

经济合作与发展组织
良好实验室规范
培训手册

OECD GOOD LABORATORY
PRACTICE (GLP)
TRAINING MANUAL

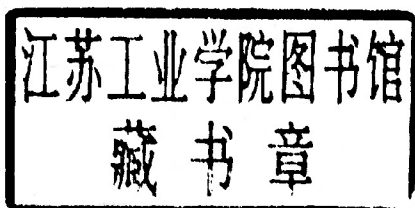
陈铁春 主编

人民法院出版社

经济合作与发展组织
良好实验室规范培训手册

OECD GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP)
TRAINING MANUAL

陈铁春 主编



人民法院出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

经济合作与发展组织良好实验室规范培训手册/陈铁春主编. —北京: 人民法院出版社, 2009. 4

ISBN 978-7-80217-756-7

I. 经… II. 陈… III. 实验室—规范—手册 IV. N33—65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 201155 号

经济合作与发展组织良好实验室规范培训手册

陈铁春 主编

-
- 责任编辑 胡玉莹
出版发行 人民法院出版社
地 址 北京市东城区东交民巷 27 号(100745)
电 话 (010) 67550520 (责任编辑) 67550516 (出版部)
67550558 67550551 (发行部)
网 址 <http://courtpress.chinacourt.org>
E-mail courtpress@sohu.com
印 刷 保定市中画美凯印刷有限公司
经 销 新华书店
-
- 开 本 787×1092 毫米 1/16
字 数 208 千字
印 张 10.875
版 次 2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-80217-756-7
定 价 50.00 元
-

版权所有 侵权必究

编译委员会

主 任	叶纪明			
主 编	陈铁春			
副 主 编	邵向东	李友顺	王国联	吴进龙
编译人员	李国平	吴厚斌	杨 舰	吴 敏
	李红霞	王小丽	姜宜飞	于 荣
	李富根	宋俊华	温华珍	胡 琴
	刘莘莘	赵永辉		

前 言

良好实验室规范 (GLP) 是有关登记试验的设计、实施、审查、记录、归档和报告等的组织过程和条件的一种质量管理体系, 用以保证向登记管理部门提交的安全性评价数据的准确性、可靠性和溯源性。

美国食品与药品管理局 (FDA) 在世界上率先推出了新药临床前安全评价试验的 GLP 法规, 美国环境保护署 (EPA) 随后推行了针对农药和工业化学品登记试验的 GLP 法规。1978 年经济合作与发展组织 (OECD) 公布了其 GLP 准则, 1981 年开始推荐其成员国进行立法实施。目前除了美、欧、日等发达国家外, 南非、以色列和斯洛文尼亚作为非 OECD 成员国已获得了 OECD/GLP 化学品评价数据的相互认可 (MAD)。印度、新加坡、巴西、阿根廷和马来西亚等国家也先后建立了遵从 GLP 准则的试验机构并向 OECD 提交了加入 GLP/MAD 的申请。

GLP 的实施不仅能为本国安全性评价数据的准确性、可靠性和溯源性提供可靠保证, 同时加入 MAD 后, 这些安全性评价数据还可为加入 MAD 的各成员国所接受。

我国已经成为世界上最重要的农药生产、使用和出口大国之一, 2008 年出口农药 100.5 万吨实物, 出口金额达 64.98 亿美元。但由于我国农药 GLP 起步较晚, 也没有加入 OECD/GLP/MAD, 不仅存在国内登记资料的试验水平和数据的可靠性难以保证的问题, 更为突出的是非 GLP 实验室出具的数据得不到进口国的认可。

因此, 我国政府对建立完善农药 GLP 法规及其检查监管体系、实现农药 GLP 登记资料的国际认可工作非常重视。2002 年, “农药安全性评价 GLP/SOP 体制的建立和完善” 研究被列为国家 “十五” 重大科技攻关项目 “新农药创制研究及产业化关键技术开发” 的子课题; 2006 年, “农药安全性评价 GLP 体系建议” 又成为国家 “十一五” 科技支撑计划项目 “农药创制工程” 的一个子课题。通过项目实施, 农业部于 2006 年颁布实施了《农药良好实验室考核管理办法》, 并先后制定了农药毒理、

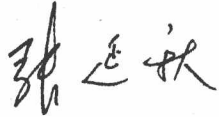
理化分析、残留和环境评价 GLP 准则，为在农药安全性评价试验中实施 GLP 奠定了坚实基础。

