

## · 药事管理 ·

## 优良实验室操作规范 (GLP)

H. Neal (英国萨里市礼来研究中心质量保证室主任)

刘锦秀译 张紫洞校

根据“优良实验室操作规范”(Good Laboratory Practice, GLP)的原则对医药产品进行安全性试验是很重要的。介绍本制度是为了保证法定的安全数据是高质量的。本文论及GLP的历史背景及其规定的五项要求。

每种药物在进入市场时都经历了一个发现和发展的漫长及周密的过程。化学家在新化合物初步合成之后,都有一个评价阶段,在这期间要进行一系列的动物试验测定该化合物的活性。大多数的化合物永远不会通过这一阶段,但对那些通过的化合物来说,现在都确认可能是新的药物,一个复杂的试验计划即要开始。这就包括规划一种药理学的概貌、研究配制的方法及检验其专利权的意义。然而,这一未来的药物必须经过毒理学或安全性试验才是头等重要的。这方面的结果将决定该化合物能否用于人体。毒理学试验的范围很广,不仅包括了采用不同种属动物作急性和慢性的标准毒性试验,而且也包括致癌性和致畸性试验。如果该药物准备上市供人体应用,应将全部获得的数据资料提交给药政当局审定。由于决策中的主要部份将取决于这些安全性资料,药政当局要依据这些具有最高质量的数据并相信其完整性是很重要的。为确保这一点,那就要求所有安全性试验按照GLP的原则去执行。

## 历史背景

GLP这一名词首先是在1972年的“新西兰检验室注册条例”中由一个药政机构引用的。然而安全试验的GLP的起源却出自美

国。1975年食品药物管理局(FDA)向美国联邦政府提交了若干个实验室的视察报告加以评述。这一评述中着重指出了一些重要方面的缺陷,大部分可归咎于缺少足够的文件依据所致。如果实验室有适当的质量保证制度,在大多数情况下就可防止这些问题的产生。美国联邦政府将此重任委于FDA,要其针对这种明显令人不满的状况提出补救办法。结果就产生了FDA毒理学监测规划。规划的设计是为了保证向FDA提交的安全性数据资料的质量与完整性。方案的核心是打算发表一种GLP条例以确定在获得安全性数据资料时所要求的一些标准。提交的条例于1976年与一份中试遵从规划的创始同时发表。根据这份中试规划所取得的经验,使能在1978年10月该最终遵从规划定稿发布;接着于同年12月22日GLP条例也终审颁发。1979年6月20日这些条例在美国生效。

在美国取得这些进展的同时,国际社会也意识到安全性数据质量的一致性 是必需的。药政当局依据提交给他们的试验数据资料作出决策。因此,为保证这些数据的质量和可靠性所采取的任何步骤,只能改善化合物通过该检测系统的进程。另外重要的因素是一个国家所得到的数据需要为其他一些国家的药政当局所接受,故产生的数据质量相同,也将有助于相互的可接受性。经济合作及发展组织(OECD)的化学药品组考虑到这一情况,随后1978年在斯德哥尔摩举行了一次会议,在OECD专家组的审定下提出了一项关于试验化学药品的GLP规划。这个专家组于1980年5月将其研究结果发表为“O-

“CD的GLP原则”。自从此后，OECD委员会就采纳了关于化学药品评价中互相接受数据资料的决议。这一决定的中心点是这样叙述的：

“某个OECD成员国按照OECD试验指导规则和OECD的GLP原则所获得的数据资料，将在其他成员国予以接受，便于对药物的评价和涉及保护人类及环境的其他用途”。

从理论上说，国际科学团体正在按照一种单一的标准去获得数据，但当试图要海外其它国家药政部门批准这标准时就产生了一些问题。在美国FDA是通过自己的检查以保证实验室符合GLP法规。然而在国内的实验室就没有进行这种检查，甚至即使由这些实验室获得的数据已向FDA提交，而这些数据对所要求的标准无法保证。因此，尽管一个通用的标准已经建立，却没有测定是否遵守这一标准的办法。如果外国的实验室要想使他们的数据被接受，唯一解决的办法是允许FDA对他们的操作进行检查。这种做法对双方显然都不是个满意的措施。简单的回答是每个国家要有自己的检查机构，并且这些检查机构要为这些不同的国家互相承认。这一显而易见的简单目标的实现已经证明很缓慢，而且也困难。

