



实用药品 *GLP* 指南

● 胡廷熹 曹 彩 叶耀宇 主编

54-62



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

R
R954-62
1

药品 GLP 指南

胡廷熹 曹 彩 叶耀宇 主编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

实用药品 GLP 指南/胡廷熹, 曹彩, 叶耀宇主编.
北京: 化学工业出版社, 2003.6
ISBN 7-5025-4468-2

I. 实… II. ①胡…②曹…③叶… III. 药品-
实验-药品管理-规范-中国-学习参考资料
IV. R954-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 034724 号

实用药品 GLP 指南

胡廷熹 曹 彩 叶耀宇 主编
责任编辑: 孙小芳 余晓捷 杨燕玲
文字编辑: 丁建华
责任校对: 顾淑云
封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心
(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)
发行电话: (010) 64982530
<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
北京云浩印刷有限责任公司印刷
三河市宇新装订厂装订
开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 6 1/2 字数 168 千字
2003 年 6 月第 1 版 2004 年 4 月北京第 2 次印刷
ISBN 7-5025-4468-2/R·147
定 价: 20.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

本书是在中国药科大学国际医药商学院自编教材《药品非临床研究质量管理规范 GLP》的基础上，经过较大修改和充实而成。书中不仅增补了现行的法令、法规，而且增加了对 GLP 的讲解和实施方面的指导意见以及国内外的 GLP 实施经验。

参加编写的同志除笔者外，还有江苏省药品监督管理局副局长叶耀宇同志、国家药品监督管理局药品认证管理中心认证一处处长曹彩同志和副处长田少雷同志，以及国家新药筛选中心主任、中国药科大学科研处副处长张陆勇教授。另外两名编者柳丽、张霓，目前分别从事药品监督管理工作和药物研究工作，对 GLP 均有相当的造诣。

由于 GLP 等法规发展十分迅速，编者水平所限，谬误之处在所难免，敬请读者批评指正。

胡廷熹

2003 年 5 月 28 日于中国药科大学

目 录

第一章 药品非临床研究质量管理规范的实质和内容	1
第一节 GLP 的发展概况	1
一、GLP 的起源	1
二、各国 GLP 管辖产品的范围	3
三、GLP 的双边协定与国际合作	4
四、我国 GLP 的发展概况	4
第二节 GLP 的主要内容	8
一、组织机构和工作人员	8
二、软件系统	15
三、GLP 对动物饲养管理的要求	20
四、研究工作的实施	23
第二章 GLP 和药物研究	30
第一节 GLP 与新药研发的关系	30
第二节 GLP 管辖的研究项目	31
第三节 实施 GLP 管理的工作量和费用	31
第四节 关于增加 GLP 管辖项目的争论	33
第五节 确定我国 GLP 研究项目的建议	35
第三章 我国实施 GLP 的现状及其必要性	37
第一节 GLP 在我国实施的必要性	37
第二节 我国 GLP 的产生与发展	39
第三节 我国实施 GLP 的现状及其问题	40
第四节 GLP 实施的关键与申报的准备	42
一、GLP 实施的关键环节	42
二、申报 GLP 认证前的准备	44
第四章 GLP 认定试点情况介绍	48
第一节 GLP 认定的依据、目的与程序	48
一、GLP 认定的依据	48

二、GLP 认定的目的	48
三、GLP 认定的程序	48
第二节 认定试点发现的主要问题	50
一、组织机构	50
二、工作人员	50
三、试验设施	50
四、仪器设备、试验材料管理	50
五、SOP	51
六、研究的实施	51
七、资料档案管理	52
第五章 GLP 对药品非临床安全性研究的质量保证	55
第一节 概述	55
一、影响非临床安全性评价的因素	55
二、GLP 提高非临床研究质量的方法与措施	56
三、GLP 的质量保证体系	56
第二节 标准操作规程	56
一、制定 SOP 的范围	57
二、SOP 的制定程序	57
三、SOP 实施	57
第三节 质量控制	58
第四节 质量保证部门	58
第五节 检查	60
一、检查的目的和类型	60
二、检查范围和内容	60
三、检查程序	61
四、检查结果	61
第六章 质量保证部门	62
第一节 导论	62
第二节 QAU 的建立	63
一、组织机构图	63
二、安全性评价中心负责人和 QAU 部门	65
三、与专题负责人的关系	65
四、QAU 的内部人事管理	66

