

中华人民共和国国家职业卫生标准

GBZ/T 240.15—2011

化学品毒理学评价程序和试验方法 第 15 部分：亚急性经口毒性试验

Procedures and tests for toxicological evaluations of chemicals—
Part 15: Sub-acute oral toxicity test

2011-08-19 发布

2012-03-01 实施



中华人民共和国卫生部 发布

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 15 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:河北省疾病预防控制中心、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:姜红、徐颖、李朝林、孙金秀、高耘、刘海龙。



化学品毒理学评价程序和试验方法

第 15 部分:亚急性经口毒性试验

1 范围

GBZ/T 240 的本部分规定了啮齿类动物亚急性(14 d/28 d)经口毒性试验的试验目的、试验概述、试验方法、数据处理与结果评价、评价报告和结果解释。

本部分适用于检测化学品的亚急性(14 d/28 d)经口毒性。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GBZ/T 224 职业卫生名词术语

GBZ/T 240.1 化学品毒理学评价程序和试验方法 第 1 部分:总则

3 术语和定义

GBZ/T 240.1 界定的术语和定义适用于本文件。

3.1

靶器官 target organ

化学物质在体内呈现毒作用,并引起典型病变的主要器官。

4 试验目的

为确定一定时期内反复多次经口染毒受试样品而引起的健康危害,以明确化学品对动物的蓄积作用及其靶器官,并确定 NOAEL 和 LOAEL,为亚慢性、慢性毒性或致癌试验的剂量设计提供依据。

5 试验概述

以不同剂量的受试样品每日给各组实验动物连续经口染毒 28 d,但在某些情况下,也可进行染毒 14 d。染毒期间每日密切观察动物的毒性反应,期间死亡或试验结束被处死的动物要进行解剖。

6 试验方法

6.1 受试样品处理

受试样品应当新鲜配制,根据试验的目的和受试样品的理化特性,经口染毒可采用灌胃或将受试样品混入饲料、饮水等方式。受试样品应溶解于溶剂中或悬浮于适宜的赋形剂中,建议首选水,其次是植物油(如玉米油)作溶剂,或考虑使用赋形剂(如羧甲基纤维素、明胶、淀粉等)。应先了解溶剂或赋形剂

的毒理特性,并确定受试样品在配置液中的稳定性。

6.2 实验动物和饲养环境

6.2.1 实验动物

一般首选健康成年大鼠,其他啮齿类动物也可使用。雌性动物应是未交配过的。大鼠以6周~8周龄为宜,最大鼠龄不超过9周。在试验开始时,同性别动物体重之间相差不得超过平均体重的20%。

6.2.2 环境设施

试验前动物应在符合国家相应规定的试验环境中适应3 d~5 d,再随机分配到各试验组和对照组中。动物最好单笼饲养,大鼠群养时每笼不超过5只。

6.3 剂量设计

动物应随机分配到试验组与对照组中。试验时至少设三个剂量组和一个对照组,还可增设一个附加组,每组实验动物至少应有10只(雌雄各半)。若计划在试验过程中处死动物,应增加动物数。高染毒剂量的设计应为引起动物明显毒效应但不造成动物死亡,中剂量应引起较轻的可观察到的毒性效应,低剂量应不出现任何毒效应。剂量组的剂量间距以2倍~4倍为宜。对照组除不接触受试样品外,其他处理应与染毒组完全相同。

如果试验中接触水平超过每天1 000 mg/kg体重尚不能引起可观察到的毒性反应,并且根据文献资料能证明类似结构的化学物质亦不产生明显毒性,就不需要用三个剂量组来进行试验。经饮水或喂饲染毒,应以动物体重调整受试样品在水或饲料中的浓度。

