

· 安全生产、劳动保护政策法规系列专辑 ·

化学品毒性鉴定技术规范专辑

《安全生产、劳动保护政策法规系列专辑》编委会



中国劳动社会保障出版社

· 安全生产、劳动保护政策法规系列专辑 ·

化学品毒性鉴定技术规范专辑

《安全生产、劳动保护政策法规系列专辑》编委会

中国劳动社会保障出版社

图书在版编目(CIP)数据

化学品毒性鉴定技术规范专辑/《安全生产、劳动保护政策法规系列专辑》编委会编. —北京:中国劳动社会保障出版社, 2006

安全生产、劳动保护政策法规系列专辑

ISBN 7-5045-5470-7

I. 化… II. 安… III. 化学品-毒性鉴定-规范-中国
IV. TQ086.5-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 010002 号

中国劳动社会保障出版社出版发行

(北京市惠新东街1号 邮政编码:100029)

出版人: 张孝欣



北京北苑印刷有限责任公司印刷装订 新华书店经销
850毫米×1168毫米 32开本 11.625印张 301千字

2006年9月第1版 2006年9月第1次印刷

定价: 24.00元

读者服务部电话: 010-64929211

发行部电话: 010-64927085

出版社网址: <http://www.class.com.cn>

版权所有 侵权必究

举报电话: 010-64911344

目 录

卫生部关于印发《化学品毒性鉴定技术规范》的通知

.....	(1)
一 总则	(2)
二 试验方法	(17)
(一) 第一阶段试验	(17)
急性吸入毒性试验	(17)
急性经皮毒性试验	(22)
急性经口毒性试验	(25)
急性眼刺激性/腐蚀性试验	(29)
皮肤刺激性/腐蚀性试验	(37)
皮肤变态反应试验 (皮肤致敏试验)	(42)
(二) 第二阶段试验	(70)
鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验 (Ames 试验)	(70)
体外哺乳动物细胞染色体畸变试验	(80)
体内哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验	(87)
体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验	(95)
哺乳动物精原细胞/初级精母细胞染色体畸变试验	(101)
精子畸形试验	(111)

啮齿类动物显性致死试验.....	(114)
免疫毒性评价试验方法.....	(120)
亚急性吸入 (14/28 d) 毒性试验	(131)
亚急性经皮 (21/28 d) 毒性试验	(138)
亚急性经口 (14/28 d) 毒性试验	(144)
(三) 第三阶段试验	(151)
亚慢性吸入毒性试验.....	(151)
亚慢性经皮毒性试验.....	(155)
亚慢性经口毒性试验.....	(159)
致畸试验.....	(167)
两代繁殖毒性试验.....	(175)
迟发性神经毒性试验.....	(181)
(四) 第四阶段试验	(188)
慢性吸入毒性试验.....	(188)
慢性经皮毒性试验.....	(196)
慢性经口毒性试验.....	(205)
致癌试验.....	(212)
慢性毒性/致癌性合并试验	(223)
毒物代谢动力学试验.....	(234)
(五) 参考试验方法	(244)
皮肤变态反应试验-局部淋巴结法	(244)
大肠杆菌回复突变试验.....	(250)
酵母菌基因突变试验.....	(261)
体外哺乳动物细胞正向基因突变试验.....	(265)
果蝇伴性隐性致死试验.....	(273)
枯草杆菌基因重组试验.....	(277)

体外哺乳动物细胞程序外 DNA 合成 (UDS) 试验	(288)
体内哺乳动物外周血细胞微核试验	(297)
体外哺乳动物姊妹染色单体交换 (SCE) 试验	(304)
体内哺乳动物骨髓细胞姊妹染色体交换 (SCE) 试验	(313)
繁殖/生长发育毒性筛选试验	(321)
亚急性毒性联合繁殖/发育毒性筛选试验	(328)
一代繁殖毒性试验	(338)
神经毒性筛选组合试验	(344)
参考文献	(353)
化学品毒性鉴定管理规范	(356)

卫生部关于印发《化学品毒性 鉴定技术规范》的通知

(卫监督发〔2005〕272号，2005年7月11日印发)

