



▼毒理学

安全性评价标准 操作规程指南(上册)

DULIXUE ANQUANXING PINGJIA BIAOZHUN
CAOZUO GUICHENG ZHINAN

主 编 范玉明 张 舒



电子科技大学出版社

▼毒理学

安全性评价标准 操作规程指南(上册)

DULIXUE ANQUANXING PINGJIA BIAOZHUN
CAOZUO GUICHENG ZHINAN

主 编 范玉明 张 舒



电子科技大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒理学安全性评价标准操作规程指南 / 范玉明, 张舒
主编. — 成都: 电子科技大学出版社, 2009.7
ISBN 978-7-5647-0138-3

I. 毒… II. ①范…②张… III. 毒理学—安全性—评价—
技术操作规程—指南 IV. R99-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 109855 号

内 容 提 要

《毒理学安全性评价标准操作规程指南》全书内容分为 14 篇, 共 58 章。第 1 篇概述了 GLP 的起源及相关内容, 如何编写标准操作规程 (SOP) 等, 第 2~14 篇详尽地描述了毒理学安全性评价所涉及的标准操作规程。

本书最大的特点是具有实用性和先进性, 适用于从事药品、食品、化妆品、农药、兽药、医疗器械和工业化学品等安全性评价的工作人员, 是一部必备的工具书。也可作为生命科学、医学、兽医学等大专院校教师、研究生、广大科研工作者和药品检验人员的参考书。

毒理学安全性评价标准操作规程指南

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: 朱 丹
责任编辑: 罗 雅 张 鹏 李小锐 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: 成都蜀通印务有限责任公司
成品尺寸: 205mm×280mm 印张 97.75 字数 2565 千字
版 次: 2009 年 7 月第一版
印 次: 2009 年 7 月第一次印刷
书 号: ISBN 978-7-5647-0138-3
定 价: 890.00 元 (上、下册)

■ 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。

编委会名单

主 编 范玉明 张 舒

副主编 (按姓氏笔画为序)

王 晔	王庆利	王 平	左丛林	田少雷
石国剑	包 旭	刘 毅	刘燕萍	齐 娜
朱 洁	李茂忠	李 宁	李毅民	李 询
杜 举	张瑞娟	张永政	杨 洋	贺学英
徐 平	徐小平	郭晓才	程薇波	董培智

作 者 (按姓氏笔画为序)

万 义	王亚琪	王 璐	王青松	王 越
叶 丹	田 信	刘玉川	刘泯宇	刘 英
刘生东	刘 洁	刘 静	刘 芳	刘全国
汤菊丽	成 旋	吉 宁	向 钱	许聪辉
肖 怡	李 佳	李新威	李 斌	李艳红
张素才	张 钊	张晓鹏	张 洁	张文众
汪会玲	何文文	何应金	杨 蓓	杨 柳
陈 利	邱 果	陈 灿	武生东	周 莎
周 轲	范昌发	罗 飞	赵新宇	查 聪
顾坚忠	商维维	谢 瑶	谢 娜	廖绍兰

编辑顾问 (按姓氏笔画为序)

卢琦华	刘开泰	刘全海	吕伯钦
李培忠	宫岩华	蒋 宁	熊 辉

前言

优良实验室管理规范 (Good Laboratory Practice, GLP) 是指包括试验设计、实施、查验、记录、归档、保存和报告等组织过程及条件的一种质量体系。1972年新西兰首先提出GLP概念, 1976年美国以立法形式强制执行GLP, 1981年经济合作与开发组织 (OECD) 建立并实施 OECD-GLP, 目的首先是确保试验结果的准确性、真实性和可靠性, 促进试验质量的提高; 其次是保证试验数据的统一性、规范性和可比性, 实现试验数据在国家之间的相互认可, 避免重复试验, 消除国际贸易技术壁垒, 促进国际贸易的发展; 最后是提高产品注册登记、上市许可及评审的科学性、正确性和公正性, 更好地保护人类健康和环境安全。随着市场的全球化, 越来越多的国家要求加入OECD-GLP的认证, OECD-GLP法规已成为全球药品、食品、农药、化妆品、医疗器械和工业化学品上市注册时, 毒理学安全性评价共同遵守的原则。

