

多變量分析 (Multivariate Analytical Procedure) 在藥品品質 檢測的價值與挑戰

張凱琳¹

前言

於 2023 年 11 月公布的 ICH Q2(R2) 國際指引^[1]，其中除了更新舊版 ICH Q2(R1) 的分析方法確效內容之外^[2]，也新增了多變量分析的確效建議與範例。過往分析方法通常在處理檢品後，經儀器測定，純粹分析儀器所得單一反應值；有別於此，多變量分析可在未經處理的檢品狀態下，分析整體複雜的儀器反應值，並綜整出可對應藥品之品質屬性結果。多變量分析的檢驗方法，特別適用於連續製造的製程管制以及即時放行之檢測流程^[3]。本文將以國際案例介紹多變量分析在藥品品質檢測的法規考量。

藥品製劑內所含原料藥的光譜比對

藥典建議的鑑別試驗，常採用紅外線光譜圖譜比對法這一項目。依照藥典通則 (例如 USP <197>)^[4]，操作程序為標準品圖譜比對檢品圖譜，須記錄並比較兩者圖譜在 3800 至 650 cm^{-1} 範圍具有一致性，尤其強調強度最強的波峰波數位置 (wavenumber) 須相同。然而，實際上比對光譜時，常會存在主觀判定以及測定環境狀況的干擾而有偏差。若標準品與檢品各因環境因素干擾光譜顯示結果，以人眼判斷可能出現難以辨別些微差異的現象，導致誤差。

多變量分析方法如 principal component analysis (PCA) 可以利用分類方法，協助判定光譜的一致性^[5]，尤其在複雜的指紋光譜區段 (fingerprint region)，PCA 可協助分群評估相似性，在預先規定的範圍內，判別兩張光譜的特徵波峰是否在相同群組內，藉以減少主觀判斷的誤差，增進整體光譜判斷的合理性。實務運用上，有利用拉曼光譜 (Raman Spectroscopy) 或近紅外光譜 (Near-infrared, NIR) 判定偽藥的案例^[6, 7]。由於拉曼光譜係為雷射光照射後的散射的光譜，與紅外光光譜相較，波峰較為明顯且專一，不

¹財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導組

易受濕氣與包裝材質等環境因素影響，有助於區別原料藥特徵波峰^[6]。NIR 光譜則利於在摻雜賦形劑的製劑中執行原料藥分析，藉由偏最小平方法(partial least squares, PLS)等相關統計模型的建立，可釐清製劑中原料藥特徵，進一步建立製劑內原料藥的定性與定量分析方法^[3, 7]。兩種分析方法在市面上均已有攜帶式裝置可購得，其應用尤其在偽藥辨識的領域相當活躍，法規單位亦有利用相關攜帶式裝置快速辨識偽藥的案例^[8]。兩種分析裝置的特徵彙整如表一所示。

表一、NIR 與 Raman 儀器分析特徵比較表^[6,7,8]

特徵項目	NIR	Raman
機轉	利用紅外線光譜來偵測分子振動頻率，光譜訊號寬，常有波峰重疊現象	利用雷射光激發樣品之非彈性散射，偵測分子的振動與轉動特徵，透過具指紋特性的光譜位移，辨識物質結構
水分影響	水分會在光譜中呈現強烈吸收峰，容易影響結果	受水分變化干擾較低
螢光影響	無明顯影響	螢光訊號可能掩蓋散射訊號
包裝穿透力	可穿透部分透明或半透明包裝，有效取樣範圍較廣	不透明包裝會阻擋訊號，包裝材質干擾較明顯
原料藥粉末鑑別	利用多變量分析模型處理多重波峰訊號	建立原料藥波峰資料庫後直接比對
製劑中原料藥鑑別	利用多變量分析模型區別製劑中原料藥與賦形劑，可定性與定量	賦形劑可能產生螢光等干擾訊號，影響原料藥波峰訊號
攜帶式設備	已有商業化產品	已有商業化產品
分析適用性	可辨識批次間或製造廠間生產樣品之差異	結構專一性強，適用於原料藥單一成分鑑別

