

美国“公认安全使用物质”(GRAS)法规简介

史晓伟

(Smith Business Services, LLC 19 Wintergreen Avenue East Edison, New Jersey 08820)

Introduction for US GRAS Regulation

SHI Xiao-wei

(Smith Business Services, LLC 19 Wintergreen Avenue East Edison, New Jersey 08820)

1 前言

GRAS 是 Generally Recognized As Safe (“公认安全”)的缩写。GRAS 是美国食品法律中的一个非常重要、独特和庞杂的食物/食物成分类别。在美国食品法律和法规的位阶上, GRAS 介于常规食物/食物成分和食品添加剂之间。

GRAS 的重要性主要体现在, 它与食品/食品成分(配料), 以及食品添加剂形成了重要的互补关系。首先, 它不是常规的食品或食品成分, 因而不能随意使用; 另一方面, 它也不是食品添加剂, 因而不需要像食品添加剂那样必须在上市销售前得到 FDA 的批准。这就极大地缩短和简化了新产品开发、审批、应用, 以及上市销售的时间和程序。可以这样说, GRAS 法规对美国食品工业快速创新和发展起到了重要支撑作用。

GRAS 的独特性不仅在于它具有自身的法律标准、程序和特定的使用条件, 而且它是美国特有的一种食品/成分类别。世界卫生组织/世界粮农组织(WHO/FAO)的食品添加剂联合专家委员会(JECFA)标准, 欧盟食品标准, 以及其它主要经济体的食品标准中都没有这个类别。但它又确实具有现实的、无法忽视和替代的意义。

GRAS 又是一类庞杂的体系, 包括碳水化合物、蛋白质、脂肪、化合物(合成或天然)、酶制剂、发酵产物和提取物等。

GRAS 的确定与食品添加剂的审批具有本质上的不同。GRAS 的确定是由食品工业界依据相关的法律法规, 公开的科学证据或长期使用历史, 以及其在特定使用条件下的安全性得到专家们的普遍认可等, 自身做出的决定。而食品添加剂则是由 FDA 依据食品添加剂法规, 对申请人提供的科学证据, 这些证据可以是公开的或不公开的, 进行评估做出的决定。

从美国的食物法律意义上说, 向 FDA 通报 GRAS 决定是自愿性的行为。依据相关法规确定的 GRAS 物质可以合法地进行销售, 而无需向 FDA 通报或得到其批准; 而食品添加剂则必须向 FDA 申报, 并得到其批准才能上市销售(Pre-market)。从生产企业的实际情况和市场要求的角度上说, 生产企业则是希望主动向 FDA 提供通报。一方面是希望得到 FDA 的“没有问题”(FDA has no question)的答复, 尽管这一答复并不意味着 FDA 对其进行了确认。另一方面, 则是有利于市场的开拓和销售。

本文主要对 GRAS 法规定义、GRAS 准则和类别以及和 GRAS 与食品添加剂之间的关系等进行阐述; 同时对 GRAS 的通报程序、要求和一些关键问题进行介绍。目的是使大家对 GRAS 法规能有一个清晰的轮廓, 并希望大家今后的工作能有一定的启发和帮助。

2 GRAS 内涵

2.1 GRAS 间接定义

FDA 并没有直接和单独的“公认安全使用物质”定义。GRAS 的法规定义是从食品添加剂的两步定义中“抽提”出来的,因此称之为“间接”定义:

“公认安全物质是由经过科学训练并具有经验和资质的专家们,依据科学评估程序(或者对1958年1月1日之前已经开始使用得物质,可以使用科学评估程序,或以在食品中普遍使用的经验为基础来加以确认)所显示的充分结果,从而确认在特定条件下使用是安全的。”

2.2 GRAS 定义中的要素

2.2.1 安全的(to be safe);

2.2.2 在某种条件下使用是安全的(under the conditions of its intended use);

2.2.3 安全性是得到有资质的专家们(among experts qualified by scientific training and experience to evaluate its safety)公认的(generally recognized);

