



国际人用药品技术协调会

ICH协调指导原则

分析方法验证 Q2

草案

2022年3月24日签署

目前公开征求意见

在ICH进程的第2阶段，ICH大会将由ICH专家工作组认可的共识草案文本或指导原则按照国家或地区程序交给ICH区域的监管机构进行内部和外部征求意见。

Q2 文件历史

| 编码 | 历程 | 日期 |
|---------|--|-------------|
| Q2 | 指导委员会批准作为第二阶段草案发布，对外征求意见。 | 1993年10月26日 |
| Q2A | 指导委员会批准作为第四阶段草案推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。 | 1994年10月27日 |
| Q2B | 指导委员会批准作为第二阶段草案发布，对外征求意见。 | 1995年11月29日 |
| Q2B | 指导委员会批准作为第四阶段草案推荐给 ICH 方的监管机构采纳。 | 1996年11月06日 |
| Q2 (R1) | 上级指导原则现在更名为 Q2(R1)因为指导原则 Q2B 方法学已经合并到上级指导原则中。新标题“分析方法验证：正文和方法学”。 | 2005年11月 |
| Q2 (R2) | 对指导原则进行全面修订，以纳入分析方法的最新应用，并使内容与 Q14 保持一致。 ICH大会成员认可作为第2阶段草案，并公开征求意见。 | 2022年3月24日 |

法律声明：本文件受版权保护，除 ICH 标志外，在始终承认 ICH 拥有本文件版权的前提下，基于公开许可可以使用、复制、在其他文件中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对文件进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理措施清晰注明、界定或以其他方式标记对原始文件所做的更改。应避免产生误导使人认为 ICH 对原始文件的改编、修改或翻译给予批准或认可。

本文件根据现有内容提供，无附带任何形式担保。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者均不承担因使用该文件而产生的任何索赔、损害或其他责任。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归第三方所有的文件，必须获得该版权持有者的转载许可。

ICH 协调指导原则

分析方法验证

Q2

ICH 共识指导原则

目录

| | | |
|---------|--------------------------|----|
| 1 | 引言..... | 1 |
| 2 | 范围..... | 2 |
| 3 | 分析方法验证研究..... | 2 |
| 3.1 | 分析方法生命周期中的验证..... | 4 |
| 3.2 | 可报告范围..... | 5 |
| 3.3 | 稳定性指示特性的证明..... | 6 |
| 3.4 | 多变量分析方法的考虑..... | 6 |
| 3.4.1 | 参比分析方法..... | 6 |
| 4 | 验证试验、方法学和评价..... | 7 |
| 4.1 | 专属性/选择性..... | 7 |
| 4.1.1 | 无干扰..... | 7 |
| 4.1.2 | 正交方法比较..... | 7 |
| 4.1.3 | 技术固有合理性..... | 7 |
| 4.1.4 | 数据要求..... | 8 |
| 4.1.4.1 | 鉴别..... | 8 |
| 4.1.4.2 | 含量测定、纯度和杂质检查..... | 8 |
| 4.2 | 工作范围..... | 9 |
| 4.2.1 | 响应..... | 9 |
| 4.2.1.1 | 线性响应..... | 9 |
| 4.2.1.2 | 非线性响应..... | 10 |
| 4.2.1.3 | 多变量校正..... | 10 |
| 4.2.2 | 范围下限验证..... | 10 |
| 4.2.2.1 | 根据信噪比..... | 10 |
| 4.2.2.2 | 根据线性响应值的标准偏差和标准曲线斜率..... | 11 |
| 4.2.2.3 | 根据范围下限的准确度和精密度..... | 12 |

| | | |
|---------|----------------------|----|
| 4.2.2.4 | 数据要求 | 12 |
| 4.3 | 准确度和精密度 | 12 |
| 4.3.1 | 准确度 | 12 |
| 4.3.1.1 | 参比物比较 | 13 |
| 4.3.1.2 | 加标研究 | 13 |
| 4.3.1.3 | 正交方法比较 | 13 |
| 4.3.1.4 | 数据要求 | 13 |
| 4.3.2 | 精密度 | 14 |
| 4.3.2.1 | 重复性 | 14 |
| 4.3.2.2 | 中间精密度 | 14 |
| 4.3.2.3 | 重现性 | 14 |
| 4.3.2.4 | 数据要求 | 14 |
| 4.3.3 | 准确度和精密度的合并评价方式 | 15 |
| 4.3.3.1 | 数据要求 | 15 |
| 4.4 | 耐用性 | 15 |
| 5 | 术语 | 16 |
| 6 | 参考文献 | 24 |
| 7 | 附件 1 验证试验选择 | 24 |
| 8 | 附件 2 分析技术例证 | 25 |

1 1 引言

2 本指导原则是讨论药物在 ICH 成员监管机构注册申请时，递交的 *分析方法验证* 所
3 需考虑的要素。Q2 (R2) 对每一种分析方法的各种 *验证试验* 的推导和评价提供指导和
4 建议。本指导原则汇集了各种术语及其定义。希望通过这些术语和定义，桥接通常存
5 在于 ICH 成员监管机构的各种药典和文件间的差异。

6 分析方法的验证是为了证明该分析方法适用于其预期目的。本文包含了一个以表
7 格形式汇总了对常见分析方法验证适用的验证指标 (表 1)。提供了关于如何执行分析
8 方法 *验证研究* 的进一步通用指导原则。

9 文件对注册申报中必须要递交的数据做了指导。分析方法验证数据应按《ICH
10 M4Q 人用药品注册通用技术文档》相应章节要求进行撰写和提交。验证中的所有相关
11 数据 (以及用于计算验证结果的任何方法学) 都应申报, 以确定该方法适用于其预期
12 用途。值得注意的是, 可使用来自开发研究的合适数据 (参见 ICH Q14) 代替验证数据。
13 当一种成熟的 *平台分析方法* 用于新目的, 如果证明科学合理, 可缩减验证试验。

14 指导原则中未提到的方法, 在适当科学验证后, 也可应用和采纳。申请人负责设
15 计最适合他们产品的验证研究和方案。

16 在整个方法学验证研究过程中, 必须使用已适当标定的参比物; 鉴别和纯度或任
17 何其他必要特征的标定有记录。参比物的纯度要求取决于预期用途。

18 在实践中, 可对实验工作进行设计, 以进行适当的验证试验, 以对分析方法性能
19 有一个充分全面的知识, 如: *专属性/选择性*、在 *可报告范围内的准确性和精密度*。

20 如 ICH Q14 所述, *系统适用性试验 (SST)* 是分析方法的必要组成部分, 通常在开
21 发期间作为性能的常规检查建立。耐用性通常应在执行分析方法验证研究之前作为开
22 发的一部分进行评价 (ICH Q14)。

23 2 范围

24 本指导原则适用于针对商业原料药和制剂（化学药品和生物制品/生物技术制品）
25 放行和稳定性试验所用的新分析方法或修订的分析方法。基于风险评估，该指导原则
26 也可适用于用作控制策略部分的其他分析方法（ICH Q8-Q10）。本指导原则中描述的
27 科学原则可在合适的临床研究阶段应用。在根据需要向适当的监管机构征求意见后，
28 本指导原则也可适用于其他类型的产品。

