

## 药物GLP体系下的多场所研究策略

潘秋兰, 吴紫君, 柳璐, 郭健敏, 雷夏凌, 杨威\* (广州湾区生物医药研究院, 广东莱恩医药研究院有限公司, 广东省药物非临床评价研究企业重点实验室, 国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心, 广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心, 广州 510990)

**摘要** 目的: 探讨药物非临床研究质量管理规范 (Good Laboratory Practice, GLP) 体系下多场所研究策略的制定。方法: 分析多场所研究开展前对分场所的考察、多场所研究中各级人员的职责与沟通协作方式以及几种多场所研究开展的策略等内容。结果: 多场所研究是一项具有一个研究计划和一份最终报告的研究, 必须符合GLP, 因此应选择完全符合GLP标准的实验室作为分研究场所, 在多场所研究开展前应仔细规划, 界定好相关人员的沟通方式和职责, 专题负责人作为研究的唯一控制点, 必须在确保合规方面发挥核心作用。结论: 在药物GLP体系下制定符合国内外GLP法规要求的多场所研究策略, 必须掌握多场所研究是一项单一研究的原则, 选择GLP实验室为分研究场所, 仔细规划, 各级人员严格履行各自的职责并建立顺畅的沟通方式, 专题负责人应充分发挥推动者的角色。

**关键词:** 多场所研究; GLP; 职责; 沟通; 药品监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)06-0611-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.06.001

### Multi-site Study Strategy Under Drug GLP System

Pan Qiulan, Wu Zijun, Liu Lu, Guo Jianmin, Lei Xialing, Yang Wei\* (Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co. Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research, TCM Non-clinic Evaluation Branch of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Guangzhou 510990, China)

**Abstract Objective:** To explore the formulation of multi-site study strategy under drug GLP system. **Methods:** The investigation of sub-sites before the multi-site study, the responsibilities and ways of communication and cooperation modes of staff at all levels in the multi-site study, and several strategies for conducting multi-site study were analyzed. **Results:** A multi-site study was a study with a research plan and a final report, which must comply with GLP standards. Therefore, a laboratory that fully complied with GLP standards should be selected as a sub-site. Before the multi-site study, careful planning should be carried out to define the communication methods and responsibilities of relevant personnels, and as the only control point of the study, SD must play a central role in ensuring compliance. **Conclusion:** To formulate a multi-site study strategy that meets the requirements of

基金项目: 国家重点研发计划 (编号 2022YFC0870700); 广东省科技领军人才项目 (编号 210183503006)

作者简介: 潘秋兰 Tel: (020) 87998727; E-mail: 13737803604@163.com

通信作者: 杨威 Tel: (020) 87998690; E-mail: yangwei0719@163.com

GLP regulations at home and abroad under the drug GLP system, it is necessary to grasp the principle that multi-site study is a single study, select the GLP laboratory as a sub-research site, carefully plan, and staff at all levels strictly perform their responsibilities and establish smooth communication methods, so that SD can fully play the role of facilitator.

**Keywords:** multi-site study; GLP; responsibility; communicate; drug regulation

随着现代科技的快速发展, 新药研发中药物安全性评价研究工作的标准不断提高, 药物安全性评价研究机构的水平呈现多级分化<sup>[1]</sup>。为了满足申报要求, 实现商业化的目的, 越来越多的药物非临床安全性研究工作需要在多个试验场所共同完成<sup>[2]</sup>, 例如有的GLP实验室可能会因为设施技术条件有限或委托方要求等原因将其中某些特定部分的研究(如毒代动力学分析、给药制剂分析、病理组织学检查等)分包给其他GLP实验室<sup>[3-4]</sup>。这种由不同的GLP实验室共同完成的药物安全性评价研究被称为多场所研究, 该研究尽管在不同的GLP实验室进行, 但只有一个试验方案、一个专题负责人, 形成一个总结报告, 且研究过程必须遵循GLP规范。

