

医薬品の品質保証におけるバリデーション

はじめに

医薬品は、定められた使用方法のもとで有効かつ安全でなければならない。患者が服用する時点まで有効性と安全性を保証するためには、科学的な根拠に基づいた品質の保証が必要とされている。万が一にも品質に問題があると、生命に関わるような薬害の発生につながる可能性がでてくる。1960年から1970年にかけて発生したサリドマイド剤やキノホルム剤による薬害事件、最近では血液製剤によるHIV感染事件がその例である。

我が国では、医薬品の品質を確保するためGMP (Good Manufacturing Product) 及びバリデーションが法制化されている。医薬品製造におけるGMPとは、高品質の優れた医薬品を供給するため、原料の受け入れから最終製品の包装・出荷にいたるまでの製造工程全般にわたって品質の十分な組織管理のもとで、高度に保証された医薬品を製造できる体制を確立したうえで医薬品を製造すること、すなわち“医薬品の製造管理及び品質管理規則”であり、平成6年4月より医薬品製造業の許可要件になった。一方、バリデーションとはGMPが期待される結果を与えることを検証し、これを文章化することにより、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすることであり、平成8年4月より施行された。

衛生研究所では、医薬品等の検査・研究業務において、最終製品について検査するだけでなく、製造工程あるいは製造過程における品質管理（中間製品の検査）まで踏み込んで、医薬品の検査及びその検査に関する研究を行なう必要性が生じてきた。医薬品製造の各工程においてGMPが期待どおりに機能すれば、おのずと最終製品は高品質の安全な医薬品が確保できるという理由からである。GMPの実施については、常にその時代の技術水準を踏まえ、科学的、合理的な運用がもとめられることから、研究会等の開催をはじめ、各種啓蒙活動を通じて技術水準の向上に努めさせるとともに、また、諸種の研究活動も行なわれている。愛知県においては本県衛生部薬務課、

当衛生研究所、愛知県医薬品工業協会の構成員により愛知県医薬品GMP研究会が平成10年度に設置された。この研究会は県内の医薬品製造者におけるGMP体制の確立に必要な技術的支援策を研究することを目的としている。その内容も含めて医薬品の品質保証を支えているバリデーションの概要について紹介する。

1. バリデーションの概要

バリデーション基準では、製造所の構造設備ならびに手順、工程、その他の製造管理及び品質管理の方法が“期待される結果”（目的とする品質の医薬品を製造するために個々の設備・工程・中間製品・最終製品が満たすべき具体的かつ検証可能な規格又は基準）を与えることを検証し、これを文書とすることがバリデーションと定義されている。医薬品を製造する過程で、品質に影響する変動要因が許容範囲内であることや、その要因の許容条件が目的とする医薬品を造り続けるために妥当であることを検証する。これがバリデーションである。

有効性や安全性の信頼を得るためには、日頃からの品質に対する保証が欠かせない。定められた量の有効成分が入っていること、製造しているときに異物が入らないこと、不純物が無いこと、期待したとおりに消化管で崩壊、吸収されることなど、製剤の有効性や安全性を保証しなければならない。このような品質は、出来上がった製品を試験するだけでは保証できない。開発段階から生産に至る過程で有効性や安全性をデータによって保証しなければならない。バリデーションを適切に行なうことで工程をより深く理解でき、工程異常のリスクが減少するとともに、工程の順調な稼働が確実となる。また、欠陥によるコスト増加を抑え、法規からの逸脱というリスクが減少する。

バリデーションの対象としては製造工程のほか、製造を支援するシステム（製造用水供給・空調処理システム）、洗浄、試験検査で用いる分析法等がある。

また、バリデーションの種類として (1) 予測的バリデーション (2) 同時的バリデーション (3) 回顧的バリデーション (4) 定期的再バリデーション (5) 変更時の再バリデーションがある。(1)は製造を開始する前に行なうバリデーションで、製品の品質に影響を及ぼす原料や資材の物性、操作条件などの要因を分類し、重要な順にランクを分け、その要因がどの程度品質に影響するか解析調査する。(2)は製造許可取得後、実際に医薬品を製造する場合に日常的に実施するバリデーションで、様々な変動要因が許容条件内であることを工程管理などで確認する。(3)は過去の日常的工程管理から得られたデータや製造記録を統計学的方法などを用いて解析し、変動要

