

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

体外诊断医疗器械 建立量值计量溯源性的
实施规范 第3部分：溯源至制造商内部自
定义参考物质

In vitro diagnostic medical devices — Practical specification for establishing
metrological traceability of values—Part 3:Traceable to manufacturer's internal
arbitrarily defined RM

（征求意见稿）

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

国家药品监督管理局 发布

目 次

前 言	IV
引 言	V
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	1
5 计量溯源性的建立	2
5.1 溯源至制造商内部自定义参考物质的校准层级结构	2
5.2 总体要求	3
5.3 最大允许扩展测量不确定度 $U_{\max}(y)$ 的建立	3
5.4 计量溯源性的实施	4
6 不确定度的评定	7
7 校准层级结构的文档	7
8 使用说明中提供的计量溯源性信息	7
附 录 A （资料性） IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例（氯氮平）	8
A.1 概述	8
A.2 被测量描述	8
A.3 校准层级结构	8
A.4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述	9
A.5 设置最大允许不确定度	10
A.6 制造商选定测量程序	10
A.7 制造商自定义参考物质的定值	10
A.8 制造商常设测量程序	12
A.9 制造商终端用户校准品的赋值	12
附 录 B （资料性） IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例（D-二聚体）	15
B.1 概述	15
B.2 被测量描述	15
B.3 校准层级结构	15
B.4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述	16
B.5 设置最大允许不确定度	17
B.6 制造商自定义参考物质的定值	17
B.7 制造商选定测量程序	19
B.8 制造商工作校准品的赋值	19
B.9 制造商常设测量程序	22
B.10 制造商终端用户校准品的赋值	22

附 录 C	(资料性) IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例 (新生儿遗传代谢病筛查)	26
C.1	概述	26
C.2	被测量描述	26
C.3	校准层级结构	26
C.4	制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述	27
C.5	设置最大允许不确定度	28
C.6	制造商选定测量程序	28
C.7	制造商自定义参考物质的定值	28
C.8	制造商常设测量程序	31
C.9	制造商终端用户校准品的赋值	31
附 录 D	(资料性) IVD MD 制造商校准品溯源至制造商自定义参考物质举例 (BioMarker-X)	34
D.1	概述	34
D.2	被测量描述	34
D.3	校准层级结构	34
D.4	制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述	35
D.5	设置最大允许不确定度	35
D.6	制造商自定义参考物质的定值	35
D.7	制造商选定测量程序	35
D.8	制造商工作校准品的赋值	35
D.9	制造商常设测量程序	36
D.10	制造商终端用户校准品的赋值	37
附 录 E	(资料性) 溯源至制造商内部自定义参考物质举例 (丙型肝炎病毒抗体)	40
E.1	概述	40
E.2	被测量描述	40
E.3	校准层级结构	40
E.4	制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述	40
E.5	设置最大允许不确定度	41
E.6	制造商自定义参考物质的定值	41
E.7	制造商选定测量程序	41
E.8	制造商工作校准品的赋值	41
E.9	制造商常设测量程序	44
E.10	制造商终端用户校准品的赋值	44
附 录 F	(资料性) 溯源至制造商内部自定义参考物质举例 (糖类抗原 72-4)	47
F.1	概述	47
F.2	被测量描述	47
F.3	校准层级结构	47
F.4	设置最大允许不确定度	48
F.5	制造商选定测量程序	48
F.6	制造商自定义参考物质的定值	48
F.7	制造商常设测量程序	51
F.8	制造商终端用户校准品的赋值	51

附录 G	(资料性) IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例 (金黄色葡萄球菌)	55
G.1	概述	55
G.2	被测量描述	55
G.3	校准层级结构	55
G.4	设置最大允许不确定度	56
G.5	制造商选定测量程序	56
G.6	制造商工作校准品的赋值	56
G.7	制造商常设测量程序	61
G.8	制造商终端用户校准品的赋值	61
附录 H	(资料性) IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例 (红细胞沉降率)	65
H.1	概述	65
H.2	被测量描述	65
H.3	校准层级结构	65
H.4	设置最大允许不确定度	66
H.5	制造商选定测量程序	66
H.6	制造商工作校准品的赋值	66
H.7	制造商常设测量程序	67
H.8	制造商终端用户校准品的赋值	67
参 考 文 献		70

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。

本文件是YY/T XXXX—202X《体外诊断医疗器械 建立量值计量溯源性的实施规范》的第3部分，YY/T XXXX已经发布了以下部分：

——第1部分：溯源至国际单位制（SI）

——第2部分：溯源至国际约定校准品或国际一致化方案

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：

本文件主要起草人：

引 言

有效建立体外诊断（IVD）校准品赋值的计量溯源性，并将其量值溯源至可用的最高参考测量系统，是推动实现检验结果等效性的重要措施，也有利于促进我国IVD产品质量的提升，且从IVD产品量值源头进行规范和推动，将为用户端的结果互认奠定坚实的基础。

GB/T 21415—2025《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》是基于ISO标准等同转化而成的，是国际IVD领域极为重要的基础性标准，该标准详细规定了建立体外诊断医疗器械校准品、正确度控制物质和人体样品赋值计量溯源性所需的技术要求和文件要求，为IVD产品的量值溯源提供了理论指导。然而，在国内实际应用中，很多行业从业人员对该标准的具体实施仍存诸多困惑，亟需组织经验丰富的行业专家，结合其实践经验，制定GB/T 21415—2025的实施规范文件，以促进标准的有效落地。

GB/T 21415—2025描述了6种主要的校准层次结构模式。在前3种模式中，特定体外诊断医疗器械（IVD MD）的校准品赋值被视为可以溯源到国际单位制（SI），其计量溯源性基于已有参考测量程序。后3种模式被视为不能溯源至SI。第4种模式包含了按共识性方案赋值的国际约定校准品，但缺乏参考测量程序的被测量。第5种模式是通过共识性一致化方案实现标准化，尽管GB/T 44672—2024/ISO 21151:2020《体外诊断医疗器械 建立校准品和人体样品赋值计量溯源性的国际一致化方案的要求》已做详细说明，但部分实施细节仍需进一步探讨，一些共性问题可和第4种模式一并阐述。第6种模式中，既无参考测量程序、有证参考物质或国际约定校准品，也无一致化方案，特定IVD MD校准品赋值的计量溯源性不是基于共同参考标准，而是基于制造商内部自定义参考物质。因此，YY/T XXXX，拟由下列部分组成：

- 第1部分：溯源至国际单位制（SI）。主要针对量值可溯源至SI的第1、第2、第3种模式。包括具有参考测量程序和一级参考物质的情况，具有一级参考测量程序并由其定义被测量的情况，由特定一级校准品校准的参考测量程序的情况。
- 第2部分：溯源至国际约定校准品或国际一致化方案。主要针对GB/T 21415—2025中第4、第5种模式。包括具有国际约定校准品并由其定义被测量的情况，由国际一致化方案支持计量溯源性的情况。
- 第3部分：溯源至制造商内部自定义参考物质。主要针对GB/T 21415—2025中的第6种模式。包括被测量仅溯源至制造商内部自定义参考物质的情况。

本文件旨在依据GB/T 21415—2025的理论指导，结合国内同行实践经验，对建立溯源性中涉及的要求进行更细化的描述，并在附录中结合不同类型的检测项目进行实例介绍（见附录A～附录H），以促进IVD从业人员对建立IVD MD校准品、正确度控制物质和人体样品量值的计量溯源性有更深入的理解和更广泛的共识。

体外诊断医疗器械 建立量值计量溯源性的实施规范 第3部分：溯源至制造商内部自定义参考物质

1 范围

本文件提供了建立校准品、正确度控制物质和人体样品量值计量溯源性时溯源至制造商内部自定义参考物质的实施规范。

本文件适用于体外诊断医疗器械（IVD MD）制造商、医学实验室对只能溯源至制造商内部自定义参考物质的定量检验系统建立校准品、正确度控制物质和人体样品量值计量溯源性。

本文件不适用于结果报告为名义标度和序数标度的体外诊断检验系统的量值计量溯源性建立，例如用于血细胞鉴定、微生物分型、核酸序列鉴定、尿液颗粒鉴定，结果报告为阴性、阳性或1+、2+、3+的体外诊断检验系统。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 19702 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

GB/T 21415—2025 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

ISO 18113-2: 2022 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）

3 术语和定义

GB/T 21415—2025界定的术语和定义适用于本文件。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

Anti-HCV：丙型肝炎病毒抗体（Anti-Hepatitis C Virus Antibody）

APS：可接受性能标准（Acceptable Performance Standard）

CLO：氯氮平（Clozapine）

CRM：有证参考物质（Certified Reference Material）

DD：D-二聚体（D-Dimer）

EQA：室间质量评价（External Quality Assessment）

ESR：红细胞沉降率（Erythrocyte Sedimentation Rate）

ID-LC-MS/MS：同位素稀释-液相色谱串联质谱法（Isotope Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry）

IVD MD：体外诊断医疗器械（In Vitro Diagnostic Medical Device）

JCTLM：国际检验医学溯源联合委员会（Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine）

MP：测量程序（Measurement Procedure）

Phe：苯丙氨酸（Phenylalanine）

RM：参考物质（Reference Material）

RMP：参考测量程序（Reference Measurement Procedure）

ROC: 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve)
S.aureus: 金黄色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)
SI: 国际单位制 (International System of Units)
TEa: 允许总误差 (Total Allowable Error)
TSH: 促甲状腺激素 (Thyroid Stimulating Hormone)
17-OHP: 17-羟孕酮 (17-Hydroxyprogesterone)

5 计量溯源性的建立

5.1 溯源至制造商内部自定义参考物质的校准层级结构

在 IVD MD 制造商校准品、正确度控制物质和人体样品量值计量溯源性建立的实践中, 根据 GB/T 21415—2025 中的 5.7 给出的校准层级结构, 并参照《体外诊断医疗器械 建立量值计量溯源性的实施规范》第 1、第 2 部分, 可以将溯源至制造商内部自定义参考物质的校准层级结构分为 2 种溯源模式。

模式 1: 无一级 RM 或 CRM, 无 RMP, 无国际约定校准品, 无一致化方案, 被测量由制造商内部自定义 MP 定义, 不能溯源至 SI。校准层级结构见图 1。

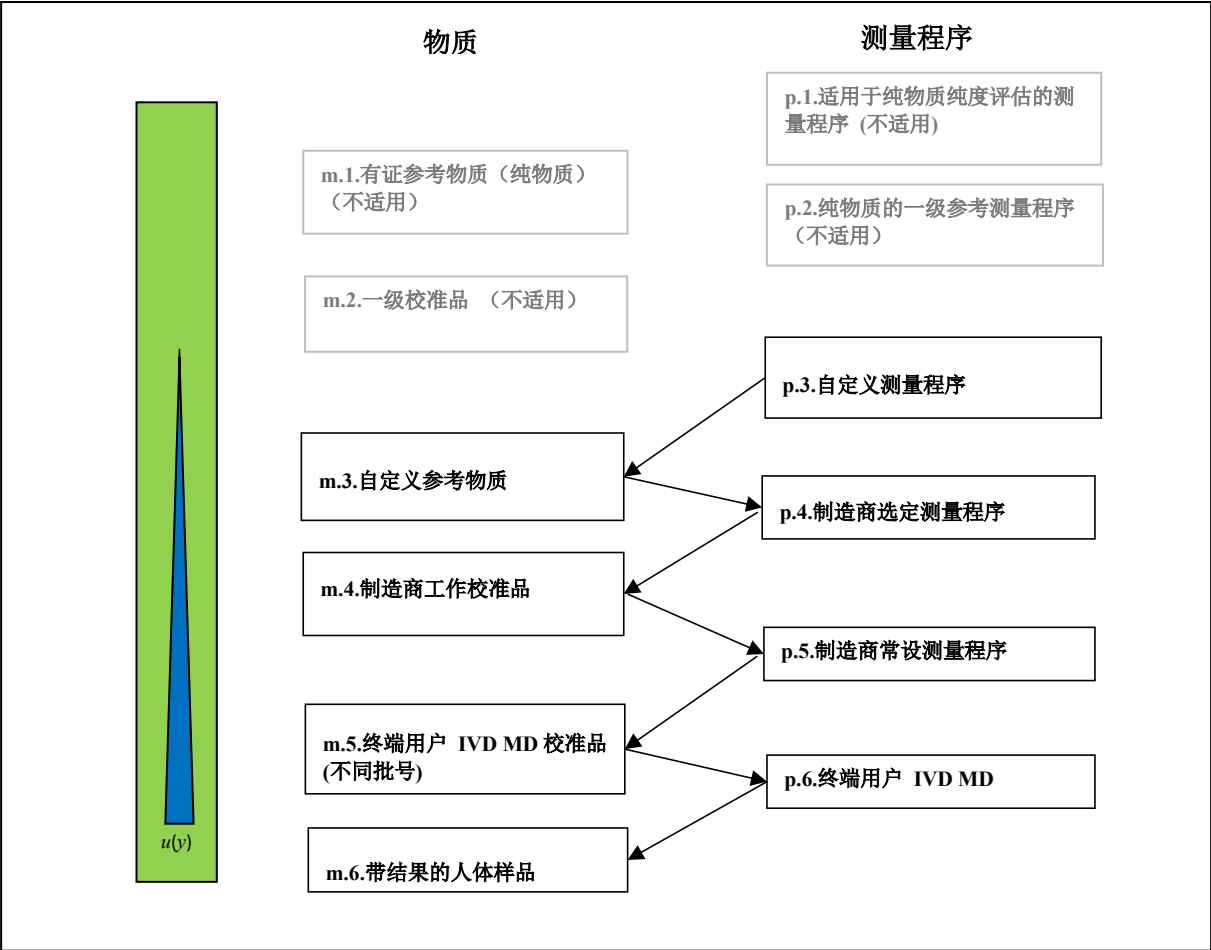


图 1 校准层级结构-无一级 RM 或 CRM, 无 RMP, 无国际约定校准品, 无一致化方案, 被测量由制造商内部自定义 MP 定义; 不能溯源至 SI

模式 2：无一级 RM 或 CRM，无 RMP，无国际约定校准品，无一致化方案，无制造商内部自定义 MP，被测量由制造商内部自定义 RM 定义，不能溯源至 SI。校准层级结构见图 2。

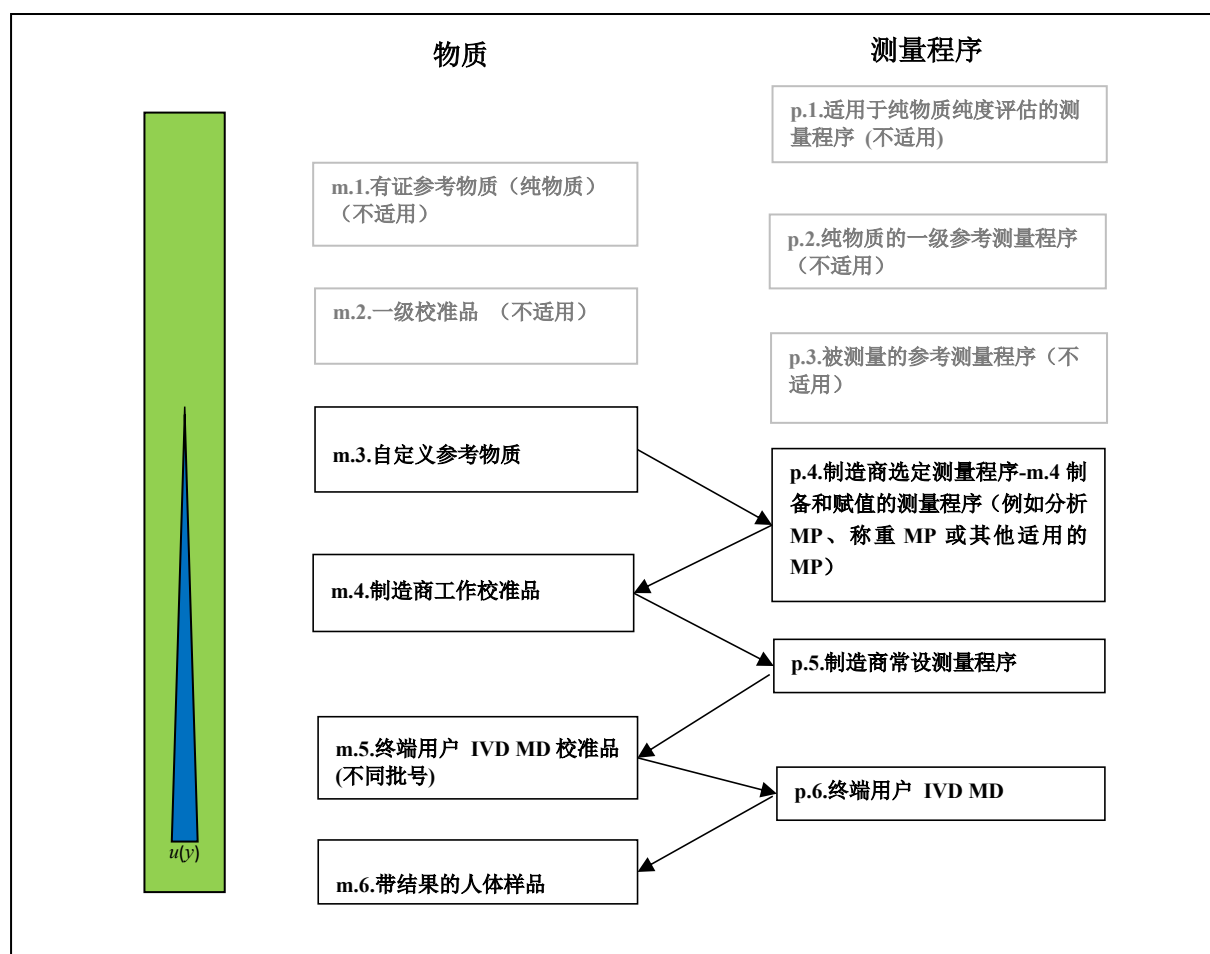


图 2 校准层级结构-无一级 RM 或 CRM，无 RMP，无国际约定校准品，无一致化方案，无制造商内部自定义 MP，被测量由制造商内部自定义 RM 定义；不能溯源至 SI

5.2 总体要求

5.2.1 IVD MD 制造商或医学实验室宜根据实际情况选择合适的校准层级结构模式。针对同一个 IVD 项目，不同制造商可根据自身的能力水平、所能获取的参考资源等情况选择同一模式不同的起点或不同的模式建立量值溯源性，校准层级结构中的层级数量（即测量程序和校准品的连续对的数量）也可被修改。

5.2.2 校准层级结构图应描述完整的校准层级结构。制造商实施部分与外部机构提供部分应进行区分表示。对于减少或增加的层级数量，也应能从校准层级结构图清晰体现。

示例：从制造商实际溯源起始点开始的框图、箭头用实线表示，往上溯的由外部机构提供的内容则用虚线表示。实际实施的层级用深色表示，减少的层级用浅色表示。

5.3 最大允许扩展测量不确定度 $U_{\max}(y)$ 的建立

人体样品测量结果的 $U_{\max}(y)$ 应满足临床使用的需求。规定的 $U_{\max}(y)$ 需考虑与 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。 $U_{\max}(y)$ 的目标值可参考国内外文献、数据资料来制定。

注：参考资料信息包括国内外权威机构发布的临床检验常用项目分析质量标准或国内外权威机构组织的 EQA 数据等。

示例 1：通常情况，制造商制定的 $U_{\max(y)}$ 目标值不大于检验项目的 TEa。终端用户产品校准品的目标扩展不确定度不大于规定的 TEa 的 1/2。

示例 2：当检验项目无可用的 TEa 或 EQA 信息参考时，制造商的 $U_{\max(y)}$ 参考相关文献或分析性能指标建立。

5.4 计量溯源性的实施

5.4.1 通则

5.4.1.1 对于既没有 RMP、一级 CRM，也没有国际约定校准品或国际一致化方案定义的被测量，制造商应选择 5.1 中所示的 2 种校准层级结构中的一种模式，建立制造商校准品、正确度控制物质和人体样品量值计量溯源性。

5.4.1.2 在 5.1 模式 1 的校准层级结构中，以制造商内部自定义 RM（模式 1，m.3）为溯源起始点，该方案适用于被测量具有制造商内部建立的 MP 或赋值方案（模式 1，p.3）的情形；

5.4.1.3 在 5.1 模式 2 的校准层级结构中，根据制造商内部自定义 RM 赋值方案的不同，溯源起始点的选择有以下 2 种方案：

方案 1：以制造商内部自定义 RM（模式 2，m.3）为溯源起始点，该方案适用于制造商内部自定义 RM 为纯化的生物标记物，或自定义 RM 已被指定了量值和测量单位的情形；

方案 2：以制造商选定测量程序（模式 2，p.4）为溯源起始点，该方案适用于被测量没有 m.3 校准层级的 RM 可用，此时制造商内部自定义 RM 位于校准层级 m.4，其赋值由选定 MP（模式 2，p.4）直接测量的情形。

5.4.2 制造商内部自定义 MP 的要求

5.4.2.1 在 5.1 模式 1 的校准层级结构中自定义 MP（模式 1，p.3）是制造商内部建立的 MP 或赋值方案，包括以下 2 种情形：

- （1）依据 GB/T 19702 建立的测量程序；
- （2）依据 GB/T 21415—2025 中 5.5.3 或 5.6.3 建立的赋值方案。

5.4.2.2 制造商选择参照 GB/T 19702 建立的测量程序作为内部自定义 MP 时，应至少满足以下要求：

（1）自定义 MP 的被测量应按照 GB/T 21415—2025 中 4.2 所述内容进行描述，并与终端用户 IVD MD 的被测量相同或者有明确的关系；

（2）自定义 MP 应按照 GB/T 19702 中 4.1 的要求描述自定义 MP 的关键要素，并针对部分无法完全满足 GB/T 19702 要求的要素，制造商应在其校准层级结构的文档中逐条列明，分析原因并制定相应的风险预防措施；

（3）制造商需对自定义 MP 完成系统化的方法学性能验证并形成验证报告；

（4）制造商内部自定义 MP 的整体性能应优于制造商选定 MP（模式 1，p.4）和制造商常设 MP（模式 1，p.5）。

5.4.2.3 制造商选择参照 GB/T 21415—2025 中 5.5.3 或 5.6.3 建立的赋值方案作为内部自定义 MP 时，应在其校准层级结构的文档中描述具体的赋值方案，并针对部分无法完全满足 GB/T 21415—2025 中 5.5.3 或 5.6.3 要求的要素，制造商应在其校准层级结构的文档中逐条列明，分析原因并制定相应的风险预防措施。

5.4.3 制造商内部自定义 RM 的要求

5.4.3.1 在 5.1 模式 1 的校准层级结构中制造商内部自定义 RM（模式 1，m.3）通常是一种基质类似于终端用户 IVD MD 测量的人体样品的物质，例如人体样品盘或系列混合人体样品，以及人工基质的加标样品等，在制造商内部自定义 MP（模式 1，p.3）和制造商选定 MP（模式 1，p.4）间具有互换性。制造商选择符合预期用途的单人样品盘用作制造商内部自定义 RM 时，可不必对单人样品盘进行互换性确认，但须确认冻存对人体样品量值的影响。

5.4.3.2 制造商内部自定义 RM（模式 1，m.3）更换新批次时，可以使用制造商内部自定义 MP（模式 1，p.3）为制造商内部自定义 RM（模式 1，m.3）赋值，也可以通过“传代赋值”的方式，使用前一批次制造商内部自定义 RM 校准制造商选定 MP 为新批次制造商内部自定义 RM 赋值。使用“传代赋值”时，应在校准层级结构中增加相应的校准层级，新批次制造商内部自定义 RM 应在制造商内部自定义 MP（模式 1，p.3）和制造商选定 MP（模式 1，p.4）间具有互换性。

5.4.3.3 在 5.1 模式 2 的校准层级结构中制造商内部自定义 RM（模式 2，m.3、m.4）需要与制造商选定 MP（模式 2，p.4）相匹配，以达到终端用户 IVD MD 校准的一致性。模式 2 的制造商内部自定义 RM（模式 2，m.3、m.4）赋值方案包括：

（1）制造商自定义 RM 为纯化的生物标记物，此时制造商自定义 RM 应位于校准层级结构中的 m.3 层级，制造商选定 MP（模式 2，p.4）应该是适合纯物质分析的 MP，如重量法、容量法等，可将纯化的生物标记物（制造商内部自定义 RM）通过重量法或容量法添加至人体样品基质材料或其他适当基质中制备成制造商工作校准品，制造商内部自定义 RM 的量值由纯化的生物标记物浓度确定；

（2）制造商自定义 RM 由制造商选定 MP（模式 2，p.4）直接测量（例如，已有的商业化 MP），此时制造商自定义 RM 应位于校准层级结构中的 m.4 层级，制造商自定义 RM 应在制造商选定 MP 和制造商常设 MP 之间与人体样品具有互换性，当自定义 RM 不具有互换性时，应使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的自定义 RM 赋值的校正系数或校正函数，并纠正由于不具有互换性而产生的偏差。

（3）制造商内部自定义 RM 是一组指定了量值和测量单位的人体样品/盘（或混合样品/盘），此时制造商自定义 RM 应位于校准层级结构中的 m.3 层级，当制造商选定 MP（模式 2，p.4）的试剂批次更换时，应确保使用制造商内部自定义 RM（模式 2，m.3）校准制造商选定 MP（模式 2，p.4）后检测人体样品的结果与以往批次保持一致。

5.4.3.4 制造商内部自定义 RM（模式 2，m.3、m.4）更换新批次时，可通过“传代赋值”的方式为新批次制造商内部自定义 RM 赋值，使用“传代赋值”时，应在校准层级结构中增加相应的校准层级。当制造商选定 MP（模式 2，p.4）的试剂批次更换时，应确保使用制造商内部自定义 RM（模式 2，m.3、m.4）校准制造商选定 MP（模式 2，p.4）或制造商常设 MP（模式 2，p.5）后，检测人体样品的结果与以往批次保持一致。

5.4.4 制造商选定 MP 的要求

5.4.4.1 在 5.1 模式 1 的校准层级结构中，制造商选定 MP（模式 1，p.4）应是一个或多个由可互换参考样品校准的测量系统，用于为制造商工作校准品赋值。制造商选定 MP 应与制造商工作校准品相适应，应确保制造商工作校准品在制造商选定 MP 和制造商常设 MP 之间与人体样品的互换性。

5.4.4.2 在 5.1 模式 2 的校准层级结构中，制造商选定 MP（模式 2，p.4）需要与自定义 RM（模式 2，m.3、m.4）相匹配，以达到终端用户 IVD MD 校准的一致性。模式 2 的校准层级结构中的制造商选定 MP 包括：

（1）当制造商自定义 RM（模式 2，m.3）是纯化的生物标记物时，制造商选定 MP（模式 2，p.4）应是重量法、容量法等纯物质分析方法；

（2）适用于直接测量制造商自定义 RM（模式 2，m.4）的 MP，如商业化 MP，基于紫外吸收、计数等其他特性的 MP；

（3）当制造商自定义 RM（模式 2，m.3）是一组指定了量值和测量单位的人体样品/盘（或混合样品/盘）时，制造商选定 MP 的被测量应与终端用户 IVD MD 的被测量相同；