在英国GLP的监督检查最初是由卫生及安全执行委员会(HSE)和卫生及社会安全部(DHSS)联合承担的责任。在1983年便由DHSS承担全部责任。自那时起，DHSS一直在为建立自己的遵守规程而工作。在1986年5月终于产生了这一草案，经一段时间讨论和评议，在1986年12月作为定稿文件公布了。与此同时，DHSS一直在与其他国家的机构合作研究去建立互相确认的双边协定。这些商定已与FDA和美国的环境保护总署(EPA)最终确定下来。这种商定将延续5年。与日本当局的商讨也进展顺利，预期商定将不久结束。

在欧洲也有发展，通过欧洲经济共同体委员会发表了几种关于GLP的指导。所有国家必须保证实验室进行试验要符合GLP原则。同时也应采取步骤保证按当局规定的检查和研究审核得到遵守。最后，OECD已经正在起草一份便于互相承认的文件。为OECD成员国之间互相确认商定提供一个依据的有关报告已经制订好了。

### 要 求

虽然已有规定所有的安全性试验应根据GLP原则去进行，一个明显的问题产生了：这原则指的是什么？OECD文件给的定义如下：

“GLP是涉及组织的过程和条件，实验室各项研究工作应按此去计划、执行、监测、记录和报告”。

从必须履行GLP的科学家的观点来看，最重要的考虑是GLP将会如何影响他的工作。简单的答复是GLP不会影响他的工作。GLP无意要告诉科学家如何工作，但是正如上述定义指出的，仅仅是要监督检查工作的过程，并保证工作的各方面都满意。科学家的责任是确定自己的目标，如何将达到这些目标和从所获的数据中得出结论。这可称之为“研究的科学”。GLP涉及到的就是过程，亦即各种条件的适宜性、包括为了收集有效数据而要求的实验室的性能特色、操作常规及程序手续。

GLP规定的实际要求可扼要地归为下列五大标题：

- 人员及设施
- 文件资料
- 试验物品的确定
- 数据的要求
- 质量保证的引用

这些领域的每个方面都要更详细地研讨，着重谈其重要的特点。

人员及设施

对任何研究来说，有关的工作人员和可

用设施能保证足够的质量去实施研究是极为重要的。雇用没有经验和训练的人员进行工作是没有多大意义的。同样,如果工作负担很重的人没有充裕的时间去执行手头的工作,这将必然导致工作的草率和低劣。

一项GLP的研究对全部有关人员都必须具有履历,其中应当具备有关所受的各种训练的情况。全部职员也应有工作经历的介绍,这些必须充分而详细地说明。并不期望一个人承担更多的任务,而是符合去执行一项有质量的工作。任何研究都必须参照研究方案确定一下实际所费的时间。每项研究在安排人员时,重要的是应注意到设施管理必须委派单独一个人员负责该项研究的进行。这个人可任命为研究主任。

参照现场计划可得到设施的大小和构造的适宜情况。在专用实验室内的安排也是重要的。任何研究应与其他的活动和职能适当地分开,以免干扰该项研究。显然。如果两项研究紧密接近去进行,在试验的化合物或用于试验的动物之间造成混淆的可能性就会增加。同样,得到的数据发生错误的可能性也会增加。研究所用的仪器也是任何研究的重要部分。应按照方案要求去适当地设计并按功能发挥其作用。正如许多GLP条例那样,这仅仅反映了应当指出的普通常识:任何所用的仪器应当使其工作发挥原定的最佳效能。为达此目的,全部仪器均应妥善地保养和准确地检验。所有此程序都必须有维修的书面记录来证明其均已完成。

#### • 文件资料

GLP的主要前提应当是有适当的制度便于书面记载实验室工作。应当有文件记录来说明什么工作要去完成、如何才能完成,并表明已经完成了什么。这最后一条包含了原始资料及由此得出的结论。然而前两条可认为是GLP的核心,也正是研究方案及“标准操作程序(SOPs)”。

