



中华人民共和国国家标准

GB/T 21804—2008

GB/T 21804—2008

化学品 急性经口毒性固定剂量试验方法

Chemicals—Test method of acute oral toxicity-fixed dosed procedure

中华人民共和国
国家标准
化学品
急性经口毒性固定剂量试验方法
GB/T 21804—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

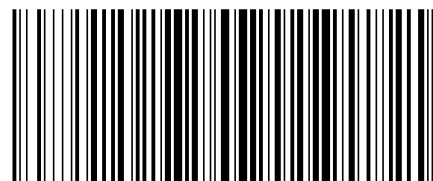
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 22 千字
2008年7月第一版 2008年7月第一次印刷

*

书号: 155066·1-32212 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



GB/T 21804—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

附录 C (规范性附录)

试验剂量在 2 000 mg/kg 的分类说明

C.1 对于 LD₅₀ 大于 2 000 mg/kg 无需试验的受试物的分类标准

C.1.1 GHS 分类急性毒性危险类别为 5 的物质具有相对较低的急性毒性,在某些特定的情况下可能对某些比较脆弱的人群带来危险。这类物质经口或经皮 LD₅₀ 值预计在 2 000 mg/kg~5 000 mg/kg。或其他染毒途径获得的类似结果。

C.1.2 在下列情况下,受试物可以划为 2 000 mg/kg<LD₅₀<5 000 mg/kg(GHS 具有急性毒性,危险类别为 5):

C.1.2.1 通过附录 B 的试验步骤,根据致死率可以直接将受试物划分到第 5 类物质。

C.1.2.2 有确定的证据表明受试物的 LD₅₀ 在 2 000 mg/kg<LD₅₀<5 000 mg/kg 范围内,或者其他动物试验以及人类毒性反应表明该物质对人类健康具有急性毒性。

C.1.2.3 具有下列任意一种情况,且通过对数据的外推、预测或衡量不能将该物质划分到更为严重的毒性物质:

- 在急性毒性类别 4 的经口毒性试验中具有致死性;
- 在按照急性毒性类别 4 试验时专家判断出现了较为严重的毒性反应,除了腹泻,竖毛或不太明显的症状;
- 通过专家对其他动物试验的判断认为有足够的证据表明该物质有比较明显的潜在急性毒性;
- 有其他动物试验以及人类毒性反应表明该物质对人类具有毒性效应。

C.2 试验剂量大于 2 000 mg/kg

只有在特殊情况下才使用 5 000 mg/kg 的剂量。若无明确的资料可以证明做 5 000 mg/kg 的试验对人类、动物健康和环境保护有重大意义,出于动物福利的考虑,不做 5 000 mg/kg。

C.3 预试验

附录 A 中的试验准则适用于 5 000 mg/kg。如果预试验开始于 5 000 mg/kg,结果为 A,应用第二只动物在 2 000 mg/kg 剂量开始试验;如果出现了结果 B 或 C(明显毒性或无毒性)则选取 5 000 mg/kg 作为正式试验的起始剂量。对于在 2 000 mg/kg 剂量的试验结果出现 B 或 C,应将试验推进到 5 000 mg/kg,如果 5 000 mg/kg 的试验结果为 A,则正式试验的起始剂量为 2 000 mg/kg,如果结果为 B 或 C,则正式试验的起始剂量为 5 000 mg/kg。

C.4 正式试验

附录 B 的试验准则适用于 5 000 mg/kg。如果正式试验开始于 5 000 mg/kg,结果 A(大于或等于 2 只死亡)需要选第二组动物在 2 000 mg/kg 上进行试验;如果出现结果 B(明显毒性和/或小于或等于 1 只死亡)或 C(无毒性)表明该受试物不能按照 GHS 的标准进行划分类别。在 2 000 mg/kg 剂量上的试验出现结果 B 或 C,应将试验推进到 5 000 mg/kg,如果 5 000 mg/kg 的试验结果为 A,则该物质被划分到 GHS 急性毒性,类别为 5,如果结果为 B 或 C,则该受试物不能按照 GHS 的标准进行划分类别。

