

4) 4.4 生殖及び発達毒性試験

- ・ 4.4.1 総論
 - 目的と意義が述べられている。
- ・ 4.4.2 生殖、及び発達毒性に関する段階的アプローチ
 - 以下の試験の概要が解説されている。
 1. 90日間経口反復投与による毒性試験。この試験の結果で生殖及び発達毒性試験を行うべきか否かを決定する。
 2. ウサギを用いた出生前発生毒性試験と、ラットを用いたEOGRTS（拡張型1世代繁殖試験）を行う。
 3. 内分泌毒性試験、もしくは発生神経毒性試験、もしくはその両方を行う。動物福祉の観点から、これらの試験は慎重に実施されるべきである。

5) 4.5 追加試験

- ・ 4.5.1 ヒトでの試験
 - はじめに

「食品添加物が上市される以前、または以後に実施するヒトでの試験から有用な情報が得られる。ヒトの医薬品の安全性試験から得られた知見が食品添加物の安全性試験にも応用できると考えられる。単回投与または短期反復投与ヒト臨床試験の安全性評価のためのデータとしては、第1段階の試験一式（動態試験、90日間短期毒性試験及び遺伝毒性試験）で十分である。」
 - ヒトボランティア試験

「動物実験のデータが十分にあり、他の研究からある一定量なら投与しても安全だろうと推測できる場合にのみ、ヒトでの試験は行われるべきである。提案された試験は、明確な目標の科学的かつ適切なプロトコルを持つ必要がある。その中には、予期せぬ事態が発生した場合の記述が含まれていなければいけない。加えて、関連する倫理的、法的基準にも適合していなければならない。」
 - ヒトボランティア試験の種類(2種類)

胃腸吸収、代謝、分布、及び排泄試験及び耐性 (tolerance) 試験がある。その他、必要に応じてアレルギー試験や行動・認知機能試験等の特殊試験を実施する。
 - ✓ 胃腸吸収、代謝、分布、及び排泄試験

「ヒトでの試験結果は動物実験で得られた予測値を補強する。ヒトでの試験結果と動物実験結果との比較を通し、動物実験データベースの妥当性を評価することができる。さらに、副作用の可能性などを検討する上で重要なヒトと動物の相違点を特定できる。」

「胃腸吸収試験では投与後の血中濃度を測定する。その後の動態・代謝試験については血中及び尿中濃度を測定する。」
 - ✓ 耐性 (tolerance) 試験

「主に動物実験では検査できない症状（頭痛、腹部不快感等）について試験するために

実施する。身体検査、血液化学検査、血液検査、尿検査、また必要に応じて臓器機能検査を実施する。検査中は副作用がないかモニタリングし、それらの性質や頻度、程度、用量関係について記録する。」

4.5.2 免疫毒性、過敏症、アレルギー、食物不耐症

▶ 免疫毒性試験

1. ラットを用いた 90 日間経口反復投与による毒性試験を実施
 2. EOGRTS（拡張型 1 世代繁殖試験）と慢性毒性/発がん性試験を実施
 3. 複数の免疫毒性試験(B, T 細胞における有糸分裂促進物質刺激アッセイ、ナチュラルキラー細胞活性分析、マクロファージ定量、機能分析、インターロイキン 2 の機能分析、白血球によるサイトカイン産生等)を実施
- 1、2 での(Ⅱ)慢性毒性試験の結果により、3 段階目として免疫毒性試験を行うかどうか判断する。

▶ アレルギー

「現時点では、経口ばく露によって影響を受けやすい人々に対して、アレルギー反応を起こす可能性のある物質を評価できる実験動物試験は存在しない。」

▶ 食物不耐症

「食物不耐症は免疫関連の症状でなく、遺伝的な要因や、他にまだ定義されていない原因によって起こるとされているので、予測が難しい。現在、試験方法は存在しない。」

4.5.3 神経毒性

1. ラットを用いた 90 日間経口反復毒性試験を実施
2. 1 で神経毒性が疑われた場合、EOGRTS と慢性毒性/発がん性試験を実施
3. 1、2 で食品添加物に神経毒性があると示唆された場合、“OECD TG 426”にあるより行動学的、形態学的な試験を実施する。

6) 5.4 試験の報告と参照

・ 毒性データの概要と評価

- ▶ 各試験から得られた重要な知見は強調して記述すること。
- ▶ POD、BMDL₅、BMDL₁₀、NOAEL（決定された場合）、その他関連する情報についても記載すること。

