



事務連絡  
平成26年3月14日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

滅菌医療機器包装ガイドライン（業界団体作成指針）について

医療機器及び体外診断用医薬品の製造所における製造管理又は品質管理の方法は、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成16年厚生労働省令第169号）等により示しているところである。

今般、一般社団法人日本医療機器産業連合会から別添のとおり、医療機器の製造管理及び品質管理の方法のうち、滅菌医療機器の包装に関するシステムについて「滅菌医療機器包装ガイドライン」を作成したとの報告がありました。

本指針の内容は、医療機器の製造業者が滅菌医療機器の包装を実施するにあたり参考になると考えられるため、当該団体に加盟していない貴管下の関係業者に対しても、適宜情報提供頂きたい。



# 滅菌医療機器包装ガイドライン

(Ver. 1.0)

2014年1月

(一社) 日本医療機器産業連合会 QMS 委員会

## 目 次

0 序文 .....	1
1 適用範囲 .....	2
2 引用規格 .....	2
3 用語及び定義 .....	2
4 一般要求事項 .....	3
4.1 品質システム .....	3
4.2 試験方法 .....	4
4.3 文書化 .....	4
5 無菌バリアシステムの包装材料 .....	4
5.1 考慮事項 .....	4
5.2 評価事項 .....	4
5.3 包装材料に対する要求事項 .....	5
5.4 接着剤（コート剤）を塗布した包装材料 .....	5
5.5 微生物バリア特性 .....	6
5.6 滅菌プロセスとの適合性 .....	6
5.7 ラベル表示事項との適合性 .....	7
5.8 その他考慮事項 .....	7
5.9 取扱い、保管及び輸送 .....	7
6 包装システムの設計・開発 .....	7
6.1 一般 .....	7
6.2 包装システムの設計へのインプット .....	8
6.3 包装システムの設計・開発の考慮事項 .....	8
6.4 包装システム性能試験 .....	9
6.5 包装システムの設計・開発の記録 .....	9
7 安定性試験 .....	9
7.1 一般 .....	9
7.2 実時間劣化試験と加速劣化試験 .....	9
8 無菌バリア包装プロセスのバリデーション .....	10
8.1 一般 .....	10
8.2 据付適格性の確認（IQ） .....	10
8.3 運転適格性の確認（OQ） .....	11
8.4 稼働性能適格性の確認（PQ） .....	11
8.5 プロセスバリデーションのレビューと承認 .....	12
8.6 プロセス管理及び監視 .....	12
8.7 プロセスの変更及び再バリデーション .....	12

9 包装システムの組立プロセスの日常管理..... 13

附属書 A 多孔質材料の微生物バリア試験の例

附属書 B 非透気性材料の通気抵抗の試験方法の例

附属書 C プロセスバリデーションガイダンス (GHTE/SG3/N99)

附属書 D 参考文献

## 滅菌医療機器包装ガイドライン (Ver. 1.0)

日本医療機器産業連合会 QMS 委員会

### 0 序文

日本医療機器産業連合会 QMS 委員会では、滅菌医療機器の包装について、医療機器製造業者が JIS T 0841 (ISO 11607) シリーズの適用にあたってのガイドライン作成を目指して、QMS 委員会滅菌ワーキンググループで検討を開始した。このガイドライン策定にあたり、JIS T 0841-1:2009 (ISO 11607-1:2006) 及び JIS T 0841-2:2009 (ISO 11607-2:2006) を詳細に検討した結果、これらの規格は、滅菌医療機器の包装システムに関する要求事項を規定した規格ではあるものの、その対象者は、包装材料供給者と包装材料のユーザである滅菌医療機器製造業者の両者であり、滅菌医療機器製造業者がどの要求事項に対応すればよいか分からない状態であること、また包装材料の性能等、医療機器製造業者が単独で規格の要求事項を満たすことは困難であることが判明した。

このため、ワーキンググループは当初の方針を変更し、JIS (ISO) の要求事項を参考とし、滅菌医療機器製造業者が滅菌医療機器の包装について何をすればよいかを示すガイドラインを策定することとした。

この方針の下、本ガイドラインを策定するにあたり、ワーキンググループでは、ISO 11607 シリーズの策定に携わった ISO/TC198 WG7 委員を本ワーキンググループメンバーとして招き、さらにこのガイドライン策定に当たって疑義の生じた場合は、ISO/TC198 WG7 (国際) コンビナー(主査)に疑問点を問い合わせ、医療機器製造業者にとって実質的に実施すべき事項を明確にしつつガイドラインを策定した。以上の経緯から、このガイドラインは JIS T 0841(ISO 11607)シリーズの要求事項全てを完全に網羅したものではないが、ISO 規格策定時に期待された、滅菌医療機器製造業者における滅菌医療機器の包装システムの構築、確立及びその維持に必須な事項は網羅したものであると考えてよい。

このガイドラインは、滅菌医療機器製造業者にとっての指針であり、強制されるものではないが、このガイドラインに沿った業務運営が望まれる。また、無菌バリアシステム包装材料及び成形前無菌バリアシステムの供給者は、このガイドラインで供給者が求められている情報を提供できる体制を整えることが望まれる。

このガイドラインは、上に述べたように JIS T 0841(ISO 11607)シリーズを下敷きとし、これらの規格の要求事項の内、滅菌医療機器製造業者がその製品の包装について、実施が望ましい事項を示したものである。なお、このガイドラインに沿った運営がなされていれば、上記 JIS (ISO) が求めている包装に関する本質的な事項は達成することができると考えているが、上記 JIS (ISO) 規格要求事項を完全にカバーしたものではないため、これらへの適合を自動的に宣言することはできないことに注意を払う必要がある。

## 1 適用範囲

このガイドラインは、最終段階で滅菌される医療機器の無菌性を使用時点まで維持できるように意図した材料、成形前無菌バリアシステム、無菌バリアシステム及び保護的包装を含む包装システムについての指針を提供する。

**注記** このガイドラインは JIS T 0841 (ISO 11607) シリーズを参照及び／又は引用しているが、これらの規格の要求事項を網羅したものではない。従って、このガイドラインに準拠しても、これらの規格適合性については、使用者が独自に判断すべき事項である。

## 2 引用規格

このガイドラインを実施するにあたり、次の規格（基準）を実施することが求められる。

JIS Q 13485:2005(ISO 13485:2003)及び／又は QMS 省令

**注記** このガイドラインは JIS T 0841 (ISO 11607) シリーズの全項目を参照及び／又は引用しているが、これらの規格の要求事項を網羅したものではなく、またこれら規格の要求事項（～～しなければいけない）については、全て推奨事項（～～すればよい）として表記している。

## 3 用語及び定義

このガイドラインで用いる主な用語及び定義は、JIS T 0841-1 及び JIS T 0841-2 による。

このガイドラインの適用にあたって、以下の用語についての理解は重要であるので、下に JIS T 0841-1 からその一部を転記する。

### 3.3 クロージャ (closure)

無菌バリアシステムを閉鎖するために用いる手段。

**注記** 例えば、無菌バリアシステムでは、再使用コンテナのガスケットによるか、又は曲線経路を作るための繰返しの折り畳みによって閉鎖することができる。

### 3.4 クロージャの完全性 (closure integrity)

クロージャがあらかじめ定めた条件下で微生物の侵入を防止することを保証するクロージャの特性（3.8参照）。

### 3.5 使用期限 (expiry date)

その日までに製品を使用しなければならない日付の表示で、少なくとも年及び月で表したものの。

### 3.6 ラベル表示 (labelling)

医療機器若しくはその包装システムに貼付されるか又は医療機器に添付される手書き、印刷、電子式又は図式のもの。

**注記** ラベル表示は、医療機器の識別及び技術的な記載及び使用と関連するが、出荷に関する文書は除外する。

### 3.8 微生物バリア (microbial barrier)

あらかじめ定めた条件下で微生物の侵入を防止する無菌バリアシステムの特性。

**3.9 包装材料 (packaging material)**

包装システムの組立又はシールに使用する材料。

**3.10 包装システム (packaging system)**

無菌バリアシステムと保護的包装との組合せ (ISO/TS 11139:2006 参照)。

**3.11 成形前無菌バリアシステム (preformed sterile barrier system)**

充てん及び最終クロージャ又はシールのために部分的に組み立てて提供される、

**3.22 に定義する無菌バリアシステム。**

例 パウチ、バッグ及び開放形再使用コンテナ (ISO/TS 11139:2006 参照)。

**3.13 保護的包装 (protective packaging)**

組立時から使用時点まで、無菌バリアシステム及びその内容物に対する損傷を防止するために設計した材料構成 (ISO/TS 11139:2006 参照)。

**3.18 シール (seal)**

接着面同士を一つに結合した結果。

注記 例えば、接着面同士は、接着剤又は熱溶融によって一つに結合することができる。

**3.19 シールの完全性 (seal integrity)**

シールが、あらかじめ定めた条件下で微生物の侵入を防止することを確実にするシールの特性 (3.8 参照)。

**3.20 シールの強さ (seal strength)**

シールの機械的強さ。

**3.22 無菌バリアシステム (sterile barrier system)**

微生物の侵入を防止し、かつ、使用時点での製品の無菌提供を可能にする最低限の包装 (ISO/TS 11139:2006 参照)。

**3.23 無菌流体経路包装 (sterile fluid-path packaging)**

流体との接触を意図した医療機器の一部分の無菌性を確実にするように設計した、保護ポートカバー及び/又は包装システム。

注記 無菌流体経路包装の例には、静脈注射液の投与のためのチューブの内部がある。

**3.24 滅菌適合性 (sterilization compatibility)**

包装材料及び/又は包装システムが滅菌プロセスに耐え、また、包装システム内の必要な滅菌条件に達することができるようにする、包装材料及び/又は包装システムの属性。

**3.26 最終滅菌 (terminal sterilization)**

製品が、無菌バリアシステム内で滅菌されるプロセス。

**4 一般要求事項****4.1 品質システム**

(JIS T 0841-1 の 4.2 に対応)

このガイドラインに従って実施する事項は、品質マネジメントシステムの一環として実施するとよい。

注記 医療機器製造業者は、QMS 省令 (JIS Q 13485) の遵守が求められており、これに準拠すればよい。

## 4.2 試験方法

(JIS T 0841-1 の 4.4 に対応)

このガイドラインに従って実施する試験は、採用した試験方法の根拠等の妥当性を文書化するとよい。

### 注記

試験方法の妥当性の確認の例として、JIS T 0841-1 では以下が記載されている。

- －包装システムに適した試験の選定根拠
- －合否判定基準の確立
- －試験方法の繰り返し性の決定
- －試験方法の再現性の決定
- －完全性試験に関する試験方法の検出限界の確立

## 4.3 文書化

(JIS T 0841-1 の 4.5 に対応)

このガイドラインに従って実施する業務は、自社の品質マネジメントシステムに従い、文書化するとよい。

## 5 無菌バリアシステムの包装材料

(JIS T 0841-1 の 5.1 に対応)

無菌バリアシステムで使用する包装材料（成形前無菌バリアシステムを含む。以下同様）は、以下に記載する事項を満たすとよい。

**注記** 本項は、包装材料選定にあたって、考慮及び評価するとよい事項を記載したものであり、本項に記載した指針の多くの事項は、包装材料の供給者から得ることができる情報である。従って、医療機器製造業者は、供給者からこれらの情報を得た場合は、それを基に選定すればよく、その場合、自ら試験を実施する必要はない。

### 5.1 考慮事項

(JIS T 0841-1 の 5.1.4 に対応)

次の事項を考慮し、無菌バリアシステムで使用する材料を選定するとよい。

- a) 温度範囲
- b) 圧力範囲
- c) 湿度範囲
- d) 必要に応じて、上記事項の最大変化速度
- e) 直射日光及び紫外線に対する露出
- f) 清浄度
- g) バイオバーデン
- h) 静電気的特性

### 5.2 評価事項

(JIS T 0841-1 の 5.1.6 に対応)



次の事項を包装材料供給者から入手又は自ら測定し、評価し、材料選定の根拠とする  
とよい。

- a) 微生物バリア特性 (5.5 参照)
- b) 生体適合性及び毒性学的特性 (医療機器と接触する材料に限る)
- c) 物理的及び化学的特性
- d) 成形及びシールプロセスに関する適合性
- e) 意図された滅菌プロセスに関する適合性 (5.6 参照)
- f) 滅菌前及び滅菌後の保管についての品質保持期間

### 5.3 包装材料に対する要求事項

(JIS T 0841-1 の 5.1.7 に対応)

無菌バリアシステムの包装材料について、次の事項に適合するのが望ましい。

- a) 材料は、定めた使用条件で、性能及び安全性を損なわず、また、材料が接触する医療機器に悪い影響を与えない範囲で非浸出性、かつ、無臭である。  
注記 不快な臭気は容易に分かるため、臭気判定には、標準化された試験方法を必要としない。
- b) 材料は、機能を損なうような穴 (孔)、亀裂、破れ、しわ又は局所的な厚薄がない。
- c) 材料は、坪量 (目付) があらかじめ定めた値に適合又は合致する。
- d) 材料の清浄度、粒子状物質及び毛羽立ちの許容レベルを満足する。
- e) 材料は、引張強さ、厚さのばらつき、引裂強さ、透気度、破裂強さなどの、あらかじめ定めた値又は最低限の物理的特性に適合する。
- f) 材料の化学的特性 (例 pH 値、塩化物及び硫酸塩含有量等) が、医療機器、滅菌プロセス及び包装システム等に悪影響を与える場合、設定した限度値に適合する。
- g) 材料は、有害物質が健康に害を及ぼすほどの量で含有又は放出しない。
- h) 成形前無菌バリアシステムについては、シールに関する事項。

**注記** これらの事項について、無菌バリアシステムの包装材料供給者との間で購買仕様書等を交わして規定しておくことよい。

### 5.4 接着剤 (コート剤) を塗布した包装材料

(JIS T 0841-1 の 5.1.8 に対応)

シール性を付与するために接着剤 (コート剤) を塗布した材料の場合、次の事項を確実にするとよい。

- a) 塗布の形状は、シールに不連続箇所を生じるほど、形状の中に飛越し又は破断がなく、連続している。
- b) 塗布量は、あらかじめ定めた値に一致している。
- c) 別の材料とシールするときには、あらかじめ定めた条件下で最小限のシール強度を実証する。

**注記** これらの事項について、無菌バリアシステムの包装材料供給者との間で購買仕様書等を交わして規定しておくことよい。

## 5.5 微生物バリア特性

(JIS T 0841-1 の 5.2 に対応)

### 5.5.1 一般

無菌バリアシステムに用いる包装材料は、微生物バリア性をもつ必要がある。

**注記** 材料についての微生物バリア特性については、材料供給者から得ることができれば、それを用いればよい。

### 5.5.2 非透気性材料

非透気性材料については、非透気性であることを立証することで微生物バリア特性があるとしてよい。

**注記** 非透気性の試験方法として、JIS T 0841-1 の**附属書 C** (このガイドラインの**附属書 B**として掲載) 参照。

### 5.5.3 多孔質材料

多孔質材料は、適切な微生物バリア特性を持つことを示すとよい。

**注記 1** 無菌バリアシステムの包装材料として用いられる多孔質材料の例として、不織布、紙等がある。

**注記 2** 滅菌医療機器の無菌バリアシステムの包装材料として、どれだけの無菌バリア特性を持つべきかという一般的な基準値は ISO/JIS では規定されていないし、国際的にも存在しない。**注記 3** 参照。

**注記 3** 無菌バリア特性の評価法として、旧日本医療器材工業会 (医器工/現日本医療機器テクノロジー協会 (MT ジャパン)) の「ディスポーザブル医療用具包装材料自主規格」に規定されている「遮菌性試験」が日本では広く用いられてきた。この方法は、過酷条件下での無菌バリア特性を評価していることから、本方法による試験結果をもって無菌バリア特性を立証することができる。(このガイドラインの**附属書 A** 参照)。また、欧米では ASTM F 1608 や ASTM F 2638 が材料の無菌バリア特性の測定方法として広く使用されている。

## 5.6 滅菌プロセスとの適合性

(JIS T 0841-1 の 5.3 に対応)

無菌バリアシステムの包装材料は、使用する滅菌プロセス及びサイクルパラメータでの使用に適していることを立証するとよい。

**注記 1** 滅菌プロセスへの適合性は、その医療機器で使用する滅菌プロセスを考慮する。EO 及び湿熱滅菌の場合は、透気性の無菌バリアシステムの包装材料を使用する必要がある。また、湿熱滅菌の場合は、さらにプロセスで曝露される温度と水蒸気に耐える材料が求められる。放射線滅菌の場合は、透気性材料である必要はないが、材質劣化 (特に経時的劣化)、臭気、着色等に注意を払う必要がある。

**注記 2** 複数回の滅菌プロセスへの曝露を許容する場合は、その影響を考慮するとよい。

**注記 3** この検討を行う際、包装材料に印刷された表示事項への影響も評価に入れるとよい。

**注記 4** これらの検討は、滅菌バリデーションの一環として、同時に行うことができる。

## 5.7 ラベル表示事項との適合性

(JIS T 0841-1 の 5.4 に対応)

