

当局の科学者によって判断されることを意味する。現在の科学的知見では、いかなる物質の使用についても絶対的な無害性を完全な確実性をもって確立することは不可能である。」これを一般に「危害

がない合理的確実性(reasonable certainty of no harm)」の法的安全基準と呼ぶ。更にその判断は、「科学的な手続き」あるいは「安全性の一般認知」に基づくとしている。

PART 170 FOOD ADDITIVES

Sec. 170.3 Definitions.

- (i) Safe or safety means that there is a **reasonable certainty** in the minds of competent scientists **that the substance is not harmful** under the intended conditions of use. It is impossible in the present state of scientific knowledge to establish with complete certainty the absolute harmlessness of the use of any substance. **Safety may be determined by scientific procedures or by general recognition of safety.** In determining safety, the following factors shall be considered:
- (1) The probable consumption of the substance and of any substance formed in or on food because of its use.
 - (2) The cumulative effect of the substance in the diet, taking into account any chemically or pharmacologically related substance or substances in such diet.
 - (3) Safety factors which, in the opinion of experts qualified by scientific training and experience to evaluate the safety of food and food ingredients, are generally recognized as appropriate.

3) 食品添加物の安全性評価と FDA による認可
食品添加物の安全な摂取レベルを決定するため、FDA は多くの安全性試験データを要求している。甘味料のように多くの母集団に摂取されるような食品添加物の場合は、少なくとも下記のような試験が求められる。(なお、FDA による安全性評価の手順は図 1 に示す通りである。)

- ・ 遺伝毒性試験
- ・ 代謝および薬物動態試験
- ・ げっ歯類を用いた短期毒性試験
- ・ げっ歯類を用いた亜慢性毒性試験 (90 日試験)
- ・ げっ歯類以外を用いた亜慢性毒性試験 (90 日試験)
- ・ 催奇形性フェーズを含む生殖試験
- ・ げっ歯類以外を用いた 1 年毒性試験
- ・ げっ歯類を用いた慢性毒性試験および発がん性試験

FDA はこれら全ての試験の推奨プロトコールについて、赤い表紙の通称“Red Book” (正式名称: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Direct Food Additives and Color Additives Used in Food) として出版している。

FDA による業界向けの指針 (Guidance for Industry: Summary Table of Recommended Toxicological Testing for Additives Used in Food) には、対象物質の化学構造のカテゴリーお

よび推定累積摂取量の関係から Concern Levels として Low(I)、Intermediate(II)、High(III) に分類して必要とされる試験の種類を設定している (図 2 参照)。

FDA による食品添加物認可の判断は、すなわち、その食品添加物の予想された使用方法において、「危害がない合理的確実性」基準を満たしているか否かによる。この判断を下すのにもっとも大切な 2 つの情報は、①FDA の科学者が食品添加物の推定摂取量を概算するために必要なデータと、②ADI やヒトが生涯にわたって消費するのに安全な摂取量を決定するために必要なデータである。

食品添加物安全性アセスメント (無毒性量 NOAEL と最高無作用量 HNEL に基づいて安全な摂取レベルを設定する方法論で、リスクアセスメントとは区別して使われている) は、食品添加物安全課 (OFAS) の化学、毒性学、医学などの専門家により構成されたチームにより実施される。

「データの公正な評価 (FD&C Act, Section 409C(3))」のため、FDA は安全性に係わる全ての情報を検討し全体像を理解した上でその安全性を決定するとしている。FDA による食品添加物認可の手順は図 1 に従って行われる。

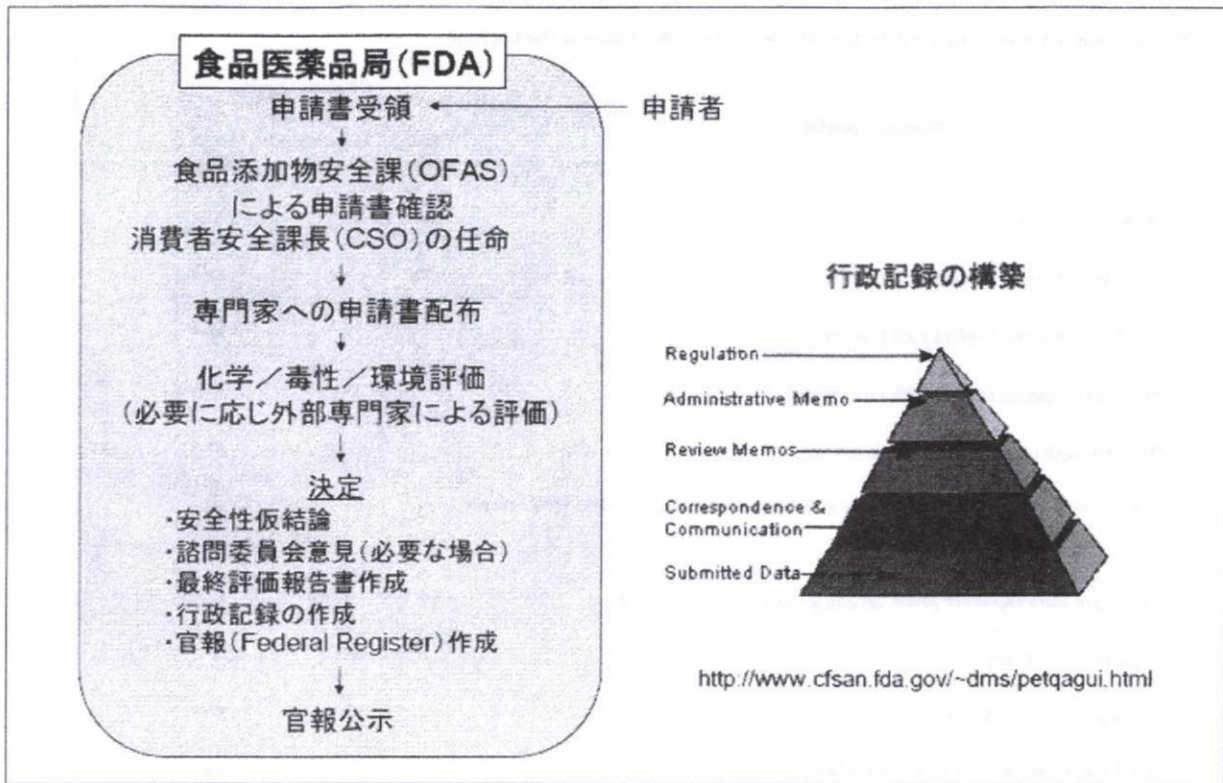


図 1. FDA による食品添加物の安全性評価手順

III. Recommended Toxicological Testing Summary Table for Additives Used in Food

Toxicity Tests ⁽¹⁾	Concern Levels		
	Low (I)	Intermediate (II)	High (III)
<u>Genetic toxicity tests</u>	X	X	X
<u>Short-term toxicity studies with rodents</u>	X ^c	X ^{a,c}	X ^{a,c}
<u>Subchronic toxicity studies with rodents</u>		X ^c	X ^{a,c}
<u>Subchronic toxicity studies with non-rodents</u>		X ^c	X ^{a,c}
<u>One-year toxicity studies with non-rodents</u>			X ^c
<u>Chronic toxicity or Combined chronic toxicity/carcinogenicity studies with rodents</u> (available in PDF from 1993 Draft Redbook II)			X ^c
<u>Carcinogenicity studies with rodents</u> including <i>in utero</i> exposure phase (available in PDF from 1993 Draft Redbook II)			X
<u>Reproduction studies</u>		X ^c	X ^c
<u>Developmental toxicity studies</u>		X ^{b,c}	X ^{b,c}
<u>Metabolism and Pharmacokinetic studies</u> (available in PDF from 1993 Draft Redbook II)		X ^b	X ^b
<u>Human studies</u> (available in PDF from 1993 Draft Redbook II) including Epidemiology Studies			X ^b

⁽¹⁾ If needed as preliminary or further study.
^(c) If indicated by available data or information.
 Including screens for genotoxicity and immunotoxicity (available in PDF from 1993 Draft Redbook II).

