



中华人民共和国国家标准

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

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

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。

化学品 两代繁殖毒性试验方法

1 范围

本标准规定了化学品两代繁殖毒性试验的范围、试验基本原则、试验方法、试验数据和报告。
本标准适用于检测化学品的繁殖毒性。

2 试验基本原则

- 2.1 本试验将雌、雄动物分为有一定梯度的不同剂量组。P代雄鼠要在生长期染毒受试物且至少要覆盖一个完整的精子形成周期(小鼠约56 d,大鼠70 d)以诱发对生精过程的有害作用。可通过测定一些精子参数(例如精子形态和精子活力)和组织制品及详细的组织病理学检查来检测受试物对精子的影响。如果可从已完成的试验期足够长(例如90 d)的重复染毒试验中获得精子生成的相关数据,本试验则不再需要评价雌性亲代(P)。但为了以后进行的评价,建议保存雌性亲代(P)精子样品和记录数据。为评价受试物对发情期的有害作用,P代雌鼠应从生长期开始染毒并持续几个完整的动情期再交配。雌、雄鼠在交配期继续给予受试物。亲代雌鼠(P)在妊娠期也要继续染毒并持续到子代F1断乳。子代F1断乳后要继续给予受试物,并从子代F1的生长期、成熟期、交配后、子代F2出生,直至F2断乳。
- 2.2 应对所有动物进行临床观察毒性症状和病理学检查,特别注意雌、雄动物生殖系统整体机能状态和表现及对子代生长发育的影响。

3 试验方法

3.1 试验准备

3.1.1 动物品系的选择

首选大鼠。如用别的品系,则应给出适当的理由并作一些必要的改进。但不应使用低生育率或已知具有高发育缺陷率的品系。试验开始前,应尽可能降低试验动物间的体重变异使之不超过相同性别平均体重的20%。

3.1.2 饲养条件

试验动物房的温度应保持在 $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 。虽然相对湿度至少在30%~70%之间,但最好控制在50%~60%。应采用人工照明,12 h明暗交替。实验室常规饲料喂养,不限饮水。经饲料染毒时,应确保受试物在饲料中混合均匀。

试验动物可单笼饲养,也可按性别少量群养。交配过程应从饲养笼取出,放入合适的笼具内进行便于确认交配情况。确定交配后,应将雌鼠放在分娩笼或产笼里单独饲养;也可按少量一组进行群养,在分娩前1 d或2 d移入分娩笼单养。在分娩临近时,应向孕鼠提供合适的垫窝料。

3.1.3 动物准备

选择处于年轻、健康的、没有接受过其他试验的动物。试验前适应实验室环境至少5 d。试验动物应标明种属、品系、来源、性别、体重和(或)周龄。试验之前应明确所用动物的亲属关系以避免发生同胞交配。应将动物随机分为对照组和处理组(推荐按体重进行随机分组)。笼具放置位置也应尽可能避免由于安放位置不同而对试验造成影响。每个动物都要有单独唯一的标记。亲代(P)动物应在开始染毒前完成。子代F1,则在动物断乳并选择用于交配前完成。所有被选的子代F1动物,要记录和保存其窝别来源的信息。当仔鼠需要称重或进行某检查时,出生后应尽可能早地标上唯一的记号。

亲代(P)动物应从断乳后5周~9周开始染毒。所有试验组动物应是尽可能相近的体重和周龄。