

经济合作与发展组织测试和评估系列出版物 NO. 34  
OECD Series on Testing and Assessment Number 34

# 危害评估新测试方法的 验证和国际认可指南

GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION AND  
INTERNATIONAL ACCEPTANCE  
OF NEW OR UPDATED TEST METHODS FOR HAZARD ASSESSMENT

原著 经济合作与发展组织环境理事会  
主审 周平坤 李津 贺争鸣  
主译 杨杏芬 杨颖  
副主译 陈伟师 黄俊明

# 危害评估新测试方法的 验证和国际认可指南

GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION AND  
INTERNATIONAL ACCEPTANCE  
OF NEW OR UPDATED TEST METHODS FOR HAZARD ASSESSMENT

原 著	经济合作与发展组织环境理事会			
主 审	周平坤	李 津	贺争鸣	
主 译	杨杏芬	杨 颖		
副主译	陈伟师	黄俊明		
译 者	熊习昆	谢晓萍	李 庆	何国群
	李 欣	郑穗生	陈美芬	吕颖坚
	王 雯	柯彩纯	林永佳	陈 鑫

危害评估新测试方法的验证和国际认可指南

广东省疾病预防控制中心 翻译

©2005 OECD 版权所有

Http://www.OECD.org/offical documents/public display document polf/?doc language=en&cote=env/jm/mono(2015)14

©2015 中文版版权由广东省疾病预防控制中心所有

图书在版编目 ( CIP ) 数据

危害评估新测试方法的验证和国际认可指南 / 经济合作与发展组织环境理事会编; 杨杏芬, 杨颖主译. —北京: 人民卫生出版社, 2015

书名原文: GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION AND INTERNATIONAL ACCEPTANCE OF NEW OR UPDATED TEST METHODS FOR HAZARD ASSESSMENT  
ISBN 978-7-117-21526-8

I. ①危… II. ①经… ②杨… ③杨… III. ①安全评价 - 指南 IV. ①X913-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 242172 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

危害评估新测试方法的验证和国际认可指南

主 译: 杨杏芬 杨 颖

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 6

字 数: 135 千字

版 次: 2015 年 11 月第 1 版 2015 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21526-8/R · 21527

定 价: 20.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



这份试验方法验证和认可指南的制定源于 1996 年 1 月经合组织在瑞典索尔纳召开的“替代毒理学试验方法验证标准和认可协调”研讨会。研讨会上确立的定义、原则和标准迅速得到了广泛的认可,因为他们为一个连贯的、科学合理的框架提供了基础,易于理解并切实可行,为包括测试开发人员、监管部门和企业终端用户等所有主要参与者所接受。1998 年,经合组织开始制定这份指南,旨在确保索尔纳研讨会的决策和建议能最终转化为国际惯例标准,这不仅加速了全球新方法的验证和认可,而且促进了验证过程的国际合作并加快了经合组织测试指南的开发和认可。该指南的编制花了七年时间,在此期间,举办了数次研讨会和多轮修改,并听取了很多专家的观点意见,共同降服“细节中的魔鬼”。最终在 2005 年,经合组织采纳并公布“GD34”为经合组织检测评估指南系列的一部分。在 2015 年庆祝这份指南诞生 10 周年之际,我们确信其目的和内容仍像以往一样有效,并且适用于 21 世纪新兴的毒理学测试方法和工具。

在监管内容中,可以认为验证对测试指南的开发即使不是必要的,也是非常可取的一步。方法已验证的测试指南能提供可靠的数据,满足各行业化学品的安全评估和监管控制相关的信息需求。因为化学品的测试特别昂贵、费时,从经济和伦理(动物)上来讲,该指南是合理的,一个地区或辖区生成的化学品检测数据可以令人满意地用于另一个地区。因此,经合组织理事会于 1981 年通过了数据相互认可(MAD)的决定。这基本上就是声明,对于为保护人类健康和环境所进行的化学品评估,任何成员国按照经合组织良好实验室规范(GLP)的检测指南和原则生成的检测数据应被其他成员国所接受。据估计,数据相互认可每年可节省大约 1.5 亿欧元,并可保护成千上万的动物生命。此外,基于国际公认的测试指南的化学品危害性评估统一方法是促进全球化学品销售增长的一个重要因素,目前价值每年超过 3 万亿欧元。因此,掌握本指南中所描述的方法验证原则和实践,不仅有利于有效和高效地对化学品进行风险评估,而且还能大大促进经济增长和创造就业机会。

