

## 国际实验动物评估与认证的程序及意义

项宗尚<sup>1</sup>, 蔡永明<sup>1</sup>, 王海荣<sup>1</sup>, 张 骏<sup>2</sup>, 李春雨<sup>1</sup>, 张宗鹏<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193
2. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

**摘 要:** 国际实验动物评估与认证是实验动物管理和科学应用高标准的象征, 是国际认可的质量标准。介绍国际实验动物评估与认证的基本概念、方法、步骤及注意事项等, 特别是实验动物管理与使用委员会 (IACUC)、兽医和职业安全与健康 (OHS) 在认证中的重要作用, 阐述开展国际实验动物评估与认证对新药研发公司及研究机构在提高药品非临床安全性研究的质量与国际认可度, 确保实验方案合理以及实验结果的可靠有效等方面的意义, 为国内相关机构开展国际实验动物评估与认证起到抛砖引玉的作用。

**关键词:** 国际试验动物评估与认证; 实验动物管理与使用委员会 (IACUC); 兽医; 职业安全与健康 (OHS)

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)01-0044-05

## Procedures and significance of Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International accreditation

XIANG Zong-shang<sup>1</sup>, CAI Yong-ming<sup>1</sup>, WANG Hai-rong<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>2</sup>, LI Chun-yu<sup>1</sup>, ZHANG Zong-peng<sup>1</sup>

1. Center for Drug Safety Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. Pharmacy College of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC) accreditation is the symbol of high standards for animal care and use, and is the landmark of a world-wide acceptable high quality of medicinal research. In this paper, the basic concept and procedure of AAALAC accreditation as well as some special issues are introduced, the important role of Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC), veterinarian, and occupational health and safety (OHS) to play in AAALAC accreditation is clarified, the significance of AAALAC accreditation in improvement of pre-clinical safety evaluation of an investigational drug is described with ensuring the reliability, validity, repeatability, and international recognition of the experiments and their results. It is very imperative for GLP laboratories in domestic institutions to get AAALAC accreditation.

**Key words:** Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC) accreditation; Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC); veterinarian; occupational health and safety (OHS)

国际实验动物评估与认证委员会 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALAC) 是设立在美国的一个非营利性民营组织机构, 该机构的宗旨是通过自愿评估和认证, 在生命科学研究和教育过程中, 保证和促进实现高质量的动物管理与使用, 以及动物福利等环节的规范化<sup>[1]</sup>。目前, 全世界已有 34 个国家的 770 多家制药和生物技术公司、大学、医院和其他使用动物的研究机构和实验室获得了国际 AAALAC 认证, 我国目前仅有 26 家。该认证体

系已经得到国际上的公认, 并且在欧美等国家的生物、化学和医药研发中普遍采用。为了取得欧盟 (EMA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准, 世界 500 强生物制药公司的所有动物实验都在取得了国际 AAALAC 认证的实验室完成。

全面通过 AAALAC 认证, 不仅体现了高标准、责任承担制和对动物福利的承诺, 而且是讲求伦理的实验室动物管理工作的里程碑和基准, 从而提高生物医学研究成果的社会性及公众的认可度<sup>[2]</sup>。因此, 通过国际 AAALAC 认证, 标志着实验动物管

收稿日期: 2010-09-06

基金项目: “重大新药创制” 科技重大专项 (Z20082X09305-005); 天津创新药物安全评价技术平台建设

作者简介: 项宗尚 (1981—), 男, 动物医学专业。E-mail: xiangzs@tjipr.com

\*通讯作者 张宗鹏 Tel: (022)23006865 E-mail: zhangzp@tjipr.com

理质量标准的国际认可,有助于在生命科学研究和医药研发领域,开展动物实验的国际项目合作、获得经费支持、创建全面符合国际标准的新药临床前安全性评价技术服务平台(GLP平台)、吸引人才和投资、提升实验的科学性与合法性、促进新药安全评价研究与国际接轨和互认,提高动物实验管理水平,同时也是保证完成国家新药创制重大专项的硬性指标。本文将就AAALAC认证的依据、程序及认证中应注意的关键点等作一阐述,为国内同行开展此项认证抛砖引玉。

