

文章编号: 1671-7104(2006)03-0199-07

对体外诊断试剂产品质量管理体系的初步研究

【作者】 刘歆, 黄嘉华, 徐凤玲, 汪泽, 顾维康

上海市药品和医疗器械审评中心 (上海, 200021)

【摘要】 通过对体外诊断试剂产品的技术特性和生产方式的分析, 结合目前我国体外诊断试剂行业的现状和所面临的问题, 初步研究了该类产品的质量管理体系要点, 对企业建立和运行与产品相适应的质量管理体系具有参考作用, 也为监管部门进行体外诊断试剂产品的生产监督管理提供了技术参考。

【关键词】 体外诊断试剂; 医疗器械; 质量管理体系; 监督管理

【中图分类号】 C931.2

【文献标识码】 A

A Pilot Study on the Quality Management System of In-Vitro Diagnostic Reagents

【Writers】 LIU Xin, HUANG Jia-hua, XU Feng-ling, WANG Ze, GU Wei-kang
Shanghai Municipal Drug and Medical Device Evaluation Center.

【Abstract】 This article makes a pilot study on the key points of the quality management system of in-vitro diagnostic reagents by analyzing the technical characteristics and production methods of these products as well as the status in quo, and problems the in-vitro diagnostic reagent industry in China is facing nowadays. It can serve as a reference to the supervision departments and the manufacturers in this field which are establishing and running the quality management system.

【Key words】 in-vitro diagnostic reagent, medical device, quality management system, supervision

作为医疗器械管理的体外诊断试剂 (IVDS), 既有一般医疗器械产品的共性, 又有自身的特殊性。从事此类产品生产活动的组织在其质量管理体系的建立、实施和保持的过程中, 怎样才能满足 ISO13485: 2003《医疗器械质量管理体系用于法规的要求》国际标准的要求, 使产品保持持续安全有效? 监管部门应采取怎样的监管机制, 才能真正做到“监、管、帮、促”, 达到有效监管? 本文旨在从体外诊断试剂自身特点出发, 探讨目前此类产品生产质量管理体系中存在的普遍问题及解决方案, 为企业和监管部门提供参考。

体外诊断试剂 (包括试剂、试剂盒、试剂用品、校准 (品) 物、控制 (品) 物) 是可单独或与仪器、器具、设备或系统等组合使用, 按体外诊断检验程序, 对人体样本进行检查, 检测样本中的某个量或测量化学、生物学或免疫学的物质, 为医疗提供信息。通常, 将完成一个项目检测所涉及的仪器、试剂、校准品、操作程序、质量控制、操作人员等的组合, 称为检测系统。由此可见, 体外诊断试剂具有医疗器械所定义的一般特征。

体外诊断试剂产品在成分构成、生产过程和质量检测等方面与一般医疗器械产品截然不同, 主要是依据化学、生物化学、免疫学、微生物学、分子生物学等原理或方法制备, 可开展包括微生物、抗原、抗体、核酸、血型、细胞组织配型、免疫组化、组织细胞类、人类基因、肿瘤标志物及酶类、化学物质等较多项目的检测。体外诊断试剂产品由于能够较客观直接的反映机体的代谢状况, 常被临床医生作为判断疾病、治疗效果及预后的主要参考依据, 在临床检验中发挥了重要的作用。体外诊断试剂的技术性能主要有以下几点: 试剂物理性能, 包括外观、装量等指标; 空白吸光度; 线性范围; 检测灵敏度; 精密性; 重复性; 特异性; 稳定性等。

随着检验医学的发展, 临床医生越来越依赖各项检测报告, 如果诊断试剂的产品质量不稳定, 会在一定程度上掩盖病情的客观真相, 误导医生对疾病的判断, 延误治疗, 严重的还将会造成不良后果, 因此存在一定的使用风险。由于此类产品在使用过程中不直接与人体接触, 因此并不对被检查者造成直接风险, 可是在一定情况下, 由于与试剂有关的危害导致或促成错误的决定可能构成间接风险。此外, 与使用者有

