

# 主要な抗菌薬における供給停止の危機

クワラ大学 医学生物化学&薬理部門・クワラ大学 先端軍事研究所 今村 攻

## Crisis to supply of key antibiotic halted

Osamu Imamura

Institute of Advanced Military Studies, Kwara State University Department of Medical Biochemistry & Pharmacology, Kwara State University, Malite, Nigeria



**Abstract:** Drug shortages are a complex global problem, therefore, to solve this issue with the drug shortages, all of stakeholders; pharmaceutical companies, hospitals, government and others needed to participate in managing the drug shortages and also, the stakeholders have to quantify and identify the underlying causes and actual impact of the drug shortages. However, there are a few original articles only to show specific solution for the drug shortage. Therefore, this study endeavors to evaluate some issues which are focused on antimicrobial.

**Key words:** AMR (Antimicrobial Resistance), drug shortages, Cefazolin, a complex global challenge.

Received Nov 3, 2019

### 1. はじめに

毎年、世界中で少なくとも約70万人の人が薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial Resistance) 菌感染症により死亡していると考えられている。このまま対策が取られなければ、2050年には年間死亡者数は1,000万人にまで上昇するとの予測もある<sup>(1,2)</sup>。昨今、抗菌薬の供給が不安定となり、薬剤不足になると感染症治療や周術期感染の予防などの基本的な診療行為に問題が生じている。さらに、抗菌薬については、市場性や採算予見性の低さゆえ、国内外で市場が崩壊しており、現状のままでは新たな抗菌薬の研究開発はもとより、既存の抗菌薬の安定供給という使命さえ果たすことが難しいとの状況の下で、抗菌薬の安定供給に向けた4学会：公益社団法人日本化学療法学会、一般社団法人日本感染症学会、一般社団法人日本臨床微生物学会および、一般社団法人日本環境感染学会の提言により、生命を守る薬剤を安心して使えるようにするための提言が行われた<sup>(3)</sup>。その背景は2019年3月にセファゾリンという抗菌薬が1つの企業から供給困難となったことである<sup>(3)</sup>。これにより代用可能な他の抗菌薬も不足する状態を招き、多くの医療機関で適切な感染症の治療に問題が生じている<sup>(3)</sup>。すなわち、現在、日本の感染症診療は、1つの企業の1つの薬剤が供給停止となれば、その影響が予想以上に拡大するような危うい状況に立たされており、この問題は、医療の問題を超えて、安全保障上の問題を呈していると4学会から指摘を受けている<sup>(3)</sup>。さらに、グローバル化を受けて製薬産業も製造原価を考慮し、製造工場を世界各地に拡大している状況もある。さらに、抗生物質 (抗菌薬) の使用量は2000~15年の16年間に世界規模で増大し、所得が少ない国々

の経済発展が主要な押し上げ要因になっている。抗菌薬の安定供給は、複雑なグローバル課題を抱えている<sup>(1,2)</sup>。そこで、本論文では抗菌薬の安定供給に関して抗菌剤を例として、その問題と解決策に関してグローバルな視座から言及したい。

### 2. セファゾリン

セファロスポリン系の抗生物質で、細菌の細胞壁合成を阻害することにより、殺菌的な抗菌作用を示す。通常、血液感染症、皮膚感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症、婦人科感染症、耳鼻咽喉科感染症など広い範囲の感染症の治療に使用される。

### 3. セファゾリンの製造体制を考慮した4学会からの提案

セファゾリンは中国で原料が製造され、イタリアで原薬が作成されている。この原料は世界の中でも中国の1社でしか現在、製造していない<sup>(3)</sup>。このような一部の企業に極端に依存する現在の生産体制では、急に供給が途絶えるリスクが大きく、海外の状況によって、国内の感染症患者の命が容易に左右される安全保障上の問題に陥っているとも考えられるとの指摘が4学会から出ている<sup>(3)</sup>。さらに、現在、抗菌薬の原料の大半が、中国を始め諸外国で製造されており、そのため、何か有事の際に、セファゾリンに限らず多く種類の抗菌薬が一度に入手困難になる可能性が考えられるとし、このような事態を避けるためには、製造過程の一部でも国内で対応できるようにすることが望まれると4学会は言及した後、抗菌薬の製造許認可の条件の見直し、国内生産でも利益を生み出せるような薬価の設定などの取り組みが必要と訴えている<sup>(3)</sup>。例として、現在、ペニシリン発酵工場の国内からの撤退から20年以上が経過しており、国内においてペニシリン系抗菌薬の生産体制を再構築するとしても、現時点で早急に手を打たなければ、技術的にも手遅れとなることが懸念される<sup>(3)</sup>。安定供給の観点から、6-アミノペニシラン酸 (6-APA) 等の主要な原料に関し、国内で生産した原料を用いて国内製造する抗菌薬については、新たな設備投資の費用を含めても採算割れとならない薬価とする制度の早急な構築するという更なる提案を4学会は提示している<sup>(3)</sup>。