因やその許容要因が妥当であることを検証する事を云う。次に平成10年度に愛知県医薬品GMP研究会の取り組んだバリデーションに関する検討事例について述べる。

2. バリデーションに関する検討事例

愛知県医薬品GMP研究会は平成10年度に愛知県医薬品工業協会の協力を得て、県内3社の製薬工場をモデル製造所(モデルⅠ、Ⅱ、Ⅲ)として内服固形製剤(散剤、錠剤)の混合工程を取り上げ、その含量の均一性に関する予測的バリデーションを行なうにあたり、事前に調査する必要がある次の4項目について検討したので、その概要について以下に記述する。

表1 各混合時間における主薬含量の分析結果

混合時間 サンプルリング箇所	5	10	15	20
①	31.2	29.8	30.2	30.3
②	29.7	30.0	29.6	30.0
③	29.5	29.8	29.8	29.4
④	29.1	30.4	29.7	29.7
⑤	30.1	30.3	29.7	29.4
⑥	29.5	30.4	29.8	29.6
最大値 (MAX)	31.2	30.4	30.2	30.3
最小値 (MIN)	29.1	29.8	29.6	29.4
平均値 (X)	29.9	30.1	29.8	29.7
標準偏差 (SD)	0.74	0.29	0.21	0.36
変動係数 (CV)	2.47	0.95	0.70	1.20
工程能力指数 (Cp)	1.35	3.45	4.76	2.78

主薬含量；1gあたり30mg 単位：混合時間；分，含量；mg/g

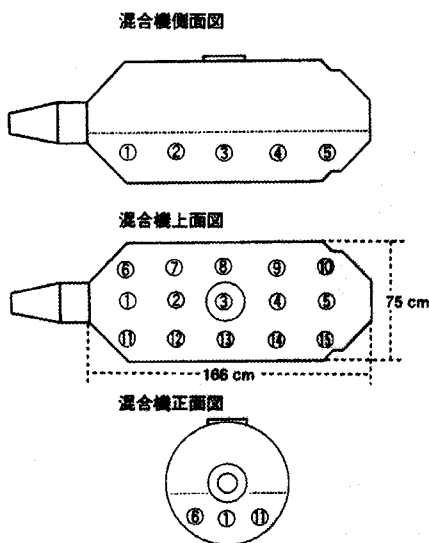


図1 サンプルリング箇所

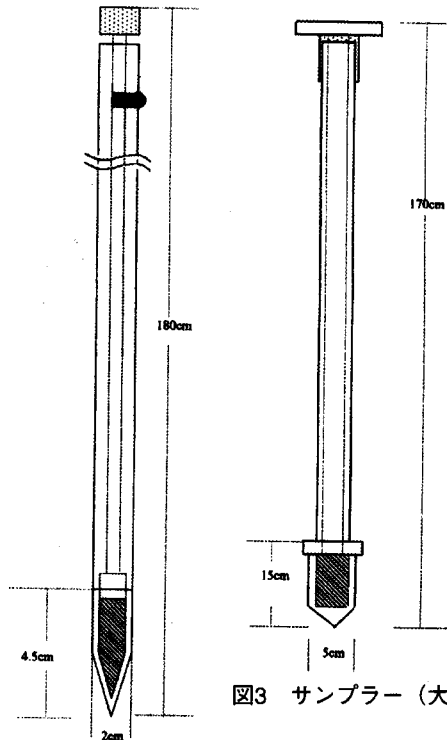


図2 サンプラー (小)

図3 サンプラー (大)

