

「ジェネリック医薬品原薬の品質・ 安定供給確保の維持継続に向けて」 原薬分科会 5つの提言



日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会

2023年9月15日



2023年9月15日

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会
「ジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保の維持継続に向けて」
原薬分科会5つの提言

代表理事・分科会長 武藤正樹
評議員 義若博人

医薬品は「出発物質、中間体、粗原薬、原薬（以下原薬サプライチェーンという）」、および「製剤」の一連のプロセスで製造される。このプロセスに基づき、国内で使用されるジェネリック医薬品の供給体制は、出発物質・中間体を中間体メーカーが、粗原薬・原薬を原薬メーカーが、製剤をジェネリック製薬企業が、それぞれ製造を担う分業システムで成り立っている。

近年の後発医薬品の品質・安定供給不安は最終段階の製剤に関する問題に起因しており、それらの問題解決については弊学会から2022年3月に安全、安心なジェネリック医薬品の継続的な供給を実現するための提言（<https://www.ge-academy.org/img/gmp-teigen20220307.pdf>）が出され、厚労省の「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」（以下、有識者検討会）等でも議論されて来た。しかしながらジェネリック医薬品の安定供給は、ジェネリック製薬企業における原薬の安定確保、言い換えれば原薬メーカー・輸入商社から製薬企業への安定供給が前提となっていると言える。

この原薬の調達は今、日本では危機的な状態にある。海外の一部の原薬企業における発がん性物質等の混入など品質問題やGMP基準違反による供給停止、セファゾリン問題で見られた重要中間体工場の環境規制による製造停止、さらには2020年、新型コロナパンデミックとデカップリングの動きによる原薬のグローバルなサプライチェーンの寸断による調達の遅れと不安定化、昨今のインフレーションおよび円安やエネルギーコストの高騰による原薬のコスト増、そして特定国による出発原料/中間体の独占化など憂慮すべき課題が山積みである。

こうしたジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保に関しても様々なリスクが顕在化しており、弊会として今回、「ジェネリック医薬品原薬の品質・安定供給確保の維持継続に向けて5つの提言」を取りまとめることに至った。

本提言は2021年10月よりジェネリック医薬品使用者サイドの学会員と供給サイドの賛助会員会社代表によって構成された弊会原薬分科会のメンバー（図表1）により検討を開始し、15回の討議を経て、2023年9月15日の弊会理事会において検討を加え、承認がなされた。

図表 1

分科会長 武藤正樹（代表理事）

実務担当 義若博人（評議員） 細川修平（事務局長）

○専門委員会

・学会員（ジェネリック医薬品使用者サイド）

岩月 進（愛知県薬剤師会長、日本薬剤師会 常務理事）

池田龍二（宮崎大学医学部附属病院薬剤部長）

中村克徳（琉球大学病院薬剤部長）

林健太郎（株式会社Barefoot Doctors OKINAWA JAPAN）

Hominh Van（筑波大学）

・賛助会員企業（ジェネリック医薬品・原薬供給サイド）

川俣知己（日新製薬株式会社社長、日本ジェネリック製薬協会 副会長）

桂良太郎（桂化学株式会社代表社長、日本医薬品原薬工業会 副会長）

白鳥悟嗣（白鳥製薬株式会社社長、日本医薬品原薬工業会 副会長）

藤川伊知郎（藤川株式会社社長、日本薬業貿易協会 会長）

太田和実（Meiji Seikaファルマ株式会社）

由本恭一（住友化学株式会社）

林教行（第一三共エスファ株式会社）

本提言は以下の5つからなる。

- 提言1 原薬サプライチェーンのASEAN等への多元化推進と国内製造支援の拡大
- 提言2 原薬安定供給を継続するための、日本薬局方の改正検討体制の整備
- 提言3 安定確保医薬品カテゴリ A についての政府による責任を伴った政策決定（政府による原薬の製造・調達・備蓄を行う国内企業の選定と委託）
- 提言4 原薬の安定供給確保に資する薬価対応の推進
- 提言5 原薬問題に特化した会議体の厚生労働省内の設置と、その会議体を中心とした省庁横断的なコンソーシアムの設置

