

を指す。これらの決定には、必然的に、リスクを受け入れる代わりに治療や診断を利用するという妥協を伴う。しかしながら、経済的な実践可能性を不必要なリスクを受け入れる理論的根拠に用いてはならない。次に、経済的な実践可能性が疑わしい一例を示す。

－ 除細動器の重要部品をすべて2つずつにする。

製造業者のリスクの受容可能性に関する判断基準をもう少しで上回りそうなリスクは、通常、相当のコストを払ってでも低減することが望ましい。無視できる領域に近い場合は、容易に達成可能でない限り、それ以上のリスク低減は必要ないと言える

場合によっては、合理的に達成可能な最低限度の手法を用いる（放射線防御など）。この場合、実践可能性ではなく達成可能性を考慮に入れる。要するに、これは、技術的な実践可能性のみを考慮に入れ、経済的な実践可能性を無視することを意味する。

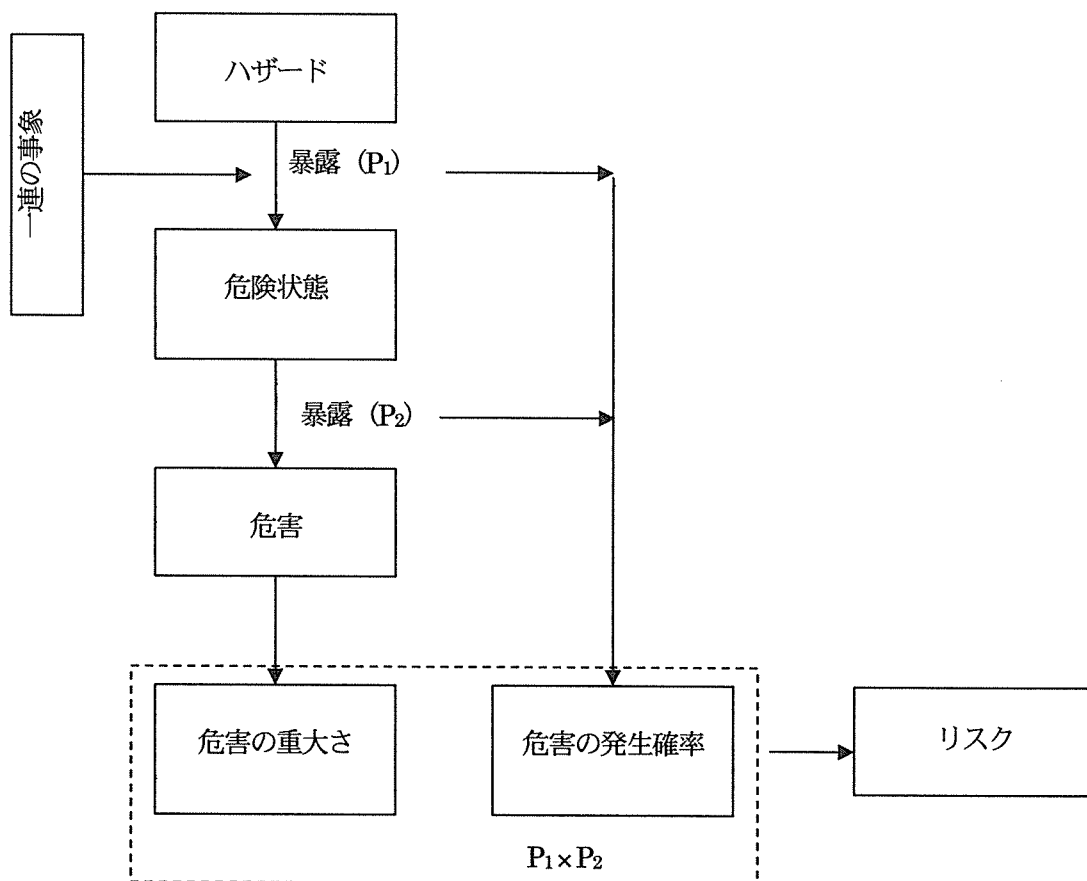
付属書 E

(参考)

ハザード、予見できる一連の事象、および危険状態の例

E.1 一般

付帯条項 4.3 は、製造業者に対し、医療機器に関連した既知および予見できるハザード、危険状態および危害を生じうるような予見できる一連の事象、および危険状態に関するリストを編集することを要求している。定義によれば、一連の事象またはその他の状況（正常使用を含む）が危険状態に至る時点までは、ハザードによる危害は生じない。この段階では、結果的に生じうる危害の重大さおよび危害の発生確率をともに推定することによって、リスクを評価することができる（図 E.1 参照）。



注 P₁=危険状態が発生する確率

P₂=危険状態が危害に至る確率

図 E.1—ハザード、一連の事象、危険状態および危害の関係の図式

この編集に適した開始点は、同一および類似の種類 of 機器による経験のレビューである。そのレビューは、製造業者の独自の経験を考慮するとともに、有害事象データベース、出版物、およびその他の利用可能な情報源で報告された他の製造業者の経験を考慮に入れることが望ましい。この種類のレビューは、機器の典型的な危険状態およびそれに関連して発生しうる危害を特定し、リストを作成するのに特に有用である。次に、その作成したリストおよび表 E.1 の例のリストなどの補助物を利用し、ハザードの初期リストを編集することができる。

ハザードと相俟って危険状態および危害を生じる可能性のある一連の事象の一部については、その特定をこの時点で開始できる。多くのハザードは決して危害を生じることがなく、その後の検討対象から除外できることから、この分析を実施するには、その機器が引き起す可能性のある危害を開始点とし、そこから遡るという方法によるのが効果的であると言える。しかしながら、この手法が上記の理由から有効であっても、徹底的な分析ではないものと認識すべきである。多くの一連の事象は、付属書Gに記載されているようなリスク分析手法の体系的な使用によってのみ特定される。表 E.2 に示すような考慮すべき多くの引き金となる事象および周囲の状況によって、分析および特定はさらに複雑化する。したがって、包括的分析を完了するためには、複数のリスク分析手法が必要であり、さらに時として補完的手法の使用も必要になる。表 E.3 に、ハザード、一連の事象、危険状態、および危害の関係の例を示す。

リスクコントロールを容易にするため、ハザード、危険状態、および一連の事象のリストの編集は設計・開発プロセスのできる限り早期に完了させることが望ましい。しかし、実際には、特定および編集は製造後全体を通じて継続する進行中の活動である。

