

# 血站核酸检测实验室过程确认 与变更控制

北京市红十字血液中心 葛红卫



# 内 容 概 要

- 新建NAT实验室过程分析与确认活动
- 新建NAT 实验室过程确认VMP
- 新建NAT 实验室过程确认实施
- NAT过程运行阶段确认状态的保持



1.

# 新建NAT实验室过程分析 及确认活动



# 血站NAT实验室特点

- 以预防输血相关感染为目的，以病毒DNA和RNA为检测对象，以基因扩增技术为基础的分子诊断实验室
- 血站NAT过程与血清学检测过程具有共性的特征
  - 标本数量很大。
  - 检测结果时效性要求很强
  - 自动化程度很高
- NAT过程特有特征
  - 对检测标本的要求更严
  - 对实验环境的要求更高
  - 对实验室人员的要求更高



# NAT过程设计

- 应从组织策划、资源配置、NAT检测流程设计和NAT过程监控四大方面考虑
- 如果涉及到采供血业务流程的相关环节，则还要对相应环节做重新优化
- 每一个过程又包含若干个子过程
- 分析引入NAT过程后带来的变化、可能风险，以及需实施的确认活动。



# NAT过程的风险管理

- 风险识别与控制的目的
  - 确保新增或变更的过程受控、有效，不对其它过程产生负面影响
  - 明确引入NAT过程对现有检测过程稳定性的可能影响
  - 分析新建NAT过程的潜在风险和不确定性，采取措施降低或对冲风险，并对不确定性加以控制。
- 实现风险控制的有效途径：过程确认



# 实验室确认活动设计

- 风险预防原则。必须把过程变更后的风险控制放在重要位置；
- 确认适度原则。对于确认不充分和确认过度这两种可能的趋势都要防范；
- 过程稳健原则。



# 实验室确认活动设计

- 必须将确认与变更控制作为实验室质量管理体系的重要部分，与其它实验室质量活动**统筹策划与实施**。
- 应**明确**确认过程所依据的**法规和标准**，明确血站采供血各个环节的**业务需求**，并以此为依据建立实验室确认活动的技术标准。
- 需要**识别**引入核酸检测后，**所有**可能影响到的血站**业务过程及相关方**，尤其是与现有检验流程的接口。仔细分析可能产生的影响，实施风险评估，采取控制措施。
- 确认过程的每一步骤均宜有**记录**，记录内容宜详细完整，具有可重复性和可追溯性。
- 应评估所有被确认过程的**极端性和稳定性**。
- 实验室**人员**必须接受与其岗位相关的**能力培训和评估**，培训宜有记录。
- 必须建立**质量监控机制**，确保被确认过程保持确认状态。





# NAT检测带来的变化及需实施确认活动

过程变更	需要采取的确认活动
新上岗操作人员管理	NAT 实验室运行前和运行后人员培训。
新增NAT实验室质量文件	NAT实验室体系文件的构建、编写和审批
新设备与变化的LIS系统	设备选型确认、安装确认、运行确认和性能确认
	设备压力测试
	设备的维护和周期性校准
	LIS系统变更需求确认、安装确认、运行确认和性能确认。
新增NAT试剂与耗材的使用和管理	试剂选择确认
	评估最低库存量和最高库存量
检测前新增NAT标本质量控制	增加NAT标本留取后采血步骤的调整及现场确认 重新形成采血SOP 对采血护士实施培训
	标本管保存条件对NAT的影响
检测中新增NAT试验性能控制	分析灵敏度、特异性验证



# NAT检测带来的变化及需实施确认活动

检测后新增报告发放环节控制	报告使用部门培训：明确报告的时间、形式、以及由NAT带来的变化。 与临床输血科就血液发放时间的相关事宜确认
检测后NAT标本保存处置	检测完成后标本处置方案：确定需处置的标本的暂存时间、地点、分类、容器、温度、标识等
NAT带来的应急要求	设备中断后，试验过程衔接的应急演练
	标本量增大情况下的优化设备使用方案
	试剂批号的备份方案或异地贮存方案
	LIS系统故障后新的数据传递方式确认
新建NAT实验室设施与安全	实验室流程设计和确认。
	建立实验室消毒方案并验证消毒效果
	实验室操作人员安全行为培训
	配备正确的防护用具和设施并确认可用
	UPS配备和预确认
	逃生通道使用确认，灭火器放置数量与位置确认
NAT过程质量监控	识别新的CCP，并在实验室运行后加以验证。
新增NAT过程给采供血业务流程	实验室试运行，实施过程性能确认（PPQ）。
带来变化	



2.