### 4. 薬価を変更する仕組みの構築

4学会によると、医療費の増大を抑える必要性は4学

会においても理解しているが、医療現場で広く用いられている重要な抗菌薬であっても採算まで薬価が切り下げられているのが現状であり、現在の薬価のままでは、製薬企業の多くが海外での製造に依存せざるを得ない状況に追い込まれており、さらには薬剤の販売そのものを中止する企業も出てきているとの指摘がある<sup>(3)</sup>。そして、国内でも肺炎を始め、感染症によって多くの命が失われている現状を踏まえて、生命を守る薬剤を安心して使えるように、一律に薬価を切り下げるのではなく、既存の抗菌薬、特にkey drugを選定し、これらに対しても薬価上での評価の見直しを行うことが必要であると述べられている。特に、感染症対策の観点からも、薬価を上げるべき抗菌薬について有識者による議論が行われるよう、厚生科学審議会感染症部会等においてkey drugとして選定すべき抗菌薬を審議し、その結果を基に薬価を変更する仕組みの構築が提案されている<sup>(3)</sup>。

## 5. グローバルの抗菌薬使用量把握し不適切な使用を抑制する

抗菌薬の大量使用は、薬が効きにくい薬剤耐性菌を増やすとして大きな問題になっている。米国や欧州の共同チームが米科学誌に発表したデータによると、76カ国の抗菌薬販売量のデータを入手し、世界保健機関（WHO）が示した薬の集計基準を基に使用量を算出している<sup>(1,2)</sup>。その結果、これらの国の抗菌薬使用量の総計は16年間で65%増加。人口千人当たりの1日使用量は39%増えていた。76カ国を国の所得によって3グループに分け、使用量との関係を見たところ、所得が高い国々では、千人当たりの1日使用量は16年間で4%減ったが、所得が中ぐらいの国と低い国ではいずれも78%増と急激に伸びていた。ただ使用量自体は依然として、高所得国の方が多かった<sup>(1,2)</sup>。抗菌薬使用量に影響する要因を調べると、所得の低い国では、1人当たり国内総生産（GDP）の増加と相関があった。高所得国ではそうした関係はみられなかった。この結果から、抗菌薬の不適切な使用を減らす努力は大切だが、必要な薬がまだ行き渡っていない貧しい国々で、抗菌薬の適正な利用をどう実現するかについての対応策が重要と考えられる<sup>(1,2)</sup>。

## 6. 複雑なグローバル課題への挑戦

複雑なグローバル課題への挑戦を、すでに具体的な解決策を要し実行させ成功を納めたビジネスモデルがあるので紹介する。米国初の非営利製薬会社Institute for One World Healthである。この企業のホームページのトップには、We Want to Contribute to World Health!という記載があるが、利益よりも、世界の人々のニーズを追求する非営利製薬会社であると理解できる<sup>(45)</sup>。C.E.Oのヴィクトリア・ヘイルの博士が最初に着目したのは、内臓リーシュマニア症を治療できる可能性の高い抗生物質である<sup>(45)</sup>。ヘイル博士の戦略は民間製薬企業が採算性を問題にして、市場の拡大を見送りがちな発展途上国へ、安価で効果がある薬剤を普及させることであり、発展途上国の地域性を考慮しているので、民間製薬企業との市場での競争は基本的に生じない<sup>(45)</sup>。さらに、発展途上国に特異的な疾患の選択、過去の合成された新薬候補の化合物のリスト化、化学合成や分子病理学なども良く考慮されている<sup>(45)</sup>。資金のパートナーとして、ビル・ゲ

イツの慈善団体、ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ基金と提携している<sup>(45)</sup>。日本でもラパマイシンという抗生剤が、細胞増殖抑制をする分子病理学的な見地を踏まえて、臨床試験の結果から肺リンパ脈管筋腫症の承認を取得しているが、ヘイル博士の戦略は複雑なグローバルな課題へ世界の誰よりも早く着手し、その上、結果も着実に出している。

## 7. 結論

この産業構造を含めた世界共通の危機的状況を打開する糸口を見つけることは、薬剤耐性（AMR: Antimicrobial Resistance）対策の観点からも喫緊の課題と言える。そこで、日本の国民の健康と同時に発展途上国の人々も含めた複雑なグローバル課題への挑戦を試みるところが必要と考え以下の項目を提示することにする。

- 1) 生産において中国などの海外諸国に全面的に依存することを、できるだけ少なくし、機関技術である発酵生産技術は、小規模でも日本の伝統技術として継承できるようなシステムを検討する
- 2) key drugとして選定すべき抗菌薬を審議し、その結果を基に薬価を変更する仕組みの構築を検討する。
- 3) 抗菌薬の不適切な使用を減らす努力は大切だが、必要な薬がまだ行き渡っていない貧しい国々で、抗菌薬の適正な利用をどう実現するかについての対応策を検討する。
- 4) 既存の主要な抗生剤の分子病理学における検討を加え、適応拡大の可能性を検討する。
- 5) 日本政府以外の、ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ基金などの海外民間機関にも、主要な抗生剤の開発についてアプローチすることを検討する。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 参考文献

1. Eili Y. Klein, Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, and Ramanan Laxminarayan 2018 PNAS Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 15 (15) : 3463-3470
2. World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>
3. 一般社団法人 日本環境感染学会 2019年9月2日 抗菌薬の安定供給に向けた4学会の提言 [http://www.kankyokansen.org/modules/news/index.php?content\\_id=297](http://www.kankyokansen.org/modules/news/index.php?content_id=297)
4. 非営利製薬企業 Institute for One World Health <http://oneworldhealth.org>
5. 非営利製薬企業 Institute for One World Health <http://skoll.org/organization/institute-for-one-world-health/>