

通过 GLP 和 AAALACi 认证的新药安全评价实验动物管理

王吉星, 吴昊泽

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

摘要: 随着医药研发的全球化发展, 国内新药安全评价机构获得药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 和国际实验动物评估和认可管理委员会 (AAALACi) 双认证的越来越多。实验动物作为药物安全性评价的载体, 其生存状态和动物福利将直接影响到试验结果, 处理好两种体系下实验动物的饲养管理工作, 是保证实验数据准确的必要条件。以天津药物研究院新药评价有限公司通过 GLP 和 AAALACi 两种体系认证的实际工作经验为基础, 辅以与同行们的交流经验, 探讨两种认证体系在实验动物管理工作中的关系, 以期通过加强实验动物管理工作来保障新药安全评价工作的顺利进行。

关键词: 药物非临床研究质量管理规范 (GLP); 国际实验动物评估和认可管理委员会 (AAALACi); 实验动物; 动物福利; 新药安全评价

中图分类号: R954.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2017) 04-0437-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.002

Management of laboratory animals of new drug safety evaluation in GLP and AAALACi certification systems

WANG Ji-xing, WU Hao-ze

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300301, China

Abstract: With the global development of the research of medicine, more and more new drug safety evaluation institutions have been certified by Good Laboratory Practices (GLP) and Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALACi). Laboratory animal, which is the carrier of drug safety evaluation, its survival condition and animal welfare will directly effect the experimental results. Dealing with laboratory animal husbandry by scientific methods in two systems is the requirement to make sure the accuracy of experimental data of animal experiments. With the certification processes and practical experiences in two certification systems of Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., also accompanied by experience exchangement with peers, the relationship of practices in two certification systems will be preliminarily discussed; Through strengthening the management of laboratory animal, it can help the institutions get the certificates.

Key words: Good Laboratory Practices (GLP); Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALACi); laboratory animal; animal welfare; new drug safety evaluation

标准化实验动物是新药安全性评价工作中“不可替代的活的精密仪器”^[1], 在临床前药品安全性评价工作中, 绝大部分的药物安全性试验项目必须通过动物实验的数据来统计并分析药物对活体动物的各种作用效果。只有通过科学、严谨的实验动物管理工作才能保证实验动物的质量, 而高水平的实验动物福利和完善的标准化操作规程 (standard operating procedure, SOP) 则是保障动物实验数据科学性和可靠性的重要基础。

目前国内通过药物非临床研究质量管理规范

(good laboratory practices, GLP)^[2]认证的新药安全评价机构, 其实验动物管理无论在设施条件和管理理念上都有了长足的发展。由于实验动物饲养环境对动物实验数据的有至关重要的直接影响^[3], 对实验动物设施的设计与管理一直以来都是 GLP 检查和认证时的重点项目。在动物福利方面, 近些年经过国内外实验动物相关的学会等组织推动, 已经成功地将动物福利的理念在实验动物研究机构进行了推广和普及, 尤其是越来越多的机构希望开展更广泛、更深度的国际交流与合作, 积极地接受和引

收稿日期: 2016-12-15

作者简介: 王吉星, 男, 中级兽医师, 研究方向为实验动物使用与管理、实验动物福利。Tel: (022)84845263 E-mail: wangjx8@tjipr.com

进西方的动物福利理念,国际实验动物评估和认可管理委员会认证(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, AAALACi)被越来越多的GLP机构作为一项必须通过的认证项目^[4]。天津药物研究院新药评价有限公司作为天津市首家通过GLP和AAALACi双认证的单位,实验动物管理部门在两种体系的监管下至今已经运行3年多时间,积累了一些有益的管理经验。现将GLP和AAALACi两种体系下实验动物管理工作的认识和体会做简要的介绍与探讨,以期通过加强实验动物管理工作来保障新药安全评价工作的顺利进行,并对国内正在申请认证的相关单位有所帮助。

