薬品の流通改善と薬価の問題

日本の貿易黒字が世界諸国の中から抜き出でてくると、日本経済における商品の流通・取り引きの商慣習が日米構造問題協議で討議された。医薬品産業は先に述べたように輸入超過型産業であるにもかかわらず、1991（平成3）年に**医薬品、医療機器の流通機構の改善がMOSS協議（分野別協議）**に取り上げられた。MOSS協議の結果、メーカーによる医療機関への医薬品の納入価格を管理する（実際はメーカーの営業員（プロパー）による価格交渉行為）ことは禁止された。このために1992（平成4）年以降、流通、取り引き慣



（出所）日本 薬価改定率を累積
 アメリカ Department of Commerce
 イギリス Department of Trade and Industry
 （89年以降は不明）
 ドイツ Federal Statistics Office

図 3.5.1 医薬品価格の年次推移と国別薬価の変化率

【大和総研調査本部：規制緩和で業界はこう変わる、日本実業出版社（1994）】

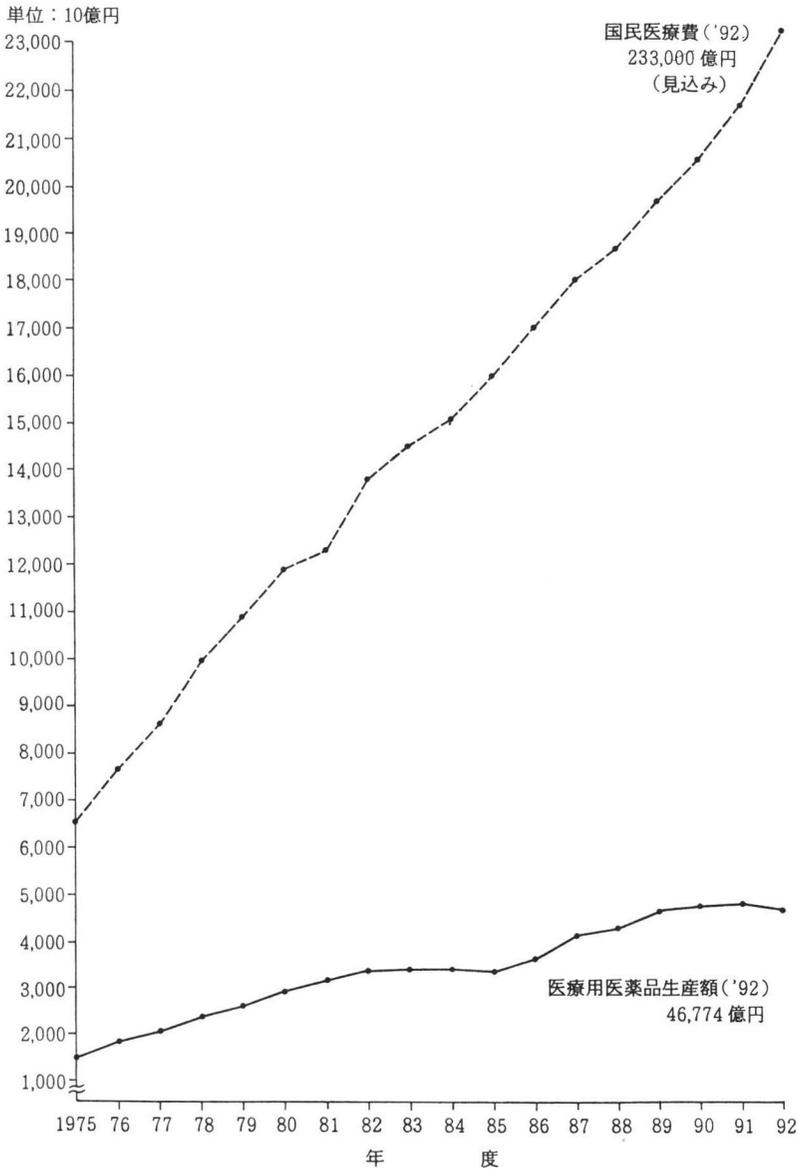


図 3.5.2 医療用医薬品生産額と国民医療費の推移
[製薬協 DATA BOOK 1993]

行は改善され流通機構の障壁が取り除かれた。

メーカーから医療機関への医薬品の納入は医薬品卸企業から行われ、医療機関からの医薬品の値引き要求に応じれば医薬品卸企業の損失となる。かつてはこのような値引きにたいしてメーカーから損失補填がうけられたが、この行為が禁止されたので医薬品の値引き幅は少なくなり、医療機関では薬価差益の収入も期待できなくなってきた。このため医療機

関内部で医薬品を取り扱うよりも、医薬分業により処方せんを発行した方が良いという方向に向かいつつある。医薬分業が完全に実施されると、今まで医薬品の納入先であった病院の薬局は院内の入院患者のみを対象とすることとなり、外来患者に対する医薬品の与薬は地域の保険薬局（かかりつけ薬局）ということになる。

MOSS 協議から医薬品流通の商取引きに

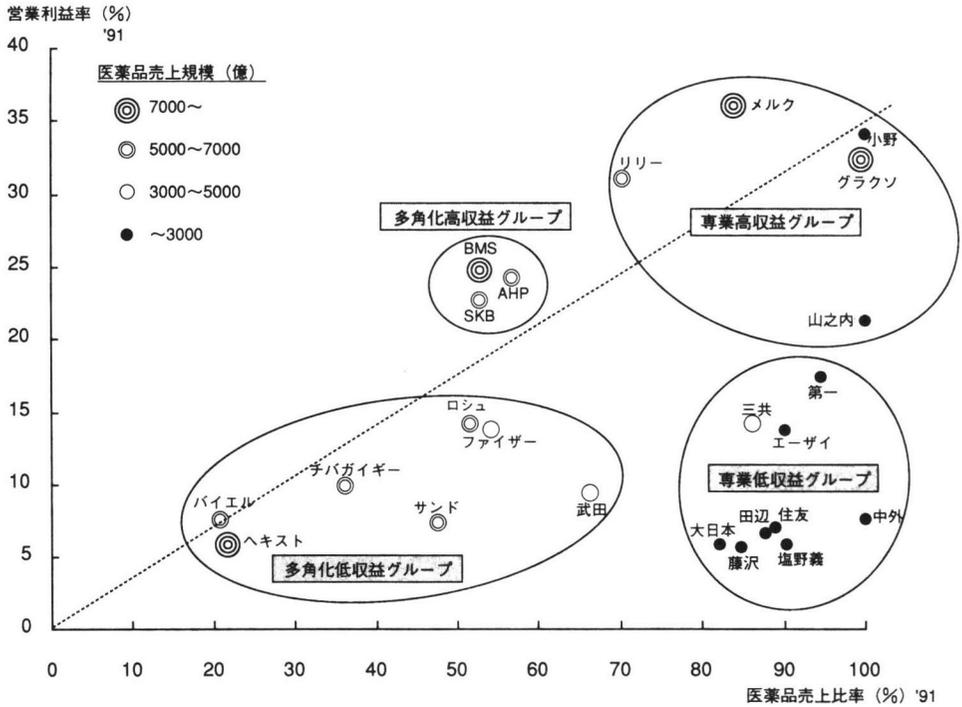


図 3.5.3 世界の医薬品のメーカー・マップ

[田中靖夫：製薬企業の高収益革命，ダイヤモンド社（1993）]

対して、メーカーのMR（Medical Representatives; 医薬品情報担当者）は医薬品情報を医療機関の医局の医師に伝達説明するのみで、今までのような薬価の値引きは勿論、文献収集，スライド作成，物品の供与，学会出張に付随する種々のサービス行為などが禁止された。

MOSS協議の結果はあらゆる分野について実施されることが決定されたが、これにより大幅な規制緩和が実施される。医薬品の場合は、研究開発についてのGLP，GCP，GMPなどの国際間の相互承認が行われることになり、これによって新薬の相互承認規制は大幅に緩和されることになる。

医薬品の価格（薬価）は国際化時代では基本価格はそれほど差がないと思われる。図3.5.1に医薬品価格の1980～1993（昭和55～平成5）年の年次推移を示す。物価水準の上昇とともに10年程で日本を除くと各国とも若干の上昇が見られる。米国は自由価格制のためその上昇が著しく、3倍位高騰してい

る。しかし先進工業国の中で日本だけが薬価基準の改正による引き下げのために医薬品の価格が慢性的に低下する国になっている。10年程で薬価基準が半値まで下がる国はない。このことが日本の医薬品産業の経営に大きな影響をもたらしている。

国民医療費は高齢化社会が進むと共になぎのぼりに急上昇し、1981（昭和56）年の12兆円から1992（平成4）年には23兆円を超え、10兆円も増額している。図3.5.2のグラフを見るとこの状況がよく分かる。しかし医療用の医薬品の生産額は、1981（昭和56）年の3兆円から1992（平成4）年には4兆7千億円と増えてはいるが、1989（平成元）年以降は5兆円弱の水準に横ばい状況になっている。次の事項で述べる国際化の時代を考えるとこの状況は続くと思われる。

日本と欧米の代表的製薬企業の各12社をその医薬品売り上げ比率と営業利益率を比較した世界の医薬品のメーカー・マップを図3.5.3に示す。日本の専門メーカーの大半は

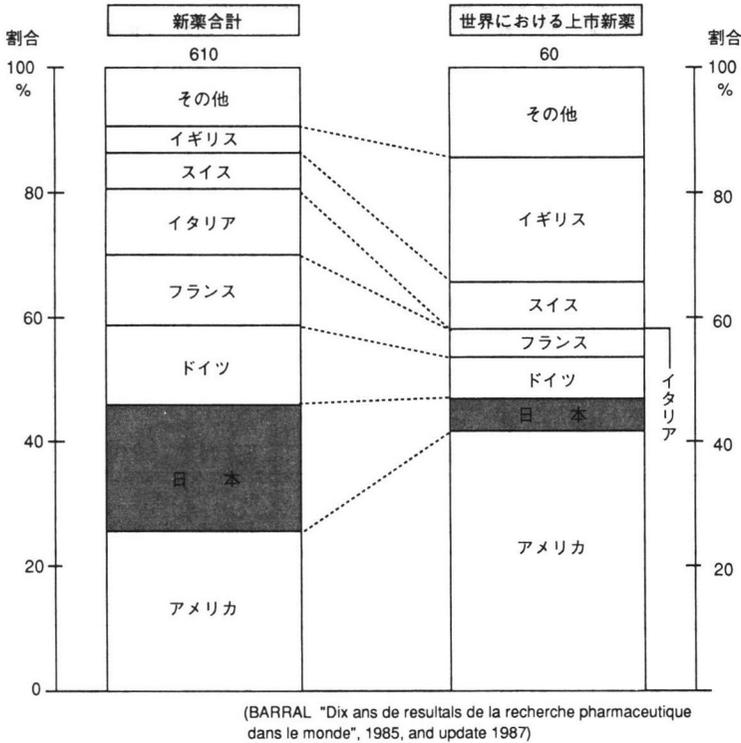


図 3.5.4 欧米日諸国で開発された新薬と世界市場での各国別比率
 [田中靖夫：製薬企業の高収益革命，ダイヤモンド社（1993）]

専業低収益グループになっている。

3.5.3. 医薬品市場と国際化の課題

わが国の医薬品産業は、戦前から医薬品は海外からの輸入品に依存してきた。戦後は海外技術導入体制を取ってきたために海外市場への進出に立ち遅れ、このような状況から**国内市場最優先主義**をとってきた。この要因として次の諸点が挙げられる。

国内市場最優先の要因

1. 1億3千万の人口を抱えているために、国内市場だけで業界の利益率と成長率を確保できる。
2. 日本特有の医薬品の使用および購買形態。
3. 研究開発も日本市場を狙った製品開発が主力である。
4. 欧米と違って公共の医療機関の研究プログラムに、医薬品企業に対する新薬開発の支援体制が乏しい。
5. 1976（昭和51）年まで医薬品の物質

特許が認められていなかったので海外導入品が主体で、海外輸出ができる医薬品を持っていなかった。

6. 保守的な企業文化体質で海外ビジネス経験に乏しく、言語的な障害が災いした。
7. 企業の経営規模が小さく、国内市場しか考慮されていなかった。

などが挙げられる。

1975～1986（昭和50～61）年の間に欧米日の各国で開発された新薬610品目について見ると、世界市場で上市された新薬は10%の60品目である。各国別比率で見たものを図3.5.4に示す。

世界市場に上市された新薬はアメリカ、英国が多く、日本とイタリアの新薬は大半が国内市場のみで使用されているカントリー・ドラッグで占められていて、世界市場で使用されている新薬が少ないことが分かる。

日本の医療機関の医師たちには、類似医薬

表 3.5.1 世界の医薬品市場規模

主要国

(単位：百万ドル、%)

国名	1989		1990		1991		1992	
	推定出荷	構成比	推定出荷	構成比	推定出荷	構成比	推定出荷	構成比
アメリカ	23,000	28.9	22,000	27.4	26,800	28.7	32,600	29.5
日本	16,000	20.1	15,000	18.7	17,400	18.6	19,900	18.0
西ドイツ ('91～'92)	6,400	8.0	6,400	8.0	7,200	7.7	9,500	8.6
フランス	5,800	7.3	6,100	7.6	6,500	7.0	8,200	7.4
イタリア	5,500	6.9	6,000	7.5	6,800	7.3	6,800	6.1
イギリス	2,500	3.1	2,800	3.5	3,100	3.3	3,600	3.3
スペイン	2,100	2.6	2,200	2.7	2,500	2.7	3,000	2.7
カナダ	2,000	2.5	1,800	2.2	2,200	2.4	2,400	2.2
韓国	1,200	1.5	1,100	1.4	N. A.	-	1,800	1.6
その他	15,100	19.0	16,800	20.9	20,900	22.4	22,800	20.6
世界合計	79,600	100.0	80,200	100.0	93,400	100.0	110,600	100.0

資料:Scip "YearBook" 1991

同 1992

同 1993

Glaxo Annual
Report 1993

[製薬協 DATA BOOK 1993].

品と比べて中庸程度の効果が期待できれば、副作用が少なく医療に使用しやすい医薬品が歓迎される。かつてのビタミン剤のように「無害無効薬」が歓迎され、明治時代に福沢諭吉が無害無効薬品を批判した傾向は今日でもなお繋がっていることを示している。

世界の医薬品の市場規模を表3.5.1に示す。人口に比べて欧米より日本の市場規模が大きい事が分かる。海外企業が日本へ進出を望む魅力的な要因となっており、このために国内

市場で過当競争を起こしている。しかしアメリカおよびヨーロッパ諸国の人口と比べて、日本における医薬品の使用量は多すぎる。医薬品の適正使用を行えば日本の使用量は現状より減少することになるであろう。

わが国の医薬品の生産額は図3.5.2に見たとおり増加しているが、それにつれてわが国の医薬品の輸出額も増してきているものの、1975(昭和50)年以來つねに入超になっている。日本の医薬品の輸出入額の推移を表

表 3.5.2 世界主要医薬品産業の医薬品の輸出入額の推移

(単位:百万ドル)

国名	輸出			輸入			出超額			
	年度	1988	1989	1990	1988	1989	1990	1988	1989	1990
アメリカ		4,089	3,660	4,103	3,189	2,117	2,540	900	1,543	1,563
スイス		3,280	3,348	4,449	916	828	1,087	2,364	2,520	3,362
西ドイツ		4,663	4,738	5,861	2,504	2,650	3,396	2,159	2,088	2,465
イギリス		3,090	3,296	4,401	1,562	1,738	2,064	1,528	1,558	1,977
フランス		2,598	2,916	3,665	1,684	1,981	2,646	914	935	1,019
デンマーク		885	931	1,192	434	404	497	451	527	695
ベルギー・ルクセンブルグ		1,203	1,292	1,633	1,011	1,160	1,510	192	132	123
オランダ		1,207	1,194	1,516	1,114	1,134	1,450	93	60	66
スペイン		531	513	633	636	765	989	-105	-252	-356
アイルランド		560	696	960	317	342	425	243	354	535
イタリア		1,267	1,240	1,497	2,006	2,152	2,794	-739	-912	-1,297
スウェーデン		880	1,046	1,312	612	642	748	268	404	564
フィンランド		84	109	15	282	322	416	-198	-213	-401
ポルトガル		81	82	95	219	206	301	-138	-124	-206
ギリシャ		53	66	65	200	243	343	-147	-177	-278
ノルウェー		85	104	135	279	286	364	-194	-182	-229
オーストリア		476	498	696	660	686	940	-184	-188	-244
カナダ		167	172	229	685	699	860	-518	-527	-631
その他		930	1,068	1,300	3,576	3,766	4,069	-2,646	-2,698	-2,769
OECD 合計		26,129	26,969	33,397	21,886	22,120	27,439	4,243	4,849	5,958

資料: OECD "Foreign Trade by Commodities" (分類番号 No. 54)

[製薬協 DATA BOOK 1993].

3.5.3 に示す.

日本の医薬品産業の医薬品の海外への輸出額は年々増加しているが、生産額も増加しているので生産額に対する輸出額の比は3%前後で、驚くことにこの比率は表3.5.4に示すとおり、この30年ほどほとんど変わっていない。これは日本の製薬企業が欧米諸国の製薬企業に比べて著しく国際化に立ち遅れていることを示している。

欧米諸国の医薬品産業の業績とその**海外市場依存度**を表3.5.5に示す。わが国の2倍の人口を擁し大きな国内市場をもつアメリカの医薬品産業は、その30%前後を海外市場に依存している。ヨーロッパ諸国の医薬品産業は伝統的に国際化路線に積極的政策をとり、海外市場依存度は高く75%を越えている企業が多い。スイスの3社はいずれも95%以

上を海外市場が貢献していることは驚くばかりである。日本の大手医薬品産業の業績と海外市場依存度を表3.5.6に示す。わが国の医薬品産業の海外進出が大幅に遅れていることが分かる。自動車や電子産業が欧米諸国と貿易摩擦問題を起こすほど海外に進出していることを考えると、わが国の医薬品産業が海外に通用する新薬の開発に立ち遅れていることを示している。アジア諸国をはじめ欧米諸国と共存・協調しながら、海外諸国へ企業が進出して現地の国々の社会経済、国際文化交流などに貢献することに積極的に取り組む事などが今後の課題となろう。これについては次の6章で考察しよう。表3.5.1に世界の医薬品の市場規模を示したが、日本の医薬品市場の大きさから国内市場最優先であることが分かる。海外企業から見ると日本市場は魅力的

表 3.5.3 わが国の医薬品の輸出入額の推移

(単位：百万円, %)

年度	輸 出		輸 入		入 超	
	金額(A)	対前年伸率	金額(B)	対前年伸率	金額	B/A(倍)
1975	40,022	-8.6	134,798	-0.7	94,776	3.37
1980	93,901	12.7	263,333	20.0	169,432	2.80
1985	131,839	2.4	333,240	3.9	201,401	2.53
1986	123,184	-6.6	311,689	-6.5	188,505	2.53
1987	128,238	4.1	329,893	5.8	201,655	2.57
1988	111,526	-13.0	354,699	7.5	243,173	3.18
1989	118,973	6.7	384,795	8.5	265,822	3.23
1990	140,539	18.1	410,767	6.7	270,228	2.92
1991	159,025	13.2	412,463	0.4	253,438	2.59

(注) 1. 輸出入額の医薬品にはバルクも含まれる。

1976年から貿易統計上の分類変更があり、これに基づいて集計品目を若干改訂している。

資料：薬業経済研究所「わが国医薬品貿易の実情」

表 3.5.4 日本の医薬品の生産額に対する輸出額の比の推移

年度	輸出額(A)	生産額(B)	A/B
1975(昭和50)年	521億円	17,924億円	2.91%
1976(51)	637	21,624	2.94
1977(52)	728	24,583	2.96
1978(53)	683	27,939	2.45
1979(54)	835	30,423	2.74
1980(55)	939	34,822	2.70
1981(56)	1,017	36,791	2.76
1982(57)	1,080	39,802	2.71
1983(58)	1,262	40,321	3.13
1984(59)	1,288	40,270	3.20
1985(60)	1,318	40,018	3.29
1986(61)	1,232	42,807	2.88
1987(62)	1,282	48,254	2.66
1988(63)	1,115	50,595	2.20
1989(平成元)	1,190	55,023	2.16
1990(2)	1,405	55,954	2.55
1991(3)	1,590	56,972	2.79

[輸出額については日本貿易月表(日本関税協会), 生産額については薬事工業生産動態統計調査より]

[製薬協 DATA BOOK 1993].

表 3.5.5 世界主要医薬品産業の海外市場依存度（大手20社）

社名	(国籍)金額単位	1987		1988		1989		1990	
		海外売上額	対売上高比率(%)	海外売上額	対売上高比率(%)	海外売上額	対売上高比率(%)	海外売上額	対売上高比率(%)
Merck	(米国)百万ドル	2,561	50.6	2,943	49.6	3,064	46.8	3,632	47.3
Bristol-Myers Squibb	(米国)百万ドル	—	—	—	—	2,711	29.5	3,283	31.9
Glaxo	(英国)百万ポンド	1,508	86.6	1,782	86.5	2,265	88.1	2,517	88.2
Hoechst	(ドイツ)百万マルク	27,709	75.0	31,143	76.0	N. A.	—	N. A.	—
Bayer	(ドイツ)百万マルク	28,916	77.9	31,808	78.6	24,222	78.6	24,207	58.1
AHP	(米国)百万ドル	1,492	29.7	1,711	31.1	1,992	29.5	2,168	32.0
Ciba-Geigy	(スイス)百万スイスフラン	15,448	98.0	17,297	98.0	20,241	98.2	19,337	98.1
Rhone-Poulenc Rorer	(フランス)百万フラン	19,709	35.1	17,902	27.4	19,509	27.4	60,710	77.0
Pfizer	(米国)百万ドル	2,268	46.1	2,501	46.4	2,575	45.4	2,933	45.8
Smith Kline Beecham	(英国)百万ポンド	—	—	—	—	3,721	76.0	3,963	83.2
Sandoz	(スイス)百万スイスフラン	8,484	94.5	9,674	95.3	11,979	95.9	11,860	95.9
Eli-Lilly	(米国)百万ドル	1,310	35.9	1,505	37.0	1,709	40.9	2,081	40.1
Roche	(スイス)百万スイスフラン	7,422	96.3	8,366	96.3	9,513	96.9	9,305	96.2
Johnson&Johnson	(米国)百万ドル	3,845	48.0	4,424	49.2	4,876	50.0	5,805	51.7
Schering-Plough	(米国)百万ドル	1,104	40.9	1,172	39.5	1,171	37.1	1,433	43.1
Abbott	(米国)百万ドル	1,100	25.1	1,191	24.1	1,213	22.5	1,509	24.5
Warner-Lambert	(米国)百万ドル	1,621	46.5	1,870	47.8	1,947	46.4	2,242	47.8
ICI	(英国)百万ポンド	8,420	75.7	8,994	76.9	10,254	77.9	9,910	76.8
Upjohn	(米国)百万ドル	641	25.4	726	26.4	714	24.6	773	25.6
Boehringer Ingelheim	(ドイツ)百万マルク	2,943	76.0	3,170	76.4	3,447	77.5	3,493	75.4

(注) 1. 売上・海外売上とも医薬品以外を含む。
 2. 海外子会社の売上も含む。
 3. Rhone-Poulenc Rorer の～1989年までは Rhone-Poulenc の数値
 資料：各社アニュアル・レポート
 [製薬協 DATA BOOK 1993].

な市場と見られることが理解されよう。

日本の医薬品産業から、ようやく世界の檜舞台で活躍できる新薬が生まれてきた。表 3.5.6 に世界に輸出している日本企業の輸出額を示す。今まで国内最優先主義の路線からの変更が必要になり、1990（平成2）年は日本の医薬品産業の海外進出元年といわれている。その後各企業ともアメリカ、ヨーロッパ、東アジア諸国に営業拠点、研究所、工場を建設して、海外市場依存度を徐々に高めつつ、国際化路線への道を歩き始めている。

今まで日本の医薬品産業は、体質の改善や再編成が言われながら実現されていなかった。今まではメリットがなかったからであろう。しかし国際化時代を迎えてアメリカの製薬産業では人員の削減などのリストラクチャリングが行われている。日本の医薬品産業も MR のリストラクチャリングや研究開発のための

企業のリエンジニアリングなどは避けられない状況になってきていると言えよう。

3.5.4. 医薬品の研究開発の状況変化

1970年代以降、世界的に医薬品の研究開発には、厳しい規制がとられ新薬の開発は困難になってきた。以前のような海外技術の導入は、日本の自主開発による新薬の特許の交換条件、クロスライセンスによらなければ困難になった。そのためにも日本独自の新薬の自主研究開発が不可欠になった。1976（昭和51）年に特許法が改正されて医薬品の物質特許がようやく認められた。これによって開発創業者の利益は大幅に確保できる道が拓かれた。当初は物質特許と開発のための多くの法規制により、医薬品の開発は困難になると言われたが、現実にはこのような事は起こらず、かえって新薬の研究開発は促進されることになり、自主開発路線へと変換していくことに

表 3.5.6 日本医薬品産業の海外市場依存度 (大手 20 社)

社 名	1987		1988		1989		1990		1991	
	輸出額 (百万円)	対売上 高比 (%)								
武田薬品工業	31,170	5.8	30,235	5.2	34,526	5.9	46,840	8.5	52,673	9.4
三 共	4,212	1.4	7,349	2.4	11,380	3.6	17,832	5.3	24,943	6.9
山之内製薬	15,581	9.5	17,399	9.4	15,076	7.7	18,743	8.8	19,234	8.5
エーザイ	7,648	4.6	6,992	3.8	7,567	3.8	7,800	3.8	9,103	4.3
塩野義製薬	1,545	0.7	1,353	0.6	1,759	0.8	1,723	0.8	1,439	0.6
藤沢薬品工業	11,775	6.2	10,559	5.1	15,451	7.3	17,149	7.8	20,928	9.2
田辺製薬	31,488	18.8	32,959	16.8	35,676	18.5	36,348	18.2	40,741	19.3
大正製薬	1,302	1.1	1,547	1.1	1,780	1.1	2,006	1.2	1,871	1.0
第一製薬	6,911	4.7	8,417	5.0	11,227	6.6	14,892	8.4	20,218	10.9
中外製薬	4,423	3.7	5,217	4.2	6,355	4.9	5,817	4.6	6,560	4.9
協和発酵工業	14,559	14.1	17,656	15.2	18,721	15.1	20,958	16.6	14,816	12.2
萬有製薬	930	1.2	1,028	1.1	561	0.6	468	0.5	639	0.6
ツムラ	324	0.5	326	0.4	563	0.6	436	0.4	310	0.3
大日本製薬	1,131	1.3	1,267	1.6	1,774	1.9	1,490	1.4	1,174	1.0
ミドリ十字	N. A.	—	2,114	2.7						
小野薬品工業	N. A.	—	843	1.1						
明治製菓	N. A.	—	(10,155)	4.3						
吉富製菓	N. A.	—	3,605	4.3						
持田製薬	797	1.7	557	1.1	426	0.9	472	1.0	713	1.3
科研製薬	877	2.5	768	1.8	984	2.3	1,491	2.9	1,453	2.5
平 均	8,417	5.3	8,977	5.1	10,239	5.7	12,154	6.6	11,677	6.5
(集計社数)	(81 社)	(3.8)	(76 社)	(3.8)	(75 社)	(4.1)	(82 社)	(4.4)	(85 社)	(4.5)
製薬協合計	137,584		153,731		168,930		204,944		221,733	

(注) 1. 平均値の '87 年～'90 年は 15 社平均, '91 年は 20 社平均

2. 協和発酵は輸出額, 対売上比とも医薬品のみ

3. 製薬協合計は医薬品のみ

資料: 各社有価証券報告書

[製薬協 DATA BOOK 1993].

なった。

多くの企業研究所では新薬のリード化合物の探索研究に力を入れるようになり、探索研究所や新薬研究所などが設置された。また生理活性を評価する動物試験の GLP (非臨床の安全性に関する基準) 研究施設の薬理研究所の建設と、薬理試験、安全性評価、薬物の代謝分析などを担当する研究員と技術者の確保が積極的に進められた。さらに医薬品の製剤研究、生物学的利用能の高い安定な製剤化の研究や、製剤の生産技術研究が行われ、こ

れらの複数の研究所の総合的な研究体制が築かれた。製剤工場が GMP (医薬品の製造と品質管理に関する基準) に基づいて建設、稼働されるようになった。特に製剤技術は日本人の製品への美意識と、勤勉な品質管理体制と QC (クオリティー・コントロール) 運動によって優れた製品が生産され、国際的に高く評価されるようになった。

日本独自の医薬品がようやく世界に向けて開発されるようになったが、日本の製薬産業は 1980 年代から世界の医薬品の研究開発に

表 3.5.7 産業別売上高に対する研究費の比率 (単位：%)

産業別	1981年度	1986年度	1991年度
全産業	1.62	2.57	2.81
農林水産業	0.26	0.24	0.25
鉱業	0.46	1.16	1.41
建設業	0.37	0.55	0.46
製造業	1.91	3.03	3.47
食品工業	0.55	0.85	0.95
繊維工業	1.09	1.23	1.81
パルプ・紙工業	0.43	0.80	0.87
出版印刷業	0.21	0.64	0.91
化学工業	2.87	4.31	5.24
総合化学・化学繊維工業	2.01	3.56	4.19
油脂・塗料工業	2.56	3.42	4.20
医薬品工業	5.85	6.89	8.66
その他の化学工業	3.03	3.87	4.29
石油製品・石炭製品工業	0.18	0.62	0.66
プラスチック製品工業	—	2.09	2.08
ゴム製品工業	2.33	2.92	3.18
窯業	1.39	2.87	3.00
鉄鋼業	1.30	2.54	2.84
非鉄金属工業	1.36	2.11	2.17
金属製品工業	1.22	1.61	1.60
機械工業	2.10	2.77	3.14
電気機械工業	4.06	5.50	6.31
電気機械器具工業	3.80	5.23	5.66
通信・電子・電気計測器工業	4.21	5.63	6.63
輸送用機械工業	2.62	3.21	3.32
自動車工業	2.82	3.20	3.33
その他の輸送用機械工業	1.94	3.28	3.24
精密機械工業	3.47	4.59	4.85
その他の工業 a)	1.11	1.07	1.21
運輸・通信・公益業	0.36	0.96	0.85

注) 特殊法人を除く。a) プラスチック製品工業を含む。

資料：総務庁「科学技術研究調査報告」

[製薬協 DATA BOOK 1993].

本格的に参加したというべきであろう。わが国の全産業の中では医薬品産業の売上高に対する研究費の比率は表 3.5.7 に見られるようにトップにあるが、国際的に見ると研究開発費を表 3.5.8 に見られるように、売上比の 10% 以上に比率を高める事が必要であろう。1980 年以降の新薬の開発を国別に表 3.5.9 に示す。日本の新薬開発が活発でトップにあ

るが、アメリカの FDA の承認基準が厳しいことに対して、わが国の新薬の承認基準が緩いことも指摘されている。

3.5.5. 国際化時代における医薬品の開発

第三世代のセファロsporin 系の抗生物質が MRSA 菌に無力で、院内感染による多臓器不全症の死亡例が社会問題化された。医療の場における日本の医師たちの抗生物質の

表 3.5.8 欧米と日本の医薬品産業の研究開発費

国名	1987			1988			1989			1990		
	支出額	対前年 伸び率	売上比	支出額	対前年 伸び率	売上比	支出額	対前年 伸び率	売上比	支出額	対前年 伸び率	売上比
アメリカ (百万ドル)	4,432	116.7	15.8	5,051	116.3	16.3	5,824	115.3	16.5	*6,446	110.7	16.5
西ドイツ (百万マルク)	3,700	105.7	17.3	4,000	108.1	17.4	N. A.	—	—	3,829	—	15.4
イギリス (百万ポンド)	668	109.2	13.3	848	126.9	14.9	977	115.2	15.4	*1,082	110.7	16.1
スイス (百万スイス フラン)	2,058	99.1	17.3	2,273	110.4	17.1	1,370	—	18.1	1,465	106.9	17.4
フランス (百万フラン)	7,150	109.2	12.5	8,252	115.4	12.3	*9,500	115.1	13.5			
イタリア (億リラ)	8,538	121.2	11.1	9,800	114.8	11.0	N. A.	—	—	13,810	122.8	
日本 (億円)	3,807	111.3	7.0	4,196	109.3	6.9	4,560	109.6	7.5	5,161	113.2	8.0

資料：アメリカはPMA“ANNUAL SURVEY REPORT”，“Statistical Fact Book”

西ドイツ、イギリス、フランスは各国協会資料

スイスはInterpharma“Pharma Information”，’89～’91年はスイス化学工業協会（SGCI）の調査
イタリアはFarmindustria“INDICATRI FARMACEUTICI”

日本は総務庁「科学技術研究調査報告」

[製薬協 DATA BOOK 1993].

安易な使用も問われている。医薬品の研究開発は、適用の研究と密接に結び付いて行われなければならないことを示したものである。医薬品の有効性と安全性だけでなく、病院施設の衛生管理と患者への医薬品の適正な使用が問われている。むしろ第一世代のペニシリンGの方が有効であるとの知見が出て、薬価との兼ね合いが医薬品産業としては問題となった。このような状況からMRSA菌にも有効な第四世代のセファロスポリン系抗生物質の研究開発が始まった。しかしペニシリンおよびセファロスポリン系抗生物質は耐性菌との泥沼の戦いの連続であった。このように抗生物質の研究開発には批判的な声も聞こえてくるようになり、医療機関において抗生物質の乱用が抑えられるようになった。1970（昭和45）年ビタミンに代わって抗生物質が売上高が第1位となり1989（平成元）

年までの17年間第1位を保持した。以後第1位から第5位へと次第に下がるとともに、このような抗生物質に代わって**ニューキノロン系の化学療法薬**が注目され、日本からも幾つかの新薬が開発された。

また、医薬品の法規制が厳しくなってきたけれども、副作用などは決して減少していない。表3.5.10に1967（昭和42）年以降に承認された新薬の副作用などの年次推移を示す。

DNA分子生物学の発展により遺伝子操作の技術（**バイオテクノロジー**）、タンパク質などの生体物質のアミノ酸配列の構造決定法、ペプチド合成技術の飛躍的な進展などがホルモンや制がん薬の製薬技術に取り入れられ、前立腺がんの治療に有効なペプチドホルモン、リュープリン（武田薬品株）が我が国より先にアメリカで承認が下されて注目された。また技術革新の一つとしてバイオテクノロジー

表 3.5.9 新薬承認状況 (オリジン国別)

年	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	累 計
全 数	33	61	36	33	26	53	33	45	45	28	33	36	31	494
日 本	18	24	17	13	9	18	16	22	18	10	12	21	16	214
外 国	15	37	20	20	18	35	17	23	28	19	23	15	15	285
(国・地域別)														
1 アメリカ	6	13	8	5	8	13	6	8	6	5	14	9	5	106
2 EC諸国計	7	19	10	11	8	13	8	11	17	9	9	6	0	128
ドイツ	3	6	3	5	2	4	4	4	9	2	6	3	0	51
フランス	0	2	2	1	4	0	1	2	2	2	1	0	2	19
イギリス	1	5	3	3	1	4	1	1	1	2	0	2	3	27
オランダ	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	5
ベルギー	0	2	1	0	1	2	0	4	1	1	0	0	1	13
イタリア	1	3	0	1	0	1	1	0	3	1	0	1	0	12
デンマーク	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
スペイン	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
3 スイス	2	2	2	1	2	6	1	3	2	3	0	0	1	25
4 スウェーデン	0	2	0	1	0	0	2	0	2	1	0	0	1	9
5 ハンガリー	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	3
6 カナダ	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
7 フィリピン	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
8 ノルウェー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9 オーストリア	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3

(注) 1) 開発オリジン国が必ずしも導入先(輸入先国)とは限らない。
 2) * 同一成分であるが、オリジン国が、日本と外国の2つがあり、合計が一致しない。

資料：薬業時報社「新薬承認申請ハンドブック」

表 3.5.10 1967 年以降に承認された新薬数と主な問題薬

承認年度	新薬数	問題薬 (薬効) : 副作用・毒性 (問題になった年次)
1967	30	ケトフェニルブタゾン (鎮痛剤) : 血液障害, 消化性潰瘍 (85 年)
1968	41	チアンフェニコール (抗菌剤) : 血液障害, 神経障害 (74~77 年)
1969	23	エポントール (静脈麻酔剤) : アナフィラキシー・ショック (83~84 年)
1970	32	
1971	38	
1972	20	ビタミン K (止血剤) : 添加剤によるアナフィラキシー・ショック [使用制限] (86 年)
1973	32	バサリン (鎮痛剤) : 肝障害 (75 年)
1974	22	
1975	29	
1976	22	
1977	29	
1978	37	セゴンチン (心臓薬) : 心律動障害 (承認更新せず) (73~87 年)
1979	34	
1980	33	インダナール (鎮痛剤) : 消化性潰瘍 [実質的販売中止]
1981	59	バナルジン (抗血栓剤) : 血液障害 [激しい使用制限] (86 年) ダニロン (スキシブゾン = 鎮痛剤) : 発癌性 [中止] (87 年)
1982	35	ナウゼリン注 (制吐剤) : 突然死 = 心毒性 [回収販売中止] (85 年) ピロキシカム (鎮痛剤) : 消化性潰瘍 [高齢者への使用制限] (86 年) ハルシオン (睡眠剤) : 前向き健忘, 異常行動 [厳重な注意] (87~91 年)
1983	32	ホパテ (脳卒中後遺症等への承認) : 脳症 [実質的中止措置] (89 年)
1984	22	フルナル (脳循環改善剤) : 錐体外路症状, 精神症状 [使用制限] (89 年)
1985	53	カタゲン (肝臓薬) : 溶血性貧血 [販売一時停止] (85 年) カンテック (肝臓薬) : 肝障害 [厳しい使用制限・実質的中止] (85 年)
1986	30	スプロフェン (鎮痛剤) : 腎障害 [販売中止] (86 年) ミクトロール (頻尿・尿失禁治療剤) : 心毒性 [自主的販売中止] (91 年)
1987	50	マオン (抗潰瘍剤) : 肝障害 (販売中止・回収) (89 年)
1988	54	
1989	32	プロノン (不整脈治療剤) : 重篤な心律動障害 [使用制限] (90 年) レバジル (血圧降下剤) : 肝障害 [発売中止・回収] (90 年)
1990	41	トリルダン (抗ヒスタミン剤) : 心室性不整脈 [使用制限] (91 年) アーキン (強心剤) : 無顆粒球症 [厳重な注意] (91 年)

[日経サイエンス, 1991 年 12 月号より引用].

のばら色の将来が一時期過大に取り上げられ、やがて次第に萎みつつあった時、手術時の輸血から多発していた C 型肝炎に、インターフェロン (東レ株, 住友製薬株) の有効性が認められ、バイオテクノロジーの成果で量産が可能となったのは、我が国の医薬品産業の成果を示すものの一つである。

一方、微生物を利用する技術は早くから製

薬技術に取り入れられて、副腎皮質ホルモンなどの工業的生産に利用されているが、高脂血症治療薬としてプラバスタチン (三共株), また免疫抑制薬としてタクロリムス (藤沢薬品株) が開発され国際社会に飛躍している。1985 年以降に登場した医薬品を図 3.5.5 に示す。

医薬品の研究開発の基礎体制を確立するた

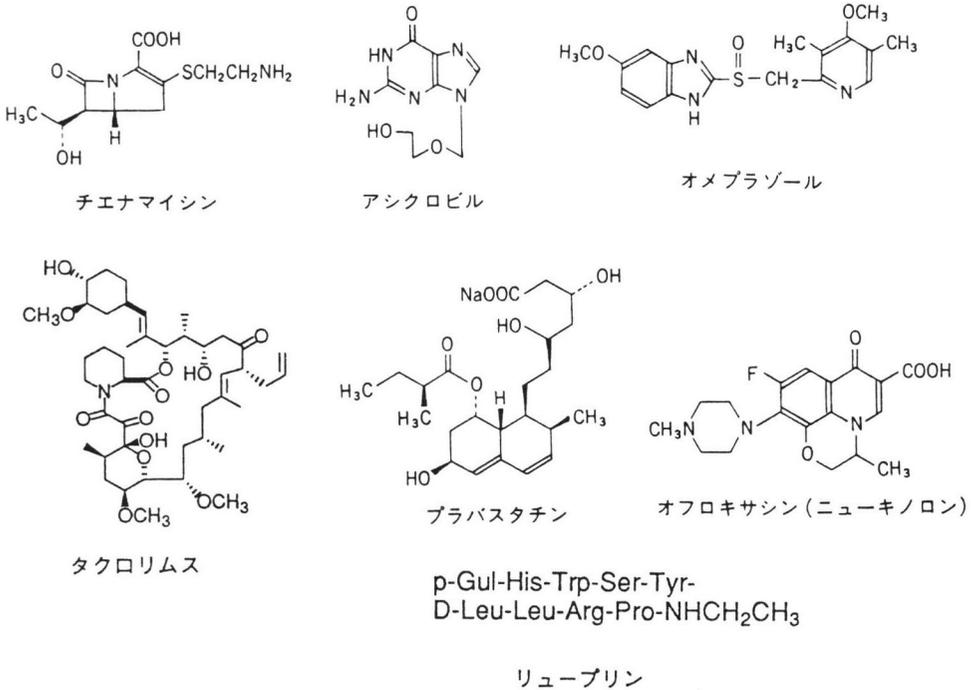


図 3.5.5 1985~1994年に登場した医薬品

めに、1990（平成2）年に日本薬学会・医薬化学部会が創設された。これが母体となって1992（平成4）年に**アジア医薬化学連合**（Asian Federation for Medicinal Chemistry; AFMC）が結成された。欧米から遅れていたアジア地域にも医薬品の研究開発の基盤と製薬産業が建設されようとしている。

このAFMC（実質は日本薬学会・医薬化学部会）の提唱で1995（平成7）年9月、東京で日・欧・米3極の国際世界医薬化学会議（AIMECS95）の開催が決まり、今準備が進められている。ここで取り上げられる予定になっている主議題は広範な部門にわたっており、医薬品産業の研究開発の課題が広範の情報産業となっていることを示している。

第6章 21世紀への展望

激しく変動する社会と、日進月歩の科学技術の進歩の時代にあって、21世紀に向かって展望することは困難であるが、二、三の考察を述べてみよう。

1985（昭和60）年科学技術庁は日米の科

学技術の比較調査を行った。この調査によると日本のバイオテクノロジーや医薬品の研究開発は米国よりも「低い」とされている。半導体やエレクトロニクス技術が「やや高い」と言う評価をされているのを見ても、この知識集約型の医薬科学の分野で日本の研究者・技術者が果たすべき役割も期待される。種々の障害を克服すればその可能性も高いと思われる。

科学情報産業がコンピュータにより驚異的な進歩を遂げつつある。かつてのIBMの大型コンピュータ時代は20年もたたない内に、装置およびソフトはともに大幅な変貌を遂げつつある。大型で高価なスーパーコンピュータでしかできなかった、医薬品の分子設計は、次第に小型の高性能のコンピュータ、ワークステーションで可能になってきた。医薬品分子と極めて複雑な生体の薬物受容体との相互作用まで、コンピュータ・グラフィクス(CG)を応用して解明できる時代になってきた。

現在の医薬品の研究開発には**コンピュータ支援ドラッグデザイン**（Computer Aided

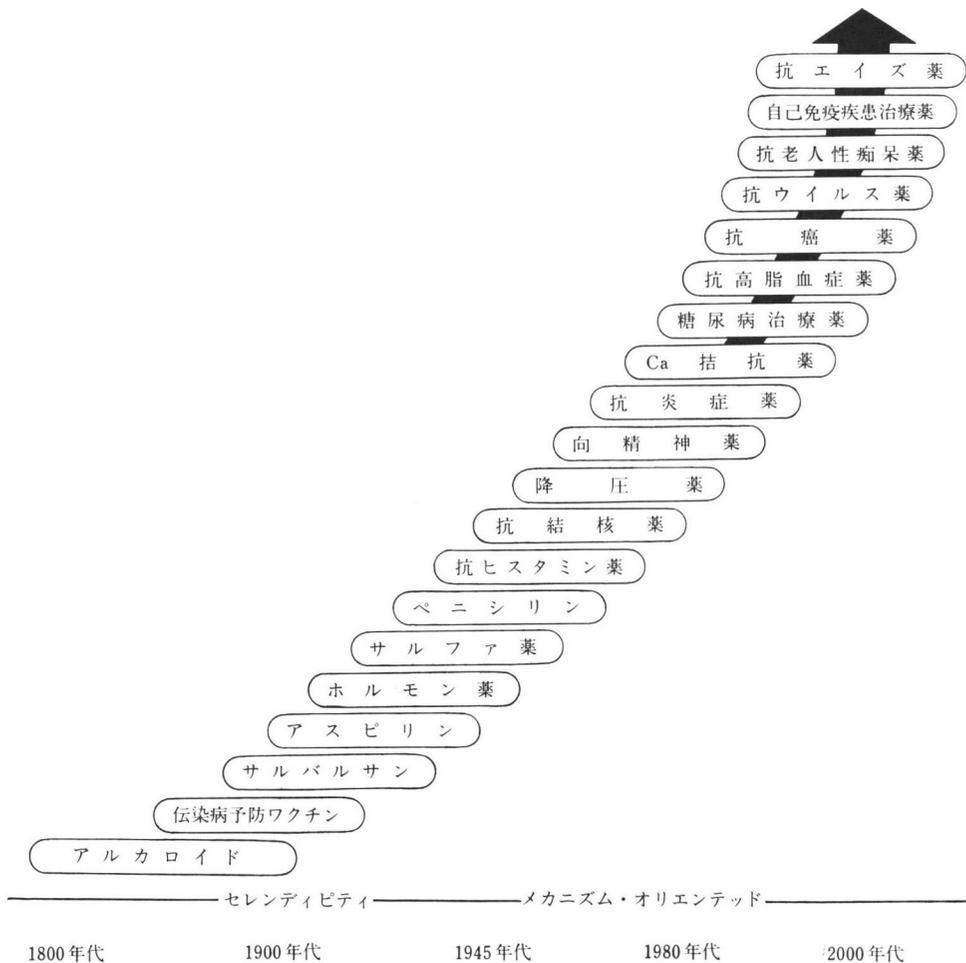


図 3.6.1 新薬開発の歴史と将来

Drug Design; CADD) は必須の方法となった。医薬品の開発の歴史を図示したものを図 3.6.1 に示す。過去においては偶然と幸運とによる医薬品の開発 (セレンディピティ) が行われたが、これらの手法は 1950 年代から医薬品を合理的な方法による研究開発 (メカニズム・オリエンテッド) の方法に変わった。

日本製薬工業協会は 1985 (昭和 60) 年に「わが国製薬産業の長期ビジョンと基本方策」に続いて、長期ビジョン研究会を発足させ本格的に取り組んだ。1990 (平成 2) 年に「21 世紀をひらく製薬産業—人類への貢献と豊かさを求めて知的挑戦」を発表した。この中で製薬協は医療費抑制策、薬価差、流通改善の現状考察に立って、製薬産業の基本姿勢として国民の立場に立ち、社会の支持と理解を得ながら、日本の製薬産業が果たすべき役割を

述べている。

21 世紀に向かっでの製薬産業発展のために、薬価の自由価格制、流通の改善と MR の業務としてインフォームド・コンセントの定着化と倫理を確立する事、グローバルゼーションの進行する 21 世紀の医薬品市場において、日本の製薬企業は次の研究開発についての提言をしている。

- ① 基礎研究の強化充実
- ② 共同研究の推進
- ③ 企業の特徴を生かした研究開発領域への特化
- ④ 承認基準の国際的ハーモニゼーションの早期実現
- ⑤ 研究指導者の養成と人材交流の促進
- ⑥ 臨床薬理学の振興
- ⑦ オーフアン・ドラッグ開発上の優遇措

置

また、これから展開されていく**グローバルイノベーションに対する具体策**として、次の諸点を提言している。

- ① 国際市場に適合するオリジナリティの高い製品の開発
- ② 現地文化に適合するための人材の確保、養成やフィランソロピー、環境対策の実施
- ③ 政府海外出先機関、学界、業界団体、個別企業などへの連携を密にした海外情報管理および国内情報の海外に対する積極的提供
- ④ 知的財産権、製造物責任法など今後の国際展開に予想される諸問題についての対応準備

そしてこれらを実現していくためには日本製薬産業は次の**基本姿勢**が必要であると述べている。

- ① 企業倫理の確立
- ② 広報活動の充実と発言力の強化
- ③ 社会的貢献への積極的取り組み
- ④ ヘルス・エコノミクスの振興

これまで日本の製薬産業は私企業でありながら公共的役割を担う二面性をもっていたが、あまり物言わぬ今までの姿勢を改めて、積極的に国民と社会に対するイメージアップをアピールしている姿勢は歓迎されるべきことである。

国も1990（平成2）年に日本学術会議の「創薬基礎科学研究の推進」の勧告を受け、**厚生省**は1992（平成4）年に「**ファルマ・ドリーム21計画**」を予算化して、

- ① 創薬科学総合研究（産・官・学共同プロジェクトによる画期的、独創的医薬品の開発）
 - ② 創薬科学総合推進事業（研究者の招聘・海外派遣などの支援事業）
 - ③ 次世代先端技術開発
 - ④ 医薬品規制のハーモナイゼーション推進、国際共同研究
 - ⑤ オーフアン・ドラッグ開発
- などを新規施策として展開し始めている。こ

れらの国および業界の諸施策も医療法の改正にそって、**医薬分業**が完全に実施され、システム地域医療体制が確立されれば大幅に変革されていくことになるであろう。

AIDS（後天性免疫不全症候群）の世界的な拡がりや、がん、老人性痴呆症、難治療病症などを克服する治療薬の研究開発が、21世紀にかけて一層進められるであろう。このためには同時に**QOL**（Quality of Life）が考慮されなければならない。

医薬品の研究開発の基礎体制を確立するために、1990（平成2）年に**日本薬学会・医薬化学部会**が創設された。これが母体となって1992（平成4）年に**アジア医薬化学連合**（AFMC）が結成された。欧米から遅れていたアジア地域にも医薬品の研究開発の基盤と製薬産業が建設されようとしている。日本の新薬研究開発はそのほとんどを企業の研究所、開発部門と協力医療機関で行っているが、アメリカのように**ベンチャー企業**が新薬開発の役割を担うことが今後は期待されよう。

医療はそれぞれの国の事情からんで保守的傾向があるが、医薬品の需要と将来のアジア地域の発展とその医薬品市場を考えると、アジア各国への日本の**国際協力**が望まれる。そのためにもアジア各国から留学生を日本の医学、薬学の大学へ受け入れる事が必要となろう。しかし現状ではアジア各国の学生の留学先は欧米志向である。それはソフトの面での融合が第一であり、何よりも人的結合が大きいからである。薬学の領域で考えると、日本の薬学教育制度は世界のどの国よりも遅れている。アジア諸国の薬学の修業年限は大半が6年制であって、4年制をとっている日本の薬学教育制度は最も遅れているからである。薬学教育のための国際的な制度に日本の薬学教育制度を、世界の勢に合わせることで、**医療薬学（クリニカルファーマシー）分野での研究開拓と教育の展開**は急務の課題である。また日本の医薬品産業などが**国産協力基金**などを設けてこれらを支援実行すべき時であろう。

一方、医薬品を医療の中で適用する分野に

においても、医薬品の効果や副作用などの個人差のバラツキをいかに克服するか、より一層患者個人に対する**医薬品の適用の科学技術**が期待される。今までの共通性を求める適用の技術から、個人個人の個別性の強い疾病を予防し、副作用を軽減して治療効果を高める患者に対する適用の科学技術を確立することが期待される。それには分析的で共通性を求める西洋医薬科学の思考と技術に対して、個別的に各患者個人の病態に適應する東洋医薬科学の思考と技術との、**東西医薬学の思考方法と技術との融合**を図ることも必要であろう。

21世紀へ向かって日本の医薬品産業は産・官・学の協力体制を確立して、全世界の人々と互いに助け合って人類社会の共存と健全な発展を図り、人類の健康と幸福との調和に努力することにあると考える。

参考文献

第3部全般を通じての参考書

- 1) 辰野高司, 川瀬 清, 山川浩司編集: 薬学概論, 改訂第3版, 南江堂 (1993).
- 2) 湯浅光朝: 日本の科学技術100年史, 上, 下, 中央公論社 (1980, 1984).
- 3) 製薬企業懇談会編: 製薬企業の現状と考察, 昭和40年, 薬業時報社 (1965).
- 4) 長谷川古: 産業の昭和社會史1, 医薬品, 日本經濟評論社 (1986).
- 5) 中村隆英: 昭和史 II, 東洋經濟新報社 (1993).
- 6) 吉田甚吉: 医薬品業界, 教育社 (1979).
- 7) 後藤直良: 薬の経済学, 薬事日報社 (1992).
- 8) 飯島 孝: 日本の化学技術—企業史にみるその構造—, 工業調査会 (1981).
- 9) 伊丹敬之: 日本の化学産業—なぜ世界に立ち遅れたのか—, NTT出版 (1991).
- 10) 日本製薬工業協会編: DATA BOOKS (1986-1993).
- 11) 薬事ハンドブック, 薬業時報社 (-1993).
- 12) 日本薬学会編: 日本薬学会百年史, 日本薬学会 (1980).
- 13) 日本化学会編: 日本の化学百年史, 東京化学同人 (1979).

第3部第1章

- 1) 梅沢濱夫: 抗生物質の話, 岩波新書 (1962).
- 2) 稲垣克彦: ペニシリン委員会議事録 (エーザイ: くすり博物館所蔵).
- 3) 小高 健: 傳染病研究所—近代医学開拓の道のり—, 学会出版センター (1992).
- 4) 中村隆英: 昭和史 II, 東洋經濟新報社 (1993).
- 5) 日本産業調査会編: 日本産業労働叢書1. 医薬品, 五月書房 (1955).
- 6) 鈴鹿 紀: 薬史学雑誌, 22, 7-10 (1987).
- 7) 飯島 孝: 日本の化学技術—企業史にみるその構造—, 工業調査会 (1981).
- 8) 宗田 一: 戦後の製薬事情; 薬史学雑誌, 11, 15-19 (1976).
- 9) 伊藤和洋: 戦後の薬事行政; 薬史学雑誌, 11, 12-14 (1976).
- 10) 角田房子: 碧素・日本ペニシリン物語, 新潮社 (1978).
- 11) 宗田 一: 近代薬物発達史, 薬事新報社, pp. 121-123 (1974).
- 12) 日本ペニシリン協会編: ペニシリンの歩み (1962).

第3部第2章

- 1) 日本産業調査会編: 日本産業労働叢書1. 医薬品, 五月書房 (1955).
- 2) 長谷川古: 産業の昭和社會史1, 医薬品, 日本經濟評論社 (1986).
- 3) 二場邦彦, 石田昌雄編: 戦後医薬品産業史年表, 上・中・下, 医薬ジャーナル (1973).
- 4) 製薬企業懇談会編: 製薬企業の現状と考察, 昭和40年, 薬業時報社 (1965).

第3部第3章

- 1) 製薬企業懇談会編: 製薬企業の現状と考察, 昭和40年, 薬業時報社 (1965).
- 2) 二場邦彦, 石田昌雄編: 戦後医薬品産業史年表, 上・中・下, 医薬ジャーナル (1973).
- 3) 辰野高司, 川瀬 清, 山川浩司編集: 薬学概論, 改訂第3版, 南江堂 (1993).
- 4) 後藤直良: 薬の経済学, 薬事日報社 (1992).
- 5) 日経サイエンス (1991年12月号).

第3部第4章

- 1) 後藤直良: 薬の経済学, 薬事日報社 (1992).
- 2) 日本製薬工業協会編: DATA BOOKS (1986-1993).

第3部 日本医薬品産業現代史

- 3) 日本製薬工業協会編：製薬協ガイド（1980-1993）.
- 4) 小山泰正編，東邦セミナーグループ著：薬学外論，薬業時報社（1987）.

第3部第5章

- 1) 日本製薬工業協会編：DATA BOOKS（1993）.
- 2) 田中靖夫：製薬企業の高収益革命，ダイヤモンド社（1993）.
- 3) 安田有三：激変する医薬品産業，産能大学出版部（1992）.

- 4) 大和総研調査本部：規制緩和で業界はこう変わる，日本実業出版社（1994）.
- 5) 日経サイエンス（1991年12月号）.

第3部第6章

- 1) 粕谷 豊編：講座 21世紀へ向けての医学と医療：医薬品の将来像，日本評論社（1989）.
- 2) 日本製薬工業協会，長期ビジョン研究会：21世紀をひらく製薬産業（1992）.
- 3) 日本製薬工業協会，長期ビジョン研究会：21世紀をひらく製薬産業分科会報告（1992）.

第4部 医薬品開発の記録

日本薬史学会創立40周年記念事業として、「日本医薬品産業史」の出版を企画した。この企画にわが国を代表する製薬企業各社から、日本における医薬品開発の記録を日本医薬品産業史第4部として収録することが本会評議員会で承認され、日本製薬工業協会に加盟する各社に、創業以来それぞれの企業においてエポックとなった医薬品の開発記録の執筆を本年1月中旬に依頼した。本企画にたいして34社から98品目について、各社の苦心の医薬品の開発記録をオフセット印刷として執筆いただいた。

わが国の製薬企業各社の医薬品の開発記録が、このように集大成されて出版されることははじめてで、医薬品に関係する多数の方々に興味をもって読んでいただき、参考になるであろうと確信する。

日本医薬品産業史第4部は次の要領で掲載してある。日本の製薬産業の創成期から現在までを9期の時代区分に分け、原則として承認発売年代順に4桁の数字(4XYZ)をつけて配列した。4は第4部、Xは以下の時代区分、YZは開発年代順の整理番号である。また、全体の統一のため、標題の一部を修正し執筆者名は割愛した。ご諒承いただきたい。

Xの時代区分

- 1：江戸期～1913年までの医薬品
- 2：1914～1925年まで
(第一次世界大戦から大正の終りまで)
- 3：1926～1945年まで
(昭和から第二次世界大戦の終りまで)

4：1946～1960年まで

(戦後復興期から技術導入の時代)

5：1961～1970年まで(高度成長期の時代)

6：1971～1980年まで(自主開発の時代1)

7：1981～1985年まで(自主開発の時代2)

8：1986～1990年まで(自主開発の時代3)

9：1991～1994年まで(国際化の時代)

日本医薬品産業史第4部、医薬品開発の記録の企画編集にあたって、日本薬史学会の立場からは、わが国の製薬企業の創業に貢献した医薬品開発の記録の中、一部の医薬品しか執筆いただけなかったことは残念に思っている。わが国の製薬企業にとって、上記の第2～3期における国産第一号と言われる医薬品の開発の苦心の記録も執筆いただきたかった。これらの医薬品の開発に携わった方々がおられなかったり、開発の資料が得られなくなっていたり、執筆される人が得られなかったことなどが障害となったことと推察する。

また、製薬協加盟の一部の製薬企業のご協力が得られなかったことも残念に思っている。今回は日本薬史学会創立40周年記念事業として、薬史学雑誌29巻2号記念号として出版するが、「日本医薬品産業史」として単行本として出版することも計画しているので、その時には今回のものに修正を加えて、わが国はじめての日本医薬品産業史となることを念願し、この企画にたいしてご協力、ご支援をいただいたことにお礼を申し上げます。

1994年8月 日本薬史学会

第4部 医薬品開発の記録

目次

第1期	江戸期～1913年	4609	ピペラシリンナトリウム 富山化学(株)
4101	田邊屋振出薬 田辺製薬(株)	4610	イドメシニコワゲル 興和(株)
4102	タカザアスターゼ 三共(株)	第7期	1981～1985年
4103	オリザニン 三共(株)	4701	アルファロール 中外製薬(株)
第2期	1914～1925年	4702	ホスミシン 明治製菓(株)
第3期	1926～1945年	4703	シオマリリン 塩野義製薬(株)
4301	エフェドリン(ナガキ) 大日本製薬(株)	4704	マイリス注 鐘紡(株)
第4期	1946～1960年	4705	ニフラン 吉富製薬(株)
4401	ペニシリン 明治製菓(株)	4706	プロスタール錠 帝国臓器製薬(株)
4402	強力ネオミノファーゲンシー (谷ミ ノファーゲン製薬本舗	4707	エルシトニン 旭化成(株)
4403	レスタミンコーワ錠 興和(株)	4708	ワンアルファ 帝人(株)
4404	ニッパス 田辺製薬(株)	4709	セフォタックス注 日本ルセル(株)
4405	ストレプトマイシン 明治製菓(株)	4710	フランドルテープ トーアエイヨー(株)
4406	アミノ酸製剤・輸液 田辺製薬(株)	4711	塩酸セフォチアム 武田薬品(株)
4407	カリクレイン バイエル薬品(株)	4712	ケフラル 塩野義製薬(株)
4408	アリナミン・アリナミンF 武田薬 品(株)	4713	タガメット錠 スミスクライン・ビ ーチャム製薬(株)
4409	ウルソ 東京田辺製薬(株)	4714	ペルジピン 山之内製薬(株)
4410	シノミン 塩野義製薬(株)	4715	リザベン キッセイ薬品(株)
4411	フラビタン トーアエイヨー(株)	4716	アフタッチ 帝人(株)
第5期	1961～1970年	4717	カプトリル 三共(株)
4501	スピロラクトン サール薬品(株)	4718	ダナゾール 東京田辺製薬(株)
4502	イミノジベンジル系抗精神病薬 吉富製薬(株)	4719	ミオナール エーザイ(株)
4503	インドメタシン 住友製薬(株)	4720	ノルフロキサシン 杏林製薬(株)
4504	パロチン錠 帝国臓器製薬(株)	4721	ブレディニン錠 旭化成(株)
4505	アルサルミン細粒・錠 中外製薬(株)	4722	ヤマテタン 山之内製薬(株)
第6期	1971～1980年	4723	シグマート 中外製薬(株)
4601	セファゾリン 藤沢薬品(株)	4724	セルベックス エーザイ(株)
4602	ヘルベッサー 田辺製薬(株)	4725	ミオカマイシン 明治製菓(株)
4603	パニマイシン 明治製菓(株)	4726	ミラクリッド 持田製薬(株)
4604	ニフェジピン バイエル薬品(株)	4727	オフロキサシン 第一製薬(株)
4605	リスモダン 日本ルセル(株)	4728	アルマール 住友製薬(株)
4606	チエノジアゼピン系抗不安薬 吉富 製薬(株)	4729	ガスター 山之内製薬(株)
4607	ピペミド酸3水和物 大日本製薬(株)	第8期	1986～1990年
4608	ベニロン 帝人(株)	4801	成長ホルモン 住友製薬(株)
		4802	イオパミロン 日本シエーリング(株)
		4803	ウテメリン キッセイ薬品(株)
		4804	アルタットカプセル 帝国臓器製薬(株)

- | | | | | | |
|------|--------------|-------------|------|----------------|--------------------|
| 4805 | ロキタマイシン | 旭化成(株) | 4823 | ハベカシン | 明治製菓(株) |
| 4806 | イデベノン | 武田薬品(株) | 第9期 | 1991~1994年 | |
| 4807 | サンディミュン | サンド薬品(株) | 4901 | エバデール | 持田製薬(株) |
| 4808 | セフテラム・ピボキシル | 富山化学(株) | 4902 | ルリッド | 日本ルセル(株) |
| 4809 | 肺サーファクタント | 東京田辺製薬(株) | 4903 | セフジニル | 藤沢薬品(株) |
| 4810 | エレン | 山之内製薬(株) | 4904 | ベザトール | キッセイ薬品(株) |
| 4811 | ウラリット-U | 日本ケミファ(株) | 4905 | ハパーゼコーワ注 | 興和(株) |
| 4812 | キサンプン | キッセイ薬品(株) | 4906 | ユーバスタコーワ | 興和(株) |
| 4813 | マグネビスト | 日本シエーリング(株) | 4907 | リユープリン | 武田薬品(株) |
| 4814 | MSコンチン錠 | 塩野義製薬(株) | 4908 | フラグミン | キッセイ薬品(株) |
| 4815 | ニトロダームTTS | 日本チバガイギー(株) | 4909 | カイトリル注 | スミスクライン・ビーチャム製薬(株) |
| 4816 | ジクロード点眼液 | わかもと製薬(株) | 4910 | ドメナン | キッセイ薬品(株) |
| 4817 | L-スレオードプス | 住友製薬(株) | 4911 | サイトテック | サール薬品(株) |
| 4818 | ゾニサミド | 大日本製薬(株) | 4912 | プログラフ (KF 506) | 藤沢薬品(株) |
| 4819 | メバロチン | 三共(株) | 4913 | ハルナール | 山之内製薬(株) |
| 4820 | トシル酸トスフロキサシン | 富山化学(株) | 4914 | アカルボース | バイエル薬品(株) |
| 4821 | カルシトラン注 | 帝国臓器製薬(株) | 4915 | ソレトン錠 | 日本ケミファ(株) |
| 4822 | タザレストカプセル | わかもと製薬(株) | 4916 | ボンアルファ | 帝人(株) |

4101 田辺製薬の創業・基盤を確立
 — 田邊屋振出薬（たなべや薬） —

田辺製薬株式会社

田邊屋振出薬は、歴代田邊屋五兵衛が打ち身並びに産前・産後のくすりとして、田辺製薬創業当時（延宝6年、1678年）から明治中頃まで、約200年間にわたり製造販売してきたものである。田辺製薬が製薬企業の中でも最も古い企業の一つに数えられるようになったのも、この田邊屋振出薬が確かな効きめから長期にわたり汎用され、田辺の基盤確立に貢献したことによる。

田邊屋振出薬は、各種生薬を配合した合薬（合せ薬ともいう）である。合薬の剤型には丸薬・散薬・膏薬・練薬・湯薬などがあるが、振出薬とは、このうちの湯薬の一種で、小さく刻んだ処方生薬を麻袋または絹袋に入れ、これに熱湯を注いで浸出させたエキスを服用するものである。

初代田邊屋五兵衛が大阪土佐堀で製造販売した頃の田邊屋振出薬については、江戸中期の大坂順慶町の医師三宅意安が、著書「延寿和方彙函」のなかで、その効能は打撲による損傷・疼痛・内出血、あるいは産後の貧血・後陣痛など肥立ちのよくないものを治すと記し、処方・用法については人蔘・川芎・地黄・萍蓬・良姜・肉桂・黄芩・丁子・当帰・桂枝、以上を各等量、甘草半量の11種類を粗い粉末とし、熱湯で振出して用いる。また産前産後の貧血などには、甘草・桂枝を除いて用いると効果がある、と書き残している。

この「たなべや薬」は大変好評で、田邊屋の開業後の業績は順調に伸び、10余年を経た元禄年代（1688～1704）の初めごろには禁裏御用を勤めるほどになっていた。さらにその功を認められて、禁裏から「黒川大和大掾藤原金永」の称号を授けられている。

* 掾とは、太宝律令によって制定された国府（地方庁）の判官のことで、守・介に次ぐ、三等官を指し、大和国のような大国では小掾の上に大掾がおかれた。

延享5年（1748）版の「難波丸綱目」によると、大坂の売薬業者86店のなかで禁裏より称号を授けられたものには、黒川大和大掾（打身薬並産前後薬）のほか、大黒肥後大掾（地黄丸）、佐藤大掾（ちちのたる薬）、岡村大和大掾（紫金錠）、赤尾大和大掾（東山御小粒）、村上大和大掾（菊屋膏）があった。

その後も多くの治療経験をもとに、薬種を加味・強化し、明治15年（1882）、十二代五兵衛が大阪府知事宛に提出した営業鑑札出願書に当時の「たなべや薬」の処方・効能が記載されている。

たなべや薬

薬品分量

人蔘	十六匁	丁子	八十六匁
沙参	八十六匁	木香	八十九匁
肉桂	九十匁	白朮	九十九匁
甘草	百三匁	大黃	九十匁
檳榔	八匁	黄芩	九十八匁
黄蓮	百四匁	川骨	百七匁

とう 当	き 帰	百六十五匁	ぶく 茯	りょう 苓	百十五匁
じゅく 熟	じ 地	おう 黄	せん 川	きゅう 芎	八十七匁
けい 圭	しん 辛	百十八匁			

又芍薬の量目芍貫五百七拾匁

以上十七味調合し千五百七十三服に分テ二服を以芍包となし

用 量

一日ニ芍包を用ユ最モ布の袋に入れ

素湯ニテ振出し糧を既免出し

主治効能

産前産后 目まい 立ぐらみ 手足時どき痛む打身

婦人血ノ道 男女トモ上気 萬毒虫ノさし痛む のぼせ頭痛

によし

但 さし合 阿ふらけのもの

この明治15年の営業鑑札出願書が、「たなべや薬」の販売事実を証明する現存の最新史料である。この頃から田邊屋五兵衛は、洋薬の輸入、販売、そして製造への移行を強力に推進し、生薬からは手を引いている。この変革により、薬種商から近代製薬企業への発展への途を進むのであった。

- 参考文献 1) 「田辺製薬三百五年史」、昭和58年10月 田辺製薬(株)発行
2) 「延寿和方彙函」、三宅意安 著

三共株式会社

タカヂアスターゼは、麴菌 (*Aspergillus oryzae*) が生産する澱粉分解酵素を主成分とした複合酵素製剤で、消化酵素剤として使用されている。日本で発売されたのが、明治32年(1899)であるから、その歴史は古い。夏目漱石の「吾輩は猫である」の中にも、主人の「先生」が「大飯を食った後でタカヂアスターゼを飲む」と書かれていることから、当時、タカヂアスターゼが消化剤として可成り一般的に使用されていたことが判る。現在も消化剤として、又は、胃腸薬の中に入れて販売されているので、90年以上にもわたって売られていることになる。

開発の動機

タカヂアスターゼの開発は、高峰譲吉によるものである。高峰はアドレナリンをホルモンとしては世界で最初に結晶として得た人としても、知られている。タカヂアスターゼを開発したのは、高峰が最初から消化酵素剤を開発しようとしたのではなく、ウイスキーの製造に、日本酒醸造に古来より用いられてきた麴が使用出来ないか、というところから派生した、いわば副産物である。高峰は3年間のイギリス留学から帰国後、人造肥料会社を設立すると共に、日本酒の製造方法の改良法として高峰式醸造法を考案した。この特許がアメリカのウイスキー製造会社の目にとまり、招聘されたので、高峰は灘の酒造家の杜氏職人の藤木幸助を連れて渡米した。ウイスキーの製造は、麦芽(モルト)を小麦やトウモロコシ澱粉に作用させて糖に分解した後に、酵母によるアルコール醗酵を行うのであるが、麦芽は大麦の作柄により価格が大幅に変動する欠点があった。高峰の発明は、日本酒の製造に用いられている麴菌を小麦のフスマに生やして麦芽の代わりに使用するものであった。研究の結果、高峰の方法は、澱粉分解活性が非常に高いため、アルコール製造での処理時間を大幅に短縮し、経済的にも優れたものであることが判明した。しかし、この新しい製造方法は、アメリカのウイスキー製造業者や大麦生産の農家、それを売買する業者に不安と不満を招く結果となった。そのため、高峰の試験工場での不審火による火災やウイスキー製造会社内での内訌、それに高峰の病気もあって、折角、成功しかけた高峰の仕事も中止のやむなきに至った。この失敗に屈せず、強力なジアスターゼを生産する麴菌を得ていたので、これを消化酵素剤として使用することを考え、特許出願した。これがタカヂアスターゼである。この特許に対して、アメリカの製薬会社パークデービス社から、タカヂアスターゼの一手販売の契約を申し込んで来たので、高峰は、日本だけを除外することを条件に、全世界での販売権をパークデービス社に譲渡した。

日本での販売

当時、横浜で羽二重の商売をしていた塩原又策は、アメリカでのタカヂアスターゼの評

判を聞き、タカヂアスターゼの輸入販売を希望したので、日本での販売権は塩原が得た。塩原は、三共商店を設立してタカヂアスターゼの販売を行うと共に、新聞広告等も利用して、タカヂアスターゼを宣伝した。明治36年、時事新報にタカヂアスターゼの発売広告を掲載したが、日刊紙に掲載された新薬の広告は、これが最初であった。このような積極的な販売努力もあり、又、米食を中心とした日本人の消化薬の嗜好に旨く合致したためか、タカヂアスターゼはよく売れた。その売上げは年々、著しい伸びをみせ、早くも発売第二期の明治32年(1899)下期以降の損益計算では、利益金は資本金を超えて、明治35年上期には、資本金の倍近い利益金を計上した。大正3年(1914)には、品川工場内にタカヂアスターゼ製造工場の建設に着手した。設計は高峰のアメリカでの研究の助手であった上中啓三が担当し、アメリカから最新鋭の機械を輸入して据え付けた。翌年、タカヂアスターゼの国内生産が開始され、上中啓三の指導のもとに石博勇雄、相沢捨造がこれにあたった。又、同工場敷地内に高峰研究所が設置された。三共商店は、その後、三共合資会社を経て三共株式会社となるが、その基礎を作ったのは、タカヂアスターゼである。高峰が結晶化したアドレナリンもその後、三共で販売されている。そのため、塩原又策の高峰を遇することは極めて厚く、三共を合資会社から大正2年(1913)株式会社に改組するに当たっては、高峰を取締役社長に推して、塩原が2代目の社長になるのは、高峰が死去して7年経過した昭和4年(1929)である。

タカヂアスターゼに関する最近の研究

タカヂアスターゼに含まれ、澱粉分解作用の主な担い手である α -アミラーゼは、精製され結晶化されて、タカアミラーゼAと名づけられた。この蛋白化学的性質を明らかにした赤堀四郎一門の仕事は、1950年代の蛋白化学研究の先端を行く仕事となり、そのあとに続く、酵素化学研究の基礎を作ることとなった。又、タカヂアスターゼは「酵素の宝庫」と言われる程、多種類の酵素が豊富に含まれている。江上不二夫らは、タカヂアスターゼ中の核酸分解酵素リボヌクレアーゼT1を精製し、そのRNA分解の特異性について明らかにした。このリボヌクレアーゼT1を使用して、Robert Holleyは酵母のアラニン転移RNAの全構造を決定して、1968年にノーベル医学生理学賞を授与された。核酸を特異的に切断する酵素は制限酵素として分子生物学の常用技術となっているが、リボヌクレアーゼT1は、まさにその「さきがけ」であったと言える。

文献

- 1) 塩原又策, "高峰博士", 三共株式会社(1926)。
- 2) 三共九十年史編集委員会, "三共九十年史", 三共株式会社(1990)。
- 3) 飯沼信子, "高峰讓吉とその妻" 新人物往来社(1993)。

三共株式会社

オリザニンはビタミンB₁ (チアミン) のことで、鈴木梅太郎らによって米糠中より発見され、米の学名 (*Oryza sativa*) にちなみオリザニンと命名された。鈴木がオリザニンを発見する研究を行なった、きっかけは、日本人の体格が欧米人に劣るのは米食のためではないかと考えたこと、および米食を中心とする日本での風土病である脚気との関連性に注目したことによる。脚気の研究をすすめるに当たって、鈴木はニワトリの白米病に目をつけた。当時、ニワトリに白米を食べさせると白米病という病気になり、その症状は、外観、ヒトの脚気に非常によく似ていること、及び、この白米病は、米糠を与えれば治癒することが判っていた。そこでまず、米糠中にトリの脚気を治癒する成分のあることを実験的に確認し、ついでその成分を化学的に取り出して、それが何であるかを追究した。その結果、脚気の原因に対して微量で、しかも著しい治療効果を示す物質を認めた。この物質をオリザニン (発表時は、アベリ酸) と命名して明治43年(1910)東京化学会で発表した。その学会抄録は、1911年にドイツで出版されている。翌年、イギリスの C. Funk も同様の物質を米糠より見出し、ビタミンという名称で発表している。

抗脚気薬としての開発

米糠から抽出されたオリザニンは、三共合資会社 (現三共株式会社) の代表理事であった塩原又策の希望で同社の品川工場で製造され、明治44年に発売された。工業化に力があった人は、大嶽 了及び鎌田 勝である。明治45年には、医学雑誌の広告に、三共から「オリザニン (アベリ酸) を試製品として医界に提供す」という広告が出された。当時、日本では、脚気で死亡するものは、年々、万をもって数えるほど多かった。大正7年の記録によると、その年の脚気の死者は、23, 632人という数字が出ている。特に、陸海軍の兵士や、地方から上京した者が多数、脚気にかかり、そのために死亡する者が少なくなかった。このような状況にあったので、オリザニンは脚気の薬として売れるように思えるが、逆に殆ど売れなかった。鈴木梅太郎は「オリザニンを三共製薬会社において試製し、医界に提供して、広く実験してもらおう考えであったが、誰一人顧みるものもなく、また、その製品も殆ど売れないために会社からはむしろ厄介視されておった」又、「著者の学説は医学者からも、また薬学者からも全然信用されず、むしろ冷罵さえも、あびせられておったのである」と後年記述している。このように、オリザニンが脚気の薬として受け入れられなかった理由として、当時の日本における脚気原因研究の趨勢がある。その当時は、細菌学の勃興期であり、また脚気が多少、疫学的に伝染病に似ているところから、脚気病の原因研究が伝染病病源の探究に向けられていて、栄養素の欠乏という考え方が全くなかったことが挙げられる。又、トリの白米病とヒトの脚気とは、臨床症状も病理形態学的にも、全く異なる病態であるから、トリの白米病

は治癒しても、ヒトの脚気には効かないという説も出された。

オリザニンによる脚気の治療

大正7~8年(1918~1919)頃になると、ビタミン説が欧米で漸時認められて来ると共に、日本の医学者の中にオリザニンによる脚気の治療を真剣に取り上げる人が現れて来た。慶応大学の大森憲太は、入院脚気患者にオリザニンを投与して、その有効性を実証すると共に、自分自身及び数人の助手や看護婦にビタミンB₁の少ない食物を与えて、人工的に脚気を発生せしめ、これにオリザニンを投与すれば治癒することを証明した。大森は「15gという超大量のオリザニン(米糠200gに相当)を用いたところ、今迄、殆ど効かないとさせておいたオリザニンが卓効を奏することが分かって、発売元の三共を喜ばしたばかりでなく、発明者鈴木博士の知遇を得る機縁となった」と後年、この研究を行うようになった、きっかけについて記述している。

京都大学の島菌順次郎は、オリザニンを多数の脚気患者に投与して試験を行い、更に衝心性の重症患者にまで投与した。その殆どの例において、目覚ましい効果が得られたことから、脚気の主原因はビタミンB₁欠乏によるという結論が提出された。この間、三共の研究所では、大嶽了を中心としてオリザニンの精製研究が進行し、遂に昭和3年(1928)には結晶化に成功した。島菌順次郎は、このオリザニン結晶を使用して脚気の治療試験を行い、完全に脚気の原因がビタミンB₁(オリザニン)欠乏に由来することを確認した。このようにして脚気問題は、ようやくビタミンB₁欠乏説に帰着したが、この間、約20年の年月が経過した。この後、日本での脚気により死亡者は急激に低下した。これはオリザニン等のビタミンB₁製剤の投与以外に、胚芽米、7分づき米、又はB₁添加の強化米の使用が積極的にすすめられたことにもよる。鈴木梅太郎は「とにかく、一つの新学説が一般に承認せられる迄には、なかなか容易なことではなく、非常な困難に遭遇するものであることを、つくづく痛感した次第である」と記述している。

