



CNAS-GL013

**量值溯源要求  
在医学测量领域的实施指南**

**Guidance on the Implementation of  
Requirements for Measurement  
Traceability in Medical Measurement**

中国合格评定国家认可委员会

## 目录

前言.....	2
ISO引言.....	3
1 范围.....	6
2 规范性引用文件.....	6
3 术语和定义.....	7
4 计量溯源性链和校准等级.....	14
4.1 原理.....	14
4.2 结构和命名.....	15
4.3 建立计量溯源性需考虑的问题.....	19
4.4 参考物质的功能.....	21
5 校准传递方案.....	21
5.1 可获得性和结构.....	21
5.2 具有一级参考测量程序和一级校准品、能在计量上溯源到SI的情况.....	22
5.3 有国际约定参考测量程序（非一级）和国际约定校准品，不能在计量上溯源至SI的情况	
5.4 具有国际约定参考测量程序（非一级），无国际约定校准品，不能在计量上溯源至SI的情况.....	23
5.4 具有国际约定参考测量程序（非一级），无国际约定校准品，不能在计量上溯源至SI的情况.....	24
5.5 具有国际约定校准品（非一级），但无国际约定参考测量程序，不能在计量上溯源至SI单位的情况.....	25
5.6 具有制造商选定测量过程，但既无国际约定参考测量程序，也无国际约定校准品，不能在计量上溯源到SI的情况.....	26
5.7 正确度控制品.....	27
6 测量不确定度表达.....	27
7 计量上可溯源校准的确认.....	28
8 体外诊断医疗器械使用说明中应给出的计量溯源性信息.....	29

## 前 言

本实施指南阐述了医学检验、校准以及参考物质生产等活动中应具备的溯源性要求，是对CNAS量值溯源政策的说明和补充。本指南等同采用ISO 17511:2003《体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—校准品和控制品定值的计量学溯源性》。

量值溯源性的保证是国际间相互承认测量结果的前提条件。中国合格评定国家认可委员会（英文缩写：CNAS）将量值溯源视为测量结果可信性的基础。CNAS对量值溯源的要求遵循我国有关法律法规的规定，符合我国量值溯源体系，并与国际规范的相关要求一致。

CNAS 也承认能够证实与我国或国际计量基（标）准存在有效关系的境外量值溯源途径。

对不适用于本指南的医学检验中的量值的溯源，应依据我国有关法律法规的规定，溯源到国家相关主管部门规定的该领域的最高计量学水平。

为保持国际标准的完整性，本实施指南的编排方式同ISO 17511:2003。

本文件代替：CNAS-CL18：2008。

本次为换版修订，相对于CNAS-CL18：2008，本次换版仅涉及文件编号改变。

## ISO 引言

为了使检验医学量的测量得到正确的医学应用、不论在何时何地都具有可比性，量值必须有明确的定义、报告给医生或其他卫生人员及患者的结果必须准确（正确和精密）。

注：在本标准中，“测量准确度”的概念（见 3.1）与“测量正确度”（见 3.33）和“测量精密度”（见 3.23）相联系，在体外诊断医疗器械指令 98/79/EC 中，使用术语“准确度”代替“正确度”。

实现“正确的医学应用”不仅涉及溯源性链的计量（分析）内容。测量结果最终由医生为患者服务，因此医生还应收集许多其他的信息，如关于分析前和分析后问题、诊断灵敏度和诊断特异性、以及有关参考区间等内容。本标准只涉及检验医学测量的分析方面问题（另见 1.e 条）。

生物样品中量的测量要求参考测量系统，包括：

- 确定生物样品中分析物，以及测量结果的预期临床应用；
- 确定人样品中选定量的参考测量程序；
- 适用于选定量的参考物质，如一级校准品和具有互换性的二级基质校准品。

对校准品或正确度控制物质的确定量定值的测量正确度，取决于该值的计量溯源性，通过测量程序和测量标准（校准品）交替的不间断比较链，比较链可逐级向上减少测量的不确定度，实现计量上的溯源性（见图 1）。校准品和或正确度控制物质定值的不确定度，则取决于确定的计量上溯源性链及其连接的综合不确定度。

计量学溯源性链的理想终点是国际单位制系统（SI）相关单位的定义，但是，步骤的选择和给定值所处的计量学溯源性链的水平，依赖于可以使用的较高等级的测量程序和校准品。目前在许多多数情况下，没有比制造商选择的测量程序或制造商的工作校准品更高级的计量学溯源性。此时，在有国际认可的参考测量程序和/或校准品可用之前，正确度即指校准级别的水平。

某个被选定的计量学可溯源的校准的目的是将一个参考物质和/或参考测量程序的正确度水平传递至一个具有较低计量学水平的程序，例如常规程序。校准

的计量学溯源性要求，参考测量程序和常规测量程序测量具有相同相关特性的分析物时，能得到相等的可测量的量。

这里有必要指出，旨在对同一量进行测量相同量的不同的程序用于测量特定某一样品或参考物质时，实际上可能会得出不同的测量结果。例如当用两个或更多的免疫学程序对某个参考物质中的某激素，如促甲状腺素（甲状腺刺激激素，TSH）的浓度进行测量时就会出现这种情况，因为不同的试剂识别被测物质中的不同抗原决定簇并与其产生不同程度的反应，于是会产生不同的但相互关联的量值。

常规通常检验医学可提供 400 到 700 类量的结果。其中这些量中的大多数，因为仅由（参考）测量程序组成一个计量上的较高步骤、或因测量程序和（参考）校准品组成两个较高步骤等，中止了产品校准品定值上计量的可追溯性。原因是许多这样的量通常和具有临床上相关性质的分子种类混合物有关，但是，这些比例各异的分子具有不同的结构和相对分子量，如：糖化蛋白。

根据计量可追溯至 SI 的可能性及测量程序和校准品的不同计量水平的可用性，证实了有如下五种典型的计量溯源链的上端。

a) 测量结果可以在计量上溯源至 SI 的量。

有可用的一级参考测量程序和一个或多个（经承认的）一级参考物质（用作校准品）。达到这样水平的有约 25~30 个类型的量，具有良好确定的组分，如：一些电解质、代谢物、甾体激素和一些甲状腺激素。在医学实验室提供的常规结果中，这些量占较大部分（见 4.2.2，5.2，图 1 和图 2）。

b) 测量结果不能在计量上溯源至 SI 的量。

1) 有可用的国际约定的参考测量程序（见 3.12）（不能称为一级参考测量程序）和一个或多个由此程序赋值的国际约定校准物（见 3.11）。如 HbA<sub>1c</sub>（糖化血红蛋白）即是符合该情况的量的组分（见 5.3 和图 3）。

2) 有可用的国际约定的参考测量程序，但没有国际约定校准物质。符合该情况约有 30 种类型组分的量，如：凝血因子（见 5.4 和图 4）。

3) 有可用的一个或多个定值国际约定校准物（用作校准品）和定值方案，但没有国际约定参考测量程序。符合该情况的量约有 300 多种如使用世界卫生组织（WHO）国际标准的量，如蛋白类激素、某些抗体和肿瘤标

记物（见 5.5 和图 5）。

4) 既无参考测量程序又无用作校准的参考物质。制造商自行建立“自用”测量程序和校准品，为产品校准品定值。符合该情况的约有 300 种组分的量，如抗体和肿瘤标记物和抗体等（见 5.6 和图 6）。

ISO 15193 和 ISO15194 对不同的传递方案（校准等级）的原理进行了说明。

检验医学中的计量学目的是，在国际认同的基础上，通过提供目前尚不存在的参考测量程序和参考物质，将 b2)、b3)、b4) 所描述的情况下的量的结果的计量溯源性提高到 b1) 的水平。

酶催化浓度值的计量溯源性特殊问题在 ISO 18153 中进行说明。

## 量值溯源要求在医学测量领域的实施指南

### 1 范围

本标准规定了对建立或确认测量正确度为目的的校准品和控制品定值的计量学溯源性进行确认的方法。校准品和控制品由制造商提供，作为体外诊断医疗器械的一部分或与其一起使用。

