★ 業 界 情 勢

抗 生 物 質 工 業 界 の 展 望

八 木 沢 行 正*

Yukimasa YAGISAWA

現在発売を許されている抗生物質の種類は、医薬品35種類（ほかに発売中止2種類）、動物専用1種類、農業専用2種類の合計38種類である。これを約2年前〔有合化 20 950 (1962)〕と比較すると、医薬品に Spiramycin が加わっただけで、農薬用の Blasticidin S の飛躍的な生産量増大、種々の合成 Penicillin の出現、社会保険診療における抗生物質の使用基準の改正（昭 37.10.1）と結核の治療指針の改正（昭 38.5.1）に伴う需要の増大はあるが、このところ大きな発展はないといえる。

しかし、表 1～2 にみるように、医薬品工業は化学工業の 22.58% を占め、医薬品工業の中では、抗生物質工業はビタミンにつき、10.76% を占めている。また、主要医薬品目別生産額（表 3）をみると、抗生物質の中では、Chloramphenicol, Tetracycline のいわゆる広範囲抗生物質が最も多く、Streptomycin, Penicillin, Kanamycin, Erythromycin がこれについているのがみられる。

1963年の数字はまだ集計されていないので、厚生省か

表 2 医薬品 1962 年生産額

品 名	生 産 額 (100万円)	%
ビ タ ミ ン 剤	54,504	20.84
抗 生 物 質	28,155	10.76
外 皮 用 薬	24,494	9.36
中 枢 神 経 系 用 薬	24,347	9.31
消 化 器 官 用 薬	18,354	7.01
ア レ ル ギ ー 用 薬	17,309	6.61
その他の代謝性医薬品	13,405	5.12
滋 養 強 壮 変 質 剤	11,351	4.34
化 学 療 法 剤	11,047	4.22
循 環 器 管 用 薬	10,117	3.86
ホ ル モ ン 剤	9,858	3.76
生 物 学 的 製 剤	8,090	3.09
呼 吸 器 管 用 薬	5,518	2.11
公 衆 衛 生 用 薬	4,739	1.81
そ の 他	20,217	7.73
計	261,506	

表 1 化学製品 1962 年生産額

品 名	生 産 額 (100万円)	%
医 薬 品	261,506	22.58
化 学 肥 料	146,535	12.65
合 成 樹 脂, 可 塑 物	101,434	8.76
石 油 化 学 製 品	98,968	8.54
油 脂 製 品	81,983	7.08
無 機 薬 品, 顔 料	70,967	6.13
塗 料	69,914	6.04
有 機 薬 品	64,230	5.54
染料中間物, 合成染料	46,077	3.98
ソ ー ダ 工 業 薬 品	42,870	3.70
写 真 感 光 材 料	27,415	2.37
タ ー ル 製 品	16,480	1.42
そ の 他	129,853	11.21
計	1,158,232	

表 3 医薬品の 1962 年生産に占める
抗生物質の位置

順 位*	品 名	生 産 額 (100万円)
6	Chloramphenicol (CP)	7,883
8	Tetracycline (TC)	4,884
10	Streptomycin (SM)	4,107
15	Penicillin (PC)	2,620
17	Kanamycin (KM)	1,745
18	Erythromycin (EM)	1,665
41	Mycillin**(PC-SM)	795
45	Fradiomycin (FRM)	634
56	Oxytetracycline (OTC)	481
63	Trichomycin (TRM)	403
64	Griseofulvin (GRF)	360
81	抗 生 物 質 点 眼 液	229
101	Mitomycin C (MT)	131

* 日本抗生物質学術協会（東京都品川区上大崎長者丸 264）

* 主要医薬品（特掲）中の順位

** Penicillin Streptomycin 混合剤

ら発表される薬事工業生産動態調査速報によって、1962年5月と1963年5月を比較すると、全医薬品、生産額が236.18億円から311.30億円に1.32倍増加したのに対して、PC, SM, KM, CP, TC, OTCの6種類生産額は18.63億円から22.94億円に1.23倍増加したのに止り、金額としては増加しているが、医薬品の中は占める比率はやや低下しているのがみられる。一方、医薬品以外の抗生物質は、後述するように増加を続けている。

