

## 〈原 著〉

我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する  
薬史学的・公衆衛生学的考察：  
第7報 米国からの Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin 及び  
Erythromycin 等の広範囲抗生物質の導入

八木澤守正<sup>1,2)</sup>・Patrick J. Foster<sup>3)</sup>・黒川達夫<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座

<sup>2)</sup> 現所属：慶應義塾大学薬学部創薬物理化学講座

<sup>3)</sup> 慶應義塾大学薬学部基礎教育講座

<sup>4)</sup> 現所属：日本OTC医薬品協会

(2018年10月10日受付)

米国より我が国に Penicillin (PC) と Streptomycin (SM) の製造技術と品質管理上の知識を導入した連合国軍公衆衛生局長の Sams 准将は、それらの抗生物質医薬品が無効である赤痢、腸チフス、発疹チフスなどの法定伝染病を制御するために、厚生省に働きかけて、第三の抗生物質医薬品として Chloromycetin (CM) を米国より導入させることとした。ほぼ同時期に、米国において開発が進められていた Aureomycin (AM) が民間ベースで輸入されることとなっていたので、厚生省は CM と AM の両薬剤の臨床応用を審議する委員会を設けて国内での有効利用を促進した。

我が国の感染症の状況と医療体制の実態に即した CM と AM の臨床適応法が確立され、法定伝染病が制御されることにより国民の健康維持が著しく改善されたが、それらに続けて AM と同系統である Terramycin 及び Tetracycline (TC) と Macrolide (ML) 系の Erythromycin が米国より導入されて各種の感染症が一層効率よく制御されるようになった。

我が国独自の製造プロセスによる CM や AM の工業生産が試みられたが、特許上の制約のため国内生産は断念されて、国内供給は米国からの製剤輸入に頼ることとなり、国内製薬会社と国外製薬会社の提携や外資系の製薬会社の設立が進められた。輸入製剤は、1952年3月に制定された「抗菌性物質製剤基準」に基づく国立予防衛生研究所における国家検定により品質管理が行われた。その一方で、我が国で創製された Peptide 系の Colistin (CL) や ML 系の Leucomycin (LM) について、1953年に設立された日本化学療法学会に所属する医師により臨床評価が進められ、短時日のうちに臨床に導入された。各種の抗生物質医薬品が臨床で使用されることにより、従来の肺炎、敗血症、破傷風、結核、赤痢、チフスなどの致死的な感染症の脅威から解放さ

れ、我が国の平均寿命が延長されるという恩恵が謳われたが、抗生物質医薬品の繁用に伴って、既存の薬剤に対して抵抗性を示す耐性菌感染症の問題が深刻化した。

我が国において1957年に発見されたKanamycin (KM) は、PCに耐性の黄色ブドウ球菌、SMに抵抗性の結核菌、CMやTCに耐性の赤痢菌など問題化していた耐性菌による難治性の感染症に対して優れた治療効果を示し、発見の翌年には日本国内で臨床使用が開始され、翌々年には米国及び欧州の臨床に導入されるという驚異的な臨床開発がなされた。KM以後の抗生物質医薬品の研究開発は、耐性菌感染症の治療に有効性を発揮する新薬へと発展し、我が国は世界の主導的な立場に立つこととなった。

## 序文

我が国における抗生物質医薬品は、米国からPenicillin (PC) とStreptomycin (SM) の製造と品質管理に関する技術と知識を導入して国産化が実現し、新設された予防衛生研究所 (予研) における国家検定に合格した製品が臨床に供給されることにより、肺炎や敗血症及び結核など従来の致命的な感染症の治療に有効に応用されてきた。著者らは、PCを始めとする抗生物質医薬品の我が国における品質基準の制定・改訂の経緯を調査・解析し、優れた品質の抗生物質医薬品が国民の健康維持に著しく貢献してきたことを一連の報文に記述<sup>1-6)</sup>してきた。

本報においては、PC及びSMの効力が及ばない赤痢や腸チフスなどの腸管感染症 (当時は法定伝染病) 及びリケッチア属、クラミジア属、マイコプラズマ属などの非定型病原細菌による各種感染症に対して有効であるChloromycetin (CM) 及びAureomycin (AM) やTerramycin (TM) 等のTetracycline (TC) 系抗生物質並びにErythromycin (EM) やCarbomycin (CB) 等のMacrolide (ML) 系抗生物質の製造と品質管理に関する技術と知識を米国から導入し、それら抗生物質医薬品の国内での臨床応用が開始された経緯について調査・解析した結果を記述し考察を加える。

## I. 材料と方法

資料の収集方法については、著者らの前報<sup>1-6)</sup>に詳細に記載しており、本報では重複記述を避けることとする。収集した資料に基づいて、1947年に発見されたCM [後にChloramphenicol (CP) に改称]、1948年に発見のAM [後にChlortetracycline (CTC) に改称] 及び1950年に発見のTM [後にOxytetracycline (OTC) に改称] などのTC系、1952年に発見のEM (当初はIlotycinと呼称) 及びCB (当初はMagnamycinと呼称) などのML系抗生物質医薬品が研究開発された背景と意義、米国から我が国へ導入された経緯と国内の研究開発状況、それらの導入品に関する米国Food and Drug Administration (FDA) 及び我が国の品質基準の制定、国家検定などの品質管理の経緯、並びに、臨床使用の実態と国民の健康維持への貢献等について調査を行い、収集した資料の解析を行った。

なお、本報においては“伝染病 (communicable diseases)”の用語を使用するが、同用語は1897年 (明治30年) に制定された「伝染病予防法」<sup>7)</sup>に規定された感染症 (infectious diseases) 8疾患の総称であり、表1に示すように1954年 (昭和29年) の改正までに3疾患が加えられて11疾患が法定伝染病として特殊な取り扱いがなされていたが、

表1. 「伝染病予防法」に規定された法定伝染病と「感染症法」における類別

伝染病予防法に規定された法定伝染病	感染症法 <sup>†</sup> における類別
1. コレラ(虎列刺)	三類
2. 赤痢	三類
3. 腸チフス(窒扶私)	三類
4. 痘瘡	一類
5. 発疹チフス	四類
6. 猩紅熱	指定なし
7. ジフテリア(実布控利亜)	二類
8. ペスト	一類
9. パラチフス	三類
10. 流行性脳脊髄膜炎	五類
11. 日本脳炎	四類

<sup>†</sup> 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成10年法律第114号)

1. ~8. 伝染病予防法(明治30年4月法律第36号)に規定
9. ~10. 伝染病予防法改正(大正11年4月法律第32号)で追加
11. 伝染病予防法改正(昭和29年)で追加

1998年に「伝染病予防法」が廃止されて、新たに「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(「感染症法」と略称)」が施行<sup>8)</sup>され、法定伝染病11疾患の中の猩紅熱を除く10疾患は同法における一類感染症から五類感染症に類別がなされた。

## II. 結果

### 1. 国内外におけるCMの研究開発及び輸入に至る経緯

我が国で最初に臨床使用に供された抗生物質医薬品であるPCは致命的な伝染病を起因する赤痢菌やチフス菌などのグラム陰性桿菌に抗菌力を示さず、二番目に臨床に導入されたSMは試験管内ではそれらの病原菌に対して抗菌力を示すが、臨

床的には赤痢や腸チフスに対して注射又は経口投与による治療効果は認められなかった<sup>9)</sup>。我が国に米国よりPC及びSMの製造技術と品質管理の方法を導入することを主導した連合国軍最高司令部総司令部(General Headquarters/Supreme Commander for Allied Powers; GHQ/SCAP)の公衆衛生福祉局(Public Health and Welfare Section; PHW)の局長であったCrawford Sams軍医大佐は、戦後の我が国内で流行していた発疹チフス、腸チフス・パラチフス及び赤痢などの伝染病を制御するために、米国で開発されたばかりのCM<sup>10~15)</sup>を第三の抗生物質医薬品として我が国の臨床に導入することを企画<sup>16)</sup>した。

### 1) CMの発見と抗リケッチア活性の初期評価

米国Yale大学の植物学者Paul Burkholderがべ

ネズミの土壌から採取・同定した放線菌 *Streptomyces venezuelae* の培養濾液から結晶として得られたCMは、グラム陽性菌及び赤痢菌やサルモネラ属菌を含むグラム陰性菌に優れた抗菌力を示すと共に、鶏の胚を用いる抗リケッチア試験で *Rickettsia prowazekii* (発疹チフス病原体<sup>17)</sup>) に対する活性が認められ、マウスを用いる各種の抗リケッチア試験で有効性<sup>10,14)</sup> が認められた。また、CMの発見とほぼ同時期に米国Illinois大学のDavid Gottliebらが発見した抗生物質8-44は、モルモットを用いる毒性試験に達した段階でCMと同一物質であることが判明<sup>11)</sup> し研究開発を中止した。CMの化学構造解析、動物実験、大量生産の検討<sup>12)</sup> などはParke Davis社で行われたが、CMは培地中に一定濃度まで蓄積されるとCM生産菌自体の生育・代謝阻害を示し、CMの生産が阻止されるため発酵による大量生産は断念され、CMの構造が比較的単純であることが解明されたことにより、化学合成に拠る工業的生産が検討された。

CMの抗リケッチア活性が解明された1947年頃の朝鮮半島においては、南朝鮮を統治する連合軍(主として米国陸軍)兵士の間に致死的な疾患としてダニが媒介する *R. tsutsugamushi* (*R. orientalis*) が起因する scrub typhus [ツツガムシ病(恙虫病)] が流行しており、米国陸軍において同疾患に対するCMの臨床応用研究<sup>13)</sup> が開始された。興味深いのは、米国陸軍医学研究所のJoseph Smadelらがマレー半島で実施した発疹チフスに対する治験<sup>18)</sup> において、紛れ込んだ腸チフス患者に対してCMが著効を示したことから、腸チフスに対するCMの治療効果に関する臨床試験を実施してCMの有効性を確認<sup>19)</sup> したという実史である。

## 2) 我が国におけるリケッチア感染症の状況

Sams軍医大佐は、日本駐留の当初より日本国

内のネズミの駆除に精力的に取り組んでいたが、野ネズミ(アカネズミ、ハタネズミ)は自然界におけるペストの宿主であり、感染死した野ネズミから離れたノミが家ネズミ(ドブネズミ、クマネズミ、ハツカネズミ)やヒトにペスト菌を伝播することが知られており、日本の木造家屋は家ネズミの生息に適していることから、戦後の日本国内でのペストの流行を恐れたためであった。また、Sams軍医大佐は戦時下の日本で発疹チフスが増加しているとの情報を得ており、自然界の宿主である野ネズミからシラミやノミによる伝播で発疹チフスが蔓延し、連合軍兵士に感染して戦力が低下することを警戒<sup>20)</sup> していた。

