

	DIN EN ISO 15194	
ICS 11.100.10	<div>Entwurf</div>	Einsprüche bis 2024-03-05 Vorgesehen als Ersatz für DIN EN ISO 15194:2009-10
<p>In-vitro-Diagnostika – Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs – Anforderungen an zertifizierte Referenzmaterialien und an den Inhalt der Begleitdokumentation (ISO/DIS 15194:2023); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 15194:2023</p> <p>In vitro diagnostic medical devices – Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation (ISO/DIS 15194:2023); German and English version prEN ISO 15194:2023</p> <p>Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Mesurage des grandeurs dans les échantillons d'origine biologique – Exigences relatives aux matériaux de référence certifiés et au contenu de la documentation associée (ISO/DIS 15194:2023); Version allemande et anglaise prEN ISO 15194:2023</p> <p>Anwendungswarnvermerk</p> <p>Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-01-05 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.</p> <p>Weil das beabsichtigte Dokument von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.</p> <p>Stellungnahmen werden erbeten</p> <ul style="list-style-type: none">– vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm- Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;– oder als Datei per E-Mail an gesutech@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm- Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;– oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin. <p>Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Gesamtumfang 65 Seiten</p> <p>DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)</p>		

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 15194:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 176-08-08 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15193	siehe	DIN EN ISO 15193
ISO 15195	siehe	DIN EN ISO 15195
ISO 15223-1:2021	siehe	DIN EN ISO 15223-1:2022-02
ISO 17034	siehe	DIN EN ISO 17034
ISO 17511	siehe	DIN EN ISO 17511
ISO 18113-2	siehe	DIN EN ISO 18113-2
ISO 80000 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 80000 (alle Teile)
ISO/IEC 17025	siehe	DIN EN ISO/IEC 17025

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 15194:2009-10 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- Aufnahme von Anforderungen, Konzepten und Definitionen zur Übereinstimmung mit ISO 17511:2020;
- Entfernung oder Kürzung von redundantem Text, z. B. Streichung von Abschnitt 4, Systematische Benennung von ZRM-Eigenschaften;
- die Erklärung zum Anwendungsbereich wurde erweitert und präzisiert, um Anforderungen an ZRM höherer Ordnung zu spezifizieren, deren Verwendungszweck die Unterstützung von Routinemessungen in der Labormedizin ist;
- Anforderungen an die Beschreibung des Verwendungszwecks und die Austauschbarkeit des ZRM hinzugefügt;
- die Anforderungen an die Dokumentation sowohl für das Zertifikat als auch für den Zertifizierungsbericht die einen ZRM begleiten, verschärft;
- redaktionelle Überarbeitung.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 15193, *In-vitro-Diagnostika — Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs — Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren*

DIN EN ISO 15195, *Laboratoriumsmedizin — Anforderungen an die Kompetenz von Kalibrierlaboratorien mit Referenzmessverfahren*

DIN EN ISO 15223-1:2022-02, *Medizinprodukte — Symbole zur Verwendung im Rahmen der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 17034, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Referenzmaterialherstellern*

DIN EN ISO 17511, *In-vitro-Diagnostika — Anforderungen an die Ermittlung metrologischer Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben zugeordnet sind*

DIN EN ISO 18113-2, *In-vitro-Diagnostika — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller — Teil 2: In-vitro-diagnostische Reagenzien für den Gebrauch durch Fachpersonal*

DIN EN ISO 80000 (alle Teile), *Größen und Einheiten*

DIN EN ISO/IEC 17025, *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 15194:2024-02

– Leerseite –

**In-vitro-Diagnostika – Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs –
Anforderungen an zertifizierte Referenzmaterialien und an den Inhalt der
Begleitdokumentation (ISO/DIS 15194:2023)**

In vitro diagnostic medical devices – Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation (ISO/DIS 15194:2023)

