

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2021/808****2022/EES/32/09****frá 22. mars 2021**

um nothæfi greiningaraðferða fyrir leifar af lyfjafræðilega virkum efnum sem eru notuð fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manndis og um túlkun niðurstaðna, sem og um aðferðir sem skal nota við sýnatöku, og um niðurfellingu á ákvörðunum 2002/657/EB og 98/179/EB (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/625 frá 15. mars 2017 um opinbert eftirlit og aðra opinbera starfsemi sem miðar að því að tryggja að lögum um matvæli og fóður og reglum um heilbrigði og velferð dýra, plöntuheilbrigði og plöntuverndarvörur sé beitt og um breytingu á reglugerðum Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 999/2001, (EB) nr. 396/2005, (EB) nr. 1069/2009, (EB) nr. 1107/2009, (ESB) nr. 1151/2012, (ESB) nr. 652/2014, (ESB) 2016/429 og (ESB) 2016/2031, reglugerðum ráðsins (EB) nr. 1/2005 og (EB) nr. 1099/2009 og tilskipunum ráðsins 98/58/EB, 1999/74/EB, 2007/43/EB, 2008/119/EB og 2008/120/EB og um niðurfellingu á reglugerðum Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 854/2004 og (EB) nr. 882/2004, tilskipunum ráðsins 89/608/EBE, 89/662/EBE, 90/425/EBE, 91/496/EBE, 96/23/EB, 96/93/EB og 97/78/EB og ákvörðun ráðsins 92/438/EBE (reglugerð um opinbert eftirlit) ⁽¹⁾, einkum 6. mgr. 34. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð (ESB) 2017/625 er mælt fyrir um reglur um framkvæmd opinbers eftirlits og annarrar opinberrar starfsemi lögbærra yfirvalda aðildarríkjanna til að staðfesta að farið sé að tilskildum ákvæðum í löggjöf Sambandsins, m.a. á sviði matvælaöryggis á öllum stigum framleiðslu, vinnslu og dreifingar. Í henni er kveðið á um sértækar reglur um opinbert eftirlit í tengslum við efni sem notkun á getur leitt til þess að leifar þeirra finnist í matvælum og fóðri og settar almennar kröfur varðandi þær aðferðir sem á að nota við sýnatöku, greiningar á rannsóknarstofu og prófanir meðan á opinberu eftirliti og annarri opinberri starfsemi stendur.
- 2) Í ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2002/657/EB ⁽²⁾ eru settar kröfur um nothæfi greiningaraðferða og túlkun niðurstaðna úr greiningum á tilteknum efnum og leifum þeirra í lifandi dýrum og dýraafurðum og í ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 98/179/EB ⁽³⁾ er mælt fyrir um nákvæmar reglur um sýnatöku vegna opinbers eftirlits með tilteknum efnum og leifum þeirra í lifandi dýrum og dýraafurðum. Báðar ákvarðanirnar voru samþykktar á grundvelli tilskipunar ráðsins 96/23/EB ⁽⁴⁾ sem var felld úr gildi með reglugerð (ESB) 2017/625. Í ljósi nýrrar þróunar í vísindum ætti að uppfæra þessar reglur og fella þær inn í rammann fyrir opinbert eftirlit sem er skilgreindur í reglugerð (ESB) 2017/625.
- 3) Í samræmi við 2. mgr. 1. gr. ákvörðunar 2002/657/EB gildir sú ákvörðun ekki um efni sem mælt hefur verið fyrir um sértækari reglur um í annari löggjöf Sambandsins. Þessi efni eru sveppaeitur í matvælum, díoxín og díoxínlík fjölkloruð bifényl (PCB-efni) í matvælum og blý, kadmíum, kvikasilfur og bensól[a]pýren í matvælum. Sveppaeitur í matvælum verða að uppfylla kröfurnar í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 401/2006 ⁽⁵⁾, þar sem mælt er fyrir um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna opinbers eftirlits með innihaldi sveppaeiturs í matvælum. Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/644 ⁽⁶⁾ um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna eftirlits með innihaldi

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjttíð. ESB L 180, 21.5.2021, bls. 84. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 95/2022 frá 29. apríl 2022 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(1) Stjttíð. EB L 95, 7.4.2017, bls. 1.

(2) Ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 2002/657/EB frá 14. ágúst 2002 um framkvæmd á tilskipun ráðsins 96/23/EB varðandi nothæfi greiningaraðferða og túlkun niðurstaðna (Stjttíð EB L 221, 17.8.2002, bls. 8).

(3) Ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar 98/179/EB frá 23. febrúar 1998 um nákvæmar reglur um sýnatöku vegna opinbers eftirlits með tilteknum efnum og leifum þeirra í lifandi dýrum og dýraafurðum (Stjttíð. EB L 65, 5.3.1998, bls. 31).

(4) Tilskipun ráðsins 96/23/EB frá 29. apríl 1996 um ráðstafanir til eftirlits með tilteknum efnum og leifum þeirra í lifandi dýrum og dýraafurðum og um niðurfellingu á tilskipunum 85/358/EBE og 86/469/EBE og ákvörðunum 89/187/EBE og 91/664/EBE (Stjttíð. EB L 125, 23.5.1996, bls. 10).

(5) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 401/2006 frá 23. febrúar 2006 um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna opinbers eftirlits með innihaldi sveppaeiturs í matvælum (Stjttíð. ESB L 70, 9.3.2006, bls. 12).

(6) Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 2017/644 frá 5. apríl 2017 um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna eftirlits með innihaldi díoxína, díoxínlíkra PCB-efna og ódíoxínlíkra PCB-efna í tilteknum matvælum og um niðurfellingu reglugerðar (ESB) nr. 589/2014 (Stjttíð ESB L 92, 6.4.2017, bls. 9).

díoxína, díoxínlíkra PCB-efna og ódíoxínlíkra PCB-efna í tilteknum matvælum gildir ef um er að ræða díoxín og díoxínlík PCB-efni. Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 333/2007 ⁽⁷⁾ er mælt fyrir um ákvæði um sýnatöku og greiningu vegna opinbers eftirlits með blýi, kadmíumi, kvikasilfri og bensó[a]pýreni í matvælum.

- 4) Til glöggvunar og í þágu réttarvissu þykir rétt að sameina ákvæði sem gilda um sýnatöku og greiningu á lyfjafræðilega virkum efnum í eina réttargerð, eins og í tilvikum sveppaeiturs, díoxíns, díoxínlíkra PCB-efna, blýs, kadmíums, kvikasilfurs og bensó[a]pýrens í matvælum.
- 5) Því ætti að fella ákvarðanir 98/179/EB og 2002/657/EB úr gildi og þessi reglugerð að koma í þeirra stað.
- 6) Í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1831/2003 ⁽⁸⁾ er hægt að nota hníslalyf og vefsvipungalyf sem fóduraukefni og því gildir reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 152/2009 ⁽⁹⁾, þar sem mælt er fyrir um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna opinbers eftirlits með fóðri, um greiningar á innihaldi þeirra í fóðri. Þessi reglugerð ætti þó að gilda þegar fóður er greint sem hluti af aðgerðum til eftirfylgni við rannsóknir á uppruna sýna, sem eru ekki í samræmi við kröfur, þegar um er að ræða tilvik þar sem grunur leikur á um eða staðfest er að ekki hefur verið farið að reglum Sambandsins, sem gilda um notkun á eða leifar af lyfjafræðilega virkum efnum sem eru leyfð í dýralyf eða sem fóduraukefni, eða reglum Sambandsins sem gilda um notkun á eða leifar af bönnuðum eða óleyfilegum lyfjafræðilega virkum efnum.
- 7) Til að tryggja samfelldni í framkvæmd opinbers eftirlits og annarrar opinberrar starfsemi varðandi leifar af lyfjafræðilega virkum efnum og til að koma í veg fyrir að endurmeta þurfi allar aðferðir í einu má nota áfram, í takmarkaðan tíma, aðferðir sem hafa verið fullgiltar fyrir gildistökuðag þessarar reglugerðar, með fyrirvara um kröfurnar í 2. og 3. lið I. viðauka við ákvörðun 2002/657/EB. Því er rétt að veita aðildarríkjunum nægilegan tíma til að beita kröfunum sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð um allar greiningaraðferðir.
- 8) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um plöntur, dýr, matvæli og fóður.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Efni og gildissvið

Í þessari reglugerð er mælt fyrir um reglur um greiningaraðferðir sem eru notaðar við sýnatöku og greiningar á rannsóknarstofu í tengslum við leifar af lyfjafræðilega virkum efnum í lifandi dýrum sem gefa af sér afurðir til manneldis, skrokkhlutum þeirra og líkamsvessum, skít, vefjum, afurðum úr dýraríkinu, aukaafurðum úr dýrum, fóðri og vatni. Í henni er einnig mælt fyrir um reglur um túlkun á greiningarniðurstöðum úr þessum greiningum á rannsóknarstofu.

Þessi reglugerð gildir um opinbert eftirlit sem miðar að því að sannprófa hvort kröfur er varða tilvist leifa af lyfjafræðilega virkum efnum séu uppfylltar.

⁽⁷⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 333/2007 frá 28. mars 2007 um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna eftirlits með innihaldi snefilefna og aðskotæfna úr vinnslu í matvælum (Stjtíð. ESB L 88, 29.3.2007, bls. 29).

⁽⁸⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1831/2003 frá 22. september 2003 um aukefni í fóðri (Stjtíð. ESB L 268, 18.10.2003, bls. 29).

⁽⁹⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 152/2009 frá 27. janúar 2009 um aðferðir við sýnatöku og greiningu vegna opinbers eftirlits með fóðri (Stjtíð. ESB L 54, 26.2.2009, bls. 1).

2. gr.

Skilgreiningar

Að því er varðar þessa reglugerð gilda skilgreiningarnar í 2. gr. framseldrar reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2019/2090 ⁽¹⁰⁾, í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2019/1871 ⁽¹¹⁾, í 2. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 ⁽¹²⁾ og í reglugerð ráðsins (EBE) nr. 315/93 ⁽¹³⁾.

Jafnframt gilda eftirfarandi skilgreiningar:

- 1) „raunendurheimt“ (e. *absolute recovery*): heimtur greiniefnis á lokastigi greiningarferlis, deilt með magni greiniefnis í upprunalega sýninu, gefið upp sem hundraðshluti,
- 2) „nákvæmni“: hversu mikil samsvörun er milli niðurstöðu úr prófun og samþykks viðmiðunarsanngildis, ákvarðað með því að meta réttleika og samkvæmni ⁽¹⁴⁾,
- 3) „höfnunarmistökk“: líkurnar á því að sýnið sem er prófað sé í samræmi við kröfur, þrátt fyrir að fengist hafi niðurstöður mælinga sem eru ekki í samræmi við kröfur,
- 4) „greiniefni“: efnisþáttur kerfis sem á að greina,
- 5) „leyft efni“: lyfjafræðilega virkt efni sem er leyft til notkunar fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis í samræmi við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB ⁽¹⁵⁾,
- 6) „fastheldnimistökk“: líkurnar á því að sýnið sem er prófað sé í raun ekki í samræmi við kröfur, þrátt fyrir að fengist hafi niðurstöður mælinga sem eru í samræmi við kröfur,
- 7) „bjagi“: munurinn á væntanlegu gildi niðurstöðu úr prófun og samþykktu viðmiðunargildi,
- 8) „kvörðunarstaðall“: rekjanleg viðmiðun fyrir mælingar sem svarar til magns efnisins sem mælingarnar miðast við á þann hátt að gildi þess er tengt við viðmiðunargrunn,
- 9) „vottað viðmiðunarefni“: viðmiðunarefni með meðfylgjandi upplýsingaskjölum sem aðili, sem falin eru tiltekin verkefni, gefur út og þar sem gefin eru upp eitt eða fleiri sértæk eiginleikagildi með tengdri óvissu og rekjanleika með notkun gildra aðferða ⁽¹⁶⁾,
- 10) „samhliða litskiljun“: aðferð þar sem óþekkt efni er sett á litskiljunarundirlag ásamt einu eða fleiri þekktum efnasamböndum og þess vænst að hegðun óþekktu efnanna í samanburði við hegðun þekktu efnanna styðji sanngreiningu á því óþekktu,
- 11) „samstarfsrannsókn“: greining á sama sýni eða sömu sýnum með sömu aðferð til að ákvarða nothæfiseiginleika aðferðarinnar í mismunandi rannsóknarstofum þar sem rannsóknin gerir það kleift að reikna út skekkju í slembimælingum og bjaga innan rannsóknarstofunnar fyrir aðferðina sem notuð er,

⁽¹⁰⁾ Framseld reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2019/2090 frá 19. júní 2019 um viðbætur við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) 2017/625 að því er varðar tilvik þar sem grunur leikur á um eða staðfest er að ekki hefur verið farið að reglum Sambandsins sem gilda um notkun á eða leifar af lyfjafræðilega virkum efnum, sem eru leyfð í dýralyf eða sem fóðuraufefni, eða að reglum Sambandsins sem gilda um notkun á eða leifar af bönnuðum eða óleyfilegum lyfjafræðilega virkum efnum (Stjtið. ESB L 317, 9.12.2019, bls. 28).