リケッチアが起因する発疹チフスは、英語では単に typhus か epidemic typhus 又は exanthematous typhus と表示し、腸チフスは typhoid fever と表示するのであるが、ドイツ語では typhus は腸チフスを意味する。そのため、ドイツ語で医学を習得した当時の我が国の医学者たちは Sams 軍医大佐が発疹チフスの対策を論じている折に、真正細菌が起因する腸チフスの話であると勘違いして、幾つかの齟齬があったと伝えられている。さらに複雑であったのは、発疹チフス<sup>14)</sup> と発疹熱 (murine typhus)<sup>15)</sup> との区別であり、両疾患は病原リケッチアの違いにより流行地と流行時期及び症状が異なるのであるが、当時、中国大陸からの引揚者の間で“満州熱”と呼ばれる発疹熱が流行っていた状況を、Sams 軍医大佐が発疹チフスと混同して対策<sup>20,21)</sup> を急がせたと伝えられている。

我が国におけるリケッチア感染症の状況に関する資料は乏しいが、総務省統計局による長期統計<sup>22)</sup> より抜粋した1946年～1952年の戦後混乱期における発疹チフス及びツツガムシ病の罹患者数と死亡者数を表2に示す。1946年に発疹チフス罹患者が3万名を超えていた理由は、中国大陸からの膨大な人数の引揚者の中でコロモジラミの媒介により蔓延していたとされている。PHWによる

表2. 我が国の戦後混乱期におけるリケッチア感染症の状況

年次	発疹チフス	ツツガムシ病
1946	32,366	---
	3,351 (10.4%)	---
1947	1,106	---
	135(12.2%)	19
1948	475	---
	47(9.9%)	15
1949	111	---
	18(16.2%)	4
1950	938	116
	68(7.2%)	5
1951	3	100
	2	1
1952	16	97
	---	---

上段：罹患者数

下段：死亡者数

( )内%：死亡者数／罹患者数

---：不詳

[総務省統計局：長期統計<sup>21)</sup>より抜粋]

積極的なDDT散布によりシラミは死滅し、翌1947年には発疹チフスの罹患者数が1,100名程度に激減した。一方、死亡者数を罹患者数に対する比率で見ると、1946年は3,351名で罹患者の10.4%、1947年は135名で12.2%、1948年は47名で9.9%、1949年は18名で16.2%であったが、CMが臨床導入された1950年の死亡者数は68名で7.2%に減少しており、発疹チフスによる死亡者を減少させたCMの臨床効果が示されている。

古典的なツツガムシ病は山形県・秋田県・新潟県などの地域で夏期に河川敷でアカツツガムシに刺されて感染する風土病であり、1950年以前の罹患者数は把握されておらず、1950年以後は年間100名内外の罹患者が把握されている。しかしな

がら、その罹患者数の把握は確実とは考えられず、死亡者数も不確実であると思われる。1948年に富士山麓で演習中の米軍兵士が罹患したツツガムシ病はタテツツガムシが媒介したものであり、その後九州北部まで分布するフトゲツツガムシによる媒介も認められ、これらの症例は新型ツツガムシ病と呼ばれており、2007～2016年の10年間に4,185例の患者発生<sup>23)</sup>が認められている。

### 3) 我が国におけるCMの発見と生産の試み

一方、我が国においては、PCの国内生産が急速に進展<sup>3)</sup>しSMの試験製造<sup>5)</sup>も開始されていたことに加えて、新規抗生物質の探索研究が進められていた。1947年5月に新設された予防衛生研究所(予研)抗菌性物質部(後に国立予防衛生研究所抗菌性物質部に改称)において、グラム陽性菌と陰性菌の双方に抗菌活性を示しSMとは明らかに異なる放線菌由来で脂溶性の抗菌性物質が単離<sup>24,25)</sup>されたが、同物質は物理化学的性状及び抗菌活性の特徴からCMと同一物質であることが確認された。当時の特許システムにおいては、微生物由来の天然抗生物質に関しては、生産菌株が異なる種であれば同一の属の菌の生産物であっても製法特許が取得可能であるとされていたので、予研抗菌性物質部の梅澤濱夫は独自の菌株<sup>26)</sup>を用いるCM生産法による国内生産を計画<sup>27)</sup>した。しかしながら、Parke Davis社はCMの工業的な化学合成法<sup>28)</sup>を確立して高純度のCMを効率よく製造し臨床使用<sup>29)</sup>を目指し始めたため、我が国における発酵によるCMの国内生産は断念された。なお、国内においては予研で単離した2菌種の他に、武田薬品工業発酵研究所の緒方浩一ら<sup>30)</sup>もCMを生産する新菌種を単離してCMの工業生産<sup>31)</sup>を試みており、大阪市立医科大学(現在の大阪市立大学医学部)の大谷象平ら<sup>32)</sup>も独自にCM産生放線菌を単離したことを報告している。

また、日本ペニシリン学術協議会(学協)では

1948年11月に文部省科学試験研究の要望課題としてCMその他の抗グラム陰性菌作用を示す抗生物質の試験製造を提案し、1949年5月には支給された試験研究補助金30万円によるCMの試験製造研究（生産用菌株分離、培養法、精製法、検定法、合成法等）が開始された。さらに、1950年1月には研究補助金10万円が追加され、1950年4月には新年度の予算としてCMの生産化研究に170万円の研究補助金の支給が決定した。しかしながら、次項で述べるようにPHWの方針により米国からのCMの輸入が決定しており、特許問題もあるため研究計画は発酵パイロットプラント及び新規合成法の研究並びに新規合成法パイロットプラント実験を主とする内容に変更し、さらに輸入品と試作品の臨床実験を加えることに変更した。文部省科学試験研究補助金による研究成果は、学協の月例の研究会において速報的に報告され、毎年度の総合報告書は学協の専門委員会中に設置された「クロランフェニコル委員会（住木論介委員長）；製造部会及び臨床部会で構成」により作成された。

一方、厚生省では、次項で述べるように、米国より輸入されるCMについて、同じく米国から輸入される予定のAMと併せて行政的な取り扱いを決定したことから、学協の委員会は「クロランフェニコル・オーレオマイシン委員会」に改称され臨床応用に関する研究体制が強化された。1951年度のCM・AM試験製造研究<sup>33)</sup>は170万円の補助金により、〔1〕発酵法によるCM製造（3施設）、〔2〕合成法によるCM製造（5施設）、〔3〕AM製造（2施設）、〔4〕CM及びAMの臨床応用に関する研究（6施設）が行われた。

#### 4) 米国からのCM輸入と国内における臨床使用法の確立

1950年6月25日に朝鮮半島において、朝鮮民主主義人民共和国が大韓民国に侵略して朝鮮戦争

が勃発し、大韓民国を支援する国際連合軍の主力となった米国軍は連合軍最高司令官（SCAP）であるDouglas MacArther元帥の指揮下にあった。東京のGHQ/PHWでは、日本国内のネズミ駆除によりシラミやノミが媒介する発疹チフスや発疹熱等のリケッチア感染症の制御の成果が得られ始めていた状況下に、朝鮮半島からの人員・物資の移入に伴ってリケッチア感染症が再び猛威を振るうことを懸念した。PHWは、リケッチア感染症及び腸チフスに対する臨床効果が認められるCM及び新規抗生物質であるAMを米国より緊急的に輸入して日本国内での診療体制を確立することを企画し、厚生省に対策を講じるように要請<sup>20)</sup>した。

1950年4月22日に厚生省で行われた打合わせ会議<sup>34)</sup>では、既に12.5 kgのCMが三共に輸入されることが民間企業ベースで決まっていたので、それらを重要な点に使用するための方法を検討することとし、それぞれの適応症を定めることとした。また、効果が確実ではない疾患については委員会を設置して実験を行い、適応症を順次追加することとした。それに加えて、後述するように48 kgのAMが武田薬品工業に輸入されることが決まっていたので、同年6月14日には厚生省の薬務局長及び公衆衛生局長の連名により「輸入オーレオマイシン並びにクロロマイセチンの取り扱いについて」の通知（薬発第371号）が発出<sup>35)</sup>され、7月31日には厚生省薬務局企業課長より「クロロマイセチンの配給について」の通知<sup>36)</sup>が発出された。三共の社史<sup>37)</sup>によると、CMの最初の貨物は1950年8月1日に航空便で到着したが、約4万ドル分の製剤はたちまち売りつくされ、第2便は約10万ドル分であったが、これも極めて短時日のうちに品切れになったとのことであった。

上述の薬発第371号第3条には輸入されるCM及びAMについて我が国として適応症を確立する目的で臨床研究協議会を設置することが規定<sup>38)</sup>されており、この規定を受けて、1950年8月26日

に厚生省に「オーレオマイシン及びクロロマイセチン臨床研究協議会規程」が設けられ、同規程に基づき臨床協議会が設置された。同協議会の設置は、防疫上で必要な両薬剤<sup>39)</sup>の適応症及び使用標準について研究を行うことを目的とするものであり、その成果については随時使用上の参考として速報することとされた。同協議会では、両薬剤配給の適正と使用上の標準確立を期すために、以下のように報告を行うこととした。(1) 中央取扱業者は毎月配給先別、品目別の数量及び在庫量を厚生省薬務局長に報告し、(2) 地方取扱業者は毎月受配量、配給先別品目別の数量及び在庫量を都道府県知事に報告し、(3) 使用者(医師)は指定された使用対象(CMは細菌性赤痢及び腸チフス・パラチフス、AMは発疹チフス及び恙虫病を最優先とする)について、両薬剤による治療を受けた患者ごとに、治療終了後速やかに別記様式により保険所長、都道府県知事を経由して厚生省公衆衛生局長に報告する。中央取扱業者については、CMは三共株式会社、AMは武田薬品工業株式会社とし、両社は当該薬剤を輸入した場合に、その全量の10%を次回の輸入まで緊急用として保留し、他は地方取扱業者へ販売するものとした。また、防疫対策上緊急を要する場合は、中央取扱業者は厚生省の指示に、地方取扱業者は都道府県の指示に従って当該薬剤を配給するものとした。

