

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

目录

前言

引言

1.范围

2.术语和定义

3. 风险管理的通用要求

3.1 风险管理过程

3.2 管理职责

3.3 人员资格

3.4 风险管理计划

3.5 风险管理文档

4. 风险分析

4.1 风险分析过程

4.2 医疗器械的预期用途和与器械安全有关的特征的判定

4.3 危害的判定

4.4 估计每种危害状况的风险

5.风险评价

6. 风险控制

6.1 降低风险

6.2 风险控制方案分析

6.3 风险控制措施的实施

6.4 剩余风险的评价

6.5 风险/受益分析

6.6 风险控制措施引起的风险

6.7 风险控制的完整性

7. 全部剩余风险的可接受性的评价

8. 风险管理报告

9. 生产和生产后信息

附录 A (提示性附录)要求的原理

附录 B (提示性附录)医疗器械风险管理过程总览

附录 C (提示性附录)用于判定医疗器械可能影响安全性的特征的问题

附录 D (提示性附录)用于医疗器械的风险概念

附录 E (提示性附录)危害,事件或危害状况的预见后果举例

附录 F (提示性附录)风险管理计划

附录 G (提示性附录)风险管理技术资料

附录 H (提示性附录)体外诊断医疗器械的风险管理指南

附录 J (提示性附录)安全性资料和剩余风险资料

参考文献

前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成,各成员团体若对某技术委员会已确立的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作.与 ISO 保持联系的各国际组织(官方的或非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化方面,ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

国际标准是根据 ISO/IEC 指令第 2 部分中所颁布的规则起草的。

技术委员会的主要任务是起草国际标准。 由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员团体表决, 国际标准需取得至少 75%参加表决的成员团体的同意才能正式通过。

使用者应用注意,标准中某些内容可能会属于某些专利。 ISO 不承担识别部分或全部专利的责任。

国际标准 ISO 14971 是由 ISO/TC210(医疗器械风险管理及相关的通用问题技术委员会)和子委员会 IEC/SC 62A(医疗行业电子设备常见问题委员会)起草。附录 H,"体外诊断医疗器械的风险管理指南"是由 ISO/TC 212(临床实验室检测和体外诊断检测系统委员会)起草。

第二版 废除 并取代 第一版 标准 (ISO 14971:2000) 及 2003 修订版 (ISO 14971:/2000/AMD.1:2003)

为了以后 IEC(国际电工委员会)的维护,子委员会 62A 决定此文件的内容将不改变,直到 IEC 网站(<http://webstore.ice.ch>)上与本文件相关的资料中放出"维护结果日期"(1),

那时,本文件将被

--重新确认,

--收回,

--被修订版替代

--或者修订.

注: IEC 国际委员会被要求告知这一日期的最迟日期是 2014 年.

引言

本标准中的要求为制造商提供了一个框架,在此框架中,可应用经验,见识和判断进行系统的医疗器械风险管理。

本标准通过采用已经建立的风险管理的基本原则,专门为医疗器械/医疗系统的制造商编写。对于其他制造商,如其他保健产品行业,可以在开发和维护风险体系和过程时,将本标准作为提示性的指南。

本标准涉及的风险管理的过程,主要针对患者,但也可以用于操作者,其他人,其他设备和环境。通常,涉及个人、组织或政府的活动,可能会使他们或其他受益者的有价值的物品受到损失或毁坏的危害。由于每个受益者对于危害发生的可能性的严重性有不同的价值观。

众所公认的是,风险概念具有两个组成部分:

- a) 损害发生的概率;
- b) 损害的后果,即:它的严重性如何。

由于受益者的多样性,包括医师、提供保健的组织、政府、工作部门、患者和公众成员,风险管理的概念对于医疗特别重要。

所有的受益者必须理解,医疗器械的使用必然带来某种程度的风险。对于受益者来说风险的可接受程度受到以上所列的部分以及受益者对风险的感知度。每个受益者对于风险的感知度相差非常大,取决于他们的文化背景,其所处社会的社会经济背景和教育背景,患者实际的和感觉的健康状态,以及许多其他因素。对风险的察觉方式也应考虑在内,例如,所承受的风险是否看来是无意的、可以避免的,是因为疏忽、缺乏了解或者被定位为弱势群体等人为因素造成的。利用医疗器械从事某一项临床程序的决定,要求剩余风险和程序的预期受益相平衡。进行这些判断还需要考虑到与医疗器械相关的预期用途,性能和风险,及其所应用到的临床程序或者状况有关的风险和受益。只有有资格的医师,在了解患者个人健康状况或患者个人意愿的情况下,才能做出这些判断。

作为受益者之一,生产商应在考虑到公认的技术水平的情况下,对医疗器械的安全性(包括风险的可接受性)进行判断,以便决定器械是否适合上市并用于预期用途。本标准规定了一种程序,按此程序,医疗器械的制造商可以判定和医疗器械有关的危害,估计和评价与这些危害相关的风险,控制这些风险并监控这一个控制的有效性。

对于任何特定的医疗器械,其他标准可能要求应用专门的风险管理方法。

医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

1 范围

本标准规定了一个程序,制造商按此程序,能够判定与医疗器械(包括体外诊断医疗器械)有关的危害、估计和评价相关风险、控制这些风险,并对控制(措施)的有效性进行监控。

本标准的要求适用于医疗器械寿命周期的所有阶段。

本标准不适用于临床判断。

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用的质量体系,然而风险管理可以是质量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)

随同医疗器械带有的,含有给负责安装、使用和维护医疗器械的人(操作者或使用者)的信息的文件。

2.2 损害(harm)

身体创伤或对人体健康造成的伤害;或是对财产或环境的损坏。

2.3 危害(hazard)

损害的潜在源。

2.4 危害处境(hazardous situation)

人员、财产或环境接触到一个或多个危害的境遇。

注:见附录 E,“危害”和“危害环境”之间的关系解释

2.5 预期用途/预期目的(intended use/intended purpose)

按照制造商提供的规范、说明书和信息,对产品、过程和服务的使用。

2.6 体外诊断医疗器械(in vitro diagnostic medical device/IVD medical device)

制造商预期用于检测来自人体的样本并提供用于诊断、监测和兼容性目的的信息的医疗器械。

例子:试剂,校正器,样本采集器和储存器械,控制材料和相关设备,仪器或物品。

注 1 可单独使用,或与附件或其他器械组合使用。

注 2 根据 ISO 18113-1: 定义 3.29 改编

2.7 寿命周期(life-cycle)

医疗器械寿命中的所有阶段，从最初的概念到最后退出使用和处理。

2.8 制造商(manufacturer)

在上市或投入服务前，负责医疗器械的设计、制造、包装或作标记、系统的装配、或者改装医疗器械的自然人或法人，不管上述工作由他自己或以他的名义由第三方代其完成。

注 1：应注意国家或地区法规可能有适用于制造商定义的规定。

注 2：对于标签的定义，见 ISO13485：2003，定义 3.6。

2.9 医疗器械 medical device)

(ISO 13485：2003，定义 3.7)

制造商为下列目的用于人类的，单独或组合使用的器械、仪器、器具、机器、用具、植入物、体外试剂、校正器、软件、材料或类似或者相关的物品；其用于人体体表及体内的作用不是通过药理学、免疫学或者代谢的手段获得，但是有可能有这些手段参与并起一定的辅助作用；这些目的是：

- 对疾病的诊断、预防、监护、治疗或缓解；
- 对损伤的诊断、监护、治疗、缓解或补偿；
- 对解剖或生理过程的研究，替代，调节或支持；
- 支持或延续生命；
- 妊娠控制；
- 医疗器械的消毒；
- 通过对人体样本进行体外测试的方法提供信息；

注 1：这个定义已经被世界协调工作组完善（GHTF），见参考文献[38]

注 2：一些在某种限度内可以被认为是医疗器械，但还没有形成统一看法的产品：

- 残疾人辅助物；
- 用于诊断和治疗动物的疾病和创伤的器械；
- 医疗器械的附件；
- 消毒物；
- 含有动物或人体组织，符合定义中要求但受到不同控制的器械；

注 3：由制造商预期专门用于与主医疗器械一起使用，以使医疗器械达到预期目的的附件，也适用于本标准。

2.10 客观证据(Objective evidence)

支持某物（事）存在或真实的资料。

注：可以通过观察，测量，试验或其他方法得到。

2.11 生产后(post-pruduction)

产品寿命周期中设计和制造之后的部分。

例如：运输，储存，安装，产品使用，维护，修理，产品变更，退出使用和处理。

2.12 程序(procedure)

为活动进行或过程指定途径。

2.13 过程(process)

将输入转化为输出的一组相关或相互作用的活动。

2.14 记录(record)

陈述达到的结果或为完成的活动提供证据的文件。

2.15 剩余风险

采取风险控制措施后仍然存在的风险。

注 1 改编自 ISO/IEC 指南 51: 1999, 定义 3.9。

注 2 ISO/IEC 指南 51: 1999, 定义 3.9 中使用的是“防护措施”而不是“风险控制措施”。但是，在本标准上下文中，“防护措施”仅仅是控制风险的一种方案（见 6.2）

2.16 风险(residual risk)

损害发生概率和损害严重程度的组合。

2.17 风险分析(risk analysis)

系统运用可用资料，判定危害并估计风险。

注：风险分析包括对可能造成危害处境或损害的的不同事件后果的检查。见附录 E

2.18 风险评定(risk assessment)

包括风险分析和风险评价的全部过程。

2.19 风险控制(risk control)

作出决策并实施措施，以便把风险降低到或维持在规定水平的过程。

2.20 风险估计 (risk estimation)

对损害发生的概率和损害的严重性进行赋值的过程。

2.21 风险评价 (risk evaluation)

将估计的风险同给定的风险准则进行比较以判定风险的可接受性的过程。

2.22 风险管理(risk management)

用于风险分析、评价、控制和监测工作的管理方针、程序及其实践的系统运用。

2.23 风险管理文档(risk management file)

风险管理过程产生的一组记录和其他文件。

2.24 安全性(safety)

免除于不可接受的风险。

2.25 严重度(severity)

危害的可能后果的度量。

2.26 顶层管理者(top management)

在最高级别管理和控制制造商的一个人或一组人

注：改编自 ISO 9000：2005，定义 3.2.7

2.27 使用错误(use error)

导致非制造商预期的或使用者期望的医疗器械响应的行为或行为的疏忽。

注 1：使用错误包括疏忽,失误和误用。

注 2：可参照 IEC 62366：-附录 B 和 D.1.3。

注 3：患者的意料外的生理反应本身并不认为是使用过失。

2.28 验证(verification)

通过提供客观证据表明规定要求已经满足的确认。

注 1：术语“验证过的”用于指明相关的状态。

注 2：确认可能包括以下活动：

- 进行另外的计算；
- 将一个新设计的规范与类似的已经证实过的设计规范相比较；
- 进行试验和演示；
- 文件发布前评审；

3.风险管理的通用要求

3.1 风险管理过程

制造商应在产品寿命周期的全过程，建立、文件化并保持用于判定与医疗器械有关的危害、估计和评价相关的风险、控制这些风险并监视上述控制有效性的运行中的过程。这个过程应该包括以下要素；

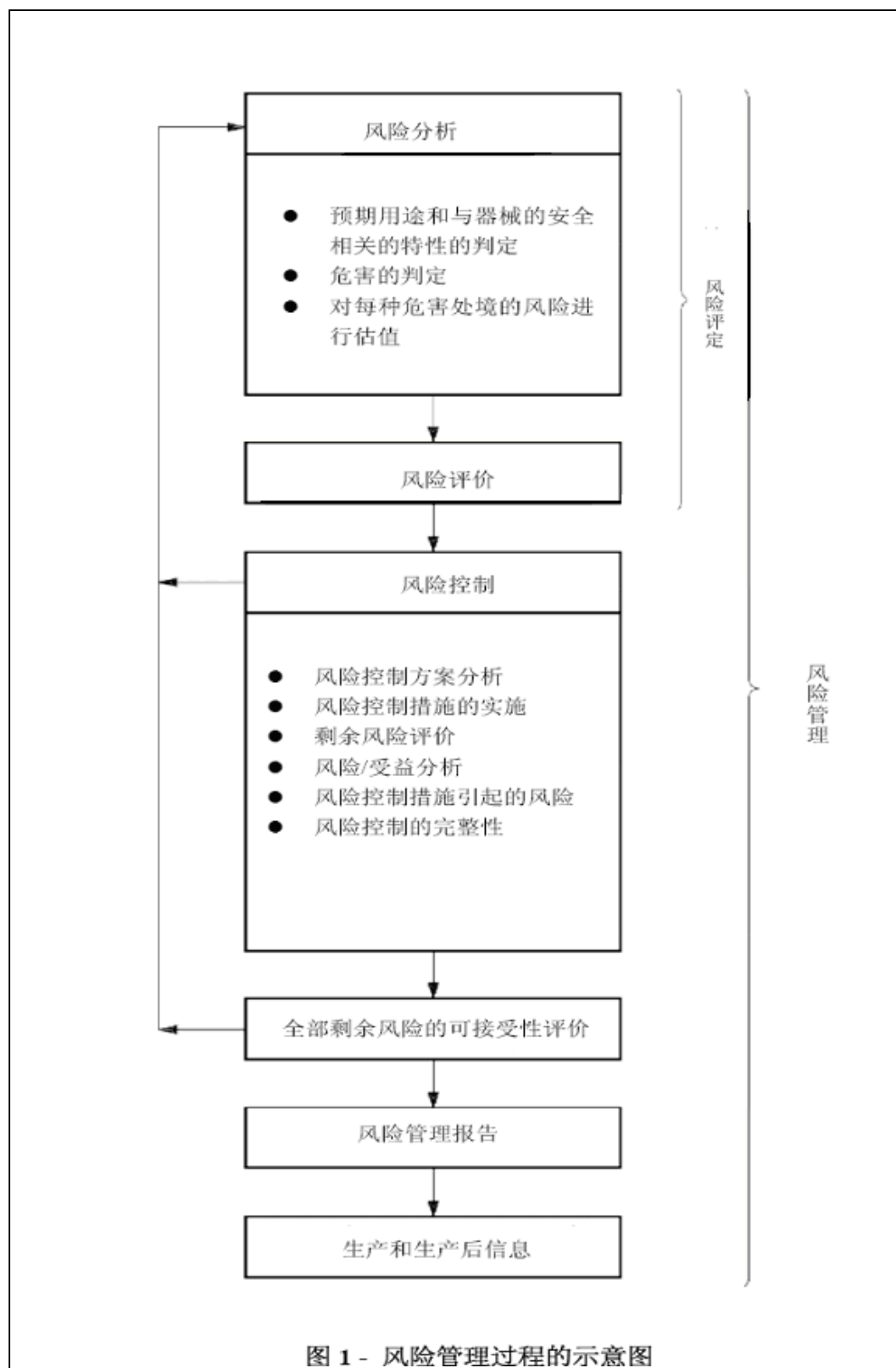
- 风险分析；
- 风险评价；
- 风险控制；
- 生产和生产后信息；

当存在文件化的产品实现过程时（如 ISO13485：2003，第 7 条描述的），该过程应该包

括风险管理过程的适当部分。

注 1 形成文件的质量管理体系可以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对危害和危害处境进行早期判断。

注 2 风险管理过程的示意图见图 1。根据所处的产品寿命周期的不同阶段，风险管理体系的单个要素可能有不同的侧重点。另外，为适用不同的医疗器械，风险管理活动可以重复进行或者分成多步进行。附录 B 提供了风险管理过程更详细步骤的总览。



3.2 管理职责

顶级管理者应该提供对风险管理过程进行委任的证据，通过：

- 确保提供足够的资源；
- 确保指定有资格的人员进行风险管理

顶级管理者应该：

---规定并文件化用于确定风险可接受性的方针；这个方针的建立应该确保依据适用的国家或地方法规和相关国际标准，并考虑到其他可用信息，如公认的技术水平和受益者的利害关系；

---以计划的时间间隔对风险管理过程的适用性进行评审，以确保风险管理过程持续有效，并将任何决定和采取的措施形成文件；如果制造商已经有适用的质量管理体系，这部分的评审应该做为质量体系评审的一部分。

注：这些文件可以包含在质量体系文件中，并在风险管理文件中引用。

通过查看适当的文档来检查其符合性。

3.3 人员资格

风险管理工作的执行者应该具有与赋与他们的任务相适应的知识和经验。适当时应包括特定（或相似）医疗器械及其应用的知识和经验、涉及到的技术或风险管理技术。

应保持适当的资格鉴定记录。

注：风险管理可以由几个人分别完成其中的几个功能，每个人具有相关方面的专业知识。

通过查看适当的记录来检查其符合性。

3.4 风险管理计划

风险管理活动应该制定计划。对于所考虑的选定的医疗器械，制造商应按照风险管理过程建立并文件化一项风险管理计划。风险管理计划应是风险管理文档的一部分。

此项计划应包括至少以下几个方面：

- a)计划的风险管理活动的范围，判定和描述医疗器械及每个计划要素所适用的寿命阶段；
- b)责任和权力的指定；
- c)风险管理活动的评审需求；
- d)依据制造商用于判定风险可接受性的方针，确定的风险可接受性准则（包括当无法估计损害发生的概率时的风险可接受性准则）；
- e)验证活动；
- f)与收集和评审相关生产和生产后信息相关的活动；

注 1 风险管理计划的设计参照附录 F

注 2 不要求计划的所有部分在同一时间制定，可以在一段时间内完善。

注 3 风险可接受性准则对于风险管理过程的最终有效性至关重要。对于每个风险管理计划，制造商应选择适用的风险可接受性准则。

方案可在以下中选择：

---以矩阵显示，例如 图 D.4 和 D.5，损害概率和损害的严重度的组合是可接受或不可接受的；

---进一步细分矩阵（如，可以忽略的、最小的风险可接受），要求在判断他们是否可以接受前，将风险降低到实际可达到的最低水平；（见 D.8）

不论选择哪种方案，应该根据制造商制定风险可接受性的方针进行判定，因此需要依据适用的国家或地方法规和相关国际标准，并考虑到其他可用信息，如公认的技术水平和受益者的利害关系。参考 D.4-建立这些准则的指南。

如果在医疗器械的寿命周期内计划有更改，更改的记录应保持在风险管理文档中。

用查看风险管理文档的方法来检查符合性。

3.5 风险管理文档

对于所考虑的特定医疗器械，制造商应建立并保持风险管理文档。除了本标准其他条款的要求之外，风险管理文档应该对每一种规定的危害提供追溯性至：

- 风险分析；
- 风险评价；
- 风险控制措施的实施和验证；
- 任何剩余风险的评价；

注 1 构成风险管理文档的记录和其他文件，可以做为其他文件或文档（如质量管理体系要求的）的一部分。风险管理文档不需要包含所有记录和其他文件的实体，但是，至少应包括所有要求文件的引证或提示。制造商应能及时收集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格式或任何媒介。

4.风险分析

4.1 风险分析过程

对于特定的医疗器械，应按照 4.2 到 4.4 的描述进行风险分析。计划的风险分析活动的实施和风险分析的结果应该记录在风险管理文档中。

注 1 如果风险分析或其他相关信息,对于另一种类似的医疗器械可用,那么可以将原风险分析或信息做为新分析的起点。适用程度取决于器械之间的差异以及这些差异是否会在输出、特性、性能或结果中引入新的危害或明显差异。使用已存在的分析的程序的程度,也应根据这些改变对于危害处境的发展的影响的系统评价。

注 2 附录 C 中描述了一些风险分析的技术。

注 3 体外诊断医疗器械的风险分析技术指南见附录 H。

注 4 毒性危害的风险分析技术指南见附录 I。

除了 4.2 到 4.4 要求的记录外,记录风险分析的实施和结果的文档应该至少包含:

- a)对所分析的医疗器械的描述和判定;
- b)对实行风险分析的人或组织的规定;
- c)风险分析的范围和数据;