各省、自治区、直辖市卫生厅局，新疆生产建设兵团卫生局，中国疾病预防控制中心、卫生部卫生监督中心：

为了规范化学品毒性鉴定工作，加强对化学品毒性鉴定工作的管理，根据《中华人民共和国职业病防治法》和《危险化学品管理条例》等法律法规的规定，我部组织制订了《化学品毒性鉴定技术规范》。现印发给你们，请遵照执行。本规范自2005年10月1日起施行。实施中出现的问题，请及时反馈我部卫生执法监督司。

附件：化学品毒性鉴定技术规范



总 则

1 依据

根据《中华人民共和国职业病防治法》《作业场所使用有毒物品劳动保护条例》《危险化学品安全管理条例》《职业卫生技术服务机构管理办法》《化学品毒性鉴定管理规范》制定本规范。

2 范围

本规范规定了化学品毒性鉴定的毒理学检测程序、项目和方法，适用于化学品毒性鉴定和评价。

3 规范性引用文件

GB 14924—2001 实验动物与饲料标准

GB 14925—2001 实验动物、环境及设施

OECD Guidelines for Testing of Chemicals (1981—2002)

USA Code of Federal Regulations, Title 40, Volume 28

USEPA OPPTS Health Effects Test Guidelines (1996—2000)

4 术语解释

化学品 (Chemicals): 本规范所称化学品, 系指工业用和民用的化学原料、中间体、产品等单分子化合物、聚合物以及不同化学物组成的混合剂与产品。不包括法律、法规已有规定的食

品、食品添加剂、化妆品、药品等。

急性吸入毒性 (Acute Inhalation Toxicity): 实验动物短时间 (24 h 内) 持续吸入一种可吸入性受试样品后, 在短期内出现的健康损害效应。

半数致死浓度 (Median Lethal Concentration, LC_{50}): 指在一定时间内经呼吸道吸入受试样品后引起受试动物发生死亡概率为 50% 的浓度。以单位体积空气中受试样品的质量 (mg/m^3) 来表示。

急性经皮毒性 (Acute Dermal Toxicity): 实验动物短时间 (24 h 内) 经皮肤接触受试样品后, 在短期内出现的健康损害效应。

急性经口毒性 (Acute Oral Toxicity): 一次或在 24 h 内多次经口给予实验动物受试样品后, 动物在短期内出现的健康损害效应。

半数致死剂量 (Median Lethal Dose, LD_{50}): 在一定时间内经口或经皮给予受试样品后, 使受试动物发生死亡概率为 50% 的剂量。以单位体重接受受试样品的质量 (mg/kg 体重或 g/kg 体重) 来表示。

皮肤刺激性 (Dermal Irritation): 皮肤涂敷受试样品后局部产生的可逆性炎性变化。

皮肤腐蚀性 (Dermal Corrosion): 皮肤涂敷受试样品后局部引起的不可逆组织损伤。

眼刺激性 (Eye Irritation): 眼球表面接触受试样品后产生的可逆性炎性变化。

眼腐蚀性 (Eye Corrosion): 眼球表面接触受试样品后引起的不可逆性组织损伤。

皮肤致敏 (过敏性接触性皮炎) (Skin Sensitization, Allergic Contact Dermatitis): 皮肤对一种物质产生的免疫源性皮肤反应。对于人类这种反应可能以瘙痒、红斑、丘疹、水疱、融合水

疱为特征。动物的反应不同，可能只见到皮肤红斑和水肿。

亚急性经口毒性 (Subacute Oral Toxicity)：实验动物在 14~28 d 内，每日经口接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚急性经皮毒性 (Subacute Dermal Toxicity)：实验动物在 14~28 d 内，每日经皮接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚急性吸入毒性 (Subacute Inhalation Toxicity)：实验动物在 14~28 d 内，每日经呼吸道接触受试样品后所引起的健康损害效应。

致突变性 (Mutagenicity)：受试样品引起原核或真核细胞、或实验动物遗传物质发生结构和/或数量改变的效应。

免疫毒性 (Immunotoxicity)：受试样品引起机体免疫功能抑制或异常增强的效应。

神经毒性 (Neurotoxicity)：受试样品对神经系统功能或结构的损害效应。

亚慢性经口毒性 (Subchronic Oral Toxicity)：实验动物在其部分生存期（不超过 10% 寿命期）内，每日经口接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚慢性经皮毒性 (Subchronic Dermal Toxicity)：实验动物在其部分生存期（不超过 10% 寿命期）内，每日经皮接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚慢性吸入毒性 (Subchronic Inhalation Toxicity)：实验动物在其部分生存期（不超过 10% 寿命期）内，每日经呼吸道接触受试样品后所引起的健康损害效应。