⁽¹¹⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2019/1871 frá 7. nóvember 2019 um viðmiðunarpunkta fyrir aðgerðir vegna óleyfilegra lyfjafræðilegra virkra efna sem eru fyrir hendi í matvælum úr dýrarfkinu og um niðurfellingu á ákvörðun 2005/34/EB (Stjtið. ESB L 289, 8.11.2019, bls. 41).

⁽¹²⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýrarfkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 (Stjtið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11).

⁽¹³⁾ Reglugerð ráðsins (EBE) nr. 315/93 frá 8. febrúar 1993 um málsmeðferð fyrir Bandalagið vegna mengunarefna í matvælum (Stjtið. EB L 37, 13.2.1993, bls. 1).

⁽¹⁴⁾ ISO 3534-1: 2006 Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: General statistical terms and terms used in probability (Chapter 1).

⁽¹⁵⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um dýralyf (Stjtið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1).

⁽¹⁶⁾ JCGM 200:2008, International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), Third Edition 2008: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> (Chapter 5 Measurement standards (Etalons)).

- 12) „staðfestingaraðferð“: aðferð sem veitir allar upplýsingar eða viðbótarupplýsingar sem gera það kleift að sanngreina efnið á ótvíræðan hátt og, ef nauðsyn krefur, að magngreina það með einhverjum af eftirfarandi hætti:
- við hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð efni,
 - við viðmiðunarpunkta fyrir aðgerðir (RPA) fyrir bönnuð eða óleyfileg efni með fastsettan viðmiðunarpunkt fyrir aðgerðir,
 - við styrk sem er eins lágur og raunhæft er að ætlast til að megi ná fyrir bönnuð og óleyfileg efni sem hafa ekki fastsettan viðmiðunarpunkt fyrir aðgerðir,
- 13) „þekjustuðull (k)“: tala sem gefur til kynna öryggisstigið sem óskað er eftir og sem tengist útvíkkaðri mælióvissu,
- 14) „ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α)“: við þessi mörk og fyrir ofan þau er hægt að ákvarða með höfnunarhættu að sýni sé ekki í samræmi við kröfur og gildið $1 - \alpha$ merkir tölfræðilega vissu, í hundradshlutum, fyrir því að farið hafi verið yfir leyfileg mörk,
- 15) „greiningargeta (CC β) við skimun“: minnsta innihald greiniefnis sem er hægt er að greina eða magngreina í sýni með fastheldnihættu:
- ef um er að ræða bönnuð eða óleyfileg lyfjafræðilega virk efni er greiningargetan (CC β) lægsti styrkur sem þarf til að aðferð geti greint eða magngreint, með tölfræðilegri vissu sem nemur $1 - \beta$, sýni sem innihalda leifar af bönnuðum eða óleyfilegum efnunum,
 - ef um er að ræða leyfð efni er greiningargetan (CC β) sá styrkur sem þarf til að aðferð geti greint styrk undir leyfilegum mörkum með tölfræðilegri vissu sem nemur $1 - \beta$,
- 16) „styrkt sýnatökuefni“: sýni sem er auðgað með þekktu magni greiniefnisins sem greina skal eða magngreina,
- 17) „fjölsætraránnsókn“: skipulagning, framkvæmd og mat á prófunum tveggja eða fleiri rannsóknarstofa á sama sýni eða sömu sýnum í samræmi við fyrirfram ákveðin skilyrði til að ákvarða nothæfi prófanna, annaðhvort sem samstarfsránnsókn eða hæfnisprófun,
- 18) „innri staðall (IS)“: efni sem er ekki haft í sýninu, sem hefur eins líka eðlisefnafræðilega eiginleika og greiniefnið sem skal sanngreina eða magngreina og framast er kostur,
- 19) „styrkur sem mælingar miðast við“: styrkur efnis eða greiniefnis í sýni sem er marktækur til að ákvarða hvort það sé í samræmi við löggjöf að því er varðar:
- hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð efni í samræmi við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 124/2009 ⁽¹⁷⁾ og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 37/2010 ⁽¹⁸⁾,
 - viðmiðunarpunkta fyrir aðgerðir fyrir bönnuð eða óleyfileg efni með fastsettan viðmiðunarpunkt fyrir aðgerðir í samræmi við reglugerð (ESB) 2019/1871,
 - lægsta styrk sem unnt er að ná að greina fyrir bönnuð eða óleyfileg efni sem hafa ekki fastsettan viðmiðunarpunkt fyrir aðgerðir,
- 20) „lægsta kvarðaða gildi“ (LCL): lægsti styrkur sem mælikerfið hefur verið kvarðað fyrir,
- 21) „efniviður“: efniviðurinn sem sýni er tekið úr,
- 22) „áhrif frá efniviði“: mismunur á greiningarsvörum staðals sem er leystur upp í leysi og paraðs efniviðarstaðals, annaðhvort án leiðréttingar með innri staðli eða með leiðréttingu með innri staðli,

⁽¹⁷⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 124/2009 frá 10. febrúar 2009 um hámarksgildi fyrir hníslalyf eða vefsvipungalyf sem eru í matvælum vegna þess að þessi efni berast óhjákvæmilega í fóður sem ekki er ætlast til að þau berist í (Stj.útd. ESB L 40, 11.2.2009, bls. 7).

⁽¹⁸⁾ Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 37/2010 frá 22. desember 2009 um lyfjafræðilega virk efni og flokkun þeirra að því er varðar hámarksgildi leifa í matvælum úr dýraríkinu (Stj.útd. ESB L 15, 20.1.2010, bls. 1).

- 23) „paraður efniviðarstaðall“: blankefniviður (þ.e. án greiniefnis) sem greiniefninu er bætt við í röð styrkleika eftir vinnslu sýnisins,
- 24) „styrktur efniviðarstaðall“: blankefniviður (þ.e. án greiniefnis) sem greiniefninu er bætt við í röð styrkleika fyrir leysisútdrátt og vinnslu sýnisins,
- 25) „mælipáttur“: tiltekið magn sem mæla skal,
- 26) „mælióvissa“: breyta sem er ekki neikvæð og tengist niðurstöðum mælinga, sem einkennir dreifingu gilda sem raunhæft er að tengja við mælipættina, byggt á þeim upplýsingum sem stuðst er við,
- 27) „nothæfisviðmiðanir“: kröfur um nothæfiseiginleika sem hægt er að dæma út frá hvort greiningaraðferðin henti fyrirhugaðri notkun og skili áreiðanlegum niðurstöðum,
- 28) „samkvæmni“: hversu mikil samsvörun er milli óháðra niðurstaðna úr prófun sem eru fengnar við tilskilin skilyrði og er gefin upp sem staðalfrávik eða fráviksstuðul niðurstaðnanna úr prófuninni,
- 29) „eigindleg aðferð“: greiningaraðferð til að greina eða sanngreina efni eða hóp efna á grundvelli efnafræðilegra, líffræðilegra eða efnislegra eiginleika þeirra,
- 30) „megindleg aðferð“: greiningaraðferð til að ákvarða magn eða massahlutfall efnis þannig að hægt sé að gefa það upp sem tölugildi viðeigandi eininga,
- 31) „endurheimt“: magn greiniefnis, leiðrétt fyrir endurheimt, deilt með styrktu magni greiniefnis í sýnaefniviðnum, gefið upp sem hundraðshluti,
- 32) „leiðrétting fyrir endurheimt“: notkun innri staðla, notkun efniviðarkvörðunarferils sem og notkun endurheimtarleiðréttingarstuðuls og einnig samsetning þessara aðferða,
- 33) „viðmiðunarefni“: efniviður sem er nægilega einsleitur og stöðugur að því er varðar einn eða fleiri tiltekna eiginleika, sem staðfest hefur verið að henti til fyrirhugaðrar notkunar í mælingarferli eða við rannsókn á nafneiginleikum ⁽¹⁹⁾,
- 34) „hlutfallsleg áhrif efniviðar“: mismunur á greiningarsvörun staðals sem er leystur upp í leysi og paraðs efniviðarstaðals með leiðréttingu með innri staðli,
- 35) „endurtekningarnákvæmni“: samkvæmni við skilyrði þar sem sami aðili fær óháðar niðurstöður úr prófunum með sömu aðferð á sams konar prófunarefni á sömu rannsóknarstofu með sama búnaði með skömmu millibili,
- 36) „samanburðarnákvæmni“: samkvæmni við skilyrði þar sem mismunandi aðilar fá niðurstöður úr prófunum með sömu aðferð á sams konar prófunarefni á mismunandi rannsóknarstofum með mismunandi búnaði ⁽²⁰⁾,
- 37) „traustleiki“: næmleiki greiningaraðferðar fyrir breytingum á tilraunaskilyrðum sem hægt er að nota aðferðina við eins og henni er lýst eða með tilgreindum minniháttar breytingum,
- 38) „aðferð til skimunar“: aðferð sem er notuð til að skima efni eða flokk efna í þeim styrk sem mælingar miðast við,
- 39) „markstyrkur skimunar“ (STC): styrkur sem er lægri en eða jafn greiningargetunni (CC β) en við hann er sýnið flokkað í skimunarmælingu sem hugsanlega ekki í samræmi við kröfur (jákvæð skimun) og leiðir til staðfestingarprófunar,
- 40) „valvísi“: hæfni aðferðar til að greina á milli greiniefnis sem er mælt og annarra efna,
- 41) „rannsókn á einni rannsóknarstofu“ eða „innri fullgilding“: greiningarrannsókn á einni rannsóknarstofu þar sem ein aðferð er notuð til að greina sömu eða mismunandi prófunarefni við mismunandi skilyrði, með millibili af lengd sem rök eru færð fyrir,

⁽¹⁹⁾ Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, Guidelines on analytical terminology (CAC/GL 72-2009).

⁽²⁰⁾ ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions (Chapter 3).

- 42) „staðalviðbót“: sú aðferð að einn hluti sýnisins er greindur óbreyttur og þekktu magni staðlaða greiniefnisins er bætt við hina sýnishlutana fyrir greiningu,
- 43) „staðlað greiniefni“: greiniefni með þekkt og vottað innihald og hreinleika sem notað er sem tilvísun í greiningunni,
- 44) „efni“: efni með stöðuga samsetningu sem einkennist af þeim einingum sem það samanstendur af og af tilteknum eðlisfræðilegum eiginleikum,
- 45) „sýnishluti“: magn efnis sem tekið er úr sýninu sem prófunin eða athugunin er gerð á,
- 46) „réttleiki“: hversu mikil samsvörun er milli meðalgildis sem fengið er úr stórum röðum prófunarniðurstaðna og samþykks viðmiðunargildis,
- 47) „einingar“: þær einingar sem lýst er í ISO 80000 ⁽²¹⁾ og tilskipun ráðsins 80/181/EBE ⁽²²⁾,
- 48) „fullgilding“: sýnt er fram á með rannsókn og settar fram skilvirkar sannanir fyrir því að tiltekna kröfur vegna sérhæfðrar fyrirhugaðrar notkunar séu uppfylltar ⁽²³⁾ með rannsókn á einni rannsóknarstofu eða samstarfsrannsókn,
- 49) „samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu“ eða „samkvæmni innan stofu/innri samanburðarnákvæmni“: mælisamkvæmni á sérstakri rannsóknarstofu við skilyrði innan rannsóknarstofu.

3. gr.

Greiningaraðferðir

Aðildarríki skulu tryggja að sýnin sem eru tekin í samræmi við 34. gr. reglugerðar (ESB) 2017/625 séu greind með aðferðum sem uppfylla eftirfarandi kröfur:

- 1) þær eru skráðar í prófunarleiðbeiningar, helst samkvæmt viðaukunum við ISO 78-2:1999 Chemistry-Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis ⁽²⁴⁾,
- 2) þær uppfylla nothæfisviðmiðanir og aðrar kröfur varðandi greiningaraðferðir sem mælt er fyrir um í 1. kafla I. viðauka við þessa reglugerð,
- 3) þær hafa verið fullgiltar í samræmi við kröfurnar sem mælt er fyrir um í 2. og 4. kafla I. viðauka við þessa reglugerð,
- 4) þær gera það kleift að framfylgja viðmiðunarpunktum fyrir aðgerðir sem mælt er fyrir um í reglugerð (ESB) 2019/1871, að greina tilvist bannaðra og óleyfilegra efna og að framfylgja hámarksgildum leifa sem hafa verið fastsett á grundvelli reglugerðar (EBE) nr. 315/93 og reglugerðar (EB) nr. 124/2009 og hámarksgildum leifa sem hafa verið fastsett á grundvelli reglugerða (EB) nr. 1831/2003 og (EB) nr. 470/2009.

4. gr.

Gæðaeftirlit

Aðildarríki skulu tryggja gæði niðurstaðna úr greiningum sem framkvæmdar eru samkvæmt reglugerð (ESB) 2017/625, einkum með því að vakta prófanir eða niðurstöður úr kvörðun í samræmi við ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories og við kröfurnar um gæðaeftirlit meðan á venjubundinni greiningu stendur eins og mælt er fyrir um í 3. kafla I. viðauka við þessa reglugerð.

⁽²¹⁾ ISO 80000-1:2009 Quantities and units – Part 1: General (Introduction).

