

【徹底解説】
医療機器プロセスバリデーション

村山 浩一 著

はじめに

医療機器の製造において、プロセスバリデーションは欠かせない要素である。本書を手にとられた方の中には、「バリデーションは本当に必要なのか?」「どこまでの範囲を設定すべきか?」「統計的な根拠をどのように示せばよいのか?」といった疑問を抱えている方も多いだろう。実際、バリデーションの要否や適切な手法の選択は、単なる規制遵守を超え、製造プロセスの品質を根幹から支える重要な役割を果たしている。

近年、医療技術の進歩は目覚ましく、人工知能(AI)を活用した診断支援システム、高度な電子制御を伴う治療機器、バイオマテリアルを用いた新世代のデバイスなど、革新的な製品が次々と市場に投入されている。その一方で、これらの進化に伴い、製造プロセスの複雑性も増している。従来の品質管理手法では対応が難しい工程も増えつつあり、バリデーションの重要性は一層高まっている。

さらに、医療機器産業はグローバル化が進み、国際的な規制要件の遵守が求められる。ISO 13485:2016 や IMDRF (旧 GHTF) のガイダンスなど、各国の規制は年々進出し、それに適応するためには、最新の知識と実務的なアプローチを身につけることが不可欠である。加えて、米国 FDA の 21 CFR Part 820 や、欧州医療機器規則(MDR) および体外診断用医療機器規則(IVDR) といった各国・地域の規制も、それぞれの特性を理解しながら適切に対応する必要がある。

本書は、こうした背景を踏まえ、読者がプロセスバリデーションを適切に理解し、実践に落とし込めるよう、体系的に解説している。プロセスバリデーションの基本概念を整理し、その目的と意義を明確にしたうえで、規制要件との関連性を詳述し、現場で求められる文書化や記録管理の方法についても具体的に示している。また、統計的手法の活用や設備適格性評価(IQ/OQ/PQ)、リスクベースアプローチによるバリデーション戦略の策定など、実践的な手法をわかりやすく解説している。

特に、本書では、以下の5つの視点を重視している。

1. 「なぜ必要なのか?」を理解する

プロセスバリデーションは、単なるチェックリストの実行ではない。その目的は、医療機器の品質と安全性を確保することであり、それを実現するためには、各バリデーションの背景にある考え方や科学的根拠を理解することが不可欠である。本書では、規制要件の背景や理論的な側面を丁寧に解説し、読者が各プロセスの意味を理解したうえで実践できるよう構成している。

2. 現場の課題に即した実践的アプローチ

著者の20年以上にわたる実務経験をもとに、現場で直面しやすい課題とその解決策を具体的に示している。例えば、バリデーションの要否判断、サンプルサイズの決定、測定方法の選定、データの統計的処理といった実務上の重要ポイントについて、具体的な事例とともに解説する。また、規制当局の査察時に求められるドキュメント管理や、監査対応のポイントについても詳しく

く述べている。

3. 最新のテクノロジーとトレンドを反映

近年のデジタル技術の発展により、AI・IoTを活用したプロセス管理や、デジタルトランスフォーメーション（DX）時代の品質保証のあり方が変化している。本書では、これらの最新技術をプロセスバリデーションにどのように取り入れるべきかについても考察し、デジタル化による効率化や品質向上の可能性を示している。

4. 統計的手法の“使える”知識

バリデーションにおいて統計的手法は不可欠であるが、実務では「どこまでの統計処理が必要なのか?」「統計結果をどのように解釈すべきか?」といった疑問が生じることが多い。本書では、実務で本当に役立つ統計手法を厳選し、具体的な計算方法や適用事例を交えて解説する。例えば、プロセス能力指数（Cp、Cpk）の計算、抜取検査のサンプルサイズ決定、回帰分析の活用などについて、実務に即した形で取り上げている。

5. 効率的な文書化と記録管理

バリデーション活動の文書化は、規制遵守の観点からも極めて重要である。しかし、多くの企業では、必要以上に文書を作成してしまい、業務負担が増えているケースも少なくない。本書では、必要な文書化要件を満たしながら、効率的に記録を管理する方法を提示し、過度な書類作成の負担を避けるためのバランスの取れたアプローチを紹介する。

本書は、以下のような方々に特に役立つ内容となっている。

- 医療機器のプロセスバリデーション業務に携わる品質保証・製造部門の方
- 医療機器の開発や製造移管に関わる技術者
- 品質マネジメントシステムの改善を推進する方
- 医療機器の規制対応や審査を担当する方
- 医療機器業界でキャリアを築こうとする方

プロセスバリデーションは、単なる規制遵守のための活動ではなく、医療機器の品質を確保し、患者の安全を守るための不可欠なプロセスである。その本質を理解し、適切に実践できるようになることは、読者の業務効率を向上させるだけでなく、医療機器の品質保証体制の強化にもつながる。

本書が、読者の皆様のバリデーション活動の質的向上に貢献し、ひいては医療の発展に寄与することができれば、これに勝る喜びはない。

2025 年 2 月
株式会社イーコンプライアンス
村山 浩一

目次

第 1 章 プロセスバリデーションの目的	7
1. プロセスバリデーションの法的要求事項	9
1.1. ISO 13485:2016 における要求事項	9
1.2. 米国規制当局の要求事項	9
2. プロセスバリデーションの目的	9
3. プロセスバリデーションの有効性	11
4. プロセスバリデーションにより確立すべきこと	12
4.1. プロセスバリデーションの基本概念と目的	12
4.2. プロセスバリデーションによる管理体制の確立	12
4.3. プロセスパラメータの選定と確立	12
4.4. プロセスバリデーションにおける相関関係の確立	13
4.5. プロセスバリデーションにおける誤った解釈	13
5. プロセスバリデーション実施の判断アプローチ	15
6. プロセスバリデーションの重要性と意義	16
7. インフラストラクチャと設備管理の包括的要求事項	16
8. 設備のバリデーション要件の詳細	16
9. 設計開発と要求事項のトレーサビリティの確保	17
10. 設計と工程開発の相互関係の重要性	17
11. 製造およびサービス提供における包括的要求事項	18
12. 日常的な測定と監視活動の体系化	18
13. 監視および測定機器の制御要件	18
14. 統計的方法の適用と品質保証	18
15. 工程能力の評価と継続的改善	19
第 2 章 文書化および記録	21
1. 文書化の法的要求事項	23
2. 文書管理の重要性	23
3. マスターバリデーション計画	23
4. プロセスバリデーションプロトコル	23
4.1. プロトコルの詳細要件	24
5. 生データの管理	24
6. 履歴データの使用	24
7. 優良文書管理実践 (Good Documentation Practice)	24
8. GMP (Good Manufacturing Practice) の考え方	25
9. プロセスバリデーション文書の最終報告書	25
第 3 章	27