- ①混合時間の妥当性の検証
- ②サンプリングポイントの妥当性の検証
- ③複数混合工程における混合状態の検討
- ④サンプリング方法の違いによる影響の評価

①モデルⅠにおいては散剤を用いて検討を加えた。すなわち一定の混合時間（5，10，15，20分）後に混合機を停止させ混合機内上層部2箇所、中層部2箇所、下層部2箇所の6箇所からサンプリングを行ない、混合工程における含量の均一性を評価し、適切な混合時間を選定することを目的とした。一定の混合時間後に主薬含量を分析し、そのバラツキ、変動係数がともに小さく、かつ工程能力を表す指数が1.33以上であれば混合の均一性は十分に得られているものと判断した。

混合時間15分においてはそのバラツキは0.21、変動係数は0.70、工程能力指数は4.76であった（表1）。さらに、サンプリング6箇所と混合時間において二元配置分散分析の統計解析を行なったが、サンプリング箇所及び混合時間ともに危険率5%で有意差が認められなかった。これらの結果からサンプリング箇所に差が認められず、混合時間は15分が最適と判断した。

②モデルⅡにおいては錠剤製造におけるサンプリングポイントの妥当性の検証を行なうことを目的とした。混合機内の容積、形状から、含量の均一性を評価するのに適切なポイント数、今回の検討では15サンプリングポイントにおいて含量の均一性の評価を行なった（図1）。15ポイントにおける含量の平均値、工程能力指数を求め、その値が社内規格に適合しているか否かを検証した。

15ポイントの含量の平均値は100.2%、工程能力指数は1.83であり、社内規格に十分に適合する値であった。

③2ヶ所のモデル製造所（モデルⅡ、Ⅲ）においては錠剤製造工程におけるサンプリング時期の妥当性について検証することを目的とした。錠剤の滑沢剤添加前及び添加後の混合工程においてサンプリングを行ない、主薬含量の測定結果を比較し、滑沢剤添加前後の工程のどの段階で混合の均一性が得られているのかを検討した。主薬含量の平均値、変動係数が社内規格内であれば混合の均一性が得られているものと判断した。

モデルⅡにおいては主薬含量の分析結果は滑沢剤添加の前後いずれにおいても社内規格に十分適合する値であった。モデルⅢにおいては滑沢剤添加前の混合においては主薬含量の均一性が不十分であった。主薬含量が均一になっている事が求められるのは滑沢剤添加後の最終混合物であるが、滑沢剤添加前あるいはそれより前にも混合工程がある場合は、どの混合段階で均一性が得られているのかを調査し、明らかにしておく必要があると思われた。

④モデルⅢにおいては錠剤製造における含量の均一性を評価する際のサンプリング方法の違いによる影響を検討した。第1法はサンプラー（小）（図2）を用いてサンプリングし、それをポリカップ容器に入れ、その全量を溶かして試験に用いる方法、第2法はサンプラー（大）（図3）を用いてサンプリングした後ビニール袋に入れ、その中から必要量の試料をとって試験に用いる方法により検討を行なった。

いずれのサンプリング方法においても主薬含量の平均値、変動係数ともに社内規格の範囲内であった。しかし、第2法では主薬含量が社内規格下限値を示し、変動係数も第1法に比べて高い値を示した。これはa)第2法はビニール袋に採取した試料からさらに必要量を採取する2段サンプリングであるため、当該製品についてはこの方法では偏析が起りやすい。b)2段サンプリング自体に問題はないが、当該製品がビニール袋内で偏析し易い性質を有していた等に起因するものと考えられた。以上の結果から当該製品については、採取した試料を全量使用するため偏析がより起こりにくいと考えられる第1法を採用すべきであると判断した。

ここに概説した検討結果の詳細については、愛知県医薬品GMP研究会編、平成10年度医薬品・バリデーション実例研究報告書を参照されたい。

おわりに

バリデーションの実施は、医薬品の品質保証の上で、必須の要件となっている。近年の急速な技術の進歩はバリデーション要求条件、評価方法などをより高度なものとしている。また、バリデーションに関しては各製薬メーカーにまかされており、研究発表や文献なども少なく、その実施を難しいものとしている。

