

厚生労働行政推進調査事業費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
健康食品の安全性確保に資する情報提供、品質確保、被害情報収集体制構築に関する研究
（H30-食品-指定-002）
研究報告書

研究分担課題：健康食品（錠剤・カプセル状）の製造管理および
原材料の安全性の確保

分担研究者 穉山 浩 国立医薬品食品衛生研究所 食品部
研究協力者 田口貴章 国立医薬品食品衛生研究所 食品部

研究要旨 平成17年に通知された食安発 0201003号「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」について、各業界のヒアリングと安全性評価の最新の情報をもとに錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン及びそのフローチャートを改訂し、その素案を作成した。また平成30年度研究成果の指定成分等のGMP素案を改良し、告示案（骨子案）を作成した。

A. 研究目的

錠剤・カプセル状の製品は、特定の成分が濃縮されていることから、粗悪な製品、健康被害を起こしうる作用の強い成分を含有する製品の摂取は健康被害に直結する。被害防止のためには製品の製造管理（GMP）や原材料の安全性確認が重要となるが、現在の制度が十分に機能しているとは言い難く、また事業規模によってはGMPに対応できない可能性もある。そのため、事業関係者から意見を聴取することにより現行制度の問題点の洗い出しを行う。本年度は各業界のヒアリングと安全性評価の最新の情報をもとに、錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドラインの素案作成の検討を行う。

B. 研究方法

安全性自主点検ガイドラインの検討

食安発 0201003号「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」及び「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」について（以下、平成17年通知という。）に関して、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会、一般社団法人 日本健康食品規格協会、健康食品認証制度協議会の3団体とのヒアリング資料及び食品安全委員会で行っているリスク評価指針を参考に安全性自主点検ガイドラインの改訂の検討を行った。

指定成分等含有食品 GMP の素案の改訂

平成30年6月13日に公布された食品衛生法

等の一部を改正する法律（平成30年法律第46号）第8条で、「特別の注意を必要とする成分等を含む食品（以下、指定成分等含有食品という）」のGMPと原材料・製品の安全性確認も告示により制度化する方針となったことから、平成30年度に作成した素案に関して、厚生労働省及び薬事・食品衛生審議会（食品衛生分科会 新開発食品調査部会）の指摘を受けての改訂を行った。

C. 研究結果

安全性確認及び安全性自主点検ガイドラインの検討 表紙の項

平成17年通知の構成としては、通知本体の1ページ表紙の下に適正製造規範（GMP）に係る別添1と原材料段階での安全性確認に関する別添2がある。別添1「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」と別添2「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」及び安全性自主点検フローチャートは健康食品の安全性確認における“車の両輪”であると考えられる。別添1と別添2の関係性を理解していない企業もあり、別添1のみで安全性確保が可能との誤解も招いていると指摘されている。別添2「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」のタイトルを「原材料・製品の安全性確認ガイドライン」とタイトルを変更し、両者を結びつける適正に機能させる製品設計の重要性について記載がなかったため、記載案を追記した（資料1）。企

業からの要望資料では、「機能発現を意図する原材料」という言葉を使用した。が、機能性表示食品や栄養保健食品以外のいわゆる健康食品では、機能発現は意図することはできないので、「製品設計上で重要な原材料」という言葉に変更した。

安全性点検ガイドラインフローチャート

安全性点検ガイドラインフローチャートの改訂した素案を資料2に添付する。定義の部分では、「点検対象原材料：製品設計上で重要な原材料で、天然からの抽出物であって、分画、精製、化学的反応等により本来天然に存在するものと成分割合が異なっているもの及び化学的合成品とする、なお賦形剤、基材及び溶剤等の製剤化のための材料、食品添加物として目的に使用されるものは、除外対象原材料と呼び、点検対象原材料に該当しない。また、これら除外対象原材料が配合された混合原料の場合は、除外対象原材料を除いたもの」とした。

最終製品レベルのSTEP1では、すべての原材料が何であるかを明確するようにした。STEP2では、すべての原材料が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」でないこと（食薬区分の確認）、「医薬品医療機器等法関連法規」に抵触していないこと、また「食品衛生法」に抵触していないことを確認することとした。この段階で、製品設計上で重要な原材料である点検対象原材料を選択する必要がある。

STEP3では、基原材料の基原、使用部位及び原材料の製造方法等について保証する方法が明確であることとした。

STEP4では、点検対象原材料の特性を考慮し必要な食経験情報（原材料、最終製品、基原材料）の次の～を収集することとした。原産国（生産国）、使用されている地域（国）と集団、使用部位、加工方法、成分組成等、流通期間、流通量、消費者段階での利用方法：1日あたりの摂取量、頻度、利用期間（主として単回利用か継続利用か）等、把握可能な健康被害情報（症例報告、消費者からのクレーム情報等）