この付属書では、様々な医療機器に関連して生じる可能性のあるハザードのリスト（表 E.1）を示すが、これはすべてを網羅しているわけではない。さらに、危険状態に至り、危害を生じるような、引き金となる事象および周囲の状況のリスト（表 E.2）を示す。表 E.3 は、ハザードがどのようにして一連の事象または周囲の状況によって危険状態へと転換され、危害を生じるかという論理的展開の例である。ハザードがどのようにして危険状態へと発展するかを認識することは、結果的に生じる危害の発生確率および危害の重大さを推定する上で不可欠である。

E.2 ハザードの例

表 E.1 のリストは、特定の医療機器に関連して最終的に患者またはその他の人への危害を生じるハザードを特定する手助けとして使用することができる。

表 E.1—ハザードの例

エネルギーに関連するハザードの例	生物学および化学的なハザードの例	操作に関連するハザードの例	情報に関連するハザードの例
電磁エネルギー - 線電圧 - 漏れ電流 - 構内漏れ電流 - 接地漏れ電流 - 患者漏れ電流 - 電場 - 磁場 放射線エネルギー - 電離放射線 - 非電離放射線 熱エネルギー - 高温 - 低温 機械的エネルギー - 重力 - 落下 - 懸垂物体 - 振動 - 蓄積エネルギー - 可動部分 - ねじれ、ずれ、および抗張力 - 患者の移動および位置決め - 音響エネルギー - 超音波エネルギー - 可聴下音響エネルギー - 音 - 高圧液体注射	生物学的なハザード - 細菌 - ウイルス - その他の感染因子（プリオンなど） - 再感染または交差感染 化学的なハザード - 気道、組織、環境または所有物の異物などへの暴露 - 酸またはアルカリ - 残留物 - 汚染 - 添加物または処理助材 - 洗浄剤、消毒剤または試験薬剤 - 分解産物 - 医療ガス - 麻酔産物 生体不適合性 - 化学組成の毒性、 例えば - アレルギー誘発性/刺激性 - 発熱性 - 短期間または長期間になりうる - 不適切な生物学的反応が認められる場合もある	機能的なハザード - 不正確または不適切な出力または機能性 - 不正確な測定 - 間違ったデータ転送 - 機能の喪失または劣化 使用に関連するハザード 使用に関連する誤り - 不注意 - 物忘れ - 規則に基づく失敗 - 知識に基づく失敗 - 日常的な違反	不適切なラベリング - 不完全な使用に関する指示 - 性能特性の不適切な説明 - 意図する使用の不適切な仕様 - 不適切な限界開示 不適切な操作指示、 例えば - 医療機器と共に使う付属品の不適切な仕様 - 使用前点検の不適切な仕様 - 複雑すぎる操作指示 サービスおよび保守の 不適切な使用 不適切な警告 - 副作用に関する不適切な警告 - 使い捨て医療機器の再使用しがちなハザードに関する不適切な警告

E.3 引き金となる事象および周囲の状況の例

予見できる一連の事象を特定するためには、引き金となる事象およびそれらの原因となりうる周囲の状況についての検討がしばしば有用である。表 E.2 は、引き金となる事象および周囲の状況を一般的なカテゴリーにまとめたものである。このリストは確かに網羅的なものではないが、ある機器について予見できる一連の事象を特定するために考慮に入れる必要がある、多種多様な引き金となる事象および周囲の状況を明示することを意図したものである。

表 E.2-引き金となる事象および周囲の状況の例

一般的なカテゴリー	引き金となる事象および周囲の状況の例
不完全な要求事項	次に関する不適切な仕様 - 設計のパラメータ - 操作のパラメータ - 性能の要求事項 - サービス内の要求事項（保守、再処理など） - 寿命の終わり
製造プロセス	- 製造プロセスに関する変更の管理不足 - 材料/材料の適合性に関する情報の管理不足 - 製造プロセスの管理不足 - 下請負契約者の管理不足
輸送および保管	- 不適切な包装 - 汚染または劣化 - 不適切な環境条件
環境要因	- 物理的要因（熱、圧力、時間など） - 化学的要因（腐食、分解、汚など） - 生体内分解性 - 生体適合性 - 電磁場（電磁干渉への感受性など） - 電力の不適切な供給 - 冷却材の不適切な供給
洗浄、消毒および滅菌	- 洗浄、消毒および滅菌のバリデーションされた手順が存在しない、または規格が不適切 - 洗浄、消毒および滅菌の不適切な実施
廃棄および解体	- 情報が提供されない、または提供されても適切 - 使用に関連する誤り
使用に関連する誤り	- 熟練していない/訓練を受けていない者による使用 - 合理的に予見できる誤使用 - 故意に誤使用される可能性 - 副作用に関する不十分な警告 - 使い捨て医療機器の再使用に関連するハザードに関する不適切な警告 - 不正確な計測およびその他の計量状態 - 消耗品、付属品、その他の医療機器との不適合性 - うっかりミス、過失および間違い
不正確な定式化	- 情報が提供されない、または提供された規格が不適切 - 不正確な定式化に関連するハザードについての不十分な警告 - 使用に関連する誤り
ヒューマンファクタ	設計上の欠陥を引き金として使用に関連する誤りが生じる可能性、例えば - 使用に関する指示が分かりにくい、または欠落している - 制御システムが複雑または分かりにくい - 医療機器の状態があいまいまたは不明瞭 - 設定、測定またはその他情報があいまい、または表示が不明瞭 - 結果の誤表示 - 不十分な視認性、可聴性、感触性 - 動作に対する制御、または実際の状態に対する表示情報の配置が分かりにくい - 既存の装置と比べ問題を引き起こしやすいモードまたは配置
故障モード	- 電氣的/機械的な完全性の予想外の喪失 - 老朽化、摩耗および反復使用による機能の劣化（例えば、液体/ガス流路の緩やかな閉塞、流動抵抗の変化、電気伝導度の変化） - 疲労故障

E.4 ハザード、予見できる一連の事象、危険状態および発生しうる危害の関係の例

表 E.3 に、ハザード、予見できる一連の事象、危険状態、および危害の関係について簡略化した例を示す。さらに間接的リスクを伴う一連の事象についての一般的な例を、図 H.1 IVD 医療機器に示す。