## 1 AAALAC 认证的依据

AAALAC 认证的依据是美国实验动物资源研究所(Institute of Laboratory Animal Resources, ILAR)<sup>[3-4]</sup>1996年颁布的第7版《实验动物饲养管理和使用手册》(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)。ILAR 是美国国家研究委员会(National Research Council, NRC)生命科学专业委员会的组成部分。

## 2 AAALAC 认证程序

### 2.1 提交申请

申请书的样式可以在 AAALAC 网站上下载,或直接联系 AAALAC 机构获取。申请书包括3个部分:第一部分是申请机构的简要介绍,包括名称、地址、主要人员等;第二部分是申请书的核心部分,几乎与《实验动物饲养管理和使用手册》的章节一一对应,申请机构要逐项描述这些条款的具体做法,并回答相关问题;第三部分是附录图表资料。

### 2.2 现场考核

AAALAC 将指派由2名或2名以上 AAALAC 国际代表组成的现场考察队负责审查申请机构的动物管理和使用计划,逐页审查“计划描述”;现场考察队员将借此机会提出具体问题或索取补充文件。而后现场考察队员在申请机构人员带领下,现场查看整个设施,并在方便时与申请机构实验动物管理使用委员会(IACUC)成员讨论其活动及其他与申请机构相关的问题。全部审查结束后,现场考察队员将单独开会,审查计划文件,并对自己的观察结果进行讨论,申请单位人员须回避。最后将举行考察情况简介会,会上考察队口头通报考察情况,提出初步考察意见,反馈他们对管理、研究和动物饲养人员的印象,并说明将向认证委员会提出怎样的建议、认证等级和评审报告等。以上情况通报有助于消除申请机构的顾虑,及时反馈信息和讨论问题。

如有可能,考察队在向认证委员会呈交书面报告之前,会让申请机构弥补缺陷和不足。认证考核的重点包括<sup>[5]</sup>:(1)依据《实验动物管理与使用指南》(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals),实地考察动物房的管理、动物设施和仪器状态等;(2)考核申请机构有关实验动物管理及使用、职业健康、环境安全及员工资质培训等方面的 SOP 或规章制度;(3)考察各项制度和 SOP 的执行效果。

**2.2.1 审核依据** 作为审核申请机构资质的主要依据<sup>[6]</sup>,《实验动物管理与使用指南》包括以下4部分:(1)动物管理与使用政策和职责;(2)动物环境、居舍和管理;(3)兽医护理;(4)动物设施。

**2.2.2 国内相关的实验动物管理及使用的法律法规**以《实验动物管理与使用指南》为审核的基础,审查委员会也会兼顾参考申请机构所在国家和地区的实验动物管理及使用的相关法律、规范及标准等。

**2.2.3 执行的效果** 在巡视实验设施、与 IACUC 成员讨论以及与申请机构普通员工进行简单交流过程中,现场考察队成员会用他们敏锐的科学眼光观察申请机构对其自身条例和规范的执行情况,判断实验动物设施是否达到了一定的水准。考察队成员还将审查研究人员是否倡导“减少、替代、优化”的“3R”(reduction, replacement, refinement)原则<sup>[7]</sup>,并是否据此科学、合理、人道地使用实验动物;申请机构是否有保障工作人员职业健康及安全等方面的措施;IACUC 是否履行了其职责与功能;工作人员是否依据 SOP 进行操作,是否维护实验动物的福利;是否使用放射性物质、病原微生物或致癌物等进行动物实验,并做到正确处置与管理以上危险物品;是否有预防实验动物疾病的传播、交叉感染及人畜共患病发生的措施等。