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Mesurage des grandeurs dans les échantillons d'origine biologique – Exigences relatives aux matériaux de référence certifiés et au contenu de la documentation associée (ISO/DIS 15194:2023)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746	5
Vorwort	9
Einleitung	11
1 Anwendungsbereich	12
2 Normative Verweisungen	12
3 Begriffe	12
4 Vorgesehene Anwendung, Herstellung und Charakterisierung eines zertifizierten Referenzmaterials (ZRM)	21
4.1 Vorgesehene Anwendung	21
4.2 Herstellung und Zertifizierung	21
4.3 Kommutabilität	21
5 Inhalt der Begleitdokumentation	22
5.1 Begleitdokumentation	22
5.2 Etikett	22
5.3 Referenzmaterialzertifikat	22
5.4 Zertifizierungsbericht	23
5.4.1 Allgemeines	23
5.4.2 Warnvermerk und Sicherheitsvorkehrungen	24
5.4.3 Einleitung	24
5.4.4 Anwendungsbereich für ZRM	25
5.4.5 Begriffe	25
5.4.6 Allgemeine Eigenschaften	25
5.4.7 Spezifische Eigenschaften	26
5.4.8 Zuordnung zertifizierter Werte	27
5.4.9 Vorgesehene Verwendung	29
5.4.10 Gebrauchsanweisung	29
5.4.11 Hersteller des Referenzmaterials	30
5.4.12 Literaturhinweise	30
5.4.13 Anhänge	31
5.4.14 Datum der Autorisierung und Überarbeitung	31
Anhang A (informativ) Zertifizierte Referenzmaterialien mit Nominaleigenschaften oder Ordinalgrößen	32
A.1 Allgemeines	32
A.2 Ordinalgrößen und Nominaleigenschaften	32
Literaturhinweise	33

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen	6
Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen	7

**Tabelle ZA.3 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang II der
Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie den Anforderungen an die technische
Dokumentation 8**

**Tabelle ZA.4 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang XIII der
Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie den Anforderungen an die
Leistungsbewertung, Leistungsstudien und Nachbeobachtung der Leistung nach dem
Inverkehrbringen 8**

Tabelle 1 — Bestandteile eines ZRM-Referenzmaterialzertifikats 22

Tabelle 2 — Bestandteile eines ZRM-Zertifizierungsberichts 23

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 15194:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212 „Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 15194:2009 ersetzen.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Verordnungen.

Zum Zusammenhang mit EU-Verordnungen siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 15194:2023 wurde von CEN als prEN ISO 15194:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika [Abl. L 117] und der System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Leistungsstudien, klinische Nachweise oder die Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen beziehen, bereitzustellen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1, Tabelle ZA.3, Tabelle ZA.4 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der in Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der normativ referenzierten Normen innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Sofern eine Definition in dieser Norm von einer Definition desselben Begriffs in der Verordnung (EU) 2017/746 abweicht, müssen die Unterschiede im vorliegenden Anhang ZA angegeben werden. Wird diese Norm zur Unterstützung der in der Verordnung (EU) 2017/746 festgelegten Anforderungen verwendet, haben die Definitionen in der vorgenannten Verordnung Vorrang.

Handelt es sich bei der Europäischen Norm um eine Übernahme einer Internationalen Norm, kann der Anwendungsbereich dieser Norm vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da der Anwendungsbereich der anwendbaren regulatorischen Anforderungen von Land zu Land und von Region zu Region unterschiedlich ist, kann die Norm die europäischen regulatorischen Anforderungen nur in dem Umfang des Anwendungsbereichs der Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika unterstützen.

Enthält die Norm Anmerkungen, die eine Anpassung an lokale oder regionale Vorschriften erfordern, müssen alle Abschnitte im Kontext der Verordnung (EU) 2017/746 betrachtet werden.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/746 stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen, Risiken „weitestgehend“ verringert, „so weit wie nach vernünftigem Ermessen möglich“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich und angemessen“ verringert, „soweit wie möglich“ ausgeschlossen oder verringert, „soweit wie möglich“ beseitigt oder verringert, „verhindert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18 und 19 der Verordnung stehen.

