
МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

ГОСТ EN

(проект 1)

13975

Межгосударственная система стандартизации

СТАНДАРТЫ МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЕ

Методики выборочного исследования для приемочных испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*. Статистические аспекты

(EN13975:2003 IDT)

Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его принятия

Москва

Стандартинформ

2015

Предисловие

Цели, основные принципы и основной порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1. ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Головной центр гигиены и эпидемиологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУЗ ГЦГ и Э ФМБА России) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4.

2. ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3. ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от _____ 20____ г. № _____)

Настоящий стандарт идентичен международному стандарту BS EN 14136:2004 Процедуры отбора проб, используемые для приемных лабораторных испытаний медицинского диагностического оборудования. Статистические аспекты. (Sampling procedures used for acceptance testing of in vitro diagnostic medical devices - Statistical aspects)

4. Международный стандарт разработан Федеральным государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Головной центр гигиены и эпидемиологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУЗ ГЦГ и Э ФМБА России)

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок – в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.gost.ru)

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Введение

Настоящий стандарт имеет отношение к Приложению VI «Проверка ЕС» Директивы 98/79/ЕС Европейского парламента и Совета Европы от 27 октября 1998 г. по медицинским изделиям для диагностики *in vitro* и устанавливает требования к методикам выборочного исследования для приемочных испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*, которые проводит нотифицированный орган.

В Приложении VI приведены три условия верификации

- Раздел 5 устанавливает требования к верификации посредством осмотра и испытания каждого готового изделия;

- Раздел 6.3 устанавливает требования к верификации на основе статистического контроля по альтернативному и/или количественному признаку;

- Раздел 2.2 устанавливает требования к альтернативным методам оценки соответствия для тех случаев, когда нецелесообразно выполнять статистический контроль, как указано в разделе 6.3.

В настоящем стандарте первое условие не рассматривается, поскольку соответствующий план выборочного исследования не требует статистического анализа.

Второе условие применяется, в случае если достаточно достоверные результаты такой верификации готовых изделий можно получить с помощью плана выборочного исследования, основанного на статистических методах. В данном контексте можно применять действующие стандарты на приемочные испытания.

Третье условие рассмотрено в Разделе 2.2 Приложения VI, в котором говорится:

«С учётом того, что в некоторых случаях проведение заключительных испытаний в соответствии с разделом 6.3 нецелесообразно, изготовитель должен установить адекватные методы испытаний, мониторинга и контроля

технологического процесса, которые утверждаются нотифицированным органом. Положения Приложения IV, раздел 5, должны применяться в соответствии с вышеуказанными утверждёнными процедурами».

Приложение IV, раздел 5 устанавливает порядок надзора и утверждения системы качества изготовителя.

В настоящее время положение дел таково, что контроль и верификация готовых изделий проводится в дополнение к технологическому контролю и заключительному испытанию, выполняемым изготовителем. Проверка функциональных характеристик, как правило, осуществляется посредством измерений заданных контрольных материалов или заданной панели стандартных образцов (например, сывороток).

Обоснованный вывод можно сформулировать на основании небольшого количества компонентов готового изделия, если таковых достаточно для контроля технологического процесса, методы мониторинга и контроля обеспечивают однородность партии готовых изделий и их компонентов на промежуточном этапе (промежуточных этапах) производства, а также пригодность применяемого процесса. Любой план выборочного исследования на заключительном испытании медицинских изделий для диагностики *in vitro* основан на статистическом анализе. Это не обязательно означает, что отбирают и тестируют большое количество компонентов. Во многих случаях допускается использование самого незначительного объема выборки (иногда равного одной единице), при условии что была показана достаточная степень соответствия с помощью других методов.

В этом случае настоящий стандарт можно также использовать для установления методик выборочного исследования, если применяется Приложение III или IV или VII.

Содержание

1 Область применения	6
2 Нормативные ссылки	7
3 Термины и определения	8
4 Методики	11
4.1 Общие положения.....	11
4.2 Статистическая верификация соответствия	12
<i>Приложение А(Справочное)</i>	16
<i>Приложение ЗА(Справочное)</i>	18
<i>Библиография</i>	19

Межгосударственная система стандартизации СТАНДАРТЫ МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЕ

Методики выборочного исследования для приемочных испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*. Статистические аспекты
Sampling procedures used for acceptance testing of in vitro diagnostic medical devices - Statistical aspects

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к методикам выборочного исследования для приемочных испытаний готовых медицинских изделий для диагностики *in vitro*, которым требуется пройти проверку ЕС в нотифицированном органе.

