

数据统计分析在质量标准适用性评价中的应用

王春涛 (重庆科瑞制药 (集团) 有限公司, 重庆 400060)

摘要 目的: 探讨评价质量标准适用性的数据统计分析方法。方法: 以麦迪霉素片为例, 对其质量数据进行统计和趋势分析、过程能力分析以及统计学假设检验, 结合工艺过程分析评价质量标准的适用性。结果: 通过数据统计分析, 发现麦迪霉素片中间产品质量标准存在不适宜问题, 调查原因实施改进, 持续跟踪并分析确认了修订后标准的适用性。结论: 科学的数据统计分析是确认质量标准适用性的关键, 对加强过程控制、提高药品质量有重要意义。

关键词: 数据统计分析; 质量标准; 适用性; 评价; 产品质量回顾

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)06-0664-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.06.008

Application of Data Statistical Analysis in the Applicability Evaluation of Quality Standards

Wang Chuntao (Chongqing Kerui Pharmaceutical(Group) Co.,Ltd., Chongqing 400060, China)

Abstract Objective: To explore the method of data statistical analysis to evaluate the applicability of quality standards. **Methods:** To evaluate the applicability of quality standards by statistical and trend analysis, process capability analysis and statistical hypothesis test on quality data of Midecamycin tablets, and process analysis. **Results:** Quality standard of the intermediate products of Midecamycin tablets was inappropriate through data statistical analysis, and the reasons were investigated, the improvement was carried out. The applicability of the revised standard was confirmed by means of continuous tracking and analyzing. **Conclusion:** The scientific statistical data analysis is the key to confirm the applicability of quality standards, which is of great significance to strengthen process control and improve drug quality.

Keywords: statistical data analysis; quality standards; applicability; evaluation; product quality review

质量标准是产品生产、检验和评定优劣的技术依据, 是质量控制的指挥棒, 对质量管理极其重要, 好的质量标准应具有充分的适用性。质量标准的适用性是指标准在特定条件下适合于规定用途的能力^[1], 包括标准的可行性、实用性、科学性和准确性, 即标准应切合实际、设定准确、科学合理、适合使用、有利于控制。GMP要求企业应进行产品质量回顾分析, “确认现行质量标准的适用性”, 但如何确认, 并没有明确的指导或规定, 不少企业在进行质量回顾时也未开展标准适用性评价。通过

总结实际工作, 笔者建议根据不同类型质量标准的特点和目的分别进行适用性评价: 物料质量标准的适用性可用成品的质量和工艺适用性来确证; 中间产品质量标准用于加强过程控制保证成品质量, 可以用过程稳定性和成品质量来评价, 以确认标准的可行性、实用性、准确性; 成品质量标准可通过上市后研究来评价, 分析药品上市后的使用效果、不良反应、质量投诉等信息, 思考有无因标准不适用带来的问题。不管哪类标准的适用性评价, 都需要统计大量的数据, 并进行科学的分析, 才能确保结

论的相对准确。本文通过麦迪霉素片中间产品质量标准的案例，分析探讨确认标准适用性的数据统计分析方法。

1 质量数据统计分析发现异常

麦迪霉素片为抗生素类药品，规格0.1 g（10万单位），主要生产工序有制粒、干燥、混合、

压片等。在混合后要检测颗粒含量，颗粒含量内控标准为447.0~526.0 U·mg⁻¹，成品含量标准为90.0%~110.0%（相对于标示量）。该产品在2016年度共生产了29批，年度质量回顾时统计颗粒含量数据见表1。

表1 2016年麦迪霉素片颗粒含量

批号	含量 / (U·mg ⁻¹)	批号	含量 / (U·mg ⁻¹)	批号	含量 / (U·mg ⁻¹)
116001	506.7	146003	509.4	166005	492.2
116002	483.8	146004	501.0	196001	505.6
116003	488.0	156001	507.8	196002	512.3
116004	488.1	156002	512.8	206001	525.2
136001	493.4	156003	511.3	206002	519.0
136002	494.6	156004	498.8	216001	510.6
136003	510.6	166001	513.5	216002	521.7
136004	486.1	166002	504.5	226001	524.8
146001	483.3	166003	494.7	226002	523.0
146002	501.8	166004	493.7		