ANMERKUNG 3 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [Abl. L 117] und zu System- bzw. Prozessanforderungen, einschließlich derjenigen, die sich auf Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Prüfungen, die klinische Bewertung oder die klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen beziehen

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746	Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
9.3	5	Abgedeckt hinsichtlich Eigenschaften und Charakterisierung eines zertifizierten Referenzmaterials
9.3	6	Abgedeckt hinsichtlich Identifizierung eines geeigneten zertifizierten Referenzmaterials durch seine unterstützende Dokumentation, die seine Eignung für die beabsichtigte Anwendung beschreibt
20.4.1. (u)	6.3	Abgedeckt hinsichtlich Informationen zur Identifizierung des verwendeten Referenzmaterials und des Referenzmessverfahrens
20.4.1. (w)	6.3	Abgedeckt hinsichtlich Informationen zur Identifizierung des verwendeten Referenzmaterials und des Referenzmessverfahrens

Tabelle ZA.2 — Anwendbare Normen, um die Konformitätsvermutung, wie in diesem Anhang ZA beschrieben, zu begründen

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 80000 (alle Teile)	ISO 80000-1:2022 ISO 80000-2:2019 ISO 80000-3:2019 ISO 80000-4:2019 ISO 80000-5:2019 ISO 80000-8:2020 ISO 80000-9:2019 ISO 80000-10:2019 ISO 80000-11:2019 ISO 80000-12:2019	Quantities and units —	EN ISO 80000-1:2022 EN ISO 80000-2:2019 EN ISO 80000-3:2020 EN ISO 80000-4:2019 EN ISO 80000-5:2019 EN ISO 80000-8:2020 EN ISO 80000-9:2019 EN ISO 80000-10:2019 EN ISO 80000-11:2020 EN ISO 80000-12:2019
ISO 17511	ISO 17511:2020	In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples	EN ISO 17511:2021
ISO 17034	ISO 17034:2016	General requirements for the competence of reference material producers	EN ISO 17034:2016
ISO/IEC Guide 99	ISO/IEC Guide 99:2007	International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)	—

Die in Spalte 1 der Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente, auf die in diesem Dokument normativ verwiesen wird, sind teilweise oder als Ganzes für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Das Geltendmachen der Konformitätsvermutung setzt voraus, dass die in Spalte 4 der Tabelle ZA.2 aufgeführte Ausgabe der Normen oder, wenn es keine Ausgabe einer Europäischen Norm gibt, die in Spalte 2 der Tabelle ZA.2 angegebene Ausgabe der entsprechenden Internationalen Norm angewendet wird.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Tabelle ZA.3 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang II der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie den Anforderungen an die technische Dokumentation

Anhang II der Verordnung (EU) 2017/746	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
6.1.2.1.	6.4.9 b)	Abgedeckt hinsichtlich der Zweckbestimmung des zertifizierten Referenzmaterials

Tabelle ZA.4 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang XIII der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie den Anforderungen an die Leistungsbewertung, Leistungsstudien und Nachbeobachtung der Leistung nach dem Inverkehrbringen

Anhang XIII der Verordnung (EU) 2017/746	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
1.1. 5. Anstrich	5	Abgedeckt hinsichtlich Eigenschaften und Charakterisierung eines zertifizierten Referenzmaterials, um die metrologische Rückführbarkeit nachzuweisen
1.1. 5. Anstrich	6	Abgedeckt hinsichtlich Identifizierung eines geeigneten zertifizierten Referenzmaterials (d. h. mit Möglichkeit der metrologischen Rückführbarkeit) durch seine unterstützende Dokumentation

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Directives, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Directives, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 212, *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems* erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 15194:2009), die technisch überarbeitet wurde. Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