6.4 试验步骤

每周染毒7 d,连续14 d/28 d。

以灌胃方式染毒,通过调整受试样品溶液浓度使各剂量组经口染毒的容量一致。每周称体重一次,以作为调整受试样品给药量的依据。

以喂饲或饮水方式染毒,受试样品的混入应不影响正常的营养。应根据染毒剂量和动物体重配制饲料或饮水中受试样品的浓度(mg/kg),每周测体重一次,每日测量一次饲料或饮水消耗量。

6.5 临床观察

观察期限一般为14 d/28 d,每天一次,观察并记录皮肤、被毛、眼、黏膜的改变和呼吸系统、循环系统、神经系统、肢体活动、行为方式等变化发生的时间、程度和持续时间。如发现动物死亡或濒危应及时解剖或冷藏后解剖检查,以减少动物同类互残及死后组织自溶。

6.6 临床检查

6.6.1 血液学检查

试验结束时测定血红蛋白浓度、红细胞数、白细胞总数和分类计数、红细胞压积等,必要时测定凝血功能如凝血时间、凝血酶原时间、凝血激酶时间或血小板等指标。

血液标本应在专用实验室采取,并在适当条件下储存。

6.6.2 血液生化检查

在试验结束时进行。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(BIL)。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。

6.6.3 尿液检查

一般应进行尿液的常规检查,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。

6.6.4 大体解剖

所有动物皆应进行大体检查,内容应包括:体表,各开口处,颅、胸、腹腔及其内容物。解剖分离后的肝、肺、肾、肾上腺、睾丸(卵巢)、附睾、脾、脑、心脏等应尽快称重,以防水分丢失,并立即保存在固定液中,备病理组织学检查。

心、肝、脾、肺、肾、脑、睾丸(卵巢)等的绝对质量和脏器系数(脏器系数=脏器质量/体重 \times 100%)为必测指标,必要时加测其他脏器绝对质量和脏器系数。

6.6.5 病理组织学检查

凡符合以下条件之一的皆应进行病理组织学检查:

- a) 所有高剂量组和对照组动物、大体解剖检查有异常的脏器或组织;
- b) 如高剂量组动物的器官或组织有组织病理学病变时,则应扩展至其他剂量组的相应器官和组织;
- c) 各剂量组大体解剖有异常的器官和组织;
- d) 已被其他试验组证明有病变的附加组动物的器官和组织。

7 数据处理与结果评价

7.1 数据处理

试验结果以表格形式总结,内容包括各组动物数、出现损伤的动物数、损伤的类型和每种损伤动物的百分比。采用适当的统计学方法进行统计。

7.2 结果评价

综合临床观察和临床检查的结果,对受试样品经口14 d/28 d染毒有无毒作用及其毒作用特点,包括受试样品的靶器官、蓄积毒性等做出初步评价;对是否需要更长时间的毒理学试验及其剂量和观察指标提出建议。如发现试验组与对照组差异有显著性或能得出剂量-效应或剂量-反应曲线时,应对NOAEL和LOAEL初步评价。

8 评价报告

除GBZ/T 240.1规定的一般项目外,评价报告还应包括以下内容:

- a) 受试样品的配制方法;受试样品的处理方法及剂量转换的有关计算公式;
- b) 动物的分组情况及对照组的选择;
- c) 染毒剂量的选择;
- d) 各组动物染毒开始时间、试验开始时的平均体重、结束时间,染毒方法介绍,染毒过程的描述、染毒过程中动物体重的变化及动物饲料、水的消耗量;
- e) 观察次数及持续时间,依动物的性别、组别观察试验中体征出现、消失的时间,体征特点的文字描述,动物死亡及剖检的时间,处死动物的体重及各器官的质量,大体解剖及病理检查所见病变特点的详细文字描述,血液及生化结果并附参考正常值;
- f) 各种效应的频数、发生率或均值及标准差;
- g) 所用统计学分析方法及计算结果;
- h) 可能时绘出剂量-效应或剂量-反应曲线。

9 结果解释

本项试验结果可提供亚急性经口(14 d/28 d)染毒的毒作用资料。其结果外推至人的有效性是有限的。
