

ISO 13485:2016が求める 医療機器の設計開発における 統計的手法とそのサンプルサイズ設定

統計解析コンサルタント
QMSコンサルタント

高田 寛

SAMPLE

はじめに

本書は、ISO 13485:2016に基づいて2021年3月26日に改正されたいわゆるQMS省令のサンプルサイズの要求事項およびその統計学的な背景を解説するとともに、品質管理に関する統計学的考え方についても述べたい。

ISO 13485:2016では3つの局面で「適切な場合に、サンプルサイズの根拠を伴う統計的手法」が要求されている。そのうち、設計開発検証・設計開発バリデーションはイメージしやすいかもしれないが、プロセスバリデーションではイメージしにくいと思われる。本書では、プロセスバリデーションのGHTFガイダンスからプロセスバリデーションの実施指針について紹介し、またその際に用いる統計的手法も含んだツールについてガイダンスの付属書に基づいて説明した。

本書は、一般的な統計検定・推定に加え、医療器の品質管理において、統計的手法を適用する際に求められるサンプルサイズの根拠についても説明する。設計からプロセスバリデーションまでについて要求されているわけであるが、プロセスバリデーションのGHTFガイダンスを見ていただければおわかりのように、日常的な品質管理の方法にまで視野に入れた統計的手法が紹介されている。

設計開発・工程設計・日常の工程管理をバラバラにそれぞれ担当部署が異なっているケースも多いようであるが、本来は設計開発～日常工程管理を見通した、品質管理が必要である。

本書では、ISO 13485:2016および改正省令で要求される、統計学的手法も用いる場合のサンプルサイズの根拠の考え方を中心に説明するが、全ては、製造における品質管理につながっていることを念頭に置いていただきたい。最終製造仕様（product specification）をもとにした製造移管が特に重要である。

ISO 13485:2016のサンプルサイズに関する要求事項を理解するには、さらにリスクマネジメントの理解が必須である。残念ながら、国内の書籍などでの解説書は少ない。そこで本書では、リスクマネジメントに関係のある事項についても概略を解説することとした。

プロセスバリデーションについてはISO 13485:2016実践ガイドに引用されているGHTFガイダンスにより何をどうバリデーションすべきかについて論じ、そこで述べられている手法の目的についてまとめた。そもそもプロセスバリデーションとは何かという、プロセスバリデーションの全体の枠組みを理解したうえで、実際に統計的手法を適用する必要がある。本書では第2章でプロセスバリデーションガイダンスを取り上げ、プロセスバリデーションの手順やそこで用いられる統計学的手法など、ISO 13485:2016が求めるサンプルサイズに関連する項目について説明する。

リスクマネジメントについてはISO 14971:2019およびその実施指針であるISO TR 24971:2020のどの部分がサンプルサイズに関連しているかについて解説している。ISO 14971に示された、リスクマネジメントは難解ゆえに考慮されていないことが多いといわれているが、本書ではサンプルサイズとの関連を中心に、そのポイントもISO TR 24971:2020の記載事項も含めて第3章で説明した。

ここで、強調しておきたいのは、リスクマネジメントは製造工程に潜むリスクについてもマネジメントする必要があるということである。ISO 14971:2019およびISO TR 24971:2020を詳しく検討すれば、リスクマネジメントにおいてもプロセスバリデーションを前提にしていることがよくわかる。

