

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

血液製剤の国家検定の見直し

国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

研究分担者 浜口 功 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

研究協力者 谷生 道一 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

研究要旨：昨年度の分担研究では、正規性の仮定の下、国家検定における試験結果の安定性および自家試験値との同等性の評価法を開発した。本年度は、試験値の正規分布仮定が困難な場合を想定し、矩形（一様）分布仮定における評価法を新たに開発した。複数の試験データ群について、正規分布法と矩形分布法の評価結果を比較した結果、いずれの評価結果においても、現場感覚と合致した判定が得られた。一方、基準値に近い値を含むデータ群では、矩形分布法の方がより厳しい判定になることが分かり、今回開発した矩形分布評価法は、試験値の異常値評価として利用可能であることが示唆された。

A. 研究目的

検定・検査に用いられる試験手法は多種多様であり、得られる結果のばらつき方も試験の性質によって異なる。このため、試験結果の安定性および同等性の判定方法については統一的な見解はない。これを踏まえ、昨年度の分担研究では、日本工業規格の工程能力指数の概念を応用して、規格値と平均値から許容あるいは目標とする標準偏差（SD）の基準を定め、実測 SD 値との比較から、試験結果の安定性判断基準および同等性（乖離）判断基準を設定する方法を開発した（正規分布法）。当該評価法は、試験値の正規性を前提としているが、検証した 6 試験については現場感覚と合致した評価結果が得られた。一方、データ分布が幅広い場合やサンプルサイズが小さい場合などでは、試験値の正規分布仮定が妥当か判断困難である場合も想定さ

れる。そこで本研究では、データが一定範囲に分布し試験値のどの値も同じくらい確からしい場合に適用される矩形（一様）分布を仮定した評価法（矩形分布法）を新たに開発することを目的とした。また、昨年度開発した正規分布法と今回開発した矩形分布法を用いて、38 試験の実データについて安定性および同等性の評価を行ったので合わせて報告する

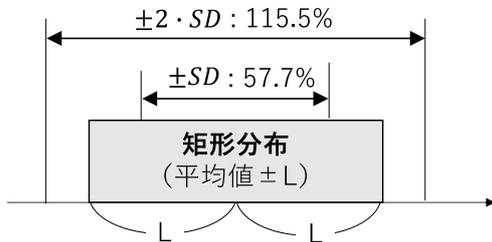
B. 研究方法

試験値データ分布が平均値±L の矩形分布を示す場合、その標準偏差 SD は一般に以下で算出される。

$$SD = \frac{L}{\sqrt{3}} = 0.577 \cdot L$$

これより矩形分布では、平均値±SD の範囲において全データの 57.7%を含有し、平均

値 $\pm 2 \cdot SD$ の範囲で全データ分布を超えた 115.5%の領域を含むことが分かる。



正規分布仮定における工程能力指数の概念では、データのほぼ 100%が含まれる平均値 $\pm 3 \cdot SD$ (99.7%を含有) を判断基準とすることから、矩形分布仮定においても 100%のデータを含む平均値 $\pm 2 \cdot SD$ を判断基準とした。

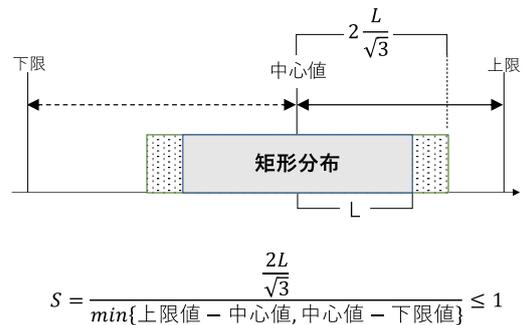
尚、実際の試験値では分布の偏りがあるため、矩形分布法での平均値は、実測データの平均値ではなく、データ分布の中心値、即ち最大値と最小値の相加平均値を使用する。

<安定性判断基準の定義>

測定値の中心値が、基準から $2 \cdot SD$ 以上離れている場合、試験は安定に実施されていると判断する。具体的には以下の S 値が 1 以下であるときに、試験は安定に実施されていると判断する。

$$S = 2 \cdot SD / |\text{基準} - \text{中心値}| \leq 1$$

規格が上限値と下限値で設定されている場合は、式 S の分母は、[上限値-中心値] または [中心値-下限値] のいずれか小さい方に置き換える。尚、この評価法では最大値または最小値が基準値と一致または規格外である場合は、必ず $S > 1$ となる。

