



中华人民共和国国家标准

GB/T 21415—20XX/ISO 17511:2020

代替 GB/T 21415-2008

体外诊断医疗器械 建立校准品、正确度控制物质和人体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

(ISO17511:2020,IDT)

(征求意见稿)

202407

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
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前 言	IV
引 言	V
1 范围	1
2 规范性引用文件	2
3 术语和定义	2
4 为建立、确认和记录由特定 IVD MD 测定人体样品值的计量溯源性，制造商应满足的一般要求	18
4.1 记录测得量值计量溯源性的要求	18
4.2 定义被测量	19
4.3 规定最大允许扩展测量不确定度 $U_{\max}(y)$	19
4.3.1 一般要求	20
4.3.2 规定的范围	20
4.4 定义校准层级结构	20
4.4.1 一般要求	20
4.4.2 测得量	20
4.4.3 计量溯源性的最高水平	20
4.4.4 溯源至 SI 单位的 IVD MDs	20
4.4.5 不能溯源至 SI 单位的 IVD MDs	21
4.4.6 特定层级结构中的层级数	21
4.5 RMs 和校准品的选择和要求	21
4.5.1 一般要求	21
4.5.2 需记录的特性	21
4.5.3 符合 ISO 15194 的较高等级 RMs	22
4.5.4 不符合 ISO 15194 的 RMs	22
4.5.5 RMs 的互换性	22
4.5.6 其他互换性评估要求	22
4.5.7 不可互换 CRM 的应用	22
4.5.8 替代 RMs	22
4.5.9 替代 RMs 的添加	23
4.5.10 不可互换的终端用户 IVD MD 校准品	23
4.6 MPs 的选择和要求	23
4.6.1 选择 MPs 的理由和文件责任	23
4.6.2 MPs 的计量状态	23
4.6.3 参考测量实验室	24
4.6.4 影响量的作用	24
4.6.5 校准层级结构内测得量的变化	24
4.7 评估终端用户 IVD MD 校准品赋值的不确定度	24
4.7.1 一般要求	24
4.7.2 u_{cal} 评估方法的文件	25
4.7.3 统计考虑因素和 u_{cal} 评估的范围	25

4.7.4	u_{cal} 的表示	25
4.7.5	产品变更	26
4.7.6	向终端用户提供的信息	26
4.8	IVD MD 校准品赋值计量溯源性的确认	26
4.8.1	一般确认要求	26
4.8.2	确认策略	27
4.8.3	试验设计考虑因素和验收标准	27
4.8.4	具有可用 RMP 的校准层级结构	27
4.8.5	无可用 RMP 的校准层级结构	28
4.8.6	无 RMP 和 CRM 的校准层级结构	28
4.8.7	终端用户 IVD MD 校准品设计变更的确认	28
4.9	其他校准层级结构文件责任	28
4.9.1	对终端用户的义务	28
4.9.2	文件保存	28
4.9.3	IVD MD 校准品的第三方制造商	28
4.9.4	独立实体进行的变更	29
4.9.5	用于支持由单个实体为自用开发的 IVD MDs 的校准层级结构	29
4.9.6	终端用户 IVD MD 校准品以外的 RMs	29
4.9.7	声称具有可计量溯源靶值的 EQA 和 PT 物质	29
5	计量溯源性的校准层级结构模型	29
5.1	描述校准层级结构的要素	29
5.2	具有 RMPs 和一级 RMs 的情况	30
5.2.1	一般注意事项	30
5.2.2	被测量的定义	31
5.2.3	选择 RMPs	31
5.2.4	一级 RMs	31
5.2.5	一级校准品	32
5.2.6	为二级 RM 或校准品赋值	32
5.2.7	二级 RMs 的互换性	32
5.2.8	制造商选定 MP	32
5.2.9	制造商工作校准品	32
5.2.10	制造商常设 MP	32
5.2.11	制造商的终端用户校准品	33
5.2.12	终端用户校准品赋值的 u_{cal}	33
5.2.13	终端用户 IVD MD	33
5.3	具有一级 RMP 并由其定义被测量的情况	33
5.3.1	一般注意事项	33
5.3.2	被测量的定义	34
5.3.3	定义被测量的较高等级 RMP	35
5.3.4	一级 RMP 和被测量的定义	35
5.3.5	一级 RMP 的文件	35
5.3.6	为二级 RMs 赋值	36
5.3.7	制造商选定 MP	36
5.3.8	制造商工作校准品	36

5.3.9 制造商常设 MP	36
5.3.10 制造商的终端用户校准品	36
5.3.11 终端用户 IVD MD	36
5.4 由特定一级校准品校准的 RMP 定义被测量的情况	36
5.4.1 一般注意事项	36
5.4.2 被测量的定义	37
5.4.3 一级参考物质的赋值	38
5.4.4 一级校准品的赋值	38
5.4.5 校准层级结构中 RMP 的选择和预期用途	38
5.4.6 制造商选定 MP	38
5.4.7 制造商工作校准品	38
5.4.8 制造商常设 MP	38
5.4.9 终端用户 IVD MD 校准品	39
5.4.10 终端用户 IVD MD	39
5.5 具有国际约定校准品并由其定义被测量的情况	39
5.5.1 一般注意事项	39
5.5.2 国际约定校准品-材料说明	40
5.5.3 国际约定校准品的赋值	41
5.5.4 国际约定校准品的互换性	41
5.5.5 制造商选定 MP 的校准和选择	41
5.5.6 制造商工作校准品的特性和赋值	41
5.5.7 制造商常设 MP	42
5.5.8 终端用户 IVD MD 校准品	42
5.5.9 终端用户 IVD MD	42
5.6 由国际一致化方案支持计量溯源性的情况	42
5.6.1 一般注意事项	42
5.6.2 国际一致化方案	43
5.6.3 为一致化 RM _s 赋值	44
5.6.4 一致化 RM _s 的应用	44
5.6.5 终端用户 IVD MD	44
5.7 被测量仅溯源至制造商内部自定义 RM(s)的情况	44
5.7.1 一般注意事项	44
5.7.2 RM _s 的选择	45
5.7.3 制造商选定 MP	46
5.7.4 制造商常设 MP	46
5.7.5 终端用户 IVD MD 校准品	46
5.7.6 终端用户 IVD MD	46
5.7.7 校准层级结构的文档	46
6 制造商向终端用户提供的标示信息	47
参 考 文 献	48

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》和GB/T 1.2—2020《标准化工作导则 第2部分：以ISO/IEC标准化文件为基础的标准化文件起草规则》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这些专利的责任。

本文件代替GB/T 21415—2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》，与GB/T 21415—2008相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 纳入酶催化浓度测量的计量溯源校准层次结构的特殊要求（之前包含在ISO18153：2003中）；
- 修改了题目和范围，包括了人体样品赋值的计量溯源性，以明确人体样品的最终报告值应可在计量上溯源至最高可用参考（见题目和第1章）；
- 更新了规范性引用文件，删除“国际计量学基础和通用术语词汇（VIM），第2版”和“ISO 指南35:1989”（见2008年版第2章）；
- 更改了第4章，明确规定了体外诊断医疗器械制造商在建立和记录（校准物、正确度控制物质和人体样品）赋值计量溯源性方面的要求，同时纳入2008年版第6章、第7章和第8章中提出的要求，从而删除这三章（见第4章，2008年版的第6章、第7章和第8章）；
- 更改了第5章，纳入了其他计量溯源校准层次结构模型，尤其是5.3酶催化浓度的测量（其中被测量由一级参考测量程序定义，之前在ISO18153：2003中进行了说明），和5.6概述了计量溯源到国际一致化方案的被测量赋值的概念（在ISO 21151中有详细说明）（见5.3和5.6）。

本文件等同采用ISO 17511:2020《体外诊断医疗器械 建立校准物、正确度控制物质和人体样品赋值的计量溯源性要求》。

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：。

本文件主要起草人：。

本文件所代替标准的历次版本发布情况为：

—2008年发布的GB/T 21415—2008。

本次为第一次修订。

引 言

在检验医学中，检验人体样品中被测量的目的是得到实验结果，使临床医生能够评估疾病的风险，或对疾病进行诊断并做出治疗决策。为了具有临床价值，无论采用何种测量程序，不同实验室或单个实验室内不同体外诊断医疗器械（IVD MDs）检测的给定人体样品获得的结果宜是等效的。等效的结果允许统一应用医学决定限和参考区间，这能够降低基于非等效检查结果所做的医疗决策引起的伤害风险。相同被测量在不同IVD MDs之间结果的等效性对于分析医疗记录中的结果以支持临床决策和进行流行病学调查也很重要。

通过为测量程序（MP）中的校准品赋值建立计量溯源性使其溯源到该被测量的最高可用参考系统，可能实现人体样品中被测量的等效结果。计量溯源性描述了校准层级结构和赋值次序，展示了人体样品测量结果与校准层级结构中最高可用参考系统部分之间的不间断联系。计量溯源性的起点（即校准层级结构中计量溯源性的最高层级）取决于所述被测量的较高等级参考测量程序（RMPs）、参考物质（RMs）或一致化方案的可获得性。

当拟用于测量同一被测量的不同IVD MDs却没有测量相同或密切相关的可测量时，实施具有计量溯源性校准时就会出现局限性。一些有医学意义的被测量可以是定义明确的元素或分子。越来越多的医学决策依赖于由复杂多变的化学结构、分子种类和分子复合物以不同比例组成的被测量，例如具有多种亚型的糖蛋白、变异氨基酸序列、核酸序列和其他复杂分子形式。当IVD MD的选择性不符合预期时，人体样品中由于疾病、药物或其他病理条件等因素引起的样品特定的影响量，可导致预期测得量的错误结果。对于一个给定的IVD MD，即使具有对较高等级参考系统的计量溯源性，校准层级结构中各层级MPs的选择性也可能影响其与其他测量相同被测量的IVD MDs获得等效人体样品结果的能力。

本文件提出了对IVD MDs制造商在使用指定IVD MD记录人体样品中测得量的校准层级结构方面的要求。本文件包括各种校准层级结构模型，为不同类型的被测量提供了潜在的技术解决方案，以建立人体样品、校准品和正确度控制物质赋值的计量溯源性。使用本文件作为IVD MDs制造商广泛风险管理计划的一部分符合ISO 14971的要求，预期将有助于减少因不同IVD MDs结果不等效而对患者造成伤害的风险。

体外诊断医疗器械 建立校准品、正确度控制物质和人体样品赋值的 计量溯源性要求

1 范围

本文件规定了建立IVD MDs校准品、正确度控制物质和人体样品赋值计量溯源性所必需的技术要求和文件要求。人体样品是由每个IVD MD指定的预期测量的样品。人体样品赋值的计量溯源性延伸至最高可用的参考系统组成部分，理想情况下是RMPs和有证参考物质（CRMs）。

在IVD MD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（IVD MDs）制造商、RMP开发者（见ISO 15193）、RM生产者（见ISO 15194），和支持IVD MDs校准层级结构的参考/校准实验室（见ISO 15195）。

注1：拟用于IVD MDs标准化或校准的RMs生产者，包括生产可供多家IVD MDs终端用户和/或校准实验室使用，或可供单个终端用户医学实验室使用[如测量标准(校准品)仅用于实验室自建MP校准的情况]的RMs的商业和非商业组织。

本文件适用于：

- 以数值形式[即比例标度和/或差式(区间)标度,和计数标度]提供测量结果的所有 IVD MDs。
- 以定性值报告测量结果的 IVD MDs，该值由两个测量值（即来自被测标本的信号和特定浓度或活性在临界值的 RM 的信号）的比值确定，或由具有相应判定阈值的计数标度确定。这也包括根据预先确定的定量区间按序数类别进行分类的 IVD MDs。
- 拟用于 IVD MDs 校准验证或评估的正确度控制物质的 RMs，即一些具有互换性的 CRMs 和一些室间质量评价（EQA）物质（如果 RM 的预期用途声明中有所说明）。
- 拟与指定的 IVD MD 一起使用，具有赋值的专用校准品和正确度控制物质。
- a)和 b)中所述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)的 IVD MDs。

本文件不适用于：

- 根据配方得知被测量量值为零的 IVD MDs 用校准品和正确度控制物质；
- 仅用于医学实验室内部质量控制的控制物质，用于评估 IVD MD 的不精密度（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；
- 仅用于医学实验室内部质量控制的控制物质，其附有的建议可接受区间在计量上无法计量溯源至较高等级的参考系统；
- 报告为名义标度和序数标度的特性，不涉及值的大小。

注2：名义标度通常用于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二分组的结果（例如“生病”与“健康”），偶尔也用于区分为非二分组的结果，其中结果

类别按等级排序，但等级排序类别不能区分相对差异程度，例如通过目测将尿液样品中血红蛋白的存在分级为阴性，+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。

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(In vitro diagnostic medical devices—Information supplied by the manufacturer (labelling)— Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use)

注：GB/T 29791.2-2013 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（ISO18113-2:2009，IDT）

ISO 15193 体外诊断医疗器械-生物源性样品中量的测量-参考测量程序的表述和内容的要求（In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin—Requirements for content and presentation of reference measurement procedures）

注：GB/T 19702-2021 体外诊断医疗器械-生物源性样品中量的测量-参考测量程序的表述和内容的要求（ISO 15193:2009，IDT）

ISO 15194 体外诊断医疗器械-生物源性样品中量的测量-有证参考物质及支持文件内容的要求（In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin—Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation）

注：GB/T 19703-2020 体外诊断医疗器械-生物源性样品中量的测量-有证参考物质及支持文件内容的要求（ISO 15194:2009，IDT）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

ISO和IEC维护的用于标准化的术语数据库地址如下：

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

——IEC 电子开放平台：<http://www.electropedia.org/>。

3.1

分析物 analyte

可测量（3.38）的名称所示出的组分。

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语代表被测量（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）的测得量（3.38）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）的选择性通常由在声称区间浓度内所选成分的量（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)”。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 4.13，有修改，“分析选择性”作为首选术语，仅包括简化的示例5和原注3和注4。]

3.3

测量偏倚 measurement bias

偏倚 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。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.18，有修改，增加了注1和注2。]

3.4

校准 calibration

在规定条件下的一组操作，第一步是建立由测量标准（3.28）给出的带有测量不确定度（3.48）的量(3.38) 值与相应的带有测量不确定度（3.48）的测量示值的关系，第二步是用这些信息由一个示值获得测量结果。

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，可以包含示值的具有测量不确定度(3.48)的修正值或修正因子。

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

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.39]

3.5

校准层级结构 calibration hierarchy

从参考标准到最终测量系统（3.29）之间校准（3.4）的次序，其中每一层级校准（3.4）的结果依赖于上一层级校准（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：校准层级结构由一个或多个测量标准（3.28）和按MPs（3.27）操作的测量系统（3.29）组成。

注3：两个测量标准（3.28）之间的比较，如果用于核查以及必要时修正一个测量标准（3.28）的量（3.38）值和测量不确定度（3.48）时，可视为一种校准（3.4）。

注4：在本文件中，校准层级结构被定义为使用指定的MPs（3.27）和RMs（3.39）次序（如可获得，由同种量（3.38）的较高等级RMs（3.39）和/或MPs（3.27）校准）为样品被测量（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样品或其他RMs（3.39）。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.40，有修改，不包括原注3，原注4作为本条目的注3，增加了注4、注5。]

