

中华人民共和国国家标准

GB/T ×××××—××××

体外诊断医疗器械 建立校准物和人样品赋值计量学溯源性的国际一致化方案的要求

In vitro diagnostic medical devices — Requirements for international harmonization protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples

(ISO21151:2020, IDT)

文稿版次选择

××××- ××- ××发布

××××- ××- ××实施

国家市场监督管理总局
中国国家标准化管理委员会

发布

目 次

1 范围 2

2 规范性引用文件 2

3 术语和定义 2

4 缩写术语和符号 5

CV coefficient of variation 5

CV 变异系数 5

IVD in vitro diagnostic 5

IVD 体外诊断 5

MD medical device 5

MD 医疗器械 5

SI Systeme international. 5

SI 国际单位制 5

5 一致化方案的要求 5

Figure 1 shows a flowchart for the main steps in a harmonisation protocol as described in this document. Subsequent subclauses provide the detailed requirements and considerations to implement a harmonisation protocol. Development and implementation of a harmonisation protocol is a collaboration among one or more harmonisation organizations, IVD MD manufacturers and regulatory bodies. 5

图 1 显示本标准所述一致化方案主要步骤的流程图,后续分条款给出实施一致化方案的详细要求和注意事项。一致化方案的建立和实施是一个或多个一致化机构、IVDMD 制造商及监管机构间的一种合作。5

(图 1) 5

6 使用说明中提供的计量学溯源性信息 9

附录 A (资料性附录) 一致化方案工作示例..... 10

参考文献 16

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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。

本文件起草单位：XXXXX

本文件主要起草人：XXXXX

体外诊断医疗器械 建立校准物和人样品赋值计量学溯源性的国际 一致化方案的要求

1 范围

本标准规定了一种由国际团体实施的一致化方案的要求，该方案针对无参考测量程序、无适用有证参考物质或国际约定校准品的情况，旨在实现同种被测量的两种或以上IVD MD结果等效。在此情况下，该一致化方案定义了指定被测量的最高水平的计量学溯源性。

本标准可适用于存在有证参考物质或国际约定校准品但不适用的情况，不适用是因为，例如，它们与人样品不可互换。

注：本标准讨论处理ISO17511:2020 5.6描述的一种情形的赋值和测定值溯源问题。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件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。

ISO 17511:2020，体外诊断医疗器械——生物样品中量的测量——建立校准品和人样品赋值计量学溯源性的国际一致化方案的要求

3 术语和定义

对于本标准，下列术语和定义适用。

ISO和IEC在下列网址保存标准化用术语词库：

ISO 在线浏览平台：见 <https://www.iso.org/obp>

IEC Electropedia：见<http://www.electropedia.org/>

3.1

分份aliquot（等分样品）

取自一个均匀物质的取样误差认为可忽略的已知量。

来源：ISO 11074:2015

3.2

校准验证控制品calibration verification control

制造商提供的与指定IVD MD一起使用的控制品，用以确证使用与该IVD MD配套使用的终端用户校准品能够实现令人满意的校准。

3.3

一致化的 harmonisation

一致化 harmonised

对于检测指定被测量的人样品，在无适用高等级参考物质或参考测量程序情况下，通过在校准等级中应用国际共识方案，实现两种或以上 IVD MD 间的等效测定量值（在临床上有意义的范围内）。

注1：一致化是 ISO 17511:2020 所述的校准等级模式之一，其目的是实现可计量学溯源的人样品量值。

注2：一致化是非 SI 溯源标准化的一种特殊情况，在此情况下，两种或以上 IVDMD 的校准向一种国际一致化方案溯源，该方案定义了指定被测量的最高水平的计量学溯源性，但不具备溯向 SI 的溯源性。

注3：“一致化的”是指两种或以上 IVDMD 已实现一致化（量值等效）的状况。

3.4

一致化参考物质 harmonisation reference material

国际一致化方案中用作校准品的参考物质。

注：这些物质的技术指标包含在一致化方案中。

3.5

国际一致化方案 international harmonisation protocol

一致化方案 harmonisation protocol

在无高等级参考测量程序、无适用有证参考物质或国际约定校准品的情况下，由国际团体实施、旨在实现检测相同被测量的不同 IVDMD 的测定量值等效的标准化过程。

注1：对于一个指定的被测量，当无适宜高等级参考系统组分可用时，一致化方案可用于实现测定值标准化。

注2：一致化方案定义了指定被测量的最高水平的计量学溯源性。

3.6

标准化 standardization

标准化的 standardized

对于检测指定被测量的人样品，每种“标准化的” IVDMD 按规定的与高等级参考标准（物质和/或测量程序）相联系的关系等级进行校准，从而实现两种或以上 IVD MD 间的等效测定量值（在临床上有意义的范围内）。

注1：IVDMD 最好是通过实施可向高等级参考标准溯源的校准系统实现标准化，理想情况是可向 SI 溯源。

注2：不是所有的标准化方式都能使最终测定值可向 SI 溯源，有些可能是实现不同 IVDMD 人样品结果等效的最佳可用手段，当出现可提供 SI 溯源的方式时，这些标准化手段将被取代。

注3：“标准化的”是指两种或以上 IVD MD 已实现人样品结果标准化的状况。

4 缩写术语和符号

CV coefficient of variation

CV 变异系数

IVD in vitro diagnostic

IVD 体外诊断

MD medical device

SI Systeme international.

SI 国际单位制

5 一致化方案的要求

图1 显示本标准所述一致化方案主要步骤的流程图，后续分条款给出实施一致化方案的详细要求和注意事项。一致化方案的建立和实施是一个或多个一致化机构、IVDMD 制造商及监管机构间的一种合作。