获得数据后，运用MINITAB V19软件，参照相关文献^[2]的质量回顾数据分析流程进行分析：

1.1 数据独立性确认和数据分布

颗粒含量为连续型变量，应用游程检验分析：观测值个数 $n=29$ ，均值为504.1，低于均值数据有13个，高于均值数据有16个，给定显著性水平 $\alpha=0.05$ ， $P=0.097>0.05$ ，不拒绝原假设，接受该组数据是独立的结论。

数据分布正态性检验， $P=0.475>0.05$ ，此组数据服从正态分布。可以进行以下数据分析：

1.2 制图分析

对颗粒含量数据制图，发现有上升趋势，见图1。

1.3 过程稳定性分析

评价该年度颗粒含量数据的过程稳定性，见图2。

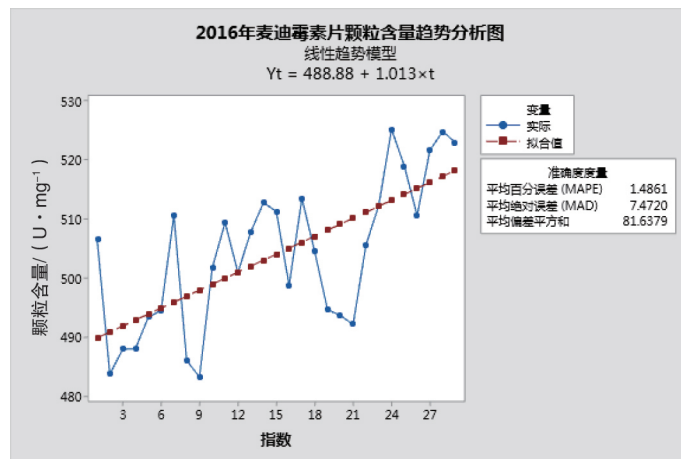
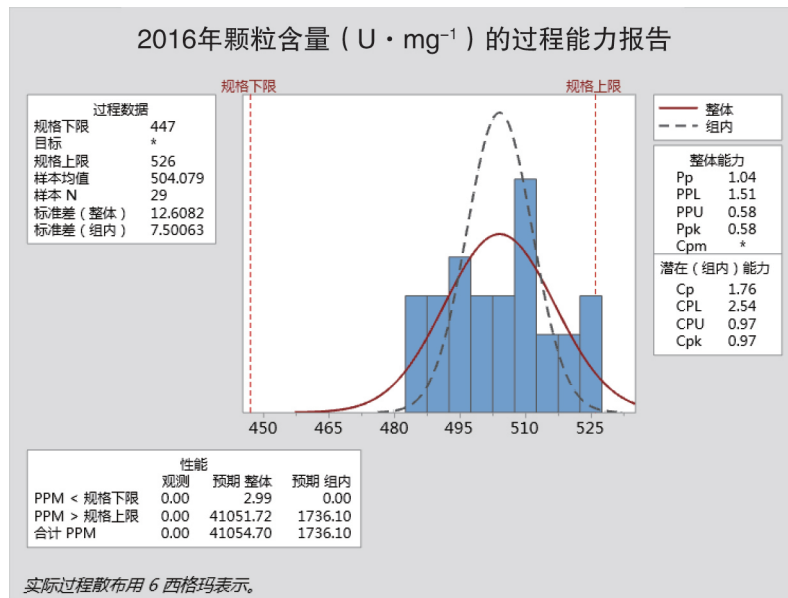


图1 2016年麦迪霉素片颗粒含量趋势图



注：过程能力指数 C_p 指过程满足双侧规格的能力^[3]， $C_p = (USL - LSL) / 6\sigma$ (σ 样本标准差)； C_{pk} 是样本均值与最近的规格界限的距离除以 3 个样本标准差， $C_{pk} = C_p - \frac{|m - \bar{x}|}{3\sigma}$ 用于稳定过程的评价；用整体标准差估计时，以 P_{pk} 表示。

