



抗菌薬の安定供給

エグゼクティブサマリー

- ・ 抗菌薬のサプライチェーンは細分化されており、各プレーヤーの数は非常に少ないため、抗菌薬の供給不足は世界的な問題となっている。
- ・ 脆弱な市場環境により、抗菌薬不足は世界の医薬品不足の15%を占めている。
- ・ 高い人件費と低い収益性により日本の抗菌薬市場は縮小し、抗菌薬の継続的な供給は海外企業に依存している。
- ・ 企業や国が抗菌薬のサプライチェーンを安定化させるためには、十分なリスク管理が必要である。そのためには、国内で汎用されている抗菌薬を供給する企業が複数の製造ルートを確認する等の取り組みが求められる。

緒言

抗菌薬のサプライチェーンには多くのプレーヤーが関与した後に消費者の手に届いている。原薬製造企業や賦形剤製造企業は製薬企業に製品を納品し、製薬企業で抗菌薬が製造・包装された後、一次卸業者や二次卸業者を経て病院や薬局、患者に抗菌薬が届けられる。

このように抗菌薬のサプライチェーンは非常に細分化されており、多くのプレーヤーが存在する段階もあれば、プレーヤー数が非常に少ない段階もある。特に医薬品の原薬製造段階ではその傾向が強く出ており、世界の原薬の40%は中国によって供給されている¹。そのため、もしも海外の原薬製造企業が異物混入を理由に生産を停止すると、サプライチェーンが滞る原因となり、世界的な抗菌薬不足に陥る可能性がある。このような現状による抗菌薬不足は日本を含めすでに世界各国で問題となっている。

抗菌薬の供給が不足すると、医師の多くは最適ではない代替薬を選択せざるを得ない。抗菌薬供給不足の間、米国では医師の55%が、効果が低い、毒性が強い、あるいはコストが高い代替薬や二次選択薬を使用していると回答しており、潜在的に薬剤耐性が加速していることが示唆されている²。

日本における問題点

2019年、日本は周術期予防抗菌薬に必須であるセファゾリンの大規模な供給不足に直面した³。厚生労働省は代替薬リストを作成したが、これらの代替薬も供給不足となってしまった。この時、約42%の医師がセファゾリン不足は診療に影響を与えていると回答した⁴。セファゾリンが供給されなかった日本の病院を対象にした調査では、適切な抗菌薬の使用割合が2019年は2018年に比べて低く、広域な抗菌薬の使用割合は増加しており、セファゾリンの不足は抗菌薬の不適切使用につながることが示唆された⁵。

セファゾリンの供給不足は日本における抗菌薬供給の問題点をよく表している。セファゾリン0.5gの薬価は約96円である一方、製造コストは約120円である⁶。つまり、セファゾリンなどの抗菌薬は収益が見込めないため、企業は市場から撤退せざるを得ず、その結果として、供給不足が深刻化してしまうのである。今回の事態を受けてセファゾリン0.5gの薬価は156円まで引き上げられたが、感染症関連の4学会は緊急時の抗菌薬供給に懸念を示している。

さらに、日本は人件費が高すぎるため、原薬市場に参入することが困難である。そのため、日本は中国やインドのような人件費が安価な国の企業に原薬製造を大きく依存しており、これらの製造工場で何らかの問題が発生すると、全国的な抗菌薬供給不足につながるのである。

国内の抗菌薬供給の安定化に向けた官民の努力にもかかわらず、日本の抗菌薬市場の衰退に歯止めをかけるには至っておらず、全身用抗菌薬市場は1989年から2018年までに965.5兆円から200兆円に減少している⁷。したがって、市場環境を改善するためにはインセンティブ制度の整備をするなどして、より一層の対策を講じていく必要がある⁸。

ステークホルダーと対策の一例（日本）

ステークホルダー	対策
日医工株式会社	セファゾリンの安定供給体制構築に向けて、同社静岡工場に15億円の設備投資を行った ⁹ 。
日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会	抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言：抗菌薬の生産体制の把握・公表、国内で製造可能な条件の整備、既存の抗菌薬の薬価の見直し、厚生労働大臣のリーダーシップを提言した。また、臨床的に重要な抗菌薬（Key Drug）として10品目の選定も行った ⁶ 。
G20	G20 岡山保健大臣宣言：新規および既存の抗菌薬の持続可能な利用を保証するために、実現可能な市場のインセンティブをさらに検討する必要性を宣言した ¹⁰ 。