Рассмотрены два различных положения:

a) верификация путем определения качественных и/ или количественных признаков на основе статистических расчетов;

b) верификация путем проверки однородности партии изделий, которая была установлена с помощью соответствующих средств валидации технологического процесса и контроля в процессе производства.

Настоящий стандарт определяет требования и критерии к методикам исследования для установления и верификации однородности процессов и продукции. Настоящий стандарт также применяют для составления планов выборочного исследования готовых изделий в соответствии с требованиями, предъявляемым к изготовителям в отношении сертификации изделий и систем качества продукции.

2 Нормативные ссылки

Настоящий стандарт содержит требования из других публикаций посредством ссылок на данные публикации с указанием и без указания года их издания. Данные нормативные ссылки приведены в соответствующих местах в тексте, а перечень публикаций представлен ниже. При ссылках на публикации с указанием года их издания последующие изменения или последующие редакции этих публикаций действительны для настоящего международного стандарта только в том случае, если они введены в действие путем изменения или путем подготовки новой редакции. При ссылках на публикации без указания года издания действительно последнее издание приведенной публикации (включая изменения).

ИСО 2859-1 Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. — Часть 1: Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества (AQL).

ИСО 2859-2 Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. — Часть 2: Планы выборочного контроля отдельных партий на основе предельного уровня качества (LQ).

ИСО 2859-3 Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. — Часть 3: Процедуры выборочного контроля с пропуском партий.

ИСО 3951 Процедуры выборочного контроля и карты контроля по количественному признаку для процента несоответствующих единиц продукции.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 приемлемый уровень качества (acceptable quality level (AQL))

Уровень качества, который для целей выборочного исследования служит границей удовлетворительного среднего уровня качества процесса при рассмотрении непрерывной последовательности партий.

3.2 выборочный приемочный контроль (acceptance testing sampling inspection)

acceptance testing

приемочный контроль

sampling inspection

выборочный контроль

Контроль выборки единиц продукции, которые составляют партию, для целей приемки или отклонения всей партии, как предусмотрено в соответствующем заранее составленном плане выборочного исследования

3.3 партия (batch, lot)

Определенное количество материала — сырья, промежуточного продукта или готовой продукции, — обладающего однородными свойствами и произведенного за один процесс или группу процессов.

[ЕН 375:2001]

3.4 приемка партии (batch acceptance)

Процедура подтверждения соответствия партии техническим условиям изделия.

3.5 медицинское изделие для диагностики *in vitro* (in vitro diagnostic medical device)

Любое медицинское изделие, которое является реагентом, продуктом на основе реагента, калибратором, контрольным материалом, комплектом медицинских инструментов, инструментом, аппаратом, оборудованием или системой, используемое самостоятельно или в сочетании и предназначенное изготовителем для применения *in vitro* для исследования образцов, включая пробы крови и ткани, взятые из тела человека, исключительно или главным образом для целей получения информации относительно физиологического или патологического состояния, или врожденной аномалии, или для определения безопасности и совместимости с потенциальным реципиентом, или для отслеживания терапевтических мероприятий.

[Директива ЕС 98/79]

Примечание 1. Емкость для образца, вакуумного или иного типа, специально предназначенная изготовителем для первичного размещения и сохранения образцов,

взятых из тела человека с целью диагностического исследования *in vitro*, рассматривается как медицинское изделие для диагностики *in vitro*.

Примечание 2. Продукты общелабораторного назначения не являются медицинскими изделиями для диагностики *in vitro*, за исключением тех изделий, которые, ввиду их характеристик, специально предназначены изготовителем для использования в диагностических исследованиях *in vitro*.

3.6 контроль по альтернативному признаку

Метод контроля, при помощи которого единицу продукции классифицируют только как соответствующую или несоответствующую относительно конкретного требования или группы требований.

3.7 контроль по количественному признаку

Метод контроля, при котором статистически устанавливается приемлемость партии по результатам измерения определенного количественного показателя единицы продукции – либо составной части, либо готового изделия – из выборки.

3.8 предельное качество LQ

Уровень качества, при котором для целей выборочного исследования вероятность приемки мала при рассмотрении отдельной партии.

[ИСО 2859-1:1999]

3.9 выборка

Одна или несколько единиц продукции, будь то составные части или готовые изделия, извлеченные из партии, независимо от их качества.

3.10 объем выборки

Количество единиц продукции в выборке.

