

# SN

## 中华人民共和国出入境检验检疫行业标准

SN/T 2180—2014  
代替 SN/T 2180—2008

### 毒物代谢动力学试验

Toxicokinetics test

2014-04-09 发布

2014-11-01 实施

中 华 人 民 共 和 国 发 布  
国家质量监督检验检疫总局



# 目 次

前言 .....	III
引言 .....	IV
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语、定义和缩略语 .....	1
4 方法 .....	2
4.1 预试验 .....	2
4.2 动物选择 .....	2
4.2.1 物种 .....	2
4.2.2 年龄和品系 .....	2
4.2.3 动物数量和性别 .....	2
4.2.4 饲养条件 .....	2
4.3 受试物 .....	3
4.4 剂量选择 .....	3
4.4.1 预试验 .....	3
4.4.2 正式试验 .....	3
4.5 受试物染毒 .....	4
4.6 测量 .....	4
4.6.1 质量平衡 .....	4
4.6.2 吸收 .....	4
4.6.3 生物利用度 .....	5
4.6.4 组织分布 .....	5
4.6.5 代谢 .....	5
4.6.6 排泄 .....	6
4.7 时间进程试验 .....	6
4.7.1 血浆/血液动力学 .....	6
4.7.2 其他组织动力学 .....	7
4.7.3 酶诱导/抑制 .....	7
4.8 补充方法 .....	7
4.8.1 体外信息的应用 .....	7
4.8.2 使用毒性试验中的毒代动力学数据作为补充信息 .....	8
4.8.3 毒代动力学模型的应用 .....	8
4.9 其他暴露途径 .....	8
4.9.1 经皮途径 .....	8
4.9.2 吸入途径 .....	9
5 数据和报告 .....	9
5.1 数据汇总 .....	9

5.2 报告格式 .....	9
5.2.1 摘要 .....	9
5.2.2 介绍 .....	9
5.2.3 材料和方法 .....	9
5.2.4 结果 .....	10
5.2.5 讨论和结论 .....	11
附录 A (资料性附录) 有关的术语、定义和缩略语 .....	12
参考文献 .....	16

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

SN/T 2180—2008《毒物代谢动力学》修改采用联合国经济合作与发展组织(OECD)化学品测试指南 No.417《毒物动力学试验》(1984)。OECD 于 2010 年对化学品测试指南 No.417《毒物代谢动力学》(Toxicokinetics)(1984)进行了修订。本标准技术内容与 OECD 化学品测试指南 417《毒物代谢动力学》(Toxicokinetics)(2010)基本一致,因此,也对 SN/T 2180—2008《毒物代谢动力学》进行了修订。本标准与 SN/T 2180—2008《毒物代谢动力学》相比,主要存在以下差异:

- 增加了引言部分;
- 对实验动物的年龄有了明确要求;
- 明确提出应使用<sup>14</sup>C 放射性同位素标记的受试物,但取消了测定方法灵敏度、准确度和精密度方面的明确要求;
- 对染毒剂量和染毒途径有了更加详细的说明并增加了补充的试验方法;
- 对测量指标进行了调整,取消了试验过程中的动力学模型,增加了吸收百分比和生物利用度等指标及相应的计算公式;
- 对结果的汇总与报告内容进行了细化。

本标准由国家认证认可监督管理委员会提出并归口。

本标准起草单位:中华人民共和国宁波出入境检验检疫局。

本标准主要起草人:陈小青、马中春、章胜乔、孙运、谭曜、陈丹超、虞维娜。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为:

- SN/T 2180—2008。



## 引 言

毒物代谢动力学研究(toxicokinetics test, TK)可获得关于化学品吸收、分布、生物转化(如代谢)和排泄方面的足够信息,从而可将浓度或剂量与观察到的毒性进行关联,还有助于探讨毒性机制。通过评价实验动物暴露于受试物所产生的影响以及揭示该受试物是否具有循环性(母体物质/代谢物),TK研究还有助于探讨其他毒理学研究。从上述研究中获得的基本 TK 参数在评价组织和/或器官中受试物蓄积可能性以及暴露于该受试物后发生生物转化可能性方面可提供宝贵的信息。

TK 数据有助于评估动物毒性数据外推至人类危害和/或风险评估时的充分性和相关性。此外,TK 研究还可为确定毒性研究的剂量水平(线性与非线性动力学)、染毒途径、生物利用度及与研究设计有关的一些问题提供有用的信息。TK 数据的类型可用于基于生理学毒代动力学(physiologically based toxicokinetic, PBTK)模型的发展。

代谢物/TK 数据在提示潜在毒性、作用模型以及它们与剂量水平和暴露途径的关联方面有着重要作用。此外,代谢数据还可用于评价暴露于外源性化学品代谢物的毒理学意义。

充分足够的 TK 数据可为进一步的定量构效关系的可接受性和适用性、交叉参照以及在物质安全性评价上的组间处理等方面提供有力支持。动力学数据也可用来衡量其他研究(比如体内/体外)毒理学上的相关性。

除非明确提及了另一种染毒途径(见 7.1、7.2),本标准通常指受试物的经口染毒。

主管部门对不同级别化学品(例如杀虫剂、杀菌剂、工业化学品等)的毒代动力学测量终点和参数有着不同的要求。与大多数测试指南(Test Guideline, TG)不同的是,本标准描述的 TK 测试包括多个测量和终点。今后,OECD 将会颁布几个新的测试指南和/或指导性文件(Guidance Document, GD)对每一个测试终点进行逐个描述并力争详细。就本标准而言,其试验方法或评价方法是按照主管部门的特定需求和/或需要进行的。

出于管理目的,在评价某种化学品的 TK 行为上,可进行很多种研究。但出于某种特定管理需要或现状,并不是所有的研究都可用于化学品的评价。有时,得要在毒代动力学研究设计中灵活地考虑该化学品的特性。有时,为解决化学品相关危害和风险担忧,需要设计一系列特定的问题。在某些情况下,采集的 TK 数据也可作为其他毒理学研究评估的一部分。在其他一些情况下,出于监管需要和/或在化学品评估中出现了一些新的问题,则有必要进行额外的和/或更广泛的 TK 研究。

为提高研究质量并避免不必要的动物使用,在开展此项研究之前,应充分考虑化学品和相关代谢物及类似物的所有可获得的信息,包括从其他有关测试方法(体内试验、体外试验和/或计算机评估)获得的数据。化学品的理化特性,如辛醇-水分配系数(以  $\log P_{ow}$  表示)、pKa、水溶解性、蒸汽压力、分子质量等对研究计划的设计和结果解释有所帮助。上述参数可通过使用 OECD 测试指南中的方法而获得。