由国际认可的参考测量系统或国际认可的常用参考测量系统定值的、已证实具有互换性的室间质量评价样品适用于本标准。

本标准不适用于：

- a) 没有定值及只用于评价一个测量程序的精密度，即其重复性或重现性的控制品（精密度控制物质）；
- b) 用于实验室内质量控制，附有建议的可接受值区间控制物质。由各实验室认同的某特定测量程序确定每个区间和极值，无计量溯源性；
- c) 在相同的计量水平下，测量相同量的两个测量程序的测量结果具相关性，但是这样的“水平”相关不提供计量可追溯性；
- d) 以不同计量水平的两个测量程序结果间相关作校准，但是测量的量的分析物特性不同。
- e) 常规结果可溯源至产品校准品的计量溯源性及其与医学判断限值的关系；
- f) 含有名义标度的特性，即无量级的值（例如血细胞分类）。

### 2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而构成本标准的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单或修订版不适用于本标准，然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准（包括修改单）。

EN 375:2001 制造商为专业用体外诊断试剂提供的信息

ISO 15193 体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量 参考测量程序的说明

ISO 15194 体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量 参考物质的说明

国际计量学基础和通用术语词汇 (VIM), 第 2 版, 日内瓦: ISO, 1993  
(International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology, 2nd edition, Geneva: ISO, 1993)

ISO 指南 35: 1989, 参考物质证书-通用和统计学原则

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准:

#### 3.1

测量准确度 accuracy of measurement

测量结果与被测量真值之间的一致程度[VIM 1001-1998, 5.5]

注 1: 根据 ISO 5725-1, 测量准确度与测量的正确度和精密度有关。

注 2: 就被测量而言, 准确度不能给出一个数字形式的值, 只能根据一个明确的目的描述为“足够”或“不足”。

注 3: 从反面衡量准确度的估计是“偏离”, 定义为“值减去约定真值”。

注 4: ISO 3534-1 中不使用上述定义中的“真值”的概念, 而使用“可接受参考值”, 后者可以是理论值(真值), 赋值, 公认值或由程序确定的值。

注 5: 本标准中, “测量准确度”的概念与测量正确度(3.10)和测量精密度(3.4)相联系, 而体外诊断医疗器械指令 98/79/EC 中的术语使用“准确度”代替“正确度”。

#### 3.2

分析物 analyte

以可测量的名称表示的组份。

例: 在“24h 尿蛋白量”类型的量中, “蛋白质”是分析物。在“血浆中葡萄糖物质的量”中, “葡萄糖”是分析物。两个例子中的整个短句内容为被测量(见 3.17)。

#### 3.3

分析特异性 analytical specificity

测量程序只测量被测量的能力。[ISO 15193:2002, 3.8]

#### 3.4

测量值偏倚 bias of measurements

测量结果预期值与被测量真值之间的差异。

注: 一种估计是, “测量的统计抽样偏倚”, 等于“平均值减去参考值”。

## 3.5

校准 calibration

在规定条件下，为确定测量仪器或测量系统所指示的量值，或实物量具或参考物质所代表的量值，与对应的由标准所复现的量值之间关系的一组操作。[JJF 1001-1998, 8.11]

注：此处的术语“标准”是指“测量标准”（见 3.19），不是书面标准。

## 3.6

校准传递方案 calibration transfer protocol

传递方案 transfer protocol

使用相同类型量的较高级参考物质，对特定顺序的测量程序进行校准，用于对参考物质进行定值的过程的详细描述。

## 3.7

校准品 calibrator

校准物 calibration material

具有在校准函数中用作独立变量值的参考物质。

## 3.8

有证参考物质 certified reference material (CRM)

附有证书的参考物质，其一种或多种特性值用建立了溯源性的程序确定，使之可溯源到准确复现的表示该特性值的测量单位，每一种出证的特性值都附有给定置信水平的不确定度。[JJF 1001-1998, 8.14]

## 3.9

物质的互换性 commutability of a material

由一组旨在测量同一量的测量程序对某一物质分别进行测量时，各测量结果间可以产生相同的数字关系的能力；以及由同一测量程序测量含有该量的其它相关类型的物质时，可以获得期望的关系的能力。[ISO 15194:2002, 3.5]

## 3.10

影响量 influence quantity

非被测量但可影响测量结果的量。[JJF1001-1998, 定义 4.8]

## 3.11

国际约定校准品 international conventional calibrator

国际约定校准物 international conventional calibration material

量值不能溯源至 SI，由国际约定予以定值的校准品。

注：该量值按照预期临床用途确定。

### 3.12

国际约定参考测量程序 international conventional reference measurement procedure

得到的测量值不能溯源至 SI，但国际公认将该测量值作为某确定量的参考值的测量程序。

注：该量值按照预期临床用途确定。

### 3.13

国际测量标准 international measurement standard

国际标准 international standard

经国际协议承认的测量标准，在国际上作为对有关量的其他测量标准定值的依据 [JJF1001-1998，定义 8.2]。

### 3.14

物质系统的基质 matrix of a material system

基质 matrix

一个物质系统中除被测物之外的所有成份 [ISO 15194:2002，3.3]

基质效应 matrix effect

独立于被测物质存在的对测量和可测量数值产生影响的样品特性 [ISO 15194:2002，3.4]。

注 1：某个基质效应的明确原因即为一个影响量。

注 2：“基质效应”有时被错误地用于因分析物的变性、或加入非真实组分（代用品）以模拟分析物等缺少互换性。

### 3.15

可测量 measurable quantity

量 quantity

现象、物体或物质可定性区别和定量确定的属性。 [JJF1001-1998，3.1]

注 1：以一个名义标度表达的特性不是可测量。

注 2: 不能将“可测量”与“被测物”混淆, 见 3.22。

### 3.16

被测量 measurand

作为测量对象的特定量。[JJF1001-1998, 4.7]

注: 见 3.2 的示例。

### 3.17

测量程序 measurement procedure

进行特定测量时所用的, 根据给定的测量方法具体叙述的一组操作。

[JJF1001-1998, 4.6]

### 3.18

测量标准 measurement standard

为了定义、实现、保存或复现量的单位或一个或多个量值, 用作参考的实物量具、测量仪器、参考物质或测量系统。[JJF1001-1998, 8.1]

注 1: 为某量赋值的给定测量标准, 有时作为测量程序的参考物质, 产生一个以上类型的量值。(例如, 胆固醇参考物质也用于测量胆固醇酯, 后者水解后以胆固醇的形式被测量)。

注 2: 术语“标准”有两种含义: “测量标准”和“书面标准”。可能引起误解时会使用该术语的全称。

### 3.19

测量方法 method of measurement

进行测量时所用的, 按类别叙述的一组操作逻辑次序。[JJF1001-1998, 4.5]

注: 由于只是概括性描述, 测量方法没有以数字形式规定的性能特征。一个给定的方法可以作为一或多个测量程序的基础, 每个测量程序均带有表示其性能特征的数值。

### 3.20

计量溯源性 metrological traceability

通过一条具有规定不确定度的不间断的比较链, 使测量结果或测量标准的值能够与规定的参考标准, 通常是与国家标准或国际标准联系起来特性。

[JJF1001-1998, 8.10]

注 1: 通过校准传递方案确定的(参考)测量程序实现每一步比较。

注 2: 溯源性有几种类型。本标准使用术语“计量溯源性”。

## 3.21

计量学 metrology

关于测量的科学。[JJF1001-1998, 4.3]

注：计量学涵盖科学或技术的所有领域有关测量的理论与实践的各个方面，包括测量的不确定度。

## 3.22

测量精密度 precision of measurement

在规定条件下，相互独立的测量结果间的一致程度。[ISO3534-1:1993]

注 1：测量精密度不能给出被测量的数值，在指定目的下只能以“足够”或“不足”进行描述。

注 2：精密度的程度通常用与精密度相反的测量不精密度统计量表示，如标准差和变异系数。

注 3：给定测量程序的“精密度”可以根据特定的精密度条件进行分类。“重复性”与基本不变的条件有关，常称为“序列内精密度”和“批内精密度”。“重现性”与条件改变有关，如：时间、不同实验室、不同操作者、和不同测量系统（包括不同校准和试剂批号）下的精密度。

