



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

体外诊断检验系统 性能评价方法 第6部分：定性试剂的精密度、诊断灵敏度 和特异性

In vitro diagnostic test systems—Performance evaluation method
—Part6: Precision, diagnostic sensitivity and specificity of qualitative reagents

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	4
2 规范性引用文件	4
3 术语和定义	4
4 总则	5
4.1 总体要求	5
4.2 评价方法	5
4.3 待评价产品	5
4.4 试验注意事项	5
4.5 数据分析	5
5 精密度评价	5
5.1 概述	6
5.2 分析物浓度接近临界值的精密度研究	6
5.3 确定临界值浓度	6
5.4 样本制备	6
5.5 测量方法	6
5.6 结果分析	6
6 诊断灵敏度及特异性	7
参考文献	8

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。

本文件中的某些条款可能涉及专利权的问题，起草单位并不负责对任何专利权的鉴别。

YY/T ××××《体外诊断检验系统 性能评价方法》，由下列部分组成：

- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第1部分：精密度
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第2部分：正确度
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第3部分：检出限与定量限
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第4部分：线性区间与可报告区间
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第5部分：分析特异性
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第6部分：定性试剂的精密度、诊断灵敏度和特异性

本文件为YY/T XXXX的第6部分。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用临床检验试验室和体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC136）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

在对体外诊断医疗器械产品进行性能评价时，体外诊断仪器、试剂、校准品等共同参与，反映的是仪器、试剂、校准品等组成的测量系统的性能，因此本系列标准采用系统的概念进行描述。

分析性能的评价是指对测量系统检测患者样品结果可靠性的估计。体外诊断检验系统的分析性能包括精密度、正确度、准确度、检出限与定量限、线性区间与可报告区间、分析特异性等。

定性试剂测量结果不同于定量试剂一样报告具体量值，通常定性试剂只报告定性结果，如阴性、阳性。定性试剂的性能评价通常包括精密度、诊断灵敏度和诊断特异性等，本文件主要针对以上评价项目进行评价方法的介绍。

体外诊断检验程序可被诊断灵敏度和诊断特异性来表征。诊断特异性指示一个检验能准确地将没有特定疾病或状态的患者归类的有效性。诊断灵敏度指示一个检验能准确地识别有特定疾病或状态的有效性。诊断灵敏度和诊断特异性取决于用于检验的临界值选择。

体外诊断检验系统 性能评价方法

第6部分：定性试剂的精密度、诊断灵敏度和特异性

1 范围

本文件规定了体外诊断检验系统（定性）的精密度、灵敏度和特异性等性能评价方法。

本文件适用于制造商对定性检验的体外诊断检验系统的精密度、灵敏度和特异性评价。本部分不适用于结果报告为半定量的体外诊断检验系统的性能评价。

本文件不适用于医学实验室的性能验证，也不适用于产品型式检验。

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。

YY/T 1441 体外诊断医疗器械性能评估通用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

定性检验 qualitative examination

基于物质的化学或物理特性将其识别或分类的一组操作。

示例：化学反应、溶解性、分子量、熔点、辐射特性（发射、吸收）、质谱、核半衰期。

[GB/T 29791.1—2013, 定义A.3.43]

3.2

测量精密度 measurement precision

精密度 precision

在规定条件下，对同一或相似被测对象重复测量得到测量示值或测得量值间的一致程度。

注1：测量精密度通常由不精密度的量度以数字表达，如规定测量条件下的标准差、方差和变异系数。

注2：规定的条件可以是，例如，测量的重复性条件、测量的中间精密度条件、或测量的再现性条件（见GB/T 6379.5/ISO 5725-5）。

注3：测量精密度用于定义测量重复性、中间测量精密度和测量再现性。

注4：重复测量指在同一或相似样品上以不受以前结果影响的方式得到的结果。

[GB/T 29791.1—2013, 定义A.3.29]

