

ICS 13.100
C 52

GBZ

中华人民共和国国家职业卫生标准

GBZ/T 240.28—2011

GBZ/T 240.28—2011

化学品毒理学评价程序和试验方法 第 28 部分：慢性毒性/致癌性联合试验

Procedures and tests for toxicological evaluations of chemicals—
Part 28: Combined chronic toxicity/carcinogenicity test

中华人民共和国
国家职业卫生标准
化学品毒理学评价程序和试验方法
第 28 部分：慢性毒性/致癌性联合试验
GBZ/T 240.28—2011

*
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 0.75 字数 15 千字
2011 年 10 月第一版 2011 年 10 月第一次印刷

*
书号：155066·2-22241 定价 16.00 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



GBZ/T 240.28-2011

2011-08-19 发布

2012-03-01 实施

中华人民共和国卫生部 发布

- 6.7.6.2 对所有肉眼可见的肿瘤和异常的组织器官应进行病理组织学检查。
- 6.7.6.3 对在试验中途死亡或处死的动物、所有高剂量组和对照组动物的组织器官进行病理组织学检查并详细描述。
- 6.7.6.4 试验结果证明某一剂量组的动物正常寿命发生明显改变或诱发了影响毒性反应的效应,则下一个剂量组也应做病理组织学检查。
- 6.7.6.5 如果怀疑某种病变是由受试样品引起的,则应对所有剂量组动物的相应器官和组织进行病理组织学检查。
- 6.7.6.6 某一剂量组病理组织学检查有问题时,下一剂量组需作病理组织学检查。
- 6.7.6.7 如高剂量组与对照组病理组织学检查存在明显差别,则其他剂量组的相应器官和组织也应进行病理组织学检查。
- 6.7.6.8 需参考受试动物自发病变的资料(如相同试验条件下的历史资料)。

7 数据处理与结果评价

7.1 数据处理

可通过表格形式总结试验结果。对所有数据应采用适当的统计学方法进行评价,统计学方法应在试验设计时确定。

试验组与对照组动物的平均寿命要基本相同,如果差别较大将会影响试验结果的可靠性。因肿瘤发生率和动物寿命关系极大,统计分析试验结果时,应列出各组动物的平均寿命。

7.2 结果评价

7.2.1 慢性毒性的评价

应结合前期试验结果,并考虑到毒性效应指标和解剖及病理组织学检查结果进行综合评价。毒性评价应包括受试样品染毒剂量与是否出现毒性反应、毒性反应的发生率及其程度之间的关系。这些反应包括行为或临床异常、肉眼可见的损伤、靶器官、体重变化情况、死亡效应以及其他一般或特殊的毒性作用。成功的慢性试验应能够提出在安全性评价中有意义的 NOAEL。

7.2.2 致癌性评价

7.2.2.1 肿瘤发生率:

肿瘤发生率是整个试验结束时患肿瘤动物数在有效动物总数中所占的百分率。有效动物总数指最早出现肿瘤时的存活动物总数。

$$\text{肿瘤发生率} = \frac{\text{试验结束时患瘤动物总数}}{\text{有效动物总数}} \times 100\%$$

7.2.2.2 在分析受试样品致癌性时应注意:

- a) 不常见的肿瘤类型;
- b) 在多个部位发生肿瘤;
- c) 不同染毒途径均诱发肿瘤;
- d) 在不同种系动物或两性别动物均诱发肿瘤;
- e) 从癌前病变到癌变的进展情况;
- f) 癌前病变的潜伏期缩短;
- g) 转移;
- h) 肿瘤异常增大或增多;

前 言

根据《中华人民共和国职业病防治法》制定本部分。

GBZ/T 240《化学品毒理学评价程序和试验方法》现分为以下四十四部分:

- 第 1 部分:总则;
- 第 2 部分:急性经口毒性试验;
- 第 3 部分:急性经皮毒性试验;
- 第 4 部分:急性吸入毒性试验;
- 第 5 部分:急性眼刺激性/腐蚀性试验;
- 第 6 部分:急性皮肤刺激性/腐蚀性试验;
- 第 7 部分:皮肤致敏试验;
- 第 8 部分:鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验;
- 第 9 部分:体外哺乳动物细胞染色体畸变试验;
- 第 10 部分:体外哺乳动物细胞基因突变试验;
- 第 11 部分:体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验;
- 第 12 部分:体内哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验;
- 第 13 部分:哺乳动物精原细胞/初级精母细胞染色体畸变试验;
- 第 14 部分:啮齿类动物显性致死试验;
- 第 15 部分:亚急性经口毒性试验;
- 第 16 部分:亚急性经皮毒性试验;
- 第 17 部分:亚急性吸入毒性试验;
- 第 18 部分:亚慢性经口毒性试验;
- 第 19 部分:亚慢性经皮毒性试验;
- 第 20 部分:亚慢性吸入毒性试验;
- 第 21 部分:致畸试验;
- 第 22 部分:两代繁殖毒性试验;
- 第 23 部分:迟发性神经毒性试验;
- 第 24 部分:慢性经口毒性试验;
- 第 25 部分:慢性经皮毒性试验;
- 第 26 部分:慢性吸入毒性试验;
- 第 27 部分:致癌试验;
- 第 28 部分:慢性毒性/致癌性联合试验;
- 第 29 部分:毒物代谢动力学试验;
- 第 30 部分:皮肤变态反应试验-局部淋巴结法;
- 第 31 部分:大肠杆菌回复突变试验;
- 第 32 部分:酵母菌基因突变试验;
- 第 33 部分:果蝇伴性隐性致死试验;
- 第 34 部分:枯草杆菌基因重组试验;
- 第 35 部分:体外哺乳动物细胞程序外 DNA 合成(UDS)试验;
- 第 36 部分:体内哺乳动物外周血细胞微核试验;

