

中华人民共和国国家标准
《饲料安全性评价 喂养致畸试验》

编制说明

(征求意见稿)

中国农业大学
华中农业大学
湖南农业大学
中国兽医药品监察所
中国农业科学院质量标准化研究所
阿坝州畜牧科学技术研究所
金川多勒牦牛有限公司

2024年9月

一、工作简况

1.1 任务来源

根据《国家标准化管理委员会关于下达 2023 年国家标准复审修订计划的通知》（国标委发 [2023] 64 号），本标准修订项目的编号为 20232780-T-469，项目名称为《饲料安全性评价 喂养致畸试验》，项目承担单位为中国农业大学、华中农业大学、湖南农业大学、中国农业科学院质量标准化研究所、中国兽医药品监察所。2024 年 5 月，阿坝州畜牧科学技术研究所和金川多肋牦牛公司因科研需要于 2024 年参与了喂养致畸实验标准修订工作，因此，主要起草单位现变更为中国农业大学、华中农业大学、湖南农业大学、中国农业科学院质量标准化研究所、中国兽医药品监察所、阿坝州畜牧科学技术研究所和金川多肋牦牛公司。本标准由全国饲料工业标准化技术委员会（SAC/TC 76）提出并归口。

1.2 标准修订背景

致畸试验是受试物安全性评价的重要内容之一，目前我国有四个相关标准方法。一个是中华人民共和国国家标准《GB 15193.14-2015 食品安全性毒理学评价程序和方法—致畸试验》；第二个是《GB/T 21035-2007 饲料安全性评价 喂养致畸试验》；第三个是《中华人民共和国农业部公告 第 1247 号（13）-2009 兽药大鼠传统致畸试验指导原则》；第四个是《GB/T 15670.23-2017 农药登记毒理学试验方法 第 23 部分：致畸试验》。这些标准对不同的受试物的致畸试验程序进行了规定，具体试验操作内容区别较小。

《GB/T 21035 饲料安全性评价 喂养致畸试验》目前有效版本于 2007

年颁布，该版本不完全采标了《GB 15193.14 食品安全性毒理学评价程序和方法—致畸试验》的2003年版本。此标准至今已应用17年时间，其试验操作细节和标准文本经过多年的技术进步均有较大的变化，已经不能满足目前的致畸性安全评价要求。

同样的原因，《GB 15193.14 食品安全性毒理学评价程序和方法—致畸试验》标准已于2015年颁布了修订版本，根据目前致畸试验的要求作了较多的修改和完善。

因此，本项目与时俱进，继续以《GB 15193.14 食品安全性毒理学评价程序和方法—致畸试验》的2015年新版本为主要参考，对《GB/T 21035 饲料安全性评价 喂养致畸试验》的2003版本进行修订。本项目完成后将为指导饲料和饲料添加剂的使用安全的致畸性评价试验提供符合当前需求的参考性规范技术。

1.3 工作过程

1.3.1 成立标准编制小组

2024年1月，项目组接到国家标准修订任务后，成立了标准编制小组，落实了人员分工，详见表2。

表2 标准主要起草人员和任务分工

| 人 员 | 职 称 | 任 务 分 工 |
|-----|-----|-----------------------|
| 程林丽 | 副教授 | 项目主持人，负责项目的全面工作 |
| 曾建国 | 教授 | 实施方案制定，标准文本和编制说明编写和完善 |
| 王旭 | 教授 | 毒理学技术方法指导 |
| 刘兆颖 | 教授 | 毒理学技术方法指导 |

| | | |
|-----|-------|----------------|
| 刘秀斌 | 副教授 | 毒理学技术方法指导 |
| 贺晓云 | 副教授 | 毒理学技术方法指导 |
| 杨秀玉 | 研究员 | 技术方法和文本核对 |
| 宋荣 | 研究员 | 技术方法和文本核对 |
| 杨文军 | 副研究员 | 技术方法和文本核对 |
| 魏书玲 | 副研究员 | 标准文本和编制说明编写和完善 |
| 张燕 | 助理研究员 | 标准文本和编制说明编写和完善 |
| 申文兵 | 硕士研究生 | 标准文本和编制说明编写和完善 |

