



中华人民共和国国家标准

GB/T 19703—2020/ISO 15194:2009
代替 GB/T 19703—2005

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 15194:2009, IDT)

2020-11-19 发布

2021-12-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 有证参考物质支持文件特性的系统化格式	3
4.1 特性的格式	3
4.2 系统命名的结构	4
4.3 通俗名称	4
5 有证参考物质的特性、生产和定值	4
5.1 等级	4
5.2 特性	4
5.3 生产和定值	5
6 支持文件的内容	5
6.1 支持文件	5
6.2 标签	5
6.3 证书	5
6.4 定值报告	5
附录 A (资料性附录) 名义特性或序量的有证参考物质	12
参考文献	13

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 GB/T 19703—2005《体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量 参考物质的说明》，与 GB/T 19703—2005 相比，主要技术变化如下：

- 引入了 ISO 5725-2、ISO 17511:2003、ISO 18153、ISO Guide 31、ISO Guide 34、ISO Guide 35、ISO/IEC Guide 98-3:2008、ISO/IEC Guide 99:2007 的内容；
- 增加了“国际约定校准品”“参考物质”“有证参考物质”的术语和定义(见 3.3、3.4、3.5)；
- 增加了“5 有证参考物质的特性、生产和定值”条款内容(见第 5 章)；
- “5 参考物质的说明”修改为“6.4 定值报告”；
- 删除了“选择的合理性”条款内容(见 2005 年版的 5.6)；
- “5.9 验证”修改为“6.4.8 定值”；
- “5.12 供应商”修改为“6.4.11 研制机构”；
- 删除了“包装插页”条款内容(见 2005 年版的第 8 章)。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 15194:2009《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》。

与本标准中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- GB/T 3102(所有部分) 量和单位[(ISO 31(所有部分)]；
- GB/T 6379.2—2004 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第 2 部分：确定标准测量方法重复性与再现性的基本方法(ISO 5725-2:1994, IDT)；
- GB/T 15000.3—2008 标准样品工作导则(3) 标准样品 定值的一般原则和统计方法(ISO Guide 35:2006, IDT)；
- GB/T 15000.4—2019 标准样品工作导则 第 4 部分：证书、标签和附带文件的内容(ISO Guide 31:2015, IDT)；
- GB/T 15000.7—2012 标准样品工作导则(7) 标准样品生产者能力的通用要求(ISO Guide 34:2009, IDT)；
- GB/T 27418—2017 测量不确定度评定和表示 (ISO/IEC Guide 98-3:2008, MOD)；
- GB/T 27419—2018 测量不确定度评定和表示 补充文件 1：基于蒙特卡洛方法的分布传播(ISO/IEC Guide 98-3/Suppl.1:2008, IDT)；
- YY/T 0638—2008 体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质中酶催化浓度赋值的计量学溯源性(ISO 18153:2003, IDT)。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准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/TC 136)归口。

本标准起草单位：北京市医疗器械检验所、中国计量科学研究院、中生北控生物科技股份有限公司、国家卫生健康委临床检验中心、北京利德曼生化股份有限公司。

本标准主要起草人：李胜民、武利庆、金玲、张天娇、任轶昆。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为：

- GB/T 19703—2005。

引 言

在科学、技术和常规服务工作中,需要参考测量系统获得有用且可靠的测量结果,以使其具有可比性并最终在计量学上溯源至具有最高计量学水平的测量标准和/或测量程序。

参考物质是用来获得跨时空和不同测量程序之间的计量学溯源性的物质或设备,在一个较高的计量水平校准等级序列上就需要用到有证参考物质。

一个指定的有证参考物质应有一个支持文件,其中包括物质的来源、描述、测量结果、计量学溯源性、使用说明、稳定性数据和贮存条件以及健康和安全警告。本标准规定了这类物质及支持文件的内容的要求。

参考物质用于下述三种主要用途之一:

- a) 校准一个测量系统量的示值或用于其他参考物质的赋值;
- b) 验证或控制一个指定实验室或一批实验室所测量的值的正确度;

注:在ISO的术语中“正确度”与“偏差”“系统效应”和“系统误差”相关,而“准确度”与“正确度”和“精密度”有关,“精密度”与“标准差”“变异系数”“随机效应”和“随机误差”有关。

- c) 评价一个新的测量程序的性能。

一个参考物质赋值结果的最大可接受测量不确定度依赖于包括参考物质在内的测量程序所测得的量值的要求。

由于参考物质的正确使用依赖于对它的描述,所以有必要对参考物质的文件进行规定。

ISO/IEC Guide 15 中列出了有标准可用的优点。

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

1 范围

本标准规定了有证参考物质及支持文件内容的要求,以使其被认为具有与 GB/T 21415—2008 一致的较高计量学水平。本标准适用于各类有证参考物质,包括原级测量标准、次级测量标准和用于校准或正确度控制的国际约定校准品。本标准同时提供了如何收集定值用数据,以及如何表示定值结果及其测量不确定度的要求。

