



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX—XXXX

体外诊断试剂用质控物通用技术要求

General technical requirements of quality control materials

for in vitro diagnostic reagents

(征求意见稿)

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本标准按照GB/T1.1-2009《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》的规则起草。
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。
本标准由国家食品药品监督管理总局提出。
本标准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/TC 136)归口。
本标准起草单位：
本标准主要起草人：

体外诊断试剂用质控物通用技术要求

1. 范围

本标准规定了体外诊断试剂用质控物的范围、规范性引用文件、术语和定义、要求、试验方法、标签和使用说明书、包装、运输和储存。

本标准适用于预期用于适配试剂或检测系统质量控制的质控物。

本标准不适用于：

- a) 正确度质控物。
- b) 用于室间质量评价的质控物。
- c) 用于微生物、免疫组化、分子病理学、形态学等检测用的质控物。
- d) 除以上情况如仍有不适用的，制造商需提供充足的理由。

2. 规范性引用文件

下列文件对于本标准的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本标准。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本标准。

GB/T191 包装储运图示标志

GB/T 29791.2 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

3. 术语和定义

3.1

质控物/控制物质 control materials

被其制造商预期用于验证体外诊断医疗器械性能特征的物质、材料或物品。

[GB/T 29791.1-2013/ISO 18113-1:2009 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第1部分：术语、定义和通用要求，定义 3.13]

3.2

预期结果 intended result

体外诊断制造商在技术指标、使用说明或体外诊断制造商提供的信息中给出的关于产品、过程或服务使用的目标结果。

3.3

均匀性 homogeneity

与物质的一种或多种特性相关的具有相同结构或组成的状态。

[JJF 1005-2005/ISO Guide 30:1992 标准物质常用术语和定义]

3.4

稳定性 stability

体外诊断医疗器械在制造商规定界限内保持其性能特征的能力。

[GB/T 29791.1-2013/ISO 18113-1:2009 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第1部分：术语、定义和通用要求，定义 3.68]

3.5

基质效应 matrix effect

除被测量以外的样品特性，对特定测量程序测定被测量及其测量值的影响。

[GB/T 21415-2008/ISO 17511: 2003 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]

4. 要求

4.1 外观

应符合制造商声称的状态、包装、标识等要求。

4.2 装量

液态质控物装量不少于标示量。

4.3 预期结果

在声称的检测系统上测定质控物，结果应符合制造商声称的预期结果。

注1：质控物的定值、基质效应、生物安全性的原则性要求参见附录A。

4.4 均匀性

取同批号的一定数量（ $n \geq 10$ ）最小包装单元的质控物，结果应符合制造商声称的均匀性的要求。

4.5 稳定性

4.5.1 开封/复溶稳定性

可选用以下适用方法进行验证：

a) 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定时间，稳定期末质控物与新开封/复溶质控物检测结果的相对偏差应符合制造商声称的范围要求。

b) 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定时间，在稳定期内检测结果的变化趋势不显著。

c) 应规定质控物开封/复溶后在规定储存条件下的稳定期，在稳定期末进行检测，结果应符合制造商声称的预期结果。

注1：带有可接受区间/值的质控物适用于方法a)、b)或c)。

注2：带有阴/阳性结果的质控物适用于方法c)。

注3：以上方法如都不适用，制造商需说明理由并提供适用的验证方法。

4.5.2 效期稳定性

可选用效期稳定性或加速稳定性进行验证。

4.5.2.1 效期稳定性：

可选用以下方法进行验证：

a) 制造商应规定质控物在储存条件下的有效期，取有效期末的质控物进行检测，结果应符合声称的预期结果。

b) 制造商应规定质控物在储存条件下的有效期，确定质控物有效期时，稳定期内检测结果的变化趋势不显著。

注1：带有可接受区间/值的质控物适用于方法a) 或b)。

注2：带有阴/阳性结果的质控物适用于方法a)。

注3：以上方法如都不适用，制造商需说明理由并提供适用的验证方法。

4.5.2.2 加速稳定性：

可选用以下方法进行验证：

a) 取有效期内的质控物，根据制造商声称的加速稳定性方法进行检测，将加速稳定期末的质控物与正常储存的质控物同时检测，检测结果的相对偏差应在制造商声称的范围内。

b) 取有效期内的质控物，根据制造商声称的加速稳定性方法进行检测，加速稳定期末的检测结果应符合声称的预期结果。

注1：带有可接受区间/值的质控物适用于方法a) 或b)。

注2：带有阴/阳性结果的质控物适用于方法b)。

注3：以上方法如都不适用，制造商需说明理由并提供适用的验证方法。

注4：加速稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用基于大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