STEP5では、点検対象原材料及び基原材料、それらの類似品の安全性に関する文献調査を実施するようにした。Chemical Abstract、PubMed、RTECS、SciFinderなど科学的に信頼できる文献データの調査により、安全性・毒性情報（ADI、TDI、TWI、LD50値等、疫学データ、医薬品との相互作用情報なども含む）を収集することとした。基原材料が特定できない場合は、原材料の一般名による文献調査をする必

要がある。

STEP5の安全性情報が収集できた場合は、STEP6に進み、基原材料に含まれる成分及び成分の安全性に関する文献調査等を実施することとした。Chemical Abstracts、PubMed、RTECS、SciFinderなど科学的に信頼できる文献データの調査により、安全性・毒性情報（疫学データ、医薬品との相互作用情報などを含む）を収集する必要がある。有害性が知られるアルカロイド、トキシン、ホルモン、神経系作用物質、発がん性物質、催奇形性物質、遺伝毒性物質、その他の毒性物質及びその構造類縁物質が見出されないかを調査する必要がある。

STEP6の成分で安全性上有害な成分が見いだされない場合は、STEP7に進み、最終製品、点検対象原材料（必要に応じて基原材料）を用いた安全性試験を実施することとした。人の健康を害する恐れのあるとは認められないと判断できる合理的な理由、1日あるいは1回摂取目安量の設定根拠、製品設計の妥当性等を説明するために、STEP4～6の収集情報の評価結果・考察を踏まえて、必要な安全性試験を実施する必要がある。食品添加物を使用する場合には「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」等を参考にし、適切な方法で実施すること必要がある。

STEP7の安全性試験で人の健康を害するおそれがあると認められない場合は、最終製品レベルのSTEP8に進み、すべての原材料の配合割合を明確にすることとした。また、製品・品質管理を徹底するとともに、安全性情報の収集を継続して行い、製品設計の妥当性検証に活用することを明記した。適切な最終製品の設計に繋がるよう、点検で明らかになった情報を原材料事業者は納入先（最終製品の販売者、製造者）と共有することも記載した。

指定成分等含有食品GMPの素案の改訂

指定成分等含有食品の製造管理を徹底させるために、薬機法を基に、健康食品や食品添加物のGMPの共通項を用い、平成30年度にGMPの素案を作成した。その後、厚生労働省や薬事食品衛生審議会の部会のご指摘をうけて改訂した。骨子案を資料3に添付する。

D. 考察

可能な限り事業者団体の意見を取り入れ反映させたと考えるが、内容の実行可能性の程度について事業者の本素案を開示し意見を求め、改善していく必要があると考える。

E. 結論

いわゆる健康食品の安全性確認を徹底させるために、平成 17 年通知の別添 2 の「原材料・製品の安全性確認」の改訂版の素案を作成した。素案には、可能な限り 3 事業者団体の意見を考慮した。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Akiyama H, Nose M, Takiguchi H, Sugiyama K, Tsutsui R, Hisaka S, Fuchino H, Inui T, Kawano N, Taguchi T, Kudo T, Kawahara N, Yoshimatsu K. Mutagenetic and anti-allergic studies for evaluation of extracts of *Coptis Rhizome* produced by an artificial hydroponic system., *J Nat Med.* 2019 ;73:608-613.
2. Nose M, Tsutsui R, Hisaka S, Akiyama H, Inui T, Kawano N, Hayashi S, Hishida A, Fuchino H, Kudo T, Kawahara N, Yoshimatsu K., Evaluation of the safety and efficacy of *Glycyrrhiza uralensis* root extracts produced using artificial hydroponic and artificial hydroponic-field hybrid cultivation systems III: anti-allergic effects of hot water extracts on IgE-mediated immediate hypersensitivity in mice., *J Nat Med.* 2019 ;74:463-466.

(2) 学会発表

1. 田口貴章 ,山下涼香 ,成島純平 ,三浦早紀 ,良永裕子 ,穠山浩 . フラボノイド系機能性関与成分の分析法の改良検討 . 日本食品化学学会 第 25 回総会・学術大会 (松本) 2019 年 6 月 7 日 .
2. Takaaki Taguchi, Suzuka Yamashita, and Hiroshi Akiyama. Analysis of Foods with Function Claims containing enzymatically modified hesperidin. 9th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis (Prague, Czech Republic), 2019. 11. 6.

