



中华人民共和国医药行业标准

YY / Txxxxx—xxxx

体外诊断医疗器械建立计量溯源性的实施指南 第1部分：溯源至SI单位

In vitro diagnostic medical devices — Practical
guidance for establishing metrological traceability of
values—

Part 1:Traceable to SI units

xxxx-xx-xx发布

xxxx-xx-xx实施

国家药品监督管理局发布

目录

前言	3
1 范围	4
2 规范性引用文件	4
3 术语和定义	4
4 符号和缩略语	6
5 计量溯源性的建立	7
5.1 溯源至参考测量程序的校准层级结构	7
5.2 参考测量程序的要求和选择	9
5.3 二级校准品、CRM或其它可互换参考样品的要求和选择	9
5.4 制造商选定测量程序的要求和选择	10
5.5 制造商工作校准品的要求	10
5.6 制造商选定MP或参考测量程序为制造商工作校准品赋值	10
5.7 制造商工作校准品赋值确认	11
5.8 制造商常设MP的要求和选择	11
5.9 终端用户IVD MD校准品的要求	11
5.10 制造商常设MP为终端用户IVD MD校准品赋值	11
5.11 终端用户IVD MD校准品赋值确认	12
6 不确定度的评定	12
7 使用说明中提供的计量溯源性信息	12
附录A	13

前言

YY/T 《体外诊断医疗器械建立计量溯源性的实施指南》，由下列部分组成：

—体外诊断医疗器械建立计量溯源性的实施指南第1部分：溯源至SI单位

—体外诊断医疗器械建立计量溯源性的实施指南第2部分：溯源至国际约定校准品或国际一致化参考物质

—体外诊断医疗器械建立计量溯源性的实施指南第3部分：溯源至制造商内部自定义参考物质

本文件为YY/T 的第1部分。

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件作为GB/T 21415—20XX/ISO17511:2020《体外诊断医疗器械建立校准品、正确度控制物质和人体样品赋值的计量溯源性要求》的补充文件。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC136）归口。

本文件起草单位：XXXXX

本文件主要起草人：XXXXX

体外诊断医疗器械建立计量溯源性的实施指南

第1部分：溯源至SI单位

1 范围

本文件提供了建立校准品、正确度控制物质和人体样品赋值计量溯源性时溯源至SI单位的实施指南。

本文件适用于体外诊断医疗器械（IVD MD）制造商、医学参考和校准实验室对可溯源至SI单位的定量检验系统建立校准品、正确度控制物质和人体样品赋值计量溯源性。

本文件不适用于结果报告为名义标度和序数标度的体外诊断检验系统的性能评价，例如用于血细胞鉴定、微生物分型、核酸序列鉴定、尿液颗粒鉴定，结果报告为阴性、阳性或1+、2+、3+的体外诊断检验系统。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 17511 体外诊断医疗器械建立校准品、正确度控制物质和人体样品赋值的计量溯源性要求

（In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples）

ISO 15193 体外诊断医疗器械-生物源性样品中量的测量-参考测量程序的表述和内容的要求（In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin—Requirements for content and presentation of reference measurement procedures）

ISO 15194 体外诊断医疗器械-生物源性样品中量的测量-有证参考物质及支持文件内容的要求（In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin—Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation）

ISO 15195 实验室医学—使用参考测量程序的校准实验室的能力要求（Laboratory medicine—Requirements for the competence of calibration laboratories using reference measurement procedures）

JJF 1059.1 测量不确定度评定与表示（Evaluation and Expression of Uncertainty Measurement）

YY/T 1709 体外诊断试剂用校准品测量不确定度评定（Evaluation of measurement uncertainty of calibrators for in vitro diagnostic kits）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

ISO和IEC维护的用于标准化的术语数据库地址如下：

3.1

计量溯源性 metrological traceability

通过文件规定的不间断的校准链, 测量结果能够与参考标准联系起来的特性, 校准链中的每项校准均会引入测量不确定度。

注1: 本定义中的参考标准可能是实际实现的测量单位的定义, 或包括非序量测量单位在内的测量程序, 或者是测量标准。

注2: 计量溯源性要求建立校准层级结构。

注3: 参考标准的技术规范必须包括在建立校准层级结构时使用该参考标准的时间, 以及关于该参考标准的任何计量信息, 如在校准层级结构中的第一次校准是何时进行的。

注4: 对于在测量模型中具有一个以上输入量的测量, 每个输入量本身宜是经过计量溯源的, 并且其校准层级结构可形成一个分支结构或网络。为每个输入量建立计量溯源性所作的努力宜与对测量结果的贡献相适应。

