

食品安全标准

壬基酚每日可耐受摄入量建议值的探讨

陈锦瑶¹, 刘兆平², 霍娇¹, 岳茜岚¹, 包汇慧², 张立实¹

(1. 四川大学华西公共卫生学院 四川省食品安全监测与风险评估重点实验室, 四川 成都 610041;

2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要:目的 对壬基酚的健康指导值进行探讨,为进一步评估壬基酚暴露对人类健康的风险奠定基础。方法 本研究采用系统综述的原则与方法,在广泛检索现有壬基酚毒理学数据的基础上,筛选高质量的文献纳入研究数据库,经全面评估后选择适宜的临界效应,结合不确定性分析确定壬基酚的每日可耐受摄入量。结果 经过文献收集和筛选,最终选用以一项较高质量多代生殖毒性研究中观察到的肾脏毒性为敏感指标,以其观察到有害作用的最低水平(lowest observable adverse effect level, LOAEL)为外推起始点,使用 LOAEL-不确定系数法进行推算。结论 壬基酚的每日可耐受摄入量为 0.025 mg/kg BW。

关键词:壬基酚; 食品安全; 风险评估; 每日可耐受摄入量; 食品安全标准

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2018)01-0104-05

DOI:10.13590/j.cjfh.2018.01.022

Discussion of tolerable daily intake for nonylphenol

CHEN Jin-yao¹, LIU Zhao-ping², HUO jiao¹, YUE Qian-lan¹, BAO Hui-hui²,
ZHANG Li-shi¹(1. Food Safety Monitoring and Risk Assessment Key Laboratory of Sichuan Province, West
China School of Public Health, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China;

2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective The aim of this study was to derive the health-based guidance values for nonylphenol (NP), which would lay the foundation for further evaluating the human health risk of nonylphenol. **Methods** According to the principles and method ology of risk assessment and systematic review, using a weight of evidence approach, high-quality studies was selected into database by systematically reviewing of toxicology data and uncertainty factors. **Results** After comprehensive assessment, the toxicity information is provided by a high quality multi-generation reproductive toxicity study and lowest observable adverse effect level (LOAEL) method was choen. Renal toxicity was selected as the critical effect, and a LOAEL was considered as the point of departure for extrapolation. **Conclusion** The tolerable daily intake value of 0.025 mg/kg BW was recommended as the final health-based guidance value for NP.

Key words: Nonylphenol; food safety; risk assessment; tolerable daily intake; food safety standard

壬基酚(nonylphenol, NP)是一种重要的精细化工原料和中间体,广泛应用于增塑剂、表面活性剂、抗氧化剂、纺织印染助剂、农药乳化剂等工业领域。进入环境的 NP 主要释放入水体(95%),少部分进入土壤(4%)和大气(1%)^[1]。作为一种典型的环境内分泌干扰物, NP 化学性质稳定,释放入环境后很难被降解,易在污水污泥、流水沉积物中聚集,并

通过食物链由低级向高级传递,进而对人体产生危害^[2]。食品包装材料中的 NP 迁移入食物,是食物 NP 污染的另一重要来源。张庆等^[3]进行了塑料食品包装材料的 NP 迁移评估,结果发现部分含有高浓度 NP 的食品包装材料对人体健康存在较高风险。

广义上 NP 包含了大量的同分异构体,主要具有两类变化方式:壬基与苯酚分子连接位置变化及壬基支链结构的变化。工业生产的 NP 主要是在其烷基上具有不明支链的 4-NP(p-NP),而极少出现直链^[4]。目前多数研究主要针对 4-NP 与其下的同分异构体(CAS:84852-15-3),以及无不明支链的 NP(CAS:25154-52-3),本次评估也仅针对上述两种

收稿日期:2017-10-08

作者简介:陈锦瑶 女 副教授 研究方向为食品安全与风险评估

E-mail:umbrellayy@163.com

通信作者:包汇慧 女 副研究员 研究方向为食品化学物风险评估

E-mail:baohuihui@cfsa.net.cn

物质。

目前已有一些国家和国际组织对 NP 进行了风险评估^[1,4-6],但仅有丹麦在其评估中提出了每日耐受摄入量 (tolerable daily intake, TDI) 为 0.005 mg/kg BW^[1]。我国是 NP 生产和消费大国,国家食品安全风险评估中心和北京市疾病预防控制中心根据总膳食调查数据已陆续开展了中国人 NP 的暴露量评估^[7],但我国目前尚未制定相关健康指导值,因此,本研究通过系统地检索 NP 的毒理学文献资料和相关数据,根据风险评估的原则和方法,提出了 NP 的 TDI 建议值,为其进一步的风险评估和管理提供依据。