以 Cimetidine 的多晶型研究為例^[9]，該研究旨在利用多變量分析技術，例如 PCA，

區分原料藥的不同晶型及其製劑。首先經傅立葉轉換紅外光譜分析(Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR)後，比較不同晶型光譜之特徵波峰，並一併評估與賦形劑混合後的光譜表現。而後，藉由移除不具化學結構特徵波峰的區段、以沒有吸收波峰的區段為零基準作校正、選擇特徵波峰區段的數據點進行分析等方式，篩選出適宜進行 PCA 分析之波數區段。其後在建構模型時，採用涵蓋不同晶型以及賦形劑組合之獨立樣本，並且確立 PCA 模型中最合適用以分析的主成分(principal components, PCs)個數。而後透過如碎石圖(scree plot)等方式，確認所選擇 PCs 數量是否足以涵蓋整個系統的變異性，再經由系統分析確認主成分組合足以達成明確分類。此外，利用負荷圖 (loading plot) 可驗證各個主成分的負荷量特徵的波峰是否可對應各個晶型的特徵波峰，以顯示模型具有區辨力。最後，透過內部確效方法如交叉驗證(cross validation)、外部確效方法、以及涵蓋不同晶型混合樣品之模型適用性評估，來確定所建立之模型可在賦形劑或不同晶型混合狀態等多種干擾下，仍具備明確分辨不同晶型類別之能力。一旦多變量分析分類模型建立後，未來只要在模型未發生偏移的狀態下，無須對樣品進行破壞性處理，即可利用光譜掃描來分析不同晶型。

使用多變量分析鑑別藥品製劑中的主成分時，可依 ICH Q2(R2) 對分析方法專一性確效的要求^[1]，透過模型建構與樣品判別方法，確認分析方法之專一性。不過，考量多變量分析目前在藥品分析上的處理步驟均包含多個樣品圖譜之模型建構，雖可直接分析樣品，但前置作業須耗費大量時間以及多種類原料，與藥典推薦的紅外線光譜 (Infrared, IR) 相較，由於後者僅須直接目測比對標準品圖譜與樣品圖譜，其前置作業成本較低，因此，製藥界例行藥品品質管制的鑑別方法較少採用多變量分析。較常使用多變量分析之領域為偽藥鑑別。上市後藥品品質監測可使用攜帶式儀器直接偵測偽藥，儀器裝置操作簡便，可作為初步鑑別原料藥之依據。後續再聚焦於單變量分析方法明確釐清原料藥性質與含量，經由此雙重確認方式以明確鑑別上市後藥品的特徵^[10]。

藥品含量測定的光譜分析

藥品含量分析在藥典收載的個論中，仍以單變量光譜分析為主要分析基礎，如紫外光(Ultraviolet)最大吸收波峰。利用多變量分析藥品含量，目前可見於連續製造製程管

制分析，在此應用中，多變量分析方法可直接分析樣品圖譜，無須經過配製特定分析濃度檢品等多重步驟方式製備樣品，因此可即時監控製程中製劑含量的變化，最終達成即時放行的目的^[3]。

在藥品含量測定的應用中，多變量分析模型如偏最小平方法(PLS)，可利用光譜分析中特定波數區段的強度輪廓，推斷化學成分的濃度。以抗生素 amoxicillin suspension 分析為例^[11]，研究人員藉由含不同濃度 amoxicillin 主成分以及賦形劑的製劑排列組合後，製備足量樣品，再依樣品濃度組合區分為校正資料集(calibration set)以及確效資料集(validation set)。利用 calibration set 與 validation set 確認模型演算應使用的潛在變數 (latent variables) 數量，並在計算過程中使用平滑化處理，以最大化訊號雜訊比 (signal to noise ratio) 等參數增進模型耐受性，以明確預測已知濃度的樣品數值，確認所建構模型可涵蓋整體 calibration set 與 validation set 之變異性。最後，將實際檢品透過 PLS 分析模型所測得的 amoxicillin 含量，與藥典方法如高效液相層析儀(High Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet, HPLC-UV) 所測得數值進行比較，確認兩者無顯著差異。

以多變量分析模型檢測藥品製劑中原料藥含量，須使用大量額外配製的樣品來建構模型，最終亦須使用常見的單變量分析方法如 HPLC-UV 方法來比對含量是否無顯著差異，請參考表二與表三 external validation 說明。雖然在建模完成後，在模型已驗證未產生偏移的期間，檢品不須經製備處理即可迅速分析其中含量，但前置作業相當繁複，亦須使用特定光譜儀器以及計算軟體處理數據，在藥品優良製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP) 環境下，不易建置可立即使用的設備，運用上有硬體規格的限制。

法規對多變量分析的要求

2023 年更新之 ICH Q2(R2) 指引中，新增多變量分析的考量以及範例^[1]。其中提到校正(calibration)、內部測定(internal testing)以及確效(validation)，並提供相關名詞的定義。本文將相關名詞與 2021 年美國 FDA 指引 “Development and submission

of near infrared analytical procedures” (以下簡稱美國 NIR 指引)^[12] 以及 2014 年歐盟 EMA 的指引 “Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations” (以下簡稱歐盟 NIR 指引)^[13] 中提及之名詞定義內容一併比較，列舉如表二所示。

