Nicht spezifikationskonforme Ergebnisse (Out Of Specification test results) aus statistischer Sicht

- Anhang zum gleichlautenden Artikel in PharmInd in 3 Mitteilungen -

Heidi Köppel[a], Berthold Schneider[b], Hermann Wätzig[a]
Institut für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig[a] und
Institut für Biometrie der MH Hannover[b]

In eigener Sache: Aufruf zur Einsendung weiterer Beispieldatensätze

Wie in Kap.4.3 (3. Mitteilung) ausgeführt wurde, können Spielregeln zur Behandlung von auffällig kleinen oder großen Werten („Ausreißern“) am besten anhand von Beispieldatensätzen festgelegt werden, die von Experten einheitlich beurteilt werden. Bitte senden Sie uns solche (evtl. verfremdeten) Datensätze zu (gern auch per e-mail - h.waetzig@tu-bs.de). In einem Nachfolgeartikel können diese Datensätze dann einer größeren Leserschaft zur Diskussion vorgestellt werden.

Prof. Dr. Hermann Wätzig
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstr. 55
D-38106 Braunschweig

h.waetzig@tu-bs.de

6 Anhang

6.1 Ergänzungen zu Kapitel 2.1

6.1.1 Herleitung der Gleichung (Gl. 4)

In einer Stichprobe vom Umfang n sind k Werte WS und n-k Werte OOS. Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein WS-Ergebnis gleich γ ist, dann haben die möglichen Werte von k eine Binomialverteilung mit den Parametern γ und n. Die Wahrscheinlichkeit für k WS-Ergebnisse unter n Werten ist:

$$P(k \mid \gamma, n) = \binom{n}{k} \gamma^k (1-\gamma)^{n-k} \quad k = 0, 1, \ldots n \qquad \text{(Gl.4.1)}$$

wobei

$$\binom{n}{k} = \frac{n \cdot (n-1) \cdot \ldots (n-k+1)}{1 \cdot 2 \cdot \ldots k} \qquad \text{(Gl.4.2)}$$

der Binomialkoeffizient n über k ist.

Es soll die Nullhypothese $\gamma \le \gamma_0$ gegen die Alternative $\gamma > \gamma_0$ für ein gegebenes γ_0 zur Irrtumswahrscheinlichkeit α getestet werden. Dies geschieht dadurch, dass eine Schwelle k_0 vorgegeben wird. Ist das beobachtete $k \ge k_0$, dann wird die Nullhypothese abgelehnt, sonst angenommen.

Die Wahrscheinlichkeit für die Ablehnung der Nullhypothese, wenn $\gamma = \gamma_0$ oder kleiner ist, soll höchstens gleich α sein. Für die Schwelle k_0 muss somit gelten:

$$\sum_{i=k_0}^{n} \binom{n}{i} \gamma_0^i (1-\gamma_0)^{n-i} \le \alpha \qquad \text{(Gl.4.3)}$$

Die kleinste ganze Zahl k_0, für die diese Bedingung gilt, ist die gesuchte Schwelle.

Für nicht zu kleine Werte n (es soll $n\gamma_0(1-\gamma_0) > 1$ gelten) kann die Binomialverteilung durch eine Normalverteilung mit dem Mittelwert $n\gamma_0$ und der Varianz $n\gamma_0(1-\gamma_0)$ approximiert werden. Damit lautet die Bedingung für k_0:

$$1 - \Phi\left(\frac{k_0 - n\gamma_0}{\sqrt{n\gamma_0(1-\gamma_0)}} \right) \le \alpha \qquad \text{(Gl.4.4)}$$

wobei $\Phi(.)$ die Standard-Normalverteilung ist. Daraus folgt, dass k_0 die kleinste ganze Zahl ist, für die gilt:

$$k_0 \ge n\gamma_0 + z_{1-\alpha} \sqrt{n\gamma_0(1-\gamma_0)}\,, \qquad \text{(Gl.4.5)}$$

wobei $z_{1-\alpha}$ die $(1-\alpha)$-Quantile der Standard-Normalverteilung ist.

Um die Teststärke 1-β für einen Wert γ_1>γ_0 zu erreichen, muss n so groß sein, dass

$$\sum_{i=k_0}^{n} \binom{n}{i} \gamma_1^i (1-\gamma_1)^{n-i} \geq 1-\beta \qquad \text{(Gl.4.6)}$$

bei dem der obigen Bedingung entsprechenden k_0 gilt. Mit der Normalapproximation lautet diese Bedingung:

$$\Phi\left(\frac{n\gamma_1 - n\gamma_1 - z_{1-\alpha}\sqrt{n\gamma_0(1-\gamma_0)}}{\sqrt{n\gamma_1(1-\gamma_1)}} \right) \geq 1-\beta\,. \qquad \text{(Gl.4.7)}$$

Daraus folgt, dass n die kleinste ganze Zahl ist, für die gilt:

$$n \geq \frac{(z_{1-\alpha}\sqrt{\gamma_0(1-\gamma_0)} + z_{1-\beta}\sqrt{\gamma_1(1-\gamma_1)})^2}{(\gamma_1-\gamma_2)^2}\,. \qquad \text{(Gl.4)}$$

6.1.2 Berechnung der Grenzen für den Konfidenzbereich

(vgl. Kap. 2.1.2)

Von n unabhängigen Stichprobenwerten sind k WS und n-k OOS. Es sollen Konfidenzbereiche zur Zuverlässigkeit 1-α für die Wahrscheinlichkeit γ von WS-Ergebnissen gefunden werden.