ラベル表示について、次の事項を考慮するとよい。

- a) 使用時点まで無傷で、また、容易に判読できる状態である。
- b) 規定した滅菌プロセスで処理した場合、材料、無菌バリアシステム及び医療機器に適合し、かつ、滅菌プロセスに悪影響を与えない。
- c) 医療機器に移るようなインクで印刷又は表示せず、包装材料及び／又は包装システムと反応してその有用性を損なわない。また、ラベルが読み難くなるほど色に変化しない。

## 5.8 その他考慮事項

(JIS T 0841-1 の 5.1.9 に対応)

無菌バリアシステム及び成形前無菌バリアシステムは、次の事項を考慮するとよい。

- a) 例えば、塗料、インク又はケミカルインジケータなどの材料及び構成要素は、あらかじめ定めた滅菌プロセス前、プロセス中又はプロセス後に、反応、汚染又は転移によって医療機器に悪影響を与えない。
- b) シールする場合、適切なシール幅及びシール強度（引張及び／又は破裂）をもつ。
- c) 引き剥がし開封特性は、無菌開封及び無菌的提供に影響する可能性のある材料の層剥離又は破れがなく、連続し、かつ、均一である。

**注記** シールは、開封時、異常な引きは（剥）がしが起きないような材料特性をもつ材料を選ぶとよい。また、シールが強すぎて開封時の無菌的取扱いを妨げるものであってはならないので、最大のシール強度を規定する必要がある場合がある。これらに対する設計上の考慮を払うとよい。

- d) シール及び／又はクロージャは、微生物バリア性をもつ。

## 5.9 取扱い、保管及び輸送

(JIS T 0841-1 の 5.5 に対応)

無菌バリアシステムの包装材料は、その使用前の保管・輸送時、医療機器製造時における使用時において、その目的性能を損なうことのないように、取扱い、保管及び輸送をするように手順を定めるとよい。

**注記** これを規定する手順は、別途定める必要はなく、原料（使用前）、取扱い（使用中）、保管及び輸送（リリース後）のそれぞれの取扱いの手順に、これら事項を考慮して含めるとよい。

## 6 包装システムの設計・開発

(JIS T 0841-1 の 6 に対応)

### 6.1 一般

(JIS T 0841-1 の 6.2.1 に対応)

保護的包装を含む包装システムの設計・開発の手順は品質マネジメントシステムの設計・開発の手順の中に規定するとよい。また、包装に関する設計は、製品設計と独立して実施するのではなく、製品設計の一部として実施するとよい。

**注記 1** 包装システムの設計・開発の独立した手順書を設ける必要はなく、医療機器

全体の設計・開発の手順書の中に規定すればよい。また、医療機器の製品設計の中に包装に関する要求事項を含めると、統一的な運用ができる。

**注記 2** 包装システムの設計・開発は、顧客要求事項、設計・開発計画、設計へのインプット、設計からのアウトプット、設計レビュー、設計検証、設計の妥当性確認、設計変更の全てに関わることに注意するとよい。

## 6.2 包装システムの設計へのインプット

(JIS T 0841-1 の 6.1.1～6.1.6 に対応)

次の事項を、包装システムの設計へのインプットとするとよい。

- 1) 包装システムは、意図した使用条件において、使用者及び患者に対する危害を最小限にする。
- 2) 包装システムは、物理的保護を提供し、かつ、無菌バリアシステムの完全性を維持する。
- 3) 無菌バリアシステムは、滅菌を可能にし、かつ、選択されたプロセスに適合する。
- 4) 無菌バリアシステムは、使用時点又は使用期限まで、無菌性を維持する。

**注記 1** 無菌性の維持の確認は、製品の無菌試験又は無菌バリアシステムの完全性の維持のいずれによってもよい。

**注記 2** 製品ファミリーが確立され、新製品がその製品ファミリーに属することが立証された場合、その製品ファミリーに使用する包装システムの使用が可能である。

## 6.3 包装システムの設計・開発の考慮事項

(JIS T 0841-1 の 6.2.2～6.2.5 に対応)

包装システムの設計・開発においては、次の事項を考慮するとよい。

- a) 顧客要求事項
- b) 製品の重量及び構成
- c) 鋭いエッジ又は突起の存在
- d) 物理的及びその他の保護の必要性
- e) 特定のリスク（例えば、放射線、湿気、機械的衝撃、静電気放電）による製品への影響
- f) 包装システム当りの製品数
- g) 包装ラベル表示要求事項
- h) 環境上の制限事項
- i) 製品の使用期限
- j) 流通、取扱い及び保管の環境
- k) 滅菌適合性及び残留物
- l) 誤開封、破れ、破損等の意図しない開封の識別
- m) 無菌バリアシステム開封及び取り出し時の無菌的操作の容易さ

**注記** 無菌流体経路の場合、次の事項を追加的に考慮するとよい。

- a) 材料
- b) 仕上げ

- c) 構成要素の寸法
- d) アセンブリ寸法（例えば、締まりば（嵌）めの許容差）

#### 6.4 包装システム性能試験

（JIS T 0841-1 の 6.3 に対応）

包装システムは、設計検証及び／又は設計の妥当性確認の一部として、予想される取扱い、保管、輸送をシミュレート又は実際に経過させた製品について、その製品の機能及び無菌バリア性が損なわれていないことを確認するとよい。

**注記 1** 予想される取扱い、保管、輸送の例として、例えば、最も遠距離への輸送試験がある。製品の設計インプットに規定した配送先を考慮するとよい。（考慮すべき要因の例として、振動、落下、距離、温度、時間、輸送手段、圧力変動等）

**注記 2** シミュレートした輸送後の性能試験は、性能試験項目を全て実施する必要はなく、輸送の影響を考慮した品質項目について、実施するとよい。例えば、無菌バリアシステムの目視による破損の有無。

**注記 3** 実際の輸送試験でなく、輸送を想定した振動試験、落下試験に関する JIS があるので、それを利用することができる。例として、JIS Z 0202 包装貨物－落下試験方法、JIS Z 0232 包装貨物－振動試験方法がある。

#### 6.5 包装システムの設計・開発の記録

包装システムの設計・開発の記録は、品質マネジメントシステムの規定に従って管理するとよい。

### 7 安定性試験

（JIS T 0841-1 の 6.4 に対応）

#### 7.1 一般

安定性試験により、無菌バリアシステムが所定の期間にわたって完全性を維持することを立証する。

**注記** この試験は、無菌バリアシステムの完全性を保証するだけでなく、製品の性能を所定の期間保証することを目的として実施すればよい。

#### 7.2 実時間劣化試験と加速劣化試験

安定性試験は、実時間劣化試験を実施しなければならないが、暫定的なデータを得るために、加速劣化試験を実施し、実時間データを得るまでは、加速劣化試験結果を利用し、暫定的な使用期限を定めてもよい。最終的な使用期限は、実時間試験結果によって決定する。

**注記 1** 加速劣化試験の条件設定として、次のアレニウス式による方法が広く用いられる（ASTM F 1980）。

$$K_a = 2^{(T_a - T_s) / 10}$$

ここで、

$K_a$  : 加速度合い

Ta：加速試験温度

Ts：通常保管温度

例：通常温度 25℃に対し，加速試験を 45℃で実施した場合， $K_a=4$  となり，4 倍の加速となる。

**注記 2** 加速劣化試験を実施する場合は，加速劣化条件及び選択する試験期間の根拠を文書化するとよい。

## 8 無菌バリア包装プロセスのバリデーション

(JIS T 0841-2 の 5 に対応)

### 8.1 一般

8.1.1 無菌バリアシステム製造プロセスは，文書化した手順に従ってバリデートするのがよい。

**注記** プロセスバリデーションの指針として，附属書 C の GHTE/SG3N99 プロセスバリデーションガイダンスを参照。なお，同文書の附属書 B には，シール機のバリデーションの例が紹介されている。

8.1.2 類似の無菌バリアシステム製造プロセスは，一つのファミリーとして扱うことができる。この場合，同一ファミリーとして取り扱う範囲を定め，ワーストケースを特定し，根拠を含め文書化するとよい。

**注記 1** 同一ファミリーの例として，同じ材料を用いた異なるサイズの成形前無菌バリアシステムがある。

**注記 2** ワーストケースの例として，一番シール幅の狭いもの，一番大きいサイズのもの，厚みが一番薄い／厚いもの，構成が一番複雑なもの等があげられる。

**注記 3** ワーストケースにより，適合性を立証した場合，そのファミリー全ての無菌バリアシステム製造プロセス製品への適合が立証されているとすることができる。新製品が，既存ファミリーに属すると立証された場合，それを文書化し，新たなバリデーションを実施する必要はない。

8.1.3 プログラムコントローラ，データ収集及び検査システムなどの自動化プロセスは，プロセスバリデーションの一環として，意図した使用に適するかをバリデートするとよい。

### 8.2 据付適格性の確認 (IQ)

8.2.1 IQ の考慮事項には次を含むとよい。

- a) 装置設計仕様
- b) 配線，用役，機能性などの設置状態
- c) 安全性
- d) 供給業者の文書，印刷物，図面及びマニュアル
- e) 予備品リスト
- f) ソフトウェア文書
- g) 清浄度，温度，湿度などの設置場所の環境条件
- h) 操作員の教育訓練文書
- i) 操作マニュアル又は手順

8.2.2 重要なプロセス計器，センサー，表示器，コントローラなどは，校正し，その校正

スケジュールを文書化するとよい。PQ実施時は、その前後に校正を行うのが望ましい。

### 8.3 運転適格性の確認 (OQ)

8.3.1 OQでは、プロセスパラメータが、予測されるすべての製造条件下で、無菌バリアシステムが規定した全ての条件を満たして製造されることを検証するとよい。

**注記** シール機の主要なプロセスパラメータの例として、温度、圧力、シール時間がある。成型機の場合、予熱温度、プレ吸引圧力、成形時間が含まれる。インパルスシーラの場合、例えば、空打ち回数、通電時間、冷却時間、連続運転回数があげられる。OQでは、これらのパラメータについて、条件を確立する。

8.3.2 無菌バリアシステムは、パラメータの上限及び下限内で製造する。この上下限条件内で、規定した品質特性を満たすことを確認するとよい。次の品質特性を考慮するとよい。

#### a) 成形又は組立の場合

- 1) 完全な無菌バリアシステムが成形されている又は組み立てられている。
- 2) 製品が無菌バリアシステムに適合している。
- 3) 基本寸法を満たしている。

#### b) シールの場合

- 1) 規定のシール幅について、シールが無傷である。
- 2) シールの貫通又は不完全なシールがない。
- 3) 破袋又は破れがない。
- 4) 材料層の剥離又は分離がない。

#### c) 他のクローージャシステムの場合

- 1) 破袋又は破れがない。
- 2) 材料層の剥離又は分離がない。

**注記 1** このように、プロセスパラメータの上下限で運転を行うことを、しばしばプロセスウィンドウと呼ぶ。この上下限のウィンドウでの品質特性を確認することにより、日常運転は、このウィンドウの中央付近で運転することにより、安定した製品を得ることができる。

**注記 2** パウチをシールする場合、例えば、圧力、温度、時間をそれぞれ低値/高値に設定してウィンドウを構成する。

### 8.4 稼働性能適格性の確認 (PQ)

8.4.1 PQは、OQをとおして確立した日常運転条件の下で、プロセスが許容可能な無菌バリアシステムを一貫して生産することを実証するとよい。

8.4.2 PQには、次のものを含むとよい。

- a) 実際の又は製品を模擬した製品
- b) OQで確定したプロセスパラメータ
- c) 製品、包装要求事項の検証
- d) プロセス管理及び能力の保証
- e) プロセスの繰返し性及び再現性

8.4.3 PQには、次のような、日常の製造において、遭遇することが予測される条件を含む

とよい。

- a) 運転開始／停止
- b) 設定変更／切替
- c) シフトチェンジ（該当する場合）
- d) 電源変動（ある場合）
- e) プロセスの繰返し性及び再現性

8.4.4 PQ は、成形、シール、組み立て作業の文書化した手順に従って実施するとよい。

8.4.5 PQ は、適切なサンプリングを伴う少なくとも 3 回のランを実施するとよい。

**注記** PQ は通常 3 回のランで構成し、その期間中、サンプリング頻度を上げた品質評価を行うとよい。また、日常は評価しない品質特性を追加的に含めるとよい。例えば、日常はシール強度試験のみを行うが、PQ 時は染料浸透試験を実施するなどがある。（染料浸透試験の規格としては ASTM F1929:12 がある。）

## 8.5 プロセスバリデーションのレビューと承認

8.5.1 IQ, OQ, PQ の間に収集し、作成した情報は、バリデーションプロセスの各段階で、規定した合否判定基準に適合しているかをレビューするとよい。レビューの結果は、文書化し、権限のある者が承認するとよい。

8.5.2 文書は、全てのプロトコル及び結果を要約及び又は引用し、プロセスバリデーションに関する結論を明記するとよい。これには、バリデーションの結果を反映したプロセスパラメータ及びその許容幅を含む無菌バリア包装プロセスの仕様の確定を含む。

## 8.6 プロセス管理及び監視

8.6.1 日常作業中に包装プロセスが管理下にあり、かつ、確立したパラメータの範囲内で運転されていることを確実にするための手順を確立し、維持するとよい。

8.6.2 設定したプロセスパラメータは、全て監視し、記録し、限界内であることを確認するとよい。

## 8.7 プロセスの変更及び再バリデーション

8.7.1 包装及びシールプロセスに関する文書は、変更を文書化し、検証し、承認するための変更管理手順で取り扱ふとよい。

8.7.2 装置、製品、包装材料又は製造プロセスについて、初期バリデーションをき（毀）損し、滅菌医療機器の無菌性、安全性又は有効性に影響する変更を行う場合は、プロセスの再バリデーションを行うとよい。

**注記 1** バリデーション済みプロセスの状態に影響を与えることがある変更を次に示す。

- プロセスパラメータに影響を与えることのある原材料の変更
- 新しい部品が装置に据え付けられたとき
- ある施設又は場所から別のところへのプロセス及び／又は装置の移動
- 滅菌プロセスの変更
- 品質又はプロセス管理指標における悪化傾向

**注記 2** 包装材料の製造プロセス変更が、プロセスパラメータに影響を与える変更であるかどうかは、実際にその物性データ等を確認し、それに当てはまるかどうかを判



断する。この際、原材料（包装材料）の供給者からの情報を利用するとよい。例えば、包装材料の供給者が、その原料、製造設備、製造プロセス等を変更した場合、供給者からの情報を利用し、変更の与えるリスクを考慮し、再バリデーションを実施するかどうか、また、実施するとした場合その程度を決定するとよい。一般的に、供給者からの情報で、変更後の強度等の物理的特性、バクテリアバリア性、滅菌適合性、シール性等の機能が同等であると判断できれば、再バリデーションをする範囲は、自社プロセスでシール性を確認する等の限定的なものでよい。

8.7.3 再バリデーションの必要性を評価して、文書化するとよい。初期バリデーションのすべてを繰り返す必要がない状況の場合は、この再バリデーションは、変更箇所限定してもよい。

8.7.4 複数の小さな変更が重なると、プロセスのバリデーション状態に影響を与えることがあるため、定期的な再審査及び／又は再バリデーションすることが望ましい。

## 9 包装システムの組立プロセスの日常管理

（JIS T 0841-2 の 6 に対応）

9.1 無菌バリアシステムは、医療機器に対して汚染によるリスクを最小限にするために、適切な環境条件下で組み立てるとよい。

9.2 包装システム組立プロセスは、誤ったラベル表示を防止するために、ラベル管理と処理手順を確立するとよい。

9.3 包装システムは、規定した滅菌プロセスで無菌性を保証する、バリデートしたプロセスに基づいた指示に従って組立、充てんするとよい。これらの指示は、内容物、内容物の配置、全重量、内側ラッピングなどを含むことが望ましい。

## 附属書 A

### (参考)

#### 多孔質材料の微生物バリア試験の例

##### ディスポーザブル医療用具包装材料自主規格 遮菌性試験法 (抜粋) (旧日本医療器材工業会 滅菌委員会)

本試験は通気性を有する材料(以下通気性材料という。)のみに適用する。

##### (1) 装置, 器具

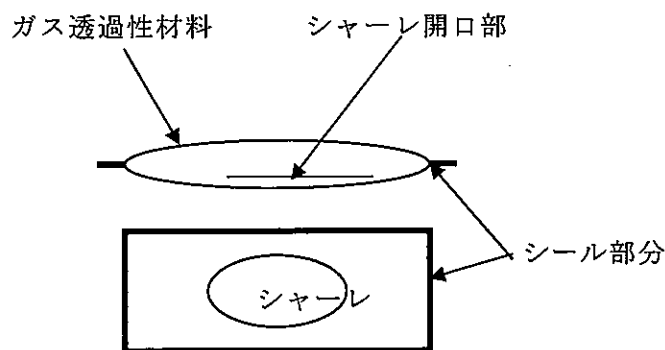
真空ポンプ, 減圧デシケータ, 真空計, シャーレ, 標準寒天培地または SCD 寒天培地など。

