МЕЖДУНАРОДНЫЙ **ISO**

СТАНДАРТ **17511**

Второе издание

2020-04

Медицинские изделия для диагностики *in vitro* — Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, присваиваемых калибраторам, материалам контроля и образцам биологического материала человека

*In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples*

**ЗАРЕГИСТРИРОВАНО**

**Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии**

**ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»**

Номер регистрации: **ХХХХ/ISO**

Дата регистрации: **ХХ.ХХ.20ХХ**

Содержание Страница

[**Предисловие** vi](#_Toc72719654)

[Введение viii](#_Toc72719655)

[1 Область применения 1](#_Toc72719656)

[2 Нормативные ссылки 2](#_Toc72719657)

[3 Термины и определения, условные обозначения и сокращения 2](#_Toc72719658)

[4 Общие требования, предъявляемые изготовителем к установлению, валидации и документированию метрологической прослеживаемости значений, определенных с указанным МИ *IVD* в образцах биологического материала человека 22](#_Toc72719659)

[4.1 Требования к документированию метрологической прослеживаемости измеренных значений величин 22](#_Toc72719660)

[4.2 Определение измеряемой величины 23](#_Toc72719661)

[4.3 Спецификации максимально допустимой расширенной неопределенности измерений, *Umax(y)* 23](#_Toc72719662)

[4.3.1 Общие требования 23](#_Toc72719663)

[4.3.2 Диапазон спецификации 23](#_Toc72719664)

[4.4 Определение иерархии калибровок 24](#_Toc72719665)

[4.4.1 Общие требования 24](#_Toc72719666)

[4.4.2 Измеренная величина 24](#_Toc72719667)

[4.4.3 Высший уровень метрологической прослеживаемости 24](#_Toc72719668)

[4.4.4 Прослеживаемость к SI 24](#_Toc72719669)

[4.4.5 Внесистемная прослеживаемость МИ IVD 25](#_Toc72719670)

[4.4.6 Число уровней в указанной иерархии 25](#_Toc72719671)

[4.5 Выбор и требования к СО и калибраторам 25](#_Toc72719672)

[4.5.1 Общие требования 25](#_Toc72719673)

[4.5.2 Характеристики, подлежащие документированию 25](#_Toc72719674)

[4.5.3 СО более высокого порядка, соответствующие стандарту ISO 15194 26](#_Toc72719675)

[4.5.4 СО, не соответствующие стандарту ISO 15194 26](#_Toc72719676)

[4.5.5 Коммутативность СО 26](#_Toc72719677)

[4.5.6 Исключение из требования оценки коммутативности 26](#_Toc72719678)

[4.5.7 Применение некоммутируемого CСО 27](#_Toc72719679)

[4.5.8 Альтернативные СО 27](#_Toc72719680)

[4.5.9 Обогащение альтернативного СО 27](#_Toc72719681)

[4.5.10 Некоммутативные калибраторы МИ IVD для конечного пользователя 27](#_Toc72719682)

[4.6 Отбор и требования к МИ 28](#_Toc72719683)

[4.6.1 Обоснование выбора МИ и ответственность за документацию 28](#_Toc72719684)

[4.6.2 Метрологическое состояние МИ 28](#_Toc72719685)

[4.6.3 Эталонные измерительные лаборатории 28](#_Toc72719686)

[4.6.4 Воздействие величин влияния 29](#_Toc72719687)

[4.6.5 Изменения измеряемой величины в пределах калибровочной иерархии 29](#_Toc72719688)

[4.7 Оценки погрешности установленного значения для конечного пользователя МИ IVD калибратора 30](#_Toc72719689)

[4.7.1 Общие требования 30](#_Toc72719690)

[4.7.2 Документация для метода оценки *u*cal 30](#_Toc72719691)

[4.7.3 Статистические аспекты и сферы применения оценки *ucal* 30](#_Toc72719692)

[4.7.4 Выражение *u*cal 30](#_Toc72719693)

[4.7.5 Модификации продукта 32](#_Toc72719694)

[4.7.6 Информация, которая должна быть предоставлена конечному пользователю 32](#_Toc72719695)

[4.8 Подтверждение метрологической прослеживаемости значений, присвоенных МИ IVD калибратором 32](#_Toc72719696)

[4.8.1 Общие требования к подтверждению 32](#_Toc72719697)

[4.8.2 Стратегии подтверждения 32](#_Toc72719698)

[4.8.3 Соображения по проектированию испытаний и критерии приемки 33](#_Toc72719699)

[4.8.4 Иерархии калибровок с доступными РМИ 33](#_Toc72719700)

[4.8.5 Иерархии калибровок без РМИ 34](#_Toc72719701)

[4.8.6 Калибровочные иерархии без СОP и ССО 34](#_Toc72719702)

[4.8.7 Проверка конструктивных изменений для конечного пользователя МИ IVD калибратора 34](#_Toc72719703)

[4.9 Дополнительные обязанности по документированию иерархии калибровок 35](#_Toc72719704)

[4.9.1 Обязательство перед конечным пользователем 35](#_Toc72719705)

[4.9.2 Ведение документации 35](#_Toc72719706)

[4.9.3 Сторонние производители МИ IVD калибраторов 35](#_Toc72719707)

[4.9.4 Изменения, внесенные независимыми организациями 35](#_Toc72719708)

[4.9.5 Калибровочные иерархии, поддерживающие МИ IVD, разработанные одним субъектом для собственного пользования 35](#_Toc72719709)

[4.9.6 СО для всего, кроме МИ IVD калибраторов для конечного пользователя 35](#_Toc72719710)

[4.9.7 EQA и PT материалы с претензиями метрологически прослеживаемого целевого значения 36](#_Toc72719711)

[5 Модель иерархии калибровок для метрологической прослеживаемости 36](#_Toc72719712)

[5.1 Элементы описания калибровочной иерархии 36](#_Toc72719713)

[5.2 Случаи с РМИ и первичными СО 36](#_Toc72719714)

[5.2.1 Общие положения 36](#_Toc72719715)

[5.2.2 Определение измеряемой величины 38](#_Toc72719716)

[5.2.3 Выбор РМИ 38](#_Toc72719717)

[5.2.4 Первичный РМИ 39](#_Toc72719718)

[5.2.5 Первичные калибраторы 39](#_Toc72719719)

[5.2.6 Присвоение значения вторичному СО или калибратору 39](#_Toc72719720)

[5.2.7 Коммутативность СО 39](#_Toc72719721)

[5.2.8 Некоторые производители МИ 40](#_Toc72719722)

[5.2.9 Рабочий калибратор 40](#_Toc72719723)

[5.2.10 Положение производителя МИ 40](#_Toc72719724)

[5.2.11 Калибратор производителя для конечного пользователя 40](#_Toc72719725)

[5.2.12 *u*cal присвоенного значения калибратора конечного пользователя 40](#_Toc72719726)

[5.2.13 Конечный пользователь МИ IVD 41](#_Toc72719727)

[5.3 Случаи с первичным RMP, определяющим измеряемую величину 41](#_Toc72719728)

[5.3.1 Общие положения 41](#_Toc72719729)

[5.3.2 Определение измеряемой величины 43](#_Toc72719730)

[5.3.3 РМИ более высокого порядка, которая определяет измеряемую величину 43](#_Toc72719731)

[5.3.4 Первичная РМИ и определение измеряемой величины 43](#_Toc72719732)

[5.3.5 Документация первичной РМИ 44](#_Toc72719733)

[5.3.6 Присвоение значений вторичного СО 44](#_Toc72719734)

[5.3.7 Некоторые производителя МИ 45](#_Toc72719735)

[5.3.8 Рабочий калибратор производителя 45](#_Toc72719736)

[5.3.9 Положение производителя МИ 45](#_Toc72719737)

[5.3.10 Калибратор конечного пользователя производителя 45](#_Toc72719738)

[5.3.11 Конечный пользователь МИ IVD 45](#_Toc72719739)

[5.4 Случаи для измеряемых величин, определенных РМИ, калиброванным с помощью конкретного первичного калибратора 45](#_Toc72719740)

[5.4.1 Общие положения 45](#_Toc72719741)

[5.4.2 Определение измеряемой величины 47](#_Toc72719742)

[5.4.3 Присвоение значения первичному СО 47](#_Toc72719743)

[5.4.4 Присвоение значения первичному СО 47](#_Toc72719744)

[5.4.5 Выбор и предполагаемое использование РМИ в иерархии калибровки 47](#_Toc72719745)

[5.4.6 Некоторые производителя МИ 48](#_Toc72719746)

[5.4.7 Рабочий калибратор производителя 48](#_Toc72719747)

[5.4.8 Положение производителя МИ 48](#_Toc72719748)

[5.4.9 Конечный пользователь МИ IVD калибраторов 48](#_Toc72719749)

[5.4.10 Конечный пользователь МИ IVD 48](#_Toc72719750)

[5.5 Случаи с международным общепринятым калибратором, определяющим измеряемую величину 48](#_Toc72719751)

[5.5.1 Общие положения 48](#_Toc72719752)

[5.5.2 Международный общепринятый калибратор — Описание материала 50](#_Toc72719753)

[5.5.3 Присвоение значения международному обычному калибратор 50](#_Toc72719754)

[5.5.4 Коммутативность международного обычного калибратора 51](#_Toc72719755)

[5.5.5 Калибровка и выбор выбранного производителем МИ 51](#_Toc72719756)

[5.5.6 Характеристики и назначение значения рабочего калибратора производителя 51](#_Toc72719757)

[5.5.7 Положение производителя МИ 51](#_Toc72719758)

[5.5.8 Конечный пользователь МИ IVD калибраторов 51](#_Toc72719759)

[5.5.9 Конечный пользователь МИ IVD 52](#_Toc72719760)

[5.6 Случаи с метрологической прослеживаемостью, поддерживаемой международным гармонизационным протоколом 52](#_Toc72719761)

[5.6.1 Общие положения 52](#_Toc72719762)

[5.6.2 Международный протокол о гармонизации 54](#_Toc72719763)

[5.6.3 Присвоение ценностей гармонизации СО 54](#_Toc72719764)

[5.6.4 Применение гармонизационных СО 54](#_Toc72719765)

[5.6.5 Конечный пользователь МИ IVD 54](#_Toc72719766)

[5.7 Случаи для измерений с метрологической прослеживаемостью только до внутренних произвольно определенных РМ(ов) производителя) 55](#_Toc72719767)

[5.7.1 Общие положения 55](#_Toc72719768)

[5.7.2 Выбор среднеквадратичного значения 56](#_Toc72719769)

[5.7.3 Некоторые производителя МИ 56](#_Toc72719770)

[5.7.4 Положение производителя МИ 56](#_Toc72719771)

[5.7.5 Конечный пользователь МИ IVD калибраторов 56](#_Toc72719772)

[5.7.6 Конечный пользователь МИ IVD 57](#_Toc72719773)

[5.7.7 Документация иерархии калибровки 57](#_Toc72719774)

[6 Информация о маркировке, предоставляемая конечным пользователям изготовителем 57](#_Toc72719775)

[Библиография 59](#_Toc72719776)

### Предисловие

ИСО (Международная организация по стандартизации) – это всемирная федерация национальных органов по стандартизации (комитетов-членов ИСО). Работу по подготовке Международных стандартов обычно осуществляют технические комитеты ИСО. Каждый комитет-член, заинтересованный в теме, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные организации, правительственные и неправительственные, связанные с ИСО, также принимают участие в этой работе. ИСО тесно сотрудничает с Международной электротехнической коМИсией (МЭК) по всем вопросам электротехнической стандартизации.

Процедуры, использованные при разработке настоящего документа и предназначенные для его дальнейшего ведения, описаны в Директивах ИСО/МЭК, часть 1. В частности, следует отметить различные критерии утверждения, необходимые для различных типов документов ИСО. Настоящий документ был подготовлен в соответствии с редакционными правилами Директив ИСО/МЭК, часть 2 (см. www.iso.org/directives).

Обращается внимание на возможность того, что некоторые элементы данного документа могут быть предметом патентных прав. ИСО не несет ответственности за идентификацию каких-либо или всех таких патентных прав. Подробная информация о патентных правах, выявленных в ходе разработки документа, будет содержаться во Введении и/или в перечне полученных патентных деклараций ИСО (см. www.iso.org/patents).

Любое торговое наименование, используемое в настоящем документе, является информацией, предоставленной для удобства пользователей, и не является одобрением.

Разъяснение добровольного характера стандартов, значения конкретных терминов и выражений ИСО, связанных с оценкой соответствия, а также информацию о приверженности ИСО принципам Всемирной торговой организации (ВТО) в области технических барьеров в торговле (ТБТ) см. в следующем документе: www.iso.org/iso/foreword.html.

Этот документ был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 212, ***Клиническая лабораторная диагностика и диагностические тест-системы in vitro.***

Это второе издание отменяет и замещает первое издание (ISO 17511:2003), которое было технически пересмотрено. Основные изменения по сравнению с предыдущим изданием заключаются в следующем:

* включены специальные требования к метрологически прослеживаемым калибровочным иерархиям для измерения каталитической концентрации ферментов (ранее описанным в стандарте ISO 18153:2003);
* уточнено, что окончательные сообщенные значения для образцов биологического материала человека должны быть метрологически прослеживаемы до эталона самого высокого доступного уровня, название и область применения изменены, чтобы включить метрологическую прослеживаемость значений, присвоенных образцам биологического материала человека;
* обновлены нормативные ссылки для удаления Международного словаря основных и общих терминов в Метрологии, 2 — е издание, ИСО, Женева (1993) и Руководства ИСО 35:1989, Стандартные образцы. Общие и статистические принципы (сертификации) аттестации;
* пересмотрен пункт 4 с целью четкого определения требований производителя медицинского изделия для диагностики in vitro к установлению и документированию метрологической прослеживаемости присвоенных значений (для калибраторов, материалов контроля правильности и образцов биологического материала человека) с одновременным включением требований, ранее рассмотренных в пунктах 6, 7 и 8 (таким образом, исключив эти разделы);
* пересмотрен пункт 5 с целью включения дополнительных моделей метрологически прослеживаемых калибровочных иерархий, особенно 5.3 для измерения каталитической концентрации ферментов (где измеряемая величина определяется первичной РМИ; ранее рассматриваемой в ИСО 18153:2003) и 5.6 для обзора концепции присвоенных значений материалам для измеряемых величин с метрологической прослеживаемостью к международным протоколам гармонизации (подробно рассмотрено в ИСО 21151).

Любые отзывы или вопросы по данному документу должны быть направлены в национальный орган по стандартизации пользователя. Полный список этих тел можно найти по адресу www.iso.org/members.html.

Введение

В лабораторной медицине задачей исследования измеряемой величины в образцах биологического материала от человека является получение лабораторией результатов, позволяющих клиницистам оценить риск заболевания, или установить диагноз и принять решение по лечению заболевания. Для применения в клинической практике результаты, полученные при исследовании данного образца биологического материала человека в различных лабораториях или с использованием различных медицинских изделий для диагностики in vitro (МИ *IVD*) в одной лаборатории, должны быть эквивалентны независимо от использованных методик измерения. Эквивалентность результатов позволяет единообразно применять пределы значений, используемых при принятии медицинских решений и референтные интервалы, что может снизить риск причинения вреда, вызванного медицинскими решениями, основанными на неэквивалентных результатах обследования. Эквивалентность результатов полученных различными МИ *IVD* для одой и той же измеряемой величины имеет также важное значение для анализа результатов исследований в медицинской документации с целью поддержки клинических решений и при проведении эпидемиологических исследований.

Эквивалентность результатов для измеряемой величины в образцах биологического материала человека может быть достигнута путем установления метрологической прослеживаемости значений, присвоенных калибраторам, используемым в методике выполнения измерения (МИ) к эталону высшего доступного уровня для данной измеряемой величины. Метрологическая прослеживаемость описывает иерархию калибровок и последовательность присвоений значений, демонстрируя неразрывную связь между результатом измерения для образца биологического материала человека и эталоном наивысшего доступного уровня в иерархии калибровок. Уровень, с которого начинается метрологическая прослеживаемость (т. е. наивысший уровень метрологической прослеживаемости в иерархии калибровки), зависит от наличия референтных методик измерения более высокого порядка (РМИ), стандартных образцов (СО) или протоколов гармонизации для заявленной измеряемой величины.

Ограничения в применении метрологически прослеживаемых калибровок возникают, когда разные МИ *IVD*, предназначенные для одной и той же измеряемой величины, не могут выполнить измерения одних и тех же или очень тесно связанных измеряемых величин. Некоторые измеряемые показатели, представляющие медицинский интерес, могут быть четко определенными элементами или молекулами. Все большее число медицинских решений зависит от измерений показателей, которые представлены сложными и способными к изменениям смесями химических соединений, видами молекул и их комплексами в различных пропорциях, т.н. гликопротеинами, обладающими множественными изоформами, различными последовательностями аминокислот, последовательностями нуклеотидов и другими сложными формами молекул. Когда селективность МИ *IVD* не соответствует целевому применению, специфическое влияние на величину измеряемого показателя в образце биологического материала человека, вызванное такими факторами, как болезнь, прием лекарственных препаратов или иными патологическими состояниями, может привести к получению ошибочных значений величины, которую намеревались измерить. Даже при наличии метрологической прослеживаемости до эталонов более высокого порядка селективность МИ на всех уровнях иерархии калибровки для данного МИ *IVD* может оказать влияние на получение результатов, эквивалентных полученным с другими MИ *IVD* для той же измеряемой величины в образцах биологического материала человека.

В данном документе представлены требования к производителям МИ *IVD* по документированию иерархии калибровок для величины, измеренной с использованием указанного МИ *IVD* в образцах биологического материала человека. Документ включает в себя различные модели иерархии калибровок, предлагающие возможные технические решения для измеряемых величин различного рода для установления метрологической прослеживаемости приписанных значений для образцов биологического материала человека, калибраторов и материалов контроля правильности. Применение этого документа как части широкой программы управления рисками для производителей МИ *IVD* соответствует требованиям ISO 14971 и, как ожидается, будет способствовать снижению рисков причинения вреда пациентам из-за неэквивалентности результатов измерений различными МИ *IVD*.

**Медицинские изделия для диагностики *in vitro* — Требования к установлению метрологической прослеживаемости значений, присваиваемых калибраторам, материалам контроля правильности и образцам биологического материала человека**

**1 Область применения**

Настоящий документ определяет технические требования и документацию, необходимые для установления метрологической прослеживаемости значений, присваиваемых калибраторам, материалам контроля правильности и образцам биологического материала человека для величин, измеряемых МИ IVD. Образцы биологического материала человека - это образцы, которые предназначены для измерения, соответствующие спецификации каждого МИ IVD. Метрологическая прослеживаемость значений величин в образцах биологического материала человека распространяется до эталона самого высокого доступного уровня, в идеале до РМИ и сертифицированных стандартных образцов (CСО).

Все стороны, принимающие участие в любом из этапов, описанных в иерархии калибровок для МИ IVD, подчиняются описанным требованиям. Эти стороны включают производителей (МИ IVD), разработчиков РМИ (см. ISO 15193), производителей СО (см. ISO 15194) и референтные/калибровочные лаборатории (см. ISO 15195), поддерживающие калибровочные иерархии для МИ IVD, но не ограничиваются ими.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 К производителям СО, предназначенных для стандартизации или калибровки МИ IVD, относят коммерческие и некоммерческие организации, производящие СО, применяемые многими конечными пользователями МИ IVD и/или калибровочными лабораториями, или используемые одной медицинской лабораторией конечного пользователя в качестве эталона (калибратора), предназначенного исключительно для калибровки разработанной лабораторией МИ.

Настоящий документ применим к:

a) всем МИ IVD, которые предоставляют результаты измерений в виде числовых значений, т. е. с применением рациональных (относительных) и/или дифференциальных (интервальных) шкал, а также дискретных шкал.

b) МИ IVD, представляющим результат измерения как качественную оценку, установленную через отношение результатов двух измерений (т. е. сигнала от испытуемого образца и сигнала от СО с охарактеризованной концентрацией или активностью на уровне порогового значения), или дискретную шкалу с соответствующим порогом(порогами) принятия решения. Также включены МИ IVD, для которых результаты классифицируют по порядковым категориям на основе предустановленных количественных интервалов для величины.

c) СО, предназначенным для использования в качестве материалов контроля правильности для верификации или оценки калибровки МИ IVD, т. е. некоторым коммутируемым CСО и некоторым материалам внешней оценки качества (EQA) (если это указано в заявлении о предполагаемом использовании СО).

d) калибраторам и контрольным материалам правильности для определенных МИ IVD с присвоенными значениями, предназначенным для использования совместно с указанным МИ IVD.

e) МИ IVD соответствующим пунктам a) и b), не требующим калибровки конечным пользователем (т. е. в случаях, когда изготовитель выполняет заводскую калибровку МИ IVD).

Настоящий документ не применим к:

a) калибраторам и материалам контроля правильности для МИ IVD, которые, как следует из состава, обладают нулевым количеством измеряемой величины;

b) контрольным материалам, которые используют только для внутреннего контроля качества в медицинских лабораториях для оценки непрецизионности МИ IVD, повторяемости или воспроизводи-мости и/или для оценки изменений результатов МИ IVD по сравнению с полученными в условиях ранее выполненной калибровки;

c) контрольным материалам, используемым в медицинских лабораториях только для внутреннего контроля качества, приписанные которым при поставке интервалы рекомендуемых допустимых значений метрологически не прослеживаются к компонентам эталонной системы более высокого порядка;

d) свойствам, представленным в виде номинальных шкал и порядковых шкал, где величины не указаны.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Номинальные шкалы обычно используются для сообщения, например, об идентичности типов клеток крови, типов микроорганизмов, идентичности последовательностей нуклеиновых кислот, идентичности частиц в моче.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Порядковые шкалы часто применяются к результатам, дифференцированным на дихотомические группы (например, "больной" или ‘здоровый’), а иногда и к результатам, дифференцированным на недихотомические категории, где категории результатов упорядочены по рангу, но ранговые категории не могут быть дифференцированы с точки зрения относительной степени различия, например, отрицательный, +1, +2, +3 для оценки наличия гемоглобина в образцах мочи визуальным наблюдением.

**2 Нормативные ссылки**

Следующие документы упоминаются в тексте таким образом, что их часть или все содержание составляет требования настоящего документа. Для датированных ссылок применяется только цитируемое издание. Для недатированных ссылок применяется последняя редакция документа, на который ссылаются (включая любые поправки).

ISO 18113-2, МИ IVD — Информация, предоставленная производителем (маркировка) — Часть 2: Диагностические реагенты IVD для профессионального использования

ISO 15193, МИ IVD — Измерение количеств в образцах биологического происхождения — Требования к содержанию и представлению референтных методик измерения

ISO 15194, МИ IVD — Измерение количеств в образцах биологического происхождения — Требования к сертифицированным стандартным образцам и содержанию сопроводительной документации

**3 Термины и определения, условные обозначения и сокращения**

Для целей настоящего документа применяют следующие термины и определения.

ИСО и МЭК ведут терминологические базы данных для использования в области стандартизации по следующим адресам:

— Платформа онлайн-просмотра ISO: доступна по адресу https://www.iso.org/obp

— IEC Electropedia: доступно по адресу http://www.electropedia.org/

**3.1**

**аналит**

**analyte**

Компонент, представленный в названии измеряемой величины (3.38)

ПРИМЕР В описании величины (3.38) "масса белка в суточной моче", "белок" является аналитом. В "молярное содержание глюкозы в плазме крови" "глюкоза" является аналитом. В обоих случаях длинная фраза представляет собой измеряемую величину (3.26).

**3.2**

**аналитическая избирательность**

**analytical selectivity**

**избирательность измерительной системы**

**selectivity of a measuring system**

**избирательность**

**selectivity**

Свойство измерительной системы (3.29), которая используется в соответствии с установленной МИ (3.27), посредством которой обеспечиваются измеренные значения величины (3.38) для одной или нескольких измеряемых величин (3.26), являющееся таким, что значения каждой измеряемой величины (3.26) не зависят от других измеряемых величин (3.26) или других величин (3.38) в явлении, теле или веществе в процессе исследования.

ПРИМЕР Способность измерительной системы (3.29) измерять молярную концентрацию креатинина в плазме крови при без влияния со стороны других компонентов, присутствующих в образце.

Примечание 1 В химии избирательность измерительной системы (3.29) обычно определяют для величин (3.38) с выбранными компонентами в концентрациях, которые лежат в пределах установленных интервалов.

