

オープン法とハロゲン水分計の比較 水分率測定メソッド比較の実用ガイド

このホワイトペーパーは、製薬、化学、食品、その他の業界で水分率測定アプリケーションに関わるすべての方を対象としています。

目次

1.	はじめに
2.	水分率測定の概要
2.1.	水分率の重要性
2.2.	オープン法を使用した乾燥減量法
2.3.	ハロゲン水分率測定：短時間で実行できる代替メソッド
3.	オープン法をハロゲン水分計に置き換える方法の実用ガイド
3.1.	プロセス要件に基づく同等性の評価
3.2.	統計的平均値による同等性の評価
4.	ハロゲン水分計を使用した高精度の水分率測定
4.1.	確実な乾燥方法と適切なサンプルの取り扱い
4.2.	高精度の機器
5.	まとめ
	付録1：プロセス要件に基づく特定の水分率での代表的なメソッドの比較
	付録2：統計的平均値による特定の水分率での代表的なメソッドの比較
	付録3：統計的平均値による一定の水分率範囲での代表的なメソッドの比較
6.	参考文献

水分は、医薬物質、プラスチック、食品など多くの製品の品質や在庫寿命、実用性に影響します。そのため、サンプルの水分率のモニタリングや測定は非常に重要です。水分率の測定は一般に、オープンを使用した乾燥減量法 (Loss on Drying = LOD) が標準メソッドとして用いられていますが、このメソッドの特徴として、結果が得られるまで時間がかかること、また手間のかかる手作業の手順が多くあることが挙げられます。ハロゲン水分計 (HMA) などの新しい方法を使用することで、より簡単に短時間で水分率を測定することができます。ハロゲン水分計を使用する際に課題となるのは、HMAメソッドを評価し、その結果がオープン法と同等であることを証明する方法でした。このホワイトペーパーではその方法について説明します。

プラスチック業界などの一部の業界では、ASTM (ASTM International、旧称: American Society for the Testing of Materials、米国試験材料協会) により、HMAメソッドが新しい標準試験法としてすでに確立されています。

1 はじめに

乾燥減量法を使用した水分率の測定について、次のような質問を頻繁に耳にします。

「オープン法をより迅速なハロゲン水分率測定に置き換えることはできますか？」

その答えは「はい」であり、この2つのメソッドにより得られる結果が同等のものであれば、置き換えることができます。つまり、一定の公差内でこれらの結果が同等であるという証拠を示す必要があります。しかし、これは簡単ではありません。

このホワイトペーパーではこのプロセスについて説明します。このホワイトペーパーでは、メソッドを選択する際の主な決定基準を説明するとともに、サンプルの水分率を測定するこの2つの異なるメソッド (オープンとハロゲン水分計) で同等の結果が得られることを立証する方法についての実用的なガイドを提供します。さらに、ここでは広く使用されている別の2つの比較アプローチについても概説します。最初のアプローチは特定のプロセス要件 (公差) に基づくもので、もう1つのアプローチは取得データの統計解析に基づくものです。

2 水分率測定の概要

2.1. 水分率の重要性

水分率は、食品、化学、製薬などのほとんどの業界で主要な品質パラメータとなっています。水分率によって原料の品質とコストが決まります。また、水分率は製品の品質 (在庫寿命など) に影響を与え、多くの場合は完成品の利ざやにも影響を及ぼします。水分は、多くの製造プロセスでプロセス制御のための主要なパラメータにもなります。このため、水分率のモニタリングは非常に重要です。製造プロセスにおける水分率測定は、コストの上昇につながる生産プロセスの中断が発生しないよう、迅速かつ信頼性の高い方法ですばやく行う必要があります。

2.2 オープン法を使用した乾燥減量法

多くの物質について、許容水分率限界値と適切な測定メソッドが政府機関 (USPモノグラフなど[1、2]) や産業委員会 (砂糖用のICUMSAメソッドなど[3]) により確立されてきました。したがって、特定のサンプルの固有の測定メソッドは標準メソッドと呼ばれています。一般に、オープン法を使用した乾燥減量法は標準メソッドとして使用されています。LOD法は安定性と信頼性が高いため良好な結果が得られ、必要な装置は標準的な実験器具 (オープンと一般には分析用天びん) だけです。ただし、LOD法は時間がかかり、測定終了までの所要時間は通常2〜3時間以上です。また、このプロセスには手動で行う手順が多いため、手間

がかかります。LOD法は結果が得られるまでの時間が長く、技術を持つスタッフが必要なため、製造現場での使用には不向きです。

2.3 ハロゲン水分率測定：短時間で実行できる代替メソッド

ハロゲン水分計もLODの原理に基づいていますが、オープン法よりも大幅に短い時間での測定が可能です。HMAを使用した水分率の測定時間は、通常は5～15分間です。HMAのもう1つの重要な長所は、操作が容易で、計算なしに直接測定ができる点です。このため、ハロゲン水分計は、研究施設だけではなく製造ラインでも、シフト業務の間に工場のスタッフが信頼性の高い測定を行う場合に非常に適しています。一部の業界では、ハロゲン水分計はすでにメソッドとして受け入れられています。たとえば、ASTMは、2012年にHMAを使用したプラスチックの水分率を測定する標準試験メソッドを発表しました[4]。この2つのメソッドの比較とその長所/短所を表1に示します。

