

Serie OCSE

su

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO
E CONTROLLO DI CONFORMITÀ

Numero 1

**PRINCIPI DI BUONA PRATICA
DI LABORATORIO DELL'OCSE**

Monografia ambiente n. 45

Direttorato dell'Ambiente

ORGANIZZAZIONE PER LA COOPERAZIONE E LO SVILUPPO ECONOMICI

Parigi 1992

© OCSE, 1992

© Per l'edizione italiana: Istituto Superiore di Sanità, 1997

Per motivi tecnici il testo non è disponibile on-line nella sua versione originale (in inglese e francese).

INDICE

Premessa	p.	5
PARTE PRIMA		
Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE	»	7
Sezione I INTRODUZIONE		
Prefazione	»	7
Campo di applicazione	»	7
Definizione dei termini	»	8
Sezione II PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO		
Organizzazione del Centro di saggio e del personale	»	9
Programma di assicurazione di qualità	»	11
Strutture	»	12
Apparecchiature, materiali e reagenti	»	13
Sistemi di saggio	»	13
Sostanze in esame e di riferimento	»	14
Procedure operative standard	»	15
Esecuzione dello studio	»	16
Relazione sui risultati dello studio	»	18
Deposito e conservazione dei documenti e dei materiali	»	19
PARTE SECONDA		
Atti del Consiglio dell'OCSE sui principi di BPL e controllo di conformità	»	21
Decisione del Consiglio relativa alla reciproca accettazione dei dati per la valutazione delle sostanze chimiche [C(81)30(Final)]		
Decisione-Raccomandazione del Consiglio sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio [C(89)87(Final)]	»	21
Decisione-Raccomandazione del Consiglio sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio [C(89)87(Final)]	»	23

PREMESSA

Le leggi di controllo sulle sostanze chimiche emanate negli ultimi anni nei Paesi Membri dell'OCSE impongono il saggio e la valutazione di tali sostanze allo scopo di determinarne i potenziali effetti negativi. Un principio fondamentale di questa normativa è che la valutazione dei rischi associati alle sostanze chimiche dovrà basarsi su dati sperimentali di qualità assicurata.

La buona pratica di laboratorio (BPL) mira a promuovere la qualità e la validità dei dati sperimentali. Si tratta di un concetto gestionale che interessa il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi di laboratorio vengono concepiti, eseguiti, controllati, registrati e riportati.

L'applicazione della BPL è di estrema importanza per le autorità nazionali cui compete la responsabilità di valutare i dati sperimentali ed il rischio chimico. Anche la questione concernente la qualità dei dati assume una dimensione di portata internazionale. Se i vari Paesi possono fare affidamento sui dati sperimentali elaborati in altri Stati, è possibile evitare di ripetere saggi già effettuati, riducendo i costi a carico dei governi e delle industrie. Inoltre, principi e procedure comuni di BPL facilitano lo scambio di informazioni e prevengono l'insorgenza di barriere commerciali, contribuendo contemporaneamente alla protezione della salute e dell'ambiente.

I principi di BPL elaborati dall'OCSE sono stati sviluppati da un Gruppo di esperti di BPL costituito nel 1978 nell'ambito del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche. Le normative di BPL relative agli studi di laboratorio preclinici, pubblicate dalla Food and Drug Administration nel 1976, hanno fornito le basi per il lavoro svolto dal Gruppo di esperti. Il Gruppo è stato presieduto dal Dr. Carl Morris, membro della United States Environmental Protection Agency. Ad esso hanno partecipato le seguenti nazioni e organizzazioni: Australia, Austria, Belgio, Canada, Danimarca, Francia, Repubblica Federale Tedesca, Gran Bretagna, Grecia, Italia, Giappone, Paesi Bassi, Nuova Zelanda, Norvegia, Svezia, Svizzera, Stati Uniti, la Commissione delle Comunità Europee, la World Health Organization e l'International Organization for Standardization (ISO/CERTICO).

I principi di BPL esposti nella parte prima di questa pubblicazione sono stati discussi nelle sedi politiche competenti dell'Organizzazione e il loro impiego è stato raccomandato formalmente ai Paesi Membri a decorrere dal Consiglio dell'OCSE del 1981. Essi costituiscono parte integrante della Decisione adottata dal Consiglio relativa al reciproco riconoscimento dei dati, con la quale si stabilisce che "i dati ottenuti nella sperimentazione di sostanze chimiche da parte di un Paese Membro dell'OCSE in accordo con le Linee guida OCSE per i saggi ¹ e con i principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE dovranno essere accettati dagli altri Paesi Membri per scopi di valutazione e per gli altri impieghi relativi alla protezione della salute umana e dell'ambiente" [C(81)30(Final)].

I principi di BPL dell'OCSE sono stati pubblicati per la prima volta nel 1982 in *Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals* ². La pubblicazione comprendeva istruzioni fornite dal Gruppo di esperti nella relazione finale. Fin dai primi anni '80 l'OCSE ha continuato ad elaborare e perfezionare queste istruzioni ed ha svolto un ulteriore lavoro sugli aspetti di conformità nazionale e internazionale alla BPL, nonché sul controllo di tale conformità. I risultati di quel lavoro vengono pubblicati a partire dal 1991 in questa monografia OCSE sulla buona pratica di laboratorio e controllo di conformità. E' quindi opportuno che i principi di BPL, così come gli Atti del Consiglio a riguardo, costituiscano l'oggetto di questo primo numero della serie.

¹ OECD *Guidelines for the Testing of Chemicals* (1981 e serie successive).

² OECD, 1982, esaurito.

