

ICS 13.300;11.100
A 80



中华人民共和国国家标准

GB/T 21758—2008

GB/T 21758—2008

化学品 两代繁殖毒性试验方法

Chemicals—Test method of two-generation reproduction toxicity study

中华人民共和国
国家标准
化学品 两代繁殖毒性试验方法
GB/T 21758—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

*

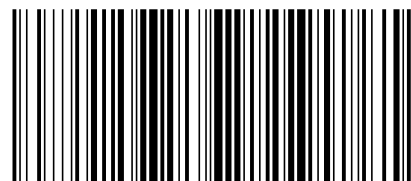
开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 16 千字
2008年7月第一版 2008年7月第一次印刷

*

书号:155066·1-32171 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



GB/T 21758-2008

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

4 试验数据和报告

4.1 数据

数据要逐一摘要列表报告,以显示试验开始时每组和每代的动物数,试验期间死亡或人道为处死的动物数和死亡或处死时间,具有生育能力的动物数、妊娠动物数、出现中毒症状的动物数。所见中毒症状的描述,其中应包括症状出现和持续的时间,毒性反应的严重程度,组织病理学的改变类型以及所有的相关数据。

应采用通用的统计学方法对试验结果进行统计。试验设计应包括统计学方法的选择。剂量-反应模式对数据分析有很大意义。报告中应包括有关分析方法和所用计算机程序方面的信息,以便于能够对数据进行再评估或重建。

4.2 结果评价

两代繁殖毒性试验结果应根据观察到的反应,其中包括尸检大体解剖和组织病理学检查结果作出评价。评价包括有无剂量反应关系:接触剂量与异常(包括肉眼观察到的损害)有无、发生率和严重程度、靶器官、生育率的影响、临床异常、对生殖功能和窝的影响、体重改变、死亡率和其他任何毒性反应之间的关系。如有可用的数据评价时还应结合受试物的理化特性以及毒代动力学数据(如果该数据可用)。

一个合格的繁殖毒性试验应对无作用水平作出满意的评估,明确对生殖、产仔、哺乳及幼鼠生长方面(包括体格生长和性发育)的有害反应。

4.3 试验报告

试验报告应包括以下信息:

4.3.1 受试物

- a) 物理性状以及相关的理化特性;
- b) 名称和识别码;
- c) 纯度。

4.3.2 赋形剂(如果合适的话)

如果用赋形剂时而不用水,则要提供选择该赋形剂的理由。

4.3.3 试验动物

- a) 动物品系;
- b) 动物数量、周龄和性别;
- c) 动物来源,饲养条件,饲料,垫料等;
- d) 试验开始时每只动物的体重。

4.3.4 试验条件

- a) 剂量选择的合理性;
- b) 关于受试物制备/饲料配制以及终浓度的详细信息;
- c) 所配饲料的稳定性和均匀性;
- d) 受试物给药途径的详细信息;
- e) 受试物从饲料或饮用水的浓度转换成动物染毒剂量 $[\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 的方法;
- f) 饲料和饮水的质量。

4.3.5 结果

- a) 如果可能,计算食物和饮水的消耗量,食物利用率(消耗每克食物所增加的体重),P 和 F1 动物对受试物的消耗量(不包括同居期间和泌乳的最后三天);
- b) 吸收数据(如果可获得);
- c) 被选作交配的 P 和 F1 动物的体重;
- d) 窝和胎鼠、仔鼠的体重;

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. 416(2001 年)《两代繁殖毒性试验》(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:宁波出入境检验检疫局、广东出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:孙金秀、陈小青、马中春、龙再浩、林振兴、许崇辉、程树军。

OECD 引言

1. 1995年6月,OECD生殖发育毒性工作组在哥本哈根召开了讨论会议,要求对现行的OECD生殖发育毒性试验指南进行更新,制定原指南中没有的新的发育毒性试验终点。工作组建议应根据美国和德国的提议对两代繁殖毒性试验进行修订。工作组对本指南的所有主要修订项目达成一致。

2. 提供关于受试样品对雌性和雄性动物生殖系统的整个生殖功能和行为作用的一般性资料:如性腺功能、动情周期、交配行为、受孕、妊娠、分娩、哺乳、断乳以及子代的生长发育情况等,也可提供新生仔疾病、死亡、出生前后发育毒性等方面取得初步资料,为下一步的毒性试验提供参考。除研究F1子代的生长发育外,本试验亦可对F2子代以及F2子代的雌性和雄性的生殖系统整个生殖和行为生长发育进行系统评价。为进一步全面获得发育毒性和功能缺陷方面的资料,有时可能需要附加进行一些发育毒性和/或发育神经毒性试验或用其他试验指南在其他试验中研究这些终点。