- Anforderungen, Begriffe und Definitionen zur Konsistenz mit ISO 17511:2020 aufgenommen;
- Text gelöscht oder gekürzt, der als überflüssig oder begrenzt relevant eingestuft wurde. Aus diesem Grund wurde Abschnitt 4 in der zweiten Ausgabe – „Systematische Zuweisung der Eigenschaften eines zertifizierten Referenzmaterials“ – gelöscht;
- Erklärung des Anwendungsbereichs zur Angabe von Anforderungen an Referenzmaterialien höherer Ordnung, deren bestimmungsgemäße Verwendung als Grundlage von Routinemessungen in der Labormedizin dient, erweitert und klargestellt;
- Anforderungen an die Beschreibung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs und der Kommutabilität eines Referenzmaterials ergänzt; und

– Entwurf –

E DIN EN ISO 15194:2024-02
prEN ISO 15194:2023 (D)

- Dokumentationsanforderungen sowohl für das Zertifikat als auch für den Zertifizierungsbericht im Rahmen eines ZRM verstärkt.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Referenzmesssysteme sind notwendig, damit die durch Messverfahren der Endanwender erzielten Ergebnisse metrologisch auf Messnormale und/oder Messverfahren höchster metrologischer Qualität rückführbar sind. Solche Systeme sind Teil einer metrologischen Rückführungskette/Kalibrierhierarchie, die in ISO 17511:2020 beschrieben ist. Im Kontext von In-vitro-Diagnostika (IVD) mindern sie das Risiko einer Schädigung von Patienten, indem inkonsistente Ergebnisse verschiedener Messsysteme vermieden werden.

Stoffe, die für die Herstellung und Aufrechterhaltung dieser metrologischen Rückführbarkeit der Messergebnisse verwendet werden – im Laufe der Zeit an einem Standort, an verschiedenen physischen Standorten oder unter Anwendung verschiedener Messverfahren –, sind Referenzmaterialien (RM). Zertifizierte Referenzmaterialien (ZRM) sind eine RM-Kategorie, die in höheren metrologischen Stufen einer Kalibrierhierarchie erforderlich ist oder die Grundlage der metrologischen Rückführbarkeit der Messergebnisse darstellt.

Zu einem gegebenen ZRM gehört eine Dokumentation, die die Quellen des Materials, seine Aufbereitung und Herstellung, Messergebnisse, metrologische Rückführbarkeit, eine Gebrauchsanweisung, Homogenitäts- und Stabilitätsdaten, bei Anwendbarkeit auch Kommutabilitätsdaten, und Lagerungsbedingungen sowie auch Gesundheits- und Sicherheitswarnhinweise beschreibt. Ist das ZRM in der Kalibrierhierarchie von In-vitro-Diagnostika als Sekundärnormal vorgesehen, ist die Kommutabilität des ZRM eine kritische zu meldende Eigenschaft.

Diese Norm legt die Qualitätsanforderungen an diese Materialien und den empfohlenen Inhalt ihrer Begleitdokumentation fest.

ZRM werden aus einem der folgenden drei Hauptgründe verwendet:

- a) Kalibrierung der durch ein Messsystem angegebenen oder einem anderen RM zugewiesenen Größenwerte;
- b) Beurteilung der Messrichtigkeit von in einem bestimmten Laboratorium oder in einer Gruppe von Laboratorien gewonnenen Größenwerten;
- c) Beurteilung der Messrichtigkeit von mit einem neuen Messverfahren gewonnenen Größenwerten;

ANMERKUNG „Messrichtigkeit“ (ISO 17511:2020, 3.47) ist die Übereinstimmungsgenauigkeit zwischen dem Mittelwert einer infiniten Anzahl wiederholt gemessener Größenwerte und einem Referenzgrößenwert. Sie verhält sich zum systematischen Messfehler invers, steht aber in keiner Beziehung zum zufälligen Messfehler.

„Messpräzision“ (ISO 17511:2020, 3.34) ist der Grad der Übereinstimmung zwischen gemessenen Größenwerten, die durch Wiederholungsmessungen an demselben Objekt oder an ähnlichen Objekten unter festgelegten Bedingungen erhalten wurden. Sie wird üblicherweise numerisch durch Maße der Ungenauigkeit angegeben, wie Standardabweichung, Varianz oder Variationskoeffizient unter den Bedingungen der Messung. „Messpräzision“ ist eine Angabe über zufällige Messfehler.

