



EXCELLENCE THROUGH STEWARDSHIP[®]

推进农业生物技术最佳实践

关于
维护植物生物技术产品
完整性的指南

关于维护植物生物技术产品完整性的指南

免责声明

《关于维护植物生物技术产品完整性的指南》（指南）仅作参考之用，帮助用户制定和实施特定于其自身组织的流程，以用于维护植物生物技术产品的完整性。

各组织应根据所涉及产品的规模、性质和复杂程度，灵活应用本指南。本指南仅涉及典型情况，并非详尽无遗。在下列情形下，本指南的任何用户应考虑自身的具体情况：(1) 制定该组织特定的监管流程；及 (2) 遵循任何有关法律要求。

本指南不能，也不应代替 (1) 用户自身对法律要求的理解，(2) 用户向法律顾问和其他顾问的咨询，或 (3) 直接与有关法规机构的联系。

本指南不定义或制订法律权利或义务，并且 Excellence Through Stewardship (ETS, 监管创优) 特别声明对此类权利或义务不承担任何责任。对于本指南中所含信息的准确性和完整性，或其中的常规程序和流程对于消除所述及操作或流程的固有风险充分性的充分性，ETS 及其成员不作任何明示或暗示的担保或陈述；对于使用或信赖本指南中所含的任何信息、程序、结论或意见而导致的任何结果，ETS 及其成员也不承担任何责任。ETS 不承担因更新本指南所引起的责任。

2008 年 6 月，更新于 2009 年 3 月，更新于 2014 年 6 月，更新于 2016 年 4 月

本文档的所有权归属于 Excellence Through Stewardship (监管创优)，所涉所有版权由其独家享有。Excellence Through Stewardship (监管创优) 特此向其成员、员工、分支机构、合格 审计员授予免版税、非专属、不可转让的权利，允许他们在必要时复制、翻印、分发、使用这些材料，以协助其在行动中遵守材料中所述的各项指导原则。未经 Excellence Through Stewardship (监管创优) 明确书面许可或授权，不得以任何形式复制、翻印、分发或使用这些材料或其中的任何内容。

Excellence Through Stewardship (监管创优)
1201 Maryland Ave SW – Suite 900
Washington, DC 20024

1-202-292-4684 (电话)

1-202-488-6301 (传真)

www.ExcellenceThroughStewardship.org © 2016 Excellence Through Stewardship (监管创优)。保留所有权利

Excellence Through Stewardship® 是 ExcellenceThrough Stewardship (监管创优) 的注册商标

目录

简介	5
目的.....	5
范围.....	6
辅助文件.....	7
缩写词	8
定义.....	9
背景.....	13
质量管理体系	13
HACCP	17
本指南的内容框架.....	18
模块 1: 实验室研究	21
开发构建质粒	22
产品完整性问题分析	22
确定关键控制点	23
确立并实施: 预防措施、监控与验证程序、纠正措施, 以及记录保存和文档编制程序	23
植物基因转化与再生.....	24
产品完整性问题分析	24
确定关键控制点	25
确立并实施: 预防措施、监控与验证程序、纠正措施、事件升级与响应程序, 以及记录保存和文档编制程序.....	25
实验室研究用资源	27
管理规定和其他准则	27
用于样品追溯的存货盘存系统.....	28
模块 2: 在隔离防范设施中研究	29
产品完整性问题分析.....	30

确定关键控制点.....	31
确立并实施: 预防措施、监控与验证程序、纠正措施、事件升级与响应程序, 以及记录保存和文档编制程序.....	31
其他监管考虑事项	33
隔离防范设施研究的资源.....	34
管理规定和其他准则	34
隔离防范设施的检查	34
模块 3: 隔离田间试验.....	35
产品完整性问题分析.....	37
确定关键控制点.....	37
确立并实施: 预防措施、监控与验证程序、纠正措施、事件升级与响应程序, 以及记录保存和文档编制程序.....	38
隔离田间试验用资源.....	41
管理规定和其他准则.....	41
模块 4: 种植与繁殖	43
产品完整性问题分析.....	45
确定关键控制点.....	45
确立并实施: 预防措施、监控与验证程序、纠正措施、事件升级与响应程序, 以及记录保存和文档编制程序.....	46
模块 5: 商业种植与种子分销.....	49
产品完整性问题分析.....	51
确定关键控制点.....	51
确立并实施: 预防措施、监控与验证程序、纠正措施、事件升级与响应程序, 以及记录保存和文档编制程序.....	51

简介

目的

本指南对如何开发和实施监管计划和质量管理体系提供了信息，以帮助产品开发商在从研究与探索到商品化，再到上市后运营的整个过程中维持产品的完整性¹。产品完整性的维护对于实现符合法规要求，实现客户期望和防止贸易中断至关重要。即使少量的不合适材料²也可能对产品开发商和商业贸易产生严重后果。

本指南包含一系列内容丰富详实的教学模块，用户可将所学内容运用到与自身的业务运营密切相关的特定活动中，还可将其融入公司目前的质量管理体系中。指南中的所有模块都具有一个共性，即强调产品的特征识别和可追溯性以及文档和数据的管理。

本文档中的指导意见适用面广泛，具体的应用方式应根据所涉组织的规模、性质和复杂度而区别采用。本文档内包含的一些信息具体涉及通过植物转化衍生的生物技术产品。然而，人们认识到，除了转化之外，还存在技术可以用于修饰植物的基因组，例如使用精确基因组修饰技术，可以添加、编辑或删除植物本身 DNA。重要的是要注意，通过这些替代方法得到的产品可能在某些国家会类似于转化产品，受到监管，而在其他国家不受监管（例如，生物技术植物得出的过程在美国是受管制的触发因素，与之相对，产品本身的新颖性在加拿大是管制的触发因素）。因此，虽然本文档中的一些模块提供了植物转化的较多细节，但是用于开发和实施由其他基因组修饰方法所衍生的植物的产品管理计划，其原则和协议是相似的。因此，这些模块是适用的，并且可以基于基因组修饰的方法进行适当的调整来使用。

¹ 包括产品退市和事件响应。

² 不合适的材料的例子包括无意混杂无意混杂（AP）和低水平混杂（LLP）。AP 是在种子、谷物或食物产品中无意和偶然存在的微量生物技术衍生的性状。LLP 是 AP 的一种类型，是指在该进口国的授权之前，检测到一个或多个国家中授权了无意的、微量生物技术衍生特征的存在。在整个产品生命周期内管理 AP 和 LLP 是维护植物产品完整性的重要组成部分。监管因国家或地区而异，并鼓励使用本指南的组织向当地机关查询所有适用的法规。

范围

本指南介绍了贯穿整个植物产品生命周期³的质量管理体系，帮助用户识别和处理食品、饲料或环境（如：栽培）中存在的生物技术⁴性状。它涵盖了植物产品生命周期的所有阶段：从初步研究与探索到开发与注册，再到商品化和上市后运营的整个过程⁵。

³ 本文档中所述的植物是指任何用于繁殖或可以繁殖的植物（包括植物器官）。文档中多次提到种子和 / 或种子生产方式和作物管理。由于以非种子方式（如无性繁殖）也可以实现植物的繁殖，因此本文档虽然使用了“种子”一词，但文档同样适用于非种子繁殖的情况。

⁴ 《生物多样性公约》将生物技术定义为“应用 a) 体外核酸技术，包括重组脱氧核糖核酸(DNA) 或将核酸直接注入到细胞或细胞器官中；或 b) 突破自然生理繁殖或重组障碍，在跨分类族群的生物之间进行细胞融合，有别于传统育种和选种技术。”上述定义中未明确列出的其他技术可能遵循法规和 / 或其他管理考虑。

⁵ 除本指南外，**BIO** 的指导文档《生产植物制成医药品和植物制成工业产品的隔离防范分析和关键控制点计划》也适用于用作医药品或工业产品生产平台的生物技术植物。

辅助文献

BIO.2010.《生物技术作物封闭性试验期间的监管指南》— 生物技术产业协会 (BIO) (位于华盛顿特区)。

<http://www.bio.org/articles/regulatory-guidelines-during-field-trials-biotech-crops>

BIO.2008.《了解和实施生产植物制成医药品和植物制成工业产品的隔离防范分析和关键控制点计划手册》— 生物技术产业协会 (BIO) (位于华盛顿特区)。

http://www3.bio.org/foodag/plants/BIO_CACCP_2007.pdf

BQMS. 2011.《生物技术质量管理体系 (BQMS) 计划》。美国农业部 (USDA) (位于华盛顿特区)。

http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/bqms_main.shtml

CAC.1997.《危害分析和关键控制点 (HACCP) 体系以及应用指南: CAC/ RCP 1-1969 第3版附录 (1997)》— 食品法典委员会 (CACV) (位于日内瓦)。