本标准不适用于某些特殊情况的说明,如怀孕期或泌乳期动物及其子代,或评价食用动物后的潜在残留。但是,通过本标准试验方法所获得的数据可为上述研究的设计提供背景信息。本标准也不适用于测试纳米材料。OECD 所做的纳米材料适用性预审的报告表明,本标准不适用于纳米材料<sup>1)</sup>。

进行本试验时应考虑动物福利。OECD 19 号指导性文件<sup>2)</sup>对人道处理动物有着指导意义。本标准中描述的所有体内和体外研究均推荐采用 OECD 19 号指导性文件。

---

1) 参考文献[1]。

2) 参考文献[2]。



## 毒物代谢动力学试验

### 1 范围

本标准规定了化学品毒物代谢动力学试验的术语和定义、实验动物、试验方法、样本收集与结果评价。

本标准适用于化学品的毒物代谢动力学试验。

### 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。

GB 14924.1 实验动物 配合饲料通用质量标准

GB 14925 实验动物 环境及设施

GB/T 21605 化学品急性吸入毒性试验方法(OECD TG 403)

GB/T 27825 化学品 皮肤吸收 体内试验方法(OECD TG 427)

### 3 术语、定义和缩略语

附录 A 界定的以及下列术语、定义和缩略语适用于本文件。

#### 3.1

**生物利用度 bioavailability**

外源性化学品由染毒部位进入体循环的速度和程度。一般指染毒剂量中进入到体循环中或可用于生理活性位点的那部分。通常,某物质的生物利用度指的是母体化合物,但有时也涉及其代谢产物,不过,只考虑一种化学形式。需注意的是,生物利用度和吸收是不同概念。如经口吸收(即出现在肠壁和门脉循环)和生物利用度(即存在于全身血液和组织)两者之间的区别主要起因于肠壁代谢或外排运输回肠腔或肝脏中的系统前代谢所引起的化学降解<sup>3)</sup>。在人类风险评估(从高往低进行剂量推断,不同途径间推断)中,有毒成分(母体化合物或代谢产物)的生物利用度是一个关键的参数,可从外部的无可见有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)和应用基准剂量(benchmark dose, BMD)求出内部值。评价经口染毒的肝脏影响时,可只评价经口吸收。但如果要评价所产生的所有影响,则生物利用度是一个更为可靠的参数,可进一步应用于风险评估,但吸收却不能。

#### 3.2

**血浆浓度-时间曲线下面积 area under the plasma concentration-time curve; AUC**

血浆中物质浓度随时间而变化的曲线下面积,反映在某个预先确定的时间里,被机体吸收的物质总量。在线性条件下,无论吸收速率如何,AUC(从零到无限的时间范围里)总与机体吸收的物质总量成正比。

#### 3.3

**质量平衡 mass balance**

受试物进入和离开系统的数量。与“物质平衡”同义。

3) 参考文献[3]。



### 3.4

#### 血液(血浆)稳态水平 steady-state blood(plasma) levels

当开放系统处于非平衡状态时,所有在系统上采取行动的势力都会被其他反势力所制衡。通过这种方式,物质虽然流经系统,但此时,系统中所有部分的受试物浓度却保持恒定。

### 3.5

#### 毒代动力学(药代动力学) toxicokinetics(pharmacokinetics)

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。

### 3.6

#### 线性/线性动力学 linearity/linear kinetics

动力学上的线性过程。此时,隔间中的转移率与现存物的数量或浓度成正比,即第一步。此后,清除和分布的体积及半衰期保持恒定。其达到的浓度与染毒(暴露)率成正比,这也更容易预测蓄积的可能性;可通过比较不同剂量染毒后或单次和重复暴露后的相关参数(如 AUC)来评价线性和非线性。如果缺乏剂量依赖性,则提示参与化合物代谢的酶达到了饱和。与单次暴露比较时,如果多次暴露后 AUC 增加,则提示代谢抑制。如果 AUC 降低,则提示代谢诱导<sup>4)</sup>。

## 4 方法

### 4.1 预试验

由于预试验可为 TK 研究选择合适的试验参数(例如新陈代谢、物料衡算、分析程序、剂量-发现、二氧化碳呼出等),因此建议和鼓励使用预试验。其中一些参数的表征并不一定需要使用放射性同位素标记。

### 4.2 动物选择

#### 4.2.1 物种

4.2.1.1 用于 TK 测试的动物物种(和品系)最好与其他毒理学研究一致。通常情况下应使用大鼠,因其已被广泛应用于毒理学研究。如果某些关键的毒理学研究表明在其他物种中存在明显毒性或者毒性/毒代动力学更加贴近人类,也可使用该动物物种,但需提供选择该物种及品系的理由。

4.2.1.2 除非另有提及,本标准首选大鼠作为试验物种。如果使用了其他物种,则应对本标准的某些方面进行修改。

#### 4.2.2 年龄和品系

应使用年轻健康的成年动物,通常选择 6 周~12 周时开始染毒。如果使用的不是年轻的成年动物,则应提供相应的理由。试验开始时,所有动物应年龄相近。动物个体间的体重变化不应超过试验组平均体重的±20%。使用与该化学品毒理学数据来源研究相一致的动物是较为理想的。

#### 4.2.3 动物数量和性别

每个试验组应至少使用四只动物(单一性别)。选择该性别时应提供相应的理由。如毒理学研究表明毒性有明显的性别差异时,应设不同的性别组(即四只雄性、四只雌性)。

#### 4.2.4 饲养条件

应按 GB 14924.1 及 GB 14925 的要求饲养动物。试验期间,应将动物进行单笼饲养。特殊情况下

4) 参考文献[4]。

也可进行群笼饲养。采用人工照明,12 h 明暗交替。房间温度应为  $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度为 30%~70%。采用传统的实验室饲料,饮水不限。

### 4.3 受试物

4.3.1 在质量平衡和代谢物识别上,应使用, $^{14}\text{C}$  放射性同位素标记的受试物。但如果可以证明以下情况,则无需使用放射标记:

- 可使用未标记的受试物对质量平衡和代谢物识别进行充分评估;
- 用非放射性物质进行测试时分析方法的特异性和灵敏度等于或大于放射性标记物质。

4.3.2 此外,也可使用其他放射性和稳定同位素,尤其是如果该元素在化合物的毒性中占主导地位。应尽量将放射性标记物置于分子的中心位置,这样有利于代谢稳定(这是不可替换的,也不会像  $\text{CO}_2$  那样代谢掉,并且也不会成为生物体单碳池的一部分)。可根据化合物的代谢命运来确定分子结构上多个位点或特定区域的标记。