关的危害及其伴生风险,也应加以考虑。目前,不少体外诊断试剂生产厂家在质量体系管理的过程中对产品风险没有足够的认识,有的甚至认为此类产品由于不与人体接触又不作为临床确诊的唯一依据,不会产生很高风险,对产品的风险未加充分的分析,没有引起足够的重视。

根据 YY/T0316-2003《医疗器械-风险管理对医疗器械的应用》中的附录 B 和附录 D,需要对医疗器械体外诊断试剂产品的风险有一定的把握。例如可能在产品生产过程中存在以下风险:

①生物学危害:生物污染、不正确的配方;②批次的均匀性,批次和批次的非一致性;③共有的干扰因素;④样品标识错误;⑤稳定性问题(在贮存和运输过程中的、使用中的,容器第一次打开后);⑥在样本的抽取、准备中与稳定性有关的问题;⑦不适当的先决条件技术说明;⑧不适当的试验特性。

同时,还存在与体外诊断试剂产品使用有关的风险

①环境危害及其形成因素 偏离规定环境条件操作的可能性和与其它器械不相容性;②与医疗器械使用有关的危害和形成因素:不适当的标记、不适当的操作说明、由不熟练或未经培训的人员使用、不正确的测量和其计量方面的问题;③不适当、不合适或过于复杂的使用者接口:错误或判断错误、违反或偏离说明书、复杂或混淆的控制系统、设置、测量或其他信息的含糊或不清晰状态的显示和结果的错误再显示;④功能性失效、维护和老化引起的危害 维护的不适当、对医疗器械寿命终止缺少适当的决定、不适当的包装、再次使用或不适当的再次使用。

从以上提及的部分体外诊断试剂风险分析的因素来看,风险不仅仅产生于试剂本身的生物学性质,在生产过程的控制环节中也同样会产生一定的风险。此外,与使用环境和使用者也有很大的关系。要想最大程度降低此类产品的间接风险,应当充分了解风险产生的原因和环节,制定对策,例如制定国家统一质量标准,把产品市场准入基准、生产体系管理、临床实验室管理和国家标准实验室管理等各个方面综合起来,建立健全法规,多方面完善监控的体系。

要想建立适用于体外诊断试剂产品的质量管理体系并达到有效监管,必须首先了解此类产品的技术特性和生产过程,了解一下该类产品的的基本使用原理。

目前,市场上常见的试剂产品从使用方法上可分

为上机试剂、手工试剂、普通家用试剂等;从检测性能上可分为定性、半定量、定量;从检测方法上可分为化学显色法试剂、免疫比浊法试剂、酶法试剂、ELISA 法试剂、胶体金法试剂、培养基类试剂、核抗原多肽抗体谱免疫印迹诊断试剂、流式分析仪配套试剂(包括肿瘤标志物联合检测试剂、胃炎多因子联合检测试剂)、化学发光免疫测定和 PCR 反应等分子生物学检测试剂等几大类。

在原理方面,同一检测项目基于不同的原理(如普通化学反应、生物化学反应或者抗原抗体反应等)会设计产生不同种类的试剂产品。其成分通常由有效成分、稳定剂和缓冲系统构成,有效成份可能是不同的酶、抗原或抗体;缓冲液是磷酸盐溶液等,稳定剂可能是各种添加剂、防腐剂等。微生物试剂则可能通过微生物的生长特性或特定化学显色反应进行检测。近年来,免疫学技术的发展使诊断试剂的性能有了很大的改进,单克隆抗体技术的应用使检测试剂的特异性有了极大的提高。利用金标原理制备的检测试纸条使检测变得简便而快捷。根据经典化学原理开发的家庭自测型临床基础检测试剂盒,为人们在家中健康状况的自我检测提供了可能。但即使基于同一原理也会因不同的检测方法而设计出不同的试剂产品,例如血清载脂蛋白(apo)的测定方法虽然都基于抗原抗体反应的原理,但有四种检测方法可供选择:免疫散射比浊法,免疫透射比浊法,免疫电泳法和 ELISA 法,从而可以形成多种不同的产品体系。

因此,我们可以预见在试剂产品生产过程中会采用较多的技术手段,涉及化学、物理学、医学、生物学等不同学科,有简单有复杂,在实际应用中应根据具体原理加以具体分析和处理。

