

# 小児科診療 UP-to-DATE

2019年12月31日放送

## 抗菌薬の安定供給について

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 泌尿器科  
教授 清田 浩

昨今問題となっている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。この安定供給の問題点、これを受けて厚生労働省に提出した感染症関連4学会の提言、そしてこれに大きく影響を受けた抗菌薬適正使用についてお話します。

### セファゾリンの供給停止

まずは、セファゾリンの供給停止問題です。2018 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。ここに来てようやく供給は再開される見通しとなり安定供給が始まる予定です。

### わが国が抱える医療の構造的な問題点

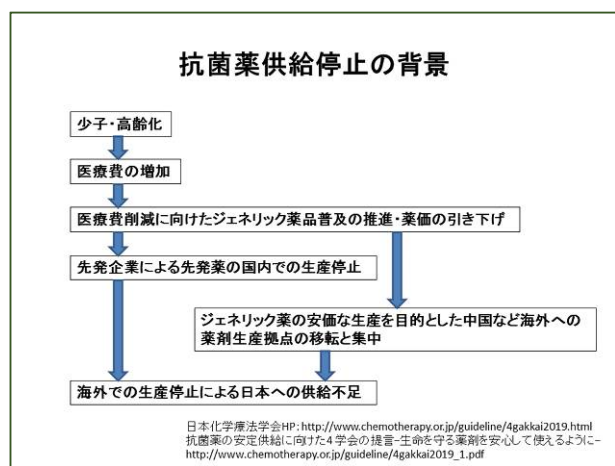
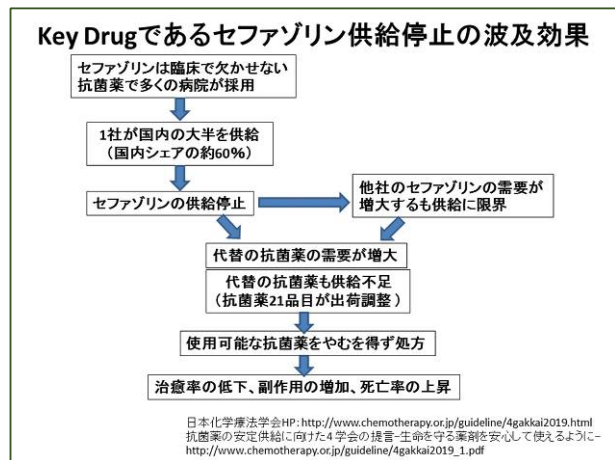
このセファゾリンの供給停止は改めてわが国が抱える医療の構造的な欠陥を露呈することになりました。セファゾリンはメチシリン感受性黄色ブドウ球菌に有効な第一世代セフェム薬で、感染性心内膜炎をはじめとする各種感染症のみならず、周術期感染症の予防抗菌薬として広く使用されていた必須の抗菌薬です。これが供給停止となりますと、同じくメチシリン感受性黄色ブドウ球菌に有効なセフォチアム、セフメタゾールといった第二世代セフェム薬あるいはフロモキシセフなどを代替薬として使用しなければなりません。しかし、これらの代替抗菌薬はもともと出荷量が少ないため、セファゾリンの供給停止をカバーできず必然的にこれらの代替抗菌薬まで品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

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、セファメジ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。したがって、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お勧めの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。ちなみにセファゾリン 1g の薬価はなんと 109 円で缶コーヒーより安いという有様です。現在、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今年になって 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ます。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す。

感染症はたちどころに人命を奪うことがあること、そしてヒトからヒトへ伝搬し蔓延することがあることが癌と異なり恐ろしいわけです。覚えておられる方もいらっしゃると思いますが、以前米国で炭疽菌のテロ問題があったときには米国では炭疽菌に有効な抗菌薬を備蓄したように、公衆衛生を国防ととらえています。日本は島国で、そのような危機感が欠如していますので、今回のセファゾリンの供給停止問題を教訓として改めてこれを脅威として共有しなければなりません。感染症対策、公衆衛生は国防なのです。スウェーデンなどでは重要な抗菌薬を国として備蓄しています。

### 感染症関連 4 学会の提言

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。4 学会ではこの提言を 9 月 3 日の記者会見で説明するとともに、日本医療政策機構を通じて行政、国会議員などにも抗菌薬の安定供給を働きかけています。

厚生労働省としてもこの提言を真摯に受け止めていただいております、これら 10 薬剤の生産ラインのリスクヘッジについて精査し、来春の薬価改定に考慮してくださると回答していただいております。今後の国の具体的な対策が待たれるところです。

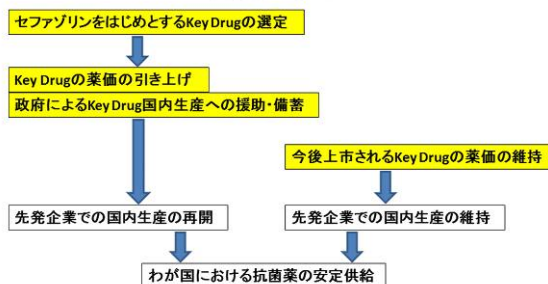
これらの 10 剤以外でもここにきて安定供給ができなくなってきた抗菌薬としてはアモキシシ

#### 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/4gakka2019.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/4gakka2019\\_1.pdf](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakka2019_1.pdf)

#### 提言の骨子



日本化学療法学会HP: <http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakka2019.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/4gakka2019\\_1.pdf](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakka2019_1.pdf)

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、セフトキシム、パニペナム・ベタミプロンなどがあります。感染症関連 4 学会としては、今後の厚生労働省の対応や来春におこなわれる薬価改定などの状況を見て新たな提言を用意する予定です。

