



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0316—2016/ISO 14971:2007 更正版
代替 YY/T 0316—2008

医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

Medical devices—Application of risk management to medical devices

(ISO 14971:2007 更正版, IDT)

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

目 次

前言	Ⅲ
引言	Ⅳ
1 范围	1
2 术语和定义	1
3 风险管理通用要求	4
3.1 风险管理过程	4
3.2 管理职责	6
3.3 人员资格	6
3.4 风险管理计划	6
3.5 风险管理文档	7
4 风险分析	7
4.1 风险分析过程	7
4.2 医疗器械预期用途和与安全有关特征的识别	7
4.3 危险(源)的识别	7
4.4 估计每个危险情况的风险	8
5 风险评价	8
6 风险控制	8
6.1 降低风险	8
6.2 风险控制方案分析	8
6.3 风险控制措施的实施	9
6.4 剩余风险评价	9
6.5 风险/受益分析	9
6.6 由风险控制措施产生的风险	9
6.7 风险控制的完整性	10
7 综合剩余风险的可接受性评价	10
8 风险管理报告	10
9 生产和生产后信息	10
附录 A (资料性附录) 各项要求的原理说明	12
附录 B (资料性附录) 医疗器械风险管理过程概述	19
附录 C (资料性附录) 用于识别医疗器械与安全有关特征的问题	21
附录 D (资料性附录) 用于医疗器械的风险概念	26
附录 E (资料性附录) 危险(源)、可预见的事件序列和危险情况示例	40
附录 F (资料性附录) 风险管理计划	45
附录 G (资料性附录) 风险管理技术资料	47
附录 H (资料性附录) 体外诊断医疗器械风险管理指南	50

附录 I (资料性附录) 生物学危险(源)的风险分析过程指南 63

附录 J (资料性附录) 安全信息和剩余风险信息 65

参考文献 66

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 YY/T 0316—2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。与 YY/T 0316—2008 相比,除编辑性修改外主要技术变化如下:

- 为与 GB/T 20000.4—2003《标准化工作指南 第4部分:标准中涉及安全的内容》中的术语保持一致,修订了下列8个术语和定义:
 - “损害”修订为“伤害”,并修订定义;
 - “危害”修订为“危险(源)”,并修订定义;
 - “危害处境”修订为“危险情况”,并修订定义;
 - 修订了“剩余风险”定义;
 - 修订了“风险”定义;
 - 修订了“风险分析”定义;
 - 修订了“风险评定”定义;
 - “安全性”修订为“安全”,并修订定义。
 - 依据 ISO 14971:2007(2007-10-01 更正版),修正了图1风险管理过程示意图。
- 本标准使用翻译法等同采用 ISO 14971:2007《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》更正版。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这些专利的责任。
- 本标准由国家食品药品监督管理总局提出。
- 本标准由全国医疗器械质量管理和通用要求标准化技术委员会(SAC/TC 221)归口。
- 本标准起草单位:北京国医械华光认证有限公司。
- 本标准主要起草人:王慧芳、郑一菡、米兰英、陈志刚。
- 本标准所代替标准的历次版本发布情况为:
- YY/T 0316—2000、YY/T 0316—2003、YY/T 0316—2008。

引 言

本标准包含的要求为制造商提供了一个系统地应用经验、见识和判断管理与医疗器械使用有关的风险的框架。

本标准专门为使用已建立的风险管理原则的医疗器械/系统的制造商而制定。对其他制造商,如在其他的医疗卫生保健行业,本标准可用作建立和保持风险管理体系和过程的资料性指南。

本标准涉及管理风险的过程,主要是对患者的风险,但也包括对操作者、其他人员、其他设备和环境的风险。

作为一般的概念,涉及个人、组织或政府的某些活动,或可能会使这些或那些利益相关方暴露于危险(源)之中,或可能对利益相关方有价值的物品造成损失或毁坏。由于每个利益相关方,对于发生伤害的概率及其严重度具有不同的价值观,风险管理是一个复杂的课题。

众所公认的是,风险概念具有两个组成部分:

- a) 伤害发生的概率;
- b) 伤害的后果,即它的严重性如何。

由于利益相关方的多样性,包括医师、提供医疗卫生保健的组织、政府、行业、患者和公众成员,有关医疗器械风险管理的概念特别重要。

所有的利益相关方必须理解,医疗器械的使用必然带来某种程度的风险。每个利益相关方对风险的可接受程度受风险的上述两个组成部分和利益相关方的风险认知的影响。每个利益相关方的风险认知会受到有关社会的文化背景、社会经济和教育背景、患者实际的和觉察的健康状态以及许多其他因素的影响而可能差异较大。认知风险的方式也要予以考虑,例如,对于暴露于危险(源)是否是无意识的、可避免的、人为的、疏忽的、由鲜为人知的原因引发的、或是否是社会中的弱势群体。利用医疗器械从事相应特定的临床程序的决定,要求剩余风险和临床程序的预期受益相平衡。这样的判断宜考虑和医疗器械有关的预期用途、性能和风险,以及和临床程序或使用环境有关的风险和受益。只有了解患者个人健康状况和患者个人意见的有资格的医师,才能做出其中一些这样的判断。

作为利益相关方之一,制造商应在考虑普遍接受的最新技术水平的前提下,对医疗器械的安全包括风险的可接受性做出判断,以便决定医疗器械按其预期用途上市的适宜性。本标准规定了一个过程,按此过程,医疗器械的制造商可以识别与医疗器械有关的危险(源),估计和评价与这些危险(源)相关的风险,控制这些风险并监控这一控制的有效性。

对于任何特定的医疗器械,其他国际标准可能要求应用特定的风险管理方法。

医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

1 范围

本标准规定了一个过程，以识别与医疗器械[包括体外诊断(IVD)医疗器械]有关的危险(源)，估计和评价相关的风险，控制这些风险，并监视控制的有效性。

本标准的要求适用于医疗器械生命周期的所有阶段。

本标准不用于临床决策。

本标准不规定可接受的风险水平。

本标准不要求制造商有一个适当的质量体系。然而，风险管理可以是质量管理体系的一个组成部分。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

2.1

随附文件 accompanying document

随同医疗器械的，为医疗器械安装、使用和维护的责任方提供信息以及为操作者或使用者提供信息，特别是关于安全信息的文件。

注：改写自 IEC 60601-1:2005，定义 3.4。

2.2

伤害 harm

对人体的损伤或对人体健康的损害，或对财产或环境的损害。
[GB/T 20000.4—2003，定义 3.3]

2.3

危险(源) hazard

可能导致伤害的潜在根源。
[GB/T 20000.4—2003，定义 3.5]

2.4

危险情况 hazardous situation

人员、财产或环境暴露于一个或多个危险(源)中的情形。
[GB/T 20000.4—2003，定义 3.6]

注：见附录 E 中对“危险(源)”和“危险情况”的关系的说明。

2.5

预期用途 intended use

预期目的 intended purpose

按照制造商提供的规范、说明书和信息，对产品、过程或服务的预期使用。

YY/T 0316—2016/ISO 14971:2007 更正版

2.6

体外诊断医疗器械 in vitro diagnostic medical device

IVD 医疗器械 IVD medical device

制造商预期用于检查从人体中提取的样本,以提供诊断、监视或相容性信息为目的的医疗器械。

示例:

试剂、校准物、样本收集和贮存装置、质控品(物)和相关的仪器、器具或物品。

注 1: 能单独使用,或与附件或其他医疗器械一起使用。

注 2: 改写自 GB/T 29791.1—2013,定义 3.29。

2.7

生命周期 life-cycle

在医疗器械生命中,从初始概念到最终停用和处置的所有阶段。

2.8

制造商 manufacturer

在上市和/或投入服务前,对医疗器械的设计、制造、包装或作标记、系统的装配、或者改装医疗器械负有责任的自然人或法人,不管上述工作是由他自己或由第三方代其完成。

注 1: 注意国家或地区法规的规定可适用于制造商的定义。

注 2: 关于标记的定义,见 YY/T 0287—2003,定义 3.6。

2.9

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的,不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或者其他相似或相关物品。这些目的是:

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿;
- 生理结构或生理过程的研究、替代、调节或者支持;
- 支持或维持生命;
- 妊娠控制;
- 医疗器械的消毒;
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

注 1: 此定义由全球协调工作组(GHTF)制定。见参考文献[38]。

[YY/T 0287—2003,定义 3.7]

注 2: 在有些管辖范围内可能认为是医疗器械,但尚无协调途径的产品是:

- 残疾/身体有缺陷人员的辅助用品;
- 用于动物疾病和损伤的治疗/诊断的器械;
- 医疗器械附件(见注 3);
- 消毒物质;
- 满足上述定义要求,但受到不同控制的、含有动物和人类组织的器械。

注 3: 当附件由制造商专门预期和它所从属的医疗器械共同使用,以使医疗器械达到预期目的时,也宜服从本标准的要求。

2.10

客观证据 objective evidence

支持事物存在或其真实性的数据。

注: 客观证据可通过观察、测量、试验或其他手段获得。

[GB/T 19000—2008,定义 3.8.1]

2.11

生产后 post-production

在设计已完成,并且医疗器械制造后的产品生命周期部分。

示例:

运输、贮存、安装、产品使用、维护、修理、产品更改、停用和处置。

2.12

程序 procedure

为进行某项活动或过程所规定的途径。

[GB/T 19000—2008 定义 3.4.5]

2.13

过程 process

将输入转化为输出的相互关联或相互作用的一组活动。

[GB/T 19000—2008, 定义 3.4.1]

2.14

记录 record

阐明所取得的结果或提供所完成活动的证据的文件。

[GB/T 19000—2008, 定义 3.7.6]

2.15

剩余风险 residual risk

实施风险控制措施后还存在的风险。

注 1: 改写自 GB/T 20000.4—2003, 定义 3.9。

注 2: GB/T 20000.4—2003 的定义 3.9 使用术语“防护措施”而不使用“风险控制措施”。然而,在本标准的文本中,“防护措施”只是 6.2 所描述的风险控制方案之一。

2.16

风险 risk

伤害发生的概率和该伤害严重度的组合。

[GB/T 20000.4—2003, 定义 3.2]

2.17

风险分析 risk analysis

系统地运用现有信息确定危险(源)和估计风险的过程。

[GB/T 20000.4—2003, 定义 3.10]

注: 风险分析包括对可能产生危险情况和伤害的不同事件序列的检查。

2.18

风险评定 risk assessment

包括风险分析和风险评价的全过程。

[GB/T 20000.4—2003, 定义 3.12]

2.19

风险控制 risk control

作出决策并实施措施,以便降低风险或把风险维持在规定水平的过程。

2.20

风险估计 risk estimation

用于对伤害发生概率和该伤害严重度赋值的过程。

2.21

风险评价 risk evaluation

将估计的风险和给定的风险准则进行比较,以决定风险可接受性的过程。

YY/T 0316—2016/ISO 14971:2007 更正版

2.22

风险管理 risk management

用于风险分析、评价、控制和监视工作的管理方针、程序及其实践的系统运用。

2.23

风险管理文档 risk management file

由风险管理产生的一组记录和其他文件。

2.24

安全 safety

免除了不可接受的风险的状态。

[GB/T 20000.4—2003,定义 3.1]

2.25

严重度 severity

危险(源)可能后果的度量。

2.26

最高管理者 top management

在最高层指挥和控制制造商的一个人或一组人。

注：改写自 GB/T 19000—2008,定义 3.2.7。

2.27

使用错误 use error

由于一个动作或动作的疏忽,而造成不同于制造商预期或用户期望的医疗器械响应。

注 1：使用错误包括疏忽、失误和差错。

注 2：参见 YY/T 1474—2016,附录 B 和 D.1.3。

注 3：患者非预期的生理反应通常不认为是使用错误。

(YY/T 1474—2016,定义 3.21)

2.28

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”一词用于表明相应的状态。

注 2：认定可包括下述活动,如：

- 变换方法进行计算；
- 将新设计规范与已证实的类似设计规范进行比较；
- 进行试验和演示；
- 文件发布前进行评审。

[GB/T 19000—2008,定义 3.8.4]

3 风险管理通用要求

3.1 风险管理过程

制造商应在整个生命周期内,建立、形成文件和保持一个持续的过程,用以识别与医疗器械有关的危险(源),估计和评价相关的风险,控制这些风险并监视上述控制的有效性。此过程应包括下列要素：

- 风险分析；
- 风险评价；
- 风险控制；
- 生产和生产后的信息。

在有形成文件的产品实现过程时,如 YY/T 0287—2003 第 7 章所描述的过程,则该过程应包括风

险管理过程中的适当部分。

- 注 1：形成文件的质量管理体系过程可用于系统地处理安全问题，特别是能够在复杂医疗器械和系统中，对危险（源）和危险情况进行早期判断。
- 注 2：风险管理过程的示意图见图 1。按照特定的生命周期阶段，风险管理的每个要素可有不同的侧重点。此外，对于某个医疗器械风险管理活动可适当地重复执行或在多个步骤中执行。附录 B 包括了风险管理过程中各个步骤更详细的概述。
- 用查看适当文件的方法检查符合性。

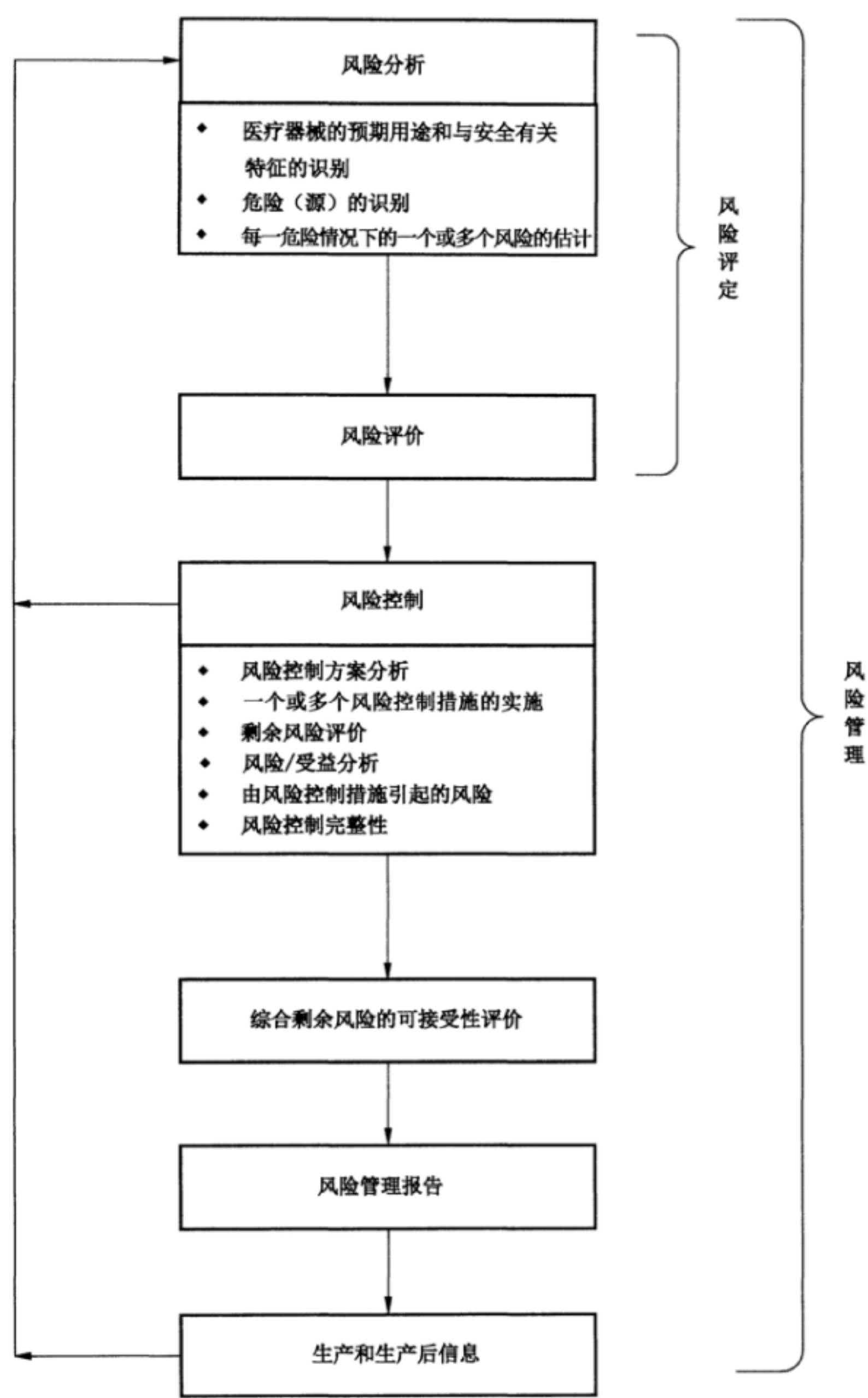


图 1 风险管理过程示意图

3.2 管理职责

最高管理者应在下列方面对风险管理过程的承诺提供证据：

- 确保提供充分的资源；
- 确保给风险管理分配有资格的人员(见 3.3)。

最高管理者应：

- 规定一个确定风险可接受性准则的方针并形成文件，此方针应确保准则是基于适用的国家或地区法规和相关的标准，并考虑可用的信息，例如普遍接受的最新技术水平和已知的利益相关方的关注点。
- 按照计划的时间间隔评审风险管理过程的适宜性，以确保风险管理过程的持续有效性，并且将任何决定和采取的活动形成文件。如果制造商具有适当的质量管理体系，这些评审可作为质量管理体系评审的一部分。

注：文件可整合进制造商质量管理体系产生的文件中，且这些文件可在风险管理文档中引用。

用查看适当文件的方法检查符合性。

3.3 人员资格

执行风险管理任务的人员，应具有与赋予他们的任务相适应的知识和经验。适当时，应包括特定医疗器械(或类似医疗器械)及其使用的知识和经验、有关的技术或风险管理技术。应保持适当的资格鉴定记录。

注：风险管理任务可以由几种职能的代表执行，每个代表贡献其专业的知识。

用查看适当记录的方法检查符合性。

3.4 风险管理计划

应策划风险管理活动。因此，对于所考虑特定的医疗器械，制造商应按照风险管理过程，建立一项风险管理计划并形成文件。风险管理计划应是风险管理文档的一部分。

此项计划至少应包括：

- a) 策划的风险管理活动范围，识别和描述医疗器械和适用于计划每个要素的生命周期阶段；
- b) 职责和权限的分配；
- c) 风险管理活动的评审要求；
- d) 基于制造商确定可接受风险方针的风险可接受性准则，包括在伤害发生概率不能估计时的可接受风险的准则；
- e) 验证活动；
- f) 关于相关的生产和生产后信息的收集和评审活动。

注 1：制定风险管理计划的指南见附录 F。

注 2：并非计划的所有部分都需要同时制定。可以随着时间的推移制定计划或计划的一部分。

注 3：风险的可接受性准则对于风险管理过程的最终有效性是至关重要的。对于每个风险管理计划，制造商宜选择适当的风险可接受性准则。

此外，选择可包括：

- 在矩阵中(如图 D.4 和图 D.5)指出，哪一个伤害概率和伤害严重度的组合是可接受的或不可接受的；
- 进一步细分矩阵(例如细分为可忽略的风险、可接受的已最小化的风险)，并要求在确定风险可接受之前，先将其降低至合理可行的最低水平(参见 D.8)。

不论是何种选择，宜按照制造商确定风险可接受性准则的方针来决定，并基于适用的国家或地区法规以及相关的标准，而且要考虑可用信息，例如普遍接受的最新技术水平和已知的利益相关方的关注点(见 3.2)。建立此项准则的指南参见 D.4。

如果在医疗器械的生命周期内计划有所改变,应将更改记录保持在风险管理文档中。
用查看风险管理文档的方法检查符合性。

3.5 风险管理文档

对所考虑的特定医疗器械,制造商应建立和保持风险管理文档。除本标准其他条款的要求外,风险管理文档应提供对于每项已识别危险(源)的下列各项的可追溯性:

- 风险分析;
- 风险评价;
- 风险控制措施的实施和验证;
- 任何一个或多个剩余风险的可接受性评定。

注 1: 构成风险管理文档的记录和其他文件,可以作为要求(例如制造商质量管理体系要求)的其他文件和文档的一部分。风险管理文档不需要包括所有的记录和其他文件。然而,至少宜包括所有要求文件的引用或提示。制造商宜能够及时地搜集到在风险管理文档中引用的资料。

注 2: 风险管理文档可以使用任何形式或类型的媒介。

4 风险分析

4.1 风险分析过程

应按 4.2~4.4 中的描述针对特定的医疗器械进行风险分析。风险分析活动计划的实施和风险分析的结果应记录在风险管理文档中。

注 1: 如果有类似医疗器械的风险分析或者其他相关信息可获得时,则该分析或信息可以用作新分析的起始点。这种相关程度取决于医疗器械之间的差别,以及这些差别是否会造成新的危险(源),或者造成输出、特性、性能或结果的重大差异。对于已有分析的利用程度,也基于变化部分对危险情况形成的影响的系统性评价。

注 2: 在附录 G 中描述了若干风险分析技术。

注 3: 在附录 H 中给出了体外诊断医疗器械风险分析技术的附加指南。

注 4: 在附录 I 中给出了毒理学危险(源)风险分析技术的附加指南。

除了 4.2~4.4 中要求的记录以外,风险分析实施和结果的文件还应至少包括:

- a) 描述和识别所分析的医疗器械;
- b) 识别完成风险分析的一个或多个人员和组织;
- c) 风险分析的范围和日期。

注 5: 风险分析的范围可以非常宽泛(如对于新医疗器械的开发,制造商知之甚少或没有经验),或将风险分析范围进行限制(如分析更改对现有器械的影响,有关该器械的更多信息已经存在于制造商的文档中)。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

4.2 医疗器械预期用途和与安全有关特征的识别

对所考虑特定的医疗器械,制造商应将预期用途以及合理可预见的误用形成文件。制造商应识别可能影响医疗器械安全的定性和定量特征并形成文件,适当时,规定界限。该文件应保存在风险管理文档中。

注 1: 在文中,误用意指医疗器械的不正确或不适当的使用。

注 2: 附录 C 包括了那些与用途有关的问题,可以用作识别影响安全的医疗器械特征的有用指南。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

4.3 危险(源)的识别

制造商应编写在正常和故障两种条件下,与医疗器械有关的已知和可预见的危险(源)文件。

该文件应保存在风险管理文档中。

注：可能的危险(源)的示例在附录 E.2 和 H.2.4 中列出，可用作制造商启动危险(源)识别的指南。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

