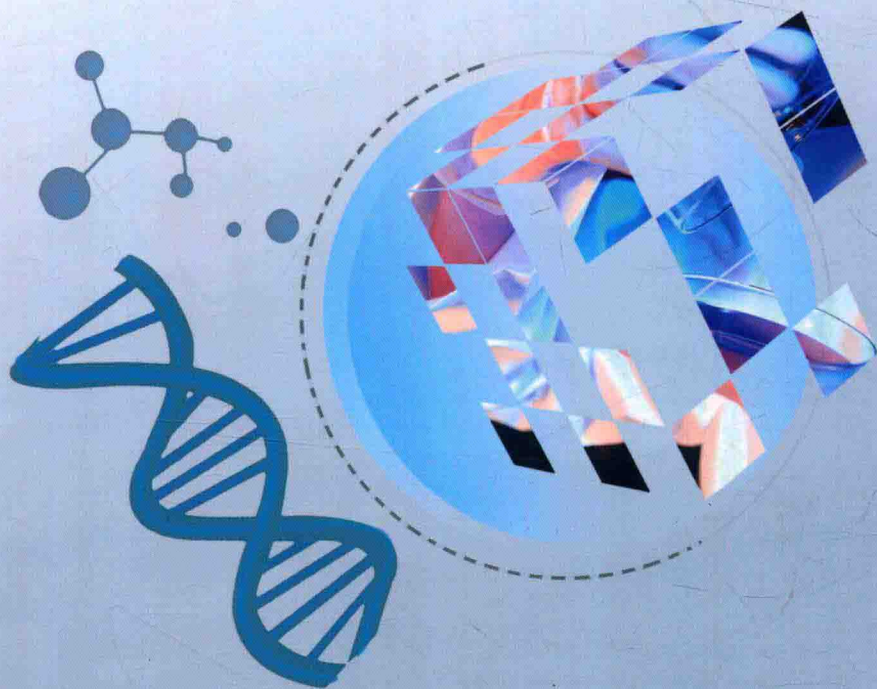



良好实验室规范 在农业转基因生物安全评价中的应用

GMO Safety and GLP Principles

周云龙 主编



 中国农业出版社

良好实验室规范在农业转基因生物 安全评价中的应用

周云龙 主编

中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

良好实验室规范在农业转基因生物安全评价中的应用/
周云龙主编. —北京: 中国农业出版社, 2013. 11 (2016. 6 重印)
ISBN 978-7-109-18628-6

I. ①良… II. ①周… III. ①实验室—规范—应用—
作物—转基因技术—安全评价 IV. ①N33②S33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 284370 号

中国农业出版社出版
(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)
(邮政编码 100125)
责任编辑 张丽四 宋会兵

北京中石油彩色印刷有限责任公司印刷 新华书店北京发行所发行
2014 年 1 月第 1 版 2016 年 6 月北京第 2 次印刷

开本: 700mm×1000mm 1/16 印张: 19.25
字数: 282 千字
定价: 40.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

本书编写组

主 编 周云龙

副主编 宋贵文 蔡磊明 徐俊锋

成 员 (按姓名笔画排序)

王 艳	王 强	车会莲	龙丽坤	付仲文
刘纯新	刘培磊	许 宁	孙卓婧	李 宁
李飞武	李文龙	李葱葱	连 庆	吴 刚
何晓丹	汪小福	汪其怀	沈 平	张 明
张 昭	张秀杰	张宪法	张晓莉	陈铁春
陈笑芸	郑 戈	胡秀卿	俞瑞鲜	夏 蔚
徐琳杰	崔野韩	焦 悦	谢家建	蔡彦虹
翟 勇				

序

将未来我国农业转基因生物安全评价检测管理与当前国际建立的良好实验室规范（Good Laboratory Practice，简称 GLP）结合起来进行专题研究和系统介绍是一次有益的尝试。应主编之邀为本书作序，是我的荣幸。考虑到编者在前言部分已经对编著本书的缘由、目的和本书 4 个部分的主要内容都有了很好的阐述，我借先睹为快之便，认真阅读了全书，谈谈读后的感受，代为序。