注 5 风险分析的范围可以很广(制造商对于新的器械的开发有很少经验或者没有经验),也可以很窄(比如分析一种变更对已存在器械的影响时,制造商原器械的文档中,已有很多信息)。

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性有关的特征的判定

对所考虑的特定的医疗器械,制造商应将预期用途及可预见的误用形成文件。制造商应将所有可能影响医疗器械安全性的定性和定量特征形成文件,当适用时,规定界限。这些文件应保存在风险管理文档中。

注 1 在本文中,误用是指医疗器械的不正确或不适当的使用。

注 2 附录 C 中给出了用于判定医疗器械可能影响安全性的特性的问题的指南。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

4.3 危害的判定

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或可预见的危害的文件。这些文件应在风险管理文档中予以保存。

注 附录 E.2 和 H.2.4 中给出的可能危害的例子可以做为初步建立危害判定的指南。

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

4.4 估计每种危害处境的风险

应该考虑到合理可预见的后果或可能导致危害处境的事件的组合,并将造成的危害处境记录下来。

注 1 为了判定以前没有认识到的危害,可以使用涵盖特定情况的系统方法(见附录 G)。

注 2 危害处境的例子见 H.2.4.5 和 H.4

注 3 危害处境可能由疏忽、失误和误用引起。

对于每种已判定出的危害处境，应该使用可用的信息或数据对其相关的风险进行估计。对于不能估计损害发生概率的危害处境，应将可能的后果列出，这将用于风险评价和风险控制。以上活动的结果应该记录在风险管理文档中。

任何用于损害发生概率或损害严重性的定性或定量的分类体系应该记录在风险管理文档中。

注 4 风险估计包括了对发生概率和后果的分析。根据应用的对象不同，可能仅需要考虑风险估计过程中的某几个因素。例如，在某些情况下，仅需进行初始危害和后果分析，见 D.3。

注 5 风险估计可以是定性的或定量的。风险估计的方法（包括因为系统失效而产生的风险），参照附录 D。附录 H 中给出了用于体外诊断医疗器械的风险分析的信息。

注 6 风险估计的资料或数据来源举例如下：

- 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有资料（包括已公布事故报告）；
- d) 由典型使用者进行的适用性试验；
- 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

对每个已判定的危害处境，制造商应使用风险管理计划中规定的准则，判定风险是否需要降低。如果风险不需要降低，6.2 到 6.6 中的要求不适用于这种危害处境（即，跳到 6.7）风险评价的结果需记录到风险管理文档中。

注 1 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。此时，必须应用 6.3 到 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，应进行 6.2 到 6.7 中描述的风险控制活动。

6.2 风险控制方案分析

制造商应该识别风险控制措施，以使其把风险降低到可接受水平。

制造商应按照下列顺序，依次使用以下一种或多种风险控制方法：

- a) 通过设计得到的固有安全性；
- b) 医疗器械本身或在生产过程中的防护措施；
- c) (告知) 安全信息

注 1 如果采用方案 b 或 c，制造商在决定风险是否可接受前，应考虑到合理可行的风险控制措施，并选用适当的降低风险的方法。

注 2 风险控制措施可降低损害的严重度，或者减少损害发生的概率，或者两者。

注 3 许多标准阐述了医疗器械的固有的安全性、防护措施和器械的安全性信息。此外，许多医疗器械标准包括了风险管理过程的要素（例如 电磁兼容性，可用性，生物兼容性）。这些相关的标准应作为风险控制方案分析的一部分。

注 4 对于损害发生概率无法估计的风险，参照 D.3.2.3。

注 5 附录 J 中给出了告知安全信息方面的指南。

所选用的风险控制措施应记录在风险管理文档中。

如果在风险控制方案分析中，制造商确定进一步降低风险是不实际的，制造商应对剩余风险进行风险-受益分析。（跳到 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 中选择的风险控制措施。

每个风险控制措施的实施应予以验证，验证应记录在风险管理文档。

风险控制措施的有效性应予以验证，验证结果应记录在风险管理文档。

注 有效性的验证可能包括验证活动。

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，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。

评价结果应记入风险管理文档。

如果剩余风险不符合准则要求，应采取进一步的风险控制措施。（见 6.2）

如果剩余风险可以接受，制造商应决定哪些剩余风险可以透露，且透露这些剩余风险所必要的信息应该包括在随附文件中。

注 附录 J 中给出了如何透露剩余风险的指南。

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原则，判断剩余风险是不可接受的，而进一步的风险控制又不实际，制造商应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，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。

如果风险被证实超过受益，制造商应决定哪些安全信息对于透露剩余风险是必要的。

评价的结果应记入风险管理文档中。

注 参照 D.6

用查看风险管理文档的方法检查符合性。

6.6 风险控制措施产生的风险

应针对以下几点，对风险控制措施的影响进行评审：

- a) 引入的新的危害或危害处境；
- b) 对以前判定的危害处境的风险估计是否会受到风险控制措施的实施的影响。

任何新风险或风险的增加应该根据 4.4 到 6.5 进行管理。

评审的结果应记入风险管理文档。

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

制造商应确保考虑到了所有已判定的来自风险处境的风险。

此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 全部剩余风险的可授受性的评价

在所有的风险控制措施已经实施并验证后，制造商应该利用风险管理计划中的准则，决定由医疗器械造成的全部剩余风险是否是可接受的。

注 1 全部剩余风险评价的指南见 D.7。

如果应用风险管理计划中建立的准则，判断全部剩余风险是不可接受的，制造商应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全部剩余风险。如果这些证据支

持医疗受益超过全部剩余风险的结论，则全部剩余风险可以判定为可接受。否则，全部剩余风险仍然不可接受。

如果全部剩余风险被判定为可接受，制造商应决定随附文件中应该包含哪些用于透露剩余全部剩余风险的必要的信息。

注 2 如何透露剩余风险的指南见附录 J。

全部剩余风险的评价结果应记入风险管理文档。

用查看风险管理文档和随附文档的方法检查符合性。

8 风险管理报告

产品放行进行商业销售之前，制造商应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：

- 风险管理计划经过适当的实施；
- 全部剩余风险是可接受的；
- 已采用收集生产信息和生产后信息的适当方法；

评审结果应记录作为风险管理报告，并包含在风险管理文档中。

评审职责应在风险管理计划中指派到有适当权力的人员。（见 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、文件化并保持用于收集和评审生产和生产后阶段得到的的医疗器械（或相似医疗器械）信息的体系。

当建立用于收集和评审医疗器械信息的系统时，应该考虑以下方面：

a)用于对器械操作者、使用者，或对器械安装、使用和维护负责的人提供的信息进行收集的机制；

b)新的或修订的标准；

此系统还应该收集和评审市场上的相似医疗器械的公认的信息。

应对信息中可能与安全性有关的问题进行评价，特别是以下几个方面：

- 是否有事先未认知的危害或危害处境出现；
- 是否有某个危害处境造成的估计的风险（一个或多个）变得不可接受

如果以上任何一个条件发生：

1) 对以前进行的风险管理活动的影响应该予以评价，并作为输入，反馈到风险管理过程中；

2) 应对些器械的风险管理文档进行评审；如果剩余风险或者其发生概率已经改变的可能性存在，应评价其对以前实施的风险控制措施的影响。

评价结果应记入风险管理文档中。

注 1 生产后某些方面的监控可能是某些国家法规的主题。在这些情况下，可能要求额外的措施（如，预期的生产后评价）。

注 2 可参考，ISO13485: 2003 第 8.2 条

用查看风险管理文档和其他适用文件的方法检查符合性。

附录 A(提示性) 要求的原理

A.1 总则

ISO/TC210--IEC/SC 62A 联合工作组第 1 组(风险管理对医疗器械的应用),设计了附录 A, 对建立本标准(第一版)中各种要求的理由进行了解释。

在此版的开发中,此原理也根据标准的改变而更新。随着本标准的使用过程中获得更多的经验,那些对本标准进行后续修订的人可以使用本附录,使标准对制造商、法规机构和保健提供者来说更加实用。

由于法规机构越来越多地认识到制造商必须对医疗器械进行风险管理。医疗器械风险管理标准变得非常重要。此标准的编写填补了以前没有此方面标准的空白。ISO/TC 210 第 4 工作组的成立就是为了开发这份新的国际标准。几乎在同一时间,IEC 60661-1 第 3 版的起草者计划将风险管理纳入到标准中并进一步开发。他们认识了独立的风险管理活动的需求,并成立了 IEC/SC 62A 第 5 工作组。在发现两个小组的工作发生了重叠后,ISO 和 IEC 将两组成员合并,成立了风险管理联合工作组 1(JWG 1)。这也是为什么在 ISO14971 出版时会同时有 ISO 和 IEC 的标识(logo)。当标准只包括自己所负责的那部分时,ISO 和 IEC 也彼此承认仅有一个标识的标准。双标识意味着此标准是通过 ISO 成员团体和 IEC 国家委员会,由两个小组共同开发的。

当对标准进行讨论时,需要指出风险管理的关键特征,例如风险评估过程,以及医疗器械的风险-受益平衡。制造商、法规机构和保健提供商已经认识到医疗器械的绝对安全是做不到的。此外,随着医疗器械和其应用的多样性不断增加,所产生的风险不可能通过产品安全标准完全指出。对这些的认识以及对医疗器械的整个寿命周期进行风险管理的需求,产生了开发 ISO14971 的决定。

最初的计划是将标准为几个部分编写,每个部分针对风险管理的一个方面。针对风险分析的 ISO 14971-1,是准备作为整个风险管理标准的第一部分的。后来,还是觉得开发一个涵盖风险管理各个方面的单一标准比较好。主要是因为,很明显的,风险管理在世界上许多国家是强制执行的。因此将风险分析这部分单独编写一份标准不实用也没有必要。另外,编写一份而不采用多个部分的形式,更能体现出风险管理各个方面的一致性。

此版 ISO14971 的开发是为了满足(标准的)应用指南方面的需求。标准(正文)部分做了小的改变,例如增加了生产后监控计划的要求,去除了风险管理报告中对追溯性的要求。编写了

危害和危害处境的关系的新指南,放到了附录 E 中(以前是附录 D)。对标准中这些条款的使用进行了评审以确保其与指南的一致性。

下文给出了 ISO14971 的条款(子条款)的更多信息。

A.2 特定条款和子条款要求的原理

A.2.1 范围

就像在本标准中的引言中所说的,风险管理需要应用到医疗器械的设计和生产中。体外诊断医疗器械在范围中特别指出,是为了避免发生误解;因为按照有些法规的要求,可能将其排除在本标准之外。

产品寿命周期的全过程都可能引入风险,在产品寿命周期某一点显现出来的风险可能通过在另一个完全不同的点采取措施来控制。因此,标准需要涉及到产品的全寿命周期。这意味着标准将指导制造商,从医疗器械最初的概念直到最后退出使用和处置,全程应用风险管理原则。

本标准的范围不包括医疗器械的使用决定。在一个特定的临床程序状况下做出使用某种医疗器械的决定,需要对剩余风险和此过程的预期受益的平衡性,或者剩余风险和采用另一种程序时的风险和受益的平衡性,进行分析。进行这种判断需要考虑到器械的预期用途,性能和风险以及与临床程序或使用状况相关的风险和受益。有些判断只能由有资格的医疗保健专家在了解患者的健康状况和本人意愿的情况下做出。

虽然在风险可接受级别的构成方面有很大的争议,但是本标准并不准备指出具体的接受级别。指定一个通用的风险可接受级别是不合适的,这一决定的依据是:

----- 本标准所涵盖的广泛的医疗器械及其状况会使确定的通用级别变得毫无意义;

-----对于特定的文化或区域,当地的法律、习俗、价值观和对风险的感知性更适合用来确定风险的可接受性;

因为并不是每个国家都要求建立医疗器械的质量管理体系,本标准不对质量管理体系方面做出要求。然而,质量管理体系对于风险管理的有效进行非常有帮助。考虑到这点,以及大多数制造商都建立了质量管理体系,本标准编写的结构使其能很容易地整合到正在使用的质量管理体系内。

A.2.2 术语和定义

为了避免创造太多的新词或可能不太熟悉的术语,本标准有意建立在标准和文献中已有的大量的风险管理资料的基础上。已有的定义已经应用到可能用到的地方,定义的主要来源是:

--ISO/IEC Guide 51:1999, 安全问题--标准中内容的指导方针;

--ISO 9000:2005, 质量管理体系--基本原理和词汇;

--ISO 13485:2003, 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的意思稍有不同。例如 JWG 1(联合小组 1)希望"损害"(2.2) 定义中的"对人的健康的伤害", 包括过度的心理压力和非期望的妊娠。我们知道在许多国家和地区, 风险管理是强制性的,或者明确规定或者有所暗示。因此, 我们尝试采用在法规意义上广泛可接受的定义。例如, "制造商"这个术语,来源于欧盟医疗器械指令,与美国使用的定义一致。"医疗器械"这个术语, 来自 ISO13485, 采用了 GHTF(世界协调工作组) 设计的定义。

术语"预期用途"包括了美国使用的"预期用途"和欧洲使用的"预期目的"。这些术语本质上是同一个定义。这意味着,当考虑一个医疗器械的预期用途时, 制造商需要考虑到产品的预期使用者。

ISO14971 有七个术语没有采用其他标准的定义, 它们是: "寿命周期"、"生产后"、"风险控制"、"风险评估"、"风险估计"、"风险管理"和"风险管理文档"。需要清楚的认识"寿命周期"这个术语涵盖了医疗器械存在的各个方面。增加了"生产后"这个术语, 用于强调医疗器械的整个寿命周期对于风险分析来说都是重要的; 增加了"风险控制"这个定义以便与"风险分析"这个定义(在 ISO/IEC Guide 51 中给出)相对应。在第一版中, 风险评估的定义中用到了"当前社会价值观", 在这一版中去掉了, 原因有两点: 一是术语的定义中不应该包含要求, 二是"当前社会价值观"这个说法不太严密。对于去除这个词的补偿是,在引言中给出了这个概念并增加了风险管理方针和风险可接受性指南方面的标准要求。术语"风险管理"强调了系统方法的使用和对管理监督的需求。"风险管理文档"的概念最早来自于 IEC 60601-1-4, 但在本标准中的定义做了更改, 因为在 IEC 60601-1-4 中指的是质量记录,而在 ISO14971 中用并并不需要存在。

定义"顶级管理者"使用了 ISO 9000:2005 中的定义, 它指的是一个组织中位于最高层的个人或一组人。

A.2.3 风险管理的一般要求

A.2.3.1 风险管理过程

子条款 3.1 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。这样要求使得制造商可以系统的确保所要求的要素都在过程中。风险分析、风险评估和风险控制通常被认为是风险管理的基本组成部分。除了这些要素之外,本标准还强调了风险管理过程并不会随着产品设计和生产(包括相关的灭菌,包装和贴标签)的结束而结束, 还要延续到生产后阶段。因此,收集生产后信息也是风险管理过程要求的一部分。另外, 我们认为当制造商已经建立了质量管理体系时, 应该把风险管理过程完全整合到质量体系中。

虽然对于要评估的医疗器械来说,风险管理活动是高度个性化的,但在风险管理过程中也应该包括基本要素,本条款指出了这种需求。本条款也认可在实行医疗器械的风险管理时,在监管体系上存在差异。

子条款 3.2 和 3.3 严格按照质量管理体系标准中的要求。在某些国家中销售医疗器械是必须建立质量管理体系的(除非单独除外的器械);在另一些国家中制造商可以选择是否采用质量管理体系。但是,对于有效的进行风险管理,不管制造商是否实行了质量管理体系其他的要素,3.2 和 3.3 条的要求是始终有必要的。

A.2.3.2 管理职责

顶级管理者的委任对于有效进行风险管理非常重要。这些人应该负责领导风险管理的整个过程,此条款就是为了强调他们的角色。尤其是:

- a)在缺乏必要的资源时,风险管理活动会变得效率低下,即使严格来说,它符合了本标准的其他要求;
- b)风险管理是一门专业学科,需要经过风险管理技术培训的人员的参与;
- c)因为本标准并没有规定风险可接受的级别,顶级管理者需要建立如何确定风险可接受性的方针;
- d)风险管理是个不断进步的过程,应对风险管理活动进行周期性的评审以确定其是否被正确的实行,纠正执行不足之处并进行改进并适应变化。

A.2.3.3 人员的资格鉴定

执行风险管理任务的人员具备必要的专业知识是非常重要的。风险管理过程的人员需具有以下领域的专业知识:

- 医疗器械的构造;
- 医疗器械是如何工作的;
- 医疗器械是如何生产的;
- 医疗器械实际上是如何使用的;
- 如何进行风险管理过程;

通常,要求来自不同行业或学科的多个人,每个人贡献他的专业知识。应考虑到执行风险管理任务的人员之间的平衡和关系。

应有适当的资格鉴定记录以提供客观证据。为了避免被复制以及出于机密性和资料保护方面的考虑,本标准不要求这些记录保存在风险管理文档中。

A.2.3.4 风险管理计划

需要风险管理计划的原因是:

- a)对于好的风险管理,一份组织好的方案是非常重要的;
 - b)这个计划为风险管理提供了路标;
 - c)计划促进其成为现实并且有助于防止重要要素的遗忘;
- 需要子条款的 a-f 要素的原因是:

---在风险管理计划的范围内有两个不同的要素,第一个指定了针对的医疗器械,第二个指出了计划中每个要素所涵盖的寿命周期的阶段。通过指定范围,制造商设定了所有风险管理活动建立的基线。

---职责和权力需要指定,以确保没有忽略任何职责;

---活动(例如风险管理活动)的评审是公认的管理职责。

---风险可接受性的标准是风险管理的基础,应在风险分析开始前决定。这也有助于第 5 条所述的过程成为现实;

---验证是非常重要的活动,6.3 中对此提出了要求。对此活动作出计划有助于确保当需要时,必要的资源能够到位。如果验证没有做计划,可能忽略验证中的重要部分。

---应建立器械特定的生产和生产后信息收集的方法,以便有正式和适用的方法将生产和生产后信息反馈到风险管理过程。

对于特定的医疗器械保留变更记录的要求是为了帮助风险管理过程的审核和评审。

A.2.3.5 风险管理文档

本标准使用此术语的目的是为制造商指定一个可将风险管理相关的记录和文件存放并能找到的地方。这有助于风险管理过程并确保对本标准的审核更加有效。可追溯性是必要的,可以用来证明风险管理过程确实应用到了每个已判定的危害。

完整性对于风险管理很重要,一个不完整的任务意味着一个已判定的危害没有受控,后果就是可能对人产生损害。问题可能出现在风险管理任何一个阶段的不完善,例如,未判定的风险、风险未估计、未指定风险控制措施、风险控制措施未实行或风险控制措施无效。可追溯性对于风险管理过程的完整性也是必要的。

A.2.4 风险分析

A.2.4.1 风险分析过程

第二段描述了如何利用相似的医疗器械的风险分析。注释部分提醒本标准的使用者,当已经有足够的信息时,可以、也应该采用,以节省时间、人力、物力和其他资源。但是,本标准的使用者应注意对以前的工作进行系统评价,以判断其对当前风险分析的适用性。

注意,a),b),c)所要求的细节构成了确保可追溯性的最基本、最少的数据,对于管理评审及随后的审核很重要。c)的要求还能帮助澄清分析和验证完整性的范围。

A.2.4.2 预期用途和与医疗器械的安全性相关的特征的判定

这一步迫使制造商思考可能影响到器械安全性的所有特性。制造商还应该考虑到医疗器械的预期用途,例如使用医疗器械的是外行还是一个受过训练的医疗专家。这个分析应考虑到当器械第一次设计出来时,在制造商预期之外的状况下使用或者在器械预见到的状况之外使用。但是,当器械第一次设计出来时,会经常在制造商预期之外的状况下使用或者在器械预见到的状况之外使用。对于制造商来说,尝试展望一下未来,找到由于他们的医疗器械潜在的使用情况而造成的危害是很重要的。

