

平成18年度 厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

研究課題

医療機器分野におけるリスクマネジメント手法に関する研究

(3年計画の3年度)

主任研究者 桜井 靖久
東京女子医科大学 医用工学 (ME連携ラボ) 名誉教授

分担研究者 谷川 廣治
日本医療機器産業連合会 国際部長

平成19(2007)年5月

日本医療機器産業連合会

平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「医療機器分野におけるリスクマネジメント手法に関する研究」

目 次

I. 総括研究報告書	主任研究者 桜井靖久 ……	1
II. 詳細編		
1. 医療機器のリスクマネジメント ＜企業・医療現場・審査の関わりについて＞	分担研究者 谷川廣治 ……	9
2. リスクマネジメントの医療機器への適用 ISO/FDIS 14971:2006 について	井上勇二 ……	13
3. 医療機器企業におけるリスクマネジメント…………… ＜機種別の基本要件とリスクマネジメント＞	石黒克典 丸岡英二 田中志穂	23
4. 医療機器ソフトウェアに関するリスクマネジメントの考察	濱原公幸 ……	37
5. 医療現場での医療機器に関するリスクマネジメント…………… （添付資料：「医療業務における潜在的エラー要因の道程と評価に関する研究」）	村垣善浩 白石和子	49
6. 医療機器の審査におけるリスクマネジメント	笹尾逸郎 …… 添田直人	67
① 法規制でのリスクマネジメント ② 審査におけるリスクマネジメントの課題		
7. 医療機器のライフサイクルとリスクマネジメント ＜安全性情報の入手と提供＞	中崎知道 ……	83

Ⅲ. 資料編

1. マトリックス表

① 全人工股関節	89
② インスリンペン型注入器	103
③ 中空糸型血液透析器	115
④ 中心循環系人工血管	127
⑤ 冠動脈用ステント	134
⑥ 経皮的冠動脈形成術用カテーテル	151
⑦ 中心静脈用カテーテル	163
⑧ 輸液セット	173
⑨ 輸液ポンプ	185
⑩ 植込み型心臓ペースメーカー	197
⑪ 全自動除細動器	211
⑫ 人工呼吸器	225
⑬ ベッドサイドモニタ	241
⑭ 全身用 X 線 CT 診断装置	255
⑮ 磁気共鳴画像診断装置	273
⑯ 超音波画像診断装置	285

2. ISO/DIS 14971 Ed.2 和訳 「第 2 版：医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」 ”Medical devices – Application of risk management to medical devices”	297
--	-----

研究協力者

東京女子医科大学	村垣善浩
東京女子医科大学	白石和子
医療機器センター	添田直人
日本品質保証機構	笹尾逸郎
ジーイー横河メディカルシステム	井上勇二
日立メディコ	濱原公幸
テルモ	石黒克典
日本光電工業	丸岡英二
バクスター	中崎知道
日本メドトロニック	田中志穂

厚生労働省科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

医療機器分野におけるリスクマネジメント手法に関する研究

主任研究者 桜井 靖久 東京女子医科大学名誉教授

研究要旨

近年、医療機器はますます急速に進歩、拡大を続け、医薬品とともに医療にとって不可欠のものとなっている。一方、医療の安全への要求も次第に増大し、ISO14971(医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用)も改訂版第二版が完成した。すなわち、品質管理の第一要件はリスク管理の徹底である、という当然の事柄が一般的な動向になりつつある。本研究では GHTF、ISO14971 等における総論的な概念を基本として、医療機器のリスク管理にとって重要な事項を製造販売側、ユーザーである医療側、そして審査担当側の 3 面から討論と調査を行い、考察した。

初年度の予備的調査、第 2 年度の代表的医療機器におけるハザード・マトリックスを中心とした整理表の作成を中心とした作業に引き続いて、最終年度においては以下の研究を行って本研究 3 年間のまとめとした。

i) 医療機器のリスク管理にとって GHTF の報告書とともに重要な直接的指針となる ISO14971 第二版の和訳と検討を行った。特に潜在的ハザードを危害へと顕在化させる危険状態 (hazardous situation) という考え方とその分析は重要であり、記載されているマトリックス表についての理解は重要である。第二版では前版に比べて附属書が充実し、解説もより詳細になっている。

ii) 近年の医療機器にはソフトウェアの関与が次第に増大しつつある。2006 年 12 月に ISO/TC210、N303、New Work Item Proposal として提案された Medical device software – Guidance on the application of ISO14971 to medical device

software を検討し、ソフトウェアのリスク管理について考案を行った。ソフトウェアによるリスク管理としては次の二つのものが考えられる。

①ソフトによってハードの動作を制御する場合、ソフトの誤りによってハードによる患者への危害が直接招来されるリスク。

②ソフトによるデータ処理に誤りを生ずる間接的危険として、偽像による誤診や患者の取り違い等が考えられる。これらのリスクに対する防御法についても考察された。

iii) 2年度に作成した各品目についてのハザード表を補充し、さらに改訂版 ISO14971 の表 E2 の危険状態を考慮に入れた。引き金になる事象および周囲の状況 hazardous situation を加味し、各品目におけるリスク分析、ハザード分析の注意点について企業の立場から考察した。