以转基因技术应用为代表的现代生物技术的产业化和国际化发展，无论是在医药领域、工业领域、还是在农业领域，都是不以人的意志为转移的新世纪科学技术进步的大趋势和社会经济发展的大机遇。面临这样重大的战略机遇，世界上绝大多数的国家都不愿意放弃，一些经济发达国家和新兴崛起的金砖国家更是积极主动抓住这个难得的发展机遇。当今世界，不管愿意不愿意，知情不知情，主观或客观，主动或被动，转基因以及现代生物技术，都已经呈现出迅猛发展之势，并逐渐向我们日常生活的各个方面渗透。只是因为农业领域的特殊性，转基因技术的应用直接影响到与人民生活息息相关的吃饭穿衣、身体健康和生态环境，所以其安全应用的问题受到了国内国外的广泛关注，也是引发各国政府和有关国际组织高度重视并积极引导的原因。

安全评价是科学管理的基础。试验数据的真实性和检测结论的科学可靠性，是安全评价管理和国际同行互认的核心要素。如何在现有条件下尽量保证试验检测的高质量，国际经济合作与发展组织（Organisation for Economic Cooperation and Development，简称 OECD）建立的 GLP 已经成为新化学物质、医药和农药等领域国际通行的规范，尤其在健康毒理、环境毒理、理化测试和残留化学等方面已积累

了几十年的经验，可以作为转基因生物安全评价管理的借鉴。但是在实践中如何具体应用，一方面要结合转基因产品本身的特点，另一方面也要结合国情，这些问题的研究在本书中已经产生了一些建设性的思路、火花和对策，有心的读者不妨参阅，或可受益。我相信，以我们中国人民的聪明才智，经过未来一段时间的探索，建立既符合国际规范，又适合于中国国情的一套做法，是完全可以实现的，这对于规范转基因生物研发单位、应用单位和检测单位的科学行为，保证科研成果和安全评价数据的科学性和过程真实性，提高转基因生物研发和安全评价质量，促进相关数据的国际互认，维护正常的国际贸易，将是一个极大的助力。

本书编写人员是我国有数的从事转基因生物安全管理和致力于GLP体系实施一线的技术管理者和实践者，有较全面的法规基础和丰富的实践经验。全书包括4个部分共10章和9个附录，内容广泛，研究深入，观点鲜明，资料性强。其中关于农业转基因生物及其产品对人类健康影响和环境安全影响的试验设计、实施、监督、记录、归档和报告等一系列实验室组织程序和试验条件的质量体系内容，对于测试中心按照规范建立试验检测的质量体系，对于管理部门进行实验室监督检查的管理体系，都具有里程碑意义的价值。在此，我为本书的出版热烈鼓掌。我希望，一切有志于学习和应用转基因生物安全评价与管理技术的学生、学者、技术人员和管理人员，能够从本书的阅读和批评中学到有用的知识，提高自己的技能，并有所创新发展。也希望一切有意或无意中偶尔翻阅本书的读者，能够增加对转基因知识的了解，增加对现代生物技术和安全评价的兴趣，享受阅读的快乐。

彭子发

二〇一三年十二月二十日

前 言

为促进我国转基因生物技术产业健康发展，提高转基因生物研发和安全评价数据质量，2013年项目组申报了农业部“948”项目“农业转基因生物安全性检测评价 GLP 体系的引进与建立”（Z-17），并获支持。项目组部分成员先后赴 OECD 总部、欧盟和美国环境保护署（Environmental Protection Agency，简称 EPA）就转基因生物安全评价的 GLP 管理体系、欧盟转基因食品安全和环境评价实验室质量管理、中国转基因生物研发人如何申请欧盟认可及所需数据质量要求等问题进行了深入交流，并在美国陶氏益农公司的 GLP 实验室进行了实践。项目组通过翻译 OECD、美国 EPA GLP 准则和有关的转基因生物安全管理法规，较为系统地研究了欧盟、美国等转基因生物安全性检测评价的数据质量管理和 GLP 实验室管理体系，起草了《转基因生物安全评价良好实验室规范》（试行稿），初步建立了我国转基因生物安全评价良好实验室规范的质量体系并进行了试点，探讨了 GLP 在我国转基因生物安全评价中应用的必要性和可行性，提出了对策建议。为进一步推进课题成果理论化，项目组根据课题研究的成果和收集的技术资料，编著成《良好实验室规范在农业转基因生物安全评价中的应用》一书，希望能对提高我国农业转基因生物研发和安全性评价数据质量，推进转基因生物新品种培育，促进生物技术产业健康发展有所裨益。