29 本指导原则针对分析方法的最常见目的提供指导，例如含量测定/效价、纯度、杂
30 质（定量或限度检测）、鉴别或其他定量或定性测定。

31 3 分析方法验证研究

32 验证研究旨在提供充分证据，证明分析方法符合其目的。使用一组适当的*性能特*
33 *性*及相关*性能标准*（可能根据分析方法的预期用途和所选特定技术而有所不同）描述
34 目的。“验证试验、方法学和评价”一节总结了典型方法学和验证试验供使用（参见附
35 件 1 中的流程图）。常见技术的具体非约束力示例详见附件 2。根据附件 1 和测量的产
36 品属性，典型性能特性和相关验证试验参见表 1。

37 表 1: 测量的产品属性的典型性能特性和相关验证试验

| 待证明 的分析方法 性能特征 (2) | 测量的产品属性类型 | 鉴别 | 杂质 (纯度) | | 含量测定 含量/效价 其他定量测定 (1) |
|--------------------------|-----------|----|------------|------------|-----------------------------|
| | | | 其他定量测定 (1) | 其他定量测定 (1) | |
| | | | 定量 | 限度检测 | |
| 专属性 (3) | | | | | |
| 专属性试验 | | + | + | + | + |
| 工作范围 | | | | | |
| 校正模型适用性 | | - | + | - | + |
| 范围下限确证 | | - | QL (DL) | DL | - |
| 准确度 (4) | | | | | |
| 准确度试验 | | - | + | - | + |
| 精密度 (4) | | | | | |
| 重复性试验 | | - | + | - | + |
| 中间精密度试验 | | - | +(5) | - | +(5) |

38 -表示此项试验通常不用评价

39 +表示此项试验通常要评价

40 () 表示该试验通常不用评价,但在某些复杂情况下推荐评价

41 QL、DL: 定量限度、检测限度

42 (1) 如果工作范围接近技术的检测限度或定量限度,则其他定量测定可遵循杂质检查方案,否则
43 建议遵循含量测定方案。

44 (2) 在某些理化性质分析方法中,某些性能特性可用技术固有合理性或资格认证替代。

45 (3) 还可采用合并评价方式取代分别评价准确度和精密度

46 (4) 缺乏专属性的分析方法,应由一种或多种其他分析方法来作补充。

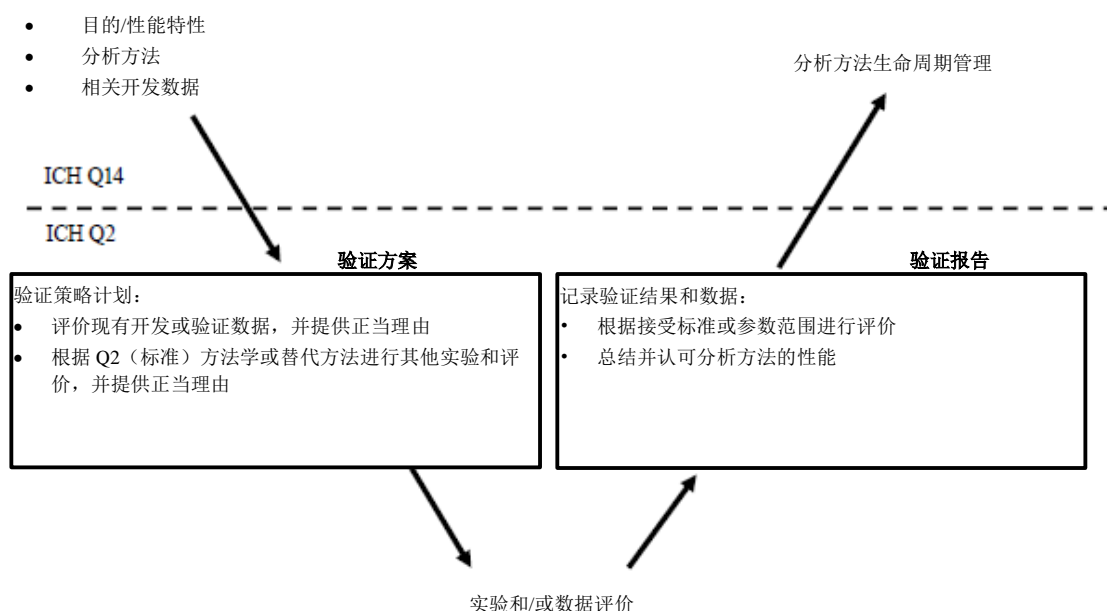
47 (5) 重现性和中间精密度可作为一组实验进行。

48 分析方法的目的是、适当的性能特性和相关标准以及适当的验证试验（包括从验证
49 方案中排除的试验）应被记录并论证。

50 在验证研究之前，应生成验证方案。方案应包含关于分析方法的预期目的、有待
51 验证的性能特性和相关标准的信息。在使用既往知识（如：来自开发阶段或既往验证）
52 的情况下，应提供适当的理由。验证研究的结果应总结在验证报告中。

53 图 1 显示了在 ICH Q14 所述的分析方法开发期间如何生成相关知识并帮助设计验证
54 研究。

55 图 1: 验证研究设计和评价



56

57 3.1 分析方法生命周期中的验证

58 在分析方法的生命周期内可能会要求变更。在这种情况下，可能要求部分或全面
59 再验证。科学和基于风险的原则可用于证明给定的性能特性是否需要再验证。再验证
60 的程度取决于受变更影响的分析性能特性。

61 联合验证可用于通过使用来自多个场所的数据证明分析方法符合预定的性能标准。
62 当将分析方法转移至不同实验室时，通常进行其中一部分的验证实验。

63 交叉验证是一种用于证明两种或多种分析方法可用于相同预期目的的方法。交叉
64 验证应证明这些方法符合相同的预定性能标准。

65 3.2 可报告范围

66 可报告范围通常来自产品标准，取决于方法的预期用途。通过证明分析方法提供
67 的结果具有良好的准确度、精密度和专属性，确认可报告范围。可报告范围应包括产
68 品标准限度上限和下限或报告限（如适用）。

69 下表举例说明了分析方法某些用途的推荐可报告范围；如果有正当理由，其他范
70 围也可接受。在某些情况下，如在低数量下，较宽的上限范围可能更实用。

71 表 2: 分析方法常见用途的可报告范围

| 分析方法的用途 | 可报告范围下限 | 可报告范围上限 |
|-------------|---|-------------------------------|
| 原料药或成品的含量测定 | 标示量的 80% 或产品标准限度 下限的 80% | 标示量的 120% 或产品标准限 度上限的 120% |
| 效价 | 最低产品接受标准-20% | 最高产品接受标准+20% |
| 含量均匀度 | 标示量的 70% | 标示量的 130% |
| 溶出度测试 | Q-45%（速释）剂型规格第一 个测量时间点或定量限（调释 释放） | 剂型标示量的 130% |
| 杂质检查 | 报告阈值 | 规定产品标准限度的 120% |
| 纯度检查（以面积%计） | 规定产品标准限度的 80% | 规定产品标准限度的 100% |

72 3.3 稳定性指示特性的证明

73 如果方法是可检测到储存期间原料药或药物制剂相关质量属性变化的经验证定量
74 分析方法，则认为该方法是稳定性指示试验。为了证明稳定性指示试验的专属性/选择
75 性，应在合理论证的情况下在开发研究中进行挑战考察组合试验。这些实验可以包括：
76 在样品中加入目标被分析物和所有已知干扰物质；暴露于各种物理和化学强力破坏试
77 验条件下的样品；以及已过期或已在较高温度和/或湿度条件下储存的实际产品样品。

78 3.4 多变量分析方法的考虑

79 对于多变量分析方法，通过使用1个以上输入变量（如：具有许多波长变量的光谱）
80 的多变量校正模型确定结果。多变量校正模型将输入数据与关注的属性值（即模型输
81 出）相关联。