注5: 测量结果的计量溯源性不能保证测量不确定度满足给定的目的, 也不能保证不发生错误。

注6: 两个测量标准之间的比较, 如果用于核查以及必要时修正一个测量标准的量值和测量不确定度时, 可视为一种校准。

注7: 国际实验室认可合作组织(ILAC)认为证实计量溯源性的要素是向国际测量标准或国家测量标准(溯源的不间断的溯源链、文件规定的测量不确定度、文件规定的测量程序、认可的技术能力、向SI的计量溯源性以及校准间隔(见ILAC P10:01/2013))。

注8: “溯源性”有时是指“计量溯源性”, 有时也用于其他概念, 诸如“样品可追溯性”、“文件可追溯性”或“仪器可追溯性”等, 其含义是指某项目的历程(“轨迹”)。所以, 当有产生混淆的风险时, 最好使用全称“计量溯源性”。

注9: 关于上述条目的注4, VIM 2.50将测量模型中的输入量定义为必须测量的量, 或能够通过其他方式获得其值的量, 以便计算被测量的测得量值。

示例: 规定温度下钢条的长度为被测量, 而环境温度、观察到的钢条长度和钢条的热膨胀系数是测量模型中的输入量。

[来源: ISO17511:2020 3.31]

3.2

一级参考测量程序 primary reference measurement procedure, primary RMP

不必与同类量的测量标准比较获得测量结果的参考测量程序(RMP)。

示例: 将烧杯加水的质量减去最初空烧杯的质量, 得到通过移液管转移到烧杯中的水的质量, 然后使用实际水温的單位体积质量(质量密度)校正质量差, 从而测量20℃下50mL移液管转移水的体积。

注: 此处使用的术语“一级RMP”是指一套完整详细的测量说明, 而由物质的量咨询委员会(CCQM)定义的术语“一级测量方法”是对测量原理或测量方法的一般性描述, 涵盖各种程序。

[来源: ISO17511:2020 3.36]

3.3

参考测量程序 reference measurement procedure, RMP

被接受作为提供适合下列预期用途的测量结果的MP，预期用途包括评价测量同类量的其他测量程序测得量值的测量正确度）、校准）或表征RMs。

注：ISO 15193中描述了对IVD MDs校准层级结构中RMP的要求。

[来源：ISO17511:20203.40]

3.4

校准层级结构 calibration hierarchy

从参考标准到最终测量系统之间校准的次序，其中每一层级校准的结果依赖于上一层级校准的结果。

注1：沿着校准的次序,测量不确定度必然逐级增加。

注2：校准层级结构由一个或多个测量标准和按MPs操作的测量系统组成。

注3：两个测量标准之间的比较，如果用于核查以及必要时修正一个测量标准的量值和测量不确定度时，可视为一种校准。

注4：在本文件中,校准层级结构被定义为使用指定的MPs和RMs次序（如可获得,由同种量的较高等级RMs和/或MPs校准）为样品被测量赋值过程的详细描述。

注5：出于此定义的目的，样品包括人体样品以及校准物质、EQA样品或其他RMs。

[来源：ISO17511:2020 3.5]

3.5

参考物质的互换性 commutability of a reference material

RM的特性，表现为两个MPs针对该物质的某一规定量进行测量所得结果之间的关系，与针对其他指定物质的同一规定量进行测量所得结果之间的一致程度。

注1：RM的特性，表现为两个MPs针对该物质的某一规定量进行测量所得结果之间的关系，与针对其他指定物质的同一规定量进行测量所得结果之间的一致程度。

注2：在对RM进行互换性评价时，推荐对所有适用的MPs进行比较。

注3：测量结果的一致性程度是依据该RM预期用途的适用性来定义的。

注4：互换性声明仅限于在特定比较中指定的MPs。

[来源：ISO17511:2020 3.10]

