

ICS 11.100

CCS C40

ZMDS

中关村医疗器械产业技术创新联盟团体标准

T/ZMDS 40001-2021

体外诊断校准品赋值应用指南

Guidelines for values assignment of calibrator of IVD

2021-08-25 发布

2021-08-25 实施

中关村医疗器械产业技术创新联盟

发布

目 次

前 言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 总体要求	4
4.1 遵循原则	4
4.2 溯源终点选择与目标不确定度的确定.....	5
4.3 选择测量程序	5
4.4 溯源图与校准方案	5
4.5 确认各级测量程序的分析性能.....	6
4.6 互换性研究	6
4.7 质量控制	6
4.8 评定测量不确定度	6
4.9 溯源确认	6
5 赋值方案	7
5.1 概述	7
5.2 参考测量程序赋值	7
5.3 参考物质赋值	10
5.4 方法学比对赋值	13

前 言

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。

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。

本文件由中关村医疗器械产业技术创新联盟提出。

本文件由中关村医疗器械产业技术创新联盟标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：北京中关村水木医疗科技有限公司、上海科华生物工程股份有限公司、上海太阳生物技术有限公司、北京九强生物技术股份有限公司、中生北控生物科技股份有限公司、中关村医疗器械产业技术创新联盟。

本文件主要起草人：杨宗兵、陈宇、海青、王晓建、金玲、秦永清。

体外诊断校准品赋值应用指南

1 范围

本文件规定了体外诊断校准品（工作校准品和产品校准品）赋值的术语和定义、总体要求、赋值方案。

本文件适用于制造商体外诊断校准品（工作校准品和产品校准品）赋值。

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。

GB/T 19000-2016 质量管理体系 基础和术语

GB/T 19702 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

GB/T 21415 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

GB/T 21919 检验医学 参考测量实验室的要求

GB/T 29791.1—2013 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第1部分：术语、定义和通用要求

YY/T 0638 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

3 术语和定义

GB/T 29791.1—2013界定的术语和定义适用于本文件。

3.1

分析物 analyte

具有可测量特性的样品组分。

示例：在“24h尿蛋白质质量”中，“蛋白质”是分析物，“质量”是特性。在“血浆中葡萄糖物质浓度”中，“葡萄糖”是分析物，“浓度”是特性。两个例子中的整个短语代表被测量。

[来源：GB/T 29791.1—2013, 定义 3.3]

3.2

被测量 measurand

拟测量的量。

注1：在检验医学中被测量的规定需说明量类（例如质量浓度）、含有该量的基质（例如血浆）以及涉及的化学实体（例如分析物）；

注2：被测量可以是生物活性；

注3：在化学上，“分析物”，或某种物质或化合物的名称，有时被用作“被测量”的术语。此用法是错误的，因为这些术语不指代量。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 定义 3.39]

3.3

校准 calibration

在规定条件下的一组操作, 在其第一步建立由测量标准给出的带有测量不确定度的量值与相应的带有测量不确定度的测量示值的关系, 在其第二步用这些信息建立由一个示值获得测量结果的关系。

注1: 校准的结果可以是将被测量的值赋予测量仪器给出的测量示值, 或是确定测量仪器给出值的修正值;

注2: 校准有时会与测量系统的调整混淆, 其常被误称为自校准, 或与校准验证混淆。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 定义 3.9]

3.4

校准验证 calibration verification, verification of calibration

确认体外诊断测量系统达到声称的正确度。

注1: 校准验证需要浓度适合预期用途的赋值的参考物质;

注2: 校准验证有时会与校准、线性验证或常规质控程序混淆。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 定义 3.10]

3.5

校准品 calibrator

用于体外诊断仪器或系统校准的测量标准。

注1: 在GB/T 21415-2008 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标准中, 校准品和校准品为同一物质, 本文件中统一使用校准品。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 定义 3.11]

3.6

计量学溯源性 metrological traceability

通过文件规定的不间断的校准链将测量结果与参照联系起来特性, 每次校准均会引入测量不确定度。

注1: 本定义中, 参照可以是实际实现的测量单位定义、或包含非序量测量单位的测量程序、或测量标准;

注2: 计量学溯源性需要确立的校准等级关系。用于将测量结果与测量标准相联系的测量标准和校准的顺序被称为溯源链。计量学溯源链用于建立测量结果的计量学溯源性, 包括校准品值的溯源性。体外诊断医疗器械相关的溯源链举例见 GB/T 21415 和 YY/T 0638;

注3: 规定参照的说明中必须包括此参照被用于建立校准等级关系的时间, 以及此参照有关的其它任何相关计量学信息, 如在校准等级关系中何时进行了第一次校准;

注4: 对于在测量模型中有多于一个输入量的测量, 每个量值自身应具有计量学溯源性并且相关的校准等级关系可形成分支结构或网络。为每个输入量建立计量学溯源性所作的努力应与该量对测量结果的相对贡献相适应;

注5: 如果两个测量标准的比较被用于检查以及必要时修正一个测量标准的赋予量值和测量不确定度, 此比较可被视为校准;

