



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXX—XXXX/ISO 17593:2021

临床实验室测试和体外医疗器械 口服抗凝 治疗自测体外监测系统的要求

Clinical laboratory testing and in vitro medical devices —
Requirements for in vitro monitoring systems for self-
testing of oral anticoagulant therapy

(ISO 17593:2021, IDT)

草案版次选择

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件等同采用ISO 17593:2021《临床实验室测试和体外医疗器械 口服抗凝治疗自测体外监测系统的要求》。

本文件代替YY/T 0690—2008/ISO 17593:2007《临床实验室测试和体外医疗器械 口服抗凝治疗自测体外监测系统的要求》，与YY/T 0690—2008/ISO 17593:2007相比，除编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 更新了第一版与更新的艺术信息，已经发展了几年；
- 条款8.4精密度验证—更严谨的研究设计；
- 条款8.6系统准确度—更新要求/性能标准；
- 条款8.5.8.2和8.5.8.3添加了更新的示例以反映标准的变化；
- 条款9非专业人员能力评估——增加了清晰度的修订能力标准，增加样本量；
- 附件C—原始附件C根据单一测量值进行了修订，并添加到主要文件中；
- 附件F—已删除的出版物部分。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC136）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

口服抗凝监测系统是测量新鲜、未经处理的人类血液标本凝血酶原时间。凝血酶原时间是血液凝结能力的指标。口服抗凝药治疗自测用体外诊断医疗设备主要用于心脏瓣膜置换术或患有房颤或深静脉血栓形成并接受维生素K拮抗剂口服抗凝治疗者使用(如.华法林)。患者血液中必须维持足够高浓度的抗凝药来减少凝血酶的形成,也要足够低以避免过多的出血。允许用户使用口服抗凝药监测系统监测口服抗凝药治疗和采取措施控制存在于血液中抗凝药水平。

本标准适用于非专业人员使用口服抗凝药监测系统。主要目的是确定一个非专业人员使用口服抗凝药监测系统得到可接受性能的要求,以及为制造商和其他感兴趣的组织对该系统符合本本标准而规定的程序。

基于当前技术水平口服抗凝药监测系统性能标准已确立,表明为患者提供重大利益[30]。本标准以术语“系统准确度”给出,通常在国际标准中使用的计量学术语(如正确度和测量不确定度)不被非专业人员熟悉。系统准确度受系统偏倚和随机因素(与测量不确定度意义相反)的影响,描述了由预期的非专业用户使用口服抗凝药监测系统时,单个体结果与正确的国际标准化比值(INR)之间的一致性程度。

在标准的制定中,假定用户能正确的选择和接受必要的培训,仪器能被正确维护并且操作和控制程序能按照制造商的使用说明进行。同样也假定制造商可预期和减少可预知因素误用的影响,包括合理预知的用户对推荐的维护、操作和控制程序的偏倚。

本文件阐述了使用口服抗凝药监测系统自我检测的所有特殊要求,包括制造商提供信息的详细内容。适用于所有体外诊断医疗设备的通用要求以及被其他标准涵盖的内容见参考文献(如IEC61010、ISO13485、ISO14971、ISO23640和ISO18113)。此外,本国法规也应适用。

临床实验室测试和体外医疗器械 口服抗凝治疗自测体外监测系统的要求

1 范围

本标准规定了维生素k拮抗剂治疗自身监测体外测量系统的具体要求，包括性能、质量保证和用户培训，以及预期用户在真实和模拟使用条件下进行性能验证和确认的程序。

本标准单独适用于由个人使用监测自身维生素k拮抗剂治疗并以INR报告结果的PT测量系统。

本标准适用于口服抗凝药体外监测系统的制造商及其对该系统性能评估负责的其他组织(如监管机构 and 合格性评估机构)。

本标准不

- 适用于体外测量系统由医生或医务人员对维生素k拮抗剂治疗中抗凝药量的评估；
- 适用于非维生素k拮抗剂口服抗凝治疗(如达比加群)；
- 提供影响系统性能所有可能因素的综合评价，或；
- 解决口服抗凝药治疗医学方面的问题。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

- ISO13485，医疗设备质量管理体系法规性要求
- ISO14971，医疗设备风险管理在医疗设备中的应用
- ISO15198，临床实验室医学-体外诊断医疗器械-制造商进行用户质量控制程序的验证
- ISO17511，体外诊断医疗器械-生物样品中量的测量-校准品和控制物质赋值的计量学溯源性
- ISO18113-1，临床实验室测试和体外诊断医疗系统-制造商提供的信息(标签)第1部分：术语、定义和通用要求
- ISO18113-4，临床实验室测试和体外诊断医疗系统-制造商提供的信息(标签)第4部分：自测用体外诊断试剂
- ISO18113-5，临床实验室测试和体外诊断医疗系统-制造商提供的信息(标签)第5部分：自测用体外诊断仪器
- ISO20916，体外诊断医疗器械-使用人体样本的临床性能研究-良好研究实践。
- ISO23640，体外诊断试剂稳定性的评价
- IEC60068-2-64，环境试验-第2部分：试验方法-试验Fh：振动、宽带(数制)随机和指南
- IEC606011-2，医用电气设备-第1-2部分：基本安全和基本性能的通用要求。附带标准：电磁干扰-要求和测试
- IEC61010-1，测量、控制和实验室用电气设备的安全要求。第1部分：通用要求
- IEC61010-2-101，测量、控制和实验室用电气设备的安全要求。第2-101部分：体外诊断(IVD)医疗设备专用要求
- IEC61000-4-2，电磁兼容性(EMC)-第4-2部分：试验和测量技术-静电放电抗扰度试验
- IEC61000-4-3，电磁兼容性(EMC)-第4-3部分：试验和测量技术-射频电磁场抗扰度试验
- IEC61326-1，测量、控制和实验室用电气设备-EMC要求-第1部分：通用要求

IEC61326-2-6, 测量、控制和实验室用电气设备-EMC要求-第2-6部分: 特殊要求-体外诊断(IVD)医疗设备

EN13532, 自测用体外诊断医疗器械的通用要求

世卫组织技术报告丛书(No.889, 1999)附录3-用于控制口服抗凝药治疗的凝血活酶和血浆指导术语和定义

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件

3.1 测量准确度

测量结果与被测量真值之间的一致程度

注: 对于口服抗凝药监测系统, 准确性是通过测量不同患者的血液(3.3)标本与可追溯到凝血活酶国际参考制剂(IRP)(3.12)的INR(3.11)值的一致程度来衡量的。

3.2 偏倚

测试结果的预期值与可接受参考值之间的差值

[ISO5725-1:1994,3.8已修改-注1已删除]

3.3 血液

人体的循环血管内的组织, 由悬浮的组分和流动的血浆组成。

注: 在本标准中, 该术语指未经处理的新鲜血液。

3.4 毛细管血样

穿刺连接小动脉和小静脉的微小血管后采集的血液(3.3)。

注: 通常通过刺破指尖获得, 毛细管血通常是在无添加剂的情况下收集的。

3.5 控制区间

使用指定质量控制获得的统计学上合理的可接受测量值。

3.6 控制物质

制造商提供的用于验证体外诊断(IVD)医疗器械性能特征的物质、材料或物品。

注: 用于抗凝监测的控制材料可能是反应性的或非反应性的。反应性的控制物质参与试剂 (3.28)组分的反应。非反应性的控制物质不参与试剂(3.28)组分的反应, 但可以通过其他方式提供控制功能, 例如反应的模拟(见物理控制(3.24))。

3.7 医疗服务提供者

已授权为患者提供医疗服务的个人

注: 本标准中, 医务人员是指为自测患者提供指导的个人, 如医生、护士、技师、技术专家或适当的助理。

3.8 一体化控制

一个测量系统中使用固有试剂(3.28)组分的质量控制, 制造商预期用于测量系统的性能验证

注: 一体化功能控制与患者测量同时进行, 包括反应组分和提供测量程序的功能检测。一体化功能控制结果应在显示测量值的预定测量区间内。

3.9 中间精密度条件

一组测量条件, 包括相同测量程序、相同地点, 但可能包括涉及变化的其他条件, 在一段时间内对相同或类似的对象进行重复测量。

3.10 中间精密度

在一组中间精密度条件[3.9]下测量得到的测量精密度。

注1：中间精密度概念的描述见ISO5725-3:1994[6]。

注2：中间精密度的定量量度取决于规定的条件。

注3：中间精密度提供了用户在典型使用情况下的变异指标。

[来源：ISO/IEC指南99:2007，2.23，已修改——删除了注1，添加了注1、注2和注3]

3.11 国际标准化比值 INR

已被标准化的凝血活酶的效力，在测量程序中使用，并相对于正常人群的平均值进行表示的患者的凝血酶原时间(3.26)测量结果。

注：关于INR使用参见Poller等人的论述[35]

3.12 国际参考制备物 IRP

由世界卫生组织保有的参考校准物。

注：建立国际标准化比值(INR)(3.11)系统时使用的源于英国的凝血活酶制备物，用于直接校准凝血活酶效力的IRP。

3.13 国际敏感指数 ISI

将患者的凝血酶原时间(3.26)测量结果转换为国际标准化比值(3.11)的因子。

注：关于ISI和INR(3.11)使用参见Poller等人的论述[34]

3.14 非专业人员

口服抗凝监测系统的使用者，不具备与抗凝监测相关的特定专业医学、科学或技术知识。

注：“非专业人员”还包括例如进行测试的人员的家庭成员。

3.15 液体质控物

模拟患者样本并监控样本测试过程的液体材料，应用于结果解释。

3.16 制造商选择的测量程序

经一个或多个一级或二级校准品校准且验证有效的测量程序(3.19)。

[来源：ISO17511:2020，3.43，已修改——删除了注1、注2和注3。]

3.17 制造商的标准测量程序

用于评估(或分配值给)最终用户端校准品的测量程序(3.19)。

注：一个标准测量程序可使用参考方法校准，或使用制造商的“工作”或“主要”校准品校准。

3.18 制造商的工作校准品

工作测量标准品

制造商实验室常规使用的标准品，用于校准或检查物质测量、测量仪器或参考物质。

注1：本标准品在制造商实验室常规使用，用于校准或检查物质测量、测量仪器或参考物质。

注2：适用于制造商在制备凝血酶原时间(PT)(3.26)试剂混合物期间使用的凝血活酶制备物。

注3：制造商工作标准品的赋值应具有计量学追溯性，可溯源至国际参考制备物(IRP)的赋值(3.12)。

[来源：ISO17511-1:2020，3.51，已修改 - 已添加条目1、2、3的注，已删除注1、2、3、4。]

3.19 测量程序

测量过程的详细描述，根据一个或多个测量原理和给定测量方法，基于测量模型，包括所有测量结果的计算过程。

[来源：ISO/IEC Guide99:2007，2.6，修改-注1、2、3已删除。]

3.20 测量再现性

测量再现性条件(3.31)下的再现性测量精密度(3.25)。

[来源：ISO/IEC Guide 99:2007, 2.25, 已修改—注1已删除。]

3.21 测量区间

在规定的条件下,使用给定的设备或规定了不确定度的测量系统,测量得到的一组同类型的定量值。

注1: 在一些领域中,该术语即“测量范围”或“测定范围”。

注2: 表示性能特征的检测结果区间由制造商进行验证。

[来源：ISO/IEC Guide 99:2007, 4.7, 已修改——删除了注2,并添加了新的注2。]

3.22 计量溯源性

通过一个完整的、具有规定不确定度的比较链,使测量结果或标准品的值与规定的参考文献(通常是国家或国际标准)相关联的特性。

3.23 口服抗凝药

用于治疗 and 预防血栓栓塞事件的维生素K拮抗剂(如华法林)和非维生素K拮抗剂(如直接口服抗凝药)。

3.24 物理控制

制造商用于验证仪器的性能的控制设备,不包括化学反应组分

注1: 物理控制系统可以是提供模拟反应的电子设备。

注2: 物理控制结果应在预定的限制范围内,以便认为测量系统正常工作。

3.25 精密度

在规定条件下对相同或类似对象进行重复测量,所获得的指示或定量测定值之间的一致性。

注1: 测量精密度通常用不精密度的数值来表示,如规定测量条件下的标准差方差或变异系数。

注2: “规定条件”可以是测量的重复性条件(3.29)、中间精密度条件(3.9)或再现性条件(3.31)(见ISO 5725-1:1994)。

注3: 测量精密度用于定义测量重复性(3.30)、中间精密度(3.10)和测量再现性(3.20)。

注4: 有时“测量精密度”被错误地用来表示测量准确度。

3.26 凝血酶原时间 PT

血液样本一旦暴露于凝血活酶或组织因子来源试剂(3.28)中凝固所需的时间。

3.27 凝血酶原时间测量系统

用于记录样本暴露于凝血活酶或组织因子来源试剂(3.28)中凝固所需时间的测量系统。

注: 该系统包括试剂(3.28)以及用于记录凝固时间的仪器。

3.28 试剂

体外诊断医疗器械的一部分,通过化学或电化学反应产生信号,从而检测样本中的测量值。

3.29 重复性条件

一组测量条件,包括相同的测量程序、相同的操作者、相同的测量系统、相同的操作条件和相同的地点,并且在短时间内对相同或相似对象进行重复测量。

注1: 重复性条件本质上是不变的条件,旨在表示导致测量结果可变性最小的条件。

注2: 就本标准而言,“实验室”应解释为“地点”。

[来源：ISO/IEC Guide 99:2007, 2.20, 已修改—删除了注1和注2,添加了新的注1和注2。]

3.30 重复性

一组重复性测量条件(3.29)下的测量精密度(3.25)