##### (2) 乾燥微粉土

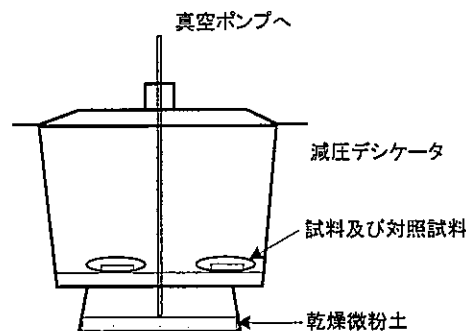
川べりなどの砂状でない土をとり, 熱, 日光を避けて自然乾燥したのち, 乳鉢で微粉末とする。<sup>[注 12]</sup> 菌数測定<sup>[注 13]</sup>を行い, 環境菌群を  $10^4$  個/g 以上含むものを用いる。

##### (3) 試料

少なくとも一面にガス透過性材料を用いて, 直径 9 cm 浅型シャーレが収納できる大きさをもった三方シール袋<sup>[注 14]</sup> 6 個を作製し, あらかじめ滅菌する。滅菌の方法は, 滅菌処理により袋の変質が生じない方法を採用する。常法により作製した寒天平板培地<sup>[注 15]</sup>の蓋をとり, 三方シール袋のガス透過性材料を用いた側にシャーレの開口部がくるように入れてシールする。この中の 3 個を取って試料とし, 残りの 3 個を対照試料とする。対照試料にはシャーレ開口部側のガス透過性材料部分に, 24 ゲージ針 (外径 0.54~0.58 mm) でそれぞれ 3 箇所穴をあける。



シャーレを収納した測定



## (4) 方法及び測定

菌を含んだ乾燥微粉土約10gを減圧デシケーターの底に入れ、シャーレの入った試料及び対照試料のそれぞれ3個をこのデシケーター中に入れ560mmHgの真空度（大気圧より-200mmHg）とし、約3分間保ったのち、<sup>[注16]</sup> コックを急激に全開して空気を導入し、<sup>[注17]</sup> 大気圧にもどす。その後、試料及び対照試料をデシケーターから取り出し、37℃で48時間培養<sup>[注18]</sup> したとき対照試料中のシャーレには可視コロニーを認めるが、試料中のシャーレには可視コロニーを認めない。

（注1～11は省略）

- 注12) 手術用ゴム手袋やマスクなどを用いて操作する。  
 島の土を乾熱滅菌し、これを普通の室に放置して自然に菌汚染させて、作ることもできる。
- 注13) 生理食塩水を用い、10倍希釈法及び寒天平板混釈法により1g当りの生菌数を求めておく。
- 注14) 三方シール袋の裏面はガス不透過性の材料（例えば厚いPE、PET）を用いる。また試料に用いるガス透過性材料にはヒートシール剤が塗布されていることがある。
- 注15) 減圧する際に、培地がシャーレから剥離する場合には、培地が固化してから、クリーンベンチ内で平板表面を10分間程度風乾しておくといよい。
- 注16) 3分間保つことで、袋の中も十分に減圧になる。
- 注17) 空気を導入する管は微粉土の間近まで導き、空気を急激に導入した時、微粉土が十分舞い上がるようにする。
- 注18) その際、培地が乾燥すること及びふ卵器を汚染するので試料より少し大きめのポリエチレン袋等に入れて培養する。  
 デシケーターから取り出した試料袋から、シャーレを取り出して培養する場合には、試料袋裏面に付着している微粉土により培地が汚染されるのを防ぐよう考慮する必要がある。

## 附属書 B

(参考)

### 非透気性材料の通気抵抗の試験方法の例 (JIS T 0841-1 附属書 C)

#### 序文

この附属書は、非透気性材料の通気抵抗の試験方法について規定する。

1 無菌バリアシステムの非透気性の包装材料は、JIS P 8117 によって透気度試験をしなければならない。

判定基準は、1 時間以上経った後に、 $\pm 1$  mm の許容差で、シリンダに目に見える動きがあらってはならない。

2 定期監視及び日常管理には、このほかの試験方法を用いてもよいが、これらの方法は、使用する材料に関して、標準試験方法 (1 参照) と比較確認しバリデーションを行わなければならない。

**注記** このような方法の例は、JIS T 0841-1の附属書B に記載している。ISO 5636-2 に規定されたショッパー法のような透気度測定方法を適用してもよい。透気度測定の方法で使用する多様な装置間の変換係数は、ISO 5636-1 に規定されている。

## 附属書 C

(参考)

### プロセスバリデーションガイダンス

(GHTF/SG3N99)

#### 注記

この文書は、GHTF のプロセスバリデーションに関する一般的指針であるが、この文書 (GHTF/SG3N99) の**附属書 B**で、ヒートシールプロセスのバリデーションに関する事例が記載されているので紹介する。但し、この文書の**附属書**の「はじめに」に記載されているように、ここで紹介された事例はあくまでも「単純で短い例」を示しているに過ぎず、モデルを示すものでないことを認識する必要がある。



# 最終文書

標題：品質マネジメントシステム—プロセス  
バリデーションガイダンス

作成： SG 3

承認： The Global Harmonization Task Force

日付： 第 2 版 2004 年 1 月

Taisuke Hojo, GHTF Chair

この文書は、医療機器の行政当局と産業界からの代表者からなる自主的グループである Global Harmonization Task Force によって作成された。この文書は、規制当局が医療機器規制に使用するための拘束力のない指針を提供することを意図している。

この文書の再製、配布又は使用に関する制限はないが、この文書の一部又は全体の他の文書への掲載又は英語以外の言語への翻訳に対して、Global Harmonization Task Force による何らかの種類の承認を伝えたり、表明したりするものではない。

## プロセスバリデーションガイダンス

### 目次

0 序文.....	
1 目的及び適用範囲.....	
1.1 目的.....	
1.2 適用範囲.....	
2 定義.....	
2.1 据え付け適格性確認 (IQ) .....	
2.2 運転適格性の確認 (OQ) .....	
2.3 稼働性能適格性の確認 (PQ) .....	
2.4 プロセスバリデーション.....	
2.5 プロセスバリデーションプロトコル.....	
2.6 検証.....	
3 品質マネジメントシステム内のプロセスバリデーション.....	
3.1 プロセスバリデーションの決定.....	
3.2 例.....	
4 プロセスバリデーションの統計的手法とツール.....	
5 バリデーションの実施.....	
5.1 開始.....	
5.2 プロトコル開発.....	
5.3 据え付け適格性確認 (IQ) .....	
5.4 運転性能適格性の確認 (OQ) .....	
5.5 稼働性能適格性の確認 (PQ) .....	
5.6 最終報告書.....	
6 バリデートされた状態の保全.....	
6.1 監視と管理.....	
6.2 プロセス及び/又は製品の変更.....	
6.3 継続した管理状態.....	
6.4 再バリデーションの理由の例.....	
7 バリデーションにおける過去のデータの利用.....	
8 活動の要約.....	
<b>附属書</b>	
A プロセスバリデーションの統計的方法とツール.....	
B バリデーションの例.....	

## 0 序文

”品質マネジメントシステム—プロセスバリデーションガイダンス”は1999年に初版が発行されたが、いくつかの規制システムで利用されているISO 13485:2003の変更を受けて見直しを行い”GHTF/SG3/N99-10:2004 (第2版)”として再発行された。プロセスバリデーションガイダンスは0章から3.4までと図1、附属書Bが改定された。この改定は二つのカテゴリーに分類できる。

- 1) ISO 13485:2003とあわせるための用語の編集的な改訂(例:”品質システム”から”品質マネジメントシステム”, ”設計管理”から”設計・開発管理”)。
- 2) ISO 13485:2003の7.5.2の新しいプロセスバリデーションの要求事項を反映した図1と関連する文章の変更。

このプロセスバリデーションガイダンスは、プロセスバリデーションに関する品質マネジメントシステムの要求事項について製造業者の理解を助け、医療機器の製造プロセス(サービシングと据付を含む)一般的な適用を意図している。本ガイダンスはプロセスバリデーションの準備と実行について製造業者に一般的な助言を与える。

医療機器業界では、プロセスが綿密な検討の対象であり、プロセスの結果(製品、サービス又はその他の結果)を保証できることを現実的に示すために、一般に”プロセスバリデーション”という用語が使用されている。ここでは、製品に対しての規定要求事項が破壊試験によつてのみ保証できるか否かが、非常に重要になる。

中間段階の構成部品がさらに加工された後で、又は完成した製品が実際に使用されて、初めてプロセスの不具合が明らかになるかもしれない。プロセスのバリデーションは、そのプロセスが規定の範囲内で稼働する限り、あらかじめ定めた(設計・開発)要求事項を常に満たす製品を生み出すことを実証することを必要とします。

単純な手技用具から複雑なコンピュータ制御の外科用装置まで、人体埋め込み用ネジから人工臓器まで、血糖値測定用ストリップから診断用画像システムや実験室での試験用設備まで、医療機器産業には広範囲の技術や使用方法が含まれている。これらの機器はさまざまな企業で製造されており、その規模、組織構造、生産量、製造方法、管理方法は種々多様である。これらの要因、中でも特に生産数量や製品あたりの製造ステップ数(例えば半田付けや溶接のステップ)は、実際にどのようにプロセスバリデーションを実施するかに極めて大きな影響を与える。その多様性のため、この指針ではプロセスバリデーションを実施するための特定の方法は示しておらず、品質マネジメントシステム要求事項の審査に使用してはならない。意図するのは、実際的な説明やプロセスバリデーションの原則の例示により、品質マネジメントシステム要求事項を詳しく述べることである。個別の状況に適用するプロセスバリデーションについて、製造業者は技術的指針を探るか選択することができる。また、そのようにするのがよい。

この指針は、製造業者がプロセスバリデーションを準備し実施するための方法について一般的推奨事項を提供している。他の方法も同様に受け入れられるであろう。ある種の規制要求事項は、製造業者に



対して、バリデーションが必要なプロセスを明確にすること及びバリデーションが実施されたプロセスに従事する要員の資格認定について明確にする責任を負わせている。プロセスのバリデーションを実施する方法がどのようなものであれ、すべてのバリデーション活動の記録は保管し、最終的な結果を文書化しなければならない。

プロセスバリデーションの実施は規制要求事項であるが、製造業者は品質全体を改善する、廃棄品をなくす、コストを削減する、顧客満足を改善する、その他の理由により、プロセスをバリデートする場合がある。適切な設計・開発管理の活動とバリデートしたプロセスの組合せにより、新製品の上市時間を減少させることができる。

一般的に、プロセスのバリデーションは、製造業者が計画し、データを採取し、記録し、データを解釈するために使われる仕組み又はシステムである。これらの活動は、次の3段階に分けることができると考えられる。

- 1) 使用される設備と必要なサービス供給の最初の認定
  - 据え付け時適格性確認 (IQ) として知られている。
- 2) プロセスが受け入れ可能な結果を生み出すことを示し、プロセスのパラメータの限界 (最悪条件) を明確にすること。
  - 運転適格性確認 (OQ) として知られている。
- 3) 長期的なプロセス安定性を確立すること。
  - 稼働性能適格性確認 (PQ) として知られている。

コンピュータにより制御されるプロセスは多い。コンピュータのソフトウェアはプロセスの必要不可欠な部分であるが、この指針ではソフトウェアのバリデーションは扱っていない。

プロセスバリデーションの理論は簡単なものであるが、それぞれのプロセスについてプロセスバリデーションの潜在的な必要性を評価する際の製造業者の決定は、確信が持てないものになるかもしれない。規制要求事項には、事後の検査又は試験で十分には検証できない場合に、そのプロセスのバリデーションを実施することを規定しているものがある。本指針は、バリデーションを実施するか否かを判断するために提供される。

## 1 目的及び適用範囲

### 1.1 目的

このプロセスバリデーションガイダンスは、製造業者のプロセスバリデーションに関する品質マネジメントシステム要求事項の理解を助けることを意図している。

### 1.2 適用範囲

この文書は医療機器の製造 (サービス提供及び据付を含む) プロセスに一般的な適用ができる。設計のアウトプットの検証及び設計のバリデーションに対する固有の推奨事項は設計管理に関する GHTF 文

書に含まれている。

## 2 定義

この文書では下記の定義が適用される。ここで定義されている以外の用語については、文献で見つけることができるであろう。

### 2.1 据え付け適格性確認 (IQ)

プロセス装置及び付随するシステムの据え付けのすべての主要面が、製造業者の承認された仕様を満たすこと及び装置製造業者の推奨事項が適切に検討されたことを、客観的証拠により確立すること。

### 2.2 運転適格性の確認 (OQ)

あらかじめ定められたすべての要求事項を満たすような製品をもたらすプロセスの管理限界値と行動を起こすレベルを、客観的証拠により確立すること。

### 2.3 稼働性能適格性の確認 (PQ)

予測される条件下で、プロセスが、定められたすべての要求事項を満たす製品を常に生産することを客観的証拠により確立すること。

### 2.4 プロセスバリデーション

プロセスが、あらかじめ定められた要求事項を満たす結果を又は製品を常に生み出すことを、客観的証拠によって確立すること。

### 2.5 プロセスバリデーションプロトコル

試験パラメータ、製品の性質、製造装置及び受け入れ可能な試験結果をもたらすことについての意志決定を含む、バリデーション実施法について述べた文書。

### 2.6 検証

規定要求事項が満たされていることを客観的証拠の調査及び提示によって確認すること。

## 3 品質マネジメントシステム内のプロセスバリデーション

プロセスバリデーションは、品質マネジメントシステム要求事項の構成要素である。設計・開発管理、品質保証、工程管理、是正及び予防処置を含むシステムに関連づけて実施される。

設計管理と工程開発の相互関係は、技術によっては非常に緊密になる。その他の場合、相互関係は薄いかもしれない。製品は、製造プロセスのばらつきに耐えるよう、十分頑強に設計するのがよい。製造プロセスは、適切に作動し継続的に安全な製品を保証する能力があり、安定したものであるのがよい。これは、相互に関連づけられた製品開発とプロセス開発の活動につながることが多い。

日々の品質保証活動はプロセスの管理計画で指定された通りに実施されるが、その管理計画はプロセスバリデーションの中で作られることが多い。

是正処置は、プロセスバリデーションが不適切であることをしばしば明らかにする。製造プロセスに適用される是正処理には、プロセスのバリデーション/再バリデーションの実施を考慮することを含めるとよい。

### 3.1 プロセスバリデーションの決定

次のモデル (図 1) は、プロセスのバリデーションを実施するか否かを決定するために有用であろう。

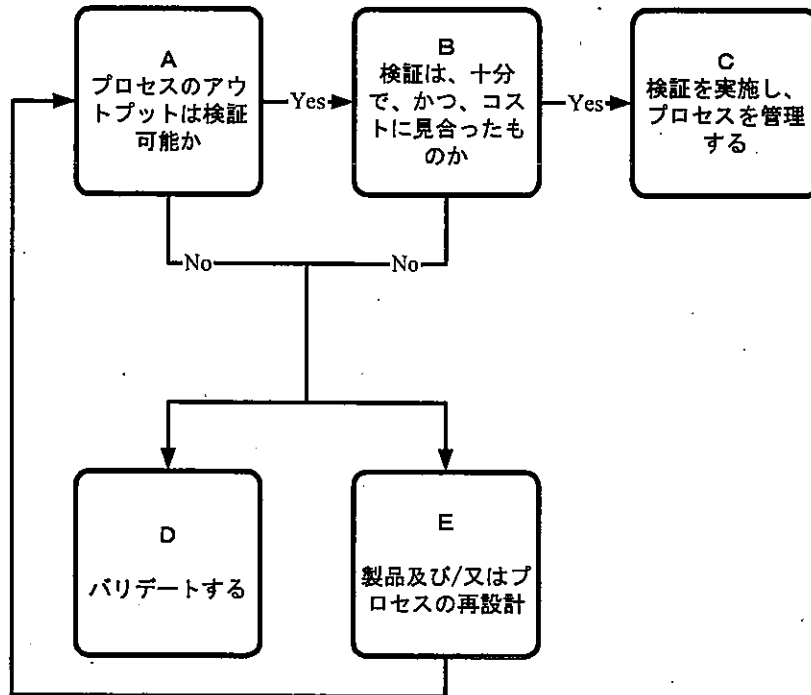


図 1 プロセスバリデーション デシジョン ツリー

ここに示されているモデルは、プロセスのバリデーションを実施する必要があるか否かを決定するために製造業者が利用できるデシジョンツリーである。このモデルで検討しているプロセスは、最も単純なものと考えられる。多くのプロセスは、大きい及び/又は複雑な一連のサブプロセスで構成されている。

各プロセスについて、プロセスパラメータ及び望ましいアウトプットの両者について記述した仕様を作るとよい。製造業者は、アウトプットが監視及び/又は測定によって検証可能か否かについて検討するのがよい (A)。答えが肯定的な場合、受け入れられないリスクを除くために検証のみで十分か、及びそれがコスト的に効率的な解決方法か否かについても検討するのがよい (B)。答が "YES" の場合、アウトプットを検証し、プロセスを適切に管理するのがよい (C)。

プロセスのアウトプットが検証不能の場合、プロセスをバリデートする決定を行うのがよい (D)。又は、製品又はプロセスのばらつきを減らすために製品又はプロセスを再設計し改善すべきことが明らかになる場合がある (E)。

