



中华人民共和国国家标准

GB/TXXXXX—XXXXISO 17511:2020

体外诊断医疗器械 建立校准物、正确度质 控物和人样品赋值的计量溯源性要求

In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples

(ISO 17511:2020, IDT)

草案版次选择

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

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

体外诊断医疗器械 建立校准物、正确度质控物和人样品赋值的计量溯源性要求

1 范围

本文件规定了建立体外诊断医疗器械校准物、正确度质控物和人样品赋值计量溯源性所需的技术要求和文件要求。人样品是指每个体外诊断医疗器械拟测量的样本。人样品赋值的计量溯源性延伸至最高可用的参考系统，理想情况下是参考测量程序和有证参考物质（CRM）。

在体外诊断医疗器械校准层级结构中描述的任何步骤中起作用的各方均应遵守所述要求，包括但不限于支持体外诊断医疗器械校准层级的体外诊断医疗器械制造商、参考测量程序开发者（见ISO 15193）、参考物质生产者（见ISO 15194）和参考/校准实验室（见ISO 15195）。

注1：拟用于IVD MDs标准化或校准的RMs制造者包括商业和非商业组织，生产供IVD MDs多家终端用户或校准实验室使用，或供单个终端用户医学实验室使用，如RMs仅用于实验室自建MP校准。

本文件适用于：

- 以数值形式提供测量结果的所有 IVD MDs，即比例标度和/或差式（区间）标度和计数标度。
- 以定性值报告测量结果的 IVD MDs，该值由两个测量值的比例确定（即来自被测样品的信号和特定浓度或活性在临界值的 RM 发出的信号），或具有相应判定阈值的计数标度。这也包括根据预先确定的定量区间在序数类别中进行分组的 IVD MDs。
- 拟用作 IVD MDs 校准确认或评估的正确度控制物质的 RMs，即一些具有互换性的 CRM 和一些外部质量评估（EQA）物质（如果 RM 的预期用途声明中有说明）。
- 拟与指定的 IVD MD 一起使用，具有赋值的专用校准物和正确度控制物质。
- 如 a) 和 b) 中所述的 IVD MDs，不需要终端用户进行校准（即制造商对 IVD MD 进行工厂校准时）。

本文件不适用于：

- IVD MDs 的校准物和正确度控制物质，由于其配方，已知被测量量值为零；
- 仅用于医疗实验室内部质量控制目的的控制物质，用于评估 IVD MD 的不精密性，重复性或再现性，和/或用于评估 IVD MD 结果与先前确定的校准状态相比的变化；
- 仅用于医疗实验室内部质量控制的控制物质，其提供的建议可接受区间，在计量上无法追溯到更高参考系统组分；
- 报告为名义标度和序数标度的特性，不涉及幅度。

注2：名义标度典型的报告例如血细胞类型、微生物类型、核酸序列的识别、尿液颗粒的识别。

注3：序数标度通常用于区分为两分分组的结果（例如“生病”与“健康”），偶尔也适用于区分为非二分分组的结果，其中结果类别按层级排序，但层级排序类别不能根据相对差异程度进行区分，例如通过肉眼观察对尿液样本中血红蛋白的存在进行分级的阴性，+1，+2，+3。

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/T29791.2/ISO 18113-2，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

ISO 15193, 体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—参考测量程序的内容和表示要求

ISO 15194, 体外诊断医疗器械—生物来源样品中量的测量—有证参考物质和支持文件内容的要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

分析物analyte

被测量（3.38）名称所代表的组分。

示例：在“24h 尿蛋白量”类型的量（3.38）中，“蛋白质”是分析物。在“血浆中葡萄糖物质的量”中，“葡萄糖”是分析物。两个例子中的整个短句内容为被测量（3.26）。

3.2

分析选择性analytical selectivity

测量系统的选择性selectivity of measuring system

选择性selectivity

测量系统（3.29）按规定的测量程序（3.27）使用并提供一个或多个被测量（3.26）的测得值时，使每个被测量的值与其他被测量或所研究的现象、物体或物质中的其他量（3.38）无关的特性。

示例：某一测量系统（3.29）测量血浆中肌酐的物质的量浓度时，不受样品中其他成分影响的能力。

注1：在化学中，测量系统（3.29）的选择性通常由在规定范围内所选成分浓度的量（3.38）获得。

注2：物理学中使用的“选择性”在概念上接近于化学中有时使用的“特异性（specificity）”。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 4.13, 有修改—“分析选择性”作为首选术语。仅简化的示例5和原注释3和4被保留]

3.3

测量偏差 measurement bias

偏差 bias

系统测量误差的估计值。

注1：见ISO/IEC指南99:2007 2.17, 系统测量误差。

注2：此定义只应用于定量测量。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.18, 有修改—增加了注1和2。]

3.4

校准calibration

在规定条件下的一组操作，其第一步是确定由测量标准（3.28）提供的带有测量不确定度（3.48）量值与具有相关测量不确定度（3.48）的对应信号之间的关系，第二步则是用此信息确定的关系获得由信号值获得测量结果。

注1：校准可以用文字说明、校准函数、校准图、校准曲线或校准表格的形式表示。某些情况下，可以包括信号的具有测量不确定度的修正值或修正因子。

注2：校准不应与测量系统（3.29）的调整（常被错误称作“自校准”）相混淆，也不应与校准的验证（3.50）相混淆。

注3：通常，只把上述定义中的第一步认为是校准。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.39]

3.5

校准层级结构calibration hierarchy

从参照对象到最终测量系统（3.29）之间校准（3.4）的次序，其中每一层级校准（3.4）的结果取决于前一层级校准（3.4）的结果。

注1：沿着校准（3.4）的次序，测量不确定度（3.48）必然逐级增加。

注2：校准等级序列由一台或多台测量标准（3.28）和按测量程序（3.27）操作的测量系统（3.29）组成。

注3：两台测量标准（3.28）之间的比较，如果用于对其中一台测量标准（3.28）进行检查以及必要时对量值进行修正并给出测量不确定度（3.48），则可视为一次校准（3.4）。

注4：在本文件中，校准层级结构被定义为使用指定序列的测量程序（3.22）和参考物质（3.39）（条件具备时，由高层级参考物质（3.39）和/或测量程序（3.27）校准相同类型的量（3.38））为样本被测量（3.26）赋值过程的详细描述。

注5：出于此定义的目的，样品包括人体样品以及校准物质（3.6）、EQA（室间质量评价）样品或其他参考物质（3.39）。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.40，有修改-删除原注3，原注4作为本条目的注3，增加了注4、注5。]

3.6

校准物 calibrator

校准物质 calibration material

根据规定的测量程序（3.27），用于对测量系统（3.29）进行校准（3.4）的测量标准（3.28）。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 5.12，有修改-增加了已被认可的术语“校准物质”，在定义中添加了“根据规定的测量程序，用于对测量系统”，删除原注。]

3.7

催化活性catalytic activity

特定测量系统（3.29）中，与特定化学反应转化被催化物质速率相关的组分特性。

注1：在本文件中，“组分”是一种酶。

注2：“催化活性”量（3.38）与活性酶的数量有关，不是其浓度。见3.8。

注3：惯用的导出国际单位是“卡特”（kat），等于“摩尔每秒”（ mol s^{-1} ）。

注4：测量程序（3.27）是被测量（3.26）定义的基本要素。

注5：许多情况下，测量的不是酶分析物（3.1）简略名称中的底物的转化速率，如“肌酸激酶”中的“肌酸”，而是作为一个级联反应底物的指示物质的转化速率。因此，被测量（3.26）需定义为“按给定测量程序（3.27）通过指示物质转化速率而测量的特定系统的酶催化活性”，如“按IFCC参考程序通过NADP+转化速率而测量的人血清计算激酶催化活性”。

[来自：YY/T 0638-2008 (ISO 18153:2003, IDT), 3.2]

3.8

催化活性浓度 catalytic-activity concentration

催化浓度 catalytic concetration

组分的催化活性（3.7）除以原始系统的体积。

注1：惯用的导出国际单位是“卡特每立方米”或“摩尔每秒每立方米”（ $\text{kat m}^{-3}=\text{mol s}^{-1} \text{m}^{-3}$ ）。在检验医学中，体积的单位可选择“升(L)”。

注2：在本文件中，“组分”是一种酶，“原始系统”可以是，如：血液样品中的血浆。

[来自：YY/T 0638-2008 (ISO 18153:2003, IDT), 3.3]

3.9

有证参考物质 certified reference material, CRM

附有由权威机构发布的文件, 提供使用有效程序获得的具有不确定度 (3.48) 和溯源性 (3.31) 的一个或多个特性量值的参考物质 (3.39)。

示例: 在所附证书中, 给出胆固醇浓度的所赋量 (3.38) 值及其测量不确定度 (3.48) 的人体血清, 用作校准物 (3.6) 或测量正确度控制物质 (3.46)。

注1: “文件”以“证书”的形式给出 (见ISO指南31:2000)

注2: CRM制备和认证程序见ISO 17034:2016和ISO指南35:2017。

注3: 在此定义中, “不确定度”包含了测量不确定度 (3.48) 和身份序列等标称特性值的不确定度两个含义。“溯源性”既包含量值的计量溯源性 (3.31), 也包含标称特性值的溯源性。

注4: “有证标准物质”的特定量值 (3.38) 要求附有测量不确定度 (3.48) 的计量溯源性 (3.31)。

注5: 国际标准化组织/标准物质委员会 (ISO/REMCO) 有类似定义, 但修饰词“计量(上)的”既适用于量 (3.38) 也适用于标称特性。

注6: 对 (体外诊断医疗器械领域) 有证参考物质及其支持文件内容的特定要求可参见GB/T 19703 (ISO 15194)。

注7: 对特定物质, 由认可的校准 (3.4) 实验室提供的校准 (3.4) 证书不赋予此类物质的CRM状态。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 5.14, 有修改-增加了注6和注7。]

3.10

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

互换性 commutability

参考物质 (3.39) 的特性, 由两个测量程序 (3.27) 针对该参考物质的某一规定量 (3.38) 进行测量所得结果之间关系, 与针对其他指定物质的同一规定量进行测量所得结果之间关系的一致程度来表示。

注1: 定义中所指参考物质 (3.39) 通常是校准物 (3.6), 而其他指定物质通常是常规样品。

注2: 在对参考物质 (3.39) 进行互换性评价时, 推荐对所有适用的测量程序 (3.27) 进行比较。

注3: 测量结果的一致性是根据适用于参考物质 (3.39) 的预期用途的目的适用性来定义的。

注4: 互换性声明仅限于进行了特定比较研究的测量程序 (3.27)。

[来自: 修改ISO/IEC指南99:2007 5.15有修改-删除注2和注3, 添加注2至注4。]

3.11

控制物质 control material

被其制造商 (3.22) 预期用于验证体外诊断医疗器械 (3.21) 性能特征的物质、材料或物品。

[来自: GB/T 29791.1:2009, 3.13]

3.12

体外诊断医疗器械终端用户校准品 end-user IVD MD calibrator

终端用户校准物 end-user calibrator

RM (3.39) 用作测量标准 (3.28), 拟与一个或多个IVD MD (3.21) MPs (3.27) 一起使用, 用于检查人体样本中的特定被测量 (3.26)

注1: 终端用户校准物包括制造商 (3.22) 内部应用的RMs (3.39) 或校准物 (3.26), 在IVD MD (3.21) 发布和交付给终端用户之前, 在不需要终端用户校准的情况下 (即“工厂校准”), 由制造商 (3.22) 内部应用, 以实施IVD MD (3.21) 的最终校准 (3.44)。

注2: 工厂生成的校准 (3.4) 或校准 (3.4) 功能包括以电子格式存储的校准 (3.24) 信息 (方程式、公式、函数、参数、数据), 作为IVDMD (3.21) 测量系统 (3.29) 的一部分与微处理器一起使用, 以将在测量未知人体样本过程中产生的“信号”转换为一定量的物质或其他最终测量值。

3.13

等效测量值equivalence of measured values

等效结果equivalent results

旨在测量同一被测量（3.26）的不同IVD MDs（3.21）之间测量值的一致性，其中相同人体样本上测量值的差异不影响临床解释。

注：相同人体样本在两个或两个以上MPs（3.21）中测量值的等效结论，是基于测量值的差异在预先定义的范围或限度内。

[来自：Harmonization.net，有修改-为清楚起见修改了措辞。]

3.14

高级别参考物质 higher orderreference material, higher order RM

CRM（3.29），满足国际公认的质量要求，并在校准层级（3.5）内提供一个制造商（3.22）可以建立计量溯源性（3.31）的通用计量参考。

注1：ISO 15194规定了高级别RMs的质量要求。

注2：高级别参考物质包括适用的一级参考物质（3.35）、一级校准物（3.37）、二级校准物（3.42）和国际约定校准物（3.17）。

注3：纯物质构成一级测量标准（3.37），通常在化学、测温学和量热学的大多数溯源链中作为高级计量溯源（3.31）的最终来源，尤其是溶液和基质（3.24）RMs（3.39）的认证（见ISO指南35:2017）。

注4：根据检验医学联合溯源委员会（JCTLM）常见问题，一个高级RM为CRM（3.9），满足国际公认的质量要求，可作为其他测量结果的参考，其测量不确定度（3.48）完全确定。计量上，一个高级RM（3.39）在校准层级（3.5）的较高级别。如可提供，经认证的最高级参考物质值被IVD MD（3.21）制造商（3.22）用于为工作校准物（3.51）赋值。随后，制造商（3.22）使用这些工作校准物（3.51）为终端用户IVD MD校准物（3.12）和控制物质（3.11）中的被测量（3.26）赋值，以便在医学实验室和其他IVD测试环境中与IVD MDs（3.21）一起使用。高级RMs通常由国家计量机构（NMI）生产和分发，例如美国国家标准与技术研究所（NIST）、欧盟委员会联合研究中心（EU-JRC）、LGC标准（英国）、世界卫生组织（WHO）、国家生物标准与控制研究所（UK），国家计量院（CN）、日本国家计量研究所（UP）、临床化学标准参考物质研究所（UP）、日本工业标准委员会（JISC）、国家计量中心（MX）等。JCTLM列出的一些商业机构也提供RMs。

3.15

高级参考测量程序higher order reference measurement procedure, higher order RMP

高级参考测量程序（RMP）（3.40），满足国际公认的质量要求，并在校准层级（3.5）内提供一个制造商（3.22）可以建立计量溯源性（3.31）并通过评估测量正确度（3.47）判断测量结果满足预期用途的通用计量参考。

注1：ISO 15193中定义了高级RMPs（3.15）的质量要求。

注2：由于成本较高、设备复杂和对操作员的培训要求，高级RMP通常在国家计量（3.32）机构和/或经认可的校准（3.4）实验室中执行。

注3：在检验医学中，符合ISO 15193要求的RMPs（3.40）被认为是高级RMPs。

注4：根据JCTLM常见问题，高级RMP是被详细记录的高度精确的MPs（3.22），被用于为校准物质（3.6）赋值。这些最高级别MPs（3.27）的开发成本通常很高，对于日常使用来说过于复杂，不适合进行高通量分析。

3.16

影响量influence quantity

在直接测量中不影响实际测量的量（3.38），但影响指示信号和测量结果之间的关系的量（3.38）。

示例：直接测量人血浆中血红蛋白物质的量浓度时胆红素的物质的量浓度。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.52，修改-不包括3个示例和2个注释。]

3.17

国际约定校准物 international conventional calibrator

国际约定校准物质 international conventional calibration material

国际测量标准 international measurement standard

校准物 (3.6)，量值 (3.38) 在计量上不溯源到SI单位 (3.31)，但由国际协议指定。

注：量 (3.38) 根据预期临床应用进行定义。

3.18

国际约定参考测量程序 international conventional reference measurement procedure

国际约定RMP international conventional RMP

MP (3.27) 产生的值在计量上不溯源到SI，但根据国际协议，这些值用作规定量的参考值 (3.38)。

注：量 (3.38) 根据预期临床应用进行定义。

3.19

国际一致性方案 international harmonisation protocol

在没有较高级别RMP (3.15) 和没有适合目的的CRM (3.9) 或国际约定校准物 (3.17) 的情况下，描述的一个国际机构实施的一个过程，去实现两个或更多的IVD MDs (3.21) 在检测相同被测量 (3.26) 时获得在医学上可接受的限值内等值的被测量值 (3.13)。

注：在尚无其他较高级别的参考系统成分适合使用下，一致性方案可以用于实现特定被测量 (3.26) 被测量值的标准化。

3.20

国际测量标准 international measurement standard

由国际协定的签署方认可，并预期在全世界范围内作为相同量的其他标准赋值依据 (3.38) 的国际测量标准 (3.28)。

示例1：千克的国际原型。

示例2：ERM-DA470k/IFCC 用于校准 (3.4) 基于免疫分析的体外诊断设备或经认证的蛋白质对照品。欧洲委员会-联合研究中心 (JRC)，比利时吉尔。

示例3：水的三相点-液态水、固体冰和水蒸气在稳定平衡状态下共存的压力和温度的单一组合，在 611.657 帕斯卡 (6.116 57 mbar; 0.006 036 59 atm) 的分蒸气压下，恰好 273.16 K (0.01 °C; 32.02° F)。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 5.2，修改-示例2和示例3已删除。增加了新的示例2和示例3]

3.21

体外诊断医疗器械

IVD MD

单独或组合使用，被制造商 (3.22) 预期用于人体标本体外检验的器械，检验单纯或主要以提供诊断、监测或相容性信息为目的，器械包括试剂，校准物 (3.26)、控制物质 (3.11)、样品容器、软件和相关仪器或装置或其他物品。

[来自：GB/T 29791.1:2009, 3.27]

3.22

制造商manufacturer

在医疗器械上市和（或）投入服务前，负责医疗器械（3.21）设计、制造、加工、组装、包装或标示，以及系统装配或改装的实体，不管上述工作由他们自己完成或由第三方代其完成。