3.31 重现性条件

一组测量条件，包括不同的地点、操作者、测量系统，对相同或相似对象的重复测量。

[来源：ISO/IEC Guide 99:2007，2.24，已修改—注1和注2已删除。]

3.32 二级参考测量程序

经一个或多个一级校准品校准的测量程序(3.19)

注：凝血酶原时间(3.26)的测量程序(3.19)有时被称为“二级标准程序”。

3.33 系统准确度

由一个测量系统得到的一组代表性测量结果与其各自参考值的一致性

注1：系统准确度指“测量精度”(3.1)适用于一组测量结果时，包括随机误差部分和常见系统误差或偏倚(3.2)部分。

注2：参考值由可追溯至更高级别参考测量程序的测量程序(3.19)决定。

注3：系统准确度可以表示为所评估系统的结果与其参考值之间的95%差异的区间。该区间还包括为参考值赋值的测量程序(3.19)的测量不确定度。

3.34 正确度

由大量测量结果得到的平均数与可接受参考值间的一致性。

注：正确度的测量通常用偏倚(3.2)表示。

3.35 型式试验

对特定设计制造的一个或多个设备(或设备部件)样本进行测试，以证明设计和结构符合适用标准的一项或多项要求

注：型式试验不需要统计抽样。

[来源：IEC 61326-1:2012，已修改—添加注1]

3.36 用户依从性

测量系统的用户遵守测量程序(3.19)且在测量程序的定义规范内操作的能力和意愿

3.37 确认

通过提供客观证据对特定的预期用途或应用要求已得到满足的认定

注1：术语“已确认”用于指定相应的状态。

注2：用来确认的使用条件可以是真实的，也可以是模拟的。

注3：在设计和开发中，确认考虑是否符合用户需求的项目检查过程。

注4：确认通常在开发的最后阶段、在规定的操作条件下进行，但也可能在开发的早期阶段进行。

注5：如果有不同的预期用途，可以进行多次确认。

[来源：ISO 9000:2005，3.8.13，修改——删除了注1，增加了注3、4和5。]

3.38 静脉血液样本

直接穿刺静脉收集到的血液，通常使用注射器和注射针，或其他采集设备。

注：静脉血液的采集可以不含添加剂，例如抗凝剂或防腐剂，此时该样本不稳定；静脉血液也可以使用含添加剂或防腐剂的容器进行采集，以稳定特定成分。

3.39 验证

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定

注1：术语“已验证”用于指定相应的状态。

注2：设计验证是指应用测试和评价来评估设计是否符合规定要求。

[来源：ISO 9000:2005，3.8.12，已修改——删除了注1和注2，并添加了新的注2。]

3.40 血液中红细胞的体积分数

血液(3.3)样本中细胞的比例

注1: 以分数表示, 但通常以国际单位制的百分比(约定的)表示。

注2: 有时被称为“红细胞压积”, 以最初用于估计血液(3.3)中红细胞体积分数的仪器命名。

4 设计与开发

4.1 通用要求

具体要求应符合ISO13485。

口服抗凝药监测系统性能评价的具体要求应符合EN13532

4.2 测量区间

系统的测量区间应至少为1.0 ~ 6.0INR。

4.3 安全

具体要求应符合IEC61010-1和IEC61010-2-101。

4.4 风险管理

4.4.1 风险的识别

制造商应根据以下因素的认知确定潜在风险, 包括但不限于以下内容:

- a) 产品的预期用途;
- b) 用户的技能和局限性;
- c) 防治非故意的改变设置(如报告单位);
- d) 对推荐的操作和控制程序可能的偏离;
- e) 干扰物质的影响。

注: 潜在干扰物质的评价导则参见CLSI文件EP07[21]。

4.4.2 风险评估

具体要求应符合ISO14971。

在进行风险评估时, 制造商应考虑以下内容:

伤害的严重程度(例如, 对患者的潜在伤害)

错误发生的可能性(例如, 样品体积不足或试剂单元放置错误)

系统未能检测到错误的概率(如内部仪器传感器有缺陷)。

注1: 本国际标准未详细说明风险可接受性的等级。

注2: 识别“成套使用装置”潜在危害的的指南参见文件CLSI EP18-A2[23]。

注3: 关于ISO14971的应用, 请参见ISOTS24971。风险管理包括风险分析, 风险评估、风险降低和风险控制。

4.5 人机工程学和人为因素

口服抗凝药物监测系统的设计应考虑相关的人体工程学和人为因素, 包括但不限于以下内容:

- a) 用户方面: 选择、培训、依存性;
- b) 用户方面: 温度、湿度;
- c) 系统属性: 抗震性、试剂的稳定性;
- d) 用户界面: 易操作; 易维护, 防止在使用环境中可能遇到的典型的“磨损”; 报告结果的可读性; 故障情况和错误信息; 明确的用户消息(例如“低电池”或“低结果”), 而不仅仅是“低”; 用户对正确的系统功能的确认; 用户对过期的试剂、校准器、控制器等的确认。

4.6 质量保证和风险控制

4.6.1 概述

口服抗凝监测系统的质量保证由多个要素组成。应符合附录D质量保证可变要素的描述。制造商应提供特定设备的风险控制措施,作为风险管理方案的要求。具体要求应符合ISO14971的规定。风险控制措施,包括任何限制,适当的描述使用说明和培训计划。风险控制措施应描述用户和医务人员的教育和培训(见第7章),也包括以下要素。

4.6.2 测量验证

测量系统应对口服抗凝监测系统报告的每项测量结果进行验证。
测量系统进行的内部验证的种类和范围应由风险分析的结果来确定。

4.6.3 系统性能的控制

制造商应提供一个控制程序和控制物质的使用说明。
控制程序应经过验证。具体要求应符合ISO15198。
质控物质应包括一个液体控制、一个集成控制、一个物理控制或一个控制组合。
制造商应提供何时使用控制的说明以及当控制结果不在使用说明规定的范围内时应采取的措施。

4.6.4 自测性能的验证

制造商应为用户推荐一个验证自测结果可接受性的测量程序。
验证应基于用户和医务人员在规定时间内所获得结果之间的比较。推荐的时间间隔为6个月或更短。对于新的自测者而言,有必要通过频繁的时间间隔验证其技术,比如每月1次。

4.7 计量溯源性

制造商校准口服抗凝药监测仪程序的具体要求应符合GB/T21415/ISO17511。
制造商选择的和/或常设测量程序的测量结果,可溯源至WHO凝血活酶IRP的手工倾斜试管法测量程序[15]。

注1: WHO倾斜试管的测量程序使用新鲜的,枸橼酸盐抗凝血浆,但是自测仪使用新鲜的,未经处理的全血。仪器的校准包括源于同一患者的新鲜抗凝血浆和全血的平行测试。因此,校准物为全血。

如果制造商常设的测量程序使用全血,则程序的校准应对照WHOIRP和倾斜试管方法使用血浆和全血平行测量。终端用户常规测量程序的校准应使用全血。

如果制造商常设测量程序使用血浆,则程序的校准应对照WHOIRP和倾斜试管方法使用血浆进行校准。终端用户常规测量程序的校准应使用血浆和全血平行测量(例如使用同一批号的试剂)。

为使合成标准测量不确定度最小化,在实际应用中溯源链的步骤应尽量减少。

注2: 附录B图表B.1为一个典型的工厂校准口服抗凝药监测系统溯源链的一个举例。一个完整溯源链的说明源于ISO17511:2020。该实例不预期代表一个适用溯源链的唯一可能性。

为监测、评估和控制漂移及其变异,校准程序的每一步应执行控制测量。

注3: 操作能力的指标可用于定义和检测不可接受的漂移[31]。

在预定区间内,依照制造商选择的测量程序,对制造商常设测量程序校准进行验证。ISO15193和ISO15194可作为指南。

制造商的工作校准物可以是有代表性的毛细管或静脉血样盘,应覆盖整个测量区间以保证参考测量程序中校准物的可替代性。制造商应详细说明方法和使用新鲜样本的时限。

5 制造商提供的信息

5.1 通用要求

制造商提供给用户的信息应简明、清晰,应使用非专业人员易量的简单术语。信息内容应进行适当的得织且易读。

这些信息应组织良好,易于阅读。

适当时用图解和符置。所用符号应符合国际标准[如ISO15223-1]。当使用不符合国际标准的符号时,符号应在其正文中注明。

在分销国口服抗凝药监测系统应使用本国语言,他语言为可选语言。

使用说明的内容应使不具有科学或技术背景的人员易懂。使用说明应包括修订版本号或出版的年和月。

- a) 除符合 ISO18113-5 规定的要求外,口服抗凝监测仪器还应通过标签标识,包括以下制造商名称和制造商地址;
- b) 唯一设备标识符(UDI);
 - 1) 如果 IVD 仪器遵循唯一标识规则,标签应包括唯一设备标识,包括 UDI 载体(AIDC 格式)和人类可读解释(HRI)

注1: UDI的内容、格式和大小由所选的UDI发行机构确定。

- 2) 当 UDI 载体以外的 AIDC 运营商是产品标签的一部分时,UDI 载体应易于识别。

注2: HRI文本与已经放在标签上的文本不同,是对UDI载体中编码的数据字符的清晰解释。

- 3) UDI 应包括 UDI-DI(设备标识符)和 UDI-PI 标识符(生产标识符)。
- 4) 对于 IVD 仪器,UDI-PI 应至少包括序列号,除非仪器是由批代码管理的,在这种情况下,应包括批代码。

注3: 如果标签上也有生产日期,除非有具体规定要求,否则不需要包含在UDI-PI中。

- 5) 如果在标签上有限制 AIDC 和 HRI 同时使用的重大限制条件时,通常首选 AIDC 格式,除非 HRI 更适合用户的环境。
- 6) UDI 载体在 IVD 试剂的正常使用、存储条件和整个预期寿命期间都应该是可读的。质量控制标准请参见 ISO/IEC15415。
- 7) UDI 载体的放置应采用能在正常操作或存储期间均可访问 AIDC 的方法
- 8) UDI 可以放在一个单独标签上,以便与其他必需信息区分。
- 9) 一个由的多个部件组装成的单一 IVD 仪器成品,可能只在一个部件上有 UDI 载体。
- 10) 应符合地方、国家或区域法规。

- c) 用户参考手册或使用说明。

在适当的情况下和规定允许的情况下,标签上的信息应采用符号的形式。符号使用应符合通用法规和国际标准。应在口服抗凝监测仪提供的信息中描述所有符号。

- d) 注明拟与该设备一起使用的液体质量控制装置的信息。
- e) 程序的局限性(例如,干扰、样本量过多或过少对 INR 结果的影响等)。
- f) 测试所需的样品量(例如,8 μ L)。
- g) 测试试剂盒中包括或不包括的所有材料。

5.2 口服抗凝药监测系统的使用说明

监测系统应符合ISO18113-5中的规定。同时,还应包括以下信息:

- a) 适合使用的地方,制造商的商号或注册商标和地址,经销商的名称和地址,如果使用的话如何获得帮助;
- b) 制造商的标准操作流程(比较方法)和/或制造商指定的评估性能特性的参考材料;
- c) 制造商用于校准的标本类型(如血液或血浆);
- d) 在使用该系统时应遵循的测量程序,包括:
 - 1) 测量仪器的准备、测量(包括样品的体积和推荐的样品外观)和维护仪器的步骤顺序;
 - 2) 调整(如一组数字,条码,芯片代码的使用),测量和验证的次序和他们之间允许的时间间隔;
 - 3) 仪器测量 INR 值的报告单位;
 - 4) 当仪器发生错误信息,非预期结果或结果不在指定的测量区间内时的处理建议。
- e) 系统可能被使用的环境条件(如温度和相对湿度);

- f) 对仪器清洗程序的说明；
- g) 当仪器被下一个新用户使用时，消毒程序和复位功能或程序的描述，以确保来自前一个用户的结果被删除；
- h) 防止系统损害所采取的预防措施(如适用，如静电的释放、磁场、热度、湿度、振动和其他客观的影响或其他环境条件)(见 IEC61010-2-101:2015 第 5 章)；
- i) 标签和使用说明中所用任何符号的描述和解释；
- j) 用户根据结果的一个结论采取措施的指导，包括：
 - 1) 由医务人员提供指导的参考，警告用户，未经咨询医务人员的意见，不能仅根据检测结果而违背他们的指导；
 - 2) 用户认为结果可疑时的处理建议；
 - 3) 当结果不在规定的测量区间时，监测系统警示用户的方法(如错误信息，故障提示)；
 使用说明应声明验证提示无效结果时采取的措施。

5.3 试剂和控制物质的标志

试剂和控制物质应通过标志或标签被识别。

具体要求应符合 ISO18113-4。

另外，标签或标志应包括下列内容：

- 需参考的使用说明；
- 唯一设备标识符(UDI)
- 指定与试剂配套使用的仪器。

标签内容应包括警告声明。

—试剂与适用的口服抗凝药监测仪一起使用来保证测量结果的可靠性

—试剂使用后的安全处理。

在分销国家试剂和控制物质应使用本国语言，其他语言为可选语言。

5.4 试剂和控制物质的使用说明

使用说明应规定试剂和控制物质与口服抗凝药监测系统配套使用。

具体要求应符合 ISO18113-4。

另外，使用说明应包括下列信息：

- a) 说明如何获得制造商和/或分销商的帮助；
- b) 与试剂和控制配套使用的指定仪器；
- c) 试剂的 ISI；
- d) 贮存条件(如温度，湿度，光线)；
- e) 关于需要盖紧(试剂)初包装容器盖子以避免试剂条或传感器暴露于空气中的警告声明；
- f) 测量区间，注明报告 INR 结果的上限和下限；
- g) 评价系统性能特征的测量程序，应有测量结果可溯源至一个参考测量程序或更高级别参考物质的计量学溯源性声明；
- h) 测量程序包括：
 - 1) 准备试剂和运行测量的步骤的次序；
 - 2) 适用时，各步骤之间的时间间隔；