蓄积毒性 (Cumulative Toxicity)：受试样品在体内蓄积引起的有害效应，蓄积有两种形式：(1) 物质蓄积，即长期反复接触受试样品时，由于吸收速度超过消除速度导致的该物质在体内逐渐增多；(2) 功能蓄积，即受试样品虽然在体内的代谢和排出速度较快，但其造成的损伤恢复慢，在前一次的损伤未恢复前又发生新的损伤，如此残留损伤的累积称为功能蓄积。

致畸性 (Teratogenicity): 受试样品在胚胎发育期引起胎仔永久性结构和功能异常的效应。

生殖毒性 (Reproduction Toxicity): 受试样品对亲代繁殖功能或能力的影响和/或对子代生长发育的损害效应。

生长发育毒性 (Developmental Toxicity): 妊娠动物接触受试样品而引起的子代在出生以前、围产期和出生以后所显现出的机体缺陷或功能障碍。

无可见有害作用水平 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL): 在规定的试验条件下, 用现有的技术手段或检测指标未观察到任何与受试样品有关的毒性作用的最大染毒剂量或浓度。

最低可见有害作用水平 (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL): 在规定的试验条件下, 受试样品引起实验动物形态、功能、生长发育等发生有害改变的最低染毒剂量或浓度。

慢性毒性 (Chronic Toxicity): 实验动物在其正常生命期的大部分时间内接触受试样品所引起的健康损害效应。

致癌作用 (Carcinogenesis): 受试样品引起肿瘤发生率和/或类型增加、潜伏期缩短的效应。

基准剂量 (Benchmark Dose, BMD): 由于 NOAEL 和 LOAEL 都是实验中的具体剂量值, 易受每组样本含量大小和组间距宽窄等因素影响, 故设定基准剂量, 可选择 ED_1 (概率为 1% 的受试个体出现效应的剂量), 或选择 ED_5 (概率为 5% 的受试个体出现效应的剂量) 或 ED_{10} (概率为 10% 的受试个体出现效应的剂量) 的 95% 可信限下限。

毒物代谢动力学 (Toxicokinetics): 定量研究毒物在体内吸收、分布、生物转化、排泄等过程随时间变化的动态规律的学科。

安全系数 (Safety Factor, SF): 在以动物试验数据外推到

人，或以小范围人群调查结果判断所评价的化学品对大范围人群的有害作用时，为排除所涉及的不确定因素而设定的系数，用于制定化学品控制标准，以保证接触人群的安全。

危险性参考剂量 (Risk Reference Dose, RfD): 危险度达到可接受程度的剂量。

危险性参考浓度 (Risk Reference Concentration, RfC): 危险度达到可接受浓度的浓度。

日允许摄入量 (Acceptable Daily Intake, ADI): 终身每日摄入化学物而不引起可检出的健康损害效应的剂量，一般以 $\text{mg/kg 体重} \cdot \text{d}$ 表示。

(致癌物的) 实际安全剂量 (Virtually Safe Dose, VSD): 化学品引起致癌率有 99% 的把握低于 10^{-6} 的剂量水平。

职业接触限值 (Occupational Exposure Limit, OEL): 是职业性有害因素的接触限制量值，指劳动者在职业活动过程中长期反复接触对机体不引起急性或慢性有害健康影响的容许接触水平。

最高容许浓度 (Maximal Allowable Concentration, MAC): 指工作地点、在一个工作日内、任何时间均不应超过的有毒化学物的浓度。

5 化学品毒性鉴定程序和方法

化学品毒性鉴定分为四个阶段：

(1) 第一阶段 (急性毒性试验、眼刺激试验和皮肤刺激试验)

主要是急性毒性参数的测定和了解受试样品对皮肤、黏膜的刺激性以及致敏性，为毒性分级和标签管理提供依据。同时，可了解受试样品对机体造成急性损害的可能性和严重程度，并为第二阶段各项试验的剂量设计提供依据。在测定 LD_{50} 时，一般要求用两种动物，染毒途径应包括所有人体可能的接触途径。