注6: 缩写形式的术语“溯源性”有时用来指代计量学溯源性, 也可指代其它概念, 例如样品的溯源性、文件的溯源性、仪器的溯源性或材料的溯源性等, 此时是指事物的历史(回溯)。因此, 如果有如何混淆的可能, 最好采用计量学溯源性的术语全称。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 定义3.48]

3.7

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1：具有或没有指定量值的参考物质可用于测量精密度控制，而只有具有指定量值的参考物质可用于校准或测量正确度控制。

注2：在给定测量中，给定参考物质只能用于校准或质量保证之一。

注3：参考物质由包含量以及名义特性的物质组成。

包含量的参考物质例子：

示例1：标明纯度的水、其动态粘度用于校准粘度计；

示例2：用作校准品的含有标明质量分数的葡萄糖的血浆；

示例3：对于内在胆固醇浓度没有指定量值的人血清，只用作测量精密度控制的材料。

包含特性的参考物质例子：

示例4：指示一种或多种特定颜色的色图；

示例5：含有特定核酸序列的 DNA 化合物；

示例6：含有 19-雄烯二酮的尿液。

注4：参考物质有时候会整合到一个体外诊断医疗器械中。

示例1：在三相点容器中已知三相点的物质；

示例2：在透射滤光片支架上已知光密度的玻璃片；

示例3：固定在显微镜载玻片上均一尺寸的微球。

注5：带有权威机构发布的证书，并指明用于获得带有相关不确定度和溯源性的指定特性值的有效程序的参考物质被称为有证参考物质。

示例：对胆固醇浓度有指定量值和相关测量不确定度的人血清，用作校准品或测量正确度控制物质。

注6：有些参考物质的量值在计量学上溯源到一个单位系统之外的测量单位。这些物质包括由世界卫生组织指定国际单位（IU）的生物来源测量标准。

注7：参考物质的性能指标包括其材料的溯源性，说明其来源和处理过程。体外诊断医疗器械参考物质的性能指标要求在 GB/T 19703/ISO 15194 有描述。

注8：参考物质的用途可以包括测量系统的校准、测量程序的评价、为其它材料赋值及质量控制。

注9：名义特性的检验给出了名义特性的值和相关的不确定度。此不确定度不是测量不确定度。

注10：由 ISO/ REMCO（参考物质委员会）有个类似的定义，但使用术语测量过程来表示检验，涵盖测量和名义特性检验两种含义。

[来源：GB/T 29791.1—2013, 定义 3.58]

3.8

确认 validation

对规定要求满足预期用途的验证。

示例：测量人血清肌酐浓度的程序也能被确认用于人尿中肌酐的测定。

注：GB/T 19000-2008, 3.8.5中确认的定义为：通过提供客观证据，多特定预期用途或应用要求已得到满足的认定。

[来源：GB/T 29791.1—2013, 定义3.72]

3.9

验证 verification

为给定项目满足规定要求提供客观证据。

示例1：对给定参考物质声称的对于其量值和有关测量程序及测量部分小至质量 10mg 的均匀性的证实；

示例2：对测量系统达到性能特性或法定要求的证实；

示例3：对目标测量不确定度能够满足的证实。

- 注1: 给定项目可以是, 例如, 一个过程、测量程序、物质、化合物或测量系统。
- 注2: 规定要求可以是, 例如, 满足制造商声明或技术指标。
- 注3: 在法定计量中, 验证与对测量仪器的检查和标贴和(或)发放验证证书有关。
- 注4: 验证不应和**校准**或**确认**相混淆。
- 注5: 在化学上, 对于物质或活性的特征的验证需描述物质或活性的结构式或特性。
- 注6: GB/T 19000-2008, 3.8.4 中验证的定义为: 通过提供客观证据, 对规定要求已得到满足的认定。
[来源: GB/T 29791.1—2013, 定义3.73]

3.10

测量不确定度 measurement uncertainty

测量的不确定度 uncertainty of measurement

根据所用信息, 表征赋予被测量量值分散性的非负参数。

- 注1: 测量不确定度包含来自系统效应的分量, 如与修正和测量标准指定量值相关的分量, 以及定义的不确定度。有时估计的系统效应不被修正, 而是纳入相关的测量不确定度分量。
- 注2: 此参数不能是负数。此参数可以是如称为标准测量不确定度的标准差(或它的指定倍数), 或说明了包含概率的区间的半宽度。
- 注3: 由测量模型中输入量的测量结果得到的标准测量不确定度称为合成标准测量不确定度。合成标准测量不确定度与一个大于数字1的包含因子的积在ISO/IEC指南99:2007, 2.35中被称为扩展测量不确定度, 在BIPM关于不确定度表述工作组中被称为总体不确定度, 在IEC文件中被简单称为不确定度。
- 注4: 在ISO/IEC指南99:2007, 2.27中由被测量定义中的有限量细节引起的最小测量不确定度被称为“定义不确定度”, 在GUM和IEC 60359中此概念被称为固有不确定度。
- 注5: 测量不确定度通常由许多分量组成。其中一些分量可采用测量不确定度的A类评定, 即由一系列测量的测得量值的统计学分布来评定, 并可用标准差来表征。其它一些分量可采用测量不确定度的B类评定, 通过基于经验或其它信息的概率密度函数来评定, 也可用标准差来表征(见ISO/IEC指南99:2007, 2.26, 注3)。
- 注6: 测量不确定度、该测量不确定度的分量以及它们的计算与合成的说明称为不确定度预估。一个不确定度预估典型地包括测量模型、在该模型中量的估计值和测量不确定度、协方差、所用的概率密度函数、自由度、测量不确定度评定的类型以及任何包含因子(见ISO/IEC指南99:2007, 2.33)。
- 注7: 一般认为, 对于一组给定信息, 测量不确定度与赋予被测量的一个规定量值相关。此值的修改引起相应不确定度的修改。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 附录A.3.35]

