

B. 食品成分の安全と規制状況に関する重要な製造工程変更の影響評価 についての勧告

1. 21 CFR において食品添加物または着色添加物の規制対象になっている食品成分の使用

21 CFR において食品添加物または着色添加物の規制対象になっている食品成分の使用のための製造工程において、重要な変更があった場合には必ず下記の事を行うように勧告します：

- 製造工程の変更の結果としてその食品成分の同一性にどのような変化（物理化学的構造と特性、純度、不純物を含む）があったのかを確認してください。
- その食品成分の同一性の変化の影響を考慮し、物理化学的構造と特性、純度、不純物、生物学的利用可能性、または毒性といった特有の性質を含む食品成分使用の安全性評価を行ってください。
- その食品成分の使用が食品添加物または着色添加物の規制のもとで認可されているかどうかを検討してください。その決定に関連するのが、食品添加物または着色添加物の規制対象になっている物質の行政記録に書かれている、食品成分の同一性とその使用条件です。例えば、以下の場合、その食品成分は規制の範囲には入りません：
 - その食品成分の同一性、製造工程または使用条件が規制に適合しない、または
 - その食品成分が、製造工程の変化によりその食品成分の中に不純物が混入した結果、適切な食品等級ではなくなった
- その食品成分の使用の安全性と規制状況に対する、重要な製造変更の影響についてのあなたの結論について、私たちに相談してください。
- 必要に応じて FDA に適切な規制上の書類を提出してください。

2. 21 CFR において GRAS と確認された、または同定された食品成分の使用

21 CFR において GRAS（＝一般に安全と認められる食品）の対象または GRAS と同定された食品成分の製造工程において重要な変化があった場合は必ず下記の事を行うように勧告します：

- 製造工程の変更の結果としてその食品成分の同一性にどのような変化（物理化学的構造と特性、純度、不純物を含む）があったのかを確定してください。
- その食品成分の同一性の変化の影響を考慮し、物理化学的構造と特性、純度、不純物、生物学的利用可能性、または毒性などの特有の性質を含む、食品成分使用

の安全性評価を行ってください。

- その物質の使用が 21 CFR において GRAS の承認範囲内か、または GRAS と同定されているかどうかを検討してください。その決定に関連するのが、GRAS と確認または同定された物質の行政記録に書かれている食品成分の同一性と使用条件です。例えば、以下の場合には GRAS ではありません：
 - その食品成分の同一性、製造工程、または使用条件が、GRAS と確認または同定された物質と大幅に異なる場合、または
 - 製造工程の変化によりその食品成分の中に不純物が混入した結果、その食品成分が適切な食品等級ではなくなった場合
- その食品成分の使用の安全性と規制状況に対する、重要な製造変更の影響についてのあなたの結論について、私たちに相談してください。
- 必要に応じて FDA に適切な規制上の書類を提出してください。

FDA が GRAS の承認プロセスを確立する最終規則の中で説明しているように、「ある成分の GRAS ステータスを承認する規則は、この法律の 201(s)により、食品によく使われてきたか、または安全確認のための科学的試験の対象になった成分に制限されなければならない。製造者は、使っている成分が、伝統的に使われてきた、または研究者によって検査されたものと同じ組成であることをはっきり示す責任がある」のです [41 Fed. Reg. 53600, 53604 (Dec. 7, 1976)]。さらに、もしある食品成分が、製造工程の変化によって、GRAS と確認する規則の中で同定された食品成分と異なるかどうかという疑問がある場合は、「その成分が GRAS であると確認されたかどうか、あるいはそうでなければ GRAS であることを示す責任は製造者にある」のです [41 Fed. Reg. at 53604]。

3. 有効な「食品接触通知 (FCN)」がある食品接触物質 (FCS) の使用

食品接触通知の行政上の私たちの産業界に対する長期にわたる指針では、もし FCS の仕様にかんがりの変更があった場合、または、製品またはその不純物の同一性、及び/または不純物のレベルにおいてかんがりの変更があった場合、新しい通知を提出すべきである、とアドバイスしています (参考 4, 8)。前回の行政指針と同じように、この指針でも、食品接触物質の製造工程に重要な変更があった場合には必ず下記の事を行うように勧告します：

- 製造工程の変更の結果としてその食品接触物質の同一性にどのような変化 (物理化学的構造と特性、純度、不純物を含む) があったのかを確認してください。
- その食品接触物質の同一性の変化の影響を考慮し、物理化学的構造と特性、純度、不純物、生物学的利用可能性、または毒性といった特有の性質を含む食品接触物質使用の安全性評価を行ってください。
- その物質が有効な FCN の範囲内に入るかどうか検討してください。例えば、もし