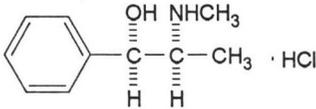
その後、オリザニンは脚気の薬からビタミンB₁剤として栄養補強剤となり、現在に至っている。販売されている期間は80年以上になる。現在のビタミンB₁剤の巨大な売り上げ金額を見る時に、発売当初に全く売れず、企業側から厄介視されていたことが、ウソのような感じである。

文献

- 1) 鈴木, 島村, 東京化学会誌, 32, 144 (1911); 鈴木, 島村, 北尾, 同誌, 32, 874 (1911); U. Suzuki, T. Shimamura, S. Odake, *Biochem. Z.*, 43, 89 (1912)。
- 2) 大森憲太, "ビタミン研究五十年", ビタミン五十年記念事業会, P.1 (1961)。
- 3) 鈴木梅太郎博士顕彰会, "鈴木梅太郎先生伝", 朝倉書店 (1967)。

大日本製薬株式会社

気管支拡張，鎮咳剤として，気管支喘息，喘息性気管支炎，感冒，急性気管支炎，慢性気管支炎，肺結核，上気道炎，鼻粘膜の充血・腫脹などの疾患に適用されている。



このエフェドリン「ナガキ」は，日本薬学会初代会頭として，その揺籃期から形成期にかけて多彩な活躍をされた長井長義博士が，麻黄から発見されたエフェドリンであることは広く知られるところである。昭和2年(1928)に長井博士の指導のもとに国産の新薬として上市されたが，発見とそれにつづく多くの研究・業績は我が国新薬史の第一頁を飾るべきものであると言ってもよいであろう。

長井博士は当社にとっても設立当時から終生顧問として指導を受けた大恩人であり，とりわけエフェドリンとの関係は深かった。この関係についてはすでに公表されているが¹⁻³⁾，当社にとっては，本産業史の記録にとどめるべき第一の医薬品と言えやはりエフェドリン「ナガキ」を挙げざるを得ない。発売に至る経緯について以下に記述する次第である。

明治7年(1874)，新医制が交付されて以来，医師の用いる新医薬品(西洋薬)はすべてが輸入に依存しなければならず，輸入医薬品取引市場の商権も西欧人に掌握されており，結果として，法制度や取締体制の不備につけ込んだ一部悪徳商人による粗悪品や贋薬の輸入が横行するようになった。時の政府は早速明治7年，司薬場(国立衛生試験所)を東京に，翌年京都・大阪に設立し，同時に日本薬局方制定の作業(明治19年完成・公布)を開始し，これを契機に我が国に製薬事業を起して，日本薬局方に適合する薬品を製造して商権を回復し，医薬品産業の発展を期した。しかし当時の情勢は民間薬業家の協力のみでは製薬企業の設立を望むことができなかつた。そこで時の内務省衛生局長の長与を中心として，一方では国庫の補助を仰ぎ，他方で，東京，大阪の民間有力者を糾合したかたちの政府主導で半官半民の大日本製薬会社が明治16年(1883)5月東京の木挽町に設立された。このとき製薬技術の要となる同社の製薬長に誰を迎えるかが協議の核心ごととなり，最適人者として，当時ドイツ留学中の長井長義博士に白羽の矢が立った。この時長井博士は，ベルリン大学のホフマン教授の愛弟子としてドイツにおいてすでに確固たる地位を得て，その将来もまた洋々たるものであった。

長井博士に帰国を懇請すべく，使者として新田男爵(新会社社長)，柴田承桂(東大教授)がドイツに派遣され，長井博士はこれを受け，工場設計，機械設備一切に関してもドイツで発注した。そして明治17年(1884)5月，同4年(1781)に留学以来，12年間を過ぎたドイツから帰朝された。博士40才のときであった。帰朝後，大日本製薬の製薬長兼顧問として，東京大学教授および衛生局東京試験所々長の傍ら，同社製薬工場では指導に当られた。

明治18年の春，当時の東京衛生試験所から派遣されて同社で研究中の，内務省技手，山科元忠氏が同社の一室で，長井博士に漢薬麻黄から抽出したという黒褐色飴状のアルコールエキス一瓶を示して教を乞うたことが，生涯長井博士とエフェドリンを結びつける歴史的な発端となった。このエキスの中には肉眼でも認めうる程の結晶性物質があったが，全体の分量が少なくて，研究材料としては不十分であったため，博士は山科に勧めてエキス量を増やし，結晶性物質を塩酸塩として単離することに成功した。ところが，いよいよ化学構造研究にとりかかろうとした矢先に当の山科が，そのアルカロイドに名前もつけずに一寸した病で

急逝してしまつたため、博士のエフェドリンの研究は一頓挫のやむなきに至つた。その後研究は再開され、当時内務省の技手で、後に大日本製薬技師長となつた堀有造の助力を得て、遂に明治20年(1887)麻黄の主有効成分エフェドリンの全貌が明らかにされた。同時に薬物学研究は博士の親友の東京帝国医科大の大沢、高橋、三浦博士に委嘱され、エフェドリンは実験動物において少量投与では瞳孔散大、大量では全身痙攣し、血圧上昇作用のあることが判明した。この散瞳作用がアトロピンより毒性が少なく一過性であつたことから、井上眼科医にも嘱託して、眼底検査に適することをみだし、実際、眼科における無反射時供覧用、検眼鏡の使用、眼底写真撮影などに利用されるようになった。

エフェドリンが喘息の特効薬であることを知り得たのは、発見から遅れること37年、すなわち大正13年(1924)のことであつた。

当時北京連合医科大学の助手であつた陳克恢、カール・F・シュミット両博士のエフェドリンに対する詳細を極めた薬理実験と臨床研究によって、それが気管支喘息に有効であるとの報告がその端緒となつたのである。

陳・シュミット両博士の報告の3年後、すなわち昭和2年(1927)にいち早く、当社から新薬、エフェドリン「ナガキ」として上市されたのである。

この裏には次のいきさつがあつた。東京文科大学の服部宇之吉博士の夫人が極度の喘息持ちであり、この治療を東京麹町病院の柳川華吉院長に委ねられていた。しかしそれまでのいかなる治療も効果がなく、柳川博士は悩みながらも海外文献をあさつていた。遂には陳・シュミット両博士の論文をみつけるに至り、これを服部博士に報告した。そこで服部博士が長井博士にエフェドリンを拵えてくれと依頼された。長井博士は、大日本製薬の製薬部長の稲垣重信氏に製造を命じた。長井法によってつくられた大量のエフェドリン・塩酸塩が、それほど時を待たず、柳川博士のもとに届けられ、柳川博士は早速自分の病院で使用し、その臨床効果を実験医報に発表した。昭和2年(1927)のことであつた。このことが、エフェドリンが我が国で最初に治療界に赴く端緒で、かつ製造もはじまつたのである。エフェドリンは臨床試験を始めて一年有餘で製品化されたのであり、当時でも素早い動きであつたと思われる。昭和5年(1930)になってアメリカ医学会がエフェドリンを喘息の特効薬として認めた経緯がこのことを物語っているといえよう。

これより先、明治29年(1896)12月大阪道修町の有力薬業家の総意を結集して、大阪製薬株式会社設立の創業総会が開催され、翌30年2月政府に会社設立申請が行われ、同5月14日大阪区裁判所において会社設立の登記が完了された。この大阪製薬株式会社は、翌明治31年(1898)、半官半民の大日本製薬を吸収合併し、同時に社名を大日本製薬株式会社と変更し現在に至っている。

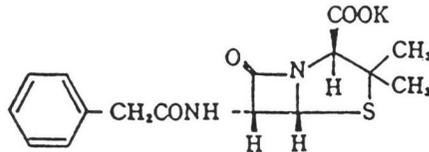
博士は明治26年(1893)半官半民の製薬長の職を辞されていたが、大日本製薬株式会社として新たに発足すると同時にその顧問に就任され、以後、他社からの顧問就任要請を固く辞されて、大日本製薬(株)の支援に専念された。このとき、半官半民の大日本製薬が有した事業使命と技術のすべてを継承した。技術すなわち長井博士であつた。エフェドリンは長井博士と当社設立と相俟つて世に送り出されたもので、当社97年の歴史の原点をここに見ることができる。

当社のエフェドリン「ナガキ」は、超ロングセラー品目となり、今もって販売されている。当初は、中国に、後にパキスタン産麻黄エキスから抽出製造されていたが、今は合成品が中心となっている。エフェドリンは第5改正(昭和7年公布)に収載されて以来現12局まで連綿と収載されている。

1. 金尾清造、長井長義伝(1959)
2. 大日本製薬八十年史(1978)
3. 橋本昌久、第3回長井長義記念シンポジウム講演要旨集、17~25(1987)

明治製菓株式会社

1. 商品名 : 結晶ペニシリンGカリウム明治
一般名 : ベンジルペニシリンカリウム
2. 薬効分類 : ペニシリン系抗生物質
3. 発売年月日 : 昭和 21 年 11 月 1 日
4. 構造式 :



5. 開発経過

ペニシリンは、昭和 4 年、英国のアレキサンダー・フレミング博士によって発見された青カビが産出する抗生物質であり、これが化学療法剤として世界の注視を浴びるようになったのは、第 2 次世界大戦中における米国の活発な工業生産研究の結果であった。

昭和 19 年 1 月 27 日の朝日新聞に「米英最近の医学会、チャーチル首相命拾い・ズルホン剤を補うペニシリン」の見出しでチャーチル英首相の肺炎が奇跡的に治癒したというニュースが掲載された。これに刺激されて、わが国は陸軍の所管でペニシリン委員会を組織し研究を始めた。後に、これは青かびの素という意味から“碧素委員会”と呼ばれた。

当時明治グループは山形、岡山、愛媛などで缶詰を製造していた。ペニシリンは肺炎に効くと同時に、戦争で傷ついた兵隊の破傷風にも効くということで、そういう薬を作れば戦傷者や戦病者も助かるのではないかと、缶詰以外にペニシリンを作れば国家のお役にも立つということで、碧素委員会のメンバーの協力を得て、文献をたよりに、山形工場では明治乳業と共同で研究を始めた。そして、昭和 20 年初頭には壘培養に成功している。

こうした経緯から、昭和 20 年末、明治グループ社長会は関東では明治製菓川崎工場、関西では明治乳業大阪市乳工場ではペニシリンを工業化することを決定した。

培養は焼け残ったシラップ壘（果汁、あるいは果実の香味をいれた濃厚な砂糖液飲料の壘詰に使った壘）に培地を入れ植菌し一週間ほどすると菌が壘一杯になる。

1 トンの培養には 400cc シラップ壘を 1 日に 7,000 本必要で、総動員して空き壘を集め工場は壘だらけになった。その洗浄も大変な作業であった。

こうして出来たペニシリンには F・G・X・K 型まで混ざったもので、すぐに分解する不安定なものだった。これを真空乾燥してようやく黄色い粉末の製品が出来上がる。

しかもこれは冷所保存しておかないと、それも 5°C で 10 日間ぐらしかもたない。そこで結晶ペニシリン（ペニシリン G）の開発に全力をあげた。こうしてこの G がようやく一般に使われるようになった。ちなみに、このペニシリン G のナトリウム塩 0.6 μg 中に含まれる有効物質が一国際単位と言われるようになった。

このような状況下、その日の食事にも事欠く中で、スタッフはわずかに配給されるコッペパンをかじりながらペニシリンと格闘した。

ペニシリン、これはまさに世紀の産物だった。この薬に対しての生産技術の向上、確立については微生物化学研究所の梅沢浜夫博士の指導を受け、また臨床試験、品質改良には東大の佐々貫之博士に指導を受けることが出来た。これによって製品は一段と改良された。このようにペニシリンの第一歩を踏み出した当社は、技術的な研究を重ねる一方、川崎工場におけるペニシリン製造施設の建設に着手、昭和 21 年 5 月、製造設備の完成とともに第一回の仕込みを行った。この時の仕込み量は 50 ℓ/日であった。同年9月には表面培養 100 ℓ/日の新設備が完成した。

こうして、技術的にも確信をえた当社は、すでに同年 4 月、厚生省にペニシリン製造についての許可申請をしていたが、10月28日、許可をえて、11月から「無定形ペニシリンカルシウム塩 3 万単位」の商業生産を開始し、同時に当社の薬品部門はこの日をもって発足することとなった。ちなみに、ペニシリン製造業者としての当社の許可は、業界における第 5 番目であり、全国で56社が許可された。

折から、GHQ（連合国軍最高司令部）の要請によりペニシリン製法の世界的権威者であるテキサス大学教授フォスター博士が来日し、ペニシリン製造技術の指導、菌株の分与などが行われ、わが国のペニシリン製造技術は飛躍的に向上した。

しかし当時はまだ医師自身がその使い方を勉強している最中で、製造する方も使う方も、そして使われる患者も、効用のほどはまだ暗中模索の状態だった。だが、それもほんの一時で、間もなくペニシリンの驚くべき効力が随所で現れ始めた。在来の薬品会社も一斉に製品を出し始めた。明治はその中で全くの新参ものだった。第一、薬を売るルートもない。それでもようやく開拓した販路から、つづけて注文が来るようになった。第一線の医師が、その段階で明治のペニシリンが効くことを認め始めていたのである。品物さえよければ必ず売れる。研究者達の自信がそこで芽生え始めていった。

生産に関しては、昭和 23 年 7 月には 4 klタンク 5 基を設置、それまでの表面培養からタンク培養方式に切り換えたことで単位も向上し、生産量も増大した。更に 25 年 3 月、米国と同規模の 40 klタンク 3 基の新設を完成し、26 年 4 月に 1 基を増設し生産高の著しい躍進を示し、販売高において他社を大きく引き離すことになった。他社が 1 klタンクでやっていた時に、先駆けて 40 klタンクを据えつけた英断が、後に来る価格競争に打ち勝ち発展した原動力であった。

その後、昭和 38 年に合成ペニシリン（ビクシリン）を発売し、製品も多種となり、現在も製造販売を続けている。

6. 参考文献

- 1) 抗生物質の話し：梅沢浜夫、岩波書店：7, 1962
- 2) チョコとマイシン：江間守一、明治製菓 KK：52, 1986
- 3) 明治製菓 40 年小史：明治製菓 KK：234, 1958

強力ネオミノファーゲンシー

合資会社 ミノファーゲン製薬本舗

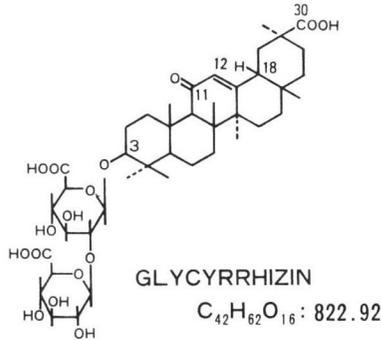
1. 医薬品の名称（商品名）：強力ネオミノファーゲンシー

薬効分類：肝臓疾患用剤・抗アレルギー用薬

組成：本剤は 2ml 中に次の成分を含有する注射薬である。

グリチルリチン酸モノアンモニウム （グリチルリチンとして）	4mg
日局 アミノ酢酸	40mg
L-システイン塩酸塩	2mg

構造式（グリチルリチン）：



2. 発売年月日：昭和23年11月

3. 開発の動機

1930年代、京大理学部の高橋 収博士は、白血球とくにリンパ球の喰菌作用に基づく免疫学説を展開し、同大医学部の高橋松蔵博士と共にリンパ球を活性化する物質の研究を重ねた。その結果、ある種のアミノ酸、ウロン酸など一連の物質の組合わせが有効であることを見出し、宇都宮徳馬の参画を得て、1938年、これをミノファーゲン（Minophagen）と名付けて製剤化した。mino は糞内、phagen は喰細胞（phagocyte）に因んで名付けられたものである。

ミノファーゲンには、A、B、C、AL、ATなどの製剤があって臨床的に広く使用された。

4. 強力ネオミノファーゲンシーの開発

強力ネオミノファーゲンシーの前身であるミノファーゲンCは、当初、細網内皮系より抽出したグルクロン酸とアミノ酢酸よりなる製剤であったといわれている。1942年、北大医学部の珠玖捨男はミノファーゲンCがウサギのアルツス反応を抑制することを明らかにし、抗アレルギー剤として皮膚科領域を中心に使用されるようになった。

しかし、当時のグルクロン酸は安定性・有効性に問題があったことから、より安定なグルクロン酸の化合物を求める努力がなされ、最終的に甘草の主成分であるグリチルリチンに到達し

たのである。甘草は洋の東西を問わず古くから用いられてきた生薬で、とくに漢方方剤には欠くべからざるものとされてきたが、グリチルリチンがトリテルペノイド系サポニンとして単離されたのは1909年で、Ruzickaにより1937年に構造が決定され、これが近代薬物としての幕明けとなった。グリチルリチンはグリチルレチン酸に2分子のグルクロン酸がβ結合したものである。

強力ネオミノファーゲンシー（以下、本剤）は、グリチルリチン、アミノ酢酸にシステインを配合した製剤で、1948年に製造を承認された。グリチルリチンには、カリウムの排泄促進やナトリウムの貯留、血圧上昇などの鉱質コルチコイド作用のあることが知られているが、アミノ酢酸及びシステインの配合により、これらの作用が抑えられることが認められている。

1949年、ミノファーゲン製薬研究部の市川 収らは、本剤がウサギにおけるアルツス反応抑制及びシュワルツマン反応抑制などの抗アレルギー作用を有することを報告した。

5. 医療に用いられてからの特記事項

本剤は、初め主としてアレルギー性疾患の治療剤として使用されてきたが、1958年、肝炎の発症と自家抗体について研究していた大阪市立大医学部の山本祐夫らは、本剤の抗アレルギー作用に着目し、慢性肝炎患者に投与して肝機能を改善することを報告した。1960年、慶大医学部の中山一男は、ウサギのアレルギー性肝炎に対して本剤及びグリチルリチンを投与し、それぞれ肝機能障害抑制効果を認め、1962年、東大医学部の畔柳武雄らは、マウスの実験的アレルギー性肝炎の研究において、グリチルリチンが肝の病理組織像を改善することを報告している。

このように、本剤は次第に肝炎に対する有効性が注目され、臨床的に検討が加えられるようになった。1975年、東大医学部の鈴木 宏らは、組織学的に慢性肝炎と診断された133例について、本剤 40mlの1ヵ月連日静脈注射による治療効果を、inactive placebo を対照薬として多施設二重盲検法により検討した。その結果、本剤は対照薬に比べ、全般改善度、肝機能改善度とも有意の改善 ($p < 0.001$) を示し、とくにトランスアミナーゼの改善が著明 ($p < 0.001$) で、 γ -GTPも有意の改善 ($p < 0.05$) をみた。また、40ml連日1ヵ月の静注で、明らかな副作用の発現は認められず、本剤の慢性肝炎に対する有用性が確認され、1979年8月、「慢性肝炎における肝機能異常の改善」が効能・効果に追加された。

以後、本剤はわが国における代表的な肝臓疾患用剤として使用されるようになり、多くの臨床経験が積み重ねられてきた。近年、ウイルス性慢性肝炎に対して抗ウイルス剤（インターフェロン）が臨床適用されるようになったが、作用機序の異なる薬剤として、本剤の慢性肝炎に対する有効性と安全性があらためて評価されている。

本剤の作用機序としては、抗アレルギー作用のほか、抗炎症作用、免疫調節作用が主たるものとされているが、現在、さらに薬理作用の詳細を解明しようとする努力が広汎にわたり続けられている。

6. おわりに

強力ネオミノファーゲンシーはミノファーゲン製薬が開発した世界最初のグリチルリチン製剤である。国内では約半世紀にわたり、多くの医学・薬学の研究者による指導と協力を得て、肝臓疾患・抗アレルギー用剤として独自の地歩を築いてきた。また、近年海外からの関心も高まり、導入を希望する国が増加しつつある。

今後、薬理作用の解明が一層進められると共に、新たな治療分野への進出が期待されている。

文 献

- 1) 養内 収：日本医事新報（昭和14年8月12日），第883号，(1939)。
- 2) 宇都宮徳馬，樋口謙太郎，小堀辰治，安田利頭，占部治邦：西日本皮膚科，44,625，(1982)。
- 3) 鈴木 宏，太田康幸，滝野辰郎，藤澤 洸，平山千里，清水直容，麻生芳郎：医学のあゆみ，102, 562，(1977)。

興和株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類及び構造式

一般名：塩酸ジフェンヒドラミン

商品名：レスタミンコーワ錠

薬効分類：874411 抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン系製剤）



2) 発売年月

昭和24年1月

3) 開発の動機またはきっかけ

医薬品部門の設立後間もないころで、画期的な新薬を探し求めていた。米国で創られた塩酸ジフェンヒドラミンがそれまでに研究されていた抗ヒスタミン剤の中では効果が良いとの情報を得、工業的な合成法を研究し成功した。

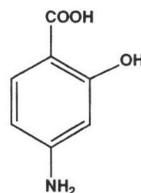
4) 開発の概要

戦後の混乱期で、十分な器具、薬品が入手出来ず、合成に苦労した。上市後は最初の抗ヒスタミン剤であり、当時のベストセラーであったリーダーズダイジェスト誌に記事としてセンセーショナルに取り上げられたこともあって、売上が急増すると共に、抗ヒスタミン剤が認知された。その後、抗ヒスタミン剤を配合した最初の総合感冒剤としてコルゲンコーワを開発し、総合感冒剤のジャンルを開拓した。関連した医薬品として、注射剤、軟膏がある。

4404 戦後の経営苦境を脱し、業績好転の契機－ニッパス－

田辺製薬株式会社

ニッパス（Ⅰ）は一般名を「パラアミノサリチル酸（パス）」と称し、田辺製薬は抗結核薬として昭和25年5月から発売、その後、昭和28年10月にはニッパスカルシウム、昭和31年8月にはアルミノニッパスカルシウムを開発し、抗結核薬としての揺るぎない地位を築き上げた。

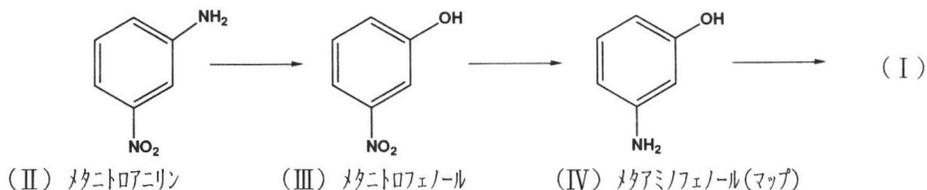


(Ⅰ) ニッパス

結核は、昔は癆咳という病名で呼ばれ、明治維新後の我が国の近代化を阻む大きな障害のひとつであった。第二次世界大戦後に、ニッパスに代表される抗結核薬が開発されるまでは、伝染性の不治の病として最も恐れられていた。第二次大戦後の我が国は、極度の食糧難のために国民は飢餓生活を余儀なくされており、そのうえ生活環境の劣悪さから、結核はますます猛威をふるっていた。昭和22年当時の国内患者数は300万人を超え、死因の第1位を占めたばかりか、その死亡率は人口10万人当たり187人にも達していた。

パス（Ⅰ）は結核菌の呼吸酵素が、安息香酸やサリチル酸により影響されるとの事実を端緒に、昭和20年前後に欧米においてサリチル酸誘導体の合成研究の過程で見出され、第二次世界大戦後になって画期的な抗結核薬として欧米市場に登場したものである。以来、単独または、ストレプトマイシン、イソニアジドなどとの併用により高い治療成績を収め現在に至っている。

戦後の欧米でのパス登場当時、田辺製薬は戦争によって生産施設の大部分が被災し、苦しい再建途上にあつて、研究用の機器や薬品の入手にもこと欠く状況下にあつた。しかし、上述の欧米でのパス開発の情報にいちやく着目し、合成法は既に明治21年に報告されていたものの、昭和23年8月に研究テーマとして採択し、当時の東京大学菅沢重彦教授（故人）の指導のもと、パスの効率的な製造許可取得用の試供品の合成に着手した。昭和24年の春、オルトトルイジンを出発原料として試作品の合成に成功するも、更に、工程改良の検討を進め、量産に適するメタアミノフェノール（MAP；マップ）（Ⅳ）を重要中間体とする方法を確立した。マップはメタニトロアニリン（Ⅱ）をジアゾ化してメタニトロフェノール（Ⅲ）とし、これを還元して製造するもので、昭和24年7月から小規模実験を開始し、工場での試作はみごと成功し、本格的なパス生産にのりだすこととなった。



翌25年5月に製造が許可され、我が国において最初に国産化したパス、つまり「日本のパス」という意味をこめて商品名をニッパスとして発売し、ここにニッパスが誕生した。

昭和26年5月以降、原料のマップの生産能力を月産5トンに増強し、我が国最初にして最大のパスメーカーとして時代の脚光を浴びるに至ったのである。

昭和26年3月には結核予防法が制定公布され、結核の撲滅が国家的事業として推進されることとなった。このような社会情勢下にあつて、田辺製薬はニッパスの完成に満足することなく、製品の改良を加え、昭和28年10月のニッパスカルシウム、同31年8月の世界特許を有するアルミノニッパスカルシウムの開発にも成功し、我が国保健衛生上最大の関心事となつていた結核対策に大きく貢献したのである。現在もなお、ニッパスカルシウム、アルミノニッパスカルシウムは販売されており、ニッパスカルシウムは日本薬局方の収載品でもある。

また田辺製薬は、戦後いち早く統計的品質管理の手法を生産現場に導入し、品質の安定と収率の向上を図る施策をこうじ、特にニッパスの製造における工程管理で、最も顕著な品質管理の成果を挙げたのである。この成果に対して、昭和26年9月薬業界において最初に、第1回デミング賞* 実施賞を受賞した。

* デミング賞は、統計的手法による品質管理を指導したW. E. デミング博士の業績と友情を記念し、日本における品質管理の発展をはかるために、昭和26年に創設されたものである。

このことは、田辺製薬にとつても又医薬品産業にとつても重要な意味を持っており、疾病に苦しむ人々に対して、有用な医薬品を一定の品質を確保しかつ安定的に供給するという体制が、この当時から確立されたことを意味しているからである。

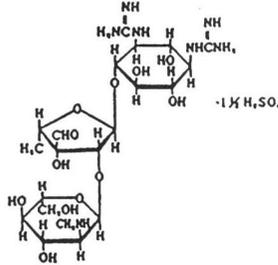
さらに、ニッパスによる結核対策への社会的貢献が認められて、昭和27年5月の結核死亡半減記念式典において厚生大臣から功労賞を受賞している。

- 参考文献 1) 「田辺製薬三百五年史」、昭和58年10月 田辺製薬(株)発行
2) 「第十二改正日本薬局方解説書」、平成3年7月 (株)廣川書店発行

ストレプトマイシン

明治製菓株式会社

1. 商品名 : 硫酸ストレプトマイシン明治
一般名 : 硫酸ストレプトマイシン
2. 薬効分類 : アミノ配糖体系抗生物質
3. 発売年月日 : 昭和 25 年 7 月 1 日
4. 構造式 :



5. 開発経過

明治製菓は、昭和 27 年 5 月 28 日厚生大臣から結核による死亡者半減の記念式典に招かれ、その席で、ストレプトマイシン開発の功績をたたえた感謝状を受けた。明治製菓創立以来の榮譽であった。

当社は、ペニシリンにつづいて、昭和 22 年 9 月、他社にさきがけてストレプトマイシン製造の研究を開始した。当時結核の唯一の治療法は身体に抵抗力をつける、つまり栄養を充分に取らせることしかなかった。しかし上向いて来たとはいえまだ食料事情はどん底から抜け切れていない日本であった。結核に対する新薬の出現をあらゆる関係者が待ち焦がれていた。現代の癌に対する挑戦よりもっと切実な、それは悲願に似ていた。癌は伝染しないが、結核は伝染するので家族全員を悩ました。

まずパス（パラアミノサリチル酸）が名乗りをあげた。そしてもう一つは、同じ 昭和 18 年にアメリカのワックスマン博士らによって放線菌の一種である、ストレプトミセス・グリセウスという菌から抽出した、いわゆるストレプトマイシンが結核菌に強く働くことが発見された。結核だけではなく、インフルエンザを始め、いくつもの人間を苦しめてきた病原菌に対してよく効いた。パスは化学合成で作られるが、ストレプトマイシンはペニシリンと同じ培養で作ることが出来る。日本の結核を撲滅する大きな武器になることは間違いない。文献を頼りの研究であったが、ペニシリンを手掛けた自信は大きかった。間もなくストレプトマイシンは試験管の中で誕生した。

昭和 23 年 7 月にパイロットタンクによる試験研究を開始し、年余にわたる研究の成果と試験実績などを基礎として、厚生省に製造許可申請を行った。厚生省は、ストレプトマイシン企業育成の閣議決定にもとずいて、国産品の製造助成と国家買上げを実施する措置を決め、昭和 25 年 4 月、その製造を許可。当社は、同年 7 月 1 日、「ストレプトマイシン明治」を発売した。

なお、ストレプトマイシンの製造については、新事業発展のために、新設備完成後の3年間は法人税免除の特典が与えられ、事業を推進するうえでおいに役立った。政府による第1回の国家買上げ式は、昭和25年7月18日に行われ、第1回の1,160本のうち、当社は1,000本を提出した。以後、毎月、全国買上数の約半数を当社が占めた。この国家買上げは翌26年度末まで続いた。

当初の国産ストレプトマイシン「塩酸塩」は、副作用、疼痛、着色などの点でやや欠陥があったが、これらの欠陥を除いた「複塩」および「ジヒドロストレプトマイシン」は、米国メルク社の日本特許があるため、国内生産ができない事情にあった。自社技術による開発の意向もあったが、発売を待望している人々のため開発のスピードを上げなければならなかった。

そこで、当社は、昭和26年2月、メルク社と技術導入契約を結んだ。早々、メルク社より膨大な量の技術資料が提供され、また技師バークハートの来日、技術指導により、短期間のうちに提携の効果が現れ、同年12月、「結晶ジヒドロストレプトマイシン」を発売した。この技術導入は単に製造技術にとどまらず、各種の標準化、工程管理法などの近代的手法におよび、今日のGMPの基礎となるほどの革新的なものであった。この技術提携は、その後、「ノボビオシン」、「サイクロセリン」など数々のすぐれた抗生物質を導入する端緒となった。メルク社との技術提携は品質の向上と量産の両面に明るい道を開いて、生産に画期的な飛躍をもたらしたのみならず「抗生物質の明治」の名を高め、当社薬品事業の発展に重要な役割を果たした。

昭和26年を境にして日本国民のうえに重くのしかかっていた不治の病とされていた結核は末期の症状の患者はともかく、そうでない人々の身体からは消滅し始めた。しかも目に見えて速いスピードでその効果は全国に浸透していった。

昭和27年3月、配給統制が撤廃されて、自由競争時代に入った。当社は、これを機に、製造設備を大增設した。すなわち、翌28年4月以後、45トン醗酵槽2基を増設し、これにともなう精製設備として、連続向流抽出基3基をはじめ、イオン交換塔、ロングチューブエバポレーター、自動充填機などを相ついで増設した。

こうして、当社のストレプトマイシン製造は一段と活発化し、自由販売に移ってからは従来の塩化カルシウム複塩を、結晶ジヒドロストレプトマイシンに切替え、さらに、ストレプトマイシンとペニシリンの複合剤「マイシリン」の注射薬ならびに軟膏を新発売するなど、常に業界の主導的立場に立って、今日にいたっているのである。

6. 参考文献

- 1) 抗生物質の話し：梅沢浜夫，岩波書店：56,1962
- 2) チョコとマイシン：江間守一，明治製菓KK：68,1986
- 3) 明治製菓40年小史：明治製菓KK：239,1958

田辺製薬株式会社

当社とアミノ酸との係わりは昭和24年に遡る。当時、アメリカでDL-メチオニンがその薬理作用により新局方外治療薬集に収録されたのをきっかけに、DL-メチオニンの合成研究に着手したのがその端著となった。昭和25年11月のネストン注（DL-メチオニン含有・医療用疲労回復栄養剤）の発売を皮切りに、昭和37年5月のアスパラ（L-アスパラギン酸塩製剤）などの発売を通して、光学活性アミノ酸の酵素法、醗酵法等による工業的製法を確立し、アミノ酸の田辺としての地位を不動のものとした。また昭和31年からは、アミノ酸の製造技術をベースに、医薬品への応用を重点課題にアミノ酸輸液の開発に着手し、昭和34年6月のソーアミン注射液（L型必須アミノ酸製剤）の発売を契機に、プロテアミン（昭和44年3月）、アミゼット（昭和63年5月）、同ソフトバッグ製剤（平成6年1月）の発売へと引き継がれ、現在に至っている。

I. アミノ酸製剤の開発とL-アミノ酸製造の工業化

1) L-アミノ酸の製造販売

昭和24年、当時アメリカでDL-メチオニンがアルコール中毒・薬物中毒などの解毒作用や肝庇護作用により新局方外治療薬集に収録されたのをきっかけに、当社でもDL-メチオニンの合成研究に着手した。その成果として、昭和25年11月に医療用疲労回復栄養剤ネストン注を、昭和27年9月には大衆向けに疲労回復栄養剤ネストン錠を発売した。

当時の合成メチオニンはDL体であり、栄養学的・薬理的に有効なL-体のみを選択的に合成する事は不可能であった。そこで、昭和26年から合成法で得られるアシルDL-アミノ酸の酵素による光学的分割法を重要テーマとした研究に取り組んだ。種々検討の結果、麴菌の産出するアミノアシラーゼを用いる光学分割法により、昭和30年、世界で初めてDL-メチオニンの酵素分割法の工業化に成功し、L-メチオニンの製造を開始した。この成果から、昭和30年7月L-メチオニン製剤ネストン ℓ 注射液を発売した。

この酵素を用いるL型アミノ酸の分割法の確立は、以降の当社におけるアミノ酸の研究開発の基礎となり、その後、L-リジン（昭和32年）、L-トリプトファン（昭和34年）を発売、更に続いてL-フェニルアラニン、L-バリンなどの必須アミノ酸が次々と製造販売されることになった。また、この方法はその後の当社における固定化酵素による連続カラム酵素反応開発への飛躍的発展の端緒となり、世界的にもアミノ酸工業の発展に大きく寄与することになった。

2) アスパラギン酸製剤の製造販売

L-型アミノ酸の製造販売を続ける中で、L-リジン、L-スレオニン、L-イソロイシンなどのアミノ酸が微生物の体内でL-アスパラギン酸を経由していることに着目し、更に効率の良い製造法の開発に力を注いだ。その結果、大腸菌の産出するアスパルターゼを利用する酵素法により、フマル酸を出発原料としてL-アスパラギン酸をほぼ定量的に生産することに成功した。その後、L-アスパラギン酸を原料としてL-アラニンやL-プロリンを製造する技術などが開発された。

一方、昭和30年代のアスパラギン酸塩類の生理・薬理作用をもとに、医家向けの滋養強

壮薬として、アスパラ（錠剤）を上市した。その後、アンプル剤、シロップ剤、ドリンク剤など一連の製剤を上市するとともに、テレビ・ラジオ・新聞などによる「アスパラでやりぬこう」の大キャンペーンを展開し、販売促進を図った。

3) L-アミノ酸の連続的製法の開発

前述のように、世界初の酵素分割法によるL-アミノ酸製造の工業化に成功したが、この方法は可溶性酵素を用い貴重な酵素を使い捨てるものでコスト低減には限界があった。このために、酵素活性を保ったまま酵素を不溶化し、化学工業における固体触媒と同様の使用法をとる発想から、「固定化酵素によるL-アミノ酸の連続的製法」の開発に成功した。この成果によって、連続的な酵素分割が可能となったばかりでなく、酵素の安定性・生成物の純度および収率が向上し、経済性・省力化の面においても画期的な結果が得られた。

本研究は、昭和45年度における科学技術庁の注目発明に選定され、同年第22回毎日工業技術奨励賞を、昭和47年度大河内記念技術賞を受賞するなど社会的にも高く評価された。その後、本技術は菌体自身の固定化へと発展し「固定化生体触媒を用いるバイオリクター」として世界的な研究となった。本技術によりL-アスパラギン酸（昭和48年）、L-リンゴ酸（昭和49年）、L-アラニン（昭和57年）およびD-アスパラギン酸（昭和63年）の製造の工業化が達成され、アミノ酸のタナベとしての地位を揺るぎないものとした。

II. アミノ酸輸液の開発

1) ソーアミン注射液

L-アミノ酸の製造法確立を契機に、昭和31年、各種L-アミノ酸の製造と蛋白質・アミノ酸の医薬品への応用を最重点課題としてL-アミノ酸輸液の開発の検討を開始した。

当時は輸液に関する研究はほとんどなされておらず、当社は独自に必須アミノ酸組成を決定し、さらにアルギニン、ヒスチジンおよびグリシンを加え、世界で初めてL-型アミノ酸のみを配合したアミノ酸輸液ソーアミン注射液を発売した。本剤は、病態時の栄養管理に大きく貢献し、また医療関係者のアミノ酸輸液に対する関心を高めるのに役立った。

2) プロテアミンXT注射液、アミゼット10注射液

昭和41年には「アミノ酸輸液組成とその効果に関する研究」をテーマとする厚生省医療研究班が、人乳アミノ酸組成が低蛋白状態改善のための輸液組成として好ましいことを明らかにした。この結果に基づき、8種の必須アミノ酸と10種の非必須アミノ酸を含み、アミノ酸の利用効率を高めるために5%キシリットを配合した総合アミノ酸製剤プロテアミンXT注射液を発売した。

また、これまでの輸液は電解質を含み、静注時の等張化が煩雑な作業として問題になっていたが、昭和63年5月に、電解質を含まない新しいタイプのアミノ酸輸液としてアミゼット10注射液を発売した。電解質の除去はリジンの塩酸塩をリンゴ酸塩とすることで達成し、アミノ酸組成も、体蛋白分解抑制・合成促進作用を有する分岐鎖アミノ酸（イソロイシン、ロイシン、バリン）の配合比率を高め、飢餓状態や手術、感染症などのストレスが加わった状態での体蛋白質異化の抑制に効果を発揮するものである。

参考文献 1) 「田辺製薬三百五年史」、昭和58年10月 田辺製薬(株)発行

2) 土佐哲也「バイオリクターの工業化」、現代化学、1992年9月P. 50

古くて新しい薬—カリジノゲナーゼ ＜カリクレイン研究に支えられて＞

バイエル薬品株式会社研究開発部門

アスピリンとペニシリンのデビューは、世界の医薬品開発史上、最も画期的な出来事とする意見がある。そのアスピリンを創製(1899)したドイツのバイエル社は、30年後にプロントジルを上市している(Domagk, 1932)。これはサルファ剤の基を開くとともに、ペニシリン以降の抗菌剤につながる重要な先駆的薬剤であった。カリクレインは、プロントジルが世に出る2年前、同社によって開発・市販された。本剤は後年、我が国で20社を越す製薬企業で製造・販売され、世界のどの国にも増して日本で発展してきた。また製品化されたのが遠い以前のことであったことより、現代の医薬品が当然備えるべき基礎研究と有効性・安全性の確認が十分なされてなかった。そのため、わが国での医薬品再評価の過程においてデータの整備・再確認を行わねばならなかったり、新しい観点から関連各社の製品がこぞって特定のレベルの品質を確保すべく、製剤改良を行ったことなど、異例の試練を経験してきた。

製品カリクレインの登場

カリクレインは1926年、ミュンヘン大学の外科医Frey教授らにより尿中の血圧降下物質として発見された。ほどなくミュンヘン大学グループとバイエル社との緊密な共同研究が進められた結果、まず注射剤が開発され、1930年にPadutin[®]の商品名で市販された。続いて翌年(1931)に経口剤が発売された。主要効能として脳循環障害、末梢血管障害、高血圧、レイノー病、バージャー病等があげられている。主成分は当然ながら尿を原料としている。日本には1933年に錠剤、1934年に注射剤が輸入されたと記録され、大戦中も販売されていた。戦後の1951年にバイエル社製医薬品は吉富製薬によって輸入が再開され、カリクレインが日本市場に再登場した(1952年5月発売)。戦前のカリクレインは、主に外科領域の循環障害の治療に向けられ、適用範囲は限られていたが、吉富製薬では、カリクレインの効能の中から高血圧に着眼し、内科・循環器科方面に拡張する方針を固めた。当時は高血圧治療剤が渴望され、サイアザイド製剤さえまだ市販されていない時代であったから、積極的な宣伝活動と相まって、本剤は着実に医療界に浸透するところとなった。また末梢循環改善薬として眼科や耳鼻科領域での適用が図られた結果、適用範囲が飛躍的に拡大した。この間に帝国臓器製薬は同種の製品の国産化を目指し、1955年にサークレチンの商品名で発売した。1965年には三和化学研究所がカルナクリンを発売し、その後も他社の承認申請が相次ぎ、1975年1月にこの種の製品が再評価を受けるべきことが厚生省によって指定された時点で、実に26社が承認を取得していた。その背景には、本剤が生体由来する生体物質であるため、効果が緩和であり、また安全性の面でも使いやすい薬剤として臨床医家に受け入れられたからであろう。ピーク時の1982-1983年の年間生産金額は300

億円を超え、10億錠を上回る生産量が記録されている。その後、年々薬価基準が下げられたため、生産金額こそ漸減の傾向を示しているが、生産量は依然堅調であった。

戦後に輸入されたバイエル社のカリクレインは尿から得たものではなく、ブタの膵臓を原料としている。そしてそれ以降わが国で市販された同種の製品もすべて膵臓製循環系作用物質として承認を得ており、いくつかの起源を異にする原薬が用いられていたようだ。ブタ膵臓中にはカリクレインの量を1とすると、トリプシンやキモトリプシンが100倍量も含まれており、カリクレインの精製技術が十分でなかったこともあって、現実にはかなり粗悪な原薬が製品に使われていたことが、いくつかの公表比較分析試験成績により明らかにされた。私はこのような低品質の薬剤がまかり通っては製品全体の信頼低下につながり、共倒れになることを憂慮し、国内関係者や権威の先生方のご意見を聴取して回った。とりわけ鈴木友二京都大学・大阪大学名誉教授、東京理科大学守屋寛教授、森脇千秋教授、川村次良国立衛生試験所生物化学部長の諸先生に有益なご助言をいただいた。再評価の成分指定が公示されてから13年半ぶりに再評価が決着したが(1988年)、その直後から関係各社(当初の26社から3社減り23社)がこぞって一定レベル以上の品質の原薬を使った製品を市場に出すに至った。将来のカリジノゲナーゼ*の発展を期して関係全社が個々の利害を越えて、共同で規格試験法を作り上げたことは特記すべきことであろう。*(カリクレインはバイエル社の登録商標で、カリジノゲナーゼは一般的名称<JAN>である。)

国際単位の設定

カリジノゲナーゼの力価は標準品に基づく生物学的単位で表示されていた。日本ではカリクレインのみが伝統的なバイエル社の標準品を用い、他社はすべて東京理科大学が頒布していた標準品(701-F、後に751-M)を用いていた。1970年には両標準品とも等力価であったものが、4年後に701-Fが経時変化により効果が半減していたことが、双方の調査で確認された(1975年10月)。これを機に、前述の鈴木、守屋、川村先生から、WHOに働きかけカリジノゲナーゼ国際単位を制定するよう要請を受けた。これは難題だったが、臨床薬理学者でありカリクレイン研究者であるバイエル社のHaberland教授に頼むしかすべがなかった。彼の国際的な手腕により、世界の代表的なカリクレイン・キニン学者が参加のもとに、カリジノゲナーゼ国際標準品を制定することが決議され(1977年4月)、その後の国際的共同研究の末1981年にWHOがそれを最終的に認定した。国立衛生試験所川村部長らのご尽力で国立衛生試験所標準品も続いて制定された(1983年12月)。その第一号品アンプルを川村先生からご贈呈いただいたが、私にとって万感の込められた小さい宝である。今日、市販の製品の力価はすべてこの標準品に基づく国際単位で表示されるようになった。

本剤は医薬品として登場して60年を経過したが、今なお薬剤として究めるべき多くの課題が残されている。この間にカリクレイン-キニン系の生化学は確立し、生体内での役割や高血圧症・炎症との係わり合い、その他薬理学・生理学面での限りない研究の発展が続いている。

武田薬品工業株式会社

ビタミン剤・ビタミンB₁製剤

- | | | |
|-----|--------------|---------------------------|
| 一般名 | (1) プロスルチアミン | Prosultiamine |
| | (2) フルスルチアミン | Fursultiamine |
| 商品名 | (1) アリナミン | Alinamin 1954年(昭和29年)発売 |
| | (2) アリナミンF | Alinamin-F 1961年(昭和36年)発売 |

チアミン(ビタミンB₁)は1910年(明治43年)に鈴木梅太郎博士により発見、直ちに実用化され、脚気の治療薬として欠かすことのできないビタミンとして重要視されてきた。戦中・戦後の食料欠乏時代には、我が国におけるチアミンの需要はますます高まった。これに対応して、研究面では医・薬・理・農・工学の分野における専門家による委員会として、ビタミンB₁連合打合会(現在のビタミンB研究委員会)が1944年に発足した。この委員会はのちに述べるようにアリナミンの研究開発に重要な端緒を開いたうえ、大きな貢献を果たすことになる。

チアミン欠乏症がチアミン投与によっても治癒しないという臨床例があったことから、1950年頃この委員会では、日常の食品のなかにチアミンを分解する因子の存在を予想して、小委員会を新たに設置してこの研究を進めることにした。武田薬品からは研究所の松川泰三がこれに参画することになった。すでに1941年には藤田秋治博士(北里研究所)がアサリ、シジミ、ハマグリなどの貝類のなかに、チアミン分解酵素アノイリナーゼを見いだしていた。そこで、京都大学医学部の藤原元典博士は、植物に含まれるチアミン分解因子を探したところ、ワラビ、ゼンマイ、ツクシなどにこの分解因子が含まれることを見いだした。この研究の過程で藤原博士はチアミンをニンニクの成分と反応させると、チオクロム反応というチアミン定性反応がいったん陰性となるが、この反応液をシステインにより還元すると再びチオクロム反応が陽性に戻るという現象を見付けた。この知見はチアミンとニンニク成分とが結合して一種のチアミン誘導体が生成し、これがシステイン還元でもとのチアミンを与えたと考えたと良く説明できる。

このチアミン誘導体はアリチアミンと命名され、その構造は、藤原博士らとの共同研究を行った武田薬品の松川らによって、アリルジスルフィド型の構造を持つことが解明された。このアリチアミンを動物に投与すると、速やかに血中濃度が高まってその多くが赤血球にとり込まれて、血球中のグルタチオンの作用によってもとのチアミンにもどることが分かった。

武田薬品は戦前から、当初はコメヌカからの抽出法、次いで合成法によるチアミンの製造・販売を行ってきたうえ、チオチアミン法と呼ばれる優れたチアミン合成法を世界で初めて開発するなどの実績を重ねていた。武田薬品は、上のアリチアミンは食品中のチアミン分解因子の作用を受けないうえ、上述の動物試験の成績からも、この型の誘導体を新型のチアミン物質として開発する価値の高いものであると判断した。そこで研究所でアリチ

アミンのアリル基を各種のアルキル基に変えた同族体を中心に多数の誘導体を合成して、そのなかから優れた新型チアミン物質を探す方針を固めた。

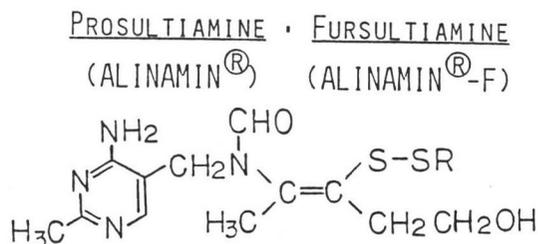
研究の結果、アリチアミンはチアミンに比べ脂溶性が高いために赤血球に良くとり込まれることが明らかにされた。そこで上の一連のアリチアミン同族体について血球移行性、組織親和性などを調べて、プロスルチアミン(1)次いでフルスルチアミン(2)を開発候補品目としてとり上げた。(1)は1954年に商品名アリナミン糖衣錠、翌55年に同注射液として発売され、(2)は1961年にアリナミンF糖衣錠、翌62年には同注射液が発売された。1977年に製造中止したアリナミン糖衣錠を除き、いずれも現在も上市中である。アリナミンはチアミンを化学修飾して生体の利用性をより高めたプロドラッグであって、チオール型あるいは活性持続型のチアミン製剤の嚆矢となったものである。アリナミンはアリナミンFとともに、ビタミンB₁欠乏症の予防及び治療、ビタミンB₁の欠乏または代謝障害が関与すると推定される神経痛、神経炎、筋肉痛、心筋代謝障害などに用いられてきた。我が国の他製薬企業の開発品も含め、この型のチアミン誘導体は現在に至るまで我が国の医療に役立てられている。

(企業への貢献)

このようにアリナミンの研究開発は終始我が国の研究者により推進されたうえ、国民の医療・保健に貢献したところが極めて大きいとして内外から高く評価された。例えば1959年日本学士院賞が藤田秋治、木村 廉、藤原元典、松川泰三ら4博士に授けられた。なおこれに先立って1954年には、松川は日本ビタミン学会賞を受賞した。

参考文献

- 1) T. Matsukawa, S. Yurugi, T. Matsuoka, Science, 118, 325 (1953); 万木庄次郎, 薬学雑誌, 74, 511 (1954).
- 2) 武田二百年史編纂委員会, "武田二百年史 本編," 武田薬品工業(株), 1983.
- 3) 山崎幹夫, "ファルマシア レビュー," No. 25 (薬の発明 そのたどった途 2), 日本薬学会, 1988, p. 35.



東京田辺製薬株式会社

医薬品の名称：一般名—ウルソデスオキシコール酸、商品名—ウルソ

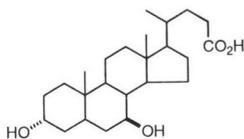
薬効分類：利胆剤及び胆石治療剤

発売年月：1957年3月

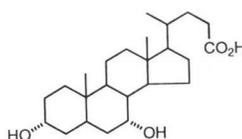
古来、熊、牛、猪等の動物の獣胆は薬として利用されてきたが、特に熊胆（ユータン）の薬効が評価され、クマノイと呼ばれて現在まで使用されてきている。江戸中期に漢方医の大家であった後藤良山（こんざん）が熊胆を庶民に普及したが、当時も「癩（胆石の発作）」の特効薬であった。但し、普及したとはいえ高価であり、誰でもが服用できるような薬ではなかった。今世紀に入り、日本を代表する生化学の先駆者、岡山医科大学生化学教室の清水多栄教授（1889-1958）—門の研究者により、ウルソデスオキシコール酸（UDCA）の化学的な基礎が解明された。その構造については、正田政人（1927）、上代皓三（1927, 1931）、岩崎武（1936）らによって確定された。

UDCAの工業的製造は、牛の胆汁から分離されたコール酸を出発物質としてケノデスオキシコール酸（CDCA—ケノ酸）を経て5ステップで合成される。その合成経路の基本は、コール酸からケノ酸まではL.F. Fieserら（1950）、ケノ酸の部分酸化による3-ヒドロキシ-7-ケトコラン酸（7-ケト酸）の合成は岩崎武（1936）、7-ケト酸の還元によるUDCAの合成は東京工大の佐藤徹雄ら（1954）の方法による。

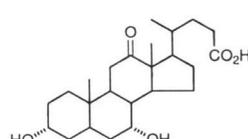
当社は1938年にビタミンC、1952年にビタミンB₂を日本で初めて生産したが、ビタミン以外の医薬品を生産したのはウルソが初めてであった。ビタミンB₂、ウルソのいずれも東京工大との技術提携による企業化であり、東京田辺製薬（田辺元三郎商店から1943年に改称）の基盤固めの時期に佐藤研究室には多大なご指導を頂いた。



UDCA (ウルソ)



CDCA



12-ケト酸

ウルソの合成法の中でスケールアップに最も困難を来したのは3,7-ジヒドロキシ-12ケトコラン酸（12-ケト酸）のHaung-Minlong法による還元でケノ酸を合成するステップと7-ケト酸を沸騰アルコール中でNaにより還元してUDCAを合成するステップであった。前者は12-ケト酸とヒドラジンヒドレートとをトリエチレングリコール溶媒中で反応させて12-ケト酸ヒドラゾンにして引き続きKOHと共に高温に加熱してヒドラゾンを分解還元してケノ酸を合成するものである。反応後は溶媒の大半を減圧溜去し水を加え、酸で中和し析出したケノ酸を濾過採取するものである。後者は7-ケト酸をSec-ブタノール中で沸騰させ、その中に金属Naを投入して還元し反応終了後は水を加えてアルコラートを分解し、減圧下に溶媒を溜去し残ったアルカリ溶液を酸で中和し、析出したUDCAを濾過採取する。

当時、和田仁グループリーダーの下で入社早々製造法確立に携わっていた北原和男（元東京田辺製薬常務）に

よれば、10ℓガラスコルベンを20個並べた当時の貧しい製造現場は大変な有り様であったという。ケノ酸採取時の溶媒の減圧溜去では、真空ポンプの前に冷却して溶媒をトラップするものの次第に溶媒がポンプのオイルに混入し、減圧効率が著しく減退し、温度を上げないと蒸溜が継続出来なくなることがしばしばであった。このためケノ酸が分解し着色した純度の低いケノ酸を得る結果になった。ポンプのオイル交換はもとより、ポンプの分解掃除には多くの手間を取られた。最終工程ではSec-ブタノール中に金属Naを投入すると、激しく水素を発生して反応が起り、沸騰は更に激しくなる。ガラスのコルベン中では危険極まりない。水素の爆発も危険である。当然、風通しのよい場所で反応を行った。梅雨時は金属ナトリウムが湿気を吸って、発泡しながら水素を発生する。これもまた危険であったという。

ウルソは1956年に厚生省から許可を得て、翌年発売した薬である。当時は勿論中央薬事審議会がない時代であり、国民皆保険となったのも1961年のことである。木谷先生が指摘されるように、「ウルソは、現在認められている薬効がほとんど臨床導入後に明らかにされ確認されてきた特異な薬品である。現在のような厳しい薬効判定が、動物実験のレベルでなされていたら、今なおウルソは市場にあったか疑わしい。」¹⁾ということは否めない事実である。熊胆の主成分として見いだされたウルソの成り立ちからして、臨床効果が先行し、科学的な裏付けが後追いつく歴史であった。因みに1984年には再評価を得て現在の効能となっている。

昭和大学の清水盈行教授（前述の清水多栄教授のご子息）は、熊胆が瀧に効くのであればその主成分であるウルソも胆石に効くであろうと、発売と同時にウルソを自ら服用し胆石を消失させ、さらに、患者にも試みて胆石を消失させた経験をお持ちであった。1972年の米国Hofmann一派のCDCAによるコレステロール胆石溶解の報告に意を強くされた清水教授のアドバイスで、菅田文夫助教授は胆石消失例のカルテとX線写真を見直し、ウルソの使用例はいずれも石が小さくなっているのを見だし1974年には消化器病学会誌に発表した。同じ頃、北大助手の牧野勲らによってウルソ長期投与によるコレステロール胆石の溶解例が報告された。当社はこれらの報告をもとに治験を進め、1978年に胆石溶解の効能追加の認可を得た。このように効果は臨床試験で確認されていたが、基礎で裏付けするのは難しかった。最初はハムスターで胆石モデルを作製したが薬効の証明がうまくできず、マウスでやっと成功したが、それも生成した胆石の溶解ではなく、予防効果を証明することしかできなかった。つくづく臨床効果の基礎への「内挿」の難しさを痛感した次第であった。

その後、ウルソはいわゆるnon-A non-B（ほとんどがC型肝炎と言われる）と言われたウィルス性肝炎に使用されてきたが、最近ではC型肝炎に対してインターフェロンとの併用療法が大きな話題となっている。1987年にはフランスのR. Poupon²⁾が原発性胆汁性肝硬変症（PBC）にウルソが有効であることをLancetに報告し、国内においても1988年に厚生省特定難治性疾患の肝炎調査研究班によりPBCに対するウルソの有用性が確認されている。PBCに対する効果に関連して、現在ウルソの免疫学的作用にも関心が寄せられている。

ウルソは1957年に上市して以来当社の主力製品であり、現在も当社売上トップの超ロングライフな製品である。製品寿命を延ばしているのも胆石溶解という効能追加とC型肝炎、PBCに対する薬効という新しい話題がタイムリーに提供されてきたためである。しかし、いずれも当社が主体となって研究した成果ではなく、諸先生方がウルソを使って見いだして頂いた成果に依存したに過ぎないというのが真実であり、経営面でこれ以上有り難い商品はない。ウルソの不思議な生命力に驚嘆するばかりである。

文献

- 1) 木谷 健一：日本医事新報, No. 3491, 26(1991).
- 2) Poupon, R. : Lancet, April 11, 834(1987).

塩野義製薬株式会社

1. 医薬品の名称、薬効分類および構造式

- ・一般名 スルファメトキサゾール (Sulfamethoxazole)
- ・商品名 シノミン (Sinomin) (末、シロップ、シノミンナトリウム)
- ・薬効分類 抗菌剤 (持続性サルファ剤)
- ・化学構造式 Fig.1

2. 発売年月日

1959年1月に発売し、現在に至る。

3. 開発の動機

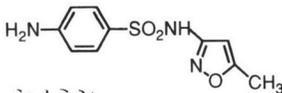
第二次大戦後日本に輸入されたサルファ剤は、感染症の治療に大きな効果を発揮したが、より優秀なサルファ剤の自主開発を目的として研究が開始された。

4. 開発の概要

サルファ剤は、1935年 Domagk により発見されたプロントジル (Fig.2) を起源とする、一連のスルファニルアミド (Fig.3) の誘導体であり、細菌性疾患に有効な最初の化学療法剤として華々しく登場し、第二次大戦後の日本に輸入されて、感染症の治療に対する有力な手段となった。一方、ペニシリンを始めとする抗生物質もサルファ剤に続いて徐々に導入されるようになり、当時としては驚異的な臨床効果が注目されたが、サルファ剤は、その安全性と廉価な点が評価され、細菌性感染症に対する第一次選択薬として使用される時代があった。

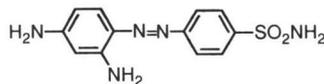
塩野義においては1951年から、当時最も優秀なサルファ剤として評価の高かったサルファジン (一般名：スルファイソキサゾール；Fig.4) を、ホフマン・ラ・ロシュ社と提携して製造販売を行っていたが、更に優れたサルファ剤の自主開発を目指し、当時の研究陣が一丸となって努力を続けていた。

初期のサルファ剤は、プロントジルの抗菌力を強化することから始まったが、これらの化合物の多くは水に難溶であるばかりでなく、その代謝物であるアセチル体は更に難溶であり、尿中に析出した結晶が結石や血尿等の腎障害の原因となっていた。この点を改良したものが先にあげたサルファジンであり、抗菌力が強く尿中



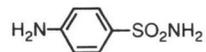
シノミン
(スルファメトキサゾール)

Fig. 1



プロントジル

Fig. 2



スルファニルアミド

Fig. 3

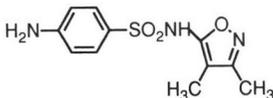
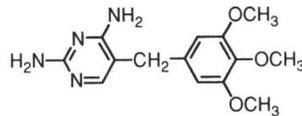
サルファジン
(スルファイソキサゾール)

Fig. 4



トリメトプリム

Fig. 5

での溶解度も優れていたが、血中濃度の持続性が短いため、一日に4回も分服しなければならないと言う欠点があった。それ故、抗菌力、溶解度の基準を満たし、且つ持続性のサルファ剤こそが、次世代のサルファ剤として望まれていた。このような条件を満足する新規サルファ剤の創製に向けて、研究所では数多くのスルファニルアミド誘導体、中でもイソキサゾール環を含んだ誘導体を中心にした合成が行われていたが、その抗菌力においてサルファジンと同等以上の値を示すものは一、二を数えるに過ぎず、抗菌力、抗菌スペクトルの拡大は困難が予想されていた。

1950年代後半になると、ペニシリンショックによる多数の死亡例が報告され、また抗生物質に対する耐性菌の急速な増加もあり、サルファ剤が再び見直されるようになってきた。このような機運の中で、引き続き新しいサルファ剤への挑戦が続けられていたが、全く新しい構造を持った化合物¹⁾の中から、非常に興味ある性質を示すものが見つかった。この化合物の抗菌力はサルファジンと殆ど同じであったが、マウスを用いた感染防御実験の結果は、その治療効果がサルファジンの2倍の値を示した²⁾。この理由を調べるため体内動態を詳細に検討した結果、この化合物はサルファジンを始めとする他のサルファ剤に比べ、その有効血中濃度が高く保たれていることが判明した²⁾。サルファ剤で問題となる溶解度、代謝の点でも優れた成績を示し、毒性に関しても問題が見られず、求めていた持続性サルファ剤の姿が浮かび上がってきた。

この新規化合物に関して、安全性の面から更に徹底した動物実験が行われると同時に、サルファ剤のもう一つの特徴である廉価な製造原価を達成するために製法の改良を行い、経済的な工業的製造法が確立した。この間、これまでの研究結果が国際微生物学会で発表され、その成果が世界的に注目されることとなった。また、慎重な臨床試験が続いて行われ、この化合物は当時使用されていたサルファ剤の約半分の量を、一日に2回服用するだけで、従来のサルファ剤と同等以上の臨床効果を発揮するという期待どりの結果を示し、更に副作用が殆ど見られないばかりでなく、耐性化も他剤にくらべて遅いことが証明された。その作用機序は他のサルファ剤と同じく細菌の葉酸合成阻害であり、ブドウ球菌、連鎖球菌、大腸菌、クレブシエラ感染症に有効であることが確認された。

こうして、塩野義が始めて独力で開発した新持続性サルファ剤はシノミンと名付けられ、1959年に発売が開始されたが、この開発の成功は、その後の塩野義の研究開発に大きな影響を与えた。

シノミンの発売と殆ど同じ時期に、海外からも持続製サルファ剤が導入されるようになり、細菌感染症の治療は一日1～2回の投与で可能となった。かつて塩野義がサルファジンの導入で提携していた世界的な製薬会社であるロシュ社はシノミンの優秀性を認め、1960年には同社との間でシノミンの技術輸出契約が結ばれることになり、その後ガンタノールの名で世界各国において販売されることになったが、当時としては高額の契約金や特許料収入は、製薬業界の話題を呼ぶと共に、塩野義にとっても貴重な外貨収入となった。

またシノミンの開発は、科学技術の振興・発展と、国産新技術の開発に功績が有ったとして、1962年に科学技術庁長官賞が、シノミンの関係者4人に対して贈られた。

持続性サルファ剤は1960年代後半になると、新世代のペニシリンやセファロスポリン類の普及、耐性菌の増加等によってその使用量が徐々に減少していったが、1970年代にかけて行われた海外での研究から、合成抗菌薬トリメトプリム (Fig. 5) がシノミンを始めとするサルファ剤との間に相乗効果があることが判明した。国内においてもこの合剤が注目され、特に優れた成績を示すシノミンとトリメトプリムの合剤に関する研究組織が編成され、その効果が証明された³⁾。このシノミンとトリメトプリムの合剤 (一般名: スルファメトキサゾール/トリメトプリム)、通称 ST 合剤は、抗菌スペクトルの拡大と共にその作用が殺菌的となり、適応症の範囲も広がり、我が国ではバクタの商品名で1976年に発売されており、今日でも世界中で繁用されている。

ST 合剤はその後、その注射薬がカリニ肺炎の治療薬として有効であることが認められ、1993年には日本ロシュ社から発売が開始され、新しい用途を開拓することになった。

5. 文献

- 1) Hideo Kano and Kazuko Ogata, 塩野義研究所年報, 8, 3 (1958).
- 2) Haruo Nishimura, Kiyoshi Nakajima, Saburo Okamoto, Noboru Shimaoka and Kuniko Sasaki, 塩野義研究所年報, 8, 5 (1958).
- 3) 五島瑛智子, 金子康子, 原田公子, 桑原章吾, Chemotherapy, 21, 77 (1973).

(仙藤春二 中央研究所)

トアエイヨー株式会社

はじめに

蚕の繭から絹糸を製した後の蚕蛹^{さんよう}は、鯉の飼料にするぐらいしか利用価値がなかったが、日本の生糸紡績の最大手であった片倉製絲紡績株式会社（現在、片倉工業株式会社）は、蚕蛹中に豊富に含有されているリボフラビン（Riboflavin：ビタミンB₂、図1）に着目し、その医薬品としての用途を開発し、その企業化のため1943年に当社、東亜栄養化学工業株式会社（現在、トアエイヨー株式会社）を設立した。

第一号製品ビスラーゼ錠

そこで造られた製品第一号のビスラーゼ錠^R（ビタミン剤）は、蚕蛹の異臭を除くため、蚕蛹の油を絞ったかすの脱脂蚕蛹に胚芽、麴、乳酸菌を添加し、発酵させる方法で製造したものである。成分は4錠（1g）中リボフラビン0.07mgの他にビタミンB₁、ビタミンB₆、ジャスターゼ等の各種消化酵素、蛋白を含有し、当時の効能書によれば、薬効は栄養、抗病、消化、発育促進効果を標榜していた。

1944年には、海軍の指定工場となり、製品の大部分は優先的に海軍に納入された。しかし、この蚕蛹中のリボフラビンを熱湯抽出し、酸性白土に吸着させる製法は、リボフラビンの品質や製造法の安定性の面などで問題も少なくなかった。その後（1945年）、リボフラビンを特異的に産生する糸状菌*Eremothecium ashbyii*（KS菌）を入手、脱脂蚕蛹を主培養基（後には培養基も改良したが）とする培養法の発明¹⁾によりリボフラビンの大量生産に成功するとともに、産生されたリボフラビンを効率良く抽出する方法を開発し、高純度のリボフラビンの安定的生産を可能にした。

リボフラビンからFADへ

さらに、*Eremothecium ashbyii*の培養条件の改良により、1954年からは、生体内酸化還元酵素の補酵素であるFAD（Flavin adenine dinucleotide、図2）をタンク培養により大量生産することに成功した。リボフラビンは生体内でリン酸化されて、リン酸リボフラビン（Flavin adenine mononucleotide：FMN）となり、さらに、補酵素型のFADとなって生理作用を発揮する。このFADを製品化したフラビタン注射液1mg^R（ビタミン剤）、フラビタン眼軟膏^R（1959年）、フラビタン点眼液^R（1960年）を順次発売することにより、当社を新薬メーカーたらしめた。

図1 リボフラビンの構造式

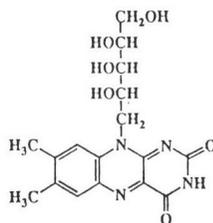
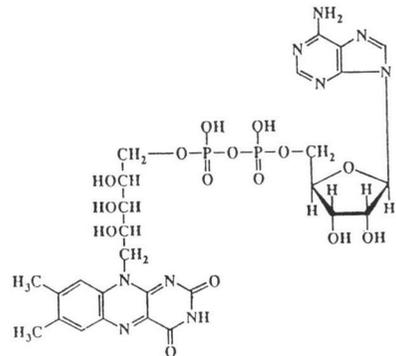


図2 FADの構造式



FADは結晶のままでも、ことに水溶液中では分解の速い化合物として知られているが、当社の研究者により、微量金属イオンが分解を促進すること、キレート化剤により分解を阻止し、安定化がはかれることなどの実用的な発明²⁾がなされたため、当社のFADの製剤化は大いに進んだ。

当時社内外からは、5mg注、10mg注、20mg注と、次々に高単位のフラビタン注射液の製品化の要望が高まり、上記の*Eremothecium ashbyii*培養法では、そのニーズに十分応えるられなくなりつつあった。そこで、1964年には、当社が培ってきた自社技術による有機合成法に切り替えることにより、高品質のFADを安定的に大量生産することが可能になり、その後のフラビタン製剤の高需要にも対応できるようになった。

リボフラビンは、皮膚及び眼のビタミンと言われ、リボフラビン欠乏や代謝障害により、口内炎等の口腔粘膜疾患、尋常性座瘡等の皮膚疾患、びまん性表層角膜炎等の粘膜・皮膚に症状が出現することが多い。戦後の食料事情の悪さ、栄養知識の不足により上記症状の患者は多く、それらに対し、当社のビスラーゼとフラビタンは福音をもたらした。

近年では上記のような典型的なリボフラビン欠乏症状を見かけることは少なくなったが、抗生物質投与により、赤血球グルタチオン還元酵素（EGR）活性低下が認められており³⁾、このEGRがFADを補酵素とすることから、フラビタンの投与により、EGR活性低下を予防、回復することが判明し、皮膚科・眼科以外の領域にも広く使用されるようになった。

あとがき

今日の医薬品の大部分は商品ライフサイクルが短く、変転の激しいことが特徴的であるが、当社のリボフラビン製剤のビスラーゼ・シリーズ（錠、注、末）とFAD製剤のフラビタン・シリーズ（注、眼軟膏、眼軟膏、錠、シロップ）は、前者が1943年の発売、後者が1955年の発売以来、絶えざる製剤の開発と改良の努力により今日まで脈々と生き続けることができた。

ことに、1950年頃から1982年頃までは、当社製品の売上げの中心をなし、1950年の年商1億円が1982年には年商90億円と、何と90倍の成長を遂げる原動力となった製品である。

参考文献

- 1) 近 鶴次郎，菊地栄作，金森景生， 特許第 177046号（昭和23年11月26日）
- 2) 小松豊彦， 特許第 403848号（昭和38年2月25日）
- 3) 川越裕也，松淵登代子，篠原慶希，紀氏汎恵，西川恵子，平田栄， 医学と薬学，7，1069（1982）

（トーアエイヨー株式会社 斎藤輝男）

スピロノラクトン

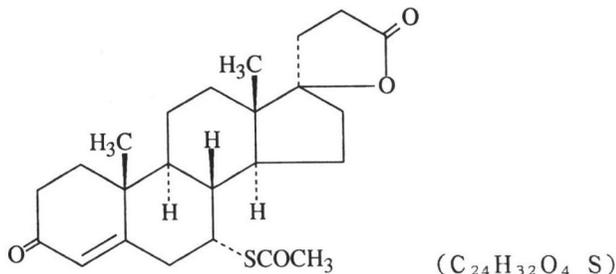
サール薬品株式会社開発本部

1-1) スピロノラクトン

商品名：アルダクトンA

薬効分類：利尿剤

構造式（分子式）



1-2) 発売年月

昭和38年11月

製造元：サール薬品株式会社

販売元：大日本製薬株式会社

1-3) 開発の動機またはきっかけ

副腎皮質の球状体によって生成されるステロイドホルモンであるアルドステロンは1950年初頭、J. Teit, S. Simpson により分離および化学構造の決定がなされ、次いで、J. Conn により原発性アルドステロン症が発見されるにおよびアルドステロンに関する研究は拍車がかかった。1957年、G. D. サール社のC. M. Kagawa¹⁾は“ステロイド性ラクトン”と呼ばれる一連のステロイド化合物を合成し、これらが副腎摘出ラットにおけるデオキシコルチコステロンあるいはアルドステロンの腎における電解質作用を逆転させる作用を有することを発見した。その事実に基づいてアルドステロン拮抗物質についての系統的探索研究が行なわれ、その化合物の一つがスピロノラクトンである。

1-4) 開発の概要

本物質は抗アルドステロン作用のほか、実験的腎性高血圧家兎を用いた実験で、血圧の下降、尿中ナトリウム排泄量と尿量の増加、尿中カリウム排泄量の軽度の減少が認められている²⁾。さらに臨床試験により有用なアルドステロン拮抗剤であり、各種浮腫性疾患に対して使い易い利尿剤として認められ、アルダクトンとして市場に提供された。

1-5) 医療に用いられてからの特記事項

昭和38年にbioavailabilityを改良し、スピロノラクトン1錠中の含量が従来の1/4量で同等の効力を有する新製剤アルダクトンAが発売され、経口で有用な抗アルドステロン性利尿剤として市場を独占しているユニークな薬剤である。

1-6) 企業の経営上への貢献および国内外への影響

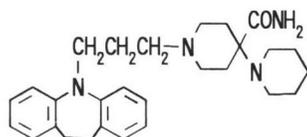
アルドステロン、デオキシコルチコステロンなどのミネラルコルチコイド拮抗作用が強いところからカリウム保持性利尿薬としてループ利用剤と併用されることが多い。したがって、発売以来、30数年に亘り世界92ヶ国にて堅実な売上を維持していることが特徴である。

参考文献

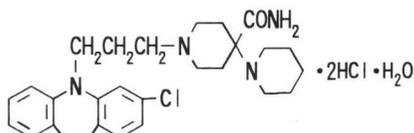
1) Kagawa, C. M., *Endocrinology* 67:125, 19602) Fukuchi, S., Shioji, R., Abe, S., *Tohoku J., Exptl. Med.*, 76:195, 1962

イミノジベンジル系抗精神病薬

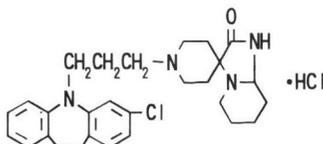
吉富製薬株式会社



カルピプラミン (デフェクトン®)



クロカプラミン (クロフェクトン®)



モサプラミン (クレミン®)

1. デフェクトン®, クロフェクトン®, クレミン® の開発に至る背景

クロルプロマジンが精神分裂病に有効であることが報告されて以来、フェノチアジン系、ブチロフェノン系等に属する多くの抗精神病薬が開発されてきた。

当社では、1960年代、新規向精神薬の開発を目的とし、三環系抗うつ薬の基本骨格であるイミノジベンジル誘導体に着目し、その合成および薬理研究を開始した。

その結果、イミノジベンジル核を有する化合物の中から、脱抑制作用を有する抗精神病薬としてカルピプラミン (デフェクトン®) を創製し、次いで、その核クロル誘導体であるクロカプラミン (クロフェクトン®) を賦活作用を併せ持つ抗精神病薬として上市し、第三番目のイミノジベンジル系抗精神病薬として新規スピロアミンを有するモサプラミン (クレミン®) を創製した。

2. デフェクトン® の開発

カルピプラミンはクロルプロマジンと同様にアポモルヒネにより誘発したイヌでの嘔吐を抑制する作用に加えて、イミプラミンと同様にアンフェタミンにより誘発したマウスでの自発運動亢進ならびに群居毒性を増強する作用を示した。この特異な薬理プロファイルは臨床効果にも反映され、本剤は意欲減退、抑うつ、心気等を主症状とする慢性精神分裂病に効果を示し、1966年 (昭和41年) 1月、デフェクトン® の商品名で上市された。

本剤はローヌ・プーラン社へ導出され、フランスの精神科医 Deniker により臨床試験が実施され、抗精神病薬としては最初の 'desinhibiteur' (脱抑制薬) と特徴付けられた。

カルピプラミンの抗うつ薬様作用発現機序については、その後も検討が加えられ、本剤はメタンフェタミンにより誘発したマウスでの自発運動亢進作用を増強するが、ノルエピネフリンおよびセロトニンの取り込み阻害作用を有さないことから、従来の三環系抗うつ薬とは異なる機序で作用を発現するものと考えられる。さらに、カルピプラミンはドーパミンD2受容体に加えてセロトニン5-HT2受容体にも高い親和性を示した。

3. クロフェクトン® の開発

カルピプラミンの核クロル誘導体であるクロカプラミンは、薬理的にはカルピ

プラミンで認められた抗うつ薬様作用を示さず、抗精神病薬としてのプロフィールを示した。本剤はドーパミンD2受容体に高い親和性を示すとともに、ドーパミンの代謝産物であるHVAおよびDOPACの線条体および側坐核での蓄積を亢進させ、行動薬理的にはアポモルヒネおよびメタンフェタミンの作用に拮抗することから、本剤の作用はドーパミンD2受容体遮断により発現すると考えられる。また、クロカプラミンはカルピプラミンと同様にセロトニン5-HT₂およびノルエピネフリン α 2受容体にも高い親和性を有し、これらの性質が両薬剤の特徴の一部寄与しているものと考えられる。臨床的には抗幻覚・妄想作用に加えて、慢性期の抑うつ、自発性欠如の症例にも有効性を示し、1973年（昭和48年）2月、クロフェクトン®の商品名で上市された。

4. クレミン®の開発

カルピプラミンおよびクロカプラミンは、側鎖アミン部のピペリジン4位にカルバモイル基と1-ピペリジル基を有し、これらの置換基は自由回転が可能である。この部分を共有結合により固定化できれば、アミン部が固定された配位を取り、受容体への親和性あるいは選択性が変化することが予測された。そこで、新規スピロアミンの合成研究を行い、脱水素環化反応による製造法を見だし、本アミン部を側鎖に有する化合物（一般名：モサプラミン）の合成に成功した。In vitroでの受容体結合試験におけるモサプラミンのドーパミンD2受容体に対する親和性は、ハロペリドールよりもやや強く、クロカプラミンよりも強かった。また、シナプス前ドーパミン受容体に対しては、クロカプラミンとは異なり、ハロペリドールと同様に遮断作用を示した。さらに、抗アポモルヒネ作用等を指標とした中枢ドーパミン受容体遮断作用はハロペリドールよりも弱かったが、クロカプラミンよりも強かった。一方、ノルエピネフリン α 2受容体に対する親和性はカルピプラミンおよびクロカプラミンよりも弱かった。

また、セロトニン5-HT₂受容体に対する親和性は、カルピプラミンおよびクロカプラミンよりも強かった。

これらの成績より、本剤はクロカプラミンよりも強力な抗精神病作用を有し、さらにハロペリドールとは異なる臨床効果を有することが期待され、1985年（昭和60年）より臨床試験が開始された。二重盲検試験において、本剤はハロペリドールと同等の抗幻覚・妄想作用を示し、慢性例においてはハロペリドールよりも高い有用性を示すことが明らかにされ、1991年（平成3年）5月に上市（商品名：クレミン®）された。

5. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

カルピプラミンは、わが国で創製された初めての画期的な抗精神病薬として海外でも高く評価され、わが国医薬品業界で先進国向けに向精神薬を技術輸出した初のケースとなった。

参考文献

- 1) Nakanishi, M., Tsumagari, T., Okada, T. and Kase, Y. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 18, 1435-1441 (1968)
- 2) Kurihara, M., Tsumagari, T., Setoguchi, M. and Fukuda, T. : *Int. Pharmacopsychiat.* 17, 73-90 (1982)
- 3) Setoguchi, M., Sakamori, M., Takehara, S. and Fukuda, T. : *Eur. J. Pharmacol.* 112, 313-322 (1985)

より優れた投与法を求めて —インドメタシンの剤形展開

住友製薬株式会社 茨木工場技術部

はじめに

生物活性の強い物質が汎用される医薬品に育つ過程は、主作用を有効に生かし、副作用を避ける工夫の歴史とも言えよう。インドメタシンは強力な消炎鎮痛作用を持つが、内服すると頭痛などの中枢神経系、上腹部痛などの消化器系副作用を伴うことがあり、DDSという概念がまだ無かった時代から種々の剤形が工夫されてきた薬物である。

1963年に強い抗炎症作用を持つ新規化合物としてインドメタシンがShenらにより報告され、米国メルク社で初期開発が行われた。当初ヒトに200mg含有の錠剤で投与されて副作用のため中断したが、用量調節し易いカプセル剤で順次減量し、初めて実用的な医薬品の目処がたったという。