图2 2016年麦迪霉素片颗粒含量数据过程能力分析图

结果： $C_{pk}=0.97$ ， $P_{pk}=0.58$ ， $C_p=1.76$ ， C_p 值远大于 C_{pk} 值，表明过程与规格中心有偏移，需作居中处理； C_{pk} 与 P_{pk} 有一定的差距，说明过程中有特殊因素影响。

2 原因调查及改进

2016年度，麦迪霉素片颗粒含量数据有上升趋势，多个数据接近标准上限。经调查确认，麦迪霉素原料效价有提高，而原料效价对中间产品含量有明显影响。对工艺过程分析，麦迪霉素片注册工艺规定按其原料效价折算投料，因原料效价提高，

需要的原料重量减少，而辅料执行注册工艺重量不变，投料总重量降低，麦迪霉素片中间产品颗粒含量升高。

2.1 原料数据分析

2.1.1 2016年及往年产品使用的原料效价数据统计

2016年度麦迪霉素片使用的原料有17批，效价数据见表2。

2015年度麦迪霉素片使用的原料有21批，效价数据见表3。

表2 2016年麦迪霉素原料效价

序号	效价 / ($U \cdot mg^{-1}$)	序号	效价 / ($U \cdot mg^{-1}$)	序号	效价 / ($U \cdot mg^{-1}$)
1	955	7	968	13	972
2	945	8	916	14	950
3	961	9	962	15	980
4	961	10	973	16	965
5	934	11	967	17	973
6	958	12	977		

表3 2015年麦迪霉素原料效价

序号	效价 / (U · mg ⁻¹)	序号	效价 / (U · mg ⁻¹)	序号	效价 / (U · mg ⁻¹)
1	942	8	903	15	913
2	939	9	956	16	941
3	909	10	922	17	918
4	922	11	927	18	920
5	926	12	906	19	924
6	940	13	918	20	933
7	945	14	975	21	924

2.1.2 原料效价数据独立性分析和正态性检验

2016年原料效价数据游程检验, $P=0.495 > 0.05$; 2015年原料效价数据游程检验, $P=0.602 > 0.05$ 。确认两组数据均是独立的。