I. 医薬用抗生物質の生産

抗生物質製造の歴史は、1946年に始まる比較的新らしいものなので、最初から1962年までの生産を表4に示し、新抗生物質の出現の傾向を示すことにした。抗生物質の名は、邦字で書いても欧字で書いても長いので、表4には各抗生物質の略号を掲げ、以下の記述には略号を用いることにする。

抗生物質製剤は、表4にみられるとおり、グラム陽性菌とレプトスピラに有効なPCが出たあと(1946年)、グラム陽性菌にも効くが、PCが無効なグラム陰性菌と結核菌に有効なSMが現われ(1950年)、PC, SMが有効なグラム陽性菌、陰性菌ばかりでなく、リケッチアや大型のバイラスにも有効な広範抗生物質CP, CTC, OTCが出て(1950年)ほとんどすべての病原細菌を覆い、ついで未開拓の真菌と原虫を目標としてTRM, NYSが加わり(1954, 1957年)、感染症ではないが、人体の正常細胞とは代謝が異なる悪性腫瘍細胞をねらってSKM, CZPも出現した(1954, 1957年)。

抗生物質製剤の発展は、上記の作用範囲の拡大のほか、抗生物質耐性になった病原菌を目標とし、交叉耐性がない新物質がつぎつぎと加わった。耐性ブドウ球菌に対するEM, LM, OLM(1952, 1955, 1958年)、耐性結核菌に対するVM, KM, CS(1955, 1957, 1958年)がこの例である。なお、耐性菌が問題になっている赤痢菌と大腸菌には、KM(1958年)のほか、これという新物質は出現しなかったが、1951年に発売されながら広範囲抗生物質の効果にかくれて延びなやんでいたCLが注目され、合成PCのAminobenzyl PC(1963年)の効果がみとめられている。実際診療上で耐性菌が問題になっているのは、上記の4種類の菌だけといってよいが、2種以上の抗生物質に耐性の菌が少なくなく、交叉耐性がない抗生物質ならばいくらあっても歓迎され、ブドウ球菌に対しては、NB, MKが発売され(1958, 1962年)、合成PCのDimethoxyphenyl PC, Methylphenylisoxazolyl PC(1961, 1962年)は、ほとんどすべての耐性ブドウ球菌に効いて、ブドウ球菌の問題は解決したともいえる。結

核菌も問題は多いが、他に有効な合成剤があり、日本の現状では、耐性赤痢菌に対する有効な新物質が望まれている。

もう一つの発展は、内服専用と外用抗生物質の群にみられる。これらの多くは、かなり毒性が強く、注射できないが、内服させるとき腸管から吸収されず、腸内感染症に有効である。FRM, PRM(1956, 1961年)は耐性菌による赤痢に経口投与され、BC, GR-J(1956, 1958年)はFRMとの合剤として外用される。真菌に作用するTRM, NYS, PNTも、毒性と吸収の2点から外用と内服に限られるが、同じポリエン抗生物質のAMPH(1962年)は、深在性真菌症に対する治療薬が他にないため、ある程度の副作用を覚悟して静注される。ポリエン以外の抗真菌性抗生物質としては、白癬症に外用するVRと内服するGRFが同時に追加された(1959年)。

新抗生物質は、見つかるというよりは、見つけるといいうほうが適切で、要求があって始めて出現するのが常である。発売の年度を書いたのもこのため、将来出現が期待されるのは、ブドウ球菌、結核菌、赤痢菌、大腸菌の耐性菌と弱毒ではあるが抵抗性が強い緑膿菌、変形菌に対するものである。

抗生物質は、種々の塩や誘導体を用いて種々の用途に適した種々の製剤がつくられる。PCは、天然のPC-Gに続いて生物合成PCのPC-Vが出て、内服の効果を増し、1961年に始まる合成PCの発展は、内服の効果をさらに増大したPhenoxyethyl, Phenoxypropyl PC, 耐性菌に有効なDimethoxyphenyl PC(注射専用)、ついでMethylphenylisoxazolyl, Methylchlorophenylisoxazolyl PC(注射、内服)、グラム陰性菌にも強く作用するAminobenzyl PCが出るに及んで、PCの概念も変わってきている。他の抗生物質には、これほどの発展はないが、TCには水溶性の塩酸塩、苦味のないカルシウム塩、塩基、血中濃度の高いメタリン酸塩、注射部位の疼痛が少ないピロリジノメチル誘導体、さらにその硝酸塩という発展がみられ、CPにも苦味がないパルミチン酸エステル、注射用のコハク酸エステルという進歩があり、マクロライド抗生物質も多数の塩や誘導体がつくられている。