1 研究方法

对 NP 毒理学数据进行系统检索,筛选出高质量的文献纳入 NP 风险评估数据库。依据“nonylphenol”“toxicity”“exposure”“alkylphenols”等关键词在 PubMed、CNKI、万方等数据库中进行检索,检索期限均为数据库起始收录日期到 2015 年 12 月。纳入标准:NP 一般毒性以及生殖发育毒性、内分泌干扰毒性、致突变性、致癌性等特殊毒性的中英文研究;排除标准:非 NP 单独暴露研究、仅有摘要的研究、相关性不大或重复的研究。

在资料分析时首先分析和引用其他国际组织评估和系统综述的结果,其次是人群毒性相关资料,然后为动物试验和体外研究资料。将纳入的毒理学文献根据 Klimsch 分级标准^[8]进行分级。Klimsch 分级标准是目前国际上常用的三种毒理学数据评价系统之一,该评价标准根据研究可靠性将其分为四类:第一类为“无限制的可靠类”,即根据现行有效的试验指南和/或国际广泛认可的试验指南,最好遵循良好实验室规范 (good laboratory practice, GLP) 实施的试验 (或方法与其非常接近);第二类为“有限制的可靠类”,即未根据现行指南实施,但试验方法记录充分且具有科学性;第三类为“不可靠类”,即检测方法、受试物、暴露方式等存在局限性,结论不具有说服力;第四类为“无法归类”,即报告未列出详细信息。最后根据风险评估中危害识别和危害特征描述的原则与方法,对分析结果进行总结归纳,提出 TDI 建议值。

2 结果

2.1 文献收集和筛选

目前已有一些国家和国际组织对 NP 进行了风险评估^[1,4-6]。丹麦兽医和食品管理局 (Danish Veterinary and Food Administration) 在 2000 年对 NP

进行的风险评估中以三代动物经口暴露研究观察到的生殖/发育影响为临界效应,以其观察到有害作用的最低水平 (lowest observed adverse effect level, LOAEL) 15 mg/kg 为剂量-反应关系外推的起始点 (该剂量也是肾脏效应的 LOAEL), 不确定系数 (uncertainty factors, UFs) 为 3 000 ($10 \times 10 \times 30$, 分别表示实验动物外推到人的不确定性,人群中敏感个体的不确定性,以 LOAEL 计算和缺乏关于 NP 的遗传毒性和致癌性数据的不确定性), 将 NP 的 TDI 定为 0.005 mg/kg BW^[1]。欧盟 2002 年对 NP 的风险评估报告中,以安全范围 (MOS) 为指标进行危害表征,认为 NP 引起消费者急性毒性 (LD_{50} 为 1 200 ~ 2 400 mg/kg BW)、重复剂量毒性 (LOAEL 为 15 mg/kg BW) 和生殖毒性 [未观察到有害作用的水平 (NOAEL) 为 15 mg/kg BW] 等健康效应的风险很低^[4]。

尚未查到可用的关于 NP 的人体研究资料,故本研究仅分析了动物试验和体外试验资料。纳入动物试验和体外试验研究共 84 篇,其中中文文献 18 篇,英文文献 66 篇。其中可用于制定健康指导值的文献共 29 篇,根据 Klimsch 分级标准,第一类毒理学研究有 5 篇 (见表 1), 第二类 12 篇,第三类 12 篇。研究类型包括 28 d、60 d 毒性和 90 d 重复剂量毒性试验 (两个物种) 以及发育毒性试验 (两个物种)、两代生殖毒性试验、多代生殖毒性试验、致突变试验等。数据库涵盖了多暴露时长、多物种、多毒理学终点,且至少具有一项可靠的亚慢性毒性研究,满足推导慢性健康指导值所需的条件^[9]。

