



2021年4月19日放送

「抗菌薬の安定供給について」

井口腎泌尿器科・内科新小岩 副院長 清田 浩

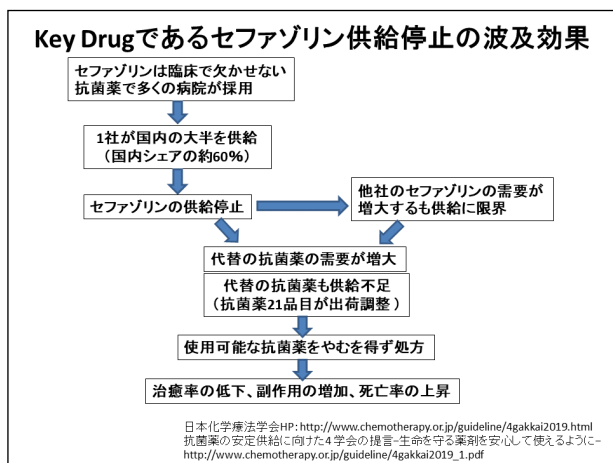
本日は2018年にセファゾリンの供給停止に端を発した抗菌薬の安定供給問題についてお話ししたいと思います。

セファゾリンの供給停止問題

まずは、セファゾリンの供給停止問題です。2018年末からセファゾリンを販売する大手ジェネリックメーカーからのセファゾリンの供給が止まり、医療現場は大混乱しました。2020年前半にようやく供給は再開され、現在は安定的に供給されております。

このセファゾリンの供給停止は改めてわが国が抱える医療の構造的な欠陥を露呈することになりました。セファゾリンはメチシリン感受性黄色ブドウ球菌に有効な第一世代セフェム薬で、感染性心内膜炎をはじめとする各種感染症のみならず、周術期感染症の予防抗菌薬として広く使用されていた必須の抗菌薬です。これが供給停止となりますと、同じくメチシリン感受性黄色ブドウ球菌に有効なセフォチアム、セフメタゾールといった第二世代セフェム薬あるいはフロモキシセフなどを代替薬として使用しなければなりません。しかし、これらの代替抗菌薬はもともと出荷量が少ないため、セファゾリンの供給停止をカバーできず必然的にこれらの代替抗菌薬まで品薄になりました。

この問題をきっかけとしてわが国が抱える医療の構造的な問題点が明らかとなりました。セファゾリンが供給停止となった原因は、この薬剤の原材料である6-APAという物質を生産す



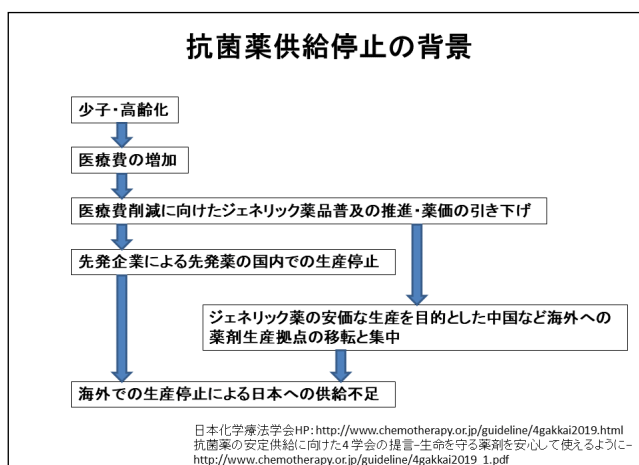
る中国の工場のトラブルによるものでした。6-APA を製造する工場は世界中でこの中国の1社のみであったため、セファゾリンの供給停止は世界的中に拡がりました。今回の騒動が起こって初めて私たちはこのような製造工程の不安定さを知ったわけです。実はこのセファゾリン問題以前に、ペニシリン系抗菌薬も同様に供給は不安定となっていました。

