

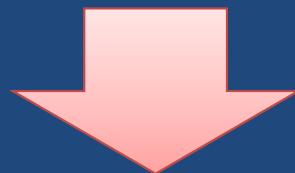
StatWorksによる GMP・バリデーション管理活用の 手引き

(株)日本科学技術研修所
2009年12月

バリデーションの定義

- 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。(13条)

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
(GMP) H16.12.24省令



目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすること

バリデーシヨンの種類

バリデーシヨン基準は平成17年3月30日付薬食監麻発
第033001号第3章第4で規定

予測的バリデーシヨン

承認を受けるときや輸出用製品を製造するときに調査実施する

変更時の再バリデーシヨン

製品の品質に大きな影響を及ぼす変更を行った際に変更承認を受けるとき実施する

定期的な再バリデーシヨン

経時的な影響を定期的に再確認する。

変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証する

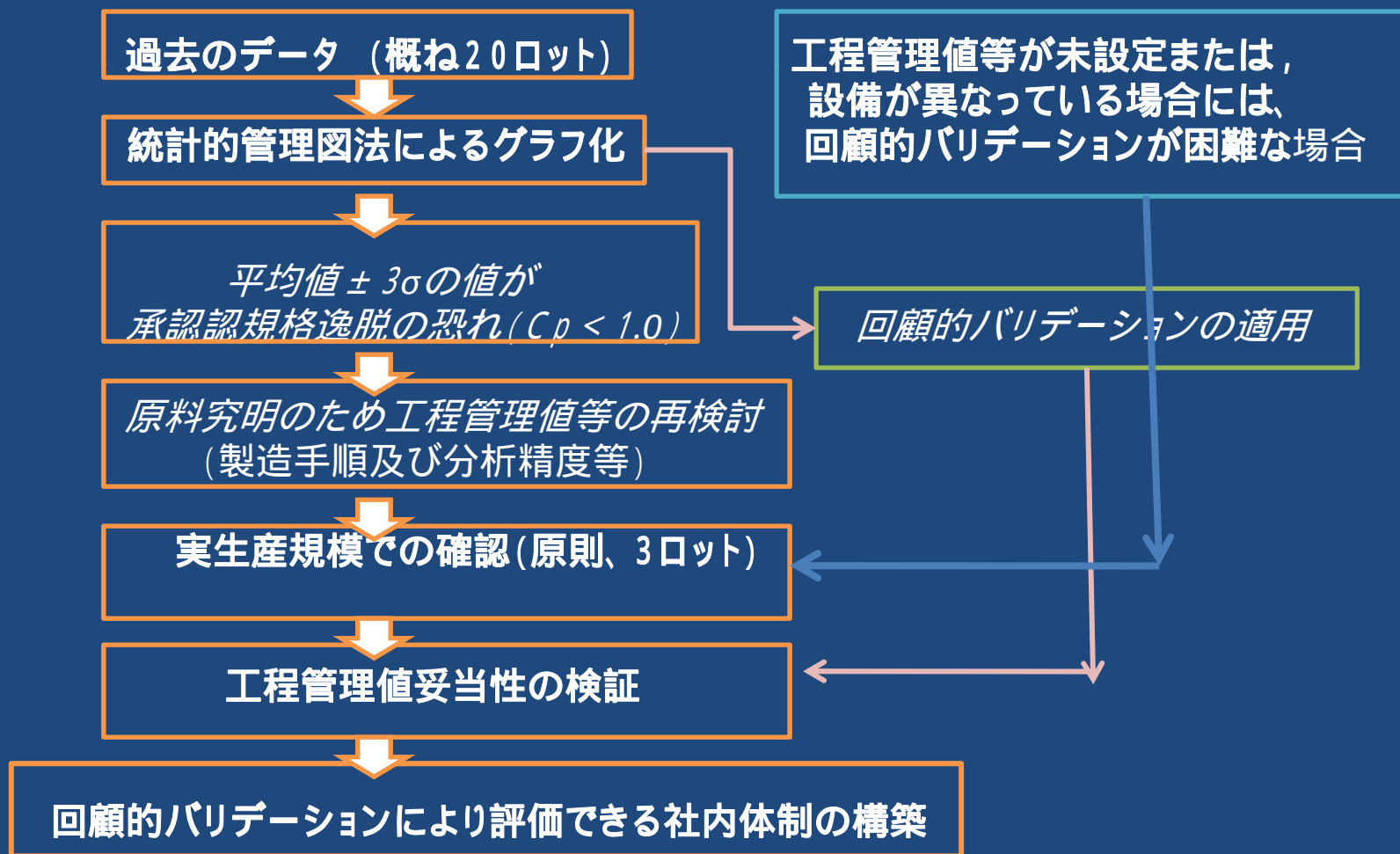
回顧的バリデーシヨン

十分確立された製造工程に対して集積されたデータを統計学的方法等により解析することで、実生産規模での確認の代わりに例外的に実施するもの

コンカレントバリデーシヨン

限られたロット数や稀にしか製造しない、工程を改良等の理由により、製造運転のデータが、予測的バリデーシヨンや変更時の再バリデーシヨンとして利用できない場合に、実生産に合わせて行うバリデーシヨン
など

承認製品のバリデーション査察 のフロー



SPC管理の表示 (回顧的バリデーション)