注5：根据产品特性可选择不同的试验方法，但所选用方法宜能验证产品的稳定性，以保证在效期内产品性能符合标准要求。

5. 检验方法

5.1 外观

正常视力目测检查，应符合4.1的要求。

5.2 装量

通用量具测量3次，每次测量结果均应符合4.2的要求。

5.3 预期结果

在声称的检测系统上测定质控物，重复测量不少于3次，每次测量结果均应符合4.3的要求。

5.4 均匀性

选择以下方法进行验证，结果应符合4.4的要求。

a) 取同批次的10个最小包装单元的质控物，每个包装单元的质控物在检测系统上测定1次，根据式(1)、式(2)计算10次检测结果的平均值($\bar{X}_1$)和标准差 S_1 ；另用上述10个包装单元的质控物中的1个包装连续检测10次，计算10次检测结果的平均值($\bar{X}_2$)和标准差 S_2 ；按下列公式(3)–(4)，计算瓶间重复性CV%：

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \dots\dots\dots (1)$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2} \quad \dots\dots\dots (3)$$

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

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。

b) 取同批次的10个最小包装单元的质控物, 在检测系统上每个包装单元分别检测3次。考虑测量系统随时间等因素引起的随机变异, 3次测量采用不同的顺序进行, 例如1、3、5、7、9、2、4、6、8、10、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、2、4、6、8、10、1、3、5、7、9。

记录检测结果, 检测结果具有数值时, 按照公式(5)~公式(13)进行计算 F 、 S_{bb} 、 S_r 、和 $CV_{\text{瓶间}}$:

$$SS_{\text{瓶间}} = \sum_i (x_i - \bar{x})^2 n_i \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$SS_{\text{总和}} = \sum_{ij} (x_{ij} - \bar{x})^2 \quad \dots\dots\dots (6)$$

$$SS_{\text{瓶内}} = SS_{\text{总和}} - SS_{\text{瓶间}} \quad \dots\dots\dots (7)$$

$$MS = \frac{SS}{v} \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$F = \frac{MS_{\text{瓶间}}}{MS_{\text{瓶内}}} \quad \dots\dots\dots (9)$$

$$n_0 = \frac{1}{a-1} \left[\sum_{i=1}^a n_i - \frac{\sum_{i=1}^a n_i^2}{\sum_{i=1}^a n_i} \right] \quad \dots\dots\dots (10)$$

$$S_{bb} = \sqrt{\frac{MS_{\text{瓶间}} - MS_{\text{瓶内}}}{n_0}} \quad \dots\dots\dots (11)$$

$$S_r = \sqrt{MS_{\text{瓶内}}} \quad \dots\dots\dots (12)$$

$$CV_{\text{瓶间}} = \frac{S_{bb}}{\bar{x}} \quad \dots\dots\dots (13)$$

式中：

SS —方差；

v —自由度；

MS —均方；

F — F 检验值；

n_0 —有效测量次数；

S_{bb} —瓶间标准差；

S_r —瓶内标准差（重复性标准差）；

x_i —测量或计算结果；

$\bar{x}$ —总平均值。

当 $F \leq 1$ 时，检验结果显示瓶间均匀性良好，以 S_r 代替 S_{bb} 计算 $CV_{\text{瓶间}}$ ；

当 $F \leq F_{0.05}(v_1, v_2)$ 时，检验结果显示瓶间均匀性良好，计算结果 $CV_{\text{瓶间}}$ ；

当 $F > F_{0.05}(v_1, v_2)$ 、 $S_{bb} \leq 0.3\delta$ [0.3δ 计算方法：质控物可接受值乘以1.5% (CV)]时，认为瓶间均匀性良好，计算结果 $CV_{\text{瓶间}}$ ；

当 $F > F_{0.05}(v_1, v_2)$ 、 $S_{bb} > 0.3\delta$ [0.3δ 计算方法：质控物可接受值乘以1.5% (CV)]时，认为瓶间均匀性较差。

c) 取同批次的10个最小包装单元的质控物，每个包装单元质控物检测1次，10次检测结果应符合4.4的要求。

注1：结果带有可接受区间/值/测量信号值的质控物适用于方法a) 或b)。

注2：结果用阴/阳性表示且无测量信号值的质控物适用于方法c)。

5.5 稳定性

5.5.1 开封/复溶稳定性

可选用以下方法进行验证：

a) 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定时间，取新开封/复溶质控物与稳定期末质控物同时进行检测，重复测定3次，其检测结果的平均值分别记为 X_0 和 X ，根据公式（14）计算结果的相对偏差 B ，结果应符合4.5.1a)的要求。

