

毒理学安全性评价系列丛书



毒理学

安全性评价GLP符合性检查与稽查

DULIXUE

ANQUANXING PINGJIA GLP
FUHEXING JIANCHA YU JICHA

主 编 王秀文

副主编 范玉明 张 舒



电子科技大学出版社

策划编辑 汤云辉
责任编辑 汤云辉
封面设计 

毒理学安全性评价系列丛书

毒理学安全性评价标准操作规程指南

毒理学安全性评价骨髓细胞学研究程序与图谱

● 毒理学安全性评价GLP符合性检查与稽查

ISBN 978-7-5647-0897-9



定价: 128.00元

毒理学安全性评价系列丛书

毒理学

安全性评价GLP符合性检查与稽查

DULIXUE

ANQUANXING PINGJIA GLP
FUHEXING JIANCHA YU JICHA

主 编 王秀文

副主编 范玉明 张 舒

编 者 (按姓氏笔画为序)

王 晔	王秀文	王红星	申秀萍
吕建军	曲 哲	乔红群	刘 毅
杜俊蓉	吴 晔	宋 莹	李 斌
李毅民	李向红	张 舒	张双庆
张呈菊	张海艇	张宏涛	孟建华
周一萍	范玉明	贺学英	常 兵
曾宪垠	曾 楠	谢 寅	魏金峰



电子科技大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒理学安全性评价 GLP 符合性检查与稽查 / 王秀文

主编. —成都: 电子科技大学出版社, 2012. 1

(毒理学安全性评价系列丛书)

ISBN 978-7-5647-0897-9

I. ①毒… II. ①王… III. ①毒理学—安全评价—检
查 IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 151896 号

内容提要

毒理学安全性评价 GLP 符合性检查与稽查, 是确保 GLP 法规实施的重要手段, 也是保证毒理学研究数据可靠性和完整性的前提。本书描述了 GLP 法规符合性检查员与稽查员的十项主要活动, 即①检查组织机构、设备仪器、SOP; ②稽查实验方案、最终报告、原始记录、标本、样品等; ③监测现场操作; ④将调查方法及结果文件化处理; ⑤报告观察结果、指示、建议; ⑥计划调查方案; ⑦向机构负责人及职员提供情报、建议及劝告; ⑧证实过程、系统、数据的变更等的准确性; ⑨综合评价存在的问题、修改和改进; ⑩将调查的所有记录储存归档。

本书适用于从事药品、食品、化妆品、农药、兽药、医疗器械和化学品安全性评价的工作人员, 也可以作为生命科学、医学、等大专院校教师、研究生、科研人员和药品检验人员的参考书。

毒理学安全性评价系列丛书

毒理学安全性评价 GLP 符合性检查与稽查

主 编 王秀文

副主编 范玉明 张 舒

出 版: 电子科技大学出版社(成都市一环路东一段 159 号电子信息产业大厦 邮编: 610051)

策划编辑: 汤云辉

责任编辑: 汤云辉

主 页: www.uestcp.com.cn

电子邮箱: uestcp@uestcp.com.cn

发 行: 新华书店经销

印 刷: 成都火炬印务有限公司

成品尺寸: 205mm×280mm 印张 23 字数 686 千字

版 次: 2012 年 1 月第一版

印 次: 2012 年 1 月第一次印刷

书 号: ISBN 978-7-5647-0897-9

定 价: 128.00 元

■ 版权所有 侵权必究 ■

◆ 本社发行部电话: 028-83202463; 邮购部电话: 028-83208003。

◆ 本书如有缺页、破损、装订错误, 请寄回印刷厂调换。

前 言

作为一位毒理学工作者，我亲身经历了国际 GLP 的产生和发展。1982 年我作为国家派出的研修生赴日本学习 GLP，师从日本国立卫生研究所著名毒理学家及 GLP 专家降矢强博士，恰逢国际上倡导 GLP 规范及药物毒理学评价方法的国际协调。美国 FDA 及日本厚生省分别在 1979 年和 1982 年颁布 GLP 规范，而我国当时 GLP 还是一片空白。这次学习经历对我触动很大，深切感到在药物安全性评价方面中国同日本及世界存在较大差距，为此，我确定了以提高中国药物安全性水平作为今后奋斗目标。

1990—1992 年再次受委派，赴日本学习 GLP。此时，日本已经实施 GLP 近 10 年，这次学习使我感到中国实施 GLP 的迫切性，归国后主持毒理室工作，积极呼吁、宣传、推动 GLP 理念在中国的传播：翻译了《日本药物非临床质量管理规范的解说》《日本药物毒性试验的指导原则及解说》《日本、美国、OECD 毒理学试验方法的比较》；在全国各地及各种学习班中讲演 GLP 规范；受约参加国家食品药品监督管理局的 GLP 专家组，参与起草药物 GLP 规范和认证检查办法。1999 年成功获得日本国际协力事业团（JICA）的无偿援助项目的支持，“建立符合国际 GLP 原则的国家药物安全性评价监测中心”，此平台的建设为我施展所学创造了机会，也为中国实施 GLP 奠定了基础。我作为中方项目领导小组成员，负责项目的建设工作和建立 GLP 的质量控制体系、起草 SOP、举办全国及中心各种 GLP 培训。

2002 年赴日本多家 GLP 毒理学评价中心考察，并多次参加国际质量保证相关的会议。在中国毒理学会的支持及指导下，建立了中国的毒理研究质量保证专业委员会，并担任第一届主任委员，并与美国和日本的质量保证学会签订了合作协议，为使中国的 GLP 走向世界搭建了一个平台。