簡単な検証を受け入れられるように、製品又はプロセスを再設計することによって、リスク又はコス

トを低減できるかもしれない (E)。

### 3.2 例

下記の表は、通常の場合、(1) バリデーションを実施するのが望ましいプロセス、(2) 検証で満足できるプロセス、(3) 上のモデルが、バリデーションの必要性の判定に有用であるようなプロセスのそれぞれの例のリストである。

#### (1) バリデーションを実施するのが望ましいプロセス

- 滅菌工程
- クリーンルームの環境条件
- 無菌注入プロセス
- 滅菌包装密封プロセス
- 凍結乾燥プロセス
- 熱処理プロセス
- メッキプロセス
- プラスチック射出成形プロセス

#### (2) 検証で満足できるプロセス

- 手加工切削プロセス
- 溶液の色彩、混濁、pH 試験
- プリント基板の目視検査
- ワイヤハーネス製造及びその試験

#### (3) 上のモデルがバリデーションの必要性の判定に有用であるようなプロセス

- ある種の洗浄プロセス
- ある種の人手による組立プロセス
- NC 切削プロセス
- 封入プロセス

プロセスのアウトプットが十分検証可能であり、そのためプロセス全体のバリデーションが要求されない場合もあるであろう。しかし、そのようなプロセスを自動化するためのソフトウェアについては、意図した用途に基づいたバリデーションを実施するのがよい。

## 4 プロセスバリデーションの統計的手法とツール

プロセスバリデーションに使うことができる手法やツールは多い。統計やプロセスバリデーションについての入門書を、基礎的な概念の指針である**附属書 A**として添付する。管理図、能力検討、実験計画法、許容範囲分析、ロバストデザイン（頑強設計）手法、故障モード影響分析、サンプリング計画、間違い防止（ポカヨケ）は、そのいくつかの例である。

## 5 バリデーシヨンの実施

### 5.1 開始

バリデーシヨン活動を計画し監督するために、多機能にわたるチームの編成を検討するのがよい。チーム編成による方法は、バリデーシヨンのプロセスが十分に検討され、プロトコルが包括的になり、また最終的パッケージが文書としてよくまとめられ従いやすくなることを保証するのに役立つ。このチームは、”何が誤っているか”を助言するのがよい。このチームは、重要な新しい又は変更された製品とプロセスについて、重要な機能分野に対して早期に連絡しあう機会を提供し協力を促す。

バリデーシヨンチームのメンバーには、下記について専門能力を有する代表又は要員を含めることができる。

- 品質保証
- エンジニアリング
- 製造
- 企業の組織と製品のタイプによって異なる、その他の部署
  - ラボ
  - 技術サービス
  - 研究開発
  - 薬事
  - 臨床技術
  - 購買/企画

バリデーシヨンチームが編成されると、次の段階は進め方を計画し要求事項を定めることである。多くの製造業者は、バリデートするプロセス、バリデーシヨンの予定、バリデーシヨンが要求されるプロセスと再バリデーシヨンの時期との関係などを定めるバリデーシヨンマスタープランとして参照される事項をまとめる。これらが確立すると、バリデーシヨンの目的と適用範囲は明確に記述され、周知され、プロトコルの作成を開始できる。

下記は、バリデーシヨン活動をレビューするためのチェックリストとして使うことができる活動のリストである。

- バリデーシヨンのための多部署にわたるチームを構成する
- 進め方を計画し、要求事項を定める
- プロセスを明確化し記述する
- プロセスパラメータ及び望まれるアウトプットを規定する
- 検証及び/又はバリデーシヨンのいずれにするかを決定する
- バリデーシヨンマスタープランを作成する
- バリデーシヨンの手法及びツールを選択する

- バリデーシヨンのプロトコルを作成する
- IQ, OQ, PQ を実施し、結果を記録する
- 継続的なプロセス管理について決定する
- プロセスを継続的に管理する

## 5.2 プロトコル開発

プロセスに対して適切にバリデーシヨンを実施するために、バリデーシヨンの実行についての詳細なプロトコルが不可欠である。バリデーシヨンプロトコルには、下記の要素を含めるとよい。

- バリデーシヨンを実施するプロセスの明確化
- このプロセスを用いて製造する製品の明確化
- バリデーシヨンの成功のための客観的かつ計測可能な基準
- バリデーシヨンの長さと期間
- プロセスに用いられる交代番、操作要員、装置
- プロセスの装置の有用性及びその有用性の質の明確化
- 操作員及び要求される操作員の資格の明確化
- プロセスの完全な記述
- 製品、構成部品、製造用資材などの関連仕様
- バリデーシヨン中、プロセスに適用する特別な管理または条件のすべて
- 監視するプロセスパラメータ並びに管理及び監視の方法
- 監視する製品の性質と監視の方法
- 製品評価のために用いる 9 基準のすべて
- 計測可能な判定基準に対する、不適合となる要素の定義
- データ収集と分析のための統計的手法
- 製造設備の保守と修理の検討
- 再バリデーシヨンの基準

製品/プロセス要求事項に基づく IQ, OQ, 及び PQ の 3 段階に対し、

- 何を 検証/計測するかを決定する
- どのように 検証/計測するかを決定する
- どれだけの数量を 検証/計測するかを決定する。すなわち、統計的有意性
- いつ 検証/計測するかを決定する
- 合否判定基準を定める
- 要求される文書を定める

製品の要求事項と主要パラメータが何であるかを正確に知ることは、何を計測するかの質問に答えるのに必要である。シールの厚さ、シール密封強度、圧力試験、及びサンプルの外観の不具合などが計測可能なパラメータの例である。

サンプリング、実験計画法、タグチメソッド、RSM (response surface study) 及び構成要素交換法などの統計的に有効な技術の利用は、どれだけの数量を計測すればよいかの疑問に答えるための統計的に有効な手法である。国際規格又は国家規格に含まれている標準的試験法の利用は、規定パラメータの計測法の指針になろう。また、実際の使用条件を反映している試験法を確立することが重要である。

バリデーションの種々の段階で、一致していない解決方法をプロトコルに記述するとよい。確立されたプロトコルの差異は結果を打ち消すものではない。それぞれの差異に注目し評価するのがよく、その結論は結果を受け入れるか否かである。結果として工程管理の手順の修正が必要になるかもしれない。その修正について、プロセス全体の一部としてバリデーションを実施するのがよい。

製品及びプロセスの全要求事項に対応して、それぞれの要求事項の規定判定基準を確立するに当たり、製品の仕様に基づく上下限界値と確立されている規格は合否判定基準の決定に役立つ。

### 5.3 据え付け適格性確認 (IQ)

簡単に言うと、IQ とは正しく据え付けられたか？を意味する。重要な IQ の考慮事項は次の通りである。

- 装置設計の要素 (すなわち、構成材料の清浄性など)
- 据え付け条件 (配線、ユーティリティ、機能性など)
- 校正、予防保全、清掃予定
- 安全要素
- 供給業者の文書、プリント、図面及びマニュアル
- ソフトウェア文書
- スペアパーツのリスト
- 環境条件 (クリーンルーム要求事項、温度、湿度など)

装置の出荷に先立ち、活動が装置供給業者の工場で実施されることがある。装置供給業者はその工場ですべてのテストを行い、装置の引渡し準備が整っているか否かを決定するための結果の分析を行うことがある。供給業者の適格性確認のコピーは、基礎データを得るための、及び据え付けの適格性確認を補足するための指針として用いるのがよい。ただし通常は、装置供給業者のバリデーションの結果のみに頼るのでは不十分である。医療機器製造業者には、評価、チャレンジ、装置の試験、及びその装置が特定の機器の製造に用いるのに適しているか否かの決定に対する最終的責任がある。評価によって、装置又はプロセスの変更に至る事もある。

### 5.4 運転性能適格性の確認 (OQ)

この段階では、生産のすべての予想される条件下で、例えばワーストケース試験などで、製品が定められた全要求事項を満たすことを保証するために、プロセスのパラメータについてチャレンジするのがよい。日常の製造とプロセス管理の中で、さまざまなアクションレベルで製造プロセスの調整ができるように、また、管理状態を保つために、プロセスのパラメータ及び/又は製品の特性を測定することが望ましい。プロセスの頑強性や、ワーストケースに近づくのを防ぐ能力を量るため、プロセスバリデー

ションの中でこれらのアクションレベルを評価し、確立し、文書化するとよい。

OQ 検討には次が含まれる。

- プロセスの管理限界（時間、温度、圧力、ラインスピード、立ち上げ条件など）
- ソフトウェアのパラメータ
- 原材料の仕様
- プロセスの運転手順
- 材料取り扱いの要求事項
- プロセスの変更管理
- 教育・訓練
- プロセスの短期的安定性及び工程能力（余裕検討又は管理図）
- 潜在的故障モード、アクションレベル、最悪条件（FMEA, FTA）
- 主要プロセスパラメータを確立するためのスクリーニング実験や、プロセス最適化のため統計的実験計画法などの、統計的に有効な手法がこの段階で利用できる。

#### 5.5 稼働性能適格性の確認（PQ）

この段階での主要目的は、プロセスが通常の稼働条件下で、常に受け入れられる製品を生み出せることの提示である。附属書 A、及び附属書 B の”プロセスバリデーションのための方法と道具”にあるプロセス安定性のための指針に注目されたい。

PQ 検討には次が含まれる。

- OQ で確立した実際の製造、プロセスパラメータ及び手順
- 製品の受け入れ許容性
- OQ で確立された工程能力の保証
- プロセスの再現性、プロセスの長期安定性

プロセスに対するチャレンジとして、実際の生産中に遭遇する条件を模擬するのがよい。そのチャレンジには、OQ 段階で確立された、標準的操作手順書で許容されている種々のアクションレベルによって定義された条件の範囲を含めるとよい。またその結果の有意性と一貫性を確保するのに十分な回数にわたり、チャレンジを繰り返し実施するとよい。

プロセスのアウトプットの通常のばらつき範囲を決めるため、プロセス及び製品のデータを分析するのがよい。アウトプットの通常のばらつきを知ることは、プロセスが管理状態で稼働しているか否か、及び規定のアウトプットを定常的に生み出す能力があるか否かを決定するに当たり、極めて重要である。

OQ 及び PQ のアウトプットの一つは、連続的監視と保守のための属性を定めることである。管理可能な原因によるあらゆるばらつきを明確にするために、プロセスと製品のデータを分析するのがよい。プロセスの性質とその感度に依存するが、管理可能なばらつきの原因としては下記が含まれる。



- 温度
- 湿度
- 電源の変動
- 振動
- 環境汚染
- プロセス用水の純度
- 光
- 人間的要素（教育・訓練，人間工学的要素，ストレスなど）
- 材料の変質
- 設備の損耗

管理可能なばらつきの原因を除くため，適切な対策を講ずるのがよい。管理可能なばらつきの原因の除去は，プロセスのアウトプットのばらつきを減少し，アウトプットが常に仕様を満たすことを，より高度に保証することにつながる。

#### 5.6 最終報告書

バリデーション活動の結論として，最終報告書を作成するのがよい。この報告書は，すべてのプロトコルと結果を引用し要約したものであって，プロセスのバリデーションの状態に関する結論を引き出すのがよい。この最終報告書は，バリデーションチームと適切な管理者によりレビューされ承認されるとよい。

### 6 バリデートされた状態の保全

#### 6.1 監視と管理

プロセスが確立されたパラメータの範囲内にあることを保証するために，プロセスの傾向を監視するとよい。品質特性について監視しているデータが悪化傾向を示したときには，その原因を調査するのがよい。是正処置が取られ，再バリデーションが考慮されるであろう。

#### 6.2 プロセス及び／又は製品の変更

手順，設備，要員などの変更を含むプロセス及び／又は製品の変更はすべて，それらの変更の影響を評価し，再バリデーションの範囲を検討するのがよい。

#### 6.3 継続した管理状態

検出されない，又は発生時には取るに足らないと考えられるような種々の変更が，原材料及び／又はプロセスに発生する場合がある（このようなことが起きるプロセスの例に滅菌がある）。これらの変更が重なるとプロセスのバリデーションの状態に影響を与えるかもしれない。このような種類のプロセスについては，定期的な再バリデーションを検討するのがよい。

#### 6.4 再バリデーションの理由の例

再バリデーションは，下記のような条件の場合に必要となるだろう。

- 品質またはバリデーションの状態に影響を及ぼす可能性のある実際のプロセスの変更

- 品質指標の悪化傾向
- プロセスに影響を及ぼす製品設計の変更
- ある工場から別の工場へのプロセスの移管
- プロセスの用途変更

再バリデーションの必要性は評価し文書化するとよい。その評価には、品質指標の経時的結果、製品変更、プロセス変更、外部要求事項（法規制又は規格）及びその他の外的条件の変更を含めるとよい。

再バリデーションは、元のバリデーションの全面的繰り返しが要求されないような状況であれば、当初のバリデーションほど広範でなくてもよい。設備の新しい部品が、バリデーションが実施されたプロセスのために購入された場合、IQの一部を再実施する必要がある。しかし、OQの側面の大部分は既に確立済みである。新しい装置の与える影響によっては、PQの何らかの要素は再度実施する必要があるかもしれない。

他の例として、原材料供給業者の変更の場合、その変更のプロセスに対する影響及びそのプロセスで生産される製品に対する影響について検討するのがよい。新しい原材料とプロセスの相互作用が十分理解されていない可能性があるため、OQとPQの一部を再実施する必要があるかもしれない。

## 7 バリデーションにおける過去のデータの利用

プロセスバリデーションは、部分的に、製品やプロセスに関する過去の製造、試験、管理及びその他の蓄積されたデータを基に実施することができる。このような過去のデータは、バッチ記録、生産記録、ロット記録、管理図、試験及び検査結果、顧客からのフィードバック、フィールドの故障報告、サービス報告書及び監査報告書の中に見つかる場合がある。適切なデータが収集されなかった、又は該当するデータが適切な分析が行えるような方法で収集されなかったような場合、過去のデータに基づく完全なバリデーションを行うことができない。通常、過去の合否だけの製造データでは不十分である。

過去のデータが適切で状況を反映していると判断されるなら、文書化されたプロトコルに従い、そのプロセスが管理状態で稼働していたか、規定要求事項を満たす製品を常に生産してきたかを判定するための分析を行うことができる。この分析は文書化するのがよい。

“回顧的（レトロスペクティブ）バリデーション”、“同時進行（コンカレント）バリデーション”、“予測的（プロスペクティブ）バリデーション”という用語がしばしば使われる。使われる用語に関わらず、あらゆるバリデーションにおいて上記のように過去のデータを用いることができる。

## 8 活動の要約

初めの考慮事項には下記が含まれる

- プロセスの明確化とその記述
- 検証及び／又はバリデーションの決定

- バリデーションマスタープランの作成

#### バリデートすべきと決定された場合

- バリデーションのための多機能なメンバーで構成するチームの編成
- 手法の計画及び要求事項の定義
- プロセスのパラメータと望まれるアウトプットの明確化
- バリデーションのための方法とツールの選択
- バリデーションプロトコルの作成
- IQ, OQ, PQ の実施と結果の文書化
- 継続的なプロセス管理の決定
- 最終報告書の作成と管理者の承認
- 継続的なプロセス管理

#### バリデートした状態の維持

- プロセスの継続的な監視及び管理
- 適切な場合、再バリデーションの実施

## 附属書 A プロセスバリデーションの統計的方法とツール

### A.1 はじめに

プロセスバリデーションは、要求事項に一貫して適合するプロセスを確立し、それが正しいことを実証する検討を行うことを要求する。プロセスを開発し最適化することが、プロセスのバリデーションに直接つながることもある。換言すれば、プロセスを開発し最適化するための方法は、プロセスの能力と安定性を証明するために使われることがある（データも収集される）。このように、プロセスの開発とプロセスバリデーションの間には明確な区別がないことが多い。

しかし多くのプロセスは適切に確立され、通常のバリデーションの対象になる。ここに記載されている多くの手法やツールは、これらのプロセスに既に使用されているかもしれない。バリデーションの方法及びツールは、既存のプロセスに使うためにレビューされているので、これらの内にはバリデーションプロトコル及びプロセス改善に役立つものがあるかもしれない。

この附属書ではバリデーションに役立つ統計的方法とツールについて述べる。太字で表記した個々のツールは、**附属書 A.3** で詳述する。

不適合は、エラーや過度の変動によっておこることが多い。要求事項に一貫して適合するプロセスを得るには、間違い防止（ポカヨケ）と変動減少のバランスが取れた方法が要求される。エラーによる不適合が起こった場合は間違い防止（ポカヨケ）手法を使うのがよい。間違い防止（ポカヨケ）は、エラーが起こる可能性をなくすか、少なくともエラーが検出されないまま作業が進められる可能性を排除しようとするものである。

しかし、不適合の多くはエラーの結果ではなく、過度の変動や目標を外れたプロセスの結果である。変動を減らし適切にプロセスの目標を定めるには、主要なインプット変数を明確にし、アウトプットが要求事項に適合することを確実にするため、これらのインプットの管理方法を確立することが要求される。