（4）制造商选定 MP 也可是适合测量技术和分析物类型的其他科学有效的分析方法。

5.4.5 制造商工作校准品的要求

5.4.5.1 制造商工作校准品通常是一种基质类似于终端用户 IVD MD 测量的人体样品的物质，例如人体样品盘或系列混合人体样品，以及人工基质的加标样品等。

5.4.5.2 在 5.1 模式 1 中的制造商工作校准品（模式 1，m.4）应在制造商选定 MP 和制造商常设 MP 间具有互换性。如果选定 MP 与制造商常设 MP 相同，则不需要评价制造商工作校准品（模式 1，m.4）在制造商选定 MP 和制造商常设 MP 间的互换性。

5.4.5.3 在 5.1 模式 2 中，如果选定 MP（模式 2，p.4）是重量法、容量法等纯物质分析方法或选定 MP 与制造商常设 MP 相同，制造商工作校准品（模式 2，m.4）不需要评价在制造商选定 MP 和制造商常设 MP 间的互换性，但当制造商常设 MP（模式 2，p.5）的试剂批次更换时，应确保使用制造商工作校准品校准制造商常设 MP（模式 2，p.5）后检测人体样品的结果与以往批次保持一致。如果制造商选定 MP 与常设 MP 不是相同但是相似的分析方法，则制造商工作校准品应在制造商选定 MP 和常设 MP 间具有互换性。

5.4.5.4 应详细描述制造商工作校准品的制备过程，以便制备具有相似特性的替换批物质。替换批工作校准品的均匀性评价不可省略。并宜在依据研究批建立的效期内，定期监控替换批量值的稳定性。

5.4.6 制造商工作校准品赋值

5.4.6.1 在 5.1 模式 1 中的制造商工作校准品（模式 1，m.4）如果在制造商选定 MP 和常设 MP 间具有互换性，可由制造商选定 MP 直接为制造商工作校准品赋值，如果在制造商选定 MP 和制造商常设 MP 间不具有互换性，应使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的制造商工作校准品赋值的校正系数或校正函数，并纠正由于不互换性而产生的偏差。

5.4.6.2 在 5.1 模式 2 中，如果选定 MP（模式 2，p.4）是重量法、容量法等纯物质分析方法或制造商选定 MP 与常设 MP 相同，制造商工作校准品（模式 2，m.4）由制造商选定 MP 赋值。如果制造商选定 MP 与常设 MP 不是相同但是相似的分析方法，制造商工作校准品的赋值方式取决于制造商工作校准品在制造商选定 MP 和常设 MP 间是否具有互换性，制造商工作校准品具有互换性，可由制造商选定 MP 直接为制造商工作校准品赋值，制造商工作校准品不具有互换性，应使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的制造商工作校准品赋值的校正系数或校正函数，并纠正由于不具有互换性而产生的偏差。

5.4.7 制造商工作校准品赋值确认

应按 GB/T 21415—2025 中 4.8 所述内容确认制造商工作校准品的赋值。

5.4.8 制造商常设 MP 的要求和选择

5.4.8.1 制造商常设 MP 是一个由制造商工作校准品校准并确认了分析特异性的 MP，用于为终端用户 IVD MD 校准品赋值。

5.4.8.2 制造商常设 MP 与终端用户 IVD MD 方法学原理应一致，制造商常设 MP 的性能特征应满足预期目的。

5.4.9 终端用户 IVD MD 校准品的要求

5.4.9.1 终端用户 IVD MD 校准品可以是基质类似于终端用户 IVD MD 测量的人体样品的物质（如混合人体样品），也可以是人工基质的加标样品等。

5.4.9.2 终端用户 IVD MD 校准品应由制造商常设 MP 赋值，并用于校准终端用户 IVD MD。

5.4.9.3 终端用户 IVD MD 校准品通常成批生产，瓶内以及瓶间的均匀性应满足性能要求且在制造商规定效期时间内维持保证量值的稳定性。

5.4.10 终端用户 IVD MD 校准品赋值

5.4.10.1 终端用户 IVD MD 校准品赋值方式取决于终端用户 IVD MD 校准品在制造商常设 MP 和终端用户 IVD MD 之间与人体样品是否具有互换性。

5.4.10.2 如果制造商常设 MP 和终端用户 IVD MD 方法学原理和分析特异性基本一致，终端用户 IVD MD 校准品在这两个测量程序间与临床样品基本具有互换性，可以直接用制造商常设 MP 为终端用户 IVD MD 校准品赋值。

5.4.10.3 如果终端用户 IVD MD 校准品在制造商常设 MP 和终端用户 IVD MD 之间与临床样品不具有互换性，应使用可互换物质（例如一组人体样品）来确定不可互换的终端用户 IVD MD 校准品赋值的校正系数或校正函数，纠正由于不具有互换性而产生的任何偏差。如适用，对不可互换的终端用户 IVD MD 校准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 校准品赋值的不确定度应包括与修正系数或函数相关的不确定度分量。

5.4.11 终端用户 IVD MD 校准品赋值确认

应按GB/T 21415—2025中4.8所述内容确认终端用户IVD MD校准品的赋值。

6 不确定度的评定

按照GB/T 21415—2025中校准品赋值的不确定度的评定原则，参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商工作校准品和终端用户IVD MD校准品的不确定度。

7 校准层级结构的文档

应符合GB/T 21415—2025中5.7.7所述对校准层级结构文档的要求。

8 使用说明中提供的计量溯源性信息

应符合ISO 18113-2: 2022中7.5的要求。

附录 A
(资料性)

IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例（氯氮平）

A.1 概述

以下示例描述了IVD MD制造商氯氮平检测试剂盒（液相色谱串联质谱法）校准品溯源至自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量IVD MD也可能制定其他方式。

A.2 被测量描述

被测量为人血清中氯氮平（Clozapine，CLO）的质量浓度，单位为ng/mL。血清氯氮平测定在指导临床医师评估患者用药、调整治疗方案等方面具有重要价值。

A.3 校准层级结构

制造商CLO产品的校准层级结构见图A.1。

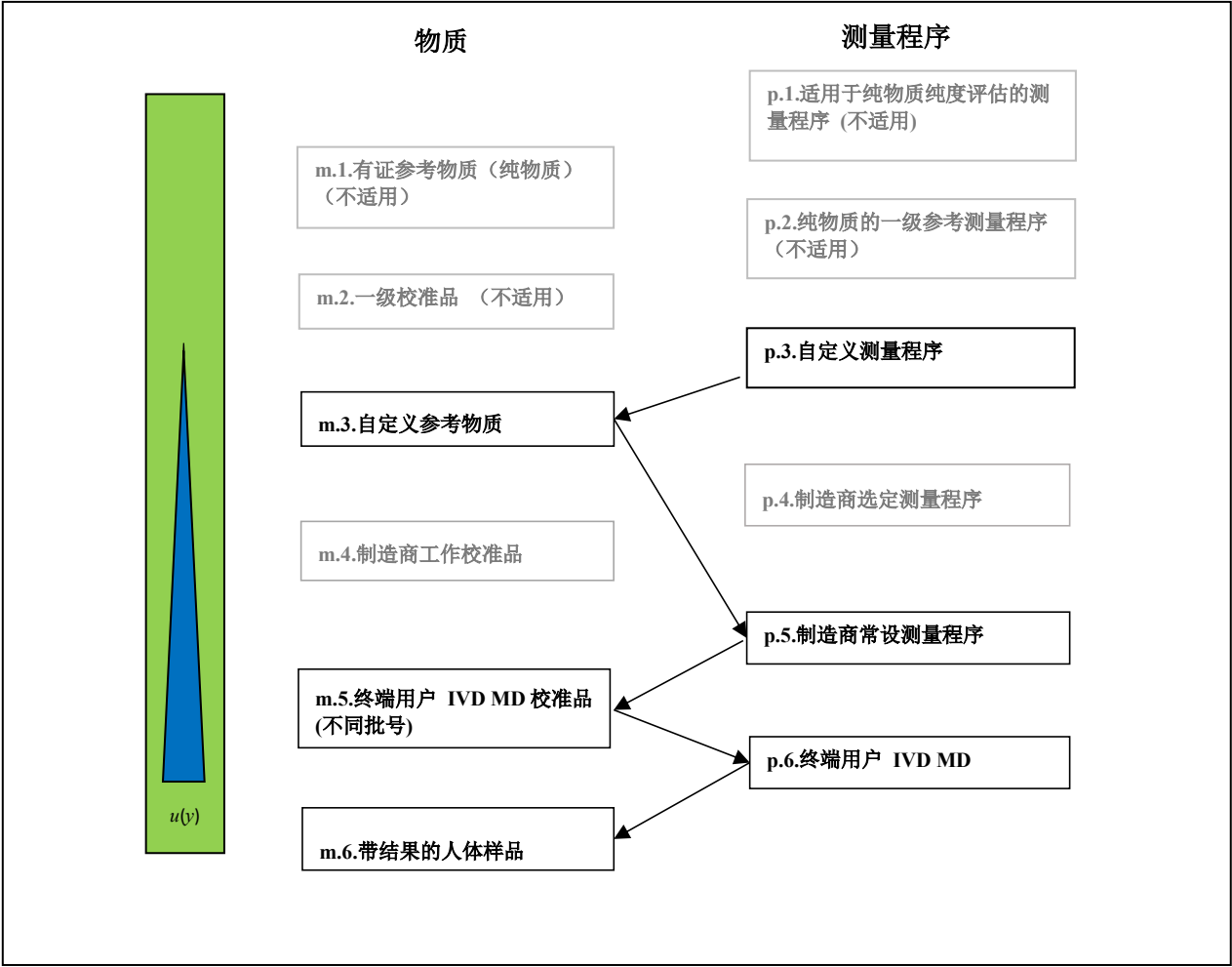


图 A.1 制造商 CLO 产品的校准层级结构

A. 4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述

A. 4. 1 溯源起始点

制造商 CLO 产品以制造商内部自定义参考物质（图 A.1 m.3）为溯源起始点，自定义参考物质由制造商内部建立的自定义测量程序确定赋值。

A. 4. 2 自定义参考物质

制造商自定义参考物质为人血清基质，添加纯物质配制而成，-70℃保存；由于制造商自定义测量程序与制造商常设测量程序相同，制造商自定义参考物质在自定义测量程序和制造商常设测量程序间具有互换性，制造商自定义参考物质主要特征见表 A.1。

表 A. 1 自定义参考物质主要特征表

制造商工作校准品	信息
名称	制造商CLO自定义参考物质
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	合成
基质	混合人血清
浓度个数/个	6
互换性	在自定义测量程序和制造商常设测量程序间具有互换性
预期用途	用于制造商校准常设测量程序
相态（气体、液体、固体）	液体

A. 4. 3 自定义测量程序

制造商 CLO 自定义参考物质定值采用制造商内部自定义测量程序，即同位素稀释-液相色谱串联质谱法（ID-LC-MS/MS）。该方法已完成方法建立、优化和性能验证，结果表明其分析特异性、正确度、精密度、线性范围及检出能力等均满足 GB/T 19702 中 4.1 的要求，可作为自定义参考物质的定值方法，该方法相关的研究结果已形成研究报告并公开发表文献，其主要信息见表 A.2。

表 A. 2 制造商自定义测量程序信息表

自定义测量程序	信息
来源	实验室参照GB/T 19702自建测量程序
编号	/
原理	ID-LC-MS/MS法
测量范围	5 ng/mL～1500 ng/mL，线性相关系数r不小于0.998
回收率	（100±5）%范围之内
精密度	重复性<4.0%，复现性<5.0%
检出限	≥1.0 ng/mL
定量限	≥5.0 ng/mL
基质效应	<15.0%
携带污染	<20%

选择性与特异性	CLO预期的保留时间处无任何基质干扰信号且具有非常小的背景噪音；其主要代谢产物N-去甲氯氮平和其他可能联合用药的药物如喹硫平、阿立哌唑、脱氢阿立哌唑、氯丙嗪、氨磺必利、奥氮平、利培酮、帕利哌酮对CLO定量不存在干扰。
扩展测量不确定度	8%~1.6% ($k=2$)

A.5 设置最大允许不确定度

根据国家卫生健康委组织的室间质量评价标准CLO项目TEa为25.0%，设置制造商CLO终端用户校准品目标相对不确定度为TEa的1/2，即12.5%。

A.6 制造商选定测量程序

采用CLO自定义测量程序直接给自定义参考物质赋值，无制造商选定测量程序。赋值开始前需进行赋值系统检查，确认试剂和仪器等的性能满足要求。如有不同机型和不同批次试剂盒，需考虑机型差异和试剂批间差对赋值结果的影响。

A.7 制造商自定义参考物质的定值

A.7.1 制造商自定义参考物质互换性评价

制造商自定义参考物质为人血清基质，添加纯物质配制而成；由于制造商自定义测量程序与制造商常设测量程序相同，制造商自定义参考物质在自定义测量程序和制造商常设测量程序间具有互换性。

A.7.2 制造商自定义参考物质的赋值方案

制造商自定义参考物质在自定义测量程序和制造商常设测量程序间与临床样品具有互换性，直接使用自定义测量程序为制造商自定义参考物质赋值。

A.7.3 自定义测量程序为制造商自定义参考物质赋值

制造商自定义参考物质赋值试验方案设计为：进行至少2轮独立试验，每轮独立试验均应重新校准以及进行实验室内部质量控制。每次独立实验测量2套自定义参考物质，每套自定义参考物质进行3个重复测量。如果两次独立试验结果差异较大，需增加至少1轮独立试验。对自定义参考物质测量结果进行统计，剔除离群值后，对自定义参考物质测量结果取平均值，即得到自定义参考物质赋值。制造商自定义参考物质测量结果见表A.3。

表 A.3 制造商自定义参考物质测量结果表

第一轮独立实验结果 ng/mL						第二轮独立实验结果 ng/mL						均值 ng/mL	CV %
第一套自定义参考物质			第二套自定义参考物质			第三套自定义参考物质			第四套自定义参考物质				
5.123	4877	4973	5024	4922	4907	4965	5060	4922	5015	5007	4941	498	14
24675	24685	24451	25.113	25.185	24318	24433	24141	24609	24584	23928	24870	2458	15
98476	98838	98752	98.133	99.262	98484	98476	98838	98752	98.133	10286	98484	9896	13
25825	255.608	257221	258.661	254.795	266.547	262.529	261.452	260.222	258938	262419	259.116	259.65	13
748.177	773.294	748.218	764064	749.682	743.844	754.331	757.997	742.827	760.727	752.87	739.611	752.97	13
1550.77	1536.65	1516.46	1546.05	1561.45	1538.67	1519.83	1540.57	1578.26	1548.08	1508.42	1560.36	1542.13	13

A.7.4 制造商自定义参考物质赋值确认

赋值确认实验方案设计为：按照GB/T 21415—2025 中4.8所述内容，用制造商自定义参考物质校准制造商常设测量程序，与自定义测量程序同时检测20例单人体样品，测量前需进行实验室内部质量控制。计算常设测量程序与自定义测量程序测量结果的偏倚，要求95%的临床样品测定结果的相对偏倚在±7.5%以内，可认为自定义参考物质赋值有效。制造商自定义参考物质赋值确认结果见表A.4。

表 A. 4 制造商自定义参考物质赋值确认结果表

单人体样品编号	自定义测量程序测量结果 ng/mL	制造商常设测量程序测量结果 ng/mL	相对偏倚 %
Sample 1	56.31	58.26	3.5
Sample 2	115.48	113.46	-1.7
Sample 3	206.34	211.24	2.4
Sample 4	263.48	268.92	2.1
Sample 5	384.21	386.47	0.6
Sample 6	396.55	397.55	0.3
Sample 7	405.13	412.04	1.7
Sample 8	421.36	426.98	1.3
Sample 9	452.48	463.25	2.4
Sample 10	488.64	492.17	0.7
Sample 11	510.28	514.26	0.8
Sample 12	530.62	535.47	0.9
Sample 13	554.38	558.77	0.8
Sample 14	570.48	568.48	-0.4
Sample 15	586.34	582.45	-0.7
Sample 16	593.84	602.11	1.4
Sample 17	605.48	598.45	-1.2
Sample 18	610.35	608.47	-0.3
Sample 19	687.24	685.36	-0.3
Sample 20	723.96	719.69	-0.6
赋值确认结论：95%的单人体样品偏倚在±7.5%以内，制造商自定义参考物质赋值有效			

A. 7. 5 制造商自定义参考物质测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商自定义参考物质的测量不确定度。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值有关的不确定度共同构成制造商自定义参考物质测量不确定度的主要分量。制造商自定义参考物质测量不确定度来源见图A.2。

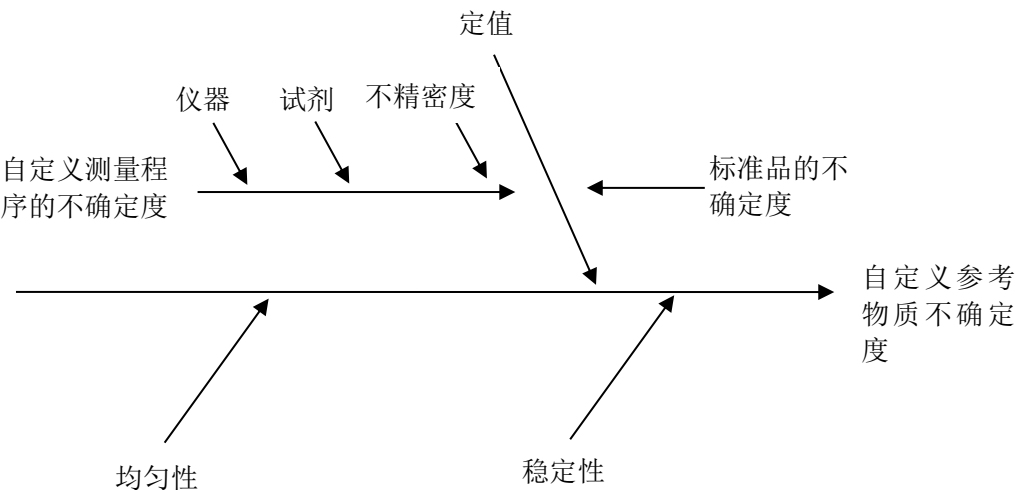


图 A. 2 制造商自定义参考物质不确定度来源鱼骨图

制造商自定义参考物质测量不确定度评定结果见表A.5。

表 A.5 制造商自定义参考物质测量不确定度评定结果表

测量不确定度评定		工作校准品
测量不确定度分量	标准品的不确定度/%	0.50
	自定义参考物质均匀性/%	浓度1~浓度6: 0.6
	自定义参考物质稳定性/%	浓度1~浓度6: 0.5
合成相对标准不确定度/%		$u_{\text{rel,浓度1}}$: 1.7 $u_{\text{rel,浓度2}}$: 1.8 $u_{\text{rel,浓度3}}$: 1.6 $u_{\text{rel,浓度4}}$: 1.6 $u_{\text{rel,浓度5}}$: 1.6 $u_{\text{rel,浓度6}}$: 1.6
自定义参考物质赋值/(ng/mL)		浓度1: 4.98 浓度2: 24.58 浓度3: 98.96 浓度4: 259.65 浓度5: 752.97 浓度6: 1542.13
扩展不确定度 ($k=2$) / (ng/mL)		$U_{\text{浓度1}}$: 0.18 $U_{\text{浓度2}}$: 0.88 $U_{\text{浓度3}}$: 3.56 $U_{\text{浓度4}}$: 9.35 $U_{\text{浓度5}}$: 27.11 $U_{\text{浓度6}}$: 55.52

A.8 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序为：氯氮平测定试剂盒（液相色谱串联质谱法）与液相色谱串联质谱仪的组合系统。

A.9 制造商终端用户校准品的赋值

A.9.1 制造商终端用户校准品主要特征

制造商终端用户校准品主要特征见表A.6。

表 A.6 制造商终端用户校准品主要特征表

制造商终端用户校准品	信息
名称	制造商校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	合成
基质	混合人血清
浓度个数/个	6
互换性	在制造商常设测量程序和终端用户测量程序间具有互换性
预期用途	用于校准终端用户测量程序
相态（气体、液体、固体）	液体

A.9.2 制造商终端用户校准品赋值方案

制造商常设测量程序和制造商终端用户测量程序均为氯氮平测定试剂盒（液相色谱串联质谱法）与液相色谱串联质谱仪的组合系统，无需互换性验证，直接使用制造商常设测量程序为制造商终端用户校准品赋值。

A. 9.3 制造商常设测量程序为终端用户校准品赋值

制造商终端用户校准品赋值试验方案设计为：进行至少2轮独立试验，每轮独立试验均应重新校准以及进行实验室内部质量控制。每次独立试验测量2套终端用户校准品，每套终端用户校准品进行3个重复测量。如果两次独立试验结果差异较大，需增加1次独立试验。对终端用户校准品测量结果进行统计，剔除离群值后，对终端用户校准品测量结果取平均值，即得到终端用户校准品的赋值。制造商终端用户校准品测量结果见表A.7。

表 A.7 制造商终端用户校准品测量结果表

第一轮独立实验结果 ng/mL						第二轮独立实验结果 ng/mL						均值 ng/mL	CV %
第一套终端用户校准品			第二套终端用户校准品			第三套终端用户校准品			第四套终端用户校准品				
5.188	4.942	4.935	5.089	4.987	4.972	5.03	5.325	4.833	4.885	5.08	5.072	5.03	2.7
24.888	24.306	24.664	23.646	23.354	23.822	24.797	24.141	25.083	24.258	23.998	23.766	24.23	2.2
97.492	97.854	97.768	94.921	92.339	94.754	101.993	99.053	97.04	97.055	100.57	94.691	97.13	2.8
250.615	247.973	259.586	261.026	257.16	258.912	244.894	243.817	242.587	261.303	264.784	251.481	253.68	3.0
745.523	770.640	745.564	761.41	767.028	761.19	751.677	755.343	740.173	758.073	750.216	786.957	757.82	1.7
1545.152	1531.02	1510.84	1540.43	1555.82	1533.04	1514.20	1534.95	1472.63	1572.45	1502.79	1554.74	1530.67	1.8

A. 9.4 制造商终端用户校准品赋值确认

赋值确认实验方案设计为：按照GB/T 21415—2025 中4.8所述内容，用制造商终端用户校准品校准制造商终端用户测量程序测量参考血清，每个浓度水平平行测量6次，测量前需进行实验室内部质量控制。对测量结果进行统计，剔除离群值后，血清参考物质测量结果分别取平均值，计算与血清参考物质靶值的偏倚，要求相对偏倚在±7.5%以内，可认为终端用户校准品赋值有效。制造商终端用户校准品赋值确认结果见表A.8。

表 A.8 制造商终端用户校准品赋值确认结果表

参考血清	重复1 ng/mL	重复2 ng/mL	重复3 ng/mL	重复4 ng/mL	重复5 ng/mL	重复6 ng/mL	均值 ng/mL	CV %	靶值 ng/mL	相对偏倚 %
水平1	23.969	22.839	23.941	23.689	22.249	23.204	23.315	2.9	22.75	2.5
水平2	984.75	985.81	977.60	936.23	945.78	958.76	964.82	2.2	937.43	2.9
赋值确认结论：偏倚均在±7.5%以内，制造商终端用户校准品赋值有效										

A. 9.5 制造商终端用户校准品测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商自定义参考物质的测量不确定度。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图A.4。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值过程有关的不确定度共同构成制造商终端用户校准品测量不确定度的主要分量。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图A.3。

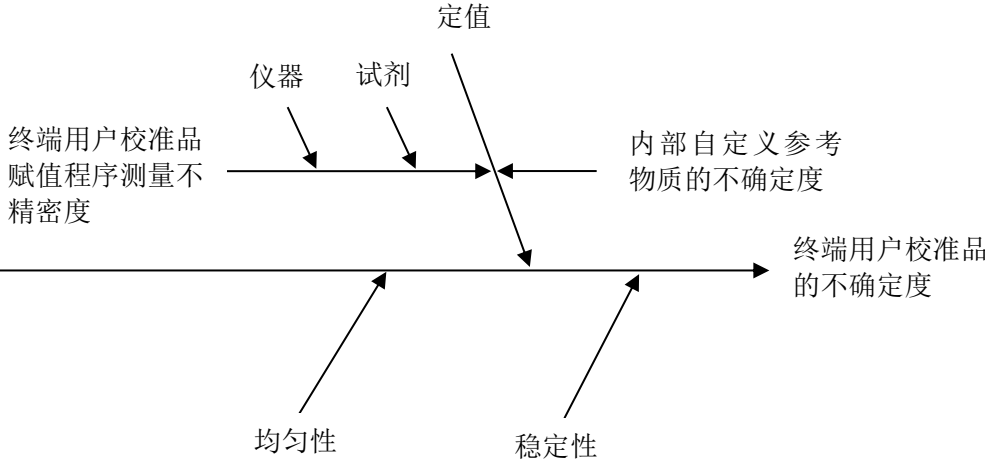


图 A.3 制造商终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果见表A.9。

表 A.9 制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果表

测量不确定度评定		终端用户校准品
测量不确定度分量	定值过程中的不精密度/%	浓度1: 2.7 浓度2: 2.2 浓度3: 2.8 浓度4: 3.0 浓度5: 1.7 浓度6: 1.8
	自定义参考物质的不确定度/%	1.8
	终端用户校准品均匀性/%	0.6
	终端用户校准品稳定性/%	0.6
合成相对标准不确定度/%		$u_{rel, 浓度1}$: 3.3 $u_{rel, 浓度2}$: 3.0 $u_{rel, 浓度3}$: 3.4 $u_{rel, 浓度4}$: 3.6 $u_{rel, 浓度5}$: 2.6 $u_{rel, 浓度6}$: 2.7
终端用户校准品赋值/ (ng/mL)		浓度1: 5.03 浓度2: 24.23 浓度3: 97.13 浓度4: 253.68 浓度5: 757.82 浓度6: 1530.67
扩展不确定度 ($k=2$) / (ng/mL)		$U_{浓度1}$: 0.36 $U_{浓度2}$: 1.74 $U_{浓度3}$: 6.99 $U_{浓度4}$: 18.26 $U_{浓度5}$: 54.56 $U_{浓度6}$: 110.21

附录 B (资料性)

IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例 (D-二聚体)

B.1 概述

以下示例描述了IVD MD制造商校准品溯源至内部自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量IVD MD也可能制定其他方式。

B.2 被测量描述

被测量为人血浆中D-二聚体 (D-Dimer) 的质量浓度, 单位为 $\mu\text{g/mL}$ 。

D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物。交联纤维蛋白多聚体在纤溶酶的作用下降解生成大量复杂的长片段X-寡聚体, 这些长片段继续分解生成含有由两个共价结合的D-结构域 (D=D, 相当于D-二聚体) 的大小不一的片段组合, 其最终末产物为D=D/E。血液D-二聚体测定在评估机体凝血-纤溶系统功能状态、辅助诊断血栓形成及纤溶活性亢进等相关疾病, 指导临床医师进行血栓性疾病的排除、预后判断及抗凝治疗检测等方面具有重要价值。