当仪器或系统为同一制造商时，仪器或系统的使用说明中应包括关于试剂和/或控制物质的信息要求，如果该信息发生改变，试剂使用说明中信息也应做相应的改变。

6 安全性和可靠性测试

6.1 通用要求

6.1.1 方案

安全测试将通过制造商制定的方案进行。方案应至少规定实验设计包括仪器数量、试剂单元、每台仪器的重复测量数、数据分析程序和可接受标准。安全测试结果应出具报告。

规定的测试要求是最低要求。

对性能测试，测试方案应包括为实验设计的统计学原理。

注1：6.2~6.8所述为型式试验。

注2：6.9~6.12所述为性能试验。

6.1.2 仪器和试剂

试验选择的仪器和试剂应为常规产品单元的代表。

型式试验：每次试验至少使用3台仪器。

性能试验：每次试验至少使用10台仪器。

6.1.3 可接受标准

6.10~6.13性能试验中偏倚和重复性的可接受标准源于8.6.1中系统准确度标准。可接受标准的原则应在方案中注明。

口服抗凝监测系统应通过每个试验方案中的验收标准，或该系统应显示为无功能，不得显示数字INR结果。

不符合可接受标准的应进行实验。

6.2 防电击

应符合IEC61010-1:2010第6章规定的要求。

6.3 防机械损害

应符合IEC61010-1:2010第7章规定的要求。

6.4 电磁兼容性

应符合IEC61326-1、61326-2-6和IEC60601-1-2中规定的要求。

此外，如果监控系统可以连接到其他设备，如计算机或手机，则也应进行EMC测试；除非监控系统在连接时不能进行测试。

6.5 耐热性

应符合IEC61010-1:2010第10章规定的要求。

6.6 耐潮湿和液体

应符合IEC61010-1:2010中11.1, 11.2, 11.3规定的要求。

6.7 防止气体的释放、爆炸和炸裂

应符合IEC61010-1:2010中13.1和13.2.2规定的要求。

6.8 仪器组件

应符合IEC61010-1:2010中14.1, 14.4, 14.5和14.6规定的要求。

6.9 性能测试

在每次耐机械冲击、振动和碰撞前后(参见6.10)以及防止仪器暴露于温、湿度水平(参见6.11和6.12)都应进行性能测试。系统偏倚和重复性将影响其定标的失败与否。

在每一次性能测试前，口服抗凝药监测仪应平衡至 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。应使用制造商推荐的控制物质或可替代物进行性能测试。可能难于区分样品和试剂部分的变化与仪器部分引起的变化，这一点在试验设计和制定可接受标准时应予以考虑。

一个检测条(模拟反应后的试剂条)或其他适用的控制物质验证系统性能未受影响。

注：电子控制系统结果可以与血样结果报告不同的单位(如mV)，该情况下，可以使用仪器报告值得平均值和重复性。测试样本的测量顺序应在方案中详细规定。

- a) 偏倚：在每一次实验前后都应计算 INR 的平均值和重复性 SD 以及 95% 的双侧置信区间，并将结果与验收标准进行比较。
- b) 重复性：计算试验后的可重复性标准差与试验前的可重复性标准差的比值，以及该比值的 95% 双侧置信区间。两个标准差之比的置信区间是遵循 F 分布的方差之比。查看是否已确定比值的可接受标准，若未确定则通过标准偏差的可接受性确定比值的可接受性。例如，可重复性的变异系数(%CV)的接受标准为 5%，而试验前后的%CV 分别为 1% 和 2%，则%CV 翻倍仍然可以接受。

6.10 耐机械冲击

6.10.1 振动试验方案

按照6.9进行性能试验。

按照IEC60068-2-64：2008中8.3进行振动试验。

振动试验结束后，重复性能试验。

应符合IEC60068-2-64：2008中8.3规定的要求。

6.10.2 跌落试验方案

为了验证防跌落损害，应按6.9规定进行基线性能测试。

按照IEC610101：2010中8.3进行跌落试验。

跌落试验完成后重复性能试验。

应符合IEC61010-1：2010中8.2规定的要求。

6.11 暴露温度限制

6.11.1 高温试验方案

按照6.9规定进行性能试验。

仪器放在能够监控内部温度的环境箱内。环境温度升高至 $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，并将仪器放置8小时后，取出环境箱中仪器，当温度冷却至 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 时，重复性能试验。

对于试剂作为仪器完整组成部分不能与设备分开的测试系统，制造商应规定暴露高温试验条件的限值。

6.11.2 低温试验方案

按照6.9规定进行性能试验。

仪器放在能够监控内部温度的环境箱内。环境温度降低至 $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，将仪器放置8小时后，切断电源。为避免箱外潮湿空气在冷却的仪器表面凝集，当环境温度达到至 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 时，取出环境箱中仪器，重复性能试验。

对于试剂作为仪器完整组成部分不能与设备分开的测试系统，制造商应规定暴露低温试验条件的限值。

6.12 暴露湿度试验方案

按照6.9规定进行基线性能试验。

将仪器放在能够控制温度和湿度的环境箱中。控制环境箱相对湿度为 $90\% \pm 3\%$ ，温度稳定为 $32^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ，将仪器放置48小时后从环境箱中取出，在相对湿度 $<60\%$ 、温度为 $23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 的环境中放置15min。

评估吸湿率的程度和影响是本试验的目的。系统在腔室中吸收的任何水分都被有意地保留下来。温度应该在15min延迟期间接近环境，但不需要完全平衡。重复性能测试。

6.13 试剂贮存和使用试验

应详细说明和验证试剂和控制物质的贮存、使用和运输条件。试剂盒控制物质的稳定性通过有效期来验证，具体要求应符合ISO23640中的规定。

7 培训和教育程序

7.1 医务人员培训

制造商应设计和确认对医务人员的一个培训计划。培训计划应包括培训医务人员正确使用系统、选择患者和培训患者。医务人员培训程序应包括推荐选择患者的标准和预期能成功使用系统的用户特征的描述。

预测性用户特征应包括：

- 具有理解口服抗凝药治疗概念及其风险的能力；
- 进行口服抗凝药自测和主动参与医务人员治疗调整中的记录和信息互换活动的意愿；
- 足够的动手能力和视觉敏感度；
- 患者依从性。

如果患者不符合上述标准，培训计划应建议符合上述标准并经过培训的亲属或第三者进行测量。

7.2 患者和其他用户的教育

制造商应为患者和仪器的其他用户确立并提供一个培训计划，计划包括下列要素：

- 关于血液凝集和抗凝药治疗的基本信息；
- INR结果的解释；
- 特殊个体患者治疗区间的解释；
- 对皮肤穿刺和自测方面的培训；
- 用户和医务人员在口服抗凝药自测中的任务；
- 患者和医务人员记录的保留；
- 控制程序和系统自检的描述；
- 错误代码说明及处理措施；
- 强调对控制结果的正确解释；
- 控制结果不在靶值范围内时采取必要的措施；
- 患者和医务人员之间的沟通方案；
- 结果不在个体治疗范围内时采取的必要时措施；
- 遇到其他疾病、紧急事件或意外事故时采取的必要时措施。

培训计划应提供充分的关于口服抗凝药治疗基本概念的技术知识，并应传授执行自测和控制程序的操作技能。

完成培训计划后，应进行用户正确运行自测系统能力的评价。

评价包括技术熟练程度的实践测试和/或理解的一个书面测试。

注1：可建议对用户依从性和持续完成能力进行周期性再评估。

制造商应提供一个用户成功完成培训计划的方法文件。

注2：培训内容由制造商或专业医务人员编写。

7.3 患者是否遵循制造商和医生指导的评估

制造商应在面向医务人员的使用说明中,针对适用的情况,建议适当的程序,以监测和评估用户是否遵循制造商和医生的指导。

8 系统性能验证

8.1 概述

系统性能验证研究将作为制造商设计控制系统管理的一部分,用来证明口服抗凝监测系统符合规定的正确度,精密度和系统准确度要求。

具体要求应符合ISO13485。

注:通常,这些研究不包括设备的普通用户,因为这在第9条中已经涵盖。

8.2 测量不确定度的来源

设计验证方案时应考虑并确定影响INR结果准确度(精密度和正确度)和测量不确定度来源的因素。

这些因素包括生物个体个体内的变化、校准物赋值的测量不确定度(较高级别参考物质的缺乏和WHO参考测量程序的局限性),敏感性差异因素,试剂不同批次之间的差异,试剂的不稳定性和测量的不精确性。

注1:考虑到干扰物质和单独凝血因子缺乏影响的特异性,在系统性能验证试验中没有说明。

注2:指定的参考测量程序,WHO的倾斜试管方法,运行困难,较高的依赖于用户的技能,并且只在INR值1.0~4.5之间有效,建立真正的校准物质还没有成功。参考测量程序和校准物对提高INR测量的测量不确定度有重要意义。

8.3 系统性能验证实验

系统性能验证试验根据给定的方案进行。方案中至少应规定试验的详细资料、数据分析程序和可接受的标准。统计学设计包括仪器数量、试剂单元、样本重复次数和可接受标准,应在方案中明确。性能验证试验的结果应出具书面报告。

评价所选系统的所有组成,包括仪器、试剂和附件,在销售产品中应具有代表性。

口服抗凝药监测系统在验证试验前应按照制造商的说明进行调整(如使用编码,芯片),重复测量时不应调整,除非制造商说明中规定在每次测量前应调整。

每一次验证试验前应运行制造商推荐的控制程序。

设计验证系统性能的实验方案应考虑INR测量的特殊性、自测系统特有的特征和样本的稳定性。

在8.4和8.5中详细规定了每次验证试验的适合样本。当证明替代样本等同于新鲜的毛细血管血样时,可用于评价特定的变量(如仪器间精密度)。

注1:尽管仪器的预期用户是采用维生素K拮抗剂治疗的个体,但方案要求在测量区间内验证可接受性准确度(正确度和精密度)时用样本包括由一组未采用维生素K拮抗剂治疗的个体,包括低于治疗区间样本。

注2:经培训的操作者可以进行系统性能验证试验,非专业人员进行系统性能试验的描述见第9章。

8.4 测量精密度验证

8.4.1 概述

自测用抗凝药监测系统的测量精密度应在真实或模拟使用条件下验证。

测量重复性和中间精密度验证应对照8.6.1系统准确度标准来完成。可接受标准应在方案中明确。

多个因素评价时方差分析是首选统计学方法,仪器数量的选择、试剂批号和精密度测试重复次数应基于方差分析结果得到的变异来源。

注1:关于一个测量方法精密度评价的基本原则,参考ISO5725-1[3]。重复性和重现性以及中间精密度的定义和概念的描述见ISO5725-1[3]、ISO5725-2[5]、ISO、ISO5725-3[6]和CLSI EP05[20]。

因精密度验证要求偏离常规的测量程序，如对一个或多个样品进行重复测量，对照有效的标准进行数据检查来发现样本不稳定性的影响。

注2：由于样本的不稳定性，INR测量重现性验证在不同时间，多批次，多个分析之间进行，仅限于重现性验证。准确度验证(见8.5)的描述应包括由改变引起的不确定度。

注3：替代样品(如控制样本)和可选的验证方法对于确定特定变异性的来源是必要的。该评价是设计验证的一个基本组成部分，但设计研究方案具有仪器特异性时，不在本标准范围内。系统性能可能因口服抗凝治疗的患者疾病状态而有所不同(例如，慢性疾病或急性疾病)。研究人群应反映预期使用的人群，即在抗凝治疗下病情稳定的人群。

8.4.2 测量重复性验证

8.4.2.1 概述

使用两份相同的毛细管血进行测量重复性评价。为了达到重复性条件，两份样本的采取和测量应在短时间内进行。方案中应明确试验设计的基本原理。

注：参照ISO5725-2[5]测量程序的重复性测定指南。

8.4.2.2 样本

重复性的验证试验应通过至少30个接受维生素K拮抗剂治疗患者和15个未接受维生素K拮抗剂治疗个体的新鲜毛细管血进行。患者的选择应能使INR值覆盖系统的测量区间，在表1中规定的每个区间内至少有15个患者。

每位患者应通过皮肤穿刺采集两份血样(如不同的指尖)。

口服抗凝药监测系统测定每份样本的INR值。

血液中的红细胞体积分数(红细胞压积)应在制造商要求的间隔内。

表1 测量重复性验证的 INR 区间

| 区间 | INR值 |
|-------|-------------|
| 未接受治疗 | < 2.0 |
| 低治疗量 | 2.0 ~ 3.0 |
| 高治疗量 | > 3.0 ~ 4.5 |
| 超治疗量 | > 4.5 |

可以使用经过适当验证的替代样本材料来代替实际人体样本，但替代样本不能超过治疗范围样本的20%及超过治疗范围样本的75%。

注：如果制造商声明的测量区间在4.5以下，则无需测试超出治疗范围的样本。

8.4.2.3 仪器和试剂

测量重复性验证使用一台或多台仪器和一个或多个批号的试剂。当使用超过一台仪器或一个批号试剂时，试验设计应允许单独使用一台仪器和/或一个批号试剂进行重复性分析(如方差分析程序)。