G. 知的財産権の出願 , 登録状況

なし

H. 健康危機情報

なし

原材料・製品の安全性確認ガイドライン

第1 趣旨

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第3条において、食品等事業者は安全な食品等を供給するために必要な衛生管理が求められているところである。特に、錠剤、カプセル状等の形状の食品（以下「錠剤、カプセル状等食品」という。）については、原材料の中に天然に微量に含まれる毒性物質も濃縮されているおそれがあり、過剰摂取等による健康被害の発生を防止する観点から、その安全性確保についてはより一層の注意が必要である。

また、「原材料の安全性の確保」については、食品等事業者の責務として錠剤、カプセル状等食品に係わる全ての事業者（基原材料の加工業者、最終製品の販売者、原材料及び製品の輸入販売業者に至るまで）はそれぞれの段階で、錠剤、カプセル状等食品の安全性確保において責任を果たすべきである。錠剤、カプセル状等食品の原材料の製造、販売等に関しては、その特性に鑑み、安全性確保に向けた事業者の自主的な取り組みが期待されることである。

このため、今般、錠剤、カプセル状等食品の原材料・製品の安全性確認のガイドラインを示すこととした。

第2 対象の範囲

ここで示す安全性点検の実施が推奨される対象者は、天然からの抽出物であって分画、精製、化学的反応等により本来天然に存在するものと成分割合が異なっているもの、又は天然からの抽出された成分あるいは化学的合成品を物理化学的加工によって吸収性に変化させたもの、又は化学的合成品を、錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の形状の加工食品に使用する原材料として製造、販売等する事業者、及びこれらの原材料を使用して上記の形状の加工食品を製造、販売等する事業者である。

第3 安全性確認の考え方

平成12年4月に「医薬品の範囲に関する基準」（「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（昭和46年6月1日付け薬発第476号厚生省薬務局長通知）別紙）が改正され、原則として、錠剤やカプセル等の形状のみによって医薬品に該当するか否かの判断は行わないこととされた。これを受け、これらの形状での食品の流通が可能となったところである。

通常、個々の食品の安全性については、それらの長い食経験を通じて担保されているものであるが、食経験のみによって安全性を担保できない食品もあり、特に、錠剤、カプセル状等食品については過剰摂取の可能性があるため、食経験のみによって人の健康を害する恐れがないとは言えない。

このような観点から、本ガイドラインでは、

- 1 原材料の製造に使用される基原原料について、文献検索により安全性・毒性情

報等の収集を行う

2 食経験に基づいて安全性を担保できない場合等は、原材料を用いて毒性試験を行う

ことを基本とし、事業者自らが当該食品の原材料の製造方法の適否や販売の可否等を判断するために一定の安全性点検を実施できるよう、その実施にあたっての一手法を示している（別紙「錠剤、カプセル状等食品の食品の製品設計 安全性点検フローチャート」参照）。

第4 適切な製品設計に向けた取組み

「原材料・製品の安全性確認」と「適正な製造・品質管理」は相互に補完するものであるが、両者を結び付けるためには適切な製品設計が重要であり、以下の観点が考えられる。

製品設計上で主要な原材料の最終製品における安全上適切な摂取目安量
医薬品及び他の食品との相互作用などの注意喚起の必要性判断
安全上管理すべき基原材料含有成分の確認と対応
製造工程に起因するリスクの把握と対応（基原材料中に微量に存在する有害物質の濃縮、製造工程中の有害物質の生成など）

基本的な考え方として、

- 1．原材料の安全性自主点検を実施する
- 2．1の結果を適切な製品設計に向けた取組みに活かす
- 3．適正な製造管理・品質管理の下で製造する

ことが、錠剤、カプセル状等食品に係わる全ての事業者（基原材料の加工業者から最終製品の販売者に至るまで）がそれぞれの段階で責任を果たすために必須である。

なお、錠剤、カプセル状等食品の安全性確保には、「食品としての一般的安全性・衛生性の確保」に加えて「製品設計上で主要な原材料に起因する健康被害の防止」が必要であり、本ガイドラインは特に後者に重きを置く。また、本ガイドラインは、当該食品の製品設計上で主要な原材料に限定して検討したものであり、当然のことながら、この実施のみをもって当該食品の安全性が確実に担保されるものではないことに留意する必要がある。

錠剤・カプセル剤等の食品の製品設計
安全性点検フローチャート案

【定 義】

- 1) 製品：すべての製造工程を終えた錠剤、カプセル状等の最終製品。食品添加物^{*1}を含む。
- 2) 原材料：本フローチャートの点検対象とする製品や中間製品（製品化途中段階の物）を製造するための全ての配合原料をいう。
- 3) 点検対象原材料：製品設計上で主要な原材料で、天然からの抽出物又は天然からの抽出物であって、分画、精製、化学的反應等により本来天然に存在するものと成分割合が異なっているもの及び化学的合成品とする、なお賦形剤、基材及び溶剤等の製剤化のための材料、食品添加物としての目的に使用されるものは、除外対象原材料と呼び、点検対象原材料に該当しない。また、製品設計上で主要な原材料にこれら除外対象原材料が配合された混合原料の場合は、除外対象原材料を除いたものとする。
- 4) 基原材料^{*2}：原材料を製造するために使用する基原原料であり、動植物個体（学名で定義する）又はその特定部位、微生物（学名で定義する）及び鉱物等をいう。原材料が生物に由来しない化学的合成品の場合には、原材料に含まれる化学物質をいう。

