

GMPとバリデーション強化 のための統計的手法の活用

2009年8月7日

吉武 一

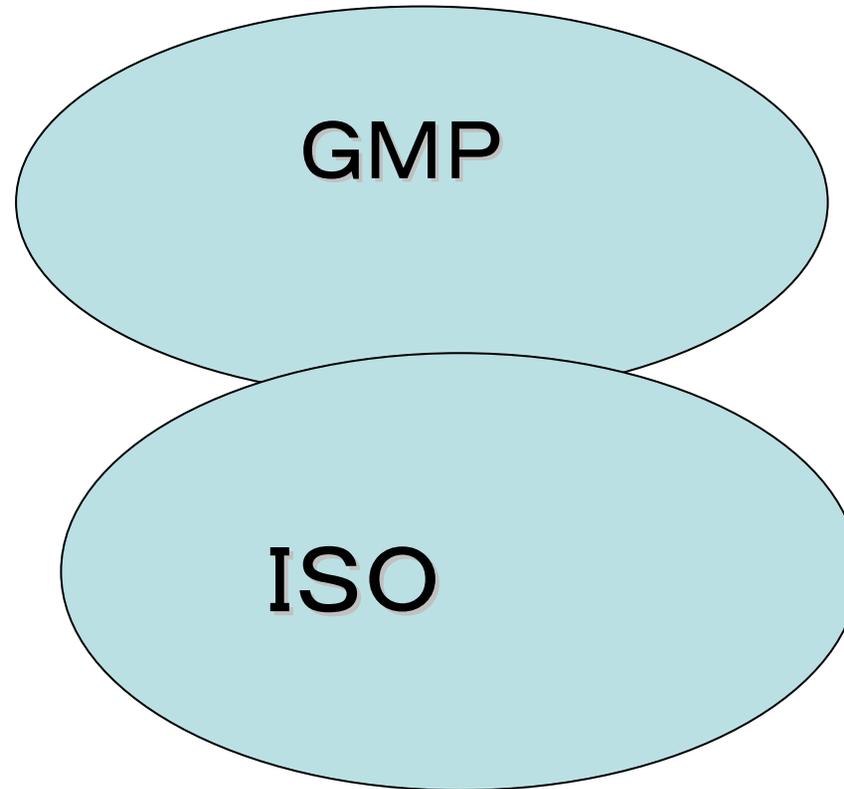
ISO, GMP, PLの理論

- ・欧米的な思想
- ・製造業からサービス業まで全部門に適用する規則、法律
- ・グローバルな世界史の見地に立つ

西洋文化圏の特徴

1. 狩猟・遊牧民族 契約社会 基準書・手順書
神との契約
合理的
父権的文化圏
2. 18世紀産業革命 実証社会 バリデーショ
ン・記録
科学的態度
3. 荘園制時代 批判的社会 監査・査察
会計帳簿を精査
4. 20世紀大量生産 訴訟社会 製造物責任
消費者
製品事故

品質管理システム



GMPの種類とその差異

FDA－GMP : 原薬・製剤

ICH－GMP : 原薬

日本－GMP : 原薬・製剤

欧米と日本のGMPの考え方の相違

欧米 : 日本 ⇒

性悪説 性善説 文書・記録

自主規制 お上が決める GMPの差

品質管理システム

GMP:

薬事法で品質、有効性、安全性を確保すると定め、GMP省令で製造管理及び品質管理が定められ、品質を確保するために行う。

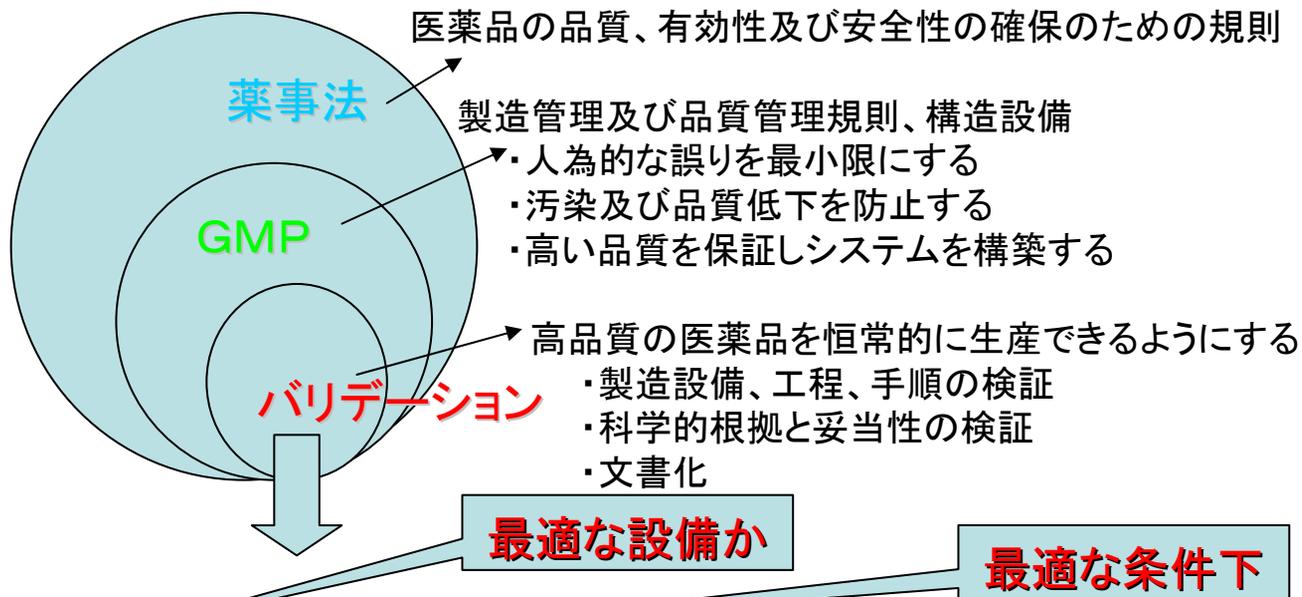
ISO:

この規定は、二つの事項に該当する組織に対して

- a) 顧客要求事項及び適用される規制要求事項を満たした製品を一貫一貫して提供する能力をもつことを実証する必要がある場合
 - b) 品質マネジメントシステムの継続的改善のプロセスを含むシステムの効果的な適用、並びに顧客要求及び適用される規制要求事項への適合の保証を通して、顧客満足の向上を目指す場合
- の品質マネジメントシステムに関する要求事項を規定するものである。

薬事法・GMP・バリデーシヨンの法的な位置づけ

GMPの遵守、バリデーシヨンの充実は薬事法上の最低の要求事項



構造設備や手順、工程が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化することによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できることを目的とする

GMPの目的

現場に置き換えると

- ・現状の維持→「工程の安定」
- ・現状の打破→「工程の改善」

米国のCGMPは

- ・Cは「Current」の略で「現行」という意味

「工程の改善」のステップ

- 変更管理の手続き
 - 技術の確立
 - バリデーションの実施
 - 技術・環境・安全等の監査・診断
- 文書管理の手続き
 - 製造管理者、製造責任者
 - 品質管理責任者、環境安全責任者の承認
 - 最新版管理

GMPの規則

- GMPの規則はWhat to do. でHow to doを私が決めて実施することである。
- GMPは「如何に管理するか」の細目にわたる記述から「何故、何をどのように管理するか」である。