8.4.3 中间测量精密度验证

8.4.3.1 概述

中间测量精密度验证应在正常使用条件下进行(如：同一用户在不同天使用同一台仪器)。

制造商应利用方差分析来确定包括中间精密度测试在内的测量不确定度的重要来源。在方案中应明确试验设计原理。制造商方案至少应包括批间，仪器之间，日间引起的不确定度因素。

中间测量精密度验证应覆盖仪器测量区间。

注：参照ISO5725-3中间测量精密度的测定指南。

8.4.3.1.1 样本

中间精密度验证应使用液体控制材料或稳定的替代样品在低剂量治疗区间(INR20 ~ 3.0), 高剂量治疗区间(INR3.1 ~ 4.5), 和处于仪器测量区间上限的高值。中间测量精密度验证应覆盖仪器测量区间。

按照制造商的使用说明准备样本。控制样本的稳定期应超过评价期, 稳定期内应有效。

8.4.3.1.2 仪器和试剂

口服抗凝药监测系统中间测量精密度验证至少应选择3~5台仪器。

如果能够证明中间精密度(包括重复性)不依赖于试剂批号的数据有效, 验证试验可以使用同一批号试剂。否则应使用多个批号的试剂, 并且试验设计应包括批与批之间变异。使用的批次应证明是合理的(最小等于3)。

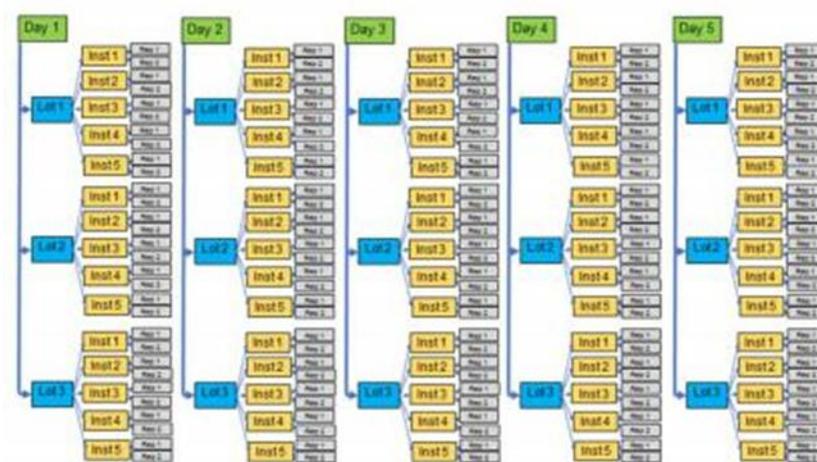
至少取10个小瓶或包装单元试剂, 验证方案应确保从不同变量(如批号仪器)获得的数据不被混淆。

8.4.3.2 验证程序

中间精密度验证设计应至少要求同一仪器对同一样本每天测量2次持续5天。由于与8.4.2节中重复性试验中所使用的样本类型不同, 每天进行2次测量可以评估液体对照材料的重复性。

研究设计示例(使用一个样本)如图1所示。

图1 中间精密度研究设计



再者, 可以通过差值的分析评估批与批之间的不精确度, 例如至少三个批号, 一台仪器, 和一名操作员。

8.4.4 数据分析

8.4.4.1 数据的有效性 (异常值验证)

在分析前应评价数据, 验证错误的和明显不稳定的样本结果。明显的错误(如抄写错误, 样本量不足等)应予以记录并修正。不可以无条件的剔除数据(如仅因为统计学原因)。

样本的不稳定性, 可以通过每个样本重复测定结果的统计学分析来确定, 结果用漂移表示。应符合下列要求:

- a) 重复性数据, 计算所有数据的重复性极差。如果精密度与 INR 有关, 重复性极差应依赖于 INR 重复测试之间的较大差异, 可以认为是较大的 INR 值。限值的基本原理基于范围的统计学分布, 同时也依赖于系统的精密度。按照下列步骤计算限值:
 - 1) 计算每个样本重复测量之间的差值。
 - 2) 计算每个样本结果的平均值。
 - 3) 通过差值的分析或系统规定得到单个样本内精密度的评估。精密度通常随着 INR 的增大而降低, 用变异系数(CV)表示。

- 4) 每个患者样本结果的均值乘以 CV, 然后乘以 42 所得值为该患者重复性极差。
- 5) 例如, 假设一位患者两次的结果为 2.4 和 2.6, 平均值为 2.5。如果单个患者内精密度评估使用的 CV 为 5%, 那么重复性极差为 $2.5 \times 0.05 \times 4.2$ 或 0.525。因实际差值为 0.2, 结果可以接受。如果两次结果是 2.2 和 2.8, 平均值依然为 2.5 但该差值已超出重复性极差。该人的所有数据都将被剔除, 请参阅下面有关数据排除的项目符号。应删除不超过 2 人的数据 (< 3.5%)。

注1: 因为样本的不稳定性或漂移 (参考文献[30]), 两次的差值超出重复性极差 的概率为 99.7%时, 为无效数据。

- 6) 所有结果都是数据集的一部分, 应报告。无论是否剔除这些结果, 都应进行中间精密度估计。
 - b) 中间精密度, 使用所有数据计算数据剔除限。该限值基于 10 个样本的测试以及为检测超限的高值和低值而设计, 按照下列步骤计算剔除限:
 - 1) 例如, 计算每个样本 10 次结果的平均值和标准差(SD);
 - 2) 找出 10 次测试结果的最大值和最小值;
 - 3) 按照下列统计公式计算: (最大值-平均值)/SD 和(平均值-最小值)/SD;
 - 4) 取两个计算结果的较大值, 该值代表了可疑点;
 - 5) 如果第 4 步的结果大于 2.48, 那么该可疑值就超过了数据的剔除限。

数据超出剔除限的概率为99%, 出现极端值不是因为系统的基本不精密性, 他们应被认为是超限值, 是在正常使用时非预期条件下发生极端性能的代表实例(参考文献[32])。

注2: 超限值的鉴别原则见ISO5725-2:2019(参考文献[5])和CLSI文件EP05-A3(参考文献[20])。

按下列要求进行数据剔除:

- 检测数据中统计学超限值不应被剔除, 应进行数据分析, 并报告所有结果;
- 重复性, 超出重复测量结果之间的可接受差值表明样本的不稳定性, 两次测量均认为是无效结果, 但是, 应进行数据分析, 并报告所有结果;
- 中间精密度, 超出可接受限值的趋势表明样本的不稳定性。但是, 应进行数据分析, 并报告所有结果;
- 测试期间出现程序错误或者仪器发生故障: 应查明原因, 报告中应注明调查分析及其结论;
- 如果查明原因, 则受影响样本的结果将被认为无效, 并且不用于计算;
- 可以用新的测量结果代替由已知原因(如已确定的分析误差)而舍弃的数据;
- 如果不能查明原因, 应进行数据分析, 并报告所有的结果。

8.4.4.2 重复性分析

在精密度研究中, 对4个INR间隔中的每一个进行新鲜末梢血样本的重复性评估: 间隔1(非治疗), 间隔2(低治疗), 间隔3(高治疗)和间隔4(超出有效范围治疗)。中间度研究中受试者的选择应使INR值跨越测量间隔, 4个间隔中每个间隔至少有15名受试者。每个受试者使用两个单独的指尖 $X_{i, 1}$ 和 $X_{i, 2}$ 进行两次测量; 应使用两个测量值($X_{i, 1}$ 和 $X_{i, 2}$)计算每个人的平均值(Average $_i$)和标准差(SD $_i$)($i=1, 60$)。在平面(X, Y)上呈现研究中所有受试者的Average $_i$ 和SD $_i$, 其中X轴是受试者的平均值(Average $_i$), Y轴是受试者的标准差(SD $_i$)。根据 i 确定间隔1(受试者为N1)、间隔2(受试者为N2)、间隔3(受试者为N3)和间隔4(受试者为N4)的平均受试者数来分析数据[N1+N2+N3+N4=60]。

采用新鲜末梢血液样本根据以下方式评估四个间隔中每一个的重复性。

考虑间隔1(N1受试者在间隔1中具有Average $_i$ INR结果)。每个间隔有15个受试者(N1=N2=N3=N4=15)的数据示例如表2所示。

表 2 重复性-每个间隔中的样本示例

| | Person ID | Replicate 1, $X_{i,1}$ | Replicate 2, $X_{i,2}$ | Average of 2 replicates | SD of 2 replicates | Var=SD*SD |
|----------------------------------|-----------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-----------|
| Interval1 (nontherapeutic) | 1 | | | | | |
| | 2 | | | | | |
| | 3 | | | | | |
| | ... | | | | | |
| | 15 | | | | | |
| Interval2 (low therapeutic) | 16 | | | | | |
| | 17 | | | | | |
| | ... | | | | | |
| | 30 | | | | | |
| Interval3 (high therapeutic) | 31 | | | | | |
| | 32 | | | | | |
| | ... | | | | | |
| | 45 | | | | | |
| Interval4 (supra-therapeutic) | 46 | | | | | |
| | 47 | | | | | |
| | ... | | | | | |
| | 60 | | | | | |

- 间隔 1 的 N_1 方差的平均方差是间隔 1 中所有受试者的平均方差。对于 $N_1=15$ 的示例，间隔 1 的方差计算为 $\text{Var 间隔 1}=(\text{Var}1+\text{Var}2+\dots+\text{Var}15)/15$ 。
- 计算间隔 1 重复性的标准差， $\text{SD 间隔 1}=\sqrt{\text{Var 间隔 1}}$
- 计算间隔 1 中 N_1 平均值的总平均值。对于 $N_1=15$ 的示例，总平均值的计算方式为 $\text{Average 间隔 1}=(\text{Average}1+\text{Average}2+\dots+\text{Average}15)/15$
- 4 个间隔中每个间隔的变异系数(CV)计算如下： $\text{CV 间隔 1}=\text{SD 间隔 1}/\text{Average 间隔 1}$
重复性分析结果如表3所示。

表 3 重复性分析结果

| | N of subjects in Interval | Average in Interval | SD in Interval | %CV in Interval |
|-----------|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Interval1 | N_1 | $\text{Average}_{\text{Interval1}}$ | $\text{SD}_{\text{Interval1}}$ | $\%CV_{\text{Interval1}}$ |
| Interval2 | N_2 | $\text{Average}_{\text{Interval2}}$ | $\text{SD}_{\text{Interval2}}$ | $\%CV_{\text{Interval2}}$ |
| Interval3 | N_3 | $\text{Average}_{\text{Interval3}}$ | $\text{SD}_{\text{Interval3}}$ | $\%CV_{\text{Interval3}}$ |
| Interval4 | N_4 | $\text{Average}_{\text{Interval4}}$ | $\text{SD}_{\text{Interval4}}$ | $\%CV_{\text{Interval4}}$ |

此外，还应报告以下信息：

- 初始无效结果数
 - 如果重新检测无效结果，则应报告重新检测无效结果的数量和最终无效结果结果的数量。
- 剔除结果总结：

- 剔除统计学分析无效结果；
- 是否剔除其他结果，包括识别方法和调查结果。

8.4.4.3 中间精密度分析

用规定的统计学方法计算每一个样本中间精密度的均值、标准差和变异系数。

方差分析(ANOVA)是中间精密度数据分析的首选方法。

每个样本应报告以下信息：

- 每个样本 INR 观测值的总均值；
- 每个样本 INR 值的变异系数(CV)和 95%置信区间内中间精密度的标准差；
- 运用统计学分析识别和剔除任何无效数值的概述，包括识别方法和调查结果；
- 参考的统计分析方法。

8.5 系统准确度验证

8.5.1 通用要求

系统准确度验证应在真实或模拟条件下进行。

系统准确度验证试验的设计应包括个体用户在预期使用条件下试验的系统因素(偏倚)和随机因素(不精密度)。

注：正确度和精密度与准确度关系的论述见ISO5725-1。

系统准确度验证的基本测量程序，在计量学水平上应高于常规终端用户测量程序的校准，如为同一级别，应通过一个不间断的路径链接到WHO倾斜试管法。

注：若无可用参考测量程序，则基本测量程序最好来自不同制造商但使用同一样本类型的自检系统。

具体要求应符合ISO20916。

8.5.2 实验人群

参加实验的受试者应符合本标准7.1的要求。作为医疗健康提供者培训的一部分，描述可能预测成功使用系统的用户特征以及预测用户特征。

180个口服抗凝药患者将参加至少3个场所的试验，另外要有20个正常受试者交叉参加试验。

记录每一个患者口服抗凝药治疗的指征、目标值和人口统计学数据，以及正常个体的人口统计学。

实验对象的INR值应覆盖系统声称的测量间隔，用制造商的常规测量程序或可选的测量程序测量。

实验对象中至少有5%(n=10)患者的INR值 ≥ 4.6 (见8.5.3的表2)。当最初的实验场所中INR值高于4.5的患者数量不满足要求时，有必要在别的场所开展实验。

8.5.3 样本

系统准确度验证应使用新鲜的毛细管血样或新鲜的静脉血或稳定化的静脉血。

制造商选择的测量程序，应使用枸橼酸盐抗凝血浆。

通过皮肤穿刺(如指尖)采集新鲜的毛细管血样。每个样本应由不同的手指穿刺采集。如果适用应使用为收集毛细管血而设计的样本容器。

根据使用说明进行样本的准备和处理，如果需要,应包括样本的前处理。

每个样本都应有足够的量供口服抗凝剂检测仪测量，至少为制造商测量程序规定量的两倍。

在制造商的使用说明和实验方案中应规定剔除的标准，例如包括样本的红细胞体积分数(细胞压积，血细胞比容)。

表2规定了INR值的分布。INR值应为口服抗凝药监测系统的测定值。

表4 系统准确度验证用样本的 INR 值

| 样本数量的百分比 a | INR 值 |
|--|-------------|
| 10% ~ 15% | < 2.0 |
| 15% ~ 40% | 2.0 ~ 2.8 |
| 15% ~ 40% | > 2.8 ~ 3.7 |
| 10% ~ 30% | > 3.7 ~ 4.5 |
| 5% ~ 10% | > 4.5 |
| a 一旦每一类别中样本数量的比例达到上限(如可允许达到的最大百分比)，该类中应不再添加样本。 | |