3.10

目标测量不确定度 target measurement uncertainty

根据测量结果的预期用途确定的测量不确定度规定上限。

- 注1: 在ISO 15197和YY/T 0690-2008/ISO 17593中系统准确度性能标准基于此概念。
- 注2: 在检验医学中, 目标测量不确定度被称为总允许分析误差。

[来源: GB/T 29791.1—2013, 附录A.3.56]

4 总体要求

4.1 遵循原则

- 4.2.1 赋值应遵循GB/T 21415规定的基本要求, 主要包括4.2.2~4.2.9的内容;
- 4.2.2 明确分析物、定义被测量以及确定溯源终点, 确定目标不确定度;
- 4.2.3 选择制造商选定的测量程序、常设的测量程序和常规测量程序;

- 4.2.4 选择校准等级，绘制溯源图（含不确定度分布）；
- 4.2.5 确认各级测量程序的分析性能；
- 4.2.6 确认工作校准品在相关测量程序之间的互换性；
- 4.2.7 质量控制：每个测量程序在每次试验时均应进行质量控制；
- 4.2.8 评定测量不确定度；
- 4.2.9 溯源确认。

4.2 溯源终点选择与目标不确定度的确定

4.2.1 描述检验项目的分析物、基质、量的类、结果单位以及临床预期用途。

4.2.2 溯源终点，一般选择基质的有证参考物质或参考测量程序，计量溯源链中处于同一计量学水平的一种物质原则上不能作为另一物质的溯源终点，即制造商 A 的工作校准品不能选择制造商 B 的工作校准品进行量值传递。

4.2.3 规定工作校准品、产品校准品以及常规样本测量结果的目标不确定度，目标不确定度的确定应与其临床预期用途相一致。

确定目标不确定度时应注意，工作校准品的目标不确定度主要来源于上一级参考物质或参考测量程序、赋值过程、均匀性和稳定性；产品校准品的目标不确定度主要来源于工作校准品、赋值过程、均匀性和稳定性；常规样本的目标不确定度主要来源于产品校准品、赋值过程、均匀性和稳定性。

同时在目标不确定度制定时应考虑生物学变异、分析总误差和当前的技术能力，可参考相关行业标准、技术指南、专家共识等。

4.3 选择测量程序

按照被测量的特性选择各级测量程序，测量程序包括制造商选定的测量程序、常设的测量程序以及常规测量程序。并应对各级测量程序进行详细的研究，确保性能特性满足赋值需求。

4.4 溯源图与校准方案

4.4.1 按照 GB/T 21415 的规定绘制溯源图，对各校准等级上的校准品、测量程序以及不确定度分布进行详细描述。

计量溯源中最为理想的溯源终点是测量结果直接溯源至国际单位制（SI）单位，但因体外诊断的特殊性，使得其通常溯源至较高级别的参考物质和或参考测量程序。同时因体外诊断项目种类繁多，而大部分项目缺乏有证参考物质，从而导致大部分项目实际溯源至制造商的工作校准品或其选定的测量程序。无论溯源终点选择哪种等级的物质/程序，均应对物质和程序进行详细的研究。

4.4.2 应对溯源链实施的具体技术方案进行设计和描述，方案内容包括溯源链中各测量程序和校准

品（包括较高级别参考测量程序和参考物质）准备，病人样品准备，以及测量方案（测量次数和每次测量每种样品的重复测量数、数据剔除及处理方法等）。

4.5 确认各级测量程序的分析性能

4.5.1 各级测量程序是由校准品和测量方法组成，制造商应按照 GB/T 19702 建立测量程序。

当实验室运行参考测量程序时，实验室应按照 GB/T 21919 要求运行。

参考测量程序一般指国家或国际科学组织发布的测量程序，主要有 JCTM、国家标准化管理委员会、行业行政主管部门以及其他专业技术组织发布的参考测量程序。

4.5.2 所选测量程序的性能评估

应按照参考测量程序的要求对选定的测量程序和常设测量程序以及常规测量程序进行系统的性能评估，确保各级测量程序满足赋值需求。一般情况下应进行分析灵敏度、特异性、准确度、精密度的研究。

4.6 互换性研究

临床检验方法的被测样本为人源样本，通常的校准品为人工制备样本，即使是人源样本也要经过处理。因此，需要考虑处理样本与人源样本在不同测量程序上的效应是否相同，这就需要进行互换性研究。工作校准品的赋值必须是真实的值，因此必须考虑互换性问题；而产品校准品的值一般是根据工作校准品进行调整的值，所以通常不需要互换性评价；

