

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)07-0001-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.001



日本医疗器械良好实验室规范监管体系介绍及对我国的启示*

陈鸿波, 杨婉娟, 李海宁, 章娜, 邱凡珊, 李静莉, 王涵[△]

(中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要:目的 为我国医疗器械良好实验室规范(GLP)的建设提供参考。方法 查阅相关文献,总结日本医疗器械的监管体系及医疗器械GLP的相关内容,分析我国医疗器械非临床安全性研究的现状及GLP建设面临的挑战。结果 GLP作为日本医疗器械非临床安全性研究的质量管理规范,保证了日本医疗器械临床前安全性试验结果的真实性和有效性。我国医疗器械非临床安全性研究主要按GB/T 16886系列标准进行安全试验,但尚无法律、法规、规章要求检验机构执行;检验机构一般按国际标准化组织/国际电工委员会(ISO/IEC) 17025质量管理体系进行中国合格评定国家认可委员会(CNAS)认可。当前在我国建设医疗器械GLP还面临不少挑战,即没有相关法律法规要求;检验机构水平参差不齐,各机构的软硬件设施及发展水平差异较大,并非都能满足GLP建设的要求;企业需求复杂;实施医疗器械GLP会导致检验成本增加而增加企业负担,短期内不利于医疗器械生产企业的发展;多体系运行会给检验机构的检验工作带来一定困难。结论 我国可借鉴日本GLP的管理模式,对医疗器械的非临床安全性评价进行针对性管理,建立符合我国国情的医疗器械GLP管理制度,并推动国际互认。

关键词:良好实验室规范;日本;医疗器械;监管体系

Introduction of GLP Regulatory System of Medical Devices in Japan and Its Implications for China

CHEN Hongbo, YANG Wanjuan, LI Haining, ZHANG Na, QIU Fanshan, LI Jingli, WANG Han

(National Institute for Food and Drug Control, Beijing, China 102629)

Abstract: Objective To provide a reference for the construction of Good Laboratory Practice (GLP) for medical devices in China. **Methods** The relevant studies were reviewed to summarize the regulatory system and GLP-related content of medical devices in Japan. The current status of non-clinical safety research on medical devices in China and the challenges faced by GLP construction were analyzed. **Results** As a quality management standard for non-clinical safety studies of medical devices in Japan, GLP ensured the authenticity and validity of the results of pre-clinical safety trials for medical devices in Japan. The non-clinical safety research of medical devices in China mainly conducted safety tests according to the GB/T 16886 series standards, but there were no laws, regulations, or rules requiring inspection agencies to implement them. Inspection agencies generally followed the International Organization for Standardization / International Electrotechnical Commission (ISO / IEC) 17025 quality management system for accreditation by the China National Accreditation Service for Conformity Assessment (CNAS). Currently, the construction of GLP for medical devices in China still faced many challenges, such as the relevant legal and regulatory requirements were insufficiency; the level of inspection institutions varied greatly, and the software and hardware facilities as well as development levels of each institution differ greatly, not all of which could meet the requirements of GLP construction; the demands of enterprises were complex; the implementation of GLP for medical devices would lead to an increase in inspection costs and burden on enterprises, which was not conducive to the development of medical device manufacturing enterprises in the short term; the operation of multiple systems brought some difficulties to the inspection work of inspection agencies. **Conclusion** China can learn from the management model of GLP in Japan, carry out targeted management of non-clinical safety evaluation of medical devices, establish a GLP management system for medical devices that is in line with China's national conditions, and promote international mutual recognition.