1965年、住友化学の山本は¹⁾インドメタシンの新合成法に成功した。この発明は公知法が工程が多く通算収率僅か数%に対し、4工程で済み通算収率60%、製造コストで10%以下という画期的なものであったため、一時金300万ドルという当時のわが国としては本格的な技術輸出となり、後に紫綬褒章など多くの受賞の対象ともなった。

これを契機にインドメタシンの製剤開発は一貫して、筆者らが所属した住友化学ならびに、後の住友製薬を一つの拠点として行われるようになり、今日まで種々の製剤をインテバンの商品名で開発してきた。

全身投与の剤形

1967年、インテバンカプセルが発売された。これはインドメタシン25mgを乳糖、澱粉とともにカプセルに充填した通常の剤形であった。当時としては慢性関節リウマチや術後の炎症などに内服で確かな効果をもたらす薬剤として受け入れられた。

1968年、インテバン坐剤が発売した。これは当時すでに薬物の直腸吸収が肝臓の初回通過効果を避け、短時間で有効血中濃度を与えることが知られていたことを利用したもので、内服による胃腸障害を軽減する意味もあり、これ以後術後疼痛にはインドメタシン坐剤が汎用されるようになった。

一方1960年代には、米国を中心に徐放性製剤の開発が行われており、住友化学でもその一つ、スパンスル剤の技術を導入していた。筆者ら²⁾は徐放化により高い血中濃度ピークや消化管内高濃度を避け、中枢系及び消化器系副作用の低減を期待して、インドメタシンのスパンスル剤の開発を企図した。

当時はまだファーマコキネティクスという言葉もようやく言われだした時代であったが、主薬の物性と体内挙動を勘案して種々の製剤技術的工夫を施し、1日2回投与で初期の効果を得るべくイン・ビトロの薬物放出速度をもつ製剤を設計、試作した。実際にヒトに投与して血中濃度を測るとほぼ設計どおりの値であり、今日で言うDDSの嚆矢として徐放性製剤への信頼感を強くした。

1974年、世界最初のインドメタシン徐放性製剤インテバンSPが発売された。本剤は開発の過程で1日3回投与のカプセル剤との比較臨床試験で、効果において同等もしくはそれ以上であり、中枢神経系及び消化器系の副作用は著しく軽減されていることが証明されていた。本剤の開発によりインドメタシンはリウマチ等への長期連用でも非常に使い易くなり、従来のカプセル剤に替わって内服薬として広汎に使われるようになった。

局所投与の剤形

ところで、炎症性・疼痛性の疾患は局所に限局する場合が多いので、外用により患部に選択的に薬物を適用できれば、患部局所の症状を緩解するとともに、中枢神経系及び消化器系などの全身性副作用を避けることができ、大きな意義がある。こうした発想から1970年代後半以降、インドメタシン外用剤の開発に取り組んだ。

最初のテーマは軟膏剤であった。興和㈱の研究者達³⁾により、水/アルコール系をゲル化した基剤からインドメタシンの経皮吸収が良いことが見いだされたので、同社と共同開発を行った。種々の基礎的検討を行った結果、主薬1%含有ゲル軟膏剤を塗布した場合、主薬は局所で十分効果を発揮するだけ吸収され、一方血中濃度は内服よりもはるかに低く全身性副作用は殆ど問題にならないことがわかった。

1980年、インテバン軟膏が発売となった。これまで内服もしくは坐剤として全身の血液循環にのせて作用部位に運んでいたインドメタシンを、基剤の工夫により世界にさきがけて外用剤とした一種のDDSであり、効果の確実性から局所抗炎症剤に一大市場を形成することになった。

ヒトの皮膚に塗布する投与が盛んに行われだすと、この分野では使い易さの点で新たな医療ニーズが生じてきた。これに対応して1980年代には様々な特徴を持つ外用剤の開発に全力をあげた。

1984年、インテバン外用液を上市した。これは従来のゲル軟膏が塗布後どうしても皮膚にべとつくという難点を解消するため、アルコールを主体として吸収促進剤も用いた速乾性の液剤とし、また瓶のスポンジ口部から直接塗布できるようにした。使用感に優れ、発売3年後には軟膏剤に替わってその2倍量が使用されるに至った。

1984年には、さらにインテバンクリームを発売した。従来の軟膏、外用液はともに基剤の主成分がアルコールであるため、塗布後発赤等の過敏症状が見られることがあった。このため、油/水の乳化系をゲル化し、これに微粉化した主薬を懸濁したクリーム剤を開発した。これは患部を治療後密封包帯あるいは湿布することが多い整形外科領域で高い評価を得て、発売3年後には軟膏の4倍、外用液の2倍も使用されるに至った。

1988年、貼付剤のカトレップを発売した。クリーム剤の臨床経験から塗布後湿布するケースが多く、最初からパップ剤にインドメタシンを含有させる医療ニーズが開拓されていた。本剤はパップ剤の技術を持つ帝国製薬㈱との共同開発を行った。基剤からの薬物吸収、基剤の接着性等種々の問題を解決しつつ、最終的に得られた製剤は医療上広く受け入れられ、上市2年目で早くも軟膏、外用液、クリーム3剤合計をはるかに凌ぐ量が使用され、以後今日までインドメタシン外用剤の主力製剤となっている。

おわりに

以上、インドメタシンの剤形展開の過程を概観したが、この間1985年には主薬0.75%含有の軟膏、外用液、クリーム3剤がスイッチOTCとして承認され、広く一般用医療にも供されるようになった。一方これまでには、不成功に終わったその他の製剤開発の努力もあったし、世界的には将来さらなる展開もあり得よう。インドメタシンの30年の経緯は、最初の発見、実用的な新規合成法の発明に続いて、より優れた投与法を求め一連の剤形展開が新たな医療ニーズを開拓して、この薬物を大きく育成してきた歴史とも見る事ができる。

文献

- 1) H. Yamamoto ; Chem. Pharm. Bull., 16, 17-19 (1968)
- 2) 前田忠男 武仲宏 山平良也 野口豪 ; 住友化学 特集号1973-I p.19-25
- 3) 長井秀隆 村松豊二郎 稲木敏男 ; 日本特許1069169 (特許公報, 昭56-10886)

帝国臓器製薬株式会社

一般名：唾液腺ホルモン（慣用名）

商品名：パロチン錠 10mg

薬効分類：唾液腺ホルモン剤

構造式：未定

2. 発売年月：パロチン錠 10mg 1968. 1. ～発売中
 パロチン 3mg（注射剤） 1953. 12. ～1989. 4.
 パロチモン（一般薬） 1968. 5. ～発売中

3. 開発の動機および概要

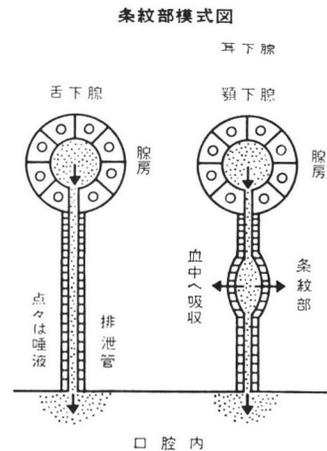
1928年以来、東京帝国大学医学部病理学教室教授 緒方知三郎は、多くの研究者とともに実験的に豚臓別出糖尿病犬の唾液腺を剔出し、血糖変動を観察した研究が唾液腺内分泌の研究の出発点とされている。その後、偶然唾液腺剔出犬の組織学的変化がカシンベック氏病に似ていることや、その歯牙周囲組織が疎生化していることなどから、唾液腺内分泌の研究は骨代謝との関係に移行した。このような唾液腺の病理学および形態学的検討から、耳下腺、顎下腺には図のごとく唾液腺腺房の腺細胞から腺腔内に分泌された活性物質を含む唾液が、その排泄管を通して口腔内に外分泌される前に、条紋部という組織があり、唾液中の活性物質（パロチン）が吸収されるという、唾液腺の内分泌機構が明らかにされた。

1940年、東京帝国大学医学部薬学科臓器薬品化学教室教授 緒方 章は唾液腺内分泌学説を証明するため、牛の耳下腺を原料として研究を開始し、その活性物質を得た。この耳下腺からの活性物質の分離・検索に必要な原料「牛の耳下腺」は入手困難であった。帝国社臓器薬研究所（現帝国臓器製薬株式会社）社長山口八十八は緒方章教授に協力して原料を確保し、活性物質の化学的研究に援助を惜しまなかった。こうして研究原料の供給を得て、緒方 章らは牛の耳下腺から初めて活性物質を抽出し、単離に成功した。

1944年、緒方 章らは「唾液腺ホルモンの分離に関する化学的ならびに組織学的検討」と題して論文を発表し、その中で唾液腺ホルモンを「パロチン Parotin」と命名した。

病理学教室では、この新物質を用いて、基礎実験ならびに動物実験を行った結果、明らかに歯牙の発育と骨組織の増殖を著しく促進する、特異な発育ホルモンであることを確認した。

1944年、緒方知三郎、緒方 章、帝国社臓器薬研究所が、唾液および唾液腺有効成分の



分離法、精製法などの特許を取得した。

1952年、伊藤四十二、水谷 彰は牛耳下腺から唾液腺ホルモンを結晶タンパクとして単離し、生理化学的および物理化学的性状の検討が行われた。

この唾液腺ホルモン パロチンは、ほぼ同じ頃(1951年)行なわれた文部省科学総合研究班の3年にわたる検討の結果、基礎、臨床を通じて唾液腺ホルモンの本体として確認され、広汎な生理、薬理作用が見いだされると同時に、初めて唾液腺ホルモンの臨床応用の可能性が明らかにされた。

緒方知三郎は唾液腺摘出動物で引き起こされる無唾液腺症状が、内分泌組織と硬組織の変性であり、唾液腺ホルモンの作用はこれらの組織、特に硬組織の新生保持にあるとした。

滝沢延次郎は唾液腺摘出によって認められる欠損症状と唾液腺ホルモンの作用をさらに詳細に検討し、欠損症状による変性は、緒方知三郎によって報告された内分泌組織、硬組織にとどまらず軟骨、弾力繊維、結合組織、細網内皮系、脂肪組織、造血組織、血管系、毛髪などいわゆる間葉性組織全般に及び、唾液腺ホルモンの作用はこれらの間葉性組織の新生保持にあるとした。すなわち、軟骨の増殖、歯および長骨の石灰化促進、毛の成長、弾力繊維、結合組織などの発育促進、細網内皮系の刺激、血管系の新生促進、骨髄に対しては骨髄温上昇作用などである。

4. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

このような作用に基づいて、当初は老人性白内障、歯槽膿漏症、胃下垂症、変形性関節症、変形性脊椎炎、指掌角皮症、胎児性軟骨異栄養症、妊婦腰痛、進行性筋萎縮症、重症筋無力症、シェーグレン症候群などに応用された。現在は初期老人性白内障、進行性指掌角皮症に応用されている。これらの疾患のうち、初期老人性白内障に対する二重盲検法による臨床試験によって有用性が確認された。

パロチン錠服用の初期老人性白内障患者に対するアンケート調査から、唾液がよく出るようになった、立居振舞いが若々しくなった等の副効用が報告されている。

5. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

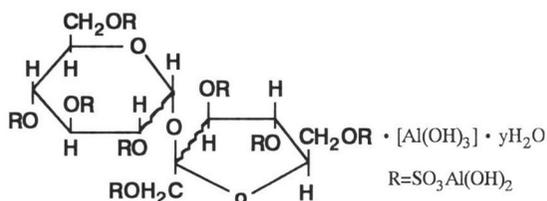
このようにパロチンの効果が確認され、1953年にパロチンの注射剤を、1968年に経口剤を発売し、当初から販売量も好調に推移し、経営上に大きく貢献した。パロチン錠は主として初期老人性白内障の治療に内服薬として眼科領域で繁用され、高い評価を得ている。

企業外に対しては、唾液腺の研究を推進させる目的で、1956年から「唾液腺ホルモン研究会」が設立され、1958年機関誌「唾液腺シンポジウム」が創刊された。1959年に会の名前を「唾液腺研究会」に、1961年に「日本唾液腺研究会」、1986年に「日本唾液腺学会」となり、唾液腺ホルモンがその周辺の研究に大きく寄与していると思われる。

6. 参考文献

- 1) 緒方知三郎：大阪醫事新誌, 10(12):1231, 1939
- 2) 緒方 章、伊藤四十二、野崎泰彦、岡部佐七、緒方知三郎、石井善一郎：
医学と生物学, 5(5); 253, 1944.
- 3) 高久 功、藤永 豊、横山 実、調枝寛治、高橋茂樹、樺沢 泉、山本覚次：
日本眼科紀要, 32(8); 1865, 1981

中外製薬株式会社



<はじめに>

アルサルミンは昭和43年に日本で中外製薬から発売されて以来、昭和47年韓国、昭和55年西独、昭和56年に米国など順次発売されて、今では世界の約100カ国で使われている純日本製の優れた抗潰瘍剤である。4週間投与で計算すれば、日本では昨年までの25年間に延べ1億人の患者が服用し、また南北アメリカでは1993年一年で約500万人の患者が投与を受けたことになる。

<研究の発端とアルサルミンの発見>

昭和32年、上野十蔵初代社長のブレンだった東大薬学部石館守三教授が国際薬学会でヘパリンに脂質清澄作用があるという発表を聞き、酸化澱粉(グロンサン製造の中間体、以下OS)を硫酸化(OS S)したら同様な作用がでるのではないかと中外研究所に示唆した。

これを受けて行方正也のグループは多糖類硫酸エステルから脂質清澄-抗動脈硬化作用を持つ物質を見出す研究を直ちに開始する。様々な粘度と様々なS含量を持つOSSを作成し、またキチンやアルギン酸等の酸化物を多種作成しては硫酸エステル化した。それらの中にはヘパリンに匹敵する脂質清澄-脱コレステロール作用を示すものが見られたが、残念なことに吸収が悪く、また、静注では毒性が強かった。着色・分解が早いことも問題だった。

アミンを導入して還元基を除き、また酸化澱粉を還元して硫酸エステル(ROS)にすると、安定性は増して家兎でコレステロールや血清脂質低下作用を示したが、やはり毒性は強かった。

昭和35年、多糖類硫酸エステルには胃液のペプシン活性抑制作用があって胃潰瘍治療剤になりうるというAndersonら(デペプセンの名で開発を検討していた)の情報が入り、ペプシン活性抑制も調べてみるようになった。

OSS, ROSはヘパリンと同様なペプシン活性抑制作用を示し、in vitro 抗ペプシン作用はそれらのS含量と相関すると思われた。OSSのin vivo胃潰瘍抑制作用は、ヘパリンやデキストラン硫酸などに優っており、分子量としては10,000がよく、またS含量が多いほど作用が強かった。

しかし、これら化合物はどれも血液凝固を阻止し、出血を伴う潰瘍治療剤には適当ではなかった。問題になる血液凝固阻止作用もS含量と相関し、また粘度と高度に重相関した。

そこで分子の短いシャーディンガーデキストリンやペクチン硫酸エステルが合成されたが、生理活性は低かった。単糖類のラクチュロン酸、グルコサミン、グルクロン酸などの硫酸エステルには効果がなかった。

5年にわたる行方らの執念にも拘わらず、苦戦を強いられていたこの大河研究に第一のブレイクスルーをもたらしたのは糖化学研究室(百瀬 篤室長)の研究参加、とくに飯田良平による二糖類硫酸エステルの発想・作成だった。昭和37年末に作られた蔗糖、麦芽糖の硫酸エステルは、Shay rat 胃潰瘍モデルに明確な作用を示し、また毒性を著しく減少させた。

後になって意味を産む第2のブレイクスルーは、蔗糖硫酸エステルのアルミニウム塩の作成だった。

行方、中野英樹らによる研究でアルミニウム塩がさらに効果を高め、吸収を抑制して副作用を減らした。

<製造法の検討から開発へ>

この化合物はS含量やアルミニウムの付き方によって効果が著しく変わる化合物だったため、硫酸エステル化やアルミ化に関してはかなり検討を要した。百瀬、高木道郎らの苦心に負うところが大きかった。また多糖類時代から度重なる毒性試験に耐えた塩屋明利、磯野千冬、福井正信らも評価されるべきだろう。

臨床試験は平坂義信、富田栄一、鈴木智彦らが担当した。

昭和43年に厚生省の製造承認が得られ、発売された。

<市場での評価>

臨床上の効果と副作用の少なさもあって、発売後の医師からの評判は社内で想像していた以上に高かった。消化性潰瘍の権威、広島大学の三好秋馬教授や東大3内の松尾裕先生（後に日大3内教授）の勧めもあって、発売後まもなく学術内容の進歩を意図した胃液ペプシン研究会を持った。この研究会ではペプシンの測定法や構造など基礎医学の検討と平行して、アルサルミンの作用も解明されてくる。東北大3内（後に臨床検査診断学教授）の石森 章先生や後述のDr.I.N.Marksは胃内視鏡でアルサルミンが胃壁潰瘍部に付着していることを見出していた。そしてやがて世界に拡大する糸口になった。

<海外への拡大>

発売迄の作用機作の検討が不十分だったことや臨床試験の日米のレベル差などもあって、海外、とくに米国での承認取得は困難を極めた。森田皓一、永島廉平らが担当し、特に永島は自ら研究所に乗り込んで作用機作の検討を行った。米国マリオン社の協力や消化器系の世界的権威、南ア連邦ケープタウン大の I.N.Marks教授らの意欲的な研究協力もあり、昭和56年になってやっとFDAに承認された。

<作用機作>

発売時点での作用機作は胃内部でのペプシン活性抑制と制酸作用—直接作用と説明された。

ペプシン活性の抑制はむしろ基質蛋白—潰瘍部からでてくるアルブミンと結合するためであり、アルミニウム塩の著しい特性として、胃壁潰瘍部にペースト状に長時間付着して、攻撃因子の刺激を防御し、血管の造成・組織修復を促進するのが本体と考えられた。昭和55年前後の永島、中野、日野原好和らの集中的研究による成果は大きい。

本剤に関してはその後もさらに研究が続けられ、プロスタグランディン産生刺激や最近ではFGF、EGFの分解阻止作用も主に外国の学者から提唱されている。

<関連特許>

新田義博，行方正也，富田栄一，広田勇作，出願番号：40-67508，二糖類ポリ硫酸エステルのアルミニウム化合物の製造方法

<関連学術報告>

行方正也，田中恒夫，坂本典子，茂呂寛治，薬学雑誌，87(8)，889 (1967)

Oligo糖および単糖硫酸エステルの薬品的研究（第3報）：Sucrose硫酸エステルアルミニウムComplexの実験的消化性潰瘍抑制作用について。

藤沢薬品工業株式会社 工業化第一研究所

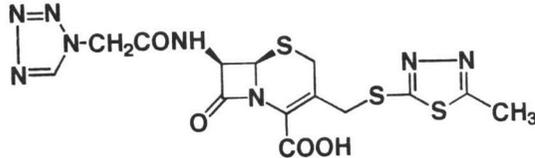
1. 医薬品の名称

一般名：セファゾリン (Cefazolin, CEZ)

商品名：セファメジン (Cefamezin)

薬効：注射用セフェム製剤

構造：



2. 発売年月 1971年 8月

3. 開発の動機

1945年Brotzuによってサルジニア島の下水泥土から発見された*Cephalosporium acremonium* の産生するCephalosporin C Na(CCNa)は、1955年 Abrahamらにより純品として単離され、1960年にその構造が決定された。英国の国立研究開発公社(NRDC)は、この物質の医薬品としての将来性に着目し、その抗菌剤としての開発研究への参画を、世界の製薬企業に広く呼びかけた。世界中から約10社の製薬企業がこの呼びかけに応じ、NRDCと研究契約を結んだが、日本からは1961年フジサワ社のみがこのPJTに参加した。当時の感染症領域の薬剤はクロラムフェニコール、マクロライド及びサルファ剤、ペニシリン剤等が一般的に使用されていたが、既存の薬剤に対する耐性菌が急増しつつあり、これらの耐性菌に有効でさらにグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を持つ新しい薬剤が望まれるようになっていた。このような時代の背景があったにせよ、この時期に成功の保証の無いこの研究テーマを取り挙げた先見性と、研究者を信じて揺るぐことのない開発方針を提示した当時のトップの判断が10年後のセファゾリンの上市とその成功に結びつく大きな要因となった。

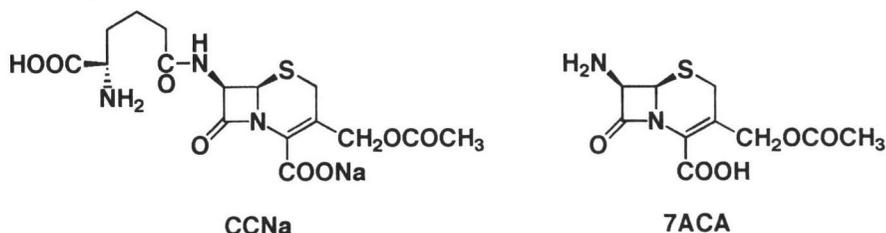
4. 開発の概要

CCNaはそれ自身抗菌力は弱く、ペニシリンの例に倣って、種々の誘導体合成による抗菌力の増強が必要であったが、当時NRDCから入手した菌株のCCNa産生能は極めて低く、誘導体合成の出発原料としてのCCNaを大量に確保することは、容易なことではなかった。当時の当社発酵部門の研究技術陣は、総力を挙げて発酵力価向上研究に取り組み、高力価産生変異株の取得と発酵培地、培養条件の最適化を進めた。さらに培養液中には培地原料を含む種々雑多な成分が含まれ、しかも比較的不安定なこの物質を効率よく培養液から分離抽出する技術も必要であった。合成部門の研究者は、分離精製されたわずかな量のCCNaを用いて、7位アミノアジポイル基を化学的に切断して得られる7-アミノセファロスポラン酸(7ACA)を原料として、7位アミノ基の種々のカルボン酸によるアシル化と3位アセトキシル基に対する置換反応の組合せによる誘導体合成に取り組んだ。

一方、合成された誘導体のスクリーニングを担当した化療部門に於いては、当時微生物学評価のための標準的菌株があるだけで、多数の新鮮分離の病原菌の確保やマウスその他の動物による実験的感染ができる状況にはなかった。このため、大学の先生に指導を仰ぎながらin vitro、in vivo の評価システムの確立や薬動学的性質の解明、薬効薬理試験や毒性試験を含めた多角的評価システムを早急に確立する必要があった。このような合成と評価の根気強い試行錯誤の結果、先行して開発上市されていたセファロチン(CET, リリー社)やセファロリジン(CER, グラクソ社)に比べて抗菌力に優れ、腎毒性や持続性にも優れたCEZが見いだされた。誘導体合成を開始してから5年が経っていた。

CEZ は7ACAの 7位アミノ基がテトラゾール酢酸によりアシル化され、3位アセトキシル基が2-メルカプト-5-メチル-1-3-4-チアジアゾール基で置換されたユニークな構造を持ち、社内での化合物コードNOは AC-651 A-48と称された。因みにテトラゾール酢酸は当社で 7位アミノ基のアシル化に供された 651番目の酸であり、2-メルカプト-5-メチル-1-3-4-チアジアゾールは 3位に置換された48番目の化合物であることを意味する。Ehrlich らが合成した梅毒の特効薬、サルバルサンは彼らが合成し、スクリーニングした 606番目の砒素化合物であったことはよく知られているが、我々が CEZに至るまでに合成、スクリーニングした化合物の数は約2000以上に及んでいた。

発酵・合成・評価部門の総力を結集して誕生した CEZも製品化の過程に於いては、さらに解決すべき大きな課題を残していた。当初の製造コストは予想された薬価を考慮した時極めて原価率が高く、発酵・合成・製剤を一貫した生産工場建設に要する設備投資を考慮すると、凡そ採算性の低い製品にならざるを得なかった。この課題を解決するため研究・技術部門をスルーしたプロジェクトチームが編成され、原価低減を目指した精力的な研究が進められた。発酵部門に於いては、前述したCCNa発酵力価の向上と培養液からの抽出精製法の更なる改良研究、CCNaから CEZに至る合成工程を担当する合成部門に於いては、収率・品質はもとより、工場生産に於ける安全性や公害処理技術を含めた最適な合成プロセスの開発とスケールアップ研究、更に製剤部門に於いては、当時一般的であった無菌原木の“粉末充填法”に代えて、最終製品の無菌性と無塵性を含めた高度の品質を保証する方法として、“凍結乾燥法”の技術開発に取り組んだ。このようなフジサワの研究・開発・技術・生産の各部門の総力を挙げた製品化研究の結果、1971年国産初の（世界ではCET, CERについて 3番目）セファロsporin注射剤として製品化に成功した。NRDCとの研究契約締結から10年、CEZの最初の合成から 5年後のことであった。



5. 上市後の特記事項及び企業内外への影響

臨床試験段階で示された CEZの有効性と安全性は、上市後の臨床の場に於いても多くの臨床家から高い評価を得、順調に当社の売上げに寄与していった。最盛期に於いては、月商約50億円の超大型製品に成長した。その後、国内外の多くの製薬企業から第 2, 第 3世代のセファロsporin注射剤が上市されたが、昨今注目されているMRSA問題の中で、第一世代の代表的薬剤としての CEZは再びその有用性が見直されている。また、海外に於いても世界の約60ヶ国に於いて使用され、当社のグローバル化のさきがけとなった。

国内外に於ける CEZの感染症治療薬としての臨床応用の飛躍的拡大が、その後のわが国および先進諸国の多くの製薬企業の研究ターゲットを、セフェム系抗生物質を含むβ-ラクタム系抗生物質の方向へと指向させ、その中から種々の有益な薬剤が見いだされたという意味に於いても、CEZが抗生物質開発の歴史の一頁を飾るエポックメイキングな薬剤であったといっても過言ではない。

医療費抑制が今や世界の流れとなっている中で、COST-EFFECTIVENESSの観点からも安全性と有効性に優れた CEZは、今後とも有用な第一次選択の感染症治療剤として医療に貢献するものと考えられる。

6. 参考文献

- 1)セファゾリン 上田 泰；診療新社
- 2)セフェム系抗生物質 松本 慶蔵編；医薬ジャーナル社
- 3)ファルマシアレビュー No.18 薬の開発そのたどった途

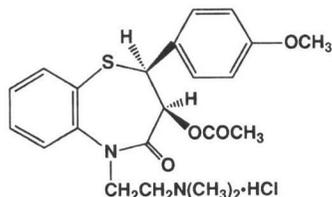
田辺製薬株式会社

ヘルベッサー (I) は一般名を「塩酸ジルチアゼム」と称し、田辺製薬がカルシウム拮抗作用を有する新しいタイプの虚血性心疾患治療薬として世界にさきがけて開発したものである。本剤は国内のみならず世界的に発売されており、戦後開発された世界の主要新薬10品目の一つに数えられている (日経ビジネス昭和60年12月9日号)。

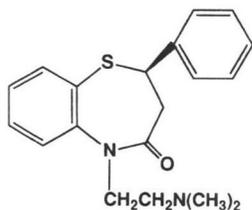
国内では、昭和49年2月にまず狭心症治療薬として発売し、更に、昭和57年7月に高血圧症の効能を追加し、さら緊急時の対応用である注射剤 (平成元年) や一日一回投与を可能にした徐放性製剤 (平成3年) を開発した。

海外ではフランス (昭和55年)、西ドイツ (当時) (昭和56年)、米国 (昭和57年)、カナダ (昭和58年) の発売を含めて世界 100ヶ国以上で発売されている。

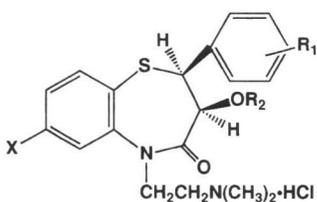
昭和40年頃、日本では精神安定剤や抗うつ剤などの中枢神経作用薬が医薬品市場の中で大きな売上高を示しており、一方、米国のスクイブ社は、1,5-ベンゾチアゼピン誘導体のチアゼシム (II) が抗うつ作用を有することを報告していた。アミノ酸やビタミン製剤を主力製品としていた田辺製薬は、このチアゼシムのユニークな構造と抗うつ作用に注目し、優れた中枢神経作用薬の研究開発を重要テーマとして、1,5-ベンゾチアゼピンを基本骨格とする合成研究に着手した。



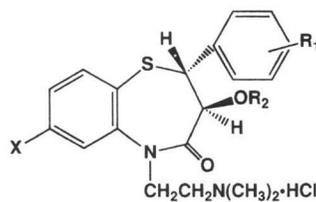
(I) ヘルベッサー



(II) チアゼシム



(III) シス体 (D, L)



(IV) トランス体 (D, L)

当時、田辺製薬が独自に確立したランダムスクリーニングシステムによる薬効評価で、この系統の化合物に弱いながらも冠血管拡張作用と軽度の心収縮力抑制作用が見いだされ、ヘルベッサーの開発の端緒となった。新しい薬理作用の発見と、おりしも開発に成功したばかりの心臓血管系の冠血管拡張作用を測定する実験系が功を奏し、この系統の種々の合成化合物の中から、強力な冠血管拡張作用を有する候補化合物を見いだすに至った。この化合物は中枢神経に対する作用がごく弱く、腎血流量の増加作用、軽度な徐脈作用、血圧降下作用、心筋酸素消費の減少作用を示すなど、当時の代表的な冠血管拡張薬のジピリダモールと異なる薬効プロファイルを有するものであった。さらに、この化合物の血管拡張作用は、いろいろな受容体遮断薬によって拮抗されず、血管平滑筋に対する直接作用であることなどが明らかになった。本系統化合物では2個の不斉炭素があるために、シス体 (D, L) (III)、トランス体 (D, L) (IV) の4個の立体異性体の存在が可能となり、立体異性体

の分離、立体構造の確認、各異性体の選択的合成法など、立体化学について合成面のみならず、薬理面においても興味深い知見が得られた。この化合物の治験番号はCoronary（冠血管）のC、Renal（腎臓）のR、田辺のTの頭文字から CRT-401と名付けられ、その後、4個の立体異性体のうち、シス体で D体のものが最も有効であることがわかり、治験番号もCRD-401に改められた。

当時、冠血管拡張薬は、虚血で硬化のひどい血管に対しては期待したほどの効果がなく、かつ正常部位の血管が拡張して虚血部位の血流を減少させてしまうために、かえって症状を悪化させるとの批判が一般的であり、臨床医の啓蒙、臨床試験の推進にもひとかたならぬ苦勞があった。しかし、研究・開発・生産部門の一致協力によりこれを乗り切り昭和49年2月のヘルベッサーの発売にこぎつけた。

ヘルベッサーの作用機序は、カルシウムが細胞外から膜電位依存性のカルシウムチャンネルを通して細胞内へ流入するのを抑制するもので、生体におけるカルシウムの重要性衆知の契機ともなった。カルシウムは、狭心症発作の誘因となる冠血管攣縮や末梢血管収縮に関与し、その細胞内への流入を抑制することで、安静時狭心症、特に異型狭心症や労作性狭心症ならびに高血圧症に優れた効果を発揮する。高血圧症に対して緩徐な降圧作用と安全性の高いことが立証され、昭和57年7月には高血圧症の追加承認を得た。

ヘルベッサーは当時、オイルショックによる構造不況、スモン問題など波乱に富んだ状況の中で、起死回生の主役を演じ、田辺製薬にとり特筆すべき医薬品となった。

これらの成果に対して、昭和63年に第一回日本薬学会技術賞が授与された。

国内での販売と同時に海外展開もスタートしたが、当時はまだ西独以外ではカルシウム拮抗薬という呼び方さえない状況であった。しかし、海外でも米国、フランスで動物を使った薬理実験により、田辺製薬での実験結果を支持する結果が得られるとともに、昭和52年には米国、フランス、カナダで臨床試験が開始され、昭和55～58年にかけて発売に至った。

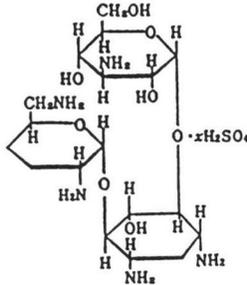
一方、研究者間の情報交換のため、昭和53年9月、ヘルベッサー箱根国際シンポジウムが開催され、米国、カナダ、ブラジル、メキシコ、西ドイツ、フランス、スペインおよび日本の心臓関係各界権威者とヘルベッサー提携先各社の研究開発責任者が出席して活発な意見交換がなされ、ヘルベッサーに対する世界の認識を高めることに役立った。その後、国際シンポジウムは欧米の主要都市で次々に開催され、日本でも昭和55年5月に京都でヘルベッサー国際開発学術会議が開催された。さらに、昭和56年7月に東京で開催された第8回国際薬理学会分科会サテライトシンポジウム「カルシウム拮抗薬」で、代表的な3種のカルシウム拮抗薬ジルチアゼム、ニフェジピン、ベラパミルについての作用機序・薬理・臨床応用などの諸問題が、内外10カ国の最高権威者によって討議され、ヘルベッサーは、主要カルシウム拮抗薬の中でも有効性、安全性両面で最も優れた薬物であるとの評価を受けた。このシンポジウムを契機に、世界各国での開発は順調に歩を進めて、いまや世界100カ国以上で使用され、心臓・循環器疾患に病む多くの人々の治療に役立つとともに、田辺製薬の日・米・欧、三極同時開発体制の確立に大いに貢献した。

- 参考文献 1)「ジルチアゼム」、昭和62年5月 田辺製薬(株)発行
2)「田辺製薬三百五年史」、昭和58年10月 田辺製薬(株)発行

パニマイシン

明治製菓株式会社

- 1. 商品名 : パニマイシン
一般名 : 硫酸ジベカシン
- 2. 薬効分類 : アミノ配糖体系抗生物質
- 3. 発売年月日 : 昭和 50 年 1 月
- 4. 構造式 :



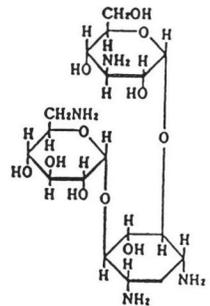
5. 開発経過

当社は昭和 50 年 1 月に画期的な抗生物質「パニマイシン」を発売し、独創的な研究手法とすぐれた技術によって、明治製菓の抗生物質の声価を一段と高めた。パニマイシンは梅沢浜夫博士らと共同して取り組んだカナマイシンの耐性菌研究を踏まえ、カネンドマイシンから誘導した抗生物質である。従来のような試行錯誤の方法でなく、耐性菌のメカニズムをまず化学的に解明し、耐性理論にもとずき合成技術を用いて誘導するという方法である。

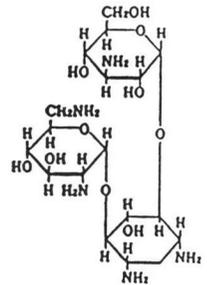
カナマイシンは昭和 33 年に発売したが、当初から大きな反響があった。第一には、ストレプトマイシンに匹敵する抗結核剤であること、第二には、ストレプトマイシンとの間に交差耐性がないことである。その当時は、すでに結核菌でストレプトマイシン耐性になったものが相当出ていたため、ストレプトマイシンに代わる、すぐれた注射用の抗結核剤の出現が待望されていた。第三として、その広い抗菌スペクトルである。特にグラム陰性桿菌による感染症が増加しつつあった時代であったため一層高く評価された。

しかし抗生物質のみならず一般の化学療法剤に対して微生物が耐性を獲得していく現象は化学療法を持つ宿命である。結核菌も非結核菌もカナマイシンに対して耐性を獲得してきた。

そこでカナマイシンを発見した梅沢浜夫博士らは、耐性獲得という現象はどうして起こるかについて研究した。患者より分離される耐性グラム陰性菌（R 因子を含む）、耐性ブドウ球菌及び抵抗性の緑膿菌はカナマイシンの 3' の水酸基を ATP でリン酸化して耐性を獲得することを突き止めた。



カナマイシン



カネンドマイシン

そこでリン酸化される水酸基を取り除けば、耐性菌あるいは緑膿菌に有効な物質が得られるという可能性を明らかにした。まず、梅沢純夫博士らによって3'位OHをOCH₃とした3'-O-メチルカナマイシンが合成されたが、抗菌作用は見られなかった。一方3'-デオキシカナマイシンは上述の耐性菌に対しカナマイシンとほぼ同じ抗菌力を示した。従って、抗生物質の耐性菌によってリン酸化される水酸基を水素原子で置換しデオキシ化すれば耐性菌に有用な物質を得ることが出来る。この仮説をカネンドマイシンに応用し耐性菌に強い抗菌力を有する3',4'ジデオキシカネンドマイシンを得た。

カネンドマイシンはカナマイシン醗酵のマイナー物質であったが、菌株育種、培地培養条件の改良によりカネンドマイシン醗酵を確立し、昭和44年すでに発売していた。このマイナー物質の工業化の成功は明治製菓の菌株育種、醗酵技術を一段と高めた。

このように、「パニマイシン」は梅沢浜夫、梅沢純夫両博士によって、細菌の抗生物質に対する耐性化について長期間にわたる苦心に満ちた究明を通じて理論づけられ、合成技術を用いて誘導されたものでわが社の全面的な協力のもとに世界ではじめて工業化に成功した。

このことは抗生物質の進歩と細菌性疾患の治療に多大の貢献をもたらし、抗生物質開発の一方向として、既存の抗生物質をもとに、化学的に構造を変換し、新しい有効な誘導体を作り出すことができるようになり、耐性菌との対決に有力な分野を開拓した歴史的意義は大きい。この化学的プロセスは、きわめて微妙な工程上の困難さを技術陣のたゆみない努力の結集によって克服し、昭和50年(1975年)1月発売の運びとなった。

「パニマイシン」は、従来抗生物質の薬効が及びにくかった緑膿菌、変形菌にも、その抗菌作用が及ぶすぐれた抗生物質であることが、昭和47年(1972年)仙台で開催された化学療法学会の新薬シンポジウムで発表され、話題を呼んだ。“Pan=汎”という意味もこめて「パニマイシン」と命名され約50カ国に特許出願し、わが国でも昭和50年に公告決定となり、すでに31カ国の特許権を取得した。

昭和56年3月パニマイシンの開発と企業化の功績により、大河内記念技術賞を受賞した。なお、大河内賞は、旧理化学研究所所長も務めた大河内正敏博士の業績を称えて昭和29年に設けられたものであり、生産工学、産業技術の研究開発に独創的成果を上げ、日本の産業技術の発展に貢献した個人、グループ、企業に毎年授与されている。

6. 参考文献

- 1) 特公昭 47-43286 「耐性菌に有効なカナマイシンB誘導体3',4'-ジデオキシカナマイシンBの製造法」
発明者 梅沢純夫
" 梅沢浜夫
" 土屋 務
- 2) medical corner, 31 : 市川篤二, 明治製菓 KK : 44, 1974
- 3) 明治製菓の歩み-買う気であつて60年- : 明治製菓 KK : 72, 1977

バイエル薬品株式会社

ニフェジピン（アダラート®）は、まれに見る強力な冠血管拡張薬として1966年にドイツで誕生し、その後日独共同研究により、薬理的にはCa拮抗作用という新しい概念の確立に大きく貢献し、臨床面では虚血性心疾患、高血圧症などの薬物療法を大きく進歩させ、循環器疾患を病める患者に大きな福音をもたらした薬剤である。

1948年、ドイツ・バイエル社の化学者 Bossert は、冠血流障害治療薬を開発するため、古代エジプトで鎮痙薬として用いられていたセリ科の植物ケラの実に含まれている furano-chromone 誘導体のケリンが冠拡張作用を有することに着目し、研究を開始した。その後1956年に薬理学者 Vater を招聘し、共同研究チームが編成された。

数多くの chromone、thiochromone、coumarin 誘導体を合成し、スクリーニングしたが効果は認められず、研究対象をさらに広げ、quinolone、pyridine esterを経て、最終的に強力な冠血管拡張作用のある 1,4-dihydropyridine に到達した。2000種以上もの1,4-dihydropyridine 誘導体の中から、ついに1966年シンプルな化学構造を有し、しかも最も強力な冠血管拡張作用を示す化合物 dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate (Bay a 1040, nifedipine) の開発に成功した(図1)。

当時の欧米では、狭心症治療薬の主流は硝酸薬とβ遮断薬であり、指導的立場にいた循環器専門医らはニフェジピンに全く興味を示さなかった。これに反して日本では、冠血管拡張剤は狭心症の治療原理にかなった薬剤であるという考え方が大勢を占めていた。そこで、ドイツ・バイエル社は日本をパートナーとして、今後のニフェジピン研究を推進することを決定し、イヌを用いて心循環動態の研究に精力的に取り組んでいた東北大学薬理学の橋本虎六教授に白羽の矢を立てた。

橋本教授が試験用サンプルとその基礎資料を受け取ったのが1968年の11月、これが我が国にニフェジピンが紹介された最初である。基礎資料には、教授が“バイエルの研究者が単位を書き間違えたのだろう”と思ったほどの極めて微量の有効用量が記載されていたという。直ちに実験に取りかかってみると、従来の冠血管拡張剤に比べて約100倍も強い効果に目を見張った。橋本教授は、平則夫助教授（現 第2薬理学教授）らと共にニフェジピンのほとんどの心循環作用を3カ月という短期間で解明し、ニフェジピンが従来の冠拡張剤とは明らかに異なる特異な冠血管拡張作用と著明な降圧作用を有することを報告した。

一方ドイツでは“Ca拮抗作用”の治療概念を確立し、1969年からニフェジピンの研究を開始したFleckenstein教授らが、ニフェジピンが最も強力なCa拮抗剤であることを報告し、ここにニフェジピンの基本的なプロフィールが明らかにされた。

これら薬理作用の解明を契機に、世界に先駆けて我が国の研究者がニフェジピンの臨床試験をスタートさせることになった。橋本教授の推薦により、日本医科大学第1内科の木村栄一教授、東京

大学第4内科の小林太刀夫教授それに金沢大学第2内科の村上元孝教授が臨床試験を引き受け、1969年6月頃に臨床用サンプルを受け取ってからわずか数カ月後にそれぞれ異型狭心症と悪性高血圧に特異に有効であることを見いだした。

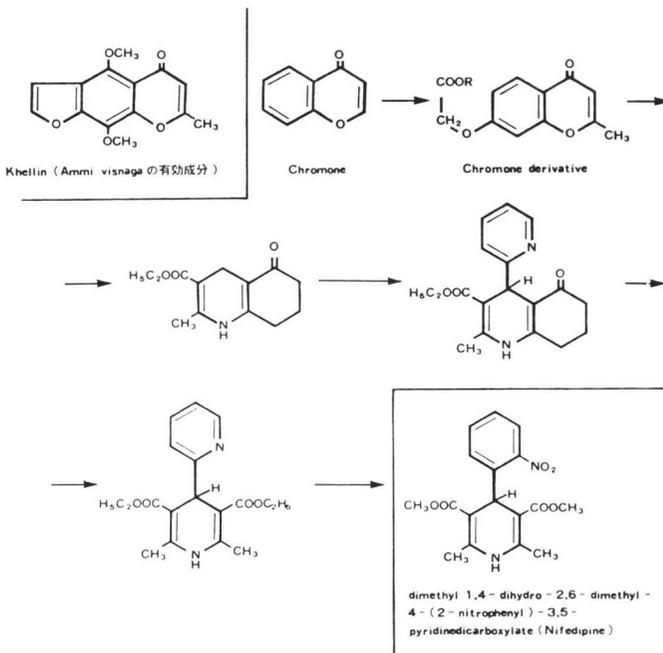
ニフェジピンの狭心症に対する臨床上の有効性を世界で初めて報告したのは、日本医科大学の木村栄一教授であり、同教授は逐次解析法を用いてニフェジピンがプロプラノロール（β遮断薬）やISDN（硝酸薬）に匹敵する効果を有することを報告した。また同教授はニフェジピンが冠動脈スバズムに起因する異型狭心症に対しても奏功することを報告し、以後ニフェジピンは狭心症の薬物治療の確立に大きく貢献することになった。日本では1975年12月に承認され、翌1976年10月に抗狭心症薬アダラートとして発売された。

ニフェジピンの降圧剤としての臨床の有効性を初めて報告したのが1972年、金沢大学の村上元孝教授であった。この報告こそがCa拮抗薬の高血圧症に対する臨床報告の記念すべき世界第1報である。その結果、日本では狭心症に加えて1985年5月に新効能として『本態性高血圧症と腎性高血圧症』が追加承認された。

その後、高血圧症治療に適した持効錠の開発に成功し、1985年9月に我が国においてCa拮抗薬として初めての1日2回投与を実現した持続性Ca拮抗薬アダラートL錠が発売され、ニフェジピンの高血圧症治療の第1選択薬としての評価が確立されるに至った。

1994年現在、ニフェジピンは日本をはじめドイツ、米国など約100カ国で発売され、虚血性心疾患、高血圧症などの優れた治療薬として世界の医療界に大きく貢献している。また、ニフェジピンの製剤学的研究もさらに進展し、1日1回の徐放製剤が各国で開発中または発売されている。

図1. ニフェジピンの誕生



4605 リスモダン

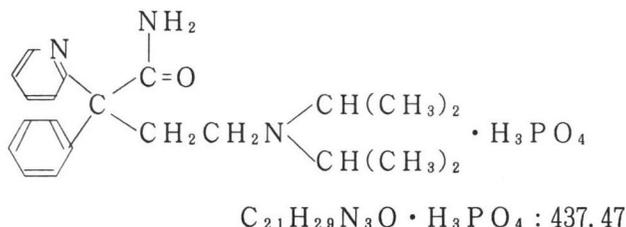
日本ルセル株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類

2) 発売年月日

リスモダン	抗不整脈薬	disopyramide	1978年4月発売
リスモダン50	抗不整脈薬	disopyramide	1987年10月発売
リスモダンP注	抗不整脈薬	disopyramide phosphate	1983年5月発売
リスモダンR錠	抗不整脈薬	disopyramide phosphate	1988年10月発売

構造式



3) 開発の動機またはきっかけ

当時、抗不整脈薬は世界的にみてもキニジン、プロカインアミド、アジマリンの三製剤のみであった。キニジンは薬用量の調節が難しいうえ、時として高度な伝導障害や心停止等の重篤な副作用を招くこと、プロカインアミドは高用量を服用しないと効果が発現しないこと、またアジマリンについては肝障害が高頻度に出現するため、安全性についての問題が提起されていた。そこで、フランスのルセル・ユクラフ本社は、全世界的な開発の一環として既存薬に比べより有効かつ安全に使用できるジソピラミドの開発を日本に於いても着手した。

4) 開発の概要

ジソピラミドは1951年アメリカのサール社化学研究所のH. W. Sauseらにより合成された化合物である。1962年Moklerらは、動物実験においてジソピラミドの抗不整脈作用がキニジンに匹敵する効果のあることを認め、抗不整脈薬として臨床への応用が考えられた。

ルセル・ユクラフ社はサール社より世界におけるジソピラミドの開発権を取得し、1969年フランスにおいて初めてジソピラミドの経口剤を発売した。

日本では1969年戸田昇らにより、各種の実験的不整脈に対してキニジンに匹敵もしくは勝る効果が認められた。本剤の開発は小川雄三、代田博文らが担当し、1978年に経口剤として発売するに至った。その後医療機関からの強い要望により、リスモダンの注射剤の開発を日本医科大学の故木村栄一教授の指導により1978年より開始した。本剤は緊急時の不整脈に使用することから二重盲検比較試験の実施に多くの議論がなされた。その結果プロカインアミドを対照薬とした封筒法による well-controlled studyを実施し本剤の高い有用性が認められ、1983年に上市された。また、1987年には用量調節可能な50mgカプセルを発売し、リスモダンとしての使用上の便宜が一段と綿密に整えられた。1979年より1日2回投与により一定した血中濃度が得られるリン酸ジソピラミド徐放錠の開発が、心臓血管研究所の加藤和三先生を世話人とし着手された。第Ⅱ相試験における至適用量の検討では、150mg, 200mg, 250mg錠（1日2回投与）を用い実施した。その結果、用量依存的効果を認めた一方、副作用においても同様に用量に依存した出現率であった。度重なる中央委員会において150mg錠か、200mg錠かの選択についての白熱した論議がなされたが、安全性をより重視する見地から150mg錠による1日2回投与を基準量とすることで結論された。その後実施した100mg錠通常剤との二重盲検比較試験で、通常剤と同等の有用性が認められ、1988年抗不整脈薬として初めての徐放性製剤が発売された。

5) 医療に用いられてからの特記すべき事項および企業の経営上への貢献

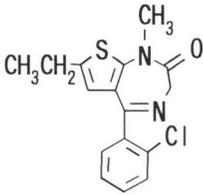
ジソピラミドが発売されると同時に抗不整脈薬の市場は毎年増加し、1978年には24億円たらずの市場が、15年後の1993年には約20倍の480億円へと大幅に拡大した。これは特に、ホルター心電計の普及や診断技術の発達とともに、今や抗不整脈薬の標準薬となったジソピラミドの使用のしやすさが、近年の不整脈治療を著しく進歩させたものと思われる。

日本ルセルはジソピラミド発売当時、経営的に好調とは言えない時期にあったが、ジソピラミドの順調な売れゆきとともに経営が再建された。現在、ジソピラミドは市場の約30%を占めるとともに、日本ルセルの売上トップの座を占める重要な薬剤として位置づけられている。

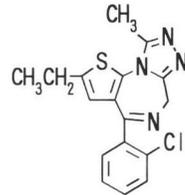
6) 参考文献

- 1) 平岡昌和、沢登 徹、岡本康孝、安谷屋均：哺乳類心筋に対するDisopyramideの電気生理学的作用 —— 特にQunidineの作用との比較 ——
：治療学 5：253, 1980
- 2) Kimura, E., Mashima, S., Tanaka, T.: Clinical Evaluation of antiarrhythmic effects of disopyramide by multiclinical controlled double blind methods. Internat. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 18: 338, 1980
- 3) 加藤和三、早川弘一、比江嶋一昌、中田八洲郎、笠貫 宏、田辺晃久、佐久間昭：
Disopyramide Phosphate徐放錠（RU18850）の心室性期外収縮に対する臨床効果：Therapeutic Research 1：335, 1984

吉富製薬株式会社



クロチアゼパム (リーゼ®)



エチゾラム (デパス®)

1. リーゼ® およびデパス® の開発に至る背景

1960年代にクロルジアゼポキサイド、ジアゼパムが登場して、神経症、心身症の治療は一変した。吉富製薬においても、中枢神経系用剤を得意領域としていたことから、抗不安薬への参入を意図していた。一方、当社研究所ではヘテロ環の化学を中心に研究展開を行っており、特にチオフェン誘導体に注力した結果、新しい抗炎症薬としてチノリジン(ノンフラミン®)を上市し、その研究過程から、チエノジアゼピン類の研究へと進展し、クロチアゼパム、エチゾラムの開発に成功した。

2. リーゼ® およびデパス® 開発の概要

ベンゾジアゼピン(BZP)類の構造活性相関では、置換基とし電子吸引性基を導入すると活性増強をもたらすことが一般化されていたが、チエノジアゼピン類では、 π 過剰ヘテロ環であるにもかかわらずエチル基の様な電子供与基を導入した時に高活性を示し、BZP受容体との相互作用に新しい知見を与えた。合成化学的にもチオフェン類ではBZP類とは異なり、かなり限定した反応条件が要求された。

また、薬理部門においては、抗不安薬の評価のために、コンフリクトモデルの導入、binding assay技術の確立などにいち早く取り組み、微妙な薬理活性差の検出に努めた。こうした中から、BZP類とは異なり過度の鎮静、筋弛緩作用などが少なく、適度な代謝半減期をもち、温和な活性を示すものとして、まずクロチアゼパムが開発され、1979年(昭和54年)4月に上市された。

次いで、抗不安作用としての固有活性が、より強力で、睡眠障害、筋収縮性頭痛などにも有効で、副作用に連がる作用の持ち越し、あるいは依存性形成能の比較的弱い新しい抗不安薬としてエチゾラムが開発され、1984年(昭和59年)3月に上市された。

3. 企業の経営上への貢献及び企業内外への影響

エチゾラムの研究に関連し、その安定性試験の過程から、ジアゼピン環の開裂した化合物にも生理活性があることを見出し、これが発展してクモ膜下出血後治療薬であるニゾフェノン(エコナール®)の上市へと連がり、更にはエチゾラムの誘導体研究の中から、血小板凝固因子(PAF)拮抗作用を有する Y-24180(治験中)を見出した。

参考文献

- 1) Nakanishi, M., Tahara, T., Araki, K., Tsumagari, T. and Takigawa, Y. :
J. Med. Chem., 16, 214-219 (1973)
- 2) Tahara, T., Araki, K., Shiroki, M., Matsuo, H. and Munakata, T. :
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 28, 1153-1158 (1978)
- 3) Tsumagari, T., Nakajima, A., Fukuda, T., Shuto, S., Kenjo, T.,
Morimoto, Y. and Takigawa, Y. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 28, 1158
-1164 (1978)

ピペミド酸 3 水和物（商品名：ドルコール，図 1）は大日本製薬にて開発された抗菌性化学療法剤である。

同社は合成抗菌剤の開発に経験があった。サルファ剤のスルフィソミジン（商品名：ドミアン）およびスルファフェナゾール（商品名：メリアン）などの開発である。かつて全盛を誇ったサルファ剤も、1955年頃からその耐性菌が年々増加し、衰退の兆しが見えだした。やがて耐性黄色ブドウ球菌に有効なペニシリン製剤が開発されたが、1960年代初めには、代わってグラム陰性菌の増加と共に各種の抗生物質に対する耐性菌の出現が臨床で大きな問題として浮かび上がってきた。このような病原菌の変貌に応じた抗菌剤の開発が医療界の要望として高まってきた頃、新しいタイプの合成抗菌

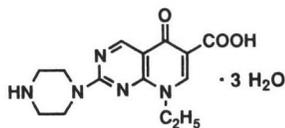


図 1. ピペミド酸 3 水和物

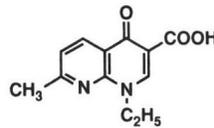


図 2. ナリジクス酸

剤であるナリジクス酸（図 2）が1962年米国ウインスロップ社のG.Y.Lesher らによって創製された。ナリジクス酸は抗菌剤として類を見ない化学構造をもつこと、主としてグラム陰性桿菌に活性を示すこと、ならびに既存の抗生物質と交差耐性を示さないことなどの特徴を備えていた。大日本製薬では、この種の抗菌剤（後にキノロン系抗菌剤と総称される）の将来性にいち早く着目して、より優れたキノロン系抗菌剤の創製を目指して探索研究を開始した。

同社総合研究所の研究者たちは、ナリジクス酸の基本骨格とは異なる新規なピリド[2,3-*d*]ピリミジン誘導体の合成とその構造活性相関の研究を行ない、ピリド[2,3-*d*]ピリミジン環の 2 位にピロリジニル基および 8 位にエチル基を有するピロミド酸¹⁾（商品名：パナシッド，図 3）をまず開発した。同社として最初のキノロン系抗菌剤となったピロミド酸はグラム陰性桿菌に加えてグラム陽性の黄色ブドウ球菌にも活性を示し、尿路・腸管感染症に有効な国産初のキノロン剤として1972年12月に上市された。

その頃、緑膿菌感染症に対して有効な薬剤が少なく、抗緑膿菌活性をもつ新しい抗菌剤の開発が医療界から望まれていた。そこで同社研究陣は、緑膿菌にまで抗菌スペクトルを広げると共に全般的に抗菌活性を増強し、かつバイオアベイラビリティの改善の実現を次の目標とした。ピロミド酸関連化合物の構造活性相関の検討中に蓄積された知見を生かして、親水性誘導体の探索に焦点を絞って研究を進めた。その結果、ピペラジニル基をピリド[2,3-*d*]ピリミジン骨格の 2 位に導入することによって期待通りの性質を持つピペミド酸 3 水和物が創製された。これを開発候補化合物として選択し、開発研究を展開した。

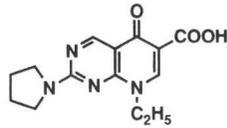


図 3. ピロミド酸

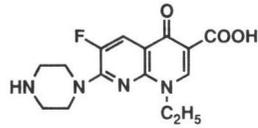


図 4. エノキサシン

ピペミド酸 3 水和物²⁾ は緑膿菌を含むグラム陰性菌に対する抗菌活性が向上すると同時に、良好な組織移行性と生体内での高い安定性を示すことから、経口投与での優れた臨床効果が期待された。臨床効果の判定のため、一般臨床試験に加えて数種の二重盲検比較試験が行なわれた。そのひとつは、当時唯一の経口抗緑膿菌剤であったカリンダシリンを対照薬として実施された複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験である。これは当時緑膿菌に奏効するキノロン系の薬剤が無かったためにペニシリン系対照薬を使うという、異例の措置であった。試験の結果はピペミド酸 3 水和物が有意に勝る臨床成績を示した。各種の厳正な臨床試験により、临床上の有用性と安全性が確認され製造承認を得て、ピペミド酸 3 水和物はドルコールの商品名で1979年4月に発売された。同社としては二つ目の自社開発のキノロン剤となった。

本剤は緑膿菌、大腸菌、プロテウス、クレブシエラ、赤痢菌、腸炎ビブリオなどのグラム陰性桿菌に強い抗菌作用を示すが、連鎖球菌、嫌気性菌にはほとんど作用しない。ナリジクス酸耐性菌に有効で、抗生物質との間にも交差耐性は見られない。細菌のDNA複製を阻害し、その作用は殺菌的である。臨床的にはとくに尿路感染症、腸炎、副鼻腔炎、中耳炎に対する経口剤として有用性が高い。ナリジクス酸およびピロミド酸は緑膿菌に無効で、適応症は尿路・腸管感染症に限られていたが、本剤は有効菌種に緑膿菌を含み、中耳炎、副鼻腔炎にも適応症が拡大した最初のキノロン系抗菌剤である。

本剤は分子中に塩基性のピペラジニル基と酸性のカルボキシル基を併せもつ両性化合物である。これが従来のキノロン剤と大きく異なる化学的特徴で、良好な経口吸収性、代謝的安定性および組織移行性をもたらす要因と考えられ、その後のキノロン剤の開発に影響を与えた。ピペミド酸 3 水和物の成功を契機として、この分野の研究開発の対象は両性化合物が主流となって次世代のニューキノロン剤の開発につながった。

ニューキノロン剤の一つである自社開発のエノキサシン³⁾ (商品名：フルマーク、図 4) が1986年1月に上市されるまで、本剤は発売以来、同社の主力製品の一つとして経営に大きく貢献した。一方、ヨーロッパ諸国、中南米、アジア、アフリカ、オセアニアなど、海外にも広く原末輸出、技術供与がなされ、同社の輸出活動の本格化に弾みをつけることとなった。なお、ピペミド酸 3 水和物は1991年4月1日告示の第 1 2 改正日本薬局方に新しく収載された。

文 献

- 1) *Chemotherapy*, 19(5), ピロミド酸論文特集号 (1971).
- 2) *Chemotherapy*, 23(9), ピペミド酸論文特集号 (1975).
- 3) *Chemotherapy*, 32(S-3), エノキサシン論文特集号 (1984).

帝人株式会社

諸言

25年前の1970年頃は、バイオテクノロジー技術の急速な進歩を一つの契機として発酵、化学、繊維等の工業に専業従事していた各社が、多角化をめざして医薬事業へ進出する新たな展開を試みていた。帝人が医薬事業の参入に本格的に踏み切ったのは1972年であった。この離陸のための主役を演じた自社開発第1号医薬品が、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤（商品名 ベニロン、血液製剤）であった。本製剤は、医薬品の開発経験を全く持たない企業が医薬品の研究に着手して、外部の諸先生方の指導を受けたり、共同開発者の（財）化学及血清療法研究所の協力を得ながら研究・開発し、藤沢薬品（株）の販売を中心とした協力の下に世の中に送り出した医薬品である。

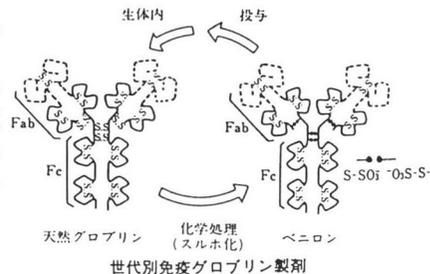
ベニロンの研究開始は1973年で、1978年に厚生省の申請を行い1980年に健康保険に薬価が収載された。テーマ設定から厚生省申請まで5年という新薬の開発としては非常に短期間で行われたものであった。

健康人では、免疫グロブリンの産生は順調に行われているが、乳児、高齢者、あるいは重症な基礎疾患をもつ患者では、その産生能力が弱く、感染症に罹患しやすく、重症化することが多い。この場合、健康人より取得した免疫グロブリンの補給により感染症に対する抵抗性を増大させることができる。従来は、免疫グロブリン製剤は静注直後に発生する副作用に主たる原因と関連深い免疫グロブリンのFc部分を、酵素により切断除去した製剤が、実用化されていた。しかし、これは免疫グロブリンの活性の一部を犠牲にして、副作用を低減させたものであった。このためFc部位の活性を保持した免疫グロブリン製剤の開発を意図した。

テーマ設定の背景と研究の成果

私たちは医薬品研究の新規参入にあたっては、大型商品が存在し、華かな領域は競争が激しいので回避した。“免疫”という領域は1973年頃は、日本ではまだ注目されている分野ではなかった。しかしそれが持っているSelectivityとSensitivityに魅力を感じた。最初に具体的に取り組んだことは、免疫グロブリンの特異抗原感作の家兎（Fab'）₂+ヒト（Fc）のHybrid分子をつくるという修復合成であった（遺伝子技術未発達の当時は蛋白の結合による）

研究途上において、第1次オイルショックによる経済環境の変化により、医薬事業においても研究成果のできるだけ早期の具体化が必要とされた。Cohn分画のヒト免疫グロブリンの静脈投与可能なヒト由来のFc部位を保持している免疫グロブリン製剤の開発ということに目標を限定せざるを得なかった。しかしFc部を保持したまま製剤化することは、極めて困難といわれたので、全く新しい発想の導入が必要であった。そこで副作用の発現が免疫グロブリンFc部に関連して、主として投与直後に起こることに着目して、“プロドラッグ”という見地からApproachを行なった。免疫グロブリンの副作用を低減するために化学的修飾を行い、投与した後に生体自らの力で元の免疫グロブリン、すなわち、その機能が天然の免疫グロブリンと全く同一のものに還元するというものであった。種々の化合物について検討した結果、免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化分解したものは上記の目的を達成し、生体内に入ると速やかに天然免疫グロブリンと同じConformationに戻るということを発見した（図）。



高分子の蛋白に対しこのような研究を行なったのは世界で初めてであった。静脈投与直後はスルホ化されているため、補体の異常活性化が防がれ、副作用発生の危険が少なくなった時点で、生体内の酸化還元機構の働きにより、天然の免疫グロブリンに復元するというものである。

化血研が中心となり行なった工業規模生産の検討で最も苦心したのは、選択的スルホ化工程で蛋白質の変性を最小限に防ぎながら、反応をスケールアップするということであった。また、反応生成物から蛋白変成のほとんどないベニロンを分離するため、反応副生成物の透析除去、生成物の濃縮など、工業的に効率的で経済的な分離精製法が重要であり、適切な透析限外濾過器の選定、組み合わせなどを行なった。1979年 化血研で製造を始めた。その後同地に数十億円投資を行い、全工程を閉鎖系でのコンピューター制御による一貫生産ラインを完成し、GMP基準適合の血液製剤新鋭工場を誕生させて、1981年4月に操業を開始した。

その後の展開 第3世代免疫グロブリン製剤の相つぐ誕生

ベニロンの研究開発、および工業化が一つの大きな契機となって、世界的に免疫グロブリン製剤はFc部の活性を保持している製剤へと移行してきた。ベニロン開発後に多くの製剤が誕生してきたことは、「Fc部を保持した免疫グロブリンの製剤化は困難」といわれていたのだが、一度技術的にその困難が突破されると、後続技術が次々と現われるという技術の流れを示すとともに、臨床でベニロンの投与が行われ、そのFc部位の重要性というものが確認されたことによる。副作用の発生状況については、PhaseⅣ 調査期間での発現症例率が0.36%と非常に低い。また後遺症が懸念されるような重篤なものは販売14年後の今日迄、全く見られていない。効能効果は、1979年に低又は無ガンマグロブリン血症及び重症感染症における抗生物質との併用、1985年には特発性血小板減少性紫斑病、1990年川崎病の急性期が承認されており、今後自己免疫疾患等への拡大が期待されている。

一方世界的に医療費抑制が大問題となって来ており大幅な使用制限をせざるを得ない。販売し14年以上経過したものではあるが、まだまだ未知の部分も多い。

ある時 医師を通じて「スルホ化免疫グロブリンのお蔭で感染症から救われ、高校に通学でき、九州大学医学部に合格しました。」ということを知った時の感動は今でも新鮮に思い出される。

なお、本業績に対しては、昭和57年に大河内記念賞 毎日工業技術賞、昭和56年発明協会発明賞 昭和58年 日本化学会技術賞を併せて受賞している。

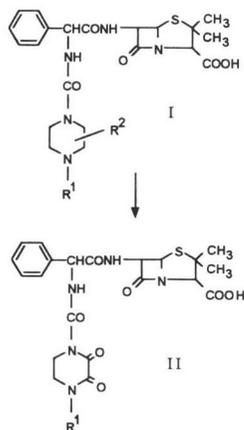
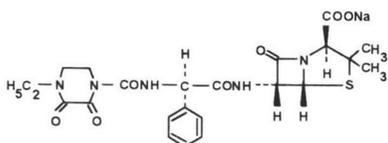
参考文献

- 1) Masuho Y., Tomibe K., Watanabe, T. et al.
Development of an intravenous γ -globulin with Fe activities.
II. Reconversion of S-sulfonated human γ -globulin into the original γ -globulin, *Vox Sang.*, 32, 290~295, (1977)
- 2) Tomibe K., Masuho Y., Watanabe, F. et al.
Immunodeficiency, P. 291~300, Edited by Japan Med. Res. Foundation, Univ. of Tokyo Press, 1978
- 3) Matsumoto S., Kobayashi, N. and Gohya N. : Clinical trial of sulfonated immunoglobulin preparation for intravenous administration II. Adversereactions. *Eur. J. Pediatr.* 136, 167~171, (1981)

富山化学工業株式会社

1. 医薬品の名称

- 一般名 : ピペラシリンナトリウム
 商品名 : ペントシリン(富山化学, 三共)
 薬効分類 : ペニシリン系抗生物質製剤
 構造式 :



2. 発売年月日

注射剤：昭和55年2月

3. 開発の動機またはきっかけ

研究開発に着手した当時、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌の感染症に対して、スルベニシリン、カルベニシリンあるいはアミノ配糖体が用いられていた。しかし、ペニシリン系薬剤は抗菌力が十分とはいえず、一方、アミノ配糖体は腎毒性や聴器毒性などの問題点があり、満足すべき薬剤とはいえなかった。従って、安全性が高く、広範囲抗菌スペクトルを示し、かつ抗菌力の増強された薬剤の開発が期待されていた。

4. 開発の概要

アンピシリンから誘導されるウレイドペニシリンが、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対してカルベニシリンよりも強い抗菌力を有することが知られていた。このウレイド結合に着眼し、アンピシリンの α -アミノ基に種々のピペラジン環を導入した誘導体(I)を合成し、構造活性相関を検討した。その結果、2,3-ジオキソピペラジン環が最も優れた moiety で、このウレイドペニシリン

類(II)はアンピシリンやカルベニシリンよりも優れた抗菌力を示した。次に、2,3-ジオキソピペラジン環の4位に各種置換基を導入し、抗菌力、 β -ラクタマーゼに対する安定性、感染防御能、血中濃度、尿中濃度、安全性などの生物活性および物理化学的特性などの検討により、4-エチル-2,3-ジオキソピペラジン環を持つピペラシリンを選択した。

5. 参考文献

- (1) K.UEO, Y.FUKUOKA, T.HAYASHI, T.YASUDA, H.TAKI, M.TAI, Y.WATANABE, I.SAIKAWA, S.MITSUHASHI, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 12(4), 455~460, (1977)
- (2) 才川勇, 保田隆, 滝秀雄, 田井賢, 渡辺泰雄, 酒井広志, 高野俊太郎, 吉田長作, 加須屋興子, *薬学雑誌*, 97(9), 987~994(1977)
- (3) 才川勇, 高野俊太郎, 吉田長作, 高島億太, 桃井海秀, 黒田誠悦, 小松美和子, 保田隆, 児玉寛, 特許第951202号

興和株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類及び構造式

一般名：外皮用インドメタシン製剤

商品名：イドメシンコーワゲル

薬効分類：872649 鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤(その他の鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤)



2) 発売年月

昭和55年12月

3) 開発の動機またはきっかけ

イタリアの某社より内服の非ステロイド性抗炎症剤を導入した。その関連文献の中に外用により筋肉中に薬物が分布していることを示すものがあった。通常外用の場合、薬物は皮膚及び血中に分布するので、この報告に注目した。ちょうどその頃、メントール、サリチル酸メチル等を主薬としたパップ剤がカラゲニン浮腫に有効であることを知り、作用の強い非ステロイド性抗炎症剤ではさらに良い効果を得ると考えた。

4) 開発の概要

予想に反して、動物試験では良い効果を得られなかった。これは吸収に問題があると考え、基剤を変えて検討した。幸い、レスタミン軟膏以来、外用基剤には技術の蓄積があったが、どの基剤もすべて無効であった。その中で、OTCのゲル基剤に多少の吸収を示すものがあり、これを足掛かりに良好な基剤を得た。薬物は、リファレンスとしたインドメタシンが最も効果が良く、これを選択した。しかし、外用で効果が出ることは社内でも全く信じて貰えなかった。役員がゴルフの時、片足にのみ塗布したところ、その足は筋肉痛を生じなかったことが認知されるきっかけとなった。

中外製薬株式会社

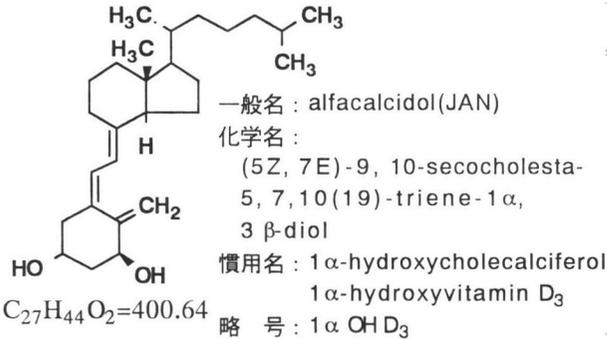


表. 適応疾患

- ・骨粗鬆症
 - ・下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変など）の改善
1. 慢性腎不全
 2. 副甲状腺機能低下症
 3. 未熟児
 4. ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症

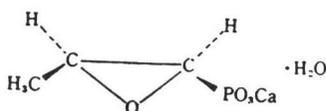
1971年1 α , 25ジヒドロキシコレカルシフェロール(1 α , 25(OH)₂D₃)がH. F. DeLuca、E. Kodicek、A. Normanらの研究競争の中で同定、構造決定されて以来、ビタミンD研究の歴史が一大変革期を迎えると共に、その医薬品化への開発競争が始まった。1972年頃、森井浩世（現大阪市立大・2内教授）、須田立雄（現昭和大・歯・口腔生化学教授）、石川正幸（東京医科歯科大名誉教授）から、それぞれ個別に活性型ビタミンDの医薬品化研究について、当社に話が持ち込まれた。担当部署で徹底的な調査が行われると共に社内でも十分な討議が行われた。当時、透析患者の生存期間が延長すると共に骨痛に悩まされる患者が多く、腎機能の廃絶に伴う骨代謝異常が起こることが問題視されていて、その患者を救うには活性型ビタミンDを投薬する必要があることが指摘されていた。しかし、当時の合成力では、工業化するには、ほど遠い困難さがあった。須田は、一つのアイデアを考え、金子主税（現東北大・薬教授）に相談して、1 α ヒドロキシコレカルシフェロール（アルファカルシドール、1 α OH D₃）の合成を依頼した。それは、1 α , 25(OH)₂D₃のプロドラッグとしての構造を有していて、腎を介することなく肝で代謝されて1 α , 25(OH)₂D₃を供給し得ると予測したものであり、その後福島¹⁾らより実証された。須田は、腎臓を摘出したビタミンD欠乏ラットを用いて、抗くる病活性を見たところ、この合成品1 α OH D₃は天然の活性型ビタミンD、1 α , 25(OH)₂D₃と同等の作用を発揮した²⁾。これだけの実験事実を持って須田は当社への医薬品化を打診してきたのである。医療ニーズが高く、確かに実験事実と主張は容易に受け入れられるものであったが、どう計算してみても、透析患者の腎性骨異栄養症を主体とした、骨軟化症及び、くる病の治療薬では研究開発費すら回収する事もできないということが試算された。しかし、当時活性型ビタミンDは、骨粗鬆症にも効くかもしれないという期待が持たれていた時期でもあり、それを対象疾患に加えて試算する時、何とか採算取れるレベルに達した。活性型ビタミンD発見の歴史的意義の大きさと将来展開への未知数を考慮し、その医療ニーズの高さから考えて、当時としては大変な掛けではあったが、企業として開発することが決断された。こうして、1974年6月佐々木哲（東京医科歯科大・歯・生化学教授）須田立雄、石川正幸、金子主税と当社の平坂義信学術部長（現専務取締役）、富岡穂一研究所長（現当社顧問、元常務取締役）、飯田良平学術課長（現理事）及び西井易穂生化学研究室長（現取締役）を含めた数人の研究者が第1回公式会議を持って、研究は始まった。当時、すでにエーザイ、三共、塩野義、帝人などが活性型ビタミンDの研究を手掛けており、我々は出遅れた感があった。合成研究陣はそれこそ寝食を忘れ、一丸となって、1 α OH D₃の合成に全力を投球した。生物系の研究陣は、今まで手掛けていたテーマを切り、急速、ビタミンD欠乏ラット飼育用の建屋を立て、生物検定系の確立を急ぐと共に、柴田腎炎モデル動物作成に取り掛かった^{3) 4)}。これが果たして腎性骨異栄養症のモデルにまで発展するか否かは不明の時代であった。一方、学術担当グループは、原体が手元にない状況の中、他社に遅れまいということで臨床医を集めた研究会

を発足させて先手を取る作戦にでた。これらの思い切った対応を成し得たのは、社全体が佐野肇研究開発本部長（現相談役、元社長）の指令下で一本化し、平坂、富岡が優れた指導力を発揮したことが大きく貢献した。研究が進むにつれ、基礎研究段階での開発費が10億のラインを突破し、まだやるのかと詰問された時、研究プロモーターとして西井は悩み抜いた苦しい日々が続いた。それでも何とか、臨床の場に持ち込み、最初、副甲状腺機能低下症を対象に、投与が開始され、恐る恐る投与量を上げていったが、一向にレスポンスが表われなかった。遂に1μgを越え、4μg、10μgと投与量を上げるに至ったが血中Caは全く上昇して来ない。担当医から、中外の製剤は、おかしいのではないかと詰め寄られ、化学的分析データを提示する中で攻防を繰り返した。今から振り返ればこの患者は10～20μg投与で始めてレスポンスを示す稀なケースであった。初めて新薬を投与するにあたって、臨床医は、重症で、手当ての方法のない患者から治験を開始するので、しばしばこのような状況に遭遇する。この臨床初期の段階の対応の有り方が、薬の創製の上で一つの大きな鍵を握っていることを痛感した。その後比較的順調な経緯を示し、ビタミンD抵抗性くる病少女が、1αOH D₃服薬後、夢のような生活を送れるようになった姿に接した時は涙が出る程嬉しかった。その担当医、古川洋太郎（当時東北大、第2内科）は患者の家族から神様のように尊敬された。さて、透析患者を対象とした二重盲検試験は、実施する必要性を認めない程に明確な有意差を持ってその有用性が実証された⁵⁾。こうして厚生省に製造承認申請書を提出、1981年1月にアルファロール®の商品名のもとにアルファカルシドールが発売された。帝人（株）も同時期にワンアルファ®の商品名で同じものを発売した。その後、骨粗鬆症治療薬としてアルファカルシドールの有用性を実証することに関しては中外製薬（株）と帝人（株）両者が共同開発する体制を取ることで、患者と臨床医への負担を軽減することに努めた。1983年には、アルファロール®、ワンアルファ®共に骨粗鬆症治療薬として発売することにも成功した。これは、国際的に最も早く活性型ビタミンD製剤が骨粗鬆症治療薬として認可される結果になった。すなわち、ロッッシュ社が開発していた1α, 25(OH)₂D₃は今だにFDAから骨粗鬆症治療薬として認可されていないのである。現在、厚生省がアルファカルシドールの適応を認可している効能、効果を冒頭の表にまとめた。日本では、1α, 25(OH)₂D₃のプロドラッグであるアルファカルシドールが発売されてから10年以上の歳月が経ち、骨粗鬆症に対し、安全且つ有効であることが多くの臨床医に受け入れられ、すっかり定着した感がある。一方、国際的には、まだ賛否両論がある。1993年3月に香港で行われた第IV回国際骨粗鬆症シンポジウムの席でまとめあげられたコンセンサス・レポート⁶⁾で、一応活性型ビタミンDとその誘導体の有用性は骨粗鬆症治療薬として受け入れられたが、ビタミンDそのものとの差別化について、更に今後明らかにすべきであることが宿題として残された。このコンセンサス・レポートがまとめあげられるに至った歴史的経過と考え方については西井、水野の7回シリーズに亘る報告を⁷⁾参考にされたい。現時点においては、FDA並びに厚生省の骨粗鬆症の定義、診断方法、その治療薬に関する基準をどのように考えれば良いかと言う結論を得るに至っていない。一日も早く、そのガイドラインが完成することを望むが、それは更なる学問の進歩を待たざるを得ない難しい課題である。その一方で、目の前にいる患者を救い、医療費の増大を抑制する必要性に迫られている状況下でアルファカルシドールは骨粗鬆症治療薬として着実に実績を延ばしている。白木正孝成人病診療所研究所長（元東京都医療センター研究検査科部長）は骨粗鬆症患者の骨折発症頻度を2分の1にすることができれば年間一兆円もの医療費削減につながることを報告している。アルファカルシドールの更なる研究を通して、新しいガイドライン完成への道も開けると共に、更に進歩した骨粗鬆症治療薬が開発されることになろう。（医薬事業本部 西井易穂 記）

- 文献 1) Fukushima, M. et al : Biochem. Biophys. Res. Commun., 66, 632 (1975)
 2) Kaneko, C. et al : Steroid., 23, 75 (1974)
 3) Nishii, Y. et al : Endocrinology., 107, 319 (1980)
 4) Fukushima, M. et al : Endocrinology 107, 328 (1980)
 5) 藤田拓男 他：腎と透析、5, 583 (1978)
 6) Peck. et al : Am. J. Medicine 94, 646 (1993)
 7) 西井易穂、水野初彦：中外医薬、46, 273 (1993) *ibid* 46, 312 (1993) *ibid* 46, 349 (1993)
ibid 47, 25 (1994) *ibid* 47, 61 (1994) *ibid* 47, 97 (1994) *ibid* 47, 135 (1994)

明治製菓株式会社

1. 商品名 : ホスミシン
一般名 : ホスホマイシン
2. 薬効分類 : 抗生物質
3. 発売年月日 : 昭和 56 年 1 月
4. 構造式 : ホスホマイシンカルシウム



5. 開発経過

ホスホマイシンは昭和 42 年スペインの土壌から分離された放線菌が作り出す、グラム陽性菌・陰性菌に殺菌的に作用する抗生物質である。

構造は簡単で、分子量も「138」と極めて小さな化合物であるが、化学構造の面で特徴がある。第一に分子内にCとPとがOを介さずに直接結合する、いわゆるCP結合を持っているが、これは抗生物質として初めての発見である。さらに「エポキシリング」を有しながら極めて安定なことも大きな特徴といえる。

米国・メルク社とスペイン・セバ社が共同で開発に乗り出したが、メルク社はこの工業化を半ばあきらめかけていた。

当社は、この抗生物質が細菌体内部に入り、その細胞壁合成を初期段階で阻害する等の作用機序のユニークさと、化学構造式のシンプル性（分子量が小さいため臓器への移行が良好）に着目し、45年11月、同社から開発実施の許諾を受け、工業化に向け共同開発に参加、剤形を経口剤のみから静注剤に広げて基礎研究を開始した。

メルク社からデータは到着したが、従来の抗生物質とは違って、その有効性を理解するにはかなりの生化学的背景が必要であった。抗菌力を測定するにも血液、ブドウ糖、塩類の影響が大きく、培地と培養条件でバラツキがあり非常に苦労したが、幸い帝京大学の藤井良知教授のもとに小委員会を組織していただき、ホスホマイシン抗菌力と体液濃度測定法について検討し、再現性の高い方法が確立した。

当社の参加により開発のスピードが増し、開発担当者は再三、メルク社を訪問して開発上のネックの解決にあたった。47年9月、前臨床試験を終了し、臨床第Ⅰ相（フェーズ）試験に入った。50年7月、スペインのマドリードで開催された「ホスホマイシン国際シンポジウム」で帝京大学医学部・藤井良知教授らによって基礎研究の結果と臨床試験データの解析評価が報告され、ここに「ホスホマイシン」の国際的声価が確立した。その後、「ホスホマイシン」は55年6月に経口剤、10月静注剤がそれぞれ厚生省から

製造承認されることとなった。

ペニシリン、セファロスポリン系はその分解産物による生体感作が起こり、アレルギー反応、時にはアナフィラキシーショックがあるため恐れられたが、ホスマイシンは幸いグリコールを生ずるのみで、これは無害の物質であり安全である。またホスホマイシンは、従来知られているどの抗生物質との間にも交差耐性がない。したがって多剤耐性菌にかかわりなく使用することが出来る。しかし、化学療法剤の常としてホスホマイシンの耐性菌がでないというわけではない。

ホスホマイシンは、 α -glycerophosphate の active transport system により、すなわちエネルギーを使って細菌内に取り込まれる。この時突然変異によってこの α -glycerophosphate 運搬機構が欠損するものが生じて耐性菌となる。

この点、不活化する酵素ができてきて耐性菌が生じてくる他の多くの抗生物質と違っている。

又もう一つ大きな特徴がある。ホスホマイシンがアミノ配糖体、シスプラチン及びニトロソウレア系抗癌剤の腎毒性や聴覚障害等を軽減する作用のあることが社内外で認められた。併用によって、有効性が高まり、毒性が軽減するので治療上大きな利点となった。

「ホスホマイシン」は 55 年 12 月の薬価収載を待って 56 年 1 月から発売を開始し、総力を挙げて各医療分野への浸透を図った。

この結果、優れた薬効と安全性が高く評価された。その後も適応症の拡大や医療分野への「パニマイシン」等との併用投与による著効症例の紹介など、たゆまざる学術普及活動により、現在まで当社医薬品群のなかで柱商品となっている。

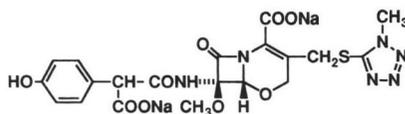
6. 参考文献

- 1) 特公昭 48-16907 「(シス-1・2- エポキシプロピル) フォスフオン酸化合物の製法」
発明者 レイモンド・エー・ファイアーストーン
- 2) medical corner, 32 : 藤井良知, 明治製菓 KK : 24, 1975
- 3) 明治製菓の歩み-創業から 70 年- : 明治製菓 KK : 60, 1987

塩野義製薬株式会社

1. 医薬品の名称（一般名・商品名）、薬効分類および構造式

- ・一般名 ラタモキシセフナトリウム (latamoxef sodium)
- ・商品名 シオマリン静注用 0.25, 0.5, 1 g シオマリン筋注用 0.5 g
- ・薬効分類 オキサセフェム系抗生物質製剤
- ・化学構造式



シオマリン

2. 発売年月

1981年発売し、販売は現在に至る。

3. 開発の動機

シオマリンは塩野義製薬研究所で合成されたオキサセフェム系抗生物質ラタモキシセフナトリウムの注射用製剤である。1981年に上市されて以来、所謂第三世代セフェム剤の中で中心的位置を占め、今日まで感染症の治療に貢献してきた。特にグラム陰性菌及び嫌気性菌に強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを示し、敗血症、髄膜炎、呼吸器感染症、胆道感染症、腹膜炎、尿路感染症、女性性器感染症等に有効である。

1950年代まで細菌感染に対してサルファ剤、ペニシリン、テトラサイクリン等が用いられていたが、耐性ブドウ球菌の出現や副作用問題が起こった。1960年以降注射剤のセファロシン、セファロリジン、セファゾリンが開発され第1世代セフェムの時代となった。ペニシリン、セファロスポリンなどのβ-ラクタム剤の作用機序は細菌に特有な細胞壁の合成を阻害することであり、ヒトの細胞にはβ-ラクタム剤の作用点である細胞壁が無いことより選択毒性に優れ副作用も少ない。さらに、1970年代にはセファマンドール、セフロキシム、セフォチアム、セフォキシチン、セフメタゾールのごとき第2世代セフェム剤が上市又は研究開発の段階にあった。

塩野義製薬に於ては第1世代のセファレキシン、セファロシン、セファロリジンを米国リリー社より導入、販売していた。当研究所でもこれらに優るセフェム剤の開発を計画したが、この分野に於て当研究所は先行するグループにあまりに遅れていて、セフェム骨格の3、7位の化学修飾では他社にたちうちできないと判断し、新規骨格に活路を求めることにした。その1つは3'ノル型セフェム骨格の合成であり、2つめが以下に述べるオキサセフェム剤の開発である。

4. 開発の概要

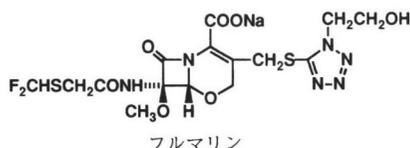
1974年1-オキサセフェム骨格の合成を計画したが、1975年にはメルク社のChristensenらにより、ラセミ体の1-オキサセファロシンがほぼセファロシンと等しい活性をもつことが報告された。我々は光学活性体の合成を継続し、1-オキサ体は相当するセフェム体に比較して数倍強い活性をもつことを明らかにした。当時セファロスポリンの化学修飾に於て知られていた知識も導入し3位の官能基、7位側鎖の化学修飾、7位のメトキシ化等を検討し、比較的短期間のうちに6059-S（後のシオマリン）の合成に成功した。6059-Sは高次評価、製剤化検討、安全性試験、臨床試験を経て、そのグラム陰性菌に対する優れた活性に加えて、血中濃度、半減期などの体内動態に於ても優れたシオマリンとして開発に成功した。

オキサセフェムの優れた活性については広く認められたが、その骨格合成の複雑なことからその工業化は社内外で疑問視され、シオマリリンが世にでるためには経済性を解決しなければならなかった。詳しくは参考文献を参照していただきたいが、ペニシリンから十数工程からなる大量合成法が開発され、直ちに製造部で工業化され、岩手県金ケ崎工場で生産に移された。恐らく現在でも工業化されている合成プロセスとしては、その難易度、工程数から考えてメルク社によるイミベネムの製造と並んで最も評価の高いものの1つであると思われる。

開発中には次のような出来事もあった。今、ユーゴスラヴィアという国名は世界地図から消えたが、第2次世界大戦後もバルカンの火薬庫といわれ、かろうじて民族的英雄であるチトー大統領のもとにまとまっていた。シオマリリンの臨床試験が進められていたとき、危篤に陥った大統領に米国リリー社を通じて承認前のシオマリリンが投与され、1時的ながら小康を保つことができた。

シオマリリンからフルマリリン

シオマリリンと期せずして他の第3世代セフェム剤（セフォタキシム、セフチゾキシム、セフォペラゾン等）の開発が行なわれ、これらは共通してグラム陰性菌に強い活性を持っていたが、グラム陽性菌特に黄色ブドウ球菌に対しては第1世代セフェム剤に劣るという欠陥を持っていた。またシオマリリンを投与された患者がアルコールを飲用したとき、悪酔い状態となるジスルフィナム様副作用が3'位のN-メチルテトラゾールチオールのために起きることも見出された。これらを解決するため更に化学修飾を行ない、オキサセフェムとして2番目のフルマリリン（一般名、フロモキシセフナトリウム）の開発に成功し、1987年に上市することが出来た。



フルマリリンは主要なグラム陰性菌に対してシオマリリン並みの活性を保ちながら、黄色ブドウ球菌を含めてグラム陽性菌に第1世代セフェム剤以上の活性を有している。特に昨今MRSAが問題となっているが、中等度耐性MRSAに対する抗菌力が他剤より強く、PBP-2を誘導産生し難いため耐性化を起し難いという特徴をもっている。

オキサセフェムは塩野義製薬において基礎検討から臨床まで検討が行なわれ、シオマリリン、フルマリリンの2剤が開発された。1982年より今日まで毎年数百億円の売上があり経営に寄与してきた。オキサセフェム抗生物質の開発に対して平成2年薬学会技術賞、昭和60年度科学技術庁長官表彰が授与された。しかし、最近では医療費の削減、日本での抗生物質の過剰使用が問題となり、特にMRSA問題がおきてからは第3世代セフェムが悪者扱いされている。しかし、むしろ薬剤を適性に使用することが如何に大切かを示しているのであって、シオマリリンの難治性感染症に対する治療効果、フルマリリンの術後投与の有効性は今後とも高く評価されるものと期待している。

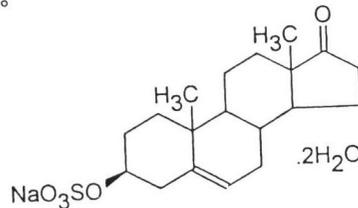
5. 参考文献

- 1) W. Nagata, M. Narisada, T. Yoshida, "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, Vol. 2, Nontraditional β -Lactam Antibiotics," ed. by R.B.Morin, M. Gorman, 1982, pp. 1-98.
- 2) H. Otsuka, W. Nagata, M. Yoshioka, M. Narisada, T. Yoshida, Y. Harada, H. Yamada, Med. Res. Rev., 1, 217 (1981).
- 3) 永田 亘, 成定昌幸, 吉岡美鶴, 吉田 正, 尾上 弘, 薬学雑誌, 111, 77 (1991).

