

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、
被害情報収集体制の構築に関する研究

平成 30 年度～令和 2 年度総合研究報告書

研究代表者

(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所 千葉 剛

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所 食品部 穠山 浩

静岡県立大学 薬学部 山田 浩

東邦大学 医学部 朝倉敬子

昭和女子大学 生活科学部 梅垣敬三

令和 3 年 (2021 年) 5 月

目 次

I. 総合研究報告

健康食品の安全性確保に資する情報提供、品質確保、被害情報収集体制の構築に関する研究

研究代表者 (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所 千葉 剛

研究1 : HFNetにおける健康食品と医薬品との相互作用情報の充実および実態の把握

(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所 千葉 剛

----- p.1

研究2 : 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

国立医薬品食品衛生研究所 食品部 穂山 浩

----- p.9

研究3 : 有害事象の迅速・簡便な収集のためのアルゴリズムの実用化

静岡県立大学 薬学部 山田 浩

東邦大学 医学部 朝倉敬子

昭和女子大学 生活科学部 梅垣敬三

----- p.43

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- p.46

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）

総合研究報告書

健康食品の安全性確保に資する情報提供、品質確保、被害情報収集体制の構築に関する研究

研究代表者 千葉 剛 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部 部長

研究 1

HFNet における健康食品と医薬品との相互作用情報の充実および実態の把握

分担研究者	千葉 剛	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
研究協力者	種村菜奈枝	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	西島千陽	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	坂本 礼	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	小林悦子	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	佐藤陽子	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	野間和美	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	馬場直子	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	小島彩子	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部
	小泉和可奈	(国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所	食品保健機能研究部

研究要旨

健康寿命の延伸のためのセルフケアの一環として健康食品・サプリメントの活用が謳われている。しかしながら、医薬品と健康食品・サプリメントとの併用は相互作用により健康被害をもたらす可能性が考えられる。患者自身が医薬品と健康食品・サプリメントの相互作用について判断することは難しいため、医療従事者による指導が不可欠であるが、医療従事者であっても相互作用に関する知識・経験を十分に持ち合わせておらず、相互作用に関する情報も十分にあるとはいえない状況である。

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所では、2004 年から「健康食品」の安全性・有効性情報データベース (HFNet) を通じて健康食品に関する情報提供を行っており、健康食品に用いられる素材と医薬品との相互作用に関する情報についても情報提供を行っている。本研究課題の目的の一つとして相互作用情報の充実があり、平成 30 年度 100 件、令和元年度 126 件、令和 2 年度 150 件と、3 年間で 376 件の情報を HFNet に追加した。

また、健康食品の利用に関連した実態調査として、平成 30 年度「未成年者におけるサプリメントと医薬品の併用実態調査」「薬剤師を対象とした患者におけるサプリメントと医薬品の併用実態調査」、令和元年度「HFNet 利用者におけるニーズ把握のための実態調査」「薬局における健康食品および食事・栄養摂取に関する相談の実態調査」「女性ホルモン様作用を標榜するサプリメントの利用および健康被害に関する実態調査」「痩身、性機能改善を目的としたサプリメントの利用および健康被害の実態調査」「薬局における健康食品および食事・栄養摂取に関する相

談の実態調査」、令和2年度「指定成分等の認知度調査」「HFNetにおける健康食品と医薬品との相互作用情報のニーズ調査」を行った。

これらの調査結果をもとに、情報内容や対象者を踏まえた効率の良い情報提供法を検証することで、健康食品の利用による健康被害、中でも医薬品と健康食品による相互作用による健康被害の未然防止に資する情報提供が可能であると考ええる。

A. 研究目的

健康寿命の延伸のため、セルフケア・セルフメディケーションの実践が推奨されている。セルフケアは健康的な食事や運動を心がけること、定期的な健康診断などに加えて、健康食品・サプリメントの活用が謳われている。一方、セルフメディケーションは自己が認識している疾病または症状を処置するために、一般用医薬品を使用することである。しかしながら、消費者における健康食品・サプリメントに対する知識は十分ではなく、さらには医療関係者においてもセルフメディケーションに健康食品・サプリメントの活用を推奨しているものも見受けられる。これは明らかな誤りであり、セルフメディケーションはあくまでも医薬品の利用が前提であり、例え軽微であったとしても、健康食品を疾病治療の目的に利用するのは誤りである。しかしながら、当研究所で行った調査において、一部の患者が疾病の治療目的に健康食品を利用しているという実態を報告している。この場合、きちんと情報を提供することで健康食品を治療目的に利用することを防ぐことが可能である。

しかしながら、約20%の人が健康食品と医薬品を併用しているという実態を報告している。その一部は先の調査と同様、治療目的で健康食品を利用していたが、大部分は疾病の治療目的ではなく、健康の保持増進や、体重減少などを目的に利用していた。病者においては、十分な食事が取れない場合や、体調面に不安があり健康食品を利用していることが考えられ、実際に、患者の健康状態の維持に役立っている可能性もある。その一方で、医薬品との相互作用

を起こす懸念もあることから、その利用については注意しなければならない。現在、医薬品と健康食品の相互作用については注目されており、数多くの論文報告がなされている。しかしながら、患者がこれらの情報を見ることはないと思われる。その時に、医療従事者の役割は重要である。しかしながら、医療従事者においては診察を含めた日々の業務の対応が最優先され、医薬品と健康食品との相互作用について日頃から情報収集をすることは難しい。そのため、これらの情報を集約したデータベースが必要である。

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所では、2004年から「健康食品」の安全性・有効性情報（HFNet）データベースを通じて健康食品に関する情報提供を行っており、健康食品に用いられる素材と医薬品との相互作用に関する情報についても情報提供を行っている。本研究において、年間50件、3年間で150件の情報追加を行うことを目標とし情報の収集・掲載を行った。

また、効率の良い情報提供のためには消費者による健康食品の利用実態を把握していなければならない。そのため、本研究課題において、健康食品の利用に関連した種々の実態調査を行った。

B. 研究方法

1) 医薬品と健康食品との相互作用情報

PubMedおよび医学中央雑誌より、健康食品に用いられる素材、成分に関連するヒトにおける医薬品との相互作用の事例(症例報告またはレター)および薬物代謝への影響を検討したヒ

ト、動物、試験管内試験に関する文献を検索し、関連すると思われる論文を収集した。収集対象文献の言語は日本語または英語に限定し、文献タイトル・要旨を確認した。

2) 健康食品の利用に関連する実態調査

健康食品の利用に関連する実態調査について、インターネット調査もしくは紙媒体を用いた郵送調査を行った。

C. 研究結果

1) 医薬品と健康食品との相互作用情報

平成30年度から令和2年度の3年間に「健康食品」の安全性・有効性情報サイトへ掲載した情報は以下の128素材、276件である。内訳は以下の通り。

イチョウ葉/イチョウ葉エキス (25件)、クルクミン (16件)、セイヨウオトギリソウ (14件)、カテキン、ケルセチン、ニンニク (各12件)、オオアザミ、朝鮮ニンジン (各11件)、ブラックコホシユ (9件)、コレウス・フォルスコリー、エキナセア、ピペリン (各8件)、エゾウコギ、グレープフルーツ、ダイズイソフラボン、ナリンジン (各7件)、チャ (各6件)、イソフラボン、ザクロ、ダイズ、ブドウ、レスベラトロール (各5件)、アキウコン、アスタキサンチン、カルシウム、カンゾウ、ショウガ、セイヨウカノコソウ、プエラリア・ミリフィカ (各4件)、カフェイン、カフェー酸、魚油、ゴマ、シナモン、タンジン、トマト、ハトムギ、ユーカリ、リコピン、ルイボス (各3件)、アンペロプシン、オオムギ、カバ、ガラナ、カロテン、ギムネマ・シルベスタ、キャツクロー、グルコサミン、クロミグワ、コンドロイチン硫酸、スギナ、ステビア、セイヨウトチノキ、セロリ、ツボクサ、鉄、トウガラシ属、ノコギリヤシ、ハイビスカス、バコパモニエラ、ルチン、ルテオリン (各2件)、青汁、S-アデノシルメチオニン、アセンヤクノキ、アニス、アボカド、

アンセリン、アントシアニン、イタドリ、イワベンケイ、インドジャボク、ウメ、エストラゴン、エンジュ、オオアザミ、カカオ、ガジュツ、カミツレ、カルニチン、キトサン、キャベツ、グアバ、クズ、クミン、クランベリー、クレソン、クワ、ケイパー、コエンザイム Q10、コーヒー、米ぬか、ゴールドンシール、サトウダイコン、サンシチニンジン、シイタケ、スルフォラファン、セイヨウサンザシ、セイヨウシロヤナギ、セイヨウヤドリキ、セサミン、タウリン、タマネギ、チェストツリー、トゲバンレイシ、ニームノキ、ニガウリ、乳清、ニンジン、パセリ、パッションフラワー、バナバ、ハルウコン、ビルベリー、フェルラ酸、ベニコウジ、ベニノキ、ペパーミント、ポリコサノール、メチル化カテキン、メレゲッタコショウ、モリンガ、モロヘイヤ、ヨウシュカンボク、ラフマ、リノール酸、ルテイン、ローズマリー (各1件)

具体的な内容としては、*in vitro* 試験および動物実験が多くなっているが、健康な人もしくは患者を対象としたヒト試験や被害事例など、人を対象とした情報を積極的に収集し、94件の情報を掲載した。

2) 健康食品の利用に関連する実態調査

平成30年度

未成年者におけるサプリメントと医薬品の併用実態調査

未成年の子 (1歳～高校生) を持つ母親を対象にアンケート調査を行ったところ、「現在、サプリメントを利用している」子は8.0%、「サプリメントと処方薬もしくは市販薬を併用している」子は3.2%であり、サプリメント利用率および医薬品との併用率のいずれも、年齢が上がるとともに増加した。また、多くの母親は併用について医療従事者へ伝えておらず、サプリメントの安全性に関する知識は不十分であることが示唆された。

薬剤師を対象とした患者におけるサプリメントと医薬品の併用実態調査

全国の薬局 945 店の薬剤師およびアドバイザースタッフの資格を有する薬局薬剤師 87 人を対象にアンケート調査を実施した結果、9 割以上の薬剤師が患者からサプリメントと医薬品の併用に関する相談を受けていた一方、アドバイザースタッフの資格の有無にかかわらず、患者のサプリメント利用状況を必ず確認している薬剤師は 3 割程度にとどまった。回答者の約 15% がサプリメントと医薬品の併用による健康被害について患者から報告を受けていたが、保健所に被害報告を連絡した者はほとんどおらず、その理由として「報告するほどの被害ではないと考えられたから」「サプリメントの併用が原因と断定できなかったから」などが挙げられた。また、既に相互作用や健康被害を生じる可能性が指摘されているサプリメントと医薬品の併用が見受けられた。