# 新建NAT 实验室 过程确认VMP



# 新建NAT 过程 确认的VMP

- VMP是使确认活动具体化的指导性文件，是NAT过程实施阶段全部确认活动的总体框架和路线图。
- 新建NAT过程的VMP应涵盖从实验室设计、检测系统选择到实验室运行效果监控全过程
- NAT过程的VMP应明确确认活动的目的、范围、依据和每一确认对象的确认状态及需要达到的要求。



# 新建NAT 过程 确认的VMP

- 确认目的
  - 为实现血液检测过程控制要求，血液筛查实验室在引入NAT检测过程后，需
    - 保持原有检测过程稳定性、结果时效性和准确性不受影响；
    - 保证新建NAT实验室的检测过程符合国家法规和技术标准的要求，并且与现有检测流程协调一致；
    - 最大限度满足血站血液检测的常规要求和应急要求；
    - 防止生物污染带来的严重后果。



# 新建NAT过程确认的VMP

- 确认范围
  - 包括检测过程确认和相关延伸确认。
  - 检测过程确认包括检测前、中、后过程中的标本、设施、设备、计算机系统的适用性确认和检测结果的准确性确认。应涵盖从实验室设计、检测系统选择到实验室运行效果监控全过程。
  - 相关延伸确认包括实验室人员、文件以及NAT实验室建立所需要的组织机制。



# 新建NAT过程确认的VMP

- 确认涉及相关方
  - 血站的管理者、实验室人员、血站其它部门、相关设备、试剂和耗材的供应商、法规部门和室间质评提供者等。
- 确认依据
  - 新建NAT过程的确认应充分依据国家法律法规和技术标准。可依据的管理规范和技术标准包括：《血站质量管理规范》、《血站实验室质量管理规范》、《实验室生物安全通用要求》(GB19489-2008)、《生物安全实验室建筑技术规范》(GB50346)、《全国艾滋病检测技术规范》(2009)、《血站核酸检测试点实验室技术指导意见》2010等。



# 新建NAT 过程确认的VMP

- 确认方法
  - 包括预确认、同步确认和回顾确认。
    - 预确认：人员、文件、建筑设施和设备、试剂耗材、标本保存状态、试验分析性能、**LIS**应用功能、检测准确性（**EQAS**或**PT**活动）。
    - 同步确认：实验室消毒效果、记录体系的适用性等
    - 回顾性确认：实验室质量体系运行效果的监控指标有效性。
- 确认活动
  - 归纳不同层次的确认活动，明确每个确认活动的内容、责任相关方、预计时间进度以及最终需要产生的系统文件要求，形成更具体的确认计划和确认方案。





3.

## 新建NAT 实验室 过程确认实施



# NAT过程确认的实施

- 按照时间的顺序，实操阶段包含以下要素
  - 制定每个确认活动详细的确认计划和确认方案。
    - 确认计划：包括确认对象、确认地点、需确认的原因、确认阶段划分、确认时间表、团队成员及其职责等。
    - 确认方案：包括明确各个确认阶段（设计、安装、运行、性能确认）；所需设备与材料；拟采用的检测和测试程序，数据分析方法，应达到的目标及验收标准；应完成的确认记录等。
    - 如果两个确认活动存在相互制约关系，在进入下一个确认活动前需对上一个确认活动的结论进行审核批准。
    - 每个确认活动的结果也应得到最终审核批准。



# NAT过程确认的实施

- 确认方案中明确可接受标准
  - 1) 人员经过培训，经考核评估证明能够胜任。职责清晰。
  - 2) 实验室具有覆盖NAT检测全过程的质量文件体系，和实验室其它检测过程接口明确顺畅。
  - 3) 实验室各种设备的数量和状态能够满足实验室常规状态使用和应急状态使用。
  - 4) 试剂、质控品和试验耗材来源稳定。试剂运输和储存符合厂商要求，能够满足实验室应急使用。
  - 5) 标本质量符合NAT检测要求。试验的分析灵敏度、特异性等试验特性满足试剂说明书的要求。



# NAT过程确认的实施

- 确认方案中确认可接受标准
  - 6) LIS系统满足NAT 检测过程的功能需求。与MIS信息传递无误顺畅。
  - 7) 实验室设计符合基因扩增实验室的设计原则，符合《血站核酸检测试点实验室技术指导意见》的要求。实验室消毒措施能有效防止交叉污染。
  - 8) 记录体系满足所有可回溯性要求。
  - 9) 具有可指示实验室质量体系运行效果的监控指标。
  - 10) 参加国家级室间质评活动且成绩合格。



# NAT过程确认的实施

- 建立实验室用户需求规格说明
  - 应满足国家法规要求，能够完成常规工作和应急工作
  - 分为功能性需求和非功能性需求。以拟购置新的检测设备为例，
    - 功能需求包括：1) 设备的外观尺寸、重量适合放置在用户实验室；2) 设备数量满足实验室常规使用和应急使用；3) 设备的自动化程度满足实验室要求；4) 设备通量和检测速度满足实验室检测周期的要求；5) 实验室能够满足设备运行所需的水、电、网、环境温度控制等要求。
    - 非功能需求包括：1) 设备需有国家批准的资质；2) 设备性能能够满足国家要求等。只有反复论证、充分识别且不断更新实验室需求规格说明，才能保证确认活动的效率和效果。