<http://www.fao.org/docrep/004/y1579e/y1579e03.htm>

ISO.2011.《质量和 / 或环境管理体系指导方针》(ISO 19011:2011) — 国际标准化组织 (ISO) (位于日内瓦)。

http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=31169

ISO.2008.《质量管理体系 — 要求》(ISO 9001:2008) — 国际标准化组织 (ISO) (位于日内瓦)。

http://www.iso.org/iso/home/standards/management-standards/iso_9000.htm

ISO.2005.《质量管理体系 — 基本原则和术语》(ISO 9000:2005) — 国际标准化组织 (ISO) (位于日内瓦)。

http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=42180

缩写词

AP	无意混杂
BIO	生物技术产业协会
BQMS	生物技术质量管理体系计划
CACCP	隔离防范分析和关键控制点
CCP	关键控制点
DNA	脱氧核糖核酸
ETS	Excellence Through Stewardship®（监管创优）
GM	转基因
HACCP	危害分析和关键控制点
ISO	国际标准化组织
LIMS	实验室信息管理系统
LLP	低水平混杂
OECD	经济合作与发展组织
PPE	个人防护设备
PPI	植物产品完整性
QMS	质量管理体系
SOP	标准操作程序
USDA	美国农业部

定义

标准操作程序 (SOP): 一种或一套书面既定方案，用于说明在通常情况下如何执行某一特定工作。

产品撤回: 将产品从供应链和 / 或市场领域撤回。

产品退市: 产品技术的所有者不再向市场分销商业生命周期已经结束的生物技术产品，而不作为产品召回或撤回的一部分。

产品投放: 将获得授权的植物生物技术产品投入市场。

储备种子: 储备种子由原原种增殖而来，为了严格保持某一品种的遗传一致度和纯度，这类品种将用作商业供种。

处理: 处置（即对其所做的）植物材料（例如，种植，失活，埋藏，贮藏）的行为或方式。

低水平混杂: 在一个或多个国家授权但尚未在进口国授权的种子、谷物或食物产品中的无意、微量的生物技术衍生特征。

封闭隔离: 对在田间培育的可育性种子或无性繁殖材料进行管控，限制花粉或其它植物繁殖体传播到隔离试验区域以外。

隔离防范: 对可育性种子、花粉或无性繁殖材料实行管控，防止其泄露到实验室、温室、种子处理设施或贮藏设施之外。

隔离防范设施: 用于限制未获授权人士接触受控植物材料或防止材料外流的设施。

构建质粒: 一种将重组嵌合 DNA 转入到细胞或组织的工程；可能与载体片段或载体同义。通常，构建质粒由目标基因、标记基因和有关的调控序列组成一个整体。

关键控制点: 在本指南中特指通过对各类活动实施控制，从而防止或杜绝危害植物产品完整性的活动，或将不利影响风险降低到可接受程度的重要步骤。

基因: 遗传的基本物理和功能单位。基因通常是编码特定功能产物（例如蛋白质或 RNA 分子）的 DNA 序列。

基因渗入: 植物育种时使用传统的植物育种和回交方法将遗传信息并入种质的过程。

基因转化: 将 DNA 导入生物机体染色体组的过程。对植物进行基因转化有多种方法，其中最常用的方法是农杆菌介导转化法和基因枪转化法。

寄主材料：要接收构建质粒遗传成分的未转基因植物或已经接收构建质粒遗传成分的基因型。

监管：产品监管是产品从开始到最终终止的责任管理。在农业生物技术方面，监管工作包括对产品安全性的认真关注，其市场影响对于任何行业的高价值产品至关重要。

监管材料：在某一种植国已经获得授权、但正在等待设有功能性监管系统的主要进口国家授权的材料，并且可能包括原始身份的材料（例如闭环）。

可追溯性：在植物生物技术产品或种子的开发、生产和分销给种植者的特定阶段对其进行追溯的工作。

批次：在同一生产阶段生产的材料。

品系：同一物种内由某一个体繁衍的后裔群体。

品种：分类学中表示某一物种的细分种类。可与术语“栽培品种”互换使用，指从遗传学或形态学的角度来看，与同一物种的其它群体相区别的一个统一、稳定的群体。

认证种子：a) 栽培品种的种子，其遗传一致度和纯度已经过官方种子认证机构目检验证——广义的认证种子分为四类，分别为原原种、原种、注册种子和认证种子；或 b) 狭义的认证种子单指通常由注册种子的植株繁殖而来的一类种子，但也可能由原种或认证种子繁殖而来。

设施：由某家公司或个人统一监管，多台设备或多名人员在一套工作流程下工作的场所。

生物技术：根据《生物多样性公约》，生物技术是应用 a) 体外核酸技术，包括重组脱氧核糖核酸 (DNA) 或将核酸直接注入到细胞或细胞器官中；或 b) 突破自然生理繁殖或重组障碍，在跨分类族群的生物之间进行细胞整合，有别于传统育种和选种技术。

生物技术质量管理体系计划：由联合国农业部制定的旨在协助参与生物技术研究开发的组织（包括小型企业和学术研究人员）的自愿计划，分析其管理体系内的关键控制点，以更好地遵守 APHIS 条例（7 CFR 第 340 部分），用于进口、州际活动和田间释放受监管的转基因生物。

授权：由负责监管某一商品、产品或活动的政府实体授予的批准、证明或其它权利，包括授权在州（省）间调度植物品种、进行隔离田间试验或者释放生物技术衍生植物以供栽培。

未获授权：生物技术植物材料或转基因品系在种植国未获授权或正在等待设有功能性监管系统的主要进口国家未获相关监管当局的批准，释放到环境、人类中被用于栽培或食品和或饲料链中。*注意：*鉴于此术语在本指南中的特定用途，在整个文档中将以斜体显示。

文档管理：记录的信息，如说明书、质量手册、质量计划、记录和程序文件。

无意混杂：在种子、谷物或食品中无意和无意混杂微量的一种或多种生物技术衍生的性状。

无意释放：任何在种植国家未获批准或在有法规体系的主要进口国家尚未批准的植物材料被释放到环境、人类食品或家畜饲料链中。

限制田间试验：在可能包括生殖隔离，现场监测，植物材料/谷物处置和收获后土地利用限制的条件下进行的受管制或管理的植物材料的田间试验。

性状：遗传决定的生物特征。

性状纯度：在单一的转基因品系繁衍的植物种群中，对预期性状表现程度和非预期性状缺失程度的测量。

优良种质：经证实具有优异遗传能力的植物材料，包括目前市场上流通的种质或正在进一步开发培育中的种质。

原原种：由初始植物育种人或育种发起机构育成的种子或无性繁殖材料，用作种子进一步增殖的种源。

原种：由原原种或原种繁殖的储备种子，用于保持特定的遗传一致度和纯度。原种可作为认证种子的直接或间接来源（即先成为注册种子再获得认证）。

栽培品种：一种种类繁殖的植物，具有鲜明的特征，有时称为品种。

载体：一种可自我复制的微小 DNA 分子（质粒、病毒、噬菌体或人工合成 DNA 分子），能将 DNA 运送到细胞中去，扩增用于转化的特定 DNA，或维护用于归档目的的构建体。

再生：从单个细胞或一组细胞生长植物细胞或整个植物的过程。

植物产品完整性：在本指南中，植物产品完整性 (PPI) 是指通过适当措施建立和保持某一植物的专有特征和该植物的种群纯度。

种质：在原地或异地保育的、代表某一基因型、品种、物种或栽培种的个体、群体或克隆体的基因组成或基因组。

转化株：引入外源 DNA 的细胞、细胞培养物或再生植物。

转基因：使用生物技术方法创造的生物机体，其通过重组 DNA 技术将来自另一种生物体的基因加入其基因组。

转基因纯度：在单一的转基因品系繁衍的植物种群中，对目标转基因表现程度和非目标转基因缺失程度的测量。

转基因品系：将特定基因构建质粒通过一次转化而转入到某种植物物种所产生的一种基因型。例如，采用相同或不同的构建质粒对同一植物物种的两个不同品系进行转基因会产生两种转基因品系。

背景

质量管理体系

本节提供了实施基于过程的质量管理体系 (QMS) 的注意事项。质量管理包括根据您组织的运营类型和范围，在产品生命周期的每个阶段建立管理和维护质量所需的系统和流程。对于实施 QMS 的讨论，我们将以国际标准化组织 (ISO)⁶ 标准系列为例。组织不需要通过 ISO 认证参与 ETS，但必须具有功能性 QMS。

ISO 标准系列为各组织设立了一个框架，供其用于开发、实施和维护管理体系，从而产生一个可实现持续业绩增长、满足相关方需求的流程。对于生物技术植物，“相关方”可能包括监管当局、种植者以及价值链中可能会因转基因植物的开发和商品化产生业务利益影响的其他各方。ISO 确立了八条用于指导组织改善业绩的管理原则。这些原则是 ISO 9000 体系中质量管理体系标准的基础：

1. 顾客至上

任何组织的存在都依赖于客户。因此各组织应了解客户当前和未来的需求，满足客户要求并尽力超越顾客期望。

2. 领导作用

领导者确立本组织统一的宗旨和方向。他们应该创造并维护让员工完全参与实现组织目标的内部环境。

3. 全员参与

各级员工是各组织的本源。只有让他们充分参与进来，才能使其才干发挥效用，为该组织带来利益。

4. 过程方法

将相关的活动和资源进行程序化管理，可以更高效地取得预期结果。

⁶ <http://www.iso.ch/iso/en/aboutiso/introduction/index.html>.