【製品レベル】

STEP 1

すべての原材料が何であることを明確にすること。原材料及びその使用目的に基づき、原材料が食品原材料、点検対象原材料あるいは食品添加物*1と判断できるか？



STEP 2

すべての原材料が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」、あるいはその基原材料の由来でないこと、（食薬区分の確認）*3、「医薬品医療機器等法関連法規」に抵触していないこと、「食品衛生法」に抵触していないことを確認すること。

次のSTEP 3で点検するための製品の製品設計上で主要な原材料である点検対象原材料を選択すること。

【点検対象原材料レベル】

STEP 3

基原材料の基原、使用部位及び原材料の製造方法等について保証する方法が明確であること。^{*2, *4}



STEP 4

点検対象原材料の特性を考慮し必要な食経験情報（原材料、原材料を用いて製造された製品、必要に応じ基原材料）について収集する。^{*5, *6}

原産国（生産国）、使用されている地域（国）と集団、使用部位、加工方法、成分組成、法律上の取扱い、成分含有量等

流通期間、流通量

消費者段階での利用方法：1日あたりの摂取量、頻度（単回利用か継続的利用か等）、利用期間等

把握可能な健康被害情報（症例報告、消費者からのクレーム情報等）

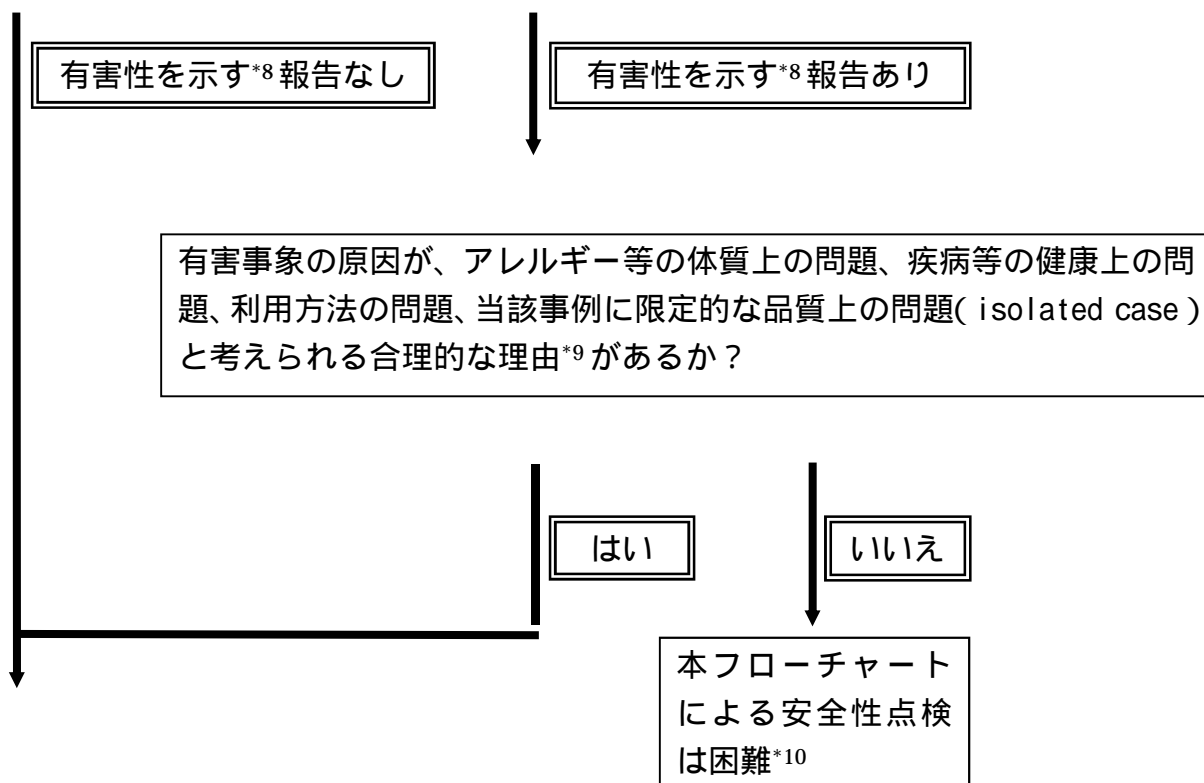
上記の基原材料を用いて製造された他の製品についての健康被害の情報

STEP 5

点検対象原材料及び基原材料、それらの類似品^{*5}の安全性に関する文献調査を実施する^{*6}。

Chemical Abstract、PubMed、RTECS、SciFinder など科学的に信頼できる文献データの調査により、安全性・毒性情報（ADI、TDI、TWI、LD50 値等、疫学データ、医薬品との相互作用情報なども含む）を収集する。

