

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20200207001

葛海虹, 赵静, 王蕾, 等. 国际化学品 GLP 监管体系发展概况与启示[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(3): 11-20

Ge H H, Zhao J, Wang L, et al. General situation and enlightenment of international GLP regulatory system for chemicals [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2020, 15(3): 11-20 (in Chinese)

国际化学品 GLP 监管体系发展概况与启示

葛海虹¹, 赵静¹, 王蕾², 刘济宁², 韦洪莲^{1,*}

1. 生态环境部固体废物与化学品管理技术中心, 北京 100029

2. 生态环境部南京环境科学研究所, 南京 210042

收稿日期: 2020-02-07 录用日期: 2020-06-03

摘要: 良好实验室规范(Good Laboratory Practice, GLP)自 20 世纪 70 年代建立以来,主要用于规范非临床健康与环境安全性测试的实施,确保测试数据质量,促进数据互认。目前,全球已有 30 多个国家或组织建立了相应的 GLP 管理法规、监管计划和检查手册等来指导相关机构建立和遵守 GLP 法规。我国相关部门建立了相应的 GLP 监管体系,但是化学品 GLP 监管体系因上位法的缺失,监管体系尚不健全,需要借鉴发达国家化学品 GLP 体系建设经验,结合国内化学品管理要求,提升我国 GLP 监管体系和监管能力。

关键词: 化学品; GLP; 监管

文章编号: 1673-5897(2020)3-011-10 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

General Situation and Enlightenment of International GLP Regulatory System for Chemicals

Ge Haihong¹, Zhao Jing¹, Wang Lei², Liu Jining², Wei Honglian^{1,*}

1. Solid Waste and Chemicals Management Center, Ministry of Ecology and Environment, Beijing 100029, China

2. Nanjing Institute of Environmental Sciences, Ministry of Ecology and Environment, Nanjing 210042, China

Received 7 February 2020 accepted 3 June 2020

Abstract: Good Laboratory Practice (GLP), established in the 1970s, is mainly used to standardize the implementation of non-clinical safety testing research, ensure the quality of research data, and promote mutual recognition and data sharing. At present, more than 30 countries or organizations have established GLP management regulations, supervision plans and supervision manuals to guide test facilities to establish GLP management system and properly comply with GLP regulations. In China, the regulatory authority has established corresponding GLP regulatory system. However, the chemical GLP regulatory system is still imperfect as the reason of lack of higher-level law. Therefore, it is necessary to learn from the experience of the developed countries to improve the GLP regulatory system and supervision ability in China.

Keywords: chemicals; GLP; regulation

基金项目: 生态环境部化学品污染防治项目(2110304)

第一作者: 葛海虹(1980—), 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为 GLP 实验室监管和化学品环境管理政策研究等, E-mail: gehaihong@meescc.cn

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: weihonglian@meescc.cn

良好实验室规范(Good Laboratory Practice, GLP)始于20世纪70年代,主要针对当时医药非临床测试中出现的一些影响数据质量的普遍问题,如试验计划不详细、试验过程无法追溯、实验动物管理混乱、试验数据不准确不完整、出具的报告质量低、甚至提供虚假数据等,进而逐步通过立法建立GLP体系来解决上述问题。GLP主要应用于登记、行政许可及满足管理法规所需为目的的非临床健康和环境安全评价试验,适用对象包括医药、农药、兽药、工业化学品、化妆品和食品/饲料添加剂等;应用范围包括实验室试验、温室试验和田间试验。各国实施GLP的目的主要有3点:一是确保测试结果的真实性、完整性和可靠性,为行政审批提供高质量的数据;二是保证测试数据的统一性、规范性和可比性,实现测试数据的相互认可;三是促进测试质量的提高,通过加入数据互认(Mutual Acceptance of Data, MAD),避免重复试验,节约成本。

美国食品药品监督管理局(United States Food and Drug Administration, US FDA)是最先制定并执行GLP管理法规的监管部门,之后美国环境保护局(United States Environmental Protection Agency, US EPA)、经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)以及日本和英国的相关管理部门等纷纷效仿。我国最早开展GLP的领域是药品,目前已从药品拓展到农药、新化学物质(工业化学品)等领域,相关监管部门分别建立了相应的GLP监管体系。本文以工业化学品为例,系统梳理国内外化学品GLP监管体系特点,分析我国化学品GLP监管现状与问题,提出完善我国化学品GLP监管体系的对策建议。

