



中华人民共和国国家标准

GB/T 21754—2008

GB/T 21754—2008

GB/T 21754—2008

- e) 以表格形式报告试验期间动物死亡的死亡时间、动物是否存活到试验结束时;
- f) 毒性作用及其他作用;
- g) 每种异常表现的观察时间及其异常表现的转归;
- h) 以表格形式报告摄食量和体重;
- i) 血液学检测指标及其结果;
- j) 临床生化检测指标及其结果;
- k) 尿液分析及其结果;
- l) 大体解剖所见;
- m) 详细描述组织病理学检查结果;
- n) 结果的统计处理(有时)。

5.3.7 结果讨论与解释

结果讨论与解释包括:受试物气溶胶发生及其浓度和分散度测定时所面临的技术问题,讨论所观察到的毒性表现是全身作用引起的还是局部作用引起的;

浓度-反应关系和未观察到有害作用的剂量(NOAEL)(如可能);

重复剂量吸入毒性试验将提供经吸入反复接触受试物引起的毒性反应资料。虽然从试验结果外推到人的可靠性有限,但是能提供经吸入途径接触该受试物可能引起的毒性效应及其作用特征。

5.3.8 结论

化学品 28天/14天重复剂量 吸入毒性试验方法

Chemicals—Test method of repeated dose inhalation
toxicity:28/14-day study



GB/T 21754—2008

版权专有 侵权必究

*

书号:155066·1-32183

定价: 14.00 元

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
中国国家标准化管理委员会 发布

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
化 学 品 28 天/14 天重复剂量
吸 入 毒 性 试 验 方 法

GB/T 21754—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 0.75 字数 16 千字

2008年7月第一版 2008年7月第一次印刷

*

书号:155066·1-32183 定价 14.00 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

e) 动物来源、饲养条件、历史数据、饲料等等。

5.3.4 试验条件

- a) 吸入染毒柜;
- b) 仪器的来源并描述其性能和参数;
- c) 仪器的校准;
- d) 染毒柜的大小和容积;
- e) 压差(正压或负压);
- f) 采用头鼻染毒方式时动物所在的固定器的位置、采用全身染毒方式时动物在染毒柜内的位置;
- g) 受试物在染毒柜内是否能均匀分布,其浓度是否可保持稳定不变;
- h) 染毒柜内温度和湿度传感器的位置;
- i) 采集染毒柜内气体时的采样位置;
- j) 对所用的校准方法进行描述;
- k) 流入和流出空气的处理。

5.3.5 染毒柜内受试物气溶胶

- a) 通过气溶胶发生装置的空气流速;
- b) 其他途径进入的空气(稀释空气);
- c) 供/排气流速度;
- d) 每个固定器所在位置的气流速度(鼻式染毒方式)或每个染毒柜内允许放入多少只动物(全身染毒方式);
- e) 受试物在染毒柜内达到均匀分布及浓度保持稳定所需的时间, t_{90} 还是 t_{99} ($k \times$ 染毒柜的容积/流速, 计算 t_{90} 时 $k=2.303$, 计算 t_{99} 时 $k=4.605$);
- f) 每小时换气量;
- g) 描述所采用的校准方法、提供证据说明所采用的受试物气溶胶发生方法是合理的;
- h) 计量仪器(如有);
- i) 描述所采用的气溶胶发生装置;
- j) 所用溶剂的物理性质;
- k) 受试物在溶剂中的浓度;
- l) 计算浓度的计算(可能不适合气溶胶);
- m) 机械加工受试物的颗粒使其大小具有可吸入性所采用的方法的描述;
- n) 染毒柜内受试物浓度分析及其分散度测定的频次;
- o) 进行受试物浓度分析及分散度测定时的采样条件;
- p) 应用特异性技术(分析受试物的量)和非特异性技术(层析技术)所测定的染毒柜内受试物浓度;
- q) 粒径大小分布情况:MMAD 和 GSD 是多少,粒径小于 $3 \mu\text{m}$ 的可呼吸性粒子占总粒子数的百分比是多少;
- r) 比较染毒柜内受试物的计算浓度和测试(实际)浓度(需要时);
- s) 空气的温度和湿度。

