

令和8年2月19日 開催
「ICH Q2 (R2) : 分析法バリデーション」
「ICH Q14 : 分析法開発」
説明会

ICH Q2(R2)/Q14 多変量解析及びRTRT関連

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

多変量モデルの構築（開発とバリデーション）と 実際の使用

構築段階

試料群
1 組み立て用
2 最適化用

3 バリデーション用

多変量解析モデル用
計測/評価

検量に使用するデータのみ依存

多変量解析モデル

対照分析法

試料の変動の方が
測定条件の変動より
影響度が大きい場合が多い

試料の値づけに使う

検体（未知sample）

多変量解析モデル用
計測/評価

多変量解析モデル

結果（予測値）

使用段階

対照分析法は退場

多変量モデルの構築（開発とバリデーション）と 実際の使用

頑健性のため

製品のバラツキを組み込む

試料群
1 組み立て用
2 最適化用

3 バリデーション用

要バリデーション

多変量解析モデル用
計測/評価

多変量解析モデル

対照分析法

要バリデーション

製造条件の変動
保守管理が重要

検体（未知sample）

多変量解析モデル用
計測/評価

多変量解析モデル

結果（予測値）

使用段階

対照分析法は保守管理の
ため再登場する

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

多変量分析法についての留意点

多変量解析法

複数の入力変数から、多変量検量モデルにより結果が導出される。

(入力データと対象特性との関連付け)

多変量解析モデルの確立の流れ

モデルの開発

- モデルの構築 (検量データセット)
- モデルの確認及び最適化 (内部テストセット)

「内部バリデーション」から
『内部テスト』に変更

モデルのバリデーション

開発時に使用したデータセット (検量、内部テスト)
とは独立したデータセット (独立試料) を使用

対照分析法

- 性能は予想される多変量分析法の性能に一致
- 対照分析法と多変量モデルの使用は同時期に行う
- 単位を合わせるための相関、変換は記述する

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

多変量分析法の開発 追加で考慮すべき事項

多変量分析法とは

複数の変数を多変量検量モデルに入力することにより結果が決定される
分析法

8章の説明対象及び適用範囲

多用される手法についての考慮点
を示す。他の手法も排除しない。

- 直接測定される変数と数学的に関連する変換変数を使用するモデルにおいて考慮すべき事項
- ニューラルネットワーク等の機械学習や最適化手法をはじめとしたその他の手法でも同様の考え方を使用できる可能性がある。

多変量分析法の開発 —試料及び標本集団—

多変量解析モデルとは

モデル変数の実測値を、対照分析法（又は対照試料）から得られた値（参照値）と関連付ける。

※ 参照値

- 定量的測定法（例：定量法）に用いる数値
- 定性的測定法（例：確認試験）に用いる分類カテゴリー

→ 対照分析法又は用意した対照試料に対する手法及びその妥当性を説明する必要がある

多変量分析法の開発 —試料及び標本集団—

対照分析法の要件

- 期待される性能に対して対照分析法の不確実性が十分低いこと

対照試料及び標本集団の要件

- 用意した対照試料が均一

慎重な試料選択が、モデルの頑健性に貢献

- 標本集団は、原材料の品質、製造工程の変動、保管条件、試料の調製、検査等、製造及び分析の過程で発生する可能性のある変動要因を網羅する必要がある

多変量分析法の開発 —試料及び標本集団—

試料の（調製、製造）スケールなど

現実の認識

- 適切なばらつきを持つ試料を実生産スケールで得ることが困難な場合がある。モデルの真度及び頑健性に十分なばらつきのある試料として、実験室スケール及びパイロットスケールが使用される
- 器具や処理条件に関連する変動を捉えるためには、実生産スケールで製造された試料を含めることを推奨
- 検量セット及びバリデーションセットの分布も慎重に考慮
- 十分な試料の確保が必要
- バリデーションセットの試料は、検量セット又は内部テストセットに使用不可。
- モデルの頑健性を実証するために、独立したバッチにより製造された試料で作成したバリデーションセットを使用可能