工程要求事項の明確化	27
1. 要求事項の展開プロセス	29
2. 工程フロー図による可視化	31
3. 工程仕様の詳細化	32
4. 要求事項の具体例	33
5. プロセスバリデーションの要否判断	34
6. リスクベースアプローチ	36
7. リスクレベルに基づくサンプルサイズの決定方法	36
8. 評価基準の具体例	37
9. RPN に基づく管理戦略	37
10. コントロールプランの活用	38
11. 結論	40
 第4章 統計的方法	 41
1. サンプルサイズの決定	43
2. データの種類と特性	43
3. 管理図の選択	43
4. 抜取検査の適用	44
5. 統計的基礎理論	44
6. リスク評価と統計的方法の適用	44
7. 統計的方法の実際	45
7.1. 製品、プロセスのリスク評価	45
7.2. 計数値 (Attribute) 試験に適用するサンプルサイズ計算	45
7.3. 計数値 (Attribute) 試験に適用するサンプルサイズ計算	45
7.4. 計量値 (Variable) 試験に適用するサンプルサイズ計算	46
7.5. 平均値の信頼区間 (分散既知)	46
7.6. 仮説検定	46
7.7. 平均の仮説検定 (分散既知)	47
7.8. 平均の仮説検定 (分散既知)	47
7.9. 平均の仮説検定 (分散未知)	48
7.10. プロセスバリデーションへの統計的手法の適用	48
8. 統計的方法の理論的基盤	49
9. 結論	49
 第5章 バリデーション計画	 51
1. プロセスバリデーションの基本概念	53
2. バリデーションチームの編成と要員管理	53
3. バリデーションマスタープラン (VMP) の策定	54
4. バリデーションプロトコル	54
5. 詳細バリデーション計画	55

6. IQ、OQ、PQ の実施要件	56
7. バリデーションの前後関係と時系列管理	57
8. 変更管理と再バリデーション	57

第 6 章 プロセスバリデーションの準備 59

1. プロセスバリデーションの前段階	61
1.1. GHTF ガイダンスにおける準備要件.....	61
2. コンピュータ化システムバリデーション (CSV)	61
2.1. GHTF ガイダンスにおけるソフトウェア要件.....	62
3. 設備の適格性評価	62
3.1. GHTF ガイダンスにおける設備適格性評価要件.....	62
4. プロセスパラメータの事前検討	63
4.1. 影響因子の特定と評価	63
4.2. GHTF ガイダンスにおける統計的手法.....	63
4.3. 実験計画法の適用	63
5. テストメソッドバリデーション	65
5.1. 目的	65
5.2. 評価の観点	65
5.3. プロセスバリデーションとの関係	65
5.4. 重要性	65
5.5. テストメソッドバリデーションの要件	65
5.6. 影響要因とその管理	66
5.7. 評価方法	66
5.8. GHTF ガイダンスにおける測定システムの要件.....	66

第 7 章 プロセスバリデーションの進め方 67

1. プロセスバリデーションの開始前提条件	69
1.1. GHTF ガイダンスにおける前提条件.....	69
2. IQ（据付時適格性評価）の進め方	69
2.1. IQ の目的と定義	69
2.2. GHTF ガイダンスにおける IQ 要件	69
2.3. IQ プロトコルの作成	69
3. OQ（運転時適格性評価）の進め方	69
3.1. OQ の目的と定義.....	69
3.2. GHTF ガイダンスにおける OQ 要件.....	71
3.3. チャレンジテストの検討	71
3.4. OQ プロトコルの作成と重要性.....	71
3.5. チャレンジテストの実施と評価	71
3.6. プロセスパラメータの最終決定プロセス	72

3.7.	プロセス管理方法の確立	72
3.8.	プロセスパラメータの監視と管理	72
3.9.	モニタリングシステムの具体的実装	72
3.10.	オペレータの教育・訓練	72
3.11.	PQ への準備と評価基準	73
3.12.	プロトコルのレビューと文書化	73
4.	PQ (稼働性能適格性評価) の進め方	73
4.1.	PQ の目的と定義	73
4.2.	PQ の基本的な考え方	73
4.3.	GHTF ガイダンスにおける PQ 要件	73
4.4.	サンプルサイズと評価	74
4.5.	PQ プロトコルの作成	74
4.6.	プロトコルのレビュー	74
4.7.	プロセスパラメータの評価	74
4.8.	工程能力の評価	74
4.9.	工程能力指数の評価方法	74
4.10.	報告書の作成	75
4.11.	記録の重要性	76
4.12.	設備の適格性評価	76
5.	プロセスバリデーション最終報告	76
5.1.	バリデーションマスター報告書の位置づけ	76
5.2.	GHTF ガイダンスに基づく報告要件	77
5.3.	報告書の意義と活用	77
6.	結論	78
第 8 章 再バリデーション		79
1.	再バリデーション	81
1.1.	GHTF ガイダンスにおける再バリデーションの位置づけ	81
1.2.	再バリデーションの基本要件	81
1.3.	再バリデーションを誘発する重要な変更点	81
1.4.	再バリデーションの体系的なアプローチ	82
2.	回顧的バリデーション	82
2.1.	GHTF ガイダンスにおける履歴データの使用要件	83
3.	引退の段階	83
4.	結論	83
第 9 章 プロセスバリデーション工程の管理		85
1.	工程管理の基本的概念と重要性	87
1.1.	GHTF ガイダンスにおける工程管理の包括的フレームワーク	87

2. 工程監視の体系的アプローチ	87
2.1. 重要監視パラメータの包括的管理	87
2.2. GHTF ガイダンスが規定する変動要因の管理	87
3. 管理図を活用した高度な工程管理	88
3.1. 管理図の種類と適用	88
3.2. 管理図の戦略的活用とプロセス管理	88
3.3. GHTF ガイダンスに基づく工程能力評価	90
3.4. 管理図の専門的解釈と対応	90
4. GHTF ガイダンスにおける統計的管理の高度要件	90
5. 不適合管理プロセスの詳細	90
5.1. 不適合および逸脱の定義	90
5.2. 不適合品の管理要件	91
5.3. 不適合発生時の処置	91
5.4. 不適合品管理における重要事項	92
5.5. 品質保証の基本原則	92
6. プロセスの継続的改善メカニズム	93
6.1. 基本要件	93
6.2. データ分析手法	93
6.3. 継続的改善のプロセス	93
6.4. 是正処置の実施	93
7. リスクマネジメントとの統合的アプローチ	94
7.1. GHTF ガイダンスにおけるリスクベースアプローチ	94
8. 結論	94