表二、多變量分析所使用名詞定義彙整表^[1, 12, 13]

Calibration / 校正階段	
ICH Q2(R2) (2023)	<p>Calibration set: A set of data with matched known characteristics and measured analytical results. (校正資料集：一組包含已知且經確認之特性值，以及其經量測所得之分析結果所構成的資料集。)</p> <p>Calibration model: A model based on analytical measurements of known samples that relates the input data to a value for the property of interest. (校正模型：一種基於已知樣品之分析量測資料所建立的模型，用以建立輸入資料與所關注特性數值之間的關聯性。)</p>
美國 NIR 指引 (2021)	<p>Calibration set: A set of spectra with corresponding physical characteristics and known concentrations. (校正資料集：一組光譜數據，其中各筆光譜皆具有對應的物理特性以及濃度數值)</p>
歐盟 NIR 指引 (2014)	<p>Calibration set: The set of samples used for creating the calibration model. (校正資料集：一組用於建構校正模型的檢品)</p>
Internal Validation / 內部確效階段	
ICH Q2(R2) (2023)	<p>Internal testing: Internal testing is a process of checking if unique samples processed by the model yield the correct predictions (qualitative or quantitative). Internal testing serves as means to establish the optimal number of latent variables, estimate the standard error and detect potential outliers. (內部測定：內部測定為一種評估流程，用於確認經模型處理後的特定檢品是否能得到正確的定性或定量預測結果。內部測定可做為一種優化潛在變數數量的方法，並可用於評估標準誤並偵測潛在離群值)</p>
美國 NIR 指	<p>Internal validation: A part of the model optimization process that</p>

<p>引 (2021)</p>	<p>involves a comparison of NIR predictions with corresponding reference values. Internal validation can be accomplished using an internal validation set (test set) or the calibration data by cross-validation. (內部確效：模型優化的一部分，用於比較 NIR 預測結果與對應的參考數值。內部確效可使用一套內部確效用資料集/測試集，或使用校正資料集執行交叉確效來完成)</p> <p>Internal validation set: A set of spectra with corresponding physical characteristics and known concentrations obtained from samples that have physical and chemical characteristics that span a range of variabilities similar to the samples used to construct the calibration set. (內部確效資料集：一組光譜資料，其中所使用檢品有對應的物理特性以及濃度值，相關的物理化學特性可涵蓋校正資料集中相似的變異範圍)</p>
<p>歐盟 NIR 指引 (2014)</p>	<p>Calibration test set (internal validation): The application of possible chemometric calibration models to the calibration test set to perform an internal validation or 'check' of the calibration model. (校正測試資料集/內部確效：將可使用的化學計量校正模型運用於校正測試資料集上，執行內部確效或校正模型的「檢查」。)</p> <p>Internal validation: Subsets of the calibration data set are subjected to a variety of statistical processes to identify which calibration model may best fit the available data. Each model is characterized by a statistical parameter. For cross-validation, the entire data set of samples is split into individual samples or groups of samples, which are removed individually from the rest of the samples and tested as unknowns against a calibration model constructed using the rest of the samples. The characteristic statistic is the Standard Error of Cross Validation (SECV). (內部確效：將校正用數據的子集以多種統計方法處理，以找出最適於現有數據的校正模型。每個模型以統計參數作為特徵描述。在交叉驗證方面，整個資料集被區分為個別檢品或組別檢品，這些檢品依次從資料集中移除，再以剩餘檢品建立校正模型，而移除的檢品則作為未知樣品，用該模型預</p>

	測移除檢品的特徵。用於評估模型特性的統計指標為交叉驗證標準誤 (Standard Error of Cross Validation, SECV)。
External Validation / 外部確效階段	
ICH Q2(R2) (2023)	<p>Model validation: The process of determining the suitability of a model by challenging it with independent test data and comparing the results against predetermined performance criteria. (模型確效：用以決定模型適用性的過程，利用獨立測試數據挑戰模型，並將結果與預先決定的效能標準比較)</p> <p>Validation set: A set of data used to give an independent assessment of the performance of the calibration model. (確效資料集：可用於獨立評估校正模型效能的一組數據)</p>
美國 NIR 指引 (2021)	<p>External validation: For quantitative models, external validation involves confirming the NIR calibration model' s performance with an independent (or naive) dataset. For identification libraries, external validation involves analyzing samples (challenges) not represented in the library to demonstrate the discriminative ability of the library model. (外部確效：在定量模型方面，外部確效係以一組獨立 (或未使用過) 的數據集確認 NIR 校正模型的效能。在鑑定資料組方面，外部確效係指分析資料庫中未包含的檢品 (挑戰樣品)，以驗證資料庫模型的區辨能力。</p>
歐盟 NIR 指引 (2014)	<p>Validation set: Independent set of samples used in validating the NIRS model (確效資料集：用於驗證 NIR 光譜模型的獨立檢品集)</p>

