

# 生化分析用校准物、质控物产品技术审评 规范（2017 版）

本规范旨在指导注册申请人对校准物、质控物产品注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本规范是对校准物、质控物产品的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据产品特性确定其中的具体内容是否适用。

本规范是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本规范。

本规范是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本规范相关内容也将进行适时调整。

## 一、适用范围

本规范适用于依据《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）（以下简称《办法》）管理类别为第二类的校准物和质控物。

具体的，本规范适用于在生化分析仪上使用，用于检测系统校准的校准物，不适用于生化分析仪电解质模块用校准物。适用于在生化分析仪上使用，用于适配试剂或检测系统质量控制的质控物，不适用于正确度质控物。

作为独立注册单元申报的校准物和质控物应执行本规范，作为试剂盒组分与试剂合并申报的校准物和质控物可参照执行。

依据《办法》，与第一类体外诊断试剂配合使用的校准物、质控物，按第二类产品进行注册；与第二类、第三类体外诊断试剂配合使用的校准物、质控物单独申请注册时，按与试剂相同的类别进行注册；多项校准物、质控物，按其中的高类别进行注册。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）的相关要求。相应描述应至少包含以下内容：

#### 1. 产品预期用途

与产品说明书中预期用途一致。

#### 2. 产品描述

包括产品所采用的技术原理、主要原材料的来源、质量控制及制备方法、主要生产工艺过程及关键控制点、校准物的制备方法及溯源情况、质控物的制备方法及赋值情况。

#### 3. 有关生物安全性方面的说明

如果主要原材料采用各种动物、病原体、人源的组织 and 体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者应提

供上述原材料有关生物安全性的说明。

4. 有关产品主要研究结果的总结和评价

5. 参考文献

6. 其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况，相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

### （二）主要原材料研究资料

校准物、质控物的原料选择、制备、质量标准、赋值过程及试验资料；校准物的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。

### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

包括如下内容：

1. 主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；

2. 反应原理介绍；

3. 确定反应所需物质用量的研究资料；

4. 确定反应最适条件研究；

5. 其他：如基质效应等。

### （四）分析性能评估资料

1. 申请人应提交在产品研制阶段的所有性能验证资料，包括具体研究方法、实验数据、统计方法等详细资料。申请人应按以下要求提供性能评估资料：

（1）申请人名称；

（2）性能评估方法、要求；

（3）性能评估所使用试剂（包括校准物、质控物）的名称、批号、有效期；

- (4) 应提供使用的仪器型号、序列号；
- (5) 性能评估的时间、地点、检验人员；
- (6) 性能评估的具体数据及分析判定；
- (7) 性能评估审批人签字、审批时间。

2.对于校准物，建议着重对以下分析性能进行研究：

#### (1) 性状

制造商应规定校准物的物理性状及正常使用条件下的外观要求；应明确被测量及其单位，被测量包括校准物特性、含有该特性的基质、预期校准的分析物。

在自然光下以正常视力或矫正视力目视检查，应符合制造商规定的要求，含有多项分析物时可通过列表形式表达。

#### (2) 装量

校准物为液体剂型时，用通用量具测量，装量应不少于标示值。

#### (3) 水分含量

当校准物为冻干剂型时，规定水分试验方法，水分含量应符合制造商要求。

#### (4) 量值溯源

应明确分析物的量值溯源。

按照 GB/T 21415-2008 《体外诊断医疗器械 - 生物样品中量的测量 - 校准物和控制物质赋值的计量学溯源性》的规定建立溯源性。

当校准物只校准单个系统或校准多个系统且每个系统上赋值结果均不同时，每一个赋值均应具有溯源性。查看溯源性文件，应符合分析物量值溯源的要求。溯源性文件中应有赋值程序、溯源链和不确定度及其评定的要求。赋值程序内容至少

包括：校准物浓度的选择、 制造商最高计量学等级校准物 （制造商校准物和其它商业化的产品校准物在计量学水平上处于同一等级） 的选择或制造商选定测量程序的建立、 赋值用参考血清（血浆、脑脊液或尿液）组的建立、制造商一级校准物赋值以及常规系统校准赋值； 溯源链内容至少包括： 制造商选定测量程序， 制造商一级校准物， 制造商常设测量程序， 产品校准物， 常规测量方法， 人血清样本测量结果， 并且每一步校准都应有不确定度； 不确定度及其评定内容应包括赋值、 均匀性和稳定性， 至少列出不确定主要贡献者， 例如， 赋值相关不确定度：校准用参考物质、测量程序等。

