

医疗机构实验室自制体外诊断试剂质量评价体系建立的探讨

燕娟¹, 李颖², 陈燕¹, 张河战², 黄杰², 李丽莉^{2*}, 郑丽娥^{2*} (1. 国家药品监督管理局食品药品核查中心, 北京 100044; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 为医疗机构建立和运行与开展自制诊断试剂研究项目相适应的质量评价体系提供参考, 为监管部门提供科学监管的方法工具, 从而更好地提高患者生命和健康质量。方法: 通过梳理新版《医疗器械监督管理条例》及体外诊断试剂产品监管的法规要求, 结合自制诊断试剂的特点和应用现状, 探讨自制诊断试剂质量评价体系的建立和运行及生产体系质量管理关键点, 分析存在的监管问题, 并提出针对性建议。结果与结论: 自制诊断试剂是典型的集设计开发、生产转化、临床应用于一体的体外诊断试剂产品。质量评价体系的建立和运行是自制诊断试剂产品质量稳定的有力保证, 建立原材料质量评价标准, 是研制单位和使用单位对自制诊断试剂实施质量监控和评价的有效手段。目前其监管存在法规要求不明确、临床应用风险高、临床性能验证难度大、质量评价体系不完善以及生产体系质量控制经验不足等问题。建议明确自制诊断试剂的界定; 探索自制诊断试剂准入监管模式, 开展质量评价标准化体系研究, 促进临床转化; 加强质量管理, 提出明确的原材料质控要求和成品及留样质控要求。建立科学、规范的自制诊断试剂质量评价体系是科学监管的需要, 是激发产学研检用协同创新的有效探索, 有助于促进医学检验的发展。

关键词: 自制诊断试剂; 实验室自建检验方法; 体外诊断试剂; 质量评价体系; 医疗器械生产质量

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)07-0764-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.07.005

Discussion on the Establishment of Quality Evaluation System for Self-made *in vitro* Diagnostic Reagents in Laboratory of Medical Institutions

Yan Juan¹, Li Ying², Chen Yan¹, Zhang Hezhan², Huang Jie², Li Lili^{2*}, Zheng Li'e^{2*} (1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To provide guidance for medical institutions to establish and run a quality evaluation system that is compatible with the self-made diagnostic reagents research project, and provide scientific supervision methods and tools for the regulatory authorities so as to better improve the quality of life and health of patients. **Methods:** The key points for the establishment and operation of the quality evaluation system of self-made diagnostic reagents were discussed, supervision problems were analyzed, and specific suggestions were

作者简介: 燕娟 Tel: (010) 68441796; E-mail: yanj@cfdi.org.cn

通信作者: 李丽莉 Tel: (010) 67095599; E-mail: lilili@nifdc.org.cn

郑丽娥 Tel: (010) 67095523; E-mail: zhenglie@nifdc.org.cn

proposed by sorting out the new version of the *Regulations for the Supervision and Administration of Medical Devices* and the regulatory requirements of *in vitro* diagnostic reagents products, combined with the characteristics and application status of self-made diagnostic reagents. **Results and Conclusion:** The self-made diagnostic reagent is a typical *in vitro* diagnostic reagent product that integrates design and development, production transformation, and clinical application. The establishment and operation of the quality evaluation system is a strong guarantee for the stable quality of self-made diagnostic reagents, and establishing quality evaluation criteria for raw materials is an effective means for R&D institutions as well as users to implement quality supervision and evaluation of self-made diagnostic reagents. At present, there are many problems as unclear regulatory requirements for supervision, high risks in clinical application, great difficulty in the verification of clinical performance, imperfect quality evaluation system, and poor experience in quality control of production system. It is suggested to clearly define the self-made diagnostic reagent; explore the admittance supervision mode of self-made diagnostic reagents, carry out the research of quality evaluation system, and promote clinical transformation; enhance quality management, and propose explicit quality control requirements of raw materials as well as that of finished products and retained samples. The establishment of a scientific and standardized quality evaluation system for self-made diagnostic reagents is necessary for scientific supervision and an effective exploration to stimulate collaborative innovation among industry, education, research, inspection, and application, and helps promote the development of medical testing.