82 多变量方法的成功验证应考虑校正、*内部测试*和验证。

83 通常分两个阶段进行校正和验证。

- 84 • 在第一阶段，模型开发包括校正和内部测试。校正数据用于创建校正模型。测试数
85 据用于内部测试和模型优化。测试数据可以是单独的数据集或循环使用的部分*校正*
86 *数据集*。此内部测试步骤用于获得模型性能的估计值并微调算法的参数（如：偏最
87 小二乘法（PLS）的*潜变变量*），在给定的数据集和前提条件中选择最合适的模
88 型。
- 89 • 在第二阶段，*模型验证*，使用*独立样品*组成的独立验证数据集对模型进行验证。

90 3.4.1 参比分析方法

91 用于定量或定性多变量方法验证的样品需要为每个样品分配值或类别，通常通过
92 经验证的方法或药典参比方法获得。

93 使用参比分析方法时，其性能应与多变量分析方法的预期性能匹配。在合理的时
94 间内对同一样品（尽可能）进行*参比方法*分析和多变量数据收集，以保证样品和测量
95 的稳定性。在某些情况下，可能需要关联或换算提供相同的测量单位。应描述所有假
96 设或计算。

97 4 验证试验、方法学和评价

98 在以下章节中，描述了评价分析方法性能的实验方法学。根据分析方法设计的主
99 要性能特性将所述方法学分组。但一般公认的是，关于其他性能特性的信息可能来自
100 同一数据集。如果有正当理由，可使用其他方法证明分析方法符合目的和相关性能标
101 准。

102 4.1 专属性/选择性

103 关于分析方法的专属性或选择性，可通过无干扰、将结果与正交方法进行比较来
104 证明，或可能是分析方法的基本科学原理赋予的固有属性。一些实验可与准确度研究
105 结合研究。

106 当分析方法不具有专属性时，可证明选择性。但是，在存在潜在干扰的情况下对
107 待鉴别或定量的被分析物进行检测时，应将干扰降至最低，并证明该试验适用于其目
108 的。

109 如果一种分析方法不能提供足够识别能力，则建议采用两种或两种以上的方法以
110 达到选择性所需要的水平。

111 4.1.1 无干扰

112 可通过证明被分析物的鉴别和/或定量不受其他物质（如：杂质、降解产物、有关
113 物质、基质或操作环境中存在的其他组分）影响来显示专属性/选择性。

114 4.1.2 正交方法比较

115 可通过证明被分析物的测定结果与第二个充分表征的分析方法（如：正交方法）
116 测定结果相当来确认专属性/选择性。

117 4.1.3 技术固有合理性

118 在某些情况下，可通过技术参数确保和预测分析技术的专属性（如：质谱中同位
119 素的分辨率、NMR 信号的化学位移），如果有正当理由，则无需进行实验研究。

120 4.1.4 数据要求

121 4.1.4.1 鉴别

122 对于鉴别试验，一个关键方面是基于其分子结构和/或其他特定性质的独特方面证
123 明能鉴别目标分析物的能力。从含有被分析物的样品中得到的阳性结果（与已知参比
124 物相当）和从不含被分析物的样品中得到阴性结果，证实分析方法鉴别被分析物的能
125 力。此外鉴别试验也可以取与被测物结构相似或密切相关的物质来试验，以确认没有
126 获得不希望的阳性反应。在选择这些可能会产生干扰的物质时，应基于科学判断并考
127 虑可能发生的任何干扰。

128 4.1.4.2 含量测定、纯度和杂质检查

129 应证明分析方法的专属性/选择性符合样品中被分析物含量或效价的准确度要求。

130 应用代表性数据（如：色谱图、电泳图或光谱）来证明专属性，并在图上恰当地
131 标出每一种成分。

132 应在适当水平上考察具有适当的区分性（如：对色谱中的关键分离，可用两个洗
133 脱程度最接近的两个组份的分离度来证明其专属性）。或者，可以比较不同组分的光
134 谱以评估干扰的可能性。

135 如果认为一种方法没有足够的选择性，则应使用其他的方法以确保充分的专属性。
136 如：用滴定法来测定原料药的含量作为放行，可结合使用合适的杂质检查方法。

137 下述方法均适用于含量测定和杂质检查：

138 可以得到杂质或有关物质：

139 对含量测定来说，应证明被分析物在杂质和（或）辅料存在时能被识别。实际操
140 作中可以在原料药或制剂中加入合适量的杂质或辅料，与未加杂质或辅料的样品测定
141 结果相比较，以证明其含量测定结果不受这些物质的影响。

142 对杂质检查来说，通过在原料药或制剂中加入合适量的杂质，证明各杂质单独测
143 定和/或在样品基质中的其他成分存在情况下的杂质测量无偏倚，以证明方法具有识别
144 能力。

145 无法得到杂质或有关物质：

146 如果杂质、有关物质或降解产物的物质不能得到，专属性可以通过将含典型杂质、
147 有关物质或降解产物的样品测定结果与第二种充分表征的方法（如药典方法或其他经
148 验证的正交分析方法）测定结果进行比较来证明。

149 4.2 工作范围

150 取决于样品制备（如：稀释）和选择的分析方法，可报告范围将决定特定工作范
151 围。通常，分析仪器对相应一组样品浓度或纯度水平样品进行采样，并评价相应的信
152 号响应。

153 4.2.1 响应

154 4.2.1.1 线性响应

155 被分析物浓度与响应之间的线性关系应在分析方法的工作范围内进行评价，以确
156 认该方法适用于预期用途。可用所建议的分析方法，直接对原料药（如：通过标准储
157 备溶液稀释）进行响应测定或对制剂各组分混匀物分别称取并进行响应测定，以证明
158 其响应。

159 最初，可以用信号对着分析物的浓度或含量作图评价线性关系。可用适当的统计
160 方法评估试验结果（如：用最小二乘法计算回归线）。

161 由回归线推导所得到的数据，可能有助于数学评估线性。应提供数据图表、相关
162 系数或测定系数、y 轴上的截距和回归线的斜率。分析实测值与回归线的偏差有助于对
163 线性作评价（如：对于线性响应，应评估回归分析残差图中任何非随机模式的影响）。

164 为建立线性，建议在范围内适当分布至少 5 种浓度；然而，更复杂的模型可能需要
165 其他的浓度。若用其他途径应经验证。

166 为获得线性，可对测量值进行转换，并将权重因子应用于回归分析（即，对于具
167 有不同变异性（异方差）的数据点群体，包括对数或平方根）。

168 若用其他方法应经验证。

169 **4.2.1.2 非线性响应**

170 一些分析方法可能显示非线性响应。在这些情况下，需要一个能够描述分析方法
171 响应与浓度之间关系的模型或函数。应通过非线性回归分析（如：测定系数）评估模
172 型适用性。

173 例如，免疫测定法或基于细胞的分析可能显示 S 形响应。当浓度范围足够宽时，
174 出现 S 形试验曲线，因此响应受到上、下渐近线的限制。这种情况下使用的常见模型
175 是 4 参数或 5 参数逻辑函数，尽管存在其他可接受的模型。

176 对于这些分析方法，分开考虑线性评价与浓度-响应曲线形状。因此，不需要浓度-
177 响应关系呈线性。取而代之，应在给定工作范围内评价分析方法测得值与真实（已知
178 或理论）样品值成正比，以评估分析方法的分析能力。

179 **4.2.1.3 多变量校正**

180 用于构建多变量校正模型的算法可以是线性或非线性的，只要该模型适用于建立
181 信号与关注的质量属性之间的关系。多变量方法的准确度取决于多个因素，例如校正
182 样品在校正范围内的分布和参比方法误差。