	オープン	ハロゲン水分計
原理	乾燥減量法	乾燥減量法
計測メソッド	対流によるサンプルの加熱。オープンでサンプルを定義された間だけ一定の温度で乾燥します。乾燥前後に重量を測定します。乾燥前後の重量の差から水分率を算出します。	ハロゲン放射器からの赤外線放射によるサンプルの加熱。 乾燥プロセス中の継続的な質量測定。乾燥前後の重量の差から水分率を算出します。
長所	• 多くの場合に標準手順となる（歴史的経緯から、この手順が法律の一部となることが多い） • 複数のサンプルの同時計測が可能 • 容量の大きなサンプルにも対応可能	• すばやい測定（通常は5～15分） • 簡単な取り扱い、計算なし • コンパクトな機器。天びんやデシケーターは不要 • 製造ラインでの使用に適切
短所	• 非常に長い計測時間（数時間） • 水以外の物質も蒸発する可能性あり • 高度な操作と計算が必要なためエラーが発生しやすい • 製造ラインでの使用に不適切-分析用天びんとデシケーターが必要	• 水以外の物質も蒸発する可能性あり

表1：サンプルの水分率を測定するオープン法とハロゲン水分計メソッドの比較

3 オープンをハロゲン水分計に置き換える方法の実用ガイド

これらの2つのメソッドの結果が同等の場合、オープン法をハロゲン水分計で置き換えることができます。この章では同等性を確認する方法について説明します。オープン法とHMAの結果が同等であることを示す2つのアプローチについて説明します。最初のアプローチはプロセス要件に基づいて、次のアプローチは統計データの比較に基づいて同等性を評価します。

実際には、同等性の承認基準では特定のプロセスのコンテキストが考慮されるため、通常は最初のアプローチが適用されます。

3.1 プロセス要件に基づく同等性の評価

広く受け入れられている同等性のガイドラインとして、製薬業界のガイドラインがあります。たとえば、米国薬局方 (USP) Chapter <1010> “Analytical Data – Interpretation and Treatment” [5]では、代替法（この場合はHMAメソッド）と標準メソッド（オープン法）の結果の差が「重要と思われる量」を超えていない場合に代替法が同等であると述べています[6]。これらのメソッドの同等性を評価するには、その精度[7]と正確さ[8]を比較する必要があります。2つのメソッド間に見られる差が許容範囲内であるかどうかの確認は、

アプリケーションの固有のコンテキストで行う必要があります。これは製造プロセスの水分率(%MC公差)の許容公差に基づいて行います(例:「統計的プロセス制御」[9])。

オープン法とHMAメソッドの比較のための一般的なアプローチとして、オープン法の結果の平均値と標準偏差に許容範囲を適用し、次にHMAメソッドの結果がこの範囲内に収まるかどうかを確認する方法が広く認められています(表2の例を参照)。

パラメータ	単位	承認基準 (式/値)	代表的な承認基準
正確さ	%MC	$\Delta \%MC_{(DO-HMA)} = \%MC_{DO} - \%MC_{HMA} $ (ここで「 」は絶対値)	$\Delta \%MC_{(DO-HMA)} \leq 0.1\%MC$: 優 $\Delta \%MC_{(DO-HMA)} \leq 0.2\%MC$: 良 $\Delta \%MC_{(DO-HMA)} \leq 0.4\%MC$: 可 $\Delta \%MC_{(DO-HMA)} > 0.4\%MC$: 不可
精度	SD	$Q = SD_{HMA} / SD_{DO}$	$Q \leq 1.5$: 良

表2: 水分率の範囲が約2～約15%MCのサンプルに承認基準として適用した代表的な公差

注: これらの値は代表値であり、特定のプロセスへの適合性はオペレータの責任でご確認ください。この水分率範囲を外れるサンプルでは、他の値の方が適していることがあります。

定義:

%MC_{DO} = オープン法を使用した少なくとも6回の測定の平均値
 %MC_{HMA} = HMAメソッドを使用した少なくとも6回の測定の平均値
 Q = SD_{HMA}とSD_{DO}
 SD_{DO} = オープン法を使用した少なくとも6回の測定の標準偏差
 SD_{HMA} = HMAメソッドを使用した少なくとも6回の測定の標準偏差

医薬品添加物のメソッドコレクションに記載があるように[10]、通常は、HMAメソッドではDOメソッドの1～1.5倍の精度を達成できます(詳細については次の第4.1項を参照)。

プロセスの同等性に基づくエチルセルロースの代表的なメソッドの比較については、付録1を参照してください。オープンメソッドとHMAメソッドの同等性が一定の水分率範囲(1.00～8.00%MCなど)で確認された場合は、対象の水分率範囲を代表する複数の水分率値(1.00%MC、4.50%MC、8.00%MCなど、通常は3種類の)で正確さと精度を確認することをお勧めします。