令和元年度

HFNet 利用者におけるニーズ把握のための実態調査

HFNet のサイトを閲覧したものを対象にアンケート調査を実施したところ、HFNet の利用者には、2 年以上利用している長期ユーザーが多く存在し、医療系専門職者だけでなく、一般消費者の利用も認められた。最も利用されていたのは素材情報データベースで、利用者のニーズも素材情報データベースに関するものが多くあげられていた。一方、一般の利用者では、安全性を軽視する態度も見られたことから、今後も引き続き、専門職を介した消費者教育が重要であり、消費者教育を推進していくための教育ツールや資料の拡充が必要であると考えられた。

薬局における健康食品および食事・栄養摂取に関する相談の実態調査

健康サポート薬局および保険薬局各 1,400 店

舗の計 2,800 店舗における健康食品の相談体制についてアンケート調査をおこない、778 店舗より回答を得た（回収率 27.8%）。その結果、保険薬局に比較して、健康サポート薬局で栄養士・管理栄養士の在籍が高く、栄養相談へ多く対応していることが明らかとなった一方で、栄養士・管理栄養士を雇用する際の課題も明らかとなった。

女性ホルモン様作用を標榜するサプリメントの利用および健康被害に関する実態調査

15～69 歳の女性 60,073 名を対象としたアンケート調査において、サプリメントの現在の利用者は 13.0%～37.0% で年齢上昇とともに利用者が増加した。女性ホルモン様作用の製品利用者は、全体の 2.2～7.3% であり、40～50 歳代で最も多かった。全サプリメント製品の内、女性ホルモン様作用の製品の利用は十数%～20% 程度で推移し、年代による差はあまり認められなかった。さらに、サプリメント利用者 1200 名中 58 名（4.8%）がプエラリア・ミリフィカを含む製品を利用しており、一部は体調不良（女性ホルモン特有の被害を含む）を経験していた。

痩身、性機能改善を目的としたサプリメントの利用および健康被害の実態調査

HFNet に掲載している公的機関から発出された被害関連情報は性機能改善効果と痩身効果を謳った製品で多くを占めている。しかしながら、日本国内において健康被害情報は痩身効果を謳った製品がほとんどを占め、性機能改善効果を謳った製品による健康被害は公表されていない。そこで、女性における痩身、男性における性機能改善を目的としたサプリメントの利用態度を調査した。その結果、男性における性機能改善製品の利用者は、サプリメント利用経験者の約 2 割存在し、利用されていた製品には無承認無許可医薬品が含まれていた。一方、女性における痩身製品の利用者は、サプリーメン

ト利用経験者の約半数であった。男女ともに、利用者の内の約 1 割が体調不良の経験を有していたが、体調不良に関して、誰にも相談していない者が多くを占め、男性ではその理由に羞恥心の関与が認められた。

令和 2 年度

指定成分等の認知度調査

18 歳以上の消費者 15,600 名を対象に調査を行った。その結果、「指定成分等」について詳しく知っていると答えたものは 1.5%、なんとなく知っている 14.3%、聞いたことがある程度 30.1%となり、認知度としては 45.9%であった。「指定成分等」という言葉のイメージについて聞いたところ、よくわからないが 37.1%と最も多かったが、次に効果がありそう 32.7%、身体に良さそう 18.9%といいイメージを持つものが多かった。しかしながら、「指定成分等」の説明文を読ませたのち、再度、イメージを聞いたところ、おおむね、いいイメージが減少し、注意すべき成分であるイメージが増えていた。

HFNet における健康食品と医薬品との相互作用情報のニーズ調査

HFNet 内の素材情報データベースに掲載している医薬品と健康食品の相互作用情報のニーズ調査を行った。その結果、資格を活用している薬剤師 (481 名)、管理栄養士 (299 名) における HFNet の認知度はいずれも 30%であり、その内、HFNet を利用しているものは約 8 割であった。HFNet に相互作用に関する情報が掲載されていることを知っており活用しているものは約 5 割程度、知っていたが利用していないものは約 3 割であった。

D. 考察

健康食品の利用による健康被害が散見されるが、その原因はいくつか考えられる。一つは製品の品質であり、質の悪い製品、具体的には、重金属が高濃度で含まれていた、製品に表示の

ないアレルギーが含まれていた、細菌に汚染されていたなどの製品により被害が報告されている。また、違法な製品として医薬品成分を混入した製品も定期的に取り締まりの対象となっており、これらに関しては行政対応が可能である。一方、消費者側の問題としては、利用者の体質や基礎疾患、過剰摂取や複数製品の併用、さらには医薬品との併用が挙げられる。中でも、医薬品との併用は薬の作用を増強・減弱することにより、治療効果へ影響するだけでなく、副作用を増強することにより重篤な健康被害をもたらすことが考えられる。また、医薬品を服用しているものは、基礎疾患を持っていたり、高齢者であったりと、元々、健康食品の影響を受けやすい者が多い。そのため、本来であれば、医薬品を服用しているものは、健康食品の摂取を控えることが望ましい。その一方で、患者は早く元気になりたいという思いから、健康食品を利用しており、治療へのモチベーションとなっているだけでなく、病気による食欲の減少や、消化吸收の悪化により十分な栄養が取れない場合には、健康食品として栄養素を補給することは治療の役に立つ可能性が高い。そのため、安全に利用できる環境整備が必要である。

健康寿命の延伸のためにセルフケア、セルフメディケーションが謳われているが、専門家のアドバイスがなければ、セルフケア、セルフメディケーションの実践は難しい。そのため、医師、薬剤師、管理栄養士の役割は重要である。中でも、薬剤師、管理栄養士は患者の服薬指導や栄養指導も行う立場にあり、健康食品の利用についても確認する立場であると思われる。しかしながら、薬剤師、管理栄養士においても健康食品に対する知識、認識は十分ではない。その一方で、HFNet を知っている薬剤師、管理栄養士の多くは HFNet を活用しているという実態が明らかになったことから、まずは薬剤師、管理栄養士に HFNet を知ってもらう必要があると考えられた。

また、消費者と専門職をつなげる場として健

康サポート薬局の活用が考えられる。しかしながら、消費者においては健康サポートの認知度は低く、また期待する機能としても、薬に関することが主で、健康食品に関する相談については期待されていない。これは、そもそも消費者においてその機能が認知されていないのが原因であると思われる。さらに、健康サポート薬局側の問題点としては、消費者からの健康食品、栄養相談に対応するために、薬剤師だけでなく管理栄養士の雇用も必要となるが、費用対効果を考えると、雇用は難しいという状況が明らかとなった。その一方で、健康食品の資格として、各団体が認証するアドバイザースタッフの資格があるが、薬剤師・管理栄養士がプラスしてアドバイザースタッフの資格を保有することでより幅の広い相談ができることから、これらの資格を保有した人材の活用が期待される。

本研究課題の目的に、食品衛生法改正における指定成分等への対応がある。研究2では品質管理のための制度設計、研究3では健康被害報告フォーマットの作成に対応している。そこで、本分担研究では指定成分等の認知度や利用実態について調査を行った。その結果、指定成分等の認知度は約5割であったが、いいイメージを持っているものも多かった。ただし、数行の説明文章を読んでもらう事で、そのイメージが改善することから、情報提供の重要性が改めて明らかとなった。また、指定成分等含有食品による健康被害の発生頻度は、いわゆる健康食品よりも高くなっている。インターネット調査であるため、どこまで信頼できる値であるのかは今後の検証が必要であるが、その点を差し引いても、指定成分等含有食品では健康被害を受けやすいと考えられる。もともと、指定成分等の指定の基準として生理作用が強く、生体影響が出やすいが、重篤な被害までは報告されていないものを対象としている。そのため、適切に品質管理がされていても、安易な利用により健康被害に繋がりやすい。特に、プエラリア・ミリ

フィカやコレウス・フォルスコリーは丰胸やスタイルアップ、痩身効果など、若年女性にとってニーズの高い効果を謳っており、多少の体調不良を感じたとしても、効果を得るために継続摂取している現状が明らかとなった。そのため、まずは若年女子にターゲットを絞って、情報提供することでプエラリア・ミリフィカやコレウス・フォルスコリーによる健康被害を防止することが可能になる。

健康食品による健康被害の防止には、製品の品質管理や消費者の健康食品に対する知識、認識の改善はもちろんのこと、薬剤師や管理栄養士、アドバイザースタッフといった専門家の役割が重要である。健康サポート薬局は患者だけでなく、地域住民を対象とした地域コミュニケーションの役割も果たすことから、健康サポート薬局を活用することで、消費者がセルフケア・セルフメディケーションを実践することが可能になると考えられる。今後は、健康サポート薬局に対する情報提供や共同での取り組みを行う事で、健康食品による健康被害の未然防止につなげる。

E. 結論

医薬品と健康食品との相互作用については、消費者（患者）の認識が十分なものだけではなく、医療従事者においても、相互作用に関する情報が少ないため、患者から相談されても困るという意見もあることから、HFNetへ医薬品と健康食品の相互作用に関する情報提供を3年間で、6128素材、276件掲載した。

また、各種アンケート調査から、消費者および専門家（薬剤師・管理栄養士）における健康食品に対する認識もいまだ十分ではないことが明らかとなったことから、対象者のニーズに沿った効率のよい情報提供法の検討が必要であると考えられた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Etsuko Kobayashi, Chiharu Nishijima, Yoko Sato, Keizo Umegaki, Tsuyoshi Chiba. The prevalence of dietary supplement use among elementary, junior high, and high school students: A nationwide survey in Japan. *Nutrients*, 10(9): 1176, 2018
2. Chiharu Nishijima, Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato, Hiroshi Yamada, Keizo Umegaki. Nationwide online survey method to estimate ongoing adverse events caused by supplement use: Application to diarrhea. *Food Hyg Saf Sci*. 59(3): 106-113, 2018.
3. 小島彩子、佐藤陽子、千葉剛、梅垣敬三。「健康食品」の安全性・有効性情報の収載データ分析から示される健康食品と医薬品の併用における注目すべき有害事象。食品衛生学雑誌、59(2): 80-88, 2018
4. 小林悦子、佐藤陽子、梅垣敬三、千葉剛。健康食品による被害未然防止のための注意喚起情報の収集および解析。食品衛生学雑誌、59(2): 93-98, 2018
5. 千葉剛。「健康食品」の安全性・有効性情報による情報提供と最新の話題。薬学雑誌、138(12): 1517-1521, 2018
6. Chiharu Nishijima, Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato and Keizo Umegaki. Nationwide online survey enables the reevaluation of the safety of *Coleus forskohlii* extract intake based on the adverse event frequencies. *Nutrients*, 11(4), 866, 2019
7. Chiharu Nishijima, Etsuko Kobayashi, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba. The attitude toward active and passive use of dietary supplements by Japanese high school students. *Nutrients*, 11(7), 1469, 2019
8. Chiharu Nishijima, Etsuko Kobayashi, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba. Are There Adverse Events after the Use of Sexual Enhancement Nutrition Supplements? A Nationwide Online Survey from Japan. *Nutrients* 11(11), 2814,

