



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0690—2008/ISO 17593:2007

临床实验室测试和体外医疗器械 口服抗凝药治疗自测体 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 17593:2007, IDT)

2008-10-17 发布

2010-01-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

目 次

前言 Ⅲ

引言 Ⅳ

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 2

4 设计与开发 6

4.1 通用要求 6

4.2 测量区间 6

4.3 安全 6

4.4 风险管理 6

4.5 人机工程学和人为因素 6

4.6 质量保证和风险控制 7

4.7 计量学溯源性 7

5 制造商提供的信息 8

5.1 通用要求 8

5.2 口服抗凝药监测仪的标志 8

5.3 口服抗凝药监测系统的使用说明 8

5.4 试剂和控制物质的标志 9

5.5 试剂和控制物质的使用说明 9

6 安全性和可靠性测试 10

6.1 通用要求 10

6.2 防电击 10

6.3 防机械损害 10

6.4 电磁兼容性 10

6.5 耐热 10

6.6 耐潮湿和液体 10

6.7 防气体的释放、爆炸和炸裂 10

6.8 仪器组件 11

6.9 性能测试 11

6.10 耐机械冲击、振动和碰撞 11

6.11 暴露温度限制 11

6.12 暴露湿度试验方案 11

6.13 试剂贮存和使用试验 12

7 培训和教育程序 12

7.1 医务人员的培训 12

7.2 患者和其他用户的教育 12

8 系统性能验证 12

8.1 概述 12

8.2 测量不确定度的来源..... 13

8.3 系统性能验证实验..... 13

8.4 测量精密度验证..... 13

8.5 系统准确度验证..... 16

8.6 最低可接受系统准确度..... 21

9 用户性能评价..... 22

9.1 概述..... 22

9.2 实验场所..... 22

9.3 受试者..... 22

9.4 仪器和物质..... 23

9.5 用户熟练程度评价..... 23

9.6 可接受标准和数据评价..... 23

9.7 使用说明的评价..... 24

附录 A (规范性附录) 电磁兼容性的补充要求 25

附录 B (资料性附录) 溯源链举例 26

附录 C (资料性附录) 样本量大小的计算估计偏倚(参考文献[42]) 29

附录 D (资料性附录) 口服抗凝药监测系统进行凝血酶原 INR 测量不确定度计算的举例 30

附录 E (资料性附录) 口服抗凝药监测系统质量保证的要素 32

附录 F (资料性附录) 发布口服抗凝药监测系统评价的性能标准的申请表 33

参考文献 39

前 言

本标准等同采用 ISO 17593:2007《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》。

为便于使用,本标准做了下列编辑性修改:

本“国际标准”一词改为“本标准”;

用小数点“.”代替作为小数点的逗号“,”;

删除国际标准的前言。

本标准附录 A 为规范性附录,附录 B、附录 C、附录 D、附录 E 和附录 F 为资料性附录。

本标准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)提出。

本标准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。

本标准起草单位:北京市医疗器械检验所。

本标准主要起草人:杨宗兵、毕春雷、贺学英。

引 言

口服抗凝药监测系统是测量新鲜、未经处理的人血样本凝血酶原时间(以下简称 PT)的体外诊断医疗器械。PT 是血液凝固能力的指标。口服抗凝药治疗自测用体外诊断医疗器械供人工心脏瓣膜移植或患有室颤或深静脉血栓者使用。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^[58]。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)不被非专业用户熟悉。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,单个的结果与正确的 INR 值之间的一致性程度。

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差。

自测用口服抗凝药监测系统的特殊要求,包括制造商提供信息的详细内容,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见参考文献(如 IEC 61010, YY/T 0287/ISO 13485, YY/T 0316/ISO 14971 和 ISO 18113)。另外,本国法规应适用。

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,从产品的研发到用户应用都进行了规定。主要包括产品的设计与开发、制造商提供的信息、安全性和可靠性测试、培训和教育程序、系统性能验证、用户性能评价等方面,另外涉及风险管理标准 YY/T 0316/ISO 14971 和质量管理体系标准 YY/T 0287/ISO 13485。因此,本标准可以作为企业研发、政府监管的指导性标准,但不能等同于产品上市前的型式检验(注册检验)标准。

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

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由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 合格评定机构)。

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;
- 提供影响系统性能所有可能因素的综合评价;
- 解决口服抗凝药治疗医学方面的问题。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

GB 4793.1 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(GB 4793.1—2007,IEC 61010-1:2001,IDT)

GB/T 17626.2 电磁兼容 试验和测量技术 静电放电抗扰度试验(GB/T 17626.2—2006,IEC 61000-4-2:2001,IDT)

GB/T 17626.3 电磁兼容 试验和测量技术 射频电磁场辐射抗扰度试验(GB/T 17626.3—2006,IEC 61000-4-3:2002,IDT)

GB/T 18268 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容要求(GB/T 18268—2000,IEC 61326-1:1997,IDT)

GB/T 21415 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(GB/T 21415—2008,ISO 17511:2003,IDT)

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求(YY/T 0287—2003,ISO 13485:2003,IDT)

YY/T 0316 医疗器械 风险管理在医疗器械中的应用(YY/T 0316—2003,ISO 14971:2000,IDT)

ISO 15198 临床实验室医学 体外诊断医疗器械 制造商进行用户质控程序的验证

ISO 18113-1:¹⁾ 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

ISO 18113-4:¹⁾ 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 4 部分:自测用体外诊断试剂

ISO 18113-5:¹⁾ 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 5 部分:自测用体外诊断仪器

1) 待出版。

IEC 60068-2-64:1993 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

IEC 61010-2-101:2002 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第2-101部分:体外诊断医疗设备专用要求

EN 13532:2002 自测用体外诊断医疗器械的通用要求

EN 13612 体外诊断医疗器械的性能评价

EN 13640 体外诊断试剂的稳定性试验

WHO 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的指导术语和定义

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

测量准确度 accuracy of measurement

一个测量结果与可接受参考值之间的一致程度。

注1:当“测量准确度”这一术语应用于一组试验结果时,包括随机误差部分和一个共有的系统误差或偏倚部分(VIM:1993)。

注2:对于口服抗凝药监测系统,准确度是衡量不同患者血样的测量结果和可溯源至凝血活酶国际参考制备物(IRP)的INR值之间的一致程度。

注3:根据ISO 3534-1:2006,3.11编写。

3.2

测量偏倚 bias of measurement

测试结果的预期值与可接受参考值之间的差值。

[ISO 5725-1:1994,3.8]

注:偏倚是正确度的一个量(VIM:1993)。

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:本标准所指为新鲜的未加抗凝药的血液。

3.4

毛细管血样 capillary blood sample

穿刺连接动脉和静脉的微小血管收集的血液。

注:通常刺破指尖而获得,毛细管血样的采集通常不加任何附加剂如抗凝药或防腐剂,因此具有不稳定性。

3.5

控制物质 control material

制造商提供的用于验证体外诊断医疗器械性能特征的物质,材料或物品。

注1:根据EN 375:2001,定义3.5编写。

注2: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。

3.6

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。

3.7

医务人员 healthcare provider

已授权能给患者提供保健的个体。

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

一体化功能控制 integrated functional 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：一体化功能控制与样本的测量同时进行，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

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 PT 测量结果。

注：INR 使用的论述，见 poller^[30]。

3.10

国际参考制备物 international reference preparation

IRP

由 WHO 提供的校准物。

注：建立 INR 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 IRP 活性进行校准。

3.11

测量的中间精密度 intermediate precision of measurement

在介于重复性和重现性条件之间的中间条件下的测量精密度。

注 1：中间精密度概念的描述见 ISO 5725-3:1994^[31]。

注 2：中间精密度定量的量度取决于规定的条件。

注 3：中间精密度提供了用户在典型使用情况下的变异指标。

3.12

中间精密度条件 intermediate precision conditions

用同一测量方法对同一样本在同一地点获得独立的测量结果的条件，然而其他变量，比如操作者，设备，校准，环境条件和/或时间范围不同。

3.13

国际敏感指数 international sensitivity index

ISI

使患者的 PT 测量结果转化为 INR 值的因数。

注：ISI 和 INR 使用的论述，见 poller, et al^[30]。

3.14

非专业人员 lay person

在相关的领域或学科，未经过正规培训的个体。

注 1：“非专业人员”的定义根据 EN 376:2002 编写。

注 2：在本标准中，非专业人员是指不具有专业医学、科学或与口服抗凝药监测相关技术知识的口服抗凝药监测器械用户。

3.15

制造商工作校准品 manufacturer's working calibrator**工作测量标准品 working measurement standard**

制造商实验室常规用于校准或检查物质测量，测量仪器或参考物质的标准品。

注 1：根据 GB/T 21415-2008/ISO 17511:2003 编写。

注 2：适用于制造商在 PT 试剂混匀准备期间所用的凝血活酶标准。

注 3：制造商工作标准品的赋值应具有计量学溯源性，可溯源至 IRP。

3.16

制造商选择的测量程序 **manufacturer's selected measurement procedure**

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。

注：GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003, 4.2.2 d), 在溯源链中规定了生产者选择的测量程序。

3.17

制造商常设的测量程序 **manufacturer's standing measurement procedure**

经一个或多个制造商的工作校准品或更高级别的校准品校准且验证有效的测量程序。

注：GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003, 4.2.2 h) 在溯源链中规定了生产者选择的测量程序。

3.18

测量程序 **measurement procedure**

进行特定性能测量时, 根据给定的测量方法具体叙述的一组操作。

[VIM:1993, 2.5]

3.19

测量区间 **measuring interval**

偏差和不精密度处在规定极限内的一组被测量的值。

注 1：声称性能特征测量结果的区间, 由制造商进行验证。

注 2：根据 VIM:1993, 5.4 编写。

3.20

计量学溯源性 **metrological traceability**

通过一条具有规定不确定度的不间断的比较链, 使测量结果或测量标准的值能够与规定的参考标准, 通常是与国家标准或国际标准联系起来的特性。

3.21

物理控制系统 **physical control system**

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。

3.22

测量精密度 **precision of measurement**

在规定条件下, 获得的相互独立的测量结果之间的一致程度。

注 1：根据 ISO 3534-2:2006 编写。

注 2：精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示, 例如标准差(s)和变异系数(CV), 他们都与精密度成负相关。精密度的定量的量度依赖于所规定的条件。

注 3：一个给定测量程序的精密度可以根据明确的精密度条件进行分类。某些特定极端条件下的精密度被称为重复性(3.26)和重现性(3.28)。

3.23

凝血酶原时间 **prothrombin time**

PT

血样一旦置于凝血活酶试剂中凝固所需要的时间。

3.24

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

记录样本置于凝血活酶或组织因子来源的试剂中凝固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。

3.25

试剂 **reagent**

体外诊断医疗器械的一部分, 它通过化学或电化学反应产生信号, 用于检测样本 PT 的量值。

3.26

测量重复性 repeatability of measurement

重复性条件下的测量精密度。

注：根据 ISO 3534-2:2006 编写。

3.27

重复性条件 repeatability conditions

在同一实验室,由同一操作者使用相同仪器,按照相同的测量方法,并在短时间内从同一样本获得相互独立测试结果的条件。

注 1: 根据 ISO 3534-2:2006 编写。

注 2: 基本恒定的条件,预期可以代表导致测量结果最小变异的条件。

注 3: 本标准中,“实验室”应理解为场所。

3.28

测量重现性 reproducibility of measurement

重现性条件下的测量精密度。

注：根据 ISO 3534-2:2006 编写。

3.29

重现性条件 reproducibility conditions

在不同实验室,由不同的操作者使用不同的仪器,按照相同的测量方法,从同一样本获得测量结果的条件。

注 1: 预期可以代表导致测试结果最大变异而完全改变的条件。

注 2: 本标准中,“实验室”应理解为场所。

注 3: 根据 ISO 3534-2:2006 编写。

3.30

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。

注：PT 测量的测量程序有时被称为二级标准程序。

3.31

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: 测量准确度这一术语应用于一组测量结果时,包括随机误差部分和共有的系统误差或偏倚部分。

