

饲料添加剂和兽药安全评价国际进展

李美同

批准使用的饲料添加剂和兽药必须安全、有效并可控，三者不可缺一。随着人们日益关注食品安全和科学技术的进步，各国在管理中更重视安全评价。

1 安全评价的意义

欧盟2003年的法规指出：“为保护人类健康、动物健康和福利、保护环境，各种饲料添加剂在投放市场、使用或加工之前，必须通过欧洲共同体规定的程序对其安全性进行评价。”明确了安全评价目的、时间和程序。

2 确保安全评价的实施—立法

发布管理法规；建立审定程序；制定监督程序和标签规定。即按照法规规定的程序获得批准的添加剂才能投放市场，并按批准的条件使用和加工。

单靠对风险的科学评价，并不能提供制定风险管理措施所需的所有信息。应考虑其他相关因素，如：社会、经济或环境因素，监控的可行性，对动物或对动物产品消费者的益处等。因此须由政府管理部门授予饲料添加剂和兽药的批准决定；还进行产品上市后监督、追踪和识别因添加剂和兽药使用而产生的对人类、动物健康或对环境的任何影响——直接或间接、立即或滞后出现的或不可预见的。

主要国家添加剂和兽药发证的机构和信息发布：

欧盟委员会批准，在欧盟官方公报发布；

美国人类健康署的食品药物管理局（FDA）中的CVM审批，联邦法规CFR发布；

日本农林水产省生产局畜产部根据饲料安全法审批，以省令发布；

我国农业部畜牧业司根据《饲料和饲料添加剂管理条例》，兽医局根据《兽药管理条例》审批，以农业部公告发布。

不重视安全评价，不严格执法，未经审批的“瘦肉精”、“蛋白精”、“睡梦美”等上市并使用，致使安全事故频发就是教训。

3 安全评价的内容

为证实饲料添加剂和兽药安全性，需进行以下试验：

3.1 以推荐剂量给予目标种类动物；

3.2 肠道菌群对抗菌剂耐药性的选择和/或转移及相关联的风险；

3.3 食品中含该物质或其代谢物残留时，需确立最高残留限量（MRLs）和停用期；

3.4 处理该物质时对操作人员的接触风险，用实验动物进行呼吸系统、其他黏膜、眼睛或皮肤接触试验；

3.5 该物质或其衍生物对环境产生影响——直接和/或由动物排泄的。

添加剂或兽药与所涉及动物日粮的组分间的不相容性和相互反应也应考虑。

一般准则：试验能确定该物质的定义、使用条件、物理-化学特性、测定方法和有效

性；在目标动物的代谢演化结果和残留、生理学和毒理学作用。有效性和残留试验须用目标类型动物进行。

应遵照“良好实验室规则”来完成和报告这些试验研究。

提交质量、有效性和安全性的专门技术报告。报告作者应具相关资格并是所涉及领域公认专家。该作者不应影响有关测试的实施。报告应附由申请者出具的严格的该文件证据的评价书。

4 安全评价的方法

各国管理机构都发布安全评价的方法，也可用国际科研团体公认最新方法：

欧盟为2001年理事会指令“动物营养方面的添加剂的评价导则”。

日本饲料安全法中有“饲料安全评价基准”，2007年底提出新草案。

美国2006年7月25日又发布“对生产食品动物所使用化合物的安全性评价通则”。明确：欲用于生产食品动物的每种食品添加剂、兽药、色素对动物和该动物所产生的可食用产品都必须安全。此通则分7个评价导则：

- (1) 对代谢作用的研究和残留毒理学的试验；
- (2) 毒理学的试验；
- (3) 安全浓度的确定；
- (4) 残留分析方法的认可；
- (5) 停用期的确定；
- (6) 发酵产生的兽药和饲料添加剂的评价；
- (7) 由可致癌的兽药产生的结合残留对于人类食品安全性的评价。