2019

9. Etsuko Kobayashi, Chiharu Nishijima, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba. Concomitant Use of Dietary Supplements and Medicines among Preschool and School-Aged Children in Japan. *Nutrients*, 11(12), 2960, 2019
10. 小島彩子、佐藤陽子、西島千陽、梅垣敬三、千葉剛。がん患者の健康食品摂取に関連した有害事象の症例報告に関するシステムレビュー。Yakugaku-Zasshi、139(10): 1333-1347, 2019

(2) 学会発表

1. 小林悦子、佐藤陽子、梅垣敬三、千葉剛：保護者を対象とした小学生～高校生の健康食品・サプリメント利用実態調査。第65回日本栄養改善学会学術総会（新潟）2018年9月3-5日
2. 佐藤陽子、小林悦子、梅垣敬三、千葉剛：イチョウ葉エキスと医薬品の相互作用に関する文献的検討。第77回日本公衆衛生学会総会（福島）2018年10月24-26日
3. Chiharu Nishijima, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba. The Attitudes toward Dietary Supplement Use among Active and Passive Supplement Users of Japanese High-School Students. Asian Congress of Nutrition 2019, August 4-7, 2019, Bali International Convention Center (Bali, Indonesia)
4. 佐藤陽子、小林悦子、西島千陽、千葉剛。未成年者におけるサプリメントと医薬品の併用実態。第66回日本栄養改善学会学術総会2019年9月5-7日 富山国際会議場(富山)
5. 佐藤陽子、千葉剛。青汁と医薬品の相互作用に関する文献的検討。第78回日本公衆衛生学会総会 2019年10月23-25日 高知市文化プラザかるぼーと（高知）
6. 千葉剛。健康食品の向かうべき方向性とは？健康食品の利用実態と健康被害について。第42回日本臨床栄養学会総会/第41回

日本臨床栄養協会総会 第 18 回大連合大会 2020 年 (Web 開催)

7. 千葉剛. —リスクマネジメントの実践から学ぶ, 食品のベネフィットとは— 健康食品の利用による健康被害の報告制度と「健康食品」の安全性・有効性情報サイトを介した情報提供 第 18 回日本機能性食品医用学会総会 2020 年 12 月 20 日 (Web 開催)

(3) その他

特になし

G. 知的所有権の取得状況

なし

H. 健康危機情報

なし

※詳細については各年度の報告書を参照

研究 2

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 穂山 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 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、医薬品医療機器等法、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」等、各種 GMP を精査・比較し、指定成分等含有食品 GMP の告示案を作成した。これは、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。また、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、「指定成分等含有食品の製造又は加工の基準」の素案を作成する。併せて、いわゆる健康食品のうち、錠剤、カプセル状等食品についても製造又は加工の基準を含む「原材料、製品の安全性確認のガイドライン」の素案を作成する。

B. 研究方法

1. 指定成分等含有食品の製造又は加工の基準の素案作成

医薬品医療機器等法（以下、薬機法という。）、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。）、食品添加物自主 GMP、健康補助食品 GMP ガイドライン（2015 年版、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会）、JIHFS GMP 規範（一般社団法人 日本健康食品規格協会）、US FDA cGMP 日本語版（仮訳、一般社団法人 日本健康食品規格協会）を比較検討した。すべての GMP の共通項を抽出し、薬機法を基に記載したが、衛生管理等については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）において HACCP による管理が義務付けられたことから、「食品等事業者が実施すべき管理運営基準に関する指針（ガイドライン）について」に従うこととし、当該ガイドラインと重複する項目を削除した。また、薬機法の GMP においては、その内容を補足説明する施行通知も発出されていることから、指定成分等含有食品の GMP も、告示案と、それを補足

するための施行通知という形式を踏襲したものととして告示案、ならびに施行通知案を作成した。

案作成後、健康食品の GMP 認証団体から数度の意見聴取を行い、適宜改訂したもの（資料 1）が、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）に提出された。

2. 錠剤、カプセル状等食品の原材料・製品の安全性確認ガイドラインの検討

いわゆる健康食品の GMP についても整備するため、平成 17 年通知の改訂検討を行った。

平成 17 年通知の構成は、通知本体の 1 ページ表紙と、その下の、適正製造規範（GMP）に係る別添 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」並びに、原材料段階での安全性確認に関する別添 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」及び「安全性自主点検フローチャート」となっている。別添 1 と別添 2 は、健康食品の安全性確認における“車の両輪”というべきものであるが、そ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た。そこで、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及びフローチャートを改訂した。

3. 錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準の検討

上記 1 の指定成分等含有食品の GMP 素案は、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、及びパブリックコメントを受けての改訂を経て「厚生労働省告示第 121 号（令和 2 年 3 月 31 日）指定成分等含有食品の製造又は加工の基準」（以下、告示第 121 号という。）として発出された。また、告示第 121 号の内容を補足するものとし

て「指定成分等含有食品に関する留意事項について（令和 2 年 4 月 17 日付け薬生食基発 0417 号第 1 号）」が通知された。

いわゆる健康食品の GMP も、告示第 121 号及びその留意事項の内容を踏襲すべきと考え、告示第 121 号を基とし、留意事項を該当箇所に適宜組み込み、文章の重複の削除や調整を行った。また、指定成分等含有食品のための用語でいわゆる健康食品には不適な用語は、上記 2 の「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する安全性確認ガイドライン」と統一されるよう、修正した。

C. 研究結果

1. 指定成分等含有食品の製造又は加工の基準の素案作成

薬機法には、食品では考慮の必要のない項目等についても詳細に記載されており、健康食品に同様の GMP を課すのは困難と思われたが、指定成分等含有食品は健康被害が既に発生している成分を中心に選ばれることから、製造管理・品質管理については生薬・漢方製剤等 GMP と同等に厳しいものとした。特に、製品の製造管理に関する第六条において「管理成分については、原材料及び中間品の均一化を行い、製品標準書の規格に定められた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すること（原材料、中間品、最終製品でのチェック）」と明記した。また、製品の品質管理に関する第七条においても「管理成分を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。」と記載したことで、管理成分の含有量や分布が均一な製品を製造することの重要性の徹底周知に努めた。

また、品質管理においてバリデーションが非常に重要であるところ、健康食品業界で「バリデーション」という言葉を用いると「医薬品と同等の品質管理を求められていると感じる」という事業者団体からの意見も出たが、資料 1 においては「バリデーション」という表記を使用

した。告示で示す部分と施行通知で示す部分を区別できるように記載し、資料1の告示案を作成した。

この告示案は、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、並びにパブリックコメントを受けての改訂を経て「厚生労働省告示第121号（令和2年3月31日）指定成分等含有食品の製造又は加工の基準」（以下、告示第121号という。）として発出された。また、告示第121号の内容を補足するものとして「指定成分等含有食品に関する留意事項について（令和2年4月17日付け薬生食基発0417号第1号）」が通知された。

2-1. 錠剤、カプセル状等食品の原材料・製品の安全性確認ガイドラインの検討

平成17年通知の別添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」と変更すると共に、両者を結びつけ適正に機能させる製品設計の重要性について、平成17年通知では記載がなかったため、新たに記載案を追記した（資料2）。

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ていたが、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ことから「製品設計上で重要な原材料」という言葉に変更した。

2-2. 安全性点検フローチャート

平成17年通知の安全性自主点検フローチャートを改訂した素案を資料2（別添）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①～④を収集することとした。①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、②流通期間、流通量、③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、④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。

3. 錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準の検討

健康被害の発生リスクは、製造工程に濃縮作業がある錠剤・カプセル状等食品で大きいことから、タイトルは「錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準」とした。また、上記2の安全性確認ガイドラインに準じ、告示第121号での「指定成分等含有食品」という表現は「錠剤、カプセル状等食品」に、「指定成分」は「点検対象原材料」に変更した。

告示第121号は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、薬機法という。)に倣って作成したため、製造管理・品質管理については生薬・漢方製剤等GMPと同等に厳しいものであるとしたため、「錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準」においても、同程度の製造・品質管理を求めることになる。第六条(製造管理)、第七条(品質管理)において管理成分の含有量や分布が均一な製品を製造することの重要性の徹底周知に努めたのは、告示第121号と同様である。

また、衛生管理に関する項目は設けず、事業者はHACCPによる適切な衛生管理を行うこととしたことも、告示第121号と同様である。

D. 考察

指定成分等含有食品の製造又は加工の基準(告示第121号)は、留意事項の通知と共に、無事に令和2年中に発出された。事業者に対して既に影響を及ぼしていると期待される。

いわゆる健康食品のGMPとして、平成17年通知の改訂も進めた。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「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、原材料段階での安全性確認に関する別添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」及び安全性自主点検フローチャートがある。これら別添1と別添2は、健康食品の安全性確認における“車の両輪”というべきものであるが、両者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の指摘があった。

そこでまず、安全性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を改訂した(資料2)。タイトルを「原材料・製品の安全性確認ガイドライン」とすることで、原材料から最終製品まで、各段階での安全性確認が重要であることを強調した。GMPと安全性確認の両者を結びつけ適正に機能させる製品設計の重

要性についても明記した。その検討過程において、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。

続いて、発出された告示第 121 号を基として、錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準(案)を作成した(資料 3)。これにより、平成 17 年通知の別添 1 (GMP)、別添 2 (原材料の安全性確認) の両者を改訂したことになるが、改訂版を通知する際には、別添 1 を「原材料・製品の安全性確認ガイドライン」、別添 2 を「製造又は加工の基準」として順序を入れ換えることで、両者は互いに補完し合う関係のものであり、製品設計の重要性を強調することができる。と考える。

最終年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響で、「錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準(案)」について事業者からの意見を聴取することができなかつた。今後、安全性確認ガイドラインと合わせ、内容の実行可能性の程度について事業者に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

指定成分等含有食品の製造又は加工の基準(案)とその留意事項(案)を作成した。これらはそれぞれ「厚生労働省告示第 121 号(令和 2 年 3 月 31 日)」、「令和 2 年 4 月 17 日付け薬生食基発 0417 号第 1 号」として発出された。(厚生労働省 HP :

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/hokenkinou/kankeihourei_0001.html)

指定成分等含有食品以外のいわゆる健康食品のうち、錠剤、カプセル状等食品について、平成 17 年通知を改訂し、「錠剤、カプセル状等食品の安全性確認ガイドライン(案)」及び「錠剤、カプセル状等食品の製造又は加工の基準(案)」を作成した。これらは、実行可能性について事業者から意見聴取し、改善していく必要があると考える。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Shoji M, Adachi R., Akiyama H, An Update Japanese Food Allergen Labeling Regulation: J.AOAC. Int. 2019, 101, 8-13.
2. 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.
3. 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, 穂山浩. 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. 06.
3. 田口貴章, 穂山浩. 健康食品の製造管理及び品質管理(GMP)の現状と課題. 第 47 回日本毒性学会学術年会(Web 開催) 2020 年 6 月 29 日.
4. 穂山浩. いわゆる健康食品・機能性食品の

安全性評価. 第 18 回食品安全フォーラム
(東京) 2020 年 11 月 27 日.