Die kombinierte Unsicherheit des Bezugswerts eines ZRM wird bestimmt anhand der kombinierten Unsicherheit der Schritte vor dem ZRM in der Kalibrierhierarchie sowie den Unsicherheiten des ZRM, die durch seine Homogenität und Stabilität bedingt sind. Die Eignung dieser Messunsicherheit wird anhand der bestimmungsgemäßen Verwendung in der Kalibrierhierarchie bestimmt.

Da die richtige Anwendung eines ZRM von der Bereitstellung detaillierter Informationen abhängt, ist es wichtig, Regeln für die Dokumentation von ZRM aufzustellen.

In dieser Norm werden definierte Begriffe in Kursivschrift dargestellt.

1 Anwendungsbereich

Diese Norm legt die Anforderungen an Hersteller von zertifizierten Referenzmaterialien höherer metrologischer Ordnung sowie an den Inhalt von deren Begleitdokumentation fest, die den Anforderungen in ISO 17511 sowie den hier beschriebenen Kalibrierhierarchien entsprechen. Sie ist auf zertifizierten Referenzmaterialien anwendbar, deren bestimmungsgemäße Verwendung entweder ein primäres Referenzmaterial, ein Sekundärnormal oder ein international vereinbarter Kalibrator in Kalibrierhierarchien für in der Labormedizin verwendete Messgrößen ist, oder die Anwendung als Richtigkeitskontrollmaterial. Anforderungen an die Bestimmung des zertifizierten Werts eines ZRM, einschließlich Beurteilung und Berichterstellung der zugeordneten Unsicherheit, werden festgeschrieben.

Diese Norm ist in erster Linie auf ZRM mit zugeordneten Eigenschaftswerten anwendbar, wobei die Eigenschaft eine Größenordnung aufweist, die sich als quantitative Skalenzahl oder ein Verhältnis zu einer Referenz ausdrücken lässt, oder sich auf eine Zählskala bezieht, die ebenfalls im Anwendungsbereich von ISO 17511:2020 beschrieben ist. Anhang A enthält ZRM-Informationen zu qualitativen Nominaleigenschaften und Ordinalgrößen, und stellt einen Leitfaden für wichtige Qualitätsattribute solcher ZRM dar, wobei anerkannt wird, dass sie nicht unter die in ISO 17511:2020 beschriebenen metrologischen Rückführbarkeitssysteme fallen.

Umfasst ein ZRM mehrere Messgrößen, wird diese Norm auf alle zertifizierten Größenwerte des ZRM angewandt.

Zwar ist die Anwendung dieser Norm auf Hersteller von ZRM vorgesehen, sie ist aber auch von Nutzen für RM, die nicht die vollständigen metrologischen Anforderungen eines ZRM erfüllen. So ist diese Internationale Norm beispielsweise nicht anwendbar auf ein von IVD-Herstellern produziertes RM, das als funktionierender Kalibrator oder Endanwenderkalibrator in einer Kalibrierhierarchie vorgesehen ist, die auf ein ZRM rückführbar ist, obwohl einige Inhalte für die Beurteilung seiner Leistung von Nutzen sein können.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 80000 (alle Teile), *Quantities and units*

ISO 17511, *In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples*

ISO 17034, *General requirements for the competence of reference material producers*

ISO/IEC Guide 99:2007, *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO/IEC Guide 99 und ISO 17511 sowie die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1

Analyt

Komponente, die im Namen einer Größe (3.22) dargestellt wird

BEISPIEL Bei der *Größe* (3.22) „Masse des Proteins im 24-h-Urin“ stellt „Protein“ den Analyten dar. Bei „Stoffmenge von Glukose im Plasma“ ist „Glukose“ der Analyt. In beiden Fällen stellt der lange Ausdruck jeweils die *Messgröße* (3.13) dar.