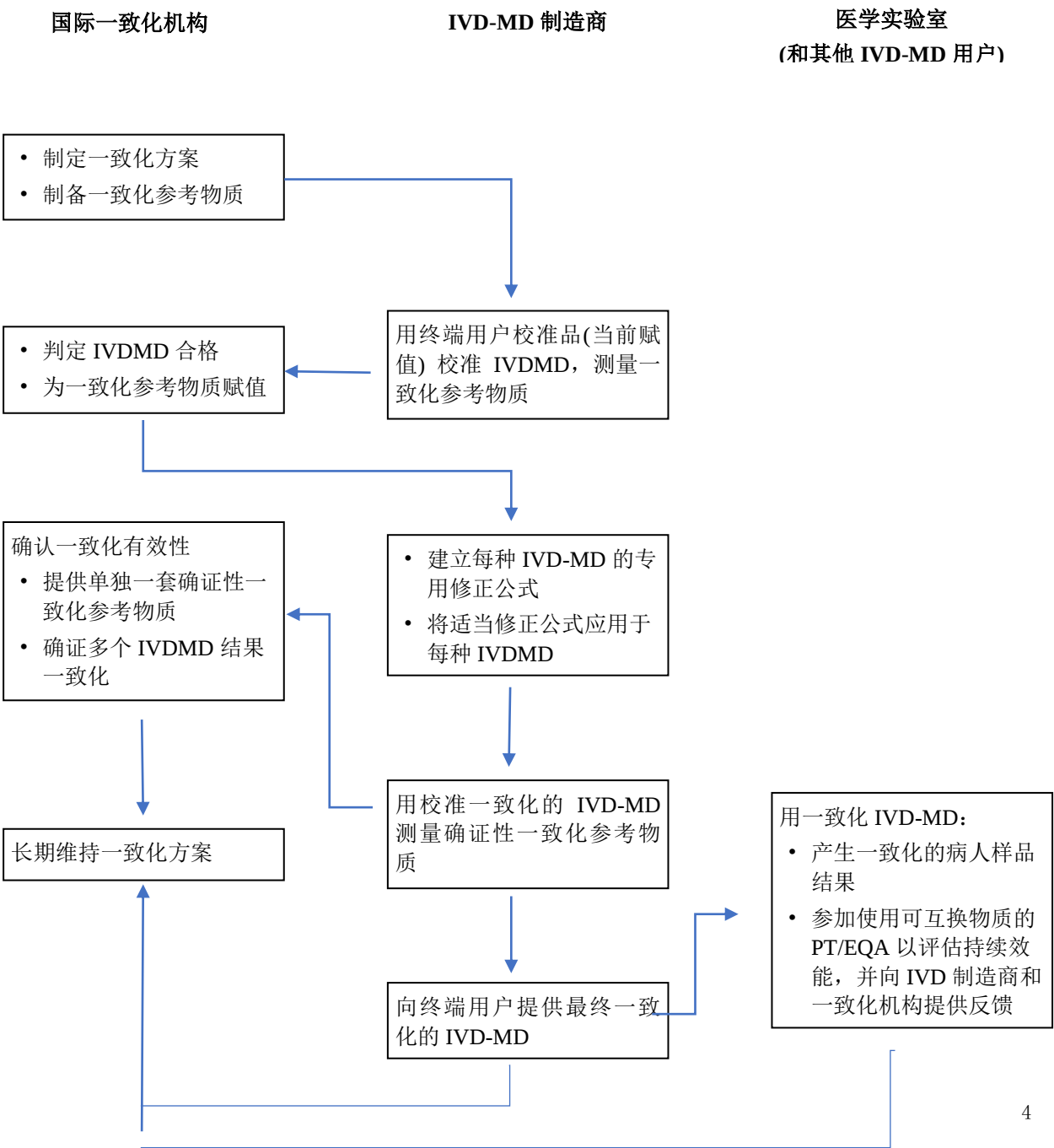


图 1——一致化方案步骤流程图

5.1 被测量的描述

应按 ISO 17511:2020 4.2 所述定义被测量。

5.2 不同 IVDMD 间结果一致性的指标

5.2.1 应根据基于这些结果所做决定的医学有用性预先规定不同 IVD MD 结果一致性的指标。

5.2.2 适用时，应规定不同被测量水平的一致性指标。

注：这些指标设定一致化方案是否实现等效结果的判断标准[12][13]。

5.3 IVD MD 的纳入和排除

5.3.1 应在一致化方案中说明 IVDMD 的纳入和排除标准。

5.3.2 纳入和排除标准应具体说明下列性能特性：精密度；样品中被测量的比例回收率，样品为一组样品，含覆盖测量区间的已知量的被测量；对被测量的选择性，例如，以不同 IVDMD 样品测定值间的比例和线性关系所证明的选择性，样品是一组覆盖测量区间大部的单人样品；适用时，其他相关性能特性。

5.3.2.1 纳入和排除标准需考虑 IVDMD 结果如何影响医学决定。

5.3.2.2 需慎重考虑因表观选择性不佳而排除一种 IVDMD 的决定。当与其他声称测量相同被测量的 IVDMD 结果比较时，一种看似给出较多离群结果的 IVDMD 可能在医学决定中具有更卓越的效用。在这种情况下，需重新考虑被测量定义和实际测量的量。

5.3.2.3 有些 IVDMD 可能会分析性能不足，需在纳入一致化方案前加以改进。例如一种 IVDMD 需改进其选择性或不精密度后才能纳入一致化方案。

5.4 一致化方案所需的一致化参考物质

5.4.1 应明确说明一致化方案所需物质及其可持续性。

5.4.1.1 这些物质可能是一个样品盘，保存期和样品量有限。这些物质可能只能在有限时间内供执行一致化方案使用。

5.4.1.2 其他类型的物质可能包括：混合人样品，添加被测量的单一或混合人样品，或含被测量的其他制品，它们不符合有证参考物质或国际约定校准品的要求，当使用这些物质时，它们需与终端用户 IVDMD 实测样品类型尽量接近（基质匹配）（见 5.4.9 关于一致化参考物质互换性要求）

5.4.2 一致化参考物质的数量和量值应适宜相关 IVDMD 的测量区间，满足一致化方案实施的需要。

5.4.3 应足够详细地描述这些物质的制备，以便制备具有相似特性的替换批物质。

5.4.4 当用到人样品或人样品衍生物时，描述中应提供选择人样品所用的特性和标准。这些特性和标准应考虑从中选择样品供者的人群，健康或疾病情况及供者应满足的样品采集要求。

5.4.5 应描述一致化方案所用物质的采集、处理、储存和运输程序。

5.4.6 应说明添加成分（如被测量、与被测量相似的物质、稳定剂）的来源和纯度。

5.4.7 应证实并保证这些物质在预期使用期间的稳定特性。应确认任何稳定化和储存程序的影响，使其适合预期用途。

注1：冰冻和融化可改变量或基质，使之异于拟测人样品。

注2：也需考虑一致化参考物质在运输和用户所在地储存中的稳定性。

5.4.8 应设计用于这些物质制备和分份的程序，以保证高概率的均匀性。应提供关于物质分份间均匀性保证程序的说明。

注：对分份单人样品这类物质，由于数量有限，可能难以通过取样进行均匀性确认。可以设计用于这些物质制备和分份的程序，以保证高概率的均匀性，例如，在分份过程中对大体积血清进行混合。