IV. Concern Levels (CL) as Related to Human Exposure and Chemical Structure

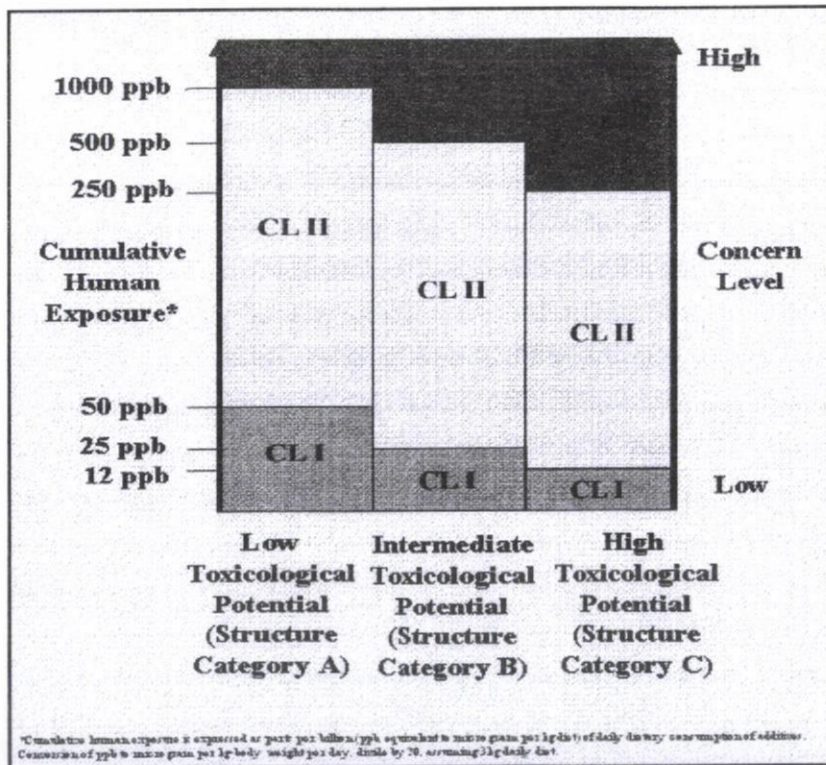


図 2. 安全性評価に要求される試験と化学構造及び推定累積摂取量に基づく Concern Levels (危害性を

示すレベル)

4) GRAS (Generally Recognized as Safe) 物質の安全性評価と届出制度

食品に直接あるいは間接的に加えられる物質が一般に安全と認められるか否かの判断、すなわち GRAS (Generally Recognized as Safe) 物質かどうかの判断については、下記 (21CFR§170.30) (原文を以下に示す) の通り、「科学的な訓練と経験のある、有資格の専門家による見解に基づく」とさ

れ、科学的手順を経たもの ((a)(1)) と、1958 年 1 月 1 日以前に一般的な使用実績のあるもの ((a)(2)) の 2 種類が示されている。科学的手順を経て GRAS 物質であるとの判断をする場合は、GRAS といえども食品添加物評価の場合と質的にも量的にも同等な科学的証拠に基づいてなされるべきであることが明記されている ((b))。

PART 170 FOOD ADDITIVES

Sec. 170.30 Eligibility for classification as generally recognized as safe (GRAS).

- (a) General recognition of safety may be based only on the views of experts qualified by scientific training and experience to evaluate the safety of substances directly or indirectly added to food. The basis of such views may be either (1) scientific procedures or (2) in the case of a substance used in food prior to January 1, 1958, through experience based on common use in food. General recognition of safety requires common knowledge about the substance throughout the scientific community knowledgeable about the safety of substances directly or indirectly added to food.
- (b) General recognition of safety based upon scientific procedures shall require the same quantity and quality of scientific evidence as is required to obtain approval of a food additive regulation for the ingredient. General recognition of safety through scientific procedures shall ordinarily be based upon published studies which may be corroborated by unpublished studies and other data and information.

GRAS 物質の安全性評価に対し、一般に食品添加物に求められる安全性基準よりハードルが低いと思われるがこれは誤りで、「危害がない合理的確実性」を判断するための基準は食品添加物と同じである。異なるのは FDA による上市前承認と管理であり、実質的には認可に要する時間的要因に科学的手順による GRAS との違いが出てくる。

現在、GRAS には Notification (届出) という仕組みがある。これは申請者が望む場合、特定の物質の意図した使用について科学的手順を経て GRAS であることを判断しその報告書を FDA に届け出、FDA は届け出の内容が手順に沿ったものか否かを判断するというものである。この届け出は、食品添加物のような法的な承認手順でなくまた義務でもないが、届出内容とそれに対する FDA の評価結果 (同意、保留、却下) がインターネットで公開されており、1997 年の導入以来順調に機能している。安全性を証明するための質的量的科学的証拠は食品添加物と同等ながらも、申請者にとっては FDA の見解を得るまでの時間が以前の GRAS Affirmation (確認申請) に比べ格段に短

くなったこと、FDA にとっては安全性アセスメントを自前で実施しないで済むことによる労力・コストの削減が達成できたことなどがメリットになり、年間 20 から 30 件の申請が受け付けられている。

GRAS 届け出を行う場合、どのような「科学的な訓練と経験のある有資格の専門家」により安全性アセスメントが行われたかが大きなポイントになる。FDA はそのプロセスを確認するだけであるため、専門家パネルが FDA にとって十分に納得性があるメンバーであることが不可欠になっている。実際には、著名な専門家を抱える第三者団体に GRAS Notification を委託するケースがほとんどである。

5) 新規ダイエタリーサプリメント成分 (NDI) の安全性評価

ダイエタリーサプリメント・健康・教育法 (DSHEA) 施行後の新規成分については新規ダイエタリーサプリメント成分 (NDI) としての申請を行い、FDA による安全性評価が求められる。DSHEA 以前 (1994 年) に既に市場に流通して

いた成分については FDA が有害性を立証しない限り、Grandfathered substance として流通が認められている。

1994 年 10 月 15 日以前に食品として販売実績のない成分は、ダイエタリーサプリメントとしての販売の 75 日前までに以下の安全性等に関わる資料を提出して NDI 申請を行い、当該 NDI の安全性の評価を受ける必要がある。

- ・推奨摂取量の条件の下で、当該成分の食経験
その他安全性を確立するに足る根拠
- ・名称、化学特性、原料植物・発酵菌体に関する

資料、製品の組成、摂取方法、摂取量に関わる安全性の根拠、表示、その他摂取上の注意事項等。

ただし、食品添加物や GRAS の場合と異なり、明確に必要項目が定められてはいない。21CFR§190.6 Requirement for premarket notification に NDI の安全性に関わる項目には次のように規定されている（原文を以下に示す）。

PART 190 DIETARY SUPPLEMENTS

Sec. 190.6 Requirement for premarket notification.

