



中华人民共和国国家标准

GB/T 22272—2008

良好实验室规范建议性文件 建立和管理符合良好实验室 规范原则的档案

Advisory document for Good Laboratory Practice;
Establishment and control of archives that operate in
compliance with the principles of GLP

2008-08-04 发布

2009-04-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

前 言

本标准等同采用经济合作与发展组织(OECD)良好实验室规范(GLP)原则和符合性监督系列文件 No. 15:《建立和管理符合 GLP 原则的档案》[OECD ENV/JM/MONO(2007)10, 英文版]。

本标准做了下列编辑性修改:

——删除了原文中的 OECD 的背景介绍和引言。

本标准由全国危险化学品管理标准化技术委员会(SAC/TC 251)提出并归口。

本标准起草单位:中国检验检疫科学研究院、中国石油和化学工业协会。

本标准起草人:陈会明、于文莲、王晓兵、梅建、孙鑫。

良好实验室规范建议性文件 建立和管理符合良好实验室 规范原则的档案

1 序言

非临床健康和环境安全研究中所产生材料和记录的存档,是符合良好实验室规范原则的一项重要内容。保存与特定研究相关的原始数据和研究中产生的样本,是重现研究过程的唯一途径,可核实最终报告中的信息,并可证实研究符合 GLP 的要求。

本标准旨在帮助试验机构,使其档案管理符合良好实验室规范原则的要求。

本标准不取代国家法规和/或法律中的相关要求,如档案保存期限的要求。

2 范围

本标准适用于遵循 GLP 原则的试验机构、签约档案、签约质量保证或信息技术(IT)服务机构和委托方,以及 GLP 符合性监督部门和接收部门。

与试验相关的组织,应确保对照他们的业务需求,来评估所适用的法规要求。档案构建和操作的某方面,可能与建立公共卫生和安全的法规或法律相关,这些方面不在本标准范围内。

试验机构和其他组织对记录和材料实行 GLP 档案管理,可以从使用认可的档案管理标准中获益,包括那些相关元数据。

3 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是否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/T 22278—2008 良好实验室规范原则

4 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

4.1

档案库 archive

用于安全存储和保存记录和材料的指定的区域或设施(如文件柜、房间、建筑物或电子化系统)。

4.2

档案工作人员 archive staff

在档案管理员管理下工作的人员,负责日常的档案管理。

4.3

档案管理员 archivist

由试验机构管理者或试验场所管理者指派,负责档案管理的人,如负责存档的操作和程序。

4.4

电子档案 electronic archives

按照 GLP 原则的要求,试验机构和系统保存的电子记录。

4.5

电子记录 electronic record

全部原始实验室记录和文件,包括通过仪器接口直接输入计算机的数据、研究中的原始观测结果和
活动,以及对研究报告的重现和评估所必须的原始记录。

4.6

元数据 metadata

描述其他数据属性的数据,这些数据通常描述电子记录的结构、数据元素、相互关系和特征。

4.7

转移 migration

电子记录从一种格式、介质或电子化系统转换成另一种格式、或转移到另一种介质、电子化系统上。

4.8

系统管理员 system owner

对系统影响最大的部门的管理人员、或被指派的人员、或系统的主要使用者。

5 任务和职责

5.1 委托方

委托方在实施所有非临床健康和环境安全研究符合 GLP 原则中,扮演积极的角色。

委托方应确保支持监管研究的材料和记录保存和保持在一定条件下,以保证其完整性和延续性。
如果记录和材料转给委托方所有,则应存档并满足 GLP 原则的要求。委托方应按照相关部门要求的时间
期限,保留研究材料和记录。在工作时间内,档案文件及保留的材料和记录应可供查阅。电子记录则
应以可阅读的格式保存。

5.2 试验机构管理者

5.2.1 试验机构管理者负责提供档案设施。试验机构管理者应委派专人作为档案管理员,如果需要,
可增加档案工作人员开展存档工作。当档案管理员不能履行其责任时,试验机构管理者应委派其他人
履行其职责。这些委派都应有文件记录。当原委派的档案管理员和委派的档案管理员同时存在时,试
验机构管理者应区分职责避免发生冲突。

