



人用药品注册技术要求国际协调会议

## ICH 协调指导原则

分析方法开发

Q14

最终版本

2023 年 11 月 1 日采纳

*根据ICH进程，本指导原则由相应的ICH专家工作组制定，并已提交给管理当局征询意见。在ICH进程的第四阶段，最终草案推荐给ICH地区的监管机构采纳。*

## Q14 文件历史沿革

代码	历史	日期
Q14	ICH 大会成员认可作为第二阶段草案并发布，对外公开征求意见。	2022 年 3 月 24 日
Q14	第四阶段，ICH 大会的监管成员国已采纳	2023 年/11 月/1 日

**法律声明：** 本文件受版权保护，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。如对本文件进行任何改编、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进行的变更。必须避免产生误导使人认为 ICH 签署或发起对原始文件的改编、修改或翻译。

本文件根据现有内容提供，不附带任何形式的保证。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、损失或其他责任。

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，必须获得版权持有者的复制许可。

**ICH协调指导原则**  
**分析方法开发**  
**Q14**  
**ICH 共识指导原则**

**目录**

<b>1. 前言</b> .....	<b>1</b>
1.1 目的 .....	1
1.2 范围 .....	1
<b>2. 分析方法的一般考虑</b> .....	<b>1</b>
2.1 分析方法开发的基础方式与增强方式 .....	2
2.2 分析方法生命周期 .....	2
<b>3. 分析目标概况</b> .....	<b>3</b>
<b>4. 分析方法开发和持续改进过程中的知识管理和风险管理</b> .....	<b>4</b>
4.1 知识管理 .....	4
4.2 风险管理 .....	4
<b>5. 分析方法的耐用性和参数范围评估</b> .....	<b>4</b>
5.1 耐用性 .....	4
5.2 分析方法参数范围 .....	5
<b>6. 分析方法控制策略</b> .....	<b>6</b>
6.1 分析方法的既定条件 .....	6
<b>7. 分析方法的生命周期管理和批准后变更</b> .....	<b>7</b>
<b>8. 多变量分析方法的开发：其他注意事项</b> .....	<b>10</b>
<b>9. 实时放行检测分析方法的开发：其他考虑</b> .....	<b>14</b>
<b>10. 分析方法相关信息的提交</b> .....	<b>14</b>
10.1 一般监管考虑和文件 .....	14
10.2 增强方式的文件 .....	15
10.3 多变量分析方法文件 .....	15
<b>11. 术语表</b> .....	<b>16</b>
<b>12. 参考资料</b> .....	<b>22</b>
<b>13. 附录</b> .....	<b>23</b>
13.1 附录 A：ICH Q14 原则的应用示例 .....	23
13.1.1 小分子原料药 (DS) 中作为特定工艺杂质的立体异构体的测定 .....	25
13.1.2 抗 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体的效价测定 .....	30

13.2 附录 B: 多变量模型生命周期组成部分示例 ..... 36

## 1. 前言

### 1.1 目的

本指导原则描述了基于科学和风险管理进行分析方法开发和维护的方式，以用于原料药和制剂的质量评价。*ICH Q8“药品研发”*中建议的系统方法与*ICH Q9“质量风险管理”*中的原则也可用于分析方法的发展和生命周期管理。进行分析方法开发时，可使用基础（即传统）方式或增强方式要素。此外，指导原则还阐述了多变量分析方法开发和实时放行检测（RTRT）的其他注意事项。

本指导原则是对*ICH Q2“分析方法验证”*的补充。

使用*ICH Q12“药品生命周期管理的技术和监管考虑”*中所述工具，基于风险管理、对分析方法的全面理解以及符合性能特征的预设标准，本指导原则描述了分析方法变更管理原则。应用增强方式进行分析方法开发所获得的知识，可更好地保证方法性能，可作为分析方法控制策略的基础，并且有机会使相关批准后变更的监管方法更加高效。