5.4.9 应提供关于这些物质与人样品的互换性的说明，适用时，应进行互换性评估[14]。

5.4.9.1 在某些情况下，如使用单人样品盘的情况，可不必进行互换性确认，但需考虑任何稳定化程序对互换性的影响。需考虑可能的样品特异的影响，如来自干扰物质的影响，因这些影响可能会影响一个或多个单人样品作为一致化参考物质的适用性，需说明这些单人样品结果的剔除标准。

5.4.9.2 当物质数量有限时，可用不同批次的物质进行互换性确认，可假定后续批次的互换性可接受。这种假定意味着对生产过程的适当控制，保证与确认互换性的那批物质的指标一致。物质的各种特性不同批次可有不同，或在物质储存中发生变化，因此，这些可能是适合重新评估互换性的情况。

5.4.9.3 当为了增加稳定性或补加被测量量值（如浓度）而使用添加剂时，或当使用像混合人样品等的制备过程时，应确认互换性。

注：添加剂或混合可改变基质，使之异于拟测人样品。。

5.4.9.4 当使用非人样品的一致化参考物质时，应确认互换性。

5.5 一致化方案参加者测量一致化参考物质质量值

5.5.1 应描述测量一致化方案所用物质质量值的样品处理程序和测量方案。

5.5.1.1 样品处理信息应足够详细，保证所有参加者使用相同程序。这些信息需考虑样品接收、储存和处理程序，测量准备，以及废物处置。

5.5.2 应设定下列两种或其中一种参数的指标：每种 IVDMD 的多次测量的标准差和平均结果的不确定度。要符合不确定度指标，可能需抽检测量过程中的多种方差成分（多台器械、多批试剂、多次校准、多天测量）。平均结果的最佳估计可能需就某种方差成分进行多次测量，但多次测量可能会增大结果中的标准差。无论如何，一种 IVDMD，若不能符合不确定度或标准差指标，有可能会因此被排除在一致化过程之外。

5.6 为每种一致化方案中使用的一致化参考物质赋予单一量值

5.6.1 应描述为一致化方案所用物质赋予量值的程序。

5.6.2 应描述赋值过程的科学依据，科学依据应解释为何赋值过程适合物质的预期用途，可实现两种或以上 IVDMD 人样品结果等效。

5.6.3 应描述为一致化方案所用物质赋予量值（如浓度）所用的分析和统计过程及数学公式。

5.7 用一致化参考物质修改每种 IVD MD 校准等级以实现不同 IVD MD 一致化的人样品结果

5.7.1 每个 IVD MD 都已经有一个校准等级，应加以修改，以适应人样品结果一致化。

5.7.2 一致化方案应描述修改 IVD MD 校准等级的一般方法，该校准等级将用于为人样品赋予量值，使其与一致化方案中其他 IVD MD 的量值等效

5.7.3 建立和应用修改校准等级的一致化公式的详细程序，应由每个制造商根据其制造过程制定。

注：不同制造商建立和应用一致化公式的详细过程可能不同。

可考虑采用以下方式应用一致化公式，为人样品赋予结果，实现一致化的结果（见图 2）：

将基于一致化公式的校准修正应用于 IVD MD 当前测量结果，不改变现有终端用户（产品）校准品的赋值。此修正将在校准等级中的终端用户（产品）校准品与人样品赋值之间增加一个附加步骤。

制造商可以根据一致化公式重新为其终端用户（产品）校准品赋值。此重新赋值将在校准等级中的常设测量程序和终端用户校准品之间增加一个附加步骤。

制造商可以根据校准公式重新为其工作校准品赋值，校准公式由此传播到终端用户（产品）校准品。此重新赋值在校准等级中的选定测量程序和工作校准品之间增加一个附加步骤。（图 2）

图2

5.7.4 用于为人样品赋予量值的方法应对终端用户透明，并且应是 IVD MD 终端用户自动化校准过程的组成部分。

5.7.5 制造商应在终端用户文件中说明为实现人样品结果一致化而采用的方法。

5.7.6 在确定终端用户校准品的合成标准不确定度时，应包括一致化过程所增加步骤的不确定度。不确定度结果应符合 5.2 的要求。

注：此附加步骤的不确定度是应用校准公式后达到的一致程度的衡量指标。每种 IVD MD 的这种不确定度被确定为证明一致化过程有效性（见 5.9）中所用人样品盘上的平均偏倚的标准误。