- 過去データ(20個以上)
- 工程が安定しているか(時系列的ばらつき)
安定状態の判定
- 工程能力が十分か(規格との関係性)
 $C_p > 1.0$ あるいは $C_p > 1.33$



実生産規模での確認(原則 3ロット)

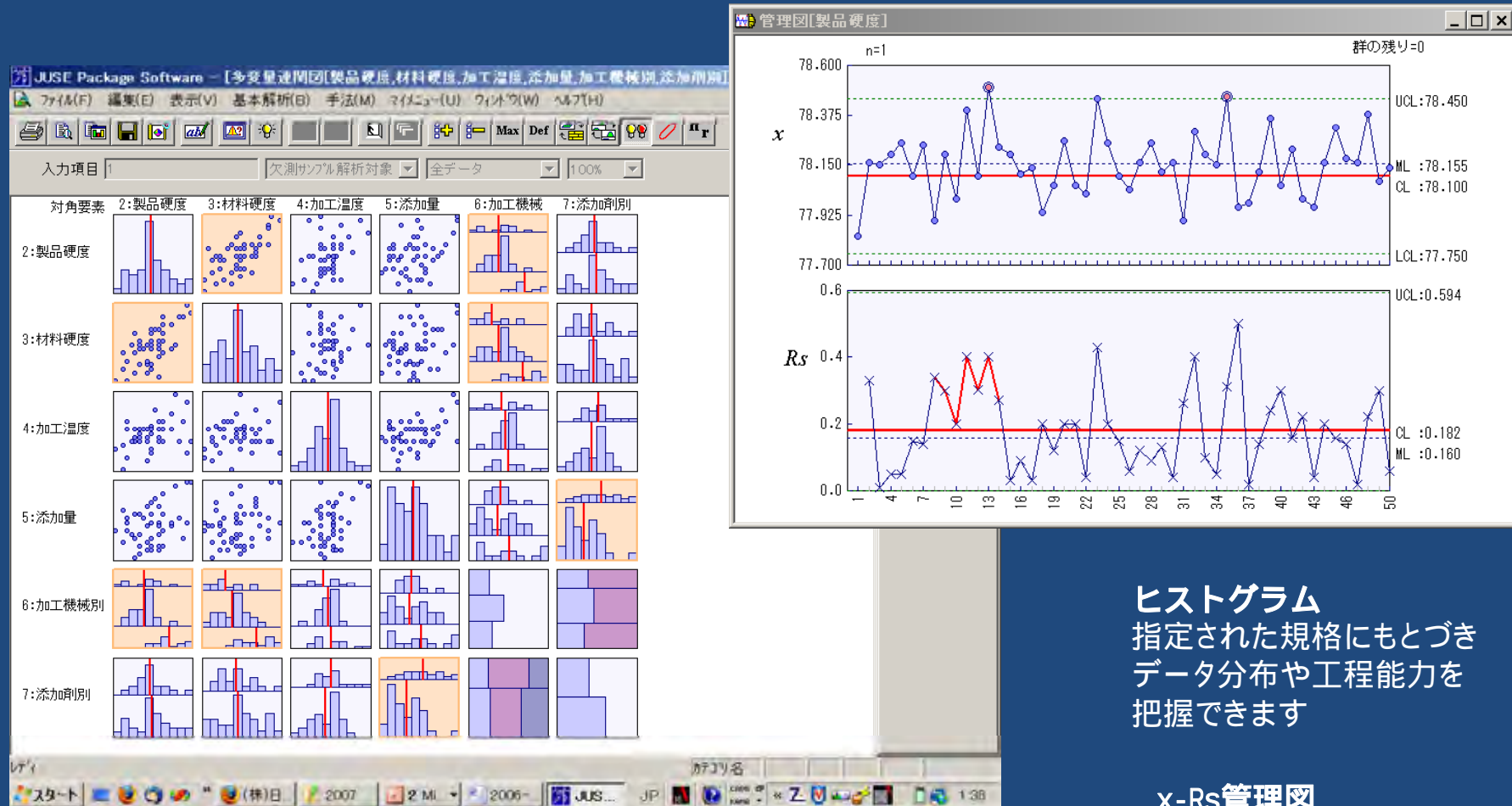
工程管理値の妥当性検証

バリデーション適用対象と統計手法

適用対象	適用統計手法
工程の安定性や異常値チェック	「管理図」,「ヒストグラム(工程能力指数C _p)」 「SPC」 「多変量連関図」
試験精度の分析	計測器のキャリブレーション, 精度分析, 「MSA ゲージR & R」 「検定と推定」
要因分析(重要特性, 要因, 予測)	「回帰分析」,「実験計画法」,「タグチメソッド」 「検定と推定」,「応答曲面法」など 「特性要因図」,「連関図」,「系統図」
リスクマネジメント	「FMEA」, HAZOP, FTA, 「親和図」, 「パレート図」, 「ワイブル解析」