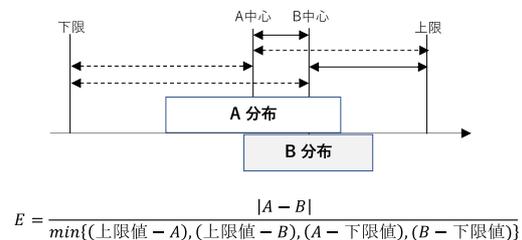


<同等性判断基準>

2 施設間の中心値 (A、B) について比較する場合、以下の E 値が 1 以下であるとき、同等と判断する。

$$E = |A - B| / \min\{|\text{基準} - A|, |\text{基準} - B|\} \leq 1$$

規格が上限値と下限値で設定されている場合、式 E の分母は、[上限値-A]、[上限値-B]、[A-下限値] または [B-下限値] のうち、最も小さい方に置き換える。



(倫理面への配慮) 該当しない

C. 研究結果

当センターおよび他部より提供された合計 38 試験の国家検定値および自家試験値の各データについて正規分布法および矩形分布法により評価した結果を表 1 に示す。試験 1-4 および 6 については、昨年度の報告に用いたデータを使用した。尚、各データのヒストグラムを確認した結果、殆どの試験におい

て正規分布様の分布を示したが、試験 3 および試験 33 の国家検定値データ群では矩形分布様を示した（図 1）。また、試験 6 および 13 では国家検定において規格外となった値が各 1 ロット含まれている。

評価の結果、ロット数の大小に関わらず、殆どの試験において、正規分布法と矩形分布法の S 値と E 値はそれぞれ近い値を示した。E 値については、いずれの評価法においても全て 1 以下となり、各試験において国家検定値と自家試験値は同等と評価された。一方、安定性評価である S 値については、矩形分布法のみで不適合と判断されたのは、4 試験（試験 2、3、11 および 13）、正規分布法と矩形分布法の両方で不適合と判断されたのは、2 試験（試験 6 および 14）であった。正規分布法のみで不適合となった試験はなかった。

D. 考察

試験 2、3、11 および 14 では、規格外の値は含まれていないが、矩形分布法において国家検定値または自家試験値において $S \geq 1$ となった。これらの試験では、規格は満たすが基準値に極めて近い値を含んでいた。特に試験 14 の国家検定値では、基準値に近い値が頻発しており、正規分布法による評価でも $S \geq 1$ となった。

試験 13 では、国家検定値において規格外が 1 ロット含まれているが、正規分布法では $S = 0.75$ と安定評価に対し、矩形分布法では $S = 1.68$ と不安定評価となった。この違いは、正規分布法ではロット数の増加に伴い低確率において規格外値の発生を許容するのに対し、矩形分布法ではロット数に関わらず最大値または最小値が規格を越える場合は

必ず $S > 1$ となることが原因と考えられる。実際、ロット数の少ない試験 6（19 ロット）では正規分布法と矩形分布法のいずれの評価法においても $S > 1$ と評価された。これらの結果は、正規分布法に比べ矩形分布法の方がより厳しい評価となることを示しており、矩形分布法は疑外れ値の検出感度が高いことが示唆された。

試験 3 と試験 33 の国家検定値のヒストグラムは矩形分布を示したが、試験 3 の矩形分布法の S 値（0.68）は、正規分布法の S 値（0.90）よりもやや低値となり、より安定評価となった。試験 33 では、いずれの評価法でもほぼ同等の S 値となった。その他、疑外れ値を含まない、ヒストグラムが正規分布様を示す試験では、いずれの評価法においても、S 値および E 値が同等の値を示した。これは、施設間差も小さく、疑外れ値も無い結果が得られている試験では、いずれの評価法を用いても、ほぼ同等の判定結果が得られることを示している。

E. 結論

試験値の正規分布仮定が困難である場合の対応として矩形分布仮定における試験結果の安定性・同等性の評価法の基盤構築に成功した。38 試験について、正規分布法と矩形分布法で評価を実施したところ、殆どの試験で同等の評価結果が得られた。一方、疑外れ値を含む試験では、矩形分布法の方がより厳しい判定になる傾向があった。これらの結果より、正規分布法と矩形分布法の両方を組み合わせることで、より客観的な試験結果の評価法となることが期待された。今後、モデルデータ等を用いた検証を行い、開発した評価法の実用性について検討を続ける。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表 1. 検証した 38 試験の評価結果 (判定基準 $S \leq 1$ 、 $E \leq 1$)