正态性检验: 2016年原料效价数据 $P=0.089 > 0.05$, 2015年原料效价数据 $P=0.303 > 0.05$, 均符合

正态分布。

2.1.3 2016年原料效价数据制图分析

2016年原料效价数据见图3, 有上升趋势, 与颗粒含量数据倾向一致。原料效价变化对2016年度颗粒含量数据过程表现为特殊影响因素。

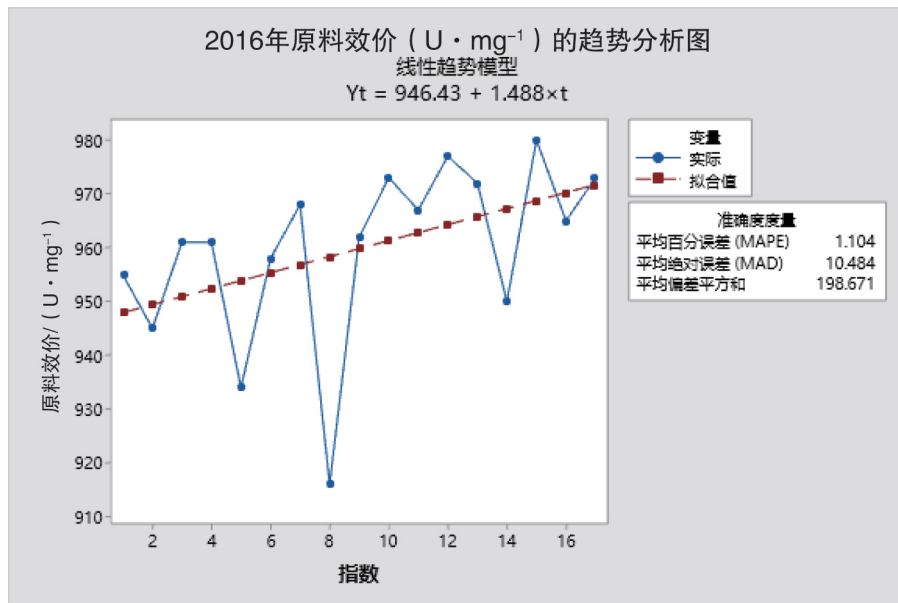


图3 2016年麦迪霉素原料效价数据趋势分析图

2.1.4 两组数据方差齐性检验

比较两组原料效价数据方差, 结果 $P=0.722 > 0.05$, 确认方差齐, 可以直接进行双样本均值的 t 检验。

2.1.5 两组原料效价数据均值比较

2016年麦迪霉素片使用的原料效价均值为 $959.8 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$, 标准差=16.36; 2015年原料效价均值为 $928.7 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$, 标准差=17.31。给定显著性水平 $\alpha=0.05$, 对这两年的原料效价数据进行 t 检验比较均值, 见图4、图5。

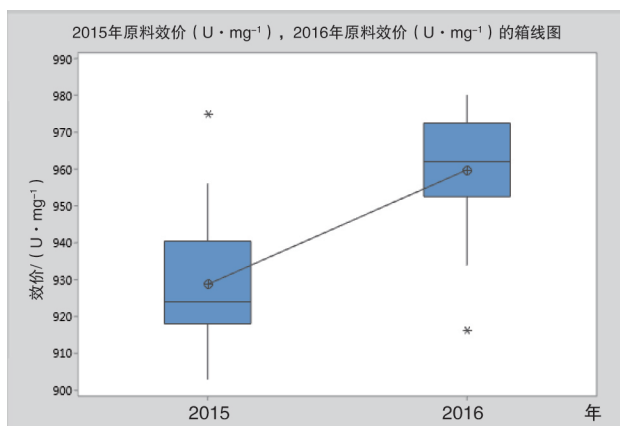


图4 2016年与2015年麦迪霉素原料效价数据箱线图

t 检验结果, $P=0.000 < 0.05$, 拒绝 H_0 , 认为两组数据均值有显著性差异, 确认2016年度原料效价比以往有提高。

2.2 原标准适用性评价

根据“2.1”节下的原料数据分析, 结合工艺处方分析, 认为因原料效价上升, 当初制定的颗粒含量标准已不适宜, 需对标准进行调整。

2.3 修订质量标准

麦迪霉素片为抗生素类药品, 注册工艺规定以原料效价折算投料重量, 制粒后颗粒含量与原料效价密切相关。2016年度, 该产品使用的原料效价范围为916~980 $U \cdot mg^{-1}$, 根据供应商信息原料效价范围有5%外延, 以下限的95%、上限的105%

计原料效价范围为870.2~1029 $U \cdot mg^{-1}$, 以此范围计算颗粒含量为492.21~539.28 $U \cdot mg^{-1}$ (以原料总效价/原辅料总重量估算); 考虑过程损耗(约2.5%)及效价检验偏差(约3%), 按下限94.5%、上限103%推导颗粒含量范围为465.138~555.458 $U \cdot mg^{-1}$, 取整, 修订颗粒含量内控标准为465.0~555.0 $U \cdot mg^{-1}$, 期望值510.0 $U \cdot mg^{-1}$ 。下一年度, 按颗粒含量新内控标准进行分析。

3 跟踪确认修订后质量标准的适用性

2017年度结束后, 对麦迪霉素片生产质量情况进行回顾。2017年共生产了33批, 颗粒含量数据见表4。

表4 2017年麦迪霉素片颗粒含量

批号	含量 / ($U \cdot mg^{-1}$)	批号	含量 / ($U \cdot mg^{-1}$)	批号	含量 / ($U \cdot mg^{-1}$)
217001	499.7	237004	515.3	267003	510.1
217002	488.5	247001	511.2	267004	514.4
217003	491.4	247002	517.3	267005	506.0
217004	495.2	257001	518.0	267006	496.8
227001	518.4	257002	512.7	267007	522.7
227002	512.4	257003	516.4	267008	502.4
227003	509.6	257004	530.8	267009	501.0
227004	506.8	257005	499.1	287001	519.6
237001	520.9	257006	521.6	287002	506.7
237002	520.4	267001	512.0	287003	497.6
237003	507.7	267002	520.7	287004	510.2

