

講演 1

ジェネリック医薬品の現状と課題

沢井製薬株式会社社長

澤井光郎



講演 1 では、沢井製薬株式会社の澤井社長にジェネリック医薬品の現状と課題についてお話しいただいた。

澤井社長は、ジェネリック医薬品の信頼性の判断基準として、メーカーの研究開発工程や試験方法、製造方法について、具体的な医薬品の事例やデータを紹介。その上で、今後予測されるジェネリック医薬品の利用増大を支えるメーカーとして、取り組むべき問題点を解説された。そして、国内でジェネリック医薬品への転換が進まない中、制度や業界構造がジェネリック医薬品メーカーの事業環境を追い込んでいる現状について訴えられた。

■日時:平成26年7月7日(月)16:00~17:10 ■場所:東京ガーデンパレス「高千穂の間」

はじめに

ジェネリック医薬品に関する皆さんのお得意先からのニーズに対して、どこまで信頼して紹介すればいいのかという判断材料が必要ではないかと思ひ、本日、お話しすることにしました。

私は、沢井製薬に入る前、あるメーカーで、病院担当のプロパー（現在のMR）をしていました。前の会社の取引では病院に対して10%引き、良く値引いて12%引き程度でしたので、沢井製薬に入ってから、開業医の先生に当社製品を同じ要領で提示したら、「これは安いな」と言われたのです。そんなに安かったのかと思ひ、後で先生に確認す

ると、「てっきり対薬価率かと勘違いをした。君にだから教えるけれど、ジェネリック医薬品は50%引きから価格交渉をするものだ」と言われ、カルチャーショックを覚えました。「こんなに安くて本当に効くの」というのが、私のジェネリック人生のスタートで、値引率と対薬価率が逆転してしまったような感覚でした。

さて、皆さんもビジネスで医薬品を扱っておられます。当然、売値の高い方がマージンも取れますから、商売上はいいと思います。それでは、ご自身が会社を退職して年金生活になったとき、ジェネリック医薬品と長期取載品が同じ効き目だったとすれば、どちらを選ばれるのでしょうか。国の財政状況を考え、また、収入が年金だけとなれば、本当に良いものであれば、やはりジェネリック医薬品を選ばれるのではないのでしょうか。

今日は、ジェネリック医薬品の現状、品質について、そして、信頼していただくための判断材料と、ジェネリック医薬品が抱える課題についてお話ししたいと思います。

ジェネリック医薬品の現状

●ジェネリック医薬品とは

ジェネリック医薬品は、新薬の特許が満了した後に発売される医薬品ですが、欧米で医薬品が一般名で処方されることから、「一般的な」という意味で「ジェネリック・ドラッグ」と呼ばれており、日本でもそのように呼ばれるようになりました。

このジェネリック医薬品は、新薬がなければ存在しません。新薬というのは、本当に画期的な薬であれば、人類全体に大きな福音をもたらします。当初は特許で守られていますが、特許が切れた後は、その特許という財産が、一企業のものから、人類全体のものになるのです。

ジェネリック医薬品は、特許が切れた後に出される医薬品で、普及すれば患者さんの負担軽減に貢献するわけですが、日本ではジェネリック医薬品への転換がまだ遅れている状況です。

●日本のジェネリック医薬品のシェア

世界のジェネリック医薬品の数量シェアを2013年のデータで見ると、世界35か国の平均は約62%、アメリカは約80%、イギリスでも約70%ですが、日本は約25%にとどまっています。

数量ベースと金額ベースを比較してみますと、日本は数量ベース25%に対して金額ベースは約8%で、約3分の1です。同様に、アメリカは80%に対して20%、約4分の1です。全体のデータを見ると、日本のジェネリック医薬品が特に高値ではなく、諸外国並みに安価になっていることが分かります。

新しい計算方法（特許切れ先発医薬品とジェネリック医薬品を足したものを分母にした置換率のシェア（2013年）で医薬品全体を算出したもの）で見ても、日本は最下位です。

日本では使用促進が遅れていること、また、財政の借金が非常に多いということから、今後さらに、ジェネリック医薬品への切替えを進めていく必要があると考えられるのではないのでしょうか。