Примечание 2 Избирательность, как она применяется в физике, является понятием, близким к понятию «специфичность», иногда используемым в химии.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 4.13, с изменениями — термин «аналитическая избирательность» добавлен качестве предпочтительного. Включен только пример 5 с сокращенным текстом и Примечаниями 3 и 4.]

**3.3**

**смещение измерения**

**measurement bias**

**смещение**

**bias**

Оценка систематической погрешности измерения

Примечание 1 См. Руководство ISO/IEC 99:2007 2.17, систематическая погрешность измерения.

Примечание 2 Это определение применимо только к количественным измерениям.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.18, с изменениями — Примечания 1 и 2 добавлены к записи.]

**3.4**

**Калибровка**

**calibration**

Операция, с помощью которой при заданных условиях на первом этапе, устанавливают соотношение между значениями величины (3.38) с неопределенностями измерений (3.48), которые обеспечивают эталоны (3.28), и соответствующими показаниями со связанными с ними неопределенностями измерений (3.48), а на втором этапе использует эту информацию для установления соотношения для получения результата измерения из показания (3.48).

Примечание 1 Калибровка может быть выражена как некое утверждение, функция калибровки, диаграмма калибровки, калибровочная кривая или таблица калибровки. В некоторых случаях она может включать аддитивной или мультипликативную поправку к показаниям с соответствующей неопределенностью (3.48).

Примечание 2 Калибровку не следует путать ни с регулировкой измерительной системы (3.29), часто ошибочно называемой «самокалибровкой», ни с подтверждением (3.50) калибровки.

Примечание 3 Часто только первый шаг в приведенном выше определении понимается как калибровка.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.39]

**3.5**

**иерархия калибровки**

**calibration hierarchy**

Последовательность калибровок (3.4), начиная с опорной основы и кончая измерительной системой (3.29), где результат каждой калибровки (3.4) зависит от результата предыдущей калибровки (3.4)

Примечание 1 Неопределенность измерений (3.48) неизбежно возрастает вместе с последовательностью калибровок (3.4).

Примечание 2 Элементами калибровочной иерархии являются один или более эталонов (3.28) и измерительные системы (3.29), используемые в соответствии с МИ (3.27).

Примечание 3 Сличение двух эталонов (3.28) может рассматриваться как калибровка (3.4), если сличение используется для контроля и, при необходимости, корректировки значения величины (3.38) и неопределенности измерений (3.48), приписываемых одному из эталонов (3.28).

Примечание 4 В настоящем документе иерархия калибровки определена как подробное описание процесса присвоения значения измеряемой величины (3.26) образцу с использованием указанной последовательности применения МИ (3.27) и СО (3.39) (калибруемых по СО (3.39) более высокого порядка и/или MИ (3.27) для того же типа величины (3.38), при их доступности).

Примечание 5 Для целей настоящего определения, «образец» включает образцы биологического материала человека, а также калибровочные материалы (3.6), материалы EQA или другие СО (3.39).

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.40, с изменениями — исключено оригинальное Примечание 3. Примечание 3 к записи-это Примечание 4, а Примечание 5 было добавлено.]

**3.6**

**калибратор**

**calibrator**

**калибровочный материал**

**calibration material**

Эталонный (3.28), используемый при калибровке (3.4) измерительной системы (3.29) в соответствии с указанной МИ (3.27)

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.12, с изменениями — “калибровочный материал” был добавлен в качестве допустимого термина, "измерительной системы в соответствии с указанной МИ" был добавлен в конце определения, ПРИМЕЧАНИЕ было удалено.]

**3.7**

**каталитическая активность**

**catalytic activity**

Свойство компонента, соответствующее скорости превращения катализируемого вещества в ходе заданной химической реакции в заданной измерительной системе (3.29)

Примечание 1 В настоящем стандарте «компонентом» является фермент.

Примечание 2 Величина (3.38) «каталитическая активность» связана с количеством активного фермента, а не с его концентрацией; см.3.8.

Примечание 3 Когерентной производной единицей SI является «катал» (кат), равный «молю в секунду» (моль с-1).

Примечание 4 МИ (3.27) служит существенным элементом определения измеряемой величины (3.26).

Примечание 5 Во многих случаях вместо скорости превращения субстрата, указанного в кратком названии ферментного аналита (3.1), например, «креатин» в наименовании «креатинкиназа», измеряют скорость превращения индикаторного вещества как субстрата комбинированной реакции. Тогда измеряемая величина (3.26) должна быть определена, как «каталитическая активность фермента, измеренная по скорости превращения индикаторного вещества в заданной системе в соответствии с данной МИ (3.27)», например, «каталитическая активность креатинкиназы, измеренная по скорости превращения НАДФ+ с помощью референт-ной методики IFCC в сыворотке крови человека'.

[ИСТОЧНИК: ISO 18153:2003, 3.2]

**3.8**

**концентрация каталитической активности**

**catalytic-activity concentration**

**каталитическая концентрация**

**catalytic concentration**

Каталитическая активность (3.7) компонента, деленная на объем основной системы

Примечание 1 Когерентной производной единицей СИ является «катал на кубический метр» или «моль на секунду-кубический метр» (кат м-3 = моль с-1 м-3). В лабораторной медицине единицей измерения объема может быть избран «литр» (л).

Примечание 2 В настоящем стандарте "компонентом" служит фермент, а "оригинальной системой системой" может быть, например, проба плазмы крови.

[ИСТОЧНИК: ISO 18153:2003, 3.3]

**3.9**

**сертифицированный стандартный образец**

**certified reference material**

**CСО**

**CRM**

СО (3.39), который сопровождается документацией, выданной специальным органом, в которой указано одно или более значений определенного свойства с соответствующими неопределенностями (3.48) и прослеживаемостью (3.31), установленными с использованием узаконенных процедур

ПРИМЕР Сыворотки крови человека с приписанным значением величины (3,38) концентрации холестерина и соответствующей неопределенностью измерений (3,48), указанными в сопроводительном сертификате, которая используется как калибратор (3,6) или контрольный материал правильности (3,46).

Примечание 1 «Документация» предоставляется в форме «сертификата» (см. Руководство ИСО 31).

Примечание 2 Процедуры производства и аттестации CСО приведены, например, в ИСО 17034:2016 и Руководстве ИСО 35:2017.

Примечание 3 В этом определении «неопределенность» охватывает как понятие «неопределенность измерения» (348), так и понятие «неопределенность, связанную со значением качественного свойства», такого как, например, идентичность и последовательность. «Прослеживаемость» охватывает понятия «метрологическая прослеживаемость (3.31) значения величины» и «прослеживаемость значения качественного свойства».

Примечание 4 Установленные значения величины (3.38) CСО требуют метрологической прослеживаемости (3.31) с соответствующей неопределенностью измерений (3.48) |25L

Примечание 5 ISO/REMCO имеет аналогичное определение 1251, но использует атрибуты «метрологический» и «метрологически» по отношению как к величине (3.38), так и к качественному свойству.

Примечание 6 Установленные требования к CСО и содержанию сопроводительной документации (в области МИ IVD) приведены в стандарте ISO 15194.

Примечание 7 Для конкретного материала наличие сертификата калибровки (3.4), выданного аккредитованной калибровочной (3.4) лабораторией, не означает присвоения статуса ССО этим типам материалов.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.14, с изменениями — Добавлены примечания 6 и 7 к записи.]

**3.10**

**коммутативность стандартного образца**

**commutability of a reference material**

**коммутативность**

**commutability**

Свойство СО (3.39), отражающее близость соотношения результатов измерений определенной величины (3.38) в данном материале, которые получены в соответствии с двумя данными МИ (3.27), к соотношению результатов измерений для других определенных материалов

Примечание 1 СО (3.39), о котором идет речь, обычно является калибратором (3.6), а другие определенные материалы являются рутинными пробами.

Примечание 2 При оценке коммутативности СО (3.39) желательно соотносить результаты всех применимые МИ (3.27).

Примечание 3 Степень соответствия результатов измерений определяется с точки зрения пригодности для использования СО (3.39) согласно предполагаемому назначению.

Примечание 4 Утверждение о коммутативности ограничено определенными MВИ (3.27), указанными в конкретном сопоставлении.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.15 с изменениями — Примечание 2 и Примечание 3 удалены. Примечания к записи от Примечания 2 до Примечания 4 добавлены.]

**3.11**

**контрольный материал**

**control material**

Вещество, материал или изделие, предназначенные изготовителем (3.22) для проверки эксплуатационных характеристик МИ IVD (3.21)

[ИСТОЧНИК: ISO 18113-1:2009, 3.13]

**3.12**

**калибратор конечного пользователя МИ IVD**

**end-user IVD MD calibrator**

**калибратор конечного пользователя**

**end-user calibrator**

СО (3.39) применяемый в качестве эталона (3.28), предназначенного для использования в одной или нескольких MИ (3.27) МИ IVD (3.21), предназначенных для исследования конкретной измеряемой величины (3.26) в образцах биологического материала человека

Примечание 1 Калибраторы конечного пользователя включают СО (3.39) или калибраторы (3.6), применяемые в процессе производства изготовителем (3.22) для проведения окончательной калибровки (3.4) МИ IVD (3.21) до выпуска МИ IVD (3.21) и поставки конечному пользователю, в случаях, когда калибровка конечного пользователя не требуется (т. е. "заводской калибровки").

Примечание 2 Функционал выполненных на заводе калибровок (3.4) или калибровки (3.4) включает информацию о калибровке (3.4) (уравнения, формулы, функции, параметры, данные), хранящуюся, например, в электронном формате, для использования микропроцессором в составе измерительной системы (3.21) МИ IVD (3.29) для преобразования "сигнала”, генерируемого в ходе измерения неизвестных образцов биологического материала человека, в молярную концентрацию или другое конечное измеренное значение.

**3.13**

**эквивалентность измеренных значений**

**equivalence of measured values**

**эквивалентные результаты**

**equivalent results**

Близость измеренных значений между различными МИ IVD (3.21), предназначенными для измерения одной и той же измеряемой величины (3.26), при котором различия в измеренных значениях в одних и тех же образцах биологического материала человека не влияют на клиническую интерпретацию

Примечание 1 Вывод об эквивалентности измеренных значений для одних и тех же образцов биологического материала человека для двух или более MВИ (3.27) основан на нахождении различий в измеренных значениях в рамках заранее определенного предела или границ.

[ИСТОЧНИК: HaСОonization.net, с изменениями — формулировка пересмотрена для ясности.]

**3.14**

**стандартный образец более высокого порядка**

**higher order reference material**

**СО более высокого порядка**

**higher order RM**

ССО (3.9), который соответствует международно признанным требованиям качества и обеспечивает общую метрологическую основу для иерархии калибровок (3.5), к которой изготовители (3.22) могут установить метрологическую прослеживаемость (3.31)

Примечание 1 Требования к качеству для СО более высокого порядка изложены в стандарте ISO 15194.

Примечание 2 СО более высокого порядка включают соответствующие назначению первичные СО (3.35), первичные калибраторы (3.37), вторичные калибраторы (3.42) и международно признанные калибраторы (3.17).

Примечание 3 Чистые вещества представляют собой первичный эталон (3.37) и высшее звено метрологической прослеживаемости (3.31) для большинства цепей прослеживаемости в химии, термометрии и калориметрии в целом и для сертификации растворов и, в частности, матричных (3.24) СО (3.39) (см. Руководство ISO 35:2017).

Примечание 4 По данным FAQ |27] Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM), СО более высокого порядка представляет CСО (3.9), соответствующий международно-принятым требованиям к качеству, с которым могут соотноситься результаты измерений, и для которого полностью установлена неопределенность измерений (3.48). С метрологической точки зрения СО более высокого порядка представляет СО (3.39), находящийся на более высоком уровне в иерархии калибровок (3.5). Сертифицированные СО высших порядков, при их наличии, используются производителями (3.22) МИ IVD (3.21) для присвоения значений рабочим калибраторам (3.51). Эти рабочие калибраторы (3.51) впоследствии используются изготовителем (3.22) для присвоения значений измеряемым величинам (3.26) в калибраторах конечного пользователя (3.12) МИ IVD и контрольных материалах (3.11) используемых с МИ IVD (3.21) в медицинских лабораториях и иных организациях, выполняющих тестирование IVD. СО более высокого порядка чаще всего производятся и распространяются национальными метрологическими институтами (НМИ), например Национальным институтом стандартов и технологий США (NIST), Объединенным исследовательским центром Европейской комиссии (EU-JRC), LGC Standards (Великобритания), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Национальным институтом биологических стандартов и контроля (Великобритания), Национальным институтом метрологии (CN), Национальным метрологическим институтом Японии (JP), Институтом эталонных материалов по стандартам клинической химии (JP), Японским комитетом промышленных стандартов (JISC), Национальным центром метрологии (MX) и др. Некоторые коммерческие источники также предоставляют СО, находящиеся в списках JCTLM|28].

**3.15**

**референтная методика измерений более высокого порядка**

**higher order reference measurement procedure**

**РМИ более высокого порядка**

**higher order RMP**

Референтная методика измерения (РМИ) (3.40) соответствует международно признанным требованиям качества и устанавливает принятые метрологические отношения в рамках иерархии калибровок (3.5), к которой изготовители (3.22) могут установить метрологическую прослеживаемость (3.31) и признана как обеспечивающая результаты измерений, пригодные для предполагаемого использования при оценке правильности измерений (3.47)

Примечание 1 Требования к качеству для РМИ более высокого порядка (3.15) изложены в стандарте ISO 15194.

Примечание 2 По причинам более высокой стоимости, сложности оборудования и требований к подготовке операторов РМИ более высокого порядка обычно реализуют в национальных метрологических (3.32) институтах и/или аккредитованных калибровочных (3.4) лабораториях.

Примечание 3 В лабораторной медицине РМИ (3.40), соответствующие требованиям стандарта ISO 15193, считаются РМИ более высокого порядка.

Примечание 4 Согласно JCTLM FAQs [27], РМИ более высокого порядка представляют хорошо документированные, высокоточные (МИ) (3.27), используемые для присвоения значений калибровочным материалам (3.6). На самом высоком уровне (эти МИ) (3.27) часто отличает высокая стоимость разработки, избыточная сложность для повседневного применения и непригодность для высокопроизводительного выполнения анализов.

**3.16**

**влияющая величина**

**influence quantity**

Величина (3.38), которая при прямом измерении не влияет на величину (3.38), которая фактически измеряется, но влияет на соотношение между показанием и результатом измерения

ПРИМЕР Молярная концентрация билирубина при прямом измерении молярной концентрации гемоглобина в плазме крови человека.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.52, с изменениями — исключены 3 примера и 2 примечания.]

**3.17**

**международно признанный калибратор**

**international conventional calibrator**

**международно признанный калибровочный материал**

**international conventional calibration material**

**международный эталон**

**international measurement standard**

Калибратор (3.6), значение величины (3.38) которого не является метрологически прослеживаемым (3.31) к SI, а приписано на основе международного соглашения

Примечание 1 Величина (3.38) определяется в зависимости от предполагаемого клинического применения.

**3.18**

**международно признанная референтная методика измерений**

**international conventional reference measurement procedure**

**международно признанная РМИ**

**international conventional RMP**

MИ (3.27) дающая значения, которые метрологически не прослеживаются до SI, но которые по международному соглашению используются в качестве референтных значений для определенной величины (3.38)

Примечание 1 Величина (3.38) определяется в зависимости от предполагаемого клинического применения.

**3.19**

**международный протокол гармонизации**

**international harmonisation protocol**

Описание процесса, осуществляемого международным органом для достижения эквивалентности измеренных значений (3.13) в границах приемлемых с медицинской точки зрения пределов для двух или более МИ IVD (3.21), предназначенных для исследования одной и той же измеряемой величины (3.26) в случаях, когда отсутствуют РМИ более высокого порядка (3.15) и нет соответствующих CСО (3.9) или международно признанных калибраторов (3.17)

Примечание 1 Протокол гармонизации может использоваться для достижения стандартизации измеренных значений заявленной измеряемой величины (3.26), когда отсутствуют другие пригодные для использования компоненты референтной системы более высокого порядка.

**3.20**

**международный эталон**

**international measurement standard**

Эталон (3.28), который признан всеми государствами, подписавшими международное соглашение, и предназначен для всемирного применения как основа для присвоения значений другим эталонам той же величины (3.38)

ПРИМЕР 1 Международный прототип килограмма.

ПРИМЕР 2 EСО®-DA470k/IFCC для калибровки (3.4) диагностических устройств *in vitro* на основе иммуноанализа или контрольных продуктов для сертифицированных белков. Европейская комиссия — Объединенный исследовательский центр (JRC), Гиль, Бельгия.

ПРИМЕР 3 Тройная точка воды — единственная комбинация давления и температуры, при которой жидкая вода, твердый лед и водяной пар сосуществуют в устойчивом равновесии, наступающем ровно при 273,16 К (0,01 °С; 32,02 °F) при парциальном давлении пара 611,657 паскалей (6,116 57 мбар; 0,006 036 59 атм).

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.2 с изменениями — Примечание 2 и Примечание 3 были удалены. Добавлены новые Примеры 2 и 3]

**3.21**

**медицинские изделия для диагностики in vitro**

**in vitro diagnostic medical device**

**медицинские изделия IVD**

**IVD medical device**

**МИ IVD**

**IVD MD**

Изделие, используемое по отдельности или в комбинации, предназначенное изготовителем (3.22) для исследований *in vitro* образцов биологического материала человека единственно или главным образом для получения информации, которая может быть использована для целей диагностики, мониторинга или определения совместимости, включающее в себя реагенты, калибраторы (3.6), контрольные материалы (3.11), емкости для сбора и хранения проб, программное обеспечение и относящиеся к ним инструменты или приборы или другие предметы

[ИСТОЧНИК: ISO 18113-1:2009, 3.27]

**3.22**

**Изготовитель**

**manufacturer**

Организация, ответственная за разработку, изготовление, производство, сборку, упаковку или маркировку МИ IVD (3.21), за сборку измерительной системы (3.29) или адаптацию МИ IVD (3.21) перед ее размещением на рынке и/или вводом в эксплуатацию, независимо от того, производились ли эти операции данной организацией или от ее имени третьей стороной.

Примечание 1 Организация включает, помимо прочего, физическое лицо, корпорацию (или другую юридически учрежденный бизнес), ассоциацию, учреждение или медицинскую лабораторию. Организация должна быть идентифицируема с точки зрения отдельного и отличаемого существования и объективной реальности.

Примечание 2 Производитель несет окончательную юридическую ответственность за обеспечение соответствия всем применимым нормативным требованиям к МИ IVD (3.21) в странах или юрисдикциях, где он предполагает производство или продажи, если только эта ответственность специально не возложена на другое юридическое лицо Регулирующим органом (РО) в пределах этой юрисдикции.

Примечание 3 Обязанности производителя описаны в других руководящих документах GHTF. Эти обязанности включают в себя выполнение как предрыночных, так и постмаркетинговых требований, таких как информирование о неблагоприятных событиях и уведомление о корректирующих действиях.

Примечание 4 «Проектирование и/или производство», как указано в приведенном выше определении, может включать разработку спецификации, производство, изготовление, сборку, обработку, упаковку, переупаковку, маркировку, повторную маркировку, стерилизацию, установку или восстановление МИ IVD (3.21); или объединение набора МИ IVD (3.21) и, возможно, других продуктов вместе для медицинских целей.

Примечание 5 Любая организация, которая собирает или адаптирует МИ IVD (3.21), который уже был поставлен изготовителем для целей выполнения исследований образцов биологического материала человека в соответствии с инструкциями по использованию, не является изготовителем, при условии, что сборка или адаптация не изменяют предполагаемого применения МИ IVD (3.21).

Примечание 6 Любая организация, которая изменяет предполагаемое применение или модифицирует МИ IVD (3.21), не действуя от имени первоначального производителя, и которая делает его доступным для использования под своим собственным именем, должна считаться изготовителем модифицированного устройства.

Примечание 7 Уполномоченный представитель, дистрибьютор или импортер, который только добавляет свой собственный адрес и контактные данные к МИ IVD (3.21) или упаковке, не вскрывая и не изменяя существующую маркировку, не считается изготовителем.

Примечание 8 В той мере, в какой вспомогательное оборудование подпадает под действие нормативных требований (к МИ IVD (3.21)), организация, ответственная за разработку и/или производство этого вспомогательного оборудования, считается изготовителем.

[ИСТОЧНИК: ISO 18113-1:2009, 3.36, с изменениями — Заменено «физическое или юридическое лицо» и «лицо» на «организация»; Примечания к источнику исключены; введено новое Примечание 1 к записи; Добавлены Примечания к записи 2-8 и приведены источники (с незначительными изменениями для обеспечения согласованности терминологии, приведенной в этом определении) из GHTF/SG1N055:2009, 5.1.]

**3.23**

**матричный эффект**

**matrix effect**

Влияние свойства пробы, независимое от присутствия аналита (3.1), на измерение и, тем самым, на измеренное значение величины (3.38)

Примечание 1 Заданной причиной матричного эффекта является влияющая величина (3.16).

Примечание 2 Термин "матричный эффект" иногда ошибочно используют в случаях некоммутируемости материала вследствие таких причин, как, например, денатурированный аналит (3.1) или добавление неоригинального компонента (суррогатного аналита (3.1)), предназначенного для имитации измеряемой величины (3.26).

[ИСТОЧНИК: ISO 15194:2009, 3.7, с изменениями — Исключено ПРИМЕЧАНИЕ 2 и Пример; добавлено Примечание 2 к записи.]

**3.24**

**Матрица**

**matrix**

**матричная система**

**system matrix**

<Вещество>все компоненты материальной системы, за исключением аналита (3.1)

Примечание 1 Биологическая система, за исключением аналита (3.1), является матрицей вещества.

[ИСТОЧНИК: ISO 15194:2009, 3.6, с изменениями — добавлено <вещество> как домен; добавлен синоним ‘матричная система'; добавлено Примечание 1 к записи.]

**3.25**

**максимально допустимая неопределенность измерения**

**maximum allowable measurement uncertainty**

*Umax(y)*

Максимальная соответствующая назначению неопределенность измерения (3.48) для результатов измерений, полученных с помощью данной MP (3.27), и указанная в качестве верхнего предела, основанного на оценке медицинских требований

Примечание 1 Руководство ISO/IEC 99:2007 4.26, определяет максимально допустимую погрешность измерения. В современном английском языке разница между терминами allowed и peСОitted анало-гична разнице между понятиями tolerance (допустимость) и authorization (разрешение). Разрешение включает установленное законом, обязательное или юридическое требование. Для большинства измеряемых величин (3.26) в лабораторной медицине нет установленных законом ограничений характеристик, поэтому предпочтительным прилагательным в контексте этого определения является «допустимый».

Примечание 2 В настоящем документе спецификация максимально допустимой неопределенности измерения (3.25) для МИ IVD (3.21) сокращенно называется Umax(y).

**3.26**

**измеряемая величина**

**measurand**

Величина (3.38), которую предполагают измерить

Примечание 1 Характеристика измеряемой величины требует знаний о роде величины (3.38), описания состояния явления, тела или вещества, несущего величину (3.38), включая любой соответствующий компонент и задействованные химические соединения.

Примечание 2 Во втором издании VIM и в IEC 60050-300:2001 измеряемая величина определяется как "величина (3.38), подлежащее измерению”.

Примечание 3 Измерение, включая измерительную систему (3.29) и условия, при которых проводится измерение, может изменить явление, тело или вещество таким образом, что величина (3.38) в процессе измерения может отличаться от измеряемой величины, как она определена. В этом случае необходима адекватная коррекция.

ПРИМЕР Длина стального стержня, которая является измеряемой величиной, в равновесии с температурой окружающей среды по Цельсию 23 °С будет отличной от длины при температуре 20 °С, В этом случае необходима коррекция.

Примечание 4 В химии "аналит" (3.1) или название вещества или соединения являются терминами, иногда используемыми для обозначения "измеряемой величины". Это использование ошибочно, поскольку эти термины не относятся к величинам (3.38).

Примечание 5 В лабораторной медицине описание измеряемой величины включает название вели-чины (3.38) (например, молярная концентрация вещества), компонент/аналит (3.1) (например, β-D-глюкоза) и биологическую систему, в которой она обнаружена (например, плазма крови).

[ИСТОЧНИК: ISO 18113-1:2009, 3.39, с изменениями — добавлены Примечания 3 и 5 к записи, добавлен пример]

**3.27**

**методика измерений**

**методика измерений**

**measurement procedure**

**МИ**

**MP**

Детальное описание измерения в соответствии с одним или более принципами измерений и данным методом измерений (3.30), которое основано на модели измерений и включает вычисления, необходимые для получения результата измерения

Примечание 1 МИ обычно описывают достаточно подробно в виде документа, чтобы позволить оператору выполнять измерение.