本书介绍了基本 GLP 的概念、要求和主要内容，提出了在转基因生物安全评价中的应用建议。本书共分为 4 个部分，第一部分 1~4 章，介绍了 GLP 的发展历程、主要内容，分析了我国药品、农药、化学品、化妆品等领域 GLP 现状及面临的困难，并比较了 OECD、美国、日本 GLP 的内容和异同。第二部分 5~8 章，介绍了国际组织和

其他主要国家的转基因生物安全管理。第三部分 9~10 章，介绍了中国农业转基因生物安全管理法规和实践，探讨了在我国生物安全评价领域实施 GLP 的必要性和可行性，提出了相关的对策建议。第四部分为资料性附录，主要包括：OECD GLP 准则、OECD GLP 监管程序指南、农业转基因生物安全管理有关法规、农药良好实验室考核管理办法及常用英汉词汇对照表等。

本书的编辑出版，得到了农业部科技教育司领导、中国食品药品检定研究院药品安全评价研究所谢寅研究员、农业部农药检定所陈铁春研究员的大力支持；国家农业转基因生物安全委员会副主任委员、中国农业科学院植物保护研究所彭于发研究员倾情作序，在此一并致谢。

由于时间仓促，编者水平有限，书中可能有疏漏或错误之处，敬请批评指正。

编 者

目 录

序

前言

第一章 良好实验室规范的发展历程	1
一、良好实验室规范的起因	1
二、资料互认协议	3
第二章 GLP 的主要内容	6
一、术语定义	6
二、主要内容	8
第三章 国外 GLP 的发展现状	21
一、GLP 在 OECD 成员国的实施	21
二、GLP 在美国的实施	25
三、GLP 在日本的实施	28
第四章 我国 GLP 体系发展现状	30
一、我国药品 GLP 体系发展历程	30
二、我国农药 GLP 体系发展历程	35
三、我国化学品 GLP 体系建立	38
四、我国化妆品和健康相关产品 GLP 体系相关规定	41
五、我国 GLP 体系建设发展现状与存在的问题	42
六、建立我国 GLP 体制的关键因素	44
第五章 OECD 及主要国际组织转基因生物安全管理	47
一、OECD 转基因生物安全管理机构	47

二、OECD 对转基因生物风险管理的主要成果	48
三、OECD 转基因产品的标识管理	48
四、OECD 转基因生物的 GLP 管理	49
五、其他国际组织转基因生物安全管理	49
第六章 欧盟转基因生物安全管理	51
一、转基因生物安全管理法规框架	51
二、转基因生物安全管理程序和制度	52
第七章 美国转基因生物安全管理	55
一、转基因生物安全组织管理体系	55
二、转基因生物安全法律法规体系	56
三、转基因生物风险分析体系	57
第八章 其他国家转基因生物安全管理	61
一、日本	61
二、澳大利亚与新西兰	63
三、韩国	65
四、俄罗斯	68
五、巴西	69
第九章 中国农业转基因生物安全管理	71
一、转基因生物管理相关法律法规	72
二、转基因生物安全管理体系	72
三、转基因管理技术支撑体系	73
第十章 农业转基因生物安全评价实施 GLP 的探讨	75
一、GLP 与 ISO/IEC 17025 的关系	75
二、农业转基因生物安全性评价实施 GLP 的必要性	82
三、农业转基因生物安全性评价实施 GLP 的可行性	85
四、农业转基因生物安全性评价 GLP 应用范围探讨	91

附录	103
附录 1 OECD 良好实验室规范 (GLP) 准则	104
附录 2 OECD GLP 监管程序指南	131
附录 3 实验设施检查与试验核查行为准则	145
理事会关于 GLP 遵循监督原则的决定和建议 [C (89) 87 (Final)]	158
附录 4 GLP 检查报告编制准则	161
附录 5 农业部《农药良好实验室考核管理办法》	166
附录 6 国务院《农业转基因生物安全管理条例》	189
附录 7 农业转基因生物安全评价管理办法 (农业部令第 8 号)	199
附录 8 欧盟转基因食品和饲料登记管理第 530 号理事会 执行法规	211
附录 9 转基因安评 GLP 常用英汉词汇对照表	271
参考文献	292

