

1031031 製藥基本品管統計及其應用研討會 Q&A

Q1： P34，關於 $X-R_m$ Chart, $UCL_x = \bar{x} + E_2 R_{mbar}$. $n=2、3、4、5$ 時, $E_2 = 2.660、$

1.772、1.457、1.290。 $n=2$ 為後一個 data 減前一個 data。是否有其他 case

可用於 $n=3$ ？還是大部分都使用 $n=2$ ？

A1： $X-R$ Chart 係將個別值分組，可以兩個為一組，也可以三個或三個以上為一組，每組個數以 n 表示[沒有規定那種 case 須取幾個為一組，兩個為一組較省時間]；其 R_m 為：

$R_m =$ “每組 n 個數據中之最大值減最小值” 之絕對值

而 $R_{mbar} = \sum R_m / (k-n+1)$ [k : 個別值(x)之數目]

例如：個別值(x)為 55、54、55、54、58、55、57、55、57、52 時：

個別值(x)	55	54	55	54	58	55	57	55	57	52	R_{mbar}
$n=2$		1	1	1	4	3	2	2	2	5	2.33
$n=3$			1	1	4	4	3	2	2	5	2.75
$n=4$				1	4	4	4	3	2	5	3.3
$n=5$					4	4	4	4	3	5	4.0

Q2：實務上，在化學分析上(如 HPLC)，兩實驗室間的 method transfer 或實驗室內的人員比對，建議進行何種檢定來判定？

A2：如果是多個實驗室的共同研究之試驗，則或可參考「分析方法確效作業指導

手冊」之「再現性」的解說，以及諸如 AOAC 之「Collaborative Tests」等資料。

如果是研究實驗室與品管實驗室之間的分析方法移轉，則或可參考 FDA 等有關技術移轉的資訊；這類移轉除必須確認移轉前後的準確度及精密度之外，尚須考量(或留意)諸如操作環境、一些不易見的分析方法知識、詳細步驟(例如樣品配製、分析方法、校正、結果之報告的定義和規格範圍等)、不同的分析者/試藥或是儀器設備的變異性、量測系統/分析工具的精密度或穩健性、知識轉移、分析人員的熟練度、再現性、確保方法適當安裝於選用環境等等。如果是實驗室內檢驗人員之檢驗能力的比對，則或可參考我個人曾經發表的一份資料(如附件)：

Q3：標準差(SD)與相對標準差(RSD)有何不同？

A3：相對標準差(RSD)[或稱為變異係數(CV)]是以百分率表示之「標準差與平均值之比值」，亦即： $RSD(CV) = \text{標準差} / \text{平均值} \times 100\%$ ，能表示變異性的相對大小(標準差無法表示變異性對於「平均值」的相對大小)。例如：A

藥品(主成分含量 10mg)10 次檢驗結果之平均值為 9.929mg、標準差為 0.067mg，B 藥品(主成分含量 100mg)10 次檢驗結果平均值為 99.29mg、標準差為 0.666mg；由以上資訊僅知 A、B 兩藥品之檢驗結果的標準差分別為 0.067mg 及 0.666mg，如果要比較它們之變異性的大小，那就要將其各自之標準差換算成 RSD，則其 RSD 分別為 0.67%及 0.67%，就能瞭解與比較它們的變異性。

Q4：在一組數據中,有那種統計方法可以找出 outlier(離群值)並加以剔除？

A4：「USP 36 版(目前已更新至第 38 版) - <1010> Analytical Data - Interpretation and Treatment」有述及離群值試驗(outlier tests)，試驗方法包括 Extreme Studentized Deviate (ESD)試驗、Dixon's 試驗、Hampel's Rule 試驗。本協會(TPDA)於去年(102 年)6 月 21 日舉辦的「藥典導讀研討會--檢驗結果的處理」曾就這方面做解說，可參考。

Q5：xbar-R 管制圖與 X-R_m 管制圖的使用時機？(白話一點就是，什麼時候用 xbar-R 管制圖？什麼時候要用 X-R_m 管制圖？)

A5：常用的計量值管制圖有 xbar-R 管制圖及 X-R_m 管制圖。xbar-R 管制圖在所有管制圖中能獲得最多製程資訊且能對製程變動提供最靈敏的判斷。但當有下等情況時，則宜使用 X-R_m 管制圖：

- (1). 每批僅能得到一個測定值時；
- (2). 做一次檢測須花很多時間，而又須急迫知道檢測結果時；
- (3). 產品批均質性非常好，取一點做檢測就可以時；
- (4). 檢品非常昂貴，且為破壞性檢驗時。