中国的GLP起步较晚, 1994年国家科委起草GLP, 2003年国家药品监督管理局(SFDA)要求在药品注册中试行GLP; 2007年在一类新药和中药注射剂强制执行GLP。

作者在GLP实验室建设和国内GLP检查认证中, 感觉到了国内与国外GLP的差距, 特别是2007年欧盟颁布实施的《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(OECD-GLP)出具安全性评价数据, REACH法规对中国产品进入欧盟市场形成了技术壁垒。为此, 作者深切地感到中国GLP与世界接轨的必要性和迫切性, 因此, 组织在国外GLP实验室工作过的专家及国内GLP实验室一线工作的科学家, 编写了一系列有关GLP培训的教材。

标准操作规程 (Standard Operating Procedures, SOP) 是实施GLP的方法和首要条件, 建立SOP体系是实施GLP最重要、最紧迫及最困难的任务。优秀的SOP能给实验机构带来以下好处: ①共同遵守SOP可以使试验者与试验者之间、试验与试验之间、实验室与实验室之间的差异最小化; ②优化实验过程; ③促进技术和管理水平上的提高; ④证明管理者是将质量作为试验的重要部分; ⑤减少研究方案和报告文件中复杂的试验技术描述; ⑥确保人员变动后仍能保持一致性试验结果; ⑦用做培训手册; ⑧作为若干年以后可追溯性试验研究的依据; ⑨是试验审核、审查、技术转让的沟通方法和必备条件; ⑩是建立背景数据的必要基础, 也是记载实验机构发展历史的重要文件。

首先出版的这部《毒理学安全性评价标准操作规程指南》, 全面介绍了标准操作规程 (Standard Operating Procedures, SOP), 为从事实验室工作的广大科技工作者提供了一种可以借鉴的工具。

该书中的内容反映了国际上毒理学安全性评价专家的普遍观点, 这为尚处于初期发展阶段的我国GLP实验室建设与国际接轨构建了一个平台; 尽管如此, 本书必定存在不少缺点和错误, 尤其是在十分仓促的情况下, 处理近600万字的原始资料、表格和图片, 加之既往未曾进行过如此庞大的系统工程, 实感力不从心, 幸好一直有前辈和同行们的鼓励, 意在借此书抛砖引玉, 恳切希望业内同行踊跃提出批评意见: www.gxpdug.com。

目 录

(上册)

第一篇 总论	1
第一章 药物安全性评价与 GLP	1
第一节 GLP 的历史	1
第二节 GLP 内容	4
第三节 建立 GLP 符合性毒理学安全性评价机构的步骤	19
第二章 如何编写 SOPs	25
第一节 绪论	25
第二节 编写 SOPs 的程序	28
第三节 SOPs 的一般格式	30
第四节 SOPs 的类型	30
第五节 SOPs 的管理	32
第六节 SOPs 范例	32
第三章 药物非临床安全性评价	42
第一节 概述	42
第二节 药物安全性评价的法规依据	44
第三节 药物安全性评价规范性文件(强制执行性文件)	47
第四节 药物安全性评价工作的指导原则(建议性文件)	48
第五节 对实验动物的要求	50
第六节 对供试品的要求	52
第七节 药物安全性评价的基本内容	52
第八节 在 GLP 条件下进行毒理学安全性试验需要进行的项目	57
第四章 人用药品注册技术要求的国际协调会议	60
第一节 ICH 指导方针的建立和执行步骤	60
第二节 单剂量毒性试验指导原则(ICH S4)	61
第三节 重复给药毒性试验(ICH S4, M3)	61
第四节 医药品生殖毒性检测指导原则(ICH S5A 及 ICH S5B)	63
第五节 遗传毒性试验(ICH S2A)	64
第六节 致癌研究的指导原则	66
第七节 ICH 生物技术来源药物临床前安全性评价(ICH S6)	68
第八节 增加的安全性问题和指导原则	69
第九节 ICH S2(R1) 人用药物遗传毒性实验和数据评价的指导原则	72