抗菌薬供給停止の背景

なぜこのようなことが起こったのでしょうか？その背景を考えてみたいと思います。我が国はすでに高度の少子高齢化社会を迎えており、それに伴う医療コストは増大する一方です。従いまして、国はその医療コストを抑える目的で薬価の引き下げを推進してきました。新規抗菌薬も発売から10年たちますと安価なジェネリック薬品が登場します。国はジェネリック薬品の使用を推進させる目的で、自治体を通じて患者さんにはジェネリック薬品の処方をかかりつけの医療機関にお願いするようといった通知を送っています。ジェネリック薬品に比べて先発薬品の価格が高いため、消費者である患者や医療従事者は安価なジェネリック薬品を使用することとなります。当然、先発薬品は売れなくなりますので、先発メーカーはその薬剤を国内では作らなくなります。一方、ジェネリック薬といえども薬価は徐々に引き下げられますので、ジェネリックメーカーは製造コストを削減するためにコストのかかる国内ではなくコストのかからない海外で生産するようになります。薬価が安くなり不採算に追い込まれている抗菌薬は多く、日本

化学療法学会からは2019年に11剤の不採算薬について薬価引き上げの要望書を厚生労働省に提出しており、2020年の薬価改定では多少ですが薬価は引き上げられました。このように、抗菌薬製造の国内での空洞化が起こり、6-APA に関してはコストが最もかからない中国の製造メーカー1社に集中しました。中国の製造メーカーのトラブルが解消

されるまで時間がかかったのが供給停止の原因となったのです。このようなからくりを今回私たちはセファゾリンの供給停止問題を通じて初めて知ることとなりました。セファゾリン以外の抗菌薬も主に海外に生産拠点を持っており、同様のリスクを持っています。問題は、海外の特定の生産ラインに依存することがリスクとなるため、どのようにリスクヘッジをするか、複数の生産ラインを確保できるか、ということがポイントとなります。このような現状は、おそらく抗菌薬に限らず、どの分野の医薬品でも起こっていると思われま



抗菌薬の安定供給に向けた提言

このような深刻な事態を踏まえ、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会、そして日本臨床微生物学会の感染症関連4学会では、2019年8月30日に抗菌薬の安定供給に向けた提言—生命を守る薬剤を安定して使えるように—を厚生労働大臣に提出しました。提言ではまず抗菌薬の安定供給が必須となるKey Drug 10剤を取り上げました。セファゾリン、スルバクタム/アンピシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、ペニシリンG、セフメタゾール、セフトリアキソン、セフェピム、メロペネム、レボフロキサシン、バンコマイシンの10剤です。提言ではこれらの薬剤が安定供給されるためのリスクヘッジ、例えば海外であれば複数の生産ラインをもつこと、できれば国内生産ラインを再開できるよう、それに見合う薬価の引き上げが必要であることを骨子としています。

これらの10剤以外でもここにきて安定供給がなくなってきた抗菌薬としてはアモキシシリン、注射用メトロニダゾール、注射用ミノサイクリンがあります。そして、さらには小児の呼吸器感染症や髄膜炎などの重症感染症の第一選択薬となるアンピシリン、セフォタキシム、パニペネム・ベタミプロンなどがあります。これらは追加の提言を予定しています。

医療用医薬品の安定確保策

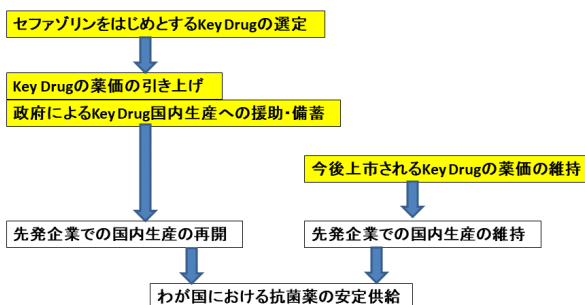
さて、厚労省はこの提言を真摯に受け止め、昨年、2020年3月に「医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議」を立ち上げました。ここでは抗菌薬に限らず医療全般の領域に使用される医薬品を対象に議論され、2020年9月に「取りまとめ」を発表しております。この「取りまとめ」の骨子についてお話いたします。この「取りまとめ」は3つの骨子から成っています。第一は供給不安を予防するための取り組み、第二は供

抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言 —生命を守る薬剤を安定して使えるように—

2019.8.30.