一方、米国からの輸入製剤についても予研において国家検定を行い、臨床効果と安全性が保証された製剤のみを流通させるために、1950年3月には「クロロマイセチン基準(案)」の作成<sup>4)</sup>と輸入製剤の検定手続及び基準が未制定である抗菌性物質製剤(AMやTMなど)の取扱い等に関する検討<sup>40)</sup>が行われており、3月14日には三共に対してParke Davis社からの輸入・販売の許可が出された。CMが輸入され臨床評価に着手する協議会の第1回会合において、「クロロマイセチン、Chloromycetin」の名称は輸入製品の商品名である

ため、一般名である「クロランフェニコール、Chloramphenicol (CP)」の名称を用いることが決められた。CPに関する臨床的な検討は、同年2月の学協の臨床部会において鳥居敏雄が重層法による血中濃度測定結果を報告<sup>41)</sup>したことを端緒として、同年4月の臨床部会では東京都立駒込病院の内山圭梧らが化学合成により製造されたCPの内服製剤を用いて重篤なチフス患者の治療に成功した症例を報告<sup>42)</sup>し、東京大学医学部佐々内科からも腸チフスに対するCPの臨床効果が報告された。

なお、CPはイタリアのKarlo Erba社から藤沢薬品が1951年6月、ドイツのBoehringerから山之内が1954年5月に輸入・販売許可を取得しており、その後に住友化学、東洋醸造、協和発酵、日本化薬なども国外から製剤輸入・販売を行っていた。CPは塩基が内服、筋注及び外用で繁用されており、小児シロップ剤用に苦味が無いパルミチン酸エステルやステアリン酸エステル、注射用に水溶性を付与したステアリン酸グリコールエステルやコハク酸エステルのナトリウム塩の製剤が開発され広範に臨床使用されていた。しかしながら、1968年7月に厚生省中央薬事審議会医薬品安全対策特別部会から再生不良性貧血等の重篤な血液異常や新生児・未熟児におけるGray症候群との因果関係を示唆する検討結果が報告され、使用上の注意が薬務局長通知として発出(都道府県知事宛; 薬発第639号, 昭和43年8月14日)されたことにより、その使用頻度は著しく減少した。

## 2. CPの臨床導入後の赤痢及びチフス罹患者と死亡者の激減

我が国における1946年～1960年の15年間の赤痢及び腸チフス・パラチフスの罹患患者数と死亡者数の推移<sup>22)</sup>を表3に示したが、それらの伝染病はCPによる治療の対象疾患であった。赤痢の罹患患者数は流行菌型や集団発生頻度などの要因があり

表3. 赤痢及びチフスの罹患者と死亡者の推移

年次 〔人口(千人)〕	赤痢	死亡者数／ 罹患者数	腸チフス及び パラチフス	死亡者数／ 罹患者数
1946年 〔75,750〕	88,214 (116.5) 13,409 (17.7)	15.2%	53,812 (71.0) 5,912 (7.8)	11.0%
1948年 〔80,002〕	14,665 (18.3) 5,157 (6.4)	35.2%	12,403 (15.5) 1,603 (2.0)	12.9%
1950年 〔83,200〕	49,780 (59.9) 11,968 (14.4)	24.0%	6,594 (7.9) 710 (0.9)	10.8%
1952年 〔85,808〕	111,709 (129.9) 13,585 (15.8)	12.2%	3,733 (4.4) 221 (0.3)	5.9%
1954年 〔88,239〕	98,810 (11.6) 9,341 (10.5)	9.5%	3,327 (3.8) 148 (0.2)	4.4%
1956年 〔90,172〕	84,437 (93.6) 5,165 (5.7)	6.1%	2,632 (2.9) 99 (0.1)	3.8%
1958年 〔91,767〕	81,577 (88.7) 3,176 (3.5)	3.9%	3,050 (3.3) 62 (--)	2.0%
1960年 〔93,419〕	93,971 (100.6) 2,048 (2.2)	2.2%	1,891 (2.0) 45 (--)	2.4%

上段：罹患者数(人口10万人対罹患者率)

下段：死亡者数(人口10万人対死亡率)

総務省統計局；長期統計より抜粋

増減が認められるのに比して、死亡率は1950年にCPが臨床導入されて以来、1952年の人口10万人対15.8をピークとして経年的な下降傾向が認められ、1960年には人口10万人対2.2という低い死亡率になっている。CPの効果をより明確に示しているのは罹患者数に対する死亡者数の比率の減少であり、CPが臨床導入された1950年に24.0%であったものが、1952年には半分の12.2%、1956年にはさらに半分の6.1%へと減少し、1960年には2.2%という低率になっている。なお、赤痢の罹患者数が1952年に急上昇したことは、駐留米軍による環境衛生政策が占領の終了と共に中止されたことが大きな要因となっていることをPHWのSams准将(1948年5月に昇進)は指摘<sup>43)</sup>している。

一方、腸チフス及びパラチフスを合わせたチフスは、Sams准将の積極的な働きかけに応じて1948年6月に公布された「予防接種法」<sup>44)</sup>に規定された12種の感染症に対する予防接種の中に含まれていたことにより、罹患者は著しく減少した。罹患者数が減少する状況下においても、死亡者数の比率の推移には赤痢と同様な傾向が認められ、1950年の10.8%が1952年には5.9%、1956年には3.8%、1960年には2.4%という低率になっている。CPは、表1に挙げた11疾患の法定伝染病の中の赤痢、腸チフス、発疹チフス及びパラチフスの4疾患に確実な効果を示したことにより、国民の健康維持に著しく貢献したと評価されている。

### 3. TC系抗生物質の研究開発と臨床応用

抗生物質医薬品として、水溶性で酸性のPC及び水溶性で塩基性のSMに続いて脂溶性の中性物質であるCPが開発されたが、天然物化学の研究において脂溶性物質は抽出・精製や化学修飾が容易であることから、脂溶性の抗生物質研究が進展した。特に、各種の有機溶媒に対して特異的な溶解性を示す物質や、紫外部・可視部に特徴的な吸収を示す物質、特異的な試薬・試液により特徴的な呈色反応を示す物質など様々な観点に基づく探索研究が展開され、CPと同様にリケッチア等の非定型病原細菌に対して抗菌活性を示すTC系抗生物質の研究開発が旺盛に行われた。

#### 1) 米国におけるAM及びTMの開発と我が国への輸入

米国American Cyanamid社（AC社）Lederle研究所のBenjamin Duggarらは放線菌の産生する抗生物質の探索研究において*S. aureofaciens*の培養液中にAMを発見<sup>45)</sup>し、その抗菌活性、抗リケッチア作用、薬物動態、実験感染治療に加えてヒトの鼠経リンパ肉芽腫症及びQ熱の予備試験的な治療成績等を纏めてNew York科学アカデミーの特集号として発表<sup>46)</sup>した。AMは脂溶性で黄色の両性物質であり、培養液中のカルシウムやマグネシウムとキレート結合して沈殿を生じるため、培養濾液中よりも菌体を含む固形成分中に高濃度に存在する。この固形成分中のAMは、塩酸酸性条件下に塩酸塩として水に溶出される性質を利用して精製が行われ、溶媒に転溶した後の再結晶化により高純度なAMが得られ、塩基と塩酸塩及びカルシウム塩が製剤として臨床使用に供された。その抗菌活性はグラム陽性・陰性菌、レプトスピラ、リケッチア及びクラミジア（当時は大型ウイルスと呼ばれた）と広範であり、原虫である赤痢アメーバに対しても活性を示した。

PHWのSams准将は朝鮮戦争における発疹チフ

ス対策としてCPだけでは不十分であると考え、他の有効な抗生物質医薬品としてAMを米国から輸入することとし、厚生省に対応<sup>34,35,38,39)</sup>を促した。その一方で、1950年2月にはLederle研究所の研究者から予研抗菌性物質部の梅澤濱夫宛に送付されてきたAM試供品が学協の臨床部会において東京大学医学部小児科詫摩武人及び藤井良知、同泌尿器科市川篤二、同眼科桐澤長徳並びに昭和医科大学小児科内村良二及び中澤進らに配布<sup>47)</sup>され、我が国における適応症が検討された。それらの結果は、翌月の臨床部会において藤井からは百日咳・赤痢・髄膜炎菌性髄膜炎など11例、中澤からは百日咳3例の治験例として報告された。更に翌々月の臨床部会において、東京大学医学部眼科からはAMのトラコーマ及び流行性角膜炎に対する有効性が報告され、同佐々内科からは横浜で発生した発疹チフス流行の105例にAMを平均5.4g投与して大多数が24時間以内に下熱し48時間までには平熱となり死亡例は認められなかったことが報告<sup>48)</sup>された。同流行において13例にCPが投与され、ほぼAMと同様な効果が認められたが、対症療法のみを施した227例では12病日まで38度の発熱が続き15人（6.6%）が死亡した。

前述したように、Lederle研究所より武田薬品工業に輸入された48kgのAMは同年6月に発出された厚生省薬務局長・公衆衛生局長通知<sup>35)</sup>に準じて取り扱われ、臨床研究協議会による検討に基づいて適応症の決定<sup>38)</sup>がなされたが、東京都立駒込病院における発疹チフスや赤痢などの法定伝染病の治療への応用研究<sup>49)</sup>は確実に貴重な情報を与えるものであった。

米国Chas Pfizer社研究所のAlexander Finlayら<sup>50)</sup>は放線菌*S. rimosus*の培養液中にグラム陽性球菌とグラム陰性腸内細菌に抗菌活性を示す物質を発見し、結晶として単離してTMと命名した。初期の基礎的・臨床的な研究においてTMはAMと類似の広範囲な抗菌活性を示すことが認められ

たが、AMに比して溶液状態及びヒト血清中で安定であり、経口投与により好ましい体内動態を示し、尿路感染症及び表皮感染症などに対して有効であることが速報的に発表<sup>51)</sup>された。さらに、TMの薬物動態及び実験治療成績やリケッチア感染症の治療成績等は纏めて、AMの例に準じてNew York科学アカデミーの特集号<sup>52)</sup>として発表された。我が国には民間企業ベースで輸入され、田辺製薬が塩酸塩のカプセル剤を1950年10月、静注用製剤及び眼科用軟膏を1951年1月に発売したが、その臨床適応に関しては藤井良知が1950年9月に駒込BIII菌が起因する赤痢に対するカプセル剤による治療成績<sup>53)</sup>を発表したことに続いて、同年11月に東京大学医学部物療内科の鳥居敏雄及び川上保雄が重層法による定量法、新潟医科大学内科の桂重鴻らが希釈法による髄液中濃度測定法を発表し、同年12月には複数の医療機関よりトラコーマ、赤痢、淋疾等に対する治療成績が発表され、順当な臨床評価が行われた。