ただし多くの場合、分析担当者は重要な水分率だけで正確さと精度を求めようとします。

3.2 統計的平均値による同等性の評価

米国薬局方<1010>に記載されているように、統計的手法を適用し、LODに基づくオープン法とHMAメソッドの同等性を評価することができます[5]。特定の水分率でのメソッド比較に使用する統計的手法としては、汎用統計ツール、つまりスチューデントのt検定が広く認められています[11、12]。この検定では、オープン法とHMAメソッドの差の統計的有意性を確認します。有意な差が認められなかった場合、2つのメソッドは同等と考えられます。一定の水分率範囲でメソッド比較を行うためには、多くの場合、線形回帰分析が使用されます。

前述の(第3.1項)のプロセス要件に基づくアプローチの他に、統計的手法(スチューデントのt検定、線形回帰分析など)では2セットのデータ(結果)を比較し、これらが統計的に同等であるかどうかを確認します。統計的手法ではサンプルの数だけを見ており、オープン法とHMAメソッドの許容される差を考慮することはできません(通常は、プロセス要件によってメソッドの結果の多少の差は許容される)。したがって、統計的手法を使用すると、HMAメソッドに対して不必要に制限的な承認基準が適用されることがあり、その結果HMAメソッドが受け入れられず、その長所(スピード、簡単さ)を活用できなくなることがあります。

Microsoft® Excel™には、スチューデントのt検定または線形回帰分析による統計解析を容易に実行できる標準化ツール（アドイン）があります。このホワイトペーパーでは、特定の水分率の測定データでスチューデントのt検定を（単一サンプルの比較、付録2を参照）、一定の水分率範囲のデータで線形回帰分析を（複数サンプルの比較、付録3を参照）実行する方法について順を追って説明します。このホワイトペーパーでは、適用する統計ツールについては詳しく説明しません。詳細については、対応する統計の教科書を参照してください[13]。

プロセス要件に基づく評価と統計的手法を比較したときに統計的手法によって得られる付加価値は非常に限られています。これは、水分率の公差が一般に非常に大きく（プロセス要件）、メソッド間に一定の差が許容されるからです（許容範囲内の差）。このため、実際には統計的手法は通常は使用されません。

4 ハロゲン水分計を使用した高精度の水分率測定

精度が高く、正確な結果が得られる優れた水分率測定メソッドが、メソッドの比較を正しく行うための前提条件です。確実な乾燥方法、適切なサンプルの取り扱い、高精度の機器校正により正確で一貫性のある結果が得られます。

4.1 確実な乾燥方法と適切なサンプルの取り扱い

（サンプルに対して）適切なメソッドパラメータ（乾燥温度、乾燥プログラム、サンプル重量、スイッチオフ基準）によってHMAメソッドの精度と正確さが決まります。一貫性のある高度なサンプル調製によってスピードと繰り返し性の両方が向上します。詳細については、『Guide to Moisture Analysis』[14]を参照してください。

4.2 高精度の機器

水分計の正確さに影響を与える最も重要な要素は、加熱温度のばらつき、つまりプログラムされた目標温度と実際の温度の差です。したがって、潜在的な偏差を早期に検出するためには、SmartCalや温度校正キットを使用した正確な温度調整と定期的な検査が非常に重要です。詳細については、ホワイトペーパー『Moisture Analyzer Routine Testing』[15]を参照してください。（サンプルに対して）適切なメソッドパラメータ（乾燥温度、乾燥プログラム、サンプル重量、スイッチオフ基準）によってHMAメソッドの精度と正確さが決まります。一貫性のある高度なサンプル調製によってスピードと繰り返し性の両方が向上します。詳細については、『Guide to Moisture Analysis』[14]を参照してください。

5 まとめ

これらの2つのメソッドの同等性を立証できる場合、乾燥減量法（LOD）をオープン法からハロゲン水分計に置き換えることができます。この置き換えを達成するにはメソッドの単純な比較により可能で、必要なのは20回未満の測定とプロセス要件に基づく精度と正確さの検証だけです。通常は、ハロゲン水分計の結果がオープン法の結果と同等であることを立証する文書の作成には1日もかかりません。さらに、ハロゲン水分計にはより高速で使いやすいという特長があります。

付録1：プロセス要件に基づく特定の水分率での代表的なメソッドの比較

A1.1. 重要な情報と前提

- サンプル：エチルセルロース
- オープン法とハロゲン水分計の説明は、メトラー・トレドの『Method Collection Pharma Excipients』[10]にあります。100～105℃のオープンで2時間乾燥し、測定したエチルセルロースの最大水分率は3.0%です(欧州薬局方[16])。
- メソッドの比較は約1%MCの特定の水分率で行います。

A1.2. 承認基準

次の承認基準を満たす場合に、オープン法とHMAメソッドは同等と考えられます。

- 正確さ
オープン法とHMAメソッドの平均値の差が次の値未満
 $0.1\%MC: \Delta \%MC = |\%MC_{DO} - \%MC_{HMA}| \leq 0.10\%MC$
- 精度
HMAメソッドの標準偏差がオープン法の標準偏差の1.5倍未満
 $Q \leq 1.5 = SD_{HMA} / SD_{DO}$