注 2: 参考值是由可溯源至较高级别的参考测量程序的测量程序所赋的值。

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的测量不确定度。

注 4: 根据 ISO 15197:2003,3.24 编写。

3.32

测量正确度 trueness of measurement

由一系列大量的测量结果获得的平均值与一个可接受参考值之间的一致性接近程度。

注 1: 正确度的测量用偏倚表示(3.2)。

注 2: 根据 ISO 3534-2:2006 编写。

3.33

型式试验 type test

一个特定设计制造设备(或设备的组成部分)的一个或多个样本的测试,以表明其设计和结构能够符合可适用标准的一项或多项要求。

注 1: 型式试验不需要进行统计学抽样。

注 2: 根据 GB/T 18268/IEC 61326:2002 编写。

3.34

用户依从性 user compliance

在测量程序的详细规定下,用户遵守和操作测量系统的能力和意愿。

3.35

静脉血样 venous blood sample

直接刺破静脉后收集的血样,通常是用注射器和注射针或其他的采集设备。

注:静脉血采集可以不含附加剂如抗凝药或防腐剂,此时该样本不稳定;为了稳定特定的组分,也可以用含有添加剂或防腐剂的容器收集静脉血。

3.36

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

血样中细胞比积的比例。

注1:可以用分数表示,通常以SI单位制百分数(约定的)给出。

注2:仪器最初用于测量血液中红细胞体积分数,通常以“红细胞比积”来表示。

4 设计与开发

4.1 通用要求

具体要求应符合 YY/T 0287/ISO 13485。

口服抗凝药监测系统性能评价的具体要求应符合 EN 13532。

注:第6章和第8章中所述的验证,是指预期提供保证产品符合规定的精密度、正确度、安全性和可靠性的能力。

第9章中所述验证,是指预期提供仪器满足用户要求的保证。

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

具体要求应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1 和 IEC 61010-2-101。

4.4 风险管理

4.4.1 风险的可接受性

制造商应根据对以下因素的认知,确定潜在风险的可接受性,包括但不限于下述内容:

- a) 产品的预期用途;
- b) 用户的技能与局限性;
- c) 防止非故意的改变设置(如报告单位);
- d) 对推荐的维护、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 EP7^[25]。

4.4.2 风险评估

具体要求应符合 YY/T 0316/ISO 14971。

进行风险评估,制造商应考虑:

- a) 一个未能检测到的故障结果的严重性。(如潜在对患者的伤害);
- b) 一个错误发生的可能性(如样本量不足或试剂单元的放置不正确);
- c) 系统检测错误信息失败的可能性(如仪器内部感应器缺陷)。

注1:本标准未详细说明风险可接受性的等级。

注2:识别“成套使用设备”潜在危害的导则参见 CLSI 文件 EP18^[27]。

注3:风险管理包括风险分析,风险评估,降低风险和风险控制。

4.5 人机工程学和人为因素

口服抗凝药监测系统的设计应考虑有关人机工程学以及人为因素,包括但不限于以下内容:

- a) 用户方面:选择、培训、依从性;
- b) 使用环境:温度、湿度;
- c) 系统属性:抗振动、试剂的稳定性;
- d) 用户界面:

易操作,易维护,在使用环境中可能遇到的典型的磨损,报告结果的易读性,故障条件和错误的信息,为用户应明确的信息(如“电池电量低”或“结果偏低”),而不只是仅提示“低”,用户对正确的系统功能的确认。

4.6 质量保证和风险控制

4.6.1 概述

口服抗凝药监测系统的质量保证由多个要素组成。应符合附录 E 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 YY/T 0316/ISO 14971。

风险控制措施,包括任何的限制,适当的应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药监测系统的每个测量报告进行内部验证。

测量系统进行内部验证的范围和种类,应由风险分析的结果决定。

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 ISO 15198。

控制物质包括一个液体的控制,一个一体化的控制或一个两者的组合。

如果使用一个物理控制(如一个检测条),制造商应提供在该仪器上进行物理控制的说明。

一个血样的每一次测量前,监测系统应使用内部或外部的物理控制装置自检进行测量验证。

每次使用一个新试剂时,应用液体控制物质进行控制测量,当出现一个非预期结果时,应按照当地法规要求或用一体化的功能控制代替液体控制。

控制结果不在使用说明规定的范围内时应采取措施。

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。

4.6.5 用户依从制造商和医生指导的评价

制造商应在使用说明中推荐,医务专业人员为监测和评价用户依从制造商和医生指导适用的程序。

4.7 计量学溯源性

制造商校准口服抗凝药监测仪程序的具体要求应符合 GB/T 21415/ISO 17511。

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(参考文献[44])。

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 WHO IRP 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 WHO IRP 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(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 GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003, 图 5。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, 见参考文献[40]。

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。ISO 15193 和 ISO 15194 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懂的简单术语。

信息内容应进行适当的组织且易读。

适当时用图解和符号。所用符号应符合国际标准。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, 其他语言为可选语言。

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。

5.2 口服抗凝药监测仪的标志

口服抗凝药监测仪应通过标志识别, 至少包括下列信息:

- a) 制造商名称或商标和制造商地址;
- b) 产品名称(该信息应在标志上直接显示并粘贴在仪器表面);
- c) 预期用途包括仪器为自测用体外诊断医疗器械的一个声明, 同时包括有关仪器配套试剂的信息;
- d) 批号或序列号应在标志上直接显示并粘贴在仪器表面;
- e) 贮存或操作条件, 适用时;
- f) 参考用户手册或使用说明。

适当时和法规允许时, 标签上的信息应采用符号的形式, 符号应符合适用的法规和国际标准, 所有符号应在口服抗凝药监测仪提供的信息中描述。

5.3 口服抗凝药监测系统的使用说明

具体要求应符合 ISO 18113-5。

仪器应随机附带使用说明, 应包括下列内容:

- a) 制造商名称或商标名和地址, 适用时注明分销商名称和地址, 以及联系方式;
注: 在欧盟体外诊断医疗器械市场, 98/79/EC^[34]指令中规定当制造商不在欧盟本地时, 应注明授权代表的名称和地址;
- b) 产品名称;
- c) 仪器预期用途;
- d) 测量程序的原理;
- e) 制造商常设测量程序和/或制造商为评价性能特征而指定的参考物质;
- f) 制造商校准使用的样本类型(例如全血或血浆);
- g) 使用的特殊试剂;
- h) 使用仪器时应遵循的测量程序, 包括:
 - 仪器准备测量, 运行测量(包括体积和推荐的样本外观)和仪器维护的步骤次序;

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;

- 仪器测量 INR 值的报告单位(如百分比);
- 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。
- i) 系统可能被使用的环境条件(如温度和相对湿度);
- j) 如适用,用户调整仪器遵循的详细的程序;
- k) 详细的用户控制程序,包括保证口服抗凝药监测系统完全正常运行时所用控制物质的确认,进行控制程序的重要性和控制结果不可接受时的处理建议;
- l) 使用样本的类型,以及样本收集和预处理的任何特殊条件;
- m) 降低感染风险所采取的预防措施(如因仪器的预先使用或对于生物危害性物质的不正确处理);
- n) 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 IEC 61010-2-101:2002 第 5 章);
- o) 标签和使用说明中所用任何符号的描述和解释;
- p) 用户根据结果的一个结论采取措施的指导,包括:
 - 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;
 - 用户认为结果可疑时的处理建议;
 - 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);
- q) 系统及其组件的安全处置信息,适当时。

使用说明应声明验证提示无效结果时采取的措施。

5.4 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 ISO 18113-4。

另外,标签或标志应包括下列内容:

- a) 标明首次开封试剂的内包装容器后,试剂的使用期限,用月或天来表示;
 - b) 需参考的使用说明;
 - c) 试剂适用仪器的详细说明;
- 标签内容应包括警告声明。
- d) 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;
 - e) 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。

5.5 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 ISO 18113-4。

另外,使用说明应包括下列信息:

- a) 制造商和/或分销商的联系方式;
- 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) 预期用户可以理解的语言表述的性能特征,与参考测量程序报告 INR 值的一致程度应基于第 8 章、第 9 章的实验;

- h) 任何干扰物质,样本的状态(如溶血、黄疸、脂血)或已知影响结果准确度的生理条件(如外周循环的改变);
- i) 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;
- j) 测量程序包括:
 - 准备试剂和运行测量的步骤的次序;
 - 适用时,各步骤之间的时间间隔;
- k) 验证口服抗凝药监测系统在符合其性能特征时操作的详细控制程序和控制物质。

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。

规定的测试要求为最低要求。

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。

口服抗凝药监测系统在每个测试方案中应符合可接受标准,否则系统将被认为无此功能或将不显示数字结果。

不符合可接受标准的应进行实验。

6.2 防电击

应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 第 6 章规定的要求。

6.3 防机械损害

应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 第 7 章规定的要求。

6.4 电磁兼容性

应符合 GB/T 18268/IEC 61326 规定的要求。

另外,具体要求见附录 A。

6.5 耐热

应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 第 10 章规定的要求。

6.6 耐潮湿和液体

应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 11.1、11.2、11.3 规定的要求。

6.7 防气体的释放、爆炸和炸裂

应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 13.1、13.2.2 规定的要求。

6.8 仪器组件

应符合 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 14.1、14.4、14.5 和 14.6 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 $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。应使用制造商推荐的控制物质或可替代物进行性能测试。

可能难于区分样本和试剂部分引起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的平均值和重复性。

测试样本的测量顺序应在方案中详细规定。

在每一次实验前后都应计算 INR 的平均值和重复性 SD 以及与可接受标准的偏倚。

6.10 耐机械冲击、振动和碰撞

6.10.1 振动试验方案

按照 6.9 进行性能试验。

按照 IEC 60068-2-64:1993 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 60068-2-64:1993 中 8.3 规定的要求。

6.10.2 跌落试验方案

为验证防跌落损害,应按 6.9 规定进行基线性能测试。

按照 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 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 GB 4793.1/IEC 61010-1:2001 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。环境箱温度升高至 $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,将仪器放置 8 h 后,取出环境箱中仪器,当温度冷却至 $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,重复性能试验。

对于试剂作为仪器完整的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 $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,将仪器放置 8 h 后,切断电源。为避免箱外潮湿空气在冷却的仪器表面凝集,当环境箱中温度达到 $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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的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 $90\% \pm 3\%$,温度为 $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,将仪器放置 48 h 后从环境箱中取出,在相对湿度 $<60\%$ 、温度 $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的环境中放置 15 min。

