



中国毒理学会团体标准

整合测试与评估方法导则

编制说明

《整合测试与评估方法导则》编制组

二〇二五年九月

整合测试与评估方法导则（报批稿）

编制说明

一、项目基本情况

1.1 任务来源与项目编号

按照《中国毒理学会团体标准制管理办法（试行）》相关规定，经过公开征集，2021 年上半年经中国毒理学会标准工作委员会专家审查立项，并于 2021 年 8 月 2 日正式公示立项。

(<https://www.chntox.org/newsmes.aspx?t=3&pid=26&cid=3136&id=20489>)

1.2 各起草单位和起草人承担的工作

序号	姓名	性别	单位	职称/职务	所承担的工作
1	高原	女	北京宝洁技术有限公司	产品安全副总监	不确定性分析；
2	管娜	女	陶氏化学中国投资有限公司	亚太毒理 Lead	信息源；问题界定；
3	郭家彬	男	解放军疾病预防控制中心	主任	项目管理；标准范畴制定；
4	黄超	男	杭州瑞欧科技有限公司	技术专家	术语；
5	李津	男	联合利华安全与环境保障中心	高级毒理学家	整合分析方法的调研；确定性方法
6	彭双清	男	解放军疾病预防控制中心	研究员	术语，有害结局路径
7	彭辉	男	解放军疾病预防控制中心	副研究员	术语；意见汇总修改；文本规范化整理
8	瞿小婷	女	上海云策弘新信息科技有限公司	技术专家	项目协调人；规范性引用文件；应用目的；评估结论；术语研究调研；框架内容要素材料调研；
9	邢泰然	男	欧莱雅(中国)有限公司	产品安全总监	国际法规进展调研；整合测试与评估方法流程；应用目的；
10	杨杏芬	女	南方医科大学	教授	术语
11	叶嘉娆	女	欧莱雅(中国)有限公司	毒理专家	流程；问题界定；
12	张沫	女	杭州瑞欧科技有	技术总监	国内法规进展及术语调研；

			限公司		
13	朱斌	男	联合利华（中国）有限公司上海分公司	法规毒理学经理	基于 AOP 的信息收集；证据权重分析；
14	朱婷婷	女	北京宝洁技术有限公司	产品安全副总监	不确定性分析；

（以上起草人按姓氏排名）

1.3 起草过程

1.3.1 前期基础

2020 年 8 月向中国毒理学会提交团体标准项目立项申请。中国毒理学会于 2021 年 7 月 26 日批示并于 2021 年 8 月 11 日发布立项公示。

1.3.2 项目启动

本标准编制小组（以下称项目组）于 2021 年 11 月组建了标准起草工作组，标准起草工作组详细讨论并制定了标准编制的具体工作框架、工作任务分工、工作方式、工作预算及管理模式等内容。

2022 年 2 月 20 日，项目组于上海张江召开标准项目启动会。该会议主要就项目的研究内容，研究技术路线及研究可能存在的重点难点问题进行研讨，并就项目的任务分工以及时间节点要求做出安排。

2023 年 4 月 8 日，项目组于珠海召开了标准讨论会。该会议主要针对标准初稿进行了讨论，并提出后期修改意见建议。

2024 年 11 月 1 日，项目组于上海召开了标准研讨会，主要针对标准初稿的修改及近期国内外相关进展进行了交流讨论。

1.3.3 工作执行（包括但不限于根据时间序列概述以下等工作的简要情况）

（1）标准查新

查询国内外数据库相关标准进展。标准查询范围包括：国标、推荐性国标、行业标准、推荐性行业标准等。查询工具包括但不限于：标准动态管理系统（浙江省方大标准信息有限公司）、全国团体标准信息平台、OECD library 等。

（2）标准理论框架内容调研

包括：①对国内外 IATA 标准内容的要素进行了详尽的调研和梳理；②IATA 国际法规进展；③IATA 国内法规进展；④IATA 国内外相关术语梳理与比对；⑤IATA 理论框架研究进展；⑥IATA 技术内涵收集整理；⑦IATA 整合方法研究进展；⑧不确定性/报告/表征的内涵及应用。