## 3.23

一级参考物质 primary reference material

具有最高计量特性的参考物质，由一级参考测量程序定值。

注 1：“一级校准品”的概念从属于“校准品”（见 3.7）和“一级参考物质”。

注 2：见 3.26 的注。

## 3.24

一级参考测量程序 primary reference measurement procedure

具有最高级计量特性的参考测量程序，其操作能够被充分描述和理解，可用国际单位制（SI）单位表示完整的不确定度，不必使用测量的量的测量标准为参考，结果即可接受。

注：物质的量咨询委员会（CCQM）使用术语“一级测量方法”，在本标准中，术语“一级参考测量程序”与 VIM（见 3.19 及其注）一致。VIM 中不用“决定方法”，但决定方法有时指经充分研究和评价的、具有高准确度的参考测量程序（见 3.29）。

## 3.25

一级参考标准 primary reference standard

一级标准 primary standard

具有最高的计量学特性，其值不必参考相同量的其他标准，被指定的或普遍承认的标准 [JJF1001-1998, 8.4]

注：对于参考物质来说，可以由一级参考测量程序定值。

## 3.26

产品校准品 product calibrator

预期用于制造商最终产品的校准品。

## 3.27

参考物质 reference material, RM

某材料或物质，其一种或多种特性值充分地均一和被确定，用于校准设备、评估测量程序、或为其它物质定值。[JJF1001-1998, 8.13]

注 2：词“均一”指肉眼可见的物质的物理均一性，不是分析物分子间的微观不均一性。

## 3.28

参考测量程序 reference measurement procedure

经过充分研究的测量程序，其所产生的值具有与其预期用途相称的测量不确定度，尤其用于评价测量同一量的其他测量程序的正确度和确定参考物质的特征。[ISO 15193:2002, 3.7]

## 3.29

二级测量标准 secondary measurement standard

二级标准 secondary standard

通过与相同量的一级标准比较标准 [JJF 1001-1998, 8.5]。

## 3.30

量的真值 true value of a quantity

与给定特定量定义一致的值。[JJF 1001-1998, 3.19]

注 1：是由完善的测量所获得的值。

注 2：真值按其本性是不可确定的。

注 3：与给定的特定量定义一致的值不一定只有一个。

注 4：“给定的特定量的定义”可能需要包括应用的测量程序，因此真值可能依赖于特

定的测量过程。

### 3.31

正确度控制品 trueness control material

用于评价测量系统测量偏倚的参考物质。

### 3.32

测量正确度 trueness of measurement

大批测量结果的均值与真值的一致程度。

注 1: 定义引自 ISO3534-1: 1993, 3.12 原为“...测量结果和公认参考值”, 这一参考值可以是理论值(真值)、定值、公认值或是程序确定的值。

注 2: 关于“真值”, 见 3.31 注 2。

注 3: “测量正确度”不能用被测量的数字值表示, 只能以程度(如足够, 不足等)表示。

注 4: 正确度的程度通常用与正确度相反的统计量“偏倚”表示, 是测量结果的期望值与被测量的真值之差。

### 3.33

测量不确定度 uncertainty of measurement

表征合理赋予被测量之值的分散性, 与测量结果相联系的参数。[JJF 1001-1998, 5.9]

注 1: 此参数可以是标准差或其倍数, 或具有规定置信水平的区间的半宽度。

注 2 不确定度的组成可以通过对实验结果的统计分布进行估计(A类), 或是通过基于经验或其它信息推测的概率分布来评估(B类)(见[10])。不确定度的所有组分都用标准不确定度表示, 最后合并为一。

### 3.34

确认 validation

通过提供客观证据对特定的预期用途或应用要求已得到满足的认定。[GB/T 19000-2000/ ISO 9000:2000, 3.8.5]

### 3.35

验证 verification

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。[GB/T 19000-2000/ ISO

9000:2000, 3.8.4 ]

### 3.36

工作测量标准 working measurement standard

工作标准 working standard

用于日常校准或核查实物量具、测量仪器或参考物质的标准。[JJF 1001-1998, 8.7]

## 4 计量溯源性链和校准等级

### 4.1 原理

4.1.1 在计量溯源性链建立之前,应根据测量结果在医学决定中的预期用途定义可测量的量(被测量)。定义细节应酌情包括以下方面:

a) 量在特定医学决定中的预期用途[如血浆绒毛膜促性腺激素(hCG)作为肿瘤标记物或对妊娠检出和监控]。

b) 以有关国际科学组织(如IFCC, ICSH)和(或)制造商定义的量,确定的生物样品系统(如人血清)和任何有关组分(如钠离子)。

c) 由国际计量大会(CGPM)、ISO、WHO、国际科学组织和(或)制造商定义量的类型(如“物质质量的浓度”)。

d) 尽可能,使用由CGPM、WHO、国际科学组织和(或)制造商定义的计量单位(如mmol/L)。

4.1.2 计量溯源性的目的,应是使经校准的常规测量程序所得的结果,表示为按现有校准等级最高水平所得值的方式。。应在开始进行最终测量前建立计量溯源性链,并以校准等级下降的相反方向,即从计量最高参考到最终用户结果进行描述(见图1)。

4.1.3 校准等级的每一水平应是一个测量程序或测量标准,测量标准指测量系统或作为校准品功能的参考物质。

4.1.4 给定的有定值的测量标准,应通过传递方案中指定的测量程序,校准下一级较低水平的测量标准。

注:需要多个校准品进行校准时,这些校准品可以来源不同,也可以用一个测量标准制备,如通过稀释。

4.1.5 在给定水平为某测量标准所赋的值应带有测量不确定度,此不确定度应包

括所有较高水平校准等级的测量标准和测量程序连续传递的不确定度分量。

注：应按GUM估计选定的不确定度(见第6章)。

4.1.6 为保证计量溯源性链的有效性，各水平上的量应相同。所描述的常规程序和较高计量水平的参考测量程序的分析特异性，以及校准品的稳定性和互换性应是已知的或经过论证的。这些内容应在制造商的技术文件中予以说明。

4.1.7 制造商对计量溯源性链的说明应始于制造商产品校准品的值，止于制造商所使用的计量上最高参考，此参考的不确定度应包括所有更高计量水平的综合不确定度。

## 4.2 结构和命名

4.2.1 因实际计量溯源性链的结构依赖于计量上的可能性，所以对溯源性链中各要素的说明应包括术语定义及有关测量系统和参考物质的计量学性质的说明。

注1：VIM定义的一系列测量标准是基于物理量校准等级的需要。如长度、时间、温度、压力、电位差（电压）、体积和吸光度，包括：

- 一级测量标准
- 二级测量标准
- 参考测量标准
- 工作测量标准

注2：出于实用目的，尤其对于化学量，应当区分按照测量程序操作的测量系统的校准等级的要素，与用于校准测量系统的要素。后者称为校准物或校准品。在化学测量中，“参考物质”包括“校准品”和“正确度控制物质”。

4.2.2 在提供计量上可溯源至SI的给定校准等级中，下列概念应相应予以证实（见图1），也见4.2.3和4.2.4：

a) 测量的SI制单位，无论是基本单位或导出单位，应尽可能在计量上可追溯至SI制单位，包括基本和导出单位，例如：摩尔、千克、摩尔/立方米（=毫摩尔/升）、克/千克（=10<sup>-3</sup>）。

b) 一级参考测量程序的测量原理应以证实了其分析特异性、可提供计量上可追溯至测量的SI制单位、不使用相同量的校准品为参考、具有很低的测量不确定度等为依据。

注1：国际计量委员会(CIPM)在1994年成立了物质的量咨询委员会(CCQM)，临时确认以下测量原理可能会作为一级参考测量程序：同位素稀释/质谱(ID/MS)、库仑法、重量法、滴

定法，用于重量摩尔渗透浓度测定的冰点降低测量等。

注2：一级参考测量程序一般由国际或国家计量机构或国际科学组织批准，不应发展国家一级参考测量程序。应在计量机构、或经权威认可机构认可的实验室为测量程序的校准实验室内进行测量。

注3：在一定时间内为一级校准品某给定类型的量定值时，可以有一个以上的一级参考测量程序（用两个这样的程序对指定被测量得到的值间不应有显著性差异，均在规定的扩展不确定度内）定值。

c) 一级校准品是具有最小测量不确定度的测量单位的实物体现。一级校准品应直接用一级参考测量程序定值，或用适当的分析方法确定测定物质杂质后间接定值。一级校准品一般是高纯度的、物理化学性质明确的分析物，经过稳定性和组成完整性检验，并附有证书（有证参考物质 CRM）。

