

ICS

CCS 点击此处添加 CCS 号



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXXX—XXXX/ISO 17593:2022

临床实验室检验和体外医疗器械 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 17593:2022, IDT)

(征求意见稿)

(2025.10.30)

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》和GB/T 1.2—2020《标准化工作导则 第2部分：以ISO/IEC标准化文件为基础的标准化文件起草规则》的规定起草。

本文件代替YY/T 0690—2008《临床实验室测试和体外医疗器械口服抗凝药治疗自测体外监测系统的要求》，与YY/T 0690—2008相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 更新了经过多年而发展出的更先进技术信息。
- 分条款8.4测量精密度验证：增加了更稳健的研究设计。
- 分条款8.5.8.2和8.5.8.3：增加了更新示例用来体现标准的变化。
- 分条款8.6最低可接受系统准确度：更新了要求/性能标准。
- 条款9非专业人员操作评价：增加了清晰表述，修订了性能标准并增加了样品量。
- 删除附件F中的出版物目录清单。

本文件等同采用ISO 17593: 2022《临床实验室检验和体外医疗器械口服抗凝治疗自测体外监测系统的要求》。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

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/TC 136）归口。

本文件起草单位：xxx

本文件主要起草人：xxx

引言

口服抗凝监测系统是用于测量新鲜，未处理人体血液标本中凝血酶原时间的体外诊断(IVD)医疗器械。凝血酶原时间是血液凝固能力的指标。口服抗凝治疗自测用IVD医疗器械主要适用于心脏瓣膜置换者、房颤患者或深静脉血栓形成患者，这些患者正在接受维生素K拮抗类药物[如华法林]治疗。患者必须维持血药浓度足够高以减少凝血酶生成，同时又足够低以避免过度出血。口服抗凝监测系统可帮助使用者监控抗凝治疗并采取措施控制血液中的抗凝药水平。

本文件适用于非专业人员使用的口服抗凝监测系统。主要目的是制定一个非专业人员使用口服抗凝监测系统得到可接受性能的要求，以及为制造商及其他利益相关方提供证明其产品符合本文件要求的规范程序。

基于当前最先进技术，口服抗凝监测系统的性能标准已经确立，这些标准已被证明能为患者带来显著益处^[31]。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）不被非专业使用者熟悉。系统准确度受系统偏倚和随机因素（与测量不确定度呈反比）的影响，描述了由预期的非专业使用者使用口服抗凝监测系统时，单个的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，假定使用者能正确地被选择和接受必要的培训，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见并减少合理可预见的误用风险，包括目标使用者对推荐操作与控制流程可能出现的合理可预知偏离。

自测用口服抗凝监测系统的特殊要求，包括制造商提供信息的具体内容，在本标准中做了描述。适用于所有体外诊断医疗器械的通用要求以及被其他标准涵盖的内容（如IEC 61010-1、IEC 61010-2-101、ISO 13485、ISO 14971、ISO 23640以及ISO 18113-1、ISO 18113-4、ISO 18113-5）已在适当情况下通过引用方式纳入本文件。虽然目标是使这些要求标准化，但也认识到宜考虑当前国家和特定区域中患者和监管机构的使用情况。

临床实验室检验和体外医疗器械 口服抗凝治疗自测体外监测系统的要求

1 范围

本文件规定了维生素K拮抗剂口服抗凝治疗自我监测体外测量系统的要求，包括性能、质量保证和使用者培训以及由预期使用者在真实和模拟使用条件下进行性能验证的程序。

本文件仅适用于非专业人员监测自身维生素K拮抗剂口服抗凝治疗的凝血酶原时间测量系统，且该系统以国际标准化比值（INR）报告结果。

本文件适用于此类系统的制造商及负有对该系统性能评估职责的其他机构（如监管机构和合格评定机构）。

本文件不适用于：

- 用于体外测量系统由医生或医务人员对维生素K拮抗剂口服抗凝治疗中抗凝药量的评估；
- 非维生素K拮抗剂类口服抗凝治疗（如达比加群）；
- 对可能影响系统性能的所有因素进行全面评估；
- 口服抗凝治疗的医学内容。

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。

GB/T 2423.56—2023 环境试验 第2部分：试验方法 试验Fh：宽带随机振动和导则，等同采用 IEC 60068-2-64:2019

GB/T 42125.1—2024 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；等同 IEC 61010-1:201

ISO 13485，医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

ISO 14971，医疗器械 风险管理在医疗器械上的应用

ISO 15198，临床实验室医学 体外诊断医疗器械 制造商对使用者质量控制程序的确认

ISO 17511，体外诊断医疗器械 建立校准品、正确度控制物质和人体样品赋值的计量溯源性要求

ISO 18113-1，体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第1部分：术语、定义和通用要求

ISO 18113-4，体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第4部分：自测用体外诊断试剂

ISO 18113-5，体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第5部分：自测用体外诊断仪器

ISO 20916，体外诊断医疗器械 使用人体受试者样本的临床性能研究 良好研究规范

ISO 23640，体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评估

IEC 60601-1-2，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 并列标准：电磁兼容要求和试验

IEC 61000-4-2，电磁兼容 试验和测量技术 静电放电抗扰度试验

IEC 61000-4-3，电磁兼容 试验和测量技术 射频电磁场辐射抗扰度试验

IEC 61010-2-101:2015 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) 医用设备的专用要求

IEC 61326-1, 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第1部分：通用要求

IEC 61326-2-6, 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第26部分：特殊要求 体外诊断(IVD) 医疗设备

EN 13532, 自测用体外诊断医疗器械的通用要求

WHO技术报告丛书(No. 889, 1999)附录3 用于控制口服抗凝治疗的凝血活酶和血浆的指导术语和定义

3 术语和定义

ISO 18113-1界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

准确度 accuracy

一个测得量值与被测量的一个真量值间的一致程度。

注：对于口服抗凝监测系统，准确度是衡量不同患者血液（3.3）标本的测量结果与可溯源至凝血活酶国际参考品（IRP）（3.12）的INR（3.11）值之间的一致程度。

[来源：ISO/IEC指南99：2007, 2.13，有修改-删除了注1、2和3，并重新添加了新的注1。]

3.2

偏倚 bias

测试结果的预期值与可接受参考值之间的差值。

[来源：ISO 5725-1：1994, 3.8，有修改-删除注1。]

3.3

血液 blood

人体血管内组织循环物质，由悬浮组分和流动的血浆组成。

注：在本文件中，“血液”一词指新鲜、未经处理的血液。

3.4

毛细血管血样 capillary blood specimen

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：通常通过指尖穿刺获得，毛细血管血样通常不添加任何添加剂。

3.5

控制区间 control interval

使用给定的控制物质获得的统计学证明为可接受的测量值范围。

3.6

控制物质 control material

被其制造商预期用于验证体外诊断(IVD)医疗器械性能特征的物质、材料或物品。

注：抗凝药监测用控制物质，可能参与或不参与反应，参与反应的控制物质与试剂组分反应；不参与反应的控制物质与试剂组分不反应，但可能通过其他途径如模拟反应(见物理控制)提供控制功能。

3.7

医务人员 healthcare provider

经授权给患者提供卫生服务的个体。

注：本标准中，医务人员是指一个为自测患者提供用法说明的个体，比如医生、护士、技师、专家或适当的助理。

3.8

一体化控制 integrated control

控制物质是一个测量系统试剂固有的组成部分，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的测量同时进行，包括反应组分和提供测量程序的一个功能检测。一体化功能控制结果必须落在其显示的测量值的预定测量区间内。

3.9

中间精密度条件 intermediate precision condition

一组测量条件，这些条件包括相同的测量程序（3.19）、相同地点并且对相同或相似的被测对象在一长时间段内重复测量，但可包含其他相关条件的改变。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 2.22，有修改—删除了注1、2和3。]

3.10

中间精密度 intermediate precision

在一组中间精密度条件（3.9）下得到的测量精密度。

注1：中间精密度概念的描述见ISO5725-3:1994^[6]

注2：中间精密度定量的量度取决于规定的条件。

注3：中间精密度提供了使用者在典型使用情况下的变异指标。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 2.23，有修改—删除了注1，增加了新的注1，注2和注3。]

3.11

国际标准化比值 international normalized ratio INR

测量程序使用的已被标准化的凝血活酶的活性，表明与正常人群的均值有关的患者凝血酶原时间（3.26）测量结果。

注：INR使用的论述，见poller^[35]等。

3.12

国际参考品 international reference preparation IRP

由世界卫生组织提供的校准物。

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对照品直接对凝血活酶活性进行校准。

3.13

国际敏感指数 international sensitivity index 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）的因数。

注：ISI和INR使用的论述，见poller et al^[35]

3.14

非专业人员 lay person

不具有专业医学、科学或者口服抗凝药监测相关技术知识的口服抗凝药监测系统使用者。

注：“非专业人员”还包括例如进行测试人员的家庭成员。

3.15

液体质控物 liquid quality control

模拟患者标本并监控标本测量过程的液体物质，应用于结果解释。

3.16

制造商选定测量程序 manufacturer's selected measurement procedure

由一个或多个一级校准品或二级校准品（如有）校准的测量程序（3.19）。

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

3.17

制造商常设测量程序 manufacturer's standing measurement procedure

用于评估或用于终端使用者校准品赋值的测量程序（3.19）。

注：常设测量程序可以使用参考方法或制造商的“工作”或“主”校准品进行校准。

3.18

制造商工作校准品 manufacturer's working calibrator

工作测量标准 working measurement standard

制造商实验室常规用于校准或检查材料测量，测量仪器或参考物质的测量标准。

注1：本标准在制造商实验室常规使用，用于校准或检查材料测量，测量仪器或参考物质。

注2：适用于制造商在凝血酶原时间(PT) (3.26)试剂混匀准备期间所用的凝血活酶制剂。

注3：制造商工作校准品的赋值应具有计量学溯源性，可溯源至国际参考品(IPR)。

3.19

测量程序 measurement procedure

按照一个或多个测量原理和给定的测量方法，基于一种测量模型，对测量所作的详细描述，包括获得测量结果所必需的任何计算。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 2.6, 有修改-删除了注1、注2和注3。]

3.20

测量再现性 measurement reproducibility

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指南99:2007, 2.25, 有修改-删除了注1。]

3.21

测量区间 measuring interval

在规定条件下，可由给定测量仪器或测量系统以特定的仪器不确定度测量的相同类量的量值的集合。

注1：在某些领域，该术语为“量程”或“测量范围”。

注2：这表示制造商已验证其性能特征的检测结果区间。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 4.7, 有修改-删除了注2，并添加了新的注2。]

