



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1175—2010

肿瘤标志物定量测定试剂(盒) 化学发光免疫分析法

Quantitative detection reagent (kit) for tumor markers—
Chemiluminescent immunoassay

2010-12-27 发布

2012-06-01 实施

国家食品药品监督管理局 发布

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
肿瘤标志物定量测定试剂(盒)
化学发光免疫分析法
YY/T 1175—2010

*

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(100013)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 17 千字
2012 年 1 月第一版 2012 年 1 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-22838

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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这些专利的责任。

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)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、北京科美东雅生物技术有限公司、北京源德生物医学工程有限公司、罗氏诊断产品(上海)有限公司、西门子医学诊断产品(上海)有限公司。

本标准主要起草人:张新梅、程英豪、杨晓林、杜海鸥、蔡晓蓉、朱伟赞。

肿瘤标志物定量测定试剂(盒)

化学发光免疫分析法

1 范围

本标准规定了肿瘤标志物定量测定试剂(盒)(化学发光免疫分析法)[以下简称“试剂(盒)”]的术语和定义、分类、要求、试验方法、标识、标签、使用说明书、包装、运输和贮存。

本标准适用于以化学发光免疫分析法为原理定量测定人肿瘤标志物的试剂(盒)。包括以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的酶促及非酶促化学发光免疫分析测定试剂(盒)。

本标准不适用于：

- a) 拟用于单独销售的肿瘤标志物校准品和肿瘤标志物质控品；
- b) 以化学发光免疫分析为原理的生物芯片。

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

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

肿瘤标志物 tumor marker, TM

在肿瘤发生和增殖过程中，由肿瘤细胞或其他细胞产生或分泌并释放到血液、体液，细胞或组织中，反映肿瘤存在和生长的，并可用生物化学、免疫学及分子生物学等方法进行测定的一类物质(包括蛋白质、激素、酶和多胺等)。

3.2

化学发光 chemiluminescence, CL

由于化学反应产生的电子能级处于激发态的物质，通过跃迁释放能量产生光子，从而导致的发光现象。

3.3

化学发光免疫分析 chemiluminescent immunoassay, CLIA

是将化学发光和免疫分析结合起来的的技术，通过标记的抗原或抗体与待测物进行一系列免疫反应，最后以测定发光强度得出待测物含量。

3.4

肿瘤标志物试剂盒 kit for tumor markers

旨在用于完成肿瘤标志物检测的包装在一起的一组组分。

3.5

批 batch (lot)

由一个过程或一系列过程生产的具有一致特性的规定量的材料。

注：可以是起始材料、中间材料及终产品。

[ISO/FDIS 18113-1, 定义 3.5]

3.6

批号 batch code, lot number

能特异性识别一个批次并使其制造、包装、标识、运输过程具有可追溯性的特定数字和(或)字母的组合。

[ISO/FDIS 18113-1, 定义 3.6]

3.7

回收 recovery

已存在于或加入至被检测物质中的分析物所占的量值比例。

注：一般以所加入分析物量值的百分比报告。

[ISO/FDIS 18113-1, 定义 A. 3.49]

3.8

准确度 accuracy

一个测量值与可接受的参考值之间的一致程度。

注1：此处引用 ISO 3534-1, 在 JJF 1001—1998 中, 使用“真值”而不是“可接受的参考值”的概念。

注2：当“准确度”这一术语应用于一批检测结果时, 包括了随机误差部分和一个共有的系统误差或偏差部分。

[ISO 3534-1:1993, 定义 3.11]

3.9

计量学溯源性 metrological traceability

通过一条具有规定不确定度的不间断的比较链, 使测量结果或测量标准的值能够与规定的参考标准, 通常是与国家标准或国际标准联系起来的特性。

注1：通过校准传递方案确定的(参考)测量程序实现每一步比较。

注2：溯源性有几种类型。本标准使用术语“计量学溯源性”。

[GB/T 21415—2008, 定义 3.21]

3.10

检测限 detection limit, limit of detection

样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。

注1：也被描述为“最低检测限”(minimum detectable concentration)(或剂量或值)。

注2：有时被不正确地指作分析灵敏度。

注3：本标准中的最低检测限为区别于零的不低于 95% 可信区间的最低浓度。

3.11

分析特异性 analytical specificity

测量程序只测量被测量的能力。

[GB/T 21415—2008, 定义 3.3]

3.12

测量系统的线性 linearity of a measuring system

给出的测量结果与样品中被测量的值直接成比例的能力。

注1：对与体外诊断医疗器械, 线性相关于测量结果在一给定测量范围经校正或线性化以后的测量示值。

注2：线性通过测量包含被测量已知配方或其间相对关系(不必绝对知道)的样本来评估。当测量结果相对被测量绝对或相对数值作图时, 所划曲线对直线的符合程度即线性度的量度。