5. Hiroshi Akiyama. Food safety risk
management in Japan. The 2nd International
Conference on Preventive Medicine (2nd ICPM
2020) 2020 年 11 月 25-28 日、WEB 開催
(主催国トルコ)

(3) その他
特になし

G. 知的財産権の出願, 登録状況
特になし

H. 健康危機情報
特になし

※詳細については各年度の報告書を参照

指定成分等含有食品に係る製造及び加工基準とする内容（案）

注）枠内が告示。枠外の小文字は運用通知に記載予定の内容。

○ 適用範囲の考え方

- ・ 指定成分等を含む食品となる製品に係る一連の製造及び加工の過程に対して適用する。指定成分等の原材料の加工、製品の製造及び加工が複数の施設で行われる場合は、それぞれの施設における当該製造・加工に対して基準が適用される。
- ただし、収穫された指定成分等である植物等を単に乾燥、切断等する簡易な加工は除く。
- ・ 製品の流通過程、小売店等における製品の保管、販売は適用範囲に含まれない。

○ 用語

基原材料：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。基原材料が生物に由来しない化学的合成品の場合には、基原材料に含まれる化学物質。

原材料：指定成分等含有食品（原材料段階も含む）を製造するための全ての配合原料。

中間品：製造の中間工程で造られたものであって、さらに以後の製造工程を経るもの。

製品：すべての製造工程を終えた最終製品。

資材：製品の包装、容器及び内装並びに包装及び容器に貼付するラベル。

製品等：原料、資材、中間品及び製品。

ロット：一（ひとつ）の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品等の一群。

管理単位：同一性が確認された資材の一群。

バリデーション：製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理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。

計器の校正：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示値と真の値との関係を求めること。

※：施設のゾーニングについては、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原材料の秤量作業を行う場所、食品の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所を清浄区域として扱う。

○ 製造及び加工の方法

(1) 製造業者は、製造所ごとに総括管理者を置き、製造管理及び品質管理を総括させ、総括管理者の管理の下に、製造管理に係る部門の責任者として製造管理責任者を、品質管理に係る部門の責任者として品質管理責任者を置かなければならない。

責任者の設置にあたっては、次の事項が配慮されなければならない。

- ・ 製造管理又は品質管理に関する業務に5年以上従事した者であること。
- ・ 製造管理責任者は品質管理責任者を兼ねないこと。

(2) 製品（中間製品を含む。以下同じ。）を製造する場合には、以下の文書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、それらに基づいて製造及び加工がなされなければならない。

① 製品標準書

製品標準書は、次に掲げる事項について記載されたものであること。

イ. 当該製品の販売名

ロ. 成分及び分量（成分が不明なものにあつてはその本質）

ハ. 製品等の規格及び試験検査の方法

- ニ. 容器の規格及び試験検査の方法
- ホ. 包装材料の規格
- ヘ. 製造方法及び製造手順（工程検査を含む。）
- ト. 標準的仕込み量及びその根拠
- チ. 中間製品の保管条件
- リ. 製品（中間製品を除く。）の保管条件及び賞味期限若しくは消費期限及び有効期間又は使用期間
- ヌ. 一日摂取目安量（及び上限値 P）、並びに使用上の注意又は取扱い上の注意
- ル. 製造を委託する者との取決めの内容が分かる書類（例えば、取決めのために交わした契約書の写し）

① 手順書等

- ・製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した「製造管理基準書」
- ・検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した「品質管理基準書」
- ・上記のほか、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 手順に関する文書（以下「手順書」という。）
- イ. 製造所からの出荷の管理に関する手順
- ロ. バリデーションに関する手順
- ハ. 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「手順書等」と総称する。）の変更の管理に関する手順
- ニ. 逸脱の管理に関する手順
- ホ. 品質等に関する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
- ・手順書等は製造所に備え付けられていなければならない。

※（２）①：製品標準書は、品質管理部門の承認を受けること。

※（２）②：製造管理基準書のその他必要な事項

- 原料、資材の入荷、保管及び出庫時の注意事項
- 製品等の入出庫・保管及び出荷時の注意事項
- 製造工程の管理に関する事項
- 製造設備及び器具の管理に関する事項
- 原料、資材、製造方法、製造設備の変更に関する事項
- 作業担当者の作業管理に関する事項 等

※（２）②：品質管理基準書のその他必要な事項

- 製品等及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項（採取場所の指定を含む。）
- 原料、資材及び購入製剤バルクの品質管理に関する事項
- 試験検査の実施及び結果の判定に関する事項
- 判定結果の総括管理者及び製造管理責任者への報告、連絡に関する事項
- 製品等の保存サンプルの採取及び管理に関する事項

長期在庫品の取扱に関する事項

試験検査に関する設備及び器具の点検整備に関する事項

試験検査の実施に関する事項

再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項 等

(3) 製品の製造及び加工にあたっては、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理が適切に行われなければならない。

- ① 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な以下の事項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。
- ② 製品の製造に関する以下の記録をロットごとに作成し、これを保管すること。
- ③ 製品の表示及び包装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。
- ④ 原材料及び製品についてはロットごとに、包装材料等の資材については管理単位ごとに以下の通り適正に保管し、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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。
- ⑦ その他必要な製造管理を行うこと

※ (3) ①：製造指図書の記載項目

- ・指図者及び指図年月日
- ・製品等の名称、剤型（原材料にあつては工程名）、外観及びロット番号又は製造番号
- ・原材料の名称及び配合量又は仕込み量（原材料の場合は仕込み量）
- ・各製造工程における製品（中間製品を含む。）の理論収量（理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量）
- ・各製造工程における作業上の指示又は注意事項
- ・資材に関する指示又は注意事項 等

※ (3) ②：記録する事項

- ・製品の名称及びロット番号又は製造番号
- ・製造工程名及び作業年月日
- ・原料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込み量（原薬に係る製品の場合においては、仕込み量）
- ・資材の名称、管理番号及び使用量
- ・各製造工程においての出来高量並びに理論収量に対する収率
- ・製造工程中に行った製造部門においての試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置

- ・品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置
- ・各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認
- ・上記のほか、製造作業中に採られた措置
- ・記録者名及び記録年月日
- ・最終有効期限又は使用期限
- ・製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認
- ・品質部門が出荷の可否を決定した旨 等

※ (3) ④：記録の作成、保管等に当たっての留意事項

- ・製品等及び資材は、明確に区分された場所に保管すること。
- ・製品等及び容器（公定書において規格及び試験検査の方法が定められているもの）は、種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行うことにより保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。
- ・表示材料の入荷の際は、点検した後に保管すること。点検の結果、不適品とされたものについては、すみやかに廃棄等の措置を採ること。
- ・表示材料は品目別に区分して保管し、それぞれの保管場所にその品目名を表示表示を行うこと。
- ・表示材料の記載事項に変更があった場合は、変更前の表示材料についてはすみやかに廃棄等の措置を採ること。
- ・法に基づく記載事項が表示する容器及び被包については、上記を適用すること。
- ・製品等の保管については、それぞれの保管条件に従って品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従って保管すること。
- ・原材料の保管及び出納について、品目ごと、ロットごとに記載した記録を作成すること。
- ・製品の保管及び出納について、製品ごと、ロットごとに在庫年月日、在庫数量、保管中に採った措置、出荷年月日、出荷数量及び出荷先を記載した記録を作成すること。
- ・資材の保管及び出納について、品目ごと、管理単位ごとに記載した記録を作成すること。

※ (3) ⑥：確認の結果は総括管理者及び品質管理責任者に対して文書で報告する。

(4) 製品の製造及び加工にあたっては、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理が適切に行われなければならない。

- ① 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うの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。

- ② 採取した検体について、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。
製品等に係る試験検査において、別表第一欄の指定成分等を含む場合には、同表第二欄に係る項目が含まれなくてはならないこと。ただし、・・・の場合はこの限りでない。
- ③ 試験検査に関する設備及び器具の定期的な点検整備、並びに試験検査に関する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。
- ④ 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。
- ⑤ その他必要な品質管理を行うこと

※（４）①：検体の採取の記録（検体採取記録）への記載事項

- ・検体名
- ・ロット番号若しくは製造番号又は管理番号
- ・検体採取年月日及び採取した者の氏名

※（４）②：試験検査の記録（試験検査記録）への記載事項

- ・検体名
- ・ロット番号若しくは製造番号又は管理番号
- ・試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
- ・試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名

※（４）③：検体の保管量

- ・製品等について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の２倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の賞味期限に１年を加算した期間適切な保管条件の下で保管する。

- (5) 製品の製造所からの出荷は、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、その可否が決定されなければならない。
上記の決定が適切に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。

※：出荷の可否決定における留意事項

- ・上記業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者であること。
- ・製造業者等は、第１項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならないこと。

- (6) 製品の製造及び加工にあたって、次に掲げる場合には、バリデーションが行われなければならない。
- ・当該製造所において初めて製造を開始する場合
 - ・製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
 - ・その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
- 上記のバリデーション結果に基づき、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合

においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

※：バリデーションに関する手順書に掲げるべき事項

- ・製造業者等の全体的なバリデーションの方針
- ・製造業者等があらかじめ指定した者（以下「バリデーション責任者」という。）及びその他関係する組織の責務等に関する事項
- ・各バリデーションの実施時期（タイミング）に関する事項
- ・バリデーションの実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
- ・バリデーションの実施報告書の作成、評価及び承認（記録方法も含む。）に関する事項
- ・バリデーションに関する文書の保管に関する事項
- ・その他必要な事項