バリデーションには独立試料が必要であるが
別ロット・実生産ロットの使用を要件としない

多変量分析法の開発

データの変換

- データの種類、測定装置又は試料、モデルの使用目的や既存の知識に基づいて選択される。
- アーチファクトが入りこむ、重要な情報が失われる可能性がある。
- データを変換した場合は、文書化した上で妥当性を説明する必要がある。

変数の選択

- モデルの開発過程で選択される。
- 測定原理、適用方法及びその他の要因によって異なり、その妥当性を説明する必要がある。

(例) 分光分析法：

評価（モデル化）対象の特性を最も適切に推定できるスペクトルの領域を選択

多変量分析法の開発 —モデルの頑健性—

頑健性

モデルへ対して（測定方法ではなく）
の頑健性が記載されている

性能を長期的に一貫して保証できる頑健な多変量解析モデルを開発することが必要

- 原材料、製造工程、環境、測定装置又はその他の要素に関連する変動要因を含める。

これらの要因の多くは試料の変動となる
- 頑健性は、検量セットの構成、データの変換方法、変数の選択、変換変数の個数など、多様な要因によって異なる。
- 真度と頑健性の折り合いをつける必要がある。

多変量分析法の開発 —モデルの頑健性—

変換変数の個数

変換変数の個数は、モデルが最適な状態を確保するために重要な要素。

- モデルの開発過程で選択される。
- 変換変数が過剰な場合、モデルが過剰適合するため、頑健性が低下し、モデルの頻繁な更新につながる。
- 変換変数の最終的な個数について、妥当性を説明する必要がある。

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

多変量分析法の分析能パラメータ

多変量検量 (3.2.2.3)

モデルがシグナルと対象の品質特性との関係を確立するのに適切である限り、線形又は非線形とすることができる

真度及び精度(3.3)

多変量分析法の定量的な適用には、例えば、予測二乗平均平方根誤差 (RMSEP) のような適切な評価指標を用いるべきである。RMSEPが検量二乗平均平方根誤差 (RMSEC) と同程度である場合、独立試験セットを用いて試験したときのモデルの真度が十分である。分類のような定性的な適用においては、誤分類率又は陽性予測率を用いて、真度を評価することができる。

加えて、多変量分析法のRMSEPの評価指標には、真度及び精度が含まれる。

分析技術	素錠の含量測定として実施するNIR法のバリデーシヨンの例
分析能パラメータ	バリデーシヨン評価の実施方法
特異性／選択性	<p><u>妨害を受けないこと</u>：</p> <p>原薬スペクトルとモデルのローディングプロットとの比較</p> <p>多変量分析法で網羅されない外れ値（例えば、添加剤、類縁体）の棄却</p>
精度	<p><u>併行精度</u>：</p> <p>測定ごとに試料をホルダーから外して測定を繰り返す。</p>
真度	<p><u>原理の異なる分析法(Orthogonal procedure)との比較</u>：</p> <p>適切な濃度水準数及び繰返し回数（例えば、5濃度について分析法の全操作を各濃度3回繰り返す）の測定を行い、範囲全域にわたって予測値と参照値を比較することにより立証する。真度は、通常、予測の標準誤差（SEP又はRMSEP）として報告される。</p>
報告値範囲	<p><u>レスポンス</u>：</p> <p>予測値と参照値との間の関係を示す。</p> <p><u>範囲全体の誤差（真度）</u>：</p> <p>例えば、実測値に対してモデル予測の残差をプロットすることにより、検量線の範囲全域にわたって、測定法の誤差（真度）がどのように変化するかを確認する。</p>
<p>頑健性及びその他の考慮事項</p> <p>（Q14に従った分析法の開発の一環として実施）</p>	<p><u>分析法操作パラメータを故意に変動させた検討例</u></p> <p>化学的及び物理的要因がNIRスペクトル及びモデル予測に影響するため、その変動をデータセットに取り込む。例えば、様々な原薬及び添加剤の供給元、水分、錠剤硬度及びホルダー内の配向性が含まれる。</p> <p>注：NIR測定は、錠剤組成の変化及び検量セットの変動外の特性に敏感である。</p>

