

卫生标准 食品安全性毒理学评价程序公卫执业医师考试 PDF
转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/620/2021_2022__E5_8D_AB_E7_94_9F_E6_A0_87_E5_c22_620671.htm 前言 为了保障广大消费者的健康，对于直接和间接用于食品的化学物质进行安全性评价是一项极为重要的任务。根据目前我国的具体情况，制定一个统一的食物安全性毒理学评价程序，将有利于推动此项工作的开展，也便于将彼此的结果进行比较，随着科学技术和事业的发展此程序将不断得到修改完善。目的 为我国食物安全性毒理学评价工作提供一个统一的评价程序和各项实验方法，为制定食物添加剂的使用限量标准和食物中污染物及其他有害物质的允许含量标准，并为评价新食物资源，新的食物加工、生产和保藏方法，提供毒理学依据，特制定本程序。适用范围 一、用于食物生产、加工和保藏的化学和生物物质，如食物添加剂，食物加工用微生物等。二、食物生产、加工、运输、销售和保藏等过程中产生和污染的有害物质，如农药残留、重金属、生物毒素、包装材料溶出物、放射性物质和洗涤消毒剂（用于食物容器和食物用工具）等。三、新食物资源及其成份。四、食物中其他有害物质。总则 在评价一种物质的安全性时，应全面考虑以下几方面的因素，以进行综合评价：一、化学结构：可以根据化学结构预测其毒性。二、理化性质和纯度：试验样品必须符合既定的生产工艺、配方和理化性质。其纯度应与实际应用的相同。需要鉴别其毒性作用系该物质本身的作用还是杂质的作用，或进行其它特殊试验时可用纯品。必要时应考虑杂质的毒性。如农药，一般用原药，但对我国创制的新农药，则应同时

用纯品和原药进行试验。三、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）。四、人体资料：由于存在着动物与人之间的种属差异，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的反应资料，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。五、动物毒性试验和体外试验资料：即本程序（试行）所列的各项试验。虽然这些试验有不少缺陷，但是目前技术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。在结果有争议或本程序规定的第三或四阶段试验中出现阳性结果时，需由有关专家进行评议，以决定是否需要重复试验。六、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，因为不同化学物质在代谢方面的差别，往往对毒性作用的影响很大。在毒性试验中，原则上应尽量使用与人具有相同代谢途径的动物种系来进行较长期的试验。研究受试物在实验动物和人体内吸收、分布、排泄和转化方面的差别，这对于将动物实验结果比较正确地推论到人具有重要意义。虽然目前多数单位开展代谢试验的技术和条件方面尚有困难，还不能要求对所有受试物都进行全面的代谢研究，但应尽量创造条件，争取开展这方面的工作，并逐步使之完善。七、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。其结果不仅取决于科学试验资料，而且与当时的科学水平以及社会、政治因素有关。因此，随着时

间的推移，很可能结论也不同。对于已在食品中应用了相当时间的物质，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和反应关系方面的可靠资料。对于新化学物质，则只能依靠动物试验和其他实验研究资料。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。根据上述的材料，进行最终的评价时，应全面权衡其利弊和实际可能，从确保发挥该物质的最大效益以及对人体健康和环境造成最小的危害的前提出发作出结论。

八、对任何化学物质的评价都是在一定时间条件下进行的。随着情况的不断改变和研究工作的不断进展而需要修改。对已通过评价的化学物质，如有新的不同结论的试验报告，则应组织有关专家进行重新评定。

毒理学评价程序 本程序包括四个阶段，即急性毒性试验，蓄积毒性和致突变试验，亚慢性毒性（包括繁殖、致畸）试验和代谢试验，慢性毒性（包括致癌）试验。凡属我国创制的新化学物质，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或致癌作用可能者，产量大、使用面积广、摄入机会多者，必需进行全部四个阶段的试验。同时，在进行急性毒性、90天喂养试验和慢性毒性（包括致癌）试验时，要求用两种动物。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，则可根据第一、二、三阶段试验的结果，由有关专家进行评议，决定是否需要进行第四阶段试验。凡属我国仿制的而又具有一定毒性的化学物质，如多数国家已允许使用于食品，并有安全性证据，或世界卫生组织已公布每人