下記の様であれば有効な FCN の範囲内には入りません：

- その食品接触物資の同一性または使用条件が前回提出した通知に記されたものと大幅に異なる場合、または
- その食品接触物質が、製造工程の変化によりその食品接触物質の中に不純物が混入した結果、適切な食品等級ではなくなった場合
- その食品接触物質の使用の安全性と規制状況に対する、重要な製造変更の影響についてのあなたの結論について、私たちに相談してください。
- 必要に応じて FDA に適切な書類を提出してください。

通知された食品接触物質の製造工程を変化させてナノメートル・スケールの成分を生産するか、ナノメートル・スケールの成分の割合を増やすことは、規格及び/または食品接触物質またはその不純物の同一性、及び/または不純物のレベルに重大な変化をもたらす可能性があります。FDA は、そのような重大な変化があった場合は新しい通知を提出するように勧告します。

4. 使用が GRAS であるという決定がすでにある食品成分の使用

製造工程における重要な変更が食品の安全性、規制状況、またはその両方に影響する可能性があるため、GRAS の決定の対象となる食品成分の製造工程に重要な変化があった場合は必ず下記の事をするように勧告します：

- 製造工程の変更の結果としてその食品成分の同一性にどのような変化（物理化学的構造と特性、純度、不純物を含む）があったのかを確認してください。
- その食品成分の同一性の変化の影響を考慮し、物理化学的構造と特性、純度、不純物、生物学的利用可能性、または毒性などの特有の性質を含む食品成分使用の安全性評価を行ってください。
- その食品成分の使用の GRAS ステータスが影響されるかどうかを検討してください。例えば、下記の場合は GRAS ではありません：
 - その食品成分の同一性、製造工程、または使用が前回の GRAS の決定に記されたものと大幅に異なる場合
 - 安全性の一般認識を否定するほど製造の変更が目新しい、または
 - 製造工程の変更により食品成分に不純物が混入した結果、その食品成分が適切な食品等級ではなくなった場合
- その食品成分の使用の安全性と規制状況に対する、重要な製造変更の影響についてのあなたの結論について私たちに相談してください。
- 必要に応じて FDA に適切な書類を提出してください。

ナノテクノロジーの具体的な事例では、新しい機能的特性を持つ非常に小さい粒子サイズを作る目的で製造された食品は、ナノテクノロジーを使わないで製造された食品に関する既存の GRAS 決定ではカバーされない可能性が高いです。ある物質の特定の使用が GRAS であると決定するには（1958 年以前に一般的使用により確立されていない限り）、安全性の技術的な証拠、及びその技術的証拠が一般的に知られていて認められていると結論づける根拠（つまり安全性の一般的認知）の両方が必要です。現在、食品におけるナノテクノロジーの応用に関しては、安全性の技術的な証拠に関する問題と、その安全性の一般的認知に関する問題があって、それらは GRAS ステータスのための基準を満たすというよりは、FDA による正式な市場導入前審査及び認証を正当化するのに十分である可能性が高いです。

FDA が GRAS 通知プログラムのための規則案の序文で述べているように、「ある特定の安全性研究の発表された結果だけでは、もしその研究が、解決するには追加的データを必要とするような安全性の問題を提起するのならば、共通知識要素を証明するには十分ではないかもしれません」（62 FR at 18943）。同様に、もしそういった研究の、関連する安全性問題を解決する、またはそれらに対処する基本的能力に関する根本的な問題があるのなら、それらの研究は安全性の一般的認知を証明するには不十分である可能性が高いです。

私たちは、既存の GRAS 決定が適用されないところでは、食品成分使用のための GRAS ステータスの決定は、安全性の技術的証拠及び安全性の一般的認知によって決まるということを書きました（換言すれば、この証拠が、一般的に入手可能で、かつ、資格のある専門家に認められていること）。入手可能なデータ及び情報は、ナノテクノロジーまたは他の新興技術を含む、重要な製造工程の変化を伴う食品成分の GRAS ステータス決定の基礎となる可能性があるという考え方があれば、何でも私たちに相談してくださる方が賢明です。そのような技術はとても新しいので、その技術を使って製造された食品成分の使用は安全であるという専門家どうしの合意を形成することは困難で、そのためにその食品成分の使用が GRAS であるという決定は不可能です。従って、FDA によるケースバイケースの食品の市場導入前審査及び認証が正当化される可能性が高いのです。