ここに記述したバリデーションに関する検討事例は愛知県医薬品GMP研究会の会員が一体となってワーキンググループを設置し、数多くの会合を重ねた後で実際に製造現場での調査・研究を行ない、一応の成果をあげたと考えられたものである。同研究会は今後も会員相互の研鑽を通じて、製造技術の進歩に対応したGMP・バリデーションの質的向上を図ることにより、行政機関のみでなく医薬品関係業界の発展に寄与し、ひいては県民の健康に寄与するものと期待される。

（化学部 大野 勉）

参考文献

バリデーションの理解のために；株式会社ミクス
平成10年度医薬品・バリデーション実例研究報告書；愛知県医薬品GMP研究会

結核感染症の迅速診断法

1. はじめに

愛知県下で発生する結核患者は過去3年間（平成7年～平成9年）に新登録患者数が32.9人/10万人から33.7人/10万人へと僅かではあるが増加に転じ、また、結核の感染源として重要な菌陽性罹患率（16.2/10万人）も全国平均よりも（15.2/10万人）多くなっている¹⁾。また、東京都を始め、全国的に学校・病院等における集団感染²⁾、さらには薬剤耐性菌による院内感染事例も報道されており、この地域でも同様な事例の発生が懸念されている。一方、米国ではエイズ患者の間に多剤耐性菌による集団感染が病院、厚生施設などで多発し、大きな問題となった³⁾。このような状況をふまえ、厚生省は平成11年7月に結核緊急事態宣言を出した。結核感染症の蔓延防止対策としては、早期の診断、及び治療が極めて重要である。近年、結核の診断にも遺伝子増幅法が応用され、種々の報告^{4)～6)}がなされている。また、増菌培地を用いた結核菌検出システム^{7)～9)}、さらに、薬剤耐性結核菌の新しい検査法も報告されている¹⁰⁾。そこで、これらの新しい検査法の概要を紹介する。

2. 遺伝子増幅法

結核菌の検査は、従来から小川培地を用いた培養が一般的であったが、同定までに長期間を要するため、迅速診断法が切望されてきた。近年、遺伝子診断法が急速に進歩し、1990年代の初期から種々のPCR（Polymerase Chain Reaction）法による検査法の報告がなされてきた⁴⁾。さらに、最近になって米国Gen-Probe社から検体中の結核菌リボゾームRNAを増幅するMTD（Gen-Probe Mycobacterium Tuberculosis Direct Test）⁵⁾、日本ロシュからDNAを増幅するPCR法のアンプリコア・マイコバクテリウム⁶⁾が市販され、保険適用にもなったことから、一部の病院等で使用されている。しかし、菌数の少ない検体での低い検出率¹¹⁾、偽陽・陰性、及び生菌の検出ができないこと、それに1キット（48検体用）が30万円近くと高価である上に一度開封すると2週間程度しか使用できないこと等問題点も指摘されている。

3. 液体増菌培地による検出法

培養法においては、従来からの小川培地に代わって液体の増菌培地を用いた方法がベクトン・ディッキンソンマイクロバイオロジーシステムズ（輸入販売元：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）によって開発され、報告されている。米国においては、液体増菌培地

（Middle brook 7H9）に¹⁴Cをラベルしたパルミチン酸を添加し、発育した抗酸菌が¹⁴Cパルミチン酸を利用した結果放出された¹⁴CO₂を測定するBACTEC 460 TBシステムが一般的に使用され、感度、検出時間ともにすぐれていることが報告されているが、アイソトープを用いるため、わが国では一般的には使用されていない。次に、BBL SEPTI-CHECK AFB（MB-CHECK）であるが、小川培地法に比し感度が高いが、同定用に付属している寒天培地の信頼性、1週間毎日転倒する手間、培養ボトル・スライドが大きく場所をとることなどからあまり使用されていない。最後に、BBL MGIT（Mycobacterium Growth Indicator Tube）抗酸菌システムは、抗酸菌の発育を蛍光により検出する方法のため、わが国においても使用が容易であり、現在保険が適用され、実際の検査に使用され始めている。また、チューブ自体も小さく自動検出器も市販されている。さらに、小川培地法、及びBBL SEPTI-CHECK AFBに比し、検出率（小川培地法：51.5%、BBL SEPTI-CHECK AFB：81.8%、MGIT：97.0%）、検出時間（小川培地法：27.1日、BBL SEPTI-CHECK AFB：21.4日、MGIT：16.6日）ともかなり優れていることが報告されている⁷⁾。また、本培地による耐性検査用チューブも市販されている。しかし、以上の液体増菌培地の使用は、P3（危険度3a）の施設において使用することが条件であり、バイオハザード施設の整備が必要である。