本书围绕 OECD/GLP 准则的有关条款，以世界卫生组织（WHO）热带疾病研究与培训专项计划（TDR）的培训教材为蓝本，依据我国农药 GLP 法规及标准对 GLP 质量管理体系的主要要素进行了讲解和阐述。

本书可用于 GLP 培训班和试验机构的内部培训，主要使用对象为 GLP 试验项目负责人和试验人员，也可用于 GLP 检查人员和质量保证人员的基础培训。

由于编译者水平所限，文中难免存在缺点和错误，希望读者批评指正。

农业部农药检定所所长：



2009 年 3 月

目 录

第一章 导言	1
1.1 GLP 应用的范围	1
1.2 GLP 的要点	2
1.3 经合组织 GLP 准则	4
第二章 资源	6
2.1 人员	6
2.2 设施：建筑和仪器设备	9
第三章 规则	14
3.1 试验计划	14
3.2 标准操作规程	18
第四章 表征	21
4.1 被试物	21
4.2 试验体系	28
第五章 记录	33
5.1 原始数据和数据收集	33
5.2 最终报告	36
5.3 档案	38
第六章 质量保证部门	42
6.1 试验计划审查	42
6.2 标准操作规程的审查	42
6.3 计划（主计划表、检查计划）	43
6.4 审查和检查	43

6.5	检查供应商和分包方	46
6.6	QA 文档和报告的分发与存档	46
附录一	OECD GLP 准则与遵循监督系列目录	48
附录二	OECD GLP 准则	50
附录三	中华人民共和国相关法规、规范	
	中华人民共和国农业部	
	农药良好实验室考核管理办法（试行）	
	（2006 年 12 月 1 日）	70
	附件 1：农药良好实验室考核指南	75
	附件 2：农药良好实验室考核申请表	88
	农业部办公厅	
	关于印发《农药良好实验室考核专家管理办法》和	
	《农药良好实验室规范符合性考核评价表》的通知	
	（2008 年 8 月 17 日）	96
	农药良好实验室考核专家管理办法	96
	中华人民共和国农业部	
	农药理化分析良好实验室规范准则	
	（2007 年 9 月 1 日）	101
	中华人民共和国农业部	
	农药残留试验良好实验室规范	
	（2008 年 3 月 1 日）	119
	中华人民共和国农业部	
	农药毒理学安全性评价良好实验室规范	
	（2004 年 3 月 1 日）	136
	农药环境评价良好实验室规范（报批稿）	147

第一章 导 言

良好实验室规范（GLP）是针对制药公司和它们雇用的合同试验机构（CRO）在试验与开发活动（R&D）中的弊端，于 20 世纪 70 年代后期登上监管法规舞台的。这些弊端包括一些作弊造假案件，但更多的是表现为注册登记试验项目的管理不良，组织不力。美国食品和药物管理局（FDA）对美国境内的毒理学实验室的调查表明，对于这种管理不良，组织不力，只能通过施行新的法规来改善，所以就出台了 GLP 法规。首先是美国 FDA，然后是美国 EPA 制定了 GLP 法规，进而推广到全世界许多其他国家。

1981 年，经济合作与发展组织（OECD）也正式推荐成员国实施其 GLP 准则，目前 OECD 准则主导 GLP 国际舞台——至今已有 30 多个国家和地区签订了原则协议表示要遵循 OECD GLP 准则。这实际上使 OECD GLP 准则成为国际通行准则。

GLP 之目的在于规范从事药品和其他化学品安全评价和检验的科学家的行为。由于这些物质对消费者、为进行临床试验而招募的患者以及工作与生态环境有显著的潜在影响，化学品安全已被广大公众视为一个重大问题。GLP 作为一种关键而有效的手段，确保科学家不会编造或更改安全试验数据，确保 GLP 试验项目得到适当管理并正常进行。因此 GLP 成为消费者的守护神、监管机构的有效工具，保证向登记机构提交诚实的安全数据，并作为决定是否批准一个新药物、新农药或其他化学品进入市场的基础。

1.1 GLP 应用的范围

良好实验室规范（GLP）作为有关登记试验的设计、实施、审查、记录、归档和报告等的组织过程和质量体系，虽然各国法律法规要求不同，基本上来说向化学物质和生物制品登记注册管理当局提交的