本标准适用于赋值结果为差示值或比例量值的有证参考物质。附录 A 提供了有关名义特性和序量的信息。

本标准不适用于作为体外诊断测量系统组成部分的参考物质,但很多要素可能对其有帮助。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

GB/T 21415—2008 体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性(ISO 17511:2003,IDT)

ISO 31(所有部分)¹⁾ 量和单位(Quantities and units)

ISO 5725-2 测量方法与结果的准确度(正确度与精确度) 第2部分:标准测量方法的重复性和可再现性测定的基本方法[Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method]

ISO 18153 体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质中酶催化浓度赋值的计量学溯源性(In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in biological samples—Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned calibrators and control)

ISO Guide 31 标准物质 标准样品证书和标签的内容(Reference materials—Contents of certificates and labels)

ISO Guide 34 标准物质/标准样品生产者能力认可准则(General requirements for the competence of reference material producers)

ISO Guide 35 标准样品 定值的一般原则和统计学方法(Reference materials—General and statistical principles for certification)

ISO/IEC Guide 98-3:2008 测量不确定度表示指南(Guidance to the expression of uncertainty in measurement)(GUM:1995)

ISO/IEC Guide 99:2007 国际计量学词汇 基础通用的概念和相关术语(International

1) 目前 ISO 31 系列标准已被 ISO 80000 系列标准和 IEC 80000 系列标准所替代。

3 术语和定义

ISO/IEC Guide 99:2007 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

原级测量标准 primary measurement standard

原级标准 primary standard

量值及其测量不确定度是使用原级参考测量程序建立的测量标准。

示例:物质的量浓度的原级测量标准由将已知物质的量的化学成分溶解到已知体积的溶液中制备而成。

注 1: 改写 ISO/IEC Guide 99:2007, 5.4。

注 2: 原级标准的概念同等地适用于基本量和导出量。

注 3: 原级测量标准在校准链中作用的进一步解释参见 GB/T 21415—2008 和 ISO 18153。

3.2

次级测量标准 secondary measurement standard

次级标准 secondary standard

量值和测量不确定度是通过使用同类量的原级测量标准对其进行校准而建立的测量标准。

注 1: 次级测量标准与原级测量标准之间的这种关系可通过直接校准得到,也可通过一个经原级测量标准校准过的媒介测量系统对次级测量标准赋予测量结果。

注 2: 改写 ISO/IEC Guide 99:2007, 定义 5.5。

示例: NIST 1951b 冷冻人血清中的脂类的有证参考物质,是一个次级测量标准,是用 NIST 1911c 已知纯度的胆固醇有证参考物质校准得到的。

注 3: “测量标准”包括“参考物质”。

注 4: 校准链中次级测量标准作用的进一步解释参见 GB/T 21415—2008 和 ISO 18153。

3.3

国际约定校准品 international conventional calibrator

国际约定校准物质 international conventional calibration material

量值不能溯源至 SI 单位,但其赋值得到国际公认。

注 1: 量的定义与预期用途有关。

注 2: 改写 GB/T 21415—2008, 3.11。

3.4

参考物质 reference material; RM

在一项或多项特性上具有足够的均匀性和稳定性,用于校准、给其他物质赋值或提供质量保证的物质。

注 1: “参考物质”包括具有量以及名义特性的物质。

注 2: 改写 ISO/IEC Guide 99:2007, 5.13。

示例 1: 仅用于校准的被赋予了胆固醇物质的量浓度的人血清,包含了一个量。

示例 2: 含有特定的核酸序列 DNA 的化合物包含了一个名义特性。

注 3: 这个定义中,值既包括“量值”,也包括“名义特性值”。

注 4: 有些参考物质的量值计量溯源到计量单位制以外的某个测量单位。这类物质包含有抗体溯源至世界卫生组织指定的国际单位(IU)。

注 5: 参考物质有时与特制装置是一体化的,例如:

——置于透射滤光器支架上的已知光密度的玻璃;

——安放在显微镜载玻片上尺寸一致的小球;

——微孔板阅读仪的校准板。

3.5

有证参考物质 certified reference material; CRM

附有由权威机构发布的文件,提供使用有效程序获得的具有不确定度和溯源性的特性值的参考物质。

注 1: 改写 ISO/IEC Guide 99:2007, 5.14。

示例:用于校准品或正确度控制物质的在附带证书中给出赋予的量值和测量不确定度的胆固醇人血清。

注 2: 在定义中,不确定度既包括“测量不确定度”,也包括“名义特性的不确定度”,例如序列和鉴定,以概率表示。溯源性既包括量值的“计量学溯源性”,也包括“名义特性的追溯性”。

