

ゼロから踏み出す！ 統計的思考への入口

医薬品品質保証で理解しておきたい統計／確率

第5回

Step forward from zero! Entrance to statistical thinking
—Statistics / Probability you want to understand
with Pharmaceutical Quality Assurance— PART V

株式会社ミノファージェン製薬 顧問
脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD. Advisor

1. 抜き取り検査の意味と限界

本連載の第1回目で「ゴルゴ13(漫画)は供給者管理をしていた」を紹介しました。

ゴルゴ13は射撃のプロです。プロとして仕事の質を高めるために射撃だけでなく、原料／資材である弾薬の品質管理をしていました。弾薬が発弾だと仕事失敗に終わるため、不発弾という不良品が混ざらないために以下のことをしていました。

- 1)信用のおける製造者から購入していた
- 2)ときどき製造者を訪問していた
- 3)100弾のうち、99弾を試し打ちして99弾とも問題ないとき、残りの1弾を使っていた

この3つは、私たちが原料／資材を購入する場合、製造を委託する場合の基本中の基本になります。医薬品製造に置き換えると以下になります。

- 1)GMP／品質保証を確認して、高いレベルの相手先と取引を行う。
- 2)定期的に査察やアンケート調査を行い、相手先の状況の把握と品質向上に努める。
- 3)受入れ試験を行い、受入れの可否、モニタリングを行

う。

今回の話は3)に該当します。そのためには、以下の知識が必要になります。

- 1)サンプリングに関する知識
- 2)抜き取り試験の意味の理解
- 3)実際の抜き取り試験の活用

サンプリングを現場に任せ、品質管理部では試験だけを行っている製造所も多くあります。品質管理部は試験を行う部署とされているのだとすると、それはGMPの基本認識が甘いと思います。GMPの基本の一つに、「造る人と評価する人を分ける」があります。自分で造って自分で評価すると、客観的な評価が難しくなります。また、造る際にミスをしたとき、GMPは悪いことをしようと思ってもできない仕組み、あるいはその記録が残る仕組みを構築することが求められています。

それではなぜ造った人がサンプリングしているのかはGMP逐条解説(薬食監麻発0830第1号平成25年8月30日)に以下が説明されています。

「第1項第1号でいう検体の採取は、原則として品質部門の者が行うものであること」

2013年度版GMP事例集のQ&Aには以下があります。

【問】GMP11-40(検体の採取) 医薬品・医薬部外品 GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は製造部門の者が行ってもよい。

【答】検体の採取は、品質部門の者が行うものである。ただし、検体の採取を無菌的に行うことが必要な場合、工程の状況に応じた検体の採取を行うことが必要な場合など、合理的な理由がある場合には、品質部門はその責任において、その承認した適切な方法(GMP8-16を参照)により、必要な教育訓練を受けた製造部門の者を指定して実際の採取作業を行わせても差し支えない。

ここでは、品質部門がサンプリングできない、あるいは適切でない場合のケースを例にしています。それを拡大解釈して品質部門が本来サンプリングできるのを製造部門が行っている製造所が多いかと思えます。

評価とはサンプリングから始まっています。サンプリングが適切でなければ、試験がいくら適切であっても得られる結果は不適切になります。そのデータを統計処理しても意味がない結果になります。統計処理云々の大前提は、適切なサンプリングであること、適切な試験がなされたこととなります。適切なサンプリングは、品質部門が客観的に製造方法と設備の状況を知ったうえで行います。

過去に製造現場にサンプリングを任せていて、仕込み間違いが起き、現場で正しくサンプリングせず、良いロットからサンプリングして品質部門に提供し、当然試験は適合になり出荷しました。ところが後日それが判明して製品回収、業務停止命令が出された例がありました。結果として品質部門が客観的に評価していなかったこととなります。正しくサンプリングしなかった人がよくないのは当然です。ただ、人は魔が差すことがあります。GMPとは魔が差しても悪いことができない仕組みを構築することが必要になります。客観的な評価ができない仕組みを構築していた品質部門の責任でもあります。

