

体外诊断试剂检验报告风险管理的探讨

李丽莉¹, 蔡加蕙^{2,3}, 孙雪^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 北京大学医学部, 北京 100191; 3. 北京大学人民医院, 北京 100044)

摘要 目的: 将风险管理理念引入体外诊断试剂检验报告质量控制过程中, 以保障检验报告的科学、有效。方法: 通过对体外诊断试剂检验报告中的问题进行梳理、汇总, 剖析检验过程中潜在的质量问题, 提出解决问题的建议, 保障检验工作质量。结果与结论: 检验报告是检验过程质量控制的集中体现, 对检验过程进行规范、有序的管理, 是保证检验报告科学有效的基础。从事诊断试剂检测的实验室应重视风险管理, 采取多种措施防控风险, 提升质量管理体系的有效性。

关键词: 风险控制; 体外诊断试剂; 检验报告; 质量控制

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)08-1132-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.08.020

On Risk Management of the Test Reports for *in Vitro* Diagnostic Reagent

Li Lili¹, Cai Jiahui^{2,3}, Sun Xue^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Beijing University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract Objective: To ensure the scientificity and effectiveness of the test reports for *in vitro* diagnostic reagent by introducing the concept of risk management in quality control. **Methods:** The problems in the test reports for *in vitro* diagnostic reagent were sorted out and summarized. The potential quality problems in the testing process were analyzed in order to put forward some suggestions for solutions and quality improvement. **Results and Conclusion:** A test report is a main expression of the quality control of the testing process. The standardized and orderly management of the testing process is the basis for ensuring the scientificity and effectiveness of the test reports. Laboratories engaged in *in vitro* diagnostic reagents should attach importance to the risk management and take various measures to improve the effectiveness of the quality management system.

Keywords: risk control; *in vitro* diagnostic reagent; test report; quality control

体外诊断试剂检验报告的可靠性、完整性及准确度极大地影响到体外诊断试剂产品质量, 其中的注册检验报告更是直接影响到国家对体外诊断试剂产品上市前的审批。检验报告是所有检验过程的集中体现, 从侧面反映了检验过程质量控制的水

平。笔者根据日常检验报告质量审核的工作实践, 分析体外诊断试剂产品检验检测过程的风险点, 探讨加强检验过程的质量控制方法, 从而提高体外诊断试剂检验报告的质量, 保证检验结果科学、有效; 并针对检验制度建设、人员风险意识培训、检

验过程风险评估提出了几点建议,为从事体外诊断试剂生产、研究机构及产品质量评价实验室的同仁提供借鉴。

1 检验报告的格式及内容要求

国家食品药品监督管理局(以下简称“国家局”)于2007年发布了《关于印发医疗器械检验机构注册检验报告统一格式的通知》^[1],规范了检验报告的格式及编写内容,要求检验报告应当便于理解,在简明的前提下应当提供充足的信息。检验报告用字应规范,语言简练、准确,幅面整洁,不允许涂改;其结论应当明确,一定要避免模棱两可的多意理解。《检测和校准实验室能力认可准则》(CNAS-CL01〈ISO/IEC 17025:2017〉)^[2]对检验报告所包括的内容、格式、数据的处理、检验方法及设施环境也做了相应的要求,规定检测实验室应准确、清晰、明确和客观地报告每一项检测结果,结果应包括客户要求的、说明检测结果所必需的和所用方法要求的全部信息。

2 检验报告主要内容

体外诊断试剂经过几十年的发展,已从单一技术产品演变为多学科交叉应用的产品,工艺相对比较复杂,其潜在的风险也比较高。在出具的检验报告中涉及的主要内容包括:1)样品信息。该部分内容主要描述被检样品的具体信息,包括检品名称、批号/编号、规格型号、有效期、检品数量、收样日期等重要内容;同时还包括检验依据,检验项目及被检样品的生产单位、供样单位等重要信息。2)检验结果汇总。检验检测工作结束后,出具检验报告时通常将所有检验项目的检验检测结果汇总,便于直观地体现被检样品的最终检验检测结果。汇总时,应严格校对所有检验项目名称、检验结果、限量值及单位、判定标准、检验结果及所使用的标准规定,必要时还应给出具体的方法标准检出限或定量限。3)原始检验检测记录。通常情况下,所有检验检测工作的原始记录需附在所出具的体外诊断试剂检验报告中。检验检测原始记录是检验检测结果的出处,应科学、准确、规范。要求做到规范地填写原始记录,科学地处理数据,给出科学合理、客观公正的检验检测结果。4)体外诊断试剂检验报告的分类。根据送检单位的要求,将检验报告进行分类,一般分为注册检验、监督抽检及委托检验。检验报告的具体类别细化有助于检验报

