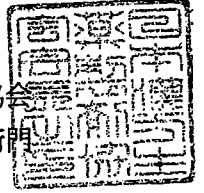


平成19年3月29日
日漢協発第 127号

厚生労働省 医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
課長 村上 貴久 殿

日本漢方生薬製剤協会
会長 風間 八左衛門



漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する当協会自主基準について

謹啓 益々ご健勝にてご活躍の段、お慶び申し上げます。

当協会では、平成17年4月の薬事法の全面施行に伴い、漢方製剤・生薬製剤のより一層の品質確保及び品質向上を目的として、現在の上乗せGMPであります「医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」（昭和62年8月5日、薬監第72号）及び「一般用漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」（平成4年3月31日、薬監第23号）につきまして別添資料に示す改訂自主基準を設定し、平成19年5月1日より実施することとし、適用日までは従前のおりとする事といたしましたので、ご連絡申し上げます。

貴職におかれましては、本自主基準の設定の趣旨を充分ご理解の上、今後ともご指導、ご協力の程をよろしくお願い申し上げます。

なお、本自主基準につきましては、下記の団体等にも連絡し、ご協力をお願い申し上げます。

敬具

記

1. 添付書類

- 1) 漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準について
(日本漢方生薬製剤協会自主基準)
- 2) 漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準に関する質問と回答
- 3) 別表 漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準の適用項目
- 4) 別図 漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準の適用範囲

2. 連絡した団体

日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本大衆薬工業協会、
日本医薬品直販メーカー協議会、全国家庭薬協議会、全国配置家庭薬協議会、
日本生薬連合会、東京生薬協会

漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する

自主基準について

(日本漢方生薬製剤協会自主基準)

原料が生薬である漢方製剤及び生薬製剤の品質確保を図るため、医療用漢方エキス製剤については、化学薬品とは異なる特性を考慮したいわゆる上乘せ漢方GMP「医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」（昭和62年8月5日、薬監第72号）が定められ、昭和63年8月1日から実施されている。また一般用漢方製剤・生薬製剤については「一般用漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」（平成4年3月31日、薬監第23号）が定められ、平成5年4月1日から実施されている。

今般、平成17年4月1日施行された医薬品等市場責任の一層の明確化等を目的とした「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律」（平成14年法律第96条。以下「薬事法等一部改正法」という。）により、医薬品等の出荷・上市行為に係る薬事法の規定が従来の製造業（輸入販売業）の許可制度を基本とする体系から製造業と製造販売業の許可制度を基本とする体系へ移行することとなった。また改正法第12条の2第1号に規定する製造販売業の許可要件として医薬品等の品質管理の方法に関する基準である「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第136号）」（以下「GQP省令」という。）が公布され、平成17年4月1日より施行されている。

平成17年4月の改正薬事法の全面施行に伴い、改正医薬品GMP省令も施行されたところであるが、GMPの要求事項の主旨は改正後も変わっていない。また製造業の許可要件であったGMPが改正薬事法施行後は承認要件となり、承認要件としてのGMP適合性調査が行われることとなった。

こうした製造販売制度、GQP（品質管理の基準）などの導入、また現在の科学水準、社会的要求に応えるために、上乘せGMPである「医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」（昭和62年8月5日、薬監第72号）及び「一般用漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」（平成4年3月31日、薬監第23号）の改訂を行い、より一層の品質確保及び品質向上に努めることとしたものである。

本基準は平成19年5月1日より実施することとした。なお施行日以前はなお従前のおりとする。

1 総則

(目的)

本基準は漢方製剤・生薬製剤の製造に関して「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年12月24日厚生労働省令第179号)(以下「GMP省令」という。)及び「薬局等構造設備規則」(昭和36年2月1日昭和36年厚生省令第2号)による他、生薬の管理及び製造工程における製造管理及び品質管理に関する事項を定め、当該の品質確保を図ることを目的とし、GMP省令に上乘せするものである。