B.3 校准层级结构

D-二聚体的检测通常通过抗体结合表位来测量多种D-二聚体分子的混合物, 该表位存在于因子VIIIa交联的纤维蛋白D片段结构域中, 但不存在于其他纤维蛋白原降解产物或非交联纤维蛋白降解产物中。患者的D-二聚体分子是异质性混合物, 目前对于应使用哪种混合物作为参考物质, 或如何制备一种明确的混合物用作参考物质, 尚未达成共识。

已有研究尝试应用GB/T 21415中提出的一致化溯源性层级结构, 类似GB/T 44672的方法, 但尚未广泛应用。本例通过GB/T 21415中所述的第6种校准层级, 建立D-二聚体的计量溯源性。制造商D-二聚体产品的校准层级结构见图B.1。

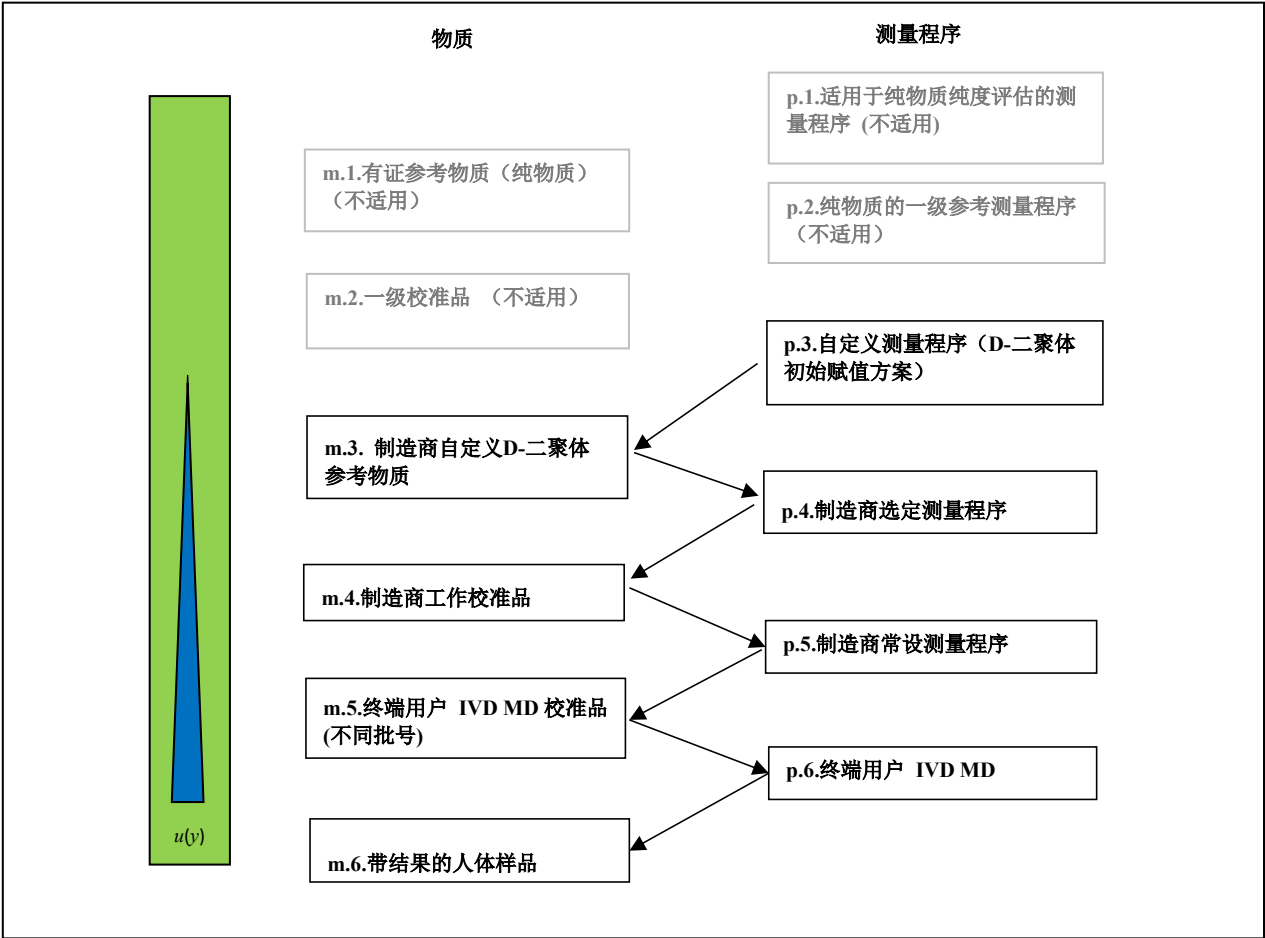


图 B.1 制造商 D-二聚体产品的校准层级结构

B. 4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述

由于D-二聚体项目当前无可用的参考物质、参考测量程序、国际约定校准品或国际一致化方案，制造商选择建立内部自定义参考物质作为溯源的最高计量参考标准。

B. 4. 1 制造商内部自定义参考物质主要特征

制造商内部自定义参考物质主要特征见表B.1。

表 B. 1 制造商内部自定义参考物质主要特征表

内部参考物质特征	信息
名称	D-二聚体内部参考物质
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源
基质	混合人血浆
浓度个数/个	8
计量溯源性	不可溯源至SI
预期用途	用于校准制造商选定测量程序
互换性	在用于赋值的MP间，以及选定MP上，与人体样品具有互换性

相态（气体、液体、固体）	液体
--------------	----

B.4.2 制造商自定义参考物质说明

制造商的内部自定义参考物质由人源血浆混合制备而成，随后分装至冻存管中，储存于 -80°C 。制造商可通过临床多个常用的具有适当性能特征的商品检测系统对m.3进行测量后取均值建立其初始赋值。性能特征适宜性的确定，通常是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，相关性等。这种方法可使某一制造商的IVD MD结果与其他制造商现有设备的检测结果接近。尽管赋值过程使用了其他制造商的IVD MD，但由于所有制造商的IVD MD均无法溯源至更高层级的参考标准，因此这种赋值本质上仍是自定义的。

B.5 设置最大允许不确定度

参考国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价计划中D-二聚体项目的可接受范围为 $\pm 50\%$ ，制造商设置其 $U_{\max}(\gamma)$ 为50%，设置其终端用户校准品的最大允许不确定度为不大于TEa的1/2，即25%。

B.6 制造商自定义参考物质的定值

B.6.1 首批自定义参考物质定值

制造商首批自定义参考物质m.3a赋值方案：制造商从其他临床常用的IVD MD中，选择至少4种校准合格的检测系统，每种检测系统测试至少1套m.3a，重复测试至少5次。统计测量结果，剔除离群值后取平均值，作为m.3a的赋值。制造商初代内部自定义参考物质赋值结果及不确定度评定见表B.2和表B.3。

表 B.2 制造商初代内部自定义参考物质赋值结果表

初代内部参考物质m.3a	测量仪器	测量结果					均值 $\mu\text{g/mL}$	CV %
		重复1 $\mu\text{g/mL}$	重复2 $\mu\text{g/mL}$	重复3 $\mu\text{g/mL}$	重复4 $\mu\text{g/mL}$	重复5 $\mu\text{g/mL}$		
DD1	A	0.18	0.19	0.20	0.18	0.21	0.19	6.0
	B	0.20	0.18	0.19	0.21	0.19		
	C	0.20	0.19	0.17	0.2	0.21		
	D	0.18	0.19	0.20	0.18	0.19		
DD2	A	0.31	0.34	0.29	0.32	0.33	0.32	4.2
	B	0.31	0.32	0.32	0.33	0.31		
	C	0.33	0.31	0.31	0.33	0.32		
	D	0.29	0.30	0.33	0.32	0.32		
DD3	A	0.52	0.55	0.52	0.53	0.54	0.53	2.7
	B	0.51	0.53	0.53	0.55	0.52		
	C	0.54	0.53	0.50	0.54	0.53		
	D	0.52	0.56	0.54	0.52	0.53		
DD4	A	0.88	0.94	0.92	0.89	0.94	0.93	2.5
	B	0.92	0.95	0.90	0.94	0.92		
	C	0.97	0.91	0.95	0.94	0.93		
	D	0.92	0.97	0.94	0.92	0.93		
DD5	A	1.69	1.78	1.73	1.76	1.78	1.76	2.0
	B	1.74	1.76	1.76	1.80	1.74		
	C	1.78	1.76	1.74	1.83	1.76		
	D	1.78	1.74	1.76	1.70	1.82		
DD6	A	3.30	3.37	3.31	3.34	3.36	3.34	1.4
	B	3.23	3.34	3.37	3.32	3.45		
	C	3.31	3.32	3.37	3.34	3.32		
	D	3.41	3.39	3.32	3.34	3.34		
DD7	A	5.93	5.82	5.79	6.06	6.12	5.94	1.6
	B	5.93	5.86	6.02	5.82	5.96		
	C	5.94	6.05	5.81	5.92	6.05		
	D	5.94	5.94	6.08	5.86	5.96		
DD8	A	7.29	7.39	7.36	7.49	7.26	7.28	1.5
	B	7.16	7.18	7.34	7.28	7.05		
	C	7.26	7.35	7.29	7.33	7.19		

	D	7.06	7.26	7.24	7.38	7.40		
--	---	------	------	------	------	------	--	--

表 B.3 制造商初代内部自定义参考物质测量不确定度评定结果表

初代内部参考物质 m.3a	靶值 μg/mL	测量不确定度分量		测量不确定度评定	
		均匀性 %	稳定性 %	合成相对标准不确定度 %	扩展不确定度 (k=2)(μg/mL)
DD1	0.19	1.2	3.0	3.2	0.01
DD2	0.32	0.5	2.7	2.7	0.02
DD3	0.53	0.5	2.4	2.4	0.03
DD4	0.93	0.5	1.1	1.2	0.02
DD5	1.76	0.9	2.1	2.3	0.08
DD6	3.34	0.5	2.0	2.1	0.14
DD7	5.94	0.6	1.5	1.6	0.19
DD8	7.28	0.6	0.8	1.0	0.15

B.6.2 自定义参考物质换批定值

对于同一制造商生产的后续批次m.3，不再使用其他制造商的IVD MD测量进行赋值，而是采用当前批次m.3（m.3a）校准制造商内部符合预设性能要求的MP，将其量值传递至下一批次m.3（m.3b）。因此，在图B.1中，新批次m.3的赋值步骤被插入至m.3与m.4之间，校准层级增加了一个额外的量值传递环节。由于这一原因，需严格控制所有m.3的储存条件，尽可能减少m.3批次的更换频率。图B.2展示了引入m.3换批后的校准层级。

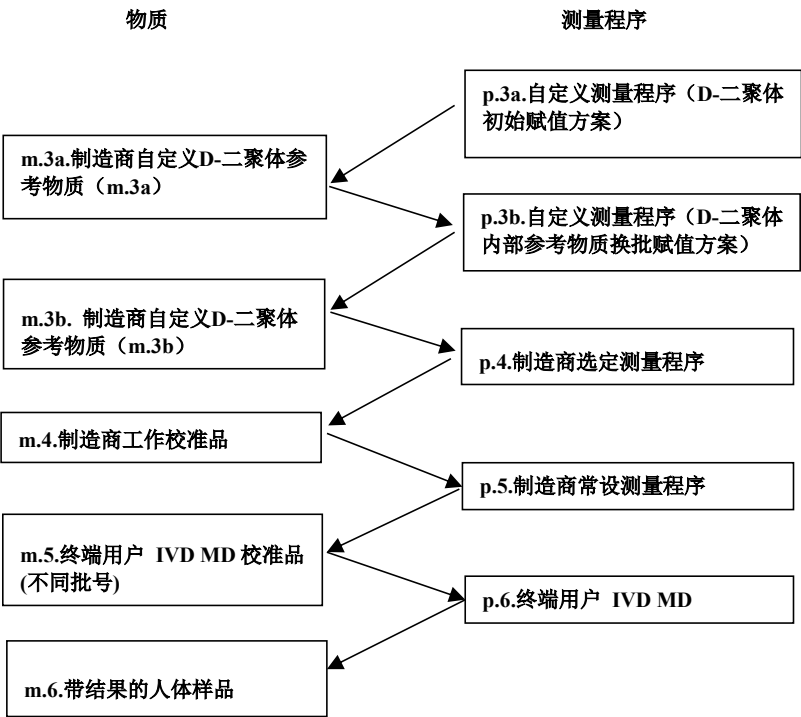


图 B.2 增加内部参考物质传代的校准层级结构

当需要第三批m.3（m.3c）时，存在多种选择：m.3c可通过储备的m.3a或m.3b进行赋值。若通过m.3b为m.3c赋值，再通过m.3c为m.3d赋值，则校准层级将持续增加步骤。这一过程会导致每新增一批m.3，临床样品结果的不确定度将持续上升。另一种方案是保留一定量的m.3a储备，用于向后续批次m.3传递量值。此方法依赖于m.3a在IVD MD生命周期内的稳定性，因此需对其储存稳定性进行持续、严格的监测。第三种方案是在m.3a或m.3b耗尽前开发符合GB/T 19702要求，能提供持续稳定赋值结果的测量程序。

B.7 制造商选定测量程序

制造商选定测量程序为：D-二聚体（D-Dimer）测定试剂盒（免疫比浊法）与全自动凝血分析仪的组合系统。

B.8 制造商工作校准品的赋值

B.8.1 制造商工作校准品的主要特征

制造商工作校准品主要特征见表B.4。

表 B.4 制造商工作校准品主要特征表

制造商工作校准品		信息
名称		制造商D-二聚体工作校准品
研制机构		制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）		人源
基质		混合人血浆
浓度个数/个		10
互换性		制造商选定测量程序与制造商常设测量程序相同时可不评价
预期用途		用于校准制造商常设测量程序
相态（气体、液体、固体）		液体

B.8.2 制造商工作校准品赋值

制造商工作校准品赋值方案：选择至少2台制造商测量系统，使用内部自定义参考物质建立校准曲线，取至少2套工作校准品进行至少5次重复测试。重复以上步骤测试至少2天。统计赋值结果，剔除离群值后，以均值作为工作校准品的赋值。制造商工作校准品的赋值见表B.5。

表 B.5 制造商工作校准品浓度计算结果表

工作校准品	测量天	测量仪器	样品瓶号	浓度计算结果					均值 μg/mL
				重复1 μg/mL	重复2 μg/mL	重复3 μg/mL	重复4 μg/mL	重复5 μg/mL	
DDS1	1	A	1	0.23	0.25	0.22	0.26	0.24	0.26
			2	0.3	0.28	0.27	0.29	0.28	
		B	1	0.27	0.29	0.29	0.26	0.27	
			2	0.29	0.22	0.24	0.23	0.25	
	2	A	3	0.23	0.24	0.26	0.23	0.24	
			4	0.22	0.22	0.22	0.28	0.16	
		B	3	0.28	0.25	0.28	0.28	0.28	
			4	0.3	0.26	0.3	0.28	0.28	
DDS2	1	A	1	0.42	0.35	0.4	0.4	0.38	0.41
			2	0.42	0.41	0.45	0.43	0.46	
		B	1	0.43	0.42	0.43	0.43	0.43	
			2	0.42	0.42	0.41	0.41	0.42	
	2	A	3	0.38	0.42	0.43	0.35	0.43	
			4	0.37	0.33	0.42	0.34	0.43	
		B	3	0.4	0.41	0.42	0.4	0.44	
			4	0.41	0.4	0.41	0.4	0.4	
DDS3	1	A	1	0.6	0.53	0.52	0.59	0.57	0.55

	2	B	2	0.59	0.53	0.52	0.61	0.59	
			1	0.58	0.56	0.56	0.57	0.58	
			2	0.56	0.54	0.55	0.55	0.55	
		A	3	0.52	0.56	0.52	0.53	0.54	
			4	0.53	0.52	0.53	0.52	0.5	
		B	3	0.58	0.55	0.56	0.54	0.54	
			4	0.56	0.58	0.57	0.56	0.56	
DDS4	1	A	1	1.06	1.1	1.05	1.06	1.08	1.09
			2	1.1	1.06	1.12	1.08	1.08	
		B	1	1.11	1.13	1.12	1.13	1.13	
			2	1.1	1.11	1.09	1.09	1.11	
	2	A	3	1.03	1.04	1.12	1.04	1.08	
			4	1.05	1.07	1.05	1.09	1.04	
DDS5	1	A	3	1.11	1.11	1.1	1.1	1.1	1.47
			4	1.11	1.1	1.1	1.11	1.13	
		B	1	1.45	1.49	1.46	1.5	1.42	
			2	1.44	1.47	1.42	1.47	1.45	
	2	A	1	1.47	1.48	1.46	1.46	1.47	
			2	1.47	1.44	1.49	1.47	1.47	
DDS6	1	A	3	1.47	1.53	1.49	1.46	1.49	2.06
			4	1.52	1.51	1.48	1.51	1.47	
		B	3	1.48	1.46	1.51	1.48	1.48	
			4	1.48	1.48	1.48	1.46	1.48	
	2	A	1	1.97	2.08	2.04	2.04	2.07	
			2	2.05	1.99	2.12	2.04	2.07	
DDS7	1	B	1	2.03	2.05	2.04	2.01	2.04	3.12
			2	2.07	2.1	2.1	2.06	2.02	
	2	A	3	2.06	2.09	2.1	2.05	2.09	
			4	2.08	2.07	2.07	1.99	2.07	
		B	3	2.06	2.11	2.06	2.07	2.07	
			4	2.05	2.1	2.07	2.06	2.06	
DDS8	1	A	1	3.12	3.15	3.14	3.31	3.14	4.19
			2	3.1	3.14	3.13	3.15	3.17	
		B	1	3.1	3.09	3.16	3.12	3.14	
			2	3.11	3.09	3.13	3.11	3.08	
	2	A	3	3.15	3.1	3.13	3.14	3.14	
			4	3.12	3.04	3.14	3.11	3.17	
DDS9	1	B	3	3.08	3.09	3.05	3.07	3.12	5.46
			4	3.12	3.12	3.09	3.09	3.06	
	2	A	1	4.19	4.19	4.16	4.14	4.21	
			2	4.24	4.2	4.2	4.14	4.22	
		B	1	4.17	4.28	4.24	4.21	4.21	
			2	4.17	4.19	4.09	4.15	4.14	
DDS10	1	A	3	4.25	4.16	4.19	4.17	4.23	6.61
			4	4.22	4.26	4.24	4.2	4.27	
	2	B	3	4.06	4.15	4.21	4.17	4.12	
			4	4.14	4.18	4.07	4.17	4.24	
	1	A	1	5.37	5.4	5.41	5.44	5.4	
			2	5.45	5.46	5.38	5.4	5.35	
DDS9	1	B	1	5.38	5.52	5.52	5.47	5.49	5.46
			2	5.47	5.72	5.61	5.58	5.57	
	2	A	3	5.43	5.40	5.38	5.29	5.32	
			4	5.41	5.35	5.40	5.36	5.38	
	1	B	3	5.44	5.60	5.51	5.54	5.48	
			4	5.43	5.44	5.69	5.54	5.57	
DDS10	1	A	1	6.6	6.57	6.62	6.58	6.66	6.61
			2	6.62	6.58	6.63	6.62	6.52	
	2	B	1	6.43	6.57	6.63	6.43	6.62	
			2	6.55	6.95	6.85	6.70	6.48	
	1	A	3	6.55	6.58	6.57	6.60	6.58	
			4	6.54	6.66	6.58	6.69	6.55	
	2	B	3	6.52	6.89	6.40	6.60	6.58	
			4	6.52	6.89	6.40	6.60	6.58	

			4	6.57	6.94	6.83	6.66	6.48	
--	--	--	---	------	------	------	------	------	--

B. 8. 3 制造商工作校准品赋值确认

赋值确认试验方案设计为：按照GB/T 21415—2025中4.8所述内容，用制造商自定义参考物质校准制造商选定测量程序，用制造商工作校准品校准制造商常设测量程序，同时检测30例单人体样品，测量前需进行实验室内部质量控制。计算选定测量程序与常设测量程序测量结果的偏倚，要求95%的临床样品测定结果的相对偏倚在±12.5%以内，可认为工作校准品赋值有效。制造商工作校准品赋值确认结果见表B.6。

表 B. 6 制造商工作校准品赋值确认结果表

单人体样品编号	制造商选定测量程序测量结果 μg/mL	制造商常设测量程序测量结果 μg/mL	相对偏倚 %
Sample 1	1.71	1.70	-0.6
Sample 2	1.21	1.19	-1.7
Sample 3	0.61	0.61	0.0
Sample 4	1.91	1.89	-1.0
Sample 5	3.40	3.41	0.3
Sample 6	1.03	1.02	-1.0
Sample 7	0.55	0.55	0.0
Sample 8	3.19	3.20	0.3
Sample 9	2.18	2.16	-0.9
Sample 10	0.33	0.35	6.1
Sample 11	1.32	1.30	-1.5
Sample 12	1.02	1.01	-1.0
Sample 13	0.75	0.75	0.0
Sample 14	1.67	1.66	-0.6
Sample 15	3.78	3.79	0.3
Sample 16	3.46	3.47	0.3
Sample 17	5.21	5.25	0.8
Sample 18	1.48	1.46	-1.4
Sample 19	1.51	1.50	-0.7
Sample 20	2.96	2.96	0.0
Sample 21	0.62	0.62	0.0
Sample 22	4.38	4.39	0.2
Sample 23	2.53	2.49	-1.6
Sample 24	0.57	0.56	-1.8
Sample 25	2.72	2.65	-2.6
Sample 26	1.97	1.96	-0.5
Sample 27	1.81	1.79	-1.1
Sample 28	4.90	4.89	-0.2
Sample 29	4.63	4.66	0.6
Sample 30	0.59	0.59	0.0
赋值确认结论：95%的单人体样品偏倚在±12.5%以内，制造商工作校准品赋值有效			

B. 8. 4 制造商工作校准品测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709评定制造商工作校准品的测量不确定度。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值有关的不确定度共同构成制造商工作校准品测量不确定度的主要分量。制造商工作校准品测量不确定度来源见图B.3。

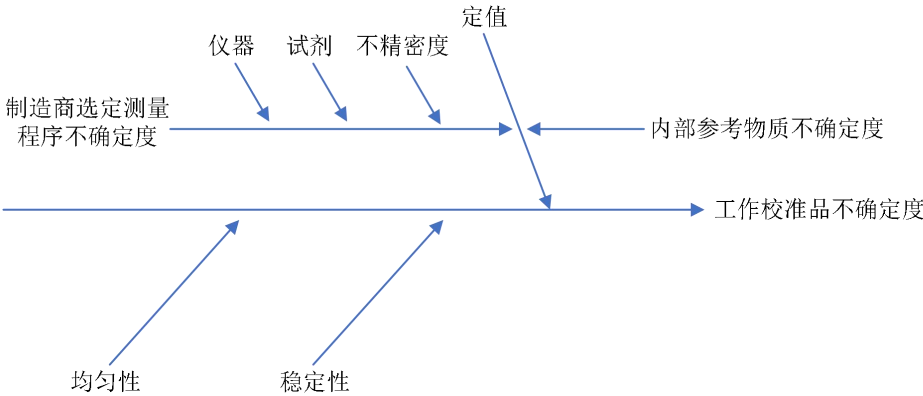


图 B.3 制造商工作校准品不确定度来源鱼骨图

制造商工作校准品测量不确定度评定结果见表B.7。

表 B. 7 制造商工作校准品测量不确定度评定表

工作校准品	靶值 μg/mL	测量不确定度分量				测量不确定度评定	
		内部参考物质 不确定度 %	均匀性 %	稳定性 %	不精密度 %	合成相对标准 不确定度 %	扩展不确定度 (<i>k</i> =2)(μg/mL)
DDS1	0.26	3.2	4.8	3.2	1.3	6.7	0.04
DDS2	0.41	2.7	2.3	2.8	0.9	4.6	0.04
DDS3	0.55	2.5	0.8	2.0	0.6	3.3	0.04
DDS4	1.09	1.2	0.7	1.3	0.3	1.9	0.04
DDS5	1.47	2.3	0.3	1.8	0.2	2.9	0.09
DDS6	2.06	2.3	0.4	2.0	0.2	3.1	0.13
DDS7	3.12	2.1	0.4	2.2	0.1	3.0	0.19
DDS8	4.19	2.1	0.3	1.2	0.2	2.4	0.20
DDS9	5.46	1.6	0.5	1.5	0.2	2.3	0.25
DDS10	6.61	1.6	0.6	0.7	0.2	1.9	0.25

B. 9 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序为：D-二聚体（D-Dimer）测定试剂盒（免疫比浊法）与全自动凝血分析仪的组合系统。

B. 10 制造商终端用户校准品的赋值

B. 10. 1 制造商终端用户校准品主要特征

制造商终端用户校准品主要特征见表B.8。

表 B. 8 制造商终端用户校准品主要特征表

制造商终端用户校准品	信息
名称	制造商产品校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源
基质	牛血清白蛋白缓冲基质
浓度个数/个	5

互换性	制造商常设测量程序与终端用户测量程序相同时可不评价
预期用途	用于校准终端用户测量程序
相态（气体、液体、固体）	固体

B. 10. 2 制造商常设测量程序为终端用户校准品赋值

制造商终端用户校准品赋值方案：使用2台制造商测量系统，使用工作校准品建立校准曲线，取至少2套终端用户校准品进行至少5次重复测试。重复以上步骤测试至少2天。统计赋值结果，剔除离群值后，以均值作为终端用户校准品的赋值。制造商终端用户校准品赋值结果见表B.9。