在对体外诊断试剂质量体系管理的过程中,我们发现很多企业忽视或误解医疗器械质量体系对产品的设计控制的要求,主要表现在以下几个方面:有的企业认为单纯进口国外产品进行分装,根本不存在产品的设计控制,或对引进产品的设计思路不求甚解,甚至没有相关的参数和技术资料;还有的企业仅有医疗器械通用的设计控制程序文件,根本没有体现自己产品在设计过程中的记录或验证及试验资料。

由于基于不同的检测原理和方法,体外诊断试剂产品性状上可分为液体试剂、冻干试剂、培养基、试纸条、检测板条等。从其产品组成上可有多种形式,如

酶类生化试剂一般有缓冲液、酶液、校准品;免疫类试剂一般有抗原/抗体、酶标抗体、缓冲液、洗涤液、稀释液、终止液、底物、校准品、板条等;胶体金试剂一般是包被有抗体的试纸条;微生物检测试剂一般是装有培养基或鉴别培养基的平皿。由此可见,体外诊断试剂产品的原料成分可能涉及化学物质、抗原、抗体、酶、纯水、醋酸纤维素膜类、检测板条、平皿、各类包装瓶等,而部分原料的制备可能来源于血液、细胞、细菌、病毒和动物等。

由于酶和抗原、抗体等主要原料制备的成本较高,难度较大,目前上海市几乎所有的体外诊断试剂生产厂家均采用外购原料进行配制的方式进行生产,因此生产过程中并不直接涉及到细胞、细菌、病毒和动物等工序步骤。只有部分质控血清由企业自行制备。但随着该行业的不断发展,技术力量的不断增强,有的企业可能会投资扩大生产,从上游原料做起,就会涉及到更多的工艺过程如细胞培养、动物免疫、蛋白纯化等,对其生产管理体系的要求也将会进一步提高。

贝克曼、罗氏、朗道、日立、日本一化等进口试剂和精密分析仪器的引进,极大地提高了医疗检验部门的工作效率,使检测结果更具可信度,在一定程度上带动了国产试剂的发展,同时也成为国产试剂强大的竞争对手。进口精密度较高的自动化分析仪器配套专用试剂的销售模式,占据了高端的医疗检验产品市场,但价格也相对较高。国内许多试剂厂商由于研发能力有限,遂采取进口试剂大规模分装的生产模式。这种作法造成一种普遍误解,即分装是最简单便捷的生产,什么人都能做,什么条件都可以作,无需像其他医疗器械产品一样建立繁杂而严格的质量管理体系。此种模式曾一度引起较大争议,大包装分小包装究竟算不算生产?应该如何设定生产条件?怎样进行质量体系控制?应具备怎样的检测条件?这些都是需要讨论的问题。

首先,从试剂本身来说,无论是大包装分小包装的生产方式还是企业自行研发生产的模式,最终都应该保证产品质量符合产品标准所规定的性能要求。其次,作为生产企业就应该符合生产要求,配备与生产相适应的人员、场地、设施设备、检测能力、质量管理制度,不能因为工序简单就降低要求。第三,作为单纯分装而言,大包装原料的来源如何控制,进货检验如何保证,仓储、分装环境是否符合产品要求,最

终检验能力是否具备,如何保证性能的有效传递都是需要切实考虑的问题。

从市场发展的角度,我们认为在我国目前诊断试剂行业发展状况下,分装生产模式有其存在的合理性,不应该武断地加以阻止,而是应该给予明确的法规约束,加强监管,正确引导。从大包装原料来源方面,对于单纯分装的企业在大包装原料来源方面应要求能够提供原生产厂商的分装生产授权书,进口大包装试剂应能够提供报关口岸证明,国内大包装试剂应该能提供采购协议和发票;在大包装原料质量保证方面,要求企业能提供注册证明(进口试剂需提供进口注册证或CE证明,国内试剂应能提供有效准产注册证)、质保书、原生产厂商的质量体系状况证明;进货检验方面要求企业制定进货验收规程和记录,检验设备应与质保书或产品标准要求的设备相一致;人员方面应配备经过专业培训的检验人员;仓储条件应与产品储存要求相一致;企业应规定分装环境,至少应清洁,或配备与产品相适应的净化环境;质量体系文件方面应与产品相适应。从产品安全有效保障来说,单纯分装的试剂产品注册应与正常生产的试剂产品有所区别,在注册证上应注明原产品品牌和适用机型。只有从源头加以严格控制,才能杜绝投机的低劣生产行为,保障市场的正常有序。