（3）召开项目组讨论会

项目组自启动以来，一共开展了 1 场线下研讨会和 11 场线上研讨会，于 2022 年 7 月完成了初稿。根据国内外 IATA 理论发展和法规进程，确定了标准的应用范围及主要规范性引用文件。同时确定了关键术语及其定义，阐述其应用目的，详述了方法框架流程（包括问题界定、收集现有数据、证据权重分析、补充新数据、评估结论），不确定性分析及确定性方法等内容。

（4）召开专家研讨会

2022年8月22日项目组于广州召开第一轮专家研讨会，邀请毒理学及相关专家进行研讨。会议肯定了 IATA 标准对于风险评价标准体系建设的重要意义，对标准的理论框架、行业应用、行文方式等内容给出了建议；会议还指出，IATA 标准涵盖了一系列新理论及方法体系，应阐述其方法体系的逻辑关系，并后期可给予案例分析从而为行业提供更为具体的指导，为系列标准编写打下坚实的基础。项目组在此基础上进行了补充和修改。

2025年7月30日项目组代表于上海召开送审稿审查会，专家同意该标准送审，并对该标准提出了部分修改意见。

2025年8月23日，项目组针对送审稿评审会的修改意见建议，进行线上讨论并进行了相应的修改，完成报批稿。

二、与相关规范性文件和标准的关系

2.1 国外相关标准

IATA (整合测试与评估方法)的概念在不同的时期有不同的名称，如 90 年代初为智能或整合测试策略 (ITS) (Worth & Blaauboer 2018) 或序贯性测试策略 (STS)。这些术语的使用和解释在历史上并不完全一致。2016 年 OECD 指导性文件 i,ii 对整合测试策略和序贯性测试策略等术语进行了解释：ITS 是同时使用和整合多种信息/数据源。而 STS 的构建中依次使用不同的信息/数据源，其中每一步都有可能产生结论。并定义 IATA 为“approach based on multiple information sources used for the hazard identification, hazard characterization and/or safety assessment of chemicals. An IATA integrates and weights all relevant existing evidence and guides the targeted generation of new data, where required, to inform regulatory decision-making regarding potential hazard and/or risk. Within an IATA, data from various information sources (i.e. physicochemical properties, in silico models, grouping and read-across approaches, in vitro methods, in vivo tests and human data) are evaluated and integrated to draw conclusions on the hazard and/or risk of chemicals. 经总结提炼形成整合测试与评估方法的定义。不同的术语都突出了 IATA 中需要对不同来源的数据进行证据权重分析的重要性。

历史上的定义没有区分 IATA 完全是规定性（基于规则）的综合方法，或是完全或部分基于专家判断的方法。2016 年 OECD 对 IATA 的指导性文件《Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches (DAs) to Be Used within IATA》《Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to Be Used within IATA for Skin Sensitisation》(i, ii) 明确区分了基于规则的方法（确定性方法，DA）和基于判断的灵活方法。DA 由一组固定的数据/信息源（数据类型）和一个解释数据的算法（数据解释程序；DIP），通常以毒性预测的形式出现。DA 是可以验证和标准化的，因此可以被 OECD 的数据相互接受原则（MAD）所涵盖。IATA 通常依赖基于规则的方法和专家判断的结合，但其平衡性因个案而异，因为专家判断可能难以转化为 MAD，这对 IATA 的广泛接受是一个挑战，而 DA 更容易被各国的监管机构所接受。

2014 年 OECD 发布了第一个对于特定毒性终点的 IATA 指导性文件，该指南指导如何评估和整合所有的信息评估化学物质的对皮肤腐蚀和刺激性和开展新的测试。OECD 于 2018 年发布了评估眼睛腐蚀和刺激的 IATA 指南文件。

随着对 AOP 研究的深入和应用，国际上发展和验证了多个基于关键事件的体外测试方法，如皮肤致敏，神经毒性和内分泌干扰。近年来研究和实践发现，替代方法很难对传统的动物实验进行一对一的替代，特别是对于复杂的毒理学终点如生殖发育毒性，一般需要一组体外测试。