与单场所研究相比, 多场所研究在试验计划、组织和沟通方面更为复杂, 因此国内外都发布了相关的法规指导多场所研究的开展。例如国际经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 2002年发布的第13号共识文件, 其中详细阐述了多场所研究中涉及的各方的定义、角色和责任。我国在2017年发布的《药物非临床研究质量管理规范》(局令第34号)也阐述了多场所研究的概念以及实施多场所研究的相关要求。尽管有法规的指导, 但由于各个国家的法规差异、各试验机构管理方式的不同以及语言不同, 造成不同的体系文件, 人员对法规的理解程度不同, 因此多场所研究的开展还存在诸多风险, 需要在多场所研究开展之前充分考虑各个环节。为了实现一个管理良好的多场所研究, 本文重点讨论了多场所研究开展前对分场所的考察, 多场所研究中各级人员的职责与沟通协作方式以及几种多场所研究开展的策略。

## 1 分研究场所的考察

当有必要分包部分研究时, 试验机构需要对分研究场所进行考察, 确认其是否具备开展指定研究工作的能力和条件(包括相应的设施、设备、相应资质的人员等)。这可以通过确认分研究场所

通过的国家GLP监测计划的证据来完成(例如国家声明/符合性证书的副本或国家主管部门最近一次检查和满意结果的证据), 或者由主研究场所质量保证部(Quality Assurance Unit, QAU)对该场所进行检查。检查方式包括向分研究场所发送问卷/清单收集信息, 并根据需要, 进行现场访问。对于委托方推荐/选择的场所的评估, 一般无需单独访问, 可以直接向委托方索取相关信息, 批准/拒绝的最终决定是在与主研究场所负责人和委托方协商后做出的。如果选择委托方场所作为试验场所, 可以不要求分研究场所/委托方提供信息。在所有情况下, 都需要记录试验场所的选择及其经主研究场所负责人/专题负责人(Study Director, SD)批准的理由。根据检查结果, 主研究场所QAU保留一份合格实验室的清单, 以备使用。一般情况下, 一项GLP试验需要选择GLP实验室作为分研究场所, 如果是要求遵循OECD GLP的试验, 所选择的分研究场所应该是OECD-GLP数据互认体系(Mutual Acceptance of Data, MAD)<sup>[5]</sup>国家的GLP依从性成员, 只有在特殊情况下(例如在公认的GLP设施中可能无法使用的非标准技术或特定专业知识)才能将研究阶段委托给国家计划以外的试验场所, 这种情况下, 需要在方案中描述选择该场所的理由, SD需在GLP符合性声明中明确哪些环节是在非GLP条件下进行的, SD必须确定使用不符合GLP标准的实验室不会影响研究的完整性或研究结果的解释。主研究场所负责人(Test Facility Management, TFM)或SD有责任告知委托方, 相关监管部门可能会拒绝接受该种情况的试验资料<sup>[3]</sup>。

## 2 多场所研究中各级人员的职责与沟通

选定试验地点后, 可以开始多场所研究的计划和组织。建议让所有合作伙伴参与多场所研究的规划和设计。多场所研究情况下, 各级人员能明确职责, 建立良好的沟通渠道是多场所研究成功的关键。下面将对多场所研究时涉及的主要人员的职责与沟通协作方式进行探讨。

## 2.1 某机构作为主研究场所

主研究场所负责人、专题负责人、主责QA除了需要执行GLP中要求的一般职责以外,多场所研究情况下,还需要履行以下职责并建立沟通。

主研究场所负责人需要与委托方协商是否需要在别的场所开展部分试验研究;需要批准分研究场所的选择;需要指定一名经过相应培训,具有适当资质的专题负责人;需要指定主责QA去总体负责整个研究的质量保证工作,并将主责QA所在地通知所有分研究场所的质量保证部门,这个通知可以通过签署试验方案来实现;需要确保分研究场所负责人了解,分研究场所可能需要接受所在国家GLP符合性监督部门或研究提交国家的GLP符合性监督部门的检查;需要确保参与各方之间就研究信息的沟通方式提前达成协议并予以记录等<sup>[1,6-9]</sup>。