1つのハザードが複数の危害に至る可能性と、1つの危険状態が複数のハザードから発生する可能性を念頭に置くこと。

表 E.3—ハザード、予見できる一連の事象、危険状態および発生しうる危害の関係

ハザード	予見できる一連の事象	危険状態	危害
線電圧	(1) 電極ケーブルを何気なくコンセントに接続する	線電圧が電極上に生じる	重篤な熱傷、心臓の細動、死亡
揮発性溶剤	(1) 製造工程で使用した揮発性溶剤を完全に洗浄しきれしていない (2) 溶剤残留物が体温で気化する	透析時に血流中で気泡が発生する	ガス塞栓症、脳障害、死亡
微生物による汚染	(1) 再使用麻酔チューブの除染に関して与えた指示が不十分である (2) 麻酔時に汚染したチューブを使用する	麻酔時に患者の気道内に細菌が放出される	細菌感染、死亡
静電気放電 (ESD)	(1) 静電気により帯電した患者が注入ポンプに触れる (2) ESD が原因となってポンプおよびポンプ警報が故障する (3) 患者にインスリンが投与されない	患者にインスリンが投与されていないことに気付かず、血糖値が上昇する	軽微な臓器障害、意識低下、昏睡、死亡
出力の欠如	(1) 植込み型除細動器のバッテリーが実質的な寿命に達する (2) 臨床的な経過観察受診間隔が不適切に長い	不整脈の発生時に機器が除細動ショックを与えない	死亡

付属書 F (参考) リスクマネジメント計画

リスクマネジメント計画は、個別の文書とすることができるが、品質マネジメントシステム文書のような、その他の書類中に統合することもできる。また、自己完結型とするか、もしくは他の文書を参照して 3.4 に記載した要求事項を満たすことができる。

リスクマネジメント計画についての構成および詳述のレベルは、医療機器に関連するリスクレベルに見合ったものとすべきである。3.4 に規定した要求事項は、リスクマネジメント計画に対する最低限度の要求事項である。製造業者は、時間表、リスク分析ツール、特定のリスクの受容可能性に関する判断基準を選択するための理論的根拠など、その他の項目を含めることができる。

a) 計画の適用範囲、計画の各要素を適用できる医療機器の特定と説明および計画の各要素を適用できるライフサイクルの段階

製造業者が規定した製品のライフサイクルに、リスクマネジメントプロセスのすべての要素を配置することが望ましい。リスクマネジメントプロセスの一部の要素は、製造業者が確立した製品実現プロセス (ISO 13485:2003 [11]など参照) の段階 (設計・開発管理など) において発生することになる。残りの要素は、その他の使用停止に至るまでのライフサイクル段階において発生することになる。リスクマネジメント計画では、明示する、あるいは、ある特定の製品を参照する、のいずれかの方法によりこうした配置を提供する。

b) 責任および権限の割当て

リスクマネジメント計画では、特定のリスクマネジメント活動の実行責任者 (例えば、レビュー担当者、専門家、独立した検証専門家、適切な権限を有する個人) を明確化することが望ましい (3.2 参照)。この割当ては、設計プロジェクトのために規定した経営資源割当てのマトリックスに含めることができる。

c) リスクマネジメント活動のレビューについての要求事項

リスクマネジメント計画では、ある特定の医療機器について、リスクマネジメント活動のレビューがいつ、どのように行われるかを詳述することが望ましい。リスクマネジメント活動のレビューについての要求事項は、その他の品質マネジメントシステムレビューについての要求事項に含めることができる (ISO 13485:2003, 3.4[11]など参照)。

d) リスクの受容可能性に関する判断基準 (危害の発生確率が推定不能な場合にリスクを受容するための判断基準も含む)

リスクの受容可能性に関する判断基準は、製造業者が受容できるリスクを判断するための方針に由来する (D.4 参照)。この判断基準は、類似医療機器カテゴリーに共通のものとする事ができる。リスクの受容可能性に関する判断基準は、製造業者が確立した品質マネジメントシステムに含めることができ、リスクマネジメント計画ではこれを参照することができる (ISO 13485:2003 [11], 7.1 など参照)。

e) 検証活動

リスクマネジメント計画では、この規格で要求する 2 種類の検証活動がどのように実施されるかを規定することになる (A.2.6.3 参照)。リスクコントロール手段の有効性を検証するにあたっては、臨床データ、使用性試験などの収集が必要となる。リスクマネジメント計画では、検証活動を明示的に詳述する、あるいは、他の検証活動計画を参照することができる。

h) 関連のある製造後の情報を収集するための1つまたは複数の方法

製造後の情報を収集するための1つまたは複数の方法は、既に確立した品質マネジメントシステムの手順に含めることができる (ISO 13485:2003 [11], 8.2.1 など参照)。製造業者は一般的な手順を確立して、使用者、サービス要員、訓練要員、事例報告、消費者によるフィードバックなど種々の情報源から情報を収集することが望ましい。たいていの場合には品質マネジメントシステムの手順に言及すれば十分であるが、製品特異的な要求事項があれば、それをリスクマネジメント計画に直接追加することが望ましい。

どのような種類の市販後調査が機器に適しているかについて、リスク分析に基づく意思決定を文書化し、これをリスクマネジメント計画に含めることが望ましい。例えば、反応型 (reactive) の調査が必要か否か、あるいは前行型 (proactive) の調査が必要か否かということである。想定した臨床試験の詳細を規定することが望ましい。

付属書 G (参考) リスクマネジメント手法に関する情報

G.1 一般

この付属書は、4.3の下で使われるリスク分析に利用可能な手法の一部についての指針を与える。これらの手法は補足的なものであって、このうち複数の手法を使用する必要があるかもしれない。その基本原理は、一連の事象を1つ1つ分析することである。

第一次ハザード解析 (PHA) は、開発初期のプロセスにおいて、医療機器の設計の詳細がよく分かっていないときに生じるハザード、危険状態、および事象を特定するために使われる手法である。

故障の木解析 (FTA) は、開発初期段階の安全管理において、ハザードおよび危険状態を特定および優先順位付けする場合や有害事象を解析する場合に特に有用である。

故障モード影響解析 (FMEA) および故障モード影響重大度解析 (FMECA) は、個々の構成要素の影響または結果を体系的に特定するための手法であり、設計の完成度が高いほど適している。

ハザードと操作性解析 (HAZOP) およびハザード分析と重要管理点管理 (HACCP) は、通常は開発フェーズの後期の段階において、設計の概念または変更を検証した上で最適化するために使われている。

G.2 第一次ハザード解析 (PHA)

PHA は、所定の活動、施設またはシステムに対して危害を生じるハザード、危険状態および事象の特定を目的とした帰納的解析方法である。PHA は、あるプロジェクトの開発初期で、設計の詳細や操作手順について情報がほとんどない場合に最も一般的に実施されるものであり、しばしば今後の検討の先駆けになる。PHA は、既存のシステムの解析や、周囲の状況がより広範囲な技術の使用を妨げている場所でハザードを優先付けする場合に有用である。