183 除比较参比结果和预测结果外，线性评估应包括分析方法误差（残差）在校正范
184 围内变化的信息。图表可用于评估整个工作范围内模型预测的残差。

185 **4.2.2 范围下限验证**

186 范围下限限度（*检测限*和*定量限*）可以使用不同的方法进行估算。

187 **4.2.2.1 根据信噪比**

188 该方法仅适用于出现基线噪音的分析方法。

189 通过比较含有已知低浓度被分析物的样品与空白样品的测试信号测定信噪比。可
190 以使用适当基线区域的信号代替空白样品的信号。检测限或定量限分别为被分析物被
191 可靠检出或定量检出的最小浓度。一般可接受的检测限估计是信噪比为 3:1 时。可接受
192 的定量限估计是信噪比至少为 10:1 时。

193 对于色谱分析方法，应在规定区域内测定信噪比，应尽可能位于目标色谱峰附近。

194 4.2.2.2 根据线性响应值的标准偏差和标准曲线斜率

195 检测限 (DL) 表示为:

$$196 \quad \text{DL} = \frac{3.3\sigma}{S}$$

197 定量限 (QL) 表示为:

$$198 \quad \text{QL} = \frac{10\sigma}{S}$$

σ = 响应值的标准偏差

S = 校正曲线的斜率

199 斜率 S 可以从被分析物的标准曲线来估算。 σ 的值可由多种途径估算如:

200 根据空白值的标准偏差

201 通过适当份数空白样品的分析，测出背景响应值的大小，然后计算这些响应值的
202 标准偏差。

203 根据标准曲线

204 在包含检测限和定量限的范围内，通过对含被分析物的一组样品的分析，建立标
205 准曲线。标准曲线的残差标准偏差（即均方根误差/偏差）或标准曲线 y-轴截距的标准
206 偏差都可作为标准偏差。

207 根据直观评估

208 直观评估可以用于非仪器分析方法和仪器分析方法。

209 对一系列已知浓度的样品进行分析，建立能被可靠分辨、检出或定量的最低浓度
210 水平。

211 4.2.2.3 根据范围下限的准确度和精密度

212 若不使用上述方法中描述的估算值，可在准确度和精密度测定中直接验证定量限。

213 4.2.2.4 数据要求

214 必须同时提供检测限及其测定方法。如果检测限是根据直观评估或信噪比得来的，
215 应提供相关数据作为可接受依据。

216 如通过计算或外推法得到检测限的估算值，应通过独立分析适当份数接近或等于
217 检测限浓度的样品来验证该估算值。

218 同样，应提供定量限及其测定方法。

219 如果定量限是估算值，应通过独立分析适当份数接近或等于定量限浓度的样品来
220 验证该估算值。如果定量限远低于报告限（例如，约比报告限低 10 倍），可免除确证
221 性验证，并提供相关理由。

222 对于杂质检查，分析方法的定量限应等于或低于报告限。

223 4.3 准确度和精密度

224 可以采用预先定义的接受标准分别单独评估准确度和精密度。本章中也描述了一
225 种替代方法，即采用合并评价这两个性能指标的方式，用以评估方法适用性。

226 4.3.1 准确度

227 应在分析方法可报告的范围内建立准确度，通常通过比较测量结果与预期值进行
228 证明。应在分析方法的常规检测条件下证明准确度（如：在含有样品基质的情况下，
229 使用所述样品制备步骤）。

230 通常通过下述研究之一来验证准确度。在某些情况下（如：小分子原料药含量测
231 定），准确度可以在精密度、工作范围内响应和专属性已经确立的情况下推断而得。

232 4.3.1.1 参比物比较

233 用该分析方法测定已知纯度（*如*：参比物、经过充分表征的已知杂质或有关物质）
234 的被分析物，并通过**比较**测量结果和理论预期结果进行评估。

235 4.3.1.2 加标研究

236 该分析方法适用于在包含有所有成分（除被分析物外）的基质中添加已知量的目
237 标被分析物进行测定。如不能重现基质全部组分，可将已知量的被分析物加入到检测
238 样品中进行测定。对未加标样品和加标样品的测量结果进行评估。

239 4.3.1.3 正交方法比较

240 将拟定分析方法的测定结果与第二个充分表征的理论上应用了不同分析原理的
241 分析方法（独立方法，见 1.2 节）的测定结果进行比较。应报告这第二个分析方法的准
242 确度。在不能获得用于模拟加标回收率研究样品所需的所有成分的情况下，可使用正
243 交方法进行定量杂质测量来验证主要分析方法的测量值。

244 4.3.1.4 数据要求

245 准确度的评估需要对涵盖可报告范围的适当数量的浓度水平进行适当次数的测定
246 （*如*：按完整分析方法对 3 个浓度分别测定 3 次）。

247 准确度应通过在样品中加入已知量的被分析物测得的平均百分回收率或平均值与
248 可接受真值的差异及其置信区间来报告。

249 应将平均百分回收率或平均值与可接受真值的差异（如适用）的适当置信区间
250 （*如*：95%）与可接受标准进行比较，以评价分析方法偏差。应证明置信区间的适用性。

251 对于含量测定，所得置信区间应与质量标准中相应含量规定相匹配。

252 对于杂质检查，应描述测定单个杂质或总杂质的方法（*如*：相对于主成分的重量
253 百分比或面积百分比）。

254 对于多变量分析方法的定量应用，应使用适当的指标，*如*：均方根预测误差
255 （RMSEP）。如果发现 RMSEP 与可接受的均方根校正误差（RMSEC）相当，则表明

256 使用独立检测集进行检测时，该模型足够准确。定性应用（如分类、误分类率或阳性
257 预测率）可用于表征准确度。

258 **4.3.2 精密度**

259 含量测定和杂质或纯度定量测定的方法验证，均包括对精密度的考察。

260 精密度考察应使用均质的、真实的或人为配制的样品（如：加标相应量被分析物
261 的基质混合物）。如果得不到均质的样品，可使用人为配制的供试品或供试品溶液。

262 **4.3.2.1 重复性**

263 *重复性的验证方法：*

264 a) 包括方法可报告范围在内，至少测定 9 次（如：3 个浓度/每个重复测定 3 次）；

265 或

266 b) 至少用 100% 的试验浓度测定 6 次。

267 **4.3.2.2 中间精密度**

268 *中间精密度的验证程度应根据分析方法的预期使用环境而定。申请者应确定随机*
269 *事件对分析方法精密度的影响。需研究的典型变异包括：不同日期、环境条件、分析*
270 *者和仪器（如相关）。理想情况下，应基于方法开发和风险评估对分析方法的理*
271 *解进行变异度考察和验证（ICH Q14）。没有必要逐个考察每个因素。鼓励使用试验设计研*
272 *究。*

273 **4.3.2.3 重现性**

274 通过不同试验室协同检验评价 *重现性*。注册申报时通常不需要考察重现性，但当
275 分析方法需要标准化时，例如收载到药典中，则应考虑考察重现性。

276 **4.3.2.4 数据要求**

277 每一种类型的精密度考察都必须报告标准偏差、相对标准偏差（变异系数）和置
278 信区间，并与质量标准限度相匹配。

279 此外，对于多变量分析方法，RMSEP 的常规指标包括准确度和精密度。

280 **4.3.3 准确度和精密度的合并评价方式**

281 一种可以替代单独评价准确度和精密度的方法是根据一个合并的性能标准来评估
282 准确度和精密度的总体影响。该方式应能够反映为准确度和精密度已经各自确立的标
283 准。