4.3.3 应使用适当的方法对放射性标记和非放射性标记的受试物进行分析以确定其纯度和身份特征。对于某种特殊的受试物而言,具有放射活性受试物的放射性纯度应当是最可以测得的(理想情况下,应大于 95%),并且应尽力识别含量在 2% 以上的杂质。应对纯度、身份类型和识别出的杂质的含量予以报告。个别主管项目中可能会提供另外的指南来帮助定义和规范由化合物组成的受试物,有时还会提供纯度测定方法。

### 4.4 剂量选择

#### 4.4.1 预试验

预试验中通常使用单一经口染毒剂量。该剂量应无毒,但应足以保证在排泄物(有时也可以用血浆)中能检测到代谢物,也应足以保证达到 4.1 中所述的目的。

#### 4.4.2 正式试验

4.4.2.1 正式试验应至少选用两个剂量水平,因为取自至少两个剂量组的信息有助于设置其他毒理学研究中的剂量,并且在有确定毒性的试验中,还有助于评估剂量-反应关系。

4.4.2.2 如果使用的是两个剂量,则该两个剂量都应足以保证在排泄物(有时也可以用血浆)中能检测到代谢物。选择剂量时,应考虑可用的毒性数据信息。如果没有可用信息(例如,从急性经口毒性研究中记录的临床体征,或从反复给药毒性研究),则应考虑设置一个更高的剂量组,该剂量值应低于预估的  $\text{LD}_{50}$ (经口和经皮途径)或  $\text{LC}_{50}$ (吸入途径)或低于预估的急性毒性范围的下限。根据该高剂量组来选择低剂量组。

4.4.2.3 如果只有一个剂量水平,理想情况下,该剂量应足以保证在排泄物(有时也可以用血浆)中能检测到代谢物,同时不会产生明显毒性。同时,还得就为何不设置第二个剂量加以解释。

4.4.2.4 如果需要建立动力学过程中不同剂量所产生的影响,则两个剂量不一定够并且至少应有一个剂量足够高以确保覆盖整个过程。如果正式试验中两个剂量水平间的 AUC 不呈线性,则充分提示该两个剂量水平间的某个地方发生了一个或多个完整的动力学过程。

4.4.2.5 对于毒性很低的受试物,应采用  $1\ 000\text{ mg/kg}$  体重为最大剂量(经口和经皮途径,如果采用吸入途径染毒,则应按 GB/T 21605 进行,通常剂量不会超过  $2\text{ mg/L}$ )。出于管理需要,有必要考虑使用一个更高的剂量。应提供剂量选择的理由。

4.4.2.6 单一剂量的毒代动力学和组织分布数据可足够用于确定蓄积和/或持久的潜在性。但是,在某些情况下,则需要重复给药:a)更为完整地确定蓄积和/或持久的潜在性及其 TK 变化(如酶诱导和抑制);b)主管部门有特殊要求时。



4.4.2.7 在涉及重复给药的研究中,多次低剂量染毒通常是足够的。但有时,也有必要采用重复高剂量染毒。

#### 4.5 受试物染毒

4.5.1 如果溶媒信息明确的话,应将受试物溶解或者悬浮于与其他经口染毒毒性研究相一致的溶媒中。同时应提供选择该溶媒的理由。试验设计时就应选择好溶媒和染毒体积。通常采用灌胃法进行经口染毒;但在某些情况下,通过胶粉胶囊或与饲料混合进行染毒可能更有优势(在这两种情况下,应给予理由)。应提供每只动物的实际染毒量。

4.5.2 经口灌胃染毒时,液体的一次最大染毒体积有赖于实验动物的大小、溶媒的类型以及给予受试物前是否已喂饲。应提供染毒前喂饲或禁食的理由。在考虑水质或非水质溶媒的前提下,灌胃体积应尽量低点。对于啮齿类动物,染毒体积通常不应超过 10 mL/kg 体重。对于亲脂性更高的受试物,则应从 4 mL/kg 体重开始。重复染毒时,如果不能进行日常禁食,则应考虑更低的染毒体积(如 2 mL/kg 体重~4 mL/kg 体重)。如果可能,还应考虑使用与其他经口染毒研究相同的染毒体积。

4.5.3 有时,为建立生物利用度或相对的经口吸收值,需要进行受试物静脉染毒(IV)并测量血液和/或排泄物中的受试物。对于IV途径的研究,通常使用合适的溶媒进行单一剂量染毒[通常相当于但不高于最低的经口染毒剂量(见“剂量选择”)],且在合适的性别(有时也可使用两个性别,见 4.2.3)中至少四只动物上选定给药位置并采用合适的体积(如 1 mL/kg 体重)进行染毒。在进行IV给药时,有必要充分溶解或悬浮受试物。IV给药的溶媒不应影响血管的完整性或血流造成干扰。如果采用灌输法且使用了灌输泵进行染毒,则应报告灌输率且应在动物间进行标准化。如果进行颈静脉或股动脉插管染毒,则应先将动物进行麻醉。应适当考虑插管的类型,因为插管可能会影响毒代动力学。染毒前,动物应已充分苏醒。

4.5.4 考虑到理化性质和预期的人类使用或暴露,有时可能要对某些特定的化学品进行其他途径染毒,如经皮和吸入(见 4.9)。

#### 4.6 测量

##### 4.6.1 质量平衡

通过测量染毒后尿、粪便、呼出气体中排泄物(具有放射活性)的比例以及残留在组织、残骸和笼具清洗液中的各部分的总和而评估质量平衡(见 4.6.6.3)。通常认为,染毒受试物(放射性)的总回收率应 >90%。

##### 4.6.2 吸收

4.6.2.1 通过排除质量平衡中胃肠道(GI)和/或粪便中的受试物比例可对吸收进行初步估计。吸收比例的计算见 4.6.2.2。排泄物的调查见 4.6.6。如果质量平衡分析中未能获得准确的经口染毒的吸收程度(例如,超过 20%的染毒剂量出现在粪便中),则有必要进行深入调查,包括:a)经口染毒受试物并测量胆汁中受试物的含量;b)采用经口和静脉两种途径进行染毒,并测定每种途径的尿、呼出气体以及尸体残骸中的纯净受试物的含量总和。在这两项研究中,还可测量放射性以对受试物及其代谢物进行特定分析。