(b) The notification required by paragraph (a) of this section shall include:

(4) The history of use or other evidence of safety establishing that the dietary ingredient, when used under the conditions recommended or suggested in the labeling of the dietary supplement, **will reasonably be expected to be safe**, including any citation to published articles or other evidence that is the basis on which the distributor or manufacturer of the new dietary supplement will reasonably be expected to be safe. Any reference to published information offered in support of the notification shall be accompanied by reprints or photostatic copies of such references. If any part of the material submitted is in a foreign language, it shall be accompanied by an accurate and complete English translation; and

目的とする使用条件の下で、安全である事が合理的に推定 (will reasonably be expected to be safe) できる根拠の提出を求めており、その詳細については申請者の判断に委ねられている。しかしながら、食品添加物の評価における安全性の考え方が基本であることには変わりなく、従って、GRAS の場合がそうであるように、当然、NDI においても適応されるものと考えらるべきであろう。

なお、1997 年 10 月 15 日以前に食品として販売実績のあった成分、例えば 1958 年以降の GRAS 物質等は、新規ダイエタリーサプリメント成分 (New Dietary Ingredient, NDI) の制度の適用を受けないが、安全性を示す根拠として GRAS 制度を利用している成分がある。最近では特に自己認証 GRAS (1997 年以降) が多くなっているが、FDA はそれらの安全性評価には全く関与していない。

D-2. ノーベルフード (Novel Food) の安全性評価

EU のノーベルフード制度における安全性の考え方には、食品成分の安全性を評価する際の基本

的な考え方が示されていると考えられる。以下に、この考え方の基本を示し、併せて、安全性評価に際して最も重要視されている実質的同等性 (Substantial Equivalence) と食経験情報 (History of Safe Use) の概念について報告する。なお、ノーベルフードの安全性評価については以下の報告書に詳細に述べられている。

田中平三 厚生労働科学研究補助室・厚生労働科学特別研究事業「健康食品の有効性および安全性の確保に係わる制度等の国際比較研究」平成 18 年度 総括・分担研究報告書

D-2-1. ノーベルフード (Novel Food: NF)

1997 年 5 月 15 日以前に食用として EU に広く市場に導入されていなかった食品或いは食品成分は NF と規定され、安全性評価を受けなければならない。

「微生物、菌類、藻類から成る、或いは分離された食品や食品成分」「植物や動物から分離された成分を含む食品や食品成分」等が対象となる。但し、伝統的な繁殖や栽培法により得られたものや長い食経験情報があるものは除かれる。食品添加物、

フレーバー、抽出溶媒等、別の法令で規制されているものも対象外である。“広く市場に導入”とは、一般的にどこでも入手が可能であることを意味しており、薬局などの限られた売り場のみで入手できる場合等は広く市場導入されているとはいえない。NF の例としては、新たな機能性、特質等を有する植物抽出物や、食品に何らかの影響を及ぼす新たな技術によってもたらされた食品、他の地域で食されている外来の食品等である。

NF 認可申請時に要求される項目 (GMO を除く)

NF の認可申請時に要求される情報は、以下の通りである。

正式名称： Commission Recommendation of 29 July 1997 concerning the scientific aspects and the presentation of information necessary to support applications for the placing on the market of novel foods and novel food ingredients and the preparation of initial assessment reports under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council (97/618/EC)。

ノーベルフード安全性評価ガイドライン (97/618/EC) より

- ① 製品 (成分) 規格
- ② 製造プロセスによる NF に及ぼす影響
- ③ NF の原料に関する履歴“History”情報
- ④ NF 使用による推定摂取量
- ⑤ NF か、その原料の過去の暴露量情報
(EU) 域内で過去に暴露実績がある場合のみ
- ⑥ 栄養学的情報
伝統的な食品との実質的同等性が認められない場合は、動物とヒトでの試験が必要。状況次第で、長期影響評価のため上市後調査プランの提出を求められる可能性もある。
- ⑦ 微生物学的情報
- ⑧ 毒性情報
 - a. 伝統的な食品との実質的同等性が認められない場合は、以下のポイントについて考慮した情報提供が必要。
 - b. NF の各構成化学成分から推察される毒性
 - c. ケースバイケースで、変異原性、生殖毒性、催奇形性、慢性毒性を含む in vitro/in vivo 毒性試験を段階的に実施
 - d. アレルギー性試験

- ⑨ (新規な栄養素で伝統食品との実質的同等性が認められない場合は、少なくとも 90 日毒性試験が必要。)

上記のとおり、実質的同等性の概念をもとに安全性の評価を進めるシステムであり、この概念を重要視している。そこで、実質的同等性の基本的な考え方と、これを支える食経験情報に対する具体的な捉え方を以下に述べる。

D-2-2. 実質的同等性 (Substantial Equivalence)

食品の安全性評価を考えたとき、栄養成分が高い状態で大量に動物に供すると、栄養の不均衡が生じる可能性があるため、伝統的に用いられている毒性試験方法を食品の安全性評価に用いるには限界がある。従って、これを解決するためには、新しい評価手法が必要となる。これが、実質的同等性 (Substantial Equivalence) の基本概念である。この概念は新規食品あるいは食品成分が、既存の食品や食品成分と実質的に同等と説明できれば、安全性に関しても同じように扱って差し支えないというものである。本概念は、もともと遺伝子組換え食品の評価時に取り入れられたが (WHO 1991 年, OECD 1993 年)、現在では「新規基原由来の食品」と「新規工程によって製造された食品」の安全性評価に応用されている (EU 1997, JECFA 2000)。

実質的同等性の概念の利用は、不必要な動物実験の重複を避けた毒性試験、分析試験と使用実績をターゲットとしている。

実質的同等性の概念を用いた評価は伝統的な食品との比較により行われるため、NF を評価する前に、伝統的な食品の安全性が過去から現在に至るまでどのような状況にあったのかを考察する必要がある。

D-2-3. 食経験情報 (History of Safe Use)

「食経験情報がある食品」という概念は 1990 年の初頭に規制当局の専門家により安全性評価ガイドランス中に登場している。しかしながらこの言葉は、世界中で新規食品の安全性評価の基礎であり本質であるにもかかわらず、決まった定義としてはほとんどなかった。

実質的同等性の概念では、既存食品との比較分析により評価を進めるため、比較対照である既存食品の安全性が重要となってくる。従って、その評価手法を確立することが必要となる。ILSI ヨ

ヨーロッパの特別検討会では食経験情報を用いた NF と遺伝子組換え食品の安全性評価への応用について検討を行いその手法について発表している。

D-2-3-1. 比較分析評価のステップ

NF の比較評価は、

- ① 適切な比較既存食品 (comparator) を決定する
- ② 比較既存食品のこれまでの使用方法における

- 食経験情報とその他関連データを確立する。
- ③ 比較既存食品と比較評価対象食品 (NF や遺伝子組換え食品) との相違を同定する。
 - ④ ③で同定された差異に関連する安全性評価を行う。

- 1) 比較既存食品 (comparator) の設定
 欧州委員会に出された検討対象品とその比較既存食品の例を表 1 に挙げる

表 1. 比較既存食品の例

検討対象品とその比較既存食品の例	評価対象食品	比較既存食品
①食品自体が新規 (EU 外の第三国で食されてきたもの)	Ngali ナッツ	伝統的に食されてきた国の Ngali ナッツ EU 内で伝統的に食されてきたナッツ類
	Noni ジュース	伝統的に食されてきた国の Noni ジュース
	Chia 種子	伝統的に食されてきた国の Chia ナッツ
②使用用途変更 (抽出あるいは濃縮)	植物ステロール	油脂を多く含む伝統的な食部 EU 内で医薬品として使用された植物ステロール
	高圧殺菌フルーツ	熱殺菌フルーツ
③新規製造法		