「」内の統計手法はStatWorksにある。

品質特性と要因間の関係一覧図：多変量連関図



ヒストグラム
指定された規格にもとづき
データ分布や工程能力を
把握できます

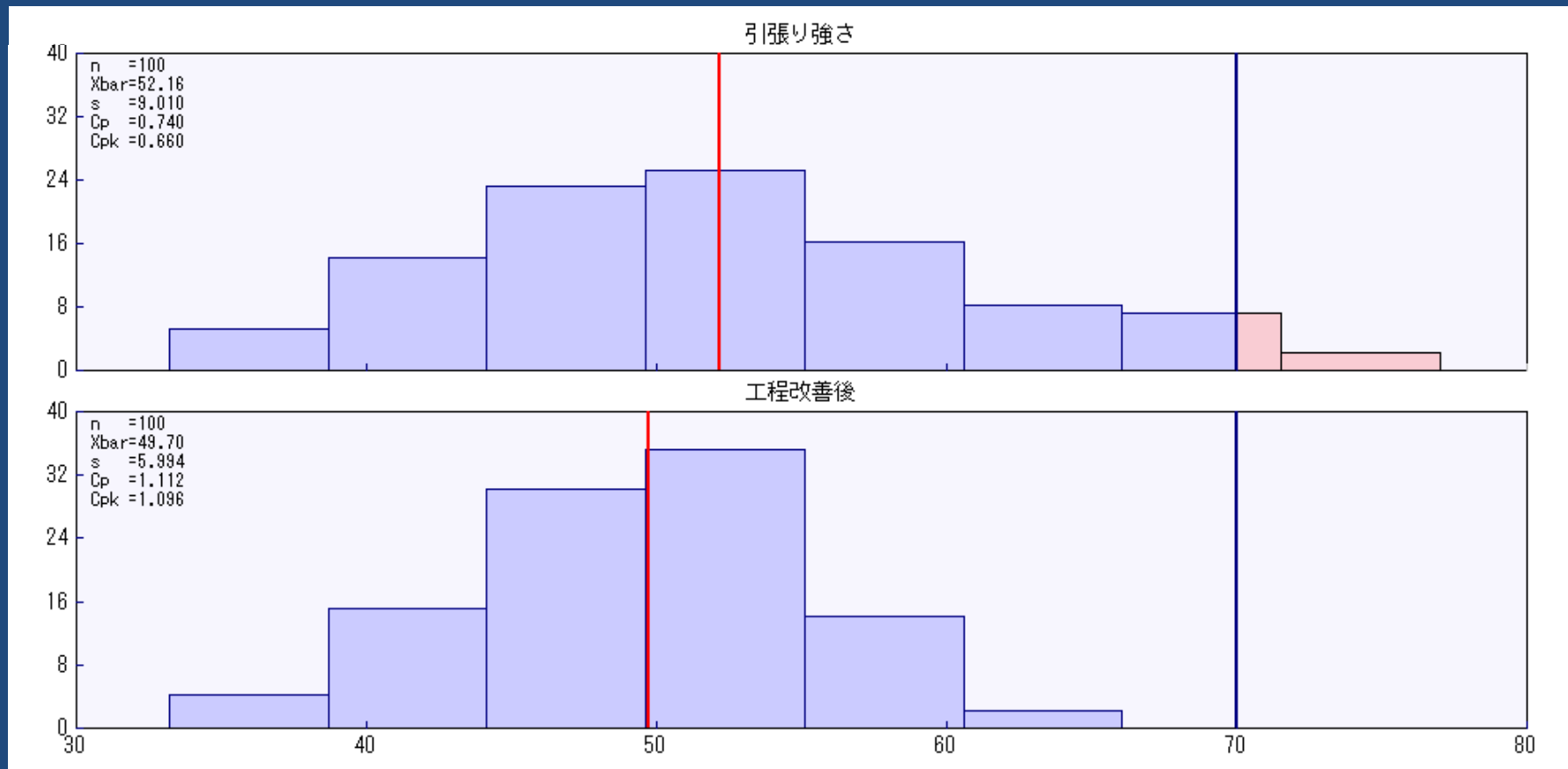
x-Rs管理図
工程の管理状態を各種の
異常判定ルールにもとづ
き迅速に把握できます