284 方法开发期间生成的数据可能有助于确定最佳方法并优化适当的性能标准用于合
285 并的准确度和精密度的比较。

286 可使用预测区间（评估下一个可报告值落在可接受范围内的概率）或容许区间
287 （评估所有未来可报告值落在可接受范围内的比例）来评价合并的准确度和精密度。
288 如果其他方法合理也可接受。

289 **4.3.3.1 数据要求**

290 如果选择合并的性能标准，则应将结果报告为合并值，以获取分析方法适用性的
291 适当总体认知。如果相关，可提供准确度和精密度的单独结果作为补充信息。应描述
292 使用的方法。

293 **4.4 耐用性**

294 在方法开发阶段，根据所研究分析方法的类型，应考虑在预期操作环境中对分析
295 方法的适用性进行评估。耐用性试验应能表明在对方法参数进行有意地改变后，分析
296 方法依然可靠。耐用性评估可根据具体情况作为分析方法开发数据的一部分提交，或
297 应要求提供。

298 更多详细信息，请参见 ICH Q14。

299 5 术语

300 准确度

301 分析方法的准确度指的是真实值或认可的参考值与检测值之间的相近程度。（ICH
302 Q2）

303 分析方法

304 分析方法是指进行分析的方式。分析方法描述应包括对进行的每个分析检测所必
305 需步骤的详细描述。（ICH Q2）

306 分析方法属性

307 一种技术特性，应在适当的限度、范围或分布内，以确保检测结果的预期质量。
308 例如，色谱法检测的属性可能包括峰对称因子和分离度。（ICH Q14）

309 分析方法控制策略

310 基于对当前分析方法的理理解而制定的一系列有计划的控制，可确保分析方的法性
311 能和检测结果的质量。（ICH Q14）

312 分析方法参数

313 任何可发生连续变化的（如，流速）或可控且具有明确水平设定的因素（包括试
314 剂质量）或分析方法的操作步骤。（ICH Q14）

315 分析方法验证策略

316 分析方法验证策略描述了如何选择用于验证的分析方法性能特性。在策略中，开
317 发研究（例如，使用 MODR 或 PAR）期间和系统适用性试验（SST）期间收集的数据
318 可用于验证，并且可制定涵盖在 MODR/PAR 内的参数未来波动的实验方案。（ICH
319 Q14）

320 **分析目标概况 (ATP)**

321 对能够满足分析检测的预期目的和预期性能标准的性能特性的前瞻性总结。(ICH
322 Q14)

323 **校正模型**

324 一种基于已知样品分析检测的模型, 该模型将输入数据与关注属性值(即模型输
325 出)相关联。(ICH Q2)

326 **控制策略**

327 根据当前对产品和工艺的理解而产生的一系列保证工艺性能和产品质量的有计划
328 的控制以确保。这些控制可包括与原料药和制剂的物料与组分、厂房和设备运行条件、
329 过程控制、成品质量标准相关的参数和特性, 以及相应的监控方法和频次。(ICH Q10)

330 **联合验证**

331 证明分析方法在不同试验室用于相同预期目的时, 其符合预设的性能标准。联合
332 验证可涉及可能受实验室变更影响的全部(完全再验证)或部分(部分再验证)性能
333 特性。(ICH Q2)

334 **关键质量属性 (CQA)**

335 指产品的物理、化学、生物或微生物性质或特征, 应在适当的限度、范围或分布
336 之内, 以确保预期的产品质量。(ICH Q8)

337 **交叉验证**

338 证明两个或多个分析方法符合相同的预设性能标准, 因此可用于相同的预期目的。
339 (ICH Q2)

340 **检测限**

341 某一分析方法的检测限是指样品中的被分析物能够被检测到的最低量, 但不一定
342 要准确定量。(ICH Q2)

343 **测定**

344 根据验证方案，单个配制样品的单次或重复检测的报告值。（ICH Q2）

345 **既定条件（ECs）**

346 ECs 是确保产品质量所必需的具有法律约束力的信息。因此，EC 的任何变更都必须提交给监管机构。（ICH Q12）

348 **中间精密度**

349 中间精密度是指实验室内部条件改变。考虑的因素应包括潜在的变异性来源，例如不同日、不同环境条件、不同试验分析者和不同仪器等情况。（ICH Q2）

351 **知识管理**

352 收集、分析、储存和传递与产品、生产工艺和组分相关信息的系统性方法。
353 （ICH Q10）

354 **方法可操作设计区域（MODR）**

355 分析方法参数的范围，在该范围内操作能达到分析方法的性能标准，从而确保了
356 检测结果的质量。（ICH Q14）

357 **持续监测**

358 分析方法性能数据的收集和评价，以确保整个分析方法生命周期内检测结果的质量。
359 量。（ICH Q14）

360 **性能特性**

361 分析方法特征的一种技术性的独立描述，以确保检测结果的质量。通常包括准确
362 度、精密度、专属性/选择性和范围。该术语以前被称为验证指标。（ICH Q2）

363 **性能标准**

364 描述数值范围、限度或期望状态的可接受标准，以确保检测结果的质量。（ICH
365 Q14）

366 **平台分析方法**

367 平台分析方法也叫多产品方法，适用于检测不同产品的质量属性，且其操作条件、
368 系统适用性和报告结构不会发生显著变化。这类方法适用于与平台方法拟检测的属性
369 非常相似的分子。（ICH Q2）

370 **精密度**

371 分析方法的精密度指的是规定条件下对均质样品多次取样进行一系列检测结果的
372 接近程度（离散程度）。精密度可以从三个层次考虑：重复性、中间精密度、重现性。

373 分析方法的精密度通常以多次检测结果的变异性、标准偏差或变异系数来表达。
374 （ICH Q2）

375 **经验证证实的分析方法可接受范围（PAR）**

376 指一个分析方法参数的范围。在保持其他参数不变的同时，使分析测量结果符合
377 相关性能标准的分析方法参数的表征范围。（ICH Q14）

378 **质量风险管理**

379 在整个产品生命周期内评估、控制、沟通和回顾药品质量风险的系统过程。
380 （ICH Q9）

381 **定量限**

382 某一分析方法的定量限度是指在合适的准确性和精密度下，能够定量测定样本中
383 被分析物的最低量。一个分析方法的定量限不得高于报告限。它是样本中含量低的物
384 质定量测定的参数，特别适用于杂质和/或降解产物的测定。（ICH Q2）

385 **范围**

386 分析方法的范围是当该分析方法达到适当水平的精密度、准确性和响应值要求时，
387 最低和最高可报告结果之间的一个区间。（ICH Q2）

388 **可报告范围**

389 分析方法的可报告范围当该分析方法达到适当水平的精密度和准确性要求时，最
390 低至最高可报告结果的所有值。可报告范围的单位通常与质量标准中的相同。（ICH
391 Q2）

392 **工作范围**

393 分析方法的工作范围是该分析方法可得出有意义结果的最低和最高浓度。样品制
394 备前（样品工作范围）和放入分析仪器时（仪器工作范围）的工作范围可能不同。
395 （ICH Q2）