本指导原则还说明了在通用技术文档（CTD）格式（*ICH M4Q“人用药物注册通用技术文档”*）中分析方法开发和相关生命周期信息的提交。可向监管机构提交与分析方法开发相关的信息和知识，从而提供分析方法适用于预期目的的进一步证据。尽管基础方式依旧是一种认可的方式，但申请人也可以决定提交额外的开发数据和知识，其可能有助于与监管机构就批准后变更管理进行沟通。

### 1.2 范围

本指导原则适用于商业化的原料药和制剂（下文简称为“产品”）放行和稳定性检测所用的分析方法。基于风险评估，本指导原则也适用于作为控制策略（*ICH Q10“药品质量体系”*）部分使用的其他分析方法。本指导原则中描述的科学原则可采用与阶段相适应的方式用于临床开发期间所用的分析方法。

## 2. 分析方法的一般考虑

开发目的是获得适用于预期目的的分析方法：在可报告范围内，按照所需的专属性/选择性、准确度、精密度，测定被分析物一项或多项属性。分析方法验证中考虑的性能特征描述详见*ICH Q2*。

本节描述了分析方法开发的基础方式和增强方式。尽管基础方式依旧是开发适用于预期目的的稳健分析方法的可接受方式，但增强方式的部分或全部要素可用于支持分析方法的开发和生命周期管理。

32 在某些情况下，测定条件略作修订或不修订，分析方法就可应用于多种产品。对  
33 于此类平台分析方法的新应用，后续开发可进行缩简，并且根据科学和风险评估的合  
34 理依据，可省略某些验证试验。

35 开发研究期间获得的数据（例如，来自实验设计（DoE）研究的耐用性数据）可  
36 用作相关分析方法性能特征的验证数据的一部分，不一定需要重复研究。

## 37 2.1 分析方法开发的基础方式与增强方式

38 分析方法开发应至少包括以下要素：

- 39 ● 确定需要检测的产品属性；
- 40 ● 选择适当的技术及相关仪器或适宜设备；
- 41 ● 开展研究以对分析方法的性能特征进行评价，例如在可报告范围内的专属性、  
42 准确度和精密度（包括校准模型、范围上限和/或下限）和耐用性。
- 43 ● 记录分析方法，包括分析方法的控制策略。

44 增强方式提供了一种系统的方式来开发分析方法、完善分析方法的知識，并证明  
45 对分析方法的理解决。对产品和工艺的理解可以确定待检测的质量属性。相关性能特征  
46 的预期性能标准应记录于分析目标概况（ATP）。除了基础方式中所述要素之外，增  
47 强方式还包括下列一项或多项要素：

- 48 ● 进行风险评估和评估先验知识，以识别可能影响方法性能的分析方法参数。
- 49 ● 进行单变量或多变量实验和/或建模，以探索已确定的分析方法参数的范围和相  
50 互作用。
- 51 ● 拟定分析方法控制策略，包括相关分析方法参数的设定值和/或范围。这些可能  
52 包括已证实的分析方法可接受范围（PAR）和/或方法可操作设计区域  
53 （MODR）。