Keywords: self-made diagnostic reagents; laboratory developed tests; *in vitro* diagnostic reagents; quality evaluation system; production quality for medical devices

2021年6月1日起施行的新修订版《医疗器械监督管理条例》(国务院令 第739号)^[1]第五十三条规定,对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂,符合条件的医疗机构根据本单位的临床需要,可自行研制,在执业医师指导下在本单位内使用。该条例的实施标志着我国的实验室自建检验方法有了法律依据,正式进入合法化阶段。实验室自建检验方法(Laboratory Developed Tests, LDT),即医学检验实验室自行研发、验证和使用的检测方法,仅在研发实验室内部使用,不作为商品出售^[2]。而医疗机构实验室自制体外诊断试剂(以下简称自制诊断试剂),即是LDT实施过程中使用的诊断试剂产品,作为一类较为特殊的体外诊断试剂(*in vitro* Diagnostic Devices, IVD),应按照《体外诊断试剂注册与备案管理办法》^[3]实施监管,但因其难以按照体外诊断试剂产品完成临床验证及其相关注册审评审批,因此,其监管备受关注,亟待建立质量评价体系,以推进五十三条的顺利实施。为了完善自制诊断试剂注册及上市后科学监管,促进LDT技术的规范发展和应用,本文阐述自制诊断试剂的特点和作用,分析其应用现状,探讨其质量控制及监管问题,并提出针对性建议和对策,供监管人员、

自制诊断试剂研制和使用人员参考。

1 自制诊断试剂的特点和作用

最初的自制诊断试剂的检测原理和操作方法相对简单,风险低,主要用于诊断罕见疾病,例如宫颈癌细胞显微镜检查方法。近年,随着检测技术的不断创新,个体化医疗的临床需求逐渐增大,新技术、新项目在医学实验室从研发向临床应用的快速转化,使得自制诊断试剂变得多样化且更加复杂,不仅仅用于罕见病的诊断,而是更广泛地用于常见疾病的诊断和治疗。

自制诊断试剂的技术特点^[4]:①精准诊断:以分子、基因、蛋白组学技术为基础,为临床诊断提供精准信息,为新技术、新方法从实验室走向临床应用提供了转化平台;②灵敏快速:依托配套的精密仪器以及高科技分析软件 and 数据处理系统,实现敏感快速、精准分型诊断;③个体化:诊断罕见疾病(如遗传性疾病),协助选择精准治疗方式(如肿瘤靶向药物选择),预测疾病风险。

基于上述技术特点,能够将复杂的分析(如基因测序)变得既快捷又实惠,使得自制诊断试剂在许多疾病的诊断和治疗中不可或缺,成为医学实践中必不可少的工具。同时,由于蛋白组测序、高

通量测序 (Next-Generation Sequencing, NGS)、单细胞测序等在内的临床检测技术的迅猛发展,临床诊疗指南不断更新,检测指标不断出现,自制诊断试剂能够将这些新技术、新方法与临床疾病的诊断相结合,加速创新生物医学技术转化到临床应用,为患者提供个性化、可预测且伴随精准诊断的全方位医疗服务。

2 自制诊断试剂的应用现状

临床实验室实质性地开展了自制诊断试剂的研制和使用,主要情形^[5]包括:(1)实验室对获批上市的试剂或检测系统进行修改后使用;(2)实验室使用未经注册或批准的试剂或检测系统,例如实验室购买原材料,参考教科书上提供的标准方法自建检验项目;(3)实验室使用未提供性能指标的商品化试剂或检测系统(无证),例如仅供科研使用(Research Use Only, RUO)或仅供临床实验使用(Investigational Use Only, IUO)的试剂。总体看来,医学检验实验室开展的LDT检测项目大多使用未经国家药品监管部门批准注册的试剂和检测系统,检测项目也不在卫生健康委批准的临床检验项目目录中。

2.1 在大型医疗机构的使用情况

临床诊断检测通常由医院检验科进行,医院检验科一般设有临床血液体液检验、临床生物化学检验、临床微生物学检验、临床免疫学检验、临床分子生物学等不同专业的检验平台,除去普检项目,前沿检测项目大多采用LDT的形式运行。例如临床分子生物学检验专业,主要围绕移植免疫检测、循环肿瘤细胞及肿瘤易感基因二代测序、个体化用药精准诊疗检测、病原体多重核酸检测方向等前沿项目均使用自制诊断试剂开展LDT服务。