附录 C 对于描述医疗器械的特性及其使用的环境是很有帮助的,虽然很难说这份列表完全详尽。每个制造商都应在判定所研究的医疗器械的安全特性时,具有创造性。附录 C 的列表最初来自 ISO14971-1(这里是指第 1 版的意思),在对本版标准的草稿进行评论时增加了一些内容。这份列表应该能帮助思考“哪里可能出问题”;附录 H,针对体外诊断医疗器械,是由 ISO/TC 212,“临床实验室试验和体外诊断测试系统”开发的;附录 I,针对毒性危害,来自 ISO14971-1 的 B,仅做了微小的改动。

A.2.4.3 危害的判定

这一步要求制造商系统地对正常和非常状况下的预期危害进行判定,判定应该基于 4.2 中确定的安全特性。

A.2.4.4 对每个危害处境中的风险进行估计

只有判定了一个危害处境,才能对风险进行分析和和管理。将可能把危害转变为危害处境的事件的合理可预见的结果形成文件,使得风险估计能够系统地进行。

附录 E 用于帮助制造商判定危害和危害处境。通过列出典型危害,并给出例子来证实危害、事件的可预见后果、危害处境和相关的可能损害之间的关系。当事件的后果可能导致产生危害处境并且最后可能导致损害时,这点尤其重要的。制造商应该识别和判定事件的这些后果,以便适当的列出危害。(见图 E.1)

附录 E 中给出的列表并非详尽无遗的,不能作为检查表,只是用于促进创造性的思考。这是风险分析的最后一步。这一步的难点在于每种研究出的危害处境和每种医疗器械,其风险分析都是不同的。

因此,这个子条款写得都是通用要求。因为危害可能发生在器械正常使用时也可能发生在故障时,所以在两种情况下都应该仔细研究。实际上,两者的风险、可能性和后果,应该单独分析。当制造商使用了系统的方法来划分损害的严重等级和发生概率时,应对分类方案进行规定并记录到风险管理文档中。这确保了制造商可以对同程度的风险一致对待,并可作为制造商这么做的证据。

有些危害处境的发生是因为系统故障或者事件的结果。对于如何计算系统故障的发生概率没有一致性意见。虽然有时损害发生的概率无法计算,但仍然必须将危害指出。通过将可能造成的危害处境单独列出,制造商可以集中降低由这些危害处境造成的风险。

通常,适用的定量数据并不容易获得。因此,应尽量避免采用那些必须使用定量数据的风险估计方法。

附录 D 提供了风险分析方面的有用指南, 这些信息有多个来源,其中包括:IEC 60300-3-9。本标准认识到 IEC 60300-3-9 的实用性,并将其扩展应用到所有医疗器械以及风险管理的所有阶段。虽然风险图表和风险矩阵在附录 D 中广泛应用,但本标准并不对其应用作出要求。

A.2.5 风险评价

必须对风险可接受性做出决定。制造商可以使用最近估计过的风险并使用风险管理计划中定义的风险可接受准则来进行评价。可以对风险进行筛选以决定哪些风险需要被降低。第 5 条的措辞很谨慎,以便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 风险降低

6.2 到 6.7 为各个阶段制定了一个逻辑顺序。这种系统的方法非常重要,因为它确保了相关信息在需要用到时可以找到。

A.2.6.2 风险控制的可选方案分析

通常不止一种方法可以降低风险,以下列出了三种原理:

- a)设计的固有安全性;
- b)器械本身或生产过程中的防护措施;
- c)安全信息;

这些都是标准的降低风险的措施,来源于 ISO/IEC guide 51,其所列出的优先顺序很重要。这个原则出现在许多地方,包括 IEC/TR 60513 和当地或区域性法规(例如,欧盟医疗器械指令)。如果实际可行,医疗器械应在设计时就具有固有安全性。如果不可实现,应采取“屏障或警报”这类防护措施,最后选择的防护措施才是书面警告或者反对性提示。应认识到风险控制方案分析的一种可能结果是没有任何一种可行的方法能将风险降低到根据预先建立的风险可接受准则确定的风险可接受级别。例如,设计一个具有可接受剩余风险的生命支持器械是不现实的。在这种情况下,就需要按照 6.5 的描述进行风险-受益分析以判断医疗器械对患者的益处是否超过剩余风险。本标准此处提到这一方案的目的是确保首先做了各种努力以降低风险到预先指定的可接受等级。

A.2.6.3 风险控制措施的实行

包括了两种不同的验证。第一个验证用于确保风险控制措施在产品的最终设计中实行了。第二个验证是用于确保已实行的措施确实降低了风险。某些情况下,可能会为了验证风险控制措施的有效性而进行验证研究。

A.2.6.4 剩余风险评估

此处应该进行检查以判断所实行的措施是否使风险可接受。如果风险大于风险管理计划中建立的准则,制造商应评价其他的风险控制措施。应不断进行这种重复性程序直到风险降低到可接受级别。

应向使用者提供剩余风险的相关信息,以便使用者可以做出明智的决定。但是,关于剩余风险提供什么和提供多少信息由制造商来决定,这个要求与许多国家或地区采用的方法一致。

A.2.6.5 风险-受益分析

有些情况下,医疗器械的风险会大于制造商的可接受等级。本条款使制造商可以提供高风险的医疗器械,前提是已经做了仔细的评估并能说明医疗器械的受益超过风险。告知使用者严重的剩余风险和与之对应的收益是非常重要的,这样他们才可以做出明智的决定。见附录 J

A.2.6.6 由风险控制措施产生的风险

本条款指出风险控制措施单独或组合使用时可能引入新的,有时是完全不同的危害,用于降低风险的控制措施可能会增加另一种风险。

A.2.6.7 风险控制的完整性

这个阶段,应该已经对所有危害的风险进行了评估。这步检查的目的是确保在风险分析这个复杂的过程中没有漏掉任何危害。

A.2.7 全部剩余风险可接受性的评估

在第 4 条到第 6 条规定的过程中,制造商按照计划,逐个进行了“判定危害”、“评估风险”和“实行风险控制措施”。现在是制造商进行回顾的时候了,对单个剩余风险的组合影响进行考虑,决定器械是否可以继续下去。即使单个剩余风险不超过可接受级别,全部剩余风险却可能超过。尤其是对于复杂系统或者有许多风险的医疗器械。即使全部剩余风险超过了风险管理计划中的准则,制造商还有机会进行全部风险--受益的评估,以判断高风险、但高受益的器械是否可以销售。告知使用者重要的剩余风险是很重要的。因此,制造商应在随附文件中包括相关的信息。

A.2.8 风险管理报告

风险管理报告是风险管理文档最为重要的一部分,它是风险管理过程的最终结果进行评审的概要。这个报告提供了证明制造商确保风险管理计划圆满执行的高层次的文档,其结果表明预期目标已达到。(本标准的)第一版要求此部分中包括可追溯性,在这一版中去掉了,因为对于复杂的器械和分析,可追溯性使得风险管理报告比 JWGP1 小组预期的要广泛得多。但可追溯性仍然是风险管理文档的一部分,因此对 3.5 进行了修改,对这点作出了要求。

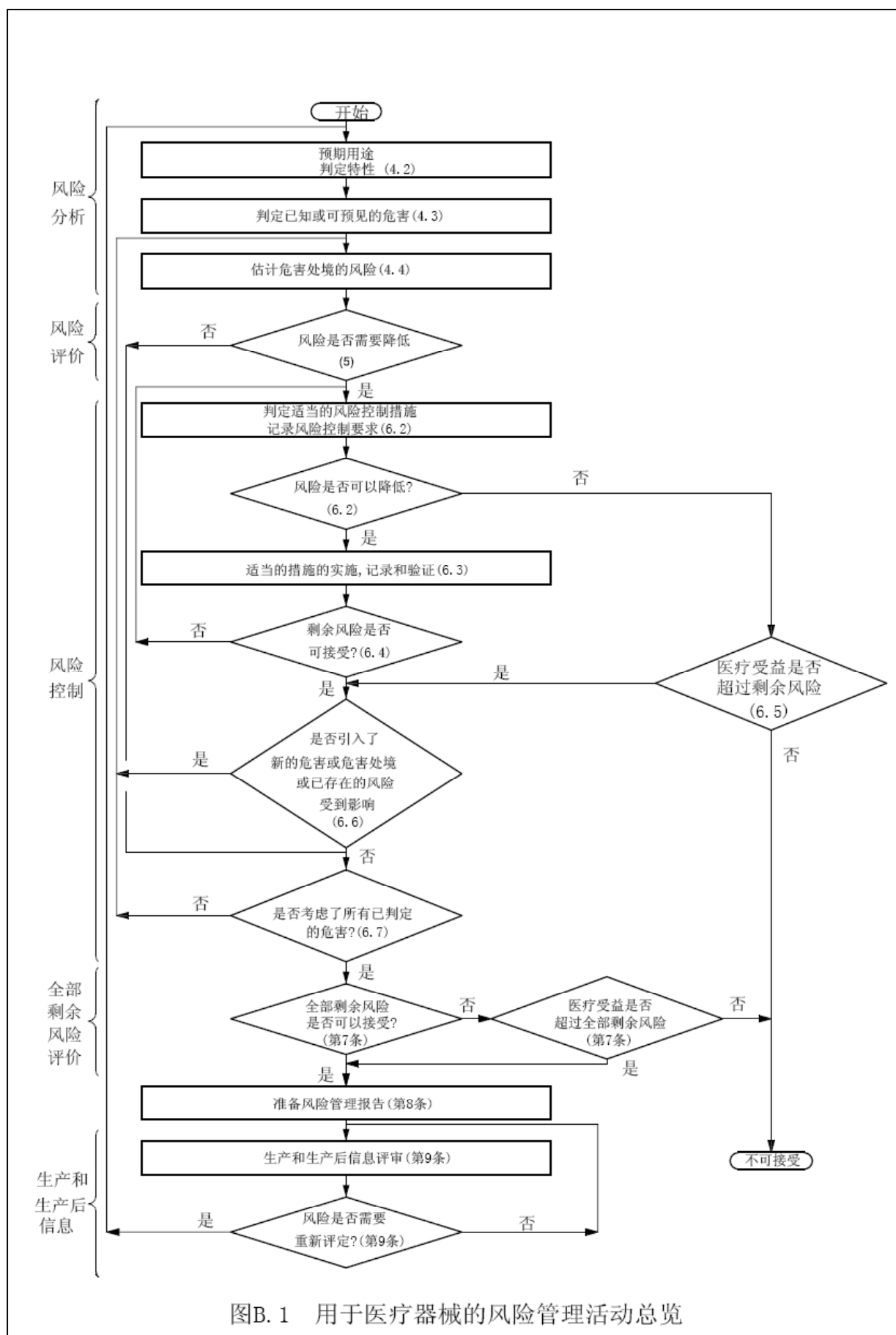
A.2.9 生产和生产后信息

风险管理不因产品开始生产而停止,这是我们始终强调的一句话。风险管理经常会在仅有一个创意而没有医疗器械的实体形式的时候就开始。风险估计可以在整个设计过程中精炼,当建立了一个功能模型后会更加准确。风险管理中使用的信息可以来源于任何地方,包括生产和质量记录。但是,再多的模型也不能替代实际使用者手中的实际的医疗器械。因此,制造商应该监控生产信息和生产后信息中的数据和信息,这可能影响到风险估计从而影响到风险管理的决定。制造商还应该考虑到当前最新科技发展水平以及其可实现性。这部信息也应该用于改进风险管理过程。通过生产后信息,风险管理过程可以变成重复性的闭环过程。在本标准的第二版中,这部分的标题从“生产后信息”变成了“生产和生产后信息”,以指出这样一个事实:重要的风险管理信息可以早在医疗器械的生产开始时获得。本条款的要求也经过改写,以强调制造商所期望的步骤顺序。

附录 B(提示性)

医疗器械风险管理过程总览

图 B.1 为本标准的使用者提供提供了风险管理过程的总览，仅为说明目的的。如图 B.1 所示，如果风险控制措施引入新的危害或者有了新的可用信息，此过程应重复进行,每个风险都要返回到前面的步骤。



图B.1 用于医疗器械的风险管理活动总览

附录 C (提示性附录)

用于判定医疗器械可能影响安全性的特征的问题

C.1 总则

条款 4.2 中要求制造商判定器械可能影响安全性的特征, 对这些特征是考虑进行 4.3 中要求的医疗器械危害判定的最根本的一步。方法之一就是提出一系列关于医疗器械的生产、预期使用者、预期用途、合理可预见的误用以及最终处理方面的问题。如果从所有涉及人员(如使用者、维修人员、患者等)的观点出发提出这些问题, 对于危害可能出现的地方就会在脑中形成更全面的形象。以下这些问题可以帮助读者判定所分析的医疗器械可能影响到安全性的所有特征。H.2.5.4 给出了在评价体外诊断医疗器械风险时需要考虑到的要点。

这个列表并非详尽的,也不能代表所有的医疗器械, 建议读者增加适用于指定医疗器械的问题, 并跳过与指定医疗器械无关的问题。同时还建议读者不要单纯从问题本身考虑, 还要与其他问题联系起来。

C.2 问题

C.2.1 医疗器械的预期用途是什么?医疗器械如何使用?

需要考虑到的因素包括:

- 医疗器械所扮演的角色与下列哪个相关
 - 疾病的诊断, 预防, 监护, 治疗或缓解;
 - 对创伤或残疾进行补偿;
 - 解剖过程的替代或矫正, 或妊娠控制;
- 使用指示是什么?(如患者群)
- 医疗器械是否用于生命维持?
- 如果器械失效是否有必要进行特殊的干预;

C.2.2 医疗器械是否预期用于植入?

需要考虑的因素包括植入的位置, 患者群的特点、年龄、体重、身体机能, 年老对植入性能的影响, 植入物的预期寿命, 植入物是否可取出。

C.2.3 医疗器械是否预期和患者或其他人接触?

需要考虑的因素包括预期接触的性质, (即表面接触, 有创接触, 或者植入), 以及每种接触的时间和接触的频次。

C.2.4 在医疗器械中用到了何种材料或部件? 或何种材料或部件与医疗器械共同使用, 或与产品接触?

需要考虑的因素:

- 与相关物质的兼容性;
- 与组织或体液的兼容性;
- 与安全相关的特性是否已知;
- 器械制造是否使用了动物器官;

C.2.5 是否有能量给予患者或从患者身上获取?

应考虑的因素:

- 能量传递的形式;
- 其控制, 质量, 数量, 强度和持续时间;
- 其能量等级是否高于相似医疗器械的能量等级.

C.2.6 是否有物质提供给患者或从患者身上提取?

应考虑的因素:

- 物质是提供还是提取;
- 是单一物质还是一系列物质;
- 最大和最小传递率及控制

C.2.7 是否由医疗器械处理生物材料并用于再次使用、输送或移植?

应考虑的因素包括处理的方式和被处理物质的类型(例如,自动输血,透析,血液成分或细胞的治疗处理)。

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,或采用其他微生物控制方法?

应考虑的因素包括:

- 医疗器械是预期一次性使用还是重复使用的包装形式;
- 货架寿命问题;
- 重复使用次数的限制;
- 产品灭菌方法;
- 制造商预期之外的方法进行灭菌的影响;

C.2.9 医疗器械是否预期由用户进行常规清洁和消毒?

应考虑的因素包括: 所使用的清洁或消毒剂的类型和消毒次数的限制。医疗器械的设计也可能影响日常清洁和消毒的有效性。此外, 还需要考虑到清洁或消毒剂对器械的安全性或性能的影响。

C.2.10 器械是否预期改善患者的环境?

应考虑的因素包括:

- 温度;
- 湿度;
- 大气成分;
- 压力;
- 光线;

C.2.11 是否进行测量?

需考虑的因素包括: 测量的变量和测量结果的准确度和精确度。

C.2.12 器械是否进行分析处理(解释)?

应考虑的因素包括: 医疗器械是否由输入或获得的数据显示结论, 所使用的算法和置信界限。应特别注意非预期的算法和数据的使用。

C.2.13 器械是否预期与其他器械, 医药或医疗技术联合使用?

应考虑的因素包括: 识别可能使用的的医疗器械、医药或其他医疗技术, 与这些相互作用相关的潜在问题, 以及病人对治疗的顺从性。

C.2.14 是否由不希望的能量或物质输出?

应考虑的因素包括: 噪音和振动, 热量, 辐射(包括电离辐射, 非电离辐射和紫外/可见/红外辐射), 接触温度, 漏电流和电(磁)场。

应考虑的因素包括: 制造、清洁或测试过程中使用的物质, 如果继续保存在产品上可能会有不希望的生理影响。

还应考虑的与物质相关的因素包括: 化学物质、废物和体液的排放。

C.2.15 医疗器械是否对环境影响敏感?

应考虑的因素包括: 操作、运输和储存环境。包括: 光线, 温度, 湿度, 振动, 泄漏, 对能源和致冷供应的变化的敏感性, 以及电磁干扰。

C.2.16 医疗器械是否影响环境?

应考虑的因素包括:

- 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 医疗器械是否有与之相关的基本耗材或附件?

应考虑的因素包括: 消耗品或附件的规范以及对使用者选择它们的限制。

C.2.18 是否有必要进行维护或校准?

应考虑的因素包括:

---维护或校准由谁来实行,操作者、使用者还是专家?

---适当的维护是否需要特殊的物质或设备?

C.2.19 医疗器械是否包括软件?

应考虑的因素包括: 软件预期由谁来安装、验证、修改或更换, 操作者、使用者还是专家?

C.2.20 医疗器械是否有储存寿命限制?

应考虑的因素包括: 标签或指示物, 以及到达有效期的处置。

C.2.21 是否有延迟或长期使用效应?

应考虑的因素包括: 人机工程学和累积效应。例如: 盐水泵随着时间腐蚀, 机械疲劳, 扎带或附件的松动, 振动效应, 标签磨损或掉落, 长期材料降解。

译注: 人机工程学: 研制机器时, 考虑到操作员的能力、限制、习惯等因素, 通过降低操作者的疲劳和不适应从而使生产力最大化的一门科学。

C.2.22 医疗器械承受何种机械力?

应考虑的因素包括: 医疗器械承受的力是否在使用者的控制下或由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?

应考虑到的因素包括: 老化和电池损耗。

C.2.24 器械是否预期一次性使用?

应考虑的因素包括: 器械使用后是否自毁?是否能明显看出器械使用过?

C.2.25 器械是否需要安全的退出使用或处置?

应考虑的因素包括: 医疗器械本身进行处置时产生的废物。例如, 是否含有毒性或有害材料, 材料是否可再循环使用。

C.2.26 器械的安装或使用是否需要经过专门培训或专门的技能?

应考虑的因素包括: 器械的新颖之处和安装器械的人可能具有的技能 and 经过的培训。

C.2.27 安全使用信息是如何提供的?

应考虑到的因素包括:

---信息是直接提供给最终用户还是涉及到第三方的加入 (例如安装者, 护理者, 保健专家或药剂师); 是否意味着需要培训;

---调试和移交给最终用户; 是否可能出现不具备必要技能的人进行安装的情况;

---考虑到器械的预期寿命, 是否需要对操作者或服务人员进行再培训或再认证;

C.2.28 是否需要建立或引入新的生产过程?

应考虑到的因素包括: 新技术或新生产规模。

C.2.29 医疗器械的成功使用,是否决定性的取决于人为因素,例如使用者接口?

C.2.29.1 用户接口的设计特征是否可能导致使用错误?

应考虑的因素包括: 可能造成使用错误的用户接口设计特征。用户接口设计特征包括: 控制和指示物(器), 使用的符号, 人机工程学特性, 物理设计和布局, 操作的级别, 软件驱动器械的菜单, 警告的可视性, 警报的可听性, 颜色编码的标准化。可用性部分的详细指南参照 IEC 60601-1-6[25], 警报方面的指南参照 IEC 60601-1-8[26]

C.2.29.2 在器械的使用环境中, 是否会因分心而导致使用错误?