检验

原假设 $H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$

备择假设 $H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

T 值 自由度 P 值

-5.68 35 0.000

图5 2016年与2015年麦迪霉素原料效价数据均值的 t 检验结果图

同样流程对以上数据进行统计分析：

3.1 数据独立性确认和正态分布确认

游程检验, $P=0.627>0.05$, 确认数据独立。

正态性检验, $P=0.504>0.05$, 数据服从正态分布。

3.2 制图分析

数据制图, 确认无异常值, 无不良趋势, 见图6。

3.3 过程稳定性分析

2017年度麦迪霉素片颗粒含量数据的过程稳定性评价, 见图7。



图6 2017年麦迪霉素片颗粒含量控制图

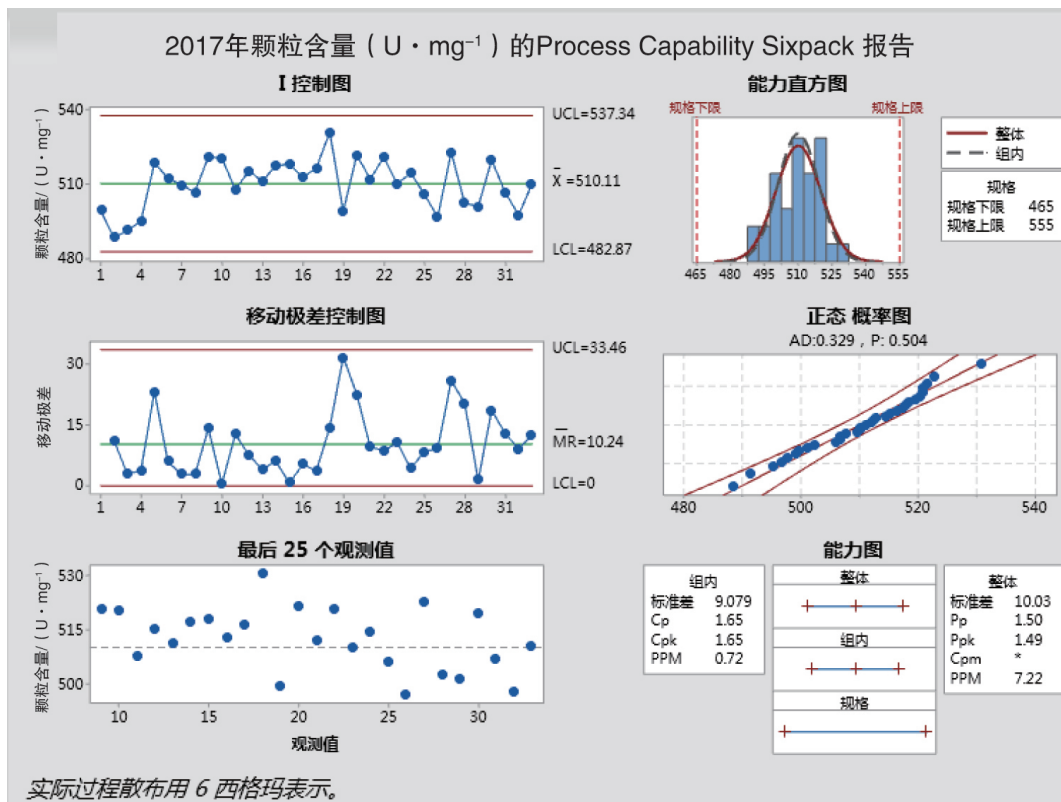


图7 2017年麦迪霉素片颗粒含量数据分析六合图

结果: $C_{pk}=1.65$, $C_p=1.65$, $P_{pk}=1.49$ 。

3.4 修订后质量标准的适用性评价

本文对麦迪霉素片颗粒含量质量标准进行了修订, 评价其适用性可从理论符合性、实际执行结果的一致性、过程控制效果及确保成品质量等方面进行: “2.3”节下对修订标准的理论推导过程进行了描述, 标准符合注册处方工艺; 修订后标准范围为 $465.0 \sim 555.0 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$, 期望值 $510.0 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。跟踪2017年度质量情况, 颗粒含量数据最大值 $530.8 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$, 最小值 $488.5 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$, 均值 $510.1 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$, 与期望值重合, 实际结果与理论基本一致; $C_{pk}=C_p=1.65$, 确认过程均值与规格中心重叠, 表明标准限度较适宜^[4]; 过程能力数值均可接受, 表明按新标准执行的过程较稳定, C_{pk} 与 P_{pk} 差距较小, 且数据未呈现异常趋势, 说明过程受特殊因素影响较小, 过程受控; 对成品含量数据统计分析, $C_{pk}=1.83$, 成品质量有保证。通过对2017年度数据分析, 确认2016年度产品质量回顾报告结论准确, CAPA有效, 修订后的质量标准适用。