2.2 危害识别

2.2.1 毒代动力学

NP 经口暴露的毒代动力学资料较少,大多基于有一定缺陷的大鼠和人体试验。NP 通过胃肠道吸收较快,吸收量可能较大。NP 主要通过葡糖苷酸和硫酸盐结合途径代谢。有证据表明,NP 经胃肠道吸收后可出现较大程度首过效应 (经肝脏代谢)。由于存在首过效应的原因,经口暴露的非结合型 NP 生物利用度有限 (不超过给药剂量的 10% ~ 20%)。NP 可在全身广泛分布,在脂肪中的浓度含量最高。没有足够的证据表明 NP 是否有潜在的生物蓄积作用。NP 主要通过尿液和粪便排泄^[10]。

2.2.2 急性毒性

尚无人体数据可参考。动物试验表明 NP 经口暴露毒性较低,其雄性大鼠 LD_{50} 值为 1 200 ~ 2 400 mg/kg BW, 雌性为 1 600 ~ 1 900 mg/kg BW^[11-12]。NP 致死率的剂量-反应曲线较陡峭^[10]。

表 1 Klimisch 分级一类的动物试验研究
Table 1 Animal studies designated as Klimisch score of 1

实验动物	研究类型	染毒方式	暴露期限	NP 剂量	观察终点	结论	备注	参考文献
SD 大鼠	28 d 重复剂量经口试验	灌胃	28 d	0、10、50、250 mg/kg BW	一般毒性(脏器重量、组织病理学变化、血液生化指标等)及内分泌系统毒性指标	一般毒性和内分泌系统毒性;NOAEL 为 10 mg/kg BW	依据经济合作与发展组织(OECD)指南 407 实施	[13]
SD 大鼠	28 d 重复剂量经口试验	拌饲	28 d	0、25、100、400 mg/kg BW	一般毒性指标	一般毒性: NOAEL 为 100 mg/kg BW, LOAEL 为 400 mg/kg BW (基于体质量增长的下降)	依据 OECD 指南 407 实施	[14]
SD 大鼠	90 d 重复剂量经口试验	拌饲	90 d	0、200、650、2 000 mg/kg 饲料(约为 0、15、50、150 mg/kg BW)	一般毒性指标	一般毒性;NOAEL 为 50 mg/kg BW, LOAEL 为 150 mg/kg BW (基于体质量轻微下降)	依据美国环境保护局(EPA)指南实施	[15]
Wistar 大鼠	发育毒性试验	推测通过灌胃	妊娠期第 6~15 d	0、75、150、300 mg/kg BW	母体毒性和胎儿毒性相关指标	大鼠暴露于 NP 可造成母体毒性的染毒剂量不会造成发育毒性 母体毒性;NOAEL 为 75 mg/kg BW, LOAEL 为 150 mg/kg BW (基于肾脏和脾脏的改变) 胎儿毒性;NOAEL 值为 300 mg/kg BW	遵循 GLP, 依据 OECD 指南 414 实施	[16]
SD 大鼠	多代生殖毒性试验	拌饲	F0 代染毒 15 周, F1 和 F2 代从出生染毒至 20 周龄, F3 代从出生染毒至 8 周龄	0、200、650 和 2 000 mg/kg 饲料, 非生殖期间 NP 摄入量分别为 0、15、50 和 160 mg/kg BW, 哺乳期约 0、30、100、300 mg/kg BW	一般毒性及生殖毒性相关指标	一般毒性;NOAEL 为 15 mg/kg BW (基于体质量增加减少), LOAEL 为 15 mg/kg BW (肾脏组织病理学变化) 生殖毒性;NOAEL 为 15 mg/kg BW (三代大鼠阴道开口提前、绝对卵巢重量下降)	限值有争议	[17]