每日允许摄入量（即 A D I ，以下简称日许量）者，同时生产单位又能证明我国产品的理化性质、纯度和杂质成份及含量均与国外产品一致，则可以先进行第一、二阶段试验。如试验结果与国外相同产品一致，一般不再继续进行试验，可进行评价。如评价结果允许用于食品，则制定日许量。凡在产品质量或试验结果方面与国外资料或产品不一致，则应进行第三阶段试验。对以下各类物质，可根据不同情况进行试验：

一、农药 按农牧渔业部颁布的农药登记规定的要求进行。对于由一种原药配制的各种商品，一般不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而制成的农药，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。如有明显协同作用，则需在完成第一、二、三阶段的毒理学试验后，才能进行评价。对于进口农药，除按规定向农牧渔业部提交已有的毒理学资料外，需对进口原药进行第一、二阶段试验。然后，由有关专家进行评议。

二、食品添加剂

（一）香料：鉴于食品中使用的香料品种多、化学结构很不相同，但用量很少，在评价时可参考国际组织和国外的资料 and 规定，分别决定需要进行的试验：

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（ F E M A ）欧洲理事会（ C O E ）和国际香料工业组织（ I O F I ）等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。
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；然后由有关专家进行评议，以决定是否需进一步试验。
3. 凡属尚无资料可查

或国际组织没有列入允许使用范围的，先进行第一、二阶段试验，然后，由有关专家进行评议，以决定是否需进一步试验。4.从食用动植物可食部分提取的天然香料，则一般不进行毒理学试验。（二）其他食品添加剂：1.凡属毒理学资料比较完整，且世界卫生组织已公布日许量或不需要规定日许量者，要求进行急性毒性试验和一项致突变试验。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、二阶段试验后，再由有关专家评议是否需要继续进行试验。3.对于天然食品添加剂，凡属新品种，要求进行第一、二、三阶段试验；凡属国外已批准使用的，则进行第一、二阶段试验。（三）进口食品添加剂：要求进口单位提供毒理学资料，由口岸所在省、市、自治区一级食品卫生监督检验机构决定是否需要进行试验，并报卫生部食品卫生监督检验所。三、高分子聚合物食品包装材料和食具容器对个别成份（单体）和成品（聚合物）分别评价。对个别成份应进行第一、二阶段试验。对成品则根据其成型品在百分之四醋酸溶出试验（方法见中华人民共和国国家标准食品卫生检验方法理化部分GB 4801聚乙烯成型品卫生标准的分析，1984）中所得残渣的多少来决定需要进行的试验。如系我国新创制的产品，其蒸发残渣量： 30 P P m ，不合格，不进行毒理学试验； $20 \sim < 30 \text{ P P m}$ ，进行第一、二、三、四阶段试验； $10 \sim < 20 \text{ P P m}$ ，进行第一、二、三阶段试验； $5 \sim < 10 \text{ P P m}$ ，进行第一、二阶段试验； $< 5 \text{ P P m}$ ，进行急性毒性试验和一项致突变试验。如系两个或两个以上经济比较发达的国家已允许使用的产品，其蒸发残渣量： 30 P P m ，不合格，不进行毒理学试验； $10 \sim$