原料，製造，製品の関係を見える化

多変量連関図

品質特性間の因果関係を外観するとともに統計的に問題のある箇所を
瞬時に把握できます

製品の異常をチェック : ヒストグラム, C_p 材料, ライン, 改善前後で差があるか

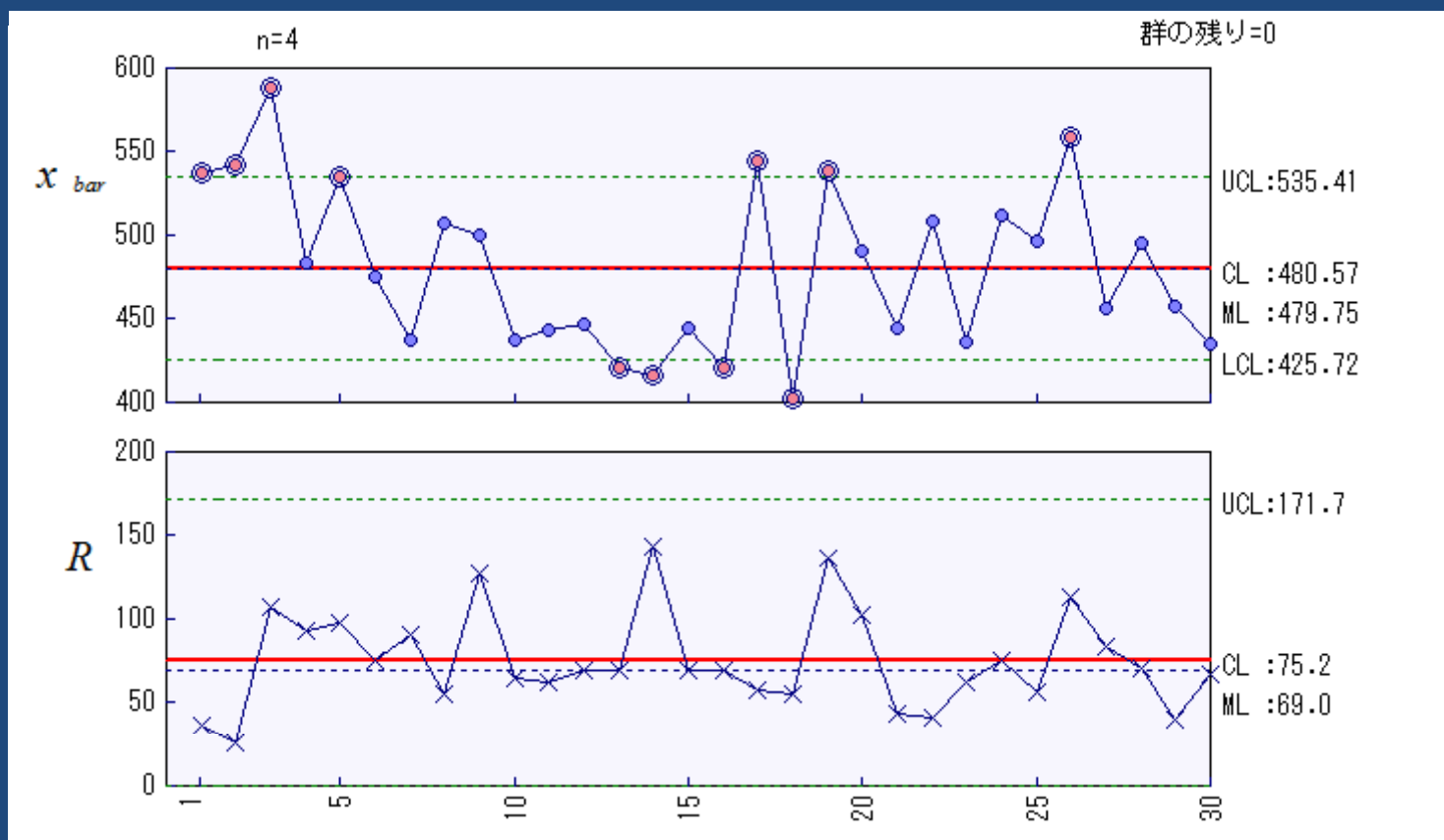


工程改善後, C_p は0.740から1.112にアップしている.

No	変数名	引張り強さ	工程改善後
6	引張り強さ		0.025*
8	工程改善後	0.000**	

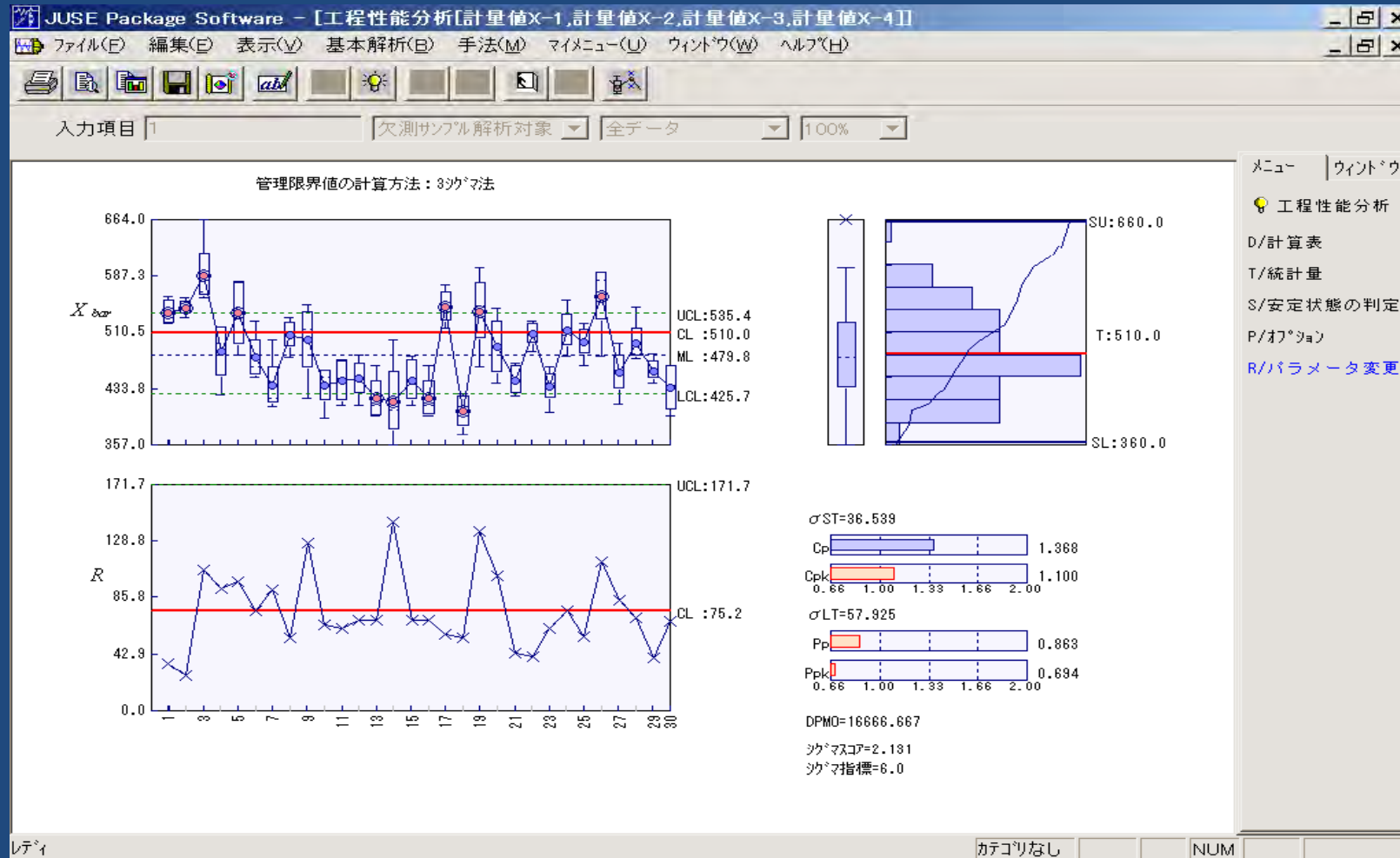
表右上:「平均値の差の検定」P値(両側) (t分布, 両側検定)
表左下:「等分散の検定」P値(2*上側) (F分布, 両側検定)
**: 1%有意, *: 5%有意