2.2.3 重复剂量毒性

尚无人体数据可参考。欧盟采用一项高质量的经口多代生殖毒性试验结果(拌饲染毒 20 周), 基于该研究中观察到的肾脏组织病理学变化(肾小管变性或扩张), 将 LOAEL 值设为 15 mg/kg BW^[17]。美国 EPA 在其报告中也同样采纳了该研究, 但 EPA 采用了体质量下降终点, 将 LOAEL 设为 50 mg/kg BW, NOALE 为 15 mg/kg BW^[5]。在最近发表的一项根据 OECD 指南 407 实施的 28 d 经口试验中, 50 mg/kg BW 剂量下观察到了雄性大鼠甲状腺重量明显增加, 雌性大鼠血液生化指标改变, 故将 NOAEL 设为 10 mg/kg BW^[13]。肝、肾可能是 NP 经口重复剂量毒性的靶器官。通过灌胃法给药时 NP 的经口毒性上升, 100 mg/kg BW 或以上剂量水平开始出现死亡^[-18]。

2.2.4 生殖发育毒性

尚无人体数据可参考。一些试验研究结果表明 NP 具有雌激素活性, 但活性比雌二醇少 3~6 个数量级^[19-23]。一项高质量的经口多代生殖毒性试验结果(拌饲法染毒)显示大鼠多代暴露于 NP 可轻微扰乱子代生殖系统(发情周期略有变化、阴道开

口时间以及还可能存在的卵巢重量和精子/精子细胞计数的改变), 该毒性作用可能由 NP 的雌激素活性引起, 其 NOAEL 为 15 mg/kg BW。在后代中观察到的生殖系统扰乱与外源性雌激素活性的预测或假设效应一致^[17]。有证据^[18]显示 NP 还具有睾丸毒性(生精小管空泡变性、细胞坏死和小管直径减小), 睾丸毒性的 LOAEL 值为 100 mg/kg BW。

在一项根据 OECD 指南 414 实施的标准发育毒性试验中, 可引起明显母体毒性(体质量增重降低、摄食量减少)的剂量未见引起发育毒性(着床后丢失, 每窝产仔数, 胎儿体质量和严重/微小胎儿畸形发生率等均未受影响), 该研究所得母体毒性 NOAEL 为 75 mg/kg BW、胎体毒性 NOAEL 为 300 mg/kg BW(试验最高剂量)^[16]。另有研究^[24]表明围生期暴露于 0.1 mg/kg BW NP 即可导致子代发生行为学改变。

2.2.5 致突变性

尚无人体数据可参考。NP 在细菌回复突变试验^[25]和体外哺乳动物细胞基因突变试验^[26]中均为阴性结果。两项体内微核试验^[27-28]结果为阴性(腹腔注射和经口给药), 但其中的经口给药研究存在

方法上的缺陷。现有数据提示 NP 可能没有致突变性。

2.2.6 致癌性

尚无人体或动物试验研究数据,但可从其他数据获取相关信息。从现有致突变试验结果看,NP 通过遗传毒性机制引发癌症的可能性很低;在标准重复暴露毒性试验中也未观察到持续细胞增殖或增生,故 NP 通过非遗传毒性机制致癌的可能性也较低^[9]。

2.2.7 其他特殊毒性

近年的非标准化体内/外试验研究提示,NP 可能具有一定的神经毒性及免疫毒性作用,但研究数据尚不足,无法判定其靶标及阈值剂量。

2.3 危害特征描述

由于本研究拟推导终身暴露的 TDI 值,而数据库中缺乏高质量的亚慢性/慢性喂养试验,因此有关重复剂量毒性试验的信息由一项高质量(即 Klimisch 一类)的多代生殖毒性研究提供^[17]。欧盟和丹麦的风险评估基于该研究中的肾脏组织病理学变化(肾小管变性和/或扩张发生率增加),设定 LOAEL 为 15 mg/kg BW;美国 EPA 则是基于大鼠体质量增重减少,将 LOAEL 设为 50 mg/kg BW、NOAEL 为 15 mg/kg BW;此外,该研究还观察到生殖毒性(三代大鼠阴道开口提前、绝对卵巢重量下降),其 NOAEL 为 15 mg/kg BW, LOAEL 为 50 mg/kg BW。在该研究中,仅中、高剂量组的实验动物出现生殖毒性相关指标的轻微改变和增重减少,而 4 个世代的实验动物均在最低剂量组即出现了肾脏组织病理学改变。虽然肾脏损伤效应缺乏统一的剂量依赖性趋势,但该效应为背景变异的可能性很低^[10],故本研究中拟采用肾脏损伤效应作为临界效应。目前国际上使用较多的剂量-反应关系外推法有 NOAEL/LOAEL 法、基准计量法和分类回归法等,但由于使用数学模型拟合需要较为详细的数据,而本次研究选用的试验研究尚有一些数据不明确,故暂不使用基准剂量法推导 TDI,因此,本研究选择该试验中观察到的肾脏毒性(肾小管变性和/或扩张)作为临界效应,以其 LOAEL (15 mg/kg BW)为剂量-反应外推的起始点,采用 LOAEL-不确定系数法来推导 TDI 值。

