業 界 情 勢

抗 生 物 質 工 業 界 の 展 望

八 木 沢 行 正*

Yukimasa YAGISAWA*

発売を許されている抗生物質は、医薬品45種類（うち2種類は発売中止）、動物専用2種類、農業専用4種類の合計51種類になった。1年前〔有化 24 501 (1966)〕と較べると、医薬品に Azalomycin F, Pimaricin, Capreomycin の3種類が加わっている。このほか、いくつかの新物質が近く発売されようとしている。また、抗生物質がないので、抗生物質の定義からは外れるが、特定の抗生物質の毒性を軽減する生理活性物質で、抗生物質と同様の方法で製造される物質 Detoxin が実用に近づいていて、抗生物質工業界は相変らず発展している。

I. 医薬用抗生物質の生産

医薬品の生産は、1965～1966年にも全化学製品の生産額の増大と歩調を合わせて伸び、25～26% 台を維持している（表 1）。医薬品の中で占める抗生物質の比率は、1962 年の 10.8%、1964 年の 12.3% から漸増して、1966

年には 13.3% となり、最近の調査によれば、さらに増加し、永年首位を占めていたビタミン剤を越そうとする傾向さえある（表 2）。なお、ビタミン剤とアレルギー用薬が減り、中枢神経用、循環器用、その他の代謝用医薬品が増加しているのは、家庭薬の目標がしだいに変化していることを示している。

主要医薬品（特掲）生産額をみると、1964年以後、多少順序が入れ代っている。Chloramphenicol (CP) は、全額では1964年の133億円から1966年の183億円に増し、特掲医薬品中の順位も1962～1964年の6位から1965年以後は4位に進み、Tetracycline (TC), Kanamycin (KM), Erythromycin (EM), Penicillin (PC) もそれぞれ順位が上り、一方、Streptomycin (SM) は1962年の10位からしだいに下って1966年には26位になっている。最も顕著な増加は、Fradiomycin (FRM) で、1962年6.3億円、45位が年々伸びて、1966年には25億

表 1 化学製品生産額

品 名	生 産 額 (100 万円)			%		
	1964 年	1965 年	1966 年	1964 年	1965 年	1966 年
医 薬 品	419,104	457,639	508,359	26.21	26.02	25.44
石 油 化 学 製 品	182,742	252,452	325,421	11.43	14.36	16.29
合 成 樹 脂	141,669	164,294	183,833	8.86	9.34	9.20
化 学 肥 料	158,993	176,150	172,880	9.94	10.02	8.65
油 脂 製 品	99,305	110,558	126,430	6.21	6.29	6.33
無 機 薬 品 ・ 顔 料	96,869	100,568	117,386	9.13	5.72	5.87
塗 料	87,334	87,702	100,606	5.46	4.99	5.04
有 機 薬 品	86,400	71,852	77,506	5.54	4.09	3.88
染料・中間物・合成染料	53,700	55,124	61,943	3.30	3.13	3.10
ソーダ工業薬品	56,717	58,318	60,811	3.55	3.32	3.04
写真感光材料	38,133	44,245	48,314	2.38	2.52	2.42
タール製品	17,462	17,614	17,589	1.09	1.00	0.88
その他	160,673	161,868	196,944	10.05	9.20	9.86
計	1,599,101	1,758,384	1,998,022	100	100	100

* 日本抗生物質学術協議会（東京都品川区上大崎2丁目20-8）

* Japan Antibiotics Research Association (2-20-8, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan)

表 2 医 薬 品 生 産 額 (薬効別)