Die untere Grenze γ_{min} eines einseitig oberen Konfidenzbereichs für γ zur Zuverlässigkeit 1-α (d.h. eines Bereichs, der mit Wahrscheinlichkeit 1-α den tatsächlichen Wert von γ enthält) muss die Bedingung erfüllen, dass für γ=γ_{min} die Wahrscheinlichkeit für k oder mehr WS-Ergebnisse unter n Werten höchstens gleich α ist; d.h.:

$$\sum_{i=k}^{n} \binom{n}{i} \gamma_{min}^i (1-\gamma_{min})^{n-i} \leq \alpha \qquad \text{(Gl.7.1)}$$

Das bedeutet, dass bei Werten γ, die gleich γ_{min} oder noch kleiner sind, k oder mehr WS-Ergebnisse unter n Werten höchstens mit Wahrscheinlichkeit α zu erwarten sind. Wenn man also bei einem solchen Ergebnis behauptet, dass γ größer als γ_{min} ist, dann wird man sich höchstens mit Wahrscheinlichkeit α irren und mit der Zuverlässigkeit 1-α richtig liegen.

Entsprechen muss für die obere Grenze γ_{max} eines einseitig unteren Konfidenzbereichs für γ zur Zuverlässigkeit 1-α gelten:

$$\sum_{i=k}^{n} \binom{n}{i} \gamma_{max}^i (1-\gamma_{max})^{n-i} \geq 1-\alpha \qquad \text{(Gl.7.2)}$$

Mit den (1-α)-Quantilen $F_{1-\alpha,\ df1,\ df2}$ der zentralen F-Verteilung mit df1 und df2 Freiheitsgraden können die beiden Grenzen exakt berechnet werden. Es gilt:

$$\gamma_{min} = \frac{k}{k+(n-k+1)F_{1-\alpha,2(n-k+1),2k}} \qquad \text{(Gl.7a)}$$

$$\gamma_{max} = \frac{(k+1)F_{1-\alpha,2(k+1),2(n-k)}}{n-k+(k+1)F_{1-\alpha,2(k+1),2(n-k)}} \qquad \text{(Gl.7b)}$$

Die Quantilen der zentralen F-Verteilung sind in vielen statistischen Tabellenwerken (z.B. Dokumenta Geigy #) tabelliert und in statistischen Programmsystemen wie SAS oder SPSS als Funktionsmakros enthalten.

6.1.3 Herleitung der Gleichung k=n+1-(l+r)

(vgl. Kap. 2.1.3)

Es liegt die Stichprobe x_1, x_2, ... x_n von n unabhängigen und identisch Verteilten Werten vor. Die Stichprobenwerte werden einmal vom kleinsten zu größten und ein weiteres Mal vom größten zum kleinsten geordnet. Der Rang eines Wertes bei der Ordnung vom kleinsten zum größten Wert wird als 'linker' Rang l und der Rang bei der Ordnung vom größten zum kleinsten als 'rechter' Rang r bezeichnet. Der Stichprobenwert mit dem linken Rang l wird mit $x_{[l]}$ und der Stichprobenwert mit dem rechten Rang r mit $x_{(r)}$ bezeichnet. Die Frage ist, wie groß die Wahrscheinlichkeit (der Anteil in der Grundgesamtheit) γ für Werte ist, die größer als $x_{[l]}$ und kleiner oder gleich $x_{(r)}$ sind, also zwischen dem l-kleinsten und r-größten Stichprobenwert liegen.

Da die Stichprobenwerte Realisationen von Zufallsgrößen sind, kann für diesen Anteil nur mit einer bestimmten Zuverlässigkeit 1-α eine Aussage gemacht werden. Gesucht wird die Größe γ_{min}, von der mit Zuverlässigkeit 1-α behauptet werden kann, dass mindestens dieser Anteil zwischen $x_{[l]}$ und $x_{(r)}$ liegt.

Es sind l Stichprobenwerte kleiner oder gleich $x_{[l]}$ und r-1 Stichprobenwerte größer als $x_{(r)}$. In dem Intervall $x_{[l]}<x\leq x_{(r)}$ liegen somit k=n+1-(l+r) Werte. Eine untere Grenze des oberen Konfidenzbereichs für die Wahrscheinlichkeit γ, mit der Werte im Intervall liegen, ist daher das im Anhang 2 beschriebene γ_{min} zu gegebenem n und 1-α für k=n+1-(l+r).

6.1.4 Notwendiger Stichprobenumfang n zur Ermittlung der Entscheidungsschwelle k_0

Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn von n Stichprobenergebnissen weniger als k_0 WS sind. Der Stichprobenumfang n ist mindestens erforderlich, um für $\gamma=\gamma_1$ die Teststärke (Power) 1-β zu erreichen (d.h. mit Wahrscheinlichkeit 1-β die Ablehnung der Nullhypothese erwarten zu können; Tab. 6).