第三节 质量保证部门的检查	67
一、研究检查	68
二、机构检查	69
三、报告审查	69
第四节 资格培训	72
一、审查员培训	72
二、专题负责人培训	73
第五节 配合检查	73
第七章 GLP 实施的监督检查	78
第一节 导论	78
一、GLP 检查的定义和类型	78
二、GLP 检查的意义	79
第二节 检查的步骤	79
一、检查的准备	79
二、监督检查	80
三、研究审查	89
四、制定调查报告	91
第三节 我国实施 GLP 检查的情况	91
一、监督检查的主体和客体	91
二、检查人员的组成与资格	92
三、检查的一般程序	92
第四节 药品临床前研究机构核查	92
一、概述	93
二、标准的具体内容及释义	93
第八章 FDA 实施 GLP 的历史回顾与展望	101
第一节 FDA 在实施 GLP 中发现的问题	101
第二节 FDA 对问题的反应	103
第三节 试行法规	104
第四节 范围	105
第五节 执法战略	105
第六节 权力	106
第七节 对试行法规和最后法规的评论	106
第八节 对规程的评价	108

第九章 毒理学和 GLP 条例	111
第一节 急性毒性试验	111
第二节 亚慢性（亚急性）毒性试验	113
第三节 慢性毒性研究	116
第四节 致癌性研究	117
第五节 生殖毒性试验	118
第六节 遗传毒理学试验	121
第十章 FDA 实施 GLP 中的问题解答	124
一、范围	124
二、定义	125
三、科研拨款和按合同进行的研究项目的适用性	126
四、检查测试设施	127
五、组织和人员	130
六、设施	132
七、设备	133
八、测试设施操作	133
九、受试品和对照品	136
十、进行非临床实验研究的实验方案	138
十一、记录和报告	141
十二、依从性修正案	143
十三、总则	144
附录 GLP 重要文件	145
附录 1 中国《药品非临床研究质量管理规范（试行）》	145
附录 2 美国《非临床实验研究质量管理规范》	155
附录 3 日本《药品非临床研究质量管理规范》标准	173
附录 4 药品研究机构登记备案管理办法（试行）	187
附录 5 药品研究实验记录暂行规定	189
附录 6 关于加强药品研究用实验动物管理的通知	192
附录 7 药品研究和申报注册违规处理办法（试行）	194

第一章 药品非临床研究质量管理 规范的实质和内容

第一节 GLP 的发展概况

一、GLP 的起源

药品非临床研究质量管理规范（GLP）的诞生可以追溯到 20 世纪 60 年代。当时发生了一起震惊世界的药害事件，即怀孕的妇女服用了原西德某制药公司开发的一种孕妇用止吐安眠药——沙利度胺（Thalidomide，俗称“反应停”）后，生出了四肢短小甚至无四肢的畸形婴儿，一时间舆论哗然，药品的安全性问题成了社会关注的焦点。从此，药品的安全性评价得到了各国的重视。

1972 年，新西兰最早进行了 GLP 立法，要求所有进行科学实验研究的实验室进行注册，没有达到 GLP 标准的实验室，其数据不得与他人进行交换，在法律上无效。1973 年丹麦提出“国家实验理事会法案”，和 GLP 法规相似。不过这两个国家的 GLP 立法并没有引起世界上其他国家的重视。直到 1976 年，美国开始试行 GLP 后，其他国家才纷纷进行了 GLP 立法。到今天，GLP 已成为国际上通行的药品非临床安全性研究的规范。

美国之所以要进行 GLP 立法，是因为 FDA（美国食品与药物管理局）工作人员在审评一家较大的制药公司为支持两个新药申请而提交的安全性研究报告时，发现报告中的数据前后不一致，而且有实验作弊迹象，于是 FDA 对所管辖产品的安全性研究报告的可靠性产生了强烈的怀疑，从而对全国的研究机构展开了调查。而在此之前，FDA 总是假定研究机构呈送上来的报告准确地说明了研究活动并精确地报道了研究数据。

经过调查发现，虽然也存在故意隐瞒对产品不利的实验结论的

情况，但广泛存在于各个企业、研究机构、学校中的更严重的问题是安全性试验的设计、进行和报告过程中存在着缺陷，从而导致研究报告的可信性大打折扣。这类问题主要包括以下几个方面。

① 实验设计不充分、实施不仔细、分析或报告不准确。

② 技术人员没有意识到准确观察、准确给予供试品、保存记录 and 记录副本的重要性。

③ 管理部门没能严格审评数据和适当地监督工作人员。

④ 书面实验方案设计不当，因而无法审评所有数据，研究也就受到了损害。

⑤ 不能确保从事研究的人员都具有资格并受到充分训练。

⑥ 不注意遵守正确的实验、动物护理和数据管理的程序。

⑦ 委托方没有充分监督全部或部分由合同实验室进行的研究。

⑧ 未能在资料提交给 FDA 之前全面核对非临床研究报告中的数据，确保其准确性和完整性。

这些问题的存在有其客观原因。在动物实验中，影响实验结果的可变因素是复杂多样的，但是目前为止还很难明确地指定某一个动物实验的误差范围，因此，对于某个特定的动物实验，还不能确立最佳实验方法，也很难采用通常的以理论为指导来推动研究的做法，不少情况下是凭经验尽量地接近真实的结果。在这种情况下，从事动物实验的工作人员就容易在不知不觉中形成如下一些观念。