PARTE PRIMA

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO DELL'OCSE³

Sezione I

INTRODUZIONE

Prefazione

Diversi Paesi Membri dell'OCSE hanno recentemente emanato normative per il controllo delle sostanze chimiche, mentre altri si apprestano a fare altrettanto. Di solito queste leggi prevedono che il produttore si incarichi di effettuare gli studi di laboratorio e ne sottoponga i risultati ad un'autorità governativa, la quale ne valuta i potenziali effetti negativi a carico della salute umana e dell'ambiente.

I governi e le industrie sono sempre più attenti alla qualità degli studi sui quali si basa la valutazione del rischio; di conseguenza diversi Paesi Membri dell'OCSE hanno stabilito, o prevedono di stabilire, criteri utili alla conduzione di questi studi.

Al fine di evitare diversi schemi di attuazione che potrebbero ostacolare il commercio internazionale delle sostanze chimiche, i Paesi Membri hanno ravvisato la grande opportunità che si offre per armonizzare, a livello internazionale, i metodi sperimentali e le buone pratiche di laboratorio.

Nel corso del 1979-80, nel quadro del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche, un Gruppo internazionale di esperti ha sviluppato questo documento concernente i "Principi di buona pratica di laboratorio (BPL)", utilizzando pratiche ed esperienze scientifiche e gestionali di uso comune, tratte da diverse fonti nazionali ed internazionali.

Lo scopo di questi principi di buona pratica di laboratorio è promuovere lo sviluppo di dati sperimentali di qualità. La confrontabilità della qualità dei dati sperimentali costituisce la base necessaria per l'accettazione reciproca di tali dati tra i vari Paesi.

Se i singoli Paesi possono fare affidamento sui dati sperimentali sviluppati in altri Paesi, è possibile evitare di ripetere saggi già effettuati, realizzando in tal modo economie di costi e di tempo. L'applicazione di questi principi dovrà contribuire ad evitare la creazione di barriere tecniche al commercio ed a migliorare ulteriormente la protezione della salute umana e dell'ambiente.

1. Campo di applicazione

I principi di BPL dovranno essere applicati ai saggi sulle sostanze chimiche al fine di ottenere dati relativi alle loro proprietà e/o alla loro sicurezza rispetto alla salute umana e all'ambiente.

³ I principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE sono contenuti nell'Allegato II della Decisione del Consiglio relativa alla reciproca accettazione dei dati per la valutazione delle sostanze chimiche [C(81)30(Final)] (per il testo della Decisione del Consiglio si veda pag. 21).

Gli studi in regime di buona pratica di laboratorio comprendono anche le attività relative agli studi sul campo. Questi dati vengono sviluppati allo scopo di soddisfare esigenze di natura normativa.

2. Definizione dei termini

2.1 Buona pratica di laboratorio

1. La buona pratica di laboratorio (BPL) riguarda il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi di laboratorio vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati.

2.2 Termini relativi all'organizzazione di un Centro di saggio

1. Per *Centro di saggio* si intende l'insieme di persone, locali e unità operative necessarie per l'esecuzione dello studio.
2. Il *Direttore dello studio* è la persona responsabile dell'esecuzione complessiva dello studio.
3. Il *programma di assicurazione di qualità* è un sistema di controllo interno concepito per verificare che lo studio venga effettuato in conformità ai principi di buona pratica di laboratorio.
4. Le *procedure operative standard (POS)* sono procedure scritte che descrivono le modalità in cui bisogna effettuare determinati saggi o attività di laboratorio di tipo usuale, normalmente non specificate in dettaglio nel programma degli studi o nelle linee guida per i saggi.
5. Il *Committente* è quella persona o entità che commissiona e/o finanzia uno studio.

2.3 Termini relativi allo studio

1. Per *studio* s'intende un esperimento o una serie di esperimenti nei quali una sostanza chimica viene esaminata allo scopo di ottenere dati sulle sue proprietà e/o sulla sua sicurezza rispetto alla salute umana e all'ambiente.
2. Il *programma degli studi* indica quel documento in cui si definiscono tutte le modalità dello studio.
3. Le *Linee guida OCSE per i saggi* sono norme relative alla sperimentazione delle sostanze chimiche la cui attuazione viene raccomandata dall'OCSE ai Paesi Membri.
4. Il *sistema di saggio* è un sistema animale, vegetale, microbico, cellulare, subcellulare, chimico o fisico, o una combinazione di tali sistemi, utilizzato in uno studio.
5. I *dati grezzi* sono tutti i resoconti e i documenti di laboratorio originali o copie conformi, risultanti dalle osservazioni originali e dalle attività svolte nel corso di uno studio.

6. Per *reperto* s'intende qualunque materiale derivante da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o deposito.

2.4 *Termini relativi alla sostanza in esame*

1. La *sostanza in esame* è una sostanza o miscela di sostanze chimiche sottoposta allo studio.
2. La *sostanza di riferimento (sostanza di controllo)* indica una ben definita sostanza chimica, o miscela, diversa dalla sostanza in esame, utilizzata per fornire una base di confronto con quest'ultima.
3. Il *lotto* è una specifica quantità o una partita della sostanza in esame o di riferimento prodotta durante un ciclo di fabbricazione definito, in modo che si possa ritenere che abbia un carattere uniforme e che come tale venga indicata.
4. Il *veicolo (vettore)* indica qualunque agente che viene utilizzato per miscelare, disperdere o solubilizzare la sostanza in esame o di riferimento allo scopo di facilitarne la somministrazione al sistema di saggio.
5. Il *campione* indica una qualsiasi quantità di sostanza in esame o di riferimento.

