



中华人民共和国国家标准

GB/T 21826—2008

化学品 急性经口毒性试验方法 上下增减剂量法(UDP)

Chemicals—Test method of acute oral toxicity—
Up-and-down-procedure(UDP)

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 急 性 经 口 毒 性 试 验 方 法
上 下 增 减 剂 量 法 (UDP)

GB/T 21826—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 1.5 字 数 42 千 字

2008 年 8 月 第 一 版 2008 年 8 月 第 一 次 印 刷

*

书 号 : 155066 · 1-32681

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

前 言

本标准等同采用经济合作与发展组织(OECD)化学品测试方法 No. 425(2006 年)《急性经口毒性——上下增减剂量法(UDP)》(英文版)。

本标准做了下列编辑性修改：

——文本格式上按 GB/T 1.1—2000 做了编辑性修改；

——增加了“OECD 引言”部分，把 OECD 化学品测试方法 No. 425 中的试验须知部分内容纳入“OECD 引言”中；

——增加了“范围”一章；

——OECD 化学品测试方法 No. 425 附录(定义)部分改为本标准第 2 章“术语和定义”；

——删除了 OECD 化学品测试方法 No. 425 的“参考文献”大部分。

本标准附录 A 和附录 C 为规范性附录、附录 B 为资料性附录。

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：深圳出入境检验检疫局。

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：刘志红、李彬、刘丽、刘贤杰、陈向阳、王宏菊、陈美容、李智儒、刘宇泓、陈强、许崇辉。

OECD 引言

引言

经济合作与发展组织(OECD)化学品测试指南按照科学的进展或者改变评估惯例进行阶段性评论。上下增减剂量法最初是由 Dixon 和 Mood 提出。1985 年, Bruce 建议使用上下增减剂量法(UDP)测定化学品急性毒性。上下增减剂量法中 LD₅₀ 的实验设计有几次变更。本指南是基于 Bruce 提出的测试方法, 该测试方法 1987 年被 ASTM 采纳, 并于 1990 年进行了修订。1995 年发表了使用 UDP、传统 LD₅₀ 测试方法和固定剂量法(FDP, OECD 测试指南 420)三种方法得到的研究结果。从 Dixon 和 Mood 早期的论文开始, 很多使用这些方法进行条件优化的研究相继出现在生物和应用论文里。基于 1999 年几次专家会议上的建议, 因以下原因需对方法进行及时修订: i) 国际上在使用协调 LD₅₀ 分界值对化学品进行分级的问题上已达成共识; ii) 一般认为测试一种性别(通常是雌性)足够了; iii) 为了使单点评估更有意义, 需对置信区间(CI)进行评估。

本指南文件中给出的测试程序旨在以最小量的动物测出化学品的急性经口毒性。除了评价 LD₅₀ 和置信区间, 试验中还观察毒性表现, 测试指南 425 和 420、430 的修订是同时进行的。

在指南文件经口毒性测试部分可以选择一个最合适的测试方法来进行某个特定目标的测试。该指南文件还包括对指南文件 425 执行和解释的附加信息。

试验须知

实验室在进行试验之前应该考虑可得到的受试物的所有信息。信息包括受试物的识别和化学结构; 物理化学性质; 受试物的任何活体外或活体内毒性试验结果; 结构相关物质或相似化合物的毒理学数据; 还包括受试物的预期使用信息。该信息有助于推断在人体健康和环境保护试验方面的相关性, 另外还有助于选择合适的起始剂量。

本方法允许对 LD₅₀ 的评估附带一个置信区间, 根据化学品分类及标记全球协调制度中急性毒性化学品的分类标准, 依据这些试验结果可以对物质进行定级和分类。

当没有任何信息对 LD₅₀ 和剂量-反应曲线斜率进行初步评价时, 建议使用计算机模拟结果, 从 175 mg/kg 附近开始, 利用剂量的半对数单位(对应剂量级数因子 3.2)可以产生最好的结果。如果物质可能是高度毒性的, 则应对该起始剂量进行修正。采用半对数间距可以较高效率的使用动物, 增加了预测 LD₅₀ 的准确性。由于本方法对起始剂量有偏倚, 故初始剂量的选择一定要低于估计的 LD₅₀。然而, 与其他急性毒性方法相似, 对可变性大的化学品(如, 低的剂量-反应曲线斜率)致死量的评估还是会引入偏差, LD₅₀ 会有一个大的统计误差。主要试验部分中的停止规则可以对此进行校正, 停止规则不仅仅是一个试验观察的固定数量(见 5.3.2.2.3), 它对评估的准确性也是很关键的。

本方法较易适用于染毒后一天或两天内就引起死亡的物质。而不适用于染毒后可能发生迟发性死亡(5 d 或以上)的物质。

计算机建立了试验顺序并提供了最终评估, 简化了逐个动物的计算。

如果知道受试物在某个剂量有腐蚀或严重刺激行为而导致显著疼痛, 则不需要实施试验。应人道处死濒死的动物或明显痛苦或表现出严重和持久疼痛的动物, 应等同于实验中死亡的动物对试验结果进行解释。

限量试验可有效应用于低毒性的化学品。

化学品 急性经口毒性试验方法

上下增减剂量法(UDP)

1 范围

本标准规定了化学品急性经口毒性试验方法——上下增减剂量法(UDP)的范围、术语和定义、试验原则、试验方法、数据和报告。

本标准适用于化学品急性经口毒性试验方法——上下增减剂量法(UDP)。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

ASTM E 1163—1987 评定剧毒口服灭鼠剂试验方法

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

急性经口毒性 acute oral toxicity

将受试物在 24 h 内给受试动物一次经口染毒或多次经口染毒后所产生的有害效应。

3.2

延迟死亡 delayed death

48 h 内受试动物不引起死亡或出现濒死状态,但在 14 d 的观察期间内出现死亡。

3.3

剂量 dose

受试动物进行染毒试验时给予受试物的量,以质量(g, mg)来表示,或以动物每单位体重的受试物量来表示(如 mg/kg)。

3.4

剂量级数因子 dose progression factor

有时被称为剂量步进因子。是指当一只动物存活时,下一只动物增加成倍剂量(即剂量级数);或当一只动物死亡时,下一只动物成倍减少剂量。剂量级数因子建议为 $1/(\text{估计的剂量-反应曲线斜率})$ 的对数。默认的剂量级数因子为 3.2,即 0.5 或 $1/2$ 的反对数。

3.5

化学品分类及标记全球协调制度(GHS) globally harmonised classification system for chemical substances and mixtures

化学品分类及标记全球协调制度,是经济合作与发展组织(OECD)(人类健康和环境),联合国危险货物运输专家委员会(UNCETDG)(理化特性)和国际劳工组织(ILO)(危险货物运输信息传递)的联合行动。并与化学品有效管理机构间规划组织(IOMC)协调一致。

3.6

临近死亡 impending death

在下一个计划观察期前出现垂死状态或死亡。啮齿动物的临近死亡状态的表现有抽搐、侧卧、斜躺和震颤(细节可见人道处死终点指南文件)。