

中华人民共和国国家标准

GB/T 21607—2008

化学品 一代繁殖毒性试验方法

Chemicals—Test method of one-generation reproduction toxicity

2008-04-01 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
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

本标准修改采用联合国经济合作与发展组织(OECD)化学品测试方法 No. 415《一代繁殖毒性研究》(1983)。

本标准与 OECD 化学品测试方法 No. 415 相比,存在以下差异:

——对 OECD 化学品测试方法 No. 415 进行了编辑性修改;

——增加了前言部分;

——标准文本格式上按 GB/T 1.1—2000 做了编辑性修改。

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:天津市检验检疫科学技术研究院。

本标准参加起草单位:江南大学、中化化工标准化所、天津出入境检验检疫局、中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所。

本标准主要起草人:张园、王利兵、李学洋、赵琢、王晓兵、晋传来、李朝阳。

本标准为首次制定。

化学品 一代繁殖毒性试验方法

1 范围

本标准规定了化学品一代繁殖毒性试验的试验动物、试验步骤、结果评价和试验报告。本标准适用于检测化学品的一代繁殖毒性。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

GB 14924.1 实验动物 配合饲料通用质量标准

GB 14925 实验动物 环境及设施

3 术语和定义

3.1

繁殖毒性 reproductive toxicity

指由化学品引起的雌性或雄性生殖功能的损伤或生殖能力的降低,如繁殖率的下降;或引起子代的非遗传性不良效应,如生长发育毒性,包括致畸性和哺乳期中的健康损害效应。

4 试验动物

4.1 种类和品系的选择

首选健康初成生的大鼠或小鼠,最常使用断乳,7~8周龄,至少经过5 d适应期的动物来进行繁殖毒性试验。雌性动物必须是未产过仔的。

4.2 动物数目

雄性和雌性动物通常按1:1或1:2的比例合笼交配。交配的动物数应保证每个剂量组及对照组都能获得20只左右的子鼠。

4.3 饲养环境

试验动物的饲养和环境设施应符合GB 14924.1和GB 14925的规定。本试验动物采用自由饮食。孕鼠临近分娩时,应单笼饲养在分娩笼中,需要时笼中放置造窝垫料。

5 试验步骤

5.1 分组和对照

染毒前将动物按体重随机分为剂量组和对照组。如果受试样品使用赋形剂,对照组应采用赋形剂的最大使用量进行平行染毒。如果受试样品引起动物食物摄入量和利用率的下降时,那么对照组动物需要与试验组动物配对喂饲。

5.2 剂量水平

试验至少设三个剂量组和一个对照组。最高剂量应使亲代动物出现明显的毒性反应,但不引起动物死亡;中间剂量可引起轻微的毒性反应;低剂量应不引起动物及其子代的任何毒性反应。如果受试样品的毒性较低,剂量达到1 000 mg/kg时,仍未对繁殖过程产生任何毒作用,则可以采用限量试验,即试验不需要设其他剂量组。若高剂量的预试验观察到明显的母体毒性作用,但对生育无影响,也可以采用预试验的高剂量进行限量试验。

5.3 染毒剂量

如果受试样品是通过灌胃或胶囊染毒时,给样量应按每只动物的体重来确定,且每周进行调整。对于妊娠期的母鼠,染毒量应按妊娠的第0天或第6天的体重计算。

5.4 染毒时间和程序(以大鼠为例)(见表1)

表1 染毒时间和程序

| 试验周期 | 亲代(P) | 子代(F1) |
|------------|---------------------|---------|
| 第1周~第8周末 | 给予雄性与雌性亲代动物受试样品 | |
| 第9周~第11周末 | 交配(染毒),交配后处死雌性亲代动物 | |
| 第12周~第14周末 | 雌性亲代动物继续染毒(妊娠及分娩) | F1出生 |
| 第15周~第17周末 | 哺乳结束后,停止染毒并处死雌性亲代动物 | 断乳后处死F1 |