专题负责人是试验研究的唯一控制点,在确保合规方面发挥着核心作用。多场所研究下,SD的职责应包括在多场所研究开展之初确认选择的分研究场所是可接受的,这可以通过访问分研究场所以及与主要研究者会面来实现;将方案草案提供给主要研究者(Principal Investigator, PI),使得他们能够有足够的时间添加属于他们工作的部分或提供相关的意见/问题;批准试验方案,纳入PI的贡献;确保试验现场的所有工作人员清楚地了解试验方案的要求,并确保所有相关人员及时获得方案或方案变更的复印件。一般情况下,可以通过将方案或方案变更发送给PI,并请求他们分发给相关的人员来满足这一要求,需要保留这种沟通的记录;确认所有研究过程中的方案和/或标准操作规程(Standard Operation Procedure, SOP)的偏离、各种意外情况(包括在分研究场所发生的),并对这些偏离及意外情况对研究数据的质量和完整性造成的影响进行风险评估,必要时应当采取纠正措施;确保在方案或方案变更和报告中详细描述每一个PI的姓名、地址以及负责的研究阶段、分研究场所的名称和地址;在研究过程中,建立、测试并维护与每个PI之间适当的沟通系统,一般情况下,SD应该直接与PI进行沟通,但在实践中,主办方可能会派监督员去充当中介或者SD与PI之间存在语言障碍,此种情况下应事先进行讨论,委派监督员时,监督员应同意传达专题负责人的相关信息,交流过程存在语言障碍时,可通过翻译专家来转述,但是

任何情况下都不应阻止专题负责人与主要研究者直接沟通;确保在方案或方案变更或其他文件中阐明不同场所之间样品、标本或者数据的传递程序,包括传输的方式、传输的日期、传输的地址及相关的责任人,可靠的运输和监管文件至关重要;审查分研究场所QA的检查报告,根据需要进行反馈;撰写总结报告,将分研究场所产生的报告或数据完整汇总到总结报告中;如要求分研究场所的研究阶段执行主研究场所的SOP,则需要在方案或方案变更中说明这一要求,同时在研究过程中,应确保这些与分研究场所开展的研究阶段相关的SOP能及时分发;当分研究场所需要处理剩余的样品或标本时,需要进行授权;确保合格的分研究场所的清单的存在,必要时对其进行现场检查,确定分研究场所的GLP合规性或其运行情况;在没有指定PI的地点,应直接与开展工作的人员联系,这些人员应在方案中确定为科学家、贡献者等<sup>[5-8,10]</sup>。

主责QA一般是主研究场所QA,负责试验的整体质量保证,主责QA的职责应包括在试验开始前,确定各分研究场所QA的活动职责,可以通过在协议书上明确任务,并要求分研究场所QA在协议书上签名来实现;检查报告汇报给主研究场所负责人、SD,必要时汇报给分研究场所负责人、分研究场所QA以及PI;在试验开展过程中,与分研究场所QA保持良好的沟通,了解分研究场所QAU的检查进度和发现;如果分研究场所没有安排QA时,主研究场所QA必须根据主研究场所或分研究场所SOP对试验研究进行检查,审核总结报告,确认报告汇总了分研究场所产生的数据或报告;整合分研究场所的质量保证检查工作,出具质量保证声明。一般情况下,在大型的试验机构中,主要QAU还会对那些经常使用的试验场所进行现场检查,并保留一份合格实验室的总清单<sup>[1,6-9,11-12]</sup>。

## 2.2 某机构作为分研究场所

分研究场所负责人(Test Site Management, TSM)是确保分研究场所中的研究阶段依照GLP原则执行的人员,其职责包括在实验开始前指定一名经过适当培训、有资质并具有相关经验的主要研究者来监督管理指定的研究阶段,必要时更换PI;确保分研究场所有足够的资源以满足负责的研究阶段顺利地进行,例如所需的设施设备、人员、质量管理文件等;确保分研究场所有适当的