本指南定义的验证,是指为了特定目的建立一种特定方法和评估过程的可靠性和相关性的过程。可靠性是指当采用同样的方案进行测试时,测试方法在一定程度上可以在同一或不同的实验室、在不同的时间进行重复操作。虽然本质上只是一个技术问题,但要建立一种测试方案的可靠性是很有挑战性的工作,经常要投入大量的时间和精力进行验证研究。为了提高欧洲验证环试验的能力,欧盟替代方法验证中心参比实验室(EURL ECVAM)在 2013 年建立了欧盟替代方法验证网络实验室(EU-NETVAL),包含 26 个具有体外培养方法专业技能的高素质实验室,其中大多数符合良好实验室规范的要求。然而,无论从事验证实

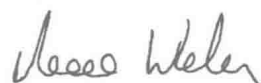
验室的研究能力怎样,成功的环形对比试验最重要的因素之一,就是一开始就要有一个已全面优化、清晰明确、描述充分的方法协议。这事说起来容易做起来难,特别是对于不断地将尖端的生物测试系统(例如:来源于干细胞或工程化组织)和高含量检测(例如:数码成像和组学)整合在一起的现代毒理学方法。

本指南把一个方法的相关性定义为是对有关效果的测试关系的描述,无论其对特定目的是否有意义或是否有用。在某种程度上它是对生物效应的正确测量或预测。建立新的有关监管关注的(生态)毒理学效应管理的体外实验方法已变得越来越有挑战性。这是由于事实上是更复杂的毒理学效应的预测通常依赖于多个互补方法的最优组合结果,例如测试和评估综合方法(IATA)。经合组织危害评估工作组提出,测试和评估综合方法的设计和选择适当的测试,如果可能的话,应当以相关的顶端效应为基础,以毒理学进程的机制理论即有害结局路径(AOP)为指导。因此,接下来,测试方法的相关性可以依据其捕获一个或多个有害结局路径的“关键事件”的能力,而不是以单独的方式预测体内顶端效应的潜力来进行验证。最终,一个验证方法的总体实用性和官方认可的程度将取决于作为在测试和评估综合方法解决危害识别、特性描述或定量安全评估等各个方面的一个要素所提供的信息价值。

一如既往,验证的主要目的是为测试方法获得官方认可提供必要的步骤。此外,该指南中描述的八个验证法则显然已经经受住了时间的考验。不过,在持续不停变化的是我们用来进行验证研究的处理过程。用于验证的“模块法”是十多年前由欧盟动物测试替代方法参比实验室推出的,它为验证过程的独立要素引入更多的灵活性和效率奠定了理念基础。例如,通过把实验室间再现性评估与预测能力的评价分开,就有可能先在一个单一的实验室内对后者进行评估,然后再进行潜在性、技术性和逻辑性方面具有挑战性的环形对比试验。在欧盟动物测试替代方法参比实验室,我们在评估其总体可靠性之前,这种方法允许我们使用自动的高通量筛选平台对相关试验作出早期判断。验证领域的另一个创新是将验证的概念定义为验证一类特定方法的性能标准,而不是验证一个单一的方法。这反映了这样一个事实:有类似技术基础的不同方法(例如:体外报告基因检测使用不同的细胞系,却是解决相同的毒理学机制或路径)能产生本质上相同的信息。因此,采用经合组织的性能测试指南(PBTG)相同的性能标准(包括规定的参考化学品)方法,用户可选择使用自己的方法产生信息以用于监管的目的。此外,其他类似的或“我也是”方法的验证是一项更简单的任务,因此范围仅限于证明符合既定的标准。

2013年11月,我有幸被邀请在广东省广州市举办的第六届中国毒理学会全国毒理学大会(CSOT-VI)上发言。这不仅是我第一次参加中国毒理学大会,也是第一次来访中国。我获得了极其有益的个人经验和专业知识。我尤其感觉到,那些热情、聪明、有献身精神的众多年轻科学家们,一旦目标确定,将会梦想成真。这一目标应该是利用最先进的科学技术实现国际统一的风险评估框架模式,避免动物实验,保护人类健康和环境,统一使用适用于所有部门和地区的经合组织的测试指南,并确保数据相互认可。通过国内充足的资源和科学家群体协调行动,中国可以在实现“新模式”的过程中发挥举足轻重的作用。参与经合组