iv) 近年、医療機器の usability が論じられるようになった。機器と人との界面における人間工学的 Human factor engineering 面での配慮が危害を遠ざける。それには機器を作る側がユーザー側の意見をよく聞くことが必要である。医療側から人工呼吸器を中心として実態調査を踏まえたリスク考察を行った。

v) 医療機器審査側から考えたリスク管理について法規制面と審査面の両面からの課題を探求した。

vi) 企業側と医療機関側とのリスクについての実効的な情報のやりとりを機器のライフサイクルを通して考えて、リスク管理についての有効なシステム作りを検討した。

各機器に関するリスク管理の要点については企業のノウハウ的側面もある。本研究の成果は各企業の設計・製造プロセスやリスク管理・品質管理の実務上の参考になるとともに、審査に関係する行政・審査機関等の実務の効率化、ユーザーとしての医療側と最終的には患者の QOL の安全性向上に資するものとなるであろう。

A. 研究目的

医療機器の医療現場への普及はますます増大するとともに、その安全性への要求も強まっている。そこで、GHTF や ISO においても医療機器のリスク管理が品質保証の第一の要件

であるという認識が次第に世界的な動向となり、総論的な概念導入がすすめられている。本研究においては企業側のみでなく、ユーザーである医療側や審査担当側が一堂に会して、互いの立場から討論し、医療の安全性向上に

実効となるような医療機器分野におけるリスクマネジメント手法を作りあげていくことを目的としている。

本年度は最終年度として、これまでの成果をまとめ、代表的機器等についてのハザード分析やライフサイクルを通してのリスク管理やユーザビリティについての考案をもまとめた。

B. 研究方法

企業側、審査側、医療側から研究協力者を依頼して、計4回の会合を持ち、海外資料、特にISO14971改訂版の和訳等を参考資料として討議を重ね、医療機器に付いてのアウトラインについても考察し、また、医療機器のライフサイクルを通じての管理についても考察、昨年度に取り上げた十数機種についてハザード表とハザードが顕在化する危険状況についてまとめて、個々の医療機器のリスク管理の指針とした。

研究協力者

東京女子医科大学	村垣 善浩
東京女子医科大学病院	白石 和子
(財)医療機器センター	添田 直人
(財)日本品質保証機構	笹尾 逸郎
GE横河メディカルシステム(株)	
	井上 勇二
(株)日立メディコ	濱原 公幸
テルモ(株)	石黒 克典
日本光電工業(株)	丸岡 英二
バクスター(株)	中崎 知道
日本メドトロニック(株)	田中 志穂

参考とした資料

- ・マトリックス表
- ・ISO/DIS 14971 Ed.2 和訳 「第2版:医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」”Medical devices — Application of risk management to medical devices”

(倫理面への配慮)

本研究は、医療機器に関するリスクマネジメント方法に関する検討であることから、医療におけるリスクを低減することを目的としており、倫理面への配慮については特別問題がないと思われるが、情報保護の必要がある調査研究については十分配慮して実施している。

C. 研究結果

医療機器のリスク管理の実効性をあげるために、企業側、医療側、審査担当側から、多角的に意見をもち寄って、個々の医療機器のリスクマネジメントに役立つ方法論の内容について、海外資料などを参考として討論し、最終年度のまとめをした。

1. 国際的状況について

ISO14971は2007年に改訂版が規格化され、附属書や解説が充実し、これを和訳して参考とした。また、医療機器に関するソフトウェアのリスク管理についても、2006年12月にISO/TC210にN303 New Work Item Proposalとして提案された Medical device software—Guidance on the

application ISO14971 to medical device software を参考として考察した。(Ⅱ. 詳細編 参照)

2. 審査から見たリスクマネジメント

医療機器の承認・認証等における規制動向、審査における課題や問題点、それらに関する事例について、具体的に解説した。(Ⅱ. 詳細編 参照)

3. ソフトウェアのリスク管理

検査および治療機器、画像診断装置におけるソフトウェアの重要性は次第に大きくなってきている。前記の如く、ISO/TC 210 においても、医療機器に関するソフトウェアのリスク管理について新しく作業を開始している。ソフトウェアの役割について分析し、そのリスクコントロールについて考察した。(Ⅱ. 詳細編参照)

4. 医療機器の usability について

医療機器の安全性を担保するには、ハード面における安全と同時に、使用者との界面における人間工学的安全性の分析も必要である。それにはヒアリング事例や医療現場における実態調査が有用である。医療例の研究協力者による臨床現場での人工呼吸器を中心とした実態調査をもとにして、医療機器の usability についてのリスク管理上の問題を考えた。(Ⅱ. 詳細編参照)

5. ライフサイクル・アセスメント (LCA)

薬剤と違って、機器は耐用年数の間に繰り返し使用され、保守・管理や最後には廃棄が問題となる。これは機器における市販後調査の重要性を意味

している。この問題についてのリスク管理について考察した。(Ⅱ. 詳細編参照)

6. 各品目機器におけるハザード表の補充

第2年度に作成した各種品目の代表的機器についてのハザード分析表に危険状況をも加味して補充し、機器のリスク管理における企業側において考慮すべき指針の参考とした。これらのマトリックス表を参考として、機器のリスク管理についての、知識、経験、洞察を認識し、深化してもらえれば幸いである。