6.1.5 Untere Konfidenzgrenzen

Untere Konfidenzgrenzen γ_{min} für die Wahrscheinlichkeit γ von WS-Ergebnissen in der Produktionseinheit, wenn von n Stichprobenwerten k WS sind:

A) γ_{min} bei α=20%, Zuverlässigkeit 1-α=80%: Tab. 7

B) γ_{min} bei α=10%, Zuverlässigkeit 1-α=90%: Tab. 8

C) γ_{min} bei α=5%, Zuverlässigkeit 1-α=95%: Tab. 9

D) γ_{min} bei α=2,5%, Zuverlässigkeit 1-α=97,5%: Tab. 10

6.1.6 Obere Konfidenzgrenzen

Obere Konfidenzgrenzen γ_{max} für die Wahrscheinlichkeit γ von WS-Ergebnissen in der Produktionseinheit, wenn von n Stichprobenwerten k WS sind:

A) γ_{max} bei α=20%, Zuverlässigkeit 1-α=80%: Tab. 11

B) γ_{max} bei α=10%, Zuverlässigkeit 1-α=90%: Tab. 12

C) γ_{max} bei α=5%, Zuverlässigkeit 1-α=95%: Tab. 13

D) γ_{max} bei α=2,5%, Zuverlässigkeit 1-α=97,5%: Tab. 14

6.1.7 Werte des Faktors $t_{\gamma,n-1}\sqrt{1-\frac{1}{n}}$.

Dieser Faktor wird zur Berechnung der Grenzen von Toleranzbereichen bei Normalverteilung benötigt. Bei einseitig oberem Toleranzbereich ist die untere Grenze: $\bar{x}$-s·Faktor; bei einseitig unterem Bereich ist die obere Grenze: $\bar{x}$+s·Faktor. Bei zweiseitigem Toleranzintervall sind die Grenzen: $\bar{x}\pm$s·Faktor.
Die letzte Zeile der Tabelle (n=∞) gibt die Quantilen z_γ der Normalverteilung an, die als Faktoren einzusetzen sind, wenn der Mittelwert μ und die Standardabweichung σ der Grundgesamtheit bekannt sind (Tab. 15).

6.1.8 Berechnung von Toleranzbereichen bei einer normalverteilten Grundgesamtheit (Ergänzung zu Kapitel 2.1.3)

In der Literatur finden sich auch Formeln für Toleranzbereiche von normal verteilten Messwerten. Da die Verteilung der Messwerte in der Grundgesamtheit nicht bekannt ist und auch nicht zuverlässig angenommen werden kann, dass die Messwerte normal verteilt sind, ist die Verwendung dieser Formel bei OOS-Problemen nicht zu empfehlen. Das Verfahren hat darüber hinaus noch den Nachteil, dass die

Zuverlässigkeit, mit der dieses Intervall tatsächlich den Anteil γ der Grundgesamtheit überdeckt, nicht angegeben werden kann. Es soll aber trotzdem hier erläutert werden, da es in der Praxis benutzt wird.

Eine Normalverteilung F(x) ist durch den Mittelwert μ und die Standardabweichung σ vollständig festgelegt. Bezeichnet $\Phi(z)$ die Standard-Normalverteilung mit Mittelwert 0 und Standardabweichung 1, dann gilt: $F(x)= \Phi((x-\mu)/\sigma)$. Die Quantilen ξ_q einer Normalverteilung können aus den Quantilen z_q der Standard-Normalverteilung nach der Formel: $\xi_q=\mu+z_q\sigma$ berechnet werden. Wegen der Symmetrie der Standard-Normalverteilung um 0 gilt: $z_q<0$ für $q<0{,}5$, $z_q=0$ für $q=0{,}5$ und $z_q>0$ für $q>0{,}5$. Außerdem gilt: $z_q = -z_{1-q}$, so dass es genügt, die Quantilen z_q für $q>0{,}5$ zu kennen.

Ein einseitig oberer Toleranzbereich für normal verteilte Messwerte mit Mittelwert μ und Standardabweichung σ, der den Anteil γ (>0,5) der Grundgesamtheit enthält, hat die untere Grenze $x_u = \mu - z_\gamma\sigma$, ein einseitig unterer Toleranzbereich hat die obere Grenze $x_o = \mu + z_\gamma\sigma$ und ein zweiseitiges Toleranzintervall hat die untere Grenze $x_u=\mu - z_{(1+\gamma)/2}\sigma$ und die obere Grenze $x_o=\mu+z_{(1+\gamma)/2}\sigma$. Wenn μ und σ bekannt sind, können nach diesen Formeln bei bekannten Quantilen z_q (s. Tab.4, letzte Zeile) die Grenzen der Toleranzbereiche berechnet werden.

Nun sind aber μ und σ i.A. nicht bekannt und werden durch das arithmetische Mittel $\overline{x}$ und die Standardabweichung s der Stichprobe geschätzt. Damit wird die Bestimmung der Toleranzgrenzen unsicher. Diese Unsicherheit wird durch ein Korrekturglied berücksichtigt.