1 GLP和AAALACi认证对实验动物管理的推进

1.1 实验动物管理是顺利通过GLP认证的基石

GLP是药物非临床安全性评价试验从试验方案设计、实施、质量保证、记录、报告到归档的标准规定,规范要求药物非临床安全性评价研究机构必须遵循本规范,以保证药品安全评价研究结果的真实、准确、可靠。根据《药物非临床研究质量管理规范(GLP)认证》(简称《认证》)要求提交的申请材料目录中包含《药物非临床研究质量管理规范认证申请表》等16项内容,《认证》对申报资料的要求比较细化,分别对16项需要提交的内容进行了简要的说明,其中对涉及实验动物管理最多的第八项——动物饲养区域及动物试验区域情况按照需要审查的内容分为8点。

现场认证GLP标准设定检查项目包括关键项目6项、重点项目30项和一般项目244项,共计280项。根据本单位和其他交流过的新药安全评价机构的实际检查情况来看,总结起来其中涉及实验动物管理的关键项目2项、重点项目12项和一般项目40项共计54项。

不论是从《认证》中对提供材料的要求,还是现场要求审查的要点中不难发现,动物实验原始数据的科学性和可靠性是顺利通过GLP认证的基石,而科学严谨的实验动物管理工作则是保障实验动物质量的必要条件^[5]。

1.2 AAALACi认证是对实验动物福利保障工作的认可

AAALACi是一个私营的、非政府组织,它通过自愿评估和认证计划促进在科学领域人道地对待实验动物。AAALACi认证是唯一提供实验饲养管理和使用计划认可的国际组织,它得到了全球范

围的认可,也是质量良好和科学管理的象征^[6]。截止到2016年12月AAALACi官方网站的统计数据显示,目前有41个国家的950多个机构获得了AAALACi认证,包括科研院所、商业组织、政府机构、医院、非赢利组织、生物技术和制药公司,其中美国和其他西方发达国家使用实验动物的GLP安全评价机构,绝大多数已通过AAALACi认证^[7]。截止到2016年12月的最新统计数据显示,中国目前有14个省、自治区、直辖市,58家机构通过了AAALACi认证。

通过AAALACi评估认证将提高动物福利,进一步改进研究方法并使得实验结果更加准确、可靠。由于AAALACi是对动物福利认证的国际组织,只要通过它的认证就表明被认证机构对动物饲养管理和使用有着高标准的规定,执行过程都是严肃的,并在科学领域致力于保护动物福利,实验数据是在符合伦理和人道的方式下取得的^[8]。

2 实验动物管理工作中GLP和AAALACi两种认证体系间的关系

2.1 对认证资料的要求不同

AAALACi没有法律法规等政策性的文件约束,只有官方的《实验动物饲养管理和使用指南》(简称《指南》)一书作为填写申报资料的参考,而GLP认证有明确的政策文件,即《中华人民共和国药品管理法》、《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》和《药品非临床研究质量管理规范》作为认证依据。

2.2 现场认证检查项目不同

实验动物项目只是GLP认证过程的一部分,而AAALACi的检查项目基本上是围绕实验动物各项工作展开的。GLP和AAALACi这两种不同的认证体系都是先巡查一圈看看实验动物设施的运行情况、各种环境数据、相关仪器设备以及实验动物的饲养和管理等方面,同时会有一些提问(一般是现场情况和提交材料描述有差异或者检查人员对某件事情需要特殊了解一下),现场人员需要回答,然后检查人员回到会议室等场所对档案记录进行普查或随机抽查,单位相关负责人需要全程陪同随时解答问题并提供所要求的材料,最后检查人员单独开会给出意见和建议,最终结论需要等待一定日期才能给出。