2.2.4 安全性需要有评估的基础或依据,即依据科学程序,或依据具有普遍使用历史(scientific procedures; experience based on common use in food)。

3 GRAS 的确定准则

3.1 GRAS 技术准则(Technical Standard)

技术性证据是指建立物质在特定使用条件下是安全的数据和信息。它包括:

3.1.1 通过科学程序(scientific procedures)确认其安全性,而且所使用的科学证据的数量和质量与食品添加剂批准程序中的要求是相同的。

3.1.2 通过普遍使用历史经验(experience based on common use)确认其安全性。具有普遍使用历史的物质是指1958年1月日之前即在食品中使用的物质。对这类物质,可以不必像食品添加剂审批时那样,必须提供一定数量和质量科学证据,但必须以上述日期之前即在食品中普遍使用的情况为基础。FDA对“食品中普遍使用”的法规定义是:“作为食品或食品成分具有实质性

的消费历史,并具有显著数量的消费人群。”

3.2 GRAS 公认准则(Generally Recognized Standard)

公认准则主要包括两个方面,两者缺一不可。任何单一的因素均不能满足“公认准则”:

3.2.1 技术性方面的数据和信息必须是普遍存在,并可公开获取和利用的;

3.2.2 物质在特定条件下使用的安全性结论必须在有资质的专家中形成共识。

3.2.2.1 普遍可利用性(Generally available)

通常是指发表在专门学术期刊(同行评审科学杂志)上的科学数据和信息。

3.2.2.2 普遍可接受性(Generally acceptable)

主要是指对某一物质的安全性在专家中要有共识(consensus)。而形成这一共识结论必须具有明确的基础。

3.3 GRAS 与添加剂的主要区别

GRAS 和食品添加剂之间的主要区别:

3.3.1 GRAS 的确定是依据物质在特定条件下使用的安全性,而且对这种安全性的认知具有普遍性和公认性。GRAS 并不是强调物质本身是否安全,也不强调得出安全性结论所依据何种类型的数据或信息。而食品添加剂则需要提供特定类型的科学证据,这些证据并不需要被普遍认知和接受。

3.3.2 根据1958年的修订案,在特定条件下使用的GRAS物质无需经过FDA的审查和批准即可上市销售。而食品添加剂则必须由FDA进行上市前的审批。未经审批的食品添加剂属于违法添加剂。

4 FDA 的 GRAS 法规发展历史

4.1 GRAS 列表清单(GRAS List 1958)

从1958年~1972年,可视为GRAS的第一阶段。在1958年的“联邦食品、药品及化妆品法”修订案通过后,FDA对1958年之前既已在食品中使用的大部分物质的监管状况,进行了整理和规范,同时修订了相应的法规,其中包括一系列具有特定用途和符合现行良好生产操作规范的GRAS物质,并将这些GRAS物质整理成列表清单。“联邦法规汇编”(Code of Federal Regula-

tion) 中的 21 CFR 182 部分和 582 部分即包括这些 GRAS 物质, 通常称之为“GRAS 列表清单”。当然后来又在 GRAS 物质中增加了其它类别的物质, 例如, 香辛料、调料和香料等。

4.2 GRAS 确认程序 (GRAS Affirmation Process)

1972 年~1997 年为 GRAS 发展的第二阶段。FDA 开始对 GRAS 进行审核和确认, 同时也鼓励工业界向 FDA 提出 GRAS 申请, 由 FDA 进行确认, 并将其汇编成法规。

4.3 GRAS 通报 (GRAS Notification)

1997 年 - 至今, 为 GRAS 发展的第三阶段。1997 年 FDA 提出使用新的、简化的 GRAS 通报程序来代替 GRAS 确认申请程序。新的通报程序允许任何人或机构, 可将特定条件下安全使用的物质确定为 GRAS 物质, 并向 FDA 进行通报。GRAS 物质的确定是由生产商或个人或机构自行完成的, 只是将“GRAS 豁免声称”通报 FDA。FDA 并不对通报提交人在确定 GRAS 时所依据的具体数据和信息进行评估, 也不会对通报物质是否属于 GRAS 进行确认, 也不会提供所谓的“意见书”, 而是主要评估通报是否对 GRAS 的确定提供了充分的依据, 以及评估通报中所提供的信息, 或其它 FDA 可以获取的信息是否会使 FDA 对通报物质的 GRAS 决定产生质疑或疑问;