工程は定常的で同じ結果を生み出しているか : 管理図でチェック



管理限界線外や連の異常が出ている

S P Cで工程能力と安定性を同時チェック: S P C



管理状態とは不良で出でおらず (Cp), ばらつきがない状態 (異常がない) である。工程の安定状態を検証するとともに, 工程能力 Cp, Cpk をチェックする

注射剤の無菌性の評価 サンプルサイズの導出

- 母集団ロット内で微生物が存在する汚染率Pとすると、
n本の培地充填テストのうち1本が陽性となる確率は

$$P(n=r) = n C_r P^r (1-P)^{n-r}$$

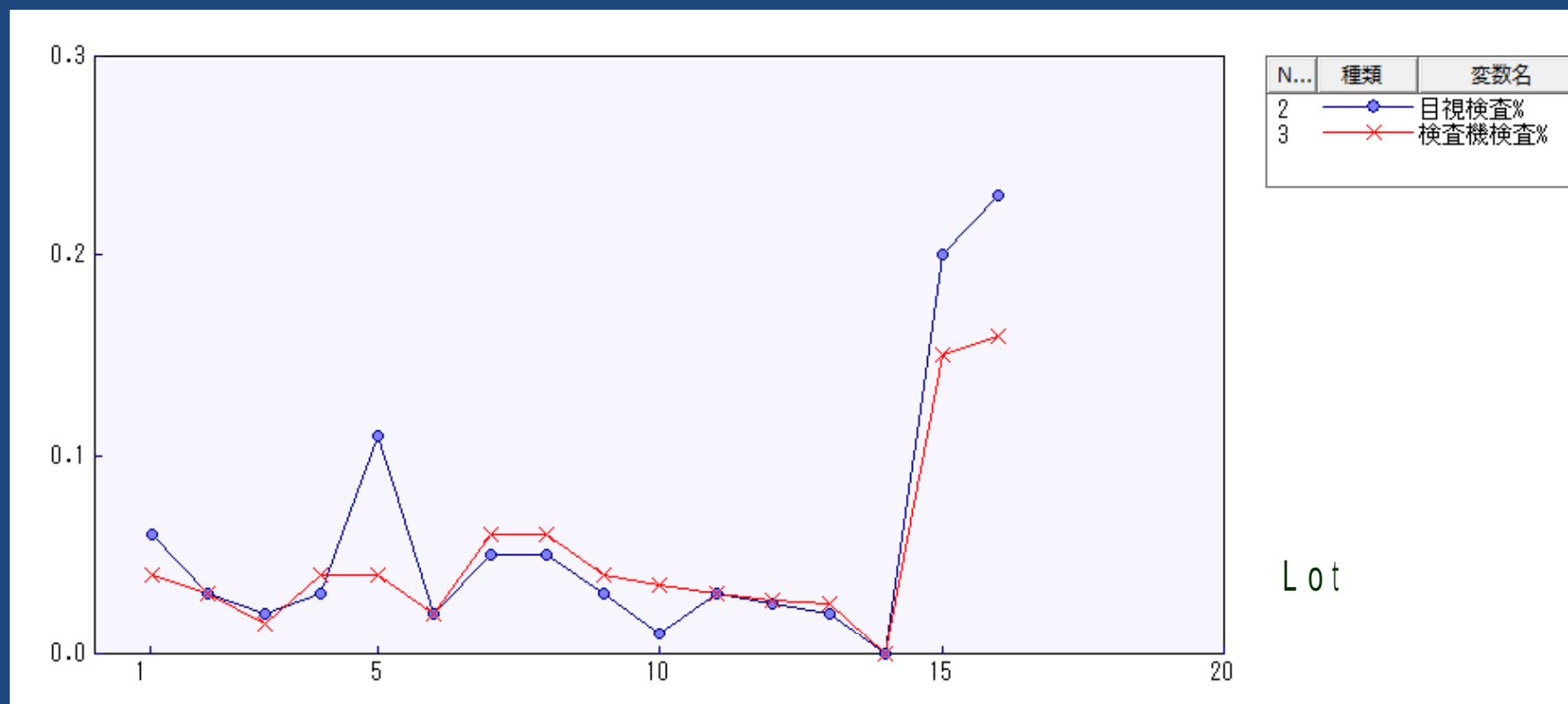
汚染率 $P = 0.1\%$, $n = 1000$ 本 , $r = 1$ では