注 3: “有证参考物质”是“参考物质”之下的一个特殊概念。

3.6

基质 matrix

一个物质系统中除被分析物之外的所有成分。

3.7

基质效应 matrix effect

独立于被分析物质存在的对测量和测得的量值产生影响的样品特性。

注 1: 某个基质效应的明确的原因即为一个影响量。

注 2: 某个基质效应依赖于测量程序中所描述的详细的测量步骤。

示例:样品的黏度可影响火焰发射光度计对血浆中钠离子“物质的量”浓度的测量。

3.8

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

参考物质的特性,对于给定参考物质的规定量,由两个给定测量程序所得测量结果之间关系与另一个指定物质所得测量结果之间关系的一致程度。

注 1: 定义中给定参考物质通常是校准品,而另一指定物质通常是日常用的样品。

注 2: 定义中涉及的两个测量程序,依据校准等级关系,通常一个是校准等级中参考物质上一等级的,而另一个是参考物质(校准品)下一等级的。

注 3: 改写 ISO/IEC Guide 99:2007, 5.15。

3.9

报告 report

给出一个参考物质详细信息文件,是证书包含内容的补充。

4 有证参考物质支持文件特性的系统化格式

4.1 特性的格式

4.1.1 系统

系统是物质本身或其特定的部分。

示例:复溶后冻干血浆中 17β -雌二醇的有证参考物质,复溶后的冻干血浆作为系统,含有认定的物质的量浓度及测量不确定度的 17β -雌二醇作为成分;以复溶后冻干溶血液为基质, β 链血红蛋白中 N -(1-脱氧果糖-1-基) β 链血红蛋白的有证参考物质,复溶后冻干溶血液作为物质, β 链血红蛋白作为系统,经认定的物质的量分数和测量不确定度的 N -(1-脱氧果糖-1-基) β 链血红蛋白作为成分。

4.1.2 成分

系统中任何相关的成分,也称为被分析物,应按照国家所接受的命名法进行命名,应包括任何必要的标示,相对分子质量或摩尔质量,氧化态,包含的多种组成形式,酶的 EC 号等。

示例:脂肪酸羧酸盐(C10 至 C26,非酯化型),纤维蛋白原(340 000),铁($\text{Fe}^{2+} + \text{Fe}^{3+}$),乳酸脱氢酶(E.C.1.1.1.27)同工酶 I,碱性成纤维细胞生长因子(人,重组型 DNA)。

4.1.3 量的类型

应对量的类型进行说明,例如质量、物质的量、分数、物质的量浓度等。如果成分和系统之间不能以简单的关系进行说明,则应参照测量程序。

注:ISO 31 和 IFCC、IUPAC 的出版物中给出了“量的类型”的适当名称和符号。

4.1.4 量值

4.1.4.1 如果特性是差示(例如摄氏温度)或者是比例量(例如热力学温度),其量值应由数值及其测量单位的乘积构成,并伴有测量不确定度。

4.1.4.2 如果测量不确定度的第一个有效数字是 1 或 2,则测量不确定度的有效数字位数保留两位,其他情况下测量不确定度的有效数字位数保留 1 位;同时量值的有效数字位数应与测量不确定度的末位对齐。如果在小数点任一侧的位数多于 4 位数,宜从小数点开始,向左或向右每 3 位数为的一组以空格分开。

4.1.4.3 只要可能所选择的测量单位应是 SI 单位或其他国际上接受的测量单位。

4.1.4.4 测量不确定度的计算和表达应与 ISO/IEC Guide 98-3:2008 一致。

4.2 系统命名的结构

一个系统名称和值应由 4.1 中规定要素组成。

示例 1:一个血细胞分析仪用校准品的系统名称可以是校准用次级参考物质(负责机构 NN;产品号 4132),例如:

——红细胞;数字浓度 = $(4.71 \pm 0.09)10^{12}/L$;平均和扩展不确定度($k=2$,置信水平为 0.95)。

——白细胞;数字浓度 = $(6.52 \pm 0.25)10^9/L$;平均和扩展不确定度($k=2$,置信水平为 0.95)。

——血小板;数字浓度 = $(240 \pm 12)10^9/L$;平均和扩展不确定度($k=2$,置信水平为 0.95)。

示例 2:有证参考物质(人血清;BCR;CRM303)—钙(Ca^{2+});物质的量浓度(复溶) $c = 2.472 \text{ mmol/L}$ ($U = 0.019 \text{ mmol/L}$, $k=2$),此处 U 指使用包含因子 k 的扩展测量不确定度。

4.3 通俗名称

通俗名称应由系统名称省略掉对理解有证参考物质在测量中的功能所不必要的要素后的部分组成。

示例:4.2 示例 1 给出的物质的普通形式的通俗名称可以是:

——“校准品(负责机构 NN;产品号 4132)—红细胞、白细胞和血小板”;

——“校准品(负责机构 NN;产品号 4132)—血细胞”。

相应工业产品的通俗名称可以是:

——“校准品(公司 NN;产品号 4132;批号 4132-2)—血细胞。”

5 有证参考物质的特性、生产和定值

5.1 等级

“参考物质”被视为一种类型的“测量标准”,具有较高计量学水平的参考物质应依照测量标准在 GB/T 21415—2008 或 ISO 18153 给出的给定量的参考测量系统中的位置进行分类:

- a) 原级测量标准(见 3.1);
- b) 次级测量标准(见 3.2);
- c) 国际约定校准品(见 3.3)。

5.2 特性

有证参考物质应具有计量学、互换性特性,允许在校准等级序列中作为较高等级计量学水平的测量

标准,或根据 GB/T 21415—2008 或 ISO 18153 的要求作为较高计量学水平上的正确度控制物质。

5.3 生产和定值

有证参考物质应依据 ISO Guide 34 的质量体系要求进行生产,并依据 ISO Guide 35 进行定值。

有证参考物质作为校准或正确度控制物目的的适宜性应经过评价互换性来评估,其与 6.4.4 和 6.4.9 中所述的预期用途一致。相关的信息应在证书中或支持性文件中给出。

6 支持文件的内容

6.1 支持文件

每一个有证参考物质产品单元的包装应有牢固的标签。

有证参考物质应附有证书,另外有证参考物质可附有定值报告或应从有证参考物质生产者得到完整定值报告的所有适用信息。

6.2 标签

标签上提供的信息宜只为识别有证参考物质服务,宜限于生产者名称、物质的名称、生产者针对物质的识别代码,若识别代码不能区分批次则应标明批号以及健康与安全相关警示。详见 ISO Guide 31, ISO 18113-2 和现行法律法规中关于危险品标签的规定。

注 1: 特性值最好不包含在标签中,以避免在未掌握证书中信息的情况下使用参考物质。

注 2: 标签可使用 EN 980 中给出的图形符号。

6.3 证书

证书中宜包括 ISO Guide 31 中规定的项目,至少应包括以下基本项目:

- a) 物质的名称;
- b) 生产者及生产者对有证参考物质赋予的识别代码,如果可能应包括有证参考物质的一个批识别码;
- c) 关于物质的一般性说明;
- d) 预期用途,包括与预期用途相关的物质的互换性信息;
- e) 运输信息及储存条件、正确操作和稳定性说明;
- f) 安全说明;
- g) 正确使用说明;
- h) 经认定的特性值,每一特性值均应附有测量不确定度说明(如适宜);
- i) 任何指示值或建议值;
- j) 获得特性值所应用的测量程序(包含量值依赖于测量程序的全部细节);
- k) 定值日期和有效期(如适宜);
- l) 引用的任何证书报告。

6.4 定值报告

6.4.1 总则

定值报告中的信息应至少包括表 1 中所列的必需要素。

注: 表 1 中所列要素的次序可以更改,适用时可以添加附加要素,如摘要。

表 1 有证参考物质定值报告中的主要要素(条款)

要素	类型	章条号
标题页	M	—
目录	O	—
前言	M	—
警告和安全性注意事项	M	6.4.2
引言	O	6.4.3
报告标题	M	—
有证参考物质应用范围	M	6.4.4
术语和定义	M	—
符号和缩略语	M	—
术语	O	6.4.5
一般特性	M	4.1,6.4.6
具体特性	M	4.1,6.4.7
定值	M	6.4.8
预期用途	M	6.4.9
使用说明	M	6.4.10
研制机构	M	6.4.11
参考文献	O	6.4.12
附录	M	6.4.13
发布和修订日期	M	6.4.14
标准中要素类型的符号:M 表示必备要素,O 表示可选要素		

6.4.2 警告和安全性注意事项

6.4.2.1 任何与有证参考物质及其使用有关的危险都应引起注意。应描述所有必要的预防措施(参见 ISO 14971、ISO/IEC Guide 51 和 ISO/IEC Guide 63)。应符合国家和地方的法律和法规。

6.4.2.2 在标准中给出的有证参考物质的警告和安全性注意事项应以粗体进行印刷,具体如下:

- a) 如果遇到的危险是由有证参考物质引起的,则应在紧接标准题目的下面写明,例如源于人体的物质原则上具有潜在传染性(尽管 HIV 抗体、乙肝表面抗原和丙肝病毒抗体试验阴性),放射性物质或致癌物;
- b) 在使用说明内容的下面作为警告性说明,例如使用平衡气体所做的测量(洞室气溶胶形成)。警告说明和安全性措施应不编号。
适用时宜引用对健康危害进行说明的源文本。

