

GLP 体系下对实验动物供应商审核的要求

夏栋栋 (苏州药明康德新药开发股份有限公司, 苏州 215104)

摘要 目的: 规范实验动物供应商管理。方法: 依据《药物非临床研究质量管理规范》(GLP) 等相关法规要求, 对实验动物供应商审核相关流程和要求进行了论述。结果与结论: 实验动物在药物安全性评价中占有极其重要的地位。通过规范实验动物供应商审核流程, 加强动物来源控制, 可以有效地提高药物非临床原始资料的有效性和真实性, 充分发挥 GLP 体系下实验动物供应商审核的优越性, 保证非临床研究水平。

关键词: 药物非临床研究质量管理规范; 实验动物; 供应商审核; 审核流程

中图分类号: R951 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)09-1271-03

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.09.019

Audit Requirement for Experimental Animal Suppliers in GLP System

Xia Dongdong (Wuxi AppTec Suzhou Co., Ltd., Suzhou 215104, China)

Abstract Objective: To standardize management of experimental animal suppliers. **Methods:** According to requirements of good laboratory practice (GLP) for nonclinical studies of drugs and other relevant laws and regulations, the audit process and requirements for experimental animal suppliers were described. **Results and Conclusion:** Experimental animals play an important role in safety evaluation of drugs. The validity and authenticity of nonclinical data of drugs can be effectively improved by standardizing the audit process of experimental animal suppliers and strengthening the control of animal sources. The advantages of the audit of experimental animal suppliers in GLP system should be utilized to ensure the level of non-clinical studies.

Keywords: GLP for nonclinical studies of drugs; experimental animal; supplier audit; audit process

实验动物是药物非临床安全性研究的一个重要实验系统。按照我国药物临床申报要求, 所有药物在临床前必须在实验动物这个实验系统上进行安全性评价。因此, 实验动物在药物安全性评价中占有极其重要的地位^[1]。本文将按照实验动物供应商的一般审核流程, 论述在《药物非临床研究质量管理规范》(GLP) 体系下对实验动物供应商审核的要求^[2]。

1 供应商审核前的准备

供应商审核是对现有或潜在供应商进行评价

的一个重要部分。供应商审核的目的是筛选出符合公司和法规要求的实验室动物。针对这一目的, 需要在审核前做好以下准备工作。

1.1 明确审核目的

审核目的分为初次审核、定期复核、其它非计划审核。应根据不同的审核目的, 事先准备相应的文件和资料。

1.1.1 初次审核

收集实验动物供应商的相应背景、生产及业务能力资料, 评估其是否有能力提供符合相应质量

要求的实验动物。

1.1.2 定期复核

评估前由供应商提供实验动物的质量情况,以及以往的审计报告和整改措施跟踪情况。

1.1.3 非计划审核

如果需要,可安排非计划内的审核。包括但不限于出现重大实验动物质量事故、供应商内部出现重大变更等情况。

1.2 明确审核范围

由于存在同一个供应商拥有多个设施以及不同实验动物种属的情况,因此在审计前,要跟供应商明确此次审核将针对哪些设施以及哪种实验动物。原则上,不同设施未被审核的实验动物质量,不能等同于已审核设施的实验动物质量。

1.3 组建审核团队

一个完整的实验动物供应商审核团队,必须具有一定的实验动物管理和质量体系审核经验。因此,审核团队成员应该包括但不限于质量保证人员(QA)、兽医、动物设施管理人员等。审计前,应确认审核团队的组长。

1.4 材料及清单准备

根据GLP第三十一条的规定,供应商审计的所有数据记录应做到及时、直接、准确、清楚和不易消除;注明记录日期,记录者签名。需要准备好供应商的审核清单,并与现场审核记录相关内容匹配。应提前通知供应商此次审核的计划以及需要其准备的相应资料,便于审核期间供应商能快速提供;还要查阅以前该供应商提供的实验动物的质量情况,以及相应的质量审核报告(如适用)。

2 审核

审核一般分为首次会议、现场审核、文件审核、末次会议4个部分。

2.1 首次会议

审核人员需要将公司的要求传达到供应商的管理层,并尽量要求供应商总经理参加会议,需再次明确此次审核的目的和范围。

2.2 现场审核

根据实验动物的不同级别,对实验动物的设施环境、饲料、饮水、垫料、检疫、运输等多个方面进行审核^[3]。应特别注意,实验动物供应商审核不同于一般的供应商审核,实验动物是一个活体,在审核过程中,需要考虑动物福利的相关要求。具

体可参考《实验动物饲养管理和使用手册》^[4]。

2.3 文件审核

尽管大部分实验动物供应商都不遵循GLP法规,但是出于对实验动物长期质量稳定性的考虑,审核过程中仍要求供应商保持一个好的文件管理系统^[5]。在这里应特别强调,除了必要的生产证书以外,标准操作规程(SOP)必须要和相应的记录对应起来,做到“做你所写,写你所做”^[5]。