安全性评价试验报告均应遵循 GLP。

从横向看，受 GLP 法规管辖的工业领域主要有：(1) 工业化学品，(2) 药品，(3) 兽药，(4) 植物保护产品、卫生用药和杀生物剂，(5) 食品添加剂，(6) 饲料添加剂，(7) 化妆品，(8) 医疗器械。并非所有国家在上述所有领域都实施 GLP 管理，不同国家的 GLP 实施方式也不一致。例如，比利时公共卫生署和英国药品控制局分别负责本国上述所有领域的 GLP 监督检查工作。在美国，FDA GLP 管辖食品添加剂与色素、饲料添加剂、药品和兽药、人类使用的医疗器械、生物制品以及电子产品，而 EPA 的 FIFRA 和 TSCA GLP 分别管辖农药和工业化学品。目前，化妆品在美国尚未受 GLP 管制。法国农业渔业部和劳工与社会事务部联合设立的国家动物药品局管理兽药 GLP，社会事务部的法国卫生健康产品安全局负责药品和化妆品的 GLP 管理，而化学产品跨部委工作组负责其他所有化学品的 GLP 监督检查工作。而日本有 7 个 GLP 监督检查体系，分别由 4 个部门 7 个机构负责执行和监控；农林水产省农林水产消费安全技术中心负责农药和饲料添加剂 2 个 GLP 检查体系，农林水产省动物医药品检查所负责兽药；劳动厚生省医药品医疗机器综合机构负责药品和医疗器械 2 个体系；一般化学品由经济产业省、劳动厚生省和环境省共同负责；而工作环境化学品控制由劳动厚生省的日本国际职业安全卫生中心负责。

从纵向看，在各个领域的受 GLP 监督的试验类型可能包括理化测定，毒性试验，毒理动力学和药物动力学试验，遗传毒性试验，对水生和陆生生物毒性在水、土壤和空气中行为和生物富集试验，残留试验，小型生态系统和自然生态系统影响试验，临床分析试验等。在美国 EPA 还包括农药的田间药效试验。

1.2 GLP 的要点

GLP 准则不但设定了很好的实验室操作规则，同时也能帮助试验人员在开展工作时遵守自己既定的计划，并使操作规程标准化。GLP 准则不涉及试验方案的科学和技术内容，不是用来评价试验的科学价值的。

所有 GLP 法规，尽管其国别不同，面对的行业不同，但都强调以下

几点：

- (1) 资源：组织、人员、设施和设备；
- (2) 规则：书面规程和计划；
- (3) 表征：被试物及试验体系；
- (4) 记录：原始数据、最终报告和档案；
- (5) 质量保证。

这 5 个方面要点总结如下：

1.2.1 资源

1.2.1.1 组织与人员

GLP 法规要求试验机构的组织结构和试验人员的职责均有明确规定。GLP 还强调，必须有足够的人手以执行所需任务。

人员的资历和培训，须满足其所承担的 GLP 职责的要求，必须有明确规定和记录。

1.2.1.2 设施和设备

GLP 法规强调应有充足的设施和设备，以开展试验。

所有设备都必须处于良好工作状态，并执行严格的确认、校准和维护程序。

1.2.2 规则

1.2.2.1 书面规程和试验计划

试验计划中描述了试验工作的主要步骤，但试验计划一般不包括所有的技术细节，而这些技术细节是完全重现一个试验所必需的。由于能够重复一个试验并获得近似的结果是数据互认 (MAD) 的必要条件 (而事实上也是科学方法的核心原则)，所以这些技术细节也必须以书面的形式加以规定，这就是所说的标准操作规程 (SOP)。另外实验室还需要把用于比较试验结果和进行质量控制的技术标准以 SOP 的形式标准化。

1.2.3 表征

要正确开展一项试验，在试验过程中尽可能多地了解试验材料是非常关键的。对于临床或田间试验之前对药物性质进行评价的试验来说，

必须预先知道被试物和将要施药的试验体系（常常是动物或植物）的详细情况。

1.2.4 记录

1.2.4.1 原始数据

所有试验都会生成原始数据，它们是试验的成果，也是通过分析统计获得结果、形成结论的基础。原始数据必须能够反映试验的过程和条件。

1.2.4.2 最终报告

和 GLP 试验其他所有方面一样，试验项目负责人要对试验的最终报告负责。试验项目负责人必须保证报告准确地描述了试验过程和结果。试验项目负责人还要负责对试验结果做科学解释。

1.2.4.3 档案

必须确保档案可以安全地存放许多年，并且能够很容易检索和提取。

1.2.5 质量保证

在 GLP 准则中，质量保证（QA）的定义是指独立于试验，旨在保证试验机构遵循 GLP 准则的体系（包括人员）。QA 人员向试验机构管理者负责，确保实验室的运作遵循 GLP 准则，他们应独立于实验室的试验机构和业务系统。