PHA では、次のような特性を検討することにより、ハザードおよび一般的な危険状態のリストを作成する。

- a) 使用または生産した材料およびそれらの反応性
- b) 採用した用具
- c) 作業環境
- d) 配置
- e) システム構成要素間のインタフェース、など

この方法は、事故の発生確率の特定、結果的に生じる可能性のある損傷または健康への障害の程度の定性的な評価、ならびに可能な改善措置の特定から構成されている。設計、構成および試験といった各段階において PHA を更新することにより、新たなハザードをすべて特定し、必要に応じて是正措置を講じることが望ましい。得られた結果は、表や樹状図など種々の方法で提示することができる。

予備的なハザード解析の手順に関する詳細情報については、IEC 60300-3-9:1995 [24]、A.5 を参照されたい。

G.3 故障の木解析 (FTA)

FTAは、主として、他の諸手法で特定されたハザードを分析する手段であり、想定された好ましくない結果（「トップイベント」とも呼ばれる）から出発する。トップイベントから始まる演繹的手法によって、可能性のある原因、または好ましくない結果を引き起こす一段ずつ低い機能システムレベルでの故障モードが特定される。好ましくないシステム動作を段階的に順次低いシステムレベルまで特定することによって、結果として、コンポーネント故障モードと通常呼ばれている目的とするシステムレベルまたはリスクコントロール手段を適用可能な最低レベルに至る。これにより、想定された結果に至る可能性の最も高い組合せが明らかとなる。結果は、図式的に故障モードの木形で表現する。木の各レベルで、故障モードの組合せを論理演算子（および[AND]、または[OR]など）で記述する。木の中で特定される故障モードは、ハードウェアの故障、ヒューマンエラー、またはその他の好ましくない事象に導かれる関連事象である。それらは単一故障状態には限定されない。

FTAは体系的アプローチを可能とする。同時にFTAは十分な柔軟性を有し、人的相互作用を含む様々な要因の分析ができる。FTAは、リスク分析において、故障の確率を推定するとともに、危険状態に至る単一故障および一般的なモード故障を特定するためのツールとして用いられる。システムの動作と関連する要因は、図式的表現によって理解し易くなるが、故障の木が大きくなればその処理にコンピュータシステムが必要になる。こうしたコンピュータシステムは容易に入手できる。

FTAの手順に関する詳細情報については、IEC 61025 [28]を参照されたい。

G.4 故障モード影響解析 (FMEA)

FMEAは、個々の故障モードの結果を体系的に特定し評価する手法である。これは「もし…ならば、何が起こるか？」という問いを用いた帰納的手法である。構成要素は、一度に1つずつ分析され、一般的に単一故障状態まで検討される。これは、「ボトムアップ」方式で行われる。つまり、手順を進めることで一段ずつ高い機能システムレベルに上がっていく。

FMEAは構成要素の設計における故障に限定せず、構成要素の製造および組み立てにおける故障（プロセスFMEA）や最終使用者による製品の使用または誤使用における故障（適用FMEA）を含めることもできる。FMEAを拡大し、個々のコンポーネント故障モードの調査結果、それらの発生確率と検出可能性（この規格においては検出により予防手段が可能となる程度に限る）、および結果の重大さの程度を統合することができるが、これによって、故障モード影響重大度解析（FMECA）となる。このような分析を行うには、医療機器の構造をある程度詳細に知らなければならない。

FMEAは、使用に関連する誤りを取り扱うためにも有用な手法である。この手法の弱点は、冗長性の取扱いが困難なこと、修理または予防的保守活動の取り込みが困難なこと、ならびに単一故障状態に限定されることである。

FMEAの手順に関する詳細情報については、IEC 60812 [27]を参照されたい。

G.5 ハザードと操作性解析 (HAZOP)

HAZOPは、FMEAに類似している。HAZOPは、設計または操作性の意図からの逸脱が原因となっている事故を想定する理論に基づいており、ハザードおよび操作性の諸問題を特定するための体系的手法である。当初は化学プロセス産業での使用のために開発された。化学産業でのHAZOP研究の使用は、設計意図からの逸脱に重点が置かれているが、医療機器の開発者にとっては別の適用がある。HAZOPは、医療機器の操作/機能（例えば、「設計意図」として疾病の診断、治療または緩和のために使用する既存の方法/プロセス）に適用したり、または医療機器の機能に著しく影響するかもしれない医療機器の製造もしくは保守/サービス（例えば、滅菌）で用いられるプロセスに適用したりすることができる。HAZOPの2つの特徴を次に示す。

- 医療機器の設計とその適用にわたる専門知識を持った人々のチームが採用される。
- 補助用語（「否[NONE]」、「部分的な[PART OF]」など）の使用が、正常使用からの逸脱の特定に役立つ。

この手法の目的は、次のとおりである。

- 医療機器の完全な説明を行い、どのような使用が意図されているかを規定する
- 正常な動作状態とその意図する設計からの逸脱がどのようにして生じるかを突き止めるために、意図する使用のあらゆる部分を体系的にレビューする、および
- そのような逸脱の結果を特定し、これらの結果がハザードまたは操作性の諸問題につながるかどうかを決定する。

医療機器の製造に使用するプロセスに適用し、さらに医療機器の特質が製造プロセスに依存する場合には、上記の最後の目的が特に有益である。

HAZOP の手順に関する詳細情報については、IEC 61882 [29]を参照されたい。

G.6 ハザード分析と重要管理点管理（HACCP）

HACCP は、ハザードを特定、評価、コントロールするための系統的な方法である。当初は宇宙飛行士の食中毒を予防するために NASA で開発された。HACCP は、1 組の原理と規定された用語に基づいている。医療機器への適用に際しては、HACCP はプロセス（特に製造プロセス）から生じる製品ハザードの開始原因のコントロールおよび監視を行うために使われる。

HACCP の中核カリキュラムは、次の 7 つの原理で構成される。

1. ハザード分析の実施（4.3）と予防手段の明確化（6.2）
2. 重要管理点（CCP）の決定（6.2）
3. 管理基準の設定（4.2 および 5）
4. 各 CCP の監視（6.3 および条項 9）
5. 是正措置の設定（条項 9）
6. 検証手順の設定（6.3 および条項 9）
7. 記録保管手順と文書化手順の設定（3.5 および条項 8）

各製品は、その意図する使用に関連する独自のハザードを有している。設計、製造、サービス、使用、廃棄など種々のライフサイクル段階において、事象（原因または寄与因子）によって危険状態が開始される可能性がある。幾つかの種類のハザードの例については、付属書 E を参照されたい。