4.4 估计每个危险情况的风险

应考虑可能造成危险情况的合理可预见的事件序列或组合，造成的一个或多个危险情况应予记录。

注 1：对事先不能识别的危险情况，可以使用覆盖特定情况的系统性方法(参见附录 G)。

注 2：在 H 2.4.5 和 E.4 中给出了危险情况的示例。

注 3：危险情况可能由疏忽、失误和差错造成。

对每一个已识别的危险情况，都应利用可获得的资料或数据估计与其相关的一个或多个风险。对于伤害发生概率不能加以估计的危险情况，应编写一个可能后果的清单，以用于风险评价和风险控制。这些活动的结果应记录在风险管理文档中。

任何用于对伤害的发生概率和伤害的严重度进行定性或定量分类的体系，都应记录在风险管理文档中。

注 4：风险估计包括发生概率和后果的分析。按照应用情况，只有风险估计过程的某些要素可能需要考虑。例如在有些情况下，不需要超出初始危险(源)和后果分析的范围。参见 D.3。

注 5：风险估计可以是定量的或定性的。附录 D 中给出了风险估计的方法(包括那些由系统性故障产生的风险)。附录 H 给出了体外诊断医疗器械风险估计的有用资料。

注 6：用于风险估计的资料或数据，可由如下方面获得：

- a) 已发布的标准；
- b) 科学技术资料；
- c) 已在使用中的类似医疗器械的现场资料(包括已公布的事故报告)；
- d) 由典型使用者进行的可用性实验；
- e) 临床证据；
- f) 适当的调研结果；
- g) 专家意见；
- h) 外部质量评定情况。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

5 风险评价

对每个已识别的危险情况，制造商应使用风险管理计划中规定的准则，决定是否需要降低风险。如果不需要降低风险，则 6.2~6.6 给出的要求不再适用于此危险情况(即前进到 6.7)。风险评价的结果应记录在风险管理文档中。

注 1：附录 D.4 中给出了风险可接受性的决策指南。

注 2：应用相关标准作为医疗器械设计准则的一部分，可以构成风险控制活动，以满足 6.3~6.6 中给出的要求。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

6 风险控制

6.1 降低风险

当需要降低风险时，应按照 6.2~6.7 的描述执行风险控制。

6.2 风险控制方案分析

制造商应识别适于将风险降低至可接受水平的一个或多个风险控制措施。制造商应按下列顺序，依

次使用一种或多种方法：

- a) 用设计方法取得固有安全；
- b) 在医疗器械本身或在制造过程中的防护措施；
- c) 安全信息。

注 1：如果实施方案 b) 或 c)，制造商可遵循一个过程：在决定风险是否可接受之前，考虑合理可行的风险控制措施并选择适当的风险降低方案。

注 2：风险控制措施可以降低伤害的严重度，或减少伤害的发生概率，或两者都减少。

注 3：许多标准为医疗器械阐述了固有安全、防护措施和安全信息。此外，许多其他医疗器械标准融入了风险管理过程的要素（例如电磁兼容性、可用性、生物相容性）。相关标准宜用作风险控制方案分析的一部分。

注 4：对于不能估计其伤害发生概率的风险，参见 D.3.2.3。

注 5：附录 J 中提供了安全信息指南。

所选择的风险控制措施应记录在风险管理文档中。

如果在方案分析中，制造商确定所需的风险降低是不可行的，制造商应进行剩余风险的风险/受益分析（进入 6.5）。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

6.3 风险控制措施的实施

制造商应实施在 6.2 中选择一个或多个风险控制措施。

每一项风险控制措施的实施应予以验证，此项验证应记录在风险管理文档中。

风险控制措施的有效性应予以验证，且验证结果应记录在风险管理文档中。

注：有效性的验证可包括确认活动。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

6.4 剩余风险评价

在采取风险控制措施后，对于任何剩余风险，都应使用风险管理计划中规定的准则进行评价。此项评价结果应记录在风险管理文档中。

如果剩余风险使用这些准则判断为不可接受的，应采取进一步的风险控制措施（见 6.2）。

对于判断为可接受的剩余风险，制造商应决定哪些剩余风险应予以公开，并且需要将信息包括在随附文件中，以便公开那些剩余风险。

注：在附录 J 中提供了如何公开剩余风险的指南。

用查看风险管理文档和随附文件的方法检查符合性。

6.5 风险/受益分析

如果使用风险管理计划中建立的准则，判断剩余风险是不可接受的，而进一步的风险控制又不可行，制造商可以收集和评审资料和文献，以便决定预期用途的医疗受益是否超过剩余风险。如果此项证据不支持医疗受益超过剩余风险的结论，则剩余的风险是不可接受的。如果医疗受益超过剩余风险，则进行 6.6。

对于经证实已被受益超过的风险，制造商应决定哪些安全信息对公开剩余风险是必要的。

评价结果应记入风险管理文档中。

注：参见 D.6。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

6.6 由风险控制措施产生的风险

应对风险控制措施的有关以下方面的影响进行评审：

- a) 新的危险(源)或危险情况的引入;
- b) 是否由于风险控制措施的引入,影响了对以前识别的危险情况所估计的风险。

对任何新的或增加的风险应按照 4.4~6.5 进行管理。

评审结果应记录在风险管理文档中。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

6.7 风险控制的完整性

制造商应确保所有已识别的危险情况产生的一个或多个风险已经得到考虑,这一活动的结果应记录在风险管理文档中。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

7 综合剩余风险的可接受性评价

在所有的风险控制措施已经实施并验证后,制造商应利用风险管理计划中的准则,决定由医疗器械造成的综合剩余风险是否可接受。

注 1: 综合剩余风险的评价指南参见 D.7。

如果应用风险管理计划中建立的准则,判断综合剩余风险是不可接受的,制造商可以收集和评审有关资料和文献,以便决定预期用途的医疗受益是否超过综合剩余风险。如果上述证据支持医疗受益超过综合剩余风险的结论,则综合剩余风险是可接受的。否则,综合剩余风险仍然是不可接受的。

对于判断为可接受的综合剩余风险,制造商应决定哪些信息记录在随附文件中,以便公开综合剩余风险。

注 2: 附录 J 提供了如何公示剩余风险的指南。

综合剩余风险的评价结果应记录在风险管理文档中。

用查看风险管理文档和随附文件的方法检查符合性。

8 风险管理报告

在医疗器械商业销售放行前,制造商应完成风险管理过程的评审。评审应至少确保:

- 风险管理计划已被适当地实施;
- 综合剩余风险是可接受的;
- 已有适当方法获得相关生产和生产后信息。

上述评审的结果应作为风险管理报告予以记录,并包括在风险管理文档内。

在风险管理计划中,宜赋予具有适当权限的人员以评审的责任[3.4b)]。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

9 生产和生产后信息

制造商应建立、形成文件并保持一个系统,以便收集和评审医疗器械(或类似器械)在生产和生产后阶段中的信息。

在建立收集和评审医疗器械信息的系统时,制造商尤其宜考虑:

- a) 由医疗器械的操作者、使用者或负责医疗器械安装、使用和维护人员所产生信息的收集和处理机制;或
- b) 新的或者修订的标准。

上述系统也宜收集和评审市场上可得到的类似医疗器械的公开信息。

对于可能涉及安全的信息,应予以评价,特别是下列方面:

- 是否有先前没有认识的危险(源)或危险情况出现,或
- 是否由危险情况产生的一个或多个估计的风险不再是可接受的。

如果上述任何情况发生:

- 1) 对先前实施的风险管理活动的影响应予以评价,作为一项输入反馈到风险管理过程中,和
- 2) 应对医疗器械的风险管理文档进行评审。如果可能有一个或多个剩余风险或其可接受性已经改变,应对先前实施的风险控制措施的影响进行评价。

评价结果应记录在风险管理文档中。

注 1: 生产后监视的一些要求是有些国家法规的内容。在此情况下,可能要求附加的措施(例如未来的生产后评价)。

注 2: 见 YY/T 0287—2003[8]的 8.2。

用查看风险管理文档和其他适当文件的方法检查符合性。

附 录 A
(资料性附录)
各项要求的原理说明

A.1 总则

ISO/TC 210-IEC/SC 62A 风险管理对医疗器械的应用 第1联合工作组起草了这一理由说明,以文件说明本标准第一版中建立各项要求的理由。起草此版时,考虑到标准的变化,对理由说明进行了更新。未来的标准修订者可以使用此附录,结合使用标准时得到的经验,使标准对于制造商、监管机构和医疗卫生保健提供者更为有用。

由于监管机构对于制造商宜对医疗器械应用风险管理的认同在不断增加,风险管理对医疗器械的应用的标准变得非常重要。由于以往没有医疗器械风险管理标准,这一标准的编写填补了此项空白。为编写新标准组成了ISO/TC 210第4工作组。几乎同时,IEC 60601-1[23]第三版的起草者,也计划在即将制定的标准中包括风险管理。他们认为需要单独描述风险管理活动,组成IEC/SC 62A第15工作组G15。由于认识到两个工作组工作的重复性,IEC和ISO把两个工作组的成员组成风险管理第1联合工作组(JWG1)。ISO和IEC也互认彼此的单标识标准,作为覆盖其各自主题的国际标准。这一协作的成果是带有ISO和IEC双标识的ISO 14971的发布。双标识表示标准是经由ISO成员团体和IEC国家委员会两个组织共同制定的。

当开始讨论风险管理国际标准时,风险管理的关键特性需要阐述。对一些风险管理的关键特性,如风险评价过程以及医疗器械风险和受益的平衡,必须加以说明。制造商、监管机构以及医疗卫生保健机构认识到医疗器械的“绝对安全”是达不到的。再者,由于医疗器械和其应用的日益增加的多样性引起的风险,不可能通过产品的安全标准来完全解决。对这些事实的认识和管理医疗器械在其全生命周期内风险的需要,致使做出制定ISO 14971的决策。

最初的计划是把标准分成几个部分来写,每个部分涉及风险管理的一个特定的方面。ISO 14971-1,覆盖了风险分析,预期作为整个风险管理标准的第一部分。其后决定,制定一个包括风险管理所有方面的单独标准更为合适。这样做的主要理由是:世界上的若干管理领域,将把风险管理作为强制性的标准是显而易见的。因此,再有一个独立的风险分析标准不再有用或必要。同时,制定一个风险管理标准代替几个部分的标准,可以更好地表明风险管理各部分的一致性。

为了阐述有关其应用的附加指南的需要编制了本版ISO 14971。对正文部分做了较小的更改,如对计划增加了生产后监视的要求,从风险管理报告中删除了可追溯性要求,制定了危险(源)和危险情况之间关系的新指南,见附录E(原附录D)。本标准的每个术语的使用都经过了评审,以确保与本指南的一致性。

下文给出了ISO 14971的各个章和条的进一步信息。

注:全国医疗器械质量管理和通用要求标准化技术委员会(SAC/TC 221)对口国际标准化组织/医疗器械质量管理和通用要求技术委员会(ISO/TC 210)的相关工作,SAC/TC 221对ISO/TC 210制修订ISO 14971的各阶段工作草案进行了跟踪,并完成了ISO 14971三版标准的等同转化:YY/T 0316—2000 idt ISO 14971-1:1998,YY/T 0316—2003 idt ISO 14971:2000,YY/T 0316—2008 idt ISO 14971:2007。

A.2 特定章、条要求的理由说明

A.2.1 范围

如本标准的引言所述,需要有一个能应用于所有医疗器械的设计和制造的风险管理标准。在范围中

特别提到了体外诊断医疗器械,以避免由于法规不同而可能将其排除于本标准之外的任何误解。

产品的全生命周期均可引入风险,并且,在生命周期某一点上变为明显的风险,可在生命周期内完全不同的点上采取措施加以管理。因此,标准有必要作为整个生命周期的标准。这就意味着此项标准是指导制造商从医疗器械的初始概念开始直至最终停用和处置时,将风险管理原则应用于医疗器械。

本标准的范围不包括医疗器械的使用决策。在特定的临床程序上使用医疗器械的决策,要求剩余风险和临床程序的预期受益相平衡,或风险和替代程序的预期受益相平衡。这一判断宜考虑预期用途、性能和与医疗器械有关的风险,以及和临床程序或使用环境有关的风险和受益。只有了解患者个人健康状况及其个人意见的有资格的医疗卫生保健专家,才能做出此种判断。

虽然,关于如何制定可接受的风险水平已有较多的讨论,本标准不规定可接受的风险水平。规定一个通用的风险可接受水平可能是不恰当的。此项决定基于下列观点:

- 本标准所覆盖的医疗器械和情况的广泛的多样性使通用的水平没有意义;
- 对于世界特定文化或地区,地方法律、习惯、价值观和风险认知对定义风险的可接受性更适合。

因为并非所有的国家都要求医疗器械制造商有质量管理体系,所以质量管理体系不是本标准的要求。然而质量管理体系对于适当地管理风险是极其有帮助的。因为以上原因,并由于绝大多数医疗器械制造商建立了质量管理体系,本标准的建构使其易于融入制造商所使用的质量管理体系中。

A.2.2 术语和定义

为了避免构成许多新的和可能不熟悉的术语,本标准有意立足于各种标准和文献的大量风险管理信息。尽可能使用现有的定义。定义的主要来源是:

- GB/T 20000.4—2003 标准化工作指南 第4部分:标准中涉及安全的内容;
- GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语;
- YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求。

有些定义在本标准中具有细微的差别。例如,JWG1 原打算将“伤害”(2.2)定义为包括不合理的心理压力或意外的妊娠作为“对人体健康损坏”的一部分。众所周知,世界上的许多国家和地区将风险管理或明示或隐含地规定为强制性要求。为此,力图使用那些在法规含义上能被广泛接受的定义。例如术语“制造商”(2.8)是基于欧盟医疗器械指令,并且和美国使用的定义一致。术语“医疗器械”(2.9)取自YY/T 0287[8],其采用了全球协调工作组(GHTF)编写的定义。见参考文献[38]。

术语定义“预期用途”(2.5)合并了美国使用的“预期用途”和欧盟的术语“预期目的”。两个术语基本上具有相同的定义。其意图是当考虑医疗器械的预期用途时,制造商就考虑了产品的预期用户。

在ISO 14971中有另外7个术语未基于其他标准的定义。这7个术语是“生命周期”(2.7)、“生产后”(2.11)、“风险控制”(2.19)、“风险评价”(2.21)、“风险估计”(2.20)、“风险管理”(2.22)、和“风险管理文档”(2.23)。定义“生命周期”是必须的,用以明确在本标准中使用的此术语覆盖了医疗器械存在的所有方面。定义“生产后”用于强调全生命周期对于风险管理都是很重要的。“风险控制”给出了和ISO/IEC 指南 51[2]中“风险分析”相一致的定義。在第一版中,风险评价的定义使用了术语“现行社会价值观”。在本版中删除了这一术语,理由有两个,一是术语的定义不宜包含要求,另外“现行社会价值观”是一个不严谨的术语。在定义中去掉这一术语,可以从下列方面得到弥补,即在引言中已包含此概念,以及提供了用于风险管理方针的附加规范性要求和风险可接受性指南。“风险管理”定义强调了系统性方法的应用和对管理监督的需要。“风险管理文档”最初见于IEC 60601-1-4[24],但是本标准对该定义作了更改,由于在IEC 60601-1-4中是指质量记录而言,因此不需要和ISO 14971保持一致。

“最高管理者”定义(2.26)使用了GB/T 19000—2008[4]中的定义。其应用于组织中最高层的个人或一组人。

A.2.3 风险管理通用要求

A.2.3.1 风险管理过程

3.1 条要求制造商建立风险管理过程,作为医疗器械设计的一部分。这样要求可使制造商能够系统地

确保所要求的要素包括在过程之中。风险分析、风险评价和风险控制通常是作为风险管理的基本部分。除了这些要素以外,标准强调,风险管理过程并不随医疗器械的设计和生(包括有关的灭菌、包装和作标记)而结束,而是继续进入生产后阶段。所以,把生产后信息的收集识别为风险管理过程要求的一部分。此外,普遍认为当制造商应用质量管理体系时,风险管理过程宜完全融入质量管理体系之中。

虽然对于所要评价的医疗器械来说,风险管理活动是高度个性化的,但是仍有一些基本要素需要包括在风险管理过程之中。本章阐述了这一要求。本章也认识到在将风险管理应用于医疗器械时,法规方面可能有一些差别。

3.2 和 3.3 很紧密地遵循了质量管理体系标准的某些要求。在有些国家总是要求医疗器械上市要有质量管理体系(除非医疗器械是经过特别豁免的)。在其他国家,制造商可以选择是否应用质量管理体系。然而,3.2 和 3.3 的要求对于一个有效的风险管理过程总是必需的,不管制造商是否运行质量管理体系的所有其他要素。

A.2.3.2 管理职责

最高管理者的承诺对一个有效的风险管理过程至关重要。管理者个人宜负责风险管理过程的全面指导,并且,此条强调了他们的作用。特别是:

- a) 在缺乏充分资源的情况下,即使严格符合本标准的其他要求,风险管理活动也将具有较低的有效性;
- b) 风险管理是专业化的学科,并且要求参与人员受过风险管理技术培训(见 A.2.3.3);
- c) 由于本标准没有规定可接受的风险水平,最高管理者必须建立一个如何决策可接受风险的方针;
- d) 风险管理是一个发展的过程,并且需要对风险管理活动进行定期评审,以便确定其是否能正确地实施,整顿薄弱环节,实施改进并使其适应变化。

A.2.3.3 人员资格

最重要的是要有完成风险管理工作所需专业知识的人。风险管理过程要求人员具备下列领域的专业知识:

- 医疗器械是如何构成的;
- 医疗器械是如何工作的;
- 医疗器械是如何生产的;
- 医疗器械实际是如何使用的;和
- 如何应用风险管理过程。

通常,要求一些来自不同职能或学科的代表,每个人贡献他们的专业知识。宜考虑完成风险管理工作的的人员之间的协调和关系。

要求适当的资格记录以提供客观证据。为了避免复制和由于保密以及资料保护等原因,本标准不要求在风险管理文档中保存此项记录。

A.2.3.4 风险管理计划

要求风险管理计划的原因是:

- a) 一个有组织的方法对于良好的风险管理是重要的;
- b) 计划为风险管理提供了路线图;
- c) 计划加强了目标性并帮助预防重要要素的缺失。

由于下列理由,3.4 的 a)~f)要素是需要的:

- 在计划的范围内有两个不同的要素。第一个是识别预期的医疗器械,另一个是识别计划的每一个要素所覆盖的生命周期阶段。通过规定范围,制造商建立全部风险管理活动构建的基线;

- 需要对职责和权限进行分配,以确保职责不被遗漏;
- 诸如风险管理活动的评审,它包括在通常认可的管理职责之中;
- 风险的可接受性准则是风险管理的基础,宜在风险分析开始之前确定。这有助于使第 5 章的过程更客观;
- 验证是基本活动,6.3 对此有要求。需要时,这些验证活动的策划有助于确保获得基本资源。如果验证没有策划,验证的重要部分可能被忽略;
- 需要建立获得医疗器械生产和生产后信息的特定方法,以便有正式和适当的途径将生产和生产后信息反馈给风险管理过程。

对特定的医疗器械,保持更改记录的要求有助于风险管理过程的审核和评审。

A.2.3.5 风险管理文档

本标准使用这一术语旨在标明制造商可以查到或找到所有记录和适用于风险管理的其他文件的出处。这有助于风险管理过程,并且能更有效地按照本标准进行审核。为了证实风险管理过程已经应用于每个已识别的危险(源),可追溯性是必须的。

在风险管理中,完整性是非常重要的。一个不完整的工作可能意味着一项已识别的危险(源)未被控制,而后果可能是对某人的伤害。问题可产生于风险管理任何阶段的不完整性,例如未识别的危险(源)、未评定的风险、未规定的风险控制措施、风险控制措施未被实施或风险控制措施证明是无效的。为建立完整风险管理过程,可追溯性是需要的。

A.2.4 风险分析

A.2.4.1 风险分析过程

4.1 第二段描述了如何处理相似医疗器械风险分析的可用性。注释告知本标准的使用者在有充分的信息时,可以而且宜加以应用,以便节约时间、精力和其他资源。然而,本标准的使用者必须谨慎地系统评定先前的工作对于现在风险分析工作的适宜性。

注意 a)、b)和 c)的具体要求构成了确保可追溯性的一套基本的最少资料,并且对于管理评审和随后的审核是重要的。c)中的要求也可帮助阐明分析的范围是什么和验证完整性。

A.2.4.2 医疗器械预期用途和与安全有关特征的识别

这一步促使制造商考虑所有可能影响医疗器械安全的特征。制造商也宜考虑医疗器械的预期用户,例如,是由一个外行的使用者,还是由经过培训的医疗专家使用医疗器械。此分析宜考虑,医疗器械也可能在不同于制造商所预期的和最初构思时可预见的情况中使用。医疗器械实际上也经常在不同制造商所预期的和最初构思时可预见的情况中使用。为了解其医疗器械的各种可能使用所产生的危险(源),制造商努力预见未来是重要的。

附录 C 旨在描述医疗器械特征及其使用环境时给予帮助,需要强调的是此清单是不详尽的,每个制造商在确定所研究的医疗器械有关的安全特征时,宜具有创造性。附录 C 的清单源自 ISO 14971-1 又根据对标准草案的意见作了若干补充。清单应促进考虑“会在哪里出错”。为在本标准中使用,国际标准化组织/医用临床检验实验室和体外诊断系统技术委员会(ISO/TC 212)编写了关于体外诊断医疗器械的附录 H。关于毒理学危险(源)的附录 I 取自 ISO 14971-1 的附录 B,只有很少的更改。

A.2.4.3 危险(源)的识别

这一步要求制造商系统地识别在正常和故障两种条件下的可预见的危险(源)。此项识别宜基于 4.2 中识别的安全特征。

A.2.4.4 估计每个危险情况的风险

风险只可能在危险情况一经被识别时进行评定和管理。将能把危险(源)转化为危险情况的合理可预见的事件序列形成文件,才能系统地进行评定和管理。

提供附录 E 是为了帮助制造商识别危险(源)和危险情况,通过列出典型危险(源)和给出示例以论证危险(源)、可预见的事件序列、危险情况以及有关的可能伤害之间的关系。当一个事件序列可导致危险情况并可能最终造成伤害时,这一点特别重要。为了正确地描述风险,制造商宜认知和识别这些事件序列(见图 E.1)。