Key words: GLP; Japan; medical device; regulatory system

良好实验室规范(GLP)起源于美国,于1979年开始实施。GLP是用于规范与人类健康和环境有关的非临床安全性研究的一整套组织管理体系,包括机构设置、人员资质、试验计划、试验实施过程、试验监督、记录、档案、报告的管理^[1]。自20世纪80年代以来,为保证试

验数据的质量和试验结果的可靠性,各个国家或组织也陆续建立了适用于本国或本地区发展需要的GLP。医疗器械非临床安全性研究的质量对医疗器械上市及使用非常重要,但我国的医疗器械监督管理法规体系中尚未建立专门的医疗器械非临床安全性研究GLP。我国

*基金项目:国家重点研发计划课题[2022YFC2409802]。

第一作者:陈鸿波,男,硕士,副研究员,研究方向为实验室质量管理,(电子信箱)chenhb@nifdc.org.cn。

[△]通信作者:王涵,女,硕士,助理研究员,研究方向为医疗器械产品的临床前安全性及有效性评价,(电子信箱)wanghan@nifdc.org.cn。

的《医疗器械生物学评价和审查指南》中明确要求国外企业提供生物学试验报告时,企业应提供生物学实验室所在国的GLP证明,但对国内企业却无明确要求。这使我国医疗器械注册标准与国际主流的做法间存在差距,一定程度上限制了我国医疗器械产业的发展和国际化^[2]。日本是亚洲地区最早进行医疗器械监管的国家,也是亚洲最早实施GLP的国家。GLP作为日本医疗器械非临床安全性评价的质量管理规范,确保了试验结果的真实性和有效性,保证了医疗器械应用于人体的安全性。本研究中介绍了日本医疗器械的监管体系及医疗器械GLP相关内容,分析了我国医疗器械GLP建设面临的挑战,为我国医疗器械GLP体系的建设提供参考。现报道如下。

1 日本医疗器械监管体系介绍

1.1 监管机构

日本厚生劳动省(MHLW)和日本独立行政法人医药品及医疗器械综合管理机构(PMDA)是日本医疗器械的两大主要监管机构。MHLW负责医疗器械的总体监管^[3-4],在政策和行政措施方面的职责包括证书申请的最终批准和授权,起草法律,发布法规、指南,咨询委员会,对PMDA进行监督等^[5];PMDA的主要职责包括从临床试验前到批准上市的整个过程对医疗器械的质量、有效性和安全性进行贯穿性指导和审评^[6-7],如医疗器械产品的技术审查、药物临床试验质量管理规范(GCP)、药品生产质量管理规范(GMP)、质量管理体系(QSM)检查、为临床试验提供科学建议等。

1.2 日本医疗器械分类与管理要求^[8]

日本医疗器械按风险由低到高分为I类、II类、III类、IV类。I类医疗器械风险极低(如压舌器),II类医疗器械风险低(如皮下注射针、内窥镜、超声仪、CT机、MRI仪等),III类医疗器械风险中等(如呼吸机、骨水泥等),IV类医疗器械风险高(如心脏瓣膜、植入式除颤器等)。在管理等级上,I类医疗器械被划为一般医疗器械,II类医疗器械被划为管理医疗器械,III类、IV类医疗器械被划为高度管理医疗器械。根据产品的风险等级不同,日本医疗器械分别采取产品备案、第三方认证、MHLW认证等不同等级管理。一般医疗器械上市前需由医疗器械上市许可持有人向PMDA申请备案。管理医疗器械在有认证基准的前提下,由第三方认证机构进行认证;无认证基准或不符认证基准的由PMDA审评和MHLW认证后才能投放市场。高度管理医疗器械多由PMDA进行审评,MHLW承认;但对于有承认基准和审查指导原则的高度管理医疗器械,也可由第三方认证机构进行认证^[4,8-10]。详见图1。