1.3 经合组织 GLP 准则

1979 年 6 月 20 日美国 FDA 颁布了世界上第一个 GLP 法规，其后 EPA 也于 1980 年颁布了管理农药登记试验的 GLP 法规。OECD 以美国 FDA 的 GLP 法规为蓝本，在 1981 年推出 GLP 准则，覆盖了一切化学物质的安全性试验。现行的 OECD GLP 准则是 1997 年修订的。不管 GLP 法规和准则如何修改，其基本点都未改变。

美国和日本均是 OECD 的会员国，它们和 OECD 的其他会员国均受 OECD GLP 准则的约束，因此 OECD GLP 准则主导着全世界的 GLP。OECD GLP 准则是关于数据互认（Mutual Acceptance of Data）的 OECD

理事会决议案 (C (81) 30 (Final)) 的有机整体的一部分, 经某一会员国的 GLP 管理机构按照 OECD GLP 准则核准的数据, 将被其他会员国所接受。OECD 理事会在 1997 年已将 GLP MAD 的申请向非会员国开放 (C (97) 114/Final)。凡签署加入 OECD GLP MAD 的国家或组织, 只要其国内的安全性评价试验依 OECD GLP 原则执行与审核监督的试验报告, 应被其他国家认可接受。非会员国在遵循该 OECD 理事会决议案时, 可具有与会员国相同的权利与义务。加入 OECD GLP MAD 的方式也很灵活, 可以以地区、机构 (如美国的 FDA 与 EPA)、国家 (如新西兰) 或国际组织 (如欧盟) 为单位, 向 OECD 理事会提出申请。

目前已正式加入 OECD GLP MAD 协定的国家和地区包括 30 个 OECD 会员国以及南非、斯洛文尼亚和以色列 3 个非会员国。同时, 世界卫生组织 (World Health Organisation, WHO)、国际标准组织 (International Organisation for Standardisation, ISO)、欧盟执行委员会 (Commission of European Communities) 等国际组织也都属于 OECD 的会员。所以, 加入 MAD 的国家的 GLP 试验机构的试验数据还可被世界各大重要国际组织所接受。

OECD 认识到并不是 GLP 准则的所有部分都容易解释, 所以 OECD 在 GLP 准则之后就 GLP 组织的各个方面又发布了一系列文件, 其中有 3 个是 GLP 检查机构的指导性文件, 用于指导检查机构的检查行为, 有 8 个共识性文件, 用于给试验机构在实施 GLP 体系时的各个方面予以指导。另外还有 4 个由工作组提出的建议性文件, 还有待于在管理者之间以及管理者和行业之间的讨论协商。

OECD 有一个 GLP 工作组, 由各会员国的 GLP 检查机构的高级成员组成。这个工作组对 OECD 的 GLP 活动起督察作用。该工作组定期为世界各国 GLP 检查员举办培训班, 组织联合检查, 通过这些手段, 使各国家的 GLP 检查水平协调一致。

第二章 资 源

2.1 人员

在 GLP 准则中，实验室管理和组织要求占据了 15% 的文本，显示了准则对这两项要求的重视，但是这些方面仍然是管理机构和 QA 们发现 GLP 偏离的主要来源。

事实上，如果没有管理者的全心投入和全体人员的正式参与，GLP 体系就缺乏可信度，也不能发挥其应有的效力。因此这些系统是在实验室中建立 GLP 的关键因素。

试验机构管理者对建立良好的科学体系和良好的组织结构负总体责任，也包括对遵循 GLP 准则负总体责任。

良好的科学体系

- 精心进行试验设计、制定试验参数；
- 基于已知的科学方法；
- 对试验和环境变化进行控制和记录；
- 对结果进行仔细完全的评价和报告；
- 结果成为被接受的科学知识的有机组成部分。

良好的组织结构

- 具有充足的试验设施和人员；
- 试验计划和资源调配；
- 明确不同人员的职责和员工培训；
- 良好的记录和档案管理；
- 建立结果确认的规程；
- 遵循 GLP 准则。

2.1.1 人员与管理

关键管理制度

包括计划/资源分配；

包括人事管理（应可通过文件跟踪）和

包括培训。

2.1.1.1 计划（主计划表）

很显然试验机构需要一个主计划表，但依然有很多实验室遭遇所谓的“周一上午综合症”，因为所需的资源不充足，不得不更改试验计划。试验机构管理者的一个重要职责就是保证给 GLP 试验和有关支持部门配备足够的人员和其他资源。