准备进行的各项研究都必须有研究方

案。方案中应说明研究目的,列出涉及的情况,并用书面清楚写明,以便全部有关职员均能理解。方案应当注明某些专门的条款,在GLP条例中已列出了16项,其中包括了研究目的的说明、试验及对照物品的确定以及实验设计的叙述。如果在进行中的研究一旦需要改变方案,应当有正式的程序书面说明改变的内容。任何修订均应明确地记录在案,并得到研究主任的批准。

为保证研究中获得的数据资料的质量和完整性,所有认为必须采用的方法和操作均应在SOPs中加以叙述。GLP条例实际叙述了12个方面,对此SOPs是作了规定的,但这些只应当看作是个起点。包含在GLP中的条款举例有:动物的饲养、试验物品的配方及处理、数据资料的整理与记录以及仪器的保养与校验。SOPs是希望将被采用的文件,因此它应当写得明确并使人易懂。它们也应当反映现行的规范,并在定期的时间加以研讨,必要时予以修订。所有SOPs的历史档案资料应当保留作为这些修订的记录。

#### • 试验物品的确定

GLP原则规定要保证产品的安全性试验。为进行这一试验,要用一定量的试验物质。对全过程中所采用的试验物品要充分鉴别或确认特征是极为重要的。原来要求在任何试验开始前此类特性均要全部完成。可是很显然,许多的化合物不能通过毒理试验而落选。这些化合物事先对其特征进行鉴别看来是浪费和不必要的。因此条例就修订为仅在试验过程的某些阶段才进行特性的鉴别,同时不再作为先决条件。如果用了不同批号的试验物品,那么各批的特性鉴别应证明该批同样足以进行有效的试验。

在研究过程中,对试验的化合物及任何其他所用的材料能够作出确认是重要的。因此对这些物品必须谨慎标示。而且在使用时如果试验化合物保持其可靠性,这就会尽量减少错误出现的机会。如果试验的化合物与

某种食物或其他载体混和,那么混合物的均匀度就成为一个重要的考虑因素。应当定期分析混合物以保证均匀度,同时也确证活性物质没有发生任何变质。

#### • 数据资料的要求

任何研究最重要的部分是获得的数据。应当获取什么数据及其获得的方法应由试验方案及SOPs所规定。这些文件应当阐明哪些参数是要测定的,测定的频度及步骤怎样,以及用什么方法测定。

所有数据均应准确记录显然是重要的。条例要求所有的数据资料均应即刻用墨水作记录。应该承认错误是会发生的,但是一旦发生就有一种允许改正的办法。这办法是将错误划去(不能涂黑原来的记录),填入正确的数值并将改变注明日期和签名。应当说明这一改正的理由。关于误差问题,应当记住任何与SOPs不一致的地方都是技术性误差,因此任何此类偏差的原因均应记载在原始资料上。

一旦研究完成,应按照研究方案和SOPs规定的方法分析数据资料。必须准备好充分叙述实验的发现和结论的总结报告。正如其它文件一样,GLP条例规定在这一份总结报告中应包括一张特殊项目表。在原来研究方案中共有14项,除目的和程序外,还说明有关研究人员的姓名以及为研究作了贡献的每位科学家具有签名和日期的报告。

一俟研究完成并作了报告,最后一个阶段是GLP对数据资料的保存。任何安全性研究的目的是要证明,如果试验化合物准备用于人体,那么这样做的危险性是很小的。重要的是原始数据资料能向药政机构证明工作的完成。如果在人体上观察到化合物的任何副作用,那就有必要复查动物试验的数据。为此全部的数据均应放进档案室保存。档案室应有索引,存放的资料便可顺利检索。档案室的贮存条件应当使资料的损坏减少到最

低限度。另外要考虑档案室里资料的安全性。应当限制指定的人员进入档案室,防止未经批准而更改数据。档案室内资料的管理也应有一套制度。

#### • 质量保证引用

上面讨论的各条款可认为是必须复述的普通概念,以便保证研究能按最佳的可能途径来进行。事实上,许多实验室会觉得在他们的常规工作方法中,这些标准已经具备了。因此要执行GLP只需稍作努力即可。不过有一种概念是GLP的要求而又未必在某个实验室所具备的,这就是对实验室的程序提出质量保证的运用。要求各所试验机构建立一个质量保证单位,它同研究执行的功能有区别,且在组织上是独立的。