5.8 为校准验证控制品赋予量值

5.8.1 当提供校准验证控制品时，制造商应描述用于为这些控制品赋予量值和标准不确定度的过程。

注：在实施一致化方案过程中，除工作校准品和终端用户校准品外，制造商可包括校准验证控制品。在这种情况下，为终端用户校准品赋值的过程也可用于校准验证控制品赋值。

5.9 一致化方案的有效性

5.9.1 应依据单人样品或其他可互换样品结果，确认一致化方案实现不同 IVDMD 等效结果的有效性。

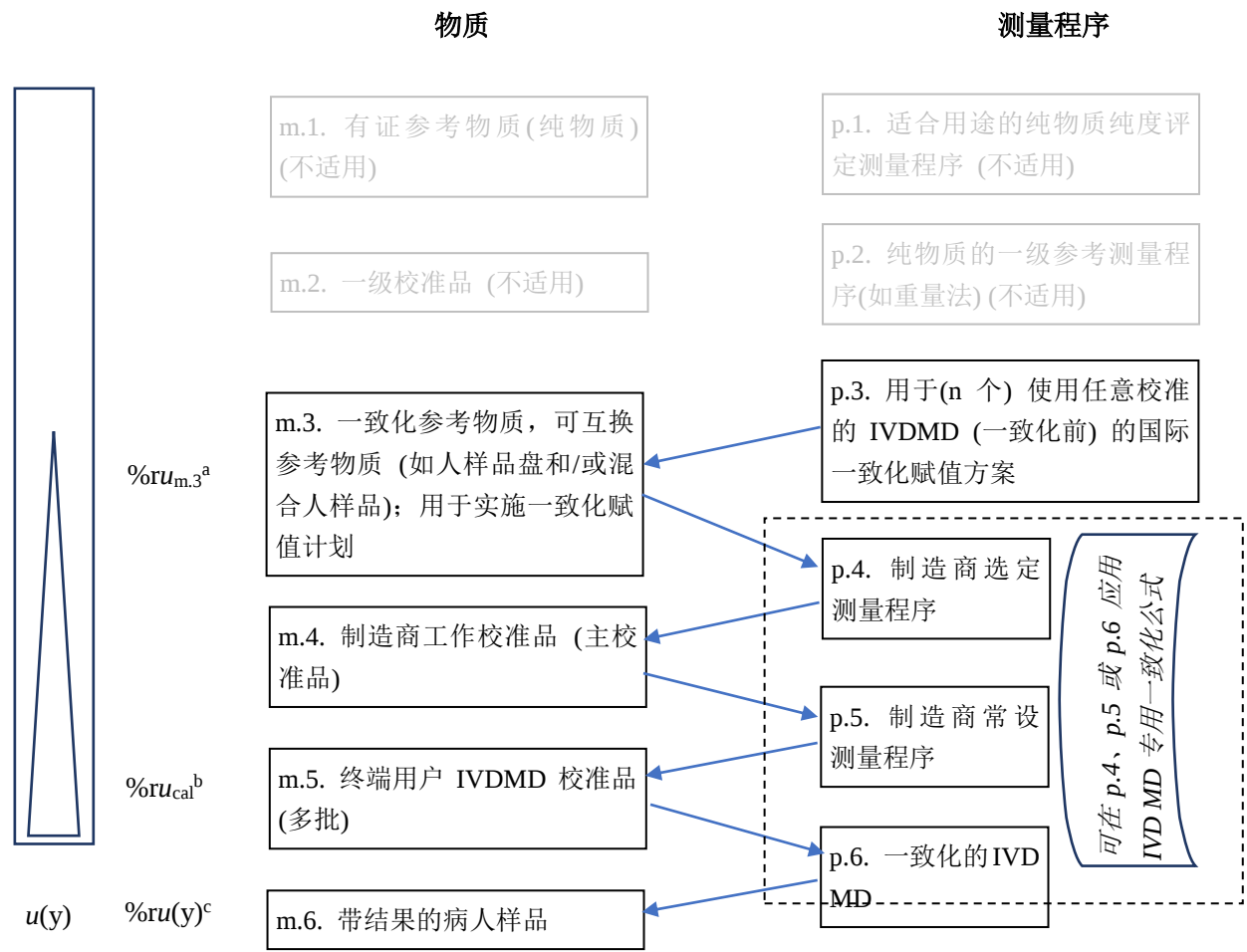
注：用于确认已实现等效结果的标准在 5.2 中做了规定。用于确认已实现一致化的样品需符合 5.4 给出的要求。

5.9.2 用于确认不同 IVDMD 已实现结果等效的样品应不同于用作一致化参考物质的样品。

5.10 一致化方案随时间推移的可持续性

5.10.1 应描述随时间推移保持一致化的过程，描述应足够详细，可使有能力的机构能够开发和应用过程所需的任何物质和其他资源。

5.10.1.1 需从至少一个组织获得维持一致化方案所需资源的承诺。



^a 参考物质[m.3] 赋值的相对百分合成不确定度，由下式计算：

$$\%ru_{m.3} = \%ru_{Rw-p.3}$$

式中 $\%ru_{Rw-p.3}$ 为测量程序 [p.3] 在重复性条件下的相对百分标准差（CV%），即一致化参考物质 [m.3] 赋值方案的不确定度。

^b IVD MD 校准品[m.5] 赋值的相对百分合成不确定度，由下式计算：

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

式中 $\%ru_{Rw-p.4}$ 和 $\%ru_{Rw-p.5}$ 代表校准等级中每种可用测量程序的相对百分标准不确定度。

^c 终端用户 IVDMD 被测量报告值的相对百分合成标准测量不确定度，由下式计算：

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

式中 $\%ru_{Rw-p.6}$ 基于长期精密度（重复性测量条件）的终端用户 IVDMD 的相对百分标准不确定度。

图 2—校准等级—由国际一致化方案定义的被测量（无有证参考物质；不可溯源至 SI）。
物质[m.1] 和[m.2] 及测量程序 [p.1] 和 [p.2] 不适用

5.10.2 应描述用于一致化的替换批次物质的制备和鉴定。

注：用于维持的样品类型可以不同于用于原始一致化过程的样品类型。

5.10.2.1 应说明溯向原始一致化方案的计量学溯源性。

5.10.2.2 应提供替换批次一致化物质赋值不确定度的评定指南，并应考虑与批次间一致性保证过程有关的合成不确定度。

5.10.3 应提供一致化已得以长期维持的监测建议。

注1：监测或认证计划可由建立一致化方案的机构或合作机构提供。

注2：最好有一个或多个机构承诺为本标准适用的被测量一致化提供监测。

5.10.3.1 用于监测的样品应是人样品或与人样品可互换的样品[15][16]。

5.10.3.2 应提供关于适合监测的物质的建议，包括：制备说明，目标量值（如浓度），量值的赋予，确定一致化已得以保持的监测结果的评价标准，以及，对不符合评价标准的 IVDMD，通知其供应商的说明。

5.10.3.3 一致化标准宜与 5.2 中规定的标准相同。

5.10.4 应就重新评估继续保持一致化的频率提出建议。

5.11 未包括在原始组的 IVD MD 的一致化

5.11.1 应描述未包括在原始组的 IVD MD 的一致化过程，原始组是指参与原始一致化方案建立和验证的 IVDMD 组。

注1：实施一致化方案时宜包括尽可能多的 IVDMD。

注2：未能满足入组性能要求的 IVDMD，当其性能得到改进，满足入组要求时，需要一个一致化过程。

注3：可引入原始一致化方案实施时尚不存在的新 IVDMD。

注4：一种新的某种被测量的 IVDMD，其临床性能与其他已经在用的器械不同，可能会不符合现有一致化方案的纳入条件。这种新的 IVD MD 的结果在医学决定中的效能有可能优于其他在用的器械。

6 使用说明中提供的计量学溯源性信息

应符合 ISO18113 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 7.5 之要求。所提供信息需表明校准等级中使用了一致化方案并指出一致化方案的负责机构。

示例：本 [插入被测量名称] 校准等级按照 [插入专业机构名称] 制定的国际一致化方案执行。

附录 A

（资料性附录）

一致化方案工作示例

A.1 引言

以下示例介绍一致化方案的原理，描述实施一致化方案的一种可能方式。其他方式也有可能，可能会为具体被测量和IVD MD而制定。不应将此示例视为推荐的方法。

本附录所述步骤涉及以电子表格形式提供的计算示例，这些示例见ISO网站<https://standards.iso.org/iso/21151/ed-1/en/>。