告的规范出具。

3 检验报告中常见问题分析

3.1 产品技术要求符合性评价不规范

除血源筛查诊断试剂和放射性诊断试剂外,所有体外诊断试剂均按医疗器械管理。医疗器械标准作为规范医疗器械产品质量的技术性文件,是开展医疗器械产品检测工作的法定依据,是保证医疗器械产品安全有效的有力工具,因此,在开展检验前检验依据的选择是关键。国家局于2010年发布了《关于印发医疗器械检测机构开展医疗器械产品标准预评价工作规定(试行)的通知》^[3],要求检验机构对拟申请注册医疗器械产品的标准进行预评价。预评价最关键的就是对作为检验依据的“产品技术要求”进行相关国家标准、行业标准符合性查询及评价。由于体外诊断试剂产品较多、检验方法类型多样,产品在注册检验时难免会出现错引或漏引国家/行业标准的问题。另外,部分产品标准中仍然引用已经废止的标准,进而影响了检验结果判定的可靠性。

3.2 检验记录信息不全面

检验原始记录作为检验工作的第一手数据,是溯源检验过程的原始资料,是表明检测是否达到标准要求的客观证据,也是检验报告的根本。原始记录的内容是否及时、准确、完整,将直接影响到检验的质量和检验结论的真实性,因此,原始记录必须真实、详尽。从检验报告数据准确、完整性角度,举例说明:①某产品技术要求规定主要性能用国家参考品或企业参考品进行检定。用国家参考品检定时应符合国家标准物质技术要求,用企业参考品进行检定时应符合企业参考品技术要求。在查阅原始记录时,发现未明确记录本次检测使用参考品为国家参考品还是企业参考品,且无参考品批号信息;②某检验记录显示,试验过程使用了非试剂盒自带的质控品,但是原始记录中未记录检测所用阴阳性质控品组成情况、具体份数、批号,以及阴阳性质控品的靶值范围等信息。③某核酸定量测定试剂盒(荧光PCR法),检测用仪器为PCR仪,但是实验记录中未填写实验所用PCR仪的型号和编号。这些在日常报告审核工作中发现的问题不容忽视,有必要深入研究原始记录格式、形式、基础信息要求,以及计算方法、数据修约等,以保证检验记录信息全面,数据完整,具有可追溯性。

3.3 检验报告结果撰写格式不规范

检验报告是检验机构的最终产品，检验报告的质量代表着检验机构的外在形象，同时，也是企业和审评机构衡量检测机构检验检测能力和水平的

标尺。因此，务必要把好检验报告的质量关。在报告审核过程中，发现检验报告格式差异较大。以不同检测项目为例举例说明，详见表1。

表1 检验报告格式

序号	检测项目	标准规定	检验结果		
			第一种格式	第二种格式	第三种格式
1	装量	150人份/盒，共1瓶，每瓶装样量不得低于标示装量5 mL	共1瓶，装量大于5 mL，符合规定	符合规定	大于5 mL
2	阳性参考品符合率	对15份布鲁氏菌抗体阳性参考品的检测结果不得出现假阳性	P1 ~ P15均未出现假阳性，符合规定	15/15	符合规定
3	重复性	每批取10瓶布鲁氏菌虎红凝胶抗原对最低检出量参考品进行检测，结果应一致	结果均为阳性且均一，符合规定	符合规定	阳性，显色均一
4	最低检出量	对布鲁氏菌抗体最低检出量参考品进行检测，最低检出量为40 IU · mL ⁻¹	最低检出量为40 IU · mL ⁻¹ ，符合规定	符合规定	40 IU · mL ⁻¹