5 GRAS 通报程序 (Notification Procedure)

虽然 GRAS 通报时自愿性的, 但 GRAS 的确定必须符合 21 CFR 170.30 的相关条款, 确定 GRAS 的人或机构要负责保证遵循上述条款, 无论他是否是具体的通报人。FDA 将会对 GRAS 的确定是否符合相关法律要求进行监管。监管方式主要是对通报人存档的数据和信息进行随机抽查。

5.1 一般性要求 (General Requirements)

5.1.1 任何个人或机构或公司都可以向 FDA 提交通报, 说明某一物质属于 GRAS, 从而可以豁免法律要求的食品添加剂上市前得到审批的规定。FDA 鼓励生产商, 或食品配料和新产品技术的研发人员利用通报程序来通知 FDA, 如果其认为所生产或研发的物质属于 GRAS 物质。

5.1.2 GRAS 通报需要提交三份复印件, 并提供

提交人的通信地址。FDA 将其中一份复印件作为记录保存, 其余两份由至少两位具有食品安全、膳食摄取和健康影响等专长的专家来对其进行评估。

5.2 特殊要求 (Specific Requirements)

FDA 将在 90 天内对所收到的通报进行书面回复。为了能够及时回复, FDA 要求所提交的信息应符合一定顺序和一致的格式。此外, FDA 认为这样的格式和对信息表述的方式也可以使通报人在准备通报材料的过程更方便和更简化。

5.2.1 GRAS 豁免声称 (Exemption Claim)

GRAS 法规要求通报中需要包括 GRAS 确定的声明, 说明某一物质在特定条件下使用符合 GRAS 规定, 从而可以豁免上市前获得 FDA 审批的要求, 以及包括通报人签署的日期和签字。

GRAS 法规要求以规定的格式来提供 GRAS 确认所需要的特定信息。

- 通报人。通报人的姓名和地址。

- 通报物质的名称。通报物质的通用或常用名称。这对通报物质的识别, 以及确定是否存在任何商标标识问题 是非常必要的。通报人也可以提供更多有关该物质识别方面的信息, 如化学名称, CAS 编号, 酶委员会编号 (Enzyme Commission Number), 化学分子式和结构式等。

- 使用条件。确定通报物质的使用条件, 包括通报物质用于何种食品中, 在食品中的用量, 使用的目的和用途, 如果可能的话, 估计可能消费这种物质的人群等。

- GRAS 确定的基础或依据。确定 GRAS 可以依据科学程序或在食品中具有普遍使用历史。两者具有不同的程序和要求, 是 GRAS 确定的基础。

- 信息具有可利用性。对确定 GRAS 状态时所需要的技术资料和信息, 通报人需要对其进行详细的归纳和概述, 提供给 FDA 的材料是概述, 而不是所使用的具体技术资料和信息。但是, 在提交的 GRAS 声称中必须包括下述声明: 在确定 GRAS 时所依据的数据和信息可供 FDA 进行审阅和复印, 或寄给 FDA, 如果 FDA 提出这样的要求。

5.2.2 物质的识别和规格标准 (Identity and Specifications)

FDA 要求在通报中提供通报物质识别的详细信息（如果适用的话），包括化学名称，CAS 编码（CAS#），酶委员会编码（EC），分子式，结构式，成份的定量组成，生产方法（不包括商业机密等信息），特性，任何对人体有潜在影响的毒素，以及作为食品级原料的规格/标准等。当然还需要提供通报物质的通用或常用名称。

规格和标准是确定食用级物质质量的重要因素。产品的规格/标准主要是对物质识别和纯度等指标做出一般性规范，也可以包含特殊性规范。

在某些情况下，FDA 希望通报物质以通用的“食品化合物规范”（Food Chemicals Codex, FCC）等标准参照体系来表达，FCC 包含了 900 多种食品用物质的一般性和特殊性要求和规范。