A1.3. 測定データ

約1%MCのサンプル材料の単一の均質バッチをオープン法とハロゲン水分計(HMA)の両方で10回測定します。

測定	水分率[%MC]	
	HMA	オープン
1	1.09	1.08
2	1.09	1.03
3	1.03	1.10
4	1.07	1.09
5	1.05	1.09
6	1.09	1.08
7	1.12	1.12
8	1.11	1.04
9	1.09	1.04
10	1.06	1.05

表3：HMAメソッドとオープン法で測定したエチルセルロースの水分率

A1.4. データの評価

1. HMAメソッドとオープン法の測定値の平均値と標準偏差を計算します。

	水分率	
	HMA	オープン
平均値[%MC]	1.08	1.07
SD	0.027	0.029

表4: HMAメソッドとオープン法を使用して測定した水分率の平均値と標準偏差

2. 承認基準の検証:

- a. 正確さ

$$\Delta \%MC_{(DO-HMA)} = |1.08\%MC - 1.07\%MC| = 0.01\%MC$$

結論: 正確さの承認基準 (<0.10%MC) を満たしています。

- b. 精度

$$SD_{HMA} = 0.027, SD_{DO} = 0.029,$$

$$Q = SD_{HMA} / SD_{DO} = 0.027 / 0.029 = 0.93$$

結論: 精度の承認基準 ($SD_{HMA} \leq 1.5 \times SD_{DO}$) を満たしています。

A1.5. まとめ

HMAメソッドとオープン法の結果の差は重要と思われる量を超えておらず、許容範囲内です。したがって、ハロゲン水分計はオープン法と同等と言えます。

付録2: 統計的平均値による特定の水分率での代表的なメソッドの比較

A2.1. はじめに

この付録では、統計的平均値により単一サンプルのメソッド比較を行う方法について説明します。この検査では、単一の均質バッチから取ったいくつかの反復サンプルをオープン法と水分計の両方で測定します。次に、スチューデントのt検定を使用して結果を比較します。

この章では順を追って手順を説明しますが、適用する統計的理論については説明しません。詳細については、該当する参考文献を参照してください[13]。

A2.2. 測定結果の比較

サンプルサイズを決定するには、統計サンプルに含める観測数と、すべての実験的研究にとっての重要な特長を選択します。実際には、データ収集の経験と十分な検出力の必要性に基づいて使用するサンプルサイズを決定します。詳細については、『ASTM E122 - 09e1, Standard Practice for Calculating Sample Size』[17]を参照してください。経験から判断すると、メソッド(オープン法とHMAメソッド)あたり少なくとも6回の測定が必要です。サンプルサイズが大きいほど分析の検出力が高くなります。

A2.3. 測定データ

オープン法とハロゲン水分計を使用して、それぞれ6回以上単一の均質バッチの測定を行う必要があります。両方のメソッドの測定数を同一にする必要はありません。以下の例では、HMAメソッドを使用して10回の測定を、従来のオープン法を使用して8回の測定を行います。結果を表5に示します。

測定回数	水分率[%]	
	HMA	オープン
1	5.77	5.51
2	5.55	5.72
3	5.49	5.58
4	5.64	5.62
5	5.90	5.56
6	5.89	5.64
7	5.60	5.67
8	5.96	5.84
9	5.82	
10	5.63	

表5: 単一の均質バッチの反復サンプルを使用した2つの測定メソッドの結果

A2.4. Microsoft® Excel™を使用したデータの評価

この2つのメソッドの結果を比較するためにMicrosoft® Excel™を使用できます。最初に「データ分析」という名前のアドインがインストールされていることを確認します。インストールされていない場合は、以下の手順でExcel 2010にインストールできます。

- a) [ファイル]、→[オプション]、→[アドイン]、→[Excelアドイン]、→[Go (設定)]の順にクリックします。

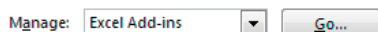


図1: Excelの[アドイン]選択ボックス

- b) [Analysis ToolPak – VBA]を選択します。

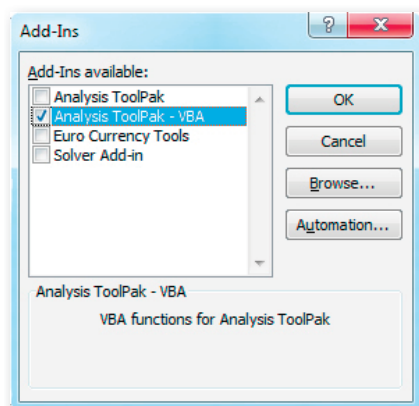


図2: Excelの[アドイン]ウィンドウ

- c) [OK]を押してインストールを完了します。
 d) [データ]をクリックし、[Data Analysis]を選択します。



図3: データ分析のメニューバー

- e) [Data Analysis]ウィンドウで[t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances]を選択し、[OK]を押します。