# NAT过程确认的实施

- 保持动态的确认活动识别
  - 确认不是一次性活动，而是一个持续的过程。
  - 确认活动在实施的过程中产生了非预期的确认结果，下一个确认活动需要依据前一个活动的结果实施重新设计和调整，以达到能够证明过程运行有效的目的。



# NAT过程确认的实施

- 发挥多方配合积极沟通的作用
  - 新建NAT过程确认活动涉及多个相关部门和人员
    - 血站的最高管理者
    - 实验室人员
    - 相关业务和保障部门
    - 外部职能部门，如设备试剂供应商、室间质评组织者和行政管理部門。
  - 实验室主管的作用
    - NAT过程的拥有者，确认活动的总协调
    - 组织建立实验室需求规格说明
    - 组织编制确认计划和方案
    - 协调各个部门的职责落实
    - 监控确认活动的进程，确保现有血液检测过程不受影响
    - 向最高管理者报告确认实施情况，以获得NAT过程确认所需的资源。



# NAT过程确认的实施

- 按阶段递进实施。
  - 1) 安装确认（IQ）通常涉及设备和软件的安装验证，具体包括用电安全、安全事项、安装地点和维护/校准计划，
  - 2) 运行确认（OQ）是对流程、设备和设施在超出运行范围外条件的验证，其评估依据是用户需求产生的技术参数。OQ将做一系列测试，以证明系统的完整性和功能性，包括在极端条件下的运行能力。





# NAT过程确认的实施

- 按阶段递进实施
  - 3) 性能确认（PQ） 实测阶段。是根据用户需求，证明流程、设备或设施在常规运行条件下的运行状态，评估设备或过程的实际使用效果，评估运行结果是否符合既定标准。
    - 过程中关键设施、设备的性能确认
    - 对过程本身的性能确认（PPQ）。过程性能确认实际上是将过程中已经完成确认的相关设施、设备以及操作过程的人员，与常规生产过程、控制程序结合在一起，来产生常规化的批量产品的活动。



# NAT过程确认的实施

- 形成确认报告。
  - 当确认活动完成时，应准备最终的确认报告，该报告是参照确认方案对所有测试结果的总结。确认报告应得出关于过程确认状态的结论（确认是否成功），并应由确认小组和适合的管理层审核并批准。



4.

# NAT过程的运行阶段 确认状态的保持



# NAT过程运行阶段确认状态的保持

- 对NAT过程的监控

- 目的

- 使该过程始终保持在常规化生产的受控状态(即已确认的状态)。

- 方法

- 采用多个能够反应其过程状态的，具有质量特征的指标
    - 应定期对监控指标进行收集、分析，及时发现NAT过程的不稳定因素和偏差，及时采取纠正措施，使NAT过程保持在受控状态。
    - 必要时应实施再确认。
    - 随着NAT过程运行状况的稳定，质量监控指标的接受标准可以调整。



# NAT实验室过程监控指标

- 以使用PROCLEIX® TIGRIS® System 的实验室为例
  - 总体指标
    - 检测量
    - 联检阳性率
    - 联检单阳性率
    - 联检单阳性标本鉴别阳性率
  - 检测过程相关指标
    - 室内质控失控率
    - 无效检测列表率
    - 有效列表的无效检测率
    - 无效检测原因分类
    - 环境监控阳性率
  - 资源相关指标
    - 设备平均故障率
    - 试剂消耗率



# NAT过程运行阶段确认状态的保持

- NAT过程的变更
  - 过程微小改变的累积效应
  - 针对过程的任何改变实施变更控制和风险管理。评估包括程序、设备、人员等方面的改变和影响，以确定这些改变和影响并识别再确认的范围。
  - 在实施过程变更前应通过正式申请、文件化，并得到批准，应保留相关记录。



# NAT过程运行阶段确认状态的保持

- 保持NAT过程处于持续受控状态。
  - 采用统计学方法，使用适当的定量、定性数据分析工具和技术（例如**SPC**），对一系列过程监控指标进行收集，实施趋势分析。
  - 对设施、设备的主动分级维护
  - 定期对操作人员的能力实施评估和考核，也是保持操作人员工作状态的方式。
  - 应鼓励操作人员与部门主管及时提供和反馈过程性能的相关信息，共同讨论可能的过程趋势或非预期的过程变异。



# NAT过程运行阶段确认状态的保持

- NAT过程的再确认
  - 周期性再确认
    - 在确认总计划中即得以明确。
  - 因变更引发的变更性再确认
    - 当发生可能影响过程、程序、检测质量的变更时，可引发变更后再确认活动，可以根据所发生变更的意义和特性确定再确认的时机和程度。







谢谢