プロセスバリデーションのアウトプットの一つは管理計画の作成である。バリデーションの最終段階では、この管理計画が機能すること、すなわち、要求事項に一貫して適合するプロセスになっていることを実証する必要がある。この場合の重要なツールは能力検討である。能力検討では、プロセスが一貫して仕様に適合しうるか否かの能力を測定する。これは、不適合が変動や目標を外れた条件によって起こる場合に、測定可能な特性に対して適切な方法である。試験は正常な条件下のみでなく、最悪の条件下でも行うとよい。エラーの可能性がある場合は、そのようなエラーの検出や防止のために設計された間違い防止（ポカヨケ）手法が有効に機能していることを実証するため、チャレンジ試験を行うとよい。受入れサンプリング計画は、試験するサンプルの数を最適化したり、仕様に対する適合を示したりするために役に立つ。

## A.2 統計とプロセスバリデーションの基本

製品の各ユニットは、他のすべてのユニットとは多少なりとも差異がある。これらの差異は、どんなに小さなものであっても変動という。製品のサンプルを測定しヒストグラムを描くと、変動の特徴がわかる。例えば、ある作業でワイヤを 100cm の長さに切る必要があるとしよう。その公差は  $100 \pm 5\text{cm}$  である。12 本のワイヤをサンプルとして無作為に選び、以下の結果を得た。

98.7	99.3	100.4	97.6	101.4	102.0
100.2	96.4	103.4	102.0	98.0	100.5

このデータのヒストグラムを下に示す。それぞれのヒストグラムの幅は変動を表している。

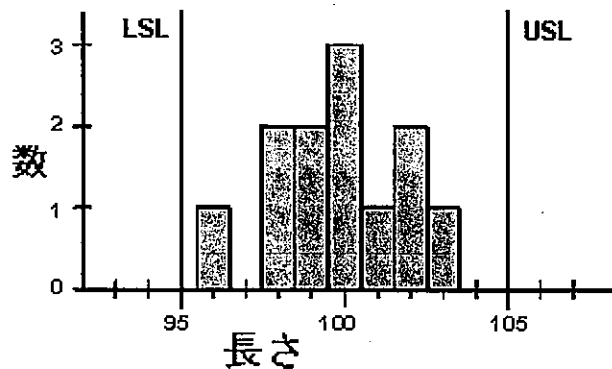


図2 データのヒストグラム

特に注意を要するのは、ヒストグラムが正しく中心に来ているか否か及びヒストグラム全体の幅が仕様範囲内に十分収まっているか否かである。ヒストグラムの中心は 12 個の値の平均を求めることによって推定できる。平均値は 99.99 である。ヒストグラム全体の幅は、範囲か標準偏差を求めれば推定できる。上記の測定値の範囲は 7.0cm である。標準偏差は 2.06cm である。標準偏差は、ユニットの平均値からの距離の代表的なものを表している。ユニットの約半数が平均値の  $\pm 1$  標準偏差以内にあり、約半数が平均値から 1 標準偏差以上離れている。一方、範囲はすべてのユニットが含まれる区間を表している。この範囲は通常、標準偏差の 3~6 倍である。

しばしばヒストグラムはベル型の形を取るがこれは下図のように正規曲線と呼ばれる。正規曲線の場合、ユニットの 99.73% が、平均値から  $\pm 3$  標準偏差以内に収まる。

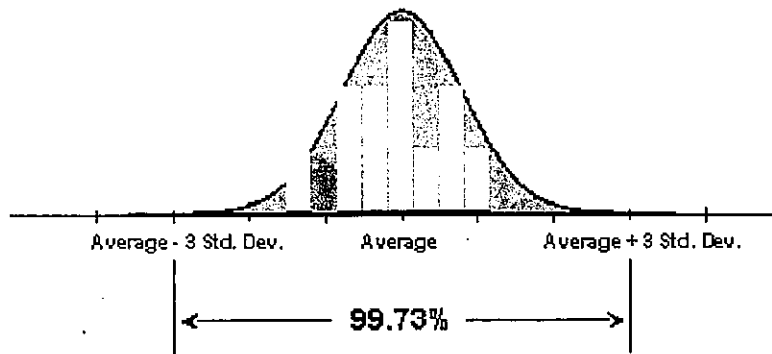


図3 ヒストグラムに適用した正規曲線

ワイヤの長さ、充填容量、シール強度などの測定可能な特性の場合、目標は平均を最適化すること及び変動を減少させることである。平均の最適化とは、充填容量の場合はプロセスが中心に来るようにすること、シール強度の場合は平均値を最大にすること、有害放射の場合は平均値を最小にすることを意味する。いずれの場合も、すべてのユニットが確実に仕様に収まるようにするには、変動の減少が要求される。変動の減少には、安定した能力が高いプロセスを実現する必要がある。図4は不安定なプロセスを示している。プロセスは常に変化している。平均値は上下にシフトする。変動も増減する。全体の変動は、シフトにより増加する。

### UNSTABLE PROCESS

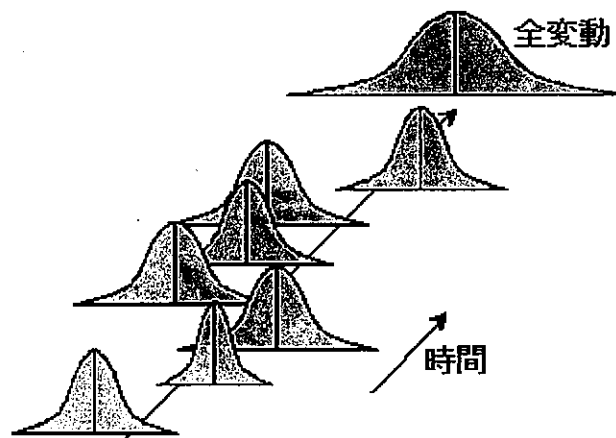


図4 不安定なプロセス

このようなプロセスではなく、図5に示すような安定したプロセスが望まれる。安定したプロセスでは、一貫した性能のレベルが得られる。変動全体が減少する。プロセスの結果は、より予測可能になる。

## STABLE PROCESS

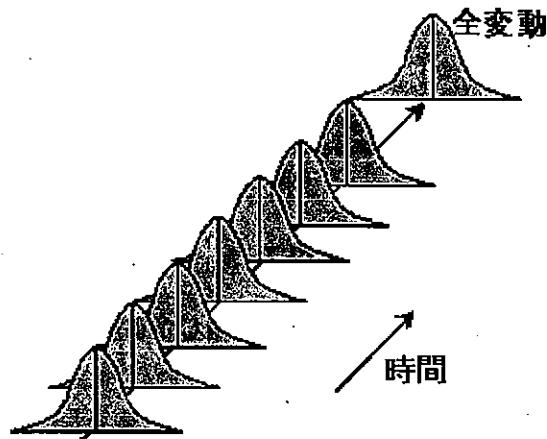


図5 安定したプロセス

しかし、安定性だけが要求されるわけではない。一貫した性能が得られるようになったならば、残りの変動が仕様の上下限界範囲内に安全に収まるようにしなければならない。そのようなプロセスを、安定し能力が高いプロセスという。そのようなプロセスは図6に示すように、一貫して優良な製品を製造することに関して信頼できる。

## PROCESS CAPABILITY

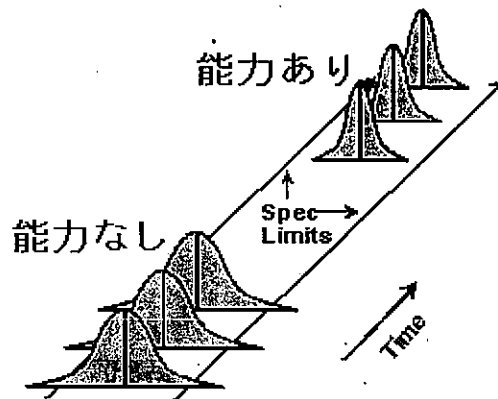


図6 プロセス能力

能力の検討は、プロセスが安定し能力が高いか否かを判定するために使われる。それには、一定期間サンプルを収集することを含む。各期間の平均値と標準偏差を求め、それを管理図の形式でプロットする。この管理図によって、プロセスが安定しているか否かを判断する。安定していれば、その能力を判定するためデータを一つのヒストグラムにまとめる。プロセスの能力が高いか否かを判断する一助としてヒストグラムがどの程度仕様範囲内に収まっているかを測定するため、いくつかの能力指標が使われている。Cp と呼ばれる指標は、変動を評価するために使われる。別の指標である Cpk は、プロセスが

中心にあるか否かを評価するために使われる。これら二つの指標は、プロセスが要求事項を満たすか否かを判定するために使われる。合格とするために必要とされる数値は、製造業者が受け入れ可能であると考えられる不具合の大きさ（大、小、重大）によって変わる。

能力の検討では、プロセスが一貫して優良な製品を製造する能力があるか否かを評価するが、そのようなプロセスの実現にはほとんど役に立たない。変動を減少させ、安定したプロセスを実現するには、多数の変動減少用ツールを使うことが要求される。アウトプットの変動は、インプットの変動によって起こる。流体のポンプのような簡単なシステムの例について検討しよう。

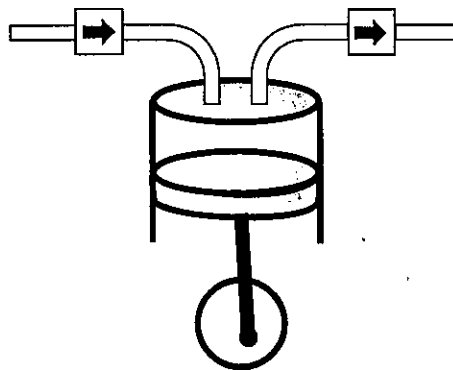


図7 ポンプ

アウトプットは流量である。ポンプはピストンを使って流体を入口から器内に吸い込み、出口から押し出す。液が正しい方向に流れるように弁が使われる。流量は、ピストン径、ストロークの長さ、モーター速度、弁の逆流などの影響を受ける。目標の流量は、ピストン径、ストロークの長さ、モーター速度の設計で決まる。実際の流量は、ピストンの磨耗、ベアリングの磨耗、弁の磨耗、モーター速度の変動、液体の温度/粘度により変動する。インプットの変動は、下に示すようにアウトプットに伝達される。

## TRANSMISSION OF VARIATION

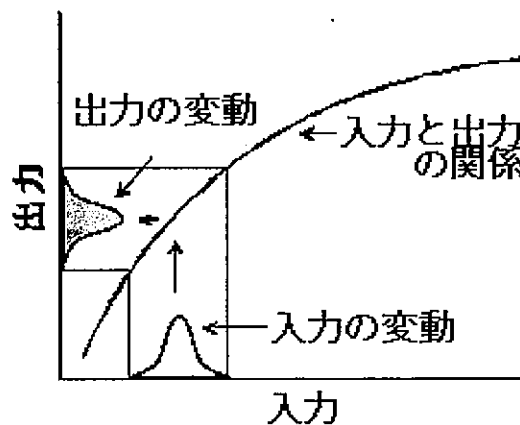


図8 変動の伝達



変動を減少させるには、アウトプットに影響する重要なインプットの変数を明確にし、関連するインプットの感度（シリンダ径、ストロークの長さ、モーター速度とアウトプットの関係）を考慮してプロセスを設計し、インプットの変動（磨耗、モーター速度、温度/粘度等）の管理方法を確立し、アウトプットが既定の仕様に必ず適合するようにしなければならない。一般になすべきことは、重要なインプット変動を明確にし、インプットがアウトプットに与える影響を理解し、インプットの挙動を理解し、インプットに対する目標値（公称値）と公差（範囲）を確立するために、上記の情報を使用することである。それには、さまざまな技法を使用することができる。

スクリーニング実験と呼ばれるある種の実験計画法を使って、重要なインプットを明確にすることができる。RMS（response surface study）と呼ばれる別の実験計画法を使って、重要なインプットがアウトプットに与える影響を詳細に理解することができる。能力検討を使えば、重要なインプットの挙動を理解することができる。このように理論武装すれば、ロバストデザイン（頑強設計）手法を使って、インプットの最適目標値を明確にすることができ、許容範囲分析を使って有効範囲を確立することができる。また、アウトプットが、要求事項に一貫して適合するような管理の枠組みを確立することもできる。

変動を減少させる明確な方法は、インプットの許容範囲を狭くすることである。これは品質を改善するが、一般的にコストを上昇させる。ロバストデザイン手法がそれに代わる方法になる。ロバストデザインは、以下に示すように、アウトプットがインプットの変動の影響を受けにくく（頑強に）なるようにインプットの目標値を選択することによって機能する。その結果、変動は減少し高品質が得られるが、コストは増加しない。ロバストデザインの方法には、タグチメソッド、平均・分散応答法、頑強公差解析などがある。

## ROBUST DESIGN

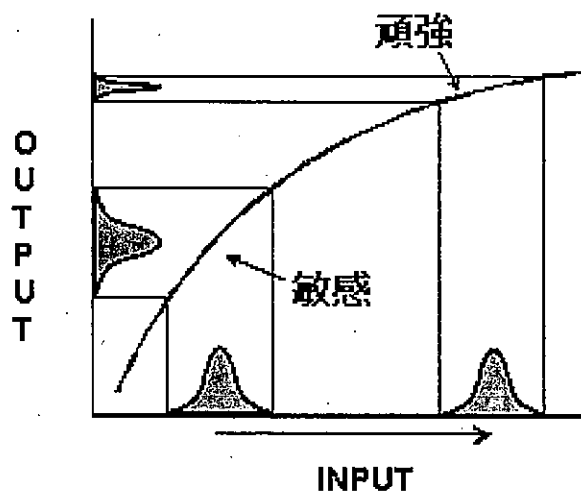


図9 ロバストデザイン

もう一つ重要なツールに管理図がある。

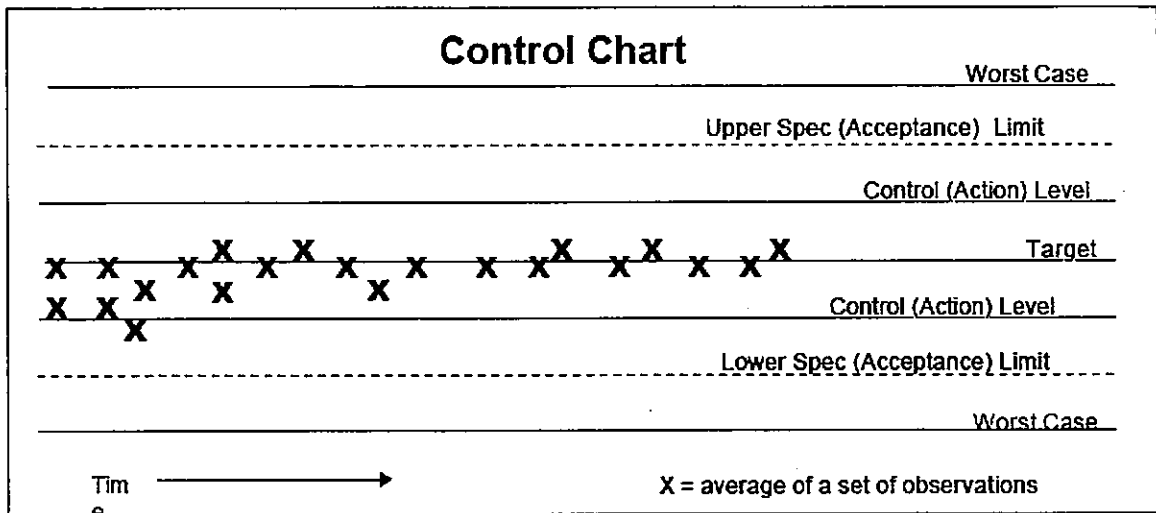


図 10 管理図

管理図によってインプットの変化を監視し、アウトプットの結果の変動を決定すること及びプロセス固有の変動を明確にすることができる。最終的には、管理図によりプロセスを監視し、バリデーションが実施された管理状態を保証することができるであろう。管理又はアクションのレベルは、プロセスを調整し、管理限界内に維持するように決定できる。

重要なインプットと変動の原因を明確にするためのツールには他にも多くある。例えば構成要素交換テスト、多変量チャート、平均値分析 (ANOM)、分散要素分析及び分散分析 (ANOVA) などである。

変動を検討する場合には正しい測定が必要である。多くの場合、測定システムの評価には、ゲージ R & R や同種の調査法を実施するとよい。

### A.3 ツールの説明

これまでに述べたツールについて、以下に簡単に説明する。

**受け入れサンプリング計画**：受け入れサンプリング計画では、製品のサンプルを採取し、このサンプルによって合否判定を行う。受け入れサンプリング計画は、製品のロットの合格（出荷）又は不合格（差し止め）を判定するために製造でよく使われる。しかし、この計画はプロセスを合格にするか不合格にするかのバリデーションでも使われる。サンプリング計画による合格判定の後には、“信頼度 95%で、不良 1%以下である”などと信頼度宣言を行うことができる。

**平均値分析 (ANOM)**：容器、機器などの間に有為な差異があるかどうかを判定するための統計テストである。測定器が、操作者が代っても再現性があるか否かの判定や、充填ヘッドに違いがあるか否かの判定など、種々の用途がある。次の分散分析 (ANOVA) よりも簡単でグラフィカルな方法である。

