



中华人民共和国国家标准

GB 15193.1—2014

食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序

2014-12-24 发布

2015-05-01 实施

中华人民共和国
国家卫生和计划生育委员会 发布

前 言

本标准代替 GB 15193.1—2003《食品安全性毒理学评价程序》。

本标准与 GB 15193.1—2003 相比,主要修改如下:

- 标准名称修改为“食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序”;
- 修改了范围;
- 删除了术语和定义;
- 修改了受试物的要求;
- 修改了食品安全性毒理学评价试验的内容;
- 修改了对不同受试物选择毒性试验的原则;
- 修改了毒理学试验的目的;
- 修改了各项毒理学试验结果的判定;
- 修改了进行食品安全性评价时需要考虑的因素。

食品安全国家标准

食品安全性毒理学评价程序

1 范围

本标准规定了食品安全性毒理学评价的程序。

本标准适用于评价食品生产、加工、保藏、运输和销售过程中所涉及的可能对健康造成危害的化学、生物和物理因素的安全性,检验对象包括食品及其原料、食品添加剂、新食品原料、辐照食品、食品相关产品(用于食品的包装材料、容器、洗涤剂、消毒剂和用于食品生产经营的工具、设备)以及食品污染物。

2 受试物的要求

2.1 应提供受试物的名称、批号、含量、保存条件、原料来源、生产工艺、质量规格标准、性状、人体推荐(可能)摄入量等有关资料。

2.2 对于单一成分的物质,应提供受试物(必要时包括其杂质)的物理、化学性质(包括化学结构、纯度、稳定性等)。对于混合物(包括配方产品),应提供受试物的组成,必要时应提供受试物各组成成分的物理、化学性质(包括化学名称、化学结构、纯度、稳定性、溶解度等)有关资料。

2.3 若受试物是配方产品,应是规格化产品,其组成成分、比例及纯度应与实际应用的相同。若受试物是酶制剂,应该使用在加入其他复配成分以前的产品作为受试物。

3 食品安全性毒理学评价试验的内容

3.1 急性经口毒性试验。

3.2 遗传毒性试验。

3.2.1 遗传毒性试验内容。细菌回复突变试验、哺乳动物红细胞微核试验、哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验、小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验、体外哺乳类细胞 HGPRT 基因突变试验、体外哺乳类细胞 TK 基因突变试验、体外哺乳类细胞染色体畸变试验、啮齿类动物显性致死试验、体外哺乳类细胞 DNA 损伤修复(非程序性 DNA 合成)试验、果蝇伴性隐性致死试验。

3.2.2 遗传毒性试验组合。一般应遵循原核细胞与真核细胞、体内试验与体外试验相结合的原则。根据受试物的特点和试验目的,推荐下列遗传毒性试验组合:

组合一:细菌回复突变试验;哺乳动物红细胞微核试验或哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验;小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验或啮齿类动物显性致死试验。

组合二:细菌回复突变试验;哺乳动物红细胞微核试验或哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验;体外哺乳类细胞染色体畸变试验或体外哺乳类细胞 TK 基因突变试验。

其他备选遗传毒性试验:果蝇伴性隐性致死试验、体外哺乳类细胞 DNA 损伤修复(非程序性 DNA 合成)试验、体外哺乳类细胞 HGPRT 基因突变试验。

3.3 28 天经口毒性试验。

3.4 90 天经口毒性试验。

3.5 致畸试验。

- 3.6 生殖毒性试验和生殖发育毒性试验。
- 3.7 毒物动力学试验。
- 3.8 慢性毒性试验。
- 3.9 致癌试验。
- 3.10 慢性毒性和致癌合并试验。

4 对不同受试物选择毒性试验的原则

4.1 凡属我国首创的物质,特别是化学结构提示有潜在慢性毒性、遗传毒性或致癌性或该受试物产量大、使用范围广、人体摄入量,应进行系统的毒性试验,包括急性经口毒性试验、遗传毒性试验、90 天经口毒性试验、致畸试验、生殖发育毒性试验、毒物动力学试验、慢性毒性试验和致癌试验(或慢性毒性和致癌合并试验)。

4.2 凡属与已知物质(指经过安全性评价并允许使用者)的化学结构基本相同的衍生物或类似物,或在部分国家和地区有安全食用历史的物质,则可先进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验、90 天经口毒性试验和致畸试验,根据试验结果判定是否需进行毒物动力学试验、生殖毒性试验、慢性毒性试验和致癌试验等。

4.3 凡属已知的或在多个国家有食用历史的物质,同时申请单位又有资料证明申报受试物的质量规格与国外产品一致,则可先进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验和 28 天经口毒性试验,根据试验结果判断是否进行进一步的毒性试验。

