

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
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  
(H30-食品-指定-002)  
平成30年度研究分担報告書

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

研究分担者 穂山浩 国立医薬品食品衛生研究所 食品部

要旨 「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）」の製造管理（GMP）と原材料・製品の安全性確認を告示により制度化するため、医薬品医療機器等法、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、食品添加物自主 GMP、健康補助食品 GMP ガイドライン、JIHFS GMP 規範（食品規格協会）を比較検討し、すべての GMP の共通項を抽出した。医薬品医療機器等法を基に共通項を記述するとともに、事業者団体の意見も考慮した GMP 素案を作成した。

協力研究者

国立医薬品食品衛生研究所食品部：田口貴章

#### 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を洗い出すことによって、GMP の適応範囲、また適応できない場合はどのように品質を確保するのか代替法を検討し、ガイドライン策定のための検討を行う。

#### B. 研究方法

##### 各種 GMP の比較・共通項抽出

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、すべての GMP の共通項を抽出した（図 1）。

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 GMP を先に確定することとし、上で抽出した共通項について薬機法を基に記載した。さらに、衛生管理については「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。

## 事業者団体の意見の聴取

健康食品関連事業者団体が「製造管理と原材料と最終製品の安全性ワーキンググループ」を立ち上げ、平成 17 年通知に対する改善案を議論した。特に、GMP 認証団体からはバリデーションに関する実態についてのヒアリングも行った。

## 指定成分等含有食品 GMP の素案作成

各種 GMP の抽出項目、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、事業者団体等からの提案を勘案し、GMP の素案を作成した。

### C. 研究結果

食品添加物自主 GMP、健康補助食品 GMP ガイドライン、JIHFS GMP 規範は、用いる語句に差異が認められたものの、概ね類似した内容であり共通項抽出が容易であった（図 1）。一方、薬機法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、また、健康食品に完全に同様の GMP を課すのは困難と思われた。

しかしながら、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、薬機法を基に、食品添加物自主 GMP、健康補助食品 GMP ガイドライン、JIHFS GMP 規範の共通項とも共通する部分を用いて GMP 素案を考えた。

なお、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、本報告書においては「バリデーション」という表記を使用した。告示で示す部分と運用通知で示す部分を区別できるように記載し、別添 1 の素案を作成した。

### 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、内容の実行可能性の程度について事業者にも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管理及び安全性確認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、GMP の素案を作成した。素案には、可能な限り事業者団体の意見を考慮した。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
特になし。
2. 学会発表  
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。



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す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）

② 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

長期在庫品の取扱いに関する事項

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って保管すること。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す表示を行うこと。
- ・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、ロットごとに入庫年月日、入庫数量、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

※：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。

- ・文書を作成し、または改訂する場合には、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。