⁽²²⁾ Tilskipun ráðsins 80/181/EBE frá 20. desember 1979 um samræmingu laga aðildarríkjanna varðandi mælieiningar og um ógildingu tilskipunar 71/354/EBE (Stjútíð. EB L 39, 15.2.1980, bls. 40).

⁽²³⁾ ISO/IEC 17025:2017 Almennar kröfur varðandi hæfni prófunar- og kvörðunarstofa (3. kafli).

⁽²⁴⁾ ISO 78-2: 1999 Chemistry – Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis (Annexes).

5. gr.

Túlkun niðurstaðna

- 1) Niðurstaða úr greiningu skal ekki teljast vera í samræmi við kröfur ef hún er jöfn og eða yfir ákvörðunarmörkum fyrir staðfestingu (CC α).
- 2) Fyrir leyfð efni sem hámarksgildi leifa eða hámarksgildi hefur verið fastsett fyrir skulu ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) vera sá styrkur þar sem og fyrir ofan hann er unnt að ákvarða með tölfræðilegri vissu með tölugildið 1– α að farið hafi verið yfir leyfileg mörk.
- 3) Fyrir óleyfileg eða bönnuð efni, eða leyfð efni sem engin hámarksgildi leifa eða hámarksgildi hafa verið fastsett fyrir að því er varðar tiltekna dýrategund eða vöru, skulu ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) vera lægsti styrkleikinn þar sem unnt er að ákvarða með tölfræðilegri vissu með tölugildið 1– α að viðkomandi greiniefni sé fyrir hendi.
- 4) Fyrir óleyfileg eða bönnuð lyfjafræðilega virk efni skulu höfnunarmistök vera 1% eða lægri. Fyrir öll önnur efni skulu höfnunarmistök vera 5% eða lægri.

6. gr.

Aðferðir til sýnatöku

Aðildarríki skulu tryggja að sýni séu tekin, meðhöndluð og merkt í samræmi við nákvæmar aðferðir varðandi sýnatöku sem mælt er fyrir um í II. viðauka við þessa reglugerð.

7. gr.

Niðurfelling og umbreytingarráðstafanir

Ákvarðanir 2002/657/EB og 98/179/EB falla úr gildi frá gildistökudegi þessarar reglugerðar.

Þó ættu kröfurnar, sem mælt er fyrir um í 2. og 3. lið I. viðauka við ákvörðun 2002/657/EB, að gilda áfram til 10. júní 2026 um aðferðir sem hafa verið fullgiltar fyrir gildistökudag þessarar reglugerðar.

8. gr.

Gildistaka

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 22. mars 2021.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Ursula VON DER LEYEN

forseti.

I. VIÐAUKI

1. KAFLI

NOTHÆFISVIÐMIÐANIR OG AÐRAR KRÖFUR VARÐANDI GREININGARAÐFERÐIR

1.1. **Kröfur vegna skimunaraðferða**1.1.1. *Flokkar hentugra skimunaraðferða*

Nota skal eigindlegar, hálfmegindlegar eða megindlegar aðferðir sem hentugar skimunaraðferðir.

1.1.2. *Kröfur varðandi líffræðilegar, lífefnafræðilegar eða eðlisefnafræðilegar skimunaraðferðir*

Fyrir bönnuð eða óleyfileg efni skal greiningargetan (CC β) vera eins lág og raunhæft er að ætlast til að megi ná og í öllum tilvikum lægri en viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir (RPA) fyrir efni sem viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir hafa verið fastsettir fyrir samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/1871.

Fyrir leyfð lyfjafræðilega virk efni skal greiningargetan (CC β) vera lægri en hámarksgildi fyrir leifar eða hámarksgildi.

Einungis skal nota þær greiningaraðferðir til skimunar sem unnt er að sýna fram á, með skjalfestum, rekjanlegum hætti, að séu fullgiltar og sem eru með falssamræmishlutfall sem er jafnt og eða minna en 5% (fastheldnimistöð). Ef grunur leikur á um að niðurstöður séu ekki í samræmi við kröfur skulu þessar niðurstöður staðfestar með staðfestingaraðferð.

Megindlegar skimunaraðferðir sem eru notaðar til skimunar sem og til staðfestingar skulu uppfylla sömu kröfur varðandi nákvæmni, styrkbil og samkvæmni eins og lýst er í liðum 1.2.2.1 og 1.2.2.2.

1.2. **Kröfur vegna staðfestingaraðferða**1.2.1. *Almennar kröfur varðandi staðfestingaraðferðir*

Fyrir bönnuð eða óleyfileg efni skulu ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CC α) vera eins lág og raunhæft er að ætlast til að megi ná. Fyrir bönnuð eða óleyfileg efni með fastsettan viðmiðunarpunkt fyrir aðgerðir (RPA) samkvæmt reglugerð (ESB) 2019/1871 skulu ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CC α) vera jöfn og eða lægri en viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir (RPA).

Að því er varðar leyfð efni skulu ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CC α) vera hærri en hámarksgildi leifa eða hámarksgildi en eins nálægt þeim og unnt er.

Einungis skal nota þær greiningaraðferðir til staðfestingar sem unnt er að sýna fram á, með skjalfestum, rekjanlegum hætti, að séu fullgiltar og sem eru með falssamræmishlutfall (höfnunarmistöð)sem er 1% eða þar undir fyrir bönnuð eða óleyfileg efni eða 5% eða þar undir fyrir leyfð efni.

Staðfestingaraðferðir skulu veita upplýsingar um byggingarlega efnasamsetningu greiniefnisins. Af þessum sökum henta staðfestingaraðferðir, sem byggja eingöngu á litskiljunargreiningu án þess að nota massagreiningu, ekki til notkunar sem staðfestingaraðferðir einar og sér fyrir bönnuð eða óleyfileg lyfjafræðilega virk efni. Ef um er að ræða að massagreining hentar ekki fyrir leyfð efni er hægt að nota aðrar aðferðir, s.s. háþrýstivöskviljun með díóðufjölnema eða með flúrskinsgreiningu eða samsetningu þeirra.

Ef þess er krafist samkvæmt staðfestingaraðferðinni skal bæta hentugum innri staðli við sýnishlutann við upphaf útdráttar. Annaðhvort skal nota stöðug samsætumerkt form greiniefnisins sem eru sérlega heppileg fyrir massagreiningu eða hliðstæð efnasambönd með náskylda byggingu og greiniefnið, með hliðsjón af tiltækileika. Ef ekki er hægt að nota hentugan innri staðal skal helst staðfesta sanngreiningu greiniefnisins með samhliða litskiljun (¹). Í því tilviki skal aðeins ná einu toppgildi og aukin topphæð (eða flatarmál) jafngilda magni viðbætta greiniefnisins. Er þetta er ekki mögulegt skal nota paraða eða styrkta efniviðarstaðla.

(¹) Samhliða litskiljun er aðferð þar sem sýnisútdrætti er skipt í tvo hluta áður en litskiljun eða litskiljanir eru gerðar. Litskiljun er gerð á fyrri hlutanum óbreyttum. Staðlaða greiniefninu sem á að mæla er blandað saman við seinni hlutann. Síðan er einnig gerð litskiljun á þeirri blöndu. Magn viðbættis, staðlaðs greiniefnis verður að vera svipað og áætlað magn greiniefnis í útdrættinum. Samhliða litskiljun er notuð til að bæta sanngreiningu á greiniefni þegar litskiljunaraðferðir eru notaðar, einkum þegar ekki er hægt að nota hentugan innri staðal.

1.2.2. *Almennar nothæfisviðmiðanir vegna staðfestingaraðferða*

1.2.2.1. Réttleiki með endurheimt

Við endurteknar greiningar á vottuðu viðmiðunarefni skal frávik frá vottuðu gildi fyrir meðaltal massahlutfalls, sem er ákvarðað út frá tilraunum og leiðrétt fyrir endurheimt, vera í samræmi við styrkbilin fyrir lágmarksréttleika sem eru tilgreind í töflu 1.

Tafla 1

Lágmarksréttleiki megindlegra aðferða

Massahlutfall	Styrkbil
$\leq 1 \mu\text{g/kg}$	-50% til +20%
$> 1 \mu\text{g/kg}$ til $10 \mu\text{g/kg}$	-30% til +20%
$\geq 10 \mu\text{g/kg}$	-20% til +20%

Ef engin vottuð viðmiðunarefni eru tiltæk er ásætlanlegt að meta réttleika mælinganna með öðrum aðferðum, s.s. með því að nota efniviði með úthlutuðum gildum úr fjölsetrarannsóknnum eða með því að bæta þekktu magni af greiniefninu eða greiniefnunum við blankefniviði.

1.2.2.2. Samkvæmni

Frávíksstuðull (CV) fyrir endurteknar greiningar á viðmiðunarefni eða styrktu efni við samanburðarnákvæm skilyrði innan rannsóknarstofunnar skal ekki fara yfir gildið sem er reiknað út með Horwitz-jöfnunni. Jafnan er:

$$CV = 2^{(1 - 0,5 \log C)}$$

þar sem C er massahlutfall, gefið upp sem veldisvísir af 10 (t.d. $1 \text{ mg/g} = 10^{-3}$). Fyrir massahlutfall undir $120 \mu\text{g/kg}$ fást óásætlanlega há gildi með notkun Horwitz-jöfnunnar. Leyfður hámarksfrávíksstuðull skal því ekki vera hærri en gildin sem koma fram í töflu 2.

Tafla 2

Viðunandi frávíksstuðull

Massahlutfall	Samanburðarnákvæmni frávíksstuðuls (CV) (%)
$> 1\ 000 \mu\text{g/kg}$	16 (aðlagð eftir Horwitz-jöfnunni)
$> 120 \mu\text{g/kg}$ – $1\ 000 \mu\text{g/kg}$	22 (aðlagð eftir Horwitz-jöfnunni)
10–120 $\mu\text{g/kg}$	25 (*)
$< 10 \mu\text{g/kg}$	30 (*)

(*) Frávíksstuðullinn (CV) (%) sem hér kemur fram er leiðbeinandi og ætti að vera eins lágur og unnt er.

Við greiningar sem gerðar eru við endurtekningarnákvæm skilyrði skal frávíksstuðull við endurtekningarnákvæm skilyrði ekki fara yfir tvo þriðju hluta af þeim gildum sem eru tilgreind í töflu 2.

1.2.3. *Kröfur varðandi aðskilnað með litskiljun*

Fyrir vökvaskiljun (LC) eða gasgreiningu (GC) skal ásætlanlegur lágmarksrástími fyrir greiniefnið eða greiniefnin sem verið er að rannsaka vera tvöfaldur sá rástími sem samsvarar holrýminu í súlnni. Rástími greiniefnisins í útdrættinum skal samsvara rástíma kvörðunarstaðals, paraðs efniviðarstaðals eða styrkts efniviðarstaðals með vikmörk sem nema $\pm 0,1$ mínútu. Fyrir hraða litskiljun, þar sem rástíminn er undir 2 mínútum, eru frávik sem nema minna en 5% af rástímanum viðunandi. Ef innri staðall er notaður skal hlutfallið milli rástíma greiniefnisins í litskiljun og innri

staðalsins, þ.e. hlutfallslegur rástími greiniefnisins, samsvara rástíma kvörðunarstaðals, paraðs efniviðarstaðals eða styrkts efniviðarstaðals, með hámarkfrávik sem nemur 0,5% fyrir gasgreiningu og 1% fyrir vökvaskiljun að því er varðar aðferðir sem eru fullgiltar frá og með gildistökuþegi þessarar reglugerðar.

1.2.4. Sértekur nothæfsviðmiðanir fyrir massagreiningu

1.2.4.1. Massagreining

Massagreining skal gerð með því að nota einhvern af eftirfarandi möguleikum:

1. skrá fullskönnun (FS) massarófa,
2. SIM-stillingu (SIM),
3. raðbundnar massagreiningaraðferðir (MSⁿ), t.d. *Selected Reaction Monitoring* (SRM),
4. samsetningu af massagreiningaraðferðum (MS) eða raðbundnum massagreiningaraðferðum (MSⁿ) ásamt viðeigandi jónunaraðferðum.

Bæði massagreining með lítilli upplausn (LRMS, með massaeyningarupplausn) og massagreining með mikilli upplausn (HRMS), þar með talin t.d. tæki sem sundurgreina og hafa tvo brennipunkta, "Time of Flight" (TOF) og "Orbitrap", eru hentug.

Til að staðfesta auðkenni greiniefnis með massagreiningu með mikilli upplausn (HRMS) skal massafrávik kennijóna vera undir 5 ppm (eða undir 1 mDa ef um er að ræða m/z < 200). Á þessum grundvelli ætti að velja skilvirka upplausn sem er heppileg miðað við fyrirhugaða notkun og skal upplausnin alla jafna vera meiri en 10 000 fyrir allt massasviðið við 10% hlutfall öldudals eða 20 000 við hálfildisbreidd (FWHM).

Þegar ákvörðun með massagreiningu er gerð með skráningu á fullskönnun rófa (bæði massagreining með lítilli upplausn (LRMS) og massagreining með mikilli upplausn (HRMS)) eru einungis kennijónir með hlutfallslega þéttni sem er meiri en 10% á viðmiðunarlitrófi kvörðunarstaðals, paraðs efniviðarstaðals eða styrkra efniviðarstaðla hentugar. Kennijónir skulu fela í sér sameindajón (ef hún er fyrir hendi með þéttni sem nemur ≥ 10% af grunntoppi) og einkennandi niðurbrotsjónir eða dótturjónir.