### 2.3 认证的确定与种类

认证委员会将主持评估并对全部认证内容做出最终的判断,以决定申请机构是否可被授予“AAALAC International”认证。认证委员会每年举行1次会议(1月、5月或9月),并在进行现场考察后的第一次委员会会议上,讨论申请报告和现场考察报告。在会议召开之前,至少还有4名委员会成员审查申请机构的现场考察报告,并做出评论。在委员会审议期间,曾考察过申请机构的委员会成员将作为该机构辩护者,描述申请计划并与认证委员会成员分享其观察结果。在委员会会议后的4~8周内将收到有关认证的正式通知。

首次申请认证的机构会面临 4 种结论之一：完全认证 (full accreditation)、条件认证 (conditional accreditation)、授予临时地位 (provisional status)、保留认证 (withhold accreditation)，前 2 种视为认证通过。对于已获得认证的机构的再次认证，有 5 种结论：连续完全认证 (continued full accreditation)、条件认证 (conditional accreditation)、推迟认证 (deferred accreditation)、鉴定 (probation) 和撤销认证 (revoke accreditation) 等。

在获得 AAALAC 认证后，申请机构每年必须提交一份年度报告。该报告需要提供现职人员信息，并解释过去一年对本机构的动物管理和使用计划所做的所有变更；如要保持认证资格，则在以后的年份中，每 3 年进行一次现场考察，程序与以上描述相同。

### 3 AAALAC 认证中的几个关键点<sup>[8]</sup>

#### 3.1 兽医在认证中的重要性

在美国，实验动物机构必须拥有具博士学位和执照的兽医师。充足而合理的兽医护理服务是动物福利的基础<sup>[7]</sup>，因此这部分内容的缺陷在评估中可能会招致一票否决。目前我国的兽医制度还处在改革初期，尚未实行执业兽医制度<sup>[9]</sup>。在认证时，可以向认证机构申明我国的现状，聘请在实验动物科学和医学、或对现用的动物种类经过培训或具有经验的人员担任兽医，承担起完善的兽医护理职责。

兽医必须监督、保证所有动物是合法获得的，并对新进动物的健康及其体内病原体状况进行评估<sup>[10]</sup>。兽医还要负责制订各项有效的预防医学计划。该计划由各项政策、措施以及按照动物的分类、来源和健康状况等对动物进行分类、检疫及安抚的操作组合构成。该计划可以减少因疾病和隐性感染带来的可变因素，有助于对动物的意外死亡和发病、痛苦或其他偏离正常状态的症状做出正确判断，并及时给予医治护理。如果已知或认定全舍的动物受到传染性因子的影响，如灵长类动物中的细菌性痢疾、结核分枝杆菌感染等，就应对全群进行诊断、治疗和控制。动物疾病的预防、诊断、治疗和控制必须采用兽医实践中可行的方法与实验室诊断相结合的策略<sup>[11]</sup>。如果申请机构的工作涉及外科手术，兽医人员还应参与制定外科手术计划，依据动物种类和手术大小，进行相应的培训、术前准备及术后护理工作。应将兽医的工作作为评估必检项目之一。在执行研究方案和手术方案时，兽医还应防止

或缓解操作所致的疼痛，否则，作为一种紧张因子，持续的疼痛会导致动物无法耐受的精神紧张和痛苦<sup>[12-13]</sup>。因此兽医要十分熟悉动物生理学和生物化学等方面的差异及各项健康指标，对疼痛进行专业分级并选用适宜的镇静剂或麻醉剂，既能最大程度地满足人道方面的要求，又不至于有损研究方案的科学水平。在研究结束时，或者在使用镇痛剂、镇静剂或其他措施无效时，都必须对动物施以安乐死术，以确保动物神经系统立即失去痛觉，在最短时间内失去意识和停止心脏搏动。安乐死术方法可靠，且对操作人员安全。研究方案应包括实施安乐死术的判断依据。至于是否采取安乐死术，必须由兽医人员和研究人员共同决定，以便在达到研究目标<sup>[14]</sup>的同时，又能兼顾人道伦理。就大动物而言，目前国内外使用的安乐死术方法包括：腹腔、静脉或心内注射巴比妥类药物；im 或 sc 盐酸氯胺酮；二氧化碳或甲氧氟烷吸入法和电击法等。但最合适的方法是，首先给予安定剂，待动物进入安定状态后，再行静脉或心内注射过量巴比妥酸盐，该法可最大程度地减少动物的紧张和挣扎反应<sup>[15]</sup>。