有効な HACCP システムの中心部では、特定したハザードの継続的コントロールおよび監視（HACCP 原理 2、3、および 4）に重点が置かれている。製造業者は、組織的に文書化したプロセスの配置、プロセスのハザード分析、および重要管理点計画（HACCP 原理 7）を設定することにより、設定したコントロール手段（HACCP 原理 5 および 6）の有効性を実証する。

HACCP システムでは、記録保管用に文書化された証拠として、次のツールを使用する。

プロセスのフロー図

この図の目的は、プロセスに含まれるステップを明快かつ平易に説明することである。この図は、HACCP チームにとってはその後の作業において必要なものである。また、この図は、検証活動のためにプロセスを理解しなければならない他の人々にとっても、詳細な指針として役立つ。フロー図の適用範囲は、製造業者の直接的管理下に置かれた処理ステップをすべて網羅したものでな

ければならない。

ハザード分析ワークシート

ハザード分析とは、ハザードおよびその開始原因の特定である。分析記録には次の作業が含まれる。

- 1) 重大なハザードが発生するプロセスに含まれるステップの特定とリスト作成
- 2) 特定したすべてのハザードと各ステップに関連するその重要性のリスト作成
- 3) 各ハザードをコントロールするためのすべての予防手段のリスト作成、および
- 4) すべての CCP の特定とその監視およびコントロール

HACCP 計画

HACCP の 7 つの原理に基づく書類および特定の設計、製品、プロセスまたは手順のコントロールを保証するために従うべき手順を概説する書類である。HACCP 計画には次の事項が含まれる。

- 1) 重要管理点の特定と管理基準の特定
- 2) コントロール活動の監視と継続、および
- 3) 是正措置、検証、記録保管活動の特定と監視

付属書 H

(参考)

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

H.1 序文

この付属書は、インビトロ診断機器（IVD 医療機器）に対するリスクマネジメントの適用について追加指針を与えるものである。ここでは、IVD 検査結果の使用に起因した患者へのリスクマネジメントに重点が置かれている。使用した例は、概念の説明を意図しており、IVD 医療機器のリスクマネジメントの開始点となる。ただし、網羅的なものというわけではない。この付属書で使用した用語の定義については、ISO 18113-1 [17]を参照されたい。

IVD 医療機器は、人体からの試料の採取、準備および検査での使用を意図している。これらの機器には、試薬、器具、ソフトウェア、試料採取機器・容器、キャリブレータ、対照物質、関連する付属品が含まれている。単独使用か、システムとしての組合せ使用が可能である。

IVD 医療機器によって提供された結果は、疾病の治癒、緩和、治療、または予防を目的として、疾病またはその他の状態（健康状態の悪化を含む）の診断に用いることができるほか、治療薬の監視や提供された血液や臓器の安全性判定に用いることができる。これらの機器は、様々な教育、訓練および経験レベルにある個人によって、環境制御下の程度が様々な各種設定において使用される。例えば、専門分析者による医療検査室での使用を意図した IVD 医療機器もあれば、医療従事者によるポイントオブケア (POC) での使用を意図した IVD 医療機器、さらに専門家でない使用者 (lay user) による自宅での使用を意図した IVD 医療機器もある。

一方では、IVD 検査は検査室で実施され、医師に報告され、その医師がデータを解釈し、患者の診断、治療または監視を行う。もう一方では、IVD 検査は患者によって実施され、その患者が結果を用いて自身の状態の監視および薬物療法を行う。

IVD 医療機器およびその意図する使用が多種多様であることから、これらの指針は、すべての場合に適用可能ではないこともある。自己検査用の IVD 医療機器については、「患者 (patient)」と「専門家でない使用者 (lay user)」がたとえ同一人物でなくても（例えば、親が糖尿病小児のブドウ糖測定を実施するなど）、これらの用語は置き換え可能な用語として使われている。「医師 (physician)」という用語が使われている場合には、他の医療従事者も IVD 検査結果を指示、受領、解釈し、審議決定することができるものと認識される。

IVD 医療機器は、患者への危害に寄与する可能性がある。結果が不正確であったり、遅れたりすれば、医学的な意思決定および措置が不適切になったり、遅れたりするので、その結果として患者に対して危害を生じる。輸血または移植のスクリーニングを意図した IVD 医療機器の結果が不正確であれば、血液または臓器の受容者に対して危害を生じる可能性がある。また、感染症の検出を意図した IVD 医療機器の結果が不正確であれば、公衆衛生に対してハザードとなる可能性がある。

検査室で使用される IVD 医療機器のリスクモデルの一例を図 H.1 に示す。この例では、製造業者の品質システムに不全があると（設計、開発、製造、包装、ラベリング、販売、付帯サービスなどの過程で生じる不全）、欠陥のある IVD 医療機器を発端として、その後の一連の事象が開始する。医療検査室の機器が故障した場合には、不正確な検査結果が得られる。その結果が不正確なものであることが検査室の管理システムによって確認されなければ、不正確な結果が医療従事者に報告され、患者に対して危険状態を生じることとなる。また、医療従事者がその結果を不正確なものであると認識しなければ、診断に悪影響を及ぼし、患者に対して危害を招きかねない。

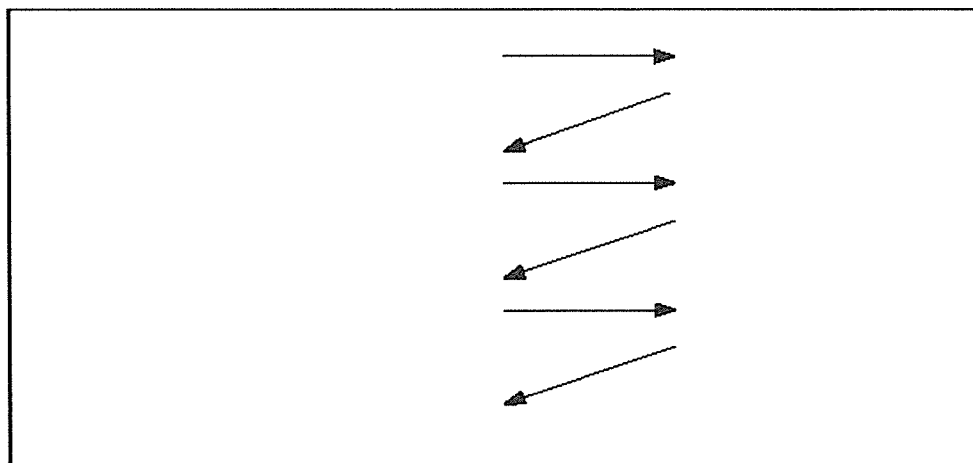


図 H.1—検査室で使用される IVD 医療機器のリスクモデル

医師は IVD 検査結果をその他の利用可能な医学的情報と組み合わせて使用し、患者の評価を行い、診断を下したり治療を進めたりする。場合によっては、IVD 検査結果が医学的意思決定の主要な根拠または唯一の根拠にさえなりうる。患者が危害を受ける確率とは、図 H.1 に示した各事象の発生確率の組合せである。個々の発生確率はそれぞれ、ハザードまたは危険状態が製造業者、検査室または医師により検出され、それによって介入が可能となり危害を回避できる確率によって部分的に相殺される。実際の一連の事象は、個々の IVD 医療機器およびその適用によって異なるものとなる。

