

食安発第0201003号
平成17年2月1日

各

都道府県知事
保健所設置市長
特別区長

 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

「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

健康食品に係る今後の制度のあり方については、平成15年4月より「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会」において検討が進められ、昨年6月に「健康食品」に係る今後の制度のあり方について（提言）」がとりまとめられたところである。この中で、錠剤、カプセル状等の成分が濃縮された形状の食品については、一定の安全性確保の観点から、個々の製品に係る成分の均質化を図るため、「適正製造規範（GMP）ガイドライン」を作成し、事業者の自主的な取り組みにより、製造工程管理による品質の確保を図るとともに、これらの形状の食品の原材料の安全性を確保するため、「原材料の安全性の確保」に関するガイドラインを示すべきである旨の指摘があったところである。

これを受け、今般、別添1のとおり「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」を、別添2のとおり「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」を作成した。

これらは、錠剤、カプセル状等の形状の食品の安全性確保について、その実効性を図るための一つの考え方を示したものであり、これらの食品の製造者等においては、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第3条に定める食品等事業者の責務として、製造する食品の本質等に応じて、これらの考え方に沿って自主的な取り組みを推進することが望ましい。

については、貴管下事業者への指導に際し活用いただくとともに、関係者への周知方よろしく願います。

(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

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、原材料等に関して安全性確認がなされていても、濃縮等の工程を経ることにより個々の製品の成分の偏りが生じ、必ずしも確認された安全性レベルが保証されない、期待される有効性が確保されない等の可能性があることから、製造工程管理による製品の品質の確保を図ることが必要である。

製造工程管理の手法については、医薬品について既に導入されている適正製造規範(Good Manufacturing Practice。以下「GMP」という。)を参考にすることができる。しかし、錠剤、カプセル状等食品におけるGMPの導入に当たってはその特性に応じたものであるべきであり、また、現段階においては、事業者の自主的な取り組みを推奨するような方向で進めることが適切である。このため、今般、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を示すこととした。

今後は、この考え方に沿って、事業者が自主的にGMPに従った製造を進めていくことが期待される。

第2 対象の範囲

この基本的考え方に従った製造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原材料とする錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の形状の食品若しくはその原材料を製造又は加工する事業者(以下「製造業者」という。)である。

なお、輸入業者については、輸入しようとする製品が適正な製造工程管理の下で製造されていることを輸入元の製造業者に確認するとともに、製品の情報(原材料、製造所等)、保管方法等必要事項を記載した書類を作成するなど、国内で製造される製品と同等の品質の確保を図るよう努めることが期待される。

第3 基本的な考え方

製品の品質の確保の方法としては、従来、最終製品の品質試験を行って品質の確認を行うことに重点が置かれてきたが、適正な製造を行うためには、最終製品で不良品が生じる前に、各製造段階において不良品が生じないようなチェックを行うシステムを構築していく必要がある。つまり、原材料の受け入れから最終製品の出荷に至るまでの全工程において、主に作業員、機械等による製

造行為に着目した管理（以下「製造管理」という。）と、原材料、中間製品、最終製品の試験等、品質の確認行為に着目した管理（以下「品質管理」という。）を組織的に実施する必要がある。

これらを実施するには、次の3つの観点から管理システムを構築することが重要である。

- 1 各製造工程における人為的な誤りの防止
- 2 人為的な誤り以外の要因による製品そのものの汚染及び品質低下の防止
- 3 全製造工程を通じた一定の品質の確保

これらについて、適切な管理組織の構築及び作業管理（品質管理、製造管理）の実施（GMP ソフト）と、適切な構造設備の構築（GMP ハード）とに分けて基本的な考え方を示すと、概ね次のようになる。