※：バリデーションを行う際の留意事項

- ・バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- ・バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定すること。

※：変更の管理

- ・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、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、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、これを保管すること。
- ・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採ること。

(7) 製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、手順書等に基づき、次に掲げる措置を講じなければならない。

- ・逸脱の内容の記録
- ・重大な逸脱が生じた場合、逸脱による製品の品質への影響を評価し、その内容に応じた措置
- ・製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
- ・その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合

※：逸脱の記録等における留意事項

- ・評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。
- ・報告された評価の結果及び措置について、品質部門の承認を受けること。
- ・品質部門は、手順書等に基づき、上記により確認した記録を作成し、保管するとともに、上記の記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報

告すること。

(8) 製品に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、手順書等に基づき、次に掲げる措置を講じなければならない。

- ・当該品質情報に係る事項の原因の究明、製造管理又は品質管理の改善
- ・当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置の記録及びその保管

※：品質情報を得た場合の措置における留意事項

- ・措置について品質部門に対して文書により速やかに報告すること。
- ・上記報告により、品質部門の確認を受けること。
- ・品質部門は、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により適切に報告すること。

(9) 当該製造所における製品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わなければならない。

自己点検の結果に基づき、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

※：自己点検における留意事項

- ・自己点検の結果を総括管理者に対して文書により報告すること。
- ・自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

(10) 製品の製造及び加工にあたっては、手順書等に基づき、次に掲げる文書及び記録の管理が適切に行われなければならない。

※：文書の記録管理における留意事項

- ・文書を作成し、または改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配布、保管等を行うこと。
- ・手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順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、又は賞味期限からさらに1年間保存すること。

(11) 原材料に係わる製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から次に掲げる期間、適切な保管条件の下で保管しなければならない。

- ・有効期間に変えてリテスト日（製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらかじめ試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。）が設定されている製品は、当該ロットの当該製造上からの出荷が完了した日から3年間
- ・前号に掲げるもの以外の製品は、当該製品の有効期間に1年間を加算した期間

※：原材料に係る製品についての留意事項

- ・原材料に係る製品に係る文書及び記録は、作成の日（手順書等については使用しなくなった日）から当該製品の賞味期限に1年間を加算した期間（賞味期

限に代えてリテスト日が設定されている製品にあつては、当該文書及び記録に係るロットの当該製造所からの出荷が完了した日から3年間) 保管しなければならない。

○その他の留意事項等（施行通知に記載）

※：安全点検

指定成分等含有食品については、指定成分、あるい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、注意すること。

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食品衛生法（昭和22年法律第233号）第3条に規定されているところであるが、指定成分等含有食品の製造、販売等に関しては、その特性に鑑み、基原材料の加工業者から最終製品の販売者に至るまでの、指定成分等含有食品に係わる全ての事業者（以下「製造業者等」という。）がそれぞれの段階で、安全性確保において責任を果たすこと。

※：安全性・毒性情報

製造業者等は、指定成分、あるいは指定成分以外に原材料に含まれる毒性物質について、安全性情報を収集すること。

※：有害情報の届出

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条の規定に基づき、その取り扱う指定成分等含有食品が人の健康に被害を生じ、又は生じさせるおそれがある旨の情報を得た場合は、当該情報を、厚生労働省令で定めるところにより、遅滞なく、都道府県知事、保健所を設置する市の市長又は特別区の区長（以下「都道府県知事等」という。）に届け出ること。

※：製品設計

・指定成分等の最終製品における安全上適切な一日摂取目安量及び上限値を、収集した安全性情報に基づき適切に設定すること。

・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を判断し、必要に応じて適切な措置を講じること。

・原材料に含まれる注意を要する指定成分以外の成分で、管理すべき成分の有無を確認し、該当する成分がある場合は分析方法、上限値、許容量等を明確にすること。

・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、製造工程に起因するリスクについて把握し、それらへの対応方法を設定すること。

※：総括管理責任者の任務

・製造管理及び品質管理に係わる業務（以下「製造・品質管理業務」という。）を総括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。

・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場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。

- ・製造業者等は、総括管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにすること。
- ・製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して製品の製造所からの出荷の可否を決定すること。
- ・苦情処理に関する業務、及び回収処理に関する業務。
- ・バリデーション、教育訓練、及び自己点検に関する報告により、バリデーション、教育訓練、及び自己点検が適切に行われていることを確認すること。

※：職員

- ・製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する製造管理責任者及び品質管理責任者（以下単に「責任者」という。）を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置くこと。
- ・責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置すること。
- ・製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保すること。
- ・製造・品質管理業務に従事する職員（製造管理者及び責任者を含む。）の責務及び管理体制を文書により適切に定めること。

錠剤、カプセル状等食品の原材料・製品の安全性確認ガイドライン（案）

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健康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）はそれぞれの段階で、健康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場所である。

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

ここで示す自主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安全性に関する自主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。

- ① 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
- ② 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
- ③ 安全上管理すべき基原材料含有成分の確認と対応
- ④ 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、健康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、健康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

【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かを明確にすること。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}

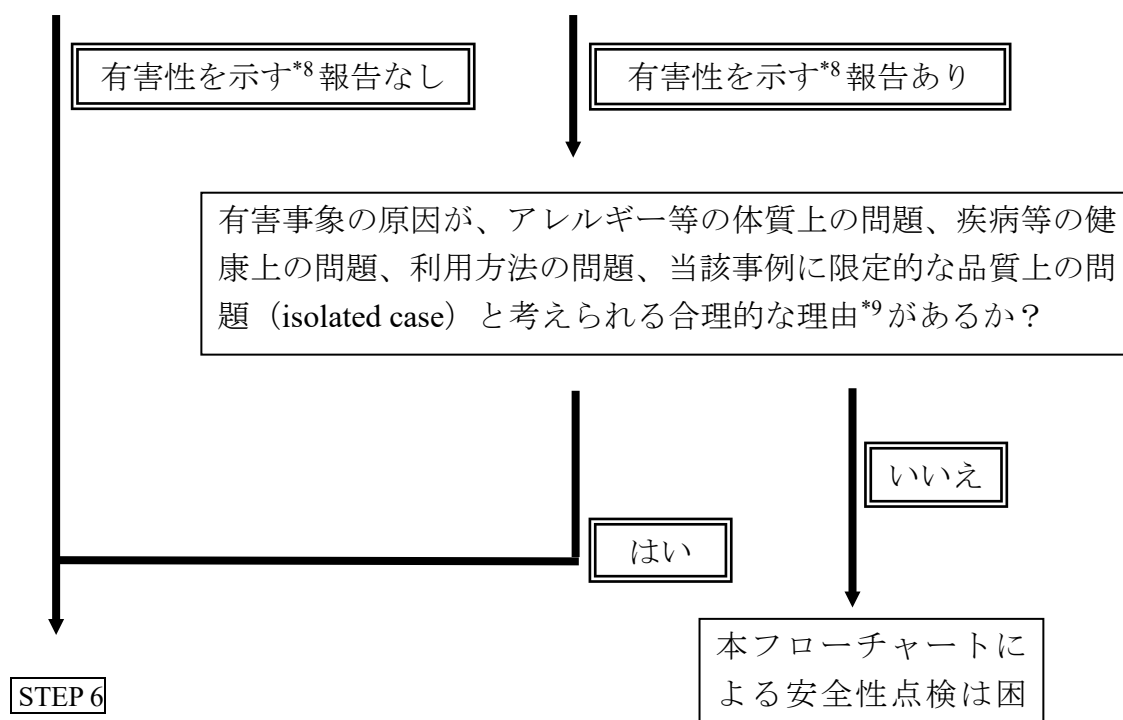
- ① 原産国（生産国）、使用されている地域（国）と集団、使用部位、加工方法、成分組成、法律上の取扱い、成分含有量等
- ② 流通期間、流通量
- ③ 消費者段階での利用方法：1日あたりの摂取量、頻度（単回利用か継続的利用か等）、利用期間等
- ④ 把握可能な健康被害情報（症例報告、消費者からのクレーム情報等）
- ⑤ 上記の基原材料を用いて製造された他の製品についての健康被害の情報^{*7}

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。)