3.11 план выборочного исследования

План, в котором указано количество единиц продукции, будь то составные части или готовые изделия, из каждой партии, подлежащее контролю, и соответствующие критерии приемлемости партии.

Примечание. План выборочного исследования должен содержать или давать ссылку на инструкции по выбору стратегии отбора выборки.

3.12 стратегия отбора выборки

Установленный метод получения необходимой выборки.

ПРИМЕР Случайный отбор, стратифицированный, с заданной частотой, отбор рациональной подгруппы.

3.13 валидация

Подтверждение путем представления объективных свидетельств того, что требования к конкретному предусмотренному использованию или применению продукции выполнены.

[ЕН ИСО 9000:2000]

Примечание 1. Валидация процесса означает подтверждение на основании объективных свидетельств того, что процесс постоянно дает результат или продукцию, соответствующую заявленным техническим условиям.

Примечание 2. Валидация проектного решения означает подтверждение на основании объективных свидетельств того, что технические условия изделия соответствуют требованиям пользователя и предназначенному использованию.

3.14 верификация

Подтверждение путем представления объективных свидетельств того, что установленные требования были выполнены.

[ЕН ИСО 9000:2000]

4 Методики

4.1 Общие положения

Методики выборочного исследования при приемочном испытании партии должны быть неотъемлемой частью стратегии производственного контроля качества по каждому конкретному медицинскому изделию для диагностики *in vitro* и учитывать природу данного продукта и возможные последствия несоответствия требованиям, напр., обеспечивать высокую безопасность и функционирование.

Приемка партии должна выполняться на основе:

- верификации путем проверки и испытания каждой единицы продукции (готовых изделий):
 - статистической верификации партии готовых изделий;
 - контроля процесса, включая, при необходимости, заключительное испытание готовых изделий;
 - необходимого сочетания конкретных показателей качества контроля.

Примечание. Методика выборочного исследования для верификации и испытания каждой единицы продукции не требует статистического анализа, поэтому требования к ней в настоящем стандарте не уточняются.

Валидация должна продемонстрировать, помимо прочего, следующее:

- пригодность сырья и производственных материалов определяется по соответствующим характеристикам;
 - изменение компонентов, например, по количеству, концентрации или активности, не превышает установленные пределы допустимого отклонения, что подтверждается соответствующим методом контроля процессов;
 - однородность продукции не превышает установленные пределы;
 - производственный процесс соответствует своему назначению и воспроизводим.

Если процесс производства меняется настолько, что отрицательно влияет на установленные функциональные характеристики (т.е. существенные изменения), должна быть проведена дополнительная валидация.

Если в случае отклонения от заданных методик нарушается однородность продукции или в ходе рассмотрения жалобы и выполнения корректирующих действий выявляются существенные расхождения, должен быть рассмотрен план усиленного выборочного контроля.

Несмотря на недостаточное количество данных о качестве продукции, компонента или материала, можно пересмотреть методы первичной отборки, уменьшив объем вы-

борки или, при необходимости, увеличив периоды отбора выборок. Такой пересмотр считается обоснованным, если представлены удовлетворительные результаты по достаточно большому количеству (совокупных) проб, взятых из предыдущих партий, при условии, что конструкция изделия или производственный процесс (производственные процессы) и условия не были серьезно изменены.

Готовые изделия, необходимые изготовителю или нотифицированному органу для заключительного испытания, в любом количестве должны отбираться в соответствии с установленной стратегией отбора проб.

4.2 Статистическая верификация соответствия

Изготовитель предъявляет произведенную продукцию на приемочный контроль в виде однородных партий.

Необходимый план (планы) выборочного исследования выбирается из соответствующих стандартов, например, стандарты серии ИСО 2859 или ИСО 3951. Возможность приемки продукции и приемлемое качество (также известные как приемлемый уровень качества или предельное качество согласно вышеназванным стандартам) указываются изготовителем.

Из каждой партии производится одна или, по необходимости, несколько случайных выборок. Все единицы продукции, составляющие выборку, подвергаются надлежащему контролю, по результатам которого принимается решение о приемке или отклонении всей партии.

При необходимости утверждения плана контроля, который отличается от планов, представленных в соответствующих стандартах, предоставляется следующая документированная информация:

- основы расчета: источник и базовое распределение;
- полученная оперативная характеристика в виде таблицы или графика;
- полученный план контроля: стратегия отбора проб, объем (объемы) выборки, критерии приемки партии и объемы партии.