3.22

计量溯源性 metrological traceability

通过文件规定的不间断的校准链将测量结果与参照联系起来的特性，每次校准均会引入测量不确定度。

3.23

口服抗凝药 oral anticoagulant

用于治疗和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 physical control

制造商用来验证仪器性能的控制器械，不包括化学反应组分。

注1：物理控制系统可以为模拟反应的电子装置。

注2：为了验证测量系统功能正常，物理控制的结果应在预定的限值内。

3.25

精密度 precision

在规定条件下，对同一或相似被测对象重复测量得到测量示值或测得量值间的一致程度。

注1：测量精密度通常由不精密度的量度以数字表达，如规定测量条件下的标准差、方差和变异系数(CV)。

注2：“规定条件”可能是，例如，测量的重复性条件(3.29)、测量的中间精密度条件(3.9)或测量的再现性条件(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”被错误地用于表示测量准确度。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 2.15]

3.26

凝血酶原时间 prothrombin time PT

血液（3.3）标本一旦暴露于凝血活酶或组织因子衍生试剂（3.28）后凝固所需的时间。

3.27

凝血酶原时间测量系统 prothrombin time measuring system

用于记录标本在接触凝血酶原或组织因子衍生试剂（3.28）后凝结所需时间的测量系统。

注：系统包括试剂和记录凝固时间的仪器。

3.28

试剂 reagent

体外诊断（IVD）医疗器械的一部分，通过化学或电化学反应产生信号，从而能够检测标本中的物质含量并测量其数值。

3.29

重复性条件 repeatability condition

一组重复性的测量条件，包括相同测量程序、相同操作者、相同测量系统（3.2.40）、相同操作条件和相同地点，以及在短时间段内对同一或相似被测对象的重复测量。

注1：重复性条件本质上是不变的条件，相当于使测量结果的变异最小的条件。

注2：就本文件而言，“实验室”应解释为“地点”。

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

3.30

重复性 repeatability

一组重复性条件（3.29）下的测量精密度（3.25）。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 2.21]

3.31

再现性条件 reproducibility condition

在不同地点，由不同的操作者使用不同的测量系统，对同一或相似对象进行重复测量的条件。

[来源：ISO/IEC指南99:2007, 2.24, 有修改-删除注1和注2。]

3.32

二级参考测量程序 secondary reference measurement procedure

经一个或多个一级校准物校准的测量程序（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 system accuracy

由一个测量系统得到的一组有代表性的测量结果与它们各自参考值之间一致性的接近程度。

注1：术语测量准确度（3.1）应用于一组测量结果时，涉及随机误差分量与共有的系统误差或偏差（3.2）分量组合。

注2：参考值是由可溯源至较高级别的参考测量程序（3.19）所赋的值。

注3：系统准确度可以表示为将被评价系统所得结果与其参考值之间差异的95%包括在内的区间。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 trueness

无穷多次重复测量所得量值的平均值与一个参考量值间的一致程度。

注：测量正确度通常用偏倚(3.2)来表示。

3.35

型式试验 type test

一个详细设计设备(或设备部件)的一个或多个样品的测试，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, 3.1.13, 有修改—添加注1。]

3.36

使用者依从性 user conformance

测量系统使用者按照测量程序(3.19)规定的操作规范进行操作的能力和意愿。

3.37

确认 validation

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：“已确认”用于指定相应状态。

注2：用来确认的使用条件可以是真实的或模拟的。

注3：在设计和开发中，确认是指检查产品以确定是否符合使用者需求的过程。

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：ISO9000:2005, 3.8.13, 有修改——删除了注1，增加了注3、4和注5。]

3.38

静脉血标本 venous blood specimen

直接穿刺静脉后采集的血液(3.3)，通常用针头和注射器或其他装置采集。

注：静脉血可以在没有添加剂例如抗凝剂或防腐剂的情况下采集，如果这样，本身是不稳定的。为了稳定特定成分，

静脉血也可以在含有添加剂或防腐剂的容器中收集。

3.39

验证 verification

通过提供客观证据，对规定要求已得到满足的认定。

注1：“已验证”用于表明相应状态。

注2：设计验证是测试和评价的应用程序，用以评估设计是否符合指定要求。

[来源：ISO9000:2015, 3.8.12, 有修改——删除了注1和注2，并添加了新的注2。]

3.40

血液中红细胞体积分数 volume fraction of erythrocytes in blood

血液(3.3)标本中浓缩细胞的比例。

注1：以分数表示，但通常以SI单位制的百分比(约定的)表示。

注2：有时被称为“红细胞比容”，仪器最初用于估算血液中红细胞体积分数。

4 设计与开发

4.1 通用要求

ISO 13485中规定的要求适用。

EN 13532中规定的要求适用于口服抗凝监测系统性能的评估。

4.2 测量区间

系统的测量区间至少应为1.0~6.0 INR.

4.3 安全

IEC 61010-1和IEC 61010-2-101中规定的要求适用。

4.4 风险管理

4.4.1 危险识别

制造商应根据对以下因素的认知来识别潜在危险，包括但不限于以下内容：

- a) 产品预期用途；
- b) 使用者的技能和局限性；
- c) 防止设置被无意更改（例如报告单位）；
- d) 推荐的操作和控制程序可能的偏离；
- e) 干扰物质的影响。

注：评估潜在干扰物质的指南可参见CLSI 文件 EP07^[22]。

4.4.2 风险管理

ISO 14971 中规定的要求适用。

在进行风险评估时，制造商应考虑：

- a) 危害的严重性（例如，对患者的潜在危害）；
- b) 危害发生的概率（例如，标本量不足或试剂单元放置错误）；
- c) 系统未能检测到错误的概率（例如，内部仪器传感器缺陷）。

注1：本文件未规定风险可接受性的水平。

注2：关于识别‘单次使用设备’潜在危险的指南，请参见CLSI文件 EP18-A2^[24]。

注3：ISO TR 24971提供了关于ISO 14971应用的指导。风险管理包括风险分析、风险评估和风险控制。

4.5 人体工程学和人为因素

口服抗凝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) 使用者方面：
 - 1) 选择；
 - 2) 培训；
 - 3) 依从性。
- b) 使用环境
 - 1) 温度；
 - 2) 湿度。
- c) 系统属性
 - 1) 抗振动；
 - 2) 试剂的稳定性。
- d) 使用者界面
 - 1) 易于操作；
 - 2) 防止在使用环境中可能遇到的典型的磨损；
 - 3) 报告结果的易读性；
 - 4) 故障条件和错误信息；

- 5) 向使用者传递清晰明确的信息（如“电池电量低”或“结果偏低”），而不只是仅提示“低”；
- 6) 使用者对系统功能进行有效性验证；
- 7) 使用者对过期试剂、校准品及质控品的验证。

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，对可能适用的各项质量保证要素的说明，请参见附录 D。

制造商应根据风险管理计划的要求，提供针对系统的风险控制措施。ISO 14971 中规定的要求适用。风险控制措施，包括任何限制，应在使用说明和培训计划中进行适当说明。

风险控制措施应涵盖对使用者和医务人员的教育和培训（见第7章），以及第4.6.2至4.6.4条中的要素。

4.6.2 测量验证

口服抗凝监测系统报告的每次测量结果都应经过测量系统的验证。

测量系统执行的内部验证的性质和范围应根据风险分析的结果确定。

4.6.3 系统性能控制

制造商应提供质量控制程序及其使用说明。质量控制程序应经过确认。ISO 15198中规定的要求适用。

质量控制可包括液体控制、一体化控制、物理控制或多种控制的组合。

制造商应提供关于何时使用控制的说明，以及在适当情况下，控制间隔和当控制结果超出范围时应采取的措施。

4.6.4 自测性能的验证

制造商应为使用者推荐一个验证自测结果可接受性的程序和验收标准。

验证可以基于使用者与医务人员在规定间隔内获得的结果之间的比较。建议间隔为六个月或更短。对于新的自测人员，可能需要更频繁的间隔来验证技术，例如每月一次。

4.7 计量溯源性

制造商校准口服抗凝治疗监测系统的具体要求应符合ISO17511。

制造商选定和/或常设测量程序的测量结果应溯源至世界卫生组织（WHO）凝血活酶IRP的手工倾斜试管法测量程序。该程序使用8.5.5中提及的凝血活酶国际参考品（IRP）。

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，而自测系统使用新鲜的，未经处理的全血。系统的校准包括源于同一批患者的新鲜抗凝血浆和全血的平行测试。因此，血液标本就是校准物。

如果制造商的常设测量程序使用全血，则程序的校准应对照WHO IRP和倾斜试管方法使用血浆和全血平行测量。终端使用者常设测量程序的校准应使用全血。

如果制造商的常设测量程序使用血浆，则程序的校准应对照WHO IRP和倾斜试管方法使用血浆进行校准。终端使用者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)。

溯源链宜尽可能减少步骤，以将合成标准测量不确定度降至最低。

注2：图 B.1是典型的工厂校准口服抗凝监测系统溯源链的示例。一个完整溯源链的说明源于GB/T 21415-2025/ISO17511:2020。该示例不代表唯一可能的适用溯源链。

为了监测、评估和控制漂移和变异性，校准程序的每一步应实施控制测量。

注3：过程能力指数(Cpk)能用于定义和检测不可接受的漂移^[32]。

应按照制造商选定的测量程序，在预定时间间隔内，对制造商常设测量程序的校准进行验证。ISO15193和ISO15194可作为指南。

制造商的工作校准品可以是有代表性的毛细血管或静脉血标本，应覆盖整个测量区间以保证校准品在参考测量程序或次级参考测量程序之间具有互换性。制造商宜明确新鲜血标本可使用的程序和期限。