・ 参照と試験報告

▶ 参照リスト

- ・ リファレンスの記入形式についての説明。掲載論文、非掲載論文の場合についてそれぞれ説明されている。

▶ 補足資料と試験レポート

- ・ 安全性評価の重要なキーとなる参照論文は、関係書類と一緒に提出すべきである。
- ・ 未出版論文は全文提出する必要がある。要約だけでは受け入れ不可。

2. 4. 6 FOOD ADDITIVES GUIDANCE DOCUMENT to accompany the APPLICATION HANDBOOK (FSANZ) 「申請ハンドブックを補足する食品添加物の申請に関するガイドライン資料」

本ガイドラインは、①食品添加物に関する規格 1.3.1 を変更する申請書を提出する申請者に適切な情報を提供すること、及び②なぜこの情報が必要とされるのか、またオーストラリア/ニュージーランド食品規格 (the *Food Standards Australia New Zealand Act 1991*) に関連した申請書がどのように評価されるかについて申請者の理解を深めることを目的としている。

(1) 資料構成

作業標準

- 1.1 食品添加物とは何か？
- 1.2 標準化はどのように機能するか？
- 1.3 いつ提出が必要か？
2. 標準化への変化
 - 2.1 食品添加物認可の基準
 - 2.2 標準化の狙い
 - 2.3 提出の支援に必要な情報
 - 2.4 技術的データのソース
3. 技術的情報の分析
 - 3.1 添加物の自然的、技術的機能
 - 3.2 特定と特性
 - 3.2.1 添加物の特定
 - 3.2.2 添加物の特性
 - 3.3 製造プロセス、不純物及び仕様
 - 3.3.1 不純物特性
 - 3.3.2 製造プロセス
 - 3.3.3 仕様
4. 安全性に関連した情報の分析
 - 4.1 毒物動態と代謝に関する情報
 - 4.2 食品添加物毒性に関する情報
 - 4.2.1 毒性試験の原則
 - 4.2.2 毒性試験の範囲
 - 4.2.3 代謝分解産物の毒性試験
 - 4.2.4 データの質
 - 4.2.5 動物試験の報告
 - 4.2.6 ヒトでの試験
 - 4.3 国際機関、もしくは他国政府からの報告
5. 食品摂取ばく露に関連する情報の分析
 - 5.1 食品添加物の使用に関する情報

5.2 食品摂取ばく露の推定
6. 安全使用レベルの決定
6.1 リスクアセスメントモデルの使用
6.2 危険性の特徴付け
6.3 リスクの特徴付け
7. 補足情報
Appendix1

(2) 概要

1) 4. 安全性に関連した情報の分析

4.1 毒物動態と代謝に関する情報

➤ 申請ハンドブックでは以下の2点について言及されている。

- | |
|--|
| <p>(a) 新規食品添加物の申請にあたっては、実験動物およびヒトにおける添加物及びその代謝物の代謝について詳細に報告すること。</p> <p>(b) 既存添加物の使用の拡大を申請する場合は、FSANZによる評価以降に実施された試験結果のみ報告すればよい。FSANZによる評価がない場合は、公表論文または総説を記載すること。</p> |
|--|

- 毒物動態及び代謝試験は、毒性試験を実施するための適切な動物モデルを選定し、必要な毒性試験のレベルを決定する際に重要な役割を果たす。また、動物への毒性メカニズムを理解するための参考となる。
- 多くの場合、毒性動態及び代謝に関する情報は動物モデルにおけるデータのみ入手可能であるため、これらのデータがヒトでの化学物質の挙動を反映しているかを理解することは非常に重要である。
- 種差は身体的な相違によるものだけでなく、代謝経路の違いによると考えられる場合がある。
- 毒物動態及び代謝試験は、多くの場合ラットを用いて行われるが、ヒトでのデータも入手可能である。
- 食品添加物の多くは、科学論文等の公表資料から代謝経路に関する情報を得ることができる。毒物動態及び代謝試験に関するさらなる考察についてはEHC70 (WHO 1987)を参照のこと。

4.2 食品添加物毒性に関する調査

➤ 申請ハンドブックでは、試験の具体的項目として以下が挙げられている。

- | |
|---|
| <p>(a) 新規添加物</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性毒性試験 ・短期毒性試験 ・長期毒性試験及び発がん性試験 ・生殖毒性試験 |
|---|