1.3.2 标准修订技术路线和方案制定

2024年1月，标准编制小组查阅了国内外有关标准文献资料，同时调研国内主要国有和民营饲料质检机构、毒理学安全评价第三方实验机构等标准方法采用和相关仪器设备配置使用情况，制定了标准修订内容和技术路线草案。

2024年2月，全国饲料工业标准化技术委员会饲料检测方法标准化工作组有关专家、主要起草人员召开标准修订项目视频启动会，确定标准修订的主要内容、技术路线、分工、完成时限等。

2024年4月，完成了标准初稿。

2024年7月-9月，完成了标准征求意见稿，并在征求意见过程中不断完善，形成了标准征求意见稿。

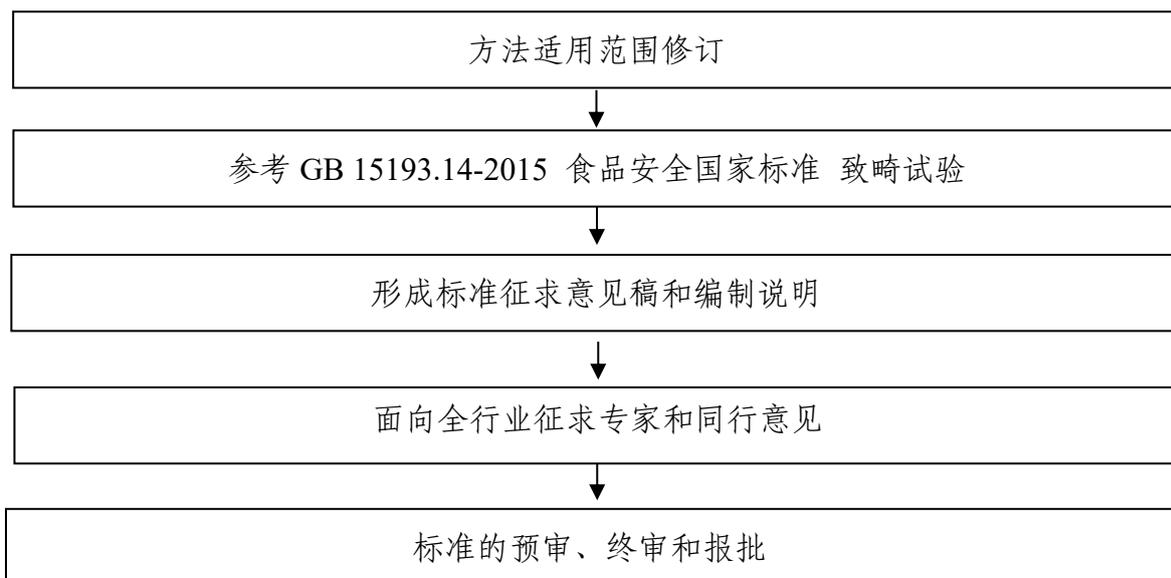


图 1 标准修订技术路线图

1.3.3 实验方法考察

2024 年 1 月~，开展文献调研。

2024 年 4 月，完成标准初稿。

2024 年 7 月~9 月，完成标准定向征求意见。

二、国家标准编制原则、主要内容及其确定依据

2.1 标准编制原则

按照《GB/T 1.1—2020 标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》、《GB/T 1.2—2020 标准化工作导则 第 2 部分：以 ISO/IEC 标准化文件为基础的标准化文件起草规则》的规定和要求编写标准全文。查阅了国内外相关标准，结合现行标准实施情况，以保证标准的先进性和衔接性。本次修订在 GB/T 21035—2007《饲料安全性评价 喂养致畸实验》的基础上，增加了试验目的和原理、术语和定义、试验报告和解释的内容，以及动物饲养要求等；增加了一种建立阳性对照组的方式；修改了试验的

7 项以上参数具体数值限定要求；删除了 1 项不需要的技术参数；并对文本格式进行了规范。

本次修订结合国内外饲料安全性评价中喂养致畸实验发展趋势和我国饲料行业发展现状，力求采用更适合我国国内目前喂养致畸试验的具体操作技术和细节程序，保证饲料安全性评价 喂养致畸实验的结果准确、可靠，能够满足我国目前对饲料安全性评价中喂养致畸性考察的需要。