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. 420(2001 年)《急性经口毒性:固定剂量法》(英文版)

本标准作了下列编辑性修改:

- 增加了范围部分;
- 增加了前言和 OECD 引言部分;
- 计量单位改成我国法定的计量单位;
- 删除 OECD 的参考文献部分。

本标准附录 A、附录 B 和附录 C 为规范性附录。

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。

本标准主要起草人:王利兵、张园、于智睿、李学洋、赵琢、王华。

OECD 引言

1. OECD 化学品试验指南随着科学的进步和实践操作标准的改变而进行周期性的修订。最早的 OECD 420 于 1992 年 7 月发布作为 OECD 401(常规的急性经口毒性试验)的第一备选方案。基于多次专家会议的建议,认为本标准应该进行修订,原因如下:1)用 LD₅₀ 值代替 1992 年推荐的临界值作为化学物质分类的标准已经达成广泛的共识,2)认为单一性别动物(通常用雌性)试验的结果是可信的。

2. 传统的急性经口毒性鉴定方法是以动物死亡作为毒性终点。1984 年英国毒理学会(BTS)根据固定剂量法提出一种新的急性毒性测试方法。此种方法可以避免以动物死亡作为毒性终点,而是观察一系列不同的固定剂量中所出现的明显毒性反应。通过英国和世界范围内的体内验证实验,该方法于 1992 年被理事会采纳为试验指南。接下来,通过一系列试验利用数学模型评价了固定剂量法的统计学意义。体内实验和模型研究共同证明了该方法可重复性好,与传统方法相比可以节省动物,使动物遭受较少的痛苦;此方法与其他急性毒性方法(方法指南 423 和 425)一样能对物质进行毒性划分。

3. 在急性经口毒性的指导性文件中提供了如何根据特定的实验目的选择最合适的试验方法的指导,这个指导性文件同时提供了关于 420 的实施和解释。

4. 固定剂量法的原则,在正式试验中只选用中等毒性剂量,不选用致死剂量,也不选择由腐蚀或严重刺激作用引起的或已知会产生明显疼痛或痛苦的染毒剂量。如果发现濒死动物或动物出现明显的疼痛或严重痛苦的症状时,从人道原则出发将其处死,在结果解释时,这些处死的动物应同试验中死亡的动物一样进行解释。指南文件中有专门的部分关于如何判断动物濒死和遭受巨大痛苦和是否应该处死这些动物的标准。

5. 该方法用于提供物质有害属性的信息,使得该物质可以按照 GHS 对化学物质急性毒性划分的标准进行分类定级。

6. 在试验进行前需要收集受试物的所有相关信息。包括物质的标准分类和化学结构;理化性质;有关该物质的各种体内和体外毒理试验结果;与该物质结构相似物质的毒性数据和该物质预期的用途。这些信息是保护人类健康的一类试验所必须收集的信息,并有助于选择合适的起始剂量。