(適用範囲)

本基準は、漢方製剤・生薬製剤及び生薬の製造所等の業務に応じて必要な条項が適用される(ただし、本基準は薬事法施行令第二十条の四に定める生薬を粉末にし、また刻む工程のみを行う製造所を除く)。

(定義)

本基準で用いる用語は、「日本薬局方」及び「GMP省令」、「薬局等構造設備規則」で定められた用語である。

その他、以下の用語を定める。

生薬：動植物、鉱物等の天産物から得られ、漢方製剤・生薬製剤の製造に用いられる原料をいう。

漢方エキス・生薬エキス：漢方製剤・生薬製剤の原料エキスをいう。

2 生薬を管理する責任者

(責任者)

本基準が適用され生薬(全形、切断、粉末)を取扱う製造業者等は製造所ごとに品質部門に生薬を管理する責任者を置かなければならない。

1) 生薬を管理する責任者は次の(1)及び(2)の資格要件を満たすこと。

(1) 生薬についての専門知識を有し、生薬の品質鑑定能力を有すること。

(2) 実務経験により生薬の取扱い方法を熟知していること。

2) 生薬の品質確保に関する事項を実地に管理するために次に定める業務を責任者自ら行い、又必要に応じて指定した者に行わせること。

(1) 生薬の検体採取方法に関する事項

(2) 生薬の試験検査のうち、鑑別(形態学的品質を含む)結果の評価に関する事項

(3) 生薬取扱い担当者の教育訓練の実施に関する事項

(4) その他生薬の品質確保に関する事項

3 生薬の製造管理及び品質管理

(適用範囲)

生薬を受け入れ全形生薬・切断生薬・粉末生薬を製品として出荷する製造所（以後「全形・切断・粉末生薬製造所」という）、原料エキスを製造する製造所（以後「エキス原薬製造所」という）、生薬を受け入れ小分け包装等を行う製造所（以後「生薬最終製品製造所」という）、粉末生薬を用い生薬末製剤を製造する製造所（以後「生薬末製剤製造所」という）に適用する。

(製品標準書)

製品標準書には以下の事項を定めること。

1) 製造手順に関する事項

全形・切断・粉末生薬製造所においては生薬の刻み及び粉末加工条件等を記載する。

2) 規格及び試験方法に関する事項

- (1) 成分又は特性を確認する方法及び基準
- (2) 切断生薬の粒度試験
- (3) 鑑別試験
- (4) その他必要と思われる試験

3) 生薬の刻み及び粉末加工を委託する場合の注意事項

- (1) 委託する前に、委託者の責任において加工前の生薬の品質を確認する。
- (2) 刻み及び粉末加工品の受け入れ基準を定め、受け入れ時に試験検査を実施する。

4) 切断及び粉末生薬を購入する場合の注意事項

切断及び粉末生薬を受け入れる場合は、全形生薬の品質を確認する。

5) 輸送に関する事項

- (1) 容器及び包装の材質・形態
- (2) 輸送中の品質劣化の防止に配慮する。

(製造管理)

製造管理基準書には以下の事項を定めること。

1) ロット管理に関する事項

産地、梱包形態、生薬の外観等の相違によりロットを管理する。

2) 保管管理に関する事項

(1) 保管中にカビ、昆虫、鼠等による汚染及び品質劣化をきたさない様、適切な設備、方法及び条件を定め管理する。

(2) くん蒸を行う場合には、日局生薬総則に準拠するとともに、その記録を取る。

(品質管理)

品質管理基準書には以下の事項を定めること。

1) 検体の採取方法に関する事項

試験検査のための検体採取は、生薬毎に、その特質、例えば産地、外形、流通、梱包形態等を考慮し、個々に必要な方法を定める。

2) 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項

生薬を長期保管する場合はその特性に応じて、再試験基準を定める。

3) 生薬参考品の保管に関する事項

4) 記録の保管に関する事項

4 漢方エキス・生薬エキスの製造管理及び品質管理

(適用範囲)