附录 E 给出的清单并不详尽,不预期作为检查表使用,而是鼓励进行创造性地思维。

这是风险分析的最后一步。这一步的困难之处在于对所研究的每个危险情况以及对每种医疗器械,风险估计是各不相同的。所以概括地编写了此项条款。因为危险(源)可能发生在医疗器械功能正常和功能失效时,分析者宜密切关注这两种情况。实践中,风险的两个组成部分概率和后果宜分别予以分析。当制造商对严重度水平或伤害发生概率使用系统的分类方法时,宜对分类方案加以规定,并记录在风险管理文档中。这样可使制造商能够一致地处理等同的风险,并作为制造商已经如此处理的证据。

一些危险情况的发生是因为系统性故障或事件序列。对于如何计算系统性故障概率没有一致的意见。当伤害的发生概率不能计算时,仍然必须对危险(源)进行描述,并将所引起的危险情况分别列入清单以使制造商关注由这些危险情况造成的风险的降低。

通常,不易获得可靠的定量数据。因此不再建议仅以定量的方法来估计风险。

附录 D 给出了有帮助的风险分析指南。信息有几处来源,包括 IEC 60300-3-9[21]。本标准认为 IEC 60300-3-9[21]是有用的,并且将其扩大应用于所有的医疗器械和风险管理过程的所有阶段。虽然风险图和风险矩阵已经在附录 D 中作为示例加以广泛应用,本标准并未要求使用它们。

A.2.5 风险评价

对于风险的可接受性必须做出决定。制造商可以使用近期估计的风险并利用在风险管理计划中规定的风险可接受性准则对其进行评价。他们可以对风险进行筛查,以便决定哪些风险需要降低。第 5 章已经认真地措辞,以使本标准的使用者避免不必要的工作。

A.2.6 风险控制

A.2.6.1 降低风险

6.2~6.7 步旨在构成各阶段的逻辑顺序。此系统性的方法是重要的,因为它确保当需要时能获得相关信息。

A.2.6.2 风险控制方案分析

通常降低风险的方法不止一个,有以下三种途径:

- a) 用设计取得固有的安全;
- b) 在医疗器械本身或者在其制造过程中的防护措施;
- c) 安全信息。

以上是全部的标准的风险降低措施,源自 ISO/IEC 指南 51[2]。列出的优先顺序是重要的。这一原则可在几处找到,包括 IEC/TR 60513[22]和地区或地方法规(如欧盟医疗器械指令[34])。在可行时,医疗器械宜设计成是固有安全的。如不可行,采取诸如屏障或警示的防护措施是适当的。至少要有书面警示或禁忌症的防护措施。

认识到风险控制方案分析的一种可能的结果是,根据事先建立的风险可接受性准则,没有可行的方法

把风险降低到可接受水平。例如,设计一个具有可接受的剩余风险的生命支持用医疗器械可能是不实际的。在这种情况下,可以执行 6.5 中描述的风险/受益分析,以便决定医疗器械给予患者的受益是否超过剩余风险。为确保首先要尽一切可能的努力把风险降低至事先确定的可接受水平,在这一点上本标准包括了这一方案。

A.2.6.3 风险控制措施的实施

有两种截然不同的验证。要求第一种验证是为了确认风险控制措施已在最终设计中实施。要求第二种验证是为了确保实施的措施确实降低了风险。在有些情况下,确认研究可用于验证风险控制措施的有效性。

A.2.6.4 剩余风险评价

此处引入了一项检查,以确定实施的措施是否已使风险可接受。如果风险不低于风险管理计划中建立的准则,要求制造商评定另外的风险控制措施。宜重复这一程序直至风险降低到风险管理计划中确定的可接受水平之内。

宜给用户提供剩余风险的相关信息,以便用户可以做出明智的决策。然而,至于宜提供哪些和提供多少关于剩余风险的信息是制造商的决策。这一要求和许多国家和地区所采取的方法是一致的。

A.2.6.5 风险/受益分析

在有些情况下,医疗器械的风险大于制造商的风险可接受准则。此条使制造商能够提供已经作了仔细的评价并可以说明医疗器械的受益已经超过了风险的高风险医疗器械。重要的是告知用户重大的剩余风险和最终受益,以便用户可以做出明智的决策。见附录 J。

A.2.6.6 由风险控制措施产生的风险

此条认为单独的或组合的风险控制措施可能引入新的有时是完全不同的危险(源),并认为引入的措施降低一个风险可能增加另一个风险。

A.2.6.7 风险控制的完整性

在此阶段,宜完成对所有危险(源)的风险的评价。进行此项检查是为了确保在错综复杂的风险分析中,没有遗漏任何危险(源)。

A.2.7 综合剩余风险的可接受性评价

在第 4 章~第 6 章规定的过程中,制造商识别危险(源)、评价风险,并且在设计中逐一实施风险控制措施。此时制造商必须返回和考虑单个剩余风险的综合影响,从而做出是否继续进行该医疗器械的决策。即使单个剩余风险没有超过制造商的风险可接受性准则,综合剩余风险也有超出该准则的可能。这对具有大量风险的复杂的系统和医疗器械尤其如此。甚至如果综合剩余风险超出风险管理计划中的准则时,制造商也有机会进行综合的风险/受益评价,以便决定一个高风险、高受益的医疗器械是否宜上市。告知用户重大的综合剩余风险是重要的。因此,要求制造商在随附文件中包含相关的信息。

A.2.8 风险管理报告

风险管理报告是风险管理文档中的至关重要的部分。此报告旨在作为风险管理过程最终结果评审的总结。报告作为高层次的文件提供了制造商已确保风险管理计划已经圆满地完成并且风险管理过程的结果证实所要求的目标已经达到的客观证据。第 1 版要求可追溯性是风险管理报告的一部分。此项要求已经删减,这是因为对复杂的医疗器械和分析可追溯性使风险管理报告较第 1 联合工作组最初设想的内容

要广泛得多。尽管如此可追溯性仍然必须是风险管理文档的一部分,因此为了满足这一要求对 3.5 进行修改。

A.2.9 生产和生产后信息

在医疗器械投入生产时,要特别经常地强调风险管理并未停止。通常风险管理是在医疗器械尚未实际显现的情况下从概念开始的。风险估计可以在设计全过程加以改进,并在性能样机制成后使之更加准确。风险管理中使用的信息可来自任何方面,包括生产或质量记录。然而,器械的模型怎么也不能代替在实际用户手中的一台实际的医疗器械。所以,制造商宜监视生产和生产后信息,以便取得可能影响其风险估计、从而也影响风险管理决策的数据和信息。制造商也宜将最新技术水平因素和对其应用的可行性考虑在内。信息也宜用于改进风险管理过程。由于使用生产后信息,风险管理过程真正成为一个重复的闭环过程。

在本标准的第 2 版中,由于认识到重要的风险管理信息可以早在医疗器械制造开始时获得这一事实,而将此部分的标题由“生产后信息”改为“生产和生产后信息”。本章的要求也已重写,以强调制造商期望的步骤顺序。

附 录 B

(资料性附录)

医疗器械风险管理过程概述

图 B.1 是为本标准的使用者提供有关风险管理过程的一个概述。目的仅是为了说明。正如图 B.1 所示,过程必须是反复地、依次覆盖每一风险,如果风险控制措施引入新的危险(源)或可获得新的信息,则应返回前面的步骤。

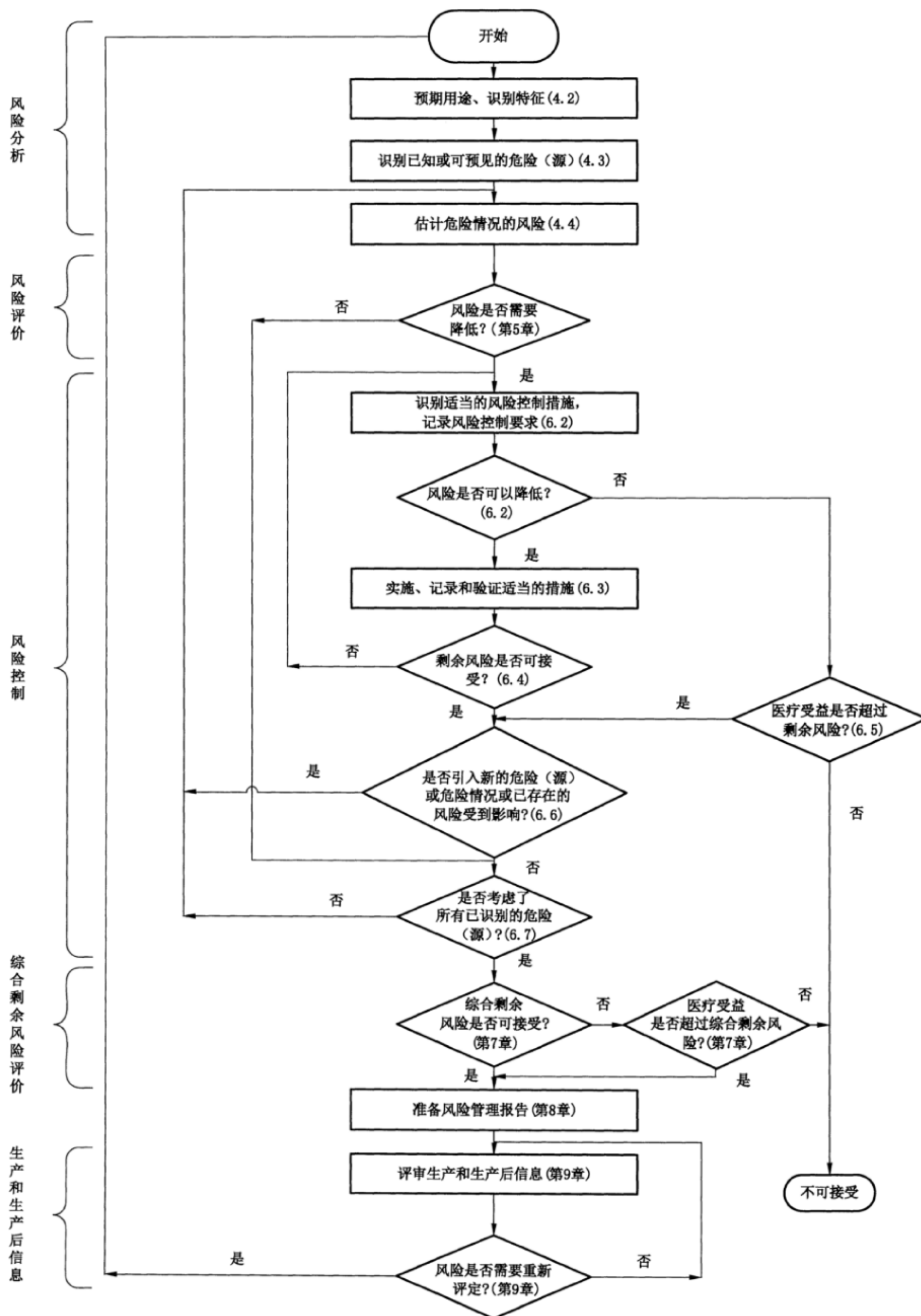


图 B.1 用于医疗器械风险管理活动的概述

附录 C

(资料性附录)

用于识别医疗器械与安全有关特征的问题

C.1 总则

4.2 要求制造商识别那些可能影响安全的医疗器械的特征。考虑这些特征是 4.3 所要求的识别医疗器械危险(源)的基本步骤。考虑这些特征的一种方法是对涉及医疗器械的制造、预期使用者、预期用途、合理可预见的误用和最终处置提出一系列的问题。如果从所有涉及的人员(如使用者、维修人员、患者等)的观点出发,询问这些问题,就会出现一个能够找到可能危险(源)的更完整的概貌。下列问题可帮助读者识别可能影响安全的医疗器械的所有特征。H.2.5.4 包含了估计 IVD 医疗器械对患者的风险所需考虑的要点。

清单并不详尽,也不代表所有的医疗器械,建议读者增加那些对特定的医疗器械具有适用性的问题,和跳过那些与特定的医疗器械不相关的问题。也建议读者不仅从自己的角度而且从相关的其他人员角度考虑每一问题。

C.2 问题

C.2.1 医疗器械的预期用途是什么和怎样使用医疗器械

宜考虑的因素包括:

- 医疗器械的作用是与下列哪一项有关:
 - 对疾病的诊断、预防、监护、治疗或缓解;
 - 对损伤或残疾的补偿,或
 - 生理结构的替代或改进,或妊娠控制。
- 使用的适应证是什么(如患者群体)?
- 医疗器械是否用于生命维持或生命支持?
- 在医疗器械失效的情况下是否需要特殊的干预?

C.2.2 医疗器械是否预期植入

宜考虑的因素包括植入的位置、患者群体特征、年龄、体重、身体活动情况、植入物性能老化的影响、植入物预期的寿命和植入的可逆性。

C.2.3 医疗器械是否预期和患者或其他人员接触

宜考虑的因素包括预期接触的性质,即表面接触、侵入式接触或植入以及每种接触的时间长短和频次。

C.2.4 在医疗器械中利用何种材料或组分,或与医疗器械共同使用或与其接触

宜考虑的因素包括:

- 和有关物质的相容性;
- 与组织或体液的相容性;

- 与安全有关的特征是否已知；
- 医疗器械的制造是否利用了动物源材料？

注：见附录 I 和 ISO 22442 系列标准。

C.2.5 是否有能量给予患者或从患者身上获取

宜考虑的因素包括：

- 传递的能量类型；
- 对其的控制、质量、数量、强度和持续时间；
- 能量水平是否高于类似器械当前应用的能量水平。

C.2.6 是否有物质提供给患者或从患者身上提取

宜考虑的因素包括：

- 物质是供给还是提取；
- 是单一物质还是几种物质；
- 最大和最小传输速率及其控制。

C.2.7 医疗器械是否处理生物材料以用于随后的再使用、输液/血或移植

宜考虑的因素包括处理的方式和处理的物质（如自动输液/血、透析、血液成分或细胞疗法处理）。

C.2.8 医疗器械是否以无菌形式提供或预期由使用者灭菌，或其他适用的微生物控制方法

宜考虑的因素包括：

- 医疗器械是预期一次性使用包装，还是重复使用包装；
- 贮存寿命的标示；
- 重复使用周期次数的限制；
- 产品灭菌方式；
- 非制造商预期的其他灭菌方式的影响。

C.2.9 医疗器械是否预期由用户进行常规清洁和消毒

宜考虑的因素包括使用的清洁剂或消毒剂的类型和清洁周期次数的限制。医疗器械的设计可影响日常清洁和消毒的有效性。另外，宜考虑清洁剂或消毒剂对器械安全和性能的影响。

C.2.10 医疗器械是否预期改善患者的环境

宜考虑的因素包括：

- 温度；
- 湿度；
- 大气成分；
- 压力；
- 光线。

C.2.11 是否进行测量

宜考虑的因素包括测量变量和测量结果的准确度和精密度。

C.2.12 医疗器械是否进行分析处理

宜考虑的因素包括医疗器械是否由输入或获得的数据显示结论、所采用的计算方法和置信限。宜特别注意数据和计算方法的非预期应用。

C.2.13 医疗器械是否预期和其他医疗器械、医药或其他医疗技术联合使用

宜考虑的因素包括识别可能涉及的任何其他医疗器械、医药或其他医疗技术和与其相互作用有关的潜在问题,以及患者是否遵从治疗。

C.2.14 是否有不希望的能量或物质输出

宜考虑的与能量有关的因素包括噪声和振动、热、辐射(包括电离、非电离辐射和紫外/可见光/红外辐射)、接触温度、漏电流和电场或磁场。

宜考虑的与物质相关的因素包括制造、清洁或试验中使用的物质,如果该物质残留在产品中具有不希望的生理效应。

宜考虑的与物质相关的其他因素包括化学物质、废物和体液的排放。

C.2.15 医疗器械是否易受环境影响

宜考虑的因素包括操作、运输和贮存环境。这些因素包括光、温度、湿度、振动、泄漏、对电源和制冷供应变化的敏感性和电磁干扰。

C.2.16 医疗器械是否影响环境

宜考虑的因素包括:

- 对能源和致冷供应的影响;
- 毒性物质的散发;
- 电磁干扰的产生。

C.2.17 医疗器械是否有基本的消耗品或附件

宜考虑的因素包括消耗品或附件的规范以及对使用者选择它们的任何限制。

C.2.18 是否需要维护和校准

宜考虑的因素包括:

- 维护或校准是否由操作者或使用者或专门人员进行?
- 是否需要专门的物质或设备来进行适当的维护或校准?

C.2.19 医疗器械是否包含软件

宜考虑的因素包括软件是否预期要由使用者或操作者或专家进行安装、验证、修改或更换。

C.2.20 医疗器械是否有贮存寿命限制

宜考虑的因素包括标记或指示和到期时对医疗器械的处置。

C.2.21 是否有延时或长期使用效应

宜考虑的因素包括人机工程学和累积的效应。其示例可包括含盐流体泵有随着时间推移的腐蚀、机械疲劳、皮带和附件松动、振动效应、标签磨损或脱落、长期材料降解。

C.2.22 医疗器械承受何种机械力

宜考虑的因素包括医疗器械承受的力是否在使用者的控制之下,或者由和其他人员的相互作用来控制。

C.2.23 什么决定医疗器械的寿命

宜考虑的因素包括老化和电池耗尽。

C.2.24 医疗器械是否预期一次性使用

宜考虑的因素包括:器械使用后是否自毁?器械已使用过是否显而易见?

C.2.25 医疗器械是否需要安全地退出运行或处置

宜考虑的因素包括医疗器械自身处置时产生的废物。例如医疗器械是否含有毒性或有害材料,或材料可再循环使用。

C.2.26 医疗器械的安装或使用是否要求专门的培训或专门的技能

宜考虑的因素包括医疗器械的新颖性,以及医疗器械安装人员的合适的技能和培训。

C.2.27 如何提供安全使用信息

宜考虑的因素包括:

- 信息是否由制造商直接提供给最终使用者或涉及的第三方参加者,如安装者、护理者、医疗卫生保健专家或药剂师,他们是否需要进行培训;
- 试运行和向最终使用者的交付,以及是否很可能/可能由不具备必要技能的人员来安装;
- 基于医疗器械的预期寿命,是否要求对操作者或服务人员进行再培训或再鉴定。

C.2.28 是否需要建立或引入新的制造过程

宜考虑的因素包括新技术或新的生产规模。

C.2.29 医疗器械的成功使用,是否关键取决于人为因素,例如用户接口

C.2.29.1 用户接口设计特性是否可能促成使用错误

宜考虑的因素是可能促成使用错误的用户接口设计特性。接口设计特性的示例包括:控制器和指示器、所使用的符号、人机工程学特性、物理设计和布局、操作层级、驱动装置的软件菜单、警示的可视性、报警的可听性、色标编码的标准化。可用性的附加指南见 IEC 60601-1-6[25],报警的附加指南见 IEC 60601-1-8[26]。

C.2.29.2 医疗器械是否在因分散注意力而导致使用错误的环境中使用

宜考虑的因素包括:

- 使用错误的后果;
- 分散注意力的情况是否常见;
- 使用者是否可能受到不常见的分散注意力情况的干扰。

C.2.29.3 医疗器械是否有连接部分或附件

宜考虑的因素包括错误连接的可能性、与其他的产品的连接方式的相似性、连接力、对连接完整性的反

馈以及过紧和过松的连接。

C.2.29.4 医疗器械是否有控制接口

宜考虑的因素包括间隔、编码、分组、图形显示、反馈模式、出错、疏忽、控制差别、可视性、启动或变换的方向、控制是连续的还是断续的以及设置或动作的可逆性。

C.2.29.5 医疗器械是否显示信息

宜考虑的因素包括在不同环境下的可视性、方向性、使用者的视力、视野和透视、和显示信息的清晰度、单位、色标编码以及关键信息的可达性。

C.2.29.6 医疗器械是否由菜单控制

宜考虑的因素包括层次的复杂性和数量、状态认知、位置设置、导航方法、每一动作的步骤数、顺序的明确性和存储问题,和可访问性相关的控制功能的重要性以及偏离规定的操作程序的影响。

C.2.29.7 医疗器械是否由具有特殊需要的人使用

宜考虑的因素包括用户、用户的精神和体能、技能和培训、人机工程学方面、使用环境、安装要求和患者控制或影响医疗器械使用的能力。对于有特殊需求的使用者,如残障人士、老人和儿童宜给予特别的关注。为能使用医疗器械,他们的特殊需要可能包括另一个人的帮助。医疗器械是否预期由具有各种技能和文化背景的人员使用。

C.2.29.8 用户界面能否用于启动使用者动作

宜考虑的因素包括:使用者启动了一个已准备的动作进入一个受控的运行模式的可能性,这种可能性增大了患者的风险,是否会引起使用者的注意。

C.2.30 医疗器械是否使用报警系统

宜考虑的因素是错误报警、不报警、报警系统断开、不可靠的远程报警系统的风险和医务人员理解报警系统如何工作的可能性。IEC 60601-1-8[26]给出了报警系统的指南。

