

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1回

Step forward from zero! Entrance to statistical thinking
—Statistics / Probability you want to understand
with Pharmaceutical Quality Assurance— PART1

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問

脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD. Advisor

はじめに

読者のみなさまは、“統計／確率”と聞いて何を想像されるでしょうか？

学生時代、受験に際しては偏差値が学校選びの基準となりました。この偏差値がどういう意味を持っているかを理解している人はすでに統計をご存知の方です。一回だけ買うなら、宝くじと馬券ではどちらが戻ってくるお金が大きいかを知っている人は、すでに確率の概念があります。

多かれ少なかれ、統計／確率はどこかで少しは学んでいます。わたしの経験では、高校の数学で組合せ／確率を学びました。大学では統計を学び“優”（成績の優／良／可／不可）でしたが、ほとんど記憶に残っていません。それは必要性が低かったからだと思います。学びは“学びたい”という強い気持ちが必要になります。その学びの先の目的がしっかりしているかどうか重要です。

そして製薬企業に就職し、工場の品質管理部に配属になりました。理学部の化学科卒で研究室は有機合成でしたので、品質管理部で実施する試験は初めてのことでした。そこで、新人らしく“品質管理”を学ぼうと目的を

もって大きな本屋さんに行き、品質管理の本を眺めたところ、そこに書かれていたのはかすかに記憶に残る、大学時代に学んだ統計／確率でした。「えっ？ 品質管理は統計？」と驚いたのを今でも覚えています。

試験をやり出した頃は、高校で学んだ化学が一番役立ちました。統計が必要だと実感したのは、“注射剤の不溶性異物対策”を検討し始めたときです。まずは官能検査を独学で学び、不溶性異物対策に活用しました。官能検査では人が検査するので、人の教育訓練と認定がとても重要になります。また、人が行う以上は誤検査もありますので、その対策も必要になります。かつ、全数検査は100%でないため、どうしても残存不良が残ります。そのため、母不良率が高いときはどうすればよいかなど検討しました。

その後、日本科学技術連盟の“QCベーシックコース”を学ぶ機会を会社から与えられました。一週間×6カ月で宿題も多いコースでしたが、大学と違い統計の必要性を実感していたので学びにも力が入りました。ここで、統計／確率の概念を身につけたことが、その後のQC／QAの活動ならびに品質の責任者として判断を求められるときの基礎となりました。そのときいただいた優秀賞の時計は今も時を刻んでいます。コース修了後、工場内

でのQC7つ道具の研修講師として全従業員に学んだことを伝達しました。

これらの経験を踏まえ、本連載では“統計／確率”を理解するためにさまざまな角度から解説していきます。

1. 「ナイチンゲールは統計学者だった！」¹⁾

ナイチンゲールは統計を活用し、いかに看護が必要かをヴィクトリア女王に訴えました。ナイチンゲールは裕福な家庭で育ち、病の人を助けることに関心を持ち、当時なかった負傷者を手当する方法をドイツで学び、その後イギリスの病院でその技術を磨きました。ちょうどそのときにクリミア戦争が起き、1855年1月に平均兵力32,393人中「感染症」による死者は2,761人、このときの戦争での「負傷」による死者が83人で、「その他」による死者が324人。数字が示すとおり、多くが負傷した後の感染症で亡くなっていました。当時は世話をする人がいなかったため、ナイチンゲールが人を募ってクリミアに向かい負傷者の看護（この“看護”という概念はナイチンゲールが創出した）を行いました。

1855年9月に、平均兵力47,751人中「感染症」による死者は189人、このときの戦争での「負傷」による死者が276人で、「その他」の原因が20人。看護がどれだけ大切かを訴えるために、データを取りそれを表にする。そして見やすいグラフにして政治家やヴィクトリア女王に訴えました。数字だけではわかりにくいのをグラフにすることで、ただでわかるような、視覚的な工夫を多く凝らしました。ナイチンゲールが統計とグラフを活用しなかったら、女王の理解も得られず、看護の概念が確立されるのはもっと後になっていたかもしれません。