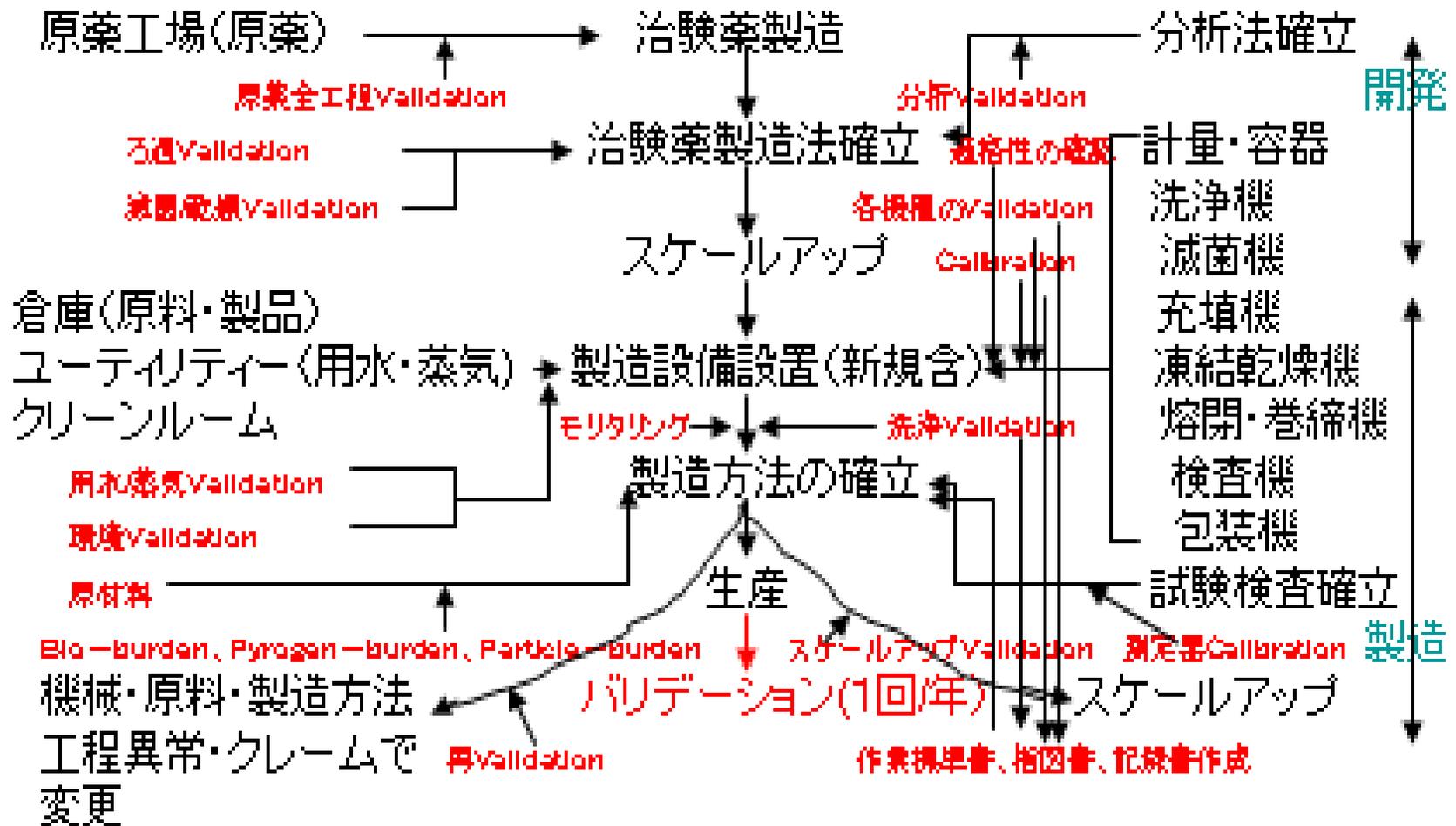
GMPは誰のために

1. 国民の健康保持のために
2. 我々の働いている企業のために
3. 法律や規則のために

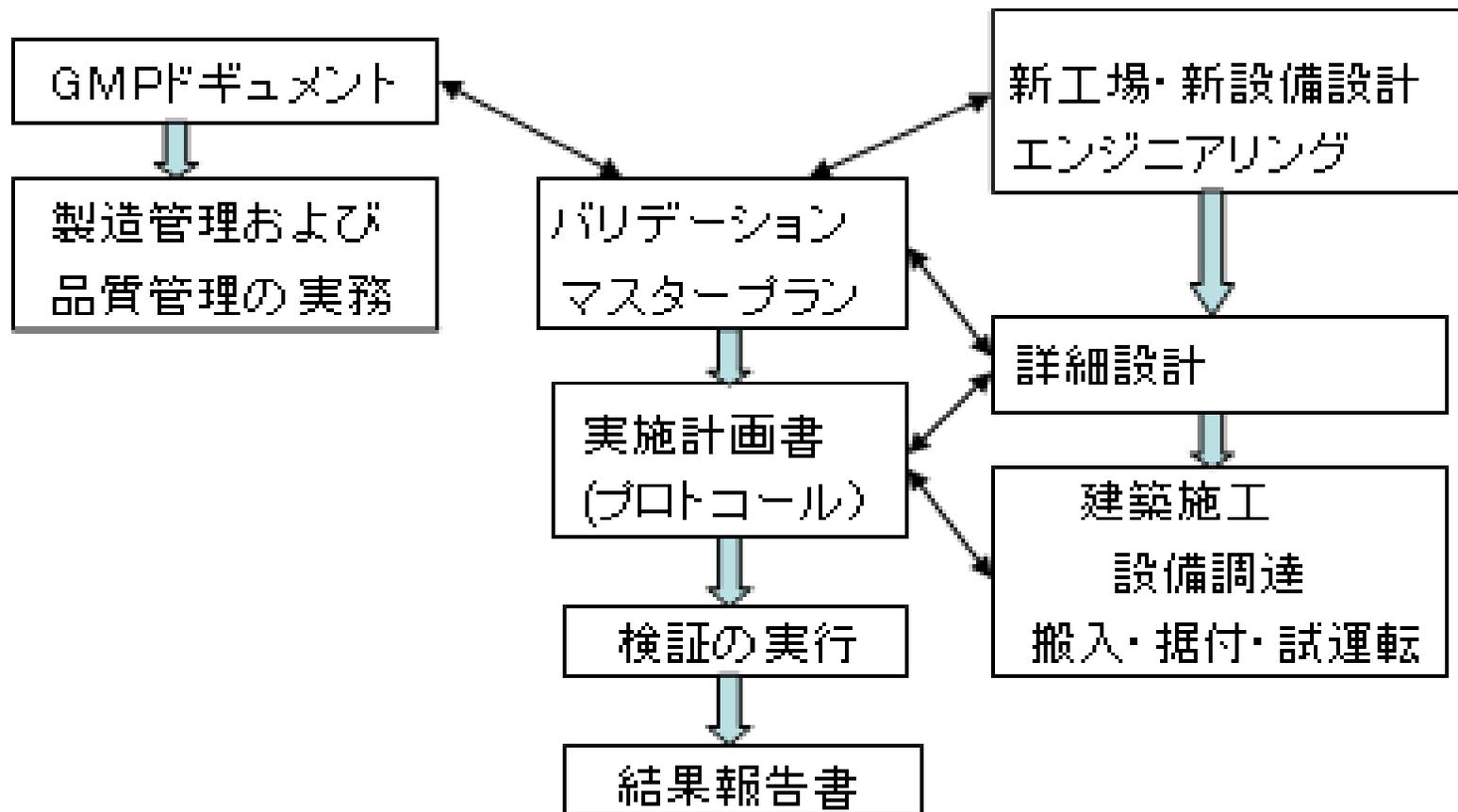
GMPの利益

1. 医薬品製造を保証できる
2. 品質に関する組織が固まる
3. 従業員教育が行き届く
4. 会社トップが自社の製造に自信を持てる
5. 見せられる工場になる
6. GMPで差別化できる
7. 先行投資をして種さがしをする

新しい開発から製造までの流れ



バリデーションマスタープラン の位置づけ



バリデーションとは

GMP・薬局等構造設備規則等に関わる課長通知、第3章医薬品・医薬部外品GMP省令から「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいうこと。

バリデーシヨンの定義

ア、期待される結果

イ、製造を支持するシステム

ウ、設備の適格性の確認

エ、校正

オ、稼動性能適格性の確認

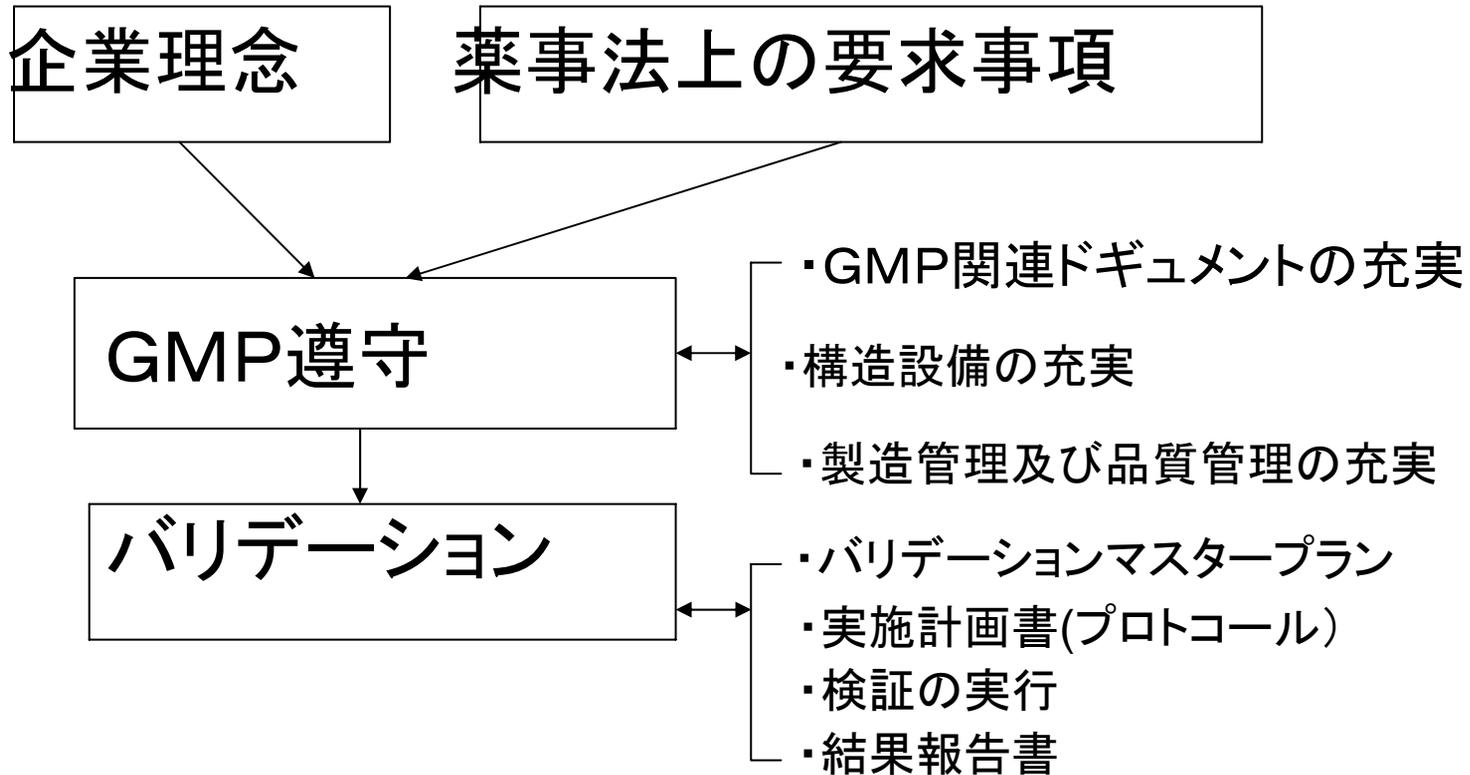
カ、チャレンジテスト

キ、ワーストケース

バリデーション定義

- ク、実生産規模での確認
- ケ、予測的バリデーション
- コ、工程管理の定期照査
- サ、変更時の再バリデーション
- シ、定期的な再バリデーション
- ス、回顧的バリデーション
- セ、コンカレントバリデーション

企業理念を取り込むバリデーション



バリデーションマスタープラン

バリデーションには会社方針

- ・バリデーション実行の会社方針
- ・目的、取り組み方法、実施対象、組織、責任者
- ・重要なパラメータの設定方法

バリデーションの計画と実行

- ・バリデーションプロトコール

実施方法、文書照査、承認体制、バリデーションの種類
実施回数、重要工程の選定、判定基準

バリデーションは文書による確証

- ・バリデーション報告書

プロトコールの項目、結果の要約、結論、変更

プロセスバリデーションプロトコール

1. 緒言
2. 目的(簡単に書く)
3. 責任(組織や責任分担にも言及する)
4. 製造工程(かなり詳細)
5. 製造環境の詳細(DQ、IQ、OQ、キャリブレーション、支援システム、洗浄などのバリデーション環境、SOP整備状況)
6. 製造記録と洗浄記録書

プロセスバリデーションプロトコール

7. 使用原料等(入手先や品質規格)
8. 工程管理値とその範囲(Critical Parameter, その根拠データを含む)
9. サンプリングと試験条件
10. 安定性試験
11. スケジュール表
12. 書類の保存
13. 付録(図や表のリスト)