第二篇 实验动物与毒理学安全性评价	79
第五章 实验动物与动物实验	79
第一节 概论	79
第二节 实验动物和毒理学安全性评价	98
第三节 影响动物实验的因素	98
第四节 动物饲养	105
第六章 动物管理组织机构及人员职责	114
第一节 动物管理和使用人员的职责及资质	114
第二节 动物饲养设施及管理职员	114
第三节 从事动物研究职员教育培训项目（美国）	118
第四节 美国实验动物协会动物饲养管理技术员教育项目	119
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教育和培训	126
第六节 GLP 体系下的培训	142
第七章 机构动物管理和使用委员会及其职能	147
第一节 机构动物管理和使用委员会	147
第二节 IACUC 动物研究方案申请及审查实例	150
第三节 动物处理不当和不符合动物管理和应用要求的处理程序	163
第四节 IACUC 相关 SOPs	164
第八章 职业健康与人员安全	168
第一节 国家法规《实验室生物安全通用要求》	168
第二节 职业卫生与安全性及职员培训	169
第三节 具有危险性药物的动物实验	175
第四节 具体标准操作规程	177
第九章 兽医学管理——健康监测与疾病	188
第一节 兽医师与动物兽医学护理和管理	188
第二节 动物兽医管理——实验动物购买、运输、接收与检疫	189
第三节 动物健康监测	198
第四节 动物兽医学管理——麻醉、止痛、手术与安乐死	209
第五节 长时间固定动物的策略	217
第六节 采血	218
第七节 药品管理及麻醉药品管制（管制药品）	220
第八节 人畜共患疾病及其防治	221
第十章 实验动物饲养环境管理及监测	224
第一节 实验动物饲养环境的管理与监测	224
第二节 动物饲养管理的一些特殊要求	249
第三节 啮齿类动物饲养管理和使用的程序	254

第十一章 符合 GLP 原则的小鼠和大鼠实验	257
第一节 小鼠和大鼠的兽医学护理与管理	257
第二节 啮齿类动物饲养管理	274
第三节 啮齿类动物给药方法	280
第四节 采血、采尿、采集粪便和骨髓等样品	286
第五节 各种指标检查	291
第六节 大鼠/小鼠剖检程序	294
第十二章 放射性供试品的动物实验问题	298
第一节 概述	298
第二节 放射性物质的接收储存废弃物处理	300
第三节 放射性物质动物实验相关标准操作规程	305
第十三章 生物制剂及感染性的动物实验问题	322
第一节 生物制剂及感染制剂动物试验的管理规定	322
第二节 动物感染实验使用规范	323
第三节 生物材料动物实验申请	329
第十四章 有害物质（剧毒、致癌、致畸、致突变物质）的动物实验问题	339
第一节 实验室生物安全通用要求	339
第二节 有害化学物质安全性评价中的安全问题	339
第十五章 符合 GLP 原则的非人灵长类动物实验	343
第一节 猴的饲养管理	343
第二节 灵长类的饲养管理程序	367
第三节 非人灵长类动物实验室的准备程序	368
第四节 非人灵长类动物的接收和检疫	369
第五节 灵长类动物的饲养环境	375
第六节 灵长类动物的饲养管理程序	381
第七节 灵长类动物的操作和观察程序	383
第八节 非人灵长类动物的给药程序	393
第九节 灵长类动物生物样本的采集	398
第十节 死亡灵长类动物的处理程序	401
第十一节 非人灵长类动物职业危害及防护程序	403
第十六章 符合 GLP 原则的家兔毒性实验	405
第一节 家兔的兽医学管理——接收和检疫	405
第二节 家兔的饲养和管理程序	411
第三节 家兔的操作程序	417
第四节 家兔的临床体征观察程序	421
第五节 家兔生物样品采集程序	424
第六节 家兔饲养管理主要记录	427