4.3 Заключительное испытание на основании контроля процесса

4.3.1 Общие положения

При утверждении методики выборочного исследования необходимо учитывать, когда это целесообразно, следующие аспекты:

- естественная стабильность/изменчивость процесса;
- однородность продукции;

Примечание. Можно предположить, что некоторые процессы дают однородную продукцию благодаря, например, текучести (газы, жидкости) или предварительному

смешиванию. В этом случае одна аликвотная часть соответствующего размера считается адекватной выборкой.

- устойчивость процесса, т.е. способность выдерживать непредусмотренные изменения условий производства;
- выявление критических этапов процесса и соответствующих свойств материалов, которые влияют на характеристики качества готовой продукции;
- характер контроля (разрушающий или неразрушающий)
- количество и тип качественных и количественных показателей, подлежащих контролю;
- стратегия отбора;
- информация о качестве процесса и/или (его) продукции
- необходимый уровень качества
- размер партии.

Методики выборочного исследования должны быть частью плана контроля качества конкретного медицинского изделия для диагностики *in vitro*. Такой план должен быть основан на мероприятиях по управлению процессом, а при необходимости, дополнен завершающим контролем.

При составлении плана выборочного исследования по конкретному параметру контроля, необходимо принимать во внимание тот факт, что достоверность всей стратегии оперативного управления качеством основана на достоверности каждого конкретного показателя качества.

Количество выполняемых измерений, с учетом заданного метода контроля и стратегии отбора и, в силу этого, объема выборки, должно зависеть от достоверности показаний каждого конкретного контрольного измерения в рамках стратегии управления качеством

4.3.2 Статистическое управление процессами (SPC)

Метод статистического управления процессами применим для оценки качественных или количественных характеристик. Естественное изменение процесса определяет пределы регулирования указанных характеристик. Результаты последовательных выборок с объемом выборки от 2 до 5 проверяют на соответствие данным пределам. Если среднее значение, размах выборки или другие соответствующие параметры оказываются в пределах таких статистически определенных контрольных пределов, процесс признается «статистически управляемым».

Если контрольные границы установлены в пределах, отвечающих техническим требованиям к качеству, и процесс правильно центрирован, процесс можно назвать

«возможным», при условии использования соответствующих методов оценки возможности процесса.

Во всех случаях когда процесс является «статистически управляемым» и возможности процесса установлены, характеристики продукции, связанные с качеством, признаются должным образом контролируруемыми.

Примечание. Например, масса как ассоциированная качественная характеристика объема.

4.3.3 Верификация 100% продукции

100%-ная верификация должна гарантировать, что:

- одно или несколько свойств изделия (или компонента), связанные с его качеством, проверены на каждой единице в процессе производства;
- количество отказов, указанное как, например, максимально допустимый процент несоответствующих единиц, не превышает пределы;
- единицы, соответствующие техническим условиям, строго отделены от несоответствующих единиц продукции.

Во всех случаях, когда данные требования выполнены, характеристики продукции, связанные с качеством, признаются должным образом контролируруемыми.

Примечание. При проведении верификации желательно использовать автоматизированные средства контроля.

4.3.4 Другие виды контроля процесса

При осуществлении контроля технологических процессов, за исключением статистического управления процессами и 100%-ной верификации, соответствующие характеристики качества должны считаться адекватно контролируемыми, если результаты подобных контрольных измерений оказываются в допустимых пределах.

4.3.5 Окончательная проверка

Если соответствующие характеристики качества признаны контролируемыми надлежащим образом, то дальнейшая верификация данных характеристик на основании выборки компонентов и/или готовых изделий не требуется.

Если готовое изделие состоит из компонентов, качество каждого из которых должным образом контролировалось на производстве, достаточно только проверить идентичность и, в некоторых случаях, рабочие характеристики готового изделия.

Примечание. Такой контроль рабочих характеристик на готовых изделиях, как правило, осуществляется путем оценки результатов измерений заданных контрольных материалов или заданной панели стандартных образцов (например, сывороток).

Методики выборочного исследования, предусматривающие отбор малого объема выборки или даже одной единицы продукции из каждой партии готовых изделий, приме-

няются только в том случае, если требования технических условий к продукции/процессу соблюдаются на промежуточных этапах производства.

