

## 附件 1

# 保健食品及其原料毒理学评价程序 (征求意见稿)

本程序适用于保健食品及其原料的毒理学安全性评价。

## 1 术语

### 1.1 保健食品

是指声称保健功能，不得对人体产生急性、亚急性或者慢性危害的特殊食品。包括属于补充维生素、矿物质等营养物质的营养素补充剂，以及声称保健功能的产品。

### 1.2 保健食品原料

形成保健食品功效成分和配方的初始物料。

## 2 受试物

2.1 受试物可以是保健食品或保健食品原料。

### 2.2 资料性要求

2.2.1 应提供受试物的名称、性状、规格、批号、生产日期、保质期、保存条件、申请单位名称、生产企业名称、配方、生产工艺、质量标准、保健功能以及推荐摄入量等信息。

2.2.2 受试物为保健食品原料时应提供动物和植物类原料的产地和食用部位、微生物类原料的分类学地位和生物学特征、食用条件和方式、食用历史、食用人群等基本信息，以及其他有助于安全性评估的资料。

2.2.3 原料为从动物、植物、微生物中分离的成分时，还需提供该成分的理化特性和化学结构等资料。

2.2.4 提供受试物的主要成分、功效成分/标志性成分及可能的有害成分的分析报告。

### 2.3 受试物的特殊要求

2.3.1 保健食品应提供包装完整的定型产品。毒理学试验所用样品批号应与功能学试验所用样品批号一致，并且为卫生学试验所用三批样品之一（益生菌、奶制品等产品保质期短于整个试验周期的产品除外）。根据技术审评意见要求补做试验的，若原批号样品已过保质期，可使用新批号的样品实验，但应提供新批号样品按产品技术要求检验的全项目检验报告。

2.3.2 由于推荐量较大等原因不适合直接以定型产品进行试验时，可以对送检样品适当处理，如浓缩、部分去除辅料或已知安全的食品成分等。应提供受试样品处理过程的说明和相应的证明文件，处理过程应与原保健食品的主要生产工艺步骤保持一致。

## 3. 毒理学试验的主要项目

依据 GB15193 开展下列试验。

### 3.1 急性经口毒性试验

3.2 遗传毒性试验：细菌回复突变试验，体内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。

遗传毒性试验组合: 一般应遵循原核细胞与真核细胞、体内与体外试验相结合的原则, 并包括不同的终点(诱导基因突变、染色体结构和数量变化), 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。

根据受试物的特点也可用其他体外或体内测试替代推荐组合中的一个或多个体外测试。

### 3.3 28 天经口毒性试验

### 3.4 致畸试验

### 3.5 90 天经口毒性试验

### 3.6 生殖毒性试验

### 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. 毒性试验的选择

### 4.1 保健食品原料

需要开展安全性评价的保健食品原料应参照新食品原料安

全性审查的有关规定进行。

## 4.2 保健食品

4.2.1 保健食品一般应进行急性经口毒性试验、三项遗传毒性试验和 28 天经口毒性试验。根据实验结果和目标人群决定是否增加 90 天经口毒性试验、致畸试验和生殖毒性试验、慢性毒性和致癌试验及毒物动力学试验。

4.2.2 采用导致物质基础发生重大改变等非传统工艺生产的保健食品，应进行急性经口毒性试验、三项遗传毒性试验、90 天经口毒性试验和致畸试验，必要时开展其他毒性试验。

4.2.3 以普通食品、保健食品原料目录内的物质为原料，仅采用物理粉碎或水提等传统食品生产工艺生产、食用方法与传统食用方法相同，且原料推荐食用量为常规用量或符合国家相关食品用量规定的保健食品，一般可不开展毒性试验。

## 5. 特定产品的毒理学设计要求

5.1 如产品配方中含有人体必需营养素或已知存在安全问题等物质，如某一过量摄入易产生安全性问题的人体必需营养素等物质（如维生素 A、硒等）或已知存在安全问题物质（如咖啡因等），在按其推荐量设计试验剂量时，如该物质的剂量达到已知的毒性作用剂量，在原有剂量设计的基础上，应考虑增设去除该物质或降低该物质剂量（如降至未观察到有害作用剂量）的受试物剂量组，以便对受试物中其他成分的毒性作用及该物质与其他成分的联合毒性作用做出评价。

5.2 推荐量较大的含乙醇的受试物，在按其推荐量设计试验剂量时，如超过动物最大灌胃容量，可以进行浓缩。乙醇浓度低于15% (V/V)的受试物，浓缩后应将乙醇恢复至受试物定型产品原来的浓度。乙醇浓度高于15%的受试物，浓缩后应将乙醇浓度调整至15%，并将各剂量组的乙醇浓度调整一致。不需要浓缩的受试物，其乙醇浓度高于15%时，应将各剂量组的乙醇浓度调整至15%。在调整受试物的乙醇浓度时，原则上应使用生产该受试物的酒基，无法达到定型产品的浓度时，可用食用酒精。