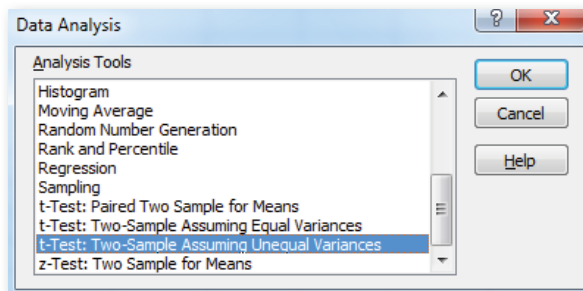


図4: [Data Analysis]ウィンドウでの検定の選択

オープン法とHMAメソッドは異なるメソッドであるため、通常はばらつきが同一ではありません。このため、このオプションを選択します。

定義: サンプルのばらつきは、サンプルの標準偏差のばらつきの二乗したものです[13]。

- f) 入力範囲を選択し、平均値が等しいという検定の仮定を調べるため、[Hypothesized Mean Difference] フィールドに「0.0」と入力します。0.05の α は、信頼度が95%であることを示しています。[OK]を押して続けます。

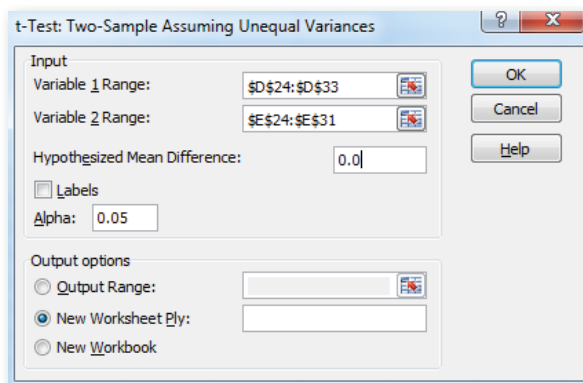


図5: [t-Test]ウィンドウ

g) Excelにより検定が計算され、図6のような結果が表示されます。

	A	B	C
1	t-Test: Two-Sample Assuming Unequal Variances		
2			
3		Variable 1	Variable 2
4	Mean	5.725	5.6425
5	Variance	0.026872222	0.01065
6	Observations	10	8
7	Hypothesized Mean Difference	0	
8	df	15	
9	t Stat	1.30143794	
10	P (T<=t) one-tail	0.106371718	
11	t Critical one-tail	1.753050356	
12	P (T<=t) two-tail	0.212743435	
13	t Critical two-tail	2.131449546	

図6: t検定分析のサマリー出力

A2.5. t検定分析のサマリー出力の説明

図6には、2つの測定メソッドの平均値 (HMAメソッドはセルB4、オープン法はセルC4)、ばらつき (セルB5/C5)、観測数 (セルB6/C6)、仮定による平均値の差 (値=0、つまり2つの測定メソッドに差がないと仮定、セルB7)、自由度 (df、セルB8)、さらにその他のエントリが4つ含まれます。そのうちの最初の2つ (10行目と11行目) は片側t検定を示しますが、ここでは使用しません。後の2つのエントリ (12行目と13行目) は両側t検定を示します。ここではこれを使用します (以下を参照)。t_{Stat}の大きい方の値の確率をセルB12に示します。表形式のt値、t_{Critical}をセルB13に示します。詳細については、統計の教科書を参照してください[13]。

A2.6. データの比較

サマリー出力 (図6) のデータは、2つの測定メソッドの平均値がわずかに異なり、オープン法のばらつきの方がHMAメソッドのばらつきよりも小さいことを示しています。これらに有意な差はありますか? 必ずしも有意な差とは言えません。わずかな差は実験誤差により発生することがあります。

これらのメソッドが同等であるかどうかを確認するには、「スチューデントのt検定」を使用します (具体的には、信頼度95%のスチューデントの両側t検定)。この検定では、測定に基づく計算値t_{Stat}を、標準的な統計の教科書などから得られた表形式の値、値t_{Critical two-tail}と比較します。t_{Stat}がt_{Critical}よりも小さい場合、これらのメソッドは同等です (統計学の法則より[13])。

A2.7. まとめ

この例のt_{Stat}の値は1.30で (図6の9行目、t_{Stat}を参照)、2.13であるt_{Critical} (図6の13行目、t_{Critical two-tail}を参照) よりも小さくなっています。

結論として、得られた結果からオープン法とハロゲン水分計は同等であることがわかります。

付録3：統計的平均値による一定の水分率範囲での代表的なメソッドの比較

線形回帰分析は、一定範囲の測定データの比較に広く使用されています。この手法では、予測される水分率範囲をカバーする一連のサンプルが必要です。

A3.1. 測定データ

線形回帰分析を実行するには、HMAメソッドとオープン法でさまざまな材料と複数のバッチを2回ずつ測定する必要があります。例として、0～10%の水分率範囲が必要であるものと想定します。HMAメソッドとオープン法を使用し、乾燥時の水分の損失を60個のバッチについて2回ずつ測定しました。