该试验的目的是为了评价仪器吸潮的影响及其程度,让仪器在环境室中放置期间吸收足够的湿气。在放置的 15 min 期间,使仪器的温度接近周围环境的温度,但不需要达到平衡。重复性能试验。

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 EN 13640。

7 培训和教育程序

7.1 医务人员的培训

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。

预期用户特性应包括:

- 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;
- 凝血酶原时间和 INR 结果的解释;
- 特殊个体患者治疗区间的解释;
- 对皮肤穿刺和凝血酶原时间自测的培训;
- 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;
- 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的必要措施;
- 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措施;
- 遇到其他疾病、紧急事件或意外事故时采取的必要措施。

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,并应传授凝血酶原时间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。

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,用来证明口服抗凝药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 YY/T 0287/ISO 13485。

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,建立真正的校准物还没有成功。参考测量程序和校准物对提高 PT 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 PT 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 8.5 系统准确度标准来完成。可接受标准应在方案中应明确。

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,参照 ISO 5725-1^[1]。重复性和重现性以及中间水平精密度的定义和概念的描述见 ISO 5725-1,ISO 5725-2 和 ISO 5725-3^[1,2,3]。

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,仅限于测量重现性验证。

准确度验证(见 8.5)的描述应包括由该变异引起的不确定度。

注 3: 替代样本(如控制样本)和可选的验证方法对于确立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。

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 ISO 5725-2^[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血管血进行。患者的选择应能使 INR 值覆盖系统的测量区间,在表 1 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)。

用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(压积)在(0.35~0.50)L/L (35%~50%)范围内。

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	>3.1~4.5

注：样本的替代物可以用于取代实际接受治疗的高值区间内患者样本。

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/或一个批号的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 ISO 5725-3 中间测量精密度的测定指南。

8.4.3.1.1 样本

中间精密度验证使用在低剂量治疗区间(INR2.0~3.0)和高剂量治疗区间(INR3.1~4.5)的控制物质。

按照制造商的使用说明准备控制物质。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 10 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)。

实验应使用一批试剂或其中的组成部分。当没有完整的一批试剂可供使用时,应记录其使用部分及其物质的状态。

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用 10 台仪器均对同一样本每天测量一次,共 10 d。

为适应多个试剂批号,可以修改验证程序,每个样本应使用同一瓶或同一包装单元的试剂。

8.4.4 数据分析

8.4.4.1 数据的有效性

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:

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 4.2,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。

注 1: 因为样本的不稳定性或漂移(参考文献[40]),两次的差值超出重复性极差的概率为 99.7%时,为无效数据。

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。

注 2: 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。

注 3: 超限值的鉴别原则见 ISO 5725-2:1994^[5]和 CLSI EP5 文件^[24]。

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,不应用于重复性计算;

——中间精密度:超出可接受限值的趋势表明样本的不稳定性。使用该样本进行的所有测量均认为无效,且不用于计算;

测试期间如果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

使用规定的统计学方法计算重复性结果的平均值、标准差和变异系数。

每一组样本报告应包括下列信息：

- a) INR 观测值的总均值；
- b) 每一组 INR 值 95% 置信区间内重复性的标准差和 INR 值区间(最小值和最大值)和变异系数(CV)；
- c) 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；
- d) 参考的统计学分析方法。

注：计算测量值或参考系统(m/r)的 SD,应给定置信区间。

$$SD_{i/r} = \sqrt{\frac{1}{2n} \sum_{i=1}^n (x_{1i} - x_{2i})^2}$$

(参照参考文献[36])

用自由度为 $2n - n = n$ 的方差分布公式 nsd^2/σ^2 , 得到 σ^2 或 σ 的置信区间。

因此,置信上限 $(1-\alpha)ul$ 计算如下：

$$ul(\sigma_{i/r}^2) = \frac{n \cdot sd_{i/r}^2}{X^2_{n;\alpha}}$$

$$ul(\sigma_{i/r}) = \sqrt{ul(\sigma_{i/r}^2)}$$

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。

每个样本应报告下列信息：

- a) 每个样本 INR 观测值的**总均值**；
- b) 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**；
- c) 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；
- d) 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 ISO 5725-1。

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。

具体要求应符合 EN 13612。

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。

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数据。

实验对象的 INR 值应覆盖测量区间 1.0 INR~6.0 INR,用制造商常设测量程序或可选的测量程序测量,INR 值超过 6.0 时应被剔除。

实验对象中至少有 5%($n=10$)患者的 INR 在 4.6~6.0(见 8.5.3 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。应记录每位患者的个体治疗区间。

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)应为 35%~50%。

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 2 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%	2.9 ~ 3.7
10%~30%	3.8 ~ 4.5
5%~10%	4.6 ~ 6.0
^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。	

8.5.4 仪器和试剂

系统准确度验证试验在 8.5.7 中假定每位受试者使用一台仪器。每位受试者使用多台仪器时,将两次测量时间间隔最小化可能是必要的。使用多台仪器时,按照方案对仪器进行交替使用以至每台仪器测量的样本数量相同。
注:使用多台仪器将增加中间测量变异,因同一台仪器上对同一患者样本的测试不能观测到仪器之间的变异,它也可以平均单个仪器的特定影响(潜在加大或减小测量偏倚)。
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,清洁仪器可能是必要的。制造商应制定有效的清洁程序,用户手册中应包括清洗信息。
系统准确度验证试验至少应包括两个批号的试剂。

8.5.5 制造商选择的测量程序

制造商应建立一个选择的和/或常设测量程序,它可以溯源至使用 IRP 凝血活酶的手工倾斜试管法参考测量程序。
程序应详述关于柠檬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/T 21415/ISO 17511。
具体要求应符合 WHO 技术报告丛书, No. 889, 1999, 第 5 章和第 6 章。
注 1: 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 2: 制造商选择的测量程序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。
注 3: ISO 15195 可以作为指南文件。

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;

注:程序允许每份静脉血样的测量可以重复多次,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,8.5.7.2 和 8.5.7.3 描述了每种方法的优缺点。

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、分离贫血小板血浆后,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);通过最初毛细管血/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”的意思是没有显著性差异(斜率为 0.95~1.05,截距为 ± 0.1 INR)。

根据经验选择合适的统计学方法。

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[35])。

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,控制失败,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,超出控制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,控制失败或程序上错误的原因;
- 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 ISO 5725-2:1994^[5]和 CLSI 文件 EP9^[26]。

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);
- 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。

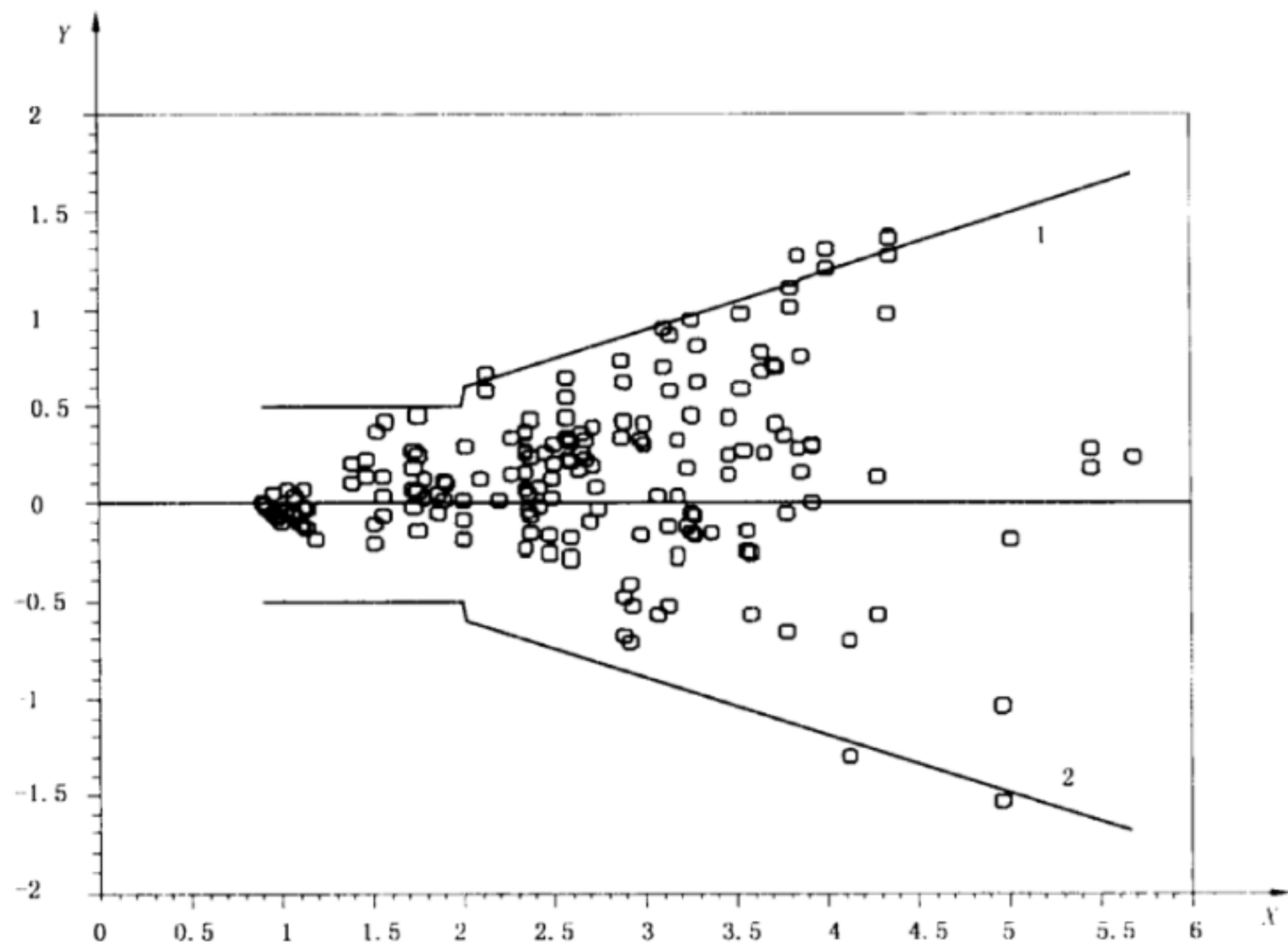
描述系统准确度推荐的方法为差分图,因统计学假设少,而且数据点符合系统准确度标准百分率的计算和偏倚的估计一样容易。见 CLSI 文件 EP.9^[26]或 Bland and Altman^[32]。

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 1 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。

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:

- 偏倚(计算口服抗凝药监测系统结果与参考值之间差值的平均值)、差值的 SD 和平均差值的标准误差;
- 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;
- 包含差值 95% 的区间。



X INR 参考值；
Y- - 差值(INR 测定值-参考值)；
1- - 可接受的上限；
2- - 可接受的下限。

图 1 INR 的差分图
表 3 性能标准

INR 区间	允许的差异(结果的 90%)	允许的偏倚(偏差均值)
<2.0	±0.5	NA
2.0~4.5	±30%	±0.3
4.6~6.0	NA	NA
NA 表示不适用。		