（1）管理組織の構築及び作業管理の実施（GMP ソフト）

製造部門から独立した品質管理部門を設置する等、製造及び品質管理のための組織の整備を図ること。

部門、作業工程ごとに責任者を指定し、責任体制を明確にすること。
標準的な規格及び作業手順を文書化し、それに従ってすべての作業を実施すること。

作業工程において複数の人員によるチェックを行い記録すること。

製造記録、保管記録及び出納記録等の各種記録類を整備・保存すること。

製品をロットごとに管理し、製造段階で製造に使用している運搬容器や主要機械等に、取り扱っている製品の品名、ロット番号等の表示を行うこと。

作業室の清掃、機械器具の洗浄等の衛生管理をあらかじめ定めた手順等に従って実施すること。

作業員の保持する微生物等により製品が汚染されないよう、常に作業員の衛生健康状態に注意し、必要な場合には作業部署の変更等を行うこと。
作業員以外の者の作業室への立入りを制限すること。

設備、機械器具等を定期的に点検整備（計器の校正を含む。）すること。
製造工程の各段階で品質チェックを行うこと。

出荷後の製品の品質チェックに必要な検体を、適当な条件で保存すること。

製品に対する苦情を含めた必要な情報を収集して、製造管理及び品質管理の改善に役立てること。

製造工程管理の実施状況について定期的に自己点検を行うこと。

総括管理者、各責任者及び作業員等 GMP に従事する者全てに対して、教育訓練を計画的に実施すること。

（2）構造設備の構築（GMP ハード）

作業室は、作業に支障のない広さを持ち、例えば表示包装作業室では、

ラベルの貼り違いを防ぐために異品目の作業台の間に仕切りをしたり、十分な間隔をとる等により、混同等の間違いを防ぐことができるような広さと構造をもつこと。

粉塵等によって製品が汚染されることを防ぐことができること。

作業室を専用化するなど、交叉汚染を防止できること。

作業室の床、壁、天井等の材質は清掃しやすいものであって必要に応じて消毒ができること。

製品の製造に使用する機械器具及び容器等で特に原材料、製品等に直接接触する部分は、製品を変化させない材質のものであり、製造機械は潤滑油により製品を汚染しない構造となっていること。

作業室及び機械設備が、製造工程の順序に従って合理的に配置されていること。

手洗い設備及び更衣室を有すること。

第4 製造工程管理の実施に当たって

1 責任者の設置

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く。

なお、責任者の設置に当たっては、以下のような配慮がなされることが望ましい。

(1) 総括管理者は、次のいずれかに該当する者であること。

医師、歯科医師、薬剤師又は獣医師

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、農芸化学又は化学の課程を修めて卒業した者

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

(2) 製造管理責任者は、品質管理責任者を兼ねないこと。

2 基準書類の作成

適正な製造管理及び品質管理を行うためには、組織の役割、作業手順又は、製品の規格等を明確にしておく必要がある。したがって、製造業者は、基準書類に従えば誰もがその役割を果たせるよう、原材料、機械器具、製造管理及び品質管理の方法及び製品の品質等を規定した以下のような文書を作成する必要がある。