第十七章 符合 GLP 原则的犬的毒性实验	428
第一节 在 GLP 条件下进行犬毒性实验的概述.....	428
第二节 犬的订购、接收和检疫的标准操作程序	433
第三节 犬的饲养和管理	441
第四节 犬临床指标的检测与观察	451
第五节 犬的给药程序	460
第六节 犬生物样本的采集程序	467
第十八章 符合 GLP 原则的豚鼠和仓鼠的毒理学试验	470
第一节 豚鼠的兽医学管理——购买、接收和检疫程序	470
第二节 豚鼠饲养管理及给药程序	471
第十九章 毒理学安全性评价所用专业术语汇编	475
第一节 动物体征的标准化定义和观察方法	475
第二节 哺乳动物发育异常观察指标及应用术语	493
第三节 致癌物试验相关的术语表	501
第四节 遗传毒性试验相关术语表	505
第五节 眼睛毒理学相关术语表	505
第三篇 病理学在安全性评价中的应用	509
第二十章 毒理病理学操作规范概论	509
第一节 毒理病理学概述	509
第二节 病理学原始数据	515
第三节 组织病理学评价	517
第四节 病理学图像数据的评价	523
第五节 病理学数据库和毒理基因组学研究的质量评价	527
第二十一章 毒理病理学技术	530
第一节 现代影像学技术在毒理病理学中的运用	530
第二节 数字显微成像技术在毒性病理学中的新应用	535
第三节 非肿瘤性病变的定性与定量	539
第四节 免疫组织化学技术	543
第五节 原位杂交技术	547
第六节 原位 PCR 技术及其在病理学中的应用	552
第七节 形态计量学与图像分析仪在毒理病理学中的应用	556
第八节 激光扫描共聚焦显微技术及在毒理病理学上的应用	570
第九节 凋亡检测的常用方法及优缺点	573
第二十二章 毒理病理学基本操作	580
第一节 病理组织处理流程	580
第二节 动物的尸体解剖程序	583

第三节	各类动物的初步解剖和外部检查程序	587
第四节	大鼠吸入毒性试验的病理检查程序	604
第五节	湿组织修块	605
第六节	STP 大鼠和小鼠器官取材和修块操作规范	608
第七节	组织固定、脱水、包埋程序	618
第八节	组织包埋	620
第九节	组织蜡块的修整和切片	623
第十节	切片的染色和封裱	624
第十一节	切片的质量控制和标签	625
第十二节	连续切片	626
第十三节	二次包埋程序	626
第十四节	骨组织脱钙程序	627
第十五节	特殊染色技术程序	628
第十六节	尸体解剖时血涂片的制备	628
第十七节	用甲醛蒸汽的快速固定	629
第十八节	病理组织切片读片程序	629
第十九节	啮齿类动物呼吸道组织病理学评价标准	630
第二十节	组织病理学传递单	631
第二十一节	组织病理实验室单个动物组织学记录	632
第二十二节	病理资料的存档	632
第二十三节	冷冻切片机的使用和维护	638
第二十三章	毒理病理学新技术基本操作	640
第一节	电镜样品准备的标准操作程序	640
第二节	免疫组织化学基本操作	645
第三节	原位杂交基本操作	662
第四节	原位 PCR 操作程序	684
第五节	形态学技术检测细胞凋亡基本操作	688
第二十四章	临床病理学检验概述	693
第一节	国际毒性试验标准指导原则要求——临床病理学检测指标	693
第二节	毒性试验标准指导原则要求——临床病理学检验间隔	694
第三节	临床病理学指标改变的意义	696
第四节	血液学检测问题	698
第五节	血液生物化学检查	702
第六节	尿液分析相关的问题	707
第七节	数据的解释	709
第八节	样品的采集和标识程序	715
第九节	遗传分析小鼠的组织采集	716
第十节	临床实验室样品的检验	717