Q6：請問原料抽樣以 $\sqrt{N+1}$ 進行抽樣,此依據是哪份 Guidance？

A6：有些書籍(例如美國 PDA 目前在販售中的「Square Root of (N) Sampling Plans: Procedures and Tables for Inspection of Quality Attributes」)及某些 GMP 相關書籍及刊物有提到 $\sqrt{N+1}$ 的抽樣，但尚未發現有哪些 Guidance 有這方面的詳細論述。我國在民國 70 年左右開始推動 GMP 時，有人提出 $\sqrt{N+1}$ 的抽樣方法，因為這個方法比起當時的 105E 抽樣計畫表等正式的抽樣方法要簡易得多，且有書籍或刊物的相關資訊為佐證，也有業者已採用並認為可行，所以就成為頗被接受的計數值抽樣方式。另，實際上， $\sqrt{N+1}$ 的抽樣原則較適用於計數值抽樣(例如缺點數等品質屬性)，而原料之含量等品質屬性係數計量值，則以考量使用計量值抽樣計畫較佳。

Q7：QC 的微生物檢驗數據適合建立管制圖來管制嗎？若不恰當，有無建議的方法？

A7：使用管制用管制圖的目的是在於對於穩定的製程能夠及時發現偏差或偏差趨勢。QC 的微生物檢驗是經過分析方法確效的例行檢驗工作(是穩定的檢驗「製程」)，雖然相較於化學檢驗來說是具有較大的變異性，但是對於其微生物規格界限來說它仍應受到規格界限的限制，也就是說它的變異仍應在規格界限之內(最好至少有 1.33 的 Cpk 值)；所以應該可以使用管制圖來做管制，只是它的標準差及管制圖的上下管制界限會大於化學分析方法的標準差及管制圖的上下管制界限(微生物檢驗的規格界限一般也是大於化學分析方法的規格界限)。

附件：

檢驗(分析)人員能力確認

有一種血液透析的製品，常有客訴含量不穩定，於廠內也曾發現不同的分析員所分析出來的結果有差異存在。為使此種產品的分析結果有較明確的瞭解，同時比較各分析員分析此一產品的能力而設計此一實驗計劃，其詳細步驟如下：

A. 配製分析用之檢體

依該產品的實際配方配製檢體如下：

取注射水 4,000 ml，依序加入氯化鈉 (NaCl) 1064 gm，氯化鉀 (KCl) 32.5 gm，氯化鎂 (Magnesium Chloride) 17.55 gm，氯化鈣 (Calcium Chloride) 39gm，醋酸鈉 857 gm 及葡萄糖 (Dextrose) 350 gm，攪拌使之完全溶解後加水成 5,000 ml。

B. 檢體分析

將配製好的試驗檢體分裝成18份，以塑膠瓶密封，編號後分給 6 位分析員（因實驗室中有 6 位分析員每天輪流做該產品的例行分析工作）。每位分析員 3 個檢體，各分析員均未被告知是取自同一母群體的樣本，每一檢體均依下述方法進行分析工作。

C. 產品（檢體）品質規格及分析方法

- a. Mg^{++} ：本品每 ml 應含 0.42 mg 的 Mg^{++} ，其合格範圍為 95 ~ 105 %。分析方法：精取本品 3.0 ml 加 50 ml 純水混勻，再加 PH10 之 Ammonia 緩衝液 5ml 及 3 ~ 5 滴的 EBT 試液作指示劑，混勻，然後以 0.01 M EDTA 滴定到終點，

則每 ml 0.01 M EDTA = 0.2432 mg 之 Mg^{++}

所以 % Mg^{++} = 消耗之 0.01 M EDTA ml 數 \times EDTA 之 factor \times 0.2432 / 1.26 \times 100 %

- b. Ca^{++} ：本品每 ml 應含 2.1 mg 的 Ca^{++} ，其合格範圍為 95 ~ 105 %。

分析方法：精取本品 3.0 ml，加 50 ml 純水混勻後再加 4 ml 之 8 N KOH 溶液及 300 mg 的 Hydroxy naphthol blue 作指示劑，以 0.01 M EDTA 滴定至終點，則每 ml 0.01 MEDTA = 0.4008 mg 之 Ca^{++}

所以 % Ca^{++} = 消耗之 0.01 MEDTA ml 數 \times EDTA 之 Factor \times 0.4008 / 6.3 \times 100 %

- c. Cl^{-} ：本品每 ml 應含 137.1 mg 的 Cl^{-} ，合格範圍為 95 ~ 105 %。

分析方法：精取本品 5.0 ml 加純水 100 ml 混勻，取 10.0 ml 加 2 ~ 3 滴 10 % 之 Pot. Chromate 作指示劑，以 0.1 N $AgNO_3$ 滴定到終點，