$$B = (X_0 - X) / X_0 \times 100\% \quad \dots\dots\dots (14)$$

式中：

B —相对偏差；

X —稳定期末检测结果的均值；

X_0 —开封/复溶后初次检测结果的均值。

b) 应规定质控物首次开封/复溶后在规定储存条件下的稳定时间，取新开封/复溶质控物与稳定期末质控物同时进行检测，各取2支，每支重复测定3次，用 t 检验方法一进行趋势显著性检验，应符合4.5.1b)的要求。

t 检验方法一：

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n}}} \dots\dots\dots (15)$$

$\bar{x}_1$ 为新开封/复溶质控物的测定均值；

$\bar{x}_2$ 为开瓶/复溶稳定期末质控物的测定均值；

s_1 为新/复溶质控物的测定标准差；

s_2 为开瓶/复溶稳定期末质控物的测定标准差；

n 为测定次数，为保证平均值和标准偏差的准确度， $n \geq 6$ 。

当 $t < t_{0.05(2n-2)}$ 时， $\bar{x}_1$ 和 $\bar{x}_2$ 之间无显著性差异。

c) 取同批次的10个最小包装单元的质控物，每个包装单元质控物检测1次，10次测定结果应符合4.5.1c) 的要求。

5.5.2 效期稳定性

5.5.2.1 效期稳定性：

可选用以下方法进行验证：

- 取有效期末的质控物按照5.3的方法进行检测，结果应符合4.5.2.1a) 的要求。
- 查看稳定性研究资料或以稳定性研究数据进行统计处理，效期稳定性的统计处理使用t检验方法二进行趋势显著性检验，结果应符合4.5.2.1b) 的要求。

t检验方法二：按照表1 t检验表的公式进行斜率的趋势显著性检验，计算 $t_{p,n-2} \times s(b_1)$ ；对于95%的置信水平，当 $|b_1| < t_{0.05,n-2} \cdot s(b_1)$ 时表示趋势不显著，否则趋势显著。

表1 t检验表

参数	回归标准误， s_{yx}	斜率标准偏差， $s(b_1)$ (不确定度)	t 值， $t_{0.05,n-2}$	斜率， b_1
公式	$s_{yx}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}{n-2}$	$s(b_1) = \frac{s_{yx}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}}$	/	/

注1：可使用Excel进行计算，Excel 2010中 s_{yx} 的计算公式 “=STEYX ($\bar{Y}_i$, X_i)”、 $t_{0.05,n-2}$ 的计算公式 “=TINV

(0.05, $n-2$)”、 b_1 的计算公式 “=SLOPE ($\bar{Y}_i$, X_i)”。

5.5.2.2 加速稳定性：

可选用以下方法进行验证：

a) 取有效期内的质控物，根据制造商声称的加速稳定性方法检测，取正常储存且首次开封和加速稳定期末的质控物同时检测，重复测定3次，其平均值结果分别记为 X_0 和 X ，根据公式（10）计算结果的相对偏差 B ，结果应符合4.5.2.2a)的要求。

b) 取有效期内的质控物，根据制造商声称的加速稳定性方法，对加速稳定期末的质控物按照5.3的方法进行检测，结果应符合4.5.2.2b)的要求。

6 标签和使用说明书

应符合GB/T 29791.2的规定。

7 包装、运输、储存

7.1 包装

包装储运图示标志应符合GB/T 191的规定。包装容器应保证密封性良好，完整，无泄露，无破损。

7.2 运输

质控物应按制造商的要求运输。

7.3 储存

质控物应在制造商规定条件下储存。

附录 A
(资料性附录)
体外诊断试剂用质控物原则性要求

A.1 质控物的定值

在质控物的研究过程中，制造商应对质控物进行定值，可用以下方法进行定值：

用适配试剂或在指定检测系统上测试质控物，最好是在不同天内至少做 20 瓶的检测，若无法从 20 天内得到 20 个数据，至少在 5 天内，每天不少于 4 次重复检测，至少做 20 次的检测，检测结果依据格拉布斯（Grubbs）准则剔除异常值，将 20 个有效检测结果计算均值 $\bar{X}$ ，标准差 SD，确定范围 $(\bar{X} \pm 2SD)$ 。

注：上述方法适用于带有可接受区间/值的质控物。

带有阴/阳性结果或其他不适用的质控物，制造商应提供适用的研究方法。

A.2 基质效应

在质控物的研究过程中，应首先考虑样本基质，如果采用人工基质需要验证基质效应。

可参照《WS/T 356-2011 基质效应与互通性评估指南》中的适用方法对基质效应进行研究，如不适用，制造商应提供适用的研究方法。

A.3 生物安全性

在质控物研发及原材料检验时需要考虑原材料的生物安全性，除含有HBsAg、HIV、HCV相关标志物的质控物外，其他生物源性质控物应采用国家食品药品监督管理部门批准的检测试剂对质控物的HBsAg、HIV-1/2抗体、HCV抗体或核酸进行检测，结果应为阴性。