注1：实体包括但不限于个人、公司（或其他合法成立的企业）、协会、研究所或医学实验室。一个实体宜作为一个独立的、明显的客观存在而可识别。

注2：制造商对确保IVD MD（3.21）符合预期提供或销售的国家或司法管辖区的所有适用法规要求负有最终法律责任，除非该管辖范围内的监管局（RA）专门将此责任强加给另一实体。

注3：制造商的责任见其他GHTF指导文件。这些职责包括满足上市前和上市后的要求，如不良事件报告和纠正措施通知。

注4：上述定义中提及的“设计和/或制造”可包括IVD MD（3.21）的规范开发、生产、制造、装配、加工、包装、重新包装、标签、重新贴标、灭菌、安装或再制造，或为医疗目的集合IVD MDs（3.21）和其他可能产品。

注5：任何实体装配或调试已有制造商提供的IVD MD（3.21），以根据使用说明测试人体样本，如果装配或调试未改变IVD MD（3.21）的预期用途，则该实体不是制造商。

注6：未代表原始制造商改变或修改IVD MD（3.21）预期用途的任何实体，以及以其自身名义提供该IVD MD（3.21）可供使用的实体，应被视为修改后设备的制造商。

注7：仅在IVD MD（3.21）或包装上添加自己的地址和联系方式而不模糊或更改现有标签的授权代表、经销商或进口商不被视为制造商。

注8：考虑附件受（IVD MD（3.21））监管要求的程度，负责设计和/或制造该附件的实体视为制造商。

[来自：GB/T 29791.1:2009, 3.36, 修改-将“自然人或法人”和“个人”替换为“实体”；不包括源注释；引入了新的注1；参考GHTF/SGIN055:2009, 5.1添加注2-8（做细微修改以保证该定义的一致性）。]

3.23

基质效应

独立于被分析物质（3.1）存在的对测量和测得的量（3.38）值产生影响的样品特性。

注1：某个基质效应的明确的原因即为一个影响量。（3.16）。

注2：“基质效应”一词有时被错误地用于物质不互换性的情况，例如，变性分析物（3.21）或添加的非真实成分（替代物分析物（3.1））用于模拟被测量（3.26）。

[来自：ISO 15194:2009, 3.7, 修改-排除注2和示例；添加注2。]

3.24

基质 matrix

系统基质system matrix

一个物质系统中除被分析物（3.21）之外的所有成分。

注：除分析物（3.1）外的生物系统是物质的基质。

[来自：ISO 15194:2009, 3.6, 修改-添加<material>作为域；添加同义词“系统基质”；添加注1。]

3.25

最大允许测量不确定度 maximum allowable measurement uncertainty, $U_{\max}(y)$

给定测量程序（3.27）测量结果符合适用目的的最大测量不确定度（3.48），并被规定为医学评估要求的上限。

注1：ISO/IEC指南99:2007 4.26定义了最大允许测量误差。在现代英语用法中，“allowed”和“permitted”这两个词之间的区别类似于“容忍”（tolerance）和“授权”（authorization）这两个概念的区别。授权意味着法定的、强制性的或法律的要求。对于检验医学中的大多数被测量（3.26）来说，没有法定的性能限制，因此在这个定义的上下文中，allowable是首选的形容词。

注2：在本文件中，IVD MD (3.11) 的最大允许测量不确定度 (3.25) 规范缩写为 $U_{\max}(y)$ 。

3.26

被测量 measurand

拟测量的量 (3.38)

注1：规定一个被测量要求说明量 (3.38) 的类，描述含有被测量 (3.38) 的环境、物体、或物质的状态，包括任何相关成分，和所涉及的化学成分。

注2：在第二版VIM和IEC 60050-300:2001中，被测量定义为“待测量 (3.38)”。

注3：测量，包括测量系统 (3.29) 和进行测量的条件，可能会改变环境、物体或物质，使被测量的量 (3.38) 与定义的被测量不同。在这种情况下，需要进行适当的纠正。

示例：在 23℃ 的环境摄氏度温度下处于平衡状态的钢条长度将不同于规定温度为 20℃ 时的长度，即被测量。在这种情况下，需要进行修正。

注4：在化学中，“分析物” (3.1)，或物质或化合物的名称有时用于“被测量”。这种用法是错误的，因为这些术语并没有提到量 (3.38)。

注5：在检验医学中，被测量的描述包括量的名称 (3.38)（例如物质的量的浓度）、组分/分析物 (3.1)（例如 β -D-葡萄糖）和它所在的生物系统（例如血浆）。

[来自：GB/T 29791.1:2009, 3.39, 修改-添加注3和注5, 添加示例]

3.27

测量程序 measurement procedure, MP

根据一个或多个测量原理和给定测量方法 (3.30)，基于包括得到测量结果的任何计算的测量模型，对测量的详细描述。

注1：MP通常有足够详细的记录，以便操作员进行测量。

注2：MP可包括关于目标测量不确定度的声明 (3.48)。

注3：MP有时被称为标准操作程序，简称SOP。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.6]

3.28

测量标准 measurement standard

标准 standard

作为参考，以规定量 (3.38) 值和相关测量不确定度 (3.48) 实现给定量 (3.38) 的定义。

示例1：1kg 质量测量标准，相关标准测量不确定度 (3.48) 为 $3\mu\text{g}$ 。

示例2：人血清中皮质醇的参考溶液，每个溶液均有带测量不确定度 (3.48) 的认证量值。

示例3：为十种不同蛋白质中的每种蛋白的质量浓度提供测量不确定度 (3.48) 量值 (3.38) 的 RM (3.39)。

注1：通过测量系统 (3.29)、物质测量或RM (3.39) 提供“实现给定量值 (3.38) 的定义”。

注2：测量标准常用作确定同类其他量 (3.38) 的测量量 (3.38) 值和相关测量不确定度 (3.48) 的参考，从而通过校准 (3.4) 其他测量标准、测量仪器，或测量系统 (3.29)，建立计量溯源性 (3.31)。

注3：此处使用术语“实现”最一般的含义。它表示“实现”的三个过程。一是从测量单元的定义出发的物理实现，是严格意义上的实现。第二种被称为“再现”，不在于从其定义中实现测量单位，而是建立一种基于高度可重复的物理现象的测量标准，如使用频率稳定激光器来建立米的测量标准，基于约瑟夫森效应的伏特，或者基于量子霍尔效应的欧姆。第三种是采用实物量具作为衡量标准，如1kg的测量标准 (3.28)。

注4：与测量标准相关的标准测量不确定度 (3.48) 始终是使用测量标准获得的测量结果中合成标准测量不确定度 (3.33) 的组成部分（见ISO/IEC指南98-3:2008-GUM, 2.3.4）。通常，与合成标准测量不确定度 (3.33) 的其他组成部分相比，该分量很小。

注5：量（3.38）值和测量不确定度（3.48）必须在使用测量标准时确定。

注6：相同或不同种类的数个数（3.38）可以在一个设备中实现，通常也称为测量标准。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 5.1，修改-删除例2至例4，和注7至注9。]

3.29

测量系统measuring system, measurement system

一个或多个测量仪器和其他装置的集合，包括任何试剂和供应品，组装并调整以提供用于在规定的
时间间隔内生成特定种类量（3.38）的被测量（3.38）值的信息。

注：一个测量系统只能由一个测量仪器组成。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 3.2]

3.30

测量方法measurement method, method of measurement

测量中使用的一组逻辑操作的一般描述。

注：测量方法可定性为各种方式，例如：

- 替代测量法；
- 差分测量法；
- 零位测量法；
- 直接测量法；
- 间接测量法。

见IEC 60050-300:2001。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.5]

3.31

计量溯源性metrological tracability

测量结果的溯源性，其结果可通过文件化的不间断校准链（3.4）与参考相关，每个校准链都会贡
献测量不确定度（3.48）

注1：对于该定义，“参考”可以通过实际实现对测量单位的定义，也可以是包括非序数量（3.38）的测量单位
的MP（3.27）或测量标准（3.28）。

注2：计量溯源性要求建立校准层级（3.5）。

注3：参考规范必须包括在建立校准层级（3.5）时使用该参考的时间，以及关于参考的任何其他相关计量信息，例
如校准层级（3.5）中第一次校准（3.4）的时间。

注4：对于测量模型中具有多个输入量（3.38）的测量，每个输入量（3.38）值本身应具有计量溯源性，所涉及的
校准层级（3.5）可形成分支结构或网络。为每个输入量（3.38）值建立计量溯源性所涉及的努力应与其对测
量结果的相对贡献相称。

注5：测量结果的计量溯源性不能确保测量不确定度（3.48）足以满足给定目的，或不存在错误。

注6：两个测量标准（3.28）之间的比对可被视为校准（3.4），如果比对用于检查，并在必要时校正其中一个测量
标准（3.28）的量（3.38）值和测量不确定度（3.48）。

注7：ILAC将确认计量溯源性的要素视为国际测量标准（3.20）或国家测量标准（3.28）、记录的测量不确定度（3.48）、
记录的MP（3.27）、认可的技术能力的完整计量溯源性链，SI的计量溯源性和校准（3.4）间隔（见ILAC P
10:01/2013）。

注8：缩略语“溯源性”有时用于表示“计量溯源性”以及其他概念，如“样品溯源性”或“文件溯源性”或“仪
器溯源性”或“物质溯源性”，其中项目的历史（“追溯性”）指代。因此，如果存在混淆风险，最好使用
“计量溯源性”的完整术语。

注9：关于上述条目的注4，VIM，2.50将测量模型中的输入量（3.38）定义为必须测量的量（3.38），或可以通过其他方式获得其值的量（3.38），以便计算被测对象（3.26）的测量量值。

示例：在规定温度下，钢条的长度为被测对象（3.26），而环境温度、观察到的钢条长度和钢条的热膨胀系数是测量模型中的输入量（3.38）。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.41，修改-增加了条目和示例的注9。]

3.32

计量学metrology

测量科学及其应用。

注：计量学包括测量的所有理论和实践方面，无论测量不确定度（3.48）和应用领域如何。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.2]

3.33

合成标准测量不确定度 combined standard measurement uncertainty

合成标准不确定度 combined standard uncertainty

标准测量不确定度(3.48),使用与测量模型中的输入量(3.38)相关的单个标准测量不确定度(3.48) (见4.7)

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.31，修改-删除注释。]

3.34

测量精密度 precision of measurement

在规定条件下，通过对相同或类似物体的重复测量获得的指示或测量量（3.38）值之间的一致性。

注1：测量精密度通常用不精密度的测量值来表示，例如在规定的测量条件下，标准差、方差或变异系数。

注2：“规定条件”可以是，例如测量的重复性条件、测量的中间精度条件或测量的再现性条件（见ISO 5725-1:1994）。

注3：测量精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：有时“测量精密度”被错误地用于表示测量精确度。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.15]

3.35

一级参考物质primary reference material, primary RM

已证明其中分析物（3.1）质量/摩尔分数的高纯度物质，并构成相关分析物（3.1）的国际单位制（SI）实现。

注：一级参考物质的值可由一级RMP（3.36）直接赋值，也可通过适当的分析方法（如质量平衡法）间接确定。

3.36

一级参考测量程序primary reference measurement procedure, primary RMP

一级参考测量程序（RMP）（3.40），用于获得与同类量（3.38）的测量标准（3.28）无关的测量结果。

示例：通过称量移液管输送到烧杯中的水，将烧杯加上水的质量减去最初空烧杯的质量，然后使用单位体积质量（质量密度）校正实际水温的质量差，从而测量20℃下50mL移液管转移水的体积。

注：此处使用的术语“一级RMP”（3.36）是指一套完整详细的计量说明，而由物质的量咨询委员会（CCQM）定义的术语“一级计量方法”（3.30）是对测量原理或测量方法（3.30）的一般性描述，涵盖各种程序。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.8，修改-删除注1和注2，并添加注1。]

3.37

一级测量标准 primary measurement standard

一级标准primary standard

一级校准物primary calibrator

测量标准（3.28），使用一级RMP（3.36）建立，或按约定人为创建。

示例1：将已知量的化学成分物质溶解到已知体积的溶液中制备的物质的量浓度的一级测量标准。

示例2：基于力和面积单独测量的压力基本测量标准。

示例3：通过混合已知数量的特定同位素物质制备的同位素物质的量比率测量的一级测量标准。

示例4：水三相点槽作为热力学温度的一级测量标准。

示例5：千克国际原件作为按约定人为创建的标准。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 5.4]

3.38

量quantity

现象、物体或物质的性质，其性质具有以数字和参考表达的大小。

示例1：“血浆（血液）-钠离子；给定时间内给定人体内等于 143 mmol/L 的物质的量浓度”。

示例2：血液样本中红细胞的数量浓度（全血-红细胞；给定时间内给定人体中的数量浓度等于 $5 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）。

注1：检验医学量的命名首选IUPAC-IFCC格式为“系统-成分；量的类型”。

注2：“数量”不应与“分析物”混淆（3.1）。

注3：MPs（3.27）的测量以定性的方式表达（例如“存在”或“不存在”），相对于具有预先确定的决策阈值的比率或计数尺度，与术语“量”的定义一致。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 1.1，修改-删除注1至注6，并添加例2，注2和注3。]

3.39

参考物质 reference material, RM

相对于规定性能而言，具有足够均匀性和稳定性的物质，已确定适合其在测量或标称性能检查中的预期用途。

示例1：表示量（3.38）的参考物质示例：

- a) 规定纯度的水，其动态粘度用于校准粘度计；
- b) 人体血清中未指定物质的量浓度量（3.38）值的固有胆固醇，仅用作测量精密度控制物质（3.11）。

示例2：表示标称特性的参考物质示例：

- a) 显示一种或多种规定颜色的颜色表；
- b) 含有特定核苷酸序列的DNA化合物；
- c) 含有19-雄烯二酮的尿液。

示例3：三相点槽中已知三相点的物质。

示例4：透射滤光片架中已知光密度的玻璃。

示例5：将均匀大小的球体安装在显微镜载玻片上。

示例6：具有胆固醇（物质的量）浓度和相关测量不确定度（3.48）的指定量值的人体血清，用作校准物（3.6）或测量正确度控制物质（3.46）。

注1：标称特性的检验提供标称特性值和相关不确定度。该不确定度不是测量不确定度（3.48）。

注2：具有或不具有赋值（3.38）的RMs可用于测量精度控制，而只有具有赋值（3.38）的RMs可用于校准（3.4）或测量精度控制（3.46）。

注3: “RM” 包括表示量 (3.38) 和标称特性的物质。

注4: RM有时并入测量系统 (3.29)。

注5: 有些RM具有计量上溯源 (3.31) 到国际单位制以外的测量单位的量值 (3.38)。这些物质包括WHO指定的国际单位 (IU) 的疫苗[29]。

注6: 在给定的测量中, 给定的RM只能用于校准 (3.4) 或质量保证。

注7: RM的规范宜包括其物质溯源性, 说明其来源和加工过程[25]。

注8: ISO/REMCO有一个类似的定义[25], 但使用术语“测量过程”来表示“检验”(见ISO 15189:2012), 它既包括量的测量 (3.38) 也包括标称特性的检验。

注9: RM, 连同权威机构发布的文件, 并参考用于获得具有相关测量不确定度 (3.48) 和计量溯源性 (3.31) 的规定属性值的有效程序, 称为CRM (3.9)。

注10: ISO 15194中描述了用于RMPs (3.40) 校准 (3.4) 的RMs规范要求。

注11: RMs的使用包括测量系统 (3.29) 的校准 (3.4)、MP (3.27) 的评估、其他物质的赋值以及质量控制。另见测量标准 (3.28)。

注12: 含量 (3.38) 的RM示例: 含有规定质量分数葡萄糖的血浆, 拟用作校准物 (3.6)。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 5.13, 修改-注3, 不包括例1.c; 注4将“…特殊制造的装置”替换为“…测量系统”]

3.40

参考测量程序 reference measurement procedure, RMP

MP (3.27) 被认为提供了适合其预期用途的测量结果, 用于评估从其他MPs (3.27) 获得的同类数量 (3.38)、校准 (3.4) 或表征RMs (3.39) 的测量量 (3.38) 值的测量正确度 (3.41)。

注: ISO 15193中描述了在支持IVD MDs (3.21) 的校准层级 (3.5) 中使用的RMP要求。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 2.7, 修改-增加了注1。]

3.41

参考测量系统reference measurement system

在评估或确定从其他MPs (3.27) 获得的被测量的数量值的测量正确度 (3.47) 时, 被接受为适合其预期目的的测量系统 (3.29); 包括 (1) 测量单位, (2) 被测量的定义 (3.26), (3) RMP (s) (3.40) (4) RM (s) (3.39) 和 (5) 一个或多个提供参考测量服务的实验室。

注: 定义取自参考文献[30]。

3.42

二级测量标准 secondary measurement standard

二级标准 secondary standard

二级校准物secondary calibrator

通过一级测量标准 (3.37) 校准 (3.4) 同一量 (3.38) 建立的测量标准 (3.28)。

注1: 校准 (3.4) 可直接在一级测量标准 (3.37) 和二级测量标准之间获得, 或涉及由一级测量标准 (3.37) 校准的中间测量系统 (3.29), 并将测量结果赋给二级测量标准。

注2: 测量标准 (3.28) 的数量值由一级RMP (3.36) 传递, 是一个次级测量标准。

注3: 另一个适用术语 (3.6) 不包括在VIM 5.5中, 是“二级参考物质”。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 5.5, 修改-增加了注3。]

3.43

制造商选定测量程序 manufacture's selected measurement procedure

制造商选定MP manufacture's selected MP

MP (3.27), 可通过一个或多个一级 (3.37) 或二级校准物 (3.42) 校准。

注1: 通量和其他期望的“生产力”特性可以使给定的选定MP (3.27) 在需要更大容量和更快的周转时间的环境中使用变得不那么理想。所选的MP (3.27) 除了具有已知 (和可接受的) 分析性能属性外, 还可以是具有既定临床有效性的MP。选定MPs (3.27) 有时被制造商 (3.22) 用作内部基准, 以支持新MPs (3.27) 的研发 (打算由制造商 (3.22)) 商业化, 并且通常用于支持将值传递给“工作”或“主”校准物 (3.51), 以支持由一个或多个IVDMD (3.21) 使用的“产品”终端用户IVDMD校准物 (3.12) 的赋值。