#### 3.2 IACUC 在认证中发挥的巨大作用

按照认证要求，机构内必须有 IACUC，IACUC 由实验经验丰富的科研人员、兽医、公众代表组成，其中含主席一名。委员会成员的人数及其任期期限取决于研究机构的规模，以及有关科研、测试和教学计划的性质和范围。所有委员要承诺维护实验动物福利伦理。伦理委员会应制定章程、审查程序、监督制度、例会制度、报告制度、工作纪律、专业培训计划。应依据实验动物福利伦理审查的基本原则，兼顾动物福利和动物实验者利益，在综合评估动物所受的伤害和使用动物的必要性基础上进行科学评审，并出具伦理审查报告。

**3.2.1 IACUC 职责** 审查、修改和批准动物使用计划书；否决已经批准的动物使用计划书；确保研究人员人道地管理、使用动物；及时纠正检查过程中发现的错误操作；必要时有权终止实验操作；检查设施条件；对各项计划和动物活动区域进行评估；向机构总负责人反馈发现的问题，提交有关动物的管理与使用内容的检查报告<sup>[16]</sup>；建立一套接纳和评审涉及研究机构管理和使用动物的有关事务的工作机制；调查因动物使用或管理不当而导致的公众不满；对收到的有关实验人员违反动物使用和管理规则的报告，开展相关调查，并对相关责任人进行处

罚,或责令项目负责人终止试验;对举报人的信息加以保密,如发现针对举报人的打击报复行为,应对当事人给予惩罚;接受并审查项目负责人提交的项目伦理终结报告。

**3.2.2 IACUC 审查依据的基本原则** (1) 动物保护原则:审查动物实验的必要性,对实验目的、预期利益与造成的动物伤害、死亡进行综合的评估<sup>[17]</sup>;禁止无意义滥养、滥用和滥杀实验动物;制止没有科学意义和社会价值或不必要的动物实验;优化动物实验方案以保护实验动物特别是濒危动物物种,减少不必要的动物使用数量;在不影响实验结果科学性、可比性的前提下,采取动物替代方法<sup>[18]</sup>,如用低等级动物替代高等级动物,非脊椎动物替代脊椎动物,组织细胞替代整体动物及分子生物学、人工合成材料、计算机模拟等非动物实验替代动物实验等。(2) 动物福利原则:保证实验动物生存时,包括运输中享有最基本的权利,如享有免受饥渴、生活舒适自由、生活在良好的饲养和标准化的环境中等。各类实验动物管理要符合该类实验动物的操作技术规程。(3) 伦理原则:应充分考虑动物的利益,善待动物,防止或减少动物遭受到不必要的、未经 IACUC 批准的应激、痛苦或伤害;尊重动物的生命,制止针对动物的野蛮行为,采取最低极限痛苦的处置方法;实验动物项目要保证从业人员的安全;动物实验方法和实验目的应符合人类道德伦理标准和国际惯例<sup>[19-20]</sup>。(4) 综合性科学评估原则:综合性科学评估主要涉及评估的公正性、必要性和利益平衡 3 方面,公正性体现为 IACUC 的审查工作应该保持独立、公正、科学、民主、透明,不泄密,不受政治、商业和自身利益的影响;必要性体现为各类实验动物的饲养、应用或处置必须具有充分的理由;利益平衡体现为既要遵循当代社会公认的道德伦理价值观,又要兼顾动物和人类利益;在全面、客观地评估动物所受到的伤害和动物应用者由此可能获取的利益的基础上,负责任地出具实验动物或动物实验伦理审查报告。

