

令和6年度食品衛生基準科学研究費補助金（食品安全科学研究事業）

食品添加物の指定等手続きの国際整合に資する研究

研究分担報告書

申請手続きと透明性確保に関する国際的な動向に関する研究

研究分担者 窪崎敦隆

国立医薬品食品衛生研究所・食品添加物部

研究要旨

我が国における食品添加物の指定等に関する資料作成の実態及び国際的なリスクアナリシスの動向を踏まえて、本年度（令和6年度）は、我が国の摂取量推計の動向調査及び「食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項（案）」の作成を行った。さらに、「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」の改正案と、その英語版の改正案を完成させた。

協力研究者

杉本直樹 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物部 部長

多田敦子 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物部 第一室長

阿部裕 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物部 第二室長

西沢元仁 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物指定等相談センター

センター長

小野寺博志

食品添加物指定等相談センター

相談員

佐藤恭子 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物指定等相談センター

相談員

田端節子 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物指定等相談センター

相談員

根本 了 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物指定等相談センター

相談員

林 新茂 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物指定等相談センター

相談員

丸山若重 国立医薬品食品衛生研究所

食品添加物指定等相談センター

相談員

A. 研究目的

我が国では、食品添加物の指定や使用基準改正の要請に際し、要請者が有効性、安全性等に関する資料を添えた要請書（以下「要請資料」という。）を作成して消費者庁へ提出することになっている（「生活衛生等関係行政の

機能強化のための関係法律の整備に関する法律」(令和5年法律第36号)附則第2条により、提出先が、それまでの厚生労働省から消費者庁へ変更となった)。2014年、当時の食品衛生基準行政を担っていた厚生労働省は、要請者が容易にかつ的確に要請資料を作成できるように、「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引(以下「手引H26」という。)」を通知するとともに、要請資料の作成等の支援に寄与する組織として、食品添加物指定等相談センター(FADCC)を設立した。2014年の取組みにより現在まで食品添加物の指定等手続きは円滑に行われている。

しかし、以下の理由から、我が国の指定手続きの更なる最適化を進めることが急務であった。

- ・内閣府食品安全委員会の「添加物に関する食品健康影響評価指針」が2021年9月に改訂されたこと
- ・国内外での手続きの差異等を踏まえた記載内容へ、「手引H26」の更新が必要との指摘があること
- ・欧州において食品添加物等のリスク評価の透明性向上の取組みが進められていること
- ・日EU・EPA等の貿易協定の締結により海外からの食品添加物の指定等の要望が増大していること
- ・「手引H26」が通知されてから時間が経っていること

そこで、本研究は、我が国における食品添加物の指定等に関する要請資料作成の実態及び国際的なリスクア

ナリシスの動向を踏まえ、手引及びその英語版の改正案を作成することで、更なる食品添加物指定等手続きの公平性と透明性を深化させ、国内外における信頼性を向上させることを目的とした。

本年度は、我が国の摂取量推計の動向調査及び「食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項(案)」の作成を行ったうえで、本研究期間内に「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」の改正案と、その英語版の改正案を完成させることとした。

B. 研究方法

本研究は、我が国における食品添加物の指定等に関する要請資料作成の実態及び国際的なリスクアナリシスの動向を踏まえ、本研究期間(3年間)終了までに、手引の改正案及びその英語版の改正案を作成することを目指し、3年目の令和6年度は、以下の項目について調査研究を行った。

B-1. 国内外の申請手続きの比較整理

B-1-1. 我が国の摂取量推計の動向

内閣府食品安全委員会の概要書を分析することで、我が国での摂取量推計の実態等に関する情報の整理を行った。

B-1-2. 食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項(案)の完成

食品添加物の成分規格試験を行う

とき及びその品質や安全性の確保を目的とした試験を行うとき、目標とする精確さを満たした分析法を用いなければならないが、実際に用いる分析法において留意するべき事項について、本研究の1年目に作成した「食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項(原案)」を基に食品添加物業界及び専門家から意見を募り、それらの意見のうち必要な点を反映させることで最終案の完成を目指した。

B-2. 手引の改正案の作成

B-2-1. 「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引(案)」の完成

本研究の1~2年目に情報収集を行った欧州の「フードチェーンにおけるEUのリスク評価の透明性及び持続可能性に関する欧州議会及び理事会規則REGULATION(EU) 2019/1381」の施行に伴う食品添加物の使用許可申請手続きの変更点や国際標準化機構(International Organization for Standardization; ISO)での規格の要求事項の記載等を参考に、手引の改正案の完成を目指した。

B-2-2. 手引改正案の英語版の完成

手引H26の英語版でも用いた助動詞の使い方を継承することで、要求事項及び推奨事項が分かりやすい新たな英語版の改正案を作成することとした。

C. D 研究結果

C. D-1. 国内外の申請手続きの比較整理

C. D-1-1. 我が国の摂取量推計の動向

本研究の1~2年目に行った諸外国の食品添加物の摂取量推計の動向を踏まえつつ、内閣府食品安全委員会が公表している評価書に記載されている摂取量推計について情報の整理をすることで、我が国の現在の要請資料等に記載する摂取量推計で求められる情報の整理を行った。

内閣府食品安全委員会が公表している「添加物に関する食品健康影響評価指針」を確認すると「第6 食品健康影響評価」の「2 ばく露評価」において「使用対象食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である。」と書かれている。そこで、内閣府食品安全委員会のホームページより2021年10月~2024年3月までに、内閣府食品安全委員会により評価結果が通知され、公開された評価書を確認したところ、以下の新規指定5件、使用基準改正4件が通知されていた。

- ・メチルセルロース

要請内容：使用基準の改正

評価結果通知日：2024年3月21日

- ・ポリビニルアルコール

要請内容：新規

評価結果通知日：2023年6月7日

- ・L-システィン塩酸塩

要請内容：使用基準の改正

評価結果通知日：2022年11月9日

- ・フィチン酸カルシウム

要請内容：新規

評価結果通知日：2022年9月6日

- ・硫酸銅

要請内容：使用基準の改正

評価結果通知日：2022年8月9日

- ・25-ヒドロキシコレカルシフェロール

要請内容：新規

評価結果通知日：2022年5月18日

- ・フェロシアン化カリウム

要請内容：使用基準の改正

評価結果通知日：2022年2月24日

- ・L-酒石酸カルシウム

要請内容：新規

評価結果通知日：2022年1月26日

- ・炭酸水素カリウム

要請内容：新規

評価結果通知日：2021年10月5日

これらの評価書で言及されていた
主要なデータは以下であった。

- ・国民健康・栄養調査報告(平成23年、平成28年、平成29年、令和元年)
- ・厚生労働科学研究による生産量統計調査(平成28年、令和元年、令和4年)
- ・マーケットバスケット調査(1985年、2000年、1978年～2000年)

記載の情報に関して確認をした結

果、以下のことが分かった。

・国民健康・栄養調査については、厚生労働省のホームページ上でデータが公開されており、FADCCのホームページにもURLが掲載されている。本調査で確認した評価書で引用されていた最も新しいデータは令和元年であったが、これはコロナ禍の影響で令和2年と令和3年は調査が中止になり公表データが無いことが理由であった。令和4年と令和5年のデータは既に公表されており、コロナ禍以前に毎年行っていた調査が再開されていることから、今後の概要書作成にあたっては、出来るだけ新しいデータを確認することが必要であると考えられた。

・生産量統計調査は厚生労働科学研究費による成果であることから厚生労働科学研究成果データベース等よりデータを入手できるものと思われるが、FADCCのホームページにも入手方法の掲載が見つからなかった。特に海外からの要請者には分かりにくいと思われた。

・本調査で抽出した評価書の範囲では、活用されているマーケットバスケット調査結果は2000年までのものであった。現在、消費者庁のホームページには2000年の調査結果は掲載されているが、それよりも古い情報は確認できなかった。

・「その他の資料等」として「平成22年度食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書」が活用されていた。新たな「食品摂取頻度・摂取量

「調査」は令和2年に行われているが特別集計結果は、まだ公表されていないこともあり、少し古い情報にはなるが、平成22年版が利用されていた。

- ・内閣府食品安全委員会の評価書を確認した限りにおいて、諸外国で提供されているような摂取量を計算するためのオンラインツール等の提供は認められなかった。

C.D-1-2. 食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項(案)の完成

日本薬局方原案作成要領には、原案を作成に関する細則がまとめられている。書式、具体的な記載方法が解説されており、同要領に従えば、完成度の高い原案が作成されるようになっている。また、成分規格の試験法に用いる分析法が使用する意図に合致すること、分析法の誤差が原因で生じる試験の判定の誤りの確率が許容できる程度であることを科学的に立証できるように、日本薬局方の参考情報に分析法バリデーションが収載されている。

食品添加物の成分規格の設定においても、日本薬局方の原案作成要領と同様な考え方を取り入れられており、「食品添加物の成分規格作成の解説」(https://www.nihs.go.jp/dfa/dfa_jp/jsfa_explanation.html)が国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部のホームページ上で以前より公開及び適宜更新が行われている。したがって、

書式、具体的な記載方法については周知されていると考えられる。

一方、試験法に採用する分析法の正当性を判断するものは、これまで公開されておらず、要請者は、試験法に設定する分析法に求められる許容誤差等の評価に関する情報が得られていない状態であった。そこで、本研究の1年目(令和4年度)に、日本薬局方の参考情報の分析法バリデーションを参考に食品添加物の試験法に用いる分析法の留意事項の原案をとりまとめた。その後、1年目に作成した「食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項(案)」に対して食品添加物製造会社及び専門家からの意見収集を行ったところ、誤植修正等の軽微な提案も含めて300件近い意見を収集することができた。

指摘があった事項のうち、妥当であると判断できた点を反映する形で、最終的に、「食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項(案)」の最終案を完成させた【資料1】。

C.D-2. 手引の改正案の作成

C.D-2-1. 「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引(案)」の完成

手引の改正案の作成にあたっては、継続性の観点から、手引H26の文言を生かしながら作業を進めてきた。しかし、要請資料が内閣府食品安全委員会の評価書や消費者庁の食品衛生基準審議会添加物部会の部会資料作成時の基礎資料となることを踏まえ、評価

書及び部会資料の構成について情報を整理して、これまで以上に利活用を容易にすることを目的に、要請資料の構成を大きく変更することにした。また、諸外国においては「要請資料に記載するべき内容」と「必要であれば書くことができる内容」が、我が国よりも明確に書き分けられていたことから、「要請資料に記載するべき内容」については、文末に「記載すること」と明確に表現することとした。本研究の2年目（令和5年度）の研究報告書でまとめた今後の検討課題を基に、本年度（令和6年度）において対処方針を決めたが、その内容、対応及び具体的な変更例を以下にまとめた。

令和5年度考察（1）：

食品添加物の指定等に関する概要書には、内閣府食品安全委員会の「評価指針」及び厚生労働省の「指針」で求められていることを記載することとなっている。しかし、これら「指針」において詳細が記載されていないなどの理由により、概要書に記載する内容が明確でない点については、要請者が概要書に適切な記載ができるよう 「手引の改正版」案で明確に記載することとする。

【対応1】

高分子化合物では、正確な構造式を記載できない場合があるが、その場合の記載方法が明確でなかった。今回、「推定構造式」を記載することを明記した。

【具体例1】

3.3.3.1 要請品又は要請品の有効成分が有機化合物の場合は、構造式及び分子式を記載すること。

注記

高分子化合物等で、正確な構造式を記載できない場合は、推定の構造式を記載し、「推定構造式」と明記すること。

【対応2】

有機物及び無機物で求められる構造に関する情報が分かりにくかったため、今回、明確に記載した。

【具体例2】

3.3.3.2 要請品又は要請品の有効成分が無機化合物の場合は、組成式を記載すること。

3.3.3.3 要請品が混合物の場合は、含有する成分それぞれに応じて、構造式、分子式及び混合比率を記載すること。

注記1

要請品が有機化合物の場合には構造式を記載し、無機物の場合には構造式の記載は不要である。

注記2

要請品が有機化合物の場合には分子式を記載し、無機物の場合には組成式を記載する。

令和5年度考察（2）：

本年度（令和5年度）の本研究の分担研究「要請資料作成の透明性の向上に資する情報発信に関する調査研究」において、現在、FADCCでの相談業務の実態に基づいた「手引H26」の手引注解を作成し、公表を進めている。この手引注解は、概要書作成に関する基本

的な留意点や成分規格案作成の手順をまとめることを目的に作成されたが、これまでに概要書で記載を求めているが、「手引 H26」で不明確な記載となっている点を抽出する目的での活用にも有効であると考えられることから使用する予定である。

【対応】

本研究（令和 4 年度から令和 6 年度）の分担研究「要請資料作成の透明性の向上に資する情報発信に関する調査研究」において作成し、FADCC のホームページ上に公表した「手引注解」を活用した。

令和 5 年度考察（3）：

継続性の観点から、「手引 H26」の文章を可能な限り使用する方針であるが、「概要書に記載するべき内容」を明確にする観点から「～ことができる」、「望ましい」、「原則として」及び「等」を例とする曖昧な表現を本当に残す必要があるかを検討し、可能な限り具体的な記載にするようとする。

【対応】

要求されている項目に対して「等」を用いると何を要求しているかが不明瞭となるため「等」は用いないこととした。一方、要求されている項目の理解を支援するための例示については、引き続き記載を残すこととした。

本文中では、「～ことができる」、「望ましい」、「原則として」を用いないこととした。一方、注記では引き続き記

載を残すこととしたが、注記の記載の詳細については（6）で説明する。

【具体例】

（「等」を削除した例）

○改正前：

1. 1. 解説・留意点

（1）名称

一般名（和名、英名）、化学名（IUPAC 名に準拠する。）等を記載する。

○改正後：

3. 3. 1. 1 一般名（和名、英名）及び IUPAC 名に準拠した化学名を記載すること。

○削除した理由：「等」が示している名称としての「一般名」と「化学名」以外に何を記載すればいいかが不明確であるため削除することとした。

（「等」を残した例）

3. 7. 5 結果は、合否の判定だけでなく、濃度等の実測値、吸光度等の測定値又は観察結果を示すこと。

○残した理由：要求事項は「実測値、測定値又は監察結果」である。「濃度等」と「吸光度等」はそれぞれ「実測値」と「測定値」の項目の理解を深めるための例示あると考えた。

令和 5 年度考察（4）：

現在の概要書には記載が十分でない以下の 2 点について、新たな項目として記載するようにすることを検討している。

・「序」：概要書が何の要請をするためのものか、主に要請の目的について記載する項を新設する。長い説明になら

ないように要請品の名前、用途、新規指定・基準改正の別、など最低限の情報を短くまとめてもらうようにする。

・「使用方法」：これまでの食品添加物の概要として「名称及び用途」の記載を求めていたが、その枠では説明しきれない具体的な使用方法などについて図等を用いて説明してもらう項目を新設する。食品の原材料、添加物の添加時期、量（濃度）、除去の時期や方法などを記載してもらう。記載してもらう理由は、酵素などカラムに固定化して使用するなど、単に混入する従来の使い方とは異なる方法が出てきたためである。最終食品への残留の考察を行う上でも、使用方法の説明を求ることとする。

【「序」の対応】

要請の主な目的を記載する項として「3.2 要請内容」を新設した。本項の要求事項に記載できる文字数の制限や指定も検討したが、要請者が「最低限の情報を短くまとめる」ことの理解を助ける情報を、FADCC のホームページに掲載する手引注解等で示すことが、より適切であると判断した。

【「序」の具体例】

3.2.1 要請品、新規指定・規格基準改正の区分、用途、本要請品が使用されることによる消費者の利点を、簡潔に記載すること。

【「使用方法」の対応】

「名称及び用途」の項目を「3.3.1 名称等」と「3.3.2 用途及び使用方法」

に分け、説明しきれない具体的な使用方法などについても図等を用いて説明する旨を「3.3.2.3」の注記として記載した。

【「使用方法」の具体例】

3.3.2.3 使用方法は、要請品を使用対象食品に対してどのような操作で用いるかを用途に応じて記載すること。
注記

食品製造工程（どの段階で添加し、その後、どのような条件（濃度・温度・時間等）で、どのような操作を行うか）をフローチャート等の図で示すことが望ましい。

令和5年度考察（5）：

手引の改正案では、「概要書に記載するべき内容」を明確にする予定にしているが、合理的な理由により「記載できない」又は「記載しなくてもいい」場合には、要請者が記載しなくてもいいと考える理由の記載を求めることとする。

【対応】

本手引の改正案では、要請資料として求める内容を明確にすることにした。しかし、要請内容によっては、合理的な理由により、「記載できない」又は「記載しなくてもいい」ことがあると考えられ、その場合には、要請者が理由を記載することを求める「3.1.2」を新設した。

【具体例】

3.1.2 概要書には本手引で求められた事項を記載する必要があるが、記載

できない場合には、その理由を説明すること。

令和5年度考察 (6) :

手引の改正草案では、留意点の項目を削除した。しかし、「必要であれば書くことができる内容」については「本文」と分けて「注記」にまとめる構成を想定している。「注記」では、「～ことができる」、「望ましい」、「原則として」など要請者が記載するかを判断できるような表現も残すこととする。

【対応】

手引の改正草案では、手引 H26 に使われていた「留意点」という表現を全て削除した。そのうえで、「必要であれば書くことができる内容」については、「本文」と分けて「注記」にまとめる構成にした。「注記」では、要請者が記載するかを判断できるような「～ことができる」と「望ましい」という表現は残すこととした。一方、「原則として」の表現も「注記」の中では残すことも検討したが、あいまいさを残すことから不要と考え、結果的に「原則として」という表現は手引案の「本文」と「注記」の両方から無くなった。

【具体例】

注記 1

特異性の低い方法であっても、適切な純度試験により、混在物の限度が規制されている場合には、再現性のよい絶対量を測定しうる試験方法を設定することができる。

注記 2

滴定法のような絶対定量法を採用する場合には、特異性に欠ける部分を純度試験等で特異性の高い方法を用いることにより、相互に補完しあうことが望ましい。

令和5年度考察 (7) :

