

体外诊断试剂校准品、质控品研究技术指导原则

体外诊断试剂校准品（物）（包括真实度控制品）、质控品（物）（简称校准品、质控品）是实现体外诊断试剂临床检测及监督检验结果准确一致的主要工具，也是保证量值传递的实物计量标准。校准品、质控品研究技术资料应包括产品技术要求、试验方法等重要信息，是指导注册申请人（简称申请人）单独申请注册校准品、质控品的重要技术性文件之一。

本研究技术指导原则根据国家食品药品监督管理局《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》、《医疗器械标准管理方法》、《生物制品规程》（2000 版）等相关规定，参考国际标准化组织（ISO）、美国食品药品监督管理局（FDA）、临床化学国际联合会（IFCC）等有关体外诊断试剂方面的指南，对编写的格式及各项内容的要求进行了详细的说明。其目的是为体外诊断试剂校准品、质控品单独注册申报进行原则性的指导，同时，也为注册检验及审评部门审核体外诊断试剂校准品、质控品提供参考。本指导原则并不适用于质控菌株。

由于校准品、质控品种类多、范围广、临床使用重要性强，因此，申请人应根据产品特点及临床使用目的编写技术资料，以便于关注者获取准确的信息。

申请人应提供申请注册校准品、质控品的产品标准和技术资料，技术资料的要求参见《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》。产品标准可参见本技术指导原则。

1 范围

应明确陈述本标准规范的对象和所涉及的方面，指明使用的范围。

2 规范性引用文件

应包括引导语和规范性引用文件的一览表。

3 分类和组成及其它

3.1 组成成份

应说明校准品、质控品的主要组成成份及其生物学来源。

3.2 标示值

应注明校准品赋值及测量不确定度、质控品的赋值及参考范围，非定值质控品可通过标示目标浓度（如：低、高、中）来表示。

3.3 规格

应注明校准品、质控品的包装规格。

3.4 用途

应详细注明校准品、质控品的预期用途。

3.5 稳定性

应提供至少一批成品在实际储存条件下保存至有效期后的稳定性、开瓶稳定性研究资料。特殊情况应予以说明，必要时应提供加速破坏性试验资料。该资料可放入产品标准的规范性附录中。

3.6 校准品的溯源性、互换性，定值质控品赋值的统计学处理

应提供校准品的溯源性资料，计量学溯源链的说明应始于该产品的值，止于计量上最高参考标准。校准品如有互换性，应提供互换性研究资料。

应至少提供一批校准品靶值的赋值程序及测量不确定度资料，校准品如有互换性，应提供互换性验证时对其赋值进行统计学处理、修订的研究资料。

应至少提供一批定值质控品靶值的赋值程序、统计学处理、修订及可接受区间值的研究资料。

上述资料可放入产品标准的规范性附录中。

3.7 生物安全性

生物源性基质（如血清、血浆、羊水等）的校准品、质控品需提供生物安全性资料。生物安全性检测应采用其国家权威管理机构认可的、且不低于我国法定用于血源筛查体外诊断试剂灵敏度的检测试剂，对校准品、质控品的 HBsAg、HIV 抗体、HCV 抗体等进行检测。该资料可放入产品标准的规范性附录中。

3.8 校准品、质控品主要原材料、工艺及产品质量控制

对于按第三类产品申请注册的校准品、质控品，其主要原材料、工艺及产品质量控制研究资料应参照《生物制品规程》（2000 版）编制。

境内校准品、质控品生产企业应具备相应的专业技术人员、相适应的仪器设备和生产环境。应持有《医疗器械生产许可证》，应当按照《体外诊断试剂生产实施细则（试行）》建立相应的质量管理体系，形成文件和记录，加以实施并保持有效运行。应当通过《体外诊断试剂生产企业质量考核评定标准（试行）》的考核。校准品、质控品生产过程中所用的各种原材料，涉及生物安全性时应按有