第一章 良好实验室规范的发展历程

一、良好实验室规范的起因

良好实验室规范（GLP）是关于非临床人类健康和环境安全试验的设计（planned）、实施（performed）、查验（monitored）、记录（recorded）、归档（archived）和报告（reported）等的组织过程和质量体系。OECD规定，“凡是需要登记和认可管理的医药、农药、食品和饲料添加剂、化妆品、兽药和类似产品，以及工业化学品，在进行非临床人类健康和环境安全试验时，都应当遵循 GLP 准则”。该定义中非临床人类健康试验是指化学品、药品是进入临床试验（试用在人体）前所进行的对人类健康和环境安全是否有影响的评价各类试验。

GLP 作为一种实验室质量和行为规范的通用词汇，第一次官方使用还是在新西兰 1972 年颁布《新西兰检测实验室法案》（New Zealand Testing Laboratory Act）中，该法案规定：检测实验室注册委员会（Council of Testing Laboratory Registration）的任务之一就是推动和管理检测过程中的“良好实验室规范”工作。但真正严格要求实施良好实验室规范，还是在 20 世纪 70 年代美国食品药品监督管理局（US Food and Drug Agency，简称 USFDA）在审查新药登记申请的非临床安全评价资料而提出来的。

20 世纪 60 年代末 70 年代初，全球各种用途的化学品开发、生产和应用快速增长。但是随着镇静剂药物“反应停”导致婴儿畸形事件（thalidomide disaster）的发生，许多国家的管理部门提高了医药产品安全性测试的登记门槛。因此，化学品安全性评价和测试的需求也日益增加，超出了许多化工企业自身的评价和测试能力，这些公司转而委托专门的测试机构如合同研究机构（Contract Research Organizations，简称 CROs）和第三方实验室承担满足登记管理要求的安全性试验。

第三方实验室在承担委托方要求的安全评价测试中，基于商业利益的考虑，在试验过程中有意或无意，甚至明目张胆地隐瞒不良试验的试验结果，直至造假。美国 FDA 检查中曾经发现，某些试验机构提供的研究

报告存在明显错误，如实验设计不合理、不完整；实验方法和结果论述不严谨，甚至存在造假现象，例如用新的实验动物替换在试验过程中死亡的动物，导致实验动物没有接受足够的处理剂量，但试验记录中并没有记载动物替换情况；又如，为了维护客户合作关系，保证持续经济利益，想方设法让测试结果符合委托方的要求，有的修改最终报告结论，有的篡改原始记录数据，有的故意忽略实验过程中对结果有影响的部分要求等等。其中，著名的事例就是“美国工业生物测试（Industrial Bio-Test Laboratories, IBT）实验室造假事件”。IBT 实验室成立于 1953 年，主要从事化学品和农药的毒理学测试研究，在 20 世纪 60 年代是美国最大规模的毒理学试验机构，每年承担了美国本土 35%~40% 的毒理学测试项目，至 70 年代中期一共开展了 22 000 项测试项目，是业内公认的权威品牌实验室，凡是 IBT 实验室提供的测试报告均能得到登记管理部门的完全接受和认可。但是在 1976 年美国国会肯尼迪听证会之后，美国 FDA 对 IBT 实验室进行了全面检查，发现其为美国最大的试验数据造假实验室！

IBT 实验室主要问题包括篡改或掩盖观察结果、虚构试验过程和数据、试验过程中隐瞒记录甚至根本不记录。同时也发现该实验室在试验过程中用未给药的动物替换给药的死亡动物以符合统计要求、动物给药剂量错误、动物血液生化测试数据缺失甚至根本没有、原始记录存在明显的修改痕迹以符合“最合理”试验结果等等。此事件直接推动了美国 FDA 颁布专门针对非临床实验室安全评价试验的 GLP 法规，并于 1976 年 11 月 19 日在美国联邦政府公报（Federal Register）发布。同年 12 月开始通过飞行检查调查 GLP 法规的适用性。通过检查并在征求社会各界的意见基础上，美国 FDA 最终于 1978 年 12 月 22 日在美国联邦政府公报正式颁布了美国联邦行政法典（Code of Federal Regulations）第 21 章食品和药品之第 58 节——GLP（简称 21CFR 58 法规）法规，并于 1979 年 6 月 20 日正式实施。FDA 的 GLP 特点是，不是以指导原则的形式，而是以联邦食品、医药品、化妆品法律的形式，适用对象不仅包括了医药品，还包括了食品添加剂、医疗用具、动物用医药品。