$$\begin{aligned} P(n=1) &= 1 - P(n=0) \\ &= 1 - (1 - 0.0001)^{1000} \\ &= 1 - 0.368 = 0.632 \end{aligned}$$

したがって、0.1%の汚染率を信頼確率95%以上にする場合には何本の培地充填テストが必要か。

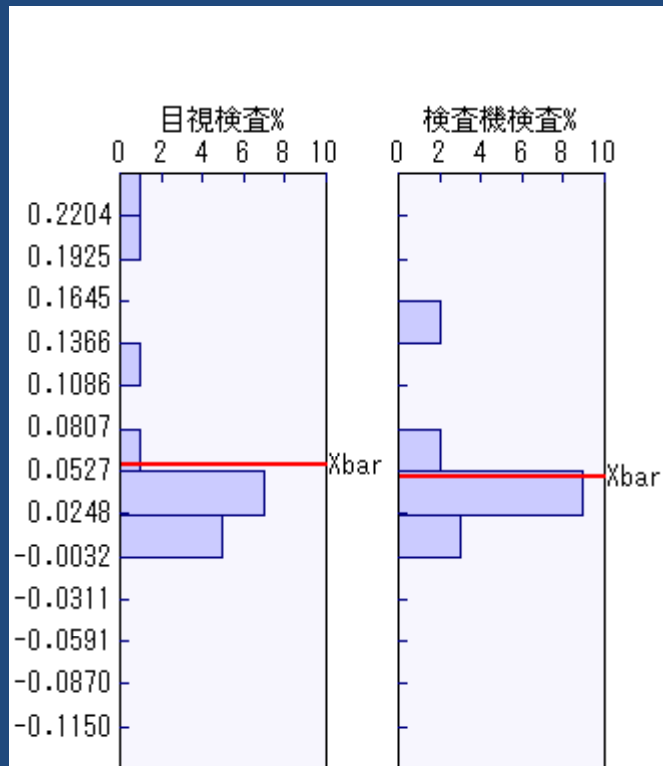
$$0.95 = 1 - (1 - 0.001)^n \quad n = 3252 \quad 3252 \text{本以上の培地テスト}$$

2つの検査法の比較



対応があるデータの検査比較(16ロットの1万本抜取検査比較 目視, 検査機)

対応がある平均値の差の検定



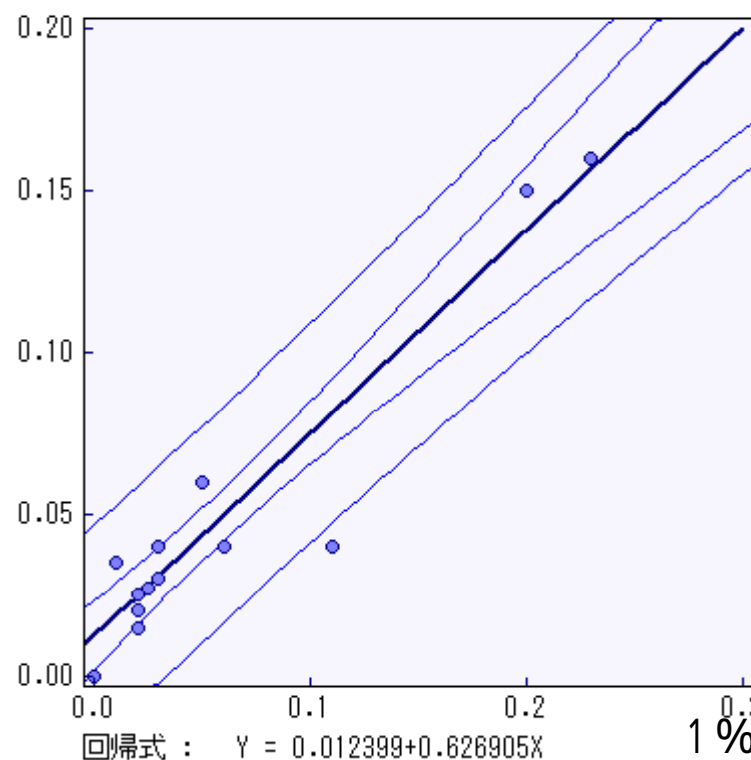
変数名	目視検査%	信頼率	95 %
データ数	16	下限値	上限値
平均値	0.0572	0.0216	0.0927
分散	0.00445	0.00243	0.01067
標準偏差	0.06673		
自由度	15		
変数名	検査機検査%		
データ数	16		
平均値	0.0483	0.0246	0.0719
分散	0.00196	0.00107	0.00470
標準偏差	0.04431		
自由度	15		
平均値の差	0.0089	-0.0064	0.0243
$\delta 0$	0.0000		
帰無仮説 H_0	$\delta = \delta 0$		
対立仮説 H_1	$\delta \neq \delta 0$		
統計量 t_0	1.238	P値 (両側)	0.235