	生 産 額 (100 万円)			%			
	1964 年	1965 年	1966 年	1962 年	1964 年	1965 年	1966 年
ビタミン剤	93,617	83,835	88,936	20.8	22.1	18.3	18.4
抗生物質	52,247	58,554	64,364	10.8	12.3	12.8	13.3
中枢神経用薬	38,145	61,520	62,285	9.3	9.0	13.4	12.9
代謝性医薬品	27,613	37,722	43,640	5.1	6.5	8.2	9.0
消化器官用薬	32,857	37,222	40,283	7.0	7.8	8.1	8.3
循環器官用薬	19,370	25,100	31,703	3.9	4.6	5.5	6.6
外皮用薬	28,338	29,368	29,452	9.4	6.7	6.4	6.1
滋養強壮変質剤	23,824	25,605	21,203	4.3	5.6	5.6	4.4
ホルモン剤	13,701	13,375	14,680	3.8	3.1	2.9	3.0
化学療剤	13,241	13,665	11,459	4.2	3.0	3.0	2.4
呼吸器官用薬	6,858	9,310	11,029	2.1	1.6	2.0	2.3
生物学的製剤	8,450	9,857	9,770	3.1	2.0	2.2	2.0
公衆衛生用薬	5,338	8,111	7,983	1.8	1.3	1.8	1.6
アレルギー用薬	24,735	5,778	5,261	6.6	5.8	1.3	1.1
その他	35,891	38,617	41,493	7.7	8.5	8.5	8.6
計	423,225	457,639	483,541	100	100	100	100

表 3 医薬品中の抗生物質の地位

品名(略号)	生産額(100万円)		特掲	医薬品中の順位		
	1965年	1966年		1962年	1964年	1965年
Chloramphenicol (CP)	16,474	18,330	6	6	4	4
Tetracycline (TC)	7,287	7,022	8	11	6	7
Kanamycin (KM)	4,953	4,913	17	14	11	11
Erythromycin (EM)	4,910	4,415	18	15	12	12
Penicillin (PC)	3,528	3,512	15	16	14	13
Fradiomycin (FRM)	1,778	2,537	45	39	24	18
Streptomycin (SM)	2,480	1,755	10	13	20	26
Oxytetracycline (OTC)	1,177	1,459	56	52	43	38
Griseofulvin (GRF)	961	810	64	41	52	51
Trichomycin (TRM)	542	469	63	75	77	79
Mycillin (PC+SM)	656	357	41	51	65	84
Mitomycin C (MT)	262	331	101	105	100	89

表 4 1965~1966 年の医薬用抗生物質製剤生産量

		略 号	抗 生 物 質 (力価)	1965 年	1966 年
P C 類		PC	Penicillin (10 ⁴ u)	4,441,081,350	4,226,767,060
			Synthetic penicillin (g)	3,570,541	6,628,181
セファロスポリンC類		CER CET	Cephaloridine (g)	135,753	582,828
			Cephalothin (g)	54,924	182,085
アミノ配糖	注射, 内 服, 外用	SM	Streptomycin (g)	33,723,171	31,826,544
		KM	Kanamycin (g)	11,550,583	12,465,332
体抗生物質	外用, 内 服のみ	FRM	Fradiomycin (g)	288,292	263,748
		PRM	Paromomycin (g)	58,814	838,896

		略 号	抗 生 物 質 (力価)	1965 年	1966 年
広 範 囲 抗 生 物 質	C P	C P	Chloramphenicol (g)	47,697,429	49,773,444
	T C 類	CTC	Chlortetracycline (g)	156,000	85,500
		DMC	Demethylchlortetracycline (g)	856,113	1,631,536
		OTC	Oxytetracycline (g)	1,209,660	2,007,304
		TC	Tetracycline (g)	36,065,020	34,632,010
		MTC	Methacycline (g)	3,075	813,570
マクロライド抗生物質		EM	Erythromycin (g)	16,360,792	17,365,656
		LM	Leucomycin (g)	7,164,806	8,103,710
		OLM	Oleandomycin (g)	5,481,085	5,623,265
		SPM	Spiramycin (g)	3,545,700	4,351,600
抗 グ ラ ム 陽 性 菌		LCM	Lincomycin (g)	457,868	1,841,623
		BC	Bacitracin (10 ⁴ u)	900	1,428
		NB	Novobiocin (g)	43,512	53,313
		MK	Mikamycin (g)	440	400
抗 グ ラ ム 陰 性 菌		CL	Colistin (10 ⁴ u)	641,709,900	792,369,700
		PL	Polymyxin B (10 ⁴ u)	1,498,500	3,026,500
抗 結 核 菌		VM	Viomycin (g)	284,968	479,872
		CS	Cycloserine (g)	8,638,565	5,047,903
		CPR	Capreomycin (g)	—	328,582
抗 真 菌 抗 生 物 質	ポリエン 抗生物質	TRM	Trichomycin (10 ⁴ u)	26,239,445	29,096,340
		NY	Nystatin (10 ⁴ u)	29,790,990	48,371,840
		AMPH	Amphotericin B (g)	177	328
		PMR	Pimaricin (g)	—	12,494
	外 用 内 服	AZL	Azalomycin F (g)	—	32,737
		VR	Variotin (10 ⁴ u)	1,037,160	786,422
		PRN	Pyrrolnitrin (g)	—	32,046
		GRF	Griseofulvin (g)	8,536,911	8,227,794
抗腫瘍性抗生物質		SKM	Sarkomycin (g)	5,648	5,540
		CZP	Carzinophiln (10 ⁴ u)	1,500	3,000
		MT	Mitomycin C (g)	2,084	2,667
		CHRM	Chromomycin A ₈ (g)	170	267
複 合 剤		PC	Mycillin Penicillin (10 ⁴ u)	703,519,570	477,791,720
		-SM	Streptomycin (g)	8,773,403	5,962,792