C.2.31 医疗器械可能以什么方式被故意地误用

宜考虑的因素是连接器的不正确使用、丧失安全特性或报警不能工作、忽视制造商推荐的维护。

C.2.32 医疗器械是否持有患者护理的关键数据

宜考虑的因素包括数据被修改或被破坏的后果。

C.2.33 医疗器械是否预期为移动式或便携式

宜考虑的因素是必要的把手、手柄、轮子、制动、机械稳定性和耐久性。

C.2.34 医疗器械的使用是否依赖于基本性能

宜考虑的因素例如是生命支持器械的输出特征或报警的运行。有关医用电气设备和医用电气系统的基本性能的讨论见 IEC 60601-1[23]。

附录 D
(资料性附录)
用于医疗器械的风险概念

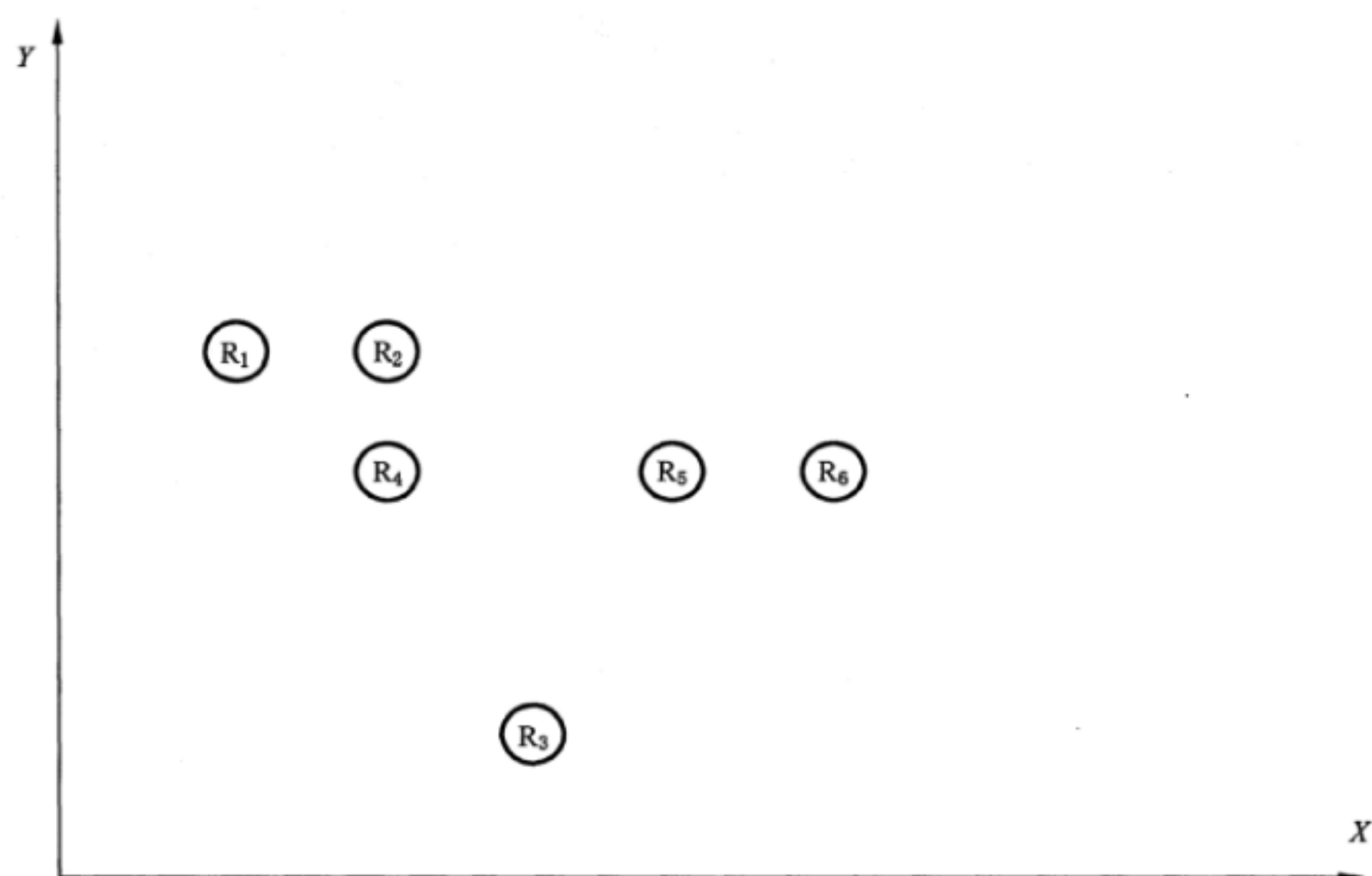
D.1 总则

本附录提供了管理医疗器械风险的下列重要的风险概念指南：

- 危险(源)和危险情况；
- 风险估计；
- 风险可接受性；
- 风险控制；
- 风险/受益分析；
- 综合风险的评价。

在 2.16 中将风险定义为伤害发生概率和该伤害严重度的组合。这并不意味着两个因素相乘而得到风险值。描述风险和将此定义的含义形象化的一种方法是二维风险图。

图 D.1 中所示的风险图可以直观地在 X 轴上表示伤害严重度和在 Y 轴上表示伤害发生概率。对于每一个危险(源)和危险情况,伤害严重度和概率的估计可在风险图中绘制为一个单独的点。本例在图中标出了被估计的风险($R_1, R_2, R_3 \dots$)。



说明：

- X ——伤害严重度增加；
- Y ——伤害发生概率增加。

图 D.1 风险图示例

D.2 危险(源)和危险情况

D.2.1 总则

只有事件序列发生,造成了危险情况并随后引起或导致伤害时,医疗器械才引起伤害。事件序列既包括单一事件,也包括事件组合。当人员、财产或环境暴露于危险(源)之中时,危险情况才会发生。

附录 C 以对医疗器械特征提出问题的方式提供了指南,它能够帮助识别危险(源)。附录 E 为识别危险(源)和能够导致危险情况的事件序列提供了指南。附录 H 为体外诊断医疗器械识别危险(源)和可能导致危险情况和伤害的事件序列提供了指南。

需要强调的是,即使在没有故障时(即在医疗器械的正常条件下),也能产生危险情况。

D.2.2 故障产生的危险情况

D.2.2.1 总则

在由于故障才产生危险情况的情况下,故障的概率和伤害发生的概率是不相同的。故障并不一定造成危险情况,并且危险情况也并不一定造成伤害。

通常要对由于医疗器械故障产生的危险情况给予特别的注意。重要的是要理解一般情况下有两种导致危险情况的故障类型:随机故障和系统性故障。

D.2.2.2 随机故障产生的危险情况

对于许多事件,故障的发生概率是能给出数值的。以下给出了随机故障的一些示例:

- 诸如电子部件中的集成电路的局部失效;
- 由于体外诊断试剂过期变质而引起的污染导致不正确的结果;
- 在医疗器械内或医疗器械上出现传染性物质或毒性物质。只有对于危险(源)和影响危险情况发生概率的环境了解了足够的信息时,定量估计才能用于生物学风险,如无菌保证水平的应用。这种情况宜和硬件的随机故障采取相同的方式进行处理。在许多其他情况下,出现传染性或毒性物质时必须按照系统性故障进行处理(见 D.2.2.3)。在器械材料中存在毒性物质引起的风险的估计宜符合 ISO 10993-17[7]。这样可以保证由医疗器械使用所预期的暴露程度低于很可能引起对健康的伤害程度。

D.2.2.3 系统性故障产生的危险情况

任何活动中的一个错误可引起系统性故障。当输入的某些特定组合或环境条件的某些特定组合出现时,会系统性地造成失效,但在其他情况下保持潜伏状态。

在硬件和软件两者中,导致系统性故障的错误都可发生,并且在医疗器械开发、制造或维护的任何时间内都可引入。一些系统性故障的示例如下:

- 一个额定值错误的熔断器未能阻止危险情况的发生:可能是熔断器额定值规定错误、制造时安装错误、或维修时的替换错误;
- 软件数据库未规定满数据库的条件:假如数据库已满,则软件要做什么不清楚,可能的结果就是系统只是用新记录替代现有记录;
- 在医疗器械生产时使用的液体的沸点低于体温:在某种情况下,液体的残留物会进入血液,可能导致栓塞;
- 用于肝炎化验的抗体未检测到病毒的一些(新的)变种;
- 不适当的环境控制或环境控制系统的故障导致毒性物质或传染性介质的污染。

系统性故障率的准确估计是困难的,主要是由于下列两个原因:

- 系统性故障率的测量是费力和昂贵的,没有大量的故障率数据或者与风险控制相关的参数,要达到合理的置信度水平的结果是不可能的。
- 尚无意见一致的定量估计系统性故障率的方法。

由于这种环境下风险估计比较难,重点宜是实施稳健系统以防止危险情况的出现。

D.3 风险估计

D.3.1 总则

估计风险可使用各种方法。本标准虽然不要求使用某一特定的方法,但要求进行风险估计(见 4.4)。当可获得适当的数据时,应优先考虑定量的风险估计;然而在没有合适的的数据时,风险估计的定性方法也可满足。

风险的概念是下列两个要素的结合:

- 伤害的发生概率;
- 伤害的后果,亦即其严重性可能如何。

风险估计宜检查,例如:

- 初始事件或环境(见 E.3);
- 可能导致危险情况发生的事件序列;
- 此种情况产生的可能性;
- 危险情况导致伤害的可能性;
- 可能导致的伤害的性质。

根据应用的范围,只有风险估计过程的某些要素需要给以考虑。例如,有些情况下,当伤害很微小或当概率不能被估计时,则不需要超出初始危险(源)和后果分析的范围。

宜用便于做出风险控制决定的方式表述风险,例如,利用反映实际使用的伤害和概率的尺度和单位。为了分析风险,宜对其组成部分,亦即概率和严重度分别进行分析。

如图 D.1 所示风险图可提供已估计风险的描述,它对于随后的决策是有用的。当风险被估计,要将其绘制在图上。在整个本附录中,从图 D.1 演变而来的风险矩阵将用于举例,这并不意味着本方法对医疗器械是普遍适用的,然而,在很多情况下它是有用的。如果一个风险图或风险矩阵用于风险排序,宜证明所使用的特定风险图或风险矩阵及其使用的解释对此种应用是有道理的。

D.3.2 概率

D.3.2.1 总则

当可获得足够数据时,优先采用概率水平的定量分类。如果这样不可能,制造商宜给出定性的描述。一个好的定性描述优于不准确的定量描述。对于概率水平的定性分类,制造商可以使用适于医疗器械的描述符号。

D.3.2.2 概率估计

虽然,概率事实上是连续的,然而,在实践中可以使用离散的数据分级。在这种情况下,按照概率估计中的期望的置信度,制造商要决定需要多少概率分级,置信度越高,所使用的概率分级越多。概率至少宜分三级以便于决策。概率分级可以是描述式的(例如在医疗器械的寿命期内不希望发生、很少发生、经常发生等)或符号式的(P_1 、 P_2 等)。制造商宜明确地定义概率范畴,以便其含义没有混淆。一个特别有效的方法是对概率的不连续分级赋予一个数值范围。

概率估计要包括环境和从初始原因发生到伤害出现的全部事件序列。在考虑伤害概率时隐含着暴露的概念。例如,如果没有暴露在危险(源)中,则没有伤害。因此考虑伤害的概率时宜考虑暴露的水平或范围。包括回答下列类型的问题:

- 危险情况是否发生在没有失效时?
- 危险情况是否发生在故障条件下?
- 危险情况是否只发生在多重故障条件下?
- 危险情况导致伤害的可能性有多大?

危险情况导致伤害的可能性受到医疗器械生命周期和市场上估计的器械数量的影响。

通常可用如下七种方法估计概率:

- 利用相关的历史数据;
- 利用分析方法或仿真技术预示概率;
- 利用试验数据;
- 可靠性估计;
- 生产数据;
- 生产后信息;
- 利用专家判断。

所有这些方法可以单独或联合使用。前三种方法是互补的,每一种各有其优缺点。如果可能,宜使用多种方法。这样它们用作独立的相互检查,可能增加结果的置信度。当这些方法不能使用或不够充分时,则可能有必要仅仅依靠专家判断。

D.3.2.3 不能估计概率的风险

当根据精确和可靠的数据对发生概率作出定量估计或合理的定性估计是可能时,就会提高风险估计的置信度。然而这并非总是可以做到的。例如,D.2.2.3中所讨论的系统性故障的概率,是极难加以估计的。当对概率估计的准确性有疑问时,则通常需要建立较宽的概率范围,或确定一个不比某些特定值更差的概率估计值。非常难以估计概率的示例包括:

- 软件失效;
- 如对医疗器械蓄意破坏或篡改的情况;
- 很少了解的异常危险(源):例如,对牛海绵状脑病(BSE)病原体的传染性了解不准确,就不能对传播的风险进行量化;
- 某些毒理学危险(源),如遗传毒性致癌物和致敏剂,这时不可能确定其暴露的临界值(低于此值不会出现毒性影响)。

在没有伤害发生概率任何数据的情况下,做到估计所有风险是不可能的,此时通常需要仅根据伤害的性质来评价风险。如果能得出危险(源)具有微小的实际后果的结论,则风险可以判断为可接受和不需要采取风险控制措施。然而,对重大危险(源),即前面所述的能造成高严重度伤害的危险(源),则不能识别为与不需关注的低风险相对应的暴露水平。在这种情况下,宜根据合理的最坏情况的概率估计进行风险估计。某些情况下,将概率的缺省值设定为1(100%),和以彻底阻止危险(源)为基础而采取风险控制措施,将伤害的概率降低到可接受水平或降低伤害的严重度,是方便可行的(见D.4)。

通常假设复杂系统的设计开发所使用的过程的严密性,与系统性故障的引入或未被检出的概率呈反比关系。在确定开发过程所需的严密性时,考虑系统性故障后果的严重度和医疗器械的外部风险控制措施的效果,通常是比较适宜的。其后果越严重和外部风险控制措施效果越小,则对开发过程的严密性要求越高。

D.3.3 严重度

为了进行潜在伤害严重度的分类,制造商宜使用适用于医疗器械的描述语。事实上严重度是连续的;

然而在实践中使用非连续的严重度分级简化分析。在这种情况下,制造商要决定需要分成几级和如何定义。严重度水平可以是描述式的(例如不要求医疗介入、要求医疗介入、要求住院、引起死亡等)。它们也可是符号式的(S1,S2 等),但在这种情况下每一符号都宜给予明确的定义。在任一情况下,它们都不宜包括任何概率因素。示例见 D.3.4。

需要由制造商在明确规定的使用条件下,为特定的医疗器械选择严重度水平并说明理由。

D.3.4 示例

D.3.4.1 定性分析

可以使用几种方法进行定性分析。一个典型的方法是使用 $N \times M$ 矩阵来描述与每一危险情况有关的风险的概率和严重度。有人仔细地将概率分为 N 级,严重度分为 M 级。矩阵的每一个方格代表可能风险的全部要素的一个子集。各方格产生于其对可能概率的范围和可能后果的范围的划分。根据表 D.1 和表 D.2 中的定义建立的 3×3 矩阵即是一个简单的示例,制造商宜使这些定义按需要适合于特定医疗器械并明确无误,以确保它们可重复使用。

表 D.1 严重度定性分级示例

通用术语	可能的描述
严重	死亡或功能或结构的丧失
中等	可恢复的或较小的伤害
可忽略	不会引起伤害或轻微伤害

表 D.2 概率定性分级的简化示例

通用术语	可能的描述
高	很可能发生、经常发生、频繁发生
中	能发生,但不频繁
低	不太可能发生、稀少、罕见

以概率为“列”以伤害严重度为“行”,构成一个 3×3 风险矩阵。将估计的风险(R_1 、 R_2 、 R_3 ……)填入矩阵的适当的方格内。此结果示于图 D.2 中。



图 D.2 定性的 3×3 风险矩阵示例

D.3.4.2 半定量分析

此处给出半定量分析的示例。度量是半定量的,因为未准确地确定概率值,但知道其是在一个估计的范围内(如数量级)。根据相对数值,做出严重度水平的判断,但试图提供一个数字度量是做不到的。实际上,对严重度很少量化,因为把死亡数值与永久性残疾数值或者要求外科介入的伤害数值做比较是困难的。

在此示例中,使用了 5×5 矩阵。概率和严重度分级分别规定在表 D.3 和表 D.4 中。

表 D.3 严重度定性分 5 级的示例

通用术语	可能的描述
灾难性的	导致患者死亡
危重的	导致永久性损伤或危及生命的伤害
严重	导致要求专业医疗介入的伤害或损伤
轻度	导致不要求专业医疗介入的暂时伤害或损伤
可忽略	不便或暂时不适

表 D.4 半定量概率分级示例

通用术语	概率范围示例
经常	$\geq 10^{-3}$
有时	$< 10^{-3}$ 和 $\geq 10^{-4}$
偶然	$< 10^{-4}$ 和 $\geq 10^{-5}$
很少	$< 10^{-5}$ 和 $\geq 10^{-6}$
非常少	$< 10^{-6}$

对于不同的产品类别,可以有不同的概率定义。例如,制造商可为 X 射线机选择使用一组定义,但对一次性无菌工作服可以有一组不同的定义。按照使用情况,概率有不同的度量是合适的。概率的尺度可包括“每次使用的伤害概率”“每个医疗器械的伤害概率”“每使用小时的伤害概率”等。

对于发生概率的分析来说,有几种重要的因素和统计是重要的。这些统计包括(但不限于此)如下各项:

- 特定医疗器械使用的经常性如何?
- 医疗器械的寿命期是多少?
- 谁组成了使用者和患者群体?
- 使用者/患者的数量是多少?
- 使用者/患者暴露时间多长和暴露在什么环境条件下?

估计的风险(R_1 、 R_2 、 R_3 ……)列入适当的空格内。

现将已完成的 5×5 矩阵示于图 D.3 中。

定性的严重度水平						
半定量概率分级		可忽略	轻度	严重	危重的	灾难性
	经常					
	有时	R ₁	R ₂			
	偶然		R ₄		R ₅	R ₆
	很少					
	非常少			R ₃		

图 D.3 半定量风险矩阵示例

除了 3×3 或 5×5 以外还可应用其他矩阵；然而，多于五分级的矩阵可要求更多重要的数据，以便能有意义地区分各个等级。选择矩阵的理由和它们的分级结果宜形成文件。需要指出三分级的矩阵，并不总是足够准确地作出适当的决定。虽然上面的示例是 3×3 和 5×5，但不需要均衡的矩阵。例如，对于给定的应用 4×5 矩阵可能是适宜的。

D.4 风险评价和风险的可接受性

本标准未规定可接受的风险。此决定留给制造商。决定可接受风险的方法包括(但不限于)如下各项：

- 如果实施并使用规定了要求的适用的标准，即表明已经达到所涉及的特定种类医疗器械或特定风险的可接受性；
- 和已在使用中的医疗器械明显的风险水平进行比较；
- 评价临床研究资料，特别是对于新技术或新预期用途。

要考虑到最新技术水平和可得到的信息，例如设计时现有的技术和实践。

此处所说“最新技术水平”表示：现在和通常被接受的良好规范。对于特定的医疗器械，可以使用不同的方法决定“最新技术水平”。例如：

- 相同或类似器械所使用的标准；
- 其他相同或相似类型器械所使用的最好规范；
- 已采用的科学研究成果。

最新技术水平并不必定意味着技术上最先进的解决办法。

风险认知通常不同于由经验决定的风险估计，这是非常确定的。所以，在决定什么风险是可接受时，宜考虑广大利益相关方的风险认知。为满足公众意见的期望，对有些风险可能需要给予额外的重视。在有些情况下，唯一的选择可能是考虑已识别的利益相关方的关注所反映的社会价值观，并且，当制造商使用上述所列方法时已经考虑了这些关注。

应用可接受性准则的方法之一是在如图 D.4 和图 D.5 的矩阵中指出哪一种伤害概率和伤害的严重度的结合是可接受的或不可接受的。这两个图通常(但不总是)对某一产品及其专门的预期使用是明确的。

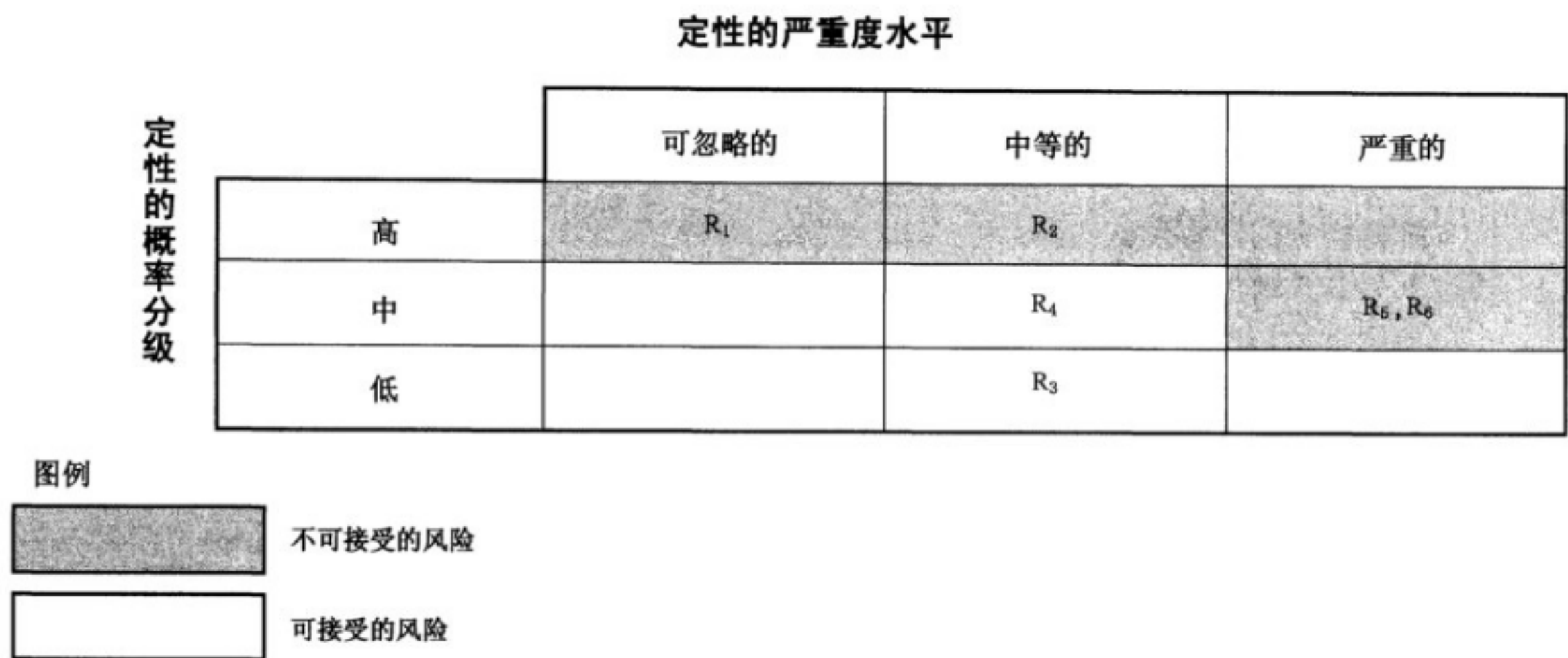


图 D.4 定性的 3×3 风险评价矩阵示例

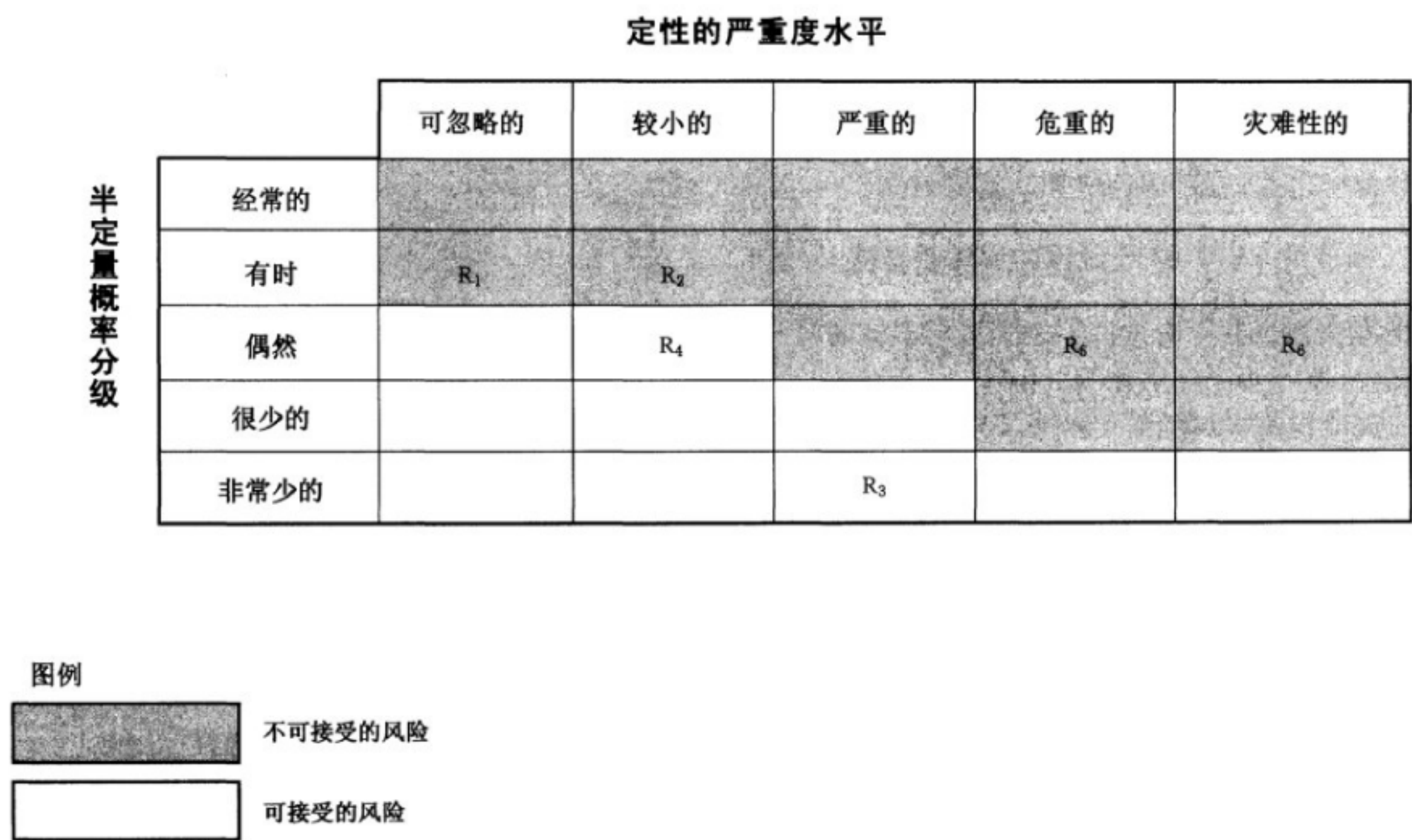


图 D.5 半定量风险评价矩阵示例

同时指出制造商的方针可进一步划分矩阵的可接受区域(例如无关紧要的风险,研究进一步地降低风险)。见 D.8.5。

D.5 风险控制

D.5.1 风险控制方案分析

有几种方法来降低风险,它们可以单独使用或联合使用。因此设计师/工程师必须研究不同的方案如何以合理可行的方式,将风险降低到可接受的水平。下面是一个通常使用的风险控制方法的不详尽的清单:

- a) 达到固有安全的设计：
——消除特定的危险(源)；
——降低伤害的发生概率；
或
——降低伤害的严重度。
- b) 通过下列方式增加防护措施：
——使用自动切断或安全阀；
或
——用视觉或听觉报警警告操作者注意危险(源)条件。
- c) 通过下列方式提供安全信息：
——在医疗器械标记中给出警告；
——限制医疗器械的使用或限制使用环境；
——通知可发生的不适当使用、危险(源)或其他有助于降低风险的信息；
——促进个人处理毒性或有害物质时使用个人防护设备，如手套和眼镜；
——包括降低伤害的措施的信息；
——对操作者提供培训以改进他们的表现或提高其检出错误的能力；
或
——规定必需的维护和维护时间间隔，最大的产品预期服务寿命，或如何适当地处置医疗器械。

方法 a)~c)以通常公认的降低风险有效性的递减顺序列出了清单。设计者/工程师在决定使用措施的哪种组合之前，宜考虑这些和其他的因素。

D.5.2 未使用 YY/T 0316 设计的部件和器械

标准认识到制造商也许不能为医疗器械的每一个组成部件都遵循在本标准中识别的所有过程，例如专利部件、原本非医疗用途的分系统、以及在本标准出版前设计的医疗器械。在这种情况下，制造商宜对于补充风险控制措施的需要给予特别的考虑。

D.5.3 风险控制示例

图 D.6 列出了一些常用的风险控制措施示例。根据特定产品和过程决定任何这些措施的使用。

产品/过程	器械示例	危险(源)	固有安全的设计	防护措施	安全信息
一次性使用 医疗器械	导管	生物(交叉)污染	使用后自毁	首次使用后的明显指示	对于再次使用和由于此种再次使用可能引起的不良后果的警示
有源植入物	起搏器	电场	使用非电驱动和控制	使用差分放大器和附加的滤波器算法	警告通常遇到的危险情况
体外诊断医疗器械	血液分析仪	由于方法偏差造成的错误结果	使用可溯源的校准物	提供真值可溯源的质控物	告知用户对于赋值的不可接受的偏差
软件	患者数据管理	错误的数据库	高度完整的软件	使用校验和	在屏幕上对用户警告
蒸汽灭菌	活组织检查器械、 手术镊子	高温(材料降解)	使用耐高温的材料	监视并记录压力和温度	包装和装载的说明

图 D.6 风险控制措施的一些示例

D.5.4 制造过程和风险控制

缺少对制造过程的控制,能危及医疗器械的安全要求,例如由于:

- 引入残渣或不需要的微粒;
- 影响关键的物理和化学的材料特性,如表面涂层、抗拉强度、抗老化性、均匀性等;
- 超出临界公差;

或

- 削弱部件焊接、粘合和连接的完整性。

重要的是识别制造过程的要素,以控制这样的—个或多个风险。

上述某些风险用特别关注制造过程的方法进行最有效地控制。在这种场合,比如危险(源)分析和关键控制点(HACCP)可能是有用的(见 G.6)。

D.5.5 标准和风险控制

通过应用标准,制造商可以简化残存剩余风险的分析工作,但需要强调的是标准可能没有阐述所有和医疗器械相关的风险。

许多标准阐述了医疗器械的固有安全、防护措施和安全信息。当存在相关的安全标准时,它们可以阐述一些或全部需要处理的特定医疗器械的风险。相反地,在缺少客观证据时,假设符合相关标准要求就使特定的风险降低到可接受水平,则验证这是特定医疗器械的情况的责任归于制造商。

D.6 风险/受益分析

D.6.1 总则

本标准不要求对每个风险进行风险/受益分析。风险/受益分析用于证明一旦所有可行的降低风险的措施已经应用时,此风险是合理的。如果在应用这些措施以后,判断风险仍然是不可接受的,则需要风险/受益分析,以便确定医疗器械是否很可能提供大于伤害的受益。

通常,如果所有可行的风险控制措施都不足以满足风险管理计划中的风险可接受性准则,设计应被放弃。然而在有些情况下,如果使用器械的期望受益超过风险,较大风险可以被判断为合理的。本标准允许制造商有机会进行风险/受益分析,以便基于受益决定剩余风险是否可以接受。

受益是否超过风险的决策本质上是由有经验的和有知识的人来判断的事情。剩余风险可接受性的一项重要考虑,就是可否通过使用变换设计的解决方法或避免暴露于风险或降低综合风险的治疗方案,来达到预期的临床受益。进一步降低风险的可行性宜在研究受益(见 D.8.4)之前加以考虑。本标准说明如何表示风险的特性,以便可以很有把握地确定风险估计。遗憾的是,没有估计受益的标准化方法。

D.6.2 受益估计

由医疗器械产生的受益与使用带来的预期的健康改进程度和可能性有关。受益可从下列事项的了解加以估计:

- 临床使用期间的预期性能;
- 上述性能带来的预期临床结果;
- 与其他治疗方案的风险和受益有关的因素。

受益估计的置信度强烈地依赖于阐述这些因素的证据的可靠性。这包括认识到受益估计的可能结果很可能是一个范围,需要考虑的因素如下:

- 比较不同的结果是有困难的,例如,哪一个更坏,疼痛还是丧失活动能力? 非常不同于初始问题的各种副作用可引起不同的结果。
- 考虑不稳定的结果是困难的。这些结果可由恢复时间和长期效应引起。

由于严格方法的困难,通常有必要做出简单化的假设。因此关注每一方案最有可能的结果及其最为有利的或最不利的结果,通常将证明是有利的。

临床受益的估计对于设计周期的不同阶段可能是显著不同的。如果可以得到证明产品稳定的性能和有效的可靠临床数据,可以对临床受益进行可信的估计。当临床数据在质和量上都是有限的时候,不论得到什么相关信息,受益估计具有更大的不确定性。例如有时需要在过程的早期,估计来自设计意图的预期的健康改善程度;然而,在缺少相关的临床数据时,必须通过参考质量保证措施和体外(in vitro)或体内(in vivo)的性能特征的方法,来预测达到预期性能和希望的临床效果的可能性。

在有重大的风险出现、并且受益估计具有高的不确定度时,需要尽早地通过代用品研究或临床研究来验证预期的性能或功效。这对于确认风险/受益平衡是像预期的那样和防止患者不必要地暴露于大的剩余风险之中是重要的。ISO 14155-1[10]和 ISO 14155-2[11]规定了医疗器械临床研究的控制和执行程序。

D.6.3 风险/受益识别准则

风险/受益识别所涉及的人员具有理解和考虑风险管理决策的技术、临床、法规、经济、社会学和政治背景的职责。在预期的使用条件下适用的法规或标准适用于所讨论的产品时,以上所说的理解和考虑可包括对适用法规或标准中陈述的基本要求的解释。由于这种类型的分析是和特定产品高度相关的,不可能有通用性质的进一步指南。换言之,阐述特定产品或风险的标准所规定的安全要求,可以被设想为和风险的可接受水平是一致的,特别是在使用那些被现行的法规体系所批准的标准的情况下。需要指出,按照法规认可的程序,可能要求临床研究验证医疗受益和剩余风险的平衡是可接受的。

D.6.4 风险/受益比较

只有使用共同的尺度,风险和受益的直接比较才有效。在使用共同尺度时,风险对于受益的比较可以定量地评价。间接风险/受益比较不使用共同尺度,并且是定性评价的。不论是定量或定性,风险/受益比较宜考虑下列情况:

- 最初,文献查找所讨论的危险(源)和产品级别,可以对受益风险比提供重要的了解;
- 高受益/高风险器械通常代表了提供医疗受益的最好的可用技术,但是没有完全消除伤害或患病的风险。因此,为了准确地分析风险/受益,要求对和医疗实践有关的现有技术有所了解。风险/受益比较可以用和其他上市产品的比较加以表达;
- 要确认医疗器械满足可接受的风险/受益准则,经常要求临床试验。临床试验可以量化受益和风险。同时,在临床研究之中可以阐述对社会的可接受性,亦即患者、使用者、医务人员;
- 对于高风险/高受益器械,标记宜向适当的使用者、患者和医务人员传达适当的信息,以确保在使用前由个人做出适当的风险/受益决策;
- 高风险/高受益器械一般具有附加的在上市前必须达到的法规要求。

在启动要求进行风险/受益分析的新的或改进的产品前,制造商宜总结和风险/受益决策有关的可得信息,并将以适用的理论为基础的风险/受益结论形成文件。临床资料的文献收集工作的指南可在 ISO 14155-1:2003 的附录 A 中找到。

D.6.5 风险/受益决策示例

示例 1:

在高频外科器械的回路电极不适当地接触患者时能发生烧伤。虽然符合相关的产品标准将此种烧伤的概率最小化,但仍有发生。尽管如此,使用高频外科器械的受益和其他外科技术相比还是超过烧伤的剩余风险。

示例 2:

虽然大家知道应用 X-射线会对患者造成伤害,常规的诊断成像的临床有效性还是认为其使用是合理的。然而,对于患者不必要的辐射效应是不可忽视的。标准就是要把患者在辐射中不必要的暴露减至最少,其包含了风险/受益决策。在对电离辐射诊断成像有新的预期应用和现有标准不适用时,制造商宜验证风险/受益的分析结果至少是和变换产

品与治疗同样有利。

示例 3:

一些耳蜗的植入部件,例如带有电极阵列的植入式接收模拟器,一旦植入,就不能轻易更换。它们预期终生植入,并要求其可靠运行数年,甚至数十年。(这对于年轻人或儿童是尤其重要的考虑。)可以为特定的失效装置进行这些部件的可靠性加速试验。然而,确认这些要延续几十年的部件的可靠性是不切实际的。因此,包括器械失效风险的综合剩余风险要和可能的听力改进带来的受益进行权衡。综合剩余风险依赖于部件估计的可靠性和不能被确认的那些部件可靠性估计的置信度。有时剩余风险超过受益,有时受益超过风险。

D.7 综合剩余风险的评价

D.7.1 总则

综合剩余风险评价就是从各个方面检查剩余风险。制造商应考虑如何按可接受性准则评价尚存的剩余风险。

综合剩余风险的评价需要由具有知识、经验和完成此项工作的权限的人员来完成。经常会期望包括具有医疗器械知识和经验的应用专家(见 3.3)。

没有评价综合剩余风险的推荐方法,制造商有责任确定一种合适的方法。一些可能的技术和影响其选择的考虑一起列于下方。

D.7.2 事件树分析

特定的事件序列可导致几种不同的单个风险,每一个风险影响综合剩余风险。例如,一次性医疗器械的再次使用可关系到再次感染、毒性物质的滤去、由于老化造成的机械故障和生物不相容的消毒剂的残留物。事件树可以是分析这些风险的适当的方法。需要对单个剩余风险进行共同研究,以便确定综合剩余风险是否可以接受。

D.7.3 相互矛盾的要求的评审

对于单个风险是适当的风险控制措施可产生相互矛盾的要求,例如,阐述一个失去知觉的患者从患者病床跌落的风险的警告可能是“决不要把失去知觉的患者留下无人照管”,这就可能和“离开患者后将 X 射线曝光”的警告相互矛盾,后者的意图是保护操作者避免暴露于 X 射线。

D.7.4 故障树分析

对于患者或使用者的伤害可以是由于不同的危险情况(参见附录 E)造成的。在此情况下,用于决定综合剩余风险的伤害概率是基于单个概率的结合。故障树分析可以是导出伤害的结合概率的适当方法。

D.7.5 警告的评审

考虑单个警告本身可能提供适当的风险降低,然而,过多的警告可降低单个警告的效果。可能需要分析以便评定是否对警告过分依赖和此种过分的依赖可能会对风险降低和综合剩余风险的影响。

D.7.6 操作说明书的评审

对器械的全部操作说明书的研究可能会发现信息是不一致的或者难以遵守。

D.7.7 比较风险

另一方法是将由于器械造成的整理过的单个剩余风险和类似现有医疗器械进行比较,例如,考虑不同的使用情形对逐个风险进行比较。宜注意在这种比较中要使用现有医疗器械不良事件的最新信息。

D.7.8 应用专家的评审

为证实器械的可接受性,可以要求对患者使用器械的受益进行评定。利用不直接涉及器械开发的应用专家,得到综合剩余风险的新观点可能是一个方法。应用专家通过考虑各个方面例如在有代表性的临床环境中使用器械的可用性来评价综合剩余风险的可接受性。这样,在临床环境中对器械的评价可能确定可接受性。

D.8 合理可行降低法

D.8.1 总则

在建立风险可接受性方针时,制造商可能检出使用合理可行降低风险的方法是方便的。

在应用特定的风险控制方案以后,有三种可能的结果:

- a) 剩余风险超出了制造商的风险可接受性准则;
 - b) 剩余风险可接受,由于剩余风险小到可忽略不计;
- 或
- c) 剩余风险在 a) 和 b) 规定的两种情况之间,考虑接受带来的受益和任何进一步降低风险的成本,选择将风险降低到可行的最低水平的方案,对于这些风险,剩余风险是可接受的。

合理可行降低法可用作风险控制方案分析(6.2)的一部分。不能估计概率的风险通常使用合理可行降低法。

D.8.2 风险水平

与日常经历和容许的风险相比较,低于某一水平的剩余风险可被看作是不显著的。此种风险可称做可忽略的风险。

在下面两种情况的剩余风险之间有着重要的区别:剩余风险很低,可不予考虑;剩余风险较高但由于相关受益和无法实施风险降低而予以接受。

在估计风险时,要问的第一个问题是风险是否已经可以忽略而不需要研究风险降低方案。对每个风险都要进行一次这样的决策。

D.8.3 风险控制方案分析

对每一个不能忽略的风险要研究风险降低方案。不论风险降低方案可行与否,都宜研究。可能的结果是:

- 一个或更多的风险控制措施将风险降至可忽略的水平,不需要对该风险进行进一步研究;
- 或
- 无论有些风险的降低是否可能,将风险降低到可忽略的水平是不可行的。

任何在采取风险控制措施后所留下的特定的剩余风险,都宜应用风险管理计划中规定的准则进行评价。如果剩余风险没有超过制造商的风险可接受性准则,并且应用了合理可行降低法,则不需要进一步降低风险。

D.8.4 可行性研究

如果患者的预后得到改善,可能会认为和医疗器械有关的任何风险都是可以接受的。这不能用作接受不必要风险的理由。考虑最新技术水平和接受此风险的受益,以及进一步降低风险的可行性,所有的风险宜减少到可行的最低水平。

可行性是指制造商降低风险的能力。可行性包括两个方面:

- 技术可行性；
- 经济可行性。

技术可行性是指不计成本情况下降低风险的能力。下面是一些技术可行性有问题的示例：

- 包括的警告/注意标签是如此之多，妨害了使用者对医疗器械进行操作；
- 多重警报造成了混淆；
- 告知了过多的剩余风险，使操作者难以理解哪些是真正重要的；
- 使用医疗器械的程序过于复杂，以至于危及预期使用；
- 应用危及预期使用的风险控制措施（例如：将电外科器械的能量降低到了有效水平之下）。

经济可行性是指医疗器械经济上合算情况下降低风险的能力。此类决定必须涉及权衡接受风险和治疗或诊断的有效性。在决定什么可行时要考虑成本和有效性的含意到影响人类健康的维持、促进或改善的程度。然而，经济可行性不宜用作接受不必要风险的理由。下面是一个其经济可行性是有问题的示例：

