

## 医薬品原料の仕込み量

薬事法改正により、「製造業」が「製造販売業」に変わり、医薬品も食品のように誰がどこで作ったかではなく、誰が販売したかを表示することになった。そのため、最近では医薬品の製造業務を自社で行わず、他社に製造委託したり、海外に製造施設を移したりする例も増えてきた。しかしながら、医薬品の製造をどこで、誰が行おうとも、GMPに準拠して行うことが義務付けられていることに変わりはない。

### ガイドラインから厚生省令 GMP へ

GMP 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製造管理が行われていた。GMP の基本となったのは WHO が作成したものであり、それに適合した製品には、GMP 適合証明が各国から出されることにより医薬品の品質は確保されるというのが基本的考え方である。

しかしながら、現在においても世界中で偽薬や、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医薬品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医薬品や不良医薬品が入り込んでいると考えられる。

GMP が法制化されるまでは、欧米の GMP を参考にしてできるだけ厳しく規制しようという傾向があったようである。厳しい 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わかれていた。

そのような中であって、罰則のないガイドラインから、

罰則のついた厚生省令に規制が強化された。更には、GMP の査察はすべて都道府県に任せられ、当時の厚生省は都道府県を指導する立場にあり、中央官庁である厚生省はほとんど製造の現場を知らないで GMP を作り、その運用を考え、都道府県を指導するという、危うい形がとられていた。医療の現場を知らないで、医薬品の審査や安全対策を行っているのに近い危険性を秘めていた。

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おり、厚生省が示した手引書に基づいて、チェックリスト方式で適否を判断していた。

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思いつきに要求された場合、その要求が理にかなっている場合はさておいて、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ったりするばかりではなく、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、二重帳簿等の製造記録等の意識的な記載変更を強いられることになる。

製造記録等の記載変更はもちろん法違反になるが、行政が不可能なことや理不尽なことを要求すれば、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は示している。

### 製造現場の実態にあった規制の弾力的運用へ

以下に示す、医薬品製造における原料の仕込み量に関する指導は、行政官が机上で考えた指導の典型的なもの

**「標準的仕込み量及びその根拠」の取り扱いについて**  
(薬監第 21 号・昭和 56 年 4 月 22 日付、厚生省薬務局監視指導課長通知) (概要)

1. 製造承認書記載の成分・分量は、原則として最終製品の含有する成分・分量を示したものであり、標準的仕込み量は、最終製品が製造承認書記載の成分・分量を含有するものとなるように定められたものであること。標準的仕込み量については、その設定の根拠があり、かつ、製品標準書にそれが明記されていること。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合については、製造承認書記載の成分・分量を標準的仕込み量とすること。
2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、最終製品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込み量を設定することは、それに関する正当な理由及び増減の根拠があり、かつ製品標準書にそれらが明記されている場合には認められること。ただし、最終製品は製造承認書記載の規格に合致しなければならないこと。
3. 有効成分について、製造承認書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造承認書の分量の 110% をを超える量を標準的仕込み量とする場合には、1 又は 2 の要件を満たしたうえ、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ製品標準書にそれが明記されていること。

であり、製造現場に違反を誘発するか、製造担当者を悩ます原因を作るものであった。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は「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不可能になり、省令化後の GMP 施行を担当していた私に、製造の現場から不可能な内容を要求していた従来の指導の改善を求められた事例である。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、その考え方は当然存在していた。

すなわち、行政が技術的に不可能なことを求めることが許されないのは当然として、技術的に可能なことなら何でも求めることが許されるかということである。例えば医薬品原料の純度である。純度が高ければ高いほどよい、可能ならば限りなく純度を上げるべきだとか、有効成分の含量規格等も、可能ならできるだけ含量幅を狭めたほうがよいのだと考えがちである。しかしながら、医薬品の特性を考えた上で、ケースバイケースで、コスト・ベネフィットで物事を評価・判断する必要がある。

医薬品を製造する時の医薬品原料の仕込み量の解釈についても、GMP 施行当時の行政の考え方は、製造承認書の成分分量欄に書かれていることは原料の仕込み量であると同時に、最終製品の成分分量であるとの解釈であった。実際の製造を経験すれば、このようなことは不可能であることが容易に理解できる。しかし、製造の現場を知らないで運用を考えると、なぜ無理なのかが分からず、不可能なことが現場に求められていた。

すなわち、1錠中成分 A が 1 mg、B が 2 mg、C が 3 mg、…と製造承認書の成分分量欄に記載されていたと

しても、例えば 10 万錠製造しようとしたときに、各々の成分を 10 万倍して仕込めば良いわけではない。すなわち、10 万錠仕込んだとしても、混合の過程でのロス、打錠の過程でのロス、また、アスコルビン酸のような抗酸化剤は製造の過程で一部が分解することも考えられる等、実際の仕込み量は、製造工程でのロス等を計算に入れて増量仕込みするのが普通である。

このように製造の現場は、机上で考えるほど単純ではない。そのため、製造現場に不可能なことを要求していた従来の運用は全面的に見直して、製造技術的に可能であり、かつ医薬品の有効性・安全性に影響を与えない範囲での弾力的な運用を可能にしたことにより問題は解決した。

すなわち、「製造承認書記載の成分分量は、原則として最終製品の含有する成分分量を示したものであり、標準的仕込み量は、最終製品が承認書記載の成分分量を含有するものとなるように定める」と解釈を明確にしたわけである。

これにより製造の現場での悩みは解消した。もちろん医薬品の安全性を確保するため、増量仕込みを無制限に認めただけではなく、きちんと根拠がある場合に限ったことはいままでのない。

GMP や GCP 等においては、査察を受ける側と、査察を行う側のコミュニケーションが必ずしも対等にできないため、査察を受ける側に不満が残る場合も多いようである。行政が不可能なことや、無意味なことを要求すると、その結果として不正を誘発するおそれがあることを行政側は忘れてはならない。

(土井 脩 日本公定書協会理事長)