從名詞定義彙整可發現，多變量分析在三大國際法規中均可區分為校正階段、內部確效/驗證階段以及外部確效/驗證階段，三個階段的驗證主要與模型完整性與可信度相關。用於定性與定量的多變量分析模型，均須先經過三階段完整評估後，方能用於分析。美國 NIR 指引與歐盟 NIR 指引更進一步涵蓋儀器設備要求以及生命週期管理相關建議，NIR 儀器分析從建置儀器設備到生命週期管理，本文彙整美國 NIR 指引與歐盟 NIR 指引建議中相關資料要求如表三所示。

表三、美國 NIR 指引與歐盟 NIR 指引送件資料要求^[12, 13]

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
儀器設備建置期	<p><input type="checkbox"/> 儀器</p> <p>→ 製造商、模組與光學原理 (e.g., dispersive or Fourier Transform)</p> <p>→ 儀器故障的應變計畫 (contingency plan) · 以及可支持應變計畫啟動時間點的原始數據</p> <p>→ 變動率控制方法 (rate-of-change-based method) 的合理性說明 · 以支持攪拌混合監控結束時間點</p> <p><input type="checkbox"/> 探頭</p> <p>→ 可證明探頭視窗 (probe window) 位置合適性的數據</p> <p><input type="checkbox"/> 介面</p> <p>→ 取樣用配件</p> <p>→ 儀器監測製程所使用介面 · 包含有效監控樣品範圍 · 得以樣品在擷取資料期間的潛在移動狀態進行說明 · 例如線上攪拌或混合步驟的取樣策略</p> <p>→ 介面維持清潔無物料干擾的程序</p> <p><input type="checkbox"/> 樣品</p> <p>→ 樣品測定時擺放方向</p> <p>→ 啟動光譜偵測的系統</p> <p>→ 結束製程監控的管制標準</p>	<p><input type="checkbox"/> 儀器</p> <p>→ 儀器的製造以及型號、光學原理、偵測器種類、測量方法及原理、偵測波長範圍等</p> <p>→ 符合性確認 (conformity check) · 例如動態流程監控、製程管制計畫等</p> <p><input type="checkbox"/> 探頭</p> <p>→ 取樣用探頭 (包含所在位置、深度、偵測範圍)</p> <p><input type="checkbox"/> 介面</p> <p>→ 偵測器與樣品間的介面描述</p> <p>→ 有效樣品偵測範圍</p> <p>→ 偵測介面未受污染的管制方法</p> <p><input type="checkbox"/> 樣品</p> <p>→ 配置方式 (sample presentation)</p> <p><input type="checkbox"/> 數據</p> <p>→ 化學計量數據處理使用的統計軟體</p> <p>→ 每個檢品掃描次數</p> <p>→ 光譜前處理方法</p> <p>→ 數據收集與保存方法</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
	<p><input type="checkbox"/>數據</p> <p>→客製化的軟體獲取光譜數值，分析模型建構過程，以及預測模型的定期評估結果</p> <p>→有效取樣體積 (effective sample size) 科學論證</p>	
<p>模型建構/校正期</p>	<p><input type="checkbox"/>檢品數據集</p> <p>→涵蓋單一化合物圖譜的原始圖譜與前處理圖譜</p> <p>→所有資料集內的變異性，以及該變異性與量產規模批次原料潛在變異性和製程參數的關聯性</p> <p><input type="checkbox"/>參考品數據集</p> <p>→背景值/參考值光譜集</p> <p>→所有資料集內的變異性，以及該變異性與量產規模批次原料潛在變異性與製程參數的關聯性</p> <p>→參考數值的分布 (得以預測結果對參考數值的分布，或以殘差分布圖表示)</p> <p>→定性模型所使用的陽性定量化值 (positive predictive value) · 例如 識別庫 (identification library) 中所有對應資料的距離分佈圖</p> <p><input type="checkbox"/>樣品</p> <p>→評估模型的批次資訊，包含批號、批量、用來建構模型的檢品</p>	<p><input type="checkbox"/>檢品數據集</p> <p>→光譜資料集</p> <p>→定性分析中所使用子資料集分類與選擇的合理性說明</p> <p>→檢品所使用批次數目合理性說明</p> <p>→每批次所使用檢品數目合理性說明</p> <p>→校正用資料集成分組成及樣本數目合理性說明</p> <p>→獨立樣品資料集</p> <p>→潛在變數 (latent variables) 或因子 (factors) 的數量</p> <p>→化學計量模型所使用的演算法以集相關的統計數值允收標準 (例如 Standard Error of Calibration (SEC) 與 Standard Error of Prediction (SEP))</p> <p>→數據前處理程序</p> <p><input type="checkbox"/>參考品數據集</p> <p>→陽性對照與陰性對照組比對標準 (acceptance criteria for a positive/negative identification) 及合理性說明</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