在建立量值溯源时，制造商应考虑以下几方面：

a) 选择校准物浓度时， 充分考虑临床应用， 结合参考区间和医学决定水平制定， 具有诊断价值的浓度点不宜使用校准浓度外推方法。

b) 声称的量值溯源从实际溯源点 （参照） 开始， 不宜进行延伸。例如，人血清中白蛋白量值溯源至国家一级标准物质， 一级标准物质溯源至库仑法， 校准物的溯源图应以国家一级标准物质作为起点， 在溯源性文件中声称人血清中白蛋白量值溯源至国家一级标准物质， 不宜声称人血清中白蛋白量值溯源至库仑法。

c) 在溯源文件中应明确制造商选定测量程序、 制造商常设测量程序的具体内容。

d) 定值方法存在差异、 量的类不同时不宜作为溯源终点。例如，ALT 测量时无磷酸吡哆醛试剂测量结果不宜声称溯源至 IFCC 参考测量方法。

（5）赋值结果及其不确定度的表示方式

应使用规范的表示方式，主要表示方式可选择：

赋值结果  $\pm$  扩展不确定度；

赋值结果，扩展不确定度。

查看校准物赋值的相关资料，应符合制造商要求。

注 1：用上一级计量学水平参考物质校准的方法进行校准物赋值时，量值传递用校准物量值的末位数一般与赋值结果和不确定度值的末位数保持一致。有效测量结果的末位数一般与不确定度的末位数保持一致。扩展不确定度一般保留一位有效数字，当扩展不确定度首位有效数字为 1 或 2 时，一般应保留两位有效数字。例如 ALT 校准物赋值结果为 50.0 U/L，扩展不确定度为 1.5 U/L，可以表示为 ( 50.0  $\pm$ 1.5 )U/L 或 50.0 U/L，U=1.5 U/L；

注 2：与赋值相对应的不确定度为扩展不确定度 ( U )，通常取扩展因子 k=2。

### ( 6 ) 正确度

当校准物分析物有有证参考物质 (CRM) 或其它公认的参考物质时，使用校准物校准后测量有证参考物质 (CRM) 或其它公认的参考物质，量值传递的正确度应符合；当校准物分析物没有有证参考物质 (CRM) 或其它公认的参考物质 (或不可获得) 时，使用制造商溯源文件声称的参考物质或参考测量程序赋值血清代替有证参考物质 (CRM) 或其它公认的参考物质进行试验，量值传递的正确度应符合。

测量正确度试验用物质 3 次，计算平均值，并按照公式 ( 1 ) 计算 En 绝对值，En 绝对值  $\leq$  1 则正确度符合要求。

$$\text{En} = \frac{\text{测量值} - \text{参考值}}{\text{参考值}} \times 100\% \quad ( 1 )$$

式中：

$X_{lab}$  — 实验室测量结果平均值；

$X_{ref}$  — 为正确度评价用测量标准标示值；

$U_{lab}$  — 为测量不确定度；

$U_{ref}$  — 正确度验证用测量标准的不确定度。

注 1：参考物质不可获得是指体外诊断参考物质存在特殊性，部分项目的复制过程用时较长，在当前一段时间内无法得到；选择有证参考物质时，考虑参考物质评价常规方法的适用性。

注 2：正确度评价时，所选用测量标准的不确定度与校准物不确定度相当。

### (7) 均匀性

按照下列方法进行均匀性检验，并计算瓶内均匀性的变异系数（ $CV_{瓶内}$ ）和瓶间均匀性的变异系数（ $CV_{瓶间}$ ），结果分别应符合制造商声称的要求。

本标准中所涉及分析物均为分子溶液，均匀性较好，在均匀性检验取样量的选择时不考虑校准物生产量的影响，随机抽取 15 个最小包装单元的校准物并随机编号 1-15，按照下列顺序每个包装单元分别测量 3 次。

测量顺序：1、3、5、7、9、11、13、15、2、4、6、8、10、12、14、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、2、4、6、8、10、12、14、1、3、5、7、9、11、13、15。

