

長引くジェネリック医薬品の安定供給問題とドラッグロスについて

元厚生労働省職員(薬系技官) 津田 重城 (24期 1981年卒)

芳香編集部から、多くの卒業生が疑問に思っている「ジェネリック医薬品の安定供給」の問題(調剤薬局にもその旨の貼り紙が見られます)と抗がん剤などについて大きな問題である「ドラッグロス」のことを、行政経験のない人間にも「分かり易く」、問題点と解決策の記事を「芳香 SCIENCE」に書くよう依頼を受けました。

この二つの問題について私も私なりの考えを持っていますが、また、私の意見は行政や製薬業界関係者の間でもメインの考え方ではないかも知れないとは思いますが、これらについては5~10年後頃に私の意見がどの程度合っていたのか、的外れだったのかが分かるのではないかと考えています。卒業生や関係者の皆様のご意見・感想をお聞きできれば幸いです。

1. ジェネリック医薬品の安定供給問題

本テーマは、[芳香 SCIENCE 73-9 \(2024\)](#)にも書かせて頂いたので、若干の重複があることはお許し頂きたいと思えます。

1-1. 問題点

以前にも書いたとおり、本問題は複合的な要因がからんでいますが、話をシンプルにするために、大きな要素に的を絞ります。すなわち、試みに政策的問題(官側の問題)と民間側の問題に分けてみたいと思えます。

(1)政策的(官側の)問題

①(タイミング) 2015年頃、当時の安倍官邸や財務省は、政治的要請から医療費の大枠は、その伸びを高齢化による自然な増加に止めつつ、要求の強い医師・医療機関等への予算(診療報酬)を確保するために、健康保険上の医薬品の公定価格である薬価削減・抑制の手段として、初めて安価なジェネリック(後発)医薬品の使用を、政府を挙げて使用目標を定めて進めることにしました。

その前から厚生労働省(以下、厚労省)ではトータルな薬価削減や日本の製薬産業の体質転換(新薬開発をより強力に促進し、従来の長期

収載品[特許が切れた先発品]類みの割合を減らしていく)のために、ジェネリック医薬品の使用促進を行っていましたが、それが政府を挙げての政策となったのです。

私が複数の業界誌の記者から聞いたところによると、その政策が2015年6月の閣議で決定・本格始動する(2018年~2020年の間に使用率80%[数量ベース]達成という数値目標を定めた)少し前に、財務省の担当課長級が主だったジェネリック企業の社長を集め、その数値目標について意見を聞いたそうです(仮に2013年とします)。何故ならこの数値目標は2013年から5~7年の間に数量ベースで2013年の約47%から80%まで、ジェネリック医薬品の使用率を政府目標で伸ばそうとするものだったからです(数量で日本全体で使用される医薬品の1/3の33%となります)。

それは短期間に製造設備の新增設(あるいは購入)とそれをきっちと動かすことのできる製造管理・品質管理のスタッフを用意することを意味し、社長達は少し目標時期が早いと言ったことなのですが、政府側はそれを聞き入れることなく、2015年6月に閣議で新たな目標を定めました。これは、「[芳香 SCIENCE 73-9 \(2024\)](#)」で紹介した厚労省の前担当課長が、公の場で責任の一端を認めている(具体的には『後発品の使用促進は拙速だった』)¹⁾ ことにも表れています。

②(薬価) ここではジェネリック医薬品の薬価について簡単に触れます。短期間で多くのジェネリック品を供給するためには、大規模のジェネリック企業を中心に、相当の投資が必要であったことが分かります。しかし、ここに2つの問題があります。i) ジェネリック医薬品の主要な利点は価格が安いことにあること、ii) 人口の減っている日本市場では実質的にジェネリック医薬品の普及の限界と言える数量シェア80%を達成した後は、市場拡大が見込めず、投資にも慎重にならざるを得ないことです。

厚生労働省では5~10年ごとに「医薬品産

業ビジョン」を出しています。その 2013 年版²⁾には上のことを裏付けるように p13 に「医薬品の安定供給に関して、…不採算に陥ることを未然に防ぐ薬価上の措置の創設について、業界からは要望が繰り返し出されているところである。」との記述があります。p40, 41 には「ブロックバスター(筆者注:売り上げの非常に大きな新薬で、その最初のジェネリック品が大きな利益をジェネリック業界にもたらす)減少」、「海外市場への対応」の項目が立てられ、後者の項には「我が国の後発医薬品市場は、…海外への進出は避けては通れない道である。」との記述があります。すなわち、厚労省では、業界ヒアリングを通して問題点を認識していたのです。しかし、薬価面では診療報酬・薬価を司る部局とその裏にそびえる財務省の財布の紐は固く、2024 年の改定で漸く約 2,000 品目(薬価収載の全品目数は約 13,000)が不採算品として薬価引き上げ・維持の措置を受けました。ただ、安定供給問題は 2021 年半ば頃からは言われていたので、その対応は他分野と比べてもあまり早いとは言えないでしょう。