D. 考察

医療機器は注射針から X 線 CT にいたるまで、その品種はきわめて多種多様であり、使い方にも技術を必要とし、保守や廃棄にも問題を生ずるなど、医薬品・薬剤との違いは大きい(表 1)。そのため、医療機器分野におけるリスクマネジメントにおいては、製造企業側のみでなく、usability に関して使用者である医療側の意見も必要である。また、リスク管理という業務自体は医療の安全性向上のために非常に重要であるが、コスト的にはできるだけ節約したものである必要がある。審査上も、徒に細部にわたり、非効率的な時間を費やすものであってはならないであろう。

リスク管理のプロセス(図 1)においては、ハザードの網羅的特定と、潜在しているハザードが危害を顕在させるにいたる状況 hazardous situation

の認識が基本的に重要である。これらの特定については経験やデータ・情報と同時に、リスクについての洞察の深さが必要となるであろう。

各機器において既知もしくは未知の残留リスクがあることは必然と考えた方がよい。そこで、リスクと効用とのバランスを考えて残留リスクを受容することになるが、Risk/Benefitのそれぞれの定量化は非常に困難であり、個々の例において、企業側と医療側と審査側との定性的判断に委ねざるを得ないだろう。

ISO14971 改訂版においては次の要件を満たすリスクマネジメント報告書が求められている。

- ・ リスクマネジメントのプロセスが適切に実施されたこと。
- ・ 全体的な残留リスクが受容できること。
- ・ 製造情報および製造後情報を得るための適切な方法が正式にあること。

このような報告書が作られることによって、リスク管理に対する関心や洞察が各面において深くなるであろう。リスク管理の重視が品質管理の中で、最重要課題と考えられるようになってきた昨今の世界的動向は医療の安全性向上にとって望ましいものであり、また、リスクには未知の因子も存在することもふまえて、市販後から機器のライフサイクル全体に及ぶリスク管理を考慮する必要がある。

個々の医療機器についてのリスク管理指針の確立提示は、医療機関にお

ける医療過誤の防止とそれによる患者 QOL と医療の安全性の維持向上、医療機器のライフサイクルへの理解やコストの明確化とそれによる企業や医療機関の経営への貢献、承認審査における業務の効率化とそれによる新しい医療技術の速やかな実用化・普及といった諸点において貢献するものである。

E. 結論

本研究によって指摘された医療機器分野におけるリスク管理についての問題点は、医療機器の開発・設計・製造、さらに審査・使用等の各面において、医療の安全性向上に資するところが大きい。国際調和という見地からも医療機器のハードとソフト、さらに LCA におけるリスク管理は大きな趨勢となってきたしており、本研究の内容がこの件に実効的に貢献することができれば幸いである。

表 1 医療機器と薬剤の比較

比較項目	医療機器	薬剤
もの 形態	多種の要素材料から構成 物理的構造(電磁的、力学的、機械的、…) および化学的構造(材質、…)が問題	すべて化学物質という範疇 分子構造が問題
作用・機能	多種の機能、作用 (物理的、化学的、生化学的…)	分子的作用、生化学的作用
使用	一回もしくはくり返し多数回 専門的技術を要すること多し	大部分は一回のみ 投与には特別の技術は不要
保守	保存・保管・保守・修理	保存・保管
廃棄	問題になる	不要
研究開発	期間・金額ともさまざま、学際的	長期間・高額
売上高	スケールメリットは小	1品目の売上高は大
輸出入	入超	入超
歴史	比較的新しい	古い