8.5.8.3 回归分析

以口服抗凝药监测系统的单个结果做为因变量和参考值做为自变量绘图，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：如最小二乘法线性回归、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见 Linnet^[23]或 Stock^[33]。

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)见 CLSI EP9^[26]文件。

举例：图 2 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。回归的斜率为 1.132±0.054；Y 轴截距为 -0.2±0.1；相关系数为 0.943。

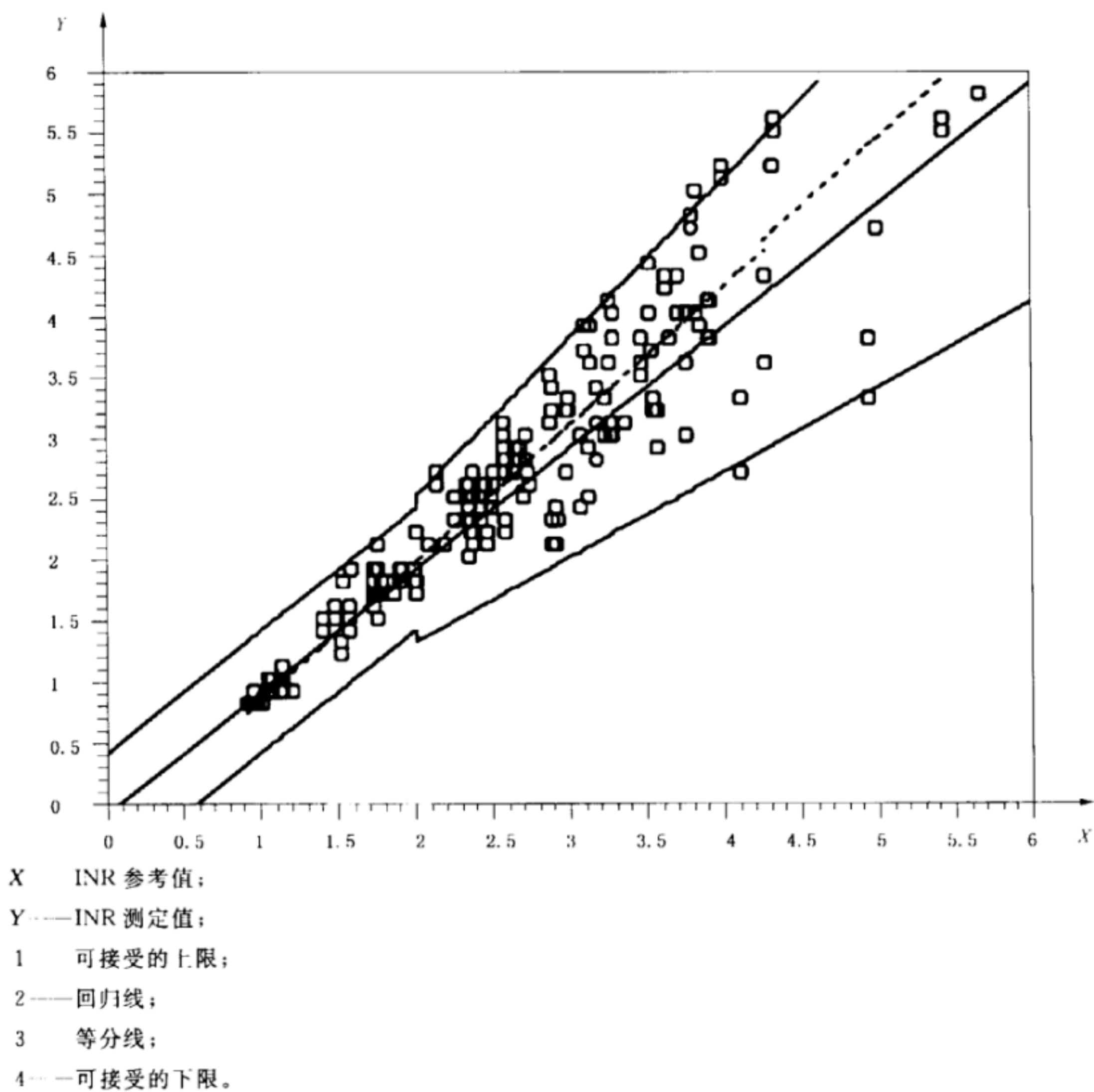


图 2 回归点状图

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 INR 低于 2.0 和 2.0~4.5 范围时，参考测量程序结果和口服抗凝药监测系统结果之间差值的 90%，应在表 3 的限值范围内；
- 在治疗区间 (INR 2.0~4.5) 内，口服抗凝药监测系统和参考测量程序之间的偏倚 (偏差的均值) 应小于等于 ± 0.3 INR；
- 高治疗量区间 (INR 4.6~6.0) 的偏倚结果也应报告。

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[67]、[68]。更多信息见附录 F。

尽管 INR 值在 4.6~6.0 区间内未列出性能标准,也应计算并报告偏差和偏倚。

注 2: 系统准确度验证实验的适用标准,即专业的系统操作者接受正确的培训,仪器的正确维护、调试、控制程序应按照制造商的使用说明进行。

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 3 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 4 和表 5。数据来自 8.6.2 的举例。区间代表 8.6 已评价的 INR 值。测量区间的上限可以更高,见 4.2。

表 4 供专业人员标记用系统准确度结果的表述举例

INR 区间	在 0.3 INR 以内	在 0.5 INR 以内	INR 差异的均值	
<2.0	100%	100%	0.1	

INR 区间	在 10%以内	在 20%以内	在 30%以内	INR 差异的均值
2.0~4.5	75%	90%	100%	0.3
4.6~6.0	65%	90%	100%	0.3

表 5 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/%
1.2~4.5	97%

^a 系统准确度 INR 结果的评价区间超过该区间。

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。具体要求应符合 EN 13612。

用户性能评价的目标是为了证明用户在只提供使用说明和制造商常规培训时,有能力操作口服抗凝药监测系统和获得可接受结果。

用户性能评价应按照规定方案进行,方案应至少包括:详细的培训,评价的场所,数据的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有经验的技师使用相同的口服抗凝药监测系统获得的结果对照。也可以与制造商常设/选择的测量程序获得的结果相对照。

9.2 实验场所

用户试验应在 3 个专业实验室展开。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,记录评价场所选择的基本原因。

注: 应鼓励制造商选择代表产品实际使用的场所(如抗凝门诊)。

9.3 受试者

至少应包括 60 个用户,每个实验室 20 个,预期用户年龄群、性别、教育程度的代表目的使用人群。受试者的 INR 值应在 2.5~4.5 的靶区间内,并符合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)。

受试者应完成制造商的培训程序。但不应接受口服抗凝药自测系统其他的培训,指导,协助或超出常规时提供的培训材料。

一旦受试者完成了制造商培训程序以及被认为具有资格运行自测系统,就可以进行用户实验。

如培训程序要求用户在家进行操作自测系统。则告知受试者结果不应用于任何医疗目的。适当时应**在仪器上做标记**(如“仅供性能评估”,“仅供研究用”)。

9.4 仪器和物质

使用同批号试剂进行用户实验。

9.5 用户熟练程度评价

在评估的实验室,受试者应自己进行指尖采血并使用口服抗凝药自测系统测量血样值,每一受试者应进行两次测量,得到两个 INR 结果。

实验室接受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值。专业的医务人员应对受试者血样进行两次测量,得到两个 INR 结果。

之后立即由医务人员采集参考测量程序测量用受试者的静脉血样。

为了不引入偏倚,用户和医务人员应使用**轮流或随机次序**。

注 1: 如果可利用两台仪器,应对来自同一指尖穿刺的连续两滴血进行 2 次测量。

用户操作、维护系统、申请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。

可以通过问卷来评定受试者对系统的理解。

完成上述程序后,才可以指定用户在家进行测量。

指定每一受试者至少用 10 d 的时间跨度完成至少 10 次测量,但不要超过 30 d 和每天一次测量。按照制造商的使用说明,应包括适用的控制物质的测量。

如果适用,应指定每一受试者每次测量时进行两个控制样本的测量,得到控制物每一水平 10 次结果。

制造商应提供给受试者自测结果和控制结果的数据记录格式。

在家测量期满后,每一受试者应返回**医务人员的实验室**完成用户的评定。在医务人员的实验室,受试者应自己进行指尖穿刺和使用口服抗凝药自测系统测量他们的血样。

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参考测量程序测量用受试者的静脉血样。

用户操作、维护系统、申请样本和读取结果的技能应由**实验室已接受培训的参与实验的医务人员**评定,在报告中应记录评定结果。

注 2: 可以通过设计的问卷来评定受试者对系统的理解。

注 3: 可以使用线性回归和/或 t -检验计算患者和专业人员结果的相关性。

9.6 可接受标准和数据评价

按照 8.4.4.1 的描述,通过用户重复结果和医务人员重复结果计算重复测量的重复性。

通过用户的控制结果,适当时,使用方差分析程序计算每一水平控制物质的中间精密度 SD 。

按照 8.5.8 描述,使用每一组重复结果的第一个结果,计算用户结果与医务人员结果的一致性。

适用时,使用用户的第一个结果和相应的参考测量结果进行相同的分析。

对于用户和医务人员的结果,在 INR 区间 2.0~4.5 内 95% 的结果应在 ± 0.5 INR 范围内。用户结果和医务人员结果均值之差应小于等于医务人员结果的 10%。

同样,适当时应计算用户结果与相应的参考测量结果的一致性。

按照 8.6.3 描述的格式报告试验结果。

注: 附录 F 包括发布性能评价的索引,该性能标准已应用。

9.7 使用说明的评价

使用说明应由实验参与者评定。要求非专业用户和医务人员对使用说明进行回顾和提供关于使用说明易懂程度的评论。

该评价可以与 9.3 描述的试验相结合,或独立进行。

用户的评论可以通过问卷调查收集,或作为人为因素研究的一部分。

制造商应建立使用说明评价结果的可接受标准,如果用户结果不符合可接受标准,制造商应认为使用说明的该部分有必要修订和重新评价。

附 录 A
(规范性附录)
电磁兼容性的补充要求

A.1 通用

该附录详细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抗扰度和发射的最低要求。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呈现不可接受的风险。则应在该高水平条件下进行设备的试验。

A.2 抗扰度测试要求

A.2.1 辐射抗扰度

具体要求应符合 GB/T 17626.3/IEC 61000-4-3。

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

A.2.2 静电放电抗扰度

具体要求应符合 GB/T 17626.2/IEC 61000-4-2。

对于空气放电,静电放电抗扰度应在±2 kV、±4 kV 和±8 kV 测试水平验证。

对于接触放电,静电放电抗扰度应在±2 kV、±4 kV 和±6 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 测量时,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,装置的设计阻止用户运行 INR 测量时,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 GB/T 17626.2/IEC 61000-4-2 的规定进行静电放电抗扰度试验的声明;
- c) 用户采取的避免不正确操作或损害该设备的推荐缓解方法;

