



CNAS-CL04-A001

**标准物质/标准样品生产者能力认可准则
在体外诊断试剂领域的应用说明**

**Guidance on the Application of Accreditation
Criteria for the Competence of Reference Material
Producer in the Field of in vitro Diagnostic Medical
Devices**

中国合格评定国家认可委员会

目 录

前言	2
1 范围	3
2 规范性引用文件	3
3 术语和定义	3
4 通用要求	3
5 结构要求	4
6 资源要求	4
6.1 人员	4
6.4 设施和环境条件	4
7 技术和生产要求	5
7.2 生产策划	5
7.4 材料处置和储存	6
7.5 材料制备	6
7.10 均匀性评估	6
7.11 稳定性评估和监测	7
7.12 定值	8
7.14 标准物质的文件和标签	8
8 管理体系要求	9
8.1 可选方式	9

前 言

本文件由中国合格评定国家认可委员会（CNAS）组织业内专家，基于体外诊断试剂领域的特点，按照GB/T 19703-2020《体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量 有证参考物质和支持文件内容的要求》（等同采用ISO 15194:2009）所规定的内容，对CNAS-CL04: 2017《标准物质/标准样品生产者能力认可准则》所作的进一步说明。

本文件与CNAS-CL04: 2017《标准物质/标准样品生产者能力认可准则》同时使用。

在结构编排上，本文件章、节的条款号和条款名称均采用CNAS-CL04: 2017章、节条款号和名称，CL04相应内容以“”引出，应用说明内容以斜体给出，并在原条款号前面加A，如A 5.3。

本次为首次制定发布。

*体外诊断试剂领域很多情况下称reference material为参考物质，certified reference material为有证参考物质。

标准物质/标准样品生产者能力认可准则 在体外诊断试剂领域的应用说明

1 范围

本文件规定了在体外诊断试剂领域中标准物质/标准样品生产者能力认可时需要满足的特定要求。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过引用而成为本文件的条款。以下引用的文件，注明日期的，仅引用的版本适用；未注明日期的，引用文件的最新版本（包括任何修订）适用。

GB/T 27025 《检测和校准实验室能力的通用要求》

3 术语和定义

CNAS-CL04中的术语和定义适用于本文件，此外本文件还采用下列定义：

3.8 基质 matrix

一个物质系统中除被分析物之外的所有成分。

（来自GB/T 19703/3.6）

3.9 参考物质的互换性 commutability of a reference material

参考物质的特性，对于给定参考物质的规定量，由两个给定测量程序所得测量结果之间关系与另一个指定物质所得测量结果之间关系的一致程度。

注 1：定义中给定参考物质通常是校准品，而另一指定物质通常是日常用的样品。

注 2：定义中涉及的两个测量程序，依据校准等级关系，通常一个是校准等级中参考物质上一等级的，而另一个是参考物质（校准品）下一等级的。

注 3：改写 ISO/IEC Guide 99:2007, 5.15。

（来自 GB/T 19703/3.8）

4 通用要求

5 结构要求

“5.3 RMP 应

e) 有技术管理层，全面负责技术运作，同时提供确保标准物质/标准样品每个生产环节质量所需的资源；”

A 5.3 管理层应当熟悉医疗器械法律法规，具有质量管理的实践经验，至少有 1 名技术能力不低于关键技术人员，应当有能力对生产管理和质量管理中实际问题作出正确判断和处理。

6 资源要求

6.1 人员

“6.1.1 RMP 应确保所有涉及标准物质/标准样品生产的人员受到监督且胜任、并按照管理体系的要求进行工作。”

A 6.1.1 专业技术人员应持续保持能力。

“6.1.3 RMP 应确保所有依据管理体系要求从事每种标准物质/标准样品生产相应活动人员（包括技术管理人员）的能力。应有足够的人员具有胜任其职责所需要的教育、培训、专业知识和经验。”

A 6.1.3 技术人员应当具有医学、检验学、生物学、免疫学或药学等与所生产产品相关的专业知识，并具有相应的实践经验。关键技术人员应具有 5 年从事体外诊断试剂相关工作的经验。

“6.1.4 RMP 应有确定培训需求和提供人员培训的程序。培训计划应与 RMP 当前和预期的生产任务相适应。”

A 6.1.4 从事体外诊断试剂生产的全体人员，包括清洁、维修等人员均应进行适宜的培训，包括专业和安全（如：生物安全）及防护培训。

6.4 设施和环境条件

“6.4.1 RMP 应确保所有实验室设施、校准和测量场所（如适用）、材料制备和包装场所、能源、照明、湿度、温度、压力和通风设备应有利于材料制备、包装以及校准和测量的正确实施（如适用）。”