以欧盟理事会的指令为例说明安全性评价试验的详细规定：

4.1 对目标动物

4.1.1 对目标动物种类/类型的耐受量

确定安全性界限（如推荐的最大添加量和可导致不良作用最小剂量间的临界量）。

试验期限：可一个月，但最好贯穿生产周期全程。

评价项目：至少有临床症状和其他可查明影响目标动物健康的参数。

应设空白对照组（无抗生素、生长促进剂或其他治疗药物）。

目标动物用于育种则试验应能识别对雄和雌性繁殖功能及对后代的危害。

4.1.2 微生物学安全性

全部试验都用最高的推荐剂量；

如该物质具抗菌活性，按标准化方法对必要的致病、非致病、内原和外原细菌进行最小抑菌浓度（MIC）测定；

试验诱导相关抗生素的交叉耐药性的能力；

田间试验条件下目标动物如存在耐药性菌株，则研究这种耐药性基因转移的遗传机理；

确定该物质起作用的消化道中机会病原体的数目（例各种肠杆菌、肠球菌和梭状芽孢杆菌）；使人畜互传微生物（如沙门氏菌属、弧菌属）的脱落或排出。

如活性物质表现抗菌作用，须提供该物质细菌耐药性田间试验资料。

4.1.3 代谢和残留试验

特殊场合，例发酵生产的添加剂，必要时对发酵中加入或产生的物质进行研究。

4.1.3.1 药代动力学

试验剂量范围应是预期使用的，并尽量是该剂量的多倍。

单剂量给予后在血浆/血液中的代谢平衡和药代动力学；

鉴定排出物中代谢物；在动物组织和产品中放射性标记物的分布。

4.1.3.2 残留研究

多剂量给予动物放射性标记物后，鉴定可食用组织和产物（奶、蛋）中存在的大于总残留量10%的（如小量代谢物表现应重视毒性时也鉴定）残留物（母体化合物、代谢产物、降解产物、结合的残留）；

确定标记残留与总残留的比例，鉴定目标组织（目标组织是在目标动物中选定的可监测总残留的可食用组织）和标记残留；

为确定停用期，按推荐使用条件重复给予并达恒稳状态后停用添加剂或兽药，测定标记残留从目标组织（或奶和蛋）中消除规律。

4.2 对实验动物

4.2.1 急性毒性

至少用两种哺乳动物（其一可由目标动物代替）。

对操作工人危害性评估应该用即将上市产品（活性物质加载体制成商业化利用形式）试验。必做皮肤刺激试验。若此为阳性，还应做粘膜刺激（如对眼）试验。还评测过敏可能性—皮肤敏感可能性。如该产品产生可吸入粉尘或烟雾，还应做急性吸入试验。

4.2.2 包括致突变性的基因毒性

应选定至少3种不同基因毒性试验的组合。通常应包括原核和真核生物的系统试验，其中包含哺乳动物的体内和体外试验系列。

4.2.3 亚慢性（90d）毒性

用于生产食品动物的物质应用两种动物，其一为非啮齿类，可是目标动物。除对照组外至少需3个剂量。最大剂量应呈现有害迹象。最低剂量不产生任何毒性迹象。

4.2.4 慢性毒性（包括致癌性试验）

至少须用一种啮齿类动物进行。

4.2.5 包括致畸性的繁殖毒性

4.2.5.1 两代繁殖毒性

试验至少应持续2个子代（F1、F2）以上，可与致畸性试验结合。交配前对雄性和雌性都应给予测试物质，持续到F2代断乳。

仔细观察和报告F1后代从出生到成熟中相应的生育率、妊娠、分娩、母体行为、哺乳、生长和发育情况；以及F2后代至断乳发育情况。

4.2.5.2 致畸性试验

致畸性试验包含胚和胎毒性，至少用2种动物。

4.2.6 代谢和分布研究

用两种性别动物且与毒理学研究所用动物同种系。研究吸收作用、在体液和组织中的分布、排泄路径、代谢平衡和鉴别粪和尿中主要代谢产物。

4.2.7 残留物的生物利用率

评价对消费者危害时要用安全系数。这种安全系数的基础是：用适宜的实验动物和确认的方法测定残留物生物利用率。

4.2.8 确定无可察觉作用剂量水平（NOEL）

综合以上所有试验结果和已发表的相关数据确定NOEL，以每天mg/kg体重表示。

4.3 对人类消费的安全性评价

4.3.1 推荐每日允许摄入量（ADI）

ADI（表示为每人每天摄入的相关物的毫克量）由NOEL除安全系数并乘人的平均体重60kg计算而来。用毒理学或药理学的结果来选定NOEL，如对于抗菌剂，确定计算ADI所用