应考虑的因素包括:

- 使用错误的后果;
- 是否这些导致分心的事情很平常;
- 用户是否会被不寻常的事情干扰;

C.2.29.3 医疗器械是否有连接部件或附件?

应考虑的因素包括: 错误连接的可能性,与其他产品连接的类似性, 连接力, 对连接完整性的反馈, 以及过紧或过松。

C.2.29.4 器械是否有控制接口?

应考虑的因素包括: 间隔、编码、分组、图形显示、反馈模式、出错、疏忽、控制的区别、可视性、启动或变换的方向, 控制是连续的还是断续的, 设定或动作的可逆性(可取消性)。

C.2.29.5 医疗器械是否显示信息?

应考虑的因素包括: 在不同情况下的的可视性(包括不同的环境,不同的方向,不同的使用者视力,不同的人群和观察力),显示信息的清晰度,单位,颜色编码,以及危急信息的可到达性。

C.2.29.6 医疗器械是否由菜单控制?

应考虑到的因素包括: 层次的复杂性和层数, 状态的了解, 设置(所在)的路径, 导航方法, 每一动作的步骤数, 顺序的清晰度和记忆问题, 与其可达到性相关的控制功能的重要性, 以及偏离指定操作规程的影响。

C.2.29.7 医疗器械是否用于有特殊需要的人?

应考虑的因素包括: 使用者, 他们的智力和身体能力、技能和培训, 人机工程学, 使用环境, 安装要求, 以及患者控制或影响医疗器械使用的能力。应特别注意有特殊需求的使用者, 例如残疾人, 老年人和儿童。他们的特殊需求可能包括在旁人帮助下使用医疗器械。器械是

否预期由不同技能水平和教育背景的人使用?

C.2.29.8 用户接口是否可能使用户开始行动?

应考虑的因素包括: 引发用户有准备的动作的开始, 从而使其进入受控的操作模式的可能性; 这扩大了患者的风险, 并引起此状况下的使用者知晓。

C.2.30 医疗器械是否使用警报系统?

应考虑的因素包括: 误报、漏报、警报系统断开、远程警报系统不可靠的风险, 以及医疗人员理解警报系统如何运作的的能力。警报系统的指南见 IEC 60601-1-8[26]

C.2.31 在何种情况下医疗器械可能被有意的误用?

应考虑的因素包括: 使用了不正确的连接器, 使安全特征或警报失效, 忽视了制造商的维护建议;

C.2.32 医疗器械是否保存对患者护理非常重要的数据?

应考虑的因素包括: 数据被修改或破坏的后果。

C.2.33 医疗器械是否预期用为移动式或便携式?

应考虑的因素包括: 必要的夹具, 手柄, 轮子, 刹车, 机械稳定性和耐久性。

C.2.34 医疗器械的使用取决于其根本性能?

应考虑的因素, 例如, 生命支持器械的输出特性或警报系统的运行。

医用电气设备和电气系统的关键性能的讨论参照: IEC 60601-1[23]

附录 D (提示性)

用于医疗器械的风险概念

D.1 总则

这个附录提供了以下对医疗器械风险管理很重要的风险概念方面的指南：

- 危害和危害处境;
- 风险估计;
- 风险可接受性;
- 风险控制;
- 风险-受益分析;
- 全部风险评估;

“风险”在 2.16 中的定义是指损害发生的概率和严重程度的结合。这不意味着两者简单相乘就等于风险的值。描述风险的一种方法是通过二维风险图使其形象化。

风险图(如图 1 所示)形象化地用 X 轴表示损害的严重性,用 Y 轴表示损害发生的概率。对于每一种危害或危害处境,可将损害的严重度和发生概率绘成风险图中的一个单独的点。在这个例子中,估计的风险(R1,R2,R3..)在图中绘制成一个个点。

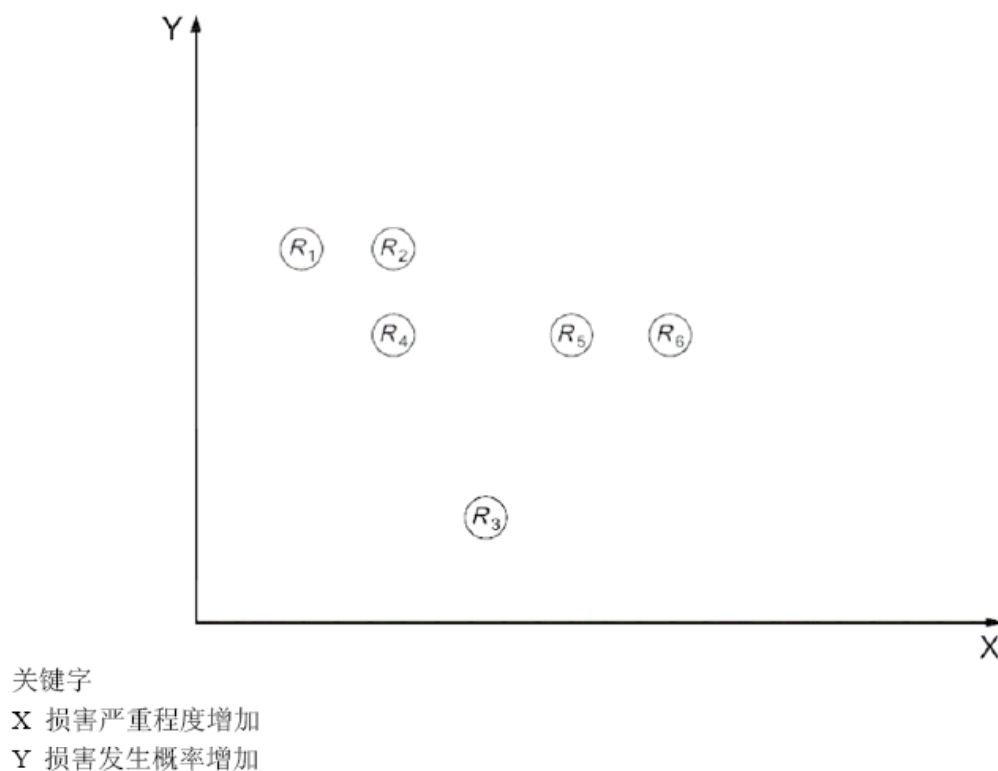


图 D.1-风险图示例

D.2 危害和危害处境

D.2.1 总则

只有当事件后果出现时, 医疗器械才能造成损害。事件后果的发生, 会形成危害处境, 从而造成或导致损害。事件后果包括单一事件和事件的组合。如果危害处境发生, 则人、财产或环境将接触到危害。

附录 C 以"医疗器械特征问题"的形式, 提供了有助于判定危害的指南; 附录 E 提供了判定危害和可能导致危害处境的事件后果的指南; 附录 H 提供了判定体外诊断器械的危害和可能导致危害处境和损害的事件后果的指南。

需要强调的是即使不发生故障也可能出现危害处境, 例如, 在医疗器械的正常使用状况下。

D.2.2 由故障引起的危害处境

D.2.2.1 总则

如果一种危害处境只有当故障出现时才发生, 故障的概率与损害的发生概率是不同的。故障并不总是会导致危害处境, 危害处理也不总是会产生损害。

通常, 需特别注意到由医疗器械故障产生的危害处境。了解可能导致危害处境的故障的两种基本类型, 即随机故障和系统性故障, 是非常重要的。

D.2.2.2 由随机故障产生的危害处境

对许多事件, 故障发生的概率可以给出一个数值。以下给出了一些随机故障的例子。

---某部分的失效(例如电子组装中的整个电路);

---由于时间长了而变质, 造成体外诊断试剂的污染, 从而导致不正确的结果;

---医疗器械上(或内部)出现传染性或毒性物质。只有当关于危害和影响危害处境发生概率的状况的信息足够时(如使用无菌保证水平), 才能对生物学风险进行定量估计, 这种情况可以像对待硬件的随机故障一样处理。在许多其他情况下, 出现传染性或毒性物质可以像对待系统性故障一样处理。器械材料上出现毒性物质而造成的风险应该根据 ISO 10993-17 估计, 这可以保证医疗器械使用的预期接触等级低于可能对健康造成损害的等级。

D.2.2.3 由系统故障造成的危害处境

系统故障是由于任何活动中的错误造成的。当某些特定的输入或环境状况的组合出现时, 会系统地引起失效, 当然, 也可能不出现。

导致系统性故障的错误既可能发生在硬件中也可能发生在软件中, 可能在医疗器械的开发、制造或维护阶段的任何时间引入。系统故障的例子如下:

---不正确的熔断器未能预防危害处境：熔断器的额定值没有正确的规定,在生产中没有正确的安装或者在维修时未正确的替换;

---软件数据库没有规定数据库变满的情况下该如何处理：如果数据库已满了,它就不清楚软件想要做什么;可能的结果就是系统会简单地用新记录替换旧的;

---在医疗器械生产过程中用到的流体,具有比体温低的沸点:在某些情况下,残余的流体会进入到血液中,可能导致栓塞;

---在肝炎化验中抗体未检测到某些(新)病毒变体;

---环境控制不够, 或环境控制系统的崩溃导致毒性物质污染或传染媒介污染;

系统错误的正确估计是很难的, 主要是因为以下几个原因

---系统故障率的测量不仅麻烦且代价高昂, 没有对故障率或与风险控制参数相关的大量数据, 要想达到合理的置信水平是不可能的.

---系统故障率的定量估计方法,现在还没有一致性意见;

因为风险估计在这些情况下非常困难,应把重点放在建立一个稳定耐用的系统,以防止危害处境的发生。

D.3 风险估计

D.3.1 总则

有许多方法可以用来估计风险, 但本标准不要求具体使用哪种方法,只是要求风险估计的进行。当有足够的数据库时, 应优先使用定量的风险估计;没有足够的数据库时,定性的风险估计方法也可以满足要求。

风险的概念是以下两部分的组合:

---损害发生的概率;

---损害的后果,即,它有多严重。

风险估计应该进行检查,例如:

---起始事件或状况;

---可能导致危害处境发生的事件后果;

---这种状况发生的可能性;

---这种危害处境可能导致损害的可能性;

---可能产生的损害的性质;

根据应用的领域,仅需要考虑风险估计过程中的某些要素。例如,在某些情况下,当损害达到最小或者其发生概率可以忽略时,就没有必要进行初始危害和结果分析之外的估计。

风险应该以能够帮助作出风险控制决定的方式表示, 例如, 使用能够反映出实际使用状

况的损害和概率的比例和单位。为了进行风险分析,他们的要素,即概率和严重性,应该单独分析。

风险图(如图 D.1 所示)可以提供已分析的风险的描述,这对随后决定的做出很有帮助。估计风险时在图上将其画出。从图 D.1 中发展出来的风险矩阵,在本附录中所有例子中用到。这并不意味着这种方法对医疗器械普遍适用;但是,在多数情况下是适用的。如果风险图或风险矩阵用于排列风险,应证明所使用的特定的风险图或风险矩阵和其解释的适用性。

D.3.2 概率

D.3.2.1 总则

在有足够数据时,应优先考虑概率水平的定量分类。如果不可能这样做,制造商应给出定性的描述。一个好的定性描述比一个不准确的定量描述要好。对于概率水平的定性分类,制造商可以使用适用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,但实际上可以采用离散的数量级。这时,制造商要决定需要采用多少个概率水平,依据是估计过程中期望的置信水平。使用较大的置信水平,则可以使用更多的概率水平。至少需要有三个水平才能有助于做出决定。概率水平是可以描述的(例如,在医疗器械的整个寿命周期内不会发生,可能发生几次,可能频繁发生,等)或者可以符号化的(如 P1,P2.等)。制造商应明确定义分类,以防出现理解上的混淆。特别有效的方法是为此些离散水平指定一系列的数值。

概率的估计包括了环境以及从事件起因的发生直到损害的发生过程中,事件的所有后果。在考虑损害发生概率时有一个暗含的概念-接触。例如,如果不接触危害,就不会有损害。因此损害的概率应该考虑接触的级别或程度。这需要回答以下几类问题。

- 危害处境是否在没有失效的情况下发生?
- 危害处境是否在故障状况下发生?
- 危害处境是否仅发生在多重失效的状况?
- 危害处境导致损害发生的可能性有多大?

危害处境可能导致损害发生的概率受到医疗器械的寿命周期和市场上器械的估计数量影响。

通常有七种方法可以用来估计概率:

- 利用相关的历史数据;
- 利用分析或仿真技术预测概率;
- 利用实验数据;

- 可靠性估计;
- 生产数据;
- 生产后信息;
- 利用专家判断.

所有的方法者可以单独使用或结合使用。前三种方法是互补的,每种都有其优缺点。应尽可能地使用多种方法。这样,它们可以单独使用并互相检查,这有助于提高结果的置信度。如果这些方法都不能用或者不充分,则可能需要依赖专家判断。

D.3.2.3 概率无法估计的风险

当可以对损害的发生概率依据准确的或可靠的数据进行定量估计时,或者可以进行合理的定性估计时,风险估计的置信度都会增加。例如,系统故障的概率(D.2.2.3)非常难估计。当概率估计的准确性值得怀疑时,通常需要建立一个广泛的概率范围,或者判断其不比某个特定的值更差。难于估计概率的例子如下所示:

- 软件失效;
- 对医疗器械进行破坏或者干预等状况;
- 对新的危害了解不够:例如,对于牛海绵状脑病(BSE)的致病媒介的传染性了解的不够准确,将妨碍对传播风险的定量估计;
- 某些毒理学危害,例如,遗传毒性、致癌物和致敏物,其毒性效应发生的接触极限无法确定;

在对损害发生概率没有任何数据的时候,不能做出任何的风险估计,通常需要仅仅依据损害的性质进行风险的评估。如果结论是这种危害实际后果很小时,可以判断风险可以接受,不需要采取风险控制措施。但是,对于严重的危害(即这种危害可能造成很严重损害(例如上文所指出的)),无法判断不需要考虑风险的最低接触等级。在这种情况下,风险估计应在合理估计其最坏状况下的概率的基础上进行。某些情况下,方便的做法是设定一个概率的默认值,此时的风险控制措施是以预防整个危害、将损害发生的概率降低到可接受水平或降低损害的严重性为基础的(见 D.4)。

通常假设,复杂系统的设计开发过程的严格程度和系统故障引入(或未发现)的概率之间呈反比关系。通常适用的方法是通过考虑系统故障后果的严重程度和风险控制措施对医疗器械的影响,来确定开发过程所需的严格程度。后果越严重、外部风险控制措施的影响越小,开发过程严格程度的要求越高。

D.3.3 严重程度

对潜在损害的严重性进行分类时,制造商应采用适用于医疗器械的描述符号。严重程度

事实上是连续的,而实际上,使用离散的严重度水平简化了分析。在这些情况下,制造商应决定采用多少个水平,以及这些水平如何定义。这些水平可以是描述性的(例如,不需要医疗干预,需要医疗干预,需要住院治疗,导致死亡,等)。它们也可以符号化,但是,这种情况下,每个符号都应该明确定义。不管选择哪一种方法,他们都不应该包括任何的概率因素。见 D.3.4 中的例子。

制造商应选择严重度水平并证明其对于在明确规定的条件下使用的特定医疗器械适用。

D.3.4 例子

D.3.4.1 定性分析

有多种方法可以用于定性分析。一个典型的方法是采用 N×M 矩阵来描述与每种危害处境相关的风险的概率和严重程度。应仔细的定义概率水平 N 和严重度水平 M。通过划分可能概率和可能后果的范围可以形成一些格子。一个简单的例子是一个根据表 D.1 和表 D.2 的定义而形成的一个 3*3 矩阵。制造商应该使这些定义尽可能明确和有针对性(特定的医疗器械),这些才能确保其可重复使用。

表 D.1 定性的严重度水平的例子

标准项目	可能的描述
严重	致死或功能/结构的损失
中等	可消除的或轻微的创伤
可忽略的	不会造成创伤或造成轻微的创伤

表 D.2 简化的定量的概率水平的例子

标准项目	可能的描述
高	可能经常、频繁发生;
中	可能发生,但不频繁
低	不可能发生、稀少或极少发生

用概率作行,损害的严重度作列,形成一个 3*3 的风险矩阵。估计的风险(R1,R2,R3,...)输入到适当的格子中。结果在图 D.2 中表示。

		定性的严重度水平		
		可忽略	中等	严重
定性的 概率水平	高	R ₁	R ₂	
	中		R ₄	R ₅ , R ₆
	低		R ₃	

图 D.2 – 3×3 定性风险矩阵的例子

D.3.4.2 半定量分析

这里有一个半定量分析的例子。之所以说这种衡量是半定量的,是因为概率的数值不能精确的确定,但是知道其位于一个估计的范围内(例如一个数量级)。判断严重度水平对应的值,但不需尝试得到数值化的度量。实际上,严重度很少定量化,因为对死亡的数值和永久残废的数值或需要外科手术介入的创伤的数值进行比较是非常困难的。

在本例中,使用了 5*5 的矩阵。概率和严重度的水平分别在表 D.3 和 D.4 中定义。

表 D.3 五级定量的严重度水平的例子

标准项目	可能的描述
灾难性的	导致患者死亡
危急的	造成永久性损伤或危及生命的创伤
严重的	造成需要职业医疗介入的创伤或损伤
轻微的	导致不需要职业医疗介入的临时性的创伤或损伤
可忽略的	不便或暂时性的不适

表 D.4 半定量概率水平的例子

标准项目	概率范围的例子
频繁	$\geq 10^{-3}$
很可能	$< 10^{-3}$ 且 $\geq 10^{-4}$
偶尔	$< 10^{-4}$ 且 $\geq 10^{-5}$
极少	$< 10^{-5}$ 且 $\geq 10^{-6}$
不可能	$< 10^{-6}$

对于不同的产品族概率的定义可能不同。例如,制造商对 X-光机使用一套定义,对一次性使用无菌敷料用到另一套定义。根据不同的应用,适用的概率的衡量方法也不同。对概率的衡量包括"每一次使用的损害概率","每个器械的损害概率","每使用一小时的损害概率"等。有几个重要的因素和统计数字对于分析发生概率很重要,这些统计学数字包括,但不限于以下几个:

- 特定的医疗器械使用的频繁程度如何?
- 医疗器械的寿命周期?
- 使用者和患者的人群构成?
- 使用者/患者的数量?
- 使用者/患者接触的时间长短以及在什么环境下接触?