A 6.4.1 应实施安全风险评估（如，生物安全），设置不同控制区域，应制定针对性的防护措施及相应的警示。

必要时，用以保存标准物质/标准样品的原料和试剂的设施应设置目标温度和允许范围，并记录。

“6.4.2 当环境条件可能对标准物质/标准样品有不利影响时，标准物质/标准样品生产活动的环境条件应采用经适当校准过的设备进行监测、控制和记录，以便结果和过程不受负面影响。”

A 6.4.2 生产者应有温度失控时的处理措施并记录。

“6.4.3 在所有标准物质/标准样品的制备、校准和检测场所，除了满足对湿度和温度的要求之外，还应防止其他一些环境因素的影响如不相容的活动、振动、气溶胶、空气中的粉尘、微生物污染、磁场、光和电磁场和/或电离辐射（如适用）。”

A 6.4.3 必要时，RMP 可配置不间断电源（UPS）和/或双路电源以保证关键设备（如需要控制温度和连续监测的分析仪、培养箱、冰箱等）的正常工作。

7 技术和生产要求

7.2 生产策划

“7.2.3 在生产策划阶段，RMP 应考虑以下过程：

材料的选择（适用时包括采样）；

a) 材料的选择（适用时包括采样）；

.....

k)（适用时）评估互换性；

.....

r) 确保标准物质/标准样品的合适标签和包装（见 7.14）；

.....”

A a)应考虑原则：生产 RM 的原材料选择应最大程度满足与被检测的样品相同基质的原则、有足够的稳定性和高度的特异性、有足够的数量等基本条件。

A k)如测量方法学有差异时，或基质与被检测样本基质存在较大差异时，应做互换性评估。

标准物质/标准样品应具有计量学、互换性特性，允许在校准等级序列中作为较高等级计量学水平的测量标准，或根据 GB/T 21415 或 ISO 18153 的要求作为较高计量学水平上的正确度控制物质。

A r)如果适用，应对有证参考物质的物理形态进行描述，如形状、尺寸、数目和总量。

示例：某一用于分光光度法的玻璃滤光片有证参考物质，预期作为参考源对分光光度计的吸光度值进行校准。它包括 3 个独立的滤光片和一个空的滤光片支架，10mm×10mm×50mm。每个滤光片均有一个识别码。滤光片左上角已去除以标明放入金属支架中的正确位置。

7.4 材料处置和储存

“7.4.3 RMP 应确保所有标准物质/标准样品包装合格（例如，适用时，可采用避光、抽真空、防潮或惰性气体包装），并提供安全贮存的场所或仓库，以防止任何物品或材料在测定和发放过程中损坏或变质。”

A 7.4.3 应规定容器和/或包装的类型、材料、密封性和大气环境。必要时，应满足相关法律法规和/或部门管理要求。如按照《医疗器械生产监督管理办法》、《医疗器械经营监督管理办法》、《医疗器械生产质量管理规范》、《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》的要求。

7.5 材料制备

“7.5.1 RMP 应建立程序以确保材料按照预期用途进行适当制备。材料制备程序应至少包括：

- a) 验证材料类型和/或特征的定性分析；
- b) 合成、提纯（如：蒸馏、萃取）、培育和转换成最终形态（如：机加工、研磨、混合、筛分和缩分、挤出/挤压、熔融）；
- f) 制备设备和样品容器的预处理、清洁或灭菌；

A 7.5.1 RMP 应建立程序以确保材料按照预期用途进行适当制备。材料制备程序应至少包括：

- a) 应说明初始物质的来源和性质。

必要时，应说明添加剂中的化合物和浓度或含量。

示例：在临床实验室中使用的有证参考物质中的添加剂包括抗凝剂、抗氧化剂、抗菌制剂、稳定剂、湿润剂和颗粒包被剂。

注：出于对知识产权或专利方面的考虑，有证参考物质的生产者可以免于提供全部制备细节或添加剂的详细描述。

- b) 应对有证参考物质的物理状态和相进行说明，例如冻干血清。

- f) 应对所有使用的灭菌程序进行说明。

7.10 均匀性评估

“7.10.1 RMP 应评估所有最终包装的候选标准物质/标准样品的均匀性，以确保与目的相符。

注 1：均匀性评估包括对之前数据的应用、对候选标准物质/标准样品均匀性研究实验结果的应用，或两者均有。大多数情况下，一个实验研究就足够了。ISO 指

南 35 给出了需要进行均匀性研究实验的指导。

注 2：大多数情况下，均匀性实验需要随机抽取有代表性的数量单元进行测量。单元的抽取可以是随机抽取、分层随机抽取或是自某个随机起点进行系统抽取。”

A 7.10.1 应说明估算的样品自身及样品之间的均匀性及最小分析部分。

应说明评估有证参考物质的均匀性所使用的样本量和使用时的最小样本量。

示例：某一有证参考物质由冷冻干燥的组织粉组成，装入小瓶中。从20个小瓶的有证参考物质中各取出3份样品，每份200mg样品，测定瓶内的均匀性。从冷冻干燥板上不同部位的60个小瓶中各取出一份200mg样品，测定瓶间变异。使用说明中应说明“建议最小取样量为200mg”。