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.1]

3.2

Kalibrator

Kalibriermaterial

ZRM (3.3) oder *RM* (3.23) mit einem rückführbaren Wert einer zugewiesenen *Größe* (3.22), der bei der Kalibrierung eines *Messsystems* (3.16) nach einem festgelegten *Messverfahren* (3.15) verwendet wird

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.6, modifiziert – „Normal“ wurde durch „ZRM oder RM mit einem rückführbaren Wert einer zugewiesenen Größe“ ersetzt]

3.3

zertifiziertes Referenzmaterial

ZRM

Referenzmaterial (3.23) mit der von einer behördlichen Stelle herausgegebenen Begleitdokumentation, in der unter Angabe der *Unsicherheiten* (3.29) und *Rückführbarkeiten* (3.17) ein oder mehrere mit validen Verfahren ermittelte Merkmalswerte bereitgestellt werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Die „Dokumentation“ wird in Form eines *Referenzmaterialzertifikats* (3.24) und eines *Zertifizierungsberichts* (3.4) ausgegeben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Anforderungen an die Produktion eines ZRM sind in ISO 17034 angegeben. ISO Guide 35 bietet technische Leitlinien zur Charakterisierung und Bewertung der Homogenität und Stabilität eines ZRM.

Anmerkung 3 zum Begriff: In dieser Definition fallen unter den Begriff „Unsicherheit“ sowohl die „*Messunsicherheit*“ (3.29) als auch die „Unsicherheit, die mit dem Wert einer Nominaleigenschaft verbunden ist“, zum Beispiel bei Identität und Sequenz. „Rückführbarkeit“ deckt sowohl „*metrologische Rückführbarkeit*“ (3.17) des Wertes einer *Größe* (3.22)“ als auch „Rückführbarkeit des Wertes einer Nominaleigenschaft“ ab.

Anmerkung 4 zum Begriff: Spezifizierte Werte einer *Größe* (3.22) für ZRMs erfordern die *metrologische Rückführbarkeit* (3.17) mitsamt der zugehörigen *Messunsicherheit* (3.29).

Anmerkung 5 zum Begriff: ISO 17034 hat eine analoge Definition.

Anmerkung 6 zum Begriff: Spezifische zusätzliche Anforderungen an ZRM und den Inhalt der unterstützenden Dokumentation im Bereich der *In-vitro-Diagnostika* (3.11) sind in dieser Norm beschrieben.

Anmerkung 7 zum Begriff: Für ein bestimmtes Material verleiht ein von einem akkreditierten Kalibrierlaboratorium ausgegebenes Kalibrierzertifikat nicht den Status eines ZRM für diese Arten von Materialien.

BEISPIEL Humanserum, das als *Kalibrator* (3.2) oder *Richtigkeitskontrollmaterial* (3.28) bei der Messung verwendet wird, mit zugeordnetem Wert der *Größe* (3.22) für die Konzentration (Stoffmenge je Volumeneinheit) an Cholesterin, das im Serum enthalten ist, und der zugehörigen *Messunsicherheit* (3.29), ist ein Beispiel für ein ZRM.

Siehe auch *Primärkalibrator* (3.18) und *Sekundärkalibrator* (3.27).

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.9, modifiziert – Anmerkung 1 zum Begriff enthält zusätzlich zu einem Referenzmaterialzertifikat einen Zertifizierungsbericht als „Dokumentation“, die für ein ZRM erforderlich ist, um den Anwendungsbereich dieser Norm zu erfüllen]

3.4

Zertifizierungsbericht

zusätzliche Informationen zu einem *ZRM* (3.3), die die in einem *Referenzmaterialzertifikat* (3.24) enthaltenen Informationen ergänzen und die Herstellung, Charakterisierung und Zertifizierung eines *ZRM* (3.3) beschreiben, das zur Anwendung in der Labormedizin und mit *IVD-Medizinprodukten* (3.11) bestimmt ist

3.5

Kommutabilität eines Referenzmaterials

Kommutabilität

Eigenschaft eines *Referenzmaterials* (3.23), nachgewiesen durch das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Verhältnis der Messergebnisse, die mittels mindestens zweier *Messverfahren* (3.15) für eine bestimmte *Größe* (3.22) in diesem Material erhalten wurden, und dem Verhältnis der Messergebnisse, das für andere spezifizierte Materialien erhalten wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei dem betreffenden *RM* (3.23) handelt es sich üblicherweise um einen *Sekundärkalibrator* (3.27) und die anderen spezifizierten Materialien sind in der Regel klinische *Proben* (3.26).