RTRT試験法の特異性の例

Q2 3.3 参照

Q14 8章 多変量分析法の頑健性の例

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

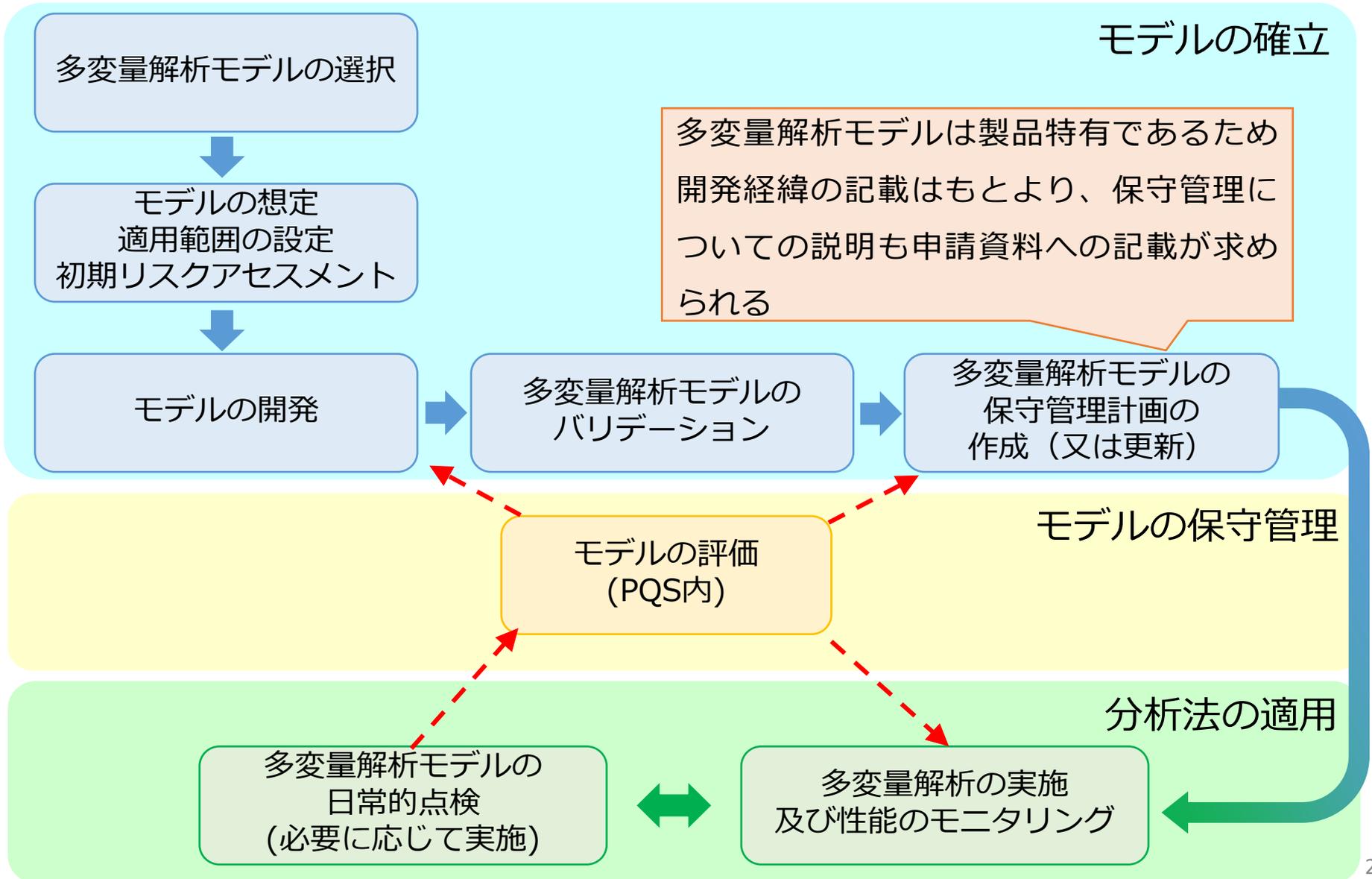
10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