国外的学习经历、国内 GLP 建设及管理的经验、国外考察及参加会议对于 GLP 质量保证研究进展的掌握，使我感觉到中国的 GLP 和世界的差距，需要继续学习、宣传和推动 GLP 理念。考虑到国内同行奇缺相关的参考书籍，为此，将国家药物安全评价监测中心 10 年建设过程中的经验、教训，近几年质量保证的进展，也借鉴了美国、日本、OECD 及中国 GLP 原则及 GLP 原则符合性检查与稽查、各种毒理学试验的具体检查清单、模拟检查清单等汇集成册，同 QA 工作者共同分享，并为 QA 继续教育和培训提供一些素材。因水平有限，难免存在缺点错误，恳请同行批评指正！

作 者

2011 年 12 月 18 日

目 录

第一章 毒理学安全性评价与良好实验室管理规范	1
第一节 良好实验室管理规范的历史	1
第二节 良好实验室管理规范内容简介	4
第三节 国内 GLP 认证检查	22
第二章 日本药品 GLP 法规介绍	24
第一节 总 则	24
第二节 职员与组织	27
第三节 实验设备及仪器	32
第四节 实验机构的运作	36
第五节 供试品的处置	44
第六节 实验方案及实验的实施	46
第七节 报告及保存	49
第三章 OECD-GLP 原则注释与 GLP 符合性质量稽查	52
第一节 OECD-GLP 的起源、发展及意义	52
第二节 OECD-GLP 原则	54
第三节 OECD-GLP 原则应用的一致性文件：质量保证与 GLP	61
第四节 实验室供应商对 GLP 原则的遵守	64
第五节 GLP 原则在田间实验中的应用	66
第六节 GLP 原则在短期实验中的应用	67
第七节 专题负责人在 GLP 研究中的职责与作用	71
第八节 GLP 原则在计算机系统中的应用	75
第九节 多中心研究中 OECD-GLP 原则在管理和组织方面的应用	79
第十节 委托方在 GLP 基本原则运用中的职责和作用	83
第十一节 OECD-GLP 原则在体外实验中的应用	85
第十二节 为 GLP 实施监督机构制订的指导原则与建议性文件	91
第十三节 向其他成员国要求或进行检查和研究稽查	99
第十四节 OECD 委员会关于实验数据相互认可的法案	100
第十五节 药品非临床研究质量管理规范存档指导	103
第四章 美国药物非临床实验管理规范介绍	110
第一节 综 述	110
第二节 组织和人员	111
第三节 设 施	113
第四节 设 备	114
第五节 试验设施运行	114



第六节 供试品和对照品.....	115
第七节 非临床试验的方案和实施.....	116
第八节 记录和报告	116
第九节 试验不合格	118
第十节 实验室质量检查文件实例.....	119
第五章 国际 GLP 法规比较.....	125
第一节 国际 GLP 法规比较.....	125
第二节 国际 GLP 法规的国际化.....	127
第六章 实验室质量控制和稽查.....	128
第一节 实验室质量控制与质量保证.....	128
第二节 评价的非技术参数.....	131
第三节 评价的技术参数.....	134
第四节 其他方面的考虑.....	137
第五节 沟通和跟踪调查.....	138
第六节 如何建立质量控制与质量保证体系.....	138
第七章 美国质量保证学会质量保证职业注册考试	150
第一节 质量保证职业注册考试简介.....	150
第二节 GLP 质量保证职业注册考试详细内容概述	169
第八章 美国 FDA-GLP、EPA 法规符合性检查和稽查	173
第一节 美国 FDA-GLP 法规遵从性检查和核查.....	173
第三节 检 查	175
第三节 分 析	184
第四节 监管/管理策略.....	185
第五节 总部的职责	186
第六节 附 件 A	186
第七节 非临床实验室试验 GLP 检查报告.....	187
第八节 美国国家环保局 GLP 符合性稽查.....	195
第九章 中国 SFDA-GLP 与 OECD-GLP、US-FDA-GLP 检查比较	206
第一节 美国 FDA-GLP、OECD-GLP、中国 SFDA-GLP 检查的比较列表	206
第二节 美国 FDA-GLP、OECD-GLP、中国 SFDA-GLP 检查与稽查注释	215
第十章 毒理学试验 GLP 符合性 QA 审核要点	225
第一节 一般毒理学研究 GLP 符合性 QA 审核.....	225
第二节 免疫毒理学 QA 审核.....	228
第三节 遗传毒理学研究的 QA 审核.....	230
第四节 如何审核病理学数据.....	233
第五节 啮齿动物致癌研究的病理学质量保证.....	236

第六节	临床病理学实验室质量控制及检查.....	249
第七节	生殖毒理学试验质量控制与 QA 审查.....	250
第八节	毒代动力学 (TK) GLP 法规符合性检查与稽查要点	267
第十一章	国外 QAU 检查应用表格实例.....	270
第十二章	GLP 原则符合性 QA 模拟检查	279
第一节	现场调查 (检查/审核)	279
第二节	实验设施质量保证模拟检查表格实例.....	283
第三节	最终报告书的检查 (核查/审核)	295
第四节	原始数据的检查.....	297
第五节	质量保证人员对实验操作检查的案例讨论.....	299
第六节	实验方案的检查.....	301
第十三章	比利时及德国 GLP 规范符合性检查与稽查手册	314
第一节	比利时公共卫生科学研究院质量保证局 GLP 规范 符合性检查	314
第二节	德国 GLP 规范符合性检查和稽查手册.....	324
第十四章	毒理学安全性评价 GLP 符合性 机构人员考核	332
第一节	概 述	332
第二节	毒理学工作者职业资质认证.....	332
第三节	IFSTP/IATP 毒理病理学家认证	334
第四节	美国实验动物协会 动物饲养管理技术员证书考试和注册	346
第五节	欧洲实验动物协会联合会推荐的从事 动物工作人员的资质考试	348
第六节	研究机构考虑的人员考核问题.....	358
第十五章	GLP 符合性计算机化系统验证的检查.....	372
第一节	计算机化系统验证: 美国 FDA 检查.....	372
第二节	计算机化系统检查的指导原则.....	375
第三节	PIC/S “GxP 环境中的计算机化系统的 质量管理规范”	376
第四节	计算机验证: 对 IT 服务供应商的审核/检查.....	392