3.3

$C_5 \sim C_{95}$ 区间 $C_5 \sim C_{95}$ interval

临界值附近的分析物浓度，可认为此浓度区间之外的分析物检测结果始终为阴性（浓度 $< C_5$ ）或始终为阳性（浓度 $> C_{95}$ ）。

注1：不精密度的存在使得这一区间之内的检测结果并非始终一致。

注2：字母C是目标浓度的缩写，下标（5, 50或95）表示阳性结果的百分率。

注3： C_5 即仅有5%被检样品可判定为阳性时的分析物浓度， C_{95} 即有95%被检样品可判定为阳性时的分析物浓度。

[WS/T 505—2017, 定义3.2]

3.4

50%浓度 C_{50}

接近临界值的分析物浓度，多次重复检测此浓度的单一样本时将获得50%的阳性结果和50%的阴性结果。

[WS/T 505—2017, 定义3.3]

3.5

诊断灵敏度 diagnostic sensitivity

体外诊断检验程序可以识别与特定疾病或状态相关的目标标志物存在的能力。

注1：在目标标志物已知存在的样品中也定义为阳性百分数。

注2：诊断灵敏度以百分数表达（数值分数乘以100）。以 $100 \times \text{真阳性值数} (TP) / (\text{真阳性值数} (TP) + \text{假阴性值数} (FN))$ 的和来计算，或 $100 \times TP / (TP + FN)$ 。此计算基于从每个对象中只取一个样品的研究设计。

注3：目标状态由独立于被考察检查程序的标准定义。

[GB/T 29791.1—2013, 定义A.3.15]

3.6

诊断特异性 diagnostic specificity

体外诊断检验程序可以识别特定疾病或状态相关的目标标志物不存在的能力。

注1：在目标标志物已知不存在的样品中也定义为阴性百分数。

注2：诊断特异性以百分数表达（数值分数乘以100）。以 $100 \times \text{真阴性值数} (TN) / (\text{真阴性值数} (TN) + \text{假阳性值数} (FP))$ 的和来计算，或 $100 \times TN / (TN + FP)$ 。此计算基于从每个对象中只取出一个样品的研究设计。

注3：目标状况由独立于被考察检查程序的标准定义。

[GB/T 29791.1—2013, 定义3.16]

4 总则

4.1 总体要求

制造商在对体外诊断医疗器械进行性能评价时，其计划、实施、评价和文件化等相关过程应符合YY/T 1441的规定。制造商应规定所有管理和实施体外诊断医疗器械性能评估相关人员的责任和相互关系，并确保具备充足的资源。制造商设计评价方案，并进行测试，做好相关记录，所有文件和记录作为该产品技术文件的一部分。性能评价的负责人应对性能评价结果最终评定和审查，并形成评价报告。

4.2 评价方法

定性试剂通常有两种，一种是直接报告阴阳性，另一种是通过检验结果与规定临界值比较报告临界值，前一种可能无法获取原始检验结果或其信号值等详细信息，后一种可以获得原始检验结果或其信号值。可获得原始检验结果或其信号值的定性试剂精密度评估可以参照定量试剂精密度评估方法也可以参照本文介绍的精密度评价。

本文件规定的定性检验精密度评价方法主要是采用弱阳性及阴性样本、临界值附近样本（即为浓度 C_{50} 的样本）进行性能评价，本文件主要侧重于结果的统计分析。

4.3 待评价产品

待评价产品是试剂、仪器、校准物等组成的特定的测量系统，也可以是在特定使用条件下的体外诊断试剂。应对待评价产品的名称、型号、货号、批号等基本信息进行记录并报告。

4.4 试验注意事项

评价试验的研究者应能正确、熟练操作待评价的产品和（或）比较方法，以及相关的校准程序、质控程序、维护程序等。在试验开始时，应对待评价的产品和（或）比较方法进行校准，在试验过程中的校准频率应依照待评价的产品和（或）比较方法的使用说明规定。试验中应运行质控程序，一旦待评价的产品和（或）比较方法出现失控，应重新测定。

应及时检测数据的完整性和有效性。如果因质控原因或其他已识别和确认出的错误来源，影响到数据的真实性时，则剔除错误数据，并及时重复测试以补充数据。若剔除数据较多时，应考虑测量系统性能的稳定性及此时进行性能评价的适宜性。

