



中华人民共和国国家标准

GB/T 21771—2008

化学品 重复剂量毒性合并生殖/发育 毒性筛选试验方法

Chemicals—Test method of combined repeated dose toxicity study with
the reproduction/developmental toxicity screening

2008-05-12 发布

2008-09-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

前 言

本标准等同采用经济合作与发展组织(OECD)化学品测试指南 No. 422(1996年)《重复剂量毒性合并生殖/发育毒性筛选试验》(英文版)。

本标准作了以下编辑性修改：

- 增加了范围部分；
- 计量单位改成我国法定计量单位；
- 删除了 OECD 的参考文献部分。

本标准附录 A、附录 B 为规范性附录。

本标准由全国危险化学品管理标准化技术委员会(SAC/TC 251)提出并归口。

本标准负责起草单位：中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所。

本标准参加起草单位：北京市疾病预防控制中心、深圳出入境检验检疫局、上海出入境检验检疫局。

本标准主要起草人：穆啸群、邓瑛、吴维皓、赵超英、孙金秀、林铮、李英、邱璐。

OECD 前言

1. 1990年1月,在伦敦特别召开的生殖毒性筛选方法专家会议上,讨论并达成了一项有关亚急性毒性合并生殖/发育毒性筛选试验的方案,可有效应用于现有的化学品初步评价。

2. 本筛选试验方案是1992年10月在东京召开的生殖毒性筛选方法指定(委派)专家会议的成果,也是伦敦会议达成的草案的更新版本。本方案中生殖/发育毒性筛选部分是建立在成员国利用最初的方法对现有大量已生产的化学品所进行的试验和针对阳性对照化学品进行探索性试验所积累的经验基础上。亚急性毒性部分的内容与指南407(及现在正在更新的提案)是一致的。

3. 在对化学品的毒作用特征进行评价的过程中,通常在急性经口毒性试验以后再进行亚急性经口毒性试验,本试验可提供在一个相对有限的时间内多次给予受试样品后可能出现的健康损害效应。在尚未批准进行90d试验时(如产量没有超过需做90d试验的标准时),本试验可提供多次给予受试样品的基本毒作用资料,也可作为长期试验的预试验。

4. 由于与生殖/发育毒性筛选试验合并进行,本试验还可初步提供受试样品对雌性和雄性动物生殖能力(生殖腺功能、交配行为、怀孕、胎鼠和仔鼠的发育情况)可能影响的资料。本试验也可在危险度评价的早期进行(作为化学品或有关化学品毒性的早期评价),也可对特定种类的化学品进行有针对性的检测。本试验不能提供生殖和发育方面的全部信息。须特别指出的是,本试验对检测出生前染毒引起的出生后表现或可能源于出生后染毒所致的可能损害作用提供有限的证据。除其他理由外,由于试验终点具有选择性以及试验持续时间相对较短,本方法不能得出无生殖/发育毒性作用的确切结论。虽然获得阴性结果并不表示受试物在生殖和发育方面绝对安全,如化学品的实际暴露量远低于未观察到有害作用的剂量(NOAE),那么阴性结果可以消除生殖/发育毒性的一些疑虑。

5. 本指南特别强调将神经毒性指标也列为检测终点,也强调需要对实验动物进行非常细致的临床观察,以便获得尽可能多的信息。本方法应识别化学品可能存在的神经毒作用,以便今后在这方面进行深入研究。此外,本试验还可提供一些免疫毒性的基本指征。

6. 在缺乏其他系统毒性、生殖/发育毒性、神经毒性和免疫毒性研究资料时,阳性结果对初步的危害(险度)评价和作出是否必须做其他试验或进行多长时间的试验周期是有用的。阳性结果可为初步的危险度评价提供依据,且可判断为是否需要其他试验或确定试验周期提供依据。试验的结果可作为“毒性筛查数据库”(Screening Information Data Set;SIDS)提供资料的组成部分之一,对评价毒性资料很少或没有的现存化学品尤为有用,本试验还可用于替代亚急性毒性试验和生殖/发育毒性筛选试验这两个独立的试验。另外,本试验还可为长期生殖/发育毒性试验选择剂量范围,或用于其他相关的情况。

7. 一般认为,怀孕与非怀孕动物对化学品的敏感性是不同的。由于本试验既观察一般系统毒性,又观察生殖/发育毒性,因此,确定剂量水平比分别进行亚急性毒性试验和生殖/发育毒性筛选试验更复杂。而且,由于在研究中血清生化指标测定和组织学检查不是同时进行的,因此对一般系统毒性的解释也比独立进行的亚急性毒性试验难度大。由于存在上述技术难点,开展本试验需要具备毒性试验方面的丰富经验。另一方面,本试验不仅可以节省动物,为区分受试样品对生殖/发育系统的直接损害和继发于其他系统损害的间接损害,提供了较好的方法。

8. 本试验比传统的28d重复染毒试验的染毒时间长,但比分别进行亚急性毒性试验和生殖/发育毒性筛选试验节省动物。

9. 本方案的染毒途径为经口给予,如采用其他染毒方式,应作适当调整。

化学品 重复剂量毒性合并生殖/发育 毒性筛选试验方法

1 范围

本标准规定了化学品重复剂量毒性合并生殖/生长发育毒性筛选试验的范围、术语和定义、试验基本原则、试验方法、试验数据和报告。

本标准适用于检测化学品的重复剂量毒性及致畸性、繁殖及生长发育毒性筛选。

本标准也可以作为致畸试验、一代和两代繁殖毒性的预试验。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

2.1

生殖毒性 reproduction toxicity

对后代的有害作用,和(或)损害雄性、雌性(动物)生理或生殖功能。

2.2

母体毒性 maternal toxicity

对雌性妊娠动物直接或间接的有害作用。

2.3

繁殖力的损害 impairment of fertility

雌性或雄性动物生殖功能或能力异常。

2.4

生长发育毒性 developmental toxicity

属生殖毒性,系指子代在出生前、围产期和出生以后所显现出的结构(机体缺陷)或功能异常。

2.5

剂量 dose

所受受试物的量,常以质量(g、mg)或动物单位体重所给予的受试物的量(mg/kg)来表示;如将受试物掺入饲料进行喂养染毒时,也可以用受试物在饲料中的恒定质量分数(mg/kg)来表示。

2.6

用量 dosage

包括染毒剂量、染毒次数及染毒期限在内的一般性术语。

2.7

明显毒性 evident toxicity

给予受试样品后出现的明确的毒作用表现,可作为危险度评价的充分证据,预期随染毒剂量的增加可发展为严重的中毒症状直至死亡。

2.8

未观察到有害作用的剂量 no-observed-adverse-effect level(NOAE)

未发现与染毒有关的有害作用的最高剂量。

3 试验基本原则

3.1 应设多个剂量组,受试物按设计的剂量对数组雄性的雌性动物染毒,雄性动物的染毒期至少四周