396 **实时放行检测（RTRT）**

397 根据工艺数据评价并确保中间产品和/或成品质量的能力，通常包括已测得物料属
398 性和工艺控制的有效结合。（ICH Q8）

399 **重复性**

400 重复性是指在同样的操作条件下，在较短时间间隔的精密度。重复性也称为间隙
401 检测精密度。（ICH Q2）

402 **可报告结果**

403 根据分析方法计算或处理并应用所述样品重复测量后产生的结果。（ICH Q2）

404 **重现性**

405 重现性是指不同试验室之间的精密度（如：试验室间研究，通常用于方法学的标
406 准化）。（ICH Q2）

407 **响应**

408 分析方法的响应是其通过某些已知的数学函数获得与样品中被分析物浓度（含量）
409 有效相关的信号的能力（在给定的范围内）。（ICH Q2）

410 **再验证**

411 证明产品、工艺或分析方法本身变更后，分析方法仍符合其预期目的。再验证可
412 涉及所有（完全再验证）或部分（部分再验证）性能特性。（ICH Q2）

413 **耐用性**

414 分析方法的耐用性是衡量其在正常使用时符合预期性能要求的能力。通过故意变
415 化分析方法参数来检验耐用性。（ICH Q14）

416 **样品适用性评估**

417 如果样品的检测响应符合为验证分析方法制定的方法属性的预设可接受标准，则
418 认为样品或样品制备步骤适用。样品适用性和满意的系统适用性测试结果是获得有效
419 分析结果的先决条件。样品适用性通常包括对标准品和供试品之间响应相似性进行评
420 估，并可能包括样品基质不产生干扰信号的要求。（ICH Q14）

421 **专属性/选择性**

422 专属性和选择性均用于描述其他物质对指定分析方法测定某一物质的干扰程度。
423 其他物质可能包括杂质、降解产物、有关物质、基质或操作环境中存在的其他组分。
424 专属性通常用于描述最终状态，明确可以对目标分析物进行检测。选择性则是一个相
425 对术语，用于描述混合物或基质中特定被分析物可被检测且不受具有类似行为的其他
426 组分干扰的程度。（ICH Q2）

427 **系统适用性试验（SST）**

428 开发这些试验项目并用于确认与分析方法相关的测量系统和分析操作是否足以适
429 用于预期分析，并可提高潜在失败的可检测性（ICH Q14）

430 **总分析误差**

431 总分析误差（TAE）是指检测结果中归因于不精密和不准确的总误差。TAE 是方
432 法的系统误差和随机测量误差的总合。（ICH Q14）

433 **验证研究**

434 对既往知识、数据或专项实验的评估，为确定分析方法使用其预期目的而针对性
435 进行的实验。（ICH Q2）

436 **验证试验**

437 论证验证试验是为验证分析方法对其预期目的的适用性而专门设计的实验。（ICH
438 Q2）

439 **多变量术语**

440 **校准数据集**

441 涵盖目标操作范围的，已知特性和检测分析结果匹配的一组数据。（ICH Q2）

442 **数据转换**

443 为获得与输出数据更好的相关性并简化模型结构，而对模型输入数据进行的数学
444 运算。（ICH Q14）

445 **独立样品**

446 独立样品是指未包含在多变量模型校准集中的样品。独立样品可与所选校正样品
447 为同一批次。（ICH Q2）

448 **内部测试**

449 内部测试是检查模型分析的特定样品是否产生正确预测（定性或定量）的过程。

450 内部测试可用于确定潜在变量的最佳数值、估算标准误差及检测潜在离群值。最
451 好使用未包含在校正集中的样品进行内部测试。或者，可以使用校准样品子集进行内
452 部测试，同时暂时将其从模型计算中排除。（ICH Q2）

453 内部测试集

454 从具有物理和化学特性的样本中获得的一组数据，其覆盖了与用于构建校准集的
455 样品相似的变异性范围。（ICH Q14）

456 潜在变量

457 与测量变量直接相关并用于进一步分析的数学推导变量。（ICH Q2）

458 模型验证

459 通过使用独立试验数据挑战模型，并将结果与预定标准进行比较，从而确定模型
460 适用性的过程。对于定量模型，验证涉及使用独立数据集确认校正模型的性能。对于
461 鉴别库，验证涉及对未包含在库中的样品（即挑战样品）进行分析，以证明库模型的
462 辨别能力。（ICH Q2）

463 模型维护

464 是多变量模型全生命周期的保障措施，用于确保持续的模型性能，通常包括离群
465 值诊断和由此引发的模型重新开发或变更维护计划的操作。（ICH Q14）

466 多变量分析方法

467 通过使用多个输入变量的多变量校正模型而确定结果的分析方法。（ICH Q2）

468 离群值诊断

469 能够在多变量分析方法中的异常或非典型数据的检测。（ICH Q14）

470 参比方法

471 单独的分析方法，用于获得多变量分析方法中校准样品和验证样品的参考值。（ICH
472 Q2）

473 参比样本

474 可代表供试品、特性值已知且用于校准的样品。（ICH Q14）

475 验证集

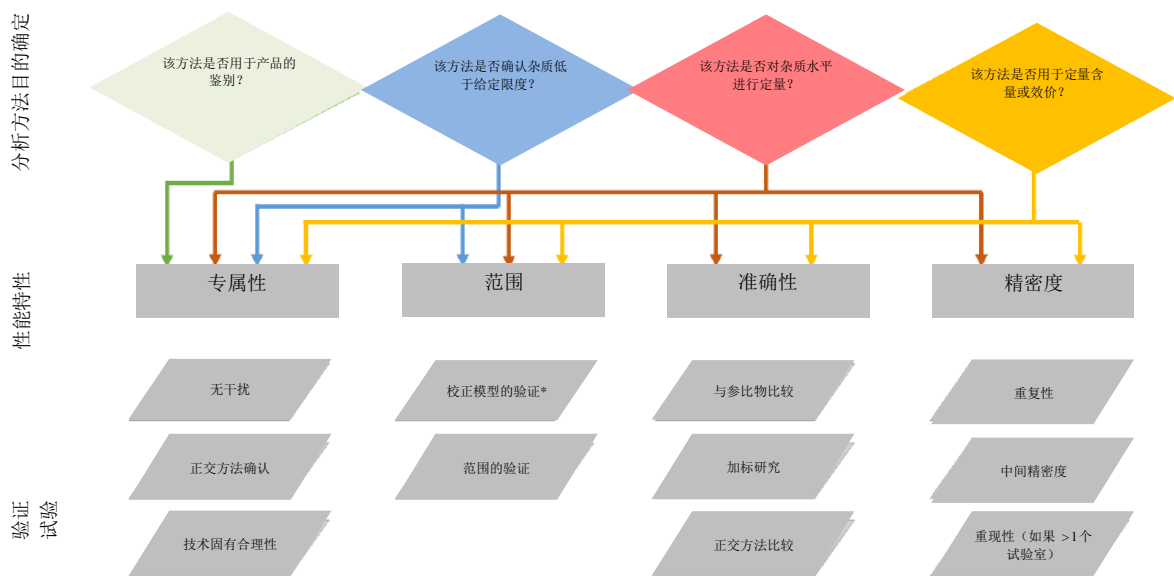
476 用于对校正模型的性能进行独立评估的一组数据，理想情况是在相似的操作范围
477 内进行。（ICH Q14）

