

ICS

点击此处添加中国标准文献分类号

团 体 标 准

T/CPMA XXXXX—2021

毒理学动物实验数据可靠性评价方法

Methods for scientific integrity evaluation of animal experiment data in toxicology

点击此处添加与国际标准一致性程度的标识

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - - XX 实施

中华预防医学会 发布

目 次

前 言.....	II
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 可靠性评价方法.....	1
4.1 基本原则.....	1
4.2 评价方法.....	2
4.3 可靠性等级评价.....	2
4.4 数据评级流程.....	3
4.5 评价结果汇总.....	3
附录 A （规范性附录） 毒理学动物实验数据可靠性评价表.....	1
附录 B （规范性附录） 毒理学动物实验数据快速评价表.....	9
附录 C （规范性附录） 毒理学动物实验数据可靠性评价结果汇总表.....	10
参 考 文 献.....	1

前 言

本标准依据GB/T 1.1-2020的规则起草。

本标准由江苏省疾病预防控制中心提出。

本标准由中华预防医学会归口。

本标准主要起草单位：江苏省疾病预防控制中心、中国疾病预防控制中心实验动物中心、国家食品安全风险评估中心、上海市疾病预防控制中心、江苏省实验动物协会、南京医科大学、苏州大学、生态环境部南京环境科学研究所。

本标准主要起草人：卞倩、周永林、卢选成、宋雁、仲伟鉴、俞萍、吕中明、夏彦恺、单斌、吴乐、洪欣宇、李建祥、卜元卿。

征求意见稿

毒理学动物实验数据可靠性评价方法

1 范围

本标准规定了对毒理学动物实验数据进行可靠性评价的基本原则、评价方法、可靠性等级判定、评价流程。

本标准适用于毒理学工作中涉及的动物实验数据的可靠性评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注明日期的引用文件，其随后所有的修改单（不包括勘误的内容）或修订版均不适用于本标准。然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准。

GB 14925 实验动物 环境及设施

GB 14923 实验动物 哺乳类实验动物的遗传质量控制

GB 14922.2 实验动物 微生物学等级及监测

3 术语和定义

3.1 毒理学数据

按照毒理学实验方法包括但不限于设计和实施而产生的实验数据，一般包括实验或调查原始数据的统计分析后形成的，主要以科技文献、学位论文、技术报告（含毒理学安全性评价报告）等形式呈现的实验数据。

3.2 毒理学动物实验

以实验动物为模型，观察受试物对模型的毒性效应，探讨毒作用机制，将实验研究结果合理外推到人，以评估受试物对人的有害效应和健康风险。

3.3 数据可靠性

是在数据生命周期内完整、一致、准确、值得信赖和可靠以及数据特性被维护的程度。用以评价数据的内在质量。

4 可靠性评价方法

4.1 基本原则

4.1.1 受试物的确定性

可准确识别受试物。应获取但不限于受试物化学物质登录号（CAS）、纯度、溶解度、挥发性、化学结构、稳定性、来源、浓度/剂量等信息。

4.1.2 支持信息的充足性和可获得性

能够公开获得的试验设计、观察终点、原始数据等信息。

4.1.3 实验程序的一致性

实验遵循国际和国内已有的试验指南和/或标准,对于在相关试验标准和/或指南出台前完成的实验数据,应获得该数据的原始记录,分析实验程序的一致性。

4.1.4 实验操作的规范性

实验操作遵循良好实验室规范(GLP)、中国计量认证(CMA)、中国合格评定国家认可委员会(CNAS)等质量管理体系的,获得的数据具有较高的可靠性。

4.1.5 评价人员

参与数据可靠性评价的人员应是具有毒理学、比较医学、预防医学、公共卫生学科背景或在以上学科领域实际工作2年以上的人员,且人数至少2人。每名评价人员应独立开展评价工作,当评价结果存在不一致时,应征求第三人意见,或评价人员间应经充分讨论达成共识,最终形成一致意见。