注2: 制造商选定MP可基于与终端用户的IVD MD (3.21) 相同的原理和测量方法 (3.30), 但在更精确的控制条件下操作 (例如, 大量的复现和/或更严格的控制系统), 以减少被测量 (3.38) 值中的测量不确定度 (3.48)。

注3: 制造商选定MP可基于与被测量 (3.26) 的高级RMP (3.15) 相同的原理和测量方法 (3.30)。

3.44

制造商常设测量程序 manufacture's standing measurement procedure

制造商常设MP

MP (3.27), 使用RM (3.39) 或制造商的工作校准物 (3.51) 校准, 用于评估或给终端用户校准物 (3.12) 赋值。

注: 制造商常设MP可基于与终端用户的IVD MD (3.21) 相同的原理和测量方法 (3.30), 但在更精确的控制条件下运行 (例如, 大量复现和/或更严格的控制系统), 以减少测量量 (3.38) 值中的测量不确定度 (3.48)。

3.45

量的真值 true value of a quantity

真值 true value

与量的定义一致的量值 (3.38)

注1: 在描述测量的 (总) 误差方法中, 一个真实的量值被认为是唯一的, 实际上是不可知的。不确定度方法是要认识到, 由于一个量的定义 (3.38) 中固有的不完整的细节量, 不存在一个单一的真实量值, 而是一组与定义一致的真实量值。然而, 这组值在原则上和实践中都是不可知的。其他方法完全摒弃了真实量值的概念, 而是依赖于测量结果的计量兼容性概念来评估其有效性。

注2: 在基本常数的特殊情况下, 量 (3.38) 被视为具有单一的真实量值。

注3: 当与被测量 (3.26) 相关的定义不确定度与测量不确定度 (3.48) 的其他组成部分相比被认为可忽略不计, 可认为被测量 (3.26) 具有“本质上唯一”的真实量值。这是GUM和相关文件采用的方法, 其中“真”一词被认为是多余的。

注4: 真值的概念说明, 由于固有的测量不确定度 (3.48), 真值永远不可知。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 2.11, 修改-增加了注4。]

3.46

正确度控制物质 trueness control material

正确度质控 trueness control

RM (3.39), 用于评估指定测量系统 (3.29) 中指定量 (3.38) 的测量偏差 (3.3)。

注1: 正确度控制物质通常具有模拟预期人体样本的基质 (3.24)。

注2: 应评估正确度控制物质, 以确定其与人体样本的互换性 (3.10)。

注3: 正确度控制物质可由其制造商 (3.22) 作为CRM (3.9) 提供。

3.47

测量的正确度 trueness of measurement, measurement trueness, trueness

无限次重复测量的量值的平均值与参考量值之间一致性的接近度。

注1：测量正确度不是一个量，因此不能用数字表示，但ISO 5725-1中给出了一致性度量。

注2：测量正确度与系统测量误差成反比关系，与随机测量误差无关。

注3：“测量精确度”不应用于“测量正确度”。

注4：对于定性检验，测量的正确度（一致性）可以用一致性（即与参考检验的一致性百分比）表示。

注5：正确度是MP（3.27）的一个属性，它反映了测量值与预期值或目标值的偏差（3.3）。定性地说它是好是坏。当测量值的偏差（3.3）较低时，MP（3.27）具有良好的正确度。

注6：正确度的度量通常用偏差（3.3）表示。正确度有时被称为“平均值的精确度”

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.14，修改-增加了注3和注6。注6摘自ISO 16577:2016，3.105。]

3.48

测量不确定度uncertainty of measurement, measurement uncertainty

基于所使用的信息，表征被测量（3.26）数量值分散性的非负参数。

注1：测量不确定度包括系统效应引起的分量，如对测量标准（3.28）的指定量值进行修正的情况。有时，估计的系统效应不进行校正，而是将相关测量不确定度分量纳入其中。

注2：参数可以是，例如，称为标准测量不确定度（或其指定倍数）的标准偏差，或具有规定包含概率的间隔的半宽度。

注3：测量不确定度通常包括许多成分。其中一些可通过从一系列测量值的统计分布中对测量不确定度进行A类评估，并且可以用标准偏差来表征。可通过B类测量不确定度评估来评估的其他成分，也可以用标准差来表征，根据经验或其他信息从概率密度函数中进行评估。

注4：一般来说，对于一组给定的信息，可以理解为测量不确定度与被测量的规定量值有关（3.26）。对该值的修改会导致相关不确定度的修改。

注5：A类测量不确定度评估定义为通过对在规定测量条件下获得的测量量值进行统计分析来评估测量不确定度的组成部分[改编自VIM，2.28]。

注6：B类测量不确定度评估是指对通过A类评估以外的方法确定的测量不确定度组成部分的评估。这可能包括（a）从与权威发布的数量值相关的信息中获得的标准偏差；（b）与CRMs（3.9）的数量值相关的标准偏差；（c）从校准（3.4）证书中获得的标准偏差，（d）从经验或其他方式获得的标准偏差[改编自VIM，2.29]。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.26]

3.49

确认validation

对规定要求满足预期用途的验证。

示例1：通常用于测量水中氮的质量浓度的MP（3.27），也可被确认用于测量人血清中氮的质量浓度。

示例2：测量人血清中肌酐（质量）浓度的MP（3.27）也可用于测量人体尿液中的肌酐（质量）浓度。

示例3：测量人血清中PSA（质量）浓度的MP（3.27）帮助诊断40岁以上男性前列腺癌。

注：ISO 9000将确认定义为验证，通过提供客观证据证明特定预期用途或应用的要求已得到满足。

[来自：ISO/IEC指南99:2007 2.45，修改-增加了例2、例3和注1。例2和注1来自GB/T 29791.1:2009，3.72。]

3.50

验证 verification

提供客观证据，证明某一给定项目满足规定要求。

示例1：验证所声称的给定RM（3.39）对于有关的量值和MP（3.22）是均匀的，直至质量为10 mg的测量部分。

示例2：验证测量系统（3.29）的性能特性或法律要求得到满足。

示例3: 验证可以满足目标测量不确定度 (3.48)。

注1: 适用时, 应考虑测量不确定度 (3.48)。

注2: 项目可以是, 例如工艺、MP (3.27)、物质、化合物或测量系统 (3.29)。

注3: 规定的要求可以是, 例如, 满足制造商的 (3.22) 规范。

注4: OIML V1:2013中定义的法定计量学 (3.32) 和一般合格评定中的验证涉及测量系统 (3.29) 的检验和标记和/或确认证书的签发。

注5: 确认不应与校准 (3.4) 混淆。不是每个验证都是确认 (3.49)。

注6: 在化学中, 验证识别所涉及的单位或活性需要描述其结构或性质。

注7: 验证是实验室确认IVD声称的性能 (例如准确度、精密度、可报告范围) 在进行人体样本测试前可以在实验室中复现的过程。

注8: 在按照包装说明书的指导测试使用的情况下, 对于实施新的IVD确认可能是足够的。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 2.44, 修改-增加了注7和注8。]

3.51

工作测量标准 working measurement standard

工作标准 working standard

制造商工作校准物 manufacturer's working calibrator

制造商主校准物 manufacturer's master calibrator

用于校准或验证测量仪器或测量系统 (3.29) 的测量标准 (3.28)。

注1: 工作测量标准通常参照参考测量标准 (3.28) 进行校准 (赋值)。

注2: 关于确认 (3.50), 有时也使用术语“检查标准”或“控制标准”。

注3: 制造商 (3.22) 可选择准备制造商的工作校准物, 其目的是通过校准 (3.4) 将正确度 (3.47) 传递给终端用户IVDMD校准物 (3.12)。

注4: 工作测量标准有时被作为替代RM (3.39) 来代替更昂贵的高级RM (3.14)。

[来自: ISO/IEC指南99:2007 5.7, 修改-增加了注3和注4。]

4 制造商在建立、验证和记录用特定 IVD MD 测定的人体样本值的计量溯源性方面应满足的一般要求

4.1 记录被测量量值的计量溯源性的要求

制造商应按照本文件中规定的要求, 记录完整的校准层级结构, 并明确最终被测量量值溯源的最高计量参考。

制造商关于采用特定IVD MD测量人体样本被测量量值的计量溯源性的文件应包括:

a) 参考测量系统的说明, 包括以下要素:

1) 适用的单位制 (例如 SI、IU、任意或其他) 和待测量的定义;

2) 最高级 MP (如适用) 或建立 IVD MD 计量溯源校准的协议;

注1: “2)” 中的“协议”包括由授权机构或其他权威机构定义的协议 (例如, 国际专业机构)

3) (如适用) 校准 “2)” 中任何 MP 的 RMs;

4) 参考实验室和/或实验室网络, 由国家计量机构、专业机构、认证机构或其他权威机构指定, 能够对预期人体样本中的待测量进行适合用途的检查。

注2: “4)” 范围内的实验室包括由制造商 (或其代表) 运营的校准或参考实验室。

b) 校准层级结构的描述, 通常包括 MPs 和 RMs 的交替对, 建立一个不间断的量值传递序列, 开始于可用的最高级参考系统元素开始 (见 4.1.a), 结束于使用 IVD MD 测量人体样本的被测量值。

- c) IVD MD 的 $U_{\max}(y)$ 规定（即测量不确定度上限，见 3.25）。估计的合成扩展测量不确定度 $U(y)$ （见 4.3.2）应被记录，并不超过 $U_{\max}(y)$ 。该评估应包括最终用特定 IVD MD 测量人体样本测量值的合成标准不确定度 $u(y)$ （3.33）的估计。 $u(y)$ （3.33）的估计应说明（并记录）传递给用于校准 IVD MD 的任何校准物的 u_{cal} 值，无论 IVD MD 的最终校准是由 IVD MD 的终端用户执行还是由 IVD MD 制造商执行（有时称为“工厂校准”）。
- d) 验证研究的概要描述，以支持使用特定的 IVD MD 给人体样本被测量赋值的计量溯源性声明。

4.2 拟测量的定义

应根据以下特征定义和描述拟测量，并将其包含在制造商文件中：

- a) 分析物名称（例如 β -D-葡萄糖）。
- b) 生物系统（例如人体血浆）。应考虑与特定医疗决策有关的预期医疗用途。

示例：人体血浆中的人绒毛膜促性腺激素（总 β -hCG），用于妊娠检测或肿瘤检查监测。

- c) 量的类型（例如物质的量）。
- d) 计量单位（例如 mmol/L）。
- e) 如果一个拟测量由一个特定的 MP、测量协议或一组 MPs（即一个操作性定义的拟测量）定义，则应阐明相关 MP 或协议。对于定义特定拟测量必要的 MPs、校准物或协议，应可供适当合格的实验室人员进行一般访问和使用。

4.3 最大允许扩展测量不确定度 $U_{\max}(y)$ 的规定

4.3.1 一般要求

制造商应建立至少在做出医疗决策的测量范围内使用预期设置的 IVD MD 测量预期人体样本的 IVD MD 的 $U_{\max}(y)$ 。 $U_{\max}(y)$ 的规定应包含在制造商 IVDMD 校准层级的文件中。

4.3.2 规定范围

IVD MD 制造商建立的 $U_{\max}(y)$ 规定应来自与 IVD MD 校准层级结构中所有步骤相关的合成测量不确定度，包括终端用户 IVD MD 校准物的赋值，还包括至少在重复性条件下常规使用 IVD MD 产生的预期不确定度贡献。

注：IVD MD 的 $U_{\max}(y)$ 规定是对涵盖校准层级结构中所有步骤的合成扩展（ $k=2$ ）最大允许测量不确定度的规定，包括人体样本的最终测量。为 IVD MD 设定 $U_{\max}(y)$ 的策略一直是各种国际会议的中心议题。

4.4 定义校准层级

4.4.1 一般要求

校准层级应定义为一系列连续的校准和赋值，在适用的 MPs 和 RMs（测量标准或校准物）之间交替进行，从测量标准和/或 MP 开始，到终端用户 IVD 确定的预期人体样本中的被测量值结束 IVD MD 校准层级结构的技术文件应包括一个图形表示（即图或其他图解），描述从用特定的 IVD MD 检查人体样本的最终结果到最高可用计量参考之间的联系。

注1：根据给定拟测量的高级参考（物质和 MPs）的可获得性，可使用不同校准层级和量值传递模型（见第5条）。

注2：层级结构中每次连续校准的结果（结果）取决于前一次校准的结果（结果）（见第5条）。

注3：对于某些拟测量，被测量在整个校准层级结构的各个步骤中发生变化。

示例1：对于血清中的某些蛋白质，所测量的量可以是感兴趣的蛋白质中得到的特定肽的物质的量，或一个功能表位的物质的量。

示例2：对于血清中的 β -D-葡萄糖，所测量的量可以用质谱法测定的 β -D-葡萄糖衍生物的质量碎片，或 β -D-葡萄糖的酶降解产物（例如，使用葡萄糖氧化酶测量程序时的 H_2O_2 ）。

4.4.2 被测量

在可行的情况下，对于定义的校准层级结构中的每个步骤，应明确在适用的RM（或使用IVD MD最终测量的人体样本）中测量的量，并应建立被测量与拟测量之间的关系。

4.4.3 最高级别的计量溯源性

对于给定的拟测量，应明确校准层级中可设的计量最高的MP、测量协议或校准物质，并应定义所声明测量系统的最高计量溯源性水平。

4.4.4 溯源到 SI 单位

对于声称所报告人体样本的计量溯源性至SI单位的IVD MD，所定义的校准层级应由可获得的较高参考支持，包括或同时包括RMs（符合ISO 15194的要求）和RMPs（符合ISO 15193的要求），以实现相应拟测量的适合SI单位。

4.4.5 不能溯源到 SI 单位的 IVD MDs

为了获得使用非SI溯源IVD MD的校准和报告值（例如任意或国际约定单位）的计量溯源性，应以能够持续实现相应（非SI）测量单位的方式来定义IVD MD的校准层级。

4.4.6 特定层级结构中的级别数

校准层级结构中的级别数量（即MPs和校准物的连续对数）可由实施校准层级结构的各方修改，前提是此更改得到验证，且层级结构的计量最高要素保持不变（见第5条）。

4.5 RMs 和校准物的选择和要求

4.5.1 一般要求

校准层级结构中每个步骤中使用的校准物（测量标准）应由负责该校准步骤的实施方记录其符合性。IVD MD制造商文件中应包括在校准层级内选择每个校准物的理由。

4.5.2 需记录的特性

对于特定IVD MD（不包括终端用户IVD MD校准物）的规定校准层级结构中应用的每个校准物或RM，应识别和记录以下特性，并确保其在更换批次中的一致性：

- a) 物质的预期用途；
- b) 分析物识别（如适用，规定分析物的原子或分子形式和/或化学替代物形式）；
- c) 物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）；
- d) 相（气体、液体、固体）；
- e) 聚集状态（溶液、悬浮液、冻干）；
- f) 物质基质（如水、其他溶剂、缓冲液、蛋白质溶液、人体样本）；
- g) 赋值及其计量溯源性；
- h) RM赋值的扩展测量不确定度 $U(y)$ ；

注1：扩展测量不确定度 $U(y)$ 除以包含因子（在RM证书上报告）为标准测量不确定度 $U(y)$ ，用于进一步计算合成测量不确定度。

注2：对于非有证参考物质（3.39）或校准物，标准不确定度的赋值和相应包含因子有时用赋值的概率密度分布表示。

- i) 稳定性；
- j) 批内均匀性；

- k) 互换性；
- l) 认可（如有）（如国际、区域、国家）；
- m) 发证机构（如有）（如 WHO、JISC、EU-JRC、NIST）；
- n) 证书状态（认证、非认证）。

4.5.3 符合 ISO 15194 的较高级 RMs

当校准层级结构中的特定步骤需要较高级RMs时，应在适用且可获得的情况下使用符合ISO15194要求的参考物质。任何适用RMs的ISO 15194符合性状态文件（包括IVD MD校准层级结构的各个阶段）应包含（或参考）在IVD MD制造商的技术文件中。

注：检验医学溯源性联合委员会（JCTLM）列出了符合ISO15194要求的RMs。

4.5.4 不符合 ISO 15194 的 RMs

如果不可获得符合ISO15194的RMs，或者获得的CRM由于其他原因不适用（例如，互换性未建立或不令人满意），则未符合所有ISO15194要求的其他RMs可在IVD MD的特定校准层级中更高（最高）级别上应用，只要负责建立校准层级的各方已经（用书面证据）证明了此类RMs的适用性和性能特征。本条规定的RMs文件应按4.5.2的规定说明物质特性。

4.5.5 参考物质的互换性

如适用，应记录RM相对于人体样本的互换性，以适合其在IVD MD校准层级结构中的预期用途。

注：MPs包括用于表征和/或制备一级RMs（例如纯物质）和一级校准物的MPs（见第5条，图1和图3，m.1和m.2）通常不能按要求应用于人体样本，因此在校准层级结构中，这些水平（第3条，图1和图3，m.1和m.2）的RMs不要要求做互换性评估。

4.5.6 要求互换性评估的情况

当拟测量的RMP可用时（见第5条，图1、图2和图3，p3），可以评估RM互换性的第一级是在校准层级结构中使用二级（基质）RM或其他二级校准物（第5条，图1、2和3，m.3），例如CRM，与制造商所选MP的校准物一样（第5条，图1、2和3，p4）。对于进一步向下校准层级的后续步骤，例如在使用工作校准物的量值传递步骤（第5条，图1、2和3，m.4）校准制造商的常设MP（第5条，图1、2和3，p5），RM/工作校准物的互换性（第5条，图1、2和3，m.4）应予评估以确保适当的量值转移避免偏差。