5.5 交配程序

5.5.1 雄性和雌性动物按1:1或1:2的比例进行交配。

5.5.2 雌鼠应始终与同剂量组的同一只雄鼠合笼直至受孕,合笼最长时间为3周。将检查到精子或阴栓的当天计为雌鼠妊娠的第0天(判为交配成功动物)。

5.6 窝的规格

出生后的第4天,应将仔鼠数尽量随机调整到每窝4雌和4雄。若得不到4雌和4雄时可作不均等的调整(如5雄3雌)。但每窝的幼仔数至少为8只。

5.7 观察及检查

5.7.1 临床观察

每日至少对动物进行一次仔细的观察。记录有无行为改变,难产或滞产以及所有的毒性反应(包括死亡)。

5.7.2 体重和食物摄入量

5.7.2.1 在交配前和交配期,应测定每只动物每天的食物摄入量(交配期间雌、雄动物摄食量分别按交配前一周平均值计算)。

5.7.2.2 产仔后,每窝仔鼠需要称量体重时,母鼠的食物摄入量也应同时计算。

5.7.2.3 如受试样品是添加到水中进行给样的,则还应记录水的摄入量。

5.7.2.4 亲代动物应在给样的第1天进行称量,以后每周称量体重一次。

5.7.2.5 妊娠周期应该从怀孕的第0天开始计算。生产下的仔鼠应尽早分辨性别,记录每窝的出生数、活仔数以及幼仔外观有无异常和畸形。同时记录母鼠或仔鼠在生理上和行为上的异常表现。

5.7.2.6 每窝为单位,对仔鼠于出生的当天上午、第4天、第7天、第14天和第21天进行称量。

5.7.3 大体解剖检查

死亡和到期处死的亲代动物都应解剖进行大体检查,肉眼观察有无组织器官形态上的改变,特别是生殖器官。死亡或濒临死亡的仔鼠也应接受检查,查看是否有外观或器官形态的缺陷。

5.7.4 病理组织学检查

保留上述剖检的所有亲代动物的卵巢、子宫、子宫颈、阴道、睾丸、附睾、精囊、前列腺、脑下垂体和靶器官标本。先对最高剂量组和对照组的动物标本以及剖检中发现异常的标本进行组织病理学检查。如最高剂量组没有发现有意义的病变,其他剂量组的标本可不必再进行病理检查。若最高剂量组发现有意义的病理改变,则其他剂量组相关的标本也应作进一步的检查。

6 结果评价

6.1 繁殖指数

交配成功率(%)=(交配成功动物数/用于交配的雌性动物数)×100

受孕率(%)=(受孕动物数/用于交配的雌性动物数)×100

活产率(%)=(产生活仔的雌性动物数/受孕动物数)×100

出生存活率(%)=(出生后4 d 幼仔存活数/出生当时存活仔数)×100

哺育成活率(%)=(21 d 断奶时幼仔成活数/出生后4 d 幼仔存活数)×100

6.2 数据处理

6.2.1 列表表示试验数据,表中应显示每组的实验动物数、交配的雄性动物数、受孕的雌性动物数、各种毒性反应及其出现动物百分数。

6.2.2 应采用适当的统计方法对数据进行统计分析。

6.3 结果评价

逐一比较剂量组动物与对照组动物繁殖指数是否有显著性差异,以评定受试样品有无繁殖毒性,同时还可根据出现统计学差异的指标(如体重,观察指标、大体解剖和病理组织学检查结果等),进一步估计繁殖毒性的损害作用特点。

7 试验报告

试验报告应包括以下内容:

- 受试样品名称、理化特性、配制方法;
- 实验动物的种类、品系、性别、体重、数量和来源(注明合格证号和动物级别);
- 实验动物饲养环境,包括饲料来源、室温、相对湿度、合笼或单笼饲养、动物实验室合格证号;
- 试验方法:给样方法和期限,剂量分组;
- 亲代动物的食物摄入量和体重资料;
- 按性别和剂量组分别记录的毒性反应,包括繁殖、妊娠和发育能力的异常;
- 试验过程中,动物死亡的时间以及试验到期时是否还有存活的动物;
- 每窝仔鼠的体重和仔鼠的平均体重,以及试验后期单个仔鼠的重量;
- 任何有关繁殖,子鼠及其生长发育的毒性和其他健康损害效应;
- 观察到的各种异常症状的时间和持续过程;
- 大体解剖检查的结果;
- 详述病理组织学检查结果;
- 统计处理的结果;
- 结论。

8 试验结果的解释

本试验可反映动物在多次接触某一受试样品后所产生的生殖毒性。在分析结果时,应将其与亚慢性试验、致畸试验以及其他试验的结果相结合,进行综合分析。试验结果能提供无作用剂量水平和人体安全接触水平,但试验结果外推到人仍存在着一定的局限性。

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
化 学 品 一 代 繁 殖 毒 性 试 验 方 法
GB/T 21607—2008

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.5 字数 7 千字

2008年6月第一版 2008年6月第一次印刷

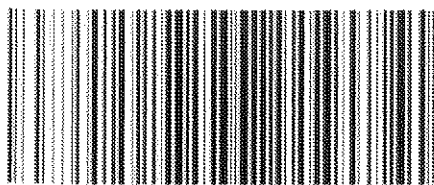
*

书号:155066·1-31808 定价 10.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68533533



GB/T 21607-2008