织和替代试验方法国际合作的一些机构,将确保中国在这一领域能满怀信心地推进与全球合作伙伴的合作。



欧洲委员会联合研究中心

健康和消费者保护协会

欧盟替代动物试验参比实验室 (EURL ECVAM)

Maurice P. Whelan 教授



## Chinese translation of the “Guidance Document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment”

OECD Series on Testing and Assessment (2005), No.34.

### **Forward**

The genesis of this guidance on the validation and acceptance of test methods was an OECD workshop on the “Harmonization of validation and acceptance criteria for alternative toxicological test methods”, held in January 1996 in Solna, Sweden. The sets of definitions, principles and criteria emanating from the workshop gained rapid and widespread acceptance since they provided the basis for a coherent and scientifically sound framework that was understandable and workable by all key actors, including test developers, regulators and industrial end-users. In 1998, the OECD commenced the development of this Guidance Document with the aim of ensuring that the decisions and recommendations from the Solna workshop would be eventually translated into standard international practice, not only accelerating the validation and acceptance of new methods worldwide, but also to facilitate international cooperation in the validation process and to expedite the development and acceptance of OECD Test Guidelines. The Guidance Document took seven years to complete, during which more workshops were organised and many commenting rounds undertaken to share a wide variety of expert viewpoints and to collectively deal with the ‘devil in the detail’. Eventually in 2005, ‘GD34’ was adopted and declassified by the OECD and published as part of its Series on Testing and Assessment. So in 2015, the Guidance Document celebrates its 10<sup>th</sup> birthday, and we can be reassured that its purpose and content remain as valid as ever and are readily applicable to emerging 21<sup>st</sup> century toxicological testing methods and tools.

In a regulatory context, validation can be viewed as a highly desirable, if not essential step towards the development of test guidelines. Test guidelines based on validated methods provide dependable data that serve to satisfy information requirements linked to the safety assessment and regulatory control of chemicals used in a variety of sectors. Since the testing of chemicals is typically expensive and time consuming, it is desirable for both economic and ethical (animal) reasons that test data generated for a chemical in one region or jurisdiction can be readily used in another. The OECD Council therefore adopted a Council Decision in 1981 on the Mutual Acceptance of Data (MAD), which basically states that in the context of chemical assessment for the protection of human health and the environment, test data generated in any member country in accordance with

OECD Test Guidelines and Principles of Good Laboratory Practice (GLP) shall be accepted in other member countries. It is estimated that MAD accounts for total annual savings of approximately 150 Million Euro and tens of thousands of animal lives. Moreover, harmonised approaches to chemical hazard assessment based on internationally accepted test guidelines is an important element in facilitating growth in the global sale of chemicals, now valued at over 3 Trillion Euro per annum. Thus embracing the principles and practice of method validation as described in this Guidance Document not only supports effective and efficient chemical hazard assessment but also contributes considerably to economic growth and job creation.

As defined herein, Validation is stated as *the process by which the reliability and relevance of a particular approach, method, process or assessment is established for a defined purpose*. Reliability is defined as *measures of the extent that a test method can be performed reproducibly within and between laboratories over time, when performed using the same protocol*. Although essentially a technical task, establishing the reliability of a method protocol is a challenging endeavour and often accounts for the majority of time and effort invested in a validation study. In order to increase Europe's capacity to conduct validation ring trials, the European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM) established in 2013 the EU Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods (EU-NETVAL) which comprises 26 highly qualified laboratories with particular expertise on in vitro methods, most of which operate under GLP. However regardless of the competence of the validation laboratories engaged in a study, probably one of the most important factors for a successful ring trial is to start with a method protocol that has been fully optimised, defined, and sufficiently described. This is easier said than done, particularly with modern toxicological methods that increasingly incorporate sophisticated biological test systems (e.g. derived from stem cells or engineered tissue) and high-content measurements (e.g. digital imaging and 'omics).