4符号和缩略语

下列符号和缩略语适用于本文件。

IVD MD：体外诊断医疗器械

MP：测量程序

RMP:参考测量程序

RM:参考物质

CRM:有证参考物质

EQA:室间质量评价

JCTLM:国际检验医学溯源联合委员会

5 计量溯源性的建立

ISO17511:2020^[1]规定了建立体外诊断医疗器械校准品、正确度控制物质和人体样本赋值计量溯源性所需的技术要求和文件要求，描述了6种模型校准层次结构（ISO17511:2020 5.2至5.7中称作情形）。在IVD MD制造商校准品、正确度控制物质和人体样本赋值计量溯源性建立的实践中，ISO17511:2020中的情形5.2、5.3和5.4模式能确保检测结果溯源至SI单位。

5.1 溯源至参考测量程序的校准层级结构

ISO17511:2020中能溯源至参考测量程序的校准层次结构有3种：

情形1:具有RMP和一级RMs，被测量可溯源到SI单位，如电解质，代谢物，药物，非肽激素类等。校准层次结构见图1。

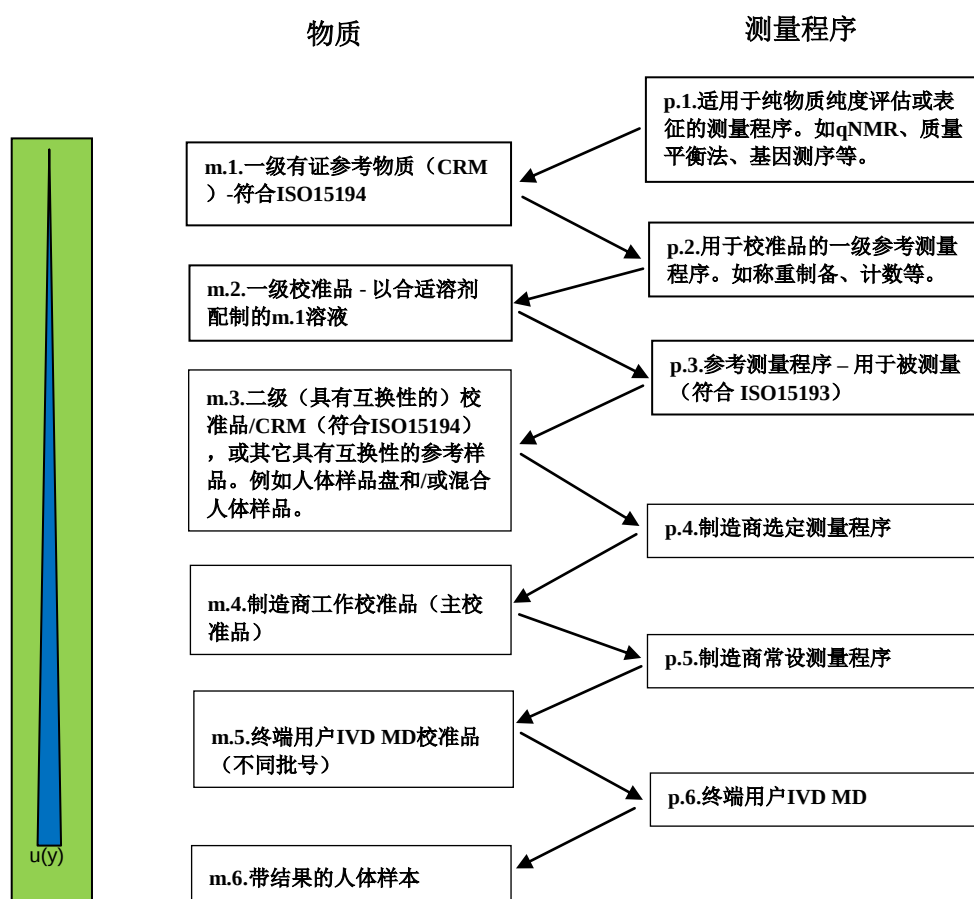


图1 校准层级结构-完整计量溯源至SI单位

情形2：被测量由一级RMP定义，没有一级RMs，可溯源到SI单位，如酶催化活性浓度等。校准层次结构见图2。

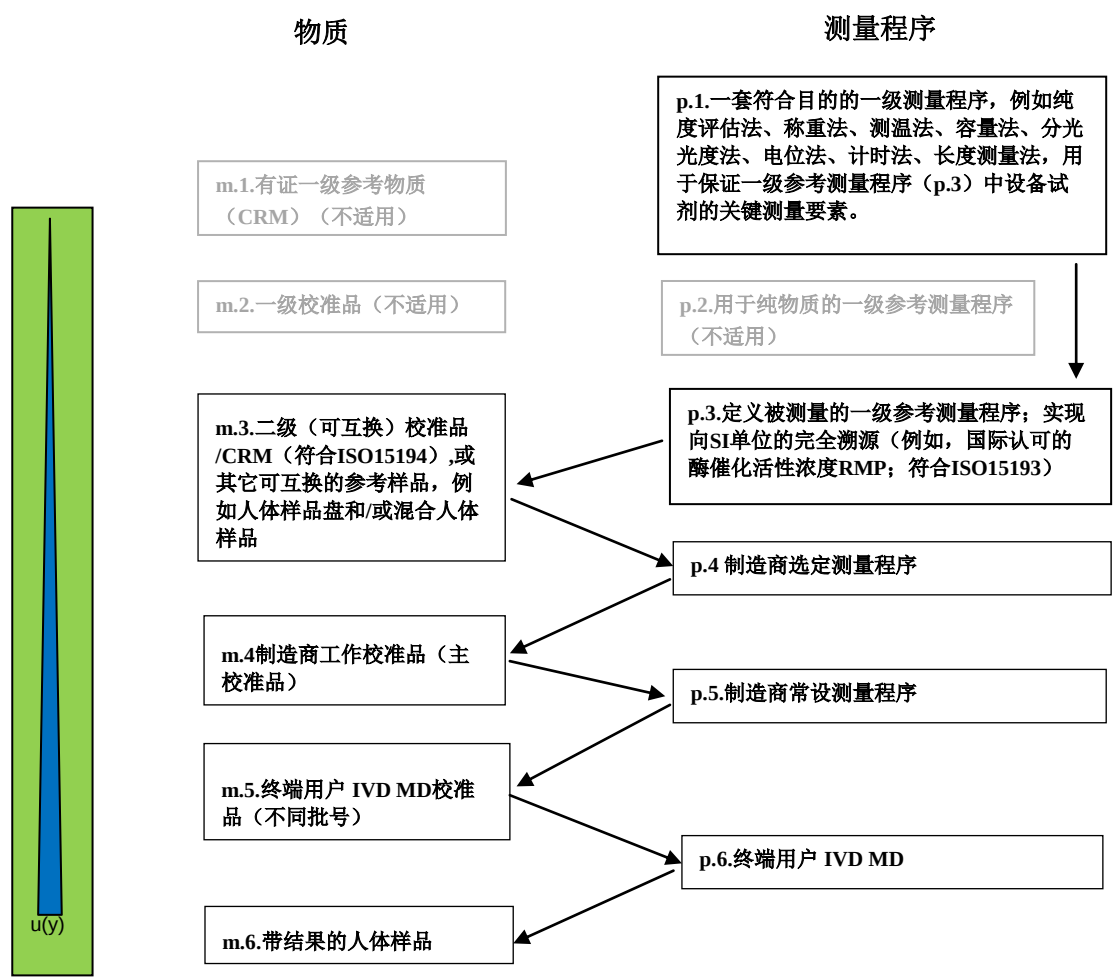


图2 校准层次结构-由RMP定义被测量，但无一级参考物质；溯源至SI单位

情形3：被测量由特定一级校准品校准的RMP定义，该特定一级校准品可溯源至SI单位，RMP检测被测量的部分（例如肽段或表位），而不是被测量的整个分子结构，如糖化血红蛋白。此类被测量也可溯源到SI单位，校准层次结构见图3。