エキス原薬製造所に適用する。

(製品標準書)

製品標準書には以下の事項を定めること。

1) 製造手順に関する事項

(1) 製造規模 (標準的仕込量)

(2) 生薬混和の順序

(3) 抽剤比、溶媒

(4) 昇温速度

(5) 抽出温度

- (6) 抽出時間
- (7) 抽出回数
- (8) 固液分離方式
- (9) 濃縮方式
- (10) 乾燥方式
- (11) 標準的収率
- (12) その他特殊な方法を用いる場合にはその詳細

2) 工程の収量と収率に関する事項

原料用生薬、製造規模等を配慮して、収量及び収率の範囲を定める。

3) 規格及び試験方法に関する事項

(製造管理)

製造工程においては「GMP省令」並びに「薬局等構造設備規則」を遵守するとともに生薬、漢方エキス・生薬エキスが微生物にとって富栄養源であることを踏まえ、特に微生物汚染防止を考慮した製造管理を行うものとする。

生薬から漢方エキス・生薬エキスまでの製造管理の状況が明確にわかる様に記録を整備する。記録事項に関しては「GMP省令」の記録事項を充分考慮するとともに、特に下記事項を追加するものとする。

(1) 秤量工程

(2) 抽出工程

抽出機番号、仕込量、抽出溶媒量、昇温時間、抽出温度、抽出時間

(3) 濃縮工程

濃縮機番号、濃縮温度、濃縮時間

(4) 乾燥工程

乾燥機番号、乾燥温度、乾燥時間、乾燥エキス量

(5) その他製造管理に必要な事項

(品質管理)

承認書記載の規格及び試験方法のほか、必要に応じて品質管理項目を設定し、品質の保証を行うものとする。

- 1) 承認書記載の規格及び試験方法以外に設定することが望ましい試験項目の例としては、以下の様な項目が挙げられる。

- (1)あらたに管理可能となった成分の定量試験
- (2)微生物試験
- (3)物性試験

2) 漢方エキス・生薬エキス参考品の保管に関する事項

5 漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理

(適用範囲)

生薬最終製品製造所、生薬末製剤製造所、及び漢方エキス・生薬エキスが当該最終製剤の主剤である製品を製造する製造所（「エキス製剤製造所」という。）に適用する。

(製造管理及び品質管理)

製造工程については「GMP省令」並びに「薬局等構造設備規則」を遵守するとともに生薬、漢方エキス・生薬エキスが微生物にとって富栄養源であることを踏まえ、特に微生物汚染防止を考慮した製造管理を行うものとする。

承認書記載の規格及び試験方法のほか、必要に応じて品質管理項目を設定し、品質の保証を行うものとする。

- 1) 承認書記載の規格及び試験方法以外に設定することが望ましい試験項目の例としては、以下の様な項目が挙げられる。
 - (1)あらたに管理可能となった成分の定量試験
 - (2)微生物試験
 - (3)物性試験
 - (4)その他

漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準に関する質問と回答

1 総則		質問	回答
目的	No		
	1	ここである漢方製剤とは。	厚生省薬務局監修「一般用漢方処方の手引」(薬業時報社)に記載されている処方や、現在わが国で常用されている漢方の成書に記載されている処方に基づいた製剤をいう。
	2	ここである生薬製剤とは。	生薬のみからなる製剤又は生薬が主剤となっている製剤をいう。
	3	「生薬の管理」とはどのようなことか。	生薬は天然物であるため、その外觀、性状、成分等ロット間でのバラツキが生じ易い。したがって生薬を原料とする製剤の品質の安定・確保のためには、原料から最終製品に至るまでの製造管理及び品質管理面において、合成の原料とは違った扱い上の注意を要することをいう。
	4	適用を受ける製造所とは、具体的にどのような製造所か。	漢方製剤・生薬製剤及び生薬の製造所等であってGMP省令が適用される製造所(外国製造所を含む)が本基準の適用を受ける。(別図、別表の製造所①②③④⑤が適用)なお、刻み、粉末加工のみを行う製造所は適用を受けない。
適用範囲	5	本基準は漢方製剤・生薬製剤を輸入する場合にも適用されるか。	国内品と同様に品質が保証されるようにすべきである。
	6	生薬エキス配合の医薬品を製造するために、生薬エキスを生薬エキス製造業者から購入している製造業者には、本基準は適用されないと解してよいか。また、前記の場合に、生薬エキスでなく、粉末生薬を原料間屋より購入して使用している場合はどう考えたらよいか。	生薬エキス又は粉末生薬が当該最終製剤の主剤である場合には適用される。
2 生薬を管理する責任者			
責任者	7	生薬を管理する責任者はどのように判断し任命するのか。	資格要件を充分考慮した上で、GMP省令に定める医薬品製造管理者、製造部門の責任者、品質部門の責任者と同様に、能力や経験等の資格要件を適切に判断し任命する。
	8	生薬を管理する責任者は本基準の適用を受けるすべての製造所に必要なのか。	全形、刻み、粉末のいずれかの生薬を取扱い、本自主基準の適用を受ける製造所には必要である。エキス製剤の最終製剤製造業者(別図、別表の製造所⑥)は生薬を直接扱わないので置かなくともよい。また、生薬末製剤の小分けのみを行う製造所にも不要である。

No	質問	回答
9	同一法人で生薬を扱う製造所が複数ある場合、それぞれに責任者は必要なのか。	同一法人に生薬を扱う製造所が複数ある場合は、生薬を受け入れる製造所には必要であるが、受入れの済んだ生薬のみを扱う製造所には置かなくともよい。以下に示す場合があげられる。①製造所Aにおいて生薬を受け入れ、刻み、粉末加工を行い、これを製造所Bにおいて最終製品とする場合、製造所Bには置かなくともよい。②製造所Aにおいて生薬を受け入れ、刻み加工を行い、これを原料として製造所Bにおいてエキスを製造する場合、製造所Bには置かなくともよい。
10	ここでいう生薬の品質鑑定能力とは。	生薬の鑑別試験及び理化学試験により、生薬が正しい基原であるかの鑑別、並びに品質評価ができる能力を指す。
11	実務経験とは具体的にどのようなことか。	生薬若しくは漢方製剤・生薬製剤の製造管理又は品質管理に関する業務に従事し、生薬を直接取り扱う実務(品質評価、保管、加工など)に、原則として3年以上経験を有する程度をいう。
12	生薬を管理する責任者は生薬の試験検査のうち鑑別結果の評価に関し適否の判定を行い、生薬の品質の総合判定は品質部門が行うと考えてよいのか。	ただし、生薬の研究、栽培、購買又は販売において2年以上の経験を有した者であれば、上記経験が1年以上でも差し支えない。
13	生薬を管理する責任者は生薬の品質確保に関する事項を実地に管理するために次に定める業務を自ら行い、又必要に応じて指定した者に行わせることがあるが、指定される者に資格要件があるか。	特に資格要件はないが、生薬を管理する責任者と同等又はそれに順ずる知識と経験があること。
14	外国製造所においても生薬を管理する責任者は必要か。	外国製造所であっても、対象となる製造所であれば資格要件を持つ者にその業務を担当させること。
15	生薬取扱い担当者とは。	品質試験業務、原料保管業務、製造業務において、直接生薬を取扱う特定の担当者(複数)である。
16	教育訓練の実施については、具体的な内容は各社で定めるということでよいのか。	よい。ただし、定期的に実施すること。また、記録を残すこと。
17	その他生薬の品質確保に関する事項としては、どのようなものがあげられるか。	生薬を管理する責任者の業務としては、本自主基準の3 生薬の製造管理及び品質管理に関する業務が対象となるものであり、各社の実情に応じて定める。
3 生薬の製造管理及び品質管理		
18	製品標準書	選別工程、篩過工程、乾燥工程、滅菌工程など