Примечание 2 МИ может включать заявление относительно целевой неопределенности измерения (3.48).

Примечание 3 МИ иногда называют стандартной операционной процедурой, сокращенно SOP.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.6]

**3.28**

**эталон**

**measurement standard**

**standard**

Реализация определения данной величины (3.38) с установленным значением величины (3.38) и связанной с ним неопределенностью измерения (3.48), используемая в качестве основы для сравнения

ПРИМЕР 1 Эталон массы 1 кг со связанной стандартной неопределенностью измерений (3.48) 3 мкг.

ПРИМЕР 2 Набор референтных растворов кортизола в сыворотке крови человека, имеющих сертифицированное значение величины с неопределенностью измерений (3.48) для каждого раствора.

ПРИМЕР 3 СО (3.39), обеспечивающий значения величины (3.38) с неопределенностями измерений (3.48) массовой концентрации каждого из десяти различных белков.

Примечание 1 «Реализация определения данной величины (3.38)» может обеспечиваться измерительной системой (3.29), материальной мерой, или СО (3.39).

Примечание 2 Эталон часто используется как опора для установления измеренных значений величины (3.38) со связанными с ними неопределенностями измерений (3.48) для других величин (3.38) того же рода, и, таким образом, для установления метрологической прослеживаемости (3.31) через калибровку (3.4) других эталонов, средств измерений или измерительных систем (3.29).

Примечание 3 Термин «реализация» используется здесь в самом общем смысле. Он означает три процедуры «реализации». Первая состоит в физической реализации единицы измерения из ее определения и является реализацией в буквальном смысле. Вторая, называемая «репродукцией», состоит не в реализации единицы измерения из ее определения, а в установлении высокостабильного эталона, основанного на физическом явлении, как, например, в случае использования стабилизированных по частоте лазеров для установления эталона метра, эффекта Джозефсона для вольта или квантового эффекта Холла для ома. Третья процедура состоит в принятии материальной меры в качестве эталона. Это имеет место в случае эталона (3.28) 1 кг.

Примечание 4 Стандартная неопределенность измерений (3.48), связанная с эталоном, всегда является составляющей суммарной стандартной неопределенности измерений (3.33) для результатов измерений, полученных с использованием эталона (см. Руководство ISO/IEC 98-3:2008 — GUM, 2.3.4). Часто такая составляющая мала по сравнению с другими составляющими суммарной стандартной неопределенности измерений (3.33).

Примечание 5 Значение величины (3.38) и неопределенность измерений (3.48) должны определяться во время использования эталона.

Примечание 6 Несколько величин (3.38) одного рода или различных родов могут быть реализованы в одном устройстве, которое обычно также называют эталоном.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.1, с изменениями — Пример 2 - Пример 4 и Примечание 7 - Примечание 9 были удалены.]

**3.29**

**измерительная система**

**measuring system**

**measurement system**

Набор одного или более средств измерений и часто других устройств, включающий, при необходимости, реактивы или источники питания, собранный и приспособленный для получения информации об измеренных значениях величины (3.38) в пределах установленных интервалов для величин (3.38) указанных родов

Примечание 1 Измерительная система может состоять только из одного средства измерений

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 3.2]

**3.30**

**метод измерения**

**measurement method**

**method of measurement**

Общее описание логической последовательности операций, которые используются при измерении

Примечание 1 Методы измерения могут быть классифицированы различными способами, такими как:

— метод измерений замещением;

— дифференциальный метод измерений и

— нулевой метод измерений;

— метод прямых измерений;

— метод косвенных измерений.

См. IEC 60050-300:2001.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.5]

**3.31**

**метрологическая прослеживаемость**

**metrological traceability**

Свойство результата измерений, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с опорной основой для сравнения через документированную непрерывную цепь калибровок (3.4), каждая из которых вносит вклад в неопределенность измерений (3.48)

Примечание 1 Для этого определения опорной основой может быть определение единицы измерения через ее практическую реализацию, или МИ (3.27), включающая единицу измерения для величин (3.38), отличных от порядковых или эталон (3.28).

Примечание 2 Метрологическая прослеживаемость требует установленной иерархии калибровки (3.5).

Примечание 3 Описание опорной основы должно включать время, в которое она была использована в данной иерархии калибровки (3.5), вместе с любой другой существенной метрологической информацией относительно этой основы, например, о том, когда была выполнена первая калибровка (3.4) в иерархии калибровки (3.5).

Примечание 4 Для измерений с более чем одной входной величиной (3.38) в модели измерений, каждое из входных значений величины (3.38) должно само быть метрологически прослеживаемо, и иерархия калибровки (3.5) может иметь форму разветвленной структуры или сети. Усилия, связанные с установлением метрологической прослеживаемости для каждого значения входной величины (3.38), должны быть соизмеримы с ее относительным вкладом в результат измерения.

Примечание 5 Метрологическая прослеживаемость результата измерения не гарантирует, что неопределенность измерений (3.48) соответствует заданной цели или что отсутствуют ошибки.

Примечание 6 Сличение двух эталонов (3.28) может рассматриваться как калибровка (3.4), если сличение используется для контроля и, если необходимо, корректировки значения величины (3.38) и неопределенности измерений (3.48), приписываемых одному из эталонов (3.28).

Примечание 7 ILAC считает, что для подтверждения метрологической прослеживаемости должны быть следующие элементы: непрерывная цепь метрологической прослеживаемости к международным эталонам (3.20) или национальным эталонам (3.28), документированная неопределенность измерений (3.48), документированная МИ (3.27), аккредитация на техническую компетентность, метрологическая прослеживаемость к SI и интервалы между калибровками (3.4) (см. ILAC P10:01/2013).

Примечание 8 Сокращенный термин «прослеживаемость» иногда используют для обозначения «метрологической прослеживаемости», также, как и для других понятий, таких как «прослеживаемость образца», «прослеживаемость документа», «прослеживаемость прибора» или «прослеживаемость материала», где частью слова является трансформированный корень «слеж» от слова «след». Вследствие этого, предпочтительнее использовать полный термин «метрологическая прослеживаемость», если существует какой-нибудь риск путаницы.

Примечание 9 В отношении Примечания 4 к записи выше, VIM 2.50, определяет входную величину (3.38) в модели измерения как величину (3.38), которая должна быть измерена, или величину (3.38), значение которой может быть получено иным образом для вычисления значения измеряемой величины (3.26).

ПРИМЕР Длина стального стержня при заданной температуре является измеряемой величиной (3.26), в то время как температура окружающей среды, наблюдаемая длина стального стержня и коэффициент теплового расширения стального стержня являются входными величинами (3.38) в модели измерений.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.41, с изменениями — Добавлены Примечание 9 к записи и ПРИМЕР.]

**3.32**

**Метрология**

**metrology**

Наука об измерениях и их применении

Примечание 1 Метрология включает в себя все теоретические и практические аспекты измерений, независимо от неопределенности измерений (3.48) и области применения.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.2]

**3.33**

**суммарная стандартная неопределенность измерений**

**combined standard measurement uncertainty**

**суммарная стандартная неопределенность**

**combined standard uncertainty**

*u(y)*

Стандартная неопределенность измерений (3.48), которую получают с использованием индивидуальных стандартных неопределенностей измерений, связанных с входными величинами (3.38) в модели измерений (см. 4.7)

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.31, с изменением — Примечание к записи было удалено.]

**3.34**

**прецизионность измерений**

**precision of measurement**

Близость между показаниями или измеренными значениями величины (3.38), наблюдаемыми при повторных измерениях одного и того же или подобных объектов при заданных условиях

Примечание 1 Прецизионность измерений обычно выражается численно через показатели непрецизионности, такие как стандартное отклонение, дисперсия или коэффициент вариации, при заданных условиях измерений.

Примечание 2 «Заданные условиями» могут быть, например, условиями сходимости измерений, условиями промежуточной прецизионности измерений или условиями воспроизводимости измерений (см. ISO 5725-1:1994).

Примечание 3 Прецизионность измерений используется для определения сходимости измерений, промежуточной прецизионности измерений и воспроизводимости измерений.

Примечание 4 Иногда «прецизионность измерений» ошибочно используют для обозначения точности измерения.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.15]

**3.35**

**первичный стандартный образец**

**primary reference material**

**первичный СО**

**primary RM**

Образец аналита (3.1) высокой чистоты, сертифицированный по массовой/молярной доле аналита (3.1) в образце и представляющий собой реализацию Международной системы единиц (SI) для интересующего аналита (3.1).

Примечание 1 Первичному стандартному образцу значение присваивается либо непосредственно первичной РМИ (3.36), либо косвенно путем определения примесей в образце соответствующими аналитическими методами (например, методом баланса масс).

**3.36**

**первичная референтная методика измерений**

**primary reference measurement procedure**

**первичная РМИ**

**primary RMP**

Референтная методика измерений (РМИ) (3.40), которая используется для получения результата измерения без сравнения с эталоном (3.28) единицы величины (3.38) того же рода.

ПРИМЕР Объем воды, дозированный пипеткой номинальным объемом 50 мл при температуре 20 °C, из-меряется путем взвешивания воды, слитой из пипетки в мензурку, беря массу мензурки с водой за вычетом массы первоначально пустой мензурки и вводя поправку на действительную температуру воды, используя плотность.

Примечание 1 Термин «первичная РМИ» (3.36), используемый здесь, относится к полному подробному набору инструкций по измерению, тогда как термин «первичный метод измерения» (3.30), определенный Консультативным комитетом по количеству вещества (CCQM), является общим описанием принципа измерения или метода измерения (3.29) охватывающего различные методики.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.8, с изменениями — Примечание 1 и Примечание 2 были удалены и добавлено Примечание 1 к записи.]

**3.37**

**первичный эталон**

**primary measurement standard**

**primary standard**

**первичный калибратор**

**primary calibrator**

Эталон (3.28), основанный на использовании первичной РМИ (3.36), или созданный как артефакт, выбранный по соглашению

ПРИМЕР 1 Первичный эталон молярной концентрации, полученный путем растворения известного количества вещества химического элемента в известном объеме раствора.

ПРИМЕР 2 Первичный эталон давления, на основе независимых измерений силы и площади.

ПРИМЕР 3 Первичный эталон для измерений молярного отношения изотопов, приготовленный смешиваниием известного количества веществ определенных изотопов.

ПРИМЕР 4 Ячейка с тройной точки воды в качестве первичного эталона термодинамической температуры.

ПРИМЕР 5 Международный прототип килограмма как артефакт, выбранный по соглашению.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.4]

**3.38**

**величина**

**quantity**

Свойство явления, тела или вещества, когда это свойство имеет размер, который может быть вы-ражен числом с указанием отличительного признака

ПРИМЕР 1 «Плазма (кровь) — ион натрия; молярная концентрация, равная 143 ммоль/л для данного человека в данный момент времени».

ПРИМЕР 2 Счетная концентрация эритроцитов в образце крови (Цельная кровь — эритроциты; счетная концентрация, равная 5 х 106 /мкл для данного человека в данный момент времени).

Примечание 1 Предпочтительным форматом IUPAC-IFCC для обозначения величин в лабораторной медицине является “Система — компонент; род величины”.

Примечание 2 «Величину» не следует путать с «аналитом» (3.1).

Примечание 3 МИ (3.27), для которых результат измерения выражается качественным образом (например, «присутствует» или «не присутствует») по отношению к коэффициенту или счетной шкале с заранее определенным порогом принятия решения, соответствуют данному определению термина «величина».

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 1.1, с изменениями — Примечания от Примечания 1 до Примечания 6 были удалены, а Пример 2, Примечание 2 к записи и Примечание 3 к записи были добавлены.]

**3.39**

**стандартный образец**

**reference material**

**СO**

**RM**

Материал достаточно однородный и стабильный в отношении определенных свойств, которые были установлены, чтобы он был пригоден для его предназначенного использования при измерении или при исследовании качественных свойств

ПРИМЕР 1 Примеры СО, воплощающих величины (3.38):

a) вода установленной степени чистоты, динамическая вязкость которой используется для калибровки вискозиметров;

b) сыворотка крови человека без приписанного значения величины (3.38) – молярной концентрации собственного холестерина, используемая только как контрольный материал (3.11) для контроля прецизионности измерений.

ПРИМЕР 2 Примеры СО, воплощающих качественные свойства:

a) цветовая диаграмма, которая показывает один или более конкретных цветов;

b) структура ДНК, содержащая определенную последовательность нуклеотидов;

c) моча, содержащая 19-андростендион.

ПРИМЕР 3 Вещество с известной тройной точкой в ячейке тройной точки.

ПРИМЕР 4 Стекло с известной оптической плотностью в держателе светофильтра.

ПРИМЕР 5 Сферические частицы одного размера, размещенные на предметном стекле микроскопа.

ПРИМЕР 6 Сыворотка крови человека с приписанным значением концентрации холестерина (моль) и связанной с ним неопределенностью измерений (3.48), используемая в качестве калибратора (3.6) или материала контроля правильности (3.46) измерений.

Примечание 1 Исследование качественного свойства обеспечивает значение этого качественного свойства и связанную с ним неопределенность. Эта неопределенность не является неопределенностью измерений (3.48).

Примечание 2 СО с приписанными значениями величины (3.38) или без них могут использоваться для контроля прецизионности измерений, тогда как для калибровки (3.4) или контроля правильности измерений (3.46) могут использоваться только СО с приписанными значениями величины (3.38).

Примечание 3 «СО» включают в себя образцы, воплощающие как величины (3.38), так и качественные свойства.

Примечание 4 СО иногда включаю в состав измерительной системы (3.29).

Примечание 5 Некоторые СО имеют приписанные значения величины (3.38), которые метрологически прослеживаются (3.31) к внесистемной единице измерения. К таким материалам относят вакцины, которым Международные единицы (МЕ) [29] приписываются ВОЗ.

Примечание 6 В данном измерении данный СО может использоваться только либо для калибровки (3.4), либо для обеспечения качества.

Примечание 7 Спецификации на СО должны включать прослеживаемость его материалов, которая указывает на его происхождение и обработку [25]

Примечание 8 ISO/REMCO имеет аналогичное определение [25], но применяет термин «процесс измерения» для обозначения понятия «исследование» (см. ISO 15189:2012), который охватывает как измерение величины (3.38), так и исследование качественного свойства.

Примечание 9 СО, сопровождаемый документацией, выданной уполномоченным органом и ссылающейся на узаконенные методики, использованные для получения значения определенного свойства с соответствующей неопределенностью измерений (3.48) и метрологической прослеживаемостью (3.31), называется ССО (3.9).

Примечание 10 Требования к характеристикам СО, предназначенных для калибровки (3.4) РМИ (3.40), описаны в стандарте ISO 15194.

Примечание 11 Использование СО включает калибровку (3.4) измерительной системы (3.29), оценку MВИ (3.27), присвоение значений другим материалам и контроль качества. См. также эталон (3.28).

Примечание 12 Пример СО, воплощающего величину (3.38): Плазма крови, содержащая указанную массовую долю глюкозы, предназначенная для использования в качестве калибратора (3.6).

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.13, с изменениями — Примечание 3 к записи, исключен ПРИМЕР 1.с; Примечание 4 к записи, заменено «...специально изготовленное устройство» на «...измерительная система».]

**3.40**

**референтная методика измерений**

**reference measurement procedure**

**РМИ**

**RMP**

МИ (3.27) для которой принято, что она обеспечивает приемлемость результатов измерений для их использования при оценке правильности (3.47) измеренных значений величины (3.38), полученным по другим МИ (3.27) величин (3.38) того же рода, при калибровке (3.4) или при определении характеристик СО (3.39).

Примечание 1 Требования к РМИ для применения в иерархиях калибровок (3.5), поддерживающих МИ IVD (3.21), описаны в стандарте ISO 15193.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.7, с изменением — Примечание 1 к записи добавлено.]

**3.41**

**референтная измерительная система**

**reference measurement system**

Измерительная система (3.29), признанная пригодной для ее предполагаемого использования при оценке или установлении правильности измерений (3.47) значений величины, полученных с использованием других МИ (3.27) для измеряемой величины (3.26); включает в себя (1) единицу измерения, (2) определение измеряемой величины (3.26), (3) РМИ(ий) (3.40), (4) СО(цы) (3.39) и (5) одну или несколько лабораторий, предоставляющих референтные измерительные услуги.

Примечание 1 Определение взято из ссылки [30].

**3.42**

**вторичный эталон**

**secondary measurement standard**

**secondary standard**

**вторичный калибратор**

**secondary calibrator**

Эталон (3.28), который калибруется (3.4) по первичному эталону (3.37) для величины (3.38) того же рода

Примечание 1 Калибровка вторичного эталона (3.4) может проводиться непосредственно по первичному эталону (3.37) или включать промежуточную измерительную систему (3.29), калиброванную по первичному эталону (3.37) с приписыванием результата измерения вторичному эталону.

Примечание 2 Эталон (3.28), имеющий значение величины, приписанное по первичной РМИ (3.36) отношений, является вторичным эталоном.

Примечание 3 Альтернативным, не включенным в VIM 5.5 термином, применимым для вторичного эталона или калибратора (3.6), является «вторичный стандартный образец».

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.5, с изменениями — добавлено Примечание 3 к записи.]

**3.43**

**выбранная производителем методика измерений**

**manufacturer's selected measurement procedure**

**выбранная производителем МИ**

**manufacturer’s selected MP**

MВИ (3.27), который калибруется по одному или более первичному (3.37) или вторичному калибратору (3.42), если таковые имеются

Примечание 1 Пропускная способность и другие желаемые характеристики “производительности” могут сделать данную выбранную MИ (3.27) менее желательной для применения в условиях, требующих большего объема и более быстрого выполнения работ. Выбранная МИ (3.27) в дополнение к известным (и приемлемым) аналитическим характеристикам также может иметь установленную клиническую достоверность. Изготовители (3.22) иногда используют выбранные МИ (3.27) в качестве внутреннего опорного уровня для помощи в исследованиях и разработке новых МИ (3.27) (предназначенных для коммерциализации изготовителем (3.22)), их часто используют для поддержки присвоения значений “рабочему" или “мастер" калибраторам (3.51) обеспечивающим повседневное присвоение значений “изделию" калибратору конечного пользователя МИ IVD (3.12) для применения в одном или более МИ IVD (3.21).

Примечание 2 Выбранная производителем МИ может быть основана на том же принципе и методе измерения (3.30), что и МИ IVD (3.21) конечного пользователя, но выполняться в более точно контролируемых условиях (например, с большим числом повторов и/или с более строгой системой контроля), с целью уменьшения неопределенность измерений (3.48) в значении измеренной величины (3.38).

Примечание 3 Выбранная производителем МИ может быть основана на том же принципе и методе измерения (3.30) что и РМИ более высокого порядка (3.15) для измеряемой величины (3.26).

**3.44**

**установленная изготовителем методика измерений**

**manufacturer’s standing measurement procedure**

**установленная изготовителем МИ**

**manufacturer’s standing MP**

MВИ (3.27), калиброванная с помощью СО (3.39) или с помощью рабочего калибратора производителя (3.51), используемая для оценки или присвоения значений калибратору конечного пользователя (3.12).

Примечание 1 Установленная изготовителем МИ может быть основана на том же принципе и методе измерения (3.30), что и в МИ IVD (3.21) конечного пользователя, но выполняться в более точно контролируемых условиях (например, с большим числом повторов и/или с более строгой системой контроля), чтобы уменьшить неопределенность измерения (3.48) в значении измеренной величины (3.38).

**3.45**

**истинное значение величины**

**true value of a quantity**

**истинное значение**

**true value**

Значение величины, которое соответствует определению величины (3.38)

Примечание 1 В Концепции погрешности при описании измерения истинное значение величины рассматривается как единственное и на практике непознаваемое. Концепция неопределенности признает, что в действительности по причине неполного описания величины (3.38) существует не единственное истинное значение величины, а скорее набор истинных значений величины, согласующийся с определением. Однако этот набор значений в принципе и на практике, является непостижимым. Другие подходы вообще избегают понятия истинного значения величины и опираются на понятие метрологической совместимости результатов измерений для оценки их достоверности.

Примечание 2 В частном случае фундаментальных констант величина (3.38) рассматривается как имеющая единственное истинное значение величины.

Примечание 3 Когда дефинициальная неопределенность, связанная с измеряемой величиной (3.26), рассматривается как пренебрежимо малая по сравнению с остальными составляющими неопределенности измерений (3.48), измеряемая величина (3.26) может рассматриваться как имеющая «по существу единственное» истинное значение. Такой подход принят в GUM и связанных с ним документами, где слово «истинный» рассматривается как излишнее.

Примечание 4 Концепция истинного значения признает, что вследствие присущей неопределенности измерений (3.48), истинное значение не может быть познано никогда.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.11, с изменениями — добавлено Примечание 4 к записи.]

**3.46**

**материалы контроля правильности**

**trueness control material**

**контроль правильности**

**trueness control**

СО (3.39), который используется для оценки смещения измерения (3.3) заданной величины (3.38) в заданной измерительной системе (3.29)

Примечание 1 Материалы для контроля правильности часто изготавливают в матрице (3.24), предназначенной для эмуляции матрицы (3.24) предполагаемых образцов биологического материала человека.

Примечание 2 Материалы контроля правильности должны быть оценены для установления их коммутативности (3.10) с образцами биологического материала человека.

Примечание 3 Материалы для контроля правильности могут быть предоставлены их производителями (3.22) в качестве ССО (3.9).

**3.47**

**правильность измерений**

**trueness of measurement**

**measurement trueness**

**правильность**

**trueness**

Близость среднего арифметического бесконечно большого числа повторно измеренных значений величины к опорному значению величины

Примечание 1 Правильность измерений не является величиной и поэтому не может быть выражена численно, но меры близости совпадения приведены в стандарте ISO 5725-1.

Примечание 2 Правильность измерений обратна по отношению к систематической погрешности измерения, но не имеет связи со случайной погрешностью измерения.

Примечание 3 “Точность измерения” не следует использовать для понятия "правильности измерения".

Примечание 4 Для качественных исследований правильность измерения (близость совпадения) может быть выражена в терминах согласия (т.е. процентов совпадения с исследованием эталона).

Примечание 5 Правильность – это свойство МИ (3.27), которое отражает смещение (3.3) результата измерений от ожидаемого или целевого значения. Она описывается качественно как хорошая или плохая. МИ (3.27) имеет хорошую правильность, если смещение (3.3) результатов измерений невелико.

Примечание 6 Мера правильности обычно выражается в терминах смещения (3.3). Правильность иногда называют “точностью среднего.”

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.14, с изменениями — Добавлены примечания 3 и 6 к записи. Примечание 6 взято из стандарта ISO 16577: 2016, 3.105.]

**3.48**

**неопределенность измерений**

**uncertainty of measurement**

**неопределенность**

**measurement uncertainty**

Неотрицательный параметр, характеризующий рассеяние значений величины, приписываемых измеряемой величине (3.26) на основе используемой информации

Примечание 1 Неопределенность измерений включает составляющие, обусловленные систематическими эффектами, такие как составляющие, связанные с поправками и приписанными значениями эталонов (3.28). Иногда не вводят поправки на оцененные систематические эффекты, а вместо этого последние рассматриваются как составляющие неопределенности измерений.

Примечание 2 Параметром может быть, например, стандартное отклонение, называемое стандартной неопределенностью измерения (или заданное кратное ему значение), или половина ширины интервала с установленной вероятностью охвата.

Примечание 3 Неопределенность измерений включает в себя, в общем случае, много составляющих. Некоторые из этих составляющих могут быть оценены по типу А неопределенности измерений на основании статистического распределения значений величины из серий измерений и могут характеризоваться стандартными отклонениями. Другие составляющие, которые могут быть оценены по типу В неопределённости измерений, могут также характеризоваться стандартными отклонениями, оцениваемыми из функций плотности вероятностей на основании опыта или другой информации.

Примечание 4 В общем, для данного набора информации понятно, что неопределенность измерений связывают с установленным значением величины, приписываемым измеряемой величине (3.26). Изменение этого значения приводит к изменению связанной с ним неопределенности.

Примечание 5 Оценку неопределенности измерений типа А определяют как оценку составляющей не-определенности измерений посредством статистического анализа измеренных значений величины, полученных при определенных условиях измерения [адаптировано из VIM, 2.28].

Примечание 6 Оценку неопределенности измерений типа В определяют как оценку составляющей неопределенности измерений, определенной иным способом, чем оценивание неопределенности измерений по типу А. Она может включать стандартные отклонения (а), полученные из информации, связанной со значениями величины, взятыми из надежных публикаций, (б), связанные со значениями величины ССО (3.9), (в), полученные из сертификатов калибровки (3.4), (г), установленные из личного опыта или иных источников [адаптировано из VIM, 2.29].