表 5 1965～1966 年の抗生物質複合剤

			複合剤(力価)	1965 年	1966 年
注 射	PC	(10 ⁴ u)		2,010,000	2,875,000
	-CL	(10 ⁴ u)		3,350,000	1,625,000
	PC	(10 ⁴ u)		2,960,000	20,554,760
	-KM	(g)		37,000	256,935
注 射・内 服			TC (g)	4,508,605	9,832,227
			-OLM (g)	2,241,615	4,890,227
内 服			SM (g)	—	5,888
			-CP (g)	—	5,888
			CP (g)	2,663,583	6,417,642
			-OLM (g)	1,323,817	3,189,606
			CP (g)	5,087	14,800
			-KM (g)	5,087	14,800

	複 合 剤 (力 価)	1965 年	1966 年
	TC (g)	—	2,524,466
	-NY (10 ⁴ u)	—	252,446,600
	TC (g)	5,635,686	9,012,286
	-NB (g)	4,018,148	6,142,974
	TC (g)	15,458	123,988
	-KM (g)	15,458	123,988
内 服 ・ 外 用	CL (10 ⁴ u)	4,581,000	?,343,750
	-BC (10 ⁴ u)	22,905	11,719
	BC (10 ⁴ u)	209,715	13,815
	-FRM (g)	17,115	1,105
外 用	PC (10 ⁴ u)	2,010	7,985
	-FRM (g)	285	403
	SM (g)	7,247	7,132
	-LM (g)	10,871	10,699
	SM (g)	6,328	—
	-GR-J* (g)	4,498	—
	CP (g)	11,291	22,714
	-FRM (g)	2,823	5,678
	CP (g)	153,533	123,707
	-TRM (g)	32,016,575	26,177,195
	CP (g)	20,263	21,295
	-NY (g)	4,052,600	4,259,050
外 用	CL (g)	1,217	2,031
	-FRM (g)	1,338	2,234
	CL (g)	269	228
	-TC (g)	269	228
	OTC (g)	25,361	23,303
	-PL (10 ⁴ u)	2,335,980	4,293,320
	EM (g)	474	473
	-PL (10 ⁴ u)	94,845	94,645
	FRM (g)	450	465
	-LM (g)	450	465
	FRM (g)	103,787	175,670
	-GR-J* (g)	43,525	71,469
	FRM (g)	7,437	5,259
	-GR-D* (g)	714	526
	KM (g)	5,545	8,708
	-PNT* (g)	444	697
	VR (10 ⁴ u)	351,387	396,602
	-GRF (g)	11,713	13,220
	CP (g)	4,865	6,206
	-FRM (g)	1,216	1,552
	-NY (10 ⁴ u)	2,432,330	3,103,110
	CP (g)	41,883	68,617
	-TRM (10 ⁴ u)	60,079,200	102,925,950
	-GRF (g)	41,883	68,617
	FRM (g)	175	3,645
	-VR (10 ⁴ u)	15,008	312,461
	-GRF (g)	250	5,208

* GR-J=Gramicidin J. GR-D=Gramicidin. PNT=Pentamycin.