- 除颤器的每一个关键部件的备件。

接近超出制造商风险可接受性准则的风险，即使成本可观时，通常也宜予以降低。靠近可以忽略的区域时，除非容易完成，也许不需要进一步降低风险。

在有些情况下，使用合理可实现降低法（例如辐射防护）。既然这样，考虑用可实现性代替可行性。实际上，这意味着只考虑技术上的可实现性，而忽略经济可行性。

D.8.5 示例

图 D.7 是风险图的示例，其中矩阵的可接受区域被进一步划分。估计的风险（ $R_1, R_2, R_3 \dots$ ）已经列入适当的格内。

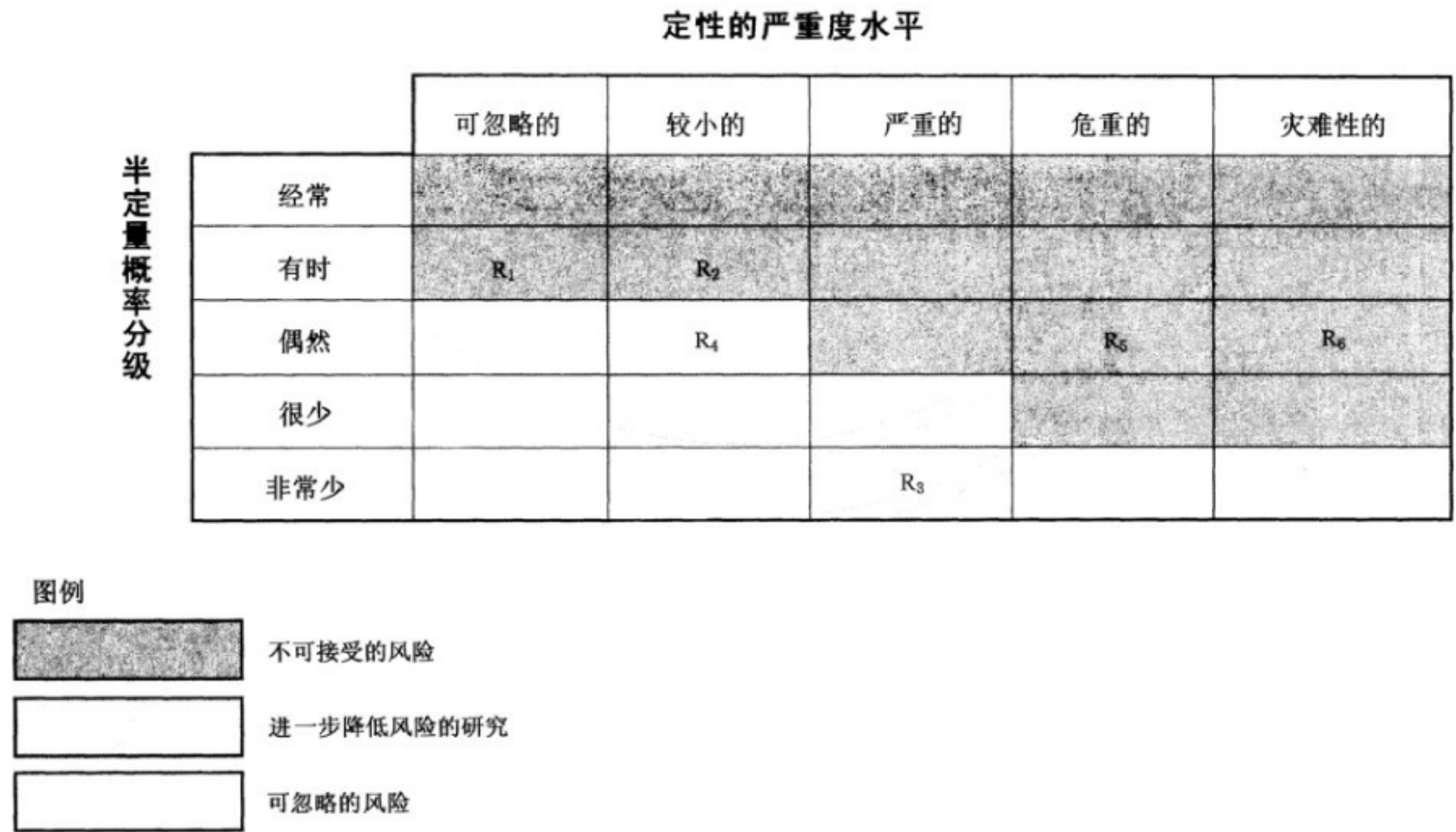


图 D.7 三区域评价矩阵示例

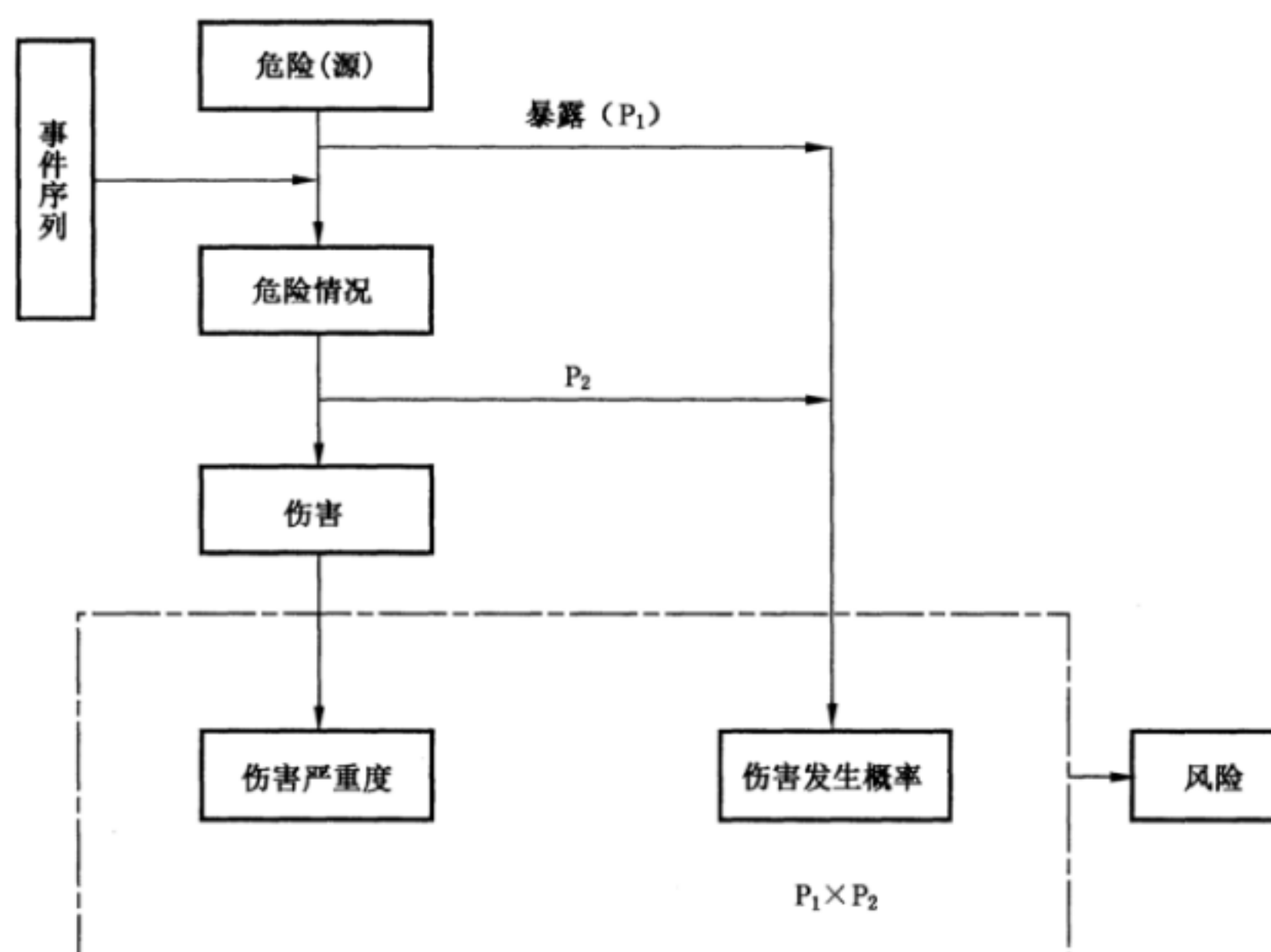
附录 E

(资料性附录)

危险(源)、可预见的事件序列和危险情况示例

E.1 总则

4.3 要求制造商编写有关医疗器械在正常和故障两种条件下已知和可预见危险(源)的清单。4.4 条要求制造商研究可产生危险情况和伤害的可预见的事件序列。按照定义,除非事件序列或者其他状况(包括正常使用)导致危险情况时,危险(源)不可能造成伤害。在此阶段,可用估计可能产生的伤害严重度及其发生概率来评定风险(见图 E.1)。



说明:

P_1 ——危险情况发生概率;

P_2 ——危险情况导致伤害的概率。

图 E.1 危险(源)、事件序列、危险情况和伤害之间的关系示意图

对相同或类似类型器械经验的评审,是编写清单的良好开端。评审宜考虑制造商自己的经验,以及不良事件数据库、出版物和其他可得来源中报告的其他制造商的经验。这种评审对于识别和列出器械的典型危险情况和可发生的有关伤害是特别有用的。其次此种清单和帮助(如像表 E.1 中的示例清单)可用于编写危险(源)的初始清单。

然后才可能开始识别连同导致危险情况和伤害的危险(源)的事件序列。由于很多危险(源)可能永远不会导致伤害而不需要进一步研究,从器械可能导致的伤害开始和由此向后工作,对于进行这种分析可能有用。然而,尽管这种方法对于所描述原因是有用的,宜承认这是一个不完全的分析。许多事件序列仅在系统应用如附录 G 中所描述的风险分析技术才能予以识别。如表 E.2 中所列的必须考虑的许多初始事件和环境,使分析和识别变得更为复杂。因此,需要不止一个风险分析技术,有时需要使用补充的技术来完成一个综合的分析。表 E.3 给出了危险(源)、事件序列、危险情况和伤害之间的关系

示例。

为便于风险控制,虽然在设计和开发过程中,宜尽早完成编写危险(源)、危险情况和序列的清单,但实际上识别和编写是一个一直持续到整个生产后阶段进行的活动。

本附录提供了一个与不同的医疗器械有关的可能危险(源)(表 E.1)的不完全清单和可导致危险情况的初始事件和环境的清单(表 E.2),而这些危险情况又可导致伤害。表 E.3 提供的是有关危险(源)如何才能转化为危险情况和如何由于事件序列或环境而产生伤害的逻辑进程的示例。

认清危险(源)如何发展成危险情况,对估计可能导致的伤害的发生概率和严重度是关键。这一过程的目的是编写一套完整的危险情况。危险(源)和事件序列的识别是达此目的进阶石。可以使用本附录表中的清单以帮助识别危险情况。制造商需要确定什么称之为危险(源),以适应特定的分析。

E.2 危险(源)示例

表 E.1 中的清单可用于帮助识别与特定医疗器械有关的危险(源),这些危险(源)最终可能导致对患者或其他人员的伤害。

表 E.1 危险(源)示例

能量危险(源)示例	生物学和化学危险(源)示例	操作危险(源)示例	信息危险(源)示例
电磁能 线电压 漏电流 ——外壳漏电流 ——对地漏电流 ——患者漏电流 电场 磁场 辐射能 电离辐射 非电离辐射 热能 高温 低温 机械能 重力 ——坠落 ——悬挂物 振动 贮存的能量 运动零件 扭转力、剪切力和张力 患者的移动和定位 声能 ——超声能量 ——次声能量 ——声音 高压液体注射	生物学的 细菌 病毒 其他介质(例如:蛋白病毒) 再次或交叉感染 化学的 气路、组织、环境或财产暴露在外来物质中,例如: ——酸或碱 ——残留物 ——污染物 ——添加剂或加工助剂 ——清洁剂、消毒剂或试验试剂 ——降解产物 ——医用气体 ——麻醉产品 生物相容性 化学成分毒性,例如: ——致敏性/刺激 ——致热原	功能 不正确或不适当的输出或功能 不正确的测量 错误的转换 功能的丧失或变坏 使用错误 缺乏注意力 记忆力不良 不遵守规则 缺乏知识 违反常规	标记 不完整的使用说明书 性能特征的不适当的描述 不适当的预期使用规范 局限性未充分公示 操作说明书 医疗器械所使用的附件的规范不适当 使用前检查规范不适当 过于复杂的操作说明 警告 副作用 一次性使用医疗器械可能重复使用的危险(源) 服务和维护规范

E.3 初始事件和环境的示例

为了识别可预见的事件序列,考虑可引发各事件序列的初始事件和环境常常是有用的。表 E.2 提供了列入通用类别的初始事件和环境。虽然清单肯定是不详尽的,预期证实需要考虑许多不同类型的初始事件和环境,以便识别器械的可预见的事件序列。

表 E.2 初始事件和环境示例

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	下列各项的不适当的规范: ——设计参数 ——运行参数 ——性能要求 ——在服务中的要求(例如维护、再处理) ——寿命的结束
制造过程	制造过程更改的控制不充分 多种材料/材料的相容性信息的控制不充分 制造过程的控制不充分 分包商的控制不充分
运输和贮存	不适当的包装 污染或变质 不适当的环境条件
环境因素	物理学的(如热、压力、时间) 化学的(如腐蚀、降解、污染) 电磁场(如对电磁干扰的敏感度) 不适当的能量供应 不适当的冷却剂供应
清洁、消毒和灭菌	缺少对清洁、消毒和灭菌的经过确认的程序,或确认程序的规范不适当 清洁、消毒和灭菌的执行不适当
处置和废弃	没提供信息或提供的信息不充分 使用错误
配方	生物降解 生物相容性 没有信息或提供的规范不适当 与不正确的配方有关的危险(源)的警告不充分 使用错误

表 E.2 (续)

通用类别	初始事件和环境示例
人为因素	设计缺陷引发可能的使用错误,如: ——易混淆的或缺少使用说明书 ——复杂的或易混淆的控制系统 ——器械的状态不明确或不清晰 ——设置、测量或其他信息的显示不明确或不清晰 ——错误显示结果 ——可视性、可听性或触知性不充分 ——控制与操作不对应,或显示信息与实际状态不对应 ——与已有的器械比较,样式或布局有争议 ——由缺乏技术的/未经培训的人员使用 ——副作用的警告不充分 ——与一次性使用医疗器械的再使用有关的危险(源)的警告不充分 ——不正确的测量和其他的计量学方面 ——与消耗品/附件/其他医疗器械的不兼容性 ——疏忽、失误和差错
失效模式	不希望的电/机械完整性的丧失 由于老化、磨损和重复使用而导致功能退化(如液/气路的逐渐堵塞,或流动阻力和电导率的变化) 疲劳失效

E.4 危险(源)、可预见的事件序列、危险情况和可发生的伤害之间的关系示例

表 E.3 说明了一些简化示例的危险(源)、可预见的事件序列、危险情况和伤害之间的关系。对 IVD 医疗器械,涉及间接风险的事件序列的其他通用示例见图 H.1。

要记住:一个危险(源)可导致一个以上的伤害,一个以上的事件序列可引致危险情况。

为适合正在进行的特定的分析,需要做出什么构成危险情况的决策。在某些情况下,将保护层从高电压端子脱落描述为危险情况可能是有用的,另外情况下,可以将一个人接触高电压端子描述为危险情况可能更为有用。

表 E.3 危险(源)、可预见的事件序列、危险情况和可发生的伤害之间的关系

危险(源)	可预见的事件序列	危险情况	伤害
电磁能量 (线电压)	电极导线无意地插入了电源线插座	线电压出现在电极上	严重烧伤 心脏颤动 死亡
化学的 (挥发性溶剂)	(1) 没有完全清除制造过程中所使用的挥发性溶剂 (2) 在体温下溶剂残留物转变成气体	透析期间在血流中形成气泡	气体栓塞 脑损伤 死亡

表 E.3 (续)

危险(源)	可预见的事件序列	危险情况	伤害
生物学的 (微生物污染)	(1) 为重复使用的麻醉管路的去污提供的说明书不适当 (2) 麻醉过程中使用了受污染的管路	麻醉过程中细菌进入患者的气路中	细菌感染 死亡
电磁能 (静电释放 ESD)	(1) 带静电的患者触摸输注泵 (2) 静电导致泵和泵报警失效 (3) 胰岛素未输送给患者	不知道胰岛素没有被输送给高血糖患者	轻微的器官损坏 意识减退 昏迷,死亡
功能 (没有输出)	(1) 植入除颤器的电池到达其使用寿命终点 (2) 临床随访的时间间隔不适当地过长	心律失常时,器械不能发出除颤电击	死亡

附录 F
(资料性附录)
风险管理计划

F.1 总则

风险管理计划可以是一个单独的文件,也可整合进其他文件中,如质量管理体系文件。为满足 3.4 所述的要求,风险管理计划可以是完整的文件,也可以引用其他文件。

计划的构成和详细程度宜和医疗器械有关的风险水平相适应。3.4 规定的要求是风险管理计划的最低要求。制造商可以包括其他项目,如时间计划、风险分析工具或选择特殊的风险可接受性准则的理由说明。

F.2 计划的范围

范围确定和描述医疗器械以及计划的每一个要素所适用的生命周期阶段。

宜将风险管理过程的所有要素规划在制造商规定的产品生命周期之中。风险管理过程的某些要素将发生在制造商建立的产品实现过程阶段(见 YY/T 0287—2003[8]),如设计和开发控制。剩余的要素将发生在其他生命周期阶段直至产品生命周期终止。风险管理计划对特定的产品明确地或通过引用其他文件来确定这一规划。

尽管需要计划所有的风险管理活动,但制造商可以具有覆盖生命周期的不同部分的几个计划。通过划清每一个计划的范围,就可能认定覆盖了整个生命周期。

F.3 职责和权限的分配

风险管理计划宜识别负责执行特定的风险管理活动的人员,如评审人员、专家、独立验证的专业人员、具有批准权限的人员(见 3.2)。这样的分配可以包括在为设计项目所规定的资源分配矩阵中。

F.4 风险管理活动评审的要求

对特定的医疗器械,风险管理计划宜详述如何和何时进行这些管理的评审。风险管理活动的评审的要求可能是质量体系其他评审要求的一部分(见 YY/T 0287—2003[8],7.3.4)。

F.5 风险可接受性准则(包括不能估计伤害发生概率时的接受风险的准则)

风险可接受性准则源于制造商决定可接受风险的方针(见 D.4)。相似类别的医疗器械可共用一个准则。风险可接受性的准则可以是制造商建立的质量管理体系的一部分,它可以被引用到风险管理计划中(见 YY/T 0287—2003[8],7.1)

F.6 验证活动

风险管理计划要规定如何进行本标准要求的两个不同的验证活动(见 A.2.6.3)。验证风险控制措

施的有效性可要求收集临床资料、可用性研究等(见 2.28)。风险管理计划可以明确地详述验证活动或引用其他验证活动的计划。

F.7 获得相关生产后信息的一个或多个方法

获得生产后信息的一个或多个方法可以是已建立的质量管理体系程序的一部分(见 YY/T 0287—2003[8],8.2)。制造商宜建立通用的程序,以便从不同来源收集信息如使用者、服务人员、培训人员、事故报告和顾客反馈。虽然在多数情况下引用质量管理体系程序能满足,但任何特定产品的要求宜直接加入到风险管理计划中。

在风险分析的基础上,风险管理计划宜包括对该器械而言何种上市后监督是适当的决策文件,例如,反应性监督是否足够或是否需要前瞻性研究。宜规定所设想的临床研究的细节。

附录 G
(资料性附录)
风险管理技术资料

G.1 总则

本附录为风险分析提供了一些可用的技术指南,这些技术可用于 4.3。这些技术是互补的,并且可能有必要使用不止一个技术。其基本原则是对事件链一步一步地进行分析。

初步危险(源)分析(PHA)是早在开发过程中对于医疗器械设计细节所知甚少时,用于识别危险(源)、危险情况和可能导致伤害的事件的技术。

故障树(FTA)早在开发阶段,在安全工程中,对于危险(源)、危险情况的识别和排序以及分析不良事件是特别有用的。

失效模式和效应分析(FMEA)以及失效模式、效应和危害度分析(FMECA)是用于系统性地识别单一部件的效应或后果的技术,更适合于设计的成熟期。

危险(源)和可运行性研究(HAZOP)以及危险(源)分析和关键控制点(HACCP)典型地用于开发阶段后期,以验证设计概念或更改和随后优化。

G.2 初步危险(源)分析(PHA)

PHA 是一种归纳的分析方法,其目的是识别对给定的活动、设备或系统可造成伤害的危险(源)、危险情况和事件。早在项目开发阶段设计细节或运行程序信息很少,PHA 最为常用并通常是进一步研究的先驱。当分析现有系统或对危险(源)优先排序时,这时环境因素阻碍使用更多的技术,这种方法可能是有用的。

在初步危险(源)分析(PHA)中,通过考虑诸如下列特征列出危险(源)和一般危险情况的清单:

- a) 使用或生产的物料及其反应;
- b) 使用的设备;
- c) 运行的环境;
- d) 布局;
- e) 系统部件之间的接口。

此方法包括识别事故发生的概率、定性评价对健康可能造成的损伤或损害的程度、以及识别可能的补救措施。所得结果可以不同的方式提供,如表格和树状图。

对于初步危险(源)分析程序的更多资料见 IEC 60300-3-9:1995[21],A.5。

G.3 故障树分析(FTA)

FTA 主要是一种用来分析已由其他技术识别的危险(源)的手段,它从一种设定的不希望的结果(亦称“顶事件”)开始。以演绎的方式,从顶事件开始,识别产生不希望后果的下一个较低功能系统层次的可能原因或故障模式。接下来逐步识别不希望的系统运行(其通常是部件故障模式或可应用风险控制措施的最低层次)至再下一层次系统等级,这样做即可达到所希望的系统层次。这将揭示最可能导致假定结果的故障模式组合。其结果以故障模式树的形式绘制成图,在树的每一个层次,故障模式的结合用逻辑符号(与门、或门等)描述。树中识别的故障模式可以是导致不希望事件发生的与硬件失效、人为

错误或任何其他相关事件有关的事件。它们不仅仅局限于单一故障条件。

FTA 提供了一个系统的方法,它同时对分析各种因素,包括人的相互作用,具有充分的灵活性。在风险分析中,FTA 是用作估计故障概率和识别导致危险情况的单一故障和多重模式故障的工具。此种图形的表示法可使系统行为和所包括的因素容易理解,但在树变得很大时,可能要求使用计算机系统对故障树进行处理,这样易于实现。

有关故障树(FTA)程序的更多信息见 IEC 61025[28]。

G.4 失效模式和效应分析(FMEA)

FMEA 是系统地识别和评价单一故障模式后果的技术。它是使用提问“如果……,会发生什么?”的一种归纳技术。部件分析每次分析一个部件,因而通常着眼于一个单一故障条件。以“自底向上”模式进行,即随着程序进到下一个更高的功能系统层次。

FMEA 不仅限于部件设计的失效,也可包括部件在制造和装配过程中的失效(过程 FMEA),以及最终使用者对产品的使用或误用造成的失效(应用 FMEA)。FMEA 可以被延伸到将单个部件失效模式、其发生概率和可检测性(只限于检出能启动本标准的上下文中的预防措施的程度),以及后果的严重程度整合为一个研究项目。FMEA 可以变成失效模式、效应和危害度分析(FMECA)。为实施这一分析,宜相当详细地了解医疗器械的结构。

FMEA 也是一种处理使用错误的有用技术。这种技术的缺点既源于其仅限单一故障条件又源于处理冗余和结合修理或预防性维护措施的困难。

有关 FMEA 程序的更多的信息见 IEC 60812[27]。

G.5 危险(源)和可运行性研究(HAZOP)

HAZOP 和 FMEA 相似。HAZOP 的基础理论是假定事故是由偏离设计或运行目的引起的。它是一种识别危险(源)和可运行性问题的系统技术。最初开发它是用于化学加工工业。虽然 HAZOP 在化学工业中的研究的使用集中在对设计目的的偏离,但是为医疗器械的开发者提供了可供选择的应用。HAZOP 可以应用于医疗器械的运行/功能(例如用于作为“设计目的”的疾病诊断、治疗或缓解的现行方法/过程),或应用于对医疗器械的功能有重大影响的医疗器械的制造或维修/服务过程(例如灭菌)。HAZOP 的两个特点如下:

- 要用具备医疗器械设计及其应用的专业知识的一组人员;
- 用引导词汇[无(NONE),部分(PART OF)等]帮助识别对正常使用的偏离。

这种技术的目标是:

- 做出对医疗器械及如何预期使用的全面描述;
- 系统地评审预期用途的每个部分,以便检出对正常运行条件和预期设计的偏离如何发生;
- 识别此种偏离的后果,并决定这些后果是否会导致危险(源)或可运行性问题。

当应用于制造医疗器械的过程时,最终目标对医疗器械特性依赖于制造过程的情况特别有用。

关于 HAZOP 程序的更多信息见 IEC 61882[29]。

G.6 危险(源)分析和关键控制点(HACCP)

这是一种识别、评价和控制危险(源)的系统性方法。它最初是由美国国家航空航天局(NASA)为了防止宇航员食物中毒而开发的。它以一组原则和规定的术语为基础。在应用于医疗器械时,HACCP 用在源于过程中(特别是制造过程)产生的产品危险(源)的初始原因的控制和监视。

HACCP 的核心内容包括下列七项原则：

- (1) 进行危险(源)分析(4.3)并识别预防措施(6.2)；
- (2) 确定关键控制点(CCPs) (6.2)；
- (3) 建立关键极限(4.2 和第 5 章)；
- (4) 监视每一个关键控制点(CCP)(6.3 和第 9 章)；
- (5) 建立纠正措施(第 9 章)；
- (6) 建立验证程序(6.3 和第 9 章)；
- (7) 建立记录保持和文件编制的程序(3.5 和第 8 章)。

每一个产品都有和预期用途有关的自身危险(源)。危险情况可能由生命周期不同阶段的事件(原因或者影响因素)所引起,例如设计、制造、服务、使用处置等。有些类型危险(源)的示例参见附录 E。

一项有效的 HACCP 系统的核心是集中在对已识别危险(源)的持续控制和监视(HACCP 原则 2、3 和 4)。制造商以建立系统的形成文件的过程图、过程危险(源)分析、和关键控制计划(HACCP 原则 7)的方法证实已建立的控制措施(HACCP 原则 5 和 6)的有效性。