< 30 P P m , 进行第一、二阶段试验 ; < 10 P P m , 进行急性毒性试验和一项致突变试验。四、合成橡胶制品对个别成份 (单体) 和成品 (聚合物) 分别评价。对个别成份应进行第一、二阶段试验。对成品则根据其成型品在百分之四醋酸溶出试验 (方法见中华人民共和国国家标准食品卫生检验方法理化部分 G B n 80 聚乙烯成型品卫生标准的分析 , 1984) 所得残渣的多少来决定需要进行的试验。如系我国新创制的产品 , 其蒸发残渣量 : > 120 P P m , 不合格 , 不进行毒理学试验 ; 60 ~ < 120 P P m , 进行第一、二、三、四阶段试验 ; < 60 P P m , 进行第一、二、三阶段试验。如系两个或两个以上经济比较发达的国家已允许使用的产品 , 则蒸发残渣量 : > 120 P P m , 不合格 , 不进行毒理学试验 ; 60 ~ < 120 P P m , 进行第一、二阶段试验 ; < 60 P P m , 进行急性毒性试验和一项致突变试验。五、新食物资源 : 原则上应进行第一、二、三个阶段试验 , 以及必要的人群流行病学调查。然后 , 由有关专家进行评议 , 决定是否需要进一步试验。六、辐照食品 : 按国家科委、卫生部 (82) 国科发新字第 2226 号 (82) 卫监字第 38 号文件进行评价。第一阶段 : 急性毒性试验目的 : 一、了解受试物的毒性强度和性质 ; 二、为蓄积性和亚慢性试验的剂量选择提供依据。试验项目 : 1. 用霍恩氏法、机率单位法或寇氏法 , 测定经口半数致死量 (L D 50) 。如剂量达 10 克 / 公斤体重仍不引起动物死亡 , 则不必测定半数致死量。2. 必要时进行七天喂养试验。以上两个项目均分别用两种性别的小鼠或大鼠。结果判定 : 1. 如 L D 50 或七天喂养试验的最小有作用剂量小于人的可能摄入量的 10 倍者 , 则放弃 , 不再继续试验。2. 如大于 10 倍者 , 可进入下一阶

段试验。为慎重起见，凡LD₅₀在10倍左右时，应进行重复试验，或用另一种方法进行验证。

第二阶段：蓄积毒性和致突变试验

蓄积毒性试验（凡急性毒性试验LD₅₀大于10克/公斤体重者，则可不进行蓄积毒性试验）：目的：了解受试物在体内的蓄积情况。

试验项目：

- 1.蓄积系数法。用两种性别的大鼠或小鼠，各20只。
- 2.二十天试验法。用两种性别的大鼠或小鼠，每个剂量组雌雄各10只。以上两种方法任选一种。

结果判定：

- 1.蓄积系数（K）小于3，为强蓄积性；蓄积系数大于或等于3，为弱蓄积性。
- 2.如1/20 LD₅₀组有死亡，且有剂量反应关系，则为强蓄积性；仅1/20 LD₅₀组有死亡，则为弱蓄积性。

致突变试验：目的：对受试物是否具有致癌作用的可能性进行筛选。

试验项目分为以下四类：

- 1.细菌致突变试验：Ames试验或大肠杆菌试验。
- 2.微核试验和骨髓细胞染色体畸变分析试验中任选一项。
- 3.显性致死试验：睾丸生殖细胞染色体畸变分析试验和精子畸形试验中任选一项。
- 4.DNA修复合成试验。

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，并兼顾体外的体内试验以及体细胞和生殖细胞的原则，在以上四类中选择三项试验。

结果判定：

- 1.如三项试验均为阳性，则无论蓄积毒性如何，均表示受试物很可能具有致癌作用，一般应予以放弃。
- 2.如其中两项试验为阳性，而又有强蓄积性，则一般应予以放弃；如为弱蓄积性，则由有关专家进行评议，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。
- 3.如其中一项试验为阳性，则再选择二项其他致突变试验（包括枯草杆菌试验、体外培养淋巴细胞染色体畸变分析、果蝇隐性致死试验、DNA合成抑制试验和姐妹染色单体互换

试验等)。如此两项均为阳性，则无论蓄积毒性如何，均应予以放弃；如有一项为阳性，而为弱蓄积性，则可进入第三阶段试验。4.如三项试验均为阴性，则无论蓄积毒性如何，均可进入第三阶段试验。第三阶段：亚慢性毒性和代谢试验