3.6

校准品 calibrator

校准物质 calibration material

依据指定的MP（3.27），用于对测量系统（3.29）进行校准（3.4）的测量标准（3.28）。

[来源：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”，在定义中增加了“依据指定的MP，用于对测量系统”，删除原注。]

3.7

催化活性 catalytic activity

指定测量系统（3.29）中，与指定化学反应中被催化物质转化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)与活性酶的量有关，不是其浓度。见3.8。

注3：SI的一贯导出单位是“凯塔尔”（kat），等于“摩尔每秒”（ mol s^{-1} ）。

注4：MP（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剂的转化速率。因此，被测量(3.26)宜定义为“根据给定的MP(3.27)，通过指示剂在指定系统中的转化速率来测量的的酶催化活性”，如“根据IFCC参考程序通过NADP⁺转化速率而测量的人血清肌酸激酶的催化活性”。

[来源：ISO 18153:2003，3.2]

3.8

催化活性浓度 catalytic-activity concentration

催化浓度 catalytic concentration

组分的催化活性（3.7）除以原始系统的体积。

注1：SI的一贯导出单位是“凯塔尔每立方米”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，体积的单位可能选择“升(L)”。

注2：在本文件中，“组分”是一种酶，“原始系统”可能是血液样品中的血浆等。

[来源：ISO 18153:2003，3.3]

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相关不确定度(3.48)和溯源性(3.31)的一个或多个特性值的参考物质(3.39)。

示例: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)的人血清,用作校准品(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)。

注2:CRM制备和认定程序见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)和名义特性值(如特征、序列等)相关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“名义特性值的溯源性”。

注4:CRMs的特定量(3.38)值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/参考物质委员会(ISO/REMCO)有类似定义^[25],但修饰词“计量的”和“计量上”同时用于量(3.38)和名义特性。

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ISO 15194。

注7:对于指定的物质,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CRM的地位。

注8:CRM也译为有证标准物质、有证标准样品。

[来源: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

RM(3.39)的特性,表现为两个MPs(3.27)针对该物质的某一规定量(3.38)进行测量所得结果之间的关系,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的一致程度。

注1:RM(3.39)的特性,表现为两个MPs(3.27)针对该物质的某一规定量(3.38)进行测量所得结果之间的关系,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的一致程度。

注2:在对RM(3.39)进行互换性评价时,推荐对所有适用的MPs(3.27)进行比较。

注3:测量结果的一致性程度是依据该RM(3.39)预期用途的适用性来定义的。

注4:互换性声明仅限于在特定比较中指定的MPs(3.27)。

[来源:ISO 18113-1:2009, 3.13]

3.11

控制物质 control material

被其制造商(3.22)预期用于验证IVD MD(3.21)性能特征的物质、材料或物品。

[来源:ISO 18113-1:2009, 3.13]

3.12

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

终端用户校准品 end-user calibrator

在检测人体样品某个特定被测量（3.26）的一个或多个IVD MD（3.21）MPs（3.27）中，用作测量标准（3.28）的RM（3.39）。

注1：终端用户校准品包括制造商（3.22）内部用以实施IVD MD（3.21）的最终校准（3.4）的RMs（3.39）或校准品（3.6），此种校准在IVD MD出厂和交付给终端用户之前，这种情况下不需要终端用户校准（即“工厂校准”）。

注2：工厂生成的校准（3.4）或校准（3.4）函数包括以电子格式或以其他方式存储的校准（3.4）信息（方程式、公式、函数、参数、数据），校准信息和微处理器一起作为IVD MD（3.21）测量系统（3.29）的一部分，将在测量未知人体样品过程中产生的“信号”转换为物质的量或其他最终测量值。

3.13

等效测量值 equivalence of measured values

等效结果 equivalent results

不同IVD MDs（3.21）测量相同被测量（3.26）时测量值的一致性，其对相同人体样本的测量值差异不对临床解释造成影响。

注：两个或多个MPs（3.21）对同一人体样本测量值的等效结论，需要基于这些测量值的差异在预设的边界或限值以内。

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

3.14

较高等级参考物质 higher order reference material, higher order RM

满足国际公认的质量要求，并在校准层级结构（3.5）内提供通用计量参考标准以供制造商（3.22）建立计量溯源性（3.31）的CRM（3.29）。

注1：ISO 15194规定了较高等级RMs的质量要求。

注2：较高等级RMs包括适用的一级RMs（3.35）、一级校准品（3.37）、二级校准品（3.42）和国际约定校准品（3.17）。

注3：纯物质构成一级测量标准（3.37），通常在化学测量、温度测量和热量测量的大多数溯源链中，尤其在溶液和基质（3.24）RMs（3.39）的认定（见ISO指南35:2017）中，作为较高等级计量溯源性（3.31）的最终源头。

注4：根据国际检验医学溯源联合委员会（JCTLM）常见问题解答^[27]，一个较高等级RM是满足国际公认质量要求的CRM（3.9），能够作为其他测量结果的参考标准，其测量不确定度（3.48）被完全确定。计量上，较高等级RM（3.39）是指在校准层级结构（3.5）中较高层级的RM。IVD MD（3.21）制造商（3.22）使用经认定的最高等级RMs（如可获得）为工作校准品（3.51）赋值。随后，制造商（3.22）使用这些工作校准品（3.51）为终端用户IVD MD校准品（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。较高等级RMs通常由国家计量机构（NMIs）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）、英国政府化学家实验室（LGC）、世界卫生组织（WHO）、英国国家生物制品检定所（NIBSC）、中国计量科学研究院（NIM）、日本国家计量研究院（NMIJ）、日本临床化学标准参考物质研究所（ReCCS）、日本工业标准委员会（JISC）、墨西哥国家计量中心（CENAM）等。JCTLM列出的一些商业机构也提供RMs^[28]。

3.15

较高等级参考测量程序 higher order reference measurement procedure, higher order RMP

满足国际公认的质量要求，并在校准层级结构（3.5）内提供通用计量参考标准，以供制造商（3.22）建立计量溯源性（3.31），并被接受在评估测量正确度（3.47）中提供符合预期用途测量结果的参考测量程序（RMP）（3.40）。

注1：ISO 15193中确定了较高等级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，较高等级RMPs通常在国家计量（3.32）机构和/或经认可的校准（3.4）实验室中运行。

注3：在检验医学中，符合ISO 15193要求的RMPs（3.40）被认为是较高等级RMPs。

注4：根据JCTLM常见问题解答[27]，较高等级RMPs是充分文件化的高度准确的MPs（3.22），被用于为校准物质（3.6）赋值。这些最高层级上的MPs（3.27）的开发成本通常很高，对于日常使用来说过于复杂，不适用于高通量分析。

3.16

影响量 influence quantity

在直接测量中，不影响实际被测的量（3.38），但影响示值和测量结果间关系的量（3.38）。

示例：在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。

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

3.17

国际约定校准品 international conventional calibrator**国际约定校准物质** international conventional calibration material**国际测量标准** international measurement standard

其量（3.38）值无法计量溯源（3.31）至SI单位，而是通过国际协议来指定的校准品（3.6）。

注：该量（3.38）按照预期临床用途定义。

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

测得的值无法计量溯源至SI单位，但由国际协议将该值作为某个定义量（3.38）的参考值的MP（3.27）。

注：该量（3.38）按照预期临床用途定义。

3.19

国际一致化方案 international harmonisation protocol

在无较高等级RMPs（3.15）、无适用CRMs（3.9）或国际约定校准品（3.17）的情况下，由国际团体实施，旨在实现两个或多个的IVD MDs（3.21）在检测相同被测量（3.26）时，获得医学可接受限值内等效测量值（3.13）的过程的描述。

注：对于一个指定的被测量（3.26），当无适宜较高等级参考系统可用时，可能使用一致化方案实现测定值的标准化。

3.20

国际测量标准 international measurement standard

由国际协议签署方承认并旨在全世界范围内作为相同量（3.38）的其他标准赋值依据的测量标准（3.28）。

示例 1：国际千克原器。

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定的蛋白质控制产品，欧盟委员会-联合研究中心（JRC），吉尔，比利时。

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强和温度的唯一组合，恰好出现在 273.16 K（0.01 °C；32.02°F），分蒸气压在 611.657 帕斯卡（6.116 57 mbar；0.006 036 59 atm）。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 5.2，有修改，删除了原示例2和示例3，增加了新的示例2和示例3。]

3.21

体外诊断医疗器械 in vitro diagnostic medical device, IVD medical device, 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，单纯或主要提供诊断、监测或相容性用途的信息，器械包括试剂、校准品（3.26）、控制物质（3.11）、标本容器、软件和相关的仪器、装置或其他物品。

[来源：ISO 18113-1:2009，3.27]

3.22

制造商 manufacturer

在IVD MD (3.21)上市和（或）投入服务前，负责IVD MD（3.21）设计、制造、加工、组装、包装或标示，以及系统（3.29）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。一个实体宜在独立且明确的存在和客观现实方面可被识别。

注2：制造商在拟提供或销售其产品的国家或辖区内，对确保 IVD MD（3.21）符合所有适用法规要求负有最终法律责任，除非该辖区内的监管机构（RA）明确将此责任施于另一实体。

注3：在其他全球协调工作组（GHTF）的指导文件中描述了制造商的责任。这些责任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、标示、重新标示、灭菌、安装或再制造，或将一组IVD MDs（3.21）和可能的其他产品组合在一起以达到医疗目的。

注5：装配或调试已有制造商提供用于依照使用说明检测人体样品的IVD MD（3.21）的任何实体，如果装配或调试未改变IVD MD（3.21）的预期用途，就不是制造商。

注6：任何不代表原制造商改变 IVD MD (3.21) 的预期用途或对其进行修改，并以自己的名义提供使用的实体，宜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是遮蔽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：在附件受（IVD MD（3.21））监管要求限制的情况下，负责设计和/或制造该附件的实体视为制造商。

[来源：ISO 18113-1:2009, 3.36, 修改-将“自然人或法人”和“个人”替换为“实体”；不包括原注释；引入了新的注1；增加的注2-注8来自GHF/SG1N055:2009, 5.1（做了细微修改以保证与该定义的一致性）。]

3.23

基质效应 matrix effect

与分析物（3.1）的存在无关，由样品性质引起的对测量和测得量（3.38）值的影响。

注1：基质效应的特定原因即为影响量（3.16）。

注2：“基质效应”一词有时被错误地用于分析物（3.1）变性或添加了旨在模拟被测量（3.26）的非真实成分（替代分析物（3.1））等原因而导致的物质不具有互换性的情况。

[来源：ISO 15194:2009, 3.7, 有修改，不包括原注2和示例，增加了新注2。]

3.24

基质 matrix

系统基质 system matrix

（物质）一个物质系统中除分析物（3.1）之外的（物质）成分。

注：除分析物（3.1）外的生物系统就是物质的基质。

[来源：ISO 15194:2009, 3.6, 有修改，增加了（物质）作为范围，增加了同义词“系统基质”和注。]

3.25

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

给定MP（3.27）所得的测量结果符合预期目的的最大测量不确定度（3.48），并基于医疗需求的评估规定为上限。

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（允许）”和“permitted（准许）”这两个词之间的区别类似于“tolerance（容许）”和“authorization（批准）”这两个概念的区别。authorization（批准）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（允许）是首选的形容词。

注2：在本文件中，IVD MD（3.21）的最大允许测量不确定度（3.25）规定缩写为 $U_{\max}(y)$ 。

注3：有时也称为“目标测量不确定度”。

3.26

被测量 measurand

拟测量的量（3.38）。

注1：说明被测量，要求了解量（3.38）的类，描述含有该量（3.38）的现象、物体或物质的状态，包括任何相关成分及所涉及的化学实体。

注2：在《国际通用计量学基本术语（VIM）》第2版和IEC 60050-300:2001中，被测量被定义为“受到测量的量（3.38）”。

注3：测量，包括测量系统（3.29）和实施测量的条件，有可能改变研究中的现象、物体或物质，使被测量的量（3.38）

可能不同于定义的被测量。在这种情况下，必须进行适当的修正。

示例：示例：钢棒在 23℃环境温度下的平衡长度不同于在 20℃指定温度下的长度，后者是被测量。这种情况下必须进行修正。

注4：在化学中，“分析物”（3.1）、某物质或某化合物的名称，有时被用作“被测量”的术语。这些术语不涉及量（3.38），因此这种用法是错误的。

注5：在检验医学中，被测量的描述包括量（3.38）的名称（例如物质的量浓度）、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）。

注6：被测量需要与可测量（measurable quantity）、测得量（measured quantity）相区分。

[来源：ISO 18113-1:2009, 3.39, 有修改，增加了注3、注5和示例。]

3. 27

测量程序 measurement procedure, MP

按照一个或多个测量原理和给定的测量方法（3.30），基于一种测量模型，包括获得测量结果所必需的任何计算，对测量所作的详细描述。

注1：MP通常要写成充分而详尽的文件，以便操作者能进行测量。

注2：MP可能包括有关目标测量不确定度（3.48）的说明。

注3：MP有时被称作标准操作程序，缩写为SOP。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.6]

3. 28

测量标准 measurement standard

标准 standard

具有确定的量（3.38）值及相关测量不确定度（3.48），实现给定量(3.38)定义的参考标准。

示例 1：标准测量不确定度（3.48）为 3μg 的 1kg 质量测量标准。

示例 2：每个溶液都具有认定值和测量不确定度（3.48）的一组人血清中皮质醇参考溶液。

示例 3：为 10 种不同蛋白质分别提供具有不确定度（3.48）的质量浓度值的 RM(3.39)。

注1：“给定量（3.38）定义的实现”可能由测量系统（3.29）、实物量具或RM（3.39）提供。

注2：测量标准经常作为参考标准用于为其他同类量（3.38）确定量（3.38）值及其测量不确定度（3.48），通过对其他测量标准、测量仪器或测量系统（3.29）进行校准（3.4），建立其计量溯源性（3.31）。

注3：这里所用的“实现”是按一般意义说的。“实现”有三种方式：一是根据定义，物理实现测量单位，这是严格意义上的实现；二是基于物理现象建立可高度复现的测量标准，它不是根据定义实现的测量单位，所以称“复现”，如使用稳频激光器建立米的测量标准，利用约瑟夫森效应建立伏特测量标准或利用霍尔效应建立欧姆测量标准；三是采用实物量具作为测量标准，如1kg的质量测量标准（3.28）。

注4：测量标准的标准测量不确定度（3.48）是用该测量标准获得的测量结果的合成标准不确定度（3.33）的一个分量（见ISO/IEC指南98-3:2008-GUM, 2.3.4）。通常，该分量比合成标准不确定度（3.33）的其他分量小。

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：几个同类或不同类的量（3.38）可由一个装置实现，该装置通常也被称为测量标准。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 5.1，有修改，删除了原示例2-示例4和注7-注9。]

3. 29

测量系统 measuring system, measurement system

经组装和调试，给出特定类的量在指定区间内测得量(3.38)值信息的一台或多台测量仪器以及经常和其它器械组成的组合，包括任何试剂和用品。

注：一个测量系统可以仅包括一台测量仪器。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.5]

3. 30

测量方法 measurement method, method of measurement

对测量中所用操作的逻辑性安排的一般性描述。

注：测量方法可以有不同方式，如替代测量法、微分测量法、零位测量法、直接测量法、间接测量法。见IEC 60050-300:2001。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.5]