- ・ 発生毒性試験
- ・ 遺伝毒性試験
- ・ 神経毒性試験や免疫毒性試験といった、特殊試験

(b) 既存添加物

FSANZ による評価以降に実施された試験結果のみ報告すればよい。

- ・ 4.2.1 毒性試験の原則
 - 毒性試験の評価については、JECFA(WHO 1987)のアウトラインに基づいている。
- ・ 4.2.2 毒性試験の範囲
 - 食品添加物の安全性を評価するために必要なデータ量は、多くの因子に依存している。たとえば、化学物質の物性、ばく露の可能性、代謝、毒物動態などである。
- ・ 4.2.3 代謝、分解産物の毒性試験
 - 単に目的化合物の毒性試験を実施するのではなく、その中間代謝物についても毒性評価する必要がある。
- ・ 4.2.4 データの質
 - 全ての試験

全ての試験には、品質管理/保障プログラムの証明、もしくは独立した監査からの証明が必要である。安全性試験では、生データを含む、詳細な全データの報告が必要である。結果の要約だけは不適切。
 - 動物試験

GLP 規範に沿って安全性評価のための試験を設計する必要がある。他にも、OECD ガイドラインやレッドブック 2000 のガイドラインの項目を参照する必要がある。
 - ヒトでの試験

試験設計は、「化学的証拠の評価と申請方法」(NHMRC2000)に沿って行われなければならない。

<http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp69syn.htm>.
- ・ 4.2.5 動物試験の報告
 - 調査報告書には、投与経路、用量レベル、各用量レベルにおける動物数、動物の種族、性別、体重と週齢、観察頻度、各試験の期間、時間と効果の関係性、全ての測定値を含める必要がある。

急性毒性試験

- ・ 新規化合物に対して行われる

短期毒性試験

- ・ 14 日～3 ヶ月の期間
- ・ 可能であれば無影響量(NOEL)を決定

長期毒性試験/発がん性試験

- ・ 3ヶ月より長い期間
- ・ 多くはラットで行われる(場合によってマウス、イヌ)
- ・ 用量レベルの選択が重要

生殖毒性試験、発達毒性試験

- ・ 通常、新規食品添加物に対して行われる
- ・ 性行動、生殖機能、精子形成と発情等に対する影響を試験する

遺伝毒性試験

- ・ 遺伝毒性試験は、ヒトの遺伝子損傷に寄与する物質の可能性を判断するために行われる

・ 4.2.6 ヒトでの試験

- 動物実験からのデータを補完するのに有用である。
- 動物では観察されなかった、ヒトならではの影響（腸管アレルギーや中枢神経系のかく乱等）の検出が可能である。
- 人工甘味料の使用が多い糖尿病患者などの特定のグループに対する影響をみるためにも重要な試験である。

2.4.7 A Guide for the Preparation of Submissions on Food Additives (Health Canada) 「食品添加物の提出の準備におけるガイドライン」

本ガイドラインは、食品添加物の申請に関して食品製造業者及び食品流通業者を支援することを目的として作成された（初版は2007年）。

(1) 資料構成

はじめに

1.0 カナダにおける食品添加物に関する法令

1.1 認可されている食品添加物の一覧

1.2 組成基準のない食品、組成基準に従わなくてはならない食品添加物

2.0 食品添加物の提出要件概要

2.1 管理の考慮事項

2.1.1 食品添加物申請チェック項目

2.1.2 いつ提出が必要か？

2.1.3 行政情報と発行部数

2.1.4 言語と翻訳

2.1.5 発送指示と連絡先

2.1.6 申請提出の認可

2.1.7 申請提出物の評価

2.1.8 提出に関連するデータの編集

2.1.9 データと情報の完全性

2.1.10 不完全、もしくは未確定な提出物

2.1.11 外国からの提出

2.2 食品添加物申請提出における法的要件

2.2.1 食品添加物の説明一名前、化学特性、仕様など

2.2.2 目的と使用レベル、有効性、残留データや計画最大使用レベル

2.2.3 分析手法

2.2.4 食品添加物安全性データ

2.2.5 食品添加物ラベル内容

2.2.6 食品添加物のサンプル

2.3 食品添加物申請提出におけるその他の要件(非法的)