既に臨床で繁用されていたPC及びSMはグラム陽性及び陰性の定型的な病原細菌に限定される抗菌スペクトルを有していることに比して、CPやAM及びTMはリケッチアや異型（非定型）肺炎の病原菌であるPPLO（後にマイコプラズマ属）及び大型ウイルス（後にクラミジア属）などの非定型病原細菌に対しても有効であることから、広範囲抗菌物質（broad-spectrum antibiotics）と総称された。

## 2) 我が国におけるAM及びTMの品質管理

CPについては、前報<sup>4)</sup>で述べたように、輸入が開始された5か月後に米国FDAの検定規則の翻訳版とも言える基準<sup>54)</sup>が制定され国家検定が行われたが、AM及びTMについては輸入品が臨床で使用されていながら、その原薬及び製剤について基準は制定されておらず、予研抗菌性物質部において、AMは米国FDA検定規則に準じ、TMは

製造会社であるPfizer社の社内基準に準じて検定<sup>55)</sup>が行われていた。

AMは1950年11月1日に告示された第14改正米国薬局方（U.S.P. XIV）に掲載されており、その前年にFDAに設けられた抗生物質部門（Division of Antibiotics）において、PC、SM及びCMに続いて国家検定の対象に規定された。ところが、FDAではAMの本質はAM塩酸塩であると解釈して、標準品として指定した特定ロットのAM塩酸塩の結晶の1mgが1mg（力価）のAMを含むと定義した。従来のPC、SM及びCMの力価の規定が、各種の塩型やエステル誘導体を包括して、遊離酸又は遊離塩基を本質として定義していたことと明らかな不整合が生じたのである。我が国の国家検定を行っていた予研抗菌性物質部ではPHWを通じてその不整合性に異議を唱えたが、米国から輸入されるAM製剤は全てFDAによる検定に基づく含有力価が表示されており、我が国が独自にAM塩基を本質とする力価を表示すると大きな混乱を招くこととなるため、極めて不条理であることを承知の上でFDAの方針に従わざるを得なかったのである。ところが、FDAではTMの本質は塩酸塩ではなく遊離塩基であると解釈するという、更なる不整合を生じたのである。表4には、AM、TM及びそれ以後のTC系抗生物質の力価表示の基準と標準抗生物質の本質及び含有力価を一覧として示しているが、塩酸塩を本質と規定している4品目と遊離塩基を本質とする3品目が混在しており、それらを正しく理解していないと不要な混乱を生じることになるので留意する必要がある。特に、塩酸塩が力価表示の基準となっている場合は、塩基の結晶の無水物の1mgは1.07~1.08mgの力価を含有することとなり論理的に矛盾する。そのような不整合を含みながらも、従来のPC、SM及びCP基準と新たに制定されたAM、TM及び国産のAureothricinやColistinなどの基準を一括して、1952年3月に「抗菌性物

表4. テトラサイクリン系抗生物質の力価表示

抗生物質名	発見年	力価表示の基準	標準抗生物質	備考
Chlortetracycline	1948	塩酸塩	塩酸塩 [C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> · HCl] 1mg は 1mg (力価) を含有	* 1, * 2
Oxytetracycline	1950	塩基	塩基の水和物 [C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> · 2H <sub>2</sub> O] 1.082mg は 1mg (力価) を含有	* 1
Tetracycline	1953	塩酸塩	塩酸塩 [C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> · HCl] 1mg は 1mg (力価) を含有	* 1, * 3
Demethylchlor-tetracycline	1957	塩酸塩	塩酸塩 [C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> · HCl] 1mg は 1mg (力価) を含有	* 1, * 4
Methacycline	1961	塩酸塩	塩酸塩 [C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> · HCl] 1mg は 1mg (力価) を含有	* 1, * 5
Doxycycline	1963	塩基	塩酸塩エタノール付加物の水和物 [(C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> · HCl) <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH · H <sub>2</sub> O] 1.155mg は 1mg (力価) を含有	
Minocycline	1966	塩基	塩酸塩の水和物 [C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> · HCl · 2H <sub>2</sub> O] 1.159mg は 1mg (力価) を含有	
Tigecycline	1999	—	なし	* 6

\* 1 含有力価は、減圧 (5mmHg 以下)、60℃で3時間乾燥後に測定

\* 2 塩基の結晶 (無水物) 1mg は 1.07mg (力価) に対応する

\* 3 塩基の結晶 (無水物) 1mg は 1.08mg (力価) に対応する

\* 4 塩基の結晶 (無水物) 1mg は 1.08mg (力価) に対応する

\* 5 塩基の結晶 (無水物) 1mg は 1.08mg (力価) に対応する

\* 6 力価表示は行わず、重量で表示する

質製剤基準」が制定<sup>56)</sup>された。

非定型病原細菌による感染症に対しても有効であるAM及びTMは、化学的な性状も類似しており相関性が論じられていたが、Harvard大学のRobert Woodwardらによって4つのベンゼン環が平面上に縮合して連なったnaphthacene (tetracene) 構造がAMとTMの共通の母核として存在することが確認<sup>57)</sup>され、tetracycline (TC) という基本骨格名が提案された。我が国においても抗生物質医薬品の名称は一般名を採用すること

されており、CPは上述したように既にクロランフェニコール (後にクロラムフェニコールに改称) の一般名が採用<sup>40)</sup>されていたが、「抗菌性物質製剤基準」に記載されているAMはクロルテトラサイクリン (CTC) の一般名に、TMはオキシテトラサイクリン (OTC) の一般名に改称<sup>58)</sup>された。

### 3) 国産CTCの開発・販売と撤退の経緯

微生物生産物中に新規抗生物質を探索する研究

においては、地理的に離れた複数の研究機関において、ほぼ同時期に同一物質が発見・単離される場合が多い。梅澤濱夫は著書<sup>59)</sup>の中で、1950年に米国Rutgers大学にSMの発見者であるSelman Waksmanを訪ねた時に、自らの抗生物質探索研究においてはActinomycin A, SM, Streptothricin B (ST-B), CPの順に発見したことを述べた事に対してWaksmanは「その発見の順序は私とまったく同じだ」と答えたこと述べている。ST-Bに関しては、1942年に弟子のBoyd WoodruffとStreptothricin A (ST-A)を公表<sup>60)</sup>していたWaksmanは、ST-Aに類似するが抗菌スペクトルが異なり毒性が著しく低いST-Bを*S. fradiae*の培養液中に発見しNeomycin (NM)と命名して1949年3月に公表<sup>61)</sup>した。ところが、梅澤濱夫ら<sup>62)</sup>は独自に分離した*S. fradiae*の培養液中にST-Bを発見し1949年1月に発表してFradiomycin (FM; フラジオマイシン)と命名しており、梅澤らの発表がWaksmanらの発表より2か月先行していたので、我が国ではNMの特許出願は却下されFMが一般名とされている。また、武田薬品工業発酵研究所の緒方浩一が1949年9月に報告したDextromycin<sup>63)</sup>もFMと同一物質であることが確認されている。

東北大学医学部細菌学教室の黒屋政彦らは1948年頃より放線菌が産生する新規抗生物質の探索研究を行っており、1950年に*S. aureofaciens*に近似するNo. 740株の培養液からAMを単離<sup>64)</sup>したことを報告し、翌年には文部省科学試験研究費による試験製造<sup>65)</sup>を遂行した。一方、明治製菓研究所の有島成夫ら<sup>66)</sup>はAMを産生する放線菌*S. sayamaensis*を新たに分離し、同菌が*S. aureofaciens*の変種では無いことを確認してAMの工業化と製品化を行い1953年2月にCTC錠剤を発売した。当時の特許システムにおいては、明治製菓のCTC製剤は国産製品と見做されて臨床使用されていたが、AC社Lederle研究所は明治

製菓が異種であると主張する*S. sayamaensis*は*S. aureofaciens*の変種であるとの理由から特許侵害であるとして裁判を起こした。特許係争における当時の日米の力量差は明白であり、Lederle研究所のDuggarらはNew York科学アカデミーに働きかけて1954年10月に工業微生物の権威であるWisconsin大学のKenneth Raperを主催者とする“Speciation and variation in asexual fungi”と題するシンポジウムを開催して*S. sayamaensis*は*S. aureofaciens*の一変種であると判断することが可能であるという科学的な傍証<sup>67,68)</sup>を示すことにより、裁判において明治製菓との係争を有利に進めた。AC社が1954年に明治製菓を相手取り東京地方裁判所に申し立てた“サイクリン明治”の製造販売禁止は、1955年9月にAC社が1億5千万円を供託することを条件として仮処分決定の判決が下された。敗訴した明治製菓はCTCに関する全ての特許権をAC社に600万円で金銭譲渡し、CTCの販売権を取得することで和解した。このように有利な条件で特許紛争が解決できた理由は、明治製菓が所有していた特許には優れた製造技術が含まれていたためであったと伝えられている(近藤信一私信)。

#### 4) TC系抗生物質のその後の発展

1953年の米国化学会雑誌にLederle社のJames Bootheら<sup>69)</sup>とPfizer社のLloyd Conoverら<sup>70)</sup>がパラジウム炭素を触媒とする水素化分解(hydrogenolysis)によりCTCを脱塩素してTCを得た個別の研究成果が同時に発表された。その一方で、1953年に米国Heyden Chemical社(後にAC社に合併)のPaul MinieriらはTexasの土壤から分離した*S. aureofaciens*が芳香族ハロゲンである塩素を含まないTCを産生することを見出しており、Bristol社のJoseph LeinらはCTC生産菌の培養に塩素化反応を阻害する臭素化合物を添加することによりTCを生産する方法の特許を取得<sup>71)</sup>

した。明治製菓の小川洋らはCTC生産菌 *S. sayamaensis* の培養に塩化ナトリウムに代えて臭化ナトリウムを用いることによりTCを産生する方法<sup>72)</sup>を確立したが、このTC製造法も特許上の問題により国産化は達成されなかった。