則每 ml 0.1N $AgNO_3$ = 3.545 mg 之 Cl^{-}

所以 % Cl^{-} = 消耗之 0.1 N $AgNO_3$ ml 數 \times $AgNO_3$ 之 factor \times 3.545 / 68.55 \times 100 %

- d. Dextrose：本品每 100 ml 應含 7 gm 的 Dextrose，合格範圍為 95 ~ 105 %。

分析方法：精取本品 100 ml 加 0.2 ml Ammonia 試液，混勻後靜置 30 分鐘，在 25

℃時以 200 - mm 玻管於適當的旋光度計測其旋光度，

$$\% \text{Dextrose} = \text{旋光度} \times 1.0425 / 7 \times 100 \%$$

D. 實驗結果及統計分析

因為檢體是在實驗室內精確地且小量地配製，不是生產線上的產品，所以 4 個分析項目 (Mg^{++} 、 Ca^{++} 、 Cl^- 及 Dextrose) 的理論值均設為 100 %。

將 6 位分析員對 18 個檢體依上述的分析方法予以分析後，共得到 $6 \times 4 \times 3 = 72$ 個分析結果，將 72 個結果列於表 1。以圖表示時亦可繪成圖 10，由圖 10 更容易看出分析結果的差異情形。

分析員 分析項目	A	B	C	D	E	F	理論值
Mg^{++} (%)	99.9 98.9 99.9	99.9 101.8 101.8	101.8 97.9 96.0	97.9 103.8 101.8	103.8 99.9 103.8	99.9 99.9 97.9	100.0
Ca^{++} (%)	100.7 100.7 100.7	100.7 100.0 101.3	100.0 100.7 100.7	104.5 102.0 105.8	100.7 101.3 100.7	103.3 103.9 103.9	100.0
Cl^- (%)	98.2 98.2 98.7	100.5 98.4 100.0	100.0 100.0 98.4	99.5 98.4 98.9	99.0 99.0 99.5	99.5 99.0 99.0	100.0
Dextrose (%)	100.0 100.0 100.0	98.1 97.1 98.0	100.8 100.9 101.0	100.1 100.0 100.0	99.3 99.6 99.0	101.0 101.0 101.0	100.00

表 1 樣本分析結果

a. 分析員個人的本身差異 (精密度)

該精密度可用標準差 S 來表示，S 愈小則表示精密度愈佳。S 的統計公式為

$$S = \sqrt{\Sigma (X - \bar{X})^2 / n}$$

例如表 1 中，分析員 A 的 Mg^{++} 的分析精密度為：

$$\bar{X} = 99.9 + 98.9 + 99.9 / 3 = 99.56667$$

$$\text{所以 } S = \sqrt{\Sigma (X - 99.56667)^2 / 3} = 0.47140$$

6 位分析員各對 4 種分析項目的本身差異 (精密度) 列於表 2，共有 24 個精密度數值由表 2 之中可見到分析員 C、D、及 E 對 Mg^{++} 的分析能力均不能勝任，因為品質規格界限為 95 ~ 105 %，亦即正負 5 %，而上述 3 個分析之正負 3 個標準差 (精密度) 均超過 5 %。分析員 D 之 Ca^{++} 的分析能力雖勉強可以過關，但很危險，應找出原因或加強訓練而予矯正。上述 C、D 及 E 的 Mg^{++} 分析結果應不能做為合格與否的判定依據。