注：样本数量是根据8.6.1部分表5的性能标准对公差区间的评估来确定的。通过验证容差区间[26][28](比例=0.95，置信度=0.95)是否包含在内来评估允许差限的稳定性。计算N=150, 200, 250和标准差(SD)增加值的容许区间。当INR小于2.0时，SD(差值)最高为0.15；当INR为2.0-4.5时，SD(差值%)最高为9；当INR大于4.5时，SD(差值%)最高为11。在所有情况下，计算出的公差区间都在规定的范围内。

8.5.4 仪器和试剂

系统准确度验证试验数据分析可由每位受试者使用一台仪器进行。

如果不同的受试者使用相同的仪器，为防止血源性病原体传播，必须对仪器进行清洁。制造商应制定有效的清洁程序，并在用户手册或使用说明中包含清洗信息。

系统准确度验证试验至少应包括两个批号的试剂。样品应以随机方式均匀分布在两个批次中。

8.5.5 制造商选择的测量程序

制造商应建立一个比较仪测量程序，它可溯源至使用国际标准制剂(International Reference Preparation, IRP)凝血活酶的手工倾斜试管法参考测量程序。

制造商应说明比较方法使用的凝血活酶类型(如人重组、兔脑)。比较一种方法时，首选使用相同类型的凝血活酶作为监测系统。

程序应详述关于枸橼酸浓度的样本收集程序和收集设备的商标。

具体要求应符合GB/T21415/ISO17511。

具体要求应符合WHO技术报告丛书No.889,1999,第5章和第6章[15]。

常规的凝固测量程序(如医院或临床门诊实验室)，可溯源至使用IRP凝血活酶的手工倾斜试管法参考测量程序，其正确度和精密度已与制造商选择的或常设测量程序对比验证，可用于赋参考值。

方案中应提供用于确定参考值测量程序的详细描述文件，包括可溯源至使用IRP凝血活酶的手工倾斜试管法参考测量程序，或等同的制造商选择的或常设测量程序。

注：适用的溯源链举例见附录B，图B.2和图B.3。

制造商与参考测量实验室签订合同时，应进行适当的测量来验证该实验室运行测量程序的资格。

ISO15195可以作为指南文件[10]。

8.5.6 实验设计

系统准确度验证使用一步或两步对照法。

一步法对照试验中，毛细管血与未抗凝静脉血(当声明为可接受样本类型时)和枸橼酸盐抗凝血浆相对照。

两步法对照试验中，毛细管血与未抗凝静脉血对照，未抗凝静脉血与枸橼酸盐抗凝血浆对照。如果静脉血与毛细管血之间的关系确定，该步骤可以使用。

程序允许每份静脉血样的测量可以重复多次。因此，可能以更高的统计学效能对不同来源变异(如试剂批号、仪器、红细胞比积)进行评估。

口服抗凝药监测系统的单个测量值应与制造商测量程序确定的INR参考值(如一个选择的或常设测量程序或其他可产生等同结果的有效测量程序)进行对照。

8.5.7 程序

8.5.7.1 概述

制造商可以选择遵循一个一步法或两步法程序。

下述实验设计代表了验证系统准确度的最低要求，可根据提供的多批试剂和其他因素修改程序。

8.5.7.2 一步法

按照制造商的使用说明，采集每位受试者两份毛细管血样，在口服抗凝药监测系统上重复测量。

同时，由有经验的抽血者按照参考测量程序(8.5.5)的要求，对每位受试者抽取静脉血，并加枸橼酸盐抗凝。当制造商规定仪器使用未抗凝的静脉血时，采集该类型样本，加入枸橼酸盐抗凝、分离乏血小板血浆后，用于血浆测试。

评价中应按照制造商的使用说明在仪器上对毛细管血或静脉血(如适用)进行测量，并在数据采集表中记录数据。

在口服抗凝药监测系统上(如适用)测量后,应对静脉血样进行处理,用制造商常设测量程序或可选的测量程序分析(见8.5.5)并在数据采集表中记录INR结果。

测量每个样本的红细胞比积,验证其测量值是否落在仪器规定的可接受区间内。在数据采集表中记录结果。

8.5.7.3 两步法

两步法中:

- a) 第一步,表明静脉血与毛细血管血等效;
- b) 第二步,未抗凝静脉血作为血液测试仪的样本和使用同一静脉血样的枸橼酸盐抗凝血浆作为相应的对照方法。

在第一步中,按照制造商的使用说明,每位受试者应采集两份毛细血管血样,在口服抗凝药监测系统上重复测量。

同时,由有经验的抽血者按照自测系统的要求,对每位受试者抽取静脉血样。

评价中按照制造商的使用说明,在仪器上测量样本,并在数据采集表中记录结果。

当证明毛细血管血与未抗凝的静脉血等效时,可以采用第二步对照(如未抗凝的静脉血样和枸橼酸盐抗凝血浆之间);通过最初毛细血管/静脉血的等效研究,该对照随时间和地点而变化,应在多个实验室进行。

注1:本标准中,“等效”是指在2.0、3.5和4.5的INR医疗决策水平上的系统差异(偏差)在95%置信区间内 $\leq 5\%$ 。

在第二步中,评价时按照制造商的使用说明在仪器上对未抗凝的静脉血样测量,并在数据采集表中记录结果。

静脉血样应立即处理并用参考测量程序测量(见8.5.5),在数据采集表中记录INR结果。

测量每个样本红细胞体积分数(细胞压积值),用来验证其测定值是否落在仪器规定的可接受区间内,在数据采集表中记录结果。

当指尖采血不可行时,推荐实验室使用两步法(参见参考文献[41])。

注2:当患者的指尖两次采血不方便时,指尖采血不可行。此时可以采取一份毛细血管血和一份静脉血。

——未被患者接受,和/或他们未被告知同意;

——未被研究者接受,因根据经验程序规定时间执行困难。

8.5.8 数据分析

8.5.8.1 概述

分析前,应对数据表进行评价来识别一些明显的错误(如抄写错误、血液样本量不足等)。适当时应进行修正。

系统准确度评估中,用户认为有效的可接受数据不应被剔除。下列指南适用于系统准确度的验证:

- 所有的程序错误,仪器故障,质控失败,都应调查分析原因。调查及其结论都应在报告中记录;
- 如果用户认为一个可接受结果是有效的,即使出现错误的信息,超出质控范围,或发生程序错误,该结果都不应被拒绝。应查明用户忽视错误信息,质控失败或程序错误的原因;
- 数据应按照方案中规定的程序进行统计学剔除检查,进行回归和相关性分析以及报告所有数据。在绘图时应包括被剔除的数据点,这些点应用不同的符号标记。识别剔除数据的原则见ISO5725-2:2019[5]和CLSI文件EP09C[22]。

对结果进行绘图和分析,并报告下列信息:

- 分析样本的总数;
- 用参考测量程序测量的INR值区间;
- 适用的统计学数据点状图(见8.5.8.2和8.5.8.3的例子);
- 系统准确度评估的结果(见8.6.2和8.6.3);

- 因超出仪器测量范围而被剔除在统计分析之外的 INR 值总结；
- 离群值由统计学分析识别和剔除的总结，包括识别离群值的程序和其原因的调查结果；—统计学分析方法的参考文献。

8.5.8.2 差分图

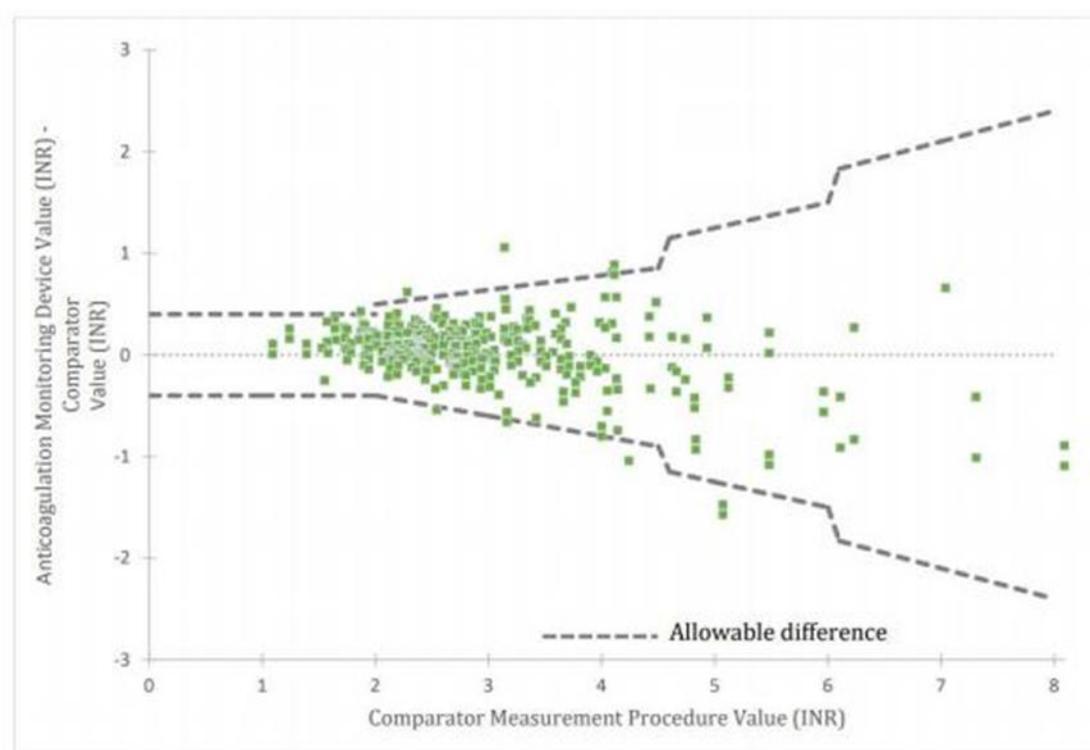
以单个结果为因变量，参考值为自变量，对口服抗凝药监测系统的单个结果和参考值之间的差异进行绘图。参考值可以用重复测量的平均值。

描述系统准确度推荐的方法为差分图，可直观地展示INR结果在整个范围内的偏差程度。

系统准确度的INR低值评估中，INR值与百分比差异绘图分析通常不适用，应使用真正差值分析，推荐的INR临界值为2.0。

例如图2为口服抗凝药监测系统验证实验结果的图解。按照8.6.1规定上下线代表可接受的标准。

图2 INR 差分图



系统准确度的评估应基于用户的所有可接受数据。表3规定的每一个INR区间应有下列统计学报告：

- a) 口服抗凝药监测系统结果与参考值之间的偏差；
- b) 系统准确度结果在可接受标准范围内百分比的描述见 8.6.1、8.6.2；
- c) INR 区间包含 95%差异。

8.5.8.3 回归分析

以口服抗凝药监测系统的单个结果为因变量和参考值为自变量而绘图，参考值可以用重复测量的平均值。X轴和Y轴应标注刻度和间距。

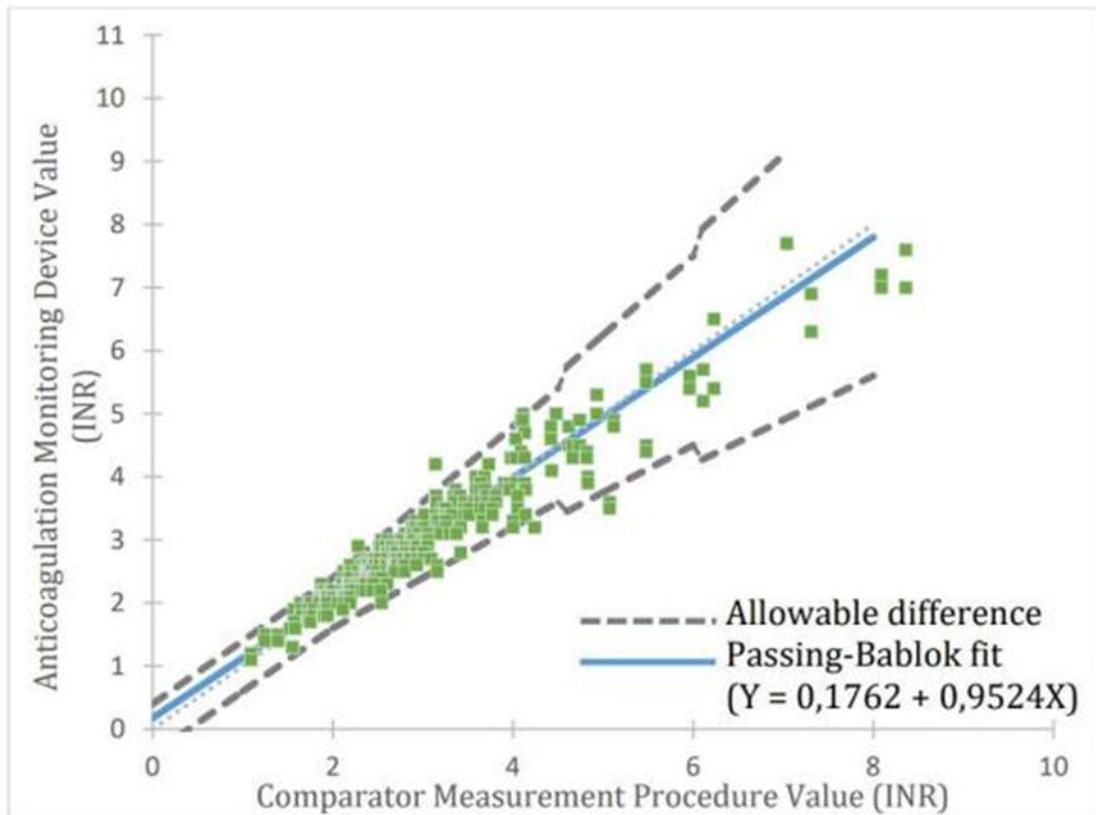
用适用的回归分析方法计算斜率和Y轴上截距。方案中应规定使用的方法。

注1：如线性回归、Deming回归，正交回归(一种特殊的Deming回归)或Passing-Bablok回归，适用的回归分析基于符合某一统计学假设的数据。方法学对照实验回归方法的评估和选择适合的回归分析方法指南，参见Linnet[299]或Stöckl[36]。