2.2 主要修订内容

(1) 章节 1 范围中修改了适用范围及相关文字描述

原 2007 版标准“规定了”喂养致畸试验的基本技术要求，本标准中修改为“描述了”喂养致畸试验的基本技术要求。该修改采用了目前推荐性方法标准的习惯性科学语言，更准确科学。

在原 2007 版标准上增加了“技术要求和评价报告信息”的描述，更全面地概括了修订后的标准的全文主旨和内容。

(2) 增加了试验目的和原理（见第 4 章，2007 年版的第 1 章）

本标准增加了“第 4 章 试验目的和原理”，及其具体内容：

“母体在孕期受到可通过胎盘屏障的某种有害物质作用，影响胚胎的器官分化与发育，导致结构异常，出现胎仔畸形。因此，在受孕动物胚胎的器官形成期给予受试物，可检出该物质对胎仔的致畸作用。

检测妊娠动物接触受试物后引起的致畸可能性，预测其对人体可能的致畸性。”

该部分增加的内容阐明了本试验的目的和原理，对标准内容作了有益的补充，更便于实验操作人员理解和执行。

(3) 增加了术语和定义；试验报告和解释及其内容

① 术语和定义

原 2007 版标准中术语和定义共 9 条，本标准共 14 条，增加的术语和定义为章节 3.1 至章节 3.5，该 5 条术语补充了本试验操作程序的基础知识为相关人员更好地理解试验的意义和用途提供了依据。

具体章节及内容如下：

“3.1 饲料（饲料条例）

饲料是指经工业化加工、制作的供动物食用的产品，包括单一饲料、添加剂预混合饲料、浓缩饲料、配合饲料和精料补充料。

3.2 饲料添加剂

饲料添加剂是指在饲料加工、制作、使用过程中添加的少量或者微量物质，包括营养性饲料添加剂和一般饲料添加剂。

3.3 发育毒性

个体在出生前暴露于受试物、发育成为成体之前（包括胚期、胎期以及出生后）出现的有害作用，表现为发育生物体的结构异常、生长改变、功能缺陷或死亡。

3.4 致畸性

受试物在妊娠的关键时期（尤其是器官发生期间）暴露时，导致子代发育畸形的能力。

3.5 母体毒性

受试物引起亲代雌性妊娠动物直接或间接的健康损害效应，表现为增殖减少、功能异常、中毒体征，甚至死亡。”

② 试验报告和解释及内容。

本标准增加了章节12 试验报告、章节13 解释及其相关内容。前者对试验报告应包括的具体信息进行了陈列和描述；后者对利用试验结果分析采用供试物喂养动物后是否致畸及致畸的严重程度提供了辅助判断来源，使试验结果的利用更科学准确。

具体如下：

“12试验报告

试验报告中应包括以下具体信息：

- a)试验名称、试验单位名称和联系方式、报告编号；
- b)试验委托单位名称和联系方式、样品受理日期；
- c)试验开始和结束日期、试验项目负责人、试验单位技术负责人、签发日期；
- d)试验摘要；
- e)受试物名称、剂型、生产日期(批号)、外观性状、配制所用溶媒和方法；
- f)实验动物种属、品系、级别、数量、体重、性别、来源(供应商名称、实验动物生产许可证号)、动物 检疫、适应情况，饲养环境(温度、相对湿度、实验动物设施使用许可证号),饲料来源(供应商名称、实验动物饲料生产许可证号)；
- g)剂量和组别，包括选择剂量的原则或依据、剂量和组别、动物分组方式和每组动物数；

h)试验条件和方法，包括受试物给予方式和期限、试验周期、观察指标等；

i)试验结果：以文字描述和表格逐项进行汇总，包括母体体重、妊娠情况、黄体数、着床数、吸收胎数、活胎数、死胎数及百分率。胎仔的情况(体重、体长)、畸胎的类型(外观、骨骼和内脏)、数目及百分率，给出结果的统计处理方法；

j)试验结论：根据观察到的效应和产生效应的剂量水平评价是否具有致畸性，及畸形的类型。给出致畸作用、其他发育毒性终点及母体毒性的LOAEL和未观察到有害作用剂量(NOAEL)。”

“13 试验的解释

致畸试验检验动物孕期经口重复暴露于受试物产生的子代致畸性和发育毒性。试验结果应该结合亚慢性、繁殖毒性、毒物动力学及其他试验结果综合解释。”