（なお国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の素材情報データベースも有効な情報源である。）



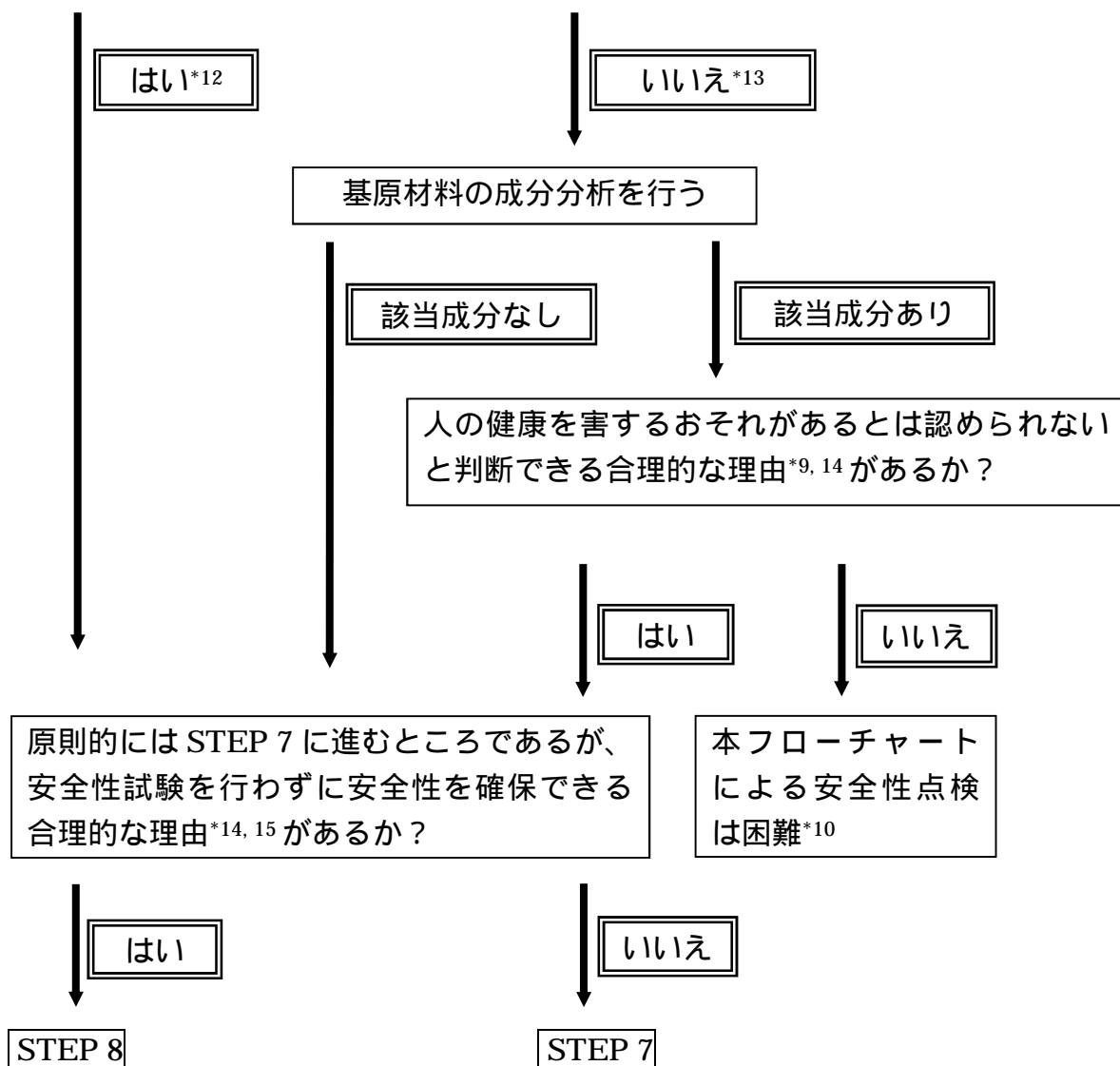
STEP 6

STEP 6

点検対象原材料及び基原材料に含まれる成分及び成分の安全性に関する文献調査等を実施する^{*11}。

Chemical Abstracts、PubMed、RTECS、SciFinder など科学的に信頼できる文献データの調査により、安全性・毒性情報（疫学データ、医薬品との相互作用情報などを含む）を収集する。

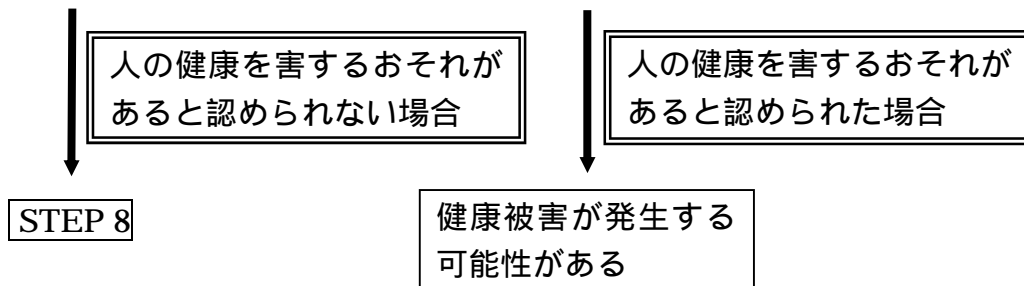
有害性が知られるアルカロイド、トキシン、ホルモン、神経系作用物質、発がん性物質、催奇形性物質、遺伝毒性物質、その他の毒性物質及びその構造類縁物質が見出されないか？