OECD 发布的指导性文件《Guidance Document for the use of Adverse Outcome Pathways in developing Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)》探讨并提出一个指导性框架流程，基于 AOP 和 MOA 的信息来构建和使用 IATA，并在 IATA 的构建过程中组织和整合不同来源的信息。

基于对皮肤致敏 AOP 的了解，OECD 发布了一系列基于分子起始事件、关键事件和 OECD 体外测试的方法，如 DPRA (OECD 442C)，KeratinoSens (OECD 442D) 和 h-CLAT (OECD 442E)。体外测试方法对动物试验并非一对一的替代，2021 年 OECD 发布了皮肤致敏的确定性方法的指南文件，指导如何选择不同体外测试方法或体外测试结合 *in silico* 的方法评估化学物质的致敏性，这是 OECD 发布的第一个针对毒理学终点的危害鉴定的确定性方法，具有里程碑的意义。2022 年，OECD 发布了一个基于理化性质和体外测试的眼睛腐蚀的确定性方法的指南文件。

除了针对不同毒理学终点的 IATA 和 IATA 方法学的指南（如基于 AOP 来构建 IATA），OECD 还发布了有关 IATA 构建的关键组分的指南文件（如证据权重分析，AOP 的构建与评估等）。

2.2 与我国有关法律、法规、规章、规范性文件和其他标准的关系

2021 国家药监局颁布的第 31 号公告《化妆品新原料注册备案资料管理规定》明确提出使用动物替代方法进行毒理学安全性评价的，应当根据原料的结构特点、特定的毒理学终点选择合适的整合测试和评估方法（IATA）评价新原料的毒性。

2020 年 11 月生态环境部颁布的《新化学物质环境管理登记指南》指出“确定新化学物质相关健康毒理学或生态毒理学终点的关键效应数据。确定关键效应数据时，对于每个环境评估对象应选用最敏感物种，对于健康毒理学终点通常选择与人体最相关且最敏感的数据，或者采用证据权重法确定”。同时对于局部毒性如皮肤腐蚀/刺激，眼睛腐蚀/刺激和皮肤致敏“可以来自体内测试数据也可来自体外测试数据。体外测试数据无法得出结论的，需提供体内测试数据。”

2024 年 4 月，为引导行业提升化妆品安全评估能力和水平，规范开展化妆品安全评估工作，推进化妆品安全评估制度有序实施，中国食品药品检定研究院制定并发布了《皮肤致敏性整合测试与评估策略应用技术指南》。皮肤致敏的 3 选 2 试验策略，是“确定性方法”，也是特定形式的一种 IATA 评估方法。目前，我国在 IATA 评估方法或程序的相关指南工作仍在起步阶段。

三、项目背景和意义

3.1 项目背景

进入 21 世纪以来，现代生命科学技术和计算机技术的迅猛发展，为在细胞、组织和器官等不同生物学层面进行化学物的毒性测试提供了大量、快速、经济的研究工具，并可短时间内获得大量毒性测试数据。21 世纪毒性测试策略和有害结局路径等毒理学新理论的提出及相关知识库的建立，为这些方法的实践应用提供了坚实的理论基础。随着工业发展和毒理学学科内涵不断延展，世界各

国法规开始践行新的安全风险评估体系，从而更加符合动物福利发展的要求以及人体生命科学发展的规律。如何最大限度地利用已有信息、计算机模型、体外替代方法、高通量筛选等新技术方法进行整合测试与评估，已成为各国推进产业升级换代极具战略意义的一项工作。我国法规体系近年来陆续采纳了一系列替代方法。但是我们也需要看到，一方面我国技术标准体系对 21 世纪毒理学的新方法和新理念的吸收转化还不够充分，另一方面由于替代法通常无法依靠单一方法进行法规决策使 NAM 的应用受到一定限制。

IATA 是一个风险评估框架流程，将最新科学数据和有关进展进行整合，连接了实际评估需求和新技术途径方法，也充分利用了现有数据，并避免了单一测试的局限性。IATA 可在多个评估场景进行应用，如危害评价，风险评估，风险管理指导，监管政策参考，评估优先顺序制定等。其应用范围广泛，采纳主体多样，适用场景广泛。