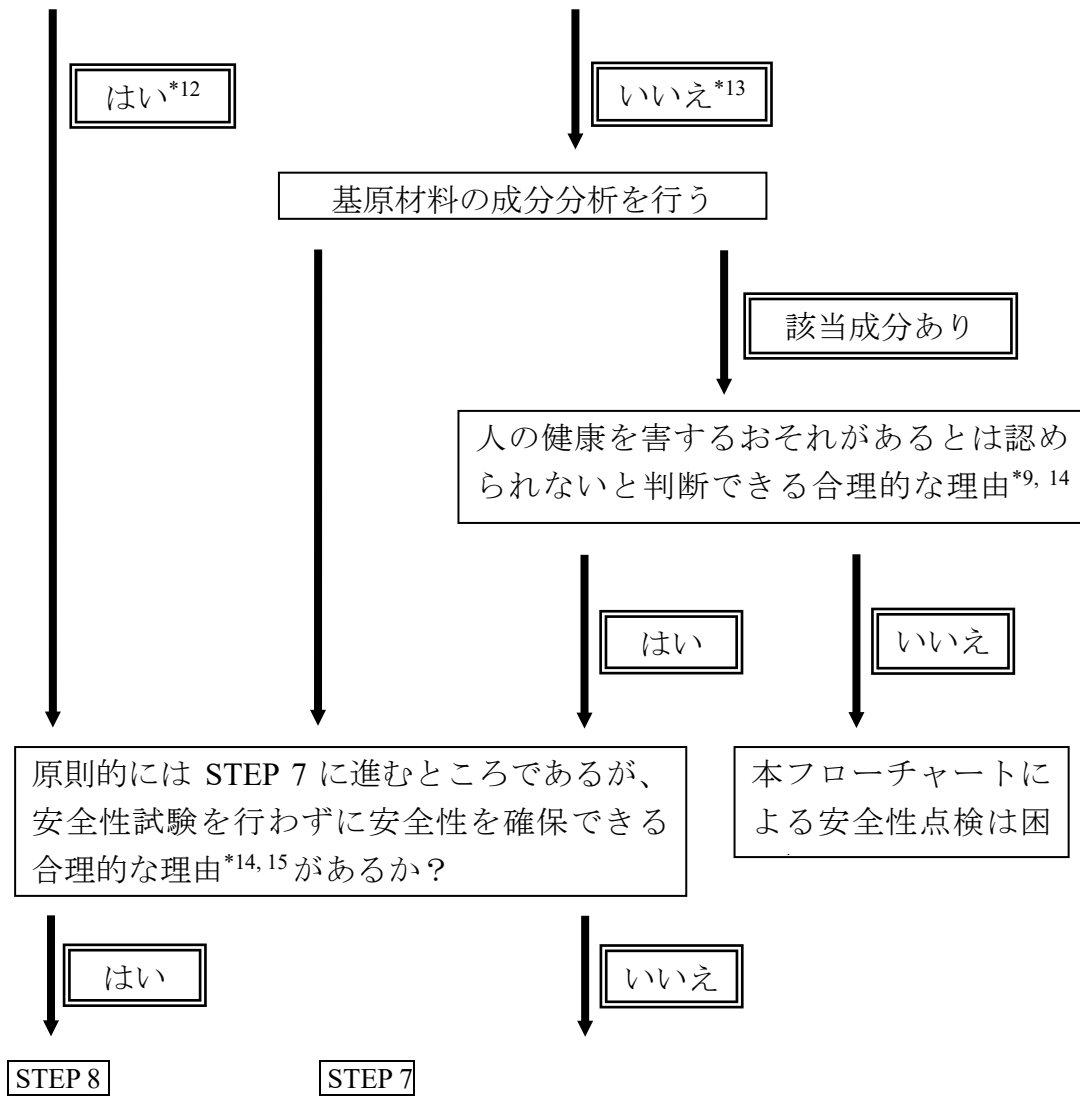


STEP 6

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。

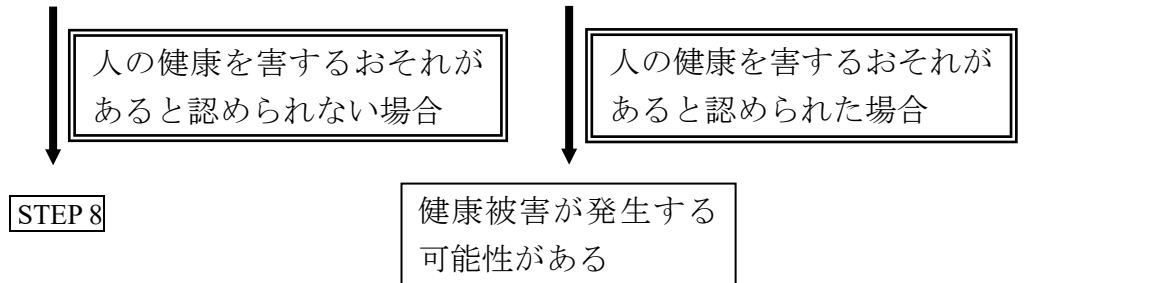
有害性が知られるアルカロイド、トキシン、ホルモン、神経系作用物質、発がん性物質、催奇形性物質、遺伝毒性物質、その他の毒性物質及びその構造類縁物質が見出されないか？



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、STEP 4～6 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。



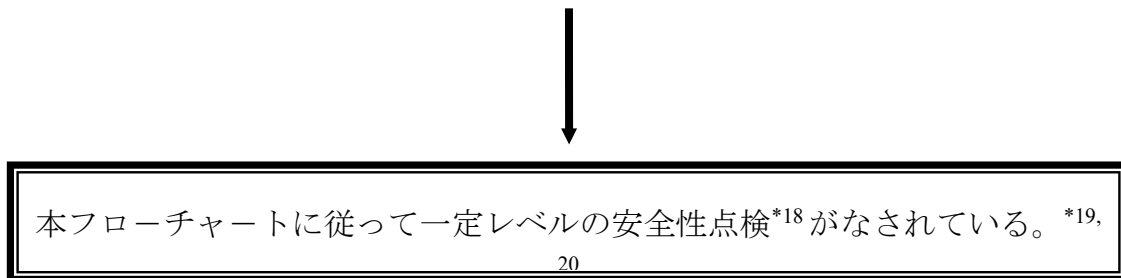
【製品レベル】

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。



- *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(厚生労働省 HP, <https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-17.html>)を参照のこと。
- *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 (厚生労働省 HP, <http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/index.html>))を参照のこと。
- *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 STEP 5 以降の判断に資する情報の収集・整理に努めること。STEP 4~6 までの情報を総合して、STEP 7 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。
①基原材料、②成分組成、配合割合、③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: ①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。②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 ①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。②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。③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 ①～④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。①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、②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、③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）④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）

錠剤・カプセル剤等の食品の製造又は加工の基準（案）

注）黒字は告示第 121 号に由来する文章、青字は「指定成分等含有食品に関する留意事項について（令和 2 年 4 月 17 日付け薬生食基発 0417 号第 1 号）」に由来する文章、赤字は錠剤、カプセル剤等の食品に適合するよう、用語を変更した箇所、または全体的な整合性のために文章を改変した箇所を意味する。

（適用）

第一条

錠剤・カプセル剤等の食品に関し、食品、添加物等の規格基準（昭和三十四年厚生省告示第三百七十号）第 1 B 第十款に規定する製造又は加工の基準については、この通知の定めるところによる。

2 錠剤・カプセル剤等の食品の原材料となる点検対象原材料等は、主には天然の動植物や鉱物が想定され、元の形そのままのもの、断片状のもの、粉末状のもの、水等により抽出されたもの等様々な形状で用いられる。製造等の工程管理が適切に行われていないことにより、点検対象原材料等に含まれる生理活性の強い成分の含有量がばらつき、消費者が一日摂取目安量を遵守したとしても、健康被害の原因となるおそれがある。そのことから錠剤・カプセル剤等の食品においては、生理活性の強い成分が局在することがないように製造等を管理することが重要であることから、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）において、製造又は加工の基準を定めたものであり、食品の形態にかかわらず、全ての錠剤・カプセル剤等の食品はこれを遵守して製造等が行われることを営業者に求めるものである。

複数の製造所等を経て消費者に提供される場合も、生理活性の強い成分を局在させないために、製造所等ごとにその工程に応じた製造又は加工の基準を遵守することが重要となる。ただし、収穫及び採取後の細断又は粉碎などの簡易な加工のみを行う製造所等に限り、製造基準の適用外とする。

（定義）

第二条

この通知において「基原材料」とは、原材料を製造するために使用する動植物又はその特定部位、微生物、化学物質、鉱物その他のものをいう。

2 この通知において「製品」とは、製造又は加工（以下「製造等」という。）の全ての工程を終えた最終製品をいう。

3 この通知において「中間品」とは、製品の製造等の中間工程で造られたものをいう。

4 この通知において「管理成分」とは、基原材料に含有される成分のうち化学的組成が明らかであって、原材料、製品及び中間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ものをいう。

5 この通知において「製品等」とは、原材料、容器包装、製品及び中間品をいう。

6 この通知において「ロット」とは、一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に製造等が行われた製品等の一群をいう。

7 この通知において「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 この通知において「バリデーション」とは、製品の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 この通知において「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 この通知において「品質情報」とは、品質不良その他製品等の品質に重大な影響を及ぼすおそれがある事実に関する情報をいう。

（総括責任者等）

第三条

(1) 総括責任者の任務

- ・錠剤・カプセル剤等の食品の製造等を行う者（以下「製造業者等」という。）は、当該製造等を行う施設（以下「製造所等」という。）ごとに総括責任者を置かなければならない。
- ・製造業者等は、総括責任者の下に、製造管理に関する実務に五年以上従事した経験を有する者のうちから製造管理責任者を、品質管理に関する実務に五年以上従事した経験を有する者のうちから品質管理責任者を、それぞれ置かなければならない。
- ・製造業者等は、総括責任者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにすること。
- ・総括責任者は、製造管理及び品質管理に係る業務（以下「製造・品質管理業務」という。）を総括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督を行うこと。
- ・総括責任者は、苦情処理に関する業務及び回収処理に関する業務を行うこと。
- ・総括責任者は、バリデーション及び自己点検に関する報告により、それらが適切に行われていることを確認すること。
- ・製造管理責任者は、品質管理責任者と、品質管理責任者は、製造管理責任者と、それぞれ兼ねてはならない。

(2) 総括責任者

- ・総括責任者は、(1)の業務を適正に遂行するため、製造管理及び品質管理の知識を有しており、かつ、次のいずれかに該当する者でなければならない。
 - イ. 医師、歯科医師、薬剤師又は獣医師のうち、いずれかの資格を有する者。
 - ロ. 学校教育法（昭和22年法律第26号）に基づく大学、旧大学令（大正7年勅令第388号）に基づく大学又は旧専門学校令（明治36年勅令第61号）に基づく専門学校において医学、歯学、薬学、獣医学、栄養学、畜産学、水産学、農芸化学または化学の課程を修めて卒業した者（当該課程を修めて同法に基づく専門職大学の前期課程を修了した者を含む。）
 - ハ. 製造管理又は品質管理に関する業務に5年以上従事した者

(3) 職員

- ・製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保すること。

- ・製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員（総括責任者、製造管理責任者及び品質管理責任者を含む。）の責務及び業務体制を文書により適切に定めること。
- ・品質部門の職員は、基原材料に起因する不均一性を踏まえた指定成分等含有食品の均一性の管理を行うために必要な専門知識を有すること。

(4) 製造業者等以外の営業者との連携

適正製造規範（GMP）による管理は、製造業者等に要求されるものであるが、当該指定成分等含有食品を取り扱うその他の関連する営業者とその GMP による管理情報を共有することが重要である。

特に表示責任者については、当該指定成分等含有食品に係る消費者からの問い合わせ等の内容を精査し、必要に応じて別添 1（健康被害情報の届出に係る運用上の注意）を参照し、他の営業者との契約の際に情報共有の方法等を盛り込む等必要な協力を行い、法第 8 条に基づく届出などの適切な措置を行うとともに、製品の製造工程に起因する品質に係る問題が生じた場合は、製造業者等と共に必要な是正措置や回収等を行うこと。

(製品標準書等)

第四条

(1) 製造業者等は、製品ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書等を作成し、当該製品の製造等を行う製造所等ごとに備えつけること。

- 一 製品の名称及び販売名
- 二 製品の成分及び分量
- 三 原材料、製品及び中間品の規格及び試験検査の方法
- 四 容器包装の規格及び試験検査の方法
- 五 製品の製造等の方法及び手順
- 六 標準的仕込み量及びその根拠
- 七 中間品の保管条件
- 八 製品の保管条件及び消費期限又は賞味期限
- 九 一日摂取目安量及び使用上の注意又は取扱い上の注意
- 十 製品の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
- 十一 その他必要な事項