4.6.2.2 胆汁排泄试验通常使用经口染毒途径。在该试验中,应对某一性别(必要时也可采用两个性别)的至少四只动物的胆管进行插管并采用单一剂量进行染毒。染毒后应尽可能长地监测胆汁中放射性/受试物的排泄以便评估通过该途径排泄的染毒物质的比例,这将可直接用于计算经口吸收的程度,见式(1):

$$\text{吸收百分比} = (\text{胆汁} + \text{尿液} + \text{呼出气体} + \text{没有胃肠道内容的尸体残骸中的总量}) / \text{给药总量} \times 100\% \\ \dots\dots\dots(1)$$

4.6.2.3 肠细胞膜可对某些吸收后的受试物进行直接分泌排泄。此时,对大鼠进行胆管插管以测量经口染毒后粪便中的受试物比例则不能代表未吸收的受试物。建议通过比较经口和静脉途径(完好或胆管插管大鼠)染毒后的排泄情况来计算受试物吸收比例(见 4.6.3.1)。此时也有必要对肠道分泌进行定量测定,并测量静脉途径染毒后胆管插管大鼠的排泄情况。

### 4.6.3 生物利用度

4.6.3.1 可通过经口和静脉途径染毒组的血浆/血液动力学中受试物和/或其相关代谢物的特定化学分析来测量生物利用度,因此不需要放射性标记物。受试物或其相关代谢物的生物利用度( $F$ )可通过式(2)进行计算:

$$F = (\text{AUC}_{\text{exp}} / \text{AUC}_{\text{iv}}) \times (\text{Dose}_{\text{iv}} / \text{Dose}_{\text{exp}}) \dots\dots\dots (2)$$

式中:

AUC —— 血浆浓度-时间曲线下的面积;

exp —— 染毒途径(经口、经皮或吸入)。

4.6.3.2 由于生物利用度可用于系统性影响的风险评估,因此,当将动物试验的系统浓度与工人暴露研究中类似的生物监测数据进行比较时,通常应优先考虑毒性成分的生物利用度,而不是吸收比例。如果剂量在非线性范围,则情况更为复杂,因此在线性范围内进行毒代动力学的剂量筛选显得非常重要。

### 4.6.4 组织分布

4.6.4.1 受试物和/或其代谢产物的组织分布信息对于靶组织的识别、潜在毒性机制的理解以及获得受试物和代谢物蓄积与残留潜在性方面的信息是非常重要的。和尸体残骸中的残留一样,在排泄试验(通常为染毒后 7 天或更短时间,这取决于受试物的特定行为)结束时,组织中测量的总染毒剂量(放射性)的百分比应在最低水平。如果试验结束时组织中未检测到受试物(例如,因为生命周期短,在试验结束时该受试物已经被清除),应多加注意以防误解数据。此时,应在受试物达到血浆/血液的峰值浓度或尿液的峰值排泄率(见 4.6.4.2)时( $T_{\text{max}}$ )进行组织分布的调查。此外,有必要在其他时间点收集组织以便分析受试物和/或其代谢物的组织分布,从而评估其时间依赖性(如果可能),这有助于建立质量平衡和/或满足主管部门的要求。需要收集的组织包括肝脏、脂肪、胃肠道、肾脏、脾脏、全血,剩余的尸体、靶器官组织和其他在受试物毒理学评价中具有潜在显著毒性的组织(例如,甲状腺、红细胞、生殖器官、皮肤、眼睛)。在同一时间点应考虑分析其他的组织以最大限度提高动物的利用率,并且以免在亚慢性或慢性毒性试验中出现靶器官毒性。另外,还应报告(放射性)残渣浓度和组织/血浆(血)的比率。

4.6.4.2 在其他时间点,如血浆/血峰值浓度时间或尿液峰值排泄时间(如  $T_{\text{max}}$ ),必要时或主管部门有要求时,可分别从血浆/血动力学或排泄试验中对组织分布进行评估。此信息有助于理解毒性以及受试物及其代谢物蓄积和残留的可能性。应提供样本选择的理由。用于分析的样本通常应与上面提及的一致。

4.6.4.3 可采用器官解剖、均质化、燃烧和/或溶液化方法,然后对捕获的残留物进行液体闪烁计数(LSC),从而对组织分布试验中的放射性物质进行定量。在目前发展的各个阶段,某些特定技术如定量全身放射自显影术和受体显微放射自显影术,也已证明可用于确定器官和/或组织中受试物的分布<sup>5)</sup>。

4.6.4.4 对于经口染毒之外的其他途径,有时需要收集某些特定组织并加以分析,如吸入试验中的肺和经皮试验中的皮肤(见 4.9)。

### 4.6.5 代谢

4.6.5.1 应按 4.6.6 所述收集排泄物(和血浆,如果适当的话)以对未改变的受试物和代谢物进行识别和

5) 参考文献[5,6]。



定量。排泄物的蓄积可促进某个给定剂量组的代谢物识别。建议分析每个时间段的代谢物。如果样品缺乏和/或发生放射性干扰,则可跨几个时间点进行尿液和粪便的累积采集,但不允许跨性别或剂量组进行累积采集。应采用合适的定性和定量方法对染毒组动物的尿液、粪便、呼出的放射性物质加以分析。适当时,还应对胆汁进行分析。

4.6.5.2 应尽力对染毒组中所有含量 $\geq 5\%$ 的代谢物进行识别并提供受试物的代谢图表。还应识别已在染毒组排泄物中进行过性状分析的含量 $\geq 5\%$ 的化合物。识别指的是组分结构的精确确定。通常,采用联合色谱法对两种不同系统的已知标准进行分析,采用阳性结构识别技术如质谱、核磁共振(NMR)等对代谢物进行分析。当使用联合色谱法时,采用两种不同溶剂系统中同一固定相的色谱技术不能认为是代谢物识别的两种验证方法,因为方法本身并不是独立的。联合色谱法识别应采用两种不同的、独立的分析方法,如反向和正常相薄层色谱法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)。如果色谱分离技术质量足够好,则无需进行额外的光谱学确认。另外,也可使用结构分析方法,如液相色谱-质谱(LC-MS),或液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)、气相色谱-质谱(GC-MS)和核磁共振谱等进行精确识别。

4.6.5.3 如果无法识别含量 $\geq 5\%$ 的代谢物,则应在最终报告中给出理由/解释。有时也可识别染毒组中含量低于 $5\%$ 的代谢物以便更好地理解危害和/或风险评估时受试物的代谢途径。进行血浆或血液或其他组织中的分析时应尽可能提供结构性确认。