内閣府食品安全委員会の「評価指針」は、現在、4 つに分かれている（「添加物」、「栄養成分関連添加物」、「添加物（酵素）」及び「香料」）。しかし、「手引の改正版」案は、4 つに分けるのではなく、これまで通り 1 つにまとめる計画である。また、これまででも「新規指定」と「使用基準改正」において求められていることが異なることが明確でないとの指摘がある。要請内容によって異なることが「手引の改正版」案で明確になるように一覧を作成するなど対応を検討する。

【対応】

計画通り、内閣府食品安全委員会の「評価指針」のように、手引を 4 つに分けて作成するのではなく、1 つにまとめた。それに伴って、「必要添付資料対応表」を作成し、要請内容に応じて、要請内容ごとに必要な項目を明らかにした。「必要添付資料対応表」において、「添加物」、「酵素」及び「栄養成分」について、「新規」「規格基準」「基準改正」の 3 つに分けた表となった。「香料」については「新規」及び「規格基準」の 2 つに分けた。

令和5年度考察 (8) :

本報告書では厚生労働省と記載している箇所も、令和6年4月1日から食品衛生基準行政が厚生労働省から消費者庁へ移管したことを踏まえて、「手引の改正版」案に反映させる。

【対応】

これまで厚生労働省が所管する食品衛生行政のうち、食品の衛生規格基準等の食品衛生基準行政が令和6年度から消費者庁に移管したことを「1.1」に記載した。

【具体例】

1.1 食品添加物の指定又は規格基準改正（以下「指定等」という。）の要請については、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」（平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知別添、最終改正 令和4年9月29日生食発0929第3号厚生労働省大臣官房生活衛生・食品安全審議官通知。以下「厚労省指針」という。）及び「生活衛生等関係行政の機能強化のための関係法律の整備に関する法律」

（令和5年法律第36号）附則第2条により、指定等を要請する者（以下「指定等要請者」という。）は、内閣総理大臣宛てに要請書及び要請書に添付すべき資料（以下「要請資料」という。）を提出しなければならないとされている。

以上の点を含む修正事項を反映する形で、最終的に、「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」の改正案を完成させた【資料2】。

料2】。

C. D-2-2. 手引改正案の英語版の完成

手引H26においても英語版を作成する際の助動詞の使い方は、日本語の意図から類推して、要求事項には「shall」、推奨事項には「should」を用いてきた。「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」改正案において、要求事項について「～すること」と記載したことで要求事項が分かりやすくなつたことから、要求事項と推奨事項が日本語でも明確となり、日本語版と英語版の齟齬が起こりにくくなつた。また、手引H26での「留意点」を廃止し、推奨事項については「注記」に集めて記載することとしたが、「注記」は「NOTE」と訳すこととした。

以上の点を含む判断を踏まえ作業を進め、最終的に、「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」の改正案の英語版を完成させた【資料3】。

E. 研究発表

1. 論文・総説発表

1) 西沢元仁、窪崎敦隆：国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物等相談センターについて（第2報）、国立医薬品食品衛生研究所報告、142：49-53（2024）

2) 窪崎敦隆：日本で新しい食品添加物を使うために必要なもの、月刊フードケミカル、40(5)：25-29（2024）

2. 講演

1) 日本で新しい食品添加物を使うために必要なもの、2024年5月24日、東京ビックサイト、ifia JAPAN／日本食品化学学会

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

1 食品添加物の成分規格試験に用いる分析法についての留意事項（案）

2 1. 背景

3 食品添加物（以下、添加物と略す）の成分規格は、通例、品目名、構造式、組成式、定義、
4 含量、確認試験、純度試験、定量法により構成される。成分規格試験を行うとき、並びにその
5 品質及び安全性の確保を目的とした試験を行うとき、目標とする精確さを満たした分析法を用
6 いなければならない。すなわち、成分規格試験を実施しようとする者は、当該添加物に対して
7 適切で、得られる試験結果の妥当性が確認された分析法を試験に用いる必要がある。目標とす
8 る特異性、真度及び精度は、添加物として使用しようとする製品（原体、製剤）の有効性、安
9 全性、使用目的、使用基準等により製品毎に異なるが、現時点での科学技術、その他の知見に
10 照らし合わせ、十分に確保されていなければならない。

11 2. 対象

12 本留意事項は、添加物の新規指定又は成分規格改正を要請する目的で成分規格案を示す場合、
13 食品添加物公定書に新たに収載する成分規格案又は食品添加物公定書に収載されている成分規
14 格の改正案を提案する場合を対象としている。

15 3. 適用

16 上記対象の場合において、当該添加物の成分規格について資料を作成しようとするときは、
17 原則として本留意事項に基づく分析法バリデーションを行い、実施者の責任において、その結
18 果を以下の1)～4)に分類し、それぞれ試験項目毎にまとめた資料を作成しなければならない。

19 1) 成分規格又は成分規格案

20 既に成分規格が告示されている場合は、その成分規格を示す。

21 添加物の新規指定又は成分規格改正を要請する場合、食品添加物公定書に新たに収載する成
22 分規格案又は食品添加物公定書に収載されている成分規格の改正案を提案する場合、若しくは
23 食品添加物公定書に収載されている試験法以外の分析法を用いて試験する場合には、食品添加
24 物公定書に収載されている他の添加物の成分規格を参考に、成分規格案を作成して示す。

25 2) 分析法の概要

26 成分規格試験に用いた分析法の原理、概要を示す。

27 なお、食品添加物公定書に収載されている一般試験法を用いる場合は、その旨を示し、分析
28 法の概要を省略してよい。

29 a) 確認試験

30 b) 純度試験

31 c) 定量法

32 d) その他

33 3) 試験結果及び分析法バリデーション結果

34 成分規格試験の成績と共に、試験に用いた分析法のバリデーション結果を示す。

35 a) 確認試験

36 b) 純度試験

37 c) 定量法

38 d) その他

39 4) その他、資料、参考情報等

40 a) 確認試験

41 b) 純度試験

42 c) 定量法

43 d) その他

1 4. 留意事項

2 1. 添加物の成分規格に設定する試験法の分析法バリデーション

3 添加物の試験法には必要に応じて、様々な分析法を用いることができる。分析法バリデーションとは、添加物の試験法に用いる分析法が、分析法を使用する意図に合致していること、すなわち、分析法の誤差が原因で生じる試験の判定の誤りの確率が許容できる程度であることを科学的に立証することである。分析法の能力は種々の分析能パラメータにより表される。提案する分析法の分析能パラメータが、試験法の規格値などを基にして設定する基準を満たしていることを実証することにより、分析法の妥当性を示すことができる。

10 1-1. 概要の作成

11 試験法に設定する分析法の原理の簡潔な説明、その分析法より得られる情報、他の分析法と比較したときの利点、分析法の設定の必要性、分析法バリデーションの要約などを記載する。分析法を改正する場合には、既存の分析法の問題点及び新たに提案する分析法によりもたらされる利点も記載する。

16 1-2. 分析法の詳細を示す資料作成

17 添加物の成分規格の試験法に使用しようとする分析法を正しく評価できるように、また、第3者が追試を行って評価できるように、試験法毎に分析法の詳細を記載する。

19 分析法には、分析の具体的な手順、標準試料の調製法、試薬・試液の調製法、留意事項、分析システムが正しく作動していることを検証する方法(例えば、クロマトグラフィーにおける分離効率の検証)、分析結果を導くための式及び測定回数等が含まれる。また、食品添加物公定書に規定されていない装置又は器具を用いる場合には、それについても図や写真を用いて詳細に記載する。分析の基準となる定量用標準品、試薬、標準品を規定する場合には、その物質の物理的、化学的又は生物学的な特性値を明らかにし、試験法を記載する。

26 【記載例】

27 **設定する試験法**：純度試験 オクテニルコハク酸デンプンナトリウム中の残存オクテニルコハク酸の定量

29 **適用する分析法**：HPLC/UV によるオクテニルコハク酸の定量

30 **試験法、規格値**：純度試験 残存オクテニルコハク酸 0.8%以下

31 本品約 0.1 g を精密に量り、メタノール 20mL を加え、18 時間以上振とうする。毎分約 3000 回転で 5 分間遠心分離し、上澄液 10mL を正確に量り、減圧下、40°C で乾固し、水を加えて溶かして正確に 5 mL とし、検液とする。別に、オクテニルコハク酸無水物約 20mg を精密に量り、水酸化カリウム溶液 (7→1250) 10mL を加え、80°C で 3 時間加熱する。冷後、リン酸 (1→200) 8 mL を加え、更に水を加えて正確に 20mL とする。この液 2 mL を正確に量り、水を加えて 20mL とする。この液 1 mL、2 mL、5 mL 及び 10mL を正確に量り、水を加えて正確に 20mL とし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 20μL ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。標準液のオクテニルコハク酸の二つのピーク面積を測定し、ピークの合計面積と標準液に含まれるオクテニルコハク酸無水物濃度から、オクテニルコハク酸無水物の検量線を作成する。検液のオクテニルコハク酸の二つのピークの合計面積を求め、検量線を用いて検液中のオクテニルコハク酸無水物としての濃度 (μg/mL) を求める。次式により試料中の残存オクテニルコハク酸の含量を求める。

43 残存オクテニルコハク酸 ($C_{12}H_{20}O_4$) の含量 (%) =

44 (検液中のオクテニルコハク酸無水物濃度 (μg/mL) $\times 1.086$) / 乾燥物換算した試料の採取量 (g) $\times 1000$

46

47 試験に用いた試薬、器具、装置等の情報

48 溶媒：メタノール(○○社製, Cat. No. XXX, Lot. XXX)

49 器具：ホールピペット 1.0 mL

50 装置：HPLC: ○○社製 LC-XXX, 検出器: ○○社製 PDA-XXX

51 カラム：○○社製 X-column (4.6 mm × 25 cm, 5 μm) (担体: HPLC 用オクタデシルシリル化
52 シリカゲル)

53 試薬：オクテニルコハク酸無水物, ○○社製, Cat. No. XXX, Lot. YYY

54 なお、以下の規格に合致する試薬を用いた。

55 オクテニルコハク酸無水物 $C_{12}H_{18}O_3$ [42482-06-4] 【無水オクテニルコハク酸】

56 本品は、cis 及び trans 型オクテニルコハク酸無水物の混合物で、無～微黄色の液体である。

57 含量 本品は、オクテニルコハク酸無水物 ($C_{12}H_{18}O_3$) 95.0%以上を含む。58 屈折率 $n^{20}_D = 1.468 \sim 1.470$

59

60 比重 $d^{20}_{20} = 1.025 \sim 1.028$

61

62 定量法 本品約 1.5 g を精密に量り、200mL の共栓三角フラスコに入れる。0.5mol/L モルホ
63 リン・メタノール溶液 25mL を正確に加えて溶かし、1 時間放置した後、過量のモルホリンを
64 0.5mol/L 塩酸・メタノール溶液で滴定し、その消費量を S mL とする（指示薬 BANAS
65 S・ブリリアントエロー試液）。終点は、液の赤色が青紫色に変わるとする。別に空試
66 験を行い、0.5mol/L 塩酸・メタノール溶液の消費量を B mL として、次式により、含量を求
67 める。

68

69 オクテニルコハク酸無水物 ($C_{12}H_{18}O_3$) の含有量 (%)70
$$(B - S) \times 0.1051$$
71
$$= \frac{\text{試料の採取量 (g)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times 100$$

72

73

74 1-3. 分析法の妥当性を示す資料作成

75 添加物の成分規格の試験法に用いられる分析法が妥当なものであることを立証する資料を示
76 す。本資料は、分析能パラメータを求めるための実験計画、試験データ、計算結果及び検定結
77 果を含む。

78 試験項目毎に資料を作成する。

79

80 1) 実験計画

81 分析法に従って実際に試験を行う際の操作手順、分析法の妥当性を確認するために必
82 要な計画を立てる。ここで設計した実験計画に従い試験が行われてなければならない。
83 やむを得ず、試験操作、妥当性確認のための試験の試行回数などの変更等を行った場合
84 は、その詳細と理由を示さなければならない。

85

86 2) 試験データ

87 設計された試験が確実に再評価できるように、可能な限り、クロマトグラム、スペク
88 トルデータ、その他、写真等の試験の生データ、あるいはそれに替わるデータを示す。

89

90 3) 計算結果

91 実測値、検量線等、計算に用いた情報を示す。計算結果等をわかりやすく表にまとめ

92 て示す。

93

94 4) 検定結果

95 検定の方法を示すと共に計算結果等をわかりやすく表にまとめて示す。

96

97 2. 分析能パラメータ (Validation characteristics)

98 分析法の妥当性を示すために評価が必要な典型的な分析能パラメータの定義と評価方法の
99 例を次に示す。

100 分析能パラメータに関する用語と定義は、分析法を適用する分野により異なる。本文における用語と定義は、食品添加物の成分規格試験に用いる分析法の目的に添って一義的となるよう定めたものである。評価方法の項では、分析能パラメータを評価する方法の概略を示した。分析能パラメータを決定する方法は、多数の方法が提唱されており、一般的に受け入れられている方法であれば、どのような方法を用いて分析能パラメータを決定しても差し支えない。しかし、分析能パラメータの値が決定方法に依存することもあるので、分析能パラメータを求めるための実験方法、実験データ及び計算方法は、可能な限り詳しく記述することが必要である。

107 頑健性 (Robustness) は、分析法バリデーションで検討する分析能パラメータには含まれないが、分析法の開発段階で頑健性を検討することにより、分析法を改善し、検討結果を分析法の分析条件又は留意事項に反映させることができる。

110

111 2-1. 真度 (Accuracy/Trueness)

112 2-1-1. 定義

113 真度とは、分析法で得られる測定値の偏りの程度のことで、真の値と測定値の総平均との差
114 で表される。

115

116 2-1-2. 評価方法

117 分析法の真度の推定値は、室内再現精度又は室間再現精度を求めるときに得られる測定値の
118 総平均と真の値との差として表される。定量用試薬、標準品、標準液の認証値又は合意された
119 値を真の値とする。

120 また、特異性の高い分析法であることを示すことにより、分析法の偏りが小さいことを推論
121 できる。

122 得られた真度の推定値と室間(内)再現精度から計算される標準誤差の値から、真度の 95% 信
123 頼区間を計算する。この区間が 0 を含んでいることを確認するか、又は同区間の上限値及び下限
124 値が分析法に要求される真度の基準の値の範囲内であることを確認する。

125

126 2-2. 精度 (Precision)

127 2-2-1. 定義

128 精度とは、均質な検体から採取した複数の試料を繰り返し分析して得られる一連の測定値が、
129 互いに一致する程度のことであり、測定値の分散、標準偏差又は相対標準偏差で表される。精度
130 は、繰り返し条件が異なる三つのレベルで表され、それぞれ、併行精度、室内再現精度及び
131 室間再現精度という。

132

133 1) 併行精度 (Repeatability/Intra-assay precision) : 併行精度とは、試験室、試験者、
134 装置、器具及び試薬のロットなどの分析条件を変えずに、均質な検体から採取した複数
135 の試料を短時間内に繰り返し分析するとき (併行条件) の精度である。

136 2) 室内再現精度 (Intermediate precision) : 室内再現精度とは、同一試験室内で、試験
137 者、試験日時、装置、器具及び試薬のロットなどの一部又は全ての分析条件を変えて、

138 均質な検体から採取した複数の試料を繰り返し分析するとき(室内再現条件)の精度である。
139

140 3) 室間再現精度 (Reproducibility) : 室間再現精度とは、試験室を変えて、均質な検体から採取した複数の試料を繰り返して分析するとき (室間再現条件) の精度である。
141

142 2-2-2. 評価方法

144 はじめに、精度を検討するのに十分な量の均質な試料を確保する。溶液は均質な試料である。
145 均質な試料が得られないときには、例えば、大量の製剤を均質とみなせるまで混合粉碎した検
146 体、又は製剤の配合成分を均質とみなせるまで混合した検体を、均質な検体として用いる。

147 二つ以上のレベルの精度を同時に評価するためには、一元配置などの適切な実験計画
148 法の下に実験を行うとよい。このとき、分析法の精度を正しく推定するために、十分な数の繰
149 り返し数、分析条件の水準数及び試験室数を揃える。バリデートしようとする分析法で、考
150 考えられる可能な限りの分析の変動要因について検討する。各レベルの精度の分散、標準偏差、相
151 対標準偏差、分散の 90% 信頼区間及びこれに対応する標準偏差の区間を示す。分析法に要求さ
152 れる精度の基準の値に照らし合わせ、分析法を採用してもよいことを示す。通例、室間(内)再
153 現精度の値から分析法の採否を決定する。

154 2-3. 特異性 (Specificity)

155 2-3-1. 定義

157 特異性とは、試料中に共存すると考えられる物質の存在下で、分析対象物を正確に測定する
158 能力のことで、分析法の識別能力を表す。個々の分析法が特異性に欠ける場合には、別の試験
159 法によりこれを補うこともできる。

160 2-3-2. 評価方法

162 分析法を適用する試験法の目的に応じて、分析法が確実に分析対象物を確認できること、又
163 は分析対象物の量又は濃度を正確に測定できることを確認する。特異性は、例えば、分析対象
164 物のみを含む試料、製剤の配合成分、類縁物質若しくは分解産物を含む検体に分析対象物を添
165 加した試料及び分析対象物は含まず、製剤の配合成分、類縁物質若しくは分解産物のみを含む
166 試料などの分析結果を比較することにより評価できる。不純物の標準品が得られない場合には、
167 不純物を含有すると考えられる試料、例えば、経時変化した試料などを用いることもできる。

168 2-4. 検出限界 (Detection limit)

169 2-4-1. 定義

171 検出限界とは、試料に含まれる分析対象物の検出可能な最低の量又は濃度のことである。検
172 出限界では定量できるとは限らない。

173 2-4-2. 評価方法

175 通例、検出限界における消費者及び生産者の危険率が 5% 以下となるように検出限界を定め
176 る。検出限界は、ブランク試料又は検出限界付近の分析対象物を含む試料の測定値の標準偏差
177 及び検出限界付近の検量線の傾きから算出される。例えば、検出限界は、測定値が正規分布し
178 連続な場合には、検出限界付近の検量線の傾き及びブランク試料の測定値の標準偏差から、次
179 式により求めることができる。