A.2 被测量的描述

本被测量是人血清中以任意单位/升（U/L）测量的R肽（一种虚构的被测量，用于示例）。R肽是一种具有基因变异体的多肽，包含68-98氨基酸，在血浆和血清中与至少一个其他肽结合，以复合物的形式存在，每个结合肽都有可变数量的糖基化位点。R肽在血浆中以低浓度存在，在胰腺癌中升高。R肽在存于4-8° C的血液中稳定至少24小时，在存于-70° C的血清中稳定至少1年（对于真的被测量可能会提供引文）。

A.3 IVD MD性能指标

规定分析性能指标的推荐方法宜优先根据测量性能对临床结果的影响或被测量的生物变异[12][13]。

R肽的个体内和组内生物学变异估计分别为10%和30%，由此，生物学变异模型给出下列合适的IVDMD性能指标：

—以变异系数（CV）表示总不精密度 $\leq 5\%$

—所有IVDMD病人样品赋值平均偏倚在 $\pm 8\%$ 内

本示例中规定的性能指标仅用于说明目的，是为了提供一个如何制定和实施一致化方案的简化示例。在为给定的被测量设计一致化方案时，拟选用的性能指标应适合该特定被测量，并根据公开发表的指南进行定义[12][13]。

A.4 一致化方案中的IVDMD入组条件

包括在本一致化方案（对于血清中R肽物质质量浓度这一被测量）的IVDMD应具有下列性能特性：

对于一个覆盖测量区间大部的人样品盘，接近参考区间上限浓度的用%CV表示的实验室内总不精密度（按CLSI指南EP05[3]）5%或更小；

与考虑纳入一致化方案的其他IVD MD的结果比较时，每个IVD MD的测量值都有比例和线性关系。两者关系可接受的标准是单一结果离两个IVD MD所有结果加权Deming回归线的偏差最大为10%，以及截距的95%置信区间包含零。

在比较中，若具有离群值的样品少于人样品总数的10%，可剔除这些样品的结果。

表A.1中的四个IVD MDs符合性能要求，纳入本一致化方案示例中。

表 A.1 一人血清 R 肽测量 IVDMD 举例

	A	B	C	D
测量区间	10-500 U/L	2-225 U/L	10-500 U/L	20-700 U/L
阳性结果参考区间上限	50 U/L	20 U/L	45 U/L	70 U/L
参考区间上限实验室内不精密度(CV)	3.7%	3.9%	3.4%	3.6%

A. 5 一致化参考物质

A. 5.1 制备一个120单人血清的样品盘，用作本方案的一致化参考物质。80样品用于一致化实验设计，其余40样品用于确认一致化方案的有效性。

A. 5.2 按下列方案确定样品供者（注意，人样品指标是任意的，仅为提供一个例子）：

25%无已知慢性疾病，R肽、胰淀粉酶、脂肪酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素和血红蛋白筛查值在参考区间内。

75%R肽值均匀分布在5个区段中，它们分别代表参考区间上限和测量区间上限之间隔的20%，R肽值用将纳入一致化方案的一种IVDMD测定。

A. 5.3 按CLSI C37指南收集处理血清，无混合或过滤步骤。弃去被鉴定为溶血、黄疸、混浊或传染病标志物阳性的供者血清。将每个供者单元保持在4-8° C，在分份期间搅拌以保证均匀性，在4-8° C下制备0.5 ml的分份，装于带有O型硅胶环的聚丙烯冷冻瓶中，在采血后24小时内将其在-70° C或更低温度下冷冻。每个人样品约有360份。分份样品在冷冻二氧化碳下运至一致化方案参与单位。

A. 5.4 假定这些储存在-70° C或更低温度的单人血清与新采集样品是可互换的。这一认定是基于CLSI C37[2]收集和处理程序的使用，并且注意血液和血清处理，使之与临床样品的人血清处理相似。已有文献报告证明，单次冻融循环不改变R肽的回收，用5种市售IVD-MDs测定，在-70° C下冷冻的分份样品在1年内稳定（对于真的被测量可能会提供引文）。

A. 5.5 超过1年的储存样品的稳定性将通过每半年一次的测量进行确认，从上述6组供者类型和浓度区段组合的每一组抽取4份代表性分份，用原始方案中的IVD MD进行测量。若测定值在初始制备时测定值的±5%以内，则认为样品是稳定的（见A. 10示例）。

A. 6 为一致化参考物质赋予量值

A. 6.1 以合格纳入一致化方案的所有IVD MD结果的平均值作为赋予每个血清样品的R肽的任意量值，赋值方法选择取决于IVDMD数目和数据分布，赋值的实验设计如下。

A. 6.1.1 在3天中每天一式三份测量每种样品分份，每天对每个IVD MD进行新的校准。在进行分份样品测量前，对制造商内部质量控制和其他质量参数进行验证，使之符合指标要求。进行测量的每天使用相

同的IVD MD、试剂和校准品批次。可以剔除由于错误或与同一样品的其他结果明显不同的离群值。对于一个给定IVD MD,可以剔除3个重复测量结果中的单个离群值,或者,若一个样品的所有3个结果都明显不同于其他测量日的结果,可以剔除全部这3个结果,这个样品剩下的所有结果的平均值将作为给定IVD MD的结果(电子表格中的MD)。在工作示例电子表格文件“数据”选项卡中无重复测量离群值,故所有数据都用于后续分析。

注:在本示例研究中,认为需对日间变化进行抽检,以减少此方差分量对平均估计值准确性的影响。在其他研究设计中,可对不同IVD MD、试剂批次和/或校准事件进行抽检。

A. 6. 1. 2 参阅工作示例电子表格文件选项卡“分析1”。计算每个样品的所有IVD MD初始平均值(AV列)。绘制每个IVD MD的每个样品的平均值与初始所有IVD MD平均值的关系图。目视检查关系图,识别与其他结果群明显分离的离群值的样品。若需要,可以使用离群值统计检验确认目视观察结果。本示例只使用了视觉离群值检查。在本示例中,IVD MD B有两个离群值,IVD MD C有一个离群值。从所有IVD MD的数据中删除至少一个IVD MD结果为明显离群值的样品。这种离群值可能是由于给定IVD MD的样品特异的影响,是对被测量选择性不足的表现。有必要剔除被一个IVDMD识别为离群值的样品的所有结果,以避免剔除一个给定IVDMD数据时给所有IVDMD平均值计算带来偏倚。大于10%的样品被识别为离群值的IVD MD将被移出一致化方案,并对剩余的IVD MD重新进行离群结果评估。在本例中,三个样品(ID 42、70和71,离群值以黄色突出显示)的结果从数据中删除,所有IVD MD都进入下步一致化按方案。