ところで、ジェネリック医薬品メーカーの団体として日本ジェネリック製薬協会があり、当社も含め約40社が加盟しています。その団体の経営実態として、売上原価率は業界平均で63%です。新薬メーカーが大手5社で31%、7社で33%、中堅9社で45%という中で、63%は非常に高い原価率です。今、円安になり、また、薬価が大幅に下がったこともあって、我々の業界では、この原価率の上昇にどう対応するのかというところが喫緊の課題となっています。

ジェネリック医薬品の開発と品質

●ジェネリック医薬品開発の特徴

ジェネリック医薬品の開発は、一言でいえば「答えのある開発」です。先発品という答えがあり、同じものを開発することが、ジェネリック医薬品の開発です。有効成分は、先発品とまったく同じ化学構造の物質であり、有効性、安全性は、新薬時代にしっかりと情報が蓄積されていて、剤形も投与量も決められています。

医薬品の一般的な開発過程では、物質を創製して、スクリーニングをかけて、基礎実験を経て臨床試験を行います。ジェネリック医薬品の場合、薬効・薬理は新薬の時点で分かっていますし、毒性も、用法・用量も分かっています。したがって、ジェネリック医薬品は何を開発するのかというと、製剤にしたときの吸収・排泄と、安定性の2つです。これらの諸データを持って、当局に承認申請をするわけです。また、特許など、法的制約をクリアしなければなりません。それから、生物学的同等性ガイドラインに準拠する必要があります。

注射剤、特に点滴注射剤の場合は、静注で100%成分が体の中に入りますから、生物学的同等性試験（BE試験）は必要ありませんが、経口剤や筋肉注射は、このガイドラインに則って試験を行います。まず経口剤は、溶出挙動を先発品に合わせて、人に投薬して同等であることを証明します。このBE試験がイコールということは、吸収しすぎて副作用が出るとか、吸収が悪くて効果が出ないといったことがないことを意味します。

さらに、開発の中止がまずないのも特徴です。なぜなら先発品という答えがあるからです。これが、低価格で提供できる一番の理由です。

●原薬について

製剤を開発していく中で、原薬をジェネリック医薬品メーカーが自社で開発している会社は世界でも少なく、日本ではありません。グローバルなジェネリック医薬品メーカーであるテバ社でさえも、自社の原薬開発は25%です。

原薬は、成分的には1,000種類以上あり、そのすべてを1つの化学プラントでつくることはできません。まして、原薬はボリューム、量で価格が決まりますから、たった1社の購入であれば、原薬の価格はものすごく高くなります。世界中で販売される、世界中で共通に使っている原薬が最も安価なわけです。

原薬メーカーにも5～6社の競合があります。安価な原薬は、夾雑物が多く、不純物も多い。その品質の違いから、価格の差が生じるわけです。ジェネリック医薬品メーカーは、それらの原薬メー

カーをそれぞれ選択して、購入しています。

●開発プロセス

ジェネリック医薬品は、処方を決めるときには、厚生労働省が有効成分の含量等の規格を設定していますが、原薬を調達するときに重要なのは、特許に抵触しないことです。

特許には、大きく分けて、物質、製剤、製法、用途の4つの特許があります。物質特許には、結晶形特許も含まれ、有効成分の物質そのものや、結晶形が特許というものです。製剤特許は、有効物質を使って、錠剤や注射剤など、製剤にするときの特許で、添加物の種類なども含まれています。製法特許は、原薬、有効成分の合成方法などに関する特許です。そして用途特許は、使用目的を限定した特許です。例えば、潰瘍薬で胃炎の適応症を取るというのも、この用途特許に含まれています。特許期間は、出願から20年。最大延長5年間が認められています。

またジェネリック医薬品は、後から発売するわけですから、服用または投薬しやすい剤形を考えることができます。後は、BE試験で、溶出挙動の同等性、ヒト血中濃度の同等性、安定性等の確認を行います。

生物学的同等性試験(BE試験)とは

●溶出試験

開発プロセスの中で、BE試験は一番の肝となります。

まず、先発品の化学構造に最も適する添加剤は何かと考えて処方をつくり、pH1.2、pH4.0、pH6.8及び水の4つの液性で、先発品と同じ溶出をする製剤を設計します。そして、設計に基づき、実生産スケールの10分の1以上の量を製造し、BE試験を行っていくわけです。