(尾上 弘 中央研究所)

鐘紡株式会社

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S) は1944年、Munson によってヒ尿中から同定されたステロイドホルモンである。1960年代に入り DHA-Sが副腎から直接分泌されることがBaulieu らにより明らかにされた。また、Simmerらは胎児臍帯血中に存在することを見出し、胎児からの分泌を確認した。さらに、Baulieu らにより生合成・代謝系が明らかにされた。1964年、Dietzfalusy 一派は“胎児胎盤系”の概念を産婦人科領域に導入した。即ち、胎児から分泌された DHA-Sが、①胎児肝では 16α -OH-DHA-S に、胎盤では芳香族化を受けた後estriol に、または、②直接、胎盤へ移り、 $DHA \rightarrow \Delta^4$ -androstenedione \rightarrow estrone \rightleftharpoons estradiol に、続いて胎児へ移行してestriol に転換するという2つの経路によるステロイドの生合成・代謝には胎児胎盤系が協同的に働いているというものであった。この概念に基づき、1967年、Lauritzen は DHA-Sを負荷した後に尿中エストロゲンを測定することにより動的な胎児胎盤系機能検査を行えることを提唱した。



D H A - S の構造式

薬効分類：245-9i；副腎ホルモン，その他

商品名：マイリス® 注 (MYLIS® INJECTION)

一般名：プラステロン硫酸ナトリウム (sodium prasterone sulfate)

慣用名：デヒドロエピアンドロステロン硫酸 (dehydroepiandrosterone sulfate)

このころ、近 鶴次郎（当時、薬品研究所副所長；故人）は卵巣機能不全、更年期障害などに対する活性ホルモンによる補充療法においては、体内において必要なホルモンに変化する前駆物質の投与が本剤の面からも優れているはずであると考え、生理活性ステロイドとの観点から DHA-S に着目した研究開発を行うとともに、胎児胎盤系機能診断薬として DHA-S を臨床の場に提供した。その後、薬品研究所において不妊かつ卵巣機能に及ぼす DHA-S の影響が検討され、DHA-S に卵巣機能の回復作用のあることが見いだされたので、DHA-S による機能性子宮出血に対する効果を期待して臨床試験が実施されたが、緩やかな作用しか認められなかったため中止された。一方、胎児胎盤系機能診断薬としての DHA-S 負荷試験については研究が継続さ

れ、その過程で DHA-S の陣痛への関与が検討されたが、DHA-S には子宮収縮作用はなく分娩準備状態に関与しているらしいと考えられるようになった。

そこで、小林隆（当時、日赤医療センター病院長、故人）を中心に中山徹也（同、昭和大学教授）、東條伸平（同、神戸大学教授、故人）らにより DHA-S の子宮頸管熟化度（Bishop score）及び子宮筋のミトソ感受性に及ぼす影響がプラセボとの二重盲検比較試験で検討された結果、DHA-S が妊娠末期子宮頸管熟化促進作用及びミトソ感受性亢進作用を有することが明らかになった。このような作用は従来誰も予想しなかったことであるとともに、ともすればその重要性が忘れられがちな分野であった。早速、分娩準備剤としての新しい DHA-S の用途は、内海 勇（当時、薬品研究所長；故人）らにより、先ず米国へ、次いで国内に特許出願された。本研究開発は遠藤富夫（当時、研究開発室長）を中心とする臨床開発チームに引継がれ、遠藤は、荒木日出之助（当時、昭和大学教授）及び望月真人（現、神戸大学教授）の協力の下、医薬品としての DHA-S の開発を進めた。さらに、DHA-S の妊娠末期子宮頸管熟化に対する、placebo 及び estriol を対照とした全国規模での三群二重盲検比較試験が実施され、DHA-S が estriol に比較して明らかに優れていることが証明された。基礎試験においては、DHA-S が霊長類特有のステロイドであること、子宮頸管熟化が動物種により大きく異なったことから動物での薬効薬理試験は困難を極めたが、1980年10月に製造承認を得、1981年2月に妊娠末期子宮頸管熟化不全治療剤、「マイリス® 注」として発売されるに至った。なお、小林は1977年に「子宮頸管の熟化の意義」と題する論文を発表し、1982年に、「Bishop score からみた初産婦の子宮頸管熟化不全」をまとめ、妊娠末期子宮頸管熟化の重要性を強調すると共に、臨床診断の基準を定義しその啓蒙に努めた。

「マイリス® 注」は鐘紡にとって第1号の新医薬品である。産婦人科という限定された領域ではあるが全国的に営業展開のできた製品であり、発売以来10数年にわたる安定した売上高でも示される如く、数多くの赤ちゃん誕生の手助けを行うと同時に、産婦人科領域に子宮頸管熟化の意義を定着させたと言っても過言ではない。また、国外では、1990年よりバスタで発売されており、インドネシアでは臨床試験中（Ph. III）である。

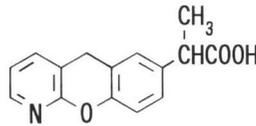
参考文献

- ①内海勇、遠藤富夫、蒲田忠明および安藤正泰；特公昭55-27884
- ②杉本功および沢瀬洋子；特公昭55-30769
- ③小林隆、中山徹也、東條伸平、荒木日出之助、望月真人および橘直矢；産婦人科の世界、31：779-794，1979

【敬称略】

吉富製薬株式会社

ニフラン®（一般名：プラノプロフェン）は、吉富製薬株式会社研究所で創製された我が国初の三環構造（下図）を持つ、プロピオン酸系の酸性非ステロイド性鎮痛、解熱、抗炎症薬である。ニフラン®は、サリチル酸系とプロピオン酸系の薬理効果を併せ持つことから、鎮痛、解熱、抗炎症作用の3作用はバランスがとれ、しかも強力で効果の発現が早く、安全性が高いことが特長である。



プラノプロフェン（ニフラン®）

1. ニフラン®の開発に至る背景

吉富製薬では1958年（昭和33年）にアスピリンを市場に提供して以来、いくつかの抗炎症薬を上市してきた。1966年（昭和41年）12月、イタリアのアンジェリーニ社と提携した塩基性非ステロイド抗炎症薬ベンチリン®を発売し好評を博した。1971年（昭和46年7月）には、当社独自の研究により創製された塩基性非ステロイド抗炎症薬ノンフラミン®（一般名：塩酸チノリジン）が上市された。ノンフラミン®は、従来のいずれの抗炎症薬とも異なる化学構造（チエノピリジン系骨格）を有し、強力なライソゾーム膜安定化作用を作用機作とする薬剤である。本剤は副作用が少なく、鎮痛作用が比較的強いことから、臨床で高く評価された。

当社研究所では、本領域の次期テーマとして、慢性炎症特に、リウマチに対しても有効な薬剤の創製を指向した。ノンフラミン®の創薬研究の過程で、薬理を主管した丸山および生化学担当の後藤らは、本剤の開発に当たって蓄積したノウハウを活かし、新しい抗炎症薬の開発を進めた。

2. ニフラン®の開発

一般的に、アスピリンに代表される酸性抗炎症薬は、塩基性のそれに比し薬効は強いものの安全性特に、消化管障害が問題となる薬剤が多かった。前者の代表的な薬剤は、1966年（昭和41年）に上市された酸性非ステロイド性抗炎症薬のインテバン®、インダシン®（一般名：インドメタシン）であった。そこで、活性はインドメタシンと同程度以上で、しかも安全性に勝れた新しい抗炎症剤の創製を開発目標とした。合成を担当した大江は、サリチル酸系とプロピオン酸系の優れた薬理作用に注目し、その特徴を併せ持つ一連の化合物を精力的に合成した¹⁾。1次スクリーニングは、当時抗リウマチ薬の評価に相当とされていたモルモット紫外線紅斑法を、また、2次スクリーニングには、ラットアジュバント関節炎法用い、消化器の潰瘍惹起作用との用量差から、安全域の広い化合物を意図的に合成・評価し、治験番号Y-8004（ニフラン®）を臨床に進めた。当時、酸性非ステロイド性抗炎症薬の作用機序は不明であったが、結果的には、プロスタグランジンの産生酵素であるシクロオキシゲナーゼの強力な阻害剤ニフラン®を見い出した²⁾。発売後に、同一動物を用いた実験から、ニフラン®のプロスタグランジン産生阻害作用は、副作用につながる胃や腎臓で

は弱く、炎症部位では選択的に強力であると言う、いわゆる「選択的プロスタグランジン合成抑制剤」の概念を炎症学会に発表して本剤の有用性を明確にした³⁾。

3. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

本剤は、1981年（昭和56年6月）に「ニフラン®カプセル」として承認許可され、同年12月に上市された。

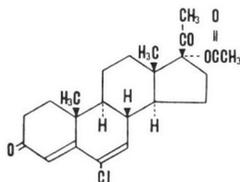
幅広い臨床適応を有するニフラン®は、発売以来、内科、外科、整形外科をはじめ各科領域で新しいタイプの鎮痛抗炎症薬として高い評価を得、当社の抗炎症薬の市場形成を確固たるものにするると同時に、戦略領域の拡大をもたらした。1980年（昭和55年）4月、それまで武田薬品工業（株）に販売委託していた医薬品を、当社が直接販売することになったが、この直販体制を支える主力製品のひとつとして業績に大きく寄与することになった。発売5年後の1986年（昭和61年）には我が国抗炎症薬市場で第1位の販売実績を示すまでに伸長し、同年1月には韓国の手ハニル社から Flanin の商品名で上市された。また、ニフラン®は千寿製薬に導出され、ニフラン®点眼薬として、眼科領域においても高い評価を得ている。1988年（昭和63年9月）、ニフラン®は、カプセル剤から白色のフィルムコーティングされた服用しやすい小型の錠剤に剤形変更された。

参考文献

- 1) 中西美智雄，大江孝範，鶴田峯生，松尾 浩，桜木俊治，丸山 裕：薬誌，96，99（1976）
- 2) 丸山 裕，寺澤道夫，阿南維毅，角部行信：日薬理誌，71，857（1975）
- 3) 今吉朋憲，岩久義範，寺澤道夫，丸山 裕：炎症，4，223（1984）

帝国臓器製薬株式会社

1. 一般名：酢酸クロルマジノン (Chlormadinone acetate: CMA)
 商品名：プロスタール錠25
 薬効分類：黄体ホルモン剤
 構造式：



2. 発売年月：1981年 9月 1日

3. 開発の動機

前立腺は精囊と並び精液の成分である精漿を分泌する男子特有の副性器であり、膀胱の下に位置し尿道を取り囲んでいる。構造的には、尿道内腔に接する内腺と本来の前立腺である外腺からなっている。主に内腺の増殖により尿道が圧迫され、排尿困難をきたすのが前立腺肥大症である。また、前立腺癌は主に外腺から発生する。

1897年Whiteが前立腺肥大症に対し除辜術を施行し肥大結節の縮小を報告してから、前立腺肥大症とホルモン因子の関与が考えられるようになった。1938年Mooreはエストロゲン療法を、1959年Kaufmanはアンドロゲンとエストロゲンの併用療法を報告しているが、いずれもその結果は満足すべきものではなく、前立腺肥大症とホルモン因子の関係を裏付けるには至らなかった。しかし、1965年欧米に先駆けて群馬大学の志田圭三教授(当時)らは前立腺内腺が肥大増殖してもアンドロゲン依存性を有することを確認した。

一方前立腺癌について、1941年Hugginsは前立腺外腺が癌化してもそのアンドロゲン依存性は受け継がれているとの仮説のもとにいわゆる"抗男性ホルモン療法(エストロゲン療法など)"を提唱した。この療法の制癌効果は非常に優れており、Hugginsは1966年度ノーベル医学賞を受賞した。

これら分子生物学の成果により、前立腺肥大症・癌のアンドロゲン依存性が解明された結果、アンドロゲンの作用に直接拮抗する薬剤(アンチアンドロゲン剤)によるこれらの疾患の治療が考えられるようになり、弊社はアンチアンドロゲン剤の開発に着手した。

4. 開発の概要

弊社は創業以来、臓器薬やホルモン薬剤を中心に販売しており、前立腺肥大症・癌の治療剤アンチアンドロゲン剤の開発に際しては、志田教授のご指導を頂くことになった。

以前よりプロゲステロンが辜丸に変化を与えることなく前立腺、精囊の萎縮を惹起するという現象は知られていた。これがまさにアンチアンドロゲン作用なのだが、この作用は非常に弱く、あまり注目されなかった。

1960年代になると産婦人科領域の要望に応えるように様々な合成ゲスターゲン剤が開発され、これらの中にはアンチアンドロゲン作用を有するものも多くあった。外国では1965年Gellerらをはじめとして、数人の研究者により前立腺肥大症に対する合成ゲスターゲンの有効性が報告されていたが、その数は少なかった。

そこで志田教授とともに我々は合成ゲスターゲン剤を手始めとしてステロイド化合物を中心にアンチアンドロゲン作用について検討したところ、酢酸クロルマジノン(CMA)が強力な作用を有していることを確認した。このため本剤を前立腺肥大症・癌治療剤の候補とし、1969年前立腺癌、次いで肥大症に対する臨床効果の検討を開始した。

前立腺肥大症に対するオープン試験では、CMA 25~600mg/日投与により肥大前立腺の縮小、排尿障害の消失、残尿量の減少等の臨床症状の改善が認められた。また、この用量は産婦人科で用いられる用量(通常 2~12mg/日)と比べ非常に大量であるにもかかわらず、安全性においても問題は認められなかった。その後の追試の結果、前立腺肥大症に対する至適用量は50mg/日と考えられた。

そこで1975年、CMA 50mg/日投与の有効性、安全性を再確認するため、排尿障害治療剤であるアミノ酸製剤を対照薬として二重盲検試験を開始した。その結果、排尿障害の改善のほか前立腺縮小効果においてもCMAは統計学的に有意に優れており、CMAのアンチアンドロゲン作用が臨床的に証明された。

また、この試験と並行して行われた作用機序の検討では、CMAは主として前立腺におけるテストステロンの選択的取り込み阻害および 5α -DHT(テストステロンの活性型)とアンドロゲンレセプターとの結合阻害により、アンチアンドロゲン作用を発現することが明らかになった。さらに大量投与時にはこれらの作用に加え、視床下部-下垂体抑制および精巣でのテストステロン生合成抑制による血中テストステロン低下作用をあらわすことも確認された。

1977年、これらのデータをまとめて製造承認申請を行い、1979年前立腺肥大症に対する初の治療剤として承認された。そして1981年、「プロスタール錠25」としてようやく発売にこぎつけた。

前立腺癌については、3年以上の長期的な制癌効果を検討するため、さらに長期投与試験を継続した。この試験の結果、前立腺癌に対する用量は100mg/日が基準とされ、当時より前立腺癌治療剤として用いられていたエストロゲン剤と同等の長期生存率およびより高い安全性が確認された。1980年この試験成績をまとめて効能追加申請を行い、1983年に承認となった。

臨床試験が始まってから前立腺癌の承認まで14年という長い年月を要したが、アンチアンドロゲン剤という新しいカテゴリーの薬剤を世に送り出すことができ、現在も多くの臨床医に用いられていることは弊社にとっても大きな喜びである。

5. 医療に用いられたからの特記すべき事項

「プロスタール錠25」は発売以来、その有効性と安全性に対し高い評価を頂いており、さらに既存の薬剤と異なる作用機序(アンチアンドロゲン作用)により、前立腺肥大症・癌に対する薬物療法の可能性を広げたという点でも高い評価を頂いている。その結果、発売から10周年目にあたる1991年、泌尿器科領域における最優秀医薬品として『'91青い鳥賞(クリニックマガジン社)』を受賞した。

また、1991年8月にはコンプライアンス向上のため、1日1回投与を可能にしたCMA 50mg含有の徐放性剤「プロスタールL錠」を発売した。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

「プロスタール錠25」は発売以来弊社の主力製品であり、その売り上げは消化性潰瘍治療剤「アルタットカプセル(1986年10月発売)」が上市されるまでトップであった。それ以後も現在に至るまで、「アルタット」に次ぐ売り上げを維持しており、「プロスタールL錠」と合わせると、その売り上げは「アルタット」に匹敵する。

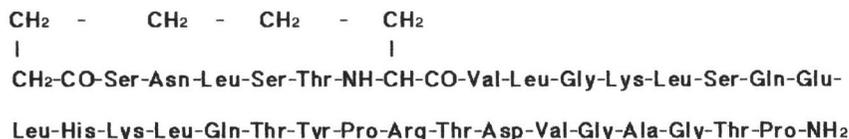
7. 参考文献

- 1) 志田圭三:ホルモンと臨床 28(8):899,1980
- 2) 志田圭三,近藤厚,高井修道,辻一郎,佐藤昭太郎,島崎淳,栗谷典量,米虫節夫:
臨床薬理 8(3):285,1977
- 3) 志田圭三,辻一郎,島崎淳,新島端夫,岸本孝,高井修道,吉田修,大森弘之,近藤厚:
泌尿紀要 26(12):1553,1980

旭化成工業株式会社

1、医薬品の名称

[名称] 一般名：エルカトニン 商品名：エルシトニン
 [薬効分類および構造式] 他に分類されない代謝性医薬品



2、発売年月

製剤名	効能効果	発売年月
エルシトニン注	高カルシウム血症、骨ページェット病	1981年9月
エルシトニン注10単位	骨粗鬆症における疼痛	1982年9月
エルシトニン注20S	骨粗鬆症	1993年11月

3、開発の動機またはきっかけ

カナダのCopp教授は各種動物の甲状腺、膵後腺抽出物をラットに投与して、血中カルシウム低下作用を調べ、哺乳類以外の動物では膵後腺にカルシトニン活性があること、しかもその活性が極めて高いことを見だし、サケカルシトニンの抽出精製を行っていた。一方、カルシトニンのもう一人の発見者であるHirsch博士のいるMunson教授の研究室でもカルシトニンの研究が盛んに行なわれていた。この研究室へ留学して日本に帰国した東京大学の折茂 肇博士はこのサケカルシトニンの仕事に刺激され、日本でもカルシトニンの抽出精製を行ないたいと考えた。しかし、このような仕事は大学の研究室単独で実施することは困難であることから企業と共同研究を行なおうと考え、1969年旭化成工業（当時の東洋醸造）に共同研究を申し入れた。旭化成工業は研究所内で検討の上、カルシトニンの精製を開始することとした。

4、開発の概要

各種魚類のカルシトニン活性を測定した結果、ウナギでは食道と心臓の部分に活性があり、しかも湿重量当たり極めてカルシトニン活性が高いことが分かった。ウナギはサケと同様に海と川を行き来する回遊魚であること、生理作用や電解質についての研究がよく行なわれていること、国内で大量に養殖されており材料の入手が他の魚類に比べて比較的容易であることなどから抽出材料はウナギにすることが決定された。ところが実際にやってみると、サケと異なりウナギではカルシトニンが心臓と食道部分に薄い密度で拡散しているため抽出が極めて難しかった。化学構造を決定するために必要な7.6mgの抽出を完了するまで、4年余りを要し、抽出に用いたウナギは300万尾にも達した。ウナギカルシトニンの生物活性はサケカルシトニンと同様4000単位/mgと、哺乳類由来のカルシトニンに比べ極めて高い事が分かった¹⁾。

ウナギカルシトニンの構造決定は大阪大学蛋白質研究所の成田耕造教授（故人）と旭化成工業との共同研究で行なわれ、ウナギカルシトニンは他のカルシトニンと同じく32個のアミノ酸からなり、サケカルシトニンと26(Asp)、27(Val)、29番目のアミノ酸(Ala)が違うことが確定した²⁾。

ウナギカルシトニンの化学合成はペプチド研究所の榎原俊平所長のもとに旭化成の研究員を派遣して、大量に純品を得やすい液相法により行なわれた。当初はウナギから抽出し

たものと同一構造をもつ天然型カルシトニンで開発を進める予定であったが、ウナギカルシトニンは中性や塩基性の条件下では不安定であるうえに合成の収率も悪いことが分かった。あくまで天然型に固執するか、新規の誘導体にするかで社内で大議論が行われた結果、誘導体を合成することとした。結果は上々で、天然型カルシトニンと同等以上の生物学的特性と安定性を持ち、かつそれ以上に化学的安定性の高い物質〔エルカトニン〕の合成に1975年に成功した³⁾。

5、医療に用いられてからの特記すべき事柄

骨粗鬆症は骨に“す”が入ったような状態となり、骨が脆くなる疾患であり、老人特に閉経以降の女性に多い。骨は死んだ組織ではなく絶えず代謝され、形成と破壊（吸収）が繰り返されている。正常人では骨形成と骨吸収のバランスが保たれているが、骨粗鬆症では骨形成に比べて骨吸収が多いために骨量が減少していく。骨を吸収する細胞である破骨細胞にはカルシトニンレセプターがあり、このレセプターにカルシトニンが結合すると細胞は死滅する。従って、エルシトニンを骨粗鬆症患者に投与すると破骨細胞のカルシトニンレセプターに結合して、骨吸収を抑制し、骨量の減少を抑制することとなる。また、骨粗鬆症患者の内因性カルシトニン濃度は正常人より低下していることも分かっており、骨粗鬆症患者の骨量減少にカルシトニンの不足が関与しているとされている。さらに、実験的な骨粗鬆症モデルにエルカトニンを投与すると骨量減少を予防することが出来る。1970年代後半には骨量を簡便にしかも定量性良く測定する方法はなかったため、骨粗鬆症患者の主訴である腰背痛に対して臨床治験を行ない1982年に“骨粗鬆症における疼痛”の効能効果を得た。市販後にエルシトニンの骨粗鬆症における疼痛に対する効果は多くの医師によりその有効性が確認され、また、患者の中には“以前のあの注射を”と再来院するケースもあるという。

市販後、骨量を簡便に測定可能な方法が開発され、エルシトニンが骨粗鬆症の疼痛のみならず骨量の改善にも効果があるとする臨床研究が報告された。また、海外においても新規の骨量測定方法を用いてカルシトニンの骨粗鬆症に対する臨床論文が報告されたことから、エルシトニンの骨粗鬆症に対する有用性を確認するための臨床治験が開始され、1993年10月にエルシトニンは骨粗鬆症に対する効能効果を取得した。

このエルシトニンの研究が開始された1970年代の初めは骨粗鬆症という病気は殆ど注目されることはなかったが、最近では人口の高齢化と共に骨粗鬆症が注目されテレビや新聞に多く取り上げられるようになった。医療関係以外の一般の人でも骨粗鬆症という難しい疾患名を知っている人が多くなってきている。また、1970年代の初めに行なわれた日本内分泌学会でのカルシウム代謝、骨代謝に関する演題は4-5題しかなかったが、最近の日本内分泌学会でのこの分野の演題は50題を越えている。

6、企業経営上への貢献及び企業内外（国内および国外）への影響

エルシトニンは発売以来骨粗鬆症の治療に広く国内で使用され、旭化成工業の医薬事業部の主力製品として売上に大きく寄与している。また、エルシトニンはイタリア、スペイン、オーストリア、中国、韓国に輸出されている。

7、参考文献

- 1) Otani M., Yamauchi H., Meguro T., Kitazawa S., Watanabe S. and Orimo H. Isolation and characterization of calcitonin from pericardium and esophagus of eel: J. Biochem. 79 345-352 (1976)
- 2) Noda T., Narita K. Amino acid sequence of eel calcitonin: J. Biochem. 79 353-359 (1976)
- 3) Morikawa T., Munekata E., Sakakibara S., Noda T. and Otani M. Synthesis of eel-calcitonin and [Asu^{1,7}]-eel-calcitonin: Contribution of the disulfide bond to the hormonal activity. : Experientia 32 1104-1106 (1976)

1. はじめに

タラの肝油から抗くる病因子が発見されビタミンDと命名されたのは1920年であったが、体内での最終的な活性本体は活性型ビタミンD、 $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}$ 、であることが明らかにされたのは1971年のことである。この時期は丁度透析療法により腎不全患者の寿命が延びていたが合併症として骨の病変（腎性骨異常症）が問題になり始めていた。ビタミンDは最終的に腎で $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}$ に変換されることが明らかにされていたことから（図1）、この骨病変の原因は腎での $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}$ の供給不足であることが判明し、これを“くすり”として補充することが考えられた。

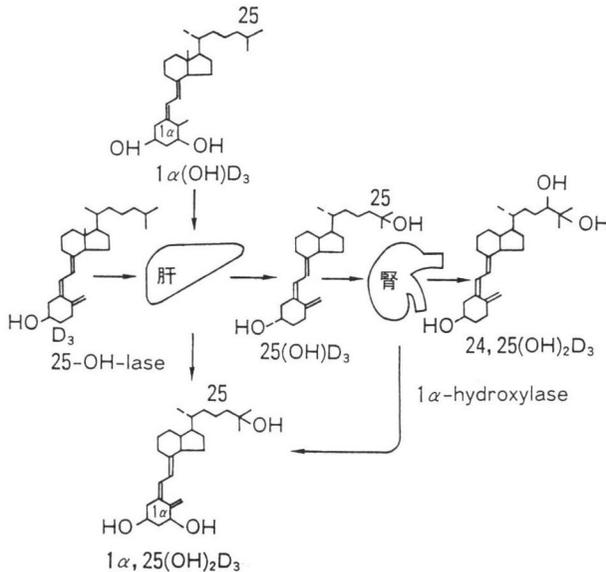


図1 ビタミンD₃と1- α -OH-D₃の代謝

(折茂 肇, カルシウム・ビタミンと骨粗鬆症, メジカルビュー社, 東京, 1987より)

2. ワンアルファ（1- α -OH-D₃, 一般名：アルファカルシドール）の開発

1- α -OH-D₃は $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の類縁体として1973年にDeLuca及びBartonによって独立に合成された。体内では肝臓で容易に $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ に変換されるプロドラッグであり、 $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同等の作用を持つことが明らかにされた（図1）。そして1- α -OH-D₃又は $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の医薬品としての開発が日米欧で始められた。

帝人は医薬品業界に新規参入し研究活動を丁度この時期の1972年より開始していたが、カルシウム代謝という新しい学問分野であるため参入障壁も少ない活性型ビタミンD₃に興味を持った。そして、より合成の容易な1- α -OH-D₃をターゲットとしてBartonより合成法を導入して開発を進めた。日本では中外製薬も1- α -OH-D₃の合成法をDeLucaより導入して同時に開発していた。二社は独立に競争しながら開発を進めたが製造承認は同時に取得し、1981年1月より帝人はワンアルファ、中外製薬はアルファロールの商品名にて販売を開始した。取得した適応症を表1に示す。

表1 アルファカルシドールが最初に取得した適応症

下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変など）の改善。

1. 慢性腎不全
2. 副甲状腺機能低下症
3. 未熟児
4. ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症

補充療法として生理作用を期待するこれらの疾患に続いて薬理作用を期待する骨粗鬆症への適応症拡大をめざした。骨粗鬆症は単に骨量のみが減少する疾患であるので薬剤の効果を判定するために簡単に骨量を測定する方法が必要であった。そこで帝人は浜松医大の井上教授の指導を得て手のレントゲン写真により骨量を測定する方法であるMD (Microdensitometry) 法を開発した。本法により今回は中外製薬と共同で臨床試験を行い骨粗鬆症への適応症拡大の認可を1983年10月に得た。

ワンアルファの開発の舞台は骨代謝という若い学問分野であったので手本にできる先行する医薬品がなく全て自前の考え方で開発する必要があった。しかし二社が、前半はしのぎを削る競争を後半は共同開発と互いに努力を重ねたこと、また、この分野の基礎と臨床の研究者との産学共同により学問の進歩と医薬品開発がうまく噛み合い、新規の分野の医薬品を専門家と共に作りあげていくこととなった。

3. 錠剤の開発

ワンアルファの発売時は帝人は販売機能をもたなかったため藤沢薬品へ販売を委託した。アルファロールは中外製薬の自社開発・自社販売であったためワンアルファの販売成績が劣勢であったので、アルファロールとの差別化を意図した。すなわち、 $1\alpha\text{-OH-D}_3$ が油溶性のため両者共に剤型はソフトカプセルとして販売を開始していたが、差別化のため溶剤の油による消化器系の副作用をより少なくする目的で錠剤化の開発にチャレンジした。この成否は、光、湿度、酸素に対する安全性及び微量成分の粉体への均一分散の技術にかかっていた。鋭意研究の結果、安定化剤の発見によりこの問題を解決して錠剤の承認を得て1988年7月より発売した。

4. その後の展開

1981年の発売、1983年の骨粗鬆症への適応症拡大以後、1987年の再審査そして1993年の再評価を通過し骨粗鬆症治療薬としての地位を確立している。骨粗鬆症への適応症拡大によりワンアルファの売り上げは薬価切り下げを吸収して順調に伸び最高の1988年には230億円/年を記録し、発売開始以来10年以上を経た1993年でも約150億円と帝人の医薬品として2位の売り上げを保っている。日本における $1\alpha\text{-OH-D}_3$ と $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 製剤の1992年の売り上げは570億円/年でありほとんどが骨粗鬆症に使用されており、骨粗鬆症治療薬の80%を占めている。

この様な活性型ビタミンD₃の骨粗鬆症治療薬としての地位の確立は日本の骨代謝研究の進歩を支え、その後の骨代謝分野の医薬品の研究・開発の進展に大きく貢献している。

さらに、その後の研究により活性型ビタミンD₃は骨代謝での役割のみならず細胞の分化誘導を促進する作用も有することが見出され、その発見に基づき、帝人により $1, 24\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 軟膏（ボンアルファ軟膏）が1993年に乾癬治療薬として医療の場に供給された。この様に活性型ビタミンD₃は新しい作用の発見により第二段階への展開を見せ、更に発展を期待されている。

参考文献

- 1) 尾形悦郎、須田立雄、小椋陽介/編、“ビタミンDのすべて”、講談社サイエンティフィック、東京、1993
- 2) 特公昭63-60007、活性型ビタミンD₃類組成物、牧野悠治、鈴木嘉樹

4709 セフォタックス注射用

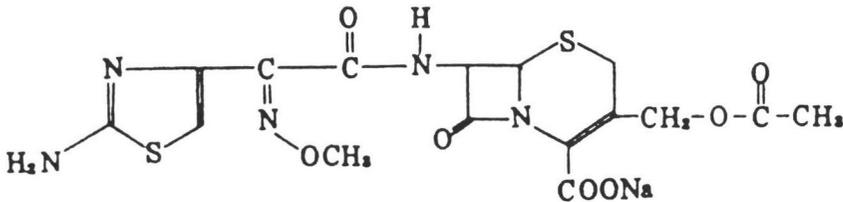
日本ルセル株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類

セフォタックス®注射用 Cefotax

セフェム系抗生物質

構造式



2) 発売年月日

1981年12月28日発売

3) 開発の動機またはきっかけ

構造式に示されるセフォタキシムは、7-アミノセファロスポラン酸の7位のアミノ基を、アミノチアゾリルsyn-メトキシイミノアセチル基でシアル化したものである。

当時、7位の置換基フェニルアセチル鎖の α 位にアミノ基を導入したセファレキシンが経口投与可能なセファロスポリンとして知られており、また、7位にアミノチアゾリルアセチル鎖を導入すると強い抗菌活性が得られることも知られていた。そこで、7位の側鎖はアミノチアゾリルアセチル酸を中心とし、 α 位にイミノ基を含む種々のアミノ基を導入し、強い抗菌活性を示す経口セファロスポリン剤が得られると考えスクリーニングを開始した。

これらの合成された物質について抗菌活性を比較した結果、アミノチアゾリルsyn-メトキシイミノ鎖を持つ新規物質（セフォタキシム）に思いがけない強力な抗菌活性が発見され1977年Bucourtらによって報告された。

経口セファロスポリン剤の新規物質の発見には至らなかったが、その途中に得られた偶然の発見が、いわゆる第3世代セファロスポリンの幕開けとなった。

4) 開発の概要

日本においては、1978年1月より、日本ルセル株式会社およびヘキストジャパン株式会社による共同開発が開始され、諸外国の基礎データもそろっていたため、同年5月より一般臨床試験開始、1979年1月から比較試験開始と短期間で進められ、1980年4月で全ての試験が終了した。

比較試験は呼吸器感染症と尿路感染症で実施された。すなわち

呼吸器感染症（投与期間 14日間）	セフォタキシム 4 g	セファゾリン 4 g
尿路感染症（投与期間 5日間）	セフォタキシム 2 g	対スルベニシリン 10 g
	*セフォタキシム 2 g	対セファゾリン 4 g
	セフォタキシム 2 g	対セフテゾール 4 g

の5種類で*印は二重盲検比較試験であり、従来の薬剤より広いスペクトラムと強い抗菌活性を持つセフォタキシムのポテンシャルが臨床の場でも証明される結果であった。

5) 医療に用いられてから特記すべき事柄

第3世代のトップバッターとして登場したセフォタキムは、新生児・未熟児の投与量の検討もなされ、特に小児化膿性髄膜炎の主要起炎菌（B群溶連菌、大腸菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）を全てカバーし、かつ、髄液への移行も優れていることから、アミノベンジルペニシリンとクロラムフェニコールを併用するという従来の治療方法からセフォタキシム+アミノベンジルペニシリンの併用療法が日本はもとより世界のスタンダードな治療法となった。

6) 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

年間売上100億円を達成した日本ルセルの最初の製品であり、世界でのセフェムマーケットの10%以上のシェアを現在も維持しつづけているルセルユクラフグループの重要な製品である。又この製品の成功により、抗生剤分野への研究体制が充実し、ロキシスロマイシン、硫酸セフピロムを世に出す原動力となった。

7) 参考文献

- 1) 藤井 良知 他：Chemotherapy, 31 (3), 309, 1983

フランドルテープ

トーアエイヨー株式会社

はじめに

当社は創業（1943年）以来約30年間、ビタミンB₂ 剤を中心に製品の開発・販売を行ってきたが、1975年頃より、それまでのビタミン剤主体の企業から脱皮するため、新領域の探索が始まり、医薬の市場性調査、患者動向予測などから、循環器官薬に的を絞ら込んだ。

当時本邦では、虚血性心疾患薬としてβ遮断薬やカルシウム拮抗薬が脚光を浴びていたが、欧米では依然としてニトログリセリン等の硝酸薬がかなり使用されていることに注目した。留学経験のあるドクターの意見聴取でも、硝酸薬の徐放錠が良好の感触を得た。

時を同じくして、西独に硝酸イソソルビドの徐放錠が存在することをキャッチし、直ちに導入を計画したが、消化管吸収性や本邦では未許可の賦形剤が使用されているなど種々問題があり、導入を断念、直ちに自社開発に切り替えた。

徐放錠フランドルの誕生

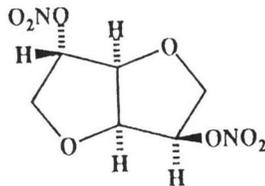
しかし、当時本邦では硝酸薬の徐放錠は存在せず、また他の薬物の徐放錠も数少なく、研究情報も不十分の状況下での開発で、幾つもの問題があった。

製剤設計の上で、薬効は何時間持続すればよいのか
 血中濃度のパターンはどんな形がよいのか
 有効血中濃度はどこか

これらの疑問を解決するには製剤検討とともに、臨床薬理学的観点からも併行して研究を進めなければならず、その基本となるものとして、主成分の硝酸イソソルビドの血中濃度の測定がキーポイントであった。一口に血中濃度とは言うものの、血中にng/mlレベルで存在する硝酸イソソルビドを検出する技術は大変困難なもので、これに開発可否の全てを委ねる状況に追い込まれた。しかし、当社研究陣の懸命の努力により、ECD付ガスクロマトグラフィーで測定可能¹⁾になり、ようやく製剤開発が緒につき、1981年に本邦初の硝酸イソソルビド（図1）の徐放錠フランドル²⁾（循環器官薬）が完成した²⁾。

ニトログリセリンをはじめとして硝酸薬は、速効性で効果が確実の反面、数時間で急速に効果が消失するなど、持続性のないのが欠点として知られている。そのため狭心症の発作寛解には著効を奏するが、発作予防には頻回投与が必要などの煩わしさを伴い、不適当な薬物と言われてきた。

図1 硝酸イソソルビドの構造式



その点フランドルは、有効血中濃度が12時間続くよう製剤設計されており、1日2回投与で間に合うため、夜間発作や早朝発作の予防に対応可能となり、そのため、硝酸薬の狭心症発作予防療法の道が拓け、しかも、投与回数減少によりコンプライアンスの改善がなされ、患者と医療関係者の負担を軽減した。

フランドルによって誘導されたフランドルテープ

当時、ステロイド軟膏の密封療法をヒントに開発されたステロイドテープ剤が普及しはじめていた。

ところで、このフランドルの研究・製造過程で、硝酸イソソルビドが皮膚や粘膜から吸収しやすい薬物であることを実感する一方、ヨーロッパで実用化されていた硝酸イソソルビド軟膏もステロイド軟膏と同様にサララップ密封療法であることが判明した。この場合、錠剤に匹敵する血中濃度の上昇が見られるとの文献報告も見つかり、当社研究開発陣は硝酸イソソルビドを皮膚から徐々に吸収させるシステム・テープ剤開発の可能性を確信するに至った。硝酸イソソルビドを皮膚から吸収させれば、肝臓での初回通過効果を受けずに心臓に達するため、バイオアベラビリティが高まること、薬物の持効時間を自由にコントロールできること、患者の胃腸や肝臓の調子に左右されずに確実に吸収されること、よって個体差を減少できることなど数々のメリットが考えられた。

医薬専門メーカーの当社には、テープ剤を製造する技術や施設を保有していないため、サージカルテープ等で実績のある日東電工株式会社と硝酸イソソルビド持効錠の開発のノウハウをもつ当社とが共同開発³⁾を行い、遂に1984年、本邦初の経皮吸収型虚血性心疾患治療薬の硝酸イソソルビドテープ剤フランドルテープ[®]（循環器官用薬）が誕生した。フランドルテープの有効血中濃度は長時間（24時間）持続し、しかも安定した有効血中濃度が得られるので、狭心症の発作予防効果は増加し、しかも外用のため、患者自身の自覚とコンプライアンスを著しく高めることができた。また、本邦でのドラックデリバリーシステム（DDS）の実用化に先鞭をつけた薬剤として、医学・薬学界の評価を得ている。

あとがき

フランドル発売前（1980年）の国内の硝酸剤の総市場は、約15億円（薬価換算）程度であったが、フランドルの発売を機に、他社類似品の参入もあり、急激に市場は拡大を始め、その後のフランドルテープとその類似品により、さらに拡大は加速され、今や国内の硝酸剤の総市場は、600億円（薬価換算）に迫ろうとしている。当社としても、両剤は売上げの中核をなすもので、両剤あわせて200億円（薬価換算）の製品に成長した。

参考文献

- 1) 加藤隆一, 山添 康, 奈良武志, 木村哲夫, 千田 敏, 臨床薬理, 10, 509 (1979)
- 2) 奈良武志, 林 久司, 羽鳥得夫, 千田 敏, 田中 修, 特許第1213881号(昭和59年6月27日)
- 3) 大塚三郎, 吉川利之, 徳田祥一, 伊藤祐輔, 特公平4-74329

(トーアエイヨー株式会社 斎藤輝男)

塩酸セフォチアムの研究開発

武田薬品工業株式会社創薬研究本部

感染症治療剤、注射用半合成セフェム系抗生物質製剤

一般名 塩酸セフォチアム Cefotiam Hydrochloride

商品名 パンスポリン Pansporin 静注用・筋注用

発売年 1981年（昭和56年）

すでに1950年代の半ばにはペニシリンG耐性の黄色ブドウ球菌がヒト病巣部から分離されていたが、1960年頃から、サルファ剤やペニシリン類に耐性をもつその他の細菌の出現が感染症の領域で大きな問題となった。このような背景のもとに、セファロスポリン（セフェム）系の抗生物質は各種の薬剤あるいは複数の薬剤に耐性のグラム陽性菌やグラム陰性菌に有効であることが注目されてきた。

武田薬品研究所では1970年代の前半ごろから、半合成セフェム系抗生物質の構造活性相関の研究を行って、セフェム骨格の7位側鎖中のアシル基の α 位に活性水素が存在することが、セフェム系抗生物質の抗菌力の増強に大きく寄与していることを想定するに至った。そこで同研究所の沼田光雄らはこの仮説に基づき、7位に β -ケト酸構造を持つ中間体を作り、これを経て2-アミノチアゾール基を含むアセトアミド構造に変えたセフェム系化合物を得たところ、これが強い抗菌力を示すことを発見した。

この知見は、強い抗菌力のみならず広い抗菌スペクトルを持つ新しいセフェム系抗生物質製剤を医療の場に提供できる可能性を示すと考えられたので、沼田らは引き続き抗菌力と抗菌スペクトルを指標として、7位側鎖に2-アミノチアゾール基を持つセフェム系化合物の3位を化学修飾して構造活性相関を調べた。その結果、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広く抗菌作用を示し、かつ臓器・組織移行性の高い注射用セフェム系抗生物質製剤の開発候補品として塩酸セフォチアム（セフォチアム）が選り出された。

各種の前臨床試験により、セフォチアムはグラム陰性菌に対する抗菌力が強く、例えば従来のセフェム系抗生物質が抗菌活性を示さなかったインフルエンザ菌、インドール陽性プロテウス、エンテロバクター、シトロバクター等にも抗菌力を示すことが明らかにされた。またセフォチアムの in vitro 抗菌力は in vivoでの効果にも良く反映された。特に Klebsiella肺炎や、P. mirabilis尿路感染症のモデル実験では、先発品目のセファゾリン（Cefazolin）の数倍強い治療効果を示した。本剤はほとんど代謝されることなく、主として尿中に排泄される。また胆汁中にも良好な移行が認められた。臨床試験の成績は、各種の基礎試験成績を反映して、期待通り本剤の有用性が高いことを示すものであったので、これらの成績を基に製造承認申請し、認可を得て1981年に発売した（商品名：パンスポリン）。本剤の適応疾患は、セフォチアムに感受性の各種細菌類による敗血症、外科・整形外科領域感染症をはじめ多くの領域の感染症である。

セフォチアムは上市以後、医療の広い分野で優れた治療効果が認められ、多数の注射用セフェム系抗生物質製剤のなかで、第一選択品目（first choice）として賞用され現在に

至っている。さらに、セフォチアムの優れた治療効果に鑑み、武田薬品においてこれを経口投与可能な誘導体に変える努力がはらわれた結果、セフォチアムの4位カルボキシル基をエステル化した新しいセフェム系抗生物質である、塩酸セフォチアムヘキサセチルが同社で開発されて、1990年（平成2年）に発売された（商品名 パンスポリンT錠）。このように、当初は注射用として開発されたセフォチアムが、のちに経口剤の開発にもつながったことは、セフォチアムが感染症治療剤として医学界に大きく貢献してきたことを示すものである。ちなみに、セフォチアム以後に内外の製薬企業で開発されたセフェム系抗生物質で、7位側鎖に2-アミノチアゾール基を持つものが多いという事実は、上記の沼田らの発明が世界的なものであることを証明していると言えよう。

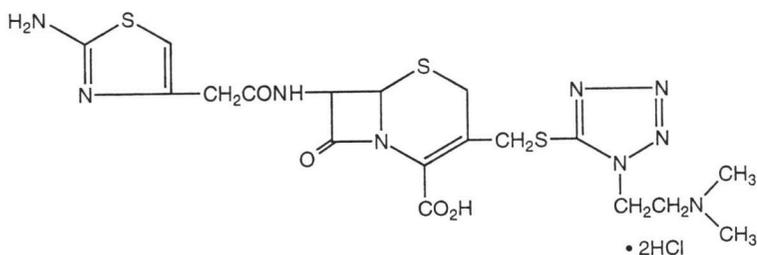
（企業への貢献等）

セフォチアムの研究開発は科学技術、医療への貢献が顕著であることが内外に認められて、主担当者であった沼田光雄は昭和59年度科学技術庁長官賞として、科学技術功労者表彰を受賞した。なお沼田はこれに先立ち昭和56年に、近畿化学協会より化学技術賞を受けた。

参考文献

- 1) M. Numata, et al., J. Antibiot., 31, 1262 (1978).
- 2) 出口浩一, 基礎と臨床, 22, 3845 (1988).

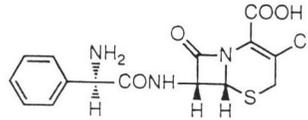
CEFOTIAM
(PANSPORIN®)



塩野義製薬株式会社

1. 医薬品の名称（一般名・商品名）、薬効分類および構造式

- ・一般名 セファクロル (cefaclor) 〈日抗基名 セファクロルカプセル、セファクロル粒〉
- ・商品名 ケフラールカプセル 250mg、500mg、ケフラール細粒小児用 100mg
- ・薬効分類 経口用セフェム系抗生物質製剤
- ・化学構造式



ケフラール

2. 発売年月

1982年1月発売し、販売は現在に到る。

3. 開発の動機、および概要

ケフラールは1976年米国 Eli Lilly社によって研究・開発されたセフェム系の経口用抗生物質である¹⁾。同社が先に開発していたセファレキシンの新規合成法をより効率的なものにすべく研究している過程で見出された。

セファレキシンの合成過程で3位にクロル基のついた3-chlorocephem化合物が偶然優れた抗菌活性を示したことから、7位側鎖を修飾することによって経口吸収性のよい本剤が生まれた。

当時既にセファレキシンを発売(1970年)していた塩野義製薬でもその特性に興味を持ち、ケフラール開発のため塩野義製薬研究所にプロジェクト・チームが誕生した。各種細菌に対する抗菌スペクトラムを比較したり、他剤に比べ強い殺菌作用などを確認した。

ケフラールは外来患者の軽・中等症感染症の主要な病原菌である肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリスの六菌種に対して類似化合物のセファレキシンやセファラジンと比べ抗菌力が優れている。

我が国において、1978年にはケフラールの一般臨床試験が各科領域の全国63の医療施設の参加した研究会によって評価された。その結果、基礎的検討で得られた成績が反映され、成人では250mg(500mg)を1日3回、小児では20~40mg/kg/日の用量で多くの感染症に優れた治療効果が証明された。また、4種類の対象疾患でセファレキシンを対照薬とした二重盲検比較試験が実施された。その結果、ケフラールの1日3回投与はセファレキシンの1日4回投与と比べ、その治療効果において同じく優れた成績が得られ、ケフラールに有用性の高い評価がなされた。

ケフラールは内服後、速やかにその血中濃度はピークに達し、各組織内濃度においても投与後1時間でピークを示し、その後比較的速やかに低下する。投与量と血中濃度との間に明らかな相関がみられ、他剤では得られぬ高い血中濃度が得られることから、優れた経口用セフェム系抗生物質製剤と言える。このためケフラールが外来の感染症患者に使い易い薬剤と評価されている。

4. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

ケフラールは発売後12年経った今日なお、外来患者の一般感染症における主な原因菌に対し変わらぬ強い抗菌力を示し、気管支炎や扁桃炎といった呼吸器疾患や膀胱炎等の尿路感染症、および皮膚軟部組織感染症に経口で優れた臨床効果が得られている。

ケフラール細粒小児用製剤は乳幼児が服みやすい薬として高い評価を得ている。近年増加傾向にある服薬拒否・

困難に対して、小児科領域でコンプライアンスを高めたという報告²⁾もされた。

セフェム系抗生物質は細菌にだけ存在する細胞壁の生合成を阻害して抗菌作用を発揮するため、細胞壁のないヒトの細胞には影響は少ないと考えられている。ケフラールには重篤な副作用は現在までに報告されていないことから、安全性の高い薬剤と考えられているが唯一例外はショックである。ショックは後で述べるように頻度は極めて少ないが(10万例に1例)、ショック症状発現は服薬後数分で起こり呼吸困難や意識障害など重篤な症状を示す。ただこの危機に適切な処置をすれば後遺症は残らない場合が多い。

ケフラール使用症例でのアナフィラキシーやアナフィラキシー様ショック、発疹などの過敏症状およびその他重篤な副作用の発現頻度を正確に把握する目的で、抗菌薬では初めての全国規模での prospective study として、1989年6月～1992年7月の3年間にわたり約10万例を抽出してケフラールの安全性調査を実施した。

この調査は、(1)ケフラールの使用状況を反映したサンプル抽出、(2)前以て期間を定め、ケフラール治療対象の全ての症例における副作用の正確な発現頻度の把握、そのために、(3)推計学的に算出した必要調査症例数(106,447例)の集積を意図した。

その実施にあたっては、全ての症例を対象に過敏症状を主とした副作用情報を収集するため、患者本人とその家族を含めたアレルギー歴に関する問診を重視した。

その結果、ケフラール投与症例における副作用発現頻度は228例(0.21%)であった。その内のアナフィラキシー・ショックは僅かに1件(0.001%)、発疹などの過敏症状は112件(0.103%)であった。この結果は国内外の学会で発表され、我が国ではそれまで余り例のない秀れた multi-study として高い評価を得た。

投与開始時のこのような問診によって、過敏症状の発症頻度を軽減することの重要性が確認された。また、その高い安全性も確認された上、発売以来12年間の積み重ねの努力からケフラールの信頼性はますます高まった。

内服用抗生物質の市場規模で1993年度約4千億円(薬価ベース)を推移し、その内セフェム系抗生物質のシェア(占有率)は45%以上を占めている。

企業の経営上への貢献度を直接みる指標としてケフラールの販売金額トレンドをみると、1987年をピークに減少に転じ、薬価切下げなど社会的需要の変化等の背景もあり、1993年度はピーク時の半分まで落ち込んでいる。薬価が毎年切り下げられ、当初(1982年6月)ケフラールカプセル250mgが⁸245.10円、細粒小児用100mgが⁸199.80円であったのが、現在(1994年3月)の薬価は、それぞれ91.50円、77.80円と半分以下になっている。

そのためケフラールは外来の軽・中等感染症患者にとっては有効性、安全性の面から評価が定まっている第一選択薬として、比較的安価に使用できる薬剤と言える。

参考文献

- 1) PRESTON, D. A. The 16th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago (USA), Abstr. no. 352, 1976.
- 2) 岩井直一, 中村はるひ. Cefaclor (CCL)小児用細粒剤の服用性. 基礎と臨床:27, 4399-4412, 1993.

(深尾 孝 製品部)

4713 タガメット錠200mg、400mg、細粒20%、注射液（シメチジン） スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

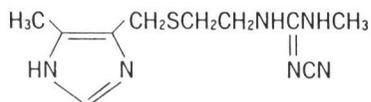
1. 医薬品の名称（一般名、商品名）、薬効分類および構造式

一般名：シメチジン（Cimetidine）

商品名：タガメット 錠200mg，錠400mg，細粒20%，注射液200mg（TAGAMET tablets
200mg・400mg，fine granules 20%，injection 200mg）

薬効分類：消化性潰瘍剤

構造式：



2. 発売年月日

1982年1月18日

3. 開発の経緯

消化性潰瘍が起こる原因として攻撃因子と防御因子の不均衡が定説となり、特に攻撃因子としての胃酸分泌が主要な役割を演じていることが認識されて以来、その治療方針は第一に胃酸分泌抑制を主眼に行われてきた。このために外科的には迷走神経遮断術、薬物療法としては副交感神経遮断剤が先ず用いられてきた。

一方、1940年代に開発されたいわゆる抗ヒスタミン剤はいずれもヒスタミン刺激による胃酸分泌を抑制しなかった。そのため、1966年にAshとShield¹⁾はヒスタミン受容体にはmepyramineのような抗ヒスタミン剤によって拮抗されるH₁受容体と、さらに別の種類の受容体があると述べた。そして丁度その頃、新しい胃酸分泌抑制剤を求めていたスミスクライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ社(現スミスクライン・ビーチャム社)研究陣は、既に知られているH₁受容体拮抗剤が塩基性アミノ基を持つ以外は特にヒスタミンと似た化学構造を持たないことに着目し、むしろヒスタミンに類似した化合物の中から新しい拮抗剤を探そうと考えた。薬理活性は主にヒスタミン刺激による胃酸分泌の抑制を指標としてスクリーニングを進め、数年後にN^α-guanylhistamineが低用量では胃酸分泌を刺激するが、高用量ではヒスタミン刺激による胃酸分泌を抑制することを認めた。そこでイミダゾール基とグアニジン基の組み合わせを中心にスクリーニングを進め、ついに1972年初の特異的な非H₁受容体拮抗剤burimamideに到達した。このburimamideはイミダゾールのthiourea誘導体で、H₁受容体における拮抗作用は非常に弱い、非H₁受容体を介するヒスタミンには強い拮抗作用を示した。Blackら²⁾はこれをH₂受容体拮抗剤として分類した。

さらに第二のH₂受容体拮抗剤として同じくthiourea誘導体の一つであるmetiamide³⁾を選び出したが、これはbrimamideよりも作用が強く、しかも経口的に有効であった。このmetiamideはヒスタミン以外の刺激による酸分泌に対しても強い抑制作用を示し、臨床的にも有効な消化性潰瘍治療剤として試験が進められた。しかし、副作用として無顆粒球症が認められたために開発は中止されたが、この副作用はthioureaの部分構造による可能性が示唆されたことから、この部分構造を変える検討が進められた。そして1975年に至り、第三のH₂受容体拮抗剤としてcyanoguanidine誘導体であるcimetidine⁴⁾を選び出した。先の化学構造の変換によりmetiamideでみられた骨髄系に対する副作用はみられなくなり、その後cimetidineに関する研究は英国を中心に急速に進展した。

4. 開発の概要

1976年当時、タガメット（一般名：Cimetidine）の胃・十二指腸潰瘍に対する臨床的有用性は海外諸国で確立されつつあり、この年にイギリスで市販されるに至った。我が国ではスミスクライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ社と藤沢薬品工業株式会社との共同開発が開始され、後にはこれら二社の合併によるスミスクライン・藤沢(株)がタガメットの開発を引き継いだ。臨床的には経口剤で十二指腸潰瘍、胃潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群を、また注射剤では消化管出血を対象に総計1151例が検討され、胃潰瘍では90.1%(576/639例)、十二指腸潰瘍では92.0%(451/490例)という高い有効性が認められ、これらを適応症として1981年9月に承認となった。

翌年に市販されてからは、それまでは外科的治療の適用とされていた潰瘍、あるいは難治性潰瘍などに対しても極めて高い効果を示すなど、従来の抗潰瘍剤にない臨床的有用性が認められ、消化性潰瘍の主流として用いられるようになった。その後、胃炎、逆流性食道炎、ストレスによる消化管出血、麻酔前投与が適用症として加わった。また用法用量は当初の1回200mg、1日4回投与に加え、1回400mg、1日2回、さらに1回800mg、1日1回投与が承認され、使い分けられている。

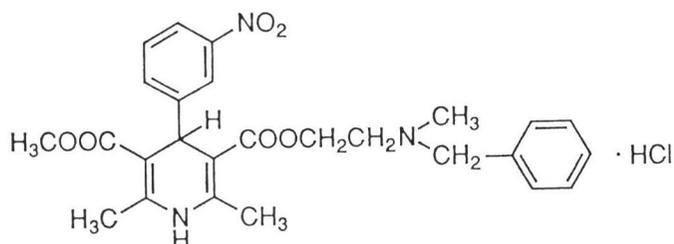
タガメットは海外でも広く用いられており、その主な国はイギリス、フランス、ドイツ、アメリカ、スウェーデン、オーストラリア、スペイン、カナダ、ベルギー、スイス、デンマーク、オランダ、ポルトガル、イタリア、オーストリア、ノルウエー、フィンランドなどである。

5. 参考文献

- 1) Ash, A. S. F., Schild, H. O., *Brit. J. Pharmacol.*, **27**, 427-439 (1966).
- 2) Black, J. W. et al, *Nature*, **236**, 385-390 (1972).
- 3) Black, J. W. et al, *Agents Actions*, **3**, 133-137 (1973).
- 4-a) Brimblecombe, R. W., et al, *J. Int. Med. Res.*, **3**, 86-92 (1975).
- 4-b) Burland, W. L. et al, *Lancet*, **2**, 1085 (1975).

山之内製薬株式会社

抗Ca性循環機能改善薬



1)一般名：塩酸ニカルジピン Nicardipine hydrochloride

2)商品名：ペルジピン、ペルジピンLA、ペルジピン注、(山之内)

1. 研究開発の経緯

山之内製薬では、1969年に、1,4-ジヒドロピリジン(DHP)誘導体の薬理学研究を開始し、DHP誘導体は、ベラパミル、ジルチアゼムと異なり、平滑筋細胞内へのCaイオンの流入を阻害し、その結果、心臓抑制を起こすことなく、脳及び冠血管拡張作用を起こすことを発見し、DHP誘導体に注目した。

一方、1,4-ジヒドロピリジン誘導体は、一般的に水に不溶性で、経口吸収性が悪くかつ光に不安定であり、特殊な製剤工夫が必要であったので、水溶性でかつ経口吸収性のよい誘導体を合成し、前述の薬理作用を指標に構造活性相関の研究を行い、塩酸ニカルジピンを1972年に発見した。

2. 開発の概要

丁度同時期、バイエル社はニフェジピンの冠血管拡張作用に、SKF社はSKF-24260の降圧作用に注目し、それぞれ狭心症及び高血圧治療薬として研究していたが、山之内製薬は、塩酸ニカルジピンの脳血管拡張作用と脳虚血におけるCa⁺⁺誘発細胞障害抑制作用に注目して、最初に脳血管障害への臨床応用を行なった。

1974年より第I相試験を開始し、1975年より、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症および脳動脈硬化症における脳血流障害に基づく諸症状の改善を対象とした臨床試験を行ない、第III相試験では、ペントキシフィリンを対照薬として二重盲検比較試験を行ない、1981年に上記適応症の承認を受けた。

塩酸ニカルジピンは、各種高血圧動物において降圧作用を示すとともに、心肥大の進展及び脳出血の発生を抑制し、腎血流量を増加してNa排泄を促進した。更に、脳血流障害患者での治験において、塩酸ニカルジピンは、高血圧を合併する患者で、安定した降圧作用を示すが、正常血圧患者では、降圧作用を示さないことが判明した。これらの背景より、1977年から本態性高血圧症を対象に臨床試験が開始された。第Ⅲ相試験では、プラセボ及び塩酸エカラジンを対照薬として二重盲検比較試験を行ない、1982年に、Ca拮抗薬として世界で初めて高血圧症への適応を取得した。

上述の塩酸ニカルジピン製剤は、錠剤で1日3回の投与であった。高血圧症では長期治療を必要とし、患者の服薬コンプライアンスを向上させ、なおかつ、治療効果を高めるためには、服薬回数の少ない薬剤が望まれる。この目的のために、1日2回投与できる製剤(徐放剤)を設計し、1983年より臨床試験を開始して1988年に高血圧症に対しペルジピンLAとして承認された。

塩酸ニカルジピンは、他の1,4-ジヒドロピリジンとは異なり光に安定で、かつ水溶性であり注射剤が可能であった。注射剤の開発は1982年より臨床試験が開始され、1988年に全身麻酔時の術中異常高血圧に対する降圧剤として承認され、その後高血圧緊急症及び急性心不全にて臨床治験が行なわれている。

3. 企業経営上への貢献及び企業内外への影響

1987年には、日本で生産される全医薬品中、ベスト5に入る大型製品にまで育だち、国内での売上ピーク時は、400億円/年以上(薬価ベース)で、Ca拮抗薬の中で第一位であった。社内でも最有力製品のの一つになっている。

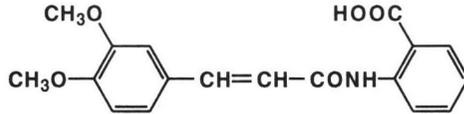
又、シンテックス社(アメリカ)、サンド社(スイス)等に技術供与され、アメリカ、フランス、イタリア、イギリス等の42カ国で高血圧症、狭心症、脳血管障害後遺症、術中高血圧症、高血圧緊急症等を適応として通常剤、徐放剤、注射剤が発売されている。幅広い適応症と剤型、多くの国々での開発により、山之内製薬の研究開発型の国際化企業への出発に寄与した。

文献

- 1) T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno and T. Sado, *Arzneim. Forsch.*, 26, 2176 (1976).
- 2) M. Iwanami, T. Shibamura, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi and M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* 27, 1426 (1977).