A. 6. 1. 3 参阅工作示例电子表格文件选项卡“分析2”。从数据中删除前一步中识别出的具有离群值的样品的所有结果。重复测量的标准差(SD)从样品的低浓度到高浓度(BT-BW列)增加了10多倍。加权Deming回归以变异性(SD)与浓度成比例为假设条件(如CLSI指南EP09[4]所述),因而用于每个IVD MD的每个剩余样品结果的平均值(AQ-AT列)对去除离群值的所有IVD MDs平均值(AU列)的回归。检查回归线,在浓度值区间内,结果偏离线性响应超过10%的任何IVD MD,将被移出一致化方案。在本示例中,每个IVD MD的所有结果在数据区间内具有线性响应,因而均保留在一致化方案中。另外,由9个重复测量值计算每个样品的CV(见BE-BH列),每个IVD MD的所有样品值的综合CV(BO-BR列)均<5%。检查接近决定限的单个样品(BE-BH列,样品ID 13-24)的CV,确证每个IVD MD,如一致化方案纳入标准所规定,在这些浓度下的CV<5%。所有IVD MD的所有剩余数据均可接受并保留。去除离群值的所有IVD MD平均值(AU列)成为赋予每个样品的浓度值,这些样品用作一致化参考物质。

A. 7 建立IVDMD专用一致化公式

一致化方案中包含的IVD MD代表每个制造商的测量程序。用一致化参考物质的赋值与每个IVD MD测量值之间的关系推导IVD MD专用一致化公式,将此公式应用于每个对应制造商的校准等级,从而实现所有IVD MD人样品结果一致化。如何推导公式以及如何应用公式为人样品赋值的细节由每个制造商负责,可能包括产权信息。因此,一致化方案指明此过程的存在,但不提供制造商如何实施该过程的详细数学或程序说明。本示例采用一种可能的方式建立和应用基于一致化公式的校准校正,旨在说明概念,不代表一种推荐方法。

注:IVD MD的数量、校准品和试剂的批次数、重复测量和其他实验设计细节,由每个制造商根据为实施该测量程序而生产的IVDMD的性能特性和制造商内部校准过程确定。

A. 7. 1 参阅示例文件电子表格选项卡“分析3”。检查一致化参考物质赋值与给定IVD MD平均测定值之间的相对差值图(以J-M列中自然对数的差值表示),以确定测量区间内的散点是否近似恒定。在本例中,在测定值区间内各IVD MD的散点保持不变,说明IVD MDs的结果之间存在比例关系,IVD MD之间人样品值可实现一致化。

注：在本示例研究中，IVD MD之间的一些相对差异（以百分数表示）在数值较小的量值下较大，因此以百分差异表示的数据图可能会呈现其性能的偏颇图像。为防止这种不当偏颇，使用自然对数的差值。

A. 7. 2 参阅示例文件电子表格选项卡“分析4”。如电子表格“分析2”所示，用加权Deming线性回归建立一致化参考物质赋值与每个IVD MD测量值之间的关系。线性回归参数列于B列，用作为终端用户校准品赋值的一致化公式。当截距与零显著不同时，如MDB和MDD，制造商可以选择将数据划分为低值和高值两组，为两个不同的浓度区间建立两种一致化公式。在本例中，制造商B选择不划分数据，制造商D选择将数据划分为由样品ID 1-25和ID 26-80代表的两个浓度组。可用另外的方法划分数据或拟合关系，所选示例说明不同制造商可使用不同方式建立一致化公式。

A. 7. 3 在示例文件电子表格选项卡“分析4”中，各制造商已根据各自的标准操作程序，用原有工作校准品校准常设测量程序，为其终端用户校准品赋值（H列）。在此示例中，每个制造商用这些IVDMD的回归派生参数为每个终端用户校准品赋予一个新的值（J列），此值将实现IVD MD间结果一致化。回归派生参数来自电子表格选项卡“分析2”，在电子表格选项卡“分析4”中显示为一致化公式（I列）。