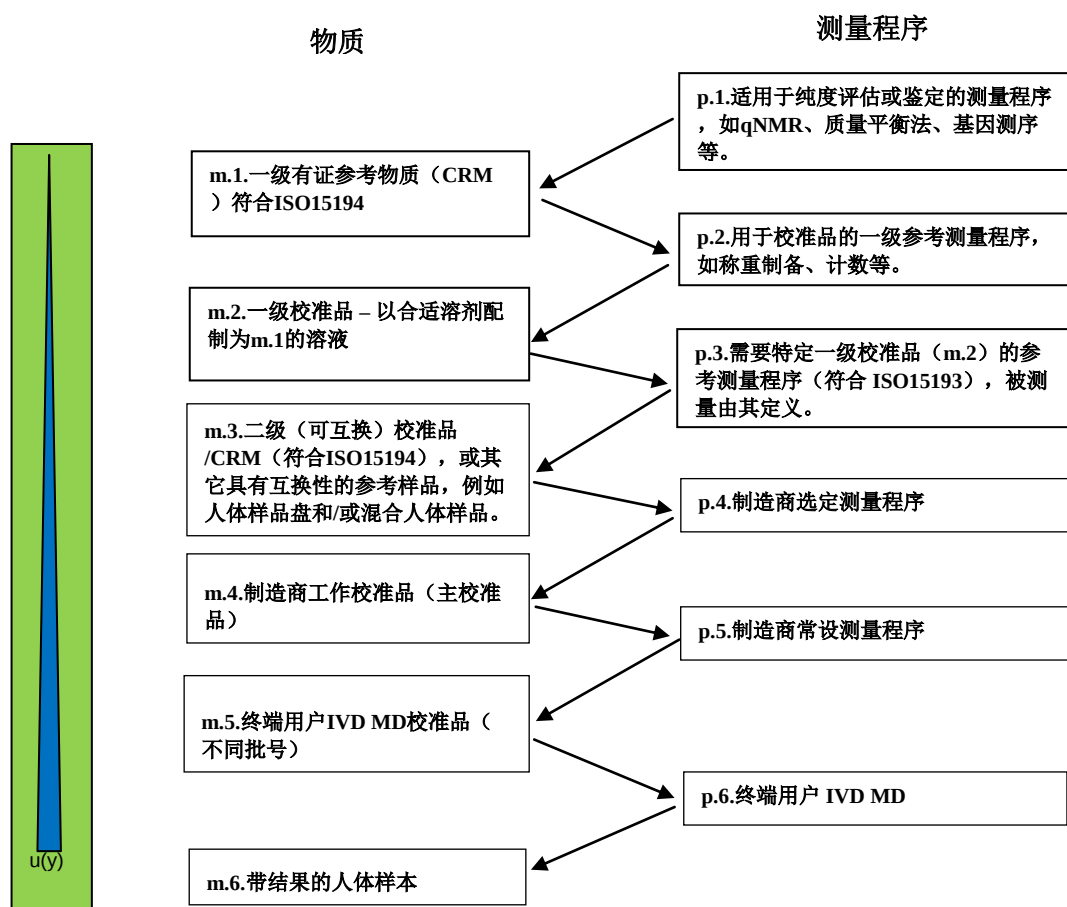


图3 校准层级结构-由特定一级校准品校准的RMP定义被测量；溯源至SI单位

5.2.参考测量程序的要求和选择

5.2.1参考测量程序由一级校准品校准，或是被测量定义的一级RMP，为具有复杂基质的二级校准品、CRM或其它可互换参考样品赋值，可溯源至SI单位。

5.2.2 参考测量程序的被测量应与终端用户IVD MD的被测量相同或者有明确的关系，并且应按ISO17511:2020 4.2所述内容描述参考测量程序的被测量。

5.2.3 应选择JCTLM等权威机构推荐的参考测量程序，选择的参考测量程序应符合ISO15193的要求。

5.2.4 IVD MD制造商或医学实验室用于校准品量值溯源的参考测量程序应确保方法性能满足要求。

5.2.5 IVD MD制造商或医学实验室未建立参考测量程序，可以选择符合ISO15195的参考测量实验室，为其提供参考测量服务。

例：通过JCTLM数据库中列出参考测量实验室的参考测量服务，可以独立证明符合ISO15195。

5.3.二级校准品、CRM或其它可互换参考样品的要求和选择

5.3.1 二级校准品、CRM或其它可互换参考样品的基质通常类似于终端用户IVD MD测量的人体样品，选择和使用时应确定这些物质在参考测量程序和制造商选定测量程序之间与人体样品是可互换的。

5.3.2 如果制造商或者医学实验室建立有参考测量程序，应优先选择符合预期用途的单人体样品盘用于参考测量程序与制造商选定测量程序之间的量值传递物质，在使用单人体样本盘进行量值传递时，可不必对单人体样本盘进行互换性确认。

5.3.3 如果造商或者医学实验室未建立参考测量程序或者参考测量服务不易获取，应优先选择符合ISO15194要求的CRM作为制造商选定测量程序的校准品。

5.3.4 如果不可获得符合ISO15194的CRM，或者可获得的二级校准品或CRM不能证明在参考测量程序和制造商选定测量程序之间与人体样品可互换，需通过应用校正因子或函数对二级校准品或CRM赋值进行修正，该二级校准品或CRM仍可作为制造商选定测量程序的校准品。