4.5.7 不互换 CRM 的应用

如果用于校准制造商选定MP（第5条，图1、2和3，p.4）的有证参考物质CRM（第5条，图1、2和3，m.3）或国际约定校准物，被证明在某些而不是全部用于检测所述拟测量的终端用户IVD MDs上与人体样本互换，对于不能证明与预期人体样本具有互换性的RM，通过应用校正因子或函数对CRM赋值进行修正，该CRM仍可用作特定IVD MD的校准层级结构中的校准物。如适用，对CRM或其他RMs（如国际约定校准物）赋值校正的使用和验证细节应在特定IVD MD的校准层级文件中披露，传递给终端用户IVD MD校准物的数值 U_{cal} 应包括与校正系数或函数相关的任何增加的不确定度分量。

4.5.8 替代 RMs

在没有可互换CRM或国际约定校准物的情况下，应记录在校准层级结构的每个适用阶段选择任何替代RMs（用作校准物）的理由。替代参考物质应记录为适合其预期用途，每个均应具有带标准测量不确定度的赋值，并应证明其在每个校准传递步骤中可与预期人体样本互换。此类替代RMs的技术文件应包括4.5.2中列出的相关特性。

注1：替代RMs包括单人份人体样本盘和/或混合池，以天然或人工基质或其他合适物质制备的补充或“加标”样本。

注2：关于校准层级中使用的人体样本盘的适当选择指南，见CLSI EP09-A3、EP14-A3和EP30-A。

注3：假设人体样本在已验证不会改变拟测量或基质稳定性的条件下储存时是具有互换性的。

注4：对于特定拟测量，可使用具有代表性的单人份人体样本盘验证人体样本的储存条件。人体样本盘的储存条件验证可用于支持后续样本盘的使用，这些样本盘从具有类似健康/疾病特征的人员处获得，以支持特定IVD MD的校准层级，无需验证储存样本盘的互换性。

4.5.9 替代参考物质的补充

当人体样本盘作为特定IVD MD校准层级结构中的替代RMs时，如果拟用作RMs的人体样本（盘或池）中的分析物需要通过添加或去除来获得合适的量值，则应验证改性被处理样本的互换性。如果识别了样本特异性干扰或MP非选择性限制，则应将具有这些限制的单人份人体样本从拟用作校准层级校准物的人体样本盘中排除。

4.5.10 不可互换的终端用户 IVD MD 校准物

当不可互换物质用作IVD MD的终端用户校准物（见图1至6，m.5）时，校准层级结构中应使用可互换物质（例如一组人体样本），来确定不可互换的终端用户IVD MD校准物赋值的校正系数或校正函数，以补偿由于不互换性而产生的任何偏差。如适用，对不可互换的终端用户IVD MD校准物的赋值校正的使用和验证的详细信息应在特定IVD MD的校准层级结构文件中披露，终端用户IVD MD校准物赋值的 u_{cal} 应包括与校正系数或函数相关的任何增加的不确定度分量。

4.6 MPs的选择和要求

4.6.1 MPs选择的阐述和文件责任

校准层级结构中的每个连续的量值传递步骤应包括一个符合用途的定义MP。在已建立的校准层级结构的每个层级上选择MPs的理由应包含在IVD MD制造商文件中，并应随附证明每个MP的分析性能特征满足性能要求（即适合目的）的支持数据。校准层级结构中给定MP的文件可从第三方获得，例如从适用MP的开发者处获得。

4.6.2 MPs的计量状态

应对确定的校准层级的每个级别MPs的计量状态进行识别。根据第5条所述模型构成校准层级，并符合ISO15193的RMP应被考虑为较高计量层级的MPs。不同的高级RMP可能应用于层级结构的不同步骤中。如果不可获得符合ISO 15193的RMP，只要负责校准层级的各方已经（用文件证据）证明了不符合ISO 15193要求相关MPs（例如制造商选定MP或制造商常设MP）的适用性和性能特征，则可在层级中应用这些MPs。

示例：在特定拟测量的校准层级结构中，使用CRM校准的可溯源至SI的高级RMP部署在校准层级结构的最高级。在校准层级结构的后续（较低）层级，引入了为商业校准物赋值的量值传递步骤，这些步骤采用计量较低的MPs（例如国际约定RMP、制造商选定MPs和/或制造商常设MPs），用二级校准物（有/无认证）校准。

注1：校准层级结构的某些MPs，尤其在校准层级的较低水平时，基于与终端用户IVD MD相同的原理（例如制造商常设MP）。

注2：溯源到SI单位并符合ISO 15193的高级RMP的完整描述通常发表在科学文献中。

4.6.3 参考测量实验室

制造商或其他责任方可选择符合ISO 15195的参考测量实验室，来提供参考测量服务，以支持计量溯源校准层级的实施。选定的参考测量实验室，即使不符合ISO 15195，也应证明其有能力在规定的校准层级范围内，就对预期类型的人体样本被测量值的计量溯源性方面为选定的拟测量提供可用的最佳测量。

注：通过在JCTLM数据库中列出参考测量实验室的参考测量服务，可以独立证明符合ISO 15195[28]。

4.6.4 影响量的影响

IVD MD的计量溯源校准层级的描述应包括校准层级每个水平影响量对相关MPs影响的调查结果。

4.6.5 校准层级内被测量的变化

为确保一个不间断的关系链，使报告的被测量溯源到最高可用RMP（在医学可接受范围内），应在校准层级的所有水平采取措施，以解决和/或防止校准层级中不同MPs之间被测量差异或变化相关的问题。在这种情况下，重要的是要识别并在必要时减小被测量与拟测量之间的差异。

注1：旨在测量相同量但基于不同化学原理的多个IVD MDs，有时对相同人体样本或RM给出不同的值。

注2：特定的IVD MDs有时受测量选择性特征的影响，例如目标分析物的三级分子结构、微观不均匀性或化学构象。

示例1：在校准物和/或预期人体样本中存在分析物（同型异构体、衍生物）的不同微观不均匀性（例如，酶、抗体、糖蛋白、微生物生物标记物和其他自由或结合形式的分析物等分析物类别）。

注3：当IVD MD的原理基于检测感兴趣分析物的替代物（例如大蛋白质的肽片段而不是整个蛋白质分子）或当IVD MD校准物包含人体样本中分析物的替代物时，常会出现计量溯源性问题。

示例2：两个或多个IVD MD免疫分析MPs，均旨在测量单个蛋白质激素（例如促甲状腺激素[TSH]）的物质的量浓度。如果不同的IVDMD免疫MPs对TSH的不同表位有不同程度的识别和反应，则每个IVDMD产生的值虽然相关但不同，但可能导致某些人体样本的最终测量值缺乏等效性。

示例3：在具有选择性（但不同）的测量原理（例如，用于人血清中蛋白质激素的质谱方法与免疫分析方法）中，可观察到不同IVD MDs之间值的不等效。每个IVDMD的目标是检测同一蛋白质的不同异构体或片段，但是因为每个IVDMD测量的量不同，可以得到不同的值。

示例4：用于测量血清胆红素的IVD MD的终端用户校准物可能含有二硫代胆红素（未在人体样本中作为天然物质发现的合成替代分析物）代替（或添加）天然存在的未结合胆红素和胆红素葡萄糖醛酸盐结合物。由于一种或多种试剂的老化，IVD MD在生命周期中对替代物分析物和人体样本中天然分析物的相对选择性可能发生变化，导致IVD MD终端用户校准物赋值失效。

示例5：对于具有分析物微异质性的血清中铁蛋白物质的量浓度的免疫化学测量，其中铁蛋白不同的异构体被不同的IVD MD中不同单克隆抗体不同程度地识别，导致在某些人体样本中不同IVDMDs的报告值不同。

4.7 估算终端用户IVD MD校准物赋值的不确定度

4.7.1 一般要求

应由制造商估算IVD MD校准物的合成标准测量不确定度（本文件中用 u_{cal} 表示）并提供给终端用户。 u_{cal} 不得超过IVD MD的 $U_{max}(y)$ 的可接受部分，并考虑包含因子 k 。

注： u_{cal} 的预算分配被另外讨论^{[33][34]}。

4.7.2 u_{cal} 估算方法的文件化

最好根据GUM的原理来估计 u_{cal} 。无论是否采用GUM法来估算， u_{cal} 的统计计算方法应文件化并至少在产品效期内保存在IVD MD校准物的技术文件中。

4.7.3 统计考虑因素和 u_{cal} 估计的范围

对于制造商确定用于校准特定IVD MD的每个校准物，由IVD MD校准物制造商通过统计合成每个有控制的连续赋值步骤相关的不确定度来估算和提供 u_{cal} 。在确定 u_{cal} 时，制造商还应考虑由定义的校准层级结构中的所有高级赋值步骤引入的已知和可预见的不确定度，包括不在制造商控制范围内的步骤，例如（如适用）最高级RM赋值的标准不确定度。估算 u_{cal} 的附加要求包括：

—— u_{cal} 的估算应基于至少一个具有代表性（单个）批次或大包装的试剂。

——应考虑特定 IVD MD 校准物和试剂以及在整个校准层级中任何中间 RMs 和测量系统或 MPs 的已知和可预见的变化和相应的标准不确定度（例如，由于但不限于物质不均匀性和不稳定性等因素）。

注：在不同批次的终端用户 IVD MD 校准物中，估计的 u_{cal} 通常会有所不同，尤其是在相同 IVD MD 的不同校准物批次具有明显不同赋值的情况下。

4.7.4 u_{cal} 的表达

u_{cal} 应表示为标准偏差（SD）。当合成多个不确定度分量以估算合成标准不确定度时，每个不确定度分量（即校准层级结构中每个水平的 $u(y)$ ）应首先表示为方差 SD^2 ，将贡献方差分量求和，方差和的平方根就是合成标准不确定度 $u(y)$ ，参见示例1。 u_{cal} 也可以用相对合成不确定度或百分比合成不确定度 $\%ru(y)$ 计算和表示，即相对于校准物中拟测量平均值或靶值的相对不确定度，参见示例2。

注1：估算校准层级结构中任何MP的不确定度贡献所需的最少信息是重复性条件下MP的标准偏差（ $u_{\text{RP-X}}$ ）以及校准该MP所用任何校准物赋值的不确定度。

注2：例1和2中所示的计算仅适用于输入量独立的情况。如果输入量是不独立的，需使用协方差。

示例1：根据通用公式（1）计算合成标准不确定度。

$$u(y) = \sqrt{u(y)_1^2 + u(y)_2^2 + u(y)_3^2 + \cdots + u(y)_n^2} \cdots \cdots (1)$$

式中： $u(y)$ 是最终测量结果的合成标准不确定度；

$u(y)_1$ 、 $u(y)_2$ 、 $u(y)_3$ 、 $\cdots$ 、 $u(y)_n$ 是定义的校准层级结构中每个步骤贡献方差的标准不确定度。

扩展合成不确定度 U 的计算公式（2）如下：

$$U = u(y) \times k \cdots \cdots (2)$$

式中： $u(y)$ 是合成标准不确定度；

U 是扩展合成不确定度；

k 是包含因子（通常为2，包含概率约为95%）。

示例2：测量系统的扩展相对不确定度百分比根据公式（3）计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru(y)_1^2 + \%ru(y)_2^2 + \%ru(y)_3^2 + \cdots + \%ru(y)_n^2} \cdots \cdots (3)$$

式中： $\%ru(y)$ 是合成百分比相对标准不确定度，其中每个成分的相对不确定度根据公式（4）计算：

$$\%ru(y)_n = 100 \times \frac{u(y)_n}{m(y)_n} \cdots \cdots (4)$$

式中： $\%ru(y)_n$ 是第 n 个不确定度分量的百分比相对标准不确定度；

$u(y)_n$ 是第 n 个不确定度分量的标准不确定度；

$m(y)_n$ 是第 n 个测量程序的平均测量值（或靶值）。

每个成分百分比相对不确定度的平方，即百分比相对方差，可按公式（5）计算：

$$\%ru(y)_n^2 = [100 \times u(y)_n / m(y)_n]^2 \cdots \cdots (5)$$

式中： $\%ru(y)_n^2$ 为第 n 个不确定度分量的百分比相对方差。

按照公式（3）计算百分比相对方差的和，再开方，得到测量系统的合成百分比相对标准不确定度。

4.7.5 产品更改

当制造商（原始制造商或不同实体）更改 IVD MD 或特定 IVD MD 终端用户校准物时，制造商应确认或重新估计每个相关 IVD MD 校准物赋值的 u_{cal} ，除非为变更不影响 u_{cal} 提供了理由。

注：在本条中，制造商是指更改 IVD MD 的任何实体，包括医学实验室。

4.7.6 向终端用户提供的信息

对于IVD MD校准物的赋值,校准物制造商应根据要求向终端用户提供的 u_{cal} 的最少信息为: y 的数值, $u_{cal}(y)$,其中 y 是校准物的赋值。

注1: IVD MD校准物的 u_{cal} 估计值有时表示为扩展不确定度(U_{cal}),其中 $U_{cal}=u_{cal}(y) \times k$,通常包含因子 $k=2$,给出大约95%的置信水平。既然制造商提供的首选信息是仅作为合成标准不确定度的 u_{cal} ,因此不鼓励报告校准物赋值的扩展不确定度(U_{cal})。

注2: 根据当地和地区的要求,IVD MD的医学实验室终端用户通常使用IVD MD校准物制造商提供的 u_{cal} 值来估计用特定IVD MD测定人体样本测量值的合成测量不确定度。

4.8 IVD MD 校准物赋值的计量溯源性确认

4.8.1 一般确认要求

IVD MD校准物制造商应确认所声明的IVD MD校准物赋值的计量溯源性。

注1: 如3.49中所述,ISO 9000将确认定义为证实(有客观证据支持)特定预期用途或应用的要求已得到满足。

ISO9000进一步将“客观证据”定义为支持某事物存在的数据。客观证据是通过观察、测量、测试或其他手段获得的。

注2: 校准的计量溯源性确认可使用统一的工具和策略实现。对于具有最完善参考系统的拟测量,采用最直接的策略开发校准溯源性有效性的客观证据。对于没有高级参考或一致化协议的拟测量的校准层级结构,需要更复杂的确认策略(以及增加的文件责任负担)。

4.8.2 确认策略

制造商应在IVD MD技术文件中记录所声明的终端用户IVD MD校准物赋值溯源性的研究设计。特定校准层级的特定确认策略的选择应取决于拟测量参考系统的成熟度和性能特征,以及开展下列研究所需物质(RMs)和MPs的可用性。对于给定的校准层级,可由负责确定特定IVD MD校准层级的一方(通常是制造商)选择采用几种确认策略。适用于IVD MD校准溯源性声明确认的研究策略包括但不限于:

- 采用可互换参考物质(最好是CRMs和/或正确度控制物质;见3.46)检查。
- 参与室间质评EQA、能力验证(PT)或其他实验室间比对计划,这些计划采用可互换的测试样本,靶值最好由RMP(如有)或一致化协议确定。
- 使用预先由RMP赋值的储存人体样本进行检查。
- 采用一组人体样本与高级RMP进行方法学比对。
- 采用一组人体样本与另一个独立MP(非RMP)进行方法学比对。
- 嵌入校准层级结构和量值传递MPs中的高级分析控制,重点是使用经过仔细校准、溯源到SI的测量工具和控制(例如天平、容量玻璃器皿、光谱仪、温度计、环境控制、具有最高可用纯度的试剂)。

注1: 在上述确认可能中,RMP的可获得性是最关键的因素。

注2: 在上述通用确认策略中,策略a)至e)聚焦于特定校准层级结构的输出(即被测量的正确度),而策略f)中则侧重于校准层级内量值传递过程和程序的正确度和再现性(即,体积和重量测量等关键步骤)。

注3: 关于上述方法学比对研究(策略c)、d)和e))中人体样本盘合适样本选择的指南,请参考CLSI EP09-A3、EP14-A3和EP30-A。

4.8.3 试验设计考虑因素和验收标准

对于涉及用人体的样本盘进行方法比对(见4.8.2,c)、d)和e)来支持IVD MD校准物计量溯源性声明的确认研究,应说明影响正被评估的试验IVD MD和比对RMP(或其他MP)测量人体样本和/或校准物的已知变量。预定的确认验收标准应来自但不得超过由被测量在相应校准层级中定义的IVD MD规定的 U_{max}

(y) (见4.3)。应设定使用试验IVD MD测量样本的重复次数,以便按确认验收标准检测出偏差的能力适当地高(例如>80%),而错误超出确认验收标准的概率低(例如<5%)。

注:得出IVD MDs规定 $U_{\max}(y)$ 的方法将在其他地方深入讨论。

4.8.4 具有可用 RMP 的校准层级结构

对于5.2、5.3和5.4(图1、2和3)中描述的具有可用RMP的校准层级,终端用户校准物和人体样本赋值的溯源性应通过拟用于IVD MD的人体样本组的测量比对来确认。这些比对应应在RMP(见图1-3, [p. 3])和经校准的终端用户IVD MD之间进行。当距离限制和成本使得此类比对不可实现时,将与最高可用RMP比对,替代为与所定义校准层级结构一部分的二级RMP(或其他低级RMP)(见图1-3, [p. 4])比对应是一个可接受的替代方案,并应在文件中做出合理解释。

4.8.5 无可用 RMP 的校准层级

对于没有可用RMP被测量的校准层级,包括分别在5.5和5.6中描述的(图4和图5)国际约定校准物或国际一致性方案支持的校准层级,应使用预先确定的确认标准,通过使用IVD MD预期类型的人体样本盘的方法学比对研究,对这些特定IVD MD校准物被测量的赋值进行计量溯源性确认。对于5.5和图4描述的使用国际约定校准物或由多个合格MPs(但不是RMP)协商一致赋值的CRM标准化的IVD MDs被测量,应至少进行一次方法比对研究,与用相同国际约定校准物或CRM标准化,测量同一被测量,并声称在计量上溯源到特定国际约定校准物CRM的不同且独立的IVD MD。对于根据国际一致化方案(见5.6和图5)标准化的被测量的IVD MDs,应与根据国际一致化方案标准化的不同和独立的IVD MD进行至少一次方法比对研究。