本次健康指导值推导包含的不确定性主要包括以下几个方面:(1)实验动物外推到人的不确定性(UF_A)。因本研究缺乏 NP 毒代动力学研究数据,无法推断实验动物与人体之间毒代动力学和毒物动力学的差异,因此 UF_A 设定为 10。(2)人群中个体敏感性的变异(UF_H)。本研究缺乏 NP 在敏感

人群中的剂量-反应关系数据,因此亦沿用默认值 10。(3)以 LOAEL 代替 NOAEL 时的不确定性(UF_L)。由于肾脏损伤的剂量-反应关系曲线在低剂量时较平缓,本研究中将 UF_L 设为 3。(4)另有研究提示 NP 具有发育神经毒性和发育免疫毒性,但相关研究尚不充分,仍存在许多不确定性,无法判定其剂量-反应关系。因此,考虑到 NP 出生前后暴露可能导致的对发育神经调节和免疫调节的可能影响,且现有资料缺乏/尚不明确带来的不确定性,本研究设定修正系数(MF)为 2。

3 TDI 的确定

综上,根据本研究的结果,并经 NP 风险评估专家小组讨论决定,以一项较高质量的美国国家毒理学计划(NTP)多代生殖毒性研究^[17]中观察到的肾脏毒性(肾小管变性和/或扩张)为最敏感指标,以其 LOAEL(15 mg/kg BW)为剂量-反应关系外推的起始点,其中不确定性因素包括实验动物外推到人的不确定性 UF_A (10)、人群敏感个体的不确定性 UF_H (10)、LOAEL 代替 NOAEL 时的不确定性 UF_L (3)和修正系数 MF (2)。按照 NOAEL/LOAEL-不确定系数法,按下式计算得出 NP 的 TDI 值为 0.025 mg/kg BW。

$$TDI = \frac{LOAEL}{UF_A \times UF_H \times UF_L \times MF} = \frac{15 \text{ mg/kg BW}}{10 \times 10 \times 3 \times 2} = 0.025 \text{ mg/kg BW}$$

参考文献

[1] NIELSEN E, OSTERGAARD G, THORUP I, et al. Toxicological evaluation and limit values for nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, tricresyl, phosphates and benzoic acid [R/OL]. 2000 [2017-09-22]. <http://www.statensnet.dk/pligtarkiv/fremvis.pl?vaerkid=6944&repid=0&filid=22>.

[2] SNEDEKER S, HAY A. The alkylphenols nonylphenol and octylphenol in food contact materials and household items: exposure and health risk considerations[M]//SNEDEKER S M. Toxicants in food packaging and household plastics. London: Springer, 2014:125-150.

[3] 张庆, 白桦, 马强, 等. 塑料食品包装材料中壬基酚的风险评估[J]. 食品工业科技, 2011, 32(9):340-343.

[4] European Commission: Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau. European Union risk assessment report: 4-nonylphenol (branched) and nonylphenol [R]. Luxembourg: Office of Official Journal of the European Communities, 2002.

[5] US Environmental Protection Agency. Screening-level hazard characterization: alkylphenols category[R/OL]. 2009 [2017-09-22]. <https://www.epa.gov/chemicals-under-tsca>.

[6] Canadian Environmental Protection Act, Priority substances list assessment report. Nonylphenol and its ethoxylates [R].

Canada: Environment Canada and Health Canada,1999.

[7] NIU Y M, ZHANG J, DUAN H J, et al. Bisphenol A and nonylphenol in foodstuffs: Chinese dietary exposure from the 2007 total diet study and infant health risk from formulas[J]. Food Chem, 2015,167(6): 320-325.

[8] KLIMISCH H J, ANDREAE M, TILLMANN U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1997, 25(1):1-5.

[9] US Environmental Protection Agency. A review of the reference dose and reference concentration processes[J/OL]. 2013 [2017-09-22]. <https://www.epa.gov/osa/basic-information-about-risk-assessment-guidelines-development>.

[10] European Commission. European Union risk assessment report (version for TMIII98) [R]. 1998.

[11] BEROL KEMI A B. Nonylphenol acute oral toxicity in rats[R]. Inveresk Research International Project No. 230086, report No. 2379, 1982.

[12] ICI Central Toxicology Laboratory. Nonylphenol (ex-oil Works and Rohm and Haas): comparison of acuteoral toxicities[R]. CTL Report No. CTL/L/708, 1984.

[13] WOO G H, SHIBUTANI M, ICHIKI T, et al. A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the ‘ enhanced OECD test guideline 407 ’ for screening of endocrine-disrupting chemicals[J]. Arch Toxicol, 2007, 81(2):77-88.

[14] HÜLS A G. Nonylphenol: 28 day oral (dietary) sub-acute toxicity study in the rat[R]. Hazleton UK report no. 5917-671/ 1, 1989.

[15] CUNNY H C, MAYES B A, ROSICA K A, et al. Subchronic toxicity (90-day) study with para-nonylphenol in rats[J]. Reg Toxicol Pharmacol, 1997, 26(2):172-178.

[16] Initiative Umweltrelevante Altstoffe. Teratogenicity study in Wistar rats treated orally with “ nonylphenol ” [R]. IBR Project No. 20-04-0502/00-91, 1992.

[17] NTP. Nonylphenol: multigenerational reproductive effects in Sprague-Dawley rats when exposed to nonylphenol in the diet [R]. R. O. W. Sciences Study No. 8989-30, 1997.

[18] DE JAGER C, BORNMAN M S, VAN DER HORST G. The effect of p-nonylphenol, an environmental toxicant with oestrogenic properties, on fertility potential in adult male rats [J]. Andrologia, 1999, 31(2): 99-106.

[19] ROUTLEDGE E J, SUMPTER J P. Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity[J]. J Biol Chem,1997, 272(6): 3280-3288.

[20] SOTO A M, JUSTICIA H, WRAY W W, et al. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from “ modified ” polystyrene [J]. Environ Health Perspect, 1991(92):167-173.

[21] WHITE R, JOBLING S, HOARE S A, et al. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic [J]. Endocrinology,1994, 135(1):175-182.

[22] ODUM J, LEFEVRE P A, TITTENSOR S, et al. The rodent uterotrophic assay: critical protocol features, studies with nonylphenols, and comparison with a yeast estrogenicity assay [J]. Reg Toxicol Pharmacol,1997, 25(2): 176-188.

[23] LEE P C, LEE W. In vivo estrogenic action of nonylphenol in immature female rats[J]. Bull Environ Contam Toxicol,1996, 57(3): 341-348.

[24] NEGISHI T, KAWASAKI K, SUZAKI S, et al. Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranlycypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats[J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(11): 1159-1164.

[25] SHIMIZU H, SUZUKI Y, TAKEMURA N, et al. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals[J]. Sangyo Igaku, 1985, 27(6): 400-419.

[26] HÜLS A G. In vitro mammalian cell gene mutation test with nonylphenol[R]. IBR Project No. 95-86-0449-90,1990.

[27] HÜLS A G. Mutagenitätsuntersuchung von nonylphenol im mikrokern-test[R]. Hüls Report Dated 16.08.88, 1988.

[28] HÜLS A G. In vivo mouse micronucleus test[R]. Hüls Report No. MK-99/0255,1996.

· 公 告 ·

总局关于发布饮料生产许可审查细则(2017 版)的公告

2017 年第 166 号

为了严格规范饮料生产许可,加强饮料质量安全监管,根据《中华人民共和国食品安全法》《食品生产许可管理办法》(国家食品药品监督管理总局令第 16 号)等法律法规,国家食品药品监督管理总局组织修订了《饮料生产许可审查细则(2017 版)》,现予发布,自发布之日起施行。

特此公告。
附件:饮料生产许可审查细则(2017 版)

食品药品监管总局
二〇一七年十二月二十六日