第一章 毒理学安全性评价与 良好实验室管理规范

第一节 良好实验室管理规范的历史

一、良好实验室管理规范的提出

(一) 毒理学安全性评价

自 19 世纪工业革命以来, 化学合成工业获得了迅猛的发展, 大量化学合成品包括医药、农药、食品添加剂、化妆品、兽药等涌入人类生活。一方面它们极大地丰富和提高了我们的生活质量, 也为我们创造了大量的物质财富; 另一方面也给人类健康带来了许多不利的影响, 甚至对人类造成了许多重大灾难事件, 伴随产业的发展所带来的是日趋严重的公害问题。各国在安全性对策上也采取了相应的措施, 制订了相应的规范, 特别是作为化学物质的药品, 它们的应用经历了众多事故和灾难, 也付出了惨痛代价。科学家们和管理部门不断总结经验、教训, 逐步建立、完善和发展起来了药物安全性评价的一系列法规和管理规范。例如: ①在 1937 年美国发生了磺胺酞剂的药物灾难事件, 病人服用二甘醇作为溶剂的磺胺酞剂后, 造成 107 人死亡。事件的原因是这些药物没有做任何安全性评价, 该悲剧促使美国国会在 1938 年通过《食品、药品和化妆品联邦管制法》, 并成立了代表联邦政府的管制和监控机构——美国食品药品监督管理局。新法规要求所有药物都要做毒性实验, 以确保安全性。1949 年美国 FDA 在《食品、药品和化妆品法杂志》上提出了临床前毒性实验的标准, 经过几次修订, 其内容纳入 1959 年出版的《评审手册》一书中, 在很长时间里它都被当做毒性实验的指导原则。②1961 年在欧洲发生了由反应停引起的药物灾难事件, 在欧洲市场销售的一种抗焦虑药物——反应停, 它能够治疗妊娠忧郁症, 当大量孕妇服用后, 造成万名婴儿出现海豹肢体畸形。事件发生的原因是因为致畸实验动物选择不当, 仅应用大鼠、小鼠, 而没有应用敏感动物——兔和猴。该事件促使美国国会在 1962 年 10 月通过《食品药品和化妆品联邦管制法》重要修正案。此法案要求新药必须进行两种实验动物的致畸实验, 其中一种动物是兔。1968 年 Goldenthal 提出药物安全性评价的基本指导原则, 1971 年纳入 FDA 出版的《FDA 药物质量总体介绍》中, 作为美国 FDA 药物临床前安全性评价的指导原则。③20 世纪 70 年代心得安产生的眼—皮肤粘膜综合症, 全球每年出现 100 万例; 维甲酸导致婴儿心脏畸形; 90 年代替马沙星引起溶血性贫血及肾功能衰竭; 2000 年盐酸苯丙醇胺引起血压升高, 心率失常、过敏等。这些药物灾难使人们认识到新药临床前安全性评价的意义, 引起各国政府主管部门对新药安全性评价的重视, 面对新问题不断制订、修改相应法规及细则。随着国际贸易的发展, 药物临床前安全性评价的毒理学实验规范趋向于国际化, 如日、美、欧三方参加的人用药品注册技术要求国际协调会 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), 协调药品注册审批规范, 制订了药品安全性实验指导原则, 并作出了各项药品安全实验必须符合 GLP 要求的规定, 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。目前, ICH 的指导原则已被世界各国认同为国际标准。经济合作与发展组织 (OECD) 为了统



一成员国化学物（包括药物）安全性评价的方法，使成员国之间能相互承认研究及其评价结果，提出了新化学物上市前的最低限度的安全性评价项目，制订了一系列毒性实验准则，凡按此实验准则进行的毒理学实验，成员国间可相互承认和接受。