我が国では、田辺製薬がPfizer社から輸入したTCの糖衣錠が1954年6月に発売され、1955年10月に日本レダリーからカプセル剤が発売された。また、1956年4月にはBristol社のカプセル剤が萬有製薬から発売された。TCはCTCに比して安定性に優れており、CTC及びOTCに比して体内動態に優れることから主として塩酸塩が内服剤及び注射剤として用いられてきているが、遊離塩基、メタリン酸塩、メチレンリジン誘導体及びピロリジノメチル誘導体 (Rolitetetracycline) などの各種の製剤が使用されてきた。TCの優れた臨床効果が評価されたことにより、それ以後に抗菌力が増強されたDemethylchlortetracycline, Methacycline, Doxycycline 及び Minocycline が開発され、2012年にはMinocycline耐性の *Acinetobacter* 属の病原菌にも有効である Tigecycline が臨床使用され始めたが、これらTC系抗生物質は全て米国からの導入品である。

なお、TC系抗生物質に関しても、1968年8月の薬務局長通知において、骨組織への沈着及び歯牙形成期 (妊娠末期、新生児期又は乳幼児期) の投与による歯牙の褐変に関する注意が促され、新生児・乳幼児及び小児への投与は他剤が投与不能か無効である場合に限られることと規制された。

#### 4. ML系抗生物質の研究開発と臨床応用

マクロライド (ML) という用語は、1957年にRobert WoodwardがEM (当初はEli Lilly社の商標のIlotycinと呼称<sup>73)</sup>) 及びCB (当初はChas. Pfizer社の商標のMagnamycinと呼称<sup>74,75)</sup>) などの大環状ラクトン構造を有する化合物に対して付した総称<sup>76,77)</sup>であり、図1に示すような14員環構

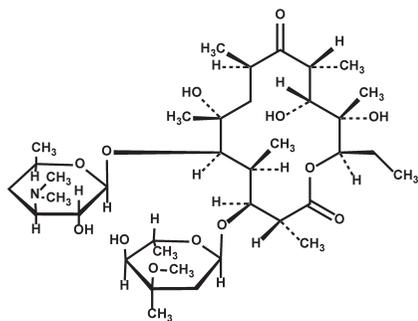
造の母核を有するEM及びOleandomycin (OM) や16員環構造のCB及びLeucomycin (LM:後にKitasamycinに改称)<sup>78)</sup>などが含まれる。脂溶性であり側鎖としてアミノ糖 (desosamineやmycaminose) を有する物質は塩基性を示し、塩基及び種々の塩と各種のエステル体が結晶又は結晶性粉末として調製されている。ML系抗生物質はグラム陽性細菌、グラム陰性球菌、レプトスピラ属、リケッチア属、クラミジア属及びマイコプラズマ属などの病原細菌に対して抗菌力を有しており広範囲抗生物質の定義に当てはまるが、一般的にグラム陰性桿菌に対する抗菌力が弱いので、中範囲抗生物質と総称されることがある。

#### 1) 米国におけるEMの開発と我が国への輸入

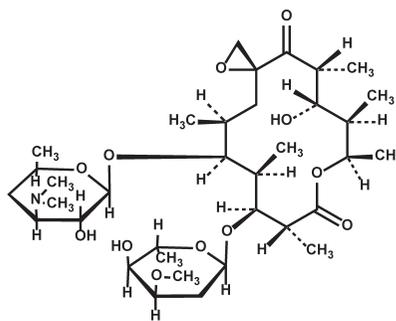
米国Eli Lilly社のJames McGuireら<sup>73)</sup>は放線菌 *S. erythreus* の産生する脂溶性で塩基性の抗菌性物質混合物を発見し、生産菌を分離した地名にちなんでIlotycinと命名した。有機溶媒に対する溶解性の差を用いて混合物中のB及びC成分を除去して精製したA成分にEMという一般名が付されて基礎的・臨床的に検討された成績が1952年に発表<sup>79)</sup>された。EM自体は白色～淡黄白色の粉末であるが、生産菌は菌糸の色に因んでerythreus (ラテン語で赤) と命名されており、その菌名に因むEMという名称は“なぜ赤なのか?”という混乱を招いたと批判され、天然抗生物質の命名には生産菌名を用いるべきではないとの意見が出された経緯がある。

我が国では、同年11月に塩野義製薬がEli Lilly社より輸入したEMの錠剤が学協 (1951年1月に日本抗生物質学術協議会に改称) の臨床部会で配布され、各種感染症に対する臨床効果検討が開始された。また、大日本製薬がAbbott社から輸入した錠剤に関しても臨床成績は順調に蓄積され、1953年3月の薬事審議会抗菌性物質特別部会においてEM塩基及びEM錠の基準が制定され、EM

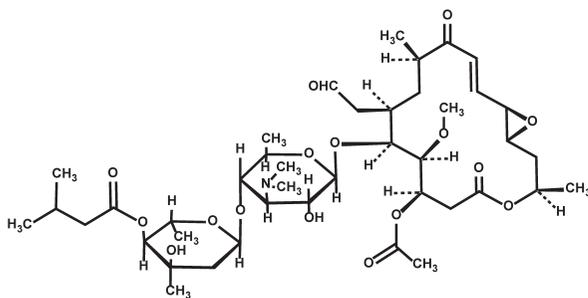
図1. 初期に開発されたマクロライド系抗生物質



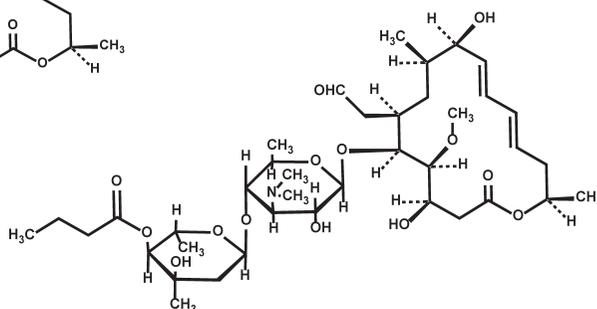
**Erythromycin A (1952年)**  
 $C_{37}H_{67}NO_{13}$  (733.93)



**Oleandomycin (1954年)**  
 $C_{35}H_{61}NO_{12}$  (687.86)



**Carbomycin (1952年)**  
 $C_{42}H_{67}NO_{16}$  (841.98)



**Leucomycin A<sub>5</sub> (1953年)**  
 $C_{39}H_{65}NO_{14}$  (771.93)

錠が発売された。当時、既に問題となっていたPC耐性黄色ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生菌）による感染症に有効であり、百日咳、ジフテリア、先天性小児梅毒などの特殊な感染症や、抗菌力からは予想外の赤痢に対する有効性が評価され、CPやTC系と共に汎用されるようになった。特に、続報<sup>80)</sup>で詳述するPCのアナフィラキシーショックの問題が深刻化した1956年以後は極めて頻繁に臨床使用されるようになった。

EMは苦味があり、経口投与後に胃酸により分解されるため血中濃度や臓器・体液への移行が不安定であるなどの問題に対応する必要がある、各

種の塩型やエステル体が製剤として使用されてきた。塩としては、注射用のグルコヘプトン酸塩やラクトビオン酸塩、経口用のステアリン酸塩が用いられ、エステル体としてはエチルコハク酸エステルやプロピオン酸エステルのラウリル硫酸塩などが用いられてきた。

## 2) 米国におけるCB及びOMの開発と我が国への輸入

米国Chas Pfizer社のFred Tannerらは放線菌*S. halstedii*の培養液から疎水性溶媒抽出により得た混合物を、エタノール中で再結晶化することによ

り純粋なCBの結晶を得て1953年に発表<sup>74)</sup>した。Harvard大学医学校Boston City病院のMaxwell Finlandらは前年に基礎的・臨床的評価<sup>79)</sup>を行ったEMとCBとの類似性に気付いて、CBに関する確な臨床評価<sup>81)</sup>を行った。我が国では、田辺製薬が輸入した塩基の錠剤による臨床試験が進められ、1953年6月の学協臨床部会において藤井良知が小児の赤痢症例に対する臨床効果、東京慈恵会医科大学内科の上田泰が成人女性の黄色ブドウ球菌性敗血症例に対する臨床効果の発表がなされた。CBの基準案は同年11月に薬事審議会で承認され、台糖ファイザー社は100mg錠及び250mg錠の発売許可(1956年7月)まで得ていながら、後に同社において開発したOMを医薬品とし、CBは動物用医薬品としたためにCB製品(商品名:マグナマイシン錠)は実際には臨床使用されなかった。

Chas Pfizer社では、16員環構造のCBは14員環構造のEMと比較して、試験管内抗菌力が弱く実験感染における治療効果が低いと判断されたため、EMと同程度の活性を有するML系化合物を探索し、1954年にBen Sobinらが発見<sup>82)</sup>した14員環構造を有するPA 105(分子中に中性糖oleandroseを含むことからOMと命名された)の開発研究を1955年6月頃より展開した。さらに、OMのML母核と側鎖のアミノ糖及び中性糖に存在する各1個の水酸基を化学的にアセチル化して得たトリアセチル誘導体[Troleandomycin (TAO)と命名された]は、無修飾のOMに比して生体内代謝を受け難く持続性であり、ML系化合物に特有の苦味がマスクされていることが解明され、OMと併行して臨床開発が進められた。

我が国では、1957年6月に台糖ファイザー社から学協の臨床部会に臨床評価の依頼があり、リン酸塩のカプセル剤と注射剤及びTAOのカプセル剤、錠剤と小児用シロップ剤に関する臨床成績は1958年1月の第104回臨床部会において一括報

告<sup>83)</sup>された。臨床には、1958年1月にリン酸塩のカプセル剤、8月に注射剤、11月にTAOのカプセル剤が導入され、既に使用されていたEM及びLMの各種製剤と共に繁用されるようになった。また、OMとTCとの複方製剤(製品名:シグマイシン)やTAOとCPとの複方製剤(製品名:クロタオン)などの臨床評価が行われ、それらの輸入製剤は1958年10月頃より1962年1月頃にかけて順次臨床に導入された。