1 国外GLP监管体系特点(Characteristics of foreign GLP compliance system)

1.1 美国

US FDA在1975年开展毒理学试验检查时,发现一些试验机构在非临床研究中存在原始数据和申报资料不符、试验目的和设计存疑和部分数据造假等诸多问题,为此,提出制订一个可以强制执行的有法律效力的法规。1978年,US FDA通过行政立法,颁布药品注册毒理试验质量管理规范,并列入了联邦法规。

随后,US EPA通过行政立法,根据《联邦杀虫剂、杀菌剂和杀鼠剂管理法》(FIFRA)及《有毒物质控制法》(TSCA)授权,颁布实施2个GLP法规:《杀

虫剂、杀菌剂和杀鼠剂管理法良好实验室规范标准》(FIFRA PART 160—Good Laboratory Practice Standards, FIFRA-GLP)^[1]和《有毒物质控制法良好实验室规范标准》(TSCA PART 792—Good Laboratory Practice Standards, TSCA-GLP)^[2],前者适用于向US EPA提交的用于农药市场准入或研究的任何测试项目,后者适用于任何在美国司法管辖下生产、销售、处理、使用和处置的任何化学物质对人体健康和环境的效应测试项目,于1989年正式实施。

根据TSCA-GLP和FIFRA-GLP法规要求,有毒物质注册提交的GLP数据由污染预防和有毒物质办公室(Office of Pollution Prevention and Toxics, OPPT)负责审查,农药注册提交的数据由农药项目办公室(Office of Pesticide Programs, OPP)负责审查。US EPA执行与合规保证办公室(Office of Enforcement and Compliance Assurance, OECA)则负责GLP遵循监管程序的建立和执行,根据“符合性执行计划”,负责对GLP实验室进行现场检查和数据审核,即GLP执法检查。为此,OECA建立了包括GLP法规、GLP公告文件、GLP项目检查的标准操作程序、被检查的GLP实验室清单和GLP执行响应政策等一系列技术指导文件(表1)^[1]。

US EPA的GLP符合性监管以事中事后执法检查为主,仅针对向US EPA提交GLP数据的测试机构进行实验室现场检查和数据审核。检查一般分为3个步骤:(1)预检查筛选阶段:通过搜索GLP实验室信息和项目审核(LISA)数据库,OECA从已经开展GLP测试并提交给化学品安全与污染防治办公室(Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, OCSPP)的实验室中选择检查目标,然后设定一系列权重参数,比如上次检查的时间、上次检查结果的偏离严重程度、实验室提交项目的数量以及筛选被检查的实验室清单。有时还会通过其他方式选择实验室,比如收到的投诉数量。在实施现场检查前10天左右,通知被检查实验室。(2)检查阶段或者实验室现场检查:一般来说,常规的检查方式是现场检查时同期开展项目审核。但是在2012年,US EPA建议检查员在实施现场检查前,先对测试机构提交的项目进行审核以了解其GLP遵循情况。(3)检查后阶段:在完成现场检查后,检查员会根据对应的GLP法规下的执行响应政策划分GLP遵循级别,如果检查结果发现有严重的违规情况,会根据相应的法规进行处罚。

表1 美国环境保护局(US EPA)良好实验室(GLP)监管体系文件清单
Table 1 Document list of Good Laboratory Practice (GLP) compliance system of United States Environmental Protection Agency (US EPA)