ケミカルメディエーター遊離抑制薬 トラニラスト (リザベン)

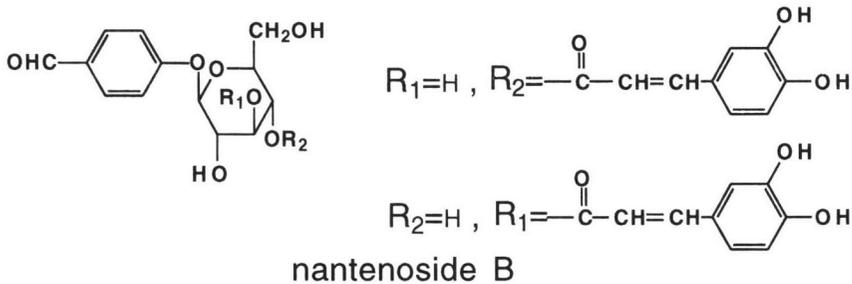
キッセイ薬品工業株式会社、研究開発本部



トラニラスト(N-5')

開発の経緯

1967年Coxにより発表されたクロモグリク酸ナトリウム(インタール、DSCG)は、I型アレルギー反応における肥満細胞の脱顆粒やケミカルメディエーター遊離を抑制することによりアトピー性疾患を予防するユニークな薬剤として高い評価を得た。しかし、DSCGは消化管から吸収されないため、その粉末を特殊な吸入器を用いて投与する煩雑さがあった。そこで我々は1970年に経口投与可能なケミカルメディエーター遊離抑制薬の開発に着手した。各種植物成分のスクリーニングの結果、ナンテン(Nandina Domestica)の葉に含まれる配糖体 nantenoside Bに注目した。



nantenoside Bは感作モルモット肺切片からの抗原によるケミカルメディエーター遊離を抑制したが、その活性部位がカフェ酸にあることが判明したので誘導体を多数合成してスクリーニングした結果、最適化合物としてトラニラスト(N-5')を得た。

アレルギー疾患治療剤

トラニラストはCoombs & Gellの分類によるI型アレルギー反応を抑制した。すなわちIgEで感作したラット腹腔マストセルからのヒスタミン遊離およびハウスダスト過敏ヒト血清で感作したサル肺切片からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制した。さらにラットにおける48時間homologous PCA、実験的喘息モデル、実験的鼻炎モデルに対し経口投与で用量依存性の抑制作用を示した。

ケミカルメディエーター遊離抑制機序としては、抗原抗体反応時の肥満細胞内へのCaイオンの流入抑制、細胞膜のフォスファチジルイノシトール代謝回転の抑制などであることが明らかとなった。

臨床試験は気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎について検討された。気管支喘息、アレルギー性鼻炎ではプラセボ、DSCGと、アトピー性皮膚炎ではプラセボ、塩酸クレマスチンとの三群比較二重盲検試験が行われ、いずれの試験においてもトラニラストはプラセボに比べ有意に優れ、対照薬とほぼ同等の有用性が確認された。気管支喘息は1982年6月承認許可（1982年8月発売）、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎は、1985年8月追加承認許可された。

ケロイド・肥厚性瘢痕治療剤

ケロイド・肥厚性瘢痕は熱湯、外傷等の創傷治癒の過程で線維芽細胞が異常増殖を繰り返し、コラーゲンの過剰な産生、蓄積がおこり形成された良性的腫瘍である。本疾患の発症メカニズムはまだ不明な点が多いが、病変部には肥満細胞が多く、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが線維芽細胞の増殖やコラーゲン産生を増強するとの考え方から、本症にトラニラストを投与し有効であったとの臨床報告がなされたことから、1989年検討を開始した。

薬理学的研究では、次の成績が得られた。トラニラストはケロイド、肥厚性瘢痕由来線維芽細胞によるコラーゲン合成を抑制した。また、ヒト単球、マクロファージからのTGF- β 、IL-1 β およびケロイド由来線維芽細胞からのTGF- β 1の産生遊離を抑制した。さらに、好中球からのFMLP誘発活性酸素産生を抑制した。一方、トラニラストはヒトケロイド片のラット皮下移植モデル、ラットカラゲニン誘発肉芽形成モデルにおいて、経口投与でコラーゲン合成を有意に抑制した。以上のことからトラニラストは肥満細胞をはじめ各種細胞からのケミカルメディエーターやサイトカインの遊離・産生を抑制し、抗炎症作用、線維芽細胞のコラーゲン合成抑制作用により瘢痕の増大などの活動性を抑制するものと考えられた。

ケロイド、肥厚性瘢痕患者を対象とした二重盲検比較試験では、対照薬のヘパリン類似物質軟膏に比べ有意に優れた有用度が確認された。また自覚症状ではそう痒、他覚症状では潮紅に対して優れた改善効果が示された。1993年10月追加承認許可された。

発売後の状況

トラニラストは発売以来服用の簡便さ、作用機序のユニークさから、医療の現場で高く評価され、経口抗アレルギー剤の標準薬的な地位を得た。トラニラストはI型アレルギー疾患のみならず、炎症細胞が関与する各種の疾患に対しても臨床応用が期待される。現在PTCA後の再狭窄に対する効果を検討中である。

文献

- 1 張田耕三郎、味沢幸義、飯塚欣二、戸田道雄、木下幸彦、上條哲聖、小林通洋、佐藤憲一、
公開特許公報 特開昭 51 1440
- 2 A. Koda, H. Nagai, S. Watanabe, Y. Yanagihara, K. Sakamoto, J. Allergy. Clin. Immunol.
57 : 396 (1976)
- 3 H. Suzawa, S. Kikuch, K. Ichikawa, A. Koda, Japan. J. Pharmacol., 50 : 85 (1992)

帝人株式会社

1. 開発のきっかけ

薬剤を同じ量1日3回投与するといった通常行われている投薬方法が、臨床薬学的にみて必ずしも理想的ではなく、薬効成分を治療を要する場所に、必要濃度、必要時間供給することが可能な薬剤があれば、有効性の面でも安全性の面でもまた患者、医療従事者にとっても望ましいことは、本剤の開発に着手した1977年頃でも広く認識されていた。

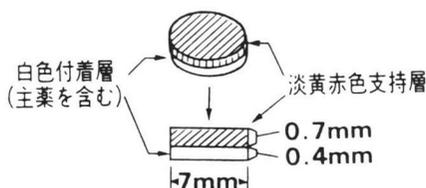
しかし、これを実現する具体的、工業的方法が当時殆どなかった。そのような時、星薬科大学永井恒司教授のもとで、ある種の水溶性高分子の混合物を製剤基剤として用いると、粘膜に強力に付着することおよび内在させた薬物の放出が遅延されることが見い出された。このことを利用すれば、帝人(株)の高分子技術とあいまって、製剤への粘膜付着性付与による投薬場所の固定、薬物徐放性付与による必要濃度・必要時間の制御を可能にする新規なDDS (Drug Delivery System) が構築しようと考えたのが本剤開発のきっかけであった。

2. 開発の概要

上記した製剤特性を直接生せる点および良い治療薬がなかった点を考慮して、アフタ性口内炎を対象疾患とし、主薬を抗炎症ステロイド薬であるトリアムシノロンアセトニドとする口腔粘膜付着型アフタ性口内炎治療剤を開発することとした。既に口腔用軟膏があったが、これは患部に投与するときこすり付けるため痛みを伴い、かつ短時間のうちに唾液等により押し流されてしまう欠点があった。種々検討した結果、ある特定範囲の分子量の2種類の水溶性高分子物質を組み合わせて用いると、粘膜付着性、患部被覆性、薬物徐放性を具備させることができることが判った。すなわち、20℃における2%水溶液の粘度が約4000cpsのヒドロキシプロピルセルローズと25℃におけるナトリウム塩の0.2%水溶液の粘度が約16,500cpsのカルボキシビニルポリマーの組み合わせで、両者の比率が90/10~60/40である組成のところで特に各種の望ましい性質を発揮することを見出したのである。内在させた薬物の放出性を制御する為に、網目構造を有するマトリックスを用いることは知られているが、かかる物質は圧縮成型で機械強度の高い成型物が得られがたく成型性に問題を有する。しかるに本法では元来水溶性の2種の高分子物質が患部に投与された後水分を吸収して分子間相互作用に基づき網目構造を形成し、内在させた薬物の放出性を制御することになり、成型性および機械強度において問題を生じない。臨床試験で薬物であるトリアムシノロンアセトニドは1錠あたり0.025mgで充分であり、口腔内に貼り付ける為の錠剤の厚さは1mm以下が望ましく、しかも投与するとき指にくっつかないようにした方がよいことなどが判った。そこで主薬を含有する上記2種のポリマー15mgからなる白色の粘膜付着層(厚さ約0.4mm)と乳糖を主成分とする口腔内に付着した後唾液により容易に溶解消失する非付着性の着色支持層(厚さ約0.7mm)とからなる厚さわずか1.1mmの二層錠とした。本剤は患部上に置くように投与すれば容易に付着するので投与時の痛みがない、製剤自身が唾液又は分泌液を吸収して膨潤し柔軟で丈夫な皮膜を形成して患部を被覆

するため接触痛が緩和される、薬物を長時間持続的に患部に直接供給し続ける、粘膜への付着性が強く会話、飲食等によっても剥がれにくい、無味、無臭、無刺激性でべたつかず違和感も少ないといった特徴を有する上に、薬物量が従来の軟膏の約1/10量で高い有効率（92.0%）を示すことが、臨床試験において確認され、1982年8月厚生省の認可を得、同年10月より「アフタッチ」の商品名で販売を開始した。

本品は白色層と淡黄赤色の着色層とからなる円形の薄い二層錠型の貼付剤である。



一般名：トリアムシノロンアセトニド
 化学名：9 α -fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -(isopropylidenedioxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione
 分子式：C₂₄H₃₁FO₆
 分子量：434.50
 融点：約290°(分解)

上記した本剤の特徴は医療現場でも確認され、難治性の口内炎が本剤により初めて治療できて礼状を頂いたり、複数個のアフタが同時に生じる様な患者においては食べたり、しゃべったり、眠ることができ、さらにステロイド剤の副作用の心配も減り、患者の肉体的、精神的苦痛の軽減に役立っている。

本疾患による通院患者は多くない為、直接的経済効果は大きくないが、高分子物質を利用して薬剤を患部に付着滞留させ、薬物を徐放することにより有効性の向上と副作用の低減（薬用量の低減）を図るといふ新しいDDSの概念を実現した効果は大きく、（財）日本発明協会の発明賞を受賞している。その後、内外で行われている粘膜付着性製剤の研究開発に先鞭を付けたものといえる。

3. 参考文献

- 1) 特公昭58-7605「徐放性製剤」永井恒司、町田良治、鈴木嘉樹、井倉宏
- 2) Chem. Pharm. Bull., 37(6) 1642 (1989), Kimiko Satoh, Kozo Takayama, Yoshiharu Machida, Yoshiki Suzuki, Tsuneji Nagai

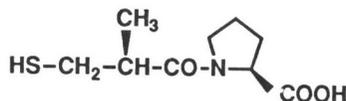
三共株式会社

一般名：カプトプリル (Captopril)

商品名：カプトリル (Captoril)

薬効分類：降圧剤

発売：1983年 2月



カプトプリルは世界初のアンギオテンシン 変換酵素 (ACE) 阻害作用に基づく降圧剤である。カプトプリルの前身ともいえるペプチド性の ACE阻害剤、テプロタイドは蛇毒の中から単離したものであるが、カプトプリルは、それまでの研究成果を利用してデザインされた化合物である。本当の意味でデザインされた薬剤は薬の歴史の中でおそらくカプトプリルが最初であろう。

米国スクイブ社において毒蛇の毒液から ACE阻害剤を探す研究が始まったのは1968年のことで、Vane教授 (当時Royal College of Surgeons教授、後にPGの研究で1982年ノーベル賞受賞) の発案による(1)。その結果単離されたテプロタイドというアミノ酸9個より成るペプチドは高レニンの高血圧患者ならば血圧をよく下げることが判明した。しかし血漿レニン値の正常な高血圧患者で効くか否かは不明であった。つまりテプロタイドには、経口投与できないこと他に、一般の高血圧 (本態性高血圧) に有効かどうかわからないという問題があった。

ACE阻害剤は、高レニン性の高血圧には効くことから、少なくとも診断薬としての価値はあると一部の人は考え、経口投与可能な ACE阻害の探索研究が始まった。およそ2000の化合物のランダムスクリーニングが徒労に終わったとき、ベンジルコハク酸がカルボキシペプチダーゼA (CPA) を阻害するという報告が発表された (1973年)。スクイブ社の生化学者 Cushmanは CPAと ACEが似た酵素であることを知っていたので、ベンジルコハク酸が非ペプチド性 ACE阻害剤をデザインするヒントになると直感した。二つの酵素の差異は CPAがオリゴペプチドのC末端から芳香性アミノ酸1個を切断するのに対し、ACE はアミノ酸2個 (ジペプチド) を一度に切断することである。化学者 OndettiとCushmanはベンジルコハク酸がCPAの活性部位に結合するモデルを想定し、コハク酸にアミノ酸1個を結合させればACE阻害活性をもつようになるかと推定した。

最初に合成したのはサクシニルプロリンであった。アミノ酸としてプロリンを選んだのは、蛇毒由来の ACE阻害ペプチドはC末端にかならずプロリンをもっていたからである。サクシニルプロリンは弱いながらもACE阻害活性を示し、選択性という点でも合格した。この化合物をリードとして約150個の化合物が合成され、1975年にカプトプリルに到達した。カプトプリルの活性はリード化合物サクシニルプロリンと比べて15,000倍も強かった(2)。

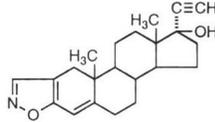
最初の健康人をもちいた臨床試験はスイスの Brunner教授のグループにより行われ、

東京田辺製薬株式会社

医薬品の名称：一般名—ダナゾール，商品名：ボンゾール

薬効分類：その他の性ホルモン剤

発売年月：1983年2月



ダナゾールの構造式

ダナゾールは1958年、Sterling-Winthrop の Manson らにより合成されたステロイドホルモンで、化学構造は蛋白同化ステロイドの範疇に属します。1962年からSterling-Winthrop の Pottsらにより薬効スクリーニングが行われ、本剤が非常に強い抗ゴナドトロピン作用を有することから、排卵の抑制、つまり避妊薬としての応用も考えられましたが、ビルと比べて多量を要しメリットもなく開発は行われませんでした。その後種々の臨床応用が検討されましたが、1971年に子宮内膜症に用いたところ、非常に効果的であったことからSterling-Winthrop 社は開発を進め1976年に米国FDAの許可を得ました。

当時、手術以外には認知された有効な薬物療法がなく、本剤は日本では大きさに言えば‘幻の薬’として名前だけは知られている状態でした。ウィンスロップ・ラボラトリーズ社（Sterling-Winthrop社の日本法人）は当初、日本の某有力医薬会社と共同開発を進めていましたが、予想薬価と比べて投与量が多すぎること、患者数が少ないこと等を理由に某社に降りられてしまいパートナーを探していました。しかし、当社は臨床医から意見を伺っている過程で本剤に対する要望の大きいことを感じ、また東京大学産婦人科の先生方を始めとする斯界の専門家がダナゾールに興味を持たれているのに勇気付けられ、本剤の導入に踏み切りました。1977年より治験を開始し、1983年に上市することができましたが、治験中に研究会メンバー以外の医師からの本剤入手希望をお断りするのにお大変な状態であり、我々は予測通り患者さんが多いことを確信しました。

子宮内膜症は子宮内膜あるいは子宮内膜様組織が、子宮以外の部位に発生する疾患です。その発生機序については種々の説がありますが、現在主な説となっている‘子宮内膜組織の経卵管性移植説’に基づいて以下に説明します。女性では、量の多少はありますが月経血とともに体外に排泄されるはずの子宮内膜組織片が、逆行して卵管を通して腹腔内に散らばり、その周囲の卵管、卵巣、S字結腸などに付着します。ここに女性ホルモンすなわちエストロジェンが働き、子宮内膜組織を増殖させると、子宮内膜症が発生します。本剤は主として脳下垂体に働き、卵巣からのエストロジェンの分泌を抑制し、子宮内膜組織を萎縮/壊死に導くと共に、最近では子宮内膜細胞に直接働いてDNAの合成を抑制し、病巣を崩壊すると考えられています。

子宮内膜症の症状としては、その発生部位によりさまざまですが、月経に伴う症状、すなわち異所性内膜からの出血に伴う月経困難症が最も多くみられます。また、子宮内膜症は月経時以外にも硬結や癒着によって腰痛、下腹痛、性交痛などの種々の激しい痛みをもたらす、不妊の大きな原因の一つともなっています。本症は20代後半から40代前半のいわゆる生殖年齢の女性に多発し、不妊で来院する患者の10～20%に関係があると言

われており、その治療は患者の苦痛を取り除くばかりでなく挙児という福音をもたらします。

診断技術の低さを差し引いても、十数年前には子宮内膜症の発生は極めて少なかったと考えられています。しかし、日本を含めた先進国では本症は確実に増えています。逆に、発展途上国では非常に少ない発生しかみられません。先進国で増えている原因としては、結婚年齢の上昇により月経発来回数が増加し（妊娠・分娩回数の減少に反比例）、月経血が腹腔へ逆流するチャンスが増えたことが想定されています。経産婦では子宮頸管が広がり、月経時の子宮内圧があまり上昇せず、逆流も起こりにくいと考えられます。タンポンの使用も子宮内圧の上昇を促し、子宮内膜症を増加させている原因の一つと考えられています。

ダナゾールの出現は、二つの点で画期的であったと言えます。つまり、第一は本剤出現以前にもビルによる排卵抑制療法あるいは合成ゲスターゲン療法が行われてはいましたが、本剤はそれらとかけ離れて有効な薬剤であり、薬物療法を飛躍的に進歩させたということです。第二の点は、本剤が使用されるようになってから子宮内膜症という疾患に対する関心が著しく高まったことです。子宮内膜症は、難治性疾患ではありますが、生命にはそれほど影響がないので、従来はあまり関心を持たれていたとは言えませんが、本剤の出現で事態は一変しました。有効な薬が登場して‘新しい疾患が生まれる’と言いますが、本剤の導入当時は専門医以外はまだかなりの医師や病院薬剤師が子宮内膜症に目を向けていない状況でしたので、某社が患者数を少なく見積もったのも無理ないことだと思われます。逆にそれだからこそ開発部員の経験に裏付けられた勘こそが導入を成功させる秘訣の一つとも言えましょう。

本剤の開発が契機となって、子宮内膜症（エンドメトリオーゼス）の研究の発展を促すことを目的としたエンドメトリオーゼス研究会が発足し、本年で第15回を迎えました。当社はそれまで、ウルソ、ハイボン（高脂質血症改善ビタミン剤）、ガラクターゼ（乳糖分解酵素製剤）等から内科、小児科の領域とは関係が深かったのですが、産婦人科とは馴染みが薄く、本剤によって初めて産婦人科領域に参入することができたことは当社にとって大きな意義があったことは勿論ですが、有効な治療薬のない分野に初めて治療薬を上市したことで間接的に子宮内膜症に対する関心を高め、さらにエンドメトリオーゼス研究会を通じて研究のお手伝いができたことは望外の喜びとするところです。たとえ分野は狭くても‘分野で一番目’をこれからも心掛けたいと思います。

エーザイ株式会社

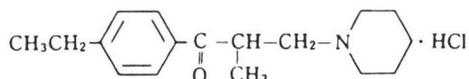
1. 医薬品の名称（一般名，商品名），薬効分類および構造式

一般名：塩酸エペリゾン(Eperisone Hydrochloride)

商品名：ミオナール(Myonal)

薬効分類：その他の鎮痙剤

構造式：

2. 発売年月

1983年2月

3. 開発の動機

エーザイは「運動器疾患に伴う有痛性痙縮」に効能・効果が認められた中枢性筋弛緩剤ソラキシシン（クロルゾキサゾン製剤）を1959年に発売した（1988年発売中止）。その後、全国の臨床家より本剤の有効性および安全性に関する情報を入手・分析した結果、より明確な筋緊張緩和作用を有し、かつ安全性に優れた薬剤を創出する必要があると判断、新規薬剤の開発に着手した。

4. 開発の概要

ソラキシシンの有用性を上回る中枢性筋弛緩剤を創出すべく、1965年から開発作業に着手した。特にβ-アミノプロピオフェノン誘導体のスクリーニングを続け、塩酸トルペリゾンの製法特許も取得したが、経口投与で筋緊張緩和作用が弱く臨床効果に疑問がもたれたこと等から、経口投与でより作用の明確な物質の探求に専念した。

その結果、塩酸トルペリゾンの4'位のメチル基をエチル基に置換した塩酸エペリゾンが塩酸トルペリゾンに比し2倍以上強い筋緊張緩和作用を持ち¹⁾、また副作用としての眠気につながると考えられる鎮静・催眠作用が動物実験では認められないこと等、種々の特徴を有することが明らかになった。そこでエーザイは、この物質に対して米・英・仏で物質特許、米で医薬特許を取得し、国内で医薬品としての臨床開発を進めることを決定した。

1976年にph.Iを開始、1977年より1日投与量75～450mgの範囲で、ph.IIを開始した。その結果、1日至適用量は150mg、臨床評価は2～4週間で可能なことが明らかとなった。

ph.IIIでは、「各種脳脊髄疾患による痙性麻痺」に対する有用性を実証²⁾し、1982年10月7日に製造承認を取得、1983年2月3日薬価収載・発売となった。その後、「頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、腰痛症による筋緊張状態」に対する効能・効果追加作業に着手し、1985年5月8日に本効能・効果が追加された³⁾。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

1) 血管拡張・血流増加作用を併せ持つ薬剤であることを実証。

ミオナールは中枢性筋弛緩剤として開発されたが、上市後の研究により血管拡張・血流増加作用を発揮することが明らかになった。すなわち、Ca⁺⁺拮抗作用（血管平滑筋に対するダイレクトな作用）および筋交感神経抑制作用により血管を拡張し、骨格筋血流や椎骨・内頸・外頸動脈血流等を増加させることが、基礎・臨床の両面で確認されている。このことより本剤は、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、腰痛症に伴うこり・痛みといった症状を両作用により改善することが示唆されている。

2) 副作用は12,315例中、416例（3.38%）に発現。

製造承認前および製造承認後6年間（1982年10月7日～1988年10月6日）に入手した臨床報告12,315例中、副作用が認められたのは416例（3.38%）であった。主な副作用の発現率は、嘔気0.50%、脱力（感）0.47%、食欲不振0.41%、胃部不快感0.40%等であった。

3) ミオナールにより、中枢性筋弛緩剤市場が拡大。

ミオナールを発売した時点での中枢性筋弛緩剤の市場規模は約200億/年程度（薬価ベース/IMSより）で、まだまだその処方意義は定着していなかった。

そこでその定着を図るべく、神経内科・整形外科・脳神経外科専門医のご指導のもと、特に”頸肩腕症候群患者が訴える肩こり、肩こりを伴う頭痛”腰痛症”の病態およびミオナールの処方意義を研究会・集会やパンフレット類を通じて全国の先生方に幅広くご紹介し続けた結果、現在ではその規模は約400億円/年とほぼ倍増した。

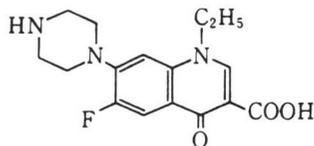
文 献

- 1) 田中 和夫, 金子 武稔, 山津 清実: 4'-Ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenoneの実験的固縮および脊髄に対する作用, 日本薬理学会雑誌, 77, 511(1981)
- 2) 黒岩義五郎, 祖父江逸郎, 田崎 義昭, 中西 孝雄, 大友 英一, 板原 克哉: 痙性麻痺に対するE-0646の効果について—とくに塩酸トルペリゾンとの二重盲検法による比較—, 臨床評価, 9, 391(1981)
- 3) 津山 直一, 初山 泰弘, 二瓶 隆一, 福田 敬三, 斉藤 宏, 妹尾 寿, 大島 正弘, 宮永 豊, 佐藤 和男, 金井 市郎, 松本 悟, 下 盛勝, 十市 欣一, 山崎 典郎, 佐藤 元助, 沢 壮一郎, 土居 通泰, 黒木 啓文, 蓮江 光男, 菊地 臣一, 岩波 正陽, 阿部 績, 河端 正也, 東 晃, 原 徹也, 赤坂 嘉久, 司馬 正邦, 高橋 雅足, 山田 二郎, 加藤 文雄, 古谷 誠, 蜂須賀彬夫, 三上 隆三, 井上 肇, 大井 淑雄, 巖 琢也, 今井 卓夫, 堀田 芳彦, 檜垣 昇三, 高見 博, 高橋 定雄, 安藤 正, 屋宜 公, 児玉日出輝, 小出 清一, 福林 徹, 谷口 和彦, 赤居 正美: E-0646（塩酸エペリゾン）の頸肩腕症候群, 肩関節周囲炎, 腰痛疾患に対する治験結果, 臨床評価, 12, 231(1984)

杏林製薬株式会社

1) 医薬品の名称

一般名	ノルフロキサシン (norfloxacin)
商品名	バクシダール (Baccidal)
薬効分類	合成抗菌剤
構造式	右図



2) 発売年月	バクシダール錠100mg	1984年 3 月 (承認 1984.2.15)
	バクシダール錠200mg	1987年 1 0 月 (承認 1987.3.26)
	バクシダール点眼液	1989年 1 0 月 (承認 1989.6.30)
	小児用バクシダール錠50mg	1991年 6 月 (承認 1991.3.29)

3) 開発の動機またはきっかけ

ノルフロキサシンは、世界的に New Quinolones と呼称されている一連の含フッ素キノロン薬の嚆矢となった化合物であり、杏林製薬中央研究所で1977年に創製された。1970年代の前半、細菌感染症の治療を目的として、β-ラクタム系抗生物質の研究開発が各社において活発に行なわれ、成果をあげていたが、感染症原因菌の交代や耐性菌増加が臨床の場で課題になりつつあった。

同系の薬剤は、1962年に米国Winthrop社のLeshlerらによって発表されたnalidixic acid (NA)に始まり、oxolinic acid(Warner-Lambert社、1966年)、piromidic acid(大日本製薬、1967年)、cinoxacin(Eli Lilly社、1970年)、等々、グラム陰性菌に対する抗菌力に改良が加えられたが、適応の拡大には至らなかった。1973年に大日本製薬より発表された pipemidic acid(PPA)は、抗緑膿菌活性を有し、良好な組織移行性と生体内での代謝的安定性を示し、また、NA耐性菌の一部に対しても活性を示すという特徴があり、従来のNA系の弱点を化学構造変換によって克服できることを示唆したものである。杏林製薬研究陣は1975年、基本骨格をキノリン環に設定し、置換位置を拡大して合成スクリーニングに着手したが、キノリン環で成功した同系の薬はそれまでになく、挫折の連続であった。1976年に6位にメチル基を導入したキノリン環が紹介され(特開昭51-88973)、それならば6位にハロゲンを導入した方が更に良いのではないかと、ノルフロキサシン創製の最終段階におけるヒントとなった。目標を定めていたこと、および先人の知恵を活かし、なおかつ常識と言われていたことに拘泥せず自分で合成し、自分で確かめてみる薬学の原点にたつたことが鍵であった。

4) 開発の概要

ノルフロキサシンの経口剤の開発は、日本特許出願日(1977年5月16日)から日本国厚生

省の承認日（1984年2月15日）までの約7年を要した。更に小児への使用の安全性確認を行い、また、点眼剤の共同開発を萬有製薬と行ない承認を得た（萬有製薬での商品名はノフロ点眼液）。ここでは、最初の承認までの約7年間に焦点を当てて、開発の概要を示す。

杏林製薬研究陣がノルフロキサシンを始めて発表したのは日本薬学会第98年会（岡山、1978年4月）であり、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌活性増強に注目を浴びた。発表内容はその後の研究と併せて論文投稿し、ニューキノロンの構造活性相関を論じた最初の文献となっている。ノルフロキサシンは臨床分離株にも強い抗菌力を示し、感染モデルでも *in vivo* 抗菌力を確認することができた。安全性評価、また薬物動態の評価は研究所の総力を挙げて実施された。早期に安全性に自信を持って、また、経口吸収性を血中濃度のみで評価せず、良好な組織移行性及び尿中回収率も併せて評価すべきことを早い時点で明らかにした。

臨床試験は、1979年3月に開始され、慈恵会医科大学の上田教授をはじめ、日本化学療法学会の重鎮である諸先生方のご指導を受け、慎重に進められた。特に従来と同系薬剤で問題であった中枢神経系の副作用を惹起しないかに細心の注意が向けられたが、基礎研究で本品の中枢移行はほとんど認められず、臨床でも問題を生じなかったのは幸いであった。本品の有効性は期待された以上であり、経口投与にも拘らず、慢性複雑性尿路感染症に対する有効率は静注抗生物質のそれに比肩しうるものとの高い評価を受け、また、各科領域の感染症に対しても有効であった。

その後、本邦では対照薬との比較臨床試験が二重盲検法で実施され、有効性、安全性、有用性が確認された。厚生省へ1982年2月に申請し、新薬としての審査を受けた結果、1984年2月に承認され、同年3月発売し、今日に至っている。

本品は、1980年代の早期に米国 Merck社、スウェーデン Astra社、等々へライセンス供与し、海外においても開発が進められた結果、米国や欧州各国を含む100ヵ国以上で承認され、医療に供されている。

本品の開発過程では多くの苦心があったが、振り返ってみると、経験の浅さに由来するものが大部分であったように思える。国内外の一流の先生方、そしてライセンス先から受けた質問に対し、当初は回答に窮することもあったが、次第に研究陣の能力向上に繋がり、科学的なデータに基づき説明する習慣が身についたようである。ノルフロキサシンは、化学療法の世界においてエポックであると同時に、新薬創製を目指す杏林製薬にとってもレベルアップの重要性を認識させたエポックとなる医薬品である。

なお、ノルフロキサシンの開発について成書にまとめられているので、詳しくはそれらを参照いただきたい。

上田 泰 編著「新キノロン剤の臨床」、ライフ・サイエンス出版（1988）

上田 泰、清水 喜八郎、紺野 昌俊、松本 文夫 編：
「キノロン薬」、ライフ・サイエンス出版（1991）

三橋 進 編 「ニューキノロン」、学会出版センター（1991）

旭化成工業株式会社

1. 医薬品の名称

名称

一般名：ミゾリビン

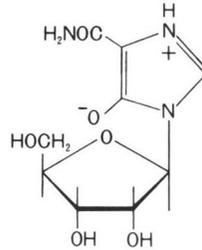
商品名：ブレディニン錠25

ブレディニン錠50

薬効分類

他に分類されない医薬品

構造式



2. 発売年月

1984年 3月発売（腎移植における拒否反応の抑制）

1990年 9月ループス腎炎を追加

1992年10月慢性関節リウマチを追加

3. 開発の動機またはきっかけ

1970年より旭化成工業(株)（旧東洋醸造(株)）研究所において水野らは新規抗真菌抗生物質のスクリーニングを開始しました。その中で、東京都八丈島の山林土壌より分離された糸状菌 *Eupenicillium brefeldianum* M-2166 株の培養液中から抗カンジダ活性を有する物質が発見されました。この物質の化学構造はX線結晶解析により決定され、イミダゾールヌクレオサイドであることが判明しました。ミゾリビンの抗真菌剤としての開発はマウスを用いた感染防御実験から否定されましたが、他の薬理作用についての検討が精力的に行われました。

4. 開発の概要

1971年同研究所の辻野はリンパ球の増殖を *in vitro*での色彩変化で評価する方法を考案し、ミゾリビンのリンパ球増殖抑制作用を発見しました。そこで、リンパ球の増殖抑制＝免疫抑制という発想のもと、当時、唯一の免疫抑制剤として承認されていたアザチオプリンとの比較研究が実施されたわけです。

マウス、ラットにおける *in vivo* 薬効試験においてミゾリビンの免疫抑制剤としての作用強度はアザチオプリンと同等以上であることが明らかにされました。さらに安全性試験においてはアザチオプリンに認めらる骨髄抑制、肝障害が極めて軽微であることが判明しました。

1976～78年には犬の腎移植実験が大阪大学泌尿器科（当時園田孝夫教授）と北里大学外科学（当時内田久則助教授）の2施設で行われました。両施設共、米国から輸入したビーグル犬と旭化成の系列会社で繁殖した国産のビーグル犬との間の移植で、医局の総力を挙げて実施された研究でした。その間に使用されたビーグル犬は300頭にのぼっております。この両施設の実験成績はほぼ同様に、良好な結果となり、ミゾリビンの腎生着延長効果を明らかにするものとなりました。

腎移植患者における臨床試験は1978年に開始されました（代表世話人：当時東京大学医科学研究所稲生綱政教授）。当時の国内における移植数は年間100～200例という少数の中で試験を進めるのは大変でしたが、移植学会の協力により約3年間で226例の症例にミゾリビンが投与されました。この中で、腎移植におけるミゾリビン療法は既存療法に比較し移植腎の生着率および安全性において優れていることが証明されました。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

1984年の『腎移植における拒否反応の抑制』に対する承認以来、臨床データが蓄積されました。有効性および安全性に自信を持った旭化成の研究陣は種々の自己免疫疾患に着目し、SLE、ネフローゼ症候群、慢性関節リウマチ等の動物モデルにおける基礎研究を開始しました。このなかで、NZB/W F1マウス（SLE）の生存延長、アジュバント関節炎の関節破壊の抑制等の有効性が証明されました。臨床の側からは治療に難渋している膠原病領域での有用な薬剤が囑望されており、1986年よりSLE（代表世話人；本間光夫先生）、慢性関節リウマチ（代表世話人；塩川優一先生）の臨床研究が開始されました。これらの研究のなかでミゾリビンの効果発現には2～3ヶ月と長期間を要するものの、他の免疫抑制剤、DMARDsに比較し、安全性が高く使用しやすい薬剤との評価を受けました。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

1992年10月の『慢性関節リウマチ』効能追加以来、プレディニンの売上は倍増となり、1994年3月期の売上は72億円となりました。現在、旭化成医薬事業部を支える柱の一つになっております。

7. 参考文献

Kimio Mizuno, Masatoshi Tujino, Tetsuo Matsuda: J. Antibiot., 27(10), 775~782 (1974)

Kouju Kamata, Mitihito Okubo, Toshio Tanaka: Clin. Immunol. Immunopathol. 33, 31~38(1984)

石川浩明、柴田健介: 炎症, 11(5), 507~511(1991)

ヤマテタン

4722

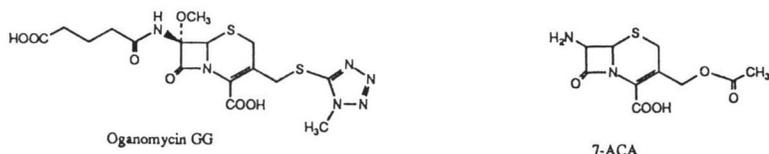
山之内製薬株式会社

偶然がもたらした予想外の発見

ヤマテタンは、1984年3月に発売された第3世代β-ラクタム系抗生物質であるが、特徴として挙げられるのは、抗生物質には見られない化学構造のユニークな点である(7β-置換基)。メデイシナルケミストが見たら、どうやってあの構造に行き着いたか興味を持たれるに違いない。

1975年当時、細菌感染症の治療剤としてのセフェム系抗生物質の果たす役割は極めて大きかったが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が比較的弱く、又、耐性菌が年々増加していることから、これらに有効な新しい抗生物質の開発が渴望されていた。

同年、研究所醗酵部門は、埼玉県秩父の土壌より分離した菌(*Streptomyces oganonensis* YG19Z)が産生する物質を酸化して、新しいセファマイシン - Oganomycin GG (GG) を得ることが出来た。



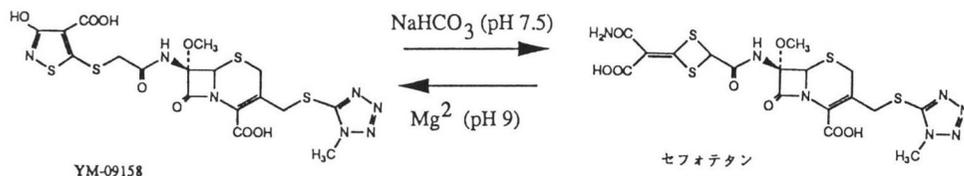
化学部門は、この物質を中間原料として誘導体合成に着手し、7位側鎖として、7β-ヘテロ環チオアセトアミド基を持つ誘導体が強い抗菌力を示し、ヘテロ環上の置換基として、ヒドロキシル基やアミノ基等の活性水素を有する化合物が、抗菌力を増強させることを知った。

これらの知見を基に、5員環、6員環を初めとする数多くの種類のヘテロ環誘導体を合成したが、その中で、イソチアゾール環を有するYM-09158が最も優れた抗菌力を示し、2次スクリーニングへと進んだ。

化学療法部門は、この物質の評価中に奇妙な現象を見出した。小動物の尿中代謝物を大腸菌を検定菌とするバイオオートグラフィーで測定中に、ほぼ同じ大きさの2個の阻止円を観測した。その内の一つは、YM-09158そのものであった。

もう一方の、新たに生じた抗菌作用を有する物質が何なのか興味を持ち検討したところ、YM-09158はNaHCO₃水溶液中で、容易に他の物質に変化することが判った。変化した物質は、NMR, MS, IR等の構造解析と反応機構の考察から構造を推定し、別途合成法で得た化合物と機器分析値が完全に一致したことから同定した。

それは、オリジナルの化合物とは似ても似つかぬ1,3-ジチエタン環構造を有するセフォテタン(一般名で、ヤマテタンの原薬)であった¹⁾。



逆にセフォテタンは、マグネシウム等の2価の金属の存在下、pH9の水溶液中でYM-09158に戻り、両化合物は互変異性体の関係にあった。

幸運なことに、この転位反応によって単離精製されたセフォテタンを、当時の代表的な抗菌剤と比較すると、グラム陽性菌では、CEZ(セファゾリン)及びCMZ(セフメタゾール)に比し劣っていたが、CEZの抗菌力が弱い *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* 及びインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に対し、同じセファマイシン系抗生物質のCMZ及びCFZ(セフォキシチン)より数倍ないし十数倍強い抗菌力を示した。

又、各種細菌の産生するβ-ラクタメースによる加水分解を受けず、新しい第3世代のオキシム型セファロsporinを加水分解する、*P. vulgaris*, *P. cepacia*, *B. fragilis* のセファロsporinネースに対しても安定で、耐性菌にも抗菌力を示すことが判明した。

後の臨床試験で、ヒトに静注したときの血中半減期が約3時間と、従来のβ-ラクタム系薬剤の中で最も持続的であり、優れた体内動態をも合わせ持つ抗菌剤でもあった。

このようなプロフィールを有するため、ヤマテタン(商品名で、セフォテタン二ナトリウム製剤)は、呼吸器感染症、複雑性尿路感染症及び化膿性腹膜炎の二重盲検比較試験で、当時セフェム系抗生物質の中で最も評価の高かったCMZの半量で、同等もしくはそれ以上の効果を示した。

ヤマテタンの発見は、研究者は研究中に起こった小さな変化も見逃さないで、根気よく実験事実を追及していくことが、いかに大切であるかという教訓にもなった。

誘導体合成開始から1年半前後で、比較的早く開発候補化合物に恵まれたが、開発過程は必ずしも順調ではなかった。最も苦心した点は、基礎試験に使用するセフォテタンの大量供給であった。

1978年当時、合成中間体のGGの大量供給は見込めなかった。生産菌株の改良による生産力価の向上は、進行途上にあった。

このため合成技術部門は、GGから7-ACAを原料とする合成法に切り替え、総力をあげて検討を開始した。

主反応の10工程の中には、随所に化学的に不安定な工程もあったが、多くのマンパワーを投入し、検討に検討を重ねて克服し、150kgの7-ACAを使用して10kgのセフォテタンの結晶を得ることが出来た。検討開始から、数えて7ヶ月の期間を要した。しばらくして、GGを原料とする合成法が可能になったが、その後も本生産に備えての大量合成法の確立や、各工程の収率の向上によるコストダウンを目指しての検討が、延々と続いた。

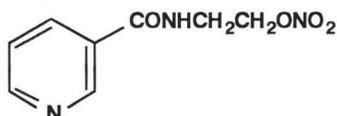
1980年代初期の山之内製薬は、海外進出を指向していた時期でもあり、戦略製品の一つとして、ヤマテタンはICI社にライセンスアウトされた。

1994年現在、ヤマテタンはヨーロッパ諸国はもとより、アメリカ、カナダ、オーストラリア、韓国、台湾等で上市されている。

文献

- 1) M.Iwanami, T.Maeda, M.Fujimoto, Y.Nagano, N.Nagano, A.Yamazaki, T.Sibanuma, K.Tamazawa, K. Yano, Chem.Pharm.Bull., 28, 2629(1980)

中外製薬株式会社



<はじめに>

シグマートはATP感受性Kチャンネル（以下KATPチャンネルと略）開口作用を有する新しいタイプの狭心症治療剤として注目を浴びている。

本剤の研究過程でKATPチャンネルの血管平滑筋および心筋における生理的役割が初めて明らかにされ、20世紀最後の循環器系治療剤の完成を目指し、世界中の製薬企業がKATPチャンネル関連物質の開発競争を展開中である。

<研究の発端とニコランジルの発見>

1975年、内田康美博士（現東大2内助教授）よりニトログリセリン（以下NTGと略）を越える狭心症治療剤の共同開発提案があった。その当時考えられていたNTGの問題点は、①効果持続が短い ②急激な血圧降下（結果として反射性の頻拍、冠血流量減少を引き起こす）であった。

内田博士は自らの研究で、NTGとメトキサミン（ α_1 受容体刺激剤）を1：3の割合で併用することにより急激な血圧低下を抑制し、NTGの有効性を維持させ得ることを見出した。また彼は、その当時ようやく狭心症発症メカニズムの1つとして認められつつあった冠動脈のスパズムに注目し、麻酔開胸冠動脈狭窄犬を用いた冠動脈スパズム抑制薬スクリーニング法（周期的冠血管収縮法）¹⁾を完成させていた。

一方、中外研究陣も新しい狭心症治療剤の開発を目指し、薬理研究室・境一成らが麻酔開胸犬を使って冠血流量の変化と心筋酸素消費量を同時測定できる狭心症治療薬スクリーニングシステムを確立したところでもあった。内田博士と中外研究所の目的が合致したことから、博士の提案後2カ月を待たず新しいタイプの狭心症治療剤の開発作業がスタートした。

新規化合物の合成には中外合成研究室の永野洋幸があたった。永野は内田博士の指示のもと、メトキサミンをリード化合物とし、硝酸基の位置と数を変えた化合物を中心に合成を開始した。一方、合成された化合物のスクリーニングは抗スパズム作用を内田博士が、その他の作用を境らが担当した。なお、スクリーニングで残す化合物は次の5点の選定基準をクリアしたものとした。すなわち、①過度な血圧降下作用がない ②心筋と刺激伝導系に対する作用が少ない ③冠血管拡張作用と冠血流量増加作用を持つ ④冠血管スパズム抑制作用を有する ⑤経口投与が可能である、という5つの条件であった。

合成された約200の物質をスクリーニングした結果、合格基準に達したのはメトキサミン関連物質ではなく、永野が試みに合成したニコチン酸に硝酸基をつけた物質、すなわちニコランジル関連化合物のみであった。合成研究者の柔かい頭脳と内田博士および中外薬理研究者の執念がもたらした、万に一つの幸運な出来事といえよう。ちなみに、最終目標化合物がニコランジルであることを決定するまで、開発開始よりわずか1年間しか要していない。

<KATPチャンネルの発見への過程>

スクリーニングでニコランジルが選定された後、直ちに（1976年）臨床研究へ移行のための諸研究（安全性、一般薬理試験等）が中外研究室で始まった。

一方、開発担当責任者・稲葉雄三郎は岳中典男博士（熊本大学教授）と故・木村栄一博士（日本医科大

学教授)の2人を世話人としたニコランジルの基礎研究会を設立し、外部研究機関による本剤の薬効・薬理研究の促進を企てた。稲葉はニコランジルが臨床的に有用性の高い薬物であることを既に確信していたのみならず、治療剤として上市された後のことまで考え、市場で汎用されている狭心症治療剤、すなわちβブロッカー、硝酸剤、Ca拮抗薬と本剤の違いを薬効・薬理の面からも徹底解明したいと考えていたのである。

この研究会の中で、後に20世紀最後の発見という人もある「虚血心筋におけるKATPチャネルの役割」に結びつく重要な研究が発表されている。それは当研究会の世話人の1人である平則夫博士(東北大学教授)の「ニコランジルは細胞のKイオンの膜透過性を高める性質を持っている」²⁾というものである。当時Kイオンは神経伝達および電気生理学的意味こそ判明していたが、虚血性心疾患との関わりについては全く論じられることすらなかった。その後、平博士の依頼を受け、栗山熙博士(九大教授)はその当時開発されたパッチクランプ法を用い、「ニコランジルは血管平滑筋においてもKイオンの膜透過性を高め、膜を過分極する。このことが本剤の血管拡張作用の一因と考える」との研究成果を発表された。これを機に、世界各国の研究者たちがKイオンと血管拡張の関係を解明すべく研究を開始している。稲葉の開発構想的を得て、開発決定後わずか6年間で新薬製造許可申請を行なうことができた(1981年)。

<国際舞台への登場>

1981年8月の第8回国際薬理学会において、ニコランジルに関する研究が10題余り発表され、そのユニークな薬理学的性格は国内外の研究者に強い印象を与えた。これを機に海外企業との共同開発契約が進み、アルサルミンに次ぐ国際製品誕生のレールが敷かれた。

1986年、ハワイにて日・欧・米の代表的な基礎および臨床研究者が一同に会し、第1回目のニコランジル国際シンポジウムが開催された。既に8回を数えるこの国際シンポジウムが刺激となり、平博士、栗山博士、平岡昌和博士³⁾(東京医科歯科大教授)およびウエストーン博士(英国マンチェスター大学教授)らの研究が進み、ニコランジルのKイオン透過性亢進作用は、本剤がKATPチャネルを開口することによって判明してきた。KATPチャネルは1983年、野間昭典博士(現京大教授)によって発見されたチャンネルであるが、ニコランジルはこのチャンネルを開口する初めての薬として認められたわけである。

現在では、KATPチャネル開口薬は高血圧治療剤、喘息治療剤、心筋保護剤、はげ治療剤、末梢循環不良治療剤として、また閉口薬は不整脈治療剤、糖尿病治療剤としての可能性が考えられ、世界中のメーカーが開発を競っている。

1994年現在、ニコランジルは日本の他、韓国で発売されている。また、欧州の数カ国で本年上市が予定されている。

<シグマートの市場での評価と今後の展望>

シグマート錠は1984年4月、注射剤は1993年9月に各々上市された。注射剤は発売されて間もないことから、市場での評価が固まるまで数年を要することになる。一方、錠は既に発売して10年目を迎え、従来の治療剤にない「血圧および心収縮力に影響を与えず、冠血管を拡張し、冠血管スパズムを抑制し、しかも冠血流量を増加させる」という特徴が徐々に市場で認識され、上市9年目には狭心症治療剤(高血圧の適応をもつ薬剤は除く)のNo. 1の地位(販売額・処方箋枚数とも)に位置付けられている。

現在、シグマート注で急性心不全、シグマート錠で慢性心不全への適応拡大の作業が進められている。本剤の新しい作用と臨床的有用性がさらに広く認知され、狭心症に悩む人々のために役立つことを切に期待するものである。

文献

- 1) Y.Uchida, N.Yoshimoto, S.Murao, Jap. Heart J., 19, 904 (1978)
- 2) T.Yanagisawa, N.Taira, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 312:69 (1980)
- 3) M.Hiraoka, Z.Fan, J. Pharmacol. Exp. Ther., 250:278(1989)

この結果、150mg/日以上で高い有効率が得られ、本薬の1日至適用量を150 mg / 日と設定し、第Ⅲ相試験に移行した。

Teprenone は対照薬として、当時同効薬として頻用されていたGefarnate との比較試験において特に難治性胃潰瘍で有用性に優れることが判明していたProglimideを選定し実施した。²⁾ この結果、大型潰瘍や高齢者潰瘍に特に有用性を認め1982年9月に製造承認を申請し、1984年10月に製造承認を取得、同年11月に薬価基準に記載し、12月に発売となった。

その後「急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期」に対する効能・追加作業³⁾に着手し、1988年8月30日に効能・効果が追加され、現在に至っている。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

1) 胃炎・胃潰瘍の病態が粘液低下に起因することを基礎・臨床両面から実証

セルベックスは粘液合成・分泌促進作用を持つ胃潰瘍治療剤として開発されたが、その後の研究により少なくとも胃粘膜病変の病態はその背景に「粘液低下」が存在することを多くの成績により確認した。すなわち、治療に当たっては胃粘膜防御因子を増強することが重要であることを示唆している。

2) 再発の少ない胃潰瘍治療を－ Quality of Ulcer Healing を目指して

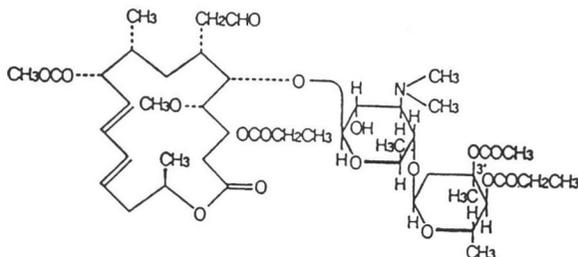
胃潰瘍は現在保有する治療剤を持ってすれば、かなりの確率で治癒に導くことが可能になった。しかし、高頻度の再発率はいまだ未解決のままであるといつてよい。この胃潰瘍患者のLife cycleを考慮し、いかに再発のない「潰瘍治癒」を達成するか？は治療剤に求められる課題である。セルベックスでは、胃潰瘍治癒をS₂ステージ（白色瘢痕－内視鏡的な完全治癒）までみることの重要性を臨床成績をもとに主張してきた。今後も酸分泌抑制剤とのCombination therapy において追求していきたい。

文 献

- 1) 村上 学, 桶谷 清, 藤崎 秀明, 若林 庸夫: Geranylgeranylacetone の抗潰瘍作用, Progress in Medicine , Vol 3 suppl , 55 , 1983
- 2) 芦沢 真六, 白川 和夫, 崎田 隆夫, 白壁 彦夫, 中沢 三郎, 川井 啓市, 森賀 本幸: セルベックス－カプセル (E-0671) の胃潰瘍に対する治療効果－プログルミドとの多施設二重盲検比較試験－, Progress in Medicine , Vol 3 suppl , 1169 , 1983
- 3) 大柴 三郎, 芦沢 真六, 白壁 彦夫, 八尾 恒良, 竹本 忠良, 森賀 本幸, 中澤 三郎, 斎藤 利彦, 西澤 護, 西元寺 克禮, 岡崎 幸紀, 岩越 一彦: E a-0671 の急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪期に対する治療効果, 臨床評価, 16 , 25 , 1988

明治製菓株式会社

1. 商品名 : ミオカマイシン
一般名 : 酢酸ミデカマイシン
2. 薬効分類 : マクロライド系抗生物質
3. 発売年月日 : 昭和 60 年 7 月
4. 構造式 :



5. 開発経過

マクロライド系抗生物質は、呼吸器疾患を中心とした多くの感染症に高い有用性が認められており、特に小児科領域で広く使用されている。さらに、マイコプラズマなどβ-ラクタム剤が無効、もしくは抗菌作用が弱い菌に対しても強い抗菌活性を示す事が知られており、現在の感染症治療に欠かすことのできない薬剤となっている。

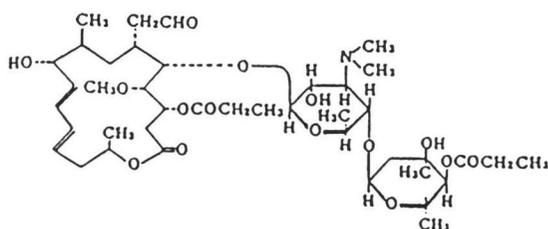
しかし、多くのマクロライド系抗生物質は水に溶けにくく、酸に不安定であり、また、極めて強い苦みを有しているため、医薬品としての有効性、安定性、ならびに、服用時のコンプライアンスを保證すべき製剤設計をする場合、極めて不都合な物理化学的性質を有している。

そのため、近年、これらの性質を改善する目的で、原薬の化学的修飾あるいは製剤学的な工夫が施され、製品化されているものが多い。

ミオカマイシンは明治製菓で開発した 16 員環マクロライド抗生物質である。昭和 49 年 10 月ミオカマイシンの物質確定とともに基礎研究に入った。メデマイシンのラクトン環の 10 位とマイカロスの 3'' 位のカルボニル基をアセチル化することによって、従来のマクロライド系抗生物質の一般的な欠点である肝毒性の軽減、酸に対する安定性の改善、強い苦みの除去、さらに、生体内抗菌作用の増強および組織内移行性の向上を可能とした。特に、苦みのあることは小児への投与が難しいが、ミオカマイシンはマクロライド特有の苦みをなくしたため、小児から老人までの幅広い投与を可能にした。マイコプラズマ肺炎を含む急性呼吸器感染症、化膿性皮膚疾患、中耳炎、歯性感染症等に良好な治療効果を発揮する、バランスのとれたマクロライド系抗生物質となった。

ミオカマイシンの原料であるメデマイシンは、瀬戸内海に面する尾道の土壌の中から見つかった、放線菌 *Streptomyces microfaciens* が産生する物質であり、一般名はミデカマイシンという。本剤は明治製菓の研究開発の成果として商品化したもので、マクロライド

系抗生物質として最初の商品である。工業化においては、今までのアミノ糖系抗生物質とは違った苦労があったが、昭和 49 年 4 月に発売している。この系統の抗生物質は、この当時、体内動態がほとんど究明されていないが、メデマイシンによって見事に解明された。



メデマイシン

ミオカマイシンの製剤化においては、親化合物であるメデマイシンに比べて、強い苦みの改善に比例して、水に対する溶解性が低下した。そこで、ミオカマイシンの製剤開発を行うにあたっては、医薬品として保証すべき、吸収性、安定性および服用性の確保を目標に製剤設計を行った。

ミオカマイシンの物理化学的性質および生物薬剤学的性質の基礎的知見から、ミオカマイシンの水に対する溶解度は非晶質体のほうが結晶体より約 10 倍以上の値を示した。また、水溶液中での安定性についてはヒドロキシプロピルメチルセルロースの添加により大幅に改善された。

昭和 57 年始め臨床試験を終了し、昭和 60 年 4 月製造承認され、呼吸器系感染症のほか、皮膚科領域、耳鼻咽喉科領域、歯科・口腔外科領域に適応疾患を有する理想的なマクロライド系抗生物質として同年 7 月発売を開始した。

ミオカマイシンの製剤としては、錠剤と小児用ドライシロップ剤が開発され、それぞれミオカマイシン錠 200 およびミオカマイシンドライシロップ 100, 200 として発売されている。また、海外にも 10 カ国以上に導出され、広く使用されている。

6. 参考文献

1. 特公昭 55-12040 「抗生物質 SF-837 M₁物質の 9,3",4"-トリアシル誘導体の製造法」

発明者	尾本 捷二
"	岩松 勝義
"	井上 重治
"	仁井田太郎
"	川崎 豊明
2. Modifications of a macrolide antibiotic midecamycin : J. Antibiotics, 29 : 536, (1976)
 Shoji Omoto, Katsuyoshi Iwamatsu, Shigeharu Inouye and Taro Niida
3. 明治製菓の歩み- 創業から 70 年- : 明治製菓 KK : 62, 1987

ミラクリッド

持田製薬株式会社 医薬開発部

尿からミラクルドラッグ

「ミラクリッド」の成分であるウリナスタチンは、ヒト尿中より分離・精製された分子量約67,000の糖蛋白質である。

ヒト尿中にトリプシンインヒビター（以下UTIと略）が存在することは、古く1909年にBauerらにより既に報告されている。その後、主として外国においてUTIの物性、酵素阻害スペクトル、各種病態下における変動等についての研究がなされているが、現在に至るまでその生理的意義は明らかにされていない。

一方、ヒト尿中よりプラスミノゲンアクチベーター（ウロキナーゼ）を独自の方法で分離・精製する技術を有していた持田製薬株式会社はUTIの持つ抗トリプシン作用に着目し、UTIを急性膵炎あるいは急性循環不全に対する治療薬として世界に先駆けて自社開発することを企画した。

すなわち、1978年2月よりUTIの物理化学的性質、酵素化学的性質の検討が開始され、同年8月より薬理試験がスタートされた。

薬理試験ではUTIがヒト由来の糖蛋白質である事に因するのか、ある種の動物の系では思わぬ苦戦をすることもあった。

薬理試験の結果、UTIはトリプシンを初めとする各種酵素の阻害作用のみでなくライソゾーム膜安定化作用、ライソゾーム酵素の遊離抑制作用および心筋抑制因子(MDF)の産生を抑制する作用をも有し、急性膵炎だけではなくショック時の循環動態も改善することが明らかにされた。

また、ほぼ並行して実施された毒性試験結果から従来臨床応用されてきた多くの膵炎治療薬、ショック治療薬などに比較しても極めて安全性の高い薬物であることが示唆された。

以上の結果を踏まえてUTIを治験薬MR-20とし、1981年より1983年にかけて急性期の膵炎およびショック（急性循環不全）を対象にした臨床試験が実施された。

その結果、従来の治療薬に対する臨床的有用性が認められ、昭和60年（1985年）4月、急

性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期および急性循環不全の効能・効果にて承認を取得し、同年8月より発売の運びとなっている。

持田製薬が世界に先駆け開発したユニークな新薬とはいえ、当社にとって新しい分野での薬剤のため営業面での一方ならぬ努力が要求されたが、長期的な視野に立った計画的な活動の結果、「ミラクリッド」は順調な成長をとげ、主力製品のひとつとなっている。

ところで近年、各種疾患の病態悪化とメディエーターとの関連が精力的に検討されているが、その中でも特に好中球エラスターゼ、活性酸素およびサイトカインが注目を浴びている。

1987年 Ogawaら¹⁾はウリナスタチンがヒト好中球エラスターゼを強力に阻害することを、また吉田ら²⁾はヒト多形核白血球を用いた系でウリナスタチンがSOD様作用を有することを報告した。さらに、1990年Endoら³⁾はウリナスタチンがLPS刺激によるヒト単球からのTNF、IL-1産生を用量依存的に抑制することを報告した。すでに明らかにされていた各種酵素阻害作用、ライソゾーム膜安定化作用に加え、これらの作用が判明してきたため、現在その適応症拡大を含め各科領域において幅広い臨床応用が期待される薬剤の一つとされている。

参 考 文 献

1. M.Ogawa, S.Nishibe, T.Mori and S.Neumann : Effect of human urinary trypsin inhibitor on granulocyte elastase activity. Res.Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 55: 271-274, 1987
2. 吉田憲正、吉川敏一、谷川 徹、宮川晴雄、杉野 成、近藤元治
：ヒト多形核白血球ウミホタルルシフェリン誘導体依存性化学発光に対するプロテアーゼインヒビターの影響、医学のあゆみ 140: 765-766, 1987.
3. S.Endo, K.Inada, K.Taki, S.Hoshi and M.Yoshida : Inhibitory Effects of Ulinastatin on the Production of Cytokines, Clin. Therapeu. 12: 323-326, 1990.

第一製薬株式会社

第一製薬が、杏林製薬のノルフロキサシン（バクシダール®）に次ぐ 2番目のニューキノロン薬としてオフロキサシン（タリビッド®）を発売したのは、1985年 9月であった。そして、オフロキサシンは、発売 4年後の1989年には国内販売額 450億円を超え、第一製薬のトップ製品に押し上がった。

ニューキノロン薬の国内市場には、オフロキサシンの発売以降も新薬の参入が相次ぎ、現在、医療の場で使用されているニューキノロン薬は 9成分にも及ぶ。その中で、オフロキサシンは、1993年まで、国内ニューキノロン薬市場の30%、経口抗菌薬市場の10%を超えるシェアを確保してきた。

海外においても、オフロキサシンは、ドイツのヘキスト社やアメリカのジョンソンアンドジョンソン社への導出を始めとして、1993年までに 109ヵ国で発売され、海外輸出量は年間70トン、国内販売量の 3倍を超えるまでになっている。

このように、オフロキサシンの製品化の成功は、当然のことながら、第一製薬の経営基盤の成長に大きく貢献するところとなった。一に、オフロキサシンが有効性、安全性のバランスに優れ、適応がグラム陰性菌による尿路感染症中心に限定されていた過去のキノロン薬の医療上の位置付けを、広範囲経口抗生物質を超えるまでに一変させた、実地医療の場における高い評価によるものに他ならない。¹⁾

オフロキサシンが発見されるに至った裏には、長年に亘り、第一製薬でキノロン薬の探索研究、開発研究に関わってきた多くの研究者の執念と、蓄積された膨大なノウハウがあった。²⁾

発見の経緯

臨床に応用された最初のキノロン薬は、国内では、第一製薬がアメリカのウィンスロップ社から導入し、1964年に発売したナリジクス酸（ウィントマイロン®）である。これを切っ掛けとして、キノロン薬の改良研究が、我が国を中心として活発に進められるようになった。

ナリジクス酸の発売以降、オフロキサシンが発見されるまでに、第一製薬の研究陣が合成したキノロンの誘導体は1100物質にも及んだ。そして、その殆ど全てが、基礎評価の段階で、抗菌活性が不十分あるいは毒性が強いなどの理由により、開発候補から脱落していった。臨床評価の段階にまで進むことのできた化合物は、僅か 2物質に過ぎなかった。

その 1つは、開発番号 DB-2563と付番された化合物である。これは、1971年に見出されたチオキサシンが、当時としては良好な抗菌力を示したものの、物性が悪く、腸管吸収性が劣っていたためプロドラッグ化したものである。しかし、十分な血中濃度が得られず、臨床効果に繋がらなかったことから開発は中止された。

もう 1つが1979年に見出された開発番号 DJ-6783である。DB-2563 の反省を踏まえ、特に、腸管吸収性の改善による高い血中濃度の確保を目的に、適応の拡大を念頭に置いた探索研究の中から選抜されたもので、まずは、尿路感染症を対象とした初期臨床試験に期待がかけられた。しかしながら、結果は、当時 1年余り開発が先行し、臨床試験での評価も高かったノルフロキサシンに比べると、臨床効果の切れ味の点で若干劣ると判断、断腸の

一般名：オフロキサシン

商品名：タリビッド®

薬効分類：

6241 ピリドンカルボン酸製剤

構造式：



思いで開発中止を決断した。1980年のことであった。DJ-6783 は代謝を受け易く、吸収された薬物の殆どが抗菌活性を失ったグルクロン酸抱合体となって尿中に排泄されるため、臨床効果が今一步であった点が反省された。

DJ-6783 の開発中止決定後、第一製薬の経営陣は、研究所に対し、ノフロキサシンを凌駕する特性を持つキノロン薬を半年以内に合成するよう強く要請、結果が出なければ、キノロン薬の改良研究そのものから撤退するとの方針を打ち出した。

これを受け、研究所では、直ちに、①抗菌スペクトルがグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にまで広いこと、②十分な血中、尿中および組織内濃度が得られること、③代謝を受けにくいこと、④質的、量的に特異な毒性がないことなどをコンセプトとする新規誘導体の探索研究が、背水の陣で再開された。特に、脂溶性が高いため代謝を受け易かった DJ-6783の欠点を改善するため、水溶性を付与した誘導体の合成に力が注がれた。

そして、1981年、ついに期待したコンセプトを満足する化合物オフロキサシンに辿り着いた。経営陣から指示された期限はぎりぎり迫っていた。正に奇跡的といえた。

開発の経緯

オフロキサシンの開発に当たり、研究部門と開発部門の代表担当者から構成され、大幅に権限が委譲されたプロジェクトチームが組織された。チームで決定された計画は最優先で即実施に移され、臨床試験の円滑な推進をバックアップするところとなった。一方、多施設臨床試験の効率的な推進のため、開発担当者を地域別に配置する、当時としては珍しい地域推進体制が組織化された。このように、恵まれた開発体制の中で、オフロキサシンの開発は順調に進められた。

オフロキサシンは、臨床試験開始早々から、その臨床効果の切れ味を医師に強く印象付けた。患者が欲しがるとの評判も立った。当時は、まだ、キノロン薬が尿路感染症治療薬であるとの固定観念があった時代で、臨床試験で呼吸器感染症に試してみることにすら多くの医師は躊躇していた。初期臨床試験が開始されて間もない頃、感染性増悪を繰り返して治療に難渋していたびまん性汎細気管支炎の症例にオフロキサシンが奏功したとの報告が上がってきた。この報告は、多くの施設での呼吸器感染症に対する使用経験例の集積に拍車を掛けた。呼吸不全状態で長期入院を余儀なくされていた慢性気管支炎患者が社会復帰できたとの報告も、開発担当者を喜ばせた。それまでは、注射用抗生物質による入院治療が原則とされていた難治性の慢性複雑性尿路感染症でも、オフロキサシンによる通院治療が可能となったという報告が相次いだ。

このように、オフロキサシンの登場は、従来の感染症の治療体系を変え、入退院を繰り返す慢性感染症患者の外来管理を可能とし、医療費に対する社会的経済効果をも生み出したと評価されることとなった。

オフロキサシンと化学構造が極めて類似した他社のニューキノロン薬が、時期を同じくして開発されていたが、初期臨床評価の段階で副作用のため開発競争から離脱した。また、オフロキサシンと同時期に発売された競合他社のニューキノロン薬に新たに発生したいくつかの特徴的な副作用や薬物相互作用は、オフロキサシンでは殆ど問題とはならなかった。オフロキサシンは、実に強運の星の下に生れた極めて数少ない薬剤の1つといえよう。

発見されてから発売までのオフロキサシンの開発期間は、僅か5年という異例のスピードであった。

文 献

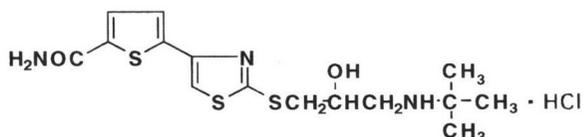
- 1) 勝正孝, 齋藤篤, *Jap. J. Antibiotics*, 39, 889 (1986).
- 2) 早川勇夫, “医薬品の開発, 第7巻, 分子設計”, 首藤紘一編, 廣川書店, 1990, p. 247.

11番目からの挑戦 —アルマール—

住友製薬株式会社 医薬営業本部学術企画部

1. アルマールのプロフィール

一般名 : 塩酸アロチノロール、商品名: アルマール
 薬効分類 : α 、 β 交感神経受容体遮断薬 (通称: α β ブロッカー)
 適応症 : 本態性高血圧症、狭心症及び頻脈性不整
 構造式 :



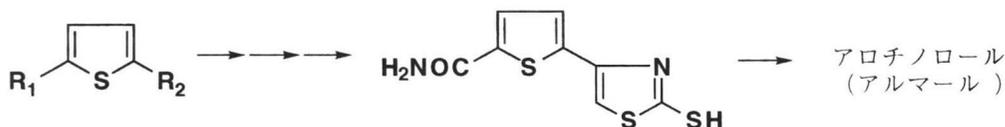
発売年月 : 昭和60年12月

2. アルマールの開発の契機

住友化学工業 (その医薬事業部は住友製薬の前身) において、プロプラノロールなどの β 遮断薬を英国・ICI社より導入・開発して以来、 β 遮断作用と抗高血圧作用を併せ持つ薬剤の基礎薬理学的研究を進めていた。昭和48年頃、原洋一らの研究グループが、その病態モデルの一つである高血圧自然発症ラット(SHR)を用いた新しい降圧薬のスクリーニングシステムの開発に成功した。そのことが、その後数年間にわたる数百の化合物のスクリーニング研究の結果、生まれたアルマール(S-596)の歴史的契機となった。

3. 発想の転換による障害の克服

前臨床試験の結果、臨床開発候補化合物に選ばれたアルマールには致命的な障害があった。それはそれまで用いて来た合成法では大量生産が出来ず、抜本的な合成法の再検討を余儀なくされたことである。アルマール合成上のKeyは、5-カルボキシ-2-アセチルチオフェン(3)であり、これをいかに安価に容易に製造することにある。一般にチオフェン環の2位と5位にアセチル基とカルボキシル基を同時に導入することは"thiophene chemistry"では極めて難しく、多くの挑戦は水泡に帰す結果となった。この障害は



(1) ($R_1=CH_2COOEt$, $R_2=H$) (2) ($R_1=CH_2COOEt$, $R_2=COCH_3$) (3) ($R_1=COOH$, $R_2=COCH_3$)

チェニル酢酸エチル(1)をアセチル化して得られる(2)をアセトン中、弱塩基性下 $KMnO_4$ による選択的部分酸化することで一挙に解決されたが、置換基導入という通念的考え方から選択的部分酸化への挑戦という発想の転換にあったことを強調したい。この発想の転換は決して偶発的なものではなく、科学者が陥り易い"walking dictionary"的思考からの脱皮により成し遂げられたものである。もう一つのアルマール開発における問題は、これが臨床開発段階にのぼった時点で10数個の β 遮断薬が発売もしくは高次臨床評価のレベルにあったため、いかにして既存の薬剤との相違を臨床評価の場で明確にするかであった。これは後発の開発化合物に背負われた宿命でもある。アルマールには薬理的には弱い β 遮断作用を有していることが知られていた。しかしこの作用は当時プラゾシンなどの α 遮断薬で

問題視されており、起立性低血圧などの副作用を引き起こすものとして考えられていた。しかし生理学的には、 α 受容体と β 受容体はともにカテコールアミンの生理学的作用を拮抗して調節する機能をもっており、特に末梢血管系での α 1受容体遮断による血管平滑筋拡張と β 2受容体遮断による収縮は拮抗すると考えられる。

すなわち α β 遮断薬において、 α 遮断作用と β 遮断作用のバランス、いわゆる α/β 比が重要であり α/β 比が大きければ β 遮断作用による末梢血管拡張にともなう起立性低血圧などの副作用が顕在化する。そこでアルマールの臨床開発に際し、アルマールの α/β 比の把握とそれを臨床効果で評価するという課題に挑戦することにした。竹越ら¹⁾は臨床薬理学的的手法を駆使してアルマールのヒトでの α 及び β 遮断作用の分離評価に成功し、その α/β 比が1/8であるとした。また本態性高血圧症を対象とした二重盲検比較試験で、アルマール単剤投与で従来の β 遮断薬にはみられなかった高い降圧効果を示し、危惧された α 遮断作用による起立性低血圧などの副作用は発現しなかった(Fig 1)。²⁾

このことはアルマールの α 遮断作用が末梢血管系への補完的役割をしていることを示唆すると考えられた。その結果、アルマールは「 β 遮断薬の降圧作用を基盤にその効果を α 遮断作用により補強された $\alpha\beta$ 遮断薬」であるとの評価を確立したのである。

この α/β 比の考え方は労作兼安静時狭心症において、アルマールがその安静時発作を効果的に抑制するという結果(Fig 2)³⁾を理解するのにも役立っている。

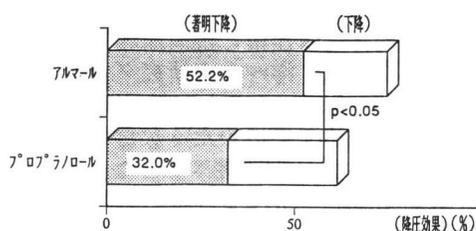


Fig 1. 本態性高血圧症に対するアルマールの臨床効果 (7^o7^o7^o-Rとの比較)²⁾

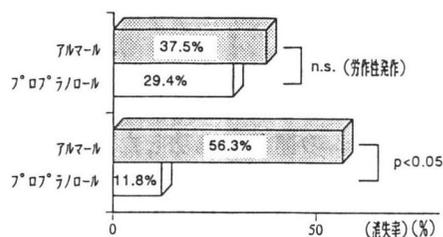


Fig 2. 労作兼安静時狭心症における発作の改善³⁾

4. 上市後の展開

臨床開発において得られた $\alpha\beta$ 遮断薬としての位置付けを背景に上市後は、「プラス α の価値」を製品コンセプトとして、理想に近い α/β 比をもつアルマールを徹底して訴求した。また既存の β 遮断薬との差別化は曾我部らの提唱した薬理学的な β 遮断薬分類に準じて「第III世代の β 遮断薬」というkey wordを敢えて導入し、一世を風靡したことは記憶に新しい。これらのコンセプトも臨床上での使用頻度が上昇するにつれて理解され、受け入れられるようになって来ており、Ca拮抗薬やACE阻害薬といった新しい降圧薬が登場した現在でも、アルマールは $\alpha\beta$ 遮断薬の代表格として治療に供されている。また本態性振戦に対しても他の β 遮断薬に先駆けて効能取得に挑んでおり、我が国初の抗振戦薬として登場することが期待されている。最後に、このアルマールは発足時の住友製薬の収益確保に大きく貢献したことは言うまでもないが、その研究・開発を通じて著者らの意欲的な発想の転換と実行力が11番目の β 遮断薬として登場したアルマールを大型製品に成長させた原動力であったことを付記したい。

(文献)

- 1) N.Takegoshi, E.Murakami, S.Matsui, H.Murakami, J.Emoto, A.Hashimoto : Am. Heart J. , 24(6), 923-933(1983)
- 2) 池田正男、稲垣義明、梶原長雄、石井當男、河合忠一、増山喜明、国府達郎、荒川規矩男 : Clin. Eval, 12 ; 611-646(1984)
- 3) 吉利和、金沢知博、加藤和三、細田瑳一、蔵本築、町井潔、山崎昇、河合忠一、戸山靖一、戸嶋裕徳 : Clin. Eval, 11; 591-622(1983)

ガスター

山之内製薬株式会社

はじめに：

消化性潰瘍の成因を判り易く説明するのに良く使われるのが天秤説です。通常は、胃酸などの攻撃因子と胃粘膜防御因子とのバランスが保たれていますが、何らかの原因でこの均衡が崩れて攻撃因子が防御因子を上回ると潰瘍が形成されるというものです。攻撃因子としては先に挙げた胃酸の他にペプシンなどが有りますが、潰瘍を発生させる主な原因物質は胃酸です。このことを端的に表現しているのが、No acid, no ulcer（酸が無いところに潰瘍は生じない）という言葉です。ですから胃酸分泌を抑制する物質があれば有用な抗消化性潰瘍薬となることが期待されます。これ迄に動物実験で胃酸分泌を抑制する化合物は幾つか知られてはいましたが、メカニズムが不明であったり、安全性等に問題があったりして医薬品として使用されているものは有りませんでした。そこで、これ迄の消化性潰瘍の主な薬物療法は、炭酸水素ナトリウム、ケイ酸マグネシウム等の制酸剤による胃酸の中和に頼っていました。

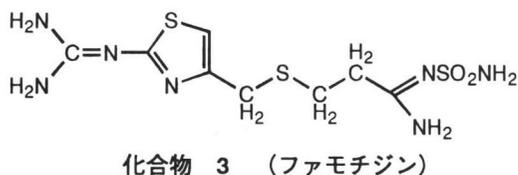
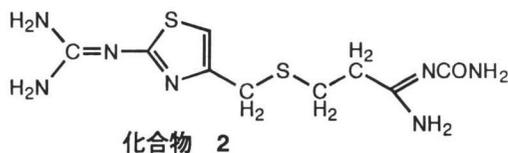
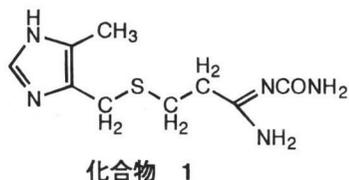
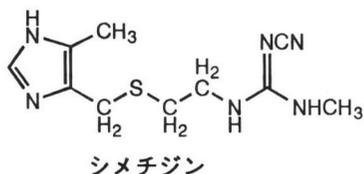
しかしながら、これらの制酸剤では十分胃酸を中和することは不可能であり、胃酸分泌自体を抑制する新しい抗消化性潰瘍薬の開発が望まれていました。一方、オータコイドと呼ばれる一連の生理活性物質のひとつであるヒスタミンには強力な胃酸分泌促進作用があることが知られており、1960年代にその作用はヒスタミンのH₂受容体を介して発現することが明かにされました。そこで、ヒスタミンのH₂受容体遮断薬を創製すれば有用な抗消化性潰瘍薬になることが予想され、スミスクライン社はこの点に着目し世界で最初のヒスタミンH₂受容体遮断薬シメチジンの開発に成功しました。我社では1970年代より研究を開始し、飛躍的に薬効の優れたファモチジン（商品名：ガスター）を見出し、1985年1月厚生省より製造承認を受けました。

ファモチジンの研究開発：

特許、文献等の調査を経て1975年8月に合成研究を開始しました。合成した化合物はモルモットを用いてヒスタミンによる心拍数増加に対する抑制作用を指標にして評価すると共に、イヌ、ラットでの胃酸分泌抑制作用についても調べました。自社独自の構造として種々の置換基を有するアミジン誘導体を合成していったところ、カルバモイルアミジン誘導体（1）に対照薬のシメチジンとほぼ同等のH₂受容体遮断活性を見出すことが出来ました。そこで次にイミダゾール環の変換を意図とし種々のヘテロ環誘導体の合成を行なったところシメチジンよりもイヌでの胃酸分泌抑制作用が50倍も強力な化合物（2）を見出すことが出来ました。しかし、残念ながらこの化合物は化学的に不安定で医薬品として開発していくには問題がありました。不安定であることの原因はカルバモイルアミジン部分にあると考えられたので、更にアミジン部分の置換基の変換を試みたところ、スルファモイルアミジン誘導体（3）を見出すことが

出来ました。この化合物は非常に結晶性が良く、化学的にも安定で、シメチジンに比ベヌの胃酸分泌を約40倍強力に抑制しました。^{1),2)}

この化合物、ファモチジン、について安全性、体内動態、安定性試験等を行なった後、スクリーニング開始より約5年経た1980年に臨床試験が開始されました。



その結果、ファモチジンのヒトでの安全性また胃、十二指腸潰瘍に対する用法、用量検討試験、二重盲検比較試験を通じてその有用性が次々と証明され、1985年1月に厚生省より製造承認を受けました。

ファモチジンの一日投与量は40mgで、シメチジンの800mgよりはるかに少量で薬効を示します。国際開発はアメリカのメルク社により行なわれ、国内開発と同様にかんりの短期間で進行し、まず1984年9月にイタリアで認可され、現在では、アメリカ、ドイツ等世界80ヶ国以上の医療に供されています。

1991年の国内での売り上げは410億円、市場占有率17.1%で、消化性潰瘍薬の領域でトップの成績を収めました。

おわりに：

胃酸分泌を抑制する薬剤として世界で初めて開発されたシメチジン、それに引き続いて開発されたファモチジン等の更に薬効の優れたヒスタミンH2受容体遮断薬の登場によって消化性潰瘍の治療は大きく変貌し、従来は手術が必要とされた症例の90%近くがこれらの薬剤の投与によって手術を行なわなくても速やかに治療出来る様になりました。すなわち、これらの薬剤は消化性潰瘍を外科の病気から内科の病気に変えてしまったのです。

最近ではプロトンポンプ阻害薬と言う胃酸分泌抑制薬も開発され、またガストリン受容体遮断薬の研究も進んでいます。この様に、医薬品開発の進歩は目覚ましいものがあります。

文献：

- 1) Takagi, T.; Takeda, M.; Maeno, H. Arch. Int. Pharm. Ther. 1982, 256, 49-58.
- 2) Yanagisawa, I.; Hirata, Y.; Ishii, Y. J. Med. Chem. 1987, 30, 1787-1793.