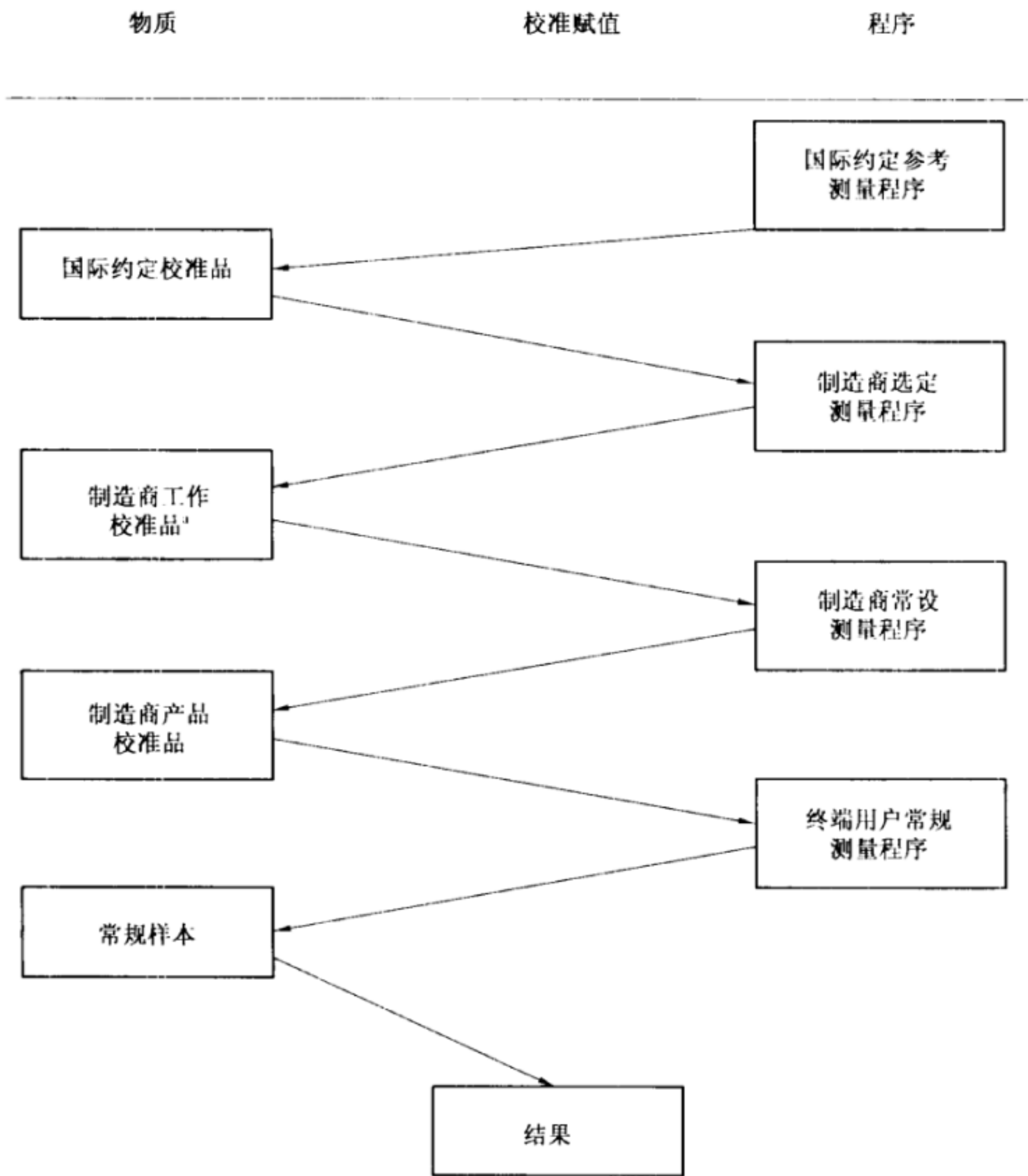
示例 1: 不要在干燥的环境中使用该仪器,特别是有合成物质存在,合成的衣服,地毯等在干燥的环境中可以引起破坏性的静电释放。

- 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) 用户采取的避免射频干扰的推荐缓解方法。例如:

示例 2: 不要在靠近蜂窝电话或无线电话,对讲机、车库开门器、无线电发射机、或其他电磁放射源的电子或电器设备的地方使用该仪器。否则可能干扰仪器的正确操作。

附录 B
(资料性附录)
溯源链举例

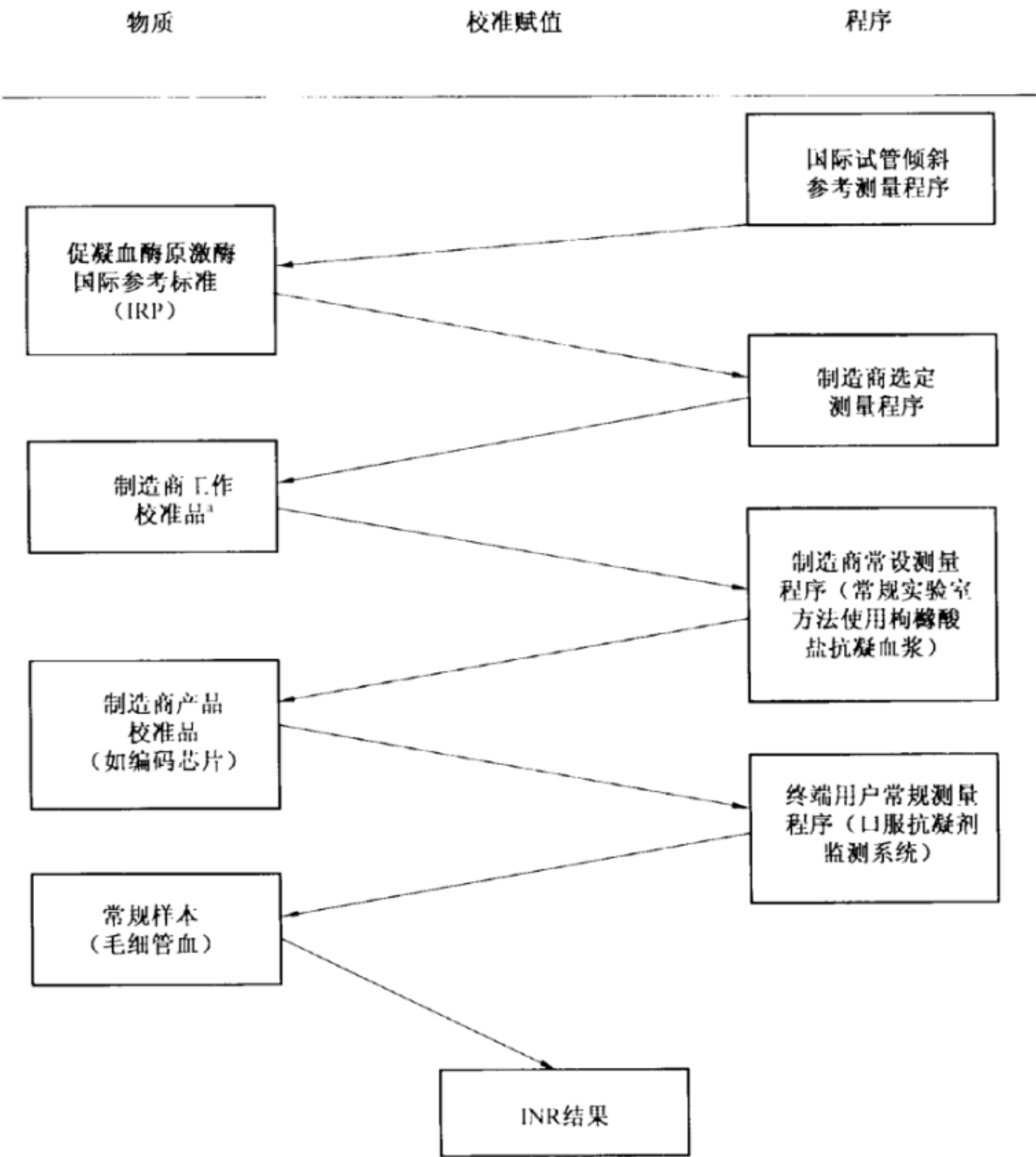
该图表 B.1 根据 GB/T 21415/ISO 17511 编写,显示了制造商口服抗凝药监测系统校准的完整溯源链。



^a 校准物可以为适合的替代参考物质或人源样本。

图 B.1 口服抗凝药监测系统测量结果的一个溯源链举例

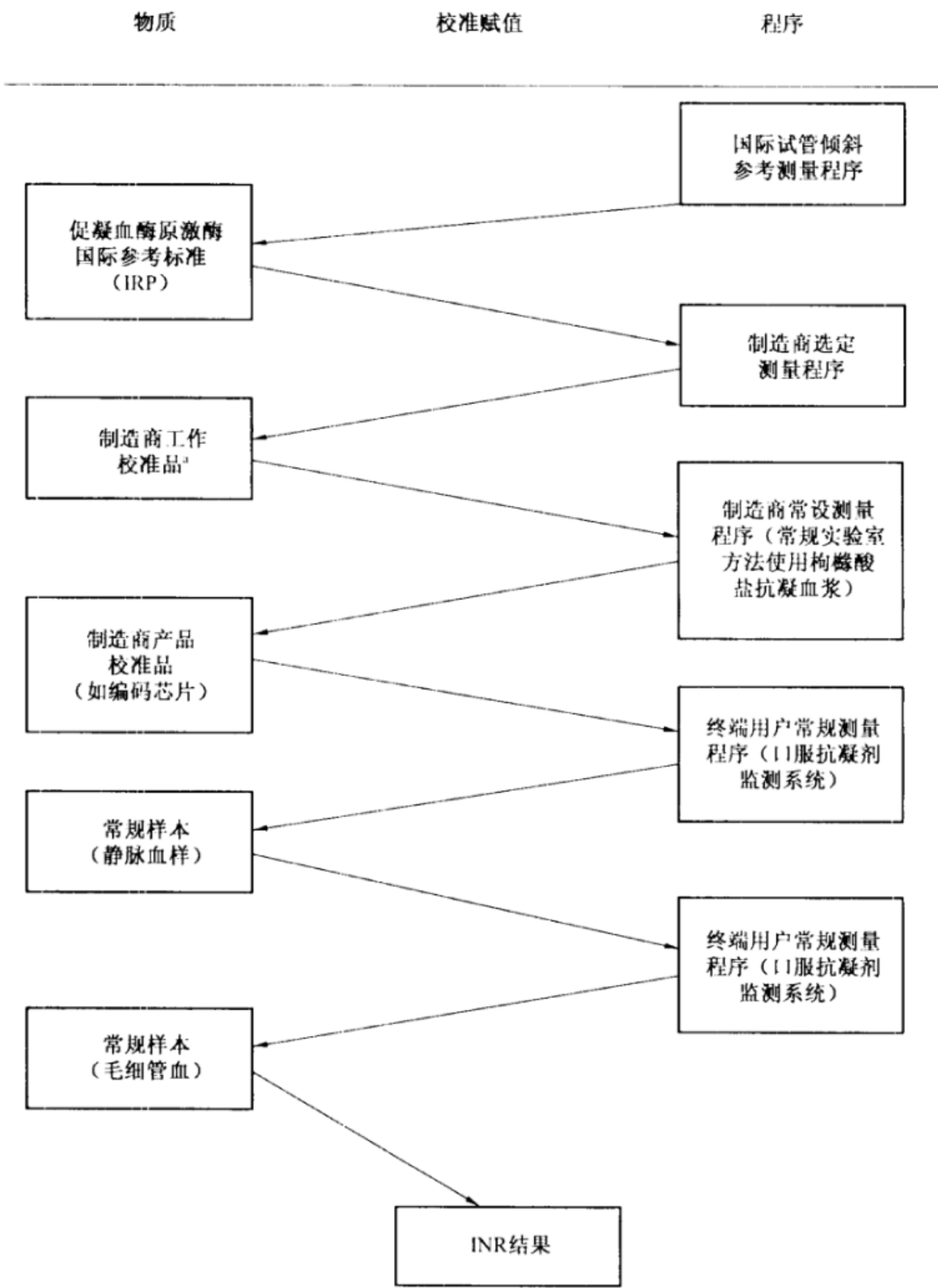
图 B.2 的举例展现了 INR 结果通过 8.5.7.2 所描述的“一步法”溯源至 WHO 倾斜试管法参考测量程序和凝血活酶的 IRP 的溯源链。