类别 Variety	简介 Brief introduction
法规 Regulation	有毒物质控制法 良好实验室规范标准 Toxic Substances Control Act (TSCA) Part 792—Good Laboratory Practice Standards 杀虫剂、杀菌剂和杀鼠剂管理法 良好实验室规范标准 Federal Insecticide, Fungicide & Rodenticide Act (FIFRA) Part 160—Good Laboratory Practice Standards
检查手册 Inspection manual	良好实验室标准检查手册(1993) Good Laboratory Practice Standards Inspection Manual (1993)
良好实验室公告 GLP advisories	遵循监督管理 Compliance monitoring 质量保证程序 Quality assurance 保存 Retention 储存 Storage 项目归档 Study archive 项目负责人 Study director
标准操作程序(SOP) Standard operating procedures (SOP)	GLP-C-01 现场试验的 GLP 遵循检查 Conducting a field studies GLP compliance inspection GLP-C-02 GLP 试验的遵循性审核 Audits for determining compliance of studies with GLP standards requirements GLP-C-04 生物技术机构遵循性审查 Compliance review of biotechnology facilities GLP-DA-01 现场试验审核(分析化学) Auditing field studies (analytical chemistry) GLP-DA-02 生态毒理项目审核 Auditing ecotoxicology studies GLP-DA-03 杀虫剂药效试验审核 Auditing insecticide efficacy studies GLP-DA-04 环境行为与残留试验审核(现场部分) Auditing residue and environmental fate studies (field portions) GLP-DA-06 抗菌剂药效试验审核 Auditing antimicrobial efficacy studies GLP-DA-07 家畜残留量试验审核(生物部分) Auditing nature and magnitude of the residue in livestock studies (biology portions) GLP-DA-08 病理数据审核 Auditing pathology data GLP-DA-09 一般毒理学项目审核 Auditing general toxicology studies GLP-DA-10 遗传毒理学项目审核 Auditing genetic toxicology studies GLP-DA-11 生殖和发育毒理学项目审核 Auditing reproductive and developmental toxicology studies GLP-DA-13 人体斑贴试验审核 Auditing human patch studies GLP-S-05 GLP 词汇表、术语和缩写 Glossary of GLP and selected US EPA terms and acronyms
执行响应政策 Regulations enforcement response policy	FIFRA GLP 法规的执行响应政策(ERP)(2014) ^[4] FIFRA GLP Regulations Enforcement Response Policy (2014) ^[4] TSCA GLP 法规的执行响应政策(ERP)(1985) TSCA GLP Regulations Enforcement Response Policy (1985)

US EPA 认为 GLP 测试机构涉及的测试领域范围及跨度较大,毒理实验质量保证程序较为复杂,对这些实验室进行认可或认证管理是不实际的。

1.2 经济合作与发展组织

1978 年,经济合作与发展组织(OECD)商讨制订统一的 GLP 规范和有效的实施方案,成立 GLP 工作组。1981 年,OECD 理事会通过《经合组织理事会关于化学品评估数据互认(MAD)》的决议^[5],指出“成员国以评估为目的和其他用途的有关保护人类健康和环境的按照 OECD 试验准则和良好实验室规范(GLP)原则产生的数据,在其他会员国应被接受”,该决议规定的政策范围为 OECD 所有成员国,用于化学品评估产生的安全数据在另一成员国不必再以安全评估为目的进行重复测试。

1989 年,《经合组织理事会关于良好实验室规范符合性建议的决议》建议,通过政府的检查和项目审核来监督 GLP 的符合情况,以及建立一个成员国间的监控和数据接收部门。该决议还要求各国协调 GLP 符合性验证系统,以便各国间交流测试研究数据信息时能使用相同的术语,也使各成员国能了解并信赖符合性监督工作。决议主要内容包括:所在国家建立基于实验室检查和项目审核的 GLP 符合性监督程序;委派一个或多个国家行政部门履行 GLP 符合性监督;要求测试机构声明测试项目符合 GLP 原则和国家相关的 GLP 法规。该决议带有 3 个附件,分别是符合性监督程序的修订导则、良好实验室检查和项目审核修订导则、关于 GLP 符合性监督程序信息交流修订导则^[6]。

1997 年,越来越多的非成员国显示出对化学品评估数据互认协议的浓厚兴趣,OECD 出台了《经合组织理事会关于非成员国遵守经合组织理事会关于化学品数据互认的决议》,主要内容包括:非成员国加入数据互认体系的意愿和能力;非成员国加入该体系的权利和义务;非成员国遵守相关规定情况接受检查的要求等。该决议决定适当扩大 MAD 的国际参与程度,对非成员国开放,并对加入 MAD 的非成员国提出了相应的程序和要求^[7-8]。

依据决议的规定,非 OECD 国家加入 MAD 的基本要求和程序主要包括 5 个方面:(1)本国必须建立 GLP 实施和监管体系;(2)由相关政府行政部门向 OECD 递交申请;(3)提交 OECD 理事会讨论进入正式加入程序;(4)由 OECD 选派成员国专家到申请国进行 GLP 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。这些前提是提交测试数据的测试实验室必须符合 OECD GLP 准则。

历经 40 多年的发展和修订,目前 OECD GLP 原则已在世界范围内得到广泛接受和实施,适用于医药、农药、工业化学品、化妆品和食品/饲料添加剂等领域。OECD GLP 准则和监督管理系列指南是世界范围内 GLP 管理的基础,包括 GLP 原则、一致性文件、建议性文件和立场文件等 19 份指导性文件^[9],如表 2 所示。