製剤の剤型も、注射用では結晶、水溶液、油性、水性懸濁液、内服ではカプセル、錠、散、顆粒、乳液、シロップ、外用では軟膏、点眼液、点耳用、トローチ、歯科円錐、歯科用ポイント、坐剤等、きわめて多く、それぞれに種々の補助剤が加えられていて、製剤の種類は数百に上る。2種以上の抗生物質を組合わせた複合剤も多く、表5に示すように大部分は外用剤で、生産量は少ないが、各会社が争って新製剤を出している。広告で売

表4 1946~1962年医薬用抗生物質製剤生産量(国立予防衛生研究所検定合格数量)

略号	抗生物質(力価)	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
PC	Penicillin (10 ⁶ u)	7,431,385	16,286,079	27,836,244	40,229,387	57,363,232	48,714,790	30,444,867	23,795,733	26,199,351	28,411,389	37,544,139	43,975,234	49,979,274
増基性水溶性または糖糖抗生物質	Streptomycin (g)	2,023,846	15,270,501	17,428,244	38,858,243	44,749,855	47,616,272	46,515,965	50,990,043	54,441,902	43,225,521	43,260,296	51,245,970	54,568,805
	Kanamycin (g)									1,216,172	1,429,893	1,840,991	7,911,939	5,058,331
	Fradiomycin (g)							442,843	153,804	76,229	271,869	156,977	122,530	279,669
	Paromomycin (g)												76,829	272,807
広範囲抗生物質	CP	142,955	669,651	2,682,013	9,361,213	7,114,005	8,031,840	9,812,375	14,279,325	21,539,179	8,846,723	13,501,921	16,679,783	23,868,512
	CTC	93,187	2,575,163	1,515,377	1,944,506	3,668,018	5,183,694	803,632	1,288,628	992,250	565,250	191,230	457,700	259,490
	OTC	80,591	1,116,774	1,136,836	1,757,082	1,109,256	1,152,953	2,188,254	2,383,061	1,321,906	612,330	725,858	652,824	723,873
	TC					549,108	2,435,377	11,896,574	10,924,481	17,738,479	9,530,682	12,875,428	17,284,283	21,062,279
	EM			33,674	419,696	125,233	470,211	1,052,779	1,529,729	1,876,922	4,526,218	3,051,320	4,397,961	6,736,740
抗グラム陽性菌 ⁽⁴⁾	LM						40,956	549,774	205,283	123,605	294,948	288,775	406,800	774,962
	OLM									204,844	59,639	970,981	1,217,652	2,081,021
	BC							100	258	767	1,188	4,175	1,000	750
	NB									10,260	33,338	54,190	464,367	176,103
抗グラム陰性菌	MK													3,701
	CL						1,285,981	370,880	892,910	541,941	398,648	265,010	600,361	1,365,702
抗結核菌 ⁽⁵⁾	PL		3,200	297,250	1,299,672	1,130	1,450	1,888	384	4,110	1,660	552	1,126	4,531
	VM							67,080	35,977	66,142	113,522	40,747	203,525	48,670
	CS								31,962	110,637	167,905	1,462,030	1,067,320	1,780,580
	ATHR													
抗真菌抗生物質	TRM							26,367	64	133			20	
	NY							729,379	128,471	217,277	306,633	228,759	347,904	314,847
	AMPH								31,209	14,722	65,273	16,588	50,715	52
	PTM													492
外用内服	VR													
	GRF										6,347	20,551	18,028	18,025
抗腫瘍性抗生物質	SKM							634,777	259,409	117,530	98,808	39,457	23,870	22,398
	CZP									698	393	73	122	73
	ACT												479	783
	MT										260,420	518,344	720,894	653,644
複合剤	CHRM												114,526	244,778
	PC-SM													
複合剤	Penicillin (10 ⁶ u)			45,621	105,725	89,722	191,029	941,243	1,672,118	1,755,783	2,050,174	3,312,884	3,065,249	4,684,168
	Streptomycin (g)			436,215	1,070,747	1,094,308	2,401,604	1,158,064	2,113,535	2,060,922	2,540,139	4,835,057	3,795,582	5,837,180