[ISO/FDIS 18113-1, 定义 A. 3. 21]

3. 13

失效期 **expiry date**

在规定的条件下贮存可以保证试剂(盒)的性能特征的时间区间上限。

注：改写 ISO/FDIS 18113-1, 定义 3. 17。

3. 14

重复性 **repeatability**

在相同测量条件下, 对同一被测量进行连续多次测量所得结果之间的一致性。

[JJF 1001—1998, 定义 5. 6]

3. 15

稳定性 **stability**

试剂(盒)在生产企业规定界限内保持其特性的能力。

注 1：稳定性适用于：当体外诊断试剂、校准物或质控物储存、运输和在生产企业规定的条件下使用时；复溶后冻干材料和(或)制备的工作液；打开密封容器的材料；和校准后的仪器或测量系统。

注 2：体外诊断试剂或测量系统的稳定性通常用时间量化。稳定性可以计量学性能特征发生一定量的变化的时间或一定的时间内特征的变化量来量化。

注 3：改写 ISO/FDIS 18113-1, 定义 3. 68。

4 **分类**

肿瘤标志物定量测定试剂(盒)按照化学发光原理不同可分为酶促与非酶促化学发光免疫分析试剂(盒)；依据固相载体不同可分为以微孔板, 管, 磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的化学发光免疫分析试剂(盒)；根据操作过程的不同可分为手工操作法和仪器自动操作法。

5 **要求**

5. 1 **外观**

外观应符合如下要求：

- a) 试剂(盒)各组分应齐全、完整, 液体无渗漏；
- b) 包装标签应清晰, 易识别。

5. 2 **溯源性**

生产企业应根据 GB/T 21415—2008 及有关规定提供所用肿瘤标志物校准品的来源、赋值过程以及测量不确定度等内容。

5. 3 **准确度**

准确度应符合如下要求之一：

- a) 用参考物质作为样本进行检测, 其测量结果的相对偏差应在规定范围内；
- b) 回收率应在规定范围内。

注：如果肿瘤标志物具有国际参考物质或国家标准品, 则按照 a) 进行检测；如果没有国际参考物质或国家标准品, 则按照 b) 进行检测。

5. 4 **最低检测限**

最低检测限应符合相应规定的要求。

5.5 线性

在生产企业所规定的线性范围内,相关系数 r 应符合相应规定的要求。

5.6 重复性

用至少两个浓度水平的样本各重复检测 10 次,仪器自动操作法或手工操作法的变异系数(CV)应分别符合相应规定的要求。

5.7 批间差

用 3 个批号试剂盒检测同一份样本,则 3 个批号试剂盒之间的批间变异系数(CV)应符合相应规定要求。

5.8 稳定性

可选用以下方法进行验证:

- a) 效期稳定性:生产企业应规定试剂(盒)的有效期。取失效期的试剂盒检测其准确度、最低检测限、线性和重复性,应符合 5.3~5.6 的要求。
- b) 热稳定性试验:取有效期内的试剂盒根据生产企业所声称的热稳定性条件,检测其准确度、最低检测限、线性和重复性,应符合 5.3~5.6 的要求。

注 1: 热稳定性试验不能用于推导产品有效期,除非是采用基于大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

注 2: 根据产品特性可选择 a), b) 方法的任意组合,但所选用方法宜能验证产品的稳定性,以保证在效期内产品性能符合标准要求。

6 试验方法

6.1 外观

在自然光下以矫正视力目视检查,应符合 5.1 的要求。

6.2 溯源性

生产企业提供的溯源性资料应符合 5.2 的要求。

6.3 准确度

准确度可选择如下试验方法之一:

- a) 配制参考物质的浓度,使其最终浓度尽量接近医学决定水平浓度,将其作为样本按照说明书的步骤进行检测,重复测量 3 次后,平均值结果记为 M ,根据公式(1)计算测量浓度的相对偏差 B ,结果应符合 5.3a)的要求。

$$B = (M - T) / T \times 100\% \quad \dots\dots\dots(1)$$

式中:
 B —— 相对偏差;
 M —— 测量浓度的均值;
 T —— 标定浓度。

- b) 将已知高浓度的肿瘤标志物样品 A 加入到血清或其他相应基质的肿瘤标志物样品 B 中,所加入样品 A 的体积宜不超过总体积(A+B)的 10%,根据公式(2)计算回收率 R ,结果应符合 5.3b)的要求。

$$R = \frac{c \times (V_0 + V) - c_0 \times V_0}{V \times c_s} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(2)$$