仮説 H_0 は有意水準1%で棄却されない (1.238 < 2.947)
 仮説 H_0 は有意水準5%で棄却されない (1.238 < 2.131)

2つの検査法は差があるとは言えない。

目視検査と検査機検査との回帰分析

回帰直線の信頼区間 : 95%
個々のデータの予測区間 : 95%



項目	横軸	縦軸
変数番号	2	3
変数名	目視検査%	検査機検査%
データ数	16	16
最小値	0.000	0.000
最大値	0.230	0.160
平均値	0.0572	0.0483
標準偏差	0.06673	0.04431
相関係数	0.944	
回帰定数 β_0	0.012	
回帰係数1次 β_1	0.627	
t値 ($\beta_1=1.000$)	6.376	
P値 (β_1 , 両側)	0.000	
t値 ($\beta_0=0.000$)	2.455	
P値 (β_0 , 両側)	0.028	

相関係数は0.944で高いが、
5%有意で切片 = 0とは言えない
1%有意で回帰係数は1.0とは言えない

両者の検査結果の分割による検討 (母不良率の差による検定・推定)

	A	B
試料個数	160708	1088235
不良個数	97	464

不良率の差	0.000	
95%信頼区間	0.000	0.000

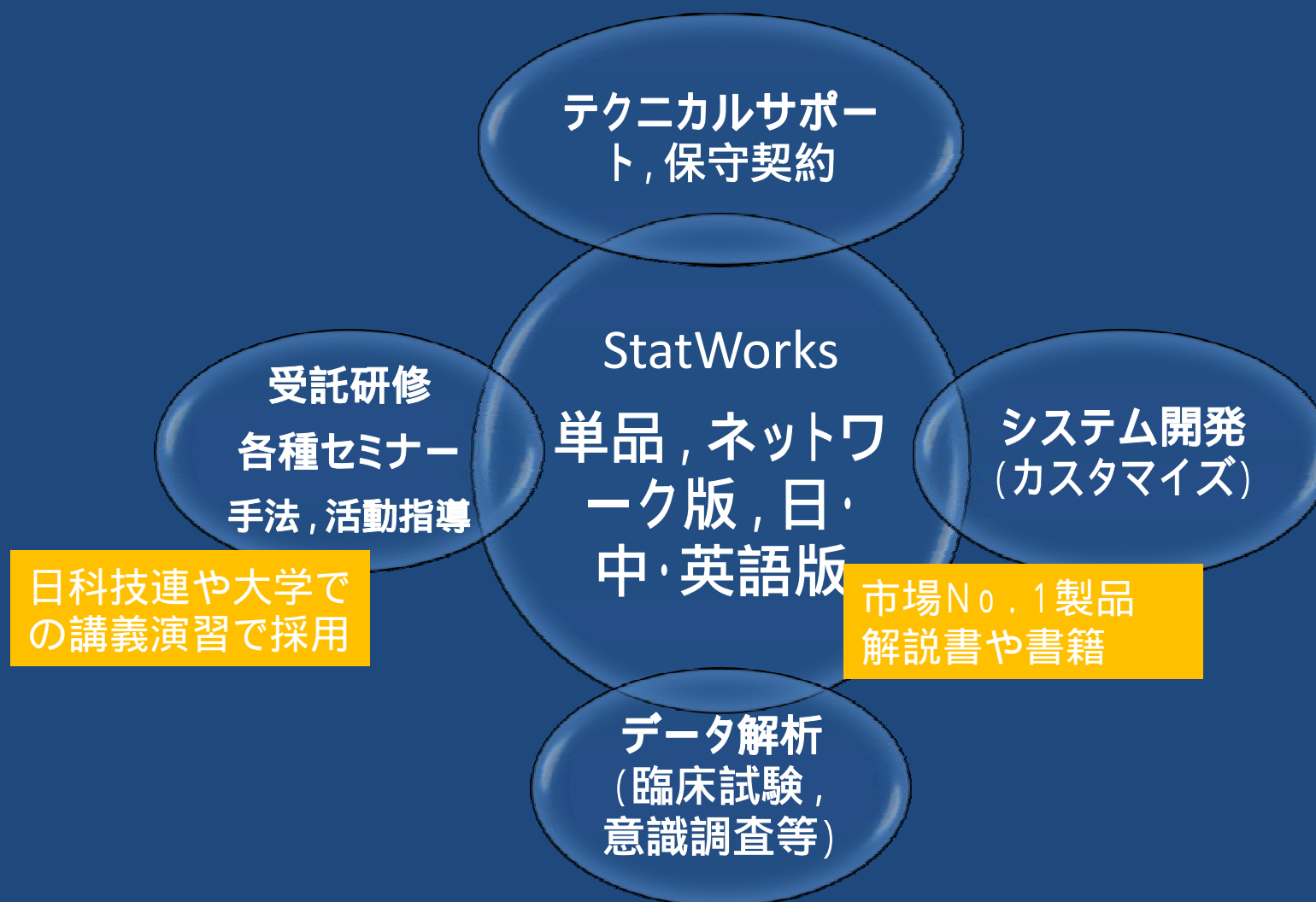
帰無仮説 $H_0: P_A = P_B$
対立仮説 $H_1: P_A \neq P_B$