近年来，OECD 起草了一系列 IATA 相关的报告指南性文件。此外，OECD 还进行了大量的案例研究，为 IATA 的法规应用全球协调一致提供了透明化管理范式。目前已有 30 多个 IATA 案例研究在 AOP 理论上应用了 NAMs，不仅为新 IATA 的开发提供了依据，也为 NAMs 的发展和创新提供了法规基础。

3.2 项目意义

该指导性团体技术文件旨在紧跟全球主要国家/地区化学品和化妆品等产品安全性评估重要科学进展，制定符合中国国情的化学物质安全评估整合测试与评估方法。根据不同的决策需求，提供更高效的评估策略，既确保评估的科学性又避免冗余测试。该标准将提出结构化的测试与评估策略的原则和一般流程，对数据收集、论证、补充新数据等评估过程进行科学化管理，促进后续替代方法和非测试方法法规应用的模块化和标准化，如确定性方法的开发和现有方法体系的优化。这个方法可以将 NAMs 与传统的测试方法和/或数据进行整合应用和权重分析，以期对化学物质进行以暴露因素为导向的更为精准高效的安全风险评估。

四、各项技术内容的依据

4.1 术语

4.1.1 整合测试与评估方法 (Integrated Approach to Testing and Assessment, IATA)

整合测试与评估方法 (IATA) 的定义参考 2016 年 OECD 指导文件[STA 255,ENV/JM/MONO(2016)28] 的定义，其原文为“approach based on multiple information sources used for the hazard identification, hazard characterisation and/or safety assessment of chemicals. An IATA integrates and weights all relevant existing evidence and guides the targeted generation of new data, where required, to inform regulatory decision-making regarding potential hazard and/or risk. Within an IATA, data from various information sources (i.e. physicochemical properties, in silico models, grouping and read-across approaches, in vitro methods, in vivo tests and human data) are evaluated and integrated to draw conclusions on the hazard and/or risk of chemicals”。经总结提炼，并突出以减少动物测试为导向形成 IATA 的定义。

4.1.2 新途径方法(New Approach Methodologies, NAMs)

新途径方法 (NAM) 作为一个比较新的概念在全球范围内并没有一个统一的术语定义。2016 年欧洲化学品管理局 (ECHA) 于一次专题科学研讨会上提出, "NAMs 在广义上被认为包括作为动物替代试验 (替代、减少或改进) 的毒理学方法 (如 *in silico*、化学和体外方法), 以及在危害评估中纳入化学品暴露的信息。它们还包括各种新的测试方法, 如 "高通量筛选" 和 "高内涵方法", 如基因组学、蛋白质组学、代谢组学; 以及一些通过化学物质的毒代动力学或毒效动力学的信息研究毒性作用的方法。但不同监管机构或组织对于 NAM 的定义存在分歧, 主要在于是否应将某些基于动物模型的试验 (如模式动物为低等脊椎动物的试验) 以及将分组 (grouping) 和交叉参照 (read-across) 视为新途径技术方法。

经综合各方定义, 并重点参考了 2018 年 EPA 提出的定义 "NAM has been adopted as a broadly descriptive reference to any technology, methodology, approach (including computational/*in silico* models(i.e., QSARs)), or combination thereof that can be used to provide information on chemical hazard and risk assessment that avoids the use of intact animals." 本标准文件将符合 3R 原则测试技术方法以及它们的组合都视为新途径技术方法, 并对新途径技术方法进行了定义。

4.1.3 有害结局路径(Adverse Outcome Pathway, AOP)

有害结局路径的定义参考 2016 年 OECD 提出的定义 "AOP can be viewed as a sequence of events commencing with initial interactions of a stressor with a biomolecule in a target cell or tissue (i.e., molecular initiating event), progressing through a dependent series of intermediate events and culminating with an adverse outcome. AOPs are typically represented sequentially, moving from one key event to another, as compensatory mechanisms and feedback loops are overcome.", 在本标准文件中将 "pathway" 译为 "路径", 包含了从起点到终点, 即分子起始事件到有害结局的全部过程。最终有害结局路径的定义为 "描述一个特定的分子起始事件与一系列相互关联的中间关键事件 (Key event, KE) 以及有害结局 (Adverse Outcome) 之间的相互联系, 旨在为收集、整理、评估化学物质的化学、生物学和毒理学等有关信息提供方法学框架。"