由于检验结果格式不统一，信息不全或不清晰，使得审核人员不能获取足够的产品检测结果信息，影响了报告审核的质量。

4 检验报告风险分析

4.1 检验记录信息不全面，会造成检验数据混淆

体外诊断试剂检验过程中涉及的记录信息很多，检验记录应保证信息充分、完整，以便每份检验报告都能够通过样品名称、检品编号等标识予以区分，确保该检验在尽可能接近原条件的情况下能够重现。样品进入检验流程前，首先对样品保存条件（如储运温度状态）、外包装完整性（如破损、浸湿、封签破损等）进行确认，然后核对样品信息（如名称、生产企业、剂型、规格、批号、生产日期、效期、数量等），再编制“检品编号”。在样品外包装、中包装及最小包装上均应贴上“检品编号”标签，它是保证样品在实验室的整个期间标示唯一的方式。检验数据应按照检品编号归类整理。按照《体外诊断试剂注册管理办法》^[4]第二十三条“第三类产品应当进行连续3个生产批次样品的注册检验。”也就是同一个产品连续3个批次，进行相同的检验项目试验（均依据产品技术要求进行检验），当试验数据包含大量的图、表格等检验结果

和过程参数时，如果检验过程中唯一性标识（检品编号）不清晰，容易出现检验数据混淆的问题。

4.2 产品技术要求符合性评价缺少标准，预评价结果无法判断

国家局于2010年首次提出标准预评价的概念，并发布了《医疗器械检测机构开展医疗器械产品标准预评价工作规定（试行）》^[3]。该规定系基于《关于进一步加强和规范医疗器械注册管理的暂行规定》制定的^[5]，要求医疗器械检测机构对生产者申请检测提交的注册产品标准进行预评价，包括：现行强制性和/或推荐性国家标准、行业标准引用的完整性，已引用标准的适宜性，标准中条款的适用性；引用《中国药典》的相关内容时，其引用的完整性、适宜性和适用性；引用现行国家标准、行业标准之外其他条款的完整性与适用性；产品标准中试验方法是否可追溯，是否与试验要求相适应。预评价主要针对所引用的相关标准提出了要求，检测机构作为技术支撑，主要应依据所掌握的技术信息和试验结果，对申报产品标准所制定的技术要求是否合理做出初步判断，依据标准实施检验和/或开展方法学验证，以证实其试验方法的科学性和可操作性。对于方法是否可追溯的要求则不足

以证明其可行性,若其试验方法直接引用相关国家标准或行业标准中的方法,亦可称之为能够追溯,但是否与所申报的产品特性相匹配,其试验方法是否可行性则不足以得到有效验证。若只按照标准给出的试验方法实施检验,也难以验证方法的可行性。要求检测人员应具备与检测活动相适应的专业水准、实验操作技能和对质量标准的理解能力,对检测人员完成的预评价结果建立客观评价标准。

4.3 检验数据完整性的管理欠缺,不利于原始记录的规范管理

数据的管理和数据完整性应引起实验室的充分重视。检验检测原始数据被认为是记录原始观察和活动的的第一手数据和信息,数据必须易读,永久地记录在一个耐用的介质上。日常检验检测工作就是通过记录实验现象、数据、图谱,以原始记录形式进行表述和再现。因此要求在检验/检测中观察到的现象、信息均应该准确无误、完全忠于事实并在第一时间被记录,没有经过不当的处理。数据的完整性是指对数据的完整性、一致性、准确性方面的要求,应该达到有因可归,清晰可辨、同步记录、准确无误。应注意以下问题:①数据不可随意舍弃。一旦出现异常的数据,首先应对出现的异常进行分析,查找产生的原因,同时应进行偏离分析,计算比较临界值,以判断该数据是否属于异常数据而被舍弃。②禁止誊抄记录。试验数据记录在纸片上随后誊抄到试验记录本上;如果有特殊原因确实需要誊抄的,原记录纸应作为附件一并保存,同时要誊抄内容进行核对。③用于摸索的“试验”样品不可无记录。预试验可以作为检验检测摸索条件的过程,但必须有记录。检测的数据不能随意丢弃,以防止选用数据的现象。④不允许出现试验时间和日期输入的逻辑顺序颠倒、补写仪器使用记录的现象。只要发现存在时间、日期逻辑顺序颠倒问题,或记录时间与实际操作时间不吻合现象,整体实验数据应被调查或者该数据不被接受。

