

美国、经合组织和中国 GLP 的特征分析与比较

刘 夏, 叶 桦(复旦大学药学院药事管理教研室, 上海 200032)

摘要 通过对美国、国际经济合作与发展组织(OECD)和我国三方的 GLP(原则), 以及产生、发展和现状进行对照和研究, 试图寻找各方 GLP(原则)的共同点和差异, 比较各方 GLP(原则)的优势。结合我国 GLP 现状, 提出发展和完善 GLP 的建议, 即: 实施 GLP 需要完善的法律和监管体系; 应当充分发挥质量保证部门(QAU)的作用; 并且构建实验数据的电子采集系统。GLP 建设是一个动态的过程。

关键词 药物安全性评价; GLP; 美国; OECD

中图分类号: R95 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2008)05-0372-04

Comparison on features of "Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies" among USA, OECD and China

LIU Xia, YE Hua (School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT According to the comparison on the items in three GLP (/or Principle) formed by USA, OECD and China, respectively, and on their foundation, history and current status, the advantages of each GLP (/or Principle) have been studied. Some advices are presented, which are actualizing GLP needs consummate law and supervise system; making the full use of QAU; establishing the electric collection system of test data. It is also a developing course.

KEY WORDS drug safety evaluation; GLP; USA; OECD

美国 FDA 于 1976 年 11 月 16 日通过的 GLP 法案对国内外都产生了很大的影响, 随后, 日本、英国、法国、瑞典等国也都先后颁布了各自国家的 GLP。虽然, 各国都结合了自己本国的国情实际, 但都不可避免的参照了美国 FDA 制定的 GLP 的基本模式。国际经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, 以下简称 OECD)的“GLP 原则”则是由十多个国家的专家成立的专家组通过严谨的分析和讨论制定出的, 是各成员国都需遵守的“软性法律”。因此, 美国与 OECD 的 GLP(原则)具有很高的研究价值。

我国现行 GLP 的规章仅颁布 4 年, 还有待进一步完善。本文通过收集、汇总和整理美国的 GLP 和 OECD 的 GLP 原则以及相关的资料, 进行逐条对照和比较, 寻找各方 GLP 的共同点和差异, 分析出各方 GLP 的优势, 从而针对我国 GLP 的现状, 提出对我国 GLP 发展的建议。

1 美国 GLP

1.1 适用范围 涵盖了食品、染料、动物食品添加剂、人用药和动物用药、人用医疗器械、生物制品以及电子产品。而我国的 GLP 目前只适用于人用药品。

1.2 GLP 的内容 整体上是非常成熟的, 操作性强: ①条款涉及的内容非常全面; ②规范详尽、细化, ③对于细节的规定非常严谨, 比如, 对于实验数据收集, 它不只是笼统提到了所有数据都应记录在案和改动需要履行的程序; 还单独对“自动数据收集仪”所收集到数据的处理做了规定。

1.3 其他规范中的相关条款在 GLP 中的引用 一个非常明显的优点是: 它频繁的使用了“相关规定和条款的引用”, 有规范本身内容的内部交叉引用, 还有其他法律文件的外部引用。这样做的好处是避免了各法律规范之间, 以及同一个法律文件内部的前后矛盾或漏洞, 在涉及到同一个问题时, 确保了每当涉及到这个问题时的规定都是统一的, 也保持了法规的严肃性和完整性。

1.4 质量保证部门的规定 每个研究机构都必须设立质量保证部门(QAU), 以确保设施、仪器、人员、方法、记录等的管理符合要求, 它是一个相对独立的部门, 与研究部门试验结果的利益无关。因此, 质量保

作者简介: 刘夏(1986-), 女, 硕士研究生. E-mail: 072103157@fudan.edu.cn.

通讯作者: 叶桦. E-mail: yehua@fudan.edu.cn.