记录测量结果，并按照公式（2）~公式（11）进行计算  $F$ 、 $s_{bb}$ 、 $s_r$ 、 $CV_{瓶内}$  和  $CV_{瓶间}$ ：

$$SS_{瓶间} = \sum_i (x_i - \bar{x})^2 n_i \dots\dots\dots (2)$$

$$SS_{\text{总和}} = \sum_{ij} (x_{ij} - \bar{x})^2 \dots\dots\dots ( 3 )$$

$$SS_{\text{瓶内}} = SS_{\text{总和}} - SS_{\text{瓶间}} \dots\dots\dots ( 4 )$$

$$MS = \frac{SS}{v} \dots\dots\dots ( 5 )$$

$$F = \frac{MS_{\text{瓶间}}}{MS_{\text{瓶内}}} \dots\dots\dots ( 6 )$$

$$n_0 = \frac{1}{a-1} \left[ \sum_{i=1}^a n_i - \frac{\sum_{i=1}^a n_i^2}{\sum_{i=1}^a n_i} \right] \dots\dots\dots ( 7 )$$

$$s_{bb} = \sqrt{\frac{MS_{\text{瓶间}} - MS_{\text{瓶内}}}{n_0}} \dots\dots\dots ( 8 )$$

$$s_r = \sqrt{MS_{\text{瓶内}}} \dots\dots\dots ( 9 )$$

$$CV_{\text{瓶内}} = \frac{s_r}{\bar{x}} \dots\dots\dots ( 10 )$$

$$CV_{\text{瓶间}} = \frac{s_{bb}}{\bar{x}} \dots\dots\dots ( 11 )$$

式中：

SS—方差；

—自由度；

MS—均方；

F—F 检验值；

$n_0$ —有效测量次数；

$s_{bb}$ —瓶间标准差；

$S_r$ —重复性标准差；

$X$ —测量或计算结果；

—总平均值。

当统计结果  $F$  值小于等于 10 时，认为校准物瓶间均匀性较好，可以作为校准物，同时将该不均匀性引起的测量不确定度作为校准物赋值不确定度的来源。并计算所有测试结果的平均值，然后进行  $CV_{\text{瓶间}}$  和  $CV_{\text{瓶内}}$  的计算；当统计结果  $F$  值大于 10 时，认为校准物瓶间均匀性较差，不宜作为校准物，同时不再计算  $CV_{\text{瓶间}}$  和  $CV_{\text{瓶内}}$ 。

当统计结果  $F$  值  $> 1$  时，以瓶内标准差代替瓶间标准差即  $S_{bb} = S_r$ 。

注 1：校准物为 1 个浓度，用于校准的浓度为多个浓度，当按照稀释比例换算后的校准物原液浓度小于等于最高校准浓度时，使用校准物原液进行检验；

注 2：校准物为 1 个浓度，用于校准的浓度为多个浓度，当按照稀释比例换算后的校准物原液浓度大于最高校准浓度时，使用稀释后的最高校准浓度进行检验；

注 3：校准物存在 2 个以上浓度时，每个浓度的校准物均要进行均匀性检验（零浓度校准物除外），如果仪器设置上限值即高浓度校准物测量结果有可能在仪器上不显示具体浓度值时，可对其作适当稀释后再进行检验。

3. 对于质控物，建议着重对以下分析性能进行研究：

(1) 性状

正常视力目测检查，应符合制造商声称的状态及正常外观要求，包括基质、颜色等。

(2) 装量

质控物为液体剂型时，用通用量具测量，净含量应不少于标示值。

### (3) 可接受区间 /值

查看可接受区间的确定程序，并在声称的测量系统上测量 3 次，程序和测量结果都应符合制造商声称的要求。

制造商应给出建议的可接受区间 /值（或置信区间）及其确定程序，具体应符合下列要求：

a) 可接受区间 /值宜考虑医学决定水平或测量区间内适宜的浓度点；

b) 可接受区间 /值应随规定的测量系统（试剂和仪器）一并给出；

c) 估计可接受区间 /值所进行的实验次数，重复次数及评估的时限；

d) 估计可接受区间 /值所用的统计方法，包括置信水平；

e) 应给出可接受区间 /值估计时的平均值与标称值（目标值）之间偏差的可接受标准；

f) 在声称测量系统上的测量结果应在其可接受区间内。

### (4) 均匀性

按照下列方法进行均匀性检验，并计算瓶间变异系数  $CV_{\text{瓶间}}$ ，结果应符合制造商声称的要求。

在均匀性检验取样量的选择时不考虑质控物生产量的因素，随机抽取 10 个最小包装单元的质控物并随机编号 1-10，每个包装单元分别测量 3 次。

测量顺序：考虑测量系统随时间等因素引起的随机变异，3 次测量采用不同的顺序进行，例如 1、3、5、7、9、2、4、

6、8、10、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、2、4、6、8、10、1、3、5、7、9。