Sezione II

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO

1. **Organizzazione del Centro di saggio e del personale**

1.1 *Responsabilità della Direzione*

1. La Direzione del Centro dovrà provvedere a che i principi di buona pratica di laboratorio vengano rispettati all'interno della struttura stessa.
2. La Direzione dovrà almeno:
 - a) garantire che si disponga di personale qualificato, di strutture, attrezzature e materiali adeguati;
 - b) tenere un fascicolo relativo alle qualifiche, formazione, esperienza e mansioni di ogni persona con funzioni direttive e tecniche;
 - c) garantire che il personale comprenda perfettamente le funzioni che è chiamato a svolgere e, se necessario, addestrarlo opportunamente;
 - d) garantire che siano adottate precauzioni sanitarie e di sicurezza conformi alle normative nazionali e/o internazionali;
 - e) garantire che vengano stabilite e applicate le opportune procedure operative standard;

- f) garantire l'esistenza di un programma per l'assicurazione di qualità dotato di personale specificatamente destinato ad esso;
- g) se necessario, concordare il programma degli studi con il Committente;
- h) garantire che eventuali variazioni al programma degli studi vengano approvate e registrate;
- i) conservare le copie di ogni programma degli studi;
- j) realizzare un archivio cronologico di tutte le procedure operative standard;
- k) garantire che vi sia personale sufficiente per assicurare l'esecuzione corretta e a tempo debito di ogni studio;
- l) prima dell'inizio di ogni studio, designare come Direttore dello stesso una persona in possesso delle qualifiche, preparazione ed esperienza appropriate. Qualora fosse necessario sostituire il Direttore dello studio nel corso dello studio stesso, tale sostituzione dovrà essere registrata;
- m) garantire che venga nominato un responsabile per la gestione degli archivi.

1.2 *Responsabilità del Direttore dello studio*

1. Il Direttore dello studio è responsabile della conduzione globale dello studio e della redazione del relativo rapporto finale.
2. Le responsabilità a carico del Direttore dovranno comprendere, tra l'altro, le seguenti funzioni:
 - a) approvare il programma degli studi;
 - b) garantire che vengano applicate le procedure specificate nel programma degli studi, e che qualsiasi modifica sia approvata e registrata unitamente alle ragioni che l'hanno causata;
 - c) assicurarsi che i dati prodotti vengano documentati e registrati interamente;
 - d) firmare e datare il rapporto finale per indicare l'accettazione della responsabilità della validità dei dati e per confermare la conformità ai principi di buona pratica di laboratorio;
 - e) garantire che al termine dello studio, il programma degli studi, il rapporto finale, i dati grezzi ed ogni materiale ausiliario siano trasferiti negli archivi.

1.3 *Responsabilità del personale*

1. Il personale dovrà adottare norme di sicurezza del lavoro. Le sostanze chimiche dovranno essere manipolate con la dovuta cura, finché non siano stati determinati i pericoli che esse presentano.

2. Il personale dovrà rispettare le norme di sicurezza sanitarie allo scopo di ridurre al minimo i rischi a suo carico e per assicurare l'integrità dello studio.
3. Il personale di cui siano note condizioni di salute o mediche che potrebbero pregiudicare l'esito dello studio dovrà essere escluso da quelle operazioni che possano influenzare quest'ultimo.

2. Programma di assicurazione di qualità

2.1 Generalità

1. Il Centro di saggio dovrà disporre di un programma scritto di assicurazione di qualità al fine di garantire che gli studi condotti siano conformi ai principi di buona pratica di laboratorio.
2. Il programma di assicurazione di qualità dovrà essere condotto da una o più persone, con piena conoscenza delle procedure di saggio, che vengono designate dalla Direzione del Centro e sono di fronte ad essa direttamente responsabili.
3. Tale personale non dovrà prendere parte allo studio sottoposto ad assicurazione di qualità.
4. Tale personale dovrà comunicare per iscritto ogni osservazione direttamente alla Direzione del Centro e al Direttore dello studio.

2.2 Responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità

1. Le responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità dovranno comprendere, tra l'altro, le seguenti funzioni:
 - a) accertare che il programma degli studi e le procedure operative standard siano a disposizione del personale che esegue lo studio;
 - b) garantire che i programmi degli studi e le procedure operative standard siano controllati mediante ispezioni periodiche del Centro di saggio e/o da verifiche dello studio in corso. Di tali operazioni dovrà essere conservata la documentazione;
 - c) comunicare prontamente alla Direzione del Centro e al Direttore dello studio qualsiasi deviazione non autorizzata dal programma degli studi e dalle procedure operative standard;
 - d) esaminare i rapporti finali per confermare che i metodi, le procedure e le osservazioni siano descritti accuratamente e che i risultati ottenuti rispecchino accuratamente i dati grezzi dello studio;
 - e) redigere e firmare una dichiarazione, da accludere al rapporto finale, che specifichi le date di effettuazione delle ispezioni e le date in cui eventuali osservazioni siano state riportate alla Direzione del Centro e al Direttore dello studio.

3. Strutture

3.1 Generalità

1. Per soddisfare tutte le esigenze poste in essere dallo studio in corso, il Centro di saggio dovrà essere di ampiezza, costruzione ed ubicazione adeguate, permettendo di ridurre al minimo qualsiasi inconveniente che potrà interferire con la validità dello studio.
2. Il Centro di saggio dovrà essere concepito in modo da garantire un livello adeguato di separazione delle diverse attività per assicurare la giusta conduzione di ogni studio.