ジェネリック医薬品メーカー、例えば当社ではだいたい、遅くて5年前から、早いものでは8～10年前から、製剤の開発・研究をスタートさせます。その時点ではまだ、処方の規格もありません

から、原薬は化学合成メーカーと共同で開発します。

溶出については、基準値が必要です。20年ほど前まで、市場で流通している先発品を5ロットくらい買ってきて、中央の溶出の値を基準値と決めていました。ところが、先発品にも、各ロット間にばらつきがあったため、入手したロットの差で溶出の基準値が変わってしまったのです。初期のジェネリック医薬品の開発では、この問題に悩まされていました。10~15年前には、事情をご存じない方から、ジェネリック医薬品は品質が悪いとか、溶出が悪いとか、強い非難を受けました。

実は、1995年4月以前に承認された医薬品（先発品）には、溶出試験が義務付けられていませんでした。すなわち、フェーズ3などで臨床試験をした製剤と、実際市販されている製剤とでは、有効成分の含有量は同じでも、吸収が違う可能性があったわけです。

それで、1995年4月以降、すべての医薬品（新薬）は、溶出規格が設定されましたので、ようやく、その先発品の溶出基準に合わせた製剤を開発できるようになったのです。

新薬は臨床試験ですべてが認められます。一方、ジェネリック医薬品は、データで、科学的に有効性、安全性を出していかなければならないのが一つのポイントではないかと思えます。

●添加剤の検討

溶出を合わせるために、先発医薬品と同じ添加剤を使えるのかということ、製剤特許を回避しなければなりません。そのため、添加剤は必ずしも先発品と同一ではありませんので、安定性も違ってくるわけです。ですから、ジェネリック医薬品の当局への提出資料の中には、安定性に関する資料は不可欠です。

まれに、ジェネリック医薬品で、回収が発生することがありますが、これには安定性が逸脱しているケースがあります。管理・保管状況にもよりますが、添加剤を変えたり、もしくは原薬メーカーを変えたりしたとき、安定性が変化する場合があるのです。



ジェネリックの現状について話す澤井社長

ただ添加剤は、新薬メーカーもジェネリック医薬品メーカーも、製剤は異なっても使用するものはほぼ同じです。先発品の有効成分の化学構造が明らかになれば、使用すべき添加剤はある程度決まっており、ある範囲の中から選ぶということになります。

添加剤で見ると、医薬品は2通りに分けられます。添加剤が多い製剤と少ない製剤です。例えば5mg錠は、有効成分5に対して添加剤95の比率であり、賦形剤として、トウモロコシでんぷんを使うか、結晶セルロースを使うかで安定性等に違いが出ます。もう1つは、例えば500mg錠のように、添加剤がわずかで、ほとんどが有効成分というものです。この場合、添加剤の役目があまり発揮できませんが、工夫して安定性等が得られる添加剤を使用しています。

●ヒト血中濃度の同等性

BE試験のヒト血中濃度を見る試験は、20年以上前から健康成人を対象に行われています。よく、患者さんを使っていないから信用できないと言われるかもしれませんが、どこかが悪い患者さんでは吸収にばらつきが起こりやすいため、信頼できるデータが得られません。したがって、健康成人で、先発品と同じように吸収されるかどうかを見るのが、このBE試験なのです。アメリカのFDA、WHOはすべてこの方法を採用しています。

例えば、新薬開発において、50mg錠と100mg錠の両方があったとします。両方とも臨床試験を行うかということ、そうではありません。100mg錠で

臨床試験を行い、50mg錠については、50mg錠2錠と100mg錠でBE試験を行い、承認を得ます。また、カプセルをOD錠に変更するときは、添加剤が大幅に変わります。それでも臨床試験は行いません。すべてこのBE試験と溶出試験で承認を取っているのです。

ジェネリック医薬品のBE試験そのものの精度はまったく疑わしいところはありません。なぜなら、新薬も同じ手法で行っているからです。BE試験のデータは、先発品もばらつきますし、ジェネリック医薬品もばらつきます。あまりにぴったり合う方がおかしいというのがBE試験です。