估计的风险(R1,R2,R3...)输入到合适的格子中。

图 D.3 所示为一个 5*5 的矩阵的例子

		定性的严重度水平				
		可忽略的	轻微的	严重的	危急的	灾难性的
半定量的 概率水平	频繁					
	很可能	R ₁	R ₂			
	偶尔		R ₄		R ₅	R ₆
	极少					
	不可能			R ₃		

图 D.3-半定量风险矩阵的例子

除了 3*3,5*5 之外还可以使用其他的矩阵;但是,超过 5 层的矩阵可能会要求非常多的数据才能将不同水平之间的意思区分开。选择矩阵的原理和其输出的得分应该形成文件。应注意三水平的矩阵可能不够准确而不能做出足够的决定。虽然上面的例子是 3*3 和 5*5 但矩阵并不一定要平衡,例如,对于一个给定的情况,可能 4*5 的矩阵更适用。

D.4 风险评估和风险可接受性

本标准并不指定可接受的风险,那个决定要留给制造商来做。确定风险可接受性的方法包括,但不限于以下:

-----利用适用的标准:如果执行其要求,将会为特定的医疗器械或特定的风险指定应达到的可接受性;

-----和已经使用的医疗器械的明显的风险水平进行比较;

-----评价临床研究资料,尤其对于新技术或新的预期用途;

考虑当前技术发展水平以及可用的信息(例如设计阶段的技术水平和生产水平)

"当前技术发展水平"在这里是表示当前普遍接受的好的做法。对于特定的医疗器械可采用多种方法来确定"当前技术发展水平",例如:

---用于同样或类似器械的标准;

---其他同类或相似类型医疗器械中用到的最好的做法;

---可接受的科研成果;

当前技术发展水平并不一定指的是最先进的技术解决方案。

众所周知,实际对风险的感知(理解)通常与根据经验进行的风险分析是不同的。因此,当考虑风险可接受性时,需要考虑大量受益者对风险的感知。为了满足大众的期望,可能需要对某些风险进行额外的评价。某些情况下,唯一的方法就是认为特定的受益者的利害关系

反映了社会的价值观，当制造商使用以上所列的方法时，需要考虑这些利害关系。

一个应用可接受准则的方法是通过在矩阵(如图 D.4 或图 D.5)中指示出哪些概率和严重度的组合是可接受的，哪些不可接受。这些图表通常(但不总是)仅适用于特定的产品或选定的预期用途。

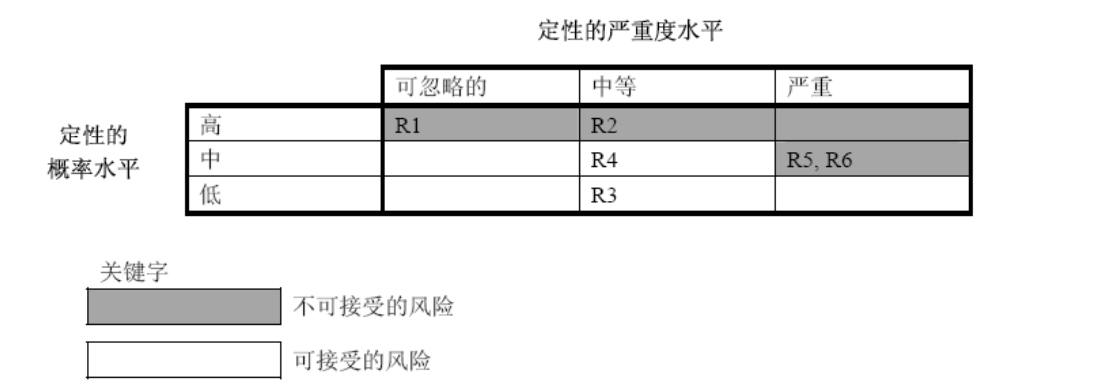


图 D.4- 3×3 风险评价矩阵的例子

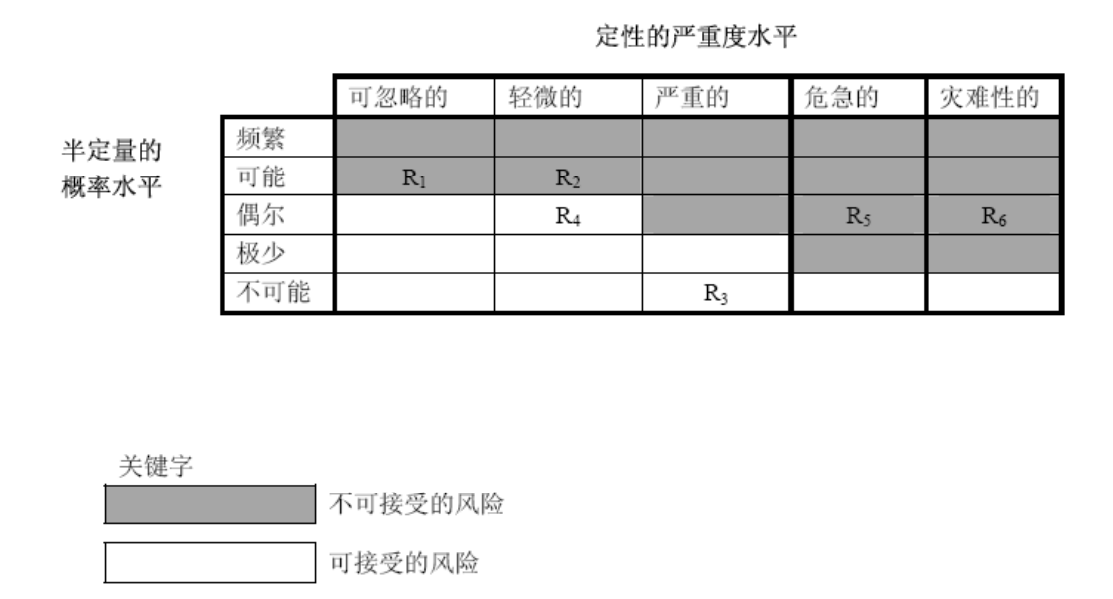


图 D.5- 半定量风险评价矩阵的例子

还需要注意制造商的方针可以进一步细分矩阵中的可接受区域(例如,无关紧要的, 研究进一步降低风险的)。见 D.8.5。

D.5 风险控制

D.5.1 风险控制可选方案分析

有多种方法可用来降低风险，可以单独使用也可以任意组合使用。设计师/工程师必须相

应地开发出不同方案以采取合理可行的方法将风险降低到可接受的水平。以下是通常使用的风险控制方法的列表, 但并非详尽的:

a)设计时具有固有安全性, 通过:

- 消除某种危害,
- 降低损害发生的概率
- 降低损害的严重性

b)增加防护性措施, 通过:

- 采用自动切断阀或安全阀;
- 采用可视或可听的警报来警告患者危害处境;

c)提供安全信息, 通过:

- 在医疗器械的标签中加入警告信息;
- 限制医疗器械的用途或使用环境;
- 告知不正当的使用、可能发生的危害, 或其他有助于降低风险的信息;
- 建议在操作毒性或有危害的材料时, 使用个人防护设备,例如手套、眼镜;
- 提供降低损害的措施;
- 为操作者提供培训以提高其操作性或对错误的发现能力;
- 指定必要的维护和维护间隔、产品最长的预期使用寿命,或器械如何处置;

方法 a) 到 c) 是按照降低风险的效率递减的顺序排列的, 设计师/工程师在决定采用哪种措施组合前应该考虑到这点或其他因素。

D.5.2 设计时没有采用 ISO 14971 标准的部件或器械

应认识到制造商可能没有对医疗器械的每个组成部分采用本标准规定的所有过程, 例如有专利权的部件,不属于医疗器械的子系统, 以及在本标准发布之前设计的医疗器械。这种情况下,制造商应特别考虑进行额外的风险控制措施。

D.5.3 风险控制举例

图 D.6 列出了常用的风险控制措施的例子。使用哪种措施的决定根据产品和过程不同而不同。

产品/过程	医疗器械举例	危害	设计固有安全性	防护性措施	安全信息
1. 一次使用 用医疗器械	导管	生物(交叉) 污染	使用后自毁	第一次使用 后可明显看出	对重复使用的警告和对重复使用可能造成的不良后果的警告
2. 有源植入	起搏器	电场	使用非电气化的 驱动和控制	使用微分放大器和额外的滤波算法	对通常可能遇到的危害处境进行警告
3. 体外诊断 器械	血液分析器	由于方法偏差造成的错误结果	采用回溯校正器	提供可回溯的真实性控制	告知使用者得到的数值的不可接受偏差
4. 软件	患者数据管理	错误的数据库	高度完整的软件	进行检查	在屏幕上对使用者进行警告
5. 蒸汽灭菌	切片检查器械, 手术钳	高温(材料退化)	使用的材料适合高温	对压力和温度监控和记录	包装和装载说明

图 D.6 风险控制措施举例

D.5.4 制造过程和风险控制

制造过程缺少控制可能会危及到医疗器械的安全性要求,例如,

- 引入残留物或不希望的颗粒;
- 影响到重要的物理和化学特性,例如表面涂层,拉伸强度,抗老化性,均一性,等;
- 超过临界误差;
- 削弱部件焊接,胶合或结合的完全性;

制造过程中的要素对于控制这些风险很重要。

通过仔细注意制造过程,有些这类风险会得到非常有效的控制。在这些情况下,可以使用"关键控制点的危害分析"等技术。(见附录 6)

D.5.5 标准和风险控制

通过应用一个标准,制造商可以简化仍然存在的剩余风险的分析任务,但需要强调的是这些标准可能没有指出与器械相关的所有风险。

许多标准指出了固有安全性,预防性措施和用于器械的安全信息。当存在相关的安全标准时,它们可能指出了对于特定的医疗器械需要处理的部分或所有风险。假设没有反面的客观证据,那么满足相关标准的要求将使特定的风险降低到可接受的水平,但是确认这种情况是否适合特定的医疗器械是制造商的责任。

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-受益分析是在已经采用了所有可行的措施来降低风险之后,对风险进行的判定。如果在采用了这些措施后,风险仍然不可接受,应对其进行风险-受益分析,以确定医疗器械是否可能提供超过损害的受益。

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准则,设计应被放弃。但是,在某些情况下,如果预期的使用受益大于风险,已经超过可接受原则的风险依然可以通过。本标准允许制造有机会进行风险-受益分析以根据受益情况判定风险是否可接受。

决定风险是否被受益超过本质上是一个通过有经验、有知识的人进行判断的过程。在考虑剩余风险可接受性时很重要的一点是,通过采用其他的可以避免接触这种风险或降低总的风险的设计方案或治疗方法,是否可以达到预期的临床受益。在考虑受益前,应考虑进一步降低风险的可行性(D.8.4)。本标准解释了如何对风险特征进行描述,以便可以有把握地进行风险估计。不幸地是,没有估计受益的标准方法。

D.6.2 受益估计

使用一个医疗器械带来的受益与其预期用途能改善健康的可能性和程度有关。受益可以根据对以下事情的了解来估计:

- 在临床使用中预期的性能;
- 那种性能预期的临床输出;
- 与其他治疗方法相关的风险和受益;

受益分析的置信度很大程度取决于关于这些因素的证据的可靠性。这包括承认可能存在一系列需要考虑的可能输出和因素,例如以下几点:

----对不同的输出进行比较是很困难的,例如,哪个更差,哪个更痛苦或哪个失去了灵活性?不同的输出可能由与起始问题完全不同的副作用引起。

----很难考虑不稳定的输出。这些可能由恢复期效应或长期效应引起。

对临床受益的估计在设计周期的不同阶段明显不同。如果有可靠的临床数据可以用来证明产品性能持续稳定和有效,所估计的临床受益是可信的。如果临床数据在数量上或质量上受到限制,在估计时采用任何其他可用的相关信息,可以得到更高的置信度。例如,有时有必要在早期从设计目的上来估计其对健康的预期改善程度;但是,当缺乏相关的临床数据时,要想达到预期性能和期望的临床效果,必须通过参考质量保证措施和体内或体外性能特征。当呈现出严重的风险且受益估计的置信度较高时,有必要尽快通过代理研究或临床调查确认其预期性能或有效性。这对于确认风险-受益平衡与预期的相同,并预防患者毫无理由地接触到过大的剩余风险是必不可少的。ISO 14155-1 和 ISO 14155-2 指定医疗器械临床研究的管理和实行程序。

D.6.3 用于风险-受益判断的准则

进行风险-受益判断的人员有责任理解并考虑与风险管理决定相关的技术、临床、法规、经济、社会和政治背景。当它们被应用于正在讨论的预期使用条件下的产品时,这可能涉及到对在适用的法规或标准中规定的基础要求的解释。因为这类分析是与产品高度相关的,所以不可能给出更进一步的通用性质。标准对特定产品或风险指定的安全要求,可以假定与风险可接受水平一致,尤其是当标准的使用由主要的法规体系批准。

注意,符合法律指定程序的临床研究可能需要确认其医疗受益和剩余风险之间的平衡是可接受的。

D.6.4 风险-受益比较

只有当使用普通比例时(common scale)时,直接的风险-受益分比较才是有效的。当使用普通比例时,风险-受益比较可以进行定量地评价。非直接的风险-受益比较不采用普通比例,是定性评价的。不管是定量的还是定性的,进行风险-受益比较需要考虑以下几点:

-----最初,对于所讨论的危害和产品分类的文献调查可以提供受益风险比值的重要见解。

----高受益/高风险的器械通常代表了当前可用的最好的技术,它提供了医疗受益但不能完全消除创伤或疾病的风险。因此,准确的进行风险-受益分析需要了解与医疗器械相关的当前技术,风险-受益比较可以表示为与其他市场上产品的比较。

----要证实器械符合风险-受益的准则,通常需要进行临床试验。临床试验可以将受益和风险量化,而且在临床研究中还可以了解到社会的接受度,例如从患者、使用者、医务工作者那里。

----对于高风险-高受益器械,其标签应能向适当的使用者、患者和医疗工作者传达足

够的信息,以确保相关人员在使用前做出适当的风险-受益判定。

---一个新的或改进的产品投放市场前需要进行风险-受益分析,制造商简要说明与风险-受益判定相关的信息并将风险-受益结论及相关的原理形成文件。临床数据文献研究方面的指南可以在 ISO 14155-1:2003 的附录 A 中找到。

D.6.5 风险-受益判定的例子

例 1: 当高频手术器械与患者不正当接触时,回流电极可能导致灼伤。虽然符合相关的标准可以使用这种灼伤发生的可能性降到最小,但仍可能发生。然而,使用高频手术器械与使用其他器械相比的受益大于灼伤的剩余风险。

例 2: 虽然众所周知, X-射线会对患者造成损害,但传统的图像诊断学已证明其临床有效性。但是对患者造成的不希望的辐射影响仍不可忽略。标准的存在使患者对辐射的接触最小化,使风险-受益判定具体化。当预期要采用新的电离辐射形式进行图像诊断并且当前的标准不适用时,制造商应确认风险-受益分析的结果应至少与其他产品或处理方法是一样有利的。

例 3: 一旦植入,某些耳蜗植入部件(例如带电极阵列的植入助听器)),不能轻易的替换。他们预期永久植入,并需要几年甚至几十年稳定的运行。(对于青少年或儿童尤其需要重点考虑)。应进行这些部件的加速可靠性试验以检验其特定的失效机制。然而,证实部件几十年可靠运行是不现实的。因此,全部剩余风险(包括器械失效的风险)应与其可能提高听力的受益进行权衡。全部剩余风险取决于部件估计的可靠性和对那些不能进行确认的部件的可靠性所做的估计的置信程度。

D.7 全部剩余风险评价

D.7.1 总则

全部剩余风险评价是对剩余风险进行多角度评审的过程。制造商应考虑如何根据可接受准则评估仍存在的剩余风险。

全部剩余风险的评估需要由具有执行这项任务所需的知识、经验和权力的人来完成。通常希望由具有本医疗器械知识和经验的应用专家来进行。

没有所谓的评估剩余风险的首选方法,制造商要负责判断哪种方法适用。在考虑选择某种方法时应把可能的技术一起列出。

D.7.2 事件树分析

事件的特定顺序可能导致多种不同的独立的风险,每种都是全部风险的组成部分。例如,一次性使用器械的重复使用可能伴随着再感染、毒性物质的浸出、老化造成的机械性失效和消毒剂残留造成的生物不兼容性。事件树是分析这些风险的适用方法,单个的剩余风险需

要放到一起进行考虑以判定全部剩余风险的可接受性。

D.7.3 对相互冲突的需求的评审

对于单个风险适用的风险控制措施,他们之间的需求可能相互冲突,例如,一条指出失去意识的病人可能从病床上掉下来的风险的警告可能是"不要让无意识的病人独处";这可能与另一个旨在防止操作者接触 X-射线的警告"使 X-射线的接触远离患者"相冲突。

D.7.4 故障树分析

对患者和使用者的损害可能源于不同的危害处境(见附录 E)。在这些情况下,用于判断全部剩余风险的损害的概率可能基于单个概率的组合。故障树分析法是获得组合概率的适用方法。

D.7.5 警告的评审

一个警告单独考虑可能提供足够的风险降低,但是太多的警告可能降低单个警告的效果。需要进行分析,是否过于依赖警告,以及这种过于依赖是否对风险降低和全部剩余风险产生影响。

D.7.6 操作说明的评审

对器械的所有操作说明进行考虑可能会发现互相不一致而很难执行下去。

D.7.7 比较风险

另一个方法是将整理好的器械产生的单个剩余风险与已有的类似器械的进行比较,例如,不同使用环境下的两者风险的比较。应注意在进行这些比较时采用已有器械最新的不良事件的信息。

D.7.8 由应用专家进行评审

为了证实器械的可接受性,可能需要评定使用器械会对病人带来的受益。一个方法可能是借助于没有直接参与器械开发的应用专家,对于全部的剩余风险提出新颖的见解。应用专家将从器械在具有代表性的临床环境中使用的实用性等方面,来评估全部剩余风险的可接受性。然后,对临床环境中的器械的评估可以证实其可接受性。

D.8 "低至合理可行"的方法

D.8.1 总则

当建立风险可接受性方针时,制造商可能会发现使用"低至合理可行"的方法是很方便的。

当某个特定的风险控制方法应用后,可能有三个结果:

- a) 剩余风险超过制造商的风险可接受准则;
- b) 剩余风险可接受,因为它小到可以忽略;

c)剩余风险位于 a)和 b)所说的两种状态之间;对于这些风险,可以通过将风险降低到最低的可行水平、考虑接受这些风险可能带来的受益以及考虑进一步降低的成本,来判定剩余风险可接受。

"低至合理可行"法可以用作风险控制可选方案的一种,概率无法估计的风险通常采用这种方法。

D.8.2 风险水平

低于某个水平的风险可以认为其太微小,可与我们日常经历和忍受的风险相比,这种风险可以被称为"可忽略。

D.8.3 风险控制方案分析

对每个不能忽略的风险进行风险降低方案研究。降低风险可能可行,可能不可行,但必须要考虑。可能的输出为:

- 一个或几个风险控制措施将风险降低到可以忽略的水平,没有必要进一步考虑;
- 不管风险是否可能降低,但降低到可以忽略的水平,是不可行的;

任何采用了风险控制措施后仍然存在的特定的剩余风险应该使用风险管理计划中规定的准则进行评估。如果剩余风险不超过制造商的风险可接受性准则,并且已经采用了"低至合理可行法",没必要进一步降低风险。

D.8.4 可行性考虑

可以认为,如果患者的预后得到改善,任何与器械有关的风险都是可接受的,但这不能作为不必要的风险的接受准则。考虑到科技发展水平,接受风险的受益和进一步降低风险的可能性之后,所有风险都应该被降低到可行的最低水平。

可行性指的是制造商降低风险的能力,可行性包括两个因素:

- 技术可行性;
- 经济可行性;

技术可行性指的是不考虑成本的前提下降低风险的能力。以下是技术可行性有问题的几个例子:

- 包括了太多的警告/注意标签,以致使用者使用器械时受到妨碍;
- 多重警报以至产生混淆;
- 传达了太多剩余风险的信息,以至操作者很难理解哪个才是真正重要的;
- 过于复杂的医疗器械使用程序,以至影响到其预期用途;
- 使用了危及预期用途的风险控制措施(例如,将电外科设备的功能降低到有效水平之下。

经济可行性是指在给定医疗器械一个合理的经济前提下降低风险的能力。做出这些决定需要在接受风险和可以进行治疗或诊断之间进行交换。在决定器械保护、促进或改善人体健康的可行程度时,要考虑到成本和可用性。但是,经济可行性不能作为接受不必要的风险的理由。以下是经济可行性有问题的例子: :

---去纤颤器的每个重要部件都做成两份;

非常接近制造商的风险接受准则的风险,通常需要被降低,即使需要花费相当高的成本。如果接近可忽略区,就不必要再进一步降低风险,除非可以轻易实现。

许多情况下可以使用"低至合理可行法"(例如,辐射防护),这种情况下需要考虑的是可达到性而不是可行性。实际上这意味着仅考虑技术可达到性而忽略经济可行性。

D.8.5 例子

图 D.7 是一个风险图的例子,其中的可接受区域的矩阵又被进一步细分了。估计的风险(R1,R2,R3,...)已经输入到了适当的格子中。

		定性的严重程度水平				
		可忽略的	轻微的	严重的	危急的	灾难性的
半定量的 概率水平	频繁					
	可能	R ₁	R ₂			
	偶尔		R ₄		R ₅	R ₆
	极少					
	不可能			R ₃		