2.3 两种认证在检查实验动物项目中侧重点不同

实验动物相关部分是GLP认证中非常重要的

环节并且是认证通过的先决条件。只有通过 GLP 认证才有资质进行临床前药品安全性评价工作^[9]。而对于 AAALACi 认证的过程本身就是检查和提升研究机构以科学和人道方式进行饲养管理和使用实验动物。由于 AAALACi 认证是唯一提供实验饲养管理和使用计划认可的国际组织,通过其认证说明申请机构能够在动物实验中人道的对待动物,从而确保实验动物福利工作达到国际水平,得到福利保障的实验动物进行的动物实验得出的原始实验数据才能够更加真实、客观的反映出相应的药物效果,才能更好的实现实验目的。

2.4 实际工作中的执行不同

GLP 和 AAALACi 这两种不同的认证体系在通过认证后角色发生了变化,从认证体系转变为监管体系,对实验动物的管理工作中起到了至关重要的监督作用。把两个监管体系的管理文件内容和运作模式作比较后发现, GLP 的全部条款就像是得到了实验数据而制造的一条完整的生产线,而 AAALACi《指南》的内容就像是整条生产线的优化和升级程序,最终在保证实验动物能够享有国际标准的动物福利的基础上,得出真实可靠的实验数据。AAALACi 认证的通过,使得国内新药安全评价研究中动物福利的保障能力与国际水平接轨,也为国内 GLP 实验室在国际上互认奠定了重要的基础。

3 两种认证体系下开展实验动物管理工作的体会

3.1 对实验动物设施的设计和建造提出了更高的要求

实验动物的质量、实验环境的控制及其规范化管理是药品安全性试验结果科学性和可靠性最重要的保障。可以说,实验动物设施的规范化管理是 GLP 的一个重要的组成部分^[10]。建造实验动物设施前一定要做到目标明确并做好规划。本单位实验动物设施在设计和建造之初,设计标准就不仅仅要符合《实验动物环境及设施》等国家标准所提出的洁净度,温、湿度,压差等参数的要求,而是要从 GLP 和 AAALACi 认证目标出发,对建设项目的设计、施工与验收提出更高的要求^[11]、采用最新的措施,目的就是保证认证的一次性通过。如果对建造的实验动物设施战略定位不准确,没有明确的规划,盲目的跟风建造,就会对以后开展的相关工作造成诸多的不便,甚至设施建好后达不到使用要求,最终造成人力、物力和财力的浪费。

3.2 以国际标准规范和执行动物福利工作

虽然 GLP 政策文件的全文没有实验动物福利的字样,但是要想保证动物实验数据的科学性、真实性和可靠性, AAALACi《指南》强调的动物福利必不可少,因为动物福利工作直接影响动物实验结果数据。《指南》开篇引言中首先明确了 AAALACi 认证的宗旨,“目的是为了帮助研究机构以科学、技术和合适的人道方式进行饲养管理和使用动物,同时也旨在帮助科研人员根据最高的科学、人道和伦理准则来计划和进行动物实验以完成他们的使命。”工作中以《指南》的建议内容对 GLP 条款进行丰富和补充,使两种认证的管理效果相得益彰。以实际工作中动物的流动方向为例,从动物订购、动物运输、动物饲养、动物实验、人道终点的每个过程,在 GLP 管理体系中均有相关的 SOP 要求。与此同时还要依据 AAALACi《指南》中相关内容对整个过程中,操作人员的工作行为进行规范和监管,尽量降低人为因素的干扰,保障每个步骤的动物福利,最终用享有动物福利的实验动物进行的动物实验,才能确保动物实验数据的真实性、完整性和可靠性。

3.3 SOP 文件在实验动物管理工作中的作用

标准化操作规程 (Standard Operating Procedure, 简称 SOP) 简单理解就是科学的把做一件事情的每一个步骤规定下来作为标准,以后要重复这一过程就必须按这一标准进行^[10]。SOP 是 GLP 体系下工作和管理的行为准则, SOP 的制定必须科学、切实可行,因为 SOP 不仅源于实践而且是实践的提炼结果,它使得日常工作做到有章可循,有法可依。