### 3) 我が国におけるML系抗生物質の研究開発

我が国のML系抗生物質の研究開発においては、早い時期から多くの優れた成果が遺されている。その端緒となったのは、1953年の北里研究所の秦藤樹らによる16員環ML系抗生物質であるLMの発見<sup>78)</sup>であり、2015年にノーベル生理学医学賞の授与を受けた北里大学大村智特別栄誉教授は、受賞対象となったML系化合物Avermectinと誘導体のIvermectinの研究に取り組んだ基になったのは、LMの複数の構成成分(A<sub>1</sub>~A<sub>7</sub>など)及び類似するSpiramycin (SP)やCB等の構造-活性相関研究<sup>84)</sup>であったと記述している。

LMの工業的生産と臨床開発は東洋醸造が行ったが、同じML系であるEMに比して経口投与時の嘔吐・下痢等の消化器症状を呈する副作用が少ないことが認められ、特に小児の呼吸器感染症に対する有用性の評価は高く、我が国独自に開発された抗生物質を賞用する気運も相俟って、短時日のうちに繁用されるようになった。初期のLMは2種のA成分と4種のB成分の混合物として生産され、その後、活性が低く毒性が高いB成分は有機溶媒に対する溶解性の差を利用して除去され、A成分が主である製品が供給されるようになった。さらに、LM生産菌の改良の結果、高活性のA成分混合物が生産されるようになったが、その構造研究に拠りA<sub>1</sub>~A<sub>9</sub>(A<sub>2</sub>を除く)の8成分が同定された。大村智らの一連の研究において、

1964年に山之内製薬の大菌卓らと微生物化学研究所の梅澤濱夫らの共同研究により発見された Josamycin (JM) はLMの構成成分であるLM<sub>A3</sub>と同一物質であることが解明<sup>85)</sup>されている。

混合物であるLMの品質管理に用いる標準品は微生物学的定量法に適用するために酒石酸塩の結晶性粉末が用いられていたが、予研で保管していたLM標準品にはB成分が相当量含まれており、活性が高いA成分が主であるLMの新しいロットでは重量1mg当り1mg(力価)以上が含まれるという矛盾<sup>86)</sup>が生じていた。当初の製品はA<sub>1</sub>が主成分であったが、生産性が高い生産株は活性が高いA<sub>5</sub>を主成分とする混合物を生産するために、生産力価が低い頃の標準品を用いると上記の矛盾が一層顕著となり混乱を招いていた。その矛盾は、1990年の「日本抗生物質医薬品基準(日抗基)」の大改正の機会に、LM標準品を従来の混合物の酒石酸塩の結晶性粉末から活性が高いA<sub>5</sub>成分単一の結晶に変更することが承認されたことにより解消した。

塩基性のML系抗生物質は味が苦く、小児用の経口製剤としては苦味をマスクするためにエステル体が用いられたが、LMの酢酸エステルは胃腸障害の副作用が軽減されていると評価された。我が国では16員環ML系抗生物質が主流となっており、フランスのRhone Poulanc社からSPを導入した協和発酵において高平汎志らが1965年に化学合成した酢酸エステルは、生体内代謝を受け難い性質が付与されており、好ましい臨床評価成績を得て1967年に製剤化された。JMは1970年に遊離塩基が成人用、1975年にプロピオン酸エステルが小児用として臨床使用され始めた。1974年には明治製菓がMidecamycinカプセル剤を発売し、その酢酸エステルの錠剤と小児用シロップ剤を1985年に発売した。また、武田薬品はMaridomycinのプロピオン酸エステルの開発を行い、1975年にカプセル剤の製造承認を取得しながら

ら発売には至らなかった。

我が国の臨床現場においては、消化器系副作用が少ない16員環ML系が好んで使用されており14員環のEMの市場は限られていたが、大正製薬では1970年代からEM誘導体の研究開発に取り組み、EMの環状母核に結合する水酸基をメトキシ基に置換することにより、EMが胃液により分解されて失活し、その分解物が胃腸障害を生じるという副作用を解消し、優れた体内動態を示すように改善されたClarithromycin (CAM)を得て、1982年に基礎研究、1985年に臨床研究を開始<sup>87)</sup>した。胃酸による分解に対して安定化されたCAMは経口投与により優れた体内動態が得られ、広範な感染症に対する有効性が認められて1991年に発売され、現在まで25年以上にわたり国民の健康維持に大きく貢献している。

### III. 考察

我が国においては、黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌や肺炎球菌などのグラム陽性球菌による肺炎や敗血症などの重篤な感染症及び梅毒トレポネーマや淋菌による性感染症に著効を示したPCに続いて、SMが臨床に導入されたことにより国民病であった結核が制御された。本報では、PC及びSMの効力が及ばない赤痢や腸チフスなどの腸管感染症や発疹チフスなどのリケッチア感染症に対して有効であるCPが第3の抗生物質として臨床に導入され、続いてCTCやOTCなどのTC系抗生物質及びEMやLMなどのML系抗生物質が使用されることにより、マイコプラズマ属やクラミジア属による非定型感染症が制御可能となった経緯と、それら抗生物質医薬品の品質管理の経緯を解析し記述した。

前報<sup>2,3,5)</sup>で詳述したように、PC及びSMは米国から製造と品質管理に関する技術と知識を導入することにより短時日のうちに国産化に成功した

が、CPやTC系抗生物質は我が国独自の製造プロセスによる国内生産が検討されながらも、特許競争などにより国内製造が行われず、米国や欧州から輸入された製剤により臨床開発が行われた。国外からの製剤輸入が活発化されるのに伴い、国内に外資系の医薬品輸入・販売企業が設立されると共に、長い歴史を有する国内の薬品企業と国外の特定の製薬企業との提携が行われ、我が国の薬品業界の国際化が進展した。本報に記述したTC系やML系抗生物質医薬品が米国より輸入され始めた時期には、他にGramicidin<sup>88)</sup> (1951年9月許可; Schering/中村滝), Bacitracin<sup>89)</sup> (1953年11月許可; 小野薬工) 及びPolymyxin B<sup>90)</sup> (1954年3月許可; 台糖ファイザー/田辺製薬) などのペプチド系抗生物質や、クマリン系のNovobiocin<sup>91)</sup> (1957年10月許可; Upjohn/小玉商事) などが米国及び欧州から輸入され臨床に導入されている。また、上述のFM<sup>62)</sup> は我が国での発表が先行している間にも、毒性が強いために国内開発が滞っている間に、米国より輸入されたNM硫酸塩 (1953年11月許可; 小野薬工) が化膿性皮膚疾患などの局所治療に使用され始めた。

その一方で、我が国独自に開発されたColistin<sup>92)</sup> (1951年8月許可; ライオン菌薬/東京医薬品) が赤痢や腸チフスなどに使用され始め、抗真菌性のAureothricin<sup>93)</sup> (1952年12月許可; 萬有製薬) やTrichomycin<sup>94)</sup> (1953年9月許可; 三洋化学/藤沢薬品) も臨床に導入されたことにより、国産の抗生物質医薬品の開発に期待が寄せられた。折しも、7年間にわたるGHQ占領下の医薬品行政も1952年4月28日に対日講和条約が締結されて厚生省が全面的に管掌することとなり、学協の臨床部会を母体として1953年7月4日に日本化学療法学会が創立<sup>95)</sup> されたことにより、LMなどの国産抗生物質医薬品の国内における臨床評価が活発に行われるようになった。そして、1957年には我が国が創出した最初の世界的な抗生物質医

薬品であるKanamycin (KM) が発表<sup>96)</sup> され、短時日のうちに開発に成功して1958年には国内における臨床使用、翌年には米国及び欧州における臨床使用が始められている。KMはPC耐性の黄色ブドウ球菌、SM耐性の結核菌、CP/TC耐性の赤痢菌等による難治性の感染症に対する有効性が評価されたことにより驚異的な短期間に臨床試験が完了したが、KM以後の抗生物質医薬品の研究開発は耐性菌感染症に対する有効性が主要な観点となった。

ML系抗生物質は米国及び欧州における研究開発が先行していたが、北里研究所におけるLMを端緒とする広範で詳細な研究は世界の標準的なML抗生物質となったCAMの創製へと繋がっている。本報では言及していないが、1970年のCefazolin<sup>97)</sup> の創製に始まる我が国の $\beta$ -ラクタム系抗生物質の優れた創薬研究は、世界の抗生物質医薬品開発において主導的な役割を果たし、我が国の国民のみならず世界の人達を致死的な感染症の危機から防御することにより健康維持に多大な貢献をしてきている。

## 謝辞

本報の著述に対する慶應義塾大学薬学部長金澤秀子博士 (創薬物理化学講座教授) の励ましに深甚の感謝の意を表す。

## 利益相反

申告すべきものなし

## 引用文献

- 1) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史学的・公衆衛生学的考察: 第1報 抗生物質医薬品の発展. 薬史学雑誌 2015; 50(2): 119-30.
- 2) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役