478 **6 参考文献**

479 ICH Q14 分析方法开发

480 **7 附件 1 验证试验选择**

481 **图 2: 根据分析方法的目的是选择验证试验**



*限度检测可能不需要

482

483 8 附件 2 分析技术例证

484 表 3: 定量分离技术示例

| 技术 | 杂质或含量测定的分离技术 (HPLC、GC、CE) | 相对面积定量分离技术, 例如产品有关物质, 如电荷异构体 |
|---------|---|--|
| 性能特性 | 验证研究方法 | |
| 专属性/选择性 | <p>无相关干扰: DS、DP、缓冲剂或适当基质, 以及各关注峰之间</p> <p>加入已知杂质/辅料</p> <p>或</p> <p>通过与另一种方法比较杂质谱</p> <p>必要时, 通过适当的强制降解样品证明其稳定性指示特性。</p> | <p>无相关干扰: DS、DP、缓冲剂或适当基质, 以及各关注峰之间</p> <p>必要时通过适当的强制降解样品证明其稳定性指示特性。</p> |
| 精密度 | <p>重复性: 对关注的峰, 在可报告范围内取 3 种试验浓度, 每种重复测定 3 次; 或 100% 试验浓度测定 6 次</p> <p>中间精密度: 例如, 不同日、不同环境条件、不同试验分析者、不同仪器</p> | |
| 准确性 | <p>对于含量测定: 与已表征的物质 (例如, 标准品) 进行比较</p> <p>或</p> <p>与另一种成熟的方法对比</p> <p>对于杂质或有关物质: 杂质的加标/回收率实验 与另一种成熟的方法比较杂质谱</p> | <p>与另一种成熟的方法和/或已鉴定的物质 (例如, 参比物) 进行比较</p> <p>和 (或), 准确性可以在精密度、线性和专属性建立后推论而得。</p> <p>和 (或), 如果需要, 采用强制降解样品和/或已鉴定物质进行加标/回收率实验</p> |

ICH Q2 指导原则

| 技术 | 杂质或含量测定的分离技术 (HPLC、GC、CE) | 相对面积定量分离技术，例如产品有关物质，如电荷异构体 |
|------------------------|--|---|
| 性能特性 | 验证研究方法 | |
| 可报告范围 | <p>整个范围内校正模式验证： 线性：在预期方法范围内稀释被分析物，至少 5 个浓度</p> <p>范围下限验证（仅限纯度）：通过一种选择的方法确认 QL、DL（例如，信噪比测定）</p> | <p>整个范围内校正模式验证： 线性：在规定范围内，对比测量（观察）相对结果和预期的理论相对结果；例如，通过加标或降解物质</p> <p>范围下限验证：通过第 5.2 节中选择的方法确认 QL（和 DL）（例如，信噪比测定）。</p> |
| 耐用性（Q14 中作为分析方法开发的一部分） | 故意改变试验条件的参数和稳定性，例如故意改变试验和样品制备条件，比如流动相，分离缓冲剂，载气组成和 pH 值，色谱柱，毛细管，温度，提取时间，SST、供试品溶液和参比溶液的稳定性 | |

485 表 4: 通过 ICP-OES 或 ICP-MS 测定元素杂质作为纯度检查的示例

| 技术 | 通过 ICP-OES 或 ICP-MS 测定元素杂质作为纯度检查 |
|----------------------------|--|
| 性能特性 | 验证研究方法学 |
| 专属性/选择性 | 将元素加入基质中的 加标实验 ，充分证明无干扰并验证准确性/回收率： 与组分（例如，载气、杂质、基质）同时存在 或 通过技术/既往知识给予理由 （例如，同位素的方法专属性） |
| 精密度 | 重复性： 对关注的峰，在可报告范围内取 3 种试验浓度，每种重复测定 3 次或 100% 试验浓度测定 6 次 中间精密度： 例如， 不同日、不同环境条件、不同试验分析者、不同仪器 |
| 准确性 | 杂质的加标/回收率实验 或 与另一种成熟的方法对比各杂质含量 |
| 可报告范围 | 工作范围验证： 线性：被分析物在预期的方法范围内稀释，至少 5 个浓度，可与多级准确性实验相结合 验证下限（仅限杂质）： 通过一种选择的方法学确认 QL、DL |
| 耐用性（根据 Q14 作为分析方法开发的一部分进行） | 故意改变参数和试验条件的稳定性：样品消解技术和制备、雾化器和鞘流设置、等离子体设置 |

486 表 5: 通过 HPLC 测定溶出度作为速释制剂性能试验的示例

| 技术 | 通过 HPLC 测定溶出度作为速释制剂性能试验 | |
|-------------------------|---|---|
| 性能特性 | 溶出步骤的性能证明 <i>通常通过开发数据证明</i> | 验证试验方法学 通常通过最终方法证明 |
| 专属性/选择性 | 区分力: 证明可接受批次与不可接受批次的溶出度有很大差异 | 无干扰 证明可能影响主要被分析物定量的辅料和溶出介质对试验结果不干扰 |
| 精密度 | 精密度和中间精密度: 对用具有代表性的生产工艺生产的已表征的制剂批次重复进行溶出实验。 <i>注: 本研究将允许对制剂和分析的变异性进行综合评估</i> | 精密度和中间精密度: 用由 1 个被溶解的片剂得到的均质样品进行证实, 例如, 在样品中的被分析物完全溶解后, 从同一容器中采集若干样品 |
| 准确性 | (不适用于溶出步骤) | 加标研究: 将已知量的药品参比物添加到装有溶出介质和辅料混合物的溶出容器中, 并在规定的工作范围内计算回收率。 |
| 可报告范围 | (不适用于溶出步骤) | 整个范围内校正模式验证: 线性: 对于速释固体剂型, 在 Q-45% 到标签上规定含量的 120% 范围内证明样品浓度 (如定量测定所介绍) 的线性关系。 <i>如果浓度下限接近 QL:</i> 范围下限验证, 参见分离技术 |
| 耐用性 (Q14 中作为分析方法开发的一部分) | 选择溶出方法参数的依据, 例如, 溶出介质组成、缓冲剂或表面活性剂浓度、沉降片的使用、pH 值、脱气、容积、搅拌速率、采样时间 | 故意改变 定量方法参数 , 参见分离技术 |

487 表 6: 用于 API 含量测定的定量 ¹H-NMR 示例

| 技术 | 用于 API 含量测定的定量 ¹ H-NMR (内标法) |
|-----------------------------|--|
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| 专属性/选择性 | 无干扰: 识别出被分析物的信号且未显示如下干扰信号: 潜在基线伪影、残留水或溶剂信号、有关结构杂质或其他杂质、内标物、非检测目标的主要组分或潜在异构体。 |
| 精密度 | 重复性: 重复测定至少 6 个 100% 试验浓度的单独制备液 中间精密度: 无需对被分析物进行 (根据合理的技术原理, 通常用标准样品校正仪器) |
| 准确性 | 参比物比较 用已知纯度的样品进行确认 |
| 可报告范围 | 技术固有特性的依据: 无需, 因为积分面积与参比对照品和被分析物的含量 (摩尔) 成正比。 |
| 耐用性 (根据 Q14 作为分析方法研制的一部分进行) | 故意改变参数, 例如, 温度、 浓度、 磁场 (垫片)、 NMR 探头的调谐和匹配 试验期间的稳定性, 例如, 溶液稳定性 |

488 表 7: 生物制品含量测定示例

| | |
|------------------------|---|
| 技术 | 结合试验（例如，ELISA、SPR）或基于细胞的试验，用于测定相对于参比物的效价 |
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| 专属性/选择性 | 无干扰： 剂量-响应曲线符合响应标准，证明被分析物和参比物的相似性，以及无来自基质的干扰信号，细胞系本身无剂量-响应 必要时，通过适当的强制降解样品证明稳定性指示特性。 |
| 精密度 | 重复性： 在一天内或短时间内重复覆盖方法响应范围的样品分析（至少 5 个效价水平，每个水平至少重复 3 次） 中间精密度： 不同的试验分析者，在多天内，对覆盖方法响应范围的多种效价水平的单独制备液进行测定，包括正常的试验室变化 |
| 准确性 | 参比物比较： 在整个方法响应范围内，考虑理论活性，评估在多个（NLT 5）水平下，多个（NLT 3）单独制备液的回收率。 |
| 可报告范围 | 范围下限和上限验证： 符合准确性、精密度和响应标准的最低到最高相对效价水平，确定为 NLT 5 平均效价水平 |
| 耐用性（Q14 中作为分析方法开发的一部分） | 故意改变参数，例如， 试剂批次（例如，捕获/检测抗体、包被蛋白、对照品） 细胞密度、效应/靶细胞比率、细胞传代次数 孔板类型 缓冲剂组分 孵育时间 孵育条件 仪器 反应时间 样品降解的影响 |