NOEL的基础上，可能其对于人类肠道微生物菌群的影响更恰当。这取决于对消费者健康的危害，哪种性质相关性更大。

至少以100为安全系数来计算ADI。

4.3.2 推荐最高限量残留（MRLs）

在ADI基础上确立MRLs（以g/kg表示，每千克可食用湿组织或产品中的标记残留的克量），即每日摄取的具有毒理学（或微生物学）意义的残留总量应该低于ADI。建议其所用的人每日食品消费量的计算如下：[500g畜肉（由300g肌肉、100g肝、50g肾、50g脂肪组成）或500g禽肉（由300g肌肉、100g肝、10g肾、90g脂肪组成）或300g鱼]+1 500g奶+100g蛋。

要求测定残留所用的分析方法定量下限应该低于MRL。

某些物质的残留低于MRL值，但在食品加工中可能干扰食品质量，如制酪过程用的奶。这时除MRL值外，需考虑“最大食品加工可兼容性残留量”。

4.3.3 推荐停用期

在MRLs基础上确定停用期。停用期由中止按推荐的方法和剂量给予该物质后的一段时间构成，这段时期必须能使残留量下降到低于其MRLs（95%可信限）的水平。

4.4 对操作工人安全性的毒理学风险评价

4.4.1 对呼吸系统的影响

应说明对工人健康无危害的空气粉尘浓度。证据包括：实验动物的吸入实验、已公布的流行病学资料或申请者的工作场所的数据和/或刺激性和呼吸系统的致敏试验。

4.4.2 对眼睛和皮肤的影响

从已知的人类所处的境况提供直接证据，说明没有刺激性或致敏作用。还应补充上述实验动物测试结果，以说明该物质对眼睛和皮肤刺激性及致敏可能性。

4.4.3 影响全身的毒性

利用上述实验动物的毒性数据（包括重复给予毒性、致突变性、致癌性、繁育试验）来评价。

还要评价接触暴露的程度和提出减少暴露的防控措施。

4.5 环境风险的评价

饲料添加剂施用时间长——甚至是终身，涉及大量动物，因此必须考虑排泄物对环境的影响。对环境评价分阶段。

4.5.1 第 I 阶段评估

依据大量已经证实的数据，确定该物质或其代谢物是否对环境有明显影响。满足下面两个准则之一，即可免除II阶段评估。

（1）该物质的化学和生物学作用及其使用都表明可忽略其影响，如该物质或其代谢物是生理学的/天然物质（如维生素或矿物质），不改变环境中浓度（使人担心的铜除外）；欲用于伴侣动物（不包括马）。

（2）最坏情形预计环境浓度（The worst case PEC）低于所关心的值。

土壤中主要残存组分（该物质或其代谢物）在最高排泄期产生的肥料洒向土地而产生PEC。肥料中主要残存组分总合PEC不超过100μg/kg；或此残存组分很快降解（持续时间DT50小于30d）成天然组分，或浓度降至小于100μg/kg。

水中残存组分因洒落而直接转到水中，或因土壤中物质溶滤进入地下水中。如PEC估测为低于0.1μg/L。

4.5.2 第 II 阶段评估

4.5.2.1 II A 阶段试验

确定该物质及其代谢产物在土壤（水产养殖为沉积物）中的持续时间（DT50和

DT90)。吸附/解离作用和其他因素（如光解、水解、蒸发、降解、在耕犁时的稀释等）的影响。如土壤中浓度超过10g/kg，在稳定状态下土壤中持续时间很长（DT90>1年），就可能需要II B级评估。

确定短期不利影响——生态毒性的水平。

陆地环境的试验包括：对蚯蚓的毒性（50%致死浓度、LC50数值），对陆生植物的危害植物毒性（50%有效浓度、EC50数值）、对土壤微生物的影响（例如对产甲烷作用和固氮作用的EC50）。

水环境的试验包括：鱼96h LC50研究；水蚤（*Daphnia magna*）48h EC50研究；藻类LC50研究和对于沉积生物的毒性研究。

利用这些数据计算无作用浓度（PNEC）数值：在上述生态毒性试验产生不利影响时，取观测到的最小数值（例，对最敏感种类得到的结果）进行计算，根据试验所使用种类的数量和指示征兆，被至少为100的安全系数除。

将PEC和PNEC数值做对比：PEC与PNEC的比率一般在0.1~1之间为可接受值。如确认比率明显低于这些值。则不必进一步的生态毒理学试验。相反比率比较高，需要进行II B阶段试验。