第1章

プロセスバリデーションの目的

1. プロセスバリデーションの法的要求事項

1.1. ISO 13485:2016 における要求事項

医療機器の品質マネジメントシステムの国際規格である ISO 13485:2016 の 7.5.6 項「製造およびサービス提供に関するプロセスのバリデーション」においては、製造プロセスのアウトプットが後工程での監視や測定による検証が不可能である場合、そのプロセスについてバリデーションを実施することを要求している。このバリデーションによって、当該プロセスが計画された結果を一貫して達成できることを実証しなければならない。

製造工程における事後的な検査や測定による品質確認が困難な工程に対して、プロセスバリデーションの実施が必須となる。例えば、医療機器の滅菌工程や接着工程などがこれに該当する。これらの工程では、製品の品質特性を破壊検査なしには確認できない場合が多く、プロセスバリデーションが品質保証の重要な手段となっている。

1.2. 米国規制当局の要求事項

米国食品医薬品局（FDA）が定める医療機器品質システム規制（21 CFR Part 820）では、プロセスバリデーションに関してより具体的な要求事項を規定している。特に、プロセスの結果が後工程での検査や試験では十分に検証できない場合、そのプロセスは高度な保証レベルでバリデーションを実施し、確立された手順に従って承認されなければならないとしている。

FDA のガイダンスでは、プロセスの開発段階において必要なプロセスパラメータを特定し、それらが要求事項を確実に満たすように設定することを求めている。さらに、通常の製造時においても、これらのプロセスパラメータが一貫して要求される範囲内に維持されることをバリデーションによって実証することを要求している。

2. プロセスバリデーションの目的

グローバル医療機器規制調和タスクフォース（GHTF）のガイダンスによれば、プロセスバリデーションの主たる目的は、製造業者が品質マネジメントシステムにおけるプロセスバリデーション要求事項を適切に理解し、実施することを支援することにある。この要求事項は、医療機器の製造プロセスのみならず、付随するサービスや据付けプロセスにも適用される。

プロセスバリデーションは、包括的な品質マネジメントシステムの不可欠な要素として位置づけられており、設計開発の管理から始まり、品質保証活動、製造工程の管理、さらには是正処置および予防処置に至るまでの一連のシステムの中で実施される。これにより、製品品質の一貫性と信頼性が確保される。

プロセスバリデーションは、製品品質の確保において極めて重要な役割を果たすものである。その本質的な目的は、製造工程における潜在的な不具合や品質上のリスクを、製品がユーザーの手に渡る前に特定し、適切な対策を講じることにある。

現在の製造環境において、プロセスバリデーションが実施されない、あるいは不十分であ

第1章 プロセスバリデーションの目的

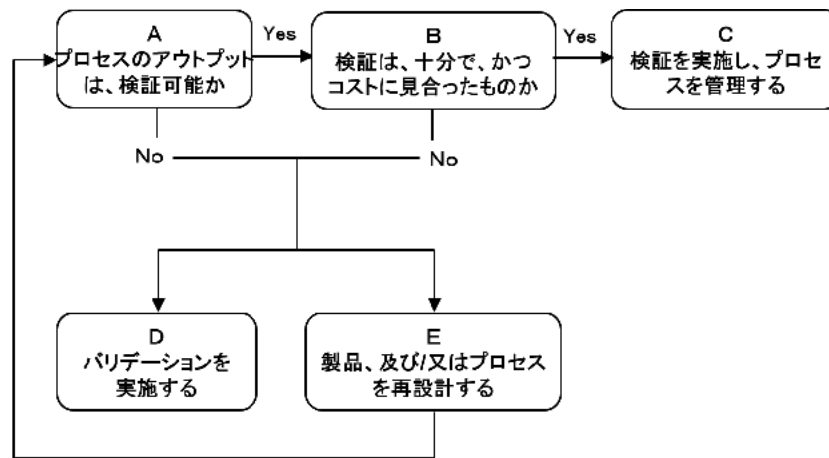


図 1-1 プロセスバリデーション判断ツリー

る場合、製品は潜在的な不具合やリスクを内在させたまま出荷され、ユーザーの手に渡ることとなる。

このような状況では、実際の使用段階において初めて不具合が顕在化し、発見されることになる。これは製品の信頼性を著しく損なうだけでなく、場合によってはユーザーの安全性にも関わる重大な問題となる可能性がある。

さらに、製造後の段階で不具合が発見された場合、以下のような深刻な影響が考えられる：市場からの製品回収が必要となる可能性があり、これは企業に多大な経済的損失をもたらす。

また、品質管理体制への信頼性が損なわれ、企業のブランドイメージや評価に重大な影響を及ぼす可能性がある。医療機器や医薬品などの場合は、患者の健康や生命に直接的な影響を与える可能性もある。

このため、プロセスバリデーションでは、製造工程の各段階において以下の要素を確実に検証する必要がある。

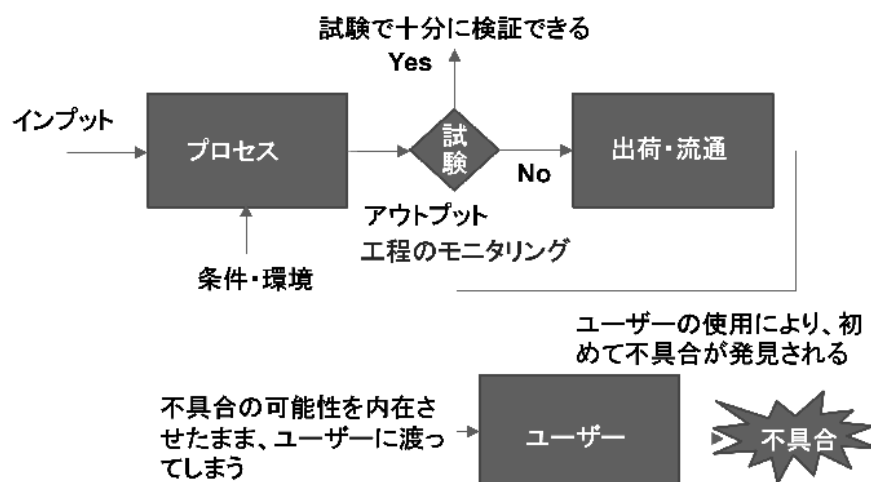


図 1-2 試験で十分に検証できなかった場合

製造パラメータの適切性、製造環境の管理状態、品質管理基準の妥当性、作業者の教育訓練の充実度、および製造設備の適格性評価などを、科学的な根拠に基づいて実施する。これにより、製品品質の一貫性と信頼性を確保し、ユーザーに安全で高品質な製品を提供することが可能となる。