Falls nur der Mittelwert μ durch $\overline{x}$ ersetzt wird, kann die erforderliche Korrektur mit einer einfachen Überlegung hergeleitet werden. Bei normal verteilten Messwerten x ist auch das arithmetische Mittel $\overline{x}$ normal verteilt mit dem Mittelwert μ und der Standardabweichung (Standardfehler) $\sigma/\sqrt{n}$. Die Differenz zwischen einem beliebigen Messwert x, der nicht in der Stichprobe enthalten ist, und dem arithmetischen Mittel $\overline{x}$ ist ebenfalls normal verteilt mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung $\sigma\sqrt{1+\frac{1}{n}}$. Der Anteil von Messwerten x , bei denen die Differenz zum Mittelwert $\overline{x}$ größer als $z_{1-\gamma}\ \sigma\sqrt{1+\frac{1}{n}} = -z_\gamma\sigma\sqrt{1+\frac{1}{n}}$ ist, beträgt γ. Daraus folgt als untere Grenze eines einseitig oberen Toleranzbereichs zum Anteil γ: $x_u = \overline{x} - z_\gamma\sigma\sqrt{1+\frac{1}{n}}$. Nun muss aber auch noch σ durch die Standardabweichung s der Stichprobe ersetzt werden. Dies bedeutet, dass die Quantilen z_γ der Standard--Normalverteilung durch die Quantilen $t_{\gamma,\ n-1}$ einer zentralen t-Verteilung mit n-1 Freiheitsgraden (d.i. die Verteilung des Quotienten von $\overline{x}$ zum Standardfehler $s/\sqrt{n}$ bei $\mu=0$) ersetzt werden. Tab. 4 enthält für verschiedene Werte von γ und n-1 die Werte von $t_{\gamma,n-1}\sqrt{1+\frac{1}{n}}$.

Als untere Grenze eines einseitig oberen Toleranzbereichs zum Anteil γ wird genommen:

$$x_u = \overline{x} - s \cdot t_{\gamma,n-1}\sqrt{1+\frac{1}{n}}\,, \qquad \text{(Gl.8a)}$$

als obere Grenze x_o eines einseitig unteren Toleranzbereichs zum Anteil γ :

$$x_u = \overline{x} + s \cdot t_{\gamma,n-1}\sqrt{1+\frac{1}{n}} \qquad \text{(Gl.8b)}$$

und als untere und obere Grenze eines zweiseitigen Toleranzintervalls zum Anteil γ:

$$x_u, x_o = \bar{x} \pm s \cdot t_{(1+\gamma)/2,n-1}\sqrt{1+\tfrac{1}{n}}\,, \qquad \text{(Gl.8c)}$$

wobei das positive Vorzeichen x_o und das negative x_u ergibt.

Bei den Fällen 1 bis 3 der Abb.3 sind n, $\bar{x}$ und s:

n	$\bar{x}$	s
5	0,4034	0,3037
10	0,3790	0,2160
30	0,4161	0,1937

Daraus ergeben sich mit den Faktoren der Tab. 15 folgende Toleranzbereiche.

Untere Grenze des einseitig oberen Toleranzbereichs:

n	γ=0,6	γ=0,7	γ=0,8	γ=0,9	γ=0,95
5	x_u=0,313	x_u=0,214	x_u=0,090	x_u=-0,107	x_u=-0,306
10	x_u=0,320	x_u=0,256	x_u=0,179	x_u=0,066	x_u=-0,036
30	x_u=0,366	x_u=0,312	x_u=0,248	x_u=0,158	x_u=0,082

Obere Grenze des einseitig unteren Toleranzbereichs:

n	γ=0,6	γ=0,7	γ=0,8	γ=0,9	γ=0,95
5	x_o=0,493	x_o=0,593	x_o=0,716	x_o=0,913	x_o=1,113
10	x_o=0,438	x_o=0,502	x_o=0,579	x_o=0,692	x_o=0,794
30	x_o=0,466	x_o=0,521	x_o=0,584	x_o=0,674	x_o=0,751

Grenzen eines zweiseitigen Toleranzintervalls:

n	γ	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95
5	**x_u-x_o**	**0,090**-0,716	**0,007-0,799**	-0,107-0,913	-0,306-1,113	-0,520-1,327
10	**x_u-x_o**	0,179-0,579	0,130-0,628	0,066-0,692	-0,036-0,794	-0,133-0,891
30	**x_u-x_o**	0,248-0,584	0,208-0,624	0,158-0,674	0,082-0,751	0,013-0,819

Bei der Stichprobe mit n=5 ist zu erwarten, dass z.B. der Anteil 0,6 der Grundgesamtheit größer als 0,09 ist und der Anteil 0,7 der Grundgesamtheit zwischen 0,007 und 0,799 liegt. Da die Normalverteilung voraussetzt, dass der Wertebereich von $-\infty$ bis $+\infty$ geht, können auch negative untere Grenzen oder sonstige Grenzen außerhalb des tatsächlichen Messbereichs vorkommen. In diesem Fall ist der auf der Normalverteilungsannahme beruhende Toleranzbereich nicht zulässig.

Zum Vergleich seien die Anteile γ_{min} aufgeführt, die mindestens für den mit dem kleinsten und größten Wert der Fälle 1 bis 3 gebildeten Toleranzintervall mit einer Zuverlässigkeit von 90% behauptet werden können:

n	x_u	x_o	γ_{min}	Zuverlässigkeit
5	0,16	0,90	0,416	90%
10	0,09	0,69	0,663	90%
30	0,05	0,73	0,876	90%

Sowohl die Breite der Toleranzintervalle als auch die Angabe des damit erfassten Anteils γ differieren bei beiden Methoden. In den Fällen 2 und 3 sind die mit dem kleinsten und größten Stichprobenwert gebildeten Toleranzintervalle größer als die zum etwa gleichen Anteil γ gebildeten Intervalle bei der Annahme einer Normalverteilung.