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.26]

**3.49**

**валидация**

**validation**

Верификация (3.50), при которой установленные требования соответствуют (адекватны) предполагаемому использованию

ПРИМЕР 1 МИ (3.27), обычно используемая для измерения массовой концентрации азота в воде, может быть валидирована также для измерения массовой концентрации азота в сыворотке крови человека.

ПРИМЕР 2 MИ (3.27) для концентрации креатинина (массовой) в сыворотке крови человека также может быть валидирована для измерения концентрации креатинина (массовой) в моче человека.

ПРИМЕР 3 МИ (3.27) для измерения концентрации ПСА (массовой) в сыворотке крови при диагностике рака предстательной железы у мужчин старше 40 лет.

Примечание 1 ISO 9000 определяет валидацию как подтверждение посредством предоставления объективных доказательств того, что требования для конкретного предполагаемого использования или применения были выполнены.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.45, с изменениями — добавлен Пример 2, Пример 3 и Примечание 1 к записи. Пример 2 и Примечание 1 к записи взяты из стандарта ISO 18113-1:2009, 3.72.]

**3.50**

**верификация**

**verification**

Предоставление объективных доказательств, что данный объект полностью соответствует установленным требованиям

ПРИМЕР 1 Подтверждение того, что данный СО (3.39), как заявлено, является однородным для образцов с массой до 10 мг относительно значения величины и соответствующей МИ (3.27).

ПРИМЕР 2 Подтверждение того, что эксплуатационные характеристики или установленные законом требования к измерительной системе (3.29) достигнуты.

ПРИМЕР 3 Подтверждение того, что целевая неопределенность измерений (3.48) может быть достигнута.

Примечание 1 В уместных случаях, неопределенность измерений (3.48) должна учитываться.

Примечание 2 Объектом может быть, например, процесс, МИ (3.27), материал, смесь (соединение) или измерительная система (3.29).

Примечание 3 Установленными требованиями, например, могут быть те, что соответствуют спецификации производителя (3.22).

Примечание 4 В законодательной метрологии (3.32), как определено в OIML V1:2013, и в общем, при оценке соответствия, верификация относится к исследованиям и маркировке и/или выдаче свидетельства о поверке измерительной системы (3.29).

Примечание 5 Поверку не следует путать с калибровкой (3.4). Не всякая верификация является валидацией (3.49).

Примечание 6 В химии верификация идентичности объекта или реакции требует описания структуры или свойств такого объекта или реакции.

Примечание 7 Верификация – это процесс, с помощью которого лаборатория подтверждает, что установленные требования к производительности IVD (например, точность, прецизионность, интервал измерений) могут быть воспроизведены в лаборатории до проведения исследований образцов биологического материала человека.

Примечание 8 Верификация может быть достаточной для внедрения нового IVD если тест выполняют и применяют в соответствии с инструкцией, прилагаемой к упаковке.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 2.44, с изменениями — добавлены Примечание 7 к записи и Примечание 8 к записи.]

**3.51**

**рабочий эталон**

**working measurement standard**

**working standard**

**рабочий калибратор производителя**

**manufacturer’s working calibrator**

**мастер-калибратор производителя**

**manufacturer’s master calibrator**

Эталон (3.28), который используют для калибровки или поверки средств измерений или измерительных систем (3.29)

Примечание 1 Рабочий эталон обычно калибруют (присваивают значение) по исходному эталону (3.28).

Примечание 2 При верификации (3.50) также иногда используют термины “проверочный эталон” или “контрольный эталон”.

Примечание 3 Изготовитель (3.22) может выбрать приготовление рабочего калибратора производителя, который предназначен для передачи правильности (3.47) посредством калибровки (3.4) калибраторов МИ IVD конечного пользователя (3.12).

Примечание 4 Рабочий эталон иногда реализуется как заменитель СО (3.39) вместо более дорогого СО более высокого порядка (3.14).

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 99:2007 5.7, изменено — добавлены Примечание 3 к записи и Примечание 4 к записи.]

**4 Общие требования, предъявляемые изготовителем к установлению, валидации и документированию метрологической прослеживаемости значений, определенных с указанным МИ *IVD* в образцах биологического материала человека**

**4.1 Требования к документированию метрологической прослеживаемости измеренных значений величин**

Изготовитель должен задокументировать полную иерархию калибровок и определить самый высокий метрологический уровень, до которого можно проследить результирующие значения измеренных величин в соответствии с требованиями, изложенными в настоящем документе.

Документация производителя по метрологической прослеживаемости измеренных значений величин в образцах биологического материала человека указанным МИ IVD должна включать:

a) описание референтной измерительной системы, включая следующие элементы:

i. применимую систему единиц (например, SI, МЕ, произвольная или иная) и определение измеряемой величины;

ii. MИ высшего порядка, если применимо, или протоколы для установления метрологически прослеживаемой калибровки для МИ IVD;

ПРИМЕЧАНИЕ 1 «Протоколы» в разделе "ii" включают протоколы, определенные уполномоченным органом или другим авторитетным органом (т.н. международной профессиональной организацией.)

iii. (если применимо) СО для калибровки любой МИ в "ii’;

iv. референтные лаборатории и/или сети лабораторий, назначенные национальными метрологическими институтами, профессиональными органами, органами по аккредитации или другими уполномоченными органами, которые способны обеспечить соответствующее целям исследование измеряемого вещества в предполагаемых образцах биологического материала человека.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Лаборатории, относящиеся к разделу "iv" включают калибровочные или референтные лаборатории, используемые изготовителем (или от его имени).

b) описание иерархии калибровок, обычно состоящей из чередующихся пар MИ и СО, устанавливающих непрерывную последовательность переноса значений, начиная с эталона высшего доступного уровня (см. 4.1.a) и заканчивая измеренными значениями величины, полученными для образцов биологического материала человека с использованием МИ IVD.

c) спецификацию для *Umax(y)* для МИ IVD (т. е. верхний предел спецификации неопределенности измерений, см. 3.25). Оцененная суммарная расширенная неопределенность измерений *U(y)* (см. 4.3.2) должна быть задокументирована таким образом, чтобы она не превышала *Umax(y)*. Эта оценка должна включать оценку *суммарной стандартной неопределенности, u(y)* (3.33) конечных измеренных значений на образцах биологического материала человека для указанного МИ IVD. Оценка *u(y)* (3.33) должна учитывать (и документировать) *ucal* значения (значений), присвоенного любым калибраторам, используемым для калибровки МИ IVD, независимо от того, выполняется ли финальная калибровка МИ IVD конечным пользователем МИ IVD или изготовителем МИ IVD (иногда называемая “заводской калибровкой”).

d) краткое описание валидационного исследования(-ий), подтверждающего утверждение о метрологической прослеживаемости конечных измеренных значений величин, присвоенных образцам биологического материала человека, с использованием указанного МИ IVD.

**4.2 Определение измеряемой величины**

Измеряемая величина должна быть определена и описана в соответствии со следующими характеристиками и включена в документацию производителя:

a) название аналита (например, β-D-глюкоза).

b) биологическая система (например, плазма крови человека). Необходимо учитывать предполагаемое использование в медицине, относящееся к принятию частного медицинского решения.

ПРИМЕР Хорионический гонадотропин человека (общий β-hCG) в плазме крови человека, используемый либо для определения беременности, либо для обнаружения опухоли и мониторинга.

c) род величины (например, моль).

d) единица измерения (например, ммоль/Л).

e) в тех случаях, когда измеряемая величина определяется конкретной МИ, протоколом измерения или группой МИ (т. е. операционально определяемая измеряемая величина), МИ или протоколы должны быть указаны. МИ, калибраторы или протоколы, необходимые для определения конкретной измеряемой величины, должны быть доступны для общего доступа и использования соответствующим квалифицированным лабораторным персоналом.

**4.3 Спецификации максимально допустимой расширенной неопределенности измерений, *Umax(y)***

**4.3.1 Общие требования**

*Umax(y)* для МИ IVD должны быть установлены изготовителем для измерений с использованием МИ IVD c его предполагаемыми установками регулировок с предполагаемыми образцами биологического материала человека, и, как минимум, в пределах интервалов измерений, в которых принимаются медицинские решения. Спецификации *Umax(y)* должны быть включены в документацию производителя по иерархии калибровки для МИ IVD.

**4.3.2 Диапазон спецификации**

Спецификация *Umax(y)*, установленная изготовителем МИ IVD, должна учитывать суммарную неопределенность измерений, связанную со всеми этапами иерархии калибровки для МИ IVD, вплоть до и включая присвоение значения калибраторам МИ IVD конечного пользователя в дополнение к ожидаемому вкладу в неопределенность вследствие повседневного применения в МИ IVD, как минимум в условиях повторяемости.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Спецификация *Umax(y)* для МИ IVD - это спецификация для суммарной расширенной (k=2) максимально допустимой неопределенности измерений, охватывающей все этапы калибровочной иерархии, включая конечное измерение с использованием образцов биологического материала человека. Стратегии установления *Umax(y)* для МИ IVD были центральными темами различных международных конференций I31]-[bookmark30834].

**4.4 Определение иерархии калибровок**

**4.4.1 Общие требования**

Иерархия калибровок должна быть определена как череда последовательных калибровок и присвоения значений, чередование между соответствующими назначению МИ и СО (эталонами или калибраторами), начинающаяся с эталона и/или МИ и заканчивающаяся значениями измеряемой величины в исследуемых образцах биологического материала человека, определенными конечным пользователем МИ IVD. Техническая документация иерархии калибровок должна включать графическое представление (т. е. рисунок или другую изображение), демонстрирующее связь финальных результатов измерений образцов биологического материала человека, исследованных с использованием данного МИ IVD, с эталоном высшего доступного метрологического уровня.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 В зависимости от наличия для данной измеряемой величины эталонов более высокого уровня (СО и МИ), для нее могут быть возможны различные иерархии калибровок и модели передачи значений величины (см. пункт 5).

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Результат (итог) каждой последующей калибровки в иерархии зависит от результата (итога) предыдущей калибровки (см. пункт 5).

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Для некоторых измеряемых величин, величина, которую измеряют, изменяется на различных этапах иерархии калибровок.

ПРИМЕР 1 Для некоторых белков в сыворотке, измеряемая величина может быть количеством вещества определенного пептида, полученного из интересующего белка, или количеством вещества функционального эпитопа.

ПРИМЕР 2 Для β-D-глюкозы в сыворотке крови измеряемая величина может быть массовым фрагментом производного β -D-глюкозы, определенного с помощью масс-спектрометрии, или продуктом ферментативного гидролиза β-D-глюкозы (например, Н2О2 при использовании глюкозооксидазной методики).

**4.4.2 Измеренная величина**

Для каждого шага в определенной иерархии калибровок, где это возможно, должна быть идентифицирована величина, измеряемая в применимом СО (или образцах биологического материала человека, в случае конечных измерений с помощью МИ IVD), а также должна быть установлена взаимосвязь между измеренной величиной (или величинами) и измеряемой величиной.

**4.4.3 Высший уровень метрологической прослеживаемости**

Для данной измеряемой величины должны быть идентифицированы находящиеся на высшем уровне метрологической иерархии МИ, протокол измерений или калибровочный материал в иерархии калибровки и должен быть определен высший уровень метрологической прослеживаемости для рассматриваемой измерительной системы.

**4.4.4 Прослеживаемость к SI**

Для МИ IVD, который претендует на метрологическую прослеживаемость к SI переданных значений для образцов биологического материала человека, определенная иерархия калибровок должна поддерживаться доступными элементами референтной системы более высокого порядка, включая или СО (применительно требованиям ISO 15194) и РМИ (применительно требованиям ISO 15193), или один из этих элементов, которые позволяют реализовать соответствующую единицу величины SI для соответствующей измеряемой величины.

**4.4.5 Внесистемная прослеживаемость МИ IVD**

Чтобы претендовать на метрологическую прослеживаемость калибровки и передаваемых значений (например, в произвольных или международных условных единицах) с использованием непрослеживаемого к SI МИ IVD, калибровочная иерархия для МИ IVD должна быть определена таким образом, чтобы обеспечить последовательную реализацию соответствующих (несистемных) единиц измерения.

**4.4.6 Число уровней в указанной иерархии**

Число уровней (т. е. число последовательных пар МИ и калибраторов) в иерархии калибровки может быть изменено сторонами, реализующими иерархию калибровки, при условии, что изменения валидированы и сохранены самые высокие элементы метрологической иерархии (см. пункт 5).

**4.5 Выбор и требования к СО и калибраторам**

**4.5.1 Общие требования**

Калибраторы (эталоны), используемые на каждом этапе иерархии калибровок, должны быть задокументированы на соответствие назначению стороной, ответственной за данный этап калибровки. Обоснование выбора каждого калибратора в рамках калибровочной иерархии должно быть включено в документацию производителя МИ IVD.

**4.5.2 Характеристики, подлежащие документированию**

Для каждого калибратора или СО, применяемого в определенной иерархии калибровок для конкретного МИ IVD (за исключением калибраторов МИ IVD для конечного пользователя), должны быть определены и задокументированы следующие характеристики, а также обеспечена их согласованность в замещающих партиях:

a) предполагаемое использование материала;

b) идентичность аналита (указанные как атомные или молекулярные формы и/или химические суррогатные формы аналита);

c) источник происхождения материала (например, синтетический, рекомбинантный, микробный, человеческий или животный);

d) фаза(ы) (газ, жидкость, твердое тело);

e) состояние(я) агрегирования (раствор, суспензия, лиофилизированная);

f) матрица материала (например, водная, матрица других растворителей, буфер, белковый раствор, образцы биологического материала человека);

g) присвоенные значения и их метрологическая прослеживаемость;

h) расширенная неопределенность измерений, *U*(y), присвоенных СО значений;

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Расширенная неопределенность измерения *U*(y), деленная на коэффициент покрытия (указанный в сертификате СО), представляет собой стандартную неопределенность измерения *u*(y), которая используется при дальнейшем расчете суммарной неопределенности измерения.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Для несертифицированных стандартных образцов (3.39) или калибраторов стандартная неопределенность присвоенного значения и соответствующий коэффициент покрытия иногда выражается как распределение плотности вероятности присвоенного значения.

i) стабильность;

j) однородность внутри партии;

k) характеристики коммутативности;

l) признание, если таковое имеется (например, международное, региональное, национальное);

m) выдающий орган, если таковой имеется (например, ВОЗ, JISC, EU-JRC, NIST);

n) статус сертификации (сертифицированный, несертифицированный).

**4.5.3 СО более высокого порядка, соответствующие стандарту ISO 15194**

В случаях, когда для реализации конкретных этапов калибровочной иерархии требуются СО более высокого порядка, должны использоваться материалы, соответствующие требованиям стандарта ISO 15194, если они подходят и доступны. Документация о статусе соответствия ISO 15194 любых применимых СО, которые включают в себя различные уровни калибровочной иерархии для МИ IVD, должна быть включена (или указана) в техническом досье производителя МИ IVD.

ПРИМЕЧАНИЕ Объединенный комитет по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM) [28] создал список СО, которые соответствуют требованиям стандарта ISO 15194.

**4.5.4 СО, не соответствующие стандарту ISO 15194**

В случаях, когда соответствующие требованиям стандарта ISO 15194 СО недоступны, или доступные СО непригодны по другим причинам (т.н. не установлена или неудоворетворительна коммутативность), другие СО, не соответствующие требованиям стандарта ISO 15194 могут быть применены на более вы-соком (высшем) уровне в данной калибровочной иерархии для МИ IVD при условии, что стороны, ответственные за установление иерархии калибровок продемонстрируют (документированным подтверждением) соответствие назначению и рабочие характеристики этих СО.

Документация таких СО, определенная в настоящем пункте, должна содержать характеристики материала, указанные в пункте 4.5.2.

**4.5.5 Коммутативность СО**

Там, где это применимо, коммутативность СО по отношению к образцам биологического материала человека должна быть задокументирована для соответствия его предполагаемому использованию согласно его положению в калибровочной иерархии МИ IVD.

ПРИМЕЧАНИЕ МИ, включая те, которые используются для охарактеризования и/или приготовления первичных СО (например, чистых веществ) и первичных калибраторов (см. п.5, рис. 1 и 3, м.1 и м.2) обычно не могут быть применены к образцам биологического материала человека, как это требуется при выполнении оценок коммутативности, поэтому оценка коммутативности таких СО на этих уровнях (п. 5, фиг. 1 и 3, м.1 и м.2) калибровочной иерархии не требуется.

**4.5.6 Исключение из требования оценки коммутативности**

При наличии РМИ для измеряемой величины (см. Пункт 5, рис. 1, 2 и 3, стр. 3, коммутативность СО может быть оценена на уровне, на котором в иерархии калибровок используется вторичный (матричный) СО или другой вторичный калибратор (пункт 5, рис.1, 2 и 3, стр. 3), например, CСО, как в случае калибратора, выбранного изготовителем MИ (пункт 5, рис. 1, 2 и 3, стр. 4). Для последующих шагов вниз по иерархии калибровок, таких как этапа передачи значения с использованием рабочего калибратора (Пункт 5, рис. 1, 2 и 3, м. 4) для калибровки установленной изготовителем МИ (пункт 5, рис.1, 2 и 3, стр. 5), коммутативность СО/рабочего калибратора (пункт 5, рис. 1, 2 и 3, м.4) должна быть оценена для обеспечения надлежащей передачи значения и избежания смещения.

**4.5.7 Применение некоммутируемого CСО**

Если CСО (п. 5, фиг. 1, 2 и 3, м.3) или международно признанный калибратор предназначен для калибровки установленной производителем МИ (п. 5, фиг. 1, 2 и 3, стр. 4) демонстрирует коммутативность с образцами биологического материала человека при измерении некоторыми, но не всеми МИ IVD конечного пользователя, предназначенными для исследования заявленной измеряемой величины, эти CСО могут быть использованы в качестве калибратора в иерархии калибровки для данного МИ IVD, для которых СО не продемонстрировали коммутативности с предполагаемыми образцами биологического материала человека, путем применения поправочного коэффициента или функции для присвоенным значениям CСО. Если это применимо, подробная информация об использовании и валидации такой коррекции присвоенных значений CСО или других СО, таких как Международно признанные калибраторы, должна быть раскрыта в документации по иерархии калибровки для указанного МИ IVD, и *u*cal значений, присвоенных калибратору(-ам) конечного пользователя МИ IVD, должна включать любую добавочную неопределенность, связанную с поправочным коэффициентом или функцией.

**4.5.8 Альтернативные СО**

При отсутствии коммутируемых CСО или международно признанных калибраторов должно быть задокументировано обоснование выбора любых альтернативных СО (используемых в качестве калибраторов) на каждом этапе применения в иерархии калибровок. Альтернативные СО должны быть задокументированы таким образом, чтобы они соответствовали своему целевому назначению, каждое из них должно иметь присвоенное значение со стандартной неопределенностью измерений и должно быть продемонстрирована их коммутативность с предполагаемыми образцами биологического материала человека на каждом этапе передачи калибровки, на котором они используются. Техническая документация для таких альтернативных СО должна включать соответствующие характеристики, указанные в пункте 4.5.2.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Альтернативные СО включают панели и/или пулы индивидуальных образцов биологического материала человека, дополненные или “обогащенные” образцы, приготовленные в естественных или искусственных матрицах, или иные подходящие материалы.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Рекомендации по надлежащему выбору элементов панели образцов биологического материала человека для использования в калибровочной иерархии см. в CLSI EP09-A3, Ep14-A3 и EP30-A.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Предполагается, что образцы биологического материала человека являются коммутируемыми при хранении в условиях, валидированных на не изменение стабильности измеряемой величины или матрицы.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 Валидация условий хранения образцов биологического материала человека для определенной измеряемой величины может быть выполнена с помощью репрезентативной панели отдельных образцов биологического материала человека. Такая валидация условий хранения панелей образцов биологического материала человека может быть использована для поддержки использования последующих панелей образцов, полученных от лиц с аналогичными характеристиками здоровья/патологий, при поддержании калибровочной иерархии для указанного МИ IVD, без требования валидации коммутативности хранящихся панелей образцов.

**4.5.9 Обогащение альтернативного СО**

В тех случаях, когда панели образцов биологического материала человека применяются в качестве альтернативных СО в калибровочной иерархии для определенного МИ IVD, если аналит в образцах биологического материала человека (панелях или пулах), предназначенных для использования в качестве СО, должен быть модифицирован путем обогащения или истощения для достижения соответствующих значений величин, то коммутируемость модифицированных образцов должна быть подтверждена. В случаях, когда выявляют специфические для образцов интерференции или идентифицируют ограничения МИ по неселективности, отдельные образцы биологического материала человека, проявляющие эти ограничения, исключают из панелей образцов биологического материала человека, предназначенных для использования в качестве калибраторов в иерархии калибровки.

**4.5.10 Некоммутативные калибраторы МИ IVD для конечного пользователя**

Если в качестве калибраторов МИ IVD для конечного пользователя используются некоммутативные материалы (см. рис.1-6, м. 5), то в иерархии калибровок должны быть использованы коммутативные материалы (например, панель образцов человека), позволяющие определить поправочный коэффициент или корректирующую функцию для присвоения произвольных значений некоммутативным калибраторам МИ IVD конечного пользователя, компенсирующим любую ошибку, вызванную некоммутативностью.

В этих случаях детали проведения и валидации такой корректировки присвоенных значений некоммутативных калибраторов МИ IVD для конечного пользователя должны быть раскрыты в документации калибровочной иерархии для указанного МИ IVD, и *u*cal значений, присвоенных калибратору(-ам) МИ IVD конечного пользователя, должна включать любую дополнительную неопределенность, связанную с поправочным коэффициентом или функцией.

**4.6 Отбор и требования к МИ**

**4.6.1 Обоснование выбора МИ и ответственность за документацию**

Каждый последовательный шаг передачи значения в иерархии калибровки должен включать определенный MP, который подходит для этой цели. Обоснование выбора МИ на каждом уровне установленной калибровочной иерархии должно быть включено в документацию производителя МИ IVD и сопровождаться подтверждающими данными, свидетельствующими о том, что аналитические эксплуатационные характеристики каждого МИ соответствуют эксплуатационным требованиям (т. е.) Элементы документации для данного МИ в калибровочной иерархии могут быть получены от третьей стороны, например, от разработчика соответствующего МИ.

**4.6.2 Метрологическое состояние МИ**

МИ на каждом уровне определенной калибровочной иерархии должны быть идентифицированы с точки зрения их метрологического статуса. РМИ, содержащие элементы калибровочной иерархии в соответствии с моделями, описанными в пункте 5, и соответствующие требованиям стандарта ISO 15193, считаются МИ более высокого метрологического порядка. Различные РМИ более высокого порядка могут быть развернуты на разных ступенях иерархии. В случае отсутствия соответствующих РМИ стандарта ISO 15193 МИ, не отвечающие требованиям стандарта ISO 15193, могут по-прежнему применяться в иерархии (например, выбранная МИ производителя или установленная МИ производителя) до тех пор, пока стороны, ответственные за иерархию калибровки, продемонстрировали (с документальной достоверностью) пригодность соответствующих МИ к назначению и эксплуатационным характеристикам.

ПРИМЕР В иерархии калибровки для конкретной измеряемой величины прослеживаемый SI СОP более высокого порядка, откалиброванный с помощью ССО, развертывается на самом высоком уровне иерархии калибровки. На последующих (более низких) уровнях иерархии калибровки вводятся шаги переноса значений для присвоения значений коммерческим калибраторам, которые развертывают метрологически более низкие МИ уровня (например, международные обычные МИ, выбранные изготовителем МИ и/или постоянные МИ производителя), калиброванные с помощью вторичных калибраторов (с сертификацией или без нее.)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Некоторые МИ, являющиеся частью калибровочной иерархии, особенно на нижних уровнях калибровочной иерархии, основаны на том же принципе, что и МИ конечного пользователя МИ IVD (например, постоянный МИ производителя).

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В научной литературе часто публикуются полные описания РМИ более высокого порядка, устанавливающие прослеживаемость до единиц измерения СИ и соответствующие стандарту ISO 15193.

**4.6.3 Референтные измерительные лаборатории**

Референтные измерительные лаборатории, соответствующие ISO 15195, могут быть выбраны производителем или другой ответственной стороной для оказания референтных измерительных услуг в поддержку внедрения метрологически прослеживаемой калибровочной иерархии. Выбранные референтные измерительные лаборатории, даже если они не соответствуют ISO 15195, должны продемонстрировать свою компетентность в обеспечении наилучших доступных измерений для выбранной измеряемой величины с точки зрения метрологической прослеживаемости значений, измеренных в человеческих образцах предполагаемых типов и в рамках установленных калибровочной иерархией.