また、日本の統計学は欧米に比べ遅れているというのが筆者の現役時代からの実感であったが、その事態はあまり変わっておらず、これまで担当したFDA申請事例でも、欧米の文献を調べないと審査官の統計学上の要求事項が理解できないことが多かった。本書のテーマであるサンプルサイズについても、日本ではいまだに20年近く前の書籍の内容以上のものは見当たらず、例数計算に関しても、正規近似によるサンプルサイズ計算方法が示されていることがほとんどで、昨今の本書と同じテーマに関するセミナーでも同様のようである。そこで本書では、昨今の統計解析ソフトの充実を踏まえた、より精度の高い非心分布関数を用いたサンプルサイズ計算方法についても述べ、さらに通常の国内書籍ではほとんど具体的に取り上げられていない、非劣性検定などについても体系的に説明するよう心掛けた。またなにより品質管理の観点から統計手法の位置付けを行なった。医療機器の品質管理を担当される読者の統計的手法の選択、サンプルサイズの考え方、さらに実際の計算にお役に立ていただければ幸いである。

そのような内容を盛り込んだが、読者のニーズに応じて章を選び読んでいただいてもよい。必要に応じてその関係する部分を読み返していただければ、より理解が深まるのは確実である。手っ取り早く、サンプルサイズの計算方法を知りたい場合には、第1章から第4～7章を読んでいただければよい。しかし、ISO 13485:2016が要求するリスクベースのアプローチによる品質管理の全体像を理解するには、第2、3章は是非一度は目を通していただきたい。

昨今では、統計ソフトが充実して、本書で取り上げる確率密度関数も非心分布まで取り扱うことができるようになっている。どのように計算するかについて第7章でサンプルサイズの数表を提示し、具体例での計算例を示した。分散比では非心分布を使わないので、Excelでも計算が可能である。検出力曲線を経由しなくとも、繰り返し計算やゴールシークでサンプルサイズを直接計算できる。

なお、本書では、省令に用いられている用語は一般的にはわかりにくいので、ISO 13485:2016の和訳およびJIS T14971:2020の日本語訳で用いられている用語を使用する。ただし、ISO 13485:2016の引用だけでなく、対応する省令の表現も比較のため引用している。ISO類の和訳では“shall”を「……すること」と訳されているが、トーンとしては弱すぎるので、「……しなければならない」とした。このように、英語の基準類はより正確な日本語訳を掲載しており、対訳そのままではないことをお断りしておく。

なお、本書の仕上げにあたっては出版元編集部諸氏からの指摘をいただき、記載の不十分な点はかなり修正できたのであるが、見落としもある可能性は残っている。間違いや修正すべき点があれば、ご指摘いただければ幸いである。

高田 覚

目 次

はじめに	3
------	---

第1章 ISO 13485:2016、改正 QMS 省令が求める統計的手法 13

1. ISO 13485:2016のサンプルサイズに関する要求事項	14
1.1 「サンプルサイズの根拠を伴う統計的手法」と「適切な場合」	14
1.2 サンプルサイズの根拠が要求される3局面	18
1.2.1 設計開発検証	18
1.2.2 設計開発バリデーション	20
1.2.3 製造およびサービス提供に関するバリデーション	21
2. ISO 13485:2016とリスクマネジメント	26
2.1 リスクベーストアプローチ	26
2.2 設計インプットおよび検証	27

第2章 プロセスバリデーションとは 30

1. 検証かバリデーションか	31
2. プロセスバリデーションの手順	33
2.1 設計開発のアウトプットにおける製造条件のロバスト性	34
2.2 バリデーションチームの編成、バリデーションマスタープラン	36
2.2.1 バリデーションチームの編成	36
2.2.2 バリデーションマスタープラン	37
2.3 IQ (Installation Qualification) 据え付け適格性確認	37
2.4 OQ (Operational Qualification) 稼働適格性確認試験	38
2.5 PQ (Performance Qualification) 稼働性能適格性試験	38
2.6 最終報告書と製造移管	39
3. 製造移管後のツール	39
3.1 製造移管後の日常管理	39
3.2 不適合、工程不安定の要因分析と対策	40
3.3 再バリデーション	40
4. プロセスバリデーションの品質システム全体への関わり	41