①の場合、EU 内に適切な比較既存食品が無いので、現地で食されているものとの比較となっている。

2) 食経験情報の評価項目 (比較既存食品 (comparator) との相違検討項目)

ILSI ヨーロッパの特別検討会では食経験情報の評価項目を、実例を元に作成した。対象食品の食経験情報評価は「履歴」「安全性」「用途」の 3 つを要点として行う。食経験情報・データは、査読雑誌に掲載された論文や公式文書、専門家の意見より収集する。ケースによって、非科学的なエビデンスも入手可能な唯一な情報であれば用いられるが、査読雑誌に掲載された論文に比べるとその重要度は低い。以下にその要点を示す (詳細は、表 2)。

① 履歴 (History) :

- ・ 正確な同定
- ・ 生物学 (起源、遺伝的多様性)
- ・ 使用期間
- ・ 用途 (歴) の地理的分布と人口統計学分布
- ・ 用途・使途の詳細
- ・ 有害事象のエビデンス
- ・ データの信頼性

② 安全性 (Safety) :

- ・ 組成物 (毒性物質、アレルゲン物質、代謝物、栄養素および反栄養素、健康を害する化合物)
 - ・ *in silico* 試験 (既知のアレルゲンまたは既知の毒性物質との構造的な同定性)
 - ・ *in vitro* 試験 (血清スクリーニング、消化率試験)
 - ・ 動物実験 (毒性試験と栄養学試験)
 - ・ ヒトへの曝露による影響
 - ・ 臨床試験
 - ・ 疫学的エビデンス
- ③ 使用・用途 (Use) :
- ・ 使用目的 (食品 (そのもの)、原料、サプリメント、医薬品など)
 - ・ 調製と加工方法
 - ・ 既知の安全措置方法
 - ・ 利用パターン (不定期、常用、同時摂取)
 - ・ 摂取 (摂取量、摂取集団、平均摂取量/過剰摂取量)

食経験情報を示すことは、それ自身は安全性評価では無いが、以上のステップと評価項目で NF の安全性評価を行えば、安全性を裏付けるデータを補足することができ、かつ差異を明らかにすることで懸念事項を特定することができる。

D-2-3-2. NFのタイプと比較既存食品の考え方
大きく3タイプに分けて以下に記載する。なお、遺伝子組換え食品については省略する。

1) EU外の第三国からの外来製品

一部地域においてのみ「食経験情報」がある食品で、EU内に新たに導入するときには、NFとみなす。このような場合、伝統的に使用されている地域での食経験情報が、安全性評価の開始点となる。時に、EU内で伝統的に摂取されている別の食品のうち、ある程度新規食品との類似性があるものを考慮し、これを比較既存食品として特定の安全性に関する問題を評価することもできる（例：Ngali nuts（メラネシアから輸入することが提案されている外来ナッツ）と他のヨーロッパ産ナッツとを比較してアレルギー性のリスクを評価する）。

2) 植物エキス（または植物原材料から単離した単一物質）

NFの単離元である植物原材料の多くは、食経験情報がある伝統的食品または食品原材料である。このような場合、植物原材料が比較既存食品となる。古典的な意味では植物原材料を食品と考えることができなくても、別の状況では「食経験情報」があると考えられる。これはサプリメントに用いられているハーブ製品の多くに該当する。これまで伝統的に使用されてきており、伝統的摂取という条件下で使用する際の安全性に関する情報が、食品安全性評価を目的とした重要な要素となる。伝統的食品の使用とはかけ離れているが、伝統的に医薬品として使用されている製品もある。その中には、健康面からみて有益な特性がある食品原材料として使用することが考慮されるものもある。この場合、医薬品が比較既存（物質）となる。

3) 他の機能目的で既に使用されている製品

一部の製品には、食品の技術的機能性または健康面からみた機能性といった多種多様な機能性があるが、使用の目的や使用量によってその機能性が決まる。（たとえば異なる使用条件下ではNFと考えられている添加物または着色料の場合、現在使用が許可されている条件下での添加物または着色料を比較既存食品としてもよい）。

NFの安全性評価に「食経験情報」を適用させる戦略は、原則としてどのNFでも同じである。しかし、植物製剤（Botanical Product）および微

生物を用いた物については、さらに細かく述べられており別途検討対象となっている。また、植物および植物調整物に関してはEFSAよりサプリメントの原料としての安全性評価ガイダンス案が公表されており、現在パブリックコメントの受付を終了している段階である。

4) 植物および微生物の食経験情報

植物調整物や微生物調整物に関しては、さらに詳しく各論を述べる。

植物調整物

植物や植物調整物は、通常の基本的な食品を基原とするもの（イソフラボンを含んだ大豆抽出物やリコペンを含んだトマト抽出物）または準基本的な食品を基原とするもの（ガーリックオイル、緑茶エキス）より得られると考えられる。それ以外では、食品成分として使用されていないが、世界の様々な地域のメディカルハーブ（イチョウなど）が基原となることもある。これらの使用歴（食用あるいは医療用として）は、安全性を考える上で有益である。通常食されている製品は、注意すべきリスクが特定されていない限り、安全であると仮定されている。

一方、食品原料として使うために、食経験情報のある植物基原より食品成分が抽出/濃縮される例が散見されている（ブドウ種子のポリフェノール）。原材料の植物には食経験情報があるとしても、この場合、ポリフェノール調整物の安全性と毒性試験の要求性を検討するときに注意すべきである。調整・加工方法は十分検討する必要がある。伝統的な調理方法との差異（溶媒抽出 vs ハーブティの典型的な利用方法である水を使った煎じ出し）は、成分組成のプロファイルや好ましくない成分の濃縮の潜在的な結果を持つ可能性がある。特に安全性評価では、伝統的な使用方法と新規なものとの摂取量の比較を行うべきである。

微生物

（食品に使おうとしている）微生物の安全性は、微生物の生産物質（酵素のような）の評価を行うこととなる。化学物質の複雑性や遺伝的な不安定性といった微生物特有の問題も抱えているものの、食経験情報は微生物の安全性評価をサポートすることができる。

Familiarity という言葉は European Commission で食品に用いられる微生物の安全性に関連して使われ、その後 EFSA の Qualified

Presumption of safety または QPS status の元となっている。これには、使用する生物体の実使用経験（特別な用途のために使用された履歴を含む）、QPS status が見つかった、生物学的分類の文献類が含まれる。この知識体系は、ヒト、家畜から広く環境全般に対する有害事象発生の可能性についての理解と予測可能性が十分でなければ

ならない。
決定樹方式で微生物由来の酵素を食品に使用するときの安全性評価は、そのアウトラインがすでにあり、広く使用されている。使用する微生物は非病原性、非毒性の株で、特に食経験情報をもつ食品用酵素として工業品生産用の微生物は、論理的な予測により総合的に安全な株とする。