(1) 本表以前に、1946年46×10⁶u、1947年13,764×10⁶u、1948年297,029×10⁶u、1949年1,835,537×10⁶u、1962年278,750gが検定合格、1963年Phenoxypropyl PC、Aminobenzy PC、1964年Methylchlorophenylisoxazoly PC 発表。
 PCは1961年69,857g、1962年31,440g、Methylphenylisoxazoly PCは1962年278,750gが検定合格、1963年Phenoxypropyl PC、Aminobenzy PC、1964年Methylchlorophenylisoxazoly PC 発表。

(2) Demethylchlorotetracyclineは1963年まで検定なし。

(3) Spiramycinは1963年発表。

(5) Thiazolidomycin (頼局所用)は、1963年まで検定なし。

表 5 1958~1962 年抗生物質複合製剤生産量 (国立予防衛生研究所検定合格数量)

	1958	1959	1960	1961	1962	備 考
Penicillin (10 ⁶ u)	1,500	1,800	1,470	3,165	10,074	注 射
-Colistin (10 ⁶ u)	2,500	3,000	2,450	5,275	16,790	
Penicillin (10 ⁶ u)	5,985	4,912	3,460			外 用
-Trichomycin (10 ⁶ u)	5,985	4,912	3,460			
Penicillin (10 ⁶ u)				4,441		外 用
-Fradiomycin (g)				444		
Penicillin (10 ⁶ u)		26,606	196,787	8,987		内 服
-Novobiocin (g)		26,606	196,787	8,987		
Streptomycin (g)	6,025	5,010	48,124	52,495	16,945	内 服
-Chloramphenicol (g)	6,025	5,010	48,124	52,495	16,945	
Streptomycin (g)	1,022	1,706	2,715	4,488	6,356	外 用
-Leucomycin (g)	1,544	2,559	3,840	6,782	9,534	
Streptomycin (g)	2,124	4,527	5,417	6,993	9,891	外 用
-Gramicidin J (g)	2,124	4,527	5,417	6,993	9,891	
Chloramphenicol (g)	51,619	692,077	831,252	153,256	174,169	外 用
-Trichomycin (10 ⁶ u)	165,621	578,212	378,528	621,524	665,751	
Chloramphenicol (g)		9,671	26,518	7,513	6,592	外 用
-Fradiomycin (g)		2,417	6,629	1,878	1,648	
Chloramphenicol (g)	106,425	165,715	7,555	28,905	36,715	外 用
-Nystatin (10 ⁶ u)	66,033	320,942	9,188	57,810	73,430	
Colistin (10 ⁶ u)			4,089	7,290	31,466	外用, 内服
-Bacitracin (10 ⁶ u)			2,044	3,645	12,121	
Oxytetracycline (g)		52,321	78,998	51,176	45,524	外 用
-Polymyxin B (10 ⁶ u)		38,323	75,580	43,773	46,564	
Bacitracin (10 ⁶ u)	1,560	2,360	2,282	1,861	1,972	外用, 内服
-Fradiomycin (g)	13,698	19,035	20,969	16,252	16,868	
Erythromycin (g)		513	369	549	501	外 用
-Polymyxin (10 ⁶ u)		94,355	73,875	109,950	100,200	
Fradiomycin (g)		220	315	301	317	外 用
-Leucomycin (g)		220	315	301	317	
Fradiomycin (g)		12,388	23,516	66,425	61,088	外 用
-Gramicidin J (g)		6,444	14,437	22,666	31,269	
Tetracycline (g)				398,056	691,806	注射, 内服
-Oleandomycin (g)				197,895	343,862	
Tetracycline (g)				402,731	1,354,417	内 服
-Novobiocin (g)				347,224	1,041,702	
Fradiomycin (g)					280	外 用
-Gramicidin (g)					7	
Tetracycline (g)				114,925	138,256	内 服
-Kanamycin (g)				114,925	138,256	
PolymyxinB (10 ⁶ u)	9,400					外 用
-Leucomycin (g)	13,440					
Tetracycline (g)	199					内 服
-Nystatin (10 ⁶ u)	82					
Chloramphenicol (g)		25,244	31,859	1,076	5,597	外 用
-Fradiomycin (g)		6,311	7,964	269	1,612	
-Nystatin (10 ⁶ u)		126	133,603	5,384	27,986	外 用
Bacitracin (10 ³ u)					481	
-Fradiomycin (g)					48	外 用
-Polymyxin B (10 ³ u)					481	
Chloramphenicol (g)					8,093	外 用
-Trichomycin (10 ⁶ u)					6,227,791	
-Griseofulvin (g)					8	

