

简析 GLP 与药物毒理学的关系

谭小燕, 黄芝瑛*

中山大学药学院 药物安全性评价中心, 广东 广州 510006

摘要: 非临床研究质量管理规范 (good laboratory practice for nonclinical study, GLP) 是药物非临床安全性评价研究机构必须遵循的规范, 与药物毒理学有着密切的联系。药物毒理学研究促进了 GLP 的发生与发展; 同时, GLP 要求实验管理做到规范化和标准化, 保障了药物非临床安全性评价研究的科学性与可靠性, 加快了我国药物毒理学研究与国际接轨。现就 GLP 与药物毒理学的关系进行简要的论述。

关键词: 药物非临床安全性评价; GLP; 药物毒理学

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)05-0327-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.002

Relationship between GLP and drug toxicology

TAN Xiao-yan, HUANG Zhi-ying

Center of Safety Evaluation on New Drug, School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Good laboratory practice (GLP) for nonclinical study is a norm that must be followed by non-clinical drug safety evaluation agencies, and has a close relationship with drug toxicology. Drug toxicology promotes the occurrence and development of GLP. At the same time, GLP requires laboratory management to be normalized and standardized, which ensures the scientificity and reliability of nonclinical safety evaluation, and accelerates the internationalization of drug toxicology. In this paper, the relationship between GLP and drug toxicology is discussed.

Key words: nonclinical drug safety evaluation; good laboratory practice for nonclinical study; drug toxicology

药物毒理学是根据药物的性质, 运用毒理学的原理和方法, 对其进行系统的安全性研究并阐明其毒性作用机制, 以降低药物对人类健康危害程度的科学^[1-2]。其中新药非临床安全性评价是指通过适当的毒理学研究方法, 发现并评价药物潜在的毒性作用, 包括实验动物毒性反应表现、毒性损伤的性质、程度、剂量反应关系、时间毒性反应关系和可逆性, 发现毒性靶器官, 为新药临床试验提供安全性依据, 并为临床毒副反应监测提供重要信息^[3]。

非临床研究质量管理规范 (good laboratory practice for nonclinical study, GLP) 在组织机构与人员、实验设施、仪器设备和实验材料、标准操作规程 (standard operation procedure, SOP)、研究工作的实施、资料档案和监督检查方面都作了相关要求^[4]。GLP 作为药物非临床安全性评价研究机构必须遵循的规范, 与药物毒理学研究间有着密切的联系。本文就药物毒理学研究促进 GLP 的产生与发

展、保障药物非临床安全性研究的科学性和可靠性, GLP 加快药物毒理学研究与国际接轨进行简要的论述。

1 药物毒理学研究促进 GLP 的产生与发展

1.1 药物毒理学促进 GLP 产生

俗话说“是药三分毒”, 药物的毒性伴随着药效而存在。药物毒理学就是研究药物的毒性作用及其机制, 评价新药安全性的一门学科。药物毒理学研究所获得的资料是确保广大患者安全用药的重要依据, 因此药物毒理学研究是新药研发过程中非常重要的一部分, 其研究的科学性直接影响着新药研发的成败。在新药发展空前迅速的 20 世纪前叶, 由于某些临床试验过于仓促, 毒理学研究的系统管理缺乏, 很多新药的安全性问题不断地在临床应用时表现出来, 导致世界范围出现了许多严重的药物不良反应事件。如 20 世纪 30 年代美国的“磺胺酞剂”事件, 20 世纪 50 年代法国的“有机锡中毒”事件,

收稿日期: 2013-07-11

作者简介: 谭小燕(1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物评价。Tel: 13533546513 E-mail: feng678zheng@163.com

*通信作者 黄芝瑛, 研究员, 博士生导师。Tel: (020)39943092 E-mail: hzhiying@mail.sysu.edu.cn

特别是20世纪60年代轰动世界的“反应停”事件爆发后,新药安全性评价问题引起了国际上的广泛重视。严酷的事实使人们不得不从科学和系统管理的角度对此问题进行思考和采取必要行动。为了使药物毒理学研究走向规范化和标准化,1972年新西兰在其《实验室注册法》(Testing Laboratory Registration Act)中第一次正式提出了GLP的概念,为非临床研究的质量控制与管理提供了新的思路^[5]。1978年美国推出了《药物非临床研究质量管理规范》,并列入联邦法规,这标志着GLP法规的诞生^[5]。1993年底,我国也发布了《药品非临床研究质量管理规范(试行)》,并于2003年正式颁布并实施《药物非临床研究质量管理规范》,逐步要求为药品申报注册而进行的药物非临床安全性评价研究必须在符合GLP要求的机构中进行。