モデル維持管理計画の要点

- モデル予測を対照試料又は対照分析法から得られた結果と比較することにより、検量モデルの継続的な性能を定期的及びイベント駆動型で確認する必要がある。
- モデルのモニタリングは、継続的な改善の一環としてモデルを再構築（再検量）するきっかけとなる。
- モデルを更新する理由を踏まえ、新たなデータを追加したり、関連性のない古いデータを除外したりしなければならない。
- 更新された分析法について、変更前のモデルと同一の性能基準に対するバリデーションを行う。

多変量解析モデル のライフサイクル (図 3)



『多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例』の部分

モデルの記述	開発過程で混合均一性を担保できる範囲の特定に用いるオンラインNIR 開発時の評価法	出荷試験で用いるNIRによる素錠の含量均一性試験及び定量法 規格試験	GMP下で実施する原材料の受入れ試験において、定性的な確認試験に用いるグルコース ラマンモデル 原材料の規格試験
実施作業部会 留意事項 5 モデルの役割	モデルの分類 – 影響度 小 開発者による要件	モデルの分類 – 影響度 大 規定されたモデルの要件（例：ATP）	モデルの分類 – 影響度 大 規定されたモデルの要件（例：ATP）
モデルの開発 – 検量	実験室スケール及びパイロットスケールのデータ並びに過去の経験に基づく科学的に適切な手法	使用目的にかなった許容基準が確立された変動因子の適切な範囲を網羅する公式なデザインに基づく手法（例：DoE）	使用目的にかなった許容基準が確立された変動因子（原材料、ロット、包装、測定装置間、測定者、ソフトウェアの限界）の適切な範囲を網羅する公式なデザインに基づく手法。
バリデーション	特異性及び頑健性の評価。直線性や精度を併せて評価することもできる。	許容基準が確立された、報告値範囲全体で適用可能な分析能パラメータを網羅したフルバリデーション（ICH Q2）	許容基準が確立された、報告値範囲全体で適用可能な分析能パラメータを網羅したフルバリデーション（ICH Q2）
モデル保守管理	モデルの更新 – 開発段階では新たなデータが得られるため、頻繁に更新される。 PQSによる変更管理	モデルの更新 – モデルのモニタリング及び保守管理戦略に基づいて更新しなければならない。 必要に応じて規制当局と相談した上で、PQSによる変更管理	モデルの更新 – モデルのモニタリング及び保守管理戦略に基づいて更新しなければならない。 必要に応じて規制当局と相談した上で、PQSによる変更管理

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

リアルタイムリリース試験(RTRT)について — 定義、スコープ、記載の動機 —

定義

「工程内データ」であって「製品」を直接評価しない

RTRTとは『工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること』
(Q8、Q14 9章に再掲)

スコープ

ICH Q8Q9Q10実施作業部会 留意事項3.3

RTRTは規格試験であるため、Q2およびQ14の適用範囲である

記載の動機

ICH Q8で言及、定義され、2007年頃から実際に使われ始めた。

Q8Q9Q10実施作業部会（2008年～2011年）の質疑応答、教育資料、「留意事項」で多くの記載がある。しかし、その記載が分散*していたため、まとめてICHガイドラインの本文に記載する必要があった。

* 一例

ICH Q8-Q10におけるRTR, リアルタイムリリース (RTR)の実現に向けて
第9回医薬品品質フォーラム(2010,1)、奥田、檜山

リアルタイムリリース試験(RTRT)について —論点 1

定義の再掲、管理戦略との連携、適用対象

リアルタイムリリース試験（RTRT）とは、工程内データに基づいて工程内製品や最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できることである。工程内データには、通常、あらかじめ評価されている物質特性と工程管理との適切な組合せが含まれる（ICHQ8）。

RTRT の測定は、製品の管理戦略の全ての要素（例：工程のモニタリング又は工程管理）と連携することにより機能する。RTRT は、原薬、中間体及び製剤に適用できる。