3. 31

计量溯源性 metrological traceability

通过文件规定的不间断的校准（3.4）链，测量结果能够与参考标准联系起来的特性，校准链中的每项校准均会引入测量不确定度（3.48）。

注1：本定义中的参考标准可能是实际实现的测量单位的定义，或包括非序量（3.38）测量单位在内的测量程序（3.27），或者是测量标准（3.28）。

注2：计量溯源性要求建立校准层级结构（3.5）。

注3：参考标准的技术规范必须包括在建立校准层级结构（3.5）时使用该参考标准的时间，以及关于该参考标准的任何计量信息，如在校准层级结构（3.5）中的第一次校准（3.4）是何时进行的。

注4：对于在测量模型中具有一个以上输入量（3.38）的测量，每个输入量（3.38）本身宜是经过计量溯源的，并且其校准层级结构（3.5）可形成一个分支结构或网络。为每个输入量（3.38）建立计量溯源性所作的努力宜与对测量结果的贡献相适应。

注5：测量结果的计量溯源性不能保证测量不确定度（3.48）满足给定的目的，也不能保证不发生错误。

注6：两个测量标准（3.28）之间的比较，如果用于核查以及必要时修正一个测量标准（3.28）的量（3.38）值和测量不确定度（3.48）时，可视为一种校准（3.4）。

注7：国际实验室认可合作组织(ILAC)认为证实计量溯源性的要素是向国际测量标准（3.20）或国家测量标准（3.28）溯源的不间断的溯源链、文件规定的测量不确定度（3.48）、文件规定的测量程序（3.27）、认可的技术能力、向SI的计量溯源性以及校准（3.4）间隔（见ILAC P10:01/2013）。

注8：“溯源性”有时是指“计量溯源性”，有时也用于其他概念，诸如“样品可追溯性”、“文件可追溯性”或“仪器可追

溯性”等，其含义是指某项目的历程(“轨迹”)。所以，当有产生混淆的风险时，最好使用全称“计量溯源性”。

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），或能够通过其他方式获得其值的量（3.38），以便计算被测量（3.26）的测得量值。

示例：规定温度下钢条的长度为被测量（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）。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.41，有修改，增加了注9和示例。]

3.32

计量学 metrology

测量及其应用的科学。

注：计量学包括测量的所有理论和实践方面，无论是测量不确定度（3.48）和还是应用领域。

[来源：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, $u(y)$

利用测量模型中与输入量（3.38）相关的各个标准测量不确定度（3.48）求得的标准测量不确定度（3.48）（见4.7）。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.31，有修改，删除注释。]

3.34

测量精密度 precision of measurement

在规定条件下，对同一或类似被测对象重复测量所得示值或测得量（3.38）值间的一致程度。

注1：测量精密度通常用不精密度测量的数值来表示，例如在规定测量条件下的标准差、方差或变异系数。

注2：“规定条件”可能是，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ISO 5725-1:1994）。

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：有时“测量精密度”被错误地用于表示测量准确度。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.15]

3.35

一级参考物质 primary reference material, primary RM

分析物（3.1）的高纯度物质，其分析物（3.1）的质量/摩尔分数被认定，构成相关分析物（3.1）国际单位制（SI）的实现。

注：一级参考物质可由一级RMP（3.36）直接赋值，也可通过适当的分析方法（如质量平衡法）确定材料中的杂质来间接确定。

3.36

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

不必与同类量（3.38）的测量标准（3.28）比较获得测量结果的参考测量程序（RMP）（3.40）。

示例：将烧杯加水的质量减去最初空烧杯的质量，得到通过移液管转移到烧杯中的水的质量，然后使用实际水温的单位体积质量（质量密度）校正质量差，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测量说明，而由物质的量咨询委员会（CCQM）定义的术语“一级测量方法”（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。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.8，有修改，删除了原注1和注2，增加了新注1。]

3.37

一级测量标准 primary measurement standard

一级标准 primary standard

一级校准品 primary calibrator

使用一级RMP（3.36）或约定选用的人工制品建立的测量标准（3.28）。

示例 1：物质的量浓度的一级测量标准由将已知物质的量的化学成分溶解到已知体积的溶液中制备而成。

示例 2：压强的一级测量标准基于力和面积的分别测量。

示例 3：同位素物质的量比率测量的一级测量标准通过混合已知物质的量的特定同位素物质制备而成。

示例 4：水的三相点瓶作为热力学温度的一级测量标准。

示例 5：国际千克原器是一个约定选用的人工制品。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 5.4]

3.38

量 quantity

现象、物体或物质的属性，其大小能够用一个数和一个参考标准表示。

示例 1：血浆（血液）-钠离子；给定人在给定时间的物质的量浓度等于 143 mmol/L”。

示例 2：血液样品中红细胞计数浓度（全血-红细胞；给定人在给定时间的计数浓度等于 $5 \times 10^6/\mu\text{L}$ ）。

注1：国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）/国际临床化学联合会（IFCC）首选的检验医学中量的命名格式是“系统-成分；量的类型”。

注2：“量”不能与“分析物”（3.1）混淆。

注3：通过与预先确定的决策阈值比较获得的比例或计数标度，以定性方式（如“存在”或“不存在”）表达测量结果的MPs（3.27），与术语“量”的定义相一致。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 1.1，有修改，删除了原注1-注6，增加了示例2、注2和注3。]

3.39

参考物质 reference material, RM

具有足够均匀和稳定的指定特性，已被证明适合在测量或名义特性检查中预期应用的物质。

示例 1：代表量（3.38）的参考物质有：

- a) 标明纯度的水，其动态粘度用于校准粘度计；
- b) 含胆固醇但没有赋予物质的量浓度值的人血清，只用作测量精密度的控制物质（3.11）。

示例 2：代表名义特性的参考物质有：

- a) 指示一种或多种特定颜色的色图；
- 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 3：三相点瓶中已知三相点的物质。

示例 4：置于透射滤光片支架上已知光密度的玻璃；

示例 5：安放在显微镜载玻片上均一尺寸的微球。

示例 6：具有胆固醇（物质的量）浓度的指定量值和相关测量不确定度（3.48）的人血清，用作校准品（3.6）或测量正确度的控制物质（3.46）。

注1：名义特性的检验提供名义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：具有或不具有指定量值（3.38）的RMs都能够用于测量精密度控制，而只有具有指定量值（3.38）的RMs能够用于校准（3.4）或测量正确度控制（3.46）。

注3：RM包括代表量（3.38）和名义特性的物质。

注4：RM有时会整合到测量系统（3.29）中。

注5：有些RMs的量（3.38）值计量溯源（3.31）到SI单位制以外的测量单位。这类材料包括由世界卫生组织（WHO）指定国际单位（IU）的疫苗^[29]。

注6：在给定的测量中，所给定的RM只能用于校准（3.4）或质量保证两者中的一种用途。

注7：对RM的说明宜包括该物质的追溯性，指明其来源和加工过程^[25]。

注8：标准化组织/参考物质委员会（ISO/REMCO）有个类似的定义^[25]，但使用术语“测量过程”来表示“检验”（见ISO 15189:2012），它既包含了对量（3.38）的测量，也包含了对名义特性的检查。

注9：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相关测量不确定度（3.48）和计量溯源性（3.31）的指定特性值的参考物质被称为有证参考物质CRM（3.9）。

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

注11：RMs的用途包括测量系统（3.29）的校准（3.4）、MP（3.27）的评估、其他物质赋值及质量控制。另见测量标准（3.28）。

注12：代表量（3.38）的RM示例：拟用作校准品（3.6）的含有声称质量分数葡萄糖的血浆。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 5.13，有修改，注3不包括示例1c)，注4将“...特定制造的装置”替换为“...测量系统”。]

参考测量程序 reference measurement procedure, RMP

被接受作为提供适合下列预期用途的测量结果的MP (3.27), 预期用途包括评价测量同类量 (3.38) 的其他测量程序 (3.27) 测得量值的测量正确度 (3.47)、校准 (3.4) 或表征RMs (3.39)。

注: ISO 15193中描述了对IVD MDs (3.21) 校准层级结构 (3.5) 中RMP的要求。

[来源: ISO/IEC指南99:2007 2.7, 有修改, 增加了注1。]

3.41

参考测量系统 reference measurement system

在评估或建立从其他MPs (3.27) 获得的被测量量值测量正确度 (3.47) 上, 被接受作为适用于预期目的的测量系统 (3.29); 它包括 (1) 测量单位, (2) 被测量 (3.26) 的定义, (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: 定义来自参考文献[30]。

3.42

二级测量标准 secondary measurement standard**二级标准** secondary standard**二级校准品** secondary calibrator

通过用相同量 (3.38) 的一级测量标准 (3.37) 校准而建立的测量标准 (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实现, 也可通过一个由一级测量标准 (3.37) 校准的中间测量系统 (3.29) 给二级测量标准赋值。

注2: 通过一级RMP (3.36) 按比例给出其量值的测量标准 (3.28) 是二级测量标准。

注3: 二级标准或校准品 (3.6) 的另一个替代适用术语是“二级参考物质”, 未列入VIM 5.5中。

[来源: ISO/IEC指南99:2007 5.5, 有修改, 增加了注3。]

3.43

制造商选定测量程序 manufacturer's selected measurement procedure**制造商选定 MP** manufacturer's selected MP

由一个或多个一级 (3.37) 或二级校准品 (3.42) (如有) 校准的MP (3.27)。

注1: 在要求更大容量和更快周转时间的场景中, 通量和其他期望的“生产力”特性可能使得所给的选定MP (3.27) 不太适宜。选定的MP (3.27) 除了具有已知 (并可接受的) 分析性能特征外, 还可以是具有公认临床有效性的MP。选定MPs (3.27) 有时被制造商 (3.22) 用作内部基准, 以支持研究开发新的MPs (3.27) (预期由制造商 (3.22) 商业化), 并且经常用于支持“工作”或“主”校准品 (3.51) 的赋值, 以支持用于一个或多个IVD MDs (3.21) 的“产品”终端用户校准品 (3.12) 的常规赋值。

注2: 制造商选定MP可能基于与终端用户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) 值的测量不确定度 (3.48)。

注3: 制造商选定MP可能基于与被测量 (3.26) 的较高等级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 manufacturer's standing measurement procedure

制造商常设 MP manufacturer's standing MP

使用RM (3.39) 或制造商工作校准品 (3.51) 校准的MP (3.27), 用于评估或实现终端用户校准品 (3.12) 的赋值。

注: 制造商常设MP可能基于与终端用户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)。

3.45

量的真值 true value of a quantity

真值 true value

与量 (3.38) 的定义一致的量值。

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”认为, 由于量(3.38)的定义本身细节不完善, 不存在单一真值, 只存在与定义一致的一组真值。然而, 从原理上和实际上, 这一组值是不可知的。其他方法完全摒弃了真值的概念, 而依靠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) 被认为具有单一的真实量值。

注3: 当被测量(3.26)定义相关的不确定度与测量不确定度其他分量相比可忽略时, 可认为被测量 (3.26) 具有一个“基本唯一”的真实量值。这就是 GUM 和相关文件采用的方法, 其中“真实”一词被认为是多余的。

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

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

3.46

正确度控制物质 trueness control material

正确度质控 trueness control

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

注1: 正确度控制物质通常制备在模拟预期人体样品的基质 (3.24) 中。

注2: 正确度控制物质宜被评估以确定其与人体样品的互换性 (3.10)。

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

3.47

测量的正确度 trueness of measurement

测量正确度 measurement trueness

正确度 trueness

无穷多次重复测量值的平均值与一个参考量值之间的一致程度。

注1: 测量正确度不是一个量, 因此不能用数值表示, 但ISO 5725-1中给出了一致性的度量方法。

注2: 测量正确度与系统测量误差负相关, 与随机测量误差无关。

注3：“测量准确度”不宜用于“测量正确度”。

注4：对于定性检验，测量的正确度（一致程度）能够用一致性（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倚（3.3），被定性地描述为好或坏。当测量值的偏倚（3.3）较小时，MP（3.27）具有良好的正确度。

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

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

3. 48

测量不确定度 uncertainty of measurement, measurement uncertainty

根据所用信息，表征被测量（3.26）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）所赋量值进行修正的情况。有时对估计的系统效应不作修正，而是纳入相关的测量不确定度分量。

注2：此参数可以是如称为标准测量不确定度的标准差（或其指定倍数），或说明了包含概率的区间的半宽度。

注3：测量不确定度一般由若干分量组成。其中一些分量可以采用测量不确定度的A类评定，即由一系列测量的测得量值的统计学分布来评定，并能用标准差来表征。其它一些分量可能采用测量不确定度的B类评定，通过基于经验或其它信息的概率密度函数来评定，也可用标准差来表征。

注4：一般来说，对于一组给定的信息，测量不确定度是与被测量所赋的量值相关的（3.26）。该值的改变导致相关不确定度的改变。

注5：通过对规定测量条件下获得的测量值进行统计分析来评估测量不确定度分量的方法，被定义为测量不确定度的A类评定(改编自VIM，2.28)。

注6：通过A类评定以外的方法评估测量不确定度分量，被定义为测量不确定度的B类评定。这可能包括（a）从与权威发布的量值相关的信息中获得的标准差；（b）与CRMs（3.9）的量值相关的标准差；（c）从校准（3.4）证书中获得的标准差；（d）从经验或其他方式获得的标准差(改编自VIM，2.29)。

[来源：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）也可能被确认用于测量人体尿液中的肌酐（质量）浓度。

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

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

[来源：来源：ISO/IEC指南99:2007 2.45，有修改，增加了示例2、示例3和注。示例2和注来自ISO 18113-1:2009, 3.72。]

3. 50

验证 verification

提供客观证据证明给定项目满足规定的要求。

示例 1：对给定 RM（3.39）所声称的量值和相关 MP（3.27）低至质量 10mg 的测量部分的均匀性的证实。

示例 2：对测量系统（3.29）达到性能特性或法定要求的证实。

示例 3：对目标测量不确定度（3.48）能够满足的证实。

注1：适用时，宜考虑测量不确定度（3.48）。

注2：给定项目可以是，例如，一个过程、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（3.22）的规范。

注4：在OIML V1:2013定义的法定计量（3.32），和一般合格评定中，验证与对测量系统（3.29）的检查和贴标和（或）签发证书有关。

注5：验证不宜与校准（3.4）混淆。不是每个验证都是确认（3.49）。

注6：在化学上，对于相关物质特征或活性的验证需描述物质或活性的结构或特性。

注7：验证是实验室在进行人体样品测试前证实IVD声称的性能（例如准确度、精密度、可报告范围）能够在实验室中复现的过程。

注8：在按照包装说明书的指导来进行和使用测试的情况下，验证即可足以实施新的IVD MD。

[来源：ISO/IEC指南99:2007 2.44，有修改，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

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

制造商主校准品 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：工作测量标准通常用参考测量标准（3.28）校准（赋值）。