当天测量肛门与生殖器间的距离。

如果动物出现了明显有害作用(例如体重增加明显缓慢等),这些组就可以不进行功能检查。如果进行功能检查,不应选择将进行交配的仔鼠。

3.3.6 大体解剖

试验结束时和试验期间死亡的所有亲代(P和F1)动物、所有外观畸形或出现临床症状的仔鼠,以及从F1和F2子代两代中随机抽取的至少每窝雌、雄各一只仔鼠一只/一个性别/一窝,都应肉眼观察有无结构异常和病理学改变,特别是生殖器官的形态异常或病理改变。死亡或因濒死被人道处死的仔鼠在被浸泡固定前也应检查有无缺陷和(或)死亡原因并保存标本。

检查所有初产母鼠的子宫,观察着床位置及着床数量。

3.3.7 器官称重

试验结束时,应对所有的P和F1动物进行称重并测量以下器官的重量(成对的器官应分别称重):子宫,卵巢;睾丸,附睾(附睾整体和附睾尾);前列腺;精囊(内含凝固腺)及其液体(作为一个单位);脑、肝、肾、脾、垂体、甲状腺、肾上腺和已知的靶器官。

试验结束时要对F1和F2中被选作大体解剖检查的仔鼠进行称重并对随机抽取的每窝每性别一只动物进行脑、脾和胸腺的称重。

如果可行,应结合其他重复染毒试验的观察结果来评价大体解剖和器官重量的意义。

3.3.8 组织病理学检查

3.3.8.1 亲代动物

应将亲代P和F1动物的以下器官和组织或其代表性样本固定并保存,以便于进行组织病理学检查。

——阴道,带有子宫颈的子宫和卵巢(用合适的固定剂保存);

——一侧睾丸[用布英防腐液(Bouin's)或类似的固定剂保存],一侧附睾,精囊,前列腺和凝固腺;

——从被选作交配的所有P和F1动物中已经确认的靶器官。

应对高剂量组和对照组被选作交配的所有P和F1动物进行以上所列器官和组织的全面组织病理学检查。亲代P动物的卵巢检查则作为备选。有时,为了更好地阐明NOAEL,对于低剂量组和中剂量组的器官改变证明与处理有关时,该器官也应进行检查。另外,还应对低剂量组和中剂量组动物的生殖器官怀疑存在生殖能力减退(例如不能进行交配、受孕,不能生产或分娩出正常子代,或动情周期、精子数量、活力或形态受到了影响)的动物进行组织病理学检查。应检查所有肉眼可见的损害如萎缩或肿瘤。

应对睾丸进行详细的组织病理学检查[例如用布英防腐液(Bouin's)固定,进行石蜡包埋并切取4 μm~5 μm厚的切片]以鉴别出与处理有关的影响,如滞留的精细胞、缺失生殖细胞层或类型不明以及多核巨细胞或生精细胞成堆进入生精管腔内。完整的附睾检查应包括头、体和尾,可通过附睾的纵切面检查。应根据白细胞浸润、细胞类型的改变程度、异常细胞类型以及精子被吞噬状态来评价附睾。可用对氨基水杨酸(PAS)和苏木精对雄性动物生殖器官进行染色和检查。

泌乳后的卵巢组织病理学检查应包括初始和生长卵泡以及泌乳期的黄体。组织病理学检查应对原始软泡数减少进行定性。应对F1代雌鼠进行原始卵泡的定量分析;动物数、卵巢切片的选择以及切片样本大小均应符合所用评价程序统计学要求。该项检查应包括原始卵泡的计数(而这种原始卵泡常和小的生长卵泡混合在一起),并将染毒组和对照组的进行比较。

3.3.8.2 断乳动物

应将所有具有外部缺陷或临床症状的仔鼠,或从未被选作交配的F1和F2代中随机挑出的每窝每性别一只仔鼠中,大体检查所见的异常组织和靶器官,进行固定并保存以用于组织病理学检查。在对保存的组织进行全面组织病理学检查时要着重检查生殖系统的器官。