（二）良好实验室质量管理规范的产生

最早在 1972 年的《新西兰实验室注册法》中提出了“良好试验室质量管理规范或标准实验室规范 GLP”方面的规范条文，并成立了实验室注册登记委员会实施该法规。1973 年丹麦政府也采取了类似措施，提出了“国家实验理事会法案”。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。一直到 1976 年，美国首次以立法形式正式提出“良好试验室管理规范”概念，美国提出 GLP 的原因是美国食品及药物管理局（FDA）对上报的新药申报文件——《临床前安全性研究》进行数据审查时，发现了许多问题。例如：①在对实验及实验设施的检查中发现下列迹象：实验方案不完善、实验操作不合格、分析或报告不准确、实验方法与结果缺乏相关文件的支持，甚至存在欺诈行为；技术人员没有意识到准确观察、准确给予供试品、保存记录和记录副本的重要性；管理部门没能严格评审数据和设置适当的监督工作人员；不能确保从事研究的人员都具有资格并受到充分训练。②增添没有接受供试品处理的动物替代在实验中死亡的动物，并且，没有对此行为进行记录。③把其他实验对照组动物的血液学数据作为本实验的对照组数据。④因为组织病理学检查没有发现病理学改变，而删除尸检报告。⑤或是为了使“表格中的数据结果”与最终报告相符合，通过篡改原始数据来修正原始数据与最终报告表格之间的差异。⑥在发现的各种各样的问题中，有一部分被 FDA 认为是故意隐瞒的问题，例如，同一病理组织标本由不同病理学家观察时，得出了不同结论，更为严重的是仅采用只对说明结果有支持的部分数据。此外，还存在许多其他问题：例如没有保存原始数据；实验数据记录与报告不一致；没有按方案进行实验；没有规定如何给药、如何观察及给药人、观察人的职责；没有对死亡动物发病过程进行观察记录。1976 年 FDA 根据这些情况发布了政策性文件——《关于 GLP 法规的建议》，并在 1979 年 6 月形成了最终条款并实施（21 CFR 58），分别在 1987 年及 2006 年颁布了 FDA-GLP 的修订版。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颁布了 GLP，GLP 法规逐渐成为国际上通行的确保药品临床前安全性研究质量的规范。

在化学制品和杀虫剂领域，美国环保局（EPA）在实验质量方面也遇到了相似的问题，1980 年由美国联邦环保局（EPA）在《联邦杀虫、杀菌、杀鼠剂法》中规定了有关农药的 GLP 标准（40 CFR 160 和 40 CFR 792）。

在 1978 年，OECD 在化学制品控制特别计划项目中建立了 GLP 专家组，根据美国的经验撰写了 OECD-GLP 原则。1981 年 OECD 委员会推荐在各成员国内使用这些 GLP 原则，1981 年 OECD 委员会通过了“关于对化学制品评价数据的相互认可问题的讨论”。该文件提出 OECD-GLP 原则适用于在 OECD 成员国内产生的、以对化学制品做出评价或其他与保护人类健康和环境安全为目的数据，这些符合 OECD-GLP 原则的数据可以得到其他成员国的认可。很快大家认识到这些原则需要进一步的解释、说明及完善，并在接下来的几年中召开了针对许多问题的共识性工作会。OECD 对达成一致性意见的议题以共识性文件形式发布。在化学制品小组与化学制品控制特别计划管理委员会联席会议的倡议下，1995 年又建立了另一个专家组，负责修订 GLP 原则。1997 年 11 月 26 日 OECD 委员会通过对 1981 年《委员会决议》的修改，采纳

了 OECD 原则修订稿[C(97)186/Final], 并且明确规定, 只有执行和实施了所有在 OECD 原则中提出的要求, 才能被认为是真正地实施了 GLP。以下为 OECD 提出的 OECD-GLP 原则: ①OECD 良好试验室管理规范 (GLP) 原则; ②GLP 实施监督程序指导原则修订本; ③实验室检查与研究审核实施指导原则修订本; ④质量保证与 GLP; ⑤实验设备供应商应遵守的 GLP 原则; ⑥现场研究中应用 GLP 原则; ⑦短期实验中 GLP 的应用原则; ⑧专题负责人 (SD) 在 GLP 研究中的角色与责任; ⑨GLP 检查报告撰写的指导原则; ⑩在计算机系统中应用的 GLP 原则; ⑪委托方在 GLP 原则实施中的角色与责任; ⑫在其他国家进行检查与研究审核的申请与执行方法; ⑬OECD 的归档要求; ⑭体外研究中 OECD-GLP 应用的原则。OECD-GLP 已经被公认为 GLP 的国际标准, 世界各国为了打破贸易壁垒, 纷纷要求加入 OECD 的 GLP 认证。

二、良好实验室管理规范的目的、定义和适用范围

GLP 是一种质量体系, 其重点关注对象是健康和环境安全非临床研究的计划、实施、监督、记录、完成和报告等各项工作的组织管理程序和外部环境。因此, 制订这些 GLP 原则的目的是为了提高实验数据的质量, 以及提供管理工具来确保更有效的管理, 包括实验室实验的操作、报告和存档。这些原则被认为是一套标准, 以确保实验质量、实验的可靠性和完整性, 确保实验能按照事实得出结论并进行报告, 以及确保原始数据的可追溯性。为此, GLP 要求 GLP 实施机构对角色和责任进行分配, 以提高每项实验的运行管理水平, 并在实验实施中, 重视那些对整个实验的重现性有重要影响的因素 (设计、监督、记录、报告和完成), 因为所有这些因素在 GLP 原则的实施中都具有同等重要的地位, 仅仅选择执行某一方面的要求不能说明是执行了 GLP, 即如果没有完整地执行 GLP 条款, 任何研究机构都没有权利声称他们实施了 GLP。

GLP 的目标不是直接针对实验设计的科学性。实验的科学性 (即考虑所使用的实验系统以及实验的科学水平) 是由适宜的实验指导原则决定的, 其科学价值是由 (药物) 注册机构作出判断。然而, 严格执行 GLP 可以避免许多错误或不确定情况的发生; “技术依据” 和被认可标准操作规程的应用, 可以减少许多系统错误和切断人为作假的根源; 对实验方案和实验目的进行科学解释, 可以避免发生错误和减少不完善的/或没有说服力的实验。因此, 遵守 GLP 原则可以间接地优化这类实验的科学性。