2.4 末次会议

末次会议是一个总结评价的过程。审核人员需要向供应商管理层反馈此次审核过程中发现的不符合情况,提出相应的建议,以提高供应商的质量水平。

3 审核报告和跟踪

现场审核结束后,审核人员需要起草一份正式的审计报告,以便记录此次审计的过程和结果。报告内容包括但不限于:此次审计的参加人员,审计时间,审核目的,审计中发现的不符合情况;并于报告中要求供应商在一定期限内回复相应的整改措施。审核人员还需对其整改措施进行审核,如发现整改措施不能满足要求时,应及时与供应商沟通确认;如果沟通后供应商仍不能提供合理的整改措施,则不考虑其供应商资格^[6-9]。

当整改措施能满足质量要求时,审核人员可用邮件形式通知供应商此次审核结束并告知其审核结果,将其列入合格供应商目录。特殊情况下,可以在合格供应商目录中添加备注进行具体情况说明。

根据具体情况,审核人员可以通过文件审核或现场审核的方式对其整改措施进行跟踪,根据实际情况制定定期审核计划。例如,每2年对实验动物供应商进行一次审核等^[10]。

4 供应商管理

为满足设施内实验动物的长期质量要求,要尽量保证每种实验动物挑选2家以上的合格供应商^[11],以防止供应商因为各种原因不能提供足够的合格实验动物这类情况发生。合格供应商目录必须由专人建立,并对其进行定期维护,确保合格供应商目录的完整性和准确性^[12]。

5 调查问卷

考虑公司成本或其它因素,当审核人员决定以调查问卷的方式对实验动物供应商进行审核时,

需根据实际情况对供应商的资质进行风险评估^[12]。原则上,不建议对同一家供应商连续以调查问卷的方式进行风险评估。

6 文件归档

根据GLP第三十六条的规定,与实验有关的各种书面文件和质量保证部门的检查报告等,需要按照SOP的要求进行整理,将资料交给档案室归档^[13]。供应商审核文件也必须按照公司相关标准操作规程进行定期归档。

7 结语

相较美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药品管理局(OECD)而言,我国GLP的实施起步较晚^[14-15],而且在实验动物来源方面还存在不少问题。例如,部分种属国内供应商不足,如恒河猴等;法规没有明确规定实验动物的审计流程;实验动物的质量控制还没有统一标准等^[16]。但尽管如此,一个合格有效的动物来源供应商审计还是可以在一定程度上提高非临床研究的整体水平。不断完善实验动物审计流程,能够有效加强GLP实验系统的动物来源控制,提高药物非临床原始资料的有效性和真实性,从而发挥GLP体系下实验动物供应商审核的优越性。

参考文献:

- [1] 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(4): 476-478.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第2号 药物非临床研究质量管理规范[S]. 2003.
- [3] 国家科学技术委员会. 国家科学技术委员会令第2号 实

验动物管理条例[S]. 1988.

- [4] ILAR. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NRC 1996) [S]. 1996.
- [5] 孟建华,谢寅,王秀文,等. GLP实验室SOP的控制与管理[J]. 中国药事, 2007, 21(9): 689-691.
- [6] 张晓莲. 如何做好实验室内部质量监督工作[J]. 科技传播, 2012, 2: 55-56.
- [7] 徐思,王红星. 我国GLP和国际GLP差异探讨[J]. 四川生理科学杂志, 2005, 27(3): 114-115.
- [8] GB 14925-2010 实验动物环境及设施 [S]. 2010.
- [9] 谷颖敏. GLP认证中实验动物饲养管理工作浅谈[J]. 医学信息, 2010, 23(11): 312-313.
- [10] 汪开敏. 中国建立和实施GLP存在问题和差距的思考[J]. 中国药事, 1999, 13(6): 384-387.
- [11] 陈顺乐,褚芳. 提高实验动物质量 加大监督检查管理力度[J]. 实验动物科学, 2008, 25(1): 42-43.
- [12] 高诚,刘雄伟,阵鸿书,等. 实验动物质量监督抽查运作管理[J]. 中国实验动物学杂志, 2001, 11(4): 252-254.
- [13] 王菱章,张曦,柴海燕. GLP机构档案管理之我见[J]. 中国药事, 2008, 22(6): 469-470.
- [14] FDA. Good Documentation Practices(GDP), 21CFR, 211.180(e)(USA) [S]. 2014.
- [15] 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): 259-261.
- [16] 汤家铭. GLP认证对动物实验管理的要求[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(6): 367-369.

(收稿日期 2017年7月22日 编辑 王萍)