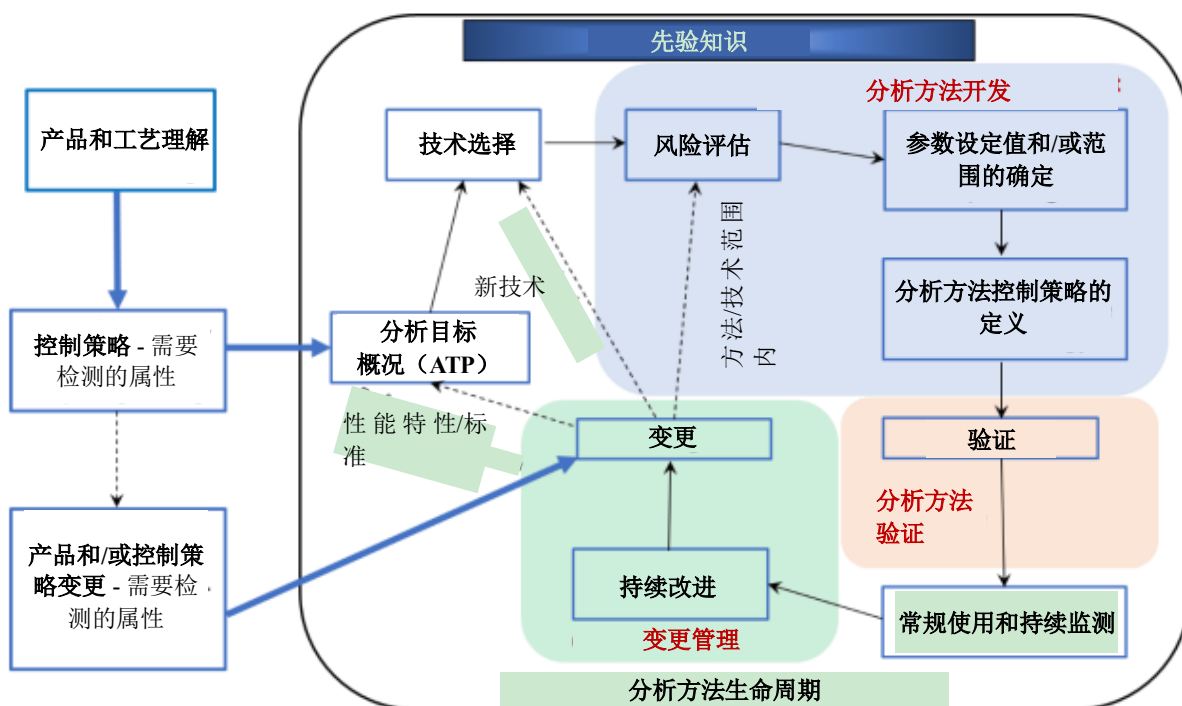
54 将增强方案的要素应用于分析方法开发，可更好地理解分析方法参数对分析方法  
55 性能的影响，并为生命周期管理提供更大的灵活性，例如更宽的操作范围、一组更为  
56 合适的既定条件（EC）及相关报告类别。

## 57 2.2 分析方法生命周期

58 图1描述了与产品生命周期相关的分析方法生命周期的要素。本指导原则描述了分  
59 析方法开发和变更管理方式，而分析方法验证在ICH Q2中描述。根据分析方法的预期  
60 目的和所采用的开发方式，各要素的顺序和程度可能有所不同，并且多个要素可能同  
61 时存在。

62

63 图 1: 分析方法生命周期



64

65

66 3. 分析目标概况

67 根据对产品和工艺的理解 (ICH Q8 和 ICH Q11 “原料药开发和生产”), 可识别出  
 68 需要分析测定控制的关键质量属性 (CQA), 这些属性可能包含在目标产品质量概况  
 69 (QTPP) 中。测定需求可记录到 ATP 中, 这构成了分析方法开发的基础。ATP 包括对  
 70 分析方法预期目的的描述、待测产品属性的适当细节、以及性能特征及相关性能标  
 71 准。ATP 包括单个或多个质量属性的测定要求。ATP 决定分析技术的选择。多种可用  
 72 的分析技术可能符合性能标准。在技术选择时应考虑操作环境 (例如, 近线、在线或  
 73 离线)。一旦选定技术之后, ATP 可用于获得适当分析方法属性和分析方法验证性能  
 74 标准的基础 (ICH Q2)。ATP 的正式记录和提交并非强制性要求, 但无论选择何种开  
 75 发方法, ATP 的正式记录和提交都有助于促进监管沟通。

76 ATP 还有助于分析方法的持续监测和持续改进。在整个生命周期内对 ATP 进行维  
 77 护, ATP 也可用作生命周期管理的依据, 以确保现有的、修订的或新的分析方法始终  
 78 适用于预期用途。

79 ATP 的示例见附录 A。

80

## 81 4. 分析方法开发和持续改进过程中的知识管理和风险管理

### 82 4.1 知识管理

83 与产品和生产工艺开发相同，*知识管理*（ICH Q10）在分析方法开发和分析方法  
84 生命周期管理中起到关键作用。

85 在分析方法开发和生命周期管理中，先验知识可直接或间接地用于指导决策。先  
86 验知识可以是来自公司自有开发和分析经验的内部知识、外部知识如参考科学和技术  
87 出版物或已确定的科学原理。