- 割に関する薬史的・公衆衛生的考察：第2報 ペニシリン及びストレプトマイシンの国産化の達成。薬史学雑誌2015; 50(2): 131-42.
- 3) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T: Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 3—Introduction of technology and knowledge in production process and quality control of penicillin from the United States of America. 薬史学雑誌2016; 51(1): 18-28.
- 4) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫：我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察：第4報 個別の抗生物質医薬品の基準制定の経緯。Jpn J Antibiot. 2016; 69(4): 221-34.
- 5) Yagisawa M, Foster PJ, Kurokawa T: Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan: Part 5—Introduction of technology and knowledge on streptomycin production from the United States of America. Jpn J Antibiot. 2016; 69(4): 235-56.
- 6) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫：我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察：第6報抗生物質医薬品に課された生物学的試験。Jpn J Antibiot. 2018; 71(2): 51-69.
- 7) 伝染病予防法 (明治30年4月法律第36号)。<http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2947408/1> (参照 18-06-29)
- 8) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (平成10年法律第114号)。[http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=410AC000000114\\_20160401\\_426AC000000115&openerCode=1](http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=410AC000000114_20160401_426AC000000115&openerCode=1) (参照 18-06-29)
- 9) Keefer CS, Blake FG, Lockwood JS, Long PH, Marshall EK, Wood Jr. WB: Streptomycin in the treatment of infections. J Am Med Assoc. 1946; 132(1): 4-11.
- 10) Ehrlich J, Bartz QR, Smith RM, Joslyn DA, Burkholder PR: Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. Science 1947; 106: 417.
- 11) Gottlieb D, Bhattacharyya PK, Anderson HW, Carter HE: Some properties of an antibiotic obtained from a species of *Streptomyces*. J Bacteriol. 1948; 55(3): 409-17.
- 12) Smith RM, Joslyn DA, Gruhzt OM, McLean Jr. IW, Penner MA, Ehrlich J: Chloromycetin: Biological studies. J Bacteriol. 1948; 55(3): 425-48
- 13) Smadel JE, Jackson EB: Chloromycetin, an antibiotic with chemotherapeutic activity in experimental rickettsial and viral infections. Science 1947; 106: 418-19.
- 14) Payne EH, Sharp EA, Knautt JA: Treatment of epidemic typhus with chloromycetin. Transact Royal Soc Trop Med Hygiene 1948; 42(2): 163-8.
- 15) Ley Jr. HL, Woodward TE, Smadel JE: Chloramphenicol (Chloromycetin®) in the treatment of murine typhus. J Am Med Assoc. 1950; 143(3): 217-9.
- 16) Sugita S: Disease, medicine and society in modern Japan: Reproduced documents of the “GHQ Public Health and Welfare Weekly Bulletin”. For the period of 1-15 December 1949. <http://www.rekishow.org/GHQ-PHW/material.html> (参照 2018-02-04)
- 17) 長与又郎, 田宮猛雄, 三田村篤志郎, 羽里彦左衛門：発疹チフス病原体の研究。実験医学雑誌1930; 14(5): 487-93.
- 18) Smadel JE, Woodward TE, Ley Jr. HL, Philip CB, Traub R, Lewthwaite R, *et al.*: Chloromycetin in the treatment of scrub typhus. Science 1948; 108: 160-1.
- 19) Woodward TE, Smadel JE, Ley Jr. HL, Green R, Mankikar DS: Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. Ann Intern Med. 1948; 29(1): 131-4.
- 20) Sams CF: Medic: the mission of an American military doctor in occupied Japan and wartorn Korea. Ed. Zakarian Z. M. E. Sharpe, Armonk, New York, 1998, 313 p.
- 21) 藤野恒三郎：発疹熱の病名と病原リケッチアの確定。藤野恒三郎（著）藤野・日本細菌学史, 近代出版, 東京, 1984, pp. 576-84.
- 22) 総務省統計局：統計データ>日本の長期統計系列>目次>第24章保健・医療感染症24-10

- 伝染病及び食中毒の患者数と死亡者数。http://www.stat.go.jp/data/chouki/24.htm (参照 2018-07-16)
- 23) つつが虫病・日本紅斑熱 2007~2016 年。IASR 2017; 38(6): 109-12. https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol38/7315-idx448.html (参照 2018-07-16)
- 24) 梅澤濱夫, 田崎忠勝, 金成彦一, 岡見吉郎, 福山節子: クロロマイセチンを生産するストレプトマイセスの分離及びクロロマイセチンの単離。第1報。日本ペニシリン学術協議会第22回研究会(1948年7月23日)演題12。ペニシリン 1949; 2(6): 413-4.
- 25) Umezawa H, Tazaki T, Kanari H, Okami Y, Fukuyama S: Isolation of a crystalline antibiotic substance from a strain of *Streptomyces* and its identity with chloromycetin. Jpn Med J. 1948, 1(4): 358-63.
- 26) Umezawa H, Tazaki T, Fukuyama S: Resistances of antibiotic strains of *Streptomyces* to chloromycetin and a rapid isolation method of chloromycetin producing strains. J Antibiot. 1950; 2(Suppl B): 91-4.
- 27) 亀谷 良, 大里悌輔, 歌原良三, 金成彦一, 川原 章, 和田良平, 他: クロロマイセチンの発酵による大量生産に関する研究。日本ペニシリン学術協議会第32回研究会(1949年6月24日)演題19。J Antibiot. 1950; 3(5): 343.
- 28) Controulis J, Rebstock MC, Crooks HM: Chloramphenicol (chloromycetin). V. Synthesis. J Am Chem Soc. 1949; 71(7): 2463-8.
- 29) Smadel JE, Bailey CA, Lewthwaite R: Synthetic and fermentation type chloramphenicol (chloromycetin) in typhoid fever: prevention of relapses by adequate treatment. Ann Intern Med. 1950; 33(1): 1-17.
- 30) 緒方浩一: 放射状菌及びその抗菌性物質に関する研究。第6報。クロロマイセチンの生産について。日本ペニシリン学術協議会第34回研究会(1949年9月16日)演題9。J Antibiot. 1950; 3(7): 472.
- 31) 緒方浩一, 柴田元雄, 上野武信, 中澤鴻一: 放射状菌及びその抗菌性物質に関する研究。第7報。Chloramphenicolの生産について その2高単位生産菌株のタンク培養。J Antibiot. 1951; 4(1): 69-70.
- 32) 大谷象平, 奥野喜平, 永野博章: 当研究室に於けるクロロマイセチン産生放線菌について。日本ペニシリン学術協議会第39回研究会(1950年2月24日)演題12。J Antibiot. 1950; 3(10): 684.
- 33) 昭和26年度文部省科学試験研究クロランフェニコル及びオーレオマイシンの試験製造の研究総合報告。財団法人日本抗生物質学術協議会クロランフェニコル・オーレオマイシン委員会(委員長住木論介)。公益財団法人日本感染症医薬品協会資料。
- 34) 輸入オーレオマイシン, クロロマイセチンの使用に就いての打合わせ会議(昭和25年4月22日, 厚生省大臣別室)。J Antibiot. 1950; 3(12): 815.
- 35) 厚生省薬務局長・公衆衛生局長通知: 輸入オーレオマイシン並びにクロロマイセチンの取り扱いについて。昭和25年6月14日薬発第371号。J Antibiot. 1950; 3(8): 546-8.
- 36) 厚生省薬務局企業課長通知: クロロマイセチンの配給について。昭和25年7月31日薬企第137号。J Antibiot. 1950; 3(10): 633.
- 37) 三共百年史編集委員会: クロロマイセチンの導入と国産化; 三共百年史。三共株式会社, 2000, pp. 125-8.
- 38) オーレオマイシン及びクロランフェニコル臨床研究協議会規程: 昭和25年6月14日附(薬発第371号第3条による規程)。J Antibiot. 1950; 3(10): 684.
- 39) 厚生省公衆衛生局長・薬務局長通知。輸入オーレオマイシン及びクロロマイセチン等の防疫上の取扱いについて。昭和25年10月10日薬発第753号。J Antibiot. 1950; 3(12): 812-3.
- 40) 抗菌性物質基準幹事会(昭和25年3月15日, 予研抗菌性物質部): クロロマイセチン基準案作成, 抗菌性物質取扱規則の改正(輸入抗菌性物質製剤の検定手続, バルク及び輸出抗菌性物質製剤の検定及び証明, 基準が設けられていない製剤の取扱い, 記録の保存等)について検討。J Antibiot. 1950; 3(11): 746.
- 41) 鳥居敏雄: クロランフェニコルの血中濃度(重層法)測定。日本ペニシリン学術協議会第35回臨床部会(昭和25年2月22日)演題2。J Antibiot. 1950; 3(10): 682-3.

- 42) 内山圭梧：合成クロランフェニコル内服。日本ペニシリン学術協議会第37回臨床部会（昭和25年4月20日）演題11。J Antibiot. 1950; 3(11): 751-2.
- 43) Sams CF: American public health admission meets the problems of the orient in Japan. Am J Public Health. 1952; 42: 557-65.
- 44) 予防接種法（昭和23年法律第68号）。<http://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2962969/6>（参照18-07-02）
- 45) Duggar BM: Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics. Ann New York Acad Sci. 1948; 51(2): 177-81.
- 46) Aureomycin—A new antibiotic. Ann New York Acad Sci. 1948; 51(2): 177-342. <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/toc/17496632/51/2>（参照18-07-02）
- 47) 日本ペニシリン学術協議会記事XXV：昭和25年2月22日第35回臨床部会9。J Antibiot. 1950; 3(10): 682-4.
- 48) 日本ペニシリン学術協議会記事XXVI：昭和25年4月20日第37回臨床部会6。J Antibiot. 1950; 3(11): 751-2.
- 49) 内山圭梧：抗生物質による赤痢の治療。伝染病学会誌 1952; 25(7-9): 190-3.
- 50) Finlay AC, Hobby GL, P'an SY, Regna PP, Routien JB, Seeley DB, *et al.*: Terramycin, a new antibiotic. Science 1950; 111(2874): 85.
- 51) Linsell WD, Fletcher AP: Laboratory and clinical experience with terramycin hydrochloride. Br Med J. 1950; 2(4690): 1190-5.
- 52) Terramycin. Ann New York Acad Sci. 1950; 53(2): 223-460.
- 53) 日本ペニシリン学術協議会記事XXX：昭和25年9月30日第40回臨床部会7。J Antibiot. 1951; 4(1): 70-2.
- 54) 「クロラムフェニコール基準」制定：昭和25年12月16日厚生省告示第302号。官報第7181号〔省略された「次のよう」〕。J Antibiot. 1951; 4(1): 62-4.
- 55) 「抗菌性物質製剤検定規則」制定。昭和25年9月22日厚生省令第53号。官報第7111号。
- 56) 「抗菌性物質製剤基準」制定。昭和27年3月8日厚生省告示第49号。官報第7549号。
- 57) Stephens CR, Conover LH, Hochstein FA, *et al.*: Terramycin. VIII. Structure of aureomycin and terramycin. J Am Chem Soc. 1952; 74(19): 4976-7.
- 58) 日本ペニシリン学術協議会記事XLVIII：昭和28年4月22日 基準準備委員会幹事会。J Antibiot. Ser B 1953; 6(8): 425.
- 59) 梅澤濱夫：新抗生物質発見競争の時代：抗生物質を求めて。文藝春秋1987, p. 41-9.
- 60) Waksman SA, Woodruff HB: Streptothricin, a new selective bacteriostatic and bactericidal agent, particularly active against gram-negative bacteria. Proc Soc Exptl Biol Med. 1942; 49: 207-10.
- 61) Waksman SA, Lechevalier HA: Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. Science 1949; 109(2830): 305-7.
- 62) 梅澤濱夫, 黒須英夫：ストレプトスライシン群物質AB2種の存在に就いて：日本ペニシリン学術協議会記事XXVII：昭和24年1月21日第27回研究会22。ペニシリン1949; 2(11): 789-90.
- 63) 緒方浩一：放射状菌及びその抗菌性物質に関する研究。第5報 新抗菌性物質デキストロマイシンについて。日本ペニシリン学術協議会記事XXII：昭和24年9月16日第34回研究会8。J Antibiot. 1950; 3(7): 472.
- 64) 黒屋政彦, 片桐 謙, 高橋文治, 石田名香雄, 水口柳太郎：アウレオマイシンに関する研究。日本ペニシリン学術協議会記事XXVI：昭和25年3月24日第40回研究会5。J Antibiot. 1950; 3(11): 749.
- 65) クロランフェニコル, オーレオマイシンの試験製造の研究：日本ペニシリン学術協議会記事XXXII：昭和25年12月15日昭和26年度試験研究打合わせ会 2。文部省科学試験研究費。J Antibiot. 1951; 4(3): 214.
- 66) 有島成夫, 関沢泰治, 佐藤知子, 三輪恵子：抗菌性放線状菌No. 310株に関する研究。日農化会誌1955; 29(10): 810-7.
- 67) Duggar BM, Backus EJ, Campbell TH: Types of variation in actinomycetes. Ann New York Acad Sci. 1954; 60(1): 71-85.
- 68) Backus EJ, Duggar BM, Campbell TH: Variation in *Streptomyces aureofaciens*. Ann New York Acad Sci. 1954; 60(1): 86-101.