4. 遺伝子増幅法と液体増菌培地の組み合わせによる検出法

以上の2つの検査法の欠点を補う方法として、液体増菌培地で培養・増菌された結核菌を遺伝子増幅法によってさらに感度を上げ、特異的に、且つ迅速に同定する方法が報告されている^{7a)}。当愛知県衛生研究所においても平成8～9年度の調査研究として本検査法を検討した結果、小川培地法、及び液体増菌培地法で培養された結核菌の迅速な同定が可能であることを確認し、その結果を報告している⁹⁾。本検査法によって、菌数の少ない検体での検出率の低下、偽陽・陰性、及び生菌の検出等の問題点にも対処可能になるものと思われる。

5. 薬剤耐性結核菌の検査法

以上、紹介してきた新しい検出法の他に、結核菌の薬剤耐性を迅速に検査することが最近特に重要となっている。先に述べたように、わが国における薬剤耐性菌による院内感染、米国でのエイズ患者の多剤耐性菌による集

団感染の多発等が大きな問題となっている。従来からの小川培地法による薬剤耐性検査では、直接法・間接法のいずれにおいても長期間の培養が必要であり、判定まで6～8週間程度かかった。そのような欠点を解決する方法として、先に紹介した液体増菌培地のMGITによる耐性検査用チューブが市販されており、保険適用になっている。これは、小川培地、またはMGITで培養された菌を本チューブに接種するため、判定時間がかかなり短くなっている(接種後3～9日間)。さらに、最近では結核菌の染色体遺伝子上にある薬剤耐性遺伝子の一部をPCR法により増幅後、その遺伝子の塩基配列をシークエンサー(遺伝子解析装置)によって調べ、ポイントミューテーション(遺伝子配列の一部が正常と異なること)の存在を確認することによって、どの薬剤に耐性であるかを知る方法が報告されている¹⁰⁾。しかし、この方法はまだ研究途上であり、リファンピシン耐性については90%程度判定可能であるといわれているが、他の薬剤に対する耐性の判定は問題点が多いのが現状である。

(微生物部 鈴木康元)

参考文献

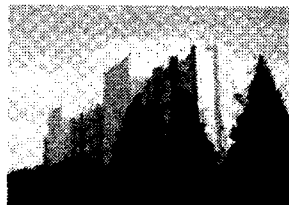
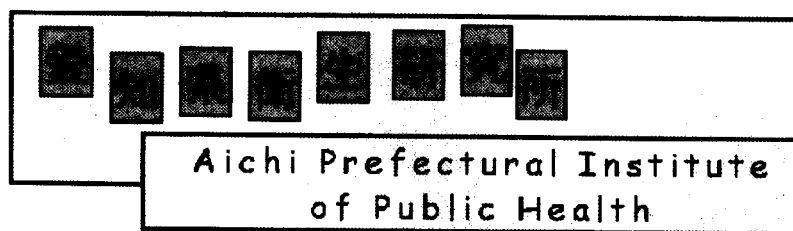
- 1) 愛知県衛生部環境衛生課：資料、愛知の結核、81-88、1997
- 2) 橘とも子、本保善樹、他：都内某高校における結核集団感染；感染源患者との接触状況とツベルクリン反応発赤径との関連を中心とした検討、日本公衛誌、44(1)、61-71、1997
- 3) Brian R. Edlin, M.D., Jerome I. Tokars, et al.: AN OUTBREAK OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AMONG HOSPITALIZED PATIENTS WITH THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME, The New England J. Medicin, 326, 1514-1521, 1992
- 4) ULF SJOBRING, MICHAEL MECKLENBURG, et al.: Polymerase Chain Reaction for Detection of *Mycobacterium Tuberculosis*, J. Clin. Microbiol., 28, 2200-2204, 1990
- 5) 青柳昭雄、豊田丈夫、他：核酸(rRNA)増幅法を応用した結核菌直接検出法(Gen-Probe；MTD)の臨床的検討、結核、69(1)、7-14、1994
- 6) 渡辺雅明、佐藤延子、他：アンプリコア™マイコバクテリウムによる臨床検体からの抗酸菌迅速検出、医学検査、44(10)、1579-1582、1995
- 7) SATOSHI ICHIYAMA, YOSHITSUGU IINUMA, et al.: Mycobacterium Growth Indicator Tube Testing in Conjunction with the AccuProbe or AMPLICOR-PCR Assay for Detecting and Identifying Mycobacteria from Sputum Samples, J. Clin. Microbiol., 35, 2022-2025, 1997
- 8) Katsumasa SATO, Haruaki TOMIOKA, et al.: Rapid Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by a PCR Assay Combined with a Cultivation System Using Middlebrook 7H12 Medium, J. Japan. Associa. Infect. Diseases. (感染症学雑誌)、70(10)、1103-1110、1996
- 9) 鈴木康元：PCR法による結核感染症の迅速診断法の検討、愛知衛所報、50、2000印刷中
- 10) Sheldon Morris, Gil Han Bai, et al.: Molecular Mechanisms of Multiple Drug Resistance in Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, J. Infect. Diseases, 171, 954-960, 1995
- 11) RICHARD F. D'AMATO, ANDREW A. WALLMAN, et al.: Rapid Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis by Using Roche AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* PCR Test, J. Clin. Microbiol., 33, 1832-1834, 1995