5.4.制造商选定测量程序的要求和选择

5.4.1 制造商选定MP是一个由二级校准品、CRM或其它可互换参考样品校准的测量系统，用于为制造商工作校准品赋值。

5.4.2 制造商选定MP的选择应与制造商工作校准品相适应，应确保制造商工作校准品在制造商选定MP和制造商常设MP之间与人体样品的互换性。

5.4.3 如果制造商工作校准品在参考测量程序和制造商常设MP之间与人体样品是可互换的，校准层架结构中的制造商选定MP和二级校准品、CRM或其它可互换参考样品步骤则可以省略。

5.4.4 制造商选定MP可以是与终端用户IVD MD相同的原理和测量方法，但在更精确控制条件下的操作（如大量复现或更严格的控制系统），也可以是与RMP相同的原理和测量方法。

5.5制造商工作校准品的要求

5.5.1 制造商工作校准品通常是一种基体类似于终端用户IVD MD测量的人体样品的物质，例如人体样品盘或系列混合人体样品，以及人工基质的加标样品等。

5.5.2 制造商工作校准品应由制造商选定MP赋值或者由参考测量程序赋值。由制造商选定MP赋值时，应确定工作校准品在制造商选定MP和制造商常设MP之间与人体样品的互换性。由参考测量程序赋值时，应确定工作校准品在参考测量程序和制造商常设MP之间与人体样品的互换性。

5.5.3 制造商工作校准品用于制造商常设MP的校准，制造商应评估工作校准品的量值与制造商IVD MD测量区间的适应性，同时应保证其在预期使用期间的稳定性和均匀性。

5.5.4 应详细描述制造商工作校准品的制备过程，以便制备具有相似特性的替换批物质。

5.6制造商选定MP或参考测量程序为制造商工作校准品赋值

5.6.1 制造商工作校准品赋值方式取决于工作校准品与人体样品的互换性。

5.6.2如果制造商工作校准品在参考测量程序和制造商常设MP之间与人体样品具有互换性，由参考测量程序直接为制造商工作校准品赋值。

5.6.3如果制造商工作校准品在参考测量程序和制造商常设MP之间与人体样品不具有互换性，则应评估工作校准品在制造商选定MP和制造商常设MP之间与人体样品的互换性。如果互换性评估通过，则由制造商选定MP直接为制造商工作校准品赋值，如果如果互换性评估不通过，应使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的制造商工作校准品赋值的校正系数或校正函数，并纠正由于不互换性而产生的任何偏差。

5.7制造商工作校准品赋值确认

应按ISO17511:2020 4.8所述内容确认制造商工作校准品的赋值。

5.8制造商常设MP的要求和选择

5.8.1 制造商常设MP是一个由制造商工作校准品校准并确认了分析选择性的MP，用于为终端用户IVD MD校准品赋值。

5.8.2 制造商常设MP与终端用户IVD MD方法学原理应尽可能相似，分析选择性尽可能相同，制造商常设MP的性能特征应满足预期目的。

5.9终端用户IVDMD校准品的要求

5.9.1终端用户IVD MD校准品可以是基体类似于终端用户IVD MD测量的人体样品的物质（如混合人体样品），也可以是人工基质的加标样品等。

5.9.2 终端用户IVD MD校准品应由制造商常设MP赋值，并用于校准终端用户IVD MD。

5.9.3 终端用户IVD MD校准品通常成批生产，批内以及瓶间的均匀性应能满足性能要求且在制造商规定效期时间内维持保证量值的稳定性。

5.10制造商常设MP为终端用户IVD MD校准品赋值

5.10.1终端用户IVD MD校准品赋值方式取决于终端用户IVD MD校准品在制造商常设MP（和终端用户IVD MD之间与人体样品是否具有互换性。

5.10.2 如果制造商常设MP和终端用户IVD MD方法学原理和分析选择性基本一致，终端用户IVD MD校准品在这两个测量程序间与临床样本基本具有互换性，可以直接用制造商常设MP为终端用户IVD MD校准品赋值。

5.10.3 如果终端用户IVD MD校准品在制造商常设MP和终端用户IVD MD之间与临床样品不具有互换性，应使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的终端用户IVD MD校准品赋值的校正系数或校正函数，并纠正由于不互换性而产生的任何偏差。