STEP 7

点検対象原材料（必要に応じて基原材料）を用いた安全性試験を実施する。^{*15, *16}

人の健康を害する恐れのあるとは認められないと判断できる合理的な理由、1日あるいは1回摂取目安量の設定根拠、製品設計の妥当性等を説明するために、STEP4～6の収集情報の評価結果・考察を踏まえて、必要な安全性試験を実施する。



【製品レベル】

STEP 8

すべての原材料の配合割合を明確にすること。

また、製品・品質管理^{*17}を徹底するとともに、安全性情報の収集を継続して行い、製品設計の妥当性検証に活用すること。

適切な製品の設計に繋がるよう、点検で明らかになった情報を原材料事業者は納入先（製品の販売者、製造者）に伝えるよう努めること。



本フローチャートに従って一定レベルの安全性点検^{*18}がなされている。^{*19, 20}

- *1 食品衛生法で使用基準の定められているものについては、その範囲内であること。厚生省告示第 370 号 食品、添加物等の規格基準 を参照のこと。厚生労働省 HP <https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-17.html>
- *2 プロファイル分析、形態や DNA 解析などによる品質保証、自主的な GAP (Good Agricultural Practice)、あるいは生産履歴管理等を実施することが望ましい。
- *3 「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料)」の成分であっても、着香の目的での使用は認められている。不明なものは、食薬区分の判断を求める。
「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」(昭和 46 年 6 月 1 日付け薬発第 476 号厚生省薬務局長通知) を参照のこと。厚生労働省 HP (<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/index.html>)
- *4 別添の原材料の適正な製造工程管理を行うことが望ましい。なお、品質規格に基づく一定の品質 (成分) の保証が確認できない原材料は使用すべきではない。
- *5 類似品に関しては文献中の原材料と点検対象原材料との同一性あるいは同等性についての確認または考察が必要である。なお、類似品には食品中の成分の濃縮物や通常の食品の摂取量より有意に高いものは含まれない。
- *6 点検者が原材料事業者と製品事業者の場合で、収集可能な情報の範囲が異なると予想されるが、点検者は STEP5 以降の判断に資する情報の収集・整理に努めること。STEP4~6 までの情報を総合して、STEP7 の最後で安全性試験の必要性の判断を行う。従って、本 STEP で収集した情報は客観的検証に耐えるように整理しておくことが重要である。
- *7 必要に応じ、類似品の情報も活用できるが、その場合は以下の観点で同等性に留意すること。基原材料、成分組成、配合割合、加工工程。また、医薬品として販売されていた場合のデータを使用する場合には、基原材料の基原、使用部位及び原材料の製造方法等が同一であることが必要である。
- *8 有害のおそれがあると認められる場合も含む。
- *9 合理的理由がある場合は、収集情報を客観的検証に耐えるよう整理しておくことが望ましい。
- *10 実質的に製品の流通は不可である。
- *11 基原材料あるいは基原材料と同一の動植物部位あるいは基原材料とした動植物個体に含まれる成分を文献あるいは実験的に分析調査し、得られた個々の成分及び量について、基原動植物の由来に関わらず安全性情報 (毒性実験あるいは臨床データ) を文献調査する。
- *12 基原材料の成分に関する情報がない場合には「いいえ」の判断とする。
- *13 有害性の知られている物質が含まれるという情報がある場合。
- *14 合理的な理由の例： 加工・製造の過程で有害成分が分析方法の検出限界以下

まで除かれることが科学的に示されている。当該成分が既知物質であり、その成分の毒性試験データから製品において想定される当該成分の摂取量が急性毒性及び長期毒性の両面において、または食経験において十分安全域にある。なお、新規成分や使用経験の少ない素材・成分の場合は、文献情報から信頼できる動物実験の急性毒性試験及び長期毒性試験の無毒性量の中から最も低い無毒性量を選び、その値を安全係数100で除した急性参照用量あるいは1日許容摂取量を求める。当該成分の1回摂取量及び1日摂取量が各々急性参照用量あるいは1日許容摂取量に比べて低く、十分安全域にある。当該成分の遺伝毒性試験が陽性であり、発がん性が明らかである場合は、無毒性量の設定が不可能であることから、合理的な理由にはなりえない。