(1) 製品標準書

製造工程管理を通じて確保しようとする製品の品質について明らかにするため、製品の本質、製造方法等を規定した基準書類であり、製品ごと

に作成する。

(2) 製造管理基準書

原料、資材等の受け入れから最終製品として出荷されるまでの製造、保管等標準的な工程管理の方法を規定した基準書類であり、製造所ごとに作成する。

(3) 製造衛生管理基準書

製造における製品の汚染を防止するため、構造設備の衛生管理及び作業員の衛生管理の方法を規定した基準書類であり、製造作業を行う場所ごとに作成する。

(4) 品質管理基準書

適切な品質管理を行うために重要な要素である検体の採取方法や試験検査の判定方法等品質管理の方法を規定した基準書類であり、製造所ごとに作成する。

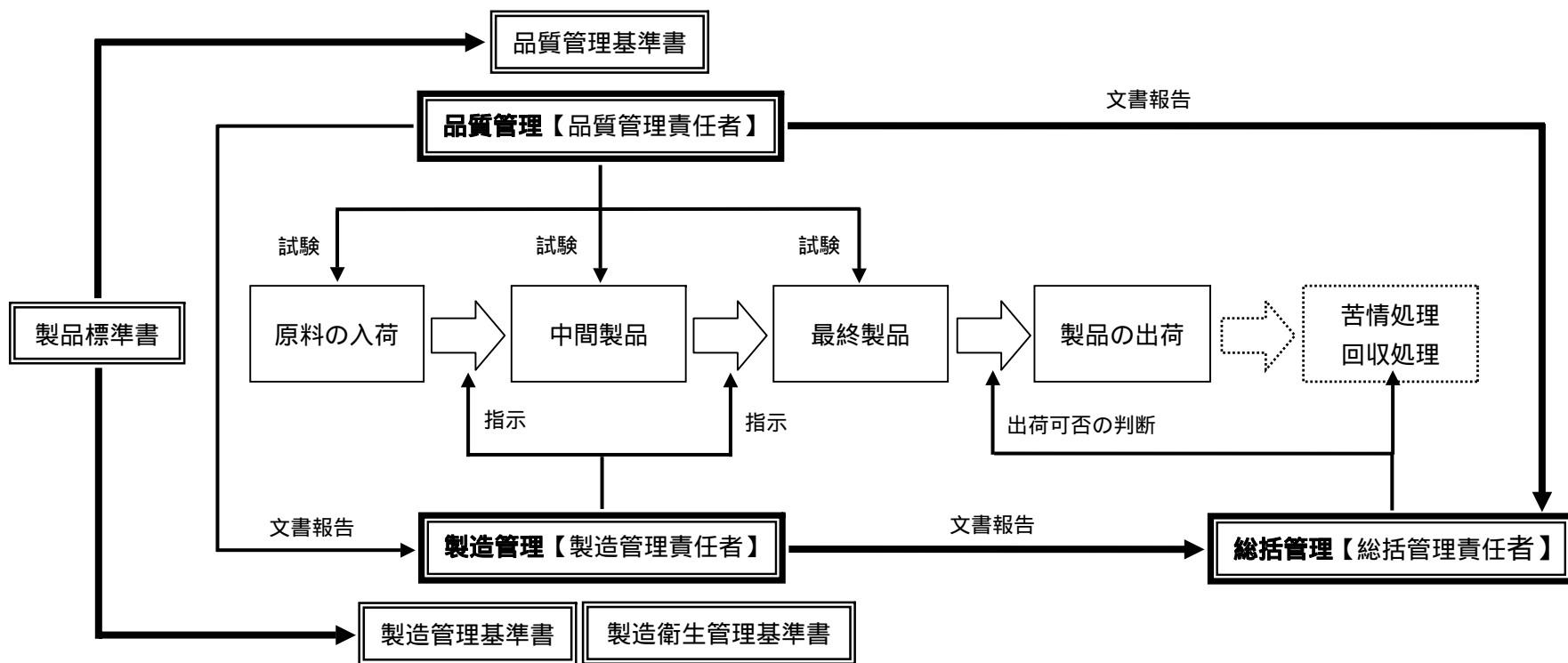
なお、GMP 実施のための具体的な各責任者の業務内容や各種基準書類の記載事項等については、製品の本質や製造の実態等に応じて定めること。別紙のとおり GMP を実施した製造工程管理の一例を示す。

第 5 記録の作成及び保存

記録の作成及び保存については、「食品衛生法第 1 条の 3 第 2 項の規定に基づく食品等事業者の記録の作成及び保存について」(平成 15 年 8 月 29 日付け食安発第 0829001 号本職通知)を参照の上、適切な作成及び保存を実施する。

(別紙)

GMP を実施した製造工程管理の関係図



(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

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。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同条に規定されているところであるが、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の安全性に関する自主点検手法について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及び化学的合成品を、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 自主点検の考え方

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おそ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、原材料等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、その実施に当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）。

なお、本ガイドラインは、当該食品が機能を発現することを意図して使用される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。

(別紙)

