

为评估美国化学品及医疗产品 安全性建立新方案的战 略发展蓝图



2018年1月

前言

本战略发展蓝图是指导美国联邦机构及利益相关者为化学品及医疗产品安全性及风险评估寻求采取新方案的一项资源，从而改善人类相关性并取代或减少动物的使用。本文档的编制采纳了来自16个联邦机构成员、多个跨部门工作组成员的意见，以及公众的相关意见。因此，它代表了一定的共识，但未必反映任何特定机构或工作组的意见或政策，也不应被当作任何联邦机构的一项承诺。

简介

美国各监管机构负责保护人类健康与环境。鉴于此，各机构必须确定各类健康危害。这些危害以诸如杀虫剂、消费品、化妆品、药物、医疗设备、工作场所化学品及运输中的化学品等物质为代表。检测这些物质能提供潜在危害物的相关信息，并能就负责任的制造、使用、储存及处理做出知情决策。

许多人目前接受的是使用实验室动物来评估潜在危害物的方法。然而，基于动物的检测有许多已知的局限性：可能代价昂贵又耗时，会引起道德伦理方面的问题，而且并不总能识别出与人类相关的毒性影响。

一份具有开创性的国家研究委员会报告——“21世纪的毒性检测：愿景与战略”（NRC 2007），已为评估化学物质对人类健康的影响，展望出一个更有效、更具预言性且更经济的系统。自该份报告发表后的这十年以来，对科技发展和生物医学研究的投资已产生了变革性的科学突破。但这些进展还尚未对我们预测因暴露于化学品及医疗产品而造成有害人类健康影响的能力带来类似的改善。这一有限的转化影响可部分归因于相关机构的实践无法与快速的科学发展齐步并进。21世纪的科学能力和安全性评估对动物数据持续依赖之间的差距没有得到处理，可能会妨碍我们利用如ToxCast和Tox21项目、国家卫生机构（NIH）组织芯片项目及精确医疗行动计划所带来的卓越发展能力。



替代性检测方法采用非动物性检测系统或使用种系发育较低级物种来代替对动物的使用,减少某项具体检测中所需的动物数量,或改善动物使用以减少或去除疼痛或痛苦。取代、减少及改善动物使用,又称“3R”,是生物医学研究中50多年来的重要原则。最近,术语“新方案方法论”(NAMs)被采纳,泛指可用来提供化学危害及风险评估信息的任何非动物技术、方法论、方案或这些技术方法的结合。这些新方案包括检测与评估的整合方案(IATAs)、数据解释的明确方案,以及基于表现的检测方法评估。

替代方法验证跨部门协调委员会(ICCVAM)于2000年在ICCVAM授权法案(《2000年的ICCVAM授权法案》)的规定下正式成立,作为美国国家环境卫生科学研究院(NIEHS)的一个常任委员会。ICCVAM的使命是协助取代、减少或改善动物使用检测方法的开发、验证和监管接受。该委员会由来自16个美国联邦机构的代表组成,这些机构使用、产生或传播毒理学及安全性检测信息。国家毒理学项目评估替代毒理学方法的跨部门中心(NICEATM¹)为ICCVAM提供科学上和行政管理上的支持。《ICCVAM授权法案》还规定了设立替代毒理学方法科学顾问委员会(SACATM²),由具体利益相关团体中的代表就法案相关活动为ICCVAM和NICEATM提供建议。



在ICCVAM的最初15年里,对新方法的评估采取的是一种线性的逐步筛选的验证模式,该模式被证实是冗长、无效且资源密集的。我们再也无法单独依赖这一模式来达到联邦机构的要求。而且,它与许多现代毒性检测方法不兼容,现代毒性检测方法更少强调用单一替代方法来取代活体试验,而更多强调结合了成套分析、计算机模拟方法和计算机模型的NAMs。随着我们向前发展,进入为NAMs建立信心的新范式中,理解并处理好历史方法的缺陷是至关重要的。

- 在过去,开发替代方法常常是由研究人员和检测方法开发人员发起,很少采纳终端用户(联邦机构和受监管的各行业)的意见。这种对监管需要的缺乏理解,尤其是对各种使用情境缺乏理解,倾向于产生不足以满足终端用户检测要求的方法。结果,这些方法既不被联邦机构或代理机构所接受,也不被受监管的团体使用。