表 2. 食経験評価における重要課題

食経験 (History)	正確な同定のための情報	
	生物学的情報	分類学、表現型、遺伝型
	使用期間情報	摂取期間、摂取母集団の世代、年齢、遺伝的背景
	用途（歴）の地理的分布と人口統計学分布	食品としての使用分布
	用途・使途の詳細情報	原材料、主食、医薬品、特別栄養用などの用途目的情報
	有害事象のエビデンス	因果関係の有無に関わらず情報を取得
	データの信頼性	査読のある科学文献、公式文書、専門家の見解
安全性 (Safety)	組成物	栄養成分の基本情報 ・一般成分分析（水分、タンパク質、脂肪、灰分）、 ・アミノ酸組成 ・脂質組成 ・ビタミン組成 ・ミネラル組成 ・微量ミネラル組成 ・主要栄養素（Key nutrients）
		有害物質の情報
		・有害化学物質（毒性物質、反栄養素（anti-nutrients）、アレルゲン物質、マイコトキシン、重金属など） ・生物汚染（バクテリアなど） ・生物活性物質（植物性エストロゲン、アンドロゲンなど） ・精製成分の化学的同一性と製造による不純物の可能性に注意する
	<i>in silico</i> 試験	既知のアレルゲンまたは既知の毒性物質との構造的な同一性
	<i>in vitro</i> 試験	血清スクリーニング、消化率試験
	<i>in vivo</i> 試験（動物実験）	毒性試験と栄養学試験
	ヒトへの曝露経験	・ヒトを対象としたデータを集積し、総合的に検討を行う。
	臨床試験	・特に乳児、子供、高齢者、妊婦など特定の母集団への健康影響、高感受性母集団への影響
	疫学的エビデンス	
	使用目的	主食、医薬品、特別栄養用など
使用・用途 (Use)	調製と加工方法	・既存の食品製造に用いられる方法との比較 ・製造過程で使用される副原料の比較 ・主原料の既存食品製造における利用履歴
	既知の安全措置方法	
	摂取パターン	不定期摂取、常用、同時摂取
	摂取	摂取量、摂取集団、平均摂取量/過剰摂取量

D-3. 米国 FDA の cGMP とわが国における健康食品 GMP の比較

GMP については、現在、米国を筆頭に中国、韓国、台湾、ASEAN、カナダ、オーストラリア

等においても、法律に基づく健康食品（サプリメント）の GMP が実施されている。しかし、米国 FDA の cGMP はサプリメントの製造工程に特化した GMP として最も完成度が高く、他の国々から輸入されるサプリメントの製造に対する GMP として受け入れられようとしている。したがって、海外の GMP に関する状況を知るための代表として、米国の cGMP を比較の対象とすることにした。

健康食品（サプリメント）の製造工程管理（GMP）の現状分析を行うために、米国 FDA が 2007 年 6 月 22 日に公布した、“Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary Supplements : cGMP” (21CFR(Code of Federal Regulations (連邦規則集) の第 1 章にパート 111 として新たに挿入された)の日本語訳(日本健康食品規格協会訳)を基準とし、わが国における GMP を厚生労働省によるガイドライン（平成 17 年 2 月 1 日に出された厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知によるガイドライン「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的な考え方について」）に基づく規範（日本健康食品規格協会）と比較することにより、日本における現行の GMP が国際的に見てどのような立場にあるかを考察するための資料とした。

米国 FDA のサプリメント GMP を詳細に分析し、わが国の GMP ガイドラインに準拠して実施されている GMP 規範との比較を行った。FDA の GMP では極めて詳細にわたる具体的な適合要件

を設定しており、しかもそれらの項目がすべて強い要求 (must) の形で求められている点が、日本との状況の違いである。なお、FDA の GMP では、機能性に係るすべての原材料についてロットごとに同一性試験を要求しており、同一性試験の方法を FDA に提出することになっている。わが国では、原材料 GMP もガイドラインの対象になっているので、この原材料 GMP が実施されれば、FDA が求める同一性試験に匹敵し得るものになると考えられる。

二つの GMP を比較した限りでは、GMP の要求項目にそれほど大きな隔たりはないと考えられる。大きな違いの一つは、GMP における管理にコンピュータを積極的に利用し、コンピュータバリデーションを行っているところである。また、原材料の同一性試験をすべての原材料に対して、入荷するロットごとに求めているが、この点に関しても日本のガイドラインが要求している原材料 GMP の適用によってある程度まで対応できると考えられる。最も大きな違いは、FDA の cGMP がそれぞれの要求項目に対して「～しなければならない (must)」と、厳密に義務付けているところである。わが国では、現在でも、ガイドラインに基づく自主的な取組みの枠内に GMP が存在しているので、各要求項目がそれほど厳しいものにはなっていないと考えられる。以下に米国の cGMP を詳細に分析した結果を示し、併せてわが国の GMP（日本健康食品規格協会）との対比を示す。

○：同様の規定あり
 △：十分ではないが規定あり
 —：規定なし

米国FDA cGMP		JIHFS GMP (日本健康食品規格協会)
第A節 - 総則		
111.1 本規則の対象	a. 適用対象	○
	b. 適用除外 (小売店における単なる保管)	—
111.3 本規則に適用される定義	(用語の定義と解釈)	○
111.5 他の法的規定および規制の適用		—
第B節 - 職員		
111.8 文書化された手順に関する本第B節に基づく要件	SOPの作成とその準拠	○
111.10 病気または感染した職員からの微生物汚染の防止および衛生規範に適用される要件	a. 微生物汚染の防止 (健康状態による微生物汚染源となり得る職員の業務からの除外)	○
	b. 衛生規範 (作業衣の着用、手洗い、ヘアネット、作業室内での飲食等の禁止等)	○
111.12 職員に適用される資格要件	a. 従業員の資格と確保	○
	b. 品質管理業務責任者	○
	c. 従業員の任命、教育、訓練	○
111.13 責任者に適用される要件	a. 任命 (DSの製造・包装・表示・保管を管理する資格のある職員)	○
	b. 各責任者の資格 (教育、訓練、経験により資格を有すること)	—
111.14 本第B節に基づき、作成し保管する必要のある記録	a. 記録の作成	○
	b. 記録の保管	○
第C節 - 施設および敷地		
111.15 施設および敷地に適用される衛生管理要件	a. 敷地	○
	b. 二場施設	○
	c. 洗浄剤、消毒剤、殺虫剤および他の有毒物質	○
	d. 害虫駆除	○
	e. 給水	○
	f. 配管	○
	g. 排水処理	○
	h. 倉庫	—
	i. 床の洗浄	○
	j. ゴミ処理	○
	k. 衛生管理責任者	○
111.16 本第C節に基づく文書化された手順の要件	(SOPの作成とその準拠)	○
111.20 施設に適用される設計および構造要件	a. 管理・洗浄・消毒業務が可能な構造・設備	○
	b. 機器の配置と原材料の保管 (汚染・コンタミ防止、保管区分)	○

