



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1652—2019

体外诊断试剂用质控物通用技术要求

General technical requirements of quality control materials
for in vitro diagnostic reagents

2019-05-31 发布

2020-06-01 实施

国家药品监督管理局 发布

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:郑州安图生物工程股份有限公司、北京市医疗器械检验所、中国食品药品检定研究院、中国合格评定国家认可中心、希森美康医用电子(上海)有限公司、桂林优利特医疗电子有限公司、上海科华生物工程股份有限公司、雅培贸易(上海)有限公司、贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司、罗氏诊断产品(上海)有限公司、日立高新技术中国事业集团。

本标准主要起草人:刘功成、邹迎曙、石大伟、翟培军、苏静、冼庆勇、江生、王雪峰、张晋文、蔡晓蓉、程清。

体外诊断试剂用质控物通用技术要求

1 范围

本标准规定了体外诊断试剂用质控物的要求、试验方法、标签和使用说明书、包装、运输和储存。

本标准适用于预期用于适配试剂质量控制的质控物。

本标准不适用于：

- a) 用于正确度验证的质控物；
- b) 用于室间质量评价的质控物；
- c) 用于微生物、免疫组化、分子病理学、形态学等检测用的质控物；
- d) 除以上情况如仍有不适用的，制造商需提供理由。

2 规范性引用文件

下列文件对于本标准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 191 包装储运图示标志

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

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

GB/T 29791.2 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

JJF 1005—2016 标准物质常用术语和定义

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

质控物/控制物质 control materials

被其制造商预期用于验证体外诊断医疗器械性能特征的物质、材料或物品。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.13]

3.2

预期结果 intended result

体外诊断制造商在技术指标、使用说明或提供的信息中给出的关于产品、过程或服务使用的目标结果。

3.3

均匀性 homogeneity

标准物质各指定部分中某个特定特性值的一致性。

[JJF 1005—2016, 定义 3.14]

3.4

稳定性 stability

体外诊断医疗器械在制造商规定界限内保持其性能特性的能力。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.68]

3.5

基质效应 matrix effect

除被测量以外的样品特性,对特定测量程序测定被测量及其测量值的影响。

[GB/T 21415—2008, 定义 3.15]

4 要求

4.1 外观

应符合制造商声称的状态、包装、标识等要求。

4.2 装量

液态质控物装量不少于标示量。

4.3 预期结果

在声称的检测系统上测定质控物,结果应符合制造商声称的预期结果。

4.4 均匀性

取同批号的一定数量($n \geq 10$)最小包装单元的质控物,结果应符合制造商声称的均匀性要求。

4.5 稳定性

4.5.1 开封/复溶稳定性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证:

- 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期,稳定期末质控物与新开封/复溶质控物检测结果的差异不显著。
- 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期,稳定期末质控物与新开封/复溶质控物检测结果的相对偏差应符合制造商声称的范围要求。
- 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期,在稳定期末进行检测,结果应符合制造商声称的预期结果。

注 1: 带有可接受区间/值/测量信号值等可数值化的质控物适用于方法 a)、b)或 c)。

注 2: 仅带有阴/阳性结果且无测量信号值等无法数值化的质控物适用于方法 c)。

注 3: 以上方法如都不适用,制造商需说明理由并提供适用的验证方法。

注 4: 采用方法 a)进行验证时如出现标准差太小导致 t 检验结果差异显著的情况,可选择其他试验方法。

4.5.2 效期稳定性

4.5.2.1 总则

可选用以下方法之一进行验证。

4.5.2.2 长期稳定性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证:

- a) 制造商应规定质控物在储存条件下的有效期,确定质控物有效期时,有效期内检测结果的变化趋势应不显著。
- b) 制造商应规定质控物在储存条件下的有效期,取有效期末的质控物进行检测,结果应符合声称的预期结果。

注 1: 带有可接受区间/值/测量信号值等可数值化的质控物适用于方法 a) 或 b)。

注 2: 仅带有阴/阳性结果且无测量信号值等无法数值化的质控物适用于方法 b)。

注 3: 以上方法如都不适用,制造商需说明理由并提供适用的验证方法。

4.5.2.3 热稳定性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证:

- a) 取有效期内的质控物,根据制造商声称的热稳定性方法进行检测,将热稳定期末的质控物与正常储存的质控物同时检测,检测结果的相对偏差应在制造商声称的范围内。
- b) 取有效期内的质控物,根据制造商声称的热稳定性方法进行检测,热稳定期末的检测结果应符合声称的预期结果。

注 1: 带有可接受区间/值/测量信号值等可数值化的质控物适用于方法 a) 或 b)。

注 2: 仅带有阴/阳性结果且无测量信号值等无法数值化的质控物适用于方法 b)。

注 3: 以上方法如都不适用,制造商需说明理由并提供适用的验证方法。

注 4: 热稳定性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 5: 根据产品特性可选择不同的试验方法,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。

相关研究原则参见附录 A。

5 试验方法

5.1 外观

正常视力目测检查,应符合 4.1 的要求。

5.2 装量

使用通用量具测量 3 次,每次测量结果均应符合 4.2 的要求。

5.3 预期结果

在声称的检测系统上测定质控物,重复测量不少于 3 次,每次测量结果均应符合 4.3 的要求。

5.4 均匀性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证:

- a) 在采用本方法进行验证时,制造商应对检测系统的精密度进行验证。随机抽取同批次的 10 个或 15 个最小包装单元的质控物并随机编号 1~10 或 1~15,在检测系统上每个包装单元分别检测 3 次。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。

记录检测结果,检测结果具有数值时,按照式(1)~式(11)进行计算 F 、 s_{bb} 、 s_r 和 $CV_{\text{瓶间}}$:

$$SS_{\text{瓶间}} = \sum_i (x_i - \bar{x})^2 n_i \quad \dots\dots\dots (1)$$

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

$$SS_{\text{瓶内}} = SS_{\text{总和}} - SS_{\text{瓶间}} \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$MS = \frac{SS}{\nu} \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$F = \frac{MS_{\text{瓶间}}}{MS_{\text{瓶内}}} \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$n_0 = \frac{1}{a-1} \left[\sum_{i=1}^a n_i - \frac{\sum_{i=1}^a n_i^2}{\sum_{i=1}^a n_i} \right] \quad \dots\dots\dots (6)$$

$$\nu_1 = a - 1 \quad \dots\dots\dots (7)$$

$$\nu_2 = N - a \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$s_{\text{bb}} = \sqrt{\frac{MS_{\text{瓶间}} - MS_{\text{瓶内}}}{n_0}} \quad \dots\dots\dots (9)$$

$$s_{\text{r}} = \sqrt{MS_{\text{瓶内}}} \quad \dots\dots\dots (10)$$

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

式中：

SS —— 方差；

x_i —— 指定参数第 i 次测量值或计算结果；

$\bar{x}$ —— 总平均值；

n_i —— 样品 i 重复测量次数；

x_{ij} —— 样品 i 的第 j 个结果；

MS —— 均方；

ν —— 自由度；

F —— F 检验值；

n_0 —— 有效测量次数；

a —— 抽取的样品数量；

N —— 测试总次数；

s_{bb} —— 瓶间标准差；

s_{r} —— 瓶内标准差(重复性标准差)。

当 $F \leq 1$ 时,以 s_{r} 代替 s_{bb} 计算 $CV_{\text{瓶间}}$,结果应符合 4.4 的要求。

当 $F \leq F_{0.05(\nu_1, \nu_2)}$ 时,检验结果显示瓶间均匀性无显著性差异,计算结果 $CV_{\text{瓶间}}$,结果应符合 4.4 的要求。

当 $F > F_{0.05(\nu_1, \nu_2)}$ 、 $s_{\text{bb}} \leq 0.3\delta$ 时,认为瓶间均匀性良好,计算结果 $CV_{\text{瓶间}}$,结果应符合 4.4 的要求。

当 $F > F_{0.05(\nu_1, \nu_2)}$ 、 $s_{\text{bb}} > 0.3\delta$ 时,认为瓶间均匀性较差,不符合 4.4 的要求。

注： δ 为目标标准偏差。

- b) 随机抽取同批次的 10 个或 15 个最小包装单元的质控物,每个包装单元的质控物在检测系统上测定 1 次,根据式(12)、式(13)计算 10 次或 15 次检测结果的平均值($\bar{X}_1$)和标准差 s_1 ;另用上述 10 个或 15 个包装单元的质控物中的 1 个包装连续检测 10 次或 15 次(如 1 个包装的装量不够检测 10 次,可酌情减少次数,但不应少于 3 次),计算 10 次或 15 次检测结果的平均值($\bar{X}_2$)和标准差 s_2 ;按式(14)~式(15),计算瓶间重复性 $CV\%$,结果应符合 4.4 的要求。

