

GMP の法制化について

GMP (医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準) がわが国で法制化されたのは昭和 55 年 (1980 年) であり、それまではガイドラインで運用されていた。GMP の基本になっていたのは WHO が作成した GMP で、それに適合した製品に、GMP 適合証明が各国から出されることで、医薬品の品質が確保されるというのが基本的な考え方である。

しかし、現在でも、世界中で偽薬や、含量不足の医薬品が大量に流通しており、米国などでも海外から流れ込んでくる不正や不良医薬品との戦いが続いている。わが国では、医薬品の品質が良いのは当たり前と考えられているが、海外からの個人輸入品には、かなりの頻度で不正や不良医薬品が入り込んでいると一般的には考えられている。

省令化した GMP による査察の実際は

GMP が法制化されるまでは、欧米の GMP を参考にし、できるだけ厳しく規制しようとする傾向があったようである。厳しい内容の GMP により、それに対応できない製薬企業を廃業させる狙いもあったのではないかといわれていた。

そのような中であって、罰則のないガイドラインから、罰則規定のある厚生省令に規制が強化された。また GMP の査察は、都道府県に任されており、当時の厚生省は都道府県を指導する立場にあった。すなわち、中央官庁である厚生省は、実際の医薬品製造現場をほとんど知らないで GMP を作り、その運用を考え、都道府県を指導するという状況であった。

一方、都道府県においても、製造業者が多いところは別として、やはり製造現場をあまり知らない薬事監視員が、

他の業務を兼ねながら 2～3 年ごとのローテーションで GMP の監視業務を行っていた。監視作業は、実際の医薬品製造現場を理解していない厚生省が作成した手引書に基づいたチェックリストを用いて適否を判断していた。

困惑する医薬品製造現場

このようなやり方をした場合に最も困るのは製造の現場である。製造の現場を知らずいろいろなことを思いつきの要求された場合、その要求が理にかなっている場合はさておき、ほとんど不可能なことを要求されたり、意味のないことを要求された場合には、要求を満たすためには無駄な経費や時間がかかることもある。そればかりではなく、不可能なことを要求された場合には、製造ができなくなったり、二重帳簿のような製造記録等の意識的な記載変更をせざるを得ない状況になってしまうことにもなる。

製造記録等の記載変更はもちろん薬事法違反になるが、行政が不可能なことや理不尽なことなどを要求すれば、法違反を誘発することになることは過去の薬事法違反事件でも見受けられる。

医薬品製造における原料の仕込み量に関する指導は、机上で考えた指導の典型的なものであり、製造現場に違反を誘発するか、製造担当者を困惑させるものであった。GMP がガイドラインで行われていたころなら法違反に問われず、現場は不可能な要求にも柔軟に対応できた。しかしながら、法制化されてからは、現場の柔軟な対応は難しくなり、省令化後の GMP 施行を担当する行政官のもとには、製造現場から、不可能なことを要求していた従来の行政指導の改善を求める声が多数集まった。当時はまだレギュラトリーサイエンスという言葉はなかったが、作業を

科学的に検討し、判断するという考え方は当然存在していた（「薬事温故知新19」参照）。

■ チェックリスト方式による GMP 査察の問題点

法制化された GMP をチェックリスト方式の単純かつ形骸化したものにするか、あるいは、レギュラトリーサイエンスに基づいた科学的・合理的なものとして運用するかの分かれ道に立ったわけである。チェックリスト方式の利点は、GMP の意図や医薬品の製造現場の実際を知らない都道府県の GMP 監視員でも必要最低限の、場合によっては過剰のことについてチェックでき、抜けているところは不適合と判断しやすいことである。

同様のことは、ICH-GCP が省令化された後の、PMDA による GCP 査察においても問題となっていた。すなわち、臨床試験の内容にかかわらず、チェックリストに記載のあることはすべてチェックし、できていないものは不適として、改善を求めるというやり方である。医薬品などの承認審査資料についても、チェックリスト方式が用いられると、医薬品の特性等は配慮されにくく、一律の厳しい規制となり易い。

一見合理的かつシンプルに見えるやり方ではあるが、医薬品の種類などの個性が無視されるため、要求を満たすためだけに無駄な時間や労力が使われることや、企業側に、それに従いさえすればいいという、受け身の姿勢を誘導し

やすいことがある。

これに対して、レギュラトリーサイエンスに基づく GMP 査察を行うためには、医薬品製造の現状から対象医薬品の特性、規定値などから外れた場合のリスク評価など、GMP 監視員側のレベルが一定以上なければ対応不可能である。

■ 実際の医薬品製造を反映した査察内容へ官民対話

省令化当時の GMP 査察はすべて都道府県に任されていたことや、担当者も 2～3 年でローテーションすることを考えると、チェックリスト方式を基本にせざるを得なかった。しかしながら、GMP 監視で遭遇しそうなケースについては、「GMP 事例集」や「GMP 解説」で示し、都道府県に対して査察レベル維持を徹底した（「薬事温故知新 94」参照）。

さらには、厚生省だけではなく都道府県の GMP 担当者と製薬企業の担当者がいろいろな問題について議論し、解決策を見つけていく試みも始めた。机上の空論的な要求を次々突き付ける行政担当者に対しても、行政からの指示は絶対で、製造現場の担当者は声をあげることができず、ただ黙って従うという状況であるが、そのような上下関係をできるだけなくしていこうという試みであった。今思うと、官民対話の先駆けだったかもしれない。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）