证部门人员不能包含研究的负责人或指导人。

在美国,质量保证人员明确自己的工作权限只限于对研究质量和质量管理文件的审查,而不是做研究实验本身的决策。质量保证人员应确保研究人员遵照其各自的标准操作规程来操作,不能偏离原实验方案,不能有违 GLP 的规定,至于研究本身的技术问题并不是 GLP 所管辖的内容^[1]。这就避免了许多质量保证人员对自身的职责权限认识不够,导致审核权越位。在实际操作中,质量保证人员只是审核实验是否按实验方案实施,审核技术的先进性的应是专题负责人。

1.5 关于实验数据的保存年限 规定实验数据最短保存期限为:向 FDA 提交申请后的 5 年或者研究/上市申请批准后的 2 年。而我国规定实验数据保存期限最短为上市后 5 年。

1.6 试验总结报告 规定研究总结报告中需要提供质量保证部门的监管记录,进一步的强调了质量保证部门的重要地位。质量保证部门的工作对保证非临床实验室研究的安全、顺利进行起到了很好的督促作用。

1.7 不合格研究机构的撤销 专门单独设立一章,对这个方面做了详细的规定;而我国 GLP 中完全没有涉及此项。这是因为我国 GLP 认证才刚刚起步,通过认证的机构目前还是少数,所以还不存在不合格撤销的情况。

2 国际经济合作与发展组织“GLP 原则”

为了保证化学产品安全性试验数据的真实性和有效性,使各国的安全性试验的数据获得成员国的认可,减少复杂的重复试验程序,为政府和企业节省成本,以及在保护人们健康和环境的同时,为信息的交换和减免关税壁垒提供方便。OECD 于 1997 年 11 月 26 日正式通过了修订版的“GLP 原则”,并要求其成员国执行此原则,以便各国间可以互相接受化学品安全性评价研究的试验数据。

2.1 适用范围 和美国的有所不同,它涵盖了人用药物、杀虫剂、化妆品、动物用药、食品和饲料添加剂、工业化学产品。

2.2 人员的要求 在专题负责人和研究机构管理者的工作职责上,OECD 规定,研究机构负责人只是负责研究机构的中心运行管理,研究具体涉及的技术问题由专题负责人负责。由于每个人对于科学知识都有盲区,分工负责既保证了对研究涉及科学问题的专业把握,又保证了对研究机构质量管理的顺利实施^[2]。

2.3 质量保证部门的检查 检查是不定期的,在事

前未经通知的前提下,检查的时间、地点和项目具有更大的不确定性。因此,试验人员必须更加严格地执行 SOP,提高研究机构与人员的自律性。同时,一旦在检查中暴露出了问题,也是最真实的事实,以利于尽快纠正。

2.4 供试品和对照品 供试品和对照品的质量是确保实验数据准确的首要条件,其重要性不可忽视。OECD 规定每个批次的受试品都应保留足够用于分析的药品量,留样期限应与实验的原始数据和留样样本的保留期限相同。确保在研究数据出差错后,再次检验样品的重现性和可信性。

2.5 档案管理 如果研究机构撤销,则该研究机构各项试验的资料档案应分别转移给各个试验委托方的档案室,以保证试验数据的完整性和可追溯性。

2.6 试验数据的电子采集系统 与美国的规定相同,由于数据的电子采集系统和人工收集是有差别的,它能够始终保证原始资料的真实性和可靠性。

3 美国、经合组织与中国“GLP”(原则)的比较

将美国、国际经济合作与发展组织与我国的 GLP 的条款进行比较,比较的结果见表 1。

4 对我国 GLP 发展的建议

4.1 推进和完善 GLP 势在必行 近年来,随着一系列药物安全性事件的发生,人们越来越多地将目光投注于药品安全性评价。到目前为止,世界上约 50 个国家和地区制订了旨在把握药品研发最前沿关口的 GLP。有的国家甚至还发布了一个以上的 GLP,分别针对医药品、工业化学品等。

我国根据 SFDA“关于推进实施《药物非临床研究质量管理规范》的通知”(国食药监安[2006]587 号)的精神,自 2007 年 1 月 1 日起,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 认证的研究机构中进行。否则,其药品注册申请将不予受理。同时,SFDA 还于 2007 年 4 月 16 日颁布了新的《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》为我国新一轮的药物临床前安全性评价质量的提升打下了坚实的基础,有效地提高了我国新药研究水平和安全性评价水平,增强了我国新药研发的国际竞争力。到目前为止,我国已有 23 家药物临床前安全性评价机构通过了 GLP 认证^[6]。