注2：用选择的统计学公式计算INR值的偏倚(例如医学决定浓度，如2.0,3.5,4.5)，参见CLSI文件EP09C[22]。

例如：图3为口服抗凝药监测系统验证实验回归分析点状图。外面的两条线代表了8.6.1规定的可接受标准。外两条线表示8.6.1中的验收标准。回归斜率为0.9524(置信区间为0.9091–1.0000)；y截距为0.1762(置信区间为0.07264–0.2636)；相关系数为0.960。

图3 回归点状图



每个评估的实验室应报告下列内容：

- 确立回归线和 $Y=X$ 线的数据散点图；
- 置信区间内线性回归线的斜率和截距；
- Pearson 相关系数 r 。

离群数据对确定集中趋势和离散有不当影响，应计算含有和不含有离群值的统计学方法参数，所有数据在回归图上应全部显示。离群数据点用不同的符号标记。

8.6 最低可接受系统准确度

8.6.1 系统准确度要求

自测口服抗凝药监测系统测量结果的最低可接受准确度如下：

——在综合INR范围内，口服抗凝药监测系统结果与参考测量程序结果之间95%差异的总体一致性应在表5的限制范围内；

表5 — 性能标准

| INR 区间 | 允许的差异 |
|-----------|-------|
| < 2.0 | ±0.4 |
| 2.0–4.5 | ±20% |
| > 4.5–6.0 | ±25% |
| > 6.0 | ±30% |

注1：最低的可接受标准基于当前市场上销售的抗凝药监测系统的性能，它代表了当前技术水平。这些系统已表明给患者提供重大利益。见参考文献[27]、[30]。

注2：本标准适用于系统准确度验证研究。在相关研究中，专业操作人员已接受培训，系统已得到维护，并按照制造商的使用说明执行所需的操作和质控程序。

8.6.2 系统准确度评估

通过200个受试者的400个测试结果确定口服抗凝药监测系统的可接受性，每一INR区间内可接受结果的总数将用于确定可接受结果的数量。计算可接受结果的百分比：可接受结果的数量乘以100，再除以结果的总数。

8.6.3 数据表述

因每个区间有不同的性能标准，表5规定的INR区间内的结果应分别表述，见8.6.1。每一个INR区间内的结果应用一个表格来表述。

为医务专业人员和非专业人员推荐的格式见表6和表7。数据来自8.5.8.2的举例。区间代表8.6中计算的INR值。测量区间的上限可以更高，见4.2。

表6 供专业人员标记用系统准确度结果的表述举例

| INR 区间 | 在 0.3INR 以内 | 在 0.4INR 以内 | 在 0.5INR 以内 | INR 差异的均值 |
|--------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| < 2.0 | 94% | 98% | 100% | 0.11 |

| INR 区间 | 在 10%以内 | 在 20%以内 | 在 25%以内 | 在 30%以内 | INR 差异的均值 |
|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 2.0-3.5 | 81% | 98% | 99% | 100% | 0.06 |
| INR 区间 | 在 10%以内 | 在 20%以内 | 在 25%以内 | 在 30%以内 | INR 差异的均值 |
| 3.6-4.5 | 70% | 95% | 100% | 100% | 0.34 |
| INR 区间 | 在 10%以内 | 在 20%以内 | 在 25%以内 | 在 30%以内 | INR 差异的均值 |
| 4.6-6.0 | 68% | 86% | 91% | 95% | 0.51 |
| INR 区间 | 在 10%以内 | 在 20%以内 | 在 25%以内 | 在 30%以内 | INR 差异的均值 |
| > 6.0 | 45% | 100% | 100% | 100% | 0.78 |

注：表中的阴影单元格表示表5中每个INR区间的允许差异

表7 供非专业人员标记用系统准确度结果的表述举例

| INR 区间 ^a | 可接受结果的百分比/% |
|----------------------------------|-------------|
| 1.1-7.7 | 97% |
| ^a 在此 INR 结果区间内评估系统准确度 | |

9 用户性能评价

9.1 概述

用户性能评价应在制造商将一台新口服抗凝药监测系统上市之前进行。ISO20916中规定的要求也适用。

用户性能评价的目的是为了证明用户在制造商只提供使用说明和常规培训时,有能力操作口服抗凝药监测系统并获得可接受的结果。

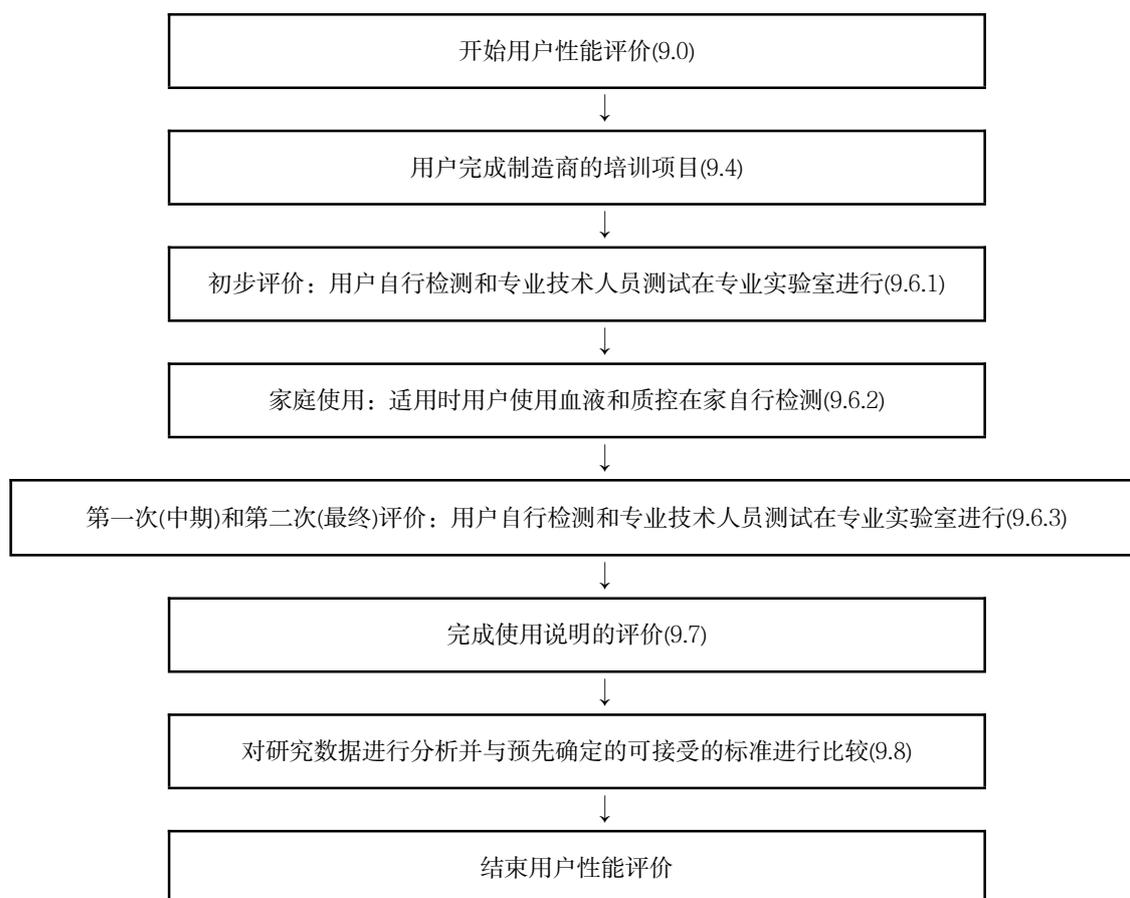
用户性能评价应该按照规定方案进行。方案应至少包括:培训和教育,评价场所,数据收集和分析程序以及可接受的标准。用户性能评价的结果应在报告中注明。

非专业用户获得的结果应与经验丰富的技术人员使用相同的口服抗凝药监测系统获得的结果进行比对,也可以与制造商选定/标准的测量程序获得的结果比对。

9.2 研究概况

用户性能评价流程如图 4 所示。

图 4 用户性能评价研究设计



9.3 实验场所

用户试验应在3个专业实验室展开。该设计应允许非专业人员在仅通过使用说明和制造商为用户提供的常规培训后进行测量。应记录评价场所选择的理由。

注: 应鼓励制造商选择代表产品实际使用场景的场所(如抗凝门诊)。

9.4 受试者

本研究至少应包括80个用户(受试者), 每个实验室26个。这些受试者的年龄、性别、教育程度需要代表目标用户群体。受试者的INR值应在2.0~4.5的靶区间内, 并应满足口服抗凝药自测系统的要求(如红细胞体积分数应落在使用说明规定的区间内)。纳入本研究的受试者在华法林治疗方面应保持稳定。

注: 考虑在每个实验室招募27名以上受试者, 以确保能满足第9.8条要求的分析所需的最少数据结果。

受试者应完成制造商的培训计划,但不应接受口服抗凝药自测系统额外的培训,指导,协助或超出常规提供的培训材料。

一旦受试者完成了制造商的培训计划并被认为具有资格运行自测系统,就可以开始用户实验。

如果培训计划要求受试者在家操作自测系统,则应告知受试者不可将测试结果应用于任何医疗目的。应在仪器上做标记(如“仅供性能评价使用”,“仅供研究使用”)。

9.5 仪器和材料

使用同一仪器和同批号试剂进行用户实验。

9.6 用户熟练程度评价

9.6.1 初步评价

在评估实验室,受试者应自己进行指尖采血并按照使用说明使用口服抗凝药自测系统测量血样。每一受试者应进行两次测量,得到两个INR结果。实验室接受过培训的医务人员也应使用同一台口服抗凝药自测系统和同一批号的试剂测量受试者的血样,并对受试者血样进行两次测量,得到两个INR结果。

如果有两种仪器可用,且自测系统的使用说明允许使用,则可以对来自同一指尖穿刺的连续两滴血进行两次测量,注意不要过度挤压。应迅速收集第二滴(样品),避免凝血。

之后立即由医务人员采集受试者的静脉血,以便根据制造商提供的参考测量程序进行测量。

为了不引入偏倚,用户和医务人员的测量顺序应随机或交替进行。

用户操作、维护系统、使用样本和读取结果的技能应由实验室已接受培训的医务人员评定,并记录评定结果。

可以通过调查问卷来评定受试者对系统的理解。

注:培训中心应根据国家法规确定问卷的通过/不合格标准。

9.6.2 家庭使用

完成初步评价后,每个受试者才可配备口服抗凝药监测系统在家进行测量。

每个受试者应按照制造商使用说明的要求,完成至少六次测量,连续六周每周测量一次,包括质控品的测量。

如果适用,应指定每个受试者每次测量时检测两个质控品,每个水平质控品可得到6个结果。

制造商应向受试者提供数据表格以记录其自测结果和质控结果。

9.6.3 中期和最终评价

六周期间,每个受试者应返回专业实验室两次,第二次/最后一次回访为第六周。第一次/中期回访可安排在任何时间,但不得与第二次/最后一次回访同一天进行,最好为3-4周。每次来访时,受试者应进行熟练度评价。在专业实验室,受试者应自行进行指尖穿刺,并使用口服抗凝药自测系统测量其血样。

受试者自测结束后,立即由实验室已接受培训的医务人员在同一台口服抗凝药自测系统上测量受试者血样。

之后立即由医务人员采集受试者的静脉血,并根据制造商提供的参考测量程序进行测量。

用户操作、维护系统、使用样本和读取结果的技能应由实验室已接受培训并参与实验的医务人员评定,并在报告中记录评定结果。

可通过调查问卷来评估受试者对系统的理解。调查问卷只需要在最后一次回访时提供。

可以使用线性回归来计算患者和专业人员结果的相关性,以及与制造商选定/标准测量程序所得结果的相关性。

9.7 使用说明评价

使用说明应由研究参与者在最后一次回访时进行评价。要求非专业用户和医务人员对使用说明进行回顾，提供关于使用说明易懂程度的评价。

该评价可以与9.6中描述的研究相结合，也可以独立进行。

用户评价可以通过调查问卷收集，或作为人为因素研究的一部分。

制造商应为使用说明的评价结果建立可接受的标准。如果用户结果不符合可接受标准，则制造商应考虑有必要修订部分使用说明并重新评价。

9.8 可接受标准和数据评估

按照8.4.4.2的描述，通过用户重复结果、医务人员重复结果和/或制造商选定/标准测量程序的结果计算重复测量的重复性。用户和医务人员重复结果的重复性变异系数分别为 $\leq 6\%$ 和 $\leq 5\%$ 。