质量保证<sup>[1,6-7,9]</sup>。

PI在多场所研究中,是代表专题负责人在分研究场所负责指定研究阶段的人员,也是与SD互动最多的人,PI在多场所研究中明确自己的职责也是至关重要的。多场所研究中,PI的职责包括签订书面协议确认其所被委派的研究阶段的职责,以及需要遵循的GLP原则,可以通过在方案中签字或签署协议书来实现。实际操作过程中,签署协议书可能是一个更好的方式,原因在于PI不负责方案中的所有方面,他们可能不愿意签署或没有资格签署整份方案,而独立的协议书可以明确他们所负责的阶段;确保在分研究场所开展的研究阶段遵循GLP原则;确保所负责研究阶段发生的任何方案、SOP的偏离以及各种意外情况被及时记录,评估这些情况对试验研究以及数据完整性的影响,并及时将这些情况报告给SD;当分研究场所工作需要变更时,及时告知SD进行变更;根据试验方案的要求撰写分研究场所报告或提供试验数据,PI签名的贡献报告中一般原件会保留在分研究场所,并向SD提供一份副本;将其负责的所有数据和样本递交给SD,或者按照试验方案规定进行存档,如果没有转交给SD,PI应告知SD存档的位置,在研究期间,没有SD的允许,PI不得处置任何样本,这个指示可以在方案中写明,以加强要求;无论是否生成单独的贡献报告,均需发布GLP规范遵从性声明,指明实验阶段中的非GLP遵从行为并说明理由;及时反馈QA的检查报告等<sup>[1,6-8,11]</sup>。

分研究场所QA负责分研究场所的质量保证活动,其职责包括审查试验方案中与分研究场所开展的研究活动有关的部分;保留批准的试验方案及其修改的副本;按照分研究场所的SOPs对指定的研究阶段进行检查(除非主研究场所有其他要求);将检查结果以书面形式及时报告给PI、分研究场所负责人、SD、主研究场所负责人和主研究场所QA,在实践中,一般检查报告会由PI进行回复,但根据GLP法规的精神,专题负责人有义务在最终批准检查报告前及时识别/解决任何问题;根据分研究场所SOPs对PI撰写的报告或在分研究场所产生的数据进行审查,提供与分研究场所的质量保证活动有关的声明<sup>[1,6-9,11-12]</sup>。

### 3 几种多场所研究开展的策略

#### 3.1 使用外部服务

一些试验机构可能会将研究的某些阶段委托给外部服务,可能包括临时研究人员或科学家、外部QAU等。试验机构管理者必须确保外部人员具有适当的资格、工作经验及经过适当的培训,同时还需要将试验方案和标准操作程序提供给外部人员等等。此外,还应提供一份文件,描述清楚责任、沟通渠道和合作的其他方面。虽然这种情况下,研究是在多个场所完成的,但它仍然是一个单一地点的研究。这种策略的主要缺点是如果外部人员的资质不足或对试验机构标准操作规程的接受程度不够都会带来额外的风险,其次,高额的费用以及可能会产生的利益冲突也是外部服务的主要缺点<sup>[13]</sup>。

#### 3.2 分包给完全符合GLP要求的试验场所

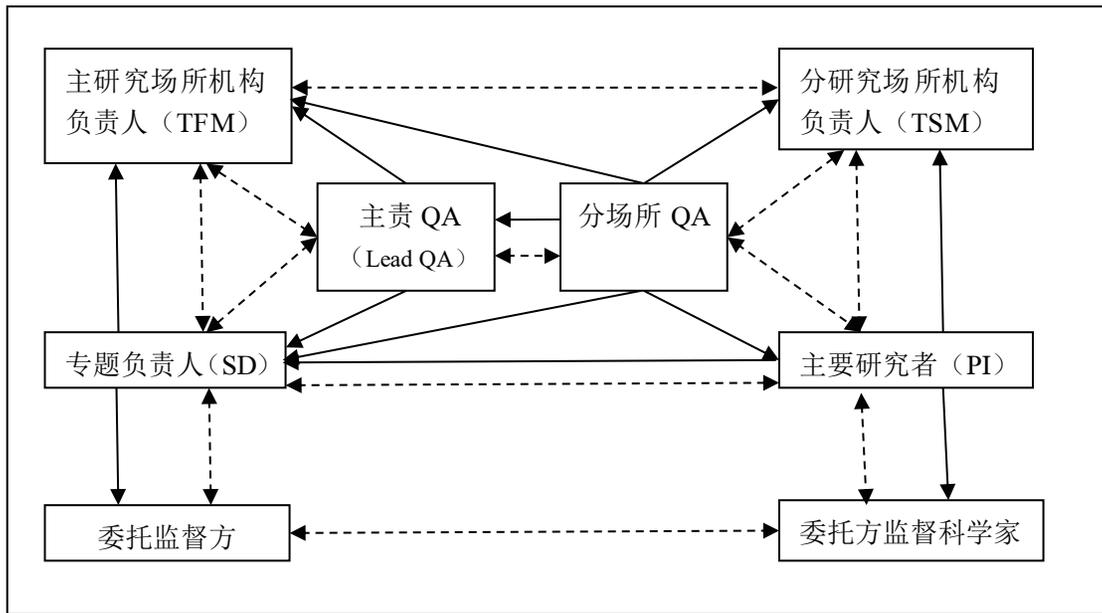
将研究的特定阶段分包给完全符合GLP要求的试验场所可以遵循多种策略,下面描述了一些场景,为了易于表述,展示了分场所的数量仅为一个时,主研究场所与分研究场所人员间的一般工作汇报线以及基本沟通路线。