质量保证单位的责任是监督所有的研究,保证符合GLP的要求。为清楚地掌握哪些研究在进行及其现状如何,应该有个日程记录单和总计划表。这就可使质量保证单位去确定哪些研究处于适合进行检查的阶段。检查应当有间隔地进行,这能正确地保证研究的完整性。研究的各个部分都要检查,其中特别对成功获得研究目标的关键性操作要注意检查。质量保证单位要将各方面的检查结果向实施管理机构报告,并指出哪些方面与GLP条例不符合。然后责成实验室管理部门采取必要措施纠正这些情况。最终的研究报告也是检查的一部分,质量保证单位应对此复查,验证该报告准确地反映了其收集的原始数据。应当强调,质量保证单位的唯一目的就是确证研究过程是正确的。

如前所述,研究背后的科学性问题是每个科学家的责任,同时质量保证不能放松对科学性的评论。

#### • 结 论

因此可以看出,GLP是作为一种制度而引用的,借以保证规定的安全性数据具有高质量。要回答的问题是此目的是否已经达到。

尽管开始有顾虑,而现在GLP已为科学社团普遍接受。起初担心的是,GLP条例意味着把研究的控制权从科学家那里夺走;其他的限制则意味着要完成一项研究现在会增加科学家的工作负担,这可通过生产力的减少而反映出来。然而多半这些担忧是没有根据的。正如所述,GLP条例确实只是反映任一执行良好的科学家应该维护的一些标准。在工作开始前要有一个计划阶段决定达到的目标。在研究期间得到的任何数据应正确记录,最后当研究完成时要报告结果。这三个阶段基本就是GLP要达到的目标。GLP唯一额外的要求就是质量保证的评价或复查,这无论如何不会成为科学家的阻碍。

GLP的任何检查评论或许就是在质量保证方面带有指导性的意义。质量保证单位要保证任何研究都是符合规定的。许多人由此推论该项研究一定是个很好的科学研究,然而事实未必是这样。在研究中真正的科学现在是而且总是科学家的责任。质量保证单位提出的遵守规定指示所有关于研究的书面文件是具备的,而且是正确的。因此,基于很差的科学原则进行的一项研究其价值尚存争议,就GLP而论这可能就是一项质量研究。所

以保证一项研究具有科学上的高质量取决于科学家同行们的评论。这一工作或是在执行研究的机构内部或是由接受该研究报告的药政机构的成员才能完成。

在这些限定的范围内,GLP已经成功地达到其目的。在毒理学实验室的工作标准已经改善,所得的数据资料现在已更易为药政机构所接受。由于有更多的协议在各国间签订了,这种数据资料能在不同的国家用于注册登记,由此减少类似实验的不必要重复。许多制药公司正将GLP概念扩大到其他领域中去,这一事实足可衡量GLP的成功。按照“优良生产操作规范”进行生产操作早已作了要求。试验一种新药的临床阶段现已按照“优良临床研究规范”进行,在不同的国家都制订各自的指导标准。“优良操作规范”的概念在许多情况下正在扩展到新药试验的所有阶段。由于许多实验过程无法事先预测,所以GLP的严格要求不能用于许多实验情况。然而将GLP条例作为一个框架结构,工作的标准就可获得较大的一致性,这一点足以证明是有效益的。

[Brit J Pharmace Pract 《英国药理学实践杂志》, (5): 183~188, 1988 (英文)]

## 应重视新药上市后监察

广州军区南岳制药厂 刘能德

一种新药被批准生产后,不能理解为对其评价就此结束。对于一种新药的真正和合理的评价,只有在积累了有关它的作用和副作用的详尽资料以及和类似的药物进行对比之后才能达到,这个阶段需要较长时间,现在通常称此阶段为新药上市后监察。它的主要内容包括收集、分析和报告药物不良反应,研究和分析药物的销售和消费数字。

### 要认识监察的重要性

一种新的药物被批准生产以前,虽然作过严格的临床试验或验证,但是,由于使用对象、使用时间都受到一定客观条件的限制,药物的毒副作用不可能完全表现出来;而在批准生产上市后,临床使用中会遇到各种各样的复杂情况、可以预计,现在和将来,必将会出现大量十分有效专属性强和作