注2：关于验证（3.50），有时也使用术语“核查标准”或“控制标准”。

注3：制造商（3.22）可选择制备制造商的工作校准品，其目的是通过校准（3.4）将正确度（3.47）传递给IVD MD终端用户校准品（3.12）。

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

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

4 为建立、确认和记录由特定 IVD MD 测定人体样品值的计量溯源性，制造商应满足的一般要求**4.1 记录测得量值计量溯源性的要求**

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，并明确最终测得量值溯源的最高计量参考标准。

制造商关于采用特定 IVD MD 测量人体样品测得量值的计量溯源性的文件应包括：

a) 参考测量系统的描述，包括以下要素：

- 1) 适用的单位制（例如 SI、IU、自定义或其他）和被测量的定义；
- 2) 用于建立 IVD MD 计量溯源性校准的最高等级 MP（如适用）或方案；

注1：“2)”中的“方案”包括由授权机构或其他权威机构（例如，国际专业机构）规定的方案。

- 3) （如适用）用于校准“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，有能力对预期人体样品中的被测量提供适用的检测。

注2：“4)”范围内的实验室包括由制造商（或代表其）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，建立一个不间断的值传递次序，开始于可用的最高等级参考系统要素（见 4.1.a），结束于使用 IVD MD 得出的人体样品的测得量值。
- c) IVD MD 的 $U_{max}(y)$ 规定（即测量不确定度上限，见 3.25）。应记录扩展合成测量不确定度 $U(y)$ 的估计值（见 4.3.2），但该值应不超过 $U_{max}(y)$ 。该评估应包括对特定 IVD MD 人体样品最终测值的合成标准不确定度 $u(y)$ （3.33）的估计。无论 IVD MD 的最终校准是由 IVD MD 终端用户还是由 IVD MD 制造商（有时称为“工厂校准”）执行，对 $u(y)$ （3.33）的估计应说明（并记录）用于校准 IVD MD 的任何校准品赋值的不确定度 u_{cal} 。
- d) 确认研究的概要描述，以支持使用特定的 IVD MD 赋予人体样品最终测得量值的计量溯源性声明。

4.2 定义被测量

应根据以下特征定义和描述被测量，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：人体血浆中用于妊娠检测或肿瘤检查监测的人绒毛膜促性腺激素（总 β -hCG）。

- c) 量的类型（例如物质的量）。
- d) 测量单位（例如 mmol/L）。
- e) 对于由一个特定的 MP、测量方案或一组 MPs 定义的被测量（即程序定义的被测量），应对 MP 或方案进行说明。对于特定被测量的定义必不可少的 MPs、校准品或方案，应可供具有适当资格的实验室人员进行一般获取和使用。

4.3 规定最大允许扩展测量不确定度 $U_{max}(y)$

4.3.1 一般要求

制造商应至少在做出医疗决策的测量区间内，为使用IVD MD 在预设场景中对预期人体样品的测量建立 IVD MD 的 $U_{max}(y)$ 。 $U_{max}(y)$ 规定应包含在制造商IVD MD校准层级结构的文件中。

4.3.2 规定的范围

IVD MD制造商建立的 $U_{max}(y)$ 规定应考虑来自与IVD MD校准层级结构中所有步骤相关的合成测量不确定度，直至并包括终端用户IVD MD校准品的赋值，和至少在重复性条件下由常规使用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最大允许合成扩展测量不确定度（ $k=2$ ）的规定，包括人体样品的最终测量。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^{[31]–[34]}。

4.4 定义校准层级结构

4.4.1 一般要求

校准层级结构应定义为一组连续的校准和赋值，在适用的MPs和RMs（测量标准或校准品）之间交替进行，从测量标准和/或MP开始，到终端用户IVD MD确定的预期人体样品中的测量值结束。IVD MD校准层级结构的技术文件应包括一个描述从用特定IVD MD检测人体样品的最终结果到最高可用计量参考标准关系的图形表示（即图形或其他图示）。

注1：根据给定被测量的较高等级参考（物质和MPs）的可获得性，可使用不同校准层级结构和量值传递模型（见第5章）。

注2：层级结构中每次连续校准的结果依赖于先前校准的结果（见第5章）。

注3：对于某些被测量，实际被测量的量在整个校准层级结构的不同步骤中发生变化。

示例 1：对于血清中的某些蛋白质，被测量的量可以是相关蛋白质中得到的某个特定肽的物质的量，或者是某个功能表位的物质的量。

示例 2：对于血清中的β-D-葡萄糖，被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，或者是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 测得量

可行的情况下，对于所定义的校准层级结构中的每个步骤，应识别在应用的RM（或IVD MD最终测量的人体样品）中实际被测量的量，并应建立测得量与被测量之间的关系。

4.4.3 计量溯源性的最高水平

对于给定的被测量，校准层级结构中最高计量等级的MP、测量方案或校准物质应被识别，并定义所声称测量系统计量溯源性的最高水平。

4.4.4 溯源至 SI 单位的 IVD MDs

对于声称人体样品报告值计量溯源至SI单位的IVD MD，所定义的校准层级结构应有可用的较高等级参考标准支持，包括RMs（应符合ISO 15194的要求）和/或RMPs（应符合ISO 15193的要求），以能实现对应被测量测量的合适SI单位。

4.4.5 不能溯源至 SI 单位的 IVD MDs

对于不能溯源至SI单位的IVD MD_s的校准和报告值（例如自定义单位或国际约定单位），为了声称其计量溯源性，应以能够持续实现相应（非SI）测量单位的方式来定义IVD MD_s的校准层级结构。

4.4.6 特定层级结构中的层级数

校准层级结构中的层级数量（即MPs和校准品的连续对的数量）可由实施校准层级结构的各方修改，前提是此更改得到确认，且保留层级结构的最高计量要素（见第5章）。

4.5 RMs 和校准品的选择和要求

4.5.1 一般要求

校准层级结构中每个步骤使用的校准品（测量标准）应由负责该校准步骤的一方以文件证明其符合性。在校准层级结构内选择每个校准品的理由应包括在IVD MD制造商的文件中。

4.5.2 需记录的特性

对于特定IVD MD所定义校准层级结构中应用的每个校准品或RM（不包括终端用户IVD MD_s校准品），应识别和记录以下特性，并确保其在替换批次中的一致性：

- a) 物质的预期用途；
- b) 分析物的识别（酌情指明分析物的原子或分子形式和/或化学替代形式）；
- c) 物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）；
- d) 相态（气体、液体、固体）；
- e) 聚集状态（溶液、悬浮液、冻干）；
- f) 物质的基质（如水、其他溶剂、缓冲液、蛋白质溶液、人体样品）；
- 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）或校准品，赋值的标准不确定度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) 承认（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（有证、非有证）。

4.5.3 符合 ISO 15194 的较高等级 RMs

当校准层级结构中的特定步骤需要较高等级RMs时，应在合适且可获得的情况下使用符合ISO15194要求的参考物质。IVD MD制造商的技术文件应包含（或引用）在IVD MD校准层级结构的各个阶段中应用的任何RMs的ISO 15194符合性状态的文件。

注：国际检验医学溯源联合委员会（JCTLM）列出了符合ISO15194要求的RMs^[28]。

4.5.4 不符合 ISO 15194 的 RMs

如果不可获得符合ISO15194的RMs，或者可获得的CRM由于其他原因不适用（例如，互换性未建立或不理想），则可在较高（最高）水平上使用不符合ISO 15194所有要求的其他RMs，只要负责建立校准层级结构的各方已经（用书面证据）证明了此类RMs的适用性和性能特征。本条款中规定的此类RMs的文件应说明4.5.2中规定的物质特性。

4.5.5 RMs 的互换性

如适用，应记录RM相对于人体样品的互换性，以适合其在IVD MD校准层级结构中相应位置的预期用途。

注：在进行互换性评估时，用于表征和/或制备一级RMs（例如纯物质）和一级校准品（见第5章，图1和图3，m.1和m.2）的MPs通常不能按要求应用于人体样品，因此在校准层级结构中，这些层级的RMs（第5章，图1和图3，m.1和m.2）不要求做互换性评估。

4.5.6 其他互换性评估要求

当被测量的RMP（见第5章，图1、图2和图3，p.3）可用时，可能评估RM互换性的第一级是在校准层级结构中用作制造商选定MP（第5章，图1、2和3，p.4）校准品的二级（基质）RM或其他二级校准品（第5章，图1、2和3，m.3），例如CRM。对于校准层级结构的后续步骤，例如在使用工作校准品（第5章，图1、2和3，m.4）校准制造商常设MP（第5章，图1、2和3，p.5）的量值传递步骤，RM/工作校准品的互换性（第5章，图1、2和3，m.4）应予以评估，以确保适当的量值传递来避免偏倚。

4.5.7 不可互换 CRM 的应用

如果拟用于校准制造商选定MP（第5章，图1、2和3，p.4）的CRM（第5章，图1、2和3，m.3）或国际约定校准品，在一些而不是全部（预期用于检测规定被测量的）终端用户IVD MDs上证实与人体样品具有互换性，那么对于RM与预期人体样品不具有互换性的指定IVD MD，使用修正因子或函数对CRM的赋值修正后，该CRM仍可用作指定IVD MD校准层级结构中的校准品。如适用，对CRM或其他RMs如国际约定校准品赋值修正的使用和确认的细节应在指定IVD MD的校准层级结构文件中披露，且终端用户IVD MD校准品赋值的不确定度 u_{cal} ，应包括与修正因子或函数相关的任何增加的不确定度。

4.5.8 替代 RMs

在没有可互换CRMs或国际约定校准品的情况下，应记录在校准层级结构的每个适用阶段选择任何替代RMs（用作校准品）的理由。替代参考物质应以文件证明其适合预期用途，每个均应具有带标准测量不确定度的赋值，并应被证明在每个其所在的校准传递步骤中可与预期人体样品互换。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包括单人份人体样品盘和/或混合物，通过在天然或模拟基质中制备的补充或“加标”样品，或其他合

适材料。

注2：关于恰当选择在校准层级结构中使用的人体样本盘成员的指南，见CLSI EP09-A3、EP14-A3和EP30-A。

注3：在已确认不会改变被测量或基质稳定性的条件下储存时，人体样品被认为具有互换性。

注4：对于指定被测量，能够使用具有代表性的单人份人体样品盘确认人体样品的储存条件。人体样品盘的储存条件确认能够用于支持（从具有类似健康/疾病特征的人员处获得的）后续样品盘的使用，以维持指定IVD MD的校准层级结构，不要求确认储存样品盘的互换性。

4.5.9 替代 RMs 的添加

当人体样品盘作为特定IVD MD校准层级结构中的替代RMs时，如果拟用作RMs的人体样品（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，则应确认被调整样品的互换性。如果识别出样品特定干扰或MP非选择性限制，则应将具有这些限制的单人份人体样品从拟用作该校准层级结构内校准品的人体样品盘中剔除。

4.5.10 不可互换的终端用户 IVD MD 校准品

当不可互换物质用作IVD MD的终端用户校准品（见图1至6，m.5）时，应在校准层级结构中使用可互换物质（例如一组人体样品），来确定不可互换的终端用户IVD MD校准品自定义赋值的修正因子或修正函数，以补偿由于不可互换而产生的任何偏倚。如适用，对不可互换的终端用户IVD MD校准品的赋值校正的使用和确认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校准品赋值的 u_{cal} 应包括与修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 选择 MPs 的理由和文件责任

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预期用途的定义好的MP。在已建立的校准层级结构的每个层级上选择MPs的依据应包含在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（即符合用途）的支持数据。校准层级结构中给定MP的文件要素可从第三方获得，例如从适用MP的开发者处获得。

4.6.2 MPs 的计量状态

应对所定义校准层级结构的每个层级MPs的计量状态进行识别。依据第5章所述模型构成校准层级结构要素并符合ISO 15193要求的RMPs，应被视为具有较高计量等级的MPs。不同的较高等级RMPs可应用于层级结构的不同步骤中。如果不可获得符合ISO 15193的RMPs，只要负责校准层级结构的各方已经（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：在特定被测量的校准层级结构中，使用CRM校准的可溯源至SI的较高等级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，引入了为商业校准品赋值的量值传递步骤，这些步骤采用较低计量水平的MPs（例如国际约定RMPs、制造商选定MPs和/或制造商常设MPs），用二级校准品（认定或非认定）校准。

注1：校准层级结构的某些MPs，尤其在较低校准层级时（例如制造商常设MP），其原理与终端用户IVD MD相同。

注2：科学文献中通常会发表对较高等级RMPs的完整描述，这些RMPs建立了到SI单位的测量溯源性并符合ISO 15193标准。

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结构的实施。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所定义的校准层级结构范围内，就对预期类型人体样品测量值的计量溯源性方面，为选定被测量提供最佳可用测量。

注：参考测量实验室的参考测量服务列入JCTLM数据库，是ISO 15195符合性的独立证明^[28]。

4.6.4 影响量的作用

IVD MD的计量溯源校准层级结构的描述应包括影响量对每个校准层级上相关MPs作用的调查结果。

4.6.5 校准层级结构内测得量的变化

为确保关系链不中断，并使报告的测量值可溯源到最高可用RMP（在医学可接受范围内），应在校准层级结构的所有层级采取措施，解决和/或防止校准层级结构中不同级别的不同MPs之间测得量差异或变化有关的问题。在这种情况下，重要的是要识别并在必要时减小测得量（实际被测量的量）与被测量（拟测量的量）之间的差异。

注1：声称测量相同量但基于不同化学原理的多个IVD MDs，有时对相同人体样品或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、微异质性或化学构象。

示例 1：校准品和/或预期人体样品中的分析物（例如，酶、抗体、糖蛋白、微生物生物标记物等分析物类别，以及其他游离或结合形式的分析物。）存在可变微观异质性（亚型、衍生物）的情况。

注3：当IVD MD的原理基于检测相关分析物的替代物（例如大蛋白质的肽片段而不是整个蛋白质分子）或当IVD MD校准品包含人体样品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，均声称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 IVD MD 免疫 MPs 对 TSH 的不同表位有不同程度的识别和反应，则每个 IVD MD 产生的值虽然相关但不同，可能导致某些人体样品的最终测量值缺乏等效性。

示例 3：在选择性很强（但不同）的测量原理（例如，测定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 测量值不等效的情况。每种 IVD MD 的目标是检测同一蛋白质的不同亚型或片段，但由于被每种 IVD MD 测量的量不同，因此可能得到不同的值。

示例 4：用于测量血清胆红素的 IVD MD 的终端用户校准品可含有二牛磺酸胆红素（未在人体样品中作为天然物质发现的合成替代分析物），用以代替（或增加）天然存在的未结合胆红素和葡萄糖醛酸胆红素复合物。与人体样品中发现的天然分析物相比，IVD MD 对替代分析物的相对选择性可能会在 IVD MD 的效期内由于诸如一种或多种试剂的老化因素而发生变化，导致 IVD MD 终端用户校准品赋值失效。

示例 5：用免疫化学法对具有分析物微异质性的血清中的铁蛋白物质的量浓度进行测量，由于不同 IVD MDs 中使用的单克隆抗体不同，其识别铁蛋白异构体的程度也不同，从而导致不同 IVD MDs 对某些人体样品的报告值不同。

4.7 评估终端用户 IVD MD 校准品赋值的不确定度

4.7.1 一般要求

应由制造商评估IVD MD校准品的合成标准测量不确定度（通篇用 u_{cal} 表示），并提供给终端用户。 u_{cal} 不应超过IVD MD的 $U_{\text{max}}(y)$ 规定中可接受的部分，并考虑包含因子 k 。