5. 系统的管理方法

将相互关联的过程作为一个体系加以识别、理解和管理，有助于各组织高效率、高效地实现目标。

6. 持续改进

组织总体绩效的持续改进应是其恒定目标。

7. 基于事实的决策方法

有效决策应建立在数据和信息分析基础之上。

8. 互利的供方关系

组织与其供方是相互依存的，互利的关系可增强双方创造价值的能力。

为了满足任何希望建立质量管理体系的组织的需求，无论该组织提供何种产品或服务，ISO 9001:2008 中指定的质量管理体系要求在设计之初就充分考虑通用性。各组织也可根据相关方的潜在或实际需求确定产品或服务的特定要求。这类要求可在政策、SOP、合同协议和规定要求中具体指明。

开发和实施文档化的质量管理体系包含下述多个步骤。这些步骤已被纳入本指南的基本架构⁷，具体如下：

- 确定客户和其他相关方的需求和期望
- 建立组织的质量方针和质量目标
- 确定为实现质量目标所需的流程和责任
- 确定和提供为实现质量目标所需的资源
- 确立用于衡量每个流程的有效性和效率的程序和方法
- 应用这些衡量标准来确定每个流程的有效性和效率
- 确定防止不合规事件发生的措施并消除这类事件产生的原因

⁷ 这并不意味着本指南遵循 ISO。

- 确立并实施用于持续改进质量管理体系的流程

在开发质量管理体系时，各组织必须清楚地了解并管理一系列相互关联的活动。根据 ISO 9001:2008 中的定义，利用资源并通过管理将输入转化为输出的活动即被视作一个过程。组织内各种过程体系的应用以及这些过程的确认、它们之间的交互及对其的管理，在 ISO 9001:2008 中被称作“程序化方法”，它强调了以下目标的重要性：

- 了解和满足要求
- 以产生附加价值为前提思考各个过程
- 取得过程产生的成绩和效果
- 根据对目标的衡量持续改进过程

一个过程的输出将成为下一过程的输入，这就是过程之间的联系方式。从生物技术植物产品的开发到市场分销，最终到产品退市，贯穿于这一生命周期内的各种活动就是一系列相互联系的过程，它们组成了一个“体系”，其中的植物产品完整性质量就需要针对性地予以管理。

下面将介绍一个示例，说明植物产品完整性质量管理体系可能包含的各个过程，这一体系适用于整个产品生命周期之中 - 从实验室研发，到测试，再到市场分销，最终到产品退市的各个阶段。根据组织的需求和规模，可从管理、职能和 / 或操作层面划分各个过程：

- 文档管理：管理和控制质量体系文档和由质量管理体系产生的记录的过程。文档（如说明书、质量手册、质量计划、记录或程序文件）可能是印刷品、电子文档、视频或其它介质形式。该过程的目的是建立并保存相关的可读文档；保持其内容的完整性；确保可长久清晰地读取；将其分发给所有用户；及时审阅；可以检索；按照各组织的记录管理方针加以维护。
- 不合规事件的处理：对不符合法规事件响应（如：产品不合格、产品的无意识释放、产品召回）的过程，包括建立纠正性和防范性措施。

- 管理和合规性审核：管理人员监控和处理对质量管理体系所作更改的过程。
- 产品鉴别和可追溯性：命名和鉴别植物材料⁸，跟踪繁殖用植物材料在设施和田间的调运情况，以及追溯植物材料处理情况的过程。
- 培训和能力评估：确定培训要求和标准以实施有效的培训，并通过审计和能力评估对培训进行监控的过程。
- 持续性的项目改善：利用管理审核、审计及合规性审核等活动的结果，改善质量管理体系有效性的过程。
- 审计和合规性：监控、衡量和审计质量管理体系的过程，包括定义内部审计员和第三方审计员的审计标准、范围、频率和方法。

⁸ 如果产品开发商和不同国家的管理机构对某个转基因品系的命名或说明不一致，很容易引起误解。为了消除这种误解，经济合作与发展组织 (OECD) 发布了《转基因植物唯一标识码指定指南》（请参见 <http://www.oecd.org/science/biotrack/46815728.pdf>）。OECD 唯一标识码是为已被授权投入商用（包括种植和食品 / 饲料用途）的基因工程植物指定的九位字母数字代码。产品开发商可为产品生成一个标识码，在安全评估过程中转发给相关国家机构进行审核。审核批准后，国家机构便可将该唯一标识码送交 OECD 秘书处以在 OECD 产品数据库中记录备档。

危害分析和关键控制点 (HACCP)

HACCP 体系是国际公认的确保食品安全的方法。该方法适用于从食物产品的最初生产到最终消费的整个食品链。它作为科学的系统化工具，可用于评估危害和建立控制体系，这种控制体系强调预先防范，而不是主要依赖对最终产品的测试⁹。食品法典委员会认为：“HACCP 可与多种质量管理体系（如 ISO 9000 体系）配合使用，并且是此类体系中针对食品安全管理的上佳选择。”¹⁰

HACCP 体系包含七条准则，按照应用的逻辑顺序列出如下。这些准则为本指南的准备工作提供了帮助。

准则 1： 执行危害分析。

准则 2： 确定关键控制点 (CCP)。

准则 3： 建立关键限制。

准则 4： 建立监控 CCP 控制的制度。

准则 5： 确立当监控体系反映个别 CCP 失控时应采取的纠正措施。

准则 6： 建立一套程序确保 HACCP 体系的有效运行。

准则 7： 为所有与这些准则及其应用相关的程序和记录建立文档。

⁹ CAC.1997. 《危害分析和关键控制点 (HACCP) 体系以及应用指南：CAC/RCP 1-1969 第 3 版附录 (1997)》— 食品法典委员会 (CACV) (位于日内瓦)。 <http://www.fao.org/docrep/004/y1579e/y1579e03.htm>

¹⁰ 同上。

本指南的内容框架

在生物技术植物的开发和市场化过程中，一个组织可能会参与其中的一个或多个活动。例如，一家平台公司的业务可能仅限于构建质粒的开发，而另一个组织可能会在将产品从实验室推向商业生产和分销的过程中充当多种功能角色。为了更好地体现这些不同的业务模式，本指南以模块化的形式编写。各组织可根据自身情况灵活选择合适的模块。每个模块论述的活动都考虑了通用操作性和管理性。这些活动均采用了 **HACCP** 准则，尤其是在协助确认 **CCP** 时，此时，有必要采取干预行动以确保产品完整性（参见图 1a 和 1b）。在开发和运行质量管理体系的过程中，应对每个模块中指明的关键控制点进行评估。对于每个已确认的控制点，在选择防范措施并确定其适用范围时，都应将过程或产品的特性以及相关的总体控制纳入考虑，并应对这些措施的应用方式及适用范围加以验证。