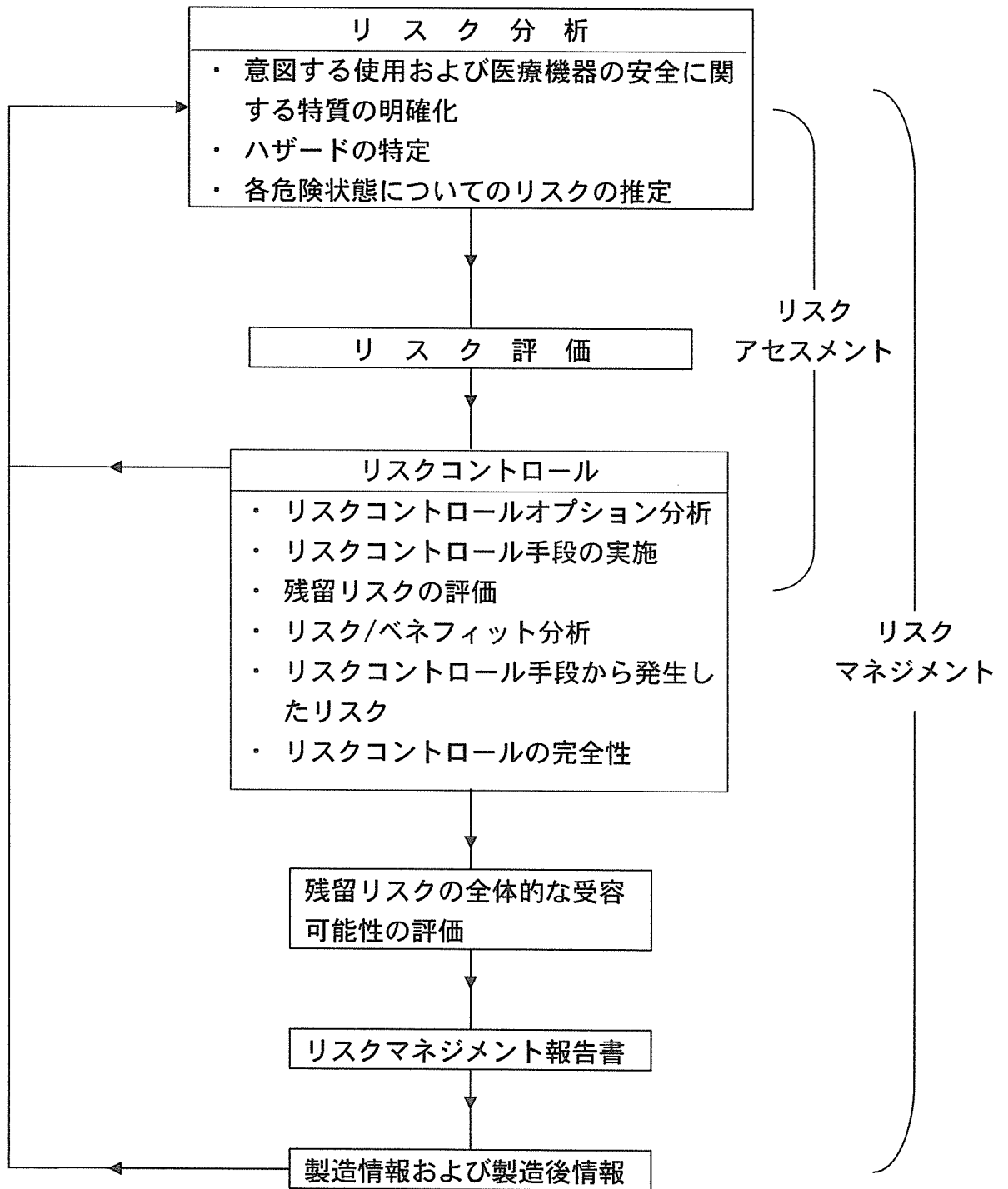


図1 リスクマネジメントプロセスの図式（ISO14971 第2版、図1より引用）

1. 医療機器のリスクマネジメント <企業・医療現場・審査の関わりについて>

分担研究者 谷川 廣治

(1) リスクマネジメント基準 (ISO 14971)

医療機器のリスク問題を総合的に取り扱ったリスクマネジメント基準 (ISO 14971 : 2000) は、医療機器の品質マネジメント基準 (ISO 13485 : 2003) や医用電気機器安全基準 (IEC 60601-1 : 2005) などに大きな影響を及ぼしている。この度、ISO 14971 : 2007 (第2版) が当初予定を大幅に超過して、2007年2月に発行された。英文で比較してみると、第1版は本文11ページ、解説(附属書)19ページ。第2版は本文14ページ、解説(附属書)66ページ。大幅に解説が増え、解釈が容易になり、理解し易くなったと言える。

特に附属書は第1版ではA~Gまでであったが、第2版ではA~J, ZAまで増えている。附属書Dでは、「リスク概念」が17ページにもわたって詳述されている。また、新たに附属書H「IVD機器に関するリスクマネジメントの指針」(17ページ)が独立して設けられた。DIS段階のISO 14971(第2版)を和訳し、十分に検討をした。参考のため、巻末資料に収載した。

リスクマネジメント基準に関わる問題点として、品質マネジメントシステムに対する法的要求事項 (ISO 13485) と、それに関わるGHTF文書 (基本要件、法的監査指針など) の間に一貫性がなく矛盾し、規制当局及び企業、夫々に深刻な混乱を引き起こしていることが挙げられている。

すなわち、ISO 13485:2003は「製品実現」でリスクマネジメントを要求しているが、ISO 14971は「手引」の扱いであって具体的な要求事項の規定はない。ISO 14971が規制目的の基準ではないことも一因である。一方、GHTFの文書では「基本要件」や「法的監査指針」にリスクマネジメントの主要素を取り込んでいる。

具体的な要求事項が不明確なまま、QMS監査を受けた場合の混乱を回避するためには、早急にリスクマネジメントに対する規制要求事項を明らかにする必要がある。リスクマネジメントの主要素 (リスク分析、リスク評価、リスクコントロール、残留リスクの全体的評価) をISO 13485に取り入れるよう、ISO/TC 210に提案することを医療機器業界からGHTF/SCに申し入れている。

(2) 医療機器のリスクマネジメントとハザード確認ツール

当研究班では、以前からハザードの確認手法として5つのツールを検討してきた。すなわち、1.基本要件、2.規格・基準、3.ISO 14971ハザードリスト、4.不具合・有害事象、5.ユーザビリティであった。3年度目を迎え、6番目のツールとして「危険状態」リストを新たに加えた。