また、プロセスバリデーションは単なる検証作業ではなく、継続的な品質改善活動の基盤となるものである。定期的な見直しと更新により、製造プロセスの最適化と品質保証システムの強化を図ることができる。

3. プロセスバリデーションの有効性

プロセスバリデーションの有効性は、その適用範囲と密接に関連している。このバリデーションは、検査や試験が可能な製造プロセスにおいて特に有効性を発揮する。具体的には、製造工程の各段階で測定や評価が可能であり、その結果に基づいて工程の管理や改善が実施できるプロセスに適している。

しかしながら、安全性試験が要求される特定のプロセスについては、プロセスバリデーションの適用には制限がある。これは、安全性に直接関わる試験においては、個々の製品やバッチごとの実測による確認が不可欠であり、プロセスバリデーションによる工程の妥当性確認のみでは十分な品質保証が得られない場合があるためである。このような場合、製品の安全性を確保するためには、従来の試験方法と組み合わせた包括的な品質保証アプローチが必要となる。

プロセスバリデーションの適用においては、対象となるプロセスの特性や要求事項を十分に理解し、その有効性と限界を考慮した上で、適切な品質保証戦略を策定することが重要である。これにより、効率的かつ効果的な品質管理システムの構築が可能となる。

4. プロセスバリデーションにより確立すべきこと

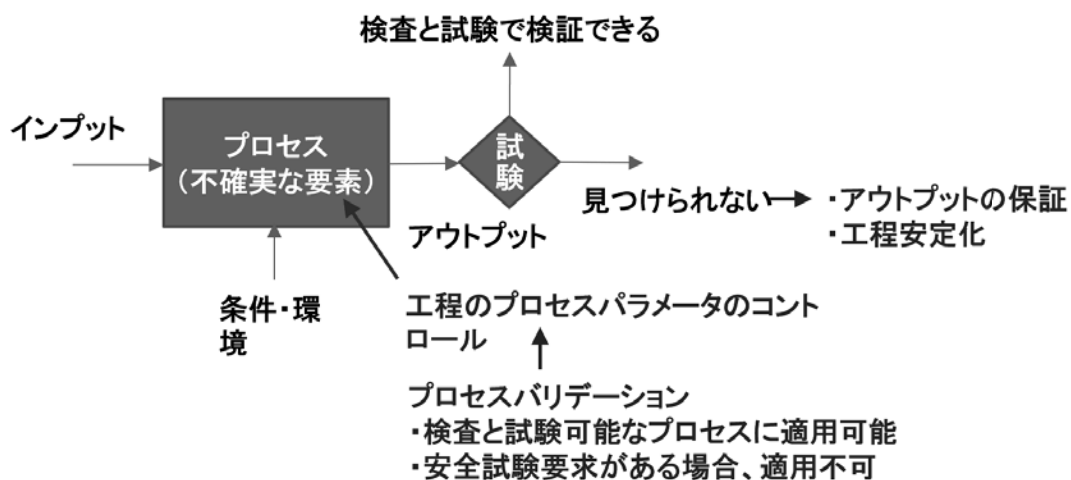


図 1-3 プロセスバリデーションの有効性

4.1. プロセスバリデーションの基本概念と目的

プロセスバリデーションの本質的な目的は、プロセスの入力条件と出力品質の間に明確な相関関係を確立することである。具体的には、一定の範囲内にコントロールされた入力条件（インプット）または製造条件下において、出力（アウトプット）が常に規定された品質要求事項を満足できることを実証することである。

4.2. プロセスバリデーションによる管理体制の確立

プロセスバリデーションにより、最終製品の品質検証に依存せずとも、プロセスパラメータの監視のみで製品品質を保証できる体制を構築することが可能となる。これは、日常的な製造管理において、確立されたプロセスパラメータの範囲内で管理することで、製品品質が要求事項を満たすことを保証する仕組みを意味する。

4.3. プロセスパラメータの選定と確立

製造プロセスの品質保証において、適切なプロセスパラメータの選定と確立は極めて重要である。プロセスの入力条件や製造条件から適切なプロセスパラメータを設定し、それらと出力品質との相関関係を確立することが、プロセスバリデーションの核心となる。

製造プロセスに影響を与える因子やパラメータは多岐にわたり、複数の要素が相互に関連している場合が多い。そのため、品質に対して重大な影響を及ぼす因子や変動要因を的確に特定し、それらの影響度を十分に理解することが不可欠である。この影響因子の特定と選択においては、統計的な評価手法や実験計画法などの科学的アプローチを活用することが求められる。これにより、客観的かつ定量的な評価に基づいたパラメータ選定が可能となる。プロセスパラメータの選定に際しては、実際の製造現場における管理可能性が重要な判断基準となる。選定されるパラメータは、以下の条件を満たす必要がある。

- 1) 定量的な測定が可能であること
- 2) 必要に応じて調整が可能であること
- 3) 管理範囲内での制御が実現可能であること

プロセスパラメータには、温度や圧力といった一定値を維持する静的パラメータだけでなく、時間とともに変化する動的パラメータも含まれる。特に動的パラメータの監視と管理には、以下のような特別な配慮が必要である。

- 1) パラメータの時間的推移が定められたプロファイル範囲内に収まることの確認
- 2) 重要な変化点（ピークや変曲点など）における適切な測定タイミングの設定
- 3) 連続的なモニタリングが困難な場合の代替的な管理手法の確立

これらの動的パラメータを適切に管理するためには、製造プロセスの特性を十分に理解した上で、実行可能な監視方法を工夫して確立する必要がある。また、確立された監視方法の妥当性を定期的に評価し、必要に応じて改善を行うことも重要である。

プロセスパラメータの選定と管理を通じて、製造プロセスの堅牢性を確保し、一貫した品質の製品製造を実現することができる。さらに、これらのパラメータ管理は、継続的なプロセス改善の基盤としても重要な役割を果たす。確立されたパラメータは定期的にレビューされ、必要に応じて更新されることで、製造プロセスの最適化に貢献する。