第二十五章	临床病理学检测标准操作程序	718
第一节	血液学检测的血液标本	718
第二节	临床化学	725
第二十六章	骨髓细胞评价	736
第一节	骨髓造血与血液毒理学	736
第二节	大鼠与小鼠骨髓检查标准操作程序	736
第三节	犬骨髓的检查程序	742

第一篇 总 论

第一章 药物安全性评价与 GLP

第一节 GLP 的历史

一、GLP 的提出

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并被广泛使用,它们一方面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。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;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;③1984 年 12 月 3 日在印度中部博帕尔发生了毒气(甲基异氰酸盐)渗漏事故,这是一起化学工业史上最大的悲剧,该悲剧造成 6000 人死亡、20 万人中毒、接近 8 万人终身残疾、5 万人失明,受影响的人口多达 150 余万人;④20 世纪 70 年代以前发生世界公害 65 次,患病 48 万人、死亡 14.6 万人。这些事件引起国际社会及世界各国政府的重视,相继制定了化学物质的管理法规,这些法规均要求对化学物质进行毒理学安全性评价,主要手段是毒理学实验。通过研究动物对外源性化学物的毒性反应,向人类外推,以期评价外源性化学物对人体的危害及危险性。在这种背景下,产生了毒理学的一个分支学科,即管理毒理学。管理毒理学涉及毒理学及管理部门立法、执法两方面的内容。一方面,政府行政管理部門的职责是保护公众健康,他们在对化学物质进行安全性评价和作出决策时,高度依赖化学物的毒理学基本原理和试验数据,据此做出批准、禁止、限制新化学品上市的许可;另一方面,管理部门通过制定毒理学安全性评价的规范、程序、准则,促进了毒理学方法的改进。管理部门对毒理学安全性评价的设计和實施,最具有影响的是:①提出了毒理学试验方法和操作技术的标准化,例如 OECD 国际化的检测准则;注册药品技术要求的国际协调会议(ICH),颁布了药物毒理学检测方法的准则;②提出了“优良试验室工作规范(Good Laboratory Practice, GLP)”或称为“非临床安全性研究质量管理规范”,GLP 规定了实验室科学规范,目的是为了保证管理部门依据的安全性评价试验数据的科学、可靠和高质量,从而保证其决策的正确性。

最早在 1972 年的《新西兰试验室注册法》中提出了“良好实验室规范或标准实验室规范”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;在 1973 年丹麦政府也采取了类似措施。在 1976 年,美国首次以立法形式正式提出“优良实验室工作规范”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、实验方法与结果缺乏相关文件的支持，甚至存在欺诈行为；②增添新动物（没有接受供试品处理的动物）替代在试验中死亡的动物，并且，没有对此行为进行记录；③把其他试验对照组动物的血液学数据作为本试验的对照组数据；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；试验数据记录与报告不一致；没有按照试验方案进行试验；没有规定如何给药、如何观察、给药人是谁？观察人是谁？没有对死亡动物发病过程进行观察记录；在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）；GLP的制定提供了确保提交给FDA的报告能够真实、完整地反映实验工作的法规基础。

在化学制品和杀虫剂领域，美国环境保护局（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》中发布了有关农药的GLP标准（40 CFR 160 和 40 CFR 792）。

在1978年，OECD化学制品控制特别计划项目建立了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，在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地解释、说明及完善，并在接下来几年中召开了针对许多问题的共识性工作会（consensus workshops）。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。

在国际方面，为了避免化学制品贸易的非关税壁垒，促进非临床安全性实验数据的相互认可和消除不必要的重复实验，越来越多的非OECD国家要求OECD-GLP的认证。

二、什么是优良实验室工作规范

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。

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。

三、OECD 非临床安全性研究质量管理规范

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他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。