2.2 在第三方检验实验室的使用情况

第三方检验实验室向社会提供测序、质谱、基因芯片、荧光原位杂交、荧光定量聚合酶链式反应等技术为核心的精准医学检测平台服务,开展与肿瘤、生殖遗传、病原体感染、个体化用药等相关的LDT检测项目。自制诊断试剂广泛应用于生殖生育、靶向用药、细胞治疗等众多领域,从早期筛查到诊断和治疗建议,再到持续监测和持续治疗的全过程癌症护理。例如神经胶质瘤、甲状腺癌及基于尿液的泌尿系统癌症的液体活检;基于脑脊液活检的脑癌分子谱;病原微生物检测领域的基因测序;

除耳聋基因检测和地中海贫血症遗传病外,其他基于全外显子捕获测序的遗传病诊断^[6]。

2.3 在联合实验室的使用情况

联合实验室,即医疗机构与第三方检验实验室联合建立的实验室。现阶段存在第三方检验实验室与医疗机构采取挂牌建立联合实验室的商业模式,由第三方检验实验室提供检测设备、自制诊断试剂,由医院向病人开单检测并向第三方检验实验室支付技术服务费^[7]。例如,针对不明原因感染的检测,因缺少明确靶标,经批准的已知病原检测试剂无法满足需求,需要建立具备大量临床样本的积累的病原库,才有可能最大限度保证检测结果的准确性,考虑成本和现实情况,医疗机构与第三方检验实验室共建实验室是基于上述原因的最优选择。

3 自制诊断试剂的质量控制

自制诊断试剂是典型的集设计开发、生产转化、临床应用于一体的体外诊断试剂产品。其设计开发即为实验室检验方法可行性验证,经模拟实验和少量的临床样本确认,筛选出符合需求的原材料(例如RUO试剂)组装成试剂盒,完成生产转化。原材料组装成的用于自制诊断试剂产品在中心实验室用于临床检验,或推广至其他第三方检验实验室使用^[8]。因此,用于LDT检测的自制诊断试剂的质量控制关键是原材料的质量评价,尤其要建立与生产直接相关的原材料质量评价标准,是研制单位和使用单位对自制诊断试剂实施质量监控和评价的有效手段。

3.1 生产体系法规要求

自制诊断试剂作为体外诊断试剂产品,应根据《体外诊断试剂注册与备案管理办法》《医疗器械生产质量管理规范》及其体外诊断试剂附录实施生产。法规要求医疗器械注册申请人应具备良好的、完善的质量管理体系^[9]:①建立与产品实现过程相适应的质量管理体系,确保其在医疗器械全生命周期管理过程中有效运行,保证设计开发、生产转化、临床应用等过程数据真实可靠、完整、可追溯;②编制产品注册的法定技术文件(产品技术要求),明确产品功能性、安全性指标以及质量控制相关性能指标,紧紧围绕产品技术要求制定生产过程中的质量控制措施(例如:入场检验、过程检验、产品放行等)、作业指导书和原材料质量评价要求;③严格按照经注册或者备案的产品技术要求

组织生产,保证放行的医疗器械符合强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求。

3.2 原材料的质量控制

自制诊断试剂的生产是由医疗机构实验室对原材料进行配制和组装,因此,主要原材料的质量至关重要,其决定了体外诊断产品的安全、有效和质量的持续稳定。现以临床应用最多的基因检测自制诊断试剂产品质量控制为例,分析原材料质量对产品性能的影响。基因检测自制诊断试剂主要原材料包括引物探针、脱氧核糖核苷三磷酸(Deoxy-Ribonucleoside Triphosphate, dNTP)和酶混合液,按照经验证的方法进行配对组装成反应体系即可实施检验^[10]。因此,每一原材料的质量对检验结果的准确性都有重要影响。