从用户的质控结果看，如果适用，使用方差分析程序计算每个水平质控物的中间精密度SD。

每一组中期和最终回访的重复结果($n \approx 160$)的第一个结果将用于分析。用户结果与制造商的选定/标准测量程序所得结果的一致性应按8.5.8中所述进行计算。

注：医务人员对制造商选定/标准测量程序的准确性要求在第8节中进行了评价，不需要再次评价。

对于用户结果和制造商选定/标准测量程序所得的结果，在INR区间2.0–4.5内95%的结果应在 $\pm 20\%$ 范围内。按照8.6.3所述的格式报告研究结果。

附录 A (规范性) 电磁兼容性的补充要求

A.1 通用

本附录规定了预期用于自测的口服抗凝药监测设备关于电磁兼容(EMC)抗扰度和排放的最低要求。为6.4的补充要求。

如果风险分析(见4.4)显示暴露于高水平的辐射或静电放电对用户存在不可接受的风险,则应在高水平条件下进行设备的测试。

A.2 抗扰度测试要求

A.2.1 辐射抗扰度

具体要求应符合IEC61000-4-3。

此外,在3V_m的测试级别,辐射频率的抗扰度应扩大到2.5GHz的频率上限。

A.2.2 静电放电抗扰度

具体要求应符合IEC61000-4-2。

对于空气放电,静电放电抗扰度应在 $\pm 2\text{kV}$ 、 $\pm 4\text{kV}$ 和 $\pm 8\text{kV}$ 测试水平验证。

对于接触放电,静电放电抗扰度应在 $\pm 2\text{kV}$ 、 $\pm 4\text{kV}$ 和 $\pm 6\text{kV}$ 测试水平验证。

A.3 系统测试要求

如果其他设备与该设备连接,或能够与该设备连结,连结的系统也应该符合EMC要求。当确定系统的测试要求时,制造商应考虑到与该系统相连接时是否能进行测试。制造商规定的系统配置或由风险分析预见的系统配置,当允许用户运行INR检测时,应能按照第A.2章的描述进行测试。

当仪器与其他设备连接,如果系统的设计阻止用户运行INR检测,则系统测试要求可能不适用。

A.4 使用说明

使用说明(见5.3)应包括以下信息:

- a) 该设备符合适用的 EMC 发射要求,所使用能量的放射应低,且临近的电气设备不会对其造成干扰的声明;
- b) 该设备按照 IEC61000-4-2 的规定进行静电放电抗扰度试验的声明;
- c) 用户可采取的避免不正确操作或损害该设备的推荐缓解方法;

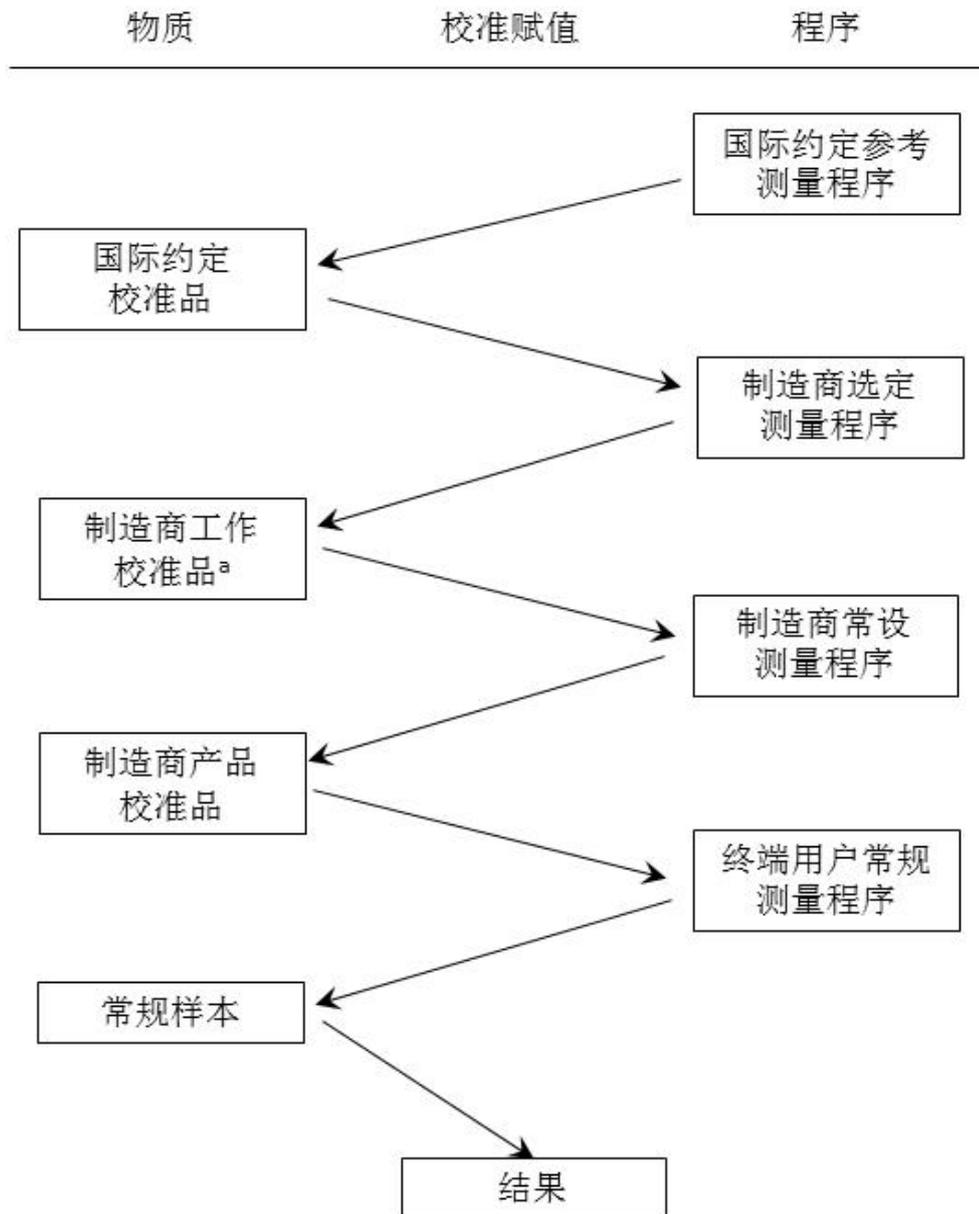
示例1:不要在干燥的环境中使用该仪器,特别是有合成物质存在,合成的衣服,地毯等在干燥的环境中可以引起破坏性的静电释放。

- d) 设备通过本标准规定的频率范围和测试级别的射频干扰抗扰度测试的声明;
- e) 用户可采取的避免射频干扰的推荐缓解方法,含具体示例。

示例2:不要在蜂窝电话或无线电话、对讲机、车库门开启器、无线电发射机或其他电磁辐射源电气、电子设备附近使用此仪器,这些可能会干扰仪器的正常操作。

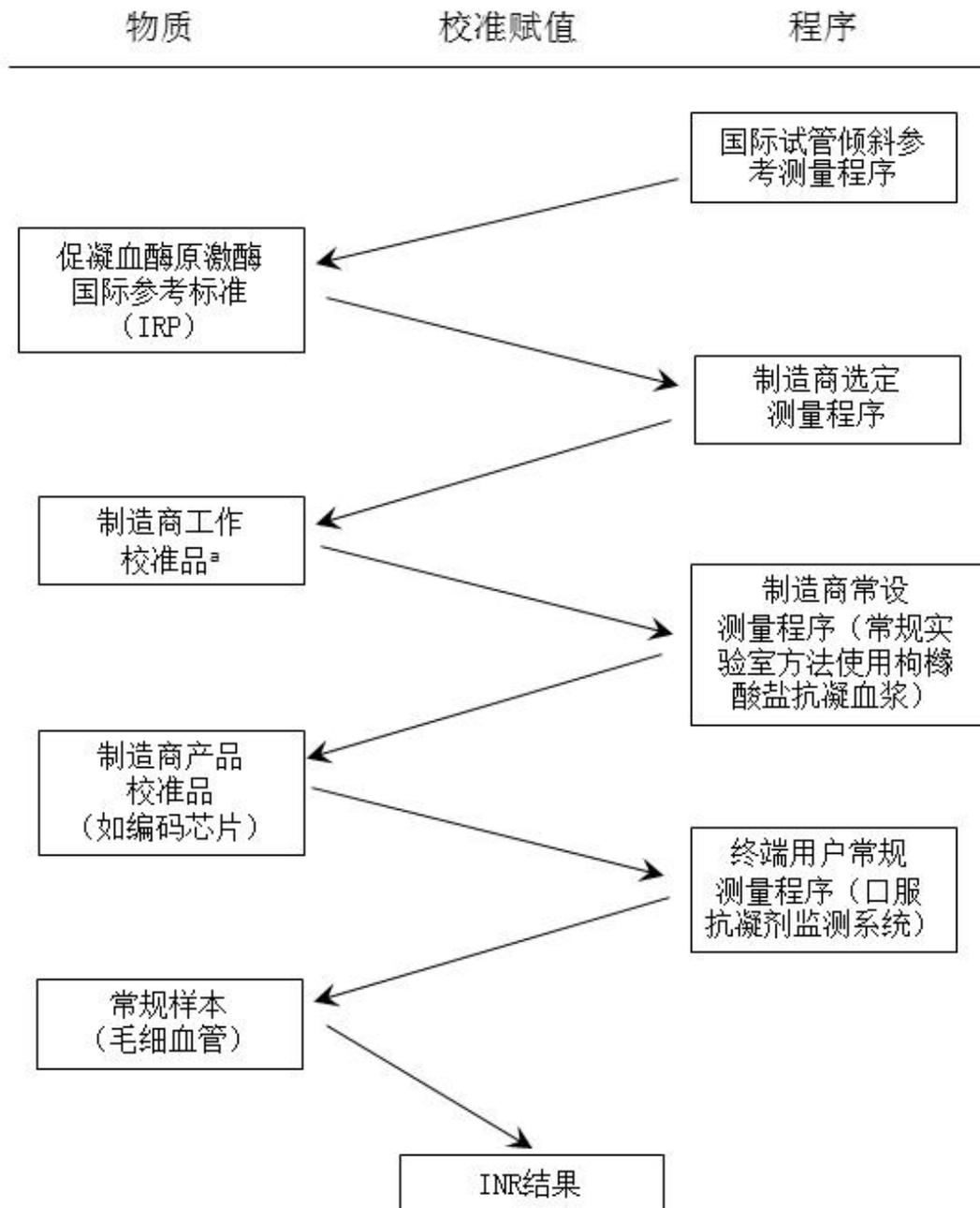
附录 B
(资料性)
溯源链举例

图B.1中的图表改编自ISO 17511，显示了制造商对口服抗凝监测系统校准的完整溯源链。



^a校准物可以为适合的替代参考物质或人员样本

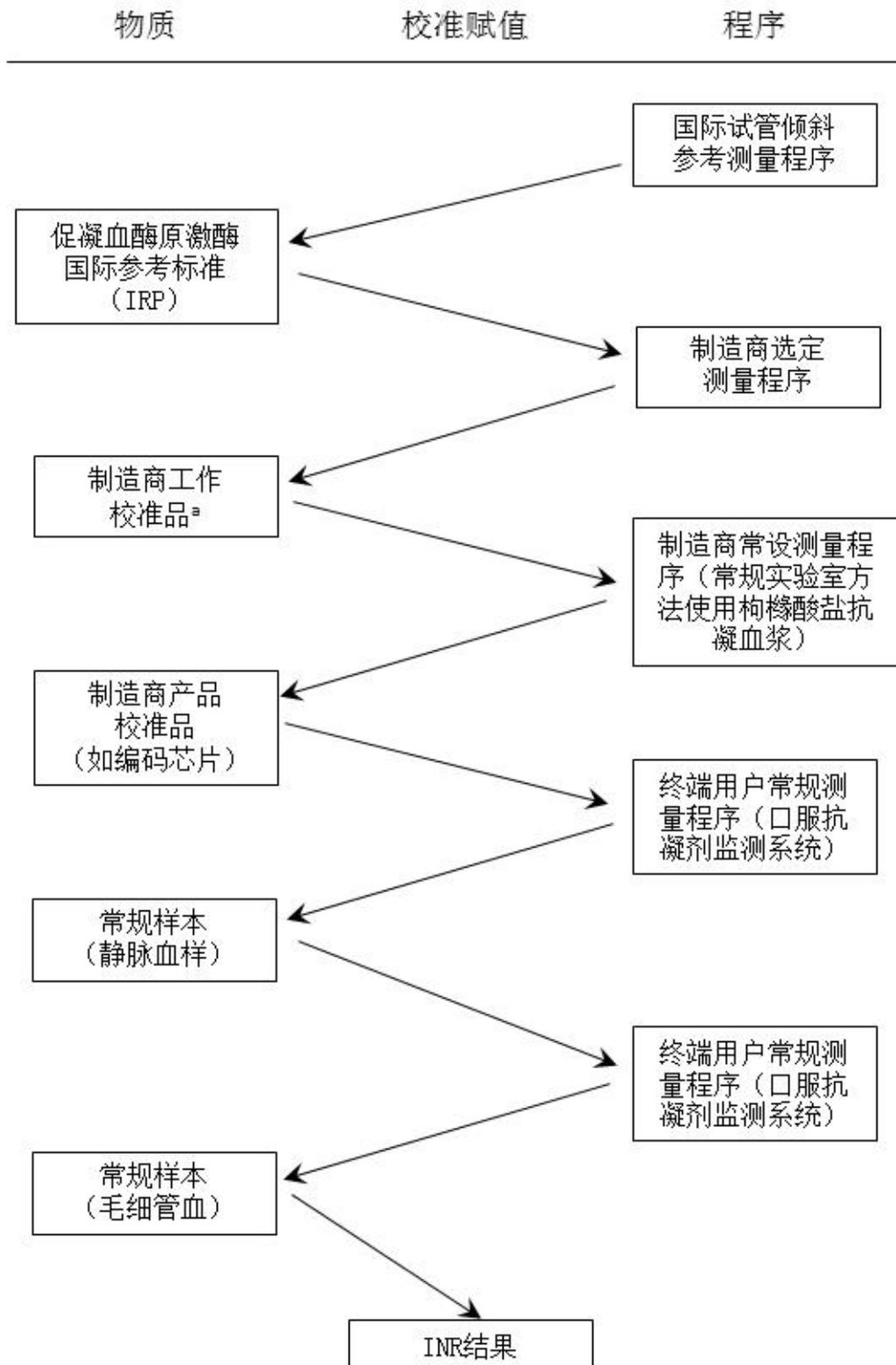
图 B. 1 口服抗凝药监测系统测量结果的一个溯源链举例



a校准物可以为适合的替代参考物质或人员样本

图 B.2 按一步法进行口服抗凝药监测系统准确度验证的溯源链举例

图B.3的举例展现了8.5.6.3中描述的WHO倾斜试管法参考测量程序和凝血酶的IRP按照“两步法”测量INR结果的溯源链。



a校准物可以为适合的替代参考物质或人员样本

图 B.3 图 B.2 按两步法进行口服抗凝药监测系统准确度验证的溯源链举例

附录 C
(资料性)