① 动物实验的对象是活的动物，所以得到的数据很分散是不可避免的。

② 生物体通常是处在一种动态平衡状态下，这样每个特定时间的观察就都是不充分的，所以有些误差也是可以理解的。

③ 影响动物实验的可变因素复杂而且数量很多，因此，即使是同一实验也很难完全重复，没有再现性是当然的。

这些观念的存在导致了安全性试验的领导和工作人员对实验疏忽大意，产生许多人为的误差，这些误差可能就实验的某个环节来说是微小的，但累积起来，却可能使实验结论极大地偏离真实的情况，最终铸成大错。

FDA 决定针对这类问题采取措施，在研究了各种方案之后，决定实施 GLP。因为从 FDA 过去的经验和调查表明，安全性试验中存在的这类缺陷可以通过对研究机构、工作人员及研究程序的合理应用和控制制定出统一的标准来弥补。于是，1976 年 FDA 颁布了美国的 GLP 法规草案，在广泛听取建议和举行听证会等程序之后，颁布了正式法规，于 1979 年 6 月生效。该法规通过强化所管辖产品非临床安全性研究的质量管理，大大提高了非临床安全性研究的质量，并规定不符合 GLP 标准的实验室，FDA 概不接受其提交的安全性研究报批资料，其数据也不得与其他实验室或公司交换，迫使非临床研究机构达到 GLP 法规的要求。

在美国的带动下，英国（1982 年）、日本（1982 年）、法国（1983 年）、瑞典（1985 年）、西班牙（1985 年）、荷兰（1986 年）、意大利（1988 年）、比利时（1988 年）以及德国、加拿大和瑞士等国先后发布了本国的 GLP，GLP 逐渐成为国际上通行的确保药品非临床安全性研究质量的规范。

二、各国 GLP 管辖产品的范围

我国 GLP 管辖的产品是人用药品，其他实施 GLP 的国家中有和我国一样，有的除了药品之外，还管辖了不少其他产品。

（1）美国

① FDA。食品添加剂、色素添加剂、饲料添加剂、人用药物和兽药、人用医疗器械、生物制品和电子产品。

② EPA（Environmental Protection Agency，环境保护局）。有毒物质、杀虫剂。

③ OECD（Organization for Economic Co-operation and Development，经济合作和发展组织，包括加拿大、美国、西欧国家、日本及澳大利亚等）。化学品——任何应用领域（例如工业化学品、药物、化妆品、食品添加剂、农药等）。不过 OECD 的“GLP 原则”只是指导性文件，不具法律效力。

（2）英国 化学品。

（3）瑞士 化学品。

(4) 瑞典 药品。

(5) 日本 6 个 GLP 法规，分别管辖药品、农药、动物用药品、食品添加剂、新化学物质（有两个法规，分别涉及人员的安全健康和化学品的生产）。

GLP 能提高所管辖产品非临床安全性研究的质量，因此自然是管辖的产品越多，越能保障人民群众的安全，但考虑到我国 GLP 还处于起步阶段，实施 GLP 需要不少的资金和人员投入，我国参照国际上大多数国家的做法，选择药品作为我国 GLP 的管辖产品。

三、GLP 的双边协定与国际合作

在实施了 GLP 的国家中，许多国家之间已签订了双边协定。签订了双边协定的国家相互接受对方 GLP 主管部门认可的研究数据，从而可以避免重复试验，可以大大节约成本、时间和实验动物的数量。

另一方面，国际组织在促进 GLP 的国际合作中起了重要的作用。OECD 为了排除阻碍化学物质（包括药品）国际贸易的主要障碍，制定了 GLP 原则及 GLP 检查的指导原则，并且正在策划实施各国的 GLP 调查员到其他国 GLP 调查现场进行互访调查的活动，以确保各国 GLP 制度技术水平的一致性。日、美、欧三方参加的 ICH（国际人用药品注册技术要求一体化组织，International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）药品注册审批协调会议，从 ICH-1（1991）开始，连续召开了 ICH-2（1993）、ICH-3（1995）、ICH-4（1997）、ICH-5（2000）五次会议，制定了药品安全性试验指导原则，并对哪些试验必须在 GLP 合格的条件下实施作出了规定，从而为药品注册中的数据能在各协调国之间相互承认创造了条件。