4.1.4 证据权重法(Weight of Evidence, WoE)

证据权重的定义参考 2019 年 OECD 提出的定义 "WoE can be generally understood to mean a method for decision-making that involves consideration of known lines of evidence where a "weight" is assigned to each line of evidence based on the confidence associated with the evidence. Evidence is combined and the overall strength of evidence determined to support or refute a hypothesis question posed during a problem formulation stage."。在本标准文件中的定义也概要描述了证据权重的关键步骤, 强调了证据权重是一个整体性过程, 包括了对特定的问题收集证据, 对每条证据进行评估和整合分析, 根据证据的置信度为每条证据赋予 "权重", 以及最终综合所有证据及其权重获得结果的过程。

4.1.5 不确定性(Uncertainty)

不确定性的定义依据《生态环境健康风险评估技术指南 总纲 (HJ 1111—2020)》进行改写完善。

4.1.6 确定性方法 (Defined Approach, DA)

证据权重的定义参考了 2018 年 OECD 提出的定义“A defined approach is a formalised decision-making approach consisting of a fixed data interpretation procedure used to interpret data from a defined set of information elements.”。不同于广义上的 IATA，确定性方法因为不依赖于专家判断，而采用确定的数据阶段程序进行决策判断，所以确定性方法最显著的特点是可以被验证和标准化，在本标准文件中对此术语的翻译和定义中也强调了这一确定性概念。

4.1.7 证据线 line of evidence

证据线的定义参考了 2019 年 OECD 提出的定义“Set of data/evidence with common properties (e.g., same type of test or directed to the same endpoint) of scientific or regulatory relevance to the hypothesis.”与假设具有科学或监管相关性的具有共同属性（如相同类型的测试或指向相同终点）的一组数据/证据。

4.2 流程和框架

4.2.1 流程

本指南中的 IATA 流程主要参考了 OECD STA 260 《利用有害结局路径开发整合测试与评估方法的指南》中的指导性框架流程。使用者可以基于 AOP 的信息来构建和使用 IATA。由于 OECD STA 260 中的框架最终目的是为监管政策做出结论，因此我们稍作修改使 IATA 可在多个评估场景中进行应用。

4.2.2 问题界定

问题界定是 IATA 框架中的重要一环，是开展 IATA 的第一步和起点。科学准确的问题界定才能引导 IATA 实现评估目标。但目前尚无相关参考文献或指南对问题界定及其内容进行清晰的定义和描述。

本文件主要参考了 OECD 发布的证据权重指南中对问题界定的描述。证据权重是 IATA 的核心评估部分，IATA 中证据权重的问题界定部分就前移到 IATA 的第一步，成为整个 IATA 的问题界定。因此两个问题界定是等同的，可相互参考。

4.3 信息源

根据 OECD (2016a)，IATA 是一种“基于多种信息来源，用于化学品的危害识别、危害表征和/或安全评估的方法。在 IATA 中，评估和整合来自各种信息来源的数据（即物理化学特性、in silico 模型、分组和交叉参照、体外方法、体内试验和来自人的数据），得出关于化学品危害和/或风险的结论”。这些信息来源包括各种预测或外推，现有或新生成的。方法可以是传统的动物试验和 NAMs，以及各种用于预测，解释和整合数据的方法，例如，in silico 模型和体外方法可用于预测对试验动物的影响，就像传统上用动物试验来预测对人类的影响一样。

毒效动力学 (TD 毒效动力学) 和毒物代谢动力学 (TK 毒物动力学) 可以为 IATA 提供信息。TK 可以来自包括体外方法以及计算方法（例如 QSAR 和 PBPK 模型）。

"试验方法"通常指包括体内、离体、体外和化学等试验的研究结果。体外方法包括各种不同类型的试验,如基于细胞的试验,高通量筛选(HTS)、高内涵筛选(HCS)、高内涵成像(HCI)、或组学。这些术语通常还可以细分,例如,"组学"可以更具具体地分为基因组学、蛋白质组学、代谢组学或转录组学方法。