海外への進出については、新薬分野と比べて歴史は浅く、昨年、沢井と日医工のジェネリック大手 2 社が、外国(米国)から完全に撤退し、今は東和薬品のみがスペインの大手を買収し、事業を続けている状態です。

③(薬事規制)民間側の一部のジェネリック医薬品企業の薬機法(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)違反のニュースが繰り返し大きく報じられていますが、規制上の問題はほとんど報じられていません。この規制の問題を分かり易く書くのが、最も難しいと思いますが、敢えて単純化すれば、日本の薬事規制の未成熟さと、米欧とは異なる日本独特の、薬事規制について当局(厚労省医薬局と PMDA[独立行政法人 医薬品医療機器総合機構])に注文をつけたり、批判しない業界の体質に原因があると指摘できると考えます。

[未成熟な日本の薬事規制]

最近バイオ医薬品開発で出遅れ、国際競争力が落ちている日本の製薬産業ですが、2000 年代位までは抗生物質や生活習慣病薬で世界

でもそれなりの地位を誇ってきました。また 90 年代初め位までは約 20%の世界シェアを誇っていました。

それに比し、薬事規制は 1990 年の ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議(当時))加盟などの思い切った施策はありました。しかし、意外と思われるかも知れませんが、当局が目玉と称するような施策は、その殆どが米欧の後追いに過ぎませんでした。明確な例外は、今から 45 年前の 1979 年に世界に先駆けて成立した「医薬品副作用被害救済基金法」(当時)と 2013 年の薬事法(当時)改正で導入された「再生医療等製品の条件及び期限付き承認制度」でしょう。しかし、後者は今のところ成功しているとは言えません。

では、ジェネリック医薬品の安定供給問題に関係する未成熟性とは何でしょう。それは大きく分けて未熟な品質規制と、やはり未成熟な GMP(医薬品の製造管理・品質管理基準)の調査・査察体制です。

ここは分かり易さを優先しますが、品質規制については、日本の承認申請書の製造方法欄の記載は、欧米に 30 年程遅れて、2004 年までは例えば錠剤の場合、日本薬局方製剤総則に記載されている一般的な記載で済んでいました。それを 2005 年から漸く、欧米並みに詳しい記載方法を書かせようとし、その数年前から準備をしていたのですが、それがあまりうまく行かなかったのです。その理由は、承認が下りた場合に「承認申請書」に厚労大臣が承認する旨の文書をつけた「承認書」の格が日本では高過ぎて、「承認申請書」の「製造方法」欄に書いた内容(それも後述の米欧のもの概要)が常にその製造実態を反映しているべきという「建前」に縛られたせいだと筆者は考えています。米欧では、承認された製造方法は ICH で合意された CTD(国際共通化資料。日本も採用しています)の詳しい製造方法そのままです。また、筆者の理解では、その内容と実際の製造方法との違いには、日本程神経質ではないと思います。何故なら、製造方法は、承認申請書にある他の項目、成分分量、効能効果、用法用量、規格及び試験方法などとは異なり、日々変わり得るものだからです。日本の製造方法欄には各工程の反応条件(原料の量、温度や攪拌時間、溶液の濃度など)やふるいを使う場合のメッシュ(網の目)

サイズ、pH などや工程管理の測定項目、その規格値など膨大な情報が、当局の指針を参考に概略にまとめる必要があります。かつ、米欧にはない操作条件の目標値/設定値を通常、一点で求めたり(米欧は幅記載)、重要工程を特定させたり、予め「軽微変更」(変更の影響が小さい)箇所を特定させたり(米欧では、軽微変更に当たるかどうかは変わり得るので、予め特定はさせない)などと、その実施がかなりハードルが高いものとなりました。

このような未成熟な品質規制が、ジェネリック企業ではありませんが、2015年の旧化学及血清療法研究所(現 Meiji Seika ファルマ)の不正事案を契機として、「常識外の杓子定規で柔軟性のない度合い」を一層増してしまい、品質に実質的な問題がないにも関わらず、少しでも承認書の製造方法と異なる製造をしたために、必要のない自主回収(今でも続いています)が、米欧では考えられません)を乱発し、それが2021年半ば頃から続く今のジェネリック供給不安の大きな原因であることは、専門家の間では良く知られていると考えます。