四、我国 GLP 的发展概况

（一）历史

1985 年以前，我国新药申报要求有毒理学实验资料。

1985年7月1日,我国实施《中华人民共和国药品管理法》。根据药品管理法有关新药审批的规定,卫生部制定并发布了《新药审批办法》,该办法对毒理学评价作出了要求。

1993年7月正式颁布了由中国药学会、中国药理学会有关专家编写的《新药(西药)临床前研究指导原则》。

虽然我国在新药审评方面制定了新药毒理学研究指导原则,但对毒理试验全过程进行质量监督管理还不规范,新药审评中毒理试验资料的质量不高。为了提高新药安全性研究的质量,保证人民群众用药安全,使我国的新药安全性评价研究符合国际规范,我国决定制定自己的GLP。

在经过国外考察和国内多次研讨会后,1993年12月11日由国家科委发布了《药品非临床研究质量管理规定(试行)》(下文简称《规定》),1994年1月1日开始试行。1996年8月6日国家科委又印发了《药品非临床研究质量管理规定(试行)》实施指南(试行)和执行情况验收检查指南(试行)。

国家科委颁布的GLP在一定程度上推动了我国GLP的发展,但我国的GLP处于推行、指导和推荐阶段,并未正式执行,也没有监督检查。由于种种原因,我国的GLP未能得到很好的推广和实施,进展缓慢。

(二) 现状

1998年6月,国家药品监督管理体制进行了重大改革,成立了国家药品监督管理局,包括GLP在内的所有药品监督管理法规进行了执法主体的转移,GLP由国家药品监督管理局安全监管司研究监督处主管。理顺了的管理体制,为GLP的发展创造了条件。在研究监督处的组织领导下,1998年8月召开了GLP专家座谈会,1998年10月起重新修订GLP,并于1999年10月14日发布,1999年11月1日起施行了《药品非临床研究质量管理规范(试行)》。修改后的GLP与1994年版的GLP相比有如下改变。

(1) 题目改变 由原来的“规定”改为“规范”,体现了法规特点。

(2) 结构修改 对内容重复和分散的论述做了调整和删除, 比原《规定》减少了 9 条; 术语解释条款提前。

(3) 内容修改 更加明确了各层次人员的职责、质量保证部门的职责, 明确了 GLP 的监督、检查及认证部门。取消了原《规定》中对违反规定工作人员的行政处罚条款。

我国 GLP 与其他国家的 GLP 基本相同, 不过也存在着不同点。

(1) 相同点

① 符合国际上 GLP 的基本原则, 基本上与国际上的 GLP 接轨。

② 主要是适用于安全性评价研究, 对非安全性评价研究原则上适用, 可参照执行。

③ 适用于为申请药品临床试验而进行的安全性评价研究, 不包括其他目的的研究。

④ 主要适用于非临床, 试验系统是动物、微生物等, 而非人体试验。

(2) 不同点

① 我国的 GLP 还处于试行阶段。

② 我国的 GLP 仅适用于人用药品的非临床安全性研究, 而有些国家(如美国)适用范围要更广泛。

我国是世界上公布实施 GLP 较晚的国家, 而且一直在试行, 与发达国家的 GLP 相比, 差距是明显的。但应该看到, 经过努力, 我国的 GLP 水平也在不断地提高。而且, “九五”期间国家科委启动了“1035”工程, 资助和扶持了几个 GLP 实验室, 使得这些实验室的条件得到了相应的改善。这些实验室分别设在中国药品生物制品检定所、中国军事医学科学院、上海医药工业研究所、广州医药工业研究所(大动物为主)、浙江省医学科学院(毒代动力学为主)、沈阳药科大学和沈阳化工研究院(小动物为主)等。

(三) 存在的问题

虽然现在我国实施 GLP 的步伐已经加快, 但应当认识到当前

我国有关安全性评价的资料还存在较严重的不足，GLP 的实施工作仍有待于继续努力。

1. 新药审评中有关安全性评价资料存在的问题

- ① 非毒理学、药理学家负责毒理学评价研究。
- ② 实验操作人员对毒理学不熟悉。
- ③ 动物管理和饲养工作人员不是专业人员。
- ④ 实验方案设计不科学，不符合统计学原则。
- ⑤ 实验记录不全。
- ⑥ 原始记录缺失。
- ⑦ 观察记录不细、不准确。
- ⑧ 统计处理不准确。
- ⑨ 实验室设施不健全。
- ⑩ 先进仪器缺乏。
- ⑪ 动物饲养管理设施不符合要求。
- ⑫ 环境控制达不到要求。