ハザードは「危害の潜在的源」と定義されている。ハザードの例は「電気」である。通常、私たちは壁のコンセントからプラグ、コード、スイッチなどを介して電気機器を便利

に使用している。このとき、「電気」は便利なものであり、決して、有害なものではない。リスクは「潜在」していて感じられない。ところが、プラグ、コード、スイッチなどが老朽化し、例えばコードが破れて電線が剥き出しの状態になると、「電気」が「感電」というリスクとして表面化してくる。つまり、ハザードである「電気」は「電線が剥き出し」の状態にならないと顕在リスクにはならない。この状態を「危険状態」(hazardous situation)と ISO 14971 では呼んでいる。潜在的リスクが危険状態に置かれた時に、顕在化するのである。ハザードを見つけることと同時に、危険状態を予測し、安全な状態（残留リスクが最小の状態）に維持することが大切である。言い換えれば、リスクコントロールとは、予見可能な危険状態を安全状態に維持することであり、残留リスクとは、それでもなお安全状態に潜むリスクである、と言えよう。

ISO 14971：2007（第2版）には、附属書 E「ハザード、予見できる一連の事象、及び危険状態の例」が拡充され、ハザードと危険状態、リスクなどの関係が詳細に記述されて多くの例が記載された。これを受けて、本研究班では、2年度に検討した個別医療機器のマトリックス表を拡充して「危険状態」の欄を設けた他、次のような追加・見直しを行った。

- (1) 「不具合・有害事象」欄については「薬事・食品衛生審議会 医療用具安全対策部会」部会報告の情報を参考にし、前年度報告した平成 15 年度、平成 16 年度のデータに平成 17 年度第 1 回・第 2 回、平成 18 年度第 1 回・平成 18 年度第 2 回のデータを追加した。
- (2) 「危険状態」欄については ISO 14971:2007 附属書 E 表 E2 を参考にした。
- (3) ハザード分析における特徴、さらに続いて行われるリスク分析時の企業側の注意点について、個別医療機器の品目ごとに解説を付した。

本マトリックス表は企業がリスクマネジメントを適切に行うための指針として、及び実施後に確認するためのチェックリストとして活用されることを期待している。

個別医療機器の品目

- ① 全人工股関節
- ② インスリンペン型注入器
- ③ 中空糸型血液透析器
- ④ 中心循環系人工血管
- ⑤ 冠動脈用ステント
- ⑥ 経皮的冠動脈形成術用カテーテル
- ⑦ 中心静脈用カテーテル
- ⑧ 輸液セット
- ⑨ 輸液ポンプ
- ⑩ 植込み型心臓ペースメーカー
- ⑪ 全自動除細動器
- ⑫ 人工呼吸器
- ⑬ ベッドサイドモニタ

- ⑭ 全身用 X 線 CT 診断装置
- ⑮ 磁気共鳴画像診断装置
- ⑯ 超音波画像診断装置

(3) ソフトウェアのリスクマネジメント

近年、医療機器に対するソフトウェアの役割は増大し、その品質を確保するために医用電気機器ソフトウェアの品質マネジメント基準として「医療機器ソフトウェアソフトウェアライフサイクルプロセス」(IEC 62304:2006)が発行された。医用電気機器の設計管理(ISO 13485)及びリスクマネジメント(ISO 14971)の両方をソフトウェアの開発から保守にいたる全てのプロセスに適用するような規格である。

一方、GHTF/SC 委員会もソフトウェアはその特性から、①変更が容易であり、かつ②些細な変更が機器に大きな影響を与える上に、③検証が容易ではない、としてソフトウェアの規制について活動をすることを検討している。第 1 ステップとして、ソフトウェア規制に関わる検討事項(ソフトウェアの QMS 要求事項、審査及び監査の基準などや対象範囲)を、アドホックグループを編成して 2007 年 1 月に推奨事項をまとめた。この成果は、2007 年 5 月の GHTF/SC 会議で審議され、ソフトウェアに対する新たな活動に繋がる予定である。

本研究班において検討したソフトウェアのリスクマネジメントについて、独立した 1 項を設け、解説及び平成 18 年度の「回収クラス II」からソフトウェアに関わる事例を分析した。また、分析結果に基づいてソフトウェア起因のリスクの特徴、危険状態のメカニズム、リスクコントロールについて考察をした。

(4) 医療現場でのリスクマネジメント

医療現場において日常的に使用されている人工呼吸器を中心に、ヒヤリ・ハット事例を検討して改善のための分析を行った。その結果を考察し、村垣、白石が医療現場からの提言としてまとめた。この中で、院内で解決すべき教育や管理に関するもの、及び企業に改善を促し、新機種開発にあたってはぜひとも考慮すべき点などが指摘された。また、医療関係者、企業、及び行政が連携して安全に関する情報の素早い共有システムの構築などが取上げられた。

(5) 審査におけるリスクマネジメント

承認・認証審査における添付資料「リスク分析に関する資料」の法規制について、薬事法、関連する行政通知、規格、及び基本要件などについて逐条的に解説を加えた。企業が実施しなければならないリスクマネジメントに対する要求事項の根拠として活用されたい。また、QMS 審査における実際の問題事例を取上げ、その内容説明、課題の抽出、及び解決方針について要求事項ごとに分かり易くまとめられている。既に構築した QMS 全体を含め

たリスクマネジメントシステムの点検及び新たに QMS の構築を目指す企業の良き指針として活用されることを期待する。

(6) リスクマネジメントのサイクル ～ 企業・医療現場・審査の関わりについて

企業が実施している QMS とリスクマネジメント活動が、開発から生産・販売にいたる過程で医療機器の安全・安心を支えている。個々の医療機器の承認・認証の過程での厳密な審査、QMS の監査を経ることによって更に安全が保証されて行き、この医療機器を使用する医療現場において、使用上のリスクマネジメント活動が加えられることで安全・安心で有効性の高い医療が完成する。