【お知らせ】

11月30日に愛知県衛生研究所のホームページを開設しました。

是非ご利用ください。

<http://www.pref.aichi.jp/eiseiken/>



- 衛生研究所の紹介
- 衛生研究所の機構
- 施設の概要
- 定期刊行物
- 案内図

トピックス

感染症の発生状況について

愛知県感染症情報(週報、月報)、愛知県結核情報、AIDSなどの現在の状況を説明します。

統計でよく用いる分布の相互関係 (第4回)

前回(技術情報23巻2号、平成11年6月1日)Γ分布関連分布として指数分布、Weibull分布を説明しました。今回は引き続きΓ分布関連分布として χ^2 (カイ2乗)分布を取り上げ、 χ^2 分布と正規分布のu統計量(最近は「Zスコア」が用いられている)との関係を解説します。

(3) χ^2 分布

χ^2 分布は統計上重要な分布ですが、Γ分布の特殊な場合にすぎません。即ち尺度パラメータ(a)を1/2とし、自由度(p)を $\phi/2$ 、確率変数(x)を χ^2 と書き換えた分布です。

$$pdf f(\chi^2/1/2, \phi/2) = \frac{1}{2\Gamma(\phi/2)} \left(\frac{\chi^2}{2}\right)^{\frac{\phi}{2}-1} e^{-\frac{\chi^2}{2}} \dots (17)$$

$$E(\chi^2) = \phi; V(\chi^2) = 2\phi$$

なお、 χ^2 分布の自由度は ϕ (ファイ)でありΓ分布では $\phi/2$ となります。 ϕ が1の χ^2 分布は、第2回で述べたΓ(1/2)が π の平方根であることを用いると、式(17)'となり χ^2 が0に近づくとプラス無限大に発散する。

$$f(\chi^2/1/2, 1/2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\chi^2}} e^{-\frac{\chi^2}{2}} \dots (17)'$$

ϕ が2の場合は尺度パラメータ1/2の指数分布になる。

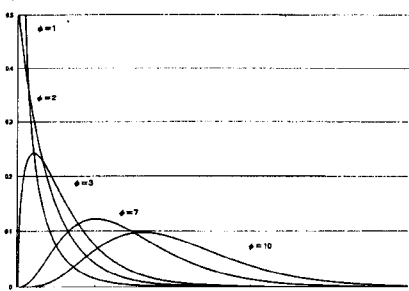


図 χ^2 分布

(3-1) 正規分布と χ^2 分布

平均 μ (ミュー)、分散 σ^2 (シグマ2乗)の正規分布の確率密度関数は式(18)であるが、簡便にN(μ, σ^2)と記述する。

$$pdf f(X/\mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} e^{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma^2}} \dots (18)$$

$$E(X) = \mu; V(X) = \sigma^2; f(t) = e^{-\frac{\sigma^2 t^2}{2}}; (-\infty < X < +\infty)$$