GMP 調査・査察体制については、日本は査察権者(査察を行うことができる機関(自治体など))数が極めて多く、47 都道府県庁 + PMDA と 48 もあります。最も充実している PMDA の調査員は民間企業経験者も含め、約 40 人ですべての新薬、バイオ製品、海外工場の査察を行い[大多数は米欧には殆どない書面調査と思われる]、更に都道府県への支援を行っています。問題は、ジェネリック薬の製造工場(地方にも多く分散しています)の査察に入る都道府県の体制で、通常、都道府県の本庁や衛生研究所などの薬剤師を中心としています。GMP 調査・査察を専門とする調査員が少ないことです。調査員が一般的に薬剤師という職種に限られているために、県の本庁、衛生研究所、保健所、時には県立病院薬剤部なども異動し、業務も医薬品に限らず、医療機器や化粧品、食品衛生は言うに及ばず水道関係などにも携わり得る薬剤師が、今の高度な水準の GMP 査察を務めるのは超人であっても無理でしょう(一言でいうと、日本の行政に欠けている専門性の問題です)。例えば、米英仏では中央の1機関がジェネリック薬を含むすべての査察(外国も含む)を行っており、独のみが連邦制のため、州で査察を行っ

ていますが、その査察権者数は 16 です。しかも、プロフェッショナルの査察官が従事しています。日本は大手を中心とする製薬企業等を除き、特に公的セクターに査察の専門家が極めて少ない上に、査察権者の数が極めて多いことが大問題です。この点については、3月まで行われていた厚労省医薬局の検討会でも議論されており、将来はこの査察体制を PMDA に一本化するべきとの声が多かったところです。この点は、ジェネリック薬使用促進の前から認識はされていたとは思いますが、やはり軽く見ていたのでしょう。

(2-1)民間側(ジェネリック製薬企業)の問題

①(規制の遵法意識の低下ないし欠如)日医工という大手でも起きた不祥事(不祥事発覚時は業界1位)については、やはりこの問題を指摘せざるを得ないと思います。品質規制の問題(大手先発企業でも 2005年の指針を理解するのにかなり時間はかかりました)はあったにせよ、都道府県の GMP 査察の能力が弱いことに付け込み、二重帳簿や不適データの不適切な処理など、やはり遵法意識がかなり低い企業が一定数あることは事実と思います。

業界でも規制当局でも知られていることと思いますが、この遵法意識には「トップや経営陣の姿勢が大きく関係し、決定的要因」と言っても過言ではないでしょう。社員やパートでも常に経営陣のことは聞いており、また特に政策誘導でジェネリック医薬品の需要が高まり、売り上げを増やすチャンスが続いたことにより、出荷や納期優先となり、製造管理・品質管理が後回しになってしまった企業は少なくないと思います。

先に述べた厚労省幹部の「使用促進が拙速であった」点はあるにしても、不祥事の後に社長がプレスの前に現れもしない、説明もしない会社が幾つかあった点は、厳しく問われなければならぬと考えます。

②(表面的には行政の言いなりになってしまった点)日本においては米欧と異なり、製薬の業界団体(医療用)は薬価問題については盛んに政府に注文を付け、主張をしますが、薬機規制についてはほとんどいつも政策や法改正を歓迎するばかりで、明確な意見を述べないのが現実です。それは一応、先発薬の業界団体である

日本製薬工業協会も同様ですが、この間日本ジェネリック製薬協会は、私から見るとかなり理不尽な要求または要請を当局から求められ、表面上はそれに大人しく従ってしまった点に問題があると指摘せざるを得ないと考えます(芳香 SCIENCE 欄には不適切かもしれませんが、誇張なく、昔一世を風靡した NHK ドラマの「おしん」のようです)。

確かに日本の環境では、米欧とは異なり、監督官庁や許認可官庁に異議を唱えたり、注文をつけることは難しいとは思いますが、日本ジェネリック製薬協会でも水面下では行政に対して大きな不満があり、間に入った行政 OB の同協会幹部が大変な思いをしたと聞いています。しかし、その声は表に出ることはありませんでした。