表 B. 9 制造商终端用户校准品浓度计算结果表

终端用户校准品	测量天	测量仪器	样品瓶号	浓度计算结果					均值 μg/mL
				重复1 μg/mL	重复2 μg/mL	重复3 μg/mL	重复4 μg/mL	重复5 μg/mL	
DDJZ1	1	A	1	0.27	0.27	0.28	0.26	0.28	0.28
			2	0.32	0.27	0.29	0.25	0.29	
		B	1	0.3	0.29	0.31	0.29	0.29	
			2	0.29	0.3	0.3	0.3	0.29	
	2	A	3	0.25	0.27	0.25	0.31	0.27	
			4	0.28	0.23	0.26	0.3	0.29	
		B	3	0.29	0.29	0.29	0.26	0.28	
			4	0.28	0.29	0.3	0.29	0.28	
DDJZ2	1	A	1	0.43	0.41	0.48	0.47	0.46	0.46
			2	0.43	0.45	0.47	0.47	0.46	
		B	1	0.46	0.46	0.45	0.45	0.48	
			2	0.46	0.47	0.46	0.48	0.46	
	2	A	3	0.45	0.42	0.45	0.4	0.43	
			4	0.41	0.47	0.41	0.46	0.44	
		B	3	0.46	0.48	0.49	0.48	0.48	
			4	0.49	0.47	0.49	0.48	0.5	
DDJZ3	1	A	1	1.48	1.48	1.52	1.49	1.46	1.48
			2	1.51	1.49	1.48	1.48	1.49	
		B	1	1.49	1.5	1.49	1.52	1.52	
			2	1.47	1.49	1.5	1.48	1.52	
	2	A	3	1.43	1.46	1.46	1.44	1.43	
			4	1.48	1.49	1.49	1.46	1.47	
		B	3	1.47	1.48	1.44	1.47	1.45	
			4	1.48	1.48	1.51	1.48	1.48	
DDJZ4	1	A	1	2.85	2.78	2.79	2.81	2.82	2.81
			2	2.82	2.87	2.75	2.82	2.86	
		B	1	2.84	2.84	2.8	2.87	2.87	
			2	2.87	2.89	2.87	2.9	2.86	
	2	A	3	2.76	2.73	2.75	2.73	2.78	
			4	2.75	2.76	2.76	2.77	2.76	
		B	3	2.79	2.72	2.79	2.72	2.75	
			4	2.84	2.81	2.83	2.83	2.79	
DDJZ5	1	A	1	5.36	5.31	5.27	5.19	5.3	5.32
			2	5.28	5.24	5.33	5.23	5.38	
		B	1	5.45	5.33	5.41	5.32	5.36	
			2	5.4	5.37	5.3	5.45	5.36	
	2	A	3	5.3	5.34	5.3	5.23	5.29	
			4	5.24	5.21	5.29	5.16	5.27	
		B	3	5.32	5.35	5.25	5.32	5.21	
			4	5.38	5.38	5.41	5.45	5.35	

B. 10. 3 制造商终端用户校准品赋值确认

赋值确认试验方案设计为：按照GB/T 21415—2025中4.8所述内容，用制造商工作校准品校准制造商常设测量程序，用制造商终端用户校准品校准终端用户IVD MD，同时检测30例单人体样品，测量前

需进行实验室内部质量控制。计算常设测量程序与终端用户IVD MD测量结果的偏倚，要求95%的临床样品测定结果的相对偏倚在 $\pm 12.5\%$ 以内，可认为终端用户校准品赋值有效。制造商终端用户校准品赋值确认结果见表B.10。

表 B. 10 制造商终端用户校准品赋值确认结果表

单人体样品编号	制造商常设测量程序测量结果 $\mu\text{g/mL}$	终端用户IVD MD测量结果 $\mu\text{g/mL}$	相对偏倚 %
Sample 1	0.61	0.61	0.0
Sample 2	2.77	2.71	-2.2
Sample 3	3.42	3.42	0.0
Sample 4	0.61	0.61	0.0
Sample 5	0.56	0.56	0.0
Sample 6	1.81	1.79	-1.1
Sample 7	1.10	1.08	-1.8
Sample 8	4.65	4.68	0.6
Sample 9	1.01	1.00	-1.0
Sample 10	1.66	1.63	-1.8
Sample 11	0.69	0.69	0.0
Sample 12	2.23	2.22	-0.4
Sample 13	0.60	0.60	0.0
Sample 14	4.92	4.91	-0.2
Sample 15	3.86	3.92	1.6
Sample 16	6.68	6.77	1.3
Sample 17	6.44	6.52	1.2
Sample 18	0.59	0.59	0.0
Sample 19	2.45	2.42	-1.2
Sample 20	0.58	0.58	0.0
Sample 21	0.89	0.88	-1.1
Sample 22	2.51	2.47	-1.6
Sample 23	0.79	0.79	0.0
Sample 24	0.83	0.82	-1.2
Sample 25	1.01	0.99	-2.0
Sample 26	0.55	0.55	0.0
Sample 27	0.66	0.66	0.0
Sample 28	0.99	0.98	-1.0
Sample 29	3.25	3.29	1.2
Sample 30	2.62	2.57	-1.9
赋值确认结论：95%的单人体样品偏倚在 $\pm 12.5\%$ 以内，制造商终端用户校准品赋值有效			

B. 10. 4 制造商终端用户校准品测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709评定制造商终端用户校准品的测量不确定度。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值有关的不确定度共同构成制造商终端用户校准品测量不确定度的主要分量。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图B.4。

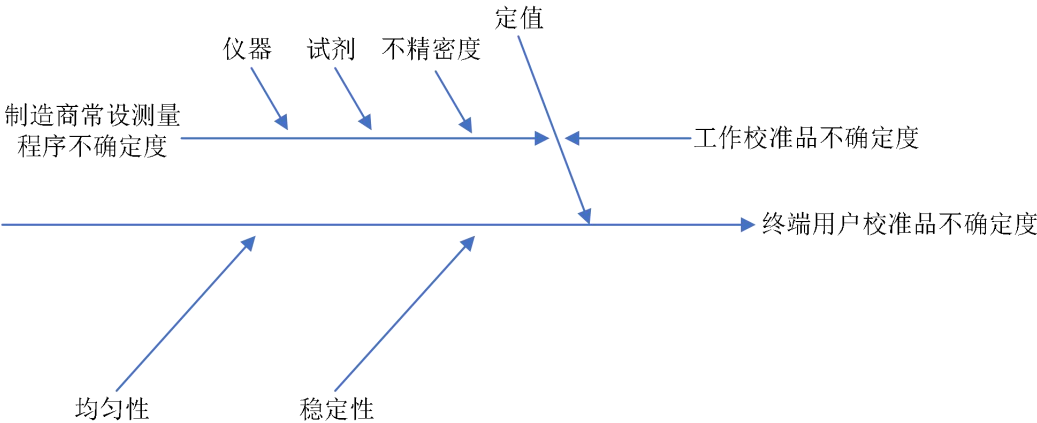


图 B.4 制造商终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果见表B. 11。

表 B. 11 制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果表

终端用户校准品	靶值 μg/mL	测量不确定度分量				测量不确定度评定	
		工作校准品不确定度	均匀性	稳定性	不精密度	合成相对标准不确定度	扩展不确定度 ($k=2$)(μg/mL)
浓度1	0.28	6.7%	2.0%	2.2%	1.1%	7.4%	0.04
浓度2	0.46	4.6%	1.4%	2.1%	0.9%	5.3%	0.05
浓度3	1.48	2.9%	0.4%	2.5%	0.2%	3.9%	0.11
浓度4	2.81	3.0%	0.7%	2.4%	0.3%	3.9%	0.22
浓度5	5.32	2.3%	0.3%	2.2%	0.2%	3.2%	0.34

附录 C
(资料性)

IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例（新生儿遗传代谢病筛查）

C.1 概述

以下示例描述了 IVD MD 制造商校准品溯源至自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量 IVD MD 也可能制定其他方式。不应将此示例视为推荐的方法。

C.2 被测量描述

被测量为新生儿血斑中的氨基酸、肉碱等，是临床新生儿遗传代谢疾病筛查的重要标志物。
血斑是由人体血液滴加在特定材质的滤纸上晾干制成，具有低损伤、取样体积小、储存运输方便、成本低的优点，其检测结果即人体血液检测结果。

C.3 校准层级结构

新生儿血斑中分析物产品的校准层级结构见图C.1。

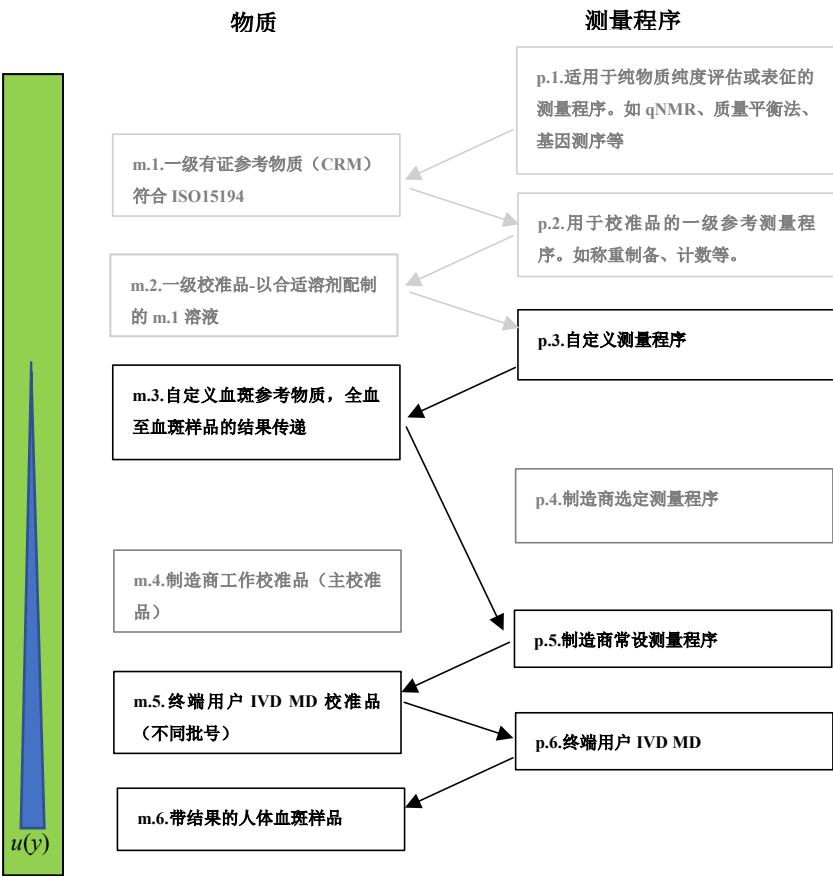


图 C.1 新生儿血斑中分析物产品的校准层级结构

备注：

氨基酸、肉碱、17-OHP、TSH、琥珀酰丙酮等为小分子结构，其纯品纯度可经核磁共振法、质量平衡法、同位素稀释法等一级参考测量程序进行确定，溯源至 SI 的标准物质可实现研制；

标准物质、内标经称重法、容量法可准确制备用于校准氨基酸、肉碱、17-OHP、TSH、琥珀酰丙酮参考测量程序的标准溶液；

氨基酸、肉碱、TSH、琥珀酰丙酮有基于 ID-LC-MS/MS 原理的测量程序，17-OHP 有 JCTLM 公布的参考测量程序和一级 CRM（GBW 09220），可实现对全血、整个血斑样品、打孔血斑样品中各项目的精准测量，探索出全血与血斑样品间的数学关系；

基于 ID-LC-MS/MS 原理的测量程序或参考测量程序应按要求进行全面的方法学性能评价，对不同浓度的血斑样品进行检测考察其回收率，回收率良好的项目可实现全血至血斑样品的等同传递；若回收率不好的项目则需考虑合适的换算因子，实现全血至血斑样品的结果传递，并将上述定值方法统称为“自定义测量程序”。

自定义血斑参考物质使用的滤纸与临床血斑样品使用的滤纸材质材质相同，保证其在血液吸收、样品前处理过程中与临床样品有同样的吸收、萃取效率；

当滴加血斑的全血体积从 40μL~100μL 时，血斑打孔样品中项目的含量基本保持不变；

临床检测时，用自定义血斑参考物质校准制造商选定测量程序，对制造商制备的工作校准品进行赋值，采用与临床相同的打孔方式、前处理，可以抵消样品体积不准的误差，因自定义参考物质和工作校准品有相同的处理方式、系统误差，只要自定义参考物质定值准确，便可将结果传递至制造商工作校准品；

验证：对临床新生儿的全血（40 例）、血斑样品分别进行检测，即用自定义测量程序分别对全血、打孔血斑样品进行精准测量，用自定义血斑参考物质校准后的制造商选定测量程序对血斑打孔样品进行测量，验证血斑样品结果间的一致性；

除新筛检测外，其余采用血斑进行检测的项目也可采用同样的溯源模式。

C.4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述

C.4.1 溯源起始点

制造商新生儿遗传代谢病筛查产品以制造商内部自定义 RM（m.3）为溯源起始点，自定义 RM 由制造商内部建立的自定义测量程序确定赋值。

C.4.2 自定义参考物质

制造商自定义参考物质为人全血基质，添加氨基酸、肉碱、TSH、琥珀酰丙酮、17-OHP，3 个浓度，准确移取 60 μL 滴加在 whatman 903 滤纸上，避光，室温下干燥而成，于-70℃保存。由于制造商自定义测量程序与制造商常设测量程序不同，需考察制造商自定义参考物质在制造商自定义测量程序与制造商常设测量程序间的互换性。制造商自定义参考物质主要特征见表 C.1。

表 C.1 自定义参考物质主要特征表

制造商工作校准品	描述
名称	制造商新生儿遗传代谢病筛查自定义参考物质
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源
基质	混合人全血
载体（滤纸材质）	Whatman 903
浓度个数/个	3
互换性	在自定义测量程序和制造商常设测量程序间具有互换性
预期用途	用于制造商校准常设测量程序
相态（气体、液体、固体或其他）	干血斑

C.4.3 自定义测量程序

制造商新生儿遗传代谢病筛查自定义参考物质定值采用制造商自定义测量程序，即参考测量程序或参照 GB/T 19702 中 4.1 要求建立的 ID-LC-MS/MS 法，该方法已完成方法建立、优化和性能验证，结果表明其正确度、精密度等均满足 GB/T 19702 中 4.1 的要求，可作为自定义参考物质的定值方法，其主

要信息见表 C.2。

表 C.2 制造商自定义测量程序信息表

自定义测量程序	信息
来源	参考测量程序或实验室参照GB/T 19702自建的测量程序
原理	ID-LC-MS/MS法
回收率	(100±15) %范围之间
精密度	重复性<15.0%，复现性<15.0%
携带污染	<20%
基质效应	<15%

C.5 设置最大允许不确定度

根据国家卫生健康委临床检验中心新生儿遗传代谢病串联质谱筛查-氨基酸项目正确度验证的允许总误差（TEa）±25%，肉碱项目正确度验证的允许总误差（TEa）±30%，制造商设置自定义血斑参考物质中氨基酸、肉碱目标相对不确定度为 TEa 的 1/2，即 12.5%、15%。

C.6 制造商选定测量程序

制造商采用自定义测量程序直接给自定义参考物质赋值，无制造商选定测量程序。赋值开始前需进行赋值系统检查，确认试剂和仪器等的性能满足要求。如有不同机型和不同批次试剂盒，需考虑机型差异和试剂批间差对赋值结果的影响。

C.7 制造商自定义参考物质的定值

C.7.1 制造商自定义参考物质互换性评价

根据WS/T 356-2024 参考物质互换性评估指南对制造商自定义血斑参考物质在制造商自定义测量程序和制造商常设测量程序间的互换性进行评价。

C.7.2 制造商自定义参考物质的赋值方案

制造商自定义参考物质在自定义测量程序和制造商常设测量程序间与临床样品具有互换性，直接使用自定义测量程序为制造商自定义参考物质赋值。

C.7.3 制造商自定义参考物质回收率

考察全血滴加血斑后各分析物的变化及全血与血斑各分析物测量结果间的关系。

实验方案可设计为：各浓度在滴加血斑前，取同体积的全血放置于2 mL离心管中（每个浓度至少3份）、血斑晾干后按①将整个血斑剪下（至少3个）；②用打孔器将血斑打孔（同临床样品取样）的方式取样品分别按自定义测量程序中的方法进行前处理，检测其结果，将测量均值与理论浓度比较计算其回收率，并比较全血、整个血斑、打孔3种样品测量结果间的关系。

以制造商自定义参考物质中分析物-苯丙氨酸（Phe）为例，见表C.3。

表 C.3 制造商自定义参考物质（Phe）回收率

结果	理论浓度 μmol/L	全血结果 μmol/L	回收率 %	整片血斑 μmol/L	回收率 %	打孔血斑 μmol/L	回收率 %
L1	85.0	85.1	100.1%	84.8	99.8%	69.5	81.8%
L2	150.0	150.3	100.2%	150.9	100.6%	120.3	80.2%
L3	360.0	360.6	100.2%	361.2	100.3%	290.1	80.6%

从表C.3中可看出，全血与整片血斑分析物Phe的测量结果无明显差异，回收率接近100%；但打孔血斑分析物-Phe回收率约80%，是全血和整片血斑结果的80%左右。如使用制造商自定义测量程序为制造商自定义参考物质赋值时如使用整片血斑，其分析物-Phe测量结果不需调整；如使用打孔血斑，为使其测量结果与全血保持一致，需将其结果上调约25%。

C. 7. 4 制造商自定义参考物质赋值

制造商自定义参考物质赋值试验方案设计为：进行至少 2 轮独立试验，每轮独立试验均应重新校准自定义测量程序及实验室内部质量控制。每次独立试验测量 2 套自定义参考物质，每套自定义参考物质进行 3 次重复测量。如果三次独立试验结果差异较大需增加至少 1 轮独立试验。对自定义参考物质测量结果进行统计，剔除离群值后，对自定义参考物质测量结果取平均值并按差异适当调整，即得到自定义参考物质赋值。

以自定义血斑参考物质中分析物-苯丙氨酸（以打孔血斑为样品）为例，制造商自定义参考物质测量结果见表 C.4。

表 C. 4 制造商自定义参考物质（Phe）测量结果表

第一轮独立实验 μmol/L						第二轮独立实验 μmol/L						均值 μmol/L	CV %	上调 25%
第一套自定义参考物 质			第二套自定义参考物 质			第三套自定义参考物 质			第四套自定义参考物 质					
68.3	67.8	67.0	67.7	68.2	68.7	69.4	68.2	68.1	69.0	67.0	67.9	68.1	1.0	85.1
116.5	117.4	117.8	118.1	118.6	118.9	117.4	118.0	118.3	118.5	118.2	117.2	117.9	0.6	147.4
289.0	290.7	290.8	288.6	286.7	285.8	289.4	289.5	289.9	291.9	290.6	291.6	289.6	0.6	361.9

C. 7. 5 制造商自定义参考物质赋值确认

赋值确认实验方案设计为：按照GB/T 21415—2025中4.8所述内容，用制造商自定义参考物质校准制造商常设测量程序，与自定义测量程序同时检测20例单人体样品，测量前需进行实验室内部质量控制。计算常设测量程序与自定义测量程序测量结果的偏倚，要求95%的临床样品测定结果的相对偏倚在±12.5%以内，可认为自定义参考物质赋值有效。

以制造商自定义参考物质分析物-苯丙氨酸为例，赋值确认结果见表C.5。

表 C. 5 制造商自定义参考物质（Phe）赋值确认结果表

单人体样品编号	自定义测量程序测量结果 μmol/L	制造商常设测量程序测量结果 μmol/L	相对偏倚 %
Sample 1	37.4	35.2	-5.88
Sample 2	45.3	43.6	-3.75
Sample 3	52.9	50.4	-4.73
Sample 4	63.5	60.7	-4.41
Sample 5	49.6	45.4	-8.47
Sample 6	66.9	64.1	-4.19
Sample 7	42.9	41.2	-3.96
Sample 8	60.3	58.7	-2.65
Sample 9	67.4	65.8	-2.37
Sample 10	70.1	72.6	3.57
Sample 11	72.4	70.6	-2.49
Sample 12	75.6	73.8	-2.38
Sample 13	50.4	48.7	-3.37
Sample 14	74.2	73.1	-1.48
Sample 15	125.6	122.4	-2.55

Sample 16	130.2	127.8	-1.84
Sample 17	65.8	64.2	-2.43
Sample 18	58.2	56.3	-3.26
Sample 19	105.4	103.4	-1.90
Sample 20	130.2	127.8	-1.84
赋值确认结论：95%的单人体样品偏倚在±12.5%以内，制造商自定义参考物质赋值有效。			

C.7.6 制造商自定义参考物质测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商自定义参考物质的测量不确定度。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值有关的不确定度共同构成制造商自定义参考物质测量不确定度的主要分量。制造商自定义参考物质测量不确定度来源见图C.2。

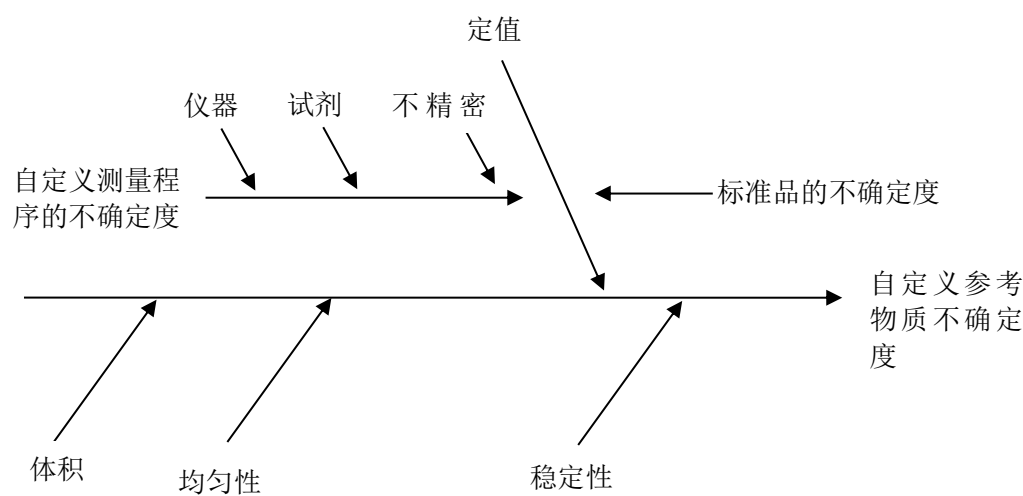


图 C.2 制造商自定义参考物质不确定度来源鱼骨图

制造商自定义参考物质中分析物-苯丙氨酸的不确定度评定结果见表C.6。

表 C.6 制造商自定义参考物质（Phe）测量不确定度评定结果表

测量不确定度评定		自定义参考物质
测量不确定度分量	标准品的不确定度/%	1.50
	自定义参考物质制备时体积的不确定度/%	浓度1~浓度3： 0.5
	自定义参考物质赋值的不精密度/%	浓度1： 1.0 浓度2： 0.6 浓度3： 0.2
	自定义参考物质均匀性的不确定度/%	浓度1~浓度3： 0.8
	自定义参考物质稳定性的不确定度/%	浓度1~浓度3： 0.5
合成相对标准不确定度/%		$u_{\text{rel,浓度1}}$ ： 2.0 $u_{\text{rel,浓度2}}$ ： 1.9 $u_{\text{rel,浓度3}}$ ： 1.9
自定义参考物质赋值/（ $\mu\text{mol/L}$ ）		浓度1： 85.1 浓度2： 147.4 浓度3： 361.9
扩展不确定度（ $k=2$ ）/（ $\mu\text{mol/L}$ ）		$U_{\text{浓度1}}$ ： 3.4 $U_{\text{浓度2}}$ ： 5.9 $U_{\text{浓度3}}$ ： 14.5

C.8 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序为新生儿遗传代谢病筛查检测试剂盒（ID-LC-MS/MS 法）。

C.9 制造商终端用户校准品的赋值

C.9.1 制造商终端用户校准品主要特征

制造商终端用户校准品主要特征表见表C.7。

表 C.7 制造商终端用户校准品主要特征

制造商工作校准品	描述
名称	制造商新生儿遗传代谢病筛查工作校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源
基质	混合人全血
载体（滤纸材质）	Whatman 903
浓度个数/个	2
互换性	在制造商常设测量程序和制造商终端用户测量程序间具有互换性
预期用途	用于校准制造商终端用户测量程序
相态（气体、液体、固体或其他）	干血斑

C.9.2 制造商终端用户校准品赋值方案

制造商常设测量程序和制造商终端用户测量程序均为新生儿遗传代谢病检测试剂盒（液相色谱串联质谱法）与液相色谱串联质谱仪的组合系统，无需互换性验证，直接使用制造商常设测量程序为制造商终端用户校准品赋值。

C.9.3 制造商常设测量程序为终端用户校准品赋值

C.9.3.1 赋值实验方案

制造商终端用户校准品赋值试验方案设计为：进行至少2轮独立试验，每轮独立试验均应使用自定义参考物质（打孔取样）重新校准曲线以及进行实验室内部质量控制。每次独立试验测量2套终端用户校准品，每套终端用户校准品（打孔取样）进行3个重复测量。如果两次独立试验结果差异较大，需增加1次独立试验。对终端用户校准品测量结果进行统计，剔除离群值后，对终端用户校准品测量结果取平均值，即得到终端用户校准品的赋值，因制造商自定义参考物质与制造商终端用户校准品均采用打孔取样，前处理方式相同，不需要对其赋值结果再进行调整。

以制造商自定义参考物质分析物-苯丙氨酸为例，制造商终端用户校准品测量结果见表C.8。

表 C.8 制造商终端用户校准品（Phe）测量结果

第一轮独立实验 μmol/L						第二轮独立实验 μmol/L						均值 μmol/L	CV %
第一套自定义参考物质			第二套自定义参考物质			第三套自定义参考物质			第四套自定义参考物质				
81.5	83.5	84.4	84.7	85.6	83.8	85.7	84.3	85.6	85.7	83.8	84.5	84.4	1.4
140.2	144.6	138.5	145.4	143.8	144.6	142.8	143.5	144.6	145.3	146.7	144.7	143.7	1.6
350.1	353.4	348.6	350.8	349.7	351.4	349.7	348.7	346.6	348.9	349.6	351.4	349.9	0.5

C.9.3.2 制造商终端用户校准品赋值确认

按照GB/T 21415-2025中4.8所述内容，用自定义参考物质校准制造商常设测量程序，用制造商终端用户校准品校准制造商终端用户IVD MD，同时至少检测20例单人体样品，测量前需进行实验室内部质量控制。计算常设测量程序与终端用户IVD MD测量结果的偏倚，要求95%的临床样品测定结果的相对偏倚在±12.5%以内，可认为制造商终端用户校准品赋值有效。

以制造商自定义参考物质分析物-苯丙氨酸为例，制造商终端用户校准品赋值确认结果见表C.9。

表 C. 9 制造商终端用户校准品（Phe）赋值确认结果

单人体样品编号	制造商常设测量程序测量结果 μmol/L	终端用户IVD MD测量结果 μmol/L	相对偏倚 %
Sample 1	35.5	35.4	-0.28
Sample 2	43.9	44.1	0.46
Sample 3	51.2	52.3	2.15
Sample 4	61.6	62.3	1.14
Sample 5	50.8	52.1	2.56
Sample 6	65.6	64.3	-1.98
Sample 7	45.8	46.2	0.87
Sample 8	57.4	58.6	2.09
Sample 9	67.9	66.6	-1.91
Sample 10	73.3	71.8	-2.05
Sample 11	74.6	73.2	-1.88
Sample 12	62.3	61.8	-0.80
Sample 13	45.7	46.8	2.41
Sample 14	48.6	49.3	1.44
Sample 15	58.7	59.6	1.53
Sample 16	104.3	102.8	-1.44
Sample 17	124.6	122.1	-2.01
Sample 18	55.8	56.1	0.54
Sample 19	99.6	98.4	-1.20
Sample 20	126.7	127.4	0.55
赋值确认结论：95%的单人体样品偏倚在±12.5%以内，制造商终端用户校准品赋值有效。			