日本化学療法学会HP: <http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakai2019.html>
抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言—生命を守る薬剤を安定して使えるように—
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakai2019_1.pdf

提言の骨子



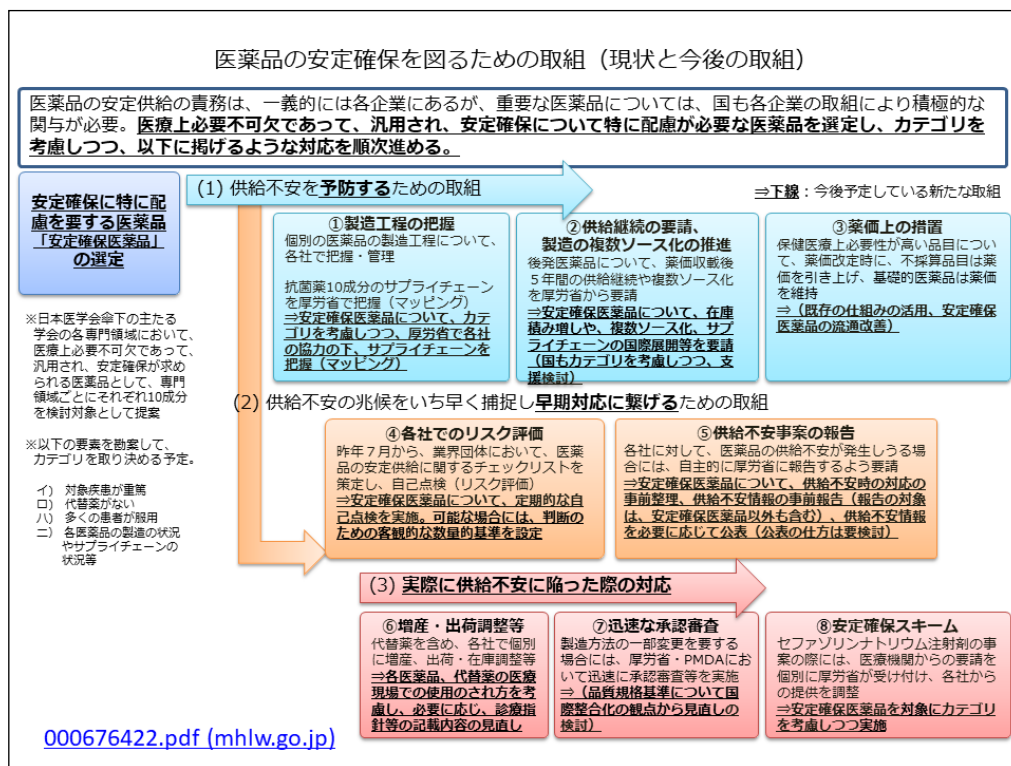
日本化学療法学会HP: <http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakai2019.html>
抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言—生命を守る薬剤を安定して使えるように—
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakai2019_1.pdf

Key Drug 10剤

- 1) アンピシリン/スルバクタム
- 2) タゾバクタム/ピペラシリン
- 3) セファゾリン
- 4) ペニシリンG
- 5) セフメタゾール
- 6) セフトリアキソン
- 7) セフェピム
- 8) メロペネム
- 9) レボフロキサシン
- 10) バンコマイシン

日本化学療法学会HP: <http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakai2019.html>
抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言—生命を守る薬剤を安定して使えるように—
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakai2019_1.pdf

給不安をいち早く捕捉し、早期対応に繋げるための取り組み、第三は実際に供給不安に陥った際の対応です。



ここでは、厚労省が日本医学会を通じて所属学会に Key Drug 10 剤を選定していただくように依頼し、506 剤の Key Drug が上がってまいりました。後で述べますが、これらの Key Drug は重要度別にカテゴリー分類をワーキング・グループで設定しております。

まず、第一の供給不安を予防するための取り組みとして以下の3点があります。第1点としては、個別の医薬品の製造工程について各社で把握・管理することです。安定供給医薬品についてカテゴリーを考慮しつつ、厚労省で各社の協力の下、サプライチェーンを把握します。第2点としては、供給継続の要請、製造の複数ソース化を推進することです。安定供給医薬品について、在庫積み増しや、複数ソース化、サプライチェーンの国際展開などを厚労省から要請、支援を検討するものです。第3点としては、保険医療上必要性が高い品目について薬価改定時に不採算品目は薬価を引き上げ、基礎的医薬品は薬価を維持するというものです。