先発品の「タケプロン」と「ハルナール」は、いずれも以前はカプセルで、いまはOD錠になっています。カプセルのときは添加剤が12種類、OD錠になると22種類です。同じ添加剤は7種類だけです。「ハルナール」も一緒です。使用されている添加剤7種類が14種類と倍になり、同じ添加剤は5種類のみです。添加剤は大きく変わっていますが、臨床試験はせずに、BEと溶出試験で承認を取っています。

それまで「ジェネリック医薬品は添加剤が違うから」とおっしゃっていた先生方も、この例を出すと、ほとんどの先生が「おかしいなあ」と言いながらも、しぶしぶ納得されたことが多かったように思います。

新薬メーカーは5年か10年に1回、新しい物質が見つかったときに製剤の腕の発揮どころです。一方、我々は、毎年5成分から10成分、新しい物質の製剤化を行い製剤の技術を磨いてきました。ある意味、製剤研究、製剤化という点では、新薬メーカーに絶対負けないと自負しています。

先発品が開発されたところに比べ、ジェネリック医薬品開発時には製剤技術も向上しており、ときには、成分の含量は半分で同じ血中濃度にもっていけるケースもあります。しかし、日本ではそれを製品化できませんので、あえて有効成分が吸収されないように製剤を工夫しなければなりません。そのような例は、枚挙にいとまがありません。そういう現実があるということも、ぜひ知っていただければと思います。

どのジェネリック医薬品メーカーも、厚生労働省にデータを出して承認をもらっていますから、開発段階までのデータは信頼できます。品質情報、溶出規格は、オレンジブックにすべて載っています。

●製造段階に現れるメーカーの姿勢

価格競争の激化に伴い、利益が出ないから原薬を変える、ということが起きて、ときどき回収に至るような問題が起ることがあります。

開発のレベルまでは、日本の審査は相当に厳しいものです。そこから、開発にかけた情熱と同じくらいの情熱をかけて、製造段階で、設備や人や材料に投資をしているか。ここがメーカーの姿勢であり、器量になると思います。

原薬は、当然、どのメーカーも厚生労働省の規格をパスしたのを使います。

当社は、仕入れた原薬を試験結果で「不適」で返品することもあります。社内基準を高く設定しているからです。

製造管理及び品質管理を適確に行うことはメーカーとして当たり前のことです。ジェネリック医薬品メーカーの製造については、新薬の受託製造をしている会社も多くあるように、基本的に新薬と同じ環境でつくっています。

また、新薬もジェネリック医薬品も、副作用が起きたときの対応につきましては、医薬品副作用被害救済制度の適用を同様に受けます。

ジェネリック医薬品使用促進に伴う諸課題

●ジェネリック医薬品の安定供給体制

皆さんがジェネリック医薬品をどこまで信頼したらいいのかという懸念には、安定供給の課題があるのではないのでしょうか。

厚生労働省の政策は、2025年高齢化のピークを基本とした考え方になっています。高齢化に伴って、病気の種類、飲む薬の数が増えていく人は多く、団塊世代がそうなる、間違いなく医薬品数量はどんどん伸びます。厚生労働省、財務省も含

めて危惧しているように、我々ジェネリック医薬品メーカーも、数量に関して大変危惧しています。

ジェネリック医薬品の数量については、特許切れ医薬品の数量増加が関わって、長期収載品を加えた全体の分母のボリュームが大きくなる心配があります。今年度は「ディオバン」「プレミネント」「プロプレス」の3剤を合わせただけで年間約20億錠増加します。もし、その6割がジェネリック医薬品に変わるとすれば12億錠の増加です。そういう形で、今後も分母そのものが増え、分子のジェネリック医薬品の数量も増えていきます。さらに、今後のジェネリック医薬品の使用促進策のインパクトによって需要増大のスピードは大きく変わります。どれだけ我々が倉庫に在庫を持てるかが安定供給の大きなポイントになってきます。

沢井製薬の推計値では、2007年度にジェネリック医薬品は年間約260億錠売られています。ただし、この中身を見ると、「メチコバル」17億錠、「バイアスピリン」14億錠、「酸化マグネシウム」45億錠、「ラックビー」「ビオフィルミン」を加え、合計で約100億錠、つまり260分の100は新薬メーカーのもので、ジェネリック医薬品メーカーで作ったのは残りの約160億錠です。