	c. 機械設定、コンピュータ在庫管理・業務管理システム等の使用	○
	d. 原料、製品、接触面の汚染防止	○
	e. 照明	○
	f. ガラスまたはガラス様物質使用時の安全対策	—
	g. バルク発酵容器使用時の汚染防止	—
	h. 防虫	○
111.23 本第C節に基づいて、作成および保管しなければならない記録	a. 記録の作成・保管	○
	b. 洗浄・防虫のSOP作成と実施記録保管	○
	c. 水の基準と記録保管（水がDSの原料となる場合）	○
第D節 - 機械設備および器具		
111.25 文書化された手順に対する本第D節における要件	a. 原料、製品の製造・試験に使用する機器および管理法のキャリブレーションのSOP	○
	b. 自動化、機械化、電子化された設備のキャリブレーション、検査および点検のSOP	○
	c. 必要に応じて、原料・製品の製造、包装、表示、保管に使用する全機械設備、器具および他の接触面の管理、洗浄および消毒	○
111.27 使用する機械設備および器具に適用される要件	a. 適切な設計、構造、機能を備えた機械設備、器具	○
	b. 原料、DSの製造・試験に使用する計測機器、制御装置のキャリブレーション	○
	c. 調整不良計測機器、制御装置の修理・交換	○
	d. 原料・DSの製造・包装・表示・保管に使用する全計測機器、接触面の衛生管理	○
111.30 自動化、機械化および電子化された機械設備に適用される要件	a. 製品規格に対する一貫した適合性を有する機械設備の設計・選択	△
	b. 機械設備作動性に関する適合性の決定	○
	c. 適切な性能確保のための設備の定期的なキャリブレーション、検査、点検の実施	○
	d. 自動化、機械化、電子化された設備のための適切な制御装置の設置、業務担当者の限定等	△
	e. 設備に対する適切な制御装置の設定と使用	△
111.35 本第D節に基づき、作成し、保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
	b. 作成すべき記録の内容と保管	○
第E節 - 製造および工程管理システムを設定するための要件		
111.55 製造および工程管理システムを実施するための要件	DSの製造・包装・表示・保管の全工程を対象とする製造・工程管理システムの実施	○
111.60 製造および工程管理システムの設計要件	a. 製造記録原本に従ったDSの製造・包装・表示・保管の実施	○
	b. 製造・工程管理（第E節～第L節を含む）に対する品質管理担当者の審査と承認	○
111.65 品質管理業務の要件	製造記録原本に従ったDSの製造・包装・表示・保管における品質管理業務の実施	○
111.70 設定しなければならない規格	a. 製造工程のすべての時点、ステップ、段階における規格設定	△

	b.	DSの製造工程で使用する個々の原料規格の設定（同一性規格、他）	○
	c.	中間製品に関する規格（各段階、ステップにおける最終製品との同一性、純度、その他）	○
	d.	ラベル規格、包装規格（安全性、安定性、反応性、吸収性、品質確保の適合性）	○
	e.	最終製品の製品規格（最終バッチの同一性、純度、成分組成、各種汚染物の限度等）	○
	f.	包装・表示用材料の受け入れ規格	○
	g.	最終製品の適正な包装・表示を保障するための、包装・表示に係る規格設定	○
111.73		設定規格に適合しているかどうかを決定する責任	11.70の規格適合の決定 ○
111.75		規格に適合しているかどうかを決定するために実施しなければならない事項	
	a.	原料使用前に実施すべき試験等（同一性試験、原料供給業者の適合性評価、試験証明書の確認、他）	○
	b.	中間製品の規格チェック、規格不適合・逸脱事態の検出	○
	c.	統計学的サンプリングによる最終製品の品質保証と試験、検査の実施、規格適合性判断の文書化	△
	d.	最終製品の定期的試験の適用外とする規格についての科学敵根拠と文書化	△
	e.	包装・ラベル貼付前の製品の目視、111.70(d)の規格文書の入手	○
	f.	容器、フタ、ラベルの目視（最低限として）、それらの保証書・試験成績書の審査	○
	g.	適正な包装・ラベル貼付の確認（最低限、目視の実施）	○
	h.	規格適合判断のための試験(valid method)の実施と検査項目	△
111.77		設定規格が満たされない場合に、実施しなければならない事項	
	a.	設定規格不適合の判断と出荷可否判断	○
	b.	規格不適合原料の判断とその不使用（品質管理担当者の業務）	○
	c.	規格不適合包装・表示材料の判断とその不使用（品質担当者の業務）	○
111.80		採取しなければならない代表サンプル	
	a.	規格適合可否判断のための原料・包装・ラベルのロット別代表サンプル	○
	b.	製造記録原本に従い製造される製造工程のすべての時点、ステップ、段階における中間製品の代表サンプル	△
	c.	統計学的サンプリングによる出荷前の最終製品の各バッチごとの代表サンプル	△
	d.	包装・表示に供する製品の出荷時の規格適合性評価のための代表サンプル（ロット毎）	△
	e.	包装・表示済み最終製品の包装・表示規格適合性評価のための代表サンプル（ロット毎）	○
111.83		保存サンプルに求められる要件	
	a.	包装・表示済み最終製品の出荷時の保存用サンプルの採取と保管（ロット毎）	○
	b.	保存サンプルの保存・管理方法、保存期間、保存サンプル量	○
111.87		原材料の審査および処分の決定者	原料の審査と処分の決定（品質管理担当者の業務） ○

111.90 逸脱または不測の事態が発生した場合、あるいは§111.70に従って設定した規格に適合しない場合、処理、工程内調整および再加工に適用される要件	a. 不合格製品の再加工、再処理の禁止とその除外規定	△
	b. 製品を再加工、処理、工程調整して、原料として使用することの禁止とその除外規定	△
	c. 再処理、工程調整による原料を使用した販売用製品の承認(品質管理者の業務)	△
111.95 本第E節により、作成し保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
	b. 作成すべき記録の内容と保管	○
第F節 - 製造および工程管理システム：品質管理に求められる要件		
111.103 文書化された手順に関して本第F節に基づいて求められる要件	品質管理業務の責任に関するSOPとその準拠	○
111.105 品質管理担当者が行わなければならない業務	a. 製品の品質保証(製造記録原本に従う製造・包装・表示・保管の保証、各種SOP・管理・試験・検査、適合性評価・逸脱・修正の承認・処分等)	○
	b. 供給業者の適格性評価の根拠を示す文書の審査・承認	○
	c. 原料規格適合性・中間製品規格適合性評価の根拠を示す文書の審査・承認	○
	d. 111.75(c)に基づく試験・検査結果による最終製品規格適合性の根拠となる文書の審査・承認	△
	e. 111.75(c)に基づく定期的試験・検査の適用除外規格の科学的妥当性の根拠となる文書の審査・承認	—
	f. 必要な代表サンプル採取の保証	○
	g. 代表的保存サンプル採取と保管の保証	○
	h. 111.70(a)に基づき設定された全規格への適合の確認	○
	i. 第F節に基づく他の業務の実施	○
111.110 製造および工程管理システムに関連する試験業務に必要な品質管理業務	a. すべての試験管理業務の承認	○
	b. 111.75により求められるすべての試験・検査の実施の保証	○
	c. 111.75により求められるすべての試験・検査結果の審査と承認	○
111.113 再審査および処分決定に必要な品質管理業務	a. 111.70による規格、製造記録原本からの逸脱、制御装置等のキャリブレーションの問題による品質低下、返品	△
	b. 原料、最終製品、包装の品質低下、工程管理システムの逸脱、予測しない事態の発生等	○
	c. 再審査、処分発生時の記録作成	○
111.117 設備、機器および制御装置に必要な品質管理業務	a. 機器、制御装置のキャリブレーションの全工程の監査・承認	○
	b. 機器、制御装置のキャリブレーションの全記録の定期的監査	○
	c. 自動化、機会化、電子化設備のキャリブレーション、検査、チェック記録全体の定期的審査	△
	d. 自動化、機会化、電子化設備の機能を保障する制御装置の審査・承認	△
111.120 DSの製造に使用する前に実施する原料、包装およびラベルに必要な品質管理業務	a. 原料、包装、ラベルの全受領記録の審査	○
	b. すべての原料、包装、ラベルの規格適合性の判断(111.70(b),(d)に基づく)	○
	c. 必要なすべての再調整の実施と処分決定	○