4 讨论

4.1 确认质量标准的适用性并持续改进对保证药品质量有重要意义

药品质量标准是为保证药品质量而对各种检查项目、指标、限度、范围等所做的规定, 其重要性不言而喻。但是, 对质量标准的“质量”却欠缺科学规范的评价方法, 不少质量标准特别是企业内控标准的制定有一定的随意性, 标准的限度可能与工艺处方或生产实际不匹配, 或者未根据客观条件的变化及时调整, 设置不合理的标准不能对生产过程起到有效的控制、指导作用。因此, 很有必要在标准拟定并运行一段时间后进行回顾, 以确认质量标准的适用性。企业在实际工作中要认识到标准评价的意义, 通过适用性评价发现的问题并改进, 确保标准既能发挥控制作用又具可行性, 避免标准过严或过宽导致的虚发警报或盲目乐观, 真正

做好过程控制, 确保产品质量。

4.2 数据分析可用于标准适用性评价, 全面评价标准的“质量”需要系统性分析

药品质量标准的适用性包括标准限度的适用性和分析方法的适用性, 质量分析方法的适用性可参照药典以准确度、精密度、耐用性等指标来确证, 本文不再赘述。对于质量标准限度的适用性, 本文通过对标准执行结果的数据统计分析, 结合工艺分析, 反思质量标准的适用性, 为标准适用性评价提供一种思路和方法。若要对质量标准作系统性评价, 不仅要分析标准的设计、原理, 还要审查标准执行的过程, 并在确证工艺、条件、生产稳定的基础上, 以结果为导向, 根据市场反馈及产品使用效果, 检查“需求原则”^[5]满足的程度, 正向反向综合思考, 评价标准的“质量”。

4.3 数据分析应注重分层设计, 确保结论准确

本文在对质量标准的适用性进行评价时, 根据标准的设计规则分析了原料质量数据, 本例中只有一家原料供应商, 若有多家供应商, 应将不同供应商的原料数据分开分析, 即要注意质量标准关键影响因素的分类分层, 这样评价结论才能更准确。

参考文献:

- [1] 任冠华, 魏宏, 刘碧松, 等. 标准适用性评价指标体系研究[J]. 世界标准化与质量管理, 2005, (3): 15-18.
- [2] 王春涛, 黄小琴. 质量回顾中的数据分析[J]. 中国药事, 2013, 27(11): 1166-1172.
- [3] 霍华德S·吉特洛, 艾伦·奥本海姆, 罗莎·奥本海姆, 等. 质量管理[M]. 北京: 机械工业出版社, 2008: 275-277.
- [4] 马逢时, 周擘, 刘传冰. 六西格玛管理统计指南[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2007: 390-391.
- [5] 胡文虎. 关于标准适用性的探讨[J]. 交通标准化, 1992, (3): 20-22.

(收稿日期 2019年12月19日 编辑 郑丽娥)