489 表 8: 定量 PCR 示例

| 技术 | 定量 PCR (原料药或制剂中杂质的定量分析) |
|-------------------------|---|
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| 专属性/选择性 | <p>正交方法比较: 通过电泳凝胶、熔解曲线或 DNA 测序, 测试反应专属性</p> <p>无干扰:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 正链模板, RT-qPCR 无逆转录对照, 无模板对照 - 根据基因库 (nucleotide blast) 检测探针靶向专属性。 - 针对效率, 评价标准曲线的斜率 |
| 精密度 | <p>重复性: 使用 n = 6 次重复检测来计算运行之间的方差: 如经合理解释, 采用曲线集的 2 个标准差的基准来评估斜率、变异系数 (CV) 和 y 轴截距。</p> <p>中间精密度 对另一名试验分析者在不同日使用相同方法的测量值进行比较。</p> |
| 准确性 | <p>加标研究: 在标准曲线浓度的 3 至 5 个模板加标水平下重复 (例如, n = 6) 测定。 应考虑 RNA/DNA 提取方法的效率/一致性。</p> |
| 可报告范围 | <p>线性: 线性工作范围应涵盖至少 5 - 6 个以 10 为底的 log 浓度值。应在整个线性动态范围内计算相关系数或标准偏差。</p> <p>根据校正曲线验证工作范围下限: 可通过样品模板加标, 或根据标准曲线定义 DL。 DL 是满足所选曲线参数的最低点, 例如, 决定系数 (R^2)、效率、一阶多项式拟合和峰度分布的 1 个标准偏差 通过证明准确性实验有足够回收率和可接受的变异系数, 证明 QL</p> |
| 耐用性 (Q14 中作为分析方法开发的一部分) | <p>故意改变参数, 例如,</p> <ul style="list-style-type: none"> 设备 主混合物组成 (盐、dNTP、佐剂的浓度) 主混合物批次 反应容积 探针和引物浓度 热循环参数 |

490 表 9: 粒度测量示例

| | |
|------------------------|--|
| 技术 | 粒度测量（动态光散射；激光衍射测量）作为属性试验 |
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| 专属性/选择性 | 无干扰： 如果需要，评价空白和样品以确定设备设置和样品制备的适当性 |
| 精密度 | 重复性： 目标范围内，在建立的分析方法参数下，至少重复测定-n = 6 次。 中间精密度： 在不同日、不同环境条件、不同试验分析者、不同仪器设置中进行的分析 |
| 准确性 | 技术固有特性的依据： 通过适当的仪器确认 或 备选项：正交方法比较： 如果需要，使用不同分析技术（如光学显微镜检查）进行定性比较，以确认结果 |
| 可报告范围 | 技术特定的依据，例如，涵盖的粒度范围 |
| 耐用性（Q14 中作为分析方法开发的一部分） | 故意改变参数，例如， 评价分析方法预期用途的预期粒度范围。 液体分散体的分散稳定性（分析时间内的稳定性、搅拌速率、分散能量平衡或测定前搅拌时间） 干式分散体的分散稳定性（样品量、测量时间、气压和进料速率） 光阻范围（建立最佳激光光阻百分比）；超声时间（如适用） 超声百分比（如适用）。 |

491 表 10: NIR

| 技术 | 片芯分析的 NIR 方法验证示例 |
|-------------------------|---|
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| 专属性/选择性 | 无干扰: API 光谱和模型载荷图的比较 剔除多变量方法未涵盖的异常值 (例如, 辅料、类似物) |
| 精密度 | 重复性: 重复测定, 在测量之间移除支架上的样品。 |
| 准确性 | 与另一种成熟的方法进行比较: 通过使用适当数量的测定和浓度水平 (例如, 5 个浓度, 每个浓度 3 次重复测定) 比较在整个分析方法范围内的预测值和参考值来证明。准确性通常报告为预测值的标准误差 (SEP 或 RMSEP)。 |
| 可报告范围 | 线性: 证实预测值与参考值之间的线性关系。 范围内的误差 (准确性): 有关方法误差 (准确性) 如何在校正的范围内变化的信息, 例如, 通过绘制模型预测值残差与实际数据图。 |
| 耐用性 (Q14 中作为分析方法开发的一部分) | 耐用性 应在数据集中描述可能影响 NIR 光谱和模型预测的化学和物理因素。示例包括 API 和辅料的各种来源、含水量、片剂硬度和支架定向。 <i>注: NIR 测量对超出校准数据集的片剂组成和特性变化敏感。</i> |

492 表 11: 定量 LC/MS 示例

| 技术 | 定量 LC/MS (原料药或制剂中杂质 (例如, 遗传毒性杂质) 的定量分析) |
|---------|--|
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| 专属性/选择性 | <p>技术固有特性的依据: 通过使用具有专属性和选择性的 MS 检测 (例如, 具有规定定量到定性离子比的 MRM 跃迁, 准确的 m/z 值) 结合保留时间推断, 考虑同位素的可能性</p> <p>无干扰: 来自样品基质中的其他组分。</p> <p>正交方法比较: 与已验证的替代方法测定的杂质谱进行比较</p> |
| 精密度 | <p>重复性 至少三种加标浓度, 各至少三次重复测定</p> <p>中间精密度 对在同一试验室但在不同条件下 (例如, 不同的 LC/MS 系统、不同的试验分析者、不同日) 测定的相同样品测量值进行比较。对不同试验室进行的相同样品测量值进行比较</p> |
| 准确性 | <p>加标研究 样品基质中加入的多个浓度的杂质标准品的可接受回收率</p> <p>或:</p> <p>与另一种成熟的方法进行比较: 将测量结果与已验证的替代方法获得的“真实”值进行比较</p> |
| 可报告范围 | <p>在整个范围内验证校正模式:</p> <p>线性: 实验证明被分析物浓度与 5 个或更多浓度水平下参比物的峰响应 (或使用内标物时的峰响应比) 之间存在线性关系</p> <p>范围下限验证: DL:</p> |

ICH Q2 指导原则

| | |
|-------------------------|--|
| 技术 | 定量 LC/MS (原料药或制剂中杂质 (例如, 遗传毒性杂质) 的定量分析) |
| 性能特性 | 验证试验方法学 |
| | <p>使用加标水平测得的信噪比, 且响应 (重复进样 6 次或更多次) 的变异系数 (CV) 或计算的相对标准偏差 (RSD 或 % RSD) 低于预定的可接受值。</p> <p>QL: 准确性和精密度符合要求情况下的最低加标水平。 准确性、精密度和线性符合要求情况下, 分析方法范围从 LOQ (包括 LOQ) 延伸到最高加标水平</p> |
| 耐用性 (Q14 中作为分析方法开发的一部分) | <p>故意改变参数和试验条件稳定性: 在分析方法性能评估期间应考虑以下因素: LC 流速、LC 进样量、MS 干燥/去溶剂化温度、MS 气体流量、质量准确度和 MS 碰撞能量。</p> |

493