

# 米国FDAによる ダイエタリーサプリメントの cGMP

— 21 CFR Part 111 —

2008年2月26日

日本健康食品規格協会  
理事長 大濱宏文

## 正式名称

# ダイエタリーサプリメントの製造、包装、表示 および保管のためのcGMP

(Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing,  
Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary  
Supplements : cGMP)

FDA cGMPは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る形で成立

連邦食品医薬品化粧品法 (FDCA) およびFDAの長官に委譲  
された権限に基づいてFDAは次のように第111部を追加して  
連邦行政規則集21第1章を改正する

## Part 111

# ダイエタリーサプリメント（DS）の製造、包装、表示および保管のための cGMP

### ■ 16節85項目の要件からなる（要件リストは別紙参照）

第A節 - 総則（本規則の対象；用語の定義と解釈；他の法的規定および規制の適用）

第B節 - 職員

第C節 - 施設および敷地

第D節 - 機械設備および器具

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

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

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

第H節 - 製造および工程管理システム：製造記録原本に対する要件

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

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

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

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

第M節 - 保管および出荷

第N節 - 返品されたDS

第O節 - 製品に関する苦情

第P節 - 記録および記録保管

# それぞれの節の基本構成（規則としての原則）

## 各節に対して文書化された手順に関する要件

（本節の要件を満たす文書化された手順を設定し従わなければならない）

・

## 各節において具体的に要求される要件

・

## 各節に基づいて作成し、保管しなければならない記録

（求められる内容）

・

文中では「すべきである」、「しなければならない」（いずれも”must”）  
及び「要求」、「必要条件」（” Requirement”）が全般に用いられている

〔「する」→「しなければならない」〕

# FDA cGMPの特長：同一性 (Identity) 確認

日本のGMPガイドラインと異なり、FDAのcGMPには  
「原材料GMP」という括り方がみられない

cGMPでは全体を通して原材料から最終製品に至るまで  
原材料の同一性確認と品質に係る配慮が行き渡っている

同一性確認（100%）という考え方がGMPの根幹をな  
している

# 二部構成

「ダイエタリーサプリメントの製造、包装、表示  
および保管のためのcGMP」



「食品成分の100パーセント同一性確認試験の  
適用免除要求に関する請願」

前者はいわゆるGMPの規範：後者は製造業者に対して要求される  
「100パーセント同一性確認試験の適用免除要求」に関するもの

# 記録の保存とFDAの査察

- 本規則に基づき必要とされるすべての記録（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
- 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なリーダー、またコピー機を用意しておかなければならない

# cGMPの効力発効

官報収載：2007年6月25日

効力発効：2007年8月24日

## 規制適合期日

|            |          |            |
|------------|----------|------------|
| 2008年6月24日 | フルタイム従業員 | 500名以上の企業  |
| 2009年6月24日 | //       | 499~20名の企業 |
| 2010年6月24日 | //       | 20名未満の企業   |

Regulatory Flexibility Act 1980に基づく（規制柔軟性法）



# US FDA cGMPの基本部分

製造業者に対して、食品成分\*として使用する原料の同一性 (identity) 確認のために (入荷するすべてのロットに対して) 一つ以上の適切な試験または検査を要求(100パーセント同一性 確認試験) (前者の規範, cGMP規範)

特定の要件を満たす製造業者に対して  
「100パーセント同一性確認試験」  
の適用を免除することを認めるための要件とFDAに対する  
申請手続き (後者の規範, cGMP暫定規則)

\*食品成分：DSHEAで定義されている成分

# 背景

- 食品成分とはDSにおいて中心的な、特徴となる成分である。
- 食品成分について適切に同一性を確保することは極めて重要である。
- 完成したDSに、意図して使用されるべき食品成分が、実際に製造に使用されているかを保証することは、公衆衛生上、重要である。
- cGMP最終規則は、各製造業者が食品成分の同一性を確認するために、製造に使用する前に、独自に試験または検査(同一性確認試験)を実施することを求めている。

# 背景

**cGMP最終規則における同一性確認試験の記載**

**第E節「製造および工程管理システムの設定要件」**

**§ 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) ある原料を使用する前に、**

**(1) 食品成分として用いる原料の同一性を確認する  
ために、少なくとも一つの適切な試験または検査  
を行う**

# IFRによるcGMP最終規則の修正

§ 111.75(a)(1)を § 111.75(a)(1)(i)と再指定し、「このセクションの項(a)(1)(ii) に従って当局に請願し、当局がこのような試験の適用免除をしない限り」を加える。

- § 111.75(a)(1)(ii)を追加し、食品成分の100%同一性確認試験の適用免除請願に含まれるべき事項について基準を示す。

適切なデータと情報に基づき、100%同一性確認試験によって得られる保証に比べて実質的な保証の低下がなく、使用前の食品成分の同一性を確立するために実施する、信頼性および一貫性のある手段としてシステムを開発したという製造業者の結論を、FDAは個別に審査する。