2.3.1 消費者のメリットと食品品質に関する注意事項

2.3.2 他の国家、国際機構の評価、承認、委任に関する情報

2.4 酵素に関する申請提出

3.0 新しい食品添加物の環境アセスメント

4.0 提出の受け入れ

5.0 一時的な市場認可

(2) 概要

1) 2.2.4 食品添加物安全性データ

- ・ 2.2.4.1 摂取データの検討事項
 - 検討事項を作成する上で必要となるデータや、データの出所を提供。
 - データの計算方法、推定方法が記されたガイドラインを提示している。
 - 検討事項は、食品添加物の想定される使用量の最大レベルで作成されなければならない。
- ・ 2.2.4.2 新規食品添加物の安全性の確立に必要な毒性試験の種類
 - それぞれの試験の目的及び意義が述べられている。

- ・ 急性毒性試験

急性毒性試験の目的は、試験動物種（ラットが最も一般的に使用されている）に対し、24時間以内に、食品添加物を単回、もしくは複数回、短時間で経口投与した際に発生する有害作用を決定することである。

- ・ 短期毒性試験

短期毒性試験の目的は、げっ歯類又はイヌにおいて、28～90日間(イヌでは1年の場合もある)の食品添加物の経口投与後に生じる悪影響を決定することである。これらの試験の結果を長期毒性試験に使用される経口投与量を決定するために使用する。

- ・ 長期毒性試験

長期毒性試験の目的は、試験動物の寿命（例えば、ラットにおける1年）の大部分の期間に対し、食品添加物の経口投与をした後に生じる悪影響を決定することである。

- ・ 発がん性試験

発がん性試験の目的は、げっ歯類に対し、二年間、食品添加物の経口投与した後に生じる悪影響を決定することである。これらの試験の結果は、食品添加物の潜在的な発がん性を評価するために使用される。しばしば長期毒性試験と組み合わせて用いられる。

- ・ 神経毒性試験

神経毒性試験の目的は、急性期、短期または長期にわたって食品添加物の経口投与後に生じる有害な神経学的影響を決定することである。しばしばげっ歯類で行われる。これらの試験の結果は、神経毒性の原因となる食品添加物の可能性を評価するために使用される。

- ・ 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の目的は、食品添加物が、生殖細胞および体細胞のDNAに影響を与える可能性を決定することである。試験は、in vivoの哺乳動物において、もしくは、in vitroでの微生物および哺乳類細胞株において行われる。これらの試験によって、突然変異または染色体異常誘発性の証拠を示すことができる。

- ・ 発生毒性試験

発生毒性試験の目的は、主要な臓器の形成が進められている妊娠期間に、妊娠中の母親に対して食品添加物の経口投与を行い、新生児に対する影響を決定することである。試験は、少なくとも1種のげっ歯類と非げっ歯類（しばしばウサギ）で行われる。

- ・ 生殖毒性試験

生殖毒性試験の目的は、交配前、交配、妊娠、及び授乳期間中の親動物と子孫の生殖能力の影響を決定することである。試験は、げっ歯類で行われる。

- ・ 2.2.4.3 新規食品添加物の安全性の確立に必要な毒性試験のその他の種類

- ・ 薬物動態試験

薬物動態試験の目的は、摂取に続く食品添加物の運命（腸管吸収、分布、代謝、排泄）を特定することである。また、より適切な実験動物や用量レベルを選定すること、そして種差の可能性について理解することを目的としている。

- ・ ヒト臨床試験

ヒト臨床試験の目的は、ヒトの食品添加物摂取後の耐性を決定することである。たいてい動物実験が実施された後、あるいは安全である十分な証拠がある場合に行われる。臨床試験結果は食品添加物の安全性を確かめるために使われるほか、医療処置が必要な人々など特定の集団における食品添加物の許容量を評価する際に用いられる。

2.5 食品添加物の使用基準設定の一般的な考え方及び設定方法について

2.5.1 Guidelines for the preparation of toxicological working papers on food additives

本ガイドラインは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）に提出する毒性試験結果報告書を作成するためのガイドラインであり、報告書を作成する WHO の臨時アドバイザー及び報告書の査読を行う評価メンバーに向けて作成されたものである。また、食品添加物の毒性データサマリーを作成する製造業者にとっても有用なものとなっている。