四、OECD-GLP 适用范围

OECD-GLP原则应用于药品、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。这些供试品通常是合成化合物，但是，也可能是天然产品或生物来源产品，在某些情况下甚至可能来源于活体生物。对这些供试品进行检测的目的是获取有关其性质和/或对人体和/或环境的安全性数据。

GLP原则所覆盖的非临床健康和环境安全性研究包括在实验室、温室和野外进行的工作。除非有国家法律特许，所有法规要求的非临床健康和环境安全性研究都必须遵守这些GLP原则，无论是以药物、杀虫剂、食品与饲料添加剂、化妆品、兽药和以类似产品注册为目的，还是以工业用化学品管理为目的。

五、中国 GLP 的现状

（一）药品

对于药品，1994年1月1日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，对我国GLP的发展起到积极的推动作用。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符合性试验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,才可以在欧洲市场销售。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,国家认监委拟组织开展GLP实验室评价工作。

第二节 GLP 内容

一、概述

GLP标准针对管理和研究方法,要求研究人员按照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的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、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。组织机构框图应该真实，并且应该反应现状（保持更新）。组织机构框架图和工作岗位描述可以说明实验室功能及不同岗位之间的关系，如图 1-1 所示。

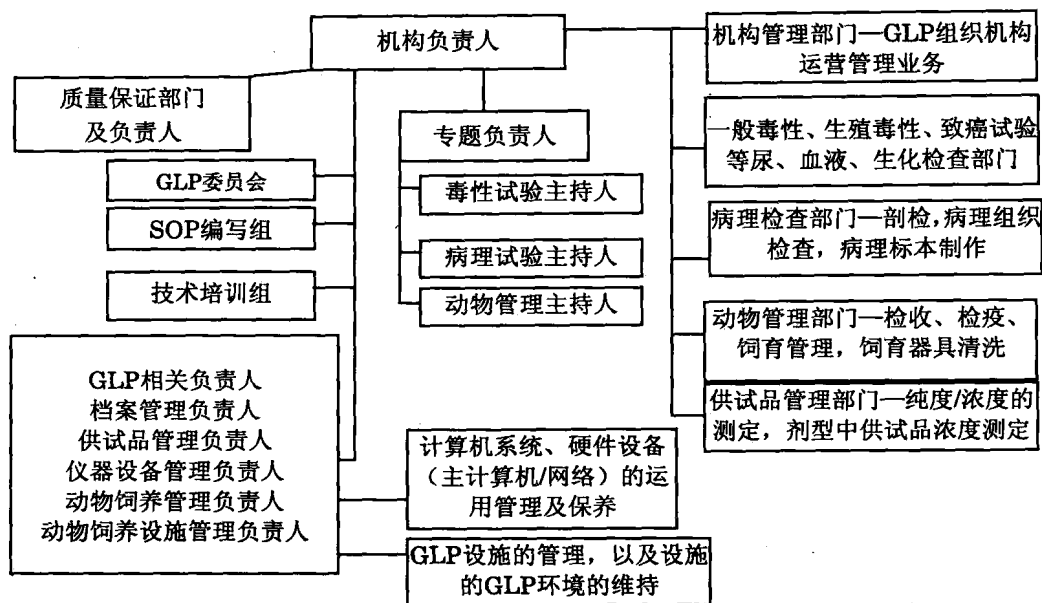


图 1-1 组织机构框架图

GLP标准要求工作人员的数量能够满足实施的研究任务。应该确定所有职员职责，并记录岗位描述、通过教育和培训获得任职资格和能力。GLP标准强调工作人员的资历，要求工作人员参加内部和外部的培训，以维持研究机构优秀员工的水平。

GLP标准中最重要的就是专题负责人这个职位。专题负责人是研究过程质量控制的关键。所有工作人员要承担符合GLP研究工作的全部职责，在研究结束时，要签署日期和姓名，以陈述研究符合GLP。专题负责人必须注意实验中发生的影响研究质量和完整性的情况，判断它们的影响作用，并采取纠正措施。