This Guidance defines the Relevance of a method to be *the description of the relationship of the test to the effect of interest and whether it is meaningful and useful for a particular purpose. It is the extent to which the test correctly measures or predicts the biological effect of interest*. Establishing the relevance of new in vitro methods with respect to (eco) toxicological effects of regulatory concern has become increasingly challenging. This is due to the fact that prediction of more complex toxicological effects typically relies on the optimal combination of results from multiple complementary methods, for example within an Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA). As proposed by the OECD's Task Force on Hazard Assessment, the design of an IATA and the selection of appropriate tests should be guided if possible by mechanistic understanding of the toxicological processes underpinning the apical effect of concern, described ideally as Adverse Outcome Pathways (AOP). Thus going forward, the relevance of a test method can be validated in terms of its ability to capture one or more 'key events' of an AOP, rather than its potential to predict

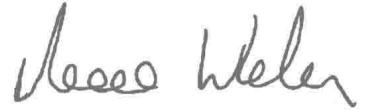


an apical in vivo effect in a standalone manner. Ultimately then, the overall utility and level of regulatory acceptance of a validated method will depend on the value of information it provides as a component within IATA addressing different aspects of hazard identification, characterisation or quantitative safety assessment.

As ever, the primary purpose of validation is to provide an essential step towards regulatory acceptance of a test method. Moreover, the eight validation principles describe in this Guidance Document have clearly stood the test of time. What has changed continually however is the process which we adopt to undertake a validation study. The 'modular approach' to validation was introduced by EURL ECVAM over a decade ago and laid the conceptual foundation to decouple independent elements of the validation process to introduce more flexibility and efficiency. For example, by separating the assessment of inter-laboratory reproducibility from the evaluation of predictive capacity it is possible to assess the latter first within a single laboratory, before embarking on a potentially technically and logistically challenging ring trial. At EURL ECVAM this approach allows us to employ robotic High Throughput Screening platforms to make an early judgement on the relevance of an assay before we assess its overall reliability. Another innovation in the validation arena is the concept of validating for the purpose of defining performance standards for a particular class of method, rather than validating a single method. This reflects the fact that different methods having a similar technical basis (e.g. in vitro gene-reporter assays using different cell lines but addressing the same toxicological mechanism or pathway) can produce essentially the same information. Methods that comply with the same performance standards (inc. specified reference chemicals) can be then included in an OECD Performance Based Test Guideline (PBTG) which provides a user with an option to generate information for regulatory purposes using their method of choice. Moreover, the validation of other similar or 'me too' methods is then a more straightforward task since the scope is restricted to demonstrating compliance with the established standards.

In November 2013, I had the honour to be invited to speak at the 6th National Congress of Toxicology of the Chinese Society of Toxicology (CSOT-VI), held in Guangzhou, Guangdong Province. Not only was it my first time at CSOT, but also my first time in China. I found the experience extremely rewarding, both personally and professionally. In particular, the enthusiasm, commitment and intelligence of the many young scientists present gave the sense that anything is possible once the goal is identified. That goal should be the realisation of an internationally harmonised hazard assessment framework that exploits the latest advancements in science, provides the highest levels of protection for human health and the environment, avoids animal testing, relies upon OECD Test Guidelines, is applicable across all sectors and jurisdictions, and ensures MAD. China can play a pivotal role in the realisation of this 'new paradigm', building on the current state-of-the-art through coordinated initiatives and investment that capitalises on its considerable resources and expert scientific community. Participation at the OECD and in bodies such as the

International Cooperation on Alternative Testing Methods (ICATM) will ensure that China pushes confidently forward in this field in cooperation with global partners.



European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing  
(EURL ECVAM),  
Institute for Health and Consumer Protection,  
European Commission Joint Research Centre,  
Ispra, Italy.