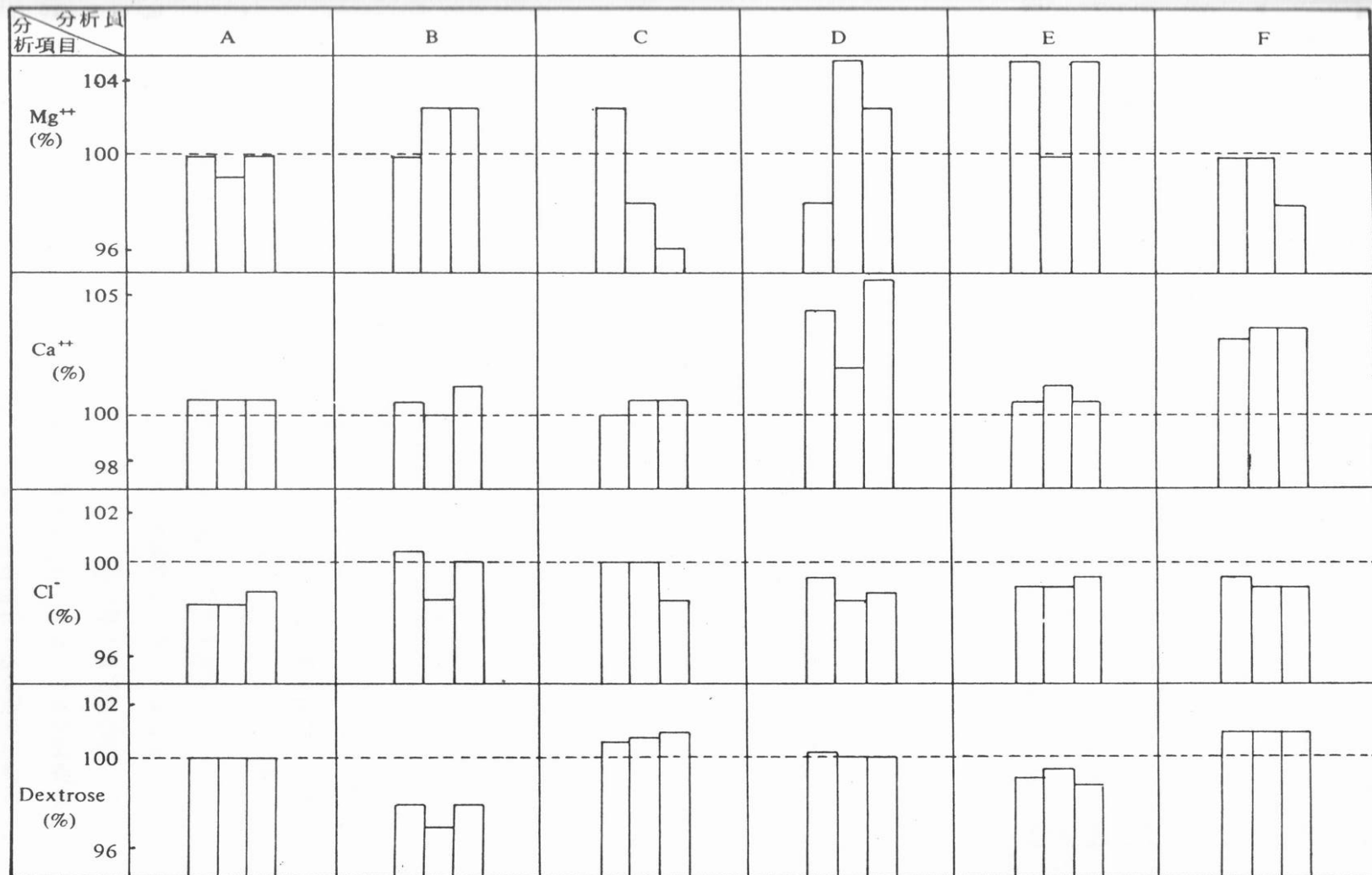


圖 10 樣本分析結果

分析項目 \ 分析員	A	B	C	D	E	F
Mg ⁺⁺	0.47140	0.89567	2.41431	2.44994	1.83848	0.94281
Ca ⁺⁺	0	0.53125	0.32999	1.57692	0.28284	0.28284
Cl ⁻	0.23570	0.89567	0.75425	0.44969	0.23570	0.23570
Dextrose	0	0.44969	0.08165	0.04715	0.24495	0

表 2 分析結果之精密度

b. 每個分析員的分析結果對已知成份的差異（準確度）準確度的統計推算方法如下：

$$t_i = \frac{|\bar{X} - \mu|}{\sqrt{\frac{\sum X^2 - (\sum X)^2 / n}{n(n-1)}}} \quad \mu : \text{理論值}$$

當 $t_i > t(n-1) 0.05$ 時表示有顯著差異

$t_i > t(n-1) 0.01$ 時表示有非常顯著差異

$t_i < t(n-1) 0.05$ 時表示差異不顯著

例如分析員 A 之 Mg⁺⁺ 的分析結果之準確度為

$$t_i = \frac{|99.56667 - 100|}{\sqrt{\frac{\sum X^2 - (\sum X)^2 / 3}{3(3-1)}}$$

而 $1.29990 < t(3-1) 0.05 = 4.303$ 故差異不顯著，即準確度很好。

6 位分析員對 4 種分析項目的準確度列於表 3。表 3 中沒有數據的格子因 $\sum X^2 - (\sum X)^2 / 3 = 0$ 故有非常顯著之差異。其中分析員 A 的 Ca⁺⁺，分析員 C 的 Dextrose，分析員 F 的 Ca⁺⁺ 及 Dextrose 均為非常顯著差異，故其準確度均很不好。同樣的分析員 A 的 Cl⁻，分析員 B 的 Dextrose，分析員 E 的 Ca⁺⁺ 及 Cl⁻，分析員 F 的 Cl⁻ 的準確度都不很好。