5 制造商提供的信息

5.1 通用要求

制造商提供给使用者的信息应简明、清晰，使用非专业人员通俗易懂的术语。

信息内容应条理清晰，易于阅读。

宜适当使用符号和图示。符号应符合国际标准，如ISO15223-1。若采用尚无标准规定的符号，应在正文中予以说明。

使用口服抗凝监测系统上市销售所在国的官方语言，其他语言为可选项。

使用说明书的内容应便于非专业人员理解，并包含修订版本号或出版年月。

除ISO 18113-5规定的要求外，口服抗凝监测系统的标签还应包含以下信息：制造商名称或商品名以及制造商地址。

a) 医疗器械唯一标识(UDI)；

1) 如果体外诊断(IVD)仪器遵循唯一标识规则，则标签应包含唯一标识，包括UDI载体(AIDC格式)和人工识读(HRI)。

注1：UDI的内容、格式和大小由选定的经认证的UDI发码机构指定。

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

注2：HRI文本不同于标签上已有的文字，是对UDI载体中编码的数据字符的清晰解释。

3) 除法律法规明确豁免，UDI应同时包括UDI-DI(产品标识)和UDI-PI(生产标识)。

4) 对于IVD仪器，UDI-PI应至少包括序列号，除非该仪器按批次管理，否则应包括批号代码。

注3：如果标签上生产日期，不用于生产控制目的，除法律法规明确规定，则无须纳入UDI-PI。

5) 如果在标签上存在AIDC和HRI同时使用的大限制条件时，通常应优先采用AIDC格式，除非HRI更适合使用者操作环境。

6) UDI载体宜在IVD试剂正常使用、存储条件及其预期使用寿命期间保持可读。质量控制标准请参见ISO/IEC 15415。

7) UDI载体的放置方式宜能确保在正常操作或储存期间读取AIDC形式。

8) UDI可放置在一个单独标签上，区分子其他必要信息。

9) 由多个部件组装成的单一IVD成品仪器，可只在一个部件上赋予UDI载体。

10) 能符合当地、国家或地区的法规要求。

b) 使用者参考手册或使用说明书。

c) 注明与仪器配套使用的液体质控品信息。

d) 检测程序的局限性(例如，干扰、样品量过多或过少对INR结果的影响等)。

e) 检测所需的样品量(例如，8 μL)。

f) 检测试剂盒中包含及未包含的所有材料清单。

5.2 口服抗凝监测系统使用说明书

本系统应附符合ISO 18113-5标准要求的使用说明书，且须包含以下信息：

- a) 适用时，应包括制造商的商品名称或注册商标及其地址，经销商的名称和地址（如适用），以及获取帮助的途径。
 - b) 制造商常设测量程序（参比方法）和/或制造商指定的用于评估性能特征的参考物质；
 - c) 制造商用于校准的标本类型（如全血或血浆）；
 - d) 使用本系统时应遵循的测量程序，包括：
 - 1) 仪器测量准备、标本检测（含标本用量及性状要求）及仪器维护的操作流程说明；
 - 2) 校准（如使用数字、编码条或编码芯片）、测量及验证的操作顺序，以及各步骤间允许的时间间隔；
 - 3) 系统报告的INR值所用计量单位；
 - 4) 仪器出现错误提示、异常结果或超出规定测量区间结果时的操作指导建议；
 - e) 本系统适用的环境条件（如温度及相对湿度范围）；
 - f) 仪器清洁程序说明；
 - g) 当仪器被重新处理以供新使用者使用时，为确保删除前一个使用者的结果，需提供消毒程序和重置功能/程序说明（如适用）；
 - h) 对于静电放电、电磁场、热量、湿度、机械冲击和其他外部影响或其他环境条件所带来的系统损坏，要有相应的防护措施（如适用）（参见IEC 61010-2-101:2015第5条）；
 - i) 标签及说明书中使用符号的说明与解释；
 - j) 使用者根据相应的检测结果需采取的操作指南，包括：
 - 1) 引用医疗专业人员的指导说明，以及未经医疗专业人员确认，不得仅依据检测结果擅自偏离上述指导说明的警示；
 - 2) 当使用者对检测结果存疑时的处理建议；
 - 3) 当结果超出规定测量区间时，监测系统发出警示使用者的提示（如错误信息，故障提示）；
- 使用说明书应明确说明当验证结果显示无效时应采取的措施。

5.3 试剂和质控品的标志

试剂和质控品应通过标签进行标识。

具体要求应符合ISO18113-4。

另外，标签应包括下列内容：

- 使用说明书的索引标识；
- 医疗器械唯一标识(UDI)；
- 与试剂配套使用的仪器。

标签内容宜包括以下警告声明：

- 试剂与适用的口服抗凝药监测仪器配套使用来保证测量结果的可靠性；
- 试剂使用后的安全处理方式。

应使用试剂和质控品上市国家的语言，其他语言为可选项。

5.4 试剂和质控品的使用说明

使用说明书应规定试剂和质控品与口服抗凝监测系统配套使用。

具体要求应符合ISO18113-4。

另外，使用说明书应包括下列信息：

- a) 注明制造商和/或分销商的联系方式，以便使用者获得帮助；
- b) 与试剂和质控品配套使用的仪器；

- c) 试剂的国际敏感指数（ISI）；
- d) 储存条件(如温度，湿度，避光要求)；
- e) 试剂警示说明：确保瓶盖密封，以防试剂条或传感器暴露于空气中导致失效；
- f) 测量区间，注明报告 INR（国际标准化比值）结果的上限和下限；
- g) 用于评估系统性能特征的测量程序，以及关于测量结果可溯源至更高级别参考测量程序或参考物质的计量学溯源性声明；
- h) 检测程序包括：
 - 1) 配置试剂并执行测量的步骤顺序；
 - 2) 如适用，明确各步骤之间的时间间隔；若仪器或系统的制造商与试剂的制造商为同一实体，仪器的使用说明中需包括关于试剂和/或质控品的必备信息。如果该信息发生改变，试剂使用说明书的信息也应做相应的更新。

6 安全和可靠性测试

6.1 通用要求

6.1.1 方案

安全和可靠性测试应通过制造商制定的方案进行。方案应至少规定试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。安全和可靠性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，测试方案应包括为试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。可接受标准的依据应在方案中注明。

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，不应显示数字INR结果。

不符合可接受标准的应进行原因调查。

6.2 防电击

应符合IEC 61010-1:2010第6章规定的要求。

6.3 防机械危险

应符合IEC 61010-1:2010第7章规定的要求。

6.4 电磁兼容性

应符合IEC 61326-1、IEC 61326-2-6和IEC 60601-1-2中规定的要求。最低要求见附录A。

此外，如果监测系统可以连接到其他设备，如计算机或手机，则也应进行电磁兼容性(EMC)测试；除非监测系统在连接时不能进行测试。

6.5 耐热性

应符合IEC 61010-1: 2010第10章规定的要求。

6.6 耐潮湿和液体

应符合IEC 61010-1: 2010中11.1, 11.2, 11.3规定的要求。

6.7 对释放的气体、爆炸和内爆的防护

应符合IEC 61010-1: 2010中13.1和13.2.2规定的要求。

6.8 仪器组件

应符合IEC 61010-1: 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、湿度试验前后(参见6.11和6.12)都应进行性能测试。通过/不通过标准应基于试验因素对系统偏倚和重复性的影响来确定。

在每一次性能测试前，口服抗凝监测仪应平衡至 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。应使用制造商推荐的控制物质或可替代物进行性能测试。

可能难于区分标本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。

使用一个检测条(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。

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的平均值和重复性。

测试样品的测量顺序应在方案中详细规定。

在每一次试验前后都应计算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。

- a) 偏倚：应计算试验后平均INR与试验前平均INR的差值，并计算该差值的双侧95%置信区间，然后将结果与偏倚验收标准进行比较。
- 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^[43]。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、振动和撞击

6.10.1 振动试验方案

按照6.9进行性能试验。

按照IEC 60068-2-64: 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IEC 60068-2-64: 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，按6.9规定进行基线性能测试。

按照IEC 610101: 2010中8.2进行跌落试验。

跌落试验完成后重复性能试验。

应符合IEC 61010-1: 2010中8.2规定的要求。

6.11 暴露温度允许范围

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。

环境箱温度升高至 $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，将仪器放置8小时。

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。

环境箱温度降低至 $-20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，将仪器放置8小时。

为避免箱外潮湿空气在冷却的仪器表面凝集，当环境箱温度达到至 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，将仪器在指定的温度和湿度条件下置于环境箱中48小时。

然后将仪器从环境箱转移到相对湿度低于60%、温度为 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的环境中放置15分钟。

评估吸湿率的程度和影响是本试验的目的。系统在环境箱中吸收的任何水分都被有意地保留下来。温度应该在15 min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。

试剂和控制物质的稳定性通过有效期来验证，具体要求应符合ISO 23640中的规定。

7 培训和教育程序

7.1 医务人员培训

制造商应设计并确认对医务人员的培训计划。培训计划应包括系统的正确使用方法、患者选择及患者教育。针对医务人员的培训程序应包括推荐的患者选择标准以及对预期可能成功使用系统的使用者特征的描述。

潜在使用者特征宜包括：

- 理解口服抗凝治疗的概念及其风险的能力；
- 进行口服抗凝药自测的意愿，以及积极与医疗服务提供者合作记录信息并交流以调整治疗的意愿；
- 足够的手部灵巧度和视力；
- 患者依从性。

在患者不符合标准的情况下，培训计划宜建议可由符合标准的经过培训的亲属或其他第三方进行检测。

7.2 非专业人员的教育

制造商应为非专业人员建立并提供一个教育计划。该计划应包括以下内容：

- 关于血液凝固和口服抗凝治疗的基本知识；
- 国际标准化比值（INR）的结果解释；
- 针对特定患者个体化治疗区间的说明；
- 皮肤穿刺和自测的培训；
- 口服抗凝自测中患者和医务人员的任务；
- 患者和医务人员的记录留存；
- 质量控制程序和系统自检的说明；
- 错误代码的解释以及处理措施；
- 强调对质控结果的正确解读；
- 当质控结果超出目标范围时需采取的必要措施；
- 患者与医务人员之间的沟通流程；
- 当检测结果超出个体治疗区间时需采取的必要措施；
- 出现其他疾病、紧急情况或意外事故时需采取的必要措施。

该教育计划应提供关于口服抗凝治疗基本概念的充分的技术知识，并应指导进行自测和质量控制程序的实际操作技能。

在完成培训后，应对使用者正确使用自测系统的能力进行评估。

评估宜包括一项实操技能测试（考核技术熟练度）和/或一项理论笔试（考核理解程度）。

注：可建议定期对使用者进行重新评估，以评价其是否合规并确认其持续具备操作能力。

制造商应提供一种方法，用于记录使用者成功完成教育计划的情况。

培训记录可由制造商或医疗专业人员留存。

7.3 评估患者是否遵循制造商和医务人员的指导

制造商应在给医务人员的使用说明中，推荐适用的流程，用于监测和评估使用者是否遵循了制造商及医务人员的指导（如适用）。

8 系统性能的确认

8.1 通用要求

系统性能确认研究应作为制造商设计控制体系的一部分，用于证明口服抗凝监测系统符合正确度、精密度和系统准确度相关性能要求。

具体要求应符合ISO 13485。

注：通常，此类研究不包含设备的非专业人员，因为这在第9章中已经涵盖。

8.2 测量不确定度的来源

设计确认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。

这些因素包括个体的生物学变异，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：本文件所述系统性能确认研究不涉及干扰物质和单独凝血因子缺乏影响的特异性。

注2：指定的参考测量程序，WHO倾斜试管方法，操作困难，高度依赖操作者技术，且仅适用于1.0~4.5区间的INR值，

目前尚未成功建立真正的校准物质，该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。

更多测量不确定度计算示例参见附录C。

8.3 系统性能确认研究

系统性能确认研究应依据给定的方案实施。该方案至少应明确以下内容：实验的详细资料，数据分析程序，可接受的标准。统计学设计包括仪器数量、试剂单元、样品重复次数和可接受标准，应在方案中明确。性能确认研究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。

口服抗凝监测系统在确认研究前应按照制造商的说明进行调整(如使用编码，芯片)，重复测量时不调整，除非制造商说明中规定在每次测量前应调整。

制造商推荐的控制程序应在每一次确认研究前运行完成。

设计系统性能验证实验方案应综合考虑以下因素：INR测量的特殊性，自测系统特有的特征和标本的不稳定性。

在8.4和8.5中详细规定了每次确认研究的适合样品。当证明替代样品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：尽管仪器的预期使用者为服用维生素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)时用标本包括由一组未采用维生素K拮抗剂治疗的个体，包括低于治疗区间标本。