## 中文版序言二

近 20 年来,在现代科学技术和动物福利运动推动下,毒理学动物替代试验的研究和应用获得了迅速发展。2007 年,美国国家研究委员会(NRC)描绘了具有划时代意义的“21 世纪毒性测试远景和战略”,提出毒理学应当由原来的体内动物研究向体外测试方法转变,拉开了毒理学领域新兴改革的序幕。在这一前景付诸实现的过程中,摆在我们面前的,除了实现毒性通路所提供的科学发现的机遇以外,还要面对新测试方法建立以后如何完善并得到管理法规的认可,包括新方法的标准化、实验室验证及新方法的最终国际认可与应用等。

为了满足各行业化学品的安全评估和监管相关的需求,帮助和推动政府有关部门为新测试方法普遍的验证提供更多的指导和可靠的数据,1998 年经济合作与发展组织(OECD)环境理事会组织了 31 位来自德国、意大利、英国、美国的专家以及政府官员,历时 7 年制定了《危害评估新测试方法的验证和国际认可指南》(以下简称《指南》,并于 2005 年 8 月发布。

该《指南》基于欧盟和美国多年来在新测试方法的设计、验证和认可等方面的丰富实践经验编写,内容丰富、全面和实用,包括试验方法的定义、验证方法、评估验证的模块化,试验方法的执行标准、专利方法的验证、结构活性的量效关系验证设计与实施、验证研究的同行评审、验证后的试验方法在国际上的官方认可等方面的阐述。对于新的危害评价方法的验证和国际认可程序。该指导文件特别强调:①结构活性量效关系的验证;②数据解释程序(DIP);③人类数据及已有数据的应用;④回顾性验证和常规惯例验证;⑤从验证草案中开发测试指南等热点问题提供了具体解决方案,并在浮萍生长抑制试验、大型蚤繁殖试验最终环试验、体外皮肤腐蚀性试验、局部淋巴结试验、急性经口毒性试验上下增减剂量法等不同领域开发的新测试方法提供了验证研究的范例,具有科学性、权威性和实用性,显示了重要的指导意义和实用价值。

在国内外多位同行专家的共同努力下,该《指南》中译本得以呈现和出版,对于推动我国 21 世纪毒理学研究和实践具有重要的意义。目前我国新安全性评价测试替代方法的研究与管理正方兴未艾,危害评估新测试方法陆续建立,但是这些测试方法的应用需要标准化、规范化及系统的实验室验证。但总体来说,我国验证和认可程序的相关参考资料相对较少,尚缺乏权威性的验证和认可程序指导;而且在国内,目前普遍认为新的实验方法应当不低于当前安全评价的标准水平,即现行有效的规范是评价新测试方法必须符合的“金标准”。然而以现行规范作为新方法的金标准不仅具有某种局限性,而且也不符合 NRC “21 世纪毒性测试远景和战略”提出的对新测试方法持开放态度的倡议。因此该《指南》的出版能够增加相关政府管理部门以及科技工作者对于新测试方法的重视,学习借鉴其先进的理念

与经验,对于推动我国化学品、食品、药品、环境、农业等领域中危害评估新测试方法的研究和验证具有参考借鉴价值。在此,我愿意向我国化学品、食品药品监督管理、环境保护、农业等政府管理部门、行业技术专家、实验室工作人员推荐这本译著。

周永坤

中国毒理学会理事长

2015年8月

随着生命科学和计算模拟技术的发展,目前在化学品、药品、食品、化妆品、生物制品等安全性评价领域,越来越多的实验室和研究机构从事新的安全性评价测试替代方法研究。这些新方法要得到同行和管理部门认可推荐成为标准方法,就必须进行有效性的验证。验证是一项严谨的科学研究过程,经验证的新测试方法及其系统可作为相关政府部门制定新测试方法和管理规范的重要依据。新测试方法的验证程序对安全性评价机构和药品、化妆品、化学品及食品企业的研发和质量保证具有重要的指导作用。

经济合作与发展组织(OECD)2005年出版了《OECD环境、健康与安全测试和评价出版物系列 No.34:危害评估新测试方法的验证和国际认可指南》,阐述了危害评估新测试方法的验证和国际认可程序,对于安全性评价中动物替代实验的验证和国际认可具有重要的指导意义。该书内容全面详尽,逻辑清楚,具有科学性、权威性和实用性。目前在欧盟成员国及美国、日本、韩国、巴西等国家得到广泛实施,多个国家的卫生、农业、食品药品监督管理、环境保护等政府管理部门、行业风险评估机构以及相关企业都以此作为动物替代实验的研究、验证和认可的指导文件。