88 先验产品知识在确定适当的分析技术方面具有重要作用。对最佳做法、最先进技  
89 术以及监管预期的了解，有助于为特定目标选择最合适的技术。可利用现有平台分析  
90 方法（例如，通过紫外光谱法测定蛋白质含量）对特定产品的属性进行评价，而无需  
91 进行额外的方法开发。

92 随着不断获取新的信息，应在整个产品生命周期内积极管理分析方法相关知识。

### 93 4.2 风险管理

94 鼓励通过质量风险管理（QRM）帮助开发稳健的分析方法，从而降低性能不佳和  
95 报告结果不正确的风险。风险评估通常在分析方法开发早期阶段进行，在得到更多新  
96 信息时应进行更新。风险评估可以是正式的，也可以是非正式的，并可使用先验知识  
97 支持。

98 *ICH Q9附录I*中所述风险评估工具可用于

- 99 • 确定可能影响分析方法性能的分析方法参数（因子和操作步骤），例如附录A  
100 图2（Ishikawa图）；
- 101 • 评估分析方法参数对分析方法性能的潜在影响；
- 102 • 确定需进行实验研究的分析方法参数并考虑优先级；
- 103 • 确定*持续监测*的需求和范围，作为风险审查的一部分；

104 风险沟通应用于支持分析方法性能在整个生命周期内的持续改进。质量风险管理  
105 的结果应记录到申请人的药品质量体系（PQS）的相关部分（ICH Q10）。

## 106 5. 分析方法的耐用性和参数范围评估

### 107 5.1 耐用性

108 分析方法的*耐用性*用于衡量正常使用期间满足预期性能标准的能力。耐用性是通  
109 过有意改变分析方法参数来测试，应考虑分析持续时间（包括样品制备液及试剂的稳  
110 定性）。在耐用性研究期间，先验知识和风险评估可为研究参数的选择提供参考。应  
111 研究那些在预期使用期间可能影响分析方法性能的参数。

112



113 对于大多数分析方法，耐用性评价是在开发期间进行的。如果开发期间已经进行  
114 了耐用性评价，则根据ICH Q2，在验证期间无需重复进行评价。验证研究数据（例  
115 如，中间精密度）可作为耐用性评价的补充。对于一些固有参数变异性较高的分析方  
116 法（例如，需要生物试剂的分析方法），在耐用性研究期间可能需要研究更宽的参数  
117 范围。多变量方法的耐用性可能需要更多考虑（参见第8章）。应记录耐用性评价结  
118 果，并在分析方法的控制策略中体现。

## 119 5.2 分析方法参数范围

120 研究参数范围的试验可提供关于分析方法性能的额外知识。相应的分析方法属性  
121 和相关标准可以由ATP确定。单个参数的单变量检测可为分析方法确立PAR。

122 在增强方式中，可通过多变量实验（DoE）对相关参数范围及其相互作用进行研  
123 究。应使用风险评估和先验知识确定需要实验研究的分析方法参数、属性以及相关范  
124 围。分类变量（例如，不同仪器）也可视为实验设计的一部分。

125 开发研究的结果应提供对分析方法参数（输入）和分析方法响应（输出）之间关  
126 系的理解。基于这些结果，可为某些参数规定固定值。对于其他参数，可定义PARs，  
127 剩余的参数则可纳入一个MODR中。一个MODR由两个或多个变量的组合范围组成，  
128 在该范围内分析方法适用于预期目的。

129 申请人根据开发和验证数据拟定分析方法参数设定的固定值、PARs和/或  
130 MODRs，应取得监管机构批准。在批准的PAR或MODR内变化不需要通知监管机构。