系统性能确认研究可由经培训的操作者执行。非专业人员进行系统性能研究的描述见第9章。

8.4 测量精密度确认

8.4.1 通用要求

自测用抗凝监测系统的测量精密度应在实际或模拟使用条件下进行确认。

测量的重复性和中间精密度应依据8.6.1系统准确性标准导出的性能准则进行确认，验收标准应在方案书中予以记录。

当评估多因素时，方差分析是首选的统计学方法。这些因素的选择如仪器数量、试剂批号和精密度测试的重复次数等应基于风险评估识别出的变异来源确定。

注1：有关测量方法精密度评价的通用原则，参考ISO5725-1^[3]。重复性、再现性及中间精密度的定义和概念，详见ISO5725-1^[3]、ISO5725-2^[5]、ISO5725-3^[6]和CLSIEP05^[21]。

因精密度确认要求偏离常规测量程序，如对单或多标本进行多次测量，应对照客观有效性标准核查数据，以检测标本不稳定性的影响。

注2：由于血液标本的不稳定性，INR测量复现性确认仅能在有限条件下进行，包括随时间推移，多批次间及跨操

作者间的直接进行。准确度确认研究(见8.5)设计已涵盖由这些变异引入的不确定性。

注3: 有必要使用替代样品(如质控样品)和替代评估方法以评价特定变异的影响。此类评价是设计确认的重要组成部分,但由于研究设计通常有系统特异性,因此不在本标准范围内。

抗凝监测系统的性能差异可能受口服抗凝治疗的患者疾病状态影响(例如,慢性疾病或急性疾病)。研究人群应反映目标使用人群特征,即处于抗凝治疗稳定状态的人群。

8.4.2 测量重复性验证

8.4.2.1 通用要求

应通过双份重复的毛细血管血样评价测量重复性。为满足重复性条件,应使用双份样品并在短时间内完成测量。

实验设计的基本原理应记录在方案中。

注: 测量程序的重复性测定指南,参考ISO5725-2^[5]。

8.4.2.2 样品

重复性确认研究应使用至少45名接受维生素K拮抗剂治疗者和15名未接受治疗者的新鲜毛细血管血样进行。受试者选择需确保其INR值覆盖系统测量区间,且表1规定的每个区间内至少有15名受试者。

每名受试者应通过皮肤穿刺采集两份血样(如分别进行两次指尖采血)。

每份样品的INR值应使用口服抗凝监测系统进行测定。

血液中的红细胞体积分数(红细胞比容)应在制造商要求的区间内。

表1 测量重复性确认的 INR 区间

区间	INR值
未接受治疗	<2.0
低剂量治疗	2.0~3.0
高剂量治疗	>3.0~4.5
超剂量治疗	>4.5

经适当确认的替代样品材料可代替真实的人源标本,其中高治疗性区间标本的替代比例不超过20%,超治疗范围区间标本的替代比例不超过75%。

注: 若制造商声明的测量区间上限为4.5或以下,则无需测试超治疗剂量区间。

8.4.2.3 仪器和试剂

测量重复性可使用一台或多台仪器和单批号或多批号试剂进行确认。若使用多台仪器或多批号试剂时,实验设计应允许对单台仪器和/或单批号试剂进行重复性分析。

8.4.3 中间精密度确认

8.4.3.1 通用要求

中间精密度确认应在正常使用条件下进行(即单一操作者使用同一仪器进行多日操作)。

制造商应使用方差分析确定测量不确定度的重要来源,并将其纳入中间精密度测试。

中间精密度确认条件及实验设计原理应在方案中予以记录。制造商应至少包括批间差异、仪器间差异及日间差异所致的不确定度分量。

中间精密度确认应覆盖仪器全部测量区间。

注: 中间测量精密度的测定指南,参考ISO5725-3^[6]。

8.4.3.1.1 样品

中间精密度确认应使用液体质控物或稳定替代样品，覆盖低治疗剂量区间 (INR 2.0~3.0)、高治疗剂量区间 (INR 3.1~4.5)，和接近仪器检测区间上限的高值。中间精密度确认应覆盖仪器全部测量区间。

样品应按照制造商的使用说明进行制备，且样品在评估期间的稳定性应经过确认。

8.4.3.1.2 仪器和试剂

应选择至少3至5台仪器进行口服抗凝监测系统的中间精密度确认。

应使用多个批号的试剂进行确认，实验设计应包含批间变异。所用批次数量应经统计学证实（最小数量为3）；若部分批次试剂被使用，应记录其合理性。若现有数据表明中间精密度对试剂批次无显著依赖性，且批次放行标准确保批次间不精密度很小时，可在单一试剂批次上进行确认。

试剂单元应至少取自10瓶或包装单元。确认方案应确保来自不同变量（如批号、仪器）的数据不会混淆。

8.4.3.2 确认程序

中间精密度验证的最低设计要求是，每台仪器每日检测每批次标本2次，连续检测5日。由于其基质与8.4.2节中重复性实验中所用标本类型不同，每日进行两次检测可评估液体质控物的重复性。

研究设计示例（使用一个样品）如图1所示。

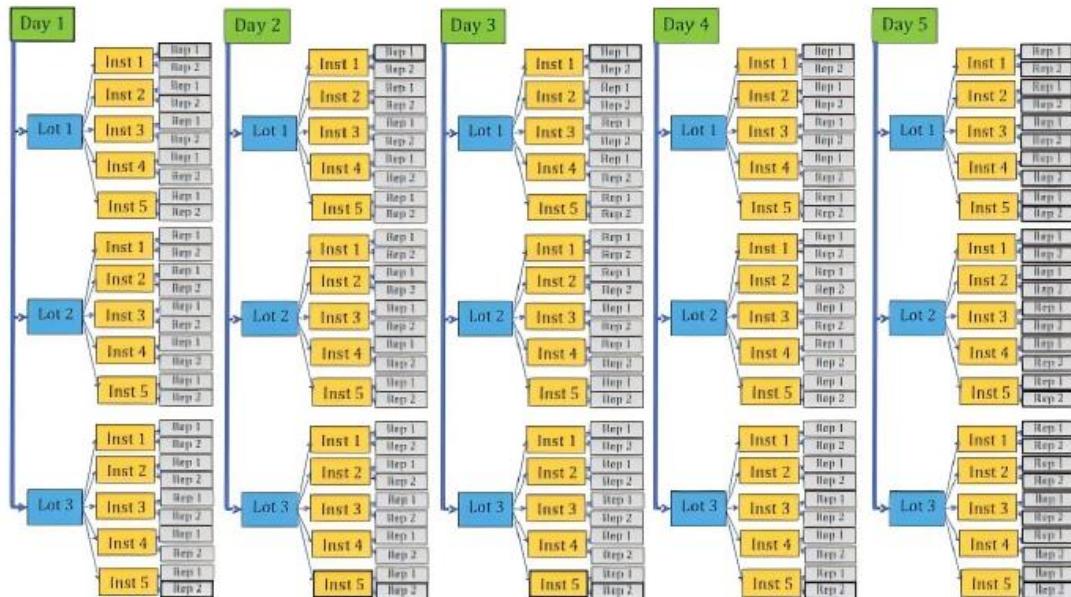


图1 中间精密度研究设计

或者，批间不精密度可通过统计等效性研究进行评估，例如采用至少3个批次、单台仪器和单一操作者。

8.4.4 数据分析

8.4.4.1 数据有效性(离群值的识别)

在分析前，应评估数据以识别错误和样品稳定性不足的证据。明显的错误（如抄写错误、标品量不足等）应予以记录并修正。不应无故剔除任何数据（如仅因统计学原因）。

样品稳定性，可通过对各样品重复测定结果的统计学分析予以识别，表现为结果漂移。应遵循以下指南：

- a) 对于重复性数据，需根据所有数据计算重复测定范围限值。若精密度与 INR 相关，则重复测定范围限值也将取决于 INR 值，这是由于当 INR 值较高时预期会出现更大的重复测定差异。设定这一限制的理论依据基于差值范围的统计学分布，同时也取决于系统的精密度。按照下列步骤计算限值：
 - 1) 计算每份样品两次重复测量之间的差值。
 - 2) 计算每份样品的平均结果。
 - 3) 从统计学等效研究或系统规格中获取样品内精密度的估计值。由于精密度通常随 INR 升高而降低，应用变异系数(CV)表示。
 - 4) 对于每份患者的标本，将平均结果乘以变异系数(CV)后再乘以 4.2。该数值即为该个体的重复检测范围限值。
 - 5) 例如，假设某受试者两次结果为 2.4 和 2.6。平均值为 2.5。若以 5% 的变异系数作为个体内精密度估计值，则重复检测范围限值为 $2.5 \times 0.05 \times 4.2$ ，即 0.525。实际差值为 0.2，结果可接受。若两组重复检测结果分别为 2.2 和 2.8，其平均值仍为 2.5，但此差异却超出重复检测范围限值。该受试者的所有数据应被剔除。剔除数据不应超过 2 人(<3.5%)。

注1：重复差异超过重复检测范围限值时，无效数据的概率为99.7%，可能由样品不稳定或漂移导致^[31]。

- 6) 所有结果均为数据集的一部分，应予以报告。精密度评估应在保留和剔除这些结果的情况下分别进行。
- b) 对于中间精密度，应使用全部数据来计算数据剔除限值。该限值基于 10 个样品的检测批次，旨在识别偏高或偏低的异常值。具体计算步骤如下：
 - 1) 计算每份样品 10 次检测结果的平均值和标准差(SD)；
 - 2) 同时确定 10 次检测结果的最小值和最大值；
 - 3) 按照下列计算统计量：(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，该值代表可能的可疑点；
 - 5) 若第 b) 4 步的结果大于 2.48，那么该可疑值超过数据的剔除限值。

超出数据剔除限值的数据值，有99%的概率并非源于系统的基础不精密度。这类数据应被视为离群值。它们代表在正常使用情况下不希望出现的极端性能案例^[33]。

注2：离群值的识别指南参见ISO5725-2:2019^[5]和CLSI文件EP05-A3^[21]。

按下列要求进行数据剔除：

- c) 对于统计学离群值：
 - 1) 经判定为统计学离群值的数据不应被丢弃。应进行数据分析，并同时报告包含与不包含离群值时的结构。
 - 2) 对于重复性，重复测量间差异超出可接受范围则提示样品不稳定。两组测量数据均应视为无效。但应进行数据分析，并同时报告包含与不包含这些样品时的结果。
 - 3) 对于中间精密度，超出可接受限值的趋势提示样品的不稳定性。然而，应进行数据分析，并同时报告包含与不包含这些样品时的结果。
- d) 对于测试过程中出现的程序错误或仪器故障：
 - 1) 应进行调查以确定原因。报告中应记录调查过程及其结论。
 - 2) 若发现原因，受影响样品的结果应视为无效，且不应用于计算。
 - 3) 因故被剔除（如确认分析员错误）的数据可用新的测量结果替换。
 - 4) 若无法确定原因，则应进行数据分析，并在报告中同时包含与不包含问题数据的结果。