住友製薬株式会社 医薬開発本部

1. はじめに

成長ホルモンは(GH)、アミノ酸191個からなるペプチドホルモンであり、視床下部から放出される成長ホルモン分泌促進因子と成長ホルモン分泌抑制因子の両方によって下垂体前葉での分泌が調節されている。GHは蛋白合成を促し、軟骨および骨の成長を促進することが知られているが、種特異性があり、ヒトには霊長類のGHのみ有効である。

本稿では、成長ホルモン開発の経緯、概要について述べる。

2. 成長ホルモンの開発経緯

① クレスコルモン（商品名、一般名はソマトロピン）

1956年 Li & Papkoff¹⁾ は、ヒトの下垂体から成長ホルモンの抽出に成功し、ついで 1957年 Raben²⁾ は、ヒト下垂体から抽出した成長ホルモン(p-hGH)を17歳の下垂体性小人症患者に投与し、このホルモンが下垂体性小人症において明らかに成長を促進することを示した。その後世界各国で、ヒト成長ホルモン(hGH)の治療分野への応用の関心は増大の一途をたどってきた。また、GHの抽出方法の開発とあわせて放射免疫学的定量による血中GHの微量定量が可能になり、hGHによる下垂体性小人症への効果的治療への途が開かれていった。

これらの研究を背景に、スウェーデンのカビ・ビトラム社（現在のファルマシア社）では、下垂体性小人症の治療薬として高純度のp-hGHをクレスコルモンの商品名にて1971年世界で最初に上市した。日本においても1973年春より、住友化学工業株式会社（現在 住友製薬株式会社）はカビ・ビトラム社のクレスコルモンの臨床試験を開始した。従来、下垂体性小人症に対する治療には蛋白同化ホルモンや甲状腺ホルモンが使用されていたが、クレスコルモンの効果は既存の薬剤の効果より優れていることが立証され、また蛋白同化ホルモンなどに見られる骨成熟作用などの悪影響はクレスコルモンには認められなかった。臨床面での安全性、有効性が確認された後、1975年より日本で最初のヒト成長ホルモン（商品名クレスコルモン）が発売になった。

しかし、1名の患児を1年間治療するのに必要なp-hGHを得るには、50～80名分のヒト下垂体が必要であるため、原料不足をきたし、需要を満たしきれない状況であった。そこで国内においては、1977年財団法人成長科学協会の下に下垂体性小人症治療研究会が組織され、会員医師を中心として使用量の割当による治療が続けられることとなった。

② ソマトノルム（商品名、一般名はソマトレム：遺伝子組換え）

1970年代の遺伝子組換えを中心とする生命工学の進歩に伴い、大腸菌を用いて大量にGHを生産させる研究が進展した。1979年米国ジェネンテック社の D. Goeddel ら³⁾ はヒト下垂体からとりだしたGHのmRNAよりcDNAを作製し、大腸菌のプラスミドに組み入れることに成功したが、蛋白合成の読み始め塩基配列としてメチオニンに対応するアデニン・チミン・グアニジン(ATG)を入れたため、合成された成長ホルモンはN末端に余分のメチオニンのついた192個のアミノ酸からなるメチオニル成長ホルモン(m-hGH)であった。カビ・ビトラム社はこのm-hGHをジェネンテック社から導入した。1982年、住友化学工業株式会社（現在 住友製薬株式会社）はカビ・ビトラム社からこのm-hGHを導入し、前臨床試験および下垂体性小人症に対する臨床試験を実施して開発を進め、1986年3月よりソマトノルムという商品名で販売を開始した。これより、必要充分量のhGHが安定供給されることとなった。

この間、1985年4月予期しなかった問題が海外で発生した。p-hGHを投与した患者の中、米国NHPP(National Hormone Pituitary Program)製造の製剤で3例、英国DHSS(Department of Health Social &

Security)製造の製剤で1例のクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)による死亡例が報告された。CJDは、遅延ウィルスの一種であるCJDプリオンに起因して、痴呆、意識障害などの神経症状が進行性に増悪する病気である。この原因として、CJDプリオンに汚染されていた下垂体が混入し、これらの製剤の製造に使用された精製法ではCJDプリオンが完全に除かれなくて残っていた可能性が疑われた。米国では全てのp-hGH製剤が市場から回収され、代わって1985年10月にm-hGH(ジェネンテック社製 商品名プロトロピン)が承認された。問題となったp-hGH製剤以外のp-hGH製剤についても念のために、多くの国がFDAの処置にならないp-hGHを市場から引き上げた。わが国においては、問題となったNHPPやDHSSとは異なる精製法によるp-hGHが販売されていたため、p-hGHを使用中の症例に関して、両親または本人に事の経過とCJDについて説明し、p-hGHを引き続いて使用希望する症例には継続使用し、新規例では遺伝子工学により作製したhGH製剤を使うことが望ましいとする成長科学協会の勧告が出された。住友製薬は、カビ・ビトラム社の製造中止に伴い、1985年8月にクレスコルモンの販売を中止し、翌1986年2月ソマトノルムが緊急に承認され、翌月発売された経緯を有している。

ソマトノルムは、身長促進効果においてクレスコルモンと全く差はなかったが、精製工程で除去が困難な微量の大腸菌蛋白(ECP)の混在、もしくは付加メチオニンに起因すると考えられる抗hGH抗体の出現がクレスコルモンより高率に認められ、遺伝子工学による高純度の天然型ヒト成長ホルモン(r-hGH)の出現が望まれていた。

③ ジェノトロピン(商品名、一般名はソマトロピン:遺伝子組換え)

1983年米国のジェネンテック社の G.Gray らは、遺伝子工学によるr-hGHの合成に最初に成功した。この製造方法は以下のとおりである。成長ホルモンを構成する191個のアミノ酸に対応するDNAの5'末端に、23個のアミノ酸からなるシグナルペプチドに対応するDNAを結合させ、それを大腸菌K12株のプラスミドに組み入れた。まずシグナルペプチド付加hGHを合成させ、このプロホルモンが細胞膜を通してペリプラズムに分泌させる際、細胞膜に存在するシグナルペプチターゼによってシグナルペプチドが切断されて、天然型のhGHがペリプラズムに蓄積される系を確立した。この方法では、精製にあたって大腸菌全細胞を破碎する必要はなく、凍結融解によって細胞壁を破壊するだけで細胞質を含まないr-hGHを得ることができ、高純度製品の製造に大きく貢献した。

住友製薬は、上記製法により合成したカビ・ビトラム社製のr-hGH(ジェノトロピン)の臨床治験を1985年より開始した。その結果、ジェノトロピンの抗hGH抗体の発現については、ソマトノルムに比べて著しく低く、クレスコルモンと同等もしくはより低率であった。住友製薬はジェノトロピンの輸入承認を1988年9月取得し、同年11月より販売を開始した。以後、下垂体性小人症の治療はソマトノルムからジェノトロピンに切り替わり、今日に至っている。

また、低身長を一つの主症状とする染色体異常疾患であるターナー症候群についても、治験を実施し、ジェノトロピンの有用性を認めたので、1991年1月「成長ホルモン分泌を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」に対して承認を取得し、現在治療に用いられている。

3. おわりに

遺伝子工学により大量にヒト成長ホルモンが入手可能となり、薬不足は解消され、下垂体性小人症およびターナー症候群の治療が行われるようになった。GHは成長促進作用だけでなく蛋白、脂質および糖代謝にも関与するホルモンであり、下垂体性小人症ターナー症候群以外の小人症、および代謝異常疾患への有用性が明らかにされることが期待される。

文献

- 1) Li, C. H. & Papkoff, H. : Science, 24: 1293 (1956)
- 2) Raben, M. : J. Clin. Endocrinol., 18: 901 (1958)
- 3) Goeddel, D. V., et al. : Nature, 281: 544 (1979)

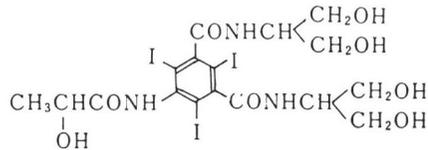
日本シエーリング株式会社

1. 医薬品の名称

一般名：	イオパミドール	iopamidol
商品名：	イオパミロン	Iopamiron
薬効分類：	X線造影剤	
構造式：		

2. 発売年月

1986年8月



3. 開発の動機

1895年RoentgenによるX線の発見以来、X線撮影法の臨床応用は造影剤の開発と共に進展してきたとも言えよう。1923年Berderich & Hirschが臭化ストロンチウムを用いて上肢動脈を、また同年Osborne & Rowntreeらがヨ化ナトリウムを用いて尿路を初めて撮影したことに端を発し、1930年代には2-ヨートピリジン環を基本構造とするいわゆる2-ヨート系造影剤が尿路・血管系のX線撮影に用いられるようになった。（第一世代の造影剤）

1950-1960年代には、3-ヨート安息香酸を基本構造とする3-ヨート系イオン性造影剤が開発され、その著しい造影能の向上により尿路・血管造影法は临床上不可欠の診断手法のひとつとなった。（第二世代の造影剤）

しかし、これらのイオン性造影剤は、いづれもナトリウム塩あるいはカルシウム塩であるため、溶液中では陽・陰イオンに解離し、臨床使用濃度での浸透圧は生理食塩水の5-11倍にも相当した。このため、イオン負荷、高浸透圧、化学毒性などに起因する副作用が多く、特に血管内注入時の疼痛や灼熱感などは、X線検査時には患者が耐えるべき当然のこととまで言われていた。

副作用の主因はその高浸透圧濃度に起因する、との作業仮説¹⁾から、水溶性でかつ解離基を有さない造影剤の探索が試みられ、1969年に最初の非イオン性造影剤トリザミド[®] (Nyegaard社の製剤、日本シエーリングにより商品名「アミパーク」[®]として1981年導入)が開発された。（第三世代の造影剤）

トリザミド[®]は3-ヨート安息香酸を基本構造とするが、カルボキシル基にグルサミド[®]を導入することにより、水溶性を維持しつつ、造影剤を非イオン化することに成功した最初の例であった。その浸透圧濃度は生理食塩水の約2.5倍まで低減され、それに伴い疼痛、灼熱感などを含めた副作用が大幅に軽減された。しかし、トリザミド[®]分子中のアミド結合は水溶液中で不安定であるため、凍結乾燥粉末として製剤化され、用時溶解を必要とした。また、立体構造上、親水性のグルサミド[®]基と疎水性の3-ヨート安息香酸部分がそれぞれ遍在するため、後者と生体成分との相互作用により、所謂“ヨート過敏反応”の一因となる補体系・線溶系・血液凝固系への作用がなお残存すること、および、グルサミド[®]基に起因する脳内グルコース代謝の阻害(トリザミド[®]脳症)などが臨床使用の過程で問題点として派生してきた。

4. 開発の概要

前述の諸問題を改善するため、日本セーリングは当時欧州で開発中の非イオン性造影剤イオハミトール(イタリア、ブラッコ社の製剤)に注目し、アミパークの適応拡大と平行して、その導入・開発に着手し、1986年8月に商品名「イオハミロン」として承認取得・発売した。

イオハミトールはトリザミトと異なり、3ヨードイソブチル酸を基本構造とし、2個の多価アルコール置換基を導入することで、水溶性と化学的安定性を確保するとともに、これらの比較的大きな親水性置換基により3ヨード芳香環をマスクし、生体成分との相互作用を軽減するよう分子設計した、真の意味での第三世代の造影剤である。

ヨード系造影剤によるX線検査において、臨床医にとって最も深刻な問題は持続的血压低下、心不全、ショック、死亡などのいわゆる”ヨードアレルギー反応”とよばれている一連の重篤な副作用の発現である。その発現機序は明確ではないが、この副作用はヨードそのものや、造影剤の抗原性に起因するものではなく、むしろ大量の造影剤の注入による補体系の活性化、線溶系・血液凝固系の阻害、ヒスタミン遊離作用などの因子が、中枢神経系、心・循環器系への作用、激しい疼痛などの患者へのストレスなどと相乗的に作用することに起因すると考えられている。

イオン性造影剤を対照薬としたイオハミトールの比較臨床試験では、単に疼痛、熱感のみならず、重篤な副作用の先駆症状としてあらわれる所謂ヨード過敏反応(発赤、発疹、悪心、嘔吐など)の発現率も明らかに低く、イオハミトールの有用性の高いことが立証されている。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事項

「アミパーク」「イオハミロン」が相次いで当社によって開発・発売された時期は、CT装置などを含めX線診断機器においても大きな進展がみられた時期であり、従って、日本の放射線診断学のここ10年における顕著な発展は、造影剤の安全性や画像計測機器の画期的な改善に裏打ちされたものと言っても過言ではない。

「イオハミロン」の発売後、約2年にわたり、全国約200施設で症例数35万について実施された「イオン性および非イオン性造影剤の副作用調査」では、非イオン性造影剤の使用により、副作用総数がイオン性造影剤の約4分の1にまで減少することも立証された。この調査²⁾は世界初の比較統計データとして、以降の非イオン性造影剤の普及に大きく寄与した。

6. 企業経営上の貢献

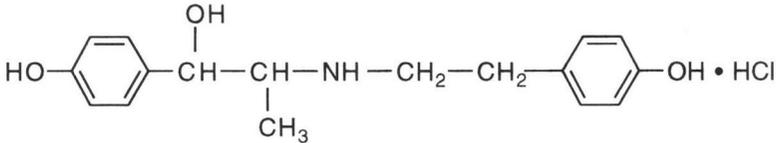
当時、副作用が多く市場性のほとんどないと言われていたX線造影剤の分野に、“非イオン性”のコンセプトで挑戦し、「アミパーク」、「イオハミロン」を開発した当社の方針は、放射線科を初めとし多くの医師・研究者の賛同と助力を得たと共に、結果としてX線診断学の発展に大きく貢献したことで、企業としての高い評価と信頼を得るに至っている。

7. 参考文献

- 1) Almén, T., J. Theoret. Biol. 3, 408 (1969)
- 2) Katayama et al. Radiology 173, 621-628 (1990)

切迫流早産治療剤 (ウテメリン)

キッセイ薬品株式会社、研究開発本部



開発の経緯

はじめに

今日、周産期医療における極めて重要かつ緊急に解決しなければならない課題のひとつは流早産による未熟児の予後対策である。特に、流早産を予防することは最も大きな関心事となっている。近年未熟児管理が進歩したとはいえ、児の在胎週数が短いために未だ周産期死亡率および罹病率が高く脳性麻痺、水頭症、てんかん、精神発達遅延、未熟児網膜症をはじめとする視力障害、聴力障害、微細脳損傷症候群などの神経学的後遺症により新生児は長期にわたり障害を受ける可能性が指摘されている。流早産への原因は多岐にわたるが、その大部分は子宮収縮の早期発来に起因する。そのため子宮収縮を抑制して流早産の進行を防止し、妊娠の継続に努め、その間に子宮内の胎児の発育を図ることは非常に意義のあることである。この目的のために効果が強く確実に速効性に優れ、副作用の少ない安全性の高い薬剤の開発が望まれていた。

1) 外国での開発

リトドリンは1964年にオランダのDUPHAR社研究所のDIJKらにより合成されたβ₂-刺激剤で、その後の基礎ならびに臨床研究により優れた子宮収縮抑制効果、妊娠期間延長効果、母児に対する安全性などが確認されて、新しい切迫流早産治療剤として開発された。本剤の錠剤および注射剤はオランダでそれぞれ1972年および1973年に許可されている。さらに、アメリカではカテゴリー1Aに分類され優先審査により1980年に許可発売された。現在までに世界80ヶ国以上で許可取得されている。

2) 国内での開発

上記のような背景にあって、我が国でも従来の薬剤に比較して有用性が優れる選択的β₂-刺激剤リトドリンの導入が望まれたことから、1979年より開発に着手した。基礎における薬理試験では、子宮収縮抑制作用と心臓作用の分離の程度、妊娠したヒツジを含む各種動物での子宮収縮抑制作用および、本薬物の特殊性を考慮して大動物での胎盤通過性などを中心に検討した。臨床試験では、経口剤は塩酸ピペリドレートと及び酢酸メドロキシプロゲステロンの比較試験を実施し、さらに注射剤は塩酸イソクスブリンとの比較でその有効性と安全性が確認された。切迫早産の適応症で1986年4月に承認販売された(1986年8月発売)。また、切迫流産については1994年3月に承認許可された。なお、本剤は分娩後の幼児の成長過程を追跡調査する必要があり、生後3年間の追跡調査が実施されその安全性が確認されている。

発売後の状況

子宮収縮を抑制して妊娠の継続を図るという本剤の有用性は、第一線の医師の支持を受け着実に市場を確

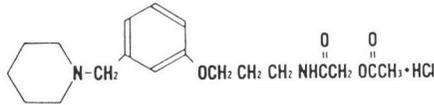
保した。現在、流早産治療の第一選択薬として地位を築きつつある。

文献

- 1 S. Fujimoto, M. Akahane, K. Uzuki, A. Inagawa, K. Sakai and K. Ichinoe
Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol. 9 : 325 (1983)
- 2 M. Akahane, S. Fujimoto, K. Uzuki, A. Inagawa, K. Sakai and K. Ichinoe,
Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol. , 10 : 403 (1984)
- 3 S. Ikeda, H. Tamaoki, M. Akahane and Y. Nebashi, Japan . J. Pharamacol., 35 : 319 (1984)

帝国臓器製薬株式会社

1. 一般名：塩酸ロキサチジンアセタート
 商品名：アルタットカプセル75
 薬効分類：消化性潰瘍用剤
 構造式：



2. 発売年月：1986年10月14日

3. 開発の動機

当社は従来よりホルモン製剤を一貫して開発・上市してきた。その一環として胃酸分泌抑制ホルモン製剤であるガストロン製剤の研究を行っていたが、残念ながらその開発は断念せざるを得なかった。しかし、その後も胃酸分泌抑制剤の研究を続けており、Black等によるヒスタミンH₂受容体拮抗剤の開発をきっかけにヒスタミンからプリママイドに至る開発の経緯を注意深く調査して、新規な化合物開発の可能性について検討をはじめた。

4. 開発の概要

シメチジンはヒスタミンH₂受容体拮抗剤の嚆矢として高い臨床的有用性を示すが、一方、アンチアンドロゲン作用、肝薬物代謝酵素阻害作用、血中プロラクチン上昇作用等の好ましくない作用を表すこと、1日用量が1g以上とかなり多いこと等、改善すべき点もあると考えられた。

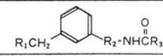
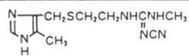
当社では「ヒスタミンH₂受容体拮抗剤の作用はイミダゾール環と側鎖末端のチオウレアやシアノグアニジンに存在する窒素原子の電気的性質とその距離で決定され、これらの基そのものの存在は必須ではない」という仮説の基に種々の化合物を合成した。その際、プリママイド、シメチジンの構造に関して①イミダゾール環はP-450の阻害作用を示すことが知られているため、これを他の適当な窒素原子を含む構造に置換する、②側鎖末端の基はヒスタミンの側鎖のアミノ基の塩基性を減少させることに意味があると考えアミド基に注目してこれを導入する、という戦略の基に化学研究部の合成陣を中心に薬理研究部、企画部の3部が一体となって研究を進めた。

種々の検討の結果、イミダゾール基を側鎖のメタ位にアミノメチル基を導入したベンゼン環で置換し、かつ側鎖末端をアミド型とした化合物が優れたヒスタミンH₂受容体拮抗作用を示すことがわかり、メタ位のメチルアミノ基と、側鎖の長さ・構造及び末端のアミド基の置換基の組み合わせを検討した。その結果、表に示したとおりロキサチジンアセタートが作用的に最も優れていると判断された。

合成上で問題となったのは化合物の物性である。一連の化合物は結晶性に乏しく、ほとんどのものは油状であったが、工業的には結晶性の化合物が望ましいと考えた。ロキサチジンも油状であったが、酢酸エステル塩酸塩とすることでほぼ同等の活性を持ち、融点が150℃近い結晶（塩酸ロキサチジンアセタート）が得られたときには関係者一同ほっと胸をなでおろした。

薬理的な検討の結果、塩酸ロキサチジンアセタートはシメチジンの約6倍のH₂受容体拮抗作用を持ち、ヒスタミンH₂受容体に対して高い特異性を有することが確認された。

Roxatidine acetateとそのAnalogueの構造活性相関

		pA ₂	胃酸分泌抑制作用	
R ₁	R ₂			R ₃
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N}^- \end{matrix}$	-CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	<4.11	
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N}^- \end{matrix}$	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	5.41	
	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	6.05	
	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	6.66	++
	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	6.10	
	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	6.26	
	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ OH	6.79	+++ Roxatidine
	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₂ OCOCH ₃	6.94	+++ Roxatidine acetate
			6.11	+ Cimetidine

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

臨床においても優れた有効性及び安全性が確認され、1986年「アルタットカプセル75」の商品名で発売された。H₂受容体拮抗剤は消化性潰瘍の第一選択薬として用いられており、アルタットは国内4番目のH₂受容体拮抗剤であるが、その化学構造は従来のものとは全く異なるユニークなものであった。

アンチアンドロゲン作用を示さない、肝薬物代謝酵素阻害作用を示さない、適度な血中濃度を示す徐放製剤である等の特長を持つH₂受容体拮抗剤として消化性潰瘍、胃炎等の治療に用いられている。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

アルタットカプセル75は発売以来順調に売り上げを伸ばし、当社のNo.1商品となった。また、海外ではヘキスト社を通してドイツ、イタリア等のヨーロッパやアジア諸国で発売されている。

7. 参考文献

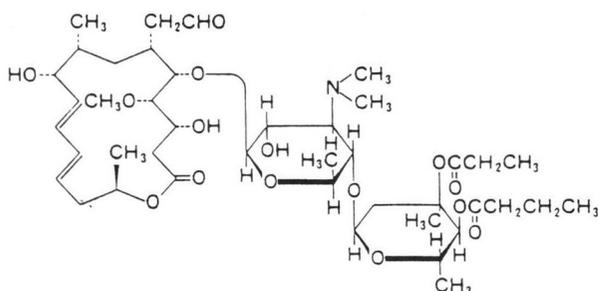
- 1) 柴田健雄、板屋寿久、山越信明、倉田茂、小泉直之
2-Acetoxy-N-[3-[m-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]acetamide Hydrochloride (TZU-0460) の化学構造と物理化学的性質
医薬品研究 16 (3) : 485, 1985
- 2) M. Tarutani, H. Sakuma, K. Shiratsuchi, M. Mieda
Histamine H₂-Receptor Antagonistic Action of N-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]acetoxyacetamide Hydrochloride (TZU-0460)
Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 35 (4) : 703, 1985
- 3) 三好秋馬
TZU-0460の胃潰瘍に対する有用性の検討
診療と新薬 22 (12) : 2897, 1985

ロキタマイシン

旭化成工業株式会社

1、医薬品の名称、薬効分類および構造式

- 1) 医薬品の名称：ロキタマイシン
- 2) 一般名：リカマイシン
- 3) 薬効分類：マクロライド系抗生物質
- 4) 構造式：



- 2、発売年月：リカマイシン錠 [昭和61年11月]
 リカマイシンドライシロップ [平成元年6月]
 リカマイシンドライシロップ200 [平成6年7月予定]

3、開発の動機および概要

ロキタマイシンは旧東洋醸造株式会社（現 旭化成工業株式会社）において開発された16員環系半合成マクロライド抗生物質である。

1977年より旧東洋醸造（株）の抗生物質の基礎となったキサマイシン（商品名ロイコマイシン）の主要成分であるロイコマイシン（LM）A5の耐性誘導しにくい特性を生かして、より強い抗菌活性と高い血中濃度が得られることを目的とした誘導体合成を開始した。

研究陣は合成、化学療法（in vitro, in vivo 薬効評価）に加えて安全性を同時に試験するin vitro の系を構築し、並行してスクリーニングがなされた。

旧東洋醸造（株）合成研究所：榊原秀夫、桶川 修、藤原達郎等
 化学療法研究所：横井山繁行、嵯峨井 均、鳥屋 実、諸星俊郎等
 安全性研究所：松本一彦、小林洋四郎等

1979年、本ロキタマイシンが数百種の合成品の中から、薬効、血中濃度、安全性等の総合評価の結果から選択された。

本品はLMA5の3位3級水酸基にプロピオニル基を導入した誘導体で、臨床に使用されている16員環マクロライド系抗生物質の中で最も強い抗菌力を持ち、同時に食細胞への高い移行と強い協力的殺菌作用を有し、また耐性誘導能が弱く、一部のマクロ

ライド耐性菌に対しても抗菌活性を有している。

更に既存のマクロライドと同様に生体内で代謝されるが、主要代謝物は良好な抗菌力を有し、そのため高い血中濃度（抗菌活性）が得られている。

製剤研究はロキタマイシン原末をパイロット製造で供給が可能となった1979年より旧東洋醸造（株）製剤研究所〔森下真孝、松村隆文、大野 勝、住田行男、鈴木忠清等〕が開始し、バッファー能を有する錠剤（100mgP/T a b）が開発された。

この錠剤の特徴は 正酸胃液中での安定性を保持するためグリシンにより胃液pHがコントロールされ、また低酸ないし無酸の胃液を有する人に投与されても良好で定常的なB. Aが得られるように、可溶性促進剤として無水クエン酸が用いられており、上記グリシンの緩衝能と相俟って、広範囲な胃液酸度に対しても、常に胃液のpHが2.5～4.5の間になるようにpH調整機能を有した製剤である。

なお、小児用製剤としてのドライシロップ（100mgP/g）は同製剤研究所〔森下真孝、長谷川正樹、大野勝、住田行男、鈴木忠清等〕により開発され、エチルセルロースを主成分とするマイクロカプセルにて被覆され、ロキタマイシンの口中での溶出を抑制し、苦味をマスキングしていることが特徴である。

また本ドライシロップはコンプライアンスの向上を目的として、商品研究グループにて改良研究が行われ、リカマイシンドライシロップ200（200mgP/g）が平成6年7月発売予定である。

4、疾患別臨床効果

（リカマイシン錠→T a b、リカマイシンドライシロップ→D S）

浅在性化膿性疾患	: T a b 87.7%(299/34)、D S 92.6%(88/95)
呼吸器感染症	: T a b 85.0%(391/460)、D S 85.0%(358/421)
カンピロバクター腸炎	: T a b 96.8%(91/94)、D S 100.0%(103/103)
耳鼻感染症	: T a b 72.3%(188/260)、D S 70.3%(26/37)
口腔内感染症	: T a b 80.9%(207/256)、D S 92.3%(12/13)
クラミジア感染症	: T a b 95.5%(21/22)、D S 95.8%(23/24)

5、企業への貢献度

旧東洋醸造（株）のオリジナル マクロライド系抗生物質として、発売されていたキタマイシンに続き、1986年上市された本ロキタマイシンはニューマクロライドとして、広く臨床に使用され、旭化成工業（株）のオリジナル薬品群の一つとして重要な位置を占めている。

6、参考文献

- 1) H. Sakakibara, O. Okekawa, T. Fujiwara, M. Otani, S. Omura: Acyl derivatives of 16-membered macrolides. I. Synthesis and biological properties of 3'-O-propionylleucomycin A₅ (TMS-19-Q). J. Antibiotics 34:1001~1010, 1981
- 2) 島屋 実, 井上久松, 三橋 達: TMS-19-Qの細菌学的検討. Chemotherapy 32 (Suppl. 6): S1~S11, 1984
- 3) 森下真孝, 鈴木忠清, 酒井敦史, 遠藤里子, 渡辺真由美, 永田明穂, 石岡忠夫: 健康人によるTMS-19-Qの吸収, 代謝および排泄に関する研究. Chemotherapy 32 (Suppl. 6): S99~S116, 1984

武田薬品工業株式会社創薬研究本部

脳卒中後遺症治療薬、脳エネルギー代謝改善剤

一般名 イデベノン Idebenone
 商品名 アバン Avan
 発売年月 昭和61年12月（1986年12月）

昭和50年代前半まで約30年間、本邦の死因順位の第1位は脳卒中（脳血管障害）であった。その治療によく使われていた薬剤は脳循環改善薬、脳代謝賦活薬であったが、いずれの薬剤に関しても治療効果の面で十分なものはなく新薬の開発が望まれていた。また一方、脳卒中治療薬の薬効評価に適した動物モデルもない状況が続いていた。そこで、武田薬品研究所は京都大学と共同して遺伝的に脳卒中を多発する動物（SHRSP ラット）を開発することにチャレンジし、昭和49年それに成功した（文献1）。その後、この動物の病態生理学的研究を行ったところ、脳卒中の発現に伴い脳代謝とくに脳エネルギー代謝の著しい低下が生じていることが判明し、同社研究陣は脳循環改善薬ではなく脳代謝改善薬にターゲットを絞った。

一方、この生物学的研究に先行し、今田伊助らの化学研究陣は酵母成分の研究を行い、ユビキノ（Q-7）の抽出と結晶化に成功していた。ユビキノはエネルギーの生産を担っているミトコンドリア・呼吸系のコンポーネントであり、細胞中で重要な働きをしている物質である。このように重要な働きをしている物質であることから、新薬へのリードになるに違いないという考えのもとに、Q-7をはじめ、天然物から抽出した種々のユビキノ類および合成関連化合物の作用を検討した（文献2）。またQ-7は生体内で代謝を受け、側鎖部分が短くなった数種の化合物として尿中へ排泄されることを見いだした。これら低分子化された物質の中に生体膜（リソゾーム膜）の安定化作用を持つのがあることからユビキノ代謝物を基本にして数多くのキノ系化合物を合成した（昭和48年～50年）。その後約300 検体の中から、試験管内において、ミトコンドリアの機能を回復する活性をもつ化合物20検体を選出された。この20検体の脳卒中治療作用は永岡明伸らの生物研究グループによって調べられた。

脳卒中を起こし易いラットでも自然に脳卒中を起こすには半年から1年かかる。また、脳卒中発作を同時期に起こさせることは難しい。しかし、食塩水を飲み水として与えると100%のラットが1か月以内に発作をおこす。先のキノ系化合物20検体はこの条件下でテストされた。脳卒中を起こしたラットは自発性の低下、情動障害（刺激に対する過敏、あるいは無反応）、四肢まひなどの後遺症を示す。20種の化合物の中で、イデベノン（図1参照）は最も明確な脳卒中予防作用、脳卒中後遺症軽減作用を示した。

脳は血中ブドウ糖を使ってエネルギーを産生し、非常に高次の機能を発揮している。このことを脳卒中を発症したラットで調べてみると、脳卒中を発症したラットの脳ではブドウ糖の利用率が著しく減少しており、イデベノンはこのブドウ糖利用率の低下（エネル

ギー代謝の低下)を明らかに改善することが判明した。これは永岡らの作業仮説、すなわちイデベノン(イデベノール)は脳細胞のミトコンドリアに働き、ブドウ糖を有効利用して細胞の活性化を示すという仮説を強く支持する実験成績であった。このようにして脳卒中に対するイデベノンの治療効果が示唆された。

昭和57年頃になると、老年期痴呆が高齢化社会の到来と共に大きな問題になってきた。そこで、脳卒中の後遺症、知的機能障害に対するイデベノンの作用が検討された。脳卒中に伴う痴呆は主として多発性脳梗塞によるものである。ごく小さなビーズをラットの脳へ行く血管の中へ多数注入することにより多発性脳梗塞のモデル動物が作製された。また脳への血流を短時間(3~5分間)止めることにより脳虚血モデルが作成された。これら多発性脳梗塞および脳虚血動物において、イデベノンは記憶障害を明らかに改善した。その他、脳内神経伝達物質に対する影響、神経細胞膜の損傷に対する影響などの薬理試験(文献3)が重ねられ、臨床試験を経てイデベノンはアバンという商品名で発売された。

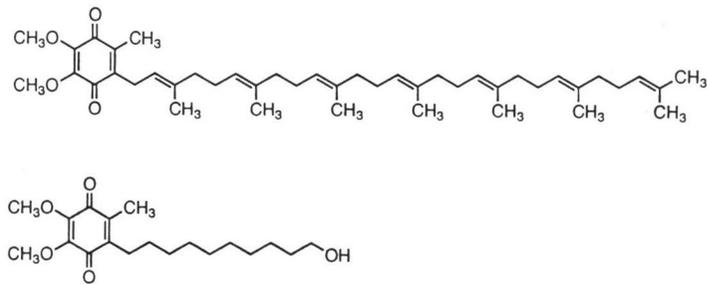
発売後、アバンは高い医療ニーズに支えられ、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症に伴う意欲低下、情緒障害、言語障害の治療薬として賞用され、本邦における脳代謝改善薬の中で長年トップシェアを維持しており、高齢化社会の医療へある程度貢献したと言えよう。

イデベノンの研究開発は科学技術、医療への貢献が顕著であり、またその背景となった基礎的研究の成果が国内外において評価され、主担当者であった永岡明伸は昭和63年度科学技術庁長官賞として、科学技術功績者表彰を受賞した。

参考文献

- 1) K. Okamoto, Y. Yamori, A. Nagaoka, *Circ. Res.* 34/35(suppl. I) , 143(1974)
- 2) 今田伊助, 森本浩, *ビタミン*, 42, 349(1970)
- 3) A. Nagaoka, *New Cardiovascular Drugs*, Edited by A. Scriabine, Raven Press, New York, 1987, p. 217

図1. ユビキノン(上図、Q-7、分子量658.97)とイデベノン(下図、分子量338.44)の化学構造式



サンディミュン開発の歴史

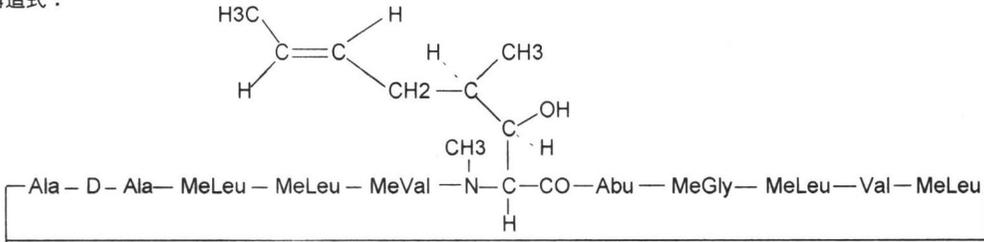
サンド薬品株式会社医薬開発本部

1. 名称：一般名 シクロスポリン

商品名 サンディミュン

薬効分類：免疫抑制剤

構造式：



2. 発売時期：1987年2月

3. 開発の経緯

サンディミュンの開発の歴史は1969年に始まった。サンドファーマ社のH.P.Freyがノルウェーへのハイキングから持ち帰った一握りの土から、1970年にスイスのバーゼルの研究所でB.Thieleにより単離された真菌の産生する代謝産物としてZ.L.Kisらがサンディミュンを分離した。

当初ウィーンの研究所でサンディミュンは通常真菌由来物質と同様に抗真菌剤としてスクリーニングが行われたが、その作用は弱く医薬品として開発出来る可能性はなかった。しかしながら、毒性も極めて低かった事から、1972年に再びバーゼルの研究所においてあらゆる角度からの薬理的検討が開始された。その年Borelらのラボで彼らが新たに開発した手法を用いサンディミュンが従来のものとは全く異なる作用機序を有する強力な免疫抑制剤である事を発見した¹⁾。

サンディミュンを医薬品として世に出すためには幾つかの障壁を乗り越えなければならなかった。免疫抑制剤の開発に当時のマネージメントが否定的であった事も大きな障害の1つではあったが、最も困難な点は製剤化であった。特異な化学構造を有し、水に難溶性で分子量も大きいサンディミュンは、吸収性の良好な製剤の開発が容易ではなく、一時はその開発を断念せざるを得なかった。この決定にもかかわらずBorelはその開発を諦めず、彼と彼の同僚であるB.von GraffenriedやH.Staehelinらとともに自らがヴォランティアとなって製剤開発を行い、現在の製剤のひな型と言えるものを開発した。

サンディミュンの臓器移植への臨床応用は1978年の英国のCaInによる腎臓移植が最初である。その後骨髄、心臓、肝臓等の臓器移植に応用され、欧米における臓器移植の成績は急激に向上した。

サンディミュンの登場は移植技術の向上に多大な貢献を果たしており、サンディミュンの臨床応用以降は臓器移植が特殊な医療から一般の医療へとその認識が変わったと言っても過言ではないであろう。

サンディミュン効果は医療の現場やサンドファーマ社以外にも現れている。免疫抑制剤が現在の様な大きな市場となった背景には臓器移植と自己免疫疾患を適応とするサンディミュンの市場導入がある。最近多くの製薬会社がこの市場を目指して新しい免疫抑制剤の開発にしのぎを削っており、IL-2の遊離を阻害する事に

よって免疫抑制作用を発現するサンディミュン・タイプの免疫抑制剤としてFK-506やラパマイシンが臨床応用されつつある。

自己免疫疾患に対しても、サンディミュンの優れた免疫抑制作用は多くの可能性を持っていた。現在までに報告された臨床経験は乾癬、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、慢性関節リウマチ、ベーチェット病、重症気管支喘息、アトピー性皮膚炎、SLE、潰瘍性大腸炎、クローン病等多岐にわたっている。

本邦においては、1983年より腎臓移植に対する臨床開発が開始された。サンド薬品では臨床開発のほとんどの人員をサンディミュンの開発にあてるなど、最大限の開発努力が行われた。臓器移植を手掛ける多くの研究者の熱意に支えられ、また厚生省のオーファンドラッグとしての扱いがあった事もあり、比較的短期間に開発を終了し、1985年11月に腎臓移植及び骨髄移植に対する適応症を取得する事が出来た。

脳死の問題があるため、日本においては腎臓及び骨髄以外の適応症の開発は不可能であったが、その後肝臓については海外で移植を受け帰国した患者さんや生体部分肝臓移植を受けた患者さんへの必要性から1992年に肝臓移植に対する適応症も取得した。

また、角膜移植等眼科での使用に適した点眼剤も最近開発され、臨床治験が開始された。点眼剤については眼科のからの要望が非常に強かったものの、サンディミュンの物理化学的性質上水性の点眼剤の開発は不可能といわれてきた。現在開発中の点眼剤は水性であり、さらに本剤形が日本において開発された事は特筆に値するであろう。

自己免疫疾患については先ずベーチェット病に対する臨床開発が臓器移植とほぼ同時期に開始され、1987年に眼症状を有するベーチェット病に対する適応症を取得した。さらに乾癬、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血及び赤芽球癆に対する臨床開発が開始され、1992年には乾癬に対する適応症を取得している。ネフローゼ症候群、再生不良性貧血及び赤芽球癆に関しては1993年より本邦でも導入されたオーファンドラッグ法に基づきオーファンドラッグとして指定をうけた。

サンディミュンの薬理活性は主に免疫抑制作用を中心に多くの検討がなされているが、近年全く異なる薬理作用が注目されている。化学療法に対し耐性を有する癌細胞の存在が知られており、癌の治療成績を低下させる原因となっている。サンディミュンはこの様な耐性を有する癌細胞に対し、再び化学療法剤に対する感受性を回復させる作用がある事が発見された。国内での応用例は少ないが、特に米国においては既に多くの有効性を示す臨床報告がなされている。

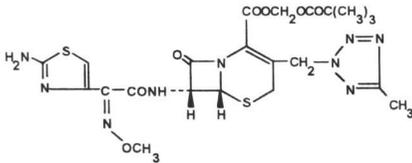
移植の数が限られている日本においてはサンディミュンの経営に対する貢献は決して高くはない。しかし、サンドファーマ社としてみるとその貢献の度合は極めて高く、売り上げのNo.1はサンディミュンである。また、従来は精神科領域や循環器領域の薬剤が多かったが、サンディミュンの導入以降免疫領域においてそのactivityを高めている。現在ではサンドファルマ社は免疫領域におけるトップ・リーダーとして位置付けられている。

参考文献

- 1) Borel J.F., et. al.: Biological effect of cyclosporin A: A new antilymphocytogenic., Agents Action, 6, 468-475, 1976.

1. 医薬品の名称

一般名 : セフテラム ピボキシル
 商品名 : トミロン (富山化学)
 薬効分類 : セフェム系抗生物質製剤
 構造式 :



2. 発売年月日

錠剤 : 昭和62年8月
 細粒 : 平成2年9月

3. 開発の動機またはきっかけ

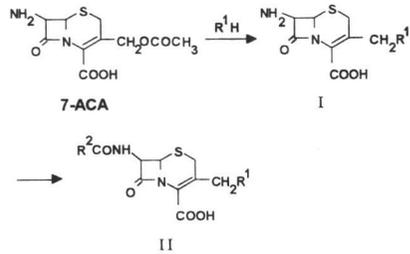
研究開発に着手した当時、臨床の場に供されていたセフェム系経口剤(セファレキシン, セファクロル, セフラジン, セファトリジン, セファドロキシル, セフロキサジン)は、いずれも主としてグラム陽性菌に抗菌活性を示したが、 β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌力は弱かった。従って、既知薬剤よりも広範囲な抗菌スペクトルを有し、抗菌力が増強され、かつ β -ラクタマーゼに安定なセフェム系経口剤の開発が望まれていた。

4. 開発の概要

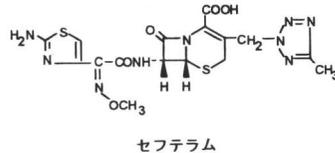
既知のセフェム系経口剤は、セフェム骨格の7位に類似した置換基を有しているのに対し、3位には抗菌力および経口吸収に関与する特異な置換基を有することが知られていた。

そこで、3位に特長ある置換基を有するセフェム系誘導体を得ることを目標とした。まず、7-アミノセファロスポラン酸(7-ACA)と求核試薬との反応を非水溶媒中で種々検討し、7- β -アミノ-3-置換メチル-3-セフェム-4-カルボン酸類(I)を合成した。

次に、Iをアシル化したセフェム系誘導体(II)



の構造活性相関を検討した。その結果、既知薬剤よりも広範囲な抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼ産生菌にも強い抗菌力を示すセフテラムを得ることができた。更に、セフテラムの経口吸収を高めるためエステル体を合成し、経口投与による尿中回収率、血中濃度、分布・代謝、安全性及び物理化学的特性などの検討によりセフテラムピボキシルを選択した。



なお、セフテラム ピボキシルは内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性体であるセフテラムに代謝されるプロドラッグである。

5. 参考文献

- (1) 貞木浩, 今泉弘之, 稲場太喜広, 平川龍夫, 室谷美晴, 渡辺泰雄, 南新三郎, 才川勇, 薬学雑誌, 106(2), 129~146(1986)
- (2) 岡本世紀, 浜名洋子, 三橋進, 井上松久, Chemotherapy, 34(S-2), 1~12(1986)
- (3) 貞木浩, 成田弘和, 今泉弘之, 小西義憲, 稲場太喜広, 平川龍夫, 滝秀雄, 田井賢, 渡辺泰雄, 才川勇, 特許第1335688号

東京田辺製薬株式会社

医薬品の名称：一般名—肺サーファクタント，商品名—サーファクテン

薬効分類：その他の呼吸器官用剤

成分：肺サーファクタント（ウシ肺抽出物で、一定比率のリン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセライドを有するもの）120mg含有

発売年月：1987年11月

本剤の治療対象は、「呼吸窮迫症候群（RDS）」といわれるおもに妊娠9ヵ月未満に生まれた早産の未熟児に多発する疾患で高い死亡率を示します。母体内では胎児の肺胞はしぼんでいます。出産と同時に空気が入ってきて新生児の肺胞はふくらみ、自然に呼吸できるようになります。この時、肺サーファクタントという物質がないと肺胞がふくらまず呼吸ができなくなります。肺サーファクタントが十分量できるのは妊娠9ヵ月頃からのので、それ以前に生まれた未熟児はRDSにかかりやすくなる訳です。本剤が登場するまでは、人工呼吸器を使って高濃度・高圧の酸素を送る治療法がとられていましたが、この方法では酸素が十分行き渡らなかつたり、肺にかなりの圧力がかかるために、気胸や間質性肺気腫、脳室内出血による脳性マヒや知恵遅れ等の合併症を起こし、後遺症が残る確率が高かったのです。本剤を経気道的に直接肺胞に投与することにより死亡率やこれらの合併症の発生は数分の一に激減しました。なお、未熟児でも、生後3、4日で自分で肺サーファクタントを作れるようになるので、本剤の投与はほとんどの場合1回で済みます。

肺サーファクタントを補充してやればRDSを治せると考えられるようになったのは、それほど古いことではなく、1959年にAveryらによってRDSが肺サーファクタントの欠乏により生じるとの発表があつてからのことです。1962～65年に米国カリフォルニア大学に留学中の藤原哲郎先生（現：岩手医大小児科教授）はこの説に関心を持たれ、秋田大助教授に復帰された後も継続して肺サーファクタントの研究に携わっていました。当社は1973年頃から研究のサポートを行ってきましたが、1978年からは本格的な共同研究に踏み切りました。同年、藤原先生自らがウシ肺由来の肺サーファクタントを用いて最初の臨床応用を行い、1980年にはLancet誌上に9例の使用例を発表し世界の注目を集めました¹⁾。藤原先生は、初めて使った時、赤ちゃんの呼吸が改善し肌がどんどん赤みを増してきた有り様は忘れられない、と今でも懐かしそうに話されます。

世界のどこにもない種類の薬であること、製造の難しさ、市場規模の小さいこと等から何度も断念寸前まで行きながら1987年に上市にこぎ着けました。その熱意を支えたのは、毎年RDSにより死亡する未熟児の多くに生を与え、しかも成長後の後遺症を残さない治療薬の開発に協力したいという、新生児医療に携わる多くの医師のバックアップがあつたからです。臨床第Ⅰ相試験には麻酔科の医師が関係者の熱意に賛同しボランティアとなつて下さるといふ献身的な出来事もありました。開発当初、先生方に引っ張られながら当社が開発を進めていたという面は否めません。しかし、たとえ経営的な妙味はなくとも社会に貢献したいという真摯な気持ちを持った開発担当者がいたからこそ、そして諸先生方と会社経営陣とのパイプ役となつたからこそ、本剤の上市にこぎ着け多くの新生児の命を救えたとも言えると思います。

臨床第Ⅰ相試験が無事終了しても、乗り越えなければならないバリアーは沢山ありました。本剤の多施設コン

トロールスタディは、日本で新生児医療がはじまって以来のことであり、藤原先生をはじめ治験のお世話をして下さった先生方は、レントゲン撮影、呼吸機能パラメータの測定の指導等もしなければならず、一定した技術と統一的診断基準による治験を実施するためのご苦労は並大抵ではありませんでした。折角のチャンスだからということで、先生方が治験をアカデミックな研究にしようとされるのは当然の成り行きでした。ともすれば、薬の認可の目的から離れていくようなこともあり、開発担当者と先生方との綱引きは生易しいものではありませんでした。また、比較対照試験は盲検法で行いましたが、新生児の状態から薬剤無投与群に割りつけられたことが分かり、担当医師が止むに止まれずサーファクテンを使用してしまいデータとして採用されなくなるケースもありました。真夜中に担当医師からどうしてもサーファクテンを薬剤無投与群に使わせてくれと懇願の電話を受け、開発担当者は不採用データが増えれば結局は治験に時間が掛かり、上市が遅れ、多くの新生児の命が失われることを伝え、踏みとどまって頂くのに必死であったと言います。当時外国ではサーファクテンを使用した治験データはない訳ですから、薬剤無投与群での成績がわが国の新生児医療の実力を示すということになりますが、諸先生方の大変なご努力の結果非常に良い成績が得られました。医薬品以外でも間接的ながら新生児医療の発展に寄与させていただいたことは当社の大きな喜びとするところで。

製造面では、健康なウシ肺抽出物を成分としているだけに、製造の最終段階に構成成分の分析を行い、成分のバラツキをなくすために数種類の成分を添加調整し一定の品質を保つ困難さがありました。また、品質に少しでも欠陥があれば命に係わるだけに、ロット毎にウサギの未熟胎児で薬効を確認するという十分な品質保証対策も講じました。

以上のような経緯で開発してきただけに、経営的なメリットについては余り考慮されていませんでした。しかし、世界的に全く新しい薬剤であったことから、直ちにアボット社に技術導出することができ現在では世界30ヵ国で使用されています（商品名：サーバンタ）。なお、サーバンタはドイツの主要日刊医学誌‘Aertze Zeitung’が後援しており、毎年その年の最も革新的、かつ重要な医薬品に与えられるガレヌス・フォン・パーガモン賞を1991年に受賞する栄誉も得ました。国内では当社にとって、企業イメージが向上する、新入社員のリクルート効果がある、MRの小児科領域の医師との関係が深まる等のメリットもありました。また、社会的な貢献としては医療上の費用対効果への寄与が大きいことも上げられます。つまり、人工呼吸器から離脱するまでの期間が短縮され、脳性マヒ等の後遺症の発生も少なく、そのための治療費の削減およびケアするナースの仕事量も減る等、医療コストが低減されます。

このようにサーファクテンは当社にも多くのものを与えてくれました。特に、社会への貢献という面で製薬会社冥利に尽きる経験をさせて頂き、藤原先生はじめ諸先生方には深甚なる謝意を表するものです。

文献

- 1) Fujiwara, T., Maeta, H. : Lancet, January 12, 55(1980).

山之内製薬株式会社

1. 医薬品の名称、薬効分類および構造式:

エレン (一般名:塩酸インデロキサジン), 脳代謝賦活薬, (±)-2-[(indene-7-yloxy)methyl]morpholine hydrochloride (図 1); 本薬は中枢セロトニン (5-HT) およびノルアドレナリン (NE) 神経系の神経伝達を促進すると共に脳エネルギー代謝を促進する事により, 脳血管障害に伴う自発性低下および情緒障害 (いわゆる精神症状) を改善する薬物である¹⁾.

2. 発売年月: 1988 年 4 月

3. 開発の経緯

3-1. 開発の動機またはきっかけ:

1970 年代前半において, β 遮断薬が抗不安作用を示すこと, また三環系抗うつ薬と異なり尿閉等の副作用の原因となる抗コリン作用を有しない抗うつ薬, viloxazine の発見がそれぞれ報告された. うつ病発症の病因には脳内 NE および 5-HT 神経系の機能低下が考えられるが, 両神経系をバランスよく賦活し (結果的に脳血管障害領域でも本薬の大きな特徴となった), 抗コリン作用を示さない抗うつ薬の創製を目的として indene 環 (弊社の β 遮断薬 indenolol の基本骨格) および morpholine 環 (viloxazine の基本骨格) をあわせもつ多くの化合物をスクリーニングした結果, 1976 年にエレンが発見された^{2,3)} (図1). エレンは当初予定していた“うつ”の領域で開発することを考えていたが, 他の領域での開発の可能性についても検討を行った. その中で, エレンおよび脳血管障害後遺症の治療に使用されている dihydroergotoxine はラット自己刺激行動に対し増強作用を示すことがわかった. 本行動の生理的意義は未だ明確ではないが, 記憶学習や動機づけ等脳機能の賦活との関連が考えられている. そこで, 弊社では本実験成績およびエレンのモノアミン神経系賦活作用等の薬理作用に基づいて, 本薬の適応につきうつ領域から脳血管障害領域へと研究開発方針の方向転換を行った.

3-2. 研究開発の概要:

方向転換後の研究開発過程で苦心した点は動物試験による薬効評価, 特に学習行動試験および脳血管障害モデルにおける評価である. 動物試験によって脳機能に及ぼす薬効を評価することは非常に困難であり, 用いた動物試験で臨床での諸症状をどの程度反映できているかは必ずしも明確ではない. 実際には学習行動や脳波等の脳機能変化を指標に実験を行わざるを得ない. このような脳機能に作用を及ぼす薬物の薬効評価は今でこそ盛んに行われるようになったが, 当時は参考となる論文もほとんどなく, 暗中模索の状態であった. そして, 試行錯誤の結果予備検討において, エレン (2-3 mg/kg 腹腔内投与) はラット受動回避学習行動の獲得を増強することが明らかとなり, 脳機能賦活作用を示すことが見い出された. 学習行動促進改善作用を示す薬物は至適用量を越えると作用がむしろ減弱するいわゆる逆 U シェープ形の用量作用曲線を示すことが知られており, 用量作用関係を厳密に検討しない限り, その有効性を見出すのは非常に難しい. 結果的にはエレンも逆 U シェープ形の用量作用曲線を示したことから, 当初の予備検討で本薬に学習行動増強効果が見い出されたのは幸いであった. もし予備検討の段階で効果が確認されなければ, この時点で本薬の研究開発が中止されていたであろうと当時を回想すると, 脳機能作用薬の薬効評価の難しさと恐ろしさをいままさらながら痛感する次第である.

脳虚血モデルを使用した薬効評価の報告は多いが, その評価は脳虚血急性期に行われている. しかし, エレンのように脳血管障害患者に対して発症の 3 週間以後から投与する薬物については, モデル動物での評価もいわゆる脳虚血慢性期に行われるべきではないかと考えた. そこで, 約 2 年間にわたり多くの基礎研究を行った結果, 中大脳動脈閉塞ラットを用いた脳虚血慢性モデルが完成された¹⁾. この脳虚血慢性モデルの特徴は脳障害部位がヒトでの脳卒中易発症部位と類似している点, および薬物の投与を臨床で用いるスケジュールに近い方法で行う点である. 本モデルを用いた試験において, 左側中大脳動脈閉塞後 1 週間からエレンを 1 日 1

回、1 週間経口投与すると、非投与群に比し学習行動障害が改善され、脳波が賦活された¹⁾。

以下の諸氏はエレンの研究開発担当グループである。研究企画:加賀美, 合成:藤倉他, 薬効:立川他, 代謝:神村, 毒性:柴田, 製剤:塩沢, 開発:並木他, 統計:魚井, 薬事:伊藤他。

4. 現況

4-1. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

新薬の上市後に適用外の疾患や症状にも有用性が見い出されることは少なくないが、エレンの場合でも、脳血管障害後遺症に伴うせんもう等の問題行動および高齢者のうつに対する有用性に関する多くの報告がなされている。問題行動の詳細な発症機序は不明ではあるが、本薬の問題行動に対する臨床効果にはモノアミン神経系賦活作用が一部関与している可能性が考えられる。また、高齢者のうつ状態に対する治療には三環系抗うつ薬が使用されてきたが、抗コリン作用による口渇や尿閉等の副作用を示す例が多い。本薬は抗コリン作用がないため、従来の抗うつ薬に比べ安心して使用できるという多くの報告および医師の印象がある。

4-2. 企業の経営上への貢献および企業内外(国内および海外)への影響

エレンの売上は 1991 年の 320 億円をピークに減少してはいるものの、本薬は自社製品の中でガスターおよびペルジピンに次ぐ売上高 3 位の大型商品に成長した。昨年 1993 年度のエレンの売上高、240 億円は当社売上総額の約 10%にあたり、企業の経営上本薬の貢献は極めて大きい。本薬は 1990 年より韓国でも発売されているが、発売当時韓国においては初の脳機能改善薬であった。

おわりに

一連の indenylloxymethylmorpholine 化合物につき向精神薬としてのスクリーニングを開始してから、エレンを脳血管障害後遺症の領域で上市するまでに約 15 年という長い歳月を要したのは予想外のことであった。しかしながら多くの困難を乗り越え、これからの高齢化社会におけるニーズにこたえうる治療薬としてエレンを世に送り出したことは、我々にとって至上の喜びである。

5. 参考文献:

- 1) 山本 実: Therap. Res. 11(10):215-222, 1990.
- 2) Kojima, T., Niigata, K., Fujikura, T., Tachikawa, S., Nozaki, Y., Kagami, S. and Takahashi, K.: Chem. Pharmac. Bull. 33:3766-3744, 1985.
- 3) Tachikawa, S., Harada, M. and Maeno, H.: Arch. int. Pharmacodyn. 238:81-95, 1979.

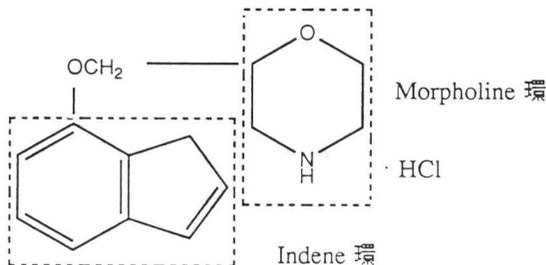


図 1. エレンの化学構造

ウラリット-U

日本ケミファ株式会社

1. 医薬品の名称

ウラリット-U (クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム)
873949 痛風治療剤

2. 発売年月

昭和63年4月

3. 開発の動機またはきっかけ

尿酸結石の形成には尿中尿酸濃度の増加ばかりでなく、尿pHの低下が大きく関与している。古くからクエン酸の塩類の服用が尿のアルカリ化をもたらすことが知られており、尿酸結石を予防または治療する試みが、すでに19世紀ヨーロッパでレモン摂取やクエン酸の大量投与により行われていた。

その後、1955年Eisenbergによりクエン酸およびそのカリウム塩とナトリウム塩を含有するシロップ剤(Eisenberg液)が考案され、尿酸結石の治療あるいは予防効果が極めて高いものとなった。しかし、このEisenberg液は大量の糖分を含有していることから時に食欲不振をもたらし、また長期保存に耐えないなどの欠点があった。

1965年、西独ドクターマダウス社(現在ドイツ マダウス社)はEisenberg液の欠点を改良する目的でクエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸をモル比2:2:1の比率で含有する固形のクエン酸塩製剤「ウラリット-U」を開発した。

4. 開発の概要

わが国においては、すでに当社が開発に着手するより以前に竹内らが「ウラリット-U」の尿酸結石に対する使用経験を報告したのをはじめとして、尿酸結石や痛風治療における酸性尿改善の意義とともに酸性尿改善剤「ウラリット-U」の紹介が各種行われていた。

一方、先天性代謝異常症の一種である腎尿細管性酸血症(RTA)は、酸塩基平衡の調節が先天的に障害され、いわゆる代謝性アシドーシスをきたす疾患である。本症の治療には、重曹あるいはShohl液を代表とするクエン酸およびその塩類の配合剤が用いられていた。しかし、重曹の長期投与に伴うNaの過剰摂取やShohl液などの服用しにくい点が欠点と指摘されていた。

このような状況から、専門医を中心に「ウラリット-U」の早期開発が強く要望されるに至り、本剤は各種の基礎・臨床試験を経て、1988年1月に承認された。

その効能・効果は「痛風ならびに高尿酸血症における酸性尿の改善、アシドーシスの改善」である。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

尿酸は酸性では極めて難溶性であり、高尿酸血症あるいは痛風患者が酸性尿を呈する比率が極めて高いことが知られている。酸性尿は尿酸の溶解度の低下をもたらし、尿酸結石の形成あるいは腎への尿酸沈着による腎機能の低下が考えられる。「ウラリットーU」による尿のアルカリ化は、高尿酸血症あるいは痛風に伴う腎機能の低下と進展を防止する重要な治療法である尿路管理という新しい治療概念の定着に寄与できたものと考えている。

また、RTAに対しては重曹をはじめとする各種の薬剤に比し、Na含量の低減と服用しやすい点などコンプライアンスの向上をもたらし、RTA治療に有用な薬剤として高い評価を得ている。

6. 企業の経営上の貢献および企業内外への影響

他に同種・同効の薬剤もなく、また食生活の欧米化など生活環境の変化により対象患者も増加していることから、当社の主力製品のひとつとして、経営上大きく貢献している。

7. 参考文献

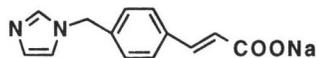
- 1) "尿酸結石患者に対する臨床的考察",
竹内正文, 園田孝夫, 大川順正, 奥田 暲,
泌尿器科紀要, 17,483,1971.
- 2) "尿アルカリ化剤CG-120(ウラリットーU)の臨床評価-重曹を対象とした多施設の非盲検Well-controlled trial-",
上田 泰, 御巫清允, 熊谷 朗, 田村 泰,
Clin. Eval., 9,421,1981.
- 3) "腎尿細管性アシドーシスに対するCG-120の臨床評価-重曹とのクロスオーバー試験成績-",
松田一郎, 田中恒男, 北川 照男, 小児科臨床, 39,2257,1986.

トロンボキサンA₂ 合成阻害薬 キサノン

キッセイ薬品株式会社、研究開発本部

開発の経緯

1975年から76年にかけてアラキドン酸カスケード中でプロスタグランジンH₂から生合成され、作用が全く相反する二つの強力な生理活性物質であるトロンボキサンA₂(TXA₂)とプロスタサイクリン(PGI₂)が発見された。TXA₂は主として血小板でTXA₂合成酵素により合成され、強力な血管収縮作用と血小板凝集作用を有する。一方、PGI₂は主として動脈壁でPGI₂合成酵素により合成され、強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。従って両者の量的均衡状態が生体のホメオスタシスを保ち、その破綻により各種疾患が惹起されることが推察され、この不均衡状態を改善する薬物は新しいタイプの治療剤となりうると考えられた。1977年、イミダゾールがTXA₂合成酵素阻害作用およびこれに伴う動脈壁におけるPGI₂産生促進作用を有することが報告され、これを参考にTXA₂合成酵素阻害剤の開発研究を開始した。各種イミダゾール誘導体を合成し、化学構造とTXA₂合成酵素阻害活性との相関を検討した。その結果、阻害活性は環上の置換基の位置、末端官能基の種類、置換基の組み合わせと順序および側鎖の長さに影響されることが判明した。そして最適化合物としてオザグレル(OKY-046)を選択した。



オザグレルナトリウム

オザグレルは強力なTXA₂合成酵素阻害作用を有し、他のアラキドン酸カスケード系の酵素には影響せず、選択性に優れていた。

活 性	起 源	50% 阻害濃度
TXA ₂ 合成酵素	ウサギ 血小板	4~21nM
	ウサギ 肺	4nM
	モルモット 血小板	2.4μM
	モルモット 肺	3.4μM
	イヌ 血小板	0.26μM
	ヒト 血小板	4nM
シクロオキシナーゼ	ヒツジ 精糞腺	>1mM
PGI ₂ 合成酵素	ウシ 大動脈	>1mM
PGE ₂ 合成酵素	ヒツジ 精糞腺	>1mM
5-リボキシゲナーゼ	ラット好塩基性白血球	>1mM

オザグレルの開発研究において最も重要かつ困難な問題は適応症の選択であった。TXA₂とPGI₂の不均衡状態が発症に関与すると考えられる各種疾患モデルについてオザグレルの効果を広範にスクリーニングした。検討した疾患モデルは脳、心臓、呼吸器、消化管、肝臓、腎臓、子宮など全身に及んだ。検討の結果、オザグレル

ルナトリウムの持続注入により脳循環の領域で有効性が確認できた。

クモ膜下出血、急性脳血栓後遺症に対する作用

クモ膜下出血(SAH)後の脳血管攣縮の制御は患者の予後を大きく左右する因子の一つとされており、その原因物質としては攣縮血管が血餅に覆われていることからオキシヘモグロビン、セロトニンとともにその強力な血管平滑筋の収縮活性故にTXA₂が注目された。オザグレルナトリウムはトロンビン刺激した自家血による摘出イヌ脳底動脈ラセン標本の持続的収縮を抑制し、さらにイヌ大槽内への自家血注入による脳底動脈の収縮および局所脳血流量の減少を抑制した。SAH術後患者を対象とした二重盲検比較試験(DBT)において、オザグレルナトリウムは総合評価、項目別評価ともにプラセボに比べ有意に優れた効果を示した。1988年1月「SAH術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善」の適応で承認許可を得た(1988年4月発売)。

脳虚血時に局所で産生されるTXA₂が脳虚血の程度や進展に密接に関連するとの報告ならびに上述の試験成績に基づき、各種脳虚血モデルに対する作用を検討した。ラットの中大脳動脈閉塞再開通モデルにおいて、オザグレルナトリウムは運動機能改善、梗塞巣の縮小、血中6-ケト-PGF₂α/TXB₂比の上昇を示した。SHR両総頸動脈閉塞、再開通モデルにおいても閉塞時脳血流量の増加、再開通後の脳血流量の増加およびブドウ糖利用率の改善を示した。急性期脳血栓患者を対象としたDBTにおいて、オザグレルナトリウムの効果は、総合評価および症状別の改善度においてプラセボに比べ有意に優れていた。特に、本疾患の標的症状である握力、手運動障害、上下肢運動麻酔等の運動障害全般に対して改善効果が明らかであった。1992年1月、「脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善」で効能追加が承認された。

発売後の状況

オザグレルナトリウムは従来の脳循環改善剤と異なり、急性期に用いて確実な効果を発揮し、患者の予後を改善しQOLを向上させる薬剤として高い評価を得た。現在さらに新たな臨床応用を継続検討中である。

文献

- 1) 飯塚欣二、赤羽健司、上条幸雄、百瀬伝一、味沢幸義、
公開特許公報 昭55 313
- 2) H. Komatsu, Y. Takehana, S. Hamano, A. Ujiie, S. Hiraku, Japan. J. Pharmacol., 41 : 381
(1986)
- 3) 市川潔、斎藤浩、浜野修一郎、田澤滋樹、小松英忠、宮田廣志、池田滋、愛下秀毅、基礎と臨床、
25 : 193 (1991)

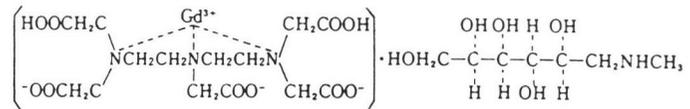
日本シエーリング株式会社

1. 名称等

一般名:	ガドレプト酸メグルミン	meglumine gadopentetate
商品名:	マグネビスト	Magnevist
薬効分類:	MRI造影剤	
構造式:		

2. 発売年月

1988年9月



3. 開発の動機・経緯

磁気共鳴画像法 (MRI) は水素原子核 (プロトン) の核磁気共鳴 (NMR) 現象を利用し、主として生体の水プロトンの NMR 信号を画像化することにより生体の構築像を描出し、病変部を検出する方法であるが、臨床応用上いくつかの問題点があった。すなわち、

- 1) たとえば、脳腫瘍と周辺に付随する浮腫、腫瘍実質部と中心壊死・嚢胞部、急性・亜急性期の梗塞巣と慢性期の梗塞巣などでは、質的に異なる病変が同程度の信号強度で描出されるため、より詳細な鑑別診断が困難。
- 2) 単純 T1, T2 強調画像では正常組織と差が少なくコントラストがつかないため検出されにくい病変が存在する。
- 3) T2 強調画像は T1 強調画像に比べて病変描出力は高いが、検査に長時間を要する。

シエリング社 (ドイツ) では、これらの問題点の解決の一助として造影剤の開発を企画し、1977年その探索研究に着手した。MRI 画像のコントラストを決めるプロトンの緩和時間が、常磁性金属イオンにより短縮されることは1950年代から知られていたが、これを MRI 造影剤に応用しうることが1978年 Lanterbur により示唆された。

シエリング社では、その常磁性化合物の検索研究から、 Gd^{3+} (ガドリウム) が圧倒的に高い T1 短縮効果を示すことを見出した。次いで、 Gd^{3+} を含めたこれらの金属塩は、生体で高い蓄積性および毒性を示すため、キレート化剤の探索が行われ、数多くの組み合わせの中から、化学的にも安定で排泄が早く、毒性の低いガドレプト酸メグルミン (Gd-DTPA) が選定された。

本剤は、前臨床試験で高い安全性と、腎からの速やかな排泄が確認され、MRI 実験では、T1 強調画像において最大のコントラスト増強効果を示すことが証明された。特に脳障害動物モデルでは、Gd-DTPA は病変により生ずる血液-脳関門損傷部位にのみ分布し、画像上に明確なコントラストを与えることが確認され、1983年には英国およびドイツにおいて臨床試験が開始された。

4. 開発の概要

外国での初期臨床試験報告が発表されると、本剤は本邦でも研究者、医師の注目を集め、日本シエリング[®]に対しその開発要請が相次いだ。日本シエリング[®]では1984年より前臨床試験を開始し、1985年には第一相および第二相臨床試験、1986年には脳・脊髄疾患に対する第三相試験を実施した。これらの臨床試験において

- 1) 本剤は脳腫瘍、脊髄腫瘍、脳梗塞などの中樞神経系疾患のMRIにおいて、良好なコントラスト増強効果を示した、
- 2) 本剤投与により、初めて病巣検出が可能となった症例も多く、MRIの検出力を著しく向上させた、
- 3) 本剤投与により、撮像時間の短いT1強調画像のみでの診断が可能となり、MRI診断に要する時間の短縮が可能となった、
- 4) 広範囲の磁場強度(0.02-1.5テスラ)のMRI装置でいづれも、良好なコントラスト増強効果が得られた、
- 5) 総治験例数818例中、本剤による重篤な副作用は全くみられなかった、

などの特長、有効性および安全性が明らかとなった。

特に、有用な診断手段の少なかった脳・脊髄疾患に対し、本剤を用いたMRIの有用性が高く評価され、日本医学放射線学会から早期に臨床使用出来るよう要望が出されたこともあり、本剤は1988年に脳・脊髄へのMRI造影剤として承認され、次いで、必要臨床試験の完了と共に1992年には躯幹部・四肢造影にも適応拡大が認められた。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

MRIが医療の場に登場して十数年。この間、唯一のMRI造影剤として臨床試験および医療現場で使用された本剤は、単にMRI画像のコントラストを増強させただけでなく、体内分布の相異にもとづく組織病変の質的鑑別診断、検出力の増強による新たな疾患の診断手法の開発、T1強調法のみによる撮影所要時間の短縮、造影剤の体内動態の時間差を連続的に撮像することによる肝、腎機能へのダイナミックMRI法の開発などを可能とし、MRI画像診断法の確立と更なる発展に大きく貢献した。

なお、1992年末までに主要国で行われた市販後調査のデータでは、適用例は500万例以上と推定され¹⁾、また、本剤の優れた安全性についても再確認がなされている。

6. 企業経営上の貢献

メダベットの研究開発は、当社が単にX線造影剤において先駆的であるだけでなく、広範な画像診断分野で総合的な視野から研究開発活動を展開している企業であるとの評価を定着させ、強固な経営基盤の確立に役立った。

7. 文献

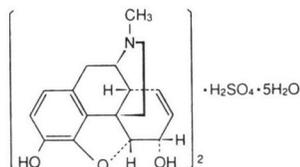
- 1) Niendorf, H.P., et al., Advances in MRI Contrast. 2(1), 12 (1993)

MSコンチン錠

塩野義製薬株式会社

1. 医薬品の名称（一般名、商品名）、薬効分類および構造式

- ・一般名 硫酸モルヒネ徐放錠
- ・商品名 MSコンチン錠 10mg、30mg
- ・薬効分類 麻薬性癌疼痛治療剤
- ・化学構造式



2. 発売年月日

- 1989年1月（MSコンチン錠10mg）
- 1990年7月（MSコンチン錠30mg）発売し、現在に至る。

3. 開発の動機

埼玉県立がんセンター副院長（現 総長）武田文和博士はWHO暫定指針に基くモルヒネによる癌疼痛治療の治療経験から、その有効性、安全性および倫理的必要性を訴えておられた。一方、厚生省麻薬課長補佐（当時）山本章氏はMOSS協議で輸入品増加を約束していた中曽根康弘首相構想の輸入品選定の諮問機関の委員の一人であった。両氏は欧米では使用されているものの我国では使われていないモルヒネ徐放錠の日本への導入について相談され、その結果厚生省は麻薬生産者協会会員各社に対し、麻薬性鎮痛剤の新製剤開発を要請した。しかるに当時の我国の癌疼痛治療現場における麻薬使用状況からみて、倫理面からの必要性を低く評価し、各社とも開発には否定的であった。このなかにあつて塩野義製薬は、製薬企業の社会的使命を考慮し開発を決意した。

4. 開発の概要

1985年塩野義製薬はスイスのムンディファルマ（Mundipharma）社からすでにMS Continとして欧米10か国以上で発売していたモルヒネ徐放性製剤の導入開発につき検討を始めた。1985年11月には研究班を組織し、まず10mg錠の開発に乗り出し、1986年3月から13施設で臨床第Ⅱ相試験を、1987年には15施設で第Ⅲ相試験を行い、1987年末に製造承認申請した。

MSコンチン錠の開発開始後、WHOは癌患者において痛み治療は癌の治療と同様に重要であるとの立場から1986年「Cancer Pain Relief」を刊行し、WHO癌疼痛治療法（三段階治療ラダー、1989年一部改訂）を全世界に広め、20世紀中に全ての癌患者を痛みから解放すること（Freedom from cancer pain）を目指した。

我国においても1987年に日本語訳（武田文和訳：がんの痛みからの解放—付WHO方式癌疼痛治療法）が刊行され、また日本癌学会等において特に末期癌患者のQuality of Lifeの問題が取上げられ、WHO方式除痛法が広がりつつあった。

その影響もあり、WHOの癌疼痛治療法については一部マスコミが啓蒙的に報道していたが、1988年1月にNHK総合テレビがクローズアップ「癌の痛みを消せ」でWHO方式の説明と同時に大きくMSコンチン錠を紹介する番組を放映した結果、モルヒネ徐放錠による癌疼痛治療法は広く世間に知られるところとなった。

MSコンチン錠10mgは1987年12月に申請後、厚生省の審査を得て、1989年1月に発売された。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事項

1988年、WHOは癌疼痛救済計画の実施に必要な3つの事項として ①国の政策 ②医療従事者の教育と研修 ③薬の供給 を掲げた。この三項目のうち、薬の供給はでき、国の政策も進みつつあったが、如何せん医療現場では未だ十分な理解がえられなかった。そこで1989年9月厚生省・日本医師会は医療従事者の教育・研修のために「がん末期医療に関するケアのマニュアル」を作成した。シオノギ製薬もビデオ「がんの痛みからの解放」（後に科学技術庁長官奨励賞受賞）を作成し、医療従事者への啓蒙活動に協力した。これらの努力が実り医療現場における理解が急速に進んだ結果、発売半年も経たないうちに販売量は予想を大幅に上回るほどとなった。

MSコンチン錠10mgがより多くの癌疼痛患者に処方されるようになると、服薬コンプライアンスを良好にするために、より高含有量の錠剤が求められるようになり、1990年7月30mg錠が発売された。一方、日局「塩酸モルヒネ」の極量一日60mgとの矛盾が表面化し、1991年4月第12改正日本薬局方では「塩酸モルヒネ」の極量が削除された。また1993年にはMSコンチン錠の承認用量が一日60mgまでから120mgまでと増量された。これらは医薬品の承認制度下では稀で画期的な出来事である。

国の政策としての集大成は次の麻薬取締法の改正であろう。1990年5月に厚生省研究班「がんの末期医療の在宅ケアのための疼痛管理に用いる麻薬製剤に関する研究班〔主任研究者：武田文和 埼玉県立がんセンター病院長（当時）〕」がモルヒネの投与方法、調剤、麻薬管理に関する3つのマニュアルを報告した。これを受け、厚生省は入院患者および在宅で終末期ケアを受ける患者などが円滑にモルヒネを施用し、その日常生活が質的に向上することを期待して麻薬取締法を改正した。

このように厚生省も癌疼痛に対しての麻薬の位置付けを世界の常識に合致させるべく動いたのである。

6. 企業の経営上の貢献および企業内外（国内・国外）への影響

日本国内のモルヒネ消費量はWHOの暫定指針が出た1982年から1994年までの12年間で10数倍になった。MSコンチンの開発を決めた時、シオノギのモルヒネの取り扱い金額は数百万円程度だった。

1993年のMSコンチン錠の売上金額は約60億円でこれからも成長するであろうとみられている。これはWHO提唱の「がん疼痛救済計画の実施に必要な3つの項目」の一つ「国の政策」に乗ったタイミングの良い「薬の供給」によるものであろう。

1986年MSコンチン錠の治験がスタートして以来、多くのマスコミのバックアップもあり、国の政策としての「がんの痛みからの解放」が社会的にも認識されつつある。WHOからは埼玉県立がんセンターが癌疼痛治療でWHO研究協力機関に指定（1990年12月）され、国内は勿論アジア各国での中心的指導的役割を果たしている。

7. 文献

- 1) 世界保健機関（WHO）編（武田文和訳）：「がんの痛みからの解放」－付 WHO方式癌疼痛治療法 金原出版 東京（1987）
- 2) 厚生省・日本医師会監修：「がん末期医療に関するケアのマニュアル」 1989
- 3) 厚生省 薬務局麻薬課監修：「麻薬及び向精神薬取締法関係法令集（新訂版）－（付）麻薬の管理マニュアル」 1992

（服部捷敏 企画部）

ニトロダーム®TTS® (ニトログリセリン)

日本チバガイギー株式会社

1. ニトロダーム®TTS® (ニトログリセリン)

薬効分類：血管拡張剤 (217) , 適応症：狭心症

2. 発売：1989年4月14日

3. 開発の動機またはきっかけ

ニトログリセリン(NTG)は、舌下投与により、粘膜から速やかに吸収され、直接体循環系に移行して比較的高い血中濃度を實現することで、狭心症発作を確実かつ即効的に緩解させるもので、100年以上前から知られた薬物である。しかし、その半減期は短く、そのためその作用は持続性に欠ける。また、経口投与では速やかに肝代謝を受け不活性化されるため、臨床使用のためには大量投与が必要であるとされる。このように舌下あるいは経口での投与は発作予防の観点から不適であった。

一方、NTG軟膏製剤がアメリカで上市されていたが、この製剤は投与量が不正確になりやすく、患者の皮膚への透過性、あるいは塗布方法によってもNTGの血中移行量が変動しやすいこと、が指摘されている。しかも、効果の持続が8時間前後であるため1日数回の塗布が必要であり、かつ塗布方法が煩雑であることから、患者がより快適な治療を続けられるように製剤を改良する余地は残されていた。このような状況がNTGの経皮吸収製剤の開発のきっかけとなった。

このNTGの経皮吸収製剤には次のような効果が期待された。すなわち、①狭心症患者を襲う苦しい発作の発生を未然に防ぐ予防効果を示すことで不安を軽減し、患者が日常生活をより快適に過ごすことができるようになる。(Quality of life)②NTGの血中移行量を一定にすることにより、従来の製剤よりも安全性が保証されたものになる、③簡便な投与方法により、従来の薬物治療が患者に課していた束縛から解放される、などの可能性があった。

4. 開発の概要

1968年に設立されたAlza社(アメリカ)は、薬物投与後の副作用を抑えて薬理効果の持続を図る目的のもとに、製剤の中に薬物の放出速度を制御する機構を組み込んだ薬物送達システム(Drug Delivery System, DDS)の研究開発に取り組んできた。それら一連の研究のひとつが全身性作用を有する薬物を皮膚に適用して、これを体循環に移行せしめる経皮吸収治療システム(Transdermal Therapeutic System)の研究であり、この目的に合致する活性薬物のひとつにNTGがあった(1)。

経皮吸収製剤の設計においては、目標とする有効血中薬物濃度および薬物の皮膚透過速度の見積りが大切であり、その結果と薬物の体内動態データに基づいて、製剤のデザイン、有効薬物放出面積などが決められる。本剤の設計では、有効血中薬物濃度は0.2~0.6ng/mlおよび皮膚透過速度は平均 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 、と見積もられた(2)。最終的にin vitroで $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ のNTGを放出する製剤が設計された。この基礎検討では、NTGが注射器類あるいは脈管壁へ吸着すること、投与部位と採血部位が離れているとNTGレベルに差が生じること、などのいくつかの困難が伴った。

製剤の構造は図に示すように、支持体、薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着剤およびライナーの5層からなる。NTGは乳糖とともに貯蔵層のシリコンオイル中に分散して存在する。

ライナーを剥し皮膚に貼付すると、薬物貯蔵層に含まれているNTGは、放出制御膜および粘着剤層を通過して皮膚に到達する。製剤は25mgのNTGを含有した薬物放出面積10cm²であり、1日当たり約5mgのNTGを放出するように設計されている。

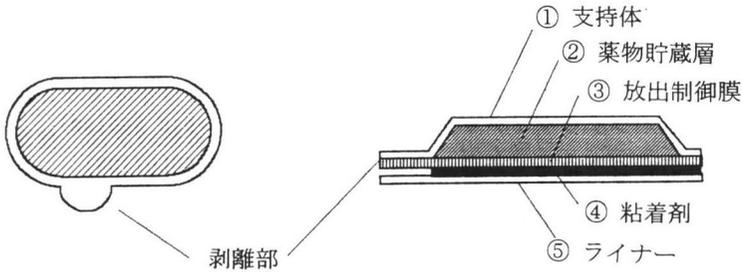


図 ニトログーラム® TTS®の構造

この製剤からのNTGの放出は薬物貯蔵層と放出制御膜でコントロールされており、24時間にわたって安定した血中濃度を持続する。従って吸収速度の異なる皮膚に貼付しても、さらに傷のある皮膚に貼付しても安全であるように配慮されている。

本剤はAlza社によって開発が開始されたが、1978年よりチバガイギー社(スイス)との共同開発となり、両社の手によって完成したものである。1981年にアメリカで承認されて以来、1994年現在、日本を含めて世界73カ国以上で承認されている。国内では、1981年12月より本剤の導入検討が開始され、1989年1月に承認された。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

本剤に関わるPhase IVの結果では改善率は申請時の臨床試験の結果(60.1%)と同程度の68.3%であり、副作用の発症率は承認時の25.6%に比べて有意に低い4.9%であった。このことは、本製剤が臨床上有効であり、しかも安全であることを示している。さらに、この製剤では狭心症の発作を予防して患者のQOLを向上させるのに十分有効である。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

本剤はAlza社とチバガイギー社で共同開発され、日本に導入された初めての経皮吸収製剤である。新しい概念に基づいた治療システムである本剤はDDSの一つである経皮吸収治療システムの概念を世界的に知らしめた製品のひとつである。しかも、このような新規剤形の製剤が企業の業績にこれ程寄与するとはだれも考えなかった、という点で経皮吸収製剤は開発するに値するものであること、を証明した。

7. 参考文献

- 1) A. S. Michaels, S. K. Chandrasekaran and J. E. Shaw, Drug Permeation Through Human Skin: Theory and in Vitro Experimental Measurement, AICH E J. 21, 985-996 (1975)
- 2) W. R. Good, Transderm®-Nitro Controlled Delivery of Nitroglycerin via the Transdermal Route, Drug Development and Industrial Pharmacy, 9, 647-670 (1983)

ジクロード点眼液

わかもと製薬株式会社

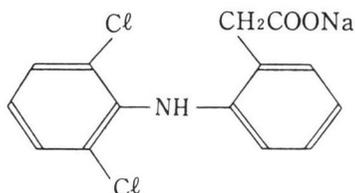
1. 医薬品の名称

一般名：ジクロフェナックナトリウム (Diclofenac Sodium)

商品名：ジクロード点眼液 (DICLOD OPHTHALMIC SOLUTION)

薬効分類：抗炎症剤 (その他の眼科用剤)

構造式：



2. 発売年月日 平成元年5月

3. 開発の動機またはきっかけ

現在、種々の炎症性疾患の薬物療法において、ステロイド剤が第一選択剤として中心的役割を果たしており、抗炎症効果という観点ではこれに優る薬剤はない。しかしながら、ステロイド剤は作用が強力である反面、連用による重篤多彩な副作用が報告されており、その副作用を防ぐあるいは極力軽減させて目的を達しようとして内外で種々の非ステロイド性抗炎症剤が開発され、臨床に用いられている。

抗炎症剤の作用機序を論ずるに当たっては、炎症のメディエーターのひとつとして知られるプロスタグランジンズ (PGs) が重要である。PGs は眼において虹彩を傷つけたり触れたり、また前房穿刺を行うといった機械的刺激により、特に結膜、虹彩等で生合成され遊出し、縮瞳、充血、血液房水柵の破綻や眼圧上昇等の眼の刺激症状を惹起する。临床上、この典型的な例として白内障手術、網膜剝離手術、硝子体手術、光凝固といった眼内手術が挙げられる。すなわち、これら眼内手術において機械的刺激が加わることによってPGs が合成され、様々な眼の反応、たとえば術中の縮瞳や術後の炎症、術後合併症が起り、これらの反応は手術術式・手技や機器の発達した今日でもなお共通の問題点とされていた。特に術中に生じる縮瞳は、散瞳剤であるアトロピンに拮抗することが知られ、眼内手術操作、ひいては手術成績にかなりの悪影響を及ぼしていると言われている。

眼科領域における術後炎症の薬物療法としてはステロイド点眼液が主流であるが、連用による細菌・ウイルス感染の増悪、ステロイド緑内障の発生などの副作用が報告されており、これに置き換わる薬剤の開発が望まれていた。

一方、非ステロイド性抗炎症剤はPGs 生合成阻害作用を有することから、眼内手術時にあらかじめ投与しておくことによって、PGs に由来する眼の炎症性反応を抑制しうることが予想される。ただし、経口投与では眼の関門やactive transport sys

teによって眼内で十分量が保持できないという問題があり、臨床でもあまり大きな評価は得られていない。また、これらの点眼剤の開発も著しく遅れていた。

以上の背景のもとに、非ステロイド性抗炎症剤に関する多くの報告を参考に種々のスクリーニングを行った結果、強いPGS生合成阻害作用を有し、抗炎症効果においてはインドメタシンに匹敵するとされ、すでに経口剤、坐剤として繁用されているジクロフェナクナトリウムに着目し、その水性点眼液の開発に成功した。

4. 開発の概要（開発の過程で苦心した事柄）

一般に非ステロイド性抗炎症剤は、眼刺激が強く点眼剤の開発に当たってのネックのひとつである。本剤もその強い眼刺激故、製剤設計上、多大の苦労があったが、種々の添加剤をスクリーニングの結果、添加剤の組合せにより、眼刺激は著しく緩和されれば満足できる製剤の開発に成功した。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事項

本剤は以下の特長を有するため、発売以来医療の現場から好評を得ている。

- (1)眼刺激性、眼組織障害性がほとんどない。
- (2)角膜透過性が良好で前眼部組織へすみやかに移行する。
- (3)角膜創傷治癒に影響を及ぼさない。
- (4)水性点眼液であるため、患者に対して不快感、異物感を与えず、尚且つ手術中の洗浄操作の必要がなく、手術手技にも支障をきたさない。
- (5)白内障手術における術後の炎症症状に対し、確実な抗炎症効果を発揮する。
- (6)白内障手術における術中・術後合併症の発現を防止する。
- (7)臨床試験において、とくに問題となる副作用は認められず、安全性が高い薬剤である。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外（国内および海外）への影響

本剤は上記特長を有するため、発売以来着実に売り上げを伸ばし、現在、弊社医療用医薬品のトップ商品に育ち、今後更なる伸長が期待される。又、海外導出についても着々と準備が進んでおり、近々数か国で発売予定である。

7. 参考文献

1)非ステロイド性抗炎症剤ジクロフェナクナトリウム点眼液の基礎的検討

論文執筆者 阿形 光治、阿部 亨、今 正嗣（わかもと製薬株式会社研究部）
田中 稔、木村 泰朗、中島 章（順天堂大学医学部眼科学教室）
日本眼科学会誌 87巻1号 19～28、1983

2)非ステロイド性消炎剤ジクロフェナクナトリウム水性点眼液の術後炎症に対する効果

論文執筆者 小林 千博、工藤 正人、沖坂 重邦（防衛医科大学眼科学教室）
眼科臨床医報 78巻3号 388～392、1984

3)ジクロフェナクナトリウム水性点眼液の術後炎症に対する効果

論文執筆者 増田 寛次郎、徳田 久弥、戸張 幾生、他
眼科臨床医報 80巻8号 1545～1563、1986

L-スレオードプスの医薬品開発

住友製薬株式会社 医薬開発本部

1. 医薬品の名称

一般名 ドロキシドパ(Droxydopa)

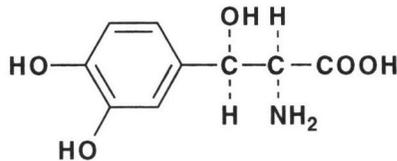
商品名 ドプス(Dops)