4.4 食品添加剂、新食品原料、食品相关产品、农药残留和兽药残留的安全性毒理学评价试验的选择。

4.4.1 食品添加剂

4.4.1.1 香料

4.4.1.1.1 凡属世界卫生组织(WHO)已建议批准使用或已制定日容许摄入量者,以及香料生产者协会(FEMA)、欧洲理事会(COE)和国际香料工业组织(IOFI)四个国际组织中的两个或两个以上允许使用的,一般不需要进行试验。

4.4.1.1.2 凡属资料不全或只有一个国际组织批准的先进行急性毒性试验和遗传毒性试验组合中的一项,经初步评价后,再决定是否需进行进一步试验。

4.4.1.1.3 凡属尚无资料可查、国际组织未允许使用的,先进行急性毒性试验、遗传毒性试验和 28 天经口毒性试验,经初步评价后,决定是否需进行进一步试验。

4.4.1.1.4 凡属用动、植物可食部分提取的单一高纯度天然香料,如其化学结构及有关资料并未提示具有不安全性的,一般不要求进行毒性试验。

4.4.1.2 酶制剂

4.4.1.2.1 由具有长期安全食用历史的传统动物和植物可食部分生产的酶制剂,世界卫生组织已公布日容许摄入量或不需规定日容许摄入量或多个国家批准使用的,在提供相关证明材料的基础上,一般不要求进行毒理学试验。

4.4.1.2.2 对于其他来源的酶制剂,凡属毒理学资料比较完整,世界卫生组织已公布日容许摄入量或不需规定日容许摄入量或多个国家批准使用,如果质量规格与国际质量规格标准一致,则要求进行急性经口毒性试验和遗传毒性试验。如果质量规格标准不一致,则需增加 28 天经口毒性试验,根据试验结果考虑是否进行其他相关毒理学试验。

4.4.1.2.3 对其他来源的酶制剂,凡属新品种的,需要先进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验、90 天经口毒性试验和致畸试验,经初步评价后,决定是否需进行进一步试验。凡属一个国家批准使用,世界卫生组织未公布日容许摄入量或资料不完整的,进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验和 28 天经口毒性试验,根据试验结果判定是否需要进一步的试验。

4.4.1.2.4 通过转基因方法生产的酶制剂按照国家对转基因管理的有关规定执行。

4.4.1.3 其他食品添加剂

4.4.1.3.1 凡属毒理学资料比较完整,世界卫生组织已公布日容许摄入量或不需规定日容许摄入量者或多个国家批准使用,如果质量规格与国际质量规格标准一致,则要求进行急性经口毒性试验和遗传毒性试验。如果质量规格标准不一致,则需增加 28 天经口毒性试验,根据试验结果考虑是否进行其他相关毒理学试验。

4.4.1.3.2 凡属一个国家批准使用,世界卫生组织未公布日容许摄入量或资料不完整的,则可先进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验、28 天经口毒性试验和致畸试验,根据试验结果判定是否需要进一步的试验。

4.4.1.3.3 对于由动、植物或微生物制取的单一组分、高纯度的食品添加剂,凡属新品种的,需要先进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验、90 天经口毒性试验和致畸试验,经初步评价后,决定是否需进行进一步试验。凡属国外有一个国际组织或国家已批准使用的,则进行急性经口毒性试验、遗传毒性试验和 28 天经口毒性试验,经初步评价后,决定是否需进行进一步试验。

4.4.2 新食品原料

按照《新食品原料申报与受理规定》(国卫食品发〔2013〕23 号)进行评价。

4.4.3 食品相关产品

按照《食品相关产品新品种申报与受理规定》(卫监督发〔2011〕49 号)进行评价。

4.4.4 农药残留

按照 GB 15670 进行评价。

4.4.5 兽药残留

按照《兽药临床前毒理学评价试验指导原则》(中华人民共和国农业部公告第 1247 号)进行评价。

5 食品安全性毒理学评价试验的目的和结果判定

5.1 毒理学试验的目的

5.1.1 急性毒性试验

了解受试物的急性毒性强度、性质和可能的靶器官,测定 LD_{50} ,为进一步进行毒性试验的剂量和毒性观察指标的选择提供依据,并根据 LD_{50} 进行急性毒性剂量分级。

5.1.2 遗传毒性试验

了解受试物的遗传毒性以及筛查受试物的潜在致癌作用和细胞致突变性。

5.1.3 28 天经口毒性试验

在急性毒性试验的基础上,进一步了解受试物毒作用性质、剂量-反应关系和可能的靶器官,得到 28 天经口未观察到有害作用剂量,初步评价受试物的安全性,并为下一步较长期毒性和慢性毒性试验剂量、观察指标、毒性终点的选择提供依据。