8.4.4.2 重复性分析

在重复性研究中, 使用新鲜毛细血管血样分别对4个INR区间进行重复性评估: 区间1(非治疗范围)、区间2(低治疗范围)、区间3(高治疗范围)和区间4(超治疗范围)。选择用于精密度研究的受试者应满足以下条件: INR值需覆盖测量区间, 且每个区间至少包含15名受试者。每位受试者需进行两次独立的手指采血检测(记为 $X_{i,1}$ 和 $X_{i,2}$), 并基于这两次测量结果计算每人的平均值(Average_i)和标准差(SD_i) (其中*i*=1~60)。在研究平面上(X, Y)呈现所有个体的平均值和标准差, 其中X轴为个体的平均值(Average_i), Y轴为个体的标准差(SD)。数据分析涉及以下区间内受试者数量*i*计算: 区间1(受试者数量为N1)、区间2(数量N2)、区间3(数量N3)和区间4(数量N4)的平均值统计[N1+N2+N3+N4=60]。

采用毛细血管血样根据以下方式评估四个区间中每个区间的重复性:

考虑间隔1(N1受试者在区间1中具有平均INR结果)。每个区间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-每个区间中的样品示例

	受试者ID	重复检测1, X _{i,1}	重复检测2, X _{i,2}	重复检测均值	2次重复检测标准差	方差Var=SD×SD
区间1(未接受治疗)	1					
	2					
	3					
	...					
	15					
区间2(低治疗剂量)	16					
	17					
	18					
	...					
	30					
区间3(高治疗剂量)	31					
	32					
	33					
	...					
	45					
区间4(超治疗剂量)	46					
	47					
	48					
	...					
	60					

重复性分析及说明如下:

- 区间1中N1方差的平均值是指区间1内所有受试者的平均方差。以N1=15为例, 区间1的方差计算方式为: Var_{区间1}=(Var₁+Var₂+...+Var₁₅)/15。
- 然后计算区间1重复性的标准差, 公式为: SD_{区间1}=sqrt(Var_{区间1})。
- 计算计算区间1中N1平均值的总平均值。以N1=15为例, 总平均值的计算方式为: Average_{区间1}=(Average₁+Average₂+...+Average₁₅)/15
- 4个区间中每个区间的CV计算如下: CV_{区间1}=SD_{区间1}/Average_{区间1}

重复性分析结果如表3所示。

表3 重复性分析结果

	区间受试者数量	区间内平均值	区间内标准差	区间内变异系数 (%)
区间1	N1	均值 _{区间1}	标准差 _{区间1}	变异系数 (%) 区间1
区间2	N2	均值 _{区间2}	标准差 _{区间2}	变异系数 (%) 区间2
区间3	N3	均值 _{区间3}	标准差 _{区间3}	变异系数 (%) 区间3
区间4	N4	均值 _{区间4}	标准差 _{区间4}	变异系数 (%) 区间4

此外，还应报告每名受试者的以下信息：

- a) 初始无效的结果数；
- b) 若无效结果被复测，则需记录复测的无效结果的数量及最终无效结果的数量。

剔除结果的总结：

- 经统计学分析剔除的无效结果；
- 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

应采用书面的统计学程序，计算每个样品的中间精密度的平均值、标准差和CV。

方差分析是中间精密度数据分析的首选方法。

每个样品应报告以下信息：

- a) 每个样品观察到的 INR 值的总均值；
- b) 每个样品 INR 值中间精密度标准差的 95% 置信区间和 CV；
- c) 运用统计分析识别和剔除任何无效数值的总结，包括识别方法和调查结果；
- d) 统计分析方法的参考文献。

8.5 系统准确度确认

8.5.1 通用要求

系统准确度确认研究应真实或模拟条件下进行。

系统准确度确认研究的设计应包括个体使用者在预期使用条件下的系统因素(偏倚)和随机因素(不精密度)。

注1：准确度与正确度和精密度关系的讨论见 ISO5725-1。

用作系统准确度确认的测量程序(比对方法)应最好是一个参考测量程序，并且至少具有比用于校准非专业人员常规测量程序更高的计量学等级，且应通过单独的不间断途径与 WHO 倾斜管法相关联。

注2：若无可参考测量程序，则基本测量程序最好来自于使用相同样品类型的其他制造商的自测系统。

具体要求应符合 ISO 20916.

8.5.2 研究人群

入组研究的受试者应符合 7.1 的选择标准，作为医务人员培训的一部分，包含可能预测系统使用成功的使用者特征描述以及预测性使用者特征。

应在至少 3 个场所纳入 180 名接受维生素 K 抑制剂治疗的个体。此外，这些场所应有 20 个未接受维生素 K 抑制剂治疗的正常受试者。

应记录每个口服抗凝治疗者的人口数据、目标 INR 值及口服抗凝治疗指征，以及未接受口服抗凝治疗者的人口数据。人口学资料应包括受试者健康状况的描述。

受试者的 INR 值应覆盖系统声明的测量范围，根据制造商常设测量程序或替代测量程序检测。

受试者中至少有5%($n=10$)的INR值 ≥ 4.6 (见8.5.3 表4)。当最初的研究场所中INR值高于4.5的患者数量不满足要求时,有必要将研究扩大到额外场所。

8.5.3 样品/标本

应使用新鲜的毛细血管血样进行系统准确度确认。或者,当静脉标本与新鲜毛细血管血液标本等效时,也可使用稳定的静脉血液标本。

在比较测量程序中,应使用枸橼酸盐抗凝血浆。

通过皮肤穿刺(如指尖)采集新鲜的毛细血管血样。每份标本应分别进行指尖穿刺采集。如果适用,应使用为收集毛细血管血而设计的样品容器。

根据使用说明进行样品的准备和处理,如果需要,应包括标本的前处理。

每份样品都应有足够的量进行口服抗凝监测,并至少按照制造商的测量程序重复两次。

排除标准例如红细胞体积分数(细胞压积、血细胞比容),应基于制造商的使用说明书并在方案中明确,但是,应包括超过声明的血细胞比容范围的标本。

INR值的分布应仅如表4的要求。在一个类别中增加额外样品本将导致结果偏离,是不允许的。INR值应由制造商的测量程序确定。

表4 系统准确度确认样品的 INR 值要求

样品数量的比例 ^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一旦每一类别中样品数量满足(如达到最大百分比),则该类中应不再增加样品。

注: 样品数量是根据8.6.1表5中性能标准的允许区间评估来确定的。通过验证允许区间(比例=0.95, 置信度=0.95)

是否包含在内来评估允许差限的稳健性^{[27][29]}。计算N=150、200、250和标准差(SD)增加值的允许区间。当INR<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>4.5时,SD(差值%)最高为11。在所有情况下,计算出的允许区间都在规定的范围内。

8.5.4 仪器和试剂

系统准确度确认研究数据分析可由每人使用一台仪器进行。

如果不同的人员使用相同的仪器,必须对仪器进行消毒以防止潜在的血源性病原体传播。制造商应确认该程序,并将消毒信息纳入使用者手册或使用说明中。

系统准确度确认研究至少应包括两个试剂批号。样品应以随机方式均匀分布在两个批次中。

8.5.5 比较测量程序

制造商应建立一个比较测量程序,它可溯源至使用凝血活酶国际参考品(International Reference Preparation, IRP)的手工倾斜试管法的参考测量程序。

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)。优先选择使用与监测系统相同类型的凝血酶原复合物的方法进行比较。

程序应详述适宜标本的采集程序(如枸橼酸盐浓度)和采集装置的品牌。

具体要求应符合ISO17511。

具体要求应符合WHO技术报告, No. 889, 1999, 条款5和6。

制定参考值时，可采用溯源至使用凝血活酶IRP的手工倾斜试管法参考测量程序的常规凝血测量程序（如在医院或门诊临床实验室），并通过与制造商选定或常设测量程序的比对验证其精密度和正确度。

方案中应提供用于确定参考值的测量程序的详细描述，包括与使用凝血活酶IRP的手工倾斜试管法参考测量程序的溯源性，或比较测量程序的等效性。

注：适用的溯源链示例见附录图B. 1和图B. 2。

若制造商委托参考测量实验室，应采取适当措施来验证该实验室是否有资格执行测量程序。

ISO 15195可以作为指南文件^[11]。

8.5.6 研究设计

系统准确度确认可使用一步或两步比对法。

一步法比对法中，毛细血管血与未抗凝静脉血（当声明为可接受标本类型时）和适用的参考方法样品（如枸橼酸盐抗凝血浆）相比较。

两步法比对法中，毛细血管血与未抗凝静脉血比较，未抗凝静脉血与适用的参考方法样品（如枸橼酸盐抗凝血浆）比较。如果静脉血与毛细血管血之间的关系确定，则该方法可以使用。

上述两种方法均允许对每份静脉血标本多次重复测量。因此，可以使用更高的统计学效能对不同变异来源（如试剂批号、仪器、红细胞体积分数）进行评估。口服抗凝监测系统的单个测量值应与制造商测量程序确定的INR参考值进行比较（如选定的或常设的测量程序或另一个经过确认可产生等效结果的测量程序）。

8.5.7 程序

8.5.7.1 概述

制造商可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。可修改程序以适应多个试剂批号和其他因素。

8.5.7.2 一步法

按照制造商的使用说明，每位受试者采集两份毛细血管血样用于口服抗凝监测系统的重复测试。

同时，适宜的参考标本（例如枸橼酸抗凝的静脉血样）应由有经验的采血者按照比较测量程序（见8.5.5）的要求，从受试者处采集。若制造商预期检测系统使用未抗凝的静脉血样时，应采集该类型的标本。未抗凝静脉血在加入枸橼酸盐抗凝剂并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血管血或静脉血（如适用）进行测量，并将结果记录于数据采集表中。

如适用，在口服抗凝监测系统上测量后，应按照制造商常设测量程序或替代测量程序（见8.5.5）对静脉血标本进行处理和分析，并将INR结果记录于数据采集表中。

应测量每份标本的红细胞体积分数，以验证其测量值是否落在系统规定的可接受区间内。应将结果记录于数据采集表中。

8.5.7.3 两步法程序

在两步法程序中：

- a) 第一步应先证明静脉血与毛细血管血的等效性；
- b) 第二步应使用未加抗凝剂的静脉全血作为检测装置的检验标本，同时应使用来自同一静脉血样的相应参考标本（例如静脉枸橼酸盐抗凝血浆样品）作为相应比较方法的检测标本。

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用于口服抗凝治疗监测系统的重复测量。

同时，由有经验的采血者按照自测系统的要求采集每位受试者的静脉血样。

应按照制造商的使用说明在被评价仪器上测量标本，并在数据采集表中记录结果。

当毛细血管血与未抗凝的静脉血显示为等效时，可以开展第二步比对（如未抗凝的静脉血样和比较标本之间）。该比对可在与最初的毛细血管/静脉等效性验证研究不同的时间和地点进行。