5 提高检验报告质量的思考和建议

5.1 完善管理机制,加强检验制度建设

检验过程的风险控制是发出高质量检验报告的基础。检验机构应综合考虑实验室所具备的检验能力、硬件条件、人员结构、环境设施等各方面的因素,制定完善的管理制度,对检验过程进行规范化管理,以确保检验过程的质量可控。同时,还应

建立完善的监督机制,确保管理制度的贯彻执行。以提高检验记录的质量为例,首先应对检测机构人员进行检验记录相关的管理制度培训,使之正确认识原始记录在整个检验过程中的重要作用和地位;其次,规范原始记录的编写格式及内容,合理设计原始记录表格,详细记录被检产品的基本信息、检测使用的仪器设备及试验的环境等信息,清晰准确地记录数据的处理过程,并制定同类产品的原始记录模板,以提高原始记录的整体质量。第三,以定期或不定期的抽查形式,对检验记录进行监督检查,保证管理制度有效实施,也为提高改进管理积累经验。

5.2 加强人员风险意识培训,建立优质高效的检验队伍

缺乏风险意识和人员责任心是发生风险最主要的原因。人员是检验工作的根本,人员的专业素养直接影响到检验工作的质量。由于检验人员的知识结构、能力、水平各不相同,在某种程度上会影响检验工作的质量与效率。为此,应建立规范的培训制度,加大风险意识培训力度,加强对各领域专业知识的日常培训,尤其要做好有针对性的专业技术培训。检测实验室可以定期召开内部技术讨论会,提高检验人员对标准的理解及对产品的认识,统一检验项目的判定原则,规范检验报告书写格式,保障检验结论的正确性、逻辑性和统一性。通过培训交流,增强人员的风险意识和责任意识,同时,应注重实践锻炼,培养解决突发事件的应变能力,逐步提高检验队伍的整体素养,形成检验工作的骨干力量。

5.3 检验过程中引入风险评估

在《检测和校准实验室能力认可准则》[CNAS-CL01(ISO/IEC 17025:2017)]中^[2],将风险管理的理念和模式纳入,要求实验室策划和实施相应措施来应对识别出的风险。识别风险和机会将提升质量管理体系的有效性,改进结果及防止负面效应。YY/T0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》^[6]中,对医疗器械制造商也提出了风险管理要求。以产品技术要求预评价为例,在开展检验前,应充分调研待检产品在国内是否有适用的国标或行标,并对适用标准进行查新,及时掌握适用标准的发布实施动态,并依据从严检验的原则,对产品的技术指标要求严格把关。同时,应不断加

强实验室自身的能力建设,在遇到新产品、新技术时及时与相关单位沟通、探讨,确定检验方法,以确保标准预评价工作的质量,有效控制检验依据的质量。总之,通过对检验过程进行剖析、评估,分析其潜在的风险点,制定专用于检验过程中风险控制的标准并在日常检验中实施,以此来评价和控制这些风险,保障检验过程的安全有效,并持续改进。

6 结束语

体外诊断试剂与人民群众身体健康和生命安全息息相关。检验报告是检验工作的缩影,高质量的检验工作,是保证检验报告科学有效的基础,是保障人民群众用械安全的有效手段。本文通过对检验报告的剖析,探讨检验过程中的风险点,提高检验报告质量,并提出了一些建议,为确保检验结果的科学、公正、权威,客观公正评价体外诊断试剂产品质量,促进体外诊断试剂产业健康发展提供参考。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 食药监办[2007]122号 关于印发医疗器械检验机构注册检验报告统一格式的通知[S]. 2007.
- [2] 检测和校准实验室能力认可准则[S]. CNAS-CL01: 2017 (ISO/IEC 17025: 2017), 2017.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 食药监办械[2010]133号 关于印发医疗器械检测机构开展医疗器械产品标准预评价工作规定(试行)的通知[S]. 2010.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 局令第5号 体外诊断试剂注册管理办法[S]. 2014.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 食药监办[2008]409号 关于进一步加强和规范医疗器械注册管理的暂行规定[S]. 2008.
- [6] 医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S]. YY/T0316-2016, 2016.

(收稿日期 2018年3月9日 编辑 郑丽娥)