Val á móðurjón: Þegar ákvörðun með massagreiningu er gerð með sundrun eftir val á móðurjón fer valið á móðurjóninni fram við upplausn sem samsvarar a.m.k. massaeyningarupplausninni. Valin móðurjón skal vera sameindajón, einkennandi samsett efni sameindajónar, einkennandi dótturjónir eða ein af samsætjónum þeirra. Ef massavalgugginn við val á móðurjónum er stærri en eitt dalton (t.d. ef um er að ræða gagnaóháða söfnun (e. *Data Independent Acquisition*)) telst aðferðin vera fullskönnunarstaðfestingargreining.

Niðurbrotsjónir og dótturjónir: Fyrir mælt greiniefni/mælda vöru skal velja kenniniðurbrotsjón (e. *diagnostic fragment*) sem niðurbrotsjónir eða dótturjónir. Sleppa skal óvalvísnum umskiptum (t.d. trópylumplúsjón eða vatnstap) þegar unnt er. Fjöldahlutfall kennijóna skal ákvarðað út frá toppflatarmáli eða hæð samþættra útdreginna jónaskiljurita. Þetta gildir einnig þegar fullskönnunarmælingar eru notaðar til sanngreiningar. Merkis-suðshlutfall allra kennijóna skal vera þrír á móti einum (3:1) eða hærra.

Hlutfallsleg þéttni: Hlutfallsleg þéttni kennijóna (jónahlutfall) er gefin upp sem hundraðshluti af þéttleika útbreiddustu jónar eða umskipta. Ákvarða þarf jónahlutfallið með því að bera saman róf eða með því að samþætta merki frá útdregnum jónamassaferlum. Jónahlutfall greiniefnis sem skal staðfesta skal samsvara jónahlutfalli paraðra efniviðarstaðla, styrkra efniviðarstaðla eða staðallausna við sambærilegan styrk, mælt við sömu skilyrðin, innan ± 40% hlutfallslegs fráviks.

Fyrir allar massagreiningar skal ákvarða a.m.k. eitt jónahlutfall. Þetta skulu helst vera jónir sem fást úr einni skönnun en jónirnar geta einnig komið úr mismunandi skönnunum í sömu ídælingu (þ.e. fullskönnun og niðurbrotsskönnun).

1.2.4.2. Sanngreining

Nota skal kerfi með kennipunktum til að velja viðeigandi söfnunaraðferðir og viðmiðanir fyrir mat. Til að staðfesta auðkenni efna í efniviði sem hámarksgildi leifa er fastsett fyrir (viðurkennd notkun) þarf að lágmarki fjóra kennipunkta. Fyrir óleyfileg eða bönnuð efni er gerð krafa um 5 kennipunkta. Einn punktur getur komið úr aðskilnaði með litskiljun. Í töflu 3 kemur fram hversu marga kennipunkta hver aðferð gefur. Til að kennipunktarnir uppfylli þær kröfur sem þarf til staðfestingar er hægt að bæta við kennipunktum sem fást úr öðrum aðferðum.

- Allar massagreiningar skulu notaðar ásamt aðskilnaðaraðferð sem sýnir nægilega aðskilnaðargetu og valvísi fyrir tilteknu notkunina. Hentugar aðskilnaðaraðferðir eru m.a. vökvaskiljun og gasgreining, hárpípurafdráttur (e. *capillary electrophoresis*) (CE) og litskiljun með yfirmarksvökva (e. *supercritical fluid chromatography*) (SFC). Ef um er að ræða greiniefni sem í eru efnasambönd sem eru sammassa eða hverfur er ásætlanlegi rástíminn (þ.e. $\pm 0,5\%$ fyrir gasgreiningu (GC) og $\pm 1\%$ fyrir vökvaskiljun (LC) og litskiljun með yfirmarksvökva (SFC)) skyldubundinn til að staðfesta sanngreiningu þess.
- Hægt er að nota saman að hámarki þrjár mismunandi aðferðir til að ná lágmarksfjölda kennipunkta.
- Mismunandi jónunaraðferðir (t.d. rafeindajónun og efnajónun) teljast vera mismunandi aðferðir.

Tafla 3

Kennipunktar fyrir hverja aðferð

Aðferð	Kennipunktar
Aðskilnaður (aðferð GC, LC, SFC, CE)	1
LR-MS-jón	1
Val á móðurjónum með massaviðið $< \pm 0,5$ Da	1 (óbeinn)
LR-MS ⁿ -dótturjón	1,5
HR-MS-jón	1,5
HR-MS ⁿ -dótturjón	2,5

Tafla 4

Dæmi um fjölda kennipunkta fyrir tiltekna aðferðir og samsetningar af aðferðum (n = heil tala)

Aðferð(ir)	Aðskilnaður	Fjöldi jóna	Kennipunktar
GC-MS (EI eða CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI og CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI eða CI) 2 afleiður	GC	2 (afleiða A) + 2 (afleiða B)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- eða LC-MS/MS	GC eða LC	1 móðurjón + 2 dótturjónir	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC- eða LC-MS/MS	GC eða LC	2 móðurjón + 2 dótturjónir	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC- eða LC-MS ³	GC eða LC	1 móðurjón + 1 MS ² dótturjón + 1 MS ³ dótturjón	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- eða LC-HRMS	GC eða LC	n	1 + n × 1,5

GC- eða LC-HRMS/MS	GC eða LC	1 móðurjón (massasvið $<\pm 0,5$ Da) + 1 dótturjón	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
GC- eða LC-HRMS/MS og HRMS/MS	GC eða LC	1 fullskönnunarjón + 1 HRMS dótturjón ^(a)	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
GC- og LC-MS	GC og LC	2 jónir (GCMS) + 1 jón (LCMS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

(^a) Enginn viðbótarkennipunktur fæst fyrir val á móðurjón ef þessi móðurjón er sama jónin (eða samsett efni eða samsæta) og HRMS-jónin sem er vöktuð í fullskönnun.

1.2.5. *Sértækar nothæfisviðmiðanir til að ákvarða greiniefni með því að nota vökvaskiljun með öðrum greiningaraðferðum en massagreiningu*

Eftirfarandi aðferðir er hægt að nota, einungis fyrir leyfð efni, sem staðgöngukost fyrir aðferðir sem byggjast á massagreiningu að því tilskildu að viðeigandi viðmiðanir fyrir þessar aðferðir séu uppfylltar:

1. Fullskönnunarlitrófsmælingu með díóðufjöldnema (DAD) við notkun með háþrýstivökvaskiljun.
2. Flúrskingsgreiningu með litrófsmælingu (FLD) við notkun með háþrýstivökvaskiljun.

Vökvaskiljun með greiningu þar sem notað er útfjólublátt/sýnilegt ljós (ein bylgjulengd) hentar ekki ein og sér sem staðfestingaraðferð.

1.2.5.1. Nothæfisviðmiðanir fyrir fullskönnunarlitrófsmælingu með díóðufjöldnema

Nothæfisviðmiðanir fyrir aðskilnað með litskiljun sem koma fram í kafla 1.2.3 skulu uppfylltar.

Hámarksgleypni í útfjólubláu litrófi greiniefnisins skal vera á sömu bylgjulengdum og bylgjulengdir kvörðunarstaðalsins í efniviðnum með hámarksvikmörk sem ákvarðast af upplausninni í greinikerfinu. Fyrir díóðufjöldnema eru þessi hámarksvikmörk alla jafna innan við ± 2 nm. Róf greiniefnisins sem er yfir 220 nm skal ekki, að því er varðar þá hluta rófanna tveggja þar sem hlutfallsleg gleypni er $\geq 10\%$, líta öðruvísi út en róf kvörðunarstaðalsins. Þessi viðmiðun er í fyrsta lagi uppfyllt þegar sama hámark er fyrir hendi og í öðru lagi þegar munurinn á rófunum tveimur er hvergi meiri en 10% af gleypni kvörðunarstaðalsins. Ef notuð er tölvustudd leit og samval í gagnaböndum þurfa litrófsgögn í opinberum sýnum sem borin eru saman við litrófsgögn í kvörðunarlausninni að fara yfir tiltekinn líkindastuðul. Sá stuðull skal ákvarðaður meðan á fullgildingarferli fyrir hvert greiniefni stendur á grundvelli rófa sem uppfylla viðmiðanirnar sem lýst var hér að framan. Fylgjast skal með breytileika í rófum sem stafar af sýnaefni viðnum og nothæfi rannsóknartækisins

1.2.5.2. Nothæfisviðmiðanir fyrir flúrskingsgreiningu með litrófsmælingu

Nothæfisviðmiðanir fyrir aðskilnað með litskiljun sem koma fram í kafla 1.2.3 skulu uppfylltar.

Val á örvunar- og útgeislunarbylgjulengdum ásamt skilyrðum fyrir litskiljun skal vera framkvæmt á þann hátt að áhrifum frá truflandi efnisþáttum í útdráttum blanksýna sé haldið í lágmarki. Það ættu að vera a.m.k. 50 nm milli örvunar- og útgeislunarbylgjulengdar.

Næsta topphámark í skiljuritinu skal aðgreint frá ákvörðunum toppi greiniefnisins með a.m.k. einni heilli toppbreidd við 10% af hámarkshæð greiniefnistoppisins.

Þetta á við um sameindir sem sýna upprunalega flúrljómun og um sameindir sem sýna flúrljómun eftir annaðhvort ummyndun eða afleiðumyndun.

2. KAFLI

FULLGILDING

2.1. Nothæfiseiginleikar sem ákvarða skal fyrir greiningaraðferðir

Með fullgildingu aðferðarinnar skal sýna fram á að greiningaraðferðin sé í samræmi við viðmiðanirnar sem gilda um þá nothæfiseiginleika sem skipta máli. Mismunandi eftirlitsmarkmið krefjast mismunandi aðferðaflokka. Í töflu 5 er ákvarðað hvaða nothæfiseiginleika skal staðfesta fyrir hverja tegund aðferðar; frekari skýringar fyrir hverja breytu er að finna í þessum kafla.

Tafla 5

Flokkun greiningaraðferða eftir nothæfiseiginleikum sem ákvarða þarf

Aðferð	Staðfesting		Skimun		
	Eigindleg	Megindleg	Eigindleg	Hálfmegindleg	Megindleg
Efni	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Sanngreining í samræmi við 1.2	x	x			
Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CCα)	x	x			
Greiningargeta (CCβ)	-		x	x	x
Réttleiki		x			x
Samkvæmni		x		(x)	x
Hlutfallsleg áhrif efniviðar/raunendurheimt (*)		x			x
Valvísi/sérhæfni		x	x	x	x
Stöðugleiki (#)		x	x	x	x
Traustleiki		x	x	x	x

x: Skyld er að sanna með fullgildingu að kröfurnar varðandi nothæfiseiginleika séu uppfylltar.

(x) Fyrir hálfmegindlegar skimunaraðferðir þarf ekki að uppfylla kröfurnar um nákvæmni í kafla 1.2.2.2. Þó skal ákvarða nákvæmnina til að sanna hentugleika aðferðarinnar til að komast hjá niðurstöðum sem eru í falssamræmi við kröfur.

A: Bönnuð eða óleyfileg efni

B: Leyfð efni

(#) Ef stöðugleikagögn fyrir greiniefni í efniviði eru tiltæk úr birtum vísindaskrifum eða frá annarri rannsóknarstofu þarf ekki að ákvarða þessi gögn aftur hjá viðkomandi rannsóknarstofu. Tilvísun til tiltækra stöðugleikagagna fyrir greiniefni í lausn er þó einungis ásættanleg ef skilyrðin eru þau sömu.

(*) Það skiptir máli fyrir massagreiningaraðferðir (MS) að sannað sé með fullgildingu að kröfurnar varðandi nothæfiseiginleika séu uppfylltar. Ákvarða skal hlutfallsleg áhrif efniviðar í aðferðinni ef þessi áhrif voru ekki metin í fullgildingaraðferðinni. Ákvarða skal raunendurheimt aðferðarinnar ef enginn innri staðall eða engin efniviðarstyrkt kvörðun er notuð.

2.2. Réttleiki, endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu

Í þessum kafla eru gefin dæmi um aðferðir og tilvísanir í fullgildingaraðferðir. Nota má aðrar aðferðir til að sýna fram á að aðferð sé í samræmi við nothæfisviðmiðanir að því tilskildu að þær veiti jafn miklar upplýsingar og af sömu gæðum.

2.2.1. Hefðbundin fullgilding

Útreikningur á breytum í samræmi við hefðbundnar aðferðir krefst þess að nokkrar einstakar tilraunir séu gerðar. Ákvarða þarf hvern nothæfiseiginleika fyrir hverja meiriháttar breytingu (sjá lið 2.4). Ef fjölgreiningnaaðferðir eru notaðar er hægt að greina nokkur greiniefni í einu að því tilskildu að búið sé að útiloka truflanir sem mögulega skipta máli. Hægt er að ákvarða nokkra nothæfiseiginleika á svipaðan hátt. Til að lágmarka vinnuálagið er því ráðlagt að sameina tilraunir eins mikið og unnt er (t.d. endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu með sérhæfni, greiningu blanksýna til að ákvarða ákvörðunarmörk við staðfestingu og til að prófa sérhæfni).