4.1.6 评价内容

各项评价指标的评分要点和建议分值见附录A,每条评价指标满分均为4分。

4.1.7 评价程序

4.1.7.1 快速评价

快速评价包括两类指标:即快速评价指标和验证指标(详见附录B)。当数据满足快速评价指标要求的时候,即可进入验证指标评价。如两类指标均符合要求,则可直接判定数据质量为高可靠性等级。否则,进入常规评价流程。

快速评价指标包括:

- a) 试验依据国际公认或国内统一的试验程序(世界经济合作与发展组织(OECD)、欧洲联盟(EU)、美国食品药品监督管理局(FDA)等试验指南,及我国国家标准、行业标准、技术规范等)开展;
- b) 数据来源于遵循GLP、CMA、CNAS等质量管理体系的实验室。

验证指标包括:

- a) 能准确识别受试物,符合以下四条之一即可:
 - 1) 动物、植物、微生物受试物提供了拉丁名;
 - 2) 单一组份受试物提供了CAS号或其他类似CAS号的唯一性编号或化学结构式;
 - 3) 混合物提供了组成成分及其配比,且符合条件2;
 - 4) 受试物具备可被唯一识别的其他特性。
- b) 实验结果完整。

4.1.7.2 常规评价

不满足快速评价条件的毒理学数据,对待评价数据的各项指标,提取数据中相关信息逐条打分,评价流程详见图1。鉴于不同的指标所占权重不同,依据各指标的权重赋值(详见附录A),结合指标得分和指标权重值计算各指标实际得分。

4.2 可靠性等级评价

4.2.1 根据质量分数进行可靠性等级评价。将数据可靠性等级分为低、中、高三级,其中“低”等级的数据原则上不推荐采信或使用,可靠性“中”、“高”的数据可以用做证据支撑。

4.2.2 实际得分 = \sum 每条评价指标得分 \times 各评价指标的权重

4.2.3 动物实验数据总分: $\sum_{i=1}^{22} 4 \text{分} \times \text{各评价指标的权重} = 220 \text{分}$

4.2.4 质量分数 = 实际得分 / 总分 $\times 100\%$

4.2.5 单篇数据的质量分数低于60%时,判定为低可靠性;在60%~<80%时,判定为中可靠性;80%及以上时,判定为高可靠性。

表1 动物实验数据可靠性等级判定及使用建议

质量分数	可靠性等级	使用建议
<60%	低	不使用
60%~<80%	中	可以使用
80%~100%	高	优先使用

4.3 数据评级流程

数据评价流程，详见图1。

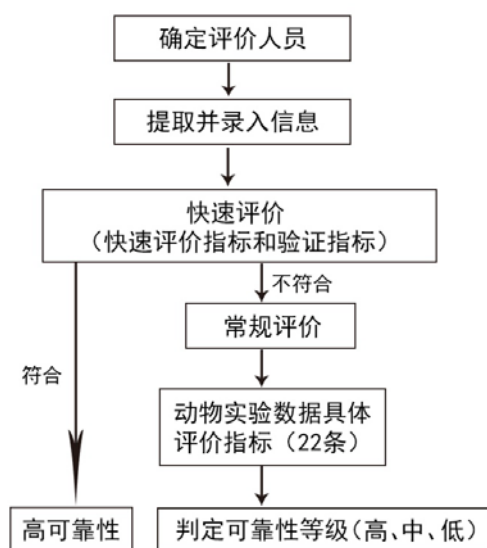


图1 评价流程

4.4 评价结果汇总

评价结果汇总，详见附录C。

附 录 A
(规范性附录)
毒理学动物实验数据可靠性评价表

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分×权重
一	受试物				
1	受试物可以被准确识别 (受试物的名称, 混合物各组成成分, 单一组分化学结构或 CAS 号)	满分: 4 分 1、动物、植物、微生物受试物提供了拉丁名: 4 分。 2、单一组分受试物提供了 CAS 号 (或其他类似 CAS 的唯一性编号) 或化学结构式: 4 分。 3、混合物提供了其组成成分, 且符合条款 2: 4 分。 4、仅提供了商品名、通用名、英文名: 2 分。 5、受试物能被准确识别, 即受试物具有唯一性, 不会与其他物质相混淆: 4 分。 6、未满足上述任一情形: 0 分。		4	
2	受试物纯度、溶解度、稳定性、挥发性、pH 值及保存条件等重要特征	满分: 4 分		2	

