



中华人民共和国国家标准

GB 15193.2—2014

食品安全国家标准 食品毒理学实验室操作规范

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 15193.2—2003《食品毒理学实验室操作规范》。

本标准与 GB 15193.2—2003 相比,主要变化如下:

- 标准名称修改为“食品安全国家标准 食品毒理学实验室操作规范”;
- 修改了范围;
- 修改了术语和定义;
- 修改了人员和组织;
- 修改了实验室;
- 修改了检验的方案设计与实施;
- 修改了记录和资料;
- 修改了试验报告;
- 修改了环境;
- 修改了实验动物以及动物房中的内容;
- 增加了试验过程的质量保证;
- 增加了试验准备;
- 增加了试验实施;
- 增加了报告与解释;
- 增加了资料、标本的保存要求。

食品安全国家标准

食品毒理学实验室操作规范

1 范围

本标准规定了食品毒理学实验室操作的要求。

本标准适用于进行食品毒理学试验的实验室。

2 术语和定义

2.1 实验室负责人

全面负责实验室各项工作,确保试验按照实验室操作规范要求进行运作的人。

2.2 项目负责人

全面负责开展某种受试物毒理学试验工作的人。

2.3 质量保证人员

熟悉检验工作的特定人员,他们不参与所监督的试验,通过监督试验过程,从而保证实验室工作符合相关规范的要求。

2.4 标准操作规程

常规试验操作的执行细则。

2.5 试验计划

明确规定试验目的和试验设计等相关信息的书面材料。

2.6 原始资料

试验研究过程中各项试验活动的观察记录,包括所有试验记录及数据、自动分析测试仪器上的记录资料、照片和声像记录、原件或复印件、计算机可读介质等。

2.7 试验系统

用于测试受试物毒性的系统,如实验动物、微生物、细胞和亚细胞组分以及其他生物、化学、物理系统。

2.8 样品

由委托方送检或由第三方抽取的有代表性的样本。

2.9 受试物

被测试的单一成分或混合物。

2.10 对照物

在研究中用作与受试物对比的物质。

2.11 标本

从试验系统中获取的一个或多个用来检验、分析或者保存的材料。

2.12 剂量

在试验中给予试验系统受试物的量。

2.13 批

在同一个特定的生产过程中生产的一批受试物或对照物,它们的性质应完全一致。

2.14 试验开始日期

开始记录原始资料的第一个日期。

2.15 试验结束日期

记录原始资料的最后一个日期。

2.16 项目起始日期

实验室负责人或授权签字人签署研究计划的日期。

2.17 项目结束日期

实验室负责人或授权签字人签署最终报告的日期。

2.18 动物福利

让动物在健康快乐的状态下生存,其标准包括动物无任何疾病,无行为异常,无心理紧张、压抑和痛苦等。

3 组织和人员

3.1 实验室应取得相应资质(计量认证/实验室认可),应配备实验室负责人、项目负责人、相应的试验人员和辅助工作人员。

3.2 实验室负责人的职责为:

- 确保有充足的有资格的人员,并按规定履行职责;
- 每个项目开始前,确定项目负责人;
- 确保各种设施、设备和试验条件符合规定;
- 组织制定和修改标准操作规程,确保试验人员掌握相关的标准操作规程;
- 组织制定计划表,审查批准试验计划和试验报告,掌握各项试验的进展;
- 成立实验动物伦理委员会。

3.3 项目负责人对所承担项目的全过程负责,并应接受实验室负责人的指导,项目负责人职责至少还包括:

——提出试验计划并组织试验人员进行试验；确保按照试验计划以及相应的标准操作规程（standard operating procedures, SOPs）进行试验，任何试验计划的偏离都应按程序得到确认，变动内容和变动原因应记录并备案；

——确保所有原始资料完整、真实地记录；对试验数据的有效性及试验过程符合本标准要求负责。

3.4 试验人员应接受项目负责人指导，严格按照试验计划和 SOPs 进行操作。不同岗位人员应参加相应的继续教育计划并接受质量管理方面的专门培训。动物试验操作人员、阅片（遗传毒理学及毒性病理学等）人员等，应给予专门的技术培训并需获取相应的资格或授权。

3.5 实验室应授权专人从事特定工作，如动物饲养、检疫、解剖、取材、特定类型仪器设备的操作、实验室信息系统的操作等，必要时应获取相应的资格（如动物饲养员和高压容器操作人员等）。