2. 品質保証業務を行ううえで必須になるのが統計／確率の知識

医薬品製造において統計はどのような役割、必要性があるのでしょうか？ 30年間にわたって品質管理と品質保証の業務に就いた経験から、QAの責任者には以下の知識と経験が必要だと実感しています。

- 剤形ごとの品質の重要なポイントを知る
 - ・ 固形剤：溶出試験、異物対策
 - ・ 注射剤：不溶性異物試験、無菌性の保証
- 剤形ごとの製造法／設備を知る
- GMP／公定書（薬局方・薬添規等）を知る
- レギュレーション（外国製造所認定／MF／軽微変更・一変申請）を知る
- 確率／統計の考え方を（バラツキ&OC曲線）統計計算ではなく、考え方／活用方法
- 原料／資材メーカーの品質保証／製造方法を知る
- 多くの失敗事例を知っておく

3. 医薬品製造で活用されている統計／確率

(1) 統計手法が出てくる場面

- ・ 管理図／工程能力指数 ⇒ 工程管理／製品品質照査
- ・ F検定／T検定／分散分析 ⇒ 試験方法の変更
- ・ 抜取試験（OC曲線） ⇒ 抜取試験方法設定 ⇒ トラブル発生時（どこからどれだけサンプリング）
- ・ 官能検査 ⇒ 人が行う検査の信頼性向上

(2) QC7つ道具（図1）

データの可視化を行います。数値データではその姿が見えにくいので、QC7つ道具を使って、データ全体を眺めるようにします。

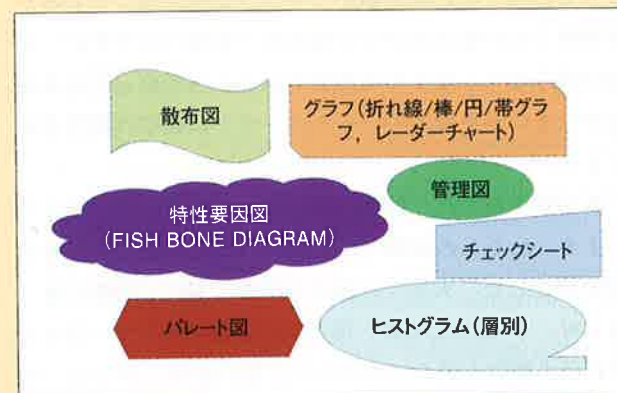


図1 QC7つ道具

4. 統計処理をする前にデータを眺める／グラフにする

研究開発部門からデータ解析結果の報告がありました。

A法とB法でF/T検定を行い有意差ありと報告

↓
基本統計量（平均値、標準偏差など）の値から有意差はないのでは？と考え、
「両者の平均値の差と、標準偏差からは有意差がないと思うが？」と尋ねた。

↓
「再度、確認して報告する」
「インプットミスだった。有意差があるとは言えない結果」だった。

統計手法はエクセルなど解析ツールを使えば簡単に解析結果が出ます。上記の例では、データを見ることをせずに解析ソフトに入力して、結果を鵜呑みにしていました。こんなことでは、何をしているのかわかりません。統計を理解して使わないといけないうちに、これでは統計に使われてしまっています。

QC/QAを30年経験して、品質を保証するにはどうしたらよいか？ と尋ねられたら、迷わず、「3ゲン（現場、現物、現実）、5ゲン（原理、原則を追加）を日常で実践する」と返答します。データを森として眺めることと、木一本一本を見る、この両方が必要になります。

5. なぜ、統計はセミナー等で学んでも実際の場面で活用できない？

- ・ 統計の数式を学ぶことが主になっている
- ・ 数学の数式はわからない
- ・ 実際の場面での活用が結びつかない
- ・ 概念よりも手法に目がいつている
- ・ 計算はパソコン（PC）を使えば結果は出てくる