次に第二の供給不安の兆候をいち早く捕捉し、早期対応に繋げるための取り組みです。その第1点として、業界団体において医薬品の安定供給に関するチェックリストを策定し、リスク評価を自己点検することで、すでに2019年7月からおこなわれています。第2点は厚労省が各社に対して医薬品の供給不安が発生しうる場合には自主的に厚労省に報告するように要請し、厚労省は必要時には適切に公表するものです。

第三の、実際供給不安に陥った際の対応としては次の3点があります。第1点は、代替薬を含め、各社で個別に増産、出荷・在庫調整をおこなうことです。代替薬の使用に関しては必要であれば診療ガイドラインの見直しも考慮することを提案しております。第2点としては、わが国の品質規格基準が厳格なため、海外からの医薬品の代替が難しい状況にあるため、品質の国際統合化の観点から迅速な承認審査をおこなうことを提案しております。第3点としては供給不安となった医薬品の代替薬の供給を厚労省が調整することとなっております。

医薬品重要度のカテゴリー分類

各学会で挙げてきた Key Drug 506 剤すべてを一度に精査できませんので、医薬品重要度のカテゴリー分類を決定しました。カテゴリー分類に当たり考慮すべき要素としては次の4点、すなわち、①対象疾患の重篤性、②代替薬または代替療法がないこと、③使用する患者数、④各医薬品の製造やサプライチェーンの状況によって検討され、最も優先して取り組みをおこなう安定確保医薬品（カテゴリーA）には21剤が選定され、これらのうち抗菌薬にはバンコマイシン、アンピシリン/スルバクタム、セファゾリン、セフメタゾール、タゾバクタム/ピペラシリン、そしてメロペネムの6剤が含まれています。また、優先して取組を行う安定確保医薬品（カテゴリーB）には29剤が選定され、これらのうち抗菌薬にはセフトリアキソン、アンフォテリシンB、そしてイソニアジドの3剤が、残る456剤の安定確保医薬品（カテゴリーC）には30剤の内服薬が含まれております。今後はこれらの医薬品について個別に具体的な対策が検討される予定です。

これと並行して厚労省では医薬品安定供給支援事業として令和2年度に30億円の第3次補正予算を組み、海外依存度の高い原薬・原料を国内製造する製薬企業等を支援することになりました。30億円という予算規模は小さいのですが、大きな一歩と言えるのではないかと思います。実際、先に述べましたペニシリンやセファゾリンなどの原材料となる6APAの国内生産を数社が開始することが発表されています。ただし、国内生産する原材料の価格は海外のものより当然高くなるため、その価格を海外のものと同

最も優先して取組を行う安定確保医薬品21剤(カテゴリーA)

内服薬	ワルファリンナトリウム
内服薬	シクロスポリン
内服薬	タクロリムス水和物
注射薬	プロポフォール
注射薬	ミタゾラム
注射薬	ロクロニウム臭化物
注射薬	ドパミン塩酸塩
注射薬	アルガトロビン水和物
注射薬	フルマゼニル
注射薬	アドレナリン
注射薬	ノルアドレナリン
注射薬	スガマデクスナトリウム
注射薬	オトレキセト
注射薬	バンコマイシン塩酸塩
注射薬	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム
注射薬	セファリンナトリウム水和物
注射薬	セフメタゾールナトリウム
注射薬	タゾバクタムナトリウム・ゼベラジリンナトリウム
注射薬	メロペネム水和物
外用薬	アセトアミノフェン
外用薬	トロンピン

赤字は抗菌薬

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17728.html

優先して取組を行う安定確保医薬品29剤(カテゴリーB)における抗菌薬3剤

注射薬	セフトリアキソンナトリウム
注射薬	アンフォテリシンB
注射薬	イソニアジド

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17728.html

にするための国からの補助が必要で、さらなる検討も必要となるでしょう。

以上、抗菌薬の安定供給問題につきまして、現在までの取り組み、そして将来展望につきましてお話いたしました。