

食品安全性毒理学评价程序

1 主题内容与适用范围

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、运输和销售过程中使用的化学和生物物质以及在这些过程中产生和污染的有害物质，食物新资源及其成分和新资源食品。也适用于食品中其他有害物质。

2 受试物的要求

2.1 提供受试物（必要时包括杂质）的物理、化学性质（包括化学结构、纯度、稳定性等）。

2.2 受试物必须是符合既定的生产工艺和配方的规格化产品，其纯度应与实际应用的相同，在需要检测高纯度受试物及其可能存在的杂质的毒性或进行特殊试验时可选用纯品，或以纯品及杂质分别进行毒性检验。

3 食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容及选用原则

3.1 毒理试验的四个阶段和内容

3.1.1 第一阶段：急性毒性试验。

经口急性毒性：LD₅₀，联合急性毒性。

3.1.2 第二阶段：遗传毒性试验，传统致畸试验，短期喂养试验。

遗传毒性试验的组合必须考虑原核细胞和真核细胞、生殖细胞与体细胞、体内和体外试验相结合的原则。

3.1.2.1 细菌致突变试验：鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体酶试验（Ames 试验）为首选项目，必要时可另选和加选其他试验。

3.1.2.2 小鼠骨髓微核率测定或骨髓细胞染色体畸变分析。

3.1.2.3 小鼠精子畸形分析和睾丸染色体畸变分析。

3.1.2.4 其他备选遗传毒性试验：V79/HGPRT 基因突变试验、显性致死试验果蝇伴性隐性致死试验，程序外 DNA 修复合成（UDS）试验。

3.1.2.5 传统致畸试验

3.1.2.6 短期喂养试验：30d 喂养试验。如受试物需进行第三、四阶段毒性试验者，可不进行本试验。

3.1.3 第三阶段：亚慢性毒性试验——90d 喂养试验、繁殖试验、代谢试验。

3.1.4 第四阶段：慢性毒性实验（包括致癌试验）。

3.2 对不同受试物选择毒性试验的原则

3.2.1 凡属我国创新的物质一般要求进行四个阶段的试验。特别是对其中化学结构提示有慢性毒性、遗传毒性或致癌性可能者或产量大、使用范围广、摄入机会多者，必须进行全部四个阶段的毒性试验。

3.2.2 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，则根据第一、二、三阶段毒性试验结果判断是否需进行第四阶段的毒性试验。

3.2.3 凡属已知的化学物质，世界卫生组织已公布每人每日容许摄入量（ADI,以下简称日许量）者，同时申请单位又有资料证明我国产品的质量规格与国外产品一致，则可先进行第一、二阶段毒性试验，若试验结果与国外产品的结果一致，一般不要求进行进一步的毒性试验，

否则应进行第三阶段毒性试验。

3.2.4 农药、食品添加剂、食品新资源和新资源食品、辐照食品、食品工具及设备用清洗消毒剂的毒性毒理学评价试验的选择。

3.2.4.1 农药

按卫生部和农业部颁布的《农药安全性毒理学评价程序》进行。对于由一种原药配制的各种商品，其中未加入其他未允许使用的成分时，一般不要求分别对各种商品进行毒性试验。凡将两种或两种以上已经国家批准使用的原药混合配制的农药或农药商品的制剂中添加了未经批准的其他具有较大毒性的化学物质作为重要成分，则应先进行急性联合毒性试验，如结果表明无协同作用，则按已颁布的个别农药的标准进行管理，并对所用的未经批准的化学物质进行安全性评价。如有协同作用，则需完成混合制品的第一、二、三阶段毒性试验。

3.2.4.2 食品添加剂

3.2.4.2.1.1 凡属世界卫生组织已建议批准使用或已制定日许量者，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，在进行急性毒性试验后，参照国外资料或规定进行评价。

3.2.4.2.1.2 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本程序所规定的致突变试验中的一项，经初步评价后，再决定是否需进行进一步试验。

3.2.4.2.1.3 凡属尚无资料可查、国际组织未允许使用的，先进行第一、二阶段毒性试验，经初步评价后，决定是否需进行进一步试验。

3.2.4.2.1.4 从食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。

3.2.4.2.2 其他食品添加剂

3.2.4.2.2.1 凡属毒理学资料比较完整，世界卫生组织已公布日许量或不需规定日许量者，要求进行急性毒性试验和一项致突变试验，首选 Ames 试验或小鼠骨髓微核试验。