Anmerkung 2 zum Begriff: Bei der Beurteilung der Kommutabilität eines *ZRM* (3.3) ist es wünschenswert, die klinischen *Proben* (3.26) mit so vielen *Messverfahren* (3.15) wie möglich zu messen.

Anmerkung 3 zum Begriff: Das Ausmaß der Übereinstimmung von Messergebnissen ist hinsichtlich der Gebrauchstauglichkeit als für die bestimmungsgemäße Verwendung des *RM* (3.23) geeignet definiert.

Anmerkung 4 zum Begriff: Die Gültigkeit einer Aussage bezüglich der Kommutabilität ist beschränkt auf die bei einem bestimmten Vergleich spezifizierten *Messverfahren* (3.15).

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.10]

Anmerkung 5 zum Begriff: Die Empfehlungen der IFCC-Arbeitsgruppe für die Bewertung der Kommutabilität und das CLSI-Dokument EP30-A bieten Anleitungen für die Durchführung einer Kommutabilitätsstudie.

[QUELLE: Literaturhinweise [15], [16], [17] und [18]]

3.6

Kontrollmaterial

Stoff, Material oder Artikel, der bzw. das vom Hersteller zur Verwendung bei der Verifizierung der Leistung eines *In-vitro-Diagnostikums* (3.11) vorgesehen ist

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.11]

3.7

Untersuchung

Folge von Handlungen, deren Ziel die Bestimmung des numerischen Wertes, des Textwertes oder der Merkmale einer Eigenschaft ist

[QUELLE: ISO 15189:2022, 3.8]

3.8

Referenzmaterial höherer Ordnung

RM höherer Ordnung

ZRM (3.3), das international anerkannte Qualitätsanforderungen erfüllt und innerhalb einer Kalibrierhierarchie eine gemeinsame metrologische Referenz bietet, zu der die Hersteller die *metrologische Rückführbarkeit* (3.17) etablieren können

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.14]

3.9

Referenzmessverfahren höherer Ordnung

RMV höherer Ordnung

RMV (3.25), das international anerkannte Qualitätsanforderungen erfüllt und innerhalb einer Kalibrierhierarchie eine gemeinsame metrologische Referenz bietet, zu der die Hersteller die *metrologische Rückführbarkeit* (3.17) etablieren können, und das anerkanntermaßen Messergebnisse liefert, welche für die vorgesehene Verwendung bei der Beurteilung der Richtigkeit der Messung geeignet sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Qualitätsanforderungen für RMV höherer Ordnung sind in ISO 15193 festgelegt.

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.15, modifiziert]

3.10

international vereinbarter Kalibrator

international vereinbartes Kalibriermaterial

internationales Messnormal

Kalibrator (3.2), dessen Wert für eine *Größe* (3.22) nicht auf die SI-Einheiten *metrologisch rückführbar* (3.17) ist, sondern durch internationale Vereinbarung zugeordnet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die *Größe* (3.22) wird im Hinblick auf die vorgesehene medizinische Anwendung festgelegt.

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.17]

3.11

In-vitro-Diagnostikum

IVD-Medizinprodukt

IVD

Medizinprodukt, das – allein oder als Kombination mit anderen Medizinprodukten verwendet – vom Hersteller ausschließlich oder hauptsächlich für die *In-vitro-Untersuchung* (3.7) von Proben aus dem menschlichen Körper vorgesehen ist, um Informationen für Zwecke der Diagnose, Überwachung oder Verträglichkeit zu liefern, und das Reagenzien, *Kalibratoren* (3.2), *Kontrollmaterialien* (3.6), Probenahmegefäße, Software sowie zugehörige Instrumente oder Apparate oder sonstige Artikel mit einschließt

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.21]

3.12

Matrix

Systemmatrix

Bestandteile eines Materialsystems mit Ausnahme des *Analyten* (3.1)

Anmerkung 1 zum Begriff: Das biologische System ohne den *Analyten* (3.1) ist die Matrix des Materials.