注1：出于本标准的目的，“等效”是指在2.0、3.5和4.5的INR医学决定水平上的系统差异（偏差）≤5%，95%置信区间。

在第二步中，应按照制造商的使用说明在待评价仪器上检测未抗凝的静脉血样，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。

测量每个样品的红细胞压积，用来验证其测定值是否在系统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[42]）。

注2：指尖采血在某些情况下可能不可行，原因包括患者需同时接受两次穿刺（一次毛细血采集、一次静脉血采集）所带来的不适；此外，还可能出现以下情况：

- 患者不接受该操作，因此不愿签署知情同意书；
- 研究者不接受该操作，因为存在操作时序安排上的困难。

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（如转录错误、血液样品量不足等）。适当时应进行修正。

系统准确度评估中，使用者认为有效的可接受数据不应被剔除。以下指南适用于系统准确度的验证：

——所有的程序错误、仪器故障和质控失败，都应调查分析原因。调查及其结论都应在报告中记录；
——如果使用者认为结果是有效的，即使出现错误信息、质控失败或发生程序错误，该结果都不应被拒绝。应查明使用者忽略错误信息、质控失败或程序错误的原因；

——数据应按照研究方案中规定的程序检测统计学的离群值。应分别在包含与不包含离群值的情况下进行回归与相关性分析并报告。图中应使用不同的符号标示出离群值数据点。识别离群值的指南见ISO 5725-2:2019^[5]和CLSI文件EP09C^[23]。

应对结果进行绘图和分析，并报告下列信息：

- 分析标本/样品总数；
- 用比较测量程序测量的INR值区间；
- 含有适当统计信息的数据图（见8.5.8.2和8.5.8.3的例子）；
- 系统准确度评价结果（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值汇总；
- 由统计学分析识别和剔除的离群值汇总，包括识别离群值的程序和其原因的调查结果；
- 统计分析程序的文献参考。

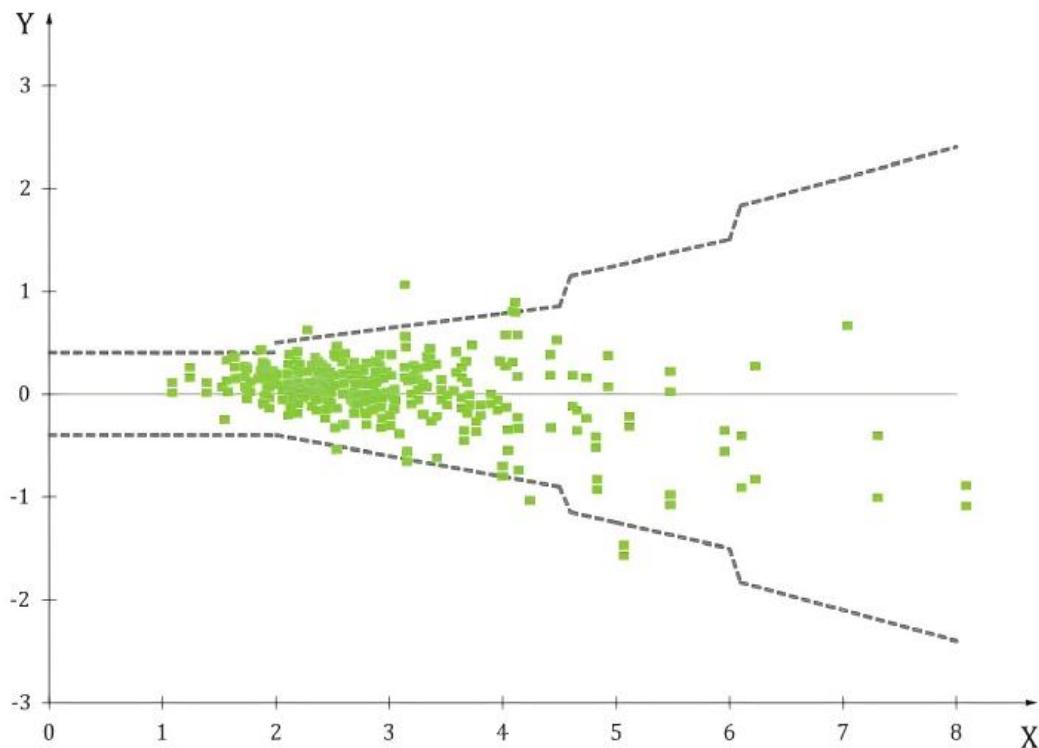
8.5.8.2 差分图

以来自口服抗凝监测系统的单个测量结果与参考值之间的差值应作为因变量，参考值应为自变量进行绘图。参考值可以是重复测量的平均值。

差异图可用于直观显示整个INR结果范围内的偏倚程度。

低值INR下，以INR值为横坐标绘制百分比差值图通常不适用于系统准确度评估。应使用实际INR差值分析。推荐INR临界值为2.0。

示例：图2为口服抗凝监测系统确认研究的结果图。上、下两条线代表8.6.1中的可接受标准。



X 比对测量程序测量值 (INR)

Y 抗凝监测设备测量值 (INR) 与比对测量程序间的差值。

虚线 (...) 允许的差值

图2 INR 差异图

系统准确度的评估应基于经研究者确认的所有有效数据。应报告表3规定的每个INR区间的下列统计学：

- 口服抗凝监测系统结果与参考值之间的偏倚；
- 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以及8.6.2；
- 涵盖95%差值的INR区间。

8.5.8.3 回归分析

以口服抗凝监测系统的单个结果为因变量，以比对仪器测定值为自变量绘图。比对仪器测定值可以是重复测量的平均值。X轴和Y轴应采用相同的刻度与区间。

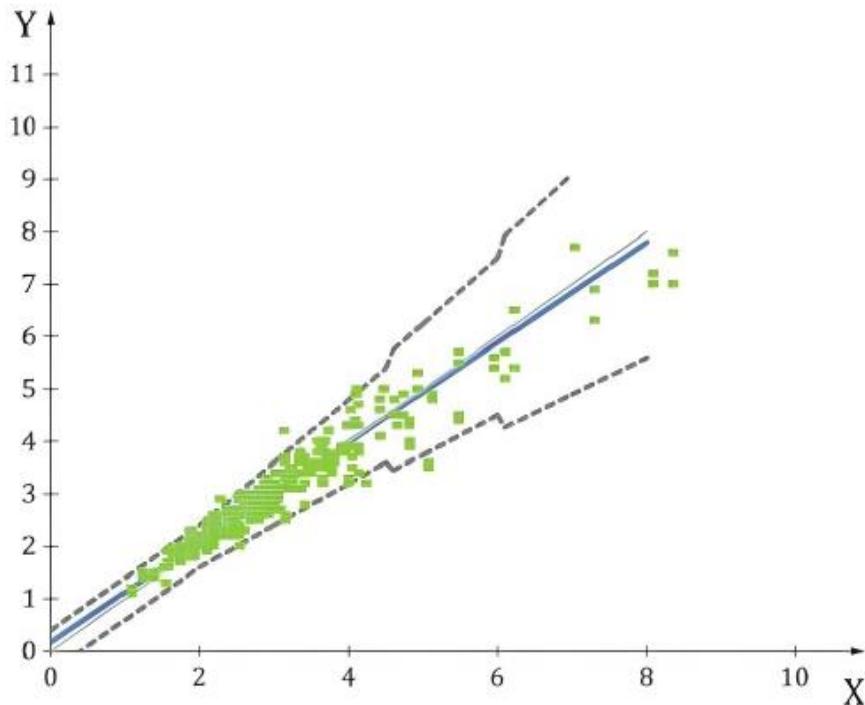
应采用适当的回归分析方法计算斜率和Y轴截距。方案中应详细描述使用的方法。

注1：例如线性回归、Deming回归、正交回归(一种特殊情况的Deming回归)或Passing-Bablok回归。应根据数据是否满足相关统计假设选择合适的回归方法。有关方法学比对研究中回归分析程序的评估与方法选择建议，参见Linnet^[30]或St öckl^[37]。

注2：可基于回归方程在特定INR值(如2.0、3.5、4.5等医学决策点)计算偏倚，参见CLSI文件EP09C^[23]。

示例：图3为口服抗凝监测系统确认研究回归分析点状图。外侧两条线代表8.6.1规定的可接受标准。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。



X 比对测量程序测量值 (INR)

Y 抗凝监测设备测量值 (INR)

虚线 (...) 允许的差值

蓝色实线 (—) Passing-Bablok 回归 ($Y=0.176+0.952\cdot X$)

图3 带有回归分析的散点图

每个评估的实验室应报告下列内容：

——带有回归分析线和 $Y=X$ 线的数据散点图；

——线性回归方程的斜率与截距及其置信区间；

——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参数，在回归图上应显示所有数据，离群数据点用不同的符号标记。

8.6 系统准确度的可接受限

8.6.1 系统准确度要求

自测口服抗凝监测系统检测结果的最低可接受准确度应如下：

口服抗凝监测系统检测结果与参考测量方法结果之间的总体符合率应达到95%，同时，INR区间应在表5的限值范围内。

表5 性能标准

INR区间	允许偏差
<2.0	±0.4

INR区间	允许偏差
2. 0~4. 5	±20%
>4. 5~6. 0	±25%
>6. 0	±30%

注1：允许偏差是基于当前市场上销售的抗凝监测系统的性能，代表了当前行业技术水平，已证明这些系统能为患者带来显著受益。（见参考文献[28]，[31]）

注2：此标准适用于专业操作员已接受适当的培训、系统维护保养良好、且已按制造商使用说明进行调试和质量控制程序的系统准确度验证研究。

8.6.2 系统准确度评估

口服抗凝监测系统的可接受度应通过200名受试者的400个结果来确定。将每个INR区间内的可接受结果数量相加，以确定可接受结果的总数。可接受结果百分比的计算方式为：可接受结果数量乘以100，再除以结果的总数。

8.6.3 数据呈现

由于每个INR区间的允许偏差不同，表5中各INR区间内的结果应单独呈现。见8.6.1结果应按每个INR区间以表格形式呈现。

表6、表7和表8展示了针对医务人员和非专业人员的推荐格式。数据来自8.5.8.2中的示例。区间代表表8.6中规定的INR值。测量区间的上限可能更高，见4.2。

表6 INR<2. 0时供专业人员记录的系统准确度结果示例

INR区间	在0. 3INR以内	在0. 4INR以内 ^a	在0. 5INR以内	INR偏差的均值
<2. 0	94%	98%	100%	0. 11

a 表格中阴影单元格代表表5中每个INR区间的允许误差。

表7 INR≥2. 0时供专业人员记录的系统准确度结果示例

INR区间	在10%以内	在20%以内 ^a	在25%以内	在30%以内	INR偏差的均值
2. 0~3. 5	81%	98%	99%	100%	0. 06
3. 6~4. 5	70%	95%	100%	100%	0. 34
4. 5~6. 0	68%	86%	91%	95%	0. 51
>6. 0	45%	100%	100%	100%	0. 78

a 表格中阴影单元格代表表5中每个INR区间的允许误差。

表8 供非专业人员记录的系统准确度结果示例

INR区间 ^a	可接受结果百分比
1. 1~7. 7	97%

a 在此INR结果区间内评估系统准确度

9 非专业人员操作评价

9.1 通用要求

非专业人员操作评价应在制造商将新型口服抗凝监测系统上市前完成。ISO20916中规定的要求也适用。

非专业人员操作评价的目的是为了证明使用者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监测系统并获得可接受的结果。