バリデーション基準の運用について

(1) 実生産規模での確認：原則3ロット

(2) 再バリデーション

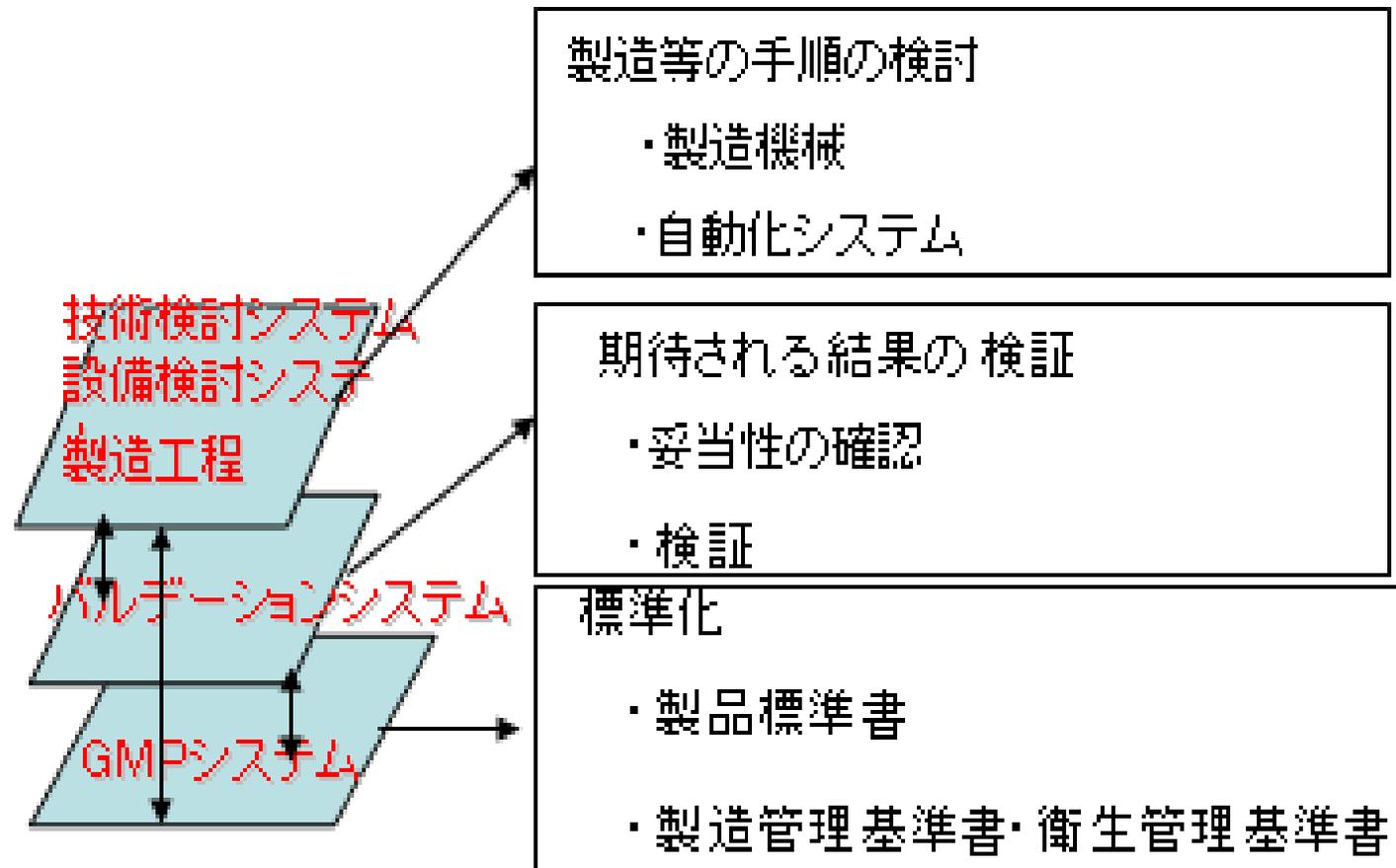
(イ) 定期的な再バリデーション：傾向の解析

(ウ) 回顧的バリデーション：統計学的方法

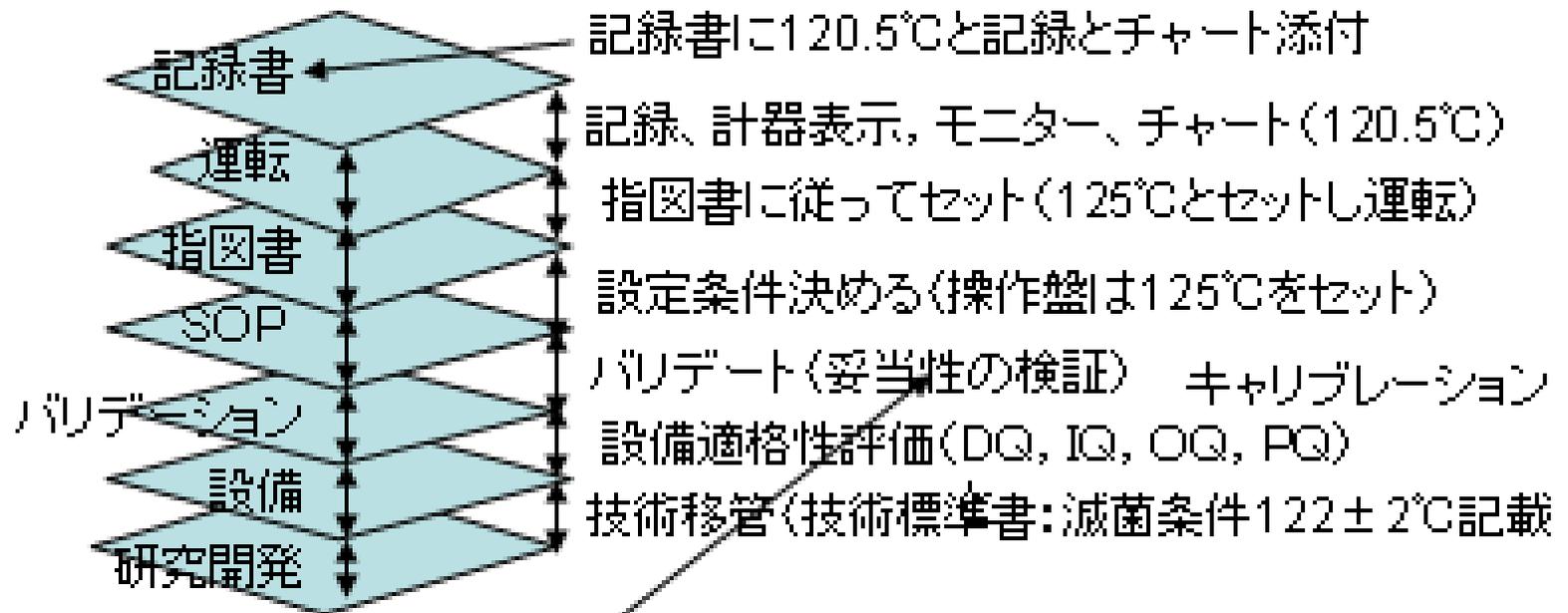
により解析を行う

以上から統計的手法を活用することも示されている。

バリデーションシステムの位置づけ



バリデーションの位置づけ 管理と運転



バリデーションから120~124°C保持するには
125°Cとセットしないと120°Cにならない

バリデーシヨンの目的と意義

指図書 & SOP



工程・作業

3回実施



結果

常に間違いない
結果を得たい

この部分の
バリデーシヨンを
実施しておく

常に保証できる結果
を得る事が出来る

動線の確認

1. 通路(人、物)、入退室経路、機器搬入路、パスルーム、パスボックスを適切に
2. 作業室の環境レベル
3. 空調の流れ
4. 荷さばき、パレット積み替えエリアを適切に
5. 取り扱い量、作業効率、作業手順
6. 混同防止、汚染防止
7. 薬理作用の強い物質の封じ込め

製造設備

1. 製造設備は用途、兼用、清掃、滅菌、保守を考慮
2. 設備の表面と接触して原料、中間体が変質しない
3. 製造設備は許容された運転範囲内で使用
4. 設備には識別の表示
5. 潤滑油、熱媒体、冷却剤は原薬、中間体と接触しない
6. 閉鎖系、囲い込み設備を使用
7. 設備及び付帯設備の現状図面一式を保管

製造設備

8. ユーティリティ

1) 製造用水

- ・用途及び品質
- ・製造用水システム構成
- ・製造用水システム仕様概要

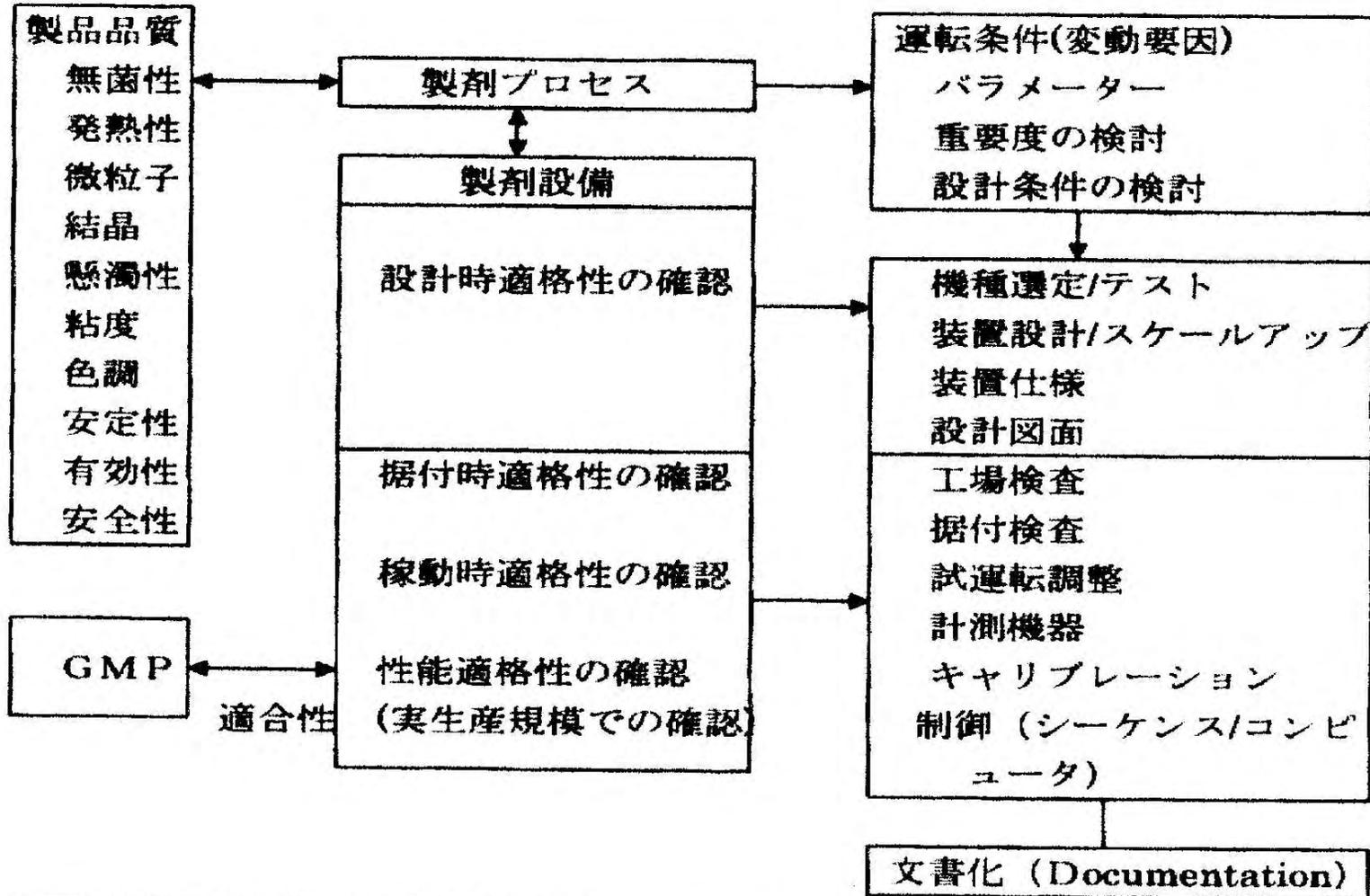
2) 空調

- ・用途及び品質
- ・空調システム構成
- ・空調システム仕様概要

3) ガス・蒸気

- ・用途及び品質
- ・システム構成

装置の適格性評価



キャリブレーションの定期・日常点検

- ・キャリブレーション

 - 定義: 計器や測定装置の性能試験

 - ※「標準となるものとの比較」で行う

 - ※ 定期点検を同時に実施する

- ・定期点検(年間点検)