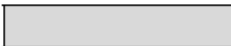
关键字	
	不可接受的风险
	研究进一步降低风险
	

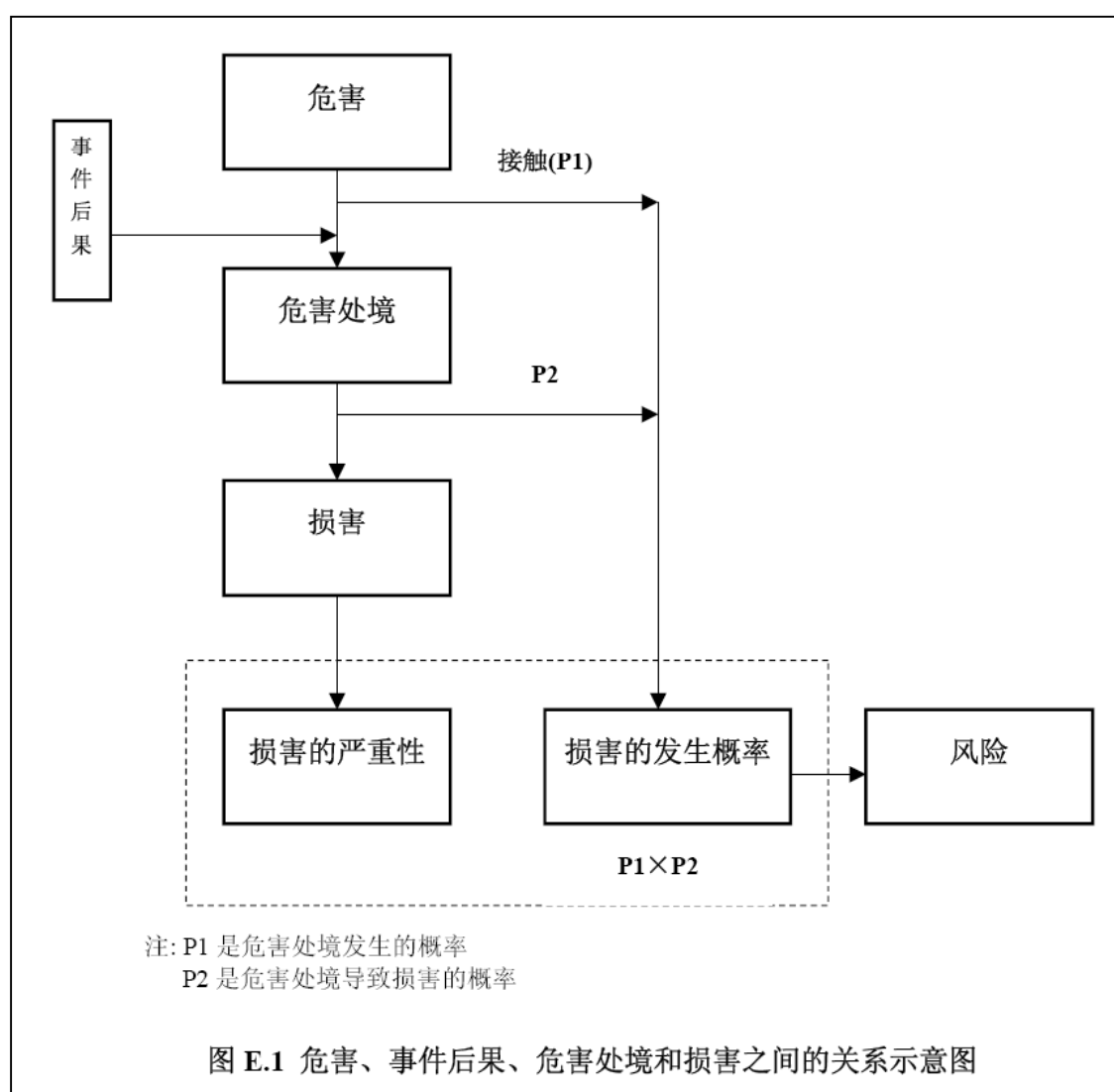
图 D.7- 三区域评价矩阵的例子

附录 E (提示性)

危害、可预见的事件后果和危害处境举例

E.1 总则

子条款 4.3 要求制造商编辑一份已知的和可预见的医疗器械在正常和故障条件下的危害的列表。子条款 4.4 要求制造商考虑可能产生危害处境和损害的可预见的事件后果。根据危害的定义,危害只有当作为事件或其他状况(包括正常使用条件)的后果而导致危害处境时,才能造成损害。在这个阶段风险可以通过对可能产生的损害的严重性和发生概率进行估计来评定。(见图 E.1)



对同类或类似的器械的经验进行评审是一个好的编写起点。评审应该考虑到制造商自己的经验、不良事件库中报告的其他制造商的经验、出版物和其他可用的信息来源。这类评审

对于一种医疗器械的典型危害处境和可能发生的相关损害的判定和列表特别有帮助。其次, 这些列表和帮助(例如表 E.1 中给出的例子)可以用于编写危害的初始列表。

然后就可以开始对能够与危害一起导致危害处境和损害的某些事件后果进行判定。因为许多危害可能永远不会造成损害而且可以通过进一步考虑而排除掉, 它有助于以器械可能造成的损害开始的分析以及从那里进行回溯性工作。虽然因为以上的原因这种方法很有用, 但应认识到这不是一种彻底的分析。许多事件的后果只有系统的使用风险分析技术才能判定, 例如附录 G 中所描述的。(风险)分析和判定会由于许多必须考虑的起始事件和状况(例如表 E.2 中所列出的)而变得更复杂。因此, 要想进行全面的风险分析, 需要采用不只一种风险分析技术, 有时需要互补的技术。表 E.3 提供了危害、事件后果、危害处境和损害之间关系的例子。

虽然对危害、危害处境和后果的列表需要尽可能早的在设计和开发过程中完成, 以使风险控制更容易些, 但实际上判定和编写是一个不断进行的延伸到生产后过程的活动。本附录提供了一份并不详尽的不同器械相关的可能危害的列表(表 E.1), 和可能造成危害处境从而造成损害的起始事件和状况的列表(表 E.2)。表 E.3 提供了危害如何转变为危害处境和通过一系列的事件后果或状况而造成损害的逻辑顺序。

认识到危害如何进展到危害处境是估计可能造成的损害的严重性和发生概率的关键。此过程的一个目的是编写一份全面的危害处境列表。对危害和事件后果的判定是这项工作的基础(垫脚石)。本附录中表中给出的列表有助于对危害处境的判定。“什么是危害”需要由制造商判定, 以适应特定的分析。

E.2 危害举例

表 E.1 中给出的列表可用来帮助判定特定医疗器械的危害, 这些危害最终可能导致对患者或其他人的损害。

表 E.1-危害举例

能量危害举例	生物、化学危害举例	操作/运行危害举例	信息危害举例
电磁能量	生物的	功能	标签
线电压	细菌	不正确或不适当的输出	不完全的使用说明
漏电	病毒	或功能	不充分的性能特性描述
---防护罩漏电	其他病原体(例如, 朊病毒)	不正确的测量	不充分的预期用途说明
---接地漏电	重复感染或交叉感染	错误的转换	不充分的缺陷透露
---患者漏电	化学的	功能的缺失或退化	操作说明
电场	气路、组织、环境或财产,	使用错误	不充分的医疗器械附件规范
磁场	与异物接触, 例如	注意力不集中	不充分的使用前检查说明
辐射能量	----酸或碱	遗忘(记错)	过于复杂的操作说明
电离辐射	----残留物	规则方面的过失	警告
非电离辐射	----污染	认知方面的过失	对副作用的警告
热能	---添加剂或加工助剂	违反规程	对一次性使用医疗器械可能再使用的危害的警告
高温	----清洁剂, 消毒剂或		服务和维护规范
低温	检验试剂		
机械能	---降解产物		
重力	---医疗气体		
---掉落	---麻醉剂		
---悬挂质量	生物相容性		
振动	化学成分的毒性, 例如		
存储能量	----致敏/刺激		
运动部件	-----热原		
转矩,剪切力和张力			
患者运动和定位			
声能			
---超声能量			
---次声波能量			
--- 声音			
高压液体注射			

E.3 起始事件和状况举例

为了判定可预见的事件后果,考虑可能造成它们的起始事件和状况是有帮助的。表 E.3 提供了一些起始事件和状况的例子,以常用分类的形式整理。虽然这份列表并不完全,但其目的仅仅作为一种建议,说明在判定可预见的事件后果时需要考虑的多种不同类型的起始事件和状况。

表 E.2 起始事件和状况举例

常见分类	起始事件和状况举例
不完全的要求	不充分的规范: ---设计参数; ---运行参数; ---性能要求; ---服役要求(例如,维护,再处理) ---寿命终止
制造过程	1. 不充分的制造过程改变控制 2. 不充分的材料或材料兼容性信息的控制 3. 不充分的制造过程控制 4. 不充分的分包商控制
运输和储存	1. 不适当的包装 2. 污染或降解 3. 不适当的环境条件
环境因素	1. 物理的(例如,热量,压力,时间) 2. 化学的(腐蚀,降解,污染) 3. 电磁场(例如,容易受到电磁干扰) 4. 不适当的能源供应 5. 不适当的冷却剂供应
清洗,消毒和灭菌	1. 缺少或不适当的确认过的清洁,消毒和灭菌程序 2. 清洁,消毒或灭菌过程的不适当的执行
处理和废弃	1. 没有提供或提供的信息不充分 2. 使用错误
配方	1. 生物降解

	2. 生物相容性 3. 没有提供或提供的信息不适当 4. 对不正确的配方所带来的风险警告不适当使用错误
人为因素	由设计缺陷导致的使用错误,例如 --- 遗漏或易混淆的使用说明 --- 复杂的或容易混淆的控制系统 --- 不明确的或不清楚的器械状态 --- 不明确的或不清楚的设置、测量或其他信息的表示 --- 结果的错误表示 ---- 可视性, 可听视或触知性不足 ---- 动作控制或实际状态信息显示的图象不清 ---- 与现有设备相比,引起争议的模式或图象 --- 由不熟练未经培训的人员使用 ---- 对副作用的警告不充分 ---- 对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不充分 ---- 不正确的测量或其他计量方面的问题 ---- 与消耗品,附件或其他医疗器械的不相容性 ---- 疏忽,过失和误用
失效模式	1. 不希望的电气或机械完整性的丧失 2. 由老化, 磨损和重复使用造成的功能退化 (例如,液、气路的逐渐闭塞, 或流阻、电导率的变化) 3. 疲劳失效

E.4 危害,可预见的事件后果,危害处境和可能造成的损害之间的关系举例

表 E.3 用一些简化的例子说明了危害、可预见的事件后果、危害处境和损害之间的关系。

图 H.1 中给出了 IVD 医疗器械的事件后果(包括直接风险)的常见例子。

要记住,一种危害可能造成不只一种损害,而不只一种事件后果可以造成同一种危害处境。

所做的关于危害处境的组成的决定应该适应所进行的特定的分析.在某些情况下,适合将"高压终端的盖子没盖"作为一种危害处境,在另外的情况下,更适合将"人接触高压终端"作为危害处境。

表 E.3--危害, 可预见的事件后果, 危害处境和可能发生的损害之间的关系

危害	可预见的事件后果	危害处境	损害
电磁能量 (线电压)	(1) 电极线不小心插到电源插座里	在电极中出现线电压	严重灼伤 心脏纤颤 死亡
化学的 (挥发性溶剂)	(1) 生产中使用的挥发性溶剂的清洁不完全 (2) 残留的溶剂在体温下转变为气态	在透析过程中, 血液 中形成气泡	气体栓塞 脑损伤 死亡
生物学的 (微生物污染)	(1) 重复使用的麻醉管的消毒说明不充分 (2) 在麻醉过程中使用受到污染的麻醉管	在麻醉过程中细菌释放到患者气路中	细菌感染 死亡
电磁能量 (静电放电 ESD)	(1) 带静电的患者接触输液泵 (2) ESD 导致泵和泵的警报系统失效 (3) 胰岛素没有输送到患者身上	传输到高血糖患者体内胰岛素的量不确定	轻微组织损伤 意识障碍 昏迷, 死亡
功能 (无输出)	(1) 植入式除颤器电池的使用寿命结束 (2) (定期) 临床跟踪访问的间隔过长	当心律失常时, 器械不能除颤	死亡

附录 F (提示性)

风险管理计划

F.1 总则

风险管理计划可以是单独的文件也可以是其他文件的组成部分,例如质量管理体系文件. 它可以只包括本身文件也可以引用其他文件中的内容以满足 3.4 的要求。

计划的组成和详细程度应该与医疗器械对应的风险等级相当。3.4 中提出的要求是风险管理计划最基本的要求。制造商可以加入其他内容, 例如时间表, 风险分析工具或风险可接受准则的选择依据。

F.2 计划的范围

范围确定并描述了医疗器械, 以及计划的每一要素对应的寿命周期的阶段。

风险管理过程的所有要素应分布到制造商规定的产品寿命周期内。有些要素可能出现在制造商确定的产品的实现过程阶段(见 ISO13485:2003),例如设计和开发控制。其他要素可能会出现在直到产品退出使用的其他阶段。风险管理计划明确规定了特定产品的这种分布图或者通过引用其他文件来实现。

虽然所有的风险管理活动都需要列入计划, 但制造商可以针对寿命周期的不同部分编写几份计划。通过弄清楚每个计划的范围,可以确保整个寿命周期都考虑到。

F.3 责任和权力的指派

风险管理计划应该规定负责执行特定风险管理活动的人,例如,评审者、专家、独立的验证专家、有审核权的人(或几个人)(见 3.2)。这些指派可以包含在为设计项目规定的资源分配矩阵中。

F.4 风险管理活动的评审要求

风险管理计划应该详细说明对于指定的医疗器械应该如何以及何时进行管理评审。这些需求可能是其他质量体系评审需求的一部分(见 ISO13485:2003 7.3.4)[8]

F.5 风险可接受性准则,包括损害发生概率无法估计时的风险可接受性准则

风险的可接受性准则从制造商确定的可接受风险的方针中得出。这个准则可以适用于相似的一类医疗器械。风险可接受性准则可能是制造商建立的质量管理体系的一部分,可以在风险管理计划中引用。(见 ISO 13485:2003[8],7.1)

F.6 验证活动

风险管理计划应该指出本标准要求的两个不同的验证活动如何进行(可参照 A.2.6.3)。

风险控制措施有效性的验证可能要求收集临床数据、可用性研究等(可参照 2.28)。风险管理计划可明确说明验证活动或者对其他验证活动的计划的参考。

F.7 获取相关生产后信息的方法(可能多种)

获取生产后信息的方法可能是已建立的质量管理体系的程序的一部分(见 ISO13485:2003[8],8.2)。制造商应建立从各种渠道收集信息的一般程序,这些渠道包括:使用者、服务人员,培训人员,事故报告和客户反馈。

大多数情况下,引用质量管理体系的程序就已足够;任何特定产品的要求应该直接添加到风险管理计划中。

风险管理计划应该包括取决于风险分析的关于哪种售后监管适用于器械的决定的文件,例如,采取反应监管已足够还是需要进行预先研究。所设想的临床研究的细节也应该指出。

附录 G (提示性)风险管理技术资料

G.1 总则

本附录提供了可用于 4.3 的风险分析可用技术的指南。这些技术之间是互补的,可能需要采用一种以上的方法。基本的原则是对事件链一步步进行分析。

“初步危害法”(PTA)是一种可以用于早期开发过程的技术,当只知道很少医疗器械设计的细节时,可以对危害、危害处境和可能引起损害的事件进行判定。

“故障分析树法”(FTA)尤其适用于安全工程,用于早期开发过程的危害和危害处境的判定和优先顺序确定,以及分析不良事件。

“失效模式和效应分析法”(FMEA)和“失效模式,效应和临界分析法”(FMECA)是对单个部件的效应或结果进行系统性判定的技术,更适用于产品设计成熟阶段。

“危害和可运行性研究法”(HAZOP)和“危害分析和临界控制点法”(HACCP)通常用于开发阶段的后期,对设计概念或变更进行验证和优化。

G.2 “初步危害分析法”(PHA)

“初步危害分析法”(PHA)是一种归纳分析法,其目的是对危害、危害处境和可能对给定的行为、设备和系统造成损害的事件进行判定。通常应用在几乎没有设计细节或操作程序的任何信息的项目开发的早期,并经常作为进一步研究的先驱。当环境不允许采用更详尽的技术时,这种方法有助于对现有系统进行分析或对危害优先级进行排序。

使用 PHA 方法时,应在考虑以下特征后,将危害和一般危害处境进行系统列表:

- a)使用或产生的材料及其活性;
- b)使用的设备;
- c)操作环境;
- d)布局;
- e)系统部件之间的接口;

这种方法需要完成:对事件发生概率的判定、对可能引发的创伤和健康伤害的程度的定性评估以及对补救措施的判定。得到的结果可以用不同的方式表示,例如表格和树。

PHA 程序的详细资料,参照 IEC 60300-3-9: 1995。

G.3 “故障树分析法”(FTA)

FTA 根本上是一种分析由其他技术判定的危害的方法,开始于一个假定的不希望产生的后果(也可以叫做“顶事件”)。以演绎的方式,从顶事件开始,对下一个低功能系统层中产生这个后果的可能原因或故障模式进行判定。随着对不希望的系统运行的逐步判定,系统层也将逐步降低到期望层--通常是部件的故障模式或者是可以采用的最低水平的风险控制

措施。这将显示出可能导致假定后果的最可能的组合。结果将以故障树的形式绘制出来。在树的每一层，故障模式的组合以逻辑符描述（“与”，“或”等）。树中的故障模式可能是与硬件故障、人为错误相关的事件，或者是导致不希望事件发生的事件。他们不限于单故障条件。

FTA 法给出了一种系统的方法，同时，也十分灵活，允许对各种各样的因素进行分析，包括人的相互作用。FTA 在风险分析中作为一种对故障概率进行估计和判定可能导致危害处境的单一故障和普通模式故障的工具。这种图标表示法可以使系统行为和相关因素更容易理解，但是，随着树的变大，故障树的处理可能需要用到计算机系统，这不太容易实现

更多 FTA 程序的信息参照 IEC 61025。

G.4 “失效模式和效应分析法”（FMEA）

“失效模式和效应分析法”（FMEA）是一种单一故障模式的后果进行系统判定和评价的技术。它是一种使用“如果...., 那么会发生什么？”这个问题的归纳技术。一次只分析一个部件，因此通常在单一故障条件下观察。这是以“倒置”模式进行的，即按照程序进行到下一个更高功能系统层。

FMEA 不限于部件的设计失效，还包括部件制造和组装过程的失效（过程 FMEA），最终用户对产品的使用或误用（应用 FMEA）。FMEA 可以扩展到包括单独部件故障模式的研究、它们发生的概率和可检测性（在本标准中只达到可以确保预防性措施进行的程度）、以及后果的严重等级。FMEA（“失效模式和效应分析法”）可以变成 FMECA（“失效模式，效应和临界分析法”）。为了进行这种分析，应详细了解医疗器械的结构。

FMEA 也可以用作处理人为错误的技术。这种技术的缺点是：很难处理冗余和涉及维修和预防措施的情况，以及仅限于处理单故障条件。

FMEA 程序的更多信息参见 IEC 60812。

G.5 “危害和可运行性研究法”（HAZOP）

“危害和可运行性研究法”（HAZOP）与“失效模式和效应分析法”FMEA 很相似。HAZOP 是基于这样一个理论：假设事故是由偏离设计或运行目的引起的。它是一种判定危害和可运行性问题的系统方法。原来开发它是用于化学加工工业。虽然在化学工业中 HAZOP 研究集中在对设计目的的偏离，但是医疗器械开发者可以进行其他的应用。HAZOP 可以用于医疗器械的操作/运行（例如，用于已有的以诊断，治疗或缓解疾病为目的的方法/过程），或者用于对医疗器械的功能有重大影响的制造或维修/服务过程（例如，灭菌）。HAZOP 的两个特点如下：