第3章 リスクマネジメント (ISO 14971およびISO TR 24971) 43

1. リスクマネジメント活動	43
----------------	----

1.1	リスクマネジメント活動の準備	45
1.1.1	リスクマネジメント計画	45
1.1.2	リスクマネジメント要員の割り当て	47
1.2	リスク分析～リスクコントロール評価	48
1.2.1	ハザードの特定（FMEA シートの Step 1）	48
1.2.2	リスクの推定（FMEA シートの Step 2）	48
1.2.3	リスクの評価（FMEA シートの Step 3）	49
1.2.4	リスクコントロール手段の選択と実施（FMEA シート Step 4）	49
1.2.5	リスクコントロール手段の実施と有効性の検証（FMEA シート Step 5）	49
1.2.6	残留リスク評価（FMEA シート Step 6）	51
1.2.7	ベネフィット・リスク分析（FMEA シート Step 7）	52
1.2.8	リスクコントロール手段による影響のレビュー（FMEA シート Step 8）	52
1.3	全体的な残留リスクの評価	53
1.4	製造移管後の情報収集とフィードバック	53
2.	ISO 14971:2019とその他のプロセス規格	54
3.	リスク評価の手法	54
3.1	FMEA（Failure Mode and Effects Analysis）	54
3.2	FTA（Fault Tree Analysis）	56
3.3	その他のISO 14971:2019に例示された手法	57

第4章 最低限知っておくべき統計の基礎知識 58

1.	確率密度関数と推計統計学	58
1.1	確率密度関数とは	58
1.2	統計量の分布	59
1.3	推計統計学	61
2.	連続変数の5つの確率密度関数と3つの非心分布	61
2.1	正規分布	62
2.1.1	正規分布の特徴	62
2.1.2	正規分布していることの確認方法	63
2.1.3	変数変換	64
2.2	正規分布以外の4つの確率密度関数	64
2.2.1	標準正規分布	64
2.2.2	カイ二乗分布	65
2.2.3	t分布	66
2.2.4	F分布	66
2.3	非心分布	68

2.3.1	非心カイ二乗分布	68
2.3.2	非心t分布	68
2.3.3	非心F分布	69
3.	比率に関する確率密度関数	71
3.1	超幾何分布と二項分布	71
3.2	二項分布の正規近似による比率の推定と検定	72
第5章 3つの局面で用いられる統計的手法		73
1.	平均値・分散（標準偏差）の推定	74
1.1	平均値の推定	74
1.1.1	σ 既知の場合の平均値の推定	74
1.1.2	σ が未知の場合	75
1.2	分散の推定	76
2.	帰無仮説・対立仮説による平均値の差と分散比の検定	77
2.1	3つの数字 α, β, Δ	79
2.1.1	2つの仮説に対する危険率 α, β	79
2.1.2	Δ の設定	82
2.2	4種類の検定	83
2.2.1	有意差検定	85
2.2.2	同等性検定	85
2.2.3	非劣性検定の確率密度曲線	86
2.2.4	優越性検定	87
2.3	分散分析法	87
2.3.1	一元配置分散分析法	87
2.3.2	ゲージR&R手法（Gauge R&R Study）	88
2.3.3	混合効果分散分析	89
3.	適合品割合の推定手法 = ISO 16269-6	89
3.1	ISO 16269-6:2014の統計学的許容区間とは	89
3.2	連続変数の場合；正規分布の適合品割合の推定	90
3.2.1	統計的許容区間とその範囲に含まれる割合“coverage”	90
3.2.2	規格適合率と統計的許容区間	91
3.2.3	JISの抜き取り試験（JIS Z 9004）との違い	93
3.3	母集団の規格適合率；離散変数の場合	94
3.3.1	離散変数の場合のISO 16269-6とJIS Z 9015	94
3.3.2	Zero Failure Testの要求例1 梱包の輸送試験	97
3.3.3	Zero Failure Testの要求例2 カテーテルのバースト試験	98