参 考 文 献

- [1] CNAS-GL29: 2010/ISO Guide 35:2006 标准物质/标准样品定值的一般原则和统计方法
 - [2] Guidance for Industry and FDA Staff Assayed and Unassayed Quality Control Material, FDA, 2007.
 - [3] 王传新. 现代检验医学技术及质量控制[M]. 山东: 山东科学技术出版社, 2004. 331-332.
 - [4] CNAS-GL03:2006 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南
 - [5] GB/T 20468-2006 临床实验室定量测定室内质量控制指南
 - [6] WS/T 356-2011 基质效应与互通性评估指南
 - [7] GB/T 29791.1-2013/ISO 18113-1:2009 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息(标示)第1部分: 术语、定义和通用要求
 - [8] GB/T 21415-2008/ISO 17511:2003 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
 - [9] JJF 1005-2005/ISO Guide 30:1992 标准物质常用术语和定义
 - [10] CNAS-GL29:2010/ISO Guide 35:2006 标准物质/标准样品定值的一般原则和统计方法
-

《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》标准编制说明

一、工作简况

1、 任务来源：写明任务来源（文件、文号及项目编号）。

总局办公厅关于印发 2017 年医疗器械行业标准制修订项目的通知(食药监办械管〔2017〕94 号)，项目编号：I2017009-T-BJ。

2、 工作过程：

体外诊断试剂用质控物通用技术要求的制定经历了行标的申报、起草、讨论、验证、征求意见、审查等各个阶段，具体工作内容如下：

2016 年 8 月份向 TC136 递交《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》行业标准的申报材料；

2017 年 4 月 TC136 确定该项目的立项并召开启动会初步安排后期的起草、验证等工作内容及时间；

2017 年 5 月在长沙组织召开了该项目的标准讨论会，邀请专家及起草单位就行标起草的相关内容进行了小范围的讨论沟通，形成了标准讨论稿；

2017 年 6 月该项目在北京又召开了标准研讨会，听取与会企业和专家的意见并反复修改形成了工作组讨论稿；

2017 年 6 月份形成验证方案并在 6-7 月份组织对该行标进行了充分了验证，同时形成征求意见稿在网上公开征集意见；

.....

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

1、标准制定的意义、原则

由于体外诊断用质控物种类多、范围广、对于保证检验结果的质量重要性强，而对于临床实验室用体外诊断质控物一直没有一个统一和规范的技术要求。因此，应制定一个统一的标准来对其性能指标进行规范。

本标准制定的原则是实用性强并能起到行业监管的作用。

2、本标准性能指标制定依据，对于有争议指标的处理及验证情况。

本标准《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》一方面结合当前国内外对体外诊断试剂用质控物的最新技术要求和最新评估方法，另一方面结合临床实验室对体外诊断试剂用质控品的评价需求，明确了体外诊断试剂用质控物应具有的性能指标及评估方法。

对有争议的指标专门召开讨论会进行商议确定，同时兼顾了已有行业标准《血细胞分析仪用质控物（品）》、《尿液分析质控物》及《生化分析仪用质控物》的性能要求并在6-7月份时征集验证单位对其进行充分的验证，后期将根据各厂家验证结果再进行讨论和调整。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

本标准结合临床质量控制的需求，不仅对外观、装量、预期结果、均匀性、稳定性做出了要求，而且对各个指标的测量计算方法、不同种类质控物的适用原则进行了规定。

本标准的制定将对提高行业技术水平、产品质量起到重大的推动作用。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

本项目在行业标准的制定过程中参考了 CNAS-GL29: 2010/ISO Guide 35:2006 标准物质/标准样品定值的一般原则和统计方法、CNAS-GL03:2006 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南、GB/T 21415-2008/ISO 17511:2003 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等相关国际标准中性能指标的考核方法。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

无。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无重大分歧意见，研讨会中的意见通过沟通解释已解决。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

本行业标准建议为推荐性行业标准。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

组织措施：建议 TC136 对行业标准进行宣贯指导，组织召开标准培训班，或者专门设计标准相关网站可以供企业或其他人员咨询学习；建议相关企业组织人员积极进行标准的学习，熟悉标准。

技术措施和过渡办法：各相关企业应组织进行所涉及产品的验证和研发改进等工作，以期在行业标准正式实施之后逐步可以改进产品质量，满足行业标准的要求。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草工作组

2017 年 7 月