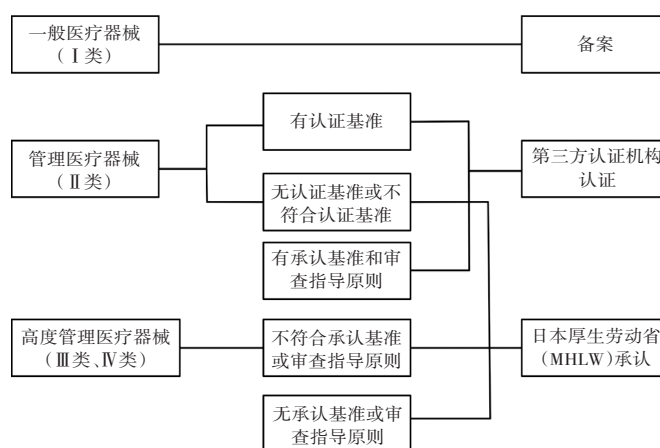


图1 日本医疗器械分类与监管

Fig. 1 The classification and regulation of medical devices in Japan

2 日本医疗器械GLP概况

2.1 GLP历史

日本于1982年颁布GLP标准,医药产品于1983年起全面施行GLP,1997年以省令形式发布药品GLP^[11]。第1个GLP法规实施后,至今共颁布并执行了7套适用于特定领域的GLP规范,即药品GLP、医疗器械GLP、兽药GLP、饲料添加剂GLP、农药GLP、化学物质GLP-1、化学物质GLP-2。日本于2003年起开始施行医疗器械GLP,于2005年将医疗器械GLP作为MHLW省令颁布,具备法律上的强制性^[11-12],并于2008年8月修订(简称2008版),一是为了顺应复杂试验需要及提高效率,导入多地点试验概念与实施原则、过程检查;二是将日本的GLP法规与经济合作与发展组织(OECD)的GLP条款整合,以更符合OECD-GLP原则^[12-14]。2008版医疗器械GLP至今还未修订,日本的医疗器械产业在这一阶段也是市场规模蓬勃发展的时期。PMDA通过举办研讨会及培训的方式,让国内外监管机构人员了解日本医疗器械GLP检查的程序;日本涌现了多个对医疗器械GLP进行研究和普及推广的学术团体,也有相关专业人士认证考试,推动了GLP水平的提高。

2.2 GLP检查流程

GLP检查虽在GLP制度创立时期由当时的MHLW施行,但现在主要由PMDA施行。日本对医疗器械GLP监督管理主要通过现场检查来进行,由PMDA进行的常规GLP检查是基于试验场地的。直接属于制药、医疗器械公司或委托研究机构(CRO)的试验场所,在获得GLP符合性认证通知后,连续2~3年自愿向PMDA申请GLP检查。一般有2~4名GLP检查员在场检查,其检查包括1次测试设施检查(实验室参观)和不少于1次研究审核,检查约需2~5d。典型检查(共需4d或5d)内容包括启动会、质量保证(QA)检查对该场所的GLP设施做报告、实验室参观、研究审核、计算机系统检查和

检查员评议。检查时长取决于该场所进行的研究数量及试验场地大小。检查结束后,检查人员制作1份报告,提交给GLP评估委员会。评估委员会对检查结果进行通知,确定该试验场地的GLP符合性,并决定是否颁发GLP证书^[5]。详见图2。

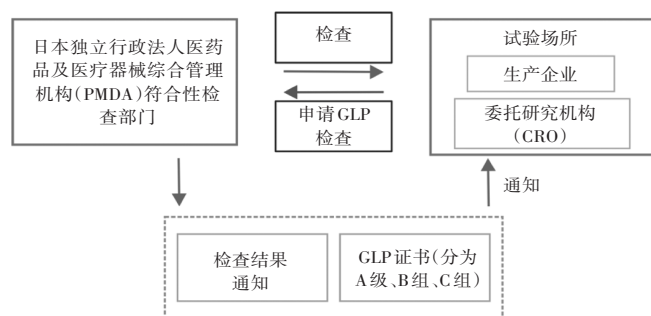


图2 PMDA的GLP检查流程

Fig. 2 The GLP inspection flowchart of PMDA

2.3 检查分级

日本的医疗器械GLP检查结果划分为3个等级,即A级(符合GLP),B级(有部分问题需纠正,但整体符合GLP),C级(不符合GLP)。结果通知包括以下细节:对于A级,一是在检查期间未发现不良条件或做法,二是发现不良条件或做法,但检查机构不准备采取或建议任何行政或监管措施;对于B级,PMDA要求试验场所正式提交改进计划;对于C级,PMDA将对试验场所采取监管和/或行政措施。A级和B级可得到符合GLP认证的证书^[5],其有效期为3年^[1,15]。