世界における問題点

抗菌薬供給不足は世界中で発生しており、全医薬品不足の15%を占めている¹¹。米国だけでも2001年から2013年までの間に148品目の抗菌薬が不足しており¹²、2020年6月29日時点では抗菌薬全体の10.5%が不足している¹³。現在、ペニシリンの供給不足は少なくとも39カ国で発生しており、健康への影響だけでなく、経済的影響として推定2,000万から3,000万ユーロ（29億円から43億円）の費用がかかるとされている¹⁴。

米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug Administration）は米国での医薬品供給不足の62%は製造と品質の問題が原因であると述べている¹⁵。これは長期的な抗菌薬の供給不足が主に市場の脆弱さに起因していることを表している。ある医薬品製造において収益が見込めないと判断した場合、企業はその市場から撤退するか、製造コストの低い国に製造を移転して対応する。実際、世界の原薬の40%は中国が生産をしている¹⁶。ペルトリコには49社の製薬会社と70社以上の医療機器メーカーがあるが、これも人件費が米国に比べて低いからである¹⁷。特に、ペルトリコでは30種類以上の医薬品と10種類以上の生物学的製剤が製造されている。このように、生産企業がわずかしかな存在しない場合、サプライチェーンのどこかに問題が発生すると、その医薬品はあっという間に世界的な供給不足に陥ってしまう。

抗菌薬の供給不足は高所得国に限ったことではなく、低・中所得国にも大きな影響を与えている。脆弱なサプライチェーン、規制の整備不足、高額な医療費によって、低・中所得国の多くの人々が抗菌薬を利用することができない。1999年から2014年の間に上市された21種類の新規抗菌薬のうち、サブサハラ・アフリカ地域で登録されたものは5種類に満たない¹⁸。このように十分に抗菌薬にアクセスできない状況下で、低・中所得国では多くの人々の命が失われている。また、低・中所得国は抗菌薬の需要が最も増加している。2015年には抗菌薬の消費率が最も高かった6カ国のうち4カ国が低・中所得国（トルコ、チュニジア、アルジェリア、ルーマニア）であった¹⁹。これらのことから、抗菌薬のサプライチェーンを低・中所得国にも確実に届けることが重要である。

世界における問題点

ステークホルダー	対策
CARB-X	世界最大規模の官民パートナーシップで、薬剤耐性菌感染症の革新的な治療薬・診断法の研究開発を促進するために締結された。2016年から2021年の間に抗菌薬を含む関連研究に5億ドル以上を投資する計画である ²⁰ 。
Access to Medicine Foundation	抗菌薬不足の根本的な原因を浮き彫りにし、政府、規制当局、製薬業界などへ需要計画、安定供給、サプライチェーン強化の3つに焦点を当てた提言を行った ¹² 。
United Kingdom's five year plan on antimicrobial resistance	公衆衛生上の価値に応じて抗菌薬の価格を引き上げる、初の国家レベルのブルインセンティブ ²¹ 。
Drive-AB	欧州連合と欧州製薬産業協会の共同事業で、12カ国からなる官民提携を実現した。抗菌薬のパイプラインを強化する政策提言を作成した ²² 。
英国 AMR Centre と塩野義製薬株式会社	ヒト化モノクローナル抗体 COT-143 の導出に関する官民連携事業。英国 AMR Centre は研究、開発、ならびに製造に関するグローバルで独占な権利を取得し、塩野義製薬株式会社とともに将来的な販売契約について協議を行った ²³ 。
グラクソ・スミスクライン株式会社	世界保健機関（WHO：World Health Organization）と協力し、抗菌薬の需要と供給を予測している ¹⁷ 。
AMRIndustryAlliance	2020年の報告書では、加盟している企業の81%がアクセスを改善するための包括的な戦略を策定し、63%が患者アクセスを拡大するために政府、NGO、業界団体、地域の医療機関と提携したと報告している ²⁴ 。