注：有关 u_{cal} 误差预算分配的制定，在其他地方进行了讨论^{[33][34]}。

4.7.2 u_{cal} 评估方法的文件

最好根据GUM的原理来估计 u_{cal} 。无论是采用GUM法还是其它方法评估 u_{cal} ，至少应在产品生命周期内在IVD MD校准品技术文件中记录并保存 u_{cal} 的统计计算方法。

4.7.3 统计考虑因素和 u_{cal} 评估的范围

对于制造商确定用于指定IVD MD校准的每个校准品，IVD MD 校准品制造商应通过统计合成每个受其控制的连续赋值步骤的相关不确定度来评估和提供 u_{cal} 。在确定 u_{cal} 时，制造商还应考虑由所定义的校准层级结构中所有较高等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）最高等级RM赋值的标准不确定度。评估 u_{cal} 的附加要求包括：

—— u_{cal} 的评估应基于至少一个代表性（单个）批次的试剂。

——应考虑特定 IVD MD 校准品和试剂以及在整个校准层级结构中任何中间 RMs 和测量系统（或 MPs）的已知和可预见的变化及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校准品中，估计的 u_{cal} 通常会有所不同，尤其是在相同IVD MD的不同校准品批次具有明显不同赋值的情况下。

4.7.4 u_{cal} 的表示

u_{cal} 应表示为标准差（SD）。当合成多个不确定度分量以评估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层级的 $u(y)$]应首先表示为方差 SD^2 ，将有贡献的方差分量求和，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} 也可能用相对合成不确定度或以百分比表示的相对合成不确定度 $\%ru(y)$ 来计算和表示，即相对于校准品中被测量平均值或靶值的相对不确定度，参见示例2。

注1：评估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的标准差（ $u_{\text{RW-p,x}}$ ）以及校准该MP所用任何校准品赋值的不确定度。

注2：例1和例2中所示的计算仅适用于输入量独立的情况。如果输入量不独立，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。

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

式中：

$u(y)$ —最终测量结果的合成标准不确定度；

$u(y)_1$ 、 $u(y)_2$ 、 $u(y)_3$ 、...、 $u(y)_n$ —所定义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：

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

式中：

$u(y)$ —根据公式(1)确定的合成标准不确定度；

U —扩展合成不确定度；

k —包含因子（通常为2，对应约95%的置信水平）。

示例 2：

测量系统以百分比表示的相对合成不确定度根据公式(3)计算。

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

式中：

$\%ru(y)$ —以百分比表示的相对合成不确定度，其中每个相对不确定度分量根据公式(4)计算。

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

式中：

$\%ru(y)_n$ —第 n 个不确定度分量以百分比表示的相对标准不确定度；

$u(y)_n$ —第 n 个不确定度分量的标准不确定度；

$m(y)_n$ —第 n 个测量程序的平均测量值（或靶值）。

每个以百分比表示的相对不确定度分量的平方，即相对方差百分比，可按公式(5)计算。

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

式中：

$\%ru(y)_n^2$ —第 n 个不确定度分量的相对方差百分比。

按照公式(3)计算相对方差百分比的和，再开方，得到测量系统以百分比表示的相对合成不确定度 $\%ru(y)$ 。

4.7.5 产品变更

当制造商（原始制造商或不同实体）更改IVD MD或IVD MD的指定终端用户校准品时，制造商应证实或重新评估每个相关IVD MD校准品赋值的 u_{cal} ，除非提供了变更不影响 u_{cal} 的理由。

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校准品的赋值，校准品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 是校准品的赋值。

注1：IVD MD校准品的 u_{cal} 估计值有时表示为扩展不确定度（ U_{cal} ），其中 $U_{cal}=u_{cal}(y) \cdot k$ ，通常包含因子 $k=2$ ，给出大约95%的置信水平。由于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品赋值的扩展不确定度（ U_{cal} ）。

注2：根据地方和区域的要求，IVD MDs的医学实验室终端用户通常使用IVD MD校准品制造商提供的 u_{cal} 值来估计用规定终端用户IVD MD测定人体样品测量值的合成测量不确定度

4.8 IVD MD 校准品赋值计量溯源性的确认

4.8.1 一般确认要求

IVD MD校准品制造商应确认IVD MD校准品赋值计量溯源性的声明。

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能够使用一系列工具和策略实现。对于具有最完整参考系统的被测量，采用最直接的策略提供校准溯源有效性的客观证据。对于没有较高等级参考标准或一致化方案的校准层级结构支持的被测量，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技术文件中记录用于确认终端用户IVD MD校准品赋值溯源性声明的研究设计。特定校准层级结构的特定确认策略的选择应取决于被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结构，可由负责确定特定IVD MD校准层级结构的一方（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：

- a) 检验可互换的 RMs（最好是 CRMs 和/或正确度控制物质；见 3.46）。
- b) 参与 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品，靶值最好由 RMP（如有）或一致化方案确定。
- c) 检验预先由 RMP 赋值的储存人体样品。
- d) 采用一组人体样品与较高等级 RMP 进行方法学比对研究。
- e) 采用一组人体样品与另一个独立 MP（非 RMP）进行方法学比对研究。
- f) 在校准层级结构和赋值 MPs 中融入更高等级的分析控制，注意使用经过仔细校准、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、周围环境控制、现有最高纯度的试剂）。

注1：在上述确认策略的可能性中，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，a)至e)聚焦于特定校准层级结构的输出（即测得值的正确度），而f)中则侧重于校准层级结构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（c）、d)和e)）中人体样品盘合适样品选择的指南，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

对于用人体样品盘进行方法比对[见4.8.2，c）、d)和e)]来支持IVD MD校准品赋值计量溯源性声明的确认研究，应考虑影响人体样品和/或校准品测量的已知变量，无论是正被评估的试验IVD MD，还是将试验IVD MD结果与之比对的RMP（或其他MP）。预定的确认验收标准应来自但不应超过IVD MD规定的 $U_{max}(y)$ ，如被测量在相应校准层级结构中所定义（见4.3）。应设定使用测试IVD MD测量各样品的重复次数，使检测出和确认标准一样大小的偏倚的能力合理地高（例如，>80%），而错误判断未通过确认标准的概率低（例如，<5%）。

注：IVD MD的 $U_{max}(y)$ 规定的推导方法，在其他地方进行了深入讨论^{[31][34]}。

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-图3）中描述的具有可用RMP的校准层级结构，终端用户校准品和人体样品赋值的溯源性应通过IVD MD预期测量类型的人体样品组的测量值比对来确认。这些比对应在RMP（见图1-图3，p.3）和经校准的终端用户IVD MD之间进行。如果客观条件的限制和成本使得此类比对不可行，在有文件证明的情况下，将测试IVD MD与现有最高等级RMP比对，替换为与作为被测量所定

义校准层级结构一部分的二级RMP（或其他低等级RMP）（见图1-图3，p.4）比对，应是一种可接受的替代方案。

4.8.5 无可用 RMP 的校准层级结构

对于没有可用RMPs的被测量的校准层级结构，包括分别在5.5和5.6中描述的（图4和图5）由国际约定校准品或国际一致化方案支持的校准层级结构，应使用预先确定的验收标准，通过使用IVD MD预期类型的人体样品盘的方法学比对研究，对这些指定IVD MD校准品被测量赋值的计量溯源性进行确认。对于5.5和图4描述的使用国际约定校准品或由多个合格MPs（非RMP）协商一致赋值的CRM来标准化的IVD MDs，应至少进行一次方法学比对研究，比对对象为用相同国际约定校准品或CRM标准化、测量同一被测量并声称在计量上溯源到指定国际约定校准品或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进行至少一次方法学比对研究。

4.8.6 无 RMP 和 CRM 的校准层级结构

对于没有可用RMPs或CRM，没有国际约定校准品或一致化方案（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结构，应使用预先确定的验收标准，通过开展验证研究，证实测量方程的所有已知输入量和影响量被仔细控制并可再现，来确认校准品赋值的计量溯源性。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，其合成结果（当统计求和时）不应超过IVD MD $U_{max}(y)$ 的适当比例。

4.8.7 终端用户 IVD MD 校准品设计变更的确认

对于IVD MD校准品的设计变更，按照适当风险评估结果的要求，制造商应重新确认IVD MD校准品赋值的计量溯源性，或在制造商的技术文件（例如设计历史文件）中应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，如果获得任何关于校准品及其预期IVD MD性能的新信息，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（例如酶从一种组织来源变更为另一种组织来源）、制造工艺或供应商变更、被测量水平的变更、赋值方案变更。

4.9 其他校准层级结构文件责任

4.9.1 对终端用户的义务

终端用户IVD MD校准品的制造商应根据要求向终端用户提供每个水平校准品的靶值、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 文件保存

用于支持测量人体样品中特定被测量的IVD MD校准层级结构的程序和数据文件，包括制造规范、评估的标准测量不确定度、材料、验证和确认研究以及操作程序，应至少在IVD MD生命周期内保存在制造商的技术文件中。

4.9.3 IVD MD 校准品的第三方制造商

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

4.9.4 独立实体进行的变更

如果IVD MD的变更由非IVD MD原始制造商的医学实验室或其他独立实体、第三方或个人定义和实施，用变更后的IVD MD检测人体样品的报告值的校准层级结构，应由指定和实施变更的实体负责进行完整描述和重新确认。

4.9.5 用于支持由单个实体为自用开发的 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，直至并包括人体样品的结果。

4.9.6 终端用户 IVD MD 校准品以外的 RMs

对于终端用户IVD MD校准品以外的RMs（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校准层级结构并记录此类RMs与人体样品的互换性状态（如适用），该校准层级结构是赋予此类RMs的任何被测量值的基础，互换性是指用于任何预期MPs（包括任何 IVD MDs）时的互换性。制造商应评估IVD MDs的此类RMs（非IVD MD校准品）赋值的合成标准测量不确定度，并要求提供给终端用户。

4.9.7 声称具有可计量溯源靶值的 EQA 和 PT 物质

对于基于正确度的EQA和/或PT物质（见3.46），此类物质声称（对一个或多个被测量）其赋值可计量溯源到较高参考标准并具互换性，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结构。若生产者有声称，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上证明此类EQA或PT物质的互换性。应确定每个被测量的赋值和 u_{cal} 估计值，并根据要求提供给终端用户。

5 计量溯源性的校准层级结构模型

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：

- 被测量的定义；
- 校准和测量步骤次序的描述，每个步骤都由一个 MP 和一个校准品组成，其中在层级结构中的每个步骤（除了最后一步）测量的“未知”样品转而作为下一步/后续步骤（MP）的校准品；
- 用于最低校准层级（通常和一个 IVD MD 一起）的 RMs（IVD MD 校准品）被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品（例如人体样品、EQA 物质，或其他校准品）报告值的合成标准不确定度；

注1：5.2至5.7所述的六个通用校准层级结构模型是IVD制造商可能实施的层级结构，以支持对不同被测量校准的计量溯源性。在这些模型中，“正确度”从第一个（最高级）校准品和/或MP传递到溯源链的最后一步（通常是IVD MD）的最终被测样品（人体样品）。

注2：所描述的校准层级结构模型代表了当前先进和广泛可用的技术，并且根据较高等级参考标准的可用性，适用于特定类别的被测量。所提出的模型并非旨在包含所有可能性，不排除其他可能性；还能够描述其他模型，以支持特别的被测量和/或新技术。

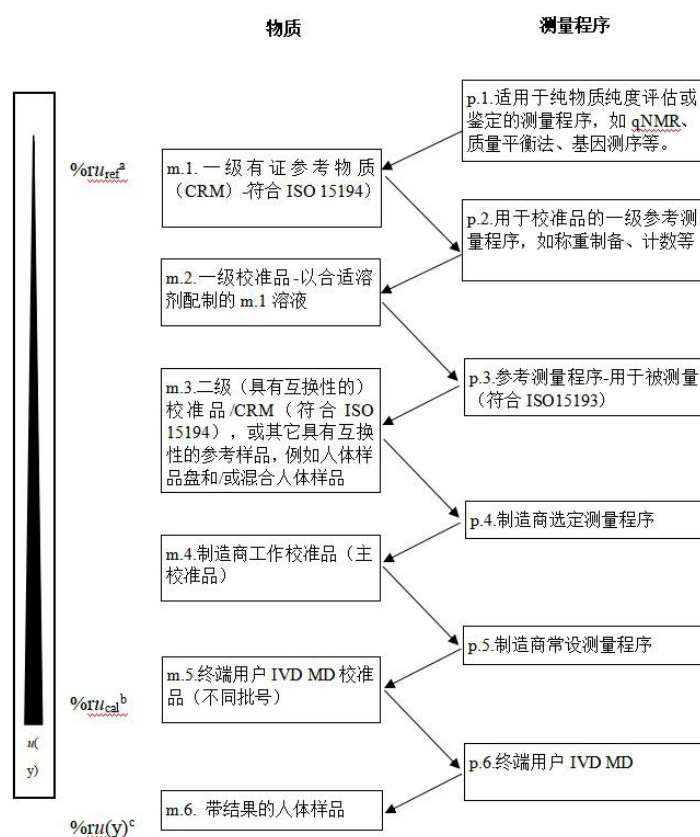
注3：对于给定被测量，只要最高级可用要素（例如RMs和/或RMPs）仍嵌入最终层级结构中，由实施校准层级结构的当事方负责决定校准层级结构中应用的层级数量（即MPs和校准品的对数）。在一个给定计量层级结构中的特定计量层级的最终选择，取决于被测量的化学特性，最终结果的目标测量不确定度，MPs、校准品和其他相关技术（如信息技术）的可用性。

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RMPs和一级RMs支持的被测量可完整计量溯源到SI单位的校准层级结构模型。

5.2.2至5.2.13详述了在描述这类校准层级结构中要说明的特征。



a 一级 RM(m.1)赋值的相对标准不确定度。

b 依据如下公式计算 IVD MD 校准品（m.5）赋值的以百分比表示的相对合成不确定度。

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

式中， $\%ru_{Rw-p.2}$ 、 $\%ru_{Rw-p.3}$ 等代表校准层级结构中每个所用 MP 的以百分比表示的相对标准不确定度。

c 按如下方程计算终端用户 IVD MD 被测量报告值的以百分比表示的相对合成标准不确定度。

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

式中， $\%ru_{Rw-p.6}$ 是 IVD MD 基于长期精密度（重复性测量条件）的以百分比表示的相对标准不确定度。

图1 校准层级结构—完整计量溯源至SI单位

5.2.2 被测量的定义

被测量的定义应包括测量的SI单位，无论计量溯源至基本量还是导出量。

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测得量会随着被测物质的变化而变化。测得量的变化通常导致不同的SI报告单位。

示例 2：在皮质醇一级有证参考物质纯度评估的质量平衡法测量中，测定的是杂质的质量分数（本例中测得量）而不是皮质醇的质量分数，物质的纯度以质量分数表示，单位 g/kg。对于皮质醇 IVD MD 的校准层级结构中较低层级使用的其它 RMs，如二级 RMs（例如 CRMs）或制造商工作校准品，测量的是皮质醇（在血清或其他体液中）的物质的量浓度，测量结果以适当的 SI 单位（ $\mu\text{mol/L}$ ）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层级的测得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，被测量通常是来源于所关注蛋白质的特定表位或肽的物质的量浓度。这种情况下，层级结构中不同层级上的实际被测的量是不同的，各层级不同 RMs 的赋值将用不同 SI 单位表示。