3.6 动物试验相关人员应定期（每年一次）接受健康检查，患有妨碍实验动物工作疾病的人员不得从事实验动物工作。

4 试验过程的质量保证

4.1 实验室应设立质量保证人员。质量保证人员由机构负责人直接任命，直接对机构负责，并且熟悉试验过程。

4.2 质量保证人员不参与所监督项目的试验工作。

4.3 质量保证人员应监督环境设施、设备及标准物质是否符合试验要求，试验项目是否严格按照试验计划进行，试验操作是否规范，是否严格按照现有的 SOPs 进行，检验数据及结果评价是否正确等。

4.4 质量保证人员应实施检查，如实保存检查记录并签字、存档。检查发现的问题应及时通知项目负责人和实验室负责人，必要时有权暂停试验。

5 试验准备

5.1 样品的接收、保存和转运

5.1.1 样品采用唯一性标识。

5.1.2 设立专人保管样品，对样品出入库时间、接收数量、保存方法、试验用量、剩余样品量进行记录并签名。

5.1.3 了解样品的特征，如批号、纯度、成分、浓度、稳定性、溶解度、保存条件及试验条件的相关内容。根据样品的物理、化学、生物学特性、加工工艺以及包装方式等信息确定适当的保存和运送方法，并将有关信息送达相关人员。

5.2 检验方法和标准操作规程

5.2.1 检验方法应参照 GB 15193.1 进行，必要时也可使用非标准方法，但需经过一定的程序，以判断、验证和确认非标方法的有效性。

5.2.2 实验室应具备与试验相关的 SOPs，并经实验室负责人审核批准。根据试验需要及时更新 SOPs。试验人员应能及时方便地获取所需现行有效的 SOPs。

5.2.3 检验工作中对标准操作规程的偏离应该记录在案，并评估偏离对试验结果的影响，做出终止试验还是继续试验的综合判断。

5.2.4 SOPs 应至少包括以下内容：

- a) 受试物：接收、确认、标记、处理、取样和保存；

- b) 设备:使用、维护、清洁与校准;
- c) 材料、试剂和溶液:制备与标记;
- d) 计算机系统:验证、操作、维护、安全、变化控制与备份;
- e) 记录的保存、报告、储存:项目编号、数据收集、报告的准备、索引系统、数据的处理,包括计算机化系统的使用;
- f) 试验系统:试验系统(实验动物、细胞株等)的接收、转移,正确放置、特性描述、识别以及管理的程序;
- g) 试验系统的准备、观察和检查;
- h) 实验期间实验动物个体濒死或者死亡时的处理;
- i) 标本的收集、确认和处理;
- j) 废弃物处理;
- k) 质量保证程序:在计划、日程安排、执行、记录和报告检查中质量保证人员的操作。

5.3 试验设备、试剂、实验动物和耗材

- 5.3.1 实验室应配备满足检测的所需设备。应明确设备能够达到并符合相关检验所要求的条件。
- 5.3.2 实验室应建立程序,用于定期检测、维护和校准设备。
- 5.3.3 接受过培训并被授权的人员方可操作设备。
- 5.3.4 实验室人员应对采购的试剂、耗材进行核查、验收,其质量应满足试验所需的要求,在其有效期内使用,存放条件满足要求。
- 5.3.5 应向有实验动物生产许可证的单位订购实验动物,并需附有实验动物质量合格证。

5.4 设施与环境

- 5.4.1 设施和环境应符合 GB 50447、GB 19489 和 ISO 15190 及相关规定。
- 5.4.2 实验室应按照有效运作的宗旨进行设计和布局。如果相邻的试验区域开展相互影响的试验,必须进行必要的分隔。应采取措施防止交叉污染。对特殊工作区域应明确标识并能有效控制、监测和记录。
- 5.4.3 实验室中的检验设施应利于有效地进行检验工作。这些设施至少包括能源、光照、供水、通风、压力、温湿度调节、废弃物处置及消毒等。
- 5.4.4 应提供相应的存储空间和条件,用于样品、菌株、细胞株、组织块、切片、文件、手册、设备、试剂、记录以及检验结果等的存放和保管,并有专人进行管理。
- 5.4.5 当环境因素可能影响检验结果时,实验室应监测、控制并记录环境条件。应特别注意洁净度、温湿度、动物房空气氨浓度、落下菌数、压强梯度、噪声、辐射(必要时)等的变化情况。
- 5.4.6 实验动物饲养环境与条件应符合 GB 5749、GB 14922.1、GB 14922.2、GB 14924.1、GB 14924.2、GB 14925 及相关规定。
 - 5.4.6.1 应控制人员进入或使用会影响检验质量的区域。应采取适当的措施保护受试物及设施、环境的安全,防止无关人员接触。
 - 5.4.6.2 动物饲养设施应满足开展食品毒理学试验的要求,达到相应国家标准和部门规章的要求,并获取相应级别的实验动物使用许可证。动物饲料、垫料、笼具、饮水卫生等均应满足相应级别动物房管理的要求。
 - 5.4.6.3 根据动物种属、品系、来源或试验项目进行分隔饲养,并能隔离患病动物等。
 - 5.4.6.4 对已知具有危害的受试物(包括挥发性成分、放射性物质、生物性危害及具有“三致”危害的物质),必须在独立的特别动物室或区域试验,以防环境污染。
 - 5.4.6.5 应有独立的实验动物检疫区、配备动物福利及收集动物排泄物的设施。