随着医学的发展,新的检测技术和手段不断出现,各种基于不同检测原理的新型诊断产品不断涌现,很多试剂的生产步骤和要求更像是在实验室内进行的科学实验。如何将其从实验室模式解脱出来,更好地转化为生产力,使其从研发成果转变为规模化生产的产品,在质量体系保证下生产出安全有效的诊断试剂产品。我们试图从以下分析说明体外诊断试剂生产控制的核心。

如前所述,由于基于不同的检测原理和方法,体外诊断试剂产品可涉及到的工序可总结为:配制、称量、溶解、稀释、离心、抗原/抗体包被板条或微珠、蛋白的纯化过程、免疫印记电泳转膜、胶乳合成与交联、培养基的制备和灭菌、点膜大卡与切割、装配、冷冻干燥、分装、包装、组装等工艺流程。如果从上游原料开始制备,可能还涉及到抗原抗体的制备技术等。但目前企业普遍采用外购酶、抗原、抗体等原料,进行配制、分装等后续加工,也有少部分企业采用外购大包装原料直接分装成不同规格成品的方式。

此外,在生产环境方面,很多试剂由于原料具有生物活性,且对检测性能有较高的精度要求,需要尽可能减少环境因素的影响。但究竟诊断试剂产品的生产是否需要净化环境,需要什么级别的净化环境?我们认为应从客观科学的角度出发,从产品性能要求出发,做好验证工作,在验证基础上配备与产品相适应的生产条件。只有企业和政府一起努力,共同做好验证工作,制定客观科学的生产标准,才能够真正规范生产行为,既不给企业增加不必要的成本,又能控制产品的安全有效。目前在这个问题上尚存在较大争议,建议借鉴药品GMP和生物制品规程的相关规定,如酶联免疫吸附试剂、免疫荧光试剂、免疫发光试剂的配液、分装、干燥、切割、装配、以及内包装,应在净化环境中进行操作。聚合酶链反应(PCR)试剂由于易形成气溶胶造成假阳性,需要在相对独立封闭的环境下进行生产和质检,并且两者应严格分开。而胶体金、干化学法试剂产品的点膜、切割、装配则需要在干燥环境下进行。普通化学诊断试剂的生产则应在清洁环境中进行。

其仓储条件可分为低温冰箱甚至冷库、超低温冰箱、普通化学品仓库、危险品仓库、菌/毒株保藏条件等。由于体外诊断试剂的有效成份多具有生物活性,适于2~8℃储存,一般可根据规模配备低温冷藏设备,生产过程中可短时存放在中转冰箱中。此外,由于生物活性物质如抗血清、酶等原料通常用量不多,对仓库面积应无特殊要求,但对仓储标识要求严格,严禁混淆。

从以上分析可以看出,由于体外诊断试剂产品技术含量高低不等,对不同产品的生产控制应该区别对待。总体看来,体外诊断试剂产品根据原理的不同可采用不同的原料,形成不同的加工工艺,设置不同的生产条件。但共同的特点是:①由于试剂用量小,一次投料就能够生产出较大批量的产品,满足多人份检测需求;②效期短,以销定产,不适合连续性生产;③生产环境要求不同;④有留样要求,对有效期的确定和稳定性要求较高;⑤对工艺用水要求较高;⑥需要标准品和质控品进行参比;⑦有追溯要求。在我国体外诊断试剂仍按照药品和医疗器械分别进行管理。作为特殊种类的医疗器械,体外诊断试剂种类繁多、性能要求高、影响因素多,其技术要求高低不等,生产工艺要求也不尽一致。从监管角度考虑,国家食品药品监督管理局发布的22号令《医疗器械质量体系考