本ガイドラインでは、毒性試験結果報告書の構成と盛り込むべき内容が記載されている。

(1) 資料構成

1. はじめに
2. 試験結果報告書の構成と内容
2.1 見出し
2.2 目次
2.3 解説
2.4 生物学的データ
2.4.1 生化学的観点
2.4.2 毒性試験
2.4.2.1 急性毒性
2.4.2.2 短期毒性
2.4.2.3 長期毒性／発がん性
2.4.2.4 遺伝毒性
2.4.2.5 生殖毒性
2.4.2.6 特殊試験
2.4.3 ヒトでの所見
2.5 コメント
2.6 評価
2.7 注釈
2.8 参考文献
2.8.1 文中の引用箇所
2.8.2 報告書巻末の参考文献リスト
2.8.3 リスト内の順番
Appendix A: 試験結果報告書ひな型
Appendix B: 毒性試験結果サマリー
Appendix C: 急性毒性データ表の示し方
Appendix D: 遺伝毒性データ表の示し方
Appendix E: 試料に関する報告事項
Appendix F: ppm から 1 日当たり体重 1kg 当たり mg への換算方法

(2) 概要

AppendixA では、以下のとおり試験結果報告書のひな形を提示している。

タイトル

目次

1. はじめに
2. 生物学的データ
 - 2.1 生物学的側面
 - 2.1.1 吸収、分布、排出
 - 2.1.2 生体内変化
 - 2.1.3 酵素とその他の生体パラメータによる影響
 - 2.2 毒性試験
 - 2.2.1 急性毒性
 - 2.2.2 短期毒性（ねずみ、ハムスター、うさぎ、犬、豚、さる。小動物から記載）
 - 2.2.3 長期毒性／発がん性試験
 - 2.2.4 遺伝毒性試験
 - 2.2.5 生殖毒性試験
 - 2.2.5.1 多世代生殖毒性
 - 2.2.5.2 発達の毒性
 - 2.2.6 心血管系への影響に関する特殊試験
 - 2.2.7 免疫反応に関する特殊試験
 - 2.2.8 巨大分子結合に関する特殊試験
 - 2.2.9 代謝に関する特殊試験
 - 2.2.10 ホルモンに影響されないレベルの特殊試験
 - 2.2.11 眼毒性に関する特殊試験
 - 2.2.12 光異性生成物に関する特殊試験
 - 2.2.13 甲状腺機能に関する特殊試験
3. コメント
4. 評価
5. 参考文献

2.5.2 Food additives Guidelines for the preparation of working papers on intake of food additives for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

本ガイドラインは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）向けの食品添加物の摂取量に関する研究報告書を作成する著者の指針として作成されている。食品消費量及び加工食品中の食品添加物濃度に関して得られている情報が概説され、これらの情報から推定摂取量が算出される。

(1) 資料構成

本ガイドラインの資料構成は以下のとおりである。

1.	緒言
2.	研究報告書の構造および CCFAC から求められる摂取量評価の内容
2.1	タイトル
2.2	目次
2.3	緒言
2.4	収支法によるスクリーニング検査
2.5	摂取量の評価
2.5.1	「poundage」（消失量）に基づく評価
2.5.2	フードバランスシート、家計調査、小売売上高調査由来のデータに基づく評価
2.5.3	モデル食に基づく評価
2.5.4	個人の食事記録に基づく評価
2.6	推定摂取量の評価
2.7	結論および勧告
2.8	参考文献
2.8.1	本文中での引用
2.8.2	研究報告書巻末の参考文献一覧
2.8.2.1	発表された試験
2.8.2.2	未発表の試験
2.8.2.4	書籍
2.8.2.5	当局の報告書
2.8.3	一覧への掲載順
3.	毒性学的評価と組み合わせて作成される研究報告書
添付 A	研究報告書の様式
添付 B	データ要請シート
添付 C	食品添加物の一般基準のための食品分類システム
添付 D	評価および結論、勧告のセクション
添付 E	摂取量が予測される食品添加物の研究報告書のサンプル

(2) 概要

Appendix A では、以下のとおり研究報告書のひな形を提示している。

タイトル

目次

1. はじめに
2. Budget Method によるスクリーニング
3. 摂取量の評価
 - 3.1 「poundage」(消失量)に基づく評価
 - 3.2 フードバランスシート、家計調査、小売売上高調査由来のデータに基づく評価
 - 3.3 モデル食に基づく評価
 - 3.4 個人の食事記録に基づく評価
4. 摂取量推計の評価
5. 結論と提言
 - 5.1 国(または EU)の最大使用基準値に基づく摂取量推計
 - 5.2 GSFA で規定された最大使用基準値に基づく摂取量推計
 - 5.3 CODEX 委員会 (CCFAC) への提言
6. 参考文献