図 H.1 には、手順を実行できない、保守や較正の予定を遵守できない、あるいは警告や使用上の注意を守れないなどの結果として、検査室が不正確な検査結果または検査結果の遅れに寄与しうることも示している。さらに、患者への危害につながる事象が検査室で始まることもある。医療検査室でのリスクマネジメントを通じて誤りを減少させる必要性が認識されるようになり[19]、製造業者のリスクマネジメントプロセスの出力としての安全に関する情報は、検査室のリスクマネジメントプロセスへの入力として機能するものと思われる。

H2 リスク分析

H2.1 意図する使用の特定

H2.1.1 一般

検査室用または医療検査目的の IVD 医療機器には、2 種類の使用者が存在する。すなわち、(1) 検査を実施する操作者、(2) 結果を受領、解釈および審議決定する医療従事者である。自己検査用の IVD 医療機器の場合には、患者が唯一の使用者であると言える。

意図する使用の特定では、(1) 検査結果の獲得を目的とした IVD 医療機器の使用、(2) 患者の診断、治療または監視に関する意思決定への到達を目的とした検査結果の使用という両要素に関して、製造業者の客観的意図を考慮することが望ましい。

この付属書では、次の用語を広義に解釈する。

- 「操作者 (operator)」とは、IVD 検査を実施する者を意味する。検査室作業員、医療従事者、最低限の訓練済みまたは未訓練の専門家でない者がこれに該当する。
- 「医療従事者 (healthcare provider)」とは、患者に代わり、検査結果を指示、受領または審議決定する者を意味する。医師、看護師、救急隊員、その他 IVD 検査結果に基づいて医学的意思決定を行うすべての者がこれに該当する。

H2.1.2 意図する使用

IVD 医療機器の意図する使用に一般に含まれるのは、分析物の種類、試料基質、検査手順（定性的、半定量的または定量的）、操作者、使用場所である。

例えば、 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン (β -hCG) 濃度の検査は、血清、血漿または尿試料について指示することができる。しかし、必ずしもすべての β -hCG 検査手順が、3種類すべての試料基質に適した性能特性を有しているとは限らない。

H2.1.3 使用の適応症

使用の適応症に一般に含まれるのは、IVD 医療機器に意図された医学的適用である。

例えば、 β -hCG 検査結果は、妊娠の検出、妊婦を対象とした胎児のダウン症候群のスクリーニング、ある種の癌の監視に使用することができる。それぞれの医学的適用によって、鋭敏度、特異度、精度および真実性についての要求事項は異なると考えられる。

H2.2 使用に関連する可能性のある誤りの特定

H2.2.1 使用に関連する誤り

使用に関連する誤りには、製造業者が意図しない動作（手順の近道、最適化の試行、行き当たりばったりの動作など）が含まれる。使用に関連する誤りは、検査室で IVD 医療機器を使用する際に行う動作や、検査結果を使用する際の医療従事者の動作に起因して起きる可能性がある。

H2.2.2 検査室要員による使用に関連する可能性のある誤りの例

以下は、検査室での使用に関連する可能性のある誤りの例である。これらの例は、原理の一例を示すためのものであり、網羅的なチェックリストではない。

- IVD 医療機器と不適切なキャリブレーション、試薬、器具または試料基質との組合せ使用
- 検査手順を最適化し、その性能特性を改善する試み
- 検査手順の省略（「近道」をすること）
- 器具保守の怠慢
- 安全面の確保のための動作不能または失敗
- 有害な環境条件における操作

H2.2.3 医療従事者による使用に関連する可能性のある誤りの例

以下は、医療従事者による使用に関連する誤りの例として考えられるものである。これらの例は原理の一例を示すためのものであり、網羅的なチェックリストではない。

- 検査手順が疾病の診断を意図したものであるのに、IVD 検査結果を疾病の集団スクリーニングのために使用する（性能特性が集団スクリーニングに適していないこともある）
- 検査手順が状態の監視を意図したものであるのに、IVD 検査結果を疾病の診断のために使用する（性能特性が診断に適していないこともある）
- 製造業者が要求していない新規の臨床適用を目的として IVD 検査結果を使用する（性能特性が新規適用に適していないこともある）

H2.2.4 自己検査での患者による使用に関連する可能性のある誤りの例

以下は、自己検査での患者による使用に関連する可能性のある誤りの例である。これらの例は原理の一例を示すためのものであり、網羅的なチェックリストではない。

- 不十分な量の試料の使用
- 試薬モジュールの適切な挿入の失敗
- 試薬ストリップの分割（コスト削減目的など）
- 安全面の確保のための動作不能または失敗
- 不適切な条件下での試薬の保管

H2.3 安全に関連する特質の明確化

H2.3.1 一般

IVD 医療機器は、その他の医療機器と同様に化学的、機械的、電気的および生物学的特性を有するが、それ以外にも、検査結果の確度を決定する性能特性を有している。特定の医学的使用に要求される性能特性を満たすことができなければ、危険状態に至る可能性がある。患者へのリスクについて、危険状態を評価すべきである。

H2.3.2 定量的検査手順の性能特性

定量的検査手順は、分析物の量または濃度の測定を意図したものである。結果は、間隔尺度で報告される。定量的検査手順の主要な分析性能特性は、精度（あいまいさ）、真実性（バイアス）、分析特異度、定量限界である。性能の要求事項は、医学的適用によって異なる。誤って高値となった結果または誤って低値となった結果は、不正確な診断または治療の遅れにつながるが、結果的に生じる患者への危害は、分析物の濃度およびバイアスの程度によって異なると考えられる。

H2.3.3 定性的検査手順の性能特性

定性的検査手順は、分析物の有無の検出のみを意図したものである。結果は、陽性、陰性または不確定として報告される。定性的検査手順の性能は、一般に診断鋭敏度および特異度で表される。分析物の非存在下における陽性結果または分析物の存在下における陰性結果は、不正確な診断または治療の遅れにつながり、患者への危害を生じる。