 - 定義: ハードとソフトのチェック

 - ※ 取り付け状態、周囲の状況、仮運転、
負荷運転による指示確認を行う

- ・日常点検(始業点検)

 - 定義: 目視確認中心の全体チェック

 - ※ 取り付け状態、ゼロ点/定点、漏れ、検出状態の
チェックを行う

バリデーションにおける実施項目

分類	実施内容	実施項目
製剤設計 基礎検討	処方・製造法	予測的Validation 変更時のRe- Validation 定期的Re- Validation 回顧的Validation 工程管理の 定期照査
	最適化検討	
設備の適格性の検証	設計、選定の適格性(DQ)	
	据付状態の適格性(IQ)	
	運転状況の適格性(OQ)	
校正(Calibration)	重要機器(Aランク)	
	参照機器(B, Cランク)	
稼動性能適格性 の検証(PQ)	ワーストケース・チャレンジテスト	
	実薬テスト又は培地充填	
実生産規模での確認(PV)	フルスケールにて3ロット	
日常的保守点検及び 工程管理等 の実施	製造設備	
	製品品質	
過去の管理実績の統計的 解析	品質管理又は出荷判定試験	
	工程管理試験	

洗浄バリデーションのポイント

- ・工程の選択 品質に影響を与える工程
- ・対象物質 ①可溶性残留物
 有効成分、分解生成物、添加剤、微生物、エンドトキシン
 ②不溶性残留物
- ・許容濃度 ①次製造医薬品の最大投与量の0.1%以下
 ②次製造医薬品に10ppm以上に混入しない
 ③目視判定で残留物が存在しない
- ・洗浄剤
 と洗浄方法 ①有機溶剤、水、界面活性剤
 ②溶解度、除去の容易さ、毒性等
 ③浸漬、攪拌、リンス、加温、物理的等
- ・サンプリング
 方法 スワップ法、最終リンス法、直接抽出法
- ・試験方法 成分分析、TOC, UV、電導度、目視

設備の保守と清掃

1. 保守
 - (1) 計画(定期保守)
 - (2) SOPと保守記録
 - (3) 緊急保守
 - (4) 責任内容
2. 清掃
 - (1) SOP
 - *汚染
 - *判定基準(洗剤の根拠)
 - *清掃結果
 - *記録(日付、品名、ロット、担当者)
 - (2) 連続生産でも適切な間隔で清掃
 - (3) 専用設備なら記録を簡略化
 - (4) 汎用設備なら異なる製造間で清掃

文書管理システム

1. 文書化された手順に従って作成、照査、承認、配布する。
2. 全文書の発行、改訂、廃止、回収の記録を残す。
3. 文書保存SOPに従って開発記録、スケールアップ、技術移転、バリデーション報告書、教育訓練記録書、製造記録書、試験記録書等を保存する。
4. 製造記録書、試験記録書、出荷記録書は使用期限後1年以上、原薬はリテスト日後3年以上保存する。

管理文書システム

5. 記録は操作直後に、消去できない方法で記入し、記入者名を明記する。訂正時は訂正前が判読可能で、日付と署名を残す。
6. 記録書又はコピーが容易に取り出せること。
7. 規格書、指図書、手順書、記録書の原本を保存する。
8. 原料、中間体、原薬、表示材料、包装材料、重要な助剤、ガasket、その他資材の規格を設定し、文書化する。工程内管理のための判定基準を設定し、文書化する。
9. 文書に電子署名を用いる場合には、当該電子署名が承認され、保証されていること。

SOPの必要事項

1. 適用範囲
2. 目的
3. 責任部署
4. 関係するSOPs
5. 語句の定義
6. 安全・予防
7. 手順(簡潔、短文)
8. チャート・図表
9. 計算式
10. 統計
11. 文書の保存
12. 添付書類
13. 不測の事態
14. 改訂履歴

製造指図書に必要な事項

1. 作成目的: ロット間の同一性を保証する
2. 記載事項:
 - * 製造品名、文書識別表示番号
 - * 発行年月日、作成部署書名、確認者署名
 - * 原材料、中間体のコード番号、使用量
 - * 製造場所、製造装置
 - * 作業手順、プロセスパラメータとその幅
 - * 中間及び最終の期待収量とその幅
 - * 保管条件、表示材料、包装材料
 - * サンプルング、判定基準、完了時間制限
 - * 注意事項、参照事項

製造記録書の必要事項

1. 内容: * 製造指図書の内容から作業が開始
* そのロットの製造及び管理の全情報を記載
2. 記録事項 * 製造品名、文書識別表示番号
 - * 製造年月日、時間
 - * 工程作業名、立会者、サンプリング者
 - * 使用した製造設備
 - * 質量、測定値、原材料、中間体
 - * 工程パラメータ記録、工程内試験結果
 - * 中間体収量、製品実収量
 - * 包装及びラベル(使用量、不良数、残数)
 - * サンプリング
 - * 逸脱及びその評価、調査結果を記載
 - * 出荷判定の結果

変更管理(Change Control)は

1. 変更の「内容」を管理することではない。
(例) 乾燥温度: $40 \pm 3^{\circ}\text{C}$ → $50 \pm 3^{\circ}\text{C}$ を変えたとき、 50°C での乾燥状態を管理することが変更管理ではない。
 40°C → 50°C に変えた影響を管理するのが変更管理である。
2. 変更の「影響」を管理する。
 - * 製品品質への影響
 - * 顧客(ユーザー、申請者)への影響
 - * 計画段階 → 実施前 → 実施後のモニタリングの管理が必要
3. 規則、ガイドラインも参考になる。

逸脱 (Deviation)は

1. 定義: 承認された指図又は設定された基準からの乖離(本筋や決まった範囲からそれること)
2. 内容
 - * 手順からの逸脱
 - * GMPの逸脱
 - * 規定からの逸脱
 - * 標準値から逸脱
 - * 収量の逸脱
 - * 時間制限が逸脱
 - * 計画書からの逸脱

品質に関する苦情

1. 定義: 製品の品質に関して市場や顧客から寄せられるすべての苦情を「苦情」という。
2. 市場の声、顧客の声
 - * 不適箇所の指摘
 - * 改良点の指摘
3. 苦情処置体制
 - * 社内苦情体系と文書管理体系の確立
4. 処置
 - * 苦情の流れ(営業が口頭で受ける(後日書類)→本社→工場品証部→関連部署)
 - * 社内連絡部署に連絡(最初の処置が重要)
 - * 会社トップへの連絡、報告、相談を欠かさない。
 - * 最初の処置(時には公的機関へ連絡する)
 - * 追跡調査(時には返品される場合がある)
 - * 「責任ある対応」を責任者が対応を取る。(書類か口頭で深謝)
 - * 最終決定(時には回収に至る場合がある。また時には公的機関へ連絡)
 - * 関連部署に伝達(工場品証部→本社→支社→営業)
 - * 管理文書(苦情処理ファイルに保管)
5. 苦情の保管期間(製品使用期間 + 1年 + α年)

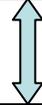
是正処置、予防処置

1. 是正処置：現存している不適合、欠陥又はその他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する処置
2. 予防処置：潜在している不適合、欠陥又はその他の望ましくない状況の発生を防止するために、その原因を除去する処置

是正処置は再発を防止するためにとるのに対し、予防処置は発生を未然に防止するためにとる。

教育訓練の目的

製品の品質不合格をなくす



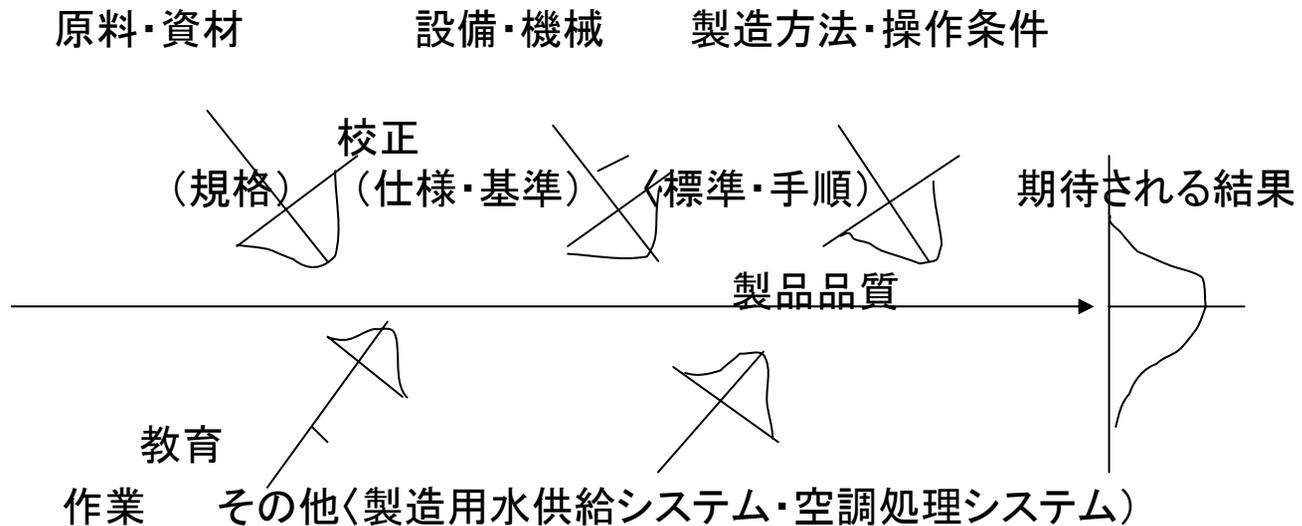
不合格製品発生に主原因は
逸脱、失敗、異常



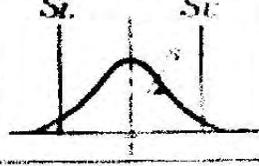
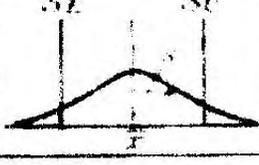
逸脱、失敗、異常をなくすには、SOP
不遵守、知識不足、設備不良等をなくす