П р и м е ч а н и е - Соответствие ISO 15195 демонстрируется независимо путем внесения в базу данных JCTLM перечня услуг референтной измерительной лаборатории [28].

**4.6.4 Воздействие величин влияния**

Описание метрологически прослеживаемой калибровочной иерархии для МИ IVD должно включать результаты исследования воздействия величин влияния на соответствующие МИ на каждом уровне калибровочной иерархии.

**4.6.5 Изменения измеряемой величины в пределах калибровочной иерархии**

Чтобы обеспечить непрерывную цепочку взаимосвязей и обеспечить возможность представления измеренных величин, которые можно проследить до самого высокого порядка доступных РМИ (в пределах приемлемых с медицинской точки зрения пределов), на всех уровнях калибровочной иерархии должны быть приняты меры для решения и/или предотвращения проблем, связанных с различиями или изменениями измеряемой величины между различными МИ на различных уровнях калибровочной иерархии. В этом контексте важно признавать и смягчать по мере необходимости различия между измеряемой величиной (или измеряемым количеством) и измеряемой величиной (количеством, предназначенным для измерения.)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Несколько МИ IVD, предназначенных для измерения одного и того же количества, но основанных на разных химических принципах, иногда дают разные значения для одного и того же образца человека или РМ.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 На конкретные МИ IVD иногда влияют характеристики селективности измерений, такие как третичные молекулярные структуры, микрогетерогенность или химические конфигурации целевого аналита.

ПРИМЕР 1 Случаи, когда существует переменная микрогетерогенность аналита (изоформ, производных) в одном или обоих калибраторах и/или предполагаемых образцах человека (например, классы аналита, такие как ферменты, антитела, гликопротеины, биомаркеры микроорганизмов и другие свободные или связанные формы аналита.)

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Проблемы метрологической прослеживаемости часто возникают, когда принцип МИ IVD основан на обнаружении суррогата интересующего аналита (например, пептидного фрагмента крупного белка, а не всей белковой молекулы) или когда калибратор МИ IVD содержит аналит, который является суррогатом аналита, обнаруженного в образцах человека.

ПРИМЕР 2 Два или более МИ IVD иммуноанализа МИ, все они предназначены для измерения количества концентрации вещества одного белкового гормона (например, тиреотропного гормона [ТТГ]). Если различные иммуно – МИ IVD распознают и реагируют в разной степени с различными эпитопами ТТГ, то значения для различных, хотя и связанных количеств генерируются каждым МИ IVD, что, возможно, приводит к отсутствию эквивалентности в конечных измеренных значениях в определенных образцах человека.

ПРИМЕР 3 Неэквивалентность значений между различными МИ IVD может наблюдаться среди очень селективных (но различных) принципов измерения (например, масс-спектрометрический МИ против процедуры иммуноанализа белкового гормона в сыворотке крови человека). Каждый МИ IVD нацелен на обнаружение различных изоформ или фрагментов одного и того же белка, но могут быть определены различные значения, поскольку с каждым IVD MD измеряются различные количества.

ПРИМЕР 4 Калибратор конечного пользователя для МИ IVD, предназначенный для измерения сывороточного билирубина, может содержать дитауробилирубин (синтетический суррогатный аналит, не обнаруженный в качестве природного вещества в образцах человека) вместо (или в дополнение к) естественным неконъюгированным конъюгатам билирубина и глюкуронида билирубина. Относительная селективность МИ IVD для суррогатного аналита по сравнению с природным аналитом, обнаруженным в образцах человека, может изменяться в течение срока службы МИ IVD из-за таких факторов, как старение одного или нескольких реагентов, что делает недействительными значения, присвоенные калибраторам МИ IVD конечного пользователя.

ПРИМЕР 5 Для иммунохимического измерения количества ферритина концентрации вещества в сыворотке крови с микрогетерогенностью аналита, где различные изоформы ферритина распознаются в разной степени различными моноклональными антителами, включенными в различные МИ IVD, что приводит к различным сообщаемым значениям для различных МИ IVD с определенными образцами человека.

**4.7 Оценки погрешности установленного значения для калибратора МИ IVD конечного пользователя**

**4.7.1 Общие требования**

Суммарная стандартная неопределенность измерения значения, присвоенного калибратору МИ IVD (обозначенному *u*cal во всем настоящем документе), должна быть оценена и предоставлена конечным пользователям производитель. *u*cal не должен превышать допустимую долю спецификации Umax(y) для IVD МИ с учетом коэффициента покрытия k.

ПРИМЕЧАНИЕ Разработка ошибочного распределения бюджета для *ucal* описана в другом месте [33], [34].

* + 1. **Документация для метода оценки *u*cal**

*u*cal оценивается предпочтительно в соответствии с принципами GUM. Независимо от того, используется ли гум метод или другой метод оценки *u*cal, метод статистического расчета *u*cal должен быть задокументирован и сохранен в техническом файле калибратора IVD MD по крайней мере в течение срока службы изделия.

* + 1. [**Статистические аспекты и сферы применения оценки *ucal***](#bookmark152)

Для каждого калибратора МИ IVD, идентифицированного изготовителем для использования при калибровке указанного калибратора МИ IVD, *ucal*, подлежащий оценке и предоставляемый изготовителем калибратора МИ IVD, определяется путем статистического объединения неопределенностей, связанных с каждым из последовательных шагов присвоения значений под контролем производителя. При определении *ucal* изготовитель должен также учитывать известные и прогнозируемые неопределенности, вносимые всеми этапами присвоения значений более высокого порядка в определенной иерархии калибровки, включая этапы, не находящиеся под контролем производителя, такие как (где это применимо) стандартная неопределенность значения, присвоенного СО самого высокого порядка. Дополнительные требования при оценке *ucal* включают:

* Оценка *u*calдолжна основываться как минимум на одной репрезентативной (единичной) партии или партии реагента.
* Известные и прогнозируемые вариации и соответствующие стандартные неопределенности в указанных калибраторах и реагентах ИВД МИ, а также в любых промежуточных среднеквадратичных значениях и измерительных системах или MPS THROUGH the calibration hierarchy (обусловленные, например, такими факторами, как, но не ограничиваясь ими, гетерогенность и нестабильность материала) должны приниматься во внимание.

ПРИМЕЧАНИЕ Оценочный *u*cal часто варьируется между различными партиями калибраторов МИ IVD конечного пользователя, особенно в том случае, когда различные партии калибраторов для одного и того же МИ IVD имеют существенно разные назначенные значения.

* + 1. **Выражение *u*cal**

*ucal* выражается в виде стандартного отклонения (SD). Когда многокомпонентные неопределенности объединяются для оценки комбинированной стандартной неопределенности, каждая компонентная неопределенность (т. е. *u*(y) на каждом уровне калибровочной иерархии) сначала должна быть выражена как дисперсия SD2. Затем составляющие дисперсии суммируются, и квадратный корень из суммы дисперсий представляет собой комбинированную стандартную неопределенность *u*(y); см. ПРИМЕР 1. *u*cal может быть альтернативно вычислен и выражен в терминах относительной комбинированной неопределенности или процента относительной комбинированной неопределенности, %r*u*(y), т. е. относительной неопределенности по отношению к среднему или целевому значению измеряемой величины в калибраторе; см. ПРИМЕР 2.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Минимальной информацией, необходимой для оценки вклада неопределенности любого МИ в иерархию калибровки, является стандартное отклонение МИ в условиях повторяемости (*u*Rw-px), а также достоверность значения, присвоенного любым калибраторам, используемым для этого МИ.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Расчеты, приведенные в ПРИМЕРАХ 1 и 2, применимы только в тех случаях, когда входные величины независимы. Если входные величины не являются независимыми, то со-дисперсии являются подходящими.

$u\left(y\right)=\sqrt{\left[u(y)\_{1}^{2}+u(y)\_{2}^{2}+u(y)\_{3}^{2}+…+u(y)\_{n}^{2}\right]}$ (1)

где

*u*(y) суммарая стандартная неопределенность конечной измеряемой величины;

*u*(y)1, *u*(y)2, *u*(y)3, ... *u*(y)n – стандартные неопределенности вносимых дисперсий от каждого шага в определенной иерархии калибровки.

Расширенная суммарная неопределенность U вычисляется по формуле (2) следующим образом:

$U=u(y)×k$ (2)

где

*u*(y) – суммарная стандартная неопределенность, определяемая по формуле (1):

*U* – расширенная комбинированная неопределенность;

*k* – коэффициент охвата (часто 2, для уровня достоверности приблизительно 95 %).

ПРИМЕР 2 Расчет суммарной процентной относительной неопределенности измерительной системы производится по обобщенной формуле (3):

$u\left(y\right)=\sqrt{\left[\%ru(y)\_{1}^{2}+\%ru(y)\_{2}^{2}+\%ru(y)\_{3}^{2}+…+\%ru(y)\_{n}^{2}\right]}$ (3)

где %ru(y) - совокупный процент относительной стандартной неопределенности и где каждая составляющая относительной неопределенности рассчитывается по формуле (4):

$\%ru\left(y\right)=100×u(y)\_{n}/m(y)\_{n}$ (4)

и где

$\%ru(y)\_{n}$ – процент относительной стандартной неопределенности ‘n’-го компонента неопределенности;

$u(y)\_{n}$ является стандартной неопределенностью ‘n’-й составляющей неопределенности;

$m(y)\_{n}$ среднее измеренное (или целевое) значение измеряемой величины для измерения n-го компонента процедура.

Квадрат каждой составляющей процентной относительной неопределенности, $\%ru\left(y\right)^{2}$, т. е. процентная относительная дисперсия, вычисляется по формуле (5):

$\%ru\left(y\right)\_{n}^{2}=\left[100×u(y)\_{n}/m(y)\_{n}\right]^{2}$ (5)

где $\%ru\left(y\right)\_{n}^{2}$ – процентная относительная дисперсия неопределенности n-го компонента.

Затем суммируются процентные относительные отклонения компонентов и вычисляется квадратный корень из суммы процентных относительных отклонений компонентов в соответствии с формулой (3), чтобы получить %r*u*(y), объединенную процентную относительную стандартную неопределенность для измерительной системы.

* + 1. **Модификации продукта**

Когда МИ IVD или разработанный калибратор конечного пользователя для МИ IVD модифицируется изготовителем (либо первоначальным изготовителем, либо другой организацией), *u*cal присвоенных значений для каждого соответствующего калибратора МИ IVD должен быть подтвержден или переоценен изготовителем, если только не предусмотрено обоснование того, почему это изменение не влияет на *u*cal.

ПРИМЕЧАНИЕ В этом пункте производитель-это любая организация, включая медицинскую лабораторию, которая модифицирует МИ IVD.

* + 1. **Информация, которая должна быть предоставлена конечному пользователю**

Для присвоенных значений калибраторов МИ IVD минимальная информация о *u*cal, которая должна быть предоставлена изготовителем калибратора конечному пользователю по запросу, составляет: числовое значение y, *u*cal(y), где y-значение, присвоенное калибратору.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Оценки *u*cal калибраторов МИ IVD иногда представляются в виде расширенной неопределенности (*U*cal), где *u*cal = *u*cal (y) x k, обычно с коэффициентом покрытия k = 2, дающим уровень достоверности приблизительно 95 %. Поскольку предпочтительной информацией, предоставляемой изготовителем, является *u*cal только в виде комбинированной стандартной неопределенности, представление информации о расширенной неопределенности (*u*cal) присвоенных калибратором значений не рекомендуется.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В зависимости от местных и региональных требований конечные пользователи МИ IVD в медицинских лабораториях часто используют значение *u*cal, предоставленное производителем калибра-тора МИ IVD, для оценки комбинированной точности измерения измеренной величины для образца человека, определенной с помощью указанного конечного пользователя МИ IVD.

**4.8 Подтверждение метрологической прослеживаемости значений, присвоенных МИ IVD калибратором**

**4.8.1 Общие требования к подтверждению**

Изготовитель калибратора МИ IVD должен подтвердить утверждение о метрологической прослеживаемости значения, присвоенного калибратору МИ IVD.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Как указано в пункте 3.49, ISO 9000 определяет валидацию как подтверждение (подкрепленное объективными доказательствами) того, что требования для конкретного предполагаемого использования или применения были выполнены. ИСО 9000 далее определяет «объективные доказательства» как данные, подтверждающие существование чего-либо. Объективные доказательства получаются с помощью наблюдения, измерения, тестирования или других средств.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Валидация метрологической прослеживаемости калибровки может быть достигнута с помощью целого ряда инструментов и стратегий. Наиболее прямолинейными стратегиями разработки объективных доказательств достоверности калибровочной прослеживаемости являются измерения с наиболее полностью разработанными эталонными системами. Более сложные стратегии валидации (и повышенное бремя ответственности за документацию) требуются для калибровочных иерархий, поддерживающих измерения без существующих ссылок более высокого порядка или протоколов гармонизации.

**4.8.2 Стратегии подтверждения**

Разработка исследований для подтверждения утверждения о прослеживаемости присвоенных значений для калибраторов МИ IVD конечных пользователей должна быть задокументирована изготовителем в техническом файле МИ IVD. Выбор конкретной стратегии валидации для данной калибровочной иерархии должен зависеть от зрелости и характеристик производительности эталонной системы для измеряемой величины, а также от наличия материалов (СОS) и MPS, необходимых для выполнения перечисленных ниже типов исследований. Для данной калибровочной иерархии может быть применено несколько стратегий валидации по выбору стороны, ответственной (часто производителя) за определение калибровочной иерархии конкретного МИ IVD. Стратегии исследования, применимые для валидации требований калибровки прослеживаемости для МИ IVD, включают, но не ограничиваются ими:

a) Проверка коммутируемых СО (предпочтительно ССО и/или материалов контроля правильности; см. 3.46).

b) Участие в EQA, тестировании квалификации (PT) или других схемах межлабораторного сравнения, использующих коммутируемые тестовые образцы, с целевыми значениями, предпочтительно назначаемыми СО (если таковые имеются) или протоколом гармонизации.

c) Исследование заложенных в банк образцов человека со значениями, ранее присвоенными РМИ.

d) Метод сравнительных исследований на множестве человеческих образцов, сравнивающих РМИ более высокого порядка.

e) Метод сравнительных исследований на наборе человеческих образцов с другим независимым МИ (то есть не РМИ).

f) Аналитические средства управления более высокого порядка встроены в калибровочную иерархию и систему присвоения значений, ориентируясь на использование тщательно откалиброванных, отслеживаемых СИ измерительных инструментов и средств управления (например, весов, объемной стеклянной посуды, спектрофотометров, термометров, средств контроля окружающей среды, реагентов с наивысшей доступной чистотой).

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Среди возможных способов подтверждения, описанных выше, доступность ЭМИ является наиболее важным фактором.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Среди общих стратегий подтвеждения, описанных выше, пункты а) – е) сосредоточены на выходе (т. е. истинности измеренных значений) указанной калибровочной иерархии, в то время как стратегии в пунктах f) сосредоточены на истинности и воспроизводимости процесса передачи значений и процедур в рамках калибровочной иерархии (т. е. критических шагов, таких как объемные и гравиметрические измерения).

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Руководство по надлежащему отбору членов группы отбора проб человека для сравнительных исследований методов (пункты с), d) и е) выше) см. в CLSI EP09-A3, EP14-A3 и EP30-A.

**4.8.3 Соображения по проектированию испытаний и критерии приемки**

Для валидационных исследований, включающих сравнение методов с панелями образцов человека для подтверждения утверждений о метрологической прослеживаемости значения, присвоенного калибратору МИ IVD [см. 4.8.2. c), d) и e)], должны учитываться известные переменные, влияющие на измерения образца человека и/или калибратора как для оцениваемого теста МИ IVD, так и для СОP (или другого MP), с которым будут сравниваться результаты теста МИ IVD. Заранее определенные критерии приемки для валидации должны быть получены из спецификаций *Umax(y)* для МИ IVD, определенных в соответствующей иерархии калибровки для измеряемой величины (см. 4.3), и не должны превышать их. Количество повторений каждого образца, измеряемого с помощью теста МИ IVD, должно быть установлено таким образом, чтобы мощность обнаружения смещения, такого же большого, как критерии валидации, была достаточно высокой (например, >80%), в то время как вероятность неправильного отказа от критериев валидации была низкой (например, <5 %).

ПРИМЕЧАНИЕ Методы получения спецификаций *Umax(y)* для МИ IVD подробно обсуждаются в другом месте [34H24].

**4.8.4 Иерархии калибровок с доступными РМИ**

Для калибровочных иерархий, описанных в пунктах 5.2, 5.3 и 54 (рис.1, 2 и 3), при наличии СОP для измеряемой величины прослеживаемость значений, присвоенных калибраторам конечного пользователя и человеческим образцам, должна проверяться путем сравнения измеренных значений с наборами человеческих образцов типа(-ов), предназначенных для использования с МИ IVD. Эти сравнения производятся между значениями, измеренными с СМИ (см. рис. 1-3, [С.3]), и значения, измеренные с помощью калиброванного конечного пользователя МИ IVD. В тех случаях, когда физические ограничения и затраты делают такие сравнения непрактичными, вместо сравнения испытательного МИ IVD с самым высоким доступным СОP приемлемой альтернативой с документальным обоснованием должно быть сравнение со вторичным СОP (или другим СОP более низкого порядка), являющимся частью определенной иерархии калибровки для измеряемой величины (см. рис.1-3, [стр. 4]).

**4.8.5 Иерархии калибровок без РМИ**

В случае калибровочных иерархий для измеряемых величин отсутствуют ПРХ для измеряемой величины, в том числе калибровочных иерархий при поддержке международного обычного калибратор или международной гармонизации протокола, как описано в 55. и 5.6, соответственно (рисунки 4 и 5), подтверждения метрологической прослеживаемости значений, заданных для калибраторов для указанного МИ IVD на эти измеряемые величины должны быть выполнены, используя заранее определенные критерии приемки, путем проведения метод сравнения исследования с использованием панелей из человеческих образцов тип(ы) для которого МИ IVD предназначен. Для МИ IVD для измеряемых величин стандартизирован с помощью международного обычного калибратор или ССО-системы и его значение присваивается на основе консенсуса нескольких квалифицированных МР (но не ссылка МИ), как описано в 55 и рис. 4, по крайней мере один метод, сравнительный анализ проводится в сравнении с другой и независимых МИ IVD, предназначенные для той же измеряемой величины, который был стандартизирован с тем же международным обычных калибратор или ССО, и который утверждает, метрологически прослеживаемыми по указанному обычных калибратор или ССО. При использовании МИ IVD для измерений, стандартизированных в соответствии с международным протоколом гармонизации (см. 56 и рис. 5), должно быть проведено по крайней мере одно сравнительное исследование метода по сравнению с другим и независимым МИ IVD, который был гармонизирован в соответствии с международным протоколом гармонизации.

**4.8.6 Иерархии калибровки без СО и ССО**

В случае измеряемых величин, не имеющих доступных СО или ССО, а также международных обычных калибраторов или протоколов гармонизации для измеряемых величин (см. 57 и рис. 6), внутренние разработанные и поддерживаемые калибровочные иерархии, определенные производителями МИ IVD, предназначены для этих целей видов измеряемых величин должны быть проверены на метрологическую прослеживаемость значений, присвоенных калибраторам, в соответствии с заранее определенными критериями приемки путем проведения проверочных исследований, подтверждающих, что все известные входные величины и влияющие величины в формуле измерения тщательно контролируются и воспроизводимы. Ключевые измеряемые переменные и влияющие величины, влияющие на производительность МИ IVD должны быть определены и охарактеризованы.

Нормальное изменение известных переменных МИ и величин влияния должно оцениваться и количественно оцениваться с точки зрения их вклада в стандартную неопределенность измерения МИ IVD, а их совокупные эффекты (при статистическом суммировании) не должны превышать соответствующей доли *Umax(y)* для МИ IVD.

**4.8.7 Проверка конструктивных изменений для калибратора МИ IVD конечного пользователя**

В случае внесения конструктивных изменений в калибратор МИ IVD и в соответствии с требованиями соответствующих оценок производитель должен провести повторную валидацию метрологической прослеживаемости значений, присвоенных калибратору МИ IVD, или обосновать в технической документации производителя (например, в файле истории проектирования) обоснование того, почему повторная валидация метрологической прослеживаемости не требуется. В ходе осуществления любых конструктивных изменений конечные пользователи должны быть проинформированы, если появится какая-либо новая информация относительно ожидаемых характеристик калибратора и его предполагаемого МИ IVD.

ПРИМЕЧАНИЕ Конструктивные изменения включают (но не ограничиваются ими) изменения в технических характеристиках сырья, изменения в источниках сырья (например, переход от одного источника ткани к другому источнику ткани для фермента), изменения производственного процесса или поставщика, изменения количества измеряемых параметров и спецификаций, изменения назначения стоимости продукта.

**4.9 Дополнительные обязанности по документированию иерархии калибровок**

**4.9.1 Обязательство перед конечным пользователем**

Изготовитель калибратора (калибраторов) МИ IVD конечного пользователя предоставляет конечным пользователям по запросу назначенное значение, соответствующую метрологическую прослеживаемость и *u*cal для каждого уровня калибратора, предусмотренного для использования с указанным МИ IVD.

**4.9.2 Ведение документации**

Документация процедур и данных, поддерживающих калибровочную иерархию МИ IVD для измерения конкретной меры(-р) в образцах человека, включая производственные спецификации, оцененные стандартные погрешности измерений, материалы, проверочные и валидационные исследования, а также эксплуатационные процедуры, должна храниться в техническом файле производителя по крайней мере в течение срока службы МИ IVD.

**4.9.3 Сторонние производители калибраторов МИ IVD**

В некоторых случаях производители МИ IVD указывают калибраторы МИ IVD конечного пользователя, изготовленные другим (вторым или независимым) производителем. Такие независимые (сторонние) производители калибраторов МИ IVD должны вести технический файл, подтверждающий требования метрологической прослеживаемости назначенных значений для каждого измерения, заявленного в заявлении о предполагаемом использовании для такого применимого калибратора(калибраторов) МИ IVD. Аналогичным образом, любой производитель калибратора МИ IVD, который продает калибратор, предназначенный для использования с “другой” (третьей стороной) МИ IVD (с или без сотрудничества с производителем измерительной системы МИ IVD), несет ответственность за выполнение всех требований документации, определенных в настоящем документе.

**4.9.4 Изменения, внесенные независимыми организациями**

Если модификации МИ IVD определяются и реализуются медицинской лабораторией или другим независимым субъектом, третьей стороной или лицом, не являющимся первоначальным производителем МИ IVD, полное описание и повторная валидация иерархии калибровок, лежащих в основе сообщаемых значений для образцов человека при исследовании с помощью модифицированного МИ IVD, являются обязанностью субъекта(субъектов), который (которые) определил и внедрил эти модификации.

**4.9.5 Калибровочные иерархии, поддерживающие МИ IVD, разработанные одним субъектом для собственного пользования**

В случае МИ IVD, разработанного одним субъектом для собственного использования, разрабатывающий и/или реализующий субъект несет ответственность за валидацию и описание всей иерархии калибровок вплоть до результатов образцов человека.

**4.9.6 СО для всего, кроме калибраторов МИ IVD для конечного пользователя**

Для СО, исключая СО для МИ IVD калибраторов для конечного пользователя (например, МИ IVD правильность контрольных материалов, 3.46), СО-изготовитель несет ответственность за проверку и описания калибровочной иерархии является основой для любой измеряемой величины, значения, присвоенные такое СО и для документирования состояния материала открытости с человека образцы (при наличии) при использовании с любой заданной депутаты, в том числе любой МИ IVD. Комбинированная стандартная погрешность измерения присвоенных значений для этих видов среднеквадратичных значений для МИ IVD (которые не являются калибраторами МИ IVD) оценивается изготовителем и предоставляется конечным пользователям по запросу.

**4.9.7 EQA и PT материалы с претензиями метрологически прослеживаемого целевого значения**

Изготовитель коммутируемого материала на основе истинности (см. 3.46) EQA и/или PT с присвоенным значением(значениями), которое (которые), как утверждается, метрологически прослеживается до ссылок более высокого порядка (для одного или нескольких измерений), должен определить, описать и подтвердить соответствующую калибровочную иерархию, поддерживающую присвоенные значения для каждого заявленного измерения. Там, где это заявлено производителем, коммутативность таких материалов EQA или PT должна быть продемонстрирована в соответствии с опубликованными рекомендациями (см. CLSI EP30-A и [35]-[37]) для репрезентативных МИ IVD, широко используемых медицинскими лабораториями конечного пользователя. Присвоенные значения для каждой измеряемой величины и расчетные значения *u*cal определяются и предоставляются конечным пользователям по запросу.