**3.2.3 IACUC 综合评估实验动物、设施、使用计划的结果** IACUC 对批准的动物实验项目应进行日常的福利伦理监督检查,并且通过半年一次的设施检查,对机构设施及动物使用计划实施评鉴,并以监督者的身份对设施状况、动物管理及使用计划执行情形做出报告,报告必须经 IACUC 过半委员签字。报告内容包括:半年内动物使用申请审批状

况;员工举报提议总结;动物设施和活动区域审查结果;对检查结果中不完善部分的改善方案及时程表;或针对计划内容、设施及人员培训计划提出建议等<sup>[21]</sup>。

### 3.3 职业安全与健康 (occupational health and safety, OHS)

OHS 包括有害因子的鉴定及风险评定,工作人员接受人畜共患疾病、化学防护、微生物性和物理性有害因子、异常情况等方面的培训,全体工作人员的个体卫生、设备条件、操作程序和检测,使用有害因子的动物实验的防护,个体防护,申请机构员工医学评估及预防医学等 7 部分。全面履行和实践 OHS 职责和内容,可以确保员工健康,并保障实验设施的环境。对诸如受试物及试剂等有害因子危害性的评估,可以维持环境的可持续发展,保证了实验设施和动物不会受到危害物的侵蚀。除评估实验方案中试剂和受试物外,OHS 委员会或小组的职责还包括:保证设施内安全装置及标识齐全,维护急救箱内药品及用具齐备及制订员工被动物咬伤、抓伤及其他意外伤害的应对措施等。

### 3.4 设施设计合理及维护问题

实验设施存在的问题是 AAALAC 网站中列举的 3 个常见问题之一。从早期实验设施的设计、实验器具的安放,到后期设施的清洁维护中的各个环节,包括通风、空调系统及备用电源等问题,都要进行有效的筹划和构思。设计合理、维护良好、记录完整详细的设施不仅有利于申请机构高效、经济和安全营运,还能够赢得 AAALAC 审查委员会的完全认证。

### 3.5 克服语言文字交流障碍至关重要。

AAALAC 认证的所有申请材料文字必须采用英文。在现场评审时,要有既能用英语与专家进行交流,又熟悉实验动物管理和机构状况的人士陪同,这是评审能够顺利通过的重要保障。

## 4 结语

随着我国生命科学的快速发展和全球医药研发行业的激烈竞争,世界范围内尤其是欧美等发达国家的新药研发市场正逐步向以中国为代表的亚洲地区转移,这是我国生命科学研究和药物研发行业发展壮大的绝佳机会。我国近年来在这一领域已经有了较快的发展,但是要想进入国际市场,就必须在经营管理等方面与国际接轨。AAALAC 作为实验动物领域的国际标准,对临床前研发机构有着极为重

要的意义。本文就 AAALAC International 认证概况、认证的程序、评估标准、意义及注意事项进行了阐述, 希望能为国内相关机构 AAALAC 全面认证起到抛砖引玉的作用。