A（データ）⇒ PC（ブラックボックス）⇒ 結果

一般的に統計の学習においては、概念の理解よりも手法の理解が優先されているように感じます。統計の概念や活用場面についての経験が不足しているためなのかも

しれません。そのためには、以下のことが必要ではないでしょうか。

- ・ データを見る
- ・ データが正しいか、偏りがないか、データの求め方は適切かをチェックする
- ・ データ全体をグラフなどで可視化
- ・ 基本統計量の確認⇒解析ツールを使って計算する
- ・ 層別（違う母集団のデータが混在していないか考える）
- ・ データがどのようなサンプリング／試験で行われたかの確認

6. クイズ

統計／確率を理解するために、いくつかクイズを出してみたいと思います。

Q1 一回だけ買うとすると、宝くじと競馬ではどちらを選択しますか？
（少しでも元手を増やしたい場合で、夢を買う／楽しむ等は考慮しない）

宝くじはまったくのランダムな結果で、競馬は、馬（能力&体調）／騎手／コース／馬場等の影響があります。

さて、一回だけ買うとするとどちらを買いますか？

この判断をする場合、それぞれの還付率（払ったお金のうち何%がお客さんに戻るか）を考える必要があります。宝くじ約45%、競馬約75%です。

	1回目	2回目	3回目	4回目
宝くじ	45%			
競馬	75%	56.3% (0.75) ²	42.2% (0.75) ³	31.66% (0.75) ⁴

競馬は3回までだと宝くじとほぼ同じ還付率になります。ではなぜ損が大きくなるのでしょうか？ それは4回以上、何度も買うから損失が大きくなるのです。

年末ジャンボ宝くじを買うより、有馬記念（競馬）を買ったほうが、還付率が約30%よいことになります。宝くじや競馬等は“貧者の第二の税金”ともいわれています。つまり、宝くじであれば55%、競馬であれば25%税金として取られているのと同じです。夢を楽しむというのであればよいのですが、元手を増やすということでは、統計／確率で考えたら損をする選択肢になります。

パチンコの還付率は店によって違いますが、平均すると85%といわれています。見方を変えると還付率が高いと一時的に儲ける人が多く出る（もちろん、その分損を

している人がいる)ので、パチンコにのめりこむ人が多くなっているのでしょう。

Q2 ルーレット。4回目は奇数と偶数のどちらに賭けますか？

1回目：奇数 2回目：奇数
3回目：奇数 4回目：？

奇数と偶数が同じ確率で生じると仮定(インチキ／偏りが無い)します。

さて、あなたは次、奇数と偶数どちらに賭けますか？

偶数にかけたくなるのが自然ではないでしょうか？

確率的に考えると、新しい出現の確率は毎回同じなので、次回偶数が出る確率は50%です(実際の医薬品製造ではさまざまな偏りが生じているので、その偏りをどう推定するかが問われますが)。

・ヨーロピアンスタイル 37区分(1から36, 0)

・アメリカンスタイル 38区分(1から36, 0, 00)

奇数18	偶数18	2(0と00はディーラーの取り分になる)
47.3%	47.3%	5.3%

表のように、毎回5.3%損をしていることになります。還付率は94.7%ですので、1度だけだと宝くじ、競馬、パチンコと比べかなり投資効果の高い賭け事になっています。

Q3 TV番組「新婚さんいらっしゃい」でパリ旅行が当たる確率は？

「統計学が最強の学問である」²⁾よりヒント。TV番組「新婚さんいらっしゃい」では、箱が4つあり、そこにはたわし、たこ焼き一年分、10万円、ヨーロッパ旅行が入っています。箱の色は赤、黄、緑、青です。

あなたが1つ緑を選んだと仮定します。いつも、出演者が選ばなかった箱を番組MCが開けています。青の箱を開けたら10万円でした(そしていつもは、ヨーロッパ旅行が決まる前にCMが入ります)。

ここでルールを変えて、番組のメインMCが特別なチャンスを与えてくれたとします。

「あなたは、緑から赤または黄の箱に変えることができます。変更しますか？」

さあ、あなたはこうされますか？

最初は赤／黄／緑／青の箱にヨーロッパ旅行が入っている確率はインチキや偏りがなければ、赤25%、黄25%、

緑25%、青25%と同じはずです。

ここで青がなくなったことになります。赤、黄、緑の箱が残っています。この箱のどれかにヨーロッパ旅行が入っています。

それぞれの確率は33%？⇒No。緑は25%だったはずです。

赤と黄と青で75%だったから、青が除かれたので、残りの75%が赤と黄の箱にヨーロッパ旅行が入っている確率になります。⇒赤37.5% 黄37.5% 緑25%になります。