**5 Модель иерархии калибровок для метрологической прослеживаемости**

**5.1 Элементы описания калибровочной иерархии**

Калибровочные иерархии для МИ IVD должны быть описаны в технической документации производителя. Описание калибровочной иерархии должно включать следующие элементы:

a) Определение измеряемой величины

b) описание последовательности шагов калибровки и измерений, каждый из которых состоит из МИ и калибратора, где “неизвестный” образец(-ы), измеряемый на каждом шаге иерархии (за исключением последнего шага), в свою очередь функционирует как калибратор(-ы) для следующего/последующего шага (МИ).

c) оценка неопределенности присвоенных значений измеряемой величины в среднеквадратичном значении (калибраторы МИ IVD), развернутые на самом низком уровне в иерархии калибровки (обычно с помощью МИ IVD), с тем чтобы позволить конечному пользователю оценить совокупную стандартную неопределенность сообщаемых значений в предполагаемых образцах (например, человеческие образцы, материалы EQA или другие калибраторы).

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Шесть описанных общих иерархий калибровки моделей (5.2 - 5.7) являются иерархиями, которые могут быть реализованы производителями ИВД для поддержки метрологически отслеживаемых калибровок для различных измеряемых величин. В этих моделях “истинность” от первого (высшего порядка) калибровочного материала и/или МИ переносится до самого последнего измеряемого материала (человеческие образцы) на заключительном этапе измерения последовательности (обычно МИ IVD).

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Описанные иерархии калибровки моделей являются репрезентативными для современного уровня техники и широко доступных технологий и применимы к конкретным классам измеряемых величин в зависимости от наличия ссылок более высокого порядка. Представленные модели не предназначены для включения всех возможностей и не исключают других возможностей; дополнительные модели могут быть описаны для поддержки конкретных измерений и/или новых технологий.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Количество уровней (т. е. пар МИ и калибраторов), применяемых в калибровочной иерархии для данного измерения, является обязанностью сторон, реализующих калибровочную иерархию, при условии, что элементы самого высокого порядка (например, СОS и/или СОP) остаются встроенными в конечную иерархию. Окончательный выбор отдельных метрологических уровней, которые должны быть включены в данную калибровочную иерархию, зависит от химических характеристик измеряемого объекта, целевой неопределенности измерения для конечного результата и наличия МИ, калибраторов и других соответствующих технологий (например, информационных технологий).

**5.2 Случаи с РМИ и первичными СО**

**5.2.1 Общие положения**

Модель иерархия калибровки для измеряемых величин, поддерживаемых доступными СО и первичными СО, с полной метрологической прослеживаемостью к СИ, описана на рис. 1. Характеристики, которые должны быть рассмотрены в описании этих типов калибровочных иерархий, подробно описаны в пунктах 5.2.2-5.2.13.

%r*u*ref a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

m.3. вторичный (коммутативный) калибратор/сертифицированный стандартный образец (соответствующий ISO 15194), или другие коммутативные стандартные образцы, например, панели и/или пулы человеческих образцов

m.4. рабочий калибратор производителя (калибратор владельца)

m.5. калибратор медицинского изделия IVD конечного пользователя (различные лоты)

m.6. человеческий образец с результатами

**материал**

**методика измерений**

m.1. сертифицированный первичный стандартный образец [CRM], соответствующий стандарту ISO 15194

m.2. первичный калибратор – приготовленный в виде раствора м. 1 в подходящем растворителе

p.1. подходящий(-ие) для оценки чистоты и идентификации чистых веществ метод (ы) измерений, например qNMR, баланс массы, секвенирование генов (определениянуклеотидной последовательности)

p.2. первичная референтная методика измерений для калибраторов (например, гравиметрическая подготовка (перечисление/подсчет)

p.3. референтная методика измерений для измеряемой величины (соответствующей ISO 15193)

p.4. выбранная производителем методика измерений

p.5. текущая методика измерений производителя

p.6. медицинское изделие IVD конечного пользователя

*u*(y)

а Относительная процентная стандартная неопределенность значения, присвоенного первичной референтной методикой (РМ) [m. 1].

b Калибратор МИ IVD [m.5] назначение значения относительной процентной комбинированной неопределенности по следующей формуле:

$$\%ru\_{cal}=√(\%ru\_{ref}^{2}+\%ru\_{Rw-p.2}^{2}+\%ru\_{Rw-p.3}^{2}+\%ru\_{Rw-p.4}^{2}+\%ru\_{Rw-p.5}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.2}^{2}$, $\%ru\_{Rw-p.3}^{2}$ и т. д. представляют процент относительных стандартных не-определенностей для каждого применимого МИ в иерархии калибровки.

c Относительный процент комбинированной стандартной погрешности измерения для сообщаемых значений измеряемой величины с конечным пользователем МИ IVD, рассчитанный по следующему уравнению:

$$\%ru(y)=√(\%ru\_{cal}^{2}+\%ru\_{Rw-p.6}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.6}^{2}$ – относительный процент стандартной неопределенности конечного пользователя МИ IVD на основе долгосрочной точности (условия повторяемости измерений).

**Рисунок 1 – Калибровочная иерархия. Полная метрологическая прослеживаемость до СИ**

**5.2.2 Определение измеряемой величины**

Определение измеряемой величины должно включать единицу измерения СИ, будь то базовая или производная величина, к которой относится метрологическая прослеживаемость.

ПРИМЕР 1

1) базовые величины: моль, килограмм;

2) производные величины: моль на кубический метр (= миллимоль на литр), грамм на килограмм.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Измеряемая величина на различных ступенях калибровочной иерархии может изменяться по мере изменения измеряемого материала. Изменения измеряемой величины часто приводят к различным единицам отчетности СИ.

ПРИМЕР 2 При измерении баланса массы для оценки чистоты сертифицированного первичного РМ для кортизола массовая доля примесей (измеряемая величина в данном случае) определяется не массовой долей кортизола, а чистотой материала, выраженной в виде массовой доли, с использованием единицы измерения г/кг. Для других СОS, используемых на более низких уровнях калибровочной иерархии МИ IVD для кортизола, таких как вторичные СО (например, ССО) или рабочие калибраторы производителя, измеряется концентрация количества вещества кортизола (в сыворотке или другой жидкости организма), и результаты измерений выражаются соответствующими единицами СИ (гмоль/л).

ПРИМЕР 3 Для сложных измеряемых величин, таких как специфические белки в сыворотке крови человека (например, альбумин), измеренное количество в калибровочной иерархии на самом высоком уровне часто является чистотой интактного белка (например, массовая доля, мг/г). На других более низких уровнях калибровочной иерархии измеряемой величиной часто является концентрация специфических эпитопов или пептидов, полученных из интересующего белка. В таких случаях измеряемая величина различна на разных уровнях иерархии, и присвоенные значения для различных среднеквадратичных значений по всей иерархии будут выражены в различных единицах СИ.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Некоторые измеримые величины не могут быть выражены в терминах семи базовых величин СИ, но имеют природу счета [38]. Примерами являются число (т. е. количество) определенных молекул, число определенных клеточных или биомолекулярных образований (например, число копий определенной последовательности нуклеиновых кислот или число определенных частиц липопротеина). Необходимо полное описание подсчитываемого количества.

ПРИМЕР 4 Количество CD4 клеток на единицу объема [40]

ПРИМЕР 5 Количество копий определенной последовательности нуклеиновых кислот KRAS на единицу объема [41]

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Формальная прослеживаемость к СИ для подсчетов устанавливается с помощью соответствующих валидированных счетных МИ (см. ISO 20391, ISO 20395 и [38], [42]).

**5.2.3 Выбор РМИ**

Первичные РМИ и другие пригодные для целей МИ (см. рис.1, р.1, р.2) должны основываться на принципах измерения, демонстрирующих пригодность для целей, обеспечивающих метрологическую прослеживаемость единицы измерения СИ с наименьшей достижимой неопределенностью измерения. В данный момент времени может существовать более одной первичной РМИ для присвоения значений величин данного вида первичным калибраторам. Значения, полученные двумя или более первичными РМИ для данной измеряемой величины, не должны существенно отличаться в пределах заявленной неопределенности при определенном уровне достоверности.

ПРИМЕЧАНИЕ Подсчет (на основе перечисления) МИ может служить основой первичного РМИ при условии детального описания измеряемой величины, установления селективности и полноты подсчета и констатации неопределенности измерения

ПРИМЕР 1 Два счетных МИ для концентрации числа копий ДНК, которые не требуют калибровочного стандарта, - это проточный цитометрический подсчет (FCM) и цифровая полимеразная цепная реакция (dPCR) [41], [43]

ПРИМЕР 2 Два счетных МИ для концентрации номера ячейки, не требующих калибровочного стандарта, - это микроскопия и FCMM [42]

**5.2.4 Первичный РМИ**

Выбранный первичный МИ (см. рис. 1, m.1) должен быть наилучшей доступной реализацией (воплощением) единицы измерения с наименьшей достижимой относительной стандартной неопределенностью измерения (обозначается аббревиатурой $\%ru\_{ref}$ на рис. 1) Первичный РМ должен иметь свое значение, присвоенное либо непосредственно первичным РМИ, либо пригодным для цели МИ для оценки идентичности и/или чистоты чистых веществ, например, qNMR, баланса массы, секвенирования генов [38], [39]. Присвоение значения и документирование для первичной РМ должны соответствовать стандарту ISO 15194.

ПРИМЕЧАНИЕ Первичный РМ (см. рис.1, m.1) обычно является высокоочищенным, содержит физико-химически четко определенный аналит, оценивается на стабильность, композиционную целостность и сопровождается сертификатом (т. е. ССО).

ПРИМЕР 1 p-D-Глюкоза как SСО 917b[[1]](#footnote-1)1) из NIST; массовая доля p-D-глюкозы в материале составляет 997,0 мг/г, с расширенной неопределенностью измерения 0,2 мг/г. (Измеряемой величиной является массовая доля Р-D-глюкозы в кристаллическом глюкозном материале, выраженная в мг/г).

ПРИМЕР 2 Холестерин как SСО 911b1) из NIST; массовая доля 0,998 ± 0,001, где чистота и оценочная неопределенность основаны на научном суждении и оценке многочисленных аналитических тестов, применяемых к этому ССО в процессе сертификации. Приведенная неопределенность аппроксимирует два стандартных отклонения относительно сертифицированного значения. (Расширенная неопределенность равна 0,001 с коэффициентом покрытия k = 2, что дает уровень достоверности приблизительно 0,95).

**5.2.5 Первичные калибраторы**

Первичный калибратор (см. рис.1, р.2) должен быть изготовлен из первичного эталонного материала [м. 1] и присвоен значению с использованием первичного РМИ (см. рис.1, р.2).

ПРИМЕЧАНИЕ Часто первичным РМИ является гравиметрия с растворением измеренной массы первичного СО в измеренной массе соответствующего растворителя.

ПРИМЕР Первичный калибратор для мочевой кислоты может быть получен гравиметрическим растворением в растворителе ССО чистой мочевой кислоты, например, SСО 913b2), значение которого присвоено NlST, с сертифицированным значением массовой доли мочевой кислоты в чистом материале 0,998 кг/кг, с расширенной неопределенностью (уровень достоверности 95 %, k = 2) 0,002 кг/кг.

**5.2.6 Присвоение значения вторичному СО или калибратору**

Соответствующая РМИ (см. рис.1, р.3) для измеряемой величины должен использоваться для присвоения значения вторичному калибратору или вторичному СО (см. рис. 1, р.3) со сложной матрицей. Для документации РМИ (см. рис. 1, р.3) для измеряемой величины применяются требования стандарта ISO 15193.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В тех случаях, когда существует более одного РМИ или несколько референс-лабораторий, способных выполнять один и тот же МИ для измеряемой величины, программы EQA, такие как IFCC External Quality Assessment Scheme for Reference (calibration) Laboratories in Laboratory MedicineM, могут предоставить полезную информацию об эквивалентности между различными РМИ и различными референс-лабораториями.

**5.2.7 Коммутативность СО**

Вторичные калибраторы или вторичные СО (см. рис. 1, m.3) должны быть коммутируемыми с образцами человека, как это определено в исследованиях оценки коммутируемости.

ПРИМЕЧАНИЕ См. CLSI EP30-A и другие опубликованные рекомендации [36]-[38] для проведения исследований коммутативности.

ПРИМЕР NIST SСО 967a[[2]](#footnote-2)1) креатинин в замороженной сыворотке человека, два отдельных флакона с сертифицированными значениями 0,074 9 ммоль/л и 0,342 7 ммоль/л, является примером коммутируемого эталонного материала, подходящего для использования в качестве вторичного калибратора (см. Рис.1, м. 3). Измеряемой величиной является величина концентрации вещества креатинина в замороженной сыворотке крови человека, выраженная в ммоль/л. Сертифицированные значения концентрации для каждого уровня этого материала основаны на жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с разбавлением изотопов (ID LC/MS).

**5.2.8 Выбранняя изготовителем МИ**

Выбранная изготовителем МИ (см. рис.1, р.4) должна содержать измерительную систему, калибруемую одним или несколькими (коммутативными) калибраторами или СО (см. рис.1, р.3), если таковые имеются.

ПРИМЕР для измерения концентрацииий кортизола в плазме крови может служить МИ газовая хроматография-масс-спектрометрия с изотопным разбавлением- (ID-GC/MS).

**5.2.9 Рабочий калибратор**

Значение рабочего калибратора производителя (см. рис. 1, р.4) должно быть присвоено в соответствии с выбранной изготовителем МИ (см. рис. 1, р.4) или (в зависимости от характеристик коммутативности рабочего калибратора) в соответствии с РМИ (см. рис. 1, р.3). Вторичные (рабочие) калибраторы (см. Рис. 1, р.4) должны быть коммутативны с образцами человека, определенными в исследованиях оценки коммутативности (см. 4.5.5), сравнивающих выбранный изготовителем МИ (см. Рис. 1, р.4) и установленный изготовителем МИ (см. рис. 1, р.5), или сравнивающих РМИ (см. Рис. 1, р.3) и установленный изготовителем МИ (см. Рис. 1, р.5), если шаги (см. Рис. 1, р.3) и (см. Рис. 1, р.4) . отсутствуют в иерархии калибровки

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Рабочий калибратор производителя (см. рис.1, м. 4) иногда называют " калибратор производителя-владельца", "внутренний калибратор” или “ калибратор владельца".

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Рабочий калибратор производителя часто представляет собой материал с матрицей, напоминающей предполагаемый человеческий образец, предназначенный для измерения конечным пользователем с помощью МИ IVD.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Производители часто используют панели клинических образцов или серию пулов клинических образцов человека для рабочих калибраторов.

**5.2.10 Установленная производителем МИ**

Установленная производителем МИ (см. рис. 1, р.5) должна определить МИ, которая калибруется одним или несколькими рабочими калибраторами производителя или другими коммутативными матричными калибраторами и проверяется на аналитическую селективность.

**5.2.11 Калибратор производителя для конечного пользователя**

Калибратор производителя для конечного пользователя (см. рис. 1, р.5) должен иметь значение, присвоенное в соответствии с установленной производителем МИ (см. рис. 1, р.5) или выбранной МИ производителя (см. Рис. 1, р.4), и должен быть предназначен для калибровки МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 1, р.6).

**5.2.12 *u*cal присвоенного значения калибратора конечного пользователя**

Установленное значение *u*cal калибратора конечного пользователя (см. Рис. 1, m.5) должно быть оценено производителем (см. 4.7), и в нем должны быть включены все соответствующие неопределенности более высокого порядка, такие , как неопределенность (*u*Ref) установленного значения первичного СО (см. Рис. 1, m.1) в дополнение к неопределенности каждоой последующей МИ в иерархии калибровки вплоть до включения установленной МИ производителя (см. Рисунок 1, р.5).

**5.2.13 Конечный пользователь МИ IVD**

МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 1, р.6) должен описывать измерительную систему, калиброванную одним или несколькими калибраторами конечного пользователя. Эта МИ, последняя МИ в иерархии калибровок для определенной измеряемой величины, используется для изучения образцов человека и генерации окончательных измеренных значений для измеряемой величины с суммарными стандартными неопределенностями измерений сообщаемых значений, которые должны быть оценены конечным пользователем с учетом всех известных неопределенностей измерений, накопленных на каждом более высоком шаге в определенной иерархии калибровки.

**5.3 Случаи с первичной РМИ, определяющей измеряемую величину**

**5.3.1 Общие положения**

Модель иерархии калибровок для измеряемых величин с первичной РМИ, определяющей измеряемую величину (с метрологической прослеживаемостью до SI), описана на рис. 2. Для этих типов измеряемых величин не существуют сертифицированных первичные СО. В таких случаях, как показано на примере иерархий калибровок для некоторых измеряемых величин концентрации каталитической активности ферментов, измеренных в сыворотке крови человека (или других жидкостях организма), метрологическая прослеживаемость к SI основана на четко определенных и международно согласованных РМИ. Характеристики, которые должны быть рассмотрены в описании этих иерархий калибровок, описаны в пунктах 5.3.2-5.3.11.

ПРИМЕЧАНИЕ Некоторые факторы свертывания крови также исследуются путем измерения концентрации их каталитической активности в крови или плазме крови, например, фактор VIII [45]

%r*u*m.3 a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

м.3. вторичный (коммутативный) калибратор/ сертифицированный стандартный образец, соответствующий ISO 15194, или другие коммутативные стандартные образцы, например, панели и/или пулы человеческих образцов

м.4. рабочий калибратор производителя (калибратор владельца)

м.5. калибратор медицинского изделия IVD конечного пользователя (различные лоты)

м.6. человеческий образец с результатами

**материал**

**методика измерения**

м.1. сертифицированный первичный стандартный образец [CRM] (не применимо)

м.2. первичный калибратор (не применимо)

п.1. набор подходящих первичных методик измерений, таких как: оценка чистоты веществ, подсчет, термометрия, волюметрия, спектрофотомерия, потенциометрия, измерения времени, измерения длины, применяемых к первичный референтной методике измерения (p.3), аппаратуры и реагентов для выявления критических факторов измерения

п.2. первичная референтная методика измерений для чистых веществ (не применимо)

п.3. первичная референтная методика измерений для определяемой величины с полной прослеживаемостью к СИ (например, международно-признанная референтная методика измерений для концентрации каталитической активности, соответствующей ISO 15193)

п.4. выбранная производителем методика измерений

п.5. установленная производителем методика измерений

п.6. медицинское изделие IVD конечного пользователя

*u*(y)

a Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значения стандартного образца [м. 3], рассчитанная по следующей формуле:

$$\%ru\_{m.3}=√(\%ru\_{c p.1}^{2}+\%ru\_{Rw-p.3}^{2})$$

где

$\%ru\_{c p.1}^{2} $ является относительным процентом суммарной стандартной неопределенности измерения для [п.1] МИ более высокого порядка по отношению, например, к термометрии, волюметрии, спектрофотометрии, рН, времени, длине и т. Д.;

$\%ru\_{Rw-p.3}^{2}$ – относительное процентное стандартное отклонение (CV%) для МИ [п.3] в условиях повторяемости.

b Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значения калибратора МИ IVD [м.5], рассчитанная

$$\%ru\_{cal}=√(\%ru\_{m.3}^{2}+\%ru\_{Rw-p.4}^{2}+\%ru\_{Rw-p.5}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.4}^{2}$ и $\%ru\_{Rw-p.5}^{2}$ представляют процент относительных стандартных неопределенностей для каждоой применимой МИ в иерархии калибровки.

c Относительный процент суммарной стандартной неопределенности измерения для сообщаемых значений измеряемой величины МИ IVD для конечного пользователя, рассчитанный по следующему уравнению:

$$\%ru(y)=√(\%ru\_{cal}^{2}+\%ru\_{Rw-p.6}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.6}^{2}$ – относительный процент стандартной неопределенности МИ IVD конечного пользователя на основе долговременной точности (условия повторяемости измерений).

**Рисунок 2 – Иерархия калибровки измеряемой величины определяется РМИ, но без первичного количественного СО; прослеживается к SI. Материалы [м.1] и [м.2], а также МИ [п.2] не применимо (Н/А)**

**5.3.2 Определение измеряемой величины**

Определение измеряемой величины должно включать единицу измерения СИ, будь то базовая или производная величина, к которой относится метрологическая прослеживаемость.

ПРИМЕР Для каталитической концентрации ферментов соответствующие производные величины включают: моль в секунду на кубический метр (= моль с-1 м-3), катал на литр (= кат л-1).

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Такой вид величины, как "каталитическая концентрация" -это каталитическая активность компонента в катале (или моль в секунду). делится на объем (исходной) системы, отобранной в кубических метрах.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В лабораторной медицине знаменателем может быть выбран "литр", дающий некогерентную производную единицу "катал на литр", обозначаемую = кат л-1= кат/л = моль с-1л-1 = (моль/с)/л.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Другая, некогерентная используемая единица основана на единице каталитической активности "энзимная единица" (или "международная единица"), обозначаемая U, с формулой преобразования 1 U = 1 мкмоль мин-1 = 16 667 х 10-9 кат.

Следовательно, 1 U/k = 16 667 х 10-9 кат/k. Единица измерения не зависит от МИ.

**5.3.3 РМИ более высокого порядка, которая определяет измеряемую величину**

РМИ более высокого порядка (первичная), определяющая измеряемую величину (см. рис.2, стр. 3), должна выполняться с помощью измерительной системы (систем), калиброванной в соответствии с различными подходящими для цели первичными РМИ (см. рис.2, стр. 1), такими как гравиметрия, термометрия, волюметрия, спектрофотометрия, потенциометрия, время, длина.

ПРИМЕЧАНИЕ Как определено Консультативным комитетом по количеству вещества (CCQM), случаи без первичного калибратора требуют, чтобы набор первичных методов измерениq (см. Рис.2, стр. 1) был непосредственно применен к измерительной системе, чтобы обеспечить прослеживаемую SI стандартизацию первичноq HVB Рис. 2, [р.3].

**5.3.4 Первичная РМИ и определение измеряемой величины**

Для измеряемой величины, представляющей собой каталитическую концентрацию фермента, первичная РМИ (см. рис. 2, р.3) является неотъемлемой частью определения измеряемой величины. Соответственно, первичная РМИ (см. рис. 2, р.3) должна быть описана достаточно подробно в отношении оборудования, реагентов, условий реакции и расчета по измеренному сигналу, с тем чтобы РМИ можно было воспроизвести в любой квалифицированной лаборатории, которая намеревается провести измерение.

ПРИМЕЧАНИЕ Результаты измерений каталитической концентрации сравнимы только среди разных лабораториий, если активность фермента измеряется в одних и тех же условиях. Поэтому измеряемый фермент не может быть описан только типом величины (например, каталитической концентрацией), названием фермента и системы, но также требует определенноой МИ, особенно индикаторного компонента измеряемой реакции. На вершине калибровочной иерархии первичная РМИ согласована на международном уровне.

ПРИМЕР "Креатинкиназа измеряется по коэффициенту конверсии НАДФ+ в соответствии с IFCC РМИ" [46]

**5.3.5 Документация первичной РМИ**

Документация для первичной РМИ, развернутоой в иерархии калибровки, как описано на рис. 2, стр. 3 (например, для каталитической концентрации фермента в жидкости организма), должна соответствовать требованиям стандарта ISO 15193. Кроме того, описание первичноой РМИ для измеряемой величины (см. рис. 2, р.3) должно включать следующую информацию (если применимо):

a) вид субстрата и его концентрация;

b) активаторы или ингибиторы и их концентрации;

c) направление катализируемой реакции;

d) индикаторная реакция;

e) буферная система и рН;

f) объемная доля образца;

g) объемная доля раствора стартового реагента;

h) измерение температуры;

i) время инкубации;

j) бланковый реагент;

k) материал, используемый для запуска реакции;

l) время задержки;

m) интервал измерения;

n) длина волны измерения;

o) оптическая полоса пропускания;

p) длина оптического пути;

q) вид линии регрессии для анализа точек данных.

**5.3.6 Присвоение значений вторичного СО**

Первичная РМИ для измеряемой величины (см. рис. 2, п.3) используется для присвоения значения вторичному калибратору или вторичному СО (см. рис. 2, м.3) со сложной матрицей.