180
$$DL = 3.3 \sigma / slope$$

181 DL : 検出限界

184 σ : ブランク試料の測定値の標準偏差

185 $slope$: 検出限界付近の検量線の傾き

187 クロマトグラフィーの場合には、測定値の標準偏差の代わりにノイズ・レベルを用いること
188 ができる。分析法の検出限界が試験の規格値よりも小さいことを確認する。

190 2-5. 定量限界 (Quantitation limit)

191 2-5-1. 定義

192 定量限界とは、試料に含まれる分析対象物の定量が可能な最低の量又は濃度のことである。
193 定量限界の分析対象物を含む試料の測定値の精度は、通例、相対標準偏差で表して 10%である。

195 2-5-2. 評価方法

196 定量限界は、ブランク試料又は定量限界付近の分析対象物を含む試料の測定値の標準偏差及
197 び定量限界付近の検量線の傾きから算出される。例えば、定量限界は、測定値が正規分布し連
198 続な場合には、定量限界付近の検量線の傾き及びブランク試料の測定値の標準偏差から、次式
199 により求めることができる。

$$200 \quad QL = 10 \sigma / slope$$

202 QL : 定量限界

204 σ : ブランク試料の測定値の標準偏差

205 $slope$: 定量限界付近の検量線の傾き

207 クロマトグラフィーの場合には、測定値の標準偏差の代わりにノイズ・レベルを用いること
208 ができる。分析法の定量限界が試験の規格値よりも小さいことを確認する。

210 2-6. 直線性 (Linearity)

211 2-6-1. 定義

212 直線性とは、分析対象物の量又は濃度に対して直線関係にある測定値を与える分析法の能力
213 のことである。このとき、必要があれば、分析対象物の量、濃度又は測定値を正確に定義され
214 た数式により変換した値を用いてもよい。

216 2-6-2. 評価方法

217 量(濃度)が異なる分析対象物を含有する試料を用意し、分析法に述べられている手順に従っ
218 て各試料を繰り返し分析し、測定値を得る。回帰式及び相関係数から直線性を評価する。必要
219 ならば、測定値の回帰式からの残差を分析対象物の量又は濃度に対してプロットし、特定の傾
220 向が観察されないことを確認する。通例、5種類の量(濃度)が異なる試料を用いる。

222 2-7. 範囲 (Range)

223 2-7-1. 定義

224 分析法バリデーションにおける範囲とは、適切な精度及び真度を与える、分析対象物の下限
225 及び上限の量又は濃度に挟まれた領域のことである。直線性のある分析法の場合には、適切な
226 精度及び真度を与える、また、直線性が成り立つ分析対象物の下限及び上限の量又は濃度に挟ま
227 れた領域のことである。

229 2-7-2. 評価方法

230 通例, 分析法バリデーションにおける範囲は, 試験の規格値±20%程度でよい. 範囲の上限
231 値, 下限値及び範囲の中央付近の値の試料について, 精度, 真度及び直線性を検討する.

233 3. 分析法を適用する試験法の分類

234 試験法は, その目的により以下に示すように大きく三つのタイプに分類することができる.
235 各タイプの試験法に適用する分析法のバリデーションに, 通例, 要求される分析能パラメータ
236 を表に示す. これは原則であり, 評価が必要な分析能パラメータは, 分析法の特性や分析法を
237 適用する試験法の目的に依存して変わる.

239 タイプ I: 確認試験. 添加物中の主成分等をその特性に基づいて確認するための試験.

240 タイプ II: 純度試験. 添加物中に存在する不純物の量を測定するための試験.

241 タイプ III: 定量法. 添加物中の主成分の量を測定するための定量法.

243 表 試験のタイプと検討が必要な分析能パラメータ

タイプ	タイプ I	タイプ II		タイプ III
分析能 パラメータ		定量試験	限度試験	
真度	-	+	-	+
精度				
併行精度	-	+	-	+
室内再現精度	-	-*	-	-*
室間再現精度	-	**	-	**
特異性**	+	+	+	+
検出限界	-	-	+	-
定量限界	-	+	-	-
直線性	-	+	-	+
範囲	-	+	-	+

244 - 通例評価する必要はない.

245 + 通例評価する必要がある.

246 * 分析法及び試験法が実施される状況に応じて, 室内再現精度又は室間再現精度のうち,
247 少なくとも一方の評価を行う. 分析法のバリデーションでは, 通例, 後者を評価する.

248 ** 特異性の低い分析法の場合には, 関連する他の分析法により補うこともできる.

251 4. システム適合性

252 4-1. 概要

253 システム適合性とは, 試験に使用するシステムが, 当該成分規格が設定されたときと同様に,
254 試験を行うのに適切な性能で稼働していることを確認するための試験法と適合要件について規
255 定したものである. すなわち, システム適合性試験とは, 試験を行う施設の分析システムが,
256 当該試験法の目的に適う試験結果を与えることを予め検証する, あるいは, 分析システムの稼
257 働状態を日常的に確認するための試験である.

258 システム適合性の試験方法及び適合要件は, 添加物の成分規格の試験法の中で通常規定する.
259 規定されたシステム適合性の適合要件が満たされない場合には, その分析システムを用いて行
260 った品質試験の結果を採用してはならない. この規定は, 装置, 電子的情報処理系, 分析操作
261 及び分析試料, 更には試験者から構成される分析システムが, 全体として適切な状態にあるこ

262 とを確認するための試験方法と適合要件を当該試験法の中に規定することによって、システム
263 として完結するとの考え方に基づいている。

264 添加物の成分規格の試験法にシステム適合性が規定されたものは現在少ないが、システム適合性は、機器分析法による多くの規格試験法に不可欠な規定となると考えられる。よって、添加物の成分規格を設定しようとするものは、システム適合性の規定を検討することが望ましい。

268 4-2. システム適合性設定時の留意事項

269 添加物の成分規格の試験法中に設定すべきシステム適合性の項目は、試験の目的と用いられる分析法のタイプに依存している。また、システム適合性の試験は、日常的に行う試験であることから、使用する分析システムが目的とする品質試験を行うのに適切な状態を維持していることを確認するのに必要な項目を選び、迅速かつ簡便に行えるような試験として設定することが望ましい。

270 例えは、液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いた純度試験(不純物の定量試験)の場合には、以下の項目等について設定する。

277 1) システムの性能(分析対象物質を特異的に分析しうることの確認)
278 2) システムの再現性(繰り返し注入におけるばらつきの程度の確認)
279 3) 検出の確認(限度値レベルでのレスポンスの数値的信頼性の確認)

281 食品添加物公定書の一般試験法「液体クロマトグラフィー」に記載されたシステム適合性の規定を補完する事項を以下に記載する。

284 4-2-1. 許容限度値の設定

285 食品添加物公定書の一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り返し注入の回数は、6回を原則とする」、また、「システムの再現性の許容限度値は、当該試験法の適用を検討した際のデータと試験に必要とされる精度を考慮して、適切なレベルに設定する。」と規定されていることから、6回繰り返し注入における許容限度値を下記の記載を参考にして設定する。なお、添加物の成分規格に規定された試験法により試験を行う場合には、当該成分規格に規定された許容限度値に従う。

292 1) 主成分の定量法(主成分の含量がほぼ100%、あるいはそれに近い場合)

293 分析システムが、製品中の主成分含量のばらつきの評価に適切な精度で稼働していることを確認できるレベルに設定する。例えは、含量規格の幅が、液体クロマトグラフィーを用いた定量法において含量規格として設定されることの多い98.0~102.0%の場合のように、5%以下の場合には「1.0%以下」を目安として適切に設定する。

298 2) 純度試験(不純物の定量試験)及びその他の試験

299 標準液やシステム適合性試験用溶液等、システム再現性の試験に用いる溶液中の主成分300 濃度を考慮して、適切に設定する。試料液を希釈し、0.5~1.0%の主成分濃度の溶液を301 調製して、システム再現性の試験に用いる場合には、通例、「2.0%以下」を目安として302 適切に設定する。

303 なお、上記の目安は、ガスクロマトグラフィーの場合には適用しない。

306 4-2-2. システムの再現性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法

307 食品添加物公定書の一般試験法「液体クロマトグラフィー」のシステム適合性の項に「繰り

308 返し注入の回数は6回を原則とするが、グラジエント法を用いる場合や試料中に溶出が遅い成分
309 が混在する場合など、1回の分析に時間がかかる場合には、6回注入時とほぼ同等のシステムの
310 再現性が担保されるように達成すべきばらつきの許容限度値を厳しく規定することにより、繰
311 り返し注入の回数を減らしてもよい。」と規定されている。これと関連して、システムの再現
312 性の試験の質を落とさずに繰り返し注入の回数を減らす方法を以下に示した。この方法により、
313 必要な場合には、繰り返し注入の回数を減らして設定することができる。また、日常の品質試
314 験の中でも同様な考えに基づいて運用することができる。

315 システムの再現性の試験の質を繰り返し注入の回数が6回($n=6$)の試験と同等に保つために、
316 $n=3 \sim 5$ の試験で達成すべきばらつきの許容限度値を下記の表に示した。しかしながら、繰り返
317 し注入の回数を減らすということは、システムの再現性を確認するまでの1回の試験の重みが増
318 すということであり、適切な技術レベルにある試験者が担当するとともに、装置が適切に維持
319 管理されることがより重要となることに留意する必要がある。

320
321 表 システムの再現性の試験の質を $n=6$ の試験と同等に保つために $n=3 \sim 5$ の試験で達成
322 すべきばらつきの許容限度値*

		許容限度値(RSD)					
n=6 の試験に規定された ばらつきの許容限度値		1%	2%	3%	4%	5%	10%
達成すべ きばらつきの 許容限度値	n=5	0.88%	1.76%	2.64%	3.52%	4.40%	8.81%
	n=4	0.72%	1.43%	2.15%	2.86%	3.58%	7.16%
	n=3	0.47%	0.95%	1.42%	1.89%	2.37%	4.73%

323 *排除すべき性能の分析システムがシステム適合性の試験に合格する確率を5%とした。

324 4-3. 分析システム変更時の考え方(分析システム変更時の管理)

325 目的に適う試験結果を与えることが検証された試験法と分析システムが基本的に変更されず
326 に、品質試験が日常的に繰り返される場合には、システム適合性で規定された適合要件を満た
327 していることを確認すればよい。しかしながら、当該の品質試験が長期にわたって続けられる
328 間には、試験法や分析システムにも種々の変更が必要となる状況も起こり得る。これらの変更
329 は、製造方法の変更の場合のように製品の品質に直接影響を与えるものではないが、品質を評
330 価する際の尺度に影響を与えるものであり、変更の結果、評価の尺度に狂いが生じれば、適切
331 でない品質のものを許容したり、逆に適切な品質のものを排除したりすることも起こり得る。
332 そのため、試験法や分析システムの変更時には当該の変更が適切なことを確認して、評価の尺
333 度に狂いが生じないように管理する必要がある。

334 試験法を変更する場合には、変更の内容に応じた適切な分析法バリデーションを行う。一方、
335 例えは、同じ試験室において液体クロマトグラフィーの装置やカラムの更新、試験者の交替な
336 どを行う場合には、上述の変更時の管理の一環として、変更した分析システムにより少なくとも
337 システム適合性の試験を行って、変更前と同等の結果が得られることを確認する。同等な結
338 果が得られないとき、例えは、液体クロマトグラフィーのカラムを交換したとき、新しいカラ
339 ムによって試験の対象成分と分離確認用物質との溶出順が逆転するなどの溶出パターンの大
340 きな変化がもたらされるような場合には、特異性などが担保されているかが懸念されるため、そ
341 のカラムを当該品質試験に用いても目的に適う試験結果が得られることを再検証する必要があ
342 る。

343 5. 分析法バリデーションの実施方法

344 添加物の成分規格設定において、確認試験、純度試験、定量法等の試験法が設定される。試
345 験法には、目的に応じて様々な分析法の適用が可能であるが、設定される分析法は添加物の品

質及び安全性を十分に確保するために、その精度、特異性、妥当性等を検討することは、添加物の成分規格を設定しようとする者の責任である。それには、最も適した分析法バリデーションの方法とプロトコールを選択する必要がある。このとき、添加物の試験法に用いる分析法が意図した目的に適う方法であることを立証するという分析法バリデーションの目的を念頭に置いておくことが重要である。また、添加物の成分規格を設定する者の責任として、分析法バリデーションを実施した際に得られた種々のデータ及び評価結果を資料としてまとめなければならない。

ここでは、比較的純度の高い化学物質を添加物として使用したいとき、その成分規格を設定する際を例として分析法バリデーションの実施法を論じている。したがって、複雑な混合物、高分子、酵素等に用いられる分析法に対してはここに示す方法とは異なる手法が適用されることがある。また、添加物の品質管理の目標や目的に応じて、異なる手法が適用されることもある。いかなる場合においても、添加物の成分規格を設定しようとする者の責任において、分析法バリデーションを設計し、それを実施しなければならない。

以下本文は、分析法の開発、その評価の過程を考慮して構成されている。これを参考に、目的に応じた分析法バリデーションを実施することを推奨する。

5-1. 標準物質、試薬等 (Reference Material, Reagent, etc.)

試験法を設定し、試験法に用いられる分析法のバリデーションを行う場合、用いた試薬、標準物質、定量用標準品等の情報(カタログ番号、ロット番号等)を正確に付す。日本産業規格 (Japanese Industrial Standards: JIS)に適合する試薬については、その番号を付し、特級、1級、pH 標準液用等の種類のある場合には、種類も付す。用いる試薬の名称が日本産業規格の名称と異なるものには、名称の次に日本産業規格の試薬の名称を付す。これらの情報を資料としてまとめ添付する。

分析法に使用される化学物質は、目標とする精度の試験結果が得られ、且つ、再現性が確保できるように、一般に入手可能で品質が確保されたものを可能な限り用いなければならない。特に、定量分析に用いる標準物質、試薬等は、添付の書類に純度が明記されており、十分に特性が明らかなものを用いる必要がある。

なお、分析法に使用されるものとして以下のものがある。分析法のバリデーションにおいては、どのような標準物質や試薬を用いるか、どの程度の特性値が必要であるかは、分析法の目的による。

1) 標準物質、標準液、標準ガス

標準物質とは、单一または複数の特性値が十分均一で、よく確定された物質又は材料をいう。国が供給する国家標準物質と民間団体などが供給する標準物質がある。各種化学分析などにおいて、定量的な目盛りの役割を果たすと共に、機器の使用条件、特性、分析者の差異などの補正のために用いられる。

認証標準物質(Certified Reference Material: CRM)とは、JIS に規定された JIS Q0034 に適合し JIS Q0031 に規定する認証書が添付されたもの又はこれと同等の認証書が添付されたものをいう。

計量法に規定する標準液又は標準ガスとは、JIS Q0034 に適合し、計量法(昭和 26 年法律第 207 号)第 144 条第 1 項に基づく証明書が添付されたものをいう。

2) 容量分析用標準物質

容量分析用標準物質とは、滴定用溶液(規定液)の正確な濃度値の決定(標定)に用いられる標準物質である。滴定用溶液は、酸・アルカリ滴定、酸化還元滴定、キレート滴定用等の容量分析に用いられる。この物質は、容量分析における「ものさし」の役を果た

394 しており、表示されている純度値をもとにして物質量、含有量などの数値がきめられる。
395 JIS K8005 容量分析用標準物質として、11品目(亜鉛(Zn)、アミド硫酸(HOSO_2NH_2)、塩
396 化ナトリウム(NaCl)、酸化ヒ素(III)(As_2O_3)、しうう酸ナトリウム(NaOCOCOO Na)、炭酸
397 ナトリウム(Na_2CO_3)、銅(Cu)、二クロム酸カリウム($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)、フタル酸水素カリウム
398 ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOK})(\text{COOH})$)、ふつ化ナトリウム(NaF)、よう素酸カリウム(KIO_3))が規定されてい
399 る。

400 401 3) 容量分析用標準液

402 容量分析用標準液とは、規定のモル濃度に精密に調整された溶液で主に容量分析に用
403 いられる。標準液につき規定された物質1モルが1000 mL中に正確に含まれるように調
404 製した溶液が1モル濃度溶液であり、1 mol/Lで表される。また必要に応じて、それら
405 を一定の割合に薄めた液を用いることができる。例えば1 mol/L溶液を10倍容量に正
406 確に希釈したものは0.1 mol/L溶液として用いることができる。

407 408 4) 試薬

409 試薬とは、化学的方法による物質の検出もしくは定量、物質の合成の実験または物理
410 的特性の測定のために使用される化学物質である。検査、試験、研究、実験など試験・
411 研究的な場合において、測定基準、物質の検出・確認、定量、分離・精製、合成実験、
412 物性測定などに用いられるものであって、それぞれの使用目的に応じた品質が保証され
413 たものである。定量分析の目的で調製された試薬は、定量用試薬又は定量用標準品と呼
414 ばれることがある。ただし、試薬、定量用試薬又は定量用標準品として流通するものは、
415 試薬メーカーが独自にその品質を保証しているのみで、絶対含量や絶対純度を保証して
416 いない場合が多いので、これらを定量法や純度試験の標準品として用いる場合は、得ら
417 れた結果が真値を示しているかどうか十分に評価する必要がある。

418 419 5-2. 真度 (Accuracy)

420 真度は、分析法の規定する範囲全域にわたって、立証される必要がある。

421 通常、真度は、規定する範囲を含む濃度について、分析法の全操作を繰り返して測定した結
422 果から評価する。設定しようとする成分規格の試験法の目的を満たしていることを説明できる
423 必要がある。例えば、3濃度について分析法の全操作を各濃度3回ずつ繰り返して測定し、合計9
424 回の測定結果より評価する。

425 真度は、既知量の分析対象物を添加した試料を定量する場合には回収率として表され、一
426 方、真の値又は真の値として認証又は合意された値と比較する場合にはこれらの値と平均値と
427 の差として表される。