我认为 SOP 是具有知识产权性质的文件。因为每个新药安评机构的 SOP 都是根据自己的实际情况制定的,虽然框架和内容可能相似,但却应有自己的特色,不同单位之间不能照搬照抄。SOP 在执行时具有强制性和全覆盖性^[11],如果因为各种因素使得当前制定的 SOP 不再适用于当前事件,那么 SOP 必须及时进行完善、修订。需要注意的是在提交给机构负责人签字前应该先请相关的人员讨论修改的合理性和可操作性,然后还需要使用人员进行多次的验证,保证修改后的 SOP 不会对其他环节造成影响,最后机构负责人才能签字、生效、下发。动物实验室的 SOP 包括综合管理和各种实验动物的饲养管理,覆盖从设施、仪器设备、各种物品的

管理到动物实验的登记、采购、验收、饲养管理、清洗消毒、动物尸体和废弃物的处理整个过程。即使制定的 SOP 文件包罗万象且准确无误,但是如果没有受过良好培训的人去很好地执行,那么它也将是废纸一张。

3.4 实验动物使用与管理委员会的职责

国内各地区的实验动物管理部门都会要求实验动物使用单位管理机构中必须有实验动物使用与管理委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, 简称 IACUC),同时要求有相关的记录。但是对比 AAALACi《指南》对于 IACUC 的要求,无论从职能要求还是管理权限上,国内部分单位的 IACUC 只能说是存在的形式大于作用。《指南》中对 IACUC 的职责有明确的解释和定位,“IACUC 负责评估和监督计划的组成部分和动物设施。为完成使命, IACUC 应具有充分的权威,具备充足的资源。”也正因为 AAALACi 认证中会重点审查 IACUC 的实际工作情况,这也正向督促了认证单位的 IACUC 要认真履行职责和义务,确保动物管理和使用计划及其各项内容能够充分保护动物福利,进而保证了实验动物的质量,最终确保实验数据尽可能排除人为因素的干扰,使得动物实验能正确、真实、有效、可靠地体现药物的反应。本单位 IACUC 成员中包含质量保障部(Quality Assurance Unit, 简称 QAU)的成员,这也使得 IACUC 会议成为两套监管体系沟通和互认的平台,从执行效果看监督效果非常显著。

3.5 实验动物生存环境、饲养和管理

实验动物设施环境的合理营造和科学管理,对保障动物实验科研数据的可靠性、实验动物福利的实施、试验计划的品质以及对工作人员的健康和安全都是至关重要的。GLP 规范中全文共九章四十五条,其中有十五条是与实验动物直接相关的条款,包括对动物饲养设施、动物用品、配备相应的环境调控设备等方面进行了简练的要求。在实际工作中我们的经验是凡是涉及到动物福利的工作,都要配合着 AAALACi《指南》中的相关内容并结合单位实际情况,按照相关的 SOP 严格执行,使动物福利的保障工作达到国际要求水平。

在实际工作中,为了改善和丰富大鼠的初级包围圈^[14],增加了管道玩具和笼具的垫板。因为本单位饲养大小鼠的笼具采用的是金属丝笼底,排泄物直接落到下面的底盘内,每天更换底盘。通过调研

发现类似这种饲养模式的单位不在少数。因为相比较使用实底的笼具,使用金属丝笼底外加底盘的优点是可以节省购买垫料的成本再者屋内的气味会淡点^[15](天天更换底盘的前提下)。从动物福利角度看缺点,就是在这种笼具内长时间饲养的大鼠容易发生足部损伤并伴随有疼痛反应,病情严重的会造成大鼠食欲减退甚至足部会有炎症产生^[16],严重影响动物实验。为了解决这个影响到动物福利的实际问题,我们经过研究和实践发现利用底盘平面切割大小适当的垫板,边缘位置通过打磨把毛刺处理掉,尺寸大小正好能卡在金属笼底上面,给大鼠提供牢固的休息区。垫板可以清洗并耐高温高压条件灭菌达到重复利用的目的。经过长时间的实践发现,通过这个方法饲养的大鼠,特别是群养大鼠在一起休息时被压在最底下的大鼠和单独饲养的孕期大鼠它们的动物福利得到了提升。