Концепция только одной репрезентативной единицы продукции считается приемлемой в случае если:

- однородность продукции очевидна (например, жидкий продукт, в виде аликвотной части основного объема раствора);

- однородность продукции может подтверждаться результатами валидации вместе со строгим соблюдением технических условий указанных материалов и процессов. Сюда входит выполнение технологического контроля и производственных испытаний на промежуточных этапах производства в произвольной последовательности или периодически или на самых значимых для качества этапах процесса (например, начало и конец).

Приложение А
(Справочное)

Учитывая область применения стандарта, важно отметить следующее:

— В настоящее время применяется современная система обеспечения качества продукции, которая опирается на контроль процессов проектирования и разработки с последующей валидацией проекта и производственного процесса, включая необходимые контролируемые ресурсы и сырье, при необходимости дополненная проверкой заданных рабочих характеристик готовых изделий.

— В сочетании с утвержденной системой качества, например, по стандарту EN 46001, соблюдение такого порядка является достаточным основанием для допуска продукции на рынок и сдачи ее в эксплуатацию, в случае необходимости – после согласования и утверждения в нотифицированном органе.

В такой ситуации изготовители рассчитывают, главным образом, на эффективное реализацию своей системы качества и стратегии оперативного контроля качества.

Иначе обстоит дело, когда изготовитель применяет процедуру верификации ЕС, которая представлена в Приложении VI Директивы ЕС 98/79, а именно: положение о выпуске партии с разрешения нотифицированного органа на основании результатов статистической верификации. В данной ситуации отсутствуют какие-либо средства оценки соответствия требованиям, предъявляемым к продукции, производится только передача конкретной партии готовой продукции на приемочное испытание в нотифицированный орган.

Поэтому при такой процедуре необходимо проводить статистический контроль качества продукции методом контроля по альтернативному и/или количественному признаку, что в свою очередь требует наличия выборочных схем с указанием рабочих характеристик, которые обеспечивают высокий уровень безопасности и эффективности.

В Приложении VI, (пункт 2.2) отмечается, что в тех случаях, когда приёмка партии на основании статистической верификации не соответствует предъявляемым требованиям (по мнению изготовителя или нотифицированного органа), необходимо дополнить или заменить новыми методами оценки соответствия партии.

В действительности это мало чем отличается, а может и вовсе не отличается, от ситуации, когда изготовитель не применяет условие о проведении статистической верификации. В связи с чем, изготовителю придется принимать соответствующие ме-

ры по контролю (процесса) и мониторингу технических характеристик изделий с разрешения нотифицированного органа, которому также надлежит провести контроль и инспектирование системы качества изготовителя.

Примечание. Примером такого качества продукции, которое трудно или даже невозможно верифицировать путем тестирования готовых изделий, но которое проявляется во время производственного контроля и в процессе валидации, является стерилизация.

Приемку партии нотифицированным органом по результатам приемочных испытаний (статистической верификации) не следует путать с требованием к выпуску партии с разрешения нотифицированного органа в отношении медицинских изделий для диагностики *in vitro*, перечисленных в Приложении II. Последнее требование касается утверждения и инспектирования системы качества изготовителя и оценка документации партии нотифицированным органом. Это подразумевает предоставление нотифицированному органу (выборки) партии готовой продукции в соответствии с заранее оговоренными условиями и методами контроля. Объем выборки зависит не от статистического обоснования, а от целей нотифицированного органа, для которых очень малое количество единиц продукции окажется достаточным.

**Разделы настоящего Европейского стандарта, касающиеся требований
Директив Европейского Союза**

Настоящий стандарт подготовлен в рамках полномочий, полученных Европейским комитетом по стандартизации от Европейской комиссии и Европейской Ассоциации свободной торговли, и в соответствии с требованиями Директивы Европейского Союза 98/79/ЕС.

Соответствие разделам настоящего стандарта является одним из условий соответствия конкретным требованиям Директивы, касающейся и связанной с регламентами Европейской Ассоциации свободной торговли.

Предупреждение: К продукции, к которой применяются требования настоящего стандарта, могут быть применены другие требования и Директивы ЕС.

Все разделы настоящего стандарта соответствуют именно тем требованиям, которые включены в раздел А3 Основные требования Директивы Европейского Союза 98/79/ЕС.

Библиография

- [1] EN 375:2001 Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for professional use (Информация, предоставляемая изготовителем с реагентами для диагностики in vitro для профессионального применения)
- [2] EN ISO 9000:2000 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary (Системы менеджмента качества. Основы и словарь)
- [3] Directive 98/79/EC of the European Parliament and the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices, OJ, 1998, No L 331/