6.4.3 引言

引言中应包括下述项目,可以按照任何适当的次序进行描述:

- a) 按照 4.1 对有证参考物质进行系统性说明;
- b) 通过系统、成分、量的类型对有证参考物质预期要使用的测量中量的名称进行说明。

6.4.4 有证参考物质的应用范围

本章应规定主题和所包括的方面,声明适用性的限制。

注：本章可以包括：

- a) 当前的参考测量程序或当前普遍应用的常规测量方法或有证参考物质校准的测量程序；
- b) 已知的有证参考物质不适用的测量方法或测量程序；
- c) 有证参考物质中包含的影响量，例如药物、代谢物、添加剂、微生物生长；
- d) 按照特定测量程序，应对在生物学样品当中不必进行的有证参考物质所需的主要的预处理（例如冷冻干燥物质的复溶）进行说明。

6.4.5 术语

6.4.5.1 通则

本要素应对概念和术语的含义和使用方法进行说明，这些概念和术语有特定含义、预期读者不熟悉或是为一个明确的原因而从几种可能中选择其一。

注：“术语”章是“术语和定义”章（见表1），有时也是“符号和缩略语”章（见表1）的补充，这些术语有可能含在二者之一或二者之中。

6.4.5.2 命名

可测量的命名、拼写和结构应按照权威国际组织的最新建议而定。

量的类型的命名及符号和单位应依照国际标准，尤其是 ISO 31。

6.4.5.3 通俗名称

使用通俗名称时，应在第一次出现于文本中的系统名称后面的括号里进行注明。

6.4.6 一般特性

6.4.6.1 应说明初始物质的来源和性质。

6.4.6.2 应对影响最终混合物特性的初始物质的相关详细历史资料进行说明，例如捐献者的年龄和性别，血样中血清和凝血块在分离之前一起贮存的温度和时间，分离之后的贮存时间和温度。应包括安全方面的内容，例如对每个来源于人体的捐献物质进行的乙肝表面抗原、丙肝病毒抗体、HIV 抗体和其他的法规要求的感染性标记物的检测。

6.4.6.3 必要时为了参考物质的应用，应说明初始物质样品的制备细节。应描述包含杂质鉴定的纯化过程。

6.4.6.4 宜说明任何添加剂中的化合物和浓度或含量。

示例：在临床实验室中使用的有证参考物质中的添加剂包括抗凝剂、抗氧化剂、抗菌制剂、稳定剂、湿润剂和颗粒包被剂。

注：出于对知识产权或专利方面的考虑，有证参考物质的生产者能免于提供全部制备细节或添加剂的详细描述。

6.4.6.5 应对有证参考物质的物理状态和相进行说明，例如冻干血清。

6.4.6.6 应说明估算的样品自身及样品之间的均匀性及最小分析部分（见 6.4.8.3）。应说明评估有证参考物质的均匀性所使用的样本量和使用时的最小样本量。

示例：某一有证参考物质由冷冻干燥的组织粉组成，装入小瓶中。从 20 个小瓶的有证参考物质中各取出 3 份样品，每份 200 mg 样品，测定瓶内的均匀性。从冷冻干燥板上不同部位的 60 个小瓶中各取出一份 200 mg 样品，测定瓶间变异。使用说明中应说明“建议最小分析部分质量为 200 mg”。

6.4.6.7 如果适用，应对有证参考物质的物理形态进行描述，例如形状、尺寸、数目和总量。

示例：某一用于分光光度法的玻璃滤光片有证参考物质，预期作为参考源对分光光度计的吸光度值进行校准。它包括 3 个独立的滤光片和一个空的滤光片支架，10 mm×10 mm×50 mm。每个滤光片均有一个识别码。滤光片左上角已去除以标明放入金属支架中的正确位置。

6.4.6.8 应对所有使用的灭菌程序进行说明。

6.4.6.9 应规定容器和/或包装的类型、材料、密封性和大气环境。

6.4.6.10 应对有证参考物质的稳定性进行说明。应给出未开封容器的贮存条件,例如温度、湿度和光照。应说明规定条件下不稳定的时限。未来任何稳定性的检查都宜进行说明。有证参考物质在开封后有稳定性方面的限制条件时,应进行说明。

应对未开封容器的保质期进行说明。

注:此类有证参考物质通常包装在密闭包装中。

6.4.6.11 在制备、定值、处理、贮存和发放过程中所遵守的质量体系,应与按照 ISO Guide 34、ISO 13485、ISO 15195 或 ISO/IEC 17025 的要求是一致的。