試験	正規分布法		矩形分布法		Lot 数	試験	正規分布法		矩形分布法		Lot 数
	S 値*	E 値	S 値*	E 値			S 値*	E 値	S 値*	E 値	
1	0.72 0.44	0.27	0.80 0.46	0.26	131	20	0.72 0.29	0.46	0.71 0.25	0.43	30
2	0.79 0.49	0.21	1.15 0.64	0.29	99	21	0.01 0.01	0.14	0.01 0.01	0.12	2
3	0.90 0.91	0.01	0.68 1.01	0.07	60	22	0.06 0.01	0.08	0.04 0.00	0.07	3
4	0.71 0.31	0.21	0.65 0.36	0.10	57	23	0.15 0.03	0.13	0.12 0.02	0.14	4
5	0.37 0.20	0.01	0.47 0.26	0.05	63	24	0.13 0.05	0.15	0.14 0.04	0.16	13
6**	1.24 0.66	0.09	1.21 0.71	0.49	19	25	0.19 0.12	0.11	0.16 0.10	0.08	6
7	0.61 0.36	0.01	0.68 0.30	0.02	19	26	0.39 0.22	0.11	0.48 0.27	0.15	157
8	0.76 0.25	0.24	0.56 0.28	0.03	14	27	0.52 0.33	0.16	0.54 0.31	0.23	214
9	0.71 0.79	0.28	0.76 0.59	0.86	13	28	0.26 0.09	0.22	0.23 0.07	0.24	5
10	0.52 0.47	0.29	0.45 0.36	0.10	7	29	0.20 0.11	0.10	0.13 0.09	0.12	8
11	0.77 0.62	0.09	1.13 0.98	0.20	507	30	0.30 0.15	0.14	0.35 0.18	0.11	147
12	0.11 0.08	0.01	0.17 0.09	0.06	507	31	0.30 0.09	0.22	0.37 0.10	0.23	97
13**	0.75 0.28	0.16	1.68 0.31	0.96	162	32	0.44 0.13	0.23	0.68 0.12	0.54	17
14	1.27 0.71	0.19	1.07 0.88	0.02	40	33	0.28 0.40	0.08	0.24 0.69	0.32	21
15	0.92 0.52	0.43	0.84 0.80	0.88	83	34	0.23 0.13	0.10	0.26 0.11	0.11	58
16	0.26 0.35	0.20	0.25 0.36	0.14	37	35	0.20 0.12	0.09	0.28 0.13	0.13	110
17	0.23 0.30	0.11	0.19 0.22	0.11	6	36	0.17 0.12	0.15	0.15 0.11	0.17	7
18	0.06 0.06	0.02	0.05 0.04	0.02	5	37	0.10 0.05	0.07	0.08 0.04	0.05	6
19	0.62 0.70	0.24	0.64 0.65	0.06	6	38	0.60 0.44	0.29	0.68 0.47	0.34	52

*上段：国家検定値、下段：自家試験値

**国家検定において規格外となった値を含む試験

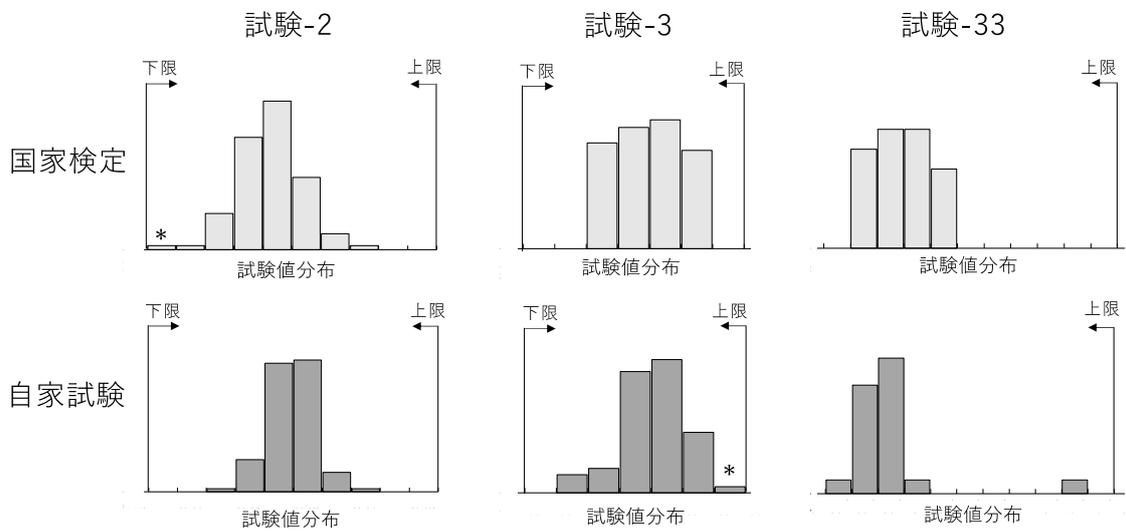


図1. 試験データのヒストグラムの例（上段：国家検定、下段：自家試験）。今回検証に用いた38試験の殆どのヒストグラムにおいて、試験2のような正規分布様を示したが、試験-3 および 33 の国家検定では矩形様の分布を示した。試験2の国家検定値では下限値付近、試験3の自家試験値では上限値付近の値があるため（*）、矩形分布法によるS値が1を越えたと推測される。