統計量 u_0 2.973
(P値 (両側)) = 0.003

仮説 H_0 は有意水準1%で棄却される
仮説 H_0 は有意水準5%で棄却される
逆正弦変換で解析しました

目視検査と検査機検査では不良率は同じではない。

(株)日本科学技術研修所 JUSE-StatWorks/V4.0の 親切なサポートと安心サービス



JUSE-StatWorks/V4.0

豊富な導入実績 10万セット

- J F E スチール, トヨタ自動車, T D K, アイシン精機, いすゞ自動車, オムロン, 東京電力, キヤノン, キリンビール, 松下電器産業, コニカミノルタ, シチズン時計, シャープ, セイコーエプソン, ソニー, ダイキン工業, ダイハツ工業, デンソー, ニコン, プリヂス, トン, ペンてる, マツダ, ミネベア, ヤマハ発動機, リコー, 旭化成, 成, 関西電力, 関東自動車工業, 京セラ, 小松製作所, 古河電気工業, 業, 呉羽化学工業, 三井化学, 三菱マテリアル, 三菱化学, 三菱自動車工業, 三菱電機, 住友ゴム工業, 住友スリーエム, 住友重機械工業, 住友電装, 昭和電工, 松下電工, 信越化学工業, 新日本製鉄, 新日本無線, 積水化学工業, 雪印乳業, 太平洋セメント, 大日本イソ化学工業, 電気化学工業, 東レ, 東芝, 東陶機器, 東洋インキ製造, 東洋化成工業, 東亜合成, 凸版印刷, 豊田自動織機, 豊田紡織, 日産自動車, 日東電工, 日本ゼオン, 日本たばこ産業, 日本ビクター, 日本化学工業, 日本触媒, 日本電気, N T T, 日本特殊陶業, 日本発条, 日立化成工業, 日立製作所, 浜松ホトニクス, 富士ゼロックス, 富士写真フイルム, 富士通, 本田技研工業, 本田技術研究所など (敬称略: 順不同)
- 早稲田大学, 東京理科大学, 玉川大学, 東海大学, 千葉工大など
- (財)日本科学技術連盟の品質管理ベーシックコース、多変量解析コース, 実験計画法コースなどの標準 S Q C 教材, 中部品質管理協会でも採用: A O T S, J I C A, 総理府統計局

専用ホームページ

JUSE 統計解析・品質管理・StatWorks ホーム
Communication on Web

お問い合わせ窓口 | サイトマップ | English

サイト内検索

製品案内 | ダウンロード | サポート・サービス | お見積・ご購入 | 導入事例 | セミナー案内 | トピックス

統計解析・品質改善パッケージ
JUSE-StatWorks®/V4.0

統合QC七つ道具編 ネットワーク版 出荷開始
5ライセンス以上は、ネットワーク版がお得です

**JUSEパッケージ
ご愛顧感謝セール!**

日頃のご愛顧に感謝して、
スタンドアロン版パッケージを
15%オフにて販売中!!

会報誌のご案内

JUSEパッケージ最新情報、
導入企業様インタビュー
など役立つ情報が満載

**JUSE
Communication Vol.16**

会員広場

2008年8月28日更新

 **ウェブ
ギャラリー**
塩見 弘氏

「秋の画」編
漁んだ秋の水彩画です

製品情報	購入後のご案内	サポート・サービス
●製品一覧 ●搭載手法一覧 ●ネットワーク版について ●価格(新規ご購入) ●価格(バージョンアップ) ●ダウンロード(試用版) ●関連書籍	●よくあるご質問(Q&A) ●オンライン連絡窓口登録 ●ダウンロード(アップデート) ●パッケージカスタマイズ ●導入事例	●有償保守サービス ●メールマガジン ●データ解析サービス ●資料請求 ●お問い合わせ窓口 ●お問い合わせWebフォーム

最新Q&A
2008-09-25

→「利用者が一杯です」と表示される
→インストールの際DLLやOCXファイルが登録できな
い

→「ファイルが保存できませんでした」と表示される
→クライアントでDBのデータを解析したい

TOPICS

JUSEパッケージご愛顧感謝セール!のご案内
(2008-10-01)
日頃のご愛顧への感謝を込めて、JUSEパッケージを割引
価格にてご提供いたします。
総合編 207,900円が176,400円 など、大変お買い得です。
期間:2008年10月1日～2009年3月31日

TOPICS

主催セミナー | 企業出張セミナー | シンポジウム | 受講申込

■ **手法マスターコース 新規セミナー**

●慢性的品質不良改善のための統計解析入門コース
画期的な改善プロセス「サザンフロー®」を習得するコー

最後に

1. バリデーション管理を強化するためには、工程の安定性やばらつきの評価・検証が必要



2. 統計的方法が有効

管理図, ヒストグラム, 層別, 検定と推定
ゲージR & R, SPC, 多変量連関図



3. 日本で最も実績のある品質管理支援システム
JUSE-StatWorks/V4.0を是非ご活用ください.

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>