少々わかりにくいかもしれませんがいかがでしょうか？もう一歩進めると理解しやすいと思います。

さらにメインMCが赤の箱を開けたら、たこ焼き1年分でした。残るはたわしかヨーロッパ旅行です。統計／確率の知識があるとヨーロッパ旅行を引き寄せる可能性が高まります。

メインMCが「さあ、変えますか？ 変えませんか？」と最終コール！

さあ、あなたはこうされますか？

⇒黄75% (赤と青の確率が引き継がれている)、緑25%です。

もちろん、25%の確率で最初に選んだ緑の箱にヨーロッパ旅行が入っている可能性があります。このように、リスクを少なくするために統計／確率の知識が必要になります。

7. ゴルゴ13(漫画)は供給者管理をしていた

ゴルゴ13は射撃のプロであり、統計／確率を駆使して仕事の質を高めていました。また、PIC/S GMPガイドライン発出時の6つのギャップの1つ、原料・資材の供給者管理を行っていました。

ゴルゴ13の中に次のようなストーリーがありました。学生時代に読んだ漫画でしたが、そのときはまさか自分が品質保証の仕事をするなど夢にも思っていませんでした。しかし、このストーリーは印象が強くしっかりと覚えていました。

ゴルゴ13は自分が使用するライフルの弾の品質保証を行っていました。

- ・信用できる製造者から購入していた
- ・ときどき製造者を訪問していた
- ・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

あるとき、残りの1弾が不発でした。そのため重要な業務で失敗しました(チャンスを逃した)。そこでゴルゴ13はその製造者のもとを訪れ、理由を尋ねました。その人は、これまで不発弾を作らないように努力をしていましたが、歳を取り、病気になる余命宣告をされていた。最後にもし不発弾があったら、どのようなドラマが生じるかを見てみたいと思い、意図的に不発弾を1発潜り込ませました。

確率的に1/100不発弾が入っている場合に99弾の試験後に合格する確率は1%になります。では、ゴルゴ13はどうすれば不発弾を防ぐことができたか？ それはまさに、医薬品製造で頭を悩ませている人全員の問題でもあります。信頼ある製造者から購入するという、一番大切なことを実施し、かつ、定期的に製造者のところに行っていました(監査をしていた)。

コストは増えますが、1/100ではなく3σの3/1000(0.3%)まで高めて(997発試し打ちをして3発を使う)受入れ試験にする選択肢があります。6σまで高めることも要検討かもしれません。しかしコストが膨大になります。究極はバリデーションで不発弾がでない製造まで確率を高めることが必要です。しかし、意図的に不良品を紛れ込ませる行為に対しては防ぎようがないかもしれません。そのためには、不発弾が紛れ込むことができないように、製造に監視カメラを導入し、その画像を確認するという選択肢もあるかもしれません。日本でも農業を意図的に混入させた事件が話題になりました。その製造所では監視カメラを100台以上設置し、かつ工室への入室をカードで厳しく管理すると報道されていました。

8. 指標をモニターすることで多くのデータを把握する³⁾

野球においては、以下のような指標³⁾を作成して評価することで、得点に貢献する打者を評価することができます。

OPS On-base Plus Slugging
出塁率と長打率を同時に評価する。
OPS=出塁率+長打率

出塁率=(安打+四球+死球)÷(打数+四球+死球+犠打)
長打率=塁打÷打数

2014年	
バレンティン(ヤクルト)	1.007
山田哲人(ヤクルト)	941
丸 佳浩(広島)	910
中村剛也(西武)	963
メヒア(西武)	950
糸井嘉男(オリックス)	948