1.3 欧盟

欧盟《关于化学品注册、评估、授权与限制的法规》(Registration Evaluation Authorisation and Restriction of Chemicals, REACH)将所有化学物质纳入到管理范围之内(除去“豁免物质”),通过单一的法规和统一的方法来控制现有化学物质和新化学物质的生产、上市销售和使用,建立了一套完整的关于化学品登记、评估、许可和限制制度的规定^[10]。REACH 法规第 13 条(生产物质固有特性信息的一般要求)第 3 款和第 4 款分别对化学物质的固有属性数据(如生态毒理、毒理学数据)试验要求进行了规定。其中,第 3 款规定:当要求对物质进行试验以获取关于物质固有特性的信息时,则应按照欧盟委员会法规中所规定的试验方法或依照欧盟委员会或化学品管理局认为适当的其他国际试验方法进行此类试验。只要能满足附件 XI(调整附件 VII 至附件 X 规定的标准检测体制的通用规则)中规定的条件,物质固有特性的信息可按照其他试验方法获取。第 4 款规定:适用时,生态毒理学和毒理学试验以及分析应按照 2004/10/EC 号指令^[11]所规定的良好实验室规范原则,或欧盟委员会或化学品管理局认可的其他国际标准,并按照新的保护试验动物指令 2010/63/EU(取代 86/609/EEC)的规定进行。

欧盟 REACH 法规规定,注册数据需要执行 2004/10/EC 指令的规定,该指令规定所有从事化学物质(化妆品、工业化学品、药品、食品添加剂和动物饲料添加剂等)对人体、动物的非临床试验和环境影响研究的实验室必须取得官方的 GLP 认可,只有 GLP 实验室出具的数据才能被其他成员国和国家接受。而 2004/9/EC 指令规定各成员国应指定各国行政主管部门负责国内 GLP 实验室的监督检查和项目审核,由这些机构根据该指令附件 1 对实验室进行 GLP 符合性检查,并确认 GLP 测试项目是否符合 GLP 规范^[12]。如果检查和审核结果符合 GLP

表2 经济合作与发展组织的良好实验室规范(OECD GLP)监管体系文件清单
Table 2 Document list of Good Laboratory Practice compliance system of Organization for Economic Co-operation and Development (OECD GLP)

序号 No.	文件名称 Name of documents
1	OECD 良好实验室规范原则 OECD Principles on Good Laboratory Practice
2	GLP 遵循监督管理程序指南(修订) Guidance for GLP Monitoring Authorities—Guidance for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (Revised)
3	测试机构检查与测试项目审核实施指南(修订)(1995年) Guidance for GLP Monitoring Authorities—Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits (Revised) (1995)
4	GLP 原则和符合性监督准则(质量保证与 GLP)(修订稿)(1999年) GLP Consensus Document—Quality Assurance and GLP (Revised) (1999)
5	实验室供应商遵循 GLP 准则(1999年修订) GLP Consensus Document—Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (Revised, 1999)
6	GLP 准则在田间试验中的应用(1999年修订) GLP Consensus Document—The Application of the GLP Principles to Field Studies (Revised, 1999)
7	GLP 准则在短期试验中的应用(1999年修订) GLP Consensus Document—The Application of the GLP Principles to Short Term Studies (Revised, 1999)
8	GLP 试验中项目负责人的作用和职责(1999年修订) GLP Consensus Document—The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (Revised, 1999)
9	GLP 检查报告编制准则(1995年) Guidance for GLP Monitoring Authorities—Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)
10	GLP 准则在计算机系统中的应用(1995年)* GLP Consensus Document—The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995)*
11	试验委托方在 GLP 准则实施中的任务和责任(1998年) Advisory Document of the Panel on Good Laboratory Practice— The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP (1998)
12	关于要求在其他国家实施 GLP 检查和试验项目审核的建议(2000年) Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice— Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country (2000)
13	OECD GLP 准则在多场所试验组织和管理中的应用(2002年) Consensus Document of the Working Group on Good Laboratory Practice— The Application of the OECD Principles of GLP to the Organization and Management of Multi-Site Studies (2002)
14	OECD GLP 准则在离体生物试验中的应用(2004年) Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice— The Application of the Principles of GLP to <i>in vitro</i> Studies (2004)
15	遵从 GLP 准则中档案的建立和管理(2007年) Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice— Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP (2007)
16	OECD 组织病理学同行评议 GLP 要求指导原则(2014年) Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice— Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (2014)
17	GLP 体系下的计算机化系统(2016年) Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice Application of GLP Principles to Computerised Systems (2016)

续表2

序号 No.	文件名称 Name of documents
18	OECD GLP 与 17025 体系的差异(2016 年) OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016)
19	试验样品的管理、识别和使用(2018 年) Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice on the Management, Characterisation and Use of Test Items (2018)

注:* 该技术导则已被 2016 年发布的导则取代。

Note: The technical guidelines have been replaced by guidelines published in 2016.