2012年度にはジェネリック医薬品が430億錠になりました。プラス170億錠ですから、160億錠の約2倍です。さらに試算では、2017年度には730億錠、つまり2012年より余分に年間300億錠を作れないと需要を達成できないのです。

ジェネリック医薬品メーカーの最大の課題は、中小企業が多く、非上場でもあるため、資金を全額借り入れて賄うことから余剰資金がないことです。外資との合併も資金繰りが原因です。売れば売れるほど、原薬を大量に購入しなければならないし、在庫も持たなければならないので資金が足りない、これがジェネリック医薬品業界の実態です。

では、安定供給は大丈夫なのかと問われれば、我々は、大丈夫だと答えます。不安はありますが、2018年3月までにジェネリック医薬品の数量シェア60%を達成するためには、大手3社が中心となって頑張らなければならないという



澤井社長の話に聴き入る聴講者

覚悟を持っています。

●安定供給を困難にしている諸問題

今のところ、大手3社を合計して、余力は約100億錠です。この余力の拡大化に大きく影響する課題が包装です。

錠剤をつくった後に、刻印や識別コードを入れ、それをPTPシートに包装しますから、アルミが要ります。最近、特許切れ後に、ジェネリック医薬品が30社前後から発売されています。アルミメーカーでは、1メーカーずつ、少量を印刷し、裁断した後、シートの色を変え、機械をばらして作り換えて、また工程を続けるという状況が発生しています。このことで、アルミロールの納期が大幅に遅れています。これが安定供給を阻害する大きな要因になりつつあります。それこそ、中医協で言われているように、メーカー数を減らすことも必要になってくると私は思っています。

発注から入荷までの期間は、原薬でおおよそ3か月、向精神薬の場合は6か月～12か月、添加剤は1.5か月、塩ビやアルミ箔、添付文書などの資材が2か月です。製剤が出来上がってから出荷までに出荷試験等で1～3日、注射剤は少なくとも14日かかり、その間に包装も行います。したがって、どんなに効率的に作業しても製造に6か月近くかかるのが現実です。

メーカー在庫は、おおよそ4か月分、多いものでは6か月分を持っています。約600品目扱っていますが、何が売れるかは分かりません。もともと品目ごとに量がそれほど多くありませんから、例え



ジェネリックの将来に向けて抱負を語る

ば、国立病院機構の数病院や、大きな病院チェーンと新規取引が発生すれば、瞬く間に商品が足らなくなる可能性があります。そうなってもある程度対応できるようにするには、在庫をしっかりと持たせなければなりません。資金に余裕があれば在庫を持てますが、資金繰りの厳しいところは受注生産になります。それでは、安定供給はなかなか難しくなってきます。

では、工場が足りないから建設しようとする、今まさに建築費が急騰しています。工場を建設しようとしても、他の業界が好況ですから、建設で働く人が足りなくなっています。小規模のメーカーでは、工場建設は間に合わないでしょうし、資金繰りも苦しいと思います。我々の団体では、とにかく資金繰りをどうするかが、企業各社にとっての大きな課題となっています。

追い打ちで、円安で原薬が安くならない。ジェネリック医薬品では、こういう原価上昇、高騰の要因ばかりあるわけです。これを一つひとつ解決していく必要があります。

●メーカー数が多すぎるという問題

安定供給のほかにもう1つ、メーカー数が多すぎるという問題があります。

2005年に「共同開発」という仕組みがジェネリック医薬品に導入されました。「共同開発」とは、承認申請に必要な試験の全部または一部を、共同開発グループ内の他社の試験を利用して開発を行うことです。当初は新薬のみに認められていましたし、治験に参画するという条件も課せられていま

した。1999年からはその条件がなくなり、さらに2005年にジェネリック医薬品にも拡大されました。

例えば「ラベプラゾール」は、開発した1社を核に、約10社が共同開発で発売し、「バラシクロビル」は約15社以上が共同開発したようです。「アムロジピン」「ドネペジル」も同様です。

昔は「小分け」の仕組みがありました。例えば沢井製薬が承認を取ります。その小分けという形で、まったく同じ申請データを持って、違う会社が承認をもらう仕組みです。小分けでは、発売が1年遅れになります。ところが、共同開発では同時に発売できます。これが、発売メーカー数が多い原因になっています。