131 进行PAR和/或MODR的分析方法验证只需要针对分析方法开发数据未能涵盖的性  
132 能特征。出于实际原因并遵循基于风险的考虑，可能没有必要或不可能对整个MODR  
133 进行验证。验证数据必须涵盖分析方法中预期常规使用的PAR或MODR部分（通常为  
134 预期操作条件或设定值）。验证试验的范围应根据具体情况进行论证。

135 将来对于PAR或MODR范围内操作条件的变更，应对额外验证试验的必要性和程  
136 度进行评估。分析方法验证策略，如，作为分析方法验证方案的一部分，可以定义进  
137 行额外验证的必要程度。  
138

## 139 6. 分析方法控制策略

140 分析方法控制策略应确保分析方法在其整个生命周期内的常规使用中适用于预期  
141 目的。控制策略由一组控制项组成，这些控制项源自当前对分析方法的理  
142 解，包括开发数据、风险评估、耐用性以及先验知识。分析方法控制策略应在验证前设定（*ICH*  
143 *Q2*），并应在验证完成后进行确认。

144 分析方法控制策略包括需要控制的分析方法参数和作为分析方法一部分的 *系统适*  
145 *用性试验*（SST）。分析方法中应描述进行各项分析检测所需的步骤。分析方法描述  
146 可能包括（但不限于）样品、标准物质和试剂、供试品和对照溶液的制备、仪器的使  
147 用、校准曲线的生成、重复次数、计算 *可报告结果* 所用公式以及其他必要步骤。描述  
148 应达到有经验的分析人员进行分析和结果判断所必需的详细程度（例如，各国药典收  
149 载的相似产品标准的详细程度）。

150 SST取决于分析方法的类型和目的，通常采用一种或多种预先确定的物质（包括  
151 使用阳性对照和/或阴性对照）进行。SST的设计是为了确认所选分析方法的属性。可  
152 接受标准应基于分析方法性能标准。应基于风险评估、由开发数据获得的知识和理解  
153 来选择SST的组成。在分析期间，系统适用性试验用于确认测定系统、与分析方法相  
154 关的分析操作是否适合预期目的，并能够检测不可接受的性能。分析方法结果的有效  
155 性取决于SST结果。在增强方式中，为保证方法性能而精心设计一套SST参数和标准，  
156 可作为降低风险的一个重要措施。对于依赖多变量模型的分析方法，应使用合适的软  
157 件工具确认数据质量。

158 除SST外，可能还需要进行 *样品适用性评估*，以确保样品响应可接受。分析方法  
159 属性的预设可接受标准是为验证的分析方法（通常用于生物制品）而开发的，如果测  
160 定的样品响应值符合分析方法属性的预设可接受标准，则认为样品和/或样品制备液是  
161 适用性。在这些情况下，样品适用性与SST结果合格一起作为结果有效的先决条件。  
162 样品适用性评估通常包括对标准物质和供试品之间响应相似性的评估，也可能包括样  
163 品基质产生干扰信号的可接受水平的要求。对于依赖多变量模型的分析方法，可使用  
164 适当的软件工具确认样品适用性评估，这类工具能检查样品是否在模型适用范围内。  
165 这一过程通常称为数据质量检查。

166 为符合PQS预期，建议对所选分析方法的输出结果进行持续监测，以识别任何可  
167 能的趋势。对分析方法输出结果进行审核，有助于方法生命周期的管理，且能够主动  
168 采取干预措施以避免失效情况。

### 169 6.1 分析方法的既定条件

170 根据*ICH Q12*，申请人对分析方法可以提出既定条件（ECs）。ECs可使用第2章中  
171 提到的工具来识别，工具包括风险评估、先验知识以及单变量和/或多变量实验的结  
172 果。ECs的性质和程度取决于分析方法的开发方式、复杂性以及已证明的对于参数和  
173 其他因素如何影响分析方法性能的理解。

174

175 采用基础方式进行方法开发时，ECs为固定的分析方法参数和设定值，因此数量  
176 可能很多。

177 使用增强方式进行方法开发时，应对测量要求、可用技术的适用性以及分析方法  
178 参数与性能之间的关系有更多的理解。这些知识有助于识别一组适当的ECs和相关报  
179 告类别（见第7章）。当对分析方法的理解（包括先验知识和产品/工艺知识）和风险  
180 管理被证明合理时，可以减少ECs并重点关注分析方法性能（例如，分析方法参数的  
181 可接受范围、性能特征和相关标准）。