3.2 Strutture relative al sistema di saggio

1. Il Centro di saggio dovrà avere un numero sufficiente di locali per garantire l'isolamento dei sistemi di saggio e dei singoli progetti relativi a sostanze che sono o si sospetta che siano pericolose.
2. Si dovrà disporre di strutture adeguate per la diagnosi, il trattamento e il controllo delle malattie, per garantire che i sistemi di saggio non subiscano livelli inaccettabili di deterioramento.
3. Dovranno essere previsti locali sufficienti per il deposito delle forniture e delle attrezzature. Questi ambienti dovranno essere separati dalle aree adibite al deposito dei sistemi di saggio e dovranno essere opportunamente protetti da infestazioni e contaminazioni. Per le derrate deperibili si dovrà garantire un sistema di refrigerazione adeguato.

3.3 Strutture per la manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento

1. Per evitare contaminazioni o mescolamenti dovranno esistere aree per la ricezione e il deposito delle sostanze in esame separate da quelle destinate alla miscelazione delle sostanze in esame con un veicolo.
2. Le aree di deposito per le sostanze in esame dovranno essere distinte da quelle che ospitano i sistemi di saggio e dovranno permettere di conservare la loro identità, concentrazione, purezza e stabilità ed assicurare un deposito sicuro delle sostanze pericolose.

3.4 Strutture per gli archivi

1. Dovranno essere previsti locali adibiti ad archivio per il deposito e la consultazione dei dati grezzi, rapporti, campioni e reperti.

3.5 Eliminazione dei rifiuti

1. La manipolazione e l'eliminazione dei rifiuti dovranno essere effettuate in modo da non mettere a repentaglio l'integrità degli studi in corso.
2. La manipolazione e l'eliminazione dei rifiuti prodotti nel corso di uno studio dovranno essere effettuate in modo conforme a criteri regolamentari

specifici. Ciò potrà includere l'adozione di provvedimenti per la raccolta, il deposito, l'eliminazione, la decontaminazione e il trasporto, nonché la conservazione della documentazione relativa alle attività suddette.

4. Apparecchiature, materiali e reagenti

4.1 Apparecchiature

1. Le apparecchiature utilizzate per l'ottenimento dei dati e per il controllo dei fattori ambientali pertinenti allo studio dovranno essere ubicate correttamente ed avere concezione e dimensioni adeguate.
2. Le apparecchiature utilizzate in uno studio dovranno essere periodicamente sottoposte ad operazioni di ispezione, pulizia, manutenzione e taratura conformemente alle procedure operative standard. Di tali procedure si dovrà conservare la documentazione.

4.2 Materiali

1. Le apparecchiature e i materiali utilizzati negli studi non dovranno interferire con i sistemi di saggio.

4.3 Reagenti

1. I reagenti dovranno essere opportunamente etichettati per indicarne l'origine, l'identità, la concentrazione e la stabilità. Tali informazioni dovranno comprendere la data di preparazione, la prima data di scadenza e le istruzioni specifiche per il deposito.

5. Sistemi di saggio

5.1 Chimico-fisici

1. Le attrezzature utilizzate per produrre dati chimico-fisici dovranno essere ubicate correttamente e dovranno avere concezione e capacità adeguate.
2. Le sostanze di riferimento dovranno essere utilizzate per contribuire a garantire l'integrità dei sistemi di saggio chimico-fisici.

5.2 Biologici

1. Per garantire la qualità dei dati dovranno essere stabilite e rispettate condizioni opportune per l'alloggiamento, la manipolazione e la cura dei diversi sistemi di saggio animali, vegetali e microbici, così come di altri sistemi cellulari e subcellulari.
2. Inoltre, tali condizioni dovranno essere conformi alle normative relative all'importazione, la raccolta, la cura e l'utilizzazione dei sistemi di saggio animali, vegetali o microbici, così come di altri sistemi cellulari e subcellulari.

3. I sistemi di saggio animali o vegetali di recente acquisizione dovranno essere isolati finché non sia stato valutato il loro stato di salute. Se si notasse un insolito tasso di mortalità o di morbilità, il lotto non dovrà essere utilizzato nello studio e, se necessario, dovrà essere eliminato senza inutili sofferenze.
4. Dovrà essere mantenuta la documentazione relativa alla fornitura, alla data e alle condizioni di arrivo.
5. I sistemi di saggio animali, vegetali, microbici, cellulari e subcellulari dovranno essere acclimatati all'ambiente di saggio per un periodo adeguato prima di iniziare uno studio.
6. Tutte le informazioni utili per la corretta identificazione di un sistema di saggio dovranno comparire sui contenitori e sugli alloggiamenti.
7. Dovranno essere documentati il trattamento e la diagnosi di tutte le patologie insorte prima o nel corso di uno studio.

6. Sostanze in esame e di riferimento

6.1 *Ricezione, manipolazione, campionatura e deposito*

1. Dovrà essere mantenuta la documentazione relativa alla caratterizzazione delle sostanze, alla data di ricevimento ed alle quantità ricevute e utilizzate.
2. Dovranno essere adottate procedure per la manipolazione, la campionatura e il deposito idonee a garantirne l'omogeneità e la stabilità e a impedire contaminazioni e mescolamenti.
3. I contenitori per il deposito dovranno riportare informazioni per l'identificazione, la data di scadenza più prossima e le istruzioni specifiche per il deposito.

6.2 *Caratterizzazione*

1. Tutte le sostanze in esame e di riferimento dovranno essere opportunamente identificate (ad esempio, mediante un numero di codice, il numero CAS, il nome).
2. Per ogni studio si dovrà conoscere l'identità delle sostanze in esame e di riferimento, compreso il numero dei lotti, la purezza, la composizione, le concentrazioni o le altre caratteristiche che permettano di definire nel modo opportuno ogni lotto.
3. Per ogni studio si dovrà conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di deposito.
4. Per ogni studio si dovrà conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di saggio.