3.2.1 引物探针的质量影响产品的检出灵敏度

引物探针以其发挥特异性扩增、定量检测扩增的核酸片段量的作用,成为分子诊断的关键原料,其纯度、荧光强度和洁净度等一系列技术指标对检测样本靶标的准确性具有关键作用。原材料质量评价技术特点包括^[11]:①分子量指标能够表征序列完整性;②纯度、荧光强度和洁净度等指标表征原料是否存在其他引物探针的痕量污染及引物、探针的有效含量、杂质,与产品准确性检测结果直接相关。确定应对引物、探针的有效含量、杂质以及功能性进行评价,才能有效保障产品质量稳定。

3.2.2 dNTP的质量影响产品的特异性

dNTP是包括dATP、dGTP、dTTP、dCTP,等^[12]在内的统称。dNTP属于化学原料,其纯度、杂质、完整性、各碱基平衡性以及生产过程中是否存在其他核酸的污染等都是常见且严重影响产品质量的关注点,dNTP的质量控制除含量、纯度等理化指标外,还应设置DNase、RNase、背景核酸等性能指标进行评价,性能指标未充分验证可能导致分子诊断产品出现假阳性、批次间性能的差异等问题。

3.2.3 酶反应体系的质量影响产品的扩增效率

酶反应体系是核酸扩增反应的动力系统。其参与核酸扩增反应过程包括:重组酶(或其他有类似功能的酶)可与引物DNA紧密结合,形成酶和引物的复合物,当引物在模板DNA上搜索到与之完全互补的序列时,在单链DNA结合蛋白的帮助下,使模板DNA解链,并在DNA聚合酶的作用下,形成新的

DNA互补链,反应产物随着酶反应速度以指数级^[13]增长。通过梳理核酸扩增过程,可知酶反应体系不是某一两种酶或组成物质单独发挥作用的,因此,酶反应系统组成的稳定是自制诊断试剂产品性能稳定的基础,酶生物活性是产品质量的直接体现。酶反应体系质量评价要着重关注使用记录的可追溯,尤其关注检验数据有变化的原因分析,是分子诊断产品质量稳定的核心。

4 自制诊断试剂的监管问题

随着精准医学概念和高通量基因测序技术的出现,大量先进技术的应用使得检验医学为疾病的预防、预测、临床诊断、治疗、药物选择、疗效判断、预后判断以及健康管理、健康促进等提供大量的基础数据,使得这些先进技术逐渐成为医学研究中的“常规技术”。体外诊断试剂盒研发注册速度与临床需求变化速度难以匹配,既造成了许多患者得不到及时的诊断,也限制了我国医学的创新和发展。因此,自制诊断试剂监管具有一定的紧迫性和现实意义。

4.1 法规要求不明确

《医疗器械监督管理条例》第五十三条明确规定:有条件的医疗机构,根据本单位的临床需要,可开展尚无获批产品的自制诊断试剂的研制并在本单位内使用。尽管该条例明确指出自制诊断试剂可在医疗机构使用,但存在监管要求不明确的问题,例如:

(1) “无获批产品”的界定

以高通量测序(Next-Generation Sequencing, NGS)产品为例,国内仅有10款肿瘤NGS体外诊断产品获批,均为基于组织或血细胞的NGS小参考盘(2-10基因),针对的癌种单一,例如肺癌、结直肠癌或卵巢癌,无法满足市场或临床需求。如果医疗机构在使用这些有证NGS产品过程中改变了试剂组成,扩大了NGS基因参考盘,升级了数据库,改变了临床预期用途,将“辅助诊断”改为“早筛”^[14],这些改变对“无获批产品”的界定增加了难度和不确定性。

(2) “有条件的医疗机构”的认定

自制诊断试剂本质上是实验室提供的检测服务项目而非单纯的体外诊断试剂产品,不同医学检验实验室的技术水平与服务能力参差不齐,人员素质和检测系统存在显著差异。国家药品监管部门应

发布认定自制诊断试剂研制实验室的能力、检测项目的资质要求、质量评价要求等管理办法。

(3) “临床需要”的判断

自制诊断试剂为临床医生在罕见遗传性疾病诊断、肿瘤靶向药物选择的精准医疗以及预测疾病风险等方面的决策提供检验结果,但临床医生是否充分了解此类检测的应用范围及潜在风险,以及对这类检测项目的应用范围及潜在风险的了解程度还需进一步评价。