サンプリングをするには、その原料・資材がどのような造り方をしているか、ロット内は均質になっているかの2点が重要になります。

例えば、仕込み／混合／造粒／乾燥は1つの設備で行っているが、打錠機は1台、コーティングは2台で行っ

ている場合、含量はその打錠機からのサンプリングでよいが、溶出試験は2台のコーティング機からサンプリングしたほうが予期しない溶出トラブルを出荷前に見つけることができます。万が一、安定性モニタリングでサンプリングしていなかったもう1台のコーティング機での溶出試験不適合が起きると、これまで製造したロットは問題ないという根拠データが得られず、全ロット回収のリスクもあります。このように製造方法を知ったうえでサンプリング方法を設定することが大前提になります。

2. サンプリング方法

全数試験検査ができないもの、あるいは試験検査を全数行うと費用が高くなるもの、試験検査が破壊試験の場合などは、サンプリングを行い、全体を推定します。

医薬品原料の受入れ試験のためのサンプリング数は $n=1$ のことが多いです。 $n=1$ で行える根拠は、そのロットの原料がどこをとっても均質だとの前提があつてはじめて成り立つ、ランダムサンプリングだということです。当局より「ロットが均質だという根拠データがありますか？」と尋ねられたとき、出せるでしょうか？

(1) 単純ランダムサンプリング

母集団を構成する各部分がサンプルのなかに含まれる機会が同じになるようなサンプリング方法です。ランダムに(乱数表などにより)サンプリングします。

(2) 二段サンプリング

母集団が多数の部分集団に分かれているとき、一次抜き取り単位をサンプリングし、そのなかから二次抜き取り単位をサンプリングする方法です。例えば、アンプルなどの資材は1週間単位で生産している場合があります。例えば、月～金曜日まで生産したものを1ロットとしている場合があります。そうすると受入れ試験ではランダムサンプリングするより、月曜日と水曜日と金曜日の生産単位からサンプリングしたほうが、ランダムサンプリングよりそれぞれの生産日を確認できることになります。アンプル製造所は次の層別サンプリングで、月～金曜日まで毎日サンプリングして評価します。

(3) 層別サンプリング

母集団が異質性分組から構成されているとき、あらかじめ母集団を階層に分けて、その各層それぞれからサンプリングする方法です。

例えば、フィルム剤の生産において、粉は均一工程があり、1台の打錠機で錠剤を打っているとします。フィルムコーティングは3台のコーティング機でコーティングしているとします。この場合、含量はバリデーションにより、均一が確認され、どこからサンプリングしてもロットを代表していることがいえます。一方、溶出試験は、コーティングの状況にかなり左右されます。3台のコーティング機に違いがないことはバリデーションで確認しますが、その後の変動リスクが考えられますので、3台のコーティング機から各々サンプリングして溶出試験を行うほうが予期しない溶出トラブル回避にもなります。

(4) 系統サンプリング

母集団を構成するものに通し番号をつけておき、一定間隔で系統的に抽出する方法です。例えば、ロットの均質性を調査したいときのサンプリングなどに利用します。打錠／カプセル充填のはじめから終わりまでを等間隔で、かつはじめと終わりはサンプリングポイントを増やしてサンプリングします。このサンプリングで、ロットの最後で含量が低い錠剤を発見したことがあります。現場で壁についた粉を掻き落とし棒で落としていました。その粉がその後の工程で均質化されることなく、打錠されていました。バリデーションのときに発見しましたが、これが発見されずに、安定性モニタリングの試験時に生じたらどうなるのでしょうか？ OOSになり、ラボエラーは見つからず、製造でも問題はなく、ラボエラーの可能性も否定できないとのことで再試験を行っても、基本は同じサンプル箇所の錠剤で再試験を行います。その結果、再試験でも規格外が再現されます。最悪、これまで出荷した全ロットの回収だけでなく、物流在庫も問題ないとの根拠データがなく、欠品になる可能性もあります。

このように、どのような製造方法をしているかを把握してサンプリング計画を立てる必要があります。このサンプリング計画がリスク回避にとって必須であり、統計処理を行う時の前提になります。