No	質問	回答
19	「成分又は特性を確認する方法及び基準を定める」とあるが、成分又は特性を確認する方法とは具体的にどのようなことか。	成分又は特性を確認する方法とは、原料の品質確保のために有効と思われる生薬の確認試験、定量試験、外觀試験等をいう。 また、基準については、各社独自に設定することよ。
20	切断生薬の粒度試験とはどのような方法か。	生薬からのエキス抽出率安定化のための切断生薬の粒度規格を各社で定め、製品標準書に記載し、切断生薬の形状に応じてそれぞれの試験方法を設定し実施する。
21	鑑別試験とは、どのようなものを指すか。	日局や局外生規記載などの基原、性状、異物試験を基本とする。特に官能検査、形態学的検査は重要な項目である。
22	鑑別試験において切断生薬(刻み)の場合は具体的にはどの程度のことを実施するのか。	全形生薬の鑑別試験に準ずる。
23	その他必要と思われる試験とは具体的にどのような試験が考えられるか。	例えば、生薬個々の状況を勘案し、必要に応じて次のような試験を考慮することができる。 ①日局、局外生規、承認書別紙規格以外の成分・エキス含量・乾燥減量・灰分及び酸不溶性灰分試験など ②生薬の処理法や修治法のチェック ③生薬個々の特性を踏まえた試験(アリストロキア酸、残留農薬試験、微生物限度試験)など
24	「生薬の品質を確認する」とはどのようなことか。又、刻み及び粉末加工品の受入れ基準を定めるとはどのようなことか。	品質を確認するとは、委託者が全形生薬の品質を確認することである。受入れ基準を定めることは、3 生薬の製造管理及び品質管理(製品標準書) 2)規格及び試験方法に準じて、各社の責任において必要と思われる受入れの試験検査等の基準を設定することである。
25	全形生薬の品質を確認するとは、どのようなことか。	可能な限り全形生薬の試験成績書を入力する。なお、切断生薬で全形生薬の品質を確認できれば切断生薬の試験成績書で代用してもよい(受入試験を含む)。
26	全形生薬と切断生薬のロットは必ずしも同一ロットでなく、新たにロットを発生させることが可能か。	切断生薬のロットから全形生薬のロットが追跡できれば可能である。
27	適切な設備・方法及び条件を定め管理するとあるが、各社独自の方法でよいか。	品質劣化をきたさない管理方法であれば各社独自のものよ。
28	くん蒸を行う場合には、日局生薬総則に準拠すればよいか。なおくん蒸の記録の保存は医薬品GMPに準ずることよいか。	くん蒸を行う場合は、日局生薬総則に準拠すること。また、記録の保存はGMP省令第22条を参考とすること。
29	生薬の保存は通例、密閉容器に入れて保存することになっているが、全形生薬の場合はどうか。	切断・全形生薬いずれも密閉容器に保存することを原則とする。なお、生薬の品質保持上慣例的に用いられている麻袋、アンペラなども認め得るものである。
30	生薬の検体採取方法とは具体的にどのような方法か。	日局生薬試験法を参考にし、植物の部位(葉・根・根茎・果実など)ごとの特性に応じ物性が保証されるサンプリング方法。
31	長期保管とはどの程度か。	保管方法により一概にはいえないが、生薬の成育及び供給サイクルから考え、おおむね1年以上保管したものをいう。