この過程で、品質情報、不具合情報などが企業、医療現場、審査を巡り、改善のサイクルを回すことによって、より良い医療に貢献することが期待される。本研究班の検討したマトリックス表が、この医療機器リスクマネジメントの出発点となり、企業－審査－医療現場を結ぶ、継続的な経過観察の鏡となることを期待する。

2. リスクマネジメントの医療機器への適用 ISO/FDIS 14971:2006 (2版) の動向

井上勇二

2001年11月から始まったISO14971:2000の2版改正作業は、昨年2006年12月にFDISが各国審議・投票にかけられ、2007年2月7日に締め切られた各国投票の結果、ISとして発行されることが確実となった。2版改正FDISの概要のまとめと共に、リスクマネジメントの考え方について2版作成過程でハイライトされた事項について紹介する。

1. 2版改正DISの概要

1-1. 本文

規格の根幹をなすリスクマネジメントプロセス(リスク分析、リスク評価、リスク低減、製造後情報によるフィードバック)自体の変更はない。本文での主な変更提案事項は以下である：

(1)2項 用語の定義

- 6つの用語の定義：In vitro diagnostic medical device, life-cycle, post-production, risk estimation, top management, use errorを追加した。このうちlife-cycle, post-productionは1版本文でも使用されていた言葉であり、リスクマネジメントプロセスを正しく理解する上で必要であることから定義をした。'use error'は2版本文でも使用されていないが、誤使用に伴うリスクについて附属書で解説をしていることから定義として追加した。
- 参照とする規格 ISO13485:2003、ISO9000:2000、IEC60601-1 3版発行などを受けて、accompanying document, medical deviceなどの定義を修正している。

(2)3.4項リスクマネジメント計画に、製造及び製造後情報を入手しレビューする活動を追加した。これは9項の要求事項を確保する手段を予め確保しておくとの意味合いである。

(3)4項 リスク分析の、4.3と4.4項の関係を見直し、項番のタイトルを以下に変更した：

4.3項 ハザードの特定(Identification of hazards)

4.4項 各危険状態についてのリスク推定(Estimation of the risk(s) for each hazardous situation)

これは特定したハザード(Hazard)が危険状態(Hazardous situation)を経て最終的に危害(Harm)に至るとの関係を整理したことによる。この基本的な概念は、附属書 E:ハザード・予見可能な事象・危険状態の例 にて事例と共に解説をしている。

(4)8項 リスクマネジメント報告書を、製品出荷前のリスクマネジメント計画に対しての達成度をレビューするリスクマネジメントプロセスの一部として捉えるとの考えから、以下の事項をレビューする要求事項に大幅修正された。

- 1) リスクマネジメント計画が適切に実施されたか
- 2) 全体的な残留リスクが受容できるか
- 3) 製造後情報の入手手段が確保されているか

この8項リスクマネジメント報告書を一つのプロセスとして捉え直したリスクマネジメント全体のプロ

セスフローの概要を図 1 に示す。この図 1 では、ISO 14971:2000(1 版) 以前の規格ですでに提案されていたプロセス、ISO 14971:2000 (1 版)で導入されたプロセス、FDIS 2 版で見直されたプロセスと区分して示した。

(5)9 項の表題を、Post-production information から Production and post-production information と表題を変更した。Life-cycle に渡るリスクマネジメントでは製造時におけるリスク管理も重要との意味合いからである。

1-2. 附属書

附属書のページ数が 1 版の 28 ページ(Annex H として後から発行された Rationale for requirements を含む)から 69 ページと大幅に増えた。附属書はリスクマネジメントプロセスを実践していく製造業者のかたへのガイダンスであり、2 版改正ではリスクマネジメントプロセスを解説する役目を負う附属書を製造業者の方たちに分かりやすくしようという意図から、その構成を大幅に改編し充実させた。1 版と、2 版 FDIS の附属書との対応表を表 1 に示す。変更の概要は以下である：

- 1) 附属書 D:医療機器に適用するリスク概念は、1 版では 5 ページの構成であったが、2 版 FDIS では 17 ページと大幅にページ数を増やした。マトリックスを用いたリスク評価事例、リスクコントロール手段の事例、残留リスクの全体的評価の手法事例、リスク/効用分析のアプローチ手法の事例、残留リスク受容の判断として使われている ALARP の紹介など、具体的な事例を取り入れたためである。
- 2) 附属書 E:ハザード・予見可能な事象・危険状態の例では、リスクの概念を見直すと共に、ハザード・危険状態に至る事象・危険状態の相互関連の事例を示している。1 版ではハザード及び関連する要因の例を列記しただけであった。
- 3) 附属書 F:リスクマネジメント計画では、品質マネジメントシステムプロセス・文書体系に組み込んだ事例を紹介している。2 版で新設した附属書である。
- 4) 附属書 J:安全及び残留リスクに関する情報も 2 版で新設した附属書で、どのような情報をどう提供するかの事例を紹介している。