表 (续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
		<p>评价人员根据具体受试物的特殊性，判断数据是否提供了与其生物学效应最相关的特征描述，酌情打分：0~4分。</p> <p>例如：单一组分受试物的纯度；混合物各组成成分所占比例；纳米材料的表征分析情况；易吸水膨胀受试物的膨胀系数；不稳定物质的适宜保存条件；受试物在溶剂中的溶解度是否能保证所配试液的均质等。</p> <p>注意：单一组分必须提供受试物纯度，混合物必须提供各组成成分所占比例，否则不得分。</p>			
3	受试物的供应者等来源信息	<p>满分：4分（需将条款1和2得分相加）</p> <p>1、提供了受试物的供应者（如：试剂供应商、生产者、委托对受试物进行测试的客户等）：2分，未提供则不得分。</p> <p>2、提供了其他必要的来源信息（如：受试物批号、生产日期、保存条件等）：2分，未提供则不得分。</p>		1	
4	受试物配制时使用的溶剂、助剂、介质及受试物在其中的含量和配制方法	<p>满分：4分（需将条款1和2得分相加）</p> <p>1、提供了受试物在溶剂、助剂、介质中的含量和配制方法：2分。 例如：称取某受试物**克，加**至**毫升（克），浓度为**克/毫升（克）。</p> <p>2、评价人员需根据受试物配制过程中必要的细节和信息是否全面，酌情打分：0~2分。 例如：所用溶剂、助剂的理化性质，喂养试验中受试物掺入饲料时的均一性问题（如是否对受试物进行了逐级稀释的方法）。</p>		2	
二	实验动物				

表(续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
5	实验动物的物种选择合理	满分：4分		3	
		<p>应选用功能、代谢、结构及疾病性质与人类相似，和/或对所研究的危害因素敏感的物种。评价人员需结合研究人员对实验动物的选择依据在实验方法和报告中是否进行了陈述，判断实验动物种属的合理性，酌情打分：0~4分。</p> <p>说明：一般来说，动物所处的进化阶段愈高，其功能、结构、反应也愈接近人类。非人灵长类在许多疾病研究方面有着不可替代的优越性，但实用性有限。在其它哺乳类中大、小鼠作为常用的啮齿类实验动物有其优点，大多数情况下是合理的。但对于某些具体的研究类型，考虑到所用实验动物的生物学特性与所研究的疾病或健康效应之间的相关性，使用其他实验动物则更为合理，例如：做过敏性研究时选用豚鼠；做烧伤实验研究时选用小型猪；在发热和检查致热原的实验研究中选择家兔而不是大、小鼠；在糖尿病研究中选择中国地鼠等。</p>			
6	实验动物的供应者等来源信息	满分：4分（需将条款1和2得分相加）		1	
		1、提供了实验动物的来源（供应商或引种的实验室）：2分，未提供则不得分。			
		2、提供了其他重要来源信息（如实验动物供应商和/或许可证编号；或专业的实验室）：2分，未提供则不得分。			
7	实验动物的微生物级别	满分：4分		2	
		提供了实验动物的微生物级别（如：普通级、清洁级、SPF级、无菌动物，具体参照GB 14922.2）：4分，未提供则不得分。			