^a 校准物可以为适合的替代参考物质或人源样本。

图 B.2 按照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 8.5.7.3 所描述的 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 校准物可以为适合的替代参考物质或人源样本。

图 B.3 按照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
(资料性附录)

样本量大小的计算估计偏倚(参考文献[42])

依照 8.5.3 表 2,对至少测试 INR 2.0~4.5 区间内的 150 个样本。假定口服抗凝药监测系统和制造商选择的测量程序的 CV 为 5%。

INR 平均值为 3.0, $SD_E = 0.15$ 。

因进行了重复测量,实际的 SD 应简化为 $SD_{dup} = SD_E / \sqrt{2} = 0.106$,如果允许的偏倚为 0.3 INR,置信区间为 95%,应按下式计算 $CI[u(1-\alpha/2) \approx 2]$:

$$CI = \text{偏倚} \pm 2\sqrt{2} \cdot SD_{dup} / \sqrt{150}$$

仅为区间的一段

$$CI = \pm 2\sqrt{2} \times 0.106 / \sqrt{150}$$

$$CI = \pm 0.3 / 12.24$$

$$CI = \pm 0.025$$

或

$$0.3 \pm 0.025 \text{ INR}$$

因此,在 INR 结果区间 2.0~4.5 内 150 个样本的样本群置信区间为 ± 0.025 INR,该例充分证明了系统性能符合允许的 0.3 INR 的偏倚。

附录 D
(资料性附录)

口服抗凝药监测系统凝血酶原 INR 测量不确定度计算的举例

表 D.1

影响因素	INR 3.0 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	0(依据释义)						
WHO 方法的分析误差 操作者依耐变异 样本组 制造商常设测量程序的 变异	CV 为 5% 或 0.15 INR(SD)	A	正态	1		0.022 5	ISI 测试的实验室内 CV 为 4.5%~5.7%。[44~46] 先决条件:ISI 测试的室内 CV<3%,WHO 程序要求 [44]因包括 3 个实验室,SD 应除以 1.73。因此,应使用传统方法
运算法则的变异	±0.03 INR 区间	B	矩形	1.73			可以忽略其影响
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	0.10 INR(SD)	A	正态	1		0.01	第 4 条的评估共使用生产时间间隔大于 1 年的 8 批试剂,静脉血样[46]
试剂的稳定性	0.10 INR(SD)	A	正态	1		0.01	产品声称考虑标准差,尽管上一步中选择的传统方法包括了试剂的稳定性,但该变异应单独添加
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	CV 为 5.5% 或 0.16 INR(SD)	A	正态	1		0.025 6	患者手工操作不精密度范围为 5.2%~5.5%[47~49]
仪器变异	CV 为 1.5% 或 0.045 INR(SD)	A	正态	1		0.002	使用 657 台仪器时的 CV 为 1.5%[50]
平方和						0.070 1	
合成的标准不确定度						±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)							
制造商常设测量程序校准可以不直接依靠因果图所示的 IRP,但应依靠图 B.1 所示制造商选择的测量程序。不确定度链中的附加的步骤,使用 IRP 进行制造商选择的测量程序的校准,将增加不确定度。引入不确定度的大小应同表 D.1 的第一步一样,各自的 SD 为 0.15 INR。 当没有足够的 IRP 试剂可利用时,在校准链中包含制造商选择的测量程序是必要的。 注 1:使用因果图来确定测量不确定度的来源,见图 D.1。 注 2:附加信息,见参考文献[50~54]。							

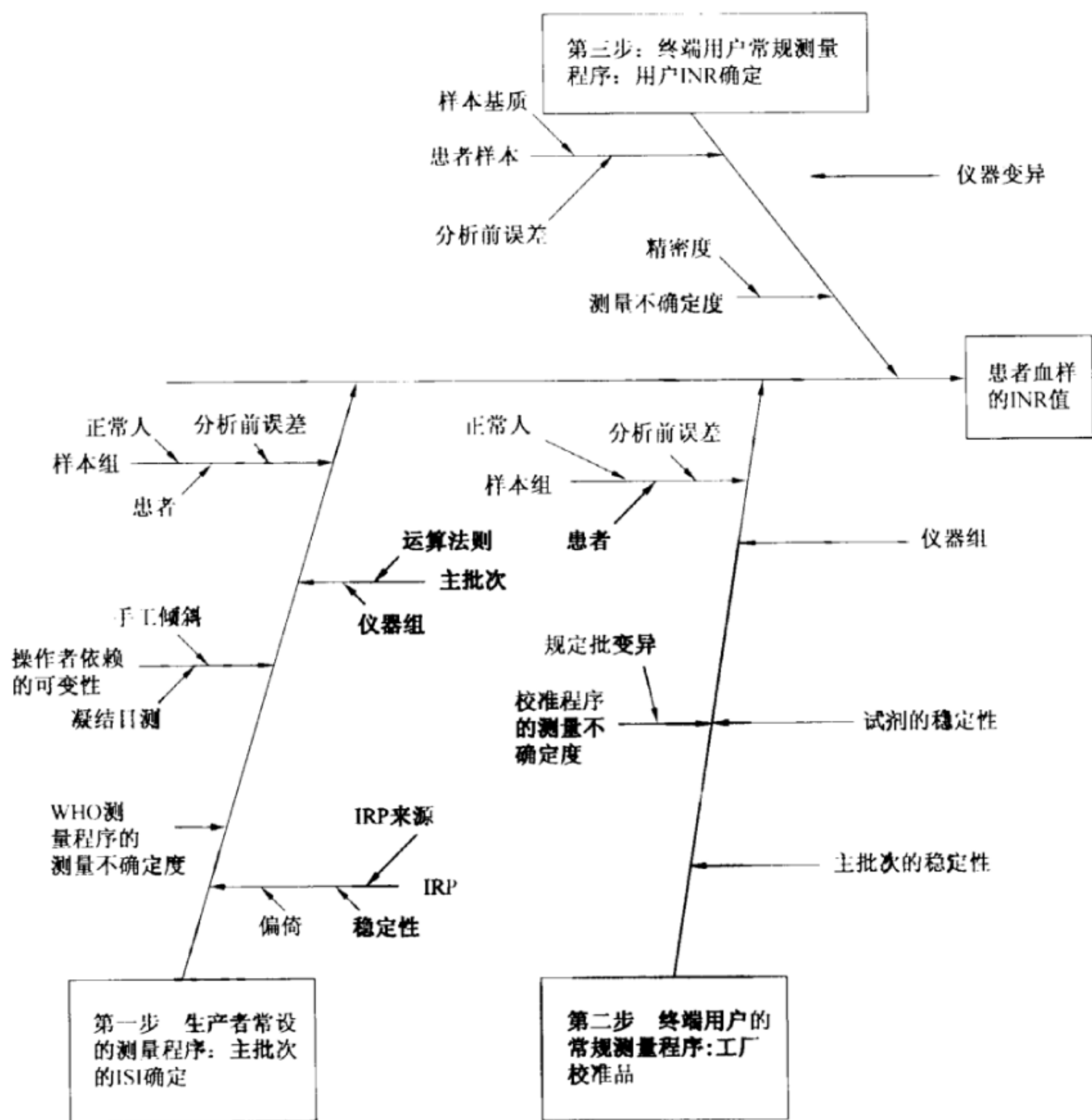
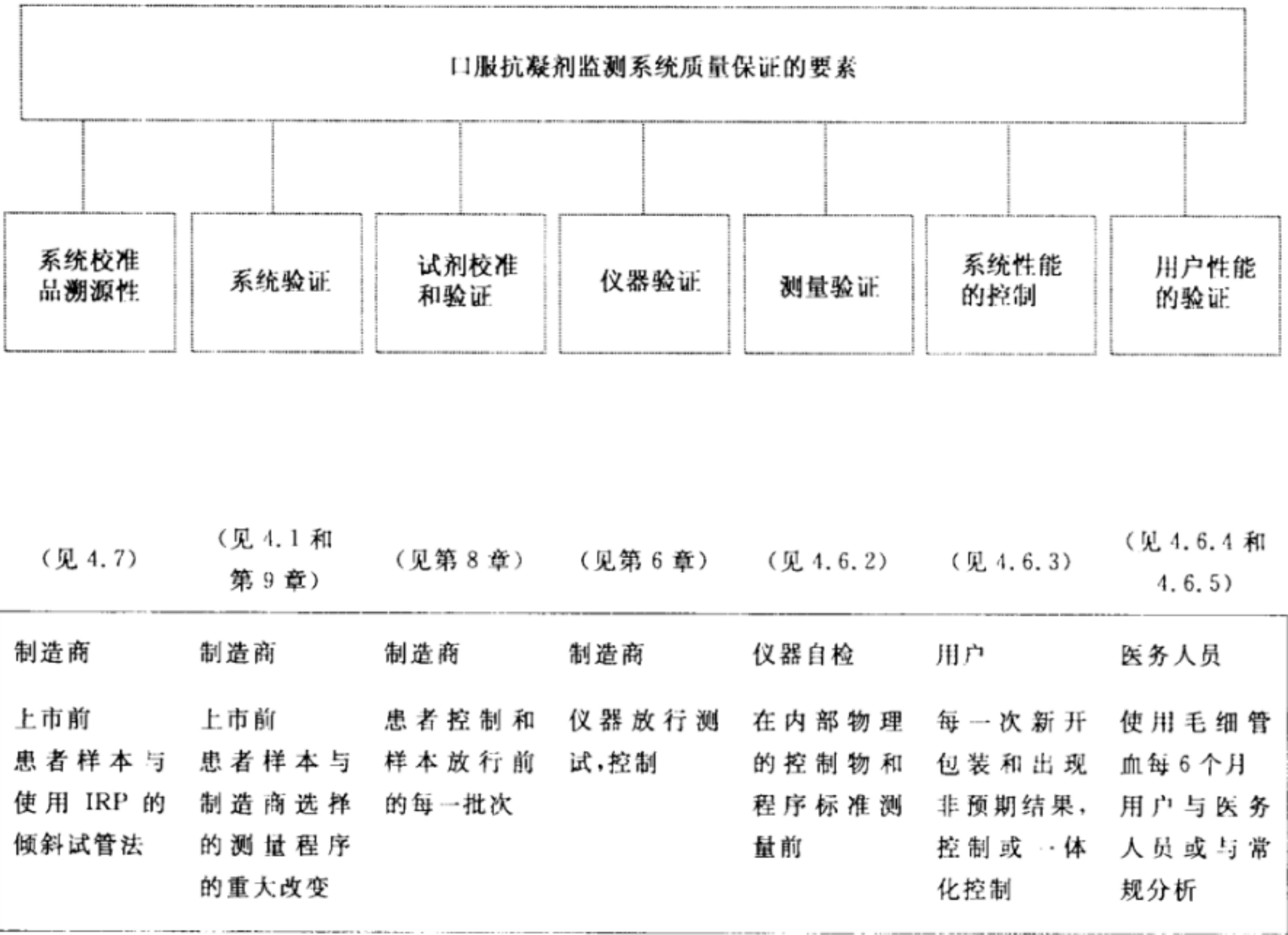