5.2.2 试验机构管理者应确保试验机构中所产生的记录和材料能重现研究工作,提供证据证实试验机
构符合 GLP 的要求,这些记录和材料应存档。

5.2.3 试验机构管理者应确保建立合适的存档程序。

5.2.4 试验机构管理者应确保只有经过授权的人员才有权访问档案。访问应受控,访问程序应有文件
记录。只有在必要的情况下(如紧急情况下),安全和技术人员应被允许访问档案,但也应在可控状态并
有文件记录。

5.2.5 在必要情况下,试验机构管理者可将 GLP 原则关于存档对委托方的要求和职责告知委托方。

5.3 签约档案机构

如果委托方或试验机构管理者使用签约档案机构存储 GLP 研究的记录和(或)材料,签约方应确保
档案符合 GB/T 22278—2008 相关要求的要求。

5.4 试验场所管理者

试验场所管理者与试验机构管理者对于档案设施和档案程序负有相同的责任。

5.5 项目负责人

项目负责人负责在研究期间或研究结束后(包括研究终止),立即将所有与研究相关的记录和材料
转入档案。项目负责人对研究记录和材料的完整性负责,并确保研究前或研究结束时,将全部材料
归档。

5.6 项目代表

在研究刚结束或研究进行一个阶段后,项目代表应确保将所负责的记录和材料,送报项目负责人,或转移至指定的档案库。项目代表应向项目负责人报告转移或存档日期。

5.7 档案管理员

5.7.1 档案管理员按照标准操作程序和 GB/T 22278—2008 的要求,负责归档的管理、操作和程序。

5.7.2 档案管理员还特别应:

- 确保对档案的访问在可控状态;
- 确保记录和材料有序储存,并有索引系统方便检索;
- 确保档案记录和材料的流入和流出被适当地管理、并被记录。

5.7.3 当需要几位人员履行存档职责时,他们应在档案管理员的指导和监督下进行工作。在某些情况下,会给档案管理员委派具体的档案管理任务,如电子记录的管理。档案管理员的具体的职责、任务和责任,应在标准操作程序中明确。

5.8 信息技术(IT)人员

档案操作(如保证电子记录完整性)的信息技术人员,应经过适当培训,他们的操作应符合 GLP 的要求。因为存档活动属于档案管理员的主要责任,信息技术人员应在档案管理员的指导和监督下工作。因为在现代公司内这样的组织结构不可行,所以档案管理员和信息技术人员的合作应通过其他方式予以保证,例如在标准操作程序中或纸质的服务协议中予以明确。

5.9 质量保证(QA)人员

质量保证人员负责检查所有存档过程是否符合 GLP 原则,包括检查存档操作和程序,涵盖电子记录、设备、储存的记录和材料的程序。

6 档案设施

设计和建造档案设施应满足存放档案记录和材料的需要。档案设施可以是一个或多个建筑、房间、保险箱、带锁的柜子或其他可以保证安全的场所。档案设施应有物理安全措施,以阻止未经授权而访问保存的记录和材料,要求使用锁或电子进入系统。提供唯一电子档案存储的组件也应采取物理安全措施,计算机化的档案设施应有阻止未经授权的访问和病毒防护的程序。

存放档案的建筑和房间,应能应付当地的自然灾害,应考虑抵御诸如洪水泛滥这样的风险。档案库的设计应考虑保护档案内容,以免遭受如档案库下水管道泄漏的损坏。此外,火灾和爆炸的风险应被减至最低,通常应安装火灾和(或)烟雾自动探测系统。管理者还需考虑安装自动灭火系统,以将损失降至最低。如果档案设施所在地有洪水泛滥的危险,那么要考虑安装水位探测器和(或)排水设备。

档案设施应可防止老鼠和害虫的进入,在适当情况下,应具有害虫控制程序。

如有需要,为所有需要严格控制温度的设备(如冰箱和冰柜),提供备用电力。

6.1 档案的存放条件

6.1.1 设计的存放条件应能保存、但不影响存放记录和质量完整性。对于有特殊保存期要求的记录和材料,需要特殊的保存条件以保持其完整性。例如,湿组织、块状物和储存样的保存,应与纸质文件和组织切片分开。