提言 1 原薬サプライチェーンの ASEAN 等への多元化推進と国内製造支援の拡大

原薬サプライチェーンの国産化は環境問題、高コスト化、原料調達（生薬成分含む）等により困難で、その全てを国産化するのは現状では不可能である。原薬調達の現状は図表 2 のように、品目ベースでみた場合、「輸入した原薬をそのまま使用する品目」が 50.4%、「粗製品または最終品を輸入し、日本国内で精製又は加工した原薬を使用する品目」が 5.7%、「中間体を輸入し、国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目」が 7.2%で合計 63.3%とおよそ 6 割を海外原薬に依存している。

図表 2

原薬調達の現状（1）

- 日本のジェネリック医薬品原薬の6割程度は輸入
- サプライチェーンに海外を含む原薬の割合は7割弱

	金額（出荷ベース） （万円）		品目数	
	(n=147)	構成割合	(n=155)	構成割合
1) 後発医薬品の製造販売承認取得品目	100,060,684	100.0%	8,545	100.0%
2) MF または承認書記載のすべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目	29,150,027	29.1%	2,766	32.4%
3) 中間体を輸入し、国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目	6,282,823	6.3%	614	7.2%
4) 粗製品または最終品を輸入し、日本国内で精製または加工した原薬を使用する品目	3,865,622	3.9%	490	5.7%
5) 輸入した原薬をそのまま使用する品目	57,102,982	57.1%	4,304	50.4%

【出典】後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査 報告書（令和5年3月）の図表1- 42を引用

サプライチェーンに海外を含む

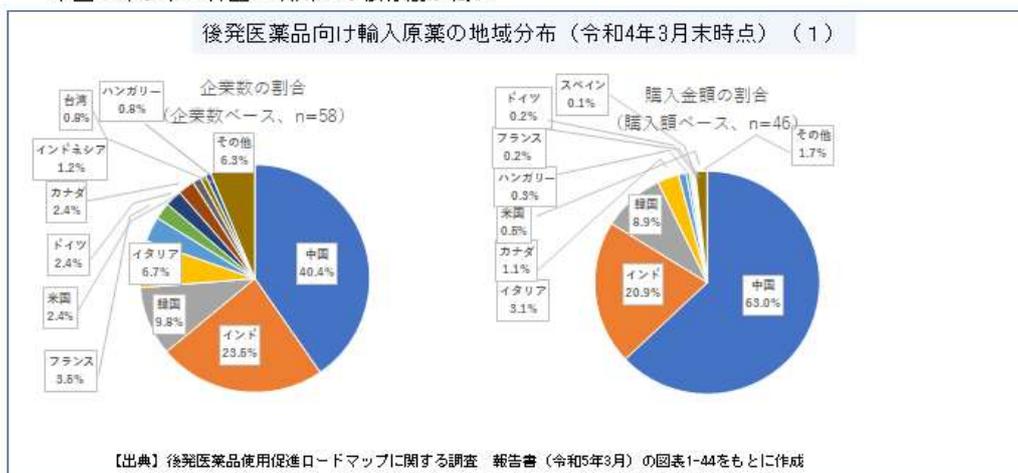
後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書（令和5年3月）の図表1- 42を引用

また、その輸入国を国別にみると、図表 3 で見るように粗製品または最終品を輸入し国内で精製・加工する原薬の調達先は中国・インドが企業数では 6 割を超え、購入金額では 8 割を超え、残りを韓国、欧州より調達しており、中国・インドを中心した特定国への依存度は非常に高い状況である。