428 429 いづれかの形で表した真度及び真度の信頼区間を添付資料に記載する。

430 1) 定量法

431 真度を決定するために、いくつかの方法が利用できる。

432 433 i) 真の値が既知の場合

434 純度既知の分析対象物(例えば、標準物質)に対してバリデートしようとする分析法を用
435 する。

436 437 ii) 真度既知の分析法が存在する場合

438 バリデートしようとする分析法による結果と真度既知の分析法による結果とを比較する。

iii) 新たに分析法を設定する場合

設定しようとする分析法の精度、直線性及び特異性を立証することによって、真度を推定する。

2) 純度試験(不純物の定量試験)

通常、既知量の不純物を添加した添加物の試料を定量することにより、真度が評価される。主要な分析対象物の全てにおいて、例えば、重量百分率による、あるいは面積百分率によるなど、個々の不純物の量又は不純物の総量の決め方を明記しておく必要がある。

3) その他の試験

原則として、1), 2) と同様な手順で真度を評価する。ただし、分析法の真度が、設定する試験の目的を十分満たすことが明らかな場合、省略してもよい。例えば、類似する添加物の試験法に同じ分析法が既に設定され、添加物の物性や品質から同等な真度が得られると説明できるとき、省略しても差し支えない。

5-3. 精度 (Precision)

定量法、純度試験(不純物の定量試験)及びその他の試験の分析法のバリデーションを行うときは、その精度を評価する。

原則として、各タイプの精度ごとに、標準偏差、相対標準偏差(変動係数)及び標準偏差の信頼区間を記載したものを資料に添付する。他の方法で評価するとき、あるいは、何らかの理由により精度の評価が十分に行えないとき、その詳細を記載する。

1) 併行精度 (Repeatability)

併行精度は、原則として、次のいずれかの方法で評価する。

i) 規定する範囲を含む濃度について、分析法の全操作を少なくとも 9 回繰り返して測定する。例えば、3 濃度について分析法の全操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定する。

ii) 試験濃度の 100%に相当する濃度で、分析法の全操作を少なくとも 6 回繰り返して測定する。

2) 室内再現精度 (Intermediate precision)

室内再現精度の検討範囲は、分析法が使用される状況に応じて定まる。分析法の精度に及ぼすランダムな事象の影響を確認する必要がある。検討が必要な代表的な変動要因は、試験日、試験者、装置などである。これらの影響を別々に検討する必要はなく、実験計画法を利用することを奨励する。

3) 室間再現精度 (Reproducibility)

室間再現精度は、試験室間の共同実験によって評価される。例えば、食品添加物公定書に分析法を一般試験法として収載するなど、分析法を標準化する必要が生じた際に室間再現精度の検討が原則として必要である。一方、添加物の試験法に分析法を設定する場合、室間再現精度に関するデータを資料として必ずしも添付する必要はない。

5-4 特異性 (Specificity)

添加物の成分規格の確認試験、主成分の定量法及び純度試験(不純物の定量試験)に用いる分

486 析法のバリデーションでは、特異性の検討を行い資料として添付する。

487 特異性を立証するための手法は、分析法が適用される目的に依存する。すなわち、品質を確
488 保する上で十分な特異性を立証するのみでよい。ただし、ある1つの分析法が特定の分析対象物
489 に対して極めて特異的で完璧な識別性を持つとしても、立証することが困難であることも多
490 い。よって、1つの分析法によってその識別性を立証できない場合、2つ以上の分析法を組み合
491 わせることによって、添加物の試験法として必要な識別能力の水準を達成することが多い。

492 1) 確認試験

493 確認試験には、共存する可能性のある構造的に類似した化合物同士を識別できる方法
494 の設定が望ましい。分析法の識別能力は、分析対象物を含む試料を用いて(多くの場合に
495 は、既知の物質についての結果と比較することにより)求めた陽性の結果と分析対象物
496 を含まない試料を用いて求めた陰性の結果とを得、比較することによって確認できる。
497 分析対象物と構造的に類似する物質又は分析対象物に密接に関連する物質に確認試験を
498 適用して、陽性の反応が得られないことを確認してもよい。特異性を検討するときには、
499 分析法を実施する上で起こり得る妨害について考察し、適切な科学的判断に基づいて、
500 上記のような妨害を引き起こす可能性のある物質を選択する必要がある。

501 2) 定量法と純度試験

502 クロマトグラフィーでは、代表的なクロマトグラムを示すことによって、特異性を立
503 証する。クロマトグラムの個々のピークには、識別しやすいように適切な表示を施して
504 おく。他の分離分析法についても、同様の配慮が必要である。クロマトグラフィーでは、
505 成分が互いに分離されていることを示す分離限界(Critical Separation)について、適当
506 な濃度の試料を用いて検討する。特異性を示すために、互いに最も近接して溶離する 2
507 つの成分の分離度を用いて分離限界を表してもよい。

508 非特異的な定量法が分析対象物のみを定量していることを支持するような他の分析法
509 のデータを添えて、総合的に特異性を立証する。例えば、定量法に滴定法を採用する場
510 合には、その定量法に適当な純度試験を組み合わせることによって、特異性が証明可能
511 である。

512 特異性を立証するための手法は、定量法と純度試験とで同じである。

513 i) 不純物が入手できるとき

514 定量法では、不純物が存在する下で、分析対象物を識別できることを立証する。実
515 實には、当該添加物に適当な濃度の不純物を添加したときの定量結果をこれらの物質が
516 添加されていないときに得られる定量結果と比較し、これらの物質が共存していても定
517 量結果が影響されないことを示すことによって特異性を立証できる。

518 純度試験では、当該添加物に適当な濃度の不純物を添加し、これらの不純物が互い
519 に分離していること、又はこれらの不純物が試料中に存在する他の成分から分離してい
520 ることを示すことによって識別能力を立証できる。

521 ii) 不純物が入手できないとき

522 不純物の標準品が入手できない場合には、不純物を含む試料を設定しようとする分
523 析法で測定した結果と別の分析能パラメータ既知の分析法で測定した結果とを比較する
524 ことによって、特異性が立証できることもある。分析能パラメータ既知の分析法とは、
525 例えば、食品添加物公定書に記載された方法又はそれ以外の既にバリデートされている
526 分析法のことをいい、設定しようとする分析法とは全く別の分析法のことである。必要
527 に応じて、不純物を含む試料として、起こり得る苛酷条件(光、熱、湿度、酸又は塩基

532 加水分解及び酸化)の下で曝露した試料を検討に用いる。
533 • 定量法では、2つの定量結果を比較する。
534 • 純度試験では、不純物プロファイルを比較する。
535 クロマトグラム上の分析対象物のピークが複数の成分に由来していないことを示す
536 ためには、ダイオードアレイや質量分析計などを検出器として用いるクロマトグラフィ
537 ーのピーク純度試験(ピーク単一性試験)が有用である。

538

539 5-5. 検出限界 (Detection limit)

540 検出限界(DL)及びそれを求めるときに用いた方法を資料に添付する。

541 視覚的評価又はシグナル対ノイズの比(SN比)によってDLを決定した場合には、その妥当性を
542 示すために、関連するクロマトグラムを資料として添付する。

543 計算又は外挿によって検出限界の推定値を得た場合には、更に、検出限界の濃度となるよう
544 に調製した適当な数の試料又は濃度がDL付近であることが知られている適当な数の試料につい
545 て、別途分析を行い、この推定値が妥当であることを示す資料を添付する。

546 DLを求め方には様々な手法がある。また、分析法が機器分析であるか否かによってDLの求め
547 方は異なる。ここに示す手法とは異なる手法を用いても差し支えない。

548

549 1) 視覚的評価に基づく方法

550 機器を使わない分析法では、視覚的に評価を行うが、機器分析法についても視覚的に
551 評価を行ってもよい。

552 DLは、既知濃度の分析対象物を含有する試料を分析し、分析対象物が確実に検出できる
553 最低の濃度を確認することによって決められる。

554

555 2) SN比に基づく方法

556 この手法は、ベースラインノイズを伴う分析法にのみ適用できる。

557 SN比は、分析対象物を既知の低濃度で含有する試料のシグナルをブランク試料のシグナ
558 ルと比較することによって求めることができる。これを用いて分析対象物が確実に検出
559 できる最低の濃度を求める。DL設定には、3~2:1のSN比が一般的に許容されている。

560

561 3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法

562 DLを次式により決定することもできる。

563

$$DL = 3.3 \sigma / slope$$

564 ここで、 σ はレスポンスの標準偏差を、slopeは検量線の傾きを表す。

565 傾きslopeは、分析対象物(不純物)の検量線から推定できる。標準偏差 σ については
566 種々の推定方法があるが、以下はその例である。

567

571 i) ブランクの標準偏差に基づく方法

572 適当な数のブランク試料を分析し、そのレスポンスの標準偏差を計算することによ
573 って、分析法のバックグラウンドの標準偏差の大きさを見積もる。

574

575 ii) 検量線に基づく方法

576 検出限界付近の濃度の分析対象物を含む試料を用いて、検量線を作成する。回帰直
577 線の残差の標準偏差又は回帰直線から推定した濃度ゼロにおけるシグナルの標準偏差を

578 標準偏差 σ として利用できる.

579

580 5-6. 定量限界(Quantitation limit)

581 定量限界及びそれを求めるときに用いた方法を資料に添付する.

582 定量限界の濃度となるように調製した適当な数の試料又は濃度が定量限界付近であることが
583 知られている適当な数の試料について、別途分析することによって定量限界が妥当であること
584 を示す資料を添付する.

585 定量限界(QL)を求め方には様々な手法がある. また, 分析法が機器分析であるか否かによつ
586 てQLの求め方は異なる. ここに示す手法とは異なる手法を用いても差し支えない.

587

588 1) 視覚的評価に基づく方法

589 機器を使わない分析法では, 視覚的に評価を行うが, 機器分析法についても視覚的に
590 評価を行ってもよい.

591 QL は, 既知濃度の分析対象物を含有する試料を分析し, 分析対象物が許容できる真度
592 と精度で定量できる最低の濃度を確認することによって決められる.

593

594 2) SN 比に基づく方法

595 この手法は, ベースラインノイズを伴う分析法にのみ適用できる.

596 SN 比は, 分析対象物を既知の低濃度で含有する試料のシグナルをブランク試料のシグナル
597 と比較することによって求めることができる. これを用いて分析対象物が確実に定量
598 できる最低の濃度を求める. QL 設定のための標準的な SN 比は, 10 : 1 である.

599

600 3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法

601 QL を次式によって決定することもできる.

602

$$QL = 10 \sigma / slope$$

603 ここで, σ はレスポンスの標準偏差を, $slope$ は検量線の傾きを表す.

604

605 傾き $slope$ は, 分析対象物の検量線から推定できる. 標準偏差 σ については, 種々の推
606 定法があるが, 以下はその例である.

607

608 i) ブランクの標準偏差に基づく方法

609 適当な数のブランク試料を分析し, そのレスポンスの標準偏差を計算することによつ
610 て, 分析法のバックグラウンドの標準偏差の大きさを見積もる.

611

612 ii) 検量線に基づく方法

613 QL 付近の濃度の分析対象物を含む試料を用いて, 検量線を検討する. 回帰直線の残
614 差の標準偏差又は回帰直線から推定した濃度ゼロにおけるシグナルの標準偏差を標準偏
615 差 σ として利用できる.

616

617 5-7. 直線性 (Linearity)

618 分析対象物質の濃度と検出器の応答に直線性があることを確認し, 相関係数, y-切片, 回帰
619 直線の傾き及び残差平方和を記載した資料を添付する. データをプロットした図も資料に添付
620 する.

621 通常, 直線性は, 以下のような試験により確認する.

希釈した標準液の系列を用いて主成分の濃度に対する検出器の応答の直線性を直接的に証明するか、または試料の混合物の重量に対して直線性を直接的に証明する。後者は、測定したい試料に対する分析法の適用範囲を検討するとき、同時に検討することができる。

直線性を立証するときには、少なくとも5水準の濃度を用いることが望ましい。別の手法を用いて直線性を立証するときには、その手法の妥当性の根拠を示す。

シグナルを分析対象物の濃度又は含量の関数としてプロットした図を用いて視覚的に直線性を評価する。直線関係が認められる場合には、最小二乗法による回帰直線の計算などの統計学的手法を用いて直線性の程度を数学的に評価する。実測値と回帰直線上の予測値との差を濃度に対してプロットした図を解析することも直線性を評価する上で有用である。分析値と試料濃度との間の直線関係を得るために、回帰分析を行う前に、測定データを数学的に変換する必要があることもある。いかなる変換を行っても直線性を示さない分析法(イムノアッセイ等)の場合は、可能な限り、検出器の応答を試料中の分析対象物の濃度(量)の適当な関数(理論式又は近似式)で表す。

なお、「5-8. 範囲」に示す分析法の範囲の全域にわたって、直線性が保持されていなければならない。

5-8. 範囲 (Range)

分析法が適用される範囲は、成分規格に規定する試験法の目的を満たさなければならぬ。適用される範囲は、通常、直線性を検討することによって導かれる。範囲内又は範囲の両端の量の分析対象物を含む試料を用いて分析を行い、分析法の直線性、真度及び精度が容認できる程度であることを確認することによって、範囲を立証する。

規定すべき範囲として、少なくとも次に示す範囲を検討する。

1) 添加物の主成分の定量法

80% < 規定する含量 < 120%

添加物の主成分の含量規定に対する適否判定を行うに当たり、十分な精度の定量法が設定される必要がある。

2) 純度試験(不純物の定量試験)

規定する限度値 < 120%

検出/定量限界がその不純物が制御されるべき限度に見合っている必要がある。特に、不純物が強い有害性を持つことが知られている場合、添加物の安全性を確保するために、不純物の定量試験においては可能な限り高感度で、且つ、高精度な分析法の設定が要求される。

3) その他の試験

規定する限度値 < 120%.

設定する試験の目的に応じ、検出/定量限界が規定する限度に見合っている必要がある。

5-9. 頑健性 (Robustness)

頑健性は、分析条件を故意に変動させたときの分析法の信頼性を表す。頑健性は、分析法を開発する段階において検討しておくべきであり、その評価方法は開発しようとする分析法のタイプに依存する。測定値が分析条件の変動の影響を受け易いようであれば、分析条件を適切に制御する方法を考慮するか、あるいは、そのことを分析法の中に注意事項として盛り込む必要がある。

頑健性を評価することによってシステム適合性に関する一連のパラメータ(例えば、分離度)

670 を確立することができる。また、これらのパラメータを確認することによって、日常の分析に
671 おいて分析法の妥当性が維持されていることを保証できる。

672 代表的な変動因子は、次のとおりである。

673

674 1) 種々の分析法に共通する変動因子
675 • 試験溶液の安定性
676 • 抽出時間

677 2) 液体クロマトグラフィーの代表的な変動因子
678 • 移動相の pH の変動の影響
679 • 移動相の組成の変動の影響
680 • カラムの変更(異なるロット又は異なる銘柄)
681 • 温度
682 • 流速

683 3) ガスクロマトグラフィーの代表的な変動因子
684 • カラムの変更(異なるロット又は異なる銘柄)
685 • 温度
686 • 流速

687

688 5-10. システム適合性 (System suitability testing)

689 システム適合性試験とは、試験を行う施設の分析システムが、当該試験法の目的に適う試験
690 結果を与えることを予め検証する、あるいは、分析システムの稼働状態を日常的に確認するた
691 めの試験である。すなわち、設定した試験法に適合したシステムを用いるとき、得られた試験
692 結果が完全に保証され、一方、システムが適合していないとき、得られた試験結果の信頼性は
693 十分ではないと判断される。

694 分析法において確立すべきシステム適合性のパラメータは、バリデートしようとする分析法
695 のタイプに依存している。添加物の成分規格の試験法にシステム適合性を設定する必要がある
696 と判断されるとき、これを設定する。このとき、システム適合性を設定する根拠と妥当性を示
697 す資料を添付する。

698

699 6. 分析法バリデーションで用いられる用語

700 1) 頑健性(Robustness)：頑健性とは、分析条件を小さい範囲で故意に変化させると、
701 測定値が影響されにくい能力のことである。反応液の pH、反応の温度、反応時間又は試
702 薬の量などの分析条件を適当な範囲で変化させ、測定値の安定性を検討する。測定値が
703 分析条件に対して不安定な場合には、安定な測定値が得られるように分析法に改良を加
704 える。また、頑健性の結果は、最終的な分析法において分析条件を示す数値の有効数字
705 又は留意事項として反映させる。

706 2) 試験室：試験室とは、試験を行う部屋、施設を意味する。本分析法バリデーションで
707 は、試験室を変えるということは、試験者、装置及び試薬ロットなどの分析条件が変化
708 することを意味する。

709 3) 試験法：試験法とは、一般試験法及び各条における試験方法、例えば、純度試験、定量
710 法などを意味する。試験法には、試料の採取方法、規格値、分析法などが含まれる。

711 4) 測定回数：分析法の手順の中に含まれる回数。分析法の精度を上げるために、分析法の
712 中であらかじめ測定回数を 2 回以上に指定することがある。分析法バリデーションでは、
713 分析法の中で定められた測定回数も含めた分析法を評価する。分析法の精度を評価する
714 ために繰り返し分析を行うときの繰り返し数とは別のものである。

715 5) 測定値：1 回の分析により得られる 1 個の値。

716 6) 分析法：本文が対象としている分析法は、試料中に存在する分析対象物の量又は濃度に
717 依存する測定値を与える分析法及び確認試験に用いられる分析法である。本文における
718 分析法とは、試験法の分析過程を意味する。
719

食品添加物の指定及び使用基準改正
要請資料作成に関する手引
(案)

令和 7 年○月

消費者庁
食品衛生基準審査課

1 はじめに

1.1 食品添加物の指定又は規格基準改正（以下「指定等」という。）の要請については、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」（平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知別添、最終改正 令和4年9月29日生食発0929第3号厚生労働省大臣官房生活衛生・食品安全審議官通知。以下「厚労省指針」という。）及び「生活衛生等関係行政の機能強化のための関係法律の整備に関する法律」（令和5年法律第36号）附則第2条により、指定等を要請する者（以下「指定等要請者」という。）は、内閣総理大臣宛てに要請書及び要請書に添付すべき資料（以下「要請資料」という。）を提出しなければならないとされている。