(2) 製品標準書の作成に当たっては、当該製品の製品設計が適切に行われていることが重要である。

このため、錠剤・カプセル剤等の食品の製品設計は、別添「安全点検フローチャート」及び次に掲げる事項に留意して行うこと。

- ・点検対象原材料等の最終製品における一日摂取目安量（食品衛生上の危害の発生を防止する見地から設定した、一日当たりの摂取目安量）については、点検対象原材料等が最終製品に含有する量と、収集した安全性情報を考慮して適切に設定すること。
- ・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を判断し、必要に応じて適切な措置を行うこと。
- ・基原材料中に微量に存在する有害物質が製造等の工程において濃縮されうること又は製造等の工程において新たに有害物質が生成されうることを踏まえ、製造等の工程に起因するリスクに

ついて把握し、それらへの対応方法を設定すること。

(3) 製品については、製品設計上、**点検対象原材料等**の含有量が試験検査の方法の定量下限を下回る場合など、やむを得ない場合に限り、均一性が保証できるバリデーションで確認・検証された方法により適切に製造等が行われていることを確認することで、試験検査を代替して差し支えないこと。

(4) 製品標準書は、品質部門の承認を受けたものであること。

(5) 製造業者等は、製品の製造等に係る製造所等ごとに、製造管理に関する事項について記載した製造管理基準書を作成し、これらを備え付けなければならない。**製造管理基準書に記載する事項**は次のとおりである。

- ・ 原材料及び容器包装資材の入荷、保管並びに出庫時の注意事項
- ・ 製品及び中間品の入出庫、保管並びに出荷時の注意事項
- ・ 製造工程の管理に関する事項
- ・ 製造設備及び器具の管理に関する事項
- ・ 原材料、容器包装資材、製造方法及び製造設備の変更に関する事項
- ・ 作業担当者の作業管理に関する事項
- ・ その他製造管理に必要な事項

(6) 製造業者等は、製品の製造等に係る製造所等ごとに、品質管理に関する事項について記載した品質管理基準書を作成し、これらを備え付けなければならない。**品質管理基準書に記載する事項**は次のとおりである。

- ・ 製品等の試験検査についての検体の採取等に関する事項（採取場所の指定を含む。）
- ・ 原材料、容器包装資材及び購入したバルク等中間品の品質管理に関する事項
- ・ 試験検査の実施及び結果の判定に関する事項
- ・ 総括責任者及び製造管理責任者に対する判定結果についての報告並びに連絡に関する事項
- ・ 製品等の保管サンプルの採取及び管理に関する事項
- ・ 長期在庫品の取扱に関する事項
- ・ 試験検査に関する設備及び器具の点検整備に関する事項
- ・ 試験検査の実施に関する事項
- ・ 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項
- ・ その他品質管理に必要な事項

(7) 製造業者等は、製品の製造等に係る製造所等ごとに、次に掲げる事項について記載した手順書を作成し、これを備え付けなければならない。

- 一 製品の製造等を行う施設からの出荷の管理に関する手順
- 二 製造手順等についてのバリデーションに関する手順
- 三 製造手順等の変更の管理に関する手順
- 四 製造手順等からの逸脱の管理に関する手順
- 五 製品の品質情報及び品質不良等の処理に関する手順
- 六 自己点検に関する手順
- 七 文書及び記録の作成方法並びに管理に関する手順

八 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)

第五条

製品の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 製造業者等は、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、原材料を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、これを保管しなければならない。

3 製造業者等は、製品の原材料について、次の各号に掲げる製品の区分に応じ、それぞれ当該各号に定める期間、ロットごとに所定の試験検査に必要な量を適切な条件の下で保管しなければならない。

一 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当該製品の出荷が完了した日から三年間

二 前号に掲げるもの以外の製品消費期限又は賞味期限に一年を加算した期間

(製品の製造管理)

第六条

製造業者等は、製品標準書等に基づき、次に掲げる製品等の製造管理に係る業務を適切に行わなければならない。

一 製品の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。なお、製造指図書は原則としてロットごとに作成し、次に掲げる事項を記載する。

- ・ 指図者及び指図年月日
- ・ 製品等の名称、形態、外観及びロット番号又は製造番号
- ・ 原材料の名称及び配合量又は仕込み量
- ・ 各製造工程における製品（中間品を含む。）の理論収量（理論収量を求めることが困難な場合は標準収量）
- ・ 各製造工程における作業上の指示又は注意事項
- ・ 容器包装資材に関する指示又は注意事項

二 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、製品標準書の規格に定められた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すること。

三 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。なお、製品の製造等において記録する事項は以下のとおりとする。

- ・ 製品の名称及びロット番号又は製造番号
- ・ 製造工程名及び作業年月日
- ・ 原材料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込み量
- ・ 容器包装資材の名称、管理番号及び使用量

- ・各製造工程における出来高量又は理論収量に対する収率
- ・製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において行われた措置
- ・品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において行われた措置
- ・各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認
- ・上記のほか、製造等の作業中に行われた措置
- ・記録を行った者の氏名及び記録年月日
- ・消費期限等
- ・製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認が行われた旨
- ・品質部門が出荷の可否を決定した旨

四 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。

五 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。製品等及び容器包装資材について、保管及び記録を適切に行うに当たっての留意事項は以下の通りとする。

- ・製品等及び容器包装資材は、明確に区分された場所に保管すること。
- ・製品等は、種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行い保管すること。
また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。
- ・製品等の保管については、それぞれの保管条件に従って品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては、当該条件に従って保管すること。
- ・原材料の保管及び出納について、品目及びロットごとに記載した記録を作成すること。
- ・製品の保管及び出納について、製品及びロットごとに入庫年月日、入庫数量、保管中に行った措置、出荷年月日、出荷数量及び出荷先を記載した記録を作成すること。
- ・容器包装資材の保管及び出納について、品目及び管理単位ごとに記載した記録を作成すること。

六 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。

七 製品等の製造、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。

八 製品設計時に定めた製品の規格に適合させるために、追加又は混合を行う場合、他の物質を加える場合は、その量を明記しておくこと。同じ基原材料の異なるバッチを混合する場合、同種の基原材料で異なるロットの中間品を混合する場合は、追跡できるように工程記録を保管するとともに、必要に応じて規格に適合しているか試験を行うこと。

九 その他必要な製造管理を行うこと。

(製品の品質管理)

第七条

製造業者等は、品質管理責任者に、製品標準書等に基づき、次に掲げる製品等の品質管理に係る業務を適切に行わせなければならない。なお、製品等について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、当該製品の消費期限等から起算して1年間適切な保管条件の下で保管すること。

一 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。なお、検体の採取の記録（検体採取記録）には次に掲げる事項を記載すること。

・ 検体名

- ・ ロット番号、製造番号又は管理番号
- ・ 検体採取年月日及び採取した者の氏名

また、試験検査の記録（試験検査記録）には次に掲げる事項を記載すること。

・ 検体名

- ・ ロット番号、製造番号又は管理番号
- ・ 試験検査項目、試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
- ・ 試験検査結果の適否の判定の内容、判定をした年月日及び判定を行った者の氏名

二 採取検体を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。

三 管理成分を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。

四 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。

五 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。

六 その他必要な品質管理を行うこと。

(出荷管理)

第八条

製造業者等は、総括責任者に、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させ、製品の製造所等から出荷の可否を判定させること。

(バリデーシヨンの実施等)

第九条

製造業者等は、次に掲げる場合においては、バリデーシヨンを行わなければならない。

- 一 製品の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
- 二 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
- 三 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 前項の規定によるバリデーシヨンの結果に基づき、製造管理又は品質管理の改善が必要な場合は、所要の措置を講ずるとともに、当該措置に関する記録を作成し、これを保管しなければならない。

3 バリデーシヨンに関する手順書には、次に掲げる事項を記載すること

- ・製造業者等の全体的なバリデーションの方針
- ・製造業者等の職員のうち、あらかじめ指定した者及びその他の関係する組織の責務等に関する事項
- ・各バリデーションの実施時期に関する事項
- ・バリデーションの実施計画書の作成、変更及びその承認手続等に関する事項
- ・バリデーションの実施報告書の作成、評価及びその承認手続（記録方法も含む。）に関する事項
- ・バリデーションに関する文書の保管に関する事項
- ・その他必要な事項

4 バリデーションを実施する際には、次に掲げる事項に留意すること

- ・職員は、製品標準書等に基づき、バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- ・バリデーションが必要な設備、システム、装置、製造等の工程及び洗浄作業は、製品の剤形、品質特性、工業化研究や類似製品に対する過去の製造実績等の結果から品質リスクを考慮して、製造業者等が自ら特定すること。

(製造手順等の変更の管理)

第十条

製造業者等は、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に、製品標準書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

一 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。

二 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講ずること。

(製造手順等からの逸脱の管理)

第十一条

製造業者等は、製造手順等からの逸脱（以下この条において単に「逸脱」という。）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。

一 逸脱の内容を記録すること。

二 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。

三 職員は、評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して報告すること。

四 報告された評価の結果及び措置について、品質部門の承認を受けること。

五 品質部門は、製品標準書等に基づき、上記により確認した記録を作成し、保管するとともに、上記の記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告すること。

(品質情報の管理)

第十二条

製造業者等は、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。

一 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講ずること。

二 措置を講じた職員は、品質部門に対して速やかに報告し、品質部門の確認を受けること。

三 品質部門は、製品標準書等に基づき、当該事項を総括責任者に対して適切に報告すること。

四 総括責任者は、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場合において、所要の措置が速やかに行われていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ改善等所要の措置を行うよう指示すること。

五 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)

第十三条

製造所等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わなければならない。

一 自己点検を行った職員は、製品標準書等に基づき、自己点検の結果を総括責任者に対して文書により報告すること。

二 自己点検を行った職員は、製品標準書等に基づき、自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

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、所要の措置を講ずるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

(文書及び記録の作成方法並びに管理)

第十四条

製造業者等は、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。

一文書を作成し、又は改訂する場合においては、当該文書の管理に責任を有する者の承認を受け、配布、保管等を行うこと。

二 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。

三 製品の製造等、保管及び出納に関する記録は、作成の日から三年間又は消費期限若しくは賞味期限から一年間保管すること。

(その他)

第十五条

(1) 安全性確保の責務

製品の安全性の確保については、食品等事業者の責務として法第3条に規定されているところ

であるが、錠剤・カプセル剤等の食品の製造、販売等に関しては、その特性を踏まえ、基原材料の加工業者から最終製品の販売者に至るまでの、錠剤・カプセル剤等の食品に係る全ての業者がそれぞれの段階で、安全性確保において責任を果たすこと。