图 D.1 抗凝患者凝血素 INR 测定溯源链的因果图

附 录 E
(资料性附录)
口服抗凝药监测系统质量保证的要素



附录 F
(资料性附录)

发布口服抗凝药监测系统评价的性能标准的申请表

该附录的目的是总结医学文献中记载口服抗凝药监测系统当前有效的性能,以及与 8.6 中最低可接受系统准确度比较。该结果是口服抗凝药监测系统技术基本可接受状况的指标以及表明用户结果的改进(参考文献[68]、[69])。

表 F.1 注释:

- (1) 目录中每一参考文献的标注;
- (2) 如下概述:评价的装置;
- (3) 样本类型和操作者;
- (4) 实验室测量程序;
- (5) 实验详情;
- (6) 数学;
- (7) 临床;
- (8) 仪器的实验室测量程序和**按照本标准中性能标准已评价的预期结果的一致性**。

表 F.1

性能评价概述											
(1)	(2)	(3)	(4)		(5)	(6)		(7)		(8)	
参考	评价的 装置	样本/ 操作者	实验室测量程序		数据组	一致性报告		临床与实验室 一致性报告		符合性能标准的百分比(见注1)	
			试剂	仪器		参数	数值	参数	数值		报告值或 计算值
[59]	ProTime	静脉/ 专业人员	Ortho Recombiplastin ISI=1.0	MLA Electra 900	264 对结果 数据范围: 0.8~6.8	系统误差	2 INR:0.06 3 INR:-0.06 4 INR:-0.18	0.4 INR 内的 一致性 0.7 INR 内的 一致性	77.3% 93.6%	计算值 (源于原 始数据)	93.4% 94.7%
[59]	ProTime standard	指尖/ 专业人员	Ortho Recombiplastin ISI=1.0	MLA Electra 900	252 对结果 数据范围: 0.8~7.2	系统误差	2 INR:0.07 3 INR:-0.11 4 INR:-0.29	未报告		计算值 (源于原 始数据)	95.7% 93.2%
[60]	ProTime standard	指尖/自测	Ortho Recombiplastin ISI=1.0	MLA Electra 900	407 对结果 数据范围: 0.8~7.9	系统误差	2 INR:0.07 3 INR:-0.11 4 INR:-0.29	未报告		计算值 (源于原 始数据)	92.3%
[61]	ProTime standard	指尖/ 专业人员	Ortho Recombiplastin ISI=1.0	MLA Electra 900	411 对结果 数据范围: 1.0~6.9	未报告	0.03	未报告		计算值 (源于原 始数据)	91.6% 97.0%
[62]	ProTime standard	指尖/ 专业人员	Organon Teknika ISI=1.85	Sysmex CA 1000	114 对结果	与实验室平均 差值 平均差值的 SD 平均差值的 绝对值 均值绝对值的 SD	0.07 0.48 0.28 0.4	均在治疗范围内 均低于均值 均超出范围 总一致性 在 0.5 INR 内 一致性	56.3% 28.3% 4.4% 89.0% 87.0%	不适用	

表 F.1 (续)

性能评价概述											
(1)	(2)	(3)	(4)		(5)	(6)		(7)		(8)	
参考	评价的装置	样本/ 操作者	实验室测量程序		数据组	一致性报告		临床与实验室 一致性报告		符合性能标准的百分比(见注 1)	
			试剂	仪器		参数	数值	参数	数值		报告值或 计算值
[63]	ProTime standard	指尖/ 专业人员	Dade Innovin ISI=1.0	MLA Electra 900	228 对结果 数据范围： 0.8~6.2	相对差值的 绝对值 ＜2.0	0.3	0.4 INR 内的 一致性	79.0%	＜2.0 INR	2.0~ 4.5 INR
						2.0~4.5	0.2	0.7 INR 内的 一致性	94.3%	计算值 (源于原 始数据)	96.9%
								1.0 INR 内的 一致性	97.3%		
[63~ 64]	ProTime standard	指尖和 静脉/ 专业人员	Lnnovin Lnnovin Recombiplastin Lnnovin Recombiplastin	MLA BCS BCS STA STA	100 对结果 100 对结果 100 对结果 100 对结果 100 对结果 数据范围： 0.8~6.8	低偏倚值	-0.2	0.4 INR 内的 最低一致性	74.7%	97.4%	98.1%
						高偏倚值	0.1	最高一致性	89.9%		
								0.7 INR 内 最低一致性	87.9%	计算值 (源于原 始数据)	
								最高一致性	99.0%		
[65]	ProTime Low Volume	静脉/ 专业人员	rTF95(WHO)	倾斜管	63 对结果	与实验室 平均 差值	0.04	均值在 0.5 INR 内的对数	90.0%	不适用	
						平均差值的 SD	0.3	均在治疗范围内 均超出上限或 下限的 差值＜均值 10% 的对数 总的一致性	67.0% 19.0% 60.0% 89.0%		

表 F.1 (续)

性能评价概述									
(1)	(2)	(3)	(4)		(5)	(6)		(7)	(8)
参考	评价的装置	样本/操作者	实验室测量程序		数据组	一致性报告		临床与实验室 -致性报告	符合性能标准的百分比(见注1)
			试剂	仪器		参数	数值		
[14]	CoaguCheck	静脉/专业人员	CRM 149R	倾斜管	150 对结果 数据范围: 1.0~6.0	与实验室平均 差值	-0.2	扩展一致性 (见注2)	由图表估计 (注1)
	CoaguCheck Plus	静脉/专业人员	CRM 149R	倾斜管	150 对结果 数据范围: 1.0~6.0	与实验室平均 差值	-0.3	扩展一致性 (见注2)	由图表估计 (注1)
[66]	CoaguCheck	静脉/专业人员	RBT/90	倾斜管	56 对结果 数据范围: 1.5~4.9	与实验室平均 差值	0.32	扩展一致性 (见注2)	由图表估计 (注1)
	CoaguCheck	静脉/专业人员	rTF/95	倾斜管	56 对结果 数据范围: 1.5~4.9	与实验室平均 差值	0.21	扩展一致性 (见注2)	由图表估计 (注1)
[58]	CoaguCheck S	静脉/专业人员	CRM 149S	倾斜管	184 对结果 数据范围: 0.8~6.0	与实验室平均 差值 平均差值的 SD	-0.08 0.35	0.4 INR 内的 一致性	由图表估计 (注1)
	CoaguCheck S	静脉/专业人员	rTF/95	倾斜管	184 对结果 数据范围: 0.8~5.4	与实验室平均 差值 平均差值的 SD	-0.07 0.42	0.4 INR 内的 一致性	由图表估计 (注1)
	CoaguCheck Pro	静脉/专业人员	CRM 149S	倾斜管	184 对结果 数据范围: 0.8~5.9	与实验室平均 差值 平均差值的 SD	0.0 0.39	0.4 INR 内的 一致性	由图表估计 (注1)

表 F.1 (续)

性能评价概述											
(1)	(2)	(3)	(4)		(5)	(6)		(7)		(8)	
参考	评价的装置	样本/ 操作者	实验室测量程序		数据组	一致性报告		临床与实验室 一致性报告		符合性能标准的百分比(见注 1)	
			试剂	仪器		参数	数值	参数	数值		
[58]	CoaguChe ck Pro	静脉/ 专业人员	rTF/95	倾斜管	184 对结果 数据范围: 0.8 ~ 5.4	与实验室平均 差值 平均差值的 SD	0.02 0.45	0.4 INR 内的 一致性	75.0%	由图表估计 (注 1) 97%	96%
[44]	CRM 149S	静脉/ 专业人员	rTF/95	倾斜管	273 对结果 数据范围: 1.1 ~ 6.0	与实验室平均 差值	0.23	0.4 INR 内的 一致性	87.0%	由图表估计 (注 1)	98%
[67]	CoaguChe ck	指尖/ 专业人员	IL thromboplastin ISI=0.99 ISI=0.97	ACL Futura	465 对结果 数据范围: 1.1 ~ 6.7	与实验室平均 差值	0.02	扩展一致性 (见注 2)	98.0%	由图表估计 (注 1)	97%
[68]	CoaguChe ck	静脉/ 专业人员	rTF/95/ RBT 90	倾斜管	536 对结果 数据范围: 1.4 ~ 5.8	与实验室平均 差值	0.19	0.4 INR 内的 一致性	79.0%	由图表估计 (注 1)	93%
	CoaguChe ck	指尖/ 专业人员	Thromborel S ISI=1.19 Dade C-Plus ISI=2.06	MDA MLA	163 对结果 数据范围: 0.8 ~ 7.1	与实验室平均 差值 INR<2.0 INR2.0~3.0 INR3.1~4.0 INR>4.0	0.09 0.19 0.44 0.31	扩展一致性 (见注 2)	90.0%	由图表估计 (注 1)	95%

表 F.1 (续)

性能评价概述												
(1)	(2)	(3)	(4)		(5)	(6)		(7)		(8)		
参考	评价的装置	样本/操作者	实验室测量程序		数据组	一致性报告		临床与实验室一致性报告		符合性能标准的百分比(见注 1)		
			试剂	仪器		参数	数值	参数	数值			
	CoaguCheck	指尖/专业人员	Innovin ISI=1.13		248 对结果 数据范围: 1.0 ~7.4	与实验室平均差值	-0.19	扩展一致性 (见注 2)	90.0%	由图表估计 (注 1)	100%	
			Recombiplastin ISI=1.10	ICA 6000		平均差值的 SD 与实验室平均差值	0.46					
						INR<2.0 INR 2.0~3.5 INR>3.5	-0.02 -0.16 -0.67					
缩写 abs. :绝对值 avg. :平均值 diff. :差值 lab. :实验室 rel. :相对的												
注 1: 该附录目标为,根据作者发表的图表确定与本标准的一致性。该数据或许不符合 8.5.3 表 2 规定的 INR 分布。 注 2: 扩展一致性的意思是临床协调(两者均在治疗范围内,或均不在治疗范围内)样本的百分比,加上在 0.4 INR 范围内数据。例如,治疗范围为 2.0~3.0 INR,一个结果为 2.9 而另一个结果为 3.1。该结果列入一致性范围内。												

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 5725-2:1994 *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 15193:2002 *In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin - Presentation of reference measurement procedures.*
- [9] ISO 15194:2002 *In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in samples of biological origin - Description of reference materials.*
- [10] ISO 15197:2003 *In vitro diagnostic test systems—Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.*
- [11] ISO 15223:2000 *Medical devices Symbols to be used with medical device labels ,labeling and information to be supplied.*
- [12] EN 375:2001 *Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for professional use.*
- [13] EN 376:2002 *Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for self-testing.*
- [14] EN 591: 2001 *Instructions for use for in vitro diagnostic instruments for professional use.*
- [15] EN 592:2002 *Instructions for use for in vitro diagnostic instruments for self-testing.*
- [16] EN 980:2003 *Graphical symbols for use in the labelling of medical devices.*
- [17] EN 1041:1998 *Information supplied by the manufacturer with medical devices.*
- [18] LASSEN, J. F. , BRANDSLUND, I. and ANTONSEN, S. , *Clin Chem* 1995, 41/3, pp. 444-447.
- [19] ANSELL, J. , BUTTARO, M. L. , THOMAS, O. V. and KNOWLTON, C. H. , Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacother.* 1997, 31/5, pp. 604-615.
- [20] BERNARDO, A. , TABORSKI, U. and WITTSTAMM, F. J. (Editors), *Association for self-management of anticoagulation.* Standards and Information of the ASA, 1996.
- [21] BLOMBACK, M. , DYBKAER, R. , JØGENSEN, K. , OLESEN, H. and THORSEN, S.