¹ <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm>

² <https://ntp.niehs.nih.gov/about/org/sacatm>

如果NAMs的发展以确保适用性为“最终目的”，那么得到监管接受和行业采纳的可能性才会大大增加。实现这一目标需要终端用户在研究与发展过程中积极参与。同样地，联邦机构就他们的信息要求、使用情境和接受以NAMs代替传统基于动物检测的意愿提供清晰指导，是至关重要的。

- 以前由ICCVAM协调的验证努力，通常坚持指导文件 (GD) 34中所述的原则，有关对危害评估的新检测方法或更新检测方法的验证及国际接受的指导文件是由经济合作与发展组织 (OECD 2005) 发布的。GD34在有效性研究的设计与实施上提供指导，包括对可靠性、重复性和相关性的评估。遵守GD34旨在改善监管接受的方便性和有效性，并将新方法纳入OECD检测指导方针。尽管GD34通过对验证采用一种“模块方法”而允许了较大的灵活性，但这种灵活性不常应用于ICCVAM协调的有效性研究，这一实践主要归因于这些研究的代价和持续时间。此外，于2005年发布的GD34并未完全考虑到许多现代技术与方案验证评估所需的全部注意事项。尽管GD34在不远的将来还会继续作为默认的验证标准，把21世纪科学及时结合到现代风险评估和危害识别中去将需要对NAMs树立信心的新方案，NAMs能将GD34中所述的首要原则以一种更灵活而有效的方式融入。
- 有史以来，大部分有效性研究都是由一个中心组织协调的（如：NICEATM）。在许多情况下，也许让其他组织或机构协调NAMs的评估会更为合适。往后，美国需要开发一种为NAMs建立信心的方案，从而更适合于利用其大量但高度分散的资源。

2013年，ICCVAM经历了一次战略性转变，旨在为新检测方法调整有效范式，从而更富有成效、更好地响应利益相关者，并有更多国际参与。这一转变引导ICCVAM去考虑一个综合性的美国国家战略如何能有助于实现2007年国家研究委员会报告中所明确表达的憧憬。



为美国毒性检测建立新方案开发战略性发展蓝图的理念是在2015年的SACATM 会议³上提出并得到赞同的,又在2016年的SACATM 会议⁴上得到进一步拓展。为这一共识采取行动,来自16个机构和多个跨部门工作组的联邦科学家汇集于2017年2月在马里兰州贝塞斯达的NIH,讨论并发展毒性检测新战略的主要元素,使毒性检测能改善人类相关性并减少对动物的使用。

该战略的首要目标(其细节详见后续段落)是加快NAMs的发展和使用,使所提供的信息与人类健康更加密切相关,而不是目前基于动物的方法。尽管当前的集中点是人类健康,但广义的框架可应用到毒理学的其它学科,如生态毒理学。以人类相关性为重点将会适时地除去动物检测的需要,并同时降低产品开发和注册的成本。战略性发展蓝图将有助于建立NAMs的使用,为支持NAMs的发展、评估和使用提供概念性框架,并辅助政府机构、利益相关者和国际合作伙伴之间的交流与合作。

战略发展蓝图

为促进利用21世纪科学来保护并改善公共健康,联邦机构及利益相关者将同心协力,为促进发展、建立信心并确保使用毒性检测的新方案(能改善人类健康相关性并减少或除去动物检测的需要)而构建一个新框架。这些新方案的成功制订与实施将需要协调努力,共同强调下述三大战略目标。

1) 将终端用户与NAMs的开发人员联系起来。 NAMs的成功实施将有赖于行业合作伙伴和联邦机构共同做出的研究与开发努力。目前,科技的出现经常是在寻找一个问题的解决方案。为了增加NAMs成功制订和实施的可能性,监管机构和最终将会使用到新技术的受监管行业应当更早地与检测方法开发人员进行互动,并持续参与科技开发的整个过程。

- **识别出预期的检测要求。**各机构和行业利益相关者应共同合作,为安全产品开发与注册找出并交流他们所预期的科学与技术需要。

- **鼓励建立专为替代方法的开发而定制的拨款评审标准。** NAMs的经费发展应在科研与发展过程中尽可能早地开始。然而,目前大部分的拨款评审程序是专为涉及动物模型的研究而设立的。为了更好的支持NAM的发展,应探索影响联邦政府对NAMs经费分配的程序。



³ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2015/september/minutes20150902_508.pdf.

⁴ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2016/september/minutes20160927_508.pdf.