Bei den unter der Annahme einer Normalverteilung nach obigen Formeln gebildeten Toleranzbereichen kann keine Zuverlässigkeit für den Anteil γ angegeben werden. Es ist nur bekannt, dass bei sehr häufiger Wiederholung des Verfahrens der Anteil γ „im Mittel“ mit dem tatsächlich vom Intervall überdeckten Anteil übereinstimmt. Bei einem konkret berechneten Intervall kann aber der tatsächlich mit diesem Intervall erfasste Anteil vor allem bei kleinen Stichprobenumfängen erheblich vom Wert γ abweichen. Nicht zuletzt wegen des Fehlens von Zuverlässigkeitsangaben sollten die Toleranzbereiche nicht mit den oben angegebenen Formeln berechneten werden.

Die Produktionseinheit kann als WS eingestuft werden, wenn der Toleranzbereich für einen Anteil $\gamma>\gamma_0$ ganz im Spezifikationsbereich liegt. Zur Zuverlässigkeit, mit der diese Aussage zutrifft, kann keine präzise Angabe gemacht werden.

6.2 Ergänzung zu Kapitel 2.2
Datenzahl und Beurteilbarkeit von Spezifikationen

Je mehr Informationen über einen Datensatz vorliegen, um so leichter können Entscheidungen getroffen werden:

- liegt Normalverteilung vor oder nicht?
- sind Ausreißer festzustellen oder nicht?
- WS oder OOS?

Besonders in Grenzfällen ist viel Information zur Beurteilung notwendig. Information bedeutet hier: Mehrfachmessungen. Im Folgenden wird präzisiert, wie sich Mehrfachmessungen auf die Breite der Intervalle auswirken. Dabei werden Regeln deutlich, in welchen Fällen Mehrfachmessungen tatsächlich Entscheidungen erheblich erleichtern.

Um die Spezifikation zu erfüllen, darf das Vorhersageintervall nicht über den Sollwert hinausreichen. Wenn ein bestimmter Wert nicht unterschritten werden soll, dann bedeutet dies, dass der Sollwert kleiner als die untere Grenze des Vorhersageintervalls sein muss:

$$x_{soll} < prd_u(x) = \bar{x} - t_{\alpha,n_1+n_2-2} \cdot \hat{\sigma}_{ges} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \qquad \text{(Gl. 5.1)}$$

Durch Umformen erhält man:

$$\frac{\bar{x} - x_{soll}}{\hat{\sigma}_{ges}} > t_{\alpha, n_1 + n_2 - 2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \qquad \text{(Gl. 5.2)}$$

Wenn diese Bedingung erfüllt ist, dann entspricht die untersuchte Charge der Spezifikation. Gleichung 5.2 bedeutet in Worten ausgedrückt: damit der Abstand zur Sollgrenze klein sein darf, muß entweder die Standardabweichung klein oder die Datenzahl n groß sein. Der t-Faktor und der Wert unter der Wurzel hängen von der Datenzahl ab. Diese Abhängigkeit ist im folgenden tabelliert (Tab. 16).

Sowohl der t-Faktor als auch der Term unter der Wurzel beeinflussen die Größe des Vorhersagebereichs. Von n=2 zu n=3 halbiert sich die Breite des Bereichs. Bei n=9 ist der Gesamtterm kleiner als 2, das heißt bei Datenzahlen größer/gleich 9 ist ein Abstand von Mittelwert und Sollwert von 2 Standardabweichungen ausreichend. Für sehr hohe Datenzahlen wird der Gesamtterm jedoch nicht beliebig klein. Die t-Verteilung strebt gegen die Normalverteilung, die entsprechende Quantile der Normalverteilung beträgt etwa 1,65. Der Wurzelterm strebt für sehr hohe Datenzahlen gegen 1, also strebt auch der Gesamtterm gegen 1,65. Das führt zu einem interessanten Ergebnis: Wenn der Abstand zwischen Mittel- und Sollwert, bezogen auf die Standardabweichung ($((\bar{x} - x_{spec}) / \hat{\sigma}$), kleiner als 1,65 wird, ist der Abstand auf jeden Fall zu gering – das kann auch durch noch so viele Mehrfachmessungen nicht kompensiert werden. Mit anderen Worten: Wenn Mittelwert und Sollwert so nahe bei einander liegen, dann wird ein erheblicher Teil der Einzelwerte die Spezifikation bereits nicht mehr erfüllen.