6.1.2 特殊的材料需要特殊的储存条件。如需要冷冻、冷藏、干燥贮存的材料等,或在电子媒介条件下,需要避免灰尘和磁干扰的材料。对特殊储存条件的要求,应在试验设施的标准操作程序中予以明确。

6.1.3 如果已经明确规定要使用特殊的存储条件,那么应在档案存储区运行环境监测程序,以确保达到特殊的储存条件。

6.1.4 如果使用连续(自动)监测系统(在超过规定限度的情况下,可作为警报器),那么按照 GLP 原则,就需要对这些系统进行定期维护、测试、校验,并保存记录。

6.2 灾难恢复

试验机构和签约档案机构应制订相应程序,将不利事件对存档的记录和材料的损害降至最低。通常的不利事件包括:火灾、断电、极端天气损害、水灾、盗窃和故意破坏。程序可包括执行保护措施、复原和(或)恢复丢失或损坏的记录和材料、并重建安全系统。计划应包括有用的和应急的联系方式、必要设备的位置,并做记录[如:事件记录、解决和(或)恢复所采取的措施]。

7 安全

7.1 物理安全和操作安全

7.1.1 档案设施应兼顾物理安全和操作安全,以阻止未经授权的访问和更改,避免丢失保存的记录和材料。试验机构管理者应通过采取合适的措施确保安全,并将其写入试验机构的标准操作程序。

7.1.2 限制访问电子记录的安全管理措施,通常与应用于其他记录类型的安全管理措施不同。由于许多电子存储介质可重复使用(如擦写),应采取措施确保记录不被更改或删除。

7.2 访问档案

按照正常的档案工作,档案访问应被控制,档案访问限于档案管理员和档案工作人员。紧急访问(尤其是在非工作时间或由于安全原因),应急人员可以单独进入和(或)操作档案。否则,档案访问者应在档案管理员或档案工作人员的陪同下访问档案,访问档案存放区的过程应被记录下来,而且这种记录应被保存。对于电子档案,上述的限制或许不适用,但也应避免电子档案中电子记录的最小删除或更改。对于电子记录,管理者可向广大的公众授权只读访问。

8 存档程序

8.1 标准操作程序(SOPs)

只要适用,下列问题应在档案标准操作规程中陈述:

- a) 访问档案;
- b) 档案的定义和描述;
- c) 索引程序,包括电子记录;
- d) 记录和材料应被保存的条件;
- e) 存档记录和材料的接收程序;
- f) 记录和材料的访问、转移和归还程序;
- g) 档案管理员和档案工作人员的职责;
- h) 档案设施、保存的记录和材料的安全措施;
- i) 气候控制;
- j) 保存期限;
- k) 存档记录和材料的处置;
- l) 是否存在签约存档服务;
- m) 是否转交给委托方或第三方;
- n) 灾难恢复;
- o) 对档案管理员和档案工作人员的培训要求;
- p) 非特定研究记录存档的频率;
- q) 电子记录定期更新。

8.2 保存的记录和材料

保存的记录包括纸质记录、照片、缩影胶片或单片缩影胶片、计算机媒介、指定的监测、来自自动仪器的记录数据、或任何其他包含非临床健康或环境安全研究数据的存储介质。

保存的材料包括:湿组织、石蜡块、样本、切片、涂片、试验材料/存留样品等。记录 and 材料可能仅属

于特定的研究,也可能与多个研究相关。

8.2.1 特定研究的记录 and 材料

指按照研究计划实施的单一研究中所产生的记录 and 材料。项目负责人确保在研究完成日期后,立即将这些记录 and 材料转移存档。这些记录或许要经过核查,以确认所报告的特定研究结果,并可对研究与 GLP 原则符合性进行整体评价。下面是需要在档案中保存的具体研究的记录 and 材料:

- a) 研究计划、原始数据、每项研究的最终报告;
- b) 其他与研究相关的文件和通讯等,如交货收据、电话记录、传真等;
- c) 试验样品和参照物;
- d) 样本;
- e) 分析证书。

8.2.2 设施记录 and 材料

这些记录 and 材料由试验设备或场所产生,并可能由试验设备或场所完成的一项特定研究或多个研究中生成。为了重现研究可能需对这些记录 and 材料进行核查,以及对试验设备与 GLP 原则的持续符合性进行整体评价。管理者应在标准操作程序中明确:如何和由谁来对这些记录 and 材料进行归档。