測定	水分率[%]		測定	水分率[%]		測定	水分率[%]	
	オープン	HMA		オープン	HMA		オープン	HMA
1	0.2	0.1	21	4.9	5.1	41	8.5	8.6
2	3.1	3	22	1.3	1.4	42	7.2	7.5
3	4.4	4.5	23	2.6	2.7	43	8.2	8.4
4	4.1	4.3	24	1.6	1.7	44	5.6	5.8
5	4.5	4.6	25	2.2	2.3	45	0.1	0.2
6	5.5	5.5	26	2.7	2.7	46	1.6	1.9
7	0.1	0.1	27	5.2	5.4	47	2.6	2.5
8	0.6	0.6	28	1.7	1.7	48	2.4	2.7
9	3.2	3.3	29	0.1	0.2	49	4.3	4.3
10	0.1	0.1	30	5.9	6.1	50	9.4	9.7
11	0.1	0.2	31	9.1	9.1	51	1	0.6
12	0.1	0.1	32	5.9	6.2	52	9.6	9.7
13	0.1	0.2	33	0.6	0.2	53	9.1	9.3
14	0.2	0.3	34	4.6	4.7	54	0.1	0.1
15	0.7	0.6	35	5.5	5.2	55	0.3	0.3
16	8.8	8.6	36	4.8	4.9	56	0.1	0.1
17	1.1	1.1	37	0.2	0.2	57	3.5	3.6
18	0.8	0.9	38	3.2	3.3	58	4.6	4.6
19	0.9	0.9	39	0.1	0.1	59	3.3	3.2
20	4.3	4.1	40	4.5	4.3	60	7.1	7.1

表6: さまざまな材料と複数のバッチの測定データ

A3.2. Microsoft® Excel™を使用したデータの評価

このデータの比較にMicrosoft® Excel™を使用できます。「Data Analysis」という名前のアドインがインストールされていることを確認します (A2.4を参照)。

- a. [データ]をクリックし、[Data Analysis]を選択します。



図7: データ分析のメニューバー

- b. [Data Analysis]ウィンドウで[Regression]を選択し、[OK]をクリックします。

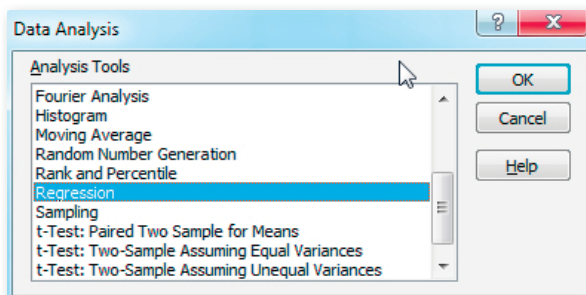


図8: [Data Analysis]ウィンドウでの[Regression]の選択

- c. データの入力範囲を選択します。さらに、図9に示すように[Residuals]、[Residual Plots]、[Line Fit Plots]を選択します。

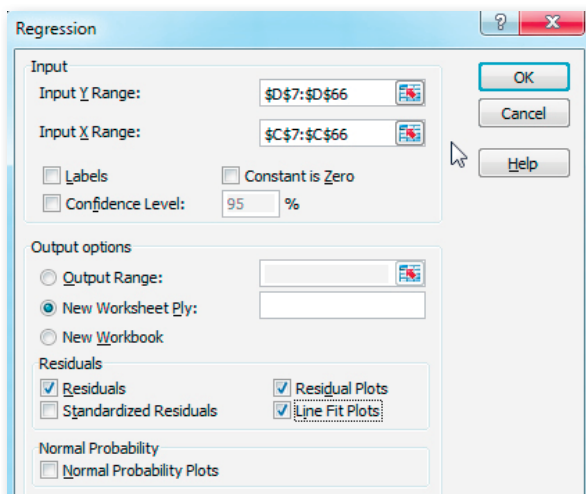


図9: [Regression]ウィンドウ

d. Excelにより線形回帰分析の計算が行われ、図10のような結果が表示されます。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	SUMMARY OUTPUT								
2									
3	Regression Statistics								
4	Multiple R	0.99874273							
5	R Square	0.99748704							
6	Adjusted R S	0.99744372							
7	Standard Error	0.14958648							
8	Observation	60							
9									
10	ANOVA								
11		df	SS	MS	F	Significance F			
12	Regression	1	515.151519	515.151519	23022.3841	4.2097E-77			
13	Residual	58	1.29781468	0.02237612					
14	Total	59	516.449333						
15									
16		Coefficients	Standard Error	t Stat	P-value	Lower 95%	Upper 95%	Lower 95.0%	Upper 95.0%
17	Intercept	-0.0007937	0.0293199	-0.02707032	0.97849657	-0.05948387	0.05789647	-0.05948387	0.05789647
18	X Variable 1	1.01335833	0.00667864	151.731289	4.2097E-77	0.99998959	1.02672708	0.99998959	1.02672708

図10: 回帰分析のサマリー出力

A3.3 データの比較

サマリー出力(図10)で、傾きの値(セルF18、G18)、切片(セルF17、G17)、相関係数(セルB5)を確認し、オープン法とHMAメソッドの同等性を評価します。図6に示す代表的なデータを「観測値グラフ」として示します(図11)。