注4：一级校准品的认证通常在具有最高计量学能力的实验室内进行，如国际或国家计量机构。

d) 二级参考测量程序应由一或多个一级校准品校准的测量系统。

注5：应由国家计量机构、或经权威认可机构认可的参考测量实验室内建立二级参考测量程序。

注6：二级参考测量程序的测量原理可以不同于一级参考测量程序。

e) 二级校准品应由一或多个二级参考测量程序为之定值，通常附有证书。

注7：二级校准品通常将测量单位从国家计量机构传递至经认可的校准实验室和制造商的校准中心。

注8：二级校准品可以是具有基质的物质，使其类似于终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

f) 制造商选定测量程序应由一或多个现有的一级或二级校准品校准的测量系统。

注9：制造商选定测量程序可以是二级参考测量程序。

g) 制造商工作校准品应由一或多个制造商选定测量程序定值定值。此校准品有时称为“制造商主校准品”（或内部校准品），应证明该校准物质在制造商选定测量程序及被校准的测量程序间有互换性。

注10：制造商工作校准品可以是具有基质的物质，使其类似于最终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

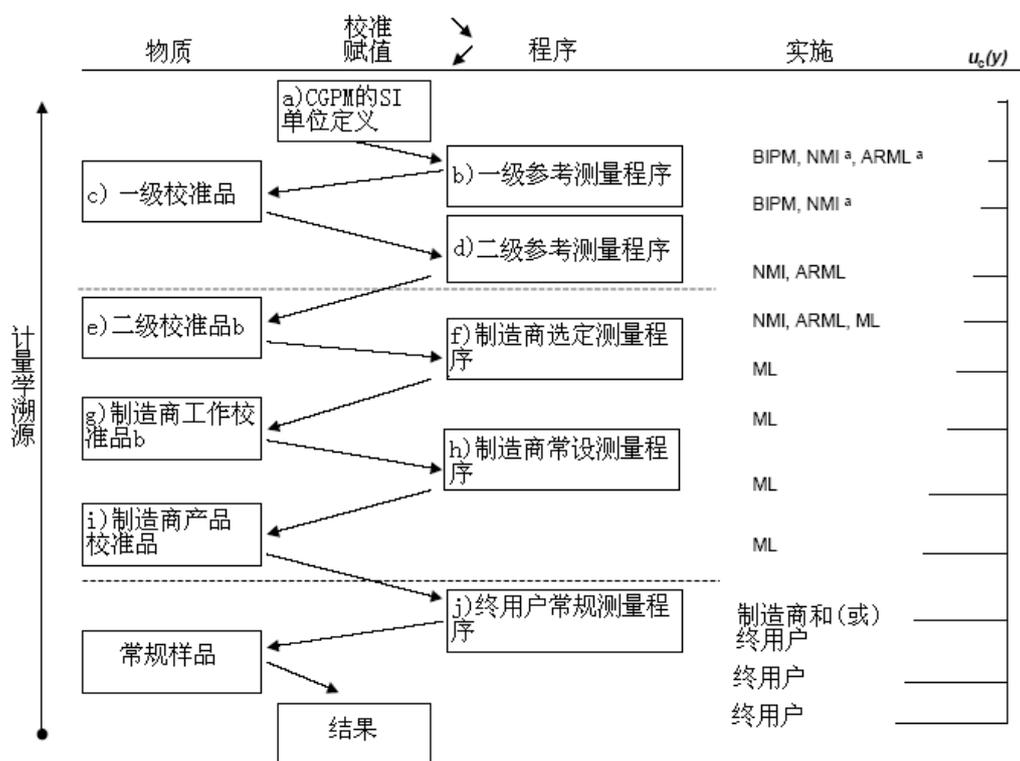
h) 制造商常设测量程序应是由一或多个制造商工作校准品或更高类型的校准品校准、并已验证了分析特异性的测量程序。

注 11: 制造商常设测量程序的测量分析原理和方法可与常规测量程序相同。若希望具有较低的测量不确定度, 应通过如大量重复测量和严格的控制系统来实现。

i) 制造商产品校准品应由制造商常设测量程序为之定值, 用于最终用户常规测量程序的校准。

注 12: 制造商产品校准品可以是具有基质的物质, 使其相似于最终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

j) 最终用户常规测量程序应是由一个或多个制造商的产品校准品进行校准确定的测量系统, 常由制造商提供。



缩写: ARML 认可参考测量实验室 (可以是独立实验室或制造商实验室); BIPM 国际计量局; CGPM 国际计量大会; ML 制造商实验室; NMI 国家计量机构。

符号  $u_c(y)$  为测量的合成标准不确定度。

最右侧  $u_c(y)$  下的各水平短线不代表刻度。

详细概念参见 4.2.2a) j)。

制造商的计量溯源性责任从产品校准品的定值，到二级校准品或二级参考测量程序（这部分用两条虚线隔开）。制造商还应负责指导使用。

正确度控制物质的计量溯源性也相应使用上述校准等级，此时应将 j) 项替换为“制造商产品正确度控制物质”。

注 1：根据测量程序和校准品的可用性，计量溯源性链从用户常规测量程序（j）起向上，到可以使用的水平处为止。

注 2：尚无一级或二级校准品的条件下，最高计量特性的校准品最好为国际约定校准品。

注 3：尚无一级或二级参考测量程序的条件下，最高水平的测量程序最好为国际约定参考测量程序。

注 4：完整的校准等级可以按需求减少，省略连续等级中偶数项，但必须保留 a)、b)、和 i) 项，仍然可以提供计量上可追溯至 SI。

a 经国际科学/医学组织认可，如 IFCC 和 WHO。

b 此校准品可以是具有基质的物质，使其相似于最终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

#### 图1 完整校准等级和计量上溯源至 SI 单位（见 4.2.2）

4.2.3 当校准等级中一对连续的水平被省略时（校准品和测量程序，或相反），不确定度会降低。原则上，如制造商声明其产品校准品定值在计量上可溯源至 SI 单位，则 4.2.2 a)、b) 和 i) 应是必不可少的。

4.2.4 尚无第 4.2.2 点中叙述的校准等级的较高水平时，应规定最高计量质量的测量程序或校准品（见 5.3 至 5.6）。某些情况下即是制造商工作校准品（见 4.2.2 g) 或制造商常设测量程序。

4.2.5 除了在 4.2.2. c)、e)、g) 和 i) 中的校准品要求外，对给定的校准品，还应进一步依据下列的信息明确特性：

- a) 公认水平（如国际级、区域级或国家级）；
- b) 发布权威机构（如 WHO、BCR、IRMM、NIST）<sup>3)</sup>；
- c) 证书情况（有证、无证）；
- d) 材料来源（如无机的、人或动物的、植物的、或微生物的等）；
- e) 制备（如合成的、天然的或重组的）；

- f) 分析物的分子形式或替代物（如氨基酸的空间异构体，或用甘油替代甘油酯）；
- g) 基质（如缓冲的牛白蛋白溶液）；
- h) 聚集状态（气体、液体、固体）；
- i) 物相（溶液、混悬液、冻干品）；
- j) 预期用途。

4.2.6 对于可测量的量值在计量上不能溯源到 SI 的，不会有一级参考测量程序或一级校准品。其最高水平的测量程序或校准品，若可行，应是经国际计量机构或国际科学组织认可的国际约定参考测量程序（见 3.12）或国际约定校准物质（见 3.11）。若可行，这些程序和物质应由提供计量上可溯源至国际水平的计量机构或经认可的参考测量实验室来实施。

注 1：各种传递方案参见 5.3-5.5。

注 2：不能溯源至 SI 的参考测量系统，有必要建立国际约定，以避免不同国家或地区的参考测量系统提供不同的计量追溯链，使患者样品测量结果不一，因而妨碍跨时空的可比性。