4.2 临床应用风险高

随着物流和经济的迅速发展,自制诊断试剂的使用范围显著扩大,不再局限于一地或特定实验室,直接面向消费者的基因检测项目层出不穷。因此,自制诊断试剂存在如下风险:①技术复杂程度高,临床验证困难,技术标准化进程慢;②研究属性高,在增加临床和患者选择机会的同时,其结果信息对医学诊断和治疗的效果评价需要通过尝试性临床决策方案实施结果进行确定;③自制诊断试剂检测结果指导患者治疗和用药,给健康者提供健康指导信息,不准确的检测结果给患者和/或公共健康带来的潜在风险增大。

4.3 临床性能验证难度大

体外诊断试剂产品需要完成注册性临床实验,经监管部门审评审批通过之后才能在临床机构使用。自制诊断试剂以临床机构提供的检测服务形式在临床上使用。通常存在几种情况^[15]:

(1) 已获批的体外诊断产品不能满足临床需要,只能通过修改使用方法或改变检测系统在临床上的预期用途才能使用,实验室自行改变获批产品使用方法,不符合体外诊断试剂产品监管要求。随着研究的深入以及临床需求而修改已获批产品使用方法的情况,例如部分肿瘤基因突变检测、部分流式细胞技术检测血液病、部分质谱技术检测代谢性疾病等。

(2) 尚未完成临床诊断性能验证的体外诊断试剂产品应用于临床诊断,未获批的产品在临床使用,不符合体外诊断试剂产品监管要求。未完成临床性能验证的体外诊断试剂产品的预期用途虽然尚不完全清晰,但可以增加临床决策选择和临床科学研究的路径,改善现有临床治疗监测方案,例如部分肿瘤早期筛查、肿瘤复发监测等。

(3) 临床预期用途应用范围单一的体外诊断

产品难以按照体外诊断试剂注册程序获得注册证。不具备规模化生产前景,无法完成临床验证的产品在临床上使用,不符合体外诊断试剂产品监管要求。由于现存患者或携带者少,难以完成临床试验等性能验证,不具有商品化体外诊断试剂产品的经济前景,难以规模化生产并取得产品注册证,例如部分少见、罕见疾病检测试剂。

(4) 质量评价技术体系不健全,制约了新技术、新方法的产业转化。产品注册检验、审评审批无标准可参考,无适用检验方法实施检验,无法按照体外诊断试剂产品注册程序开展注册。

4.4 质量评价体系不完善

技术发展层面,个体化医学和精准医疗的发展在很大程度上依靠准确可靠的检测结果,尤其是高新检测技术如NGS、基因芯片、质谱分析技术、流式细胞术等的检测结果。从具体的检测技术层面上看,标准化程度低、检测结果差异大、质量控制体系不完善等问题是LDT临床转化面临的瓶颈。

(1) 标准化程度低:新技术新项目临床应用数量相对较少,各项目的技术特异性相对较高,导致同一项目很难使用标准化的、经过充分评估的、经注册批准的体外诊断试剂。

(2) 检测结果存在差异:不同医学检验实验室根据临床需求的不同优化检测系统后,针对不同基因变异的检出性能存在差异,自制诊断试剂临床应用前后均缺少全过程的性能验证评估,难以确保实验室间检测结果一致。

(3) 检测系统质量控制体系不完善,新的检测项目在临床应用数量相对较少,实验对象较为局限,未充分按照传统上市监管要求进行分析性能验证,难以达到临床性能验证要求。另外,临床医学检验实验室检验用试剂配制准备时不要求执行IVD生产管理体系要求,配置试剂过程和待用试剂的稳定性和批间差难以确保质量标准一致。

4.5 生产体系质量控制经验不足

在产品生产过程中,厂房设施、设备是产品生产的硬件要素,人员、设计开发、生产管理、质量检验等则是产品生产的软件要素,这些因素是体外诊断试剂生产质量管理的重要保障。原辅材料是形成诊断试剂产品质量的物质基础,原辅材料质量不符合要求或选用不当,将直接影响终产品的质量^[16]。原辅材料质量方面存在以下问题:

受限于医疗机构基础条件,原辅材料检验仅控制外观、货号等简单指标,未能控制原辅材料的内在质量,从而导致最终产品质量不稳定;原辅材料未进行进货检验或进货检验不合格却入库使用;未按原辅材料储存条件进行储存;未对原辅材料规定复验期或超过复验期末重新检验;使用过期原辅材料;原辅材料入库与出库物料不平衡等。

在生产质量管理体系管理过程中,医疗机构作为自制诊断试剂生产者,主要存在以下三类问题^[17]:一是对生产质量管理体系运行意识薄弱,认为医疗机构已经在运行医疗质量管理体系,对于自制诊断试剂生产质量管理体系的建立就是为了满足法规,对实际工作毫无益处;二是对法规条款内容理解不透,未结合本机构生产发展情况对质量管理体系进行评价、修改、完善,致使生产质量管理体系文件与医疗机构实际管理脱节,存在“两张皮”的现象,导致生产质量管理体系无法有效运行;三是未按照医疗机构实际生产管理体系制定相关质量管理体系文件,部分文件缺乏可操作性和适用性等。

5 对策和建议

自制诊断试剂具有较大的灵活性,弥补了一些临床需求的缺口。但是,应该注意到其检测结果的验证需要长时间的循证资料的积累,其临床应用价值及安全性评估可能将耗时数十年,无法按照传统监管模式在上市前完成。因此,需要创新监管新思路、新模式,遵循风险管理、全程管控、科学监管、社会共治原则,在发展中不断进行监管模式的探索。

5.1 自制诊断试剂的界定

首先要厘清自制诊断试剂的定义及范围,明确其界定的工作流程,为进一步监管的开展打好基础。首先,参考美国食品药品监督管理局、临床病理学会及临床实验室改进咨询委员会发布的指南性文件,自制诊断试剂可定义为在单个实验室内设计、生产和使用的,采用生物化学、细胞遗传学、分子生物学等试验方法,以诊断为目的,分析DNA、RNA、线粒体、蛋白组和代谢组疾病等生物标志物的体外诊断检验项目^[18];其次,明确具体检验项目,参照医疗器械分类界定工作流程,自制诊断试剂检验项目应申请分类界定,并明确临床适用范围和预期用途,与国内外已上市的相关产品进行必要的分析及对比,给出符合自制诊断试剂的判定依据和分类结论。已开展的自制诊断试剂项目应根

据定义和分类逐步有序纳入监管,只有明确了管理规定才能促进科学研究和临床医学的发展。

5.2 探索自制诊断试剂准入监管模式

由于自制诊断试剂的自身特点,无法按照传统监管模式在上市前完成。很多实验室开发自制诊断试剂并不是以商业化销售为目的,而是为了改进患者诊疗,这是新技术、新项目在临床上得以应用的必然方式。传统监管模式要求的上市前完成分析性能验证及临床验证不适用于自制诊断试剂,可能影响临床医学技术的进一步发展。根据新技术新项目研发到临床应用的发展规律,应探索对自制诊断试剂检验项目和临床机构(实验室)进行资质认可的准入模式。

5.2.1 规范准入机制

(1)开展资质认可工作:应开展自制诊断试剂检验的临床机构(实验室)的资质认可工作,制定申请资料相关要求,组织资料评审和现场检查,颁发资格证书,以盲样测试、现场监督等形式定期/不定期开展能力考核、临床应用报告审核等方式评估自制诊断试剂的安全性及有效性,以及监测评价已通过认证认可的实验室的质量水平。通过认可的实验室,要对通过的自制诊断试剂检验项目进行监测评价,若实验室参与能力验证、盲样考核未达标,负责认可部门可以要求实验室对其人员进行培训并进行整改,待通过考评后方可再次开展检验工作。

(2)建立质量管理体系:实验室应建立遵循使用ISO15189和/或ISO17025的准则和标准的质量管理体系,并满足国家已制定并发布认证认可的工作准则、指南等文件要求,对实验室进行规范化、标准化管理,并具备开展非LDT检验项目的检测能力^[19]。