7 Literatur

[1] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center of Drug Evaluation and Research (CDER). Draft Guidance for Industry. Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. http://www.fda.gov/cder/guidance/1212dft.pdf* - [2] Häusler, H., Niehörster, M., Wörns, K.P., Zum Umgang mit Normabweichungen in der Laborpraxis, Pharm. Ind. 61, 935 (1999) -[3] Out-of-specification issues – report. Institute of Validation Technology. http://www.ivthome.com/products/publications/current/ivt0825.cfm?sid=84913&token=0* - [4] Schmidt, R.: FDA-/GMP-konforme Bearbeitung von OOS-Ergebnissen. Vortrag zum Kurs Nr. 405 der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV). http://www.apv-mainz.de - [5] Hartung, J., Statistik, Oldenbourg Verlag München, 8. Aufl. 1991 - [6] Wätzig, H., in: Nürnberg, E., Surmann, P. (Hrsg.), Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verl. Berlin/Heidelberg/New York 5. Aufl., 1991, Band 2, S. 1048-1084 - [7] Renger, B, Nicht spezifikationskonforme Analysenergebnisse, Pharm. Ind. 61, 1053 (1999) - [8] Stewart, I., Irrfahrt zum Mittelwert, Spektrum der Wissenschaft, S. 112-114 (4/1999) – [9] R. Kringle, R. Khan-Malek, F. Snikeris, P. Munden, C. Agut, M. Bauer, Drug Information J. 35 (2001) 1271-1288 - [10] Baumann, K., Regression and calibration for analytical separation techniques. Part II: Validation, Weighted and Robust Regression, Process Control and Quality 10, 75-112 (1997) - [11] Rousseuw P.J., Leroy A., Robust regression and outlier detection, John Wiley & Sons, New York, 1987 - [12] Expert Group Pharmaceutical Analysis /Quality Control of the German Pharmaceutical Society. Comments and Suggestions Regarding the FDA/CDER Draft Guidance for Industry. Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/040199/c000036.pdf*

*Zitate als Web-Adressen liegen dem Autor als Kopie vor. Sollte die Web-Seite nicht mehr bestehen, können die Dokumente auch beim Autor per email angefordert werden

Korrespondenz: Prof. Dr. Hermann Wätzig, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstr. 55, 38106 Braunschweig; h.waetzig@tu-bs.de

Glossar / Verzeichnis der Symbole und Abkürzungen

α	Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art, d.h. die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl sie zutrifft; Produzentenrisiko
β	Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art, d.h. die Alternativhypothese zu verwerfen obwohl sie zutrifft; Konsumentenrisiko
γ_0	Schwellenwert für den Anteil an WS-Werten in der Produktionseinheit, der mindestens erreicht werden muss, damit die Produktionseinheit als spezifikationskonform angenommen werden kann
Ausreißer	(extreme) Werte, die durch Fehler zustande kommen
Bias	Differenz zwischen wahrem Wert und Analysenergebnis
Grundgesamtheit	Alle Elemente einer Menge, die untersucht werden soll, z.B. alle Tabletten einer Charge, Menge aller möglichen Messwerte, die mit einer Methode erhalten werden
k_0	Schwellenwert für den Anteil an WS-Werten in der Stichprobe, der mindestens erreicht werden muss, damit die Produktionseinheit als spezifikationskonform angenommen werden kann
Kollektiv	s. Grundgesamtheit; Begriff nach R. v. Mises
Konfidenzbereich	s. Vertrauensbereich
Messwertbereich	Bereich vom kleinsten gemessenen bis zum größten gemessenen Wert
n	Stichprobenumfang
N	Umfang der Grundgesamtheit
OOS-Ergebnis	Out-of-specification-Ergebnis; Ergebnis, das außerhalb der Spezifikationsgrenzen liegt
Power	„Teststärke" eines Verfahrens; gibt an, wie sicher ein OOS-Ergebnis als solches erkannt wird, $1-\beta$
Präzision	Maß für die Streuung bzw. Übereinstimmung der Messwerte bei mehrfacher Durchführung einer Analyse (innerhalb einer Messserie)
Produktionseinheit	Produktionscharge, Los; z.B. Charge
Range	s. Messwertbereich
Robustheit	Maß für die Unabhängigkeit der Analysenergebnisse einer Methode gegenüber kleineren Veränderungen im Messsystem
Stichprobe	Messwerte der einer Grundgesamtheit entnommenen Probe vom Umfang n; $x_1, x_2, \ldots x_n$
Teststärke	s. Power
Toleranzbereich	Messwertbereich, in dem ein vorgegebener Anteil der Grundgesamtheit liegt
Vertrauensbereich	Bereich, in dem sich mit der Wahrscheinlichkeit $1-\alpha$ der (unbekannte) Wert für den tatsächlichen Anteil von WS-Ergebnissen in der Grundgesamtheit befindet
Vorhersagebereich	Bereich, in dem der Mittelwert einer zukünftigen Stichprobe mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit $(1-2\alpha)$ liegt
WS-Werte	Within-specification-Werte; Werte, die innerhalb der Spezifikationsgrenzen liegen
$z_{1-\alpha}$	$(1-\alpha)$-Quantil der Standardnormalverteilung (Mittelwert 0, Varianz 1)

Tab. 6: Notwendiger Stichprobenumfang n und Entscheidungsschwelle k_0 für den Test der Nullhypothese $\gamma>\gamma_0$ gegen die Alternative $\gamma\leq\gamma_0$ bei gegebener Wahrscheinlichkeit α für fehlerhafte Ablehnung der Nullhypothese.