	d. 原料、包装、ラベルの処置、工程調整の適否の判断	○
	e. 原料、包装、ラベルの使用前の承認と保管場所からの出庫	○
111.123 製造記録原本、バッチ製造記録および製造業務に必要な品質管理業務	a. 製造記録原本およびその修正、全バッチ製造記録、E節によるモニタリング審査・承認等	○
	b. 出荷不合格の判断と承認	○
111.127 包装および表示業務に必要な品質管理業務	a. 包装・表示用として受け入れる製品の目視試験の実施と文書の審査(111.70(f)による)	○
	b. すべての包装・表示用製品の保管場所からの出庫	○
	c. 包装・表示業務の全記録の審査・承認	○
	d. 包装・表示済み最終製品の規格適合性判断(111.70(g)に基づく)	○
	e. 必要な再調査・処分の決定と実施	○
	f. 包装済み製品の再包装の適否判定	△
	g. 包装・ラベル貼付済み製品の再ラベル貼付の可否判定	△
	h. 包装・ラベル貼付済み製品の出荷可否判定	△
111.130 返品されたDSに求められる品質管理業務	a. 必要な再調査・処分の決定と実施	○
	b. 返品された製品の救済、再出荷の適否判定	○
	c. 返品された製品の再処理の適否判定	○
	d. 再処理製品の規格適合性判定、再処理製品の出荷可否判定	○
111.135 製品苦情に必要な品質管理業務	苦情処理調査実施の判断と監査・承認、調査結果・所見・フォローアップの監査・承認	○
111.140 第F節に基づき、作成し保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
	b. 作成すべき記録の内容と保管	○
第G節 製造および品質管理システム：原料、包装およびラベルならびにDSとして包装または表示用に受領する製品に求められる要件		
111.153 文書化された手順に関して本第G節に基づいて求められる要件	SOPの作成とその準拠	○
111.155 DSの原料に適用される要件	a. 貨物の直接容器の目視検査の実施(原料の汚染・製品劣化に関する判定として)	○
	b. 受領貨物に添付される供給業者の送り状、保証書、試験成績書の目視検査の実施	△
	c. 原料を使用する前に実施すべき事項(サンプル採取、試験・検査、原料の処理方法承認等)	○
	d. 貨物中の全ロットの確認(業者名、受領日、原料の状況等)、全ロットのトレーサビリティの確保	○
	e. 汚染、品質劣化、コンタミ防止可能な条件下での保管	○
111.160 受領した包装およびラベルに適用される要件(個々の包材等)	a. 貨物中の直接容器等の目視検査(容器による汚染、品質劣化防止の適合性判断)	○
	b. 受領した包装、ラベルと注文品との一致性確認(送り状、保証書、試験検査成績書の目視検査)	○
	c. 包装・ラベルを使用する前になすべき事項と隔離保管(ロット・別サンプル採取、試験結果審査・確認等)	△
	d. 包装・ラベルのロット毎の確認、使用可否判断、製品出荷後追跡を可能とする手段の確立	○

	e. 汚染、品質劣化、コンタミ防止可能な条件下での保管	○
111.165 DSの包装または表示用（供給業者への返品用ではなく販売用）に受領した製品に適用される要件（DS 充填後の容器）	a. 貨物中の直接容器等の目視検査（容器によるDSの汚染、品質劣化防止の適合性判断）	○
	b. 受領した製品の注文品との一致性確認（送り状、保証書、試験検査成績書の目視検査）	○
	c. 製品の使用前になすべき事項と隔離保存（ロット別サンプル採取、111.70(4)による規格適合性審査・承認等）	△
	d. 受領した製品のロット毎の確認、包装・ラベル貼付後出荷したDSの追跡可能な手段の確立	○
	e. 汚染、品質劣化、コンタミ防止可能な条件下での保管	○
111.170 不合格となった原料、包装およびラベルならびにDSの包装または表示用に受け取った不合格製品に適用される要件	不合格品の確認、保管、管理	○
111.180 本第G節に基づき、作成し保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
	b. 作成すべき記録の内容と保管	○
第H節 - 製造および工程内管理システム：製造記録原本に対する要件		
111.205 製造記録原本を作成する際の要件	a. 1) S別バッチサイズ別の製造記録原本の作成	○
	b. 製造記録原本に含める事項（製造工程における規格、包装・表示確認）	△
	c. 製造記録原本の作成と保管	○
111.210 製造記録原本に含めるべき事項	a. DSの名称、バッチサイズに対する栄養成分含有量、濃度、重量または計量値	○
	b. すべての原料のリスト	○
	c. 各原料の重量、計量値	○
	d. サプリメントファクトラベル（栄養表示）として表示される成分名、重量等	—
	e. 栄養成分の意図的増量（目増し量）に関する記述	△
	f. DSの理論収率とその許容範囲とその逸脱時の再調査と処分決定	○
	g. 包装および代表ラベルに関する記述	—
	h. 各種 SOP による指示（製造工程中の規格、サンプル採取、手作業時のダブルチェック等）、	○
第I節 - 製造および工程管理システム：バッチ製造記録に対する要件		
111.255 バッチ製造記録を作成するための要件	a. 製造記録の作成	○
	b. 製造・管理に関する完全な情報	○
	c. 製造記録原本の順守	○
	d. 記録の作成と保管	○
111.260 バッチ製造記録に含めなければならない事項	a. バッチ、ロットまたは管理番号	○
	b. 製造に用いる装置および工程ラインの確認	○
	c. 製造に用いる装置および工程ラインの保全、清掃、消毒の日時等と操作日誌等のクロスリファレンス	○

	d. 原料・包装・ラベルに付す個別の識別番号	○	
	e. 使用する各原料の確認、重量または計量値	○	
	f. 実収率と各工程の理論収率に対する%表示	△	
	g. 全モニタリングで得られた実際の結果	○	
	h. 全試験・検査結果、またはそのクロスリファレンス	○	
	i. 111.70(e),(g)による規格に対する最終DSの適合性評価	○	
	j. バッチ製造稼働に関する記録（各製造工程実施日、原料測定責任者の頭文字等）	○	
	k. 包装・表示業務実施に係る記録	○	
	l. 品質管理担当者による業務記録	○	
	m. 再調査、処分決定に関する文書	○	
	n. 再処理実施時の文書	○	
第J節 - 製造および工程管理システム：試験室内の業務に対する要求事項			
111.303	文書化された手順に関する本第J節に基づく要件	規格試験・検査のためのSOP等の作成とその準拠	○
111.310	使用する研究設備の要件	a. 原料規格適合性試験実施に十分な施設	○
		b. 製造記録原本に規定された工程管理規格試験実施に十分な施設	○
		c. DSの規格試験実施に十分な施設	○
111.315	検査管理工程に求められる要件	a. 適切な規格を確立するための基準の使用	○
		b. 第E節に従い、代表的サンプルを得るためのサンプリング計画の使用（原料、包装、ラベル、中間製品、DS等）	△
		c. 適切な検査・試験方法を選択するための基準の使用	○
		d. 試験および検査を実施するために基準として用いる標準品の選択基準の使用	○
		e. 設定された基準に従った試験方法および検査	○
111.320	試験室の試験および検査方法に適用される要件	a. 検査、試験方法が、意図した目的に適していることの確認	○
		b. 試験・検査に必要な規格に適用される確立された科学的検証方法の使用	△
111.325	本第J節に基づき、作成し保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
		b. 作成すべき記録の内容と保管	○
第K節 - 製造および工程管理システム：製造操作に求められる要件			
111.353	文書化された手順に関して求められる本第K節に基づく要件	製造操作SOPの作成	○
111.355	製造業務に求められる設計要件	規格適合製品を製造するための製造工程の設計と選択	○
111.360	衛生管理のための要件	適切な衛生原則に従った製造業務の実施	○
111.365	汚染防止のためにとらなければならない予防処置	a. 微生物の増殖、汚染の可能性を防止する条件・管理下で製造業務を実施	○
		b. 土壌又はその他の汚染物を含む原料の洗浄または清浄作業	○