- 它要由具有这种医疗器械设计及其应用方面专业知识的一组人进行；
- 使用引导字（如“没有”，“部分”）来帮助判定对正常使用的偏离；

这种技术的目的是：

---对预期用途的每部分进行系统评审，以便发现对正常运行条件和预期设计的偏离是怎么样发生的；

---判定这些偏离的后果并判断其是否会导致危害或运行问题。

当应用于制造医疗器械的过程时，对于特性取决于制造过程的医疗器械，最后一个目的特别有用。

更多信息参照 IEC 61882。

G.6 “危害分析和临界点控制法”（HACCP）

这是一种用于判定、评价和控制危害的系统方法。最初由 NASA（美国航空航天局）开发用于防止宇航员食物中毒。它基于一系列的原则和规定的术语。应用于医疗器械时，HACCP（“危害分析和临界点控制法”）用于对起源于过程（尤其是生产过程）的产品危害的起始原因进行控制和监测。

HACCP 的核心课程包括以下七个原则：

- 1.进行危害分析（4.3）和判定预防措施(6.2)
- 2.决定临界控制点（CCPs）(6.2)
- 3.建立临界界限（4.2 和第 5 条）
- 4.监测每个 CCP（6.3 和第 9 条）
- 5.建立纠正措施（第 9 条）
- 6.建立确认程序（6.3 和第 9 条）
- 7.建立记录保持和文件程序（3.5 和第 8 条）

每个产品都有与其预期用途有关的自身的危害。危害处境可能由不同寿命阶段的事件引起，例如设计、制造、服务、使用、处理，等。某些类型的危害的例子，见附录 E。

一个有效的 HACCP 系统的核心集中在对已判定的危害进行持续的控制和监测(HACCP 原则 2, 3 和 4)。制造商应通过建立系统的文件化的过程图、过程危害分析和临界控制计划（HACCP 原则 7），证明已建立的控制措施的有效性（HACCP 原则 5 和 6）

HACCP 系统使用以下工具作为记录保持的证据：

a) 工艺流程图

此图的目的是提供过程中涉及到的步骤的清晰简单的描述。此图对 HACCP 小组随后的工作很有必要。此图可以在以后指导那些需要理解这一过程的验证人员。流程的范围应包括所有在制造商控制下的处理步骤。

b) 危害分析工作表

危害分析是指对危害及其引发原因的判定。分析记录包括：

- 1) 重大危害发生过程的步骤的判断和列表；
- 2) 所有已判定的危害及其对每一步的重要性的列表；
- 3) 控制每个危害的所有防护措施的列表；
- 4) 所有 CCP 的判定及其监测和控制；

C) HACCP 计划

书面的文件依据 HACCP 的七个原则，描绘了确保对特定的设计、产品、过程或程序的控制所需遵守的程序。计划包括：

- 1) 判定临界控制点和临界界限；
- 2) 监测和持续控制活动；
- 3) 判定和监测纠正措施、验证和记录保持活动。

附录 H(提示性)

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)医疗器械的风险管理的应用提供了指南。重点是对由于体外诊断(IVD)医疗器械的检查结果的使用而对患者造成的风险进行管理。所给出的例子是用于阐明概念并作为 IVD 医疗器械风险分析的起点,并不意味着他们是详尽无遗的。本附录中术语的定义,见 ISO18113-1。

IVD 医疗器械的预期用途是收集、制备和检查人体的样本。这些器械包括试剂,仪器,软件,样本采集器械以及储存容器、校正器、控制材料和相关的附件。这些器械可以单独使用或组合成一个系统。

IVD 医疗器械提供的结果可以用于疾病的诊断或其他状况,包括:对健康状况进行判断以治愈,减轻,治疗或预防疾病,以及对治疗用药物进行监测和对捐献的血液或器官的安全性进行判断。

这些器械可以被具有不同教育水平、培训水平和经验的人使用,可以在具有不同环境控制水平的环境中使用。例如,有些 IVD 医疗器械预期由分析专家在医疗实验室中进行,有些由保健提供者在护理场所进行,有些由没有经验的使用者在家里使用。

在行业的一端,IVD 实验在实验室中进行,结果报给内科医生,由其解释数据并诊断、治疗或监测患者;在另一端,IVD 检查由患者进行,并使用结果对自身状况进行监测和用药。由于 IVD 医疗器械和它们的预期用途的差异,这些指导方针可能不适用于所有情况。对于自测型 IVD 器械,“患者”和“无经验使用者”两词应交替使用,即使他们是不同的人(例如,父母对患糖尿病的孩子进行血糖测试)。当“医生”这个词用到时,应认为,其他保健提供者也可以 IVD 检查结果进行订制、接收、解释和应用。

IVD 医疗器械可能会对患者造成损害。不正确或延迟的结果可能导致不适用的或延迟的决定或行动,从而给患者造成损害。用于(屏幕)显示输血或移植状况的体外诊断器械的不正确的结果可能对血液或组织的接收者造成损害,用于检测传染疾病的 IVD 器械的不正确的结果,可能会对公众健康造成危害。

图 H.1 说明了实验室中使用的 IVD 器械的风险模式,在这个例子中,制造商质量体系(例如,在设计、开发、制造、包装、贴标签、发货或服务过程中)的失效引发了由有缺陷或有故障的 IVD 医疗器械开始的一系列的事件。当器械在医疗实验室中失效时,就会产生不正确的检测结果。如果实验室没有判断出结果不正确,就会报告给保健提供者。如果保

健提供者没有认识到结果不正确，它会对诊断产生不好的影响，并对患者形成危害处境。

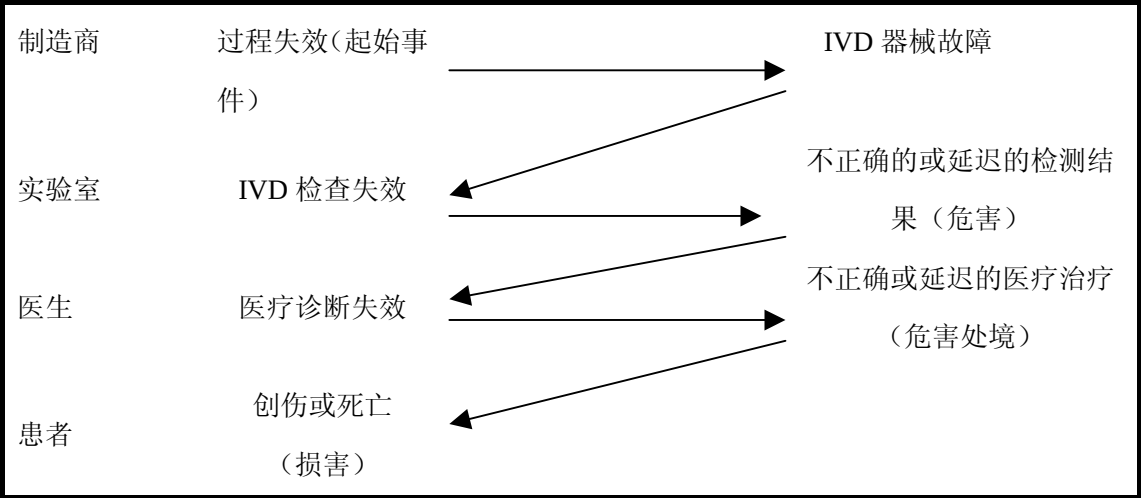


图 H.1- 实验室用 IVD 器械的风险模式

医生通过 IVD 诊断结果和其他可用的医疗信息来评价患者并进行诊断或指导治疗。在某些情况下，IVD 结果可能是做出医疗决定的主要甚至是唯一的依据。患者受到损害的概率是图 H.1 所示的每种事件的概率的组合。每种单独发生的概率可以被制造商、实验室或医生发现危害或危害处境的概率部分地抵消，进而可以干预或避免损害。事件发生的实际顺序取决于特定的 IVD 器械及其应用。

从图 H.1 中还能看出实验室也可能造成不正确或延迟的检测结果，例如，没有遵守程序、没有执行维修或校准进度表或没有留意警告或预防措施都可能造成这种后果。此外，可能对患者造成损害的事件也可能由实验室引发。有必要通过医疗实验室进行风险管理降低这种错误，而且作为制造商风险管理程序输出的安全信息也可以作为实验室风险管理过程的输入。

H.2 风险分析

H.2.1 预期用途的判定

H.2.1.1 总则

用于实验室或护理场所检查的 IVD 器械有两类使用者：（1）进行检查的操作者（2）接收、解释和应用结果的保健提供者。对于自检 IVD 医疗器械来说，患者是唯一的使用者。对预期用途的判定应就以下两个使用因素来考虑其预期目的：（1）使用医疗器械产生检测结果（2）使用检查结果得出对患者诊断、治疗或监测的决定。

在本附录中，以下术语应广义地理解：

--- “操作者” 指的是进行 IVD 检测的人；可以是实验室工作者，保健提供者或经过

最少培训或没经过培训的无经验者;

---“保健提供者”指的是代表患者订制,接收或应用检查结果的人;可以是医生、护士、救护人员或任何其他根据 IVD 检查结果做出决定的人。

H.2.1.2 预期用途

IVD 医疗器械的预期用途可能包括测量系统,分析物,性能种类,样本基质,检测程序(定性,半-定量或定量),操作者类型和使用场所。

例如,β-人体绒毛膜促性腺激素(β-hCG)浓度的定量检测可能用到血清、血浆或尿液样本。不是每种 β-hCG 的检测程序的执行特性都适用于三种类型的样本基质。

H.2.1.3 使用指示

使用指示包括 IVD 医疗器械预期的医疗应用和患者群。

例如,β-hCG 可以用于检测妊娠,检查妊娠妇女唐氏综合症,以及对某些癌症进行监测。每种医疗应用可能对测量灵敏度,专一性,精度和准确性有不同的要求。

H.2.2 可能的使用错误的判定

H.2.2.1 使用错误

使用错误包括制造商非预期的行为(例如,走程序捷径,尝试进行优化,以及随兴操作)以及行为的疏忽(例如,在使用说明中所描述的)。

H.2.2.2 实验室人员可能的使用错误的例子

以下是实验室中可能出现的操作错误的例子。这些例子只是为了说明原则,并不是详尽无遗的检查表:

- IVD 医疗器械使用了不正当的校正器、试剂、仪器或样本基质;
- 尝试优化检验程序以提高其执行特性;
- 检测程序的简化; (“走捷径”)
- 忽略仪器维护;
- 安全特性丧失或不能起作用;
- 在恶劣的环境条件下运行。

H.2.2.3 保健提供者可能出现的使用错误的例子

- 当检测程序的预期用途是用于诊断疾病时,却将 IVD 检查结果用于筛选人群是否患病;
- 当检测程序的预期用途是用于状况监测时,却将 IVD 检查结果用于诊断疾病;
- 将 IVD 的检查结果用于制造商未声明的新的临床用途(性能特性可能不适用于新的应用)

H.2.2.4 患者自测时可能的使用错误

以下是患者在自测过程中可能遇到的使用错误的例子。

- 使用的样本量不足;
- 没能正确的插入试剂模块;
- 分割试剂条(例如,为了降低成本)
- 安全特性丧失或不能起作用;
- 试剂在不适当的条件下储存.

H.2.3 与安全相关特性的判定

H.2.3.1 总则

除了与其他医疗器械相同的化学、机械、电气和生物特性外, IVD 医疗器械还具有决定检查结果准确性的性能特性。不符合特定医疗用途的性能特性将导致需要可能对患者产生风险的危害处境。

H.2.3.2 定量检测程序的性能特性

定量检测程序预期用于检查被分析物的量和浓度。结果以等距尺度的形式表示。定量检测程序的主要分析性能特性是精确度(不精确度)、正确性(偏差)、分析专一性和数量限度,性能要求取决于医疗器械的应用。虚假的高结果或低结果可能导致诊断的不正确或延误治疗, 对患者的损害程度取决于分析物的浓度和偏差的大小。

H.2.3.3 定性检测程序的性能特征

定性检测程序预期用于检测被分析物的存在与否。结果表示为阳性、阴性或不确定。定性检测程序的性能通常用诊断灵敏度和专一性来表示。当被分析物不存在而结果显示为阳性或者当被分析物存在而结果显示为阴性, 则会导致不正确的诊断或者延误治疗, 对患者造成损害。

H.2.3.4 可靠性特性

当医生依据 IVD 检测结果帮助做出紧急医疗决定, 例如在重症护理的环境, 结果的及时性与准确性同样重要。当需要结果时而无法提供会导致危害处境。

H.2.3.5 患者辅助信息

在某些情况下, 检测结果的正确解释可能需要患者的人口统计学信息, 样本或其检查的相关信息。患者身份、样本识别、样本类型、样本描述、测量单位、参考区间、年龄、性别以及遗传因素都是这些信息的例子, 这些可以由实验室分析员手动输入或由实验室计算机系统自动输入。如果 IVD 器械是设计用于提供检测结果的辅助的信息, 不能将正确的信息与检测结果对应, 将会影响结果的正确解释并导致危害处境。

H.2.4 已知和可预见的危害的判定

H.2.4.1 对患者的危害

从患者的立场来看,IVD 检查结果将是一种危害,如果它导致(1)可能导致创伤或死亡的不适当的医疗行为(2)不能采取预防创伤或死亡的正当医疗行为。任何不正确或延迟的 IVD 检查结果可能由 IVD 医疗器械故障引起,这是导致危害处境的一系列事件的起始危害。危害和事件后果的判定目的是帮助制造商编写一份危害处境的全面的列表。制造商在风险分析中判定哪些可以被认为是危害。

如图 H.1 所示,危害处境如果保健提供者接收到不正确的信息并应用它,就可能产生危害处境。如果当需要结果时却不能提供也会产生危害处境。在器械用于自检的情况下,当患者得到了不正确的结果 或者当需要结果时不能提供,就会产生危害处境。

对于定量检测程序,如果结果与正确值的偏移超过依据临床应用设定的限度值时,这个结果可以被认为是不正确的。不正确结果的临床影响取决于测量值和正确值之间的偏差大小,以及患者的生理状况(例如,血糖过低或血糖过高)。

对于定性检测程序,结果只有阳性或阴性两种(例如,HIV 和妊娠检查),因此要么正确要么不正确。

以下危害可能引起或造成误诊,有可能产生有害的医疗干预或延迟:

- 不正确的结果(见 H.2.3.2 和 H.2.3.3);
- 延迟结果(见 H.2.3.4);
- 结果的伴随信息不正确(见 H.2.3.5)

H.2.4.2 与性能特性的关系

任何不能满足与安全相关的性能特性的规范的情况,都应进行评价以判定可产生的危害处境。

分析这些危害的工具(如 PHA, FTA, FMEA, HACCP),见附录 G。

H.2.4.3 判定故障条件下的危害

当判定故障模式下的 IVD 危害时,应考虑可能导致不满足医疗器械应用的性能特性(例如,正确性、精确性、专一性,等)的失效模式,例如:

- 批内不均匀性;
- 批间不均匀性;
- 不可回溯的校准值;
- 不可取代的校准器;
- 非专一性(例如,干扰因素)

- 样本或试剂残留（/污染）；
- 测量精度不够（与仪器有关）
- 不稳定（储存，运输，使用）

当判定故障条件下的 IVD 危害时，对于可能在紧急护理环境中造成结果延迟的失效模式，应进行考虑，例如：

- 不稳定的试剂；
- 硬件/软件失效；
- 包括失效。

当判定故障条件下的 IVD 危害时，应对可能导致不正确的患者信息的失效模式进行考虑，例如：

- 不正确的患者或姓名或识别号；
- 不正确的生日或年龄；
- 不正确的性别；

H.2.4.4 判定正常使用时的危害

即使 IVD 医疗器械符合制造商声明的性能特性，在正常使用中也可能出现不正确的结果。这可能是由于检测结果的不确定性，患者样本的生物学变化，判定值的选择或其他因素。在正确使用状况下的不正确的结果可能对患者造成危害处境，例如：

---阳性和阴性样本之间的区分不完全：定性检测程序通常呈现出固有的假阳性和假阴性，这是部分地由于决定合适的判定值时的不确定度造成的。

---测量的不确定度：当前技术发展水平可能限制了定量 IVD 医疗器械的精确度，例如 ISO15197 中描述的血糖监测系统：如果根据医疗器械的应用，性能标准只要求 95%的结果符合指定的限度，那么最多允许有 5%的结果超出限度；

---样本基质中的其他要素的不希望的影响(干扰因素)：新药物,生化代谢物,异嗜性抗体和可能影响 IVD 检测程序的性能特性的样本制备材料；

---分析物的自然异质性：血液样本中的抗体和其他蛋白质是不同亚型的混合物；已公布的 IVD 检测程序的性能特性可能不适用于所有的混合物的成分

H.2.4.5 判定危害处境

IVD 医疗器械造成的危害处境的例子包括：

--在筛选输血用血液时,血库得到假阴性 HIV 或假阴性 HBsAg(乙型肝炎表面抗原)结果.

--医生根据受到胆红素干扰影响的肝功能检测结果做出肝病诊断；

--低血糖糖尿病口才由自监测器械中得到了不准确的血糖浓度测量值.

H.2.5 对患者风险的估计

H.2.5.1 总则

风险估计是依据在正常条件和故障条件下判定的每种 IVD 医疗器械的危害处境造成的损害的严重性和发生概率.

在 IVD 检测结果不正确的情况下,主要的决定因素是: a)结果被识别为不准确的可能性
b) 结果可能造成不良的医疗行为的可能性

对于错误地指示"不需要进行医疗干预"的结果,(例如,假的阴性结果或假的"正常"结果),风险的评定应包括:(1)该状况不进行治疗的预后(2)用其他方法诊断这种状况的可能性(3)对患者以外的人牵连(例如传染原或遗传疾病的传播、使胎儿接触危害处境).

对于错误地指示"需要进行医疗干预"的结果(例如,假阳性结果 或错误的"不正常"结果),风险评定需要包括(1)不适当治疗的潜在损害(2)通过其他方法排除这种状况的可能性(3)对其他人的牵连(例如对于接触传染源的情形的检查和治疗,对于遗传疾病的忠告或治疗).

H.2.5.2 对损害的严重性的估计

对 IVD 检测结果的医疗应用决定了不正确的结果可能患者造成的损害。应考虑 H.2.1 和 H.2.2 中所讨论的预期使用中可能的误用。

对损害严重性的估计需要理解:IVD 检测结果, 对于每种应用的分析性能的要求和医疗决定的做出多大程度上依据 IVD 的检查结果。由于这个原因,合格的医疗输入对于风险评价过程很重要。

H.2.5.3 估计发生的概率

按照附录 E 中所说,使用 IVD 医疗器械可能造成损害的概率取决于一系列事件的累积概率。

对于在实验室中使用的 IVD 医疗器械,(如图 H.1 所示),这些概率包括:

- IVD 医疗器械可能产生不正确结果的可能性;
- 实验室检测结果不正确并将不正确的结果报告的可能性;
- 医生没有识别出结果是错误的并采取(或不采取)措施的可能性;
- 由于医生采取措施(或不采取措施)而对患者造成损害的可能性.

实验室可能识别出结果是错误的原因包括:

- 质量控制系统判定出检测程序的进行发生了改变;
- 所测量的特性的数值与人的不符;
- 结果超出了检测结果需要确认的限度;

---与患者以前的结果相比差异性超出了预期的或可接受的量;

估计发生概率时,应考虑到不是所有的实验室都有有效的检测系统,从而防止报告错误的结果.

