

I アンピシリンおよびセファレキシンの新合成法

研究者	大阪大学産業科学研究所教授	石丸 寿保 氏
開発企業	富山化学工業株式会社社長	中野 譲 氏
推薦者	大阪大学産業科学研究所所長	桜井 洸 氏



石丸 寿保 氏



中野 譲 氏

1. 技術の背景

今から30年程前、すでに万能と言われたペニシリンが薬剤耐性菌の出現で次第に抗菌性を失ないつつあった。

一方、サルジニア島の下水汚泥中のセファロスポリウムカビから分離されたセファロスポリンCが抗菌作用を持つことが発見され、ペニシリンに代わる次代の抗生物質として注目された。

1955年、英国の研究開発公社(NRDC)は、このセファロスポリンCの抗菌性を大巾に向上させる合成セファロスポリンの開発を進めるべく広く世界に呼びかけ、九つの有力メーカーがこれに応じ、そのうちわが国一社を含め数社が企業化に成功している。

一方、ペニシリンについても、その後の研究開発により、ペニシリンの化学構造を修飾して合成ペニシリンとすることで抗菌性を飛躍的に向上させる方法が見い出された。

これら合成ペニシリン、合成セファロスポリンはグラム陽性菌やグラム陰性菌に対し広範囲に有効なため、細菌感染症患者を対象に需要は急速に増大した。

しかし、当時の合成ペニシリン、合成セファロスポリンはほとんどが酵素法により

製造されていたため、異種蛋白などの不純物が混入し、これが原因でショックなどの副作用を呈することもあり、治療上大きな問題とされてきた。

しかも、これらの製造技術はほとんど外国技術に依存し外国に支払う実施料は多大な額になっている。

2. 技 術 の 概 要

本技術は合成ペニシリン、合成セファロスポリンのうち、経口投与が可能で需要の最も多いアンピシリンおよびセファレキシンを完全な化学合成法により製造するもので、高純度で副作用のない製品が高収率で得られるわが国初の国産技術である。

アンピシリンおよびセファレキシンの製造法は、原料としてそれぞれペニシリンGカリウム、ペニシリンG・Sオキシドエステルを用い、リン化合物と反応させ中間体を得、別に新しく見出した混合酸無水物を中間体と反応させることで、製品を高純度（95%）、高収率（85%）で得るものである。

（従来法は純度90%、収率70%と推定される）

本法は簡潔な反応操作を用い、かつ-30℃以下の低温反応を行なわせることおよび長期間の連続操業に耐える冷凍機の開発と相まってはじめて可能となったものである。

3. 経 済 効 果

富山化学工業㈱では本新技術による高純度で安全性の高いアンピシリン、セファレキシンを商品名アンピシリントヤマおよびラリキシンとして今までに約170トン（中間体を含めると210トン）、金額にして500億円以上の販売実績を示すに至っている。

これは国内総需要量の30～40%に相当し、国民医療および国民経済に多大の貢献をもたらしている。

なお、本新技術に関する6件の特許はすべて国有特許であり、外国特許はのべ46ヶ国に登録、出願中13ヶ国である。そして、現在までの国庫歳入の特許実施料は累計で5億円を越える実績を示している。

これら特許群の存在により、わが国独自でアンピシリンおよびセファレキシンが製造可能になった意義も大きい。