- *15 基原材料、点検対象原材料、あるいは同等性が確認された類似品などについて、STEP4～6で収集した既存の安全性試験情報などを評価したうえで、合理的理由があるかどうかを判断すること。「はい」の場合は収集情報を客観的検証に耐えるよう整理し、「いいえ」の場合はSTEP7での安全性試験の内容決定に活用すること。
- *16 適切なGLP（Good Laboratory Practice）に基づき実施することが望ましい。安全性試験の結果は公表（学術論文やホームページ等）または外部機関からの要求に応じ開示すること。
- *17 本通知別添の製造・品質管理の内容を十分理解し実践する。原材料の受入基準及び適正な製造・品質管理は、製品レベルのみならず、原材料レベルの製造所でも同様に重要である。製品の製造所においては製品設計上で主要な原材料の受入基準、基原材料の加工を行う製造所においては基原材料の受入基準を適切に設定することが重要である。
- *18 本文に述べたように、この安全性点検の実施のみをもって当該食品の安全性が確実に担保されるものではないことに留意する。なお、すべての原材料について安全性試験を実施するのが望ましいことは言うまでもない。
- *19 安全性確保には適切な摂取目安量の設定が重要であることを認識すること。推定1回摂取量と急性参照用量、及び1日摂取量と1日許容摂取量の間のマージンが小さく、消費者が過剰に摂ると急性参照用量あるいは1日許容摂取量を超える恐れがある場合は、表示等で過剰摂取を避ける等の注意喚起をすること。
- *20 STEP4～6における収集情報の評価や（安全性試験を行った場合は）安全性試験の結果と考察を、適切な製品設計（原材料・製品の安全性確認ガイドラインの第4～等）に結び付けること、すでに製品化済みの場合は現行の製品設計の妥当性を検証して問題があれば是正すること。製品設計上で主要な原材料の製品における安全上適切な摂取目安量の設定、医薬品及び他の食品との相互作用などの注意喚起の必要性判断、製品設計上で管理すべき基原材料含有成分の確認と対応（例：イチョウ葉のギンコール酸）製造工程に起因するリスク

の把握と対応「基原材料中に微量に存在する有害物質の濃縮（例：魚油中のダイオキシン類や有機水銀等、植物中のカドミウム、ヒ素、鉛等）」、製造工程中の有害物質の生成（例：アクリルアミド、多環芳香族化合物類等）など

指定成分等含有食品の製造又は加工の基準（骨子案）

（適用）

- 1 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第8条第1項に規定する、食品衛生上の危害の発生を防止する見地から特別の注意を必要とする成分又は物であって、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定したもの（以下「指定成分等」という。）を含む食品の製造又は加工の基準については、この告示の定めるところによる。

（定義）

- 2 用語の定義は以下のとおりとする。
 - （1）「基原材料」とは、原材料を製造するために使用する動植物個体又はその特定部位、微生物、化学物質、鉱物等をいう。
 - （2）「中間品」とは、製造又は加工（以下「製造等」という。）の中間工程で造られたものをいう。
 - （3）「製品」とは、全ての製造等の工程を終えた最終製品をいう。
 - （4）「管理成分」とは、基原材料に含有される化学的組成が明らかな成分であり、原材料、中間品及び製品に含まれる指定成分等が規格に適合していることを確認するために分析される成分をいう。
 - （5）「製品等」とは、原材料、容器包装、中間品及び製品をいう。
 - （6）「ロット」とは、ひとつの製造等の期間内に一連の工程により均質性を有するよう製造等が行われた製品等の一群をいう。
 - （7）「管理単位」とは、同一性が確認された容器包装及び表示の一群をいう。
 - （8）「バリデーション」とは、製造等を行う施設の構造設備、手順、工程その他の製造等に係る管理（以下「製造管理」という。）及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。
 - （9）「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて計器の表す値と真の値との関係を求めることをいう。
 - （10）「品質情報」とは、品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある情報であり、原材料及び容器包装も含めた製品の品質に係る情報をいう。

（総括管理者等）

- 3 総括管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者の基準については、以下のとおりとする。
 - （1）製造等を行う施設ごとに総括管理者を設置し、製造管理及び品質管理を総括させること。また、総括管理者の下に、製造管理責任者及び品質管理責任者を設置すること。

(2) 製造管理責任者及び品質管理責任者の設置に当たっては、次の事項を配慮すること。

製造管理責任者にあつては製造管理に、品質管理責任者にあつては品質管理に関する実務に5年以上従事した経験を有する者であること。

製造管理責任者と品質管理責任者が兼任していないこと。

(製品標準書等)