同样，由于 IBT 实验室承担了许多农药的毒理学试验并提交美国 EPA 注册登记，美国 EPA 也在涉及农药及其安全性评价的《联邦杀虫

剂、杀菌剂及杀鼠剂法》（Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act, 简称 FIFRA）和涉及一般化学品安全评价的《有毒物质控制法》（Toxic Substances Control Act, 简称 TSCA）等两个法规中加入了良好实验室规范的规定，并同时于 1979 年 5 月 9 日的美国联邦政府公报颁布。经过几次修订后，美国环境保护署于 1983 年最终以美国联邦行政法典方式分别颁布了农药良好实验室规范法规（简称 40 CFR160 法规）和一般化学品实验室规范法规（简称 40 CFR792 法规）。1999 年美国环境保护署着手将上述两个 GLP 法规合并，并提出了统一的 40 CFR 806 法规临时文件，并于 1999 年 12 月 29 日的美国联邦政府公报上发布。但由于种种原因未能正式生效而放弃，目前仍保留两个 GLP 法规。转基因作物在美国的注册登记，主要按照美国 EPA GLP 法规进行实验并提交数据。

随着美国率先推行 GLP 法规以后，其他国家也陆续开始推行 GLP 管理体系，主要是依据美国 FDA 或 OECD 的 GLP 准则。20 世纪 70 年代后期至 80 年代初期，荷兰、瑞士、英国和日本相继以法律法规标准等形式颁布了本国的 GLP 准则。正是由于各国 GLP 工作的全面推进，如何在国际上协调统一这些标准显得日益迫切和突出。例如在美国以外的非临床实验室无论其提供的最初数据是否遵从其他国家的 GLP 法规，一旦向美国登记管理机构提交申请要求，都必须按照美国相关 GLP 法规接受相应的检查。也就是说，凡是没有按照美国 FDA 和 EPA GLP 准则获得的试验数据，必须按照美国不同的登记管理要求进行重复试验。而重复毒理学测试不仅浪费大量的资源，也与当今世界强化动物保护潮流相悖。

二、资料互认协议

OECD 几乎在美国 FDA 颁布 GLP 法规的同时，启动了 GLP 准则的国际协调和互认工作。OECD 从国际贸易的角度出发，为了避免化学品的非关税壁垒，推动非临床安全性评价数据的相互承认，降低不必要的重复试验的成本，成立了 GLP 专家组，着手制订 OECD GLP 准则。OECD GLP 准则最初是由化学品控制专项下属的 GLP 专家工作组于 1978 年提出的。工作组以美国为首，参加的国家包括澳大利亚、奥地利、比利时、加拿大、丹麦、法国、联邦德国、希腊、意大利、日本、荷兰、新西兰、挪威、瑞典、瑞士、英国、美国，以及欧盟、世界卫生组织（WHO）和

国际标准化组织（ISO）等国际和地区组织，主要内容是以 1976 年美国 FDA 颁布的非临床试验的 GLP 法规为基础。

OECD GLP 准则于 1981 年正式在 OECD 成员国中实施，并作为理事会关于化学品评价数据相互认可（Mutual Acceptance of Data，简称 MAD）决议中一部分（附录 1）的基础，决议要求“OECD 成员国中按照 OECD 化学品试验准则（OECD Test Guidelines）和 GLP 准则进行化学品测试获得的数据，可在其他成员国中接受，作为评价依据和保护人类健康与环境安全的其他需要”。同时 OECD GLP 准则规定：“凡是需要登记和认可的医药、农药、食品和饲料添加剂、化妆品、兽药和类似产品，以及工业化学品，在进行非临床人类健康和环境安全试验时，都应当遵循 GLP 准则”。因此 GLP 准则应用范围主要包括以获得登记、许可及满足管理法规需要为目的的非临床人类健康和环境安全试验，如医药、农药、兽药、工业化学品、化妆品、食品/饲料添加剂，实验室、温室和田间实验。

OECD 的 MAD 体系是一个多边协议，加入 MAD 体系的国家在评估化学品及其各类产品时，可以共享有关非临床安全评价的测试数据。由此相关的政府部门既可以避免重复试验，节省实验室资源，又消除了非关税贸易壁垒。据 OECD2012 年估计，仅共享测试数据一项，每年可以为管理部门和企业节省经费达 1.5 亿美元。