注2：一些可测量不能用SI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）。对计数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：每单位体积中的指定 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的规范溯源性。

5.2.3 选择 RMPs

一级RMPs和其他适用的MPs(见图1，p.1和p.2)应基于已证明具有适用性能的测量原理，以可实现的最小测量不确定度，提供对SI测量单位的计量溯源性。在一个给定时间内，可能存在一个以上的一级RMP，用于为一级校准品给定类型的量赋值。由两个或多个一级RMPs为给定被测量的赋值，在所声称一定置信水平下的不确定度范围内，不应有显著差异。

注：计数MPs可能形成一级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，并声明测量不确定度。

示例 1：两个不需要校准标准的用于 DNA 拷贝数浓度计数的 MPs 是流式细胞计数（FCM）和数字聚合酶链反应（dPCR）^{[41][43]}。

示例 2：两个不需要校准标准的用于细胞数浓度计数的 MPs 是显微镜法和 FCM^{[40][42]}。

5.2.4 一级 RMs

选定的一级RM（见图1，m.1）应是可获得的测量单位的最佳实现（体现），且具有可实现的最小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应直接由一级RMP或适用于纯物质鉴定和/或纯度评估目的的MP[如定量核磁共振（qNMR）、质量平衡法、基因测序]赋值^{[38][39]}。一级RM的赋值和文件应符合ISO 15194。

注：一级RM（见图1，m.1）通常是高度纯化的，含有理化定义明确的分析物，其稳定性和成分完整性经过评估，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。(被测量是葡萄糖晶体物质中的 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 , 其中纯度和评估的不确定度基于认定过程中对该 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两倍认定值的标准差。(扩展不确定度为 0.001, 包含因子 $k=2$, 给出约 0.95 的置信水平)。

5.2.5 一级校准品

一级校准品(见图1, m.2)应由一级参考物质(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, 称量一定质量的一级RM溶解到一定质量的适当溶剂中。

示例: 尿酸的一级校准品能够通过重量法将纯尿酸 CRM(如 SRM 913b, 由 NIST 赋值, 尿酸的质量分数认定值为 0.998 kg/kg, 扩展不确定度为 0.002 kg/kg(置信水平 95%, $k=2$))溶解在溶剂中制备。

5.2.6 为二级 RM 或校准品赋值

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品或二级RM(见图1, m.3)赋值。关于被测量RMP(见图1, p.3)的文件, 应遵循ISO 15193的要求。

注: 当有一个以上RMPs或有多参考实验室能够运行相同MP测试被测量时, EQA项目如IFCC检验医学参考(校准)实验室室间质量评价计划^[44]能够提供关于不同RMPs和不同参考实验室之间等效性的有用信息。

5.2.7 二级 RM 的互换性

二级校准品或二级RM(见图1, m.3)应在互换性评估研究中被确定与人体样品可互换。

注: 进行互换性研究参见CLSI EP30-A和其他已发布的建议^{[35]-[37]}。

示例: 冰冻人血清肌酐参考物质 NIST SRM 967a, 具有两个独立小瓶, 认定值分别为 0.0749mmol/L 和 0.3427mmol/L, 是适于用作二级校准品(见图1, m.3)的可互换参考物质的一个示例。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定浓度值基于同位素稀释液相色谱/质谱法(ID LC/MS)。

5.2.8 制造商选定 MP

制造商选定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)校准品或RMs(见图1, m.3)(如有)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)可能作为选定 MP。

5.2.9 制造商工作校准品

制造商的工作校准品(见图1, m.4)应由制造商选定的MP(见图1, p.4)赋值或(取决于工作校准品的互换性)由RMP(见图1, p.3)赋值。二级(工作)校准品(见图1, m.4)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)中被确定与人体样品互换, 如果校准层级结构中的步骤(见图1, m.3和p.4)省略, 则应在比较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)中被确定与人体样品互换。

注1: 制造商工作校准品(见图1, m.4)有时被称为“制造商主校准品”、“内部校准品”或“主校准品批次”

注2: 制造商的工作校准品通常是一种基质类似于拟由终端用户IVD MD测量的人体样品的物质。

注3: 制造商通常使用临床样品盘或一系列人体临床样品混合物作为工作校准品。

5.2.10 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图1，p.5）应定义为一个由一个或多个制造商工作校准品或其他具有可互换基质的校准品校准，并确认了分析选择性的MP。

5.2.11 制造商的终端用户校准品

制造商终端用户校准品（见图1，m.5）应由制造商常设MP（见图1，p.5）或制造商选定MP（见图1，p.4）赋值，并预期用于终端用户IVD MD（见图1，p.6）的校准。

5.2.12 终端用户校准品赋值的 u_{cal}

终端用户校准品（见图1，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商（见4.7）评估，合并所有适当的较高等级上的不确定度，例如一级RM（见图1，ml）赋值的不确定度（ u_{Ref} ），以及校准层级结构中每个后续MPs的不确定度，直到且包括制造商常设MP（见图1，p.5）。

5.2.13 终端用户 IVD MD

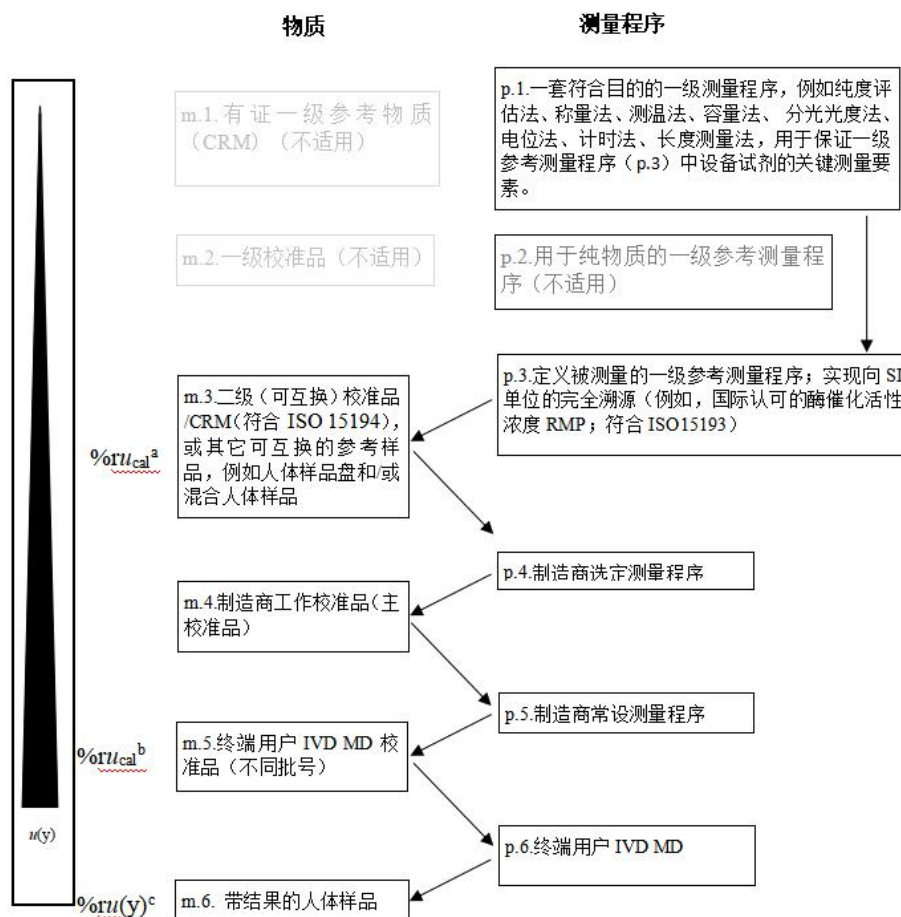
终端用户IVD MD（见图1，p.6）应描述为由一个或多个终端用户校准品校准的测量系统。该MP作为所定义被测量的校准层级结构中的最终MP，用于检测人体样品，生成被测量带有合成标准测量不确定度的最终测量值。该报告值的不确定度由终端用户估计，需要考虑在所定义的校准层级结构中每个较高步骤累积的所有已知测量不确定度。

5.3 具有一级 RMP 并由其定义被测量的情况

5.3.1 一般注意事项

图2描述了一种被测量由一级RMP定义的校准层级结构模型（计量溯源至SI单位）。对于这些类型的被测量，没有有证一级RM_s。在这种情况下，向SI单位的计量溯源基于被清晰定义和国际公认的RMPs，例如人血清（或其他体液）中酶催化活性浓度的一些可测量的校准层级结构。5.3.2至5.3.11详述了在描述这类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测，例如凝血因子VIII^[45]。



a 根据如下公式计算参考物质 m.3 赋值的以百分比表示的相对合成不确定度：

$$\%ru_{m.3} = \sqrt{\%ru_{cp.1}^2 + \%ru_{Rw-p.3}^2}$$

式中：

$\%ru_{cp.1}$ ——与温度、容量、分光光度、pH、时间、长度测量等相关的较高等级测量程序 (p.1) 以百分比表示的相对合成标准测量不确定度；

$\%ru_{Rw-p.3}$ ——在重复性条件下 MP (p.3) 的以百分比表示的相对标准差(CV%)。

b 根据如下公式计算 IVD MD 校准品 (m.5) 赋值的相对合成不确定度：

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

式中， $\%ru_{Rw-p.4}$ 和 $\%ru_{Rw-p.5}$ 代表校准层级结构中每个所用 MP 的以百分比表示的标准不确定度。

c 按如下方程计算终端用户 IVD MD 被测量报告值的以百分比表示的相对合成标准不确定度：

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

式中， $\%ru_{Rw-p.6}$ 是 IVD MD 基于长期精密度 (重复性测量条件) 的以百分比表示的相对标准不确定度。

图2 校准层级结构——由RMP定义被测量，但无一级参考物质；溯源至SI单位。m.1、m.2和p.2不适用。

5.3.2 被测量的定义

被测量的定义应包括测量的SI单位，无论计量溯源至基本单位还是导出单位。

示例：对于酶催化浓度，相关的导出量单位包括：摩尔每秒每立方米 ($\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-3}$)，凯塔尔每升 ($\text{kat} \cdot \text{L}^{-1}$)。

注1：“催化浓度”量的类是组分催化活性，以凯塔尔（或摩尔每秒）除以以立方米表示的取样（原始）系统体积来表示。

注2：在检验医学中，分母可能选择为“升”，给出非一贯制导出单位“凯塔尔每升”，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：使用的另一个非一贯制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 $1\text{U}=1\mu\text{mol min}^{-1}=16,667 \times 10^{-9} \text{kat}$ 。因此， $1 \text{U/L}=16,667 \times 10^{-9} \text{kat/L}$ 。该测量单位与MP无关。

5.3.3 定义被测量的较高等级 RMP

定义被测量的较高等级（一级）RMP（见图2，p.3）应由各种适用的一级MPs（见图2，p.1）校准的测量系统执行，如称量法、测温法、容量法、分光光度法、电位法、计时法、长度测量法（如适用）。

注：根据物质的量咨询委员会（CCQM）的定义，没有一级校准品的情况下，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）向SI单位溯源的标准化。

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）是被测量定义不可或缺的组成部分。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计算的方法，以便RMP能够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，不能仅用量的类（如催化浓度）、酶的名称和体系来描述酶的被测量，还需要指定的MP，尤其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⁺转化速率测量的肌酸激酶”^[46]。

5.3.5 一级 RMP 的文件

校准层级结构中，如图2，p.3所述（例如，用于人体液中酶的催化浓度）的一级RMP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) 激活剂或抑制剂，及其浓度；
- c) 催化反应的方向；
- d) 指示反应；
- e) 缓冲体系和 pH 值；
- f) 样品的体积分数；
- 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) 数据点回归分析的类型。

5.3.6 为二级 RMs 赋值

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

注：为提高这些物质在校准层级结构中用于较低等级MPs时与人体样品互换的可能性，此类二级参考物质或校准品（见图2，m.3）常常具有类似于终端用户常规MPs预期测量的人体样品的基质。人体样品盘或混合人体样品是一类适用于这种情况的二级RM（见图2，m.3），具体取决于特定酶被测量的生化特性（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定，并在 JCTLM 中列出^[28]。互换性研究^[47]表明，该物质在使用现有的 IVD MDs 与 RMP 的 11 项比对试验中，有 5 项结果显示出与血清样品的等效性。

5.3.7 制造商选定 MP

制造商选定MP（见图2，p.4）应定义为由一个或多个二级RMs或二级校准品（见图2，m.3）校准，并用于为制造商工作校准品赋值（见图2，m.4）的MP。

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

5.3.8 制造商工作校准品

制造商工作校准品（见图2，m.4）应由制造商选定MP（见图2，p.4）赋值，或（取决于工作校准品的互换性）由被测量的一级RMP（见图2，p.3）赋值。二级（工作）校准品（见图2，m.4）应在互换性评估研究（见4.5.5）中与人体样品可互换，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p.4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）应定义为一个由一个或多个制造商工作校准品（见图2，m.4）或更高类型的校准品校准，并确认了分析选择性的MP。

5.3.10 制造商的终端用户校准品

制造商终端用户校准品（见图2，m.5）应由制造商常设MP（见图2，p.5）赋值，预期用于校准终端用户的IVD MD。终端用户校准品（见图2，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商评估（见4.7），合并所有适当的来自较高等级的不确定度，以及校准层级结构中每个后续MPs的不确定度，直到且包括制造商常设MP（见图2，p.5）。

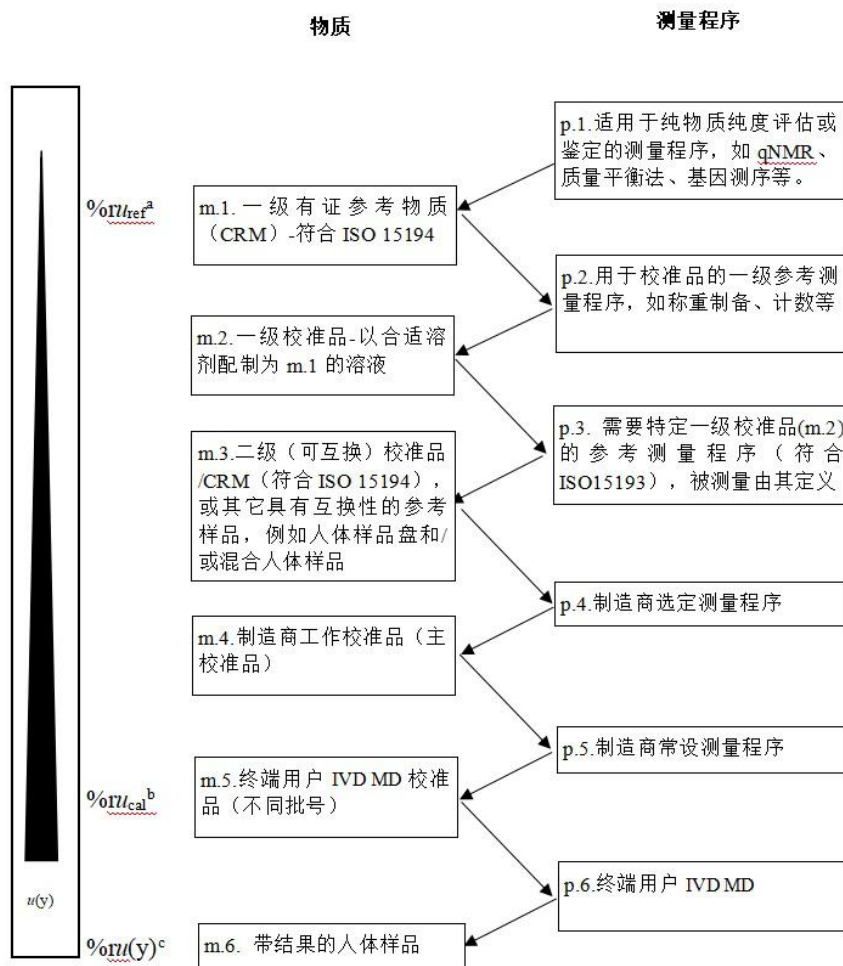
5.3.11 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图2，p.6）应描述为由一个或多个终端用户校准品校准的测量系统。该MP作为所定义被测量的校准层级结构中的最终MP，用于检测人体样品，生成被测量带有合成标准测量不确定度的最终测量值。该报告值的不确定度由终端用户估计，需要考虑在所定义的校准层级结构中每个较高步骤累积的所有已知测量不确定度。