也可采用自定义血斑 RM 或室间比对样品（具有互换性）确认终端用户校准品的赋值。

实验方案设计为：用制造商终端用户校准品校准终端用户 IVD MD，测量自定义血斑 RM 或室间比对样品，自定义血斑 RM 每个浓度水平平行测 6 次，在进行自定义血斑 RM 测量前，对制造商内部质量控制和其他质量参数进行验证。对测量结果进行统计，可以剔除 6 个重复测量结果中的单个离群值，将剩下的所有结果的平均值作为测量浓度。计算测量浓度与靶值的相对偏倚，如在要求范围以内可认为终端用户校准品赋值有效。

C. 9. 3. 3 制造商终端用户校准品测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商终端用户校准品的测量不确定度。终端用户校准品的测量不确定度来源见图C.3。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值过程有关的不确定度共同构成制造商终端用户校准品测量不确定度的主要分量。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图C.3。

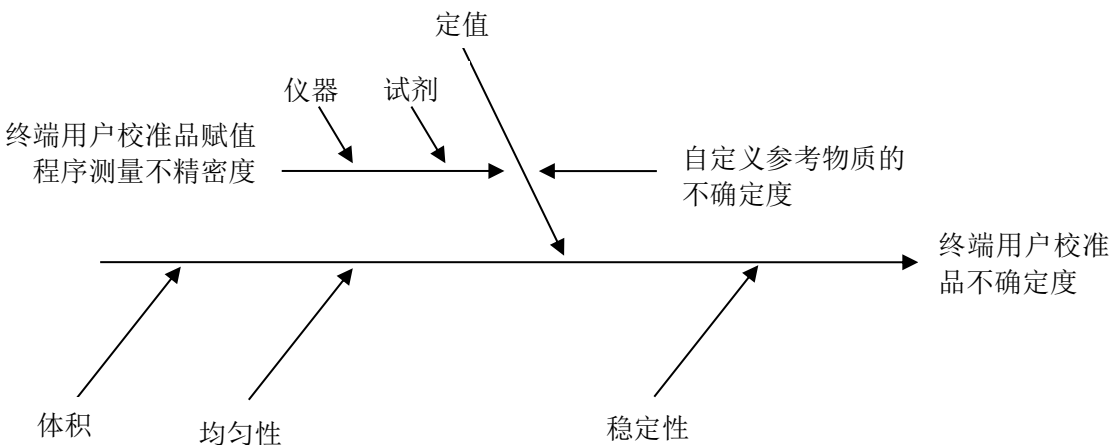


图 C.3 制造商终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果见表C.10。

表 C.10 制造商终端用户校准品（Phe）测量不确定度评定结果表

测量不确定度评定		终端用户校准品
测量不确定度分量	定值过程中的不精密度/%	浓度1： 1.4 浓度2： 1.6 浓度3： 0.5
	自定义参考物质的不确定度/%	2.0
	自定义参考物质制备时体积的不确定度/%	0.5
	终端用户校准品均匀性/%	0.6
	终端用户校准品稳定性/%	0.2
合成相对标准不确定度/%		$u_{\text{rel,浓度1}}$ ： 2.6 $u_{\text{rel,浓度2}}$ ： 2.7 $u_{\text{rel,浓度3}}$ ： 2.2
终端用户校准品赋值/（ $\mu\text{mol/L}$ ）		浓度1： 84.4 浓度2： 143.7 浓度3： 349.9
扩展不确定度（ $k=2$ ）/（ $\mu\text{mol/L}$ ）		$U_{\text{浓度1}}$ ： 4.6 $U_{\text{浓度2}}$ ： 7.8 $U_{\text{浓度3}}$ ： 18.9

附录 D
(资料性)

IVD MD 制造商校准品溯源至制造商自定义参考物质举例 (BioMarker-X)

D.1 概述

以下示例描述了 IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量 IVD MD 也可能制定其他方式。不应将此示例视为推荐的方法。

D.2 被测量描述

被测量为人血清中的 BioMarker-X，单位为 ng/mL，为一种新型生物标记物。用于急性呼吸道感染患者中病毒感染的辅助诊断。该标志物为宿主免疫应答相关蛋白，在病毒感染时显著升高。

D.3 校准层级结构

制造商 BioMarker-X 校准层级结构见图 D.1。

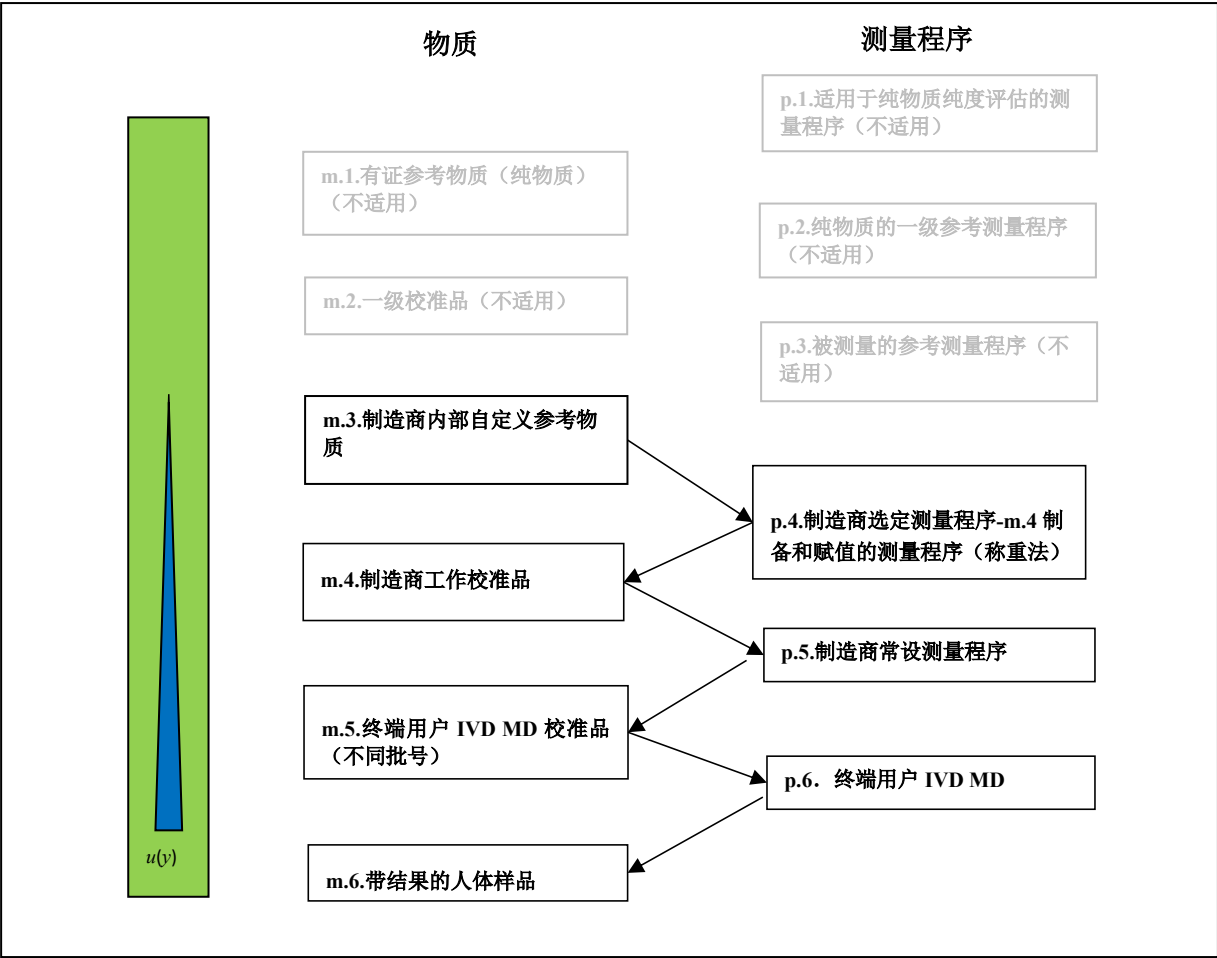


图 D.1 制造商 BioMarker-X 产品的校准层级结构

D.4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述

制造商选择的溯源最高计量参考标准为自定义参考物质。制造商自定义参考物质（m.3.）采用市售 BioMarker-X 纯物质，纯物质需满足制造商来料标准。其主要特征见表 D.1。

表 D.1 BioMarker-X 自定义参考物质主要特征表

自定义参考物质	信息
名称	BioMarker-X纯度参考物质
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	重组
基质	缓冲液
浓度个数/个	1
预期用途	自定义参考物质
相态（气体、液体、固体）	固体

D.5 设置最大允许不确定度

无相关文献或标准给出 BioMarker-X 的临床允许总误差(TEa),因此参考类似被测量的 TEa 为 25%，设置 BioMarker-X 终端用户校准品的最大允许不确定度为 TEa 的 1/2，即 12.5%。

D.6 制造商自定义参考物质的定值

制造商自定义参考物质采用市售 BioMarker-X 纯物质。制造商选择不同时间购入的不同批次的 BioMarker-X 纯物质，建立制造商来料标准。经验证符合内部质量标准的纯物质，外送具有计量资质的机构进行准确定值。自定义参考物质的定值结果见表 D.2。

表 D.2 BioMarker-X 自定义参考物质定值结果

名称	纯度（%）	扩展不确定度（%）（k=2）
BioMarker-X	92.4	6.5

BioMarker-X 自定义参考物质由计量机构采用同位素稀释质谱法定值结果及扩展不确定度为：92.4%±6.5%（k=2）。

D.7 制造商选定测量程序

制造商选择称量法作为选定测量程序（p.4），用于制造商工作校准品（m.4）的制备和赋值。制造商采用已经定值的 BioMarker-X 自定义参考物质，用十万分之一电子天平采用称量法将 BioMarker-X 纯物质添加到阴性血清中，制备成系列浓度的工作校准品（m.4）备用。

D.8 制造商工作校准品的赋值

D.8.1 制造商的工作校准品主要特征

制造商的工作校准品主要特征见表D.3。

表 D.3 制造商工作校准品主要特征表

制造商工作校准品	信息
名称	BioMarker-X工作校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	重组
基质	血清
浓度个数/个	8
预期用途	用于制造商校准常设测量程序

相态（气体、液体、固体）	液体
--------------	----

D. 8. 2 制造商工作校准品的赋值方案

制造商采用阴性血清为基质，将已经定值的 BioMarker-X 纯物质作为自定义参考物质，用称量法按精确比例配制稀释，制备成一系列已知浓度的液体作为工作校准品。工作校准赋值结果见表 D.4。

表 D. 4 制造商工作校准品赋值结果

工作校准品	水平 1	水平 2	水平 3	水平 4	水平 5	水平 6	水平 7	水平 8
浓度 ng/mL	0	6.2	11.3	26.8	46.7	106.6	202.1	306.0

D. 8. 3 制造商工作校准品测量不确定度评定

本案例参照 YY/T 1709 和 GB/T 27418 评定制造商工作校准品的测量不确定度。均匀性和稳定性引入的不确定度及与定值有关的不确定度共同构成制造商工作校准品不确定度的主要分量。制造商工作校准品不确定度来源见图 D.2。

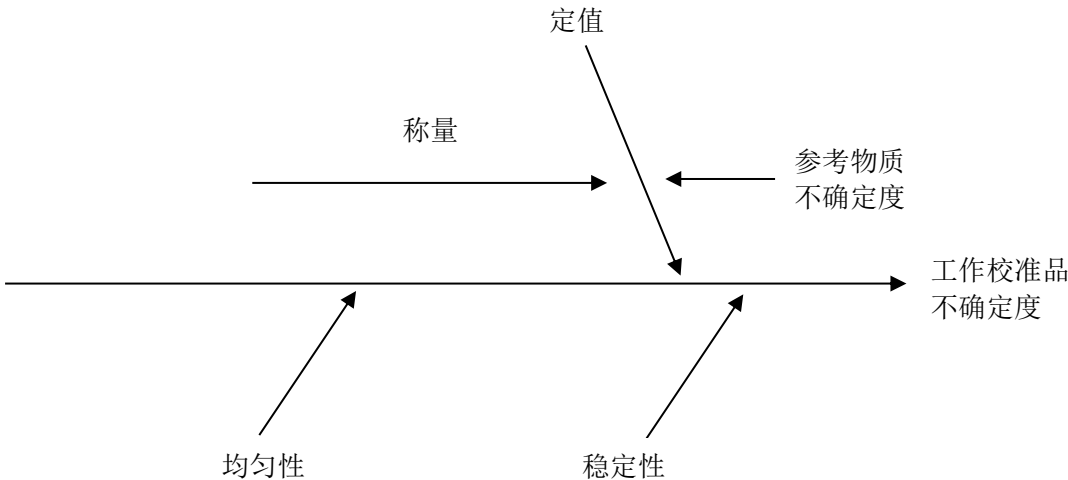


图 D. 2 制造商工作校准品不确定度来源鱼骨图

工作校准品不确定度评定结果见表 D.5。

表 D. 5 BioMarker-X 工作校准品不确定度评定结果

测量不确定度评定		水平 2	水平 3	水平 4	水平 5	水平 6	水平 7	水平 8
测量不确定度分量	参考物质纯度/%	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25
	称量过程/%	0.72	0.67	0.56	0.53	0.52	0.26	0.17
	工作校准品均匀性/%	0.74	0.58	0.62	0.44	0.62	0.55	0.74
	工作校准品稳定性/%	1.23	1.40	1.05	1.24	0.89	0.80	0.73
合成相对标准不确定度/%		3.63	3.65	3.52	3.55	3.47	3.40	3.42
工作校准品赋值/（ng/mL）		6.2	11.3	26.8	46.7	106.6	202.1	306.0
扩展不确定度（k=2）/（ng/mL）		0.5	0.9	1.9	3.4	7.4	13.8	21.0

D. 9 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序（p.5）为：BioMarker-X 检测试剂盒与全自动化学发光免疫分析仪的组合系统。

D.10 制造商终端用户校准品的赋值

D.10.1 制造商终端用户校准品主要特征

终端用户校准品（m.6）由制造商常设测量程序赋值，并用于终端用户 IVD MD 的校准。终端用户校准品的主要特征见表 D.6。

表 D.6 制造商终端用户校准品主要特征表

制造商终端用户校准品	信息
名称	BioMarker-X终端用户校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	重组
基值	制造商缓冲液
浓度个数/个	3*（Cal1~Cal3）
互换性	在制造商常设测量程序和终端用户测量程序间具有互换性
预期用途	用于终端用户校准测量程序
相态（气体、液体、固体）	液体

*Cal 1 为缓冲液，浓度 0 ng/mL。

D.10.2 制造商终端用户校准品赋值方案

制造商常设测量程序和制造商终端测量程序均为 BioMarker-X 检测试剂盒与全自动化学发光免疫分析仪的组合系统，无需验证互换性，直接使用制造商常设测量程序为制造商终端用户校准品赋值。

制造商终端用户校准品赋值方案设计为：用工作校准品校准全自动化学发光仪建立制造商常设测量程序，测定待赋值的终端用户校准品。至少进行 3 轮独立试验，每轮试验均应重新校准，同时进行内部质量控制。每次独立试验测定 2 组终端用户校准品，每组重复测定 5 次，取平均值作为校准品的赋值。其中，超过内控标准（±3SD）的结果判定为极端值予以删除，再重新测量补齐数据。制造商终端用户校准品测量结果见表 D.7 和表 D.8。

表 D.7 制造商终端用户校准品 Cal 2 测量结果

终端用户校准品 Cal 2	第一轮测试		第二轮测试		第三轮测试	
	第一组	第二组	第一组	第二组	第一组	第二组
重复次数						
1	14.1	13.9	13.8	13.8	14.8	14.9
2	13.5	13.8	13.7	13.9	14.2	15.3
3	14.0	14.1	14.4	13.9	14.9	14.6
4	13.3	14.3	13.7	13.8	14.5	14.8
5	13.8	14.0	14.2	14.2	14.6	14.8
均值（ng/mL）	14.2					
SD	0.5					
CV	3.32%					
均值±3SD	12.8~15.6					

表 D.8 制造商终端用户校准品 Cal 3 测量结果

终端用户校准品 Cal 3	第一轮测试		第二轮测试		第三轮测试	
	第一组	第二组	第一组	第二组	第一组	第二组
重复次数						

1	102.2	99.9	97.3	101.1	101.5	101.5
2	96.3	95.6	99.6	96.2	101.4	102.1
3	102.1	101.2	96.3	100.6	94.6	99.3
4	100.3	100.4	101.8	98.4	100.3	101.9
5	98.5	96.6	100.4	99.4	101.9	101.1
均值 (ng/mL)	99.7					
SD	2.3					
CV	2.27%					
均值±3SD	92.9~106.5					

D. 10. 3 制造商终端用户校准品赋值确认

参照 GB/T 21415-2025 中 4.8 所述内容，BioMarker-X 无可互换参考物质、室间质评 EQA 能力验证或其他实验室间比对计划，也没有可用的高级 RMP，因此由 IVD 制造商预先确定验收标准确认校准品赋值的计量溯源性。

将 BioMarker-X 终端用户校准品搭配终端用户测量程序检测一系列临床样品，该系列临床样品根据病原学检测结果分为病毒感染组及非病毒感染组。数据结果展现了优异的诊断性能，AUC 达 0.863，>40 ng/mL 阈值下特异性 86.0%、阳性预测值 84.9%，可用于高效确诊病毒感染；<15 ng/mL 阈值下阴性预测值 84.2%，可有效指导抗菌治疗启动。

D. 10. 4 制造商终端用户校准品测量不确定度评定

本案例参照 YY/T 1709 和 GB/T 27418 评定终端用户校准品的测量不确定度。均匀性和稳定性引入的不确定度及与定值有关的不确定度共同构成制造商终端用户校准品不确定度的主要分量。终端用户校准品测量不确定度来源见图 D.3。

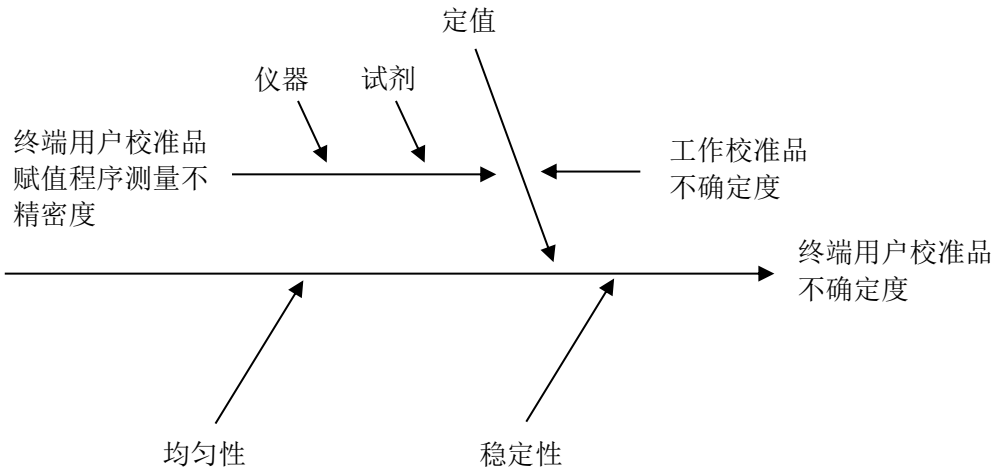


图 D. 3 制造商终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户校准品不确定度评定结果见表 D.9。

表 D. 9 制造商终端用户校准品不确定度评定结果

测量不确定度评定		水平 2	水平 3
测量不确定度	工作校准品/%	3.65	3.65

分量	测量不精密度/%	0.61	0.41
	终端用户校准品均匀性/%	1.04	0.87
	终端用户校准品稳定性/%	0.97	0.90
合成相对标准不确定度/%		3.96	3.88
终端用户校准品赋值/ (ng/mL)		14.2	99.7
扩展不确定度 ($k=2$) / (ng/mL)		1.2	7.8

附录 E
(资料性)
溯源至制造商内部自定义参考物质举例(丙型肝炎病毒抗体)

E.1 概述

以下示例描述了IVD MD制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量IVD MD也可能制定其他方式。

E.2 被测量描述

被测量为人血清中的丙型肝炎病毒抗体（Anti-HCV）浓度，单位为 AU/mL。临床上用于丙型肝炎病毒的辅助诊断。

E.3 校准层级结构

制造商丙型肝炎病毒抗体检测试剂盒（化学发光免疫分析法）用于体外定性检测人血清样品中丙型肝炎病毒抗体，产品的校准层级结构见图 E.1。

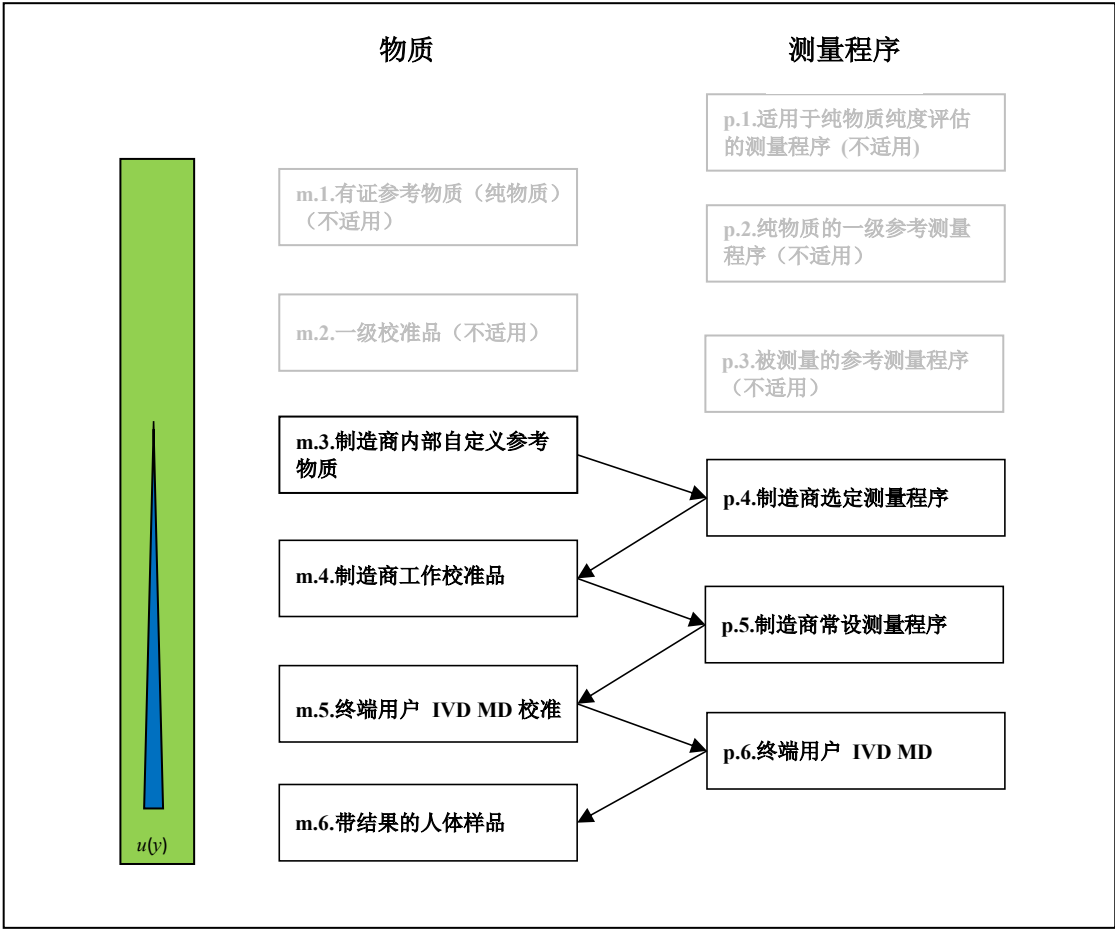


图 E.1 制造商丙型肝炎病毒抗体检测试剂盒（化学发光免疫分析法）产品的校准层级结构

E.4 制造商选择的溯源最高计量参考标准的描述

被测量不存在较高等级的 RM 和 MP，制造商建立自定义 RM（m.3.制造商内部自定义参考物质）

作为校准层级结构的最高计量水平。制造商自定义 RM 为制造商自产丙型肝炎病毒抗体。其主要特征见表 E.1。

表 E.1 制造商自定义参考物质主要特征表

自定义参考物质	信息
名称	Anti-HCV制造商内部参考物质
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人
基质	血清
浓度个数/个	1
互换性	无需互换性验证
预期用途	自定义参考物质
相态（气体、液体、固体）	液体

E.5 设置最大允许不确定度

根据临床上同类项目允许总误差（TEa=25%）要求设置最大允许不确定度。终端用户校准品最大允许不确定度设置为TEa的1/2，即12.5%。

E.6 制造商自定义参考物质的定值

E.6.1 量值建立

通过受试者工作特征曲线（ROC）建立临界值，检测经商业化试剂盒确认阳性和阴性的系列样品，构建ROC曲线，选择约登指数最大时对应的光信号值作为临界值，并将其定义为1.0 AU/mL，以此为基础建立丙型肝炎病毒抗体检测试剂盒（化学发光免疫分析法）光信号值与浓度的量值关系。

注：也可将临界值定义为1.0 COI。

E.6.2 定值

E.6.2.1 样品制备

采用零值血清将Anti-HCV制造商内部参考物质稀释为至少5梯度浓度且覆盖临界值水平的样品。

E.6.2.2 样品赋值

每个样品重复测试3次，赋值测定结果用于计算制造商内部参考物质的量值。以稀释倍数的倒数为x轴，测得的光信号值均值为y轴，结合变量间的相关性选择适宜的拟合方式进行回归分析，得到回归方程 $y=1524765.6x+2189.3$ 。将临界值对应的光信号值3997代入方程，计算得出对应的稀释倍数的倒数。稀释倍数×1.0 AU/mL即为Anti-HCV制造商内部参考物质的赋值。经计算确定此批次制造商自定义参考物质定值为843.5 AU/mL。

注：以COI为单位时，通常样品浓度为样品检测光信号值与临界值对应的光信号值的比值。

E.7 制造商选定测量程序

制造商选定测量程序由制造商自定义参考物质进行校准，包括由制造商自定义参考物质和全自动化化学发光免疫分析仪（型号1）组成的测量系统。

E.8 制造商工作校准品的赋值

E.8.1 制造商的工作校准品主要特征

制造商的工作校准品主要特征见表E.2。

表 E.2 制造商工作校准品主要特征表

制造商工作校准品	信息
名称	制造商工作校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	重组
基质	人工模拟血清
浓度个数/个	10
互换性	在制造商选定测量程序和制造商常设测量程序间具有互换性
预期用途	用于制造商校准常设测量程序
相态（气体、液体、固体）	液体

E. 8. 2 候选工作校准品的制备

将候选工作校准品使用人工模拟血清进行梯度稀释，选取在测量区间内的 6 个梯度浓度的样品进行定值。

E. 8. 3 候选工作校准品的定值

每个样品在同一台仪器上每天重复测试 5 次，共重复 3 天，剔除离群值后取平均值，乘以样品的稀释倍数，得出各样品的还原浓度，最后将各样品还原浓度的平均值作为候选工作校准品的赋值结果，结果见表 E.3。

