**行业指南：色素添加剂申请书-提交食品、药品、化妆品或医疗器械色素添加剂的化学与技术数据的FDA建议**

*包含不具有约束力的建议*

1997年1月；2009年7月修订

*额外副本可向以下单位索取：*

*美国食品与药品管理局食品安全与应用营养中心食品添加剂安全办公室申请书审核司HFS-265*

*5001 Campus Drive*

*College Park, MD 20740*

*（电话） 240-402-1200*

**http://www.fda.gov/ColorAdditiveGuidances(/Forlndustry/ColorAdditives/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm153033.htm)**

您可以随时就本文件提交书面或电子意见。对本指南的书面意见提交至马里兰州罗克维尔市Fishers大街5630号1061室文档管理组（HFA-305），20852。电子意见请提交至**http://www.regulations.gov. （http://www.regulations.gov）。**

**美国卫生和公众服务部**

**美国食品药品管理局**

**器械与放射健康中心**

**1997年1月；2009年7月修订**

*包含不具约束力的建议*

**目录**

**I. 引言**

**II.讨论**

**III.法令和法规要求**

*包含不具约束力的建议*

**行业指南1**

**色素添加剂申请书：提交食品、药品、化妆品或医疗器械色素添加剂的化学与技术数据的FDA建议**

本指南代表美国食品药品管理局（FDA）当前对本专题的想法。它不会创建或赋予任何人的任何权利，也不会对FDA或公众产生约束力。如果其他方法满足适用的法律和法规或两者的要求，也可以使用其他方法。如果您想讨论其他方法，请联系负责实施本指南的FDA 工作人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的相应号码。

**I.引言**

本文件为提交化学与技术数据提供指导，这些数据是美国食品与药品管理局食品添加剂安全办公室认为对其评估要求将用于食品、药品、化妆品或医疗器械的食品添加剂列入名单的申请书所需的。提供这些建议是为了帮助提出将色素加入到受联邦法规管制目前不允许使用物质（色素添加剂）的食品、药品、化妆品或医疗器械中的申请人。这些建议不能取代《联邦食品、药品及化妆品法案》（以下称为《法案》）或《美国联邦法规》（CFR）第21卷中本文件引用的章节。

FDA的指南文件，包括本指南，并不具备法规强制性，仅用于表述FDA对于某个问题的看法，而且除非引用具体法规或法令要求，否则应仅被视为建议。FDA指南中所用的“应当”一词指建议或者推荐而非要求。

**II.讨论**

根据法律规定，色素添加剂必须能被证明是安全的，在其可能用于彩色食品、药品、化妆品或某些医疗器械之前必须列于CFR中。利害关系人可就提出使用的色素添加剂向美国食品与药品管理局（FDA）申请，并提交证明其安全性和适用性的数据，如21 CFR第71部分中所述。应书面要求，FDA将就计划试验的充分性建议产生这些数据（21 CFR70.42（c））。如果在对申请书中的数据、附加数据和公众意见进行评估后，FDA认为所申请的色素添加剂安全且适合预期用途，就可以颁布法规或对现行法规进行更改，从而列出该色素添加剂可用于这样的用途。如果其被免除批量认证，则该色素添加剂将被列入21 CFR第73部分，或者如果其经过了批量认证，则将被列入21 CFR第74部分。

适合色素添加剂申请书批准的数据取决于使用的等级和类型，以及可能进入人体组织的色素添加剂和其杂质的量。如果可以证明该色素添加剂，包括其不能穿透皮肤的杂质，或者如果所用的量可以忽略不计的话，则将该色素添加剂用在外用化妆品中的申请书比将该色素添加剂用在食品中的申请书所要求的数据要少得多。

公开或不公开的色素添加剂申请书中的数据和信息描述在21 CFR 71.15中。关于数据和信息保密性的问题应当提交到食品添加剂安全办公室申请书审核司。

**III.法令和法规要求**

**A.法令要求**

《法案》第201 （t）节将色素添加剂定义为:

“一种材料…它是一种由合成过程或类似方法、或从蔬菜、动物、矿物或其他来源提取、分离或其他方式衍生制成的染料、颜料或其他物质，有或者没有中间或最终的特性转变，且…当添加或应用于食品、药品、化妆品或人体或其任何部分时，能够（单独或通过与其他物质的反应）赋予其色素…‘色素’包括黑色、白色和中间灰色、…”

如果其含有《法案》第721（a）节中不安全的色素添加剂的话，则食品（《法案》第402（c）节）、药品和器械（《法案》第501 （a）（4）节）及化妆品（《法案》第601 （e）节）将被认为掺假。