式中：
R ——回收率；
V ——样品 A 液的体积；
V₀——样品 B 液的体积；
c ——样品 B 液加入 A 液后的检测浓度；
c₀ ——样品 B 液的浓度；
c_s ——样品 A 液的浓度。

6.4 最低检测限

用零浓度校准品或样本稀释液作为样本进行检测,重复测定 20 次,得出 20 次测量结果的 RLU 值(相对发光值),计算其平均值(M)和标准差(SD),得出 M+2SD 所对应的 RLU 值(如果试剂盒的原理为竞争法,则计算 M-2SD),根据试剂盒所用校准品的定标曲线方程或者根据零浓度校准品与相邻校准品之间的浓度-RLU 值结果进行两点回归拟合得出一次方程,将 M+2SD(竞争法为 M-2SD)所对应的 RLU 值带入上述方程中,求出对应的浓度值,即为最低检测限,其结果应符合 5.4 要求。

注：方程的拟合方法也可按照生产企业的相应规定执行。

6.5 线性

将接近线性范围上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 种浓度,其中低值浓度的样本需接近线性范围的下限。按试剂(盒)说明书进行操作,对每一浓度的样本均重复检测 3 次,计算其平均值,将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合,并计算线性相关系数 r,结果应符合 5.5 的要求。

6.6 重复性

选用至少 2 个浓度(宜选用接近医学决定水平的浓度)的样本各重复检测 10 次,计算 10 次测量结果的平均值 M 和标准差 SD,根据公式(3)得出变异系数 CV,结果应符合 5.6 的要求。

$$CV = SD / M \times 100\% \quad \dots\dots\dots(3)$$

式中：
CV ——变异系数；
SD ——10 次测量结果的标准差；
M ——10 次测量结果的平均值。

6.7 批间差

用 3 个批号的试剂(盒)分别检测至少 2 个水平的同一份样本,各重复 10 次,计算 30 次测量结果的平均值 M 和标准差 SD,根据公式(4)得出变异系数 CV,结果应符合 5.7 的要求。

$$CV = SD / M \times 100\% \quad \dots\dots\dots(4)$$

式中：
CV ——变异系数；
SD ——30 次测量结果的标准差；
M ——30 次测量结果的平均值。

6.8 稳定性

可选用以下方法进行验证：

- a) 效期稳定性:取失效期的试剂盒按照 6.3~6.6 方法进行检测,应符合 5.8a)的要求;
- b) 热稳定性试验:取有效期内试剂盒根据生产企业所声称的热稳定性条件,按照 6.3~6.6 方法进行检测,应符合 5.8b)的要求。

7 标识、标签和使用说明书

7.1 试剂(盒)外包装标识、标签

至少应包含如下内容:

- a) 产品名称及包装规格;
- b) 生产企业或售后服务单位的名称、地址、联系方式;
- c) 医疗器械注册证书编号;
- d) 产品标准编号;
- e) 产品批号;
- f) 失效期;
- g) 贮存条件。

7.2 试剂(盒)各组分包装标识、标签

至少应包含如下内容:

- a) 产品名称及包装规格;
- b) 生产企业名称或标志;
- c) 产品批号;
- d) 失效期。

7.3 试剂(盒)使用说明书

至少应包含如下内容:

- a) 产品名称;
- b) 包装规格;
- c) 预期用途;
- d) 检验原理;
- e) 主要组成成分;
- f) 贮存条件及失效期;
- g) 适用仪器;
- h) 样本要求;
- i) 检验方法;
- j) 参考值(参考范围);
- k) 检验结果的解释;
- l) 检验方法的局限性;
- m) 产品性能指标;
- n) 对分析干扰(溶血、脂血、黄疸等)的说明;
- o) 对分析特异性(交叉反应物)的说明;
- p) 注意事项;
- q) 参考文献;
- r) 生产企业或售后服务单位的名称,地址,联系方式;

- s) 医疗器械生产企业许可证编号(仅限于国产企业);
- t) 医疗器械注册证书编号;
- u) 产品标准编号;
- v) 说明书批准及修改日期。

8 包装、运输和贮存

8.1 包装

试剂(盒)应按生产企业的要求包装。

8.2 运输

试剂(盒)应按生产企业的要求运输。

8.3 贮存

试剂(盒)应在生产企业规定条件下保存。

参 考 文 献

- [1] YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
 - [2] YY/T 0466.1—2009 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求
 - [3] GB/T 191—2008 包装储运图示标志
 - [4] JJF 1001—1998 通用计量术语及定义
 - [5] ISO/FDIS 18113-1 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic medical systems—Information supplied by the manufacturer (labelling)—Part 1: Terms, definitions and general requirements
 - [6] ISO 3534-1:1993 Statistics Vocabulary and symbols—Part 1: General statistical terms and terms used in probability—Second Edition
-