図表 3

原薬調達の現状（2）

➤ 「粗製品または最終品を輸入し国内で精製・加工する原薬」の調達先は、中国・インド・韓国・欧州への依存度が高い



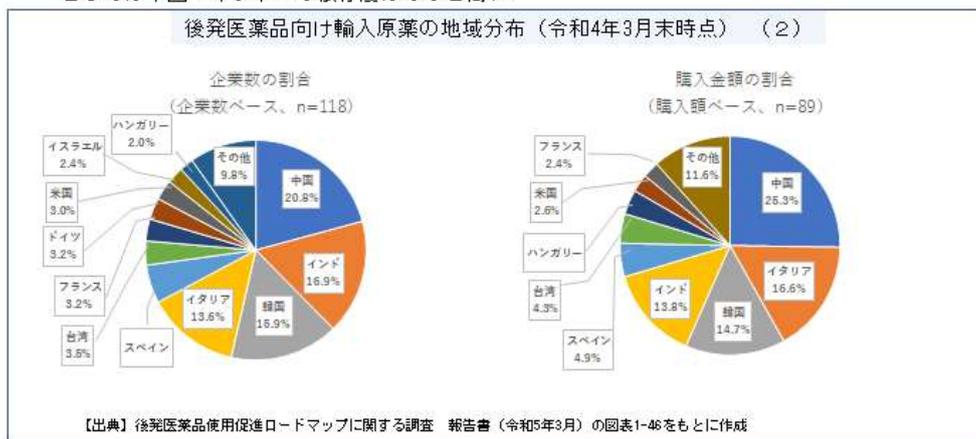
令和4年度 後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査 報告書（令和5年3月）の図表 1-44 をもとに作成

そして図表4で見るように、輸入してそのまま使用する原薬の製造国も、中国、インド、韓国、欧州への依存度が高い。中でも企業数で見ると、原薬サプライチェーンとしては中国、インドへの依存度が最も高い。

図表 4

原薬調達の現状（3）

➤ 「輸入してそのまま使用する原薬」の製造国も、中国・インド・韓国・欧州への依存度が高い
 ➤ 韓国・欧州の原薬もその原料は中国やインドから調達しているケースが多いため、サプライチェーンとしては中国・インドへの依存度はもっと高い



令和4年度 後発医薬品使用促進ロードマップに関する調査 報告書（令和5年3月）の図表 1-46 をもとに作成

以上から現状の原薬サプライチェーンは中国・インド等の特定国に集中している事がわかる。その背景としては、より良質で安価な原薬・中間体・出発物質の入手・製造が可能であったのが上記特定国であったことが挙げられる。また原薬製造は危険な有毒物質等を製

造過程で使用することから、効率的に大量生産する技術、並びにインフラだけでなく、有機合成・薬学・QA/QC人材等、製造技術と人的資源が必要となる。加えてジェネリック医薬品の採算性の悪化を見越して品質・安定供給に加えて安価な原薬の要求が日本国内で高まったこと等が特定国に集中した原因と考えられる。

しかしながらこの特定国への集中は、グローバリズム及び国際政治環境の変化、具体的にはコロナパンデミック、ウクライナ紛争、台湾有事等国家間の緊張の高まり、原薬及び中間体・原材料製造当事国各国の環境規制・保護対応のカントリーリスク等により原薬の安定確保を脅かす大きなリスクとして顕在化してきている。

こうしたリスクを回避するには国内製造を増大する事が解決策として考えられる。しかし、次の課題により国内生産は容易ではない。

- ・前述したように、環境問題、高コスト化、原料調達（生薬成分含む）等により、その全てを国産化するのは不可能と考えられ、海外にその多くを依存している。
- ・特定国、特に中国原薬のグローバルサプライチェーンにおける地位が向上しており、中国を全てのサプライチェーンから外す事は非現実的である。

こうした課題を踏まえて特定国への集中リスクを回避するために以下の取り組みを検討することを提言する。

- ① 時間はかかるが、優先順位をつけたうえで、地政学的な観点、経済的メリット、PIC/S GMP 対応の可能性から、ASEAN 諸国への多元化。
- ② 政府の主導による国内原薬製造支援の拡大。（図表5、提言3参照）