- **发展改善终端用户和研究人员之间交流的机制。**能够立即采取的成本效率最高且影响最大的行动之一是在改善终端用户和检测方法开发人员之间的对话上下功夫。联邦机构和行业利益相关者应协作开发项目和程序, 以鼓励检测开发人员和终端用户之间的开放性对话。例如: 终端用户可以主办研讨会或系列网络讲座, 以找出机构和行业的轻重缓急为目标, 并同时举出受监管检测空间内外的使用案例。

2) 培养使用有效、灵活且稳健的实践, 以为新方法树立信心。利益相关者和联邦机构应共同合作, 从早期的产品开发到最终的预期用途, 采用灵活、稳健及整合方案, 为NAMs树立信心。

- **清晰地描述检测要求和使用情境。**有效性(验证)从定义上看是指为某个具体的预期用途建立适合性。然而, 从单一指导方针动物检测得到的数据可用于多重目的, 这些在开发一个替代方案时都应考虑到。未考虑到最终使用情境是机构和行业采纳NAMs不足的最频繁引用的原因之一。因此, 各机构应清晰地说明其需要, 并给出动物研究和NAM中数据可用的所有可能情境, 是至关重要的。



- **为树立信心而促进对新方案的使用。**各机构和利益相关者应用过去的经验作为指导, 为某个特定的NAM评估适合性, 开发出更灵活而有效的程序。开发这些新方案应以一种合作、透明且包容的方式进行。要做到这一点应采取的行动包括:
 - 投资能为以人类生物学、暴露和机械相关性(如: 作用方式、不良后果途径)为驱动且不依赖于以动物数据参考评估表现的NAMs树立信心的方案
 - 建立论坛, 以讨论加快对现已为行业所使用的内部筛选方法监管接受的最佳方案
 - 为机构和利益相关者提供案例研究, 阐明替代方案如何得到成功评估或实行

- **利用公私合作关系来推动跨部门交流与合作。** NAMs的成功发展将有赖于联邦机构和利益相关者通过公私合作关系进行密切合作的能力，以协助知识与数据的分享。把协作延伸至私营部门将会使整个产品开发和注册周期所获得的知识 and 经验融入到新检测方法的开发与应用中去。此类协作还将会使ICCVAM各机构及其利益相关者的资源和集体专长被用于解决整个产品行业的平行检测需要和要求，提供影响替代检测方法的研究与开发、接受和实施的_{机会}。这些协作能够，例如：

- 识别并核对高质量人类毒理学和暴露数据的资源
- 创建可供公众方便使用的集中化数据访问点
- 积极地_{从动物研究和替代方法中获取平行数据的提交与核对}

3) 通过联邦机构和监管行业，来鼓励对新方法和方案的采纳和使用。 无论是在联邦政府内，还是在国际上，联邦机构和利益相关者都需要在促进对NAMs的成功采纳和使用上起到积极作用。

- **有关对NAMs的接受，提供清晰的语言。** 行业利益相关者指出，在监管接受状态上缺乏清晰的指导是妨碍NAMs使用的一个重大因素。各行业如不确定其数据是否会得到监管方的接受，则无法期待他们去使用新的方法。为了协助行业使用，各机构应对从NAMs中得出数据的使用和接受提供清晰的指导。



- **与国际合作伙伴协作，以促进全球和谐化和监管接受。** 在全球经济中，个体国家为发展NAMs所做出的努力在新方法没有得到国际采用的情况下是影响甚微的，因为各个公司总是会按照大多数保守国家的要求来检测。与国际合作伙伴开展频繁且透明的交流将会确保NAMs的开发与评估是和谐的，并在可行的情况下，将国际监管的要求考虑在内。在替代检测方法的国际合作 (ICATM) 上已有一个适合于此类协作的论坛，它是为促进各个国家验证组织之间的对话而建立的。除了与ICATM合作伙伴的互动以外，各联邦机构还将继续高度参与到OECD检测指导方针项目中去，逐步强调为对NAMs树立信心而开发新方案的_{需要}，包括使用基于表现的检测方法评估。