就 GLP 原则的严格定义而言, 它们只适用于医用药品的下列实验: ①非临床实验, 主要是动物或体外实验, 包括分析方面的内容; ②用于获取供试品对于人类健康和/或环境影响有关的性质和/或安全性数据的实验; ③提交国家注册机构注册产品所需数据, 对供试品或其衍生产品进行注册所需要的实验。而 OECD-GLP 的原则提出适用于药品、杀虫剂、化妆品、兽药以及食品、饲料添加剂和工业用化学品的非临床安全性评价; 其非临床健康和环境安全性研究包括了在实验室、温室和田间进行的工作。

符合 GLP 原则的非临床实验室其涉及药物安全性评价的内容有: ①单次给药毒性实验; ②重复给药毒性实验 (亚急性和慢性); ③生殖毒性实验 (生殖、胚胎—胎儿毒性和致畸性、围产期/出生后毒性); ④致突变实验; ⑤致癌性实验; ⑥毒物代谢动力学实验; ⑦安全性药理学; ⑧局部耐受性实验, 包括光毒性、刺激与致敏实验、成瘾性和/或停药反应实验。

三、中国良好实验室管理规范建设的现状

(一) 药品

对于药品, 1994 年 1 月 1 日由国家科委颁布了我国的 GLP, 即《药品非临床研究质量管理



规定（试行）》。1996年8月6日又印发了《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法规，对我国GLP的发展起到了积极的推动作用。国家食品药品监督管理局（SFDA）1999年10月14日发布GLP（第14号令），在1999年11月1日开始施行《药品非临床研究质量管理规范（试行）》。2003年9月1日，SFDA颁布《药物非临床研究质量管理规范（实行）》。2006年，SFDA开始修改认证检查办法，新的认证检查办法已在2007年4月19日颁布。2006年11月，按照国家食品药品监督管理局下发的关于推进实施《药物非临床研究质量管理规范》的通知，从2007年1月1日开始，未在国内上市销售的化学原料药及其制剂、生物制品，未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成分、有效部位及其制剂和从中药、天然药物中提取的有效成分及其制剂，中药注射剂的新药非临床安全性评价研究必须在经过GLP认证、符合GLP要求的实验室进行。

（二）中国对于化学品的管理

2004年国家环境保护总局参照《OECD化学品测试准则》和OECD-GLP，颁布了《化学品测试导则—化学品测试方法（HJ/T153-2004）》和《化学品测试合格实验室导则HJ/T155-2004》行业标准，根据这两个文件进行化学品测试实验室（GLP）认证和监管。

（三）中国建立符合国际标准的GLP符合性研究机构的必要性和紧迫性

欧盟为了保护人类健康和环境安全，也为了提高欧盟化学工业竞争力，建立了一个统一的化学品监控管理体系，在2007年6月1日颁布实施了《关于化学品注册、评估、许可和限制》（简称REACH法规），该法规规定，凡进入欧盟市场的所有化学品必须由GLP实验室出具安全性评价数据，在相关部门登记注册后才可以欧洲市场销售。由于我国不是OECD成员国，目前尚未建立工业化学品GLP监控体系，也没有加入OECD-GLP工作组或加入其非成员数据互认协议，我国企业对欧盟及其他OECD成员国的化学品出口面临巨大的技术性壁垒。

我国化学品对欧贸易量巨大，REACH法规的实施对我国的化学品贸易有很大的影响，况且，目前国内还没有获得有关国际组织认可的GLP实验室，相关的产品安全性评价工作只能依靠国外的GLP实验室来完成，企业承担了较高的成本。

为了服务于我国的出口贸易，使我国的产品在国内就能获得GLP实验室的检测服务，按照国际通行原则建立我国统一的GLP实验室评价体系，组织开展GLP实验室评价试点工作十分紧迫。同时，GLP实验室评价试点工作也是推动我国加入OECD-GLP数据互认协议的重要步骤，对实现我国GLP实验室检测数据获得OECD等国际组织的承认具有重要意义。为此，中国国家认监委在2008年2月13日提出了“关于开展优良实验室工作规范评价试点工作的通知”为尽快建立和完善我国的化学品安全评价实验室体系，满足欧盟REACH法规等国外法律法规关于化学品安全性的要求，国家认监委已经组织开展GLP实验室评价工作。

第二节 良好实验室管理规范内容简介

一、概述

GLP是一种质量体系，其重点关注对象是健康和环境安全非临床研究的计划、实施、监督、记录、完成和报告等各项工作的组织管理程序和外部环境。因此，制定这些GLP原则的目的是为了提高实验数据的质量，以及提供管理工具来确保更有效的管理，包括实验室试验的操作、

报告和存档。这些原则被认为是一套标准，以确保实验质量，实验的可靠性和完整性，确保实验能按照事实得出结论并进行报告，以及确保原始数据的可追溯性，为此，GLP 要求 GLP 运行机构对角色和责任进行分配，以提高每项实验的运行管理水平，并在实验实施中，重视那些对整个实验的重现性有重要影响的因素（设计、监督、记录、报告和完成），因为所有这些因素在 GLP 原则的实施中都具有同等重要的地位，仅仅选择执行某一方面的要求不能说明是执行了 GLP，即如果没有完整地执行 GLP 条款，任何研究机构都没有权利声称他们实施了 GLP。

就 GLP 原则的严格定义而言，它们只应用于医药用品的下列实验：①非临床实验，主要是动物或体外实验，包括分析方面的内容；②用于获取供试品对于人类健康和/或环境影响有关的性质和/或安全性数据的实验；③提交国家注册机构注册产品所需数据，对供试品或其衍生产品进行注册所需要的实验。