①の実現には官民を挙げて資金援助、技術移管できる人材の投入を行う必要がある。なおPIC/Sは、医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme）のことであり、医薬品分野における国際的に調和されたGMP基準および査察当局の品質システムの開発・実施・保守を目的とした査察当局間の非公式な協力組織のことである。②の実現には大きなコストがかかることは言及したとおりであるが、それは初期の設備投資に関わるコストだけに限らない。購入元を含めた中間体価格、その他のエネルギー/化学物質価格、人的コスト、品質管理コスト、設備維持にかかる減価償却も念頭に置かねばならず、それらのコストを加味した上での製造費用は、現状のジェネリック医薬品の薬価制度及び流通システムでは賄う事が難しいと考えられる。セファゾリンを含めたセフェム系原薬等、一部の抗生剤については国内製造・国内備蓄のための支援補助金が実施されている（図表5参照）が、上記コストの問題に加えて、製造開始までのタイムラグ、国内需要を満たすだけの生産量の問題、その他の薬剤に対象を広げる際の技術者の高齢化の問題等のファクターを考慮に入れ、経済安全保障の観点からも政府主導で進めるべきである。

図表 5

(参考) セファゾリンの国内製造・国内備蓄のための支援補助金

海外依存度の高い原薬・その原材料・製剤について、国内製造又は備蓄の積み増し等を実施しようとする事業者を支援し、国内における抗菌薬等の安定確保医薬品の安定供給体制を整備することを目的とする政府による補助金。

公募時期	区分	補助事業者	対象原薬/製剤
令和2年度	製造支援事業	シオノギファーマ㈱	セファゾリンナトリウム (原薬) セフトリアキソンナトリウム
令和3年度	製造支援事業	シオノギファーマ㈱	セファロsporin C
令和4年度	製造支援事業	シオノギファーマ㈱	セファロsporin C 7 アミノセファロsporin酸 等
令和4年度	備蓄支援事業	コーアイセイ㈱	セファゾリンナトリウム (製剤)

事業は始まっているが・・・

- ・製造開始までに、年単位で時間がかかる
- ・製造コストは高い (高くても買ってもらえるのか)
- ・国内の全ての需要を賄えるわけではない
- ・製造しない期間が長いと製造ノウハウが失われる

藤川伊知郎 「ジェネリック医薬品の原薬安定供給・確保の課題と解決の方向性～輸入原薬の課題と輸入業者の取り組み」 第 17 回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会 2023 年 5 月 20 日

提言 2 原薬安定供給を継続するための、日本薬局方の改正検討体制の整備

通常、医薬品の品質規格は、メーカーからの要望があった場合や、当該製品の市場への浸透に伴って、薬局方に収載される。局方は医薬品の品質規格書であり、医薬品の品質を適正に維持、管理するための規格と品質分析に用いられる試験法が記されている。国又は地域ごとに制定されており、日本薬局方（JP）、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（Ph.Eur.）などが主な薬局方である。日米欧の薬局方は各国の原薬規格も定めている。これら3局の調和をはかるために開始されたのが PDG（日米欧三薬局方調和検討会議（Pharmacopoeial Discussion Group））である。PDG では、一般試験法や医薬品添加物の医薬品各条について調和を検討してきているが、原薬の医薬品各条に関しては調和対象外とされており、USP と Ph. Eur. の間でいくつかの調和が試みられたことはあったが、その後 PDG としての調和の動きは無い。

JP 医薬品各条は、ほぼ先発医薬品メーカーによる原案に沿って作成されているものの、USP や Ph.Eur. とは大きく異なる品質規格が設定されている場合が多々見られる。この局方間の品質規格の差が、海外からの原薬輸入依存度が高くなった日本において、原薬調達に支障を来す大きな問題となっている。JP 規格を独自に設定することは日本の科学の独立性と高い水準を維持するために重要であるが、一方で JP と USP の基準が異なる場合、USP 基準で製造し適合していても JP に従うためには、追加試験が必要となるケースがあり、企業の費用負担が増大している。これは、市場の小さい日本企業の買い負けにつながり、安定確保への悪影響を及ぼしている。

そのために、医薬品原料の調達に関わる企業、商社などからも積極的な JP 医薬品各条の変更を行う事も検討すべきであると考え、現状、必要な添付資料に毒性試験や不純物の合成情報が必要など、後発医薬品原薬が収集するにはハードルが高い項目が存在する。簡略化可能な項目については、添付資料の見直しについても検討が必要ではないかと考える。