H2.3.4 依存度特性

医師が IVD 検査結果を緊急の医学的意思決定の一助として頼みにする場合（集中重症管理場面など）、結果を適時に得ることは精度の高い結果を得ることと同程度に重要である。結果が必要な時点で得られなければ、危険状態を招く。

H2.3.5 補助的な患者情報

結果に付随して、患者の人口統計学的情報、ならびに試料やその検査についての関連情報が得られる場合もある。そのような情報の例として、患者の識別情報、試料の識別情報、試料の種類、試料の説明、測定単位、参照間隔、年齢、性別、遺伝的要因が挙げられる。結果とともに正確な補助的情報が得られない場合、結果の妥当な解釈に影響を及ぼし、危険状態を招く。

H2.4 既知および予見できるハザードの特定

H2.4.1 患者へのハザード

患者の視点からすれば、(1) 損傷または死亡につながる不適切な医学的措置が行われる、あるいは、(2) 損傷または死亡を阻止しうる適切な医学的措置が行われない、という状況になる可能性がある場合、IVD 検査結果はひとつのハザードとなる。IVD 検査結果の不正確さや遅れは欠陥のある IVD 医療機器によって引き起される。これが、危険状態に至るまでの予見できる一連の事象において引き金となるハザードである。

図 H.1 に示したように、不正確な結果が医療従事者に報告され、その医療従事者が不正確な結果によって誤った方向に導かれる可能性がある場合に、危険状態が発生する。また、必要な時点で結果が得られない場合にも危険状態が発生する可能性がある。自己検査用の機器の場合には、患者が不正確な結果を出した場合に危険状態が発生する可能性がある。

結果が陽性か陰性かのみで提供される定性的検査手順（HIV 検査、妊娠検査など）については、結果が正確なこともあれば不正確なこともある。

定量的検査手順については、正確な値との差が臨床的有用性に基づく限界を超えていれば、結果を不正確であるとみなされる。不正確な結果が持つ臨床的意義は、測定値と正確な値の差の大きさ、ならびに患者の生理的状態（低血糖状態、高血糖状態など）によって決まる。

次のハザードは誤診の原因または寄与因子となりうるもので、有害な医学的介入が行われる可能性または医学的介入が遅れる可能性がある。

- － 不正確な結果（H.2.3.2 および H.2.3.3 参照）
- － 結果の遅れ（H.2.3.4 参照）
- － 結果に付随する不正確な情報（H.2.3.5 参照）

H.2.4.2 性能特性との関連性

安全に関連する性能特性のいずれかの仕様を満たしていなければ（H.2.3 参照）、ハザードが生じる可能性の有無を評価すべきである。

このようなハザードを分析するためのツール、すなわち第一次ハザード解析（PHA）、故障の木解析（FTA）、故障モード影響解析（FMEA）、ハザード分析と重要管理点管理（HACCP）については、付属書 G で説明する。

H.2.4.3 故障状態におけるハザードの特定

IVD 医療機器の故障状態におけるハザードを特定する際には、結果として医学的使用に要求される性能特性（真実性、精度、特異度など）を満たさないことになる故障モードを考慮することが望ましい。例えば、

- － バッチ内の不均等性
- － バッチ間の不一致性
- － 追跡不能のキャリブレーション値
- － 交換不能のキャリブレーション
- － 非特異性（干渉因子など）
- － 試料または試薬のキャリオーバー
- － 測定精度の低さ（器具に関連するもの）
- － 安定性の障害（保管、輸送、使用時）

IVD 医療機器の故障状態におけるハザードを特定する際には、結果として治療が急務とされる状況で結果が遅れることになる故障モードを考慮することが望ましい。例えば、

- － 不安定な試薬
- － ハードウェア/ソフトウェアの故障
- － 包装の失敗

IVD 医療機器の故障状態におけるハザードを特定する際には、結果として不正確な患者情報が得られることになる故障モードを考慮することが望ましい。例えば、

- － 不正確な患者の氏名または識別番号
- － 不正確な生年月日または年齢
- － 不正確な性別

H.2.4.4 正常使用におけるハザードの特定

IVD 医療機器が製造業者の要求している性能特性を満たしている場合でも、正常使用時に不正確な結果が発生する場合はある。原因としては、検査結果の不確かさ、患者試料の生物学的ばらつき、カットオフ値の選定、その他の要因が考えられる。正常使用時に不正確な結果が出れば、個々の患者に対して危険状態を生じる。

例えば、

- 陽性試料と陰性試料の不完全な識別。通常、定性的検査手順では検査独自の偽陰性率と偽陽性率が提示されるが、これらは、適切なカットオフ値の決定に関連して不確かさの一因となる。
- 測定の不確かさ。最新技術が定量的な IVD 医療機器の精度を制限する場合もある（ブドウ糖監視システムなど、ISO 15197 [14]に記載）。性能基準により、95%の結果が規定の「医学的有用性」限界を満たすことが要求されれば、最も多くて 5%の結果は限界から外れる可能性があるが、個々の結果についての上限はない。
- 試料基質中の他の構成物質（干渉因子）による予想外の影響。新薬、異好性抗体、および試料調製物質は、IVD 検査手順の性能特性に影響を与える。
- 分析物の自然な不均等性。血液試料中の抗体およびその他の蛋白は種々のアイソフォームの混合物である。公表されている IVD 検査手順の性能特性を、この混合物のすべての構成要素に適用できるとは限らない。

H2.4.5 危険状態の特定

IVD 医療機器によって発生する危険状態の例には、次がある。

- 血液銀行が輸血用血液のスクリーニング時に偽陰性の HIV または HBsAg（B 型肝炎表面抗原）検査結果を受領する。
- 医師が、ビリルビン干渉の影響を受けた肝機能検査結果に基づいて、肝疾患の診断を下す。
- 低血糖状態の糖尿病患者が自己監視機器を用いて測定を行い、誤って高値となった血中ブドウ糖濃度測定値を得る。

H2.5 患者へのリスクの推定

H2.5.1 一般

リスク推定は危害の発生確率とその重大さに基づいて行うものであり、特定したハザードのそれぞれについて、正常状態および故障状態におけるリスクを考慮に入れることが望ましい。

IVD 検査結果が不正確な場合において重要な 2 つの決定因子とは、(a) 結果が不正確であると認識される確率、および (b) 結果が有害な医学的措置につながる確率である。

医学的介入を実施すべきではないということを示唆する誤った結果（例えば、偽陰性結果または偽の「正常」結果）については、(1) その状態を未治療のまま放置した場合の予後、(2) その状態が他の方法によって診断される可能性、および (3) 患者以外の人々に対する影響（感染因子または遺伝性疾患の伝播性、胎児の危険物質への暴露など）を、リスク評価の対象項目とすることが望ましい。