4.5 数据分析

数据分析不限于本标准所介绍的处理方法，制造商也可根据产品特点进行设计。

5 精密度评价

5.1 概述

定性试剂精密度评价中样本的选择至关重要，建议采用浓度接近临界值的分析物作为被测样本，不宜采用阴性低值或强阳性样本来评价定性试剂的不精密度。应选择包括弱阳性和阴性的至少两个分析物浓度水平样本进行精密度研究。

如适用应选择临界值水平样本进行精密度研究。制造商根据临床灵敏度和特异性建立临界值，结果低于临界值为阴性，高于临界值为阳性。在理想条件下，临界值浓度样本重复性检测时，阴性结果和阳性结果各为50%，此时 C_{50} 等于临界值。但在实际精密度研究中，制造商用于精密度的 C_{50} 和临界值可能存在差异，这就会导致定性检测出现偏差。

使用临界值附近样本进行，该临界值水平不同于通过ROC曲线等方法确定的阳性判断值。临界值浓度水平为多次重复试验时，50%结果为阴性50%结果为阳性的浓度水平及通常所说的 C_{50} 。通常定性检测在分析物浓度接近临界值时的不精密度可以采用图示的方法直观表示，其不精密度曲线在接近临界值处的斜率越大证明其精密度越好。当使用分析物浓度低于 C_{50} 的样本进行精密度研究时，随着浓度的减低阴性结果的比例将增加；当使用分析物浓度高于 C_{50} 的样本进行精密度研究时，随着浓度的升高阳性结果的比例将增加。

定性试剂精密度研究应考虑到运行内的变异和运行间、日内、日间、批次间、操作者间、仪器间和地点间的变异。在适用机型上进测量精密度的研究。

5.2 分析物浓度接近临界值的精密度研究

使用 $C_5 \sim C_{95}$ 区间描述分析物浓度接近 C_{50} 的样本重复检测的不精密度，在分析物浓度位于 $C_5 \sim C_{95}$ 区间之外时，方法对样本的重复检测将得到相同的定性结果，因此 $C_5 \sim C_{95}$ 区间宽窄是评价定性方法精密度最直接的指标，区间越窄检测方法的精密度越好。定性试剂的精密度研究，最理想的是通过试验确定一定条件下的整个不精密度曲线，但这需要大量的试验。因此，通常可使用简单的方法，即先建立分析物的 C_{50} 浓度，对该浓度水平样本至少进行40次重复检测，确认 C_{50} 浓度；再进行其他浓度样本的重复性检测，并判断某一特定浓度范围，例如 $C_{50} \pm X\%$ ，是否包含了 $C_5 \sim C_{95}$ 区间。如果 $-X\%$ 至 $+X\%$ 浓度范围包含了 $C_5 \sim C_{95}$ 区间，那么距离 C_{50} 浓度点 $X\%$ 或更远浓度的样本将得到一致的检测结果，即在 $C_5 \sim C_{95}$ 区间之外的样本检测结果可认为是精密的，浓度 $< C_5$ ，将持续得到阴性结果，浓度 $> C_{95}$ ，将持续得到阳性结果。不同产品对同一分析物的 $C_5 \sim C_{95}$ 区间可能不同，制造商按照临床应用情况选择可接受的特定浓度范围，该范围通常在 $\pm 10\% \sim \pm 30\%$ 之间。

对于以定量方式进行定性判断的定性检测试剂，如使用OD值、发光信号值、Ct值等，制造商按照产品特点结合相关技术指南制定精密度标准。

5.3 确定临界值浓度

通常可选择将阳性样本系列倍比稀释的方法，获得不同浓度样本，然后对各浓度样本重复性检测，确定能够获得临界值浓度样本的稀释度，处于此稀释度的样本浓度即为 C_{50} 。

5.4 样本制备

按照选择的可接受的特性浓度范围，制备3份样本，当选择 $\pm X\%$ 浓度范围时，一份浓度为 C_{50} ，一份为 $C_{50}-X\%$ ，一份为 $C_{50}+X\%$ ，每份样本体积应保证试验重复用量。