182 ECs可能包括：

- 183 • 性能特征和相关标准（例如，包含在ATP中）；
- 184 • 分析方法原理（即，理化基础或特定技术）；
- 185 • SST和样品适用性评估标准；
- 186 • 一个或多个分析方法参数的设定值和/或范围。

187 需要控制以确保方法性能的分析方法参数以及无法合理排除控制需求的分析方法  
188 参数应确定为ECs。如果通过分析方法的性能标准和/或SST的应用证明特定参数处于  
189 受控状态，则不一定需要将该参数或参数值定义为EC，或可酌情指定较低的报告类  
190 别。ECs和相关报告类别由申请人提出，并由监管机构根据提供的科学依据进行评  
191 估，以获得批准。

192 采用增强方式时，在注册申报资料中不应导致提供更不详细的分析方法描述。无  
193 论采用何种方式确定分析方法的ECs，均应在CTD模块3中以适当的详细程度对分析方  
194 法进行描述，以便提供清晰的理解。对分析方法的描述可包括支持性信息以及确定的  
195 ECs。

196 ECs报告类别的确定以及ECs在变更管理中的应用见下一章。

## 197 7. 分析方法的生命周期管理和批准后变更

198 分析方法在整个产品生命周期内均有可能发生变更，并且变更可能涉及现有方法  
199 的修改或包括引入新技术在内的完全替代。性能特征或质量属性附加信息的重大变更  
200 可能导致对ATP的重新评价和/或建立新的方法。通常工艺知识、分析方法知识和持续  
201 改进都是变更的推动因素。如果可能，所做变更应使得改进的分析方法达到最佳实践  
202 和仪器设置要求。ICH Q12中讨论的工具和推动因素适用于分析方法，无论采取何种  
203 开发方式，这些工具和推动因素包含：

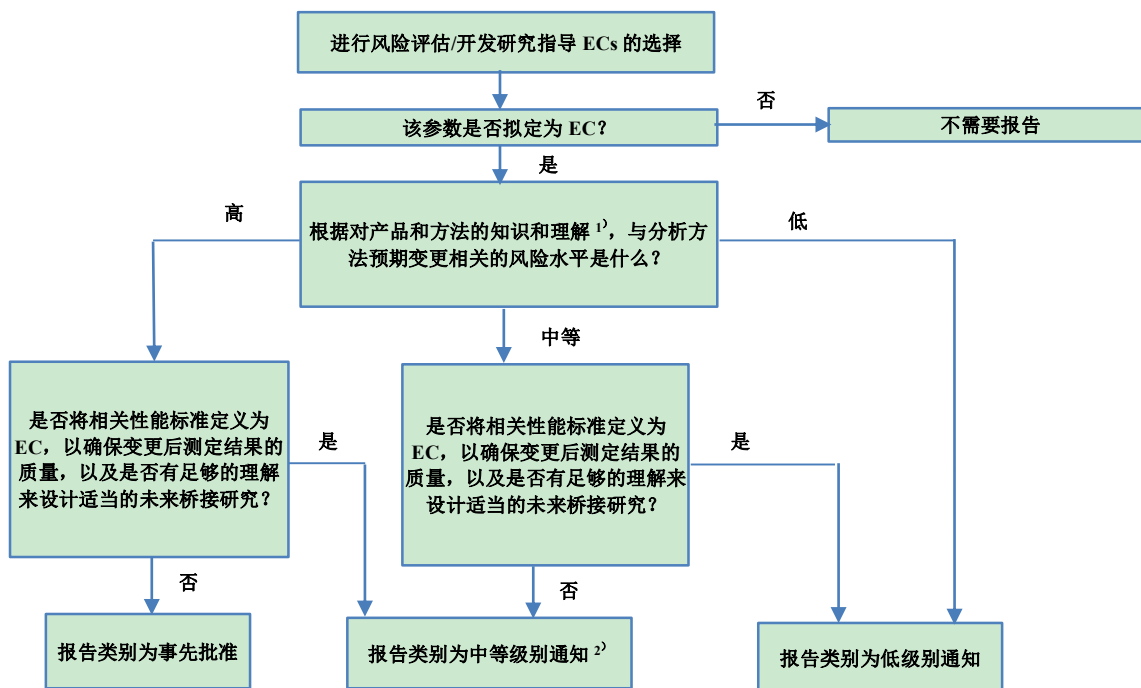
- 204 • 现有的基于风险的分析方法变更分类（在区域监管框架内）；
- 205 • ECs；
- 206 • 批准后变更管理方案（PACMP）；