2. 5. 3 Guidance for Industry: Providing Regulatory Submission in Electronic or Paper Format to the Office of Food Additive Safety: Draft Guidance 「産業界のためのガイダンス：OFAS への電子形式または書類形式による申請書作成に関するガイドライン(ドラフト版)」

本ガイダンスは FDA の食品添加物安全局 (OFAS) に申請書を提出する製造業者を支援することを目的として作成されたもので、以下の 9 種類の申請書についてのガイドラインとなっている。

- ・食品添加物申請 (FAP)
- ・色素添加物申請 (CAP)
- ・食品マスターファイル (FMF)
- ・色素マスターファイル (CMF)
- ・食品接触通知 (FCN)
- ・食品接触物質に関する事前協議申請 (PNC)
- ・一般に安全と認められる添加物 (GRAS) 申請
- ・バイオテクノロジー最終協議申請
- ・新規タンパク質協議申請

(1) 資料構成

- I. はじめに
- II. 全申請書に共通する項目
 - A 総則
 - B 形式
 - C 修正、更新、補足
 - D 目次
 - E 情報公開法 (FOIA) に基づく情報開示の免除について
 - F カバーレター
 - G 参考文献
- III. 電子形式での申請書についての概論
 - A 一般事項
 - B 電子申請書類の送信
 - C 電子申請書類の送信ファイル形式及びファイル名
 - D ロードマップ
 - E 電子申請書類の統合
 - F 電子形式での修正、更新、補足について
 - G 電子署名
- IV. 食品添加物 (FAP) または色素添加物申請 (CAP) に関する情報
 - A 申請書提出についての一般事項
 - B 電子形式での申請書提出
 - C 電子形式での申請書の修正、更新
 - D 食品及び色素のマスターファイル
- V. 食品接触通知 (FCN) 申請及び事前協議申請に関する情報

A	FCN 申請についての一般事項
B	電子形式での FCN 申請
C	電子形式での FCD 申請の修正
D	食品接触物質 (FCS) についての事前協議申請及びマスターファイル
VI.	一般的に安全と認められる添加物 (GRAS) の申請に関する情報
A	GRAS 申請についての一般事項
B	電子形式での GRAS 申請
C	電子形式での GRAS 申請の修正、補足
VII.	バイオテクノロジー最終協議申請に関する情報
A	バイオテクノロジー最終協議申請についての一般事項
B	電子形式でのバイオテクノロジー最終協議申請
C	電子形式でのバイオテクノロジー最終協議申請の修正、補足
VIII.	新規タンパク質協議申請に関する情報
A	新規タンパク質協議申請についての一般事項
B	電子形式での新規タンパク質協議申請
C	電子形式での新規タンパク質協議申請の修正、補足
IX.	参考 FDA ウェブサイト
A	行政情報についての参考ウェブサイト
B	化学物質についての参考ウェブサイト
C	安全性試験についての参考ウェブサイト
D	環境情報についての参考ウェブサイト
E	バイオテクノロジー情報についての参考ウェブサイト
X.	付録

(2) 概要

- ・ 本ガイドラインでは、食品添加物 (FAP) 及び色素添加物申請 (CAP)、食品接触通知 (FCN)、一般に安全と認められる添加物 (GRAS) 申請、バイオテクノロジー最終協議申請、新規タンパク質協議申請それぞれの申請書に必要な項目が記載されている。
- ・ 申請書の種類により盛り込むべき項目が異なるが、特に食品添加物及び色素添加物については安全性に関する情報として求められる項目が他に比べ多くなっている。
- ・ GRAS については毒性試験結果の報告は求められていない。また「使用基準についての自己制限」に関する情報を報告すべきとされているが、その具体的内容については本ガイドラインでは記載がなかった。

申請書の種類	必要な項目
FAP&CAP	I 申請情報 (新規/既存添加物の修正・更新の区別 等) II 申請者情報 III 一般情報 (申請書タイトル、申請形式 等) IVA 食品添加物に関する情報 (添加物のタイプ、主に使われる食品 等) IVB 色素添加物に関する情報 (添加物のタイプ、主に使われる食品 等)