BEISPIEL Bei der *Messgröße* (3.13) „Masse des Proteins im 24-h-Urin“ stellt „24-h-Urin“ die Matrix dar. Bei der *Messgröße* (3.13) „Stoffmenge von Glukose im Plasma“ ist „Plasma“ die Matrix.

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.24]

3.13

Messgröße

Größe (3.22), deren Messung vorgesehen ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Spezifikation einer Messgröße erfordert die Kenntnis über die Art der *Größe* (3.22), die Beschreibung des Zustands des Phänomens, des Körpers oder des Stoffs, der bzw. die Träger(in) einschließlich aller relevanten Komponenten der *Größe* (3.22) ist, sowie über die beteiligten chemischen Entitäten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Anstelle des Begriffs „Messgröße“ werden auch die Benennungen *Analyt* (3.1) oder die Bezeichnungen eines Stoffs oder einer Entität verwendet. Dieser Gebrauch ist fehlerhaft, weil diese Begriffe sich nicht auf *Größen* (3.22) beziehen.

Anmerkung 3 zum Begriff: In der Laboratoriumsmedizin umfasst die Beschreibung der Messgröße die Bezeichnung der *Größe* (3.22) (z. B. die Stoffmengenkonzentration), den *Analyten* (3.1) (z. B. β -D-Glukose) und die *Matrix* (3.12), in der dieser vorkommt (z. B. Blutplasma).

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.26]

3.14

Messmethode

Methode der Messung

allgemeine Beschreibung einer logischen Abfolge von Handlungen zur Durchführung einer Messung

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.30]

3.15

Messverfahren

MV

Beschreibung einer Messung nach einem oder mehreren Messprinzip(ien) und nach einer gegebenen *Messmethode* (3.14), basierend auf einem Messmodell und einschließlich aller Berechnungen, um ein Messergebnis zu erhalten. Ein Messverfahren bezieht sich auf eine schriftliche Spezifikation für die Durchführung einer Messung, einschließlich einer technischen Beschreibung von Reagenzien, *Kalibratoren* (3.2), Ausrüstung, Instrumenten und anderen Details, die zur Erstellung und zum Betrieb eines *Messsystems* (3.16) erforderlich sind, das diese Spezifikationen umsetzt

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein MV wird üblicherweise so detailliert dokumentiert, dass es einen Anwender möglich ist, eine Messung durchzuführen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Ein MV kann eine Aussage in Bezug auf eine angestrebte (Ziel-)Messunsicherheit (3.29) enthalten.

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein MV wird gelegentlich auch als Standardverfahrensanweisung, abgekürzt SOP (en: standard operating procedure), bezeichnet.

Anmerkung 4 zum Begriff: Bei Messungen in medizinischen Laboratorien wird eine bestimmte Instanz eines Messverfahrens, d. h. ein *IVD-Medizinprodukt* (3.11), für eine Messung an einer klinischen *Probe* (3.26) verwendet, um ein Messergebnis zu erhalten, das als Grundlage für medizinische Entscheidungen über einen Patienten dient.

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.27, modifiziert – Anmerkung 4 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.16

Messsystem

Satz aus einem oder mehreren Messinstrumenten und oftmals weiteren Geräten, einschließlich etwaiger Reagenzien und Verbrauchsmaterialien, die so zusammengestellt und angepasst sind, dass sie Informationen liefern, mit denen innerhalb festgelegter Intervalle für Größen bestimmter Arten gemessene Werte dieser Größen erhalten werden

Anmerkung 1 zum Begriff: Ein Messsystem kann aus einem einzigen Messinstrument bestehen.

[QUELLE: ISO/IEC Guide 99:2007, 3.2]