5.1.4 90 天经口毒性试验

观察受试物以不同剂量水平经较长期喂养后对实验动物的毒作用性质、剂量-反应关系和靶器官,得到 90 天经口未观察到有害作用剂量,为慢性毒性试验剂量选择和初步制定人群安全接触限量标准提供科学依据。

5.1.5 致畸试验

了解受试物是否具有致畸作用和发育毒性,并可得到致畸作用和发育毒性的未观察到有害作用剂量。

5.1.6 生殖毒性试验和生殖发育毒性试验

了解受试物对实验动物繁殖及对子代的发育毒性,如性腺功能、发情周期、交配行为、妊娠、分娩、哺乳和断乳以及子代的生长发育等。得到受试物的未观察到有害作用剂量水平,为初步制定人群安全接触限量标准提供科学依据。

5.1.7 毒物动力学试验

了解受试物在体内的吸收、分布和排泄速度等相关信息;为选择慢性毒性试验的合适实验动物种(species)、系(strain)提供依据;了解代谢产物的形成情况。

5.1.8 慢性毒性试验和致癌试验

了解经长期接触受试物后出现的毒性作用以及致癌作用;确定未观察到有害作用剂量,为受试物能否应用于食品的最终评价和制定健康指导值提供依据。

5.2 各项毒理学试验结果的判定

5.2.1 急性毒性试验

如 LD_{50} 小于人的推荐(可能)摄入量的100倍,则一般应放弃该受试物用于食品,不再继续进行其他毒理学试验。

5.2.2 遗传毒性试验

5.2.2.1 如遗传毒性试验组合中两项或以上试验阳性,则表示该受试物很可能具有遗传毒性和致癌作用,一般应放弃该受试物应用于食品。

5.2.2.2 如遗传毒性试验组合中一项试验为阳性,则再选两项备选试验(至少一项为体内试验)。如再选的试验均为阴性,则可继续进行下一步的毒性试验;如其中有一项试验阳性,则应放弃该受试物应用于食品。

5.2.2.3 如三项试验均为阴性,则可继续进行下一步的毒性试验。

5.2.3 28天经口毒性试验

对只需要进行急性毒性、遗传毒性和28天经口毒性试验的受试物,若试验未发现有明显毒性作用,综合其他各项试验结果可做出初步评价;若试验中发现有明显毒性作用,尤其是有剂量-反应关系时,则考虑进行进一步的毒性试验。

5.2.4 90天经口毒性试验

根据试验所得的未观察到有害作用剂量进行评价,原则是:

- 未观察到有害作用剂量小于或等于人的推荐(可能)摄入量的100倍表示毒性较强,应放弃该受试物用于食品;
- 未观察到有害作用剂量大于100倍而小于300倍者,应进行慢性毒性试验;
- 未观察到有害作用剂量大于或等于300倍者则不必进行慢性毒性试验,可进行安全性评价。

5.2.5 致畸试验

根据试验结果评价受试物是不是实验动物的致畸物。若致畸试验结果阳性则不再继续进行生殖毒性试验和生殖发育毒性试验。在致畸试验中观察到的其他发育毒性,应结合 28 天和(或)90 天经口毒性试验结果进行评价。

5.2.6 生殖毒性试验和生殖发育毒性试验

根据试验所得的未观察到有害作用剂量进行评价,原则是:

- a) 未观察到有害作用剂量小于或等于人的推荐(可能)摄入量的 100 倍表示毒性较强,应放弃该受试物用于食品。
- b) 未观察到有害作用剂量大于 100 倍而小于 300 倍者,应进行慢性毒性试验。
- c) 未观察到有害作用剂量大于或等于 300 倍者则不必进行慢性毒性试验,可进行安全性评价。

5.2.7 慢性毒性和致癌试验

5.2.7.1 根据慢性毒性试验所得的未观察到有害作用剂量进行评价的原则是:

- a) 未观察到有害作用剂量小于或等于人的推荐(可能)摄入量的 50 倍者,表示毒性较强,应放弃该受试物用于食品。
- b) 未观察到有害作用剂量大于 50 倍而小于 100 倍者,经安全性评价后,决定该受试物可否用于食品。
- c) 未观察到有害作用剂量大于或等于 100 倍者,则可考虑允许使用于食品。

5.2.7.2 根据致癌试验所得的肿瘤发生率、潜伏期和多发性等进行致癌试验结果判定的原则是(凡符合下列情况之一,可认为致癌试验结果阳性。若存在剂量-反应关系,则判断阳性更可靠):