4. その他の品質工学の統計的手法	99
4.1 キー要因の抽出のための手法	101
4.2 ロバスト設計のための手法	104
5. 3局面での統計手法の適用	105
5.1 設計開発検証	105
5.1.1 設計開発検証	105
5.1.2 製造の工程設計	107
5.2 製造プロセスのバリデーションにおける統計的手法	108
5.2.1 OQにおける統計的手法	109
5.2.2 PQにおける統計的手法	112
5.3 設計開発バリデーション	113
5.3.1 臨床試験における統計的手法	113
5.3.2 (例) 計測を目的とした医療機器	114
5.3.3 診断機器の感度・特異度	117
5.3.4 (例) 画像診断AI機器の性能評価	117

第6章 サンプルサイズの決定法 120

1. 区間推定 (Precision Analysis) のサンプルサイズ	121
1.1 平均値の区間推定	121
1.1.1 正規分布とt分布	121
1.1.2 正規分布近似や正規分布変換による平均値の推定	123
1.2 分散の区間推定	123
2. 帰無仮説・対立仮説 (Power Analysis) のサンプルサイズ	124
2.1 サンプルサイズ計算原理	124
2.1.1 α, β, Δ とサンプルサイズ～平均値の差を例として～	124
2.1.2 差・比の検定におけるサンプルサイズの計算手順	129
2.2 σ 未知の平均値の差検定の確率密度関数	130
2.2.1 σ 未知の場合の平均値の有意差検定	130
2.2.2 非劣性検定・優越性検定	132
2.2.3 同等性検定	133
2.3 分散比の検定	133
2.3.1 指定分散 σ_0 に対する比の検定 (カイ二乗検定)	134
2.3.2 2つの分散比の有意差検定	135
2.3.3 非劣性検定・優越性検定	137
2.3.4 同等性検定	137
2.4 一元配置分散分析	137

3. 統計的許容区間による母集団の規格適合率推定	139
3.1 ISO 16269-6連続変数の場合	139
3.2 母集団の規格適合率の推定離散変数の場合	
～二項分布による検証～ Zero Failure Test	141
4. GHTF ガイダンスに例示された統計的手法のサンプルサイズ	142
4.1 キー要因・ロバスト設計の手法	142
4.2 通常の平均値と分散比の検証	142
4.3 OQにおけるサンプルサイズ	143
5. 設計開発バリデーション	144

第7章 サンプルサイズ設定の具体的手順と計算法 146

1. 精度分析 (Precision Analysis)	146
1.1 平均値の場合	146
1.2 分散の場合	146
2. 差または比の検定 (Power Analysis)	147
2.1 平均値の有意差検定	147
2.2 分散比の検定	150
2.3 一元配置分散分析	152
3. 比・差の検定のサンプルサイズ計算例	153
4. 適合品率の計算例	155
4.1 連続変数の場合	155
4.2 Zero Failure Testの場合	156
5. 「サンプルサイズの根拠」とは？	156
6. サンプルサイズを小さくする	157
6.1 差・比の検定の場合	157
6.2 ISO 16269-6の場合	158

第8章 Q&A 159

参考文献	162
著者紹介	165

【注記】

各資料の引用にあたり、原典では英文のもののほとんどは筆者自身が翻訳したものを掲載している。

SAMPLE

ISO 13485:2016が求める
医療機器の設計開発における統計的手法とそのサンプルサイズ設定

SAMPLE

SAMPLE

第1章 ISO 13485:2016、 改正QMS省令が求める統計的手法

第1章では、2016年版のISO 13485¹⁾およびそれに基づいて2021年3月26日付で改正された省令（「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の一部を改正する省令」（令和3年厚生労働省令第60号）²⁾：以下「改正QMS省令」と記す）の要求事項のうち、サンプルサイズに関係の深い項目について、どのようにサンプルサイズに関係しているか、概要を説明する。なお、経過措置期間は3年間となっているが、すでにISO 13485:2016 に対応済みの会社が多いのではないだろうか。厚生労働省のこの改正省令に対する意見募集においてそのような質問が見られた。