6.4.6.12 应对任何与有证参考物质及其使用有关的危险和适当的详细预防措施进行说明(见 6.4.2)。

6.4.7 具体特性

6.4.7.1 如果一个有证参考物质的具体特性会影响任何有确定值的量,则应对其进行说明,说明的信息至少包含/符合 6.4.7.2~6.4.7.11 的规定。

6.4.7.2 如果可行,应按照 4.2 的要求对每一相关成分的分子组成、生物学或其生物学功能进行说明。

6.4.7.3 应对被赋值的量进行说明。

6.4.7.4 对一个“纯”有证参考物质中的主要成分的纯度,应在质量分数、体积分数、物质的量分数、或数目分数等几方面进行说明。在成分不稳定的情况下,应将初始量值及变质速率一起进行说明。

6.4.7.5 应对物质的基质进行说明。对于干燥的和冷冻干燥的物质来说,溶剂残留的比例应进行说明。

6.4.7.6 对于被赋值的量,应对其适用系统、成分、量的类型以及各相关细节进行充分说明(见 4.1)。

6.4.7.7 应给出可互换性程度的研究资料,例如对特定蛋白浓度的互换性研究资料。

6.4.7.8 应对检验的特性值的测量标度类型进行说明,即它是否为名义标度、顺序标度、差示(也称为区间)或比例标度。

如果需要宜给出可能的值的集合。

示例:一个稳定的血样品能作为对血中的碱基结合基团(剩余碱)的物质的量浓度的差值进行测量的有证参考物质,需要一个差值标度($\cdots -4.2 \quad -4.1 \quad \cdots -0.1 \quad 0.0 \quad 0.1 \quad \cdots 4.1 \quad 4.2 \cdots$)mmol/L;而碳酸氢离子的物质的量浓度应以一个比例标度($0.0 \quad 0.1 \quad 0.2 \cdots$)mmol/L 进行测量。

6.4.7.9 在可能和适当的情况下应使用 SI 单位。如果使用自定义单位,则应有国际公认的定义或是由测量程序所描述的定义。

6.4.7.10 应对测量不确定度进行表述,可以合成标准不确定度或由规定了置信水平的扩展不确定度导出的区间来描述。应遵循评定测量不确定度的有效程序,例如 ISO/IEC Guide 98-3:2008 中的概述。

注:测量不确定度是由物质的不均匀性及其测定、物质的不稳定性及其测定和赋值操作过程造成的。后者往往反映了不同实验室间、操作者间、测量系统的校准间、测量程序间和批间引起的分析变异。这些一起组成了系统性和随机性分量。

示例 1:有证参考血清(BCR 348 NN,复溶)—孕酮;物质的量浓度 $c = (40.3 \pm 1.0)$ nmol/L;给出估计置信水平为 0.95 时的区间的未加权均值和扩展不确定度($k=2$)。

示例 2:某一物质经认证的纯度以物质的量的相对含量表示(实际值/理论值) $=0.996\ 3(0.993\ 6;0.997\ 5)$,即中位数(0.25—和 0.75—分位数)。

6.4.7.11 应对有证参考物质赋值的计量学溯源性进行说明。

6.4.8 定值

6.4.8.1 总则

应用技术上有有效的程序定值和确认一个有证参考物质。

6.4.8.2 试验设计计划

应对定值研究进行说明。

注:应根据有证参考物质的性质和其使用方式进行研究。通常在考虑为其赋值之前应对其均匀性和稳定性进行研究

究。同时有必要确定为赋值所做的测量的最大允许不确定度,因为后者可以影响到研究的设计。

6.4.8.3 均匀性评价

应对有证参考物质样品本身和样品之间的均匀性进行研究,参照 ISO/IEC Guide 35 进行评价和报告。

6.4.8.4 结果的统计学评价

应对研究中所得到的数据进行统计学评价。同时应说明评价方法,并应与 ISO/IEC Guide 35 和 ISO 5725-2 中描述的方法一致。

6.4.8.5 稳定性评价

应按照 ISO Guide 34 和 ISO Guide 35 中评估和报告的要求开展稳定性的评价程序。

注 1: 对于有证参考物质来说,稳定性的相关目标是 8 年~10 年的使用期。

对特性的稳定性的影响应量化和记录。

应描述包括校准和准确性控制在内的测量程序。

注 2: 在有证参考物质有效期内监测其稳定性的程序包括在有证参考物质使用期间的预定时间间隔内对其特征性的量进行测量,例如对稳定血液参考制备品中的血浆中的血红蛋白的浓度进行测量。

示例: 装入小瓶的物质,贮存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $56\text{ }^{\circ}\text{C}$,分别贮存 110 d、244 d 和 604 d 后进行复样测量。如果各测量值与在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存条件下样品所测得的值相比没有统计学上的显著性改变;而在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存的样品与 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存的样品相比已证明是稳定的,则该物质可以看作具有充分的稳定性。物质的稳定性将在整个有效期内进行检查。