相関係数 r^2 (図10:「R Square」のセルA5)は、HMAメソッドの値とオープン法の値の高い適合性を示します。統計学の法則から[13]相関係数の範囲は0～+1になります。1.0の r^2 は、回帰直線がデータに完全に適合し(図10:セルB18の「Coefficients、X Variable 1」を参照)、切片(図10:セルB17の「Coefficients、Intercept」)がゼロであることを示しています。

ただし、実際のデータは常にある程度のばらつきを示します。このホワイトペーパーで説明するように、メソッドの比較に使用する相関係数の一般的な最小値は95%です。これは、2つの許容誤差(2つの標準偏差にほぼ対応)を考慮した場合に、95%の確率でHMAメソッドの結果がオープン法の結果に対応することを示します。

水分率測定メソッド(オープン法とHMAメソッド)の比較が目的の場合、代表的な最小許容相関係数 r^2 は0.95です。0.99の相関係数 r^2 は、これらのメソッドに優れた相関関係があることを示します[18]。

信頼度95%のときに傾きは0.99～1.02で変動しているため(図10:セルF18とG18の「Lower 95%」/「Upper 95%」、「X Variable 1」を参照)、一致を含みます。切片は-0.05～0.05で変動し(図10:セルF17とG18の「Lower 95%」/「Upper 95%」、「Intercept」)、ゼロを含みます(統計学の法則より[18])。

観測値グラフ

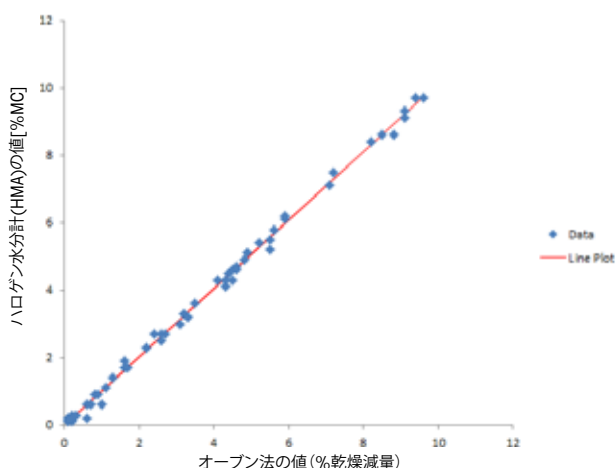


図11: 回帰分析の観測値グラフ

A3.4 回帰モデルの質の評価

0.99を超えるほどの高い相関係数値、 r^2 や傾き/切片の値だけに頼らないことをお勧めします。これに加えて回帰モデルの残差グラフも確認し、範囲内の分布が適度に均一で（等分散）、構造化パターン（異分散-図13を参照）を示さないことを確認することもお勧めします[17]。この例の残差グラフを図12に示します。このグラフは均一のランダムパターンを示しており、構造化は検出されません。したがって、これは許容される結果です。

残差グラフ（等分散）

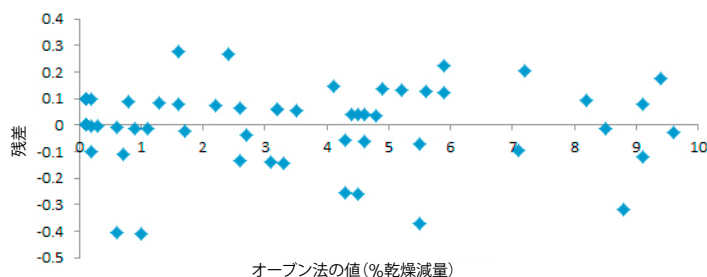


図12: 線形モデルの良好な適合度を示す例の均一のランダムパターン（等分散）。構造化は検出されません。

残差グラフ（異分散）

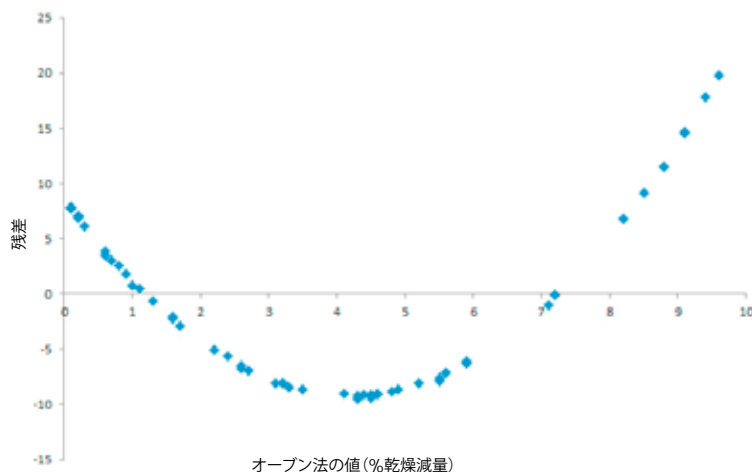


図13: 非線形モデルへの適合を示唆する構造化された非ランダムパターン（異分散）

A3.5 まとめ

例のサマリー出力（図10）では相関係数が0.99を超え、非常に良好な結果が得られています。さらに、残差グラフは均一のランダムパターンを示しています。結論として、得られた結果からオープン法とハロゲン水分計は同等であることがわかります。