No	質問	回答
32	その特性に応じとはどういうことか。	生薬は天然物であり、合成薬とは異なり乾燥品といえども生きています。そのため、時間の経過に伴ってほとんど変化しないものもあるが、ものによっては組織、形態や含有成分が変化することがある。例えば、植物の各部位、即ち草、根、木、皮、種子や葉で考えると薬部の生薬は精油成分、水分などが飛び易く、保管条件にもよるが再試験の中で考えざるべき項目であろう。また、切断生薬の保管は特にその変化について考慮すべきである。その他、カビ、昆虫、鼠などによる汚染や品質劣化を受け易い生薬については、再試験基準設定のとき配慮すべきである。
33	生薬参考品の適切な保管条件を示されたい。	日局生薬総則に準じ、密閉容器に入れ、湿気及び虫害などを避けて保管すること。なお、日局解説書、生薬総則の注を参考にされたい。
34	生薬参考品を保管するとき、試験検査に影響を及ぼさない適当な防虫・防黴剤を使用してよいか。	使用してよい。ただし、使用した防虫・防黴剤は記録にとどめること。
35	生薬参考品の形状はあえて全形にこだわらなくてよいか。	全形生薬の品質が確認できればよい。
36	生薬参考品の保管はどのように行うのか。	GMP省令第21条を参考に設定する。
37	品質管理の記録の保存期間は何年か。	GMP省令第22条を参考に設定する。なお、原料から最終製剤までの履歴を考慮し、設定することが望ましい。
4 漢方エキス・生薬エキスの製造管理及び品質管理		
製造管理	38	あらかじめ混合したものを原料として使用する場合は新たにロットを発生させることになっているが、混合した生薬について1回の試験検査で済ませてよいか。
	39	抽出時間とは、固液分離する次工程の持ち時間も含めるのか。
	40	その他の製造管理に必要な事項とは具体的に何か。
品質管理	41	物性試験とは具体的にどのような試験か。
	42	参考品の保管はどのように行うのか。
5 漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理		

製造管理 及び品質管理	質問	回答
43	あらたに管理可能となった成分とは。	<p>必要に応じ設けるもの(自主設定定量成分)で、その定量法及び含有量の基準を標準書に記載すること。以下に示すようなものがあげられる。</p> <p>①指標成分(昭和60年5月31日薬審二第120号「医療用漢方エキス製剤の取り扱いについて」)において示されており、承認申請時に標準湯剤との比較を行うために採用する成分)以外に後から承認書に追加設定が求められるようになった定量成分。</p> <p>②生薬、漢方エキス、生薬エキス・最終製品の管理のために自社で設定した定量成分</p>
44	最終製剤で設定することが望ましい試験項目として微生物試験が例示されているが、微生物試験の内容は各社の実情に応じて試験を実施し管理することによりか。	<p>微生物試験の内容は、衛生試験法注解及び医薬品・化粧品中の微生物試験法(倉田浩、石関忠一、宇田川俊一著(講談社))などを参考にして設定されたい。</p> <p>なお、菌数の限度については、日局参考情報12. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性における生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値で定められている限度を目安として努力するものとする。</p>
45	物性試験とは具体的にどのような試験か。	<p>漢方製剤・生薬製剤(顆粒剤、散剤、錠剤など)の色調比較試験、顆粒剤、散剤などのかさ密度測定及び錠剤の硬度試験など。</p>
46	その他とは具体的にどのような試験が考えられるか。	<p>漢方製剤・生薬製剤の残留農薬に関する自主基準に基づいた試験など。</p>

漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準の適用項目

運用項目 自主基準が 適用される製造所	生薬を管理 する責任者 の設置	自主基準の適用項目		
		生薬の製造管理 及び品質管理	漢方エキス・生薬 エキスの製造管理 及び品質管理	漢方製剤・生薬製 剤の製造管理及び 品質管理
製造所① 全形・切断・粉末生 薬製造所	○	○	×	×
製造所② エキス製造所	○	○	○	×
製造所③ 生薬最終製品製造所 (原薬：生薬(全形・ 切断・粉末))	○	○	×	○
製造所④ 生薬末製剤製造所 (原薬：粉末生薬)	○	○	×	○
製造所⑤ エキス製剤製造所 (原薬：エキス)	×	×	×	○

○：適用 ×：非適用

漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準の適用範囲