注 3：WHO 生物标准化专家委员会（ECBS）建立了国际生物参考物质，称为“国际标准（IS）”[以前称“国际参考制品（IRP）”]，用于生物和免疫分析程序（见附录 A，WHO）。对于第一批这样的物质，根据其特定的生物学活性，人为地规定该物质的量定义为“国际单位”。以后各批制品由各实验室的协作测量，以原有物质校准结果。各批依次被称为“第一批 IS”、“第二批 IS”等。这类参考物质尽管是高度纯化的，但是定值和使用的生物测量程序有关，都不能在计量上溯源至 SI，所以这类物质不能称为一级参考物质（见 3.24）。

注 4：国际约定的校准物质（如 WHO 国际标准），在研发时已经对临床应用关联的量有明确的定义、物质定值具有的不确定度在校准常规测量系统时属可接受的前提下，可以作为校准品。有些 WHO 国际标准原先以其生物活性作为体内测量程序的校准品，（尤其为药物监视目的）。这类物质用于体外免疫测量程序的校准可能会存在一些问题（见 4.3）。

注 5：测量程序提供的结果不能在计量上追溯至 SI 的，仍然需要仪器设备的可追溯性，涉及的如体积、时间、质量、压力等。

### 4.3 建立计量溯源性需考虑的问题

#### 4.3.1 建立计量溯源性应考虑到下列易出现的问题：

a) 人样品中分析物定义不充分。

b) 在实现物质的量的单位摩尔 (mole) 时的技术问题, 即难以获取指定化学化合物的超纯物质。

c) 校准品中分析物的非均一性 (异构体、衍生物), 难以阐明其物理-化学性质, 如酶、抗体、糖蛋白等情况。

d) 测量程序对给定校准品中的分析物有不同的特异性和选择性。

注 1: 此问题涉及给定校准等级中的所有测量程序, 包括常规测量程序, 以及用同一制造商产品校准品校准的一组两个或多个常规测量程序; 此问题可致校准品的互换性无效。

注 2: 此问题是免疫分析程序中的典型问题, 不同程序中所用的抗体可能对被测抗原表型的反应活性不同, 或作为试剂的抗原可能对被测抗体的反应活性不同。

e) 测量的各人体样品中分析物和校准品分析物间有微小不均一性, 如用白蛋白溶液校准双缩脲反应测量血清中的 (总) 蛋白浓度; 免疫化学测量血清铁蛋白浓度时, 因分析物的微小不均一性, 不同的多克隆抗体对各个异构体的识别程度不同。

f) 人样品基质与校准品基质不同。

g) 校准品具有不适宜的“替代分析物”。

h) 因变性, 使样品测量时包括经物理或化学修饰过的分析物, 见 ISO 指南 35:1989, 9.3.1。

4.3.2 如用天然人样品组作为二级校准品 (见 4.2.2 e) (或作为制造商工作校准品, 见 4.2.2g), 通过分析物和基质的相应组成来保证在分析物水平处的互换性, 则这些样品组应覆盖实际测量区间。

注 1: 若需要增加或减少样品中的分析物, 需确认处理过样品的互换性。

应使用较高水平的测量程序为每个样品定值和确定不确定度。这组人样品应用于校准制造商选定测量程序 (见 4.2.2 f) (或制造商常设测量程序 (见 4.2.2 h)), 后者用于制造商工作校准品 (见 4.2.2 g) (或制造商产品校准品 (见 4.2.2 i)) 的定值。

将人样品组用作二级校准品 (4.2.2 e) 校准制造商选定测量程序 (4.2.2 f)、制造商工作校准品 (4.2.2 g) 时, 为确保计量上的溯源性, 应另外选择更高水

平的测量程序（即用于为人样品组定值的测量程序）进行测量。这些测量的结果应记录在与产品相关的技术文件中。

注 2：这些测量结果有助于评价制造商选定测量程序的分析特异性，能够评估工作校准品的互换性。

注 3：制造商工作校准品（见 4.2.2 g）可以是指定的一批有代表性的产品校准品（或正确度控制品），在这种情况下，只有这一批指定的工作校准品需要用更高水平的测量程序直接测量。

当人样品组用作工作校准品（4.2.2 g）校准制造标准测量程序（4.2.2 h）时，产品校准品（4.2.2 i）[或正确度控制物质]应另外用选定的更高水平的测量程序（即用于为这组人样品定值/定值的测量程序）进行测量，以保证计量溯源性。这些测量的结果应包括在与产品相关的技术文件中。

注 4：当成批产品校准品(或正确度控制物质)按照稳定的配方和制备过程成功生产，显示了批间均一性和稳定性时，只需对一批有代表性的产品校准品（或正确度控制物质）用选定的较高水平测量程序进行被测量值的直接测量。以后批次的产品校准品[或正确度控制物质]，可以根据以往的经验估计其用较高水平测量程序所测量的被测量的值。对这批有代表性的产品校准品(或正确度控制品)在计量上可追溯至较高级校准品程序的说明也适用于以后的连续批次。

不应用同一人样品组来确认相关校准品（见7.2）的互换性和其定值计量的溯源性。

#### 4.4 参考物质的功能

4.4.1 校准品（见3.7）应具有定值和已知的测量不确定度，其目的应是校准某一测量系统，从而建立此系统测量结果的计量溯源性。

4.4.2 用于评估测量偏倚的正确度控制品（见3.32）的定值应具有在计量学上可溯源到更高计量学水平的测量程序或校准品。定值应有已知的、不超过产品校准品的测量不确定度。

4.4.3 给定的参考物质在一个给定的测量系统中只能用作校准品或控制物质，不能兼用。

### 5 校准传递方案

#### 5.1 可获得性和结构

用已有的参考物质和参考测量程序，从较高计量等级到某一给定参考物质，为某给定量定值时，应制定一个校准传递方案。对校准传递方案的叙述应包括以下内容：

- a) 选择参考物质，包括它们的稳定性和互换性的依据；
- b) 选择测量程序，包括仪器设备的依据；
- c) 相应的统计学方法；
- d) 评估基质效应和被修饰过分析物。

注1：体外诊断医疗器械制造商和用户常遇到的问题是可用的参考物质有限，这些参考物质，无论被鉴定有证与否，对于某一给定测量系统，需说明其分析物和基质是否相似于常规的人样品（血液、血浆、血清、尿液等）内的分析物和基质状态（见4.3）。此外，很多被测量没有参考测量程序。

注2：如果某一给定校准等级水平上现有的参考物质缺乏互换性，可使用一组覆盖整个测量区间的人样品。

注3：在给定情况下，计量水平的最终选择有赖于最终结果可接受的测量不确定度、测量程序和校准品的可获得性、技术和经济情况。这些因素激发了以国际承认和计量上可溯源至SI为趋势的动态反馈。

注4：在4.2.2和图1所列和概括的叙述，为完整的测量程序和校准品系列中选出的校准传递方案和校准等级的典型例子，可参见5.2到5.6、和图2到图6。

## 5.2 具有一级参考测量程序和一级校准品、能在计量上溯源到SI的情况

原则上，校准等级按如下所述（见图2），适用的分析物的可测量的量如：电解质、代谢物、葡萄糖、胆固醇、甾体激素、及某些甲状腺激素和药物等。

### — 一级参考测量程序（见4.2.2 b）

例1：重量法结合化学方法杂质分析测量血浆可的松。

### — 一级校准品（见4.2.2 c）

例2：国家标准技术研究所的胆固醇SRM911b（NIST, Gaithersburg, MD, US），质量分数  $0.998 \pm 0.001$ ，“在检定过程中，对此SRM物质进行多种分析实验，经科学判断和评估出纯度和估计的不确定度，给出的不确定度约为检定值标准差的两倍。”（扩展不确定度为0.001，包含因子 $k=2$ ，置信水平约0.95）。