《法案》第721（a）节规定了色素添加剂被视为不安全的条件。简言之，除非（1）一项法规中列有该色素添加剂（2）该法规允许这种特殊用途，及（3）该色素添加剂及其使用符合该法规，否则食品、药品、化妆品或医疗器械中或上使用的色素添加剂应被视为是不安全的。器械中或上使用的色素添加剂，仅当该色素添加剂与人体或其他动物的身体直接接触相当一段时间时，才应受本节限制。

依据《法案》第601（a）节，煤焦油染发剂是有限豁免于色素添加剂法规要求（《法案》第721（a）节）的化妆品。煤焦油染料是以前由煤焦油合成，但现在由石油或煤源合成的有机染料。用于染发的煤焦油染料不需要经过FDA的预先批准。依据《法案》第601（a）节，如果该产品载有规定的警告声明和适当的皮肤过敏试验说明的话，则含有未经批准的煤焦油染料的染发产品不应被视为掺假。《法案》第601（a）节还规定，“染发剂”不包括睫毛或眉毛染料。目前没有任何色素添加剂被批准用于睫毛或眉毛的染色。

《法案》第721（b）节描述了色素添加剂列入名单的法令要求。简言之，当FDA评估安全性数据时，通常会考虑四个方面，其中与这些建议最相干的是：

“确定以下物质的特性和数量所需的任何切实可行的分析方法的可用性（I）该色素添加剂中含有的纯染料和所有中间体及其他杂质，（II）在食品、药品、器械或化妆品的任何物品中或上的该色素添加剂，及（III）由于使用了该色素添加剂而在该物品中或上形成的任何物质。”（《法案》第721（b）（5）（A）（iv）节）

依据《法案》第706（b）节的授权颁布的《美国联邦法规》第21卷第70部分和第71部分更为详细地描述了色素添加剂申请书所要求的格式、行政管理要求和信息与数据。

**B.色素添加剂申请书中的化学和技术数据的法规要求（21 CFR71.1）**

适合评估色素添加剂申请书的化学和技术数据描述在下文讨论的21 CFR 71.1 （c）第A.、 B.、C.、 E.、 F.和 G节中。该数据必须以21 CFR 71.1 （f）中所述的方式提交。这些建议中未包括第D.、Η.、I.和 J.节。

**（1）21 CFR 71.1(c) A.**

**• 特性**

申请书中必须包含所涉及的色素添加剂的名称和所有相关信息，包括化学特性和成分，以及依赖于确认该色素添加剂的化学和物理试验的说明。（21 CFR 71.1（c）A.）

确定建议的色素添加剂的信息应当尽可能地完整，并通常包括（适当时）:

1. 该色素添加剂的通用或常用名。

2. 正式名，如美国化学文摘服务社（CAS）或国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）名称，其构成要素明显有助于加入该色素添加剂的色素。未纳入特性中的着色物质可能会被视为杂质，因此建议其规范按照化学规格一节中所述。

3. 该色素添加剂的同义词、其他通用名或商标名称。

4. 纳入特性中的所有色素成分的化学公式、结构和分子量。

5. 该色素添加剂的CAS登记号和纳入特性中的色素成分，如果有的话。新化合物的CAS登记号可以向CAS书面索取。

6. 对于源自动植物的色素添加剂，其来源的完整说明，即动植物的节片、通用名、科属、物种及任何子分类。

7. 化学、物理和生物学试验说明以及建立该色素添加剂特性的结果数据。（如：核磁共振和质谱、元素分析、生物源照片）。

8. 如果申请书中包含色素添加剂使用的色淀，则应包括该色素添加剂色淀的说明（见21 CFR 74.340（a）（3）、 74.1340（a）（3）和 74.2340（a）（2）的示例）。该描述中应包含基体和沉淀剂的特性（包括成分），以及纳入色淀的所有色素的预期范围。依据目前的名单列表（1）经过认证用于有色食品、药品和化妆品的色淀可能仅含有氧化铝作为基体，且仅有铝或钙作为色淀阳离子（21 CFR 82.51）; （2）经过认证用于有色药品和化妆品或外用药品与化妆品的色淀可能仅含有21 CFR 82.1051 或82.2051中分别规定的基体和色淀阳离子。请注意， 1996年3月4日，FDA提议永久性地将色淀列入21 CFR第74部分，并删除了作为食品色淀阳离子的钙（61 FR8372）。

