



中华人民共和国国家标准

GB/T 27826—2011

化学品 神经发育毒性试验方法

Chemicals—Test method of developmental neurotoxicity

2011-12-30 发布

2012-08-01 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

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准与经济合作与发展组织(OECD)化学品测试指南 No. 426(2007 年)《神经发育毒性试验》(英文版)技术性内容一致。

本标准做了下列结构和编辑性修改：

——增加了范围一章；

——计量单位改成我国法定计量单位；

——将 OECD 426 原文中的“介绍”和“初步考虑”部分作为本标准引言。

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：中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所、上海出入境检验检疫局、中国化工经济技术发展中心。

本标准主要起草人：刘清君、林铮、李小林、邱璐、杨挺。

引 言

1995年6月,OECD生殖和发育毒性工作组在哥本哈根召开会议,讨论对现有的OECD生殖和发育毒性的试验指南进行更新,但未包括对原有试验终点进行改进^[1]。工作组建议,神经发育毒性的试验指南应以美国环保署试验指南为基础^[2]。1996年6月,工作组在哥本哈根召开第二次协商会议,大会提交了新神经发育毒性试验指南纲要,其中包括动物种属选择细则,染毒周期、试验周期、试验终点和结果评价标准等试验要点的详细资料。1998年美国出版了神经发育毒性危险性评价指南^[3],2000年10月,OECD专家咨询会和ILSI风险科学研究工作组相继召开会议,并于2005年在东京召开专家协商会议^[4-7]。这些会议讨论了当前试验指南所涉及的科学和技术问题。

本标准参考了OECD化学品测试指南No.426(2007年)《神经发育毒性试验》(英文版)。试验指南中关于操作、解释和试验中所用术语的资料参考了试验指导文件No.43“生殖毒性试验和评估”^[8]和No.20“神经毒性试验”^[9]。

许多化学品都能够引起人类和其他动物出现神经发育毒性^[10-13]。单一化学品或混合物(通称受试物)潜在的神经发育毒性测试可用于受试物的毒性特征评价。神经发育毒性研究能够反映子代在子宫内和生命早期由于暴露因素而引起的神经系统的形态改变和功能异常,并提供剂量-反应关系资料。

神经发育毒性试验可单独进行,也可合并生殖毒性和/或成年动物的神经毒性研究,或出生前发育毒性研究^[14-17]。如神经发育毒性合并到其他试验中,必须确保两项试验的完整性。所有试验都应遵守当地政府和研究机构的实验动物使用准则^[18]。

试验开始前,应考虑分析受试物所有的资料,包括受试物的名称、化学结构、理化特性和其他体内或体外毒性试验结果;结构相关化合物的毒理学资料以及受试物的预期使用等。这些资料既有助于试验时对人类健康保护提供必要的信息,也有助于选择合适的试验初始剂量。

化学品 神经发育毒性试验方法

1 范围

本标准规定了化学品啮齿类动物神经发育毒性试验的缩略语、试验原则、试验准备、试验程序、试验数据和报告。

本标准适用于检测化学品的神经发育毒性。

2 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

NOAEL:未观察到有害作用的剂量 (no-observed-adverse eEffect)

GD:妊娠当天 (gestation day)

PND:分娩当天 (postnatal day)

DMPT:延迟匹配状态 (delayed-matching-to-position)

CNS:中枢神经系统 (central nervous system)

PNS:周围神经系统 (peripheral nervous system)

GFAP:胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein)

3 试验原则

3.1 对妊娠期和哺乳期的动物进行染毒,不仅能评价受试物对妊娠期和哺乳期母体的影响,还能比较亲代和子代动物所出现毒作用的不同。进行神经毒性评价的子代动物应经随机选择。神经毒性评价主要包括总体的神经行为异常评价以及出生后及成年脑重和神经病理评价,神经行为异常评价包括身体发育、个体行为、运动活力、运动和感觉功能以及学习和记忆等。

3.2 如果神经发育毒性试验独立进行,除基本的项目外,动物量还应满足特定的神经行为、神经病理及电生理检查需要,这些检查项目是对标准中基本检查项目的重要补充^[16,19-21]。当评价某些依赖经验观察的、预期的、机制/作用模式表明某一特殊类型的神经毒性时,这些检查项目尤其有用。这些检查项目获得的资料可能对评价亲代和子代动物的毒性都有用。此外,如不改变体内实验的完整性,还可进行离体试验或体外试验。

4 试验准备

4.1 动物种属的选择

试验首选大鼠,也可选用其他合适的动物。但本标准中的妊娠期和哺乳期天数均是指一般大鼠;如使用其他种属动物或特殊品系的大鼠,应当选用相对应的天数。如果选择其他种属的动物,应根据相应的毒理学、药代动力学和/或其他资料说明其合理性,包括所用动物出生后神经行为发育种属特异和神经病理评价可行性。如果以往引起关注的试验,仍应考虑使用引起关注的种属和品系的动物。由于不同品系大鼠的特性不同,应确保所用动物品系有足够的繁殖能力和敏感性。选用其他种属动物检测神经发育毒性的可靠性和敏感度应具有相应的文献依据。