1.2 药物毒理学促进GLP发展

随着人们对药物安全性的要求越来越高,药物毒理学研究的要求也越来越严格。在方法技术上,人用药物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)对非临床安全性评价中的一般毒性试验、致癌性试验、遗传毒性试验、毒代动力学试验、生殖毒理学试验的具体要求提出了较明确的指导原则;在实验管理上,GLP对药物毒理学研究提出了人员、设施、操作等质量保证要求。这些都使得药物毒理学研究逐步走向标准化和规范化,大大提高了药物毒理学研究的质量和水平^[6]。当然,GLP作为药物毒理学研究发展过程中产生的一个新要求,其内容和实施范围还在不断发展扩大。我国于1993年首次颁布GLP草案,1999年对其进行首次修订,2003年再次修订,发布现在使用版GLP。在修订过程中,GLP的结构框架更为清晰,对人员资质及培训等方面要求更明确^[7],更注重与国际接轨。同时,在实施范围方面,在2003年前,我国的GLP仅为试行;2003年开始正式施行,并要求自2007年起新药非临床安全性评价研究必须在经过GLP认证的实验室进行。截至2012年底,我国通过国家GLP认证的研究机构已达到54家^[8]。截至投稿时也没有新的机构通过认证。

2 GLP保障药物非临床安全性研究的科学性和可靠性

2.1 GLP保障药物非临床安全性研究的科学性

非临床安全性研究中的不规范性会影响对药物的科学评价,特别是动物的质量与饲养环境、动物的观察与处置、病理检查与临床检验等的不规范操作会直接影响非临床安全性研究的科学性^[9-10]。GLP对药物安全性评价试验的各个环节都进行了严格要求。在硬件和软件方面,对组织管理体系的人员设置及职责进行了明确规定,并阐明了必须配备的实验设施、仪器设备及其管理。在研究工作的实施方面,GLP从实验方案的制定、试验的操作、数据的记录、总结报告的撰写到资料档案管理都作了相关要求,并要求GLP机构制定相应的SOP,尽可能地避免或降低试验的过失误差,保证操作的重现性和数据的可信性。GLP的这些要求使得非临床安全性研究更为规范,保障了其研究的科学性。

2.2 GLP保障非临床安全性研究的可靠性

GLP实施过程中,独立的质量保证部门(quality assurance unit, QAU)是非临床安全性研究资料真实性的有力保障。GLP要求QAU要对每项研究的方案设计、实施、报告、归档等整个过程实施监督检查,还要定期检查动物饲养设施、实验仪器和档案管理、人员培训等各项管理工作,参与SOP的制定等^[11]。QAU作为一个独立的部门,是机构负责人和研究人员之间的重要纽带。QAU从第三方的角度客观地监督试验过程,确保每个环节都按照GLP要求进行,保证研究资料的真实性^[12],从而保障了研究的可靠性。

GLP就是通过一系列的规范和标准严格控制各种可能影响试验结果的主客观因素,尽可能减少试验误差,通过及时、准确地记录,最大程度地保证了非临床研究过程的可追溯性,确保受试药物安全性研究的科学性和可靠性。

3 GLP加快药物毒理学研究与国际接轨

GLP是我国药物毒理学研究与国际接轨的铺路石。GLP作为药物非临床安全性研究必须遵守的规范,是国际上药物安全性评价实验室共同遵守的准则,更是药物研究数据国际互认的基础。也就是说,只有药物安全性评价实验室通过GLP认证,其提供的数据和资料才有可能获得国际认可。因此,加强国内药物安全性评价实验室的GLP建设,保证毒理学研究符合国际公认标准,是加快药物毒理学研究与国际接轨的重要手段。

目前重视药物安全性评价是新药研发的国际大趋势。而我国药物安全性评价研究面临着机遇和挑

战,与国际接轨迫在眉睫。目前,我国临床前药物安全性评价体系的系统性和规范性与国外还有差距。虽然国内有50多家机构通过了国家食品药品监督管理局(CFDA)的GLP认证,但发展水平并不均衡,其中仅有少部分达到国际平均水平。而且,我国大多数GLP实验室尚未通过国际认可。比如,截至2013年6月,我国通过国际实验动物评估和认可委员会(AAALAC)认证的机构已达到45家,与GLP有关的实验室仅有10余家。通过美国病理学家学会(CAP)认证的非临床安全性评价研究机构仅有1家;接受过美国FDA GLP检查的,也只有为数不多的几家单位。随着国际药物安全性评价研究的外包组织(CRO)纷纷成立,临床前药物安全性评价标准趋于全球化、一体化,评价结果的国际互认成为大趋势,我国在GLP法规、国际化人才、毒理技术、仪器设备、实验动物等方面都应与国际接轨^[13]。因此,在加强国内GLP基础建设的同时,也应注重GLP与国际接轨,这样才能有利于药物毒理学研究与国际接轨。

4 结语

GLP在药物毒理学研究的发展过程中不断发展,两者相辅相成,有着不可分割的联系。我国GLP的发展历史仅20年,但总体发展非常迅速:从业人员素质逐步提高,实验室认证认可方兴未艾,动物管理得到长足发展^[14]。将GLP应用于药物毒理学研究中,使实验管理趋于标准化和规范化,为药物毒理学研究的科学性和可靠性提供了保障,同时也为药物毒理学研究与国际接轨提供了有利条件。随着药物毒理学研究技术与方法的不断丰富,GLP环境下实验管理的不断规范化,药物安全性评价将在药物研发每个阶段发挥重要作用,有效保障临床用药安全。

然而,目前GLP环境下的药物毒理学研究仍存在一些问题:毒性病理学中的病理检验标准不统一,比较毒理学研究薄弱^[15-16];GLP机构的实验人员GLP意识不足,有毒理学背景的管理人才缺乏,国际交流欠缺,国际合作有待加强。因此,在加强动物毒理学基础研究,建立病理检验标准化的同时,应注重人才培养与引进,并加强国内GLP机构的国

际交流与合作,促进药物安全性评价的发展,逐步提高我国医药产业的国际竞争力。

参考文献

- [1] 秦伯益. 新药评价概论 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 1-30.
- [2] 袁伯俊, 王治乔. 新药临床前安全性评价与实践 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 1997: 1-8.
- [3] 楼宜嘉. 药物毒理学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1-8.
- [4] 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.
- [5] Seiler J P. *Good Laboratory Practice—the Why and the How* [M]. 2nd ed. Berlin/New York: Springer, 2005.
- [6] Purchase I F, Botham P A, Bruner L H, et al. Workshop overview: scientific and regulatory challenges for the reduction, refinement, and replacement of animals in toxicity testing [J]. *Toxicol Sci*, 1998, 43(2): 86-101.
- [7] 高利娟, 杨莎莎, 宋丽丽. 药品 GLP 人员管理的比较分析 [J]. 中国药事, 2012, 26(12): 1292-1296.
- [8] 国家食品药品监督管理局. GLP认证公告 [EB/OL]. 2012-11-28 [2013-07-01] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0083/>.
- [9] 孟建华, 沈连忠, 谢寅, 等. 一般毒性的 GLP 实验中应关注的问题 [J]. 中国药事, 2007, 21(10): 795-797.
- [10] 岑小波, 赵瀛兰, 王莉, 等. 从药品技术审评的角度看 GLP 实施的必要性 [J]. 中国药事, 2005, 19(7): 390-392.
- [11] 王佳楠, 曹彩. GLP 机构的质量保证检查工作规范化探讨 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(23): 2716-2722.
- [12] 黄思行, 施汀兰. 浅谈 GLP 实施过程中 QAU 重要性 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 609.
- [13] 药品资讯网信息中心. 我国临床前药物安全性评价研究亟须与国际接轨 [DB/OL]. (2009-12-2)[2013-8-18]. <http://www.chemdrug.com/databases/detail/3-9672.html>
- [14] 李见明, 杨琛懋, 常艳, 等. 中国药物 GLP 机构发展和运行现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(8): 621-628.
- [15] 裴天仙, 郭景玥, 杨东, 等. 在药物安全性评价中毒性病理的操作流程及重要性 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 254-258.
- [16] 程树军, 黄韧. GLP 药物安全性评价中毒性病理学存在的问题及对策 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(1): 51-54.