- **探索刺激和推动NAMs使用的程序。**只是建立科学信息常常不足以使各联邦机构或行业合作伙伴放弃基于动物的方案而去采纳NAMs。在承诺采用NAMs之前,有许多实际的非科学因素必须得以考虑,例如:对历史上结果的信心、法律方面的考虑及和谐化问题。NAMs的成功实施将有赖于各机构及利益相关者共同合作,去识别这些因素并发展能使NAMs得到广泛使用的解决方法。例如,应为进行或评审毒理学研究的工作人员建立使用某个新方法的培训项目。
- **为优化各项活动、监控进展和衡量成功找出合适的度量标准。**无论是减少动物数量,还是改善人类相关性,所有对3Rs的努力所面临的一个挑战是确定所述目标的实际影响。因为量化被用于毒性检测的动物的能力有限,衡量新检测方案的实施影响在美国尤其困难。尽管存在这些障碍,也许存在可用于预估某一给定活动影响的机构具体机制,如跟踪某项特定动物检测的放弃数量。为了评估这项国家战略的影响,需要建立有效的度量标准来跟踪进展并为衡量成功识别目标标准,而无需建立附加的监管负担。

实施

ICCVAM设立临时专项工作组来执行委员会所识别出的对NAMs的发展或验证较为重要的具体任务,并预期ICCVAM工作组将在实施战略发展蓝图的目标上起到关键作用。工作组由(从相关主题使用或获取数据的)各机构的代表担任主席。这些主席负责开发工作组的规模和监管,然后获得ICCVAM的评审和批准。ICCVAM成员机构和ICATM合作伙伴(EURL ECVAM、日本替代方法评估中心、韩国替代方法评估中心和加拿大卫生部)随后受邀参加工作组。

ICCVAM工作组将制定出详细的实施计划,以达到发展蓝图目标,适用于具体的毒理学关注目标。这些实施计划将包括四个关键要素:(1)检测需要的定义;(2)任何可用替代检测和计算机模型的识别;(3)发展IATAs的计划和为解释数据而定义的方案;以及(4)解决科学和非科学性挑战的计划,包括监管挑战,如国际和谐化。



由于利益相关者的参与在发展蓝图过程中的至关重要性，将制定一项交流计划，以扩大对战略发展蓝图的认知，邀请并参与到战略发展蓝图中去。该交流计划将在整个利益相关群体中确保对发展蓝图相关活动和成果进行及时的具体项目交流。建立在定期的ICCVAM公众活动计划表（其中包括SACATM年度会议、ICCVAM公众论坛和ICCVAM团体实践网络讲座）之上，该交流计划将利用各种机制来协助涉及发展蓝图实施的广泛观点交流，这可能包括专题研讨会、通过电子邮件发送的新文章及其它信息、基于网页的问卷调查和评论表格。

战略路线图的制订

2013年的“重塑”ICCVAM (Birnbaum 2013) 给委员会的定位是为其利益相关者的需要带来更多协助与响应。在之后的几年里，ICCVAM的活动变得更集中于各机构的需要，并为与来自学术界、非政府组织和受监管团体的利益相关者在这些活动中进行协作而做出努力。

一个完全融入更高端非动物能力的协调战略和发展蓝图的理念最初是由GSK的Brian Berridge在2015年的SACATM⁵上提出。这样一个战略将需要建立国家跨部门框架来支持并工业化创新型非动物技术，而且会受益于公私部门的参与。在认识到一系列挑战存在的同时，SACATM和利益相关者都对发展蓝图的努力表示了支持。SACATM为ICCVAM分派了任务，继续发展一项战略。



因此，在21世纪实施受监管毒性检测展望的一项战略是2016年SACATM会议⁶的主要焦点。这次会议上的讨论集中于抛弃动物模型毒性检测、采纳新替代方法的障碍、建立公/私合作关系的方案，以及制定国家战略接下来的步骤。

由于得到了SACATM在2016年会议上所表示的持续支持，ICCVAM进入了长达一年的制定发展蓝图的过程。这一过程涉及来自16个联邦机构代表和多个跨部门工作组的参与，并含有为利益相关团体成员对文件提供书面和口头意见的多重机会。

⁵ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2015/september/minutes20150902_508.pdf

⁶ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2016/september/minutes20160927_508.pdf

在第一年2017年的第一个季度期间, ICCVAM起草了一份使命与展望陈述, 并在2017年2月举行的一次研讨会之前向发展蓝图规划组发布。发展蓝图规划组由ICCVAM成员和(在NAMs上涉及利益和具有专长的) ICCVAM机构的其他雇员组成。在2017年2月的会议上, 发展蓝图规划组对使命与展望陈述做出了评审和意见, 并开始为该发展蓝图制定轮廓。