2. 2 版審議でハイライトされた事項紹介

2-1. リスクの推定

本文 4.4 項では、「(4.3 項で特定したハザードについて)合理的に予見できる一連の事象または事象の組合せを検討し、その結果生じる危険状態を記録する。特定した各危険状態について、利用可能な情報またはデータを用いてリスクを推定する。」としている。つまり、①ハザード(危害の潜在的な源)が危害に到るには危険状態(Hazardous Situation)の出現が必要であり、②危害の重大さとその危害が発生する確率を推定するリスク推定にはハザードを顕在化して危険状態に、さらに最終的に危害に至らしめる一連の事象を特定する必要があることを言っている。

このリスク推定作業を図式化したのが附属書 E:ハザード・予見可能な事象・危険状態の例、の Figure E1 である。これを図 2 に示す。

ハザードは危害の潜在的な源であり、例えば商用電源の100V電圧であり、ハザードが存在したからといって直ちに危害を引き起こすのではない。感電という危害に至るには、ユーザーが商用電圧に触れる状況に至る、つまり危険状態になることが必要で、この危険状態に至るには、商用電源部分を覆っているカバーが破損する・部品の耐電圧が不十分で耐圧劣化が生じる・ユーザーが間違っ て電極を商用電源部分に差し込むなどの事象が介在して危険状態に至るのである。このハザードが危険状態に至る過程、さらに危険状態から危害に到る過程での関与する事象の発生確率を推定していくことで、リスクとしての危害発生の確率が推定できるのである。また関与するこれら事象から、予想される危害の重大さが推定できるのである。つまり、図1の図式を理解するのが、リスク分析において本質的に重要である。他にも例をあげる。

身近な例として電線を取りあげる。日常生活ではこの電線を危害の潜在的な源であるハザードとは意識しない。しかし正月の凧揚げが電線に引っかかる、強風を伴う台風が襲ったあとに電線が道路に垂れ下がっているといった状況では、この電線が感電という危害をもたらす危険な状況、つまり危険状態が出現したことになる。他の例として、男性の髭剃りに使う道具をみてる。床屋さんで使う「剃刀」を朝の忙しい時に使う人はまずいない。切れ味はよいが、扱い方が難しく、顔を間違っ て切ってしまうリスクが高い。誰にでも容易に危険状態が、そしてそれが危害に到る可能性が非常に高いことが容易に推定可能である。「安全剃刀」なら、風呂に入って落ち着いて気分の時であれば、そうそう顔を傷つけることもない。更に電気剃刀なら、中学生にも扱えるだろう。使用する状況、使う人のレベル(習得度合い)で道具を選ぶことで、危険状態の出現、危害に到る確率、さらに危害の度合いをコントロールできるのである。

図3の気球は、ISO14971を審議するISO/TC210 JWG1の2002年ベルリン国際会議で紹介された図で、これを契機にハザード・予見可能な事象・危険状態の相互関連の見直しが始まった。この場合のハザードは「高所(身体ダメージを与えるのに十分な高い場所)」で、危害は「全身打撲」です。危害の源であるハザード(高所)が危害(全身打撲)という結果に至るには、気球の乗組員がハザードにさらされる状況、つまり危害状態(Hazardous Situation)を経る必要がある。この場合の危険状態は、気球に穴が開いて中のガスが流出して最後に高いところから落下するという事態に乗務員が晒される状態である。更に言えば、この危険状態は、鳥がくちばしで気球を突っついて穴を開けるといふ、きっかけとなる事象、誘発要因(Contributing Factor)によってもたらされる。このようにハザードが誘発要因をトリガとして危険状態を経て危害に至るプロセスを明らかにするのがハザードの特定であり、その過程で、予想される危害の重大さと関連する一連の事象の発生確率を推定する作業がリスク推定である。

表2(附属書EのTable E.3)には、ハザード、予見可能な事象、危険状態、危害の関連を示す事例をあげている。いくつか紹介する:

- 1) 揮発性の溶剤を使用する医療機器において、揮発性の溶剤が危害の源、つまりハザードの場合、それから予想される危害としてはガス塞栓症・脳損傷・死亡などがあげられる。この危害に至る危険状態としては、透析中に血流の中にこの揮発性溶剤のガス状の気泡が発生する状況が予想され、この危険状態は、製造工程において透析膜に付着した揮発性

溶剤の洗浄が不十分・残留溶剤が、体内の血液中での温度でガス化した、などの事象が引き金になる。

- 2) 麻酔器において、微生物汚染が起因したバクテリア感染・死亡が起こりえる。この危害に至る危険状態としては、麻酔中にバクテリアが患者さんの気道に混入する状況が予想される。この危険状態は、麻酔チューブの再利用時の取扱い説明が不適切・麻酔中にチューブが汚染されてしまったなどの事象が予見される。
- 3) 輸液ポンプにおいて、静電気放電が起因してポンプ・警報機能が破損し、その事象を受けてインシュリンが患者さんに投与されず、それら一連の事象として、血糖値が上昇した患者さんにインシュリンが投与されないという危険状態に至る。その結果として、軽微な器官障害・意識低下・昏睡状態などの危害発生が起こりえる。この危害に至る危険状態としては、血糖値が上昇した患者さんへのインシュリンがうまくいかない。