#### 4.6.6 排泄

4.6.6.1 通过测量尿液、粪便和呼出气体的放射性物质的比例可得知染毒组排泄的速率和程度。这些数据也有助于质量平衡的建立。应在合适的时间间隔测量尿液、粪便和呼出气体中所清除的受试物(放射性)的数量(见 4.6.6.4~4.6.6.6)。应正确设计反复给药试验,收集排泄数据并达到 4.4.2.7 中的所述目标。还可用来与单一剂量试验进行比较。

4.6.6.2 如果预试验结果表明,呼出气体中并没有明显数量的受试物(放射性)(见 4.6.6.6),则在正式试验中可不收集呼出气体。

4.6.6.3 每只动物都应置于独立的代谢笼以便收集排泄物(尿液、粪便和呼出气体)。在每次收集结束时,应使用合适的溶剂清洗代谢笼(即所谓的“洗笼”)以确保最大限度地回收受试物(放射性物质)。应在 7 天后或染毒后剂量组至少 90% 的动物已恢复(无论哪个首先发生)时终止排泄物的收集。

4.6.6.4 测定尿液中受试物(放射性)的总量时,第一天收集时应至少在两个时间点进行,其中一个应在染毒后 24 h,此后每日进行收集直到试验终止。建议在第一天选择两个以上的采样点(如在染毒后 6 h、12 h 和 24 h)。有时预试验结果也会提示可能需要其他的收集时间点。应对收集时间表提供合理阐述。

4.6.6.5 测定粪便中受试物(放射性)的总量时,应在染毒后 24 h 开始进行收集,每日一次,直到试验终止。除非预试验结果显示需要在其他或额外的时间点进行收集。应对收集时间表提供合理阐述。

4.6.6.6 在某些试验中,如果 24 h 的收集期限里呼出气体中受试物含量低于 $1\%$ ,则可能无法收集呼出的  $\text{CO}_2$  和其他挥发性物质。

#### 4.7 时间进程试验

##### 4.7.1 血浆/血液动力学

4.7.1.1 血浆/血液动力学试验的目的是估算受试物的基本 TK 参数[如  $c_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、半衰期( $t_{1/2}$ )、AUC]。可采用单一剂量,但更多地是采用两个或更多的剂量。应根据试验性质和/或已出现的问题来设置剂量水平。动力学数据应能解决相关问题,如物质的生物利用度和/或阐明间隙时间上染毒的影响(例如,在剂量依赖型中阐明间隙是否饱和)。

4.7.1.2 在这些试验中,每个剂量组应至少使用某一性别的四只动物。应提供动物性别选择的理由。

如果证据表明毒性存在性别差异时,应考虑使用两个性别(即四只雄性、四只雌性)。

4.7.1.3 给予受试物(放射性)后,应在合适的时间点使用合适的方法采集每只动物的血样。应限制每只动物血液样本的采集体积和数量以尽可能减少重复采样给动物健康/生理和/或分析方法敏感性所造成的影响。每只动物的样本应独立分析。在某些情况下(如代谢物特性描述),也有必要将来自多只动物的样本进行混合。应对集中混合的样本进行清楚标识并提供合理的解释。如果使用了放射性标记物,只要分析总放射性物质的比例即可。此时,应分析全血和血浆或血浆和红细胞中的总放射性物质比例以便计算血液/血浆比。有时,某些更为特别的试验可能需要测定母体化合物和/或代谢物的百分比,或者评估蛋白质的交联。

#### 4.7.2 其他组织动力学

4.7.2.1 其目的是通过测定多种组织中受试物的水平来获得时间进程方面的信息从而解决诸如毒性作用模式、生物富集、生物残留等问题。生物组织和时间点数量的选择取决于需要解决的问题和化学物质的毒理学数据。在设计这些组织动力学研究时应考虑 4.6.4 中所述的收集方面的信息。这些研究可能涉及单一或重复给药。应提供方法选择的理由。

4.7.2.2 执行其他组织动力学研究的理由可能包括:

- a) 血液半衰期延长的证据,提示受试物可能在多种组织中蓄积;
- b) 在某一特定组织中发现受试物存在稳态水平(例如在重复染毒研究中,如果受试物在血液出现了明显的稳态水平,则提示在靶组织中可能也出现了稳态水平)。

4.7.2.3 对于这些时间进程研究,应在每个时间点、每个剂量组至少使用四只动物进行受试物经口染毒,并监测被选定组织的时间分布进程。一般只使用一个性别,除非毒性出现了性别差异。应根据需要解决的问题来分析放射性物质总量或母体物质和/或代谢产物。还应采用适当技术对组织分配进行评估。

#### 4.7.3 酶诱导/抑制

4.7.3.1 在以下一种或多种情况下,可能需要进行酶诱导/抑制和受试物生物转化研究:

- a) 现有证据表明受试物生物转化和毒性增强有关。
- b) 可用的毒性数据显示给药和代谢间存在非线性关系。
- c) 代谢物识别研究结果表明,可能由某种酶通路诱导使受试物转变为潜在的毒性代谢物。
- d) 假设某种影响与酶诱导现象有关。
- e) 如果采用不同物种和不同条件,在体内和体外试验中均发现受试物的代谢特征出现了明显的毒理学变化,则需要对参与酶进行探讨(如 I 相酶中的单加氧系细胞色素  $P_{450}$  同工酶, II 相酶中的磺基转移酶或尿苷二磷酸谷胱甘肽转移酶,或其他任何相关酶)。可用这些信息来衡量物种间推断的针对性。

4.7.3.2 应对评估受试物在毒代动力学上相关改变的研究方案进行确认和证明。采样研究方案包括:未标记受试物的重复给药及在 14 天时进行单一放射性标记物质的剂量给药;或者采用放射性标记受试物进行重复给药并在 1 天、7 天、14 天时进行采样以测定代谢特征。采用放射性标记受试物进行重复给药试验也可提供生物富集方面的信息(见 4.4.2.7)。

#### 4.8 补充方法

注:除了本标准所描述的体内试验之外,还可进行一些补充试验,就某种特定物种来说,这可为化学品的吸收、分布、代谢或者排泄提供有用信息。

##### 4.8.1 体外信息的应用

4.8.1.1 如果采用了合适的试验系统,则体外试验也可解决一些受试物代谢方面的问题。从肝脏中新



分离或培养的肝细胞和亚细胞组分(如微粒体和胞液或 S9 碎片)可用于研究可能的代谢产物。局部代谢的靶器官(如肺)也可用于风险评估。为实现这些目的,可采用靶组织的微粒体组分。微粒体组分研究或许有助于探讨性别和生命阶段的潜在差异以及酶参数( $K_m$  和  $V_{max}$ )的分析,从而有助于评估与暴露水平相关的剂量依赖性的代谢情况。此外微粒体研究还有助于鉴别物质代谢过程中与物种外推有关的特定微粒体酶(见 4.7.3.1)。用预先处理动物的肝脏亚细胞组分(如微粒体和胞液)经肝细胞体外诱导的研究或从特定细胞株表达相关酶类,可研究化学物质生物转化诱导的潜在性。在某些情况和适当条件下,人体组织的亚细胞组分可用于确定生物转化物种差异的潜在性。体外研究结果也可用于 PBTK 模型的发展<sup>6)</sup>。