6 试验实施

6.1 试验计划

6.1.1 试验前应制定试验计划,并作为原始资料予以保存。

6.1.2 试验计划内容至少应包括:

- a) 样品名称及受理编号;
- b) 试验项目名称及试验目的;
- c) 委托方名称,地址;
- d) 实验室名称、地址;
- e) 项目负责人、试验人员名单及分工;
- f) 动物伦理审查,制定包括尽量减少操作过程中动物的不适,濒死动物以及试验结束后实施安乐死等方案;
- g) 试验的时间安排;
- h) 样品和对照物的前处理方法;
- i) 试验方法的确定;
- j) 试验的环境条件;
- k) 试验系统的选择及分组方法;
- l) 预试验实施方案(必要时);
- m) 具体给予受试物的方法,如剂量、途径、频率、持续时间等;
- n) 标本采集及指标检查,包括血液学、生化学和病理学检查等;
- o) 试验记录的内容,试验数据的统计分析方法;
- p) 试验过程中异常情况应采取的措施预案;
- q) 试验过程中及结束后有毒有害物质(如阳性对照物)和实验动物及细胞组织等的无害化处理方案。

6.1.3 试验计划由项目负责人拟定,经由实验室负责人签字批准后实施。

6.1.4 应保证在试验开始前,参与试验项目的每一个试验人员都知悉试验计划内容。

6.1.5 试验过程中如发现试验计划存在问题,则应根据具体情况,决定是否暂停或终止试验,必要时修改试验计划,修改后的试验计划由实验室负责人重新审批。

6.2 试验系统准备和分组

6.2.1 试验系统准备:

- a) 试验系统的选择应按照试验计划的要求,能满足试验项目检验的需要。
- b) 应确保试验系统来源清楚,品系明确,已知其生物学特点;实验动物应经检疫确认健康后方可进行试验。
- c) 试验系统的来源、种系、细胞传代数、到达时间以及健康和生长状况等应记录备案。
- d) 进口、采购、采集、使用和处置这些试验系统时应符合国家相关法规和标准的要求。

6.2.2 试验系统分组:

- a) 应按试验计划的要求设立各剂量组以及必要的对照组等;
- b) 试验系统分组应遵循统计学的要求,各组试验系统的数量应能满足试验方法及结果统计的技术要求;
- c) 实验动物应采用恰当的方法进行标识,保证试验期内标识清晰可辨;
- d) 试验系统分组后在饲养笼或培养容器上应有标签标明项目名称、品系、性别、组别、分组日期、

试验开始日期、项目负责人及其他必要的相关信息。

6.3 受试物前处理及试剂配制

6.3.1 受试物的处理方法不应破坏或改变其化学结构、成分及生物活性。

6.3.2 受试物、对照物与溶媒的混合物应符合试验要求。所用溶媒应对混合物中受试物或对照物特性、试验系统、程序实施及测试结果没有干扰作用。

6.3.3 应考虑受试物在溶媒中的稳定性,必要时应采取适当措施最大限度降低其影响,如其易被氧化或易分解,应在使用前新鲜配制。

6.3.4 应保证受试物在溶媒中分散均匀。对不溶于溶媒的某些粉末状物质,可配制成混悬液并在给样操作前充分混匀。

6.3.5 受试物处理完成后应及时标识,至少包括以下信息:受试物名称、试验项目、受试物浓度、溶媒名称、配制或处理日期、失效日期、保存方法、配制人。

6.3.6 试剂的配制应注意以下要求:

- a) 试剂的称量、稀释或浓缩、定容及调节 pH 等操作均应严格遵照 SOPs;
- b) 试剂与溶液应妥善保管,在称取和使用避免污染和变质;
- c) 试剂有明确标识,至少包括名称、浓度、配制日期、失效日期、保存要求和配制人。

6.4 试验操作

6.4.1 受试物给样方式:

- a) 应遵照试验计划给予试验系统受试物及对照物,确保给予量准确、给样方式一致;
- b) 对于培养细胞或细菌,应严格进行无菌操作,避免污染,应保证所给受试物及对照物均匀分布于培养及生长环境中;
- c) 试验过程中发现试验系统出现意外情况,如非受试物因素造成动物发生疾病、死亡或培养细胞受到污染等,应立即报告项目负责人,及时采取补救措施,并做好试验人员和环境的安全防护工作;
- d) 根据受试物对实验动物的适口性,选择适当的受试物给予方式(掺入饲料、灌胃或饮水)。

6.4.2 试验观察:

- a) 试验过程中应按试验计划的要求对试验系统进行观察;
- b) 对实验动物的大体观察主要包括外观、行为、中毒体征和死亡情况等;
- c) 对于培养细胞的观察主要包括细胞的形态、数量、生长状况等是否异常,培养液颜色、透明度是否改变,以便及时发现细胞损伤或污染等异常情况;
- d) 对于菌落的观察主要包括菌落的大小、边缘、颜色、形状、光泽度等,判断菌落的生长状况,以及是否受到污染等。

6.4.3 生物标本的采集、处理和检测:

- a) 采集生物标本时,生物标本和容器有明确的编号,所用的器具及盛装容器不应被可能影响试验结果的物质污染;
- b) 实验动物标本采集的时机应满足试验的要求;
- c) 对采集的生物标本应尽早进行检测或处理,如需贮存,则应选择适当贮存方法;
- d) 对不同个体生物标本进行检测时应注意防止交叉污染,并尽快完成。

6.5 试验记录

6.5.1 试验过程应准确及时地记录,并签署记录人姓名和日期。

6.5.2 应准确记录试验环境条件与仪器设备,受试物和试剂的配制方法、试验过程、观察和检测结果、

统计等详细信息。

6.5.3 记录应清晰明确,便于检索,并符合有关规定。

6.5.4 对记录的修改应符合有关规范的要求。记录的所有改动应有改动人的签名或盖章。电子存储的记录也应达到同等要求。

6.6 数据统计分析及结果评价

6.6.1 试验数据统计分析:

- a) 应遵照试验计划的统计方法对原始数据进行统计分析;
- b) 数据录入文件及统计结果的输出文件均应作为原始记录予以保存;
- c) 如剔除某些数据,应提供依据;
- d) 对于组织病理学检查等描述性试验结果,必要时对异常发生率进行统计分析。

6.6.2 试验结果评价:

- a) 应综合考虑数据的统计学意义、生物学意义和毒理学意义;应注意试验组与对照组之间的差异以及不同剂量组之间的差异,以求发现受试物可能的毒性作用及其剂量-效应/反应关系;当数据分析出现统计学意义时,在下结论之前应考虑检测指标是否在本实验室正常参考值范围,是否存在剂量-反应关系等,从而帮助判断受试物是否具有毒性作用;应考虑大体解剖检查以及相应标本的组织病理学检查之间的联系,并注意病理学与生化检查结果的关联性。
- b) 应综合考虑受试物的理化性质、成分及配方、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、人的可能摄入量等因素进行评价。

6.7 废弃物、样品的处理

6.7.1 废弃物(如动物尸体、标本、阳性物等)的处理应符合 ISO 15190、GB 19489、GB 15193 及相关规定。

6.7.2 样品按有关规定的保存期限和保存条件进行保存,到期需经实验室负责人审批后方可进行处置;样品的分类处置要符合相关的安全环保规定。处置样品的流向及数量应记录。

7 报告与解释

7.1 实验室制定检验结果发布过程的程序,包括检验报告的编制、审核、签发形式等。

7.2 实验室负责人应组织制定报告的格式。

7.3 当有必要修改并重出新的检验报告时,应注以修改件标识,并注明所替代的原件。

8 资料、标本的保存

8.1 试验结束后,项目负责人必须将有关试验的原始记录、试验计划、试验报告、质量保证人员的检查记录等资料按标准操作规程的要求进行保管。

8.2 应保留检验报告的正本(包括原始记录)及电子化文本,且保存时间至少 5 年。工作人员技术档案、仪器设备档案等应长期保存。

8.3 试验标本应按相应 SOPs 进行管理或处理。