	<p>V 固有性 (化学物質名、CAS No, 等)</p> <p>VI 管理情報 (非開示情報の指定、編集書類 修正・更新 等) 管理技術 化学的性質 (試験結果、試験方法、参考文献) 安全性 (試験結果※、参考文献) ※一般毒性試験・急性毒性試験 (げっ歯類)・急性毒性試験 (非げっ歯類)・亜慢性毒性試験 (げっ歯類)・亜慢性毒性試験 (非げっ歯類)・1年間毒性試験 (非げっ歯類)・慢性毒性試験 (げっ歯類)・慢性毒性/発がん性試験 (げっ歯類)・発がん性試験 (げっ歯類)・胎内ばく露による追加発がん性試験 (げっ歯類)・生殖毒性試験・発生毒性試験・免疫毒性試験・代謝及び薬物動態試験・神経毒性試験・眼球試験・皮膚試験・ヒトでの試験・その他)</p> <p>環境 (環境情報・試験結果・参考文献) その他</p> <p>VII 署名</p> <p>VIII N/A (添付ファイル一覧)</p>
FCN	<p>I 一般情報</p> <p>II 化学的性質</p> <p>III 安全性 (試験結果※ 参考文献) ※一般毒性試験・急性毒性試験 (げっ歯類)・急性毒性試験 (非げっ歯類)・亜慢性毒性試験 (げっ歯類)・亜慢性毒性試験 (非げっ歯類)・1年間毒性試験 (非げっ歯類)・慢性毒性試験 (げっ歯類) または慢性毒性/発がん性試験 (げっ歯類)・発がん性試験 (げっ歯類)・生殖毒性試験・発生毒性試験・免疫毒性試験・代謝及び薬物動態試験・神経毒性試験)</p> <p>IV 環境</p> <p>V 認証</p> <p>VI 添付ファイル一覧</p>
GRAS	<p>I 申請情報 (新規/既存添加物の修正・更新の区別 等)</p> <p>II 申請者情報</p> <p>III 一般情報 (申請書タイトル、申請形式 等)</p> <p>IV 用途</p> <p>V 固有性 (化学物質名、CAS No, 等)</p> <p>VI 製造方法 仕様 食品摂取によるばく露 使用基準に関する自己制限 1958年以前の主な用途 (適用される場合) GRAS 決定の根拠となる包括的考察 文献目録</p> <p>VII 署名</p>

	VIII N/A (添付ファイル一覧)
バイオテクノロジー最終協議申請	I 申請情報(新規/既存添加物の修正・更新の区別 等) II 申請者情報 III 一般情報(申請書タイトル、申請形式 等) IV 食品及び由来となる新規植物種に関する情報 V 新規植物種における新規物質の固有性(化学物質名、CAS No, 等) VI 安全性および栄養評価のサマリー VII 署名 VIII N/A (添付ファイル一覧)
新規タンパク質協議申請	I 申請情報(新規/既存添加物の修正・更新の区別 等) II 申請者情報 III 一般情報(申請書タイトル、申請形式 等) IV 新規タンパク質に関する情報 V 遺伝物質に関する情報 VI 新規タンパク質の食品安全に関する科学的評価 その他関連情報 VII 署名 VIII N/A (添付ファイル一覧)

2. 5. 4 Guidance for Industry: Questions and Answers About the Petition Process (FDA)
「産業界のためのガイダンス：申請プロセスについての Q&A」

本 Q&A は米国食品医薬品局 (FDA) のホームページ上に掲載されている各種ガイダンスのひとつであり、電子形式で承認申請を行う食品添加物メーカー等の製造業者を支援することを目的としている。