表 E. 3 候选工作校准品测量结果表

测试日期	重复次数	Level 1 AU/mL	Level 2 AU/mL	Level 3 AU/mL	Level 4 AU/mL	Level 5 AU/mL	Level 6 AU/mL
第 1 天	1	196.552	101.940	50.790	25.982	12.665	6.304
	2	199.982	100.973	52.063	24.980	12.475	6.559
	3	202.347	98.978	50.613	24.233	12.701	6.065
	4	198.357	97.962	49.149	25.550	12.462	6.812
	5	195.866	101.770	50.310	24.710	12.799	6.614
第 2 天	1	199.681	97.509	49.736	24.997	12.869	6.435
	2	187.743	96.691	50.111	24.981	13.054	6.293
	3	194.551	103.339	49.615	25.901	12.302	6.220
	4	193.573	99.006	49.653	25.740	12.547	6.560
	5	201.060	101.283	49.082	25.580	12.371	6.272
第 3 天	1	192.010	102.467	52.398	25.165	11.728	6.368
	2	202.474	100.345	51.475	25.246	12.909	6.248
	3	194.961	99.093	50.899	25.998	12.698	6.118
	4	205.139	102.375	50.737	26.537	12.753	6.322
	5	194.821	102.697	51.890	25.248	12.704	5.804
平均值		197.274	100.429	50.568	25.390	12.602	6.333
各样品稀释倍数		100	200	400	800	1600	3200
各样品还原浓度		19727.400	20085.800	20227.200	20312.000	20163.200	20265.600
相对不确定度		0.6026%	0.5373%	0.5335%	0.5991%	0.6491%	1.0027%
候选工作校准品还原浓度		20130.200					

E. 8. 4 工作校准品的制备

采用人工模拟血清稀释候选工作校准品的方式制备 9 水平覆盖测量区间的梯度浓度样品作为工作

校准品，并选用人工模拟血清作为零浓度校准品，一共组成 10 水平的工作校准品。

E. 8. 5 工作校准品赋值确认

本案例参照 GB/T 21415-2025 中 4.8 所述内容设计赋值确认试验方案，用工作校准品校准制造商常设测量程序，与制造商选定测量程序同时检测 20 例单人体样品，测量前需进行实验室内部质量控制。计算制造商常设测量程序与制造商选定测量程序测量结果的偏倚，超过 95%人体样品的偏倚在±8.33% 围内。

表 E. 4 候选工作校准品赋值确认结果表

单人体样品编号	制造商选定测量程序测量结果 AU/mL	制造商常设测量程序测量结果 AU/mL	偏倚 %
Sample 1	281.804	290.853	-3.21
Sample 2	0.576	0.573	0.52
Sample 3	124.923	128.888	-3.17
Sample 4	166.870	169.039	-1.30
Sample 5	85.505	86.804	-1.52
Sample 6	486.527	484.943	0.33
Sample 7	0.281	0.285	-1.42
Sample 8	73.681	72.537	1.55
Sample 9	405.536	407.390	-0.46
Sample 10	233.339	230.397	1.26
Sample 11	70.240	68.598	2.34
Sample 12	98.666	97.225	1.46
Sample 13	29.887	29.930	-0.14
Sample 14	131.827	132.273	-0.34
Sample 15	100.017	100.831	-0.81
Sample 16	336.317	338.289	-0.59
Sample 17	94.160	90.522	3.86
Sample 18	0.879	0.861	2.05
Sample 19	60.523	62.858	-3.86
Sample 20	1.526	1.505	1.38
赋值确认结论：超过 95%的单人体样品偏倚在±8.33%围内，赋值确认通过，判定工作校准品赋值有效			

E. 8. 6 工作校准品互换性评价

制造商工作校准品互换性参照 WS/T 356 进行评价，采用戴明（Deming）回归方法评估互换性的方案。利用制造商选定测量程序作为参比程序，制造商常设测量程序作为实验程序，评价制造商工作校准品在制造商选定测量程序和制造商常设测量程序间的互换性。制造商工作校准品互换性以两个程序测定结果作图，见图 E.2。

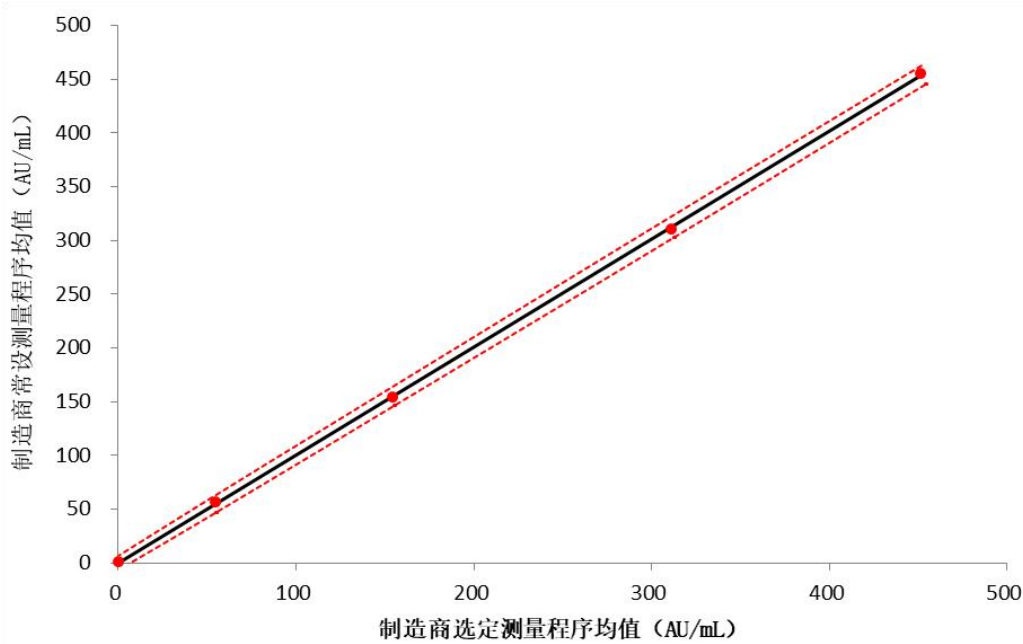


图 E.2 两个程序测定结果散点图

标引序号说明：
----- 预测值的 95% 置信区间；
● —— 制造商工作校准品，落在虚线范围内的“●”，判断为具有互换性；落在虚线范围外的“●”，判断为不具有互换性。

E.9 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序由制造商工作校准品进行校准，包括由工作校准品和全自动化学发光免疫分析仪（型号 2）组成的测量系统。

E.10 制造商终端用户校准品的赋值

E.10.1 制造商终端用户校准品主要特征

制造商终端用户校准品包含了制造商两点校准品。制造商终端用户校准品主要特征见表E.5。

表 E.5 制造商终端用户校准品主要特征表

制造商终端用户校准品	多点校准品
名称	制造商多点校准品
研制机构	制造商
预期用途	用于建立试剂校准曲线
物质来源	重组
基质	人工模拟血清
浓度个数/个	2
互换性	制造商常设测量程序和终端用户测量程序相同，无需互换性验证
相态（气体、液体、固体）	液体

E.10.2 终端用户校准品的定值

使用人工模拟血清加标的方式制备终端用户校准品。每天分别取低、高点终端用户校准品各 1 瓶在同一台仪器上进行测试，每瓶分别重复测试 5 次，共重复 3 天，结果见表 E.6。

表 E. 6 低、高浓度终端用户校准品的赋值结果

测试日期	重复次数	低浓度产品校准品结果 AU/mL	高浓度产品校准品结果 AU/mL
第 1 天	1	4.739	224.041
	2	4.774	232.389
	3	4.930	235.504
	4	4.763	227.264
	5	4.805	233.705
第 2 天	1	4.890	228.774
	2	4.704	231.075
	3	4.662	228.739
	4	4.913	228.826
	5	4.661	231.805
第 3 天	1	4.872	229.641
	2	4.499	223.232
	3	4.581	233.415
	4	4.763	226.408
	5	4.783	227.315
平均值		4.756	229.476
相对不确定度		0.662%	0.398%

E. 10. 3 终端用户校准品赋值确认

采用制造商选定测量程序赋值的临床混合人血清样品作为验证样品，每个样品至少重复检测3次，超过95%的测定结果的偏倚在±12.5%范围以内，终端用户校准品赋值有效。

E. 10. 4 终端用户校准品测量不确定度评定

不确定来源主要包括工作校准品的不确定度，以及产品校准品的定值、均匀性和稳定性的不确定度，其中工作校准品的不确定度可选用各水平中最大的合成不确定度作为工作校准品的不确定度。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图E.3。

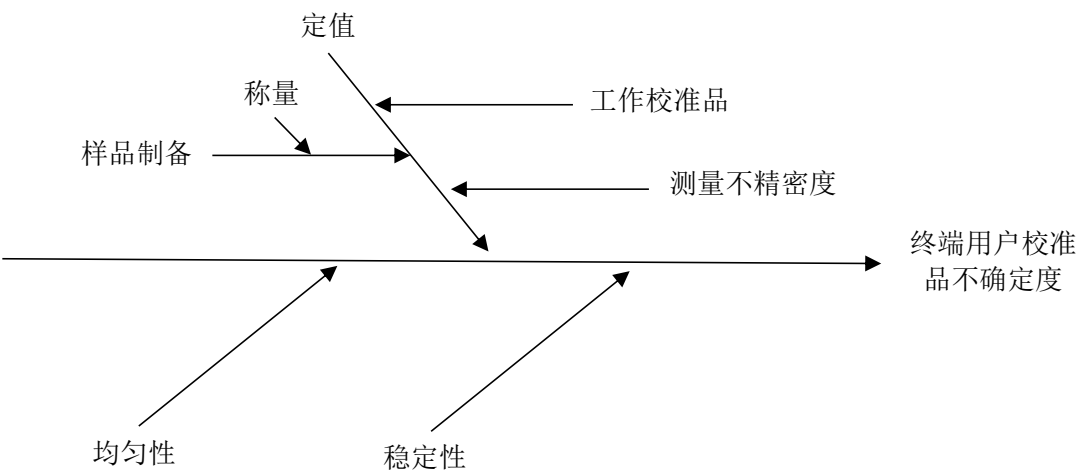


图 E. 3 终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果见表E.7。

表 E. 7 终端用户校准品的不确定度计算结果

终端用户校准品	工作校准品的相对不确定度 %	赋值的相对不确定度 %	均匀性的相对不确定度 %	稳定性的相对不确定度 %	终端用户校准品的相对不确定度 %	终端用户校准品赋值结果 AU/mL	终端用户校准品的拓展不确定度 (k=2) AU/mL
低浓度产品校准品	2.801	3.963	0.858	1.020	5.033	4.756	0.479
高浓度产品校准品	2.801	3.380	0.950	0.826	4.567	229.476	20.96

附录 F
(资料性)
溯源至制造商内部自定义参考物质举例(糖类抗原 72-4)

F.1 概述

以下示例描述了IVD MD制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量IVD MD也可制定其他方式。不宜将此示例视为推荐的方法。

F.2 被测量描述

被测量是人血清中的糖类抗原72-4（CA72-4）活性浓度，单位为U/mL。CA72-4是一种肿瘤相关抗原，存在于人体的胃肠道和卵巢等组织中，对胃癌、卵巢粘液性囊腺癌和非小细胞肺癌敏感度较高，对结直肠癌、胰腺癌等亦有一定的敏感性。

F.3 校准层级结构

制造商CA72-4产品的校准层级结构见图F.1。

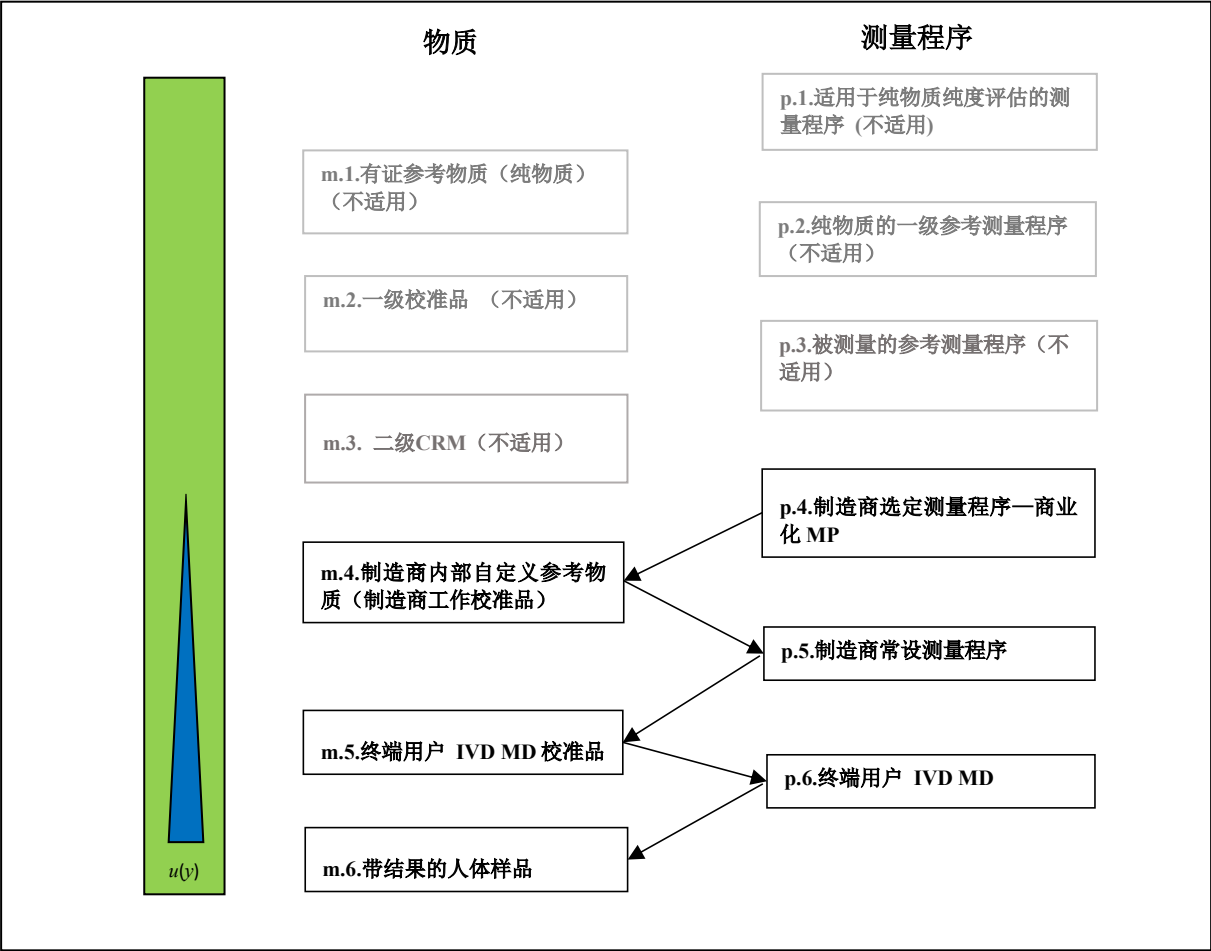


图 F.1 制造商 CA72-4 产品的校准层级结构

F.4 设置最大允许不确定度

根据WS/T 403中的CA72-4项目TEa为±25.0%，制造商设置其 $U_{\max(y)}$ 为25.0%，设置制造商CA72-4终端用户校准品目标扩展不确定度为TEa的1/2，即12.5%。

F.5 制造商选定测量程序

采用制造商选定测量程序为制造商内部自定义参考物质赋值，制造商选定测量程序主要信息见表F.1。

表 F.1 制造商选定测量程序信息表

制造商选定测量程序	信息
制造商	A
方法学	电化学发光法
样品类型	血清或血浆
测量范围/（U/mL）	0.5～250

注：本文件不适合给出制造商具体名称，制造商名称用A表示。

F.6 制造商自定义参考物质的定值

F.6.1 制造商自定义参考物质的主要特征

制造商内部自定义参考物质的主要特征见表F.2。

表 F.2 制造商内部自定义参考物质的主要特征表

制造商内部自定义参考物质	信息
名称	制造商内部自定义参考物质
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源
基质	混合人血清
浓度个数/个	7（含零浓度）
互换性	在制造商选定程序和制造商常设测量程序间具有互换性
预期用途	用于制造商校准常设测量程序
相态（气体、液体、固体）	液体

F.6.2 制造商自定义参考物质互换性评价

制造商内部自定义参考物质互换性参照WS/T 356进行评价，采用最小二乘（OLS）线性回归评估互换性的方案。利用制造商选定测量程序作为参比程序，制造商常设测量程序作为实验程序，评价制造商内部自定义参考物质（零浓度除外）在制造商选定测量程序和制造商常设测量程序间的互换性。制造商内部自定义参考物质互换性判断的结果列于图F.2。

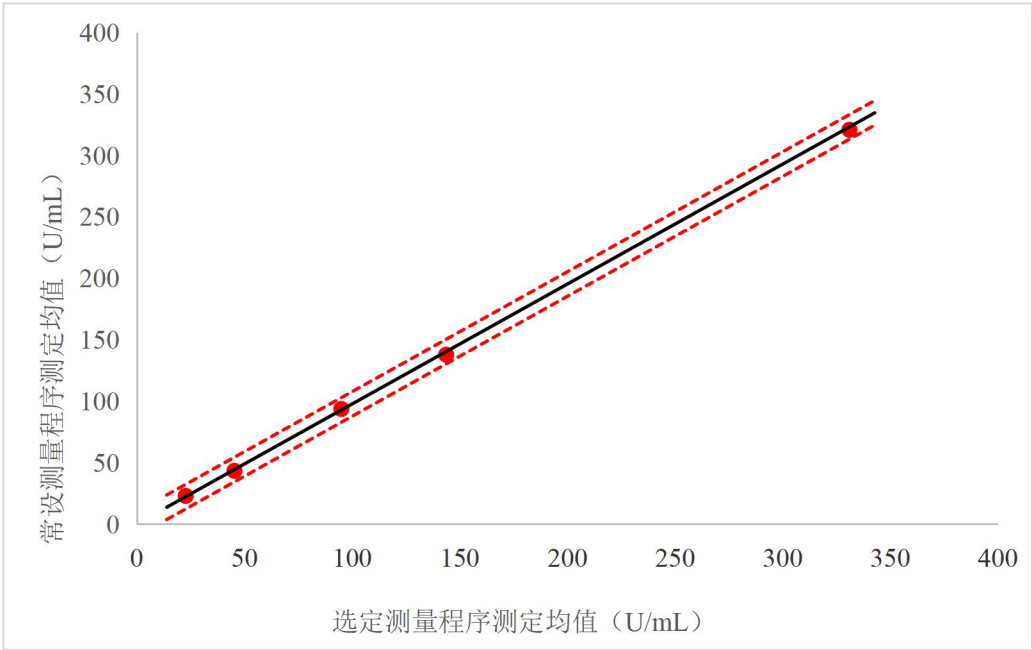


图 F. 2 两个程序测定结果散点图

标引序号说明：

----- 预测值的 95%置信区间；

●——表制造商内部自定义参考物质，落在虚线范围内的“●”，判断为具有互换性；落在虚线范围外的“●”，判断为不具有互换性。

制造商内部自定义参考物质在制造商选定测量程序和制造商常设测量程序间与临床样品具有互换性，直接使用制造商选定测量程序为制造商内部自定义参考物质赋值。

F. 6. 3 制造商选定测量程序为制造商自定义参考物质赋值

制造商内部自定义参考物质赋值试验方案设计为：进行至少2轮独立试验，每轮独立试验均应重新校准以及进行实验室内部质量控制。每次独立试验测量2套内部自定义参考物质，每套内部自定义参考物质进行3个重复测量。如果2轮独立试验结果差异较大，需增加至少1轮独立试验。对内部自定义参考物质测量结果进行统计，剔除离群值后，对内部自定义参考物质测量结果取平均值，即得到内部自定义参考物质赋值。制造商内部自定义参考物质测量结果见表F.3。

表 F. 3 制造商内部自定义参考物质测量结果表

内部自定义参考物质	第一轮独立试验 U/mL						第二轮独立试验 U/mL						均值 U/mL	CV %
	第一套			第二套			第三套			第四套				
水平1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
水平2	8.57	8.89	8.47	8.26	8.55	8.17	8.43	8.2	8.57	8.3	8.08	8.45	8.41	2.66
水平3	24.1	23.5	24.1	23.1	22.5	23.1	22.6	22.6	22.5	22.3	22.4	22.3	22.9	2.88
水平4	44.1	43.8	43.9	43.9	43.5	43.7	42.6	42.9	43.3	42.2	42.4	42.9	43.3	1.50
水平5	94.5	94.6	96.1	94	94.1	95.6	91.5	91.8	91.9	92.2	92.5	92.6	93.5	1.67
水平4	132	135	138	133	135	139	140	138	141	141	138	142	138	2.37
水平5	317	309	320	308	301	311	324	327	320	327	331	324	318	2.89

F. 6. 4 制造商自定义参考物质的赋值确认

赋值确认试验方案设计为：参照GB/T 21415—2025 中4.8所述内容，用制造商内部自定义参考物质校准制造商常设测量程序，与制造商选定测量程序同时检测20例单人体样品，测量前需进行实验室内部

质量控制。计算常设测量程序与选定测量程序测量结果的偏倚，要求80%的临床样品测定结果的相对偏倚在±10%以内，可认为内部自定义参考物质赋值有效。

制造商内部自定义参考物质赋值确认结果见表F.4。

表 F. 4 制造商内部自定义参考物质赋值确认结果表

单人体样品编号	制造商选定测量程序测量结果 U/mL	制造商常设测量程序测量结果 U/mL	相对偏倚 %
Sample 1	5.05	5.18	2.6
Sample 2	6.85	6.52	-4.8
Sample 3	4.94	5.1	3.2
Sample 4	22.7	22.9	0.9
Sample 5	13.9	14.2	2.2
Sample 6	8.7	8.04	-7.6
Sample 7	8.52	8.42	-1.2
Sample 8	45.3	43.3	-4.4
Sample 9	182	182	0.0
Sample 10	184	178	-3.3
Sample 11	177	171	-3.4
Sample 12	144	138	-4.2
Sample 13	95	93.7	-1.4
Sample 14	92.7	97.1	4.7
Sample 15	94.3	96.5	2.3
Sample 16	94	95.6	1.7
Sample 17	2.38	2.45	2.9
Sample 18	3.1	2.85	-8.1
Sample 19	3.47	2.94	-15.3
Sample 20	3.82	3.7	-3.1
赋值确认结论：95%的单人体样品相对偏倚在±10%以内，制造商内部自定义参考物质赋值有效。			

F. 6. 5 制造商自定义参考物质测量不确定度评定

参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商内部自定义参考物质的测量不确定度。制造商内部自定义参考物质测量不确定度来源见图F.3。均匀性和稳定性引入的测量不确定度及与定值过程有关的不确定度共同构成制造商内部自定义参考物质测量不确定度的主要分量。制造商内部自定义参考物质测量不确定度来源见图F.3。

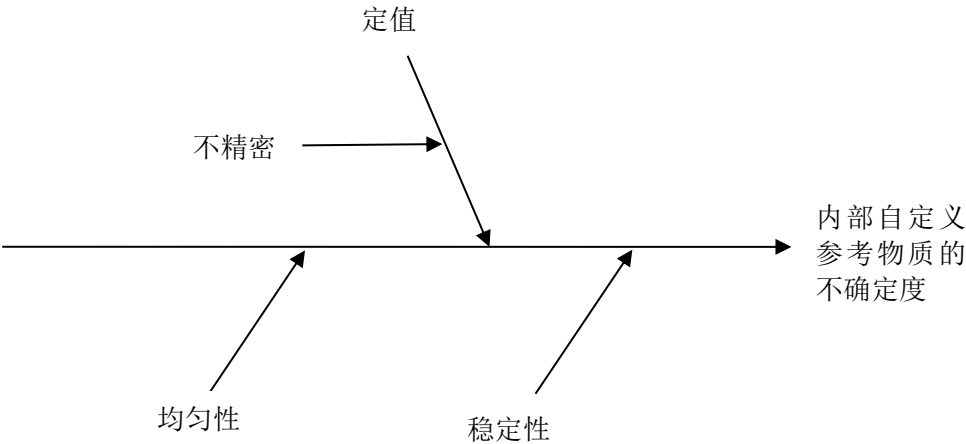


图 F. 3 制造商内部自定义参考物质不确定度来源鱼骨图

制造商自定义参考物质测量不确定度评定结果见表F.5。

表 F. 5 制造商自定义参考物质测量不确定度评定结果表

测量不确定度评定		水平 2	水平 3	水平 4	水平 5	水平 6	水平 7
测量不确定度分量	定值过程的不精密度/%	2.66%	2.88%	1.50%	1.67%	2.37%	2.89%
	均匀性/%	0.77%	0.81%	0.72%	1.01%	0.88%	0.97%
	稳定性/%	1.12%	0.96%	1.34%	1.21%	1.39%	1.41%
合成相对标准不确定度/%		2.99%	3.14%	2.14%	2.30%	2.89%	3.36%
内部自定义参考物质赋值/（U/mL）		8.41	22.9	43.3	93.5	138	318
扩展不确定度（k=2）/（U/mL）		0.51	1.5	1.9	4.3	8	22

F. 7 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序为：糖类抗原72-4测定试剂盒（直接化学发光法）与全自动化学发光免疫分析仪的组合系统。

F. 8 制造商终端用户校准品的赋值

F. 8.1 制造商终端用户校准品的主要特征

制造商终端用户校准品包含了制造商多点校准品和制造商两点校准品，制造商多点校准品主要用于制造商搭配试剂盒建立试剂盒主曲线，制造商两点校准品主要用于终端用户校准终端用户测量程序。制造商终端用户校准品主要特征见表F.6。

表 F. 6 制造商终端用户校准品主要特征表

制造商终端用户校准品	两点校准品	多点校准品
名称	制造商CA72-4两点校准品	制造商CA72-4多点校准品
研制机构	制造商	制造商
预期用途	用于终端用户校准终端用户测量程序	用于制造商建立试剂主曲线
物质来源	重组	重组

基质	制造商缓冲液	制造商缓冲液
浓度个数/个	2	7（含零浓度）
互换性	不评价	不评价
相态（气体、液体、固体）	液体	液体

F. 8. 2 制造商终端用户校准品赋值方案

因制造商常设测量程序和制造商终端用户测量程序均为糖类抗原72-4测定试剂盒（直接化学发光法）与全自动化学发光免疫分析仪的组合系统，无需互换性验证，直接使用制造商内部自定义参考物质校准常设测量程序后为终端用户校准品赋值。

F. 8. 3 制造商试剂主曲线建立

终端用户获得的制造商终端用户校准品为制造商两点校准品，浓度个数为2个，需要搭配制造商试剂主曲线实现制造商终端用户测量程序校准。制造商每批次试剂均需要进行主曲线建立，以确保制造商终端用户测量程序检测结果的准确性。