4.8.6 无 RMP 和 CRM 的校准层级结构

对于没有可用RMP或CRM,没有国际约定校准物或一致化方案(见5.7和图6)的被测量,由IVD MDs制造商内部开发和维持的校准层级,应使用预先确定的确认标准,通过证实测量方程的所有输入量和影响量被仔细控制并可再现,来确认校准物赋值的计量溯源性。应确定和表征对IVD MD性能有贡献的关键测量变量和影响量。

已知MP变量和影响量的常规变异对IVD MD标准测量不确定度的贡献应被评估和量化,其合成效应(当统计相加时)不得超过IVD MD $U_{\max}(y)$ 的适当分数。

4.8.7 终端用户 IVD MD 校准物设计变更的确认

对于IVD MD校准物的设计变更,按照适当风险评估结果的要求,制造商应重新确认IVD MD校准物赋值的计量溯源性,或在制造商的技术文件(例如设计历史文件)中合理解释为什么不需要重新确认计量溯源性。在实施任何设计变更的过程中,如果有关于校准物及其预期IVD MD性能预期的任何新信息,应通知终端用户。

注:设计变更包括(但不限于)原始材料规格的变化、原始材料来源的变化(例如酶从一个组织来源变更为另一个组织来源)、制造工艺或供应商变更、被测量数量规格的变更、赋值方案变更。

4.9 其他校准层级文件责任

4.9.1 对终端用户的义务

终端用户IVD MD校准物的制造商应根据要求向终端用户提供指定的目标值、相关的计量溯源性和 u_{cal} ,以便与指定的IVD MD一起使用。

4.9.2 维护文件

用于测量人体样本中特定被测量的IVD MD校准层级的程序和数据文件，包括制造规范、估计的标准测量不确定度、物质、验证和确认研究以及操作程序，应至少在IVD MD的使用寿命内保存在制造商的技术文件中。

4.9.3 IVD MD 校准物的第三方制造商

在某些情况下，IVD MD的制造商指定由不同（第二个或独立）制造商制造的终端用户IVD MD校准物。IVD MD校准物的此类独立（第三方）制造商应保存技术文件，以支持此类适用IVD MD校准物的预期用途声明中声称的每个测量值的计量溯源性。同样，任何IVD MD校准物的制造商，如果销售拟与“其他”（第三方）IVD MDs一起使用的校准物（无论是否与IVD MD测量系统的制造商合作）负责满足本文件中规定的所有文件要求。

4.9.4 独立实体提出的修改

如果IVD MD的修改由医学实验室或其他独立实体、第三方或非IVD MD原始制造商的个人定义和实施，指定并实施修改的实体应负责对人体样本报告值下的校准层级结构进行完整描述和重新确认。

4.9.5 支持单个实体为其自身使用而开发的 IVD MDs 的校准层级结构

如果是由单个实体自行开发的IVD MD，开发和/或实施实体应负责确认和描述完整的校准层级结构，包括人体样本的结果。

4.9.6 除终端用户 IVD MD 校准物外的 RM s

对于除终端用户IVD MD校准物以外的RM s（例如，IVD MD正确度控制物质，3.46），RM制造商应负责确认和描述作为赋给此类RM s的任何测量值基础的校准层级结构，并负责记录与任何预期MP s（包括任何IVD MDs）一起使用时，物质与人体样本（如适用）的互换性状态。制造商应估计IVD MDs（非IVD MD校准物）的此类参考物质赋值的合成标准测量不确定度，并应要求提供给终端用户。

4.9.7 具有计量溯源目标值声明的 EQA 和 PT 物质

对于具有互换性并声称其赋值可计量溯源到较高参考标准的EQA和/或PT正确度物质（见3.46），其制造商应定义、描述和确认支持每个规定被测量赋值的相关校准层级。如果生产商要求，此类EQA或PT物质的互换性应根据已发布的建议（见CLSI EP30-A和[35]–[37]）在终端用户医学实验室广泛使用的代表性IVD MDs上进行证明。每个被测量的赋值和 u_{cal} 估计值应被确定，并在要求时提供给终端用户。

5 计量溯源的模型校准层级结构

5.1 描述校准层级结构的要素

IVD MDs的校准层级结构应在制造商的技术文件中说明。校准层级结构的描述应包括以下要素：

- 拟测量的定义。
- 校准和测量步骤顺序的描述，每个步骤都由MP和校准物组成，其中在层级结构中的每个步骤（除了最后一步）被测量的“未知”样本转而作为下一步/后续步骤（MP）的校准物。
- 用于最低校准层级（通常和IVD MD一起）的RM s（IVD MDs校准物）拟测量赋值的不确定度估计值，以便终端用户能够估计预期样本（例如人体样本、EQA物质，或其他校准物）报告值的合成标准不确定度。

注1：所述的六个常见模型校准层级结构（5.2–5.7）是可由IVD制造商实施的层级结构，以支持各拟测量的计量溯源性校准。在这些模型中，“正确度”从第一个（最高级）校准物质和/或MP传递到溯源链的最后一步（通常

是IVD MDs)的最终被测样本(人体样本)。

注2: 所描述的模型校准层级结构代表了当前的最先进和广泛可用的技术,并且根据高级参考的可用性,适用于特定类别的拟测量。所呈现的模型并不意味着包含了所有可能性,也不排除其他可能性;其他模型可被描述以支持特定待测对象和/或新技术。

注3: 对于给定拟测量,由实施校准层级结构当事方负责决定校准层级结构中应用的层级数量(即MPs和校准物的对数),只要最高级可用要素(例如RMs和/或RMP)仍嵌入最终层级结构中。包含在特定计量层级结构中的特定计量层级的最终选择,取决于拟测量的化学特性、最终结果测量的目标不确定度、MPs、校准物和其他相关技术(如信息技术)的可用性。

5.2 具有RMPs和一级RMs的情况

5.2.1 一般注意事项

图1描述了由可用RMP和一级RMs支持的可溯源到SI单位的被测量的模型校准层级结构。

5.2.2–5.2.13详述了在描述这些校准层级结构中要说明的特征。。

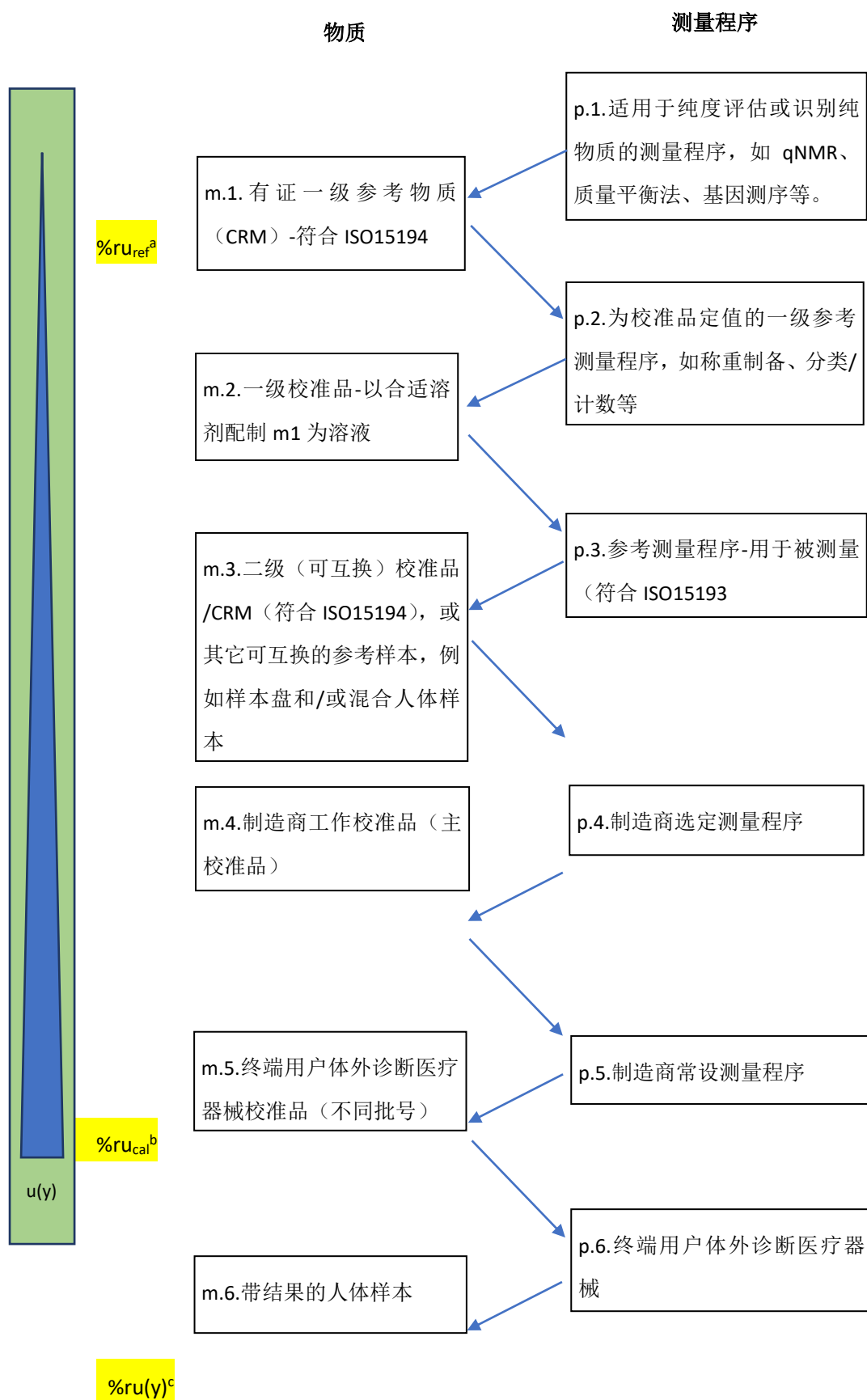


图 1 校准层级结构—完整计量溯源到 SI 单位

a 一级RM赋值的相对百分比标准不确定度[m. 1]。

b IVD MD校准物[m. 5]赋值相对百分比合成不确定度，根据以下公式：

$$\%ru_{cal} = \sqrt{\%ru_{ref}^2 + \%ru_{RW-p.2}^2 + \%ru_{RW-p.3}^2 + \%ru_{RW-p.4}^2 + \%ru_{RW-p.5}^2} \dots\dots\dots (6)$$

式中：这里， $\%ru_{RW-p.2}$ 和 $\%ru_{RW-p.3}$ 等代表了校准链中每个可用 MP 的相对百分比标准不确定度。

c 终端用户 IVD MD 被测量报告值的扩展标准测量不确定度相对百分比，根据以下公式计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru_{cal}^2 + \%ru_{RW-p.6}^2} \dots\dots\dots (7)$$

式中：这里 $\%ru_{RW-p.6}$ 是 IVDMD 基于长期精密度（重复性测量条件下）的相对百分比标准不确定度。

5.2.2 被测量的定义

被测量的定义应包括计量溯源相关的国际单位制计量单位，无论是基本单位还是导出单位。

示例1：

- 1) 基本量：摩尔，千克；
- 2) 导出量：摩尔每立方米（=毫摩尔每升），克每千克。

注1：校准层级结构不同步骤中被测量的量会随着被测物质的变化而变化。被测量的变化通常导致不同的SI报告单位。

示例2：在皮质醇有证一级参考物质纯度估计的质量平衡测量中，杂质（本例中被测量的量）而不是皮质醇的质量分数被确定，物质的纯度以质量分数表示，单位 g/kg。对于在皮质醇 IVD MD 校准层级结构中较低水平使用的其他 RM_s，如二级 RM_s（例如 CRM_s）或制造商工作校准物，皮质醇（在血清或其他体液中）的物质的量浓度被测量，测量结果以适当的国际单位（μmol/L）表示。

示例3：对于复杂的被测量，例如人血清中的特定蛋白质（例如白蛋白），在校准层级结构最高水平的被测量通常是完整蛋白质的纯度（例如质量分数，mg/g）。在校准层级结构的其他较低水平，被测量通常是特定抗原表位或感兴趣蛋白质中衍生的肽的物质的量浓度。这种情况下，在层级结构不同水平上的被测量是不同的，层级结构中不同 RM_s 的赋值将用不同 SI 单位表示。

注2：一些可测量的量不能用国际单位制的七个基本量来表示，但具有计数的性质[38]。例如特定分子的数量（即计数）、特定细胞或生物分子单元的数量（例如特定核酸序列的拷贝数或特定脂蛋白颗粒的数量）。对被计数的量的完整描述非常重要。

示例4：每单位体积中的 CD4 细胞数[40]。

示例5：每单位体积中的已定义 KRAS 核酸序列的拷贝数[41]。

注3：通过适当的、经确认的计数MPs（见ISO 20391、ISO 20395和[38]、[42]）建立计数到SI的溯源性。

5.2.3 选择 RMPs

一级RMP和其他适用的MPs（见图1p. 1, p. 2）应基于证实具有预期用途性能的测量原理，提供计量溯源到SI单位并具有最小测量不确定度的测量。在一个给定的时间内，可存在一个以上的一级RMP，用于给一级校准物给定类型的量赋值。由两个或两个以上一级RMP为给定被测量的赋值在一定置信水平下的规定不确定度内不得有显著差异。

注：计数（基于枚举）MPs可形成一级RMP的基础，但需详细说明被测量、确定计数的选择性和完整性，及规定测量不确定度

示例1：不需要校准标准的两个用于 DNA 拷贝数浓度的计数 MP_s 是流式细胞计数(FCM)和数字聚合酶链反应(dPCR)。

示例2：不需要校准标准的细胞数浓度的两个计数 MP_s 是显微镜计数和流式细胞仪计数。

5.2.4 一级 RMs

选择的一级RM（参见图1，m.1）应是测量单位可获得的最佳体现，且具有最小可实现的相对标准测量不确定度（在图1中用缩写 $\%r_{u_{ref}}$ 表示）。一级RM应直接由一个一级RMP或适合用途的MP赋值，对纯物质进行鉴定和/或纯度评估，如qNMR、质量平衡法、基因测序。一级RM的赋值和文件化应符合ISO15194。

注：一级RM（见图1，m.1）通常高度纯化，含有物理化学定义明确的分析物，评估其稳定性、成分完整性，并附有证书（即CRM）。

示例1：NIST 的 β -D-葡萄糖参考物质 SRM 917b；物质中的 β -D-葡萄糖的质量分数为 997.0mg/g，扩展测量不确定度为 0.2mg/g。（被测量是结晶葡萄糖物质中的 β -D-葡萄糖的质量分数，以 mg/g 表示）。

示例2：NIST 的胆固醇参考物质 SRM 911b；质量分数为 0.998 ± 0.001 ，其中纯度和不确定度基于认证过程中对该 CRM 的大量分析测试的科学判断和评估。给出的不确定度近似于认证值的两倍标准偏差。（扩展不确定度为 0.001，包含因子 $k=2$ ，包含概率约为 0.95）。

5.2.5 一级校准物

一级校准物（见图1，m.2）应由一级参考物质[见图1，m.1]制备并由一级RMP（见图1，p.2）赋值。

注：一级RMP通常是重量分析法，在称量质量的适当溶剂中溶解称量质量的一级RM。

示例：可通过重量法溶解纯尿酸 CRM 如 SRM 913b 在溶剂中制备尿酸的一级校准物，该 CRM 由 NIST 赋值，纯度物质中尿酸的质量分数认证值为 0.998 kg/kg，扩展不确定度（包含概率 95%， $k=2$ ）为 0.002 kg/kg。

5.2.6 为二级 RM 或校准物赋值

应使用被测量的适当RMP（见图1，p.3）为具有复杂基质的二级校准物或二级RM赋值（见图1，m3）。对于被测量的RMP文件（见图1，p3），ISO 15193的要求应适用。

注：当有一个以上RMP或有多个参考实验室能够运行相同MP测试被测量，EQA项目如IFCC检验医学参考（校准）实验室外部质量评估项目可以提供关于不同RMP和不同参考实验室之间等效性的有用信息。

5.2.7 二级参考物质的互换性

二级校准物或二级RM（见图1，m3）应在互换性评估研究中被确定与人体样本可互换。

注：进行互换性研究参见CLSI EP30-A和其他发表的建议。

示例：冰冻人血清肌酐参考物质 NIST SRM 967a，具有两个独立小瓶，认证值分别为 0.0749mmol/L 和 0.3427mmol/L，是适于用作二级校准物的可互换参考物质的一个示例（见图 1，m3）。被测量为冰冻人血清中肌酐的物质的量浓度，单位为 mmol/L。该物质每一水平的认证浓度值基于同位素稀释液相色谱/质谱法（ID LC/MS）。

5.2.8 制造商的选定 MP

制造商的选定MP（见图1，p.4）应包括一个测量系统，该系统被一个或多个（可互换的）校准物或 RMs（见图1，m.3）校准。

示例：对于血浆中皮质醇的浓度，同位素稀释气相色谱-质谱法（ID-GC/MS）可作为选定 MP。

5.2.9 工作校准物

制造商的工作校准物（见图1，m.4）应由制造商的选定MP（见图1，P4）赋值或（取决于工作校准物的互换性）由RMP（见图1，p.3）赋值。二级（工作）校准物（见图1，m4）应在比较制造商选定MP（见图1，p.4）和制造商常设MP（见图1，p.5）的互换性评估研究（见4.5.5）中确定与人体样本互换，如果校准层级结构中的步骤（见图1，m.3）和（见图1，p.4）省略，则在比较RMP（见图1，p.3）和制造商常设MP（见图1，p.5）的互换性评估研究（见4.5.5）中确定与人体样本互换。

注1：制造商工作校准物（见图1，m4）有时被称为“制造商主校准物”、“内部校准物”或“主校准物批次”

注2：制造商的工作校准物通常是一种基体类似于拟由终端用户 IVD MD 测量的人体样本的物质。

注3：制造商通常使用临床样本盘或一系列人体临床样本池作为工作校准物。

5.2.10 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图1，p5）应是由一个或多个制造商工作校准物或其他可互换基质校准物校准，并确认了分析选择性的MP。