3. OC曲線／抜き取り検査の理解

合格させたいロットでも不適合にするリスクがあること、本来不合格にさせたいロットが合格する可能性があることが抜き取り検査の特徴です。

1枚の硬貨を5回投げるとき、表(良品とすると○)が5回続く確率は？

$$\begin{aligned} \text{○○○○○} &\Rightarrow (1/2) \times (1/2) \times (1/2) \times (1/2) \times (1/2) \\ &= (1/2)^5 \end{aligned}$$

$$0.0313 \Rightarrow 3.13\%$$

表か裏なのでそれぞれ50%の確率。これは不良品率が50% (1/2) の場合になります。

300個の基石のなかに白石が200個あり、黒石が100個ある(黒石を不良品とすると1/3が不良品)とします。

1個だけ抜き取り、白石であれば合格とすると合格する確率は2/3 (66.6%) になります。2個抜き取り、2個とも白石であれば合格とする抜き取り試験にすると合格する確率は $(2/3) \times (2/3) = 4/9$ (44.4%) になります。厳密には $(2/3) \times (199/299)$ になります。白石を1個抜き取りましたので、白石の数が1個減っています。実際の抜き取り試験では、ロットサイズが大きいので、サンプリングで減った量は無視して問題ありません。

この例からもわかるように、サンプル数を1個から2個にして、両方とも良品(白石)とすると、合格する確率が67%から44%と下がります。

では、白黒のように50%ではなく、不良率pの場合、かつn個サンプリングした場合どうなるかは以下の式で表すことができます。 $q = (1 - p)$ は良品率になります。

$$nC_k p^k q^{(n-k)}$$

$$nC_k = n! / ((n-k)! \times k!) \quad n=3 \quad k=1 \text{ の場合 (3個抜き取って黒石1個)}$$

$$3 \times 2 \times 1 / ((2 \times 1) \times 1) = 3$$

$$\text{○○●} \quad \text{○●○} \quad \text{●○○} \quad \text{3つの組み合わせになります。}$$

すべて白石だとk=0の場合(3個抜き取って白石3個)は、

$$3 \times 2 \times 1 / ((3 \times 2 \times 1) \times 1) = 1$$

$$\text{○○○} \quad \text{1つだけになります。}$$

これを、溶出試験に当てはめると下記になります。

12錠試験して、2錠規格外が出ているようなロットの場合、不良率1/6(p)、5/6(q; 1-p) 適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (5/6)^{12} = 0.112$$

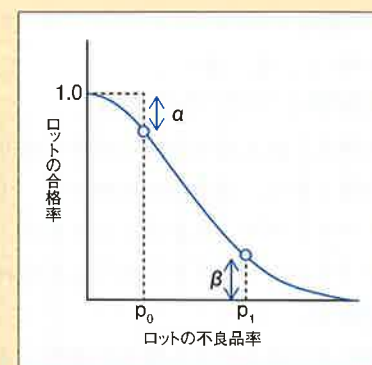


図1 OC曲線

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/6)^1 \times (5/6)^{11} = 0.264$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/6)^2 \times (5/6)^{10} = 0.264$$

$$\text{合格する確率} = 0.64 \quad 64\%$$

$$1/12T \text{ の場合: 不良率 } 1/12(p), 11/12(q; 1-p)$$

適合する場合

$${}_{12}C_0 p^0 q^{12} = 1 \times 1 \times (11/12)^{12} = 0.352$$

$${}_{12}C_1 p^1 q^{11} = 12 \times (1/12)^1 \times (11/12)^{11} = 0.384$$

$${}_{12}C_2 p^2 q^{10} = 66 \times (1/12)^2 \times (11/12)^{10} = 0.192$$

$$\text{合格する確率} = 0.93 \quad 93\%$$

このような複雑な計算をしなくても、2/12と1/12の不適合になる錠剤の含まれている割合(不良率)に対して、そのロットが合格する割合と抜き取り数、合格する基準の関係をグラフにしたのが、OC曲線(Operating Characteristic Curve)です(図1)。

横軸がロットの不良品率で、縦軸がロットの合格率になります。抜き取り検査では生産者がそのロットを合格させたいロットの不良率の下限をP0で表し、消費者がそのロットを不合格とさせたいロットの不良率の上限をP1で表します。P0を合格品質水準(acceptable quality level, AQL)、P1を限界品質(limiting quality, LQ)といいます。