以不同于工作校准品的上一级参考物质作为溯源终点时，应对上一级校准品和人员样本之间在不同测量程序上的互换性进行详细研究。如不具有互换性，则上一级参考物质不宜作为溯源终点。

4.7 质量控制

检验质量控制是利用现代科学管理的方法和技术检测分析过程中的误差,控制与分析有关的各个环节,确保实验结果的准确可靠。因此，每个测量程序在每次试验时均应进行质量控制。

4.8 评定测量不确定度

参考物质的赋值应进行不确定度评定，在每个级别的校准品说明书中应给出相应的不确定度，原则上应对受试者样本结果的测量不确定度进行评估。

4.9 溯源确认

4.9.1 溯源性建立后应进行溯源确认。通常采取的溯源确认见 4.9.2、4.9.3:

4.9.2 使用具有互换性的参考物质确认，最理想的是使用有证参考物质，没有可用的有证参考物质时，可以选择具有溯源性的基质 EQA、PT 或参考测量程序赋值人源性样本；

4.9.3 方法学比对, 使用一组人源样本进行两种方法的比对试验, 最理想的是比对方法为参考测量程序。

5 赋值方案

5.1 概述

体外诊断产品品类繁多, 方法学各异, 针对繁杂的测量程序, 赋值方案应简单明确, 具有实际可操作性, 同时为降低测量不确定度, 溯源链应尽可能缩短。制造商应根据实际情况, 可选择不同的校准等级作为溯源链。本文件设计的赋值方案只作为一种指导性文件, 亦可作为基础方案, 制造商可在此基础上优化后应用。常用的赋值方法有两大类, 一类是使用参考测量程序赋值, 另一类是使用参考物质赋值。

5.2 参考测量程序赋值

5.2.1 方案设计

适用于有参考测量程序的检验项目。选择常设的测量程序, 常设的测量程序可以是常规测量程序基础上改进的方法, 例如为提高精密度而加大样本量等。建立参考测量程序并完成常设测量程序的分析性能评价后, 应用参考测量程序对产品校准品进行赋值, 并进行测量不确定度的评定。对比赋值使用临床真实样本进行, 按照样本稳定性应明确赋值用样本组的样本状态。赋值用样本组浓度应涵盖校准品浓度, 并且尽可能覆盖检测系统的线性范围。如无法满足, 通常选择医学决定水平处或有临床意义的浓度作为赋值样本。

赋值通常为先通过测量预估一个产品校准品的值, 使用该值校准常规测量程序后和参考测量程序同时测量赋值用样本组。赋值过程中可以通过增加测量次数来降低测量的随机误差, 亦可以通过多次独立测量来降低测量的随机误差。建立两种程序测量结果之间的数学关系, 按照斜率为 1, 截距为 0 的预期结果调整产品校准品的值或使用偏差控制目标调整产品校准品值。此情况下的量值传递如图 1:

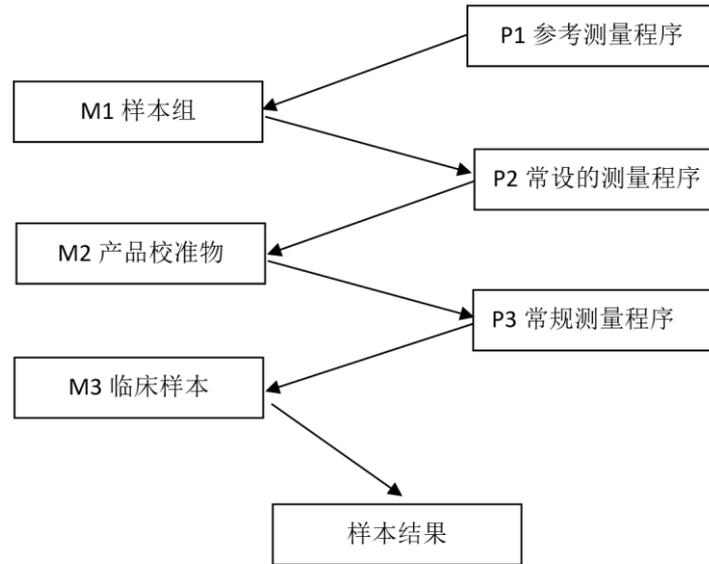


图 1 应用参考测量程序的量值传递图

注：此量值传递图为简化了的模型，如果制造商在产品校准品赋值时需使用工作校准品降低运行成本，简化赋值程序，在图 M1 和 P2 之间增设“选定测量程序”和“工作校准品”，增设该校准等级会带来不确定度变大，增设的工作校准品赋值方法同产品校准品赋值。

方案中 M1 使用样本组，目的是为校准品赋值的同时验证常规测量程序的分析性能，间接的进行溯源确认，也为临床样本结果不确定度的评定提供了支持信息。

方案中可以用参考测量程序同时对产品校准品进行测量，以确定产品校准品是否具有互换性，实际上产品校准品的互换性研究不是必须的。但如果确定产品校准品具有互换性，且样本组浓度范围较宽时，M1 和 P2 变为多余的环节，此情况下可以直接使用 P1 为 M2 赋值，此时溯源图为最理想模型，也是测量不确定度最小的溯源图，但对制造商而言运行成本较高。