7.11 稳定性评估和监测

“7.11.1 RMP 应：

“d) 选择监测标准物质/标准样品长期储存稳定性的方案，该方案可以及时检测到变化，并考虑到可能的变化速率；”

d) 应对有证参考物质的稳定性进行说明。应给出未开封容器的贮存条件，例如，温度、湿度和光照。应说明规定条件下不稳定的时限。未来任何稳定性的检查都宜进行说明。有证参考物质在开封后有稳定性方面的限制条件时，应进行说明。

应对未开封容器的保质期进行说明。

注：此类有证参考物质通常包装在密闭包装中。

“7.11.2 RMP 应在发布标准物质/标准样品前进行稳定性实验评估，除非生产者有稳定性证据或者之前在相同的计划储存条件下长时间保存非常相似材料的稳定性经验。

注：“非常相似”的材料是定值相同特性的材料，它们有相同的基体组成、制备条件、相似或更加有效的包装，等等。”

A 7.11.2 对特性量值的稳定进行评价并记录。用于稳定性测定的方法要求有足够低的变异系数，且重复性结果均一无差异。

必要时，应考虑测量方法对稳定性的影响。

7.12 定值

“7.12.2 RMP 应界定待定值的特性是定量还是定性；如是定量特性，应明确被测量是由程序定义的，还是由独立于任何特定程序所定义。”

A 7.12.2 应对被赋值的量进行说明。

对于被赋值的量，应对其适用系统、成分、量的类型以及各相关细节进行充分说明。

在可能和适当的情况下应使用 SI 单位。如果使用自定义单位，则应有国际公认的定义或是由测量程序所描述的定义。

应给出可互换性程度的研究资料，例如：对特定蛋白浓度的互换性研究资料。

7.14 标准物质/标准样品的文件和标签

“7.14.1 RMP 应为有证标准物质/标准样品发布并提供标准物质/标准样品证书，并为其他标准物质/标准样品发布并提供产品说明书。”

A 7.14.1 应以粗体字印制警告和安全性注意事项，具体如下：

a) 如果遇到的危险是由有证参考物质引起的，则应写明，例如，源于人体的物质原则上具有潜在传染性（尽管 HIV 抗体、乙肝表面抗原和丙肝病毒抗体试验阴性），放射性物质或致癌物；

b) 在使用说明部分设置警告性说明，例如使用平衡气体所做的测量（洞室气溶胶的形成）。

警告说明和安全性措施应不编号。适用时宜引用对健康危害进行说明的源文本。

c) 任何与有证参考物质及其使用有关的危险都应引起注意。应描述所有必要的预防措施。应符合区域、国家和地方的法律和法规。

“7.14.2 标准物质/标准样品证书和产品说明书应包括以下内容：

e) 预期用途： ”

A 7.14.2 标准物质/标准样品证书和产品说明书应包括以下内容：

e) 预期用途： 样品原料来源，适用的检测方法使用说明。

“i) 充分确保标准物质/标准样品完整性的处置与使用说明： ”

i) 充分确保标准物质/标准样品完整性的处置与使用说明：

使用说明：对于冷冻干燥的物质来说，应按照说明书要求进行融化或复溶。

处置说明：应对任何与有证参考物质及其使用有关的危险和适当的详细预防措施进行说明。

使用后剩余物质的处理。适用时：1.具有生物危害，请勿随意处置。2.本品性质不稳定，注意避光。3.反复冻融不超过 X 次。

“7.14.3 除 7.14.2 中列出的最低要求之外，标准物质/标准样品证书还应包括如下信息：

b) 待定的特性、特性值和相关不确定度；”

A 7.14.3 如果一个 CRM 的具体特性会影响任何有确定值的量，则应对其进行说明。

如可行，应对每一相关成分的分子组成、生物学或其生物学功能进行说明。

应对物质的基质进行说明。

“7.14.4 标准物质/标准样品标签应牢固地黏贴在标准物质/标准样品独立包装单元的产品容器上，并且在标准物质/标准样品的生命周期中，标签应在规定的储存和处置条件下保持清晰和完整，即从RMP开始提供该标准物质/标准样品之时起至其证书有效期为止。标签应标明标准物质/标准样品、生产者、批次及其他必要的信息，使得标准物质/标准样品能够被唯一识别和引用（例如单个样品号），适用时，提供其产品信息表或参考材料证书。”

A 7.14.4 若识别代码不能区分批次，则应标明批号以及健康与安全相关警示等。

8 管理体系要求

8.1 可选方式

“8.1.1总则

RMP 应当建立并保持一个能够持续满足本准则方式 A 或方式 B 要求的管理体系。”

A 8.1.1 RMP 应确定在制备、定值、处理、贮存和发放过程中所遵守的质量体系，如按照 ISO 17034, ISO 13485, ISO 15195 或 ISO/IEC 17025 的要求。