ISO 13485:2016でも改正QMS省令でも、直接的にサンプルサイズについて言及されているのは3項目であるが、その要求事項を理解するにはISO 13485:2016の発行団体であるISO自らが発刊している実践ガイド「ISO 13485:2016 - Medical devices - A practical guide Advice from ISO/TC 201」³⁾も参考にすべきである。また、リスクマネジメントについてのISO規格（ISO 14971:2019⁴⁾）とGHTFが2004年に示したプロセスバリデーションに関するガイダンス（以下「GHTFガイダンス」）⁵⁾の内容が深く関連している。従って、ISO 13485:2016 が要求している事項を正しく理解するためには、実践ガイドとともに、このISO 14971:2019 およびプロセスバリデーションのGHTFガイダンスとISO 13485:2016との関係を理解することが必要である。

まず、プロセスバリデーションガイダンスについてであるが、プロセスバリデーションは設計検証や設計開発バリデーションとは趣を異にし、3つのフェーズからなる、プロセスが実生産を安定的に行なうための客観的根拠を確立して製造の安定性を保証するかなり複雑な取り組みである。ISO 13485:2016にはプロセスバリデーションとは具体的に一体何を行なうべきなのかは記載されていないし、上記のGHTFガイダンスを引用していない。しかし、ISO 13485:2016実践ガイドではこのGHTFガイダンスが唯一引用されているばかりではなく、プロセスバリデーションに関する助言において、GHTFガイダンスに書かれたIQ、OQ、PQなどについて具体的な手順などの助言が記載され、さらにプロセスバリデーションで使用する統計手法としてGHTFガイダンスに示された手法を示している。このことから、ISO 13485:2016のプロセスバリデーションに関する要求事項は、GHTFガイダンスの理解が欠かせない。

次に、リスクマネジメントの理解が必要である。ISO 13485:2016はリスクベーストアプローチが基本になっており、「4. 品質マネジメントシステム」の中の4.1.2項にはb)に次のような記載がある。

第1章 ISO 13485:2016、改正QMS 省令が求める統計的手法

4.1.2 組織は、次のことを実施しなければならない；

b) 品質マネジメントシステムに必要なプロセスの管理については、リスクに基づいたアプローチ（risk based approach）を適用しなければならない。

（ISO 13485:2016より）

ISO 13485:2016の「2. 用語及び定義（Terms and definition）」には ISO 14971がリスクに関する用語の出典元として、3カ所引用され、さらに「7.1 製品実現の計画」にも引用されていて、ISO 14971規格に基づいたリスクマネジメントが求められている。

ISO 14971は2019年に最新版が示され、さらにその実施指針がISO TR 24971:2020⁶⁾として分離されて、その内容は非常に具体的な指針を含んだ内容になった。

この章ではISO 13485:2016と上記改正省令のサンプルサイズに関する要求事項を「ISO 13485:2016実践ガイド」なども参照しつつその真意を説明し、その要求事項にリスクマネジメント規格（ISO 14971:2019、ISO TR 24971:2020）とGHTFのプロセスバリデーションに関するガイダンスがどう関わっているかについて概略を説明する。プロセスバリデーションガイダンスの内容とISO 14971:2019およびISO TR 24971:2020の内容についてはそれぞれ第2章、第3章で詳しく説明する。

1. ISO 13485:2016のサンプルサイズに関する要求事項

QMS 省令が2021年3月26日、ISO 13485:2016に沿って改正された。ここでは、ISO 13485:2016に新たに加えられた、サンプルサイズの根拠についての要求事項について説明する。改正されたQMS 省令はISO 13485:2016を反映したはずのものであるが、何らかの理由により若干の内容の相違点もある。ここでは、ISO 13485:2016の要求事項に沿って、ISO 13485:2016実践ガイドも参照しつつ、その本来の要求事項を明らかにしたい。