5.2.3 使用量的自我限制性（Self-limiting Levels of Use）

通报中需要包括物质使用量的自我限制性方面的信息和说明。如果添加到食品中的某一物质，由于添加量超过其自身的技术性限制水平，从而使食品产生异味或变得不适于消费，那么，在确定该物质的使用量时，这种技术性的自我限制水平将是非常重要的影响因素。例如，很多合成的香料物质属于 GRAS，这些物质的味道本身限制了使用的含量水平。

5.2.4 确定 GRAS 的科学程序（Scientific Procedures GRAS Determination）

安全性的技术证据。如果通报人根据科学程序认定某一物质在特定条件下使用是安全的，则通报人在通报中必须对形成这一安全性结论的依据进行详细的概述。概述应包括通报人在确定安全性所依据的、具有普遍使用和接受的科学数据、信息、方法或原则的讨论和引证。

安全性支持信息的普遍可利用性。引证一些已经发表的科技文献是科学研究中的一种惯例，同时也是证明通报人所依据的信息具有普遍可利用性的最简单的方法。GRAS 法规并不要求通报人提交其通报中所引用的业已发表的科技文献的复印件，因为，一般情况下，FDA 并不对通报人所依据的具体信息和数据进行评价，而是侧重评估通报人所提交的物质使用安全性概述是否建立了或具备了形成专家共识的基础。

所引用的科技数据和信息只限于那些与支持 GRAS 决定直接相关的，并在通报中进行讨论和解释的文献。如果在通报中列出很多参考文献，但对其与 GRAS 关联性缺乏详细讨论，则对支持 GRAS 的普遍认知原则没有价值和意义。

不利证据。GRAS 法规要求在利用科学程序来确定 GRAS 时，需要在通报中对那些与 GRAS 决定不一致，或相反的信息，或消费者投诉进行全面的讨论。这也是形成专家共识的基础之一。因为普遍公认原则对信息的考虑包括了有利和不利信息。

形成专家共识的基础。GRAS 法规要求，根据所描述或引用的数据和信息，GRAS 科学程序的通报概述中必须包含可以合理确定该物质在特定条件下不产生危害，并在有资质的专家中形成共识的基础。因此，对物质在特定条件下使用的安全性，通报概述必须从总体上考虑（totality）其可公开利用证据和支持性证据，包括有利和潜在不利信息。

5.2.5 普遍使用历史（Common Use GRAS Determination）

安全性的技术证据。对依据普遍使用历史来确定的 GRAS 物质，FDA 要求在通报概述中应对通报人所依据的、普遍可利用的数据和信息进行全面的讨论和引证，以建立其使用安全性，包括该物质在相当数量的人群中具有确实的使用历史的证据。如果该物质在 1958 年之前的使用过程中，发现对健康有不利影响，或不是广泛和普遍使用，则该物质就不符合 GRAS 原则，也就是说，仅仅依据某一物质在 1958 年 1 月 1 日之前的使用历史，不能建立其使用安全性。例如，聚山梨醇酯（Polysorbates）虽然在 1958 年 1 月 1 日之前既已使用，但它并不符合 GRAS 原则，所以需要按照食品添加剂程序来进行申报。

普遍可利用性。与 GRAS 的科学程序一样，在基于普遍使用历史确定 GRAS 时，所引用的支持 GRAS 决定的数据和信息应限于与 GRAS 讨论相关的数据和信息。也需要对那些不利或相反证据进行适当的讨论和解释。

不利信息。GRAS 法规要求在通报中需要对与 GRAS 决定不一致的负面调查报告或数据进行全面讨论。尽管美国立法机构在 1958 年修订案时

认为没有理由对那些具有普遍使用历史的物质进行特别的安全性评价,因为其普遍使用的历史已经确立了这种安全性,但是,对那些在食品中使用出现或观察到的潜在危害或不利影响,是不能忽略的,还是需要进行必要的安全性评价。