要求,成员国国家出具实验室的认可声明,声明实验室及其进行的试验符合 GLP 要求,声明采用如下格式“根据指令 2004/9/EC,(具体时间),开展了 GLP 符合性评估”。因每个成员国的测试机构数量、测试机构类型、监管机构设立、管理范围和安排等不同,每年各成员国须编写本国的 GLP 执行情况报告,向欧盟委员会和法定委员会提交其检查的实验室名单、执行检查的时间以及简要的检查结论,并将检查结果告知其他成员国。

各成员国必须建立 GLP 符合性管理计划,目的是确保本国试验机构执行 GLP 管理规范,数据满足要求。GLP 符合性管理计划主要内容包括:计划管理的范围和程度;测试机构在计划范围内的 GLP 符合性声明(管理法规下的健康和环境的安全性数据强制要求是 GLP 数据,因此,如果测试机构符合国家监管机构的 GLP 管理要求,需要有相应的程序声明其符合 GLP);建立测试机构检查和项目审核的信息清单;规定检查员具有进入试验机构和获取数据的权利(包括样本、标准操作规程和其他文件等);说明测试机构 GLP 检查流程和报告审核流程;说明测试机构检查报告审核的后管理程序等。

欧盟 GLP 工作组规定每 2 年执行一次 GLP 检查,一般各成员国会规定 2~3 年实施一次检查。不同机构的检查耗时不同,有的检查时间较长,比如在比较大型的测试机构,检查时间可能会达到 10 d。检查员会检查所有与 GLP 相关的文件和程序,并对正在进行或完成的项目进行审核。检查结束后,检查员会给出其发现的问题,但是大多数检查员不会立刻给出机构符合性的结论,会在收到各机构的整改措施后给出结果。除了常规的机构检查,还会应各数据受理部门或国外监管部门的要求,开展项目审核。大多数情况下,这些有因项目审核,会比常规

机构检查中开展的项目审核更为复杂和具体。

欧盟法规中并没有强制要求检查后签发认证证书。但是,许多监管部门会发放认证证书给测试机构,并且证书会附在项目测试报告中,证明测试机构是经过资质认证的。但是,证书并不保证数据自动被受理部门接受,而是表明检查时测试机构的运作符合 GLP 原则。

1.4 日本

1973 年,日本颁布《化学物质审查与生产控制法》(Act on the Evaluation of Chemical Substances and Regulation of Their Manufacture)(简称化审法),建立了日本工业化学品申报和评估体系。2009 年,新修订的《化审法》实施,化学物质管理由“危害”管理向“风险”管理转变。2011 年,日本厚生劳动省、环境省和经济产业省联合对《新化学物质测试试验机构 GLP 符合性规定》进行了修订,要求在执行新化学物质测试、优先评估化学物质和监视化学物质危害性调查中,开展实验的机构必须符合 GLP 原则。根据法规赋予的职责和管理权限,厚生劳动省(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)主要负责毒理学测试审核,经济产业省(Ministry of Economy, Trade and Industry, METI)主要负责生物蓄积和生物降解测试的审核,环境省(Ministry of the Environment, MOE)主要负责生态毒理学测试的审核,同时它们各自还兼具制定相应的 GLP 指南和规定的职能。

以日本环境省的 GLP 监管为例,日本环境省 GLP 监管范围包括:(1)根据《化审法》第 3 章或第 7 章规定,以新化学物质生产、进口或出口申报为目的,或者根据《化审法》第 10 条第 1 款规定,以提交优先评估化学物质特性测试结果为目的,或者根据《化审法》第 10 章第 2 条或者 14 章第 1 条,以提交

化学物质危害特性测试报告为目的,开展生态毒理测试的机构或者机构雇员(以下简称“申报人”);(2)受申报人(包括委托实验室,以及申报表上提供测试结果的国外厂商的实验室)委托,开展生态毒理测试的试验机构;(3)应申请人要求,根据指南对测试机构的 GLP 符合性进行检查,检查员包括日本环境省