4.8.1.2 体外皮肤吸收研究可为吸收特征提供补充信息<sup>7)</sup>。

4.8.1.3 可用肝细胞和新鲜组织的原代细胞培养来解决与肝微粒体相似的问题。有时,通过使用相关酶类特异表达的细胞株或工程细胞株,也可解决某些特殊问题。有时,使用母体化合物体外试验也可用来研究细胞色素 P450 同工酶(如 CYP1A1、2E1、1A2 和其他酶)和/或 II 相酶的抑制和诱导。所获得的信息适用于结构类似的化合物。

#### 4.8.2 使用毒性试验中的毒代动力学数据作为补充信息

4.8.2.1 对其他任何毒理学研究获得的血液、组织和/或排泄物样本加以分析可为生物利用度、血浆浓度的时间改变(AUC、 $c_{max}$ )、生物富集可能性、清除率以及代谢和动力学方面的性别或生命周期的改变提供数据。

4.8.2.2 研究设计时应考虑可解决某些相关问题:高剂量条件下的吸收饱和度和生物转化或排泄途径;高剂量条件下新的代谢通路的开发和有毒代谢物的局限性。

4.8.2.3 其他风险评估需要考虑以下问题:

- 血脑屏障、肾脏状态和/或解毒能力的差异所引起的年龄相关敏感度;
- 由于生物转化能力差异或其他 TK 差异所引起的亚人群敏感度;
- 化学品由胎盘传给胎儿或通过哺乳传给新生儿导致暴露的程度。

#### 4.8.3 毒代动力学模型的应用

毒代动力学模型可用于危害和风险评估的多个方面,例如,可预测系统暴露和内部组织剂量。此外,还能说明关于模型活动的一些特殊的问题。这些模型可为物种间外推、暴露途径、染毒途径以及人类风险评估提供基础。在某些物种中,分配系数、生化常量、生理参数、特定途径的吸收参数以及用于模型评价的体内动力学数据[如与排泄途径有关( $>10\%$ )的清除参数,代谢中的  $K_m$  和  $V_{max}$ ]等对化学品基于生理学毒代动力学模型(physiologically based toxicokinetic, PBTK)的发展非常有用。应采用科学方法获得用于模型发展的试验数据并对模型结果进行验证。化学和物种特异性参数如吸收速率、血液-组织分配、代谢速率常数等往往对推动无隔间的或基于生理学的模型发展起决定作用<sup>8)</sup>。

### 4.9 其他暴露途径

#### 4.9.1 经皮途径

4.9.1.1 经皮途径试验可提供关于经皮途径给予受试物的毒代动力学信息。皮肤吸收应按 GB/T 27825<sup>9)</sup> 进行。对于其他终点如分布和代谢,则可使用本标准中所述方法。在皮肤处理中可采用一个或多个剂

6) 参考文献[7]。

7) 参考文献[8]。

8) 参考文献[9]。

9) 参考文献[10]。

量水平。受试物(例如,纯品、稀释剂或者内含受试物并用在皮肤上的配方制剂)应与人类或其他目标物种可能暴露的物质(或其替代品)一致。应按 4.4 所述那样选择剂量水平。在经皮试验剂量选择上应考虑预期的人类接触和/或其他皮肤毒性研究中出现毒性的剂量等因素。必要时,应采用合适的溶媒对经皮染毒的物质进行溶解并置于一个足以容纳经皮染毒剂量的体积中。在试验即将开始前,应剪去动物脊柱背部两侧皮肤上的毛。也可进行剃毛,但应在试验前约 24 h 进行。应小心剪或剃掉毛皮以免刮擦皮肤,否则可能会改变皮肤的渗透性。应备好大约 10%体表面积的区域用于受试物染毒。对于高毒性物质,表面覆盖面积应低于 10%。应用一层薄而均匀的胶带将大部分区域进行覆盖。所有染毒组均应采用同样的处理面积。应用合适的方法对染毒区域进行保护。动物也应独笼饲养。

4.9.1.2 用温和的肥皂和水清洗处理后的皮肤区域以去除受试物。如果要评价去除的受试物的数量,则应进行皮肤冲洗试验。此项研究也可以帮助建立经皮途径给予受试物的质量平衡。应采用单一剂量对两只动物进行皮肤冲洗试验。剂量水平的选择应符合 4.4.2.3 的要求(也可见 4.9.1.3)。应测定冲洗后受试物的回收数量以评价采用冲洗程序移除受试物的有效性。

4.9.1.3 受试物应在皮肤上至少保持 6 h,除非出现腐蚀时才需要移除受试物。在移除覆盖物时,应按皮肤冲洗试验中所述程序清洗处理区域。应分析覆盖物和清洗液中残留的受试物。试验结束时,应按参考文献[1]的要求对每只动物进行人道处死并移除处理的皮肤。应对移除下来的皮肤进行适当分析以检测残留的受试物(放射性物质)。

4.9.1.4 对于药品的毒代动力学评估,可能需要按照适当的主管部门要求而采用不同的程序。

#### 4.9.2 吸入途径

采用单一浓度进行试验(必要时,也可用多个浓度)。应按 4.4 所述选择相应的浓度。使用“锥形鼻”或“头部”装置来进行吸入染毒可防止经其他暴露途径的吸收<sup>10)</sup>。如果使用了其他吸入暴露条件,则应说明其理由。应事先规定吸入暴露时间,通常为 4 h~6 h。

### 5 数据和报告

#### 5.1 数据汇总

建议采用表格的形式进行数据汇总。

#### 5.2 报告格式

##### 5.2.1 摘要

应包括研究设计的概要信息和使用的方法描述。还应重点描述质量平衡、代谢物的自然特性和大小、组织残留、清除率、生物富集潜能、性别差异等方面的重大发现。摘要应足够详细以便可以对结果进行评估。