	<p>數量</p> <p>→ 樣品處理方式或狀態 (conditioning)</p> <p>→ 樣品呈現型態 (presentation)</p> <p>→ 若以小批次代表已知濃度檢品，應列舉外觀如形狀、大小、幾何或表面特徵與量產規模批次的差異</p> <p>□數據處理</p> <p>→ 偏離值 (outlier) 的處理方式</p> <p>→ 用於化學計量模型的波長區段範圍、數據前處理、演算法及閾值設定合理性說明</p> <p>→ 數據擷取時間、多次掃描光譜取平均的單次光譜數、單次測量光譜讀取次數、重複量測數目、波長範圍等</p>	<p>□樣品</p> <p>→ 樣品製備方法、樣品呈現方式 (例如樣品排列方向、樣品大小、玻璃容器的光學品質、溫度、原料流動狀況、光學路徑長度以及環境狀況)、取樣設備以及其他方法相關的組成</p> <p>□數據處理</p> <p>→ 樣品變異性足以代表量產規模製程，包含待測物濃度、粒徑大小、原料供應商、含水量、殘餘溶劑含量、樣品組成中性及/或定量相關的變異度 (如：賦形劑等級、配方組成等)、製程變異性 (例如樣品取樣時間範圍)、樣品保存時間、溫度等</p> <p>→ 用於模型計算的波峰範圍合理性</p> <p>→ 用於確認光譜偏離值 (outlier) 的方法步驟</p> <p>→ 校正用允收標準</p> <p>→ 擷取數值頻率</p> <p>→ 模型所使用潛在變數 (latent variables) 與 Standard Error of Calibration (SEC) 和 Standard Error of Prediction (SEP) 對應之函數圖</p> <p>→ 對應模型預測數值的殘差圖 (plot of residuals)</p> <p>→ Standard Error of</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
		Calibration (SEC) 的數值
內部確效期	<p><input type="checkbox"/>內部確效資料集</p> <p>→內部確效資料集內參考數值的分布 (得以預測結果對參考數值的分布·或以殘差分布圖表示)</p> <p>→若以小批次代表已知濃度檢品·應列舉外觀如形狀、大小、幾何或表面特徵與量產規模批次的差異</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→ Predicted residual error sum of squares (PRESS) plot 或其他可顯示定量模型並無過度擬合 (overfitting) · 所選擇潛在變數 (latent variables) 數目合理的診斷方法</p>	<p><input type="checkbox"/>內部確效資料集</p> <p>→內部確效用校正測試資料集成分組成及樣本數目合理性說明</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→可鑑別或驗證光譜標準資料集的允收標準</p> <p>→模型偏離值 (outliers)</p> <p>→ Standard Error of Cross Validation (SECV) 或其他用於評估合理性的統計參數</p>
外部確效期	<p><input type="checkbox"/>外部確效資料集</p> <p>→外部確效的相關批次·包含批次編號、批量大小、每個批次使用樣品數量</p> <p>→模型在量產規模仍適用的數據</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→預測值對參考值之比對圖或殘差圖·用以顯示外部確效資料集的數值分佈</p> <p>→專一性、線性、準確度、精密度及耐變性確效資料</p> <p>→對照用分析方法 (參考方法) 及其標準誤 (standard error)</p>	<p><input type="checkbox"/>外部確效資料集</p> <p>→完全獨立於校正樣品的外部確效樣品</p> <p>→檢品所使用批次數目合理性說明</p> <p>→涵蓋校正資料集資料範圍及變異性的說明</p> <p>→外部確效資料集中所有檢品的成分組成</p> <p><input type="checkbox"/>數據處理</p> <p>→對照用分析方法 (參考方法) 確效資料 (包含標準品等)</p> <p>→對照用分析方法 (參考方法) 與 NIR 光譜分析方法檢測結果</p>