5.2.11 制造商终端用户校准物

制造商终端用户校准物（见图1，m. 5）应由制造商常设MP（见图1，p5）或制造商选定MP（见图1，p 4）赋值，并用于校准终端用户的IVD MD（见图1，p6）。

5.2.12 终端用户校准物赋值的 u_{cal}

终端用户校准物（见图1，m. 5）赋值的 u_{cal} 应由制造商估计（见4.7），包括所有适当的较高级别的不确定度，如一级RM（见图1，m1）赋值的不确定度（ u_{Ref} ）和校准层级结构中每个连续MPs的不确定度，包括制造商常设MP（见图1，p5）。

5.2.13 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图1，p. 6）应描述由一个或多个终端用户校准物校准的测量系统。该MP是校准层级结构中定义被测量的最终MP，用于检查人体样本并生成被测量的最终测量值，终端用户将估计报告值的合成标准测量不确定度，考虑在所定义的校准层级结构中每个高级步骤中产生的所有已知测量不确定度。

5.3 一级 RMP 定义被测量的情况

5.3.1 一般注意事项

图2描述了一种被测量由一级RMP定义（计量溯源到SI单位）的模型校准层级结构。对于这些类型的被测量，没有经过认证的一级参考物质。在这种情况下，以人体血清（或其他体液）中酶的催化活性浓度的一些可测量的校准层级结构为例，SI的计量溯源性基于明确定义和被国际认可的RMPs。5.3.2至5.3.11详述了在描述这些校准层级结构中要说明的特征。

注：某些凝血因子也可通过测量其在血液或血浆中的催化活性浓度来检查，例如因子VIII[45]。

适用。

a. [m.3]参考物质的相对百分比合成赋值不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru_{m.3} = \sqrt{\%ru_{c.p.1}^2 + \%ru_{RW-p.3}^2} \dots\dots\dots (8)$$

式中：

$\%ru_{c.p.1}^2$ 是[p. 1]高级MPs的相对百分比合成标准测量不确定度，与温度、容量、分光光度法、pH、时间、长度等相关；

$\%ru_{RW-p.3}$ 是重复性条件下MP[p. 3]的相对百分比标准偏差（CV%）。

b.根据以下公式计算的 IVD MD 校准物[m.5]的相对百分比合成赋值不确定度：

$$\%ru_{cal} = \sqrt{\%ru_{m.3}^2 + \%ru_{RW-p.4}^2 + \%ru_{RW-p.5}^2} \dots\dots\dots (9)$$

式中：

$\%ru_{RW-p.4}, \%ru_{RW-p.5}$ 代表校准层级中每个适用 MP 的相对标准不确定度百分比。

c.被测量与终端用户 IVD MD 报告值的扩展标准测量不确定度相对百分比，根据以下公式计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru_{cal}^2 + \%ru_{RW-p.6}^2} \dots\dots\dots (10)$$

式中： $\%ru_{RW-p.6}$ 是基于长期精度（测量重复性条件）的 IVD MD 的相对标准不确定度百分比。

5.3.2 被测量的定义

被测量的定义应包括计量溯源相关的国际单位制计量单位，无论是基本单位还是导出单位。

示例：对于酶的催化浓度，相关的导出量包括：摩尔每秒每立方米（ $\text{mol}^{-1} \text{m}^{-3}$ ），每升卡塔尔（ katL^{-1} ）。

注1：“催化浓度”量的类是组分催化活性（以katal（或摩尔每秒）表示）除以取样的（原始）系统体积（以立方米表示）。

注2：在检验医学中，分母可选择为“升”，给出不同的导出单位“katal/L”，符号表达 $\text{kat L}^{-1} = \text{kat/L} = \text{mol s}^{-1} \text{L}^{-1} = (\text{mol/s})/\text{L}$ 。

注3：使用的另一个不同单位基于催化活性单位“酶单位”（或“国际单位”），用符号U表示，换算公式为 $1 \text{ U} = 1 \mu\text{mol min}^{-1} = 16667 \times 10^{-9} \text{ kat}$ 。因此， $1 \text{ U/L} = 16667 \times 10^{-9} \text{ kat/L}$ 。测量单位与MP无关。

5.3.3 定义被测量的高级 RMP

定义被测量的高级（一级）RMP（见图2，p. 3）应使用由各种适合用途的一级RMP（见图2，p. 1）校准的测量系统，如重量法、温度测定法、容量法、分光光度法、电位法、时间、长度（如适用）。

注：根据物质的量咨询委员会（CCQM）的定义，没有一级校准物的情况下，需要一套直接应用于测量系统的一级测量方法（见图2，p. 1），以实现一级RMP（图2，p. 3）的SI溯源标准化。

5.3.4 一级 RMP 和被测量的定义

对于酶催化浓度的被测量，一级RMP（见图2，p. 3）是被测量定义的组成部分。因此，一级RMP（图2，p. 3）应详细说明设备、试剂、反应条件和依据测量信号进行的计算，以便RMP可在拟开展测量的任何合格实验室中复现。

注：催化浓度测量结果仅在相同条件下测量酶活性的不同实验室之间具有可比性。因此，一个酶的被测量不能仅仅描述量的类（如催化浓度）、酶和体系的名称，还需要规定的MP，特别是被测反应的指示剂成分。在校准层级结构的顶部，一级RMP是被国际公认的。

示例：“根据 IFCC RMP 通过 NADP+转化速率测量肌酸激酶”[46]

5.3.5 一级 RMP 文件

校准层级结构中的一级RMP（图2中描述为p. 3）文件应符合ISO15193的要求。此外，被测量的一级RMP说明应包括以下信息（如适用）：

- a) 底物种类及其浓度；
- b) 活化剂或抑制剂及其浓度；
- c) 催化反应的方向；
- d) 指示剂反应；
- e) 缓冲体系和 pH 值；
- f) 样本的体积分数；
- g) 启动试剂溶液的体积分数；
- h) 测量温度；
- i) 孵育时间；
- j) 试剂空白；
- k) 用于启动反应的物质；
- l) 延迟时间；
- m) 测量间隔；
- n) 测量波长；
- o) 光学带宽；
- p) 光径长度；
- q) 数据点分析的回归线类型。

5.3.6 二级参考物质赋值

应使用被测量的一级RMP（见图2，p3）为具有复杂基质的二级校准物或二级RM（见图2，m. 3）赋值。

注：此类二级参考物质或校准物（见图2，m. 3）通常有一个类似于终端用户常规MPs测量的人体样本的基质，以提高这些物质在校准层级中用于低级MPs时可与人体样本互换的可能性。人体样本盘或样本池是在这种情况下适用的二级RM类型（见m. 3），取决于特定酶被测量的生化特性（例如稳定性）。

示例：ERM-AD457/IFCC，来自欧盟委员会联合研究中心健康，消费者和 RMs 部门，其天冬氨酸转氨酶催化活性浓度已通过认证，并在 JCTLM 中列出。互换性研究表明，在 11 个可用 IVD MDs 与 RMP 的比对试验中，该物质在 5 个 IVD MDs 上表现出与人体血清样本的等效性。

5.3.7 制造商选定 MP

制造商选定MP（见图2，p4）应定义由一个或多个二次RMs或二级校准物（见图2，m. 3）校准的MP，并用于为制造商的工作校准物赋值（见图2，m. 4）。

注：二级参考物质（见图2，m. 3）具有带相关不确定度的认证值，并由校准实验室使用适合用途的一级RMP赋值。

5.3.8 制造商工作校准物

制造商工作校准物（见图2，m. 4）应由制造商选定MP（见图2，p4）赋值，或（取决于工作校准物的互换性）由被测量的一级RMP（见图2，p. 3）赋值。二级（工作）校准物（见图2，m. 4）应在互换性评估研究（见4.5.5）中与人体样本可互换，这些互换性研究通过比较制造商选定MP（见图2，p. 4）和制造商常设MP（见图2，p. 5），或在步骤m. 3和p4从校准层级结构中省略时比较RMP（见图2，p. 3）与制造商常设MP（见图2，p. 5）来开展。

5.3.9 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图2，p. 5）应定义由一个或多个制造商的工作校准物（见图2，m. 4）或更高类型的校准物校准的MP，并被验证其分析选择性。

5.3.10 制造商的终端用户校准物

制造商的终端用户校准物（见图2，m. 5）应由制造商常设MP（见图2，p. 5）赋值，并用于校准终端用户的IVD MD。终端用户校准物（见图2，m. 5）赋值的 u_{cal} 应由制造商估算（见4.7），除了校准层级结构中每个连续MPs包括制造商常设MP（见图2，p5）的不确定度，还包括所有适当的上级不确定度。

5.3.11 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图2，p. 6）应描述由一个或多个终端用户校准物校准的测量系统。该MP是已定义被测量校准层级结构中的最终MP，用于检查人体样本并生成被测量的最终测量值，终端用户将估计报告值的合成标准测量不确定度，考虑所有已知的在定义的校准层级结构中每个高级步骤贡献的测量不确定度。

5.4 由特定一级校准物校准的 RMP 定义被测量的情况

5.4.1 一般注意事项

图3中描述了由RMP定义被测量的校准层级结构，该RMP使用特定的一级校准物（具有SI的溯源性）校准。在这种情况下，RMP检测作为被测量组成部分的量（例如肽片段或表位），而不是要测量的量的整个分子结构。5.4.2–5.4.10详述了在描述这些校准层级结构中要说明的特征。

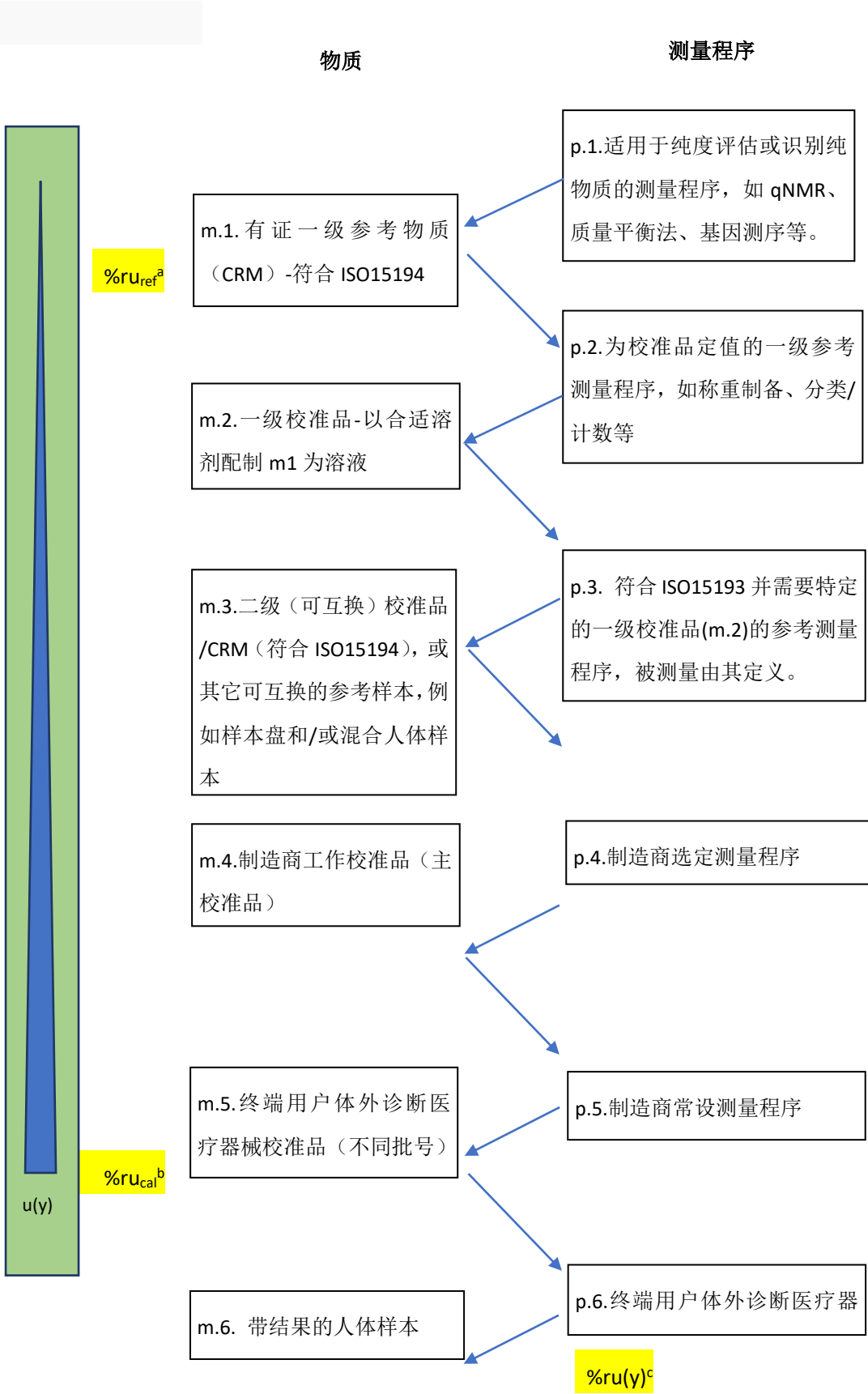


图3 校准层级—由特定一级校准物校准的 RMP 定义被测量；溯源到 SI 单位

a 一级 RM[m.1]赋值相对百分比标准不确定度

b IVD MD 校准物[m.5]赋值相对百分比合成不确定度，根据以下公式：

$$\%ru_{cal} = \sqrt{\%ru_{ref}^2 + \%ru_{RW-p.2}^2 + \%ru_{RW-p.3}^2 + \%ru_{RW-p.4}^2 + \%ru_{RW-p.5}^2} \dots\dots\dots(11)$$

式中： $\%ru_{RW-p.2}$ ， $\%ru_{RW-p.3}$ 等，代表校准层级结构中每个适用 MP 的相对标准不确定度百分比。

c 终端用户 IVD MD 被测量报告值的相对百分比合成标准测量不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru_{cal}^2 + \%ru_{RW-p.6}^2} \dots\dots\dots(12)$$

式中： $\%ru_{RW-p.6}$ 是基于长期精度（测量重复性条件）的 IVD MD 的相对标准不确定度百分比。

5.4.2 被测量的定义

因其对作为被测量一部分的特定表位或分子结构的选择性，使用特定一级校准物（见图3，m.2）校准的高级RMP（见图3，p.3）定义被测量。

示例：在 IFCC 的糖化血红蛋白（HbA1c）的参考测量系统中，被测量被定义为全血中糖化血红蛋白（HbAI）中糖化 β 链的 N-末端缬氨酸或 ϵ 氨基酸残基相对于非糖化血红蛋白（HbA0）中非糖基化 β 链的 N-末端缬氨酸或 ϵ 氨基酸残基的摩尔分数。分析物被定义为在 β 链的一个或两个 N-末端缬氨酸和 ϵ 氨基酸上不可逆糖基化的血红蛋白（Hb）。

5.4.3 一级参考物质的赋值

一级RM（见图3，m1）应为一个或多个MPs赋值（用于确认纯物质的特性和纯度）（见图3，p.1.）。选择的MPs的性能应确保一级RM赋值具有可实现的最小相对标准测量不确定度（图3中用缩写 $\%ru_{ref}$ 表示）。

5.4.4 一级校准物的赋值

一级校准物（见图3，m.2）应由一个或多个一级RMP（如重量分析法）赋值（见图3，p2）。一级RM（见图3，m.1）的选择，一级校准物（见图3，m.2）的制备和赋值，与RMP（见图3，p3）一起，对被测量的定义至关重要。

示例1：在 IFCC 的糖化血红蛋白（HbA1c）参考测量系统中，对于用于 RMP（见图3，p3）校准的一级校准物（见图3，m.2）的赋值，混合物由纯 HbA1c 和纯 HbA0 制成，它们已通过阳离子交换和亲和色谱分离，并用毛细管等电聚焦和电喷雾电离质谱进行了表征[48]。

示例2：通过均相免疫分析法定量测量 C 反应蛋白（CRP）依赖于分析物的低聚状态[51]。一种基于检测 CRP 单肽的传统参考方法不能区分 CRP 的低聚状态。为了排除由于 RM 与预期人体样本中的蛋白质低聚状态差异引起的偏差，应独立确定一级 RM 和校准物中的单体占比。

5.4.5 校准层级结构中 RMP 的选择和预期用途

应使用RMP（见图3，p3）（由一级校准物（见图3，m.2）校准来定义被测量）为具有复杂基质的二级校准物或二级RM（见图3，m.3）赋值。二级校准物或二级RM（见图3，m.3）应在为其赋值的初始MP（见图3，p3）和随后为制造商的工作校准物（见图3，m.4）赋值的MP（见图3，p4）之间，与人体样本可互换。

示例：在 IFCC 的糖化血红蛋白（HbA1c）参考测量程序中，有两个 RMP 可选择性地测量糖化血红蛋白（HbA1c） β 链的糖基化 N 端残基。血红蛋白被蛋白质内切酶水解成肽段。用高效液相色谱法（HPLC）分离、质谱法或毛细管电泳法测定血红蛋白 β 链上的糖基化和非糖基化 N 端肽段。

5.4.6 制造商选定 MP

制造商选定MP（见图3，p.4）应定义一个由一个或多个二级校准物或二级RM（见图3，m.3）校准的测量系统。其主要作用是将正确度传递给制造商工作校准物（见图3，m.4）。因此，选择本MP的部分原因是校准物（见图3，m.3和/或m.4）可与人体样本互换。

注：这些二级RMs或二级校准物通常具有类似于终端用户IVD MD测量的人体样本的基质，以提高这些RM可与人体样本互换的可能性，有助于确保其适用于拟校准的MPs（即图3，p.4和/或p5）