### — 二级参考测量程序（见4.2.2 d）

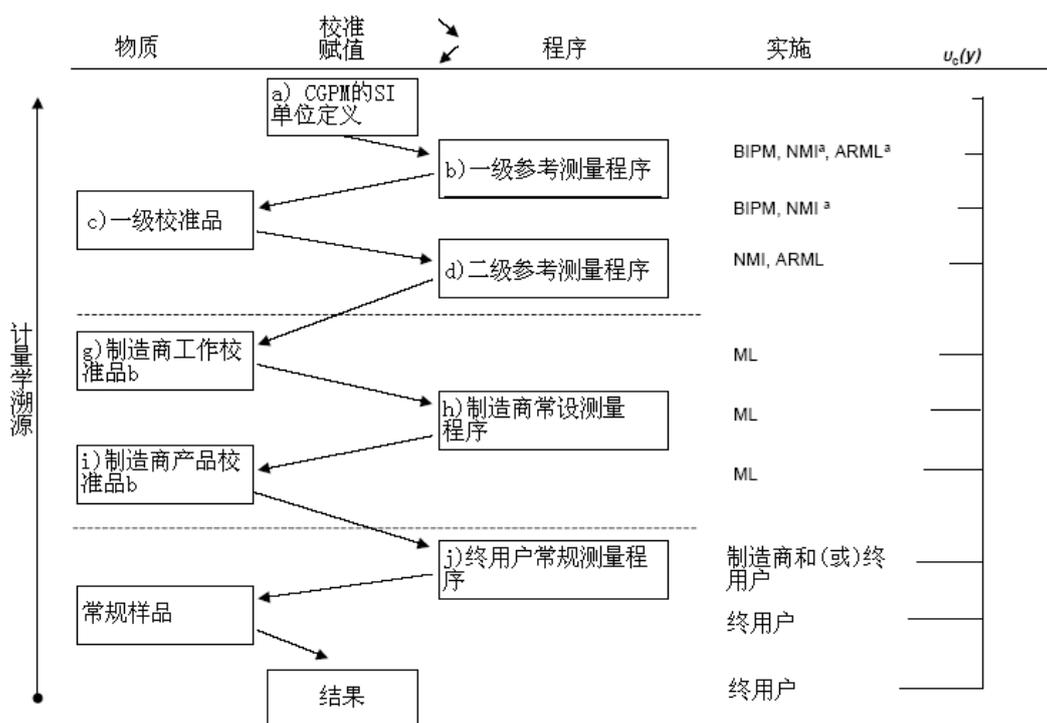
例3：同位素稀释气相色谱质谱法（ID-GC/MS）测量血浆可的松浓度。

— 制造商工作校准品（见4.2.2g），由制造商确定，用以下两种方法之一赋值：

- a) 称量，即称取一级校准品形式的被测物和称取基质，或
- b) 测量，即用一级或二级参考测量程序

— 制造商常设测量程序（见4.2.2h）

— 制造商产品校准品（见4.2.2i）



a 经国际科学/医学组织认可，如 IFCC 和 WHO。

b 此校准品可以是具有基质的物质，使其相似于终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

图2 选择的校准等级和计量上可溯源至 SI（见 5.2 和图 1）

5.3 有国际约定参考测量程序（非一级）和国际约定校准品，不能在计量上溯源至SI的情况

原则上，校准等级应如下所述（见图3），适用于含有如血红蛋白A1。这类成分的量。

— 国际约定参考测量程序（见4.2.6）

例1: 候选高效液相色谱质谱法（HPLC/MS）法测量血红蛋白中血红蛋白A1。的物质的量分数[13]

— 国际约定校准品（见4.2.6）

例2：分光光度法测量血液中血红蛋白(Fe)氰化衍生物，以欧共体标准局（EU-BCR）的牛红细胞溶血液氰化血红蛋白[Hi(Fe)CN]参考物质CRM 522校准，物质的量浓度[Hi(Fe)CN]为  $(49.61 \pm 0.08) \mu\text{mol/L}$ ，扩展不确定度为0.95置信区间的半宽度。