公众为发展蓝图给出意见的首次机会出现在2017年3月举行的毒理学年会上一次由国家毒理学项目主办的名为“为评估美国化学品和医疗产品的安全性建立新方案制定战略发展蓝图”的会期之中。公众在发展蓝图制定期间给出意见的后续机会出现在ICCVAM [公众论坛](#)⁷ (于5月23日在马里兰州贝塞斯达的NIH进行) 和美国国家毒理学项目科学顾问委员会会议⁸ (于6月29日在北卡罗来纳州研究三角园的NIEHS进行) 上。

一份发展蓝图草案于8月14日在NTP网站发布, 以供公众提供意见; 该草案又在2017 SACATM上进行了讨论 (于9月18-19日在马里兰州贝塞斯达的NIH进行)。从SACATM和公众那里收集到的意见被纳入了一份经ICCVAM委员会成员评审的最终草案。

有三份提及该发展蓝图成就的联邦公报通知在这期间进行了发表:

1. 82 FR 19071 – ICCVAM公众会议通知; 请求提供公众意见 (2017年4月25日; <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn78atm20170425.pdf>)
2. 82 FR 20484 – 美国国家毒理学项目科学顾问委员会; 会议公告; 请求意见 (2017年5月2日; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn83bsc20170502_hm.pdf)
3. 82 FR 37885 – SACATM; 会议公告; 请求意见 (2017年8月14日; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn155sacatm20170918_hm.pdf)

为评估美国化学品及医疗产品安全性建立新方案的战略发展蓝图便是这一努力的最终产品。ICCVAM成员于2017年12月对最终文件进行了评审, 并于2018年1月将该文件发布在美国国家毒理学项目网站上。

⁷ <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/3rs-meetings/past-meetings/pubforum-2017/iccvamforum-2017.html>

⁸ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/bsc/2017/june/minutes20170629_508.pdf



ICCVAM由来自以下机构的成员组成:

美国毒物与疾病登记署

美国国家癌症研究所

美国国家职业安全卫生研究所

美国国家环境卫生科学研究院

美国国家标准与技术研究院

美国国立卫生研究院

美国国家医学图书馆

职业安全与健康管理局

美国消费品安全委员会

美国农业部

美国国防部

美国能源部

美国内政部

美国交通部

美国环境保护署

美国食品和药物管理局

参考文献

Birnbaum LS. 2013. 15 Years Out: Reinventing ICCVAM. *Environ Health Persp* 121:a40-a40.
<https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1206292>

ICCVAM Authorization Act. 2000. Public Law 106-545. § 114 Stat. 2721, 2722, 2723, 2724 and 2725. https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/about_docs/pl106545.pdf

NIH (National Institutes of Health). 2017a. 82 FR 19071: Interagency coordinating committee on the validation of alternative methods; Notice of public meetings; Request for public input. *Federal Register*. 82(78):19071-19073.
<https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn78atm20170425.pdf>

NIH (National Institutes of Health). 2017b. 82 FR 20484: National Toxicology Program Board of Scientific Counselors; Announcement of meeting; Request for comments. *Federal Register*. 82(83):20484-20485.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn83bsc20170502_hm.pdf

NIH (National Institutes of Health). 2017c. 82 FR 37885: Scientific Advisory Committee on alternative toxicological methods; Announcement of meeting; Request for comments. *Federal Register*. 82(155):37885-37887.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn155sacatm20170918_hm.pdf

NRC (National Research Council). 2007. *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DC: The National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/11970>

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2005. *Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment*. Paris: OECD Publishing. ENV Series on Testing and Assessment. No. 34.
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2005\)14](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)14)

首字母缩略词与缩写

3Rs	在研究和检测中取代、减少和改善动物的使用
EURL ECVAM	欧盟动物试验替代方案参考实验室
GD	指导文件
IATA	检测与评估的整合方案
ICATM	在替代检测方法上的国际合作
ICCVAM	替代方法验证跨部门协调委员会
NAMs	新方案方法论
NICEATM	NTP替代毒理学方法评估跨部门中心
NIEHS	美国国家环境卫生科学研究院
NIH	美国国立卫生研究院
OECD	经济合作与发展组织
SACATM	替代毒理学方法科学顾问委员会
Tox21	21世纪毒理学检测
ToxCast	EPA毒性预测
U.S.	美国