In silico 方法包括基于定量结构-活性关系(QSAR)的模型,基于规则和知识的预测模型,以及生物动力学模型。各种数学技术可用于开发 In silico 模型,如 QSARs 中的机器/深度学习和其他基于规则的模型(如贝叶斯网络)。In silico 方法有时被称为"非测试方法"。计算方法不仅越来越多地提供了产生实验数据的手段,而且还提供了解释和外推实验数据的手段。

分组和交叉参照方法很灵活,过程涉及专家判断和证据权重的考虑。对化学品进行分组和填补数据空白可以使用计算工具,如 OECD QSAR Toolbox 或美国环保局的类似物识别方法(AIM)工具,可以手动进行,特别是在类似物相对较少的情况下。

在 IATA 中其它通常考虑的信息类型还包括化学结构、理化性质、吸收、分布、代谢、排泄(ADME)和毒物动力学性质,以及暴露信息。关于体内暴露的信息可来自于生物监测或数学模型,如基于生理的毒物动力学(PBTK)模型。

2018 年美国环境保护局(EPA)在"在《有毒物质控制法》(TSCA)计划内促进替代测试方法的发展和实施的战略计划"中指出,NAM"已被用于广泛的描述任何避免使用完整的动物且能提供化学危害和风险评估信息的技术、方法、途径或其组合"。这是引用机构间协调委员会验证替代方法(ICCVAM)战略路线图。根据 TSCA,NAM 包括任何"以减少、完善或取代脊椎动物测试的替代测试方法和战略"。根据 TSCA 第 4(h)条,"替代测试方法和策略(或 NAM)清单"已公布在美国环保局网站上。ICCVAM(2018)将 IATA 和 DAs 纳入 NAM 的定义中。加拿大化学品管理计划(CMP)认为 NAM 包括了从传统的体内研究到体外测试的过渡,并满足 3R 标准的替代方法,如斑马鱼胚胎和幼虫模型。总的来说,NAMs 既包括认证了的方法,如测试指南的体外测试,也包括新开发的检测方法和技术,如三维有机体 3D-organoids 和器官芯片装置。

4.4 核心要素

4.4.1 新途径方法

自 2005 年 OECD 发布《危害评估中新测试方法或修订方法的验证及国际认可指南》以来,已有数十种体外毒理学方法通过有关验证和法规接受,动物试验替代方法的应用得到了快速的发展。NAMs 是一种更宽泛的方法学概念,充分吸收利用现代生物学和交叉学科等先进技术方法,重点之一是建立基于人类生物学和机制的毒性测试与评估方法,以更好满足毒性测试和风险评估及管理毒理学不同层次的需求,同时加速技术创新。NAMs 可在组织器官、细胞、细胞器和分子等不同层面揭示生物体对外源性物质的反应,尤其是针对基于特定靶标/位或毒作用模式(Mode of action, MOA)或毒作用机制的体外筛选非常实用。

NAMs 能更好的应对工业快速发展带来的化学品安全数据缺口问题和管理毒理学体系更迭的需求。近年来,美国和欧盟等多个国家和地区分布了相关法规、技术指南文件和发展蓝图,积极推动 NAMs 的建立和法规应用。欧盟

REACH 法规要求在合适的情况下使用 NAMs 来评估工业化学品的毒性。美国《劳滕伯格 21 世纪化学物安全法》也明确规定必须努力减少脊椎动物使用，转而应用 NAM。2017 年 12 月，美国 FDA 提出预测毒理学发展的路线图，其关键目标是加速 NAM 的发展和评价，并在将 NAMs 的相关测试结果尽可能地整合应用到 FDA 管理和评审中。在该路线图中，FDA 突出强调体外测试方法和计算毒理学等 NAM 的发展前景及其重要应用价值。2021 年 FDA 在其发布的管理科学前沿中又进一步提出应用 NAMs 来提升非临床试验的预测性，并减少对动物试验的依赖。美国替代方法验证跨部门协调委员会（ICCVAM）2018 年专门发布了《为评估美国化学物及医疗产品安全性建立 NAMs 的战略发展蓝图》等。美国环保部制定 NAMs 工作计划并提出日程表。计划在 2024 年第四季度提供出一个框架用于评估 NAMs 质量、可靠性和相关性等内容，并提供相关报告模板。已有多个国家和地区成立的专门的合同研究组织、独立研究机构，并设立多个重大科研项目或研究计划，越来越多的 NAMs 被监管机构接受和法规认可。