以上のリスクを回避し必要な原薬をスムーズに輸入するために次の取り組みを検討してはどうか？

- ① 各局医薬品各条の規格の差により、日本への安定供給に支障があると思われる医薬品各条については、JP の改正要望を、原薬製造メーカーや原薬輸入企業からも積極的にかつ、必要に応じて簡略的に提案できるような審議体制を確立していくこと。
- ② 政省令・通知等の公式英訳のタイムリーな情報発信による、日本の法制度の海外への周知徹底
- ③ 第 19 改正日本薬局方作成基本方針でもある日本薬局方の国際化・国際整合化推進の一層の強化

提言 3. 安定確保医薬品カテゴリ A についての政府による責任を伴った政策決定（政府による原薬の製造・調達・備蓄を行う国内企業の選定と委託）

原薬の安定供給確保の有効手段として複数ソース化が考えられるが、承認書上、複数ソース化できている品目数は令和 3 年度で 46.4%である。また承認書上では複数ソース化しているが、実際に複数原薬を活用している品目数は更に減少する。

実際に複数原薬使用が難しい理由としては

- ・複数ソース化は適合性調査・製造指図書管理・定期安定性モニタリング等の管理が煩雑になり製薬企業の費用も増大する。
- ・複数ソース化により当該原薬の一社当たりの購入量が減少し、原薬メーカーの製造原価、商社の購入価格が上昇する。
- ・複数化した分、製剤企業の在庫が増大する等が考えられる。

また、原薬備蓄のリスクには

- ・過剰な在庫を抱える金銭的負担
- ・在庫場所の確保
- ・使用期限切れによる廃棄ロスの負担
- ・安定性の高い原薬でも類縁物質の増加といった品質低下リスク

等が考えられる。

これらの課題を解決して医療上必須な医薬品原薬の複数ソース化のために以下の取り組みを検討してはどうか？

- ① 安定確保医薬品カテゴリ A（並びにその中間体や化学物質も含む）については国が複数の原薬を選定、国内企業を中心（海外に原薬工場を自社で持つメーカーも含む）に製造を委託し調達する。
- ② 緊急時における承認事項一部変更承認申請等の迅速・簡便審査の更なる推進する。
- ③ 国が選定した複数原薬については備蓄についても最終責任を国が負う。

提言 4 原薬の安定供給確保に資する薬価対応の推進

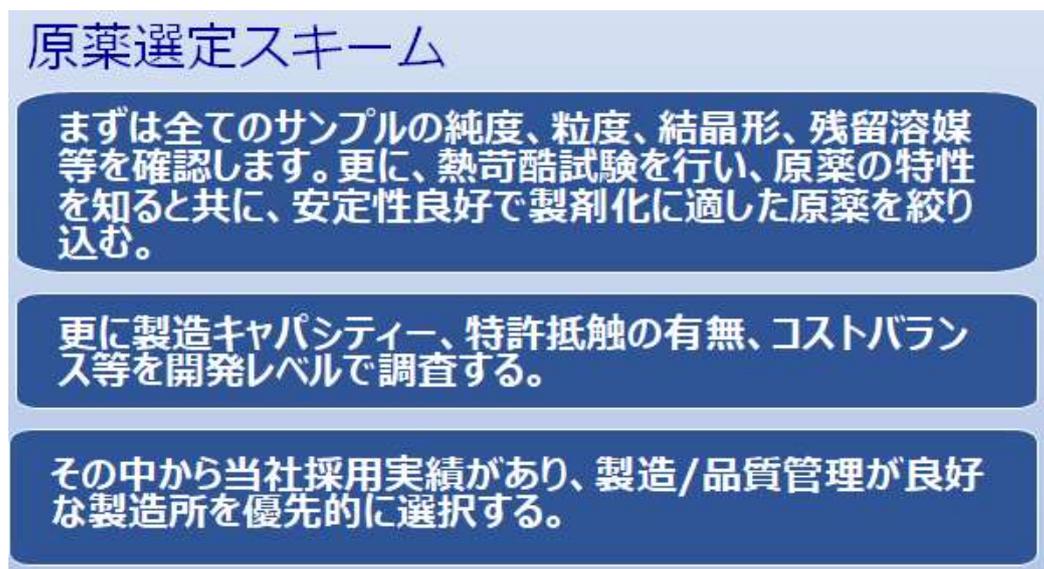
ジェネリック製薬企業への原薬の安定供給を継続するためには、国内原薬メーカーの経営状態の悪化を防ぐことが急務である。現状、原薬メーカーは下記に挙げる問題を抱えている。