このグラフを覚えていただくことが、抜き取り検査を理解するための第一歩になります。不良率が高いほどロットが合格する確率は低くなりますが、不良率が高くて抜き取り検査では合格することがあること。不良率が低いほどロットが合格する確率は高くなりますが、不良率が低くても合格させたいロットが不合格になることがあるということがこのグラフから読み取れます。

不良があるロットを合格させてよいのかと違和感を持たれた方もいらっしゃるかと思います。抜き取り検査はある程度の不良は認める検査方法であることが前提条件になります。虫・毛髪のように1個でも認めない抜き取

り検査を、と思う方がいらっしゃるかもしれません。1個でも認めないならそれは抜き取り検査でなく、全数検査をしなければなりません。それもその検査方法が100%検出する方法で行うことになります。

α とは第1種の過誤/生産者危険(慌て者の誤り: 慌てて合格にすべきものを不合格にする。全数検査機の良品巻き込み率になる)と呼ばれています。一方、 β は第2種の過誤/消費者危険(ぼんやり者の誤り: ぼんやりして不合格にするべきものを合格させる。全数検査機での良品中に残っている不良品率になる。つまり見逃し率になる)と呼ばれています。 $\alpha = 0.05$ (5%), $\beta = 0.10$ (10%)と決めています。なぜ、生産者危険が消費者危険より大きいのかと疑問に思われるかと思いますが、なぜなら抜き取り試験は生産者が設定している抜き取り基準なので、生産者危険のほうを小さくしています。

海外企業と外観や異物の基準を取り決めるとき、虫・毛髪を日本側が絶対あってはならない、ゼロだと言っても、相手側には通じません。ではAQLをいくりにするかとの話になります。AQLは合格させる不良率の上限になるのです。そこで海外とはAQLの一番厳しい、0.01%を選択することで合意せざるを得なくなります。

図2は抜き取り数nにより、OC曲線がどう変わるかを示しています。抜き取り数が少なくなると、グラフの線は寝てきます。すなわち、生産者が合格させたいロットでも不合格になる確率が増え、消費者が不合格にさせたいロットの合格する確率が増えます。

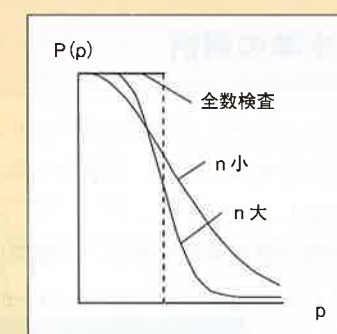


図2 抜き取り数の影響

検査に要するコスト、P0、P1をいくつにするかなどを考えながら抜き取り数を定めます。このように、抜き取り検査は絶対的な評価方法ではなく、確率に左右されている方法であるということです。ですので、全数保証が必要な場合はラインで全数保証の対策が必須になります。抜き取り試験はこのような確率の事象に影響されますが、ロットを積み重ねることにより、悪いものは抜き取り検

査で不合格になる確率が高いため、モニタリングとしての機能を持っています。製品品質照査で不適合になる頻度が多いものは、原因究明あるいは品質改善を図ることが重要になります。

4. JIS Z 9015 抜き取り検査^{注)}

原料の抜き取り試験／サンプリングはドラム数に関係なく、1カ所だけのサンプリングで行われている製造所が多いのではないのでしょうか？ しかしながら、そのような製造所でも米国向けの製品があると、米国向け製品の原料のサンプリング数は $n=1$ ではなく、ドラム数を n とすると、 $\sqrt{n+1}$ でサンプリング数を決めておられるところもあるかと思います。以前勤めていた会社の製造所もそうでした。しかし、あるときのFDAの査察で「 $\sqrt{n+1}$ は統計的な根拠がない」と指摘されました。そこで、JIS Z 9015の抜き取り検査に切り替えました。

昔、よく活用されていたMIL-STD-105は、1995年には廃止され取り消されました。そして、ANSI規格ANSI/ASQC Z1.4-1993として1993年に採用され、国際標準化機構ISO 2859として1999年11月に制定されました。日本では日本工業規格JIS Z 9015として1999年5月に制定されました。ですので、JIS Z 9015に基づいており、それは国際的な共通の抜き取り検査基準になります。