4 结语

对于我国的新药安全评价机构来说,取得 GLP 认证是从业的前提,通过 AAALACi 认证是体现单位在保护动物福利方面达到国际标准,也是进一步开阔市场的需求。在实际工作中动物实验数据的科学性和可靠性则是关乎着单位的名誉和市场份额,由此可见实验动物管理工作的重要性非同一般。

科学高效的实验动物管理工作内容应呈现系统化,重点环节包括经验丰富的负责人、训练有素的员工、全面覆盖的 SOP、符合或高于设计标准的硬件环境和实事求是及敢于创新的工作态度。

在实验动物管理工作发现的问题需要及时解决,充分落实、发挥 IACUC 会议的作用,以完善 SOP 的方式将正确的内容进行固化,确保实验动物管理工作有条不紊地开展。

参考文献

- [1] 荣瑞昌. 实验动物的奥妙 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2014: 9.
- [2] 张琳, 李保文, 汪巨峰. GLP 法规符合性实验动物饲养管理机构规范化管理 [J]. 中国药事, 2015, 29(5): 476-478.
- [3] 刘艳, 武桂珍, 王珑. 实验动物设施感染案例分析及控制对策 [J]. 中国公共卫生管理, 2012(2): 128-129.
- [4] 常艳, 潘学营. GLP 条件下实验动物的饲养与管理 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013(3): 455.
- [5] 余昶, 周仲华. 加强药检所实验室质量管理体系建设的探讨 [J]. 医药前沿, 2013(3): 131-132.

- [6] 施爱民, 秦 珩. 国际 AAALAC 认证的认识与实践 [J]. 实验与比较医学, 2006, 26(4): 265-267.
- [7] Guillen J. The use of performance standards by AAALAC International to evaluate ethical review in European institutions [J]. Lab Anim, 2010, 39(2): 49-53.
- [8] NRC. Guide for the care and use of laboratory animals (8th edition) [M]. Washington D. C: The National Academies Press, 2011: 31.
- [9] 杜佳林, 李显华. GLP 建设中质量保证的一点体会 [J]. 中国中医药资讯, 2010, 2(2): 208-209.
- [10] 崔明昊, 包玉龙. 浅谈 GLP 认证对实验动物管理的要求 [J]. 实验动物科学, 2012, 29(3): 50-52.
- [11] 沈晋明, 闫明明, 汪亚兵. 用 GLP 精神建造 GLP 实验动物房 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(2): 158-160.
- [12] 余 昶, 周仲华. 加强药检所实验室质量管理体系建设的探讨 [J]. 医药前沿, 2013(3): 131-132.
- [13] 谷颖敏. GLP 认证中实验动物饲养管理工作浅谈 [J]. 医学信息, 2013, 23(11): 312-313.
- [14] Smith E, Stockwell J D, Schweitzer I, et al. Evaluation of cage microenvironment of mice housed on various types of bedding materials [J]. Contemp Top Lab Anim Sci, 2004(43): 12-17.
- [15] 姚 健, 屈霞琴, 王富生, 等. 关于实验动物设施中环境氨气浓度测定方法的探讨 [J]. 实验动物与比较医学, 2009, 29(6): 402.
- [16] Peace T A, Singer A W, Niemuth N A, et al. Effects of caging type and animal source on the development of foot lesions in Sprague Dawley rats (*Rattus norvegicus*) [J]. Contemp Top Lab Anim Sci, 2001, 40(5): 17-21.