比較圖 10 及表 2、表 3，我們會發現分析員 C、D 及 E 之 Mg⁺⁺ 的準確度很好，但他們的精密度卻很差。分析員 A 的 Ca⁺⁺ 及 Dextrose，分析員 C 的 Dextrose 及分析員 F 很好而在統計上顯出頗差的準確度。另一方面分析員 F 的 Ca⁺⁺ 精密度很好，但準確度不佳，由圖 10 中差不多可判斷它的結果通常都會高出理論值 3~4%。

在我們檢討一個分析方法時，如果精密度很好而準確度不佳時，我們還可以補救，那就是以準確度對理論值的偏差拿來校正分析的結果，例如分析員 F 的 Ca⁺⁺，可於每

次的分析結果減去 3.5 % 則頗與理論值接近。但如果像 C.D.E 的 Mg^{++} ，精密度太差的話就無法補救了。

分析項目 \ 分析員	A	B	C	D	E	F
Mg^{++}	1.29990	1.84216	0.83957	0.67347	1.92308	1.15005
Ca^{++}	**	1.77480	2.00013	3.67697	4.5*	18.5**
Cl^-	9.79970*	0.57900	0.99994	3.35461	4.99975*	4.99975*
Dextrose	**	7.12452*	15.5885**	0.99875	4.04145	**

* more than $t(2, 0.05) = 4.303$

** more than $t(2, 0.01) = 9.925$

表 3 分析結果之準確度

c. 不同分析員對同一分析項目之分析結果的差異

同一檢體的另一分析項目由 2 位或 2 位以上的分析員依同樣方法分析時，其結果在統計上有無差異的推算方法為：

$$t_i = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{S_1 + S_2}{\phi_1 + \phi_2} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}} \quad \text{而 } S_1 = \sum X_1^2 - (\sum X)^2/n$$

當 $t_i > t(\phi)0.05$ 時表示有顯著差異

$t_i > t(\phi)0.01$ 時表示有非常顯著差異

$t_i < t(\phi)0.05$ 時表示差異不顯著

例如分析員 A、B 之 Mg^{++} 測定的差異為：

$$S_A = \sum X_A^2 - (\sum X_A)^2/3 = 0.66667$$

$$S_B = \sum X_B^2 - (\sum X_B)^2/3 = 2.40667$$

$$\therefore t_i = \frac{|99.5667 - 101.1667|}{\sqrt{\frac{0.66667 + 2.40667}{2 + 2} \times \sqrt{\frac{1}{3} + \frac{1}{3}}}}$$

$$= 2.23558 < t(4, 0.05) = 2.776$$

故無顯著差異。

6 位分析員對 4 種分析項目的分析員間的差異列於表 4。對 Mg^{++} 來說分析員間可謂無顯著差異，但有一點須注意的是由於每個分析員對 Mg^{++} 分析之精密度均不佳，使得其平均值的差異被掩蓋而顯不出差異。相反的，Dextrose 即由於彼此的精密度都

項目	分析員	分析員				
		A	B	C	D	E
Mg ⁺	B	2.23558				
	C	0.57491	1.42789			
	D	0.90695	0	1.06898		
	E	2.18568	0.92202	1.83303	0.61559	
	F	0.44730	2.10257	0.36372	1.05950	2.23597
Ca ⁺⁺	B	0.08865				
	C	0.99985	0.45227			
	D	3.04919*	2.91792*	3.18934*		
	E	1.00000	0.54827	1.40994	3.08957*	
	F	15.0000	7.12758**	9.54481**	0.35310	9.89950**
Cl ⁻	B	1.93405				
	C	1.96861	0.20121			
	D	1.57822	0.98776	0.85903		
	E	3.39408*	0.71248	0.53689	0.65012	
	F	3.39408*	0.71248	0.53689	0.65012	0
Dextrose	B	7.12842**				
	C	15.5884**	9.79858**			
	D	0.99875	7.19371**	12.9996*		
	E	4.04145*	4.32678*	8.76356**	4.15738*	
	F	∞**	10.2733**	1.73205	28.9938**	9.81496**

t(4)0.05=2.776

t(4)0.01=4.604

表 4 分析員間分析結果之差異

由以上統計分析可檢出檢驗人員對某特定分析方法的精密度及準確度，也可比較不同檢驗人員的檢驗結果之差異。由圖 10 的直覺觀察與經由統計分析的結果好像不很調和，這是有否運用統計分析的不同之處。