符合 GLP 原则的非临床实验室其涉及药物安全性评价的内容有：①单剂量毒性实验；②重复剂量毒性实验（亚急性和慢性）；③生殖毒性实验（生殖、胚胎-胎儿毒性和致畸性、围产期/出生后毒性）；④致突变实验；⑤致癌性实验；⑥毒物代谢动力学实验；⑦安全性药理学；⑧局部耐受性实验，包括光毒性、刺激与致敏实验、成瘾性和/或停药反应实验。

GLP 的目标不是直接针对实验设计的科学性。实验的科学性（即考虑所使用的实验系统以及实验的科学水平）是由适宜的实验指导原则决定的，其科学价值是由（药物）注册机构作出判断。然而，严格执行 GLP 可以避免许多错误或不确定情况的发生；“技术依据”和被认可标准操作规程的应用，可以斩断许多系统错误和人为作假的根源；对实验方案的试验目的进行科学解释，可以避免发生错误和减少不完善的/或没有说服力的实验，因此，遵守 GLP 原则可以间接地优化这类实验的科学性。

二、GLP 的基本要点

（一）组织机构和工作人员

GLP 规范要求确定研究机构的组织机构和工作人员的职责。组织机构框架图应该真实，并且应该反应现状（保持更新）。组织机构框架和工作岗位描述图可以说明实验室功能及不同岗位之间的关系。

GLP 标准针对管理和研究方法，要求研究人员按照他/她制定的实验方案开展工作，规范了实验方案的起草、记录、报告和归档的程序。该规范与符合他们实施研究的科学内容或技术内容无关。该 GLP 原则不是评价该研究的科学价值，而将该研究科学价值的评价留给注册机构。但是，符合 GLP 原则的研究，要求制定正确的实验方案、真实地记录所有观察结果和完整地归档实验中获取的所有原始资料，这些要求将有助于消除误差来源。

GLP 原则强调的要点是：①资源：组织机构、职员、设施、设备；②规章制度：试验方案、标准操作规程、专题负责人作为主要的研究管理人；③性质：供试品、实验系统；④文档资料：原始资料、总结报告、归档；⑤质量保证：独立于研究之外的管理。

（二）设施和设备

试验设施应该具有适当规模，建筑结构以及地理位置要满足研究的要求，将可能影响研究有效性的干扰因素降到最小。建筑的设计应该保证在不同研究工作之间存在适当程度的隔离，这些要求的目的是保证研究不会因为设施的不适当而失败。为了实现研究要求，要认真考虑研究的目的和如何实现这些目的。隔离能保证不同功能区或工作之间不互相干扰或保证不影响研



究结果，或者将干扰降至最小，隔离方法有：①物理隔离，如通过隔离墙、隔离门或过滤器，对于新的建筑物或改造的建筑物，隔离是设计的一部分；否则，就只能通过隔离装置实现隔离；②组织机构内工作的隔离，例如，同一区域在不同的时间内开展不同的工作，不同工作期间要求清洁和实验前准备，在实验室内建立确定的工作区域；③实验供试品和与溶媒混合有关的区域（其他区域也应该考虑这些问题，如分析实验室和组织病理实验室）的隔离。

药物和药剂混合区（供试品保存室和配药室）

供试品保存室和配药室主要是处理供试品工作流程的实验室：接收、储存、配药、称量、混合及分发到动物饲养室和剩余供试品作为废弃物的处理。

1) 规模 实验室规模应该足够大，可以容纳一定数量的工作人员；实验室规模应该能够允许工作人员在不相互干扰或不会造成不同实验材料交叉污染的条件下连续工作。每个操作员都应该拥有足够大的工作台，以便能够有效地开展自己的工作。工作台之间也应该有一定程度的物理隔离，以减少实验材料的混杂和交叉污染的机会。供试品保存室是一个非常敏感的实验室。供试品保存室的进出应该加以限制（进出要求有登记记录），以防止一个研究用化合物被另一个化合物污染。

2) 结构 实验室建筑材料应该容易清理，不准许蓄积实验材料和与其它材料交叉污染。通风系统通过过滤装置将空气流从操作台排出，以保护工作人员的健康和防止交叉污染。大部分现代配制药物区域都设计成“箱”式，每个“箱子”都具有一个独立的气流系统。

3) 布局 应该隔离的区域：①不同条件下供试品的储存；②对照品的储存；③挥发性材料的处理；④称量；⑤供试品不同剂型的配制，如将供试品混合在食物里、配成溶液或配成悬浮液；⑥配制成供试品剂型的保存；⑦清洁设备；⑧办公室和茶点室；⑨更衣间。

3. 动物设施

为了使环境变化对动物的影响降至最低，设施设计和运行应该防止实验动物与疾病动物接触，也要防止实验动物接触其他供试品。“屏障”系统可以降低污染的风险。所有实验材料、物品、实验人员、相关服务工作都经过被控制的途径进出“屏障”系统。“屏障系统”设置“清洁”走廊和“污染”走廊来移动新实验材料和用过的物品的进出。因此，一个典型的动物实验室应该满足如下功能区域的隔离：①种属；②研究项目；③检疫；④更衣间；⑤实验材料接收间；⑥储存间：饲料和垫料，供试品剂型，笼具；⑦设备清洗间；⑧解剖实验室；⑨多用途实验室，如进行各种指标测量；⑩废弃物处理室。

建筑物和实验室应该满足足量动物饲养和研究的需要，并满足工作人员能有效地工作。环境控制系统应该将温度、湿度和空气流稳定地维持在相关品种要求的水平。墙、门、地板和屋顶表面应该容易进行彻底清洁，不应该有空隙和突起；空隙和突起容易藏污纳垢；地板要平整，不积水。