• 物理、化学和生物学性质

申请书中必须包含物理、化学和生物学性质方面的信息。（21 CFR71.1 （c）A.）

所建议色素添加剂代表批次的性质方面的信息，如果有的话，其主要色素成分通常包括（适当时）：

1. 物理性质-完整的物理描述，如外观、熔程和沸程（适用时）、在各种常见溶剂、气味等中的溶解度。

2. 化学和光谱性质-以下几方面的描述（1）该色素添加剂的化学性质，如空气、水、光、酸、碱和温度的影响，及（2）该色素添加剂的光谱性质，紫外可见光谱等（在适当的溶剂和pH值条件下）。某些色素添加剂的红外、核磁共振或质谱可能是适当的。

3. 如果颗粒大小对于该色素添加剂实现其预期技术效果至关重要，应使用控制颗粒大小的技术或工具生产或加工该色素添加剂，并可能包含形成生产副产品的改良颗粒，如果适当的话，还应当包含尺寸数据（平均分布）、形状、表面积（平均分布）、表面电荷（zeta电位）与颗粒形态，以及任何其他取决于大小的性质（如结块、聚集、分散）。

• 化学规格

申请书中必须包含规定该色素添加剂成分并确定和限制反应副产品和其他杂质的规格。（21 CFR 71.1 （c）A.）

对建议的色素添加剂的化学规格的建议如下：

1. 申请人应提出带有特性的化学规格，定义有商业条款，并显示有建议的色素添加剂的成分。申请人应当明确确定任何个别指定的成分（如使用通用名或常用名、IUPAC 或CAS 名称以及 CAS 登记号， 如果可能的话）。建议的化学规格应当密切反映用于进行该色素添加剂安全试验的色素添加剂代表批次的成分。如果建议的规格与代表性批次中发现的成分的量大不相同，就需要有合理的解释。任何色淀都应当有其单独的规格。列表中的色素添加剂的化学规格样本在21 CFR第73部分、第74部分和第82部分的现存法规中。色素添加剂成分的化学规格通常包含以下几个方面：（适用时）：

* 挥发物（指定条件、最大百分比）。
* 可溶、可提取或不可溶物质（指定溶剂或条件、百分比）。
* 残留盐（特性、最大百分比）。
* 可溶杂质（特性、指定溶剂或条件、最大mg/kg （ppm））。
* 未反应中间体和相关化合物（特性、最大百分比、 mg/kg （ppm）或μg/kg （ppb））。
* 辅助染料（特性、最大百分比）（辅助染料是指未包括在该色素添加剂特性中但在结构上与主色成分相似的有色物质）。
* 包含在该色素添加剂特性中的单个成分（特性、最小或最大百分比）。
* 农药残留（最大 mg/kg （ppm））。
* 溶剂残留（特性、最大百分比或 mg/kg （ppm））。
* 灰分（最大百分比）。
* 重金属（特性、最大 mg/kg （ppm））。
* 总色素含量（含量测定、最小百分比）。这可能包括来自鉴定的色素成分和辅助染料成分的含量。
* 与颗粒大小、形状有关的参数以及该色素添加剂的表面性质（适当时），如果颗粒大小对于该色素添加剂的特性和功能至关重要。

2. 申请人应当提交依据包含在申请书中的工艺所制造的建议的色素添加剂若干批次的分析，以证明其符合并适用于这些规格。除非申请人为不同的取样方案提供了合理的解释，否则建议对五个以上，包括用于安全试验的批次进行分析。所使用的分析方法应当是申请人按下文讨论提供的方法。

3. 申请人应当考虑在建议的色素添加剂中可能存在含有特定毒性的杂质（如化学致癌物）。申请人应当审核制造工艺、关于所建议色素添加剂和相关化合物的化学文献，以及列表中的相关色素添加剂的规格。如果可能存在致癌物（例如像4-氨基联苯一样的未磺化芳香胺、苯胺和对二氨基联苯）、可能降解出致癌物的化合物（如1，3-二苯烯）或可能被代谢成致癌物的化合物（如已被重氮化和耦合的未磺化芳香胺），则申请人应当联系FDA取得指导，因为可能需要进一步的调查，以便为这些可能存在的杂质的规格提供依据。

4. 申请人应当以简明的方式报告所有的分析结果，包括有利和不利的结果。应当包含带有分析结果、足以对结果和结论进行全面评估的原始数据样本。原始数据可能包含仪器曲线和打印输出的副本以及试验室笔记本页面，均带有适当标记。信息应当以能够使所有结果和结论被清楚解释和评估的方式呈现。如果需要的话，应当为提交文件提供额外的原始数据。

* 制造工艺描述

申请书中必须包含用在设施和制造该色素添加剂的控制中的方法的完整描述。这些描述应当证明其是可再生成分的物质。可能会指定替代方法和控制，以及在合理范围内对方法和控制作出不影响物质性质或控制可靠性的改变。