5. Se la sostanza in esame viene somministrata in un veicolo, dovranno essere definite le procedure operative standard al fine di valutare l'omogeneità e la stabilità della sostanza in esame in quel veicolo.
6. Per gli studi in cui la durata del saggio della sostanza in esame è superiore a quattro settimane si dovranno conservare campioni di ciascun lotto della sostanza in esame ai fini della verifica analitica.

7. Procedure operative standard

7.1 Generalità

1. Un Centro di saggio dovrà avere procedure operative standard scritte, approvate dalla Direzione, volte ad assicurare la qualità e l'integrità dei dati prodotti nel corso dello studio.
2. Ciascuna sezione distinta del laboratorio dovrà poter disporre prontamente delle procedure operative standard relative alle attività che vi si svolgono. Testi, articoli e manuali pubblicati possono essere usati come integrazione alle suddette procedure operative standard.

7.2 Applicazioni

1. Le procedure operative standard dovranno essere disponibili, tra l'altro, anche per le categorie di attività di laboratorio elencate qui di seguito. I dettagli riportati nelle voci seguenti valgono come esempi illustrativi.
 - a) *Sostanze in esame e di riferimento*

Ricezione, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionamento e deposito.
 - b) *Apparecchiature e reagenti*

Utilizzazione, manutenzione, pulizia, taratura delle apparecchiature di misura e dei dispositivi per il controllo ambientale; preparazione di reagenti.
 - c) *Mantenimento della documentazione, redazione dei rapporti, deposito e consultazione*

Codificazione degli studi, raccolta di dati, redazione di rapporti, sistemi di indicizzazione, gestione dei dati, compreso l'uso di sistemi di elaborazione elettronica dei dati.
 - d) *Sistemi di saggio (come necessario)*
 - i) Allestimento dei locali e delle condizioni ambientali degli stessi per il sistema di saggio.
 - ii) Procedure per la ricezione, il trasferimento, la collocazione adatta, la caratterizzazione, l'identificazione e il trattamento appropriato dei sistemi di saggio.

- iii) Preparazione dei sistemi di saggio, osservazioni e valutazioni prima, nel corso e al termine di uno studio.
 - iv) Intervento nel caso di individui del sistema di saggio trovati moribondi o morti nel corso di uno studio.
 - v) Raccolta, identificazione e manipolazione dei reperti, compresa l'autopsia e l'istopatologia.
- e) *Procedure per l'assicurazione di qualità (AQ)*

Attività svolte dal personale incaricato dell'assicurazione di qualità nello svolgimento e nella presentazione delle verifiche degli studi, delle ispezioni e delle valutazioni dei rapporti finali degli studi.

- f) *Precauzioni sanitarie e di sicurezza*

In conformità alle norme e alle linee guida nazionali e/o internazionali.

8. Esecuzione dello studio

8.1 *Programma degli studi*

1. Per ogni studio dovrà essere redatto un programma scritto prima dell'inizio dello studio stesso.
2. Il programma degli studi dovrà essere conservato come parte dei dati grezzi.
3. Tutti i cambiamenti, le modifiche o revisioni del programma degli studi, con le modalità approvate dal Direttore dello studio, compresa(e) la(e) relativa(e) giustificazione(i) dovranno essere registrati, firmati e datati dal Direttore dello studio e conservati con il programma degli studi.

8.2 *Contenuto del programma degli studi*

Il programma degli studi dovrà contenere, tra l'altro, le seguenti informazioni:

1. *Identificazione dello studio e della sostanza in esame e di riferimento*
 - a) Un titolo descrittivo;
 - b) una dichiarazione che esponga la natura e lo scopo dello studio;
 - c) identificazione della sostanza in esame mediante un numero di codice o un nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);
 - d) la sostanza di riferimento da utilizzare.
2. *Informazioni relative al Committente e al Centro di saggio*
 - a) Nome e indirizzo del Committente;

- b) nome e indirizzo del Centro di saggio;
- c) nome e indirizzo del Direttore dello studio.

3. *Date*

- a) La data di approvazione del programma degli studi mediante la firma del Direttore dello studio e, se necessario, del Committente e/o della Direzione del Centro di saggio;
- b) le date proposte per l'inizio e il termine dello studio.

4. *Metodi di saggio*

- a) Riferimento alle Linee guida OCSE per i saggi o ad altre linee guida.

5. *Questioni particolari (come necessario)*

- a) Giustificazione della scelta del sistema di saggio;
- b) caratterizzazione del sistema di saggio come specie, razza, varietà, origine, numero, fascia di peso, sesso, età ed altre informazioni pertinenti;
- c) il metodo di somministrazione e le ragioni della sua scelta;
- d) i livelli di dose e/o la(e) concentrazione(i), la frequenza e la durata della somministrazione;
- e) informazioni dettagliate sul programma sperimentale, inclusi una descrizione della sequenza cronologica dello studio, tutti i metodi, i materiali e le condizioni e il tipo e la frequenza delle analisi, delle misurazioni, delle osservazioni e degli esami da eseguire.

6. *Documentazione*

- a) Una lista dei documenti da conservare.