5.4 由特定一级校准品校准的 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品（具有向SI单位的溯源性）校准。在这种情况下，RMP检测的是被测量的组成部分（例如肽片段或表位），而不是被测量的整个分子结构。5.4.2至5.4.10详述了在描述这类校准层级结构中要说明的特征。



a 一级参考物质(m.1)赋值以百分比表示的相对标准不确定度。

b 依据如下公式计算 IVD MD 校准品（m.5）赋值的以百分比表示的相对合成不确定度。

$$\%r_{u_{cal}} = \sqrt{\%r_{u_{ref}}^2 + \%r_{u_{Rw-p.2}}^2 + \%r_{u_{Rw-p.3}}^2 + \%r_{u_{Rw-p.4}}^2 + \%r_{u_{Rw-p.5}}^2}$$

式中， $\%r_{u_{Rw-p.2}}$ 、 $\%r_{u_{Rw-p.3}}$ 等代表校准层级结构中每个所用 MP 的以百分比表示的相对标准不确定度。

c 按如下方程计算终端用户 IVD MD 被测量报告值的以百分比表示的相对合成标准不确定度。

$$\%r_{u(y)} = \sqrt{\%r_{u_{cal}}^2 + \%r_{u_{Rw-p.6}}^2}$$

式中， $\%r_{u_{Rw-p.6}}$ 是 IVD MD 基于长期精密度（重复性测量条件）的以百分比表示的相对标准不确定度。

图3 校准层级结构—由特定一级校准品校准的RMP定义被测量；溯源至SI单位

5.4.2 被测量的定义

因较高等级RMP（见图3，p.3）对作为被测量一部分的特定表位或分子结构具有选择性，被测量应被经特定一级校准品（见图3，m.2）校准的该RMP来定义。

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 HbA1 中在 N-

末端缬氨酸或ε-氨基酸残基糖化(HbA1c)的β链相对于血红蛋白 HbA 中非糖化 (HbA0) β链的摩尔分数。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, m.1) 应由一个或多个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 $\%u_{\text{ref}}$ 表示)。

5.4.4 一级校准品的赋值

一级校准品 (见图3, m.2) 应由一个或多个一级RMPs (如称重法) 赋值 (见图3, p.2)。一级RM (见图3, m.1) 的选择, 一级校准品 (见图3, m.2) 的制备和赋值, 和RMP (见图3, p.3) 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, 用于校准 RMP (见图 3, p.3) 的一级校准品 (见图 3, m.2) 通过制备纯 HbA1c 和纯 HbA0 的混合物赋值, 两种纯物质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) 依赖于分析物的寡聚状态^[51]。一种基于 CRP 衍生单肽检测的传统参考方法不能区分 CRP 的寡聚状态。为了排除由于 RM 与预期人体样品中的蛋白质寡聚状态差异引起的偏差, 应独立确定一级 RM 和校准品中的单体占比。

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, p.3) [用一级校准品(见图3, m.2)校准时定义了被测量]为具有复杂基质的二级校准品或二级RM (见图3, m.3) 赋值。二级校准品或二级RM (见图3, m.3) 应在为其赋值的初始MP (见图3, p.3), 和其随后校准的、用于为制造商工作校准品 (见图3, m.4) 赋值的MP (见图3, p.4) 之间, 与人体样品可互换。

示例: 在 IFCC 的糖化血红蛋白(HbA1c)参考测量程序中, 有两个 RMPs (见图 3, p.3) 可选择性地测量血红蛋白(Hb) β链的糖化 N 端残基。血红蛋白被蛋白质内切酶分解成肽段。通过高效液相色谱法 (HPLC) 分离, 然后用质谱法或毛细管电泳法测定血红蛋白β链上特定的糖化和非糖化 N 端肽段^{[49][50]}。

5.4.6 制造商选定 MP

制造商选定MP (见图3, p.4) 应定义为一个由一个或多个二级校准品或二级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品 (见图3, m.4)。因此, 选择此MP的部分原因应是校准品 (见图3, m.3和/或m.4) 可与人体样品互换。

注: 为提高这些RM(s)与人体样品互换的可能性, 这些二级RMs或二级校准品一般具有类似于终端用户IVD MD测量的人体样品的基质, 这有助于确保其适用于拟校准的MPs (即图3, p.4和/或p.5)。

5.4.7 制造商工作校准品

制造商工作校准品 (见图3, m.4) 应由制造商选定MP (见图3, p.4) 赋值。该校准品 (见图3, m.4) 应显示出与预期人体样品的互换性, 以帮助确保其适合与制造商选定 MP (见图 3, p.4) 和待校准程序 (即制造商常设MP, 见图3, p.5) 一起使用。

注: 制造商工作校准品通常是一种基质类似于终端用户IVD MD预期测定人体样品的物质, 例如人体样品盘或系列混合人体样品。

5.4.8 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图3，p.5）应定义为一个由一个或多个制造商工作校准品（见图3，m.4）或更高类型的校准品校准，并确认了分析选择性的MP。

5.4.9 终端用户 IVD MD 校准品

制造商的终端用户IVD MD校准品（见图3，m.5）应由制造商常设MP（见图3，p.5）赋值，预期用于校准终端用户IVD MD。终端用户校准品（见图3，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商（见4.7）评估，合并所有适当的较高等级上的不确定度，以及校准层级结构中每个后续MPs的不确定度，直到且包括制造商常设MP（见图3，p.5）。

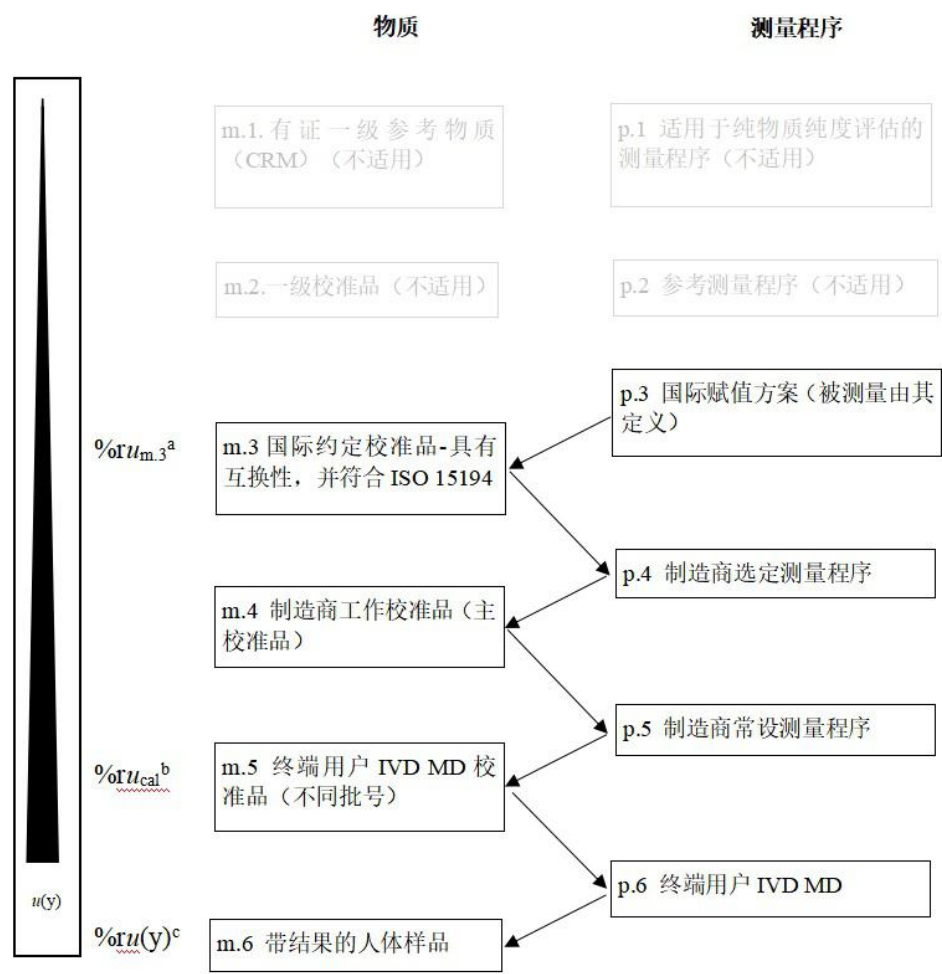
5.4.10 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（图3，p.6）应描述为由一个或多个终端用户校准品校准的测量系统。该MP作为所定义被测量的校准层级结构中的最终MP，用于检测人体样品，生成被测量带有合成标准测量不确定度的最终测量值。该报告值的不确定度由终端用户估计，需要考虑在所定义的校准层级结构中每个较高步骤累积的所有已知测量不确定度。

5.5 具有国际约定校准品并由其定义被测量的情况

5.5.1 一般注意事项

图4中所述的校准层级结构应适用于具有符合ISO 15194要求的国际约定校准品（见图4，m.3）并由其定义被测量的情况。对于这类可测量，没有RMPs（见图4，p.2），没有一级RMs（见图4，m.1）或一级校准品（见图4，m.2），不能溯源到SI单位。国际约定校准品（见图4，m.3）的赋值是由国际协议赋值方案（见图4，p.3）赋予被测量的自定义值，构成该被测量的最高计量溯源性水平。5.5.2至5.5.9详述了在描述这类校准层级结构中要说明的特征。



a 根据如下公式计算参考物质 m.3 赋值以百分比表示的相对合成不确定度。

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

式中, $%ru_{Rw-p.3}$ 是重复性条件下 MP (p.3) 以百分比表示的相对标准差 (CV%), 即用于国际约定校准品赋值的国际方案的不确定度。

b 根据如下公式计算 IVD MD 校准品 (m.5) 赋值的相对合成不确定度。

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

式中, $%ru_{Rw-p.4}$ 和 $%ru_{Rw-p.5}$ 代表校准层级结构中每个所用 MP 的以百分比表示的相对标准不确定度。

c 根据如下公式计算终端用户 IVD MD 被测量报告值以百分比表示的相对合成标准不确定度。

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

式中, $%ru_{Rw-p.6}$ 是终端用户 IVD MD 基于长期精密度 (重复性测量条件) 的以百分比表示的相对标准不确定度。

图 4 校准层级结构—由国际约定校准品 (符合 ISO15194; 不能溯源至 SI 单位) 赋值方案定义被测量。m.1、m.2、p.1、p.2 不适用。

5.5.2 国际约定校准品-材料说明

国际约定校准品（见图4，m.3）应为含有被测量的制备物（见3.17）。适当时，由所提供材料制备的校准品应具有与IVD MDs预期测量的人体样品相似的基质，以使RM（s）（见图，m.3）更可能在所定义的校准层级结构中其预期校准的MPs（例如，图4，p.3，p.4和/或p.5）中与人体样品互换。

注1：被测量常常以良好表征的物质形式存在，并且通常包含在类似于由终端用户IVD MD测量的人体来源样品的基质中。

示例：一个国际约定校准品，其基质与特定 IVD MD 预期测量的人源样品非常相似（例如，混合血清、混合尿液）。

注2：国际约定校准品有时没有以适合直接用作MP中的校准品的形式提供。一些国际约定校准品以粉末或冻干品形式提供，使用前需要用适当的稀释液来溶解稀释。在某些情况下，校准品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：国际约定校准品可能是单一物质或多个物质，例如一个样品盘或一系列混合样品，每个具有不同含量的被测量。

5.5.3 国际约定校准品的赋值

国际约定校准品（见图4，m.3）应使用国际协议方案（见图4，p.3）赋予量值。

注1：方案的一个例子是这样的，由一组经评价具有适当性能特征的MP s确定国际约定校准品中被测量的平均值（去除离群值后）。性能特征适宜性的确定，通常以一组人体样品的测量结果为基础，尤其包括以下方面的考量：不精密度、选择性、相关性、候选国际约定校准品用于重新校准程序时程序间差异的减少，以及其他关键影响量。

注2：世界卫生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）”）的用于生物程序和免疫程序的国际生物RMs。对于首批IS，“国际单位”被定义为该物质一个自定义的量，并以其指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，即使是高度纯化的，其赋值也与专用的生物MP（或其他国际协议方案）相关，不能溯源至SI单位。因此，这种物质不能被称为一级RMs。这些国际约定RMs只有在基于与预期医学用途相关的量的明确定义开发，并且其赋值具有IVD MDs校准可接受的不确定度时，才能用作IVD MDs的校准品。

5.5.4 国际约定校准品的互换性

应按校准品的预期用途，在一组代表性数量的不同IVD MDs上确认国际约定校准品与人体样品的互换性。国际约定校准品的提供者应在首次发布该物质用于预期用途前进行互换性评估。负责确定一个特定 IVD MD 的校准层级结构的制造商有责任根据需要进行任何额外的互换性评估，以确保所选的国际约定校准品适用于指定的 IVD MD（如可行）。

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

注2：CLSI EP30-A和其他已发布的建议提供了进行互换性评估的方案^{[35]-[37]}。

注3：选择参与互换性研究的MPs时，要考虑相关被测量的现有IVD MDs的市场份额和技术差异等因素。

5.5.5 制造商选定 MP 的校准和选择

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

5.5.6 制造商工作校准品的特性和赋值

制造商工作校准品（见图4，m.4）应由制造商选定MP（见图4，p.4）赋值。制造商工作校准品（见图4，m.4）应在制造商选定MP（见图4，p.4）和制造商常设MP（见图4，p.5）上显示出与预期人体样品的互换性。

注：制造商的工作校准品通常是一种基质类似于终端用户IVD MD预期测量的人体样品的物质。在某些情况下，制造商工作校准品由一个样品盘或一系列混合人体样品构成。

5.5.7 制造商常设 MP

制造商常设MP（见图4，p.5）应定义为一个由一个或多个制造商工作校准品（见图4，m.4）或更高类型的校准品（见图4，m.3）（如国际约定校准品）校准，并确认了分析选择性的MP。

5.5.8 终端用户 IVD MD 校准品

终端用户IVD MD校准品（见图4，m.5）应由制造商常设MP（见图4，p.6）赋值，预期用于校准终端用户IVD MD。终端用户校准品（见图4，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商（见4.7）评估，合并所有适当的较高等级上的不确定度，以及校准层级结构中每个后续MPs的不确定度，直到且包括制造商常设MP（见图4，p.5）。