核办法》中的很多内容对体外诊断试剂产品不适用,并未抓住试剂类产品生产的要点进行有效监控。国家局正在组织起草的《体外诊断试剂生产实施细则》,将本着适用性原则和从产品本身特性出发,在验证基础上对生产条件和工艺要求进行设置的原则,对其生产监管提出明确的要求。

验证(validation)是指通过提供客观证据(支持事物存在或其真实性的资料)对规定要求(明示的、通常隐含的或必须履行的需求或期望)已得到满足的认定。认定可包括下述活动:变换方法进行计算;将新设计规范与已证实的类似设计规范进行比较;试验和演示;评审发布前的文件。验证是质量管理体系中的重要环节,是产品和生产策划实现的基础。在日常监管中发现,企业普遍验证意识薄弱,存在依赖经验、照搬他人、不经验证直接实施等突出问题。美国FDA对过程验证确认有较明确的要求(21CFR 10.90),值得借鉴。

过程验证的要素包括:预期验证和回顾性过程验证。预期验证过程包括产品性能验证、过程验证和设备验证。回顾性验证可对特异性数据进行统计分析,并预期数据的变异情况。应对验证建立文件和记录并进行维护,用数据来证明产品符合标准。应确保对测试方法进行验证,保证结果的客观精确是很重要的。作为体外诊断试剂生产厂商,应首先明确生产中的关键过程和特殊过程,并进行相关验证。企业应建立体外诊断试剂产品的技术文件,包括原理、配方、技术来源、技术标准、研发记录、自测报告、检测机构出具的检测报告、临床试验报告(如有需要)等。设备验证应包括配制、分装、包装(或其他涉及到的工序过程)、检测等过程所需的设备设施的适用性评价,正常使用状态、维护及调校标准,重复性测试及记录等。过程验证应包括各生产环节有效性和可重复性验证,例如采购验证(各类化学品、抗血清、包材等原料的质量要求、合格供方、小样试验、验收标准等)、工序和工艺验证、可追溯性验证(批号、标识、留样等追溯范围、追溯途径、追溯程度)、检测方法验证(抽样比例、检测方法、检测接受程度)、不合格品处理控制(不合格识别、不合格评审、不合格处理等)等。同时,企业应建立有效的再验证系统,以便在设计更改、原料变化、工艺改变等情况发生时,能够保证过程的有效性和产品性能的稳定性。另外,应按照验证文件的

要求, 建立回顾性过程验证。

由此可见, 只有按照标准要求建立文件化的验证体系, 提供一个具有高度保障水平的明确的验证程序, 才能持续生产出满足预期要求和品质的产品。

在检测控制方面, 由于生产成本较高, 企业所生产的试剂产品的有效成份, 如抗血清、单抗、酶等均采用外购, 因此原材料的进货检验较为重要。但由于技术条件的限制, 企业普遍无法对原材料的质量进行检验, 例如酶的活性、蛋白的效价、抗体的决定簇是否符合要求。企业通常采用的控制手段是查验货品的数量、规格、供方、效期及质保书。对于单一关键原料发生变化时, 我们引入一个试样的概念, 即采取小样试验的方式进行原料的检验, 这样既可以保证产品质量达到要求, 又可以避免由于原料的盲目投产造成的后续损失。此外, 由于目前国家没有统一的技术标准, 成品检验项目由各个企业按照企业标准自行规定。检测设备一般为全自动或半自动的生化分析仪、紫外分光光度计等。在日常监管中发现, 有不少企业具备十分先进的检测仪器如日立 7080、奥林巴斯 AU400 等全自动生化分析仪、贝克曼全自动血细胞分析仪等。

检测用分析仪器是体外诊断试剂生产企业进行质量控制的关键, 其检测结果的准确性对试剂产品质量的判定和产品最终放行具有直接的影响。目前, 由于检测仪器的飞速发展, 在一些生化和免疫类精密分析仪器的计量检定方面存在一些问题, 很多企业忽视了对检测设备的检定, 没有制定检测仪器校准控制程序, 只有在仪器出问题了才请仪器厂商进行维修, 或者仪器厂商在定期维护时未考虑到保留相关记录。建议企业应对所使用的检测仪器进行定期校准, 保证其检测结果准确和精密。