表 (续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
8	实验动物的品系、遗传特点	满分：4分		1	
		提供了实验动物规范的、国际通用的品系、遗传特点：4分，未提供则不得分。 例如：提供了实验动物的遗传学分类（近交系、突变系、封闭群、杂交一代）和/或品系名称，提供了转基因动物的基因整合、敲除、导入情况。当某些实验动物的品系与遗传学分类一一对应，如SD大鼠即为封闭群大鼠，即使没有描述SD大鼠是封闭群大鼠，也应得分。国内来源具体可参照GB14923。			
9	实验动物的初始体重和年龄、性别	满分：4分（需将条款1和2得分相加）		1	
		1、提供了实验动物的初始体重和年龄：2分，未提供则不得分。			
		2、提供了实验动物的性别：2分，未提供则不得分。			
10	实验动物伦理与福利的相关信息	满分：4分		1	
		1、提供了对试验进行并通过了伦理审查的信息，得4分。			
		2、未提供是否进行伦理审查的明确信息时，评价人员需根据该试验描述中涉及动物伦理福利（3R原则和动物5项权利）的要素（如使用动物数量是否合理、是否采取减轻动物痛苦的措施、动物是否得到舒适的环境和应有的照料等）的体现情况酌情打分：0~4分。			

表 (续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
11	实验动物的饲养环境和饲养条件	满分：4分（需将条款1和2得分相加）		1	
		1、a. 在提供了动物微生物级别的同时提供了动物饲养环境级别，且两者相适应：2分，否则不得分。例如：清洁级、SPF级动物必须饲养于屏障环境，无菌动物必须饲养于隔离环境。 b. 未提供饲养环境级别和/或动物微生物级别，致使无法判断两者是否相适应，不得分。			
		2、提供了实验动物的具体饲养条件，如温湿度、给水给食情况、明暗交替周期等：酌情打分，0~2分。 注：国内设施具体参照GB14925。			
三	试验设计				
12	是否按照国际公认或国内统一的试验程序进行	满分：4分		3	
		1、试验按照国际公认或国内统一的试验程序（OECD、EU、FDA等的试验指南，我国国家标准、技术规范等）进行：4分			
		2、当试验未明确按是否照国际公认或国内统一的试验程序进行，评价人员需判断试验设计的合理性，酌情打分：0~4分 例如：是否参照了前期的试验程序或结果，是否参照了其他文献等。			
13	受试物的给样途径	满分：4分		4	
		提供了受试物的给样途径，例如：经口灌胃、掺入饲料或饮水等：4分，未提供则不得分。			

表 (续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
14	给样剂量的选择	满分：4分		4	
		1、给样剂量有选择依据：4分。 例如：给样剂量的选择可以是按统一的试验程序要求，或者根据预试验结果、参考文献、实际暴露情况等推算得来。			
		2、若无选择依据，或评价人员无法判断是否如所声称的符合某标准、文献，评价人员需根据研究目的、试验设计判断给样剂量的合理性，酌情打分：0~4分。			
15	受试物的给样频率和持续时间	满分：4分		3	
		提供了受试物的给样频率和持续时间：4分，未提供则不得分。			
16	设置必要的对照	满分：4分		4	
		评价人员需判断数据是否设置了必要的对照，酌情打分：0~4分。 例如：动物试验一般需设置阴性对照，遗传毒性试验、致敏试验等一般需设置阳性对照或溶剂对照等。			
17	实验动物数量和分组方法	满分：4分		3	
		1、实验动物数量和分组方法有依据：4分。 例如：动物数量和分组方法是否符合统一的试验程序要求，或者是否参考了前期试验结果、文献。			

表 (续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
		2、若无依据,或评价人员无法判断是否如所声称的符合某标准、文献,需要评价人员判断实验动物数量和分组方法是否合理,酌情打分:0~4分 例如:是否随机分组,实验动物数量是否满足试验设计和统计的要求。			
四	实验体系与数据				
18	数据来源实验室的质量管理	满分:4分		1	
		数据来源于遵循 GLP、CMA、CNAS 等质量管理体系并获得相应的国内、国际权威机构认可的实验室:4分。			
19	统计方法合理且详细描述统计过程	满分:4分		3	
		根据不同研究目的、数据类型判断待评价数据统计方法的合理性,并详细描述数据的统计过程,酌情打分:0~4分。			
20	缺失数据处理情况	满分:4分		2	

表 (续)