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \dots\dots\dots (12)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (13)$$

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{s_1^2 - s_2^2} \dots\dots\dots (14)$$

$$CV_{\text{瓶间}} = \frac{s_{\text{瓶间}}}{\bar{X}_1} \times 100\% \dots\dots\dots (15)$$

当 $s_1 < s_2$ 时, 令 $CV_{\text{瓶间}} = 0$

式中:

$\bar{X}$ ——平均值;

n ——测量次数;

x_i ——指定参数第 i 次测量值或计算结果;

s ——标准差。

- c) 随机抽取同批次的 10 个或 15 个最小包装单元的质控物, 每个包装单元质控物检测 1 次, 每次检测结果均应符合 4.4 的要求。

注 1: 抽样规则为当样品总量 ≤ 500 时, 抽样量为 10; 当样品总量 > 500 时, 抽样量为 15。

注 2: 带有可接受区间/值/测量信号值等可数值化的质控物适用于方法 a) 或 b)。

注 3: 仅用阴/阳性表示且无测量信号值等无法数值化的质控物适用于方法 c)。

5.5 稳定性

5.5.1 开封/复溶稳定性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证:

- a) 在采用本方法进行验证时, 制造商应对检测系统的精密度进行验证。应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期, 取新开封/复溶质控物与稳定期末质控物同时进行检测, 至少各取 3 支, 每支重复测定 2 次, 用 t 检验方法一[式(16)]进行差异显著性检验, 应符合 4.5.1a) 的要求。

t 检验法方法一:

$$t = \frac{|\bar{x}_2 - \bar{x}_1|}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}} \dots\dots\dots (16)$$

式中:

$\bar{x}_2$ ——开封/复溶稳定期末质控物的测定均值;

$\bar{x}_1$ ——新开封/复溶质控物的测定均值;

n_1 ——新开封/复溶质控物的测定次数;

s_1 ——新开封/复溶质控物的测定标准差;

n_2 ——开封/复溶稳定期末质控物的测定次数;

s_2 ——开封/复溶稳定期末质控物的测定标准差。

若 $t < \text{显著性水平 } \alpha$ (通常 $\alpha = 0.05$) 自由度为 $(n_1 + n_2 - 2)$ 的临界值 $t_{\alpha(n_1 + n_2 - 2)}$, 则两个平均值之间无显著性差异。

注: 为了保证平均值和标准偏差的准确度, n_1 和 n_2 均 ≥ 6 。

- b) 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期, 取新开封/复溶质控物与稳定期末质控物同时进行检测, 重复测定 3 次, 其检测结果的平均值分别记为 $\bar{X}_0$ 和 $\bar{X}$, 根据式(17)计算结果的相对偏差 B , 结果应符合 4.5.1 b) 的要求。

$$B = \frac{X - X_0}{X_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (17)$$

式中：
B —— 相对偏差；
X —— 稳定期末检测结果的均值；
X₀ —— 开封/复溶后初次检测结果的均值。

- c) 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期，取稳定期末质控物进行检测，重复检测 3 次，每次检测结果均应符合 4.5.1 c) 的要求。

5.5.2 效期稳定性

5.5.2.1 总则

可选用以下方法之一进行验证。

5.5.2.2 长期稳定性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证：

- a) 查看稳定性研究资料或以稳定性研究数据进行统计处理，长期稳定性的统计处理使用 *t* 检验方法二进行趋势显著性检验，结果应符合 4.5.2.2a) 的要求。
t 检验方法二：按照表 1 *t* 检验表的公式进行斜率的趋势显著性检验，计算 $t_{\rho,n-2} \times s(b_1)$ ；对于 95% 的包含概率，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 1 *t* 检验表

参数	回归标准误(<i>s_{yx}</i>)	斜率标准偏差[<i>s(b₁)</i>] (不确定度)	<i>t</i> 值(<i>t_{0.05,n-2}</i>)	斜率(<i>b₁</i>)
公式	$s_{yx}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n - 2}$	$s(b_1) = \frac{s_{yx}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}}$	—	—