注) 品質管理研究所 (<http://quality-labo.sblo.jp/article/75753949.html>) を参考に説明を追加しています。

5. 検査水準の選択

検査水準は、ロットサイズと抜き取りのサンプリング数の関係を定める必要な水準で、抜き取り検査を行う上であらかじめ設定します(表1)。

JIS Z 9015の抜き取り検査水準は、3種類の通常検査

水準(I, II, III)と4種類の特別検査水準(S-1, S-2, S-3, S-4)から構成されています。

- ・通常検査水準(I, II, III)
- ・特別検査水準(S-1, S-2, S-3, S-4)

通常検査水準は、最も使用される水準であり、通常検査水準IIを使用します。通常検査水準では、I < II < IIIの順番でサンプリングサイズが多くなります。特別検査水準は、サンプリングサイズを小さくしなければならない場合に使います。

以下に検査の3つの水準から検査を選択します。

- ① なみ検査(Normal inspection)
ロットの平均不良率がAQLよりよい場合に生産者に高い合格の確率を保証するようにした抜き取り検査方式を使用する検査
- ② きつい検査(Tightened inspection)
対応するなみ検査よりも厳しい合否判定基準をもつ抜き取り検査方式を使用する検査
- ③ ゆるい検査(Relaxed inspection)
対応するなみ検査よりは小さいサンプルサイズをもつ抜き取り検査方式を使用する検査

6. 主抜取表の活用～抜き取り表から抜き取り数と合格判定数を決定

選択されたサンプル文字とAQLをもとに、抜き取り表から抜き取り数と合格判定数を決定します。

例えば、なみ検査の1回抜取方式(主抜取表)(表2)を選択して、ロットサイズ100,000で検査水準IIの場合、サンプル文字Nで、AQL=0.10%を選択したときには、サンプルサイズ500個を抜き取り、判定はAc(合格判定数)=1, Re(不合格判定数)=2となり、抜き取った500個のなかで、不良が2以上あったときは不合格ということになります。不良が1個以下で他が良品であれば、抜き

表1 サンプルサイズとロットサイズの関係

ロットサイズ		特別検査水準				通常検査水準		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 ~	8	A	A	A	A	A	A	B
9 ~	15	A	A	A	A	A	B	C
16 ~	25	A	A	B	B	B	C	D
26 ~	50	A	B	B	C	C	D	E
51 ~	90	B	B	C	C	C	E	F
91 ~	150	B	B	C	D	D	F	G
151 ~	280	B	C	D	E	E	G	H
281 ~	500	B	C	D	E	F	H	J
501 ~	1,200	C	C	E	F	G	J	K
1,201 ~	3,200	C	D	E	G	H	K	L
3,201 ~	10,000	C	D	F	G	J	L	M
10,001 ~	35,000	C	D	F	H	K	M	N
35,001 ~	150,000	D	E	G	J	L	N	P
150,001 ~	500,000	D	E	G	J	M	P	Q
500,001 以上		D	E	H	K	N	Q	R

(JIS Z 9015より引用)

表2 JIS Z 9015-1 なみ検査の1回抜取方式(主抜取表)

サンプル文字	サンプルサイズ	合格品質限界 (AQL) 単位: パーセント 不良品率 100単位あたりの不良数(なみ検査)																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
A	2																												
B	3																												
C	5																												
D	8																												
E	13																												
F	20																												
G	32																												
H	50																												
J	80																												
K	125																												
L	200																												
M	315																												
N	500																												
P	800																												
Q	1250																												
R	2000																												

JIS Z 9015-1:2006 (ISO 2859-1:1999)

(JIS Z 9015より引用)

取り検査は合格になります。1つの製品において、複数の品質特性の評価を含む場合、その重要性に応じて、AQLを分けて設定します。製品の品質上重要な特性の場合は、厳しく設定し、それほど影響が大きい品質特性に関しては、ゆるく設定します。

AQL=0.010%に設定すると、サンプルサイズは1,250個抜き取り、判定はAc(合格判定数)=0, Re(不合格判定数)=1となり、抜き取った1,250個のなかで、不良が1以上あったときは不合格ということになります。