5.4.7 制造商工作校准物

制造商的工作校准物（见图3，m.4）应由制造商选定MP（见图3，p4）赋值。校准物质（见图3，m.4）应具有与预期人体样本的互换性，以帮助确保其适用于制造商选定MP（见图3，p4）和待校准的程序，即制造商常设MP（见图3，p5）。

注：制造商的工作校准物通常是一种基质类似于终端用户IVD MD预期测定人体样本的物质，例如人体样本盘或系列人体样本池。

5.4.8 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图3，p.5）应定义由一个或多个制造商工作校准物（见图3，m.4）或更高类型的校准物校准的MP，并被验证其分析选择性。

5.4.9 终端用户 IVD MD 校准物

制造商的终端用户IVD MD校准物（见图3，m.5）应由制造商常设MP（见图3，p.5）赋值，用于校准终端用户IVD MD。终端用户IVD MD校准物（见图3，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商估算（见4.7），除了校准层级结构中每个连续MPs包括制造商常设MP（见图3，p5）的不确定度，还包括所有适当的上级不确定度。

5.4.10 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（图3，p.6）应描述由一个或多个终端用户校准物校准的测量系统。该MP是已定义被测量校准层级结构中的最终MP，用于检查人体样本并生成被测量的最终测量值，终端用户将估计报告值的合成标准测量不确定度，考虑所有已知的在定义的校准层级结构中每个高级步骤贡献的测量不确定度。

5.5 由国际约定校准物定义被测量的情况

5.5.1 一般注意事项

有国际约定校准物（见图4，m.3）定义被测量并符合ISO 15194要求的情况应适用于图4中所述的校准层级结构。对于这类可测量的量，没有RMP（见图4，p2），没有一级RMs（见图4，m.1）或一级校准物（见图4，m.2），不能溯源到SI单位。国际约定校准物（见图4，m.3）的赋值是由国际协议赋值方案（见图4，p3）赋予被测量的任意值，构成特定被测量的最高计量溯源性。5.5.2至5.5.9详述了在描述这些校准层级结构中要说明的特征。

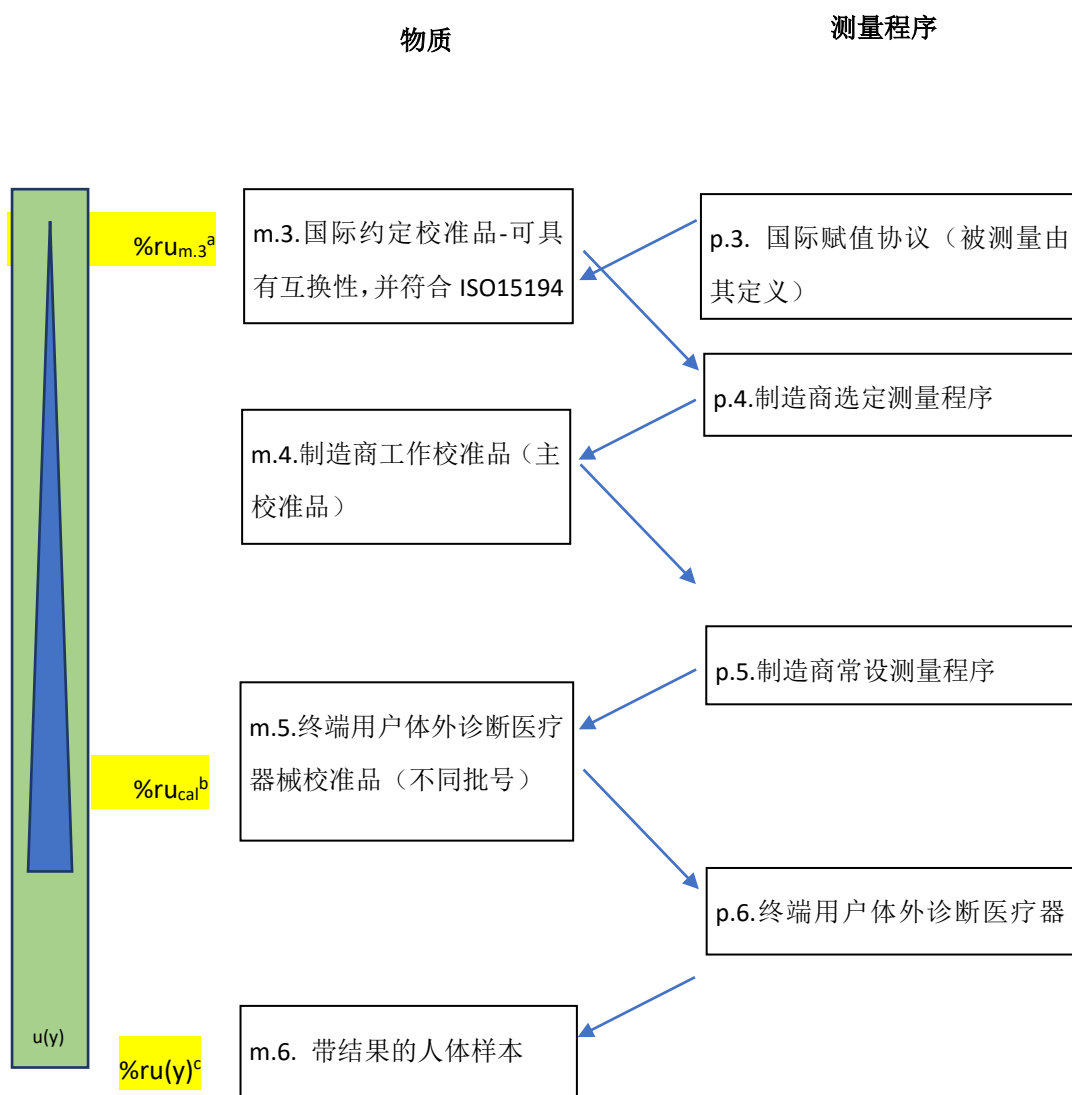


图 4 校准层级一由为国际约定校准物（符合 ISO15194；没有溯源到 SI 单位）赋值协议定义的被测量。
m.1、m.2、p.1、p.2 不适用。

a RM[m.3]赋值的相对百分比合成不确定度,根据以下公式计算:

$$\%ru_{m.3} = \%ru_{RW-p.3} \dots\dots\dots(13)$$

式中：% $u_{Rw-p.3}$ 是重复性条件下 MP 的相对百分比标准偏差（CV%），即国际约定校准物（m.3）赋值国际方案的不确定度。

b IVD MD 校准物[m.5]赋值相对百分比合成不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru_{cal} = \sqrt{\%ru_{m.3}^2 + \%ru_{Rw-p.4}^2 + \%ru_{Rw-p.5}^2} \dots\dots\dots(14)$$

式中： $\%u_{RW-p.4}$ ， $\%u_{RW-p.5}$ 代表校准层级结构中每个适用 MP 的相对标准不确定度百分比。

C终端用户 IVD MD 被测量报告值的相对百分比合成标准测量不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru_{cal}^2 + \%ru_{RW-p.6}^2} \dots\dots\dots (15)$$

式中：%ru_{RW-p.6} 是基于长期精度（测量重复性条件）的 IVD MD 的相对标准不确定度百分比。

5.5.2 国际约定校准物-物质说明

国际约定校准物（见图4，m.3）应为含有被测量的制备物（见3.17）。在适当的情况下，由所提供物质制备的校准物应具有与拟通过IVD MDs测量的人体样本相似的基质，以使RM（s）（见图，m.3）更可能与MPs（例如[图4，p3，p.4和/或p.5]）中的人体样本互换，它们将在定义的校准层级结构中进行校准。

注1：被测量通常以良好表征的形式存在，并且通常包含在类似于由终端用户IVD MD测量的人体来源样本的基质中。

示例：一种国际约定校准物，其基质与拟通过特定 IVD MD 测量的人体来源的样品非常相似（例如，混合血清、混合尿液）。

注2：国际约定校准物有时不以适合直接用作MP中的校准物的形式提供。一些国际约定校准物以粉末或冻干品形式提供，使用前需要用适当的稀释剂稀释。在某些情况下，校准物的提供者在使用说明书中包括关于制备和稀释的具体说明。

注3：国际约定校准物可以是单一物质，也可以是多个物质，例如一个样本盘或一系列样品池，每个含有不同量的被测量。

5.5.3 国际约定校准物的赋值

国际协议方案（见图4，p.3）用于为国际约定校准物（见图4，m.3）的被测量赋值。

注1：方案的一个例子是国际约定校准物中被测量的平均值（去除异常值后）由一组经鉴定具有适当性能特征的MPs确定的计划。性能特性适用性的确定通常基于一组人体样本的测量结果，尤其要考虑的有不精密度、选择性、相关性、在使用候选国际约定校准物重新校准程序后程序之间差异的减少，以及其他关键影响量。

注2：世卫组织生物标准化专家委员会（ECBS）建立了称为“国际标准（IS）”（以前称为“国际参考制剂（IRP）”）的国际生物RMs，用于生物程序和免疫程序。对于这些物质的第一批，“国际单位”定义为任意指定量的物质，并以特定的生物活性来表征。随后的批次通过实验室间协作测量与之前的物质比较进行校准。一个系列中的批次由“1st IS”、“2nd IS”等来表示。这种RM的赋值，即使是高度纯化的，也与专用的生物MP（或其他国际约定协议）有关，而没有溯源到SI单位。因此，这种物质不能被称为一级RMs。这些国际约定RMs只能用作IVD MDs的校准物，前提是该物质是基于与预期医学用途相关的量的明确定义开发的，并且具有IVDMDs校准可接受的不确定度。

5.5.4 国际约定校准物的互换性

国际约定校准物应在一定数量的与校准物预期用途一致的不同IVD MDs上验证与人体样本的互换性。国际约定校准物的提供者，应在物质首次用于预期用途前进行互换性评估。定义特定IVD MD的校准层级结构的制造商根据需要负责进行任何额外的互换性评估，以确保所选的国际约定校准物适用于指定的IVD MD（如适用）。

注1：在国际约定校准物（或任何其他校准物）中使用类似人体样本的基质并不保证所得到的校准物实际上是具有互换性的物质。

注2：可在CLSI EP30-A和其他已发布的建议[35]–[37]中找到互换性评估的执行方案。

注3：选择参与互换性研究的MPs时，要考虑市场份额、可用IVD MDs之间的技术差异等因素。

5.5.5 制造商选定 MP 的校准和选择

应使用国际约定校准物（见图4，m. 3）校准制造商选定MP（见图4，p4）。制造商选定MP（见图4，p. 4）应定义为一个由一个或多个国际约定校准物校准的测量系统。适当校准后，选定MP用于为制造商工作校准物（见图4，m. 4）赋值。

5.5.6 制造商工作校准物的特性和赋值

制造商工作校准物（见图4，m4）应由制造商选定MP（见图4，p4）赋值。制造商工作校准物（见图4，m. 4）应在制造商选定MP（见图4，p4）和制造商常设MP（见图4，p5）上证明与预期人体样本的互换性。

注：制造商的工作校准物通常是一种基体类似于终端用户IVD MD测量人体样本的物质。在某些情况下，制造商工作校准物由一个样本盘或一系列人体样本池构成。

5.5.7 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图4，p. 5）应定义为由一个或多个制造商的工作校准物（见图4，m. 4）或更高层次的校准物（如国际约定校准物（见图4，m. 3））校准的MP，并被验证其分析选择性。

5.5.8 终端用户 IVD MD 校准物

终端用户IVD MD校准物（见图4，m. 5）应由制造商常设MP赋值，并用于终端用户IVD MD的校准（见图4，p6）。终端用户IVD MD校准物（见图4，m. 5）赋值的 u_{cal} 应由制造商估算（见4.7），除了校准层级结构中每个连续MPs包括制造商常设MP（见图4，p5）的不确定度，还包括所有适当的上级不确定度。

5.5.9 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图4，p6）应描述由一个或多个终端用户校准物校准的测量系统。该MP是已定义被测量校准层级结构中的最终MP，用于检查人体样本并生成被测量的最终测量值，终端用户将估计报告值的合成标准测量不确定度，考虑所有已知的在定义的校准层级结构中每个高级步骤贡献的测量不确定度。

5.6 国际一致性方案支持的计量溯源性情况

5.6.1 一般注意事项

图5中所述的校准层级结构应适用于人体样本中的被测量由国际一致性方案定义的情况；没有国际认可的RMPs、没有一级RMs、没有约定RMP或RMs，也不能溯源到SI。5.6.2至5.6.5详述了在描述这些校准层级结构中要说明的特征。

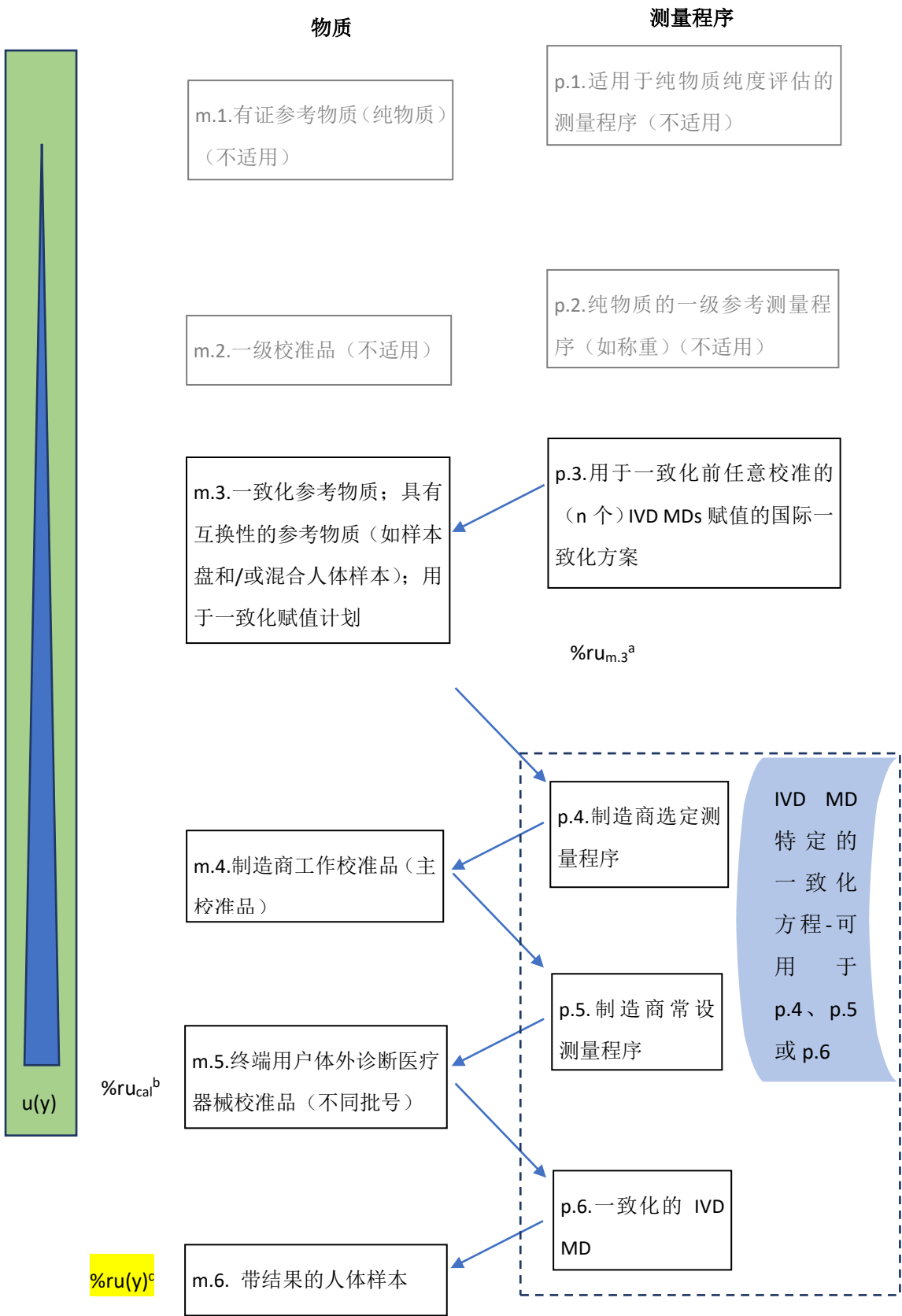


图5 校准层级—由国际一致化方案定义的被测量（无 CRM；没有溯源到 SI 单位）。m.1 和 m.2，及 p.1 和 p.2 不适用。

a RM[m.3]赋值的相对百分比合成不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru_{m.3} = \%ru_{RW-p.3} \dots\dots\dots (16)$$

式中： $\%ru_{RW-p.3}$ 是重复性条件下 MP 的相对百分比标准偏差（CV%），即一致性赋值方案的不确定度。

b IVD MD校准物[m.5]赋值相对百分比合成不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru_{cal} = \sqrt{\%ru_{m.3}^2 + \%ru_{RW-p.4}^2 + \%ru_{RW-p.5}^2} \dots\dots\dots (17)$$

式中： $\%ru_{RW-p.4}$ ， $\%ru_{RW-p.5}$ 代表校准层级结构中每个适用 MP 的相对标准不确定度百分比。

C终端用户 IVD MD被测量报告值的相对百分比合成标准测量不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru_{cal}^2 + \%ru_{RW-p.6}^2} \dots\dots\dots (18)$$

式中： $\%ru_{RW-p.6}$ 是基于长期精度（测量重复性条件）的 IVD MD 的相对标准不确定度百分比。

5.6.2 国际一致化方案

被测量的规定国际一致化方案（见图5，p3）应定义校准层级结构的最高计量层级，以期在可实现一致化的终端用户 IVD MDs（见图5，p.6）上得到预期人体样本（见图5，m.6）等同的报告结果。

注：ISO 21151中可找到有关在计量校准溯源层级结构中一致化方案使用和应用的更多细节。

5.6.3 一致化参考物质的赋值

国际一致化方案（见图5，p3）应详细说明为一致化参考物质（见图5，m.3）赋值（任意单位，未溯源到SI单位）的过程。国际一致性方案（见图5，p3）应说明如何使用一致化参考物质来估算参与一致化方案的 IVD MDs（见图5，p6）测试一致化参考物质（见图5，m.3）结果之间的关系。应估计与一致化参考物质赋值相关的测量不确定度 $u_{m.3}$ ，并将其计入特定 IVD MD终端用户校准物的 u_{cal} 估算中。