Tab. 7: Untere Konfidenzgrenzen γ_{min} für die Wahrscheinlichkeit γ von WS-Ergebnissen in der Produktionseinheit, wenn von n Stichprobenwerten k WS sind: γ_{min} bei α=20%, Zuverlässigkeit 1-α=80%

Tab. 8: wie Tab. 7, jedoch γ_{min} bei α=10%, Zuverlässigkeit 1-α=90%

Tab. 9: wie Tab. 7, jedoch γ_{min} bei α=5%, Zuverlässigkeit 1-α=95%

Tab. 10: wie Tab. 7, jedoch γ_{min} bei α=2,5%, Zuverlässigkeit 1-α=97,5%

Tab. 11: Obere Konfidenzgrenzen γ_{max} für die Wahrscheinlichkeit γ von WS-Ergebnissen in der Produktionseinheit, wenn von n Stichprobenwerten k WS sind: γ_{max} bei α=20%, Zuverlässigkeit 1-α=80%

Tab. 12: wie Tab. 11, jedoch γ_{max} bei α=10%, Zuverlässigkeit 1-α=90%

Tab. 13: wie Tab. 11, jedoch γ_{max} bei α=5%, Zuverlässigkeit 1-α=95%

Tab. 14: wie Tab. 11, jedoch γ_{max} bei α=2,5%, Zuverlässigkeit 1-α=97,5%

Tab. 15: Faktor zur Berechnung der Grenzen von Toleranzbereichen bei Normalverteilung

Tabelle 16: Abhängigkeit des t-Faktors und des Wertes unter der Wurzel von der Datenzahl (vgl. Gl. 5.2; n_1 = 1, n_2 = n, α = 0,1)

Tabelle 6:

	α	β	n	k_0
γ_0=0,5 γ_1=0,9	20%	20%	3	3
	10%	20%	5	4
	10%	10%	7	6
	5%	20%	8	7
	5%	10%	10	8
	5%	5%	11	9
γ_0=0,6 γ_1=0,9	20%	20%	5	4
	10%	20%	9	8
	10%	10%	12	10
	5%	20%	13	11
	5%	10%	16	13
	5%	5%	19	15
γ_0=0,7 γ_1=0,9	20%	20%	11	9
	10%	20%	18	16
	10%	10%	24	20
	5%	20%	26	23
	5%	10%	33	28
	5%	5%	39	33
γ_0=0,8 γ_1=0,9	20%	20%	35	30
	10%	20%	59	52
	10%	10%	81	70
	5%	20	83	73
	5%	10%	109	95
	5%	5%	133	114

Tabelle 7:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	0,072	0,287	0,585							
4	0,054	0,212	0,418	0,669						
5	0,044	0,169	0,327	0,510	0,725					
6	0,037	0,140	0,269	0,415	0,578	0,765				
7	0,031	0,120	0,228	0,350	0,483	0,629	0,795			
8	0,028	0,104	0,199	0,303	0,416	0,538	0,670	0,818		
9	0,024	0,093	0,176	0,268	0,366	0,471	0,582	0,702	0,836	
10	0,022	0,083	0,158	0,239	0,327	0,419	0,516	0,619	0,729	0,851

Tabelle 8:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	0,035	0,196	0,464							
4	0,026	0,143	0,320	0,562						
5	0,021	0,112	0,247	0,416	0,631					
6	0,017	0,093	0,201	0,333	0,490	0,681				
7	0,015	0,079	0,170	0,279	0,404	0,547	0,720			
8	0,013	0,069	0,147	0,240	0,345	0,462	0,594	0,750		
9	0,012	0,061	0,130	0,210	0,301	0,401	0,510	0,632	0,774	
10	0,010	0,055	0,116	0,188	0,267	0,354	0,448	0,550	0,663	0,794

Tabelle 9:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	0,017	0,135	0,368							
4	0,013	0,098	0,249	0,473						
5	0,010	0,076	0,189	0,343	0,549					
6	0,009	0,063	0,153	0,271	0,418	0,607				
7	0,007	0,053	0,129	0,225	0,341	0,479	0,652			
8	0,006	0,046	0,111	0,193	0,289	0,400	0,529	0,688		
9	0,006	0,041	0,098	0,169	0,251	0,345	0,450	0,571	0,717	
10	0,005	0,037	0,087	0,150	0,222	0,304	0,393	0,493	0,606	0,741

Tabelle 10:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3	0,008	0,094	0,292							
4	0,006	0,068	0,194	0,398						
5	0,005	0,053	0,147	0,284	0,478					
6	0,004	0,043	0,118	0,223	0,359	0,541				
7	0,004	0,037	0,099	0,184	0,290	0,421	0,590			
8	0,003	0,032	0,085	0,157	0,245	0,349	0,473	0,631		
9	0,003	0,028	0,075	0,137	0,212	0,299	0,400	0,518	0,664	
10	0,003	0,025	0,067	0,122	0,187	0,262	0,348	0,444	0,555	0,692

Tabelle 11:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0,415	0,713	0,928							
4	0,331	0,582	0,788	0,946						
5	0,275	0,490	0,673	0,831	0,956					
6	0,235	0,422	0,585	0,731	0,860	0,963				
7	0,205	0,371	0,517	0,650	0,772	0,880	0,969			
8	0,182	0,330	0,462	0,584	0,697	0,801	0,896	0,972		
9	0,164	0,298	0,418	0,529	0,634	0,732	0,824	0,907	0,976	
10	0,149	0,271	0,381	0,484	0,581	0,673	0,761	0,842	0,916	0,978

