质控物注册审查指导原则

——质控物赋值研究（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对注册申报资料中质控物赋值研究资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对质控物赋值的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于与体外诊断检测试剂配套使用的定值质控物，可以是单独注册申报，也可以与配套检测试剂作为同一注册单元一起申报。可以是适用于单一检测项目，也可以是适用于多个检测项目（即复合质控物）。本文主要讨论质控物赋值过程的一般要求。

控制物（Control Material）是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。通常又被称作质控物或质控品，本文全部以质控物来指代。质控物的用途包括检验系统性能验证，实验室内质量控制以及实验室间质量评价等。

与体外诊断试剂配套使用的质控物, 用于检验程序的质量控制。

根据是否给出了分析物的标示值，质控物可分为定值质控和非定值质控。定值质控物是制造商通过合适的分析方法或过程赋值，获得靶值及其范围。

本指导原则不适用于用于室间质量评价的质控物，不适用于非定值质控物。

本指导原则适用于进行相关产品的注册和许可事项变更，包括申报资料中的部分要求，其他未尽事宜，应当符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第48号）等相关法规要求。

二、基本原则

赋值之前应先确认质控物的均匀性和稳定性这两个基本特性。生产企业通过对原材料和生产工艺的控制，确保均匀性和稳定性。质控物的均匀性要求应不低于国家标准、行业标准的规定。此外，既定的靶值会随着时间变化而波动，在质控物声称的有效期内，靶值范围应是有效的。

赋值之前针对复合质控物，应充分研究分析物之间可能存在的交叉反应或干扰影响，避免赋值结果的相互干扰。

质控物的赋值应与检测系统关联。采用声称的检测系统进行赋值，检测系统包括检测试剂、检测设备、校准品等。如适用于多个检测系统，申请人应对每个检测系统的赋值做出充分的研究，完整的赋值报告包括赋值方案、试验数据、结果报告。

三、审查要点

申请人应根据产品的特点，通过建立、验证或转移的一个或一系列过程，确定质控物在不同检测系统上的靶值及范围，最终将以靶值单或其他形式明确。

（一）靶值的建立

首先申请人应详细描述赋值方案

1.赋值方案

合理的赋值方案应考虑多个设备、时间、地点、操作人员、试剂批次等的综合因素。申请人应根据产品特性设计合理的赋值方案，具体描述所采用的材料和方法，如：

1.1采用的检测系统

其中检测系统应明确采用的检测试剂及其批号，校准品及批号（校准方式），或其他用于确认试验运行有效性的更高级别的校准品或质控物（如适用）。设备型号（序列号），设备数量。

1.2检测地点及检测人员

明确检测的实验室数量，每个实验室对应的人员和设备安排。

1.3具体的检测方案

包含待测质控物抽样的基本原则，检测用最小包装单元的数量，最小包装单元的取样次数，每个样本测定的重复次数，以及评估的时间范围等。

1.4验收标准

如有针对检测过程的控制，应明确运行有效性的方案和验收标准。

对于赋值结果应有明确的验收标准。如要求靶值在既定的范围内，以降低靶值的批间差异，或针对检测精密度作出相应要求。

2.数据处理

依据赋值方案，在确认检测系统运行有效后，详细记录数据结果，并对数据进行分析。

  2.1数据离群值的判断

申请人应采用合理的统计方法进行离群值的判定，明确存在离群值时的数据处理方案。

2.2 建立靶值及其范围

数据处理后，确定靶值，例如以平均值计为靶值时，需计算平均值，标准差SD和变异系数CV。

一般情况下，以靶值±2SD或靶值±3SD作为靶值的允许的上下限值，即靶值范围。还可以用其它形式表示靶值范围，如扩展不确定度及扩展因子。提供的靶值范围应具有合理性。

通常，原料批次和质控物的生产批次发生改变，靶值也随之改变，需要重新建立。

（二）靶值的确认

初步靶值建立之后，可采用相对简化的检测方案，再对靶值进行确认。例如采用不同批次的检测试剂进行检测，观察靶值是否适用。如不适用，建议将质控物靶值与赋值检测试剂批号进行关联。

当原料批次不变以及生产工艺控制严格的情况下，不同批次的质控品靶值变化可能很小，也可通过简化方案进行靶值的确认。

（三）靶值的转移

不同检测设备的预期用途，采用的检验原理和操作原理相同时，可考虑靶值的转移。如同一生产企业设计开发的系列设备，已充分验证设备之间分析性能的等效性。提交设备对比说明以及等效性研究资料后，申请人可采用相对简化的靶值建立过程，或直接对已有的靶值进行验证。确认是否可以将原有靶值及其范围转移到新的设备。

（四）质控物的成分应尽可能接近临床样本，减少基质带来的影响。质控物制备过程中的添加剂也可能导致质控物和实际临床样本出现较大差异，建议申请人在研究过程中对质控物的基质效应进行简单评估。

四、名词解释

1.质控物：（Control Material）是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,定义3.13]

2.质控物的赋值：由制造商适用合适的分析方法或过程分析的参考值，并指定参考范围。

3.分析物：具有可测量特性的样品组分。例如在“血浆中葡萄糖物质浓度”中，“葡萄糖”是分析物。

五、参考文献

[1] GB/T 29791.1-2013 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.

[2] GB/T 21415-2008体外诊断医疗器械生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性

[3] CNAS-GL005 2018《实验室内部研制质量控制样品的指南》

[4] CNAS-GL003 2018《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》

[5]CNAS-GL017 2018 标准物质\_标准样品赋值的一般原则和统计方法(ISO GUIDE 35-2006)

[6]WS/T 641-2018临床检验定量测定室内质量控制

[7] WS/T 356-2011 基质效应与互通性评估指南

[8]YY/T 1652-2019体外诊断试剂用质控物通用技术要求

[9] YY/T 0501-2014《尿液干化学分析质控物》

[10] YY/T 0702-2008 血细胞分析仪用质控物（品）

[11]定量测量的统计学质量控制：原理和定义；批准指南第三版（C24-A3）2006

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心