

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0701—20 X X

血液分析仪用校准物（品）

Calibrator for hematology analyzer

（征求意见稿）

20××-××-××发布

20××-××-××实施

国家药品监督管理局 发布

前言

本标准按照 GB/T 1.1《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》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。

本标准在 YY/T 0701-2008 的基础上修订而成，与 YY/T 0701-2008 相比，除编辑性修改外主要变化如下：

- 修改标准名称为血液分析仪用校准物（品）；
- 规范性引用文件中文字描述按 GB/T 1.1 进行编写；
- 规范性引用文件均未注日期，即其最新版本适用于本标准；
- 外观描述修改；
- 均匀性要求修改；
- 溯源性要求修改；
- 去除生物安全性；
- 稳定性要求修改；
- 均匀性方法修改；
- 溯源性方法修改；
- 赋值准确性方法修改；
- 去除生物安全性方法；
- 稳定性检测方法修改；
- 标志、标签、使用说明书按惯例修改；
- 包装、运输和贮存按惯例修改。

本标准的附录 A 为规范性附录。

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/TC136）归口。

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

本标准代替了 YY/T 0701-2008。

血液分析仪用校准物

1 范围

本标准规定了血液分析仪用校准物（品）（以下简称为校准物）的术语和定义、技术要求、试验方法、标志、标签和说明书、包装、运输和贮存。

本标准适用于血液分析仪用校准物（品）。本校准物只用于校准血液分析仪（又称血细胞分析仪）的 WBC、RBC、HGB、MCV/HCT、PLT 五个参数，从而建立血液分析仪测量结果的计量学溯源性。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单（不包括勘误的内容）或修订版均不适用于本标准，然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准。凡下列文件中的条款与国家标准相冲突的，以国家标准为基准。

GB/T 1.1 标准化工作导则 第 1 部分:标准的结构和编写规则

GB/T 29791.1/ISO 18113-1 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

JJF1005：2005/ISO 30：1992 标准物质常用术语和定义

ISO GUIDE 35 Reference materials — General and statistical principles for certification（参考物质—定值统计原则）

“医疗器械说明书和标签管理规定”(国家食品药品监督管理局 2014 年总局令第 6 号)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

校准物 calibrator

用于体外诊断仪器或系统校准的测量标准。[GB/T 29791.1-2013/ISO 18113-1:2009, 3.11]

3.2

均匀性 homogeneity

与物质的一种或多种特性相关的具有相同结构或组成的状态。通过测量取自不同包装单元（如：瓶、包等）或取自同一包装单元的、特定大小的样品，测量结果落在规定不确定度范围内，则可认为标准物质对指定的特性量是均匀的。[JJF1005-2005, 3.10/ISO 30]

3.3

瓶间均匀性 between-bottle homogeneity

标准物质的特性在瓶与瓶之间的变差。[ISO GUIDE 35:2006, 3.5]

术语“瓶间均匀性”适用于其它类型的包装（例如小瓶）和其它物理形状和试片。

3.4

瓶内均匀性 within-bottle homogeneity

标准物质的特性在一瓶中变差。[ISO GUIDE 35:2006, 3.6]

3.5

参考方法reference method

一种可清楚和准确描述的用于特定检测的技术，该技术要有依据，可提供高度准确和精密的实验数据以评价其他实验方法检测结果的有效性。若有决定性方法，参考方法的准确性必须与决定性方法进行比较。参考方法应溯源至一级计量标准并且须标示不准确度和不精密度。[WS/T 245-2005, 3]

3.6

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。[GB/T 29791.1-2013/ISO 18113-1:2009, A.3.35]

注1：此参数可以是标准差或其倍数，或具有规定置信水平的区间的半宽度。

注2：不确定度的组成可以通过对实验结果的统计分布进行估计（A类），或是通过基于经验或其它信息推测的概率分布来评估（B类）。不确定度的所有组分都用标准不确定度表示，最后合并为一。

3.7

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

参考物质的属性，指按两种给定测量程序对此物质的指定量所获测量结果的关系与对其它指定物质所获测量结果关系的一致程度。[GB/T 29791.1-2013/ISO 18113-1:2009, A.3.9]

3.8

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/ISO 18113-1:2009, 3.68]

3.9

长期稳定性long-term stability

在制造商规定贮存条件下标准物质特性的稳定性。[ISO 35, 3.11]