申请书中应提供一份用在合成、提取或其他制备任何纯品色方法中的所有物质的清单，不论它们是否在该过程中发生化学变化。每种物质都应以其通用名或常用名及其完整的化学名称加以鉴定，必要时使用结构式进行特异性识别。如果有任何专利制品用作成分，则该专利名称之后应当有完整的成分定量说明。可以指定列表中的任何物质作为合理替代物。

如果申请人不能亲自进行色素添加剂的所有制造、加工和包装作业，则申请人应当确定进行这些作业部分的每一个人，并指定该部分（21 CFR 71.1（c）A.）。

对于所申请的色素添加剂的制造工艺描述的建议如下：

1. 制造工艺的描述通常包括（适当时）反应条件（反应物及其组合和混合的方式、温度、时间、溶剂、pH值、空气）及中间产物和最终产物的浓缩、分离和纯化条件。应当说明为保证纯度、符合规格及产品符合性（如反应物的规格、来源和纯度；反应物、反应混合物和产品的检测、分析、色谱、光谱和其他试验）所采取的生产控制。如果该色素添加剂是从动植物来源中提取制成的，则应提交包括所用溶剂、加工助剂和去除残留溶剂工艺在内的所有条件的完整描述。如果该色素添加剂是由组织、细菌或酵母培养物或发酵制成的，则应提交制造工艺和控制的类似描述。这些描述应当反映出生产具体特性产品的制造工艺和控制。

还应当鉴定申请人未采用但已知的替代制造方法。

如果申请书中包含了色素添加剂色淀的使用，则申请书中还应当包含用于制造该色淀的工艺的描述。

应当包含依据良好生产实践确定或描述该物质或其制品，或允许控制其成分、特性或性质的任何其他信息。

* 稳定性数据

申请书中必须包含稳定性数据，如果该数据显示需要确保该色素添加剂的特性、强度、质量或纯度、将采用的有效期，以及维持稳定性所需的任何包装和标记的预防措施的话。（21 CFR 71.1 （c）A.）

对于所申请的色素添加剂的稳定性数据的建议如下：

1. 申请书中应当包含建立该色素添加剂本身稳定性的数据。如果该色素添加剂明显是稳定的，或者先前经证明是稳定的，则带有适当参考和讨论的这一效果的说明可能就足够了。稳定性数据应当反映实际的使用和暴露情况。例如，如果习惯性地将该色素添加剂储存在通常用于产品的打开容器中，则稳定性研究应当包括暴露在大气和湿度中的时间周期。如果该色素添加剂可能暴露在阳光或其他照明条件下，则研究应当包括这些要素。研究周期应当有足够的时间，以便能够准确地评估使用者手中的色素添加剂的预期寿命期间的稳定性。通常，为期两年的研究足以实现这一目的。

2. 如果建议的色素添加剂表现出过多的不稳定性，则申请人可以建议将该色素添加剂列入名单，但在超出有效期后，其在产品中的使用将导致该产品存在《法案》层次上的掺假。申请人可以建议将该色素添加剂仅作为稳定的色素添加剂混合物来使用，依据该混合物的稳定性，具有或没有有效期。但是，申请人应当清楚地表明，该色素添加剂可以以确保安全使用的方式制造和使用。

3. 如果建议的色素添加剂表现出过度的不稳定性，则申请人应当提供鉴定主要分解产物的方法和数据。如果这些数据不可用，则申请人可以替代性地提供数据不可用的理由，连同在化学机理方面可能的分解产物的描述。该描述应当基于可靠的化学理论，并有现有科学文献的支持。

**（2）21 CFR 71.1(c) B.**

• 用途和限制

申请书中必须包含该色素添加剂的建议用量和预期要实现的色彩效果，以及所建议的用途方面的所有说明、推荐和建议。如果由于在包装材料中使用该色素添加剂产生或可以合理预计到产生该色彩效果，则申请人应当说明这种情况将如何发生，以及可以合理地预测到会有什么样的残留物。

如果该色素添加剂需要有一个容差范围来保证其安全性，则建议使用量不得高于实现预期物理或其他技术效果所需的合理用量，即使该安全数据可以支持更高的容差。如果该安全数据不支持该色素添加剂实现预期色彩效果所需的合理用量，则不会制定出所需的容差。申请人应当建议使用符合可靠色素化学反应的色素添加剂。（21 CFR 71.1（c）B.）