分析階段	美國 NIR 指引要求	歐盟 NIR 指引要求
		的誤差探討 → 偏離值 (outlier) 分析方法 → 確效用允收標準 → Standard Error of Prediction (SEP)
生命週期管理	<input type="checkbox"/> 藥品生命週期間維護方法，例如模型的確認頻率與管制基準，啟動模型確認步驟的時機點，模型變更對應處理 (變更管制) 等	<input type="checkbox"/> 分析方法步驟在產品生命週期的變更管制

從表三資料彙整可觀察到，美國 FDA 與歐盟 EMA 對 NIR 儀器分析的要求，均由儀器設備建置開始，也就是從西藥藥品優良製造規範 (PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, GMP) 的設備建置開始評估^[14]，參考第 5.2 項「設備的監測需求應在開發初期於使用者需求規格 (user requirements specifications) 中明訂，並在驗證時予以確認 / Equipment monitoring requirements should be defined in “user requirements specifications” during early stages of development, and confirmed during qualification.」，在設計驗證 (design qualification)、安裝驗證 (installation qualification)、操作驗證 (operational qualification) 以及性能驗證 (performance qualification) 階段全面確認設備合適性，再進入模型建置階段。NIR 的分析模型，不論是定性或定量，均須與外部參考數值進行評估比較。在定性方面，美國 FDA 與歐盟 EMA 均強調陽性對照值與陰性對照值的比對，建議確認分析方法均可辨識偽陽性 (false positive) 與不符合待測物性質之檢品 (negative)；在定量方面，美國 FDA 與歐盟 EMA 均建議與外部參考方法比對的驗證/確效評估 (external validation)，須使用獨立於建構模型所使用的校正資料集之外的檢品數據，比較模型預測數值與參考方法，如 HPLC-UV 方法之間的差異。統計上的殘差分布圖 (residual plot) 在美國 NIR 指引和歐盟 NIR 指引均被多次提起，雖指引中並未說

明殘差合理性明確的數值判定依據，但依一般用於殘差合理性的判斷標準，如隨機分布、數據分布常態性等，可初步判定殘差圖是否有特定傾向顯示模型須再經調整。具體確效要求整理如表四所示。

表四、多變量分析在 ICH Q2(R2)、美國 NIR 指引及歐盟 NIR 指引的確效項目要求^[12, 13]

確效項目	ICH Q2(R2) (2023)	美國 NIR 指引	歐盟 NIR 指引
專 一 性 (specificity)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較原料藥光譜及模型負荷圖 (loading plots) <input type="checkbox"/> 排除離群值 (outlier) (例如賦形劑、類似物等) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比對陽性對照組與陰性對照組結果 <input type="checkbox"/> 比對負荷圖 (loading plot) 與參考數值在主要光譜特徵相符 <input type="checkbox"/> 排除離群值 (outlier) (例如具有高影響力 (leverages) 或高殘差 (residual) 數值) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 以不同等級原料藥 (例如有水或無水、不同晶型、不同粒徑、不同來源等) 確認模型檢測結果具有區辨力 <input type="checkbox"/> 比較參考圖譜特徵與檢測圖譜特徵 <input type="checkbox"/> 比較化學計量模型中負荷圖是否具有待測物光譜特徵 <input type="checkbox"/> 提供離群值統計評估結果 (例如 Hotellings T^2)，確認均已排除偏離分析範圍之數值
準 確 度 (accuracy)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較不同原理的分析方法在確效範圍所量測數值 (例如 5 個濃度 3 次重複量測) <input type="checkbox"/> 提報 Standard Error of Prediction (SEP) 或 Root Mean Standard Error of Prediction (RMSEP) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較參考分析方法與 NIR 分析方法檢測結果 <input type="checkbox"/> 提供外部確效資料集 Standard Error of Prediction (SEP) 計算結果 <input type="checkbox"/> 比較校正資料集之 Standard Error of 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 比較經確效的參考分析方法與光譜的分析方法在分析範圍之差異值，不應在統計上異於 0