QC七つ道具

特性要因図、パレート図、グラフ、チェックシート、ヒストグラム、散布図、管理図は職場の身の回りにある問題の95%は解決できると言われている。



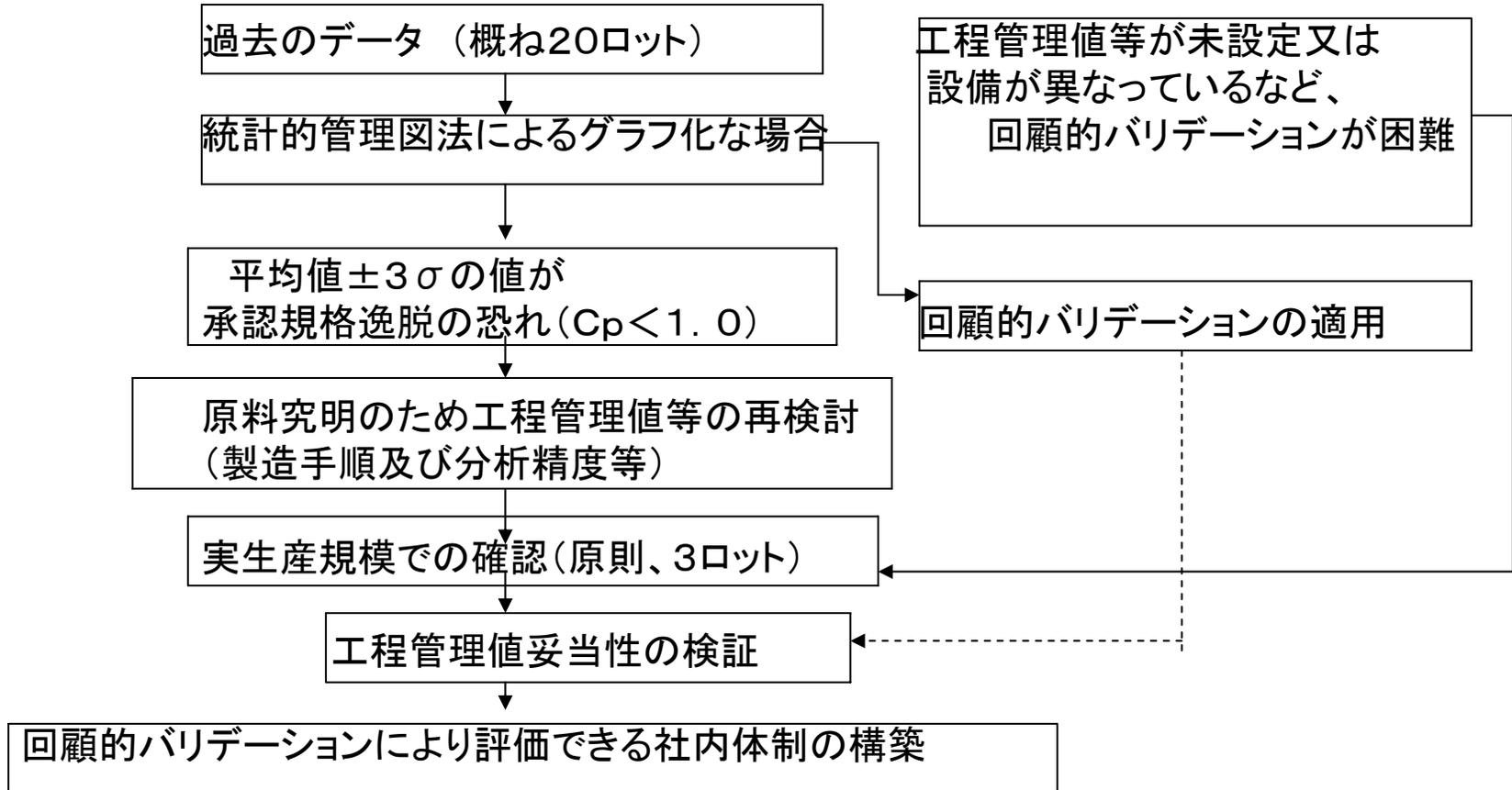
工程能力の有無の判断基準

C _p (またはC _{pk})の値	分布と規格の関係	工程能力 有無の判断	処 置
C _p ≧ 1.67		工程能力は十分である	製品のバラツキが若干大きくなって も心配ない、管理の簡素化やコスト 低減の方法などを考える。
1.67 > C _p ≧ 1.33		工程能力は十分である	理想的な状態なので維持する。
1.33 > C _p ≧ 1.00		工程能力は十分とはいえないが ますますである	工程管理・改善を怠り行ない、管理状 態は保つ、C _p が1に近づくと不良品 発生のおそれがあるので、必要に応 じて処置をとる。
1.00 > C _p ≧ 0.67		工程能力は不足している	不良品が発生している、全数選別、 工程の管理・改善を必要とする。
0.67 > C _p		工程能力は非常 に不足している	とても品質を満足する状態ではない、 品質の改善、原因の追求を行ない、 緊急な対策を必要とする、また、規 格を再検討する。

制御管理パラメータの回顧的考察

製品名						
品質管理目	測定値		規格値		工程能力値	
	平均値	σ	Max.	Min.	Cp	ランク
錠剤重量(mg)n=20	249.7	0.84	255.0	245.0	1.87	S
硬度(kg) n=20	7.2	0.5	9.0	5.5	1.13	B
錠厚(mm)n=20	3.24	0.06	3.5	3.0	1.46	A
崩壊(min)n=20	6.8	0.7	10.0	3.0	1.52	S
含量(%) n=20	99.8	0.7	103.0	97.0	1.33	A
水分活性($A_w \times 100$)20	14.5	1.3	20.0	0	1.41	A

承認製品のバリデーション査察 のフロシート



注射剤の無菌性

注射剤の無菌性として製造工程において工程のシュミレーション・テストを培地を充填して行い、培地充填テストで陽性率0.1%以下とすることが一般に認められている値である。この値は充填管理の基準として使われている。

0.1%の陽性率を信頼確率95%以上で検出するためには1000本に1本以下という判断では不可能であり、何本の培地充填テストを必要とすることになるか。

注射剤の無菌性

母集団ロット中確率Xで微生物が存在する場合N本の培地充填テストを行い1本の陽性が出る確率は、

$$P = 1 - (1 - X)^N$$

で表される。

いま、0.1%の汚染率、 $X = 0.001$ 、 $N = 1000$ 本とすると、

$$P = 1 - (1 - 0.001)^{1000}$$

$$P = 0.63$$

となり検出率は63%となる。

0.1%の汚染率を信頼確率95%以上にする場合に何本の培地充填テストが必要かと考えると、

$X = 0.001$ 、 $P = 0.95$ の場合

$$0.95 = 1 - (1 - 0.001)^N$$

$$N = 3252$$

となり、0.1%の汚染率を信頼確率95%以上にする場合、3252本以上の培地充填テストで十分信頼性あるといえ、現在当社では実施している。

作業者の教育訓練法

異物検査: 検査工程は、日本薬局方に基づき目視検査が規定され、異物検査基準書に従って異物の種類、検査基準、作業者の定期的異物検査の教育訓練が実施され、熟練の検査員によって全数検査が実施されている。しかし、有能な検査員でも肉体的疲労や精神的疲労から検査精度のバラツキをなくすことは不可能である。検査工程は多人数を要し、コスト負担も大きく、更に視力の良い検査員確保の困難がある。

目視検査の適性と目視検査の訓練

1. 目視検査の適性と訓練

- 1) 新人のとき、ローテーションのとき、定期目視検査訓練のとき
- 2) 1回/6ヶ月毎に全員の視力検査と定期的目視検査を実施し、その結果を記録し、管責任者に報告する。

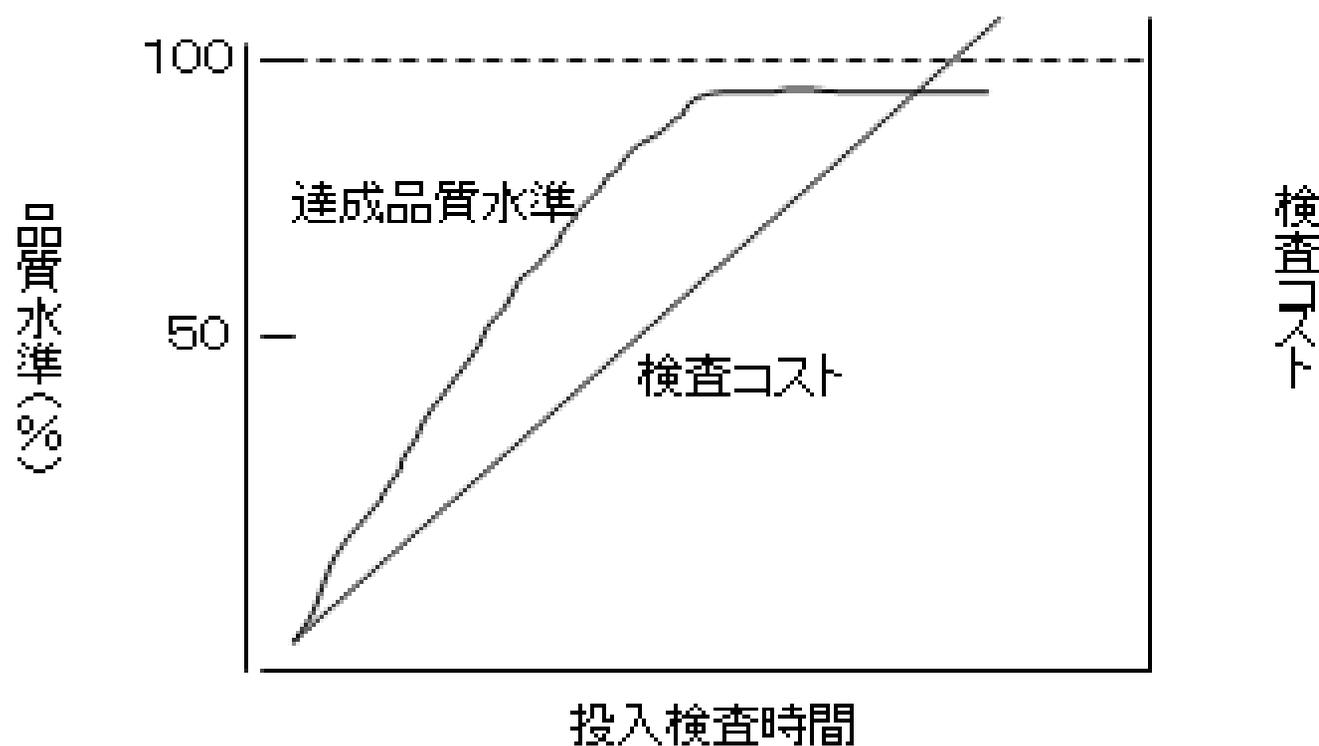
2. サンプル作り

- 1) 良品 985本
- 2) 不良品: ガラス小2本、中3本、大2本、
繊維2本、白ゴミ2本、黒ゴミ2本、
炭化1本、熔開1本

3. 検査方法

- 1) 白色光源の直下2500ルクス以上、2.5倍のレンズを使用し、検査速度500本/時の条件で不良混入の製品を入れ、それぞれ目視検査法にて3回を繰り返し、良品・不良品を100%の確率で選別すること。

品質のための検査努力と達成品質水準及び検査コストの関係



10mlアンプルの異物検知率

不溶性異物	目視検査	自動異物検査機
ガラス小(50 μm 以下)	46%	98.8%
中(50~100 μm)	54	100
大(100 μm 以上)	65	100
炭化 小	42	99.1
中	60	100
大	60	100
繊維 小	55	100
中	57	100
大	66	100