さて、一方では薬剤耐性菌の進化とその蔓延は世界的に深刻な状況にあります。これを食い止めるには抗菌薬の適正使用が不可欠となります。2014 年には WHO が薬剤耐性菌蔓延の警告レポートを発表しました。これを受けて我が国でも 2016 年の伊勢志摩サミットを期に薬剤耐性菌対策アクションプランを発表しました。この中で「抗微生物薬の適正使用」の 2020 年までの成果指標を設定しています。肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌、そして緑膿菌の薬剤耐性率を下げる目標値を設定し、抗菌薬の使用量を 2/3 に、経ロセファロスポリン、フルオロキノロン、マクロライドの使用量を 50%以下に、そして注射用抗菌薬の使用量を 80%以下にするといった目標値ですが、現時点でこれらの目標値に近づいてはいるものの、まだ達成できていないというのが実情です。2017 年にはこのアクションプランを受けて厚生労働省からは気道感染症と急性下痢症に対する抗菌薬適正使用の手引きを発表しています。この手引きでは unnecessary 抗菌薬使用を促すとともに、必要時の抗菌薬はアモキシシリンを推奨しています。

### 薬剤耐性対策(AMR)アクションプラン 2016-2020

| 分野           |
|--------------|
| 1 普及啓発・教育    |
| 2 動向調査・監視    |
| 3 感染予防・管理    |
| 4 抗微生物剤の適正使用 |
| 5 研究開発・創薬    |
| 6 国際協力       |

### 2020年におけるアクションプランの 成果指標

| 項目                                  | 目標値   |
|-------------------------------------|-------|
| 肺炎球菌のペニシリン耐性率                       | ≤15%  |
| 黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率                    | ≤20%  |
| 大腸菌のフルオロキノロン耐性率                     | ≤25%  |
| 緑膿菌のカルバペネム(イミペネム)耐性率                | ≤10%  |
| 大腸菌と肺炎桿菌のカルバペネム耐性率                  | ≤0.2% |
| 抗菌薬使用量                              | 2/3   |
| 経ロセファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、マクロライド系薬使用量 | ≤50%  |
| 注射抗菌薬使用量                            | ≤80%  |

先ほども申し上げましたように、このアモキシシリンも安定供給が危ぶまれております。抗菌薬の適正使用は抗菌薬の安定供給があって初めて成立するものです。ですから、抗菌薬の安定供給ができるよう切に願っております。

現在、世界的に最も脅威とされる薬剤耐性菌はカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) です。悪夢の薬剤耐性菌といわれています。カルバペネム系抗菌薬は現在最も強力な抗菌薬で、感染症に対する最終兵器といっても過言ではありません。このカルバペネム系抗菌薬に耐性腸内細菌科細菌には、カルバペネム系抗菌薬を分解する酵素、カルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌 (CPE) と産生しない腸内細菌科細菌があります。カルバペネマーゼはいくつかの種類があり、わが国では IPM-1、IMP-6 というカルバペネマーゼが徐々に蔓延しつつあります。米国では KPC、



インドやヨーロッパでは NDM あるいは OXA  
とうカルバペネマーゼがすでに猛威を振るっ  
ています。

このようなカルバペネマーゼ産生腸内細菌  
科細菌に有効な抗菌薬は現在コリスチン、チ  
ゲサイクリンという抗菌薬がありますが、副  
作用があるため非常に使いにくい欠点があり  
ます。今後これらに代わる新薬がいくつかあ  
りますが、まだ開発中で実用化にはまだ時間  
がかかる見込みです。

### 新薬開発の状況

抗菌薬の新薬開発は現在停滞しやすい状況  
があります。というのは、世に出ても、その新  
薬に対する薬剤耐性菌が出現しにくいように  
短期間の使用を推奨する適正使用が必ず付い  
て回り、新規抗菌薬の開発にかかるコストに  
見合うだけの利潤を生みだしにくいことがあ  
ります。さらに、世に出ても 10 年後にはジェ  
ネリック薬が出現してしまうことも新規抗菌薬の開発意欲を削ぐこととなります。したがいまし  
て、新規抗菌薬の創薬がやりやすくなる環境を作ることは非常に重要で、米国などは重要な薬剤  
を保護する目的でジェネリック薬を解禁するまでの期間を長くするゲイン法という法律がありま  
す。わが国でも抗菌薬に限らず重要な薬剤開発を後押しするような米国のような制度も今後必要  
となってくるでしょう。

本日は抗菌薬の供給停止問題で明らかになった安定供給問題、抗菌薬の適正使用を支える抗菌  
薬の安定供給、そして薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬開発停滞の問題についてお話ししました。  
これらは密接に関連しており、わが国の悪化する医療経済事情を背景としていることから、わが  
国の医療問題の中で優先順位の高い課題として解決していく必要があるとご理解いただければ幸  
いです。

## 急性気道感染症

- 感冒  
抗菌薬投与はおこなわない。
- 急性副鼻腔炎  
成人：中等症/重症に対してのみAMPC  
学童期以降の小児：遷延性/重症のみAMPC
- 急性咽頭炎  
A群β溶血性連鎖球菌(GAS)が検出された症例のみAMPC
- 急性気管支炎  
基礎疾患/合併症にない成人には抗菌薬投与はおこなわない。

## 急性下痢症

- 急性下痢症  
水分摂取を励行し、対症療法
- サルモネラ腸炎・カンピロバクター腸炎  
健常者における軽症のサルモネラ腸炎には抗菌薬は投与しない。
- 腸管出血性大腸菌  
現時点では抗菌薬使用については統一基準なし。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>