表 6 獣医畜産用抗生物質製剤の検定合格件数* および 1962 年 4 月～1963 年 3 月生産量

抗 生 物 質	牛 乳 房 炎 注 入 剤				牛子宮挿入剤		経口投与剤		飼料添加剤	
	件数	数量(kg)	件数	数量(L)	件数	数量(kg)	件数	数量(kg)	件数	数量(kg)
PC	8	244.5	2	100.7					125	130,470.2
SM							16	6,795.1		
FRM	11	1,890.5	11	941.1	1	12.6				
CTC	9	684.5			5	275.3	9	4,869.8	49	73,500.0
OTC	4	391.7					35	10,629.9	40	145,874.8
TC							12	5,676.3		
CL							5	479.6		
HGM									1	4,540.0
PC-SM	74	5,179.5	40	3,572.9	8	157.4			2	113.8
PC-KM	3	113.2	6	749.7						
SM-FRM	10	182.1								
PC-SM-FRM			25	2,835.6						
PC-SM-TC	5	118.8								
PC-SM-LM	6	1,090.0	5	495.0						
SM-FRM-CTC	8	674.0								
合 計	138	10,568.8	89	8,695.0	14	445.3	77	28,450.7	217	354,498.8

* 注射剤は厚生省予防衛生研究所検定

る家庭薬的な性格が強いためか、寿命は一般に短い。

II. 医薬品以外の抗生物質の生産

獣医畜産用抗生物質の生産を農林省動物医薬品検査所の検定合格数量からみると、表 6 のとおりである。生産量は、最終製品の重量で示されているので、表 4～5 と比較することはできない、たとえば、飼料添加剤は年 354 千トンという大量であるが、抗生物質としては少量である。

前年度〔有合成 20 955 (1962)〕と比較すると、牛乳房炎注入剤、牛子宮挿入剤、経口剤は、ほとんど変化なく、飼料添加剤はいちじるしく増大している。一方、飼料添加剤の検定件数は、前年度の 567 件から 217 件に減少していて、養鶏規模の拡大、殊にブロイラー飼育の普及が飼料添加剤の需要を増大しているのがみられる。

食品保存用および農業用の抗生物質は、稲のイモチ病に対する Blasticidin S (BL-S) がいちじるしく伸びたほか、大きな変化はない。BL-S は、1961 年の 1,020 kg、1962 年の 7,820 kg から、一躍 1963 年の 34,614 kg に増大している。製剤としては、フェニル酢酸水銀と等量混合した水和剤 (10 ppm+10 ppm) と粉剤 (0.1%+0.1%) がつくられていて、最終製品は数千 t というぼう大なものになる。

BL-S がこのように大量生産されたのは、1963 年度の

気象がイモチ病の発生蔓延に最適であったからである。この年の発生は、きわめて激しく、収穫皆無を予想された地域も少なくなく、有機水銀剤もほとんど無効であったが、BL-S のお蔭で救われ、減収をみないですんだ。生産は科研化学の新工場が完成していたので前年の 5 倍になっていたが、予想以上の大発生と BL-S の効果が広くみとめられたため、需要の一部をみたしたのみであった。

1963 年のようなイモチ病の大発生は、今後そうないとは考えられるが、この大流行のため、BL-S 単独使用も信頼できることがわかり、有機水銀剤またはこれとの合剤から BL-S 単剤に移ろうとする傾向がある。抗生物質が農薬として大量使用されたのは、もちろん世界最初である。今後の発展が期待される。

III. 抗生物質工業の将来

抗生物質は、大部分が国内で製造され、輸入しているのは、PRM, OLM, NB, PL, VM, NY, AMPH, ACT 等の少数で、重要性も比較的少ないものばかりである。製造は、CP が合成による (三共、山之内、藤沢) ほかはすべて発酵法によるが、発酵・抽出・精製の装置は抗生物質の種類が異っても大差なく、抗生物質の種類は約 30 ほどあるのに、発酵製造をおこなっているのは、つぎの 12 社である。