薬効分類 神経系用剤

・パーキンソン病 (PA病) におけるすくみ足、たちくらみの改善

・シャイドレーガー症候群、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)における起立性低血圧、失神、たちくらみの改善

構造式



2. 発売年月 1989年 5月 26日

3. 開発の動機またはきっかけ

1960年代のパーキンソン病 (PA病) に対するL-Dopa療法の発見と開発は、その劇的効果と共に理論的創薬過程が評価されて創薬史上、特筆すべきものとされている。すなわちPA病は脳黒質のドパミン(DA)神経の変性によるDAの欠乏とそれによる支配DA神経の機能障害であると解明され、あわせて脳内DAの効果的補充方法としてDAの生体内前駆アミノ酸であるL-Dopa投与方法が考案された [カテコラミン(CA)欠乏症候に対する前駆アミノ酸補充療法の提示]。

CAの一つであるノルエピネフリン(NE)は中枢および末梢(交感)神経伝達物質として最も基本的な生理活性物質であるが、このNEの前駆アミノ酸に相当するDihydroxyphenylserine(DOPS)にもL-Dopaと同様な治療的有用性が期待されて主として欧米の研究者により検討された。しかしDOPSはL-Dopaと同様に芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)により脱炭酸されてNEを生成するが、そのNE生成量の僅少さと薬理反応の微弱さから1970年代半ば頃にはDOPSのNE前駆作用については否定的見解が多かった。特にNE欠乏と疾病との関連が不明であったことも研究の進展を遅滞させた。

このような状況下、本邦の基礎および臨床医学研究者等によりDOPSの応用可能性を示唆する成績が示され、これと会社の製薬技術が結び付き開発研究が開始された。

すなわち、田中ら(京大、神大医)は1970年代半ばより欧米研究者らとは別個独立にL-threo-DOPSのNE前駆体としての可能性について基礎薬理的検討を開始し肯定的結論を導いた。まず可能性のある4種のDOPS立体異性体について、それらの性質を多角的に検討しL-threo-DOPSが生理的なNEを与えることを証明した。あわせて本品の各種薬理作用を精密な実験で検出しNE前駆体としての有用性とPA病治療薬および昇圧薬への応用可能性を示した。

林、鈴木ら(当時阪大医)は1975年頃より遺伝性疾患であるFAPの病因、病態及び治療研究を開始し、本疾患ではその病状の進行と共に尿中あるいは血漿中のNE量及びNE生成酵素のDA-β-hydroxylase(DBH)活性の有意の低下を見だし、NE欠乏状態の存在を明らかにした。本疾患の広範な自律神経不全症状はNE欠乏状態に

由来すると考え、その補充方法としてDL-threo-DOPSを試み、本品の改善効果を認めた。末梢性NE欠乏病態の発見とthreo-DOPSの臨床的有用性を示す最初の例となった(1976)。

一方、榎林ら(順天堂大医)は1970年代初頭以来、PA病に対するL-Dopa療法の臨床経験を重ねた結果、十分量のL-Dopaの投与に拘わらず、PA病の諸症状のうち「すくみ症状」が病気の進展と共に顕在化し患者を苦しめることに気づいた。永津(当時東京工大)らと共同で病態生化学的研究を行い、陳旧例の本病患者の剖検脳や脳脊髄液中ではDBH活性の有意の低下を認めた。これらの結果からPA病ではDA神経のみならずNE神経の変性も生じて中枢性NE欠乏病態が存在することを明らかにした。さらに先の「すくみ症状」はNE欠乏に由来すると想定してDL-threo-DOPSの投与を試み、その有効性を見いだした(1981)。

この結果は中枢性NE欠乏病態の発見とthreo-DOPSの有用性を示す最初の例となった。

4. 発展の概要

住友製薬(株)は臨床研究に対し1977年から研究協力してきたが、1982年から本格開発研究に着手した。

まず本品の開発に当たっては本品の大量経済的製造法の確立が不可避であった。本品は比較的、簡単な構造ではあるが、その性質から光学活性体の本品の大量製造は困難であった。すなわち本品の急性毒性値(LD50>10g)と想定一日臨床用量(数百mg)から100kgに及ぶ開発用sampleの確保と上市後のton orderの製品提供に耐える大量製法の確立が必要であり、あわせて上市後の想定薬価から高度な経済性達成が要求された。

開発サンプルを提供しつつ工業的製造法の確立研究に努め所期の目的を達成した(当技術に対し1990年度の有機合成協会賞が大橋らに与えられた)。

次に本品のNE前駆作用の特性を体系的に解明すると共に臨床効果を裏付ける為の薬効薬理および臨床薬理検討が必要であった。特に否定的見解の多い先行研究とのくい違いをどう説明するかが問われた。まずAADCに対する本品の性質をL-Dopaと比較する時、本品の脱炭酸速度は大幅に遅いことが判明した。この性質が動物実験における本品の微弱な作用(NE増加量および薬理反応)の理由であるが臨床的には緩和にして持続的作用に繋がることを明らかにした。さらに本品が正常動物に対しては作用が弱いNE欠乏動物モデルに対しては顕著なNE量回復作用および機能低下改善作用を持つことを示し、本品の臨床効果の裏付けをした。作用機序についても検討し、本品が神経細胞に取り込まれ神経インパルスに応じNEを放出し作用すると言う神経生理的機序の存在を明らかにした。

臨床試験はNE欠乏に由来すると思われる症状に焦点を当て本品の有効性を示した。類薬がないのでプラセボを対照として二重盲検比較試験を実施し本品の有用性を証明した。

5. 医薬に用いられてからの特記すべき事柄

本品の有用性は上市後も評価され着実に普及度を高めている。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

本品の売上高は大きくはないが(平成5年度IMS統計で45億円)、本品が神経難病治療薬として患者に福音になっている点、および新治療概念(NE前駆体療法)を提示することにより医科学の更なる進歩に寄与している点で内外において評価されている。因みにNEの補充によるNE神経機能低下の改善と言う本品の明確な作用機序から広範な基礎および臨床応用可能性があり、例えば中枢におけるNE機能解明という基礎神経科学研究や各種NE神経関連疾患の病態解明のツールとして臨床研究的に利用されている。あわせて新しい治療適用可能性が検討されている。

なお本品の医薬品開発に対し、平成六年度日本薬学会技術賞が与えられた。

7. 参考文献

勝部純基、榎林博太郎、林 昭、田中千賀子、鈴木友和、総説、ノルエピネフリン前駆アミノ酸、L-スレオドプスの医薬品開発、薬学雑誌、114巻、12号、印刷中。

ゾニサミド

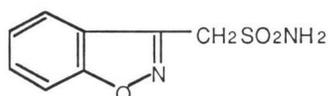
大日本製薬株式会社

一般名：ゾニサミド (zonisamide)

商品名：エクセグラン[®] (Excegran[®])

薬効分類：抗てんかん薬

化学構造：ベンゾイソキサゾール環を有し、従来の抗てんかん薬に共通なウレイド構造を持たない。



効能・効果・特徴：本薬の特徴は、てんかんの各種発作型に対する抑制スペクトルが広いことである。部分発作に奏効するのみならず全般発作にも効果を示し、更に治療抵抗性の高い症例（難治性）にも時として著効を示す。

発売：1989年6月

開発の概要

ゾニサミドが大日本製薬研究所の化学陣によって合成されたのは1972年のことであるが、これは、その数年前より、ベンゾイソキサゾールヘテロ環の化学に興味を持ち、種々の誘導体を合成し続けた化学陣の執着心に負うところが大きい。当初、コード番号AD-810が付けられた本薬は、中枢一次スクリーニングで強い抗けいれん作用を示し、興味ある化合物ではあったが、抗てんかん薬としてのポテンシャルを持っているかは全く不明であった。化学構造上ゾニサミドは従来の抗てんかん薬が共有するウレイド構造を持たない。このことは、従来から提唱されて来た動物評価法では、本薬の臨床効果を適確に予測できないことを示唆していた（ウレイド構造を持つ類似化合物でも予測性には限界があった）。更に、ゾニサミドは $-CH_2SO_2NH_2$ 鎖を有し、炭酸脱水酵素との関わりも懸念された。この二つの問題解決——ゾニサミドの臨床での有効性の適確な予測および抗けいれん作用の本態が炭酸脱水酵素阻害か否かの解明——のために当社の薬理担当部門は4年の歳月（1974—1978）をかけて、多面的な薬理・生化学実験を行った。例えば、ゾニサミドの抗けいれん作用の諸性質を明らかにするために、電気刺激や種々のけいれん誘発化学物質を用いて、種々の動物（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル）にけいれんを誘発させ、ゾニサミドと従来の多種の抗てんかん薬の効果について症状学的手法ならびに脳波学的手法により詳細に比較検討された。遺伝的にけいれんを誘発する動物や、当時ヒトのてんかんに最も近い病態を示す新しいモデルとして登場したキンドリング形成動物なども用いられた。抗けいれん効果や神経学的副作用の発現と薬物の血中濃度、脳内濃度の関係について、ネズミ以外にウサギ、イヌ、サルなどの大動物についても検討し、種差の有無やヒトでの有効血中濃度の予測もされた。このような広範囲かつ掘り下げた薬効評価から、ゾニサミドが従来の代表的抗てんかん薬と、ど

こが類似しており、どこが異なるかが明確になると同時に理論的解釈に基づいた臨床効果の予測が出来たのである。

1980年上記動物試験で明らかになったゾニサミドの薬効プロファイルを *Arzneimitt. Forsch.* に公表した。これがゾニサミドの運命を拓く契機となった。本論文からゾニサミドの抗けいれん作用プロファイルに興味を持った米国ワーナーランバート社が欧米での開発を計画し、当社に導出を求めてきた。1981年契約が成立し翌年3月INDを提出し、米国で臨床試験が開始された。

国内の臨床試験は、フェーズⅠ試験が1979-1980年に実施され、ゾニサミドの安全性、耐薬性に問題はないと判断されたが、フェーズⅡへの移行はしばらく見送られた。その間、米国での臨床試験が順調に進行し、ヒトでの有効性を示唆するデータが出てくるにつれて国内での開発促進気運が盛り上がり、1984年にフェーズⅡが開始され、1985年フェーズⅢに移行し、1987年すべての臨床試験が終了した。

臨床で抗てんかん薬の有効性を実証するのは容易ではない。まず、対象のてんかんという疾病は、病因・病態が単一ではなく症状（発作）の表れ方も複雑である。様々なタイプに分類され、タイプ別に有効な薬剤が異なる。既存の抗てんかん薬で発作が良好にコントロールされている患者さんを用いて、効果の不明な新薬の有効性を調べることは倫理的に許されない。それ故、有効性を評価するためには、従来の抗てんかん薬の組み合わせでは発作の抑えられない患者さんに新薬を付加投与して発作が抑制されるかどうか調べるのであるが、このような患者さんのてんかんは治療抵抗性の高いことが多く、効力の優れた新薬ではないと有効性を証明することは難しい。ゾニサミドはこのような厳しい評価に耐えてその有効性が明らかにされた。また、その臨床評価に際しては、てんかん発作の国際分類（国際抗てんかん連盟、1981）が用いられたが、これは本邦では最初のケースであった。1987年12月に厚生省に製造承認を申請し、1989年3月承認された。商品名はエクセグラン（*Excegran*®）で錠剤（100 mg）、散剤（1 g 中ゾニサミド 200 mg 含有）の二種類の剤型で1989年6月販売された。

最近、ゾニサミドの臨床使用が増すにつれ、本薬の単剤での有効例が増え、発作スペクトラムも更に広がりつつある。例えば、レンノックス・ガストー症候群やウエスト症候群などの難治性全般てんかんに奏効したという報告が出てきている。また、ゾニサミドは躁病に対しても有効であることが臨床で見い出され、躁病治療薬としての治験が進行中である。

参考文献

1. Studies on 3-substituted 1, 2-benzisoxazole derivatives. VI. Syntheses of 3-(sulfamoylmethyl)-1, 2-benzisoxazole derivatives and their anticonvulsant activities. Uno H, Kurokawa M, Masuda Y and Nishimura H *J. Med. Chem. (U.S.A.)*: 22 (2), 180-3 (1979)
2. 3-Sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. Pharmacological profile. Masuda Y, Karasawa T, Shiraishi Y, Hori M, Yoshida K and Shimizu M *Arzneim.-Forsch. (Germany)*: 30 (I) 3, 477-83 (1980)
3. 3-Sulfamoylmethyl-1, 2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. Electroencephalographic profile. Ito T, Hori M, Masuda Y, Yoshida K and Shimizu M *Arzneim.-Forsch. (Germany)*: 30 (I) 4, 603-9 (1980)

三共株式会社

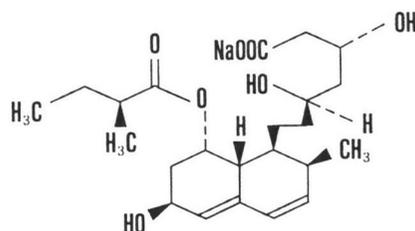
一般名：プラバスタチンナトリウム (Pravastatin sodium)

商品名：メバロチン (Mevalotin)

薬効分類：高脂血症薬

発売：平成元年（1989年）10月

化学名：Sodium(+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl]heptanoate



世界初のコレステロール生合成阻害剤の発見

抗生物質に代表されるように微生物は成育過程で種々の代謝産物を作り、細胞や酵素にいろいろな作用を表すことから薬の宝庫である。三共の研究所に於いても世界中から集めたカビや細菌から新しい抗生物質を見つけ出す努力をしていたが、1971年にその他の生理活性物質、特に生体内の種々の酵素を阻害する物質のスクリーニングを本格的に開始した。そのターゲットの一つがコレステロールの生合成を阻害する化合物を見つけようというアイデアであった。ラット肝臓の無細胞生合成系を用いてスクリーニングを進めたところ、2年目の1973年にそれまで約6000種の微生物を検索した結果、青かびの一種、*Penicillium citrinum* (SANK 18767)の生産物から強力な阻害物質を発見、ML-236 Bと番号がつけられた。作用機作はコレステロール生合成の律速酵素であるHMG CoA還元酵素の特異的拮抗阻害であることがわかり、研究員総力で抽出、精製、構造決定がなされ、特許が申請されたが、実はこの2年後にビーチャム社(英)がやはり青かびの一種から抗かび剤を見つけ、コンパクトンと命名されたものと同一構造だった。残念ながらこのもの自体は安全性との比率が低く製品化には至らず、またこの間例えば、ラットなどの齧歯類では*in vivo*効果が低いなど、挫折寸前の時期もあったのである。しかしその後、ML-236 Bを基に数多くの誘導体や関連物質を検討し、その中で効力がさらに10倍高く、しかも安全性が最も高い化合物としてプラバスタチンを薬として開発することに決定された(1979年)。これはML-236 Bのイヌ尿中代謝物として発見されたもので、ラクトン環が開き、OH化されることにより水溶性が増加し、肝への取り込みが増加するなど体内での動きが著しく改善され、臓器選択性が生まれた。同年にはもう一つの阻害剤、MB-530 Bを発見、これは翌1980年にメルク社(米)が他の菌から発見したロバスタチンと同一物質で、一年足らずの差で三共に特許権があり、そのためメルク社は日本ではその誘導体であるシンバスタチンを発売している。

血清コレステロールと冠動脈疾患－開発にはずみ

さてコレステロールと動脈硬化の因果関係については、1970年代から特にアメリカを中心とした大規模な疫学調査により、冠動脈疾患の危険因子として最も重要視されるに至った。一般に血清コレステロール値が220mg/dlを越えると冠動脈疾患の発症率が急激に増加することが明らかとなり、更に大規模な研究(1984年)から血清コレステロール値を8%低下させると狭心症、心筋梗塞の罹患率を19%低下

させ得ることが示された。更に幸運なことは動脈硬化に関する研究のめざましい業績がメバロチンの開発と同調するかのようには開花したことであった。先ず家族性高コレステロール血症のモデル動物として、LDL 受容体が極端に少ない WHHL ウサギが神戸大、渡辺教授により発見され、これと ML-236 B などとを組み合わせることで生体内コレステロールの制御メカニズムがしだいに明らかにされ、家族性高脂血症に治療の道が開けたことである。特に、悪玉といわれる LDL を処理する受容体がコレステロールの生合成阻害に伴って増加する機構が明らかにされ、これらの業績に対してテキサス大学の Goldstein, Brown 両教授は1985年のノーベル医学賞を受賞した。

プラバスタチンの開発と生産—総力を挙げて

プラバスタチンの臨床試験は東海大学病院前院長の五島雄一郎教授を中心に全国の多くの施設で実施され、1984年に第一相試験をスタート、1986年に比較試験である第三相試験に入り、1988年に厚生省に申請、1989年3月に製造承認を得、同年10月にメバロチンとして発売された。ヒトの成績を1例紹介すると、家族性と普通の高脂血症患者系319例が毎日10-20 mgを15ヵ月服用した結果、投与開始3ヵ月後には血清コレステロールは約20%低下し、長期に連用しても一定した効果が得られ、副作用は極めて軽微であることが示された。

メバロチン開発上の苦労話として工業的生産に至る道が挙げられる。最初に発見された菌はML-236 B の生産性が低く、そこで菌株に変異を起こさせて生産性を上げ、約8年間かけて20倍に上げることが出来た。また実生産では培養液中の酸素を一定に維持し、且つ糖を連続的にフィードすることによりpHの制御を行い、更にファジ-コンピュータ制御により設定値 ± 0.05 と高精度の制御が可能となり、ML-236 B が安定的に生産されるようになった。第2の問題はデカリン骨格に特異的にOHを合成的に入れることが難しいことであった。そこでこれも微生物の力を借りることとし、長年の経験から対象を放線菌にしぼり、しかも乾燥地としてオーストラリアを中心に検索した結果、高率な変換菌としての新種、*St. carbo philus* SANK62585 を発見した。現在は、いわき市小名浜の専用工場でこれらの菌による二段発酵法がコンピュータ制御で行われている。

おわりに—医療への貢献

プラバスタチンの開発研究は三共研究所の多くの力と、開発部門の人々が一丸となって邁進した成果であり、開発に伴う国内特許48件、国外特許は229件に及ぶ。一方、広範な臨床試験により安全で使い易い薬として育てて頂いた諸先生方の力に負うところ大である。

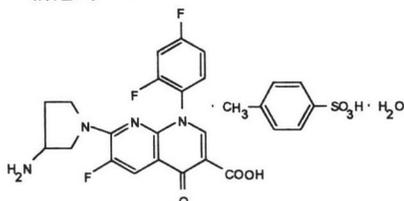
メバロチンはその作用機作の点から革新的新薬として高い評価を受け、また精製されたバルクの形でアメリカ、欧州を中心に世界中に輸出され、発売5年で世界47カ国で既に約200万人に処方されている。三共にとっては、経営の安定化のみでなく、世界企業としての発展の原動力となり、これをバネに今後の高齢化社会に於ける人類の健康管理に更に重要な役割を果たして行くことであろう。

参考文献:(発見) A.Endo, M.Kuroda, Y.Tsujita, J.Antibiot., 29, 1346 (1976); (微生物変換) T.Matsuoka, S.Miyakoshi, K.Tanzawa, K.Nakahara, M.Hosobushi, N.Serizawa, Eur.J.Biochem., 184, 707 (1989); (作用の選択性) Y.Tsujita, M.Kuroda, Y.Shimada, K.Tanzawa, M.Arai, I.Kaneko, M.Tanaka, H.Masuda, C.Tarumi, Y.Watanabe, S.Fujii, Biochim., Biophys. Acta, 877, 50 (1986)

富山化学工業株式会社

1. 医薬品の名称

一般名 : トシル酸トスフロキサシン
 商品名 : オゼックス (富山化学)
 トスキサシン (ダイナボット)
 薬効分類 : ピリドンカルボン酸系製剤
 構造式 :



2. 発売年月日

錠剤 ; 平成 2 年 4 月

3. 開発の動機またはきっかけ

研究開発に着手した当時、ピリドンカルボン酸系抗菌剤 (エノキサシン, ノルフロキサシン, オフロキサシン, シプロフロキサシン) は、第三世代セフェム剤やアミノ配糖体より強い抗菌力や広範囲抗菌スペクトルを示す薬剤として開発されていた。これらは β -ラクタム剤とは作用機作が異なることから交叉耐性が起こりにくく、各種感染症治療薬として急速にその重要性が増してきていた。しかし、その適応領域が拡大されるに連れ、さらに抗菌スペクトルが拡大され、代謝されず中枢神経系副作用が出現しない薬剤の開発が望まれていた。

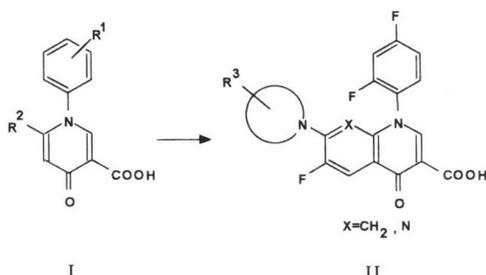
4. 開発の概要

従来、ピリドンカルボン酸系抗菌剤として強い抗菌力を示すための構造は、4-ピリドン-3-カルボン酸を基本骨格とした双環で、1位にはエチル基か、もしくはそれと同程度のかさ高さの基を持つことが必須とされていた。

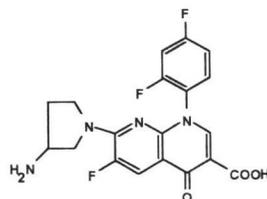
しかし、この定説について検証の余地があると考え、1位にアリール基をもつ単環の4-ピリドン-3-カルボン酸類 (I) を合成し、構造活性相関を検討した。その結果、多くの化合物に既知薬剤より優れた抗菌力や腸管吸収を示す化合物が

認められた。しかし、優れた抗菌力を示す化合物は代謝されやすく、抗菌剤として開発するには限界があることが分かった。そこで、これらの知見をキノロンやナフチリドン骨格に応用した。

次に、7位に環状アミノ基を導入した誘導体 (II) を合成し、抗菌活性、吸収・排泄・代謝、毒性、中枢神経系作用の検討からトスフロキサシンを選択した。



さらに、腸管吸収を高めるために、p-トルエン硫酸塩 (トシル酸トスフロキサシン) とした。なお、本研究終了後、本研究と一部重複する研究がアボット社でも行われていたことが判明した。



トスフロキサシン

5. 参考文献

- (1) 成田弘和, 小西義憲, 新田純, 北山功, 宮島三香子, 渡辺泰雄, 四辻彰, 才川勇, 薬学雑誌, 106(9), 802~807(1986)
- (2) 藤巻一雄, 能見寿彦, 浜名洋子, 三橋進, 井上松久, Chemotherapy, 36(S~9), 1~18(1988)
- (3) 成田弘和, 小西義憲, 新田純, 長木秀嘉, 北山功, 小林順子, 品川三香子, 渡辺泰雄, 四辻彰, 南新三郎, 才川勇, 特許第1481487号

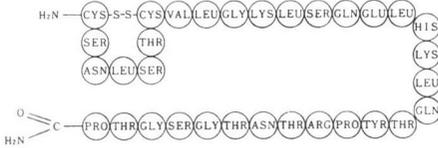
帝国臓器製薬株式会社

1. 一般名：サケカルシトニン（合成）

販売名：カルシトラン注10

薬効分類：他に分類されない代謝性医薬品

構造式：



2. 発売年月日：1990年5月25日

3. 開発の動機

1960年代の初めにCoopらのカルシトニン、Munsonらのサイロカルシトニンに関する論文が発表されて間もない頃、森井浩世先生（当時：東京大学・中尾内科）から「将来、必ずCa代謝に関する研究は盛んになる。ビタミンDやサイロカルシトニンの開発は大いに期待できる。」とのご示唆を得、特にホルモンの抽出技術を有する帝国臓器にとってカルシトニンは格好のテーマであったので昭和42年（1967）から開発に着手した。

4. 開発の概要

1) 実験材料の選定

最初は、比較的原料の入手が容易であったブタの甲状腺を用いてブタカルシトニンの抽出・精製を試みたが、高い比活性の原末が得られなかった。その後、サケを始めとしてウナギ、カツオ、サバ、サメ、サンマ、ホッケ等の魚類の鰹後腺からの抽出・精製を試みた結果、サケから高い比活性の原末が高収率で得られたので、開発対象をサケのカルシトニンとした。

2) サケの鰹後腺の入手

原料となるサケの鰹後腺を大量に得るために、研究部員が国内で最もサケの漁獲量の多い北海道の中川郡大津漁協と標津郡標津漁協に漁獲期間中長期出張し、シロサケの鰹後腺を採取した。また、静岡県焼津では輸入の冷凍ベニザケや北洋産の冷凍シロサケからも鰹後腺を採取した。因みに昭和47年には、北海道の標津漁協において約10万尾のサケから、またカナダから輸入した約10トンのサケの頭部から鰹後腺を採取した。

《当時の研究担当者》

- ・抽出担当グループ：手塚 堂、倉田 保、大澤花枝、上出則子、黒澤雄一郎
- ・薬理担当グループ：島澤英一郎、森田稲子

3) 抽出サケカルシトニンによる研究開発

森井先生や尾形悦郎先生（当時：東京大学・第一内科）との共同研究によるサケの鰹後腺由来のカルシトニンによる各種試験成績は、昭和44年以来日本内分泌学会等に発表されていたが、当時国内ではまだ他にカルシトニン製剤が開発されておらず、海外でも昭和47年に初めて抽出によるブタカルシトニン製剤が発売された状況であったので、当社のサケカルシトニンを臨床応用してみたいという国内研究者の要望は強かった。そのため昭和48年から他の多くの各研究施設にも臨床用サンプルを提供した。

4) 抽出による開発の断念と合成による開発

しかし、原料の確保と採算性の問題が解決されなかったため、昭和50年に抽出による開発を断念し、化学合成による開発に切り替えた。化学合成については研究開始の当初より検討を行なっていたが、当時の技術水準では有効な精製手段もなく、高純度の原末を得ることは困難であった。しかし、蛋白分解酵素を利用したペプチド合成法の開発を行っていた財団法人相模中央化学研究所の磯和らとの共同研究の結果、昭和54年にトリプシンを使ったサケカルシトニンの新規合成法を開発することに成功した。

《当時の研究担当者》

・合成担当グループ：権藤昌昭、山下春雄、榊原恭一

この合成方法により低コストで、かつ極めて高純度のサケカルシトニンの原末が得られるようになったので、製品化が可能となった。

しかし、当社が開発に手間取っている間に国内では昭和52年に抽出ブタカルシトニン製剤が海外から導入発売され、また昭和56年にはウナギカルシトニン誘導体の製剤が発売され、当社のサケカルシトニンの開発は他社に遅れを取る結果になってしまった。

5) カルシトラン注10の発売

平成2年にカルシトラン注10が「骨粗鬆症における疼痛」の適応症にて製造承認を取得した。実に、研究に着手してから23年を経過してやっと製品化することができた。

1/4世紀も前に、今日のCa代謝研究の隆盛を予測し、当社の研究をご指導頂いた森井先生に改めて深く感謝申し上げたい。

5. 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

発売以後年々売り上げは増加し、当社の売り上げ第3位の製品となった。また、現在ヨーロッパにも原末が輸出されている。

6. 参考文献

1) 日本特許：特許第1309311号

特許日：昭和61年3月26日

出願：昭和55年6月20日

発明者：榊原恭一、権藤昌昭、山下春雄（帝国臓器製薬株）

磯和義員（財団法人相模中央化学研究所）

2) 島澤英一郎、高橋洋夫、三枝 衛、飯塚和雄：

サケカルシトニン（合成）（TZ-C T）の各種正常動物における血清カルシウム低下作用

薬理と治療13：1495-1504、1985

3) 藤田拓男、井上哲郎、尾形悦郎、折茂肇、富田明夫、中島光好：

骨粗鬆症に伴う疼痛に対するサケカルシトニン（合成）の効果
—多施設二重盲検法によるエルカトニンとの比較—

日本骨代謝学会雑誌、3：93-109、1985

タザレスト カプセル

わかもと製薬株式会社

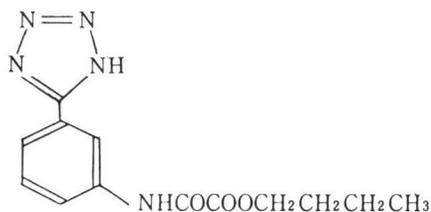
1. 医薬品の名称

一般名：タザノラスト (TAZANOLAST)

商品名：タザレストカプセル (TAZALEST CAPSULES)

薬効分類：喘息治療剤 (アレルギー用薬)

構造式：



2. 発売年月日 平成2年12月

3. 開発の動機またはきっかけ

アレルギー反応は、惹起抗体の種類、反応の様式、補体の関与の有無などにより I ~ IV 型に分類されている。

アレルギー性気管支喘息及び鼻アレルギーなどの疾患は I 型の反応に属し、主として I g E 抗体が関与するアレルギー反応である。

I g E 抗体は組織固着性を有し、肥満細胞の表面にある I g E 受容体に結合する。このため抗体が侵入すると肥満細胞の表面で抗原抗体反応が起こり、肥満細胞に含まれている顆粒が脱顆粒を起こし、ヒスタミン等の化学伝達物質が、また、新たに Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) などの化学伝達物質が生成されて遊離する。これらの化学伝達物質の遊離により血管の透過性の亢進、平滑筋の収縮、腺分泌の亢進及び好酸球の増多などの一連の反応が惹起される。

これらのアレルギー疾患に対する薬剤が 1967 年に海外で開発された。しかし、経口投与でないため経口投与可能な薬剤の開発が望まれているところであった。

そこで、更に有効性と安全性が高く、I 型アレルギー反応を抑制する経口投与可能な抗アレルギー剤を目指し 1975 年より研究開発に着手した。

4. 開発の概要 (開発の過程で苦労した事柄)

種々の化合物の検索を行った結果、化学構造中にオキサニル酸が存在することが抗アレルギー作用の発現に必須条件と考えられた。そこでオキサニル酸を基本骨格として種々の置換基を導入し、これらの化合物について PCA 反応によるスクリーニングを実施した。その結果、オキサニル酸を基本骨格としてテトラゾール環を付した化合物が、経口投与により強い活性を示したことから、タザノラストを開発対象として決定した。

薬理試験においてタザノラストは I 型アレルギーモデルであるラット及びモルモット PCA 反応に対し、経口投与並びに静脈内投与で抑制を示し I g E 関与のモルモット

ト実験的アレルギー性喘息に対しても、喘息発作時の呼吸気量の減少を経口投与で著明に改善した。

また、抗原抗体反応に基づく化学伝達物質遊離に対して、タザノラストはラット腹腔肥満細胞及びヒト抹消白血球からのヒスタミン遊離を抑制し、更にモルモット、サル及びヒト肺切片においてもヒスタミン並びにSRS-Aの遊離抑制作用を示し、ヒスタミン遊離に比しSRS-A遊離をより強く抑制した。

急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖試験、抗原性試験、変異原性試験及びがん原性試験でもタザノラストに起因すると考えられる有害な影響は認められず安全性が確認された。

臨床試験では、1984年に第I相臨床試験を開始し、その後、第II相、第III相臨床試験を実施した。その結果、タザレストカプセル（タザノラスト）は、気管支喘息に対し優れた臨床効果を示すとともに、長期投与した場合の安全性についても懸念されるものは認められなかった。よってそれらの資料により製造承認申請を行い、1990年に承認された。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事項

タザレストカプセルは、早期に臨床効果を示すとともに、重症度の高い患者や罹病期間の長い患者にも優れた効果が期待でき、また、抗ヒスタミン作用がないため眠気、倦怠感等の発現が少なく、さらに、長期投与による肝、腎への影響はほとんどなく副作用の少ない薬剤である。

6. 企業の経営上への貢献および企業内外（国内及び海外）への影響

海外への導出計画も現在進められており、国内でも本剤の薬理作用機序から治療効果が期待され得ると考えられる小児気管支喘息、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎等の疾患に対する研究・開発についても検討されている。

7. 参考文献

1) 新規抗アレルギー薬Tazanolast(WP-833)の気管支喘息に対する臨床的検討

論文執筆者 高橋 昭三

臨床医薬 5巻3号 501～530、1989

2) 気管支喘息に対する新規抗アレルギー薬Tazanolastの臨床評価

論文執筆者 宮本 昭正

臨床医薬 5巻3号 531～553、1989

3) Immunopharmacological Actions of the New Antiallergic Drug

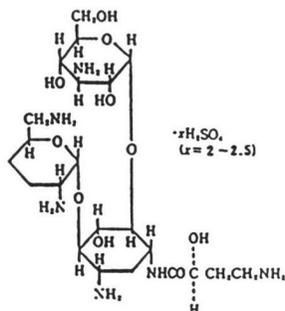
Butyl 3'-(1H-Tetrazol-5-yl)oxanilate

By Y. Yanagihara, T. Abe, K. Edanami, M. Agata, T. Kuroda, and T. Shida

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 38(1)、1、70-74(1988)

明治製菓株式会社

1. 商品名 : ハベカシン
一般名 : 硫酸アルベカシン
2. 薬効分類 : アミノ配糖体系抗生物質
3. 発売年月日 : 平成 2 年 12 月
4. 構造式 :

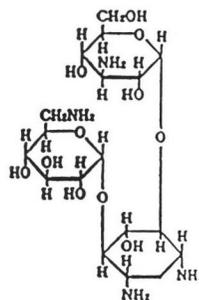


5. 開発経過

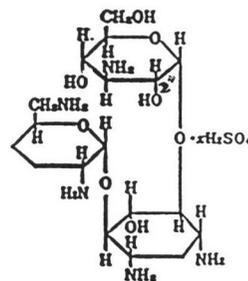
梅沢浜夫博士らはカナマイシンの耐性機構の研究から、耐性の原因はカナマイシンが細菌の ATP によってリン酸化され不活化することを解明した。この理論に基づいてカナマイシン耐性菌に有効なパニマイシン（一般名：硫酸ジベカシン）を合成した。この物質は明治製菓が開発商品化し昭和 50 年 1 月発売している。

さらに、梅沢浜夫らはこのパニマイシンが耐性を示す患者から分離された少数のグラム陰性菌（R 因子大腸菌）の耐性機構を詳しく研究した。その結果、この耐性菌はパニマイシンの 2' 位の水酸基を ATP でアデニル化する酵素を作り、この酵素反応によってパニマイシンを不活化することを見いだした。そこで、パニマイシンの分子モデルから考察して、1 位のアミノ基の修飾により生ずる立体障害によって、この酵素反応を受けない誘導体を作ることが出来ると考えた。

一方、リボスタマイシンと 1-N-(L-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)リボスタマイシンの構造を有するブチロシン B の抗菌性の比較から、L-4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸が感受性菌、耐性菌に対する抗菌力の増強に重要な役割を果たしていることがわかった。そこで、パニマイシンの 1 位のアミノ基を L-4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸でアシル化することにより新規なパニマイシン誘導体としてハベカシンを合成した。本物質は上述のようにアミノ配糖体抗生物質の耐性機構の解明により、理論的に導かれた物質であること



カナマイシン



パニマイシン

が特徴である。

ハベカシンはグラム陰性菌では耐性パターンがアミカマイシンとほぼ一致しており目立った特徴を発揮できなかったが、ブドウ球菌に対してはパニマイシン、ゲンタマイシン、アミカマイシンに比し優れた抗菌力を有しており、臨床的にも本菌が起炎菌となった敗血症や呼吸器感染症などに高い有用性を示したことから、この点が他剤に無い優れた特徴であると考えられた。

近年、メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が増加してきており、これに対して臨床上有用な薬剤が少ないことが危惧されていた。MRSAは院内感染菌として、重篤な基礎疾患を有していたり、カテーテルが留置されていたりする compromised host の血液、尿、喀痰などから多く分離されており、このような患者での MRSA 感染症はしばしば致死的であるといわれる。

このような状況を考えると、MRSA 感染症患者の life saving のためには、殺菌力の優れているアミノ配糖体抗生物質の使用も考えるべきであると判断し MRSA に対する抗菌力を調べたところ、ハベカシンの抗菌力が優れていることが判明した。そこで敗血症、肺炎を主たる疾患として昭和 61 年 3 月から MRSA 感染症に対する有用性の検討を行った。

その結果、予想どおりの優れた治療効果を示し、MRSA 感染症に対するハベカシンの有用性が確認された。ハベカシンは MRSA 感染症に対し、日本で最初に適応を得た薬剤であり、発売以来 MRSA に対する有効性が高く評価され、医療現場において大きく貢献することが出来た。

6. 参考文献

1. 特公昭 52-33629 「耐性菌に有効なカナマイシン誘導体 1-N-(L-4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル)3',4'-ジデオキシカナマイシン B の製造法」
発明者 梅沢浜夫
" 前田謙二
" 近藤信一
" 深津俊三
" 土屋 修
" 梅沢純夫
2. Arbekacin : Jap. J. Antibiotics, 44(7) : 705, (1991)
新島端夫
3. 特集「MRSA 感染症の実態と Arbekacin 療法の実際」
Jap. J. Antibiotics, 47(6) : 1994

持田製薬株式会社 医薬開発部

氷山から馬

「エバデール」は、魚油中に多量に含まれる多価不飽和脂肪酸のひとつであるイコサペント酸（EPA）のエチルエステル体である。

1970年代初頭のある日、デンマークから調査に来ていたDr. DYERBERG が共同研究者であるDr. BANG に向かって叫んだ。

「これだ、きっとこの脂肪酸が我々白人にはない抗血栓成分なんだ。」

Dr. DYERBERG らは、グリーンランドに住むエスキモー人に心筋梗塞などの血栓性疾患の発症が極めて少ないという報告に注目し、数年来毎年グリーンランドに調査に来ていた。病院をまわって、死因調査をし、血液検査をはじめ各種の検査を重ねてきた。

その結果、エスキモー人の食事がデンマーク人に比してより多くの脂肪を含んでいるにも係わらず、血清脂質は低く、また血液の粘度や血小板凝集能もデンマーク人に比べ低いことが判ったが、どうしてそのような変化が起こるかについてその原因が判らずにいた。そこでさらに、食事成分の分析とより詳細なエスキモー人の血液成分の分析を行った。エスキモー人の食事は主としてアザラシや周辺でとれる魚が中心である。その成分中には、陸上の動物や野菜などにはほとんど含まれていない脂肪酸である「EPA」が多量に含まれていることが判明し、同時にエスキモー人の血中にも、デンマーク人に比して非常に多量のEPAが検出された。このEPAはデンマーク人の血中には極めて少量しか含まれていないこと、逆に、陸上動物に多量に含まれるアラキドン酸（AA）が極めて多量に存在することが確認された。これらの調査とほとんど時を同じくして、アラキドン酸からの代謝産物であるプロスタグランジンの生理活性が、次々に明らかにされ、健康状態ではこれらが極めて精巧にバランスを取り合っていることが判ってきた。しかしながら、健康な状態では問題はないが、一旦アラキドン酸の代謝が病的となるような状態（例えば、血管内皮障害等）になると血中のAA量の多いデンマーク人では、その進行が急速に進展し、心筋梗塞等の疾病に陥る危険が極めて高いことが推測されるようになり、そのような状態におけるEPAの抗血栓作用に期待が持たれるようになった。

これら一連の報告を契機として、E P Aに関する数々の薬理学的検討や疫学調査の追試が実施され、E P Aの持つ抗血栓作用および抗動脈硬化作用が世界的注目の的となった。

日本においても、水産先進国として積極的検討が実施された。1981年に持田製薬㈱と日本水産㈱がE P Aの医薬品化に関しての共同開発に合意し、本格的な検討が開始された。

ここからまた、トライ&エラーの連続であった。まず、魚油中のE P A含量は最も高い魚でも10数%であることから、医薬品レベルの高純度に精製する必要性があった。そのため、魚油中のトリグリセリドを一旦エステル交換して脂肪酸をバラバラにし、これを不飽和度や炭素数に焦点を絞ってE P Aを精製していく。当初は最終製品となるE P Aの収率が1%にも満たないものであった。やっと精製できたE P A-E（エステル化E P A）の動物実験もなかなか成果があがらなかった。本剤は、吸収後に生体内の細胞や臓器に取り込まれて作用を発揮する事が現在では判っているが、実験開始当初は定法で検討を始めたため、インビトロでは作用がみられず、また、培養系では過酸化物が生成されて本来の作用が確認できなかった。さらに、インビボにおける検討もラットの餌が主として魚粉から作製されているため、薬用量以上のE P Aが餌として摂取されることになり、本剤の薬理作用の確認が困難となることから、餌を特注するなど当初色々な試行錯誤があった。また、第一相試験でヒトでの吸収を確認しようと試みたが、通常よく行われるように絶食で実施したところ全く吸収がみられず、しばらくしてコントロールされた食事とともに投与することにより初めて吸収が確認されるというような回り道も経験した。

患者を対象とした臨床に入ってからには比較的順調に開発が進み、1990年3月に「閉塞性動脈硬化症」の適応症で世界初のE P A製剤として、承認を頂くことができた。

その後の研究により、E P Aの可能性は血栓や動脈硬化に止まらず、炎症やアレルギーに対しての有効性も示唆されてきており、現在、各種の追加適応症に対する臨床試験を実施中である。

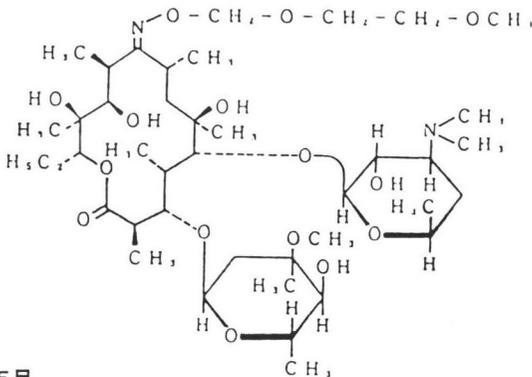
日本ルセル株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類

ルリッド®錠150 Roxithromycin

マクロライド系抗生物質

構造式



2) 発売年月

1991年3月発売

3) 開発の動機またはきっかけ

マクロライド系抗生物質は一般的にラクトン環の員数によって分類されているが、実用化されているものとしては14員環のエリスロマイシン、オレアンドマイシン、16員環のジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキタマイシンなどが代表的なものとしてあげられる。マクロライド系抗生物質の特徴として、グラム陽性球菌、一部の嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジアに対し優れた抗菌力を示すものの、胃酸に対して不安定であり、吸収も悪く、常用量で得られる血中濃度は $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下と低い。特にエリスロマイシンでは酸性溶液中において薬剤の分子内ケタール化による不活化が起こり、酸に対しては不安定で、腸管からの吸収が悪く、高い血中濃度が得られないといった体内動態での問題があった。

フランス、ルセル・ユクラフ社ではこの体内動態の改善を計る目的で研究が進められた。14員環を基本骨格とし、分子内ケタール化を防ぎ、酸に対する安定性を図るためにエリスロマイシンAの10位のカルボニル基をオキシムで置換した何十種類ものオキシム誘導体より良好な吸収が得られ、尚かつ十分な抗菌活性を示すルリッド（ロキシシロマイシン）が選択された。

4) 開発の概要

ロキシシロマイシンの日本における開発は主に臨床開発部の抗生剤グループが担当し、期間は1984年年初に開始された抗菌力試験を皮切りにおよそ5年の歳月を要して第Ⅲ相臨床試験を1988年に終了した。

実施された各種試験結果より以下の内容が確認された。基礎的検討により本剤はグラム陽性球菌、一部のグラム陰性菌および嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジアに対し抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はエリスロマイシンとほぼ同等であるものの、その良好な体内動態を反映し動物を用いた感染実験では優れた治療効果を示した。体内動態の検討では本剤の150mg 単回投与で最高血中濃度は約6 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期約5.5hr とエリスロマイシン、ジョサマイシンの400mg 投与に比べ4倍高い血中濃度、2～6倍長い半減期を示し、組織移行性も良好であった。さらに血中ではほとんどが未変化体で存在し、尿中においても大部分が未変化体で排泄された。臨床試験は主に呼吸器科、耳鼻科、皮膚科、口腔外科領域の各科感染症に対し実施され、呼吸器感染症76.5%(466/609)、耳鼻科領域感染症66.7%(102/153)、浅在性化膿性疾患79.4%(278/350)、口腔外科領域感染症85.8%(163/190)の優れた有効率が得られ、副作用については発現率は2.6%(55/2089)で消化器症状が主であり、重篤なものは認められなかった¹⁾。

以上の特徴を反映して本剤は各科領域の感染症に対し従来のマクロライド系薬剤の投与量の1/2～1/4に相当する1回150mg、1日2回の投与で高い有用性が認められた。

5) 医療に用いられてから特記すべき事柄

ルリッドは従来のマクロライド系抗生物質で問題とされてきた体内動態を改善したニューマクロライドのなかでもパイオニア的存在であり、最近の医療現場でマクロライド系抗生物質の存在を改めて見直させるきっかけを作った。

抗生物質の使用についてはセフェム系薬剤の乱用による耐性菌の出現などが大きな社会問題となっているが、抗菌薬市場の偏った使用状況の是正の為に系統の異なる本剤の進出は意義があり、医療ニーズにあったものとして各国でも認められている。

6) 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

ルリッドは発売から約3年を経たがその間医療ニーズにあった製品であることから売上は着実に倍増し、現在ではトップ2の地位を占めるに至っている。

7) 参考文献

- 1) 原 耕平 他: Jpn. J. Antibiotics. 44 (5), 494-505, 1991

藤沢薬品工業（株）新薬研究所

1 医薬品の名称

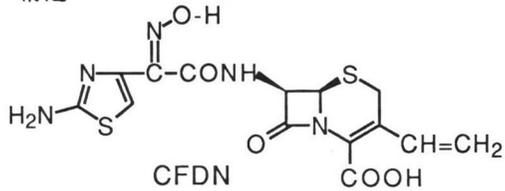
一般名 セフジニル (cefdinir,CFDN)

商品名 セフゾン (Cefzon)

薬効 経口用セフェム系抗生物質製剤

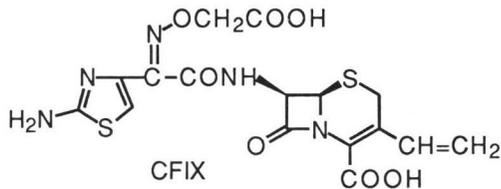
2 発売年月 1991年 12月

構造



3 開発の動機

1987年、藤沢薬品は世界初の第3世代セフェム系経口剤セフィキシム(CFIX)を発売した。CFIXはそれまでのセフェム系経口剤に比べて抗菌スペクトル、抗菌力などが大幅に改善された薬剤である。しかし主要グラム陽性菌である黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が不十分というまだ改善すべき点を持っていた。この点を克服すれば、経口剤としてはほぼ理想的なプロファイルを持った薬剤になる。従ってCFIXの抗菌活性に加え黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を発揮する次世代のセフェム系経口剤の創出が、ポストCFIXの研究目標になった。

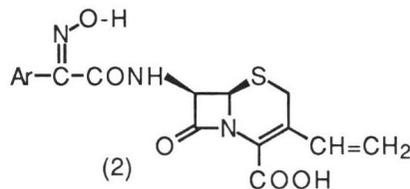
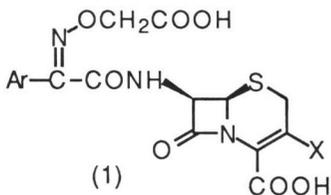


4 開発の概要

セフェム系経口剤の開発は1969年の米国リリー社によるセファレキシム(CEX)に端を発している。CEXはいわゆる第1世代の薬剤であり、抗菌活性にまだ多くの課題を残していた。

藤沢薬品では1971年国産初のセフェム系注射剤セファゾリン(CEZ)を、ついで1982年第3世代注射剤セフチゾキシム(CZX)を発売した。経口剤も当初からCEZのプロドラッグなどの研究を行っていたが、満足すべき結果は得られなかった。1970年代後半に入り、当時研究所長だった中野はCZXの開発研究のめどが立ったのを機に、新経口剤の開発を次の最大のテーマとした。これを受けてCZXを見いだしていた合成グループの高谷らは、CZXの研究を生かせば第3世代経口剤と呼べる優れた抗菌活性を示すものがみつかるのでは、と考え研究を開始した。当時は世界的にも第3世代のみならず第2世代の経口剤すらその開発は知られていなかった。

一般に3位置換基が立体的に小さい化合物は経口吸収されやすい。注射剤として開発中だったCZXは、3位が水素であり最も小さい。そのためかCZXをラットに経口投与すると、低いながらも吸収されることがわかった。そこでCZXの周辺化合物を検討し、7位側鎖がカルボキシメトキシイミノ酢酸型のセフェム(1)は一般に良好な経口吸収性を示すことを見出した。この新知見を基にして第3世代セフェム系経口剤CFIXを世界に先駆けて開発することに成功した。



しかし前述したようにCFIXは黄色ブドウ球菌に活性が十分でなかったため、これを改善する

ことが次の目標となった。経口剤の研究には、CFIXのように活性体本体で経口吸収されるものを目指す方法とプロドラッグによって吸収性の向上を計る方法に大別できる。化合物の安定性、安全性や製造コスト面から考えると前者の方がより望ましい。したがって高谷らはあくまで活性体本体で経口吸収される化合物を追求することにした。

経口吸収性についてCFIX関連化合物の構造相関からCFIXは構造特異的に吸収されていると推定できた。つまりカルボキシメトキシイミノ基がCFIXの経口吸収性に不可欠であった。しかしカルボキシメトキシイミノ基を残した形でいくら化学修飾しても、黄色ブドウ球菌に対して十分に活性を向上させることはできなかった。次世代のセフェム系経口剤には新しい7位側鎖の探索が必要であった。それにはカルボキシメトキシイミノ基を酸性基ととらえることで突破口が開けた。CFIXをシードとして種々の酸性基を持った7位側鎖を検討した。その結果、弱酸性基のヒドロキシイミノ基を有する3-ビニルセフェム(2)が良好な経口吸収性を示すことを見出した。なかでも(2)のArがアミノチアゾールの化合物は、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広くしかも強い抗菌力を示し、求めていたプロフィールであることがわかった。これが開発化合物に選択され、後にセフジニル(CFDN)と命名された。しかし目標とする抗菌活性のハードルを越えたのはCFDNただ1つであり、“これしかない”という厳しい状況下で開発が進められた。

経口剤は薬価が安いいため、製造コストは企業化にとって非常に重要である。CFDNはCFIXと母核が同じであるため製造上大きな利点を持っていたが、工業化研究所の中村らは合成プロセスの最適化を行ない、さらに自動化も積極的に取り入れCFDNの工業化を確立した。そして臨床試験において優れた有用性が確かめられ、最初に合成されてから約10年後の1991年セフジニルのカプセル剤が、1993年小児用製剤（細粒）が発売された。

5 医療に用いられてからの特記すべき事項

黄色ブドウ球菌をはじめ広い範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌および種々の耐性菌に強い抗菌力を示すことから抗菌薬の対象とする疾患領域の9割に適応が認められた。これは現存するセフェム系経口剤では最大である。

6 企業の経営上への貢献および企業内外への影響

CFDNは、1993年度の売り上げが約370億円であり、藤沢薬品の売り上げ、利益において最も貢献度が高い製品になっている。またCFDNは本邦におけるセフェム系経口剤のトップのシェアを占めている。海外では米国をはじめ世界各国で臨床試験中であり、感染症治療における世界的な貢献が期待されている。

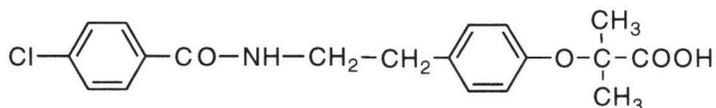
CFDNのようなグラム陽性菌、グラム陰性菌にバランス良くしかも強い抗菌力を示すセフェム系経口剤は他にまだ製品化されておらず、CFDNは各社の研究開発の先導的役割を果たしている。

最近CFDNやCFIXの吸収機作が金沢大学の辻教授らによって解明された。それによるとCFIXはCEXと同様にペプチド担体輸送機構が主に関与しているが、CFDNはさらにモノカルボン酸輸送機構と単純拡散も関与している。これらの新しい知見は学問的にまた今後のセフェム系薬剤の研究に対しても大きな重要性を持つものと思われる。

7 参考文献

- 1) 坂根和夫、川端浩二、稲本美子、山中秀昭、高谷隆男、薬学雑誌、113,605 (1993)
- 2) 副島林造、Jpn. J. Antibio., 45,1239 (1992)
- 3) Tsuji,A., Tamai,I., Nakanishi,M., Terasaki,T., Hamano,S., J. Pharm. Pharmacol., 45,996(1993)

キッセイ薬品工業株式会社、研究開発本部



開発の経緯

はじめに

1986年の Multi Risk Factor Intervention Trial の報告によると血清中の総コレステロール値が上昇すればするほど致死的心冠脈疾患のリスクが増すことが示された。さらに、トリグリセリドについては1988年に示された Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study の成績によるとトリグリセリドの30%以上の低下により心筋梗塞による死亡を60%まで減少させ得たとの報告がある。また、1987年の我が国での厚生省原発性高脂血症調査研究班の報告では総コレステロール値と虚血性心疾患の合併率が著しく強い関連を有しているとの報告がある。これに加えてトリグリセリドに関連して家族性高脂血症における虚血性心疾患の合併率において総コレステロールの上昇よりもトリグリセリドの上昇が重大なリスク・ファクターであるとの報告がある。

ベザフィブラートは著明な総コレステロールの低下作用だけでなく確実なトリグリセリドの低下作用を持ち、さらにHDL-コレステロールの著明な上昇作用をも示す高脂血症治療剤として開発された。

1) 外国での開発

ベザフィブラートはドイツのベーリンガー・マンハイム社において開発された薬剤である。高脂血症の病態モデルにおいてクロフィブラートに比べて有意な脂質改善をしめすことから開発が進められ、その血清脂質改善の作用機序として肝臓でのHMG・CoA還元酵素阻害によるコレステロール合成抑制、アセチルCoAカルボキシラーゼ活性抑制によるトリグリセリド合成抑制、LPL活性の亢進によるVLDL異化亢進などがある。ドイツでは1978年7月に高脂血症治療剤としてCedur®の商品名で発売された。その後、徐放錠1983年5月に発売されたが、速放錠ならびに徐放錠合わせて世界中の約60ヶ国で発売されている。

2) 国内での開発

1984年にキッセイ薬品工業株式会社はベーリンガー・マンハイム社と契約締結して開発に着手した。基礎における薬理試験はベーリンガー・マンハイム社などのデータをもとに正常ラットおよびトリトン処置、高脂食負荷、フラクトース負荷などで誘発した高脂血症ラットを用いて血清中のコレステロールあるいはトリグリセリド低下作用をベザフィブラート、クリノフィブラートのそれを比較した。また、本薬の作用機序についても、ベーリンガー・マンハイム社の報告を確認した。国内での開発は徐放錠から着手したが、その理由は急激な主薬の放出が消化器症状などの副作用発現を惹起することが懸念されたためである。さらに本剤は長期にわたり使用されるものであることから1日の投与回数を減らし、患者のコンプライアンスの良好な維持を

図り治療効率の上昇を意図した。製剤設計についてはすでに徐放剤の開発に成功していたベーリンガー・マンハイム社の製剤化技術を踏襲した。当時は徐放錠の指針が明確でなく自社基準で開発したが、その後、厚生省から徐放製剤開発のガイドラインが1988年に公表された。本剤の承認申請の時期がガイドラインの導入期にあたり、ガイドラインへの適合にはかなりの労力を要した。

発売後の状況

本剤は高脂血症治療剤として1991年1月に承認許可された(1991年4月発売)。本剤の血清脂質低下作用は総コレステロールとトリグリセリドの双方を低下させることならびにHDLコレステロールの上昇作用を持つなど他剤にない特徴を持っている。そのためすでに市場に出ている新規化合物のHMG・CoA還元酵素阻害剤であるとの差別化が可能となり高脂血症治療剤の市場における本剤のシェア確保に結び付いた。

文献

- 1 草間寛、西山雅彦、池田滋、日薬理誌、92:175 (1988)
- 2 草間寛、西山雅彦、池田滋、日薬理誌、92:181 (1988)
- 3 西山雅彦、松原靖人、後藤康雄、米窪由美子、池田滋、基礎と臨床、24:221 (1990)

興和株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類及び構造式

一般名：チソキナーゼ

商品名：ハパーゼコーワ注 160万・同 360万

薬効分類：873959 酵素製剤（その他の酵素製剤）

化学：ヒト肺に由来する二倍体線維芽細胞で生産される 525個のアミノ酸残基からなる分子量約63,000の糖蛋白質。

2) 発売年月

平成3年3月

3) 開発の動機またはきっかけ

血栓溶解療法として用いられているウロキナーゼは、フィブリンに対する親和性が低く、血栓上ばかりでなく、血中のプラスミノゲンをも活性化するため、多量用いると全身的な出血傾向の恐れがあり、生体にとって好ましくない。そこで、既に動物組織中にフィブリンに対する親和性が高いプラスミノゲンをプラスミンに変える酵素の存在が知られており、ヒト由来の本物質を大量生産出来れば理想的な薬剤となると考えた。

4) 開発の概要

本物質がヒトの正常細胞の細胞培養によっても必ず産生されるとの確信の下に、ウロキナーゼを大量に産生しているヒト正常細胞の培養液中に天然型の組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)が産生していることを発見した。大量生産法は、旭化成工業(株)と共同で世界に先駆け1983年に確立し、共同で特許を出願すると共に、AK-124というコード名で医薬品としての開発に着手した。その結果、日本で初めてt-PAの承認取得及び発売に至った。

興和株式会社

1) 医薬品の名称、薬効分類及び構造式

一般名：白糖・ポビドンヨード配合製剤

商品名：ユーパスタコーワ

薬効分類：872699 その他の外皮用薬（他に分類されない外皮用薬）

処方： 100g中

精製白糖 70g

ポビドンヨード 3g

2) 発売年月

平成3年12月

3) 開発の動機またはきっかけ

高齢化社会を迎え、褥瘡患者が増加すると予想した。予防と治療には小まめな体位の変更が有効だが、手間の関係で困難な面があり、治療効果の高い薬剤の開発を目指した。院内処方として用いられている白糖・ポビドンヨード製剤は効果の点で定評があったが、安定性、使用感が悪く、また調整に多大な労力を必要とする欠点があった。これに注目し、安定性、使用感に優れた製剤の安定供給を目指した。

4) 開発の概要

白糖とポビドンヨードは安定なpH域が異なり、共存出来るpH域の設定、pHの変化をなくすることが製剤設計の課題であった。約1080の処方について検討を行い、安定性、均質性、使用感に優れたユーパスタを完成した。臨床試験では重量があるため、医療施設への搬入が大変であった。また、褥瘡を対象としたため、治験対象とした診療科が多岐にわたり、1大学で診療科数が15にも及んだ。臨床試験は、殺菌作用を併せ持つ褥瘡治療剤として高い評価を受け、さらに治験施設以外の病院から治験薬提供の要望が度々出され、自信を持った。

武田薬品工業株式会社創薬研究本部

LH-RH 誘導体持続注射剤（1992年発売）：前立腺癌，子宮内膜症等の治療

一般名 酢酸リュープロレリン（Leuprorelin Acetate）：

5-0xo-Pro-His-Try-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂CH₃・Acetate

性腺系の機能維持を司る視床下部ホルモン(luteinizing hormone releasing hormone; LH-RH)の構造は1971年にSchally、Guillemin博士らによりアミノ酸10個からなるペプチドと決定された。以後誘導体の合成を目指して多くの研究者が鎬をけずった。米国アボット社と脳ペプチドの共同研究に取り組んでいた武田薬品は1973年藤野政彦博士をリーダーとする合成陣により天然LH-RHの約80倍作用が強い酢酸リュープロレリン(コード名:TAP-144)を創製した。

成功に至る道筋は3段階に分かれる。第一はTRH(thyrotropin releasing hormone)合成法の研究である。「ノーベル賞の決闘」といわれたSchally、GuilleminによるLH-RHとTRHの構造決定競争をHouston留学中に目撃触発された藤野はペプチド合成研究の中心をTRHにおき、非常に効率的な合成法を開発した。それを応用して多数のLH-RH誘導体を速やかに合成できた。第二はLH-RH10位のGly-NH₂をNH-CH₂CH₃に置換してdeaminase耐性を高めたことである(TAP-031)。ラットの排卵促進作用はLH-RHの5倍以上強く、現在もコンセラルの商品名で牛、豚等の繁殖障害治療薬として売られている。第三は6位にD-アミノ酸を導入したことで、D体ならどんなアミノ酸でも活性が向上した。なかでもdes-Gly¹⁰, D-Leu⁶-LH-RH-ethylamideはLH-RHの80倍の排卵促進作用を示した。これがTAP-144である。酵素耐性の向上に加えて、立体構造の安定化が高活性に寄与した。TAP-144の創製は日本製薬企業が世界をリードした輝かしい成果の一つである。

当初不妊症治療への適用が考えられたが、後に動物へ連投すると性腺系の機能低下を齎らす逆作用のあることが判明した。連投で下垂体にあるLH-RHリセプターがdown-regulateされたのである。この知見は性ホルモンによって症状が悪化する乳癌、子宮内膜症、思春期早発症等への適用を示唆したが、アボット社の提案で、米国で圧倒的な発症数を示し、かつテストステロン依存性の高い前立腺癌を第一ターゲットにした。1985年に米国で許可された注射剤は自己投与型であった。

武田薬品の製剤研究陣は極めて長期間、欠かさず毎日自分で注射しなければならない不便さに注目して、もっと簡便に自己投与できる剤形の検討を平行させていた。口、鼻、直腸、膣を投与経路とする剤形研究である。検討に4年をかけたが、これらの投与経路では吸収のバラツキが大きく、確実な効果を期待できなかった。この間の重要な知見は薬物の血中濃度が持続すると薬効が増強されることだった。再び注射に戻り、1カ月持続する注射剤を設計して患者負担の軽減と薬効増強の2つを目指した。持続化には生体内分解型の手術用縫合糸基剤として用いられていた乳酸・グリコール酸系高分子(PLGA)を採用し、それで薬物をマイクロカプセル化することにした。

創意工夫に加え、幸運にも恵まれて水中乾燥法という手法で約20 μ mのマイクロカプセル化に成功した。引き続き臨床品製造のための無菌化法と生産スケールの製造法の確立にチャレンジした。この間小量製造では遭遇しなかった様々な問題を、猛烈な時間的プレッシャーの中で解決できたのは製剤研究所、生産技術研究所、工務技術部、製薬本部各員の協力・創意工夫・努力の賜物であり、これまで培ってきた製剤技術集大成の観があった。

先行していた米国の臨床試験は予期以上の成績で、発売許可は自己注射剤許可の4年後、1989年（米国名ルプロンデポ）のことで、米国への一番乗りを果せた。次いで欧州、日本の発売許可を得た。

（企業への貢献）

本剤は米国で爆発的な売れ行きを示し、更に36ヵ国で発売許可を得て、武田薬品の国際化が一気に進んだ。水溶性ペプチドのマイクロカプセル化技術は他の薬物への応用が大いに期待される。持続化することで必要薬物量も1/4～1/8に減らせた。TRHマイクロカプセルの動物実験でも投与量を大幅に減らせ、現在、これを用いた臨床試験が難病である脊髄小脳変性症を対象に実施されている。途中経過では従来の注射剤を十分上回る効果を期待できそうで、オーファンドラッグ指定を得た。欧米ではリュープリンの3カ月型製剤を臨床試験している。

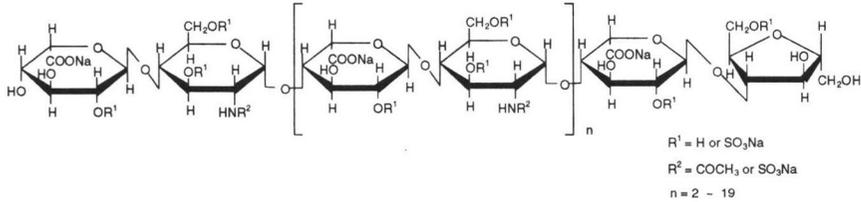
武田薬品の戸口始、小川泰亮、岡田弘晃、山本真樹の4名は平成3年度日本薬学会技術賞を受賞した。製剤関係では初の受賞である。さらに小川は平成5年度の科学技術庁長官賞（科学技術功労者）の栄誉を受けた。これらの受賞は画期的な化合物を創製した藤野博士を筆頭に非常に多くの先輩、同僚、後輩の努力の積み重ねにたいするものであることは断るまでもない。

参考文献

- 1) M. Fujino, T. Fukuda, S. Shinagawa, S. Kobayashi, I. Yamazaki, R. Nakayama, J. H. Seely, W. F. White, and R. H. Rippel, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 60, 406 (1974).
- 2) Y. Ogawa, H. Okada, T. Heya, and T. Shimamoto, *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, 439 (1989).
- 3) 戸口始、小川泰亮、岡田弘晃、山本真樹、*薬学雑誌*、111, 397 (1991).

血液透析時の抗凝固剤 フラゲミン

キッセイ薬品工業株式会社、研究開発本部



開発の経緯

はじめに

我が国で血液透析療法を受けている患者数は年々増加の傾向にあり、1990年には血液透析療法を受ける患者数は10万人を越えている。透析導入の原因となる慢性腎炎の治療はステロイド剤、免疫抑制剤などを主体とした薬物療法で行われるが、病態が進行すると腎移植を行うかあるいは透析療法を開始せざるを得ない。しかし国内では腎移植の例は少なく、大部分が透析療法である。血液透析時の抗凝固剤としては従来よりヘパリンが使用されてきた。しかし、血液透析患者の増加ならびに透析期間の延長に従い種々の問題点が指摘された。大きな問題点は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長あるいは血小板機能への影響による出血を惹起させることである。このため総透析患者数の約30%を占める出血性素因を有する透析患者では常に出血のリスクを考慮しながら透析を実施しなければならない。平均分子量4000-6000の成分から構成される低分子ヘパリンは抗凝固剤としてのヘパリンの持つこれらの問題点を改善し、優れた有用性を有する薬剤として開発された。

1) 外国での開発

1976年、カビ・ヴィトラム社のアンダーソンらはAPTTを延長せずに第Xa因子による凝固を阻害する低分子量ヘパリン分画を発見した。その後のホルマーらの検討により分子量が5000以下の分画には第Xa因子、第XIa因子、カリクレインなどの活性を抑制する作用は残存するが、第IIa因子（トロンビン）、第IXa因子、第XIa因子などの活性を阻害する作用は消失することが明らかになった。カビ・ヴィトラム社では血液透析、術後の血栓予防あるいは深部静脈血栓の治療薬として開発を進めた。本剤はヘパリンと比較して出血の副作用が極めて少ないこと、さらに脂質代謝、骨代謝および血小板への影響が少ない有用性の高い薬剤であることが確認された。外国ではドイツで1985年8月に血液透析で承認されたのをきっかけに世界十数ヶ国で承認販売されている。

2) 国内での開発

キッセイ薬品工業株式会社は1986年2月より国内での開発に着手した。カビ社での基礎薬理試験では、主として種々の血栓モデルでの効果が確認されていたが、当社ではより臨床使用形態に近い血液透析イヌでの効果を確認した。国内での患者を対象とした試験は1987年より開始したが、対象は出血病変（出血傾向）を有しない血液透析患者と出血病変（出血傾向）を有する血液透析患者に分け、まず前者における臨床試験を

実施した。これらの試験によりヘパリンとの比較により同等な抗凝固作用を示し、安全性ならびに有用性においてヘパリンに比較して有位に優れていることが証明された。これに並行して実施された出血病変を有する血液透析患者での試験によってもヘパリンより有用であることが実証され、1990年1月に血液透析時の凝固防止として承認許可された(1992年5月発売)。さらに汎発性血管内血液凝固症(DIC)についても1994年4月に承認許可された。この適応については国内での開発が最初であり、当社では、臨床試験に先立ち種々の実験動物においてトロンビン、エンドトキシン、組織トロンボプラスチンなどで誘発したDICモデルにおける改善効果を明らかにした。

本剤の適応症はさらに深部静脈血栓症の他に、ヘパリンが保持している心筋梗塞症、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止などへの応用も検討されている。

発売後の状況

本剤については発売後順調に市場を拡大しつつあったが、1994年4月から新しく導入された外来透析包活化により売上げへの影響を受けた。今後は血液透析分野への新たな展開とDICなどの新しい分野への拡大が考えられる。

文献

- 1 S. Mamano, H. Komatsu, S. Ikeda, K. Takahashi, Y. Oguma and N. Sakuragawa, *Thromb.Res.* 55 : 439 (1989)
- 2 浜野修一郎、小松英忠、池田滋、*日薬理誌*、94 : 237 (1989)
- 3 浜野修一郎、衣川真弓、小松英忠、池田滋、*日薬理誌*、94 : 243 (1989)

カイトリル注射液 (塩酸グラニセトロン)

スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社

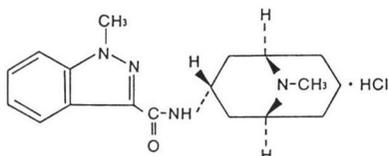
1. 医薬品の名称 (一般名、商品名)、薬効分類および構造式

一般名: 塩酸グラニセトロン (Granisetron Hydrochloride)

商品名: カイトリル[®]注射液 (KYTRIL injection)

薬効分類: 鎮吐剤

構造式:



2. 発売年月日

1992年5月22日

3. 開発の経緯

癌化学療法は、シスプラチン(CDDP)をはじめとする新しい抗悪性腫瘍剤の登場により目覚ましい進展を遂げてきているが、その効果の反面、種々の副作用も多く発現しており、癌患者にとっても、また癌治療の面においても、問題となっている。

悪心・嘔吐もそのひとつであるが、これは血液毒性や腎毒性等とは異なり、直接患者の苦痛を伴うため、その対策は癌化学療法を円滑に行うために極めて重要であるとされている。しかし、これまでの悪心・嘔吐対策は必ずしも十分な効果を上げていたとはいええず、また制吐剤の大量投与による重篤な副作用の発現など、多くの課題が残されていた。

このような状況のもと、英国スミスクライン・ビーチャム社では抗悪性腫瘍剤による嘔吐の発現機序について研究し、嘔吐の刺激伝達にはセロトニン(5-HT: 5-Hydroxytryptamine)とその受容体の1つである5-HT₃受容体が深く関与し、また同時に制吐剤として広く用いられてきたメトクロプラミド大量投与の際にはドパミンD₂受容体拮抗作用のみならず、5-HT₃受容体にも作用していることを確認し^{1,2)}、同受容体の遮断が強力な制吐作用につながることを発見した。その結果、選択的な5-HT₃受容体拮抗剤の開発を試みた。

4. 開発の概要

メトクロプラミドはコカイン誘導体であるが、ドパミンD₂受容体拮抗作用と消化運動促進作用を有している。いずれか一方を選択的に有する化合物を求めて研究がなされ

てきた。後者を有する化合物の研究から、種々のベンザミド類が発見されたが、これらは親水性側鎖を有する塩基性の立体的障害のない構造をしており、同時に5-HT₃受容体に拮抗作用を示すものが多い。特にコカインの基本構造を含む化合物に5-HT₃受容体拮抗作用が強くなることが判明した。

スミスクライン・ビーチャム社³⁾では、以前からのベンザミドの研究からコカインのアミド誘導体の方がエステル誘導体よりも効力が強く、*in vivo*での安定性も向上すると考えた。インドールアミドは*in vitro*ではエステル誘導体より効力は低いが、単純なアミド誘導体は*in vivo*で効力が4倍強いことが明らかとなった。スミスクライン・ビーチャム社における嘔吐の動物実験モデルから、ベンザミドは胃運動促進と5-HT₃受容体拮抗作用を有することが明らかとなったが、嘔吐の完全抑制は見られなかった。一方、選択性は高いが効力の低い5-HT₃受容体でも、嘔吐の完全抑制が認められていた。この結果から、胃運動促進作用は制吐効果に対抗するなんらかの作用があると考えられた。そして、メトクロプラミドの芳香族異種環誘導体には胃運動促進作用がないことを以前に発見していたので、これらに選択的5-HT₃受容体拮抗作用があると考えた。特にインダゾール環は選択的で強力な5-HT₃受容体拮抗剤の1つとして開発する価値があると評価された。インドールの陽性の2-CH基を陰性の2-Nに置換することにより、アミド誘導体への立体的障害が減少し、オルソ-メトキシベンザミドでみられているアミド誘導体の平面配置の安定を可能にすると考えた。

これら一連のインダゾールでの研究から、多数の候補物質を合成スクリーニングした結果、塩酸グラニセトロン、商品名「カイトリル」がより選択的で強力な5-HT₃受容体拮抗剤であることが判明した。

カイトリルは、世界各国で臨床試験が行われた後、現在、イギリス、フランス、日本、米国等で承認許可を受け発売し、広く臨床適用されている。

5. 参考文献

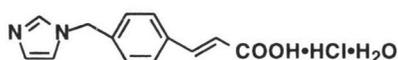
- 1) Miner, W. D. , et al. : Br. J. Cancer, 56, 159, 1987.
- 2) Hamik, A. , et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 24, 307, 1989.
- 3) King, F. D. , et al. : Drugs Future 14, 875, 1989.

トロンボキサンA₂ 合成阻害薬 ドメナン

キッセイ薬品工業株式会社、研究開発本部

開発の経緯

1975年から76年にかけてアラキドン酸カスケード中でプロスタグランジンH₂から合成され、作用が全く相反する二つの強力な生理活性物質であるトロンボキサンA₂(TXA₂)とプロスタサイクリン(PGI₂)が発見された。TXA₂は主として血小板でTXA₂合成酵素により合成され、強力な血管収縮作用と血小板凝集作用を有する。一方、PGI₂は主として動脈壁でPGI₂合成酵素により合成され、強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する。従って両者の量的均衡状態が生体のホメオスタシスを保ち、その破綻により各種疾患が惹起されることが推察され、この不均衡状態を改善する薬物は新しいタイプの治療剤となりうると考えられた。1977年、イミダゾールがTXA₂合成酵素阻害作用およびこれに伴う動脈壁におけるPGI₂産生促進作用を有することが報告され、これを参考にTXA₂合成酵素阻害剤の開発研究を開始した。各種イミダゾール誘導体を合成し、化学構造とTXA₂合成酵素阻害活性との相関を検討した。その結果、阻害活性は環上の置換基の位置、末端官能基の種類、置換基の組み合わせと順序および側鎖の長さに影響されることが判明した。そして最適化合物としてオザグレル(OKY-046)を選択した。



塩酸オザグレル

オザグレルは強力なTXA₂合成酵素阻害作用を有し、他のアラキドン酸カスケード系の酵素には影響せず、選択性に優れていた。

活 性	起 源	50% 阻害濃度
TXA ₂ 合成酵素	ウサギ 血小板	4~21nM
	ウサギ 肺	4nM
	モルモット 血小板	2.4μM
	モルモット 肺	3.4μM
	イヌ 血小板	0.26μM
	ヒト 血小板	4nM
シクロオキシナーゼ	ヒツジ 精囊腺	>1mM
PGI ₂ 合成酵素	ウシ 大動脈	>1mM
PGE ₂ 合成酵素	ヒツジ 精囊腺	>1mM
5-リボキシゲナーゼ	ラット好塩基性白血球	>1mM

オザグレルの開発研究において最も重要かつ困難な問題は適応症の選択であった。TXA₂とPGI₂の不均衡状態が発症に関与すると考えられる各種疾患モデルについてオザグレルの効果を広範にスクリーニングした。検討した疾患モデルは脳、心臓、呼吸器、消化管、肝臓、腎臓、子宮など全身に及んだ。検討の結果、塩酸オザ

グレルの経口投与により呼吸器の領域で有効性が確認できた。

気管支喘息に対する作用

TXA₂は血小板のほか肥満細胞、肺組織などでも産生され、強力な気道収縮作用を示す。またロイコトリエンの気道収縮の一部がTXA₂を介すること、ならびに気管支喘息の基本的病態である気道過敏性の発現にTXA₂が関与するなどの報告をもとに気管支喘息に対する作用を検討した。

モルモット抗原吸入による気道過敏性モデルにおいて、塩酸オザグレルはアセチルコリン、ヒスタミンに対する気道反応性を低下させた。イヌのオゾン吸入による気道過敏性モデルにおいてもメサコリンに対する気道反応性を低下させた。また、気管支喘息患者による吸入誘発試験において、塩酸オザグレルはアセチルコリンおよびロイコトリエンD₄による気道反応性を有意に改善した。気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験において、塩酸オザグレルは塩酸アゼラスチンに比べ有意に優れた成績を示し、アトピー型のみならず混合型、あるいは非季節型の喘息に幅広い効果を示した。種々の解析結果からTXA₂は気道平滑筋のムスカリンやヒスタミン受容体数を増加させ、さらに平滑筋細胞へのCaイオンの取り込みを増強させて気道反応性を亢進させるが、塩酸オザグレルはこれを抑制して抗喘息効果を示すことが推察された。

1992年2月気管支喘息の適応が承認許可された（1992年6月発売）。

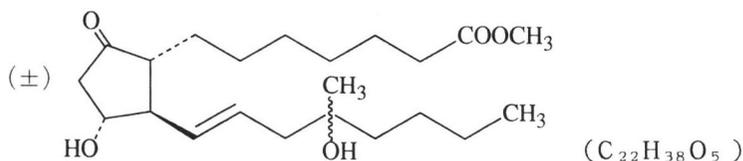
発売後の状況

塩酸オザグレルは気管支喘息の基本的病態である気道過敏性を改善して抗喘息作用を有する新しい作用機序の薬剤として、喘息治療における基礎処方薬としての位置を得つつある。現在さらに新たな臨床応用を継続検討中である。

文献

- 1) 飯塚欣二、赤羽健司、上条幸雄、百瀬伝一、味沢幸義、
公開特許公報 昭55 313
- 2) H. Komatsu, Y. Takehana, S. Kikuchi, M. Kojima, S. Hamano, H. Kusama, T. Okegawa,
S. Ikeda, Eur.J.Pharmacol., 184 : 87 (1990)
- 3) Y. Takehana, S. Hamano, S. Kikuchi, H. Komatsu, T. Okegawa, and S. Ikeda, Japan. J. Pharmacol.,
52 : 621 (1990)

サール薬品株式会社



2-2) 発売年月

平成5年3月 製造元・販売元 サール薬品株式会社

2-3) 開発の動機またはきっかけ

プロスタグランジン (PG) が強酸、強塩基および無水エタノール等の壊死惹起物質による胃粘膜傷害を阻止する粘膜細胞保護作用 (cytoprotection) を有することが知られていたが¹⁾, PG自体は経口活性の欠如, 副作用, 作用持続時間が短い等の欠点を有しており, 臨床応用は困難であった. G. D. サール社はそれらの欠点を補うことを目標とし, 各種のPG誘導体を合成し, スクリーニングした結果, ミソプロストールの開発に成功した.

2-4) 開発の概要

ミソプロストールの特長は経口活性を有し, 副作用が少なく, 作用持続時間が長いことであるが, 同時にPGの作用の一つである向子宮作用を有している. したがって, 一般の消化性潰瘍剤としてではなく非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) により起因される胃・十二指腸潰瘍に有効な薬剤としての臨床応用を試みた²⁾. 衆知のように, NSAIDは内因性のPG産生を抑制する作用を有しているので NSAIDに併用してPG誘導体のミソプロストールを投薬することは合目的である.