HACCP 体系使用下列工具作为保持记录的书面证据：

a) **过程流程图**

该图的目的是提供过程中所涉及的步骤的清晰而简单的描述。流程图对 HACCP 小组在随后的工作中是必要的。流程图也可为那些为了其验证活动而需要了解过程的其他人提供接下来的指南。流程图的范围宜覆盖制造商直接控制的所有加工工序。

b) **危险(源)分析工作表**

危险(源)分析识别危险(源)及其初始原因。分析记录包括：

- 1) 发生重大危险(源)的过程中的各步骤的识别和列表；
- 2) 和每个步骤相关的所有识别的危险(源)及其重要性的列表；
- 3) 控制每个危险(源)的所有预防措施的列表；
- 4) 所有关键控制点的识别及其监视和控制。

c) **HACCP 计划**

该书面文件是建立在 HACCP 七项原则基础上,描绘所要遵循的程序,以确保特定的设计、产品、过程或程序的控制。计划包括：

- 1) 识别关键控制点和明确关键极限；
- 2) 监视和持续的控制活动；
- 3) 识别和监视纠正措施、验证和记录保持活动。

附录 H

(资料性附录)

体外诊断医疗器械风险管理指南

H.1 总则

本附录为体外诊断(IVD)医疗器械风险管理的应用提供了附加的指南。重点关注使用 IVD 检查结果所引起的对患者风险的管理。所使用的示例旨在说明概念,并用作 IVD 医疗器械风险管理的起点。它们不详尽。本附录所使用的术语定义见 ISO 18113-1[42]。

IVD 医疗器械预期用于对取自人体的样本的收集、制备和检查。这些器械包括试剂、仪器、软件、样本收集装置和容器、校准物、质控品(物)和相关附件。这些器械可以单独使用,也可作为一个系统组合使用。

IVD 医疗器械给出的结果可用来诊断疾病或其他状况,包括确定健康状况,以便治愈、减轻、治疗或预防疾病,也可以用于监视治疗药物和确定捐献的血液或组织的安全。这些器械可由具有不同的教育、培训和经验水平的人员使用和在不同因各种环境控制程度而不同的设置下使用。例如,有些 IVD 医疗器械预期供医学实验室的专业分析人员使用,其他则供给在保健站工作的提供医疗卫生保健的人员使用,而仍有一些由在家中的外行用户使用。

使用范围的一个极端情况是将在实验室完成的 IVD 检查报告给医师,由医师解释数据并诊断、治疗或监视患者;另一个极端情况是由患者完成 IVD 检查,使用检查结果对其状况进行监视和药物治疗。

由于 IVD 医疗器械及其预期用途的多样性,本指南不一定适用于所有情况。对自测用的 IVD 医疗器械,术语“患者”和“外行的使用者”可以互换使用,尽管他们可能是不同的个人(如,父母可能对患有糖尿病的孩子进行葡萄糖测量)。宜认识到使用术语“医师”的地方,其他医疗卫生保健提供者也可对 IVD 检查结果定制、接收、解释和采取措施。

IVD 医疗器械具有促成患者伤害的可能性。不正确的或延误的结果可导致不适当的或延误的对患者产生伤害的医学决策和措施。预期用于输血筛查或移植筛查的 IVD 医疗器械的不正确的结果具有对血液或器官的接受者造成伤害的可能性;预期用于检测传染性疾病的 IVD 医疗器械不正确的结果可能成为对公众健康的危险(源)。

图 H.1 说明了用于实验室的 IVD 医疗器械的一个风险模型。在此示例中,制造商的质量体系(如在设计、开发、制造、包装、标记、分销或服务期间)的失效,引发出了首先是有缺陷或失灵的 IVD 医疗器械的事件序列。当器械在医学实验室失效时,就产生一个不正确的检查结果。如果实验室不能识别结果是不正确的,则不正确的结果将被报告给卫生保健提供者。如果卫生保健提供者不能认识到结果是不正确的,则可能对诊断产生不利影响,并可能对患者造成危险情况。

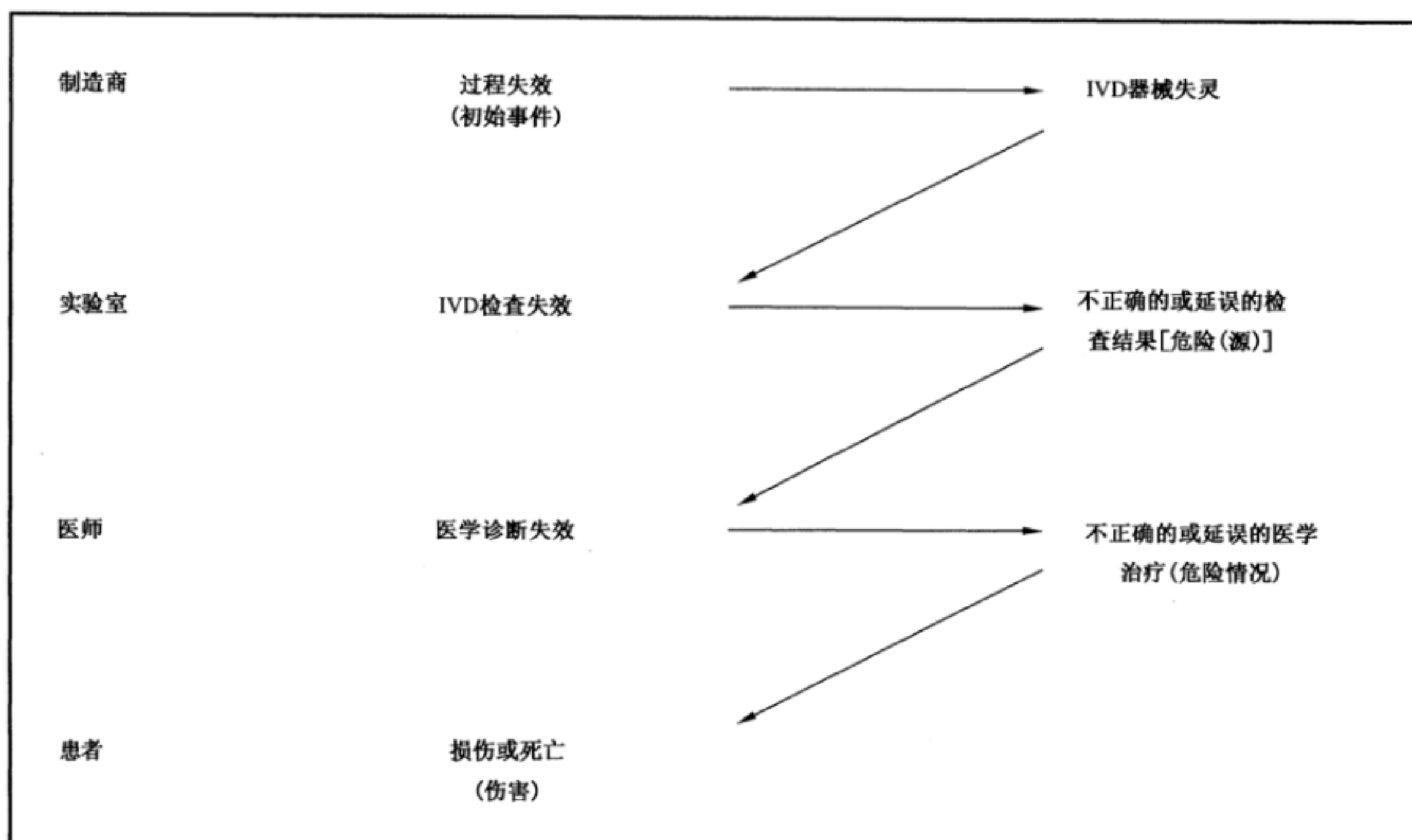


图 H.1 实验室使用的 IVD 医疗器械的风险模型

医师使用 IVD 检查结果并结合其他可得的医学信息,评价患者和得出诊断或指导治疗。有时 IVD 结果可以是做出医疗决策的主要的乃至唯一的基础。对患者造成伤害的概率是图 H.1 中所示的每个事件发生概率的组合。制造商、实验室或医师检出危险(源)或危险情况的概率部分地抵消每一单个事件的发生概率,因而允许干预并避免伤害。实际的事件序列取决于特定的 IVD 医疗器械及其应用。

图 H.1 也表明例如由于不遵守程序、不坚持维护或校准计划,或不留意警告或注意事项,实验室可以促成不正确或延误的检查结果。此外,导致患者伤害的事件也能产生于实验室。已经认识到需要通过在医学实验室进行风险管理来减少错误,制造商风险管理过程输出的安全信息可作为实验室风险管理过程的输入。

H.2 风险分析

H.2.1 预期用途的识别

H.2.1.1 总则

对试验室或卫生检查站,IVD 医疗器械有两种用户:(1)完成检查的操作者;(2)接收、解释结果和根据结果采取措施的医疗卫生保健提供者。在用于自我测试的 IVD 医疗器械的情况下,患者可能是唯一的使用者。

识别预期用途宜考虑制造商关于使用的两个要素的客观意图:(1)使用 IVD 医疗器械以提供检查结果;(2)使用检查结果做出诊断、治疗或监护患者的决策。

在本附录中对下列术语概括解释如下:

——“操作者”意指完成 IVD 检查的个人;此人可以是实验室工作人员、医疗卫生保健提供者或受过很少培训或未受过培训的外行人员;

——“医疗卫生保健提供者”意指代表患者定制、接收检查结果或根据检查结果采取措施的个人；此人可以是医师、护士、救护车服务人员或根据 IVD 检查结果做出医疗决策的任何其他人员。

H.2.1.2 预期使用

IVD 医疗器械的预期使用可包括测量系统、分析物、同类特性、样本基质、检查程序（定性、半定量或定量）、操作者类型和使用场所。

例如，用于 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)浓度的定量检查，可以使用血清、血浆或尿液样本，并非每一个 β -hCG 检查程序对这三种类型的样本基质均具有适用的性能特征。

H.2.1.3 使用说明书

使用说明书包括 IVD 医疗器械预期的医学应用和患者群体。

例如， β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)的结果可以用来检出妊娠、筛查孕妇的胎儿的唐氏综合症和监测某种癌症。每个医学应用可能对测量灵敏度、特异性、精密度和准确度具有不同的要求。

H.2.2 识别可能的使用错误

H.2.2.1 使用错误

使用错误包括制造商非预期的活动，如简化、试图优化、改进和省略制造商在使用说明书中描述的预期活动的程序。

H.2.2.2 实验室人员的可能使用错误示例

下面是实验室中可能使用错误的示例，这些示例旨在说明原则，并非详尽的检查表：

- 使用 IVD 医疗器械时使用了不适当的校准物、试剂、仪器或样本基质；
- 为改进其性能特征而试图优化检查程序；
- 简化检查程序（采取“快捷方式”）；
- 忽视仪器的维护；
- 不能或未使安全装置起作用；
- 在不利的环境条件下操作。

H.2.2.3 医疗卫生保健提供者可能的使用错误示例

下面是医疗卫生保健提供者可能的使用错误示例。这些示例旨在说明原则，其并非详尽的检查表：

- 当检查程序（其性能特征可能不适用于群体的筛查）预期用于诊断疾病时，利用 IVD 检查结果筛查群体中的某种疾病；
- 当检查程序（其性能特征可能不适用于诊断）预期用于监视状况时，利用 IVD 检查结果进行疾病的诊断；
- 使用 IVD 的检查结果进行新的临床应用，这种临床应用不是制造商所宣称的（其性能特征可能不适用于新的应用）。

H.2.2.4 患者自测时可能使用错误的示例

下面是患者自测时可能使用错误的示例。这些示例旨在说明原则，其并非详尽的检查表：

- 使用的样本量不够；
- 不能适当地放入试剂组件；
- 分割了试剂条（例如为降低成本）；

- 不能或未使安全装置起作用；
- 在不适当的条件下贮存试剂。

H.2.3 与安全有关的特征识别

H.2.3.1 总则

除和其他医疗器械一样的化学、机械、电气和生物学特征外,IVD 医疗器械还具有决定检查结果准确度的性能特征。不满足特定医学用途要求的性能特征可能导致危险情况,宜估计危险情况对患者的风险。

H.2.3.2 定量检查程序的性能特征

定量检查程序预期用于确定被分析物的含量或浓度。其结果以区间尺度的方式报告。定量检查程序的主要分析性能特征为精密度(不精确度)、准确度(偏差)、分析特异性和定量范围。其性能要求取决于医学用途。虚高或虚低的结果,可导致不正确的诊断或延误治疗,对患者的随后的伤害可能取决于分析物的浓度和偏差的大小。

H.2.3.3 定性检查程序的性能特征

定性检查程序仅预期检出某分析物的存在或不存在。检查结果以阳性、阴性或不确定的方式予以报告。定性检查程序的性能通常以诊断的灵敏性和特异性来表述。无分析物时检查结果为阳性或有分析物但检查结果为阴性,这种情况可导致不正确的诊断或延误治疗以及对患者的伤害。

H.2.3.4 依赖性特征

当医师依靠 IVD 检查结果帮助做出紧急医疗决策时,如安排重症监护时,及时的结果和准确的结果一样重要。当需要时却不能得出结果可能导致危险情况。

H.2.3.5 辅助的患者信息

有时,检查结果可能需要关于患者的人口统计学信息,也需要有关样本或其检查的有关信息,以便做出适当的解释。上述信息的示例可包括患者标识、样本标识、样本类型、样本描述、测量单位、参考范围、年龄、性别和遗传因素,这些可能由实验室分析者手工输入或由实验室计算机系统自动输入。如果 IVD 医疗器械设计成将辅助信息和检查结果一起报告,则未能将检查结果和正确信息结合在一起报告可能会影响结果的适当解释,并导致危险情况。

H.2.4 识别已知和可预见的危险(源)

H.2.4.1 对患者的危险(源)

从患者的立场看,一项 IVD 检查结果如果可能导致下列情况即是一个危险(源):(1)可能导致伤害或死亡的不适当的医疗措施;(2)不能采取可能预防伤害或死亡的适当医疗措施。一个不正确的或延误的 IVD 检查结果可能源于 IVD 医疗器械的失灵,在导致危险情况的可预见的事件序列中,这是初始危险(源)。识别危险(源)和事件序列,预期是为了帮助制造商编写危险情况的全面的清单。制造商确定在风险分析过程中将什么考虑为危险(源)。

正如图 H.1 所示,如果医疗卫生保健提供者收到一个不正确的结果并依据它采取措施,则可发生危险情况。如果当需要时而不能得到检查结果,也可发生危险情况。对自测性器械,当患者得到一个不正确的结果或需要时却不能得到结果,就可发生危险情况。

对定量检查程序,如果检查结果与正确值的偏离超出基于临床应用的极限,则可认为结果是不正确

的。不正确的结果的临床意义可取决于测量值和正确值之间差别的大小以及患者的生理状况(如低血糖或高血糖)。

在定性检查程序中,仅提供阳性或阴性结果[如,人类免疫缺陷病毒(HIV)和妊娠检查],则结果或者正确或者不正确。

下列危险(源)可能由于有害的医疗介入或延误的可能性而引起或促成误诊:

- 不正确的结果(见 H.2.3.2 和 H.2.3.3);
- 延误的结果(见 H.2.3.4);
- 随同结果的不正确的信息(见 H.2.3.5)。

H.2.4.2 与性能特征的关系

对于未能满足与安全有关的任何性能特征的规范的情况(见 H.2.3),宜进行评价,以确定是否产生了危险情况。

附录 G 描述了分析这些危险(源)的工具,如初步危险(源)分析(PHA)、故障树分析(FTA)、失效模式与效应分析(FMEA)、危险(源)分析和关键控制点(HACCP)。

H.2.4.3 识别故障条件下的危险(源)

识别 IVD 在故障条件下的危险(源)时,宜考虑可导致不满足医学用途所要求的性能特征(如准确度、精密度、特异性等)的失效模式,如:

- 批内的不均匀性;
- 批与批之间的不一致性;
- 不可溯源的校准物的数值;
- 不可替代的校准物;
- 非特异性(如,干扰因素);
- 样本或试剂的残留转移效应;
- 测量不精密性(与仪器有关);
- 稳定性失效(贮存、运输、使用中)。

当识别 IVD 在故障条件下的危险(源)时,宜考虑在紧急护理情况下,可导致延误结果的失效模式,如:

- 不稳定的试剂;
- 硬件/软件失效;
- 包装失效。

当识别 IVD 在失效情况下的危险(源)时,宜考虑可给出不正确的患者信息的失效模式,如:

- 不正确的患者姓名或标识号码;
- 不正确的出生日期或年龄;
- 不正确的性别。

H.2.4.4 识别正常使用时的危险(源)

即使 IVD 医疗器械满足制造商宣称的性能特征,在正常使用时也可出现不正确的结果。这可能源于检查结果的不确定性、患者样本的生物学差异、取舍点数值的选择或其他因素。对个别患者,正常使用条件下的不正确的结果可能会导致危险情况,如

- 对处于阳性和阴性样本之间的不完善的辨别:定性检查程序部分地由于决定适当取舍点数值的不确定性而导致典型地呈现出固有的假阴性和假阳性率。
- 测量的不确定度:当前技术水平可能限制定量 IVD 医疗器械的精密度,如 ISO 15197[13]中描

述的葡萄糖监测系统；如果性能准则仅要求结果的 95% 满足基于医学应用而规定的限度，则允许多达 5% 的个体结果超出限度；

- 样本基质中其他成分(干扰因素)不希望的影响：新药、生化代谢物、嗜异染细胞抗体和试样制备材料可影响 IVD 检查程序的性能特征；
- 被分析物的固有不均匀性：血液样本中的抗体和其他蛋白质是不同的异构体的混合物；发布的 IVD 检查程序的性能特征可能不适用于混合物的所有成分。

H.2.4.5 识别危险情况

IVD 医疗器械所引起的危险情况示例包括：

- 血库在筛查输入的血液时，收到了人类免疫缺陷病毒(HIV)或乙肝病毒表面抗原(HBsAg)假阴性的结果；
- 医师基于受胆红素干扰影响的肝功能检查结果诊断肝病；
- 低血糖症的糖尿病患者通过自测器械测量获得虚假提高的血糖浓度。

H.2.5 对患者风险的估计

H.2.5.1 总则

根据在正常和故障两种条件下每一个被识别的与 IVD 医疗器械有关的危险情况所产生的伤害的严重度和概率，进行风险估计。

在 IVD 检查结果不正确情况下，关键的决定因素是(a)认识到结果是不正确的概率；(b)该结果导致不利医疗措施的可能性。

对错误地指出不宜采取医疗介入这种结果(如假阴性结果或错误的“正常”结果)，风险评定宜包括：(1)对未处理情况的预后；(2)用其他手段进行情况诊断的概率；(3)对除患者以外其他人的推论(如传染物的传染性或遗传性，或胎儿在有害物质中的暴露)。

对错误地指示宜采取医疗介入这种结果(如假阳性结果或错误的“异常”结果)，风险评定宜考虑：(1)不适当治疗的可能伤害；(2)用其他手段排除这一情况的概率；(3)对其他人的推论(如对暴露于传染物的检查或处理，以及对于可遗传情况的讨论或处理)。

H.2.5.2 估计伤害的严重度

IVD 检查结果的医疗用途决定了其不正确的结果可导致对患者的可能伤害。在 H.2.1 和 H.2.2 中讨论的预期用途和可能的误用宜予以考虑。

估计伤害的严重度要求了解 IVD 检查结果的医疗用途、对每一应用的分析性能需求和基于 IVD 检查结果做出的医疗决策的程度。基于这一原因，对风险估计过程的合乎要求的医疗输入是必需的。

H.2.5.3 估计发生概率

正如附录 E 所示，IVD 医疗器械的使用导致伤害的概率取决于一系列事件累积的概率。对在实验室应用的 IVD 医疗器械，如图 H.1 的概述，这些概率包括：

- IVD 医疗器械产生不正确的结果的概率；
- 试验室未能检出不正确的检查结果并报告不正确的结果的概率；
- 医师未能认识到结果错误并导致采取(或不采取)措施的概率；
- 医师采取措施或不采取措施对患者造成伤害的概率。

因为诸如下列原因，实验室能认识到结果不正确：

- 质量控制体系识别了检查程序执行的改变；

- 所测特性的数值与其生存状态不协调；
- 结果超出了要求对检查结果予以验证的临界极限；
- 和患者以前的结果相比，其差别超出预期的数量或似乎可能的数量。

估计发生概率时，考虑并非所有的实验室都有预防报告不正确的结果的有效的检出体系。

因为诸如下列原因，医师能认识到结果不正确：

- 结果在生理学上是不可能的；
- 结果与患者的临床状况不符；
- 结果与其他数据相矛盾。

当 IVD 医疗器械被应用于实验室之外时，经常没有适当的或有效的检出体系。外行的使用者可能没有意识到有些结果是不大可能的。对这些不在实验室使用的 IVD 医疗器械，宜通过删去不适用的事件和概率修改本条中的示例。

很少获得充分的资料用于计算上述概率的定量估计。H.2.5.4 中的问题可能有助于开发定性或半定量的概率估计。这些问题首先与基于实验室的 IVD 医疗器械有关，但对其他类型的 IVD 医疗器械，可产生类似的问题。

H.2.5.4 估计患者风险时考虑的要点

H.2.5.4.1 IVD 医疗器械产生不正确的结果的可能性是什么？

- 在很可能的失效模式中？
- 正常使用时？
- 合理可预见的误用时？

H.2.5.4.2 使用者/实验室检出不正确的 IVD 检查结果的可能性是什么？

- 是否与 IVD 医疗器械一起提供了质控品(物)？
- 控制部件是否被整合进器械中以检出故障情况？
- 控制装置检出故障情况的效果如何？
- 是否有其他可能检出不正确的结果的质量保证措施(如临界值体系、真实性检查)？
- 错误的信息是否允许使用者纠正问题并通过再检查而获得有效的检查结果？例如，自测仪器给出“血样不足”的信息预期提示使用者重新检查。
- 如果器械预期用于实验室，实验室是否具有检出此种不正确的结果的有效体系？

H.2.5.4.3 医师检出不正确的 IVD 检查结果的可能性是什么？

医疗实践的现行标准是否要求对分析物进行确定性检查？

- 试验室是否在阳性筛查检查结果之后自动完成确定性检查？
- 是否能在其他结果、病征、症状和患者的医疗历史背景下，而认知这种类型的错误的结果？
- 医师是否常规地通过其他手段确证此分析物的结果和对那些与临床印象不符的结果提出疑问？
- 是否对该分析物有其他的真实性检查以警示医师注意错误？
- 对关键的医疗决策，检查是否是唯一的根据？诊断基于该检查结果的程度有多大(即：该检查如何影响医疗决策)？
- 在没有机会获得确定的数据或确证的信息时，紧急的情况是否要求立即做出决定？该检查结果是否直接导致医疗决策/治疗？
- 如果医疗现场的器械失效时，是否可获得可替代的检查？例如可以在中心检验室进行检查。