円, 18 位になっている。

このような多少の変動はあるものの, PC, SM, KM, TC, EM 等のいわゆる Major Antibiotics が抗生物質製品の中で重要であることは変わらず, 厚生省が特掲医薬品として発表している表 3 からは洩れているが, 次の検定合格数量の表から推測されるように, EM と同じ Macrolide 抗生物質である Leucomycin (LM), Oleanomycin (OLM), Spiramycin (SPM) の生産も少なくなく, 結核薬 Cycloserine (CS) も大量に消費されている。合成 Cephalosporin C の Cephaloridine (CER) と Cephalothin (CET), Macrolide と似た抗生作用をもつ Lincomycin (LCM) の生産額もかなり多い。

抗生物質の生産を重量で示すと, 表 4 および表 5 のようになる。これらの表は, 国立予防衛生研究所の国家検定に基いているので, 検定を除外された少数の外用剤は含まない。表によれば, PC (PC-G, PC-V) の生産は, 重量に換算すると約 40 t で, CP に次いで多く, 依然として最も重要な抗生物質の 1 つであることを示している。合成 PC の中には, PC-V と同様に耐酸性で内服に適する Phenoxyethyl-PC, Phenoxypropyl-PC, PC 分解酵素に破壊されず, したがって耐性ブドウ球菌に強力に作用する Dimethoxyphenyl-PC (注射のみ), Methylphenylisoxazoyl-PC, Methylchlorophenylisoxazoyl-PC (注射と内服), グラム陽性菌ばかりでなく, グラム陰性菌にも作用する広範 PC である Aminobenzyl-PC (注射と内服) が含まれるが, 年々その生産量を増している。PC と似た化学構造をもち, グラム陽性および陰性菌に殺菌的に作用する合成 Cephalosporin C は, CER と CET の 2 種類 (注射のみ) が 1965 年から発売され, 広く使用されている。

SM の生産は, 一時は輸入によって混乱したが, 32 t 前後に落つき, KM は耐性菌が少いこと等から生産を増大している。抗結核剤として, VM はこの数年間 230 ~ 480 kg を維持し, CS は 1964 ~ 1965 年の約 8 t からやや減り, CPR が 1966 年から発売されることになった。FRM の生産金額の急増は, 他の抗生物質との合剤 (主として外用) による。PRM は, 1964 年の 8 t が 1966 年には約 100 倍となって, ようやく使用され始めたことを示している。

CP および TC 類の広範囲抗生物質では, CP は約 50 t で, 依然多く, TC 類の中では TC が約 90% を占めている。CTC は医薬品としては漸減し, OTC は一時は CTC と同様に TC にとって代られたが, 新製剤の開発によって, 再び漸増している。DMC と MTC は, 1964 年および 1965 年に発売されたが, まだ生産は少ない。

Macrolide 抗生物質の EM, LM, OLM, SPM は, いずれも順調に生産を漸増し, これらと似た作用をもつ LCM も 1965 年以来, 急速に伸びている。このほか, グラム陽性菌に作用する NB は, 主として TC との合剤として生産を増している。

1966 年に発売された新抗生物質には, 前記の CPR のほかに, Pimaricin (PMR), Azalomycin F (AZL), Pyrrolnitrin (PRN), の 3 種物質がある。PMR は, TRM, NY, AMPH, Pentamycin (PNT) と同じポリエン抗真菌物質で, カンジダおよびトリコモナスを対象とした腔錠がつくられ, AZL はポリエン抗生物質ではないが, 作用も用途も類似する。PRN は, 白癬菌症に適応とする液状の新物質で, 合成によっても製造される。

合剤のほうは, PC+SM の Mycillin がやや減り, これに代って PC+KM が殖えている。合剤のうち, 内服または注射によって全身的に投与されるものは, 単剤と比較すると製剤の種類も少なく, 使用されている抗生物質の量も少ない。例外なのは NB のばあい, NB+TC の合剤が NB の 98% 以上を占めている。OLM のばあい合剤は比較的多いが, 単剤に 41%, CP との合剤に 36%, TC との合剤に 22% が使用されている。一方, CP は OLM との合剤を含む 7 種類の合剤に 12% が使用されているにすぎず, TC では単剤が約 60%, OLM との合剤が 18%, NB との合剤が 16%, NY との合剤が 5% で, 大部分は単剤である。その他の抗生物質では合剤がつくられていないか, または単剤の 1/5 ~ 1/10 以下である。