(4) 增加了动物起始体重的差异应不超过平均体重的 20%的要求

原标准章节“6 试验动物和饲养管理”修改为现标准章节“8 实验动物及饲养管理”，并在章节8中增加了动物起始体重的差异限制要求，即“动物起始体重的差异应不超过平均体重的20%”。

该补充限制保证了实验动物的一致性，有利于试验结果的数据准确性和重复性。

(5) 增加了动物饲养要求

原标准章节“6 试验动物和饲养管理”只对相关内容作了简单的描述，修改为现标准章节“8 实验动物及饲养管理”并对动物和饲养管理要求均做

了细致的描述。本标准相关章节中增加实验动物兔、且对种系选择和饲养要求描述更细致，既扩展了试验的动物范围，又对试验动物选择和饲养要求进行了规定，更有利于实验的顺利进行。

具体如下：

“8.1 实验动物

8.1.1 种、系选择

实验动物的选择应符合 GB 14922.2 的有关规定。啮齿类首选大鼠，非啮齿类首选家兔。若选用其他物种应给出理由。选用健康、性成熟的雄性动物和未经交配的雌性动物，试验开始时动物体重的差异不应超过平均体重的 20%。所用动物应注明种类、品系、性别、体重和周龄。

8.1.2 动物性别和数量

性成熟雄性和雌性动物通常按 1:1 或 1:2 比例合笼交配，如果 5 d 内未交配，应更换雄性动物。为了获得足够的胎仔来评价其致畸作用，每个剂量水平的怀孕动物数不少于 12 只。

8.2 动物准备

试验前动物在实验动物房至少应进行 3 d~5d 环境适应和检疫观察。

8.3 动物饲养

实验动物饲养条件、饮用水、饲料应分别符合 GB 14925、GB 5749、GB 14924.3 有关规定。试验期间动物自由饮水和摄食，妊娠动物应单笼饲养。”

(6) 增加了一种建立阳性对照组的方式“用环磷酰胺(15 mg/kg 体重)于孕第 12 天腹腔注射 1 次”

现标准正文章节“9 剂量分组”正文第二段第四行，增加了一种建立阳性对照组的方式“用环磷酰胺(15 mg/kg 体重)于孕第 12 天腹腔注射 1 次”。该方法为现在应用的阳性对照方法之一，完善了标准的试验内容，与原 2007 版标准相比较，拓展了标准方法的阳性对照条件，更有利于标准应用。

(7) 增加了母体动物死亡率不得大于 10%的内容

现标准正文章节“9 剂量分组”正文第三段第二行，增加了“母体动物死亡率不得大于 10%”的内容，对母体动物的死亡率进行了规定，有利于提高试验结果的准确性和重复性。

(8) 增加了“受试物的给予”相关内容和文字表述细节；增加了观察给予受试物期间母体的表现，必要时记录饮水量

原 2007 版标准中章节“8.1 受试物的给予与观察”具体内容基基础上现标准章节 10.1 有很大的修改，具体如下：

(1) 原标准中“一般采用混饲或混饮给予受试物”的后面，现标准补充了“若选用其他途径应说明理由。”，在原标准基础上扩展了范围。

(2) 补充增加了以下内容：“受试物灌胃给予时，要将受试物溶解或悬浮于合适的溶媒中，首选溶媒为水，不溶于水的受试物可使用植物油(如橄榄油、玉米油等)，不溶于水或油的受试物亦可使用竣视甲纤维素、淀粉等配成混悬液或糊状物等。受试物应新鲜配制，有资料表明其溶液或混悬液储存稳定者除外。应每日在同一时间灌胃 1 次，根据母体体重调整灌胃体积。灌胃体积一般不超过 10 mL/kg 体重，如为水溶液时，最大灌胃体积可达 20 mL/kg 体重；如为油性液体，灌胃体积应不超过 4 mL/kg 体重；各组灌胃体积一致。”

该增加的内容对试验的具体细节进行了必要的描述，更有利于指导实验者进行具体的实验操作。

(11) 增加了表 1、表 2 和表 3，补充了报告应列出的内容和信息

原 2007 版标准中没有表格且有关试验报告参数内容和信息没有详细列出。在本标准中，增加了“表 1 致畸试验活胎外观检查项目”、“表 2 致畸试验胎仔骨骼检查项目”和“表 3 致畸试验胎仔内脏检查项目”，通过表格的形式详细列出了各检查项目的内容和信息。