记录测量结果，并按照公式（ 2 ）~（ 9 ）、（ 11 ）进行计算  $F$ 、 $S_{bb}$ 、 $S_r$ 、和  $CV_{\text{瓶间}}$ ：

当  $F \leq 1$  时，检验结果显示瓶间均匀性良好，以  $S_r$  代替  $S_{bb}$  计算  $CV_{\text{瓶间}}$ ，结果应符合制造商声称的要求；

当  $F \leq F_{0.05(v_1, v_2)}$  时，检验结果显示瓶间均匀性良好，计算结果  $CV_{\text{瓶间}}$  应符合制造商声称的要求；

当  $F > F_{0.05(v_1, v_2)}$ 、 $S_{bb} \leq 0.3$  [0.3 计算方法：质控物可接受值乘以 1.5%（ $CV$ ）]时，认为瓶间均匀性良好，计算结果  $CV_{\text{瓶间}}$  应符合制造商声称的要求；

当  $F > F_{0.05(v_1, v_2)}$ 、 $S_{bb} > 0.3$  [0.3 计算方法：质控物可接受值乘以 1.5%（ $CV$ ）]时，认为瓶间均匀性较差，不符合制造商声称的要求。

#### （5）质控物赋值

提供质控物在所有适用机型上赋值及其质控范围确定的程序和记录。质控物赋值程序可参考 CLIS EP30-A:2010 《检验医学互通性参考物质的特征描述和资格条件》、CNAS-GL29:2010 《标准物质 /标准样品定值的一般原则和统计方法》（ISO Guide 35:2006）。

#### （6）基质效应

基质效应研究可参考 WS/T 356-2011 《基质效应与互通性评估指南》。

#### 4.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

### (五) 稳定性研究资料

校准物、质控物稳定性研究主要包括效期稳定性、复溶/复融稳定性（如适用）和首次开封后稳定性（如适用）、运输稳定性研究等，制造商可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体实施方案、详细的研究数据及结论。对于效期稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料，并应当充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。

#### 1、校准物稳定性研究

(1) 校准物稳定性检验采用以下任一方法进行：

a) 方差分析。按照表 1 计算 F 值和概率 (p) 值；对于 95% 的置信水平， $p > 0.05$  表示趋势不显著，否则趋势显著。

表 1 方差分析表

| 变差源 | 自由度 | 方差<br>SS                         | 均方<br>MS               | F                          | p |
|-----|-----|----------------------------------|------------------------|----------------------------|---|
| 回归  | 1   | $\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2$ | $MS_{reg}$             | $F = \frac{MS_{reg}}{s^2}$ | / |
| 残差  | n-2 | $\sum_{i=1}^n (Y_i - Y_i^?)^2$   | $s^2 = \frac{SS}{n-2}$ |                            |   |

|    |     |                                  |   |  |  |
|----|-----|----------------------------------|---|--|--|
| 总和 | n-1 | $\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2$ | / |  |  |
|----|-----|----------------------------------|---|--|--|

注：可使用 Excel 进行计算，Excel 2010 中 p 的计算公式 “=FDIST(F,1, n - 2)”。

b) t 检验。按照表 2 的公式进行斜率的趋势显著性检验，计算  $t_{p,n-2} \times s(b_1)$ ；对于 95% 的置信水平，当  $|b_1| < t_{0.05,n-2} \cdot s(b_1)$  时表示趋势不显著，否则趋势显著。

表 2 t 检验表

| 参数 | 回归标准误， $S_{yx}$   | 斜率标准偏差， $s(b_1)$<br>(不确定度)                                      | t 值， $t_{0.05,n-2}$ | 斜率， $b_1$ |
|----|---|---|---------------------|-----------|
| 公式 | $S_{yx}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}{n-2}$ | $s(b_1) = \frac{S_{yx}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}}$ | /                   | /         |