##### 5.2.2 介绍

应包括研究目标、基本原理和设计以及适当的参考文献和历史背景。

##### 5.2.3 材料和方法

###### 5.2.3.1 受试物

5.2.3.1.1 应包括受试物的识别信息:化学名称、分子结构、化学成分的定性和定量分析、化学纯度以及

10) 参考文献[11]。



任何杂质的类型和数量(如果可能)。还应包括理化特性信息,如物理状态、色彩、总溶解性和/或分配系数、稳定性,有时还应包括腐蚀性和同分异构体的信息。如果受试物进行了放射性标记,则还应包括放射性核素的类型、标签的位置、特定的活性以及放射化学纯度等信息。

5.2.3.1.2 应注明受试物制备时所使用的任何溶剂、稀释剂、悬浮剂和乳化剂或其他材料的类型或描述。

#### 5.2.3.2 实验动物

应包括物种、品系、试验初期动物年龄、性别等因素的选择和原因以及体重、健康状态和动物饲养管理等方面的实验动物信息。

#### 5.2.3.3 方法

应包括研究设计和使用方法的详细信息。应对以下情况加以描述:

- 应提供对染毒途径和染毒条件进行任何修改的正当理由;
- 剂量水平选择的理由;
- 对在后续研究的试验设计中所采用过的预试验内容进行描述并提交预试验的支持数据;
- 如何制备受试物以及使用过的溶剂或媒介的类型;
- 染毒组的数量以及每组实验动物的数量;
- 剂量水平和体积(当使用放射性物质时,还应提供该剂量的特定活性);
- 染毒途径和方法;
- 染毒频率;
- 禁食期限(如果使用);
- 每只动物的总放射性;
- 动物处理;
- 样本采集和处理;
- 代谢产物的分离、定量和鉴定分析方法;
- 使用方法的检测限;
- 其他进行的试验测量和程序(包括代谢物分析方法的验证)。

#### 5.2.3.4 统计分析

5.2.3.4.1 如果对研究结果进行了统计分析,则应提供统计分析方法和计算机程序的详细信息以便其他的评论家和统计学家可以重新评估并重建分析。

5.2.3.4.2 在系统建模研究如 PBTK 模型中,应提供详细的模型信息,以便进行模型重建和验证(见 4.8.3)。

#### 5.2.4 结果

应对所有数据进行列表汇总,然后进行适当的统计分析,并在结果中加以描述。适当时,应汇总并提交放射性计数数据。通常用单位质量样本中的微克或毫克当量表示。本条款还应包括图表结果、典型色谱和光谱分析数据的抄录、代谢物识别/量化和设想的代谢途径包括代谢物的分子结构。此外,本条款有时还应包括以下信息:

- 尿液、粪便、呼出气体以及洗笼时尿液和粪便中的放射性物质的数量和回收率。
  - 经皮研究中还应包括处理皮肤、皮肤清洗和覆盖于仪器设备和代谢笼上的皮肤中残留的放射性物质的回收率以及皮肤清洗试验的结果(见 4.9.1);
  - 吸入研究中还应包括肺和鼻腔组织中受试物的回收率<sup>11)</sup>(见 4.9.2)。

11) 参考文献[11]。

- 以染毒剂量和浓度(每克组织中的微克当量)的百分比来表示的组织分布以及组织/血液或组织/血浆比值。
- 涉及身体组织和排泄试验的每个研究中的物质平衡。
- 染毒后血浆浓度和毒代动力学参数(生物利用度、AUC、 $c_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、清除、半衰期)。
- 相关暴露途径染毒后受试物的吸收速率和程度。
- 排泄物中收集的受试物及其代谢产物的数量(以染毒剂量的百分比例进行报告)。
- 所有测量终点上包含动物个体数据的附录数据(例如剂量染毒、回收率、浓度、TK 参数等)的参考。
- 代谢途径示意图和代谢产物的分子结构。

#### 5.2.5 讨论和结论

应考虑从以下方面进行讨论：

- 在代谢结果和受试物处理的基础上，提出设想的代谢途径；
- 在考虑受试物的处理和/或生物转化的基础上，讨论任何物种和性别上的差异的可能性；
- 讨论代谢物的识别和数量、清除率、生物富集潜力、亲代和/或代谢物的组织残留水平，有时还包括在 TK 参数中可能存在剂量依赖性的改变；
- 在毒性研究过程中所获得并汇总到本条款中的任何与 TK 有关的数据；
- 提供一个可以支持本项研究结果的简洁结论；
- 需要或合适时，还应包括支持文献目录信息、表格、图形、附件等内容。



附 录 A  
(资料性附录)  
有关的术语、定义和缩略语

**A.1 ADME( absorption, distribution, metabolism, excretion)**

“吸收、分布、代谢和排泄”英文单词的首字母缩写。

**A.2 吸收 absorption**

物质被摄入或穿过组织的过程。通常指母体化合物及其代谢物。勿与“生物利用度”混淆。

**A.3 蓄积(生物富集) accumulation; bioaccumulation**

物质在组织中随时间而发生的数量上的增加(通常指重复暴露后的脂肪组织);如果物质进入机体的量大于其清除率,则机体就会蓄积该物质并达到毒性浓度。

**A.4 分布 distribution**

某种物质及其衍生物在机体内的散布。

**A.5 组织分布 tissue distribution**

某物质在机体中的某部位向另一部位进行的可逆运动。可通过器官解剖、均质化、燃烧和液体闪烁计数或者通过定性和/或定量的全身放射自显影术来进行研究。前者有助于获得相同动物的组织和剩余尸体中回收的物质浓度和数量,但却不能对所有组织进行回收,总回收率也不高(<90%)。