1.2 要請資料の作成は、厚労省指針及び内閣府食品安全委員会（以下「食安委」という。）の食品健康影響評価指針（以下「食安委評価指針」という。）に基づき作成すること。

注記

「食安委評価指針」は、「添加物に関する食品健康影響評価指針」、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」及び「香料に関する食品健康影響評価指針」を含む最新の食安委評価指針のことである。

1.3 本手引は、要請資料を効率的に作成することを目的として、記載事項、記載内容等を整理したものである。

2 要請資料

2.1 要請資料には、要請書及び添付資料が必要である。

2.1.1 食品添加物の新規指定の要請は、別添1の様式の要請書により行うこと。

2.1.2 食品添加物の指定を要請する場合には、成分規格案を添付資料とすること。

2.1.3 要請する品目（以下「要請品」という。）の使用対象食品、使用量、使用方法等を限定する必要がある場合には、使用基準案を添付資料とすること。

2.1.4 食品添加物の規格基準改正の要請は、別添2の様式の要請書により行うこと。

2.1.5 使用基準改正の要請の場合は、要請品の使用基準案と改正前後の対照表を添付資料とすること。

2.1.6 規格改正の要請の場合は、成分規格案を添付資料とすること。

3 概要書

3.1 添付資料として、要請品の概要、有効性、安全性等を簡潔にまとめた資料（以下「概要書」という。）及び概要書で引用された文献（以下「引用文献」という。）が必要

である。

- 3.1.1 概要書は、本手引を参考の上、食品添加物指定等相談センター（以下「相談センター」という。）が提供する書式を用いて作成すること。
- 3.1.2 概要書には本手引で求められた事項を記載する必要があるが、記載できない場合には、その理由を説明すること。

3.2 要請内容

- 3.2.1 要請品、新規指定・規格基準改正の区分、用途、本要請品が使用されることによる消費者の利点を、簡潔に記載すること。

3.3 要請品の概要

3.3.1 名称等

- 3.3.1.1 一般名（和名、英名）及び IUPAC 名に準拠した化学名を記載すること。
- 3.3.1.2 ただし、要請品が酵素の場合は、一般名（和名、英名）を記載すること。
- 3.3.1.3 該当する CAS 登録番号、INS（国際番号システム）番号、EU 食品添加物番号があるものについては、それらを記載すること。
- 3.3.1.4 ただし、要請品が酵素の場合は、該当する EC（Enzyme Commission）番号及び CAS 登録番号を記載すること。

注記

要請品の酵素に該当する CAS 登録番号が無い場合には、その旨を記載すること。

- 3.3.1.5 また、要請品が香料の場合は、CAS 登録番号、JECFA 番号、FEMA 番号があるものについては、それらを記載すること。

3.3.2 用途及び使用方法

- 3.3.2.1 用途は「食品表示基準について」（平成 27 年 3 月 30 日消食表第 139 号消費者庁次長通知）の「別添 添加物関係」で示された用途名を参考に記載すること。
- 3.3.2.2 要請したい用途が複数ある場合は、全て記載すること。

注記

既に諸外国で使用されている用途及びコーデックス委員会で規定された用途を記載することができる。

- 3.3.2.3 使用方法は、要請品を使用対象食品に対してどのような操作で用いるかを用途に応じて記載すること。

注記

食品製造工程（どの段階で添加し、その後、どのような条件（濃度・温度・時間等）で、どのような操作を行うか）をフローチャート等の図で示すことが望ましい。

3.3.3 構造式及び分子式

3.3.3.1 要請品又は要請品の有効成分が有機化合物の場合は、構造式及び分子式を記載すること。

注記

高分子化合物等で、正確な構造式を記載できない場合は、推定の構造式を記載し、「推定構造式」と明記すること。

3.3.3.2 要請品又は要請品の有効成分が無機化合物の場合は、組成式を記載すること。

3.3.3.3 要請品が混合物の場合は、含有する成分それぞれに応じて、構造式、分子式及び混合比率を記載すること。

注記1

要請品が有機化合物の場合には構造式を記載し、無機物の場合には構造式の記載は不要である。

注記2

要請品が有機化合物の場合には分子式を記載し、無機物の場合には組成式を記載する。

3.3.4 分子量

3.3.4.1 要請品又は要請品の有効成分が、有機化合物の場合は分子量を、無機化合物の場合は式量を記載すること。

3.3.4.2 混合物の場合は、含有する成分それぞれについての分子量及び混合比率を記載すること。

注記

要請品が有機化合物の場合には分子量を記載し、無機物の場合には式量を記載する。

3.3.5 基原生物

3.3.5.1 要請品が酵素の場合は、基原生物の学名（属、種）を記載し、基原生物が微生物の場

合は、生産に用いる株名も記載すること。

3.3.5.2 基原生物を得るために、UV 照射や化学物質による変異、ゲノム編集、遺伝子組換え等を行っている場合は、作製手順を明確に記載すること。

3.3.6 成分

3.3.6.1 要請品が酵素の場合は、反応様式、質量、等電点、アミノ酸配列、温度依存性、pH 依存性について記載すること。

3.3.7 製造方法

3.3.7.1 製造原料、触媒、製造条件、精製方法、危害要因の除去工程を記載するとともに、製造工程をフローチャート等の図で示すこと。

3.3.8 起源又は発見の経緯

3.3.8.1 要請品がいつ、どの国で開発され、その後どの国で食品添加物として使用されるようになったかを含め、要請に至る経緯を記載すること。

3.3.8.2 要請品が食品中に天然に含まれるものである場合は、食経験等に関する情報を記載すること。

3.3.8.3 規格基準改正の場合には、現状の問題及び規格基準の改正により解決する点について記載すること。

3.3.9 国内外の使用状況

3.3.9.1 日本、コーデックス委員会、欧州連合（EU）、米国、オーストラリア・ニュージーランドの順に許可状況及び使用基準について記載し、設定されていない場合にはその旨を記載すること。

注記

要請品の情報がない場合には、類似化合物の情報を記載することができる。

3.4 成分規格

3.4.1 成分規格案

3.4.1.1 成分規格案として、3.4.2 以降の項目について、相談センターが提供する書式の表に記入すること。

3.4.1.2 項目の追加・削除、項目名の変更は行わないこと。

3.4.1.3 規格を設定しない場合には、「成分規格案」の欄に「-」を記載すること。

3.4.1.4 試験法は、食品添加物公定書の一般試験法に収載されたものがある場合は、その採用を検討すること。

3.4.1.5 食品添加物公定書の一般試験法以外を試験法として用いる場合には、試薬・装置等を含む詳細を記載すること。

注記

JECFA の Combined Compendium of Food Additive Specifications、米国の Food Chemical Codex、EU の法令、日本薬局方、医薬品添加物規格、及び医薬部外品原料規格を適切に引用すること。

3.4.1.6 参考とした法令等は表中に参照規格として番号で示し、該当箇所を引用文献として添付すること。

3.4.2 名称

3.4.2.1 一般名を設定すること。

3.4.3 英名及び英名別名

3.4.3.1 名称に対応する英名を設定すること。

3.4.3.2 英名別名は表示に必要な場合に設定すること。

3.4.4 日本名別名

3.4.4.1 日本名別名は表示に必要な場合に設定すること。

3.4.5 構造式

3.4.5.1 要請品が有機化合物の場合で、主成分の含量が 90.0%以上であるときは、食品添加物公定書を参考に記載すること。

3.4.5.2 異性体の混合物で、それぞれの含量が 90.0%未満であっても、その合計が 90.0%以上であるときは、それぞれの構造式を記載すること。

注記

無機化合物の場合は構造式の記載は必要ない。

3.4.6 分子式又は組成式

3.4.6.1 要請品の主成分の含量が 90.0%以上である場合で、有機化合物のときは分子式を、無機化合物のときは組成式を、食品添加物公定書を参考に記載すること。

3.4.7 分子量又は式量

3.4.7.1 要請品の主成分の含量が 90.0%以上である場合で、有機化合物のときは分子量を、

無機化合物のときは式量を、食品添加物公定書の通則に準拠して記載すること。

3.4.8 化学名

3.4.8.1 IUPAC名に準拠した化学名を記載すること。

3.4.9 CAS登録番号

3.4.9.1 要請品に該当するCAS登録番号を記載すること。

3.4.10 定義

3.4.10.1 定義には、要請品の基原、原料、製法、本質及び混在物を記載すること。

3.4.10.2 要請品が化学的に合成されたものであっても、化学名のみでは本質が特定できない場合には、原料、製造方法の概要あるいは成分組成を記載すること。

3.4.10.3 要請品が動植物、微生物、鉱物に由来する場合は、その基原、製法、本質、混在物を記載すること。

3.4.11 含量

3.4.11.1 含量は、製造過程、定量誤差及び安定性等に基づき、安全性と有効性に関して同等とみなせる一定品質を保証するのに必要な値を設定すること。

3.4.11.2 要請品の有効成分の含量を%で示し、有効成分が2種以上存在する場合は、それぞれについて記載すること。

3.4.11.3 含量を%で示すときは、小数第1位までの幅記載とすること。

注記1

単に○.○%以上を示しその上限を示さない場合は、101.0%を上限とする。

注記2

化合物名の後ろに()で分子式を示した場合は、化学的純物質であることを示す。

3.4.12 酵素活性

3.4.12.1 要請品が酵素の場合には、酵素活性を規定し、単位は「酵素活性測定法」に規定すること。

3.4.13 性状

3.4.13.1 性状には、色、形状、におい、味、安定性(吸湿性、光による変化)、その他の順に記載すること。

3.4.13.2 特殊な形状を持つ要請品については、粒度、粒度の分布、形態などの情報を記載すること。

3.4.14 確認試験

3.4.14.1 確認試験として、要請品又は要請品中の有効成分をその特性に基づいて確認するための試験を設定すること。

3.4.14.2 試験法は、食品添加物公定書の一般試験法に設定されたものを用い、食品添加物公定書の成分規格・保存基準各条の記載を参考に記載すること。

3.4.14.3 食品添加物公定書の一般試験法以外を試験法として用いる場合には、試薬・装置等を含む詳細を記載すること。

注記

定量法等の確認試験以外の項目に設定された試験によって要請品の確認が可能な場合には、それらを考慮して、確認試験の記載を簡略化できる。例えば、特異性の高いクロマトグラフィーを定量法に採用することで、有効成分の確認が十分にできる場合には、重複する内容で設定する必要はない。

3.4.14.4 確認試験の記載を簡略化する場合であっても、その判定基準については記載すること。

3.4.14.5 要請品が酵素の場合は、酵素活性測定法に従って試験を行い、活性が認められることを設定すること。

3.4.15 示性値

3.4.15.1 示性値とは、吸光度（比吸光度）、凝固点、屈折率、旋光度（比旋光度）、粘度（動粘度）、pH、比重、沸点、融点、けん化値、水酸基値、ヨウ素値等の物理的化学的方法により測定される数値をいい、品質を確保する上で必要な項目を設定すること。

3.4.15.2 試験法は、食品添加物公定書の一般試験法に設定されたものを用い、食品添加物公定書の成分規格・保存基準各条の記載を参考に記載すること。

3.4.15.3 食品添加物公定書の一般試験法以外を試験法として用いる場合には、試薬・装置等を含む詳細を記載すること。

3.4.16 純度試験

3.4.16.1 純度試験は、要請品中の混在物の種類、その混在量の限度値及び混在量を測定するための試験法であり、要請品中に混在する可能性のある原料、中間体、副生成物、分解生成物、試薬・触媒、重金属・無機塩及び溶媒のうち食品添加物公定書を参考に、必要なものを設定すること。

3.4.16.2 鉛、ヒ素の規格を設定すること。

3.4.16.3 ただし、鉛、ヒ素の規格を設定しない場合には、その根拠を成分規格案の設定根拠に記載すること。

注記

必要に応じて、カドミウム、水銀等の個々の有害元素の規格を設定すること。

3.4.17 乾燥減量、強熱減量又は水分

3.4.17.1 乾燥減量、強熱減量又は水分について、食品添加物公定書を参考に、要請品に適切な項目を記載すること。

3.4.18 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分

3.4.18.1 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分について、食品添加物公定書を参考に、要請品に適切な項目を記載すること。

3.4.19 微生物限度

3.4.19.1 微生物限度は、要請品中に存在する増殖能力を持つ細菌、真菌（かび及び酵母）、サルモネラ及び大腸菌又は大腸菌群について設定すること。

3.4.19.2 要請品が増粘安定剤の場合は、生菌数、真菌数、大腸菌及びサルモネラを設定すること。

3.4.19.3 JECFA 規格において大腸菌規格ではなく大腸菌群規格が設定されている場合は、大腸菌群の規格を設定すること。

3.4.19.4 要請品が酵素の場合は、生菌数、大腸菌及びサルモネラを設定すること。

3.4.19.5 要請品が増粘安定剤及び酵素以外であっても、JECFA 規格や国内外の公定規格において類似品目に微生物限度規格が設定されており、流通製品の実態から設定が必要な場合は、微生物限度を設定すること。

3.4.19.6 微生物限度試験法は、公定書の一般試験法に収載された試験法を用いること。

3.4.20 定量法

3.4.20.1 定量法とは、有効成分の含量を、物理的、化学的又は生物学的方法により測定する試験であり、真度、精度及び再現性を重視して設定した試験法を記載すること。

注記1

特異性の低い方法であっても、適切な純度試験により、混在物の限度が規制されている場合には、再現性のよい絶対量を測定しうる試験方法を設定することができる。

注記2

滴定法のような絶対定量法を採用する場合には、特異性に欠ける部分を純度試験等で特異性の高い方法を用いることにより、相互に補完しあうことが望ましい。

- 3.4.20.2 定量法において、新たに試験法を設定する場合や一般試験法を変更して利用する場合には、成分規格の設定根拠に試験法の詳細な説明を、試験法の妥当性確認及び試験成績に試験法の妥当性確認の結果を記載すること。
- 3.4.20.3 定量法として、クロマトグラフィー又は紫外可視吸光度測定法を用いる場合には、定量法に用いる標準物質の規格について記載すること。

注記

定量には検量線を用いることが望ましい。

- 3.4.20.4 定量しようとする成分が2種以上ある場合には、重要なものから記載すること。

3.4.21 酵素活性測定法

- 3.4.21.1 要請品が酵素の場合は、酵素反応により単位時間あたり基質が変化する量を測定することにより、酵素の活性の強さを測定する試験法を設定すること。
- 3.4.21.2 酵素活性の単位を定義し、計算式を示すこと。
- 3.4.21.3 要請品の酵素活性測定法において、新たに試験法を設定する場合には、成分規格の設定根拠の項目に試験法の詳細な説明を、試験法の妥当性確認及び試験成績の項目に、試験法の妥当性確認の結果を記載すること。

3.4.22 保存基準

- 3.4.22.1 安定性に関して特記すべき事項がある場合には設定すること。

3.5 成分規格案と既存の規格の対照表

- 3.5.1 成分規格案及びその参考となるJECFA規格、EU規格、FCC規格、諸外国の食品添加物規格について、相談センターが示す記載例を参考に表を作成すること。
- 3.5.2 対照表は、成分規格案の表にある項目を、成分規格案と同じ順序で記載すること。

注記1

要請品について、日本薬局方、医薬品添加物規格及び医薬部外品原料規格にある場合には、記載してもよい。

注記2

必要があれば要請品の類似添加物の規格を表に記載してもよい。

3.5.3 日本語以外で書かれた規格は、正確に和訳して記載すること。

3.6 成分規格案設定の根拠

- 3.6.1 「3.4 成分規格」の「名称」から「保存基準」まで、項目順に、その項目を設定した理由、出典、反応の原理及び試験法検討の概要を記載すること。
- 3.6.2 「3.5 成分規格案と既存の規格の対照表」に記載された既存の規格で設定されているが、成分規格案では採用しなかった項目がある場合には、採用しなかった理由を記載すること。
- 3.6.3 新たに開発した試験法や一般試験法を変更した試験法を採用する場合は、食品添加物公定書の一般試験法が適用できない理由及び採用した試験方法の詳細な説明を記載すること。

3.7 試験法の妥当性確認、検証及び試験成績

- 3.7.1 一般試験法を用いた純度試験は、検証を行うこと。
- 3.7.2 新たに設定する試験法は、その妥当性を確認すること。
- 3.7.3 成分規格案で設定する規格及び規格値とその試験法が適切であることを示す試験成績を記載すること。
- 3.7.4 要請品を代表する検体を3ロット以上用意し、成分規格案に示した試験法で3試行以上繰返し試験を行うこと。
- 3.7.5 結果は、合否の判定だけでなく、濃度等の実測値、吸光度等の測定値又は観察結果を示すこと。
- 3.7.6 試料採取量等の詳細は、相談センターが提供する「試験成績報告書」への記載事項に従って記載し、引用文献として添付すること。

3.8 食品中の食品添加物の分析法

- 3.8.1 主な使用対象食品について、要請品の添加を定性的及び定量的に確認できる分析法を記載すること。

注記

使用基準を設定する必要がない場合は、食品中の食品添加物の分析法のうち、定量法の設定を省略することができる。

3.9 安定性

- 3.9.1 要請品の安定性について、想定される適切な期間に対応した試験について、保存条件（温度、湿度、容器等）を含む試験方法及び実測結果をまとめた報告書を引用文献とし、その概要を概要書に記載すること。

注記

安定性の試験では、含量の経時的変化を求め、結果をグラフ又は表にまとめた報告書を引用文献とし、その概要を概要書に記載することが望ましい。

3.9.2 分解物及び不純物量について検討を行い、その結果を記載すること。

注記

要請品の使用期限を設定するための根拠情報があれば、活用することができる。

3.10 食品中の安定性

3.10.1 食品中における要請品の安定性について、想定される適切な期間に対応した試験結果の概要を概要書に記載するとともに、保存条件を含む試験方法及び実測結果をまとめたものを、引用文献として添付すること。