亚慢性毒性试验 目的：1.观察受试物以下同剂量水平较长期喂养对动物的毒性作用性质和靶器官，并确定最大无作用剂量。2.了解受试物对动物繁殖及对子代的致畸作用。3.为慢性毒性和致癌试验的剂量选择提供依据。4.为评价受试物能否应用于食品提供依据。 试验项目：1.90天喂养试验。2.喂养繁殖试验。3.喂养致畸试验。4.传统致畸试验。前三项试验可用同一批动物（一般用两种性别的大鼠。传统致畸试验用两种性别的大鼠和/或小鼠）进行。关于喂养致畸和传统致畸试验的选择，可根据受试物的性质而定。任何一种致畸试验的结果已能作出明确评价时，不要求作另一种致畸试验。但在结果不足以作出评价时，或有关专家共同评议后认为需要时，再进行另一种致畸试验。 结果判定：如以上试验中任何一项的最敏感指标的最大无作用剂量（以毫克/公斤体重计）：1.小于或等于人的可能摄入量的100倍者，表示毒性较强，应予以放弃。2.大于100倍而小于300倍者，可进行慢性毒性试验。3.大于或等于300倍者，则不必进行慢性试验，可进行评价。 代谢试验 目的：1.了解在体内的吸收、分布和排泄速度以及蓄积性。2.寻找可能的靶器官。3.为选择慢性毒性试验的合适动物种系提供依据。4.了解有无毒性代谢产物的形成。 试验项目：对于我国创制的化学物质或是与已知物质化学结构基本相同的衍生物，至少应进行以下几项试验：1.胃肠道吸收。2.测定血浓度，计算生物半减期和其他动

力学指标。 3.主要器官和组织中的分布。 4.排泄（尿、粪、胆汁）。有条件时可进一步进行代谢产物的分离和鉴定。对于世界卫生组织等国际机构已认可或两个及两个以上经济发达国家已允许使用的以及代谢试验资料比较齐全的物质，暂不要求进行代谢试验。对于属于人体正常成份的物质可不进行代谢试验。 第四阶段：慢性毒性（包括致癌）试验目的：1.发现只有长期接触受试物后才出现的毒性作用，尤其是进行性或不可逆的毒性作用以及致癌作用。 2.确定最大无作用剂量，对最终评价受试物能否应用于食品提供依据。 试验项目：可将两年慢性毒性试验和致癌试验结合在一个动物试验中进行。用两种性别的大鼠或小鼠。 结果判定：如慢性毒性试验所得的最大无作用剂量（以毫克/公斤体重计）：1.小于或等于人的可能摄入量的50倍者，表示毒性较强，应予放弃。 2.大于50倍而小于100倍者，需由有关专家共同评议。 3.大于或等于100倍者，则可考虑允许使用于食品，并制定日许量。如在任何一个剂量发现有致癌作用，且有剂量反应关系，则需由有关专家共同评议，以作出评价。 本程序（试行）内未作具体规定者，凡属地方产品，由省、自治区、直辖市食品卫生监督检验机构征求有关专家意见，确定试验方案；凡属全国范围内销售的产品，则由省、自治区、直辖市食品卫生监督检验机构提出试验方案后，报卫生部食品卫生监督检验所审定。 各地按本程序（试行）进行毒理学试验的单位需由当地省、市、自治区食品卫生监督检验机构提名，报请当地卫生行政部门认可，并报卫生部卫生防疫司及卫生部食品卫生监督检验所备案。 本程序（试行）由中华人民共和国卫生部公布，卫生部食品卫生监督检验所负责解释和说明。

更多信息请访问：百考试题医师网校 医师论坛 医师在线题库
百考试题执业医师加入收藏 100Test 下载频道开通，各类考试
题目直接下载。详细请访问 www.100test.com