ПРИМЕЧАНИЕ Такие вторичные СО или калибраторы (см. рис. 2, м.3) часто имеют матрицу, напоминающую человеческие образцы, предназначенные для измерения обычными МИ конечных пользователей, чтобы повысить вероятность того, что эти материалы будут коммутируемы с человеческими образцами при использовании в МИ более низкого порядка в иерархии калибровки. Панели или пулы человеческих образцов представляют собой тип вторичных СО, применимый в этом контексте (см. рис. 2, м.3), в зависимости от биохимических характеристик (например, стабильности) конкретного измеряемого фермента.

ПРИМЕР ERM-AD457/IFCC2, от Директората Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии F — Здоровье, Потребители и СО, сертифицирован на концентрацию каталитической активности аспартатамино-трансферазы и внесена в список JCTLM28. Исследования коммутативности [47] показали, что этот материал был эквивалентен образцам сыворотки человека в 5 из 11 сравнений с РМИ с использованием доступных МИ IVD.

**5.3.7 Выбранная производителем МИ**

Выбранная производителем МИ (см. рис .2, п.4) должна определять МИ, которая калибруется одним или несколькими вторичными СО или вторичными калибраторами (см. рис. 2, м.3) и используется для присвоения значений рабочему калибратору(калибраторам) производителя (см. рис. 2, м.4).

ПРИМЕЧАНИЕ Вторичные СО (см. рис.2, м. 3) имеют сертифицированные значения с соответствующими неопределенностями и присваиваются калибровочной лабораторией с использованием подходящей для цели первичной РМИ.

**5.3.8 Рабочий калибратор производителя**

Рабочий калибратор производителя (см. рис. 2, м.4) должен иметь значения, присвоенные в соответствии с выбранной производителем МИ (см. рис. 2, р.4) или (в зависимости от характеристик коммутативности рабочего калибратора) в соответствии с первичной РМИ (см. рис. 2, п.3) для измеряемой величины. Вторичные (рабочие) калибраторы (см. рис.2, п.4) должны быть коммутабельными с образцами человека, как это определено в исследованиях оценки коммутабельности (см. 4.5.5), сравнивающих выбранную изготовителем МИ (см. рис. 2, п.4) и установленную производителем МИ (см. рис. 2, п.5) или сравнивающих РМИ (см. рис. 2, п.3) и установленную производителем МИ [см. рис.2, р.5), если шаги (см. рис. 2, пр.3) и (см. рис. 2, п.4) опущены из иерархии калибровок.

**5.3.9 Установленная производителем МИ**

Установленная производителем МИ (см. рис.2, п.5) определяет МИ, калиброванную одним или несколькими рабочими калибраторами производителя (см. рис.2, м.4) или калибраторами более высокого уровня, и проходит валидацию. для аналитической селективности.

**5.3.10 Калибратор производителя для конечного пользователя**

Калибратор **производителя для** конечного пользователя (см. рис. 2, п.5) должен иметь свое значение, присвоенное в соответствии с установленной МИ производителя (см. рис. 2, п.5), и предназначен для калибровки МИ IVD конечного пользователя. *u*cal присвоенного значения калибратора конечного пользователя (см. рис. 2, п.5) оценивается производителем (см. 4.7), включая все соответствующие неопределенности более высокого порядка в дополнение к неопределенностям каждоой из последующих МИ в иерархии калибровки вплоть до установленной производителем МИ (см. рис. 2, п.5).

**5.3.11 Конечный пользователь МИ IVD**

Конечный пользователь МИ IVD (см. рис. 1, п.6) должен описывать измерительную систему, калиброванную одним или несколькими калибраторами конечного пользователя. Эта МИ, последняя МИ в иерархии калибровки для определенной измеряемой величины, используется для изучения образцов человека и генерации окончательных измеренных значений для измеряемой величины с суммарными стандартными неопределенностями измерений сообщаемых значений, которые должны быть оценены конечным пользователем с учетом всех известных неопределенностей измерений, накопленных на каждом более высоком шаге в определенной иерархии калибровки.

**5.4 Случаи для измеряемых величин, определенных РМИ, калиброванной с помощью конкретного первичного калибратора**

**5.4.1 Общие положения**

Иерархии калибровок для измеряемых величин, которые определяются РМИ, калибруемой с помощью конкретного первичного калибратора (с прослеживаемостью до SI), описаны на рис. 3. В таких случаях РМИ определяет величину, которая является компонентом измеряемой величины (например, пептидный фрагмент или эпитоп), а не молекулярную структуру вещества, предназначенного для измерения. Характеристики, к которым следует обращаться при описании этих иерархий калибровок, подробно описаны в пунктах 5.4.2 - 5.4.10.

%r*u*ref a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

м.3. вторичный (коммутативный) калибратор/сертифицированный стандартный образец, соответствующий ISO 15194, или другие коммутативные стандартные образцы, например, панели и/или пулы человеческих образцов

м.4. рабочий калибратор производителя (калибратор владельца)

м.5. калибратор медицинского изделия IVD конечного пользователя (различные лоты)

м.6. человеческий образец с результатами

**материал**

**методика измерения**

м.1. сертифицированный первичный стандартный образец [CRM] (не применимо)

м.2. первичный калибратор (не применимо)

п.1. подходящий(-ие) для оценки чистоты и идентификации чистых веществ метод(-ы) измерений, например qNMR, баланс массы, секвенирование генов

п.2. первичная референтная методика измерений для чистых веществ (не применимо)

п.3. соответствующая ISO 15193 методика измерений с необходимым первичным калибратором [m.2], который определяет измеряемую величину

п.4. выбранная производителем методика измерений

п.5. установленная производителем методика измерений

п.6. медицинское изделие IVD конечного пользователя

*u*(y)

а Относительная процентная стандартная неопределенность значения, присвоенного первичной РМИ [м.1].

b : Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значения калибратора МИ IVD [м.5], рассчитанная по следующей формуле

$$\%ru\_{cal}=√(\%ru\_{ref}^{2}+\%ru\_{Rw-p.2}^{2}+\%ru\_{Rw-p.3}^{2}+\%ru\_{Rw-p.4}^{2}+\%ru\_{Rw-p.5}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.2}^{2}$, $\%ru\_{Rw-p.3}^{2}$ и т. д. представляют процент относительных стандартных не-определенностей для каждоой применимой МИ в иерархии калибровки.

c Относительный процент суммарной стандартной неопределенности измерения для сообщаемых значений измеряемой величины для МИ IVD конечного пользователя, рассчитанный по следующему уравнению:

$$\%ru(y)=√(\%ru\_{cal}^{2}+\%ru\_{Rw-p.6}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.6}^{2}$ – относительный процент стандартной неопределенности МИ IVD конечного пользователя на основе долговременной точности (условия повторяемости измерений).

**Рисунок 3 – Иерархия калибровки. Измеряемая величина, определяемая РМИ, калиброванной определенным первичным калибратором; прослеживается до SI**

**5.4.2 Определение измеряемой величины**

Из-за своей селективности для конкретного эпитопа или молекулярной структуры, которая является частью измеряемой величины, РМИ более высокого порядка (см. рис.3, п.3), калиброванная с помощью конкретного первичного калибратора (см. рис.3, м.2), должан определять измеряемую величину.

ПРИМЕР В эталонной системе измерения IFCC для гемоглобина A1c (HbAlc) измеряемая величина определяется как молярная доля бета-цепей гемоглобина A1 с гликированием на N-концевом валине или эпсилон-аминокислотных остатках (HbAlc) относительно негликированной фракции бета-цепи гемоглобина A (HbA0) в цельной крови. Анализируемое вещество определяется как гемоглобин (HB), который необратимо гликирован на один или оба N-концевой valines и Эпсилон-аминокислот бета-цепи.

**5.4.3 Присвоение значения первичному СО**

Первичный СО (см. рис. 3, м.1) должен иметь значение, присвоенное одниой или несколькими МИ (для подтверждения подлинности и определения чистоты чистых веществ) (см. рис.3, п.1). Избранные МИ должны быть такими, чтобы эксплуатационные характеристики помогали обеспечить наименьшую относительную достижимую стандартную неопределенность измерения (обозначаемую аббревиатурой $\%ru\_{ref}$ на рис. 3) для заданного значения первичного СО.

**5.4.4 Присвоение значения первичному калибратору**

Первичный калибратор (см. рис.3, м.2) должен иметь значение, присвоенное одной или несколькими первичными РМИ (например, гравиметрией) (см. рис.3, п.2). Выбор первичного СО (см. рис.3, м.1), в дополнение к подготовке и присвоению значения первичного калибратора (см. рис.3, м.2) имеют решающее значение для определения измеряемой величины в сочетании с РМИ (см. рис. 3, п.3).

ПРИМЕР 1 В эталонной измерительной системе IFCC для гемоглобина A1c (HbA1c) для присвоения значения первичного калибратора (см. рис.3, м.2) для использования в калибровке РМИ (см. рис. 3, п.3) изготавливаются смеси чистого HbA1c и чистого HbA0, которые были выделены с помощью катионообменной и аффинной хроматографии и охарактеризованы с помощью капиллярной изоэлектрической фокусировки и масс-спектрометрии с ионизацией электроспрем [48].

ПРИМЕР 2 Количественное измерение С-реактивного белка (СРБ) методом гомогенного иммуноанализа зависит от олигомерного состояния анализируемого вещества [51]. Обычный референтный метод, основанный на обнаружении СРБ-производного монопептида, был бы слепым относительно олигомерного состояния СРБ. Чтобы исключить смещение в зависимости от различий в олигомерном состоянии белка в СО по сравнению с предполагаемыми образцами человека, фракцию мономера первичного СО и калибратора определяют независимо.

**5.4.5 Выбор и предполагаемое использование РМИ в иерархии калибровки**

РМИ (см. рис.3, п.3) (которая при калибровке с помощью первичного калибратора [см. рис.3, м. 2] определяет измеряемую величину) должна использоваться для присвоения значения вторичному калибратору или вторичному СО с комплексной матрицей (см. рис.3, м. 3). Вторичный калибратор или вторичный СО (см. рис.3, м.3) должен быть коммутабельным с образцами человека как в исходной МИ (см. рис.3, п.3), используемом для присвоения его значения, так и в последующей МИ (см. рис.3, п. 4), где он должен использоваться в качестве калибратора для целей присвоения значений рабочему калибратору(калибраторам) производителя (см. рис. 3, м.4).

ПРИМЕР В РМИ IFCC для измерения гемоглобина А1С (Hba1с), есть две доступные РМИ (см. рис. 3, стр. 3), которые избирательно измеряют гликированный n-концевой остаток бета-цепи гемоглобина (Hb). Затем Hb расщепляется на пептиды протеолитическим ферментом. Удельные гликированные и негликированные N-концевые пептиды бета-цепи Hb измеряются методом разделения ВЭЖХ с последующей масс-спектрометрией или капиллярным электрофорезом [49], [50].

**5.4.6 Выбранная производителем МИ**

Выбранная производителем МИ (см. рис.3, п.4) должна определять измерительную систему, калибруемую одним или несколькими вторичными калибраторами или вторичным СО (см. рис. 3, м.3). Его основное назначение - перенос правильности на рабочий калибратор производителя (см. рис. 3, м.4). Таким образом, эта МИ должна быть выбрана частично потому, что калибраторы (см. рис. 3, м.3 и/или м.4) коммутабельны человеческим образцам.

ПРИМЕЧАНИЕ Такие вторичные СО или вторичные калибраторы, как правило, будут иметь матрицу, напоминающую человеческие образцы, предназначенные для измерения МИ IVD конечного пользователя, чтобы повысить вероятность того, что эти СО(ы) станут коммутабельны человеческим образцам, помогая обеспечить их пригодность для использования с МИ, которые предназначены для калибровки (т. е. [ рисунок 3, п.4 и/или п.5].)

**5.4.7 Рабочий калибратор производителя**

Значение рабочего калибратора производителя (см. рис.3, м.4) должно быть присвоено в соответствии с выбранной производителем МИ (см. рис. 3, п.4). Калибровочный материал (см. рис.3, м.4) должен демонстрировать коммутативность с предполагаемыми человеческими образцами, чтобы помочь обеспечить его пригодность для использования с выбранной производителем МИ (см. рис.3, п.4) и процедурой калибровки, т. е. с установленной производителем МИ (см. рис. 3, п.5).

ПРИМЕЧАНИЕ Рабочий калибратор производителя часто представляет собой материал с матрицей, напоминающей предполагаемые человеческие образцы, используемые с МИ IVD конечного пользователя, такие как панель или серия пулов человеческих образцов.

**5.4.8 Установленная производителем МИ**

Установленная производителем МИ (см. рис.3, п.5) определяет МИ, калиброванную одним или несколькими рабочими калибраторами производителя (см. рис.3, м.4) или калибраторами более высокого уровня, и валидирована на аналитическую селективность.

**5.4.9 Калибратор МИ IVD конечного пользователя**

Калибратор МИ IVDконечного пользователя производителя (см. Рис. 3, м.5) должен иметь значение, присвоенное в соответствии с установленной МИ производителя (см. Рисунок 3, п.5) и предназначен для калибровки МИ IVD конечного пользователя. *u*cal присвоенного значения калибратора МИ IVD конечного пользователя (см. Рис. 3, м.5) определяется производителем (см. 4.7), с учетом всех соответствующих неопределенностей более высокого порядка в дополнение к неопределенностям каждой из последующих МИ в иерархии калибровки вплоть до и включая установленную производителем МИ Рис. 3, [п.5].

**5.4.10 Конечный пользователь МИ IVD**

МИ IVD конечного пользователя (см. рис.3, п.6) должен описывать измерительную систему, калиброванную одним или несколькими калибраторами конечного пользователя. Эта МИ, последняя МИ в иерархии калибровки для определенной измеряемой величины, используется для изучения образцов человека и генерации окончательных измеренных значений для измеряемой величины с суммарными стандартными неопределенностями измерений сообщаемых значений, которые должны быть оценены конечным пользователем с учетом всех известных неопределенностей измерений, накопленных на каждом более высоком шаге в определенной иерархии калибровки.

**5.5 Случаи с международным общепринятым калибратором, определяющим измеряемую величину**

**5.5.1 Общие положения**

Иерархия калибровки, описанная на рис.4, применяется в тех случаях, когда имеется международный традиционный калибратор, определяющий измеряемую величину (см. рис. 4, м.3) и соответствующий требованиям стандарта ISO 15194. Для этих видов измеряемых величин нет ни РМИ (см. рис.4, п.2), ни первичных СО (см. рис.4, м.1), ни первичных калибраторов (см. рис. 4, м.2), ни прослеживаемости к SI. Значение, присвоенное международному обычному калибратору (см. [рис.4](#bookmark254), м. 3), имеет произвольное значение для измеряемой величины, которое присваивается согласованным на международном уровне протоколом присвоения значения (см. [рис.4](#bookmark254), п. 3), который включает в себя наивысший уровень метрологической прослеживаемости для указанной измеряемой величины. Характеристики, которые должны быть рассмотрены в описании этих типов иерархий калибровок, подробно описаны в пунктах [5.5.2](#bookmark256)-[5.5.9](#bookmark262).

%r*u*m.3 a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

m.3. международный общепринятый калибратор, коммутативный и соответствующий ISO 15194

m.4. рабочий калибратор производителя (калибратор владельца)

m.5. калибратор медицинского изделия IVD конечного пользователя (различные лоты)

m.6. человеческий образец с результатами

**материал**

**методика измерений**

m.1. сертифицированный первичный стандартный образец [CRM] (чистое вещество) (не применимо)

m.2. первичный калибратор (не применимо)

p.1. подходящий(-ие) для оценки чистоты чистых веществ метод(-ы) измерений (не применимо)

p.2. первичная референтная методика измерений (не применимо)

p.3. международный протокол присвоения значений (определяющий измеряемую величину)

p.4. выбранная производителем методика измерений

p.5. текущая методика измерений производителя

p.6. медицинское изделие IVD конечного пользователя

*u*(y)

a Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значения стандартного образца [м.3], рассчитанная по следующей формуле:

$$\%ru\_{m.3}=\%ru\_{Rw-p.3}$$

где $\%ru\_{Rw-p.3}$ – относительное процентное стандартное отклонение (CV%) для MP [p.3] в условиях повторяемости, т. е. неопределенность международного протокола для присвоения значения международного общепринятого калибратора [м.3].

b Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значений калибратора МИ IVD [м.5], рассчитанная по формуле

$$\%ru\_{cal}=√(\%ru\_{m.3}^{2}+\%ru\_{Rw-p.4}^{2}+\%ru\_{Rw-p.5}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.4}$ и $\%ru\_{Rw-p.5}$представляют процент относительных стандартных неопределенностей для каждой применяемой МИ в иерархии калибровки.

c Относительный процент суммарной стандартной неопределенности измерения для сообщаемых значений измеряемой величины с МИ IVD конечного пользователя, рассчитанный по следующей формуле:

$$\%ru(y)=√(\%ru\_{cal}^{2}+\%ru\_{Rw-p.6}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.6}^{2}$ – относительный процент стандартной неопределенности МИ IVD конечного пользователя на основе долговременной точности (условия повторяемости измерений).

**Рисунок 4 – Иерархия калибровки. Измеряемая величина, определяемая протоколом присвоения значений для международного общепринятого калибратора (соответствует стандарту ISO 15194; прослеживаемость SI отсутствует). Материалы [м.1], [м. 2] и МИ [п. 1] и [п. 2] не применимо (Н/А)**

**5.5.2 Международный общепринятый калибратор — Описание материала**

Международный общепринятый калибратор (см. рис.4, м.3) должен представлять собой препарат, содержащий измеряемую величину (см. 3.17). В соответствующих случаях калибратор, изготовленный из предоставленного материала, должен иметь матрицы, сходные с матрицами образцов человека, предназначенные для измерения МИ IVD, чтобы повысить вероятность того, что СО(ы) (см. рис.4, м.3) будут коммутабельны с образцами человека в МИ (например, [рис. 4, п.3, п. 4 и/или п.5]), которые предназначены для калибровки в определенной иерархии калибровки.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Измеряемая величина обычно присутствует в хорошо охарактеризованной форме и обычно содержится в матрице, напоминающей матрицу образцов человеческого происхождения, измеряемых МИ IVD конечного пользователя.

ПРИМЕР Международный общепринятый калибратор, представленный в матрице, близкой к образцам человеческого происхождения, предназначенным для измерения с помощью определенного МИ IVD (например, объединенная сыворотка, объединенная моча.)

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Международный общепринятый калибратор иногда не выпускается в форме, пригодной для непосредственного использования в качестве калибратора в МИ. Некоторые международные общепринятые калибраторы поставляются в виде порошка или лиофилизата, требующего разбавления подходящим разбавителем перед использованием. В некоторых случаях поставщик калибратора включает конкретные инструкции по приготовлению и разведению в инструкции по применению.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Международный общепринятый калибратор может представлять собой один материал или несколько материалов, например, панель образцов или серию пулов образцов, каждый из которых имеет различное количество измеряемой величины.

**5.5.3 Присвоение значения международному общепринятому калибратору**

Протокол, согласованный на международном уровне (см. Рис. 4, п. 3), должен использоваться для присвоения значения (значений) величины международному общепринятому калибратору (ам) (см. Рис. 4, м.3).

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Примером протокола является схема, в которой среднее значение (после удаления выбросов) измеряемой величины в международном общепринятом калибраторе определяется среди группы МИ, которые были квалифицированы как имеющие подходящие эксплуатационные характеристики. Определение пригодности эксплуатационных характеристик обычно основано на результатах, измеренных для панели образцов человека, и включает, в частности, рассмотрение: неточности, селективности, корреляции, уменьшения различий между процедурами, когда кандидат в международный общепринятый калибратор используется для повторной калибровки процедур, наряду с другими ключевыми величинами влияния.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации (ECBS) устанавливает международные биологические МИ под названием "Международные стандарты (IS)" (а ранее "Международные референтные препараты (IRP)") для использования с биопроцедурами и иммунопроцедурами. Для первой партии этих материалов "международная единица" определяется как произвольно определенное количество материала и характеризуется его определенной биологической активностью. Последующие партии калибруются путем межлабораторных совместных измерений по сравнению с предыдущим материалом. Партии в серии задаются "1-й IS", "2-й IS" и т. Д. Присвоенное значение(значения) такого СО, даже если оно высокой очистки, связано с выделенной биологической МИ (или другим согласованным на международном уровне протоколом) без метрологической прослеживаемости до единиц SI. Такие материалы, следовательно, не могут быть названы первичными СО. Эти международные общепринятые СО могут использоваться в качестве калибратора(калибраторов) для МИ IVD только в том случае, если материал разработан на основе четкого определения количества, относящегося к предполагаемому медицинскому применению, и если присвоенное значение(значения) материала имеет неопределенность, приемлемую для калибровки МИ IVD.

**5.5.4 Коммутативность международного общепринятого калибратора**

Коммутативность международного общепринятого калибратора с образцами человека должна быть подтверждена для репрезентативного числа различных МИ IVD в соответствии с предполагаемым использованием калибратора. Поставщик международного общепринятого калибратора перед первым выпуском материала для использования по назначению должен провести оценку коммутативности. Изготовитель, ответственный за определение иерархии калибровки для конкретного МИ IVD, несет ответственность за любые дополнительные оценки коммутативности, необходимые для обеспечения того, чтобы выбранный международный общепринятый калибратор был пригоден для использования с указанным МИ IVD, если это применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Использование матрицы, подобной человеческому образцу, в международном общепринятом калибраторе (или любом другом калибраторе) не является гарантией того, что полученный калибратор на самом деле является коммутабельным материалом.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Протоколы для проведения оценки коммутативности доступны в CLSI EP30-A и других опубликованных рекомендациях [35]-[37].

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Выбор МИ для участия в исследовании коммутативности учитывает такие факторы, как доля рынка, а также различия в технологии среди доступных МИ IVD для интересующего измерения.

**5.5.5 Калибровка и выбор выбранной производителем МИ**

Международный общепринятый калибратор (см. Рис. 4, м.3) должен использоваться для калибровки выбранной производителем МИ (см. Рис. 4, п.4). Выбранная производителем МИ (см. рис.4, п.4) должна определять измерительную систему, калибруемую одним или несколькими международными общепринятыми калибраторами. Выбранная МИ при соответствующей калибровке должна использоваться для определения присвоенных значений для рабочего калибратора производителя (см. рис. 4, м.4).

**5.5.6 Характеристики и присвоение значения рабочего калибратора производителя**

Значение рабочего калибратора производителя (см. рис. 3, м.4) должно быть присвоено в соответствии с выбранной производителем МИ (см. рис. 4, п.4). Рабочий калибратор производителя (см. рис. 4, м.4) должен продемонстрировать коммутативность с предполагаемыми образцами человека в отношении выбранной МИ производителя (см. рис. 4, п.4) и установленной МИ производителя (см. Рис. 4, п.5).

ПРИМЕЧАНИЕ Рабочие калибраторы производителя часто представляют собой материал с матрицей, напоминающей человеческие образцы, предназначенные для измерения МИ IVD конечного пользователя. Рабочие калибраторы производителя в некоторых случаях состоят из панели или серии пулов человеческих образцов.

**5.5.7 Установленная производителем МИ**

Установленная производителем МИ (см. рис.4, п.5) определяет МИ, калиброванную одним или несколькими рабочими калибраторами производителя (см. рис.4, м.4) или калибраторами более высокого уровня, такими как международный общепринятый калибратор (см. рис.4, м.3), и валидирована на аналитическую селективность.

**5.5.8 Калибраторов МИ IVD конечного пользователя**

Калибратор МИ IVD конечного пользователя (см. рис.4, п.5) должен иметь свое значение, присвоенное в соответствии с установленной производителем МИ, и предназначен для калибровки МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 4, п.6).

*U*cal присвоенного значения калибратора МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 4, м.5) оценивается изготовителем (см. 4.7), включая все соответствующие неопределенности более высокого порядка в дополнение к неопределенностям каждой из последующих МИ в иерархии калибровки вплоть до установленной производителем МИ (см. рис.2, п.5).

**5.5.9 Конечный пользователь МИ IVD**

МИ IVD конечного пользователя (см. рис.4, п.6) должна описывать измерительную систему, калиброванную одним или несколькими калибраторами конечного пользователя. Эта МИ, последняя МИ в иерархии калибровки для определенной измеряемой величины, используется для изучения образцов человека и генерации окончательных измеренных значений для измеряемой величины с суммарными стандартными неопределенностями измерений сообщаемых значений, которые должны быть оценены конечным пользователем с учетом всех известных неопределенностей измерений, накопленных на каждом более высоком шаге в определенной иерархии калибровки.