自動異物検査機について

1. 定期的に異物に関しバリデーションを実施しなければならない。この場合に良品、不良品を完全に選別できるレベルを証明すること。
2. 自動検査機でバリデーションされた良品、不良品は毎日作業する前、作業終了前に性能チェックで使用し、バリデーションの結果と同結果が出れば記録すること。
3. 検査方法は
作業前に良品、不良品を流し記録する。問題なければ製品を流し、良品に流れてきた製品を1000本目視検査を実施
問題なければ継続して製品化をする。終了時にまた良品、不良品を流し記録する。問題なければその期間の製品は問題ないと判断する。

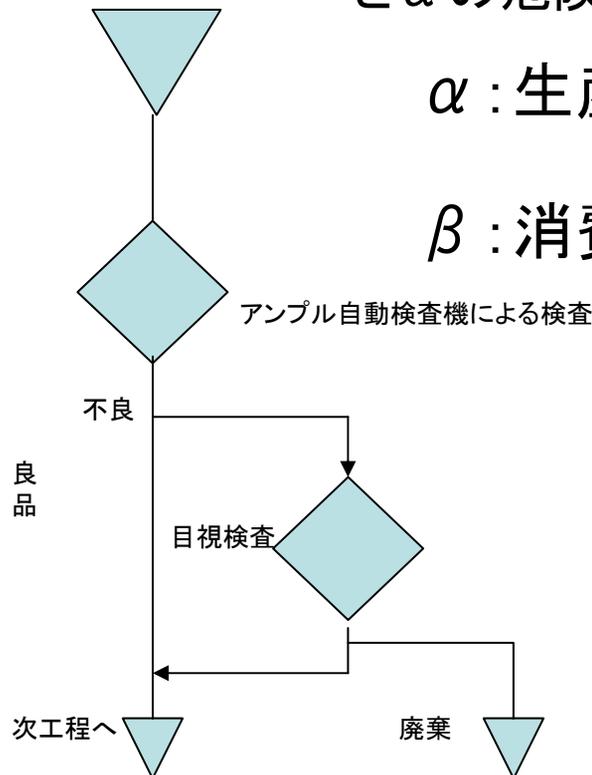
アンプル自動検査機の開発

被検査サンプル

検査機での β の危険率の確認
と α の危険率の低減

α : 生産者危険

β : 消費者危険



1) α 、 β の危険率の算出

16ロットにおける1万本抜き取りによる現状把握

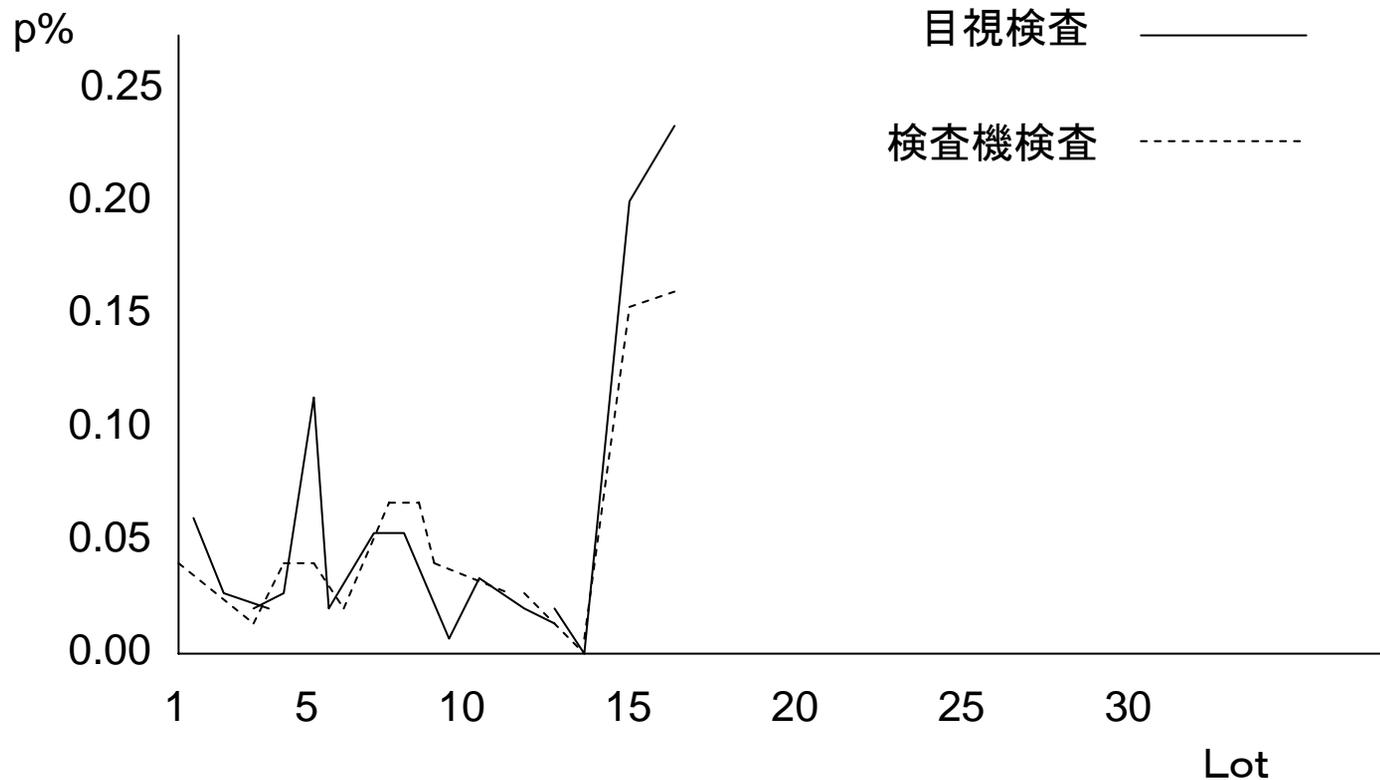
検査機に1万本かけ、これを再度目視にて全数検査して α 、 β の危険率を算出した。

α の危険率の平均値 95.78%

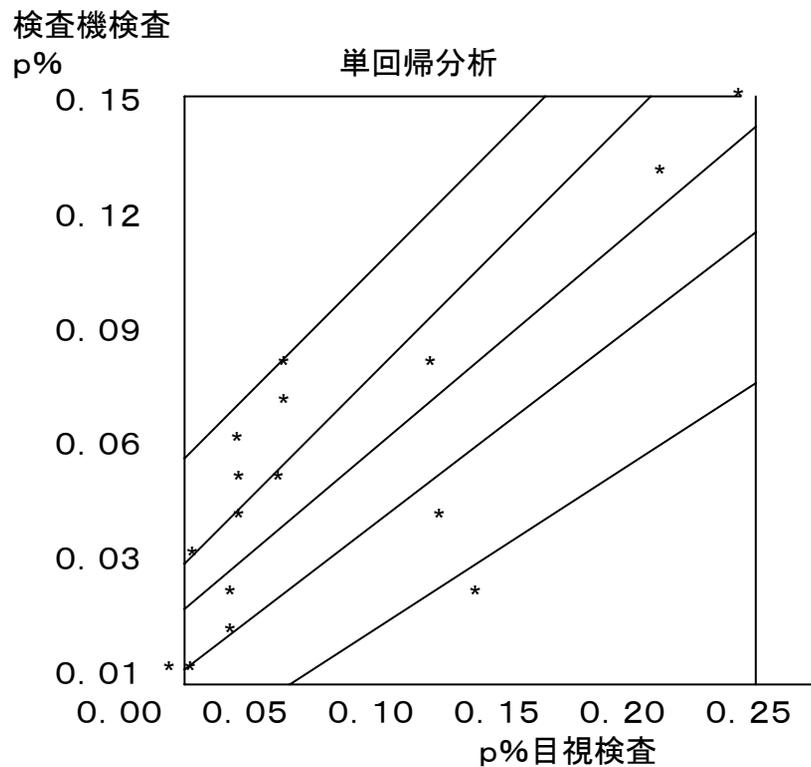
β の危険率の平均値 0.0019%

β は容認できる値であるが、 α は低減を要する値である。

2) 目視検査と検査機のグラフ化



3) 目視検査と検査機の回帰分析



4) 回帰分析

変数名	目視検査	検査機
データ数	16	
最小値	0.000	0.006
最大値	0.248	0.145
平均値	0.060	0.047
標準偏差	0.075	0.041
相関係数	0.927	

$$Y = 0.016 + 0.502 \cdot X$$

$$t\text{値} = 9.247$$

両者は、当然の如く正の強い相関が認められた。しかし、傾きが0.502と検査機は、不良率が低く、検討を要す。

5) 両者の検査結果の分割による検討

分割表による検定

	目視検査	検査機
良品	160708本	1088235本
不良品	97本	464本

自由度 : 1 帰無仮説 $H_0: P_{ij} = P_{ij_0}$

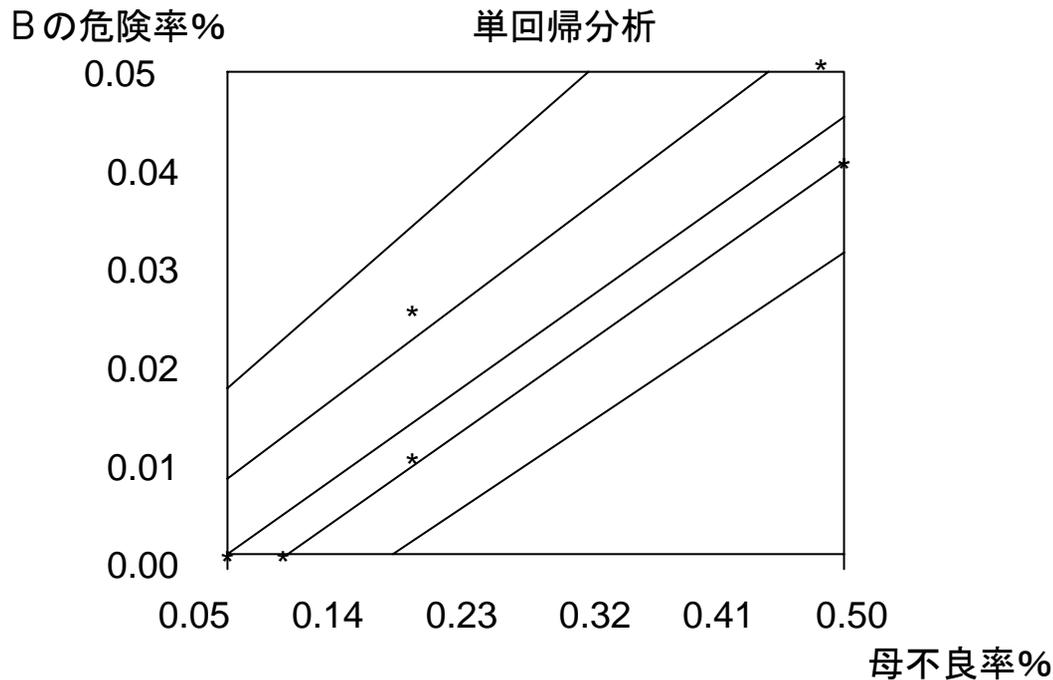
統計量 χ^2 9.783

帰無仮説 H_0 は、有意水準 5% で棄却される。

検定結果より両者に差があることが確認できた。

6) 母不良率と β の危険率の回帰分析

良品10000本中に不良本を入れ、これを検査機にかけて β の危険率との関係を回帰分析で検討した。



7) 回帰分析

変数名	不良率データ	
データ数	16	
最小値	0.050	0.000
最大値	0.500	0.040
平均値	0.212	0.013
標準偏差	0.102	0.016
相関係数	0.958	