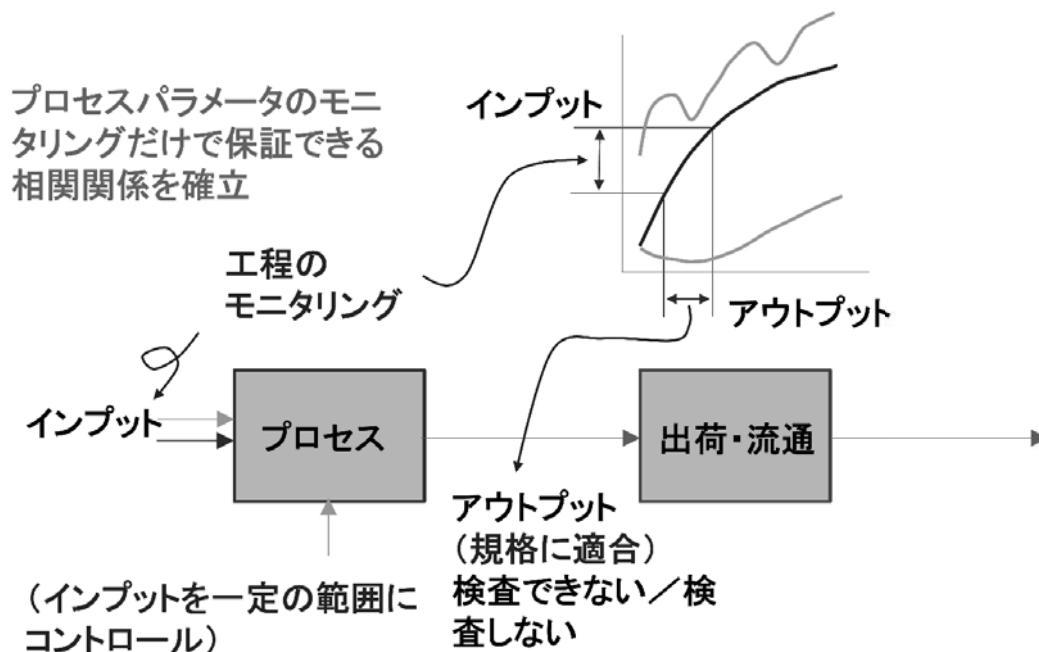


図 1-4 プロセスバリデーションによる確立すべき関係

4.4. プロセスバリデーションにおける相関関係の確立

プロセスバリデーションの最終目標は、選定したプロセスパラメータの監視のみで製品品質を保証できる相関関係を確立することである。この相関関係は、科学的な根拠に基づいて実証され、文書化される必要がある。確立された相関関係は、以下の要件を満たす必要がある。

- ・再現性があり、統計的に有意である
- ・実際の製造条件下で実現可能である
- ・長期的な安定性が確保できる
- ・通常の製造変動の範囲内で管理可能である

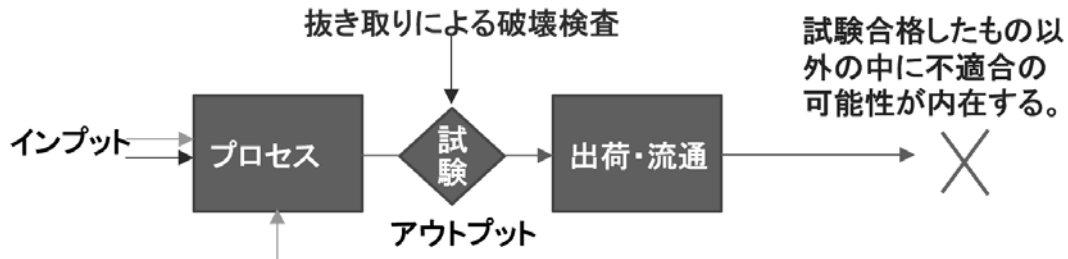
この相関関係の確立により、日常的な製造管理においては、確立されたプロセスパラメータの監視のみで製品品質を保証することが可能となり、効率的かつ確実な品質保証体制を構築することができる。

4.5. プロセスバリデーションにおける誤った解釈

プロセスバリデーションの実施において、特に注意すべき誤った解釈がある。その代表的な例として、パラメータの監視対象を「抜き取りによる破壊検査」とする考え方が挙げられる。これは本質的にプロセスバリデーションの目的を誤って理解している例である。

プロセスバリデーションの本来の目的は、製品の破壊や抜き取り検査に依存することなく、プロセスの管理により品質を保証することにある。抜き取り検査による品質確認は、それ自体が製品の一部を失う破壊的な方法であり、さらに抜き取られなかった製品の品質を直接的に保証するものではない。

正しいプロセスバリデーションでは、工程内で連続的にモニタリング可能なパラメータを設定し、それらのパラメータが規定された範囲内にあることを確認することで、製品全体の



(変動要因をコントロール)

図 1-5 パラメータの監視対象を「抜き取りによる破壊検査」としているケース
品質を保証する体制を確立する必要がある。このアプローチにより、以下の利点が得られる：

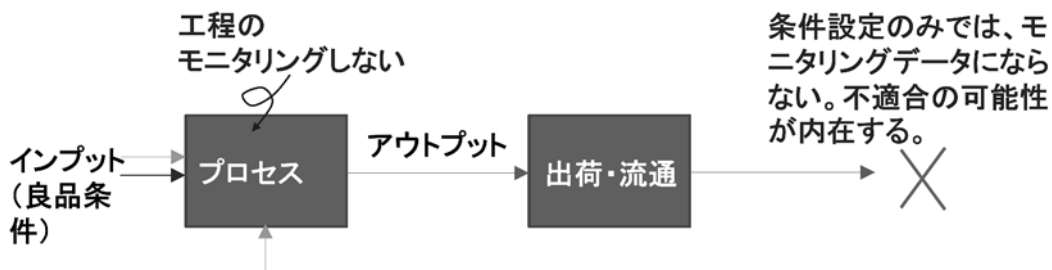
- ・製品の破壊を伴わない品質保証が可能となる
- ・生産された製品全数の品質を保証できる
- ・リアルタイムでの品質管理が可能となる
- ・製造コストの低減につながる
- ・安定した品質の製品を継続的に供給できる

さらに、プロセスバリデーションにおける別の重大な誤解として、「プロセスパラメータが良品条件の範囲内に入っていれば、その後の監視は不要である」という解釈がある。この考え方は、プロセスバリデーションの本質的な目的と要件を見誤っている。