(Editors), Properties and Units in the Clinical Laboratory Sciences, V. Properties and Units in Thrombosis and Haemostasis (Technical Report of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, the International Union of Pure and Applied Chemistry Chemistry, and the International Federation of Clinical Chemistry), in *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 69, No. 5, pp. 1043-1079, 1997.

[22] KAATZ, S. C., WHITE, R. H., HILL, J., MASCHA, E., HUMPHRIES, J. and BEDAR, D. M., Accuracy of laboratory and portable monitor INR determinations. Comparison with a criterion standard. *Arch Intern Med.* 1995, 155, pp. 1861-1867.

[23] LINNET, K., Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clin Chem.* 1993, 39, pp. 424-432.

[24] CLSI EP5-A2, *Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved guideline*, 2nd ed. CLSI document ISBN 1-56238-542-9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

[25] CLSI EP7-A2, *Interference testing in clinical chemistry; Approved guideline*, 2nd ed. CLSI document ISBN 1-56238-584-4. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.

[26] CLSI EP9-A2, *Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline*, 2nd ed. CLSI document ISBN 1-56238-472-4. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.

[27] CLSI EP13-A, *Quality management for unit-use testing; Approved guideline*. CLSI document ISBN 1-56238-431-3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.

[28] CLSI EP21-A, *Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods; Approved guideline*. CLSI document ISBN 1-56238-502-X. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.

[29] VAN DEN BESSELAAR, A. M. H. P., A comparison between capillary and venous blood international normalized ratio determinations in a portable prothrombin time device. *Bl Coag Fibrinol.* 2000, 11, pp. 559-562.

[30] POLLER, L., VAN DEN BESSELAAR, A. M. H. P., JESPERSEN, J., TRIPODI, A. and HOUGHTON, D., The European Concerted Action on Anticoagulation: Field studies of coagulometer effects on the ISI of ECCA thromboplastins. *Thromb Haemost.* 1998, 80, pp. 615-623.

[31] International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM). BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed., 1993.

[32] BLAND, J. M. and ALTMAN, D. G., Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, i, 1986, pp. 307-310.

[33] STÖCKL, D., DEWITT, K. and 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? *Clin Chem.* 1998, 44 (11), pp. 2340-2346.

[34] 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.

[35] VAN DEN BESSELAAR, A. M., MEEUWISSE-BRAUN, J., SCHAEFER-VAN MANSFELD, H., VAN RIJN, C. and WITTEVEEN, E. A., comparison between capillary and venous blood international normalized ratio determinations in a portable prothrombin time device. *Bl Coag Fibrinol.*

2000, 11(6), pp. 559-562.

[36] EISENWIENER, H. G. , BABLOK, W. , BARDORFF, W. , BENDER, R. , MARKOWETZ, D. and PASSING, H. et al. , *Präzisionsangaben beim Methodenvergleich Laboratoriumsmedizin*. 1983, 9, pp. 273-281.

[37] BEYER, W. H. (editor), *CRC Standard Probability and Statistics Tables and Formulae*. CRC Press, 1991, pp. 261-267.

[38] BARNETT, V. and LEWIS, T. , *Outliers in Statistical Data* , 3rd Edition. John Wiley & Sons, Chichester, 1994, pp. 223-224.

[39] CAULCUTT, R. and BODDY, R. , *Statistics for Analytical Chemists*. Chapman Hall, London, 1983.

[40] NIST/SEMATECH *e-Handbook of Statistical Methods* , Chapter 3: Production Process Characterization, <<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>> , 2003.

[41] 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**. *Pathophysiol Haemos Thromb*. 2002, 32 (Suppl II).

[42] POLLER, L. , et al. , **Multicentre ISI calibration of two types of POC prothrombin time monitoring systems**. *Br J Haematol*. 2002, 116, pp. 844-850.

[43] POLLER, L. , et al. , **ECAA. Evaluation of a method for ISI calibration of two POC PT monitoring systems with fresh plasmas based on whole-blood equivalent PT**. *Clin Chem*. 2002, 8: 10, pp. 1672-1680.

[44] **WHO Expert Committee on Biological Standardization**. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulation therapy. *World Health Organ Tech Rep Series* 1999; 889: pp. 64-93.

[45] TRIPODI, A. , et al. , **International collaborative study for the calibration of a proposed reference preparation for thromboplastin, human recombinant, plain**. *Thromb Haemost* , 1998; 79, pp. 439-445.

[46] VAN DEN BESSELAAR, A. M. and BERTINA, R. M. , **Multi-center study of thromboplastin calibration precision-Influence of reagent species, composition and ISI**. *Thromb Hemost*. 1993, 69, pp. 35-40.

[47] VAN DEN BESSELAAR, A. M. , **Precision and Accuracy of the INR in oral anticoagulation control**. *Haemostasis*. 1996, 26 (Suppl), pp. 248-265.

[48] VAN DEN BESSELAAR, A. M. , et al (editors), *Thromboplastin Calibration and Oral Anticoagulant Control*. Martinus Nijhoff Publishers, 1984, p. 109.

[49] SCHEFFLER, B. , *Algorithms for reagent carriers*. Roche Diagnostics Mannheim.

[50] STANKIWICZ, A. , *Eight reagent lots comparison*. Roche Diagnostics Indianapolis, internal data.

[51] PLESCH, W. , et al. **Evaluation of the new CoaguChek "mini" PT test strips in patients' hands**. *Haemostasis*. 1998, 28 (suppl 2), p. 67.

[52] ATTERMANN, J. , et al. **Precision of patient's measurements of the INR using a patient operated whole blood home coagulometer**. *Thromb Res*. 1998, 92, pp. 287-291.

[53] ATTERMANN J, **Precision of INR measured with a patient operated whole blood coagulometer**. *Thromb Res*. 2003, 110, pp. 65-68.

[54] PLESCH, W. , HILL, J. , KIMPEL, P. , SUCHY, A. , CARR, B. , NEWHART, A. ,

CHANTARANGKUL, V. , TRIPODI, A. , SLINGERLAND, R. and DIKKESCHEI, L. , Comparison of INR Results of the CoaguChek S PT and CoaguChek Pro PTn Test With International Reference Thromboplastins. *Ann Hematol*. 2002, 81 (Suppl 1), A65.

[55] ANDREW, M. , ANSELL, J. , BECKER, D. , BECKER, R. and TRIPLETT, D. , Oral Anti-coagulation Monitoring Study Group. Point of care prothrombin time measurement for professional and patient self-testing use. *Am J Clin Path*. 2001, 115, pp. 288-296.

[56] ANDREW, M. , ANSELL, J. , BECKER, D. , BECKER, R. and TRIPLETT, D. , Oral Anti-coagulation Monitoring Study Group. Prothrombin time measurement using a patient self-testing system. *Am J Clin Path*. 2001, 115, pp. 280-287.

[57] PIERCE, M. , CRAIN, I. , SMITH, J. and MEHTA, V. , Point of care versus laboratory measurement of the International Normalized Ratio. *Am J Health System Pharm*. 2000, 57, p. 2271.

[58] PATSCH, M. , CIMINI, C. and LADUCA, F. , Performance evaluation of Protime3: Low volume prothrombin time (PT) test for professional and patient self-testing applications. Anticoagulation Forum Washington DC 2001. *J Thromb Thrombol*. 2001, 12, 112, E11.

[59] LADUCA, F. , GUNNERMAN, T. , RUYBALID, R. , JACOBSON, A. and ZUCKER, M. , Precision of INR (International Normalized Ratio) measurement using laboratory and point-of-care assays: Understanding the impact of system influence on patient management. International Soc Thrombosis and Haemostasis. Birmingham UK, 2003. *J Thromb Haemost Supplement*, 2003.

[60] LADUCA, F. , GUNNERMAN, T. , RUYBALID, R. , JACOBSON, A. and ZUCKER, M. , Precision of INR (International Normalized Ratio) measurement using laboratory and point-of-care assays: Understanding the impact of system influence on patient management. Amer Assoc Clin Chem, Philadelphia PA, 2003. *Clin Chem*. 2003, 49, F-8.

[61] TRIPODI, A. , CHANTARANGKUL, V. , BRESSI, C. and MANNUCCI, P. , International Sensitivity Index calibration of the near-patient testing prothrombin time monitor. ProTime. *Am J Clin Path*. 2003, 119, pp. 241-245.

[62] VAN DEN BESSELAAR, A. M. P. H. , A comparison of INRs determined with a whole blood prothrombin device and two IRP for thromboplastin. *Thromb Haemost*. 2000, 84, pp. 410-412.

[63] SHIACH, C. , CAMPBELL, B. , POLLER, L. , KEOWN, M. and CHAUHAN, N. , Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br J Hematol*. 2002, 119, pp. 330-375.

[64] POLLER, L. , KEOWN, M. , CHAUHAN, N. , VAN DEN BESSELAAR, A. M. P. H. , TRIPODI, A. , SHIACH, C. and JESPERSEN, J. , Reliability of INR from two point of care test systems: comparison with conventional methods. *BMJ*. 2003, p. 327.

[65] DOUKETIS, J. , LANE, A. , MILNE, J. and GINSBERG, J. , Accuracy of a portable international normalization ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: Comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res*. 1998, 92, pp. 11-17.

[66] JACKSON, S. , BEREZNICKI, L. and PETERSON, G. , Accuracy, reproducibility and clinical utility of the CoaguChek S portable international normalized ratio monitor in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Lab Haem*. 2004, 26, pp. 49-55.

[67] 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. *The Lancet* 2006; 367; pp. 404-411.

[68] MENENDEZ-JANDULA, B. , SOUTO, J. C. , OLIVER, A. , MONTSERRAT, I. , QUINTANA, M. , GICH, I. , BONFILL, X. and FONTCUBERTA, J. , Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management; a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(1): pp. 1-10.

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
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
YY/T 0690 2008/ISO 17593:2007

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 3.25 字数 85 千字
2009年5月第一版 2009年5月第一次印刷

*

书号:155066·2-19596 定价 34.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68533533



YY/T 0690-2008