3.2.4.2.2.2 凡属有一个国际组织或国家批准使用，但世界卫生组织未公布日许量，或资料不完整者，在进行第一、二阶段毒性试验后作初步评价，以决定是否需进行进一步的毒性试验。

3.2.4.2.2.3 对于由天然植物制取的单一组分，高纯度的添加剂，凡属新产品需先进行第一、二、三阶段毒性试验，凡属国外已批准使用的，则进行第一、二阶段毒性试验。

3.2.4.2.3 进口食品添加剂：要求进口单位提供毒理学资料及出口国批准使用的资料，由省、直辖市、自治区一级食品卫生监督检验机构提出意见报卫生部食品卫生监督检验所审查后决定是否需要进行毒性试验。

3.2.4.3 食品新资源和新资源食品

食品新资源及其食品原则上应进行第一、二、三个阶段毒性试验，以及必要的人群流行病学调查。必要时进行第四阶段试验。若根据有关文献资料及成分分析，未发现有害或有但量甚少，不至构成对健康有害的物质，以及较大数量人群有长期食用历史而未发现有害作用的天然动植物（包括作为调料的天然动植物的粗提制品）可以先进行第一、二阶段毒性试验，经初步评价后，决定是否需要进行进一步的毒性试验。

3.2.4.4 辐照食品

按《辐照食品卫生管理办法》要求提供毒理学试验资料。

3.2.4.5 食品工具设备用清洗消毒剂：按卫生部颁发的《消毒管理办法》进行

4 食品安全性毒理学评价试验的目的和结果判定

4.1 毒理学试验的目的

4.1.1 急性毒性试验：测定 LD₅₀，了解受试物的毒性强度、性质和可能的靶器官，为进一步进行毒性试验的剂量和毒性判定指标的选择提供依据。

4.1.2 遗传毒性试验

对受试物的遗传毒性以及是否具有潜在致癌作用进行筛选。

4.1.3 致畸试验

了解受试物对胎仔是否具有致畸作用。

4.1.4 短期喂养试验

对只需进行第一、二阶段毒性试验的受试物，在急性毒性试验的基础上，通过 30d 喂养试验，进一步了解其毒性作用，并可初步估计最大无作用剂量。

4.1.5 亚慢性毒性试验-----90d 喂养试验，繁殖试验

观察受试物以不同剂量水平经较长期喂养后对动物的毒性作用性质和靶器官，并初步确定最大作用剂量；了解受试物对动物繁殖及对仔代的致畸作用，为慢性毒性和致癌试验的剂量选择提供依据。

4.1.6 代谢试验

了解受试物在体内的吸收、分布和排泄速度以及蓄积性，寻找可能的靶器官；为选择慢性毒性试验的合适动物种系提供依据；了解有无毒性代谢产物的形成。

4.1.7 慢性毒性试验（包括致癌试验）

了解经长期接触受试物后出现的毒性作用，尤其是进行性或不可逆的毒性作用以及致癌作用；最后确定最大无作用剂量，为受试物能否应用于食品的最终评价提供依据。

4.2 各项毒理学试验结果的判定

4.2.1 急性毒性试验

如 LD₅₀ 剂量小于人的可能摄入量的 10 倍，则放弃该受试物用于食品，不再继续其他毒理学试验。如大于 10 倍者，可进入下一阶段毒理学试验。凡 LD₅₀ 在人的可能摄入量的 10 倍左右时，应进行重复试验，或用另一种方法进行验证。

4.2.2 遗传毒性试验

根据受试物的化学结构、理化性质以及对遗传物质作用终点的不同，并兼顾体外和体内试验以及体细胞和生殖细胞的原则，在 3.1.2.1, 3.1.2.2 和 3.1.2.3 中所列的遗传毒性试验中选择四项试验，根据以下原则对结果进行判断。

4.2.2.1 如其中三项试验为阳性，则表示该受试物很可能具有遗传毒性作用和致癌作用，一般应放弃该受试物应用于食品；毋需进行其他项目的毒理学试验。

4.2.2.2 如其中两项试验为阳性，而且短期喂养试验显示该受试物具有显著的毒性作用，一般应放弃该受试物用于食品；如短期喂养试验显示有可疑的毒性作用，则经初步评价后，根据受试物的重要性和可能摄入量等，综合权衡利弊再作出决定。

4.2.2.3 如其中一项试验为阳性，则再选择 3.1.2.4 中的两项遗传毒性试验；如再选的两项试验均为阳性，则无论短期喂养试验和传统致畸试验是否显示有毒性与致畸作用，均应放弃该受试物用于食品；如有一项为阳性，而在短期喂养试验和传统致畸试验中未见有明显毒性与致畸作用，则可进入第三阶段毒性试验。