5.2.2 适时转化为IVD

在准入监管模式下,自制诊断试剂检验项目完成上市前分析性能验证,经过充分临床应用评估后,能够达到IVD产品审评审批要求的检测项目,应尽快进行注册审评审批转化为IVD产品。根据前期准入项目在医学检验机构开展的情况及积累的临床应用数据,评估自制诊断试剂的安全性及有效性,编写符合转化要求的IVD产品并技术要求及相关性能验证和临床验证报告,适时转化为符合上市要求的商品化IVD产品并进行推广,进而推进个体

化医学和精准医学的临床应用和发展。先资格准入,再对规范生产的自制诊断试剂进行审评,最终获批为商用体外诊断试剂产品的监管模式,符合自制诊断试剂新技术、新项目开始在临床应用并发展的规律^[20]。

5.3 开展质量评价标准化体系研究,促进临床转化

5.3.1 自制诊断试剂检验技术的标准化

建议开展自制诊断试剂检验技术的标准化研究,对其进行性能验证和质量标准评价,开展相关新技术、新方法和新项目的质量评价研究,建立自制诊断试剂检测结果质量标准、全过程的性能验证方案,研制相关验证用标准物质,科学评价自制诊断试剂检测项目结果的一致性。

5.3.2 开展标准体系研究

为避免“一次性监管”,除了将准入管理作为事前监管自制诊断试剂检测项目进行审批外,还应针对自制诊断试剂检验技术和可能临床应用的LDT项目开展标准化研究,加强自制诊断试剂事中事后监管^[21]:①制定并向社会发布质量控制技术评价要求、质量控制技术评价指南,统一对质量评价的认识,建立可执行的检验检测方法和质量标准;②研制并向社会提供检验项目评价用标准物质,进行包括样本制备、试验操作和数据分析解读全过程的性能验证,在统一的评价平台上对不同检测系统、不同实验室检测能力进行评价;③开展标准数据库研究,搭建便于自制诊断试剂研制机构、检验检测机构、临床实验室、临床应用等多方交流的数据库规范解读专家交流平台,确保数据库动态更新,加强对自制诊断试剂检验结果监管;④向社会提供以盲样测试、能力验证、室间比对等考核项目,便于实验室评价本实验室技术能力和质量水平;⑤组织临床检验报告审核,统一检验结果报告和解释用语规范,基本信息完整可追溯。

5.4 生产质量管理

在诊断试剂产品生产过程中,厂房设施、设备是产品生产的硬件要素,人员、设计开发、生产管理、质量检验等则是产品生产的软件要素,这些因素是体外诊断试剂生产质量管理的重要保障。其中质量检验贯穿整个生产过程,实现质量控制的技术和活动。质量控制的目标是确保产品质量能满足要求。原材料检验是诊断试剂产品质量的物质基础,成品检验及留样检验有助于质量追溯或在不良

事件中查找问题。

5.4.1 原材料质控要求

自制诊断试剂生产用原材料的质量控制要引起医疗机构和第三方检验实验室的足够重视,应按照生产体系要求对关键物料进行技术验收。为了保证原料质量稳定,应协助供应商构建满足本机构的自制诊断试剂质量评价要求的原料质量评价指标,包含但不限于阳性符合率参考品、阴性符合率参考品、精密度参考品和抗干扰实验的质控盘,保证放行原料的质量可控。可参照第三类体外诊断试剂的产品质量控制要求,在产品技术要求中以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。针对用于原材料及成品质量评价的标准物质(质控盘)有以下几点建议:①应尽量接近临床用样品情况;②要标明稳定期限和储存条件;③根据冻融试验结果标明允许的最多冻融次数及解冻标准操作规程;④标准物质应根据方法的精密度和临床具体需求建立质控评价标准范围以及失控规则。

5.4.2 成品及留样质控要求

为保证待上市诊断试剂产品的质量,以及上市后的诊断试剂产品的质量可持续、可追溯的监控,企业需要对产品全生命周期的不同阶段进行质量评价,其中成品检验和留样检验是质量控制的整个链条中必不可少的重要环节。自制诊断试剂生产者也应着重考虑本实验室使用的自制试剂全生命周期的不同阶段的质控要求,尤其完成试剂组装后的成品放行检验和留样检验。成品检验和留样检验的过程控制失效,会直接影响到自制试剂产品的性能指标,影响诊断结果的准确性和可靠性,进而影响临床辅助诊断质量。