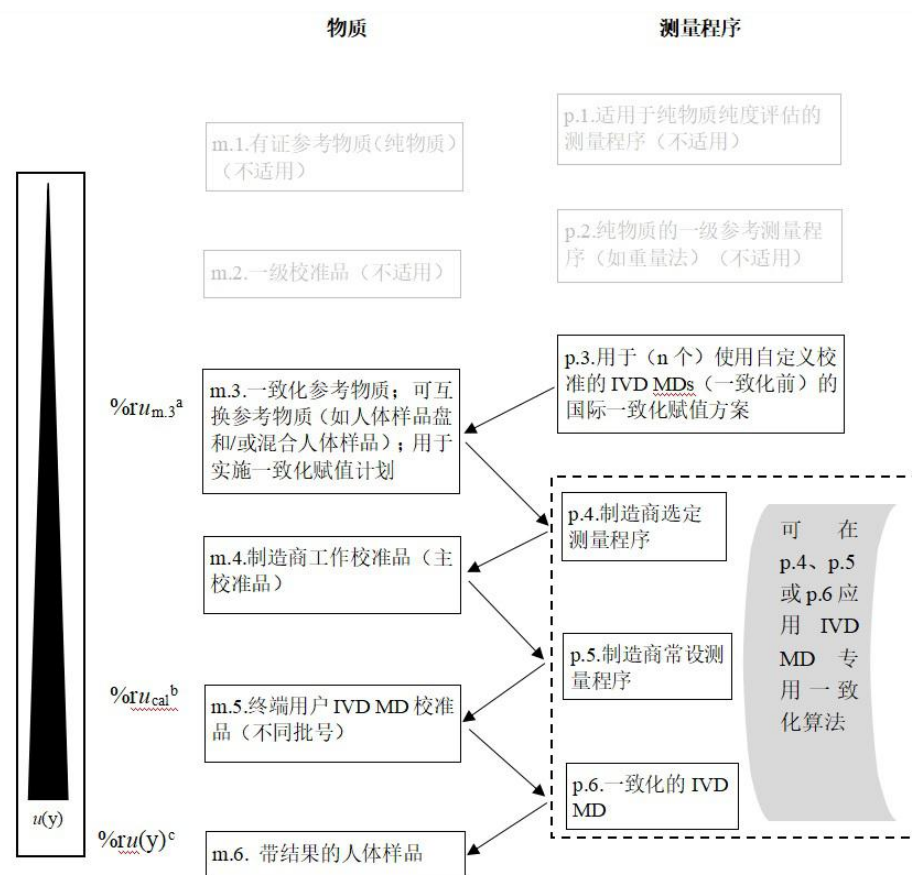
5.5.9 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图4，p.6）应描述为由一个或多个终端用户校准品校准的测量系统。该MP作为所定义被测量的校准层级结构中的最终MP，用于检测人体样品，生成被测量带有合成标准测量不确定度的最终测量值。该报告值的不确定度由终端用户估计，需要考虑在所定义的校准层级结构中每个较高步骤累积的所有已知测量不确定度。

5.6 由国际一致化方案支持计量溯源性的情况

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品中的被测量由国际一致化方案定义的情况；此种情况下，没有国际认可的RMPs，没有一级RMs，没有约定RMPs或RMs，也不能溯源到SI单位。5.6.2至5.6.5详述了在描述这类校准层级结构中要说明的特征。



a 根据如下公式计算参考物质(m.3)赋值以百分比表示的相对合成不确定度。

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

式中， $\%ru_{RW-p.3}$ 是重复性条件下 MP (p.3) 以百分比表示的相对标准差 (CV%)，即一致化参考物质 (m.3) 赋值方案的不确定度。

b 根据如下公式计算 IVD MD 校准品(m.5)赋值以百分比表示的相对合成不确定度。

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

c 根据如下公式计算终端用户 IVD MD 被测量报告值的以百分比表示的相对合成标准测量不确定度。

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

式中， $\%ru_{RW-p.6}$ 是终端用户 IVD MD 基于长期精密度 (重复性测量条件) 的以百分比表示的相对标准不确定度。

图5 校准层级结构—由国际一致化方案定义被测量 (无CRM; 不能溯源至SI单位)。m.1和 m.2, 及 p.1和p.2不适用。

5.6.2 国际一致化方案

为被测量规定的国际一致化方案 (见图5, p.3) 应定义校准层级结构的最高计量学水平, 旨在实现此被测量在现有已被一致化的终端用户 IVD MDs (见图5, p.6) 中, 预期人体样品 (见图5, m.6) 报告结果等效。

注：在计量溯源校准层级结构中使用和实施一致化方案的更多细节见ISO 21151。

5.6.3 为一致化 RM_s 赋值

国际一致化方案（见图5，p.3）应详细说明为一致化 RM_s （见图5，m.3）赋值（自定义单位，不能溯源到SI单位）的过程。国际一致化方案（见图5，p.3）应说明如何使用一致化 RM_s 来估计参与一致化方案的IVD MDs（见图5，p.6）中一致化 RM_s （见图5，m.3）结果之间的关系。应评估与一致化 RM_s 所赋值相关的测量不确定度 $u_{m,3}$ ，并将其计入特定IVD MD终端用户校准品 u_{cal} 的评估中。

5.6.4 一致化 RM_s 的应用

每个 IVD MD 制造商应确定并记录 IVD MD 的专用算法，该算法当用于 (a) 为一个或多个工作校准品（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一个或多个校准品（见图5，m.5）赋值的常设MP（见图5，p.5），或 (c) 为人体样品（见图5，m.6）赋值的一致化 IVD MD（见图5，p.6）时，将使得此指定 IVD MD，与参与一致化方案的其他 IVD MDs相比，测试人体样品的结果达到等效。对于每个一致化的 IVD MD，应考虑由每个 IVD MD 制造商确定的 IVD MD 专用一致化算法引入的测量不确定度，并将其包含在校准层级结构中所应用位置处增加的测量不确定度分量的评估中，也应包含在终端用户校准品的最终合成测量不确定度 u_{cal} 中。

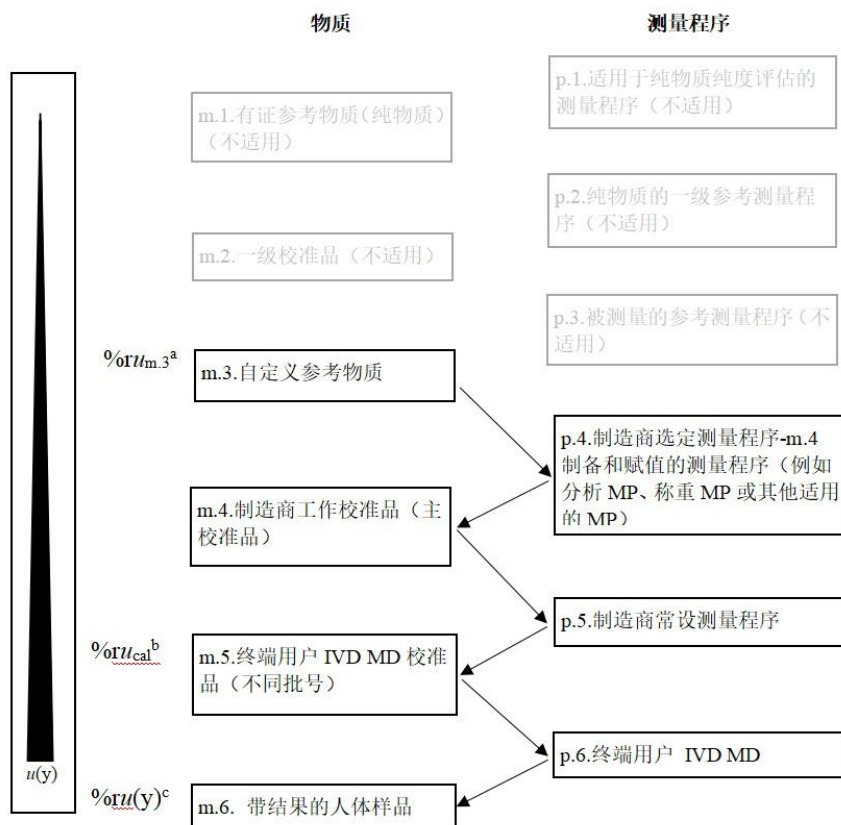
5.6.5 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD（见图5，p.6）应描述为由一个或多个特定终端用户IVD MD校准品（见图5，m.5）校准的测量系统。该MP作为所定义被测量的校准层级结构中的最终MP，用于检测人体样品，生成被测量带有合成标准测量不确定度的最终测量值。该报告值的不确定度由终端用户估计，需要考虑在所定义的校准层级结构中每个较高步骤累积的所有已知测量不确定度。

5.7 被测量仅溯源至制造商内部自定义 $RM(s)$ 的情况

5.7.1 一般注意事项

图6描述的校准层级结构应适用于仅溯源至制造商内部自定义 RM_s （见图6，m.3）的被测量，这些被测量没有有证纯品 RM_s （见图6，m.1），没有一级校准品（见图6，m.2），没有RMPs（见图6，p.3），没有一致化方案，不能溯源到SI单位。5.7.2至5.7.7详述了在描述这类校准层级结构中要说明的特征。



a 自定义参考物质(m.3)赋值以百分比表示的相对合成不确定度。

b 根据如下公式计算 IVD MD 校准品(m.5)赋值以百分比表示的相对合成不确定度。

$$\%ru_m = \sqrt{\%ru_m^2 + \%ru_{Rw-p.4}^2 + \%ru_{Rw-p.5}^2}$$

式中, $\%ru_{Rw-p.4}$ 和 $\%ru_{Rw-p.5}$ 代表校准层级结构中每个所用 MP 的以百分比表示的相对标准不确定度。

c 根据如下公式计算终端用户 IVD MD 被测量报告值的以百分比表示的相对合成标准测量不确定度。

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

式中, $\%ru_{Rw-p.6}$ 是终端用户 IVD MD 基于长期精密度 (重复性测量条件) 的以百分比表示的相对标准不确定度。

图6 校准层级结构—由制造商内部自定义RMs定义的被测量 (无一级RMs或CRMs; 无RMP; 无一致化方案; 不能溯源至SI单位)。m.1和 m.2, 及p.1、p.2和p.3不适用。

5.7.2 RMs 的选择

由于这些类型的被测量不存在较高等级的RMs和MPs (见图6, m.1、m.2、p.1、p.2、p.3), 因此, 如适用, 应建立自定义RMs (见图6, m.3) 作为该被测量所定义校准层级结构中的最高计量水平。

注1: 制造商有时建立自定义MPs (见图6, p.4) 和/或自定义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: 自定义RMs (见图6, m.3) 有时由纯化的生物标记物等制备, 然后用选定MP (见图6, p.4) 测量, 从而能够进一步校准和为工作校准品 (见图6, m.4) 赋值。这种工作校准品通常在人体样品基质材料或其他适当基质中制备, 或者由由人体样品盘 (或池) 或 "加标 " 人体样品组成。

5.7.3 制造商选定 MP

如果被测量没有RM可用，制造商使用选定MP（见图6，p.4）（例如，基于紫外吸收等其他特性的MPs，基于计数的程序等）建立了独立的校准层级结构，则所选定的MP应为所定义被测量指定校准层级结构的最高计量水平。

5.7.4 制造商常设 MP

制造商常设MP应定义为一个由制造商工作校准品（见图6，m.4）校准的测量系统，其中工作校准品可由包括人体样品盘或混合人体样品在内的任意 RMs 组成。常设MP（见图6，p.5）应被用来为制造商终端用户IVD MD校准品（见图6，m.5）赋值。

5.7.5 终端用户 IVD MD 校准品

制造商的终端用户IVD MD校准品（见图6，m.5）应由制造商常设MP（见图6，p.5）赋值，预期用于校准终端用户IVD MD（见图6，p.6）。终端用户校准品（见图6，m.5）赋值的 u_{cal} 应由制造商（见4.7）评估，合并所有适当的较高等级上的不确定度，以及校准层级结构中每个后续MPs的不确定度，直到且包括制造商常设MP（见图6，p.5）。

5.7.6 终端用户 IVD MD

终端用户IVD MD应描述为由一个或多个终端用户IVD MD校准品校准的测量系统（见图6，p.6）。该MP（见图6，p.6）作为所定义被测量的校准层级结构中的最终MP，用于检测人体样品，生成被测量带有合成标准测量不确定度的最终测量值。该报告值的不确定度由终端用户估计，需要考虑在所定义的校准层级结构中每个较高步骤累积的所有已知测量不确定度。

5.7.7 校准层级结构的文档

对具有如图6所示计量溯源性的被测量的指定 IVD MD，纳入制造商技术资料中的校准层级结构文档，应包括（作为风险评估的结果）对校准层级结构的性能和复现性至关重要的要素的规范和确认文件，包括但不限于：

- a) 通过制备、购买、加工或以其他方式获得的，用于制备自定义 RMs（见图 6，m.3，m.4）或 MPs 的试剂和其他成分（见图 6，p.4，p.5）的原材料的具体要求，包括预期在校准层级结构的不同层级作为 RMs（见图 6，m.3，m.4）的任何人体样品（或混合样品）或其他类型样品的具体要求；
- b) 与指定 IVD MD 的每种临床预期用途相适应的相关被测量、任何相关测得量和/或影响量的足够详细的说明，使得用于后续各批次 RMs（见图 6，m.3，m.4）的人体样品选择和/或混合样品的制备可复现（如适用）；

注1：被选为校准盘成员（见图6，m.3和/或m.4）的每个人体样品中存在的被测量，被假设代表了IVD MD每个规定预期用途的相关被测量。

- c) 为拟用作 RMs（见图 6，m.3、m.4）的人体样品（或混合样品）或其他自定义物质赋值的程序和作业指导书，包括为确保替代批次校准盘或其他自定义 RMs 赋值过程的一致性而采取措施的描述对于，用于校准层级结构中在制造商控制下的步骤。

注2：内部RMs（见图6，m.3、m.4）由制造商采用包括如下的方案赋值：（a）自定义测量单位；（b）通过重量法或容量法移取一定量浓缩物的标准添加；（c）使用制造商选定MP（见图6，p.4）直接测量（例如，已有的商业化MP）；或（d）适合测量技术和分析物类型的其他科学有效的方法。

示例：通常使用首个校准盘（见图 6，m.3）中的人体样品组成的子校准盘为后续校准盘传递赋值。

6 制造商向终端用户提供的标示信息

ISO 18113-2, 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/TR 16476:2016, 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] ISO 18113-1:2009, In vitro diagnostic medical devices— Information supplied by the manufacturer (labelling) Part 1: Terms, definitions and general requirements
- [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 Qual Assur.* 2006; 10(10):576- 578
- [26] HARMONIZATION.NET. https://www.harmonization.net/media/1004/tool_box_2013.pdf (accessed 19/03/2018)
- [27] JOINT COMMITTEE FOR TRACEABILITY IN LABORATORY MEDICINE (JCTLM) FAQs. <http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-faq.html>, accessed 14 April 2016
- [28] JOINT COMMITTEE FOR TRACEABILITY IN LABORATORY MEDICINE (JCTLM). <https://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 J, 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 Copy-concentration 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](http://www.dgkl-rfb.de:81/IFCC%20EQAS%20ProcManual.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