4.2.2.4 如四项试验均为阴性，则可进入第三阶段毒性试验。

4.2.3 短期喂养试验

在只要求进行两阶段毒性试验时，若短期喂养试验未发现有明显毒性作用，综合其他各项试验即可作出初步评价；若试验中发现有明显毒性作用，尤其是有剂量-反应关系时，则考虑进一步的毒性试验。

4.2.4 90d 喂养试验、繁殖试验、传统致畸试验

根据这三项试验中所采用的最敏感指标所得的最大无作用剂量进行评价，原则是：

4.2.4.1 最大无作用剂量小于或等于人的可能摄入量的 100 倍者表示毒性较强，应放弃该受试物用于食品。

4.2.4.2 最大无作用剂量大于 100 倍而小于 300 倍者，应进行毒性试验。

4.2.4.3 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。

4.2.5 慢性毒性（包括致癌）试验

根据慢性毒性试验所得的最大无作用剂量进行评价，原则是：

4.2.5.1 最大无作用剂量小于或等于人的可能摄入量的 50 倍者，表示毒性较强，应放弃该受试物用与食品。

4.2.5.2 最大无作用剂量大于 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。

4.2.5.3 最大无作用剂量大于或等于 100 倍者，则可考虑允许使用于食品。

4.2.6 新资源食品、复合配方的饮料等在试验中，若试样的最大加入量（一般不超过饲料的 5%）或液体试样最大可能的浓缩物加入量仍不能达到最大无作用剂量为人的可能摄入量的规定倍数时，则可以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。

5 进行食品安全性评价时需要考虑的因素

5.1 人的可能摄入量：除一般人群的摄入量外，还应考虑特殊和敏感人群（如儿童、孕妇及高摄入量人群）。

5.2 人体资料：由于存在着动物与人之间的种族差异，在将动物试验结果推论到人时，应尽可能收集人群接触受试物后反应的资料，如职业性接触和意外事故接触等。志愿受试者体内的代谢资料对于将动物试验结果推论到人具有重要意义。在确保安全的条件下，可以考虑按照有关规定进行必要的人体试食试验。

5.3 动物毒性试验和体外试验资料：本程序所列的各项动物毒性试验和体外试验系统虽然仍有待完善，却是目前水平下所得到的最重要的资料，也是进行评价的主要依据。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，需要考虑结果的重要性和剂量-反应并系。

5.4 由动物毒性试验结果推论到人时，鉴于动物、人的种属和个体之间的生物特性差异，一般采用安全系数的方法，以确保对人的安全性。安全系数通常为 100 倍，但可根据受试物的理化性质、毒性大小、代谢特点、接触的人群范围、食品中的使用量及使用范围等因素，综合考虑增大或减小安全系数。

5.5 代谢试验的资料：代谢研究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代谢途径和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比较正确地推论到人具有重要意义。

5.6 综合评价：在进行最后评价时，必须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。评价的依据不仅是科学试验资料，而且与当时的科学水平、技术条件，以及社会因素有关。因此，随着时间的推移，很可能结论也不同。随着情况的不断改变，科学技术的进步和研究工作的不断进展，对已通过评价的化学物质需进行重新评价，作出新的结论。

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者的流行病学研究资料，由于人类的种族和个体差异，也很难作出能保证每个人都安全的评价。所谓绝对的安全实际上是不存在的。根据上述材料，进行最终评价时，应全面权衡和考虑实际可能。从确保发挥该受试物的最大效益，以及对人体健康和环境造成最小危害的前提下作用结

论。

检验单位

凡食品卫生监督检验机构、营养与食品卫生研究所和教学机构中从事食品毒理学工作的单位和部门，均可根据《食品卫生检验单位管理办法》，按本程序进行毒理学试验，提出申请，经有关单位认可后，才能出具试验报告。申请报告由当地省、直辖市、自治区一级食品卫生监督检验机构初审，当地卫生行政部门审核，卫生部食品卫生监督检验所审查后，报卫生部卫生监督司认可和备案。

附加说明：

本标准由卫生部卫生监督司提出。

本标准由卫生部食品卫生监督检验所、中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所负责起草。

本标准主要起草人戴寅、陈君石、徐晋康、李悠慧。

本标准由卫生部委托技术归口单位卫生部食品卫生监督检验所负责解释。