- 急性吸入毒性试验
- 急性经皮毒性试验
- 急性经口毒性试验
- 急性眼刺激性/腐蚀性试验
- 皮肤刺激性/腐蚀性试验
- 皮肤变态反应试验（皮肤致敏试验）

(2) 第二阶段（亚急性毒性试验和致突变试验）

主要是了解受试样品的亚急性毒性和遗传毒性，为第三阶段各项试验剂量设计和观察指标的选择提供依据，并对受试样品的致癌性进行预测。

- 鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验（Ames 试验）
- 体外哺乳动物细胞染色体畸变试验
- 体内哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验
- 体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验
- 哺乳动物精原细胞/初级精母细胞染色体畸变试验，或
- 精子畸形试验
- 啮齿类动物显性致死试验
- 免疫毒性评价试验方法
- 亚急性吸入（14/28 d）毒性试验
- 亚急性经皮（21/28 d）毒性试验
- 亚急性经口（28 d）毒性试验

(3) 第三阶段（亚慢性毒性试验、致畸试验、繁殖试验）

通过亚慢性试验进一步确定多次重复染毒的毒作用性质和靶器官，初步确定 NOAEL 或 LOAEL，为第四阶段各项试验的剂量设计和观察指标的选择提供依据；通过致畸试验判断受试样品的胚胎毒性及其是否有致畸性。通过繁殖试验，可判断受试样品对生殖过程的损害作用。通过迟发性神经毒性试验，可判断受试样品是否具有迟发性神经毒性作用。

- 亚慢性吸入毒性试验

- 亚慢性经皮毒性试验
- 亚慢性经口毒性试验
- 致畸试验
- 两代繁殖毒性试验
- 迟发性神经毒性试验

(4) 第四阶段（慢性毒性试验和致癌试验）

通过慢性毒性试验可确定受试样品的 NOAEL 和 LOAEL，为推算受试样品的安全接触限值提供依据。通过致癌试验可以确定受试样品对受试实验动物的致癌性。通过代谢动力学试验可以了解受试样品的吸收、分布、代谢和排泄特点，了解蓄积毒性作用及其可能的靶器官和毒性作用机理。

- 慢性吸入毒性试验
- 慢性经皮毒性试验
- 慢性经口毒性试验
- 致癌试验或慢性毒性试验合并致癌试验
- 毒物代谢动力学试验

参考方法

- 皮肤变态反应试验——局部淋巴结法
- 大肠杆菌回复突变试验
- 酵母菌基因突变试验
- 体外哺乳动物细胞正向基因突变试验
- 果蝇伴性隐性致死试验
- 枯草杆菌基因重组试验
- 体外哺乳动物细胞程序外 DNA 合成 (UDS) 试验
- 体内哺乳动物外周血细胞微核试验
- 体外哺乳动物姊妹染色单体交换 (SCE) 试验
- 体内哺乳动物骨髓细胞姊妹染色体交换 (SCE) 试验
- 繁殖/生长发育毒性筛选试验
- 亚急性毒性合并繁殖/发育毒性筛选试验

- 一代繁殖试验
- 神经毒性筛选组合试验

6 化学品毒性鉴定项目的选择原则

6.1 试验项目的选择应当根据化学品的理化特性，特别是通过对其化学结构与活性关系进行初步分析，并尽量了解其使用范围、生产或使用过程、人体接触情况和现有文献资料，根据具体情况选择系统的或补充的毒性试验。在化学品毒性鉴定过程中，根据各阶段的试验结果，有针对性地取舍进一步试验的项目和观察指标，以完善对该化学品所做出的毒性鉴定资料的科学性和可靠性。

6.2 受试样品的染毒途径应与人体可能接触的途径一致，对人体有可能通过呼吸道、皮肤和消化道三种途径接触的化学品，应进行吸入、经皮和经口三种染毒途径的各项试验；常温下呈气态的化学品一般不进行经口染毒途径的各项试验； 20°C 蒸气压 $\leq 1 \times 10^{-2} \text{ Pa}$ 的非粉末状化学品一般不需进行吸入染毒途径的各项试验。

6.3 对有可能与皮肤或眼睛接触的化学品，应进行皮肤或眼睛刺激性试验；如化学品的 $\text{pH} \leq 2$ 或 $\text{pH} \geq 11$ ，则不必进行皮肤和黏膜的刺激试验，可认为其对皮肤和眼睛有腐蚀作用。