GLP 官员和技术专家^[13]。

日本是 OECD 成员国之一,遵从 OECD GLP 原则、监管程序和技术准则。同时,为给其国内化学品 GLP 机构符合性检查提供依据,日本环境省研究制订了相应的管理体系文件,包括 GLP 遵循监督管理程序和检查手册、配套表格等,如表 3 所示^[14]。

表 3 日本环境省化学物质 GLP 管理体系文件清单
Table 3 Document list of GLP compliance system of Japan

序号 No.	文件名称 Name of documents
1	新化学物质测试机构的 GLP 符合性规定(No.110331010, 2011-03-31) Notice of the Good Laboratory Practice for Test Facilities Conducting Tests of New Chemical Substances etc. (No.110331010, 31 March, 2011)
2	生态毒理试验领域的化学物质 GLP 操作手册 Operation Manual of Chemical Substance GLP Concerning Ecotoxicity Test
2-1	表-1 执行生态毒理测试 GLP 符合性确认检查的通知格式 Enforcement of the Inspection for Compliance Confirmation with the GLP Standard in Ecotoxicity Tests
2-2	表-2 邀请参加生态毒理试验 GLP 符合性评审会的请求通知格式 Request for Your Attendance at a GLP Compliance Review Meeting for Ecotoxicity Tests
2-3	表-3 参加人员的检查、教育和培训记录 Records of Attendance at Inspection, and Education and Training
2-4	表-4(试验机构名称)生态毒理试验 GLP 合规性检查 Inspection of (Test Facility Name) for Confirmation of Compliance with GLP Standard for Ecological Toxicity Tests
2-5	表-5 试验机构符合性确认申请表 Application for Compliance Confirmation of the Test Facility
2-6	表-6 申请 GLP 符合性检查的试验机构预检表 Documentation Guide for the Petition for GLP Compliance Certification of the Test Facility
2-7	表-7 试验机构变更通知格式 Notification of Change of Test Facility
2-8	表-8 试验机构停止服务的通知格式 Notification of Abolition of Test Facility
2-9	表-9 正式检查通知格式 Notice on the Official Visit for Inspection
2-10	表-10 GLP 符合性检查现场检查清单(生态毒理测试) Ecotoxicity Test: On-Site Check List for GLP Compliance
2-11	表-11 检查中发现问题确认书格式(草稿) Confirmation of Indicated Items in the Inspection (Draft)
2-12	表-12 GLP 试验机构检查报告 GLP Test Facility Inspection Report
2-13	表-13 测试机构符合 GLP 规范的认证证书格式 Certificate of Confirmation of the Test Facility for Compliance with the Standards
2-14	表 14 试验机构不符合通知 Notice of Non-Compliance of the Test Facility
3	新化学物质研究结果的判定评估 Handling of the Study Results for Determination in the Evaluation of New Chemical Substances etc.

2 我国化学品 GLP 监管现状与问题 (Current Situation and Problems of GLP Compliance in China)

2.1 监管现状

2003年,原国家环境保护总局发布实施《新化学物质环境管理办法》对新化学物质实行生产前和进口前申报登记制度,规定新化学物质生态毒理学数据必须包括在中国境内用中国的供试生物完成的测试数据。为保证新化学物质登记测试数据的真实性、准确性,自2008年开始,原环境保护部参照 OECD GLP 原则,启动新化学物质生态毒理测试实验室检查。2010年《新化学物质环境管理办法》修订实施,第19条明确规定“为新化学物质申请提供测试数据的境内测试机构,应为环境保护部公告的化学物质测试机构,并接受环境保护部的监督和检查。境内测试机构应当遵守环境保护部颁布的化学品测试合格实验室导则,并按照化学品测试导则或化学品测试相关国家标准,开展新化学物质生态毒理学特性测试”,为开展化学品 GLP 监管工作提供了法规保障。2012年原环境保护部制定发布《化学品测试合格实验室管理办法》,将 OECD GLP 原则要求引入化学品 GLP 监管,标志着我国化学品 GLP 建设向前迈出了重要一步。