- 第 37 部分:体外哺乳动物细胞姊妹染色单体交换试验;
- 第 38 部分:体内哺乳动物骨髓细胞姊妹染色体交换试验;
- 第 39 部分:精子畸形试验;
- 第 40 部分:繁殖/生长发育毒性筛选试验;
- 第 41 部分:亚急性毒性合并繁殖/发育毒性筛选试验;
- 第 42 部分:一代繁殖试验;
- 第 43 部分:神经毒性筛选组合试验;
- 第 44 部分:免疫毒性试验。

……

本部分为 GBZ/T 240 的第 28 部分。

本部分由卫生部职业卫生标准专业委员会提出。

本部分由中华人民共和国卫生部批准。

本部分起草单位:广东省职业病防治院、中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所。

本部分主要起草人:黄建勋、李斌、郑玉新、孙金秀、林铮。

6.7 临床检查

6.7.1 血常规检查和其他血液指标检查

检查指标可包括血红蛋白浓度、红细胞压积、红细胞数、血小板数、白细胞计数与分类、凝血功能等指标。在染毒开始后第 3 个月和第 6 个月各检查一次(如果没有该种动物品系的历史资料时,可在试验开始时做正常值),此后每隔约 6 个月检查一次,试验结束时检查一次。大鼠每组每性别可检查 10 只,非啮齿类动物应全部检查。每次检查的动物最好相同。

在试验过程中如有动物健康状况恶化,对该动物作白细胞分类计数。白细胞分类计数通常先在高剂量组和对照组进行,如高剂量组有问题才依次再检查较低剂量组动物。

6.7.2 尿液检查

收集各组动物尿样进行分析,大鼠每组每性别可检查 10 只,非啮齿类动物应全部检查,每次检查的动物最好相同,检查时间间隔与血常规检查一致。

尿液的常规检查包括外观、pH 值、尿蛋白、尿糖和血细胞。如尿样分析可作为预期或观察得到的毒性指标,则可增加有关的尿液检查项目。

6.7.3 临床生化检查

在染毒开始后第 3 个月和第 6 个月各检查一次,此后每隔约 6 个月检查一次,试验结束时检查一次。大鼠每组每性别可检查 10 只,非啮齿类动物应全部检查。每次检查的动物最好相同。

检查指标主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)。如有必要还应做电解质平衡、钙(Ca)、磷(P)、氯(Cl)、钠(Na)、钾(K)、空腹血糖(Glu)(禁食时间要适当)、碱性磷酸酶(ALP)与总胆红素。在某些情况下,还须检测与肝或其他器官有关的酶和胆酸,以及脂类化合物、激素、高铁血红蛋白、胆碱酯酶(ChE)活性等分析。如出现肉眼可见的脏器改变,可增加与之相应的血液生化指标。还可增加其他脏器以进一步对观察到的毒性反应进行研究。

6.7.4 眼科检查

建议在动物染毒前和染毒后,对所有实验动物,至少应对高剂量组和对照组动物,使用眼科镜或其他有关设备进行眼科检查。若发现动物有眼科变化则应对所有动物进行检查。

6.7.5 大体解剖

所有动物,包括在试验过程中死亡或濒死而被处死的动物均应进行大体解剖。如果处死动物,处死前应收集其血样进行白细胞分类计数。保存所有肉眼可见病变、肿瘤或可疑肿瘤组织。应分析大体解剖与病理组织学检查结果的对应情况。

所有的器官组织都应保存。一般包括下列器官和组织:脑、垂体、甲状腺(包括甲状旁腺)、胸腺、肺(包括气管)、心脏、主动脉、唾液腺、肝、脾、肾、肾上腺、食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、子宫、膀胱、淋巴结、胰腺、性腺、生殖附属器官、雌性乳腺、皮肤、肌肉、外周神经、脊髓(颈,胸,腰段)、胸骨或股骨(包括关节)和眼睛。肺和膀胱用固定剂填充能保存更好。在吸入试验,整个呼吸系统的组织器官包括鼻、咽喉等均应检查。脑、肝、脾、肾、肾上腺、性腺需称重,大鼠每组每性别可称 10 只,非啮齿类动物还应包括甲状腺及甲状旁腺。

6.7.6 病理组织学检查

6.7.6.1 应详细描述病变情况,特别是增生、癌前病变和癌变情况。