ISO 13485:2016の制定にあたっては、FDAの強い働きかけがあったとのことであり、FDAの21CFR Part 820 QUALITY SYSTEM REGULATION（以下、米国QSR）の内容も参照し、本来の要求事項を明らかにしたい。

1.1 「サンプルサイズの根拠を伴う統計的手法」と「適切な場合」

ISO 13485:2016では、「サンプルサイズの根拠を伴う統計学的手法」は次の3項目で要求されている。

- ①設計開発検証（7.3.6 Design and development verification）
- ②設計開発バリデーション（7.3.7 Design and development validation）
- ③製造及びサービス提供に関するプロセスのバリデーション
（7.5.6 Validation of processes for production and service provision）

なお、改正省令では、③は「製造工程等のバリデーション」となっているが、省令でいわゆるプロセスモデルに基づいた工程入力情報・工程出力情報などの言葉が用いられていることを考慮し、本書では混乱を避けるために「プロセスバリデーション」と記載する。

ISO 13485:2016では、次のように上記3項目いずれの項目においても、「適切な場合にサンプルサイズの理由付け（rationale）を伴った統計的手法」を計画書・手順書に文書化することが求められている（shall）。

7.3.6 Design and development verification

... The organization shall document verification plans that include methods, acceptance criteria and, as appropriate, statistical techniques with rationale for sample size.

（ISO 13485:2016より）

「7.3.7 Design and development validation」でも7.3.6のand, as以下の統計学的手法に関する記載内容は全く同じ表現となっている。

「7.5.6 Validation of Processes for production and service provision」では、バリデーション手順の文書に含めるべき項目d)として7.3.6のas以下と全く同じ表現が使われている。

つまり、含めるべきは「統計的手法」であり、その「統計的手法」はサンプルサイズの理由付けを伴って、計画書・手順書に文書化しなければならないということである。

しかし、ISO 13485:2016の日本語版である、JIS Q 13485:2018（ISO 13485:2016）の日本語訳⁷⁾では「適切な場合、サンプルサイズの根拠となる統計的手法」という表現になってしまっており、サンプルサイズの根拠＝統計的手法と間違った表現の日本語になっている。対訳のISO 13485:2016の上記日本語訳では、7.5.6項だけは本来の「サンプルサイズの根拠を伴った統計的手法」となっているが、7.3.6項、7.3.7項の2項目は「サンプルサイズの根拠となる統計的手法」という同様の間違いが見られるので注意が必要である。

さて、実践ガイドでは、統計的手法とサンプルサイズについて、どのようにアドバイスしているのだろうか。

設計開発検証と設計開発バリデーションの2局面については、統計的手法とサンプルサイズについて、次のような同じアドバイスがある。

データの解析のために統計的手法を選択するにあたっては、実施されるべき解析のタイプに確実に適している方法を選択するよう注意を払うべきである。医療機器の要求事項と統計学手法はサンプルの数と試験数の決定に用いられる。

（ISO 13485:2016実践ガイドより）

第1章 ISO 13485:2016、改正QMS 省令が求める統計的手法

明らかに、次の2段階である。

①データ解析に適した統計的手法を選ぶ。

②要求事項と統計的手法によりサンプルサイズを決める。

要求事項をもとに、それを証明するためにデータ解析に統計手法を選べば、要求事項に応じて、統計学的にサンプルサイズを計算するとしている。

要求事項に適合したということをどのように証明したのかが、サンプルサイズの根拠であるのは明らかである。少なくとも、なぜその統計手法を選択したのかと、要求事項とが根拠として述べなければならない。統計的手法が根拠ではなく、その選択理由を述べることで、統計的手法で証明しようとする要求事項も併せて説明しなければならないのは明らかである。

