

令和3年11月30日

ジェネリック医薬品の供給状況改善に関する提言

～市場流通しているジェネリック医薬品数の最適化による 安定供給体制の強化と医療効率の向上～

日本エスタブリッシュ医薬品研究協議会

1. 緒言

2020年、承認事項と異なる成分が混入した医薬品を製造した事由(医薬品医療機器等法違反)により小林化工株式会社に業務停止命令および業務改善命令が下され、同社からの医薬品供給が途絶えたことに端を発したジェネリック医薬品の供給不安は、その後の日医工株式会社の不正製造(薬機法違反)による業務停止命令措置により拡大し、さらには長生堂株式会社へも不正製造(薬機法違反)による業務停止命令が下され、事態は深刻化の一途をたどっている。これらのメーカーから供給されるはずであったジェネリック医薬品を数量的にカバーすべく先発メーカー含め競合他社は増産対応をしているが、数量的に個社の製造能力には限界があり、現状、医療機関からの個別の需要には十分に対応しきれていない。また、流通現場でも出荷調整だけで約4,000品目(幣協議会調べ)を超えているような混乱の極みにあり、事実、医療機関からの問い合わせ電話があまりにも多いため直接対応することができず留守番電話への折り返しで対応しているような状況である。

これに対し、日本ジェネリック医薬品協会から▽コンプライアンス・ガバナンス・リスクマネジメントの強化▽品質最優先体制の強化▽安定確保の取り組み▽積極的な情報提供と開示▽その他、という5項目について協会又は個社で取り組むべき事柄として各社に対応を促し、業界として安定供給体制の立て直しを図っているところである。我々の研究会もこれらの取り組みは非常に重要であるとはとらえているものの、喫緊の供給問題を根本的に解消するためには、ジェネリック医薬品業界に長年に渡り横たわっている構造的な問題に取り組むことも急務であると考え提言書を公表する。なぜなら、ジェネリック医薬品は、処方・供給量で実質的に日本の医療の基盤を支えている。また、医療用医薬品は公的保険制度下における診療報酬の償還価格としての公定価格が定められており、特許により保護されている医薬品(以下、先発品)と比べ相対的に安価であるジェネリック医薬品は財政面でも公的保険を支えており、ジェネリック医薬品の安定供給体制を喫緊で整備することこそが、日本の医療基盤を支えることにつながるからである。

2. 現状と課題

- 欧米諸国の多くではジェネリック医薬品メーカーは供給不安に陥った場合、国あ

るいは国の委託先が作成するホームページ上に供給不安に関する情報(供給不安の要因、発生時期、供給再開見込み等)を開示する義務がある。これにより、医療現場及びメーカーは同一成分の中でどの程度の品目数が供給不安に陥っているかを把握することができ、医療現場での混乱が少なからず抑えられるといった状況にある。一方で、我が国では日本ジェネリック製薬協会のホームページに同様の情報が掲示されているものの、各メーカーの自主的な掲載であり協会会員以外の情報は見いだせない。また、掲載内容も不均一である。厚生労働省経済課は 2022 年度予算枠の中で国営のホームページ作成に関する予算を確保し、検討を重ねている。また同時に日薬連と連携し、安定供給確保医薬品についての安定供給スキームの検討を行い安定供給状況の改善を図ろうとしている。国として安定供給体制を構築していくためには、ジェネリック医薬品の供給状況だけでなく、長期収載品も含めた、まさにエスタブリッシュ医薬品全体の需給のバランスを可視化し、流通上の在庫や製造余力、製造に関する課題をも可視化することで、その情報を基に適切に供給者を調整することが重要であると考えられる。

- ジェネリック医薬品メーカーは、「少量多品種」という特徴を表すキーワードがある。これは製造から販売に至るまで、少量の製品を多数の品種に渡り扱っているということを表している。製造においては、必然的に複雑性は増加し確率としてエラーの頻度は増加する。各製品の改善に関わる人員は限られており適切な増員と教育がなされない場合は、担当者のキャパシティを超えて適切に品質を担保することが困難となる。また、これらの人員は同時に新製品の開発や準備にも携わっており、プライオリティは新販売関連業務になり、改善業務に手が回りにくくなることは否めない。事実、日医工株式会社 GMP 違反問題を受けて富山県薬事審議会が調査の結果、違反の要因として品質・信頼性保証にかかわる人員と生産品目数のバランスを問題視し、再発防止策としてジェネリック医薬品について「生産体制に応じた品目数の制限」を国に要望している。
- 「少量多品種」を引き起こす要因の一つに平成 18 年に発出された「後発医薬品の必要な規格をそろえる事等について」がある。いわゆる規格揃え通知と呼ばれるものであり、先発品が持つすべての規格をそろえなければならないという通知である。これにより非汎用規格のジェネリック医薬品は自社で製造をしても需給のバランスがとれず、殆ど廃棄せざるを得ない状況であることから、各社の製造を集約化する共同開発という手段が多用された。これにより同一製造場所なのに販売会社が違うという品目が生じ、小林化工等の事例が発生すると供給停止連鎖が引き起こされる状況となった。また、自社で製造している企業にとっては、非汎用規格は不採算品目であることが多く、製造工程だけでなく、企業の利益を圧迫しているケースもある。
- ジェネリック医薬品メーカーが自社で製造する医薬品の大半は販売から 10 年以上