その不満とは今まで述べた諸点が背景にありながら、一部の企業の不祥事を業界全体の問題にされて連帯責任をとられ、供給減を理由にコロナ禍の中も夜間・休日の操業を求められ(今でも 24 時間操業している工場は少なくないと思います)、また、規制上の不明確な点(例えば、製造方法の変更が薬機法上の大きな変更に当たるか小さな変更にも当たるか)も基本的には当局が、米欧のようにその明確な指針を出すべきですが、その実力やリソース不足を補うように、詳細な検討を求められました。当初は、同協会でも各社の総括製造販売責任者が何度も集まり、検討し、PMDA 審査担当者と打ち合わせを行い、協会としての明確な指針を出すしていましたが、筆者は未だにその存在を知りません。先に少しだけその製造方法欄の記載事項の例を出しましたが、問題は複雑多岐にわたり、米欧のようにリスクベースで、あまり些細な点に拘らないような姿勢をとらないと、明確な指針は出せないと筆者は考えています。「リスクベース」というと、ジェネリック医薬品業界の問題はもちろんありますが、今のところ健康被害は小林化工(会社は既に別法人になっている)の原薬取り違え問題の1件のみです。原薬取り違えは、GMP 以前の問題です。

1990 年台あるいは 2000 年台までならともかく、今は日本の製薬企業の国際競争力も一般に落ちて、世界市場の中のシェアも全盛期の 1/3 程度に落ち(その多くは中国市場に奪われました)、しかも人口はこれから減少スピードに

拍車がかかっていくのですから、業界として米欧のように科学等に基づき、言うべきことは言う(あくまで紳士的に)姿勢に転換する必要があるのは明らかと思っています。先発業界の日本製薬工業協会では、漸く先に挙げた医薬局の薬事検討会において、ダメなものダメとか、中には議題設定に納得できないから資料は出さないなどと主張し、大分以前から変わってきました(製薬協の薬事委員長のポストが以前から武田薬品のものと言われ、武田薬品が実質、外資系になったことが大きいと思っています)。ジェネリック薬の業界団体も変わる必要があると思います。

(2-2) 民間側(日本医師会)の問題[品目の供給停止・薬価削除]

これは問題の一面には過ぎませんが、今まで述べてきたように厳しい状態に追い込まれているジェネリック製薬業界にとっては大きな問題です。それは、古い品目を中心とした供給停止・薬価削除プロセスが、政府機関ではない日本医師会の疑義解釈委員会に委ねられている点です。特に一社で多くの品目を製造販売している企業にとっては、売り上げがかなり落ちている、赤字の古い品目は、できるだけ速やかに薬価削除し、供給を停止することが必要です。たとえ生産量が小さくとも、製造・製造管理・品質管理は、生産量の大きな品目と質的には同じ作業が必要だからです。

この問題は厚労省の検討会で引き続き検討中ですが、日本医師会からは今のところ、現状を変えようという前向きな姿勢は見られません。今までは、日本医師会が各関係学会に意見を聞き、決定は全会一致方式ですので、1つでも反対があれば、製薬会社は供給や生産を止められませんでした。もちろん、赤字だからと言って製薬会社がすぐに供給を停止するのは(米欧では当たり前でも)、医療上の必要性から言っても常に正当化される訳ではありません。しかし、全国でも本当に僅かな数の医師しか用いておらず、しかもかなり古く、その現在における使用価値に疑いがもたれているような品目は供給停止が自然です。日本の特に開業医は平均年齢が約60歳ですが、医師とは言え、長年使っているという理由だけで古い医薬品にしがみついているのは正当化されません。また、この決定プロセスに全く透明性がなく、医師会は取材にも応じていないのは問題です。医師

側は医薬品の購入者側(医薬分業のせいで以前よりは購入量は減りましたが)ですので、立場も強いのです。厚労省も相手が医師会なので、慎重なようです。ただ、以前よりははるかに透明性や手続きの簡素化を求める声は強くなってきました。(2024年5月10日現在、本問題は決着がついていませんが、厚労省は業界の負荷を軽減する改正案を出しています[まずは、過去5年間の平均シェアが3%未満の場合は、関係学会の意見を聴取するのを従来の3回から1回に減らす案。ただし、一部の報道によると日本医師会の最終的な関与は変わらないとされています]。)

なお、長文となってしまう恐縮ですが、1-2 解決策、2-1 ドラッグロスの問題点、2-2 その解決策については、引き続き今後、記したいと考えています。

参考文献

- 1) 日経 DI Online, 『厚労省「後発品の使用促進は拙速だった」』 2023. 5.24
<https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/di/trend/202305/579725.html>
(2024.3.26 アクセス)
- 2) 医薬品産業ビジョン 2013, 厚生労働省医政局経済課 2013.6.26
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/vision_2013.html

同窓会 HP:2024 年 5 月 21 日公開