计划/资源分配系统在 GLP 中称为主计划表，主计划表可以有多种形式，不论采用哪种形式，都要保证：

- (1) 包括了所有的试验（包括外部委托项目和内部项目）；
- (2) 对变更进行控制，要能反映日期和工作负荷的变化；
- (3) 比较费时间的活动，如试验计划审查和报告的编写应留出足够的时间；
- (4) 它应是唯一官方正式文件（即不存在两个或两个以上的相同系统互相竞争资源）；
- (5) 应当有一个 SOP 对本实验室的主计划表进行规定，明确规定由谁负责维护和更新主计划表；
- (6) 不同版本的主计划表应由指定人员批准并按照原始数据的要求存档；
- (7) 主计划表应由指定人员发放到需要的人手中。

大多数实验室的主计划表均包含上述要点，维护主计划表的简要步骤如下：

试验计划批准后，该试验就被登记到主计划表中。这个工作根据实验室的具体规定，可以由 QA 完成，也可以由其他人员完成，通常是由实验室管理层完成。一般采用电子文档的形式，以便提高效率，易于索引。一般会专门编写关于如何维护、更新和发放主计划表的 SOP。

如果 QA 不负责维护主计划表，他们至少也应有“只读”和“打印”

该数据文件的权力。

签字批准的主计划表硬拷贝应定期存档。

对于合同研究机构，委托方和产品名称通常采用代码以保护客户的机密。

QA 的检查计划后面另文叙述。

2.1.1.2 人员组织

试验机构管理者对本实验室的人员组织负总体责任，一般应该有组织结构图，以描述人员组织结构。GLP 检查机构在检查一个实验室前，总会先索取组织结构图，以对实验室的不同职能部门有初步了解。

GLP 要求所有人员应具有和其所从事工作的要求相适应的能力水平（教育、经历和培训）。

所有人员应有职务描述、简历和培训记录。这些文件应有相关 SOP 进行规定，并定期由 QA 进行审查。

工作与职责/职务描述

质量体系的基础就在于人们要为自己的行为负责。“如果你不明白做一件事的理由、背景或可能导致的结果，就不要做。每个人应对自己的工作签字，要百分之百地明白自己要对结果的正确性负责。”

每个人员的工作与职责应有明确界定。

职务描述的内容应和个人简历中的所述资格相适应，应该定期更新（在 SOP 中规定），应由担任该职务的人员及相应管理者签字。

任务下派的规则应在 SOP 中规定。虽然任务可以下派，但责任仍应由下派者承担。

个人简历

应有与个人简历有关的 SOP，所有人员的简历格式应一致，应及时更新，并适当地按照需要建立不同的语言版本（当地语言以及英语版本，如果向外国注册管理提交数据的话）。历史版本应保留以便重建。

所有人员都应该有简历，即使是没有很高学历的人。如果有专业经历，也应当在简历中列出。一般简历中应列出下述事项：

姓名、年龄、性别；

教育，包括正规学校颁发的学历和证书；
专业经历，包括在本实验室内的以及到本实验室以前的；
发表的文章；
专业协会或学会的会员；
语言能力等。

2.1.1.3 培训

培训对员工的教育和工作经历是非常有益的补充，员工是否称职，很大程度上依赖于内部和外部的专业培训。GLP 要求所有人员要理解 GLP 准则及其重要性，明白自己的工作在实验室 GLP 活动中发挥的作用。

培训应有正式计划并记录。添置新仪器设备、增加新的检测手段都需要进行培训。

要有基于 SOP 的培训体系。新的或改版的 SOP 批准后，有关人员应进行培训。有些公司的培训还与职工激励、晋升与奖励挂钩。

培训体系应符合所有 GLP 要求，如应当有正式计划和批准，应有记录，记录应有标准格式，要有相关 SOP，历史记录要存档。

2.2 设施：建筑和仪器设备

2.2.1 建筑

2.2.1.1 一般要求

试验设施应当有一定的面积、合理的结构和适合的布局，以满足试验的要求，尽量减少影响试验有效性的干扰因素。试验设施设计，应保证不同试验活动的适度分离，以确保每一项试验顺利实施。

上述要求的目的在于保证不因设施的不足使试验受到影响。要满足这些要求，不一定要要求建筑物有多先进，而是要仔细考虑试验的目标，以及如何达到这一目标。

适当地分离保证各种活动或功能互不干扰，不影响试验的正常进行。实现手段可以如下：

物理隔离：如墙、门、过滤器等。对于新建筑或旧建筑改造，应在设