4.5.2.2 II B阶段（更详细的毒理学研究）

确定对适当种类动物、植物和微生物的慢性和更特殊作用。

对陆地影响评估包括：蚯蚓的亚致死试验，对土壤微生物区系影响深入研究，对系列种类重要经济植物的植物毒性试验，对草地无脊椎动物包括昆虫和野生鸟类的试验。

对水体影响评估包括：对在II A阶段鉴别出的最敏感水生生物的慢性毒性试验，如：鱼类早期生命阶段试验、水蚤繁殖试验、藻类72h试验和生物积累的研究。

5 利用标准实验动物在规定条件下进行安全评价试验得到的数据，可在不同部门，不同国家之间交流，相互采用

WHO和FAO及所属食品法典委员会的食品添加剂专家委员会（JECFA）不是权力机构，但它推荐发布的安全评价数据具有权威性。

WHO2008年10月公布《三聚氰胺和三聚氰酸毒性风险评估和在食品中水平》，其中说明：三聚氰胺在美国应用为黏结剂的成分，因此定为间接食品添加剂。三聚氰胺作为农药环丙氨嗪的代谢物在植物、山羊、母鸡和大鼠中发现。三聚氰胺也用作肥料。因此食品中限量0.007mg/kgbw/d。

三聚氰胺原型从尿排出，在血中半衰期为3h，NOEL=63mg/kg/d（13周大鼠试验）。美国FDA规定（日允许摄入量）TDI=0.63mg/kgbw/d。欧盟食品安全局（EFSA）认为TDI=0.5mg/kgbw/d。加拿大是TDI=0.35mg/kgbw/d。

三聚氰酸是低毒，NOAEL=150mg/kg/d。24h内98%无变化地从尿中排出。三聚氰酸钠也是低毒，NOAEL=154mg/kg/d（2年大鼠试验）。

以三聚氰胺TDI=0.5mg/kgbw/d计，体重50kg成人可耐25mg/d，因此奶中可含25mg/L；5kg的婴儿可耐2.5mg/d，每天喝750mL奶，婴儿奶中可含三聚氰胺3.3mg/L（mg/kg）。

I PCS（化学品安全性的国际程序）的INCHEM（政府间组织的化学品安全性信息网）中公布许多化学品毒理学资料。例2001年UNEP（联合国环境署）发布的三聚氰胺安全性评价全套数据。其中的结论和建议为：环境——对水生生物的化学毒性低。PEC/PNEC比小于1。健康——三聚氰胺的毒性低。多次暴露会导致膀胱结石和泌尿系统的其他损伤。膀胱结石对于上皮的长期刺激作用后，雄性大鼠出现膀胱肿瘤。三聚氰胺不具遗传毒性。工人和消费者与三聚氰胺的接触少。因此，目前认为三聚氰胺的潜在危害低且在进一步工作中

的优先性中属于低的。

列表公布的试验数据包括：物理-化学性质、在环境中最终状态和变化途径、生态毒理学、毒理学各方面。并附1998年10月奥地利提交的初步评价试验报告。

由于奶粉中三聚氰胺使婴儿暴露量极高而导致患尿膀胱结石，因此三聚氰胺在进一步工作中的优先性已上升。但是采用上述这些数据，可以减少重复试验研究，提高工作效率。

欧盟重视饲料产品对环境的影响，多次修改配合饲料中微量元素最高限量（mg/kg）：他们按每100hm²可利用农业土地养殖猪的密度≤175头考虑；按添加剂的添加量和饲料原料中该元素含量的总和计算，规定如表1。

表1 欧盟配合饲料中微量元素最高限量 mg/kg

元素	1991年	2004年
铁	所有动物：1 250	羊：500，断奶前1周仔猪：250mg/d 其他动物：750，宠物：1250
铜	猪：16周龄-175，17周以上-35 牛：代乳料 30，配合饲料 50 羊：15 其他动物：35	猪：12周龄内-170，其他猪-25 牛：代乳料和全价料-15，其他牛-35 羊：15，甲壳纲动物：50 其他动物：25
锌	所有动物：250	鱼：200，宠物：250，其他动物：150
锰	所有动物：250	鱼：100，其他动物：150
钴	所有动物：10	所有动物：2
碘	所有动物：40	马属：4，鱼：20，其他动物：10