2.2.1.1. Réttleiki á grundvelli vottaðs viðmiðunarefnis

Ákjósanlegast er að ákvarða réttleika greiningaraðferðar með því að nota vottað viðmiðunarefni. Aðferðinni er lýst í ISO 5725-4; 1994 ⁽²⁾.

Dæmi er gefið hér á eftir:

1. Greina skal sex samhliða sýni vottaða viðmiðunarefnisins í samræmi við prófunarleiðbeiningar fyrir aðferðina.
2. Ákvarða skal styrk greiniefnisins sem er fyrir hendi í hverju samhliða sýni.
3. Reikna skal út meðaltal, staðalfrávik og fráviksstuðul (%) fyrir þessi sex samhliða sýni.
4. Reikna skal út réttleika með því að deila með staðfestu gildi (mælt sem styrkur) í meðalstyrk sem greinst hefur og margfalda með 100 til að gefa niðurstöðuna upp sem hundradshluta.

Réttleiki (%) = (meðaltal af greindum styrk, leiðrétt með tilliti til endurheimtar) × 100/staðfestu gildi.

2.2.1.2. Réttleiki á grundvelli styrkra sýna

Ef ekkert vottað viðmiðunarefni er tiltækt skal ákvarða réttleika aðferðarinnar með tilraunum þar sem notaður er styrktur blankefni viður, a.m.k. í samræmi við eftirfarandi kerfi:

1. Að því er varðar aðferðir sem eru fullgiltar frá og með gildistökudegi þessarar reglugerðar skal velja blankefni og styrkja það með styrk sem nemur:
 - a) 0,5 ⁽³⁾, 1,0 og 1,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) eða
 - b) 0,1 ⁽⁴⁾, 1,0 og 1,5 sinnum hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð efni eða
 - c) 1,0, 2,0 og 3,0 sinnum lágsta kvarðaða gildi (LCL) fyrir óleyfileg efni (sem enginn viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir (RPA) hefur verið fastsettur fyrir).
2. Greiningin skal gerð með sex samhliða sýnum á hverju stigi.
3. Greina skal sýnin.
4. Reikna skal út styrk sem greinist í hverju sýni.
5. Reikna skal út réttleika fyrir hvert sýni með því að nota jöfnuna hér á eftir og reikna síðan meðaltal réttleikans og fráviksstuðul fyrir niðurstöðurnar sex fyrir hvern styrkleika.

Réttleiki (%) = (meðaltal af greindum styrk, leiðrétt með tilliti til endurheimtar) × 100/styrkingu

Að því er varðar aðferðir fyrir leyfð efni, sem voru fullgiltar fyrir þann dag þegar þessi reglugerð kemur til framkvæmda, nægir að ákvarða réttleika aðferðarinnar með því að nota 6 styrkta deiliskammta við 0,5, 1,0 og 1,5 sinnum hámarksgildi leifa eða hámarksgildi.

⁽²⁾ ISO 5725-4:2020 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method (Clause 3).

⁽³⁾ Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar óleyfilegt lyfjafraðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) út fyrir lágsta styrk á bilinu 0,5 sinnum og 1,0 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) sem raunhæft er að ætlast til að megi ná.

⁽⁴⁾ Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar tiltekið lyfjafraðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,1 sinni hámarksgildi leifa er hægt að skipta styrk sem nemur 0,1 sinni hámarksgildi leifa út fyrir lágsta styrk á bilinu 0,1 sinni og 0,5 sinnum hámarksgildi leifa sem raunhæft er að ætlast til að megi ná.

2.2.1.3. Endurtekningarnákvæmni

1. Að því er varðar aðferðir sem eru fullgiltar frá og með gildistökudegi þessarar reglugerðar skal tilreiða sett af sams konar blankefniviðum af sömu tegund. Þau skulu styrkt með greiniefninu til að fá styrkleika sem jafngilda:
 - a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 og 1,5 sinnum viðmiðunarpunktinum (RPA) fyrir aðgerðir eða
 - b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 og 1,5 sinnum hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð efni eða
 - c) 1,0, 2,0 og 3,0 sinnum lægsta kvarðaða gildi fyrir óleyfileg eða bönnuð efni ef enginn viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir (RPA) er fastsettur.
2. Greiningin skal gerð með a.m.k. sex samhliða sýnum á hverju stigi.
3. Greina skal sýnin.
4. Reikna skal út styrk sem greinist í hverju sýni.
5. Reikna skal út meðaltal, staðalfrávik og fráviksstuðul (%) fyrir styrktu sýnin.
6. Þessi þrep skulu endurtekin a.m.k. tvisvar í viðbót.
7. Reikna skal út heildarmeðaltalsstyrk, staðalfrávik (með því að reikna út meðaltal staðalfráviks í öðru veldi fyrir hvert tilvik og taka svo kvadratrótina af því) og fráviksstuðul fyrir styrktu sýnin.

Að því er varðar aðferðir fyrir leyfð efni, sem voru fullgiltar fyrir gildistökudag þessarar reglugerðar, nægir að ákvarða endurtekningarnákvæmnina með því að nota styrkta efniviði í styrk sem nemur 0,5, 1,0 og 1,5 sinnum hámarksgildi leifa eða hámarksgildi.

Að öðrum kosti er hægt að reikna út endurtekningarnákvæmni samkvæmt ISO 5725-2:2019 ⁽⁷⁾.

2.2.1.4. Samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu

1. Að því er varðar fullgildingar sem eru gerðar eftir gildistökudag þessarar reglugerðar skal tilreiða sett af sýnum af tilteknu prófunarefni (sams konar eða mismunandi efniviðir) sem er styrkt með greiniefninu eða greiniefnunum til að fá styrkleika sem jafngilda:
 - a) 0,5⁽⁵⁾, 1,0 og 1,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) eða
 - b) 0,1⁽⁶⁾, 1,0 og 1,5 sinnum hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð efni eða
 - c) 1,0, 2,0 og 3,0 sinnum lægsta kvarðaða gildi (LCL) fyrir óleyfileg eða bönnuð efni ef enginn viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir (RPA) er fastsettur.
2. Greiningin skal gerð fyrir hvern styrkleika með a.m.k. sex samhliða sýnum af blankefni.
3. Greina skal sýnin.
4. Reikna skal út styrk sem greinist í hverju sýni.

⁽⁵⁾ Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar óleyfilegt lyfjafraðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) er hægt að skipta styrk sem nemur 0,5 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) út fyrir lægsta styrk á bilinu 0,5 sinnum og 1,0 sinnum viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) sem raunhæft er að ætlast til að megj ná.

⁽⁶⁾ Ef ekki er raunhæft með góðu móti, að því er varðar tiltekið lyfjafraðilega virkt efni, að fullgilda styrk sem nemur 0,1 sinni hámarksgildi leifa er hægt að skipta styrk sem nemur 0,1 sinni hámarksgildi leifa út fyrir lægsta styrk á bilinu 0,1 sinni og 0,5 sinnum hámarksgildi leifa sem raunhæft er að ætlast til að megj ná.

⁽⁷⁾ ISO 5725-2:2019 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method (Clause 3).

5. Þessi þrep skulu endurtekin a.m.k. tvisvar sinnum til viðbótar með mismunandi lotum af blankefni, af mismunandi aðilum og við eins ólíkar umhverfisaðstæður og unnt er, t.d. mismunandi lotur af prófefni, leysum, mismunandi stofuhiti, mismunandi tæki eða breytingar á öðrum breytum.
6. Ákvarða skal meðaltal, staðalfrávik og fráviksstuðul (%) fyrir styrktu sýnin.

Að því er varðar aðferðir fyrir leyfð efni sem voru fullgiltar fyrir gildistökuðag þessarar reglugerðar nægir að ákvarða samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu með því að nota styrkta efniviði í styrk sem nemur 0,5, 1,0 og 1,5 sinnum hámarksgildi leifa eða hámarksgildi.

Að öðrum kosti er einnig hægt að reikna út samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu/samkvæmni innan stofu samkvæmt ISO 5725-2:2019, ISO 11843-1:1997 ⁽⁸⁾, Codex CAC/GL 59-2006 ⁽⁹⁾.

2.2.2. Fullgilding samkvæmt öðrum líkönunum

Útreikningur á breytum í samræmi við önnur líkön krefst þess að gerð sé tilraunaáætlun. Tilraunaáætlunin skal hönnuð með hliðsjón af fjölda mismunandi tegunda og mismunandi þátta sem rannsóknin nær til. Fyrsta skrefið í allri fullgildingaraðferðinni er því að taka til athugunar sýnastofnana sem verða greindir á rannsóknarstofunni í framtíðinni í því skyni að ákvarða mikilvægustu tegundirnar og þá þætti sem geta haft áhrif á niðurstöður mælinga. Þáttaaðferðin gerir það kleift að meta mælióvissu fyrir prófunarniðurstöður sem fengust við mismunandi prófunarskilyrði á tiltekinni rannsóknarstofu, s.s. mismunandi greinendur, mismunandi tæki eða prófefnalotur, mismunandi efniviðir, mismunandi greiningartími sem líður og mismunandi greiningarhitastig. Síðan verður að velja styrkbilið á markvissan hátt samkvæmt hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð efni eða viðmiðunarpunktinum fyrir aðgerðir (RPA) eða lægsta kvarðaða gildi (LCL) fyrir bönnuð eða óleyfileg efni.

Þáttaaðferðin miðar að því að fastsetja áreiðanleg samkvæmnisgögn og mæligögn með samhliða stýrðum breytingum á völdum þáttum. Hún gerir það kleift að meta samanlögð áhrif þáttaáhrifa og handahófskenndra áhrifa. Hönnun tilraunarinnar gerir það einnig kleift að rannsaka traustleika ⁽¹⁰⁾ greiningaraðferðarinnar og ákvarða staðalfrávik fyrir innri samanburðarnákvæmni þvert á efniviðina.

Hér á eftir er gefið dæmi um aðra aðferð þar sem notuð er þverlæg áætlun um hönnun tilraunar.

Hægt er að rannsaka allt að sjö þætti (suðtölur). Rannsóknin er hönnuð þannig að unnt sé að ákvarða samkvæmni, réttleika (byggt á styrktum sýnum), næmi, mælióvissu og styrkleika sem skiptir máli samtímis því að framkvæma tilraunaáætlunina.

Tafla 6

Dæmi um þverlæga áætlun um hönnun tilraunar með 7 þáttum (I–VII), breytt á tveimur stigum (A/B) í fullgildingarrannsókn með átta keyrslum (samsetning þáttastigs)

Þáttur	I	II	III	IV	V	VI	VII
Keyrsla 01	A	A	A	A	A	A	A
Keyrsla 02	A	A	B	A	B	B	B
Keyrsla 03	A	B	A	B	A	B	B
Keyrsla 04	A	B	B	B	B	A	A

⁽⁸⁾ ISO 11843-1:1997 Capability of detection – Part 1: Terms and definitions.

⁽⁹⁾ Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, Guidelines on estimation of uncertainty of results (CAC/GL 59-2006).

⁽¹⁰⁾ Breytingar á tilraunaskilyrðum, sem þar er getið um, geta m.a. verið sýnatökuefni, greiniefni, skilyrði við geymslu, umhverfisaðstæður og/eða aðstæður við undirbúning sýnis. Að því er varðar öll tilraunaskilyrði sem geta í raun verið háð sveiflum (t.d. stöðugleiki hvarfmiðla, samsetning sýnis, sýrustig, hitastig) skal tilgreina allan breytileika sem gæti haft áhrif á greiningarniðurstöðuna.

Keyrsla 05	B	A	A	B	B	A	B
Keyrsla 06	B	A	B	B	A	B	A
Keyrsla 07	B	B	A	A	B	B	A
Keyrsla 08	B	B	B	A	A	A	B

Eiginleikar aðferðarinnar skulu reiknaðir út eins og lýst er í Jülicher et al. ⁽¹⁾.

2.2.3. Aðrar fullgildingaraðferðir

Nota má aðrar aðferðir til að sýna fram á að aðferð sé í samræmi við nothæfisviðmiðanir fyrir nothæfiseiginleikana að því tilskildu að þær veiti jafn miklar upplýsingar og af sömu gæðum. Einnig má framkvæma fullgildingu með því að gera fjölsetrarannsókn, s.s. þá sem var fastsett af Alþjóðamatvæslaskránni, Alþjóðlegu staðlasamtökunum eða Alþjóðasamtökum um hreina og hagnýta efnafræði ⁽¹²⁾, eða samkvæmt öðrum aðferðum, s.s. rannsókn einnar rannsóknarstofu eða með innri fullgildingu ⁽¹³⁾. Ef aðrar fullgildingaraðferðir eru notaðar skal mæla fyrir um þau líkön sem liggja þeim til grundvallar og áætlun með viðkomandi forsendum, kenningum og formúlum í rannsóknar-áætluninni fyrir fullgildinguna eða a.m.k. vísa til þess hvar þær eru tiltækar.