2.4 GLP规范

GLP规范框架:目前应用的《医疗器械非临床研究良好实验室规范(GLP)部省令》(2008年8月13日发布)是根据《药事法》的规定建立的,由MHLW发布,本法规对医疗器械非临床研究(仅限于在测试设施或测试地点使用测试系统进行的生物安全性研究时产生及收集到的数据)的GLP要求进行了说明。主要分为八部分,即总则(General Provisions),人员及组织(Personnel and Organization),试验设施和设备(Test Facility and Equipment),试验设施的运行(Operation at Test Facility),试验样品等的处理(Handling of Test Article etc.),研究方案与实施(Protocol and Conduct of a Study),报告及保存(Report and Storage),多场所研究(Multi-Site Study)。为保证该法规的顺利执行,MHLW同步发布了针对该省令的指南,进一步对其条款进行解释。

适用于医疗器械的特殊要求:日本医疗器械GLP中明确了适用于医疗器械产品的特殊定义。供试品是指需在研究中进行安全性评价的任何医疗器械或其材料(包括用作材料的任何化学或生物物质),其中任何化学或生物物质包括了样品浸提液及用于制备成特定形状以

用于植入试验的样品;对照品是指为了与试验品进行对照的样品;测试系统是指任何动物、植物、微生物,或供试品与对照品测试过程中的其他组成部分;样本是指从测试系统收集,用作检验或分析的任何材料;原始数据是指研究中获得的观察结果及其记录;试验场所是指受委托项目进行试验的所有场所。与药品不同,医疗器械产品的非临床安全性试验常需进行制备样品浸提液,以进行后续研究。日本医疗器械GLP中明确提出,若浸出物或萃取物难以进行鉴别和纯度、稳定性、均匀性测试,在样品浸提完成后立即按标准操作程序使用浸提液即可。此外,一般需对测试的每批样品及对照品留样,但若试验品或对照品的特性在储存期间可能发生显著变化,只有在该物品的特性能评估的情况下才保留样品。

3 我国医疗器械非临床安全性研究的质量体系现状与GLP建设面临的挑战

3.1 非临床安全性研究的质量体系现状

目前,我国的医疗器械非临床安全性研究主要按GB/T 16886系列标准进行生物学评价及其他补充的安全试验。截至2024年4月,现行有效GB/T 16886系列标准涉及检验机构认定证书共127个。按此系列标准进行医疗器械非临床安全性研究的检验机构,尚无法律、法规、规章或规范规定对其质量管理体系进行要求,检验机构一般是自愿建立国际标准化组织/国际电工委员会(ISO/IEC) 17025质量管理体系进行中国合格评定国家认可委员会(CNAS)认可。对于动物实验,国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心(CMDE)发布的《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则》的第二部分对动物实验提出了质量保证要求,但因缺乏配套的细则和标准,多数医疗器械检验机构尚未开展相应认证、认可。

3.2 医疗器械GLP建设面临的挑战

目前,在我国推行医疗器械GLP主要面临如下挑战:一是没有相关法规要求,要在我国实施医疗器械GLP就必须进行完善的监管体系设计,使医疗器械GLP有据可依;二是检验机构水平参差不齐,我国的医疗器械检验机构主要为各地医疗器械检验所及第三方检测机构,各机构的软硬件设施及发展水平差异大^[16],并非都能满足GLP建设要求;三是企业需求复杂,我国医疗器械企业既有产品创新实现从无到有的,也有提高质量实现国产替代的,还有扬帆出海实现全球布局的,实施医疗器械GLP也会导致检验成本增加而增加企业负担,这在短期内并不一定有利于国内医疗器械企业的发展和技术进步;四是多体系运行难题,当前国内医疗器械检验机构主要是在ISO/IEC 17025质量管理体系下开展研究,在现有制度下,2种质量体系同时运行也会给检验机构带来一定困难。