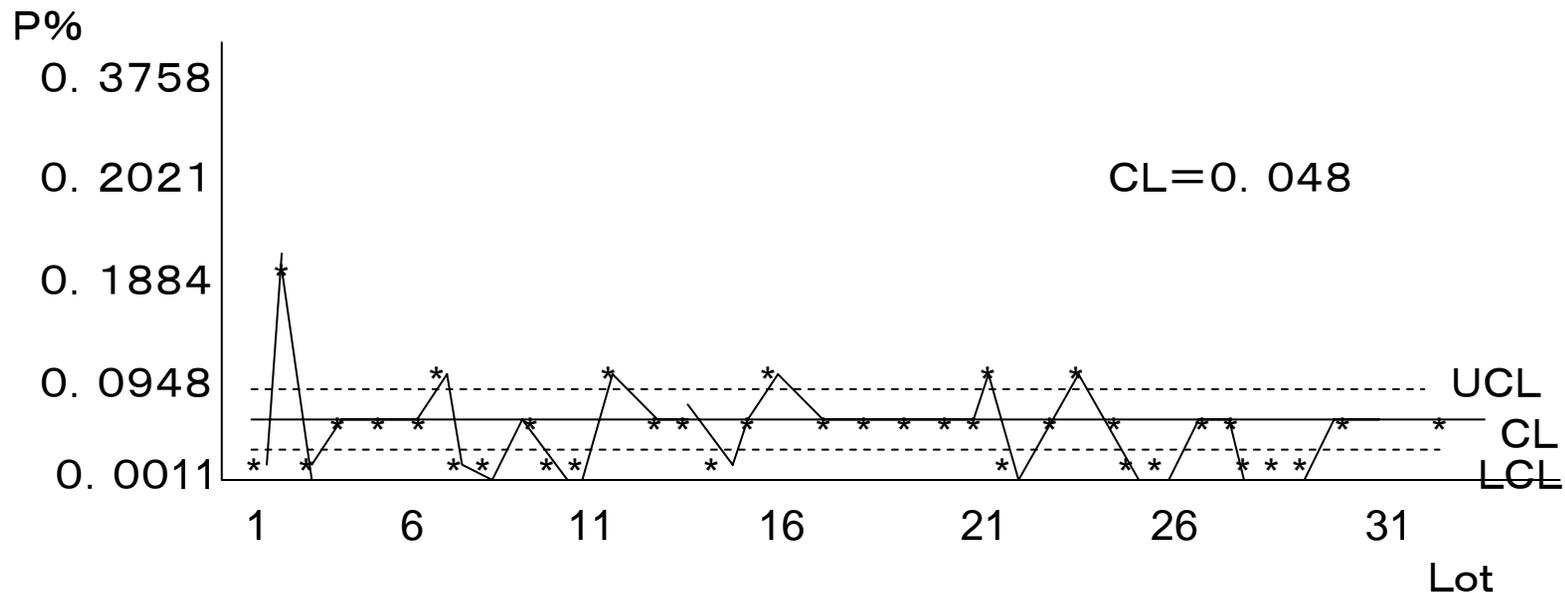
$$Y = -0.005 + 0.085 \cdot X$$

$$t\text{値} = 10.5023$$

回帰分析の結果、強い正の相関がみとめられ、母不良率が増加すると、 β の危険率が増加することが判明した。

8) 不良率の管理図

母不良率が高くなると β の危険率が増加することにより管理図で工程の管理状態を調査した。



9) 不良率の管理図から

この工程は、管理状態になく、工程を安定化させなければ検出率、良品錯誤である生産者危険 α 、不良率錯誤である消費者危険 β のいれも従来の目視検査よりも良く、品質保証上良好でないことが判明した。

10) 得られた結果

- 1) 目視検査と検査機検査では違いがあることが明確になった。
- 2) 母不良率が増加すると β 危険率が増加する。
- 3) 工程が管理状態でないと、 β が一定にできず、 α の検討が必要である。

11) 対策

- 1) 工程を管理状態にするために不良原因について検討する。
- 2) 工程を管理状態にして β を一定にするには α の低減を図る。

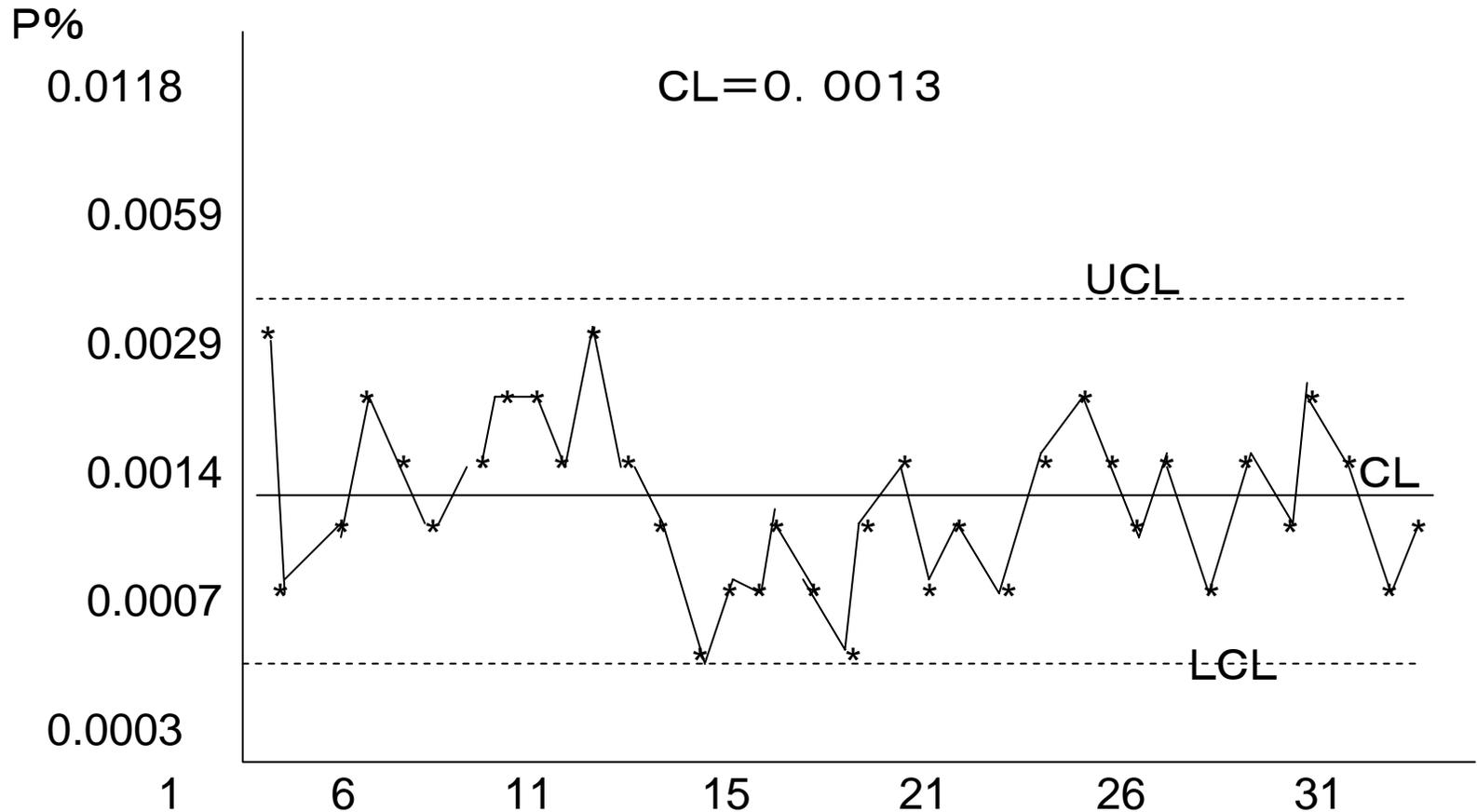
12) 不良原因



13) 異物不良の原因

1. アンプルの清浄効果(スクリー洗浄方式と超音波強度・時間)
2. トンネル滅菌機の滅菌乾燥エアーのフィルターの定期清掃、モニター設置、定期交換
3. 充填液の飛散防止(充填針の形態)
4. 熔閉技術による炭化防止

14) 改善後の不良率確認(管理図)



15) 結果

改善してからの検査機検査の実生産における運転実績としては、下記のように検出率、良品錯誤である生産者危険 α 、不良品錯誤である消費者危険 β のいずれも目視検査よりも良く、品質保証上良好である。

項目	検出率	α	β
目視検査	□□	□□	□□
検査機検査	□□	□□	□□

精度を維持するために日常点検や定期的バリデーションを行っている。

固形製剤の異物検査法の開発

検査法の名称	サンプル量	操作法	判定
表面目視	200g	検査板(φ100mm,d7mm)にひろげて表面を観察。10回繰り返す	合格判定個数による
篩過目視	100g	篩過中の落下面および篩過後の篩上残分より異物を取り出す	合格判定個数による
かきわけ目視	100g	一面にひろげて異物を取り出す。40分間繰り返す	合格判定個数による
遂次展延目視	10~40g	2gずつ、ガラス板に薄く延ばして表裏より観察する	各毎回の合格および不合格判定個数による

異物の大きさ、欠陥度の区分

欠陥度の区分

異物の大きさ・種類

微欠陥(LL)

0.2mm未満

軽欠陥(L)

0.2~0.5mm

重欠陥(H)

0.5mm以上

致命欠陥(HH)

金属、ガラス、虫、毛髪、砂石、異種品など

各種検査法による異物検出力の比較

検査員	表面目視 (200g)	異物(L)検出個数 篩過目視 (100g)	かき目視 (100g)
-----	----------------	-----------------------------	----------------

A	4	37	39
---	---	----	----

B	7	26	29
---	---	----	----

試料:コーンスターチに亜鉛粒を添加(0.3~0.5mm(L)および0.1~0.2mm(LL)を各40個/100g)

かきわけ目視(100g)の異物検出力

—試料:コンスターチに亜鉛粒(0.3~0.5mm)を添加—

異物個数/100g (分)	検査時間 (分)	検査員・異物検出率(%)			
		A	B	C	D
10	10	100	70	70	80
	20	100	90	100	
	30			100	
50	10	82	47	50	62
	20	96	84	86	84
	30	96	91	98	92
100	10	41	37	42	55
	20	86	71	75	80
	30	98	92	100	94

かきわけ目視(100g)の異物検出力

—試料:コンスターチに亜鉛粒(0.1~0.3mm)を添加—

異物個数/100g (分)	検査時間 (分)	検査員・異物検出率(%)			
		A	B	C	D
20	10	50	71	60	81
	20	75	86	80	96
	30	80	95	85	96
50	10	43	50	50	46
	20	78	73	73	70
	30	94	87	88	86
100	10	22	23	24	38
	20	42	45	41	60
	30	59	65	56	76