Tabelle 12:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0,536	0,804	0,965							
4	0,438	0,680	0,857	0,974						
5	0,369	0,584	0,753	0,888	0,979					
6	0,319	0,510	0,667	0,799	0,907	0,893				
7	0,280	0,453	0,596	0,721	0,830	0,921	0,985			
8	0,250	0,406	0,538	0,655	0,760	0,853	0,931	0,987		
9	0,226	0,368	0,490	0,599	0,699	0,790	0,871	0,939	0,988	
10	0,206	0,337	0,450	0,552	0,646	0,733	0,812	0,884	0,945	0,990

Tabelle 13:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0,632	0,865	0,983							
4	0,527	0,751	0,902	0,987						
5	0,451	0,657	0,811	0,924	0,990					
6	0,393	0,582	0,729	0,847	0,937	0,991				
7	0,348	0,521	0,659	0,775	0,871	0,947	0,993			
8	0,312	0,471	0,600	0,711	0,807	0,889	0,954	0,994		
9	0,283	0,429	0,550	0,655	0,749	0,831	0,902	0,959	0,994	
10	0,259	0,394	0,507	0,607	0,696	0,778	0,850	0,913	0,963	0,995

Tabelle 14:

n	k = Zahl der WS-Ergebnisse									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0,708	0,906	0,992							
4	0,602	0,806	0,932	0,994						
5	0,522	0,716	0,853	0,947	0,995					
6	0,459	0,641	0,777	0,882	0,957	0,996				
7	0,410	0,579	0,710	0,816	0,901	0,963	0,996			
8	0,369	0,527	0,651	0,755	0,843	0,915	0,968	0,997		
9	0,336	0,483	0,600	0,701	0,788	0,863	0,925	0,972	0,997	
10	0,309	0,445	0,556	0,652	0,738	0,813	0,878	0,933	0,975	0,997

Tabelle 15:

n	γ					
	0,6	**0,7**	**0,8**	**0,9**	**0,95**	**0,975**
2	0,3979	0,8898	1,6857	3,7694	7,7327	15,5619
3	0,3333	0,7127	1,2247	2,1773	3,3717	4,9683
4	0,3093	0,6534	1,0940	1,8311	2,6311	3,5581
5	0,2966	0,6229	1,0308	1,6795	2,3353	3,0414
6	0,2886	0,6043	0,9932	1,5941	2,1765	2,7765
7	0,2831	0,5916	0,9682	1,5392	2,0773	2,6159
8	0,2791	0,5824	0,9504	1,5008	2,0095	205081
9	0,2761	0,5755	0,9370	1,4724	1,9601	2,4307
10	0,2737	0,5700	0,9265	1,4505	1,9226	2,3726
11	0,2718	0,5656	0,9182	1,4332	1,8931	2,3272
12	0,2702	0,5620	0,9113	1,4191	1,8692	2,2909
13	0,2688	0,5590	0,9056	1,4074	1,8496	2,2611
14	0,2677	0,5564	0,9007	1,3976	1,8331	2,2362
15	0,2667	0,5542	0,8965	1,3891	1,8191	2,2151
16	0,2658	0,5522	0,8929	1,3819	1,8070	2,1971
17	0,2651	0,5505	0,8897	1,3755	1,7965	2,1814
18	0,2644	0,5490	0,8869	1,3699	1,7873	2,1676
19	0,2638	0,5477	0,8844	1,3650	1,7791	2,1555
20	0,2633	0,5465	0,8822	1,3605	1,7718	2,1447
30	0,2599	0,5390	0,8683	1,3331	1,7272	2,0790
40	0,2583	0,5353	0,8615	1,3198	1,7058	2,0478
50	0,2573	0,5331	0,8575	1,3120	1,6932	2,0296
60	0,2566	0,5316	0,8548	1,3068	1,6850	2,0176
70	0,2561	0,5306	0,8529	1,3032	1,6791	2,0091
80	0,2558	0,5298	0,8515	1,3004	1,6747	2,0029
90	0,2555	0,5292	0,8504	1,2983	1,6714	1,9980
100	0,2553	0,5287	0,8495	1,2966	1,6687	1,9941
∞	0,2534	0,5244	0,8416	1,2816	1,6449	1,9600

Tabelle 16:

n	$t_{\alpha, n-1}$	$\sqrt{1+1/n}$	$t * \sqrt{}$
2	6,3137	1,2247	7,7327
3	2,9200	1,1547	3,3717
4	2,3534	1,1180	2,6311
5	2,1318	1,0954	2,3353
6	2,0150	1,0801	2,1765
7	1,9432	1,0690	2,0773
8	1,8946	1,0607	2,0095
9	1,8595	1,0541	1,9601
10	1,8331	1,0488	1,9226
15	1,7613	1,0328	1,8191
20	1,7291	1,0247	1,7718
30	1,6991	1,0165	1,7272
40	1,6849	1,0124	1,7058
50	1,6766	1,0100	1,6932
60	1,6711	1,0083	1,6850
lim $n \to \infty$ (NV)	1,6449	1,0000	1,6449