2.3. Valvísí/sérhæfni

Ákvarða skal getu til að greina á milli greiniefnis og náskyldra efna eins vel og mögulegt er. Truflun frá raðkvæmum, hverfum, niðurbrotsefnum, innrænum efnum, hliðstæðuefnum, efnaskiptaafurðum viðkomandi leifa, uppistöðuefnasamböndum eða öllum öðrum efnum sem hafa hugsanlega truflandi áhrif skal ákvörðuð og ef þörf er á skal breyta aðferðinni til að komast hjá truflunum sem komu í ljós. Nota skal eftirfarandi aðferð til að ákvarða sérhæfni aðferðarinnar:

1. Velja skal hóp efnafræðilega skyldra efnasambanda eða annarra efna sem líklegt er að komi fyrir með efnasambandinu sem er til mælinga og gætu verið fyrir hendi í sýnunum og sanngreina hvort þau geti truflað greiningu markgreiniefnisins eða markgreiniefnanna.
2. Greina skal hæfilega mörg dæmigerð blanksýni, t.d. mismunandi lotur eða lotur af mismunandi dýrategundum ($n \geq 20$) og kanna hvort um einhverjar truflanir er að ræða vegna merkja, toppgilda eða jónaleifa á sviðinu sem er til mælinga þar sem búist er við að markgreiniefnið komi fram.
3. Styrkja skal dæmigerð blanksýni í viðeigandi styrk með efnum sem gætu hugsanlega truflað sanngreiningu og/eða magnákvörðun á greiniefninu og rannsaka hvort viðbætta efnið:
 - a) kunni að leiða til rangrar sanngreiningar,
 - b) hindri sanngreiningu á markgreiniefninu,
 - c) hafi mikil áhrif á magnákvörðunina.

2.4. Traustleiki

Greiningaraðferðin skal prófuð m.t.t. áframhaldandi nothæfis hennar við mismunandi tilraunaskilyrði sem fela m.a. í sér mismunandi sýnatökuskilyrði og minni háttar breytingar sem geta komið upp við venjubundnar prófanir. Til að prófa traustleika aðferðarinnar ættu breytingarnar sem gerðar eru á tilraunaskilyrðunum að vera minni háttar. Meta skal mikilvægi þessara breytinga. Hver nothæfiseiginleiki skal ákvarðaður fyrir allar minni háttar breytingar sem í ljós hefur komið að hafa talsverð áhrif á nothæfi greiningarinnar.

⁽¹⁾ Jülicher, B., Gowik, P. and Uhlig, S. (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept. *Analyst*, 120, 173.

⁽¹²⁾ IUPAC (1995), Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies, *Pure & Applied Chem*, 67, 331.

⁽¹³⁾ Gowik, P., Jülicher, B. and Uhlig, S. (1998) Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatography-photodiode-array detection. Method description and comprehensive in-house validation. *J. Chromatogr.*, 716, 221.

2.5. Stöðugleiki

Ákvarða skal stöðugleika kvörðunarstaðals, paraðs efniviðarstaðals og/eða styrkra efniviðarstaðla og efnisþátta greiniefnisins eða efniviðarins í sýninu við geymslu eða greiningu þar eð óstöðugleiki gæti haft áhrif á niðurstöður úr prófunum.

Yfirleitt er stöðugleika greiniefnisins við mismunandi geymsluskilyrði vel lýst. Þær upplýsingar sem krafist er geta fengist úr tilraunum, sem gerðar eru til að vakta geymsluskilyrði fyrir staðla og sýni, sem eru framkvæmdar sem hluti af eðlilegu kerfi fyrir fullgildingu rannsóknarstofu og gæðaeftirlit. Ef stöðugleikagögn fyrir greiniefni í efniviðnum eru tiltæk (t.d. á grundvelli upplýsinga frá tilvísunarrannsóknarstofum ESB, úr birtum gögnum o.s.frv.) þarf ekki að ákvarða þessi gögn hjá hverri rannsóknarstofu. Tilvísun til tiltækra stöðugleikagagna fyrir greiniefni í lausn og í efniviði er þó einungis ásættanleg ef skilyrðin eru þau sömu.

Ef tilskilin stöðugleikagögn eru ekki tiltæk ætti að nota eftirfarandi aðferðir.

2.5.1. Ákvörðun á stöðugleika greiniefnis í lausn

1. Tilreiða skal nýja stofnlausn greiniefnis eða greiniefna og þynna hana eins og tilgreint er í prófunarleiðbeiningum til að fá hæfilega marga deiliskammta (t.d. 40) af hverjum völdum styrkleika. Tilreiða skal sýnin úr:
 - a) lausnum með greiniefni sem eru notaðar til styrkingar,
 - b) lausnum með greiniefni sem eru notaðar til lokagreiningar,
 - c) öllum öðrum lausnum sem eru til mælinga (t.d. afleiðustaðlar).
2. Mæla skal innihald greiniefnisins í nýtilreiddri lausn samkvæmt prófunarleiðbeiningum.
3. Skammta skal viðeigandi magn í hentug ílát, merkja þau og geyma samkvæmt birtu- og hitaskilyrðunum í kerfinu sem kemur fram í töflu 7. Velja skal geymslutímamann með tilliti til greiningaraðferðarinnar sem notuð er, helst þar til fyrstu merki um niðurbrot sjást við sanngreiningu og/eða magnákvörðun. Ef ekkert niðurbrot sést við stöðugleikarannsóknina skal lengd geymslutímans í stöðugleikarannsókninni vera jöfn hámarksgeymslutíma lausnarinnar.
4. Reikna skal út styrk greiniefnisins eða greiniefnanna í hverjum deiliskammti samanborið við styrk greiniefnisins í nýtilreiddri lausn með jöfnunni hér á eftir:

$$\text{Eftirstöðvar greiniefnis (\%)} = C_i \times 100/C_{\text{fresh}}$$

$$C_i = \text{styrkur á tímapunkti } i$$

$$C_{\text{fresh}} = \text{styrkur nýrrar lausnar}$$

Meðalgildi fimm lausna úr samhliða prófunum sem voru geymdar skal ekki víkja meira en 15% frá meðalgildi fimm nýtilreiddra lausna úr samhliða prófunum. Nota skal meðalgildi nýtilreidda lausnanna fimm sem grunn til að reikna út mismuninn í hundradshlutum.

Tafla 7

Kerfi til að ákvarða stöðugleika greiniefnis í lausn

	-20 °C	+4 °C	+20 °C
Myrkur	10 deiliskammtar	10 deiliskammtar	10 deiliskammtar
Birta			10 deiliskammtar

2.5.2. Ákvörðun á stöðugleika greiniefnis eða greiniefna í efniviði

1. Nota skal náttúruleg sýni þegar mögulegt er. Ef enginn náttúrulegur efniviður er tiltækur skal nota blankefnivið sem er styrktur með greiniefninu.

2. Ef náttúrulegur efniviður er tiltækur skal ákvarða styrkinn í efniviðnum meðan efniviðurinn er ennþá nýr. Geyma skal fleiri deiliskammta af einsleitum náttúrulegum efnivið við -20 °C , eða lægra hitastig ef þörf er á, og ákvarða styrkleika greiniefnisins meðan sýnið er geymt á rannsóknarstofunni.
3. Ef enginn náttúrulegur efniviður er tiltækur skal taka blankefnivið og gera hann einsleitan. Efniviðnum skal skipt í fimm deiliskammta. Hver deiliskammtur skal styrktur með greiniefninu sem ætti helst að vera tilreitt í litlu magni af vatnslausn. Greina skal einn deiliskammt tafarlaust. Geyma skal það sem eftir er af deiliskömmtum við a.m.k. -20 °C , eða lægra hitastig ef þörf er á, og greina þá eftir stutta, miðlungs langa og langa geymslu, að teknu tilliti til greiningaaðferðanna sem notaðar eru.
4. Skrá skal viðunandi hámarksgeymslutíma og ákjósanlegustu geymsluskilyrðin.

Meðalgildi fimm lausna úr samhliða prófunum sem voru geymdar skal ekki víkja meira frá meðalgildi fimm nýtilreiddra lausna úr samhliða prófunum en sem nemur samanburðarnákvæmni aðferðarinnar innan rannsóknarstofunnar. Nota skal meðalgildi nýtilreiddu lausnanna fimm sem grunn til að reikna út mismuninn í hundraðshlutum.

2.6. Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α)

Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) skulu ákvörðuð fyrir staðfestingaraðferðir. Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) skulu fastsett við skilyrði sem uppfylla kröfur um sanngreiningu eða sanngreiningu ásamt magnákvörðun eins og skilgreint er undir „Nothæfisviðmiðanir og aðrar kröfur varðandi greiningaraðferðir“ eins og mælt er fyrir um í 1. kafla.

Vegna eftirlits með samræmi sýnanna hefur þegar verið tekið tillit til samanlagðrar staðalmælióvissu í CC α -gildinu (ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu).

1. Fyrir óleyfileg eða bönnuð lyfjafraðilega virk efni skal reikna ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) sem hér segir:
 - a) Aðferð 1: með kvörðunarferli samkvæmt ISO 11843-1:1997 ⁽¹⁴⁾ (vísað til þess hér sem höfnunargildi nettóástandsþreyttunnar). Í því tilviki skal nota blankefni, sem er styrkt við og fyrir ofan viðmiðunarpunkt fyrir aðferðir (RPA) eða lægsta kvarðaða gildi (LCL) í jöfnum skrefum. Greina skal sýnin. Eftir sanngreiningu skal teikna feril merkisins, þegar mögulegt er, eða endurreiknaða styrksins á móti viðbætta styrknum. Samsvarandi styrkur við y-skurðpunkt plús 2,33 sinnum staðalfrávik samanburðarnákvæmninnar innan rannsóknarstofu við skurðpunktinn jafngildir ákvörðunarmörkunum. Þessi aðferð á einungis við um meginlegar prófanir. Sannprófa skal ákvörðunarmörk sem fást með þessari aðferð með því að greina blankefnivið sem er styrktur við reiknuð ákvörðunarmörk.
 - b) Aðferð 2: með því að greina a.m.k. 20 dæmigerð blankefni úr hverjum efnivið svo hægt sé að reikna út merkis-suðshlutfallið í tímaglugganum þar sem búist er við að greiniefnið sé. Hægt er að nota þrefalt merkis-suðshlutfall sem ákvörðunarmörk. Þetta á við um meginlegar og eigindlegar prófanir. Sannprófa skal ákvörðunarmörk sem fást með þessari aðferð með því að greina blankefnivið sem er styrktur við reiknuð ákvörðunarmörk.
 - c) Aðferð 3: Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) = lægsta kvarðaða gildi (LCL) + k(einhliða, 99%) × (samanlögð) staðalmælióvissa við lægsta kvarðaða gildi (LCL)

Fyrir óleyfileg eða bönnuð lyfjafraðilega virk efni, með hlíðsjón af fullgildingartilrauninni (og viðkomandi frítölum hennar), getur verið sanngjarnt að nota t-dreifingu eða, ef Gauss-dreifingin (einhliða, $n=\infty$) er notuð sem grunnur skal nota k-stuðul sem nemur 2,33.

Samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu og réttleiki henta til að skilgreina (samanlagða) staðalmælióvissu ef hún er ákvörðuð með því að taka tillit til allra áhrifaþátta sem skipta máli.

Ef um er að ræða aðferðir sem voru fullgiltar fyrir gildistöku þessarar reglugerðar er einungis hægt að nota aðferð 2 til að reikna út ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CC α) til 1. janúar 2026. Að því er varðar aðferðir sem eru fullgiltar eftir gildistöku þessarar reglugerðar skal einungis nota aðferð 1 eða 3.

⁽¹⁴⁾ ISO 11843-1:1997 Capability of detection – Part 1: Terms and definitions.

2. Fyrir leyfð efni skal reikna ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu ($CC\alpha$) sem hér segir:
- Fyrir leyfð efni í samsetningum efniviðar/tegundar þar sem hámarksgildi leifa eða hámarksgildi hefur verið fastsett:
 - Aðferð 1: með kvörðunarferli samkvæmt ISO 11843-1:1997 (vísað til þess hér sem höfnunargildi nettóástandsþreytunnar). Í því tilviki skal nota blankefni, sem er styrkt við og fyrir ofan hámarksgildi leifa eða hámarksgildi í jöfnum skrefum. Greina skal sýnin. Eftir sannaðgreiningu skal teikna feril merkisins, þegar mögulegt er, eða endurreiknaða styrksins á móti viðbætta styrknum. Samsvarandi styrkur við hámarksgildi leifa eða hámarksgildi plús 1,64 sinnum staðalfrávik samanburðarnákvæmninnar innan rannsóknarstofu við leyfileg mörk jafngildir ákvörðunarmörkunum ($\alpha = 5\%$).
 - Aðferð 2: Ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu ($CC\alpha = \text{hámarksgildi leifa (eða hámarksgildi)} + k(\text{einhlíða, } 95\%) \times (\text{samanlögð}) \text{ staðalmælióvissa við hámarksgildi leifa eða hámarksgildi}$).

Fyrir leyfð efni, með hliðsjón af fullgildingartilrauninni (og viðkomandi frítölum hennar) getur verið sanngjart að nota t-dreifingu eða, ef Gauss-dreifingin (einhlíða, $n=\infty$) er notuð sem grunnur skal nota k-stuðul sem nemur 1,64.

Samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu og réttleiki henta til að skilgreina (samanlagða) staðalmælióvissu ef hún er ákvörðuð með því að taka tillit til allra áhrifaþátta sem skipta máli.

Fyrir lyfjafræðilega virk efni þar sem hámarksgildi leifa er fastsett fyrir summu mismunandi efna skal nota ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu ($CC\alpha$) efnisins sem er með hæsta styrkinn í sýninu sem ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu ($CC\alpha$) til að meta summu efna í mældu sýninu.
 - Að því er varðar leyfð efni í samsetningum efniviðar/tegundar þar sem engin hámarksgildi leifa hafa verið fastsett skulu engar leifar vera fyrir hendi nema leyfð meðhöndlun í samræmi við 11 gr. tilskipunar 2001/82/EB hafi átt sér stað. Að því er varðar leyfð efni þar sem engin hámarksgildi leifa hafa verið fastsett skal nota þrepaverkandi (e. *cascade*) hámarksgildi leifa, sem var fastsett samkvæmt framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2018/470 ⁽¹⁵⁾, til að reikna út ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu ($CC\alpha$). Nota skal aðferð 1 eða 2 í liðnum hér að framan en „hámarksgildi leifa“ vísar til „0,5 sinnum þrepaverkandi hámarksgildis leifa“ með markmiðið 0,1 sinnum þrepaverkandi hámarksgildi leifa, ef það er með góðu móti gerlegt“.

2.7. Greiningargeta ($CC\beta$) við skimun

Ákvarða skal greiningargetu ($CC\beta$) fyrir skimunaraðferðir. Greiningargeta ($CC\beta$) skal fastsett eins og skilgreint er samkvæmt „Nothæfisviðmiðanir og aðrar kröfur varðandi greiningaraðferðir“ eins og mælt er fyrir um í 1. kafla þessa viðauka og samkvæmt kröfunum sem mælt er fyrir um í töflu 5. Þó er ekki nauðsynlegt að beita öllum kröfum varðandi sanngreiningu (sbr. 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5) fyrir skimunaraðferðir.

- Fyrir óleyfileg eða bönnuð lyfjafræðilega virk efni skal tryggja fastheldnimistöð sem nema að hámarki 5% Reikna skal greiningargetu ($CC\beta$) sem hér segir:
 - Aðferð 1: Með kvörðunarferli samkvæmt ISO 11843-1:1997 (vísað til þess hér sem lægsta greinanlega gildi nettóástandsþreytunnar). Í því tilviki skal nota dæmigert blankefni, sem er styrkt við og undir viðmiðunarpunkti fyrir aðgerðir (RPA) eða, ef enginn viðmiðunarpunktur fyrir aðgerðir hefur verið fastsettur, u.þ.b. við markstyrk skimunar (STC) í jöfnum skrefum. Greina skal sýnin. Teikna skal feril merkisins á móti viðbætta styrknum. Samsvarandi styrkur við markstyrk skimunar (STC) plús 1,64 sinnum staðalfrávik fyrir samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu fyrir meðaltal mælds innihalds við markstyrk skimunar (STC) jafngildir greiningargetunni. Framreikningur langt fyrir neðan lægstu styrkingu ($< 50\%$ af lægstu styrkingu) skal staðfestur með tilraunagöngnum við fullgildinguna.
 - Aðferð 2: Rannsókn á styrktu blankefni við styrkleika sem eru við og fyrir ofan markstyrk skimunar (STC). Greina skal 20 styrkt blanksýni fyrir hvern styrkleika til að tryggja áreiðanlegan grunn fyrir þessa ákvörðun. Styrkleiki þar sem einungis $\leq 5\%$ niðurstöður sem eru í falssamræmi við kröfur eru eftir jafngildir greiningargetu aðferðarinnar.
 - Aðferð 3: Greiningargeta ($CC\beta$) = markstyrkur skimunar (STC) + $k(\text{einhlíða, } 95\%) \times (\text{samanlögð}) \text{ staðalmælióvissa við eða yfir markstyrk skimunar (STC)}$.

⁽¹⁵⁾ Framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2018/470 frá 21. mars 2018 um ítarlegar reglur um það hámarksgildi leifa sem kemur til greina við eftirlit með matvælum sem unnin eru úr dýrum, sem hafa verið meðhöndluð í Sambandinu skv. 11. gr. tilskipunar 2001/82/EB (Stj.úf. ESB L 79, 22.3.2018, bls. 16).

Fyrir óleyfileg eða bönnuð lyfjafraeðilega virk efni, með hliðsjón af fullgildingartilrauninni (og viðkomandi frítölum hennar), getur verið sanngjarnt að nota t-dreifingu eða, ef Gauss-dreifingin (einhliða, $n=\infty$) er notuð sem grunnur skal nota k-stuðul sem nemur 1,64.

Samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu og réttleiki henta til að skilgreina (samanlagða) staðalmælióvissu ef hún er ákvörðuð með því að taka tillit til allra áhrifaþátta sem skipta máli.

2. Fyrir leyfð efni skal tryggja fastheldnimistök sem nema að hámarki 5%. Reikna skal greiningargetu ($CC\beta$) sem hér segir:

a) Aðferð 1: með kvörðunarferli samkvæmt ISO 11843-1:1997 (vísað til þess hér sem lægsta greinanlega gildi nettóástandsþreytunnar). Í því tilviki skal nota dæmigert blankefni sem er styrkt við og undir leyfilegum mörkum frá og með markstyrk skimunar (STC) í jöfnum skrefum. Greina skal sýnin og sanngreina greiniefnið eða greiniefnin. Reikna skal út staðalfrávik meðaltals af mældu innihaldi við markstyrk skimunar (STC).

Samsvarandi styrkur við markstyrk skimunar (STC) plús 1,64 sinnum staðalfrávik fyrir samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu fyrir meðaltal mælds innihalds við markstyrk skimunar (STC) jafngildir greiningargetunni.

b) Aðferð 2: með rannsókn á styrktu blankefni við styrkleika sem eru undir leyfilegum mörkum. Greina skal 20 styrkt blankesýni fyrir hvern styrkleika til að tryggja áreiðanlegan grunn fyrir þessa ákvörðun. Styrkleiki þar sem einungis $\leq 5\%$ niðurstöður sem eru í falssamræmi við kröfur eru eftir jafngildir greiningargetu aðferðarinnar.

c) Aðferð 3: Greiningargeta ($CC\beta$) = markstyrkur skimunar (STC) + $k(\text{einhliða}, 95\%) \times (\text{samanlögð})$ staðalmælióvissu við eða yfir markstyrk skimunar (STC).

Fyrir leyfð efni, með hliðsjón af fullgildingartilrauninni (og viðkomandi frítölum hennar), getur verið sanngjarnt að nota t-dreifingu eða, ef Gauss-dreifingin (einhliða, $n=\infty$) er notuð sem grunnur skal nota k-stuðul sem nemur 1,64 (annaðhvort samkvæmt þrepaverkandi notkun eða samkvæmt venjulegri notkun hámarksgildis leifa).

Samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu og réttleiki henta til að skilgreina (samanlagða) staðalmælióvissu ef hún er ákvörðuð með því að taka tillit til allra áhrifaþátta sem skipta máli.

Fyrir lyfjafraeðilega virk efni þar sem hámarksgildi leifa er fastsett fyrir summu mismunandi efna skal nota greiningargetu ($CC\beta$) efnisins sem er með hæsta styrkinn í sýninu sem greiningargetuna ($CC\beta$) til að meta summu efna í mælda sýninu.

2.8. Kvörðunarferlar

Þegar kvörðunarferlar eru notaðir við magnákvörðun:

- 1) skal nota a.m.k. fimm stig, helst með jafnlöngu millibili, (að núllstigi meðtöldu) við gerð ferilsins,
- 2) skal lýsa mælisviði ferilsins,
- 3) skal lýsa stærðfræðiformúlu ferilsins og mátgæðum gagnanna við ferilinn (ákvörðunarstuðull R^2),
- 4) skal lýsa ásættanlegum sviðum fyrir breytur ferilsins.

Fyrir kvörðunarferla sem byggjast á staðallausn, þöruðum efniviðarstöðlum eða styrktum efniviðarstöðlum skal tilgreina viðunandi styrkbil fyrir breytur kvörðunarferilsins sem geta breyst milli raða.

2.9. Raunendurheimt

Ákvarða skal raunendurheimt aðferðarinnar ef enginn innri staðall eða engin efniviðarstyrkt kvörðun er notuð.

Ef kröfur um réttleika, eins og sett er fram í töflu 1, eru uppfylltar má nota fastan leiðréttingarstuðul. Annars skal nota endurheimtarstuðulinn sem fæst fyrir þá tilteknu lotu. Að öðrum kosti skal nota staðalviðbótaraðferðina ⁽¹⁶⁾ eða innri staðal í stað þess að nota endurheimtarleiðréttingarstuðul.

Reikna skal út raunendurheimt fyrir a.m.k. sex dæmigerðar lotur efniviðarins.

Deiliskammtur af blankefniviði skal styrktur með greiniefninu fyrir útdráttinn og annar deiliskammtur af blankefniviði skal styrktur eftir undirbúning sýna við viðeigandi styrkleika og styrkur greiniefnisins skal ákvarðaður.

Endurheimt skal reiknuð út sem:

$$\text{Rec (greiniefni)} = (\text{styrktur efniviðarstaðall}) / (\text{paraður efniviðarstaðall}) \times 100$$

2.10. Hlutfallsleg áhrif efniviðar

Ákvarða skal hlutfallsleg áhrif efniviðar í öllum tilvikum. Þetta er unnt að gera annaðhvort sem hluta af fullgildingunni eða í aðskildum tilraunum. Reikna skal út hlutfallsleg áhrif efniviðar fyrir a.m.k. 20 mismunandi lotur af blanksýnum (efniviður/tegund) samkvæmt gildissviði aðferðarinnar, t.d. mismunandi tegundir sem taka skal með.

Eftir útdrátt ætti að styrkja blankefniviðinn með greiniefninu við viðmiðunarpunktinn fyrir aðgerðir (RPA), hámarksgildi leifa eða hámarksgildi og greina hann ásamt hreinni lausn af greiniefninu.

Hlutfallsleg áhrif efniviðar eða efniviðarstuðull (MF) eru reiknuð sem:

$$\text{MF (staðall)} = \frac{\text{peak area of MMS standard}}{\text{peak area of solution standard}}$$

$$\text{MF (IS)} = \frac{\text{peak area of MMS IS}}{\text{peak area of solution IS}}$$

$$\text{MF (staðall staðlaður fyrir IS)} = \frac{\text{MF (standard)}}{\text{MF (IS)}}$$

IS: innri staðall

MMS: paraður efniviðarstaðall

Frávíksstuðullinn skal ekki vera stærri en 20% fyrir efniviðarstuðulinn (staðall staðlaður fyrir IS).

3. KAFLI

GÆDAEFTIRLIT VIÐ VENJUBUNDNA GREININGU – ÁFRAMHALDANDI SANNSPRÓFUN Á NOTHÆFI AÐFERÐAR

Uppfylla skal kröfurnar til að tryggja gæði greiningarniðurstaðna í kafla 7.7 í ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁷⁾.

Við venjubundna greiningu er greining vottaðra viðmiðunarefna ákjósanlegasti valkosturinn til að veita sannanir fyrir nothæfi aðferðarinnar. Þar eð vottuð viðmiðunarefni sem innihalda viðkomandi greiniefni í tilskildum styrkleikum eru sjaldan tiltæk má einnig nota viðmiðunarefni í staðinn sem koma frá og eru skilgreind af tilvísunarrannsóknarstofum ESB eða rannsóknarstofum sem hafa hlotið faggildingu samkvæmt ISO/IEC 17043:2010 ⁽¹⁸⁾. Sem annan staðgöngukost má nota innri viðmiðunarefni sem sæta reglulegu eftirliti.

Áframhaldandi sannprófun á nothæfi aðferðar við venjubundna greiningu ætti að fara fram á skimunarþrepi og staðfestingarþrepi.

⁽¹⁶⁾ Magn viðbætta staðlaða greiniefnisins getur verið t.d. á bilinu tvisvar til fimm sinnum áætlað magn greiniefnisins í sýninu. Þessi aðferð er hönnuð til að ákvarða innihald greiniefnis í sýni, með hliðsjón af endurheimt greiningarferlisins.

⁽¹⁷⁾ ISO/IEC 17025:2017 Almennar kröfur varðandi hæfni prófunar- og kvörðunarstofa (Kafli 7.7).

⁽¹⁸⁾ ISO/IEC 17043:2010 Samræmismat - Almennar um frammistöðumat.

1. Skimunarþrepið:

Fyrir hverja röð (lotu) af framkvæmdum greiningum skal samtímis greina sett af eftirfarandi gæðaeftirlitssýnum:

- a) samanburðarsýni fyrir hentugleika tækisins fyrir kerfið, helst aðferðarsértækt,
- b) gæðaeftirlitssýni sem eru styrkt við styrk sem er nálægt markstyrk skimunar (STC) og helst við greiningargetu (CCβ) við skimun fyrir leyfðum lyfjafræðilega virkum efnum sem og fyrir bönnuðum eða óleyfilegum efnum,
- c) samanburðarsýni sem er í samræmi við kröfur (blanksýni) og, ef við á, prófefnablanksýni.