2016年,原环境保护部对 GLP 的监管模式做了调整,由事先检查考核变为事中事后监管。为配合新的管理模式,原环境保护部发布《关于规范化学品测试机构的公告》(2016年第85号)^[15]、《新化学物质环境管理登记生态毒理测试数据现场核查指南(2017年第70号)》^[16],作为开展新化学物质测试数据质量监管的依据,强化了对提交的新化学物质生态毒理测试数据的现场核查和信息公开。公告发布实施后,自2017年起,生态环境部正式取消化学品测试机构评审及公告制度,要求为新化学物质登记提供注册数据的境内机构,进行 GLP 符合性自我检查,并就是否遵从 GLP 原则发表自我声明。加强信息公开,要求测试机构在其官网进行信息公开,包括测试机构名称、地址、法人或机构负责人、生态毒理测试项目和仪器设备等信息。加强对测试数据的审核和后期监管,针对提交的新化学物质登记测试数据进行审核,建立风险监管机制,对于不符合 GLP 原则的测试数据一经查实,不予用于新化学物质注册登记。对提供虚假声明的、伪造原始记录的、伪造测试结果的和出具虚假报告的测试机构,依法依规将其失信记录纳入其环境信用记录,并向社

会公开。

2.2 存在问题

我国化学品 GLP 监管体系建设起步较晚,相比较发达国家化学品 GLP 监管及其已建立的 GLP 体系来说都存在一定差距。主要表现在:

(1)化学品 GLP 管理基础薄弱。我国国内开展化学品 GLP 监管正式起步时间是2012年,依据是原环境保护部部令《新化学物质环境管理办法》,相比美国、日本及欧盟的化学品 GLP 监管法规和体系来说,我国国内化学物质 GLP 监管不仅起步晚,而且遵从的法律位阶也较低,仅为一部部门规章。

(2)化学品 GLP 监管体系不健全。监管部门建立完善的 GLP 监管体系,是开展国际数据互认的前提。目前,我国国内开展化学品 GLP 监管配套技术文件只有生态环境部发布的2份公告以及国家认监委发布的 GLP 原则系列国标,针对开展化学品 GLP 监管程序、配套表格、检查报告格式和化学品测试试验方法等均未经标准化。

(3)化学品 GLP 体系监管人员缺乏。发达国家化学品 GLP 监管均为专职的检查员,其国内药品、农药 GLP 检查员也日趋专职化,以促使 GLP 的检查更加公平、公正。但我国化学品 GLP 的检查员几乎都是兼职,不能满足当前化学品 GLP 监管体系发展运行的需要,尤其是熟悉化学品 GLP 体系和化学品测试技术标准同时兼具检查技能的人才更加紧缺。

(4)化学品 GLP 国际合作与交流较少。化学品 GLP 监管人力物力缺乏,国务院生态环境行政主管部门尚未与发达国家 GLP 主管机构建立起固定的合作机制,参与国际 GLP 相关工作会议与培训交流较少,一定程度上影响了 GLP 专业人才的建设和培养。

3 经验启示 (Experiences and enlightenment)

通过分析研究美国、欧盟和日本等国家和组织的 GLP 法规要求和监管体系,发现各国实施 GLP 监管都有明确的法规授权,而且 US EPA 对农药、工业化学品注册登记数据执行的 GLP 监管属于执法检查,如果检查过程中出现影响数据质量的严重偏离,US EPA 可对开展测试的机构进行民事或刑事处罚。欧盟等成员国对 GLP 的监管主要采取事前准入的认证制度,各成员国按照本国化学物质管理法规的要求,在遵从 OECD GLP 原则的前提下,结合各国化学物质管理实际建立本国的化学物质

GLP 监管体系,同时辅以事中事后检查,管理更为严谨。日本针对医药、农药和化学品分别建立了由不同监管部门负责的 GLP 监管体系,但因同属 OECD 成员国,采用的监管模式与欧盟类似。

考虑到国内化学品环境管理的发展历程,如何有针对性地建立既具有中国特色,又能推动数据互认的 GLP 监管体系,在借鉴学习发达国家化学品 GLP 监管经验的基础上,提出如下对策建议:

(1)加强化学品专项立法,明确化学品 GLP 监管的法律授权。在法律层面明确化学品 GLP 监管的模式,是采用美国式的执法检查还是采用 OECD 成员国事前准入检查认证,需要统筹考虑国际数据互认的要求以及国内药品、农药现有的 GLP 监管模式和现有化学品 GLP 的监管实际。只有在明确的法律授权下,建立集事前、事中和事后全过程的 GLP 监管体系,才能真正确保化学品测试数据质量。