ゴルフ13の100弾がロットサイズの場合、検査水準IIの場合、サンプル文字Fで、AQL=1.0%とすると、サンプルサイズ13個で、判定はAc(合格判定数)=0, Re(不合格判定数)=1になります。AQL=0.15%まで高めると、サンプルサイズが80になり、判定は、Ac(合格判

定数)=0, Re(不合格判定数)=1になります。AQL=0.10%までさらに高めると、サンプルサイズが125になり、100弾を超えてしまいます。

検査水準III(きつい)(表3)の場合、ロットサイズが100だとサンプル文字Gで、AQL=1.0%とすると、サンプルサイズ80個で、判定はAc(合格判定数)=1, Re(不合格判定数)=2になります。しかし、AQL=0.10%まで高めると、サンプルサイズが200個で、判定は、Ac(合格判定数)=0, Re(不合格判定数)=1になります。100弾を超えてしまいます。AQL=0.01%まで高めると、サンプルサイズは2,000になります。かつこれらの抜き取り検査はβの誤りを10%認めていることになります。つまり、ほんやりして合格させてしまう確率が10%あるということです。抜き取り検査でゴルフ13の要求基

表3 JIS Z 9015-1 きつい検査の1回抜取方式(主抜取表)

サンプル文字	サンプルサイズ	合格品質限界 (AQL) 単位: パーセント 不良品率 100単位あたりの不良数(きつい検査)																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
A	2																												
B	3																												
C	5																												
D	8																												
E	13																												
F	20																												
G	32																												
H	50																												
J	80																												
K	125																												
L	200																												
M	315																												
N	500																												
P	800																												
Q	1250																												
R	2000																												
S	3150																												

JIS Z 9015-1:2006 (ISO 2859-1:1999)

(JIS Z 9015より引用)

準を満足させるにはかなり厳しくなります。信頼のおける業者の技術を高めることと業者の偽造を防ぐことが解決の方法になります。それは医薬品製造においても共通です。あるいは非破壊で不発弾を見つける検査方法を確認することです。

抜き取り検査には、「きつい」、「なみ」、「ゆるい」がありました。何のためにあるのでしょうか？

抜き取り検査では“よいロットでも不適合”になる確率(α の誤り)が存在しています。ゆるい検査にすると、この α の誤りを少なくします。すなわち、よい供給者には、 α の誤り(合格させたいロットが不合格になる確率)が少なくなるとのメリットがあるので、できる限りよい供給者の製品は合格させることにより、供給者はそれを維持しようとしします。一方、よくない業者にはきつい検査を導入することにより、 α の誤りも大きくなります。不良率を下げないとよいロットも不適合になる確率が増えますので、それを避けるために不良率削減の努力を促す働きがあります。

抜き取り検査は品質管理／保証にとって重要な手法の1つです。抜き取り検査の持っている意味と限界を知り、それをうまく利用することが重要になります。試験検査にかけられるリソースは限られていますので、効率よく

運用することも品質管理の重要な視点になります。ほとんど品質に貢献しない検査で、かつレギュレーションの観点からも必須でない検査にエネルギーをかけるよりも、3ゲン(現場、現物、現実)、5ゲン(原理、原則追加)にエネルギーをかけるほうが、より効果のある品質保証実現の近道ではないでしょうか。

日本薬局方収載『皮膚に適用する製剤の放出試験法』

『パドルオーバーディスク法』『シリンダー法』はUSPで既に収載されている試験法でありAgilentでは豊富な納入実績があります。その他にも軟膏、クリーム用として『エンハンサーセル』*などのアクセサリ類を取り揃えております。Agilent溶出試験器はこれらのアクセサリ類を使用した場合でも高さ(25mm)調整が簡単です。

*日本薬局方未収載、USP1724 参照



パドルオーバーディスク



回転シリンダー



エンハンサーセル

カガクする、専門商社



樋口商会

■ 製品に関するお問い合わせはこちら

〒108-0075 東京都港区港南2-16-2 太陽生命品川ビル10F
TEL: 03-5479-5592 Email: iyaku@higuchi-inc.co.jp
www.higuchi-inc.co.jp