(二) 设施和设备

GLP标准强调设施和设备数量要满足研究的需要。应该具有适当规模的设施，以避免发生如拥挤、交叉污染、项目之间的混淆和狭窄的工作条件等相关问题。公用能源（水、电等）必须充分满足且稳定。严格的确认、资格认定、校对和维护程序可以实现设备的正常运转。为了掌握设备在任何时间点的准确状态，我们必须记录设备的使用和维护情况。

(三) 规章制度

1. 试验方案

试验方案必须描述按照GLP要求开展研究的主要内容。专题负责人必须在研究开始前签署实验方案；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。

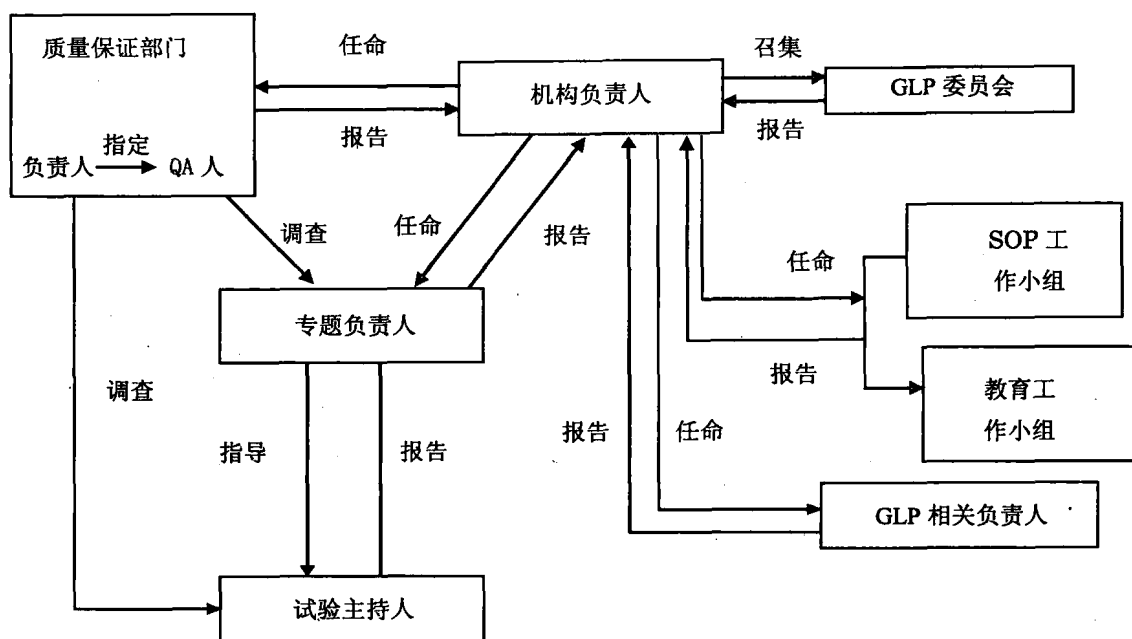


图 1-2 试验质量保证体系

2. 标准操作规程

试验方案不可能描述研究的全部技术细节，标准操作规程就显得尤为重要，它是确保研究数据精确性和重现性的重要工具，在起草的标准操作规程中应该描述常规操作程序，实验室也需要标准操作规程，来保证研究结果之间具有可比性。随着科学技术的进步和发展，新技术和新方法不断出现，以及对科学认识的提高，必须定期地审查和修改相关标准操作程序，使它们反映当前的“最新技术状态”，研究机构要执行当前版本的标准操作规程，只有这样才能保证实验方法和标准操作规程跟得上科学技术的发展。

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职员。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正式接受其职责。

4. 供试品及试验系统的性质

为了使研究正确无误地进行，我们必须尽可能多地了解在试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，我们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。

如果实验系统选择实验动物，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将进行统计学处理，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。