医薬品製造所では、KPI(Key Performance Indicator)としてCAPA(Corrective Action and Preventive Action)の達成率や、期日までに改善が終了した比率をモニターすることで、CAPAが適切に管理されているかがわかるようにします。また、品質不良による廃棄や手直しコストをトータルの生産金額に対して出すことにより、品質保証が実際にどれだけ実践されているかを見ている製造所もあります。さらに、そこに製品回収や苦情に要した費用を加えることでも指標になります。

品質保証の成果の可視化に努めることも重要になります。品質投資の金額を明確にして投資対効果を求めるのは今後の課題ではないでしょうか。

9. QA責任者として品質トラブル時にリスク発生確率を把握する

①数値で森全体(対象物)として見る

可視化(グラフ、散布図、管理図、ヒストグラム等)。

②確率的に判断する

それがどの程度の頻度で起きやすいのか。

③3ゲン、5ゲンを実践する

⇒物事を客観的に見ることが重要になります。

妻からよく言われました。

・Aさんのご主人は妻の病院に付き添うがあなたはしない。

・Bさんのご主人は毎週土日に子どもと遊んでいるがあなたはしない。

・Cさんのご主人は毎年海外旅行に家族を連れて行くがあなたはしない。

この場合、妻の求めているのは下記のいずれかは不明ですが。

・この3つに該当する男性(A∩B∩C)はどれだけいるか。

- ・あるいはどれかを1つでもやる男性(AUBUC)はどれだけいるか。

物事を統計／確率的に考えることが必須です。

10. 確率に基づいて行動する⁴⁾

未婚女性の40%が年収600万円以上の男性と結婚したいと思っているそうです。しかし、未婚男性25歳～34歳のうちに年収600万円以上の男性は3.5%しかいません。つまり、年収の目標を下げないと、結婚対象の男性が限りなく少ないということです³⁾。

QA責任者は統計／確率的な視点を持つことが重要(マクロ&ミクロの視点)になります。データを見る場合には次の注意点にも気を付けたいところです。

- ・データが正しいかを確認する／どのようにして取られたデータか
- ・データの処理が正しいか確認する／データの値と統計処理結果が違っていないか
- ・有意差がある／ないは帰無仮説に対してであり、重大な事象では発生確率を小さくても起きると大問題(健

康被害が起きる可能性がある)になる場合がある

- ・0/100の判断ではなく0～100の間のどの辺りにあるのかをできるだけ高い確率で推測する
- ・その統計的な結果が原理・原則に従っているか？
従っていなければそれは何かがおかしい
- ・3ゲン(現場・現物・現実)と不一致な点がないか？
不一致ならどこかに間違いがあるかもしれない

■参考文献

- 1) 丸山健夫：ナイチンゲールは統計学者だった！—統計の人物と歴史の物語—，日科技連出版社，2008。
- 2) 西内啓：統計学が最強の学問である，ダイヤモンド社，2013。
- 3) データスタジアム株式会社：野球×統計は最強のバッテリーである—セイバーメトリクスとトラッキングの世界，データスタジアム株式会社，2015。
- 4) 山田昌弘，白河桃子：「婚活」時代，ディスカヴァー・トゥエンティワン，2008。

米国 PIERCAN社、DDP社のクリーンルーム、アイソレーション関連機器・装置は、PICS/GMPに対応し安全な確かな技術で、無菌医薬品製造工程に貢献いたします。

RABS、アイソレータ用グローブ



RABS、アイソレータに不可欠で、用途に合わせてFDAに適合した各種素材、グローブサイズを提供。

グローブ完全性テスター



グローブ完全性テスターは、医薬品製造における無菌保証レベルの向上、リスク低減に最適なリークテスターです。

グローブサポーターGSシステム



グローブサポーターは、確実に素早くグローブ全体のVHP(過酸化水素ガス)での除染が可能です。

日本総代理店

デンコム株式会社
DENCOM CORPORATION

本社

神奈川県川崎市川崎区本町 2-8-14 (本町矢田ビル 3F) 〒210-0001
TEL : 044-201-1418 FAX : 044-201-1465

大阪支店

大阪府大阪市都島区都島本通 1-7-19 (都島楠風ビル 7F) 〒534-0021
TEL : 06-6964-4431 FAX : 06-6964-4438

www.dencomjapan.com