A. 7. 4 图A. 1显示本过程如何改变校准等级。带有由一致化公式算出的新赋值的终端用户校准品，将按各自测量程序，用于终端用户IVDMD的校准。本一致化步骤的不确定度通过下文A. 9. 5所述一致化方案有效性确认进行评定。

图A. 1

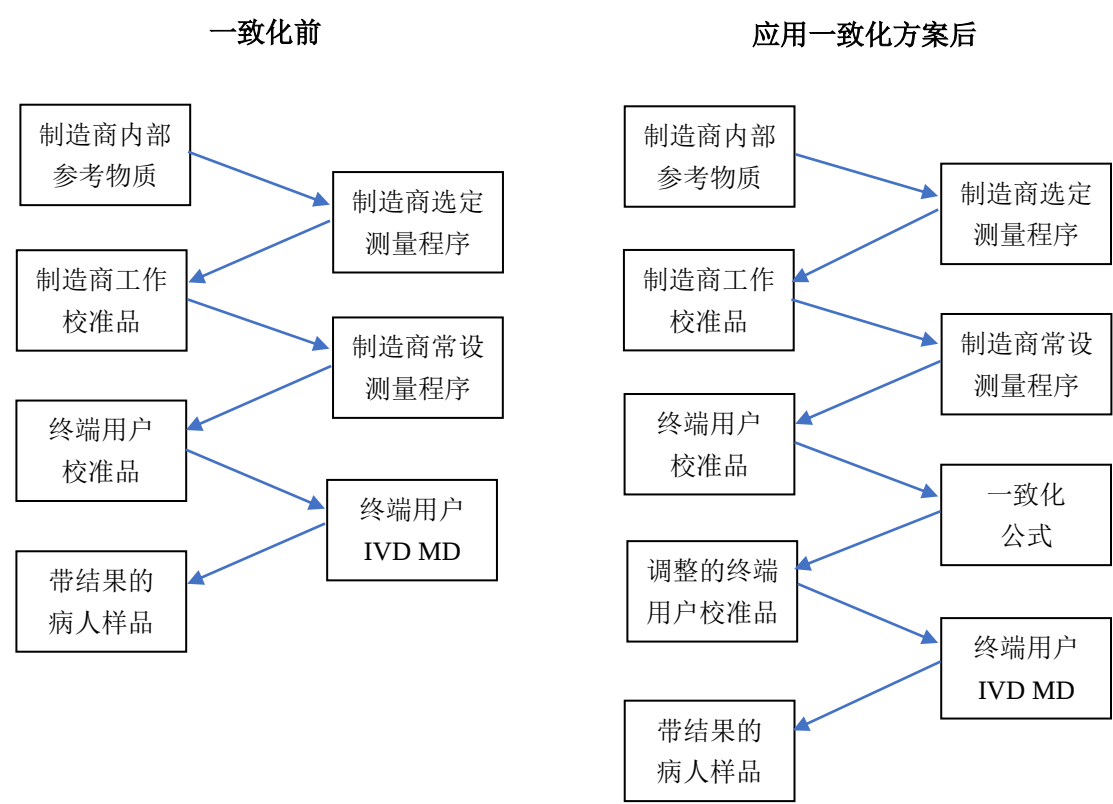


图 A.1 ——一致化公式应用于终端用户校准品前后的校准等级

注：在本例中，一致化公式应用在终端用户校准品环节。如5.7.3所述，也可以在制造商内部参考物质或制造商工作校准品环节建立和应用一致化公式。

A.8 为校准验证控制品赋值

若制造商向终端用户提供与其IVDMD一起使用的校准验证控制品，用以验证所进行的校准是正确的，其赋值按类同例A.7所述制造商用于终端用户校准品赋值的程序进行，不再为此提供示例。

A.9 确认一致化方案有效性

A.9.1 本例通过测量40个确认集单人样品验证一致化方案的有效性，用一致化方案中的每个IVD MD对这些样品进行测量，IVDMD用各自终端用户校准品校准，此时的校准品已按一致化方案被赋予新调整的值。注意，确认集人样品的是与一致化方案中用作一致化参考物质的样品一起制备的，但在为终端用户校准品赋予新值的一致化方案中未被使用。

A.9.2 按一致化活动时设定的标准，与所有IVD MD赋值的平均偏倚需在所有IVD MD病人样品赋值的 $\pm 8\%$ 之内。

A.9.3 可用像例A.6所述的实验设计验证一致化方案的有效性。注意，该验证实验是用每个IVD MD进行的一组新的测量，IVDMD用带有新调整值的终端用户校准品校准，新调整值按例A.7确定的一致化公式赋予。

A.9.4 参阅示例文件电子表格选项卡“分析5”。当初用每个IVD MD测量ID 1-80样品时，也同时测量了ID 81-120的留用人样品。每个留用样品的赋值是所有IVD MD的平均值（C列），检查和去除离群值样品的标准与80一致化参考物质所用标准相同。示例电子表格中未显示这40个样品的完整数据集。

现用应用一致化公式后的每个IVD MD重新测量留用人样品，列出三次重复测量的平均值（D-G列），它们对留用人样品赋值的加权Deming回归的斜率、截距和小散点结果现在变得一致（K列下的回归图），差值图（W列下）中显示的平均偏倚符合一致化标准。为了比较，也给出每个IVD MD在制造商建立一致化公式之前的原始数据的差值图（在AD列下）。这些留用样品数据证明，本一致化方案建立的一致化公式有效，实现了预期的4个IVD MD间的结果等效。

A.9.5 再次参阅示例电子表格文件选项卡“分析5”。用此留用样品组计算校准等级中附加的一致化步骤的不确定度。相对于建立一致化公式的初始学习组，该留用组可视为确认样品组。因是一组独立的测量，也因样品量较小，此确认组提供一个更保守的不确定度估计。基本假设是：

变异与浓度成比例，因此在每种IVDMD的测量区间内相对不确定度保持恒定一致化过程提供了有效的比例性调整，使截距为0。只要调整后的剩余偏倚满足一致化方案要求，剩余偏倚在不确定度评定中不起作用

在这些假设下，用样品%差值结果（每个样品三次重复的平均值）分布计算IVD MD偏倚的标准误，作为该IVD MD一致化步骤的标准不确定度，如示例电子表格文件选项卡“分析5”P-S列47行（黄色突出显示）所示。将一致化步骤的标准不确定度与校准等级中其他步骤的不确定度合并，评定赋予终端用户校准品的合成标准不确定度。如果无法做出上述假设，则需使用另一种不确定度评定方法。

A.10 一致化方案的可持续性

本例提供足够细节,说明关于一致化方案可持续性的概念,但未提供详细的实验设计和数据分析示例。实验设计需要考虑一些细节,例如,要包括的代表性IVD MD数量,要包括的校准品和试剂批次数,重复测量数和其他细节,以便为所作结论提供适当的统计置信度。

A. 10.1 例 A.5 所述的一致化参考物质和确认样品制备产生了每个人样品的约 360 个分份。在完成纳入方案的IVD MD的初始一致化方案和一致化有效性确认后,仍有约300个分份可用。X机构制备了初始一致化参考物质,也将储存这些物质供后续使用。

A. 10.2 Y 机构组织和管理了一致化方案,负责协调制造商和 X 机构,确认储存的一致化参考物质的稳定性和 IVD MD间结果的持续一致化。在本示例中,每 2 年组织一次样品交换,包括 24 个人样品,对应当初6 种供者类型和浓度区段组合的每种组合 4 个样品,这些样品是按例 A.5 所述指标新制备的,覆盖一致化参考物质的浓度区间。用已按方案一致化的代表每个测量程序的IVDMD测量这24份新制备人样品的冷冻分份和24份同样覆盖上述供者类型和浓度区段组合的储存的一致化参考物质冷冻分份。可采用类似例A.6的实验设计。例A.10.2的数据分析分三部分。

A. 10.2.1 数据分析的第一部分确定IVD MD结果是否支持一致化的可持续性。计算由每个IVD MD测量的24个新制备人样品结果的平均值及其不确定度,计算每个IVDMD的每个样品与所有IVD MD平均值的偏倚。若偏倚在当初制定的平均偏倚在所有IVD MD病人样品赋值的 $\pm 8\%$ (例A.3)标准内,则认为IVD MD一致化的可持续性是可接受的。若所有或大部分IVD MD的偏倚符合标准,则IVD MD间的一致化状态是可接受的。如果一致化状态不可接受,则在确认一致化参考物质保持稳定后,可重新实施一致化方案(例A.10.2.2)。

A. 10.2.2 数据分析的第二部分评估一致化参考物质相对于新制备的样品是否保持稳定。计算每个IVD MD新测量的24种新的人样品和24种储存的一致化参考物质结果的平均值,计算每个IVDMD的样品类型间的平均偏倚,并与所有IVD MD病人样品赋值的 $\pm 8\%$ 的平均偏倚标准(例A.3)比较。若所有或大多数IVD MD符合标准,则支持一致化参考物质保持稳定的结论。