プロセスバリデーションは一度実施して完了する静的な活動ではなく、継続的な監視と評価を必要とする動的なプロセスである。その理由として以下が挙げられる。

- 1) 製造設備の経時的変化：設備は使用に伴い徐々に劣化や変化を生じる可能性がある。定期的な監視を行わなければ、これらの変化を適切なタイミングで検知することができない。
- 2) 環境要因の変動：製造環境の温度、湿度、その他の環境要因は常に変動する可能性がある。これらの要因がプロセスに与える影響を継続的に評価する必要がある。
- 3) 原材料のばらつき：同じ規格内であっても、原材料には一定のばらつきが存在する。このばらつきがプロセスに与える影響を継続的にモニタリングする必要がある。

したがって、プロセスバリデーションにおいては以下の活動が不可欠である。



(変動要因＝良品条件)

図 1-6 「良品条件に入っていれば監視不要」というケース

- ・確立されたパラメータの定期的なモニタリング
- ・モニタリング結果の統計的評価
- ・トレンド分析による予防的な品質管理
- ・定期的なレビューと必要に応じた是正措置の実施
- ・バリデーション状態の継続的な維持管理

5. プロセスバリデーション実施の判断アプローチ

プロセスバリデーションの要否判断には、体系的かつ科学的なアプローチが必要である。この判断プロセスは、以下の手順で実施される。

まず、製造プロセスのアウトプットについて検証可能性を評価する。この評価では、技術的な実現可能性と経済的な実行可能性の両面から検討を行う。検証が技術的に困難である場合、あるいは検証に要するコストが過大となる場合には、以下の選択肢を検討する。

- 1) プロセスバリデーションの実施
- 2) 製品設計の見直し
- 3) 製造プロセス自体の再検討

5.1. プロセスバリデーションが必要となる具体的事例

GHTF ガイダンスでは、プロセスバリデーションが必須となるプロセスを明確に分類している。(図 1-2)

必須とされる代表的なプロセスには以下が含まれる。

- 1) 滅菌プロセス：最終製品の無菌性を直接的に確認することは不可能であり、プロセスの妥当性確認が不可欠である。
- 2) 無菌充填プロセス：製品の無菌性を維持しながら充填を行う必要があり、プロセスの確実性を事前に検証する必要がある。
- 3) 熱処理プロセス：製品の品質に直接的な影響を与えるため、処理条件の妥当性を事前に確認する必要がある。

一方、洗浄プロセスなどについては、製品特性や要求される清浄度レベルに応じて、個別に判断を行う必要がある。この判断には、製品の使用目的、リスク評価、技術的な制約などが考慮される。

バリデーションが必要なプロセス	検証で十分カバーすることができるプロセス	検証可能だが、バリデーション要否を判断すべき
・滅菌プロセス ・クリーンルームの環境条件 ・無菌充填プロセス ・滅菌包装封止プロセス ・凍結乾燥プロセス ・熱処理プロセス ・めっきプロセス ・プラスチック射出成形プロセス	・手動切断プロセス ・溶液の色、濁度、トータルpHの試験 ・プリント基板の外観検査 ・ワイヤリングハーネスの製造と試験	・確実なクリーニングプロセス ・人手による確かな組立プロセス ・CNC(PLC)による切断プロセス ・信頼性のある充填プロセス

図 1-2 プロセスバリデーションの対象例

6. プロセスバリデーションの重要性と意義

プロセスバリデーションは、特に試験や検査による検証が困難なプロセスにおいて極めて重要な役割を果たす。その重要性は以下の観点から理解される：

品質保証の確実性：バリデーションが適切に実施されていない場合、潜在的な不具合を内在したまま製品が出荷される可能性がある。このような不具合は、最悪の場合、ユーザーの使用段階で初めて顕在化するリスクがある。

経済的効果：適切なプロセスバリデーションの実施は、以下の効果をもたらす。

- ・製造コストの低減
- ・生産効率の向上
- ・不良品発生の予防
- ・品質管理コストの最適化

このように、プロセスバリデーションは、製品品質の確実な保証と製造プロセスの効率化を両立させる重要な品質管理手法として確立されている。

7. インフラストラクチャと設備管理の包括的要求事項

ISO 13485:2016 の 6.3 項「インフラストラクチャ」は、医療機器製造における設備管理について包括的な要求事項を規定している。製品品質への影響が想定される保守活動については、その実施間隔および具体的な要求事項を文書として明確に規定することを必須としている。

設備の保守管理は定期的な点検作業にとどまらず、プロセスバリデーションにおける重要な構成要素である。新規設備の導入時における試運転やバリデーションの過程では、その設備に必要な調整項目やメンテナンス間隔を確立することが極めて重要である。製造工程、作業環境の管理、および監視・測定に使用される設備については、より厳密な管理体制の構築が求められる。特に、製品の品質に直接影響を与える重要設備については、定期的な性能評価と校正の実施が不可欠である。

8. 設備のバリデーション要件の詳細

GHTF ガイダンスは、設備のバリデーションに関する包括的な要件を規定している。設置時適格性確認（IQ）においては、設備の設計特性として構造材料や洗浄可能性の評価、設置条件として配線やユーティリティの適切性、機能性の確認が必要である。これに加えて、キャリブレーション計画、予防保全スケジュール、清掃手順の策定、安全機能の検証、サプライヤードキュメントの管理体制、ソフトウェア関連文書の整備、スペアパーツリストの作成が求められる。さらに、環境条件としてクリーンルーム要件や温度・湿度管理などの具体的な管理基準を設定する必要がある。

運転時適格性確認（OQ）では、プロセス制御限界値として時間、温度、圧力、ラインスピード、セットアップ条件などの重要パラメータの確認が必須である。また、ソフトウェアパラ

メータの設定、原材料仕様の検証、プロセス作業手順の確立、材料取扱い要件の規定、プロセス変更管理の手順策定、およびトレーニング要件の設定も含まれる。これらの要件は、製造プロセスの一貫性と製品品質の確保に直接的に寄与する。

9. 設計開発と要求事項のトレーサビリティの確保

ISO 13485:2016 の 7.3.2 項「設計・開発の計画」および 7.3.8 項「設計・開発の移管」は、プロセスバリデーションと密接に関連している。設計・開発におけるインプットからアウトプットまでのトレーサビリティを確保し、設計・開発のアウトプットを製造工程へ移管する際の手順を文書化することが要求される。