注：可使用 Excel 进行计算，Excel 2010 中  $S_{yx}$  的计算公式 “=STEYX( $\bar{Y}_i, X_i$ )”、 $t_{0.05,n-2}$

的计算公式 “=TINV(0.05, n-2)”、 $b_1$  的计算公式 “=SLOPE( $\bar{Y}_i, X_i$ )”。

## (2) 效期稳定性

查看稳定性研究资料或以稳定性研究数据进行统计处理，效期稳定性的统计处理使用方差分析或 t 检验时，赋值结果的变化趋势应不显著；并根据 t 检验的结果计算斜率的不确定度，以斜率的不确定度与稳定期的乘积作为稳定性引入的不确定度，同时计算相对不确定度。在规定贮存条件下的稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

## (3) 复溶 / 复融稳定性

当校准物为冻干剂型或冷冻物时，应进行复溶 / 复融稳定性的试验。对于冻干剂型在校准物说明书规定的稳定时间内将校准物按照一定的时间间隔复溶后测量，每时间点测量 3 次，总测量时间点不少于 5 个；对于冷冻物复融后在校准物说明书规定的稳定时间内间隔一定时间进行测量，每个时间点测量 3 次，总测量时间点不少于 5 个，按照上述方法进行趋势显著性检验。校准物复溶 / 复融后在规定贮存条件下的稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

#### (4) 首次开封后稳定性

当对校准物存在二次取样且为液体时，应进行首次开封后稳定性的试验。将校准物开瓶后贮存在规定的条件下，在校准物说明书规定的稳定时间内间隔一定时间进行测量，每个时间点测量 3 次，总测量时间点不少于 5 个，按照上述方法进行趋势显著性检验。校准物首次开封后在规定贮存条件下的稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

稳定性的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】中说明。

若校准物不存在二次取样，应在说明书中明确。

## 2、质控物稳定性

(1) 质控物稳定性数据统计采用以下任一方法进行：方差分析、t 检验，详见校准物稳定性研究部分。

#### (2) 效期稳定性

查看稳定性研究资料或以稳定性研究数据进行统计处理，效期稳定性的统计处理使用方差分析或 t 检验时，赋值结果的变化趋势应不显著。

### (3) 复溶 / 复融稳定性

当质控物为冻干剂型或冷冻物时，应进行复溶 / 复融稳定性的试验。对于冻干剂型在校准物说明书规定的稳定时间内将校准物按照一定的时间间隔复溶后测量，每时间点测量 3 次，总测量时间点不少于 5 个；对于冷冻物复融后在校准物说明书规定的稳定时间内间隔一定时间进行测量，每个时间点测量 3 次，总测量时间点不少于 5 个，按照上述方法进行趋势显著性检验。质控物复溶 / 复融后在规定贮存条件下的稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

### (4) 首次开封后稳定性

当对质控物存在二次取样且为液体时，应进行首次开封后稳定性的试验。将质控物开瓶后贮存在规定的条件下，在校准物说明书规定的稳定时间内间隔一定时间进行测量，每个时间点测量 3 次，总测量时间点不少于 5 个，按照上述方法进行趋势显著性检验。质控物首次开封后在规定贮存条件下的稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

若质控物不存在二次取样，应在说明书中明确。

### (六) 产品风险分析资料

制造商应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等

方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316-2016 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

风险分析资料应包括以下内容

- 1.概述：简要介绍风险分析资料的编制依据、适用范围、产品描述、风险管理计划及实施情况等。
- 2.风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等。
- 3.风险可接受准则：明确风险可接受的准则。
- 4.预期用途和安全性有关特征的判定：以 YY/T 0316-2016 附录 C 和附录 H 为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单。
- 5.风险评价、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行评价，并制定相应的风险控制方案及措施。
- 6.综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价。
- 7.风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析。
- 8.生产和生产后监测：对产品生产和生产后的性能进行内部和外部的监测。内部监测包括生产过程控制，外部监测包括用户投诉、不良事件、第三方性能评价等。本项内容由产品上市后补充，产品注册时提供监测信息表格的设计内容。
- 9.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。