4 技术要求

4.1 外观

校准物应为一种均匀的类似血液的物质，不得有凝块。

校准物的外包装应完整，无破损，标签、标识清晰。

4.2 装量

校准物的装量不少于标示量。

4.3 均匀性

4.3.1 瓶内均匀性

校准物的瓶内均匀性（变异系数）应符合制造商声称的要求。

4.3.2 瓶间均匀性

校准物的瓶间均匀性（变异系数）应符合制造商声称的要求。

4.4 溯源性

校准物应具有溯源性，制造商应提供校准物的溯源性文件。

4.5 赋值的准确性

偏倚满足表 1 的要求。

表 1 允许偏倚范围

参数	允许偏倚范围
WBC	±5.0%
RBC	±2.0%
HGB	±2.0%
PLT	±9.0%
HCT/MCV	±2.0%

4.6 稳定性

4.6.1 首次开封后稳定性

应规定校准物首次开封后在规定贮存条件下的稳定时间，在稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

4.6.2 效期稳定性

应规定校准物在规定贮存条件下的有效期，确定校准物有效期时，稳定期内赋值结果的变化趋势不显著。

5 试验方法

当使用仪器进行测量时，应使用仪器配套的试剂，并确认仪器性能正常。

5.1 外观

校准物混匀后，目视检查，应符合 4.1 的要求。

5.2 装量

用适用的通用量具检测，结果应符合 4.2 的要求。

5.3 均匀性

按照下列方法进行均匀性检验，并计算 $CV_{\text{瓶内}}$ 和 $CV_{\text{瓶间}}$ ，结果分别应符合 4.3.1 和 4.3.2 的要求。

随机抽取 10 个最小包装单元的校准物并随机编号 1-10，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、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（1）～公式（10）进行计算 F 、 S_{bb} 、 S_r 、 $CV_{\text{瓶内}}$ 和 $CV_{\text{瓶间}}$ ：

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

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

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

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

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

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

$$s_{bb} = \sqrt{\frac{MS_{\text{瓶间}} - MS_{\text{瓶内}}}{n_0}} \dots\dots\dots (7)$$

$$s_r = \sqrt{MS_{\text{瓶内}}} \dots\dots\dots (8)$$

$$CV_{\text{瓶内}} = \frac{s_r}{\bar{x}} \dots\dots\dots (9)$$

$$CV_{\text{瓶间}} = \frac{s_{bb}}{\bar{x}} \dots\dots\dots (10)$$

式中：

SS —方差；

v —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；

\bar{x} —测量或计算结果；

$\bar{\bar{x}}$ —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 $s_{bb} = s_r$ 。

5.4 溯源性

5.4.1 实验室要求

5.4.1.1 实验室对校准物进行赋值应采用国际权威机构认可或颁布的参考方法标准，制造商需要提供使

用的参考方法的 SOP 文件。

5.4.1.2 实验室必须具备能满足参考方法运行的仪器设备，仪器的技术指标应达到采用标准的要求。

5.4.1.3 制造商需要提供参考方法测量结果的测量不确定度文件。

5.4.2 赋值程序

制造商需提供赋值程序文件及至少一个批次的赋值记录。

5.4.3 校准物的互换性（如需要）

制造商需提供校准物互换性的技术文件（可参考 EP14-A3 Evaluation of Commutability of Processed Samples; Approved Guideline-Third Edition）。

5.5 赋值准确性

选择参考方法赋值的新鲜血。按照血液分析仪的操作说明书进行系统校准后，以 3 份参考方法赋值的正常新鲜血为样本进行检测，按公式（11）计算每份样本检测结果与靶值的相对偏差，每个检测项目的相对偏差应符合 4.5 的要求。

$$Bi = (Xi - T) / T \times 100\% \dots\dots\dots(11)$$

式中：

Bi—相对偏差；

Xi—测量浓度；

T—新鲜血靶值。

5.6 稳定性

5.6.1 检验方法

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 2 方差分析表计算 F 值和概率（p）值；对于 95% 的置信水平， $p \geq 0.05$ 表示趋势不显著，否则趋势显著。

表 2 方差分析表

变差源	自由度	方差 SS	均方 MS	F	p
回归	1	$\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2$	MS_{reg}	$F = \frac{MS_{reg}}{s^2}$	/
残差	n-2	$\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2$	$s^2 = \frac{SS}{n-2}$		
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 3 t 检验表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 3 t 检验表

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

注：可使用 Excel 进行计算，Excel 2010 中 s_{yx} 的计算公式 “=STEYX(\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)”。

5.6.2 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，应符合4.6.1的要求。

5.6.3 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应符合4.6.2的要求。

6 标志、标签、使用说明书

应符合GB/T 29791.2及“医疗器械说明书和标签管理规定”的规定。

7 包装、运输和贮存

7.1 包装

包装应符合以下要求：

- a) 试剂盒的包装应能保证免受自然和机械性损坏；
- b) 如适用，包装内应附有使用说明书及产品检验合格证。

7.2 运输

按照合同规定的条件进行运输。

7.3 贮存

按照规定的条件进行贮存。

附录 A
(规范性目录)
参考方法标准

A.1 校准物应直接溯源至国际约定的参考方法。现建立此方法的国际组织机构有：

国际血液学标准化委员会(ICSH, the International Council for Standardization in Haematology)

美国临床实验室委员会 (CLSI Clinical and laboratory standards institute) (原名: NCCLS, the National Committee for Clinical Laboratory)

A.2 标准目录:

A.2.1 WBC/RBC

A.2.1.1 红细胞和白细胞计数的参考方法 ICSH-1994 (Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes, Clin. lab. Haemat, 16, 131-138, 1994)

A.2.1.2 WS / T 245—2005 红细胞和白细胞计数参考方法

A.2.2 HGB

A.2.2.1 H15-A2 血红蛋白计数的参考与测量程序 NCCLS (H15-A2 Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood; Approved Standard—Third Edition, NCCLS)

A.2.2.2 血红蛋白计数的参考方法 ICSH-1996 (Recommendations for Reference Method for Haemoglobinometry in Human Blood (ICSH Stand and 1995) and Specifications for International Haemoglobinocyanide Standard(4th edition). J Clin Path 49, 271-4, 1996)

A.2.2.3 氰化高铁血红蛋白标准品

A.2.3 PCV

A.2.3.1 H7-A2 微量压积法测量红细胞压积的程序 NCCLS (H7-A2 Procedure for Determining Packed Cell Volume by the Microhematocrit Method; Approved Standard—Third Edition, NCCLS)

A.2.3.2 推荐的红细胞压积的参考方法 ICSH (Recommendations for Reference Method for the Packed Cell Volume. ICSH Lab Hematol 7, 148-170, 2001)

A.2.4 PLT

A.2.4.1 应用红细胞与血小板比率法计算血小板的参考方法 ICSH (Platelet Counting by the RBC/Platelet Ratio Method: A Reference Method. ICSH and ISLH. Am J Clin Path. 115, 460-464, 2001)

A.2.4.2 WS / T 244—2005 血小板计数参考方法

A.2.4.3 用1%的草酸铵稀释血样, 使用相差显微镜计数血细胞计数板上的PLT。

附录 B

参考文献

- GB/T 1.1-2000 标准化工作导则 第1部分:标准的结构和编写规则
- GB 9969.1-1998 工业产品使用说明书 总则
- GB/T 19703-2005 / ISO 15194: 2002 In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin—Description of reference materials (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)
- JJF1001: 1988 通用计量术语及定义
- JJF1005: 2005/ISO 30: 1992 标准物质常用术语和定义
- WS/T124-1999 临床化学体外诊断试剂盒质量检验总则
- WS/T244-2005 血小板计数参考方法
- WS/T245-2005 红细胞和白细胞计数参考方法
- 医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定 (国家食品药品监督管理局 2004.7.8)
- ISO 17511: 2003 In Vitro Diagnostic Medical Devices—Measurement of Quantities in Samples of Biological Origin—Metrological Traceability of Values Assigned to Calibrators and Control Materials. (体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量 校准品和质控物质赋值的计量学溯源性)
- ISO15195 Clinical laboratory medicine —Requirements for reference measurement laboratories (临床检验医学——对参考测量实验室的要求)
- ISO GUIDE 35: 2006 Reference materials — General and statistical principles for certification (参考物质—定值统计原则)
- EN375-2001 Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for professional use (需要制造商提供的体外诊断专用试剂的资料)
- EN980-2003 Graphical symbols for use in the labelling of medical devices (医疗器械标记用图形符号)
- EN13641-2002 Elimination or reduction of risk of infection related to in vitro diagnostic reagents(体外诊断试剂相关传染性风险的降低与排除)
- EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition, NCCLS, 2002 (使用患者样本进行方法比较及偏差评估)
- H7-A2 Procedure for Determining Packed Cell Volume by the Microhematocrit Method; Approved Standard—Third Edition, NCCLS, 1994 (微量压积法测量红细胞压积的程序)
- H15-A2 Reference and Selected Procedures for the Quantitative Determination of Hemoglobin in Blood; Approved Standard—Third Edition, NCCLS, 1996 (血红蛋白计数的参考与测量程序)
- H38-P Calibration and Quality Control of Automated Hematology Analyzers; Proposed Standard, NCCLS, 1999 (自动血液分析仪的校准和质量控制)
- Abbreviated 510(k) Submissions for In Vitro Diagnostic Calibrators, FDA, 1999 (体外诊断校准物的简要 510 (K) 递送书)
- Recommendations for Reference Method for Haemoglobinometry in Human Blood (ICSH Stand and 1995) and Specifications for International Haemoglobinocyanide Standard(4th edition).J Clin Path 49,271-4,1996 (血红蛋白计数的参考方法)
- Recommendations for Reference Method for the Packed Cell Volume.ICSH Lab Hematol 7,148-170,2001 (推荐的红细胞压积的参考方法)
- Reference method for the enumeration of erythrocytes and leucocytes,Clin.lab.Haemat, 16,131-138, 1994 (红细胞和白细胞计数的参考方法)

Platelet Counting by the RBC/Platelet Ratio Method:A Reference Method.ICSH and ISLH.Am J Clin Path.115,460-464,2001 (应用红细胞与血小板比率法计算血小板的参考方法 ICSH)