**分散分析 (ANOVA)**：容器、機器などの間に有為な差異があるかどうかを判定するための統計テストである。統計的には、プロセスの変動を引き起こす要因と相互作用の相対的な影響度を決定するための、

因子となる経験の結果を評価する方法と定義されている。平均値分析 (ANOM) の代わりに用いる。

**能力検討：**能力検討は、プロセスが一貫して仕様に適合するか否かを評価するために行われる。能力検討は、少数のユニットを時系列的に定期的に選択して行われる。各期間はサブグループと呼ばれる。各サブグループに対して、平均値と範囲を計算する。平均値及び範囲は、プロセスが時間的に安定し一貫しているか否かを判定するため管理図によって時間に関してプロットする。そのようになっていけば、そのプロセスが適切に中心に来ているか否か、また変動が十分に小さいか否かを判定するためにサンプルを集める。このためには能力指標を計算すればよい。最も一般的に使われている能力指標は、 $C_p$  と  $C_{pk}$  である。合格値が得られれば、そのプロセスは仕様限界に収まる製品を一貫して製造することになる。能力検討は、アウトプットが一貫して仕様に適合することを実証するバリデーションの目的に向けて行われることが多い。しかし、このテストは許容範囲分析を行うためのインプットの挙動の検討にも使われる。

**チャレンジ試験：**チャレンジ試験は、性能や機能が有効に確保されていることを実証するために行われる試験又はチェックである。例えば、電源のバックアップが機能していることを実証するために、プロセスに供給する電源を切ることがある。また、ライン中の泡の検出用に設計されたセンサーが作動していることを実証するために、わざわざ泡を入れることもある。

**構成要素交換テスト：**二つの製品ユニット又は二つの装置に差異を生じる原因を分離するための試験である。各ユニットを分解して構成要素を交換し、差異が元のユニットに残るか、交換した構成要素に移るかを調べることが要求される。

**管理図：**管理図はプロセスの変化を検出するために使われる。通常、5 個単位で構成されるサンプルを定期的に選定する。各サンプルの平均と範囲を算出しプロットする。平均のプロットを使って、そのプロセスの平均が変化しているか否かを判定する。範囲のプロットを使って、そのプロセスの変動が変化しているか否かを判定する。変化が起こっているか否かを判定する際に役立つように、管理限界を算出してプロットに書き加える。管理限界は、プロセスが変化していない場合の、平均又は範囲の変化の最大値を表す。管理限界の外側にある点は、そのプロセスが変化したことを示す。管理図で変化が認められる場合は、変化の原因を調査するとよい。管理図は、プロセスをシフトさせる重要なインプットの変動を明確にし、変動を減少させるのに役立つ。管理図はまた、プロセスが安定し一貫していることを実証する能力検討の一部として使われる。

**実験計画法 (DOE)：**実験計画法は、スクリーニング実験、応答表面探査、分散分析を包含する一般的用語である。一般に、実験計画法には、1 個以上のインプットを意図的に変化させ、それによって生じる 1 個以上のアウトプットへの影響を測定することが含まれる。

**ロバストデザインのための平均・分散応答法：**ロバストデザインの 3 方法のうちの一つである。アウトプットの平均と変動を別々にモデル化するための RMS の実施を含む。

変動を最小にするインプットの目標値を選定し、その目標値に平均の中心が来るように、その結果を用

いる。試験中の変動が、長期的な製造を代表していることが必要である。代替方法にタグチメソッド及び頑強公差解析がある。

**故障モード影響解析 (FMEA) :** FMEA は潜在的故障モードの体系的解析法である。これは、可能性のある故障モードの明確化、潜在的原因と結果の判定、関連するリスクの分析などを含む。また、是正処置の記録又は詳細管理計画になるように実施された管理の記録も含まれる。FMEA は、製品及びプロセスの両者に適用できる。通常、FMEA は構成部品レベルで行う。潜在的故障から始め、結果へとたどって行く。これはボトムアップ手法である。その変形に故障の木解析 (FTA) があり、可能性のある結果から始め、潜在的原因までたどる。これはトップダウン手法である。FMEA は詳しく分析するので、潜在的問題を明確にするのに向いている。しかし、FTA は設計が個別要素を決定する前のデザイン・プロセスの早い段階で実行することができる。

**故障の木解析 (FTA) :** FMEA の変形である。比較のため FMEA を参照のこと。

**ゲージ R&R (ゲージ再現性・反復性) 検討 :** 測定器の精密さと正確さ及び操作員が代わった場合の機器の再現性を評価するための調査法である。

**間違い防止 (ポカヨケ) 手法 :** 間違い防止は、欠陥の発生を不可能にするか、不具合が検出されずに合格することがないようにするか、のいずれかこのために使われる広範囲の方法を指す。日本語ではこれを”ポカヨケ”という。一般的な戦略的方法は、まず不具合の発生を不可能にすることである。例えば、部品が逆に組み立てることができないようにしたり、部品の端の大きさや形状を変えて部品が一方のみでしかはまらないようにする。これができない場合は、不具合が必ず検出されるようにする。シュートの上方にバーを取り付け、背の高すぎる部品がラインを先に進んで行かないようにすることなどである。その他、不具合の影響を緩和したり (自動車のシートベルト)、セルフ・チェックを実行して、ヒューマンエラーの起こる機会を減らすなどがある。

**多変量チャート :** 変動の最大の原因を分離し、以後の作業をその最大の原因に集中できるようにするためのグラフィカルな方法である。

**RSM (response surface study) :** RSM は特殊な実験計画法であり、その目的は重要なインプット変数とアウトプットとの関係をモデル化することである。応答表面探索を行うには、種々のインプット設定値でプロセスを実行し (試行という)、その結果得られたアウトプットを測定する。インプットがアウトプットに与える影響をモデル化するため、数式をデータに当てはめることができる。この数式は、ロバストデザインによって最適目標値を求め、許容範囲分析を使って目標値や稼働範囲を確立するために使用できる。応答表面探索に必要な試行回数はインプット数によって指数関数的に増加するので、検討するインプット数を最小にとどめておくことが望ましい。しかし、重要なインプットを入れ損なうと、結果を損なうことがある。重要なインプット変数だけを確実に検討対象にするために、スクリーニング実験を行うことが多い。

**ロバストデザイン手法 :** ロバストデザインは、インプットに対する最適目標値を選択する種々の方法を

ひとまとめにして指す。一般には、変動を減少させる場合、公差を厳しくすることを思い浮かべる。しかし、田口氏が実証したように、目標値を慎重に選択することによって変動を減少させることができる。インプットとアウトプットが非線形の場合、アウトプットのインプットに対する感度を低下させるように目標値を選択できる。その結果、インプットが変動し続けても、変動は減少してアウトプットに伝達されることになる。その結果、アウトプットの変動が小さくなる。目標値の調節によって変動を減少させることを、ロバストデザインという。ロバストデザインの目的は、パフォーマンスの変動が最小になるようにしつつ、目標に合った性能が得られるような目標値を選定することである。頑強公差解析、平均・分散応答法、タグチメソッドなど、ロバストデザインにはいくつかの方法がある。

**頑強（ロバスト）公差解析：**ロバストデザインの3方法のうちの一つである。実験計画法を実行して、アウトプットの平均をモデル化しアウトプットの変動を予測するために、許容範囲分析に対する統計的手法を用いる。長期の製造中のインプット変動量を見積もることが要求される。代替手段にタグチメソッドがある。

**スクリーニング実験：**スクリーニング実験は、実験計画法の特殊な形式で、その主目的は重要なインプット変数を明確にすることである。スクリーニング実験は要因の工場実験又はタグチ・Lアレイとも呼ばれる。スクリーニング実験を行うには、種々のインプット設定値でプロセスを実行し（試行という）、その結果得られたアウトプットを測定する必要がある。これによって、いずれのインプットがアウトプットに影響するかを判定することができる。スクリーニング実験には、通常、インプット変数の2倍の試行が必要である。例えば、8変数は16回の試行で検討できる。それによって、多数のインプットを妥当な時間内で検討することが可能になる。多くの変数で始めると、重要な変数が欠けることが少なくなる。応答表面探索がスクリーニング実験に続いて行われることが多く、それによって重要なインプット変数がアウトプットに与える影響がさらによくわかる。

**タグチメソッド：**ロバストデザインの3方法の一つである。インプット目標値が平均と変動に与える影響を大まかに理解するために実験計画法を実施することを含む。変動を最小にするインプット目標値を選定し、その目標値の平均が中心に来るようにするためにその結果を使う。検討の実施以外は、平均・分散応答法と同様、長期的な製造における変動に似せるため、意図的にインプットをわずかに調整する。代替法に、平均・分散応答法と頑強公差解析がある。

**許容範囲分析：**許容範囲分析を使って、アウトプットが要求事項に適合するようにインプットに対して稼働範囲を設定できる。許容範囲分析を実行するには、インプットがアウトプットに与える影響を記述する数式が必要である。そのような数式がない場合は、表面応答探索を実施し数式を求めることができる。確実に製造するには、まず、工場と供給者の能力に基づいて管理するインプットの公差を決めるのがよい。能力検討を使って、インプットが変動する範囲を推定することができる。もしこれではアウトプットが受け入れられる範囲に収まらない場合は、最低、インプットの一つの公差を厳しくしなければならない。しかし、工場や供給者の現在の能力を越えて公差を厳しくするには、改善を図るか、新規の工場や供給者を選定する必要がある。公差を厳しくする前に、ロバストデザインを検討するのがよい。

分散要素分析：変動のいくつかの原因の相対的影響を推定するために使われる統計的手法である。例えば、マルチ・ヘッド充填機の変動は、プロセス平均の経時的シフト、充填ヘッドの差異、充填ヘッドの短期的変動の結果である可能性がある。分散要素分析を使って、それぞれの原因による変動量を推定することができる。

## 附属書 B バリデーシヨンの例

### はじめに

この例で記載しているヒートシールプロセスは単回使用医療機器の無菌バリアを構成するプラスチックパウチのシール装置を使用する。シールの完全性は無菌性維持に重要である。一般的にシールの完全性は破壊試験であり、従ってこのプロセスはバリデーシヨンを要求する特殊工程である。

この附属書はプロセスバリデーシヨンの単純で短い例を示すに過ぎない。ヒートシールプロセスの記載は全てのヒートシールプロセスのモデルと考えるべきではない。さらに、この例はこの指針を用いる異なる品質マネジメントシステム、文書化の方法、地域及び/又は国の方法によって変更してもよい。

実際のヒートシールプロセスをバリデートするときに考慮すべき環境と変数は多数あるだろう。この例は単に三つの単純なプロセス変数：時間、温度、圧力を使用しているに過ぎない。運転者の訓練、材料の厚さ、プラスチックパウチのメルトインデックスのような多数のプロセス変数があるかもしれない。さらにサンプルサイズ、管理限界等詳細な条件の根拠は与えられていない。

ABCメディカル医療器会社  
プロセスバリデーションプロトコル  
PVP98-101

題名：ヒートシール機バリデーション

対象製品：滅菌 Gizmos-コード 12345 から 12789

バリデート対象プロセス/装置：Supplier 社, モデル xyz, ABC 製造装置

登録番号：MER98-1248/ヒートシールプロセス：SOP20-12-14

プロセス/製品変更管理番号：PPCN98-364

目的：

Supplier 社は新しい改良ヒートシーラを開発したが、これはプロセスフローを改善し、設定時間を短縮する。このヒートシーラが、現在の無菌バリアパウチ材と現在のプロセス手順 SOP20-12-14 で保証できることをバリデートする。SOP20-12-14 は設計要求事項としてシール強度 2-4kg で目標 3kg であるとしている。最もシールが困難なパウチは最小パウチ (PN96-122) と最大パウチ (PN88-010) である。目標工程能力は  $Cpk > 1$  である。

参照文書：

1. ヒートシールプロセス手順 SOP20-12-14
2. 統計的手法：SOP3-8-51, SOP3-9-12, SOP3-13-81
3. 製品標準書, コード 12xxx
4. 製造装置登録番号 MER98-1248
5. Supplier 社モデル xyz ヒートシーラ運転マニュアル
6. プロセスバリデーションマスター計画：PVP-98001
7. 試験室手順及び校正：SOP9-2-5
8. 製造プロセス及び校正：SOP20-1-2
9. クリーンルーム手順：SOP1-12-77

バリデーション計画：

Supplier 社モデル xyz ヒートシーラは IQ の対象である。OQ と PQ 手順はバリデーションマスター計画 PVP-98001 に概要が示されている。SOP3-x-x の統計的手法の該当部分を使用する。

IQ は電気と空気圧の仕様を決めるのにヒートシーラの運転マニュアルを使用する。ヒートシーラは週末の清掃作業前にクリーンルームに据付け、点検し、校正する。環境に対する要求事項を損なわないよ



うに、圧縮空気の排気については特別な注意を払う。要求事項のチェックリストを作成し、結果を承認する。

OQ は三つの段階で行う。第 1 段階は、製造を行っていないときに実施し、封止押さえ時間の測定の安定性を見るために慣らし運転を行う。パウチはシートするが、シールの完全性の詳細な評価は行わない。封止押さえ時間、温度上昇、圧力を記録する。これらの測定における変動は、ワーストケースの可能性とパウチの過剰加熱又はシール不良のリスクを量るためにスクリーニング試験 (SOP3-8-51) の対象とする。初期のヒートシール設定をこれにより確立する。

OQ の第 2 段階はプロセスと初期の工程能力の測定に集中する。プロセスはクリーンルーム内で製造担当者により製造時間にオフラインで運転する。製造担当者には新しいヒートシーラの使用の訓練を行う。ヒートシールはパウチ PN96-122 と PN88-010 で実施する。ヒートシーラの時間、温度、圧力設定は OQ の第 1 段階の間に決定された最適値を使用する。SOP3-9-12 から 1-A の強化サンプリング計画を使用し、結果を管理図にする。シール強度目標値は 3kg で変動を監視する。Cp > 1 の結果を得るまでテストランを行い、サンプルを取り評価を継続する。こうして、次の段階のためのヒートシーラ設定の最適化を行う。

OQ の第 3 段階は時間、温度、圧力変動によるプロセスの感受性を測定する。通常の運転プロセスを使用する。製造担当者には新しいヒートシーラの使用の訓練を行う。時間、温度、圧力の組合せのワーストケースを評価する。テストランは、

- 1) 最適化した設定
- 2) 短いシール時間、低温、低圧の組合せ
- 3) 長いシール時間、高温、高圧の組合せ

で実施する。この段階の結果を基に、ヒートシーラの調整のアクションレベルを決定する。

PQ は OQ が成功した後に実施する。ヒートシーラの最適設定を使用し、時間、温度、圧力の調整のアクションレベルを使用する。SOP3-9-12 の 2-C の強化サンプリング計画を使用し、結果を管理図にする。シール強度の変動は調査し、原因調査を行う。プロセス安定性が立証され、工程変動が SOP3-13-81 により Cpk > 1 であることが立証されたとき、プロセスはバリデートされたと判断し、SOP20-12-14 はプロセス管理に使用する。

#### 測定/試験装置と校正:

1. ストップウォッチ, SOP9-2-5 で校正されたプロセス開発ラボ所属品。
2. 非接触型赤外線温度計, RST-12, SOP9-2-5 で校正されたプロセス開発ラボ所属品。
3. 圧力計, 0-500kPa, SOP9-2-5 で校正されたプロセス開発ラボ所属品。
4. VAR メータ, ID683, SOP9-2-5 で校正されたプロセス開発ラボ所属品。
5. ヒートシール引っ張り試験機, PE8137, SOP20-1-2 で校正された製造部門所属品。

装置保全：

バリデーションの間, Supplier 社の運転マニュアルにより保全を実施する。バリデーション完了後は, 製造装置登録簿 MER98-1248 を, ヒートシーラの保全と校正の項を含み改訂する。

再バリデーション：

バリデーション完了後, プロセスバリデーションマスター計画 PVP-98001 をヒートシーラのマスターバリデーションスケジュールの項を含むように改訂する。

バリデーションチーム プロトコル承認

**John Smith**                      Date: 15 Nov. 1998      職：シニア品質エンジニア

John Smith

**Paula Johnson**                      Date: 15 Nov. 1998      職：製造管理者

Paula Johnson

**Randy Jacoby**                      Date: 15 Nov. 1998      職：工場長

Randy Jacoby

**Sue Brown**                      Date: 15 Nov. 1998      職：R&D プロジェクトリーダー

Sue Brown

**Claudia Becker**                      Date: 15 Nov. 1998      職：品質部長

Claudia Becker

文書管理センター プロトコル登録

**Priscilla Johnson**      Date: 18 Nov. 1998      職：文書管理課長

Priscilla Johnson

## I Q 結果

### PVP98-101

#### 据付チェックリスト

要求事項はヒートシーラの運転マニュアル、クリーンルーム手順 (SOP1-12-77)、ヒートシールプロセス手順 (SOP20-12-14) に従って確立した。

<u>要求事項</u>	<u>根拠</u>	<u>状態</u>
電気供給	ヒートシーラ運転マニュアル	完了
空気圧	ヒートシーラ運転マニュアル	完了
操作者位置合わせ	ヒートシーラ運転マニュアル	完了
スペアパーツ	ヒートシーラ運転マニュアル 及び SOP20-12-14	完了
空気排気	SOP1-12-77	完了
周辺機器の清掃性	SOP1-12-77	完了
保全のしやすさ	SOP20-12-14	完了
パウチサイズの許容性	SOP20-12-14	完了