口服抗凝监测系统测定凝血酶原 INR 的不确定度计算实例

表C.1 一例凝血酶原 INR 测定的不确定度计算

| 影响因素 | INR3.0时的大小 | 类型 | 分布概率 | 因子 | 商 | 平方 | 备注 |
|--|-----------------------|----|------|------|---|-----------------|---|
| 第一步：制造商常设测量程序：主批次的ISI测试 | | | | | | | |
| IRP国际参考制剂 | 0(依据释义) | | | | | | |
| WHO方法的分析误差 操作员引起的变异 样本组 制造商的标准测量程序的变异 | CV 5%或0.15 INR (SD) | A | 正态 | 1 | | 0.0225 | ISI测定的实验室内CV为4.5%~5.7%。[15],[37],[39] 先决条件：根据世卫组织程序[15]的要求，ISI的室内CV < 3%。因为包含3个实验室，SD应除以1.73。因此，应采用了传统的方法。 |
| 算法的变异 | ± 0.03INR区间 | B | 矩形 | 1.73 | | - | 影响可以忽略不计[37]。 |
| 第二步：终端用户测量程序：工厂校准 | | | | | | | |
| 校准程序的分析误差 校准样本组 仪器组 主批/试剂的稳定性 | 0.10INR(SD) | A | 正态 | 1 | | 0.01 | 第四条的评估总共使用生产间隔 > 1年的8个试剂批次，静脉血标本[39]。 |
| 试剂稳定性 | 0.10INR(SD) | A | 正态 | 1 | | 0.01 | 产品声称考虑标准差，尽管在上面的步骤中选择的传统方法包含了试剂的稳定性，但该变异仍应单独添加。 |
| 第三步：终端用户的常规测量程序：用户INR测试 | | | | | | | |
| 患者样本基质的影响 用户测试的分析误差 | CV5.5%或0.16 INR (SD) | A | 正态 | 1 | | 0.0256 | 患者手工操作不精确度范围在 5.2%~5.5% 之间 [35],[38],[40]。 |
| 沙漏仪器的可变性 | CV1.5%或0.045 INR (SD) | A | 正态 | 1 | | 0.002 | 使用多种仪器CV 1.5% |
| 平方和 | | | | | | 0.0701 | |
| 合成的标准不确定度 | | | | | | ± 0.265INR (SD) | |
| 来源：R. Leinberger, W. Plesch, B. Scheffler, C. Berding, and S. Arends, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim GERMANY (未出版) | | | | | | | |

制造商的常规测量程序可以不按照因果图所示的IRP直接校准，但应按照图B.1所示的制造商选定的测量程序校准。不确定度链中的附加步骤，即制造商根据IRP选择的测量程序校准，将增加不确定度。所增加的不确定度大小将与表D.1中的步骤1相同，分别为0,15INR SD。

当没有足够的IRP试剂时，需要在校准链中包含制造商选择的测量程序。

注1：使用因果图来确定测量不确定度的来源，请参见图D.1。

注2：有关更多信息，请参见[24,25]。

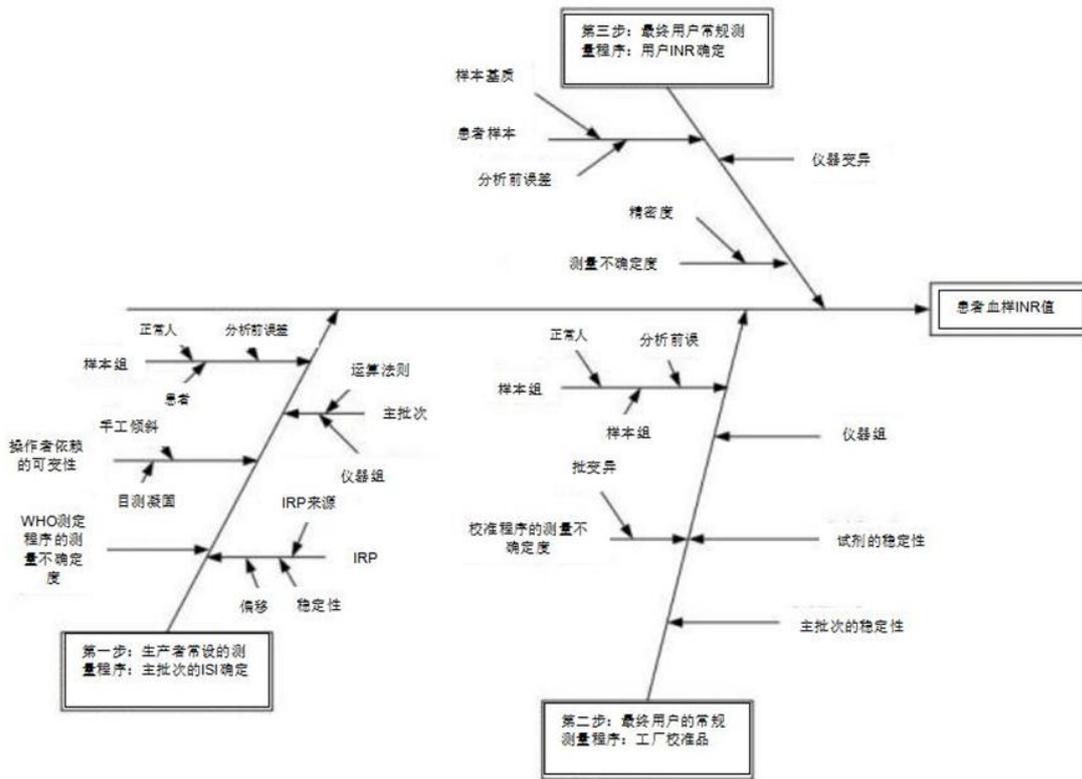


图 C.1 抗凝患者凝血酶原 INR 测定的可追溯性链的因果图

附录 D
(资料性)

口服抗凝药监测系统质量保证的要素

口服抗凝监测系统的的核心质量保证要素



图 D.1 参考 ISO 文件条款中的质量保证要素

参 考 文 献

- [1] ISO 3534-1:2006, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 1: General statistical terms and terms used in probability
- [2] ISO 3534-2:2006, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 2: Applied statistics
- [3] ISO 5725-1:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions
- [4] ISO 5725-1:1994/Cor 1:1998
- [5] 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
- [6] ISO 5725-3:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method
- [7] ISO/TR 14969:2004, Medical devices — Quality management systems — Guidance on the application of ISO 13485:2003
- [8] ISO 15193:2009, In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference measurement procedures
- [9] ISO 15194:2009, In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation
- [10] ISO 15195:2018, Laboratory medicine — Requirements for the competence of calibration laboratories using reference measurement procedures
- [11] ISO 15197:2013, In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus
- [12] ISO 15223:2016, Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied
- [13] ISO/IEC 15415:2011, Information technology—Automatic identification and data capture techniques—Bar code symbol print quality test specification— Two dimensional symbols
- [14] ISO/IEC Guide 99:2007, International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM)
- [15] WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulation therapy. World Health Organization Technical Report Series 1999; 889: 64-93. [Viewed 5 March 2021]. Available from WHO_TRS_889_A3.pdf
- [16] EN 591:2001, Instructions for use for in vitro diagnostic instruments for professional use
- [17] EN 592:2002, Instructions for use for in vitro diagnostic instruments for self-testing
- [18] EN 1041:2008, Information supplied by the manufacturer of medical devices
- [19] Council Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on In vitro Diagnostic Medical Devices, Official Journal of the European Union L331, December 7, 1998
- [20] CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved guideline. EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- [21] CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. EP07, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [22] CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. EP09C, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.

- [23] CLSI. Risk Management Techniques to Identify and Control Laboratory Error. EP18, 2nd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- [24] ATTERMANN, J., ANDERSEN, N.T., KORSGAARD, H., MAEGAARD, M., HASENKAM, J.M. Precision of INR measured with a patient operated whole blood coagulometer. *Thrombosis Research*. 2003, 110(1), 65–68. doi: 10.1016/s0049–3848(03)00294–9.
- [25] ATTERMANN, J., KYNDE, K., HASENKAM, J.M. Precision of patient’s measurements of the INR using a patient operated whole blood home coagulometer. *Thrombosis Research*, 1998, 92(6), 287–291. doi:10.1016/s0049–3848(98)00152–2.
- [26] NIST. Engineering Statistics Handbook. [viewed 4 March 2021]. Available from: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/prc/section2/prc263.htm>
- [27] HENEGHAN, C., ALONSO-COELLO, P., GARCIA-ALAMINO, J.M., PERERA, R., MEATS, E. and GLASZIOU, P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006, 367(9508), 404–411. doi: 10.1016/S0140–6736(06)68139–7.
- [28] HOWE, W. G. Two-sided Tolerance Limits for Normal Populations – Some Improvements. *Journal of the American Statistical Association*. 1969, 64(326), 610–620. doi:10.1080/01621459.1969.1050099
- [29] LINNET K. Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clinical Chemistry*. 1993, 39(3), 424–432
- [30] MENENDEZ-JANDULA, B., SOUTO, J.C., OLIVER, A., MONTSERRAT, I., QUINTANA, M., GICH, I., BONFILL, X., FONTCUBERTA, J. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2005, 142(1), 1–10. doi: 10.7326/0003–4819–142–1–200501040–00006.
- [31] NIST/SEMATECH, e-Handbook of Statistical Methods, Chapter 3: Production Process Characterization. 2003, [viewed 4 March 2021]. Available from: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>. <https://doi.org/10.18434/M32189>
- [32] PLESCH, W., KLIMPE, P., LEICHSENRING, I., HILL, J., CARR, B. AND VAN DEN BESSELAAR, A.M.P.H., INR Calibration of the new CoaguChek PTS Test. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2002, 32 (SUPPL II).
- [33] PLESCH W., HILL J., KIMPEL P., SUCHY A., CARR B., NEWHART A., CHANTARANGKUL V., TRIPODI A., SLINGERLAND R., DIKKESCHEI L. Comparison of INR Results of the CoaguChek S PT and CoaguChek Pro PTn Test With International Reference Thromboplastins. *Annals of Hematology*. 2002, 81 (Suppl 1), A65.
- [34] POLLER L., VAN DEN BESSELAAR, A.M.G.P., JESPERSEN J., TRIPODI A., HOUTHTON D. The European Concerted Action on Anticoagulation: Field studies of coagulometer effects on the ISI of ECCA thromboplastins. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998, 80(4), 615–623
- [35] SCHEFFLER B. Algorithms for reagent carriers. Roche Diagnostics Mannheim
- [36] STOCKL D., DEWITT K., THIENPONT L.M. Validity of linear regression in method comparison studies: Is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clinical Chemistry*. 1998, 44 (11), 2340–2346
- [37] TRIPODI A., CHANTARANGKUL, V., NEGRI, B., CLERICI, M., MANNUCCI, P.M. International collaborative study for the calibration of a proposed reference preparation for thromboplastin, human recombinant, plain. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998, 79(2), 39–445
- [38] VAN DEN BESSELAAR A.M. Precision and Accuracy of the INR in oral anticoagulation control. *Haemostasis*. 1996, 26 (Suppl 4), 248–265. doi: 10.1159/000217306.

[39] VAN DEN BESSELAAR A.M., BERTINA R.M. Multi-center study of thromboplastin calibration precision— Influence of reagent species, composition and ISI. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993, 69(1),35–40.

[40] VAN DEN BESSELAAR A.M., GRALNICK, H.R., LEWIS, S. M. (editors). *Thromboplastin Calibration and Oral Anticoagulant Control*. Leiden, Netherlands. Martinus Nijhoff Publishers, 1984, p. 109

[41] VAN DEN BESSELAAR A.M., MEEUWISSE–BRAUN J., SCHAEFFER–VAN MANSFELD H., VAN RIJN, C., WITTEVEEN E.A. Comparison between capillary and venous blood international normalized ratio determinations in a portable prothrombin time device. *Blood Coagulase Fibrinolysis*. 2000, 11(6), 559–562. doi: 10.1097/00001721-200009000-00008.

[42] ZAR, J. H. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. 2010, Prentice Hall, New Jersey