A. 10.2.3 数据分析的第三部分评估一致化参考物质赋值是否保持稳定。计算每个IVD MD的24种储存的一致化参考物质的最近测量结果平均值与它们的赋值之间的偏倚及其不确定度。若包括不确定度的偏倚满足平均偏倚在所有IVD MD病人样品赋值 $\pm 8\%$ 内的标准(例A.3),则认为赋值是稳定的。若所有IVD MD与赋值之间的偏倚均可接受,则有一个有效的结论,一致化参考物质赋值保持稳定。

A. 10.2.4 在例A.10.2.2和A.10.2.3中,不可接受的偏倚并不能断定一致化参考物质已经变质,因为在原始一致化方案实施后一个或多个IVD MD的校准可能发生变化,例A.10.2.1的结果可以说明这种可能性。由于存在不同的可能性,有必要检查例A.10.2中的数据,以得出关于一致化参考物质变质或IVD MD校准变化的最合理结论。这些数据也可能不能给出结论,在这种情况下,需进行第二个更大的实验。

A. 10.3 若一致化参考物质是稳定的,但一致化状态不可接受,则利用一组一致化参考物质再次实施一致化方案,为离群IVDMD,必要时全部IVDMD,重新建立一致化公式。

A. 10.4 如果一致化参考物质被证明是不稳定的或前一批接近耗尽,则需制备新一批一致化参考物质。在此示例中,将根据例A.5中的说明制备新批次,根据例A.6中的说明赋值。

A. 10.4.1 当一致化参考物质在储存中稳定时,将对新批次的制备做出安排,用先前批次的剩余样品确认新批次的赋值。实验设计中将包括前批来自所有6种供者类型和浓度区段组合的代表性样品,按例A.10.2进行验证,确证IVD MD的校准相较原始一致化建立的校准未发生变化。在本例中,按例A.3 的标准,

代表性样品的平均偏倚在所有IVD MD赋值的 $\pm 8\%$ 以内，代表IVD MD间的一致化稳定，为新一批一致化参考物质赋值可接受。

A. 10. 4. 2 当一致化参考物质在储存中不稳定时，将按例A. 6所述为新批次赋值。在这种情况下，例A. 5中的样品选择描述是为了产生一组与原始批次或先前批次特性尽可能相似的一致化参考物质，从而假设样品特性和赋值将保持一致。可以通过下述方式检验该假设，用每个IVD MD对一个新鲜制备的临床样品盘的进行测量，IVDMD分别使用每个制造商当前一致化的终端用户校准和通过新批次一致化参考物质赋值的终端用户校准，比较两种校准下的测量结果。按例A. 3的标准，新制备的病人样品在当前校准和基于新批次一致化参考物质的校准间的平均偏倚在 $\pm 8\%$ 之内，说明新批次一致化参考物质可接受。如果不满足这些标准，机构Y将与制造商和包括临床学会代表在内的终端用户协商，确定是否需废弃新批次的一致化参考物质并制备替代批次，或者是否医学决定中的R肽使用可以容忍一致化状态的改变，以及是否需要调整基于R肽结果的医学情况判断的决定阈值。

A. 11 将一致化方案应用于新IVDMD

A. 11. 1 Y机构将持续支持一致化方案应用，将方案应用于新的IVD MD和当初未能包括在一致化方案中但制造商随后进行修改使之符合合格标准的IVD MD。对这种IVD MD，将提供一组具有赋值的一致化参考物质，制造商可以实施例A. 7方案，为其终端用户校准品赋予新值。在制造商完成为终端用户校准品赋予新值后，将向制造商提供一组隐去赋值的确认样品，用以确认用新终端用户校准品对其IVD MD的校准成功复现赋值。复现评估由Y机构进行。

A. 11. 2 在一致化参考物质在储存中不稳定的情况下，新IVD MD的一致化将需要与例A. 10. 4所述的新批次一致化参考物质制备协作进行。

参 考 文 献

- [1] ISO 18113-2, In vitro diagnostic medical devices – Information supplied by the manufacturer{labelling) – Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use
- [2] DANILENKO U et al., An updated protocol based on CLSI document C37 for preparation of offthe-clot serum from individual units for use alone or to prepare commutable pooled serumreference materials. Clin Chem Lab Med 2020; 58 pp. 368-374.
- [3] CLSI Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – ThirdEdition. CLSI document EP05-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2014
- [4] CLSI Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; ApprovedGuideline – Third Edition. CLSI document EP09-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory StandardsInstitute. 2013
- [5] MILLER W.G. et al., Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures.Clin. Chem. 2011, 57 (8) pp. 1108-1117
- [6] THIENPONT LM et al. Traceability to a common standard for protein measurements byimmunoassay for in-vitro diagnostic purposes. Clin Chim Acta. 2010;411(23 – 24):2058-61.
- [7] VAN UYTFANGHE K. et al., A "Step-Up" approach for harmonization. Clin. Chim. Acta. 2014, 432pp.62-67
- [8] VAN Houcke S.K. et al. , Harmonization of immunoassays to the all-procedure trimmed mean- proof of concept by use of data from the insulin standardization project. Clin. Chem. Lab. Med.2013, 51 (SJ pp. e103-e105
- [9] STOCKL D. et al. , A statistical basis for harmonization of thyroid stimulating hormone assaysusing a robust factor analysis model. Clin. Chem. Lab. Med. 2014, 52 (7) pp. 965-972
- [10] THIENPONT L.M. et al., Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurementspaves the way for the adoption of a more uniform reference interval. Clin. Chem. 2017, 63 (7)pp.1248-1260
- [11] MILLER W.G. , Harmonization: its time has come. Clin. Chem. 2017, 63 (7) pp. 1184-1186
- [12] PANTEGHINI M. et al. , Defining analytical performance goals – 15 years after the StockholmConference. Clin. Chem. Lab. Med. 2015, 53 (6) pp. 829-958
- [13] PANTEGHINI M. et al., Strategies to define performance specifications in laboratory medicine: 3years on from the Milan Strategic Conference. Clin. Chem. Lab. Med. 2017, 55 (12) pp. 1849-1856
- [14] MILLER W.G. et al., IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1:General Experimental Design. Clin. Chem. 2018, 64 (3) pp. 447-454
- [15] MILLER W.G. et al., Proficiency Testing/External Quality Assessment: Current Challenges andFuture Directions. Clin. Chem. 2011, 57 (12) pp. 1670-1680
- [16] DE GRANDE L.A.C. et al., Monitoring the stability of the standardization status of FT4 and TSHassays by use of daily outpatient medians and flagging frequencies. Clin. Chim. Acta. 2017, 467pp. 8-14