- ① 薬価の大幅な下落による原薬メーカー、商社への悪影響の波及
 - ② 原薬材料費の大幅な上昇
 - ③ 原薬製造にかかる工場運営コストの上昇
 - ④ 製造原薬の品質管理にかかるコストの上昇
- である。

具体的に当学会の学術大会にて示された例を図表 6～図表 11 をもって下記に挙げる。

図表 6 に示すジェネリック医薬品製薬企業の原薬選定スキームの通り、原薬メーカーとジェネリック製薬企業とは密接なパートナー関係にあり、製薬企業の経営悪化は原薬メーカーの経営に悪影響を及ぼす。

図表 6 製造メーカーの原薬選定スキーム



川俣知己「ジェネリック医薬品原薬の品質と安定供給確保」第 17 回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会 2023 年 5 月 20 日

図表 7

2.原薬メーカーの抱える問題点

(1) 後発医薬品Aの薬価の推移



- ✓ 2021年以降は毎年薬価改定が行われる。
- ✓ 製薬会社はこれでも利益が上がっているだろうと言われるが、原料メーカーはそうはいかない。ここまで薬価を下げられ、結果として原薬価格の値下げ協力を求められると、製造ラインを維持することは難しい。

図表 8

2.原薬メーカーの抱える問題点

(2) 製造後発医薬品Aの原薬の原料費推移

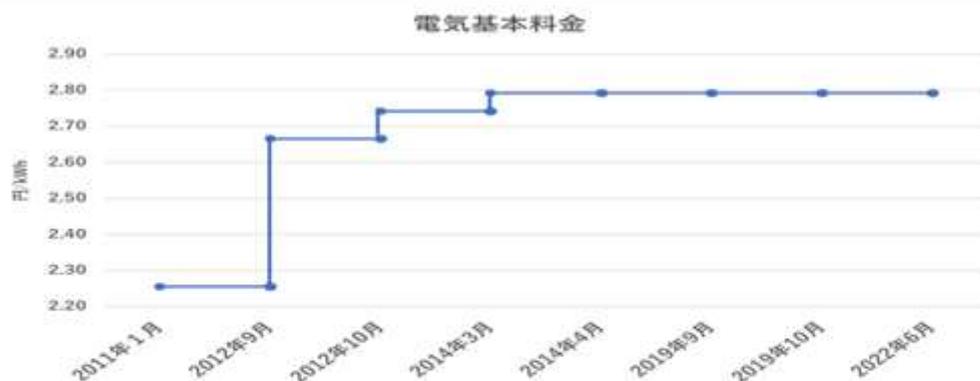


- ✓ 主要原材料費は、海外メーカーの値上げ、円安の影響で大幅上昇している。
- ✓ 薬価(売価)は下がる一方で、原材料費は急騰する状況にあり、医薬品事業の収益性が悪化してきている。