- a) 肿瘤只发生在试验组动物,对照组中无肿瘤发生。
- b) 试验组与对照组动物均发生肿瘤,但试验组发生率高。
- c) 试验组动物中多发性肿瘤明显,对照组中无多发性肿瘤,或只是少数动物有多发性肿瘤。
- d) 试验组与对照组动物肿瘤发生率虽无明显差异,但试验组中发生时间较早。

5.2.8 其他

若受试物掺入饲料的最大加入量(原则上最高不超过饲料的 10%)或液体受试物经浓缩后仍达不到未观察到有害作用剂量为人的推荐(可能)摄入量的规定倍数时,综合其他的毒性试验结果和实际食用或饮用量进行安全性评价。

6 进行食品安全性评价时需要考虑的因素

6.1 试验指标的统计学意义、生物学意义和毒理学意义

对实验中某些指标的异常改变,应根据试验组与对照组指标是否有统计学差异、其有无剂量反应关系、同类指标横向比较、两种性别的一致性以及与本实验室的历史性对照值范围等,综合考虑指标差异有无生物学意义,并进一步判断是否具毒理学意义。此外,如在受试物组发现某种在对照组没有发生的肿瘤,即使与对照组比较无统计学意义,仍要给予关注。

6.2 人的推荐(可能)摄入量较大的受试物

应考虑给予受试物量过大时,可能影响营养素摄入量及其生物利用率,从而导致某些毒理学表现,而非受试物的毒性作用所致。

6.3 时间-毒性效应关系

对由受试物引起实验动物的毒性效应进行分析评价时,要考虑在同一剂量水平下毒性效应随时间的变化情况。

6.4 特殊人群和易感人群

对孕妇、乳母或儿童食用的食品,应特别注意其胚胎毒性或生殖发育毒性、神经毒性和免疫毒性等。

6.5 人群资料

由于存在着动物与人之间的物种差异,在评价食品的安全性时,应尽可能收集人群接触受试物后的反应资料,如职业性接触和意外事故接触等。在确保安全的条件下,可以考虑遵照有关规定进行人体试食试验,并且志愿受试者的毒物动力学或代谢资料对于将动物试验结果推论到人具有很重要的意义。

6.6 动物毒性试验和体外试验资料

本标准所列的各项动物毒性试验和体外试验系统是目前管理(法规)毒理学评价水平下所得到的最重要的资料,也是进行安全性评价的主要依据,在试验得到阳性结果,而且结果的判定涉及到受试物能否应用于食品时,需要考虑结果的重复性和剂量-反应关系。

6.7 不确定系数

即安全系数。将动物毒性试验结果外推到人时,鉴于动物与人的物种和个体之间的生物学差异,不确定系数通常为 100,但可根据受试物的原料来源、理化性质、毒性大小、代谢特点、蓄积性、接触的人群范围、食品中的使用量和人的可能摄入量、使用范围及功能等因素来综合考虑其安全系数的大小。

6.8 毒物动力学试验的资料

毒物动力学试验是对化学物质进行毒理学评价的一个重要方面,因为不同化学物质、剂量大小,在毒物动力学或代谢方面的差别往往对毒性作用影响很大。在毒性试验中,原则上应尽量使用与人具有相同毒物动力学或代谢模式的动物种系来进行试验。研究受试物在实验动物和人体内吸收、分布、排泄和生物转化方面的差别,对于将动物试验结果外推到人和降低不确定性具有重要意义。

6.9 综合评价

在进行综合评价时,应全面考虑受试物的理化性质、结构、毒性大小、代谢特点、蓄积性、接触的人群范围、食品中的使用量与使用范围、人的推荐(可能)摄入量等因素,对于已在食品中应用了相当长时间的物质,对接触人群进行流行病学调查具有重大意义,但往往难以获得剂量-反应关系方面的可靠资料;对于新的受试物质,则只能依靠动物试验和其他试验研究资料。然而,即使有了完整和详尽的动物试验资料的一部分人类接触的流行病学研究资料,由于人类的种族和个体差异,也很难做出能保证每个人都安全的评价。所谓绝对的食品安全实际上是不存在的。在受试物可能对人体健康造成的危害以及其可能的有益作用之间进行权衡,以食用安全为前提,安全性评价的依据不仅仅是安全性毒理学试验的结果,而且与当时的科学水平、技术条件以及社会经济、文化因素有关。因此,随着时间的推移,社会经济的发展、科学技术的进步,有必要对已通过评价的受试物进行重新评价。