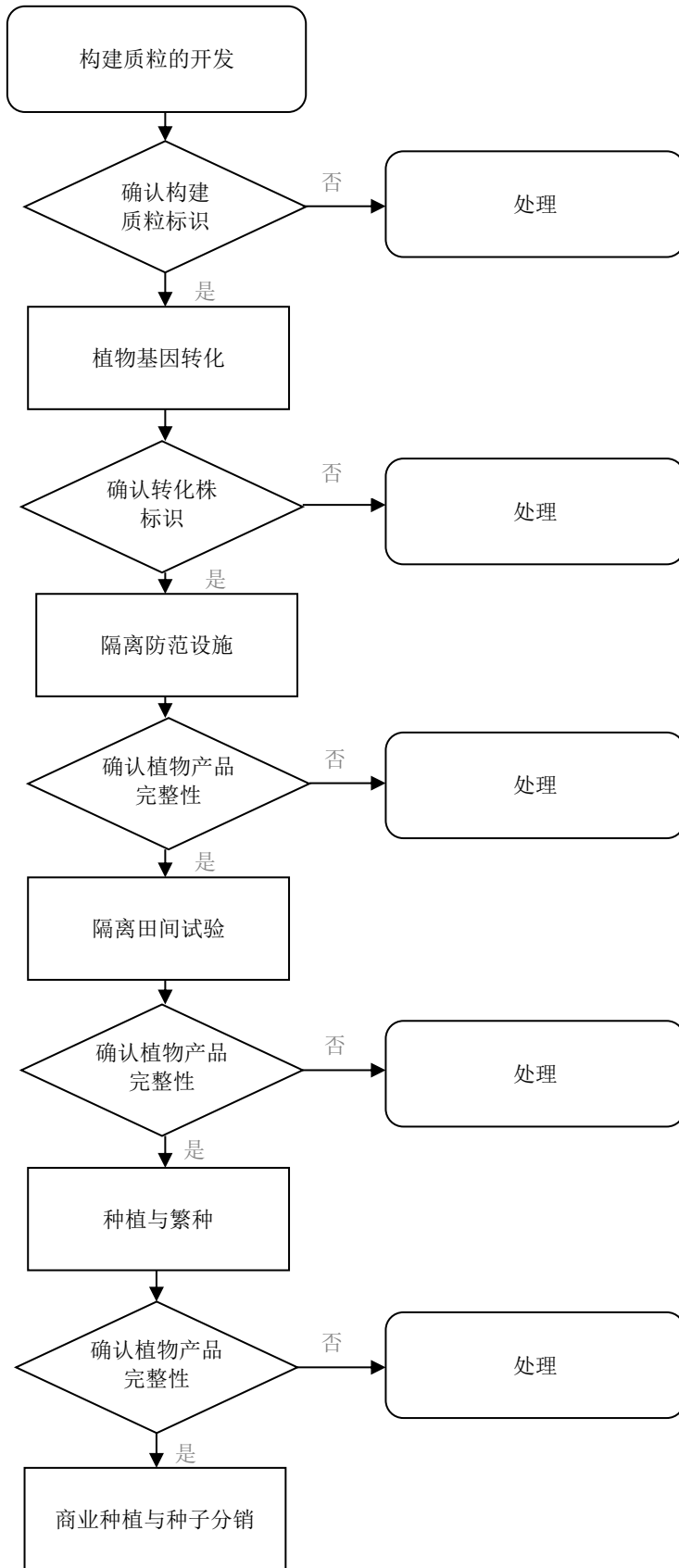
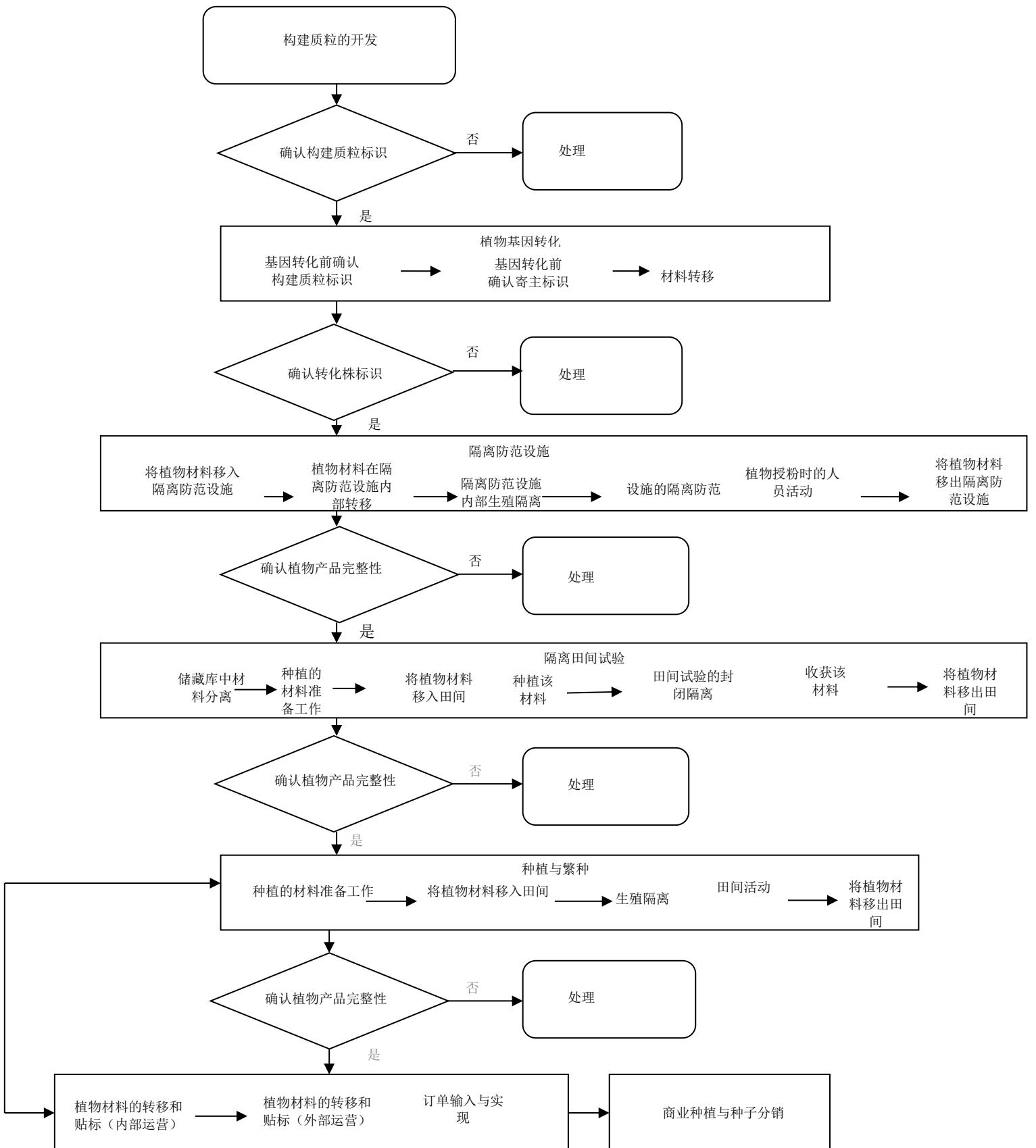


图 1 所示的工作流程图显示了在本指南五个模块中定义的生物技术植物的生命周期中用于阐明植物产品完整性的关键过程和决策点（图 1a）以及关键控制点（图 1b）。



模块 1

实验室研究

免责声明

《关于维护植物生物技术产品完整性的指南》（指南）仅作参考之用，帮助用户制定和实施特定于其自身组织的流程，以用于维护植物生物技术产品的完整性。

各组织应根据所涉及产品的规模、性质和复杂程度，灵活应用本指南。本指南仅涉及典型情况，并非详尽无遗。在下列情形下，本指南的任何用户应考虑自身的具体情况：(1) 制定该组织特定的监管流程；及 (2) 遵循任何适用的法律要求。

本指南不能，也不应代替 (1) 用户自身对法律要求的理解，(2) 用户向法律顾问和其他顾问的咨询，或 (3) 直接与适当法规监管机构的联系。

本指南不定义或制订法律权利或义务，并且 **Excellence Through Stewardship** (ETS, 监管创优) 特别声明对此类权利或义务不承担任何责任。对于本指南中所含信息的准确性和完整性，或其中的常规程序和流程对于消除所述及操作或流程的固有风险的充分性，ETS 及其成员不作任何明示或暗示的担保或陈述；对于使用或信赖本指南中所含的任何信息、程序、结论或意见而导致的任何结果，ETS 及其成员也不承担任何责任。ETS 不承担因更新本指南所引起的责任。

模块 1

实验室研究

生物技术植物开发的初始阶段¹¹在实验室的封闭环境中进行，包括与构建质粒和植物基因转化或者其他基因组改造技术有关的活动。在制订标准操作程序时，应考虑到政府机构针对从事与 DNA 重组分子、微生物和植物相关活动的法规和准则。

当与第三方（例如服务承包商，研究承包商，技术转让许可证持有者）合作时，协议要包括监管和质量管理规定以维持植物产品的完整性是十分重要的。

开发构建质粒

在生物技术中，用于转化寄主植物的构建质粒通常由一个或多个目的基因（和标志基因）再加上特定调控元件（例如：启动子、终止子、转运肽等）组成。通常，我们需要鉴别或确认将要植入寄主基因组的编码序列和非编码序列的特征。在选择编码序列和基因调控元件时，应考虑诸如可登记性和社会关注（如毒性，变应原性，抗生素抗性）等选择标准。

产品完整性问题分析

- 构建质粒中的错误
- 构建质粒鉴别错误
- 标签贴记错误（例如：构建质粒、品系、批次）
- 追溯错误（例如：构建质粒、品系、批次）
- 处理错误（例如：构建质粒、品系、批次）

¹¹ 本文档定义的植物指任何用于繁殖或可以繁殖的植物（包括植物器官）。文档中多次提到种子和种子生产方式和作物管理。由于以非种子方式（如无性繁殖）也可以实现植物的繁殖，因此本文档虽然使用了“种子”一词，但文档同样适用于非种子繁殖的情况。

确定关键控制点

- 利用恰当的遗传元件设计和创造质粒
- 确认质粒元件内容和组织结构
- 将构建质粒移交给植物基因转化

确立并实施：

- 预防措施
 - 在生产前构建质粒设计的过程
 - 构建质粒身份和完整性的验证（例如：测序法、限制性核酸内切酶图谱分析、使用构建质粒特定的寡核苷酸进行聚合酶链式反应、使用特定于构建质粒的探针实施 Southern DNA 印迹杂交法或其它适当方法）
 - 贴记标签¹²、追溯和处理作为构建质粒存货盘存系统中的一部分内容
 - 程序，以确保妥当记录用于识别构建质粒的标签，并可检索与构建质粒特征相关的信息
 - 内部工作流程和可追溯性 SOP
- 监控和验证程序
 - 按照设计验证构建质粒的完整性
 - 在移交至植物基因转化部门之前先进行特征确认¹³
- 纠正措施

¹² 在本模块中，贴记标签是指附加标记了用于确认构建质粒或转化株材料特征的名称和 / 或其它鉴别信息（例如：条形码）的标签。

¹³ 在本文档中，除非特殊指明，可通过程序性确认方式（例如：文档记录）或分析性确认方式（例如：实验室化验）或兼而采取这两种方式进行特征确认。具体采用何种手段取决于具体情况，可能需要个案评估。

- 如果发现构建质粒鉴别错误或无法按照原始设计来确认其特征，应复查并确定该构建质粒及其衍生物的处理办法
- 根据需要在工作流程和 **SOP** 中添加纠正措施或变更程序
- 如果适用，针对其中包括的程序变更对人员进行培训
- 记录保存和文档编制程序
 - 对鉴别和可追溯性的记录应本着安全、易查阅和适当保存的原则