図表 9

2.原薬メーカーの抱える問題点

(3) 電気料金推移

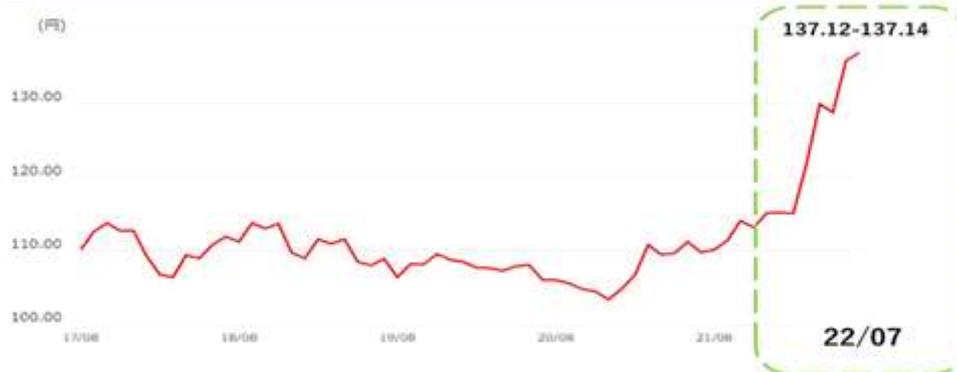


- ✓ 医薬品製造は精製室で行うことから、クリーンな空調の維持のために電気代が非常にかかる。そして電気代はここ数年大幅に上昇している。
- ✓ こちらは所属企業が契約している東京電力の推移だが、新電力販売会社の価格上昇は、この比ではない。

図表 10

2.原薬メーカーの抱える問題点

(4) 為替推移



三菱UFJ銀行外国為替相場表から転記

- ✓ 110円前後で推移していた為替相場がは今年に入ってから20%以上も円安に進んでいる。
- ✓ 医薬品製造は輸入原料が多いので、為替の影響を大きく受けている。

図表 11

2.原薬メーカーの抱える問題点

(5) 所属企業A社の品質保証部所属人員数



- ✓ さまざまな規制対応のために、品質保証の人員数は急増している。
- ✓ A社の製造員数は32人なので、今や製造の人員数より、品質管理を含めた品質保証の人員数の方が多くなっている。

医薬品原薬を適切な品質と価格で安定供給を行うことは原薬メーカーの使命である。しかしながら民間企業としては、社員の雇用、並びに生産設備の維持のための設備投資などが必要なことから、適正な利益水準を維持することも重要である。

原薬の安定供給・確保のためにはジェネリック製薬企業並びに原薬メーカーの健全な経営を維持する事が必要で、そのためには以下の取り組みを検討してはどうか？

- ① 不採算品目再算定の拡大・恒常化
- ② 最低薬価の引き上げ（物価連動制、局方品薬価まで）
- ③ 安定確保医薬品薬価の見直し

提言5 原薬問題に特化した会議体の厚生労働省内の設置と、その会議体を中心とした省庁横断的なコンソーシアムの設置

ジェネリック医薬品の使用率は全医療用医薬品の50%を超え、ジェネリック医薬品は疾病治療のインフラともいえる位置づけになっている。また、医薬品は経済安全保障にも関連しておりジェネリック医薬品原薬の安定供給・確保の体制が崩れた時には医療全体が崩壊する。

1～4の提言を含め、厚生労働省に原薬の安定供給・確保の具体策を早急に検討する会議体を設置することを提言する。

原薬・中間体・原材料の調達と製造は、国内外サプライチェーン及び工場の設置や制度、効率的生産・環境配慮等を念頭に置いた新しい科学技術の導入、輸出入や海外への技術移転、日本原薬企業の海外進出、国防や国家安全保障の問題を考慮すべき問題である。

具体的には原薬問題に特化した会議体の厚生労働省内の設置と、その会議体を中心とした省庁横断的（経済産業省・科学技術庁・外務省・防衛省・内閣官房危機管理部門等）なコンソーシアムを設置してはどうか。

ジェネリック医薬品の安定供給は、ジェネリック医薬品製薬企業のコンプライアンスの問題だけではなく、原薬・中間体・原材料のサプライチェーンが非常に重要な問題であると考え、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会原薬分科会として提言をまとめた。

参考文献

厚労省 令和3年度 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書（2022年3月）

藤川伊知郎 「ジェネリック医薬品の原薬安定供給・確保の課題と解決の方向性～輸入原薬の課題と輸入業者の取り組み」第17回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会（2023年5月20日）

川俣知己「ジェネリック医薬品原薬の品質と安定供給確保」第17回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会 2023年5月20日

白鳥悟嗣 「原薬製造メーカーが想うこと」第17回日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会学術大会 2023年5月20日

・
・