4 次の文書を製品の製造等を行う施設ごとに作成し、備えつけること。

(1) 製品標準書

次に掲げる事項について記載したもの

イ．当該製品の名称及び販売名

ロ．成分及び分量

ハ．原材料、中間品及び製品の規格及び試験検査の方法

ニ．容器包装の規格及び試験検査の方法

ホ．製造等の方法及び手順

ヘ．標準的仕込み量及びその根拠

ト．中間品の保管条件

チ．製品の保管条件及び消費期限又は賞味期限

リ．一日摂取目安量あるいは一回摂取目安量及び使用上の注意又は取扱い上の注意

ヌ．製造等の一部を委託する者との取決めの内容が分かる書類

ル．その他必要な事項

(2) 製造管理基準書

製品等の保管、製造等の工程の管理等について記載したもの

(3) 品質管理基準書

検体の採取方法、試験検査結果の判定方法等について記載したもの

(4) 手順書

製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる内容を記載したもの

イ．製造等を行う施設からの出荷の管理に関する手順

ロ．製造手順等についてのバリデーションに関する手順

ハ．製造手順等の変更の管理に関する手順

ニ．製造手順等からの逸脱の管理に関する手順

ホ．製品の品質情報及び品質不良等の処理に関する手順

ヘ．自己点検に関する手順

ト．文書及び記録の作成方法と管理に関する手順

チ．その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

(原材料の製造管理及び品質管理)

5 原材料に係る製造管理及び品質管理は、以下のとおりとする。

- (1) 製造等に用いる原材料は、製品標準書の規格に適合したものを使用すること。
- (2) 製品標準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書（以下「製品標準書等」という）に基づき、ロットごとに適正に保管し出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- (3) 原材料については、ロットごとに所定の試験検査に必要な量を、製造等がされた日から次に掲げる期間、適切な条件の下で保存すること。

製造等がされた日から一定の期間が経過しており、規格に適合しているかどうか等について改めて試験検査を行う必要があるものとして設定された日がある製品 出荷が完了した日から 3 年間

上記以外の製品 消費期限又は賞味期限に 1 年間を加算した期間

（製品の製造管理）

- 6 製品標準書等に基づき、次に掲げる製造管理を適切に行わなければならない。

製造等の工程における指示事項、注意事項等を記載した製造指図書を作成し、これに基づき製品を製造すること。

管理成分については、原材料及び中間品での均一化を行い、製品標準書の規定範囲内で管理を行うとともに、最終製品においても均一化し、規格に定められた濃度の範囲を確保していること。

製品の製造等に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。

製品の容器包装及び表示が適正であることをロットごとに確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

製品についてはロットごとに、容器包装については管理単位ごとに適正に保管し出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

構造設備の定期的な点検整備及び計器の校正を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認すること。

その他必要な製造管理を行うこと。

（製品の品質管理）

- 7 製品標準書等に基づき、次に掲げる品質管理を適切に行わなければならない。

製品等はロットごとに、容器包装及び表示は管理単位ごとに試験検査に必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

採取検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

管理成分について、ロットごとに均一化し、規格に定められた濃度の範囲を確保していることを確認すること。

試験検査に関する設備及び器具の定期的な点検整備並びに計器の校正を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

試験に用いる試薬、標準品等の使用期限を定め、適切に管理すること。

その他必要な品質管理を行うこと。

(出荷管理)

- 8 製品の出荷は、製品標準書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、その可否を決定すること。

(製造手順等についてのバリデーション)

- 9 製造手順等についてのバリデーションについては以下のとおりとする。

(1) 次の場合には、バリデーションを行うこと。

当該製造等を行う施設において初めて製造等を開始する場合

製品の品質に大きな影響を及ぼす製造手順等の変更がある場合

その他製品の製造管理及び品質管理を適正に行うため必要と認められる場合

(2) 前項のバリデーション結果に基づき、製造管理又は品質管理の改善が必要な場合は、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

(製造手順等の変更)

- 10 製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定された者が、製品標準書等に基づき、次に掲げる事項を行わなければならない。

(1) 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて、品質部門の承認を受け、その記録を作成し、保管すること。

(2) 品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置をとること。

(製造手順等からの逸脱)

- 11 製造手順等からの逸脱が生じた場合は、製品標準書等に基づき、次に掲げる措置を講じなければならない。

逸脱の内容を記録すること

重大な逸脱が生じた場合の品質影響の評価及び評価内容に応じた措置を行うこと

(品質情報)

- 12 製品の品質情報を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造等を行う施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、製品標準書等に基づき、次に掲げる措置を講じなければならない。

原因の究明又は製造管理若しくは品質管理の改善を行うこと

当該品質情報に係る事項の内容、原因究明の結果及び改善措置の記録を作成し、これを保管すること

(自己点検)

13 自己点検については以下のとおりとする。

- (1) 製造等を行う施設の製造管理及び品質管理について、定期的に自己点検を行うこと。
- (2) 自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に改善が必要な場合は、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

(文書及び記録の保存)

14 製品の製造等に当たっては、製品標準書等に基づき、次のとおり文書及び記録の管理を適切に行わなければならない。

文書を作成し、又は改訂する場合においては、承認を受け、配布、保管等を行うこと。

製品標準書等を作成し、又は改訂するときは、当該製品標準書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

製造、保管及び出納に関する記録は、作成の日から3年間又は消費期限若しくは賞味期限から1年間保存すること。