植物基因转化与再生¹⁴

产品完整性问题分析

- 鉴别错误
- 标签贴记错误
- 追溯错误
- 处理错误
- 已取消或已完成项目中转基因种子/植物组织的灭活 / 销毁错误

¹⁴ 以下信息也可用于开发和实施其它体系，以保持非植物基因转化技术（例如：RNA 干扰、同源转基因、基因互补整合、靶向基因组改造，尤其对其编辑或删除）衍生的植物产品的特征。

确定关键控制点

- 确认：
 - 在进行基因转化之前构建质粒的特征
 - 在进行基因转化之前寄主材料的特征
 - 在再生植物整个步骤中的转化体的特征
- 再生植物的贮藏、转移和处理（例如封闭种植生长箱 / 温室，或第三方）

确立并实施：

- 预防措施
 - 标签贴记、追溯和处理，此为转化株（转基因品系）存货盘存系统的一部分
 - 程序，以确保妥当记录用于标识寄主材料和转化株的标签，并可检索与其特征相关的信息
 - 内部工作流程和可追溯性 SOP
- 监控和验证程序
 - 在进行基因转化之前，通过文档确认转化 DNA 材料、寄主材料和其它相关材料的特征，或者根据需要使用诊断方法进行确认
 - 在再生植物的步骤中，通过文档确认转化株的特征，或必要时采用诊断方法进行确认
 - 在对转化株作进一步繁殖之前，通过文档确认转化株的特征，必要时采用诊断方法进行确认
 - 选择转化株的必要流程和标准

- 纠正措施
 - 如果发现寄主材料或转化株鉴别错误或无法确认其特征，应对材料及所有衍生物进行审核，并确定适当的处理办法
 - 根据需要向 **SOP** 中添加纠正措施或变更程序
 - 如果适用，针对其中包括的程序变更对人员进行培训

- 事件升级和响应程序
 - 编制文档，以确保人员接受培训来遵循完善的体系对关于转基因特征的失控或隔离防范的任何事件进行报告和升级

- 记录保存和文档编制程序
 - 对转基因、再生、鉴别和可追溯性的记录应本着安全、易查阅和适当保存的原则
 - 编制程序，用于保存与不合规事件和后续应对措施相关的文档记录

实验室研究资源

管理规定和其它准则

从事重组生物实验室研究的各组织都有责任确保所有参与这类研究的人员均了解政府监管机构发布的所有相关管理和法规要求。各组织的质量管理体系中必须按需考虑此类信息，其中一些管理规定如下：

- 欧盟1998，对有关基因改造微生物限制性使用的委员会指令 90/219/ EEC 所作的修订 — 委员会指令 98/81/EC，1998 年 10 月 26 日发布。见于《欧盟官方公报》5.12.1998 - No L 330 P. 0013 – 0031
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0081:19981205:EN:PDF>
- 欧盟 1990. 有关基因改造微生物限制性使用的委员会指令 90/219/ EEC，1990 年 4 月 23 日发布。见于《欧盟官方公报》- 8.5.90 – 第 L 117/1 页
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1990:117:0001:0014:EN:PDF>
- FDA/USDA.2002. 《人类和动物用生物工程植物衍生药品、生物制剂和医疗设备》草案。华盛顿特区。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124811.pdf>
- NIH.2013. 《有关重组 DNA 分子的研究准则》— 美国国立卫生研究院（位于贝塞斯达）。
http://oba.od.nih.gov/oba/rac/Guidelines/NIH_Guidelines.pdf
- OGTR.2007. 《豁免交易限制准则备忘录》— 基因技术管理办公室 (OGTR)（位于Woden, ACT）
<http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/ExemptDealGuideJan10-htm>
<http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/certifications-1>
- WHO.2004. 《实验室生物安全指南》— 世界卫生组织 (WHO)（位于日内瓦）
<http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf>

用于样品追溯的存货盘存系统

存货盘存系统是质量管理体系的一部分，用于鉴定植物产品的身份，可有效管理样品（例如：质粒、构建质粒、组织培养植物）的鉴别、标签贴记、追溯和处理过程。该系统对检索与构建质粒或转基因植物特征相关的信息具有重要意义。

就开发存货盘存系统以便在植物的开发和生产过程中追溯和控制构建质粒和生物技术植物的传递和流通而言，不同组织采用的方法具有显著不同。小型组织可能会选择手工或简单的自动化盘存管理体系，该系统包含了用于样品识别的多个程序 — 样品标签生成、替换标签生成、追溯状态变更（例如：样品贮藏状态、样品退市状态）、在子样品和来源样品之间建立联系；追溯植物在密闭容器之间的转移（例如：植物组织培养）。大型组织或具有多个办公场所的组织可采用专为研究性和开发性实验室设计的商用或自定义实验室信息管理体系 (LIMS)。通常，LIMS 可将实验室的分析工具连接到一个或多个工作站或个人计算机上，这些工作站或计算机可收集和存储数据并根据需要将数据编排为各种报告格式。

在材料转移的关键控制点（例如：将构建质粒植入转基因植物、将转化株转移到温室）上，很有必要确认构建质粒或转化株的特征。

应定期检查实验室以确认其是否保持符合相关级别的隔离防范规定。应遵照该组织的记录保存和文档编制程序记录检查活动。

表格示例

Excellence Through Stewardship（监管创优）成员有权限访问可以为其各种流程的文档而定制的表格示例。欲了解更多信息，请联系 info@ExcellenceThroughStewardship.org。

模块 2

在隔离防范设施中研究

免责声明

《关于维护植物生物技术产品完整性的指南》（指南）仅作参考之用，帮助用户制定和实施特定于其自身的流程，以用于维护植物生物技术产品的完整性。

各组织应根据所涉及产品的规模、性质和复杂程度，灵活应用本指南。本指南仅涉及典型情况，并非详尽无遗。在下列情形下，本指南的任何用户应考虑自身的具体情况：(1) 制定该组织特定的监管流程；及 (2) 遵循任何适用的法律要求。

本指南不能，也不应代替 (1) 用户自身对法律要求的理解，(2) 用户向法律顾问和其他顾问的咨询，或 (3) 直接与适当法规监管机构的联系。

本指南不定义或制订法律权利或义务，并且 **Excellence Through Stewardship**（ETS，监管创优）特别声明对此类权利或义务不承担任何责任。对于本指南中所含信息的准确性和完整性，或其中的常规程序和流程对于消除所述及操作或流程的固有风险充分性，ETS 及其成员不作任何明示或暗示的担保或陈述；对于使用或信赖本指南中所含的任何信息、程序、结论或意见而导致的任何结果，ETS 及其成员也不承担任何责任。ETS 不承担因更新本指南所引起的责任。

模块 2

在隔离防范设施中研究

在经过植物基因转化或者另一种形式的靶向基因组改造和体外植株再生（例如：转基因品系¹⁵生产）后，产品开发的下一阶段通常在隔离防范设施（例如：生长室或温室）中进行，在这些设施内将进行初始的转基因品系筛选和评估工作。本模块主要针对在这些设施内如何处理生物技术衍生的植株¹⁶展开论述。通常，初始转化株及其后代将在这些设施中种植，以便进行早期性状评估和转基因品系筛选。对这些植物的准确鉴别对维护植物产品完整性尤为关键。

当与第三方（例如服务承包商，研究承包商，技术转让许可证持有者）合作时，协议要包括监管和质量管理规定以维持植物产品的完整性是十分重要的。

产品完整性问题分析

- 隔离不够充分，或其它控制措施未能防止隔离防范设施内植物的异花授粉
- 不慎将植物材料混合在一起
- 设施或控制手段不足以有效进行隔离防范
- 鉴别错误
- 标记错误
- 追溯错误
- 处理错误

¹⁵ 转基因品系是指采用特定基因构建质粒对某个植物物种进行转基因而产生的基因型。例如，使用相同或不同的构建质粒对同一植物物种的两个不同品系进行转基因会产生两个转基因品系。

¹⁶ 本文档定义的植物指任何用于繁殖或可以繁殖的植物（包括植物器官）。文档中多次提到种子和 / 或种子生产方式和作物管理。由于以非种子方式（如无性繁殖）也可以实现植物的繁殖，因此本文档虽然使用了“种子”一词，但文档同样适用于非种子繁殖的情况。

确定关键控制点

- 将植物材料转移到隔离防范设施：
 - 转移至隔离防范设施
 - 在隔离防范设施内部转移
 - 从隔离防范设施转移出去以便进行后续繁殖
- 确认：
 - 隔离防范设施内已实现生殖隔离（如适用）
 - 隔离防范
 - 在植物授粉时含有多个转基因品系的房间内或房间之间的人员活动

确立并实施

- 预防措施
 - 在设施内部进行空间分配。
 - 对可繁殖植物材料的贴记标签¹⁷、追溯和处理，此为存货盘存系统的一部分。
 - 程序，以确保妥当记录用于标识植物的标签，并可检索与其特征相关的信息。
 - 内部工作流程和可追溯性 **SOP**
 - 用于在设施内进行生殖隔离（如适用）、隔离防范和有效处理的方法和手段（如设备和设施的设计、维护和清洁）。
- 监控和验证程序