我国在新安全性评价测试替代方法研究与管理方面刚刚起步,方法的验证和认可程序的相关参考资料较为缺乏。为了系统介绍经济合作与发展组织对于危害评估新测试方法的验证和国际认可程序及管理经验,在该书出版10周年之际,广东省疾病预防控制中心获得中译本版权授权,组织了对本书的翻译。在翻译过程中,编译人员遵循“信、达、雅”的翻译原则,通过反复斟酌和校对,力求向读者真实地再现原书的内容。本书不仅可供从事卫生、食品药品监督管理、环保、农业、国家实验室认证认可等管理部门以及制定政策的相关人员和科研院校、疾控机构、食品药品检验机构、检验检疫机构及第三方检验机构等科研技术人员参考使用,还可供药品、化妆品、化学品及食品企业作为研发和质量保证的指南参考。

本书的翻译和出版得到了经济合作与发展组织的鼓励授权;欧洲委员会联合研究中心健康和消费者保护协会、欧盟替代动物试验参比实验室(EURL ECVAM)主任 Maurice P. Whelan 教授为本书中文版作序;同时承蒙中国毒理学会理事长周平坤教授的关心与支持,在百忙中审阅本书并作序。本书的编译和出版还得到了位于英国的联合利华安全与环境保障中心 Dr Julia Fentem 及李津博士的大力支持以及美国体外科学研究所 Dr Rodger

Curren, 张全顺博士等专家的帮助。在本书即将付梓之际,我们谨代表全体编译人员在此表示诚挚的感谢!

在译文中如出现一些与原英文文本偏差和疏漏之处,应以英文文本为准,欢迎广大读者批评指正。

杨杏芬 杨 颖

陈伟师 黄俊明

2015年8月18日



## 关于经济合作与发展组织

经济合作与发展组织(OECD,简称经合组织)是一个政府间组织,其代表北美、欧洲和太平洋的 30 多个工业国家以及欧洲委员会,目标是统筹协调政策,讨论相互关注的问题,并共同应对国际问题。经合组织的大部分工作是由成员国代表组成的 200 多个专业委员会和附属小组来完成的。来自在经合组织有特殊地位的几个国家以及来自有关国际组织的观察员参加经合组织的研讨会和其他会议。经合组织秘书处位于法国巴黎,由理事会和分部构成,为委员会及附属小组提供服务。

环境、健康和安全部出版免费文件,共有 9 个系列:测试和评估,良好实验室规范和顺应性监测,杀虫剂和灭菌剂,风险管理,生物技术协调监管,新食品与饲料的安全,化学事故,污染物排放与转让登记,以及排放方案文件。更多有关环境、健康和安全的项目与出版物可在经合组织官方网站上获得。

1. 1996 年,“替代毒理学试验方法验证标准和认可协调”研讨会在索尔纳召开,之后于 1998 年开始制定本指南。尽管在索尔纳对新的或修订的测试方法的验证和认可标准和准则达成的共识已包含在研讨会报告中并被广泛接受,但似乎仍有必要对这些原则进行扩充,为普遍的验证提供更多的指导<sup>(1)</sup>。此外,验证研究的实践经验在索尔纳研讨会后得到极大的积累,运用这些经验来提供更多的具体指导是十分有用的。

2. 在本指南编写初期,经合组织秘书处咨询了许多在测试验证方面国际认可的专家,这是非常重要的一步。这些专家的贡献,包括实用的建议和最终形成第一版《对危害评价中新的或更新的测试方法的开发、验证和官方认可》的指南草案,是非常有帮助的。2001 年底该指南草案在成员国和其他机构中传阅,经合组织秘书处收到了欧委会、(美国)经合组织项目国际动物保护协会、英国农业顾问协会以及 8 个成员国的反馈意见。

3. 2002 年 3 月,经合组织“对新的和更新的危害性评估方法的验证和官方认可”会议在瑞典斯德哥尔摩召开。会议声明的目的是开发危害管理评价过程中动物和非动物测试方法的验证和认可的原则和程序的实用指导意见,并达成共识。这个意向一致的指导意见将用于修订并进一步完善成经合组织的指南草案。斯德哥尔摩会议就如何改进和推广指导文件草案的 40 项具体建议达成了一致意见<sup>(2)</sup>。此外,会议还同意把在第一轮指南草案传阅后收到的一些一般性建议和编辑更正内容考虑纳入即将进行的修订。