経過している。それらの製品群は経時的に固定化された市場シェアの中、市場シェアが大きな医薬品は高頻度で、また市場シェアが小さな医薬品は数年に一度単位という様に、ある程度パターン化された形で製造がおこなわれている。これに紐づき原薬や包装資材等、製造を支える一連のサプライチェーンが構築されており、僅少シェア医薬品は原薬調達から製造に至るまで、非常に脆弱なサプライチェーンの上に成り立っている。発注数量が少ない状況は、発注側の立場が弱いことを意味する。例えば他社の供給不安により増産に対応せざるを得ない状況となった場合、あるいは原薬メーカーが突然販売中止を行うような突発的な状況が発生した場合、機動的な対応を行うことは困難である。原薬や包装資材の増産依頼を行う場合でも、仕入先の都合に左右される状況もあり、希望通りの増産が行えない、あるいは増産に時間を要するケースがある。

- 10年以上たった医薬品は、薬価改定を幾度か経ているため相対的に利益が圧縮されている。更に10年以上経過すると製造設備も老朽化が進む。また、ジェネリック医薬品は少量多品種製造が一般的であることから、一つの製造ラインで多品目を製造しており、一般的に専用ラインで製造されている先発品よりも製造管理は煩雑であり、ラインそのものへの製造負荷も大きい。また、僅少シェア医薬品では製造頻度が3年に1度という場合もあり、製造ノウハウを維持することも困難なケースがある。
- 老朽化した設備の維持・改善にかかる設備投資を品目毎の収支から捻出することも厳しいのが現実である。ジェネリック医薬品メーカーにとって、利益の源泉は販売して年数が浅い品目であり、新たな品目を販売し続け利益を得ることで、古い品目の製造を継続するための費用を確保する必要がある。市場シェアが大きな企業は応分の設備投資額を支払うことが可能となるが、僅少シェアの企業では厳しい状況である。ジェネリック医薬品を将来に渡り安定的に供給していくためには、少量多品種製造による製造の複雑性の改善、さらには製造設備を維持管理していくための適切な設備投資を行える環境を整備していくことが必須となる。
- また、事実、国が主催する、社会保障審議会や中央社会保険医療協議会等において、特にジェネリック医薬品1品目当たりの販売企業数、そもそもの業界への参入企業数が多いという意見が出席委員から出されることがある。また、実際に卸等の流通業者や保険薬局等において、品目数の多さが在庫量を増やし、管理を煩雑化させているという意見が聞かれる。一方で、特に直接患者に対しジェネリック医薬品を説明し提供する立場にある保険薬局の薬剤師にとっては、企業都合での販売中止という理由を患者に対し説明し納得してもらう必要があることや、変更に伴う事務手続きの煩雑さから、販売中止に対する懸念が強い。従って企業への印象悪化を懸念し、ジェネリック医薬品メーカーは販売中止に踏み切れないという側面がある。

3. 法令遵守と安定供給の仕組み作りの改善例

● 武田テバファーマの事例

2011年にテバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド(以下、テバ社)が当時、日本のジェネリック医薬品メーカー大手の大洋薬品工業株式会社(以下、大洋薬品)を完全子会社した。大洋薬品工業は2009年にガスポート製剤の製造工程におけるGMP違反を行い、業務停止命令を2010年に受けており、企業の統治体制の立て直し、製造部門のガバナンス強化が喫緊の課題であった。2012年4月、テバ製薬株式会社(以下、テバ製薬)を発足して以降、テバ社は自社がグローバルで展開している製造管理システムの導入、品質管理体制の見直し(含む人員増)、ICH基準に基づく安定性試験センターの設置による長期安定性モニタリングの実施、コマーシャル部門とは独立した回収判断の仕組みの導入、処方箋の堅牢性が脆弱な製品の見直し(含む販売中止や処方の修正)を立て続けに実施した。その結果、これまでの大洋薬品の基準では回収が発生しなかった事案についても回収となり、2012年から14年にかけて、ほぼ毎月、回収・欠品が生じる事態となった。医療機関に多大なご迷惑をおかけしたことは紛れもない事実ではある一方で、基準を満たさない医薬品を市場に出さないシステムが機能しはじめた証左でもある。2014年には81品目の販売中止を行い、高山工場での製造の複雑さを極めていた最大の要因だった「当時ジェネリック業界で最多クラスの品目数」を減らすことで、製造現場の負荷軽減を図った。ただ、一度に大量の販売中止を行うことは医療機関にとってセンセーショナルな出来事であり、また回収・欠品を繰り返してきたことも重なり、テバ製薬に対する医療機関からの信頼性は失墜した。