4.4.2 有害结局路径（AOP）

近年来毒理基因组学、生物信息学、系统生物学和计算毒理学的快速发展，使人们能在不同生物学层面更加全面、深入地认识外源性化学物质的毒理学特征。有害结局路径（AOP）作为收集和评估化学品生物学和毒理学信息的框架，显著促进了从毒性作用机制出发的化学品毒理风险评估，从而大大提高评估效率并减少不必要的动物测试。

AOP 的概念类似于作用机制/模式（MoA），但其并非关注某一或某一类化学物质的作用机制，而是更加强调毒性发生过程中的关键事件（KE）以及其最终导致的毒性效应（AO）之间的逻辑关系，从而可以将该关系推演至更广泛的化学物质。其另一个优势在于可以针对不同生物学水平设计独立的测试，并将其通过 AOP 的逻辑关系串联起来用于最终毒理学终点的评估。一个典型的例子是皮肤致敏的 AOP 将皮肤致敏发生过程中的几个重要分子或细胞机制：如外源物质和蛋白共价半抗原形成（KE1）、角质细胞炎性反应（KE2）、树突细胞的激活（KE3）以及 T 细胞的增殖（KE4）分别定义为导致皮肤致敏的关键事件，并就这些关键事件分别开发测试方法（包括分子、细胞和动物水平）。当某化学物质经这些测试触发其中一个或多个分子/细胞事件时，即认为其为潜在的皮肤致敏物。

AOP 可以通过建立分子事件和有害效应之间的因果关系来预测化学品可能导致的有害效应。基于此，在信息收集时，可以围绕已知 AOP 中的分子起始事件、关键事件以及有害结局来指导信息的收集和整合，从而建立一个基于 AOP 的 IATA 评估框架。基于 AOP 的 IATA 评估框架不仅有毒性效应方面的信息，还包含了毒性机制相关的信息及其对毒性效应的解释，因此具有更高的可信度和法规接受程度。利用 AOP 有利于 IATA 以结构化的方式（基于毒性作用机制）对已有信息进行评估并得出评估结论。另一方面，AOP 可以帮助识别现有数据中的信息缺口，从而指导如何补充新数据来提高 IATA 的可信度。在实际应用中，AOP 可以支持建立（定量）结构活性关系、化学物质分组和交叉参照、制定测试策略以及解读测试结果。例如，基于对于皮肤致敏的 AOP，可直接用于构建皮肤致敏的 IATA 评估框架，基于每个关键事件的测试数据进行评估得出化学品是否为致敏物的结论，或指导皮肤致敏测试策略的制定；另一方面，还

可以基于 AOP 中不同的关键事件（如和直接肽反应性相关的警示结构）构建 (Q)SAR 模型，对新的化学结构致敏性进行预测。

4.4.3 证据权重分析

在 IATA 框架下，一个关键的问题是如何使用证据权重法对收集到的数据和信息进行综合评估。由于信息来源的多样性，必须先对不同类型的信息其进行分类，整理成不同的证据线，再对组成证据线的数据可靠性和相关性进行评估，确定各证据对于回答主要假设问题的贡献度（即权重），最后对所有证据线的结果进行整合分析，得出 IATA 的评估结论。

在证据收集的过程中，证据的来源和类型通常包括：公司和/或第三方生成的专有性质的研究、同行评审发表的科学文献、专家意见报告、监管机构的决定和分析报告、事件报告、临床试验、提交给监管机构的不良反应以及未发表的数据等。这些证据可以被组合成具有共同查询线，有共同性质（例如，共同作用机制）或来自共同来源（例如，实验室数据）的类别。在权重评估过程中，不可避免地会运用到专家判断，为确保整个过程的透明性，避免/减小因个人偏见所导致评估结论的偏倚，从而使评估结论可以被监管机构理解和重复。故在标准中列出报告证据权重的原则性要素，例如记录和报告包括证据纳入和排除标准、评估和赋予证据权重理由、以及证据整合进程等评估全过程等。证据权重的最后一步是证据整合，通过排除不可接受或不一致的异常值，最终以表格结合叙述的形式进行报告。