ISO 13485:2016の要求事項は、あくまでも「サンプルサイズの根拠を伴う統計手法を適切な場合に計画書に含めること」であることであって、その根拠とは何かは実践ガイドの上記の記載内容から判断できる。

残念なことに、実践ガイドの日本語訳⁸⁾のISO 13485:2016の部分は3局面全てが「サンプルサイズの根拠となる統計的手法」になってしまっていた。対訳ではなく、元の英語が確認できないので、日本語訳で内容を確認される場合には十分留意されたい。

さらに、ISO 13485:2016実践ガイドで「7.5.6 プロセスバリデーション」での助言では「サンプルサイズの根拠 (rationale) には伴うリスクに基づくことが可能でありリスク分析の文書がこれをサポートする」(実践ガイドの日本語訳)としているので、「その要求事項に関してどのようなリスクがあるか、そのリスクレベルに基づいた根拠が可能である」という意味であり、統計的手法そのものを根拠とするような表現ではない。その他にも統計的手法がサンプルサイズの根拠としていいとする表現は実践ガイドのアドバイスには全く見当たらない。

さて、改正QMS 省令では次のような表現になっている。

「統計学的方法を用いる場合においては、検体数の設定の根拠を含む」(第34条 設計開発の検証 第35条 設計開発バリデーション)、「統計学的方法 (検体の数の設定の根拠を含み) ……」(第45条 製造工程等のバリデーション) と、本来のISO 13485:2016の表現になっている。一方、省令の表現では、3項目いずれにも、JIS Q 13485:2018にもあった「適切な場合」という文言が見当たらない。

しかし、ISO 13485:2016は、3局面すべてで、「適切な場合 (as appropriate)」という表現が含まれている。従って本来はあくまでも「適切な場合に」統計的手法にサンプルサイズの根拠が必要ということである。

では、ISO 13485:2016の「適切な場合 (as appropriate)」について、どのように考えればよいのであろうか。「適切な場合」については、Introductionの「0.3 概念の明確化 (Clarification of concepts)」に次のように書かれている。

(改正QMS 省令には、この概念の明確化の項は存在しない。ISO 13485:2016の日本語訳であるJIS Q 13485:2018には、「適切な場合」の表現が残っている)

「要求事項が“適切な場合」という用語で特定された場合、組織が他の方法によることの妥当性を示すことができなければその要求事項の適用は“適切”とみなされる。」と原則が示され、さらに「サンプルサイズの根拠を伴った統計学的手法」を含めるべき「適切な場合」の具体例として、下記が示されている。

次のために必要ならば、その要求事項は適切であると見なされる (considered)。

- ・ 製品が要求事項を満たす
- ・ 適用される規制要求事項に適合する
- ・ 組織が是正処置を実行する
- ・ 組織がリスクを管理する

(ISO 13485:2016より)

これ以外の場合で、サンプルサイズの理由付けが不要であることの妥当性が示すことができれば、サンプルサイズの根拠を伴った統計学的手法は含めなくてもよいということになる。

なお、JIS Q 13485:2018には設計開発検証と設計開発バリデーションのそれぞれに、ISO 13485:2016にはない、次のような記載があるが、これはISO 13485:2016の要求事項とは相容れないと判断される。改正QMS省令では、この注記はなくなっていた。

注記 他の方法が正当であることを示せる場合は、統計的手法ではない方法でサンプルサイズを設定することもできる
(例 規制・規格要求事項、文献、類似の医療機器の経験、評価対象の性質など)

(JIS Q 13485:2018より)

適切な場合とは、どのような場合であるかは、米国QSR (Part 820 Quality System Regulation) の記載も大変参考になる。Part 820の「Sec.820.250 Statistical Techniques」には、次のような記載がある。

Sec. 820.250 統計学的手法

- (a) 製造業者は工程能力や製品の特性の許容性を検証や管理にあたって、適切な場合、統計的手法を正しく適用する手順を決めそれを維持しなければならない。