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フローチャート

【定義】

- 1) 原材料：本フローチャートの点検対象とする加工食品を製造するための配合原料をいう。ただし、賦形剤、基材及び溶剤等の製剤化のための材料は含まない。また、食品添加物として使用されるものは含まない。^{*1}
- 2) 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。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。

【最終製品レベル】

STEP 1

すべての原材料が何であることを明確にすること。



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)」でないことを確認すること(食薬区分の確認)。^{*2}



STEP 3

【原材料レベル】

STEP 3

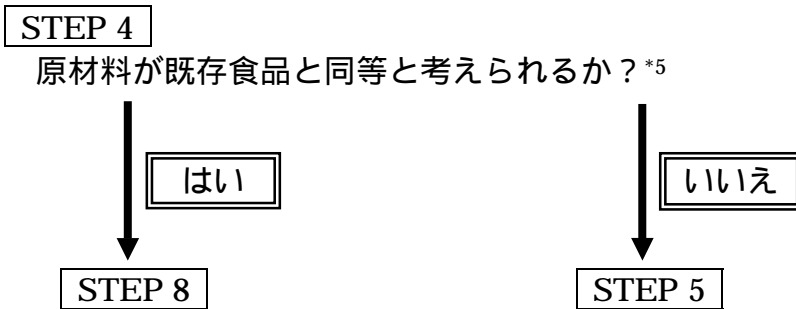
基原材料の基原、使用部位及び原材料の製造方法等について保証する方法が明確であること。^{*3}