理想的なトレーサビリティとは、最終使用者のニーズから個々の製造工程における合否判定基準に至るまで、一貫して追跡可能な状態を意味する。この実現のために、上流工程から下流工程への要求事項の展開を、トレーサビリティ・マトリクスとして体系的に整理することが推奨される。このマトリクスには、設計要求事項、製品仕様、工程パラメータ、および品質管理項目間の相互関係が明確に示される必要がある。

10. 設計と工程開発の相互関係の重要性

GHTF ガイダンスによれば、設計管理とプロセス開発の関係性は、適用される技術に

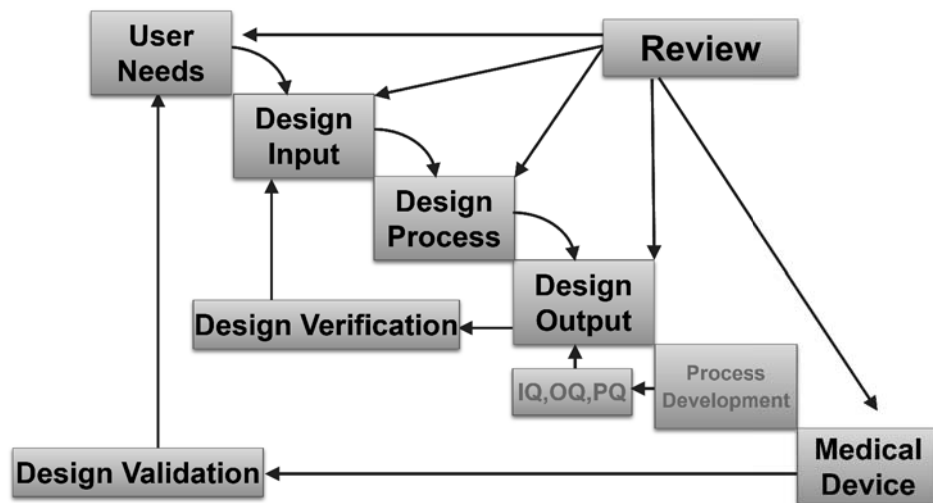


図 1-7 設計管理プロセス

よって大きく異なる場合がある。製品は製造プロセスにおける変動に対して十分な耐性を持つようにロバストに設計される必要があり、同時に製造プロセスは継続的に安全な製品を保証できる能力と安定性を具備する必要がある。このため、多くの場合、製品開発とプロセス開発は密接に関連し合う相互作用的な活動として展開される。この相互作用は、製品の設計仕様と製造プロセスの能力の間で最適なバランスを見出すために不可欠である。

11. 製造およびサービス提供における包括的要求事項

ISO 13485:2016 の 7.5.1 項「製造およびサービスの提供」では、製品が規定された仕様を確実に満たすための包括的な管理体制を要求している。この管理体制には、プロセスパラメータおよび製品特性の継続的な監視と測定、統計的根拠に基づくサンプルサイズの設定、再バリデーションの実施基準の明確化、およびプロセス変更時の承認プロセスの確立が含まれる。プロセスの管理においては、製品品質に重大な影響を及ぼす特性を特定し、それらに対して特に入念な管理を実施することで、不適合の発生を未然に防止することが求められる。

12. 日常的な測定と監視活動の体系化

GHTF ガイダンスは、プロセスバリデーションを通じて開発された管理計画に基づく、体系的な測定および監視活動の実施を求めている。これには、プロセスパラメータの連続的なモニタリング、設定された管理限界値に基づく適切な工程調整、データのトレンド分析による予防的な管理活動の実施、変動要因の特定と制御が含まれる。これらの活動を通じて、プロセスの安定性と製品品質の一貫性を確保することが可能となる。特に、重要品質特性 (Critical Quality Attributes: CQA) については、より厳密な監視体制を構築する必要がある。

13. 監視および測定機器の制御要件

ISO 13485:2016 の 7.6 項「監視および測定機器の制御」では、プロセスバリデーションにおける計測の信頼性確保に関する重要な要求事項を規定している。全ての測定機器は、国際計量標準または国家計量標準にトレース可能な校正もしくは検証が必要とされる。特に、測定および監視にコンピュータソフトウェアを使用する場合には、そのソフトウェアの適格性を検証するためのバリデーションが求められる。

計測機器の校正においては、精度 (Precision) と確度 (Accuracy) に関する明確な基準と許容限度を設定する必要がある。精度は複数回の測定値間における互いのばらつきの程度を示す指標であり、確度は測定値の真値からのずれを示す指標として位置づけられる。これらの指標を適切に管理することで、測定結果の信頼性を確保することが可能となる。また、測定機器の校正状態を示すラベルの貼付や、校正記録の保管など、適切な文書管理も要求される。

14. 統計的方法の適用と品質保証

ISO 13485:2016 では、品質管理システムにおける統計的方法の適用を重要な要素として位置づけている。設計・開発の検証およびバリデーションにおいては、適切な統計的手法の選択とそのサンプルサイズの根拠を文書化することが必須となる。

統計的方法の適用は、状況に応じて柔軟に選択することが可能であり、品質管理の基本的な手法である品質管理七つ道具なども効果的に活用できる。特に管理図の使用は、プロセスの統計的な監視を行う上で極めて有効な手法として広く認知されている。

プロセスバリデーションにおける統計的方法の本質的な目的は、得られた結果の統計的有意性を実証し、より確実な品質保証へと導くことにある。製品実現の各段階において、要求事項への適合を統計的に保証するアプローチが不可欠となる。これには、データの収集方法、分析手順、判定基準の設定など、統計的品質管理の体系的な実施が含まれる。

15. 工程能力の評価と継続的改善

工程能力の評価においては、工程能力指数（Cp、Cpk）の算出と評価を通じて、プロセスの性能を定量的に把握する。また、管理図を用いた工程の安定性確認、製品規格に対する適合性評価、さらには長期的な工程安定性の実証を通じて、製造プロセスの信頼性を確保する。このような包括的な評価アプローチにより、製品品質の一貫性と製造プロセスの安定性を継続的に維持することが可能となる。

工程能力の継続的なモニタリングと評価は、製造プロセスの改善機会を特定するための重要な情報源となる。得られたデータは、是正処置および予防処置（CAPA）システムへのインプットとして活用され、製造プロセスの継続的改善を推進する基盤となる。