不管实验室容量和实验要求怎样，符合实际的工作程序可以减少外来影响因素对研究的潜在影响；可以保持工作在一定程度上隔离。可以通过以下方式实现上述要求：①减少准许进入该建筑内职员的数量；②限制进入动物饲养房间，如采用门禁系统；③统筹工作流程，在一天的不同时间，在该设施周围移动清洁材料和污染材料；④要求工作人员在动物设施的不同区域穿不同的防护服；⑤如果必要，在研究项目更迭的间隙要保证实验室被清洁和被消毒。

4. 设备

应该选择具有适当工作量的设备满足研究的正常进行。所有的设备应该与使用目的相符，并且需要适当地校准和维护，以保证设备正常精确地运行；应该保留维修、日常维护记录 and 任何非常规操作的记录，这些 GLP 要求的目的是保证实验数据的可靠性，保证实验数据不会因为

设备的不精确、不适当或有缺陷而丢失。

1) 匹配性 这只能通过设备预期实施的工作任务进行评估。如果需要称量大鼠每周的重量,不必要求称量天平达到毫克级精度;这种精度的天平仅在分析实验室被要求。为了及时地开展工作需要具有适当工作量的设备。

2) 校准 根据标准操作规程实施的设备,不管它是否用于产生数据(如分析设备或天平),还是维持标准化环境条件(如冰箱或空调),都应该有一些标准操作规程实时获得工作正常的证据。通常,通过定期的检查提供设备正常运行的证据;对于测量设备,很可能包括标准品的使用,比如,天平通过使用已知标准重量的砝码进行校准;对于分析设备,使用已知浓度的样品以保证设备按照预期状态工作,为实验结果的计算提供基础;其他设备(如动物饲养室或恒温储存室的空调系统)应该定期检查。如果发现设备运行超出设定范围,应该立即采取措施,防止任何影响研究结果的事件发生。

3) 维护 设备维护就是要求保证设备按照设定条件稳定运行,降低发生故障的可能性及随之发生数据丢失的可能性。设备维护可以按照两种截然不同的方式进行:①定期维护,不管设备的运行如何,当校正或定期检查认为设备不能按要求正常运行时,应该采取弥补措施。对于没有适当备份或替代品的大型设备,计划性维护是一个有用的预防措施。因此,定期维护可以降低故障风险;②对于不容易进行日常维护的这类设备而言,如计算机驱动的分析仪器或电子天平,比较好的办法就是定期检查,保证一旦发生问题就可以采取相应的应急措施。这些应急措施包括备用设备或直接请专业工程师检查、维修。

无论在什么时候,在服务性设备发生故障时,关键设备均应该具有备用设备,如断电时实验室应该具有继续提供电源的能力,以防止实验动物死亡或数据的丢失,造成不可挽回的损失,鉴于实验动物的死亡对研究结果的损失是不可挽回的,而样本在停电期间可以保存一段时间,所以即使没有规定所有功能实验室要维持持续的工作状态,动物实验室也应该备用发电机以维持动物实验室的环境条件。

设备故障的早期警示是很重要的。设备间歇时间内,应该安排检查以保证故障的早期警示;警报系统的使用常常有助于故障的警示,特别是当工作人员不在现场的时候发生故障。

(三) 规章制度

1. 实验方案

实验方案必须描述按照 GLP 要求开展研究的主要内容。专题负责人必须采用研究开始前签署的实验方案;只有通过正式的修改程序,才能够代替已批准的实验方案。所有这些内容都是为了保证研究的重现性。

2. 标准操作规程

为了避免执行不同的标准会影响化学制品的国际贸易,OECD 各成员国试图在试验方法和实验质量管理规范上达成国际一致性,OECD 各成员国共同建立了这些研究的实施标准。《关于实施 GLP 的委员会决议与建议》[C(89)87(Final)]连同《MAD 委员会决议》一同为该领域中的国际联络建立起了合法平台。

OECD-GLP 原则是《关于化学制品评价数据相互认可的委员会决议》这一法律文本的组成部分。OECD-GLP 原则的目的是提高实验数据的质量、可重复性和可靠性。实验数据质量的可比性是数据在各个国家得到相互认可的基础,如果一些国家能够充分信赖另一些国家的实验数据,就能够避免重复实验,从而节约时间和资源。OECD-GLP 原则的应用,有助于避免国



际贸易中的技术壁垒，并且可以促进对人类健康和环境的保护。OECD-GLP 的原则将管理概念引入到非临床环境健康和安全性研究的设计、执行、监督、记录和报告各步骤实施的条件和过程当中。如果有关保护人体和环境健康的化学制品或其它物质的实验研究结果需要提交国家监管机构进行评价，那么负责这样的实验研究机构必须按照 GLP 原则要求完成研究。

3. 专题负责人

专题负责人是 GLP 研究中最重要的人员，是研究质量控制管理的关键人员。专题负责人全面负责按照 GLP 原则实施研究，即负责起草实验方案和负责研究按照 GLP 要求进行管理。专题负责人必须通过签署按照 GLP 原则实施研究的声明体现其职责。

4. 供试品及实验系统的性质

为了使研究正确无误地进行，我们必须尽可能多地了解在实验期间所使用的实验材料。在临床前研究阶段，在对供试品的安全性评价研究过程中，我们应该知道供试品的理化性质，不仅应该了解供试品的性质，如均一性、纯度、组成、稳定性和杂质的情况，还应该了解溶媒和一些对照品的性质。