(七) 产品技术要求

产品技术要求应符合《办法》和《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的相关规定。

产品名称、产品型号 /规格及其划分说明和性能指标的内容应与其他注册资料中的相应内容保持一致。如果拟申报产品已有相应的国家 /行业标准、指导原则、审评规范发布，则产品技术要求不得低于其相关要求。检验方法应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法，对于尚无公认的或已颁布的标准检验方法，需与分析性能评估资料的内容一致，并保证该方法具有可重现性和可操作性。目前校准物已有相应的行业标准发布（YY/T 1549 —2017《生化分析用校准物》），产品技术要求应至少不低于上述标准要求。目前质控物尚无相应的行业标准发布。

性能研究及产品技术要求研究适用的国家标准和行业标准清单见表 1。

表 1 相关产品标准

|                |                                       |
|----------------|---------------------------------------|
| GB/T 21415     | 《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量校准物和控制物质赋值的计量学溯源性》 |
| GB/T 26124     | 《临床化学体外诊断试剂（盒）》                       |
| GB/T 29791.1   | 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 第 1 部分：术语、定义和通用要求》 |
| GB/T 29791.2   | 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 第 2 部分：专业用体外诊断试剂》  |
| YY/T 1549-2017 | 《生化分析用校准物》                            |
|                | 《生化分析仪用质控物》                           |

注：上述标准未标注年代号，制造商应参照最新版本；如有其他新的适用国家标准和行业标准，应参照。

1、校准物产品技术要求至少应包括以下性能指标：性状、装量、水分含量、量值溯源、赋值结果及其不确定度的表示方式、正确度、瓶内均匀性、瓶间均匀性（如适用）、效期稳定性、复溶 / 复融稳定性（如适用）、首次开封后稳定性（如适用）。

2、质控物产品技术要求至少应包括以下性能指标：性状、装量、可接受区间 / 值、瓶间均匀性（如适用）、效期稳定性、复溶 / 复融稳定性（如适用）、首次开封后稳定性（如适用）。

3、应在附录中明确校准物溯源、质控物赋值的程序。适用时，应明确基质效应、生物安全性的原则性。

#### （八）产品注册检验报告

根据《办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检测。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。

#### （十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、主要组成成分、检验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写

指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求。

产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写。说明书的所有内容应与制造商提交的注册申报资料中的相关研究结果一致，如某些内容引自参考文献，应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

#### 1. 【产品名称】

校准物、质控物的产品名称可参照《体外诊断试剂注册管理办法》命名原则，依据其预期用途进行命名。如心型脂肪酸结合蛋白校准物、同型半胱氨酸质控物、生化多项质控物等。英文名称（如有）应当正确、完整、直译，不宜只写缩写。

#### 2. 【包装规格】

（1）应与产品技术要求中所列的包装规格一致。

（2）注明装量、复溶体积，如  $\times \times$  mL。除国际通用计量单位外，其余内容均应采用中文进行表述。

#### 3. 【预期用途】

校准物预期用途：与本公司生产的试剂盒配套使用，用于 XX 检测系统的校准。

质控物预期用途：与本公司生产的试剂盒配套使用，用于 XX 项目的室内质量控制。

#### 4. 【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

例如，通过测量不同校准点浓度来建立工作曲线，从而计算待测样本浓度。通过测量已知质控范围的质控物，来检

验试剂盒的有效性。

#### 5. 【主要组成成分】

应说明其主要组成成分及其生物学来源，校准物应注明其定值及溯源性，溯源性至少应写明溯源到的最高级别，质控物应注明质控范围。如靶值或质控范围为批特异，应注明获得方式。

#### 6. 【储存条件及有效期】

(1) 对试剂盒的效期稳定性、复溶 /复融稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。

(2) 应注明“生产日期及使用期限 /失效日期见包装标签”，或直接注明生产日期及使用期限 /失效日期。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”。稳定期限应以月或日或小时为单位。

#### 7. 【适用仪器】

(1) 说明可适用的仪器，并提供与仪器有关的必要信息以使用户能够作出最好的选择。

(2) 应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。

注：如已明确配套试剂盒，可注明参见配套试剂盒适用机型。

#### 8. 【检验方法】

(1) 校准物的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制、推荐的仪器校准周期等。

(2) 质控物的使用方法、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等，如质控不合格应提供相关的解决方案。