为保证试剂产品持续安全有效, 我们参考了部分文献和网络资源^[6,7], 提出以下有关检测用分析仪器校准的措施, 建议企业参考。首先, 应从质量体系方面加以保证, 制定检测用分析仪器的校准程序文件, 规定校准的频次、条件、方法、负责人、校准物的溯源、来源、名称、批号、浓度及保存方法。其次, 按照文件要求定期实施校准, 并保持记录。第三, 仪器校准后, 应展开内部质控, 验证校准结果, 并监测检测结果是否漂移。

由于目前定制质控血清靶值并不统一, 建议企业

在选择校准品时, 尽量不要使用定制质控血清代替, 而是选用与分析仪器配套的、校准K值有溯源性的校准品。

通常将完成一个项目检测所涉及的仪器、试剂、校准品、操作程序、质量控制、保养计划、操作人员等的组合称为检测系统。在实际使用中, 体外诊断试剂只是检测系统的一个组成部分, 因此对体外诊断试剂产品性能的评价应建立在对整个检测系统评价的基础之上。单一试剂生产厂家在评价产品的性能时应能够证明其方法学的有效性, 试剂检测的线性范围、灵敏性、准确性和精密性, 质控品和标准品的可靠性。如果试剂生产厂家同时提供配套的检测仪器, 则应对整个检测系统的误差(随机误差和系统误差)做出评估, 并说明干扰及影响因素。

体外诊断试剂产品, 按照检测结果要求, 可分为定量检测试剂和定性检测试剂。评估定量检测试剂的主要指标是敏感性、准确性、精密性和线性范围。定性检测试剂同样要求敏感、准确, 但是由于判定结果为阳性或阴性, 要求线性范围确定, 数值不一定精确。线性范围、灵敏性、准确性和精密性是构成体外诊断试剂产品风险的主要因素, 在生产控制过程中设计和验证过程势必成为质量监控的重点环节。同时, 试剂产品的稳定性也是使诊断结果准确的重要保障, 稳定的质量有利于保持批内均匀性和批间一致性, 也是实验室质控的基本要求。在生产质量管理体系中, 只有建立合理的生产工艺流程, 明确关键工序和特殊工序, 严格按照工艺规程进行生产操作, 严格按照检验规程控制进货检验、过程检验和出厂检验, 并做好相应的生产和检验记录, 建立一套标准化的生产模式才能够减少人为误差, 最大限度的降低批次之间的随机误差, 从根本上保证产品质量的一贯性和稳定性。

同时, 体外诊断试剂在使用过程中离不开人员的操作活动, 在自动分析仪器日益普及的今天, 大部分体外诊断试剂在使用过程中由仪器完成全部反应过程并显示检测数据, 医师则根据数据进行分析, 通过与参考值的比较获得临床诊断信息。由于检测结果的决定因素并非单一, 诊断试剂的质量、检测仪器、操作人员、检测环境、检测方法、样本保存和预处理、标准品与质控品的质量等均可影响检测结果的客观性。因此, 应当在整个检测系统中对体外诊断试剂的性能进行评价, 对此类产品生产的监管也应具有系统意

识。在检验控制中应能够模拟使用条件,把产品放在系统中进行验证,并不断测试系统发生改变时试剂产品性能的变化。尤其是所谓的“开放试剂”,在使用过程中不可避免的要适应多个检测系统,应能够提供相应的变化参数和专用的校准值。

此外,由于体外诊断试剂产品的生物学及化学本质,生产过程中环境的细菌状况、温湿度条件、储存条件和时间、操作过程以及包装、运输过程都有可能对试剂的性能产生影响,这对试剂生产企业的管理提出相当高的要求。

在质量体系考核中,发现有的体外诊断试剂生产企业质量管理部门定期对每批产品质控指标的检验数据进行分析汇总,编制质量曲线,从而监控产品批间差和批内差,不但能够清楚地反映企业产品质量性能的波动状况,还有利于采取及时有效的纠正和预防措施,保证体系持续有效。这种做法是非常科学、有效的质控方法,值得借鉴和推广。