制造商试剂主曲线建立的试验方案设计为：进行至少2轮独立试验，每轮独立试验均应重新校准以及进行实验室内部质量控制。每次独立试验测量1套多点校准品，每套多点校准品进行3个重复测量。如果2次独立试验结果差异较大，需增加1次独立试验。分别对多点校准品浓度值测量结果和信号值检测结果进行统计，剔除离群值后，对多点校准品浓度值测量结果分别取平均值得到多点校准品浓度赋值，对多点校准品信号值测量结果分别取平均值得到多点校准品检测信号值，将多点校准品浓度赋值与检测信号值进行配对，即得到制造商试剂主曲线。制造商试剂主曲线结果见表F.7。

表 F. 7 制造商试剂主曲线结果表

多点校准品	水平	第一轮独立试验			第二轮独立试验			均值	CV
浓度值 U/mL	Cal A	0	0	0	0	0	0	0	-
	Cal B	1.88	1.90	1.93	1.92	1.92	1.91	1.91	0.9%
	Cal C	4.81	4.81	4.99	4.81	4.82	4.8	4.84	1.5%
	Cal D	9.45	9.15	8.95	9.5	9.44	9.26	9.29	2.3%
	Cal E	27.7	27.6	27.2	27.8	27.9	28.1	27.7	1.1%
	Cal F	141	140	145	141	143	140	142	1.4%
	Cal G	317	310	307	313	311	316	312	1.2%
信号值	Cal A	278	278	282	287	257	289	279	4.1%
	Cal B	2760	2785	2830	2813	2818	2805	2802	0.9%
	Cal C	6764	6760	7018	6756	6768	6740	6801	1.6%
	Cal D	13648	13177	12879	13721	13631	13349	13401	2.5%
	Cal E	40613	40384	39799	40781	40846	41190	40602	1.2%
	Cal F	208340	208005	213911	208336	211121	206835	209425	1.2%
	Cal G	420697	413818	409834	416145	414194	420079	415795	1.0%

F. 8. 4 制造商两点校准品赋值

制造商两点校准品赋值试验方案设计为：进行至少2轮独立试验，每轮独立试验均应重新校准以及进行实验室内部质量控制。每次独立试验测量2套两点校准品，每套两点校准品进行3个重复测量。如果2次独立试验结果差异较大，需增加1次独立试验。对两点校准品测量结果进行统计，剔除离群值后，对两点校准品测量结果取平均值，即得到两点校准品赋值。

制造商两点校准品测量结果见表F.8。

表 F. 8 制造商两点校准品测量结果表

两点校	第一轮独立试验 U/mL	第二轮独立试验 U/mL	均值 U/mL	CV %
-----	-----------------	-----------------	------------	---------

准品	第一套			第二套			第三套			第四套				
Cal 1	9.18	9.36	8.82	9.36	9.45	9.36	9.63	9.63	9.54	9.27	9.63	9.45	9.39	2.46
Cal 2	138	140	135	143	139	138	136	138	138	139	140	139	139	1.46

F. 8. 5 制造商终端用户校准品赋值确认

赋值确认试验方案设计为：按照GB/T 21415—2025中4.8所述内容，用制造商两点校准品搭配制造商试剂主曲线校准制造商终端用户测量程序，与制造商内部自定义参考物质和制造商常设测量程序组成的检测系统，同时检测20例单人体样品，测量前需进行实验室内部质量控制。计算终端用户测量程序与常设测量程测量结果的偏倚，要求所有单人体样品测定结果的相对偏倚均在±10%以内，可认为终端用户校准品赋值有效。制造商终端用户校准品赋值确认结果见表F.9。

表 F. 9 制造商终端用户校准品赋值确认结果表

单人体样品编号	制造商常设测量程序测量结果 U/mL	制造商终端用户测量程序测量结果 U/mL	相对偏倚 %
Sample 1	4.58	4.52	-1.3
Sample 2	5.76	5.7	-1.0
Sample 3	5.82	5.76	-1.0
Sample 4	10.2	10.1	-1.0
Sample 5	12.7	12.6	-0.8
Sample 6	14.2	14.2	0.0
Sample 7	16.9	17	0.6
Sample 8	24.7	24.9	0.8
Sample 9	28.7	28.9	0.7
Sample 10	31.7	32	0.9
Sample 11	33.8	34.2	1.2
Sample 12	41.6	42	1.0
Sample 13	77.2	77.9	0.9
Sample 14	48.5	49	1.0
Sample 15	54.7	55.2	0.9
Sample 16	55.7	56.2	0.9
Sample 17	73.7	74.3	0.8
Sample 18	98.6	99.3	0.7
Sample 19	134	135	0.7
Sample 20	215	216	0.5
赋值确认结论：单人体样品相对偏倚均在在±10%以内，终端用户校准品赋值有效。			

F. 8. 6 制造商终端用户校准品测量不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商终端用户校准品的测量不确定度。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图F.4。均匀性和稳定性引入的测量不确定度，及与定值过程有关的不确定度共同构成制造商终端用户校准品测量不确定度的主要分量。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图F.4。

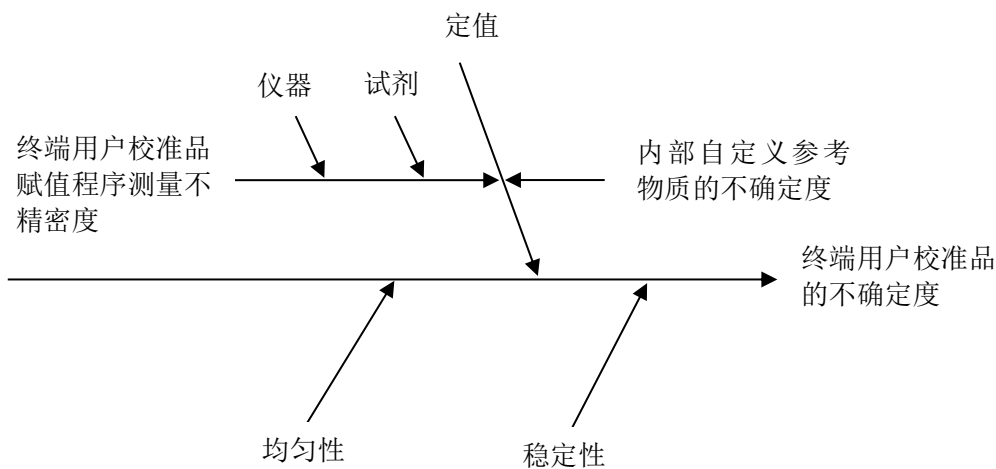


图 F. 4 制造商终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果见表F.10。

表 F. 10 制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果表

测量不确定度评定		两点校准品 Cal 1	两点校准品 Cal 2
测 量 不 确 定 度 分 量	定值过程的不精密度/%	2.46	1.46
	内部自定义参考物质的不确定度/%	2.99	2.89
	终端用户校准品均匀性/%	0.81	0.76
	终端用户校准品稳定性/%	1.32	1.18
合成相对标准不确定度/%		4.17	3.53
终端用户校准品赋值/（U/mL）		9.39	139
扩展不确定度（ $k=2$ ）/（U/mL）		0.79	10

附录 G
(资料性)

IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例（金黄色葡萄球菌）

G.1 概述

以下示例描述了IVD MD制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量IVD MD也可制定其他方式。不宜将此示例视为推荐的方法。

G.2 被测量描述

被测量是人血浆中的金黄色葡萄球菌（S. aureus）DNA，单位为copies/mL。S. aureus属葡萄球菌属，可产生多种毒素和侵袭性酶以引起全身感染，是血流感染中最常见的革兰氏阳性致病菌，具有高发病率和死亡率，伴随转移性和复发性感染，给患者和医疗保健系统构成巨大负担。

G.3 校准层级结构

制造商金黄色葡萄球菌核酸检测试剂盒（荧光PCR法）产品的校准层级结构见图G.1。

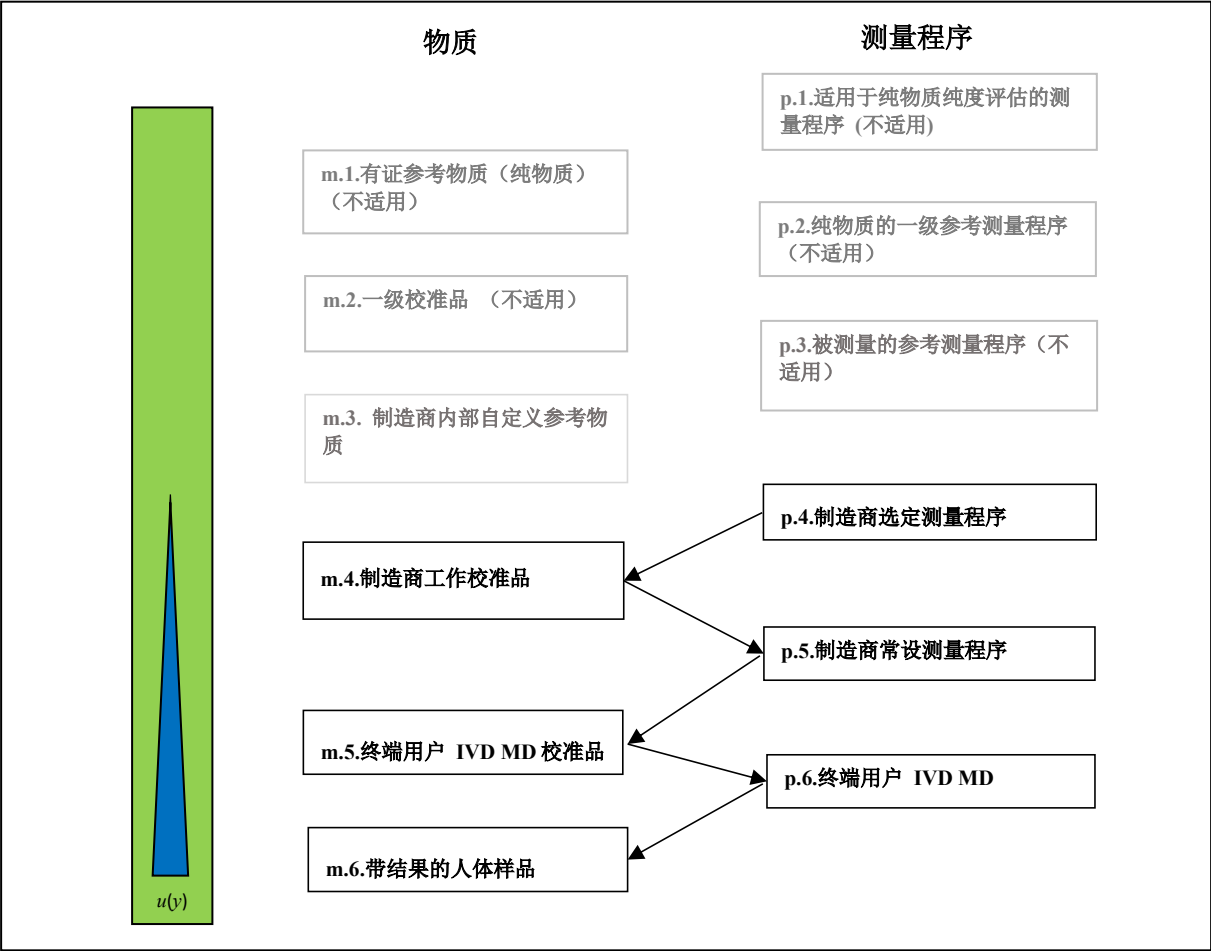


图 G.1 制造商金黄色葡萄球菌核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法）产品的校准层级结构

G.4 设置最大允许不确定度

根据临床上同类项目允许总误差（ $TEa=0.4 \log$ ）要求设置最大允许不确定度。制造商工作校准品的目标不确定度设置为 TEa 的 $1/4$ ，即 $0.1 \log$ ；终端用户IVD MD校准品的目标不确定度设置为 TEa 的 $1/2$ ，即 $0.2 \log$ 。

G.5 制造商选定测量程序

对人血浆中金黄色葡萄球菌DNA的测量，基于实验室现有条件，将数字PCR法作为制造商选定测量程序。

G.6 制造商工作校准品的赋值

G.6.1 制造商工作校准品的主要特征

制造商工作校准品采用人体混合血浆样品，其互换性、稳定性和均匀性满足预期使用要求。制造商工作校准品的主要特征见表 G.1。

表 G.1 制造商工作校准品的主要特征表

制造商工作校准品	信息
名称	制造商工作校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	合成
基质	人体混合血浆
浓度个数/个	6
互换性	在制造商选定程序和制造商常设测量程序间具有互换性
预期用途	用于制造商校准常设测量程序
相态（气体、液体、固体）	液体

G.6.2 制造商工作校准品的制备

采用人体混合血浆加标的方式制备 6 水平覆盖测量区间内的梯度浓度样品，作为候选工作校准品。

G.6.3 制造商选定测量程序为制造商工作校准品赋值

制造商工作校准品在制造商选定测量程序和制造商常设测量程序上与临床样品具有互换性，直接使用制造商选定测量程序为制造商工作校准品赋值。

赋值试验方案设计：连续5天，每天测量3份制造商工作校准品，每份工作校准品进行5次重复测量。每天使用制造商内部自定义参考物质对制造商选定测量程序进行校准。在进行工作校准品测量前，先进行内部质量控制，需要符合要求。对测量结果进行统计，可以剔除5个重复测量结果中的单个离群值，若一个样品的所有5个结果都明显不同于其他测量日的结果，可以剔除全部这5个结果，将剩下所有结果的平均值为制造商工作校准品赋值。赋值结果见表G.2。

表 G.2 制造商工作校准品的赋值结果表

测试日期	工作校准品份数	重复次数	浓度 1 copies/ μ L	浓度 2 copies/ μ L	浓度 3 copies/ μ L	浓度 4 copies/ μ L	浓度 5 copies/ μ L	浓度 6 copies/ μ L
第 1 天	第 1 份	重复 1	4986.03	1004.34	197.29	39.11	7.15	1.97
		重复 2	4996.47	1003.46	199.07	40.19	9.01	1.47
		重复 3	5009.79	990.55	197.30	39.70	8.69	1.47
		重复 4	5002.92	998.76	198.47	41.50	7.17	1.77
		重复 5	5002.79	990.35	202.83	38.16	8.89	1.54
	第 2 份	重复 1	4989.92	993.59	199.54	37.68	8.97	1.88

		重复 2	5001.92	994.14	196.76	39.39	8.09	1.88
		重复 3	5000.09	1000.72	198.65	39.80	8.20	1.78
		重复 4	4992.95	999.51	198.67	37.70	7.22	1.49
		重复 5	5003.90	993.94	200.23	41.89	7.39	1.96
	第 3 份	重复 1	4998.43	996.61	197.84	39.30	7.03	1.51
		重复 2	5003.30	1005.55	201.45	37.89	9.16	1.37
		重复 3	4987.14	1002.22	203.60	41.77	7.73	1.32
		重复 4	5013.94	1005.15	198.04	39.73	8.53	1.68
		重复 5	5002.94	1001.19	198.53	38.53	8.21	1.59
		重复 1	5002.56	1006.48	202.65	39.33	8.38	1.76
第 2 天	第 1 份	重复 2	5009.62	1006.00	201.59	39.04	7.45	1.84
		重复 3	5000.83	998.64	202.58	37.73	7.16	1.66
		重复 4	5004.22	1007.18	199.95	41.49	7.87	1.46
		重复 5	4990.65	994.94	197.64	38.03	7.07	1.80
		重复 1	4992.70	1009.32	196.15	41.16	8.50	1.33
	第 2 份	重复 2	5006.65	1003.23	203.68	40.28	9.03	1.68
		重复 3	5003.29	1009.87	196.97	41.28	8.15	1.44
		重复 4	4995.41	996.29	201.13	38.46	7.28	1.52
		重复 5	5012.03	992.05	197.73	37.63	7.43	1.31
		重复 1	4987.63	1000.10	199.41	40.90	7.78	1.29
	第 3 份	重复 2	5000.32	990.75	203.07	39.36	8.73	1.32
		重复 3	4995.41	994.62	199.13	42.13	9.11	1.38
		重复 4	4991.85	991.07	200.26	40.63	8.86	1.23
		重复 5	4992.98	1007.38	203.39	41.85	7.85	1.37
		重复 1	5011.42	993.72	203.40	38.74	8.97	1.48
第 3 天	第 1 份	重复 2	4989.85	1005.52	196.05	40.92	8.87	1.41
		重复 3	5005.42	1002.46	197.85	38.93	8.51	1.69
		重复 4	4991.43	1007.89	199.27	41.44	6.97	1.43
		重复 5	4989.35	994.59	201.63	37.85	8.97	1.85
		重复 1	5010.24	995.75	202.20	39.24	8.28	1.29
	第 2 份	重复 2	5013.74	999.18	200.26	39.30	8.56	1.36
		重复 3	5004.65	1000.57	201.02	39.94	7.05	1.83
		重复 4	5003.39	1002.13	200.98	40.91	8.77	1.82
		重复 5	4997.82	1009.27	197.12	40.72	8.04	1.75
		重复 1	5002.77	1002.44	202.36	38.46	8.93	1.94
	第 3 份	重复 2	4990.90	1004.38	202.07	39.77	8.92	1.68
		重复 3	5012.66	999.95	200.49	39.35	8.49	1.60
		重复 4	5004.22	1000.69	197.68	41.16	8.24	1.72
		重复 5	4988.96	999.99	197.76	40.57	8.93	1.32
		重复 1	4986.74	1001.60	197.93	40.83	8.04	1.47
第 4 天	第 1 份	重复 2	4993.64	990.23	202.75	40.27	8.35	1.68
		重复 3	4987.85	1008.39	196.52	42.14	8.11	1.92
		重复 4	4999.94	1002.37	203.13	39.97	7.46	1.25
		重复 5	5010.66	999.50	203.93	39.23	7.33	1.65
		重复 1	5006.22	1009.40	203.69	41.09	8.88	1.60
	第 2 份	重复 2	5009.79	1000.22	203.85	39.09	7.78	1.56
		重复 3	4993.49	1006.19	198.20	40.94	7.60	1.45
		重复 4	5006.86	999.05	200.60	39.43	8.51	1.29
		重复 5	4988.81	1003.22	202.75	40.36	7.87	1.72
		重复 1	4987.61	1006.85	203.66	39.52	8.34	1.86
	第 3 份	重复 2	5012.54	1005.05	203.86	39.96	7.52	1.73
		重复 3	4993.83	999.37	203.47	41.82	8.80	1.27
		重复 4	4994.09	1007.97	200.61	41.82	7.15	1.48
		重复 5	5004.85	1000.36	198.43	41.07	6.87	1.44

第 4 天	第 1 份	重复 1	4996.17	991.45	197.10	38.49	9.00	1.51
		重复 2	5013.59	1009.54	198.11	38.62	8.88	1.45
		重复 3	4989.74	996.44	198.53	40.01	8.51	1.51
		重复 4	4997.69	1001.66	201.78	37.80	7.91	1.96
		重复 5	5001.77	993.43	199.79	41.37	7.46	1.85
	第 2 份	重复 1	4993.68	996.36	199.53	40.95	8.48	1.99
		重复 2	4991.56	994.09	199.74	37.99	8.74	1.57
		重复 3	4998.27	1005.54	200.96	40.65	8.26	1.91
		重复 4	4990.01	1000.13	200.71	41.19	6.75	1.70
		重复 5	4990.72	1003.06	203.93	39.91	7.48	1.78
	第 3 份	重复 1	4990.09	999.20	197.19	38.67	8.06	1.42
		重复 2	5012.34	1009.00	199.06	40.89	7.40	1.76
		重复 3	5007.22	992.81	198.28	40.28	6.96	1.32
		重复 4	4996.33	997.81	199.11	38.35	7.54	1.46
		重复 5	4985.22	1003.75	200.36	38.43	8.29	1.71
平均值			4999.02	1000.54	200.15	39.87	8.09	1.59
赋值引入的相对不确定度			0.019%	0.064%	0.134%	0.374%	0.983%	1.549%

G. 6. 4 制造商工作校准品的赋值确认

确认策略：参照GB/T 21415—2025中4.8所述内容，通过IVD MD预期测量类型人体样品组的测量值比对来确认工作校准品的赋值。

试验方案设计：使用制造商工作校准品校准的制造商常设测量程序和制造商选定测量程序，同时检测60例浓度范围分布均匀的临床人体样品及10份穿插在临床样品中的工作校准品，每个样品重复测量3次。在进行制造商工作校准品赋值确认前，先进行内部质量控制，需要符合要求。计算制造商常设测量程序与制造商选定测量程序测量结果的偏倚，超过95%人体样品的偏倚在±0.1 Log范围内。制造商工作校准品赋值确认结果表G.2。

表 G. 3 制造商工作校准品赋值确认结果表

样品编号	制造商选定测量程序测量结果均值 Log10 copies/mL	制造商常设测量程序测量结果均值 Log10 copies/mL	偏倚
1	6.15	6.17	-0.02
2	5.30	5.25	0.05
3	4.29	4.33	-0.04
4	5.72	5.63	0.09
5	5.86	5.91	-0.05
6	6.50	6.41	0.09
7	5.38	5.36	0.02
8	4.72	4.72	0.00
9	2.28	2.31	-0.03
10	6.32	6.31	0.01
11	5.69	5.73	-0.04
12	2.04	2.04	0.00
13	6.20	6.21	-0.01
14	5.14	5.21	-0.07
15	5.30	5.26	0.04
16	4.45	4.51	-0.06
17	2.60	2.69	-0.09
18	6.47	6.52	-0.05
19	5.59	5.59	0.00

20	5.80	5.73	0.07
21	2.13	2.08	0.05
22	2.71	2.78	-0.07
23	5.99	5.93	0.06
24	3.92	3.90	0.02
25	4.16	4.20	-0.04
26	5.09	5.02	0.07
27	3.82	3.76	0.06
28	4.21	4.20	0.01
29	2.14	2.20	-0.06
30	5.84	5.78	0.06
31	6.12	6.12	0.00
32	6.38	6.46	-0.08
33	5.93	5.85	0.08
34	2.42	2.34	0.08
35	3.37	3.36	0.01
36	4.58	4.62	-0.04
37	6.25	6.17	0.08
38	2.76	2.75	0.01
39	2.82	2.83	-0.01
40	5.20	5.27	-0.07
41	4.72	4.79	-0.07
42	4.65	4.65	0.00
43	4.21	4.28	-0.07
44	3.98	3.92	0.06
45	4.71	4.70	0.01
46	4.18	4.25	-0.07
47	3.54	3.54	0.00
48	3.09	3.09	0.00
49	4.84	4.86	-0.02
50	4.90	4.83	0.07
51	3.45	3.50	-0.05
52	4.10	4.17	-0.07
53	5.07	5.00	0.07
54	5.78	5.84	-0.06
55	5.47	5.55	-0.08
56	6.30	6.37	-0.07
57	5.66	5.63	0.03
58	5.21	5.24	-0.03
59	4.15	4.13	0.02
60	3.88	3.85	0.03
赋值确认结论：超过 95% 的样品偏倚在 ± 0.1 Log 范围内，赋值确认通过，判定制造商工作校准品赋值有效。			

G. 6.5 制造商工作校准品互换性评价

制造商工作校准品互换性参照WS/T 356进行评价，采用戴明（Deming）回归方法评估互换性的方案。利用制造商选定测量程序作为参比程序，制造商常设测量程序作为实验程序，评价制造商工作校准品在制造商选定测量程序和制造商常设测量程序间的互换性。评价结果见表G.4，测定结果散点图见图G.2。

表 G. 4 制造商工作校准品互换性评价结果

制造商工作校准品	制造商选定测量程序均值	制造商常设测量程序均值	95%上限	95%下限	判断
浓度1	6.69	6.70	6.79	6.57	互换性良好
浓度2	6.03	6.04	6.13	5.92	互换性良好
浓度3	5.30	5.29	5.41	5.19	互换性良好
浓度4	4.60	4.60	4.71	4.50	互换性良好
浓度5	3.90	3.89	4.01	3.80	互换性良好
浓度6	3.20	3.20	3.32	3.10	互换性良好

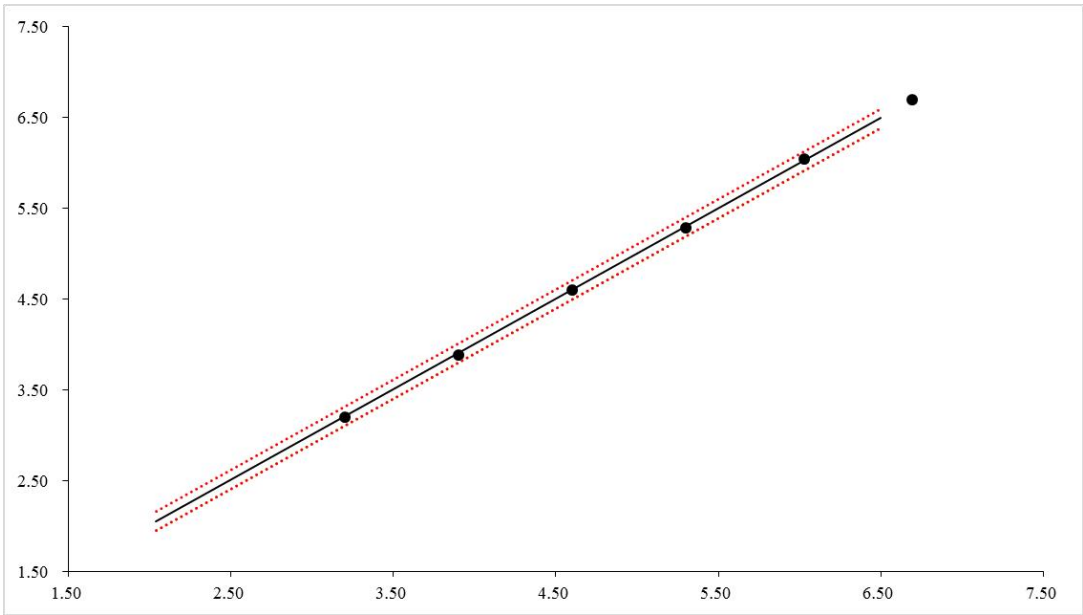


图 G. 2 制造商选定测量程序与制造商常设测量程序测定结果散点图

标引序号说明：
---95%置信区间；
●——制造商工作校准品，凡是落在虚线范围内的●，均判断为具有互换性。

G. 6. 6 制造商工作校准品不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定制造商工作校准品的不确定度。制造商工作校准品的不确定度来源主要包括制造商自定义参考物质引起的不确定度、制造商工作校准品的赋值、均匀性、稳定性引起的不确定度。制造商工作校准品的不确定度计算结果见表G.5。

表 G. 5 制造商工作校准品的不确定度计算结果

制造商工作校准品	赋值引起的 相对不确定度	均匀性引起的 相对不确定度	稳定性引起的 相对不确定度	相对标准不确定度
浓度 1	0.019%	0.059%	0.052%	0.081%
浓度 2	0.064%	0.278%	0.336%	0.441%
浓度 3	0.134%	0.550%	0.514%	0.765%
浓度 4	0.374%	0.616%	0.691%	0.998%
浓度 5	0.983%	0.724%	0.974%	1.562%