3.10.2 要請品が安定でない場合は、主な分解物の種類及びその生成程度について検討すること。

3.11 有効性に関する知見

3.11.1 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

3.11.1.1 既に使用可能な同様の用途の食品添加物と比較して、要請品が優位な点について記載すること。

3.11.1.2 有効性の説明は、作用機序や反応機構などの基本的な説明に加え、具体的な試験結果に基づいて記載すること。

3.11.1.3 要請品が意図した効果を有することを実証して、要請品の利用目的を明確化するために、適切に設計された試験による有効性に関する根拠を記載すること。

3.11.1.4 試験は、食品中の要請品の量を段階的に設定して実施し、要請品を使用しない場合と比較することで要請品の使用量と効果の関係を明らかにするように設計すること。

3.11.1.5 試験結果は、有意差検定など適切な統計処理を行うこと。

3.11.1.6 要請品の効果が時間の経過によって変化する場合は、時間経過と効果の関係を確認する試験を行い、その結果を記載すること。

3.11.1.7 要請品の用途が複数ある場合は、用途ごとに期待する効果があることを裏付ける試験結果を記載すること。

3.11.1.8 既に指定されている同様の用途の食品添加物がある場合は、それらとの効果の比較を試験結果に基づいて記述すること。食品添加物としての性能が、既存の食品添加物を越えていなくても、全ての結果を記載すること。

注記 1

結果の説明は表・グラフ・模式図等を用いることが望ましい。

注記 2

有効性の試験結果は専門分野の学術論文に受理され、客観的に評価されていることが望ましい。

3.11.2 食品中の主要な栄養成分に及ぼす影響

3.11.2.1 要請品が食品中の主要な栄養成分に及ぼす影響についての考察を記載すること。

3.11.2.2 文献検索で該当する情報が得られなかった場合は、その旨を記載した上で、オンライン検索で使用した検索エンジン、検索用語及びその結果をまとめ、引用文献として添付すること。

3.12 安全性に関する知見

3.12.1 体内動態試験、毒性試験、ヒトにおける知見について記載すること。

3.12.1.1 試験成績を引用する場合には、引用元を記載の上、対応する原著論文又は実施施設の報告書を引用文献として添付すること。

注記

原著論文が添付できない場合に、当該論文を引用した既存の総説を引用論文として添付する場合は、以下の要件を満たすものに限る。

- ① 原著論文又は報告書が入手できない。
- ② 引用する総説に、具体的な試験条件や結果（データ）が記載されている。
- ③ 概要書本文の記載に際し、「原著論文が公開されていない」又は「原著が見つからない」ことを記載する。

3.12.1.2 文献検索で該当する情報が得られなかった場合は、その旨を記載した上で、オンライン検索で使用した検索エンジン、検索用語、検索の日付及びその結果をまとめ、引用文献として添付すること。

3.12.1.3 要請品が酵素である場合には、基原生物の安全性に関して病原性、有害物質の产生性、寄生性、定着性及び病原性外来因子について記載すること。

3.12.1.4 要請品が酵素である場合には、消化管内での分解性に関して、分解の容易性、分解に関わる主要な因子、体内への吸収性、過剰摂取の可能性、排泄量及び体内蓄積性について考察し、その結果について記載すること。

3.12.1.5 要請品が酵素の場合は、基原生物及び要請品のアレルゲン性について考察し、その結果を記載すること。

3.12.1.6 要請品が酵素の場合は、検索に用いたアレルゲンデータベースの名称、検索条件、検索方法及び検索実施日を明らかにし、検索結果に基づいて考察し、記載すること。

3.12.2 体内動態試験

3.12.2.1 要請品を用いて行った「体内動態試験」について考察し、記載すること。

注記1

要請品の使用において、下記①～⑤に示す事項に該当する場合は、一部の毒性試験について省略することができる。

- ① 要請品が容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になる。
- ② 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかである。
- ③ 要請品の吸収が、他の栄養成分の吸収を阻害しない。
- ④ 要請品及び分解物が生体組織中に蓄積しない。
- ⑤ 要請品を使用した食品を摂取したとき、要請品に由来する食品成分の過剰な摂取が起きない。

注記2

被験物質の体内動態に関する適切なデータが毒性試験から得られた場合には、これを利用することができる。

3.12.3 毒性試験

3.12.3.1 遺伝毒性試験

3.12.3.1.1 要請品が香料である場合には、要請品を用いた「微生物を用いる復帰突然変異試験」及び「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」を行い、試験結果及びそれらの結果から導き出された判定結果について記載すること。

注記1

記載する内容を理解するために、食安委の「香料に関する食品健康影響評価指針」を確認することが望ましい。

注記2

「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」は「マウスリンフォーマ TK 試験」又は「*in vitro* 小核試験」若しくは「*in vivo* 小核試験」をもって代えることができる。

3.12.3.1.2 要請品が香料であるが、要請品を用いた遺伝毒性試験が提出できない場合には、類縁化合物を用いた「微生物を用いる復帰突然変異試験」及び「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」を行い、試験結果及びそれらの結果から導き出された

判定結果について記載すること。

注記 1

記載する内容を理解するために、食安委の「香料に関する食品健康影響評価指針」を確認することが望ましい。

注記 2

要請品が香料であり、要請品の類縁化合物を用いた遺伝毒性試験結果を提出する場合には、要請品の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料を提出すること。

3.12.3.1.3 要請品が香料である場合には、要請品及び類縁化合物に関する JECFA 等が採用する警告構造の有無に関する資料を提出すること。

3.12.3.1.4 要請品が香料である場合には、要請品及び類縁化合物について、(Q)SAR による「微生物を用いる復帰突然変異試験」結果の予測を行い、その結果を記載すること。

3.12.3.1.5 遺伝毒性の安全性に関する入手可能な資料を提出すること。

3.12.3.2 反復投与毒性試験

3.12.3.2.1 要請品が香料である場合、構造クラスの分類は、食安委が提供する質問事項に基づいてを行い、その結果を記載すること。

3.12.3.2.2 要請品をげっ歯類又は非げっ歯類に投与した 90 日間及び 12 か月以上の反復投与毒性試験について、試験計画書、試験結果及び考察を記載すること。

注記 1

通常、反復投与毒性試験に用いるげっ歯類は、ラット、マウス又はハムスター、非げっ歯類は、イヌである。

注記 2

28 日間の反復投与毒性試験又はその他の試験の結果等に基づき、90 日間の反復投与毒性試験を省略する場合には、省略することができると考えた理由について記載すること。

3.12.3.2.3 反復投与毒性試験の投与群について、その設定根拠を記載するとともに、試験結果から導き出された無毒性量を記載すること。

3.12.3.2.4 反復投与毒性試験の結果から要請品の神経毒性又は免疫毒性の可能性を考察し、その結果を記載すること。

3.12.3.3 発がん性試験

3.12.3.3.1 要請品の発がん性試験について、試験計画書、試験結果及び考察を記載すること。

3.12.3.4 生殖毒性試験

3.12.3.4.1 要請品の生殖毒性試験について、試験計画書、試験結果及び考察を記載すること。

3.12.3.5 発生毒性試験

3.12.3.5.1 要請品の発生毒性試験について、試験計画書、試験結果及び考察を記載すること。

3.12.3.6 アレルゲン性試験

3.12.3.6.1 要請品に関する知見及び使用形態並びに類似の化学物質でアレルゲン性に基づき行った「アレルゲン性試験」について、試験計画書、試験結果及び考察を記載すること。

3.12.3.7 その他

3.12.3.7.1 要請品の安全性については、入手可能な資料を全て記載すること。

3.12.4 ヒトにおける知見

3.12.4.1 疫学調査、職業ばく露におけるヒトへの健康影響研究、中毒に関する報告及びアレルギーに関連する報告について記載すること。

3.12.4.2 既存の評価書や総説から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること。

3.12.5 我が国及び国際機関等における安全性評価

3.12.5.1 食安委、JECFA、EFSA/SCF、FDA 及び FSANZ における安全性評価の結果の概要を記載すること。

3.12.5.2 「安全性に問題がないとされている」等の評価結果だけでなく、ADI の設定根拠や評価の概要を簡潔に記載すること。

3.12.5.3 安全性試験の詳細については、「3.12 安全性に関する知見」の「3.12.2 体内動態試験」、「3.12.3 毒性試験」又は「3.12.4 ヒトにおける知見」に記載すること。

注記

要請品の関連物質について、我が国及び国際機関等における評価を記載すること

ができる。

3.13 一日摂取量の推計等

3.13.1 一日摂取量の推計

3.13.1.1 要請品の一日摂取量は、使用対象食品の一日摂取量に要請品の使用量を乗じて求めること。

3.13.1.2 使用対象食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定すること。

3.13.1.3 摂取量の推計値が過小にならないようにすること。

3.13.1.4 推定一日摂取量は、最新の食安委決定に基づく平均体重を用いて推定すること。

3.13.1.5 特定の集団が摂取すると考えられる食品に使用される要請品については、使用基準等を踏まえ、より適切な推定一日摂取量を推定し、その結果を記載すること。

注記

マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など、信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定を利用することができる。

3.13.1.6 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等について検討結果を記載すること。

3.13.1.7 使用基準改正を要請する場合には、使用対象食品の追加及び使用量の変化に伴う一日摂取量を指定し、その結果を記載すること。

3.13.1.8 要請品が酵素の場合は、使用した全量がそのまま最終食品に移行して消費されるとした場合を想定し、一般的に使用される条件下での最大添加量を用いて一日摂取量を推定し、その結果を記載すること。

3.13.1.9 要請品が香料の場合には、摂取量の推定は、食安委が定める方法によること。

3.13.1.10 要請品が栄養成分関連添加物の場合には、使用対象食品の喫食量に要請品の使用量を乗じて求める摂取量と、バックグラウンドとして食品等から摂取する量を合わせて推計し、その結果を記載すること。

3.13.1.11 要請品が栄養成分関連添加物の場合で、食品等からの摂取量を併せて考慮する場合には、その平均値のみならず中央値や分布も検討するとともに、摂取量の最大値も検討し、その結果を記載すること。

3.13.2 許容一日摂取量等

3.13.2.1 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果等の考察を記載すること。

3.13.2.2 考察に当たっては、同種の食品添加物等が併せて摂取される場合等の安全性に

ついても、累計した推定一日摂取量とグループ ADI とを比較し、検討結果を記載すること。

3.14 使用基準案

3.14.1 使用基準案又は使用基準改正案

- 3.14.1.1 食品添加物の安全性、有効性、摂取量推計、コーデックス基準及び諸外国での使用基準等を検討し、使用対象食品、使用量等を限定するため、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、使用基準案を作成すること。
- 3.14.1.2 使用基準案は、既に設定されている他の食品添加物の使用基準を参考に作成すること。
- 3.14.1.3 使用基準を改正する場合は、既存の使用基準と改正案の対照表を作成し、改正部分を下線や取り消し線で明示すること。

3.14.2 使用基準案の設定根拠

- 3.14.2.1 要請品の安全性及び有効性並びに諸外国での使用状況等に基づいて、使用基準案の設定根拠を記載すること。
- 3.14.2.2 引用した資料は引用文献として添付すること。

注記

コーデックス基準、諸外国での使用基準等を使用基準案として提案する場合であっても、安全性試験の結果及び摂取量推計の結果を踏まえ、安全性上の問題がないかどうかを考察すること。

- 3.14.2.3 使用基準を設定しない場合には、資料に基づき、その根拠を記載すること。
- 3.14.2.4 既存の使用基準を改正しようとする場合には、資料に基づき、その根拠を記載すること。

3.15 その他

- 3.15.1 製造基準に関連する項目がある場合は記載すること。
- 3.15.2 食品健康影響評価に有用な情報がある場合には、記載すること。

必要添付資料対応表

左欄	右欄										
	添加物			酵素			栄養成分			香料	
	新規	規格改正	基準改正	新規	規格改正	基準改正	新規	規格改正	基準改正	新規	規格改正
2											
2.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2.1.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
2.1.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
2.1.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
2.1.4	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
2.1.5	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
2.1.6	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
3											
3.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.1.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.2.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.3.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.3.1.1	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○
3.3.1.2	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3.3.1.3	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×
3.3.1.4	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
注記	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3.3.1.5	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.3.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.3.2.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

3. 3. 2. 2	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×
注記	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 2. 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
注記	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 3. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
注記	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 3. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 3. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
注記 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
注記 2	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 4	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	○
3. 3. 4. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 4. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
注記	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 5	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 5. 1	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 5. 2	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 6	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 6. 1	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 7	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 7. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 8. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 8. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 8. 3	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○
3. 3. 9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 9. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
注記	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 4	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 4. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 4. 1. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○

3.4.1.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.1.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.1.4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.1.5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.1.6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.2.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.3.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.3.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.4.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.5	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.5.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.5.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.6	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.6.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.7	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.7.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.8	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.8.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.9	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.9.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.10	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.10.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.10.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.10.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.11	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.11.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.11.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○

3.4.11.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
注記1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
注記2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.12	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.4.12.1	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.4.13	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.13.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.13.2	○	○	×	○	×	×	○	○	×	×	×
3.4.14	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.14.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.14.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.14.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.4.14.4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.4.14.5	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.4.15	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.15.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.15.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.15.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.16	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.16.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.16.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.16.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.17	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.17.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.18	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.18.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.19	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.19.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.19.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.4.19.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×

3. 4. 19. 4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3. 4. 19. 5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3. 4. 19. 6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 20	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 20. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
注記 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
注記 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 20. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 20. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
注記	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 20. 4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 21	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 21. 1	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 21. 2	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 21. 3	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 22	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 4. 22. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 5. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 5. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 5. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○

3.7.5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.7.6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.8	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×
3.8.1	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×
注記	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×
3.9	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.9.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.9.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.10	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.10.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.10.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.11	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.1	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×
3.11.1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
注記1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
注記2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.11.2.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.11.2.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.12	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.1.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○

3.12.1.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.1.3	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.1.4	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.1.5	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.1.6	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.2.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
注記1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
注記2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.1.1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
注記1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
注記2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
注記1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
注記2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.3	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.4	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.5	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.2.1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.2.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
注記2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.2.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.2.4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.3.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.4.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.5	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×

3.12.3.5.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.12.3.6.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.12.3.7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.12.3.7.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.12.4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.4.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.4.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.5.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.5.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.5.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
注記	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	×
3.13	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.1	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×
3.13.1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.13.1.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
注記	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.1.6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.7	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	○
3.13.1.8	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	○
3.13.1.9	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.13.1.10	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	○
3.13.1.11	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	○
3.13.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.2.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.2.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.14	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○
3.14.1	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○

3.14.1.1	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.1.2	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.1.3	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
3.14.2	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.2.1	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.2.2	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
注記	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.2.3	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×
3.14.2.4	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
3.15	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.15.1	○	×	○	○	×	×	○	×	○	○	○
3.15.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

注1) 左欄の番号は本手引中の文章番号を示している。

注2) 右欄の「添加物」は食安委の「添加物に関する食品健康影響評価指針」に、「酵素」は「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」に、「栄養成分」は「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」に、「香料」は「香料に関する食品健康影響評価指針」に規定されている分類を意味するものとする。

注3) 右欄の「新規」、「規格改正」及び「規格改正」は、指定等要請の分類を意味するものとする。

注4) 右欄の○は各指定等要請の分類に該当する項目、×は該当しない項目であることを意味するものとする。

(別添1)

新規指定の場合

年 月 日

内閣総理大臣 殿

住所 (法人にあっては、主たる事務所の所在地)

氏名 (法人にあっては、名称及び代表者の氏名)

食品衛生法第12条の規定により人の健康を損なうおそれがないものとして下記品目を指定されるよう要請します。

記

(品名)

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本産業規格A4とすること。
2. 字は、墨、インク等を用い、邦文にあっては楷書ではっきり書くこと。
3. 要請者が外国に在住する場合には、国内連絡先を記載すること。

(別添2)

規格基準改正の場合

年 月 日

内閣総理大臣 殿

住所 (法人にあっては、主たる事務所の所在地)
氏名 (法人にあっては、名称及び代表者の氏名)

食品衛生法第13条第1項の規定による規格基準の一部を下記のとおり改正
されるよう要請します。

記

(品名及び規格基準改正案)

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本産業規格A4とすること。
2. 字は、墨、インク等を用い、邦文にあっては楷書ではっきり書くこと。
3. 要請者が外国に在住する場合には、国内連絡先を記載すること。

Designation of Food Additives and Revision of Standards
for Use of Food Additives
Procedures in Preparing Application Documents

March 2025

Consumer Affairs Agency
Food Safety Standards and Evaluation Division

1 **Introduction**

1.1 Regarding requests for the designation or revision of specifications/standards for food additives (hereinafter referred to as designation, etc.), according to the *Guidelines for Designation of Food Additives and for Revision of Standards for Use of Food Additives* (March 22, 1996, an attachment to Notification of Director-General of Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labor and Welfare [MHLW], Ei-ka No. 29; revised September 29, 2022 per Notification of Councilor for Environmental Health and Food Safety, MHLW Minister's Secretariat, Seishoku 0929 No. 3; hereinafter referred to as "MHLW Guidelines") and the supplementary provisions article 2 of *the Act on Coordinating the Relevant Acts to Enhance the Functionality of Government Administration Relevant to Environmental Health and Other Such Matters* (Act No. 36 of 2023), those requesting such designations or revisions (hereinafter referred to as "Designation Requestor") shall be required to submit a request letter and the accompanying documents (hereinafter referred to as "Application Documents") to the Prime Minister.

1.2 Application documents shall be prepared in accordance with the MHLW Guidelines and the Cabinet Office Food Safety Commission (hereinafter referred to as "FSC") *Guidelines for the Risk Assessment of Food Additives* (hereinafter referred to as "FSC Assessment Guidelines").

Note

The "FSC Assessment Guidelines" refers to the latest FSC Assessment Guidelines, which include the *Guidelines for the Assessment of the Effect of Food on Human Health Regarding Food Additives*, *Guidelines for the Risk Assessment of Additives in Foods (Enzymes)*, *Guidelines for the Assessment of Additives in Foods on Human Health Related to Nutritional Ingredients* and *Guidelines for the Assessment of Flavoring Substances in Foods on Health*.