要使临床检验结果可靠,一般要有标准品和质控品。由于纯标准液与病人标本的成分(基体)差异较大,引入了校准品代替标准品,但在实际使用中往往忽略校准品的专用性,任何方法或仪器、试剂均使用一个校准品,严重影响了检验质量。质控品由于用基础材料(来自人或动物的血清或其他体液)添加其他材料制备而成,当对分析物进行检验时,其他成分(基体)有可能影响检测结果,称为“基体效应”。生产厂家对校准品和质控品的来源、稳定性、瓶间差、定值和不定值、分析物水平以及使用前准备的说明和控制程度的不同,会造成检验质量水平的高低不同,应当引起注意。

目前,我国尚未出台体外诊断试剂产品技术标准,难以标准化的主要原因是大多数品种尚未建立可靠的参考方法。另外,标准值的建立和定值困难,也是造成体外诊断试剂的难以标准化的原因。以前的老方法与新的自动化方法无可比性,即使使用同样的抗体和标准物,用手工方法和用全自动方法分析时,也会得到不同的结果。在生物体液中可有异源性的抗原物质,标本中常含有蛋白质前体、剪接的变化、碎片及被分析物的复合物形式存在,多数激素和肿瘤标志物还有内在的异质物,使得标准品和被分析物很难有一致基质,造成标准品难以获得。

检验医学的量值溯源问题,在国际上受到广泛关

注。欧洲议会和理事会1998年10月签署了一项关于体外诊断器具的指令(Directive98/79/EC),该指令的一项关键内容是要求体外诊断器具的校准物质和/或质控品定值的溯源性必须通过已有的高一级参考方法和/或参考物质予以保证。为配合该欧洲指令,国际标准化组织(ISO)于1999年起草了ISO/DIS 17511“校准物质和质控品定值的计算学溯源性”和ISO/DIS 18153“酶催化浓度校准物质和质控品定值的计算学溯源性”,对诊断试剂的生产提出了明确要求。欧洲标准局(BCR)和美国国家标准技术研究院(NIST)均发表了人血清基质的酶活性标准物,IFCC酶学委员会也已发布了五个酶在37℃的测定参考方法。

我国目前在校准品和校准方法方面与国际水平尚存在较大差距。为了保证检测有效性,企业检测实验室应制定自己的标准检测系统,制定由一个或多个工作校准品或计量学上高一级的校准品进行校准的测量方法,选择校准品的定值和测量的不确定度应由次级参考方法或直接由原级参考方法来定值和估计其不确定度。所使用的参考品应证明在参考测定方法与被校准方法之间有适当的可转换性。

体外诊断试剂盒不同于其他医疗器械产品,同一个成品试剂盒中不同的组分可能有不同的批号和效期。这是由于在生产过程中,企业往往是一次投料称量配制大量的溶液,经检验合格后进行分装。例如测定补体C3的试剂盒由R1、R2两个组分构成,成份包括磷酸盐缓冲液、羊抗人补体C3抗血清、叠氮钠等。在生产过程中先大量配制磷酸盐缓冲液,然后按照规格进行分装形成R1组分,再配制有效成分抗人补体C3抗血清,分装形成R2组分,R1和R2组合形成完整试剂盒。由于磷酸盐缓冲液量大保存时间长效期也长,而羊抗人补体C3抗血清用量少,难以长期保存,那么试剂盒应以组分的最短效期作为成品效期。同时,应留样并作留样试验和热加速试验,以检验产品的稳定性和有效期限。目前企业常用的方法是热加速破坏实验,即将试剂盒置于37℃环境内一定时间测定试剂的稳定性。此方法是否适用于不同产品,尚未进行有效验证,须经留样全性能检测后方可得出结论。因此,要求体外诊断试剂生产厂家建立留样制度,每批按比例留样,并进行跟踪监测,定期进行全性能检测,以测试产品质量的稳定性。对稳定性达不到要求的产品,应及时采取召回等措施。