关于容差及其范围的建议讨论在21 CFR 71.1 （c）（F）中。对于所申请的色素添加剂的使用和限制信息的其他建议如下：

1. 应当提供描述将要着色的产品和实现预期效果所需的该色素添加剂的用量的信息。该信息应当被清楚地说明和支持，以使FDA能够确保所建议的用来确定产品中该色素添加剂用量的方法是合理的，并可以预估可能的人体接触。

2. 这些使用和限制应当符合建议的容差和其他范围（如果需要的话）。对于预期用于眼部（21 CFR70.5（a））、注射（21 CFR70.5（b））的制品、手术缝合线（21 CFR 70.5（c））和标准化食品着色（21 CFR70.10（a）（3））的一般限制需要有一个具体的列表或其用途的授权（即，除非明确要求在申请书中，并且是法规所允许的，否则色素添加剂列表不允许这些用途）。

• 标签

申请书中必须包含建议的该色素添加剂标签的样本。只要尽快在该色素添加剂上市之前提交与草案内容完全一致的最终印刷标签，审议申请书就可以接受打印或其他形式的标签草案拷贝。印刷标签在突出和醒目方面应当符合《法案》的要求。（21 CFR 71.1 （c）B.）

对于所申请的色素添加剂的标签信息的建议如下：

1. 申请书中应当包含用于该色素添加剂散装容器的标签样本。申请人参考色素添加剂标签要求21 CFR 70.25及各标签要求样本21 CFR 73.30（d）和73.295（d）。如果需要的话，标识还必须说明为保持稳定性所需的预防措施。

2. 如果对含有色素添加剂的标签产品有特殊要求，申请人可以提供产品标识样本供审核。申请人参考21 CFR 101.22、201.20、501.22和含有色素添加剂产品的标签要求的第 701部分，以及各标签要求样本21 CFR 74.705（d）（2）。

**（3） 21 CFR 71.1(c) C.**

• 用来实施化学规格的分析方法

申请书中必须包含确定纯色和所有中间体、辅助染料和该色素添加剂其他成分的实用方法的说明。（21 CFR71.1（c）C. 1.）

申请人应当提供经过验证的分析方法，用来确定该色素添加剂指定的所有物质。如果申请书中包含有该色素添加剂色淀的使用，则申请书中还应当包括确定该色淀指定的所有物质及用于制备色淀的基体的方法。还应当提交纳入参考的已出版方法的副本（适当时为英文译本）。如果分析物的建议规格大大高于通常发现的分析物的量，则可以对这些建议进行一些修改。建议将以下通用格式用于实施化学规格采用的分析方法。

1. **描述**-提供说明原理、范围和局限性的方法的简短摘要。包括关于该方法适用的杂基类型（特别是色素添加剂的色淀和混合物）、干扰该方法的物质类型，以及包括定量限制在内的分析能力的范围的信息。

2. **设备和反应物清单**（不同于常规试验室项目）-进行该分析所需的。

3. **分析物的参考标准**-描述每种物质的来源，提供纯化方法和纯度检测证明，并提供分析稳定性和储存条件的方法。

4. **程序**-提供一个详细的程序，使具有适当培训和装备的分析员无需熟悉程序就可以追踪并获取准确和可重现的结果。描述该程序的所有方面，从样本制备到分析测定，再到获得最终结果所需的计算。注意一切特殊技术、预防措施、解释和其他有用或必要的信息。

5. **校准**-使用至少五个间隔一致的分析物浓度，代表从0至ca 125 - 200%的规格级别或其他相关级别。包括空白组和对照组。如果基体效应微不足道，则可以在没有该色素添加剂基体的情况下进行校准。可以要求通过标准添加量的方法进行校准和分析，以确认没有基体效应。如果校准曲线是非线性的，则需要更多的校准点。

6. **回收试验-**对相对纯净或纯化过的色素添加剂进行重复分析，以及对该基体加上已知参考标准量进行分析。该参考标准应量当添加到该色素添加剂的各个部分中，而不是添加到该色素添加剂的提取物中，然后再对强化的色素添加剂进行分析。对于不能完全溶解该色素添加剂或其色淀的方法，应当有一定的保证，使分析物的一部分不会由于被困在基体中而丢失。对于规格级别的强化的色素添加剂，对每个分析物至少应当进行五次分析，以便验证可重复性。可以要求对强化到二分之一和八分之一规格级别的色素添加剂进行类似的分析，以确保回收率与分析物的浓度无关，并确定测定范围。应当为在μg/kg （ppb）级别上小于60%、在0.1 mg/kg （ppm）级别上小于80%（W. Horwitz, Anal. Chem. （1982）第54卷第67A-76A页）或在更高级别上小于85%的回收率提供合理的解释。