(3) 按照配套试剂及仪器说明书规定的检验方法操作。

### 9. 【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素； 说明在何种情况下需要进行确认试验。

### 10. 【检验方法局限性】

应说明检验方法由于哪些原因会使测量结果产生偏离， 或测量结果还不能完全满足临床需要。 如果检测结果受到仪器型号及不同方法学原理的影响，应明示。

### 11. 【产品性能指标】

根据产品技术要求对产品性能指标进行描述（不含稳定性）。

### 12. 【注意事项】

可包括以下内容：

（1）本试剂（盒）仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生的不良影响后果及应急处理措施。如产品组分中含叠氮钠等有毒物质， 应在此处明示。

（2）采用不同方法学的试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释，注意产品的预期用途。

（3）不同批号产品赋值有所差异，浓度详见瓶签或靶值单。明确不同批号产品是否可以混用。

（4）有关人源组分（如有）的警告，如含有人源物质，虽已通过乙型肝炎表面抗原（ HbsAg ）、人类免疫缺陷病毒抗体（抗 -HIV1/2 ）、丙型肝炎抗体（抗 -HCV ）等项目的检测为阴性，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。提示对于潜在传染源的处理方式。

（5）对于动物源性组分，应给出具有潜在感染性的警

告。

(6) 对所有反应废弃物都应视为传染源对待。

(7) 其他有关产品检测的注意事项。

### 13. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

### 14. 【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统

一。

### 15. 【基本信息】

(1) 注册人与生产企业为同一企业的，标注以下基本信息：注册人 / 生产企业名称、住所、联系方式、售后服务单位名称、联系方式、生产地址、生产许可证编号。

(2) 委托生产的标注以下基本信息：注册人 / 生产企业名称、住所、联系方式、售后服务单位名称、联系方式、受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

### 16. 【医疗器械注册证书编号 / 产品技术要求编号】

注明该产品的注册证书编号 / 产品技术要求编号。

### 17. 【说明书核准日期及修改日期】

注明该产品说明书的核准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。

### (十二) 标签样稿

应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）的要求。

#### 1. 产品名称、型号、规格

应包含体积或复溶 / 复融后的体积。

#### 2. 注册人名称、住所、联系方式。

3. 医疗器械注册证编号 / 产品技术要求编号。

4. 生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

5. 批号

如包含不同批号的组分，外包装的批号应能保证每个组分的批号可从制造商的生产记录中溯源。

6. 生产日期，使用期限或失效日期。

应明示在规定储存条件下的失效期；失效期应以年、月，适当时以日表示；如仅给出年月，失效期应为指定月最后一天；外包装标签上明示的失效期应为最早到期组件的失效期。

7. 根据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容。

8. 体外诊断用途。

9. 必要的警示、注意事项

如产品被认为有危险性（例如：化学，放射性或生物危害性），外包装应标有适当的警示危险的文字或符号，YY/T 0316 的要求适用；对于化学危害，如产品没有随带含有适当的危险和安全性说明的使用说明，则应在外包装的标签上进行说明。

注：标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用期限或者失效日期、储存条件，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。

10. 校准物的靶值、不确定度。质控物的质控范围。

注：也可在靶值单中注明。

### 三、审查关注点

(一) 技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关行业标准的要求, 技术要求的格式是否符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号) 的相关规定。

(二) 产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号) 的要求, 相关内容是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理总局令第 6 号) 中对说明书的要求。

(三) 分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定; 是否满足本规范中各指标验证的要求。

(四) 稳定性研究方法是否合理, 稳定性结论是否和说明书声称一致。

(五) 产品风险分析资料的撰写是否符合 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

(六) 制造商应对校准物溯源及质控物赋值的程序进行必要说明。校准物溯源过程参考 GB/T 21415-2008《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量 校准物和控制物》。质控物赋值程序可参考 CLIS EP30-A:2010《检验医学互通性参考物质的特征描述和资格条件》、CNAS-GL29:2010《标准物质 / 标准样品定值的一般原则和统计方法》(ISO Guide 35:2006)。

### 四、名词解释

(一) 被测量 measurand

拟测量的量。[GB/T 29791.1-2013, 定义 3.39]

(二) 分析物 analyte

具有可测量特性的样品组分。 [GB/T 29791.1-2013, 定义 3.3]

(三) 校准物 calibrator

用于体外诊断仪器或系统校准的测量标准。

注：包括通常使用的术语校准液、校准物。 [GB/T 29791.1-2013, 定义 3.11]

(四) 测量标准 measurement standard

具有明确量值和相关测量不确定度，用作参照的给定量定义的实现。 [GB/T 29791.1-2013, 定义 A.3.33]