1.3 This Guidance is intended to help efficiently prepare Application Documents by organizing the required items and content to be included.

2 **Application documents**

2.1 Application Documents require a request form and supporting materials.

2.1.1 Requests for the new designation of food additives shall be submitted using the Form of Appendix 1.

2.1.2 When requesting the designation of a food additive, draft specifications shall be included as supporting materials.

2.1.3 When there is a need to limit the target foods, usage amounts or methods of use of the

requested item (hereinafter referred to as the “requested item”), a draft of the use standards shall be included as supporting materials.

- 2.1.4 Applications for the revision of specifications/standards for food additives shall be submitted using the Form of Appendix 2.
- 2.1.5 For requests to revise use standards, a draft of the use standards for the requested item and a comparison table of the use standards before and after the revision shall be included as supporting materials.
- 2.1.6 For requests to revise specifications, draft specifications shall be included as supporting materials.

3 Overview document

- 3.1 Supporting materials must include a document that concisely outlines the requested item, its effectiveness, safety, etc. (hereinafter referred to as a “Overview Document”), and the literature cited in the Overview Document (hereafter referred to as “cited references”).
 - 3.1.1 The Overview Document shall be prepared using the format provided by the Food Additives Designation Consultation Center (hereinafter referred to as the “Consultation Center”) with reference to this Guidance.
 - 3.1.2 The Overview Document must indicate the items required by this Guidance, but if this is not possible, the reasons shall be explained.

3.2 Request content

- 3.2.1 The requested item (hereinafter referred to as the “requested item”), the category of new designation or revision of specifications/standard, the intended use, and the benefits to consumers of using the requested item shall be indicated concisely.

3.3 Summary of requested item

3.3.1 Name etc.

- 3.3.1.1 The chemical name shall be indicated in accordance with the generic name (Japanese name, English name) and IUPAC name.
- 3.3.1.2 When the requested item is an enzyme, the generic name (Japanese name, English name) shall be indicated.
- 3.3.1.3 For items that have a corresponding CAS registry number, INS (International Numbering System) number, or EU food additive number, these shall be indicated.
- 3.3.1.4 When the requested item is an enzyme, the corresponding EC (Enzyme Commission) number and CAS registry number shall be indicated.

Note

When there is no CAS registry number corresponding to the enzyme in the requested item, this shall be indicated.

3.3.1.5 When the requested item is a fragrance, the CAS registry number, JECFA number, and FEMA number shall be indicated when available.

3.3.2 Intend Use and Methods of Use

3.3.2.1 The intended use shall be indicated by referring to the names of the intended uses indicated in the “Attachment: Additives” of the *Standards for Food Labeling* (Notice Shoshoku No. 139 of the Deputy Secretary General, Consumer Affairs Agency, March 30, 2015).

3.3.2.2 When there are multiple intended uses, all of them shall be indicated.

Note

The intended use of the food additive may be indicated as it is already used in other countries or as specified by the Codex Alimentarius Commission.

3.3.2.3 The method of use shall be indicated according to the intended use, specifying how the requested item is to be used for the food in question.

Note

It is advisable to provide a flowchart or other diagram showing the food manufacturing process (at what stage the additive is added, and what operations are performed under what conditions (concentration, temperature, time, etc.) afterwards).

3.3.3 Structural formula and molecular formula

3.3.3.1 When the effective ingredient of the requested item or the requested item is an organic compound, the structural formula and molecular formula shall be indicated.

Note

When it is not possible to indicate the exact structural formula for a polymer compound, etc., the estimated structural formula shall be indicated and clearly marked as “estimated structural formula”.

3.3.3.2 When the effective ingredient of the requested item or the requested item is an inorganic compound, the compositional formula shall be indicated.

3.3.3.3 When the requested item is a mixture, the structural formula, molecular formula, and mixing ratio shall be indicated for each of the constituent ingredients.

Note 1

When the requested item is an organic compound, the structural formula shall be indicated, but when it is an inorganic substance, the structural formula need not be indicated.

Note 2

When the requested item is an organic compound, the molecular formula shall be indicated, and when it is an inorganic substance, the compositional formula shall be indicated.

3.3.4 Molecular weight

3.3.4.1 When the effective ingredient of the requested item or the requested item is an organic compound, the molecular weight shall be indicated, and when it is an inorganic compound, the formula weight shall be indicated.

3.3.4.2 When it is a mixture, the molecular weight and mixing ratio of each constituent ingredient shall be indicated.

Note

When the requested item is an organic compound, the molecular weight shall be indicated, and when it is an inorganic substance, the formula weight shall be indicated.

3.3.5 Originating organism

3.3.5.1 When the requested item is an enzyme, the scientific name (genus, species) of the originating organism shall be indicated. When the originating organism is a microorganism, the strain name used for production shall also be indicated.

3.3.5.2 When UV irradiation mutagenesis and chemical mutagenesis, genome editing, or genetic modification is used to obtain the originating organism, the production procedure shall be clearly indicated.

3.3.6 Ingredients

3.3.6.1 When the requested item is an enzyme, the reaction mode, mass, isoelectric point, amino acid sequence, temperature dependence, and pH dependence shall be indicated.

3.3.7 Manufacturing method

3.3.7.1 The manufacturing raw materials, catalysts, manufacturing conditions, refining methods, and removal process of harmful factors shall be indicated, and the manufacturing process

shall be shown in a flowchart or other diagram.

3.3.8 **Origin or details of development**

- 3.3.8.1 An outline leading up to the request for designation shall be indicated, such as when and in what country the target substance was developed, and subsequently in which countries it became used as a food additive.
- 3.3.8.2 If the requested item is naturally contained in food, information on a history of human consumption as food shall be indicated as reference.
- 3.3.8.3 When the specifications/standards are revised, the existing problems and points to be resolved by the revision of the specifications/standards shall be indicated.

3.3.9 **Use Status in Japan and Overseas**

- 3.3.9.1 The authorization status and use standards for Japan, the Codex Alimentarius Commission, the European Union, the United States, and Australia/New Zealand shall be indicated in that order, and when they have not been set, this shall be indicated.

Note

When there is no information on the requested item, information on similar compounds may be indicated.

3.4 **Specifications**

3.4.1 **Draft specifications**

- 3.4.1.1 The following items shall be entered in the table provided by the Consultation Center as draft specifications.
- 3.4.1.2 Additions/deletions of items, and changes to item names shall not be made.
- 3.4.1.3 When no specifications are set, “-” shall be indicated in the “draft specifications” column.
- 3.4.1.4 When there is a testing method listed in the *General Tests in Japan’s Specifications and Standards for Food Additives*, consideration shall be given to adopting it.
- 3.4.1.5 When using a testing method other than the General Test Methods in *Japan’s Specifications and Standards for Food Additives*, the details, including the reagents and equipment, shall be indicated.

Note

The *Combined Compendium of Food Additive Specifications of JECFA*, the *Food Chemical Codex* of the United States, EU regulations, the *Japanese Pharmacopoeia*, and the *Japanese Pharmaceutical Excipients* shall be appropriately cited.

3.4.1.6 The laws and regulations used as references shall be indicated in the table by reference specification number, and the relevant sections shall be attached as cited references.

3.4.2 Name

3.4.2.1 A generic name shall be set.

3.4.3 English name and alternative English name

3.4.3.1 The English name corresponding to the designation shall be set.

3.4.3.2 The alternative English name shall be set when it is necessary for labeling.

3.4.4 Alternative Japanese name

3.4.4.1 The alternative Japanese name shall be set when necessary for labeling.

3.4.5 Structural formula

3.4.5.1 When the requested item is an organic compound and the content of the main ingredient is 90.0% or more, this shall be indicated with reference to *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.5.2 When the mixture of isomers contains less than 90.0% of each isomer, but the total is more than 90.0%, the structural formula of each isomer shall be indicated.

Note

When dealing with inorganic compounds, there is no need to include structural formulas.

3.4.6 Molecular formula and compositional formula

3.4.6.1 When the content of the main ingredient of the requested item is 90.0% or more, the molecular formula shall be indicated for organic compounds, and the compositional formula shall be indicated for inorganic compounds, with reference to *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.7 Molecular weight or formula weight

3.4.7.1 When the content of the main component of the requested item is 90.0% or more, the molecular weight shall be indicated for organic compounds, and the formula weight shall be indicated for inorganic compounds, in accordance with the rules of *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.8 **Chemical name**

3.4.8.1 The chemical name shall be indicated in accordance with the IUPAC name.

3.4.9 **CAS registry number**

3.4.9.1 The CAS registry number corresponding to the requested item shall be indicated.

3.4.10 **Definition**

3.4.10.1 The definition shall indicate the origin, raw materials, preparation method, essence, and admixed substances of the requested item.

3.4.10.2 When the requested item is chemically synthesized, and the chemical name alone cannot be used to identify the essence, the raw materials, an overview of the preparation method, or the composition of components shall be indicated.

3.4.10.3 When the requested item is derived from plants, animals, microorganisms, or minerals, the origin, preparation method, essence, and any admixed substances shall be indicated.

3.4.11 **Content**

3.4.11.1 The content shall be set to a value necessary to guarantee a constant quality that can be considered equal in terms of safety and efficacy, based on the manufacturing process, quantitative error, stability, etc.

3.4.11.2 The content of the effective ingredient in the requested item shall be indicated as a percentage, and when there are two or more effective ingredients, each shall be indicated.

3.4.11.3 When indicating the content as a percentage, the range shall be indicated to the first decimal place.

Note 1

When 0.0% or higher is indicated without specifying an upper limit, the upper limit shall be 101.0%.

Note 2

When a molecular formula is shown in parentheses after the name of a compound, it indicates that it is a chemically pure substance.

3.4.12 **Enzyme activity**

3.4.12.1 When the requested item is an enzyme, the enzyme activity shall be defined, and the unit shall be defined in the Method of Enzyme Activity Determination.

3.4.13 **Properties**

3.4.13.1 The properties shall be indicated in the following order: color, form, odor, taste, stability (hygroscopicity, light-induced changes), and others.

3.4.13.2 For requested items with special forms, information such as grain size, grain size distribution, and format shall be indicated.

3.4.14 Identification

3.4.14.1 An identification test shall be designed to verify the requested item or the components contained in the requested item based on their characteristics.

3.4.14.2 The testing method shall use the General Test Methods set out in *Japan's Specifications and Standards for Food Additives* and shall be indicated with reference to the descriptions in the respective articles of the Specifications and Storage Standards of *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.14.3 When using a testing method other than the General Test Methods in *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*, the details, including the reagents and equipment, shall be indicated.

Note

When it is possible to verify the requested item by means of tests designed for items other than identification tests, such as a quantitative analysis, the description of the identification test may be simplified accordingly. For example, when it is possible to sufficiently verify the effective ingredient by adopting a highly specific chromatography method for quantitative analysis, there is no need to set up duplicate content.

3.4.14.4 Even when the description of the identification test is simplified, the evaluation criteria shall be indicated.

3.4.14.5 When the requested item is an enzyme, the test shall be conducted in accordance with the Enzyme Activity Determination Method, and it shall be established that the activity is recognized.

3.4.15 Indicative values

3.4.15.1 Indicative values are values measured using physical and chemical methods, such as absorbance (specific absorbance), congealing point, refraction index, rotation (specific rotation), viscosity (dynamic viscosity), pH, specific gravity, boiling point, melting point, saponification number, hydroxyl value, iodine value, etc., and these values shall be set as necessary to ensure quality.

3.4.15.2 The testing method shall be the one established as a General Test Method in *Japan's*

Specifications and Standards for Food Additives and the description shall be indicated with reference to the description in each article of the Specifications and Storage Standards in *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.15.3 When using a testing method other than the General Test Methods in *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*, the details, including the reagents and equipment, shall be indicated.

3.4.16 Purity test

3.4.16.1 The purity test is a testing method for measuring the type of admixed substances in the requested item, the limit value of the amount of admixed substances, and the amount of admixed substances. The necessary items shall be set among raw materials, intermediates, by-products, decomposition products, reagents/catalysts, heavy metals/inorganic salts, and solvents that may be mixed in the requested item, with reference to *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.16.2 Lead and arsenic specifications shall be set.

3.4.16.3 When no specifications are set for lead or arsenic, the grounds for this shall be indicated in the draft specifications.

Note

Where necessary, specifications shall be set for individual toxic elements such as cadmium and mercury.

3.4.17 Loss on drying, Loss on ignition, or water content

3.4.17.1 For loss on drying, loss on ignition, or water content, the appropriate item shall be indicated for the requested item, referring to *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.18 Residue on Ignition, Ash, or Acid-Insoluble Ash

3.4.18.1 For residue on ignition, ash content, or acid-insoluble ash content, the appropriate item shall be indicated for the requested item, referring to *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*.

3.4.19 Microbial limit

3.4.19.1 Microbial limits shall be set for bacteria, fungi (molds and yeasts), *Salmonella*, and *E. coli* or *E. coli* groups that have the ability to multiply and are present in the requested item.

3.4.19.2 When the requested item is a thickening stabilizer, the number of viable bacteria, fungi, *E.*

coli and *Salmonella* shall be set.

- 3.4.19.3 When *E. coli* group standards are set in the JECFA standards, rather than *E. coli* standards, *E. coli* group standards shall be set.
- 3.4.19.4 When the requested item is an enzyme, the number of viable bacteria, *E. coli*, and *Salmonella* shall be set.
- 3.4.19.5 Even if the requested item is not a thickening stabilizer or enzyme, microbial limits are set for similar items in JECFA standards and official standards in Japan and overseas, and when it is necessary to set limits based on the actual situation of products in distribution, microbial limits shall be set.
- 3.4.19.6 For microbial limit testing, the testing methods listed in the *General Tests in Japan's Specifications and Standards for Food Additives* shall be used.

3.4.20 Quantitative analysis

- 3.4.20.1 Quantitative analysis is a test that measures the content of effective ingredients using physical, chemical or biological methods. The testing method shall be indicated with an emphasis on accuracy, precision and reproducibility.

Note 1

If the limit of admixed substances is controlled by an appropriate purity test, a method able to measure absolute amounts with good reproducibility can be established, even if the method presents low specificity.

Note 2

When using an absolute quantitative analysis method such as the titration method, it is advisable to employ a purity test method with high specificity to complement the lack of specificity for the assay method.

- 3.4.20.2 When establishing a new testing method or modifying and using the General Test Method in quantitative analysis, the grounds for setting the specifications shall indicate a detailed description of the testing method and the results of the validation of the testing method shall be indicated in the validation of the testing method and the test results.
- 3.4.20.3 When using chromatography or UV-visible spectrophotometry as a quantitative analysis method, the standard substance specifications used for the quantitative analysis method shall be described.

Note

It is advisable to use a calibration curve for quantitative analysis.

3.4.20.4 When there are two or more ingredients to be quantified, the most important ones shall be listed first.

3.4.21 Enzyme activity determination

3.4.21.1 When the requested item is an enzyme, a testing method shall be established to measure the strength of the enzyme's activity by measuring the amount of substrate that changes per unit time through an enzymatic reaction.

3.4.21.2 The unit of enzyme activity shall be defined and the formula shall be shown.

3.4.21.3 When setting a new testing method for the Enzyme Activity Determination of the requested item, a detailed description of the testing method shall be provided for the item that sets the grounds for the specifications and the results of the validation of the testing method shall be provided for the item that verifies the validity of the testing method and the test results.

3.4.22 Preservation standards

3.4.22.1 They shall be set for cases that require particular mention about stability.

3.5 Comparison table of draft and existing specifications

3.5.1 For the draft specifications and the JECFA standards, EU standards, FCC standards, and food additive standards of various countries that are to be referenced, a table shall be created using the examples provided by the Consultation Center.

3.5.2 For the comparison table, the items in the draft specifications table shall be listed in the same order as the draft specifications.

Note 1

When the requested item is in the *Japanese Pharmacopoeia*, the *Japanese Pharmaceutical Excipients*, and the *Japanese Standards of Quasi-Drug Ingredients*, this should be indicated.

Note 2

Where necessary, the specifications for similar additives to the requested item should be listed in the table.

3.5.3 Specifications written in languages other than Japanese shall be accurately translated into Japanese and indicated.

3.6 Grounds for setting the draft specifications

- 3.6.1 In the order of the items from “Name” to “Preservation Standards” in “3.4 Specifications”, the reasons for setting the items, the sources, the reaction principles, and a review of the testing methods shall be indicated.
- 3.6.2 When there are items that have been set in existing standards but not adopted in the draft specifications, as listed in “3.5 Comparison Table of Draft and Existing Specifications”, the reason for not adopting them shall be indicated.
- 3.6.3 When using newly developed testing methods or modified methods of the General Test Methods in *Japan's Specifications and Standards for Food Additives*, the reasons for inapplicability of the General Test Methods in *the Japan's Specifications and Standards for Food Additives* shall be described and the adopted testing methods in detail shall be indicated.

3.7 **Validation, verification of test methods and test results**

- 3.7.1 The purity test using a General Test Method shall be verified.
- 3.7.2 The validity of the newly established testing method shall be confirmed.
- 3.7.3 The specifications and specification values set out in the draft specifications and the test results showing that the specification values and testing methods are appropriate shall be indicated.
- 3.7.4 Three or more lots of samples representative of the requested item shall be prepared, and the test shall be repeated three or more times using the testing method described in the draft specifications.
- 3.7.5 The results shall not only demonstrate whether the sample has passed or failed, but also show the actual measured values of concentration, etc., measured values of absorbance, etc., or observation results.
- 3.7.6 Details such as the amount of sample collected shall be indicated in accordance with the items listed in the Test Report provided by the Consultation Center, and shall be attached as a cited reference.

3.8 **Analytical methods of the subject food additive in food products**

- 3.8.1 For the main food products to be used, the analytical method for qualitatively and quantitatively confirming the addition of the requested item shall be indicated.