5.11终端用户IVD MD校准品赋值确认

应按ISO17511:2020 4.8所述内容确认终端用户IVD MD校准品的赋值。

6不确定度的评定

根据JJF1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》^[4]和YY/T1709-2020《体外诊断试剂用校准品测量不确定度评定》^[5]评定制造商工作校准品和终端用户校准品的不确定度。

7使用说明中提供的计量溯源性信息

应符合ISO18113体外诊断医疗器械——制造商提供的信息（标示）——第2部分专业用体外诊断试剂7.5之要求^[6]。

附录A
(资料性附录)

IVDMD制造商校准品溯源至参考测量程序举例

A.1引言

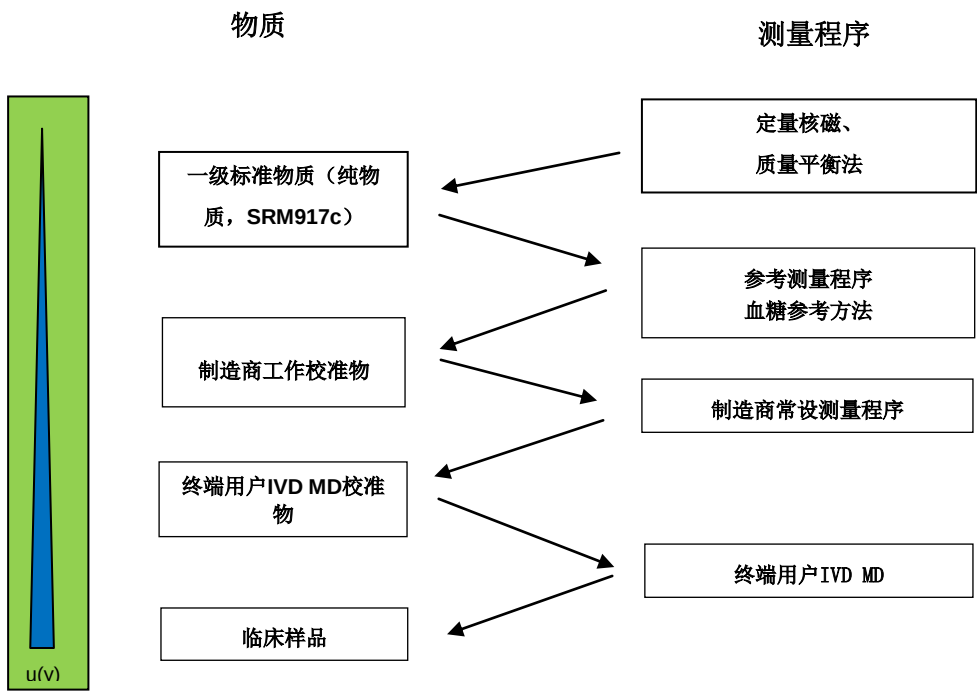
以下示例描述了IVDMD制造商校准品溯源至参考测量程序的一种可能方式。对于特定的被测量IVDMD也可能制定其他方式。不应将此示例视为推荐的方法。

A.2被测量的描述

本被测量是人血清中的葡萄糖（glucose,Glu）,单位为mmol/L。葡萄糖含五个羟基，一个醛基，是一种多羟基醛，分子式为C₆H₁₂O₆。血液葡萄糖测定在评估机体糖代谢状态、诊断糖代谢紊乱相关疾病，指导临床医师制定并适时调整治疗方案等方面具有重要价值。

A.3 校准层级结构

制造商Glu产品的校准层级结构见图A.1。



图A.1-制造商Glu产品的校准层级

A.4. 参考测量程序的选择

YY/T×××××—××××

人血清中的葡萄糖具有参考测量程序（符合ISO 15193），JCTLM列表推荐的参考测量程序有紫外分光光度法、ID-GC-MS法和ID-LC-MS/MS法，制造商基于实验室现有的条件，选择紫外分光光度法作为RMP，参考方法的文献为：《Laboratory Procedures used the Clinical Chemistry Division Centers for Disease Control for the Second Health and Nutrition Examination Survey (HANES II) 1976-1980, Neese, JW, et al., HEW Pub No. (CDC) 77-8330, HEW, USPHS, CDC, 1976.》。