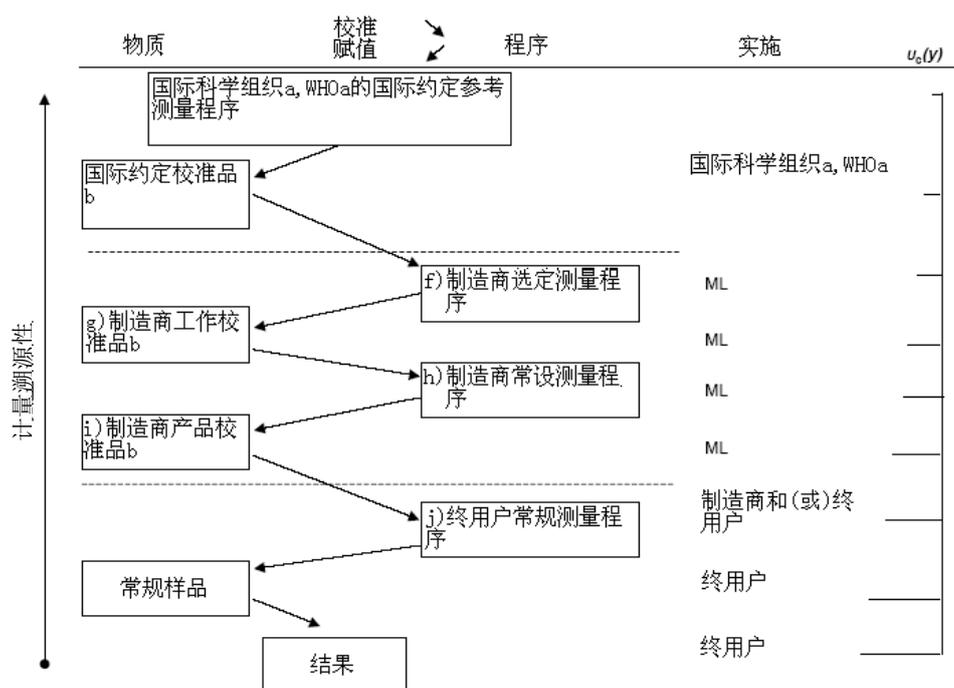
— 制造商选定测量程序（见4.2.2.f）

— 制造商工作校准品（见4.2.2g），由制造商确定，并以下列两种方法之一定值：

- a) 称量，即称取国际校准品形式的被测物和称取基质，或
- b) 测量，即用制造商选定参考测量程序

— 制造商常设测量程序（见4.2.2 h）

— 制造商产品校准品（见4.2.2 i）



a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。

b 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

图3 校准等级和计量上溯源至国际约定参考测量程序和国际约定校准品（见5.3和图1）

5.4 具有国际约定参考测量程序（非一级），无国际约定校准品，不能在计量上

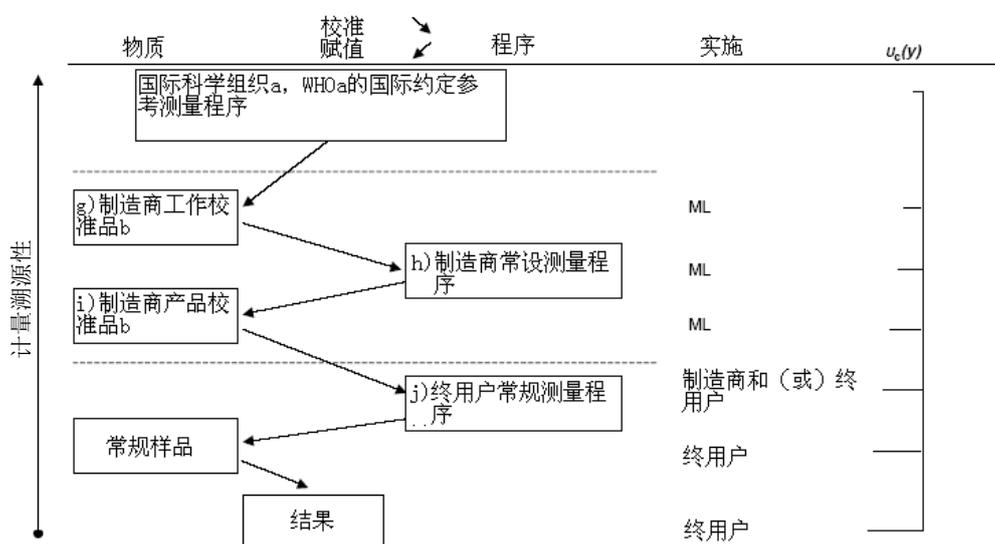
## 溯源至 SI 的情况

原则上校准等级应如下所述（见图4），它适用于如HDL-胆固醇、血细胞和某些凝血因子这类组分的量。

- 国际约定参考测量程序（见4.2.6）

例：国际血液学标准化委员会（ICSH）提出的测量人血液红细胞和白细胞数量浓度的测量程序（Clin Lab Haemat 1994；16:131-8）

- 制造商工作校准品（见4.2.2.g），由国际参考测量程序定值
- 制造商常设测量程序（见4.2.2.h）
- 制造商产品校准品（见4.2.2.i）



a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。

b 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

**图4 校准等级和无国际约定校准品、向非一级国际约定参考测量程序的计量学溯源（见 5.4 和图 1）**

5.5 具有国际约定校准品（非一级），但无国际约定参考测量程序，不能在计量上溯源至 SI 单位的情况

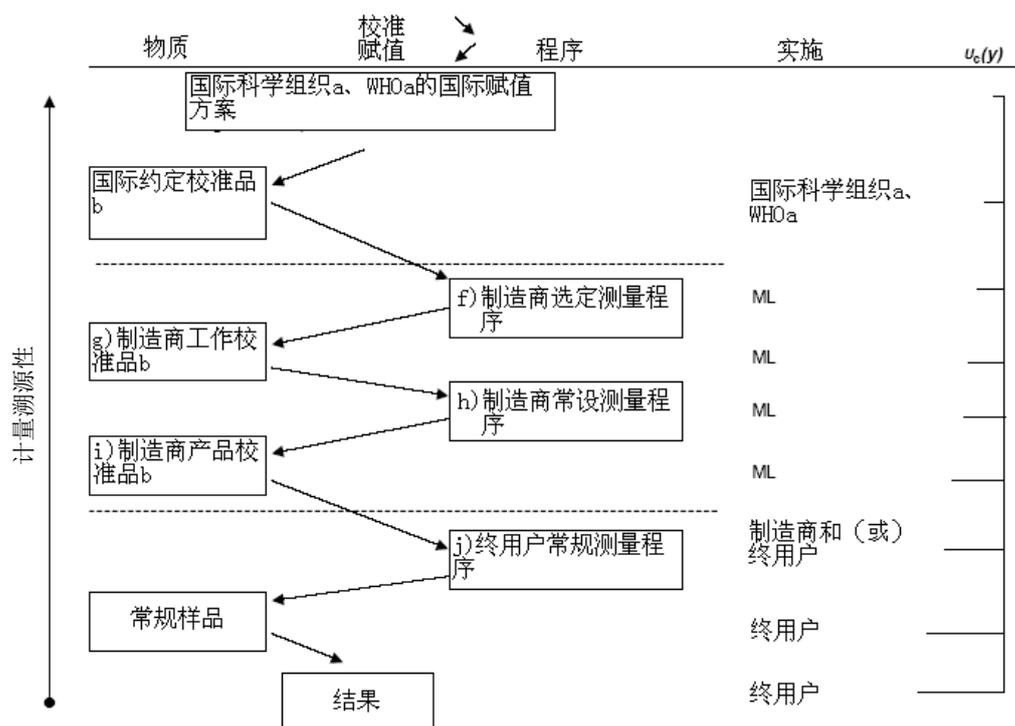
原则上此种情况的校准等级应如下所述（见图 5），它适用于象如 B 型肝炎表面抗原（ad 亚型）和绒毛膜促性腺激素及其抗体这类组分的量

— 国际约定校准品，用国际公认方法（见 4.2.6）定值，其单位有时是规定的非 SI 单位（如 WHO 国际单位）（WHO 技术报告系列 1969~1997，生物标准化专

家委员会年会报告；和 WHO 传染病记录周报 1997~1999)。

注：定值需附有不确定度。

- 制造商选定测量程序（见 4.2.2.f）
- 制造商产品校准品（见 4.2.2.g），按照 5.3 确定和制备
- 制造商常设测量程序（见 4.2.2.h）
- 制造商产品校准品（见 4.2.2.i）



a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。

b 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

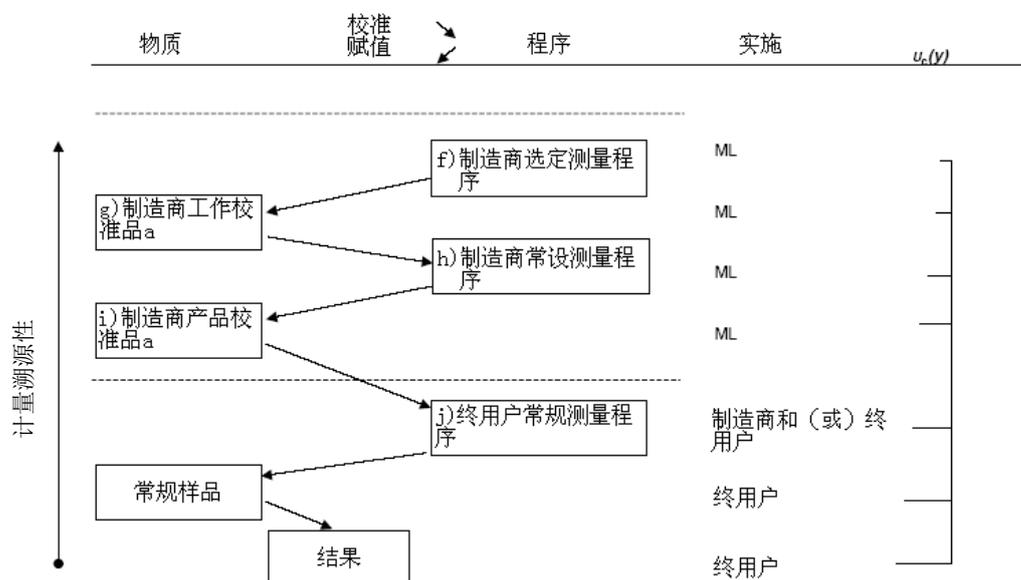
图5 校准等级和计量上可追溯至国际约定校准品，但是非一级；没有国际约定参考测量程序（见 5.5 和图 1）

5.6 具有制造商选定测量过程，但既无国际约定参考测量程序，也无国际约定校准品，不能在计量上溯源到 SI 的情况

原则上此种情况下的校准等级应如下所述（见图 6），它适用于象纤维蛋白降解产物（D-二聚体）、肿瘤标记物如癌抗原 125（CA125）、衣原体抗体等分析物的量：

- 制造商选定测量程序（见 4.2.2.f）

- 制造商工作校准品（见 4.2.2.2.g）
- 制造商常设测量程序（见 4.2.2.2.h），有时同制造商选定测量程序
- 制造商产品校准品（见 4.2.2.2.i）



a 此校准品可以是替代的参考物质或人样品。

图6 校准等级和计量上可溯源至制造商选定测量程序，但是非一级程序（见 5.6 和图 1）

## 5.7 正确度控制品

### 5.7.1 正确度控制品应满足以下要求：

a) 基质应相似于控制下的测量程序测量的样品；

注 1：这和要求具有计量上为较高水平的校准品相反，校准品可以是高纯度组分，常处于单一的基质中。

b) 有定值，且其测量不确定度和用途适应。

注 2：原则上，须使用正确度控制物质验证测量正确度；因此，为正确度控制物质定值的传递方案应相似于校准品定值的传递方案。

5.7.2 根据正确度控制物质的用途，应使用为相应产品校准品定值时给定等级或更高水平的定值方案。

## 6 测量不确定度表达

和参考物质有关的每个可测量的量的定值，应用适当的术语表达测量不确定

度。

注：应遵循“测量不确定度表达指南”中的原则。需说明代表参考物质特性的可测量的定值  $y$  及其扩展不确定度  $U$ （或合成标准不确定度  $u_c(y)$ ），至少需包括以下信息：

（ $y$  的数字值  $\pm U$  的数字值）单位

其中， $U = u_c(y) \times k$ ，包含因子  $k=2$ ，置信水平约 95%。

## 7 计量上可溯源校准的确认

7.1 计量上可溯源校准应具备以下条件：

a) 参考测量程序和常规测量程序所测的量相同；

b) 所有有关的人样品具有相同的常规程序测量结果与较高等级测量程序测量结果间的数学关系。

c) 用参考程序和常规程序测量某一给定校准品的被测量时所得测量结果的数学关系，与用这些程序测量常规人样品时测量结果的数学关系一致。这一特点被定义为参考物质的互换性（见3.9）。