下面是应予以保存的实验记录 and 材料的例子:

- a) 质量保证(QA)人员进行的所有检查的记录;
- b) 主进度表;
- c) 组织结构图;
- d) 楼层/现场平面图;
- e) 研究人员的资质、培训、经历和工作描述的记录;
- f) 仪器维护和校准的记录和报告;
- g) 计算机系统的验证文件;
- h) 所有标准操作程序的历史文件;
- i) 环境监测记录;
- j) 试验样品和参照物,如被用于超过一项研究;
- k) 分析证书,如被用于超过一项研究。

8.3 索引

GLP 原则要求将存档中的记录 and 材料编入索引中,便于有序地存储和快速检索。使用的索引系统应便于从研究记录 and 设施记录中检索到重现某个研究所需的所有信息。

8.4 记录 and 材料归档

8.4.1 完成研究(包括终止研究)后,项目负责人确保将所有研究文件、数据、相关记录 and 材料及时存档。项目负责人对研究文件、数据、相关记录 and 材料的完整性负责,直到这些材料被归档。一旦被转移到档案库,试验机构管理者将负责保持记录 and 材料的完整性。试验机构管理者应确保把材料从项目负责人转移到档案管理员的时间周期,如果存在法规应符合国家法规要求。

8.4.2 在转移记录 and 材料到档案库之前,项目负责人负责建立存档目录,以确认记录 and 材料的完整性,并确保这些记录 and 材料全部转移存档。一旦转移完成,档案管理员和档案工作人员应通过比对目录清单和确认收据,检查记录 and 材料的完整性。

8.4.3 试验机构管理者应确保非特定研究实验记录,如维护记录、员工培训记录、组织结构图等定期归档,并应在试验机构的 SOPs 中予以明确。获得这些非研究记录 and 材料的程序和获得研究记录 and 材料的程序相似。

8.4.4 在多场所研究中,在每项研究开始前或启动时,单个实验场所生成的记录 and 材料的存档程序,应达成一致并记录在案。

8.4.5 项目代表应将研究材料转移到档案库的情况通知项目负责人。

8.5 转移

8.5.1 有时可能需要将存档记录和材料从一个档案设施转移到不同物理位置的另一个档案设施。任何转移发生之前,转移记录和材料、包括电子记录的档案管理员,应确保在试验机构管理者、接受机构的管理者、委托方之间有一个文件协议和转移计划。文件应包括转移的记录和材料的详细信息、合同内容、接收机构的地址、以及两地之间的转移方式。

8.5.2 档案管理员应在相应转移流程文件中,清楚地描述被转移的记录和材料。材料转移与书面记录工作相结合,两地转移应采取这种方式使记录和材料的丢失或损坏的风险减到最小。

8.5.3 接收转移记录和材料的人,应对其与整套保管文件的符合性进行检查。一旦接收,接收人有责任确保维护并妥善保存移交的记录和材料。参与转移的各方应保留保管文件的副本。计算机存档系统之间存档材料的转移,应根据转移计划做记录和实施转移。

8.6 保存期限

8.6.1 保存期限应遵照主管机关(受理)的规定。该保存期限是指为了新产品或上市产品注册进行验证的安全研究,其数据应保存和审查的最短期限。只要主管部门要求开展各研究的 GLP 审核,那么与安全研究相关的记录和其他可长久保留的材料应予以保存。

8.6.2 当实施例行的试验机构检查时,包括开展研究审核。监督部门和(或)其检查人员,通常会选择上次检查后、或上两次检查(在有些国家)后,已经完成的研究或在开展的研究进行检查。如果相应的主管部门没有规定保存期限,记录和材料应至少保存三个检查周期,以便检查人员对试验机构是否符合 GLP 原则做出评估。对那些未提交给主管机关的研究,保存期过后,处理特定研究记录和材料是可接受的(如果合理的话)。