確效項目	ICH Q2(R2) (2023)	美國 NIR 指引	歐盟 NIR 指引
		Calibration (SEC) 與外部確效資料集之 Standard Error of Prediction (SEP) 的差異是否具有顯著性	
精 密 度 (precision)	<input type="checkbox"/> 提供可重複性 (repeatability) (例如重複分析樣品由載具移除後數值)	<input type="checkbox"/> 提供涵蓋預定樣品範圍的可重複性 (repeatability) <input type="checkbox"/> 提供不同分析人員或不同天的中間精密度 (intermediate precision)	<input type="checkbox"/> 提供可重複性 (repeatability) 及中間精密度 (intermediate precision) 在分析範圍內評估結果
線 性 (linearity) / 範 圍 (range)	<input type="checkbox"/> 說明預測值與參考數值的關係 <input type="checkbox"/> 呈現分析方法在校正範圍的誤差分布 (例如製作模型預測值對比真實數值的殘差圖 (residuals))	<input type="checkbox"/> 比較 NIR 預測值與參考分析方法檢測結果，相關係數 (correlation coefficient) 近於 1，Y 軸截距近於 0	<input type="checkbox"/> 比較參考分析方法檢測結果與 NIR 方法結果，提供相關係數 (correlation coefficient) 及分析殘差 (analysis of residuals) 數值或分布圖形 <input type="checkbox"/> 提供校正範圍至少為 Standard Error of Prediction (SEP) 的 10 倍之評估結果
耐 變 性 (robustness)	<input type="checkbox"/> 說明可影響 (光譜) 結果的物理化學因子 (例如不同來源的原料藥及賦形劑、水分含量、錠劑硬度、樣品載具放置方向等)	<input type="checkbox"/> 提供原料、操作以及環境狀況改變下模型變異性評估	<input type="checkbox"/> 提供可涵蓋樣品物理化學變異性 (例如更換燈源、取樣狀況以及檢品配製情形) 評估結果

在多變量分析確效項目的要求上，雖然 ICH Q2(R2) Table 10 中已提供範例供參考^[1]，但其內容並未明確說明統計參數數值標準，如 SEP 或 RMSEP 均未規定管制標準。而美國 NIR 指引中，雖建議相關係數 (correlation coefficient) 近於 1、Y 軸截距近於 0，但僅以近似值表示^[12]。歐盟 NIR 指引的表示方法亦多使用近似值，例如差異值不應在統計上異於 0，其內容中僅有分析範圍具明確規定，至少為 SEP 的 10 倍以上^[13]。綜上所述，多變量分析在執行上是否可符合法規單位規定，仍須視分析目的、分析物質與分析結果而定，建議應與法規單位討論其合適性。

多變量分析在藥品品質管制的挑戰

由於多變量分析會牽涉降維計算，例如將幾千個波數的強度值以數個潛在變數的座標得分值(score)及負荷值(loading)表示，因此，計算上大量仰賴電腦軟體 (software)。依 PIC/S GMP 第二部 5.40 規定「與 GMP 有關的電腦化系統應予確效。確效的深度與範圍依該電腦化應用之多樣性、複雜性以及關鍵性而定 / GMP-related computerized systems should be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity, and criticality of the computerized application.」，包含前述儀器設備建置所需的驗證，均與整體廠房設施的 GMP 相關，牽涉範圍相當廣泛，藥廠品質管制人員須與儀器設備廠商充分溝通，在廠內建置儀器前完整規劃整體設備，方能在後續確效階段排除所有儀器設備可能產生的問題^[14]。

以 Cimetidine 的多晶型鑑別為例^[9]，該論文中雖有提供儀器設備來源、儀器光源測量原理、數據擷取範圍以及 20 次的掃描次數等相關描述，但未針對美國 NIR 指引以及歐盟 NIR 指引中要求的儀器介面進行評估。此外，偵測用探頭配置位置與檢測樣品擺放方式，在該論文中亦未被列為描述重點。相較之下，該篇論文更側重於模型建構與校正期所使用的檢品製備方法，包括晶型配置、賦形劑比例與粒徑管控等檢品製備方法。文中也說明了波數區段選擇的合理性，包含負荷圖(loading plot)的判定，以及利用碎石圖(scree plot)分析等手段，確保潛在變數的數量足以涵蓋校正訓練樣品集的變異性。雖

然在混合 B 與 D 晶型兩種不同晶型的樣品實驗中，該模型無法明確區別出 D 晶型樣品，導致其在專一性確效項目上可能無法符合要求，但該研究已為多變量分析定性試驗提出基礎架構，極具參考價值。

在多變量分析的定量檢測方面，以 Amoxicillin suspension 為例的論文中^[11]，有提供儀器製造廠、型號、所使用分析軟體、光譜取樣範圍、檢品光譜數目、內部與外部確效結果、殘差圖形等。雖然在儀器設備以及模型建構資料集配方的相關描述方面，該論文內容略顯不足，但已提供 ICH Q2(R2) 指引、美國 NIR 指引以及歐盟 NIR 指引在內部確效與外部確效方面的相關內容，且其與參考方法的比較亦顯示足夠的可信度。