4. 许多参会者认为两个最具争议性的问题是没有适当概括数据解释程序(DIP)和人类数据的应用。因此,会议强烈建议要组织两个独立的经合组织研讨会来进一步研究这些问题。为了加快完成指导文件草案,会议决定成立一个草案起草小组,会后尽快着手开始修订工作。小组成员包括欧洲、日本和北美管理共同体的代表以及来自英国农业顾问协会和(美国)经合组织项目国际动物保护协会的代表。2002 年 12 月,秘书处通过官方提名环节,成立了由 8 名专家组成的草案起草小组。2003 年 2 月,草案起草小组举行了第一次电话会议,讨论了修订的提纲和修订方法,明确了几个需要格外注意的论题。这些所谓的“热点问题”是:①定量结构活性关系的验证;②数据解释程序(DIP);③人类数据及已有数据的应用;④验证过程不同阶段之间的区别;⑤回顾性验证和常规惯例验证;⑥从验证草案中开发测试指南。

5. 2003 年 3 月,草案起草小组成员在巴黎开始修订指南草案。参考斯德哥尔摩会议的结果及前一轮草案的评论,草案起草小组就如何组织工作进行讨论并达成了一致意见。2003 年 10 月,第二版修订稿发送给 WNT 征求意见,又收到大量评论意见。就评论意见的

广度和深度,秘书处向 WNT16 征求如何继续修订指南的指导意见。美国提出在马里兰州贝塞斯塔举行专家咨询会议来解决这些最后的议题。会议于 2004 年 10 月 13 日至 2004 年 10 月 15 日举行,成功地处理了收到的评论意见,对指南草案作了相当广泛的修改。

6. 斯德哥尔摩会议推荐的随访活动之一是举办数据解释程序研讨会。在德国(动物替代实验文件和验证中心)的资助下,研讨会于 2004 年 7 月 1 ~ 2 日在柏林召开。主要目的是试图对验证原则以及对体内、体外和生态毒理测试方法适用的数据解释程序和预测模型(PMs)达成共识。研讨会经过讨论,对许多项目包括术语达成了共识,并为 34 号指南草案的修订提供了进一步的指导。然而,在数据解释程序和预测模型对不同种类测试方法的适用性上仍存在分歧,详情可参阅会议报告<sup>(3)</sup>。

7. 自 1996 年的索尔纳研讨会起,有很多专家参加了经合组织会议。秘书处在此把积极参与开发及起草文件的专家列了出来,包括:

- Hans Ahr, Bayer AG, Wuppertal, Germany
- Michael Balls, EC/ECVAM, Ispra, Italy
- Robert Boethling, US-EPA, Washington, DC, USA
- Dorothy Canter, US-EPA, Washington, DC, USA
- Mark Chamberlain (BIAC) Unilever, UK
- Alan Goldberg, CAAT, Baltimore, MD, USA
- Petra Greiner, UBA, Germany
- Kailash Gupta, CPSC, Bethesda, MD, USA
- Karen Hamernik, US-EPA, Washington, DC, USA
- David Hattan, FDA, Bethesda, MD, USA
- Abigail Jacobs, FDA, Rockville, MD, USA
- Manfred Liebsch, ZEBET, Berlin, Germany
- Kimmo Louekari, Product Control Agency for Welfare and Health, Finland
- Yasuo Ohno, NIHS, Tokyo, Japan
- Willie Owens, (BIAC) Procter and Gamble, USA
- Richard Phillips, Exxon/Mobile, East Millstone, NJ, USA
- Amy Rispin, US-EPA, Washington, DC, USA
- Andrew Rowan, Humane Society of the US, Washington, DC, USA
- Len Schechtman, FDA, Rockville, MD, USA
- Jerry Smrchek, US-EPA, Washington, DC, USA
- Horst Spielmann, ZEBET, Berlin, Germany
- Martin Stephens (ICAPO), USA
- William Stokes, NIEHS, Research Triangle Park, NC, USA
- Gary Timm, US-EPA, Washington, DC, USA
- Leslie Touart, US-EPA, Washington, DC, USA