从上述分析可见,体外诊断试剂产品具有医疗器械产品的基本特性,但同时又有特殊性和多样性。从产品的技术特点来看,体外诊断试剂的特点可简要归纳为一高、两多、三不同,也就是检测指标要求高;种类和影响因素多;技术含量、生产条件、风险程度高低不同,因此该类产品在质量体系方面的要求也与其他医疗器械产品有所不同。通过对诊断试剂企业生产质量管理体系的初步研究,我们可以得出如下结论:第一,体外诊断试剂产品的质量管理体系应遵循“适用性原则”,针对产品特性建立与之相适应的管理模式,其体系要素应根据产品性能要求进行合理增减;第二,应对分装生产进行科学监管,加大法规约束性,使其正规、稳步发展;第三,企业应从保证产品质量的角度出发,解决好验证、过程控制、校准和内部质控等问题,使质量体系运行能够对产品性能起到更加有效的保障作用。体外诊断试剂生产企业应根据ISO 14971:2000《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》要求,进行风险分析和管理,尽可能地在产品形成过程中减少潜在影响因素,采取适当的措施降低或规避风险。为了能够有效的控制风险,保证产品安全有效,企业应遵循适用性原则,从产品的特性和生产要求出发,按照ISO13485: 2003《医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求》,在企业内部建立、实施和

保持与产品生产相适应的质量管理体系,并保持持续有效的运行。

目前由于体外诊断试剂产品相关法规尚未健全,此类产品的监管方面还存在一些漏洞。如何使企业在质量管理体系中保证产品的安全有效,形成规范生产成为亟待解决的问题。可喜的是,针对目前我国诊断试剂行业出现的诸多问题,国家食品药品监督管理局将于06年将除用于血源筛查和按特殊药品管理的体外诊断试剂之外的所有体外诊断试剂产品纳入医疗器械管理,结束了试剂“分头管理”的混乱时代。此外,还发布了《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂分类管理办法》、《体外诊断试剂生产实施细则》的讨论稿,供全国范围内体外诊断试剂生产企业和各级监管部门探讨。我们衷心期待着体外诊断试剂行业,能够进一步规范管理、蓬勃发展,为临床应用提供性能更加优异的诊断产品。

参考文献

- [1] ISO13485: 2003《医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求》
- [2] 《体外诊断试剂注册管理办法》, 2005
- [3] 《生物制品规程》, 2000
- [4] 《药品生产质量管理规范》, 1998
- [5] www.FDA.com 21.CFR.10.90
- [6] 杨振华. 建立参考系统是当务之急. 中国临床实验室 2003, 4:
- [7] 陈宏础. 生化分析仪的校准. www.LABSKY.com

登陆模块。输入系统允许的帐号和密码,验证合法以后,才能进入系统界面。

② 用户浏览模块 提供多种图像显示模式。

③ 图像处理模块 通过增强图像特征,方便医生诊断。图像处理功能包括对医学图像的窗宽/窗位的调节、图像按比例地放大缩小、图像的黑白反转和90°旋转等。

④ 信息检索模块 检索功能包括对患者姓名(模糊检索)、检查日期和检查类型的检索,以及对检查条件的组合检查。

PACS在我国已经有一定的发展,但有待深入应用与提高。基于Browser/Server模式及JSP方式访问数据库,实现PACS系统的Web访问,是PACS系统发展的一个新趋势。本系统相对于当前的PACS而言,优势在于:客户端采用Internet浏览器,安装、升级、

维护简单,大大提高了系统的安全性、稳定性和可维护性;采用基于Java技术JSP方式访问数据库,可以实现客户端的平台无关性。由此设计实现的开放式PACS系统,不仅可以方便医院内部医生的浏览,而且为医学影像的广域共享、远程影像教学和远程会诊、远程医疗提供了条件,有巨大的发展前途。

参考文献

- [1] Mathiesen. WEB technology — the future of teleradiology. Computer Methods and Programs in Biomedicine, July, 2001
- [2] Mascarini. In-house access to PACS images and related data through World Wide Web. European Journal of Radiology, June, 1996
- [3] 何鲲. 基于Web的分布式PACS系统研究. 合肥工业大学学报, 2002年4月
- [4] 孙卫琴等. Tomcat与Java Web开发技术详解. 电子工业出版社, 2004
- [5] 张凯等. 基于DICOM标准的医学图像数据库. 中国生物医学工程学报, 2002年12月