H.2.5.4.4 医师对结果采取措施或未能采取措施的可能性是什么？

- 对诸如恶性肿瘤或危及生命的感染的严重情况, IVD 医疗器械是否为治疗的主要决定因素？
- IVD 医疗器械是否预期用于输血/液、移植或其他医疗用途, 这样的医疗用途可能导致将疾病传染给接受者？
- IVD 医疗器械是否预期用于监测关键的人体功能, 以至于错误或延误可能导致患者的死亡和永久性损伤？

H.2.5.4.5 医师采取措施/不采取措施可能引起或促成对患者伤害的可能性是什么？

- 措施是否不可逆转, 如外科切除术或堕胎？
- 措施可逆转到什么程度？
- 措施很可能将患者伤害到什么程度？
- 未采取措施到什么程度而导致死亡或伤害？
- 什么样的生理状况将影响伤害的可能性？

H.2.5.4.6 引起的伤害的严重度是什么？

- 死亡？
- 危及生命的伤害？
- 降低预期寿命？
- 健康状态的不可恢复的恶化？
- 永久性损伤？
- 对人体功能/结构的永久性损坏？
- 为防止严重的伤害而要求医疗介入的伤害？
- 健康状态的可恢复的恶化？
- 较小的身体损伤？
- 不需要医疗介入的暂时性损伤？
- 暂时的不适？

H.2.5.5 IVD 医疗器械的风险信息**H.2.5.5.1 不良事件数据库**

医疗器械警戒程序从制造商和最终用户处收集数据包括由于不正确或延误的 IVD 医疗器械检查结果, 而导致不良结果的示例。为了获得与其自己的器械的可能的相关性和帮助识别预先未认知的危险(源)或相关趋势, 制造商可评价类似 IVD 医疗器械的报告。然而, 当从单个报告得出结论时必须谨慎。不良事件数据库中的信息是未验证的和个别的报告, 可能包含有不完整的、不正确的或易误解的信息。

H.2.5.5.2 一致意见的调查

医疗专家的一致意见已应用于对糖尿病自我监测患者的不正确葡萄糖浓度值的影响进行分级。Parkes et al.[41]描述了获得对患者风险的医疗输入的系统性调查方法。他们构建了“错误栅格”, 模拟了 Clarke et al.[36]使用的图形方法。Parkes et al.[41]的一致意见的方法可以应用于其他被测变量。

H.2.5.5.3 医师访谈

获得有关患者风险的医疗输入的传统方法是访问执业医师, 并确定(1)他们如何使用 IVD 检查结

果；(2)他们是否能认识到不正确的结果；(3)对于特定的结果，他们将采取什么措施；(4)不适当的医疗措施可能会有什么后果。当比 Parkes 的调查方法更为主观时，可以构想一个访谈策略，以帮助得出可能将患者置于风险中的偏离或不精确的程度。

H.3 风险评价

风险评价的深度宜与可能伤害的严重度成比例。对每一识别为危险的不正确的结果的风险，宜如 D.3 和 D.4 中描述的那样进行评价。

H.4 风险控制

H.4.1 总则

对患者伤害的严重度取决于由 IVD 检查结果引发的医疗介入或缺乏医疗介入。制造商影响伤害的严重度的能力视特定的 IVD 检查而定。

如果医疗介入依赖于报告数值的大小，诸如由葡萄糖浓度、电解质、治疗药物和某个酶类检查得出的报告值，伤害的严重度可通过旨在限制偏差、不精确性或干扰的程度的风险控制措施予以降低。然而，如果结果不是阳性就是阴性的话，则不能由制造商降低对患者伤害的严重度。

对由于不正确的 IVD 检查结果造成的对患者的风险，通常用减少发生概率方法予以降低。宜按照 6.2 规定的层次对降低由不正确的结果产生的风险的措施进行排序。对 IVD 医疗器械：

- a) 通过设计取得固有安全的方法力图降低不正确的结果发生的概率；为确保结果满足医疗需求，可能必须改进相关的性能特征（如分析或诊断的特异性、准确度或精密度）；
- b) 如果通过设计取得固有的安全不可行，则实施防护措施以降低不正确的结果被报告给医师或患者的概率，优先采用器械自查或器械提供的质量控制程序来进行检出；
- c) 如果防护措施不可行，向使用者提供安全信息，如为避免危险情况所必需的特殊的说明、警告和其他信息。

注 1：预期实施的器械之外的检出方法，如推荐的试验室采取的质量控制试验或由医师安排的确定性检查，被认为是安全信息，而不是防护措施。

注 2：在法规和国际标准中规定了制造商要提供的 IVD 医疗器械的最少信息。见 H.4.2.4。

H.4.2 方案分析

H.4.2.1 用设计方法取得固有安全

如果不能持续地满足医疗需求，或许可修改 IVD 医疗器械的设计，以避免产生临床的不正确的结果，例如，适当时改进下列一项或多项：

- 测量系统的精密度；
- 校准物值的准确度；
- IVD 试剂的分析特异性（如更好的抗体）；
- 检查程序的检出限或定量范围；
- 仪器的可靠性（如预防伪造的结果）；
- 阳性和阴性样本之间的区分；
- 趋于错误的程序步骤的自动控制；
- 确定的样本的识别（如条形码）；
- 使用的方便性（如，通过人为因素研究而识别的结果）。

类似地,或许可以改进制造过程,以避免生产造成不正确临床结果(即未能满足医疗需求)的 IVD 医疗器械。危险(源)分析和关键控制点(HACCP,见 G.6)可帮助识别制造过程中的步骤,以防产生诸如下列类型的不合格品:

- 批次间差异性过大的试剂;
- 造成虚假结果的仪器部件;
- 超出偏差规范的校准物值;
- 对照材料、校准物或试剂不满足声称的贮存寿命。

H.4.2.2 防护措施

如果改进 IVD 医疗器械的设计方法不可行,那么或许可将附加的控制装置结合到器械之中,以检出产生不正确结果的情况;例如:

- 样本的完整性检查,以检出不可接受的样本(如样本溶有血);
- 从样本中除去泡沫(如果取样器械有液面传感器)或血纤维蛋白凝块;
- 检查单板传感器和软件,以检出不良系统状况(如不正确的温度、分光光度计漂移、吸液装置堵塞);
- 用嵌入式控制装置检出校准物、试剂或仪器的失效;
- 抑制不正确结果的报警、错误信息或算法;
- 用相对合理的算法,以识别不可能的结果。

如果改进制造过程不可行,那么或许可能需要附加的过程控制措施或更严密的规范,以帮助预防不合格品的放行,例如:

- 对来料进行检查,以发现不符合适当质量规范的来料;
- 过程性能检验以检出不合格的部件;
- 参考相关资料以确保校准物的计量学的溯源性(见 ISO 17511[15]和 ISO 18153[17]);
- 与用户需求相关的性能特征;
- 最终的放行检验。

H.4.2.3 安全信息

H.4.2.3.1 性能特征

为确定 IVD 医疗器械对其使用是否适合,实验室主管和医疗卫生保健提供者需要知道其相关的性能特征。此信息由制造商提供。对认可的医疗决策点上的性能特征的可靠估计,揭示了剩余风险,并能够对检查结果做出适当的解释,如:

- 分析特异性(如,干扰物或交叉反应物的影响);
- 准确度(即可接受的偏差);
- 精密度;
- 检出限和定量范围;
- 精确度(精密度和准确度的结合);
- 诊断灵敏度(有病患者真阳性结果的片断);
- 诊断特异性(无病患者真阴性结果的片断)。

H.4.2.3.2 预防产生不正确结果的信息

关于使用、程序上的限制和环境规范的说明是必需的以有助于使用者预防不正确的[危险(源)的]结果,如:

- 样本的收集、贮存和制备要求；
- 已知的干扰物质；
- 经确认的测量范围；
- 对于可促成不正确的结果的不适当使用的警告；
- 关于特定患者群体的限制；
- 对于不适当的临床环境或不适当的样本类型的警告；
- 正确的清洁方法；
- 预防性维护程序和维护周期；
- 试剂的贮存要求和有效期。

H.4.2.3.3 使能检出不正确结果的信息

附加的说明和建议可帮助减少报告不正确[危险(源)的]结果的可能性,如:

- 检出导致不正确结果的情况的控制程序(见 ISO 15198[14]);
- 安装验证可接受性能的程序;
- 用于识别高效液相色谱(HPLC)或气相色谱(GC)柱失效的系统适用性指南;
- 基于不同测量原理的确定性检查程序。

H.4.2.3.4 培训和用户资格鉴定

制造商可提供培训以帮助避免使用错误。

制造商可向 IVD 医疗器械的使用者,提供适用于持续教育计划的培训教材。对某些关键的 IVD 医疗器械(如家用的口服抗凝治疗法的监视系统),制造商主办的正规用户资格鉴定计划可能是适当的(见 ISO 17593[16])。

H.4.2.4 指定的安全信息

许多国家已经用法规规定了制造商提供信息的要求。这些信息就是风险控制措施,它阐述了 IVD 医疗器械常见的可能使用错误或其他潜在的危險(源)。在对有效性进行验证的情况下,符合适用的法规和标准可以作为特定使用错误的风险已被控制的证据(见 H.4.3)。

表 H.1 包含了可能的使用错误示例和制造商通常提供的帮助使用者避免它们的相应信息。

表 H.1 可能的使用错误和风险控制标示的示例

使用错误	风险控制
未经校准的仪器	规定校准周期
已丧失反应性的试剂	在试剂包装上标明有效期
不适当的设备维护	维护说明书
不相容的试剂批次的混合	批次标识和说明
不可替换的体液的检查	适用样本类型的规范
不正确的样本制备	样本制备说明
不正确的试剂贮存	包括关键因素(温度、光线、湿度等)的贮存要求
报告的单位混淆(如 mol/L 或 mg/dL)	对每一结果显示或打印单位
不适当的仪器安装	安装说明;鉴定程序
不正确的仪器操作	带有已识别的关键步骤的操作说明
不正确的样本稀释	包括可接受稀释剂的稀释要求

H.4.2.5 警告、预防和限制

专业使用的 IVD 医疗器械,清晰的警告、说明书和使用禁忌可以是有效的风险控制,只要对忽视它们所造成的后果有充分的揭示或使之明显。未能指出忽视说明书的危险(源)的后果的声明,可能不是有效的风险控制。

例如,可能是预期检查血浆或血清样本、而不是尿液样本的 IVD 医疗器械,如果使用说明书对尿液样本只字不提,则一些实验室可能使用该器械检查尿液样本,尤其是如果最新技术水平的 IVD 医疗器械能够进行尿液样本的检查。如果没有提示:程序不能令人满意地检查尿液样本,则此种样本的检查就是可预见的使用错误。

同样地,检查结果可能被用于制造商非预期的医学应用,且可能对该 IVD 医疗器械是不适当的。制造商宜在考虑诸如类似器械的经验、使用其他器械的类似环境和如此使用的可能性的同时,评价如此应用的风险。制造商可能需要向使用者提供适当的警告、预防和限制,以降低风险。

H.4.2.6 IVD 医疗器械标准

对一些类型的 IVD 医疗器械,可获得国际标准、国家标准、法规和管理指南文件。遵守被认可的阐述固有安全、防护措施和有关安全信息的产品标准、法规要求和指南,可以用于规定设计和检验的要求,其符合性可以作为风险控制证据的引证,如 ISO 15197[13]、ISO 17593[16]、ISO 19001[18]和 ISO 18113-1[42]。

H.4.3 验证风险控制的有效性

风险控制措施(包括安全信息)的实施和有效性要求要予以验证。验证的程度取决于被控制的风险。

对于伤害的严重度或发生概率低的风险,对抱怨文档的评审可作为充分的验证。适当时,此验证宜包括对具有类似风险控制的 IVD 医疗器械可用信息的预期评审。对于伤害的严重度或发生概率高的风险,可能需要前瞻性调查以验证风险控制的有效性。例如,人为因素的研究可以评定使用者理解和依从警告和说明的程度,并验证提供的安全信息的有效性。这可包括人为因素,如印刷字体的大小、阅读水平、适当的突出的警告信息等。

对安全信息有效性的假设宜谨慎。当估计由制造商提供的特定信息导致的风险降低情况时,宜考虑下列限制:

- 实验室的认可要求、法规及强制性在全世界是不相同的;质量控制和质量保证的实践也相差甚大;
- 随同专业使用的 IVD 医疗器械的使用说明书,预期是为医学实验室准备的;有关禁忌使用的信息、干扰药品和其他有关使用 IVD 检查结果的信息,也许不能送达安排检查的医生。

H.5 生产和生产后的监视

H.5.1 外部性能监视

IVD 制造商通常具有获得可用于监视 IVD 医疗器械性能某些方面的外部资料的途径,适用时例如:

- 不良事件报告;
- 关于不正确的结果、错误识别样本和仪器可靠性等的抱怨;
- 实验室内部的质量控制资料;
- 外部质量评定(EQAS),亦称能力评审;

——由独立试验室进行的性能评价,通常公布于科学文献中。

H.5.2 内部性能监视

在受控条件下,制造商也例行地形成可用于监视某些性能特征的资料。其来源包括:

- 过程监视;
- 稳定性监视;
- 校准物赋值;
- 接收检验;
- 设备可靠性测试;
- 确认活动。

附录 I

(资料性附录)

生物学危险(源)的风险分析过程指南

I.1 总则

本附录给出了和生物学危险(源)有关的风险分析应用指南。可能的生物学危险(源)影响范围广泛,可包括短期效应:如急性毒性,对皮肤、眼睛和黏膜表面的刺激,溶血和形成血栓;以及可能引起长期的或特别的毒性效应,如亚慢性和慢性的毒性效应、致敏性、生殖毒性、致癌性(致肿瘤性)和对生殖包括致畸性的影响。

ISO 10993-1[5]列出了对材料/医疗器械的生物学评价的基本原则。

I.2 生物学风险的估计

I.2.1 考虑的因素

生物学的风险分析宜考虑:

- 选用的不同材料的物理和化学特性;
- 临床使用或人类接触数据的任何历史;
- 有关产品和部件材料的任何现有的毒性和其他生物学安全资料;
- 试验程序。

所要求的数据量及研究深度随预期用途而异,并取决于与患者接触的性质和时间。对于包装材料、接触完好皮肤的医疗器械,以及不和人体组织、输注液体、黏膜或缺少抵抗力的皮肤直接接触的医疗器械的任何部件,对数据的要求通常不太严格。

对于科学文献、已有的临床经验和其他相关数据所提供的材料/医疗器械的当前的知识宜加以评审,以便确定是否需要附加数据。有时可能需要获得配方数据、残留物数据(例如灭菌过程产生的残留物、单体)、生物学试验数据等。

I.2.2 材料的化学性质

表明材料的化学特性和生物反应特征的资料,对于评定医疗器械的预期用途是有用的。影响材料生物相容性的若干因素包括:

- 所有成分(例如添加剂、加工助剂、单体、催化剂、反应产物等)的特性、浓度、可用性和毒性;和
- 生物降解及腐蚀对材料的影响。

当材料的生产、加工、贮存或降解的过程中使用了或可能形成活性成分或有害成分时,则接触其残留物的可能性宜予以考虑。有关残留物浓度或浸出物的资料可能是必需的。其可能表现为所涉及到的材料的化学性能的试验数据或信息。

由于保密,制造商没有获得必要的资料(例如完整的配方资料),制造商宜验证已对材料用于预定应用的适宜性进行了评定。

I.2.3 先期使用

对每种材料或预期添加剂的先期使用的可得资料以及发生的不良反应的可得资料宜进行评审。然

而,一种成分或材料以前的使用并不一定保证其在类似应用中的适宜性。对预期用途、成分的浓度和现在的毒理学资料宜予以考虑。

I.2.4 生物学安全试验资料

对特定的应用,宜考虑 ISO 10993 系列中的哪些试验,ISO 10993-1[5]提供了指南。宜根据现有资料逐一评审需要的试验,以避免不必要的试验。

附 录 J
(资料性附录)
安全信息和剩余风险信息

J.1 总则

本附录是为实施下列各项提供指南：

- 如何使安全信息[见 6.2c) 和 D.5.1c)]成为风险控制措施；和
- 如何公示剩余风险（见 6.4 和第 7 章）。

以此方法控制风险和提高风险意识。

告知安全信息是风险控制最后推荐的方法，只有在其他风险控制措施用尽时，才使用它。为避免风险，安全信息给出采取措施或不采取措施的说明。

对单个和综合剩余风险的公示即是给出解释剩余风险所必需的背景和相关信息，这样使用者就可以事先采取适当的措施，以将在剩余风险中的暴露减至最小。

宜认识到，可能需要考虑的信息的结构和内容以及实施方法。

宜认识到安全信息尤其可能需要以不同的方式进行沟通，这取决于在医疗器械生命周期的何时沟通信息，例如在随附文件中或忠告性通知中，或通过菜单驱动的器械的用户界面来给出警告陈述。

J.2 安全信息

在编写安全信息时，重要的是要识别信息是提供给谁和如何提供。制造商宜提供风险的说明、暴露的后果以及为预防伤害宜做什么和避免什么。

在编写信息中，制造商宜考虑：

- 适用于措施分级的优先级别（危险、警告、小心、注意等）；
- 所需信息的分级或细节；
- 安全信息的位置（如警告标签）；
- 为确保清晰和易懂所使用的措词或图示；
- 信息的直接接受者（如使用者、服务人员、安装者、患者）；
- 提供信息的适当媒介（如使用说明书、标签、报警和用户界面上的警告）；
- 法规要求等。

J.3 剩余风险的公示

在拟定单个或综合剩余风险的公示时，为告知、促进和使得用户能够安全和有效地使用器械，重要的是要识别沟通什么和直接向谁沟通。制造商宜检查在 6.4 和第 7 章中识别的剩余风险，以决定宜公示什么信息。

制造商宜考虑：

- 所需的分级或细节；
- 为确保清晰和易懂而使用的措词；
- 信息的直接接受者（如使用者、服务人员、安装者、患者）；
- 使用的手段/媒介。

参 考 文 献

- [1] GB/T 20000.1—2002 标准化工作指南 第1部分:标准化和相关活动的通用词汇 (GB/T 20000.1—2002, ISO/IEC Guide 2:1996, MOD).
- [2] GB/T 20000.4—2003 标准化工作指南 第4部分:标准中涉及安全的内容 (GB/T 20000.4—2003, ISO/IEC Guide 51:1999, MOD).
- [3] GB/T 19000.3—2001 质量管理体系 基础和术语 (GB/T 19000—2008, ISO 9000:2005, IDT).
- [4] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语 (GB/T 19000—2008, ISO 9000:2005, IDT).
- [5] ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management system.*
- [6] ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements.*
- [7] ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances.*
- [8] YY/T 0287—2003 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).
- [9] ISO/TR 14969, *Medical devices—Quality management systems—Guidance on the application Of ISO 13485:2003.*
- [10] ISO 14155-1, *Clinical investigation of medical devices for human subjects—Part 1: General requirements.*
- [11] ISO 14155-2, *Clinical investigation of medical devices for human subjects—Part 2: Clinical investigation plans.*
- [12] ISO 15189, *Medical laboratories—Particular requirements for quality and competence.*
- [13] ISO 15197, *In vitro diagnostic test systems—Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.*
- [14] ISO 15198, *Clinical laboratory medicine—In vitro diagnostic medical devices—Validation of user quality control procedures by the manufacturer.*
- [15] ISO 17511, *In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in biological samples—Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials.*
- [16] 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. (YY/T 0690—2008, ISO 17593:2007, IDT).
- [17] ISO 18153, *In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in biological samples—Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned calibrators and control materials.*
- [18] ISO 19001, *In vitro diagnostic medical devices—Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for staining in biology.*
- [19] ISO 22442 (all parts), *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives.*
- [20] IEC 60050-191, *International Electrotechnical Vocabulary. Chapter 191: Dependability and quality of service.*

- [21] IEC 60300-3-9:1995, *Dependability management—Part 3: Application guide—Section 9: Risk analysis of technological systems*.
- [22] IEC/TR 60513, *Fundamental aspects of safety standards for medical electrical equipment*.
- [23] IEC 60601-1:2005, *Medical electrical equipment—Part 1: General requirements for basic safety and essential performance*.
- [24] IEC 60601-1-4, *Medical electrical equipment—Part 1-4: General requirements for safety—Collateral standard: Programmable electrical medical systems*.
- [25] IEC 60601-1-6, *Medical electrical equipment—Part 1-6: General requirements for safety—Collateral standard: Usability*.
- [26] IEC 60601-1-8, *Medical electrical equipment—Part 1-8: General requirements for basic safety and essential performance—Collateral standard: General requirements, tests and guidance for alarm systems in medical electrical equipment and medical electrical systems*.
- [27] IEC 60812, *Analysis techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)*.
- [28] IEC 61025, *Fault tree analysis (FTA)*.
- [29] IEC 61882, *Hazard and operability studies (HAZOP studies)—Application guide*.
- [30] YY/T 1474—2016 医疗器械 可用性工程对医疗器械的应用(YY/T 1474—2016, IEC 62366:2007, IDT).
- [31] EN 1441:1997, *Medical devices—Risk analysis*.
- [32] EN 12442-1, *Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices—Part 1: Analysis and management of risk*.
- [33] 90/285/EEC, Council Directive of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices (90/385/EEC) as amended by Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices and Council Directive 93/68/EEC of 22 July 1993.
- [34] 93/42/EEC, Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices as amended by Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices.
- [35] 98/79/EC, Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices.
- [36] CLARKE, W. L. et al., *Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose*, *Diabetes Care*; 10(5) pp 622-628, 1987.
- [37] The Codex Alimentarius Commission and the FAO/WHO Food Standards Programme: Complete Texts e-mail codex@fao.org.
- [38] Global Harmonization Task Force (GHTF)—Study Group 1 (SG1), Document No. N029R11, dated 2 Feb. 2002.
- [39] Medical Device Risk Management Training Using HACCP Principles, 2nd Edition, June 2003, Medical HACCP Alliance, Editors: George Flick, Joseph L. Salyer, et al..
- [40] Hazard Analysis and Critical Control Points Principles and Application Guidelines, Adopted, August 14, 1997, National Advisory Committee on Microbiological Criteria for Foods.
<http://vm.cfsan.fda.gov/~comm/nacmcfp.html>.

[41] Parkes, J.L. et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose, *Diabetes Care* 23, pp.1143-1148, 2000.

[42] GB/T 29791.1—2013 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(GB/T 29791.1—2013, ISO 18113-1:2009, IDT).