A.5制造商工作校准品

制造商工作校准品是采用单人体样本，其互换性、稳定性和均匀性满足预期使用要求。

A.6参考测量程序为制造商工作校准品赋值

制造商工作校准品在参考测量程序和制造商常设测量程序上与临床样本具有互换性，直接使用葡萄糖参考测量程序为制造商工作校准品赋值。

赋值实验方案设计为：

在3天中每天测量2瓶制造商工作校准品，每瓶工作校准品进行3个重复测量，每天对参考测量程序进行校准。在进行工作校准品测量前，先进行内部质量控制，需要符合要求。对测量结果进行统计，可以剔除3个重复测量结果中的单个离群值，若一个样品的所有3个结果都明显不同于其他测量日的结果，可以剔除全部这3个结果，将剩下的所有结果的平均值将作为制造商工作校准品赋值。

A.7制造商工作校准品的赋值确认

确认策略：按照ISO17511:2020 4.8所述内容，采用二级参考物质（具有互换性）确认工作校准品的赋值。

实验方案设计为：

用制造商工作校准品校准制造商常设MP，测量二级参考物质，二级参考物质每个浓度水平平行测6次，在进行二级参考物质测量前，对制造商内部质量控制和其他质量参数进行验证。对测量结果进行统计，可以剔除6个重复测量结果中的单个离群值，将剩下的所有结果的平均值作为二级参考物质测量浓度。计算二级参考物质测量浓度与其说明书中的靶值的相对偏倚，要求相对偏倚在 $\pm X\%$ 以内，可认为工作校准品赋值有效。

A.8制造商工作校准品不确定度评定

根据JJF1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》和YY/T1709-2020《体外诊断试剂用校准品测量不确定度评定》评定制造商工作校准品的不确定度。

A.9制造商常设MP的选择

制造商常设MP为：葡萄糖测定试剂盒（己糖激酶法）与生化分析仪器的组合系统。

A.10终端用户IVD MD校准品

制造商终端用户IVD MD校准品为自行研制的校准品，终端用户IVD MD校准品在制造商常设MP和终端用户IVD MD之间与临床样品不具有互换性，其稳定性和均匀性满足预期使用要求。

A.11终端用户IVD MD校准品的赋值

制造商终端用户IVD MD校准品不具有互换性，使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的终端用户IVD MD校准品赋值的校正系数或校正函数，并纠正由于不互换性而产生的任何偏差。

赋值实验方案设计为：

第一步：用制造商工作校准品校准制造商常设MP，测量终端用户IVD MD校准品，得到终端用户IVD MD校准品的初步赋值；

第二步：在同一仪器上，设置两个检测参数相同的通道1和通道2，通道1用工作校准品校准制造商常设MP，通道2用初步赋值的终端用户IVD MD校准品校准终端用户IVD MD，通道1和通道2同时测量40例系列浓度临床人体样本，在进行临床样品测量前，对制造商内部质量控制和其他质量参数进行验证；

第三步：根据通道1和通道2同时测量40例系列浓度临床人体样本的结果进行统计分析，确定初步赋值终端用户IVD MD校准品的校正系数或校正函数，通过校正系数或校正函数修正后的初步赋值即为终端用户IVD MD校准品赋值。

A.13制造商终端用户IVD MD校准品的赋值确认

确认策略：按照ISO17511:2020 4.8所述内容，采用二级参考物质（具有互换性）确认终端用户IVD MD校准品的赋值。

实验方案设计为：

用制造商终端用户IVD MD校准品校准终端用户IVD MD，测量二级参考物质，二级参考物质每个浓度水平平行测6次，在进行二级参考物质测量前，对制造商内部质量控制和其他质量参数进行验证。对测量结果进行统计，可以剔除6个重复测量结果中的单个离群值，将剩下的所有结果的平均值将作为二级参考物质测量浓度。计算二级参考物质测量浓度与其说明书中的靶值的相对偏倚，要求相对偏倚在 $\pm X\%$ 以内，可认为终端用户IVD MD校准品赋值有效。

A.13制造商终端用户IVD MD校准品不确定度评定

根据JJF1059.1-2012《测量不确定度评定与表示》和YY/T1709-2020《体外诊断试剂用校准品测量不确定度评定》评定制造商终端用户IVD MD校准品的不确定度。

参考文献

- [1] ISO 17511:2020 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples.
- [2] WS/T356-2011 基质效应与互通性评估指南
- [3] ISO 21151:2020 In vitro diagnostic medical devices — Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples.
- [4] JJF1059.1-2012 测量不确定度评定与表示
- [5] YY/T1709-2020 体外诊断试剂用校准品测量不确定度评定
- [6] ISO 18113-2:2022 In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling)
Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use.