**5.6 Случаи с метрологической прослеживаемостью, поддерживаемой международным протоколом гармонизации**

**5.6.1 Общие положения**

Иерархия калибровки, описанная на рис.5, должна применяться к случаям, когда измеряемая величина в человеческих образцах определяется международным протоколом гармонизации; но нет ни международно признанных РМИ, ни первичных СО, ни общепризнанных РМИ или СО, ни метрологической прослеживаемости к SI. Характеристики, которые должны быть рассмотрены в описании этих типов иерархий калибровок, описаны в пунктах 5.6.2-5.6.5.

%r*u*m.3 a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

m.3. гармонизированные стандартные образцы; коммутативные стандартные образцы (пулы и/или панели человеческих образцов); схема присвоения гармонизированного значения прикреплена ниже

m.4. рабочий калибратор производителя (калибратор владельца)

m.5. калибратор медицинского изделия IVD конечного пользователя (различные лоты)

m.6. человеческий образец с результатами

**материал**

**методика измерений**

m.1. сертифицированный первичный стандартный образец [CRM] (чистое вещество) (не применимо)

m.2. первичный калибратор (не применимо)

p.1. подходящий(-ие) для оценки чистоты чистых веществ метод(-ы) измерений (не применимо)

p.2. первичная референтная методика измерений для чистых веществ (например, гравиметрия) (не применимо)

p.3. международный протокол гармонизации для присвоения значений МИ IVD (до гармонизации), использующий произвольные калибровки

p.4. выбранная производителем методика измерений

p.5. текущая методика измерений производителя

p.6. гармонизированные медицинские изделия IVD

*u*(y)

***специальный алгоритм гармонизации медицинских изделий IVD может быть применим к М4, М5, М6***

a Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значения стандартного образца [м. 3], рассчитанная по следующей формуле:

$$\%ru\_{m.3}=\%ru\_{Rw-p.3}$$

где $\%ru\_{Rw-p.3}$ – относительное процентное стандартное отклонение (CV%) для MИ [п.3] в условиях повторяемости, т. е. неопределенность протокола присвоения значения стандартного образца (ов) гармонизации [м.3].

b Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значений калибратора МИ IVD [м.5], рассчитанная по следующей формуле:

$$\%ru\_{cal}=√(\%ru\_{m.3}^{2}+\%ru\_{Rw-p.4}^{2}+\%ru\_{Rw-p.5}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.4}$ и $\%ru\_{Rw-p.5} $представляют процент относительных стандартных неопределенностей для каждой применяемой МИ в иерархии калибровки.

c Относительный процент суммарной стандартной неопределенности измерения для сообщаемых значений измеряемой величины с МИ IVD конечного пользователя, рассчитанный по следующей формуле:

$$\%ru(y)=√(\%ru\_{cal}^{2}+\%ru\_{Rw-p.6}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.6}^{2}$ – относительный процент стандартной неопределенности МИ IVD конечного пользователя на основе долговременной точности (условия повторяемости измерений).

**Рисунок 5 – Калибровочная иерархия. Измеряемая величина, определенная международным протоколом гармонизации (нет ССО; не прослеживается до SI). Материалы [м.1], [м.2] и МИ [п.1] и [п.2] не применимо (N/A)**

**5.6.2 Международный протокол о гармонизации**

Предписанный международный протокол гармонизации для измеряемой величины (см. рис.5, п.3) должен определять самый высокий метрологический уровень в иерархии калибровки и предназначен для достижения эквивалентности сообщаемых результатов для предполагаемых образцов человека (см. рис.5, м.6) среди доступных гармонизированных МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 5, п.6) для измеряемой величины.

ПРИМЕЧАНИЕ Дополнительную информацию об использовании и применении протокола гармонизации в метрологически прослеживаемой иерархии калибровки можно найти в стандарте ISO 21151.

**5.6.3 Присвоение значений СО гармонизации**

В международном протоколе гармонизации (см. рис.5, п.3) должен быть указан процесс, используемый для присвоения гармонизированных значений (произвольных единиц измерения, не прослеживаемых до СИ) СО гармонизации (см. рис. 5, р.3).

Международный протокол гармонизации (см. Рис. 5, п.3) должен определять, как используются СО гармонизации для оценки связи между результатами СО гармонизации (см. Рис. 5, м.3) среди МИ IVD (см. Рис. 5, п.6), принимающих участие в протоколе гармонизации. Неопределенности измерений, *u*m.3, связанные с присвоенными количественными значениями для СО гармонизации, должны быть оценены и учтены в оценке *u*cal для указанных калибраторов МИ IVD конечного пользователя.

**5.6.4 Применение СО гармонизации**

Каждый производитель МИ IVD должен определить и документировать алгоритм МИ IVD, который при применении (а) выбранных МИ (см. Рис. 5, п.4) для присвоения значений рабочему калибратору или калибраторам (см. Рис. 5, м.4), или (b), к их установленным МИ (см. Рис. 5, п.5) для присвоения значения их калибратору или калибраторам МИ IVD конечного пользователя (см. Рис. 5, м.5), или (с) к их гармонизованным МИ IVD (см. Рис. 5, п.6) для присвоения значений образцам человека (см. Рис. 5, м.6), позволит получить эквивалентные результаты для образцов человека с заданным МИ IVD, по сравнению с другими МИ IVD, участвующими в протоколе гармонизации. Неопределенность измерений, введенная специфичным для МИ IVD алгоритмом гармонизации, определенным каждым производителем МИ IVD, также учитывается и включается в оценку компонента инкрементной неопределенности измерений в применимом положении в иерархии калибровки, а также в итоговую суммарную неопределенность измерений калибратора(калибраторов) конечного пользователя ucal для каждого гармонизированного МИ IVD.

**5.6.5 Конечный пользователь МИ IVD**

Конечный пользователь МИ IVD (см. рис. 5, п.6) должен описать измерительную систему, калиброванную одним или несколькими специальными калибраторами МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 5, м.5). Эта МИ, последняя МИ в иерархии калибровки для определенной измеряемой величины, используется для изучения образцов человека и генерации окончательных измеренных значений для измеряемой величины с суммарными стандартными неопределенностями измерений сообщаемых значений, которые должны быть оценены конечным пользователем с учетом всех известных неопределенностей измерений, накопленных на каждом более высоком шаге в определенной иерархии калибровки.

**5.7 Случаи для измерений с метрологической прослеживаемостью только до внутренних произвольно определенных СО производителя**

**5.7.1 Общие положения**

Иерархия калибровки, описанная на рис.6, применяется к измеряемым величинам с метрологической прослеживаемостью только к внутренним произвольно определенным СО производителя (см. Рис.6, м.3), для определенных измерений без сертифицированных чистых СО (см. Рис.6, м.1), без первичных калибраторов (см. рис. 6, м.2), без РМИ (см. Рис. 6, п.3), без протокола гармонизации и без прослеживаемости к SI. Характеристики, которые должны быть рассмотрены в описании этих типов иерархий калибровок, подробно описаны в пунктах 5.7.2-57.

%r*u*m.3 a

%r*u*cal b

%r*u*(y) c

p.3. референтная методика измерений для измеряемой величины (не применимо)

m.3. произвольный стандартный образец

m.4. рабочий калибратор производителя (калибратор владельца)

m.5. калибратор медицинского изделия IVD конечного пользователя (различные лоты)

m.6. человеческий образец с результатами

**материал**

**методика измерений**

m.1. сертифицированный первичный стандартный образец [CRM] (чистое вещество) (не применимо)

m.2. первичный калибратор (не применимо)

p.1. подходящий(ие) для оценки чистоты чистых веществ метод (ы) измерений (не применимо)

p.2. первичная референтная методика измерений для чистых веществ (не применимо)

p.4. выбранная(ые) производителем методика(и) измерений – методика (и) измерений для подготовки/присвоения значений к м4 (например, аналитическая методика измерений (МИ), гравиметрическая МИ, другие типы МИ)

p.5. текущая методика измерений производителя

p.6. медицинское изделие IVD конечного пользователя

*u*(y)

a Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значений произвольного стандартного образца [м. 3].

b Относительная процентная суммарная неопределенность присвоения значений калибратора МИ IVD [м.5], рассчитанная по следующей формуле:

$$\%ru\_{cal}=√(\%ru\_{m.3}^{2}+\%ru\_{Rw-p.4}^{2}+\%ru\_{Rw-p.5}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.4}$ и $\%ru\_{Rw-p.5}$представляют процент относительных стандартных неопределенностей для каждой применимой МИ в иерархии калибровки.

c Относительный процент суммарной стандартной неопределенности измерения для сообщаемых значений измеряемой величины с МИ IVD конечного пользователя, рассчитанный по следующей формуле:

$$\%ru(y)=√(\%ru\_{cal}^{2}+\%ru\_{Rw-p.6}^{2})$$

где $\%ru\_{Rw-p.6}^{2}$ – относительный процент стандартной неопределенности МИ IVD конечного пользователя на основе долговременной точности (условия повторяемости измерений).

**Рисунок 6 – Иерархия калибровки. Измеряемая величина, определяемая внутренним произвольно определенным СО производителя (нет первичного СО или ССО; нет РМИ; нет протокола гармонизации; не прослеживается к SI). Материалы [м.1] и [м.2], а также МИ [п.1], [п.2] и [п.3] неприменимы (N/A)**

**5.7.2 Выбор СО**

Поскольку высшего порядка СО и МИ (см. рис. 6, м.1, м.2, п.1, п.2, п.3) не существуют для этих видов измеряемых величин, произвольный СО (см. рис. 6, м.3) устанавливается, если это применимо, в качестве метрологически высокого уровня в иерархии калибровки измеряемой величины.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Чтобы помочь обеспечить согласованность калибровки указанных МИ IVD конечного пользователя этого типа, производители иногда устанавливают произвольные МИ (см. рис.6, п. 4) и/или произвольные СО (см. рис.6, м. 3) в качестве высшего уровня этих иерархий калибровок.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Произвольные СО (см. рис.6, м. 3) иногда получают, например, из очищенных биомаркеров, а затем измеряют с помощью выбранной МИ (см. рис.6, п. 4), что позволяет проводить дальнейшую калибровку и присваивать значения рабочему калибратору (см. рис. 6, м. 4). Такие рабочие калибраторы часто изготавливаются в матричном материале человеческого образца или в другой соответствующей матрице, или альтернативно состоят, например, из панелей (или пулов) человеческих образцов или “шипов" человеческих образцов.

**5.7.3 Выбранная производителем МИ**

В тех случаях, когда производитель устанавливает независимую калибровочную иерархию с использованием выбранного МИ (см. рис.6, п.4), где отсутствует СО для измеряемой величины (например, МИ, зависящие от других свойств, таких как поглощение УФ-излучения; процедуры, основанные на подсчете и т.д.), выбранная МИ должна быть метрологически самым высоким уровнем в указанной иерархии калибровки для определенной измеряемой величины.

**5.7.4 Установленная производителем МИ**

Установленная производителем МИ (см. рис.6, п.5) должна определять измерительную систему, калибруемую с помощью рабочего калибратора производителя (см. рис.6, м.4), которая может состоять из произвольных СО, включая панели образцов человека или пулы образцов. Установленная МИ (см. рис.6, п.5) используется для определения присвоенных значений калибратору(калибраторам) МИ IVD конечного пользователя производителя (см. рис. 6, п.5).

**5.7.5 Калибраторы МИ IVD конечного пользователя**

Произведенные калибраторы МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 6, м.5) должны иметь значения, присвоенные согласно установленной МИ производителя (см. рис. 6, п 5), и предназначены для использования в калибровке МИ IVD конечного пользователя (см. рис. 6, п.6). *u*cal присвоенного значения калибратора МИ IVD конечного пользователя (см. рис.6, м.5) оценивается изготовителем (см. 4.7), включая все соответствующие неопределенности более высокого порядка в дополнение к неопределенностям каждой из последующих МИ в иерархии калибровки вплоть до установленной МИ производителя (см. рис. 6, п.5).

**5.7.6 Конечный пользователь МИ IVD**

МИ IVD конечного пользователя (см. рис.4, п. 6) должен описывать измерительную систему, калиброванную одним или несколькими калибраторами МИ IVD конечного пользователя. Эта МИ (см. рис.6, п. 6), конечная МИ в иерархии калибровки для определенной измеряемой величины, используется для исследования образцов человека и генерации конечных измеряемых значений для измеряемой величины (см. рис.6, м. 6), с суммарными стандартными неопределенностями измерений в отчетных значениях, которые должны быть оценены конечным пользователем, принимая во внимание все известные неопределенности измерений, полученные на каждой более высокой ступени в определенной иерархии калибровки.

**5.7.7 Документация иерархии калибровки**

Документация иерархии калибровки, включаемая в технический файл производителя для конкретного МИ IVD для измерения с метрологической прослеживаемостью в соответствии со схемой на рис. 6, должна включать (в результате оценки риска) технические характеристики и валидационную документацию на элементы, критичные к производительности и воспроизводимости иерархии калибровки, включая, но не ограничиваясь ими:

a) спецификация сырья, которое должно быть подготовлено, приобретено, обработано или иным образом получено для приготовления любых произвольных СО (см. рис.6, м.3, м.4) или реагентов и других компонентов МИ (см. рис.6, п.4, п.5), включая спецификации для любых образцов человека (или пулов) или других типов образцов, предназначенных для использования в качестве СО на различных уровнях (см. рис.6, м.3, м.4) в рамках иерархии калибровки.

b) спецификация интересующей измеряемой величины и любых связанных с ней измеряемых величин и/или коэффициентов влияния, соответствующих каждому клиническому назначению указанного МИ IVD, достаточно подробно описана для обеспечения воспроизводимого отбора проб человека и/или подготовки пула для последующих партий СО (см. Рис. 6, м.3, м.4), если это применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Предполагается, что измеряемая величина, присутствующая в каждом образце человека, выбранном в качестве члена калибровочной панели (см. Рис.6, м.3 и/или м.4), представляет собой измеряемую величину, представляющую интерес для каждого заявленного предполагаемого использования МИ IVD.

c) для этапов в иерархии калибровки, находящихся под контролем производителя, процедуры и рабочие инструкции по присвоению количественных значений человеческим образцам (или пулам) или другим произвольным материалам, предназначенным для использования в качестве СО (см. рис. 6, м.3, м.4), включая описание мер, которые должны быть приняты для обеспечения согласованности процесса присвоения значений для сменных партий калибровочных панелей или других произвольных СО.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Значения внутренних СО (см. рис.6, м.3, м.4), присваиваются изготовителем с использованием протоколов, включающих, например, (а) произвольные единицы измерения, (б) стандартное добавление взвешенных или объемно распределенных объемов концентрата, (в) прямые измерения с использованием выбранной изготовителем МИ (см. рис.6, п.4) (например, доступной коммерческой МИ) или (г) другие научно обоснованные методы, соответствующие технологии измерения и типу анализируемого вещества.

ПРИМЕР Субпанель человеческих образцов с первой калибровочной панели (см. рис. 6, м.3) часто используется для передачи присвоенных значений на последующую калибровочную панель.

**6 Информация о маркировке, предоставляемая конечным пользователям изготовителем**

Применяются требования, приведенные в стандарте ISO 18113-2, 7.5.

# Библиография

1. IEC 60050-300:2001, Международный электротехнический словарь — Электрические и электронные измерения и измерительные инструменты — Часть 311: Общие термины, относящиеся к измерениям
2. Руководство ИСО 31:2015, Справочные материалы —Содержание сертификатов, этикеток и сопроводительной документации
3. Руководство ИСО 35:2017, Справочные материалы — Руководство по характеристике и оценке однородности и стабильности
4. Руководство ISO/IEC 98-3:2008, Неопределенность измерений — Часть 3: Руководство по выражению неопределенности в измерениях (GUM:1995)
5. Руководство ИСО/МЭК 99:2007, Международный словарь метрологии — Основные и общие понятия и связанные термины (VIM)
6. ISO 5725-1:1994, Точность (истинность и точность) методов и результатов измерений — Часть 1: Общие принципы и определения
7. ISO 9000, Системы менеджмента качества — Основы и словарь
8. ISO 15189:2012, Медицинские лаборатории — Требования к качеству и компетентности
9. ISO 15195, Лабораторная медицина — Требования к компетентности калибровочных лабораторий, использующих эталонные процедуры измерений
10. ISO/TR 16476:2016, Эталонные материалы — Установление и выражение метрологической прослеживаемости количественных значений, присвоенных эталонным материалам
11. ISO/IEC 17025:2017, Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий
12. ISO 17034:2016, Общие требования к компетентности производителей эталонных материалов
13. ISO 18113-1:2009, Диагностические медицинские изделия In vitro — Информация, предоставленная производителем (маркировка) — Часть 1: Термины, определения и общие требования
14. ISO 18153:2003, In vitro диагностические медицинские изделия — Измерение количеств в биологических образцах — Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, назначаемых калибраторами и контрольными материалами
15. ISO 20391-1:2018, Биотехнология — Подсчет клеток — Часть 1: Общее руководство по методам подсчета клеток
16. ISO 20395:2019, Биотехнология — Требования к оценке эффективности методов количественной оценки целевых последовательностей нуклеиновых кислот — qPCR и dPCR
17. ISO 21151, (в разработке), In vitro диагностические медицинские изделия — Измерение количеств в образцах биологического происхождения — Требования к международным протоколам гармонизации, устанавливающим метрологическую прослеживаемость значений, присвоенных калибраторам и образцам человека
18. Сравнение процедур измерения CLSI и оценка смещения с использованием образцов пациентов — утвержденное руководство. EP09-А3. Институт клинических и лабораторных стандартов, Уэйн, Пенсильвания, 2013
19. CLSI Оценка коммутативности обработанных образцов — Утвержденное руководство. EP14-А3. Институт клинических и лабораторных стандартов, Уэйн, Пенсильвания, 2014
20. CLSI Характеристика и квалификация коммутируемых справочных материалов для лабораторной медицины — Одобренное Руководство. Институт клинических и лабораторных стандартов, Уэйн, Пенсильвания, 2014
21. Глобальная целевая группа по гармонизации (GHTF), Принципы классификации медицинских устройств IVD, GHTF/SG1/N045:2008
22. Глобальная целевая группа по гармонизации (GHTF), Определения терминов Производитель, Уполномоченный представитель, Дистрибьютор и иМИортер, Документ GHTF/SG1/N055: 2009
23. МКПП Р10, 01/2013 политика ИЛАК по прослеживаемости результатов измерения. Международное сотрудничество по аккредитации лабораторий (ILAC), PO Box 7507, Silverwater NSW 2128, Австралия
24. OIML V1 2013, Vocabulaire international des teСОes de metrologie legale (VIML), Международная организация законодательной метрологии
25. EMONS H И ДР. , NEW DEFINITIONS ON REFERENCE MATERIALS. Ак QualAssur. 2006; 10(10):576-578
26. HAСОONIZATION.NET. https://www.haСОonization.net/media/1004/tool 2013.формат PDF (дата обращения 19/03/2018)
27. ОБЪЕДИНЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ (JCTLM) ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ. http://www ■bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-faq.html. ДАТА ОБРАЩЕНИЯ 14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
28. ОБЪЕДИНЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ (JCTLM). https://www.bipm .org/jctlm
29. ВОЗ, Руководящие принципы по подготовке, характеристике и установлению международных и других стандартов и эталонных реагентов для биологических веществ. Techn Rep Ser 1990; No. 800 (Приложение 4):181-214
30. М. PANTEGHINI, ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ, СПРАВОЧНЫХ СИСТЕМ И СОПОСТАВИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА. Clin Biochem Rev. 2007; 28(3):97-104
31. SANDBERG S И ДР. , DEFINING ANALYTICAL PERFOСОANCE SPECIFICATIONS: CONSENSUS STATEMENT FROM THE 1ST STRATEGIC CONFERENCE OF THE EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE. Clin Chem Lab Med. 2015; 53(6):833-5
32. БРАГА Ф И СОАВТ. ПРОВЕРКА В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ИВД) МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ: ОБЯЗАННОСТИ И СТРАТЕГИЙ. Clin Chim Acta. 2014; 432:55-61
33. БРАГА Ф. И ДР. , КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО БЮДЖЕТА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ. Clin Chem Lab Med. 2015; 53(6):833-5
34. БРАГА Ф. И ДР. , КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО БЮДЖЕТА НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ. CLIN BIOCHEM. 2018 MAR 8. PII: S0009 - 9120(18)30053-5. DOI: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2018.03.007. [EPUB ПЕРЕД ПЕЧАТЬЮ]
35. MILLER WG, SCHIMMEL H, REJ R И ДР. , IFCC WORKING GROUP RECOMMENDATIONS FOR ASSESSING COMMUTABILITY PART 1: GENERAL EXPERIMENTAL DESIGN. Clin Chem. 2018; 64(3):447-454
36. НИЛЬССОН Г И СОАВТ. РЕКОМЕНДАЦИИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ И ОЦЕНКИ ОТКРЫТОСТИ: ЧАСТЬ 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗНИЦЫ В ПРЕДВЗЯТОСТИ МЕЖДУ СПРАВОЧНОГО МАТЕРИАЛА И КЛИНИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ. Clin Chem. 2018; 64(3):455-464
37. БАДД-МЛАДШИЙ И СОАВТ. РЕКОМЕНДАЦИИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ И ОЦЕНКИ ОТКРЫТОСТИ ЧАСТЬ 3: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАЛИБРОВКИ ЭТАЛОННОГО МАТЕРИАЛА. Clin Chem. 2018; 64(3):455-464
38. Проект девятой брошюры СИ, 11 декабря 2015 года, https://www.bipm.org/utils/common/pdf/si -брошюра-проект-2016.pdf, дата обращения 11/10/2017
39. WESTWOOD SW И ДР. , MASS BALANCE METHOD FOR THE SI VALUE ASSIGNMENT OF THE PURITY OF ORGANIC COMPOUNDS. Anal Chem. 2013; 85(6):3118-3126
40. STEBBINGS R и др. , Quantification of cells with specific phenotypes I: Определение количества CD4+ клеток на микролитр в восстановленном лиофилизированном человеческом PBMC, предварительно меченном анти-CD4 FITC антителом. Цитометрия A. 2015; 87(3):244-253
41. WHALE AS, JONES GM, PAVSIc J, DREO T, REDSHAW N и др. , Assessment of Digital PCR as a Primary Reference Measurement Procedure to Support Advances in Precision Medicine. Clin Chem. 2018; 64 (9), Опубликовано 14 июня 2018 года как doi:10.1373/clinchem.2017.285478
42. KAMMEL M и др. , Проточный цитометр для эталонных измерений концентраций клеток крови с низкой неопределенностью. Медицинские измерения и приложения (MeMeA) (IEEE 2015) 517-520. doi: 10.1109/MeMeA.2015.7145258
43. Yoo HB и др. , Международное Сравнение количественной оценки концентрации копий ДНК на основе перечисления с использованием Проточного цитометрического подсчета и цифровой полимеразной цепной реакции. Anal Chem. 2016; 88(24):12169-12176
44. МЕЖДУНАРОДНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИИ и ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ (IFCC). Схема оценки качества IFCC External для справки (калибровочных) лабораторий в Laboratory Medicine (Рела), ред. 1.3 (2008), http://www.dgkl-rfb.de:81/IFcC СОКО ProcManual.формат PDF
45. MOSER KA и др. , Chromogenic factor VIII activity assay, Am J Hematol.2014; 89(7):781
46. SCHUMANN G и др. , IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C. Часть 2. Эталонная процедура измерения каталитической концентрации Креатинкиназы. Clin Chem Lab Med. 2002; 40(6):635-642
47. TOUSSAINT B. и др. , Traceability of values for catalytic activity concentration of enzymes: a Certified Reference Material for aspartate transaminase. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(6):795-803
48. FINKE A и др. , Подготовка потенциального первичного справочного материала для международной стандартизации определений HbA1c. Clin Chem Lab Med. 1998; 36(5):299-308
49. JEPPSSON J-O и др. , одобренный IFCC эталонный метод измерения HbA1c в крови человека. Clin Chem Lab Med. 2002; 40(1):78-89
50. KOBOLD U и др. , Candidate reference methods for HbA1c based on peptide mapping. Clin Chem.1997; 43(10):1944-51
51. RZYCHON M и др. , Анализ физико-химического состояния С-реактивного белка в различных препаратах, включая 2 Сертифицированных эталонных материала. Clin Chem. 2010; 56(9):1475-1482
1. 1) Эта фирма является примером подходящего продукта, доступного на рынке. Эта информация дана исключительно для удобства пользователей данного документа и не является одобрением ИСО данного продукта. [↑](#footnote-ref-1)
2. 1) Эта фирма является примером подходящего продукта, доступного на рынке. Эта информация дана исключительно для удобства пользователей данного документа и не является одобрением ИСО данного продукта. [↑](#footnote-ref-2)