7. **检查**--至少提供建议的色素添加剂五个具有代表性的生产批次的分析结果，包括空白组和对照组。确认没有色素成分和杂质的干扰。应对多个样品进行三次（或更多次）分析，以便可以估计精度。

8. **结果分析-**设计校准、分析和回收试验，以便对结果数据进行有用的统计评估。可以使用95%的置信水平。从校准试验中可以计算出每个分析物在规格级别的空白上限、检出限和置信区间。从规格级别的回收试验中可以计算出每个分析物的回收率和置信区间。从具有代表性的批次分析中可以计算出分析物浓度的置信区间。从这些数据中可以对确定分析物及建立和执行一项规格的方法的优点做出判定。

9. **鉴定-**提交化学和物理试验说明，以及鉴定建议的色素添加剂中发现的指定杂质特性的结果数据。

10. **讨论-**提供与该方法和分析结果有关的讨论。应当对结论和其意义进行讨论。应当报告对该分析结果的不确定性所做的合乎科学的估计。当试验设计得当时，数据的统计处理会产生这种类型的信息。在这方面，请咨询适当的文本或部门，因为对统计设计和分析的原理的讨论超出了这些建议的适用范围。

总体来说，分析值为1mg/kg （ppm）时，良好的试验室内精度由小于10%的变异系数（CV）表示，分析值每降低100倍，CV就加倍。

• 产品中该色素添加剂的定性和定量测定

申请书中必须包含一个实用方法的说明，用来确定建议使用该色素添加剂的任何未加工的、已加工的和/或成品食品、药品或化妆品中该色素添加剂的量。（建议的试验应当是可以用于食品、药品或化妆品控制用途并可由任何装备适当的试验室和经过培训的人员用一致的结果采用的试验。）（21 CFR 71.1（c）C. 2.）

申请人应当提供一种方法以确定产品中建议添加的色素添加剂。此外，如果一项调整容差限制了产品中可以包含的所需色素添加剂的量，则申请人应当提供一种方法以便量化确定产品中的建议色素添加剂。申请人应当提供一种实用的分析方法，用于可由装备适当和经过培训的实验室人员进行的该项确定。该方法应当具有专属性、精密度、准确度及可靠性。如果有必要，该方法应当能够承受交叉检查；但是，它也应当是切实可行的，并且能够在各种实验室条件下进行。该方法不应当复杂到只能由某些人或使用某些非常规、极其复杂的设备才能进行。一种分析方法应当能够经得起典型分析实验室中协同研究的检验。对于这样一种方法，建议采用以下通用格式：

1. **描述**--提供说明原理、范围和局限性的方法的简短摘要。包括关于该方法适用的产品类型（特别是色素添加剂的色淀和混合物）、干扰该方法的物质类型，以及包括定量限制在内的分析能力的范围的信息。

2. **设备和反应物清单**（不同于常规试验室项目）-进行该分析所需的。

3. **色素添加剂的参考标准--**说明来源以及是否存在或有建议的调整容差，同时也提供检测。

4. **程序**--提供一个详细的程序，使具有适当培训和装备的分析员无需熟悉程序就可以追踪并获取准确和可重现的结果。描述该程序的所有方面，从样本制备到分析测定，再到获得最终结果所需的计算。注意一切特殊技术、预防措施、解释和其他有用或必要的信息。

5. **校准**--使用至少五个间隔一致的分析物浓度，代表从0至ca 125 - 200%的规格级别或其他利益级别。如果该产品的基体效应微不足道，则可以在没有基体的情况下进行校准。可以要求通过标准添加量的方法进行校准和分析，以确认没有基体效应。如果校准曲线是非线性的，则需要更多的校准点。

6. **回收试验--**为了鉴定产品中的该色素添加剂，对于没有该色素添加剂的产品和含最低建议水平的该色素添加剂产品进行分析。如果存在或有建议的调整容差，则应对添加或没有添加已知色素添加剂量的产品进行重复定量分析。应将该色素添加剂添加到产品的各个部分，而不是添加到产品的提取物中，然后应对强化产品进行分析。对于不能完全溶解该产品的方法，应当有一定的保证，使色素的一部分不会由于被困在基体中而丢失。对于强化到建议调整容差水平的产品应至少进行四次或五次分析。应包括对强化到0.5和1.5倍容差水平的产品进行的类似分析，以确保回收率与分析物浓度无关，并确定测定范围。

7. **检查--**如果存在或有建议的调整容差，则应提供建议的有色产品、空白组和对照组的代表性样本的分析结果。应当确认没有产品基体的干扰。应对多个样本进行三次（或更多次）分析，以便可以估计精度。