注1常规测量程序，如体外诊断医疗器械的测量程序中应用计量上可溯源校准品的目的，是为了使被测量的测量结果与用这些校准品可溯源的参考测量程序测量这些相同样品所得结果的接近程度达到要求。因此，经校准的常规测量程序给出的结果的正确度，若可行，应来自参考测量程序。

注2 当条件a)、 b)和c)不能应用时，用定值的制造商产品校准品不能保证常规结果在计量上可溯源至参考测量程序。

7.2 制造商应使用参考测量程序（见4.2.2.b或d）和常规测量程序（见4.2.2.j）二者，同时测量制造商工作校准品和一组相关的人样品，评估工作校准品（见4.2.2.g）的互换性。

如果参考测量程序的结果 $x$ 和常规测量程序的结果 $y$ 的数学关系，对人样品和制造商工作校准品无明显差别，则可以证明校准品的互换性。

注：如果点（ $x$ ，  $y$ ）在回归线上线下的分布，和/或其偏倚属不可接受，其原因可能是两种测量程序的分析特异性不同。

7.3 对准备由常规测量程序测量的某类型实际样品，应使用参考程序和经校准的常规程序同时测量，将结果作比较，以证实制造商产品校准品的互换性。

注1：对于进一步分装的或后续生产的批次，如果产品校准品各部分间的均一性和稳定

性得到足够的证明，可以在最初进行全面验证后，减少对后续部分的验证。

样品应是可信与真实的、最好来自各个单一供体的，未配制混合过的人样品，它们的值应尽可能分布于被测量特定的测量区间的整个范围。

注2：只有处理过的样品与实际样品相似，才允许配制或混合。

7.4 应对每个样品用参考和校准的常规程序进行重复测量。为达到计量溯源性，常规程序的结果应与参考程序的结果相关，如一定可能性下线性回归的斜率为1、截距为零。

注：如果用线性回归，需说明观察到的斜率值及其不确定度。

希望斜率为1，但斜率和1的离散如在量值给定区间内仍属可容许。在具体情况下，容许限（不同于测量不确定度）依赖于测量方法的成熟程度和测量结果的医学应用。

应说明观察到的截距值。若截距和0的差异在一定概率下是显著的，但仍然被考虑接受的，应说明理由。如果引入修正，应在需要时提供修正根据及使用方法。如果修正的不确定度有显著意义，则制造商产品校准品定值的不确定度应相应增大。常规测量程序坐标轴上明显不同于0的截距可能提示两种测量程序的分析特异性不同，使计量溯源性无效。

可以根据样品数和两种测量程序各自的不确定度，在一定概率下由回归线估计比较的预计变异（预测限）。大于此限的变异提示方法间关系中存在非典型的样品依赖性变异，无法确认使某些特殊样品常规结果的计量溯源性。也可以由制造商给出参考和校准的常规程序结果间允许的最大相对变异。变异低于和等于这一限度，应说明有恒定的可接受程序间关系。

7.5 如果使用人样品组作为制造商产品校准品定值过程的一部分，这组人样品不应再用于确认计量溯源性。

## 8 体外诊断医疗器械使用说明中应给出的计量溯源性信息

EN 375:2001（特别是 5.16）适用。用户需要、制造商也具备时，制造商应向专业用户提供校准品和正确度控制物质定值的不确定度。

还应提供产品校准品互换性资料，说明为产品校准品定值的测量程序和使用该校准品的常规测量程序的互换性。

注：产品技术文件中应详细说明产品校准品的传递程序。

## 参考文献

- [1] EN 12286, In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in samples of biological origin-Presentation of reference measurement procedures.
- [2] EN 12287:1999, In vitro diagnostic medical devices- Measurement of quantities in samples of biological origin-Description of reference materials.
- [3] prEN ISO 18153, In vitro diagnostic medical devices- Measurement of quantities in samples of biological origin-Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials (ISO/FDIS 18153).
- [4] ENV 1614:1995, Health care informatics-Structure for nomenclature, classification, and coding of properties in clinical laboratory sciences.
- [5] EN ISO 9000:2000, Quality management systems-Fundamentals and vocabulary (ISO 9000:2000).
- [6] ISO 3534-1:1993, Statistics- vocabulary and symbols-Part 1. Probability and general statistical terms.
- [7] ISO 5725-1:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results-Part 1: General principals and definitions.
- [8] ISO/REMCO 181:1989, Hierarchy and traceability of certified reference materials.
- [9] ISO Guide 33:1989, uses of certified reference materials.
- [10] ISO Guide 30:1992, Terms and definition used in connection with reference materials.
- [11] ISO Guide 32:1997, Calibration in analytical chemistry and use of certified reference materials.
- [12] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1996; 307-10.
- [13] Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard methods in misleading. *Lancet* 1995; 1085-7.
- [14] Buettner J. Reference methods as a basis for accurate measuring systems. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29:223-35.
- [15] Dybkaer R. Reference materials-A main element in a coherent reference measurement system. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29:241-6.
- [16] Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices, OJ, 1998, No L 331.
- [17] Eurachem, CITAC. Quantifying uncertainty in analytical measurement. 2nd edit. 2000:ii+120pp.
- [18] European cooperation for Accreditation of Laboratories. traceability of measuring and test equipment to national standards. EAL-G12. 1st ed. 1995-11.
- [19] European Diagnostic Manufacturers Association. General Aspects of medical and metrological traceability in Laboratory Medicine. Position paper. 2001-03-14, 8pp.
- [20] Gramlich JW, Machlan LA, Brlic KA, Kelly WR. Thermal ionization isotope dilution mass spectrometry as a definitive method for the determination of

- potassium in serum. *Clin Chem* 1982; 28:1309-13.
- [21] Guide to the expression of uncertainty in measurement, 1st edit., ISO, Geneva, 1993.
- [22] Hyltoft Petersen P, Stockl D, Blaabjerg O, Pedersen B, Birkemose E, Thienpont L, et al. Graphical interpretation of analytical data from comparison of a field method with a reference method by use of difference plots. *Clin Chem* 1997; 43:2039-46.
- [23] King B. Metrology in chemistry. Current activities and future requirements in Europe. Brussels: European Commission, DGXII/C/4, 1998-11:31pp.
- [24] Kobold U, Jeppsson JO, Dulffer T, Finke A, Hoelzel W, Miedema K. Candidate reference methods for HbA1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 1997; 43:1944-51.
- [25] Kose V. Dissemination of units in Europe. Traceability and its assurance in a national and regional context. *Metrologia* 1994/95;31:457-66.
- [26] National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Terminology and definition for use in NCCLS Documents, Approved Standards; NRSCL8-A. 1998-11.
- [27] National Institute of Standards and Technology. (Taylor BN, Kuyatt CE) Guidelines for evaluating and expressing the uncertainty of NIST measurement results. NIST Technical Note 1297. Washington: US Department of Commerce. 1994.
- [28] Quinn TJ. Base units of the System International d'Unites, their accuracy, dissemination and international traceability. *Metrologia* 1994/95; 31:515-27.
- [29] Quinn TJ. Primary methods of measurement and primary standards. *Metrologia* 1997;34:61-5.
- [30] Ricos C, Juvany R, Jimenez CV, Perich C, Minchinela J, Hernandez A, et al. Procedure for studying commutability validated by biological variation. *Clin Chim Acta* 1997; 268:73-83.
- [31] Rigg JC, Brown SS, Dybker R, Olesen H. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences (IUPAC/IFCC Recommendations 1995). Oxford: Blackwell Science Ltd. 1995:xi+290.
- [32] Stokel D, Franzini C, Kratochvila J, Middle J, Ricos C, Siekmann L, Thienpont LM. Analytical specifications of reference methods. Compilation and critical discussion (from the members of the European EQA-organizers Working Group B) [Review]. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:319-37.
- [33] Velapoldi RA, Paule RC, Schaffer R, Mandel J, Machlan LA, Gramlich JW. A reference method for the determination of potassium in serum (special publication 260-60) Gaithersburg: National Bureau of Standards; 1979.
- [34] WHO. Guidelines for the preparation, characterization and establishment of international and other standards and reference reagents for biological substances. *Techn Rep Ser* 1990; No. 800 (Annex 4):181-21