第1章 プロセスバリデーションの目的

第2章

文書化および記録

1. 文書化の法的要求事項

医療機器の製造におけるプロセスバリデーションでは、文書化が極めて重要な要素として位置づけられている。ISO 13485:2016 では、文書化すべき要求事項について具体的な指針を提示している。特に、プロセスバリデーション工程における文書化には、法的要求事項を満たすための重要な要素が含まれている。

製品品質の一貫性を確保するための基盤として、インフラストラクチャの要求事項、作業環境の要求事項、清浄度の許容限度などの具体的な要求事項が規定されている。これらの要求事項は、製造工程の標準化と品質保証の基礎となる。さらに、作業環境の温度、湿度、微生物管理などの環境パラメータの管理基準も明確に規定する必要がある。

GHTF ガイダンスでは、バリデーション活動の全記録の保持、全てのバリデーション活動の最終結果の文書化を要求している。これらの記録は品質マネジメントシステムの一部として維持され、製品のライフサイクル全体を通じて保持されなければならない。特に重要な記録については、製品の使用期限に応じた保管期間を設定し、適切な保管環境で管理する必要がある。

2. 文書管理の重要性

プロセスバリデーションに関連する文書には、バリデーションに必要な手順書やプロトコルが含まれる。これらの文書は単なる記録以上の意味を持ち、品質管理システムの重要な構成要素となる。文書管理においては、管理番号の付与、バージョン管理、文書の発効日の明確化、相互参照の可能性の確保、設計・開発ファイル（DHF）への適切な保管が特に重要視される。また、文書の改訂履歴の管理、配布管理、廃止文書の管理なども重要な要素として含まれる。

3. マスターバリデーション計画

GHTF ガイダンスによれば、多くの製造業者は包括的なマスターバリデーション計画を開発する。この計画には、バリデーション対象プロセスの特定、バリデーションのスケジュール設定、プロセス間の相互関係の明確化、再バリデーションのタイミングの設定、バリデーションの目的と範囲の明確な記述が含まれる。これにより、バリデーション活動全体の一貫性と体系性が確保される。また、リスク評価に基づくバリデーションの優先順位付けや、バリデーション実施のための組織体制の明確化も重要な要素として含まれる。

4. プロセスバリデーションプロトコル

プロセスバリデーションプロトコルは、バリデーション活動の詳細な計画書であり、試験の手順、サンプルサイズ、試験条件、データ解釈、合否判定基準などを包括的に定義する文書である。グローバル医療機器規制調和タスクフォース（GHTF）のガイダンスでは、プロトコルの必須要素として、バリデーション対象プロセスの明確な定義、当該プロセスで製造

執筆者

村山 浩一（むらやま こういち）
株式会社イーコンプライアンス 代表取締役

【経歴】

1986 年 4 月 日本デジタルイクイップメント株式会社（日本 DEC） ソフトウェアサービス部 入社

- GCP 管理システム、症例データ管理システム企画・開発担当
（現 ClinicalWorks/GCP/CDM）
- 改正 GCP（J-GCP）に対応した標準業務手順書作成コンサルティング
- 製薬業界におけるドキュメント管理システム導入コンサルティング

1999 年 1 月 日本デジタルイクイップメント株式会社 退社

1999 年 2 月 日本アイ・ビー・エム株式会社 コンサルティング事業部 入社

- NY の TWG（The Wilkerson Group）で製薬業界に特化したコンサルタントとして研修
- 製薬企業におけるプロセス リエンジニアリング担当
- Computerized System Validation(CSV)、21 CFR Part11 コンサルティング

2001 年 7 月 IBM 認定主幹コンサルタント

- アイビーエム・ビジネスコンサルティングサービス株式会社へ出向
マネージング・コンサルタント

2004 年 7 月 日本アイ・ビー・エム株式会社 退社

2004 年 8 月 株式会社イーコンプライアンス 設立

現在に至る。

【活動】

医薬品業界・医療機器業界を担当し 30 年以上のキャリアをもつ。

医薬品企業・医療機器企業における、コンピュータ化システムの品質保証（CSV、Part11 対応）をはじめ、リスクマネジメント、CAPA（是正処置および予防処置）、QMS 構築支援、FDA 査察対応等のコンサルテーションなどを幅広く展開している。

サイエンス&テクノロジー株式会社におけるセミナー開催多数。

【主な著書】

- 実践ベンダーオーディット実施の手引き（2008 年）イーコンプライアンス刊
- コンピュータシステムバリデーション・厚労省 ER/ES 指針・21 CFR Part 11「社内監査の手引き」（2009 年）イーコンプライアンス刊
- GAMP5,Annex11,厚労省 CSV 指針を基礎から解説【超入門シリーズ 1】コンピュータバリデーション（2009 年）イーコンプライアンス刊
- 【厚労省新ガイドライン対応シリーズ】医薬品・医薬部外品製造販売業者における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」対応準備の手引き（2010 年）イーコンプライアンス刊

著者紹介

- GAMP 5, FDA, ANNEX 11 に対応した【改定版】コンピュータバリデーション実施の手引き（2011 年）イーコンプライアンス刊
- 対応のためのガイドラインサンプル付【改定版】厚労省 ER/ES 指针对応実施の手引き（2011 年）イーコンプライアンス刊
- 【要点をわかりやすく学ぶ】製薬・医療機器企業におけるリスクマネジメント（2015 年）サイエンス&テクノロジー刊
- 【要点をわかりやすく学ぶ】PIC/S GMP Annex15 適格性評価とバリデーション（2015 年）サイエンス&テクノロジー刊
- 医療機器設計管理入門（2020 年）イーコンプライアンス刊
- 当局要求をふまえた データインテグリティ手順書作成の要点（2020 年）サイエンス&テクノロジー刊
- 【改正 GMP 省令対応シリーズ 2】改正 GMP 省令で要求される『医薬品品質システム』と継続的改善（2021 年）サイエンス&テクノロジー刊
- 【改正 GMP 省令対応シリーズ 3】改正 GMP 省令で要求される『CAPA(是正措置・予防措置)』導入・運用手順（2023 年）サイエンス&テクノロジー刊

【徹底解説】
医療機器プロセスバリデーション

2025年2月15日 第1版 第1刷発行

定価：44,000円（税込）

著 者 村山 浩一

発行人 村山 浩一

発行所 株式会社イーコンプレス

〒630-0244 奈良県生駒市東松ヶ丘1-2 奥田第一ビル102

TEL 050-3733-8134 FAX 03-6745-8626

<http://eCompress.co.jp>

印刷・製本 株式会社マツモト