8. **结果分析--**如果存在或有建议的调整容差，则应设计和进行校准、分析及回收试验，以便对结果数据进行有用的统计评估。可以使用95%的置信水平。从校准试验中可以计算出容差级别的空白上限、检出限和置信区间。从容差级别的回收试验中可以计算出回收率和置信区间。从对有色产品的分析中可以计算出该色素添加剂的精度和浓度置信区间。从这些数据中可以对测定该色素添加剂及建立和执行容差的方法的优点做出判定。

9. **鉴定--**提交化学和物理试验说明，以及鉴定产品中发现的该色素添加剂特性的结果数据。

10. **讨论--**提供与该方法和分析结果有关的讨论。应当对结论和其意义进行讨论。应当报告对该分析结果的不确定性所做的合乎科学的估计。当试验设计得当时，数据的统计处理会产生这种类型的信息。在这方面，请咨询适当的文本或部门，因为对统计设计和分析的原理的讨论超出了这些建议的适用范围。

• 鉴定和测定因使用色素添加剂而在产品中或产品上形成的任何物质

申请书中必须包含一种方法说明，用以鉴定和测定因使用色素添加剂而在食品、药品或化妆品中或上形成的任何物质。（如果申请人认为，按照第721 （b）（5）（A）（iv）款的规定不需要任何这样的方法，则应就这一观点的依据提交一份替代这些方法的说明。）（21 CFR 71.1 （c）C. 3.）

总体而言，申请人可以提交一份说明，合理解释这些数据不需要测定使用色素添加剂是否安全。但是，每当因色素添加剂和产品之间可能的化学作用而出现安全性问题时，FDA可以要求申请人按要求提供这些信息。

**（4）21CFR 71.1(c) D.**

• 安全性调查，

未包含在这些建议中。

**（5）21 CFR 71.1(c) E.**

• 对可能接触的估计

申请书中必须包含完整的数据，使委员能够在其他事项之外考虑到添加剂和由于这种添加剂而在食品、药品或化妆品中或上形成的任何物质的可能消耗和/或其他相关接触；以及人或动物的饮食中的这种添加剂的累积效应，如果有的话，还考虑到同一或任何化学或药学相关物质或饮食中的物质，包括但不限于已经制定容差或免除容差的食品添加剂和化学杀虫剂。（21 CFR 71.1（c）E.）

**对可能接触到的申请色素添加剂的估计（/食品/指导性法规/指导性文件管理信息/ucm074725.htm）**对其安全性评估至关重要。每日接触量的估计有助于确定动物饲养研究所需的类型和程度，以便依据建议的使用条件确立该色素添加剂的安全性。如果建议使用色素添加剂色淀，则应对预期使用的色淀和纳入色淀的总色彩范围进行评估，从而可以估计到与色素本身的可能接触。

**食品中使用的色素添加剂**

申请人必须提供足够的资料，以便长期估计与该色素添加剂的每日接触。通过分析或估计食品中添加剂的含量，可以计算出日常饮食中该色素添加剂的预期浓度和预计的每日摄入量（EDI）。接触分析所需的信息类型包括该色素添加剂的成分、杂质含量、建议的该色素添加剂预期用于的食品或食品类别，以及预计的常规含量和最高使用含量。（21 CFR 71.1（c）E.）

**药品中使用的色素添加剂**

申请人必须提供足够的信息，以便估计与该色素添加剂的接触。应当提供该色素添加剂的成分、杂质含量、建议的含有该色素添加剂的药品或药品类型，以及预计的常规含量和最高使用含量。申请人应当注意，应用该色素添加剂的药品是否规定了长期使用或短期使用（即天数和周数）。（21 CFR71.1 （c）E.）

**化妆品中使用的色素添加剂**

将在100%转移的基础上评估从化妆品转移到皮肤的色素添加剂。如果提交的话，皮肤渗透研究可以用来调整100%转移假设的结果。对评估有用的信息包括该色素添加剂的成分、杂质含量和预计使用含量。

**医疗器械中使用的色素添加剂**

对于预期用在医疗器械（如缝线、接触镜）中的色素添加剂，该色素添加剂向组织的转移最容易通过在该器械的整个使用寿命内平均100%的转移进行测定。也可以进行实际的转移研究。对接触分析有用的信息类型包括该色素添加剂的成分、杂质含量、该器械的最长和常规使用寿命，以及预计用在该器械中的色素添加剂的常规含量和最大含量。该色素添加剂从器械中实际转移率的信息也可用来预备接触估计。申请人可就预计的任何转移研究的同意事宜向FDA咨询。