5.3.6 结果

- a) 以表格形式报告染毒柜内的温度、湿度和空气流量;
- b) 以表格形式报告染毒柜内受试物的计算浓度和实测浓度;
- c) 以表格形式报告受试物粒径大小的相关结果,包括进行浓度分析时的采样结果、分散度以及 MMAD 和 GSD 的计算;
- d) 以表格形式报告不同性别、不同组别动物的毒性反应资料;

和临床生化测定。

4.5.3.2 病理学检查

4.5.3.2.1 大体解剖

对所有的动物都应进行全面的大体解剖,包括体表、体腔的各开口处,颅腔、胸腔和腹腔及其内部的器官和组织。肝、肾、肾上腺和睾丸在分离后应尽快称重以免失水干燥。应将下列器官和组织保存于适宜的固定液中以备组织病理学检查:鼻道(包括与鼻相联系的淋巴组织)、喉、气管、肺(取出的肺要完整、称重后用合适的固定液固定以维持肺脏结构保持完好,用固定液灌流肺脏是一个保持肺脏结构完好的一个有效方法)、呼吸组织引流的淋巴结(颈/颞淋巴结和肺门淋巴结)、肝、肾、脾、胸腺、肾上腺、心、睾丸和靶器官(大体解剖有异常或大小有改变的器官)。

4.5.3.2.2 病理组织学

对高浓度组和对照组动物固定保存的器官和组织应进行组织病理学检查。当高浓度组发现的病变提示有必要时才对其他浓度组进行进一步的组织病理检查。对附加组的组织病理学检查应重点检查在其他染毒组有病变的器官和组织。

应对不同部位的鼻组织分别进行组织病理学检查,包括覆盖鳞状上皮的鼻组织、过渡区域(无纤毛、呼吸区)鼻组织、呼吸性(有纤毛、呼吸区)鼻组织、覆盖嗅觉上皮的鼻组织,以及鼻部引流淋巴组织或 NALT。喉部应包括会厌的下部腹侧;气管应包括气管分支隆起部;肺组织应包括主支气管。

5 试验数据和报告

5.1 数据

应给出每只动物的数据。另外,应以表格形式汇总所有的试验数据,说明每组的动物数、出现中毒症状的动物数、试验期间死亡的动物数、安乐处死的动物数、每只动物的死亡时间、毒性作用特征、毒性作用出现、持续以及恢复时间、大体解剖所见等方面的信息。

所有观察到的结果,无论是计量资料还是计数资料,都应采用适当的统计方法进行统计分析。要使用常用的统计学方法。试验设计时就应选好所采用的统计方法。

5.2 结果评价

综合考虑临床观察、临床检查、大体解剖、组织病理学检查等方面的结果,评价受试物重复剂量吸入染毒的毒性。主要是评价受试物的染毒浓度与异常的有无、发生率和严重程度之间的关系。异常包括临床观察发现异常、临床检查发现异常、大体解剖发现器官和组织损伤、已确认的靶器官、体重改变、对死亡率的影响以及出现其他一般的或特殊的毒性效应。正确实施的 21 天/28 天的试验应能说明受试物反复吸入染毒后的毒性作用,并能表明是否需要进一步的较长期试验。同时亦为较长期试验的浓度选择提供资料。

5.3 试验报告

试验报告应包括以下内容:

5.3.1 受试物

- a) 物理性状、纯度以及相关的理化特性(包括异构体化);
- b) 名称和识别码如 CAS 编号(如果有)。

5.3.2 溶剂

说明需要使用溶剂的理由,选用的溶剂不是水时也应说明理由。

5.3.3 试验动物

- a) 动物的品系;
- b) 动物的洁净程度等级(如果知道就在报告中提供);
- c) 试验前适应环境的时间;
- d) 动物的数量、周龄和性别(合适时,应说明使用雄性动物而不使用雌性动物的理由);

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. 412(2005 年)《28 天/14 天重复剂量吸入毒性试验》(英文版)。

本标准作了下列编辑性修改:

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

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:广东出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:侯粉霞、许崇辉、陈强、温巧玲、刘志红。