如果实验要求选择实验动物，那么必须知道动物的详细情况，如种属、健康状况和正常的生物学指标。

（四）文档资料

1. 原始资料

研究的原始资料：①是研究结果和推导结论的基础；②是研究实施的相关操作程序和环境条件。实验结果的一些内容需进行统计学处理，而其他资料可能直接使用，无论怎样，研究报告中的实验结果和科学家提出的相应解释都必须正确地、并且准确地反映原始资料。

2. 研究报告

起草研究报告是专题负责人的职责，必须保证研究报告内容准确地描述研究内容，专题负责人应负责研究结果的科学解释。

3. 归档

因为在经过许多年后，我们可能不得不重复实验，所以研究记录必须长时间保存并能方便查阅。必须保证所有研究记录的保管是安全的；原始资料和其他重要的文件必须归档，以确保被保存的资料是完整的，即不丢失，也不改变。为了达到这个目的，通常限制进入档案室人员的数量，限制索取文件和进行人员进出登记。

4. 质量保证

按照 GLP 的定义，质量保证部门是一个整体实验的一部分，在每一项研究中负责保证组成的团队达到符合 GLP 原则。质量保证必须独立于进行的研究实施之外，在整个临床前研究过程中发挥一个见证者的职能。

三、资源

（一）设施：建筑设施和设备

1. 建筑设施：一般原则

实验设施应该具有适当规模，建筑结构以及地理位置要满足研究的要求，将可能影响研究有效性的干扰因素降到最小。建筑的设计应该保证在不同研究工作之间存在适当程度的隔离，这些要求的目的是保证研究不会因为设施的不适当而失败。为了实现研究要求，要认真考虑研究的目的和如何实现这些目的。隔离能保证不同功能区或工作之间不互相干扰或保证不影响研

究结果，或者将干扰降至最小，隔离方法有：①物理隔离，如通过隔离墙、隔离门或过滤器，对于新的建筑物或改造的建筑物，隔离是设计的一部分；否则，就只能通过隔离装置实现隔离。②组织机构内工作的隔离，例如，同一区域在不同的时间内开展不同的工作，不同工作期间要求清洁和实验前准备，在实验室内建立特定的工作区域。③实验供试品和与溶媒混合有关的区域（其他区域也应该考虑这些问题，如分析实验室和组织病理实验室）的隔离。

药物和药剂混合区（供试品保存室和配药室）

供试品保存室和配药室主要是处理供试品工作流程的实验室：接收、储存、配药、称量、混合及分发到动物饲养室和剩余供试品作为废弃物的处理。

（1）规模。实验室规模应该足够大，可以容纳一定数量的工作人员；实验室规模应该能够允许工作人员在不相互干扰或不会造成不同实验材料交叉污染的条件下连续工作。每个操作人员都应该拥有足够大的工作台，以便能够有效地开展自己的工作。工作台之间也应该有一定程度的物理隔离，以减少实验材料的混杂和交叉污染的机会。供试品保存室是一个非常敏感的实验室。供试品保存室的进出应该加以限制（进出要求有登记记录），以防止一个研究用化合物被另一个化合物污染。

（2）结构。实验室建筑材料应该容易清理，不准许蓄积实验材料和与其他材料交叉污染。通风系统通过过滤装置将空气流从操作台排出，以保护工作人员的健康和防止交叉污染。

（3）布局。应该隔离的区域：①不同条件下供试品的储存；②对照品的储存；③挥发性材料的处理；④称量；⑤供试品不同剂型的配制，如将供试品混合在食物里、配成溶液或配成悬浮液；⑥配制供试品剂型的保存；⑦清洁设备；⑧办公室和茶点室；⑨更衣间。

3. 动物设施

为了使环境变化对动物的影响降至最低，设施设计和运行应该防止实验动物与疾病动物接触，也要防止实验动物接触其他供试品。“屏障”系统可以降低污染的风险。所有实验材料、物品、实验人员、相关服务工作都经过被控制的途径进出“屏障”系统。“屏障系统”设置“清洁”走廊和“污染”走廊来移动新实验材料和用过的物品的进出。因此，一个典型的动物实验室应该满足如下功能区域的隔离：①种属；②研究项目；③检疫；④更衣间；⑤实验材料接收间；⑥储存间：饲料和垫料、供试品制剂、笼具；⑦设备清洗间；⑧解剖实验室；⑨多用途实验室，如进行各种指标测量；⑩废弃物处理室。

建筑物和实验室应该满足动物饲养和研究的需要，并满足工作人员能有效地工作。环境控制系统应该将温度、湿度和空气流稳定地维持在相关品种要求的水平。墙、门、地板和屋顶表面应该容易进行彻底清洁，不应该有空隙和突起；空隙和突起容易藏污纳垢；地板要平整、不积水。

不管实验室容量和实验要求怎样，符合实际的工作程序可以减少外来影响因素对研究的潜在影响；可以保持工作在一定程度上隔离。可以通过以下方式实现上述要求：①减少准许进入该建筑内职员的数量；②限制进入动物饲养房间，如采用门禁系统；③统筹工作流程，在一天的不同时间，在该设施周围移动清洁材料和污染材料；④要求工作人员在动物设施的不同区域穿不同的防护服；⑤如果必要，在研究项目更迭的间隙要保证实验室按照标准操作程序清洁和消毒。

4. 设备

应该选择具有适当工作量的设备满足研究的正常进行。所有的设备应该与使用目的相符，并且需要适当地校准和维护，以保证设备正常精确地运行；应该保留维修、日常维护记录和任何非常规操作的记录，这些 GLP 要求的目的是保证实验数据的可靠性，保证实验数据不会因为