8.6.3 GLP 原则规定:“除短期研究外,所有研究都应保留有从每批次试验样品中提取的、用于分析目的的留样”。然而,当材料的质量不能满足评估要求时,试验样品和参照物可被丢弃,显然应选择最佳条件储存这些样品。在保留期限结束之前,处理掉试验样品和参照物或样本,应给出处理的正当理由并做相应记录。

8.6.4 易腐烂的样本,如血液涂片、冷冻干燥制备物、湿组织,当他们不再能查阅或评估时,即可丢弃。对于不易腐烂的标本,适用于一般原则。

8.6.5 当介质本身不再允许评估(由于硬件或软件问题)时,电子介质可以丢弃。这种处置需要经过授权,并文件化,并且将电子记录转移,并对任何记录的丢失进行登记。

8.7 取阅

8.7.1 应建立相应的记录和材料的取阅程序。这些程序应在其可能从档案库被移走的情况下(出于检查或法规的目的,由委托人)作出详细规定。该程序应详细描述允许谁收回记录和材料,谁能授权移动记录和材料,以及记录和材料应当退回给档案库的时间。

8.7.2 浏览不能更改、不能删除、也不能复制到另一个计算机系统上的电子记录,不属于“取阅”的范围。

8.7.3 GLP 原则规定,记录和材料存入和被移出档案库应有妥善的记录。应有合理的机制使档案管理员可追踪记录和材料的进出,并能确定那些记录和材料没在规定时间内归还。一旦归还档案库时,档案管理员或者指定档案工作人员要检查记录和材料的完整性,并确认未被修改。并应告知管理者记录和材料的任何差异。

8.8 记录和材料的处理

在处理任何存档记录和材料之前,应获得试验机构管理者授权,有时还要获得委托方的授权。处理的原因要作相应的记录,并且通知质量保证人员。存档记录和材料的处理应做相应记录。

9 电子记录存档

虽然电子记录存档的要求和其他档案存档要求相同,但电子记录存档还有另外的特点。下面将做

详细叙述。管理者确保为电子媒介存档建立相应的标准操作程序,以保证电子媒介在安全的 GLP 环境下存档。

9.1 电子化保存记录的决定

决定使用电子形式保存记录有重要意义。长期保留电子记录,可能影响选择储存介质,因为储存介质的损坏可导致记录的永久丢失。计算机技术发展迅速,在今天可以用来读取储存介质的设备,可能在将来就不能使用。电子记录应在可适用的存储期中用可读的方式储存。

9.2 储存介质

记录可通过计算机系统转移到储存介质上,如磁带、磁盘、CD 或光盘,可被用于储存物理档案。存档程序应包括考虑从旧介质到新介质电子记录移动所应受的附加管理。应考虑未来访问储存在这些介质上的数据或记录,或许需要特殊的储存条件,如保护免受磁场的影响。

9.3 计算机系统上指定的存档区域

在同一台计算机上,电子记录可以从计算机处理系统的生成部分移到一个独立、安全的存档区(物理分开,如档案记录系统),或明确标明为存档区(逻辑上分开,如数据库记录系统)。记录应“锁定”以避免在未知的情况下被更改或删除。以这种方式存储的档案,应在指定档案管理员的管理下,并与其他形式记录的管理一致。

9.4 专用电子档案系统

9.4.1 记录可从获得记录或操作记录的计算机系统转移到一个独立的、专用的电子存档系统。所有与研究重现相关的数据都需要转移。这包括,但不限于原始数据、元数据、审查追踪、电子签名,及在将来可获得所有记录的相关硬件和软件。

9.4.2 理想状态下档案管理员也是电子存档系统的系统管理员,实际上大家公认电子存档系统由信息技术(IT)人员管理。档案管理员基本的职责是管理档案,但其重要的任务是协助确保满足法规的要求。因此,试验机构管理者应确保档案管理员和信息技术人员之间的合作和协调。

9.4.3 信息技术人员应遵守与档案管理员和(或)试验机构管理者协商确定的程序。

9.5 电子记录的维护和保存

9.5.1 电子记录应有存储过程以确保未来的使用,否则电子记录将具有风险。存储程序应能够确保基本信息保存完整、并在特定保存期内可以获得。如果记录介质要求一个过程以确保保存的记录以可读的格式存储,那么就要提供适当的设备以便可以持续读取这些记录。如果不能保证读取,就需要考虑将数据从一个介质转移到另一个介质上。