形成专家共识的基础。GRAS 法规要求,在通报中,根据所引用的数据和信息,提供在特定使用条件下该物质不会产生有害作用的合理确定性,而且这在有资质的专家中具有形成共识的基础。因此,在确定 GRAS 时,必须综合考虑公开利用的证据和支持证据,包括有利和不利两方面的证据。

此外,如果这类“普遍在食品中使用历史”是只发生在或主要发生在美国之外的国家,则普遍使用 GRAS 的确定就需要提供证据来说明这样的使用是普遍存在的。证据可以包括出版物,或其它信息,以及由二级刊物、独立来源等收集的信息等。而且这些信息在这些普遍使用国家中广泛存在,而且有兴趣、有资质的美国专家可随时获取这些信息。

5.3 FDA 的回复

5.3.1 确认收据 (Acknowledgment of Receipt)

FDA 在收到通报的 30 天内,需要书面通知通报人 FDA 已经收到了通报。

5.3.2 90 天内回复函 (90 - Day Response Letter)

FDA 不要求通报人提供支持其 GRAS 决定的具体数据和信息,因此, FDA 没有责任对通报人的 GRAS 决定进行确认,以及无需制定相应的 GRAS 物质的法规条款。FDA 仅仅是对通报人提交的通报是否包含做出 GRAS 决定的充分基础。例如, FDA 在下列情况下可能会就通报人的 GRAS 决定提出疑问: (1) 通报没有提供安全性评价所需的足够技术证据; (2) 数据和信息不具备普遍可利用性; (3) 无法使 FDA 相信在特定使用条件下物质的安全性方面形成了专家共识; (4) 对 GRAS 确定基础的说明混乱和不明确等。

FDA 将在收到通报的 90 天内对通报人提交的通报进行书面回复。(1) FDA 对 GRAS 决定没有疑问 (FDA has no question)。请注意,这类回复并不等同于 FDA 对 GRAS 的确认; (2) FDA 提出通报中存在的问题。但是否向通报人提供所

发现的具体问题,则由 FDA 来决定。

5.3.3 FDA 的后续行动

FDA 对食品工业中使用的物质的安全性进行持续性的评估。在某些情况下, FDA 会考虑一些新出现的科学证据是否会对食品添加剂或 GRAS 物质 (经 FDA 确认的 GRAS 和食品工业届自我确认的 GRAS) 的安全使用产生影响。此外, FDA 也会对一些团体和个人提出的相关信息进行分析和评估。有时, FDA 对通报人的 90 天回复函后,如果收到有关通报物质可能产生安全性问题的新信息, FDA 会将这些问题通过书面函的方式通知通报人和其它相关团体。

5.4 听证 (Appeals)

在某些情况下,通报人可能对 FDA 针对通报物质提出的疑问持有不同意见。尽管 FDA 回复函的意见并不等于 FDA 对某一物质的 GRAS 状态的确认或决定,但是,通报人还是可以依据不同的法律和法规,对 FDA 的意见提出异议。

5.4.1 根据 21 CFR 10.75 节的规定,相关人或机构可以要求 FDA 就 FDA 工作人员 (FDA 局长除外) 所做出的决定进行内部审查。这种内部审查一般是由该工作人员的主管或更高级别的官员来进行。

5.4.2 相关人或机构可以就 FDA 采取的任何行政措施直接向 FDA 局长提出申述。

5.4.3 任何相关人或机构就 FDA 监管范围内的任何问题与 FDA 进行沟通或直接会面。

5.4.4 任何人或机构如果对 FDA 的 GRAS 回复函有疑问,可以联系 FDA 的“调解和监察办公室。”调解和监察办公室可以直接向 FDA 局长报告,寻求解决问题的方法等。

5.5 信息公开和公开获取 (Public Disclosure and Accessibility)

5.5.1 信息公开 (Public Disclosure)