注 3: 检测材料最终稳定性的能力要求测量过程有足够低的重复性变异系数。

6.4.8.6 赋值

应对赋值所用的试验方案和测量程序进行说明。

注 1: 见 ISO Guide 34 和 ISO Guide 35。

注 2: 应以实验室中充分验证的测量程序为基础对指定量进行赋值。然而,多数情况下,由几个有经验的实验室在某一较高计量学水平进行实验室之间的比对可能会取得更好的效果,如果可能,需使用不同的测量方法甚至不同的测量原理。

6.4.8.7 量值和测量不确定度

应报告每个应用到的测量程序的量值和测量不确定度(以不确定度报告为基础)。

注 1: 宜保存一份记录,内容包括实际所做的设备调整与维护,测量程序的验证报告和质控资料。

应报告如下试验要素:

- a) 批内试验重复次数;
- b) 批次数;
- c) 校准次数;
- d) 同一测量目的不同测量系统的数目。

注 2: 补充性资料参见 ISO/IEC Guide 35 和 ISO 5725-2。

6.4.8.8 区域互认

应列出有证参考物质的所有互认的区域。

6.4.9 预期用途

应说明有证参考物质的预期用途。

有证参考物质的作用可以是下列两者之一:

- a) 校准物(校准品):校准指定测量程序(也可校准另外一种参考物质);

b) 控制物:评价一个指定实验室或一批实验室已建立或新建测量程序的测量偏倚或不确定度。

在一个指定实验室的一个指定测量系统中,有证参考物质应只执行以上用途中的一种,特定的校准物(校准品)或正确度控制物。

例如,当预期与一特定领域的测量程序一起使用的校准品或控制物质给出的测量值所需的校正与用于原始物质(互换性评价)的值的校正不同时,应提供已知的适用性限制的文件。使用说明中应包括基于有证参考物质适用性的确认数据的预期用途的说明。当有证参考物质的应用超出其预期用途范围,则意味着有证参考物质的使用者应针对该特定用途进行确认。对每一项预期用途,应对用户所得数据的推荐的统计学处理方法进行说明,至少应通过引用文献进行说明。

示例 1:把对校准品进行测量的次数考虑进去,一个校准方法的测量不确定度可以由校准物质所赋的值的校准不确定度和测量程序重复测量的标准差计算。计算公式见 ISO Guide 33。

示例 2:为了检查一个实验室中所用测量程序的精密度,根据该批假接受概率或假拒绝概率的可接受的概率选择有证参考物质重复测量的次数。正确度评价是由检验数据的平均值与所赋的值相比而进行的,评价时需考虑到二者的测量不确定度。可能需要去除离群值。计算公式见 ISO Guide 33。

示例 3:用对有证参考物质的 4 次测量对每次分析的真实性进行控制时,能使用的一个控制规则是:没有观察值超出 $\pm 3s_r$ 的接受性限值。此时,可以检测到 $2s_r$ 的系统性误差的概率为 0.55,同时错误排除的概率为 0.01。(测量程序的重复性标准差以 s_r 表示)

6.4.10 使用说明

6.4.10.1 安全

使用说明的第一段应包括所有警告性声明(见 6.4.2)。在使用说明中应包括有关设备、材料、样品和废弃物的安全性注意事项。

6.4.10.2 总则

应提供详细的使用说明,至少应包括下列适当的信息:

- a) 接到有证参考物质时所需的贮存条件和稳定性;
- b) 容器开启;
- c) 打开容器后对有证参考物质的处理要求;
- d) 样品制备;
- e) 通过混匀进行融化或复溶的技术;
- f) 获得最小分析样品和最小分析部分的程序;
- g) 测量程序(推荐性或强制性);
- h) 使用后剩余物质的处理。

6.4.10.3 试剂

如果使用说明中包括试剂,则应对每一项进行说明。

6.4.10.4 辅助品

应列出使用有证参考物质所需的特殊辅助品。

6.4.10.5 设备

应列出使用有证参考物质所需的设备。

6.4.10.6 环境

如果有证参考物质需在特殊的环境中进行使用,则应对其进行说明。

6.4.10.7 测量体积

必要时应注明测量体积时的温度(测量气体时应注明压力)。

在一定体积的液体中加入一定体积的另一种液体进行稀释时应表示为如下中的一种：

- a) “稀释 $V_1 \rightarrow V_2$ ”表示将体积为 V_1 的特定液体稀释至总体积为 V_2 的最终混合物,例如:稀释 25 mL \rightarrow 1 L;
- b) “稀释 $V_1 + V_2$ ”表示将体积为 V_1 的特定液体加入到体积为 V_2 的溶剂中,例如:25 mL + 975 mL。