一方, 外用剤には多種多様の組合わせがある。しかし外用剤中の抗生物質の濃度は低く, これらに使用される抗生物質の絶対量は少ないので, 製薬業界としては重要であっても, 抗生物質製剤工業の見地からすると, 比重は軽い。

表 4 および表 5 にあげた以外に, Fusidic acid (FA) Gentamicin (GNT), Kasugamycin (KSG), Bleomycin (BLM) 等の臨床実験が進められ, 近い将来には発売されるものと考えられる。新物質ではないが, 新合成 PC として Methylchlorophenylisoxazoyl-PC (抗 Penicillinase PC 注射および内服), Dimethyloxophenylimidazolidinyl-PC (広範囲 PC), SPM の新誘導体 Acetyl-SPM の発売も近い。FA, GNT, KSG [有化 24 503 (1966)] に続く BLM は, 高分子の抗腫瘍性物質で, 水に易溶, 毒性は低く, 犬に体重 1 kg 当り 10 mg を静脈注射して毒性をみとめず, 皮膚癌の患者に週 2 回 30 mg を注射して完全治療をみとめている。BLM は, 抗酸菌 *Mycobacterium phlei* を 0.0002 mcg/ml という低濃度

で阻止するので、これを利用して生体内の吸収、分布、排泄を知ることができ、尿中に72時間までに排泄されること、生体内では、皮膚、肺等によく移行することが知られている。従来の抗生物質および合成抗腫瘍剤と較べて、少くとも皮膚癌に対する効果は比較できないほど高く、副作用は著るしく軽微である。抗腫瘍性物質の研究が始まって10余年を経て、適応は皮膚癌等の少数の悪性腫瘍に限られてはいるが、高率の治療を期待でき、副作用の危険が少ない薬剤が始めて登場したといえるようである。臨床実験が慎重に進められている。

抗生物質の製造と輸入については、前報〔有化化 22 317 (1964) ; 24 504 (1966)〕以後、特に目立った変化

はないが、CP, TC 等の古い物質の特許期間が終ろうとしているほか、貿易自由化や外国会社の日本に対する関心の増大等があって、かなり微妙な動きがみられる。

II. 動物用抗生物質の生産

動物用抗生物質の生産を農林省の動物医薬品検査所の業務案内書から拾うと、1964 年度には10億591万円が製造、6.357万円が輸入され、1760万円が厚生省の許可で発売され、総額10億8708万円に達し、動物薬の生産輸入高(76億3646万円)の約14%を占め、販売高では11.5%に当り、人間のばあいよりもやや低率であるとはいえ、かなりの重要性をもつに至っており、しかも

表 6 動物用抗生物質の1965年度検定合格数量

抗 生 物 質	飼 料 添 加 剤		経 口 投 与 剤		注 入 剤		注 射 剤		挿 入 剤	
	件数	数 量 (kg)	件数	数 量 (kg)	件数	数 量 (kg)	件数	数 量 (kg)	件数	数 量 (kg)
PC	91	117,261			4	110	151	15,624		
SM	2	40	24	8,730			36	1,656		
KM					1	5				
FRM					22	2,143			1	5
CTC	417	625,500	49	31,933	4	334			7	426
OTC	83	387,015	123	47,071	6	1,702	26	6,173		
TC			18	12,966						
LM	9	8,990								
OLM	8	25,325								
SPM	25	56,897								
HYG*	20	209,940								
TYL*			4	318			8	5,743		
CP			2	1,584						
MK	21	42,166								
BC					1	100				
CL			6	1,960						
PC+SM	355	366,421			108	11,424	35	1,421	7	56
PC+KM					16	730				
SM+FRM					1	18				
SM+BC			3	359						
FRM+BC			1	20						
SM+SPM			12	5,096						
CTC+SM+FRM					6	517				
PC+SM+LM					10	1,550				
CP+SM+FRM					5	517				
PC+SM+TC					1	91				
PC+SM+FRM					41	3,561				
PC+SM+SPM					6	563				
PC+SM+LM+FRM					5	601				
PC+SM+NB+PL					2	201				
合 計	1,031	1,839,554	241	110,037	237	24,047	255	30,617	15	487
1963 年 合 計	533	1,103,233	101	39,828	225	39,828	27	3,307	14	558

* HYG=Hygromycin. TYL=Tylosin.