由于实行资料互认的前提是试验数据必须产生于符合 OECD GLP 准则要求的实验室，目前 OECD 的 GLP 准则已作为国际标准在世界范围内得到广泛认可和实施。近 20 多年，OECD 一直在不断地实施和扩大安全评价 GLP 准则的工作范围，先后颁布了一系列的决议和文件，在成员国以及成员国以外的国家和地区中实施。

目前 OECD 的 34 个成员国的医药、农药和化学品登记安全性评价资料都已实行互认。由于这种资料互认具有互惠互利的优越性，非 OECD 成员国要求参加资料互认的兴趣日益增强。为推动发展中国家加入全球经济一体化的进程，保证成员国和非成员国双方同时获得社会效益和经济利益，OECD 在 1997 年 11 月 26 日第 912 次理事会议上通过“关于接纳非成员加入化学品评价数据互认的决议”。此决议为非 OECD 成员加入 MAD 体系提供了可能。2003 年南非作为第一个非成员国与 OECD 成

员实现了资料互认。迄今为止，继南非之后，阿根廷、巴西、印度、马来西亚和新加坡相继进入了 OECD MAD 体系，成为 MAD 的正式成员。目前泰国作为临时观察员国家，参加了 OECD MAD 体系。其他申请并正在积极争取参加互认的国家和地区有中国、俄罗斯、印度尼西亚、中国的香港和台湾。目前非 OECD 成员加入 MAD 体系的基本要求和程序主要包括以下 5 个方面：

- (1) 申请国必须首先按照 OECD GLP 准则要求建立 GLP 执行和监控体系；
- (2) 由申请国相关政府部门向 OECD GLP 工作组递交申请；
- (3) OECD GLP 工作组提交 OECD 理事会讨论进入正式加入程序；
- (4) 由 OECD 选派 3 个成员国的专家联合到申请国进行符合性检查；
- (5) 在 GLP 工作组会议上审议通过并报 OECD 理事会批准。

与此同时欧洲经济共同体（European Economic Community，简称 EEC，后来为欧盟）致力于欧洲法律的协调，亦发布了有关设备评估和实验室质量保证的指南。为了克服贸易壁垒，并使 GLP 准则在欧盟之外的其他国家也获得认可，在欧洲经济共同体各国家之间签署了“谅解备忘录”（Memoranda of Understanding，简称 MOU）。例如，在欧洲共同体成员国之间，就都签署了双边协议：经某一成员国家的 GLP 管理机构核准的数据，其他成员国家内的 GLP 管理机构必须接受。

第二章 GLP 的主要内容

“良好实验室规范 (GLP)”最早源自药品研究,适用于法规要求的所有非临床健康和环境安全研究,包括医药、农药、食品和饲料添加剂、化妆品、兽药和工业化学品的注册或申请许可证。GLP 准则不涉及试验方案的科学和技术内容,主要是保证实验室能够建立良好的标准操作规程,试验人员在开展工作时能够按照计划书的标准操作规程的要求进行试验,最终获得可靠、准确和可追溯的试验数据。

一、术语定义

1. 良好实验室规范 (GLP)

GLP 是有关机构运行以及非临床人类健康和环境安全试验的设计、实施、监督、记录、归档和报告等的组织程序和试验条件的一套质量体系。

2. 有关试验机构组织的术语

(1) 试验机构 (test facility)。指进行非临床人类健康和环境安全试验所需的人员、场所和操作单元。多场所试验 (multi-site studies), 指在一个以上的场所进行的试验, 试验机构包括试验项目负责人所在的试验场所和其他所有的独立试验场所, 这些独立的试验场所可单独或整体作为试验机构。

(2) 试验场所 (test site) 是指进行一项试验的某一阶段或多个阶段的试验场所。

(3) 试验机构管理者 (test facility management) 指依据 GLP 准则对试验机构的组织和职能具有管理权并负责的人员。

(4) 试验场所管理者 (test site management) 是指在一项试验中负责确保试验的各个阶段都按照 GLP 准则实施的责任人员。

(5) 委托方 (sponsor) 是指委托、资助及报送非临床健康和环境安全试验的实体和单位。