6.4 对有可能与皮肤反复接触的化学品，应进行皮肤致敏试验；经皮毒性属高毒以及对皮肤有腐蚀作用的化学品则不进行皮肤致敏试验。

6.5 我国首创或根据国内外文献报道首次生产的化学品，原则上需进行四个阶段的毒理学试验。首先必须做急性毒性试验、亚急性毒性试验、亚慢性毒性试验、三项致突变试验（包括基因水平和染色体水平的体外、体内试验）、致畸试验和繁殖试验。根据试验结果，判断是否需继续做其他试验项目。

6.6 引进国外的生产技术，生产国外已登记生产和批准应

用的化学品，如国内的生产单位能证明所生产化学品的理化性质、纯度、主要杂质成分及含量均与国外同类化学品一致时，可先进行第一阶段和两项致突变试验（包括基因水平和染色体水平两种类型的试验）。如试验结果与国外同类化学品一致，可不继续进行第三阶段和第四阶段试验。

6.7 与国内已获批准生产的化学品属同类化学品的，如国内的生产单位能证明所生产化学品的理化性质、纯度、主要杂质成分及含量均与国内同类化学品一致时，可先进行急性毒性试验和一项致突变试验。如试验结果与国内同类化学品一致，可不继续进行试验。

6.8 凡将两种以上的化学品混配成新的制剂时，除必须按相应要求对其成分分别进行试验外，还应进行急性联合毒性试验，如有明显的协同作用，则根据具体情况对该制剂进行必要的其他毒性试验。

6.9 致突变试验的选择原则。

6.9.1 进行三项致突变试验的化学品，如两项或三项试验结果为阳性，应进行致癌试验。如仅一项试验结果为阳性，应增做另一项同类型的致突变试验，如结果仍为阳性，应进行致癌试验；如结果为阴性，可不继续进行试验。如三项结果均为阴性，可不继续进行试验。

6.9.2 进行两项致突变试验的化学品，如两项试验结果均为阳性，应进行第三阶段和第四阶段的相应试验。如仅一项试验结果为阳性，应增做另一项同类型的致突变试验。如结果仍为阳性，应进行第三阶段和第四阶段的相应试验；如结果为阴性，可不继续进行试验。如两项结果均为阴性，可不继续进行试验。

6.9.3 进行一项致突变试验的化学品，如试验结果为阳性，应增做另一项同类型的致突变试验。如结果仍为阳性，应进行第三阶段和第四阶段的相应试验。如结果为阴性，可不继续进行试验。

7 受试样品的规定

7.1 受试样品必须是按照既定的生产工艺和配方进行规范化生产的产品，其成分和浓度与实际生产、经营和使用的产品相同。

7.2 提供与受试样品毒性有关的物理、化学性质资料。

7.2.1 化学名称、CAS 编号、结构式。

7.2.2 测定方法、纯度、所含主要杂质、光谱图。

7.2.3 性状、气味、稳定性（热、空气、光）。

7.2.4 密度、熔点、沸点、闪点、蒸气压、表面张力、水中溶解度、脂溶性（说明溶剂种类）、脂水分配系数（说明溶剂种类）、膨胀系数、爆炸极限、pH 值、一定 pH 值下的水解情况。

7.3 提供原料来源、生产工艺、人的可能摄入量、使用说明书等有关资料。

7.4 对受试样品的处理。

7.4.1 受试样品应新鲜配制。除非有资料表明以溶液（或乳浊液、悬浊液等）保存具有稳定性。固体受试样品应溶于或悬于适当的赋形剂（溶剂或载体）中，并进行稀释。液体受试样品可直接使用或稀释后使用。根据受试样品的理化性质（水溶性和/或脂溶性）确定受试样品所用的赋形剂。所用赋形剂在使用剂量水平对实验动物、菌株或细胞应不产生毒性作用，且不与受试样品发生任何化学反应，并能保持受试样品的稳定性。常用的赋形剂为蒸馏水、等渗盐水、植物油、食用淀粉、羧甲基纤维素等。如不是常用赋形剂，应有参考资料说明其成分。

7.4.2 对膨胀系数较高的化学品应考虑膨胀系数对试验结果的影响，急性经口毒性试验中的最高剂量应为实验动物能够耐受的最大染毒剂量，并根据试验结果确定其他试验的剂量设计，如最大染毒剂量未观察到明显毒性效应，则体内致突变试验、亚