(1) 資料構成

1. はじめに
2. Q&A
 - A. いつ食品添加物や色素添加物申請書を提出しなければなりませんか？
 - B. 食品添加物の安全性の事務所に申請書を提出する必要がある場合、誰に連絡する必要があるですか？
 - C. 申請書を提出する必要があると判断した場合、どこから始めればいいですか？
 - D. 情報公開法の下で要求された場合、申請書に記載されている情報は、開示されますか？
 - E. 申請書を提出した後、誰が申請の窓口となりますか？
 - F. どのように申請添加物の安全性使用を支持する科学的資料を用意するのですか？
 - G. 添加物の安全性評価の基本的な要素は何ですか？
 - H. 添加物のための行政記録とはどういう意味ですか？
 - I. 食品添加物および/または色素添加物の申請における不可欠な要素は何ですか？
 - J. どのように適切な化学情報を含む申請書を準備するのですか？
 - K. どのように十分な環境アセスメントを準備するのですか？
 - L. どのように申請した食品添加物の安全性を支持するのに必要な毒性情報の種類を決定するのですか？
 - M. どのように安全性を確立するために必要な情報を提供する毒性試験を設計するのですか？
 - N. その他、毒性情報の提出を成功させるために推奨されることは何ですか？
 - O. どのように毒性試験の結果を発表し、議論すべきですか？
 - P. 毒性試験における投与による影響の重要性を評価する際に考慮すべき要因は何ですか？
 - Q. 申請書が OFAS によって受理された後の申請プロセスの簡単な概要を教えてくださいませんか？
 - R. 食品添加物と色素添加物の承認プロセスのいくつかの特徴は何ですか？
 - S. 申請の通知が発行された後、最終的な規則が連邦官報に掲載されるまで、通常はどのくらいかかりますか？

1) G. 添加物の安全性評価の基本的な要素は何ですか？

- ・ 基本的な要素として以下の4つが挙げられており、その中に使用基準に関する要素が含まれている。
 - ✓ 固有性
 - ✓ ばく露可能性
 - ✓ 安全性評価
 - ✓ 使用条件の制限

2) I. 食品添加物および/または色素添加物の申請における不可欠な要素は何ですか？

- ・ 食品添加物及び色素添加物申請に求められる項目として、以下の11項目が挙げられており、その中に使用基準に関する項目が含まれている。
 - ✓ 添加物の固有性及び組成
 - ✓ 提案する用途
 - ✓ 使用レベル
 - ✓ 有効性に関するデータ
 - ✓ 定量的検出方法
 - ✓ 提案する用途（食品、医薬品、化粧品、医療機器等）による推定ばく露量
 - ✓ 全ての安全性試験に関する報告書
 - ✓ 提案する許容濃度（必要に応じて）
 - ✓ 環境に関する情報
 - ✓ 手数料（色素添加物のみ）
 - ✓ 申請書に以下の情報が全て含まれているかを確認すること
 - 化学的性質に関する情報
 - 毒性情報
 - 環境科学
 - その他関連する試験（微生物学等）

2.5.5 Guidance for Industry: Recommendations for Submission of Chemical and Technological Data for Direct Food Additive Petitions (FDA)

本ガイドラインは、食品添加物の登録申請時にメーカーが参考にすることを想定して作成されたものである。申請時に提出すべきデータが整理されている。

(1) 資料構成

- I. はじめに
- II. 根拠法令
- III. 推奨される申請の準備
 - A. 物質の特性
 - B. 製造工程
 - C. 物質の特性と純度の規格
 - D. 食品添加物の安定性
 - E. 目的とする効果と使用
 - F. 食品中の添加物の分析方法
 - G. 摂取量推計
- IV. 追加情報と要件

(2) 概要

1) E. 目的とする効果と使用

- ・ 食品添加物の用途と使用レベルに関する考察には、以下の内容を含むこと。
 - ✓ 添加物が使用される食品のタイプ。安全性に関するデータを取得できる範囲で、申請用途は可能な限り広く設定すること。用途を制限する場合は明記すること。
 - ✓ 添加することを意図している食品ごとの添加物の使用レベル。最大使用濃度及び典型的な使用濃度を記載すること。
 - ✓ 添加物の技術的効果に関する明確な記述。添加物の効果は粒子の大きさに依存するため、添加物の効果のサイズ依存性についても言及すること。
 - ✓ 摂取された後の添加物の動態（保管や加熱による分解量も含む）
 - ✓ ラベルの見本を含む使用方法に関する推奨、示唆、指示
- ・ 目的とする効果を発揮する使用レベルの最小値を示すため、推奨する使用レベルの上下いくつかのレベルにおいて評価を行うこと。
- ・ 食品添加物の中には技術的な使用レベルの自己制限を持つものがある。例えば、最大濃度を添加した場合食品の風味が落ちてしまう場合など。この場合は、自己制限レベルの上下いくつかのレベルにおいて評価を行うこと。
- ・ 食品添加物によって求められるデータのレベルは異なる。