可在指南文件“**行业指南:为用在接触镜中或上的色素添加剂制定一份提交给食品安全和应用营养中心的色素添加剂申请书（/用于行业/色素添加剂/指南管理信息/ucm054076.htm）**”中找到用在接触镜中或上的色素添加剂的接触估计信息。

有关接触估计的进一步信息，请联系FDA食品添加剂安全办公室申请书审核司索取。（参见下文中的“关于其他主题的信息”）

**（6）21CFR 71.1(c) F.**

• 建议的容差和其他限制

如果容差和限制是确保其安全性所必要的，则申请书中必须包含色素添加剂使用的建议容差和其他限制。（21 CFR 71.1 （c）F.）

• 建议的法规

申请书中可以包含建议的法规。（21 CFR 71.1 （c）F.）

推荐包含建议的法规。建议的法规应当以提交的数据为基础，并包含描述建议的色素添加剂的特性、规格、使用和限制、标签，以及认证状态的章节（参见CFR 第73和74部分中的示例）。申请书中还可以包含一份制造方法的简要说明，FDA可将其纳入色素添加剂法规的特性章节。如果该申请书中包含色素添加剂色淀的使用，则建议的法规中也应当包括色淀（参见21 CFR 74.340（a）（3）和（d）, 74.1340（a）（3）和（c）, 以及 74.2340（a）（2）中的示例）。

如果对色素添加剂的使用提出了容差或限制，则建议的法规中的”用途与限制”章节应当说明具体的用途、使用量以及其他限制。如果没有要求指定的容差或限制来确保安全，则该章节可以说明该色素添加剂用在食品、药品或化妆品着色中的”符合良好生产实践的常规用量”。申请人可参考21 CFR第73和74部分中的目前列表中的色素添加剂的使用和限制示例。

**（7） 21 CFR 71.1(c) G.**

• 免除批量认证

如果要求免除批量认证，则申请书中必须包含不需要进行这种认证的合理解释（包括确立预期用途安全性的支持数据）。（21 CFR 71.1 （c）G.）

免除认证的申请书必须能够证明这样的认证对于保护公众健康是不必要的（21 CFR 71.18）。FDA考虑确定色素添加剂的认证是否必要的因素包括色素添加剂的成分、其制造工艺、可能的杂质、其潜在毒性、确保符合列表中规格所需的分析方法，以及色素添加剂成分的易变性（21 CFR 71.20（b））。请参考21 CFR第73部分中的已被授权免除批量认证的色素添加剂的示例。一种用途免除批量认证的色素添加剂可能会受到其他用途的批量认证的限制。

**（8）21 CFR 71.1（c）Η.、I.和 J.**

• 更改现行法规、费用和签字，以及环境评估

未包含在这些建议中。

**C. 样本的管理要求（21 CFR 71.4）**

委员可要求提供色素添加剂、用作其成分的制品的样品，或建议使用色素添加剂的食品、药品或化妆品的样品，或含有色素添加剂的样品。（21 CFR71.4）

申请书中应当附有五种不同产品或建议的色素添加剂试点批次的样品，包括所提交的依据申请书中说明的工艺制造的用于毒理试验的批次。由于规格可能是基于这些样品的成分，因此申请人应当预计它们能够代表未来批次的建议色素添加剂。此外，还应当提供由申请书中可能建议的任何替代制造工艺制造的样品。

**D. 关于其他主题的信息**

这些建议不涉及申请人可能必须要满足的所有行政管理、毒物学、微生物学、营养学、环境评估或标签方面的要求。关于这些主题的信息可联系下述单位索取：

美国食品与药品管理局食品安全与应用营养中心食品添加剂安全办公室申请书审核司, HFS-265

5001 Campus Drive

College Park, MD 20740

邮箱：**premarkt@fda.hhs.gov (mailto: premarkt@fda.hhs.gov)**

1本指南是由美国食品与药品管理局食品安全和应用营养中心申请书审核司编写的。

|  |
| --- |
| **联系美国食品与药品管理局** |
| 240-402-1200  **premarkt@fda.hhs.gov (mailto:premarkt@fda.hhs.gov)** |
| **食品添加剂安全办公室**  **其他联系信息**  **（http://www.fda.gov/Food/lngredientsPackagingLabeling/ucm081905.htm）**  食品与色素添加剂申请书  CFSAN  5001 Campus Drive  College Park, MD 20740 |
| **更多信息见法律法规和指南中（/ForIndustry/ColorAdditives/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm）** |
| **色素添加剂指南（/Forlndustry/ColorAdditives/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucml 53033.htm）** |

**色素添加剂法规（/Forlndustry/ColorAdditives/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ColorAdditiveListingRegulations/default.htm）**