医学的介入を実施すべきであるということを示唆する誤った結果（例えば、偽陽性結果または偽の「異常」結果）については、(1) 不適切な治療により生じる可能性のある危害、(2) その状態が他の方法によって除外される可能性、および (3) 他の人々に対する影響（感染因子への暴露についての検査または治療、遺伝性疾患についてのカウンセリングまたは治療など）を、リスク評価の対象項目とすることが望ましい。

H2.5.2 危害の重大さの推定

IVD 検査結果の医学的使用は、不適切な結果が患者に対して生じる可能性のある危害を決定する。H.2.1 および H.2.2 において論じた、意図する使用および可能性のある誤使用を考慮することが望ましい。

危害の重大さを推定するには、IVD 検査結果の医学的使用、各適用の分析性能に関する要求事項、

および医学的意思決定がどの程度 IVD 検査結果を根拠として行われたか、を把握していることが要求される。このため、資格を有する医師によるリスク推定プロセスへの入力が必要不可欠である。

H2.5.3 発生確率の推定

付属書 E に例示したように、IVD 医療機器の使用が危害を生じる確率は、一連の事象に関連する累積確率によって異なる。

検査室で使用される IVD 医療機器の場合には、図 H.1 に概説したとおり、次の確率が関わってくる。

- IVD 医療機器が不正確な結果を生じる確率
- 結果が不正確であることを検査室で検出できず、不正確な結果を報告する確率
- 結果が不正確であることを医師が検出できず、結果的に措置を講じる（または講じない）確率
- 医師が措置を講じる（または講じない）ことによって危害が引き起こされる確率

検査室では、次のような理由により、結果を不正確なものとして認識する可能性がある。

- 品質管理システムにより、検査手順の性能の変化が特定された
- 測定した特性の値が寿命と適合しない
- 結果が管理基準を超えており、検査結果の検証を要する
- 同患者の前回の結果と比較した差が、予想または期待される量を超えている

発生確率を推定するにあたっては、不正確な結果を報告させない有効な検出システムがすべての検査室に存在するとは限らないということを考慮に入れる。

医師は、次のような理由により、結果を不正確なものとして認識する可能性がある。

- 結果が生理学的にありえない
- 結果が患者の臨床状態と矛盾する
- 結果が他のデータで確認されない

検査室で使用されない IVD 医療機器については、適用されない事象および確率を省略することにより、上記の例を部分的に変更することが望ましい。

検査室以外の場所で IVD 医療機器が使用される場合には、しばしば十分または有効な検出システムが存在しない。専門家でない使用者は、ある結果が起こり得ないものであることに気付かないこともある。

上記の確率の定量的推定値を計算できる十だけの分なデータが得られることはまれである。1.2.5.4 の質問事項は、確率の定性的または半定量的推定値を明らかにする上で有益であると思われる。これらの質問事項は、主として検査室ベースの IVD 医療機器に関連するものであるが、類似の質問事項を他の種類の IVD 医療機器について作成することができる。

H2.5.4 患者へのリスクを推定する際の考慮事項

H2.5.4.1 IVD 医療機器により不正確な結果が得られる可能はどのくらいか

- 不正確な結果が得られそうな故障モードにあるか
- 正常使用時であるか
- 合理的に予見できる誤使用時であるか

H2.5.4.2 不正確な IVD 検査結果が使用者／検査室によって検出される可能はどのくらいか

- 対照物質が IVD 医療機器とともに供給されているか
- 故障状態を検出するための制御が機器に統合されているか

- － 故障状態を検出するに際してどのくらいの効果が制御に期待できるか
- － これ以外にも不正確な結果を検出できる可能性のある品質保証手段が存在するか（例えば、クリティカルバリュースystem、もっともらしさの確認）
- － エラーメッセージにより、使用者が問題を是正し、再検査時に妥当な検査結果を得ることができるか。例えば、自己検査用の器具上に表示される「血液不十分」というメッセージは、使用者に検査のやり直しを促すように意図されている
- － 機器が検査室での使用を意図したものであるならば、そのような不正確な結果を検出するための有効なシステムを持っている検査室の割合（％）はどのくらいか

H2.5.4.3 不正確な IVD 検査結果が医師によって検出されることになる可能はどのくらいか

- － 現行の診療基準では、この分析物について確認検査が必要とされるか
- － 陽性のスクリーニング検査結果を受けて、検査室で自動的に確認検査が実施されているか
- － この種の不正確な結果が、他の結果、徴候、症状および患者の既往歴において認識できるものであるか
- － 医師はこの分析物の結果を日常的に他の方法で検証しているか、また、臨床的な印象に見合わない結果に疑問を抱いているか
- － これ以外にも、医師が誤りに気づくような、この分析物のもっともらしさの確認が存在するか
- － 結果が誤りであることに医師が気付く確率（％）はどのくらいか
- － 検査は重要な医学的意思決定の唯一の根拠であるか。診断は、どの程度まで検査結果に基づいているか（すなわち、検査がどのように医学的意思決定に寄与しているか）
- － 医師が不正確な IVD 検査結果を審議決定することになる確率はどのくらいか
- － 状況が切迫しているため即座の意思決定が必要で、確認データや確証的情報を得る機会がないか。検査結果が直接、医学的意思決定／治療につながるか
- － ポイントオブケア（POC）での使用を意図した機器が故障しそうな場合には、中央検査室などでの代替検査が利用可能であるか

H2.5.4.4 医師が結果を審議決定する可能性または審議決定できないことになる可能はどのくらいか

- － その IVD 医療機器は、重篤な状態（悪性腫瘍、生命を脅かす感染など）において主要な治療決定因子であるか
- － その IVD 医療機器は、輸血、移植、またはその他受容者への疾病伝播の原因となる可能性のある医学的使用を意図したもののか
- － その IVD 医療機器は、重要な身体機能の監視を意図したものであり、誤りまたは遅れが患者の死亡または永続的な障害に至る可能性があるか

H2.5.4.5 医師が措置を講じる／講じないことが患者への危害の原因または寄与因子となる可能はどのくらいか

- － 措置は不可逆的なものか（外科的切除、流産など）
- － 措置はどの程度まで可逆的か
- － 措置はどの程度に患者に損傷を与えられられるか
- － 措置を講じないことで、死亡または損傷につながる可能性はどの程度か

H2.5.4.6 結果的に生じる危害の重大さは何か

- － 死亡
- － 生命を脅かす損傷
- － 期待余命の短縮
- － 回復不能な健康状態の悪化