- 69) Boothe JH, Morton II. J, Petisi JP, Wilkinson RG, Williams JH: Tetracycline. *J Am Chem Soc.* 1953; 75 (18): 4621.
- 70) Conover LH, Moreland WT, English AR, Stephens CR, Pilgrim FJ: Terramycin. XI. Tetracycline. *J Am Chem Soc.* 1953; 75 (18): 4622-3.
- 71) Lein J, Gourevitch A: Production of tetracycline. US Patent 2,739,924, Patented Mar. 27, 1956 (Application December 4, 1953 Serial No. 396,330).
- 72) 小川 洋, 伊藤定一郎: Chlortetracycline 生産菌の特殊発酵による産生抗生物質 (Tetracycline) に就いて。日農化誌 1955; 30 (2): 123-5.
- 73) McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, Boaz HE, Flynn EH, Powell HM, *et al.*: Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother.* 1952; 2 (6): 281-3.
- 74) Tanner FW Jr., English AR, Lees TM, Routien JB: Some properties of magnamycin; a new antibiotic. *Antibiot Chemother.* 1952; 2 (9): 441-3.
- 75) Wagner RL, Hochstein FA, Murai K, Messina N, Regna PP: Magnamycin, a new antibiotic. *J Am Chem Soc.* 1953; 75 (19): 4684-7.
- 76) Woodward RB: Struktur und biogenese der makrolide. Eine neue klasse von naturstoffen. *Angew Chem.* 1957; 69 (1-2): 50-8.
- 77) Shiomi K, Omura S: I. Introduction. 1. Discovery of new macrolides. In: Omura S. editor. *Macrolide antibiotics. Chemistry, biology, and practice.* London: Academic Press, 2002, p. 2-8.
- 78) Hata T, Sana Y, Ohki N, Yokoyama Y, Matsumae A, Ito S: Leucomycin, a new antibiotic. *J Antibiot. Ser. A* 1953; 6 (2): 87-9.
- 79) Haight TM, Finland M: Laboratory and clinical studies on erythromycin. *N Engl J Med.* 1952; 247 (7): 227-32.
- 80) 八木澤守正, Foster PJ, 黒川達夫: 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生的考察: 第9報 品質規格と副作用。〔投稿準備中〕
- 81) Finland M, Purcell EM, Wright SS, Love Jr. BD: Carbomycin therapy. Results of a brief clinical trial, chiefly in patients with pneumonia. *N Engl J Med.* 1953; 249 (8): 310-8.
- 82) Sobin BA, English AR, Celmer WD: PA 105, a new antibiotic. *Antibiot Ann.* 1954-55, New York, 1955, Medical Encyclopedia Inc., p. 827.
- 83) オレアンドマイシン臨床成績報告。第104回臨床部会講演要旨。 *J Antibiot. Ser. B*, 1958; 11 (3): 109-67.
- 84) Omura S, Tishler M, Nakagawa A, Hironaka Y, Hata T: Relation of structures and microbiological activities of the 16-membered macrolides. *J Med Chem.* 1972; 15 (10): 1011-5.
- 85) Omura S, Hironaka Y, Hata T: Chemistry of leucomycin. IX. Identification of leucomycin A<sub>3</sub> with josamycin. *J Antibiot.* 1970; 23 (10): 511-3.
- 86) 八木澤行正: VI. Macrolide 抗生物質; VIb. Leucomycin (Kitasamycin)。日本抗生物質学術協議会 (編) 日本抗生物質医薬品基準解説 1971。薬業時報社, 1971, pp. 728-32.
- 87) 大正富山医薬品株式会社。医薬品インタビューフォーム。クラリス錠200, クラリス錠50小児用, クラリスドライシロップ10%小児用。1. 開発の経緯。2018年6月改訂。 <http://medical.taishotoyama.co.jp/data/if/pdf/cl.pdf> (参照 18-08-28)
- 88) Dubos RJ: Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J Exp Med.* 1939; 70 (1): 1-10.
- 89) Johnson BA, Anker H, Meleney FL: Bacitracin: a new antibiotic produced by a member of the *B. subtilis* group. *Science* 1945; 102 (2650): 376-7.
- 90) Pulaski EJ, Baker HJ, Rosenberg ML, Connell Jr. JF: Laboratory and clinical studies of polymyxin B and E. *J Clin Invest.* 1949; 28 (5 Pt 1): 1028-31.
- 91) Kirby WMM, Hudson DG, Noyes WD: Clinical and laboratory studies of novobiocin, a new antibiotic. *AMA Arch Intern Med.* 1956; 98 (1): 1-7.
- 92) 小山康夫, 黒澤秋雄, 土屋 厚, 高久田金助: 土壤有芽胞細菌の生産する1新抗菌性物質 COLISTIN に就いて。 *J Antibiot.* 1950; 3 (7):

- 457–8.
- 93) 梅澤濱夫, 田崎忠勝, 前田謙二, 小坂廣子, 福山節子: 放線状菌の形成する1新抗菌性物質 Aureothricin の単離に就いて。ペニシリン 1949; (2 Suppl. A): 105–6.
- 94) 細谷省吾, 小松信彦, 添田百枝, 山口辰良, 園田洋子: 抗トリコモナス・抗カビ作用を有する新抗生物質 Trichomycin について。J Antibiot. 1952; 5 (10): 564–6.
- 95) 佐々貫之: 日本化学療法学会雑誌発刊の辞。Chemother. 1953; 1 (1): Preface.
- 96) Umezawa H, Ueda M, Maeda K, Yagishita K, Kondo S, Okami Y, *et al.*: Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. J Antibiot. Ser. A, 1957; 10 (5): 181–8.
- 97) Kariyone K, Harada H, Kurita M, Takano T: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. I Synthesis and chemical properties of cefazolin. J Antibiot. 1970; 23 (3): 131–6.

---

## Historical and hygienic aspects on roles of quality requirements for antibiotic products in Japan:

### Part 7—Introduction of broad-spectrum antibiotics such as chloromycetin, aureomycin, terramycin, erythromycin and others from the United States of America

Morimasa Yagisawa<sup>1,2)</sup>, Patrick J. Foster<sup>3)</sup> and Tatsuo Kurokawa<sup>1,4)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Drug Development & Regulatory Science,  
Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>2)</sup> Present affiliation; Division of Pharmaceutical Physical Chemistry,  
Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>3)</sup> Division of Basic Education in Arts & Sciences,  
Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>4)</sup> Present affiliation; Japan Self-Medication Industry

Technologies and knowledge in the production and quality control of penicillin (PC) and streptomycin (SM) had been introduced from the USA into Japan under the plan of Dr. Crawford F. Sams, Brigadier General and the chief of the Public Health and Welfare of the Supreme Commander for Allied Powers/General Headquarters.

In 1949, Dr. Sams encouraged the Japanese Ministry of Welfare (JMW) to import newly developed Chloromycetin (CM) from the USA, as the third antibiotic drug in Japan, with the aim to control legally designated infectious diseases (LDID) such as dysentery, typhoid fever, and typhus for which PC and SM were ineffective.

At around the same time, another antibiotic drug, Aureomycin (AM), was scheduled to be imported on a commercial basis. Therefore, the JMW established a special committee to investigate the clinical applications of both CM and AM with the hope of eventually promoting

effective domestic utilization.

Owing to the development of adequate clinical applications of CM and AM, public health greatly improved with the successful control of LDID. Subsequently, Terramycin and tetracycline (TC), belonging to the same class of AM, and erythromycin of the macrolide (ML) class were introduced from the USA. As a result, a variety of infectious diseases came under effective control.

Some attempts to produce CM and AM at an industrial scale under Japanese original processes were carried out. However, due to limitations placed by patented processes, domestic production was eventually abandoned. Consequently, supplies of these antibiotic drugs depended on the import of pharmaceutical preparations. Preparations were sourced from the USA where some Japanese companies had entered business collaborations with American/European companies, as well as some foreign-affiliated corporations established in Japan. The quality of these imported preparations was controlled via a national certification program conducted by the National Institute of Health Japan under the “Minimum Requirements of Antibiotic Products” enacted in March of 1952.

On the other hand, some antibiotic drugs created in Japan, such as colistin of the peptide class and leucomycin of the ML class, were introduced into clinical use within a short period of time due to evaluations by doctors affiliated with the Japanese Society of Chemotherapy established in 1953.

Thanks to the clinical applications of a variety of antibiotic drugs, people obtained relief from quondam life-threatening infectious diseases (e.g., pneumonia, septicemia, tetanus, tuberculosis, dysentery and typhoid fever) and the benefits from antibiotic use extolled with regard to their extension of average lifespans. Unfortunately, the problem of antibiotic-resistance became more serious in association with the frequent use of antibiotic drugs.

Kanamycin (KM), discovered in 1957 in Japan, showed significant efficacy against difficult-to-treat infections caused by PC-resistant *Staphylococcus aureus*, SM-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, CM/TC-resistant *Shigella* strains and other resistant pathogenic bacteria. Therefore, extraordinarily rapid clinical development was carried out so that KM could be introduced into Japanese clinics in 1958 and eventually in clinics in the USA and Europe in 1959. Following the development of KM, research and development of antibiotic drugs was directed toward other novel drugs effective against resistant infections, with Japan becoming the main focus country involved with the worldwide efforts.