注：可使用 Excel 进行计算，Excel 2010 中 *s_{yx}* 的计算公式“=STEYX(*Y_i*,*X_i*)”、*t_{0.05,n-2}* 的计算公式“=TINV(0.05,
n-2)”、*b₁* 的计算公式“=SLOPE(*Y_i*,*X_i*)”。

- b) 取有效期末的质控物按照 5.3 的方法进行检测，结果应符合 4.5.2.2 b) 的要求。

5.5.2.3 热稳定性

制造商应按优先顺序选择以下方法之一进行验证：

- a) 取有效期内的质控物，根据制造商声称的热稳定性方法检测，取正常储存且首次开封和热稳定期末的质控物同时检测，重复测定 3 次，其平均值结果分别记为 *X₀* 和 *X*，根据式(17)计算结果的相对偏差 *B*，结果应符合 4.5.2.3a) 的要求。
- b) 取有效期内的质控物，根据制造商声称的热稳定性方法，对热稳定期末的质控物按照 5.3 的方法进行检测，结果应符合 4.5.2.3 b) 的要求。

6 标签和使用说明书

应符合 GB/T 29791.2 的规定。

7 包装、运输和储存

7.1 包装

包装储运图示标志应符合 GB/T 191 的规定。包装容器应保证密封性良好,完整,无泄露,无破损。

7.2 运输

质控物应按制造商的要求运输。

7.3 储存

质控物应在制造商规定条件下储存。

附 录 A

(资料性附录)

质控物定值、基质效应、生物安全性的研究原则

A.1 质控物的定值

对于带值质控物,制造商应对质控物进行赋值,并描述所采用的材料和方法,包括但不限于以下内容:

- a) 所使用的检测系统(检测方法和仪器);
- b) 实验室数量,每个实验室的试验次数、重复的次数、试剂批次、设备的数量和评估的期限;
- c) 所用到的统计学分析方法;
- d) 每一个被测物水平的结果,包括变异系数、标准差和可信区间。

A.2 基质效应

理想状态下,质控物的成分应尽可能的接近人样本的成分,从而最小化基质带来的影响,正确反映样本的检测值。在实际研制中,为了减少消耗,更加方便和安全,会对基质进行一些改变。例如,动物或合成的基质被用来保护实验人员不受感染病原体的侵害;防腐剂、稳定剂、抗菌剂和澄清剂也会被加入来增加质控物的易用性和稳定性;生产过程(例如冻干或灭活)能够显著改变质控物的物理,化学和生物特性。尽管各种基质和添加剂有益处,但是这些与人样本的差异可能会导致质控物不能完全反映人样本的检测性能。因此,建议制造商在研究过程中对质控物的基质进行评价,在质控物基质和人样本中平行加入能覆盖测量范围的被测物,比较这些结果来确定质控物基质相对于天然样本的偏差、精密度差异和稳定性差异等。必要时可参考 CLSI 指南 EP-14、EP-30 进行基质效应评估。

A.3 生物安全性

在质控物研发及原材料检验时需要考虑原材料的生物安全性,除含有 HBsAg、HIV、HCV 相关标志物的质控物外,其他生物源性质控物应采用国家食品药品监督管理局(进口产品可以是其他国家主管部门)批准的检测试剂对质控物的 HBsAg、HIV-1/2 抗体、HCV 抗体或核酸进行检测,结果应为阴性。

参 考 文 献

- [1] GB/T 20468—2006 临床实验室定量测定室内质量控制指南.
 - [2] CNAS-GL 29:2010/ISO Guide 35:2006 标准物质/标准样品定值的一般原则和统计方法.
 - [3] CNAS-GL 03:2006 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南.
 - [4] WS/T 356—2011 基质效应与互通性评估指南.
 - [5] Guidance for Industry and FDA Staff Assayed and Unassayed Quality Control Material, FDA, 2007.
 - [6] 王传新.现代检验医学技术及质量控制[M].山东:山东科学技术出版社, 2004.
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
体外诊断试剂用质控物通用技术要求
YY/T 1652—2019

*

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

2019年6月第一版

*

书号: 155066 • 2-34074

版权专有 侵权必究



YY/T 1652-2019