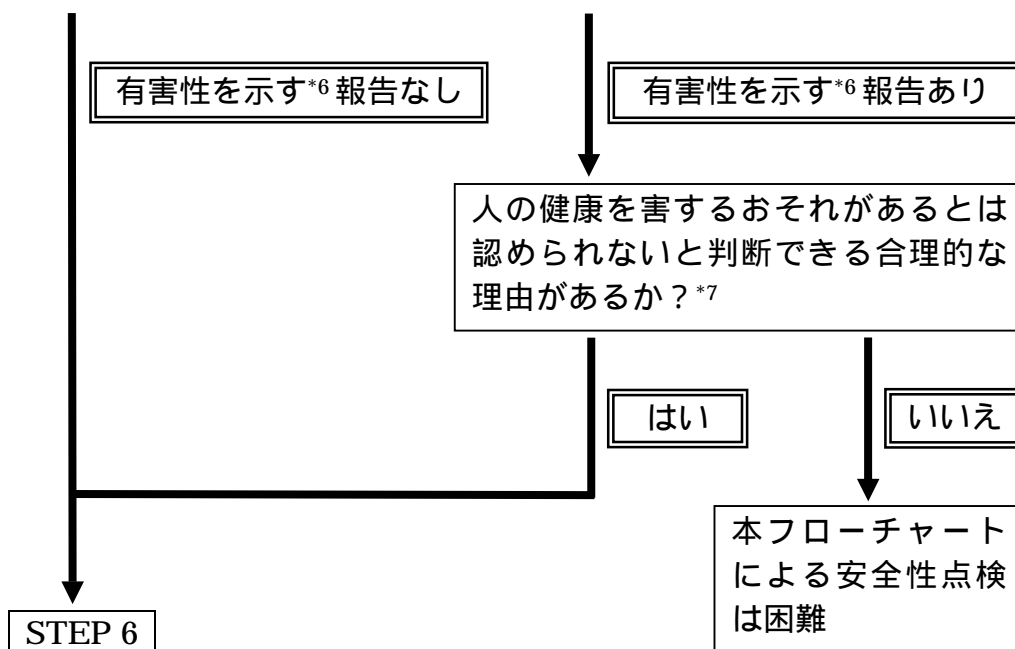
一定の品質(成分)が常に保証されていること。^{*4}



STEP 4

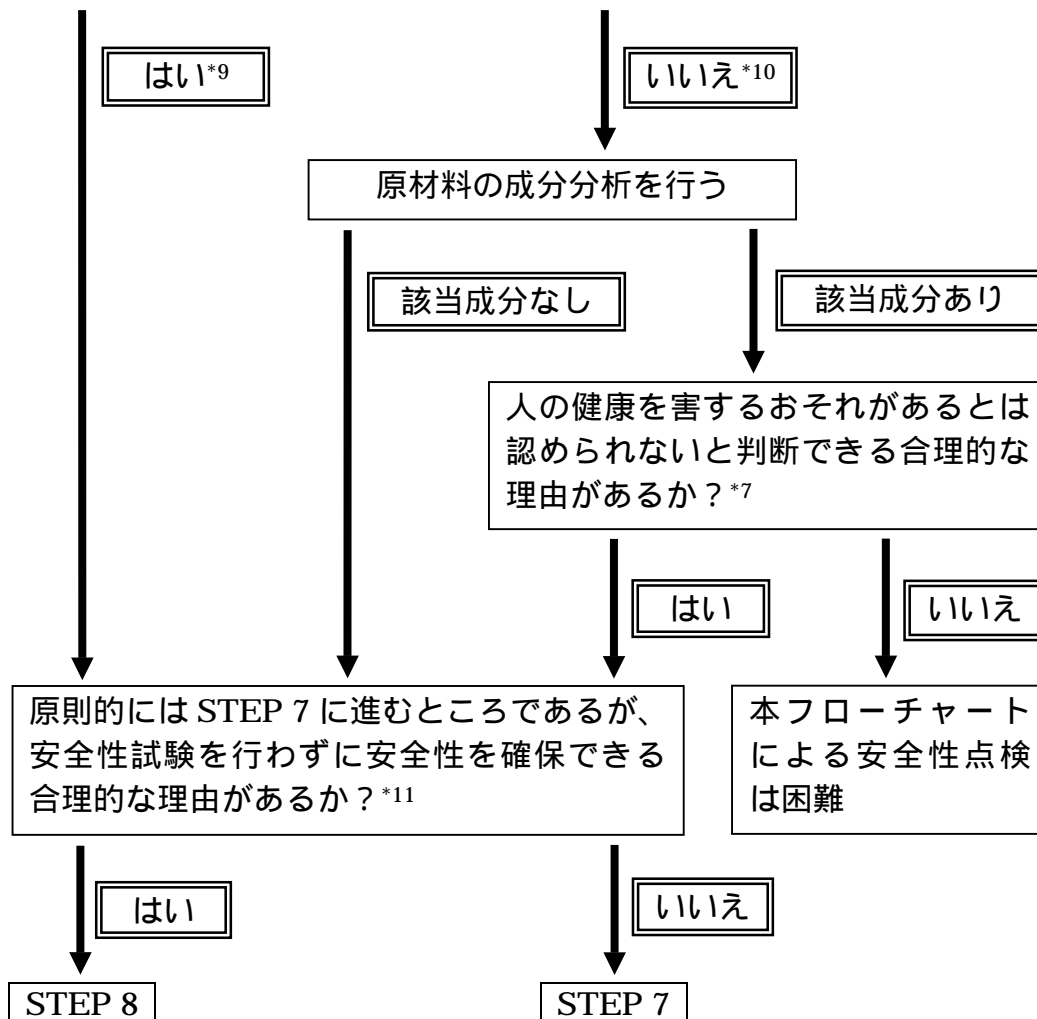


STEP 5
 基原材料の安全性情報に関する文献調査を実施する。
 Chemical Abstract、PubMed、RTECS など科学的に信頼できる文献データの調査により、安全性・毒性情報（疫学データも含む）があるか？