关规定严格控制。境外企业应符合所在国的有关规定。

3.8.1 主要原辅料、包材质量控制

该部分应列出主要原辅料、包材的质量控制要点。

3.8.1.1 主要生物原料

与产品质量密切相关的主要生物原料，包括各种生物活性抗原、抗体、血清等，应注明来源，性质和质控指标等。应按照要求对其进行质量检验，达到规定的质量要求。

3.8.1.2 生物辅料

生物辅料指的是在生产过程中作为蛋白保护剂用途的一类生物原料，主要包括血清、血清白蛋白等。这类生物原料的质量标准应符合相关规定并适合本产品的要求。

3.8.1.3 化学原料

应建立适合本产品的质量控制标准。亦可由供应商提供合格报告。

3.8.1.4 包材

分装小瓶、铝箔袋、包装盒等都应建立适合本产品的质量控制标准。亦可由供应商提供合格报告。

3.8.2 生产工艺控制

应注明本产品的生产工艺，列出关键工艺及质量控制要点。

3.8.3 产品质量控制

应按照相关标准抽取规定数量的样品对其进行检测。

上述资料可放入产品标准的规范性附录中。

4 要求

4.1 外观

应注明校准品、质控品（如冻干品或干粉试剂复溶后）的外观。

4.2 装量

校准品、质控品的最小包装单元中实际质量或体积（含检测人份数或试验次数）与标称的应符合规定的要求。

4.3 校准品、质控品测量准确度

校准品的测量准确度应满足计量学溯源性的要求，并符合产品规定的要求。

定值质控品和非定值质控品无溯源性要求, 但该定值质控品应有可接受区间值的要求。非定值质控品没有测量准确度要求。

4.4 均一性

校准品、质控品的均一性应满足国家相关技术规范的要求。

5 试验方法

5.1 外观

采用目测法。

5.2 装量

使用通用量具测定装量, 在装量为检测人份数或试验次数时可通过测试系统检测装量。

5.3 测量准确度

5.3.1 校准品测量准确度

应给出高一级同类量校准品校准下一级测量程序后测定该校准品的试验方法;

若无同类量校准品应给出由高一级测量程序赋值的特定校准物校准下一级测量程序后测定该校准品的试验方法;

采用多中心合作赋值的校准品, 可选择其中 1-2 种方法对校准品进行测定; 真实度控制品应给出为其赋值的试验方法。

在条件要求合理的情况下, 校准品测量准确度亦可采用常规测量程序, 以高一级同类量校准品作校准曲线后测定该校准品。

5.3.2 定值质控品测量准确度

应至少给出一种用校准品校准测量程序后测定该定值质控品的试验方法。

5.4 均一性

通常取同批号的一定数量最小包装单元的校准品、质控品, 每包装单元测试 1 次, 按下面的公式计算测试结果的平均值 (\bar{X}_1) 和标准差 S_1 ; 另用上述校准品、质控品中的 1 个最小包装单元连续测试相同次数, 计算测试结果的平均值 (\bar{X}_2) 和标准差 S_2 ; 按下列各公式计算瓶间重复性 CV%, 所有参数的瓶间重复性结果均应符合要求。最小装量不够完成瓶间差检测的可只进行批内精密度检测。

公式 1
$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

公式 2
$$S = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}}$$

公式 3
$$S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2}$$

公式 4
$$CV_{\text{瓶间}}(\%) = S_{\text{瓶间}} / \bar{X}_1 \times 100$$

当 $S_1 < S_2$ 时, 令 $CV_{\text{瓶间}} = 0$

式中:

\bar{X} ——平均值;

S——标准差;

n——测量次数;

x_i ——指定参数第 i 次测量值。

6 检验规则

如有检验规则, 应提供检验规则内容。

7 标志, 标签、使用说明书

7.1 包装、标签

应当符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求。

包装、标签上必须包括产品通用名称、生产企业名称、产品批号、注意事项。

亦可同时标注产品通用名称、商品名称和英文名。

7.2 产品说明书

应按《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的有关要求编写。

说明书中的产品名称包括通用名称、商品名称和英文名称。通用名称应当符合《体外诊断试剂注册管理办法(试行)》中有关的命名原则。

8 包装、运输和贮存

校准品、质控品的包装、贮存和运输应适合该产品的要求, 并有利于其特性量值的稳定。

9 规范性附录

应列出标准正文附加条款及上述可放入本规范性附录中的资料。

*注：二类体外诊断试剂校准品、质控品应参照本技术指导原则执行。

相关术语：

计量学溯源性

测量结果或标准的值通过连续的比较链与一定的参考标准相联系的属性，参考标准通常是国家或国际标准，比较链中的每一步比较都有给定的不确定度[VIM: 1993, 6.10]

注1 每一步比较都通过在校准转移方案中定义的一种（参考）测量过程而实现。

注2 有几种不同类型的溯源性，本技术指导原则采用“计量学溯源性”一词。

校准物（品）

其值在一个校准函数中用作独立变量的参考物质。应具有定值和已知的测量不确定度，其目的应是校准某一测量系统，从而建立此系统测量结果的计量学溯源性。

[GB/TXXXXX/ISO17511: 2003 定义3.27]

物质的互换性

用两种测量程序测定某一给定物质的量时所测定结果的数学关系，与用这些测量程序测量实际临床样品时测量结果的数学关系的一致程度。[GB/TXXXXX/ISO17511: 2003 定义3.9]

真实度控制品

用于评价测量系统测量偏移的参考物质。[GB/TXXXXX/ISO17511: 2003 定义3.32]

质控物（品）

用于体外诊断的质量控制物质(定值和非定值)，是一种旨在用于医学检测系统中使用的物质、材料等，其目的是评价或验证测量精密度或由于试剂或分析仪器的变化导致的分析偏差等。用于能力验证、实验室内质量控制等。[FDA; ISO18113]

定值质控品

定值质控品通过合适的分析方法或程序测量确定的参考值，并给定参考范围。

非定值质控品

非定值质控品可以在标贴上标示目标浓度（如：低、高、中），但没有指定的参考范围，可以不指定非定值质控品应用的分析测试系统，但需满足质量控制规则的要求。

中国药品生物制品检定所

2008年3月25日