赋值试验中增加质控样本的重复测量，可同时获得常规测量程序的精密度数据。

5.2.2 试验方案

5.2.2.1 试验准备

样本组：建议收集不少于 40 个来自不同个体的临床样本，浓度尽量覆盖常规测量程序并尽可能均匀分布。每个样本分别在两个系统上进行测量，最理想的情况是该样本组使用未经冻融的临床样本，但实际应用中可能会使用冻存样本，尤其是临床高值样本。

产品校准品：准备产品校准品并为校准品设定预估值，预估值可以通过用其他方法测量获得。

质控样品：根据产品质控特性，准备不同水平的质控物。

5.2.2.2 样本赋值

使用参考测量程序对样本组、质控物、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时）进行测

量，根据参考方法的重复性确定样本测量次数，参考方法重复性好时不需要重复测量。为保证测量结果的可靠性，建议对该样本赋值试验分别进行 3 次独立试验。

根据参考测量程序赋值情况，评定标准测量不确定度。

5.2.2.3 常规测量程序测量

用产品校准品预估值校准常规测量程序，测量样本组和质控物、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时），根据测量程序重复性确定重复测量次数。至少进行 3 次独立运行的试验。

5.2.2.4 数据处理

检查数据完整性，并进行离群值统计处理，因赋值试验为保证结果可靠性，允许剔除不超过 5% 的统计离群值。

5.2.2.5 测量精密度

分别计算参考测量程序和常规测量程序的测量精密度。计算每种质控物测量结果的变异系数，并计算同一方法不同水平质控物结果的合并变异系数（平方和开方的方法）。

5.2.2.6 回归分析

计算每个样本测量均值，以参考测量程序结果为自变量，并绘制散点图进行线性与非线性检查，以常规测量程序测量结果为因变量，进行线性回归，计算斜率、截距、相关系数、回归标准误、相对回归标准误，并比较常规测量程序结果合并变异系数与相对回归标准误的大小，如果相对回归标准误大于合并变异系数，用相对回归标准误和合并变异系数计算（平方差开方）相对随机变异。

5.2.2.7 赋值和评定不确定度

原则上上述回归为简单线性模型，此时将产品校准品预估值代入上述回归方程，得到产品校准品赋值结果。

不确定度来源主要有参考测量程序校准品不确定度（如有）、参考测量程序精密度、常规测量程序精密度、产品校准品特性（均匀性、稳定性）引起的不确定度，按照不确定度传播率计算产品校准品的不确定度。

5.2.2.8 评定患者样本结果不确定度

不确定度来源主要有参考测量程序校准品不确定度（如有）、参考测量程序精密度、常规测量程序精密度、产品校准品特性（均匀性、稳定性）引起的不确定度，按照不确定度传播率计算产品校准品的不确定度。

5.2.2.9 赋值验证

赋值验证时应先制定质量标准，即常规测量程序测量赋值用样本组和参考测量程序结果之间关系的标准，此标准制定可以是规定相关/回归参数标准，也可以规定偏差标准。按照样本赋值方法使用产品校准品赋值结果校准常规测量程序测量样本组，根据预定质量标准选择统计方法，当满足预定质量目标时，赋值验证通过，未通过验证时应查找原因后重新进行赋值。

5.2.2.10 产品校准品互换性评价

如需评价产品校准品的互换性，使用适当的方法评估产品校准品的互换性。如果确定产品校准品和人源样本之间具有互换性，前面的赋值过程可直接简化为参考测量程序为产品校准品赋值，此时以测量结果的平均值作为赋值结果，以其测量精密度作为赋值精密度引起的不确定度。

5.2.2.11 溯源确认

由于量值传递过程中使用了人源样本组作为传递物质，因此当评定不确定度小于目标不确定度时，此时认为溯源性已得到确认，无需再使用其他可追溯物质进行溯源确认。

不确定度过大可能因常规测量程序分析性能所致，通常是方法的特异性和抗干扰能力或测量区间不足，主要表现是随机变异过大或测量结果与参考测量程序结果呈明显非线性，此时应进行方法改进，再进行赋值。

5.3 参考物质赋值

5.3.1 方案设计

5.3.1.1 应先进行量值传递用参考物质的互换性评价。

5.3.1.2 适用于具有互换性参考物质的检验项目，可选用国际、国家/行业承认的参考物质，选择参考物质校准对比赋值时，应考虑校准用参考物质浓度水平，如果可行至少选择两个不同水平，同时应考虑其浓度水平包含或接近产品校准品浓度。选择常设的测量程序，常设的测量程序可以是常规测量程序基础上改进的方法，例如为提高精密度而加大样本量等。完成常设测量程序的分析性能评价后，进行产品校准品与参考物质的对比赋值，并进行测量不确定度的评定。