5.6.4 一致化参考物质的应用

每个 IVD MD制造商应确定并记录该 IVD MD的特定算法，用于（a）为工作校准物或校准物（见图5，m.4）赋值的选定MP（见图5，p.4）；或（b）为终端用户 IVD MD校准物或校准物（见图5，m.5）赋值的常设MP（见图5，p5），或（c）给人体样本（见图5，m.6）的赋值的一致化 IVD MD（见图5，p.6），使 IVD MD得到与参与一致化方案的其他 IVD MD测试人体样本等同的结果。每个 IVD MD制造商定义的 IVDMD 特定一致化算法引入的测量不确定度，除了包含在校准层级结构中适用位置处增量测量不确定度分量的估算中，还包含在终端用户校准物的最终合成测量不确定度 u_{cal} 中。

5.6.5 终端用户 IVD MD

终端用户 IVD MD（见图5，p.6）应描述由一个或多个特定终端用户 IVD MD校准物（见图5，m.5）校准的测量系统。该MP是已定义被测量校准层级结构中的最终MP，用于检查人体样本并生成被测量的最终测量值，终端用户将估计报告值的合成标准测量不确定度，考虑所有已知的在定义的校准层级结构中每个高级步骤贡献的测量不确定度。

5.7 仅溯源至制造商内部定义参考物质的情况

5.7.1 一般注意事项

图6描述的校准链应用于仅溯源到制造商内部任意定义参考物质（见图6，m3）的被测量，无有证纯度参考物质（见图6，m1），无一级校准物（见图6，m2），无RMPs（见图6，p3），无一致化方案，不能溯源到SI单位。5.7.2至5.7.7详述了在描述这些校准层级结构中要说明的特征。

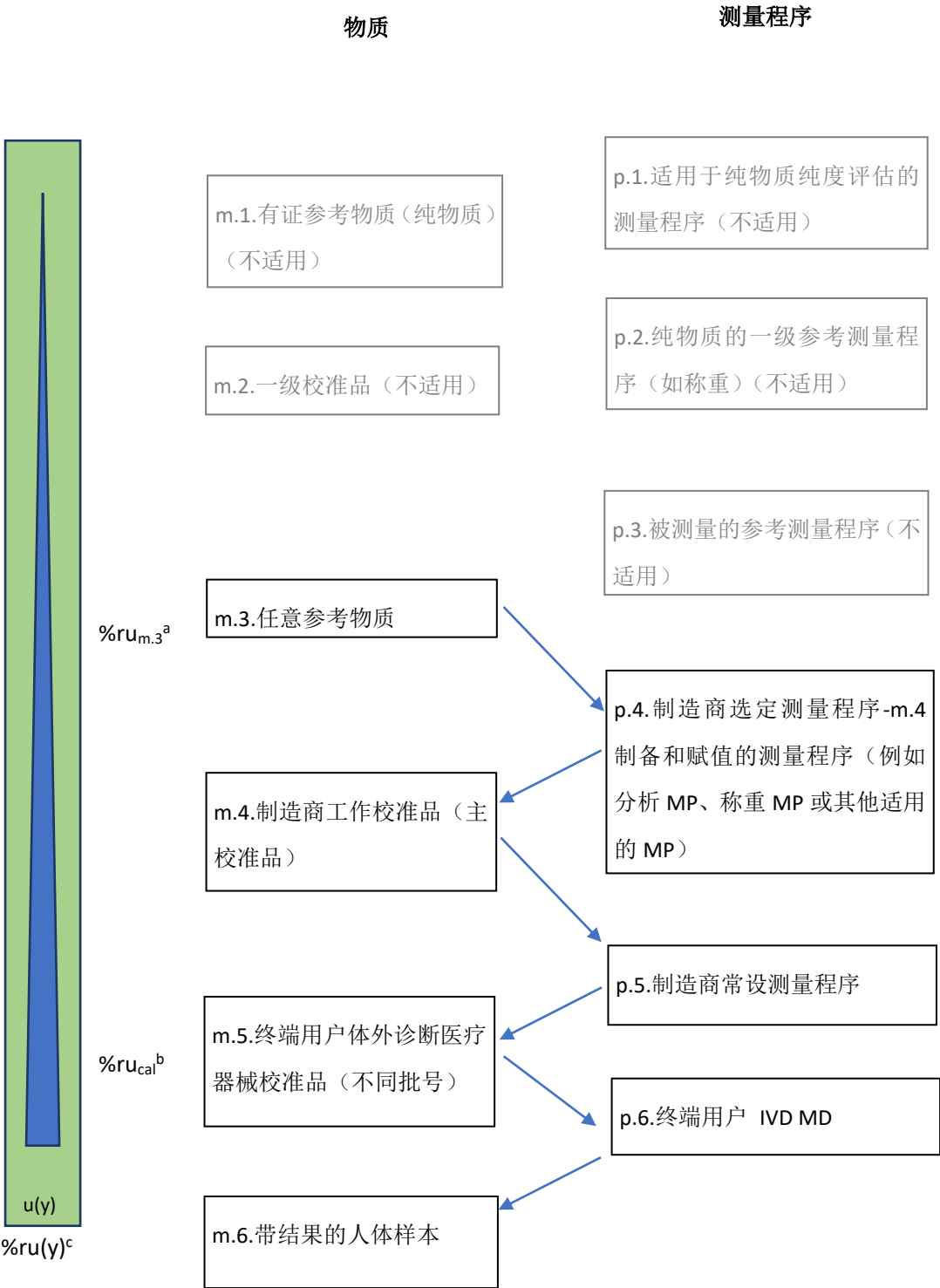


图6 校准层级—由制造商内部任意定义的RMs定义的被测量（无一级RMs或CRMs；无RMP；无一致化方案；没有溯源到SI单位）。m.1和m.2，及p.1、p.2和p.3不适用。

a RM[m.3]赋值的相对百分比合成不确定度

b IVD MD校准物[m.5]赋值相对百分比合成不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru_{cal} = \sqrt{\%ru_{m.3}^2 + \%ru_{RW-p.4}^2 + \%ru_{RW-p.5}^2} \dots\dots\dots (19)$$

式中： $\%ru_{RW-p.4}$ ， $\%ru_{RW-p.5}$ 代表校准层级结构中每个适用MP的相对标准不确定度百分比。

c 终端用户IVD MD被测量报告值的相对百分比合成标准测量不确定度，根据以下公式计算：

$$\%ru(y) = \sqrt{\%ru_{cal}^2 + \%ru_{RW-p.6}^2} \dots\dots\dots (20)$$

式中： $\%ru_{RW-p.6}$ 是基于长期精度（测量重复性条件）的IVD MD的相对标准不确定度百分比。

5.7.2 RMs 的选择

由于这些类型的被测量不存在更高级的RMs和MPs（见图6，m.1、m.2、p.1、p.2、p.3），因此，如果适用，应建立任意RMs（见图6，m.3）作为被测量规定校准层级结构的最高计量层级。

注1：制造商有时建立任意MPs（见图6，p.4）和/或任意RMs（见图6，m.3）作为这些校准层级结构的最高层级，以助于确保此类特定终端用户IVD MDs校准的一致性。

注2：有时从纯化的生物标记物等制备任意参考物质（见图6，m.3），然后用选定MP（见图6，p.4）测量，从而能够进一步校准并给工作校准物（见图6，m.4）赋值。这些工作校准物通常在人体样本基质物质或其他合适的基质中制备，或者由人体样本盘（或池）或“加标”人体样本组成。

5.7.3 制造商选定 MP

如果制造商使用选定MP（见图6，p.4）建立了独立的校准层级结构，且被测量没有RM（比如，取决于紫外吸收等其他特性的MPs，基于计数的测量程序等），所选的MP应为所定义被测量的特定校准层级结构的最高计量层级。

5.7.4 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图6，p.5）应定义一个由制造商工作校准物（见图6，m.4）校准的测量系统，该校准物可以由人体样本盘或样本池构成。常设MP（见图6，p.5）被用来为制造商终端用户IVD MD校准物（见图6，m.5）赋值。

5.7.5 终端用户 IVD MD 校准物

终端用户IVD MD校准物（见图6，m.5）应由制造商常设MP（见图6，p.5）赋值，并用于终端用户IVD MD的校准（见图6，p.6）。终端用户IVD MD校准物（见图4，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商估算（见4.7），除了校准层级结构中每个连续MPs包括制造商常设MP（见图4，p.5）的不确定度外，还包括所有适当的上级不确定度。

5.7.6 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图6，p.6）应描述由一个或多个终端用户IVD MD校准物校准的测量系统。该MP（见图6，p.6）是已定义被测量校准层级结构中的最终MP，用于检查人体样本并生成被测量的最终测量值（见图6，m.6），终端用户将估计报告值的合成标准测量不确定度，考虑所有已知的在定义的校准层级结构中每个高级步骤贡献的测量不确定度。

5.7.7 校准层级结构的记录

根据，对于被测量基于图6所示方案建立计量溯源性的特定IVDMD，包含在制造商技术文件中的校准层级结构文件应包括（基于风险评估结果）对校准层级的性能和复现性至关重要的要素说明和验证的文件，包括但不限于：

- a) 为制备任意 RMs（见图 6，m3，m. 4）或 MPs 的试剂和其他成分（见图 6，p4，p5）而准备、购买、加工或以其他方式获得的原始样本的说明，包括预期在校准层级结构的不同水平作为 RMs（见图 6，m. 3，m. 4）的任何人体样本（或样本池）或其他类型样本。
- b) 适于特定 IVD MD 的每个临床预期用途拟测量的量、任何相关被测量的量和/或影响量的详细说明，以确保后续各批次 RMs（见图 6，m. 3，m. 4）的可重复的人体样本选择和/或样本池的制备。

注1：每个被选为校准盘（见图6，m. 3和/或m. 4）组成的人体样本中的测量量被假定为代表了IVD MD的每个声称预期用途拟测量的量。

- c) 对于在制造商控制下的校准层级结构中的步骤，为拟用作 RMs（见图 6，m. 3、m. 4）的人体样本（或样本池）或其他任意物质赋值的程序和工作说明，包括为确保替代批次校准盘或其他任意 RMs 赋值过程的一致性而采取措施的说明。

注2：制造商进行内部参考物质（见图6，m. 3、m. 4）赋值的方案包括：（a）任意测量单位，（b）通过对浓缩液称重或体积稀释方式的标准添加，（c）使用制造商选定MP直接测量（见图6，p4）（例如，可用的商业MP），或（d）适用于测量技术和分析物类型的其他科学有效的方法。

示例：来自第一个校准盘（见图 6，m. 3）的人体样本子盘通常被用于为后续校准盘赋值。

6 制造商向终端用户提供的标签信息

GB/T29791.2，7.5中给出的要求应适用。

参 考 文 献

- [1]. IEC 60050-300:2001, International Electrotechnical Vocabulary - Electrical and electronic measurements and measuring instruments - Part 311: General terms relating to measurements
- [2]. ISO Guide 31:2015, Reference materials-Contents of certificates, labels and accompanying documentation
- [3]. ISO Guide 35:2017, Reference materials-Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability
- [4]. ISO/IEC Guide 98-3:2008, Uncertainty of measurement -Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)
- [5]. ISO/IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology-Basic and general concepts and associated terms (VIM)
- [6]. ISO 5725-1:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 1: General principles and definitions
- [7]. ISO 9000, Quality management systems-Fundamentals and vocabulary
- [8]. ISO 15189:2012, Medical laboratories-Requirements for quality and competence
- [9]. ISO 15195, Laboratory medicine-Requirements for the competence of calibration laboratories using reference measurement procedures
- [10]. ISO/TR16476:2016, Reference materials-Establishing and expressing metrological traceability of quantity values assigned to reference materials
- [11]. ISO/IEC 17025:2017, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [12]. ISO 17034:2016, General requirements for the competence of reference material producers
- [13]. 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
- [14]. ISO 18153:2003, In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in biological samples-Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned calibrators and control materials
- [15]. ISO 20391-1:2018, Biotechnology-Cell counting -Part 1: General guidance on cell counting methods
- [16]. ISO 20395:2019, Biotechnology-Requirements for evaluating the performance of quantification methods for nucleic acid target sequences-qPCR and dPCR
- [17]. ISO 21151:2020, In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in samples of biological origin-Requirements for international harmonisation protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples
- [18]. CLSI Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples-Approved Guideline. EP09-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2013
- [19]. CLSI Evaluation of Commutability of Processed Samples-Approved Guideline. EP14-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014
- [20]. CLSI Characterization and qualification of commutable reference materials for laboratory medicine-Approved Guideline. EP30-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2010
- [21]. Global Harmonization Task Force (GHTF), Principles of IVD Medical Devices Classification, GHTF/SG1/N045:2008
- [22]. Global Harmonization Task Force (GHTF), Definitions of the Terms Manufacturer, Authorised Representative, Distributor and Importer, Document GHTF/SG1/N055: 2009

- [23].ILAC P10, 01/2013 ILAC Policy on Traceability of Measurement Results. International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC), PO Box 7507, Silverwater NSW 2128, Australia
- [24].OIML VI 2013, Vocabulaire international des termes de métrologie légale (VIML), International Organization for Legal Metrology
- [25].EMONS H et al. , New definitions on reference materials. *Accred QualAssur.* 2006; 10(10):576-578
- [26].
HARMONIZATION.NET.http://www.harmonization.net/media/1004/tool_box_2013.pdf(accessed19/03/2018)
- [27].JOINT COMMITTEE FOR TRACEABILITY IN LABORATORY MEDICINE (JCTLM) FAQs.
<http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-fag.html>accessed 14 April 2016
- [28].JOINT COMMITTEE FOR TRACEABILITY IN LABORATORYMEDICINE (JCTLM).<http://www.bipm.org/jctlm>
- [29].WHO, Guidelines for the preparation, characterization and establishment of international and other standards and reference reagents for biological substances. *Techn Rep Ser* 1990; No.800 (Annex 4):181-214
- [30].PANTEGHINI M., Traceability, Reference Systems and Result Comparability. *Clin Biochem Rev.* 2007;28(3):97-104
- [31].SANDBERG S et al., Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53 (6) : 833-5
- [32].BRAGA F et al. , Verification of in vitro medical diagnostics (IVD) metrological traceability: responsibilities and strategies. *Clin Chim Acta.* 2014; 432:55-61
- [33].BRAGA F et al. , Performance criteria for combined uncertainty budget in the implementation of metrological traceability. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(6):905-12,
- [34].BRAGA F et al. , Defining permissible limits for the combined uncertainty budget in the implementation of metrological traceability. *Clin Biochem.* 2018 Mar 8. pii: S0009-9120(18)30053-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.007. [Epub ahead of print]
- [35].MILLER WG, SCHIMMEL H, REJ R et al. , IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1: General Experimental Design. *Clin Chem.* 2018; 64(3):447-454
- [36].NILSSON G et al., IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 2: Using the Difference in Bias between a Reference Material and Clinical Samples. *Clin Chem.*2018;64(3)455-464
- [37].BUDD JR et al. , IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 3: Using the Calibration Effectiveness of a Reference Material. *Clin Chem.* 2018; 64(3):465-474
- [38].Draft of the ninth SI Brochure, 11 December 2015, <https://www.bipm.org/utis/common/pdf/si-brochure-draft-2016.pdf>,accessed 11/10/2017
- [39].WESTWOOD SW et al. , Mass Balance Method for the SI Value Assignment of the Purity of Organic Compounds. *Anal Chem.* 2013;85 (6) : 3118-3126
- [40].STEBBINGS R et al. , Quantification of cells with specific phenotypes I: Determination of CD4+ cell count per microliter in reconstituted lyophilized human PBMC prelabeled with anti-CD4 FITC antibody. *Cytometry A.* 2015;87 (3) : 244-253.
- [41].WHALE AS, JONES GM, PAVŠIĆ, DREO T, REDSHAW N et al. , Assessment of Digital PCR as a Primary Reference Measurement Procedure to Support Advances in Precision Medicine. *Clin Chem.* 2018; 64 (9), Published June 14, 2018 as doi:10.1373/clinchem.2017.285478

- [42].KAMMEL M et al. , Flow cytometer for reference measurements of blood cell concentrations with low uncertainties. Medical Measurements and Applications (MeMeA) (IEEE 2015) 517-520. DOI: 10.1109/MeMeA.2015.7145258
- [43].Yoo HB et al. , An International Comparison of Enumeration-based Quantification of DNA Copyconcentration Using Flow Cytometric Counting and Digital Polymerase Chain Reaction. Anal Chem. 2016;88 (24) : 12169-12176.
- [44].INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE (IFCC). IFCC External Quality Assessment Scheme for Reference (calibration) Laboratories in Laboratory Medicine(RELA), Rev. 1.3 (2008), http://www.dgkl-rfb.de:81/IFCC_EQAS_ProcManual.pdf
- [45].MOSER KA et al., Chromogenic factor VIII activity assay, Am J Hematol.2014; 89(7):781
- [46].SCHUMANN G et al. , IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37°C. Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase. Clin Chem Lab Med. 2002; 40(6):635-642
- [47].TOUSSAINT B.et al. , Traceability of values for catalytic activity concentration of enzymes: a Certified Reference Material for aspartate transaminase. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(6):795-803
- [48].FINKE A et al., Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med. 1998; 36(5):299-308
- [49].JEPPSSON J-O et al. , Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med. 2002;40 (1) : 78-89
- [50].KOBOLD U et al. , Candidate reference methods for HbA1c based on peptide mapping. Clin Chem.1997;43 (10) : 1944-51
- [51].RZYCHON M et al. , Analysis of the Physicochemical State of C-Reactive Protein in Different Preparations Including 2 Certified Reference Materials. Clin Chem. 2010; 56(9):1475-1482