5.5 测量方法

每份样本检测40次，并确定每份样本检测结果中的阳性和阴性百分比。

5.6 结果分析

5.6.1 C_{50} 是否准确的判断

根据浓度为 C_{50} 的样本在多次重复检测中得到阳性结果的次数判断，当测量次数为40次时，阳性结果百分比落在 $[35\% \sim 65\%]$ 区间内时判定 C_{50} 是准确的。

5.6.2 候选方法的 $\pm X\%$ 浓度范围是否包含了 $C_5 \sim C_{95}$ 区间

$C_{50} \pm X\%$ 两个浓度水平分别重复进行40次检测，当 $+X\%$ 浓度水平阳性结果百分比 $\geq 90\%$ ， $-X\%$ 浓度水平阴性结果百分比 $\geq 90\%$ 时，得出 $-X\%$ 到 $+X\%$ 浓度范围包含 $C_{50} \sim C_{95}$ 区间；即该方法分析物浓度超过 $C_{50} \pm X\%$ 的样本检测结果一致。

6 诊断灵敏度及特异性

通常在临床应用灵敏度和特异性研究中，对照方法为标准方法时，术语定义为诊断灵敏度和特异性，但绝大多数分析项目没有标准方法，此时术语定义为阳性符合率和阴性符合率。按照公式（1）计算灵敏度/阳性符合率、公式（2）计算特异性/阴性符合率、公式（3）计算95%CI（此公式计算的是95%的得分置信区间，该类试验一般不以精确的置信区间报告其95%CI）：

$$\frac{TP}{TP + FN} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{TN}{TN + FP} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

$$95\% CI = \frac{Q_1 \mp Q_2}{Q_3} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

其中，

TP--表示真阳性值数

FP--表示假阳性值数

TN--表示真阴性值数

FN--表示假阴性值数

T—表示真值结果

F—表示假的结果

$$Q_1 = 2T + 3.84$$

$$Q_2 = 1.96 \sqrt{3.84 + \frac{4TF}{(T + F)}}$$

$$Q_3 = 2(T + F) + 7.68$$

参 考 文 献

- [1] 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
- [2] GB/T 3358.2-2009 统计学词汇及符号 第2部分：应用统计
- [3] GB/T 3358.3-2009 统计学词汇及符号 第3部分：试验设计
- [4] GB/T 6379.1-2004 测量方法与结果的准确度（正确度与精密度） 第1部分：总则与定义
- [5] GB/T 6379.2-2004 测量方法与结果的准确度（正确度与精密度） 第2部分：确定标准测量方法重复性与再现性的基本方法
- [6] GB/T 6379.3-2012 测量方法与结果的准确度（正确度与精密度） 第3部分：标准测量方法精密度的中间度量
- [7] GB/T 6379.4-2006 测量方法与结果的准确度（正确度与精密度） 第4部分：确定标准测量方法正确度的基本方法
- [8] GB/T 6379.5-2006 测量方法与结果的准确度（正确度与精密度） 第5部分：确定标准测量方法精密度的可替代方法
- [9] GB/T 6379.6-2009 测量方法与结果的准确度（正确度与精密度） 第6部分：准确度值的实际应用
- [10] GB/T 26124-2011 临床化学体外诊断试剂盒
- [11] 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
- [12] WS/T 492-2016 临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证
- [13] 体外诊断试剂分析性能评估（准确度-方法学比对）技术审查指导原则
- [14] 体外诊断试剂分析性能评估（准确度-回收试验）技术审查指导原则
- [15] JCGM 200:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)
- [16] EP09c Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples（用患者样品进行测量方法比对及偏倚估计，2018年）
- [17] EP15-A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Third Edition（用户对精密度和偏倚估计的验证，2014年）
- [18] EP10-A3-AMD Preliminary Evaluation of Quantitative Clinical Laboratory Measurement Procedures（临床实验室定量测定方法的预评估，2014年）