不应使用“ $V_1 : V_2$ ”或“ V_1/V_2 ”的表达方式,因为它们具有不同的意义。

6.4.10.8 冷冻干燥有证参考物质的复溶

应给出复溶的细节。

6.4.10.9 引用专利项目

例外情况下,如果因为技术原因起草的使用说明书的条款中使用了专利的条款,在说明书中有必要以通告形式引起使用者注意,使用说明书的同时牵涉到了专利的使用。

注:国际标准中有证参考物质的描述,参见参考文献[13]、[14]。

6.4.11 研制机构

应在支持文件中说明承担责任的研制机构或组织的名称,全部通信地址、电话和传真,可以提供时包括电子邮件地址。

6.4.12 参考文献

有些文件对于有证参考物质预期功能使用是非必需的,但又包含有补充性信息,应列在参考文献中。

注1:参考文献可采用附录的形式[见 6.4.13d)]。对于在国际标准中有证参考物质的描述,参考文献可能包括仅以信息方式被引用的参考文件、作为背景材料的参考文件和当有需要时可获得的参考文件。另见 ISO/IEC Directives, Part 2。

注2:出版物类型可以包括,例如,区域和国家标准、工业标准、法律法规、国际或区域的科学组织提供的建议、科学杂志、论文、教科书、制造商的标准或产品中使用的文献,以及实验室间的试验报告。

6.4.13 附录

不适宜放在报告中主要部分的数据和信息应以附录的形式给出。

注:附录可以包括如下项目:

- a) 均匀性资料(见 6.4.8.3);
- b) 稳定性资料(见 6.4.8.5);
- c) 赋值资料(见 6.4.8.6 和 6.4.8.7);
- d) 参考文献(见 6.4.12)。

6.4.14 发布和修订日期

应给出当前版本和早期版本的日期。

附录 A
(资料性附录)

名义特性或序量的有证参考物质

A.1 总则

A.1.1 本标准规定了较高计量学水平有证参考物质的要求。预期用于测量程序的、以差示标度或比例标度表达的被赋予物质的每个量值,均以数值乘以一个测量单位表示(见 4.1.4),并且随带一个测量不确定度。

A.1.2 其他差示或比例量之外的特性也可以被定义或由物质重现,但所赋的值不能以数值乘以一个测量单位表示。此类值见于顺序标度或名义标度。

A.2 序量和名义特性

A.2.1 对于序量来说,表达相应特性程度的值可以是字段或数字。这些值可以根据大小用于分级,但标度的是差示和比例值没有比较的含义。举例来说,为沾取式试纸控制液所赋的“3”或“高”,这样的值是基于 5 级数值水平而给出的尿中白蛋白的浓度(0、1、2、3、4 或不高、可疑升高、轻度升高、高、重度升高)。

A.2.2 对于名义特性,可以是与大小无关的字段或术语(名称)的值。可以以方便的或常用的次序对这些值进行排列。举例来说,表示一个质控血涂片上白细胞类型的一组术语或描述血型的一组值。

A.2.3 对于有证参考物质中序量或名义特性的描述宜尽可能满足本标准中对有证参考物质差示值或比例量值的要求。

例外的情况如下:

a) 术语性改变:

- 1) 名义特性的量,也可以表示为组合术语;
- 2) 对名义特性检查的测量,也可以表示为组合术语。

b) 技术性改变:

- 1) 使用 A.2.1 和 A.2.2 中所述的值;
- 2) 以错误分类的数字分数表示检验不确定度;
- 3) 不能对名义标度进行校准。

物质的均匀性和稳定性应从相关特性和量的角度来证明。

参 考 文 献

- [1] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [2] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [3] ISO 15193 In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin—Requirements for content and presentation of reference measurement procedures
- [4] ISO 15195 Laboratory medicine—Requirements for reference measurement laboratories
- [5] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [6] ISO 18113-2 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic medical systems—Information supplied by the manufacturer (labelling)—Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use
- [7] ISO/IEC Guide 15 ISO/IEC code of principles on “reference to standards”
- [8] ISO Guide 30 Terms and definitions used in connection with reference materials
- [9] ISO Guide 32 Calibration in analytical chemistry and use of certified reference materials
- [10] ISO Guide 33 Uses of certified reference materials
- [11] ISO/IEC Guide 51 Safety aspects—Guidelines for their inclusion in standards
- [12] ISO/IEC Guide 63 Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices
- [13] ISO/IEC Directives, Part 1, 2008 Procedures for the technical work
- [14] ISO/IEC Directives, Part 2, 2004 Rules for the structure and drafting of International Standards
- [15] EN 980 Graphical symbols for use in the labelling of medical devices
- [16] EA-04/14 The selection and use of reference materials, European co-operation for Accreditation, 2003

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
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
GB/T 19703—2020/ISO 15194:2009

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址: www.spc.org.cn

服务热线: 400-168-0010

2020年11月第一版

*

书号: 155066 • 1-65981

版权专有 侵权必究



GB/T 19703-2020