8.3 *Esecuzione dello studio*

1. Ogni studio dovrà avere un contrassegno univoco di identificazione. Tutti gli elementi relativi allo studio dovranno recare tale contrassegno.
2. Lo studio dovrà essere eseguito nel rispetto del programma degli studi.
3. Tutti i dati ottenuti nel corso dell'esecuzione dello studio dovranno essere registrati immediatamente, in modo rapido, accurato e leggibile dalla persona che registra i dati. Tali documentazioni dovranno essere firmate o siglate e datate.
4. Qualsiasi modifica apportata ai dati grezzi dovrà essere effettuata in modo da non impedire l'accesso alle precedenti immissioni di dati e si dovranno specificare le motivazioni di tali variazioni, che dovranno essere contrassegnate mediante la data e la firma della persona che esegue la modifica.

5. I dati derivanti da inserimento diretto in calcolatore dovranno essere contrassegnati al momento dell'immissione dalla(e) persona(e) che la esegue(ono). Le correzioni dovranno essere immesse separatamente e classificate in base alla motivazione, indicando la data di immissione ed il nome della persona che le ha eseguite.

9. Relazione sui risultati dello studio

9.1 Generalità

1. Un rapporto finale dovrà essere preparato al termine dello studio.
2. E' raccomandata l'utilizzazione dell'International System of Units (SI).
3. Il rapporto finale dovrà essere firmato e datato dal Direttore dello studio.
4. Se nel rapporto finale vengono inclusi i rapporti redatti dai ricercatori responsabili di altre discipline utilizzate nello studio, detti rapporti dovranno essere firmati e datati dai loro autori.
5. Le correzioni e le aggiunte apportate al rapporto finale dovranno essere presentate in forma di emendamento. Gli emendamenti dovranno precisare chiaramente il motivo delle correzioni o delle aggiunte e dovranno essere firmati e datati dal Direttore dello studio e dai ricercatori responsabili di tutte le discipline in questione.

9.2 Contenuto del rapporto finale

Il rapporto finale dovrà includere, tra l'altro, le seguenti informazioni:

1. *Identificazione dello studio e della sostanza in esame e di riferimento*
 - a) Un titolo descrittivo;
 - b) l'identificazione della sostanza in esame mediante un numero di codice o un nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);
 - c) l'identificazione della sostanza di riferimento mediante il nome chimico;
 - d) la caratterizzazione della sostanza in esame, con menzione della purezza, della stabilità e dell'omogeneità.
2. *Informazioni relative al Centro di saggio*
 - a) Nome e indirizzo;
 - b) nome del Direttore dello studio;
 - c) nome di altri responsabili del Centro che hanno fornito rapporti presi in considerazione per la redazione del rapporto finale.

3. *Date*

- a) Le date di inizio e completamento dello studio.

4. *Dichiarazione*

- a) Una dichiarazione di assicurazione di qualità che certifichi le date in cui sono state effettuate le ispezioni e le date in cui ogni osservazione rilevata è stata comunicata alla Direzione e al Direttore dello studio.

5. *Descrizione dei materiali e dei metodi di saggio*

- a) Descrizione dei metodi e dei materiali utilizzati;
- b) indicazione del metodo di saggio utilizzato (Linee guida OCSE per i saggi o altre linee guida).

6. *Risultati*

- a) Un riassunto dei risultati;
- b) tutte le informazioni e i dati richiesti nel programma degli studi;
- c) una presentazione dei risultati, compresi i calcoli e i metodi statistici;
- d) una valutazione e una discussione dei risultati e, dove opportuno, le conclusioni.

7. *Deposito*

- a) Il luogo in cui i campioni, i reperti, i dati grezzi e il rapporto finale vengono conservati.

10. **Deposito e conservazione dei documenti e dei materiali**

10.1 *Deposito e consultazione*

1. Gli archivi dovranno essere progettati ed attrezzati per la sistemazione e il deposito idonei di quanto segue:
 - a) il programma degli studi;
 - b) i dati grezzi;
 - c) i rapporti finali;
 - d) i rapporti delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi eseguiti in conformità al programma di assicurazione di qualità;
 - e) i campioni e i reperti.
2. Il materiale conservato negli archivi dovrà essere catalogato in modo da facilitare il deposito ordinato ed una rapida consultazione.

3. Solo il personale autorizzato dalla Direzione dovrà aver accesso agli archivi. Il trasferimento dei materiali, fuori da e dentro gli archivi, dovrà essere opportunamente registrato.

10.2 *Conservazione*

1. I seguenti materiali dovranno essere conservati per il periodo indicato dalle autorità competenti:
 - a) programma degli studi, dati grezzi e rapporto finale di ogni studio;
 - b) documentazione relativa a tutte le ispezioni e alle verifiche effettuate nell'ambito del programma di assicurazione di qualità;
 - c) riassunto delle qualifiche, addestramento, esperienza e mansioni del personale;
 - d) documentazione e rapporti relativi alla manutenzione e alla taratura delle apparecchiature;
 - e) archivio cronologico delle procedure operative standard;
2. I campioni e i reperti dovranno essere conservati solo finché la qualità delle preparazioni ne permetta la valutazione.
3. Se un Centro di saggio o un Centro di archiviazione in appalto cessa la sua attività senza lasciare successori legali, gli archivi dovranno essere trasferiti presso gli archivi del(i) Committente(i) dello(degli) studio(i).