リアルタイムリリース試験(RTRT)について 一論点 2

妥当性の説明

RTRT においては、。。中略。。CQA に対して特異的な評価をする。

RTRT による手法とCQA との関係及びその許容基準について、妥当性を完全に説明する必要がある。

RTRT の分析法についてICHQ2で推奨されているバリデーションを行い、測定対象の品質特性に対する特異性が適切であること。。後略。。

Q2(R2) 付属書 2 分析技術ごとの事例

表10;特異性・選択性—NIRによる錠剤定量方法における原薬スペクトルとローデングの比較

リアルタイムリリース試験(RTRT)について —論点 3

工程中のサンプリング点の選択、インターフェースの安定性

サンプリング及びサンプルインターフェースは、RTRT に使用されるものを含むオンライン又はインラインの分析法を設計する際に考慮すべき重要な事項である。

測定ポイントは、。中略。。製造される材料全体を代表する必要がある。

さらに、サンプルインターフェースは、製造期間を通じて。。中略。。頑健である必要がある。

リアルタイムリリース試験(RTRT)について —論点 4

製剤規格への設定

RTRT による手法の記述は、製品の規格に含めるべきである（ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針）。RTRT による手法の記述には、。。中略。。分析法及び関連する許容基準を含める。

定量的なRTRTの結果は、従来の試験結果と同様の単位で提示されなければならない。

製品の規格には、通常、オフライン試験で使用する分析法も記載される。。後略。。

以上の論点の具体的なことは、製品特有なことである。

→ 申請資料中に記載が求められる（Q14 10章の記載につながる）。

RTRTと多変量解析の関連について

RTRTには製造工程データを迅速にできれば非破壊にとりたい。。

→ このため分光手法が使われる。。

一成分だけを測定できる分解能を有する技術は現時点では無い。

→ このため多変量解析手法が採用される。

分光法を使用しない多変量解析モデルを使用したRTRTも可能
(例；溶出速度の予測)。

多変量解析手法は、RTRTではなく製品に適用することもできる。

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

承認申請資料に含めるべき情報

実施作業部会 留意事項 5 のQbDにおけるモデルの
役割参照

多変量分析法の文書化

多変量分析法の開発に係る情報は、モデルへの影響度合いに応じて提示しなければならない（ICH Q8/ Q9/ Q10 の実施に関する指針）。

承認申請資料の製造工程の開発に係るセクション（例：3.2.S.2.6 又は3.2.P.2）には、。中略。。多変量解析モデルの開発情報を含める必要がある。RTTR に用いる多変量解析モデルを支持する開発情報は、分析法バリデーション又は製造工程の開発のいずれか適切なセクションに含めることができる。

承認申請資料に含めるべき情報

多変量分析法の文書化—続き

原薬又は製剤の出荷試験に使用する分析法のバリデーションに係る情報は、RTRT の場合も含め、承認申請資料の分析法バリデーションに係るセクション（例：3.2.S.4.3 又は3.2.P.5.3）に含めなければならない。さらに、当該セクションには、対照分析法のバリデーションに係る情報も含めなければならない。

。。後略。。

※その他の点は、本文（Q2 の3.4項, Q14の8及び9章）の論点と重複。

説明項目

0. イントロ 多変量解析モデルに特有な点

1. 多変量分析法

Q2(R2)

2.5項 多変量分析法についての留意点

3.2.2.3項 多変量検量

付属書2 分析技術ごとの事例（表10:NIR試験）

Q14

8章 多変量分析法の開発:追加で考慮すべき事項

付属書B 多変量解析モデルのライフサイクルの構成要素の例

2. リアルタイムリリース試験（RTRT）

Q14

9章 リアルタイムリリース試験の分析法:追加で考慮すべき事項

3. 承認申請資料に含めるべき情報（多変量分析法及びRTRT）

Q14

10.3項 多変量分析法の文書化

4. トレーニングマテリアル から

関連の項目

Module 6 ; 多変量分析法

-イントロ (分離分析と分光分析の比較、多変量分析法の流れ)

-応用例:

ラマン分光による確認試験,

近赤外分光による定量,

ラマン分光によるグルコース測定

Module 7 ; 事例研究 (分析法ライフサイクル)

-錠剤の連続生産における近赤外分光による定量

Module 5 Part E (承認申請資料)

-近赤外分光を使用したリアルタイムリリース試験に関する承認申請資料に記載すべき項目別具体例