序号	评分要素及评价指标	建议分值	得分	权重	得分*权重
		1、评价人员需首先判断是否存在缺失数据（文中描述有无缺失，若文中未描述则评价人员判断有无缺失），若不存在缺失数据，得4分。 2、当判断存在缺失数据时，文中提供了数据缺失的原因和处理情况：得4分；否则不得分。 说明：数据缺失是指某一特定指标的具体数据量的减少，如初始实验动物数为n，但因动物意外死亡等种种原因最终只得到少于n个测试数据的现象。			
五	实验结果和结论				
21	结果的完整性	满分：4分 评价人员需判断数据是否提供了完整的实验结果，酌情打分：0~4分。 例如：是否提供了各观察终点的结果和细节，包括对照的结果，阴性结果也应报道。 注意：这里的“结果完整性”不涉及第20条所指的“数据缺失”。		4	
22	生物学效应和生物学合理性	满分：4分 评价人员需判断数据的生物学效应是否明确，所得结果能够被现有医学、生物学知识解释，酌情打分：0~4分。 例如：获得了明确的剂量反应关系，生物学效应明确。若无明确的剂量-反应关系，通过对结果的对比、分析能作出符合现有医学、生物学知识的合理解释，且阴性、阳性对照结果在合理范围内。		2	
实际得分					
实际得分/总分（质量分数）					

附 录 B
(规范性附录)
毒理学动物实验数据快速评价表

1、快速评价指标		是否符合指标要求（是/否）
(1) 试验按照国际公认或国内统一的试验程序（OECD、EU、FDA 等的试验指南，我国国家标准、技术规范等）		
(2) 数据来源于遵循 GLP、CMA、CNAS 等质量管理体系并获得相应的国内、国际权威机构认可的实验室		
2、验证指标		是否符合指标要求(是/否)
受试物必须能被识别（符合四条中的任意一条即可）	1、动物、植物、微生物受试物提供拉丁名	
	2、单一组分受试物提供 CAS 号（其他类似 CAS 的唯一性编号）和化学结构式	
	3、混合物提供了其组成成分，且符合条款 2	
	4、评价人员认为受试物能被准确识别，即受试物具有唯一性，不会与其他物质相混淆	
实验结果	提供了各观察终点的结果和细节，包括对照的结果，阴性结果也应报道。	

结果判定：待评价数据若符合快速评价指标和验证指标的各项要求即判定为高可靠性等级

附录 C
(规范性附录)
毒理学动物实验数据可靠性评价结果汇总表

序号	标题	作者	发表/报告出具年代	发表/报告出具机构	可靠性等级	评价人员	评价日期

征求意见稿

参 考 文 献

- 1) Carol K, William B, Innes C C, Michael E, Douglas G A. Animal research: reporting in vivo experiments: The ARRIVE Guidelines[J]. British Journal of Pharmacology, 2010 160(7):1577-1579.
- 2) Bian Q, Ping Y, Jun W, Lyu Z, Song Y, Zhang L, Liu Z. A new method to evaluate toxicological data reliability in risk assessments[J]. Toxicology Letters, 2019,311: 125-132.
- 3) Green S, Higgins JPT. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[M/OL]. Wiley-Blackwell, 2008.
<https://search-ebscobase.com.vpn.seu.edu.cn:8118/login.aspx?direct=true&db=cat07024a&AN=wil.9780470712184&lang=zh-cn&site=eds-live>.
- 4) Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. BMC Medical Research Methodology, 2014, 14:9.
- 5) Krauth D, Woodruff TJ, Bero L. Instruments for assessing risk of bias and other methodological criteria of published animal studies: a systematic review[J]. Environmental Health Perspectives, 2013, 121(9):985-992.
- 6) Schneider K, Schwarz M, Burkholder I, Kopp-Schneider A, Edler L, Kinsner-Ovaskainen A, Hartung T, Hoffmann S. "ToxRTool", a new tool to assess the reliability of toxicological data[J]. Toxicology Letters, 2009, 189(2): 138-144.
- 7) 范玉明主编.《毒理学安全性评价标准操作规程指南》，2009，电子科技大学出版社.
- 8) 孙志伟，陈雯，周建伟，张文昌编.《毒理学基础》（第7版），2017，人民卫生出版社.