非专业人员操作评价应按照规定方案进行。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。使用者性能评价的结果应在报告中注明。

非专业人员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 研究概述

非专业人员操作评价流程如图4所示。



图4 非专业人员操作评价研究设计

9.3 研究场所

非专业人员研究应在3个专业场所展开。该设计应允许非专业人员在仅通过使用说明和制造商为使用者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：鼓励制造商选择代表产品实际使用场景的场所（如抗凝诊所）。

9.4 受试者

本研究至少应包括80个非专业人员(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使用者群体。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。

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，就可以开始非专业人员操作评价。

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非专业人员操作研究。

9.6 非专业人员操作熟练程度评价

9.6.1 初始评价

在评价现场，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标本，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，非专业人员和医务人员的测量顺序应随机或交替进行。

非专业人员操作、维护系统、使用样品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。

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，每个受试者应配备口服抗凝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 中期与最终评估

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至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，并使用口服抗凝自测系统测量其标本。

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标本，并根据制造商提供的参考测量程序进行测量。

使用者操作、维护系统、使用样品和读取结果的技能应由实验室已接受培训并参与研究的医务人员评定，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。要求非专业人员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。

使用者评价可通过调查问卷收集，或作为人为因素研究的一部分。

制造商应制定说明书评价的可接受标准。若评价结果未达到可接受标准，应考虑对说明书相关内容进行修订并重新评估。

9.8 可接受标准和数据评估

按照8.4.4.2的描述，通过使用者重复结果、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。使用者和医务人员重复结果的重复性变异系数分别为 $\leq 6\%$ 和 $\leq 5\%$ 。

从使用者的质控结果看，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。使用者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。

对于使用者结果和制造商选定/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

本附录作为条款6.4的补充，规定了预期用于自测用口服抗凝监测设备关于电磁兼容性(EMC)抗扰度和发射的最低要求。

如果风险分析(见4.4)显示暴露于更高等级的辐射或静电放电对使用者存在不可接受的风险，则系统应在更高等级下进行测试。

A. 2 抗扰度测试要求

A. 2. 1 辐射抗扰度

应符合IEC61000-4-3的要求。

此外，在3V/m的测试等级，辐射抗扰度的频率上限应扩展到2.5GHz。

A. 2. 2 静电放电抗扰度

应符合IEC61000-4-2的要求。

对于空气放电，静电放电抗扰度应在±2kV、±4kV和±8kV测试等级进行。

对于接触放电，静电放电抗扰度应在±2kV、±4kV和±6kV测试等级进行。

A. 3 系统测试要求

如果其他设备与该仪器连接，或能够与该仪器连接，组成的系统也应该符合EMC要求。

当确定系统的测试要求时，制造商应考虑到系统相连接时能否能进行测试。制造商规定的系统配置或由风险分析得出的系统配置，如果允许使用者运行INR检测，应按照A.2进行测试。

当仪器与其他设备连接，如果系统的设计阻止使用者运行INR检测，则系统测试要求不必适用。

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，所使用的能量发射足够低，对临近的电气设备不会造成干扰的声明；
- 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) 建议使用者采取的缓解措施，以避免错误操作或损坏系统。

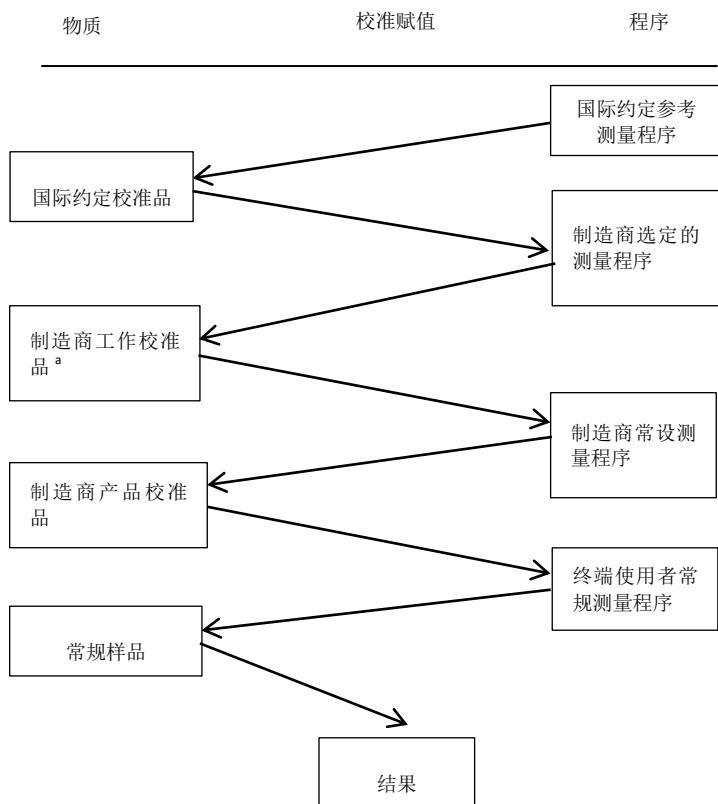
示例1：“请勿在干燥的环境中使用本仪器，特别是在有合成材料的情况下。合成服装、地毯等，在干燥的环境中会造成破坏性的静电放电。”

- d) 设备通过本标准规定的频率范围和测试等级进行了射频干扰抗扰度测试的声明；
- e) 使用者为避免无线电频率干扰应采取的建议缓解措施，并提供具体示例。

示例2：“不要在蜂窝电话或无绳电话、对讲机、车库门开启器、无线电发射机或其他有电磁辐射源的电气、电子设备附近使用此仪器，这些设备会干扰仪器的正常运行。”

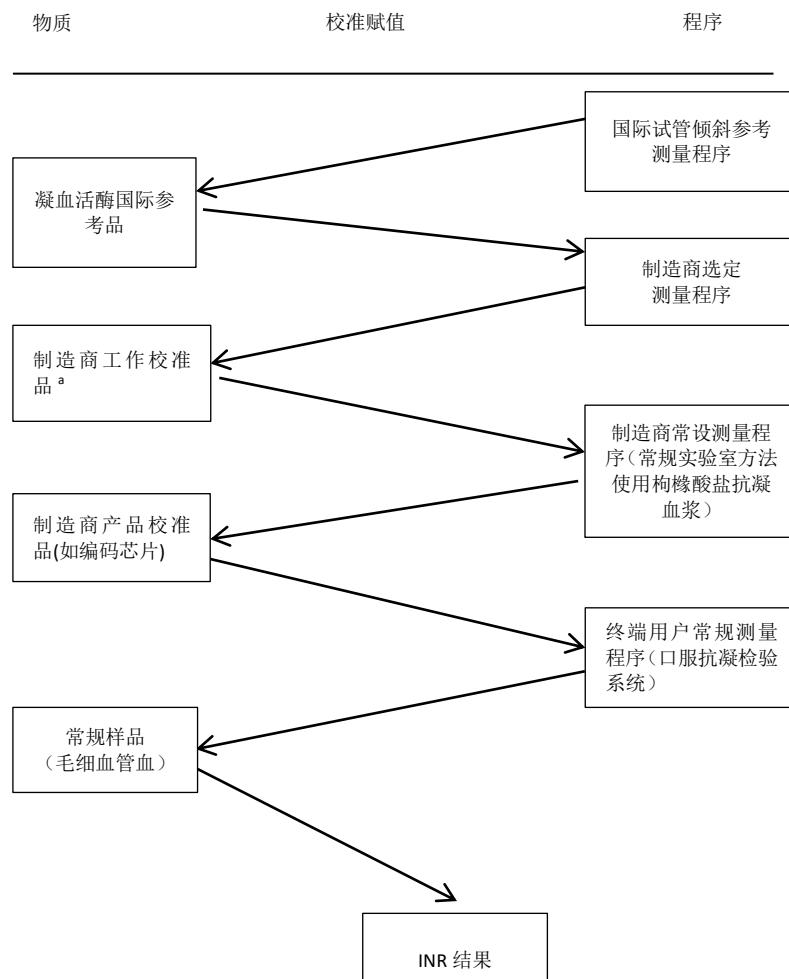
附录 B
(资料性)
溯源链示例

图B.1根据ISO17511编写，显示了制造商口服抗凝监测系统校准的完整溯源链。



a 校准物可以是适合的替代参考物质或人源样品。

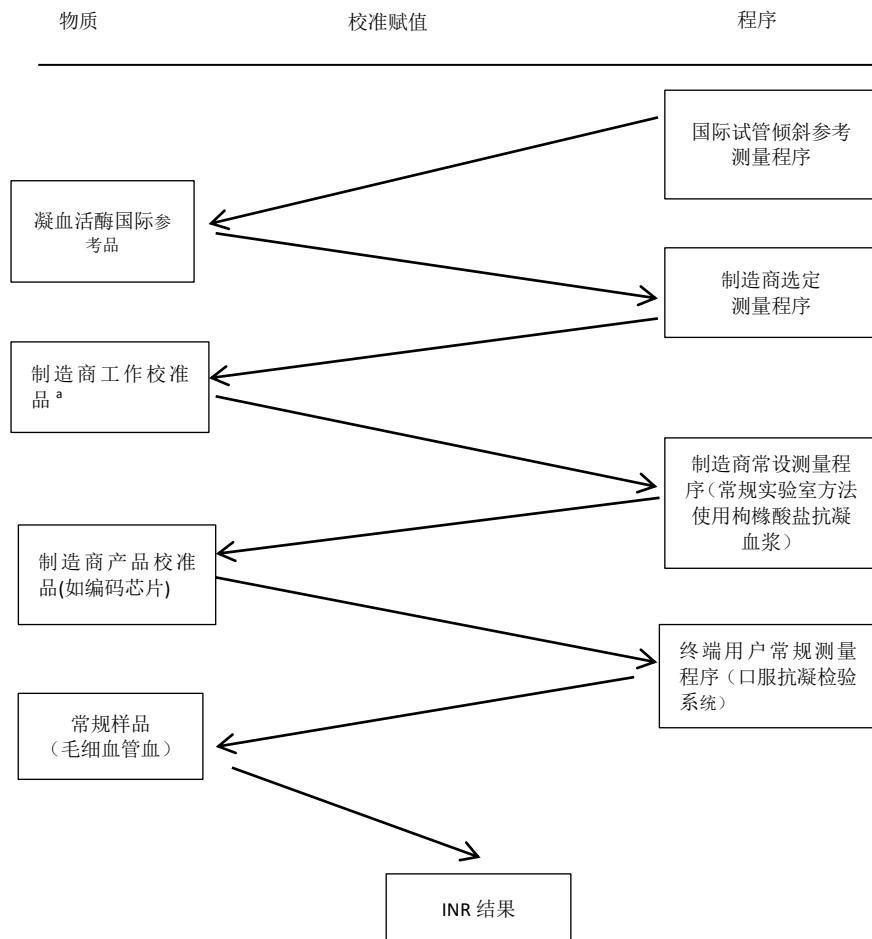
图B.1 口服抗凝监测系统测量结果的溯源链示例



a 校准物可以是适合的替代参考物质或人源样品。

图B. 2 按照一步法进行口服抗凝监测系统准确度确认的溯源链示例

图B.3的示例展现了8.5.7.3中描述的WHO倾斜试管法参考测量程序和凝血活酶的IRP按照“两步法”测量INR结果的溯源链。



a 校准物可以是适合的替代参考物质或人源样品。

图B.3 按照两步法进行口服抗凝监测系统准确度确认的溯源链示例

附录 C

(资料性)