总之,自制诊断试剂是一类高度集成化的体外诊断产品,以高通量测序、蛋白质检测、小分子物质检测等为代表的自制诊断试剂产品因其存在研究对象局限、设计高度复杂、检测技术标准化过程长等问题^[22],难以达到一般体外诊断试剂产品临床性能验证要求,因此应按其特点实施科学监管。科学的质量评价体系将规范新技术、新方法、新项目的研发,助力更多的研发成果以自制诊断试剂形式在临床上应用。产、学、研、检、用在科学监管的框架下,必将促进医学检验的未来发展,有助于临床诊疗水平的快速发展,有助于患者生命和健康质量的不断提高。

参考文献：

- [1] 国务院. 医疗器械监督管理条例(国务院令第739号)[S]. 2021.
- [2] 国家市场监督管理总局. 体外诊断试剂注册与备案管理办法(国家市场监督管理总局令第48号)[S]. 2021.
- [3] 何婷. 体外诊断试剂生产企业质量管理体系的关键控制点梳理[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 19(27): 5-11.
- [4] 仇保跃. 探讨体外诊断试剂成本监管与检验设备性能评价体系的建立[J]. 中国医学装备, 2014, 11(8): 87-89.
- [5] 梁洪, 郭宝萍. 体外诊断试剂(药品)经营质量管理现状、问题及解决方法[J]. 首都医药, 2013, 20(14): 10-11.
- [6] 王刚, 候佳伟, 李哲. 浅析医院体外诊断试剂的规范化管理[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(89): 235-238.
- [7] 马忠明, 杨波. 我国体外诊断试剂监管现状、面临的新形势及其思考[J]. 中国食品药品监管, 2022, 221(6): 4-9.
- [8] 张洁英. 体外诊断试剂有效管理与质量安全控制的探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(7): 181.
- [9] 谢俊祥, 张琳. 国内外体外诊断试剂行业发展现状及趋势[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(11): 1-21.
- [10] 应悦. 运用GS1标准实现体外诊断试剂的二级库精细化管理[J]. 中国医疗设备, 2019, 34(11): 154-157.
- [11] 唐宁. 医疗器械生产质量管理体系中物料和产品的管理[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(13): 2567-2568.
- [12] 张小蒙. 浅谈管理模式对高校国家重点实验室人员结构的影响[J]. 实验室科学, 2015, 18(1): 161-167.
- [13] 陈褚建, 郑万顺. 医疗器械生产质量管理体系相关问题解析[J]. 医疗装备, 2017, 30(24): 77-78.
- [14] 林新文, 廖晓棠, 海乐, 等. 体外诊断试剂生产质量管理要点研究[J]. 中国医学工程, 2022, 30(8): 58-62.
- [15] 田少雷. 我国体外诊断试剂生产质量管理体系常见问题评述[J]. 中国医疗器械信息, 2012, 18(9): 8-35.
- [16] 李晓华, 李立丰, 冯宗斌, 等. 体外诊断试剂临床试验质量保证措施研究[J]. 中国医学装备, 2021, 18(1): 122-125.
- [17] 周志敏. 医用体外诊断试剂的管理与改进[J]. 品牌与标准化, 2022, 374(3): 69-71.
- [18] 高敏洁, 常云成, 高静. 医疗机构制剂研制现状及创新发展路径分析[J]. 中国药事, 2021, 35(9): 1052-1059.
- [19] 战嘉怡, 刘春, 丁建华, 等. 全国医疗机构制剂注册管理现状研究[J]. 中国药事, 2015, 29(6): 571-576.
- [20] 霍增辉. 药品管理法修订背景下医疗机构制剂监管创新与完善[J]. 中国药事, 2020, 34(5): 514-519.
- [21] 许玲玲. 医疗机构制剂的发展状况与对策分析[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(17): 120-122.
- [22] 吴曼妮, 田侃, 王圣鸣. 我国医疗机构制剂调剂使用制度研究[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1044-1048.

(收稿日期 2023年2月13日 编辑 王丹)