Note

When there is no need to set use standards, the quantitative analytical method among the analytical methods for food additives in food products may be omitted.

3.9 **Stability**

3.9.1 The Overview Document shall cite a report that summarizes the testing methods and actual measurement results, including storage conditions (temperature, humidity, container, etc.), for the stability of the requested item, and for the test corresponding to the assumed appropriate period.

Note

In the stability test, it is advisable to obtain the change of content over time and indicate a summary of the results in the Overview Document citing a report that shows the results of the test in a graph or table.

3.9.2 The amount of decomposition products and impurities shall be examined, and the results shall be indicated.

Note

The requested item may be used when there is supporting information for setting the expiration date.

3.10 Stability in food products

3.10.1 The Overview Document shall indicate an overview of the test results corresponding to the assumed appropriate period for the stability of the requested item in food products, and a document summarizing the testing methods, including storage conditions, and the actual measurement results shall be attached as a reference.

3.10.2 When the requested item is unstable, the types of main decomposition products and the extent of their generation shall be examined.

3.11 Findings Regarding Effectiveness

3.11.1 Efficacy as food additives and comparison with other similar food additives

3.11.1.1 The requested item shall be indicated with respect to its superiority compared to food additives of similar use that are already available.

3.11.1.2 The description of effectiveness shall be based on specific test results, in addition to basic descriptions such as the functional mechanism and reaction mechanism.

3.11.1.3 The grounds for the effectiveness of the appropriately designed test shall be described to verify that the requested item has the intended effect and to clarify the purpose of use of the requested item.

3.11.1.4 The test shall be conducted using graded levels of the additive in the food and shall be designed to clarify the relationship between the use amount and effect of the requested item

by comparing it when the requested item is not used.

- 3.11.1.5 The test results shall be subjected to appropriate statistical processing, such as a significance test.
- 3.11.1.6 When the effect of the requested item changes over time, a test shall be conducted to confirm the relationship between the passage of time and the effect, and the results shall be indicated.
- 3.11.1.7 When the requested item has multiple uses, the test results supporting the expected effects for each use shall be indicated.
- 3.11.1.8 When there are food additives which have already been approved for the same use, a comparison of their effects shall be described based on the test results. Even if the performance as a food additive does not exceed that of existing food additives, all results shall be described.

Note 1

It is advisable to use tables, graphs, and schematic diagrams to explain the results.

Note 2

It is advisable that the results of the effectiveness test be accepted and objectively evaluated in academic papers in the relevant field.

3.11.2 Effects of a food additive on main nutrients in foods

- 3.11.2.1 The report shall indicate a consideration of the effect of the requested item on the main nutrients in foods.
- 3.11.2.2 When no relevant information is obtained via a literature search, the search engine used, search terms, and results of the online search shall be summarized and attached as a cited reference, with a statement to that effect.

3.12 Findings regarding safety

- 3.12.1 The results of disposition study, a toxicity study, and findings in humans shall be indicated.
- 3.12.1.1 When citing test results, the source shall be indicated, and the original paper or report from the institution where the test was conducted shall be attached as a reference.

Note

When the original paper cannot be attached, and an existing review paper that cites the paper in question is attached as a cited paper, the following requirements shall be met.

- ① The original paper or report is not available.
- ② The review article being cited indicates specific test conditions and results (data).

③ When indicating the main text of the Overview Document, indicate that “the original paper has not been published” or “the original paper cannot be found”.

3.12.1.2 When no relevant information was obtained via a literature search, the search engine used, search terms, search date, and results of the online search shall be summarized and attached as a cited reference, with a statement to that effect.

3.12.1.3 When the requested item is an enzyme, information on the safety of the originating organism shall be provided, including information on pathogenicity, production of harmful substances, parasitism, persistence, and pathogenic foreign factors.

3.12.1.4 When the requested item is an enzyme, the ease of decomposition, the main factors involved in the decomposition, the absorbability into the body, the possibility of an overdose, the amount excreted and the accumulation in the body shall be considered in terms of the decomposability in the digestive tract, and the results shall be indicated.

3.12.1.5 When the requested item is an enzyme, the allergenicity of the originating organism and the requested item shall be considered and the results shall be indicated.

3.12.1.6 When the requested item is an enzyme, the name of the allergen database used for the search, the search conditions, the search method, and the date of the search shall be clarified and the results of the search shall be considered and indicated.

3.12.2 **Disposition Studies**

3.12.2.1 The disposition study conducted using the requested item shall be considered and indicated.

Note 1

When the following items (1) to (5) are applicable to the use of the requested item, some toxicity tests may be omitted.

- ① The requested item easily decomposes within food products or the digestive tract to become the same substance as the food ingredient.
- ② The main factors (pH, enzymes, etc.) involved in the decomposition within food products or the digestive tract are known.
- ③ The absorption of the requested item does not inhibit the absorption of other nutrients.
- ④ The requested item and its decomposition products do not accumulate in living tissue.
- ⑤ When consuming food products that use the requested item, there is no possibility of excessive intake of food product ingredients derived from the requested item.

Note 2

When appropriate data on the disposition within the body of the substance under test are obtained from a toxicity study, these data may be used.

3.12.3 **Toxicological studies**

3.12.3.1 **Genotoxicity studies**

3.12.3.1.1 When the requested item is a fragrance, bacterial reverse mutation tests and chromosome aberration tests using cultured cells of mammals that use the requested item shall be conducted and the test results and the judgment results derived from those results shall be indicated.

Note 1

To understand the contents of the description, it is advisable to check the FSC's *Guidelines for the Assessment of Flavoring Substances in Foods on Health*.

Note 2

The chromosome aberration tests using cultured cells of mammals may be replaced with a mouse lymphoma TK assay, an *in vitro* micronucleus test, or an *in vivo* micronucleus test.

3.12.3.1.2 When the requested item is a fragrance, but a genotoxicity test using the requested item cannot be submitted, bacterial reverse mutation tests and chromosome aberration tests using cultured cells of mammals utilizing an analogous compound shall be conducted, and the test results and the judgment results derived from those results shall be indicated.

NOTE 1

To understand the contents of the description, it is advisable to check the FSC's *Guidelines for the Assessment of Flavoring Substances in Foods on Health*.

NOTE 2

When the requested item is a fragrance and the results of a genotoxicity test using an analogous compound of the requested item are to be submitted, materials shall be submitted that provide the grounds for determining that it is appropriate to use the test results of the analogous compound in the evaluation of the requested item.

3.12.3.1.3 When the requested item is a fragrance, materials shall be submitted regarding the presence or absence of warning structures adopted by JECFA, etc. for the requested item and analogous compounds.

3.12.3.1.4 When the requested item is a fragrance, the results of bacterial reverse mutation tests based on (Q)SAR shall be predicted for the requested item and analogous compounds, and the results shall be indicated.

3.12.3.1.5 All available data on the safety of genotoxicity shall be submitted.

3.12.3.2 **Repeated-dose toxicity studies**

3.12.3.2.1 When the requested item is a fragrance, the classification of the structural class shall be based on the questions provided by FSC, and the results shall be indicated.

3.12.3.2.2 The study protocol, study results and considerations shall be indicated for repeated-dose toxicity studies of 90 days and 12 months or more in which the requested item was administered to rodent species or non-rodent species.

Note 1

The rodents usually used in repeated-dose toxicity studies are rats, mice or hamsters, and the non-rodent species used are dogs.

Note 2

When the 90-day repeated-dose toxicity study is omitted based on the results of the 28-day repeated-dose toxicity study or other studies, etc., the reasons for this shall be indicated.

3.12.3.2.3 For the administration groups in the repeated-dose toxicity study, the grounds for their establishment shall be indicated, as well as the NOAEL derived from the study results.

3.12.3.2.4 The results of the repeated dose toxicity study shall be considered in terms of the possibility of neurotoxicity or immunotoxicity of the requested item, and the results shall be indicated.

3.12.3.3 **Carcinogenicity studies**

3.12.3.3.1 The study protocol, study results and considerations for the carcinogenicity study of the requested item shall be indicated.

3.12.3.4 **Reproductive toxicity studies**

3.12.3.4.1 The study protocol, study results and considerations for the reproductive toxicity study of the requested item shall be indicated.

3.12.3.5 **Developmental toxicity studies**

3.12.3.5.1 The study protocol, study results and considerations for the developmental toxicity study of the requested item shall be indicated.

3.12.3.6 **Allergenic potential studies**

3.12.3.6.1 The study protocol, study results and considerations for the allergenic potential study conducted based on the allergenicity of similar chemical substances, as well as findings and

usage patterns related to the requested item, shall be indicated.

3.12.3.7 Other

3.12.3.7.1 All available materials shall be indicated regarding the safety of the requested item.

3.12.4 Findings in Humans

3.12.4.1 The report shall include information on allergy-related matters such as epidemiological studies, research of the effects on health in humans during occupational exposure, reports of poisoning.

3.12.4.2 Even when quoting from existing evaluation reports or reviews, the source of each test shall be clearly indicated.

3.12.5 Assessments in Japan and international organizations

3.12.5.1 A summary of the results of safety assessments by the FSC, JECFA, EFSA/SCF, FDA, and FSANZ shall be indicated.

3.12.5.2 Assessment results, such as statements that “Considered to have no safety issues”, shall be accompanied by a concise summary of the grounds for setting the ADI as well as an overview of the assessment.

3.12.5.3 Details of the safety studies shall be indicated in “3.12.2 Disposition studies”, “3.12.3 Toxicological studies” or “3.12.4 Findings in humans” under “3.12 Findings regarding safety”.

Note

For related substances of the requested item, assessments in Japan and international organizations, etc. may be indicated.

3.13 Estimations etc. of daily intake

3.13.1 Estimations of daily intake

3.13.1.1 The daily intake of the requested item shall be calculated by multiplying the daily intake amount of the food product to be used by the amount of the requested item to be used.

3.13.1.2 The daily intake of the food to be used shall be estimated appropriately based on the intake of each food group in the *National Health and Nutritional Survey* or other materials.

3.13.1.3 The estimated intake amount shall not be underestimated.

3.13.1.4 The estimated daily intake shall be estimated using the average body weight based on the latest FSC decision.

3.13.1.5 For requested items used in food products that are likely to be consumed by a specific

group, the appropriate estimated daily intake shall be estimated based on the use standards, etc., and the results shall be indicated.

Note

Estimates based on data obtained using reliable methods, such as market basket surveys and surveys based on production statistics, may be used.

- 3.13.1.6 Based on food consumption habits in Japan, the results of the study on the effects of overconsumption of nutritional elements and effects on electrolyte balance shall also be indicated along with other relevant effects.
- 3.13.1.7 When requesting a revision to the use standards, additional foods to be used and the daily intake amount accompanying changes in the amount used shall be designated, and the results shall be indicated.
- 3.13.1.8 When the requested item is an enzyme, the maximum amount added under normal conditions shall be used to estimate the daily intake, based on the assumption that the entire amount used is transferred to the final food product and consumed as is and these results shall be indicated.
- 3.13.1.9 When the requested item is a fragrance, the estimated intake amount shall be estimated using the method specified by the FSC.
- 3.13.1.10 When the requested item is a nutrient-related additive, the intake amount shall be calculated by multiplying the amount of the food product to be consumed by the amount of the requested item used, the amount of the additive to be consumed as background shall be added, and the result shall be indicated.
- 3.13.1.11 When the requested item is a nutrient-related additive and the intake amount from food products, etc. is also taken into consideration, the median and distribution shall be examined as well as the average value, and the maximum intake amount shall also be examined and the results shall be indicated.

3.13.2 Permissible daily intake, etc.

- 3.13.2.1 The considerations of results of comparing the estimated daily intake and the ADI obtained from toxicity tests shall be indicated.
- 3.13.2.2 In considering this, the safety of cases where the same type of food additive is consumed together, etc., shall also be considered by comparing the cumulative estimated daily intake and the group ADI and the results of the study shall be indicated.

3.14 Draft use standards

3.14.1 **Draft use standards or draft revision of use standards**

- 3.14.1.1 When a need is identified to establish use standards to study the safety and effectiveness of food additives, estimate intake levels, Codex standards, and use standards in other countries, etc. and to limit the food products in which they are used and the usage amounts, etc., draft use standards shall be prepared.
- 3.14.1.2 The draft use standards shall be prepared with reference to the use standards of other food additives that have already been established.
- 3.14.1.3 When revising the use standards, a comparison table shall be prepared showing the existing use standards and the proposed revisions, and the revised parts shall be clearly identified by underlining or striking through.

3.14.2 **Grounds for setting draft use standards**

- 3.14.2.1 The grounds for setting the draft use standards shall be indicated based on the safety and effectiveness of the requested item and its use status in other countries.
- 3.14.2.2 Materials cited shall be attached as references.

Note

Even when proposing draft use standards, such as the Codex Alimentarius and use standards in other countries, consideration shall be given to whether there are any safety issues based on the results of safety studies and intake estimation.

- 3.14.2.3 When no use standards are set, the grounds shall be indicated based on the materials.
- 3.14.2.4 When revising existing use standards, the grounds for the revision shall be indicated based on materials.

3.15 **Other**

- 3.15.1 When there are items related to manufacturing standards, these shall be indicated.
- 3.15.2 When there is useful information in *the Assessment of the Effect of Food on Human Health*, this shall be indicated.

Annex

Left Column	Right Column										
	Additives			Enzymes			Nutritional Ingredients		Fragrances		
	New	Revised Specifications	Revised Standards	New	Revised Specifications	Revised Standards	New	Revised Specifications	Revised Standards	New	Revised Specifications
2											
2. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. 1. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
2. 1. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
2. 1. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
2. 1. 4	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
2. 1. 5	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
2. 1. 6	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
3											
3. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 1. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 1. 2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 2. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 1. 1	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 1. 2	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 1. 3	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 1. 4	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
NOTE	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 1. 5	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3. 3. 2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 2. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

3. 3. 2. 2	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×
NOTE	○	○	○	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 2. 3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NOTE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 3. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
NOTE	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 3. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 3. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
NOTE 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
NOTE 2	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	×
3. 3. 4	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 4. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 4. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
NOTE	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 3. 5	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 5. 1	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 5. 2	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 6	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 6. 1	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	×
3. 3. 7	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 7. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 8. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 8. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 3. 8. 3	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○
3. 3. 9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 3. 9. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
NOTE	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○
3. 4	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 4. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	○	○	○
3. 4. 1. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	○	○	○

3.4.1.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.1.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.1.4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.1.5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.1.6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.2.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.3.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.3.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.4.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.5	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.5.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.5.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.6	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.6.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.7	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.7.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.8	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.8.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.9	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.9.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.10	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.10.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.10.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.10.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.4.11	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.11.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3.4.11.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○

3. 4. 11. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
NOTE 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
NOTE 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 12	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 12. 1	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 13	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 13. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 13. 2	○	○	×	○	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 14	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 14. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 14. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 14. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 14. 4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 14. 5	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 15	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 15. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 15. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 15. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 16	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 16. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 16. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 16. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 17	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 17. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 18	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 18. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 19	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 19. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 19. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3. 4. 19. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×

3. 4. 19. 4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3. 4. 19. 5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3. 4. 19. 6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 4. 20	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 20. 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
NOTE 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
NOTE 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 20. 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	○	○
3. 4. 20. 3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
NOTE	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 20. 4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3. 4. 21	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 21. 1	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 21. 2	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 21. 3	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3. 4. 22	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 4. 22. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 5. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 5. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 5. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 6. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3. 7. 4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○

3.7.5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.7.6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.8	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×
3.8.1	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×
NOTE	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	×
3.9	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.9.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.9.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.10	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.10.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.10.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.11	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.1	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×
3.11.1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.1.8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
NOTE 1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
NOTE 2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.11.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.11.2.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.11.2.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.12	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.1.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○

3.12.1.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.1.3	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.1.4	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.1.5	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.1.6	×	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×
3.12.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.2.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
NOTE 1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
NOTE 2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.1.1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
NOTE 1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
NOTE 2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
NOTE 1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
NOTE 2	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.3	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.4	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.1.5	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.2.1	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.12.3.2.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE 1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
NOTE 2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.2.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.2.4	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.3.3	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.3.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.4.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.5	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×

3.12.3.5.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.3.6	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.12.3.6.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
3.12.3.7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.12.3.7.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.12.4	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.4.1	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.4.2	○	○	×	×	×	×	○	○	×	×	×
3.12.5	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.5.1	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.5.2	○	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○
3.12.5.3	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×
NOTE	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	×
3.13	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.1	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×
3.13.1.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×
3.13.1.3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.13.1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
NOTE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.1.6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.1.7	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	○
3.13.1.8	×	×	×	○	○	○	×	×	×	×	○
3.13.1.9	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○
3.13.1.10	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	○
3.13.1.11	×	×	×	×	×	×	○	○	○	×	○
3.13.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.2.1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.13.2.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○
3.14	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○
3.14.1	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	○

3.14.1.1	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.1.2	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.1.3	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
3.14.2	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.2.1	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.2.2	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
NOTE	○	×	○	○	×	○	○	×	○	○	×
3.14.2.3	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×
3.14.2.4	×	×	○	×	×	○	×	×	○	×	×
3.15	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3.15.1	○	×	○	○	×	×	○	×	○	○	○
3.15.2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Note 1: The numbers in the left column indicate the paragraph numbers in this Guidance.

Note 2: In the right column, “Additives” refers to the classification defined in the FSC’s *Guidelines for the Assessment of the Effect of Food on Human Health Regarding Food Additives*, “Enzymes” refers to the classification defined in the *Guidelines for the Risk Assessment of Additives in Foods (Enzymes)*, “Nutritional Ingredients” refers to the classification defined in the *Guidelines for the Assessment of Additives in Foods on Human Health Related to Nutritional Ingredients*, and “Flavorings” refers to the classification defined in the *Guidelines for the Assessment of Flavoring Substances in Foods on Health*.

Note 3: In the right column, “New,” “Revised Specifications” and “Revised Standards” refer to the category of the request for designation, etc.

Note 4: In the right column, “○” indicates that the item corresponds to the category of the request for designation, etc., while “×” indicates that the item does not correspond to the category of a request for designation, etc.