2. 实施 GLP 存在的问题

- ① 法规体系尚不健全。
- ② 投入严重不足。
- ③ 研究用新药申请（investigational new drug application, IND 申请）造假者时有发生，缺乏处理办法和法律依据。

④ 没有一套严格的 GLP 实验室管理制度。

⑤ 缺乏 GLP 意识。

⑥ 具体要求不够，没有监督检查。

⑦ 没有开展认证工作，管理力度不大。

⑧ 缺少学科带头人和管理人才。

⑨ 真正符合 GLP 标准的实验室尚在建设中。

认识这些不足有助于我国政府主管部门和非临床研究机构增强实施 GLP 的紧迫感和有的放矢地解决问题。

（四）未来

我国已制定了实施 GLP 的总体思想和工作目标，即在“十五”

期间建立起我国药品研究监督管理体系，使新药的安全性评价研究在 GLP 的条件下进行。

为实现工作目标主要采取以下措施。

① 颁布 GLP（已颁布）。

② 新修改的药品法第十三条规定，药品的非临床安全性评价研究机构和临床试验机构必须按照国务院药品监督管理部门的规定，实施 GLP、GCP。

③ 颁布 GLP 实施指南（2001 年）。

④ 严格药品研究监督管理，实行药品研究机构登记备案制度，对不具备药品研究基本条件的单位，不受理其新药的申报。已印发《药品研究机构登记备案管理办法（试行）》。

⑤ 严格药品研究实验记录管理，已正式下发《药品研究实验记录暂行规定》。

⑥ 推行 GLP 认证制度，逐步开展对符合 GLP 要求的实验室的认证。

⑦ 大力开展对实施 GLP 的培训，逐步提高实施 GLP 的水平。

⑧ 加大监督检查的力度，例行检查、抽查和有因调查相结合。

⑨ 加大对药品研究违规行为处罚力度，减少或杜绝弄虚作假行为，保证药品研究资料的真实性和可靠性。已正式下发《药品研究和申报注册违规处理办法（试行）》。

第二节 GLP 的主要内容

GLP 的全部条款都很重要，但其主要内容和核心部分是组织机构和工作人员、动物饲养和管理以及研究工作实施，本章将予以详细讨论。

一、组织机构和工作人员

（一）GLP 要求的组织系统

研究机构的组织系统是支持机构进行研究活动的运筹体系，是机构的骨骼系统。没有组织系统，研究机构的一切活动将无法正常、有效地进行。

对于一般的药品研究来说，组织系统的设置没有固定的模式，可以根据药品研究机构不同的研究特点、不同的外部条件设置不同的管理层次和人员关系。而对于非临床安全性研究机构，为了尽可能地减少人为因素造成的误差，确保实验数据的可靠性，根据国际上各发达国家的经验，建议建立大体上和图 1-1 相符的组织系统。

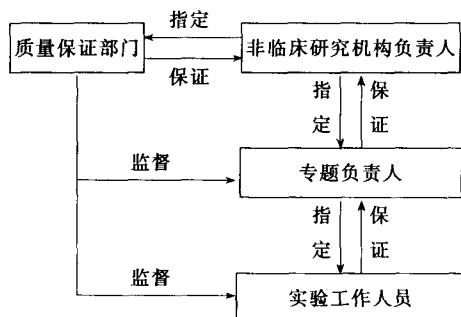


图 1-1 非临床研究机构组织系统

（二）非临床研究机构负责人

非临床研究机构负责人（以下简称机构负责人）对机构的非临床安全性研究的顺利实施负有全面的管理责任。为了保证试验能按照 GLP 的要求准确圆满地完成，机构负责人不仅要统筹安排机构内的人员、资金、设备、仪器及材料等，而且要负责制定主计划表，安排好整个机构的非临床安全性试验计划。

在各个试验开始之前，机构负责人要分别任命“专题负责人”和设立“质量保证部门”，前者必须是有充分业务能力，能对整项试验负责的专家，后者必须独立于该项试验，从而可以从“第三者”的角度客观地监督试验过程。机构负责人还要从管理者的角度审查“实验方案”，看其是否按 GLP 要求明确记载了该次试验的各项内容，并且批准为这次试验修改补充的标准操作规程。

试验开始后，机构负责人要对整个试验负起监督责任，保证实验不出大的差错和不偏离最初制定的方案。对质量保证部门所报告的偏离规范的任何偏差，机构负责人都应该让专题负责人及时了解，督促其采取纠正行动。