¹⁷ 在本模块中，贴记标签是指粘贴用于帮助确认植物产品身份的名称和 / 或其它鉴别信息（例如：条形码）的标签。

- 审核空间分配标准
- 将植物转移至隔离防范设施，在设施内转移或移出设施之前，通过文档记录确认植物特征，必要时采用诊断方法验证其特征¹⁸
- 定期对设施进行监控检查，确保其保持适当的隔离防范级别。
- 纠正措施
 - 如果发现植物鉴别错误或无法确认其特征，或者未保持生殖隔离，应对植物材料及任何衍生物进行审核，并确定适当的处理办法
 - 纠正任何可能影响隔离防范设施完整性的不足之处
 - 纠正任何可能影响生殖隔离或植物材料适当分离的不足之处
 - 向 **SOP** 中加入任何纠正措施或作程序变更
 - 如果适用，针对其中包括的程序变更对人员进行培训
- 事件升级和响应程序
 - 编制文档，以确保人员接受培训来遵循完善的体系对关于转基因特征的失控或隔离防范的任何事件进行报告和升级
- 记录保存和文档编制程序
 - 对分析、鉴别和可追溯性的记录应本着安全、易查阅和适当保存的原则
 - 编制程序，用于保存与不合规事件和后续应对措施相关的文档记录

¹⁸ 在本文档中，除非特殊指明，可通过程序性确认方式（例如：文档记录）或分析性确认方式（例如：实验室化验）或兼而采取这两种方式进行特征确认。具体选择的方式取决于具体情况，可能需要逐例评估。

其它监管考虑事项

在将未获授权¹⁹植物从隔离防范设施转移到田间之前，对其特征以及其是否带有预期性状以及是否不带有非预期性状（例如：在花粉流动过程中未执行隔离程序）进行检查。检查可以包括处理程序、文档或分析数据进行。若要确定适当级别的保证以及是否需要进行额外的分析工作，建议进行逐例评估，其所包含的考虑事项如下：

寄主植物生物学 / 育种方案：用于繁殖和筛选在指定隔离田间释放的未获授权植物的寄主植物繁殖生物学或育种方案，无需额外测试即可确认植物特征和转基因纯度。

种植环境：如果在田间释放植物是以再繁殖为目的（不同于末期研究），则隔离田间试验场地及周边区域不能存在任何可与寄主植物配对繁殖的亲缘植物或寄主植物物种的商业栽培种，以防止潜在的异花授粉。

管理要求：根据上述结论，管理规定、准则或隔离田间试验授权可以限定在田间释放植物之前对其特征和转基因纯度进行测试的级别。

操作程序：根据经验证实，可使用现有程序确认植物特征和转基因纯度，而不需要进行额外的采样或实施更为精确的分析方法。

¹⁹ 未获授权是指生物技术植物材料未被相关监管当局批准释放到环境中以用于栽培或食品和饲料链中。

隔离防范设施研究的资源

管理规定和其它准则

对在隔离生长室或温室中培养的未获授权植物生物技术产品所进行的研究和其它活动，应遵守政府管理规定和与处理重组 DNA 植物相关的准则。此类准则包括：

- NIH.(2013). NIH《有关重组 DNA 分子的研究准则》：附录 P：《植物重组 DNA 研究的物理和生物隔离防范》 — 美国国立卫生研究院 (NIH)（位于贝塞斯达）
<http://osp.od.nih.gov/office-biotechnology-activities/biosafety/nih-guidelines>
- OGTR.(2013).《二级物理隔离防范级别植物设施的认证准则》 — 基因技术管理办公室 (OGTR)（位于 Woden, ACT）
<http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/ExemptDealGuideJan10-htm>
<http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/content/certifications-1>
- Traynor, P.L., Adair, D. & Irwin, R. (2001).隔离防范实践准则：《转基因植物和微生物的温室研究》 — 生物技术信息系统，弗吉尼亚理工大学（位于弗吉尼亚，布莱克斯堡）
<http://www.isb.vt.edu/containment-guide.aspx>

隔离防范设施检查

建议您定期检查实验室以确认其是否保持符合相关级别的隔离防范规定。所有检查活动应遵照组织的记录保存和文档编制程序进行记录。

表格示例

Excellence Through Stewardship（监管创优）成员有权限访问可以为各种流程的文档而定制的表格示例。欲了解更多信息，请联系 info@ExcellenceThroughStewardship.org。

模块 3

隔离田间试验

免责声明

《关于维护植物生物技术产品完整性的指南》（指南）仅作参考之用，帮助用户制定和实施特定于其自身组织的流程，以用于维护植物生物技术产品的完整性。

各组织应根据所涉及产品的规模、性质和复杂程度，灵活应用本指南。本指南仅涉及典型情况，并非详尽无遗。在下列情形下，本指南的任何用户应考虑自身的具体情况：(1) 制定该组织特定的监管流程；及 (2) 遵循任何适用的法律要求。

本指南不能，也不应代替 (1) 用户自身对法律要求的理解，(2) 用户向法律顾问和其他 顾问的咨询，或 (3) 直接与适当法规监管机构的联系。

本指南不定义或制订法律权利或义务，并且 Excellence Through Stewardship (ETS, 监管创优) 特别声明对此类权利或义务不承担任何责任。对于本指南中所含信息的准确性和完整性，或其中的常规程序和流程对于消除述及操作或流程的固有风险的充分性，ETS 及其成员不作任何明示或暗示的担保或陈述；对于使用或信赖本指南中所含的任何信息、程序、结论或意见而导致的任何结果，ETS 及其成员也不承担任何责任。ETS 不承担因更新本指南所引起的责任。

模块 3

隔离田间试验

在产品生命周期中，隔离田间试验意味着首次将生物技术植物²⁰投放到环境当中。因此，这类活动与在隔离防范设施（如实验室、生长室和温室）内从事的活动以及与在法规权威机构批准产品生产后而进行的繁种或商业栽培活动显著不同。

无论产品是生物技术作物还是非生物技术作物，用来评估产品效益和农艺性状的田间试验对于产品开发而言都是至关重要的。对生物技术植物进行田间试验是产品开发的重要环节，此活动让产品开发商有更多的机会收集数据，这些数据不但可用于确保符合种植国以及主要进口国法规监管机构制定的衡量环境、食品和饲料安全性的标准和信息要求。隔离田间试验通常规模较小，有时为了确认产品的品质性状和农艺性状，以及为支持食品、饲料和环境安全性评估而提供充分的分析测试材料，也可扩大田间试验规模。为在具有功能性监管体系的重要进口国获得生物技术植物授权之前，也可利用隔离田间试验来种植原原种（参见模块 4）。

要将所需性状渗入优良种质，可以选择特定的转基因品系。采用传统植物育种技术（例如：引导性和控制性异花授粉和选择技术）即可实现渗入，这种方法与非转基因品种开发中使用的方法类似。由于优良种质的育种工作通常会在法规监管机构颁发产品授权之前进行，因此可能有必要对育种区进行隔离防范。无论采用何种育种计划，维护植物产品的完整性都十分关键。

当与第三方（例如服务承包商，研究承包商，技术转让许可证持有者）合作时，协议要包括监管和质量管理规定以维持植物产品的完整性是十分重要的。

²⁰ 本文档定义的植物指任何用于繁殖或可以繁殖的植物（包括植物器官）。文档中多次提到种子或种子生产方式和作物管理。由于以非种子方式（如无性繁殖）也可以实现植物的繁殖，因此本文档虽然使用了“种子”一词，但文档同样适用于非种子繁殖的情况。

产品完整性问题分析

- 对要种植植物材料的鉴别错误和对要种植植物材料的转基因纯度评估错误
- 对要种植植物材料的鉴别错误及对要收获和保留的植物材料的转基因纯度评估错误
- 对植物的隔离和控制不足，未能限制远缘杂交
- 运输、清洁或加工过程中种子贮藏批次的无意物理混合或合并
- 对未获授权处理错误

确定关键控制点

- 分离存储在种植国未获授权²¹的植物材料
- 准备要种植的植物材料
- 将植物材料转移到田间试验场地进行种植（包括在种植之前转移到中转设施，如野外试验站）
- 种植该材料
- 收获种子、颗粒或植物产品
- 加工种子、颗粒或植物产品
- 将植物材料移出田间试验场地
- 确认封闭隔离
- 隔离防范以避免在花粉流通过程中的无意交叉污染
- 贮藏收获的材料（如果适用）

²¹ 未获授权是指生物技术植物材料未被相关监管当局批准释放到环境中以用于栽培或食品和饲料链中。

- 在种植国使用收获的材料
- 材料处理

确立并实施

- 预防措施
 - 制定场地选择的程序和受控的环境释放计划
 - 对植物材料的贴记标签²²、追溯和处置，此为存货盘存系统的一部分
 - 程序，以确保妥当记录用于识别植物或种子的标签，并可检索与其特征相关的信息
 - 内部工作流程和可追溯性 SOP
 - 转移方案或流程，以便不同机构、部门、组织或地域之间的可追溯性
 - 用于种植的方案和 / 或 SOP（例如，确保用于种植的任何设备的程序在使用之前和之后不含污染物种子 / 材料；绘图设计清楚且易于遵循，以防止错误，例如错误的基因型种植在错误的地块）
 - 用于收获植物材料的方案和 / 或 SOP，以防止地块内或地块之外其他来源的其他基因型的交叉污染（例如，确保用于收获的任何设备或容器（例如袋子，垃圾箱和信封）在使用前不含污染物种子/材料）
 - 封闭隔离的方法和控制手段（例如：出于确保转基因纯度的需要在田间试验区内部和周边区域采取的繁殖隔离措施、在花粉流通过程中在不同转基因品系试验之间进行的人员以及设备活动、在将设备转移到试验场地外之前进行的清洁措施、在收获季节或者收获后对植物材料的处理措施和针对收获后土地使用限制的措施）

²² 在本模块中，贴记标签是指用于帮助确认植物产品身份的名称和 / 或其它鉴别信息的标签（例如，种子包装袋标签）。

- 对与隔离田间试验活动相关的个人进行培训
- 监控和验证程序
 - 确认：
 - 转移至田间试验场地之前的植物特征
 - 从试验场地转移出来时，通过文档记录或者必要时采用诊断方法对植物材料进行植物鉴定和转基因纯度评估²³
 - 通过评估进行隔离评估
 - 定期监管田间试验场地，确保根据管理规定和内部操作要求落实田间试验场地隔离防范管理措施
 - 自愿检测
- 纠正措施
 - 如果发现植物鉴别错误，鉴别正确却非预期的基因型，或无法确认其特征，应对植物材料及任何衍生物进行审核，并确定适当的处理办法。
 - 纠正任何可能影响田间试验场地封闭隔离效果的缺点，并评估对植物产品完整性的影响。
 - 根据需要向 **SOP** 中添加纠正措施或变更程序。
 - 如果适用，针对其中包括的程序变更对人员进行培训
 - 为潜在的监管性合规事件添加报告和决议程序

²³ 在本文档中，除非特殊指明，可通过程序性确认方式（例如：文档记录）或分析性确认方式（例如：实验室化验）或兼而采取这两种方式进行特征确认。具体选择的方式取决于具体情况，可能需要逐例评估。

- 事件升级和响应程序
 - 确立并实施事件响应程序（参考《事件响应管理指南》）
 - 编制文档，以确保人员接受培训来遵循完善的体系对关于生物技术植物材料的失控或隔离防范的任何事件进行报告和升级
 - 确保采取纠正活动并以文档记录。如果适用，向适当的监管机关汇报事件。
- 记录保存和文档编制程序
 - 对试验活动、鉴别和可追溯性的文档记录应本着安全、易查阅和适当保存的原则
 - 应确立并实施开发和记录试验方案的方法，为试验实施从规划到收获材料的最终处理提供执行指导方针
 - 与不合规事件和后续行动相关的文件保留程序
 - 对有关监管性状态和试验要求（如果适用）的变化进行沟通的流程。例如，将隔离田间试验由受监管状态转为受管理状态

隔离田间试验用资源

管理规定和其它准则

管理隔离田间试验场地需要开展许多工作来遵守法规监管机构制定的试验授权条款和条件。这些工作必须贯穿整个试验过程，包括收获阶段和监控或收获后土地使用限制的规定期限。大多数管理授权均针对隔离田间试验的管理发布了管理规定和辅助性指南。举例如下：

- **USDA/APHIS. 生物技术管理处 (2012) 授权用户指南附电子授权特别准则**
http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/permit_guidance.pdf
- **USDA/APHIS 生物技术管理处 (2007) 用户指南：通告 — 美国农业部，动植物卫生检查处 (USDA/APHIS) (位于马里兰州里弗代尔)**
http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/notification_guidance_0311.pdf
- 《试验性使用授权》 — 40 CFR 172 规定。
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2011-title40-vol24/pdf/CFR-2011-title40-vol24-part172.pdf>
- 《引进使用基因工程技术改造或制造的生物或产品属植物害虫或有理由相信其可能为植物害虫》 — 7 CFR Part 340 规定。
http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/7_cfr_340.pdf

此外，生物技术产业协会 (BIO) 还开发了两款教学工具用于帮助用户更好地理解和履行在美国境内进行隔离田间试验的管理责任。

- **理解与实施手册 《生产植物制成医药品和植物制成工业产品的隔离防范分析和关键控制点计划》**可作为参考文档，指导制定具有各公司特色的 CACCP 计划，详细讲解了与其各自的植物寄主生产系统相一致的操作程序和规则。
<http://www.bio.org/articles/plant-biotechnology-containment-analysis-and-critical-control-point-caccp-plan>
- 《生物技术农作物隔离田间试验期间的管理准则》，提供了关于通知和授权的程序信息、遵从与执行、转移与存储、试验场地管理、收获管理、收获后的管理、审计和验证、植物结合性杀虫剂的试验性使用授权的信息。
<http://www.bio.org/articles/regulatory-guidelines-during-field-trials-biotech-crops>

其它与隔离田间试验的管理相关的资料包括：

- 加拿大作物生命组织。《隔离田间试验工作的合规管理计划》
<http://www.croplife.ca/eventscalendar/compliance-management-for-confined-field-trials-course>
- 国际作物生命协会。(2010).《生物技术植物隔离田间试验合规性管理》— 国际作物生命协会（位于布鲁塞尔）
<http://www.croplife.org/Files/Upload/Docs/Biotech/FTC%20Manual%20FINAL.pdf>

表格示例

Excellence Through Stewardship（监管创优）成员有权限访问可以为其各种流程的文档而定制的表格示例。欲了解更多信息，请联系 info@ExcellenceThroughStewardship.org。

模块 4

种植与繁殖

免责声明

《关于维护植物生物技术产品完整性的指南》（指南）仅作参考之用，帮助用户制定和实施特定于其自身组织的流程，以用于维护植物生物技术产品的完整性。

各组织应根据所涉及产品的规模、性质和复杂程度，灵活应用本指南。本指南仅涉及典型情况，并非详尽无遗。在下列情形下，本指南的任何用户应考虑自身的具体情况：(1) 制定该组织特定的监管流程；及 (2) 遵循任何适用的法律要求。

本指南不能，也不应代替 (1) 用户自身对法律要求的理解，(2) 用户向法律顾问和其他顾问的咨询，或 (3) 直接与适当法规监管机构的联系。

本指南不定义或制订法律权利或义务，并且 Excellence Through Stewardship (ETS, 监管创优) 特别声明对此类权利或义务不承担任何责任。对于本指南中所含信息的准确性和完整性，或其中的常规程序和流程对于消除所述及操作或流程的固有风险充分性的充分性，ETS 及其成员不作任何明示或暗示的担保或陈述；对于使用或信赖本指南中所含的任何信息、程序、结论或意见而导致的任何结果，ETS 及其成员也不承担任何责任。ETS 不承担因更新本指南所引起的责任。

模块 4

种植与繁种

种植²⁴与繁种是一个持续过程，在这一过程中按照既定的标准和要求种植植物产品，以确保产品在分销给种植者之前维持遗传一致度、品种纯度并符合特定的质量标准。许多国家都通过立法来约束种子生产的质量控制体系，繁种便属于这一体系的一部分。

在法律要求进行种子注册和 / 或认证的国家，繁种过程通常会经历四个阶段：原原种、原种、注册种子和认证种子²⁵。也有经 **OECD** 种子方案认可为预基本（原原种）、基本（基础/注册种子）和认证种子。即使在不需要正式注册和认证的国家，以下定义也被普遍认为是繁种的不同阶段。原原种由初始或发起的植物育种组织直接控制。原原种首次增殖产生的后代通常称为原种，这类种子会经过处理，使其保持特定的遗传一致度和纯度。注册种子是原原种或原种的后代，用于保持符合要求的遗传纯度和一致度。认证种子是繁种过程的最后一个阶段，通常由原种或注册种子繁殖而来。通常建议使用注册种子进行商业生产。

²⁴ 本文档定义的植物指任何用于繁殖或可以繁殖的植物（包括植物器官）。文档中多次提到种子或种子生产方式和作物管理。由于以非种子方式（如无性繁殖）也可以实现植物的繁殖，因此本文档虽然使用了“种子”一词，但文档同样适用于非种子繁殖的情况。

²⁵ http://www.aosca.org/Page/Seed_Certification.aspx?nt=96

当与第三方（例如服务承包商，研究承包商，技术转让许可证持有者）合作时，协议要包括监管和质量管理规定以维持植物产品的完整性是十分重要的。

当某个特定生物技术植物及其相关性状的种植与繁殖在设有功能性监管系统的主要进口国获得进口授权之前已在种植国获得授权时，该种子的生产田地需按照类似隔离试验的标准予以管理²⁶，其衍生的种子或植物需要被当作未获授权²⁷材料进行处理（参见模块 3），或者合理疏导避免贸易中断。

产品完整性问题分析

- 植物隔离措施不够充分而未能防止意外远缘杂交
- 对要种植的植物材料鉴别错误
- 对要收获和保留的植物材料鉴别错误
- 植物材料意外发生物理混杂
- 隔离距离有助于处理远源杂交和近源杂交
- 处理错误
- 对种植、收获、运输和搬运设备以及贮藏设施的清洁工作不彻底

确定关键控制点

- 准备要种植的植物材料的种子包装、贮藏和准备
- 将植物材料转移到田间进行种植
- 处理被监管 / 被管理对待的种子
- 必要时确认生殖隔离是否到位

²⁶ 在美国，获得商业授权之前的种子生产都应先获得 USDA 授权或通知，并在隔离田间试验环境下进行。

²⁷ 未获授权是指生物技术植物材料未被相关监管当局批准释放到环境中以用于栽培或食品和饲料链中。

- 必要时植物授粉、收获、农作物损毁、收获后监控
- 将植物材料转移出田间进行清洁、加工、包装、贮藏或运输
- 贮藏
- 如果尚未获得关键的进口授权，谷物的替代用途（例如农场饲料、乙醇生产）

确立并实施

- 预防措施
 - 由强大的培训记录支持的有效流程和程序描述
 - 质量保证和控制流程，以确保妥当测试种子，记录结果
 - 对植物材料的贴记标签²⁸、追溯和处置，此为存货盘存系统的一部分
 - 程序，以确保妥当记录用于识别种子或植物的标签，并可检索与其特征相关的信息。
 - 内部工作流程和可追溯性 **SOP**
 - 转移方案或流程，以便在不同机构、部门、组织或地域之间具有可追溯性
 - 必要时确立并实施确保生殖隔离的方法和控制手段（例如：遵守原原种、原种、注册种子和认证种子的国家标准）
 - 对设备进行适当清洁和消毒的方法和控制手段
 - 对种子进行贮藏、运输和处理的方法和控制手段

²⁸ 在本模块中，贴记标签是指粘贴用于帮助确认植物产品身份的名称和 / 或其它鉴别信息的标签（例如，种子包装袋标签）。

- 如果适用，对参与了与种植和繁殖相关活动（包括隔离田间试验）的人员进行培训
- 监控和验证程序
 - 确认：
 - 种子或植物材料转移至田间之前的种子或植物特征
 - 从田间转移出来时，通过文档记录或者必要时采用诊断方法²⁹对种子或植物材料进行种子或植物鉴定和转基因纯度评估。（这一准则适用于可用作进一步繁殖或种植的植物材料。）
 - 确立并实施针对适当的收获后监测要求的方法和手段
 - 贮藏和或运输期间的种子或植物鉴定
 - 监控繁殖计划，确保管理措施（包括生殖隔离）到位，能够满足原原种、原种、注册种子和认证种子的内部操作要求和外部（例如：种子认证机构）标准。
- 纠正措施
 - 如果植物鉴别错误，鉴别正确却非预期的基因型，或无法确认其特征，应对植物材料及任何衍生物进行审核，并确定适当的处理办法。
 - 纠正任何可能会影响田间生殖隔离的缺点，并评估对植物产品完整性的影响。
 - 根据需要向 SOP 中添加纠正措施或变更程序。
- 事件升级和响应程序
 - 确立并实施适当的事件响应程序，以确保及时准确地报告纠正行动

²⁹ 在本文档中，除非特殊指明，可通过程序性确认方式（例如：文档记录）或分析性确认方式（例如：实验室化验）或兼而采取这两种方式进行特征确认。具体选择的方式取决于具体情况，可能需要逐例评估。

- 编制文档，以确保人员接受培训来遵循完善的体系对关于生物技术特征的失控或隔离防范的任何事件进行报告和升级
- 记录保存和文档编制程序
 - 生产、鉴别和可追溯性的文档记录应本着安全、易查阅和适当保存的原则
 - 编制程序，用于保存与不合规事件和后续应对措施相关的文档记录

模块 5

商业种植与种子分销

免责声明

《关于维护植物生物技术产品完整性的指南》（指南）仅作参考之用，帮助用户制定和实施特定于其自身组织的流程，以用于维护植物生物技术产品的完整性。

各组织应根据所涉及产品的规模、性质和复杂程度，灵活应用本指南。本指南仅涉及典型情况，并非详尽无遗。在下列情形下，本指南的任何用户应考虑自身的具体情况：(1) 制定该组织特定的监管流程；及 (2) 遵循任何适用的法律要求。

本指南不能，也不应代替 (1) 用户自身对法律要求的理解，(2) 用户向法律顾问和其他 顾问的咨询，或 (3) 直接与适当法规监管机构的联系。

本指南不定义或制订法律权利或义务，并且 Excellence Through Stewardship（ETS，监管创优）特别声明对此类权利或义务不承担任何责任。对于本指南中所含信息的准确性和完整性，或其中的常规程序和流程对于消除所述及操作或流程的固有风险充分性的充分性，ETS 及其成员不作任何明示或暗示的担保或陈述；对于使用或信赖本指南中所含的任何信息、程序、结论或意见而导致的任何结果，ETS 及其成员也不承担任何责任。ETS 不承担因更新本指南所引起的责任。

模块 5

商业种植与种子分销

维护商业种子的植物产品完整性依然十分重要，因为所有国家 / 地区可能无法同时对其进行管理授权。在对任何生物技术植物或种子进行商业推广或分销之前，产品开发商或其授权经营商应获得所有必要的管理授权，这是按照产品投放监管指南进行市场投放的先决条件。授权可能包括环境、食品和饲料安全授权以及其它根据国家种子和 / 或植物检疫规定作出的要求。如果产品用于食品或饲料，应计划实施适当的检测方法或商业测试以确认植物产品的完整性。

植物生物技术产品的整个分销渠道通常不是由一个实体控制，而是由参与生产、贮藏、调制、加工产品和将产品分销给客户的多个实体共同控制。因此，一个单独的实体可能无法参与到植物生物技术产品生产和分销过程的各个环节。但是，各个实体都有责任保证其职责范围内的步骤得到妥善实施。

本模块为生物技术植物³⁰或种子产品的开发商、生产商、授权经营商和分分销提供指南，用于与将生物技术植物或种子产品引入或分销到商业分销渠道和上市相关的活动。本模块涉及以下活动：加工、调制、处理、贮藏和包装通过种子和植物繁育产生的产品。本模块可能涉及的其他活动包括确定种子批次的纯度；在商业分销之前，将材料从生产或加工场地移动或转移到后续加工或贮藏场地，或将其从这些场地转出；在商业分销之前的各个加工和包装阶段存储和管控和产品和库存。所涉及的最终活动包括将产品成品转移到商业分销点进行分销，将产品通过市场分销给客户。

³⁰ 本档定义的植物指任何用于繁殖或可以繁殖的植物（包括植物器官）。文档中多次提到种子和 / 或种子生产方式和作物管理。由于以非种子方式（如无性繁殖）也可以实现植物的繁殖，因此本档虽然使用了“种子”一词，但文档同样适用于非种子繁殖的情况。

当与第三方（例如服务承包商，研究承包商，技术转让许可证持有者）合作时，协议要包括监管和质量管理规定以维持植物产品的完整性是十分重要的。

产品完整性问题分析

- 对产品身份鉴定的错误
- 性状纯度的错误³¹
- 显现非预期性状
- 植物材料意外发生物理混杂

确定关键控制点

- 将需要清洗、调制、包装、贮藏和 / 或运输的植物材料转移到组织内部，并贴记标签³²
- 将需要清洗、调制、包装、贮藏和 / 或运输的植物材料转移到中转机构或最终目的地，并贴记标签
- 为即将分销的材料录入和准备订单。

确立并实施

- 预防措施
 - 确定适当的种子质量标准以使植物 / 种子可用于预定用途
 - 实施适当的质量控制策略保证种子质量标准得以满足

³¹ 在本文档中，性状纯度是指对植物材料中预期性状留存程度和非预期性状缺失程度的度量。

³² 在本模块中，贴记标签是指粘贴用于帮助确认植物产品身份的名称和 / 或其它鉴别信息的标签（例如，种子包装袋标签）。

- 对植物材料的贴记标签、追溯和处理（此为存货盘存系统的一部分），以用于包括商业分销在内的各种活动。
- 程序，以用于将识别植物产品的信息记录在标签上，并与产品特征和产品历史的相关文档建立联系
- 内部工作流程和可追溯性 SOP
- 转移方案或流程，以便在不同机构、部门、组织和地域之间具有可追溯性
- 设备清洁和检查的方案和流程，以避免植物材料发生意外物理混合（必要时应考虑使用专用设备）
- 确种子加工、仓储和营销流程以维护植物产品的完整性并避免发生意外物理混合。
- 监控和验证程序
 - 在对植物进行清洁、包装和运输之前，通过文档记录确认植物特征，必要时采用诊断方法验证其特征³³
 - 验证植物产品满足预期用途的质量标准
- 纠正措施
 - 如果发现植物材料鉴别错误，鉴别正确却非预期的基因型，或无法确认其特征，应确定该植物材料及其任何衍生物的处理办法
 - 确立并实施接收、管控和确定如何处理回收材料的流程
 - 更新标准操作程序，防范不合规事件再次发生

³³ 在 ETS《关于植物生物技术产品的植物产品完整性维护指南》中，除非特殊指明，可通过程序性确认方式（例如，文档记录）或分析性确认方式（例如，实验室化验）或兼而采用这两种方式来进行特征确认。具体选择的方式取决于具体情况，可能需要逐例评估。

- 如果适用，针对其中包括的程序变更对人员进行培训
- 事件升级和响应程序
 - 编制文档，以确保人员接受培训来遵循完善的体系对关于生物技术植物材料的失控或隔离防范进行报告和升级任何事件
 - 涵盖适当的事件响应程序，以确保及时准确地报告纠正行动
- 记录保存和文档编制程序
 - 编制程序，生产、调制、分销、鉴别和可追溯性的文档记录应本着安全、易查阅和适当保存的原则
 - 编制程序，用于保存与不合规事件和后续应对措施相关的文档记录