(2)加快推进 GLP 监管体系技术支持文件的研究制订。学习借鉴国内外 GLP 监管体系构建经验,梳理现阶段化学品 GLP 监管环节,查漏补缺,加快推进化学品测试数据质量管理、化学品测试良好实验室规范准则、检查员手册和化学品测试系列方法等配套文件的研究制订和标准化工作,逐渐完善化学品 GLP 监管体系,为开展数据互认奠定基础。

(3)加强化学品 GLP 监管专业人才建设培养。现有化学品 GLP 体系建设水平基础薄弱,专业人才稀缺,需要监管部门创造更多的机会,如组织参加 OECD GLP 检查员培训、以观察员身份参加 OECD GLP 工作组会和邀请外方 GLP 专家来华授课等形式,逐步提升国内 GLP 监管人员和专家能力。

(4)建设化学品 GLP 监管信息化平台。充分利用信息化科技手段,建设集样品管理、试验项目管理、检查专家管理、现场核查和结果公示等多模块协同的化学品 GLP 监管信息化平台,实现 GLP 事中事后监管,提高 GLP 监管效率和执行力度。

(5)积极拓展与国际相关领域的合作交流。加强与国外 GLP 监管机构间的交流与合作,通过互相参与 GLP 现场检查实践、人员短期交流互访等合作形式,逐步提高国内 GLP 检查人员水平和能力。

致谢:感谢生态环境部南京环境科学研究所石利利研究员在文章修改中给予的帮助。

通讯作者简介:韦洪莲(1973—),男,博士,主要研究方向为化学品环境管理政策技术支持。

参考文献 (References):

- [1] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Part 160—Good Laboratory Practice Standards [S]. Washington DC: Office of Pollution Prevention and Toxics, 1989
- [2] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Part 792—Good Laboratory Practice Standards [S]. Washington DC: Office of Pesticide Programs, 1989
- [3] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Good Laboratory Practice Standards Inspection Manual [S]. Washington DC: Office of Pollution Prevention and Toxics, 1993
- [4] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Enforcement Response Policy (ERP) for the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) Good Laboratory Practices (GLP) Regulations [S]. Washington DC: Office of Pesticide Programs, 1985
- [5] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Decision of the council concerning the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals [C(81)30(Final)] [R/OL]. (1981-05-12) [2020-02-07]. <https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/263>
- [6] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Decision-recommendation of the council on compliance with principles of good laboratory practice [C(89)87(Final)] [R/OL]. (1989-10-02) [2020-02-07]. <https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/58>
- [7] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Council decision on adherence of non-member countries to the council acts related to mutual acceptance of data [R/OL]. (1997-11-26) [2020-02-07]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/mutualacceptanceofdatamad.htm>
- [8] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Non-OECD member countries adhering to the OECD system for mutual acceptance of chemical safety data [R]. Paris: OECD, 1997
- [9] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring [S/OL]. (1998-01-21) [2020-02-07]. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>
- [10] European Chemicals Agency (ECHA). The Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) [S/OL]. (2007-06-01) [2020-02-07]. <https://www.echa.europa.eu/web/guest/regulations/reach/legislation>

- [11] European Commission (EC). Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the Harmonisation of Laws, Regulations and Administrative Provisions Relating to the Application of the Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (codified version) [S]. Brussel: European Commission, 2004
- [12] European Commission (EC). Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the Inspection and Verification of Good Laboratory Practice (GLP) (codified version) [S]. Brussel: European Commission, 2004
- [13] Ministry of Health, Labour and Welfare; Ministry of Economy, Trade and Industry and Ministry of the Environment. Ministerial Ordinance Specifying Items for Tests Pertaining to New Chemical Substances and Studies Pertaining to the Hazardous Properties of Priority Assessment Chemical Substances and Monitoring Chemical Substances, Ministerial Ordinance No.3 [S/OL]. (2010-03-31) [2020-02-07]. https://www.env.go.jp/chemi/kagaku/seitai_index.html
- [14] Ministry of the Environment. Operation manual of chemical substance GLP concerning ecotoxicity test [EB/OL]. (2012-03-30) [2020-02-07]. https://www.env.go.jp/chemi/kagaku/seitai_index.html
- [15] 中华人民共和国生态环境部. 关于规范化学品测试机构的公告 [EB/OL]. (2016-12-18) [2020-02-07]. http://www.mee.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201701/t20170105_393888.htm
- [16] 中华人民共和国生态环境部. 关于发布《新化学物质环境管理登记生态毒理测试数据现场核查指南》的公告 [EB/OL]. (2017-12-12) [2020-02-07]. http://www.mee.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201712/t20171218_428129.htm ◆