9.5.2 如果电子记录必须转移,则转移过程应进行完整的登记,在原始记录被删除或销毁之前应进行验证,以确保记录已经全部准确地转移过来。如果不可能将记录转移到新的电子介质上,就需要将其转化为纸质记录。作为档案保存计划,应对电子档案进行备份。

10 质量保证

档案设施和存档过程,是试验机构符合 GLP 要求的重要组成部分。因此应当通过例行的质量保证(QA)检查和审核。当档案记录和材料需要转移时,应通过执行直接的质量保证检查来对该转移过程进行监督。

11 签约档案服务

GLP 原则要求试验机构应有档案库,能够对记录 and 材料提供安全保存。通常试验机构自身就配有档案设施,但也不排除签约档案机构。在这种情况下,本标准同样适用于签约档案设施。签约档案机构涉及到 GLP 研究,因此应当受质量保证计划、检测机关的检查和审查,以评价对 GLP 原则的符合程度。

当使用签约档案设施时应考虑以下因素:

11.1 合同和(或)服务水平协议

应当提供一份正式的协议,详细列出签约档案机构提供的服务水平和服务条件。这份协议应包含存档数据和材料的描述、传输、流程、通过签约档案机构使用存档的记录和材料、签约档案机构提供的服务(例如定期检验湿组织的容器)、安全性、存储条件、存储期限、取阅和(或)使用的方法以及归还和(或)处置的方法、质量保证活动 and 责任、以及在该协议中陈述的其他需考虑的事项。签约档案机构应依照其现有相关的、或试验机构管理者提供的标准操作程序,这个应在协议中特别指出。

11.2 访问安排

应规定如下程序:如何、何时记录和(或)材料的提供者能够访问存储的记录和(或)材料。任何这种访问都应当被批准并予以记录。

11.3 存储条件

签约档案机构遵守的存储条件和程序,应当与那些按照 GLP 原则进行操作的试验机构档案的标准一致。包括:指定有资质的档案管理员、有书面经批准的存档标准操作程序、规定合适的储存区域,防止储存记录和材料损坏和损失。

11.4 检查

签约档案机构应接受来自质量保证机构、代表试验机构、委托方的定期检查,以保证满足服务水平协议的条件,确保签约档案机构运行的体系和程序符合他们的 SOPs 和 GLP 原则的要求。

12 档案的终止

12.1 原则

GB/T 22278—2008 中 3.10.5 规定:如果一个试验机构或签约档案机构即将停业,且没有法定的继任者时,档案应转交至研究委托方的档案库里。

12.2 采取的措施

如果一个试验机构或者试验场所不遵循 GLP 的原则进行档案管理、或者停止运行,应当采取以下措施:

12.2.1 试验机构应及时通知相应的国家 GLP 符合性监督部门。

12.2.2 一旦决定关闭档案或者如果停止运行,试验机构管理者应保证尽快通知委托方,委托方应确保将所有与研究相关的数据和材料,转移至其他符合 GLP 档案管理规定要求的机构保存,并按有关部门规定的期限进行保存。

12.2.3 对于非特定研究的记录、或多个委托方发起研究的相关记录,应根据 GLP 的原则予以保存。试验机构管理者应当与委托方就以下内容达成一致:试验机构关闭后,怎样确保数据和材料被存储在符合 GLP 要求的档案机构,保存期限应符合主管机关的规定。委托方对这些与研究相关的记录和资料的访问应被同意,并应对访问予以记录。

12.3 监督部门的检查

档案被转移至新的档案设施后,GLP 监督部门将对该新档案设施开展正常的检查。如果记录或数据被转移至其他国家的档案设施中,应通知该国家的 GLP 监督部门。

参 考 文 献

- [1] OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17, OECD, Paris, 1998. (No. 1 in OECD Series on Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring).
- [2] Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits, Environment Monograph No. 111, ENV/GD/(95)67, OECD, Paris, 1995 (No. 3 in OECD Series on Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring).
- [3] The Application of The Principles of GLP to Computerised Systems, Environment Monograph No. 116, OECD/GD(95)115, OECD, Paris, 1995. (No. 10 in OECD Series on Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring).
-