# 食品成分の100パーセント同一性確認試験 の適用免除要求に関する請願

# 同一性確認試験の適用対象

- 食品成分を食品成分の供給業者から購入する製造業者、または、
- 自社のDSの製造に使用するために自社で食品成分を製造する製造業者

# 適用免除請願プロセス

- 一定期間(最低1年)、食品成分の100%同一性確認試験を実施



- 食品成分／供給業者の特定の組合せの信頼性  
(リスク評価実施)



- 同一性を保証する検証試験システムの開発



- FDAに100%同一性確認試験免除請願  
(供給業者、食品成分およびその同一性規格に関する情報、  
製造業者及びその試験に関する情報、さらに、  
供給業者および製造業者からの食品成分に関する試験結果が請願に含まれること)

# FDAの考え方と決定

- 入荷する食品成分の100%(全ロット)について、同一性に関する試験または検査を実施する製造業者は、成分の同一性について確信することができる。(2003年のcGMP案)
- しかし、製造業者が実施する種々の方法および工程により、100%同一性確認試験による保証に比べ実質的に劣らずに食品成分の同一性を保証することは可能であると思われる。(cGMP案に対するパブリックコメント以降の修正)



- 製造業者に対し、代替手段(100%未満の頻度で同一性確認試験の実施)による100%同一性確認試験の適用免除請願の機会を提供する。  
(CGMPの要件に柔軟性を与える)
- 本IFR定について利害関係者がコメントを提出する機会を提供するために、cGMP最終規則の中に本適用免除手順を含めない。
- 本暫定規則の発効により、規則の最終決定を待たずに、製造業者は必要なデータ収集作業を開始することができる。



# 請願書に記載すべき事項1

- 要求する措置(すなわち § 111.75(a)(1)(i) の要件に対する適用免除の要求)
- 背景
- 環境に対する影響( § 25.30 (21 CFR 25.30) または21 CFR 25.32に基づくカテゴリー別の除外、あるいは21 CFR 25.40に基づく環境評価に関する申立てを含む)
- 請願に必要な情報・見解が含まれていると同時に、当該請願に不利なデータおよび情報も含まれていることを証明する供述

## 請願書に記載すべき事項2： 100%同一性確認試験に対する代替試験案の要件

- 食品成分及び供給業者、およびその組み合わせの特定(複数も可)
- 使用前の食品成分の同一性保証において、100%同一性確認試験により得られる保証に比べて実質的低下がないことを証明する科学的合理性(例えば、同等性に関する統計学的信頼性の証明)
- 裏付けとなるデータおよび情報
  - 当該製造業者の一定期間における100%同一性確認試験データ(FDAは1年と推定)
  - 許容範囲内での食品成分の分析結果の一貫性に関する根拠
  - その期間における特定の入荷原料のそれぞれの変動範囲が正確に反映されているという根拠(変動要因とエラー(不正な成分の発生率)が正確に反映されること)

# FDAによる審査

- ある製造業者からの請願に含まれる供給業者および食品成分が、他の製造業者の請願と共通する場合は、他の請願に含まれる情報も参考として利用する予定。
- 製造業者に追加データおよび情報を求めることもあり得る。

# 請願に対するFDAの認可

**100%同一性確認試験の適用免除は、以下に対して適用される。**

- ・ 特定の食品成分とその特性[物理的特性(結晶、粉末など)、水和の状態、植物の使用部位等)
- ・ 請願の中で示された特定の食品成分の供給業者(複数の場合もある)
- ・ 請願に対するFDAの回答を、製造業者の製造及び工程管理システムの記録として保存すること。

( § 111.95に(b)(6)項を追加、 § 111.325)

- ・ 製造業者は、FDAが認可時に定めた条件に従って当該食品成分に関する試験および検査を実施すること。

# 規制の影響に関する最終解析／請願の要件

1. 供給業者に対するリスク評価
2. 検証試験方法の確立：100%同一性確認試験によって得られる保証に比べて実質的に保証が低下しないことを保証する、代表検体を取り入れたモデルの確立

例えば、同一性を規定する規格に合致しない食品成分を受領する確率が、ある統計的信頼水準、例えば95%において小さな確率以下であるという統計的信頼性が得られること。

## 規制の影響に関する最終解析／影響を受ける事業所数

- **DSのcGMP最終規則の対象となる事業所数：1,460 事業所（FDAによる推定）**

|     | フルタイムと同等の従業員数 | 事業所数      |
|-----|---------------|-----------|
| 大企業 | 500名以上        | 160 (11%) |
| 中企業 | 20～499名       | 526 (36%) |
| 小企業 | 19名以下         | 774 (53%) |

# FDA cGMPの海外に対する波及効果

FDA cGMPは効力発揮時点で、海外から米国に輸入されるサプリメント製品にcGMPの適用を要求することになる

2008年6月24日以降

その意味で、FDA cGMPは、日本を含む国際的なサプリメント製品の製造と流通に大きな影響を与える