STEP 6

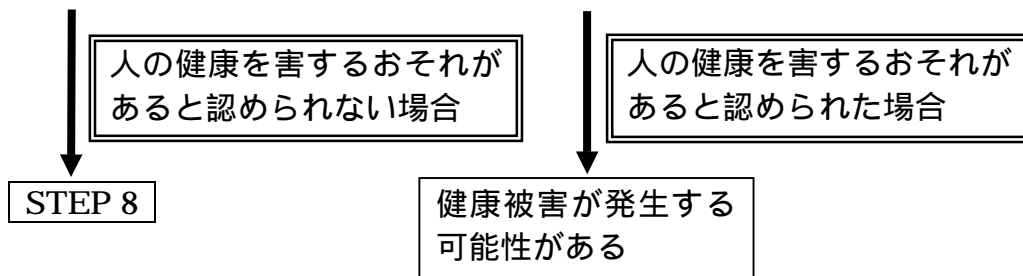
基原材料に含まれる成分及び成分の安全性に関する文献調査等を実施する。^{*8}
有害性が知られるアルカロイド、トキシン、ホルモン、神経系作用物質、発がん性物質、催奇形性物質、遺伝毒性物質、その他の毒性物質及びその構造類縁物質が見出されないか？



STEP 7

基原材料あるいは原材料を用いた安全性試験を実施する。^{*12, *13}

本来は、「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、標準的な方法で実施すべきであるが、反復経口投与毒性試験（90日間以上が望ましい）、in vitro 遺伝毒性試験等をまず行い、この結果のみで影響が判断できない場合には、長期毒性試験、in vivo 遺伝毒性試験等を実施し評価する。

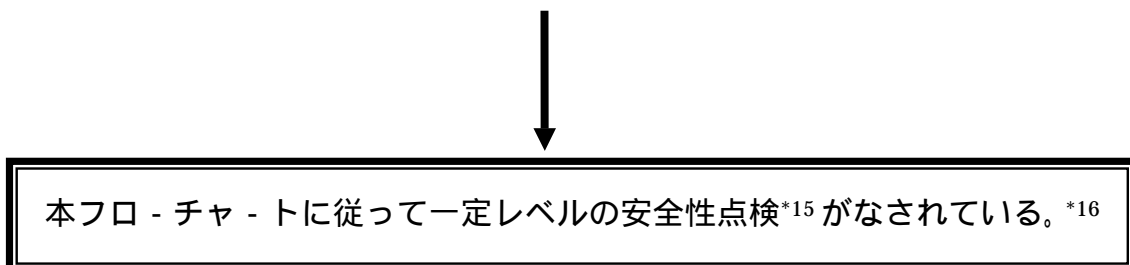


【最終製品レベル】

STEP 8

すべての原材料の配合割合を明確にすること。

また、製品の衛生管理^{*14}を徹底するとともに、安全性情報の収集を継続して行うこと。



- *1 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。
- *2 「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>) より検索可能。
- *3 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。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。

- *4 自主的な GMP (Good Manufacturing Practice) 等に従った製造工程管理を行うことが望ましい。
- *5 通常の食品形態であり、かつ社会通念上、十分な食経験がある食品と認められるもの。また、通常形態の食品と同等量の摂取量であるものをいう。
- *6 有害のおそれがあると認められる場合も含む。
- *7 合理的な理由の例： 加工・製造の過程で有害成分が除かれることが科学的に示されている。成分が既知であり、その成分の毒性試験のデータから摂取量が十分安全域にある。
- *8 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調査し、得られた個々の成分について、基原動植物の由来に関わらず安全性情報を文献調査する。
- *9 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。
- *10 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。
- *11 合理的な理由の例： 当該成分について既に十分な食経験がある等、食経験に基づいて安全性を担保できる。同じ基原材料で十分な安全性試験が行われている。
- *12 「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」等、適切な GLP (Good Laboratory Practice) に基づき実施する。また、安全性試験の結果は学術論文やホ - ムペ - ジ等に公表し、開示すること。
- *13 単一化合物の場合には当該化合物と同等性があるものでの安全性試験成績でも可。「同等」とは次のものがすべて一致している場合をいう。1. 基原、2. 製法、3. 純度。また、最終製品と同等の配合割合をもつ原材料混合物を用いた安全性試験でも可。ただし、この場合、単一原材料の安全性試験とはみなさない。
- *14 重金属等の不純物の分析や、微生物検査の実施など。また、自主的な GMP 等に従った製造工程管理を行うことが望ましい。
- *15 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。
- *16 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。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。