(2) 安全性・毒性情報の収集

製造業者等は、点検対象原材料等又は点検対象原材料等以外の原材料に含まれる健康被害の生じるおそれのある物質について、安全性情報を収集し評価すること。

研究3

有害事象の迅速・簡便な収集のためのアルゴリズムの実用化

分担研究者	山田 浩	静岡県立大学 薬学部
	朝倉敬子	東邦大学 医学部
	梅垣敬三	昭和女子大学 生活科学部
研究協力者	神村裕子	わーく労働衛生コンサルタント
	古島大資	静岡県立大学 薬学部

研究要旨

健康食品の摂取に伴う有害事象報告を情報収集し、因果関係との関連性を把握することは健康被害の早期発見や未然回避・拡大防止に極めて重要であり、迅速な情報収集法と対応が求められている。本分担研究では、これまでに作成してきた報告フォーマットならびに因果関係評価アルゴリズムの改訂を重ね、架空事例および模擬患者（simulated patient: SP）を用い、医療従事者および健康食品製造販売事業者（事業者）において試用し、実用化に向けての課題を抽出した。始めに紙面の架空事例を用い、医療従事者および事業者において試用し、続いて SP を用い対面あるいはオンラインでの聞き取り調査により、実用性評価を行った。その結果、報告フォーマットにおいては一致率が高い回答項目が多い一方で、回答のばらつきが見られる項目もあり、記載内容の更なる改訂が必要と考えられた。また、アルゴリズムにおいては判定をスクリーニングとして用いる場合の明確な定義づけが必要と考えられた。健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止には、出来るだけ多くの有害事象事例を収集し、それらを迅速に対応すべき事例と、集積し今後役に立てるべき事例などに効率的にスクリーニングしていく必要がある。本研究の結果は、そのような対応に活用できることが期待される。

A. 研究目的

食品の中で健康効果を期待させる種々の製品は、一般に健康食品あるいはサプリメントと呼ばれており、利用者は年々増加している。それに伴い、健康食品の摂取との関連が疑われる有害事象の報告も増加しており、早期発見や未然回避・拡大防止のための迅速な情報収集法の構築と対応が求められている。

本分担研究者は、これまでに医療機関における健康食品の摂取に伴う有害事象報告の収集を促す上で必要と考えられるフォーマット（報告フォーマット）ならびに因果関係評価アルゴリズム（アルゴリズム）の作成に取り組んできた。本研究では、報告フォーマットとアルゴリズムに改訂を重ね、架空事例および模擬患者

（simulated patient: SP）を用い、医療従事者および健康食品製造販売事業者（事業者）において試用し、その実用性評価を行い、課題を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

始めに、健康食品の摂取に伴う有害事象の相談を受ける可能性のある医療従事者 77 名（医師 13 名、薬剤師 56 名、登録販売者 8 名）および事業者 90 社を対象とし、紙面の架空事例に基づき、報告フォーマットならびにアルゴリズムと評価に関する感想調査票を郵送し、評価者による評価後、回収した。続いて新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大の中、感染予防対策を講じつつ、SP を用い対面ある

いはオンラインでの聞き取り調査による実用性評価を行った。その後、報告フォーマットならびにアルゴリズムの回答項目毎の一致率、回答しやすさ、改善すべき点を調査した。なお本研究は事前に、静岡県立大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

紙面の架空事例および SP との聞き取り調査の結果、報告フォーマットにおいては、一致率が高い回答項目が多い一方で、「併用している医薬品」、「一日摂取量」、「症状発現後の使用状況・症状」といった項目において回答にばらつきが認められた。アルゴリズム判定による因果関係判定においても、ばらつきが認められ、専門家の評価を基準として判定結果を「関連なし」とそれ以外の判定に分けた場合の感度・特異度は、医療従事者、事業者とも感度は高かったものの特異度は低かった。

D. 考察

本研究で試用を試みた報告フォーマットは、一致率が高い回答項目が多い一方で、回答のばらつきが見られる項目もあり、今後評価者の意見を取り入れた改訂を加えることで、より実用性の高い有害事象事例の報告を促す手段となることが期待される。具体的には、因果関係評価を適切に行うため記入順序や記入箇所について、時系列的な記入や捕捉説明を加えるなどを検討する必要性が考えられた。

アルゴリズム票における重篤度判

アルゴリズムに関しては、因果関係の判定のばらつきの原因として、事例の情報量・評価者の経験の相違などが考えられる。一方、スクリーニング目的で使用する場合、「関連なし」とそれ以外の判定で分けた場合の感度は良好であったものの特異度は低く、実用化に向けては区分の明確な定義づけが必要であると考えられる。

健康食品による健康被害の未然防止と拡大

防止には、出来るだけ多くの有害事象事例を収集し、それらを迅速に対応すべき事例と、集積し今後役に立てるべき事例などに効率的にスクリーニングしていく必要がある。本研究の結果は、そのような対応に活用できることが期待される。

E. 結論

紙面の架空事例および SP を用いた報告フォーマットとアルゴリズムの試用の結果、実用化に向けた更なる課題が抽出され、評価者の意見を取り入れた改訂が必要と考えられた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K. Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach. *J Clin Pharm Ther.* 44(1):49-53, 2018.
2. 増子沙輝、古島大資、池谷怜、橋本潮里、千葉剛、梅垣敬三、山田浩：東京都における長期データベースに基づく健康食品摂取に伴う健康被害事例の発現傾向の検討、臨床薬理. 50(5), 213-219, 2019.
3. 牧之瀬翔平、古島大資、中村洗友、梅垣敬三、朝倉敬子、神村裕子、天野進吾、千葉剛、山田浩：健康食品の摂取に伴う有害事象情報の収集のための統一報告フォーマットの作成と医療従事者による実用性評価、臨床薬理.52(3), 55-61, 2021.

(2) 学会発表

1. 増子沙輝、古島大資、池谷怜、橋本潮里、千葉剛、梅垣敬三、山田浩：健康食品摂取に伴う健康被害事例に基づく発現傾向の調査：ケースシリーズ研究。第20回日本医薬品情報学会学術大会（鈴鹿）、2018年6月30日-7月1日
2. 橋本潮里、古島大資、池谷怜、増子沙輝、

千葉剛、梅垣敬三、山田浩：健康食品の摂取に伴う有害事象の収集法に関する検討。
第91回日本臨床薬理学会年会（京都）、
2018年7月1-6日

3. 牧之瀬翔平、古島大資、梅垣敬三、朝倉敬子、神村裕子、石川達郎、千葉剛、山田浩：健康食品に関連した健康被害情報の収集を目的とした報告フォーマット並びに因果関係評価アルゴリズムの検討、第4回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会（静岡）、2019年6月8日
4. 中村洸友、古島大資、牧之瀬翔平、梅垣敬三、朝倉敬子、神村裕子、石川達郎、佐藤陽子、千葉剛、山田浩：健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価アルゴリズムの架空事例試用による妥当性の検討、第40回日本臨床薬理学会（東京）、2019年12月4日-6日
5. 中村洸友、古島大資、牧之瀬翔平、梅垣敬三、朝倉敬子、神村裕子、佐藤陽子、千葉剛、山田浩：健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価アルゴリズムの架空事例試用による妥当性の検討、第41回日本臨床薬理学会学術総会（福岡）、2020年12月3-5日

(3) その他
特になし

G. 知的所有権の取得状況

特になし

H. 健康危機情報

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi E, Nishijima C, Sato Y, Umegaki K, Chiba T	The prevalence of dietary supplement use among elementary, junior high, and high school students: A nationwide survey in Japan.	Nutrients	10(9)	1176	2018
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.	73(3)	608-613	2019
Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K.	Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach.	<i>J Clin Pharm Ther.</i>	44(1)	49-53	2018
Nishijima C, Chiba T, Sato Y, Yamada H, Umegaki K.	Nationwide online survey method to estimate ongoing adverse events caused by supplement use: Application to diarrhea.	<i>Food Hyg Saf Sci.</i>	59(3)	106-13	2018
小島彩子、佐藤陽子、千葉剛、梅垣敬三	「健康食品」の安全性・有効性情報の収載データ分析から示される健康食品と医薬品の併用における注目すべき有害事象	食品衛生学雑誌	59(2)	80-8	2018
小林悦子、佐藤陽子、梅垣敬三、千葉剛	健康食品による被害未然防止のための注意喚起情報の収集および解析	食品衛生学雑誌	59(2)	93-9	2018
千葉剛	「健康食品」の安全性・有効性情報による情報提供と最新の話題	薬学雑誌	138(12)	1517-21	2018
Chiharu Nishijima C, Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato, and Keizo Umegaki	Nationwide online survey enables the reevaluation of the safety of <i>Coleus forskohlii</i> extract intake based on the adverse event frequencies.	Nutrients	11	1469	2019
Chiharu Nishijima, Etsuko Kobayashi, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba	The attitude toward active and passive use of dietary supplements by Japanese high school students.	Nutrients	11	866	2019
Chiharu Nishijima, Etsuko Kobayashi, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba	Are There Adverse Events after the Use of Sexual Enhancement Nutrition Supplements? A Nationwide Online Survey from Japan.	Nutrients	11	2814	2019

Etsuko Kobayashi, Chiharu Nishijima, Yoko Sato, and Tsuyoshi Chiba	Concomitant Use of Dietary Supplements and Medicines among Preschool and School-Aged Children in Japan.	Nutrients	11	2960	2019
Akiyama H, Nose M, Takiguchi H, Sugiyama K, Tsutsui R, Hisaka S, Fuchino H, Inui T, Kawano N, Taguchi T, Kudo T, Kawahara N, and Yoshimatsu K.	Mutagenetic and anti-allergic studies for evaluation of extracts of Coptis Rhizome produced by an artificial hydroponic system.	J Nat Med.	73	608-613	2019
Nose M, Tsutsui R, Hisaka S, Akiyama H, Inui T, Kawano N, Hayashi S, Hishida A, Fuchino H, Kudo T, Kawahara N, and 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.	74	463-466	2019
小島彩子、佐藤陽子、西島千陽、梅垣敬三、千葉剛	がん患者の健康食品摂取に関連した有害事象の症例報告に関するシステマティックレビュー	Yakugaku-Zasshi	139(10)	1333-1347	2019
増子沙輝、古島大資、池谷怜、橋本潮里、千葉剛、梅垣敬三、山田浩	東京都における長期データベースに基づく健康食品摂取に伴う健康被害事例の発現傾向の検討	臨床薬理	50(5)	213-219	2019
牧之瀬翔平、古島大資、中村洗友、梅垣敬三、朝倉敬子、神村裕子、天野進吾、千葉剛、山田浩	健康食品の摂取に伴う有害事象情報の収集のための統一報告フォーマットの作成と医療従事者による実用性評価	臨床薬理	52(3)	55-61	2021