浓度 6	1.549%	0.681%	1.297%	2.132%
------	--------	--------	--------	--------

G.7 制造商常设测量程序

制造商常设测量程序由制造商工作校准品进行校准，为金黄色葡萄球菌核酸检测试剂盒（荧光PCR法）与荧光定量PCR仪的组合系统。

G.8 制造商终端用户校准品的赋值

G.8.1 制造商终端用户校准品的主要特征

终端用户IVD MD校准品为自行研制的校准品，制造商终端用户IVD MD校准品在制造商常设测量程序和终端用户IVD MD之间与临床样品具有互换性，其稳定性和均匀性满足预期使用要求。制造商终端用户校准品包含了制造商多点校准品。终端用户IVD MD校准品的主要特征见表G.6。

表 G.6 制造商终端用户校准品的主要特征表

终端用户IVD MD校准品	多点校准品
名称	终端用户IVD MD多点校准品
研制机构	制造商
预期用途	用于建立试剂校准曲线
物质来源	合成
基质	血浆
浓度个数/个	4
互换性	制造商常设测量程序和终端用户IVD MD具有互换性
相态（气体、液体、固体）	液体

G.8.2 制造商终端用户校准品的赋值

使用制造商工作校准品校准的制造商常设测量程序为终端用户IVD MD校准品赋值。

赋值试验方案设计：连续5天，每天测量3份终端用户IVD MD校准品，每份终端用户IVD MD校准品进行5次重复测量，每天对制造商常设测量程序进行校准。在进行终端用户IVD MD校准品测量前，先进行内部质量控制，需要符合要求。对测量结果进行统计，可以剔除5个重复测量结果中的单个离群值，若一个样品的所有5个结果都明显不同于其他测量日的结果，可以剔除全部这5个结果，将剩下所有结果的平均值为终端用户IVD MD校准品赋值。终端用户IVD MD校准品的赋值结果见表G.7。

表 G.7 制造商终端用户校准品的赋值结果

测试日期	份数	重复次数	浓度 1 copies/mL	浓度 2 copies/mL	浓度 3 copies/mL	浓度 4 copies/mL
第 1 天	第 1 份	重复 1	5.62E+07	5.25E+06	6.03E+05	5.25E+04
		重复 2	3.80E+07	3.80E+06	6.61E+05	4.27E+04
		重复 3	6.46E+07	6.92E+06	5.89E+05	4.90E+04
		重复 4	4.27E+07	5.25E+06	4.57E+05	3.80E+04
		重复 5	6.17E+07	6.17E+06	6.17E+05	5.50E+04
	第 2 份	重复 1	4.17E+07	5.50E+06	6.17E+05	4.07E+04
		重复 2	6.46E+07	5.62E+06	4.47E+05	5.89E+04
		重复 3	4.68E+07	3.63E+06	4.90E+05	5.75E+04
		重复 4	3.55E+07	6.17E+06	5.13E+05	5.62E+04
		重复 5	5.25E+07	3.89E+06	5.13E+05	4.07E+04
	第 3 份	重复 1	6.03E+07	5.01E+06	6.61E+05	5.01E+04

		重复 2	5.50E+07	4.17E+06	3.98E+05	5.50E+04
		重复 3	5.01E+07	5.89E+06	4.90E+05	3.89E+04
		重复 4	3.63E+07	7.08E+06	4.17E+05	4.90E+04
		重复 5	4.68E+07	4.27E+06	5.50E+05	4.37E+04
		重复 1	6.17E+07	5.01E+06	4.68E+05	5.25E+04
第 2 天	第 1 份	重复 2	5.37E+07	6.61E+06	5.89E+05	5.13E+04
		重复 3	6.31E+07	4.37E+06	6.31E+05	5.01E+04
		重复 4	6.76E+07	5.89E+06	5.75E+05	4.79E+04
		重复 5	6.92E+07	4.57E+06	4.17E+05	6.03E+04
		重复 1	5.62E+07	3.63E+06	6.03E+05	4.37E+04
	第 2 份	重复 2	5.75E+07	3.89E+06	4.68E+05	4.27E+04
		重复 3	4.47E+07	4.68E+06	4.90E+05	6.31E+04
		重复 4	3.89E+07	4.07E+06	6.17E+05	5.25E+04
		重复 5	6.31E+07	5.37E+06	5.25E+05	5.75E+04
		重复 1	5.37E+07	5.62E+06	5.13E+05	5.62E+04
	第 3 份	重复 2	3.72E+07	5.37E+06	4.79E+05	4.37E+04
		重复 3	3.72E+07	5.75E+06	4.57E+05	6.03E+04
		重复 4	4.27E+07	3.98E+06	5.75E+05	5.01E+04
		重复 5	4.37E+07	4.27E+06	4.68E+05	6.46E+04
		重复 1	3.55E+07	4.90E+06	4.79E+05	4.37E+04
第 3 天	第 1 份	重复 2	5.01E+07	4.07E+06	3.80E+05	6.46E+04
		重复 3	6.46E+07	4.37E+06	4.57E+05	4.37E+04
		重复 4	4.17E+07	5.62E+06	4.37E+05	6.31E+04
		重复 5	4.57E+07	3.63E+06	6.46E+05	3.98E+04
		重复 1	6.46E+07	6.46E+06	4.79E+05	5.13E+04
	第 2 份	重复 2	6.03E+07	6.03E+06	6.17E+05	4.90E+04
		重复 3	3.80E+07	4.17E+06	4.79E+05	5.37E+04
		重复 4	4.47E+07	4.07E+06	4.47E+05	4.07E+04
		重复 5	3.98E+07	3.80E+06	4.57E+05	6.31E+04
		重复 1	6.46E+07	5.37E+06	4.68E+05	6.46E+04
	第 3 份	重复 2	5.13E+07	5.37E+06	5.13E+05	6.61E+04
		重复 3	3.72E+07	5.75E+06	5.75E+05	6.46E+04
		重复 4	6.46E+07	5.62E+06	4.79E+05	4.47E+04
		重复 5	5.89E+07	5.25E+06	4.47E+05	6.17E+04
		重复 1	6.17E+07	5.89E+06	4.57E+05	5.01E+04
第 4 天	第 1 份	重复 2	6.46E+07	5.50E+06	4.68E+05	4.57E+04
		重复 3	4.57E+07	6.17E+06	4.79E+05	4.68E+04
		重复 4	6.61E+07	5.62E+06	4.68E+05	3.80E+04
		重复 5	4.90E+07	4.90E+06	6.03E+05	3.80E+04
		重复 1	5.75E+07	3.89E+06	5.25E+05	4.57E+04
	第 2 份	重复 2	4.90E+07	6.03E+06	5.75E+05	4.57E+04
		重复 3	4.79E+07	4.07E+06	5.13E+05	6.31E+04
		重复 4	6.17E+07	5.50E+06	4.57E+05	4.37E+04
		重复 5	6.92E+07	3.63E+06	5.01E+05	5.62E+04
		重复 1	4.37E+07	3.55E+06	6.03E+05	3.98E+04

		重复 2	4.68E+07	4.90E+06	6.03E+05	5.01E+04
		重复 3	3.55E+07	5.13E+06	4.17E+05	6.46E+04
		重复 4	4.47E+07	6.17E+06	5.50E+05	4.37E+04
		重复 5	7.08E+07	6.17E+06	5.89E+05	3.89E+04
第 5 天	第 1 份	重复 1	4.90E+07	5.89E+06	5.37E+05	4.37E+04
		重复 2	4.47E+07	6.31E+06	4.57E+05	4.27E+04
		重复 3	5.01E+07	4.68E+06	3.89E+05	4.47E+04
		重复 4	7.08E+07	4.27E+06	4.68E+05	4.07E+04
		重复 5	6.31E+07	3.72E+06	4.47E+05	4.07E+04
	第 2 份	重复 1	4.90E+07	7.08E+06	4.37E+05	5.13E+04
		重复 2	6.31E+07	3.55E+06	3.98E+05	4.68E+04
		重复 3	6.61E+07	6.03E+06	3.89E+05	5.01E+04
		重复 4	5.75E+07	4.79E+06	5.62E+05	5.62E+04
		重复 5	5.50E+07	6.92E+06	4.17E+05	6.17E+04
	第 3 份	重复 1	4.79E+07	4.79E+06	5.89E+05	5.50E+04
		重复 2	5.50E+07	5.13E+06	4.68E+05	4.90E+04
		重复 3	6.61E+07	3.72E+06	6.46E+05	4.17E+04
		重复 4	6.92E+07	5.50E+06	5.75E+05	5.01E+04
		重复 5	3.80E+07	5.75E+06	4.90E+05	6.46E+04
平均值 Log10 copies/mL			7.71	6.70	5.70	4.70
定值引入的相对不确定度			0.134%	0.147%	0.128%	0.175%

G. 8.3 制造商终端用户校准品的赋值确认

确认策略：参照GB/T 21415—2025中4.8所述内容，通过IVD MD预期测量类型人体样品组的测量值比对来确认制造商终端用户IVD MD校准品的赋值。

试验方案设计：使用制造商终端用户IVD MD校准品校准的终端用户IVD MD和制造商常设测量程序，同时检测60例浓度范围分布均匀的临床人体样品，每个样品重复测量3次。在进行终端用户IVD MD校准品赋值确认前，先进行内部质量控制，需要符合要求。对测量结果进行统计，以终端用户IVD MD校准品校准的终端用户IVD MD测得结果（均值）为y轴，以制造商常设测量程序测得结果（均值）为x轴，做回归分析，确定终端用户IVD MD校准品的准确性与溯源。制造商终端用户IVD MD校准品的赋值确认见图G.3。

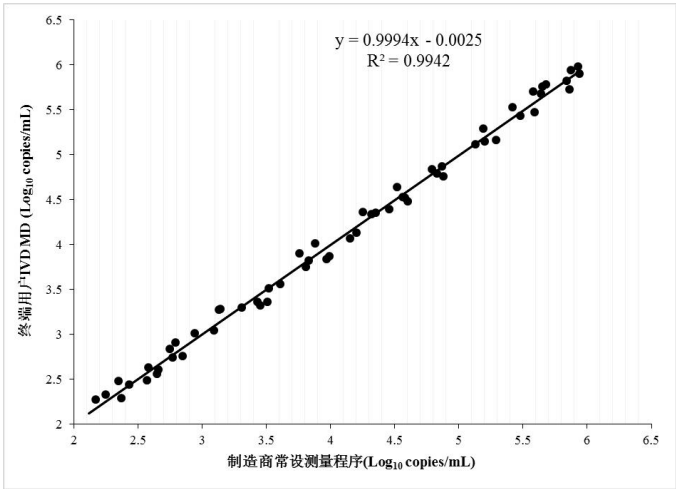


图 G.3 终端用户校准品的赋值确认

G.8.4 制造商终端用户校准品不确定度评定

本案例参照YY/T 1709和GB/T 27418评定终端用户IVD MD校准品的不确定度。不确定度来源主要包括制造商工作校准品的不确定度，以及终端用户IVD MD校准品的定值、均匀性和稳定性的不确定度。其中制造商工作校准品的不确定度可选用各水平中最大的合成不确定度作为制造商工作校准品的不确定度。制造商终端用户校准品测量不确定度来源见图G.4。

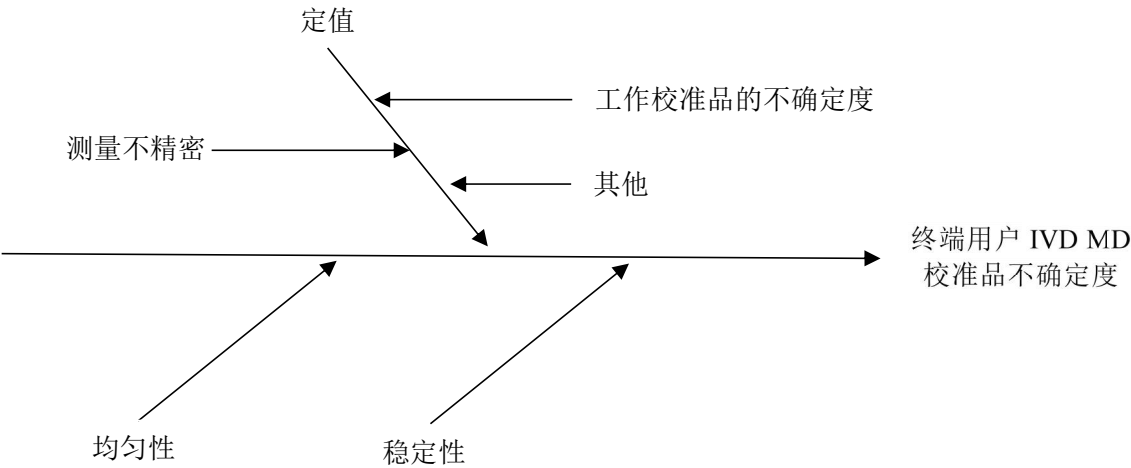


图 G.4 制造商终端用户校准品不确定度来源鱼骨图

制造商终端用户IVD MD校准品的不确定度评定结果见表G.8。

表 G.8 制造商终端用户校准品的不确定度计算结果

终端用户 IVD MD 校准品	制造商工作校准品引起的相对不确定度	定值引起的相对不确定度	均匀性引起的相对不确定度	稳定性引起的相对不确定度	终端用户 IVD MD 校准品的标准不确定度	终端用户 IVD MD 校准品定值结果 Log10 copies/mL	终端用户 IVD MD 校准品的扩展不确定度 Log10 copies/mL
浓度 1	2.132%	0.134%	0.362%	0.737%	0.18	7.71	7.71±0.36
浓度 2	2.132%	0.147%	0.356%	0.521%	0.15	6.70	6.70±0.30
浓度 3	2.132%	0.128%	0.375%	1.100%	0.14	5.70	5.70±0.28
浓度 4	2.132%	0.175%	0.492%	1.018%	0.11	4.70	4.70±0.22

附 录 H
(资料性)

IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质举例（红细胞沉降率）

H.1 概述

以下示例描述了 IVD MD 制造商校准品溯源至制造商内部自定义参考物质的一种可能方式。对于特定的被测量 IVD MD 也可能制定其他方式。

H.2 被测量描述

红细胞沉降率（ESR）简称血沉，是表征规定条件下抗凝全血中红细胞沉降速率的指标。正常样品中红细胞表面带负电荷，互相排斥，沉降缓慢；病理条件下，血浆中的纤维蛋白原等带正电的大分子血浆蛋白增多，促进红细胞聚集成缗钱状，缗钱状聚集的红细胞又进一步聚集成细胞团；红细胞团体积较大，在重力的作用下开始快速沉降。

本例中血沉仪的测量原理为光度法。光度法是通过近红外毛细管光度计测量红细胞聚集过程中的全血光度值变化曲线，然后通过光度值变化曲线提取红细胞聚集指数，最终使用红细胞聚集指数计算输出 ESR 结果。被测量的定义见表 H.1。

表 H.1 被测量的定义

生物系统	分析物	量	被测量名称	简写	单位
静脉血	红细胞的沉降率	速率	人静脉全血红细胞沉降率	ESR	mm/h

H.3 校准层级结构

ESR 的校准层级结构见图 H.1。

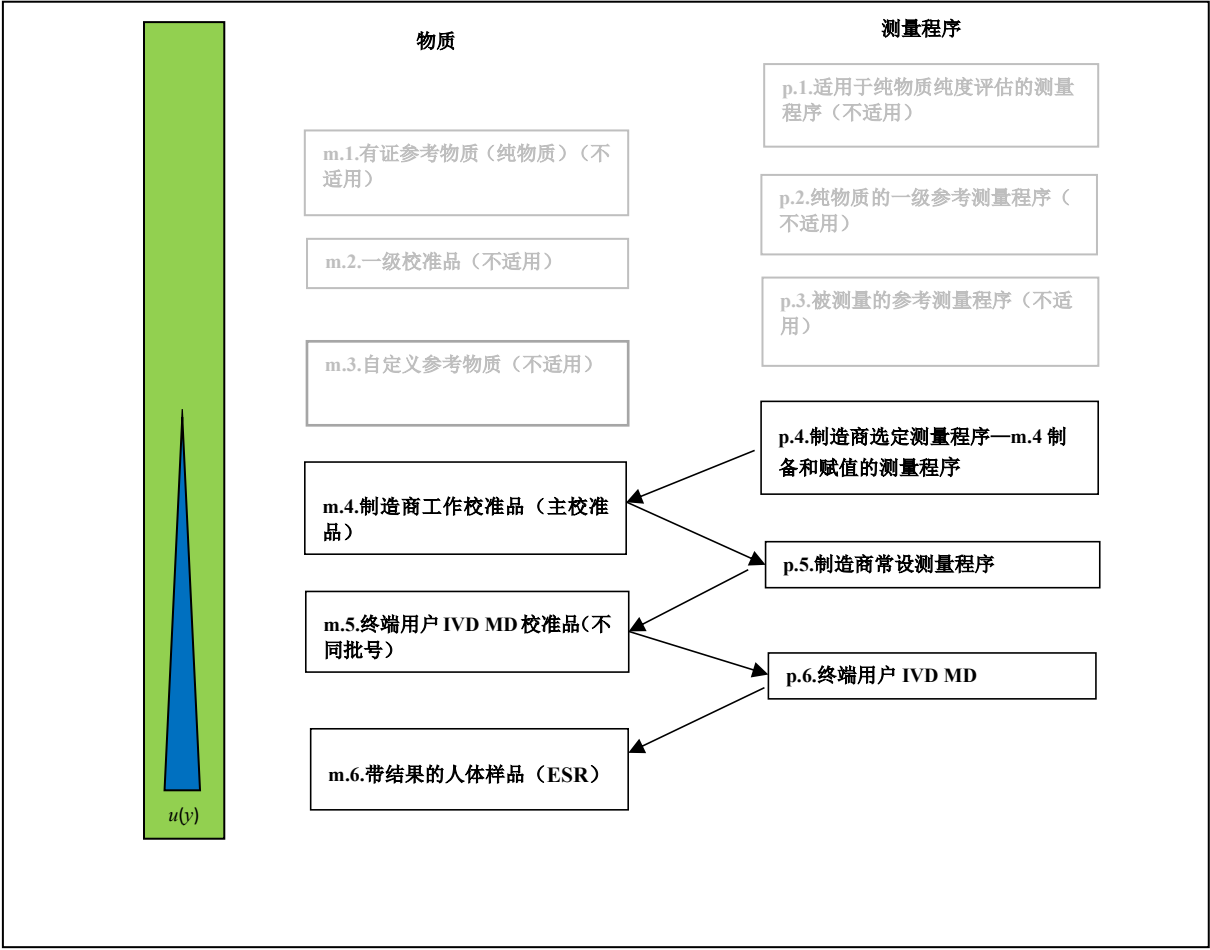


图 H.1 ESR 校准层级结构

H. 4 设置最大允许不确定度

参考国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价计划中，红细胞沉降率项目的可接受范围为±20%，设置制造商ESR终端用户校准品最大允许不确定度 $U_{\max(y)}$ 为TEa的1/2，即10.0%。

H. 5 制造商选定测量程序

制造商选定测量程序为：具有红细胞沉降速率测定功能的分析仪与配套检测试剂的组合系统。制造商宜参照《ICSH Recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate》-2017；CLSI H02-A5《Procedures for the Erythrocyte Sedimentation Rate Test; Approved Standard-Fifth Edition》完成制造商选定测量程序和魏式法的确认。

H. 6 制造商工作校准品的赋值

制造商工作校准品主要特征见表H.2。

表 H. 2 制造商工作校准品主要特征表

制造商工作校准品	信息
名称	制造商工作校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源
基质	静脉新鲜血

相态（气体、液体、固体）	液体
聚集状态（溶液、悬浮液、冻干）	溶液
浓度个数/个	≥10
互换性	/

H. 6.1 制造商选定测量程序为制造商工作校准品赋值

本案例中制造商工作校准品为静脉新鲜血临床样品，直接使用制造商选定测量程序为制造商工作校准品赋值。

赋值方案举例：每例样品至少重复测试6次，统计测试结果，剔除离群值后，取均值作为工作校准品的赋值。用于制造商常设测量程序的校准。

H. 7 制造商常设测量程序

选择性能良好的红细胞沉降速率检测系统，使用制造商工作校准品校准，作为制造商常设测量程序。

H. 8 制造商终端用户校准品的赋值

H. 8.1 终端用户校准品主要特征

终端用户校准品包含各类细胞粒子，具有人血中红细胞类似的性质，在血液细胞分析仪上检测时能模拟人血，对分析仪进行校准。判断其均匀性、稳定性等性能是否满足 YY/T 0701 血液分析仪用校准物的要求。制造商终端用户校准品主要特征见表 H.3。

表 H. 3 制造商终端用户校准品主要特征表

终端用户校准品	信息
名称	校准品
研制机构	制造商
物质来源（如合成、重组、微生物、人或动物）	人源或动物源
基质	制造商缓冲液
相态（气体、液体、固体）	液体
聚集状态（溶液、悬浮液、冻干）	溶液
浓度个数/个	1
互换性	制造商常设测量程序与终端用户测量程序相同时可不评价

H. 8.2 终端用户校准品的互换性

当常设测量程序和终端用户测量程序为制造商同一设计开发系列的设备时，无需互换性验证。

当常设测量程序和终端用户测量程序为制造商不同设计开发系列的设备时，参照WS/T 356研究校准品在常设测量程序和终端用户测量程序上与新鲜样品的互换性，当互换性不通过时，应增加与终端用户测量程序相同的常设测量程序为校准品赋值。

H. 8.3 终端用户校准品的赋值

赋值方案应综合考虑设备、时间、地点、操作人员、试剂批次等可能的影响因素。

制造商应评估并报告终端用户校准品的测量不确定度，终端用户校准品的不确定度至少包含赋值、均匀性、稳定性等分量，见图H.2。

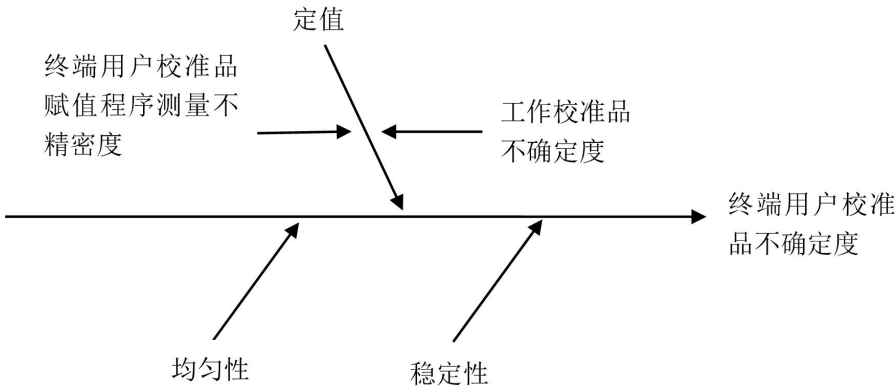


图 H.2 终端用户校准品测量不确定度评估鱼骨图

终端用户校准品合成相对不确定度通过公式（H.1）合成得到。

$$u_{rel} = \sqrt{u_{m.3}^2 + u_{p.5}^2 + u_{m.5H}^2 + u_{m.5S}^2} \dots\dots\dots (H.1)$$

式中：

- u_{rel} ——根据公式（H.1）确定的合成相对标准不确定度；
- $u_{m.3}$ ——制造商工作校准品引入的相对标准不确定度；
- $u_{p.5}$ ——终端用户校准品赋值仪器测试不精密度引入的相对标准不确定度；
- $u_{m.5H}$ ——制造商终端用户校准品均匀性引入的相对标准不确定度；
- $u_{m.5S}$ ——制造商终端用户校准品稳定性引入的相对标准不确定度。

测量结果见表 H.4 和表 H.5。

表 H.4 制造商终端用户校准品测量结果表

终端用户校准品		第 1 天		终端用户校准品	第 2 天		均值 mm/h
		测试 1 结果 mm/h	测试 2 结果 mm/h		测试 1 结果 mm/h	测试 2 结果 mm/h	
ESR	瓶 1	13.23	13.30	瓶 6	13.52	13.27	13.36
	瓶 2	13.40	13.29	瓶 7	13.50	13.22	
	瓶 3	13.24	13.30	瓶 8	13.55	13.30	
	瓶 4	13.40	13.38	瓶 9	13.49	13.26	
	瓶 5	13.27	13.33	瓶 10	13.56	13.32	

表 H.5 制造商终端用户校准品测量不确定度评定结果表

终端用户校准品测量不确定度评定		结果
测量不确定度分量	工作校准品引入 $u_{m.3}/\%$	4.65
	赋值测试不精密度引入 $u_{p.5}/\%$	0.19
	校准品均匀性引入 $u_{m.5SH}/\%$	0.79
	校准品稳定性引入 $u_{m.5S}/\%$	0.87
合成相对标准不确定度 $u_{rel}/\%$		4.80
校准品靶值/（mm/h）		13.36
扩展不确定度（ $k=2$ ）/（mm/h）		1.28

H. 8.4 终端用户校准品赋值计量溯源性的确认

使用制造商选定测量程序定值的新鲜血样品，在待评估的终端用户校准品校准的IVD MD上测量，判断其是否满足正确度控制指标的要求（ $\pm 10\%$ ）。确认结果见表H.6。

表 H. 6 制造商终端用户校准品计量溯源性确认表

样品编号	制造商选定测量程序测量结果 mm/h	终端用户校准品校准的 IVD MD 测量结果 mm/h	相对偏倚 %
1	13.59	13.98	2.89
2	72.33	76.04	5.13
3	9.34	9.69	3.78
4	3.02	3.19	5.51
5	32.42	33.67	3.87
6	26.25	26.42	0.63
7	7.88	8.54	8.46
8	13.48	14.19	5.27
9	14.25	14.63	2.62
10	8.57	8.67	1.17
11	40.13	37.08	-7.58
12	6.79	6.81	0.29
13	24.10	24.71	2.52
14	18.13	18.79	3.68
15	24.88	23.17	-6.87
16	14.42	13.36	-7.37
17	57.17	58.13	1.67
18	39.13	38.71	-1.06
19	42.46	43.35	2.10
20	3.27	3.25	-0.61
计量溯源性确认结论：95%的确认样品相对偏倚在 $\pm 10\%$ 以内，终端用户校准品量值传递有效			

参 考 文 献

- [1] GB/T 27418—2017 测量不确定度评定和表示
- [2] GB/T 44672—2024 体外诊断医疗器械 建立校准品和人体样品赋值计量溯源性的国际一致化方案的要求 (ISO 21151:2020, IDT)
- [3] WS/T 356—2024 参考物质互换性评估指南
- [4] WS/T 403—2024 临床化学检验常用项目分析质量标准
- [5] YY/T 0701—2021 血液分析仪用校准物
- [6] YY/T 1709—2020 体外诊断试剂用校准物测量不确定度评定
- [7] Recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate, ICSH, 2017.
- [8] Procedures for the Erythrocyte Sedimentation Rate Test; CLSI H02-A5, Approved Standard-Fifth Edition.