##### 3.2.1 分包给有试验管理层、PI、QAU的试验场所

在将研究的特定阶段委托给有试验管理层、PI、QAU的试验场所的情况下,主研究场所与分研究场所人员间的一般工作汇报线以及基本沟通路线如图1所示。一个典型的例子是一项毒性试验研究,在一个试验点进行在体试验,同时在第二个试验点进行病理学检查。

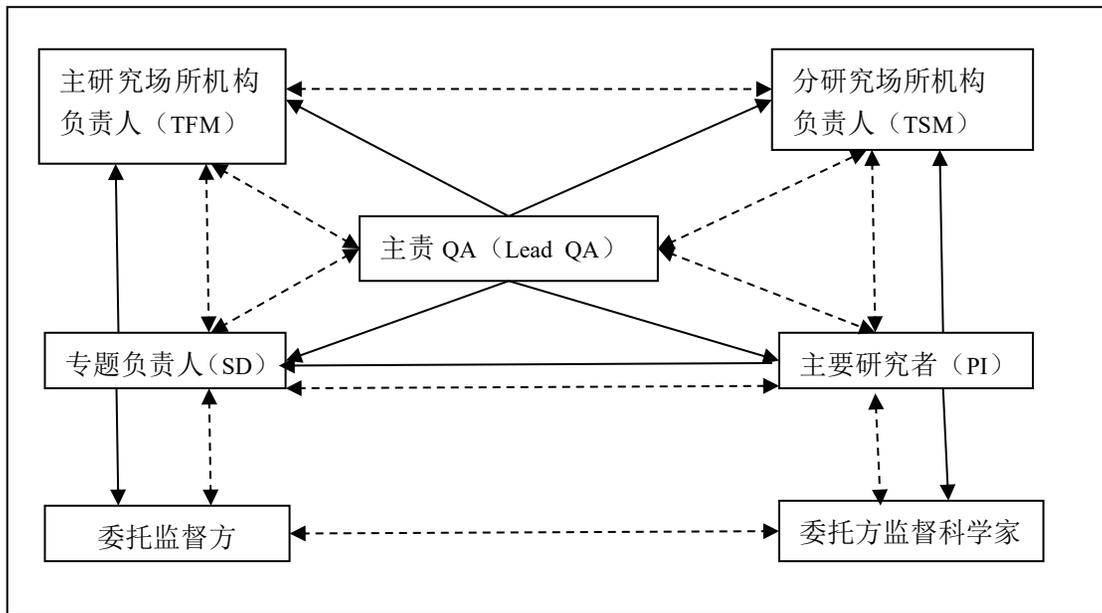
##### 3.2.2 分包给只有管理层和PI的试验场所

在将研究的特定阶段委托给只有管理层和PI的试验场所的情况下,主研究场所与分研究场所人员间的一般工作汇报线以及基本沟通路线如图2所示。典型的例子是,一些大型的合同研究实验室(Contract Research Organization, CRO)机构通常有多个符合GLP标准的试验场所,这些场所在地理位置上是分开的,他们通常会选择组织多场所研究,一个试验场所包括机构管理层、SD、QAU,另一个试验场所只有机构管理层和PI。这种情况下,主责QA需要履行分研究场所的质量保证职能。