2-2. ALARP: As Low As Reasonably Practicable(合理的に達成可能なできるだけ低い)の位置づけ

特定したハザード・危険状態に伴うリスクは、危害の重大さと危害発生の確率の2軸で表現したリスクチャート上で、広く受容可能な領域までリスク低減するのが原則である。しかし実際のケースでは技術的な制約、かかるコストとの比較で現実的には、例えば警告ラベルで対応するなどの場合がある。このアプローチは ALARP: As Low As Reasonably Practicable として従来から使われてきた。この ALARP をリスク受容性の考えとして整理して位置付けようとの意図から、附属書 D: 医療機器に適用するリスク概念で、D.8 As low as reasonably practicable approach として一つの項を設けた。ALARP はリスク低減の過程の中で定義できるもの、つまり合理的に達成可能なできるだけ低いリスクとは、リスクコントロールを進めるなかで技術的又は経済的観点からできる限りの低減を行った結果であり、製造業者は残留リスクに見合う効用があれば、結果としての残留リスクを受容可能と判断できると解説している。本文 3.4 項 リスクマネジメント計画の要求事項の一つに d) 受容可能なリスクの判断基準があり、注記3には、①リスクを受容可・不可の2つに区分する判断基準の方法と、②リスクを ALARP 領域までに低減することで受容可能とする判断基準の2つの手法を説明している。この②の手法として附属書 D.8を参照している。

2-3. 残留リスクの全体的評価

残留リスクの全体的評価は、ISO14971:2000 1版で導入された新しい概念である。個々のハザード・危険状態を FMEA・FTA などの手法を用いて分析し、リスク評価し、リスクコントロールを実施することは、ISO14971 より以前から取り入れられていたことであった。その個々のリスクコントロールを終えた後に、それでも残ってしまう個々の残留リスクに対して更に全体的な評価を行なえという要求事項は実際にどうすればよいか、なかなか分かり難いものである。これに応えるガイダンスとして、附属書 D に「残留リスクの全体的評価」の事例を載せた。①Event tree analysis: 一連の事象がいくつかの異なるリスクを生じるような場合の、個々のリスクが全体的な残留リスクに寄与する場合の評価方法、②Review for

conflicting requirements: 個々のリスク低減手段がお互いに矛盾しないかの評価方法で、例えば意識のない患者さんを放置するなという警告と X 線曝射時に患者さんから離れろという矛盾する警告、③Fault Tree Analysis: 複数の危険状態 (Hazardous situation) が関連するような事象の評価や各コンポーネントの故障が全体として問題無いかなどの評価方法、④Review of warnings: 例えば、多くの警告ラベルを必要とするような医療機器の場合、個々の警告ラベルに期待されるリスク低減効果の評価、⑤Review of the operating instructions: 取扱説明書に記載するさまざまな安全の情報に、相互間の整合があるか、分かりやすいか、⑥Compare risks: 類似製品と比較して評価する方法、⑦Review by application experts: 機器の開発に直接関与していない Application specialist による代表的な臨床環境における使い易さを考慮した評価の方法、の7つの手法を事例としてあげている。

2-4. リスクコントロール手段の選択 (Risk Control Option Analysis)

本文 6.2 項では、選択の区分として、①設計による本質的な安全、②医療機器自体又は製造工程における保護手段、③安全に関する情報の3つを規定している。この3つの区分の選択はリスク低減を有効にするために重要であり、いくつかの医療機器に伴う代表的なハザードに対する3つの選択の事例として、附属書 D.5 では Figure D.6 で事例を説明している。これを表 3 に示す。例えば、単一使用の医療機器であるカテーテルでは、代表的なハザードである生物学的な汚染によるリスク低減として、①本質的な安全設計として、1 回の使用で使えなくなる機構にする(これは現実的には難しいと思われるが)、②保護的なリスク低減手段として、使用したことわかるような表示を施す、③安全に関する情報による手段としては再利用に対する警告と再使用した場合の不具合事象の説明、を挙げている。

また製造工程におけるリスクコントロールの失敗事例として、①工程内で不要な粒子が混入、②表面コーティング・張力調整・経時変化・均一性など物理的、化学的な特性に影響する工程管理のミス、③許容値の管理ミス、④溶接・接着などで必要な強度が得られない、をあげている。

以上

附属書のタイトル(2版で入れる予定のもの含む)	1版	2版(予定)
要求事項の根拠と解釈	附属書 H (後から発行)	附属書 A
この規格で規定したリスクマネジメントの諸要素に関連する情報を含むその他の規格	附属書 G	削除
リスクマネジメントのフロー図	本文中に記載	附属書 B
安全に影響する医療機器の特質を明確化するために使用できる質問事項	附属書 B	附属書 C
医療機器に適用するリスク概念	附属書 E	附属書 D
ハザード及び関連する要因の例(1版) ハザード・予見可能な事象・危険状態の例(2版)	附属書 D	附属書 E
リスクマネジメント計画		附属書 F
リスク分析手法に関する情報	附属書 F	附属書 G
インビトロ診断機器に関するリスク分析の指針(1版) インビトロ診断機器に関するリスクマネジメントの指針(2版)	附属書 B	附属書 H
毒性学的なハザードに関するリスク分析手順の指針	附属書 C	附属書 I
安全にかかわる情報、残留リスクにかかわる情報		附属書 J

表 1