2-5) 医療に用いられてからの特記事項

ミソプロストールの適応は「NSAIDの長期投与時にみられる胃・十二指腸潰瘍」であり, NSAIDに併用できる消化性潰瘍剤として位置づけられる. したがって, NSAIDの長期投与を余儀なくされるリウマチ (RA), 変形性関節炎 (OA) などの患者にとって, RA, OAの原疾患と胃・十二指腸潰瘍の二重苦から救われるという面でQOLに貢献しているといつてよい.

2-6) 企業の経営上への貢献および企業内外 (国内および海外) への影響

ミソプロストールは世界71ヵ国で販売されており, G. D. サール社の世界的戦略の柱となっているばかりでなく, 前述した如く, 関節炎患者のQOLの改善という面から企業のイメージアップにも貢献している.

参考文献

- 1) A. Robert, J. Negamis, C. Lancaster, A. Hanchar, Gastroenterology, 77:433, 1979
- 2) 塩川優一, 延永正, 斎藤輝信, 崎田隆夫, 三輪剛, 中村孝司, 郡司篤晃, 青木和夫, リュマチ, 31 (5) 572, 1991

藤沢薬品工業株式会社

はじめに

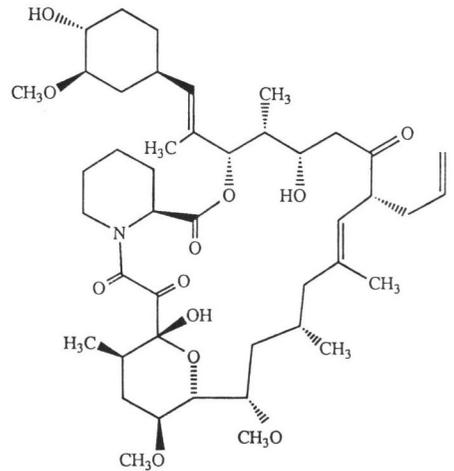
臓器移植の歴史は免疫抑制剤開発の歴史でもある。アザチオプリン、ステロイド剤、抗リンパ球抗体、ブレディニン、そしてシクロスポリンへと開発の流れをたどることができる。とくに1980年代になり臨床に登場してきたシクロスポリンにより、臓器移植は飛躍的な発展を遂げることとなった。しかし、その後腎障害などの副作用、多剤併用の必要性、また一旦起こってしまった拒絶反応には効果の不十分なことなどが明らかとなり、より強力で副作用の少ない新たな薬剤の開発が待ち望まれた。プログラフ（開発コード名：FK506、一般名：タクロリムス）は、このような問題を解決すべく、1984年に藤沢薬品で発見された免疫抑制剤である。その後、国内外において前臨床及び臨床試験が精力的に進められ、わが国においては1993年4月に「肝移植における拒絶反応の抑制」を適応症として承認を受け、同年6月、世界に先駆け発売するに至った。以下に、このプログラフがどのようにして発見、開発されたかを紹介したい。

プログラフの発見

シクロスポリンが臨床の場に登場してきた1980年当時、当社醸酵部門では、癌や感染に対する生体の防御機能を高める免疫増強剤の研究を行っていた。この研究陣が1982年にその研究の場を筑波（当社探索研究所）に移し、最初にスタートした研究目標が免疫抑制剤の探索であった。免疫増強剤での経験が免疫抑制剤の分野に取りかかる大きな要因となったのである。

まずスクリーニング法の検討からはじまった。1980年当時、免疫学の進歩に伴ない拒絶反応はT細胞と呼ばれるリンパ球によって引き起こされ、このT細胞の増殖にはインターロイキン2（IL-2）と名付けられたT細胞増殖因子が重要であることが明らかとなった。このIL-2に焦点をあてスクリーニングに利用したのが混合リンパ球反応である。混合リンパ球反応は文字通り異なる個体のリンパ球を混ぜ合わせることにより、それぞれが互いを異物と認識し、IL-2を産生してリンパ球が分裂、増殖を始める反応である。

この混合リンパ球反応とT白血病株（EL-4）の培養系がスクリーニング系として用いられた。すなわちIL-2に依存性のT細胞の増殖反応である混合リンパ球反応を阻害するが、IL-2に無関係に増殖するEL-4の増殖を阻害しない物質をスクリーニングすれば、目的とする免疫抑制物質が見出せると考えたのである。1983年春、いよいよスクリーニングは開始された。数万株に及ぶ微生物の培養液を検索し、1984年3月ついに目的とする物質が微生物の一種である放線菌の培養液から発見された⁽¹⁾。この放線菌は研究所の近くに位置する筑波山の土壌より分離した菌であった。その後ただちに大量培養・培養液からの分離・精製・結晶化が進められ、分解反応、機器分析、X線解析により絶対配置をも含めた立体構造が決定された⁽²⁾。ここにプログラフが誕生したのである。



プログラフの構造

免疫抑制作用

プログラフの免疫抑制作用は非常に強力でシクロスポリンと比較して約 100倍強い活性を示した。さらに作用機序の解析から、シクロスポリンと同様、IL-2の産生を抑制しT細胞の増殖を阻害することが判明した。In vivo での免疫抑制作用を検討すると同時に移植動物モデルの作成に力を注いだ。苦労の末作成したラット皮膚移植モデルを使い、最初の移植モデルでの評価が実施された。結果は期待通りであった。シクロスポリンの投与量の10分の1の量で移植した皮膚は生着したのである。その後、千葉大医学部落合武徳博士を中心に実施されたラット心臓移植、イヌ腎移植での成績は驚くべきものであった。腎臓を移植されたビーグル犬は薬剤を投与しないと10日～20日で拒絶反応による腎不全で全例死亡したのに対して、FK506を1.0mg/kg連日経口投与されたビーグル犬の腎臓はほぼ正常に機能し、1年の投与期間中全例生存したのである。この移植モデルでの成績は、1986年8月ヘルシンキで開催された国際移植学会で落合博士により発表され⁽⁹⁾、国内外の数多くの移植学者の興味をひいた。その中でも肝臓移植の世界的権威であるピッツバーグ大学のトーマス・スターツル教授が強い関心を示し、同大学での研究が開始されることとなった。

臨床試験

1989年2月28日、プログラフはスターツル教授の移植グループにより、はじめてヒトに投与された。この最初の患者は既に2回肝移植を受けていたが、シクロスポリン投与にもかかわらず拒絶反応を起こしていた。再移植の他に治療の術がないと思われていたこの患者にプログラフが投与されたのである。シクロスポリンは通常の半量、プログラフは動物実験からの推測量の10分の1量の併用療法で開始されたが、2、3日すると腎機能が急激に悪化しはじめ、プログラフの運命もこれまでかと思われた。しかし、スターツル教授の指示は「シクロスポリンの投与を中止し、プログラフ単独に切り換えろ。」であった。驚くべきことに腎機能は回復し、拒絶反応の微候も徐々に消えはじめたのである。シクロスポリンが効かなかった患者に、それも予測投与量の10分の1量で効果が現れてしまったのである。予想もしなかった劇的な効果であった。スターツル教授の判断が、この患者とプログラフの運命を決めたとも言えるのである。

その後、低い量のプログラフを単独投与された症例が追加され、これらの成績は、1989年10月にバルセロナで開かれたFK506シンポジウムで発表され、大きな反響を呼んだ。

ピッツバーグ大学での肝移植の成績は、わが国における生体肝移植の臨床試験につながり、生体肝移植でのプログラフの高い有用性が確認された。この結果をうけ、1991年12月に「肝移植後の拒絶反応の抑制」で申請し、1993年4月に承認を受け、同年6月、発売に至った。筑波の地で生まれ、約9年の歳月をかけて世に送りだされたのである。欧米の開発も順調に進められており、6月にはアメリカで、夏過ぎにはドイツで発売できる見込みである。プログラフは今まさにグローバル化の期待を乗せて海外市場に船出しようとしているのである。

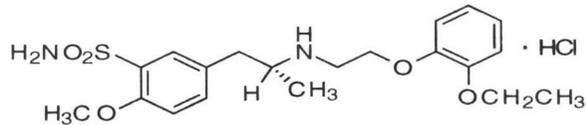
おわりに

プログラフの登場は臓器移植の場に画期的な成果をもたらすとともに、プログラフの結合蛋白質であるFK506結合蛋白(FKBP)やプログラフ-FKBP複合体の結合蛋白であるカルシニューリンの発見につながり、ほとんど闇のなかにあったT細胞の活性化、特にレセプター以降のシグナル伝達の解明に重要な知見を与えることとなった。ここ1、2年のT細胞活性化におけるめざましい研究の進展は、より副作用の少ない特異的な免疫抑制剤への新たな挑戦意欲をかきたてるものである。

文献

- (1) T. Kino, H. Hatanaka, M. Hashimoto, M. Nishiyama, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiotics* 40, 1249 (1987)
- (2) H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, M. Hashimoto, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Okuhara, *Transplant Proc* 19, 11 (1987)
- (3) T. Ochiai, M. Nagata, K. Nakajima, K. Sakamoto, T. Asano, K. Isono, *Transplant Proc* 19, 53 (1987)

山之内製薬株式会社



一般名：塩酸タムスロシン、tamusulosin hydrochloride

商品名（販売会社）：ハルナル、Harnal（山之内製薬株式会社）

薬効分類：その他の泌尿器科用剤

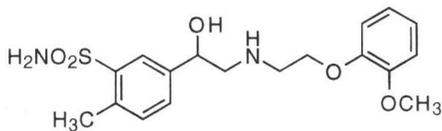
前立腺肥大症（BPH）は、男性の加齢とともに前立腺が肥大する疾患であり、肥大に伴い、排尿遅延、排尿回数増加（頻尿）、尿流量の低下、残尿（感）などの排尿障害を呈する。現在潜在患者を含めると、55才以上の5人に1人はBPHといわれている。BPHの薬物療法は、これまで植物エキス製剤、ホルモン製剤などが使用されてきたが、これらは作用機序が不明かつ効果が不十分であったり、効果発現が遅かったことにより、満足な治療効果が得られなかった。

山之内製薬では、1965年より交感神経 α 及び β 受容体の研究を開始した。1968年インデノロール（ β 受容体遮断薬、商品名プルサン）、1972年にフォルモテロール（ β_2 受容体刺激薬、商品名アトック）、1976年にアモスラロール（ α ・ β 受容体遮断薬、商品名ローガン）を発見し、これらを上市してきた。塩酸タムスロシン（治験番号YM617、商品名ハルナル）は、このような継続した一連の研究から誕生した、新しいタイプのBPHに伴う排尿障害治療薬である。

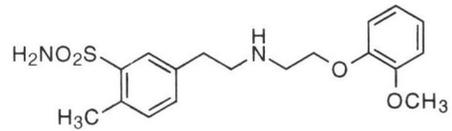
I. 合成

塩酸タムスロシン（以下タムスロシン）は、アモスラロールの合成研究を発端に見いだされた¹⁾。アモスラロールは α 及び β 両受容体を同程度遮断する抗高血圧薬であるが、その光学異性体の研究から、R（-）体が β 受容体遮断作用を、S（+）体が選択的 α_1 受容体遮断作用を示すことが判明した。この知見からアモスラロールのデオキシ体（YM-11133）及びその誘導体の合成を行い、1980年に最も強力かつ選択的な α_1 受容体遮断作用（ pA_2 = 約10）を有するYM-12617（ラセミ体）を見いだした。R（-）体がYM-12617の α_1 受容体遮断作用の活性本体であったので、R（-）体をYM617（タムスロシン）と命名して研究開発を行った。

当時、選択的 α_1 受容体遮断剤としては、プラゾシン、プナゾシンなどのキナゾリン誘導体がすでに存在していたが、タムスロシンはカテコラミン類似のフェネチラミン誘導体であり特異な化学構造を有している。



アモスラロール



デオキシ体(YM-11133)

II. 薬理

1. 治療コンセプト（適応症）の確立

α_1 受容体遮断薬の臨床適応症としては、まず高血圧症が考えられたが、当時すでに我々は高血圧治療薬としてプルサン、ベルジピン、ローガンの3品目を自社開発しており、この領域での社内競争が激しかった。そこで、高血圧症以外の α_1 受容体遮断薬の臨床適応症の探索を行った。

まず、古典的な α 受容体遮断薬フェノキシベンザミンが尿道の α 受容体を遮断し、尿道緊張(収縮)を低下させることにより、BPHにともなう排尿障害を改善するとのCaineらの臨床報告に注目した。一方、この頃 α 受容体は $\alpha 1$ と $\alpha 2$ に分類されたが、前立腺と下部尿路ではどちらの受容体サブタイプが収縮に関与しているかは不明であった。そこで、もしこれら臓器で $\alpha 1$ 受容体の役割が大きければ、タムスロシンをBPHに伴う排尿障害に適応できると考えた。そして、ウサギの膀胱頸部、尿道及び前立腺の摘出標本で検討した結果、これらの臓器の平滑筋収縮を司る α 受容体は、 $\alpha 2$ ではなく $\alpha 1$ サブタイプであることが判明した²⁾。また、東京大学泌尿器科との共同研究により、ヒトの尿道収縮も $\alpha 1$ 受容体を介していることが明らかとなった。

タムスロシンは $\alpha 2$ よりも $\alpha 1$ 受容体に10000倍以上高い親和性を示し、前立腺及び下部尿路にも強い $\alpha 1$ 受容体遮断作用を示した²⁾。イヌの生体内実験では、タムスロシンの $\alpha 1$ 受容体遮断作用は血管より尿道に10倍以上選択的であり、血圧を低下しない用量で前立腺部の尿道内圧を低下させた。さらに、山田らの報告では、ヒトの前立腺及び血管の膜標本での受容体結合実験で、タムスロシンは血管より前立腺で10倍以上の阻害活性を示した²⁾。

以上の研究により、 $\alpha 1$ 受容体はBPHに伴う排尿障害の病態に関与していること、またタムスロシンは強力かつ選択的な $\alpha 1$ 受容体遮断薬であり、既存の $\alpha 1$ 受容体遮断薬より前立腺及び下部尿路に高い選択性を有することが示された。

2. $\alpha 1$ 受容体サブタイプ

臨床開発を進める過程で、 $\alpha 1$ 受容体の研究は急速に進展し、同時にタムスロシンの新しい薬理的性質も明らかとなった。1988年、 $\alpha 1$ 受容体は $\alpha 1A$ と $\alpha 1B$ に細分類され、引き続き分子生物学的手法の導入により、 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 及び $\alpha 1C$ 受容体サブタイプに分類されるに至った。1993年になり、Leporらはヒト前立腺の収縮を司る $\alpha 1$ 受容体は $\alpha 1C$ サブタイプであると報告した。同年Priceらはヒト前立腺における $\alpha 1$ 受容体のmRNAの発現を検討し、約70%が $\alpha 1C$ 、約27%が $\alpha 1A$ 、約3%が $\alpha 1B$ 受容体であったと報告した。さらに、Michelらの報告では、これら3種の $\alpha 1$ 受容体サブタイプの受容体結合実験で、タムスロシンの親和性は、 $\alpha 1C > \alpha 1A > \alpha 1B$ の順であり、前立腺において収縮を司っている $\alpha 1C$ 受容体に高い選択性を示した。以上のことより、タムスロシンの前立腺選択性は、その $\alpha 1C$ 選択性によるものと考えられた。

III. 臨床試験

一般薬理試験において、タムスロシンの高用量を急速に投与すると、起立性血圧障害を引き起こすが、薬物血中濃度を徐々に上げた場合には、その障害が起りにくくなることが判明したので、徐放性製剤による臨床試験を1986年より開始した。

臨床試験は、東京大学泌尿器科阿曾教授、河邊教授を中心に多施設共同研究で行われ、第I相試験に続いて、前立腺肥大症に伴う排尿障害患者による第II相用量設定試験を実施し、0.2mg/日が至適用量であると判断した。次に、第III相試験ではプラセボを対照として二重盲検比較試験を行い有効性を確かめることができた³⁾。

これらの臨床成績より、タムスロシン(商品名ハルナール)は効能効果「前立腺肥大症に伴う排尿障害」、用法用量「0.2mgを1日1回食後経口投与する」として、1993年8月より発売された。

米国及びヨーロッパ諸国においても臨床開発中で、現在第III相試験を実施中である。

IV. おわりに

塩酸タムスロシンの研究開発を振り返って見て、新薬の完成は多人数の協力による創作であり、改めて製薬企業の新製品開発での総力結集の重要性を再認識した。

文献

- 1) Takenaka, T., Honda, K., Fujikura, T., Niigata, K., Tachikawa, S. and Inukai, N.: New sulfamoylphenethylamines, potent $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist. *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 539 (1984).
- 2) Honda, K., Miyata-Osawa, A. and Takenaka, T.: $\alpha 1$ -Adrenoceptor subtype mediating contraction of the smooth muscle in the lower urinary tract and prostate of rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 330, 16 (1985).
- 3) Kawabe, K., Ueno, A., Takimoto, Y., Aso, Y., Kato, H. and YM617 clinical study group: Use of an $\alpha 1$ -blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J. Urol.*, 144, 908 (1990).

アカルボースの発見

バイエル薬品株式会社

アカルボース（グルコバイ[®]）は1990年にドイツで発売されて以来、そのユニークな薬理作用により注目をあびている経口糖尿病薬です。日本でも1993年に発売されました。

アカルボース（開発コードBAY g 5421）の創薬に関するアイデアの起源は1960年代後半、ドイツ・バイエル社、薬理学研究所におけるProf. W. Pulsのセレンディビティーにさかのぼることが出来ます。彼はインスリンやスルフォニルウレア剤によっては満足のいく食後過血糖のコントロールが得られない多くの糖尿病患者がいる事実注目し、全く新しい作用機序により食後過血糖をコントロール出来る薬物を創成したいと考えていました。彼の結論は単純明快でした。それは、「食後血糖を上昇させる要因である糖質の消化吸収を遅延させ、徐徐に行わせることにより血糖上昇の平坦化を図る」といったものでした。後になって考えればごくあたり前な論理のようですが、これが「コロンブスの卵」だったのです。

Prof. Pulsはバイエル社、生化学研究所のDr. D. Schmidtに新しいコンセプトを話し、説得工作を続け、ついに彼を強力な共同研究のパートナーにしました。

彼等はまず膵臓アミラーゼに注目しました。理由は簡単で、通常の糖尿病食の中にはたくさんのデンプンが含まれており、また、食後このデンプンを分解する最初の酵素が膵臓 α -アミラーゼであったからです。一方、小麦粉の中には α -アミラーゼの阻害物質が含まれていることが知られていた為に、小麦粉の抽出液中よりその阻害物質を精製し、動物実験に供しました。これがBAY d 7791です。BAY d 7791はラットにデンプンを負荷し食後の血糖上昇をみる実験においてDose-dependentな抑制を示し、Pulsの考案した論理的アプローチが正しかったことが実証されました。ところが、話しはそう簡単ではありませんでした。糖尿病患者に投与してみると、全く効果のないことが後に判明しました。一体何が起こったのでしょうか。動物実験と臨床試験の間には全く予測しなかったデータの解離が発生いたしました。Pulsは熟考の末、この解離に対して正解を得るべくいくつかの実験を組んでみました。そして、動物実験に用いたデンプンは“生のデンプン”であったのに対して、患者の通常摂取するデンプンは加熱処理したデンプンであるという違いに気付いたのです。加熱処理したデンプンを与えたラットではBAY d 7791は患者と同様全く薬理効果を示さず、とりあえずデータの解離だけは解決しましたが、BAY d 7791の開発は中止されました。粘り強いPulsは、引き続き α -アミラーゼに対する阻害力の強い物質の発見に努力を続けていました。そして、ついにバクテリア（放線菌の一種）の培養液中より、より阻害活性の強いBAY e 4609を抽出精製いたしました。ラットにおける薬理実験では、今度はもちろん加熱処理したデンプンを用いて実施し、その効果が確認され、いよいよ大きな一歩を踏み出しました。糖尿病の患者を対象とした臨床試験でもdose-dependentな食後過血糖の抑制が示され、順調にいくかにみえましたが、第二相臨床試験では決して期待したとおりの成績が得られませんでした。

た。ここでへこたれなかったのがPulsの偉い所でした。彼は何故糖尿病患者で十分な効果を生み出し得なかったのかを再考しました。その結果行きついた結論は、糖質を消化する酵素は α -アミラーゼだけではないというごくあたり前のものでした。確かに大量の糖質を最初に分解する酵素は膵臓アミラーゼであるとはいえ、小腸の粘膜壁に結合している α -グルコシダーゼは、質、量ともに相当の消化能力を有しています。このうち、グルコアミラーゼ、デキストリナーゼ、マルターゼ、イソマルターゼ及びスクラーゼ等は、糖質の吸収に大きな影響力をもっており、Pulsは再びバクテリアの培養液よりの阻害剤の発見へ立ち戻りました。10,000以上の分画がIn vitro testでスクリーニングされ、新しいタイプの α -グルコシダーゼの阻害剤が発見されました。いよいよBAY g 5421, アカルボースの登場です。本剤の利点はデンプン由来の多糖類の消化を抑制するのみならず、ショ糖を初めとする二糖類の分解をも阻害し、いわゆるdual-actionを有する理想的な阻害剤でした。

アカルボースの薬理活性そのものは、 α -アミラーゼよりも二糖類分解酵素に対してより強いとは言え、デンプンの分解に対しても充分な阻害効果のあることが動物実験により確認され前臨床分野における開発が本格化し始めたのは1974年の事でした。本邦では、1977年より臨床開発がスタートし、その後実に17年の歳月を費やし、やっと市場に送り出すことが出来ました。臨床試験の方も新しいコンセプトの薬であるがゆえに、前例のない困難な道を歩み、Pulsのセレンディピティーで始まった創薬は基礎研究時の困難さのみならず、すべての過程で“新しい挑戦”を強いられ、バイエル社全体が多くの事を学んだ薬となりました。グルコバイ[®]が糖尿病治療領域の新たな一頁を切り開く事が出来れば約20年間、Prof.Pulsのセレンディピティーにエネルギーを費した世界中のバイエルの研究・開発の人達の努力がむくわれると思います。発売後、5年程度が経過すればその答は出てくるでしょう。

References

- 1) W.Puls, U.Keup, H.P.Krause, G.Thomas and F.Hoffmeister
The concept of glucosidase inhibition and its pharmacological realization.
16-26, Excerpta Medica 1981, First International Symposium on Acarbose.
- 2) D.D.Schmidt, W.Frommer, B.Junge, L.Muller, W.Wingender and E.Trusheit
 α -Gucosidase inhibitors of microbial origin. 51-15, Excerpta Medica 1981,
First International Symposium on Acarbose.

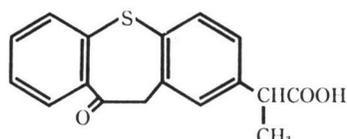
日本ケミファ株式会社

1. 医薬品の名称、薬効分類および構造式

ソレトン錠80 (ザルトプロフェン)

871149 解熱鎮痛消炎剤

構造式



2. 発売年月

平成5年9月

3. 開発の動機またはきっかけ

当社は、新規な非ステロイド性鎮痛・消炎剤 (NSAIDs) の開発を目的として基礎研究を実施した結果、三環系化合物であるジベンゾオキセピン、ジベンゾチエピン誘導体が強い鎮痛・抗炎症作用を有しながら消化管障害が弱いことを見い出した。これらの事実に着目し、強い鎮痛・抗炎症作用を有し副作用が少ない新しい三環系のNSAIDsの創製を目的として、1974年4月から数多くの三環系化合物の合成を開始し、種々の病態動物モデルを用いた薬効スクリーニングを実施した。

その結果、目的にかなう優れた化合物として新規な三環系構造を有するプロピオン酸系のザルトプロフェンが選択された。

4. 開発の概要

ザルトプロフェンは前臨床試験における種々の薬理的検討で、プロスタグランジン (PG) 生合成抑制作用に基づく強力な鎮痛・抗炎症作用を有するとともに、ブラジキニン (BK) 動注法において従来の酸性NSAIDsに比し、極めて強力な鎮痛作用を示すことが確認された。一方、消化管におけるPG生合成抑制に基づくと考えられる消化管障害作用は極めて弱いことが認められた。このことは、本剤がPGの生合成を正常組織よりも炎症部位で強く抑制することからも納得しうる結果であった。

また、二重盲験試験を含む各種の臨床成績においても前臨床試験成績を反映し、慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群並びに手術後・外傷後、抜歯後の炎症・疼痛に高い有用性が認められた。このように、本剤は慢性炎症性疾患か

ら急性の炎症性疼痛に対し幅広く適応されるが、なかでも手術後・外傷後、抜歯後などの急性の炎症性疼痛に対する改善率が高く、このことは本剤がBK誘発性疼痛に対して強い抑制作用を示したことと深く関連しているものと推察された。

これらの結果をもって、本剤は1993年7月承認された。

本剤の効能・効果は、「下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛」である。

5. 医療に用いられてからの特記すべき事柄

特になし

6. 企業の経営上の貢献および企業内外への影響

経口NSAID。売上市場の上位にランク

されるようになり、当社の主力品として位置付けられた。

7. 参考文献

1) “Zaltoprofenの鎮痛および抗炎症作用”，

吉野 康， 福井ゆか， 新堀嘉子， 瀬川美秀， 薬理と治療，
21,2121 (1993)

2) “新規抗炎症薬Zaltoprofenのラット胃腸粘膜に対する影響”

松倉 均， 吉野 康， 増田 誠， 川口和彦， 内田あおい，
神代敏郎， 瀬川美秀， 応用薬理， 45,239 (1993)

3) “ソレトン錠80， ペオン錠80” 大島孝一， 延永 正，
時の新薬，19,13(1993)

帝人株式会社

乾癬は炎症性角化症と言われる皮膚疾患群の1つであり、表皮基底細胞の増殖亢進と正常角質への分化障害が特徴とされている。また、乾癬患者はその外観のために精神的苦痛があり、と社会生活にも支障を来すことがある。治療法としてはステロイド外用剤、免疫抑制剤等の薬物療法が行なわれているが、副作用や治療の煩雑さ等の問題があり、安全性と有効性の高い乾癬治療薬が期待されていた。

一方、生体内の活性型ビタミンD₃である1 α ,25-(OH)₂D₃は、小腸のカルシウム吸収を促進し、骨から骨塩の動員を促進する等の作用を有し、特異的なレセプターに結合する事で作用を発現する全身的なカルシウム調節ホルモンと現在考えられている。

<乾癬治療薬への道>

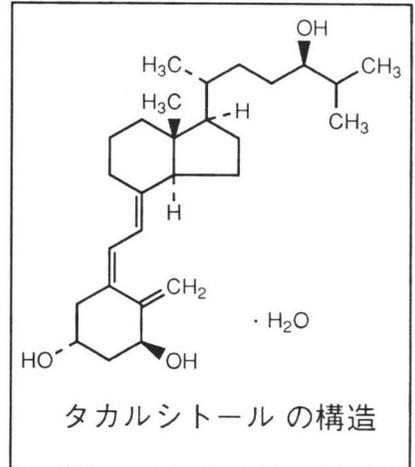
我々はビタミンD代謝研究のなかで生理学的意義が注目されていた24位、及び活性型ビタミンD₃の作用発現に必須とされていた1位にそれぞれ水酸基を誘導した1 α ,24(R)-(OH)₂D₃

(タカルシトール)の合成を意図し、1974年当時東京工業大学の池川信夫先生との共同研究により、海藻に含まれるフコステロールを原料として合成した¹⁾。当初、慢性腎不全に伴う骨異常栄養症あるいは骨粗鬆症の治療薬として開発が企画された。このため、タカルシトールは1 α ,25-(OH)₂D₃あるいは活性型ビタミンDのプロドラッグである1 α (OH)D₃(アルファカルシドール)と比較して、カルシウム代謝に対する作用が評価された。タカルシトールは小腸のレセプターに対する親和性が強く、*in vitro*では1 α ,25-(OH)₂D₃に匹敵する生理活性を有すること、一方動物に投与すると血中からの消失が速いことが明らかにされた。これらの特徴を踏まえ、タカルシトール経口剤を副作用の少ない骨粗鬆症治療薬として期待し、開発を行なった。しかし、先に承認を受けたアルファカルシドール経口剤が骨粗鬆症にたいして十分な効果を示し、また懸念されていた高カルシウム血症等の副作用が殆ど発生しないことが確認されたため、タカルシトールの開発を中断した。

タカルシトールを乾癬治療薬として開発するきっかけは、骨粗鬆症治療のためアルファカルシドール経口剤を投与した患者で、併発していた乾癬が改善されたとする大阪大の森本茂人先生らの1985年の報告であった。乾癬のような皮膚疾患の治療薬としては、カルシウム調節作用に基づく副作用の懸念がある経口剤としての開発より、直接患部に薬物を塗布する外用剤とする方が、より有用な治療薬となりうると考えた。タカルシトールはアルファカルシドールと異なり、体内での代謝活性化を必要としないことから、外用剤としての適用が可能であり、上記した如く、*in vitro*での作用が強くかつ*in vivo*での作用が弱いことから、全身的副作用の少ない優れた治療薬となることが期待された。我々はタカルシトールについて表皮細胞の分化誘導作用と増殖抑制作用を明らかにし、乾癬治療薬としての可能性を示し、1985年乾癬等の皮膚角化症治療薬として、本格的に開発を開始した。

<開発の経緯>

当時、活性型ビタミンD誘導体の外用製剤は知られておらず、タカルシトール



水分存在下では不安定なこともあり、皮膚透過性が良く安定性に優れた製剤を作ることから外用剤の研究を開始した。幸い、タカルシトールについては上記の経口剤開発の折りに種々の製剤処方の研究に取り組んでおり、予期以上に早く良好な処方の軟膏を作ることができた。この軟膏(4 μ g/g)をラットに塗布したところ、皮膚組織中濃度は分化誘導の発現濃度10⁻⁸Mよりも高く、また血清Ca濃度には影響しないことが明らかになった。汎用されているステロイド外用剤のヒトの経皮吸収性が動物より低いことから類推すると、タカルシトールは臨床的にも表皮細胞での分化誘導・増殖抑制と副作用として懸念される血清Ca濃度上昇とが充分作用分離されると判断された。その後、多くの大学の共同研究により、タカルシトールの表皮細胞での分化誘導・増殖抑制作用を動物試験や培養表皮細胞系等で確認した。特に、角化に必須な蛋白質であるインボルクリン増加作用の証明は、タカルシトールが表皮細胞の分化を誘導する事を明確にした意味で有意義であった²⁾。

タカルシトールの臨床試験は1985年より開始された。ステロイド外用剤の場合には、マッケンジー試験により至適薬剤濃度を容易に求めることができる。しかし、乾癬の適切な病態モデルがないこともあり、タカルシトールでは至適薬剤濃度を、乾癬の治療効果により求める必要があった。北里大学の西山茂夫先生を世話人とした予備的臨床試験において、経口剤の臨床治験の経験を活かし、薬剤濃度及び塗布量を慎重に増加させることで、1~4 μ g/g軟膏の有効性を確認した。1986年から1日2回塗布で1,2,4 μ g/g軟膏の3群で、二重盲検法による至適濃度試験を実施し、吉草酸ベタメタゾンと同等の効果を持つ2 μ g/gが至適濃度として設定された。また、健康人あるいは乾癬患者を対象とした安全性確認試験で、1日あたり40gの軟膏塗布量の安全が確認された。その後、当時九州大学の中溝慶生先生を代表世話人とする吉草酸ベタメタゾン対照二重盲検試験、及びプラセボ対照二重盲検試験においてタカルシトール軟膏の乾癬に対する優れた有用性が示された³⁾。

一方、一般臨床試験では乾癬以外の皮膚角化症に対する効果も確認され、1993年9月に本剤は新規作用機序に基づく乾癬等の皮膚角化症治療薬ボンアルファとして承認され、上市されるに到った。

帝人にとって、タカルシトールは皮膚疾患の分野にはじめて進出できたことで、またアルファカルシドールとともに2種のビタミンD製剤を持ち得たことで、極めて意義深い製品である。

<海外における開発>

タカルシトールは現在、イタリア、イギリス、ドイツ、デンマーク等のヨーロッパ諸国で開発が進められており、日本と同様に乾癬に対する有用性が臨床的に示されている。

ボンアルファ軟膏の概要

一般名	: タカルシトール
商品名	: ボンアルファ軟膏 (軟膏1g中にタカルシトール2 μ gを含む)
薬効分類	: 表皮細胞分化誘導・増殖抑制
適応症	: 乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症 毛孔性紅色皰糠疹
発売年月日	: 1993年12月9日

<参考文献>

- 1) M. Morisaki, N. Koizumi, N. Ikekawa, T. Takeshita, & S. Ishimoto, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1421-1424 (1975)
- 2) T. Kobayashi, H. Okumura, Y. Azuma, K. Kiyoki, K. Matumoto, K. Hashimoto, & K. Yoshikawa, J. Dermatology, 17, 707-709 (1990)
- 3) TV-02軟膏研究会(治験総括医師; 中溝慶生), 西日本皮膚科雑誌, 53, 1252-1261 (1991)

編集後記

本会創立40周年に当たり、「薬史学雑誌29巻2号」を記念誌とすることになり、国内、海外の学協会より多数の祝辞を寄稿いただき掲載することができた。深く感謝の意を表する。

「日本医薬品産業史」を本会創立40周年記念事業とする企画が提案されたのは、1992年の春頃、柴田承二会長が就任されてからであった。この経過は本書の「まえがき」に記されているとおりである。

執筆は山田久雄、山川浩司の2名に要請された。山田久雄はこれまでに本会理事の山田光男と共同で、本会雑誌および薬学会年会・薬史部会で「近代日本医薬品産業の発展」を発表してきたものを骨子として「日本医薬品産業近代史」を、また、山川浩司は「薬学概論改訂第3版」(南江堂)に執筆した「戦後の医薬品産業の変遷と展開」を骨子として「日本医薬品産業現代史」の執筆に取り組む事になった。

さらに本会評議員会で企画の検討が討議されていく中で、日本医薬品産業の特質について概説したらどうかの提案があり、第1部として執筆された(山川浩司担当)。また、この企画が進められていく中で、日本製薬工業協会加盟の各社から、各企業の創業以来エピソードとなった「医薬品開発の記録」の企画が立てられ、1994年1月の理事会で各企業に執筆を依頼した。これについては第4部の冒頭に記したとおりである。幸い多数の企業が

らの協力が得られ、98品目の医薬品開発について200頁近い貴重な記録を掲載する事ができた。

山田は関西にあって、大阪大学薬学部、米田該典助教授の指導と、大阪府立中之島図書館はじめ関西の各大学図書館の方々の協力により「日本医薬品産業近代史」の執筆を進めた。また山川は東京にあって、日本製薬工業協会調査部長、榛葉毅氏、日本薬剤師会業務課長、若山章人氏、同学術課、小林寧氏より多数の資料の提供を受け、「日本医薬品産業現代史」の執筆を進める事ができた。山田と山川は執筆の連絡と意見を交換しながら執筆を進めたが、執筆に当たっては本書に引用した多数の参考文献の業績のお世話になった。上記の方々とこれら著者に深く感謝の意を表する。また、全体の調整は山川が担当した。

わが国ではじめての「日本医薬品産業史」を世に問う事になったが、多くの読者よりご批判とご助言をいただければ幸いである。今後単行本とする企画もあり、より良い「日本医薬品産業史」へと加筆改訂を加えていきたいと念願している。

日本薬史学会の柴田会長、本会理事および評議員の方々のご協力と、(財)学会誌刊行センターの本書の作成に対するご尽力に対して、深甚の感謝の意を表する。

1994年10月
日本薬史学会編集担当理事

粘液派。

胃炎・胃潰瘍にセルベックス

胃炎：急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

- 胃粘液分泌により胃粘膜の再生と保護作用を示す。
- 胃炎・胃潰瘍の欠損粘膜を修復し、治癒を促進する。
- 胃炎、特にびらんの内視鏡所見の改善にすぐれる。
- 副作用発現率は0.48% (52症例/10,914症例)。

主な副作用はGPTの上昇22件(0.20%)、GOTの上昇13件(0.12%)、発疹6件(0.06%) (1991年2月)。

We need Mucus.

【効能・効果】

- 下記疾患の胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

○胃潰瘍

【用法・用量】

通常成人、3カプセル又は細粒1.5g(テブレノンとして150mg)を1日3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

(1)副作用

- 1) 消化器/まれに便秘、腹部膨満感、下痢、口渇、嘔気、腹痛等があらわれることがある。

がある。

- 2) 肝臓/ときにGOT、GPTが軽度上昇することがある。

- 3) 精神神経系/まれに頭痛等があらわれることがある。

- 4) 過敏症/まれに発疹、痒痒感等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

- 5) その他/まれに総コレステロールの上昇、眼瞼の発赤・熱感があらわれることがある。

- (2) 高齢者への投与* 一般に高齢者では生理機能が低下し

ているので減量するなど注意すること。

- (3) 妊婦への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(4) 小児への投与 小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

* 1994年3月改訂

- ご使用に際しては、添付文書をご参照ください。

ヒューマンヘルスケア企業



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

資料請求先：医薬事業部セルベックス係

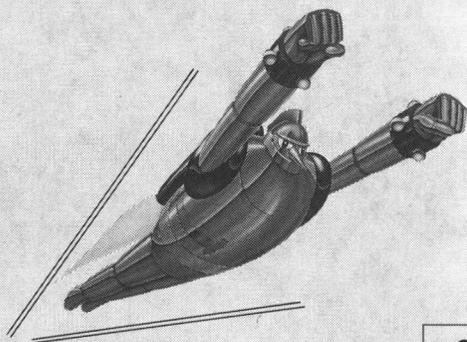
胃炎・胃潰瘍治療剤

(薬価基準収載)

セルベックス[®]カプセル/細粒
50mg/10%
(テブレノン製剤)

D-G-9607

新世代の ニューキノロン 確かな血中動態



©光プロダクション



●禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人
- 小児

※効能・効果、用法・用量、使用上の注意等は添付文書をご覧ください。

薬価基準収載

持続型ニューキノロン剤

メガロシン[®]

メガロシン錠100mg・メガロシン錠150mg MEGALOCIN Tablets

指 要指

一般名：フレロキサシン(略号：FLRX)



杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2-5

(資料請求先：杏林製薬医薬情報部)

MEVALOTIN ONCE A DAY

メバロチンは 1日1回投与が可能です。

投与法の選択幅が広がりました。

3通りの投与法	2種類の錠剤	30日処方
朝1回	メバロチン錠 (5mg錠)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
夕1回	メバロチン錠10 (10mg錠)	1回30日間分 投薬が可能
朝・夕2回		

【効能又は効果】

高脂血症、家族性高コレステロール血症

【用法及び用量】

通常、成人にはプラバスタチンナトリウムとして、1日10mgを1回または2回に分け経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

【使用上の注意】

1. 一般的注意 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤は高コレステロール血症が主な異常である高脂血症によく反応する。2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。3) 投与中は中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

2. 次の患者には投与しないこと
【本剤に対し過敏症の既往歴のある患者】

3. 次の患者には慎重に投与すること 1) 重篤な肝障害又はその既往歴のある患者 2) 重篤な腎障害又はその既往歴のある患者 3) フィブレート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸を投与中の患者(【相互作用】の項参照)

4. 相互作用 フィブレート系薬剤(ベザフィブラート等)、免疫抑制剤(シクロスポリン等)、ニコチン酸との併用により、筋肉痛、脱力感、CPK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので注意すること。

5. 副作用 1) 皮膚: ときに発疹等の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。2) 消化器: ときに悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感が、またまれに口内炎等の症状があらわれることがある。3) 肝臓: ときにS-GOT、S-GPT、ALP、LDH、γ-GTP、総ビリルビン値の上昇等の肝機能異常があらわれることがある。4) 腎臓: ときにBUN、クレアチニンが上昇することがある。5) 筋肉: 筋肉痛、脱力感、CPK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので注意すること。また、ときにCPK上昇、まれに筋肉痛、筋脱力があらわれることがある。6) 精神神経系: まれに頭痛、めまい、不眠があらわれることがある。7) その他: ときに尿酸の上昇、尿澱血が、またまれに倦怠感、浮腫、脱毛があらわれることがある。

6. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

7. 妊婦・授乳婦への投与 1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。2) ラットで乳汁中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与すること避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。

8. 小児への投与 小児に対する安全性は確立していない。

9. 適用上の注意 コレステロールの生成は夜間に亢進することが報告されており、本剤の臨床試験においても、朝食後に比べ、夕食後投与がより効果的であることが示唆されている。したがって、本剤の適用にあたっては、1日1回投与の場合、夕食後投与することが望ましい。

HMG-CoA還元酵素阻害剤
高脂血症治療剤

メバロチン®
錠・錠10・細粒・細粒1%

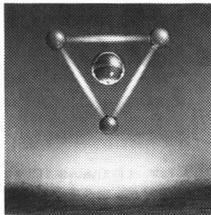
【指】・一般名/プラバスタチンナトリウム【健保適用品】

資料請求先
三共株式会社
〒104 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

※本剤の適用にあたっては、あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。

THE STRONG, BALANCED ANTIBACTERIAL AGENT

均整のとれた強い抗菌力



オキサセフェム系抗生物質製剤

【指
要指】

フルマリン®

静注用0.5g, 1g

日抗基 注射用フロモキシセフナトリウム 略号 FMOX

- フルマリンは第三世代セフェム系のグラム陰性菌に対する優れた抗菌力を保持しながら、黄色ブドウ球菌をはじめグラム陽性菌にも強い抗菌力を有する均整のとれた抗生物質である。
- PBP-2を誘導しにくい。
- 副作用は2.22%に発現し、その主なものはアレルギー症状と胃腸症状であった。

■**効能・効果** ブドウ球菌属、レンサ球菌属(腸球菌を除く)、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、ブランハメラ・カタラーリス、淋菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症○敗血症、感染性心内膜炎○外傷・手術創等の表在性二次感染○咽喉頭炎、扁桃炎、気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染○腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎○胆のう炎、胆管炎○腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍○子宮付属器炎、子宮内感染、骨盤死腔炎、子宮旁結合織炎、バルトリン腺炎○中耳炎、副鼻腔炎

■使用上の注意(一部抜粋)

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。

①**一般的注意** (1)ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。なお、事前に皮膚反応を実施することが望ましい。(2)ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。②**次の患者には投与しないこと** 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者 ③**次の患者には投与しないこと**を原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 ④**次の患者には慎重に投与すること** (1)ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者 (3)高度の腎障害のある患者 (4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、高齢者、全身状態の悪い患者(ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。) ⑤**相互作用** フロセミド等の利尿剤との併用により腎毒性が増強されるおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること。⑥**副作用** (1)ショック まれにショック症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗等の症状があらわれた場合には投与を中止すること。(2)過敏症 発疹、蕁麻疹、痒疹、発赤、発熱、顔面紅潮、皮膚感覚異常感等の過敏症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。(3)腎臓 まれに急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。(4)血液 まれに無顆粒球症、また、ときに赤血球減少、好酸球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少又は増多があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、他のセフェム系薬剤で溶血性貧血があらわれることが報告されている。(5)肝臓 S-GOT上昇、S-GPT上昇が、またときにアルカリホスファターゼ上昇、ビリルビン上昇が、またまれにγ-GTP上昇、LAP上昇があらわれることがある。(6)消化器 まれに偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、顔面の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ときに、下痢、軟便、また、まれに悪心、嘔吐、腹部膨満感等があらわれることがある。(7)皮膚 まれに皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(8)呼吸器 まれに発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群等があらわれることがあるのでこのような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

■薬価基準収載 ■「用法・用量」、その他の「使用上の注意」については、添付文書をご参照下さい。

(資料請求先)塩野義製薬株式会社 製品部 〒553 大阪市福島区鷺洲5丁目12-4



シオノギ製薬

大阪市中央区道徳町3-1-8 〒541

胃を癒す

Yes.
Tagamet

■使用上の注意 1. 一般的注意 (錠・細粒) 1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。2) 上部消化管出血の場合には、通常注射剤で治療を開始する。一般的に1週間以内に効果の発現をみるが、内服可能となった後は経口投与に切りかえる。(注射液) 1) 「侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制」については、手術後に集中管理を必要とする大手術、集中治療を必要とする脳血管障害・頭部外傷・多臓器不全・重症熱傷等によりストレス潰瘍が発症する可能性が考えられる場合に限り使用すること。なお、重症熱傷はBurn Index 10以上の熱傷を目安とすること。2) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用(手術侵襲ストレスは3日間程度、その他は7日間程度)にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。3) 上部消化管出血の場合には、通常注射剤で治療を開始する。一般的に1週間以内に効果の発現をみるが、内服可能となった後は経口投与に切りかえる。4) 手術侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制に対しては、手術終了後より投与を開始する。

2. 次の患者には投与しないこと
シメチジンに対し過敏症の既往歴がある患者

3. 次の患者には慎重に投与すること 1) 腎障害のある患者(血中濃度が持続するので、投与量を減するか投与間隔をあけて使用すること。) 2) 肝障害のある患者 3) 薬物過敏症の既往歴のある患者 4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) 4. 相互作用 次の医薬品の代謝、排泄を遅延させ、血中濃度を高めることが報告されているので、併用する場合には、それらの医薬品を減量するなど慎重に投与すること。クマリン系抗凝固剤(ワルファリン等)、ジアセパム、クロルジアセボキシド、プロプラノロール、テオフィ

リン、フェニトイン、リドカイン、ニフェジピン、イミプラミン、プロカイナムド 5. 副作用 1) 血液: まれに再生不良性貧血、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。2) 肝臓: まれに黄疸、また、ときにGOT、GPTの上昇等があらわれることがある。3) 腎臓: まれに間質性腎炎があらわれることがある。また、腎不全の患者で一過性の血清クレアチニン上昇があらわれることがある。4) 過敏症: まれにアナフィラキシー様症状(全身発赤、呼吸困難等)、また、ときに発疹等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。5) 内分泌: ときに女性化乳房、また、まれに乳汁分泌、帯下増加があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。6) 精神神経系: まれに可逆性の錯乱状態、痙攣、頭痛、めまい、四肢のしびれ・こわばり感、眠気、ヒポコンドリー様症状、無気力感、うつ状態等があらわれることがある。7) 循環器: まれに徐脈、動悸があらわれることがある。8) 消化器: ときに便秘、また、まれに腹部膨満感、下痢等があらわれることがある。9) その他: まれに発熱、全身熱感、排尿困難、筋肉痛、肺炎、脱毛があらわれることがある。6. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため血中濃度が持続するおそれがあるので、減量するか投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。7. 妊婦、授乳婦への投与: 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。母乳中に移行するので授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。8. 小児への投与 小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

*効能・効果、用法・用量、その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご覧ください。

H₂受容体拮抗剤〈シメチジン〉

錠200・400mg
細粒20%
注射液200mg

タガメット®

Tagamet®

指 健保適用

(資料請求先)
SBS スミスクリン・ピーチャム製薬株式会社
製造 株式会社 販売 株式会社
藤沢薬品工業株式会社 スミスクリン・ピーチャム製薬株式会社
大阪府中央区道修町3-4-7 〒541 東京都千代田区三番町6番地 〒102

腸ではたらいて、食後の血糖上昇を抑えるα-グルコシダーゼ阻害剤…BASEN

食事療法 + ベイスン®

(食事療法に加えて、運動療法も糖尿病の基礎治療として重要です。)

糖尿病食後過血糖改善剤

新発売

指要指 **ベイスン錠** 0.2・0.3 (ボグリボース錠)

【効能・効果】

糖尿病の食後過血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限り)

【用法・用量】

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mgを1日3回食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3mgまで増量することができる。

【使用上の注意】

本剤は他の糖尿病薬と併用した場合に低血糖症状を起こす可能性があるため、これらの薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。また、本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。

1. 一般的な注意

(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老年性糖代謝異常、甲状腺機能異常等を有する疾患があることに留意すること。(2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖2時間値は200mg/dl以上を示す場合に限る。(3) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dl以上を目安とする。(4) 本

剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dl以下にコントロールできないなど)には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖2時間値が160mg/dl以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

2. 次の患者には慎重に投与すること

(1) 消化・吸収障害を伴った慢性膵疾患の患者 (2) 腸内カスの発生増加によって症状が悪化する患者(ロイムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等)

3. 相互作用

(1) インスリンと併用した際に、低血糖症状の発現が報告されている。(2) スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ヒクアノイド系薬剤、インスリン製剤との併用により、低血糖症状の発現の可能性があるので、これらの薬剤との併用時には、低用量

から投与を開始するなど慎重に投与すること。(3) スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ヒクアノイド系薬剤、インスリン製剤の血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤(例えば、増強する薬剤として、β遮断剤、サルチリル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤など)がある。これらの薬剤と上記糖尿病薬に更に本剤を併用する場合には、糖尿病薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収抑制作用が加わることによる影響に十分注意すること。

4. 副作用

(1) 消化器 ときに下痢、軟便、放屁増加、腹部膨満感、腹痛、腰痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐等があらわれることがある。(2) 肝臓 ときにGOT、GPT、LDH、γ-GTP、AL-Pの上昇等があらわれることがある。(3) その他 ときに高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDL、コレステロール低下等があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量(例えば1回量0.1mg)から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意することが望ましい。経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。

■その他の使用上の注意等については、添付文書をご覧ください。

■薬価基準: 収載

BASEN®



武田薬品工業株式会社

〒541 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(1994・8: BasB51-1)

6員環を持つ世界初の H₂-受容体拮抗剤です。



帝国臓器製薬

薬価基準収載



【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、逆流性食道炎、麻酔前投薬、下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

【使用上の注意】

1. 一般的注意

治療にあたっては経過を十分に観察し、症状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめ、本剤で効果がみられない場合には他の療法に切りかえること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

2. 次の患者には慎重に投与すること

①薬物過敏症の既往歴のある患者 ②肝障害のある患者 ③腎障害のある患者（血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること。）

3. 副作用

①過敏症＝ときに発疹、痒痒感等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。②血液＝ときに白血球減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。ときに好酸球増多があらわれることがある。

③消化器＝ときに便秘、下痢、悪心、腹部膨満感等があらわれることがある。④肝臓＝ときにGOT、GPTの上昇等の肝機能異常があらわれることがある。⑤精神神経系＝ときに眠気、まれに不眠、頭痛等があらわれることがある。なお、他のH₂受容体拮抗剤で痙攣があらわれたとの報告がある。⑥その他＝まれに倦怠感、血圧上昇があらわれることがある。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

5. 妊婦、授乳婦への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で乳汁中への移行がみられるので、投薬中は授乳させないよう注意すること。

6. 小児への投与

小児に対する安全性は確立していない。

7. その他

本剤の投与が胃痛による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

●用法・用量については添付文書をご参照ください。

潰瘍^(胃潰瘍、十二指腸潰瘍)に1日2カプセル・胃炎^(急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期)に1日1カプセル

H₂-受容体拮抗剤

指 **アルタット[®]カプセル75**

(塩酸ロキサジンアセタートカプセル)

■資料請求先＝〒107東京都港区赤坂2-5-1 帝国臓器製薬株式会社・医薬学術部

乾癬治療に活性型ビタミンD₃

ボンアルファ軟膏は皮膚の角化過程に直接作用して、乾癬における表皮細胞の増殖亢進・分化異常を正常化させます。



- 特徴**
- 本邦初の活性型ビタミンD₃の外用剤です。
 - 新しい作用機序を有する角化異常の治療剤です。
(表皮細胞の増殖抑制作用・分化誘導作用〔マウス、ヒト〕)
 - 乾癬に対する有効率は83.1%で、病巣を比較的緩徐に正常化します。
 - 副作用は全身性副作用0.3%、局所性副作用1.1%でした。

活性型VD₃角化症治療剤 (劇指)

ボンアルファ[®]軟膏

Bonalfa[®] ointment (タカルシトール製剤) 健保適用

〈効能・効果〉

乾癬、魚鱗癬、掌跖膿疱症、掌跖角化症、毛孔性紅色秕糠疹

〈用法・用量〉

通常1日2回適量を患部に塗布する。

〈使用上の注意〉

1. 一般的注意

臨床試験では血清カルシウム値の上昇は報告されていないが、本剤は活性型ビタミンD₃製剤であり、大量投与により血清カルシウム値の上昇の可能性があるため、症状の改善がみられない場合は使用を中止すること。

2. 副作用

- (1)精神神経系：ときに頭痛があらわれることがある。
- (2)皮膚：ときにヒリヒリ感、刺激感、発赤があらわれることがある。このような症状が強い場合には、使用を中止すること。

(3)肝臓：ときに、GOT、GPT、LDH、Al-pの上昇があらわれることがある。

(4)その他：ときに白血球の増多、血清リンの低下があらわれることがある。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、使用が過度にならないよう注意すること。

4. 妊婦への投与

妊婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。

5. 小児への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

6. 適用上の注意

眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

●詳細は製品添付文書をご参照ください。

作成年月1994年5月

販売
フジサワ
大阪市中央区道修町3-4-7 F541

製造元・販売
TEIJIN テイジン
医薬事業本部 〒100 東京都千代田区内幸町2-1-1

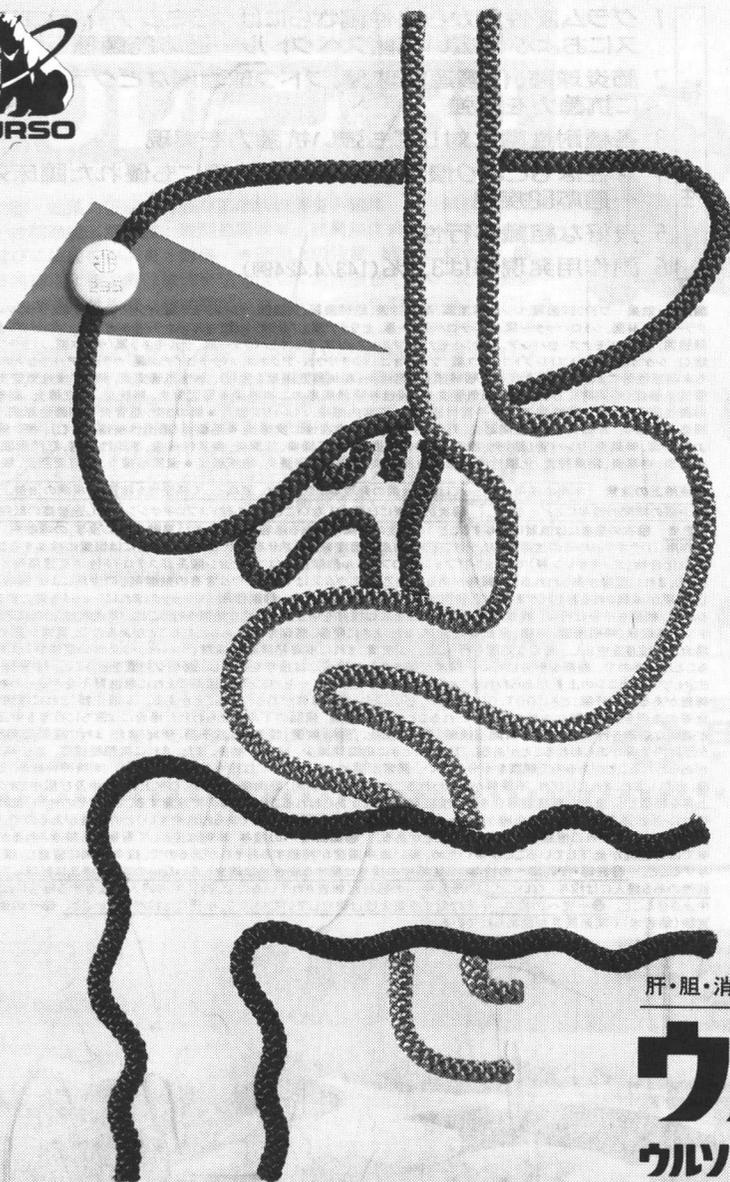
資料請求先：
藤沢薬品工業株式会社薬事業本部
帝人薬工業事業本部第2学術部

BA13Z9405



慢性肝疾患における

肝機能の改善に



肝・胆・消化機能改善剤 薬価基準収載品

ウルソ[®]100

ウルソサン錠50mg/ウルソ顆粒

(1錠又は1g中 ウルソデスオキシコール酸 50mg、100mg含有)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 1) 完全胆道閉塞のある患者
- 2) 劇症肝炎の患者

■効能・効果

- 下記疾患における利胆
胆道(胆管・胆のう)系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患
- 慢性肝疾患における肝機能の改善
- 高脂質血症
- 下記疾患における消化不良
小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患
- 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

■使用上の注意

- (1) 次の患者には投与しないこと 1) 完全胆道閉塞のある患者 2) 劇症肝炎の患者
- (2) 次の患者には慎重に投与すること 1) 重篤な肺疾患のある患者 2) 消化性潰瘍のある患者 3) 胆管に胆石のある患者
- (3) 相互作用 次の医薬品の作用を増強するおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること 経口糖尿病用剤(トルブタミド等)。
- (4) 副作用 1) 消化器: とくに下痢、悪心・嘔吐、また、まれに腹痛、便秘、胸やけ、胃部不快感等の症状があらわれることがある。2) 過敏症: とくに痒疹、また、まれに発疹等の過敏症状があらわれることがある。3) その他: まれに全身倦怠感、めまいがあらわれることがある。
- (5) 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。
- (6) 妊婦への投与 動物実験で胎仔毒性(胎仔吸収)が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

※詳しくは添付文書をご覧ください。

資料請求先

製造発売元



東京田辺製薬株式会社
〒103 東京都中央区日本橋本町2-2-6

強い抗菌力と良好な組織移行性により52疾患、25菌種におよぶ幅広い適応を獲得

抗菌剤、選択の時代に

特
性

- 1 グラム陽性菌から陰性菌さらにはクラミジア・トラコマティスにおよぶ幅広い抗菌スペクトル…適応25菌種
- 2 肺炎球菌、化膿連鎖球菌、ブドウ球菌属などグラム陽性菌に抗菌力を増強
- 3 各種耐性菌に対しても強い抗菌力を実現
- 4 急性はもとより慢性や複雑性感染症にも優れた臨床効果…適応52疾患
- 5 良好な組織移行性
- 6 副作用発現率は3.2% (143/4,424例)

■効能・効果 ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、ブランハメラ・カタラーリス、淋菌、シトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピジオンシア属、緑膿菌、シュードモナス・セバシヤ、キサントモナス・マルトフィリア、アシネトバクター属、サルモネラ属(チフス菌、パラチフス菌を除く)、シゲラ属、ペプトストレプトコッカス属、プロピオニバクテリウム、アクネス、バクテロイデス属、クラミジア・トラコマティスのうち本剤感受性菌による下記感染症 ●咽喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染 ●腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎 ●子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎 ●胆のう炎、胆管炎 ●細菌性赤痢、感染性腸炎 ●乳腺炎、骨髄炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染 ●毛嚢炎(膿疱性皮膚炎を含む)、癬、癩腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、癰疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性皮膚炎、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍 ●外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎 ●眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、睑板腺炎 ●歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

■使用上の注意 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。 ●次の患者には投与しないこと トルシドテスフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 ●次の患者には慎重に投与すること (1)高度の腎障害のある患者 (2)高齢者(「高齢者への投与」の項参照) ●相互作用 (1)テオフィリンとの併用により、テオフィリンの血中濃度を上昇させるので、併用する場合には慎重に投与すること。(2)類似化合物(エノキサシン等)で、フェンブフェン等のフェルル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、まれに痙攣があらわれるとの報告がある。(3)アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤との併用により、吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。 ●副作用 (1)ショック:まれにショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(2)過敏症:まれにアナフィラキシー様症状(呼吸困難、浮腫、発赤等)、発熱、また、ときに発疹、痒痒感等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(3)皮膚:まれに皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(4)腎臓:ときにBUN、クレアチニンの上昇があらわれることがある。また、他のニューキノロン系抗菌剤でまれに急性腎不全があらわれるとの報告がある。(5)肝臓:ときにGOT、GPT、ALP、ビリルビンの上昇等があらわれることがある。(6)消化器:まれに偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれる場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ときに胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢、軟便、腹痛、食欲不振、便秘、また、まれに腹部膨満感、アプタ性口内炎等があらわれることがある。(7)血液:ときに白血球減少、好酸球増多、また、まれに無顆粒球症、血小板減少等があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。(8)精神神経系:ときに頭痛、めまい、また、まれにしびれ、不眠等があらわれることがある。(9)筋肉:筋肉痛、脱力感、CPK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので注意すること。(10)その他:①他のニューキノロン系抗菌剤で、まれに低血糖があらわれる(高齢者、特に腎障害患者であらわれやすい)との報告があるので、慎重に投与すること。②まれに倦怠感があらわれることがある。 ●高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔に留意し、慎重に投与すること。 ●妊婦・授乳婦への投与 (1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(2)母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。 ●小児への投与 小児に対する安全性は確立していないので、小児には投与しないこと。 ●その他 動物実験(幼若犬)で関節異常が認められている。

OZEX TAB

広範囲経口抗菌製剤 (ピリドンカルボン酸系)

指
要指

オゼックス錠

OZEX TAB.75・150 トルシドテスフロキサシン (略号 TFLX)

富山化学工業株式会社

〒160 東京都新宿区西新宿3-2-5

※用法・用量等は添付文書をご覧ください。

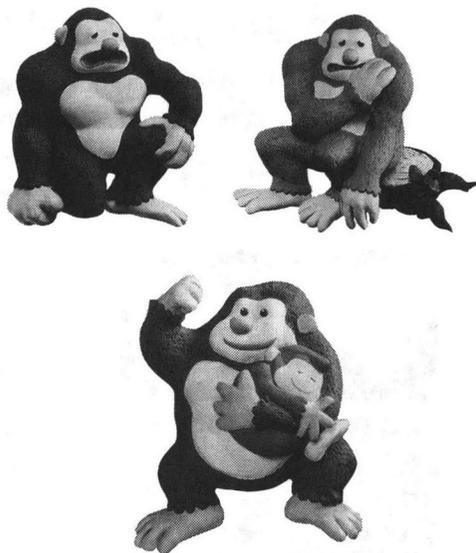
OZEX TAB
健保適用

非ステロイド性鎮痛・消炎剤

刺
指

ソレト[®]錠80

Soleton[®]
ザルトプロフェン製剤



●効能・効果 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛 ●使用上の注意 Ⅰ一般的注意 ①消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。②慢性疾患（慢性関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。a. 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。b. 薬物療法以外の療法も考慮すること。③急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。a. 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。b. 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。c. 原因療法があればこれを行うこと。④患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。⑤感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。⑥他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

②次の患者には投与しないこと。①消化性潰瘍のある患者 ②重篤な血液の異常のある患者 ③重篤な肝障害のある患者 ④重篤な腎障害のある患者 ⑤重篤な心機能不全のある患者 ⑥本剤に過敏症の患者 ⑦アスピリン喘息又はその既往歴のある患者 ⑧授乳中の婦人

●組成、用法・用量、その他の使用上の注意、取扱い上の注意は製品の添付文書をご参照ください。

製造発売元（資料請求先）

 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

6-2

Uralyt.
薬価基準収載

高尿酸血症

・痛風の酸性尿改善に

ウラリット錠
ウラリット-U

成分：（1錠中）クエン酸カリウム…231.5mg、（日局）クエン酸ナトリウム…195.0mg（18中）クエン酸カリウム…463mg、（日局）クエン酸ナトリウム390mg

●使用上の注意

1. 一般的注意 リン酸カルシウムは、アルカリ側で不溶性となることが知られているので、結石防止のため過度の尿アルカリ化は避けるべきである。
2. 次の患者には慎重に投与すること ①重篤な腎障害のある患者 ②肝疾患・肝機能障害のある患者 ③尿路感染症のある患者
3. 相互作用 水酸化アルミニウムとクエン酸を併用した場合、アルミニウムの吸収が増加するとの報告があるので、併用を避けることが望ましい。
4. 副作用 1) 代謝異常：ときに高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。2) 肝臓：ときにGOT、GPTの上昇、また、まれにAl-P、γ-GTP、LDHの上昇があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。3) 腎臓：まれに血中クレアチニン、BUN上昇があらわれることがある。4) 消化器：ときに胃不快感、下痢、また、まれに食欲不振、嘔気、悪心、嘔吐、胸やけ、口内炎、腹部膨満感等があらわれることがある。5) 皮膚：まれに発疹、痒痒感があらわれることがある。6) 泌尿器：まれに縮小した結石が尿管に嵌頓し、排尿障害を起こすことがあるので、このような場合には外科的処置を含む適切な処置を行うこと。7) その他：まれに頻尿、残尿感、眩暈、貧血、全身倦怠感等があらわれることがある。
5. 高齢者への投与 高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、減量するなど注意すること。
●効能・効果、用法・用量、取扱い上の注意は、製品の添付文書をご参照ください。

製造発売元（資料請求先）

 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号



提携
マダウス社（ドイツ）

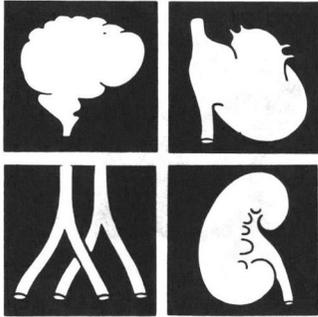
5-10

非イオン性尿路・血管造影剤

lopamiron®

指 イオパミロン® 150/300/370

イオバミドール注射液



Evolution in Contrast Media

本剤は尿路・血管造影剤であり、特に高濃度製剤(370mgI/ml)については脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳槽・脊髄造影には使用しないこと。

警告

ショック等の重篤な副作用があらわれることがある

使用上の注意より

次の患者には投与しないこと

- 1) ヨード過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重篤な甲状腺疾患のある患者

■効能・効果

イオパミロン150

デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影、逆行性尿路撮影

イオパミロン300

脳血管撮影、大動脈撮影、選択的血管撮影、四肢血管撮影、デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影、逆行性尿路撮影

イオパミロン370

血管心臓撮影(肺動脈撮影を含む)、大動脈撮影、選択的血管撮影、四肢血管撮影、デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影

本剤の特許と商標は  イタリアの許諾に基づく

PAT. No. 1.097 667-1.109.618

■用法・用量

通常、成人1回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

効能・効果	イオパミロン150	イオパミロン300	イオパミロン370
脳血管撮影	—	6~13ml	—
血管心臓撮影(肺動脈撮影を含む)	—	—	20~50ml
大動脈撮影	—	30~50ml	30~50ml
選択的血管撮影	—	5~40ml	5~40ml
四肢血管撮影	—	20~50ml	20~50ml
デジタル線撮影法による静脈性血管撮影	—	30~50ml	30~50ml
デジタル線撮影法による動脈性血管撮影	5~50ml	3~30ml*	3~30ml*
コンピューター断層撮影における造影	200ml***	100ml**	100ml**
静脈性尿路撮影	200ml***	40~100ml**	20~100ml**
逆行性尿路撮影	10~400ml	5~200ml*	—

*: 原液または原液を生理食塩液で2~4倍希釈し用いる。

** : 50ml以上投与するときは、通常点滴静注とする。

*** : 通常点滴静注とする。

■包装

イオパミロン150

50ml 5瓶 (1mlテストアンプル5管添付)

200ml 1瓶 (1mlテストアンプル1管添付)

イオパミロン300

20ml 5管 (1mlテストアンプル5管添付)

50ml 5瓶 (1mlテストアンプル5管添付)

100ml 1瓶 (1mlテストアンプル1管添付)

100ml 5瓶 (1mlテストアンプル5管添付)

イオパミロン370

20ml 5管 (1mlテストアンプル5管添付)

50ml 5瓶 (1mlテストアンプル5管添付)

100ml 1瓶 (1mlテストアンプル1管添付)

100ml 5瓶 (1mlテストアンプル5管添付)

◎健保適用

詳細については添付文書をご参照下さい。

資料請求先: 日本シエリング株式会社

大阪市淀川区西宮原2-6-64

研修医必備

コンパクト6点セット

内科治療ガイド'94

治療戦略の立て方と病態に応じた治療の実際

日常的な約300疾患につき、治療戦略の立て方と、病態に応じた治療を、簡潔・具体的に正しく対処できるように、きめ細かく編集、配列。実用・機能本位のガイド。

A5判・1500頁 定価 11,330円(税込)

治療薬ガイド'94

これだけは必要な治療薬の選びかた・使いかた

実用的観点からセレクトした“最新・最良の薬の使い方”ガイド。薬を使う際に、常に頭に思い浮かぶこと・疑問に思うこと・知りたいことを簡潔に、かつ、きめ細かく記述。

A5判・1000頁 定価 7,210円(税込)

図解日常診療手技ガイド

ベッドサイドで必要な手技・方法のすべて

実際的で、わかりやすい簡潔な編集。一目でわかる図、表、簡条書。外来患者のベッドサイドで必要な手技、方法を網羅。実地に必要なコツ、ポイントなど日常診療の秘訣を多数掲載。

A5判・700頁 定価 6,695円(税込)

図解救急処置ガイド

救急時に必ず役立つ実践のすべて

救急診療に、必ず役立つ実際の手技、方法に図を多く用い、分かりやすく編集。細かい注意、コツ、テクニックなどをアドバイス。臨床経験豊富な執筆陣による具体的で簡潔な解説が特徴。

A5判・456頁 定価 5,800円(税込)

研修医および新たに
入局された先生方へ



Medical Practice 編集委員会:編

臨床検査ガイド'94

これだけは必要な検査のすすめかた・データのみかた

大好評を博した「臨床検査ガイド」の最新版。ルーチンの臨床検査で、最も必要とされるデータの読み方、検査を進める上でのポイントが即座に引けるようデジションレベル、正常値などを表にして編集。

A5判・1030頁 定価 6,695円(税込)

輸液ガイド

すぐに役立つ実践のすべて

輸液を必要とする実地診療の場面で、すぐに役立つ実践的ガイド。本書では基礎的理論は臨床に必要な範囲内にとどめ、あくまでもベッドサイドでの輸液の実践を中心に編集。

A5判・402頁 定価 4,800円(税込)

文光堂

〒113 東京都文京区本郷7丁目2番7号 ☎03(3813)5478

経口用セフェム剤の...



Cefzon[®]
(略号:CFDN)



経口用セフェム系製剤

セフゾン[®] 細粒小児用
カプセル 100mg 50mg

(日抗基:セフジニル) 指 要指 ■健保適用

フジサワ
大阪府中央区道修町3-4-7 千541

資料請求先: 藤沢薬品工業株式会社薬事業本部

●ご使用に際しましては製品添付文書をご参照下さい。

作成年月1994年2月



NSAID長期投与時の **+** 潰瘍に—サイトテック



■効能・効果

非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍

■用法・用量

通常、成人には1回1錠(ミソプロストールとして200 μ g)を1日4回(毎食後及び就寝前)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

■閉経前の婦人に投与する際には別途配布の安全対策リーフレットをご参照ください。

■使用上の注意

本剤には子宮収縮作用があるので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、閉経前の婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、妊娠中でないことを十分確認すること。

1. 一般的注意

- (1)本剤は原則として非ステロイド性消炎鎮痛剤を3ヵ月以上長期投与する必要がある関節炎患者の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療にのみ用いること。
- (2)本剤には子宮収縮作用があり、流産を起こしたとの報告があるので、閉経前の婦人に投与する場合には、妊娠中でないことを十分確認すること。
- (3)閉経前の婦人に投与する場合には、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者によく説明し、服薬中は避妊するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止すること。
- (4)本剤を12週間以上投与しても改善傾向が認められない場合には、他の療法を考慮すること。
- (5)本剤は非ステロイド性消炎鎮痛剤と併用投与することが可能である。非ステロイド性消炎鎮痛剤においては、消化性潰瘍のある患者は投与禁忌となっているが、本剤が投与されている場合はこの限りでない。しかし、高齢者等の患者においては非ステロイド性消炎鎮痛剤による消化性潰瘍の合併症(穿孔、出血等)の危険性が高いので、本剤と併用投与する場合には経過を十分に観察すること。
- (6)本剤投与時にみられる下痢は、通常、軽度で一過性であるが、症状が持続する場合には、減量等の適切な処置を行うこと。また、下痢の発現を少なくするため、マグネシウム含有制酸剤との併用を避けること。

2. 次の患者には投与しないこと

- (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人
- (2)プロスタグランジン製剤に対する過敏症の既往歴のある患者

3. 次の患者には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合は一般的注意を厳守すること

閉経前の婦人

※取扱以上の注意等は製品の添付文書をご参照ください。

抗NSAID潰瘍剤

薬価基準収載

サイトテック[®]錠200
Cytotec[®] (ミソプロストール錠)

®登録商標(G.D.Searle & Co.所有)

製造販売元(資料請求先)

SEARLE サール薬品株式会社
大阪府西区北堀江3-12-23 三木産業ビル

健保適用

慢性肝疾患・アレルギー疾患に……

肝臓疾患用剤・アレルギー用剤(健保略称 強ミノC)

強力ネオミノファーゲンシ

効能 小児ストロフルス、湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚癌痒症、口内炎、
効果 フリクテン、薬疹・中毒疹、慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

用法 通常、成人には1日1回、5～20 mlを静脈内に注射する。なお、年齢、症状により、
用量 適宜増減する。慢性肝疾患に対しては、1日1回40 mlを静脈内に注射する。年齢、症状により適宜増減する。

- 使用上の注意**
1. 一般的注意 (1)ショック等の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。
 (2)ショック発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。
 (3)投与後、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。
 2. 次の患者には投与しないこと
 (1)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)アルドステロン症の患者
 (3)ミオパチーのある患者 (4)低カリウム血症の患者
 3. 次の患者には慎重に投与すること 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 4. 相互作用 フロセミド、エタクリン酸またはチアジド系利尿剤との併用により、血清カリウム値の低下があらわれやすくなるので注意すること。
 5. 副作用 (1)ショック まれにショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 (2)過敏症 発疹等があらわれることがある。
 (3)過敏症 長期適用により低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、低カリウム血症の結果として、ミオパチーがあらわれるおそれがある。
 6. 高齢者への投与 臨床での使用経験において、高齢者に低カリウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 包装 20 ml 10管・30管、5 ml 5管・50管

肝臓疾患用剤・アレルギー用剤

グリチロン錠

効能・効果 慢性肝疾患における肝機能異常の改善、湿疹・皮膚炎、小児ストロフルス、円形脱毛症、口内炎。

用法・用量 通常、成人には1回2～3錠、小児には1錠を1日3回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

使用上の注意

1. 次の患者には投与しないこと
 (1)血清アンモニウム値の上昇傾向にある末期肝硬変症の患者 (2)アルドステロン症の患者 (3)ミオパチーのある患者 (4)低カリウム血症の患者
 2. 次の患者には慎重に投与すること 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 3. 相互作用 フロセミド、エタクリン酸又はチアジド系利尿剤との併用により、血清カリウム値の低下があらわれやすくなるので注意すること。
 4. 副作用 (1)電解質代謝 低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、尿量減少、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察(血清カリウム値の測定等)を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。(2)神経・筋肉 低カリウム血症の結果としてミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、四肢痙攣・麻痺等の異常が認められた場合には投与を中止すること。
 5. 高齢者への投与 臨床での使用経験において、高齢者に低カリウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 包装 1,000錠、2,100錠(PTP)、5,000錠(PTP)

※その他の詳細については、製品添付文書をご参照下さい。

WT 合資会社 ミノファーゲンシ 製薬本舗

営業本部 〒107 東京都港区赤坂8丁目10-22 TEL 03 (3402) 6201(代)

前立腺肥大に伴う
その排尿障害に、ハルナール。
出づらくて時間がかかる、夜中に何度もトイレに起きる……。そんな方に、排尿障害専門のαブロッカー！



1. 前立腺・尿道平滑筋に選択的な、新しいα₁ブロッカーです。
血圧降下等のα₁受容体の親和性は、前立腺・尿道平滑筋のα₁受容体への1/10以下（イソ及びヒソガネ）
2. 処方しやすい、1日1回1カプセル。
3. 前立腺肥大症に伴う排尿困難、夜間頻尿、残尿感などに、優れた改善効果があります。
4. 副作用発現率は2.7%（15/551）で、主なものはふらふら感、悪心・嘔吐です。

【効能・効果】 前立腺肥大症に伴う排尿障害

【用法・用量】 通常、成人には塩酸タムスロシンとして0.2mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 一般的注意 (1)本剤の過剰投与により血圧低下が予想されるので、投与量には注意すること。(2)腎機能障害を有する患者のなかには血漿中濃度の過度な上昇がみられることがあり、その薬物動態が十分に解明されていないので、腎機能障害を合併する患者には本剤を投与しないこと。(3)立位血圧が低下することがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。(4)本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法等其他の適切な処置を考慮すること。(5)めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。(6)本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
2. 次の患者には投与しないこと (1)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)腎機能障害のある患者
3. 次の患者には慎重に投与すること 起立性低血圧のある患者
4. 副作用 (1)精神神経系 ときにめまい、ふらふら感があらわれることがある。(2)循環器 ときに頻脈があらわれることがある。(3)過敏症 ときに発疹等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。(4)消化器 ときに悪心・嘔吐、胃部不快感、胃重感、胃痛、食欲不振があらわれることがある。(5)肝臓 ときにGOT、GPT、LDH等の上昇があらわれることがある。(6)その他 ときに嚥下障害、咽頭部焼灼感、全身倦怠感があらわれることがある。
5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることがあるので、腎機能が低下している場合は0.1mgから投与を開始し、経過を十分に観察した後には0.2mgに増量すること、0.2mgで期待する効果が得られない場合にはそれ以上の増量は行わず、他の適切な処置を行うこと。
6. 適用上の注意 カプセル中の顆粒をかみ砕かないよう患者に指導すること。
*その他詳細は、製品添付文書をご参照ください。

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)腎機能障害のある患者

【資料請求先】 山之内製薬株式会社 学術情報部 〒103 東京都中央区日本橋本町2-3-11

前立腺肥大症の排尿障害改善剤(α₁受容体遮断剤)

指
要指 **ハルナール**® 0.1mg
0.2mg カプセル

(塩酸タムスロシン製剤)

入会申込み方法

下記あてに葉書または電話で入会申込用紙を請求し、それに記入し、年会費をそえて、再び下記あてに郵送して下さい。

〒113 東京都文京区弥生 2-4-16

勸学会誌刊行センター 内 日本薬史学会 事務局

電話：03-3817-5821 内線 401 Fax：03-3817-5830

郵便振替口座：東京 2—67473, 日本薬史学会

編集幹事：川瀬 清, 山田光男

平成6年(1994)10月25日 印刷 平成6年10月29日 発行

発行人：日本薬史学会 柴田 承二

印刷所：東京都文京区小石川 2-25-12 サンコー印刷株式会社

製作：東京都文京区弥生 2-4-16 (財)学会誌刊行センター

くすりの歴史の 宝庫です。

医薬の歴史を伝える約四千点の資料を展示しています。例えば看板、人車、江戸期の薬店、往診用薬箱、内景之図、解体新書、製薬道具等をご覧いただくことができます。医薬に関する四万七千点の資料と二万七千件の蔵書を取蔵、保管し、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、図書の閲覧、貸出、コピーサービスも行っています。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
- 休館日…月曜日・年末年始
- 入場料…無料



◎工場見学のご案内……火～金曜日の10:30と13:30には工場見学も行っております。
(所要時間約45分、ご希望の方は事前に電話でお申し込みください。)

内藤記念くすり博物館

〒501-61 岐阜県羽島郡川島町
TEL.058689-2101 FAX.2197

エーザイ川島工園内