AMR アライアンスジャパンの提言

- 企業が抗菌薬の安定供給を実現できるよう、危機管理の視点も踏まえた適切な資金投入や支援を行うべきである（増額を含めた適正な薬価を検討することを含む）。
- 国内で汎用されている抗菌薬を供給する企業が複数の製造ルートを確認する等して、必要時に供給を容易に増やせる体制を整備できるよう、支援すべきである。

引用文献

1. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. "International Strategy" (London, UK, 2017)
2. Gundlapalli, Adi V., Susan E. Beekmann, Donald R. Graham, Philip M. Polgreen, and Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. "Perspectives and concerns regarding antimicrobial agent shortages among infectious disease specialists." *Diagnostic microbiology and infectious disease* 75, no. 3 (2013): 256-259.
3. Honda, Hitoshi, Shutaro Murakami, Yasuharu Tokuda, Yasuaki Tagashira, and Akane Takamatsu. "Critical national shortage of cefazolin in Japan: management strategies." *Clinical Infectious Diseases* (2020).
4. Asahi Shimbun. "Suspension of cefazolin, surgeries affected, hospitals in panic"
5. Komagamine J, Yabuki T, Hiraiwa T. "A trend in prevalence of antimicrobial use and appropriateness of antimicrobial therapy in an acute care hospital from 2018 to 2019: repeated prevalence surveys in Japan." *BMC Res Notes* 12, no.1 (2019): 811.
6. Japan Society for Infection Prevention and Control. Japan Society of Chemotherapy, the Japan Association of Infectious Diseases, and Japan Society of Clinical Microbiology "Recommendations by four academic societies for the stable supply of antimicrobials" (Tokyo, Japan, 2019)
7. Mix. "IQVIA Heisei era's drug market: Antibacterial drugs in the first half, lifestyle-related drugs in the second half, antitumor drugs in the second half dominate" (Tokyo, Japan, 2019)
8. Honda, Hitoshi, et al. "Critical national shortage of cefazolin in Japan: management strategies." *Clinical Infectious Diseases* (2020).
9. Nikkei Medical. "Nichi-Iko invests 1.5 billion yen in stable supply of cefazolin" (Tokyo, Japan, 2019)
10. G20. "Okayama Declaration of the G20 Health Ministers" (2019)
11. Quadri, Farha, Maryann Mazer-Amirshahi, Erin R. Fox, Kristy L. Hawley, Jesse M. Pines, Mark S. Zocchi, and Larissa May. "Antibacterial drug shortages from 2001 to 2013: implications for clinical practice." *Clinical Infectious Diseases* 60, no. 12 (2015): 1737-1742.
12. Cogan, Deirdre, Karrar, and Jayasree K. Iyer. "Shortages, stockouts and scarcity." (Amsterdam, Netherlands, 2018)
13. World Health Organization. Meeting report: antibiotic shortages: magnitude, causes and possible solutions: Norwegian Directorate of Health, Oslo, Norway, 10-11 December 2018. No. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.02. World Health Organization, 2019.
14. FDA Drug Shortages. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>. Accessed 6/29/2020.
15. Food and Drug Administration. "Drug Shortages: Root Causes and Potential Solution." (Maryland, US, 2019)
16. Aitken, M. "Prescription drug shortages: examining a public health concern and potential solutions." Parsippany, NJ: IMS Institute for Healthcare Informatics (2011).
17. Stone, Judy. "Fragile Antibiotic Supply Chain Causes Shortages And Is A National Security Threat" *Forbes*. (New Jersey, US, 2018)
18. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. "Access Barriers to Antibiotics" (Washington DC, US, 2019)
19. Klein, Eili Y., Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, and Ramanan Laxminarayan. "Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, no. 15 (2018): E3463-E3470.
20. CARB-X. "About CARB-X - Overview." (Boston, US, 2020)
21. HM Government. "Tackling antimicrobial resistance 2019-2024: The UK's five-year national action plan." (London, UK, 2019)
22. Drive-AB. "About Drive-AB." (Geneva, Switzerland, 2014)
23. Shionogi & Co., Ltd. "Shionogi announces out-licensing agreement with AMR Centre on COT-143, a humanized monoclonal antibody targeting the PcrV protein of *Pseudomonas aeruginosa*" (Osaka, Japan, 2019)
24. AMR Industry Alliance 2020 "PROGRESS REPORT EXECUTIVE SUMMARY" (Geneva 20, Switzerland, 2020)