医生可能识别出结果是错误的原因是:

---结果生理上是不可能的;

---结果与患者的临床状况不一致;

---结果与其他数据相矛盾;

当 IVD 医疗器械用于实验室之外的环境中, 通常没有足够或有效的检测体系. 没有经验的使用者可能不知道某些结果是不准确的. 对于这些用于实验室之外的 IVD 医疗器械, 此子条款的例子在使用时应忽略不适用的事件和可能性以进行修正.

对于以上所列的定量的概率估计的计算很少有数据充足的时候. 在 H.2.5.4 中所列的问题有助于得到定性或半定量的概率估计. 这些问题主要是关于实验室用 IVD 医疗器械的, 但对于其他类型的 IVD 医疗器械可以采用类似的问题.

H.2.5.4 风险估计应考虑的要

H.2.5.4.1 IVD 医疗器械可能产生不正确结果的可能性多大?

--在可能的故障模式下?

--在正常使用条件下?

--在合理可预见的误用条件下?

H.2.5.4.2 不正确的 IVD 检测结果被使用者/实验室检查出来的可能性多大?

--是否提供了与 IVD 医疗器械配套的控制材料?

--器械是否包括检测故障条件的对照标准?

--在检测故障条件时对照标准的有效性?

--是否有其他的质量保证措施来检测不正确的结果(例如临界值系统,可行性检查)?

--错误信息是否能让使用者纠正错误或重新检查以确认检测结果?例如,自测仪器上的"血量不足"信息目的是促使使用者重新检测。.

--如果器械预期用于实验室,实验室是否有检测不正当结果的有效系统?

H.2.5.4.3 不正确的 IVD 检测结果被医生检查出来的可能性多大?

---当前医疗行业的标准是否要求对分析物进行证实性检查?

---这种强制检查是否通过阳性结果筛选而由实验室自动进行?

---这种类型的不正确结果是否可以通过其他结果、信号、症状和患者的病史识别出来?

---医生平常是否通过其他方法对这类分析的结果进行证实和质疑那些与临床症状不符

的结果？

---对这种分析是否进行其他的可行性检查以警告医生出现错误？

---检测结果是否是重要的医疗决定的唯一依据？诊断多大程度上取决于检测结果（即检查结果如何影响医疗决定）

---环境的紧迫性是否要求立刻做出决定，而没有证实数据或确证信息的机会？检查结果是否直接决定医疗决定/治疗？

---是否有其他可用的检测，例如如果护理场所的器械失效时，在中央实验室进行？

H.2.5.4.4 医生应用（或不应用）检查结果的可能性？

---IVD 器械是否是严重疾病治疗的主要决定因素，例如恶性肿瘤或威胁到生命的传染病？

---IVD 医疗器械是否预期用于输血，移植，或其他可能传染疾病给承受者的医疗用途？

---IVD 医疗器械是否预期用于监测重要的人体功能，以至错误或延迟可能导致死亡或对患者造成永久损伤？

H.2.5.4.5 医生采取（不采取）措施会对患者造成损害的可能性多大？

---行为是否不可逆的，例如手术切除或堕胎？

---行为可逆程度如何？

---行为可能对患者造成的伤害？

---没能采取措施对于导致死亡或创伤的影响如何？

---生理状况对损害概率的影响如何？

H.2.5.4.6 造成损害的程度如何？

---死亡？

---危及生命的创伤？

---对预期寿命的减少？

---健康善不可逆的恶化？

---永久性损伤？

---对人体功能或构造的永久伤害？

---需要医疗干预阻止严重损害的创伤？

---健康状况的不可逆的恶化？

---轻微的身体创伤？

---不需要医疗介入的暂时性损伤？

---暂时的不适？

H.2.5.5 IVDA 医疗器械的风险信息

H.2.5.5.1 不良事件数据库

医疗器械的警戒程序从制造商或最终用户那里收集包括不正确的或延迟的 IVD 检测结果不良影响的例子的数据。制造商对类似的 IVD 医疗器械的报告进行评价找出适用于自己医疗器械的信息，帮助判定以前没有认识到的危害或相关的趋势。但是，从单个报告得出结论时需要谨慎。不良事件库的信息是未经证实的，单个报告可能包括了不完全、不正确或容易误解的信息。

H.2.5.5.2 舆论调查

采用医疗专业的一致性意见对用于糖尿病自我监测的不正确的葡萄糖浓度值的影响。Parkes et al.[参考文献 41]描述了得到患者风险的医疗输入的系统调查方案。继 Clarke et al[参考文献 36]使用图形法建模之后，他们构造了“错误栅格法”。Parkes et al.舆论法还可以用于其他测量对象。

H.2.5.5.3 采访医生

获得患者风险的医疗输入的一个传统方法是采访从业医生以确定(1)他们如何使用 IVD 检查结果(2)他们是否能够认识到不正确的结果(3)对于一个特定的结果他们会采取什么措施(4)不正当的医疗措施为有什么后果。虽然采访法比 Parkes 调查法更主观，但采用采访法可以帮助找出可能对患者造成风险的偏差或不精确性的水平。

H.3 风险评价

风险评价进行的浓度应该与潜在损害的严重性成正比。每种被判定有危害的不正确结果的风险应按照 D.3 和 D.4 的描述进行。

H.4 风险控制

H.4.1 总则

对患者损害的严重性由 IVD 检查结果触发的医疗介入（或医疗介入的缺少）决定。制造商对损害严重程度的影响能力取决于不同的 IVD 检查。

如果医疗介入取决于报告的数值的大小（例如检测的葡萄糖、电解液、治疗药物和某种酶的浓度），损害的严重程度可以通过采取以限制偏差，不精确性或干扰的水平为目的的风险控制措施来降低。如果结果要么是阳性要么是阴性，损害的严重性不能由制造商降低。由 IVD 检测结果造成的患者风险通常可以通过降低发生概率来降低。降低不正确结果导致的风险的活动，应根据 6.2 规定的等级排列先后次序。对于 IVD 医疗器械：

a)应尝试通过设计的固有安全性来降低不正确结果发生的概率；为确保结果符合医疗器械的要求，还需要对相关的性能特性（例如，分析或诊断的专一性，正确性或精确性）进行

改善

b)如果通过设计具有固有安全性是不可行的,那么应采取防护性措施来降低不正确的结果报告给医生或患者的概率,优先采用的方法是通过器械自身进行检测或者通过器械提供的质量控制程序。

c)如果防护性措施不可行,那应该提供安全信息给使用者,例如特定的说明、警告或其他避免危害处境所需的信息。

注 1 预期用于器械之外的检测方法,(例如实验室推荐的质量控制检测或由医生定制的确认性检查),被认为是安全信息,而不是防护性措施。

注 2 制造商需提供的最少信息在法规或国际标准中指出。见 H.4.2.4

H.4.2 可选方案分析

H.4.2.1 设计时具有固有安全性

如果医疗器械的要求不能一致地满足,可以对 IVD 医疗器械设计进行修改以避免产生不正确的临床结果,例如通过改善以下或几个适用之处:

- 测量系统的精度;
- 校正器数值的正确性;
- IVD 试剂的分析专一性(例如。更好的抗体)
- 检测程序的检测限度或数量限度
- 仪器的可靠性(例如,仿造结果的预防性)
- 阳性和阴性样本的区分;
- 易犯错误的程序步骤的自动化;
- 阳性样本鉴别(例如,条形码)
- 易用性(例如,已研究的人体因素所指出的(人体工程学))

类似的,可以对制造过程进行改进,以生产出不产生临床不正确结果的(即,不满足医疗器械的要求) IVD 医疗器械。“危害分析和临界控制点法”(HACCP, 见 G.6)可以帮助判定制造过程的步骤,以预防不合格产品的产生,例如:

- 试剂批与批之间的差异过大;
- 造成虚假结果的仪器部件;
- 校正器的数值超过指定偏差;
- 控制材料,校正器或试剂不符合寿命期要求。

H.4.2.2 防护性措施

如果改进 IVD 器械的设计不可行,那么可能采取额外的控制措施以检测可能造成不正

确结果的情况；例如：

- 进行样本完整性检查以检测不可接受的样本（例如，溶血）
- 从样本中去除泡沫（如果样本仪器有液面传感器）或纤维凝结；
- 对自带的传感器和软件进行检查，以检测不良的系统条件（例如，不正确的温度，分光光度计的漂移，吸液管机构塞住）；
- 用于检测校正器，试剂或仪器失效的内置参考标准；
- 阻止不正确结果的警报、错误信息或算法；
- 利用可行性算法判定是不可能的结果

如果制造过程的改进是不可行的，那么可以采取额外的过程控制或更严格的规范以防止不合格产品的放行；例如：

- 检验进厂原材料是否符合质量要求；
- 过程检验检测出不合格的部件；
- 校正仪器的度量可追溯性的参考材料；（见 ISO 17511 和 ISO 18153）
- 与使用者要求相关的性能特性；
- 最终放行检验。

H.4.2.3 安全信息

H.4.2.3.1 性能特性

实验室负责人和保健提供者需要了解相关的性能特性以判定 IVD 医疗器械是否适用。这些信息由制造商提供。通过对已认识到的医疗器判定点的性能特性进行估计，以透露剩余风险并确保对检查结果的正确解释；例如：

- 分析专一性（例如，干扰或交叉物质）
- 真实性（即，可接受的偏差）；
- 精度；
- 检测限度或数量限度；
- 准确性（精度和真实性的组合）；
- 诊断灵敏性（真正的阳性结果与患者确实有疾病的比例）
- 诊断专一性（真正的阴性结果与患者确实没有病症的比例）

H.4.2.3.2 防止不正确结果产生的信息

使用说明，过程限制和环境规范都有助于使用者防止不正确的结果；例如：

- 样本采集、储存和制备的要求；
- 已知的干扰物质；

- 有效的测量（时间）间隔；
- 对于可能产生不正确结果的不正确的用法的警告；
- 对特定患者群的限制；
- 对不适当的临床条件或不适当的样本类型的警告；
- 适当的清洁方法；
- 预防性维护程序及维护间隔；
- 试剂储存条件和有效期。

H.4.2.3.3 检测出不正确结果所需的信息

应提供其他有助于降低不正确结果（危害）的信息和建议，例如：

- 检测导致不正确结果的状况的控制程序；
- 用于确认性能可接受的安装程序；
- 用于判定 HPLC（高性能液相色谱）或 GC（气相色谱）柱失效的系统适用性指导方针；
- 基于不同测试原理的证实性检测程序；

H.4.2.3.4 培训和使用者鉴定

制造商可以提供培训避免使用错误。

适用于继续教育的培训教材可以提供给 IVD 医疗器械的使用者。对于一些重要的 IVD 医疗器械（例如，家用口腔抗凝血监测系统），制造商可以建立正式的使用者鉴定程序。

H.4.2.4 指定的安全信息

许多国家的法规对制造商需要提供的信息做出了要求。这些是说明了 IVD 医疗器械可能的使用错误和其他可能的常见危害的规定性的风险控制。对于适用的法规或标准的遵守可以做为特定使用错误引起的风险已经受控且有效性经过验证的证据。（见 H.4.3）

表 H.1 包括了可能使用者错误的例子和通常由制造商提供以帮助使用者避免的相关信息。

表 H.1-可能的使用错误举例及风险控制描述 (labelling risk controls)

使用者错误	风险控制
1 仪器未校准	指定校准的时间间隔
2 试剂失去活性	试剂包括上标明有效期
3 不适当的仪器维护	维护说明
4 不相容的试剂批的混用	批的标识和说明
5 不可替代的体液的检查	指定适用的样本类型
6 不正确的样本制备	样本制备说明
7 不正确的试剂储存	存储要求 (包括临界因素 (温度, 光线, 湿度, 等))
8 报告单位的混淆 (如 mmol/l,mg/dl)	每个结果者显示或打印出单位
9 不正当的仪器安装	安装说明; 确认程序
10 不正确的仪器操作	操作说明 (指出关键步骤)
11 不正确的样本稀释	稀释要求, 包括可接受的稀释液

H.4.2.5 警告、预防措施和限制

对于专业使用的 IVD 医疗器械, 只要充分透露或明显可知不遵守的后果, 明确的警告、说明书或相反的指示是有效的风险控制措施。没有指出忽略说明的危害后果的陈述不是有效的控制措施。

例如, 一种 IVD 医疗器械预期用于检测血浆和血清样本, 而不是尿液。如果使用说明中对尿液样本不提及, 有些实验室可能会用器械去检测尿液样本, 尤其是先进的 IVD 医疗器械是可以检测尿液样本的。如果不指出程序不能满足尿液样本检测的需要, 这种样本的检测就是一种可预见的使用错误。

类似的, 检测结果可以用到制造商预期用途之外的医疗应用。制造商应该估计这些应用产生的风险, 考虑到用类似的器械进行试验, 其他器械相似的使用环境以及这种使用的可能性。制造商可能需要为使用者提供正当的警告, 预防措施和限制以降低风险。

H.4.2.6 IVD 医疗器械标准

对于有些类型的 IVD 医疗器械, 国际标准、国家标准、法规和法规性指导文件适用。遵守认可的产品标准、法规和固有安全性、防护性措施和安全信息方面的指南可以用于规定设计和检验的要求, 其合格性可作为风险控制的证据; 例如, ISO15197, ISO 17593, ISO 19001 和 ISO 18113-1。

H.4.3 风险控制有效性验证

风险控制措施的实施及其有效性（包括安全信息）需要经过验证。验证的程度取决于所要控制的风险。

对于损害严重性或发生概率较低的风险，对客户抱怨文件的评审可作为有效的验证。适用时，验证应包括具有相似风险控制的 IVD 医疗器械的可用信息的预期评审。

对于损害严重性或发生概率较高的风险，需要进行预期研究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对警告和说明信息的理解和遵守程度并验证安全信息的有效性。这包括人为因素，例如，印刷字体大小，阅读水平，适当突出显示的警告信息。对安全信息的假设应该谨慎进行。当估计制造商提供的信息对风险的降低状况时，需考虑到以下限制：

---在全世界范围内，实验室认证要求，法规和强制执行要求并不相同；质量控制和质量保证措施差别很大。

---与专业 IVD 医疗器械一起提供的使用说明预期用于实验室；关于相反指示的信息、干扰药物和其他关于 IVD 检查结果的信息，可能不会到达负责定制检测的医生手中。

H.5 生产和生产后监测

H.5.1 外部性能监测

IVD 制造商通常可以提供用于监测 IVD 医疗器械某些方面性能的外部数据；例如（适用时）：

- 不良事件报告；
- 关于不正确的结果，样本识别错误，仪器可靠性方面的抱怨，等；
- 实验室内质量控制资料；
- 实验室间质量评价系统（EQAS），也称能力调查；
- 由独立实验室做出的评价，通常发表在科学文献上

译注：“医学独立实验室(independent clinical laboratory,ICL)”是一种具有独立法人资格、参与市场化运作的服务性医疗组织。在一些发达国家,ICL 发展相对成熟,而我国的 ICL 发展尚处于起步阶段。ICL 以专业化、商业化的集中检验模式,提高临床检验水平,节约卫生资源,便于主管部门对医学实验室的统一控制和管理。同时,大力发展 ICL 也可为我国医药卫生体制改革提供参考。

H.5.2 内部性能监测

制造商也可在常规运行中得到可以用于在受控条件下监测某些性能特性的数据。这些来源包括：

- 过程监测；
- 稳定性监测；

- 校正器赋值;
- 可接受性检验;
- 仪器可可靠性检验;
- 验证活动;

附录 I (提示性)

生物学危害风险分析过程的指南

1.1 总则

本附录提供了风险分析--生物学危害方面的指南。潜在的生物学危害影响的范围很广泛,可能包括短期效应,例如急性毒性,皮肤、眼睛和黏膜刺激性,溶血和凝血,还包括长期效应或特定的毒性效应,例如亚慢性或慢性毒性效应,致敏性,遗传毒性,致癌性(致肿瘤性)和生殖影响包括致畸性。

ISO10993-1 给出了材料/医疗器械的生物学评价的基本原则。

1.2 生物学风险的估计

1.2.1 应考虑的因素

生物学风险分析需考虑到:

- 各种可选材料的物理和化学特性;
- 任何临床使用历史或与人接触的数据;
- 任何产品或部件材料的已知毒物学或其他生物安全数据;
- 试验程序;

所要求的数据量和研究深度根据预期用途而不同,并取决于与患者接触的性质和持续时间。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、粘膜或缺少抵抗力的皮肤直接接触的医疗器械的任何部件,它们对数据的要求通常不太严格。

对于科学文献、以前的临床经验和其他相关数据提供的材料或医疗器械的现有知识应加以评审,以便决定是否附加数据。在有些情况下,可能需要获得配方数据、残留物数据(例如,灭菌过程,单体产生的残留物),生物试验数据,等。

1.2.2 材料的化学性质

材料的化学均一性和生物响应的特征信息在评价医疗器械的预期用途方面很有用。影响到材料生物兼容性的因素包括:

- 所有成分(例如,添加剂,加工助剂,单体,催化剂,反应产物)的均一性,浓度、可用性和毒性;
- 生物降解或腐蚀对材料的影响;

当在材料的生产、加工、储存或降解过程用到,或者可由这些过程产生活性成分或有害成分时,应该考虑接触残留物中的可能性。

可能需要有关残留物浓度或浸出的资料。可以采取的形式包括:试验数据或相关材料的

化学性质资料。

当制造商由于保密而未得到必要的资料（例如完整的配方资料）时，对材料用于预期用途适宜性的评定，应当予以验证。

I.2.3 先前使用

对每种材料或预期添加剂的先前使用的资料及发生的不良反应的资料应进行评审。然而，一种成分或材料的先前的使用，并不能保证其一定适用于类似的应用。应考虑预期用途、成分的浓度和当前的毒理学资料。

I.2.4 生物安全性试验数据

ISO 10993-1 给出了如何在 ISO10993 系列中选择特定应用所需要的试验的指南。对试验的需求应该根据现有数据逐项评审，以避免不必要的试验。

附录 J

安全信息和剩余风险信息

J.1 总则

此附录的目的是提供以下指导:

- 安全信息[见 6.2c 和 D.5.1C]如何成为风险控制措施
- 剩余风险如何透露;

以此来控制风险并提高对风险的了解。

安全信息是风险控制最后一步才选择的方法,只有当其他风险控制措施用尽后才用到。

安全信息提供了采取或不采取措施来避免风险的指导。

对单个或全部剩余风险的透露,为使用者提供了解释剩余风险的必要的背景和相关的信息,以便其能够采取适当的防护措施使接触到风险的可能性最小。

应认识到,不仅信息的结构和内容需要考虑到,还应该有实行方法。

应认识到安全信息需要以不同的方式进行传递,尤其取决于信息在医疗器械寿命周期的哪个阶段进行传递,例如,警告信息是在随附文件中提供还是在建议性通知中提供,还是通过菜单驱动器械的用户接口来提供。

J.2 安全信息

当设计安全信息时,重要的是判断信息提供给谁以及如何提供。制造商应提供对风险的解释,接触风险的后果以及该如何做或如何避免来防止损害发生。

在设计信息时,制造商应考虑到:

- 用于划分行为(如危险,警告,告诫,注意)优先级的严重性水平;
- 所需信息的级别或细节;
- 安全信息的位置;(如,警告标签上);
- 确保清晰和易于理解而使用的文字或图片;
- (信息的)直接接受者(例如,使用者,服务人员,安装者,患者);
- 信息提供的适当媒介(如,使用说明,标签,警报(器),用户接口中的警告);
- 法规要求,等等;

J.3 剩余风险的透露

设计单个或剩余风险的透露(方案)时,重要的是要判断需要传达什么及需要传达给谁,以便能够通知、促成并确保使用者安全和有效地使用器械。

制造商应检查 6.4 和第 7 条中判定的剩余风险以决定哪些可以透露。

制造商应考虑到:

- 所需的级别或细节;
- 为确保清晰和易懂而采用的文字;
- 直接接受者;(如, 使用者, 服务人员, 安装者或患者);
- 所使用的媒介/方法;