5.3.1.3 赋值通常使用具有互换性参考物质校准常设的测量程序，测量产品校准品和赋值用样本组并使用测量均值校准常规测量程序后测量产品校准品和赋值用样本组。赋值过程中可以通过增加测量次数来降低测量的随机误差，亦可以通过多次独立测量来降低测量的随机误差。建立两种程序测量结果之间的数学关系，按照斜率为 1，截距为 0 的预期结果调整产品校准品的值或使用偏差控制目标调整产品校准品值。此情况下的量值传递如图 2:

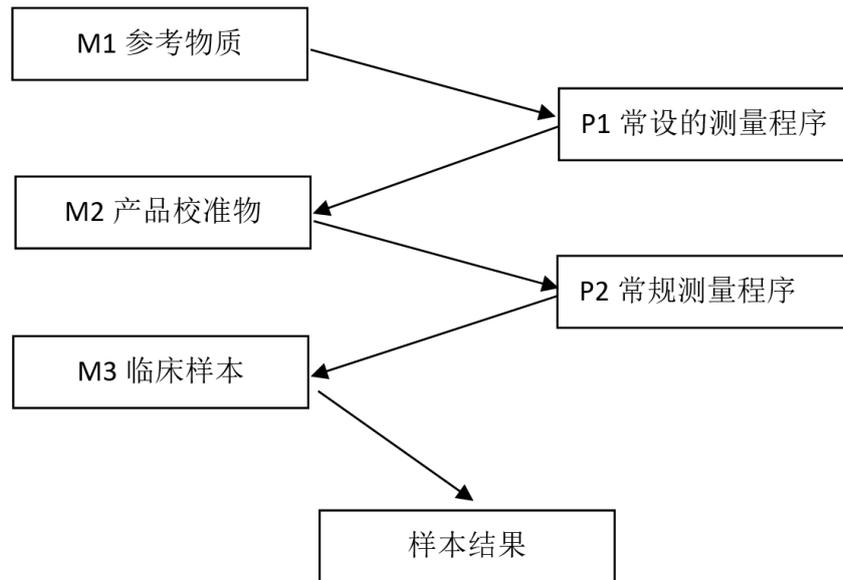


图 2 应用参考物质的量值传递图

注：此量值传递图为简化了的模型，如果制造商在产品校准品赋值时需使用工作校准品降低运行成本，简化赋值程序，在图 M1 和 P1 之间增设“选定测量程序”和“工作校准品”，增设该校准等级会带来不确定度变大，增设的工作校准品赋值方法同产品校准品赋值。

方案中使用样本组，目的是为校准品赋值的同时验证常规测量程序的分析性能，间接的进行溯源确认，也为临床样本结果不确定度的评定提供了支持信息。

方案中可以对产品校准品进行测量，以确定产品校准品是否具有互换性，实际上产品校准品可不进行互换性研究，但如果制造商增设工作校准品，该步骤应是必须的，因为工作校准品应进行互换性评估。

赋值试验中增加质控样本的重复测量，可同时获得常规测量程序的精密度数据。

5.3.2 试验方案

5.3.2.1 试验准备

参考物质：可选用国际、国家/行业承认的参考物质，选择参考物质校准对比赋值时，应考虑校准用参考物质浓度水平，如果可行至少选择两个不同水平，同时应考虑其浓度水平包含产品校准品浓度或接近，同时应考虑常规测量程序的线性区间。

样本组：收集不少于 40 个来自不同个体的临床样本，浓度尽量覆盖常规测量程序并尽可能均匀分布。每个样本分别在两个系统上进行测量，最理想的情况是该样本组使用未经冻融的临床样本，当实际应用中可能会使用冻存样本，尤其是临床高值样本。

产品校准品：准备产品校准品并为校准品设定预估值，预估值可以通过事先用其他方法对产品校准品测量的结果确定。

质控样品：根据产品质控特性，准备不同水平的质控物。

5.3.2.2 样本赋值

使用参考物质校准常设的测量程序，分别对样本组、参考物质、质控物、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时）进行测量，根据参考方法的重复性确定样本测量次数，参考方法重复性好时不需要重复测量。为保证测量结果的可靠性，建议对该样本赋值试验分别进行3次独立试验。

根据赋值情况，评定标准测量不确定度。

5.3.2.3 常规测量程序测量

用产品校准品预估值校准常规测量程序，测量样本组、参考物质、质控物、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时），根据测量程序重复性确定重复测量次数。至少进行3次独立运行的试验。

5.3.2.4 数据处理

检查数据完整性，并进行离群值统计处理，因赋值试验为保证结果可靠性，允许剔除不超过5%的统计离群值。

5.3.2.5 测量精密度

分别计算常设的测量程序和常规测量程序的测量精密度。计算每种质控物测量结果的变异系数，并计算同一方法不同水平质控物结果的合并变异系数（平方和开方的方法）。

5.3.2.6 互换性评价

如需评价产品校准品的互换性，使用适当的方法评估产品校准品的互换性。如果确定产品校准品和人源样本之间具有互换性，前面的赋值过程可直接简化为参考物质直接校准赋值，此时以测量结果的平均值作为赋值结果，以其测量精密度作为赋值精密度引起的不确定度。如果制造商增设了工作校准品，应进行共工作校准品互换性评价。