正規分布の特徴は他の連続分布と異なり平均が決まっても分散は決まらない(Γ分布は平均 p/a より分散 p/a^2 が求められる)、これを平均と分散の独立という。また、2つの正規分布N(μ_1, σ_1^2)とN(μ_2, σ_2^2)の同時分布は特性関数f(t)の積よりN($\mu_1 + \mu_2, \sigma_1^2 + \sigma_2^2$)となる加法性(再生性)が成立する。従って、N(μ, σ^2)より抽出したn個のサンプルの和(T)の分布はN($n\mu, n\sigma^2$)

となり、平均(T/n)の分布は、 $V(T/n) = V(T)/n$ であるので、N($\mu, \sigma^2/n$)となる。更に、pdfを見ると平均 μ に関して対象となり、中央値(median)、極大値(mode)が μ に一致する分布であることが分かる。

次に、式(19)の変換を行うとu統計量の分布はN(0,1)になる。これは総ての正規分布について平均からの偏差を標準偏差(σ)を単位として表すと平均0、分散1の正規分布に従うことを意味している。これを特に標準正規分布と呼び、この変換を標準化と言う。統計数値表に標準正規分布のみについて記載されているのは標準化が行えるからである。

$$u = \frac{X-\mu}{\sigma} \dots (19)$$

なお、xのpdfをf(x)として変数変換 $y=g(x)$ を行って得られるyの確率密度関数f(y)との間に式(20)の関係が成立する。即ち、xが[a, b]に含まれる確率(面積)はyの対応する範囲[g(a), g(b)]に含まれる確率と等しくなるように式を変形することである。

$$\int_a^b f(x)dx = \int_{g(a)}^{g(b)} f(y)dy \dots (20)$$

更に、u統計量について変数変換 $v=u^2$ を行うと式(17)'の χ^2 をvに置き換えた式で表され、自由度1の χ^2 分布となる。従って、 χ^2 分布にも加法性があるので、式(21)の左辺は自由度nの χ^2 分布、右辺第二項(平均値の標準化を行って二乗したもの)は自由度1の χ^2 分布、右辺第一項は自由度(n-1)の χ^2 分布に従うことが分かる。

$$\sum_{i=1}^n \frac{(X_i - \mu)^2}{\sigma^2} = \sum_{i=1}^n \frac{(X_i - \bar{X})^2}{\sigma^2} + \frac{(\bar{X} - \mu)^2}{\sigma^2/n} \dots (21)$$

χ^2 分布はu統計量の二乗和(偏差二乗和を母分散(σ^2)で除した統計量)の分布を表し、自由度は母平均(μ)を用いるとn、その推定値を用いるとn-1となり、正規関連分布の一つであることが理解できる。

(3-2) χ 分布

χ^2 分布の平方根の分布を χ 分布と言う(式22)。u統計量は標準正規分布に従うが、その絶対値の分布($\chi \geq 0$)が χ 分布となる。

$$pdf f(\chi/1/2, \phi/2) = \frac{1}{2^{\frac{\phi}{2}} \Gamma(\phi/2)} \chi^{\phi-1} e^{-\frac{\chi^2}{2}} \dots (22)$$

$$mgf E(\chi^k) = \frac{2^{\frac{\phi}{2}} \Gamma(\frac{\phi+k}{2})}{\Gamma(\phi/2)}; (\chi \geq 0)$$

$$E(\chi) = \frac{\sqrt{2} \Gamma(\frac{\phi+1}{2})}{\Gamma(\phi/2)}; V(\chi) = \phi - \{E(\chi)\}^2$$

(次回はPoisson(ポアソン)分布との関係を説明します。)
(企画情報部 清水通彦)