#### 慣らし運転

ヒートシーラはヒートシーラの運転マニュアルと SOP20-12-14 の規定により慣らし運転を行った。

#### 校正

ヒートシーラの全ての計器と測定機器は SOP20-1-2 に従い校正を行い、満足な結果を得た。

#### 参照実験記録

品質エンジニアリング ラポノート, JWS, 98-4 のページ 46-62

#### 特記事項/コメント

特に記載すべき事項はなかった。

空気排気的环境への不可はヒートシーラの排気ラインに油性空気フィルターを取り付けることにより合致した。SOP9-15-84 による特別な事項は観察されず、通常レベルからの変化は検出されなかった。

ヒートシーラの据付は成功した。

バリデーションチーム IQ 結果承認

**John Smith**

John Smith

Date: 15 Nov. 1998

職: シニア品質エンジニア

**Paula Johnson**

Paula Johnson

Date: 15 Nov. 1998

職: 製造管理者

**Randy Jacoby**

Randy Jacoby

Date: 15 Nov. 1998

職: 工場長

**Sue Brown**

Sue Brown

Date: 15 Nov. 1998

職: R&D プロジェクトリーダー

**Claudia Becker**

Claudia Becker

Date: 15 Nov. 1998

職: 品質部長

文書管理センター プロトコル登録

**Priscilla Johnson**

Priscilla Johnson

Date: 18 Nov. 1998

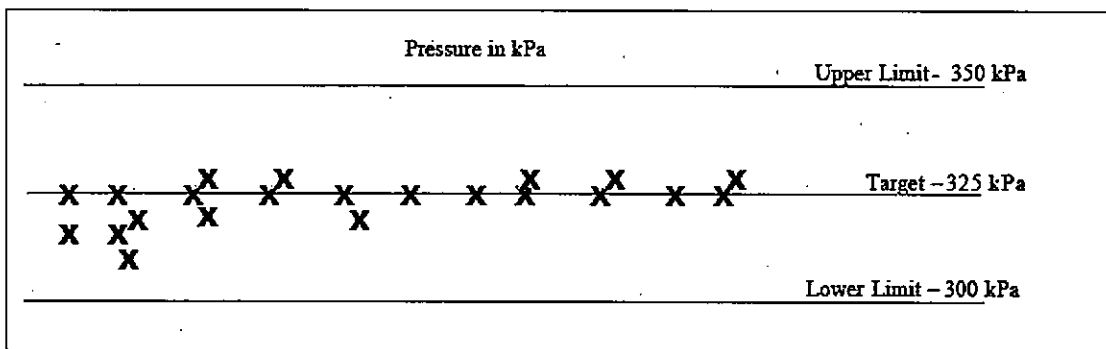
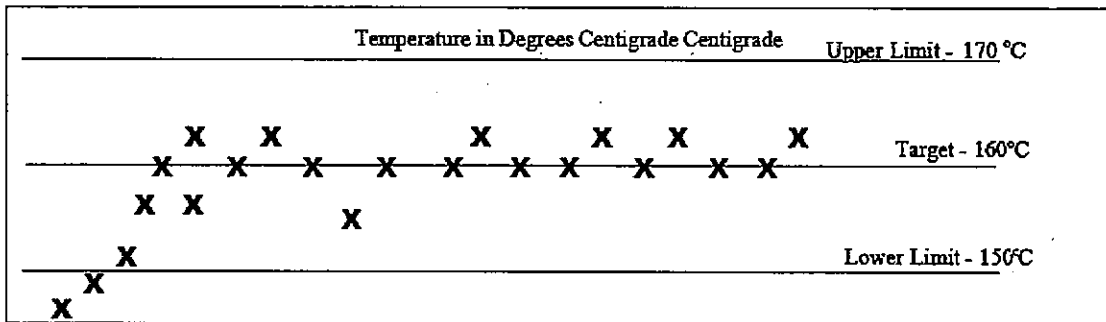
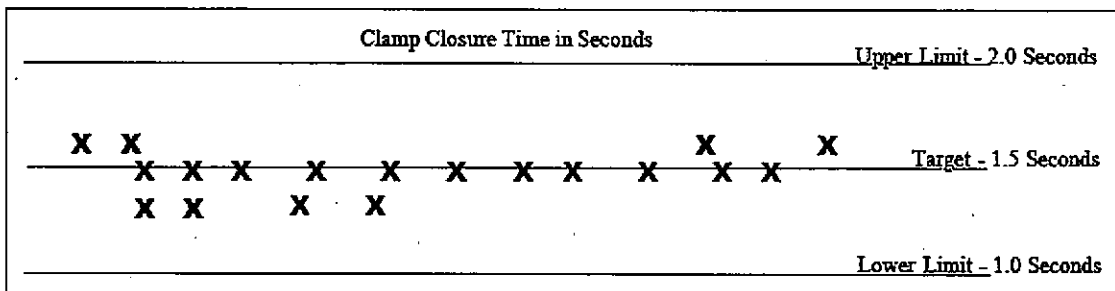
職: 文書管理課長

## ○Q結果

### PVP98-101

#### 第1段階

封止押さえ時間、温度上昇、圧力は4時間の時間、温度、圧力設定のための慣らし運転の間測定を行った。管理図は以下のとおり



この分析から温度上下限の中で、温度が最も変動していることが分かる。初めの15分から20分にかけての温度は、シータの要求事項の限界よりも低かった。このスクリーニング試験の結果はシールの完全性の基本的な因子である可能性を示している。

初期のヒートシーラ設定の最適化として：温度コントローラ設定 7.5，封止時間設定 1.5 秒，圧力設定

325kPa とされた

## 第2段階

シール強度へのキーとなる要因の効果を量るため、Response表面検討を行った。設定値を変動させ、結果の10点のパウチの強度を求めた。下表がその結果のまとめである。

Trial	Run	Pouch Size	Time	Temperature	Pressure	Seal Strength
1		Small	1.0	150	300	Average 2.1, 6σ 1.2
2		Large	1.0	150	300	Average 2.3, 6σ 1.8
3		Small	1.5	150	300	Average 2.2, 6σ 1.6
4		Large	1.5	150	300	Average 2.5, 6σ 1.3
5		Small	2.0	150	300	Average 2.4, 6σ 1.5
6		Large	2.0	150	300	Average 2.8, 6σ 1.0
7		Small	1.0	160	300	Average 3.0, 6σ 0.4
8		Large	1.0	160	300	Average 3.1, 6σ 0.6
9		Small	1.5	160	300	Average 3.3, 6σ 0.5
10		Large	1.5	160	300	Average 3.4, 6σ 0.6
11		Small	2.0	160	300	Average 2.9, 6σ 0.3
12		Large	2.0	160	300	Average 2.8, 6σ 0.4
13		Small	1.0	170	300	Average 3.1, 6σ 0.6
14		Large	1.0	170	300	Average 3.2, 6σ 0.5
15		Small	1.5	170	300	Average 2.7, 6σ 0.6
16		Large	1.5	170	300	Average 2.9, 6σ 0.4
17		Small	2.0	170	300	Average 2.8, 6σ 0.6
18		Large	2.0	170	300	Average 3.0, 6σ 0.7
19		Small	1.0	150	325	Average 2.2, 6σ 1.7
20		Large	1.0	150	325	Average 2.3, 6σ 1.5
21		Small	1.5	150	325	Average 2.2, 6σ 1.3
22		Large	1.5	150	325	Average 2.5, 6σ 1.4
23		Small	2.0	150	325	Average 2.4, 6σ 1.7
24		Large	2.0	150	325	Average 2.8, 6σ 1.2
25		Small	1.0	160	325	Average 3.0, 6σ 0.3
26		Large	1.0	160	325	Average 3.1, 6σ 0.5
27		Small	1.5	160	325	Average 3.3, 6σ 0.4
28		Large	1.5	160	325	Average 3.4, 6σ 0.3
29		Small	2.0	160	325	Average 2.9, 6σ 0.2
30		Large	2.0	160	325	Average 2.8, 6σ 0.3
31		Small	1.0	170	325	Average 3.1, 6σ 0.5
32		Large	1.0	170	325	Average 3.2, 6σ 0.4
38		Large	1.0	150	350	Average 2.3, 6σ 1.8
39		Small	1.5	150	350	Average 2.2, 6σ 1.6
40		Large	1.5	150	350	Average 2.5, 6σ 1.3
41		Small	2.0	150	350	Average 2.4, 6σ 1.5
42		Large	2.0	150	350	Average 2.8, 6σ 1.0
43		Small	1.0	160	350	Average 3.0, 6σ 0.4
44		Large	1.0	160	350	Average 3.1, 6σ 0.6
45		Small	1.5	160	350	Average 3.3, 6σ 0.5
46		Large	1.5	160	350	Average 3.4, 6σ 0.6
47		Small	2.0	160	350	Average 2.9, 6σ 0.3
48		Large	2.0	160	350	Average 2.8, 6σ 0.4
49		Small	1.0	170	350	Average 3.1, 6σ 0.6
50		Large	1.0	170	350	Average 3.2, 6σ 0.5
51		Small	1.5	170	350	Average 2.7, 6σ 0.6
52		Large	1.5	170	350	Average 2.9, 6σ 0.4
53		Small	2.0	170	350	Average 2.8, 6σ 0.6
54		Large	2.0	170	350	Average 3.0, 6σ 0.7

これらの結果から、150℃の下限温度は許容できないシール強度の変動（全平均2.38kg 6σ1.42）結果となった。時間と圧力の規定限度内の変動はシール強度に対してほとんど影響はない。

下限温度を155°Cにし、時間と圧は最初の54回の試験ランと同じにした追加の36回の試験ランを繰り返した。データはこの報告書には含めないが、下に示すラボノートに閲覧できる。これらの試験の結果、全平均2.92,  $6\sigma 0.5$ を示した。これらのCpは1.8であった。最適化したヒートシーラ設定は温度コントローラ8.2, 時間1.5, 圧325kPaであると決定された。

### 第3段階

パウチをシールするのに、製品とヒールシート設定を

- 1) 最適水準
- 2) 低温, 低圧, 短時間
- 3) 高温, 高圧, 長時間

に設定した通常の生産プロセスを使用した。190の製品をそれぞれの設定の組合せで作成した。

### 結果

最適水準を用いた結果は、平均シール強度3.08  $6\sigma 0.3$ , 低い側の設定では、平均シール強度2.8kg,  $6\sigma 0.5$ , 高い側の設定では平均シール強度2.9kg,  $6\sigma 0.6$ の結果を得た。

### 参照実験記録

品質エンジニアリング ラボノート, JWS, 98-4 のページ 63-98

### 特記事項/コメント

ヒートシールプロセスへ最も変動を与える因子は温度である。温度下限値を 150°Cから 155°Cに調整した。

ヒートシーラは安定した温度を通常のサイクルで得るために最低 20 分のウォームアップをしなければならない。

これらの結果を基に、設定限界内でプロセスを運転するとき、シール強度目標値 3.0kg を SOP3-13-81 による Cpk1.8 で達成できると判断できる。ヒートシーラ調整の初期のアクションレベルはシール強度 2.6kg と 3.2kg であり、これは OQ での平均値 2.9 の  $3\sigma$  変動である。

ヒートシーラのOQは成功した。

バリデーションチーム OQ 結果承認

**John Smith**

John Smith

Date: 5 Jan. 1999

職: シニア品質エンジニア

**Paula Johnson**

Paula Johnson

Date: 5 Jan. 1999

職: 製造管理者

**Randy Jacoby**

Randy Jacoby

Date: 5 Jan. 1999

職: 工場長

**Sue Brown**

Sue Brown

Date: 5 Jan. 1999

職: R&D プロジェクトリーダー

**Claudia Becker**

Claudia Becker

Date: 5 Jan. 1999

職: 品質部長

文書管理センター プロトコル登録

**Priscilla Johnson**

Priscilla Johnson

Date: 10 Jan. 1999

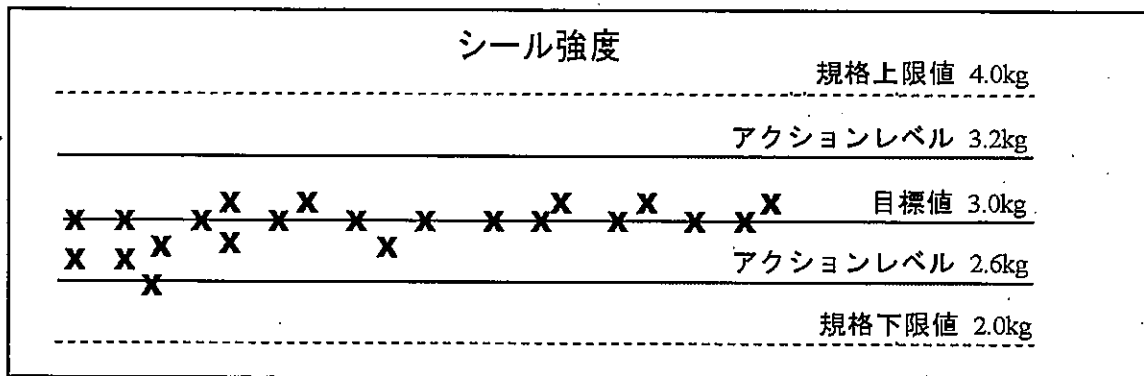
職: 文書管理課長



## PQ結果

### PVP98-101

パウチPN96-122とPN88-010を使用して、ロットコード12345と12789通常の運転を実施した。最適ヒールシート設定条件を使用した。ヒートシーラは使用前に通常の運転サイクルである1.5時間のウォームアップを行った。それぞれのロットコードについて1週間の製造を実施した。SOP3-9-12の2-Cによる強化サンプリングプランを使用し、結果を管理図にした。次に管理図の例を示す。



結果のPQを通した全体のCpkは1.75であった。それぞれの日々のCp値の比較の結果、プロセスは安定し、能力のあることを立証した。次のCp値が計算された。

PN96-122 : 1.8, 1.9, 1.7, 1.6, 1.7

PN88-010 : 1.6, 1.8, 1.7, 1.9, 2.0

結果の中心値は目標値に非常に近似していた。ヒートシール強度の目標3.0に対して、全平均は2.93kgであった。

アクションレベルには到達せず、それ故調整も原因調査も発生しなかった。

#### 参照実験記録

品質エンジニアリング ラボノート, JWS,99-1 のページ 1-48

#### 特記事項/コメント

プロセスは安定し、能力のあることが立証された。

製造装置登録 MER98-124 は新ヒートシーラの保全と校正を含めて改訂した。

プロセスバリデーションマスタープラン PVP-98001 は新ヒートシーラの再バリデーションプロセスを含め改訂した。



## 最終報告書

PVP98-101

我々はIQ, OQ, PQ報告書と参照文書の要求事項と比較し、プロトコル要求事項をレビューした。全ての要求事項は合致し、プロセスはバリデートされていた。

### バリデーションチーム 最終報告承認

John Smith Date: 5 Feb. 1999 職: シニア品質エンジニア

John Smith

Paula Johnson Date: 5 Feb. 1999 職: 製造管理者

Paula Johnson

Randy Jacoby Date: 5 Feb. 1999 職: 工場長

Randy Jacoby

Sue Brown Date: 5 Feb. 1999 職: R&D プロジェクトリーダー

Sue Brown

Claudia Becker Date: 5 Feb. 1999 職: 品質部長

Claudia Becker

### 文書管理センター プロトコル登録

Priscilla Johnson Date: 5 Feb. 1999 職: 文書管理課長

Priscilla Johnson

## 附属書 D

### 参考文献

#### 参考文献 (1)一般

- 1) JIS T 0841-1:2010 最終段階で滅菌される医療機器の包装－第1部－材料，無菌バリアシステム及び包装システムに関する要求事項
- 2) ISO 11607-1:2006 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1:Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- 3) JIS T 0841-2:2010 最終段階で滅菌される医療機器の包装－第2部－成形，シール及び組立プロセスのバリデーション
- 4) ISO 11607-2:2006 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2:Validation requirements for forming,
- 5) JIS P 8110 紙及び板紙－平均品質を測定するためのサンプリング方法 (対応国際規格：ISO 186:2002, Paper and board－Sampling to determine average quality (IDT))
- 6) JIS P 8117 紙及び板紙－透気度及び透気抵抗度試験方法 (中間領域)－ガーレー法(対応国際規格：ISO 5636-5:2003, Paper and board－Determination of air permeance and air resistance (medium range)－Part 5: Gurley method (MOD))
- 7) JIS Q 9001 品質マネジメントシステム－要求事項(対応国際規格：ISO 9001:2000, Quality management systems－Requirements (IDT))
- 8) JIS Q 13485 医療機器－品質マネジメントシステム－規制目的のための要求事項(対応国際規格：ISO 13485:2003, Medical devices－Quality management systems－Requirements for regulatory purposes (IDT))
- 9) JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験(対応国際規格：ISO 10993-1:2003, Biological evaluation of medical devices－Part 1: Evaluation and testing (IDT))
- 10) JIS T 0841-2 最終段階で滅菌される医療機器の包装－第2部：成形，シール及び組立プロセスのバリデーション(対応国際規格：ISO 11607-2:2006, Packaging for terminally sterilized medical devices－Part 2:Validation requirements for forming, sealing and assembly processes (IDT))
- 11) JIS Z 9015-1 計数値検査に対する抜取検査手順－第1部：ロットごとの検査に対するAQL 指標型抜取検査方式(対応国際規格：ISO 2859-1:1999, Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1:Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection (IDT))
- 12) ISO 5636-1:1984, Paper and board - Determination of air permeance (medium range) - Part 1: General Method
- 13) ISO 5636-2: 1984, Paper and board - Determination of air permeance (medium range) - Part 2: Schopper method
- 14) ISO 11135:1994, Medical devices - Validation and routine control of ethylene oxide sterilization
- 15) ISO 11137-1:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 16) ISO 11137-2:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose
- 17) ISO 11137-3:2006, Sterilization of health care products - Radiation - Part 3: Guidance on dosimetric aspects