2016年4月に発足した武田テバ薬品株式会社、同年10月に発足した武田テバファーマ株式会社(以下、まとめて武田テバ)は、武田薬品工業株式会社(以下、武田)とテバ社の合併会社である。この合併会社が発足するのに先立ち、武田から高山工場への査察を受け、その査察での指摘事項を踏まえて改善を行った。テバ社がテバ製薬時代に持ち込んだグローバルの製造管理システム、武田が武田テバ発足前に加えた武田の製造管理システム(含む人材)が武田テバの製造体制の基盤である。

ゆるぎない安定供給体制の確立こそが信頼性改善のための一歩であるという方針に従い、新会社発足直後に自社の主だったジェネリック医薬品を見直す機会を再度設けた。製造現場の人間だけでなく、製剤技術、研究開発、原薬・資材購買、サプライチェーン、営業部門と、自社の医薬品のバリューチェーンを司る部門全てのスタッフを参加させ、品目毎の問題となる事項の洗い出しを以下に示す基準に照らし合わせ徹底的に行った。

- ・ 処方そのものの堅牢性
- ・ 製造工程での再現性
- ・ 原薬等の入手の困難度
- ・ 製造設備の老朽化度

約 400 品目を評価し、1)処方や製造工程を見直す品目、2)他社に製造を委託する品目、3)販売中止をする品目に分類した。結果的に 2017 年に 103 品目、2018 年に 48 品目の販売中止を行った。これにより、製造現場における複雑さの軽減が図れるとともに、それまで主に新規販売品に集中させていた製剤技術部門のリソースを既存の製品の改良に向けることができるといった好循環が生まれた。

また、製造現場で働く従業員の意識改革(人の命、病気にかかわる医療用医薬品を製造しているという意識を持つこと)、会社で働く従業員の一体感の形成を企図し、ビジョン・ミッション活動を展開している。これは、2025 年に向けた会社のビジョンである、「OPD*を創り育て医療を変える」を実現するためには、社員それぞれがどう貢献できるかを考え行動するというボトムアップ型の全社参加型プログラムであり、医薬品の製造から営業に至るまでのバリューチェーンに関わる全社員が高山工場ですべての部門の混成少人数チーム単位の合宿で学び、その中で自分の業務の位置づけを見直すとともに、他部門との連携の重要性を再認識することができた。また、回収を生じさせると医療現場に多大な負荷をかけてしまうことをシミュレーションビデオ(自社制作)から学び、改めて自身が携わっているものが病気の患者を治す医薬品であるという認識を強く持つことができた。

これらの取り組みの結果、各種製造上の指標は年々改善。回収数も 2019 年は 6 製品であったものの、2020 年は 1 製品(他社製造委託品)、欠品は 2019 年以降、ゼロである。

*Off patent drug の略

4. 提言

- 1) 先ずは需給のバランスを可視化することで、安定供給可能な枠組みを成分毎に医療関係者全体で数値的に把握することに着手してはどうか。その際、下記に示す情報が重要となる。これらの作業は、厚生労働省が各社から情報を収集でき次第、医療機関に公表することで、不要な在庫偏在リスクが避けられ、市場におけるジェネリック医薬品の供給不安のマインドを鎮静化することが可能になると考える。情報の可視化までに必要な期間として、情報収集を含め 2 か月程度を想定している。

<需給のバランスを可視化するために必要な情報>

1. 例年の処方量(これからの直近 3 カ月)
2. 現在のメーカー、卸の在庫量、近々の増産計画(可能であれば医療機関、薬局で確保している数量も)