メーカー数が多いということは、価格競争も激しくなります。また、皆さんの倉庫の4割近くがジェネリック医薬品になっている大きな要因が共同開発です。

●薬価制度の影響

今年4月に薬価制度が変わりました。初収載時の薬価は、これまで先発品の7掛けだったものが6掛け、6掛けだったものが5掛けに引き下げられ、既存品は、薬価のばらつき対応策として3グループ価格帯になりました。

初収載時の薬価引き下げは、初収載品の売上に占める割合は低いので目に見えて影響はないといわれますが、今後、経営にボディブローのように効いてきます。というのも、新しく収載されたもののほど利益率が高いはずですが、それが初収載から先発品の5掛けです。先発品の5掛け薬価をもらったものを6掛けより安く売れば、先発品価格の3掛け以下に入りますから、次の薬価改正で薬価が一気に先発品の3掛け以下に落ちるわけです。

これから生産拡大で、ますます設備投資が必要になる中で、薬価が一気に下がることは、ジェネリック医薬品メーカーにとっては非常に影響が大きく、経営危機のきっかけになりかねません。

3価格帯については、薬価改正のたびに最低ランクの価格帯に収斂していきます。その推移をいま一度見守り検討する必要があるということ、中医協にも訴えていきたいと思っています。

●AG、バイオシミラーは？

オーソライズド・ジェネリック（AG）は、海外では、武田薬品、ファイザー製薬が既に発売していましたが、日本で最近発売されて話題になりました。例えば「アレグラ」は2012年に特許切れを迎え、AGが出て大きく転換率が上がりました。ただ、日本で、特許が切れれば一気にジェネリック医薬品に変わるかという、例えば、「アムロジピン」がよく切り替わったといわれても、実際のところ、先発品は3年経っても2割しか減っていません。「オメプラゾール」は、途中で適応症が増えたこともあり、特許切れ後のいまでも先発品が2.2倍も数量が増えています。「リマプロストアルファデクス」も、特許切れから11年を迎えますが4.5倍に増えています。「クラリスロマイシン」も1割しか減っていません。このような日本市場で、わざわざAGを出す必要があるのでしょうか。

もう一つの話にバイオシミラーがあります。バイオシミラーには、低分子薬開発費の30～100倍の開発費がかかります。また、先発品はペグ化でモデルチェンジするため、バイオシミラーはすぐに陳腐化したモデルになるリスクもあります。そういうリスクをはらんだものを、ジェネリック医薬品メーカーの研究開発費規模でできるかという、難しいと思っています。

●現状は難しい海外進出

次は海外進出の問題です。沢井製薬は先般、アメリカにピタバスタチンのジェネリック医薬品を申請しました。アメリカでは、TPPで問題になっているように、日本で言えばジェネリック医薬品の申請ができない再審査期間に当たるデータ保護期間が最初あって、そのずっと後に特許切れを迎えます。申請の簡易さからみれば、東南アジアは特許がなく、データ保護のない国ですから、ジェネリック医薬品の申請はしやすいように見受けられます。しかし、東南アジアではデータ保護期間さえ守られませんし、販売価格も10分の1です。生産工場を出して、低価格を実現しようとしても、品質管理を適正にすれば利益がでないという状況です。



沢井製薬の心構えを語る澤井社長

●日本のジェネリック医薬品の将来に向けて

今後は、ジェネリック医薬品の数量が大幅に伸び、ますます設備投資が必要になる一方で、価格は下がるという状況です。このままでは、現地での販売は別としても、東南アジア等の製造コストの低い海外での生産が避けられなくなり、日本のジェネリック医薬品産業の空洞化が起きるのではないかと危惧しています。

沢井製薬は、日々、日本のジェネリック医薬品の「伝道師」という心構えで臨んでいます。皆さんの売上の中で今のトップ商品は、ほとんどが海外オリジナルで、日本メーカー販売品であっても元をたどれば海外開発の医薬品だと思います。日本の医療保険制度は、患者負担と税金で成り立っています。ですから、少なくとも特許が切れた後は、メイドインジャパンのジェネリック医薬品を広めたい、使っていただきたい。そういう心構えで、沢井製薬は、品質に、安定供給に、価格に臨んで参りたいと思っています。

本日はご清聴ありがとうございました。