検査法の設計(検査単位2g)

欠陥区分		H+L	LL
品質水準	$m_0 (\alpha = 0.05)$	0.04(2個/100g)	0.60(30個/100g)
	$m_1 (\beta = 0.10)$	0.20(10個/100g)	1.80(90個/100g)
判定係数	h_0	1.40	2.05
	h_1	1.80	2.63
	s	0.099	1.09
平均検査個数	$n(m_0)$	21	4
	$n(m_1)$	15	3

$$n(m_0) = \{ (1-\alpha) h_0 - \alpha h_1 \} / (s - m_0) \quad n(m_1) = \{ (1-\beta) h_1 - \beta h_0 \} / (m_1 - s)$$

異物シミュレーションの結果

試料	検査単位中の異物個数	LL出現率		L出現率	
		ポアソン分布	実験値	ポアソン分布	実験値
(A)	0	0.55	0.58	0.82	0.80
	1	0.33	0.28	0.16	0.18
	2	0.12	0.14	0.02	0.02
(B)	0	0.17	0.15	0.82	0.75
	1	0.30	0.28	0.16	0.22
	2	0.27	0.37	0.02	0.07
	3	0.16	0.17	—	—
	4	0.07	0.06	—	—
	5以上	0.03	0.03	—	—

カイ二乗検定(有意水準5%)の結果、実験値はポアソン分布に適合する。

固型製剤異物の測定法

1. かきわけ目視による50 μ m以上の異物を測定
2. 各種の原料を使って、異物の大きさを層別してない。
3. 各種の原料を1000g、100g、10gずつサンプリングする。
4. 測定時間はあえて決めない。
5. 原料は、Lactose、Corn Starch、Avicel、PVP、TC-5、HPC-L、HP-55、Calcium Carbonate Potassium, Titanium dioxide, Talcnaなど

原料の異物検査

No.	原料名 サンプリング量	Lactose			Avicel			
		1000	100	10	1000	100	10	
	1	0	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	0	0	
	5	1	0	0	0	0	0	
	6	0	0	0	0	0	0	
	7							
	8							
	・							
	・							
	50							
	Σ							

関係式

無限母集団からランダムに抜き取った一定単位の試料に含まれる異物数を x とし、母集団の一定単位に含まれる平均異物数を m とすれば、一定の単位の試料の x 個の異物が含まれる確率は次の式で表わされ、

$$P_x = e^{-m} \frac{m^x}{x!} \quad (x=0, 1, 2, \dots) \quad (m > 0)$$

0 および正の整数がそれぞれ確率 P_0, P_1, P_2, \dots をもって出現する. (1)

すなわち、ポアソン分布である。ここでポアソン分布式で異物の存在確率を検討する。ポアソン分布の平均値の期待値と標準偏差の期待値はそれぞれ、

$$E(x) = m \quad (2)$$

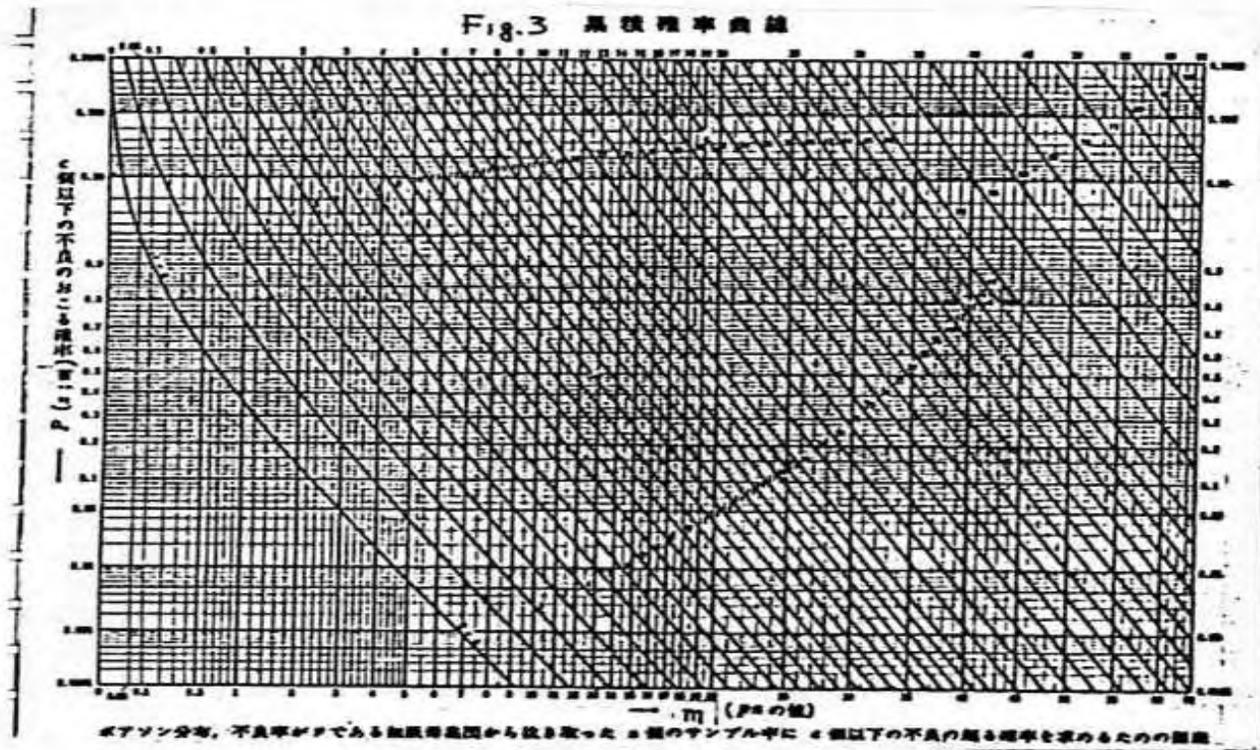
$$D(x) = \sqrt{m} \quad (3)$$

である。またこの信頼限界値は

$$A = m + k\sqrt{m} \quad (4)$$

累積確率曲線

次に累積確率曲線(ポアソン分布のOC曲線)を利用して工程能力と検査設計を行った。



工程能力の把握(手順一)

1. 累積確率曲線から、例えば、HP-55、サンプリング量10gのとき、 m 値は2.3である。累積確率曲線 $m=2.3$ を取り、縦線を引く。
2. 不良の起こる確率99% ($k=③$)とするととき、 $P=0.99$ と $m=2.3$ の交点に近い x 値を求める。
 $X=6$ である。同時に確率1%とするととき、 $P=0.01$ と $m=2.3$ の交点に近い x を求めると、 $x=0$ である。
3. 従って、 $m=2.3$ の工程能力は0~6個以内の異物である。

nの信頼限界(手順一2)

1. HP-55は $m=2.3$ であるから、 $m=2.3$ を取り、縦線を引く。
2. 不良の起こる確率50%、すなわち $P=0.5$ と $m=2.3$ の交点に近い x 値を求める。 $x=2$ である。
3. $X=2$ の曲線の信頼率99%、 $P=0.99$ の交点をもとめ、その m を読む。すなわち、 $m=0.2$ である。同時に信頼率1%とすると、 $x=2$ の曲線と $P=0.01$ の交点を求め、その m 値を読む。すなわち、 $m=8.4$ である。
4. 従って、 m の信頼限界は0.2~8.4である。

検査設計(手順一3)

1. 先ず(4)式を使って、累積確率曲線の m 値を利用 $m=2.3$ $k=3$ として(4)式に代入

$$\hat{M}=6.95$$

2. $\hat{M}=6.95$ は累積確率曲線の $m=6.95$ 値であり、 $m=6.95$ の縦線を 引く。

3. 生産者危険率、すなわち $\alpha=5\%$ とすると $1-\alpha=95\%$ で、 $P=0.95$ と $m=6.95$ 近辺の X 値を読む。 $x=10$, $x=11$ である。

4. $X=10$ 、 $x=11$ の中間を通過して、不良の起る確率50%、すなわち、 $P=0.5$ の交点の m 値を読む。
従って、50%の m 値は11である。

5. 検査判定基準は

異物数 11個(不合格)

異物数 10個(合格)

としてもよい。

より精度の高い試験方法

1. 3ロットのデータ(1ロット各3回の測定による計9データ)について、承認法と別法が同等以上であることを検定により示す。
2. 承認規格の中心、上限,下限になるように処方した試料につき各3回(計9データ)承認法と別法の試験を行った結果が同等以上であることを検定により示す。

試験方法

承認規格法 変更規格法
成分

試験方法の原理 A 蛍光法

B UV法 HPLC

C 比色法

試験方法変更の根拠

1. 操作時間が短縮
2. 両方法に有意差は認められない

対比データ

試料	承認法			変更法			
	A	B	C	A	B	C	
Lot 1	1	107%	100%	100%	106%	102%	97%
	2	109	97	98	107	97	100
	3	107	103	97	107	103	100
Lot3	1	109	98	100	107	103	101
	2	106	100	100	108	101	99
	3	105	101	97	106	102	102
Lot3	1	105	99	100	107	98	101
	2	109	98	101	108	101	101
	3	108	101	99	106	100	99

回収実験

	A	B	C
他剤の影響	0.0	0.0	0.0
添加回収率	98.4	99.0	99.5
	99.2	99.2	99.6
	101.1	99.5	99.5
\bar{x}	99.2	99.2	99.5

有意差検定

$$A : t(8, 0.05) = 2.306 > t_0 = 0.215$$

$$B : \quad \quad \quad // \quad > t_0 = 2.022$$

$$C : \quad \quad \quad // \quad > t_0 = 0.389$$

$$t_0 = \sqrt{\frac{n(n-1)}{S_1 + S_2}} \times |\bar{X}_1 - \bar{X}_2|$$

統計的に有意差がないことを示す検定法は

- 1) 平均値の差の検定 (t検定)
- 2) 基準値との差の検定 (一般的)
- 3) 相対偏差及び相対誤差の大小比較により判定する方法
- 4) 母分散の違いの検定
- 5) 相関分析 (無相関の検定)
- 6) SN比の大小の比較は、試験法の感度を重視して試験法の優劣を評価する

品質システム導入の意義

1. 経営トップの理解と熱意を得る
2. 社内品質システムの構築
3. 社内教育システムの構築
4. 「改善・変更」の手順が明確化
5. コストダウン、品質、納期、安全の達成
6. 内部監査、外部監査で確実な指導
7. 有効性で安全性である製品を提供
8. 統計的手法を活用してGMPの強化

掲載されている著作物の著作権については、制作した当事者に帰属します。

著作者の許可なく営利・非営利・イントラネットを問わず、本著作物の複製・転用・販売等を禁止します。

所属および役職等は、公開当時のものです。

■公開資料ページ

弊社ウェブページで各種資料をご覧ください <http://www.i-juse.co.jp/statistics/jirei/>

■お問い合わせ先

(株)日科技研 数理事業部 パッケージサポート係 <http://www.i-juse.co.jp/statistics/support/contact.html>