これらの情報を足掛かりとして、どの成分規格が実際はどれくらい足りていないのか(実は足りているのか)、不足分にはどのように対応を行うのかを判断することができる

- 2) 上述 1) の作業と並行して成分毎の品目数の最適化を行うため、厚生労働省主体のタスクフォースチームを形成し、そのチームの下で情報を集約する。安定供給確保医薬品の議論とは異なり、同一成分で多数の品目が発売されているような状況を調査の対象とし、下記のステップで該当品目の絞り込み等を行っていく。
- 厚生労働省主体で本件のタスクフォースチーム設立（必要期間：1 か月程度）
 - 情報の収斂（同：2 か月程度）
 - 分析と品目絞り込みの案作成（同：3 か月程度）
 - 業界ヒアリングと不採算品目の支援のスキーム検討（同：2 か月程度）
 - 整理（販売中止）推奨品目リストの最終化（同：2 か月程度）
 - 成分毎にプライオリティをつけ集約化のロードマップ作製（同：3 か月程度）
 - フォローアップ（継続的に実施）
- 3) 製造を集約化することにより得られるメリット
- (1) 各社の安定供給体制再構築：安定供給に懸念のある製品の販売中止により、改善すべき製品にリソースを配分し再構築のスピードアップが期待できる
 - (2) 非常時への備え：現在、成分毎に様々な要因で製品が欠品する事例が散見され、その都度対応しているが後手に回ることも多い。本スキームは非常時の備えとなる。
 - (3) 製品の「過疎」の回避：多発している出荷調整から出荷止めを経て販売中止をする製品が五月雨式に多くなることが予想され、最終的に不安定な状況を抱えながら限られた会社の製品だけが残るいわゆるランプの「ババ抜き」状態が多く発生するリスクの回避
 - (4) 製造の効率化：少量多品種製造からより数量の多い製造への変更
 - (5) サプライチェーンの強靱化：原薬バイイングパワーの増強、ボリュームディスカウント。
 - (6) 設備投資額の捻出機会の拡大：数量増による利益性の改善

これにより、将来に渡り必要な医薬品が安定的に供給できる体制を業界全体として構築することが可能になると考える。また、特にコスト競争力の強化が重要な鍵を握ることになるが、価格面のみでの選択は安かろう悪かろうという原薬を選択してしまう可能性があり、価格以外にも原薬メーカーの供給能力や品質管理能力も加味して検討することが重要である。

また、市場シェアが僅少な品目あるいは製造上の問題がある品目といった、集約化の対象とならなかつた品目については、最終的な裁量権は各メーカーにあるものの、市場からの撤退を公的に認めることにより、市場撤退時に医療機関からの理解が得られるようにすべきである。品目の集約により経営資源の再配分が可能となり、企業体質の強

化が図れ、結果として業界の安定供給力が強化されることとなろう。また、この機会に非汎用規格についても製造の集約化を図るとともに、規格揃えの義務についても見直す時期にきているのではないか。

5. 結語

業界全体で品目の集約化を行うことにより、個社の製造負荷を改善できるだけでなく、度々言われてきた製品数が多いことによる流通や医療現場での業務量の負荷を軽減することが可能となる。まさに医療の効率化に資することが可能となり、結果的に昨今、業界で大きな問題となっている安定供給状況を大きく改善できることにつながると確信している。

物量及び財政の両面で日本の医療基盤を支えるエスタブリッシュ医薬品を、将来に渡り安定的に供給可能とするシステムを構築することは、今後、人口減少が進みながら高齢化が急速に進んでいく日本において、公的保険を含めた社会保障制度全般を維持するためにも必須である。本協会は本件を含めてエスタブリッシュ医薬品に関連する下記の項目についても今後、順次協議し、提言をしていく予定です。

海外から輸入する原薬の安定的確保に関する主に下記事項について；

- ・ 日本固有のジェネリック医薬品の原薬問題の根本要因解決のため製剤及び原薬に関する規格及び試験方法の国際的ハーモニゼーション
- ・ 現実的な原薬のシングルソースにおいて国全体で安定供給する仕組み
- ・ 海外原薬メーカーに対する実地監査に関する協業とノウハウの交換

長きにわたり蓄積された長期収載品に付随する有益な情報の保持に関する主に下記事項について

- ・ G1により撤退する長期収載品に付随する有益な情報の引継ぎのルール
- ・ 将来的に第三者機関によるデータベース管理と公への開示の可能性

長年の使用実績とコスト・ベネフィットの視点からも医療を量的に支えているエスタブリッシュ医薬品が今後も持続的に安定供給可能となる環境整備に関する主に下記事項について

- ・ サプライチェーン過程のコストの最適化
- ・ 安定供給確保医薬品等の製造設備更新に関わる公的補助
- ・ 安定供給が確保可能となる薬価制度の下支え方法

配布版

6. 日本エスタブリッシュ医薬品研究協議会参加企業、団体、アドバイザー名簿

参加企業：

あゆみ製薬株式会社

ヴィアトリス製薬株式会社

白鳥製薬株式会社

武田テバファーマ株式会社

中北薬品株式会社

株式会社メディopalホールディングス

アドバイザー：

唐澤 剛 慶応義塾大学大学院政策メディア研究科 特任教授

細川 修平 日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会事務局 事務局長

(五十音別、敬称略)

以上