注：实线描述了一般工作汇报路线，虚线描述了参与研究的不同单位之间的基本沟通路线。

图 1 各级人员间的一般工作汇报线及基本沟通路线 1



注：实线描述了一般工作汇报路线，虚线描述了参与研究的不同单位之间的基本沟通路线。

图 2 各级人员间的一般工作汇报线及基本沟通路线 2

### 3.2.3 在没有PI的情况下分包给试验场所

当SD位于分场所的附近，且熟悉分场所的工作和程序时，机构管理层也可以不指定PI代表SD进行特定阶段的研究，这种情况下，SD应直接与研究人员互动。另一方面，通信线路也会变得非常直接，几乎就像在单地点研究中一样，有利于实现SD对研究的唯一控制。

### 3.2.4 委托方作为分研究场所

当一家具有GLP资质的制药公司由于商业的需要或法规的要求将一项毒理学研究承包给另一家GLP实验室，而自己作为分研究场所开展研究中特定的研究阶段时，委托方需要认识到其业务和参与研究的工作人员受SD管理，包括接受主责QA的访问或检查。

## 4 结论

多场所研究是在多个试验场所开展的非临床

试验研究,必须符合GLP规范,因此在进行分研究场所选择时,应选择完全符合GLP标准的实验室开展多场所研究,而且在开展多场所研究的过程中应该始终掌握一个原则:多场所研究尽管在不同的试验地点进行,但它仍然是一项具有一个研究计划和一份最终报告的研究,SD是研究的唯一控制点。研究开始前仔细规划,界定好相关人员的沟通方式和职责,各试验场所间保持良好沟通是多场所研究成功的关键。

#### 参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 总局令第34号 药物非临床研究质量管理规范[S]. 2017.
- [2] 杨威. GLP规范在多场所研究的组织和管理中的应用探讨[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 461-462.
- [3] 张呈菊, 马璟, 黄丽芳, 等. GLP实验室中多场点试验的管理[J]. 毒理学杂志, 2013, 27(6): 483-485.
- [4] Smith, J. Kirk. A Comparison of the Guidance of FDA, OECD, EPA, and Others on Good Laboratory Practice[M]. Hoboken (New Jersey), United States, John Wiley & Sons, Ltd., 2013: 89-95.
- [5] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). General Questions and Answers Concerning OECD Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Mutual Acceptance of Data (MAD) [EB/OL]. (2015-11-06) [2023-07-01]. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/General-Questions-and-Answers-Concerning-OECD-Principles-of-GLP.pdf>.
- [6] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring: No.1, OECD Principles of Good Laboratory Practice[EB/OL]. (1998-01-26) [2023-07-01]. [https://one.oecd.org/document/env/mc/chem\(98\)17/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/mc/chem(98)17/en/pdf).
- [7] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring: No.13, Consensus Document of the Working Group on Good Laboratory Practice—The Application of the OECD Principles of GLPs to the Organisation and Management of Multi-Site Studies. [EB/OL]. (2002-06-25) [2023-07-01]. [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2002\)9/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2002)9/en/pdf).
- [8] William J Brock, Barbara Mounho, Lijie Fu. The Role of the Study Director in Nonclinical Studies[M]. Hoboken (New Jersey), United States, John Wiley & Sons, Inc., 2014: 95-106.
- [9] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring: No. 23, Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice—Quality Assurance and GLP[EB/OL]. (2022-11-04) [2023-07-01]. [https://one.oecd.org/document/env/cbc/mono\(2022\)20/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/cbc/mono(2022)20/en/pdf).
- [10] 周力强, 张延林, 孙辉业. 专题负责人在多场所研究中的职责及注意点[C]//中国药理学学会. 第九届药物毒理学年会——新时代·新技术·新策略·新健康论文集. 武汉: 中国毒理学会, 2019: 258-259.
- [11] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则[EB/OL]. (2023-06-28) [2023-07-01]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15496.html>.
- [12] 杨欢欢, 乔红群, 郭敏, 等. 浅谈多场所研究中的QA检查[C]//中国毒理学会. 2017年(第七届)药物毒理学年会论文集. 太原: 中国毒理学会, 2017: 260.
- [13] Loco JV, Moerenhout M, Beernaert H. Strategies for Multi-site GLP Studies[J]. Accreditation & Quality Assurance, 2003, 8(2): 61-67.

(收稿日期 2023年10月29日 编辑 李亚徽)