5.3 针对适宜人群为孕妇、乳母或儿童的产品，应特别关注是否存在生殖毒性和发育毒性，必要时还需检测某些神经毒性和免疫毒性指标。

5.4 对益生菌、真菌等有特殊规定的保健食品，应按规定增加相应的试验，如毒力试验。

## 6. 动物实验设计共性问题

### 6.1 受试物的前处理

6.1.1 袋泡茶类受试物的提取方法应与产品推荐饮用的方法相同，可用该受试物的水提取物进行试验。如果产品无特殊推荐饮用方法，水提取物可采用以下提取条件进行：常压、温度80℃~90℃，浸泡时间30 min，水量为受试物质量的10倍或以上，提取2次，将提取液合并浓缩至所需浓度，并标明该浓缩液与原料的比例关系。如产品有特殊推荐服用方法（如推荐食用浸泡后的产品），在试验时予以考虑。

6.1.2 液体受试物需要进行浓缩处理时，应采用不破坏其中有

效成分的方法。可使用温度 60 °C ~ 70 °C 减压或常压蒸发浓缩、冷冻干燥等方法。液体受试物经浓缩后达到人体推荐量的试验要求，但不能通过灌胃给予的，容许以掺入饲料的方式给予实验动物。

6.1.3 不易粉碎的固体受试物（如含胶基、蜜饯类）可用冻干粉碎的方式处理，并在试验报告中详细说明。

6.1.4 含益生菌或其他微生物的受试物在进行细菌回复突变试验或体外细胞试验时，应将微生物灭活，并说明具体方法。

6.1.5 对人体推荐量较大的受试物，在按其推荐量设计试验剂量时，如超过动物的最大灌胃容量或超过掺入饲料中的限量（10%（w/w）），可允许去除无安全问题的部分辅料进行试验，并在试验报告中详细说明。

6.1.6 吸水膨胀率较高的受试物应考虑吸水膨胀对受试物给予剂量和实验动物的影响，以此来选择合适的受试物给予方式（灌胃或掺入饲料）。如采用灌胃方式给予，应选择水为溶媒。

## 6.2 受试物的给予方式

6.2.1 受试物应经口给予。根据受试物的性质及人体推荐摄入量，选择掺入饲料或饮水、灌胃的方式给予受试物。应详细说明受试物配制方法、给予方法和时间。

6.2.2 灌胃给予受试物时，应根据试验的特点和受试物的理化性质选择适合的溶媒（溶剂、助悬剂或乳化剂），将受试物溶解或悬浮于溶媒中，一般可选用蒸馏水、植物油、淀粉、明胶、羧甲基纤维素、蔗糖脂肪酸酯等，如使用其他溶媒应说明理由。所选用的溶媒本身应不产生毒性作用；与受试物各成分之间不发生化

学反应，且保持其稳定性；无特殊刺激性或气味。

6.2.3 掺入饲料或饮水方式给予受试物时，应保证受试物的稳定性和均一性及饲料的适口性，以不影响动物摄食、营养均衡和饮水量为原则。当受试物在饲料中的最大加入量超过 5%(w/w)时，需考虑动物的营养需要，结合受试物的蛋白质含量将各组饲料蛋白质水平调整一致，并说明具体调整方法。原则上添加的受试物最高不超过饲料的 10% (w/w) ， 否则应说明理由。

### 6.3 实验动物的选择

实验动物应符合相应国家标准的要求，同时结合保健功能（如减肥、辅助降血脂等）的特点来选择实验动物的品系、性别和年龄等。

## 7. 试验结果的判定与应用

### 7.1 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保健食品，不再继续进行其他毒理学试验。

### 7.2 遗传毒性试验

7.2.1 如三项试验均为阴性，则可继续进行下一步的毒性试验。

7.2.2 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保健食品。

7.2.3 如遗传毒性试验组合中一项试验为阳性，根据其遗传毒性终点、结合受试物的结构分析、化学反应性、生物利用度、代谢动力学、靶器官等资料综合分析，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保健食品。

### 7.3 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,则一般应放弃该受试物用于保健食品。

### 7.4 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:

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,一般应放弃该受试物用于保健食品。

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。

### 7.5 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。

### 7.6 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保健食品。

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。

## 7.7 慢性毒性和致癌试验

7.7.1 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保健食品。

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保健食品。

7.7.2 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。

致癌试验结果阳性应放弃将该受试物用于保健食品。

## 8. 安全性综合评价时需要考虑的因素

### 8.1 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。

### 8.2 人体推荐(可能)摄入量较大的受试物

一方面,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体推荐(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。另一方面,应考虑给予受试物量过大时,可能通过影响营养素摄入量及其生物利用率、从而导致某些与受试物无关的毒理学表现。

### 8.3 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。

### 8.4 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。人体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。

### 8.5 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。结合其他来源于计算机分析、体外试验或体内试验的相关资料，有助于更加全面地解释实验结果、做出科学的评价。

## 8.6 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确定其安全系数的大小。

## 8.7 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。

## 9. 再评价

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，当对

原料或产品的安全性研究有新的科学认识时，应结合产品上市后营销过程中发现的任何安全问题以及管理机构采取的与安全有关的任何管理措施，对产品的安全性进行重新评价。