使用口服抗凝监测系统测定凝血酶原 INR 的不确定度计算示例

表 C.1 凝血酶原INR测量不确定度计算示例

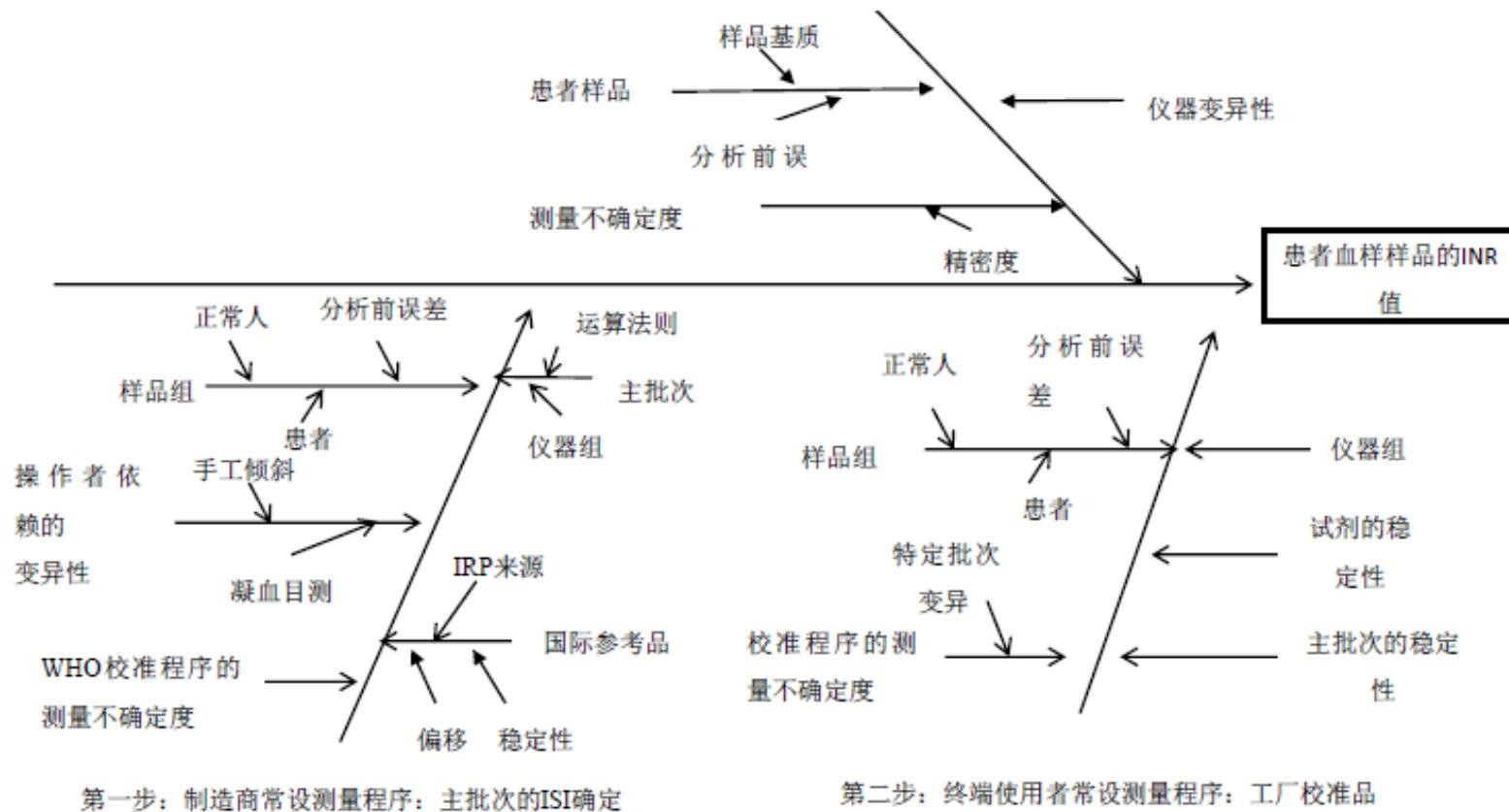
表C.1 不确定度计算步骤

影响因素	INR3.0时的大小	类型	概率分布	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							
国际参考品 (IRP)	0(依据释义)						
-WHO方法的分析误差							ISI测定的实验室内CV为4.5%~5.7%[38]，[40]
-操作人员来源的变异	CV为5%或0.15INR (SD)	A	正态	1		0.0225	先决条件：根据WHO的要求，ISI的室内CV<3%。因为涉及3个实验室，SD宜除以1.73。因此，采用了传统的方法。
-标本组相关因素							
-制造商的标准测量程序的变异							
算法的变异	±0.03INR区间	B	矩形	1.73		-	影响可以忽略不计 ^[38] 。
第二步：终端使用者测量程序：工厂校准							
-校准程序的分析误差							
-校准标本组	0.10INR(SD)	A	正态	1		0.01	第四条的评估总共使用生产间隔大于1年的8个试剂批次，静脉血标本 ^[40] 。
-仪器组相关因素							
-主批/试剂的稳定性							
试剂的稳定性	0.10INR(SD)	A	正态	1		0.01	产品声称考虑标准差，尽管在上一步的步骤中选择的传统方法包括了试剂的稳定性，但该变异单独添加。
<p>注1： 使用因果图确定测量不确定度的来源，见图D.1。</p> <p>注2： 附加信息，见[25, 26]。</p> <p>a. 制造商的标准测量程序不必按照因果图所示的IRP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。引入的不确定度大小与步骤1相同，分别为0.15INR SD。</p> <p>当没有足够的IRP试剂时，需要在校准链中包含制造商选定测量程序。</p>							

表C.1 (续页)

影响因素	INR3.0时的大小	类型	概率分布	因子	商	平方	备注
第三步：终端使用者的常设测量程序：使用者INR测试							
-患者标本基质的影响	CV5.5%或0.16 INR (SD)	A	正态	1		0.0256	患者手工操作（不精密度）范围在5.2%-5.5%之间 [36], [39], [41]。
-使用者测试的分析误差	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		
合成标准不确定					±0.265 INR (SD)		
来源：R. Leinberger, W. Plesch, B. Scheffler, C. Berding, and S. Arends, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim GERMANY(未出版)。							
注1：使用因果图确定测量不确定度的来源，见图D.1。							
注2：附加信息，见[25, 26]。							
a. 制造商的标准测量程序不必按照因果图所示的IRP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。引入的不确定度大小与步骤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定测量程序。							

第三步：终端使用者常设测量程序：使用者INR测定



图C.1 抗凝患者凝血酶原 INR 测定溯源链的因果图

附录 D
(资料性)
口服抗凝监测系统质量保证的要素

口服抗凝监测系统质量保证的要素						
系统校准品溯源性 (见4.7)	系统确认 (见第8章和第9章)	试剂校准和确认 (见第8章)	仪器验证 (见第6章)	测量验证 (见4.6.2)	系统性能的控制 (见4.6.3)	使用者性能验证 (见4.6.4)
制造商	制造商	制造商	制造商	制造商	制造商	制造商
上市前患者标本与使用IRP的倾斜试验管法对比	上市前患者标本发生重大改变与制造商选定的测量程序之间的对比	每批放行前质控品和患者标本	仪器放行测试，控制	每次测量前进行内部物理控制和过程标准	每一次新开包装结果，控制或一体化控制	每6个月毛细血管血样使用者对医务人员或规范化控制比常规检测

图D.1 与本文件条款相关的质量保证要素

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 — Part1: 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 — Part2: 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 — Part3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method
- [7] ISO 9000:2015, Quality management systems—Fundamentals and vocabulary
- [8] ISO/TR 14969:2004, Medical devices — Quality management systems — Guidance on the application of ISO 13485:2003
- [9] 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
- [10] 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
- [11] ISO 15195: 2018, Laboratory medicine — Requirements for the competence of calibration laboratories using reference measurement procedures
- [12] ISO 15197:2013, In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self- testing in managing diabetes mellitus
- [13] ISO 15223-1, Medical devices—Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer—Part 1:General requirements
- [14] ISO/IEC 15415, Information technology—Automatic identification and data capture techniques— Bar code symbol print quality test specification—Two-dimensional symbols
- [15] ISO/TR 24971, Medical devices — Guidance on the application of ISO 14971
- [16] ISO/IEC Guide 99:2007, International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM)
- [17] EN 591:2001, Instructions for use for in vitro diagnostic instruments for professional use
- [18] EN 592:2002, Instructions for use for in vitro diagnostic instruments for self-testing
- [19] EN 1041:2008, Information supplied by the manufacturer of medical devices
- [20] 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
- [21] CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved guideline. EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.

- [22] CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. EP07, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [23] CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. EP09C, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [24] CLSI. Risk Management Techniques to Identify and Control Laboratory Error. EP18, 2nd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] NIST. Engineering Statistics Handbook. [viewed 4 March 2021]. Available from: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/prc/section2/prc263.htm>
- [28] 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.
- [29] 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
- [30] LINNET K. Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clinical Chemistry*. 1993, 39(3), 424–432
- [31] 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.
- [32] 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>
- [33] PLESCH, W., KLIMPEL, 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).
- [34] 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 ProPTn Test With International Reference Thromboplastins. *Annals of Hematology*. 2002, 81 (Suppl 1), A65.
- [35] POLLER L., VAN DEN BESSELAAR, A. M. G. P., JESPERSEN J., TRIOPDI 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
- [36] SCHEFFLER B. Algorithms for reagent carriers. Roche Diagnostics Mannheim
- [37] 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

- [38] TRIPODI A., CHANTARANGKUL, V., NEGRI, B., CLERICI, M., MANNUCCI, P. M. International collaborative study for the calibration of a proposed reference preparation for thromboplastin, humanrecombinant, plain. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998, 79(2), 39–445
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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
- [42] 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.
- [43] ZAR, J. H. *Biostatistical Analysis*. 5th ed. 2010, Prentice Hall, New Jersey
-