(五) 测量不确定度 measurement uncertainty

根据所用信息，表征赋予被测量量值分散性的非负参数。 [GB/T 29791.1-2013, 定义 A.3.35]

(六) 参考物质 reference material

一种或多种指定特性足够均匀和稳定，已被证明适合在测量过程中或名义特性检验中预期应用的物质。

注：只有具有指定量值的参考物质可用于校准或测量正确度。 [GB/T 29791.1-2013, 定义 3.58]

(七) 质控物 quality control material

用于测量质量控制的参考物质。 [ISO 指南 30:2015, 定义 2.22]

## 五、参考文献

(一) 《临床检验质量管理技术基础（第二版）》，上海科学技术文献出版社

(二) 《全国临床检验操作规程（第 3 版）》，中华人民共和国卫生部医政司。

(三) GB/T 191-2008 《包装储运图示标志》

(四) GB/T 21415-2008 《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量校准物和控制物质赋值的计量学溯源性》

(五) GB/T 3358.1-2009 《统计学词汇及符号 第1部分：一般统计术语与用于概率的术语》

(六) 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)

(七) GB/T 26124-2011 《临床化学体外诊断试剂(盒)》。

(八) GB/T 29791.2-2013 《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》。

(九) YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。

(十) YY/T 0466.1-2016 《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》。

(十一) YY/T 0466.2-2015 《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制订、选择和确认》

(十二) YY/T 1549-2017 《生化分析用校准物》

(十三) ISO GUIDE 30 《标准物质常用术语和定义技术规范》

(十四) CLIS EP30-A:2010 《检验医学互通性参考物质的特征描述和资格条件》

(十五) WS/T 356-2011 《基质效应与互通性评估指南》。

(十六) FDA U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices

and Radiological Health Office of In Vitro Diagnostic Device  
Evaluation and Safety Guidance for Industry and FDA Staff  
Assayed and Unassayed Quality Control Mate

# 生化分析用校准物、质控物产品技术审评 规范（2017 版）编制说明

## 一、编写目的和背景

（一）本规范起草的目的是用于指导和规范校准物、质控物产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评；同时也可指导制造商的产品注册申报。

（二）本规范旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对预期用途、主要组成成分、主要性能指标等各个方面进行基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的要求尺度，以确保产品的安全、有效。

（三）本规范适用于作为独立注册单元申报的校准物和质控物，作为试剂盒组分与试剂合并申报的校准物和质控物可参照执行。

## 二、编写依据

（一）《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 680 号）

（二）《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第 5 号）

（三）《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）

（四）《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令 第 6 号）

（五）《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）

（六）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文

件

在规范的制订过程中我们还征求了有关专家及北京主要生化试剂生产厂家的意见。

### 三、规范中部分内容的说明

（一）规范主要根据体外诊断试剂产品注册申报资料的要求，借鉴国家食品药品监督管理局已发布的相关产品注册技术审查指导原则的体例进行编写，以便于注册技术审评人员理解。

（二）在产品综述资料中，全面介绍了该类产品的预期用途、产品描述、方法学特征、生物安全性评价、研究结果总结以及同类产品上市情况介绍等内容。

（三）产品应适用的相关标准中给出了现行有效的国家标准、行业标准（包括产品标准和基础标准）。

（四）产品风险管理的要求以 YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》为依据。

（五）依据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》编写了产品说明书的要求。

（六）依据 YY/T 1549 —2017 《生化分析用校准物》确定规范中“分析性能评估资料”项下各项试验方法。

（七）本规范适用于在生化分析仪上使用，用于检测系统校准的校准物，不适用于生化分析仪电解质模块用校准物。适用于在生化分析仪上使用，用于适配试剂或检测系统质量控制的质控物，不适用于正确度质控物。可根据产品实际情况参考规范中适用部分。

（八）文中涉及的术语和定义参考 GB/T 29791 系列标准确定。

(九) 产品的主要性能要求征求了部分省市食品药品监督管理局、审评机构以及制造商的意见。

#### 四、规范编写人员

本规范的编写成员由北京市医疗器械注册技术审评人员、行政审批人员、制造商共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。随着临床化学体外诊断试剂产品的发展，以及国内外相关标准的更新，包括人们认知水平及的提高，如果在规范执行过程中有任何问题，请及时向我局反馈。



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE