



中华人民共和国国家标准

GB/T 35525—2017

化学品 扩展的一代繁殖毒性试验

Chemicals—Extended one-generation reproductive toxicity study

2017-12-29 发布

2018-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 缩略语	1
3 原理	1
4 方法描述	2
4.1 试验动物	2
4.1.1 动物种属和品系	2
4.1.2 鼠龄、体重及纳入标准	2
4.1.3 饲养条件	2
4.1.4 动物数量与标识	2
4.2 受试物	2
4.2.1 受试物可用的信息	2
4.2.2 染毒途径	3
4.2.3 溶剂选择	3
4.3 剂量选择	3
4.4 限度试验	4
4.5 程序	4
4.5.1 子代暴露	4
4.5.2 染毒日程和剂量	4
4.5.3 交配	5
4.5.4 子代数量	5
4.5.5 断乳后幼鼠的选择(见图 1)	5
4.5.6 亲代二次交配	6
4.6 活体观察	6
4.6.1 临床观察	6
4.6.2 体重和食物/水消耗量	6
4.6.3 发情周期	7
4.6.4 交配和妊娠	7
4.6.5 子代参数	7
4.6.6 评价亲代的神经发育毒性(队列 2A 和 2B)	7
4.6.7 评价潜在的免疫发育毒性(队列 3)	8
4.6.8 潜在繁殖毒性后续评价(队列 1B)	8
4.7 最终观察	8
4.7.1 临床生化/血液学	8
4.7.2 精子参数	9
4.7.3 大体解剖	9

4.7.4	器官称重和组织保存——亲代和 F1 代成年动物	9
4.7.5	器官称重和组织保存——刚断乳 F1 代	10
4.7.6	组织病理学——亲代	10
4.7.7	组织病理学——F1 代	10
5	报告	11
5.1	数据	11
5.2	结果评价	12
5.3	试验报告	12
5.3.1	基本要求	12
5.3.2	受试物	12
5.3.3	溶剂(如果有)	12
5.3.4	实验动物	12
5.3.5	试验条件	12
5.3.6	结果(按性别和剂量获得的数据)	13
5.3.7	队列 2 参数	13
5.3.8	队列 3 参数	14
5.4	结果讨论	14
5.5	结果解释	14
5.5.1	暴露效应信息	14
5.5.2	受试物相关信息	14
5.5.3	队列 2(神经发育毒性)	14
5.5.4	队列 3(发育免疫毒性)	15
附录 A (资料性附录)	功能性观察试验组合包含的观察和检查项目	16
参考文献		17
图 1	扩展的一代繁殖毒性试验日程	6
表 A.1	功能性观察试验组合包含的观察和检查项目(队列 2A)	16

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准和经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) TG 443:《扩展的一代繁殖毒性试验》Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (英文版) 技术内容一致。

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。

本标准起草单位:中国检验检疫科学研究院、宁波出入境检验检疫局、上海市检测中心、常州出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:宋乃宁、陈会明、李海山、崔媛、陈小青、梁艺怀、殷浩文、刘君峰、程艳、张静、王琤。

引 言

本标准针对研究设计做出了一些改进和说明,以便于灵活应用,并且强调了以现有认知作为研究开始的重要性,并采用活体观察结果来指导并调整试验。本标准详细说明了扩展一代繁殖毒性研究的具体实施情况。本标准介绍了子一代动物的三个队列研究:

队列 1:评估繁殖/发育终点;此项队列研究可以扩展应用到子二代。

队列 2:评估化学品暴露对神经系统发育的潜在影响。

队列 3:评估化学品暴露对免疫系统发育的潜在影响。

在决定是否进行二代评估,以及是否省略发育神经毒性队列和/或发育免疫毒性队列研究时,决策应该可以反映对待评价化学品的现有认知,以及各监管部门的需求。本标准旨在详细说明如何进行研究,以及如何对每个队列研究进行评价。

对于使用内部触发因素的各监管机构,指南文件 117^[1]介绍了二代研究的内部触发因素的判定规程。

化学品 扩展的一代繁殖毒性试验

1 范围

本标准规定了化学品扩展的一代繁殖毒性试验的缩略语、原理、方法描述、报告。
本标准适用于化学品扩展的一代繁殖毒性试验。

2 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ADME: 吸收、分布、代谢、排泄(Absorption, distribution, metabolism, excretion)

LOAEL: 观察到损害作用的最低剂量(Lowest observed adverse effect level)

NOAEL: 未观察到损害作用的剂量(No observed adverse effect level)

SARs: 构效关系(Structure-activity relationships)

TK: 毒代动力学(Toxicokinetics)

3 原理

3.1 扩展的一代繁殖毒性试验主要目的是评价特殊生命阶段(其他毒性研究中未包含这一阶段)以及测试出生前后化学物暴露可能产生的影响。对于繁殖终点,作为第一步,重复剂量染毒试验(包括繁殖/发育毒性筛选试验,如指南文件 422)^[2]或短期内分泌干扰物筛选试验(如子宫增殖试验指南文件 440, Hershberger 试验指南文件 441)^[3-4]可用于检测对雄性和雌性生殖器官的影响,包括雄性精子生成(睾丸组织病理),雌性发情周期,卵泡数量/卵母细胞成熟和卵巢完整性(组织学)。扩展的一代繁殖毒性试验要求测试雌性-雄性、雌性-胚胎、雌性-子代/性成熟后的子一代(F1)相互作用的繁殖终点^[5]。

3.2 该试验评价化学物对出生前后发育的影响,以及妊娠哺乳期雌性及其子代年轻和成年时的全面的系统毒性。详细检查重要的发育终点,比如子代生存力、新生仔鼠健康、出生时发育状态、成年之前的身体和功能发育等有利于确定子代的特定的靶器官。此外该试验可提供和/或确认受试物对成年雄性、雌性生殖系统完整性和繁殖行为影响的信息。特异的指标如下:性腺功能,发情周期,附睾精子成熟,交配行为,受孕,妊娠,分娩以及哺乳,但不局限以上指标,同时从神经发育毒性和免疫发育毒性评价中获得的信息可评价受试物对该类系统潜在影响的特征。上述试验数据可用于确定各种观察终点的未观察到损害作用的剂量(NOAEL)、观察到损害作用的最低剂量(LOAEL)和/或基准剂量,或描述以往重复剂量染毒试验中检测到的效应,或作为后续试验的依据。

3.3 扩展的一代繁殖毒性试验的流程见图 1。持续以递进的剂量对各组性成熟的雄性和雌性动物进行染毒。亲代(P)在交配前(至少 2 周)和交配期(2 周)染毒。亲代雄性继续染毒至少到子一代(F1 代)断乳。雄性至少染毒 10 周。如果需要研究对繁殖的影响,则可延长染毒时间。亲代雌性从妊娠期和哺乳期持续染毒直到其仔鼠断乳(也就是 8 周~10 周)。F1 代从断乳到成年继续染毒。如果评价子二代(F2 代)^[1],F1 代应维持染毒直至 F2 代断乳或试验结束。

3.4 对所有动物进行临床观察和病理学检查以确定毒性体征,尤其是雄性和雌性生殖系统完整性和繁殖行为以及子代的健康、生长、发育和功能。断乳后 F1 代被分配到特定的亚组作进一步观察,包括性成熟、生殖器官完整性和生殖功能、神经和行为终点、以及免疫功能。