年々増加している。

1965年度の検定件数は、表6のとおりで、乳牛の乳房炎に用いる注入剤には、3~4種の抗生物質を混合したものが多く、飼料添加剤は1963年度と較べかなり増加し、経口投与剤と注射剤は大巾に増加しているが、注入剤と挿入剤（子宮）はかなり減少していることをみとめる。SPM, OLM, MK が新たに飼料添加剤に、KM, NB, PL が注入剤に FRM が挿入剤に、SPM が経口投与剤に使用されるようになった。

III. 農業用抗生物質の生産

農業用抗生物質としては、稲のイモチ病を対象とするBlasticidin S (BLS) が1961年、Kasugamycin (KSG) が1964年に発売され、保健上の問題がありながら、他に有効な薬剤がないため止むを得ず使用していた有機水銀剤に代り得る見通しができ、近く有機水銀剤の使用は著しく制限または禁止されることになった。表7にみるとおり、農業用抗生物質の生産、ことに稲イモチ病に対するBLSとKSGの生産は逐年増加し実際にも効果をおさめている。植物病害は、年度によって発生が変わるが、1963年、1966年の流行には特に偉力を発揮し、1966年にKSGは有機水銀との合剤が8,000t、単剤が2,000t使用され、BLSの使用も多かった。なお、有機水銀との合剤は、BLS, KSGともにイモチ病には著効を示すが、他の種々の病害に対する効果は期待できず、イモチ

病に対しても野外条件では万が一無効であつたら大問題になるので、過渡的な製剤として使用されたものであるが、単剤または非水銀剤との合剤の効果が確認されたので、本年度の生産量は著しく減っている。

稲のイモチ病に次ぐ病害として重要な白葉枯病に対しては、Cellocidin, CP, SM 等が硝子室試験では効くが、野外ではあまり効かず、Nojirimycin, Formycin 等が熟心に試験されている。また、稲の紋枯病にはPolyoxinがかなり有効のようである。このPolyoxinは、梨の黒斑病とリンゴの斑点落葉病に対して著効を示し、植物に対する毒性が低いので、近く発売を許可されるものと思われる。

農業用抗生物質と関連し、きわめて興味があり、将来類似の物質の開発が示唆されるのは、Detoxinの発見である。この物質は、放線菌が生産する高分子のポリペプチドで、水に易溶の白色無定形の粉末として得られ、抗生物作用は全くなく、毒性はきわめて低い。DetoxinをBLSに加えて散布すると、BLSの最大の欠点であった植物に対する薬害と、眼の結膜に対する強い刺激性は著明に軽減され、BLSの実験動物に対する急性毒性も著しく低下するので、すでに実用実験に入っている。抗生物質工業界にとっては、このような生理活性物質の開発が将来の1課題になるものと考えられる。

(昭和42年6月1日受理)

表7 1963~1965年農業用抗生物質の生産

抗生物質	剤型	1963年		1964年		1965年		対象病害
		Ton	金額(100万円)	Ton	金額(100万円)	Ton	金額(100万円)	
Blasticidin S	乳剤			3	4.95	186	189.72	稲イモチ病
	水和剤					1	1.00	
	水銀加粉剤	14,300	908.05	15,208	942.88	17,970	1,119.52	
	水銀、砒素加粉剤			73	5.55	80	6.08	
	水銀加水剤	172	134.16	327	238.71	179	134.25	
Kasugamycin	水銀加粉剤					119	8.93	稲イモチ病
Cellocidin	水和剤			9	20.70	23	52.90	稲白葉枯病
	水銀加水剤					10	26.00	
Streptomycin	粉剤	105	81.04	111	119.30	113	115.98	煙草野火病 蔬菜細菌病
	銅、水銀加水剤					14	37.80	
Chloramphenicol	水和剤					1	8.00	稲白葉枯病
Griseofulvin	粉剤	0.5	30.00					リンゴモニリ ア病、爪類、 蔓割病
Cycloheximide	粉剤	1.6	3.95	2	3.10	4	11.10	タマネギ銹病 べと病
	錫加水剤			3	6.42	3	6.90	
金額合計			1,157.20		1,335.19		1,718.18	