- 18) ISO/TS 11139:2006 , Sterilization of health care products - Vocabulary
- 19) ISO 13683:1997 , Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities [16] ISO 14937:2000 , Sterilization of health care products - General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 20) ISO 17665-1:2006 , Sterilization of health care products - Moist heat - Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 21) EN 285 , Steam sterilizers - Large sterilizers
- 22) EN 550:1994 , Sterilization of medical devices - Validation and routine control of ethylene oxide sterilization
- 23) EN 552:1994 , Sterilization of medical devices - Validation and routine control of sterilization by irradiation
- 24) EN 554:1994 , Sterilization of medical devices - Validation and routine control of sterilization by moist heat
- 25) EN 868-1:1997 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 1:General requirements and test methods
- 26) EN 868-2:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 2: Sterilization wrap - Requirements and test methods
- 27) EN 868-3:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 3: Paper for use in the manufacture of paper bags (specified in EN 868-4) and in the manufacture of pouches and reels (specified in EN 868-5) - Requirements and test methods
- 28) EN 868-4:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 4: Paper bags - Requirements and test methods
- 29) EN 868-5:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 5: Heat and self-sealable pouches and reels of paper and plastic film construction - Requirements and test methods
- 30) EN 868-6:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 6: Paper for the manufacture of packs for medical use for sterilization by ethylene oxide or irradiation - Requirements and test methods
- 31) EN 868-7:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 7: Adhesive coated paper for the manufacture of heat sealable packs for medical use for sterilization by ethylene oxide or irradiation - Requirements and test methods
- 32) EN 868-8:1999 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 8: Re-usable sterilization containers for steam sterilizers conforming to EN 285 - Requirements and test methods
- 33) EN 868-9:2000 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 9: Uncoated nonwoven materials of polyolefines for use in the manufacture of heat sealable pouches, reels and lids - Requirements and test methods
- 34) EN 868-10:2000 , Packaging materials and systems for medical devices which are to be sterilized - Part 10: Adhesive coated nonwoven materials of polyolefines for use in the manufacture of heat sealable pouches, reels and lids - Requirements and test methods
- 35) EN 1422:1997 , Sterilizers for medical purposes - Ethylene oxide sterilizers - Requirements and test methods
- 36) EN 13795-1:2002 , Surgical drapes, gowns and clean air suits, used as medical devices for patients, clinical staff

and equipment - Part 1: General requirements for manufacturers, processors and products

- 37) EN 14180:2003 , Sterilizers for medical purposes - Low temperature steam and formaldehyde sterilizers - Requirements and testing
- 38) ANSI/AAMI ST65:2000 , Processing of reusable surgical textiles for use in health care facilities
- 39) HANSEN, J., JONES, L., ANDERSON, H., LARSEN, C., SCHOLLA, M., SPITZLEY, J., and BALDWIN, 1995. In quest of sterile packaging: Part 1; Approaches to package testing. Med. Dev. & Diag. Ind. 17 (8): pp. 56-61
- 40) JONES, L., HANSEN, J., ANDERSON, H., LARSEN, C., SCHOLLA, M., SPITZLEY, J., and BALDWIN, A. 1995. In quest of sterile packaging: Part 2; Approaches to package testing. Med. Dev. & Diag. Ind. 17 (9): pp. 72-79
- 41) SCHOLLA, M., HACKETT, S., RUDYS, S., MICHELS, C. and BLETSOS, J. 2000. A potential method for the specification of microbial barrier properties. Med. Dev. Technol. 11 (3): pp. 12-16
- 42) SCHOLLA, M., SINCLAIR, C.S., and TALLENTIRE, A. (1995). A European Consortium Effort to Develop a Physical Test for Assessing the Microbial Barrier Properties of Porous Medical Packaging Materials. In: Pharm. Med. Packaging 95, Copenhagen, Denmark
- 43) TALLENTIRE, A. and SINCLAIR, C.S. (1996). A Discriminating Method for Measuring the Microbial Barrier Performance of Medical Packaging Papers. Med. Dev. Diag. Ind., 18 (5), pp. 228-241
- 44) SINCLAIR, C.S. and TALLENTIRE, A. (2002) Definition of a correlation between microbiological and physical articulate barrier performances for porous medical packaging materials. PDA J. Pharm. Sci. Technol. 56 (1): pp. 11-9
- 45) JUNGHANNß, U., WINTERFELD, S., GABELE, L. and KULOW; U. Hygienic-Microbiological and Technical Testing of Sterilizer Container Systems, Zentr. Steril. 1999; 7 (3) pp. 154-162 under Sterile barrier systems, Package Integrity
- 46) GABELE, L. and JUNGHANNß, U. Untersuchung zur Lagerdauer von Sterilgut unter Einbezug des Sterilcontainers; Aseptica 6, 2000, pp. 5-7
- 47) Merkblatt 45, Verpackungs-Rundschau 5/1982; Prüfung von Heißsiegelnähten auf Dichtigkeit Herausgegeben von den Arbeitsgruppen der Industrievereinigung für Lebensmitteltechnologie und Verpackung e. V. am Fraunhofer-Institut für Lebensmitteltechnologie und Verpackung, Institut an der Technischen Universität München
- 48) DÜNKELBERG, H. and WEDEKIND, S. A New Method for Testing the Effectiveness of the Microbial Barrier Properties of Packaging Materials for Sterile Products; Biomed. Technik, 47 (2002), pp. 290-293
- 49) Test method for the microbial barrier properties of wrapping materials, new approach; Report No. 319 011. 007 RIVM (Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieuhygiene), Netherlands
- 50) Test method for the microbial barrier properties of packaging for medical devices; Report No. 31900, RIVM (Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieuhygiene), Netherlands
- 51) International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology: 1993, BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML
- 52) AORN Journal 26 (21:334-350) Microbiology of Sterilization. Litsky, Bertha, Y. 1977
- 53) USP 27<1031> The biocompatibility of materials used in drug containers, medical devices and implants

## 参考文献 (2) 標準的試験方法及び手順 (JIS T 0841-1 附属書 B)

## 1 一般

次の文書には、この規格の規定への適合を実証するために使用できる試験方法が含まれている。発行年の付いた規格については、それらの出版物のその後の修正表又は改正版があれば、それらを考慮することが望ましい。試験方法の使用に関する特定要求事項は、(JIS T 0841-1)の 4.4 に示されている。

附属書も含めた試験方法及び試験手順についての文書は、それらが含まれるべきものとして推薦し、かつ、各国の標準機関規格開発組織又は業者団体から商業的に入手できる。参考文献には、資料として公開されている追加の試験方法が記載されている。この附属書は、すべてを網羅しようとする意図されているものではなく、また、発行の時点で新しい試験方法の開発が進行中のものもある。

## 2 包装材料及び成形前無菌バリアシステム

促進老化	ASTM F1980:2002 EN 868-8:1999	滅菌医療機器包装の加速劣化の標準ガイド 滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム—第8部：EN285 に準拠した蒸気滅菌器の再使用滅菌コンテナ—要求事項及び試験方法
透気度	ISO 5636-2:1984 ISO 5636-3:1992 JIS P 8117	紙及び板紙—透気度試験方法 (中間領域) —第2部：ショッパ法 紙及び板紙—透気度試験方法 (中間領域) —第3部：ベントセン法 紙及び板紙—透気度及び透気抵抗度試験方法 (中間領域) —ガーレー法 注記 対応国際規格：ISO 5636-5:2003, Paper and board—Determination of air permeance and air resistance (medium range)—Part 5: Gurley method (MOD)
	EN 868-2:1999	滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム—第2部：滅菌ラップ—要求事項及び試験方法 (附属書C：気孔サイズの測定方法)
	ASTM D737-04	織物の透気度の標準試験方法
坪量 (目付)	JIS P 8124	紙及び板紙—坪量測定方法 注記 対応国際規格：ISO 536:1995, Paper and board—Determination of grammage (MOD)
	ASTM D4321:1999	プラスチックフィルムのパッケージ・イールドの標準試験方法
	ASTM D3776:1996	織物の単位面積あたりの質量 (重量) の標準試験方法
生体適合性	JIS T 0993-1	医療機器の生物学的評価—第1部：評価及び試験 注記 対応国際規格：ISO 10993-1:2003, Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing (IDT)
	USP <87>	生物学的反応試験, インビトロ
破裂強さ	JIS P 8112	紙—破裂強さ試験方法 注記 対応国際規格：ISO 2758:2001, Paper—Determination of bursting

		strength(MOD)
清浄度	TAPPI T 437-OM-96	板紙及び板紙中のきょう雑物
塩化物	JIS P 8144	紙、板紙及びパルプー水溶性塩化物の測定方法 注記 対応国際規格：ISO 9197:1998, Paper, board and pulps－Determination of water-soluble chlorides (MOD)
コート量	ASTM F2217:2002	コート量測定の標準実施要領
前処理	JIS P 8111	紙、板紙及びパルプー調湿及び試験のための標準状態 注記 対応国際規格：ISO 187:1990, Paper, board and pulps－Standard atmosphere for conditioning and testing and procedure for monitoring the atmosphere and conditioning of samples (MOD)
	ASTM D4332:2001	試験のためのコンテナ、包装又は包装構成要素の前処理の標準実施要領
	ISO 2233:2000	包装－包装貨物試験方法－試験のための前処理
寸法	ASTM F2203-02(E01)	鋼尺を使用する長さ測定の標準試験方法
ドレープ性	ISO 9073-9:1995	織物－不織布の試験－第9部：ドレープ係数の測定（JIS L 1096参照）
	JIS P 8125	紙及び板紙－こわさ試験方法－テーバーこわさ試験機法注記 対応国際規格：ISO 2493:1992, Paper and board－Determination of resistance to bending (MOD)
	DIN 53121:1978	紙及び板紙の試験－ビーム法による曲げ剛度の測定
曲げ耐久性	ASTM F392:1999	軟質バリア材料の屈曲耐久性の標準試験方法
ガス感知	ASTM F2228:2002	多孔質バリア材料を組み込む医療包装の漏れの非破壊検出のためのCO <sub>2</sub> トレーサガス法による標準試験方法
完全性	ASTM F1929:1998	医療用多孔質包装のシール漏れを検出するための染料浸による標準試験方法
	ASTM F2227:2002	非密封及び空の医療包装トレイの漏れを非破壊検出するためのCO <sub>2</sub> トレーサガス法による標準試験方法
内圧	ASTM F2096:2002	医療用多孔質包装の大きな漏れを検出するための内圧による標準試験方法
低表面張力液抵抗	JIS T 80-8	不織布上でののはつ（撥）アルコール性
微生物バリア	ASTM F1608:2000	多孔質包装材料の微生物順位法の標準試験方法（露出室法）
	DIN 58953-6:1987	滅菌－滅菌供給－バッグ及び管包装の滅菌紙－試験：2.14：湿気による防菌性の試験及び第15節：通気による防菌性の試験
	BS 6256:1989	医療用蒸気滅菌ペーパーバッグ、パウチ及びロール用の仕様（附属書C：メチレンブルー粒子浸透の測定方法）
	ASTM F2101-01	生物学的ぶどう状球菌エアロゾルを使用する医療用顔マスクの微生物ろ過効率 (BFE) を評価する試験方法
	SS 876 0019	ヘルスケア織物－微生物透過－湿潤
引きはがし開封特性		



	EN 868-5:1999	滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム—第5部：紙及びプラスチック構造のヒート及びセルフシール可能なパウチ及びロール要求事項及び試験方法（附属書C：紙／プラスチック積層製品のピール特性の測定）
性能試験	ASTM D4169:2001	出荷コンテナ及びシステムの性能試験の実施要領
	ISTA 1,2 及び3シリーズ	国際安全輸送協会出荷前試験手順
	ISO 4180-1:1980	包装貨物—総合機能試験の一般通則—第1部：一般原則
	EN 868-8:1999	滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム—第8部：EN 285 に準拠した蒸気滅菌器の再使用滅菌コンテナ—要求事項及び試験方法
pH 値	ISO 6588-1:2005	紙、板紙及びパルプ—水による抽出物のpH 試験方法—第1部：冷間抽出
	ISO 6588-2:2005	紙、板紙及びパルプ—水による抽出物のpH 試験方法—第2部：熱間抽出
圧力漏れ	ASTM F2338:2003	包装の漏れの非破壊検出の真空崩壊による標準試験方法印刷及びコート ASTM F2250:2003 軟質包装材料上の印刷インク及びコート材の耐化学性の評価の標準実施要領
	ASTM F2252:2003	軟質包装材料上へのインク又はコート材の接着を評価するためのテープを使用する標準実施要領導通 ASTM D1709:2001 プラスチックフィルムの耐衝撃性のための自由落下ダーツによる標準試験方法 ASTM F1306:1998 軟質バリアフィルム及び積層板の耐低速貫通性の標準試験方法
	ASTM D3420:2002	プラスチックフィルムの耐振り子衝撃性のための標準試験方法
シール強さ	ASTM F88:2000	軟質バリア材料のシール強さの標準試験方法
	ASTM F1140:2000	医療のための非拘束及び非硬質包装の故障耐性の標準試験方法
	ASTM F2054:2000	軟質包装シールの破裂試験のための拘束板内の内部空気圧を使用する標準試験方法
	EN 868-5:1999	滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム附属書D—第5部：紙及びプラスチック構造のヒート及びセルフシール可能なパウチ及びロール要求事項及び試験方法
静電気	BS 6524:1989	織物の表面抵抗率の測定方法
硫化物	ISO 9198:2001	紙、板紙及びパルプ—水可溶性硫酸塩試験方法—滴定法
引裂抵抗	ASTM D1922:2000	プラスチックフィルム及び薄シートの引裂伝ば抵抗の振り子方法による標準試験方法
	ASTM D1938:2002	プラスチックフィルム及び薄シートの引裂伝ば抵抗（トラウザー引裂き）の単一引裂き法による標準試験方法
	JIS P 8116	紙—引裂強さ試験方法—エルメンドルフ形引裂試験機法
		注記 対応国際規格：ISO 1974:1990, Paper—Determination of tearing

		resistance (Elmendorf method) (MOD)
引張特性	JIS P 8113	紙及び板紙－引張特性の試験方法－第2部：定速伸張法 注記 対応国際規格：ISO 1924-2:1994, Paper and board－Determination of tensile Properties－Part 2：Constant rate of elongation method (IDT)
	ASTM D882:2002	薄プラスチックシートの引張特性の標準試験方法
厚さ／密度	JIS P 8118	紙及び板紙－厚さ及び密度の試験方法 注記 対応国際規格：ISO 534:2005, Paper and board－Determination of hickness, density and specific volume (MOD)
	ASTM D645:1997	紙及び板紙の厚さの標準試験方法
	ASTM F2251-03	軟質包装材料の厚さ測定の標準試験方法
真空漏れ	ASTM D3078:1994	軟質包装における漏れを測定するための気泡放出による標準試験方法
	EN 868-8:1999	滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム－第8部：EN285 に準拠した蒸気滅菌器の再使用滅菌コンテナ－要求事項及び試験方法
目視検査	ASTM F1886:1998	医療包装のためのシールの完全性を判定するための目視検査による標準試験方法
	EN 868-8:1999	滅菌することになっている医療機器の包装材料及びシステム－第8部：EN285 に準拠した蒸気滅菌器の再使用滅菌コンテナ－要求事項及び試験方法
耐水性	ISO 811:1981	繊維織物－耐水性の測定－静水圧試験（JIS L 1096 参照）
	EDANA 170-1-02	水分バリア－メーソンジャー
	ASTM D779-03	紙、板紙及び他のシート材料の乾式指示薬法による標準試験方法
	EN 20535:1994	紙及び板紙－吸水性の測定－コップ法湿潤条件での湿潤破裂
	ISO 3689:1983	紙及び板紙－浸水後の破裂強さ試験方法
湿潤引張特性	JIS P 8135	紙及び板紙－湿潤引張強さ試験方法 注記 対応国際規格：ISO 3781:1983, Paper and board－Determination of tensile strength after immersion in water (MOD)