此外，本标准中删除了表格“致畸试验记录内容”，增加了需要整理的数据内容；统计项目中增加了净增重和性别比，删除了卵巢重量统计。

这些修订措施都很好地完善了标准试验的深度和广度，更有利于指导相关试验操作和完成相关试验报告。

2.3 标准修订技术依据

(1) 喂养致畸试验原理

凡能通过母体干扰胚胎或胎儿正常发育，导致胎儿畸形的外来化合物称为致畸原（teratogen），这种作用称为致畸作用（teratogenicity）。致畸试验是通过在致畸敏感期（器官形成期）对妊娠动物染毒，在妊娠末期观察胎仔有无发育障碍与畸形来评价受试物致畸作用的方法，对于全面评价化学毒物的毒性具有重要意义。

胚胎或胎儿对外来化合物有较高的敏感性。从受精卵到新生儿的发育过程包括 4 个阶段，即着床前期、胚胎期、胎儿期和新生儿期。若致畸原在着床前期作用于早期胚胎细胞，容易导致胚胎死亡；胚胎细胞在胚胎期（即器官发生期）受到损伤极易诱发器官结构上的缺陷，出现器官畸形；

胎儿或新生儿期对致畸原不敏感，但也能导致生长迟缓和功能不全等。所以，致畸试验一般选择胚胎期进行连续给予受试物。大鼠一般于妊娠第7~15d。

动物通过饮食摄入饲料和饲料添加剂，因此对这类物质的致畸试验宜通过喂养完成。一般选择健康成熟的雌性和雄性动物，在其交配前4-8周开始，每日喂养受试物，直至其中的雌性怀孕坐胎，然后分析其子代胚胎的致畸情况。

(2) 主要技术内容确定的依据

本标准非等效修改采用《GB/T 15193.14-2015 动物的喂养致畸实验》，并参考了《中华人民共和国农业部公告 第1247号(13)-2009 兽药大鼠传统致畸试验指导原则》的部分内容。

三、采标情况，以及是否合规引用或采用国际国外标准

本标准非等效修改采用《GB/T 15193.14-2015 动物的喂养致畸实验》，并参考了《中华人民共和国农业部公告 第1247号(13)-2009 兽药大鼠传统致畸试验指导原则》的部分内容。

四、与有关法律、法规的关系

本标准的制定过程中严格贯彻国家有关方针、政策、法律和规章等、严格执行国家强制性标准和行业标准。与相关的各种基础标准相衔接，遵循了政策性和协调同一性的原则。本标准与现行法律、法规、规章和政策以及有关基础和强制性标准不矛盾。

五、重大分歧意见的处理经过和依据

2024年7月~8月,本标准定向征求意见发函单位 个,回函单位 个,未回函单位 个;提出意见单位 个,无意见单位 个;共提出意见 条;采纳 条,部分采纳或不采纳 条。

2024年 月~ 月,全国饲料工业标准化技术委员会秘书处组织安排本标准在 <http://std.samr.gov.cn/>全国标准信息公共服务平台公开征求意见2个月,收到 意见和建议。

六、涉及专利的有关说明

本标准未明确涉及某一具体专利,但某些内容可能涉及专利,本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

七、贯彻国家标准的要求,以及组织措施、技术措施、过渡期和实施日期的建议等措施建议

建议本标准正式发布后,设定6个月的过渡期,过渡6个月后实施。

八、其他应当说明的事项

无。

参考文献

- [1] GB/T 15193.14-2015 动物的喂养致畸实验.
- [2] 中华人民共和国农业部公告 第1247号(13)-2009 兽药大鼠传统致畸试验指导原则.
- [3] GB/T 15670.23-2017 农药登记毒理学试验方法 第23部分:致畸试验.
- [4] Luís Félix (ed.), Teratogenicity Testing: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 1797, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7883-0_1, © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature. Humana Press.2018
- [5] 刘志光,胡余明,尹晓晨,等.金线莲植物叶提取物毒理学安全性评价的实验研究[J].实用预防医学,2020,27(09):1072-1076.
- [6] 孙宇立,刘君丽,潘杰,等.功能饮料的毒理学安全性研究[J].中国临床医生杂志,2016,44(12):99-105.