	c.	水が最終バッチの構成成分となる場合、公的規制に適合し、DSを汚染しない水を使用	○
	d.	汚染原料の使用を防止するための必要な化学、微生物学、その他の試験実施	○
	e.	微生物の増殖抑制又は微生物の破壊、防止、および変質の防止に有効なその他の手段の採用と管理	○
	f.	公衆衛生上重要な微生物の増殖を促す可能性のある原料・DSの品質劣化防止	△
	g.	再調査の適用されない原料・DSと再調査が適用される物質交叉汚染の防止	○
	h.	DSの汚染防止に有効なすべての手段により、機械的な製造過程（切断、選別、検査、破砕等）を実施	—
	i.	原料またはDSへの金属、その他の異物混入の防止措置	○
	j.	異物等の内容、及び製造段階の確認のため、DSの特定バッチを含む容器を隔離・確認	○
	k.	異物等の内容を示すために、製造中に用いたすべての製造ラインおよび機械装置を確認	△
111.370		DSの不合格品に適用される要件	○
		△合格DSの明確な識別と処分のための隔離システム化の保持管理	○
111.375		本第K節に基づき、作成し保管しなければならない記録	○
	a.	記録の作成と保管	○
	b.	製造業務手順書に従う記録の作成と保管	○
第L節 - 製造および工程管理システム：包装またはラベル貼付業務に求められる要件			
111.403		文書化された手順に関して本第L節により求められる要件	○
		①装、表示業務用SOPの作成	○
111.410		包装およびラベルに適用される要件	○
	a.	DSの包装の規格適合性確認（DSの品質を保証する包装条件であることの確認）	○
	b.	包装・ラベルの発行と使用に際してとる照合措置の管理（完全な一致） バッチ毎に包装・ラベルの検査、製造記録原本に対する適合確認	△
	c.	使用前にバッチ毎に包装・ラベルの検査、製造記録原本に対する適合確認	○
	d.	包装、表示済みDSの販売後の完全な製造履歴の確認が可能なこと	○
111.415		充填、組立、包装、表示および関連業務に適用される要件	○
	a.	①装及び包装設備、器具を適切に清浄、殺菌	○
	b.	②造したDSの汚染、特に浮遊物による汚染防止	○
	c.	③生的な取り扱い方法の採用	○
	d.	④生的な取り扱い方法 ①装・表示業務を、他の原料及びDSに対する業務と物理的・空間的に分離し混同防止	○
	e.	⑤同防止のための総ての有効な手段により、ラベル未貼付状態で保管しているDS充填容器を識別	△
	f.	⑥バッチ、ロット、又は管理番号の付与	○

		g. 11.70(g)による規格適合性確認のためのDSのバッチ毎の代表サンプル採取	○
		h. 廃棄等されるべき包装・ラベルの処分と後に製品に使用されないことの保証	○
111.420	再包装および再表示に適用される要件	a. 品質管理担当者が承認した場合にのみ、DSの再包装・再表示が可能	△
		b. 11.70(g)による規格適合性確認のための再包装・再処理したDSのバッチ毎の代表サンプル採取	○
		c. 品質管理担当者による再包装・再表示DSの出荷可否判定	○
111.425	販売に不合格となった包装およびラベル貼付済みDSに適用される要件	明確な識別と処分のための隔離システム下での保管・管理	○
111.430	本第L節に基づき、作成し保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
		b. SOPに基づく記録の作成と保管	○
第M節 - 保管および出荷			
111.453	本第M節に基づいて求められる手順に関する要件	保管・流通業務用 SOP の作成とその準拠	○
111.455	原料、DS、包装およびラベルの保管に適用される要件	a. 原材料・DSの同一性、純度、含有量、成分組成に影響しない適切な条件下で保管	○
		b. 包装・ラベルに不都合な影響が現れない条件下で保管	○
		c. 混同、汚染、品質劣化を受けない条件下で原料、DS、包装、ラベルを保管	○
111.460	中間製品の保管に適用される要件	a. 中間製品を識別し、混同、汚染、品質劣化を防止する条件下で保管	○
		b. 温度、湿度、照明に関して適切な条件下で中間原料を保管	○
111.465	DSの保存サンプルの保管に適用される要件	a. 汚染・品質劣化を防止する条件下で保管	○
		b. 有効期限後一年間、又は当該保存サンプルと同一製品の最終バッチの出荷後2年間保存	○
111.470	販売されるDSに適用される要件	DSの汚染・劣化を防止する条件下でDSを販売しなければならない	—
111.475	本第M節に基づいて、作成し保管しなければならない記録	a. 記録の作成と保管	○
		b. 作成すべき記録の内容と保管	○
第N節 - 返品されたDS			
111.503	手順書に関して本第N節に基づいて求められる要件	返品されたDSに関する SOP の作成	○
111.510	返品されたDSを受領した際に適用される要件	品質管理担当者が再調査を実施し処分決定するまで、返品されたDSを識別し、隔離保管	○
111.515	返品されたDSを廃棄または処分しなければならない時期	a. 再出荷のために、返品されたDSの救済を承認（品質管理担当者の業務）	○
		b. 返品されたDSの再処理許可（品質管理担当者の業務）	△
111.520	返品されたDSを救済できる時期	再調査実施後救済が認められた時点（品質管理担当者の業務）	○

111.525	品質管理担当者が再処理を承認した、返品DSに適用される要件	a.	再処理した全返品DSが 111.70(e)によるすべての製品規格に適合することの保証	○
		b.	再処理した全返品DSの出荷可否判断	○
111.530	製造工程および他のバッチの調査を行わなければならない時期		DSを返品する理由が他のバッチにも影響を与える疑いのある場合、製造工程と他の各バッチを調査し、規格を遵守していることの確認を行なう	—
111.535	本第N節に基づいて、作成し保管しなければならない記録	a.	記録の作成と保管	○
		b.	作成すべき記録の内容と保管	○
第O節 - 製品に関する苦情				
111.553	手順書に関する本第O節により求められる要件		製品苦情処理業務用 SOP の作成	○
111.560	製品に対する苦情の審査および調査に適用される要件	a.	苦情の審査・解析・調査実施のための有資格者の確保とその業務	○
		b.	品質管理担当者による調査実施の審査と承認、調査結果等の審査と承認	○
		c.	調査及びフォローアップ処置の検討はすべての関連バッチ・記録を対象とする	○
111.570	第O節に基づき、作成し保管しなければならない記録	a.	記録の作成と保管	○
		b.	作成すべき記録の内容と保管	○
第P節 - 記録および記録保管				
111.605	作成し、保管する記録に適用される要件	a.	有効期限のある場合は有効期限後1年間、それ以外は関連資料と共に当該DSの最終バッチ販売日から2年間	△
		b.	記録は、記録原本、真のコピー（複写コピー、マイクロフィルム、マイクロフィッシュ、その他記録原本の真のコピー等）または電子記録として保管	△
		c.	電子記録は法第11部に準拠	—
111.610	FDAが利用できるようにしなければならない記録	a.	本規則に基づき必要とされる全記録（或いは当該記録のコピー）は、その記録の保管期間中、FDAの要求があった場合の査察及び複写のために常に提出できるようにしておかなければならない	—
		b.	マイクロフィルム、マイクロフィッシュ等の縮小技術を用いる場合、FDAがいつでも利用できるように適切にリーダー、またコピー機を用意しておかなければならない	—

権限：21 U.S.C. 321, 342, 343, 371, 374, 381, 393；42 U.S.C.264