4.4.4 不确定性

不确定性是指由于现有科学知识不充分或数据欠缺、认识不足和评估方法局限性等因素导致的风险评估结果与实际情况的偏离程度。在 IATA 的数据整合中，应对不确定性做出透明的描述与记录，以帮助评估者做出有依据的决策。IATA 的数据整合中应用了证据权重原则，而良好的证据权重实践中包括了对不确定性的处理。IATA 中的不确定性存在于其每个步骤与不同层次中，主要包括与输入数据（如数据质量、方法和信息来源的可靠性和相关性）和外推（对数据、假设和方法选择的解释和整合）有关的不确定性。各类不确定性的分析方法分别有相关的国际上的指导文件或文献可供参考，例如一般不确定性（WHO 2017, EFSA 2018, IPCS 2008）、与数据质量和方法描述相关的不确定性（OECD 2014, OECD 2018）、与数据报告相关的不确定性（OECD 2021）、与数据可靠性和方法接受度相关的不确定性（OECD 2005）、与分组和交叉参照相关的不确定性（ECHA 2015）等。

4.4.5 确定性方法

确定性方法通常包括一组固定的数据要求和信息和固定的数据要求，与 IATA 相同，可包括物质理化性质、计算机预测模型数据、化学方法数据和体外试验数据等。数据解读程序可包括统计学模型和数学模型等。确定性方法基于确定的固定指导规则，确定的信息要素和数据解读程序，其指导规则经权威机构和实验室验证，科学性和预测能力及不确定性清晰明确，其特点是不需要涉及专家主观判定，更便于建立相应标准，规范化应用。确定性方法的最常见的两种形式是贯序测试方法（STS）和整合测试策略（ITS）。确定性方法的结论可作为 IATA 框架的一部分应用于进一步的证据权重分析。

五、征求意见情况

本标准在起草过程中征求了三轮专家的意见，包括第一、二轮（15家单位共计18位专家）和第三轮（6家单位7位专家）。所有专家的意见都经过认真讨论并对标准做了相应的改动和调整，下面是咨询专家的名单和单位：

标准咨询专家名单

姓 名	单 位	职称/职务
第三轮（6家单位7位专家）		
胡向军	军事医学研究院	研究员
李 桦	军事医学研究院	研究员
阚海东	复旦大学	教授
李建祥	苏州大学	教授
肖 萍	上海疾病预防控制中心	主任医师
高仁君	雅诗兰黛	毒理学家
邱 璐	上海海关技术中心	研究员
第一、二轮（15家单位共计18位专家）		
胡向军	军事医学研究院	研究员
王永安	军事医学研究院	研究员
邱 璐	上海海关技术中心	研究员
李国君	北京市疾病预防控制中心	研究员
罗飞亚	中国食品药品检定研究院	副研究员
贺争鸣	中国食品药品检定研究院	研究员
卞 倩	江苏省疾病预防控制中心	主任医师
邱 璐	上海海关技术中心	研究员
贾旭东	国家食品安全风险评估中心	研究员
隋海霞	国家食品安全风险评估中心	研究员

皮静波	中国医科大学	教授
郝卫东	北京大学医学部	教授
刘 超	解放军疾病预防控制中心	研究员
李海山	中国检验检疫科学研究院	研究员
袁 涛	江西师范大学	教授
陈 雯	中山大学	教授
崔莲花	青岛大学	教授
靳洪涛	北京协和医学院	研究员

意见及修改情况见“标准全文和结构化《意见反馈表》”

六、重大意见分歧的处理结果和依据

无重大意见分歧

七、实施标准的建议

建议本标准批准发布 3 个月后实施，由中国科学技术协会和中国毒理学会组织宣贯实施，相关科研单位、高校或企业可根据各自科研、教学、生产、研发、评估等进程节点拟定内部标准整改过渡措施。

八、其他应予说明的事项

感谢国家重点研发计划项目（2022YFF0711101）支持！