但是,很显然我国仍然存在很多不完善的地方,我国的安全性评价水平、新药研究水平还存在很多不足,距离国际化还有很大的差距,需要认清并尽力

完善。比如:与国际标准要求的距离,国际认可度低,人员素质不高,执行过程比较粗糙,使用的动物级别难以实现等等。

表1 美国、国际经济合作与发展组织与我国的 GLP 条款的比较

	美国 ^[3]	经合组织 ^[4]	中国 ^[5]
适用范围	食品、染料、动物食品添加剂、人用药和动物用药、人用医疗器械、生物制品以及电子产品	人用药物、杀虫剂、化妆品、动物用药、食品和饲料添加剂、工业化学产品	人用药品
人员的职责	试验方案及总结报告由专题负责人批准	同美国	试验方案及总结报告由机构负责人批准
质量保证体系	①不需要审核研究方案 ②定期检查研究机构	①不需要审核研究方案 ②不定期检查研究机构	①需要审核研究方案 ②定期检查研究机构
标准化操作规程(SOP)内容	不包括质量保证体系的检查记录	包括质量保证体系的检查记录	包括质量保证体系的检查记录
实验数据的电子采集系统	有特别规定。	有特别规定。	没有规定。
档案的管理和储存	①保存的最短期限:在向 FDA 提交申请后的 5 年或者研究/上市申请批准后的 2 年 ②如果研究机构倒闭,则该研究机构各项试验的资料档案应分别转移给各个试验委托方的档案室	①没有此项规定 ②. 同美国	①保存的最短期限:上市后 5 年 ②没有此项规定
总结报告	需要包括质量保证部门的监管记录	不需要包括质量保证部门的监管记录	不需要包括质量保证部门的监管记录
不合格机构的撤销	有详细的此项规定	没有提及	没有提及

4.2 实施 GLP 需要完善的法律和监管体系 虽然,我国实行的 GLP 与国际上通行的 GLP 在条文内容和形式上很相似,但我国目前的社会法律体系和 GLP 内部环境都还很很不完善,安全性评价的监管不够严格,实施过程与法律体系的约束脱节,处罚制度没有严格的书面规定,对违反 GLP 处罚的制约措施太少,对撤销 GLP 认证没有相应的罚则。目前的法律中,缺乏对 GLP 实验室日常检查和跟踪检查的规定,只作为不受理该次药品注册的申报材料依据。

美国 FDA 素来被认为是主张和实践以科学为基础来进行工作的政府管理机构,对 GLP 的管理理念与我国的不尽相同。它没有一个通过 GLP 认证的非临床研究或研究机构的名单,非临床实验也不是必须在一些指定的通过 GLP 认证的研究中心进行。但是,他们只要自己声明是按照美国 FDA 的 GLP 要求进行的非临床实验,从任何一个非临床研究出来的数据都可以递交到美国 FDA,但都必须随时准备接受美国 FDA 的现场检查。

药物安全性是药品安全使用的源头,是研发的重要阶段之一。因此,有必要建立完善的法律体系和检查制度,从法律的角度给予应有的地位,加大违反时的处罚力度。

4.3 实施 GLP 要充分发挥 QAU 的作用 纵观美

国 GLP 或 OECD 的 GLP 原则,无一不是非常重视 QAU 的作用。从 QAU 的人员,监督体制,监督记录等都有非常详细的规定。而我国在这方面比较欠缺,很多研究机构没有真正完善的 QAU 或者 QAU 的监管力度不大,有些机构虽然存在 QAU,但监管人员和研究人员是同一人,或者是相同利益的两个职能组织,一旦发现问题,特别是与经济利益冲突的时候,监督难以起到实际作用,或者难以保持 QAU 的中立和客观。

GLP 的实施离不开监督检验,对 QAU 建设应是我国 GLP 发展的一个重要方向。药品监督管理应紧紧抓住对 QAU 的管理,特别是必须给 QAU 以最大的否决权。因为,QAU 的监督作用是深入在整个实验室内部的,时时在实验的第一线,最有发言权,是药物非临床研究质量监督管理的基础。

4.4 构建实验数据的电子采集系统 实验数据的电子采集系统的优点在于实验与记录同步,结果真实、可信,追溯性强。如果发生实验数据的更改,也会在数据库内留下用户的痕迹,便于追究责任。

按目前我国计算机与网络技术的发展水平,建立实验数据的电子采集系统应该没有多少技术问题,更何况使用的试验设备大多来自国外,完全可以实现内部数据库的对接。因此,建议在 GLP 中增加这方面的条款,要求全面实现实验数据的电子采集

系统。

4.5 实施 GLP 是一个动态的过程 GLP 认证只是一个检查过程而非日常的安全性评价质量保证的执行过程, GLP 有效实施中极为重要的一个环节, 是执行力的问题。应当加强人员的管理, 明确各部门的职责, 要求自觉执行 SOP, 实现自我约束。确保每步工作的可追溯性。各部门人员在负责各自职责的同时, 增强交流和沟通, 及业务衔接的流畅, 保证各个环节的畅通。

参考文献:

[1] 黎慧贞, 计周正. 美国药品研究机构质量管理部门的经验对

我国 GLP 有借鉴之处[J]. 上海医药, 2003, 24(7):321.

[2] 万红平, 焦岫卿. OECD“GLP 原则”与中国“GLP 规范”的比较[J]. 中国药事, 2006, 20(5):259.

[3] Food and Drug Administration. Good Laboratory Practice For Non-clinical Laboratory Studies[S]. 1976:6.

[4] OECD Chemical Group and Management Committee. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring[S]. 1998:12.

[5] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[S]. 2003.

[6] 国家食品药品监督管理局. 关于推进实施《药物非临床研究质量管理规范》的通知[S]. 2007:1.

收稿日期:2007-09-12

从参与 1 例血液科住院病人全程治疗看药师上临床的意义

张毅, 郭澄(上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

摘要 目的:探讨药师在临床治疗中作用。方法:参与 1 例血液科病人 1 次全程住院治疗, 在阶段治疗小结后总结论述药师所起的作用。结果:在医、药师共同努力下, 用药基本合理, 治疗结果较满意。结论:药师参与临床治疗对合理用药有积极意义。

关键词 临床药师; 住院病例; 合理用药

中图分类号: R95

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2008)05-0375-03

我国卫生部 2002 年发布《医疗机构药事管理办法》中, 明确规定医疗机构药学部门要建立以病人为中心的药学管理工作模式, 开展以合理用药为核心的临床药学工作, 参与临床疾病诊断、治疗, 提供药学技术服务, 提高医疗质量。为此我院组织药师参加临床药师培训班, 并安排深入临床参与药物治疗。本文通过描述药师参与 1 例住院病人的主要治疗经过, 探讨药师在其中的作用。

1 患者基本情况

男性, 42 岁, 病程 2 个月, 以无诱因双侧膝关节疼痛起病, 解热镇痛药治疗无效, 血液学检查以血小板(Plt)降低为主, 激素对症治疗效果不佳, 骨穿提示难治性贫血伴原始细胞增多型骨髓增生异常综合征(MDS-RAEB)。入院前血系指标偏低: 白细胞(WBC) $2.4 \times 10^9/L$; 红细胞(RBC) $2.39 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白(Hb) 81 g/L; Plt $77 \times 10^9/L$ 。正常参考值: WBC $(4 \sim 10) \times 10^9/L$; RBC $(3.5 \sim$

$5.5) \times 10^{12}/L$; Hb $(120 \sim 160) g/L$; Plt $(130 \sim 350) \times 10^9/L$ 。

2 药师参与阶段主要治疗小结

2.1 化疗前准备 根据治疗计划先调整机体基础状况, 证实原诊断后化疗。用骨化三醇促小肠吸收钙, 调节骨质无机盐转运, 减轻骨与肌肉疼痛, 同时抑制恶性细胞增生和促分化^[1]; 用维生素 B₆ 纠正骨髓造血功能低下所致营养不良; 用琥珀酸亚铁、叶酸、腺苷钴胺补充造血原料, 纠正贫血。经药师审核用药目的明确、用法用量合理。治疗 7 d 后 WBC $4.1 \times 10^9/L$; RBC $2.62 \times 10^{12}/L$; Hb 87 g/L; Plt $123 \times 10^9/L$, 血象有所好转。

2.2 入院后第 1 次化疗及肝功能异常的治疗 再次骨穿维持原诊断, 速以高三尖杉(H) + 阿糖胞苷(A) + 人粒细胞集落刺激因子(G)方案^[1]小剂量联合化疗 14 d。因可能损害肝脏, 化疗同时以谷胱甘肽解毒并监测肝肾功能。化疗第 8、第 12 天分别查出肝酶偏高(单位 U/L): 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) 121、160; 天冬氨酸氨基转移酶(AST) 21、55; 碱性磷酸酶(AKP) 135、185; γ -谷氨