5.3.2.7 回归分析

计算每个样本测量均值，以参考测量程序结果为自变量，并绘制散点图进行线性与非线性检查，以常规测量程序测量结果为因变量，进行线性回归，计算斜率、截距、相关系数、回归标准误、相对回归标准误，并比较常规测量程序结果合并变异系数与相对回归标准误的大小，如果相对回归标准误大于合并变异系数，用相对回归标准误和合并变异系数计算（平方差开方）相对随机变异。

赋值和评定不确定度

5.3.2.8 原则上上述回归为简单线性模型，此时将产品校准品预估值代入上述回归方程，得到产品校准品赋值结果。

不确定度来源主要有量值传递用参考物质不确定度、常设的测量程序精密度、常规测量程序精密度、产品校准品特性（均匀性、稳定性）引起的不确定度，按照不确定度传播率计算产品校准品的不确定度。

5.3.2.9 评定患者样本结果不确定度

不确定度来源主要有量值传递用参考物质不确定度、常设的测量程序精密度、常规测量程序精密度、产品校准品特性（均匀性、稳定性）引起的不确定度，按照不确定度传播率计算产品校准品的不确定度。

5.3.2.10 赋值验证

赋值验证时应先制定质量标准，即常规测量程序测量赋值用样本组和常设的测量程序结果之间关系的标准，此标准制定可以是规定相关/回归参数标准，也可以规定偏差标准。按照样本赋值方法使用产品校准品赋值结果校准常规测量程序测量样本组、参考物质、质控物，根据预定质量标准选择统计方法，当满足预定质量目标时，赋值验证通过，未通过验证时应查找原因后重新进行赋值。

5.3.2.11 溯源确认

由于量值传递过程中使用了人源样本组作为传递物质，同时每一步都对上一级参考物质进行测量，因此当评定不确定度小于目标不确定度时，此时认为溯源性已得到确认，无需再使用其他可追溯物质进行溯源确认。

不确定度过大可能因常规测量程序分析性能所致，通常是方法的特异性和抗干扰能力或测量区间不足，主要表现是样品特异随机变异过大或测量结果与参考测量程序结果呈明显非线性，此时应进行方法改进，再进行赋值。

5.4 方法学比对赋值

5.4.1 方案设计

5.4.1.1 适用于既没有参考测量程序又没有可用的参考物质的检验项目，可选用纯物质或其他类似物或其片段等作为校准品，选择方法学比对赋值时，应综合考虑到比对方法的产品质量和市场份额等。选择常设的测量程序，常设的测量程序可以是常规测量程序基础上改进的方法，例如为提高精密度而加大样本量等。完成常设测量程序的分析性能评价后，进行产品校准品赋值，并进行测量不确定度的评定。

5.4.1.2 赋值通常使用选定的测量程序（对比系统：试剂+仪器+校准+质控），测量工作校准品和赋值用样本组并使用测量均值校准常设的测量程序后测量产品校准品和赋值用样本组。使用产品校准品测量均值校准常规测量程序后测量产品校准品和赋值用样本组。赋值过程中可以通过增加测量次数来降低测量的随机误差，亦可以通过多次独立测量来降低测量的随机误差。分别建立两种程序（选定的测量程序和常设的测量程序、常设的测量程序和常规测量程序）测量结果之间的数学关系，按照斜率为 1，截距为 0 的预期结果调整工作校准品、产品校准品的值或使用偏差控制目标调整工作校准品、产品校准品值。此情况下的量值传递如图 3：

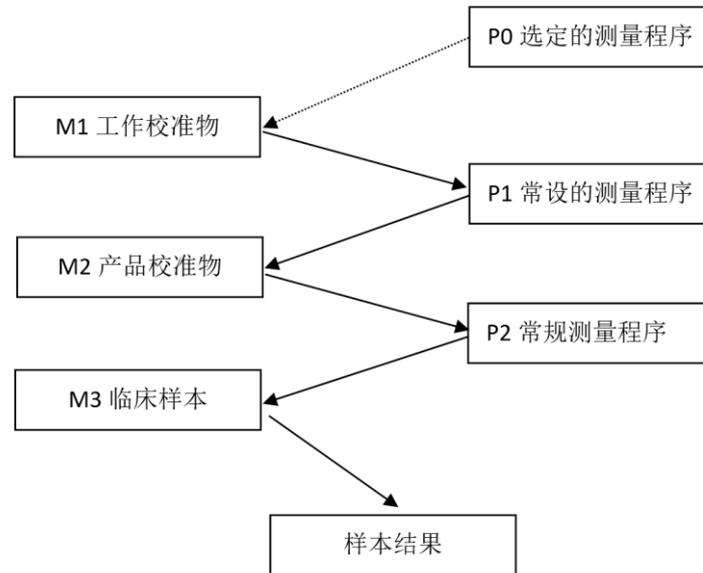


图 3 应用方法学比对的量值传递图

注：此溯源终点应为制造商的工作校准品。

方案中使用样本组，目的是为校准品赋值的同时验证常规测量程序的分析性能，间接的进行溯源确认，也为临床样本结果不确定度的评定提供了支持信息。

方案中可以对产品校准品进行测量，以确定产品校准品是否具有互换性，实际上产品校准品可不进行互换性研究，但工作校准品应进行测量来确定其互换性。但如果确定产品校准品具有互换性，且样本组浓度范围较宽时，M1 和 P1 变为多余的环节，此情况下可直接使用 P0 为 M2 赋值，此时溯源图为最理想模型，也是测量不确定度最小的溯源图，但对制造商而言运行成本较高。