PARTE SECONDA**ATTI DEL CONSIGLIO DELL' OCSE SUI PRINCIPI DI BPL
E CONTROLLO DI CONFORMITÀ****DECISIONE DEL CONSIGLIO
relativa alla reciproca accettazione dei dati
per la valutazione delle sostanze chimiche
[C(81)30(Final)]**

(adottata dal Consiglio durante la 535^a riunione del 12 maggio 1981)

Il Consiglio,

Visti gli Articoli 2(a), 2(d), 3, 5(a) e 5(b) dell'Assemblea sulla Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economici del 14 dicembre 1960;

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 26 maggio 1972 sui principi di orientamento relativi agli aspetti economici internazionali delle politiche ambientali [C(72)128];

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 14 novembre 1974, relativa alla valutazione dei potenziali effetti ambientali causati dalle sostanze chimiche [C(74)215];

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 26 agosto 1976 relativa ai controlli sulla sicurezza dei prodotti cosmetici o di uso domestico [C(76)144(Final)];

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 7 luglio 1977, che stabilisce le Linee guida rispetto alle procedure ed ai requisiti utili ai fini della previsione degli effetti delle sostanze chimiche sull'uomo e sull'ambiente [C(77)97(Final)];

Vista la Decisione adottata dal Consiglio il 21 settembre 1978 relativamente al Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche e al programma di lavoro stabilito a riguardo [C(78)127(Final)];

Viste le conclusioni della prima riunione ad alto livello del Gruppo sostanze chimiche del 19 maggio 1980 concernenti il controllo degli effetti ambientali e sanitari delle sostanze chimiche [ENV/CHEM/HLM/80.M/1];

Considerata la necessità di un'azione concertata tra i Paesi Membri dell'OCSE al fine di salvaguardare l'uomo e l'ambiente dai danni causati dall'esposizione a sostanze chimiche pericolose;

Considerata l'importanza della produzione e del commercio internazionali delle sostanze chimiche, nonché dei vantaggi economici e commerciali reciproci che derivano ai Paesi Membri dall'armonizzazione delle politiche di controllo delle sostanze chimiche;

Considerata l'esigenza di ridurre al minimo l'onere di spesa associato alla sperimentazione sulle sostanze chimiche, nonché di utilizzare più efficacemente le poche strutture di saggio e le risorse umane specializzate disponibili nei Paesi Membri;

Considerata l'esigenza di incoraggiare la produzione di dati sperimentali validi e di alta qualità e viste le significative misure adottate a tale riguardo dai Paesi Membri dell'OCSE attraverso l'applicazione provvisoria delle Linee guida OCSE per le sperimentazioni e dei principi OCSE sulla buona pratica di laboratorio;

Considerati la necessità e i vantaggi inerenti al riconoscimento reciproco dei dati sperimentali utilizzati per la valutazione delle sostanze chimiche e per altre utilizzazioni relative alla protezione dell'uomo e dell'ambiente;

Su proposta della riunione ad alto livello del Gruppo sostanze chimiche, approvata dal Comitato ambiente;

Parte I

1. DECIDE che i dati prodotti nei saggi sulle sostanze chimiche in un Paese Membro dell'OCSE conformemente alle Linee guida OCSE sui saggi ed ai principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE dovranno essere accettati dagli altri Paesi Membri per fini di valutazione e per altri impieghi attinenti alla protezione dell'uomo e dell'ambiente.
2. DECIDE che, per gli scopi previsti nel quadro di questa decisione e di altri atti del Consiglio, le espressioni Linee guida OCSE sui saggi e principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE corrispondono agli orientamenti ed ai principi adottati dal Consiglio.
3. INCARICA il Comitato ambiente di esaminare le azioni intraprese dai Paesi Membri a seguito di questa decisione e di riferire periodicamente a tale riguardo al Consiglio.
4. INCARICA il Comitato ambiente di seguire un programma di lavoro concepito per facilitare l'attuazione di questa Decisione nell'intento di stabilire ulteriori accordi sulla valutazione e sul controllo delle sostanze chimiche all'interno dei Paesi Membri.

Parte II

Per rendere effettiva la Decisione descritta nella parte I:

1. RACCOMANDA ai Paesi Membri, per quanto attiene ai saggi sulle sostanze chimiche, di conformarsi alle Linee guida OCSE ed ai principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE, descritti rispettivamente negli Allegati I e II⁴ che sono parti integranti di questo saggio.
2. INCARICA il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo sulle sostanze chimiche, in collaborazione con il Gruppo sostanze chimiche del Comitato ambiente, di stabilire un meccanismo di revisione al fine di garantire che le summenzionate Linee guida siano periodicamente modificate come richiesto tramite la revisione delle Linee guida esistenti o mediante lo sviluppo di nuove Linee guida.

⁴ L' Allegato I alla Decisione del Consiglio (le Linee guida OCSE per i saggi) è stato pubblicato separatamente. L' Allegato II (Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE) è descritto alle pag. 7-20 (parte prima) di questa pubblicazione.

3. INCARICA il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di svolgere il suo programma di lavoro in modo tale da favorire l'armonizzazione internazionale per assicurare la conformità ai principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE e di riferirne periodicamente al Consiglio.

**DECISIONE-RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO
sulla conformità ai principi di buona pratica di laboratorio
[C(89)87(Final)]**

(adottata dal Consiglio in occasione della 717^a riunione del 2 ottobre 1989)

Il Consiglio,

Visti gli Articoli 5 (a) e 5 (b) dell'Assemblea dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economici del 14 dicembre 1960;

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 7 luglio 1977 che stabilisce le Linee guida relative alla procedura e ai requisiti richiesti ai fini della previsione degli effetti causati dalle sostanze chimiche sull'uomo e sull'ambiente [C(77)97(Final)];

Vista la Decisione del Consiglio del 12 maggio 1981 sulla reciproca accettazione dei dati per la valutazione delle sostanze chimiche [C(81)30(Final)] e, in particolare, la Raccomandazione affinché i Paesi Membri per i saggi sulle sostanze chimiche applichino i principi di buona pratica di laboratorio, descritti nell'Allegato II della Decisione;

Vista la Raccomandazione del Consiglio del 26 luglio 1983 concernente la reciproca accettazione di conformità alla buona pratica di laboratorio [C(83)95(Final)];

Viste le conclusioni della terza riunione ad alto livello del Gruppo sostanze chimiche (OCSE, Parigi 1988);

Considerata l'esigenza di garantire che i dati sperimentali forniti alle autorità competenti per esigenze di valutazione e per altri impieghi legati alla protezione della salute umana e dell'ambiente siano di alta qualità, validi e affidabili;

Considerata l'esigenza di ridurre al minimo la ripetizione dei saggi sulle sostanze chimiche e pertanto di utilizzare nel modo più efficace i pochi Centri di saggio esistenti e il personale specializzato, nonché di ridurre il numero di animali utilizzati nelle sperimentazioni;

Considerato che il riconoscimento di procedure volte a verificare lo stato di applicazione della buona pratica di laboratorio faciliterà la reciproca accettazione dei dati e quindi ridurrà l'inutile duplicazione di saggi sulle sostanze chimiche;

Considerato che un fattore fondamentale per il riconoscimento delle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio è dato dalla comprensione di queste e dalla fiducia nelle procedure esistenti nel Paese Membro in cui vengono prodotti i dati;

Considerato che strategie armonizzate per le procedure di controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio faciliterebbero notevolmente il rafforzamento della fiducia riposta nelle procedure vigenti in altri Paesi;

Su proposta della riunione congiunta del Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche e del Gruppo sostanze chimiche, autorizzata dal Comitato ambiente;

Parte I

Principi di BPL e controllo di conformità

1. DECIDE che i Paesi Membri in cui i saggi sulle sostanze chimiche ai fini della valutazione per la protezione della salute e dell'ambiente vengono condotti secondo principi di buona pratica di laboratorio conformi ai Principi OCSE descritti nell'Allegato II della Decisione del Consiglio C(81)30(Final) (d'ora in avanti definiti "principi di BPL") dovranno:

- i) stabilire disposizioni nazionali per il controllo di conformità ai principi di BPL basate su ispezioni ai Centri e verifiche degli studi;
- ii) designare una o più autorità per espletare le funzioni richieste dalle normative per la verifica di conformità; e
- iii) chiedere alla Direzione del Centro di saggio di rilasciare una dichiarazione, opportunamente redatta, nella quale si comunica che lo studio è stato condotto in accordo ai principi di BPL e in conformità con tutti gli altri provvedimenti stabiliti dalle normative nazionali o dalle disposizioni amministrative concernenti la buona pratica di laboratorio.

2. RACCOMANDA che, nello sviluppo e nell'attuazione delle procedure nazionali per la verifica di conformità ai principi di BPL, i Paesi Membri applichino le "Guide alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio" e la "Guida alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi", stabilite rispettivamente negli Allegati I e II che costituiscono parte integrante di questa Decisione-Raccomandazione⁵.

Parte II

Riconoscimento di conformità alla BPL tra i Paesi Membri

1. DECIDE che i Paesi Membri riconoscano l'assicurazione fornita da un altro Paese Membro secondo cui i dati sono stati prodotti in regime di BPL se il suddetto Paese si conforma a quanto descritto nella parte I e nella parte II, paragrafo 2 e seguenti.

2. DECIDE che, per gli scopi relativi al riconoscimento dell'assicurazione di cui al paragrafo 1, i Paesi Membri dovranno:

- i) designare una o più autorità al fine di mantenere i legami internazionali e per assolvere ad altre funzioni pertinenti al riconoscimento così come stabilito in questa parte e negli Allegati a questa Decisione-Raccomandazione;

⁵ Gli Allegati I e II dell'Atto del Consiglio si trovano, rispettivamente, nei numeri 2 e 3 di questa serie OCSE sui principi di BPL e controllo di conformità.

- ii) scambiare informazioni importanti con gli altri Paesi Membri riguardo alle reciproche procedure adottate per la verifica di conformità, in accordo con le indicazioni fornite nell'Allegato III che costituisce parte integrante di questa Decisione-Raccomandazione⁶; e
 - iii) attuare procedure tramite le quali, se le circostanze lo richiedono, le informazioni relative alla conformità alla BPL di un Centro di saggio (incluse le informazioni relative a uno studio particolare) sotto la loro giurisdizione, possano essere richieste da un altro Paese Membro.
3. DECIDE che la Raccomandazione del Consiglio concernente la reciproca accettazione di conformità alla buona pratica di laboratorio [C(83)95(Final)] venga abrogata.

Parte III

Attività future dell'OCSE

1. INCARICA il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di provvedere affinché le "Guide alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio" e la "Guida alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi" descritte negli Allegati I e II⁷ siano aggiornate ed ampliate, dove necessario, alla luce degli sviluppi e dell'esperienza dei Paesi Membri e del lavoro svolto a questo proposito in seno ad altre organizzazioni internazionali.
2. INCARICA il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di predisporre un programma di lavoro concepito allo scopo di facilitare l'attuazione di questa Decisione-Raccomandazione e di assicurare lo scambio continuo di informazioni e di esperienze su questioni tecniche e amministrative legate all'applicazione dei principi di BPL e all'attuazione di procedure per verificare la conformità alla buona pratica di laboratorio.
3. INCARICA il Comitato ambiente e il Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche di rivedere le azioni intraprese dai Paesi Membri in conformità a questa Decisione-Raccomandazione.

⁶ L'Allegato III dell'Atto del Consiglio si trova nel numero 2 di questa serie OCSE sui principi di BPL e controllo di conformità.

⁷ Vedi nota 5, pag. 24.