2. Staðfestingarþrepið:

Fyrir hverja röð (lotu) af framkvæmdum greiningum skal samtímis greina sett af eftirfarandi gæðaeftirlitssýnum:

- a) samanburðarsýni fyrir hentugleika tækisins fyrir kerfið, helst aðferðarsértækt,
- b) gæðaeftirlitssýni sem eru styrkt við styrk sem er nálægt hámarksgildi leifa eða hámarksgildi fyrir leyfð lyfjafræðilega virk efni eða nálægt viðmiðunarpunkti fyrir aðgerðir (RPA) eða lægsta kvarðaða gildi (LCL) fyrir bönnuð eða óleyfileg efni (samanburðarsýni sem eru ekki í samræmi við kröfur),
- c) samanburðarsýni sem er í samræmi við kröfur (blanksýni) og, ef við á, prófefnablanksýni.

Mælt er með eftirfarandi röð fyrir gæðaeftirlitssýnin: samanburðarsýni fyrir hentugleika tækisins fyrir kerfið, samanburðarsýni sem er í samræmi við kröfur, sýni sem skal staðfesta, aftur sýni sem er í samræmi við kröfur og styrkt gæðaeftirlitssýni (samanburðarsýni sem eru ekki í samræmi við kröfur).

Við meginlegar aðferðir við hverja lotu af opinberum sýnum skal greina og mæla kvörðunarferil fyrir og eftir ofangreind sýni.

Ef unnt er skal meta réttleika (á grundvelli styrkra sýna) allra markgreiniefna í samanburðarsýnum sem eru ekki í samræmi við kröfur með gæðaeftirlitsskipurinum í samræmi við kafla 7.7 í ISO/IEC 17025:2017. Ef þetta útheimtir verulegan fjölda af réttleikaákvörðunum má fækka greiniefnunum í dæmigerðan fjölda greiniefna.

4. KAFLI

RÝMKUM Á FULLGILTU GILDISSVIÐI ÁÐUR FULLGILTRAR AÐFERÐAR

Stundum er nauðsynlegt að rýmka gildissvið áður ítarlega fullgiltrar aðferðar. Í þeim tilvikum ætti að rýmka gildissviðið á skilvirknan og greiningarlega áreiðanlegan hátt. Þessu er unnt að ná með því að framkvæma fullgildingu á færri sýnum (t.d. helmingnum af sýnunum) samanborið við heildarfullgildingu.

Engu að síður skulu tegund og fjöldi breytinga, sem skal fullgilda í einu einfölduðu fullgildingarkerfi (e. *reduced validation scheme*), ávallt byggjast á sérþekkingu og fyrri reynslu, t.d. kemur breyting á greiningaraðferð til með að útheimta heildarfullgildingu í öllum tilvikum.

Alla jafna skal, til að tryggja áframhaldandi gildi aðferðar, vakta nothæfi hennar samfelld og bera saman við fullgildingarbreyturnar sem fengust í upphafi. Helst er þetta viðvarandi eftirlit með nothæfi aðferðar hannað þannig að hægt sé að afla gagna sem vantar fyrir fullgerða fullgildingu með tímanum (t.d. með nokkrum gagnapunktum úr gæðaeftirlitssýnum í hverri greiningaröð).

4.1. Rýmikum á aðferðum að því er varðar styrkbil

Vegna breytinga á hámarksgildum leifa, hámarksgildum og viðmiðunarpunktum fyrir aðgerðir (RPA) getur reynst nauðsynlegt að aðlaga styrkbilið sem aðferðin fékk fullgildingu fyrir. Í slíku tilviki er ásætlanlegt að nota einfaldaða fullgildingarkerfi.

Útbúa ætti kvörðunarferla fyrir breytta styrkbilið samkvæmt fullgiltu aðferðinni. Greina ætti mismunandi lotur sem eru styrktar við mismunandi styrkleika (sbr. 2.2.1, 2.2.2). Réttleiki, endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu/samkvæmni innan stofu ættu að liggja innan styrkbils sem er viðunandi samanborið við upphaflega fullgiltu aðferðina. Endurreikna ætti greiningargetuna (CCβ) (fyrir skimunaraðferðir) og ákvörðunarmörkin fyrir staðfestingu (CCα) (fyrir staðfestingaraðferðir), ef við á.

4.2. Rýmkun á aðferðum að því er varðar viðbótarefni

Alla jafna er einungis mögulegt að rýmka aðferð til að hún nái yfir til viðbótarefnasambönd þegar um er að ræða greiniefni sem hafa svipaða byggingu og eiginleika og þau sem þegar falla undir greiningaraðferðina. Í slíku tilviki er ásætlanlegt að nota einfaldað fullgildingarkerfi. Að sama skapi er ekki heimilt að víkja frá aðferðarlýsingunni.

Útbúa ætti kvörðunarferla fyrir viðbótarefnin samkvæmt fullgiltu aðferðinni. Greina ætti mismunandi lotur efniviðar sem eru styrktar við mismunandi styrkleika (sbr. 2.2.1, 2.2.2). Réttleiki, endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu/samkvæmni innan stofu ættu að liggja innan styrkbils sem er sambærilegt við önnur greiniefni í upphaflega fullgiltu aðferðinni og í samræmi við kröfurnar sem eru fastsettar í 1.2.2. Reikna verður út greiningargetu (CCβ) (skimunaraðferðir) og ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CCα) (staðfestingaraðferðir) fyrir nýju greiniefnin.

4.3. Rýmkun á aðferðum að því er varðar efniviði/tegund

Þegar nýjum efniviðum eða nýrri tegund er bætt við greiningaraðferð sem þegar hefur verið fullgilt skal það ávallt ákveðið í hverju tilviki fyrir sig á grundvelli þekkingar og reynslu, sem fengist hefur fram að því, af aðferðinni og fortítraunum til að meta hugsanleg áhrif efniviða og truflanir. Alla jafna verður þetta einungis mögulegt fyrir efniviði sem sýna svipaða eiginleika og fyrir greiniefni sem skipta ekki mjög miklu máli (stöðugleiki, greinanleiki).

Útbúa ætti kvörðunarferla (staðall eða efniviður) samkvæmt fullgiltu aðferðinni. Greina ætti mismunandi lotur efniviðar sem eru styrktar við mismunandi styrkleika (sbr. 2.2.1, 2.2.2). Réttleiki, endurtekningarnákvæmni og samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu/samkvæmni innan stofu ættu að liggja innan styrkbils sem er viðunandi miðað við upphaflega fullgiltu aðferðina og í samræmi við kröfurnar sem eru fastsettar í 1.2.2. Með hliðsjón af fullgildingaraðferðinni gæti reynst nauðsynlegt að endurreikna greiningargetu (CCβ) (skimunaraðferðir) eða ákvörðunarmörk fyrir staðfestingu (CCα) (staðfestingaraðferðir).

Ef niðurstöðurnar liggja ekki innan viðunandi styrkbils, samanborið við gildin fyrir upprunalega efniviðinn, er heildarfullgilding til viðbótar nauðsynleg til að ákvarða nothæfisbreyturnar sem eru sértækar fyrir efniviðinn/tegundina.

Ef hámarksgildi leifa fyrir tiltekið efni eru önnur fyrir tiltekna efniviði verður að öllum líkindum erfitt að aðlaga gildissvið aðferðarinnar að viðbótarefniviðnum/-tegundinni og styrknum þar eð í þessu tilviki þarf að taka tillit til tveggja breytinga. Í slíkum tilvikum er mælt með heildarfullgildingu.

II. VIÐAUKI

SÝNATÖKUAFERÐIR OG MEÐHÖNDLUN OPINBERRA SÝNA

1. Stærð sýnis

Lágmarksstærð sýnis skal skilgreint í landsbundinni eftirlitsáætlun vegna efnaleifa. Lágmarksstærð sýnis skal nægja til að gera samþykktum rannsóknarstofum kleift að framkvæma greiningarferlin sem eru nauðsynleg til að ljúka skimunar- og staðfestingargreiningum. Þegar um er að ræða alifugla, lagareldisdýr, kanínur, alin veiðidýr, skriðdýr og skordýr samanstendur sýni af einu eða fleiri dýrum, með hliðsjón af kröfunum í greiningaraðferðinni. Þegar um er að ræða egg er stærð sýnis a.m.k. 12 egg eða fleiri, samkvæmt greiningaraðferðum sem notaðar eru. Ef greina þarf nokkra flokka efna í einu sýni með mismunandi greiningaraðferðum skal stærð sýnisins aukin til samræmis við það.

2. Skipting í undirsýni

Skipta skal hverju sýni í a.m.k. tvö jafngild undirsýni sem hvort um sig gerir það kleift að fara í gegnum allt greiningarferlið, nema það sé tæknilega ógerlegt eða ekki gerð krafa um slíkt samkvæmt landslöggjöf. Skiptingin getur farið fram á sýnatökustað eða á rannsóknarstofu.

3. Rekjanleiki

Hvert sýni skal tekið á þann hátt að ávallt sé unnt að rekja það til baka til upprunabús og framleiðslulotu dýranna eða til einstaks dýrs, ef við á. Einkum er hægt, þegar um er að ræða mjólk, að taka sýnin samkvæmt vali aðildarríkisins á öðrum af eftirfarandi stöðum:

1. á búinu úr safntanki,
2. í mjólkuriðnaðinum áður en mjólkinn er losuð.

4. Sýnisflát

Safna skal sýnunum í hentug flát til að viðhalda heilleika og rekjanleika sýnanna. Ílátin skulu einkum koma í veg fyrir útskiptingu, víxlmengun og niðurbrot. Ílátin skulu vera opinberlega innsigliuð.

5. Sýnatökuskýrsla

Semja skal skýrslu eftir hverja sýnatöku.

Eftirlitsmaðurinn safnar a.m.k. eftirfarandi gögnum í sýnatökuskýrsluna:

1. heimilisfang lögbærra yfirvalda,
2. nafn eftirlitsmanns eða auðkenniskóði,
3. opinbert kenninúmer sýnisins,
4. dagsetning sýnatökunnar,
5. nafn og heimilisfang eiganda eða aðila sem ber ábyrgð á dýrunum eða dýraafurðunum,
6. heiti og heimilisfang upprunabús dýrsins (ef sýnin eru tekin á búinu),
7. skráningarnúmer starfsstöðvar/númer sláturhúss,
8. auðkenning dýrs eða afurðar,
9. dýrategundir,
10. sýnaefnivíður,
11. ef við á, lyfjagjöf á síðustu fjórum vikum fyrir sýnatökuna (ef sýnin eru tekin á búí),
12. efni eða efnahópar til rannsóknar,
13. sérstakar athugasemdir.

Leggja skal fram afrit af skýrslunni á pappírformi eða rafrænt, allt eftir sýnatökuaðferðinni. Sýnatökuskýrslan og afrit af henni skulu fullgerð á þann hátt að ósvikni þeirra og lögmæti séu tryggð sem kann að útheimta að eftirlitsmaðurinn undirriti þessi skjöl. Ef um er að ræða sýnatöku á búi er heimilt að bjóða bóndanum eða fulltrúa hans að undirrita frumrit sýnatökuskýrslunnar.

Frumrit sýnatökuskýrslunnar verður eftir hjá lögbæru yfirvaldi sem verður að tryggja að enginn sem ekki hefur til þess heimild hafi aðgang að þessu frumriti skýrslunnar.

Ef nauðsyn krefur er heimilt að upplýsa bóndanum eða eiganda starfsstöðvarinnar um sýnatöku sem fer fram.

6. Sýnatökuskýrsla fyrir rannsóknarstofu

Sýnatökuskýrslan fyrir rannsóknarstofuna, sem lögbær yfirvöld tóku saman, skal vera í samræmi við kröfurnar sem settar eru fram í 7. kafla ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁾ og skal innihalda a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:

1. heimilisfang lögbærra yfirvalda eða tilnefndra aðila,
2. nafn eftirlitsmanns eða auðkenniskóði,
3. opinbert kenninúmer sýnisins,
4. dagsetning sýnatökunnar,
5. dýrategundir,
6. sýnaefniviður,
7. efni eða efnahópar til rannsóknar,
8. sérstakar athugasemdir.

Sýnatökuskýrslan fyrir rannsóknarstofuna skal fylgja sýninu þegar það er sent til rannsóknarstofunnar.

7. Flutningar og geymsla

Í eftirlitsáætlunum vegna efnaleifa skal tilgreina hentug geymslu- og flutningsskilyrði fyrir hverja samsetningu greiniefnis/efniviðar til að tryggja stöðugleika greiniefnisins og heilleika sýnisins. Flutningstímminn skal vera eins stuttur og unnt er og hitastig við flutning skal vera viðeigandi til að tryggja stöðugleika greiniefnisins.

Huga skal sérstaklega að flutningsskössum, hitastigi og afhendingartímum til rannsóknarstofunnar sem ber ábyrgðina.

Ef kröfurnar í eftirlitsáætluninni eru ekki uppfylltar skal rannsóknarstofan án tafar upplýsa lögbært yfirvald um það.

⁽¹⁾ ISO/IEC 17025:2017 Almennar kröfur varðandi hæfni prófunar- og kvörðunarstofa (Kafli 7.7).