**A.6 生物转化 biotransformation**

外源性化学品在生物体内发生化学变化转化成另一种物质的全过程(通常需酶催化)。与“代谢”同义。

**A.7 排泄 excretion**

某种受试物和/或其代谢产物被移出体内的过程。

**A.8 持久性(生物持久性) persistence; biopersistence**

由于抵抗降解/消除而导致的某物质(在生物系统内)的长期存留。

### A.9 经口吸收 oral absorption

染毒位置上(如胃肠道)受试物被吸收的百分比。该参数可反映染毒后到达门静脉和肝脏的那部分受试物。

### A.10 $c_{\max}$

给药后血液(血浆/血清)中的最大(峰)浓度或给药后尿液或粪便中的最大(峰)排泄率。

### A.11 $T_{\max}$

达到  $c_{\max}$  的时间。

### A.12 清除率 clearance rate

定量表示单位时间内某种物质从血液、血浆或特定组织中被移除的速率。

### A.13 隔间 compartment

从机体、组织或细胞支架上分离出来的结构或生化部分(或单元)。

### A.14 半衰期 half-life( $t_{1/2}$ )

在某一隔间里,受试物浓度降低一半所需的时间。通常指血浆浓度或受试物在生物体全身中的浓度。

### A.15 代谢产物 metabolites

代谢或代谢过程的产物。

### A.16 自显影术(全身放射自显影术) autoradiography; whole-body autoradiography

该技术可用来定性和/或定量地对放射性物质进行组织定位。该技术使用 X 光胶片或更多新近出现的数码影像,通过记录研究过程中物质发出的辐射来显现放射性标记的分子或分子片段。与器官解剖相比,定量全身自显影术在评估组织中受试物的分布、总回收率以及放射性材料的分辨率方面更有优势。例如,显著的优势之一是它可用于有色动物模型以评价受试物和黑色素的可能关系,因为它能与某些分子进行结合。然而,虽然它可方便地提供全身的高容量低结合力的结合位点的总体情况,但在识别特定的靶位点如受体-结合位点上有着一定的局限性,此时需要高分辨率和高灵敏度的检测手段。当使用放射自显影术时,应进行旨在确定受试化合物质量平衡的试验并将其作为组织分布试验的一个独立组或一项独立的试验。在组织分布试验中,所有的排泄物(也可能包括呼出气体)和整个尸体都被均质化并进行液体闪烁计数。

**A.17 受体显微放射自显影术(受体微观放射自显影术) receptor microscopic autoradiography;  
receptor microautoradiography**

本技术可用于探讨特定组织位点或细胞群上异生物质的交互作用,如受体结合或特定行动模型试验需要高分辨率、高灵敏度且不易受其他如全身放射自显影术等技术影响的技术。

**A.18 胆汁排泄 biliary excretion**

通过胆管进行的排泄。

**A.19 解毒途径 detoxification pathways**

通过代谢改变或排泄将毒性物质从机体中消除的一系列步骤。

**A.20 酶/同工酶 enzymes/isozymes**

催化化学反应的蛋白质。同工酶指的是催化类似的化学反应的酶,但它们的氨基酸序列不同。

**A.21 酶促参数 enzymatic parameters**

$K_m$ :米氏常数; $v_{max}$ :最大速度。

**A.22 外生 exogenously**

在生物体(或系统)外进行引种或生产。

**A.23 推断 extrapolation**

在已知或已观察的基础上对一个或多个未知值进行推导。

**A.24 诱导/酶诱导 induction/enzyme induction**

环境刺激响应或诱导分子作用而进行的酶合成。

**A.25 毒性机制(模式)/行动机制(模式) mechanism(mode) of toxicity/mechanism(mode) of action**

行动机制是指某种物质通过具体的生物化学相互作用从而产生其影响。行动模式是指引起某种物质产生毒性的一般途径。

**A.26 纳米材料 nanomaterials**

大小范围在 1 nm~100 nm 且局限于一个、两个或三个维度或有着内部或表面结构的材料。

**A.27 分配系数 partition coefficient**

也称分布系数,可用于比较某物质在两种溶剂中的不同溶解度。

**A.28 血液(血浆/血清)峰值水平 peak blood(plasma/serum) levels**

染毒后血液(血浆/血清)最大(峰)值浓度(见  $c_{\max}$ )。

**A.29 交叉参照 read-across**

采用一种或多种化学品的终点信息来预测某种目标化合物的终点。

**A.30 染毒途径 route of administration**

向机体给予某物质的方式(如,经口灌胃法、经口喂饲法、经皮、吸入、静脉注射等)。

**A.31 饱和度 saturation**

一种或多种动力学过程(如吸收、代谢或清除)达到高峰时的状态。

**A.32 灵敏度 sensitivity**

用于区分不同水平上测量反应的方法或工具的能力。

**A.33 系统建模 systems modelling**

采用数学语言来描述系统行为的抽象模型(基于生理学的毒代动力学、基于药代动力学的毒代动力学、基于生理学的药代动力学、基于生物学的毒代动力学等)。

**A.34 靶组织 target tissue**

某毒物的主要不利影响在其中被显现的组织。

**A.35 模型验证 validation of models**

对某种模型的充分性进行评价以便对毒代动力学数据进行常量描述的过程。可通过对某一独立变量(比如时间)的模型预测值和实际值进行统计学和可视的比较来对模型进行评价。其评价范围应与该模型的预期应用有关。



## 参 考 文 献

- [1] OECD (2009) Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials, Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 15, ENV/JM/MONO(2009)21, OECD, Paris.
- [2] OECD (2000), Guidance Document on Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation; Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment N°19, ENV/JM/MONO(2000), OECD, Paris.
- [3] Barton, H. A., et al. (2006), The Acquisition and Application of Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (ADME) Data in Agricultural Chemical Safety Assessments, Critical Reviews in Toxicology, 36:9-35.
- [4] Milo gibaldi and Donald Perrier, 1982, Pharmacokinetics, 2nd edition, Marcel Dekker, Inc., New York.
- [5] Solon E.G., Kraus L (2002), Quantitative whole-body autoradiography in the pharmaceutical industry; Survey results on study design, methods, and regulatory compliance, J Pharm and Tox Methods 46, 73-81.
- [6] Stumpf, W.E. (2005), Drug localization and targeting with receptor microscopic autoradiography. J. Pharmacological and Toxicological Methods, 51, 25-40.
- [7] Loizou G, Spendiff M, Barton HA, Bessems J, Bois FY, d'Yvoire MB, Buist H, Clewell HJ 3rd, Meek B, Gundert-Remy U, Goerlitz G, Schmitt W. (2008), Development of good modelling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment; The first steps. Regulatory toxicology and pharmacology 50, 400-411.
- [8] OECD (2004), Skin Absorption: In Vitro Method, Test Guideline No.428, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.
- [9] IPCS (2010) Characterizing and applying physiologically-based pharmacokinetic models in risk assessment. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (in press).
- [10] OECD (2004), Skin Absorption: In Vivo Method, Test Guideline No.427, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.
- [11] OECD (2009) Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity Testing, Series on Testing and Assessment No.39, ENV/JM/MONO(2009)28, OECD, Paris.

中华人民共和国出入境检验检疫

行 业 标 准

毒物代谢动力学试验

SN/T 2180—2014

\*

中国标准出版社出版

北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)

北京市西城区三里河北街16号(100045)

总编室:(010)68533533

网址 [www.spc.net.cn](http://www.spc.net.cn)

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

\*

开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 32 千字

2014年12月第一版 2014年12月第一次印刷

印数 1—1 300

\*

书号: 155066·2-27671 定价 24.00 元



SN/T 2180-2014