在定性與定量的多變量分析範例上，均可觀察到：(1) 繁複的儀器前置準備期與模型建置作業；(2) 涵蓋整體變異性的多種配方組成；(3) 與標準參考方法的檢測結果比對。以上三點所需耗費的成本，為建置多變量分析作業系統的最大瓶頸，目前國內仍少有廠商涉入相關儀器設備的投資，但多變量分析在連續製造製程分析與即時放行方面，占有極大優勢^[3]，在現代化製程優化的過程中，將會是一項重要的投資。

結語

投入全套連續製造製程設備可能面臨資本瓶頸，建議藥廠可考量先以單一製程設備監控作為起點，透過與儀器設備廠商共同評估符合 GMP 規範的相關要求，不僅能達成製程管制的初衷，更能藉由比對單一步驟製程的多變量分析結果與成品放行階段等其餘步驟的單變量分析結果，藉此逐步累積多變量分析的應用經驗。此種經驗與資料的累積正是藥廠在 GMP 上的優勢，透過大量知識的累積與整合，未來在建構類似系統時，更可善用既有基礎以及所積攢之經驗，快速跨入多變量分析領域，進而節省後續分析的時間成本。

參考文獻

1. ICH Harmonised Guideline. "Validation of Analytical Procedures Q2(R2)."

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2023.

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130_ErrorCorrection_2025.pdf [Accessed January 6, 2026]

2. ICH Harmonised Guideline. "Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)." International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 2005.
3. J. Holman, A. Tanruccio, J. Palmer, T. van Doninck, R. Meyer. "A Very Boring 120 h: 15 million Tablets under a Continuous State of Control." Powder Technology, Vol. 382 (2021): 208-231.
4. United States Pharmacopeia – National Formula. General Chapter <197> "Spectroscopic Identification Tests." 2025.
5. I. M. E. B. Hart, D. Ohana, B. J. Venhuis. "Current Challenges in the Detection and Analysis of Falsified Medicines." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 197 (2021): 113948.
6. M. de Veij, P. Vandenabeele, K. A. Hall, F. M. Fernandez, M. D. Green, N. J. White, A. M. Dondorp, P. N. Newton, L. Moens. "Fast Detection and Identification of Counterfeit Antimalarial Tablets by Raman Spectroscopy." Journal of Raman Spectroscopy, Vol. 38 (2007): 181-187.
7. P. de Peinder, M. J. Vredenburg, T. Visser, D. de Kaste. "Detection of Lipitor[®] Counterfeits: A Comparison of NIR and Raman Spectroscopy in Combination with Chemometrics." Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 47 (2008): 688-694.
8. S. J. Fraser, J. Oughton, W. A. Batten, A. S. S. Clark, D. M. Schmierer, K. C. Gordon, C. J. Strachan. "Simultaneous Qualitative and Quantitative Analysis of Counterfeit and Unregistered Medicines Using Raman Spectroscopy." Journal of Raman Spectroscopy, Vol. 44 (2013): 1172-1180.
9. N. L. Calvo, T. S. Kaufman, R. M. Maggio. "A PCA-based Chemometrics-

- assisted ATR-FTIR Approach for the Classification of Polymorphs of Cimetidine: Application to Physical Mixtures and Tablets.” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 107 (2015): 419-425.
10. E. M. Maffioli, C. Anyakora. “A Comparative Study between Near-Infrared (NIR) Spectrometer and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) on the Sensitivity and Specificity.” *PLOS One*, 20(3) (2025): e0319523 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11936202/pdf/pone.0319523.pdf>) [Accessed January 7, 2026]
11. M. Am M. Silva, M. H. Ferreira, J. W. B. Braga, M. M. Sena. “Development and Analytical Validation of a Multivariate Calibration Method for Determination of Amoxicillin in Suspension Formulations by Near Infrared Spectroscopy.” *Talanta*, Vol. 89 (2012): 342-351.
12. U. S. Food and Drug Administration. “Guidance for Industry: Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures.” 2021. (<https://www.fda.gov/media/91343/download>) [Accessed January 6, 2026]
13. European Medicines Agency. “Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations.” 2014. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-and-data-requirements-new-submissions-and-variations_en.pdf) [Accessed January 6, 2026]
14. 衛生福利部、西藥藥品優良製造規範 (第二部：原料藥) / PIC/S: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part II)、中華民國 112 年 8 月 / August 25, 2023. (<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638288126430343299>) [Accessed January 6, 2026]