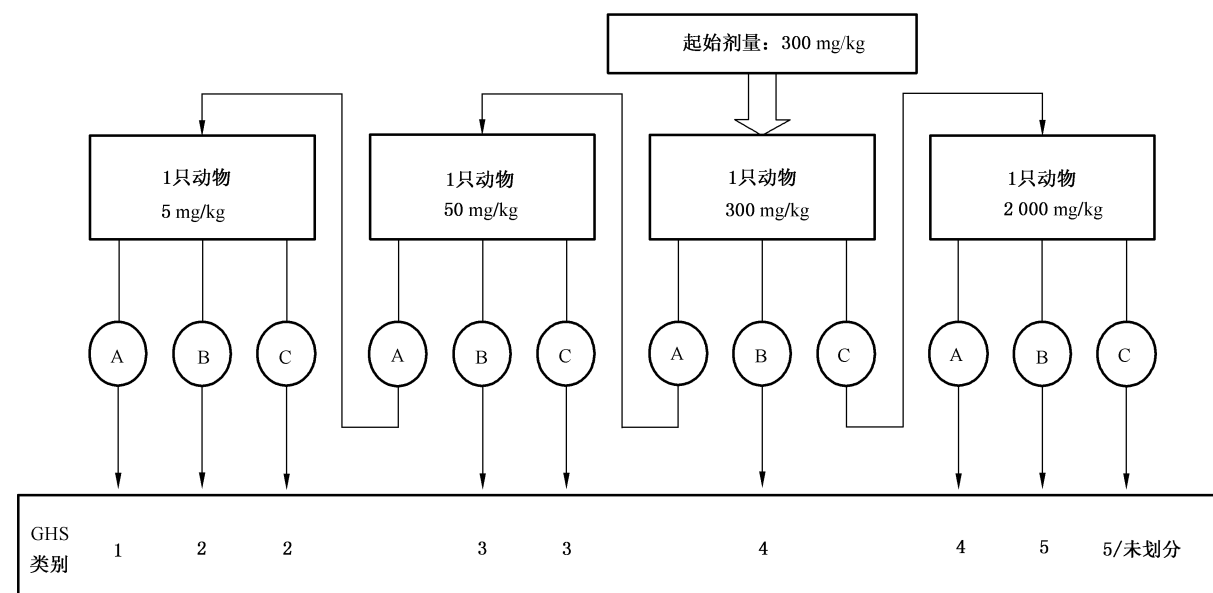


图 B.3 正式试验流程(起始剂量:300 mg/kg)

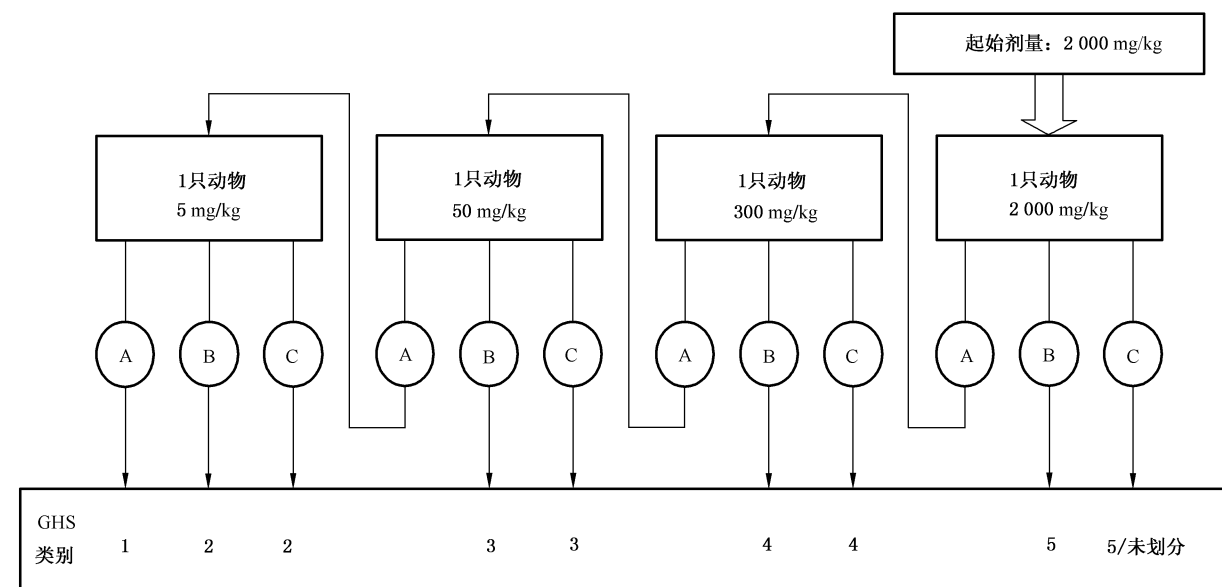


图 B.4 正式试验流程(起始剂量:2 000 mg/kg)

注: A——死亡数大于或等于 2 只;B——观察到明显毒性大于或等于 1 只,或者 1 只死亡;C——无毒性。正式试验中 5 只动物应包含预试验中该剂量组使用过的一只动物。