GRAS 法规 170.36 (f) (1) 节要求任何提交的 GRAS 通报必须立即公开。由于 GRAS 物质必须具有普遍认知性,所以通报物质的通用或常用名称,特定的使用条件和范围,以及 GRAS 状态的确定基础等也必须公开。如果通报人认为通报中的某些信息不能公开,则需要将通报中不能公开的部分标注为“保密” (confidential)。FDA 将对这些标注为保密的信息进行审查,决定这些

信息是否应该公开。

5.5.2 可公开获取 (Public Accessibility)

FDA 认为最直接和最高效的方式是将通报和所有 FDA 发出的与通报相关的信函能够让公众接触和获取。因此, 下列信息可以为公众所审阅和复印: (1) FDA 收到的所有 GRAS 通报信息复印件; (2) 所有 FDA 发出的回复信函的复印件; (3) FDA 发出的后续信函的复印件。

5.6 信息存档 (Inventory)

170.36 (f) (2) 节并不要求 FDA 对可公开获取的文件建立和维护档案。但是, FDA 认识到 GRAS 通报和 FDA 回复信函的存档, 无论是对公众还是对 FDA 来说, 都是非常有用和重要的, 所以 FDA 计划对 GRAS 通报和 FDA 回函等信息建立存档。

参考文献:

[1] Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About

GRAS, CFSAN/Office of Food Additive Safety December 2004
<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/grasguid.html>

[2] REGULATORY REPORT: FDA's GRAS Notification Program Works, REPRODUCED FROM FOOD SAFETY MAGAZINE, DECEMBER 2005/JANUARY 2006 <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/grasov2.html>

[3] FDA's Approach to the GRAS Provision: A History of Processes, Excerpted from Poster Presentation at the FDA Science Forum - April 2006. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/grashist.html>

[4] Title 21 CFR 170, Section 170.3: Definition

[5] Title 21 CFR 170, Section 170.30: Eligibility for classification as generally recognized as safe (GRAS)

[6] Title 21 CFR 170, Section 170.35: Affirmation of generally recognized as safe (GRAS) status

[7] Substances Generally Recognized as Safe; Proposed Rule. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Federal Register; April 17, 1997 (Volume 62, Number 74) <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/fr970417.html>

三馆同时展出, 继续演绎行业国际品牌展的精彩!

第十四届中国国际食品添加剂和配料展览会 暨第二十届全国食品添加剂生产应用技术展示会

2010年3月23-25日

地点: 上海光大会展中心 (漕宝路78号)
上海国际展览中心 (兴义路77号)
上海世贸商城 (兴义路99号)

主办: 中国食品添加剂和配料协会
中国贸促会轻工行业分会
《中国食品添加剂》杂志社

联系方式

电话: 010-59795833
传真: 010-59071335, 59071336
网址: www.fi-c.com
联系人: 张越宸 陈艳燕 尹胜利

美国“公认安全使用物质”(GRAS)法规简介

作者: [史晓伟, SHI Xiao-wei](#)
作者单位: [Smith Business Services, LLC 19 Wintergreen Avenue East Edison, New Jersey 08820](#)
刊名: [中国食品添加剂](#) **ISTIC PKU**
英文刊名: [CHINA FOOD ADDITIVES](#)
年, 卷(期): 2009, (z1)
被引用次数: 0次

参考文献(7条)

1. [Guidance for Industry: Frequently Asked Questions About GRAS](#) 2004
2. [REGULATORY REPORT: FDA's GRAS Notification Program Works](#) 2006
3. [FDA's Approach to the GRAS Provision: A History of Processes, Excerpted from Poster Presentation at the FDA Science Forum](#) 2006
4. [Title 21 CFR 170, Section 170.3: Definition](#)
5. [Title 21 CFR 170, Section 170.30: Eligibility for classification as generally recognized as safe \(GRAS\)](#)
6. [Title 21 CFR 170, Section 170.35: Affirmation of generally recognized as safe \(GRAS\) status](#)
7. [Substances Generally Recognized as Safe; Proposed Rule](#) 1997

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgsptjj2009z1012.aspx

授权使用: 辽宁中医药大学(lnzyydx), 授权号: ed96565e-5b9f-45c8-8030-9e6900f6a29e

下载时间: 2011年1月12日