赋值试验中增加质控样本的重复测量，可同时获得常规测量程序的精密度数据。

5.4.2 试验方案

5.4.2.1 试验准备

选定的测量程序：可选用同方法学或精度高于待评价方法学的方法作为选定的测量程序，一般选择市场上普遍认可的或质量较好的测量程序。

样本组：收集不少于 40 个来自不同个体的临床样本，浓度尽量覆盖常规测量程序并尽可能均匀分布。每个样本分别在两个系统上进行测量，最理想的情况是该样本组使用未经冻融的临床样本，当实际应用中可能会使用冻存样本，尤其是临床高值样本。

工作校准品：准备工作校准品并为校准品设定预估值，预估值可以通过事先用其他方法对产品校准品测量的结果确定。

产品校准品：准备产品校准品并为校准品设定预估值，预估值可以通过事先用其他方法对产品校准品测量的结果确定。

质控样品：根据产品质控特性，准备不同水平的质控物。

5.4.2.2 样本赋值

使用选定的测量程序配套校准品校准系统，分别对样本组、质控物、工作校准品、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时）进行测量；用工作校准品校准常设的测量程序，分别对样本组、质控物、工作校准品、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时）进行测量；根据参考方法的重复性确定样本测量次数，参考方法重复性好时不需要重复测量。为保证测量结果的可靠性，建议对该样本赋值试验分别进行3次独立试验。

根据赋值情况，评定标准测量不确定度。

5.4.2.3 常规测量程序测量

用产品校准品预估值校准常规测量程序，测量样本组、参考物质、质控物、产品校准品（进行其互换性评价或预估其值时），根据测量程序重复性确定重复测量次数。至少进行3次独立运行的试验。

5.4.2.4 数据处理

检查数据完整性，并进行离群值统计处理，因赋值试验为保证结果可靠性，允许剔除不超过5%的统计离群值。

5.4.2.5 测量精密度

分别计算常设的测量程序和常规测量程序的测量精密度。计算每种质控物测量结果的变异系数，并计算同一方法不同水平质控物结果的合并变异系数（平方和开方的方法）。

5.4.2.6 互换性评价

应先进行量值传递用工作校准品的互换性评价。

如需评价产品校准品的互换性，使用适当的方法评估产品校准品的互换性。如果确定产品校准品和人源样本之间具有互换性，前面的赋值过程可直接简化为参考物质直接校准赋值，此时以测量结果的平均值作为赋值结果，以其测量精密度作为赋值精密度引起的不确定度。

5.4.2.7 回归分析

计算每个样本测量均值，分别以选定的和常设的测量程序测量结果为自变量，以常设的测量程序和常规测量程序测量结果为因变量，并绘制散点图进行线性与非线性检查，进行线性回归，计算斜率、截距、相关系数、回归标准误、相对回归标准误，并比较常规测量程序结果合并变异系数与相对回归标准误的大小，如果相对回归标准误大于合并变异系数，用相对回归标准误和合并变异系数计算（平方差开方）相对随机变异。

5.4.2.8 赋值和评定不确定度

原则上上述回归为简单线性模型，此时将工作校准品和产品校准品预估值分别代入上述回归方程，得到工作校准品和产品校准品赋值结果。

不确定度来源主要有量值传递用参考物质不确定度、常设的测量程序精密度、常规测量程序精密度、产品校准品特性（均匀性、稳定性）引起的不确定度，按照不确定度传播率计算产品校准品的不确定度。

5.4.2.9 评定患者样本结果不确定度

不确定度来源主要有量值传递用参考物质不确定度、常设的测量程序精密度、常规测量程序精密度、产品校准品特性（均匀性、稳定性）引起的不确定度，按照不确定度传播率计算产品校准品的不确定度。

5.4.2.10 赋值验证

赋值验证时应先制定质量标准，即常规测量程序测量赋值用样本组和常设的测量程序结果之间关系的标准，此标准制定可以是规定相关/回归参数标准，也可以规定偏差标准。按照样本赋值方法分别使用工作校准品和产品校准品赋值校准结果常规测量程序测量样本组、参考物质、质控物，根据预定质量标准选择统计方法，当满足预定质量目标时，赋值验证通过，未通过验证时应查找原因后重新进行赋值。

5.4.2.11 溯源确认

由于量值传递过程中使用了人源样本组作为传递物质，同时使用方法学比对方式赋值，因此当评定不确定度小于目标不确定度时，此时认为溯源性已得到确认，无需再使用其他可追溯物质进行溯源确认。

不确定度过大可能因常规测量程序分析性能所致，通常是方法的特异性和抗干扰能力或测量区间不足，主要表现是样品特异随机变异过大或测量结果与参考测量程序结果呈明显非线性，此时应进行方法改进，再进行赋值。