#### 参考文献

- [1] 施爱民, 秦 珩. 国际 AAALAC 认证的认识与实践 [J]. 实验动物与比较医学, 2006, 26(4): 265-267.
- [2] Bayne, K. 2000 *Laboratory Animal Enrichment in the IACUC Handbook* [M]. New York: CRC Press, 2000.
- [3] ILAR. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [EB/OL]. Washington DC: National Academy Press, 1996. (1996-07-15)[2010-08-25]. <http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>.
- [4] 王建飞, 陈筱侠. 实验动物饲养管理和使用手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
- [5] 杨 光, 王 捷. AAALAC 认证的过程与通过的意义 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 283-284.
- [6] 李冠民, 范文平. 美国实验动物管理认可协会 (AAALAC) 简介 [J]. 实验动物科学与管理, 1999, 16(3): 39-42.
- [7] 黄振兴, 李宏霞. 药物安全性评价中的实验动物福利 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(7): 68-70.
- [8] 李冠民. AAALAC 执行主席来京讲学 [J]. 中国实验动物学报, 2001, 9(2): 77.
- [9] 施振声. 国外兽医行医法介绍 [J]. 中国动物保健, 2006(6): 33.
- [10] CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Update: Nonhuman primate importation [R]. MMWR, 1991.
- [11] 匡德宣, 叶尤松, 唐东红, 等. 浅谈兽医在非人灵长类动物实验福利中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(1): 55-57.
- [12] 萧佩衡, 刘瑞三, 崔忠道, 等. 实验动物医学 [M]. 北京: 农业出版社, 2007.
- [13] Dubner R. Research on pain mechanisms in animals [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1987, 191(10): 1273-1276.
- [14] Denise F H. The role of a clinical veterinarian in a safety assessment testing facility [J]. *Lab Anim*, 2005, 34(3): 35-38.
- [15] Wright E M, Marcella K L, Wondson J F. Animal pain: Evaluation and control [J]. *Lab Anim*, 1985, 14(4): 20-26.
- [16] NIH. Guide for Grants and Contracts, Notice OD-01-017. (2009-2-12)[2010-08-25]. <http://www.science.psu.edu/research/agency-weekly-releases>.
- [17] 薛 森. 医疗器械生物学评价——实验动物保护要求 [J]. 口腔材料器械杂志, 2007, 16(3): 117-124.
- [18] 侯粉霞, 鱼 涛, 杨慧芳. “替代, 减少, 优化 (3R)” 原则在 OECD 毒性评价试验方法中的体现 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(5): 409-411.
- [19] 高英俊, 张首龙, 胡 薇, 等. 完善医学实验动物伦理教育 [J]. 浅谈中国高等医学教育, 2010(5): 8-9.
- [20] 恽时锋, 田小芸, 董 敏, 等. 医学实验动物福利伦理问题分析 [J]. 医学研究生学报, 2010, 23(4): 397-400.
- [21] ARENA/OLAW. Institutional Animal Care And Use Committee Guide Book, 2002. <http://grants.nih.gov/grants/olaw/guidebook.pdf>

### 《现代药物与临床》杂志征稿、征订启事

《现代药物与临床》杂志 (CN12-1407/R, ISSN 1674-5515) 是国家级医药科技期刊, 2009 年 1 月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》, 并被 CNKI 中国期刊全文数据库、中国核心期刊 (遴选) 数据库等收载。为了进一步提高期刊质量, 2010 年出版的《现代药物与临床》全新改版, 更加突出创新性与实用性, 紧跟国内外药学发展趋势, 适时追踪热点, 从栏目内容、文章质量, 到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

办刊宗旨: 报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态, 为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

内容与栏目: 涵盖药物的基础研究与临床研究各学科, 设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外, 诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

读者对象: 药物研发、生产、监管人员, 以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊, 国内外公开发行人, 封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期, 本刊由 64 页扩版为 80 页; 为惠顾广大读者, 改版不提价, 每期定价仍为 15 元, 全年 90 元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。

**本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通, 欢迎投稿、欢迎订阅!!!**

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 (300193)

网址: [www.中草药杂志社.中国](http://www.中草药杂志社.中国)

[www.tiprpress.com](http://www.tiprpress.com)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社

电话与传真: (022) 23006823

邮箱: [dc@tiprpress.com](mailto:dc@tiprpress.com)

[modernpharm@163.com](mailto:modernpharm@163.com)

账号: 44114010010081504