6 参考文献

1. USP Monograph: 2013 The United States Pharmacopeial Convention; Methylcellulose, May 1, 2014; Specific Tests; section 'Loss on Drying (731)'
2. USP; General Chapter; <731> Loss on Drying
3. ICUMSA (International Commission for uniform Methods of Sugar Analysis); Methods Book (2013); Method GS2/1/3/9-15 (2007); The Determination of Sugar Moisture by Loss on Drying – Official
4. ASTM (American Society for Testing and Materials) International; D6980 – 12; Standard Test Method for Determination of Moisture in Plastics by Loss in Weight (2012)
5. USP General Chapter <1010>, Analytical Data – Interpretation and Treatment, 2007
6. USP General Chapter <1010>, Analytical Data - Interpretation and Treatment, 2007, section: Comparison of analytical methods
7. USP General Chapter <1010>, Analytical Data - Interpretation and Treatment, 2007; section: Precision: "Precision is the degree of agreement among individual test results when the analytical method is applied repeatedly to a homogeneous sample."
8. USP General Chapter <1010>, Analytical Data - Interpretation and Treatment, 2007; section: Accuracy: "Comparison of the accuracy (···) of methods provides information useful in determining if the new method is equivalent, on the average, to the current method."
9. Statistical Process Control: NIST/SEMATECH, e-Handbook of Statistical Methods, <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook>, April 2012
10. Method Collection 'Pharma Excipients', Mettler-Toledo AG, Greifensee 2014, doc.11795695
11. Student t-test reference: Richard Mankiewicz (2004). The Story of Mathematics (Paperback edition). Princeton, NJ: Princeton University Press. p. 158. 検定は、アイルランド、ダブリンにあるGuinness Brewery社の黒ビールの品質を監視する安価な方法として、「Student」をペンネームとして使用していた化学者「William Sealy Gosset氏」により1908年に考案されたものです。
12. Hazewinkel, Michiel, ed. (2001), "Student test", Encyclopedia of Mathematics, Springer, ISBN 978-1-55608-010-4
13. John A. Rice (2006), Mathematical Statistics and Data Analysis, Third Edition, Duxbury Advanced
14. Guide to Moisture Analysis, Mettler-Toledo AG, Greifensee 2012, doc.11796096
15. Moisture Analyzer Routine Testing, White Paper, Mettler-Toledo AG, Greifensee 2012, doc. 30029586
16. European Pharmacopoeia 5.0, Ethylcellulose, 01/2005:0822
17. ASTM E122-09e1: Standard Practice for Calculating Sample Size to Estimate, With Specified Precision, the Average for a Characteristic of a Lot or Process
18. Data Fitting and Uncertainty. "A practical introduction to weighted least squares and beyond", T. Strutz, Vieweg, Teubner, ISBN 978-3-8348-1022

免責事項

メトラー・トレドは、このホワイトペーパーをお客様へのサービスとして提供しています。本文書を閲覧または使用した場合、以下を理解し承諾するものとします。

本文書には、実質的/文言的な不正確や誤りがある可能性があります。メトラー・トレドは、本文書の情報の正確性または完全性あるいは助言、意見、記述の信頼性において保証しません。本文書の情報または助言、意見または記述を基にする場合でも、お客様のみがそのリスクを負うものとします。メトラー・トレドは、本文書または内容の正確性、完全性、信頼性、真実性、最新性または誤りがないことを保証しません。

メトラー・トレドは、本文書の情報に基づいたお客様または他者によって行われた意思決定または行動に責任を負いません。メトラー・トレドおよび関連会社は、本文書の使用により、あるいは本文書のつながりにより発生する主張に基づくあらゆる損害の責任を負いません。

メトラー・トレドは、本文書にて提供される情報の使用による責任またはリスクを負いません。本情報は、どのようなものであれ、あらゆる種類の明示的または暗黙的な、唯一（ある場合）適用法において明示的に除外できない保証を除き、所有権または正確性の保証および、あらゆる暗黙的な商品性、特定の目的への適性、または非侵害性の保証を含むがそれに限定されない、いかなる表現、承認、または保証もなく提供されています。いかなる場合も、メトラー・トレドがここで提供されている情報に関連して生じる損害の可能性を認識していたとしても、メトラー・トレドまたは関連会社はいかなる損害の責任も負いません。「損害」には、契約、不法行為、その他の法理（合理的な法的小および会計処理手数料および費用を含む）下で生じるあらゆる損失およびあらゆる直接、間接、偶発的、特殊、結果的、および懲罰的損害を含むがこれに限定されません。

本出版のいかなる部分も、どのような目的であれ、メトラー・トレドからの書面による許可なく複製または配布はできません。

©2015 Mettler-Toledo K.K., 無断複製・転載を禁じます。

www.mt.com/moisture

詳しくはウェブサイトへ

メトラー・トレド株式会社 ラボテック事業部

TEL:03-5815-5515 FAX:03-5815-5525

©03/2015 Mettler-Toledo K.K.,

30295991 A

●製品の仕様は予告なく変更することがありますので、あらかじめご了承ください

代理店名