207

- 208 • 产品生命周期变更管理 (PLCM) 文件;
- 209 • PQS (记录所有变更, 包括不需要向监管机构提交的变更);
- 210 • 结构化方法用于频繁的化学、生产和控制 (CMC) 批准后变更。

211 如果申报资料中未提出ECs, 则任何变更都应根据区域性报告要求报告。与基础  
212 方式相比, 采用增强方式的不同要素有助于批准后变更的管理和与监管机构沟通。

213 **图 2: 增强方式中基于风险确定 ECs 及相关变更报告类别的办法**



- 214 1) 包括分析方法控制策略  
215  
216 2) 在某些情况下, 根据监管机构的反馈, 公司提出的中风险变更可能需要得到事先批准

217 如果已经合理性论证及验证 (见第5.2章), PAR或MODR允许在批准范围内操作, 并在公司的PQS范围内进行管理。超出批准范围的变更或扩大这些范围需要与监管机构沟通。  
218  
219

220 在提出ECs的情况下, 应预先评估与预期变更相关的风险, 以提出适当的报告类别。需要考虑的因素包括所测定质量属性的关键性、技术的复杂性以及变更的程度  
221 (见附录A)。应根据产品和工艺知识, 以及对分析方法的理解和提出的分析方法控制策略, 确定相关风险降低措施。最后确定风险水平 (高、中或低)。  
222  
223

224 一般而言, 对分析方法耐用性的理解和/或先验知识可用于支持低与未来变更相关的  
225 的风险。在提出ECs时, 向监管机构提交风险评估结果有助于证明未来分析方法变更  
226 报告类别的合理性。  
227

228 图2中总结了风险评估和风险降低办法如何有助于确定ECs的适当报告类别。通过  
 229 定义已确定为ECs的相关性能标准，可以降低与变更相关的风险。当已有足够的理解  
 230 可用于设计未来的桥接研究时（表1），降低风险是可能的（表2）。符合ATP和分析  
 231 方法控制策略可确保变更后分析方法仍适用于预期目的。对不属于ECs的参数的变更  
 232 不需要与监管机构沟通。

233 ATP也是PACMP的基础，如果符合预定义要求，PACMP允许以较低的报告类别  
 234 报告变更（例如，技术之间的变更）。

235 附录A举例说明了如何提出适当的报告类别。

236 表 1：分析方法变更的知识（理解）、风险和程度之间的关系

		与变更相关的风险	
		低	高
知识 P ↑ ↓ 低	高	先验知识或确证性研究，根据基于先验知识的研究计划进行。	深入研究，根据基于先验知识的研究计划进行。
	低	确证性研究，根据研究计划进行。	深入研究，根据研究计划进行的。

237 1) 如 ICH Q10 所述。

238 当启动分析方法的变更时，QRM可用于评价变更的影响，以及用于重新确认最初  
 239 商定的报告类别仍然适当。该风险评估的结果可为支持变更所需研究（包括桥接策  
 240 略，以证明经修订或新订方法适用于预期目的）的设计和程度提供参考。在考虑桥接  
 241 策略时，对分析方法有更深入的理解可以帮助研究设计简化，而高风险变更可能需要  
 242 更加深入的研究（表1）。在不同地点实施已验证的分析方法（包括分析方法转移的概  
 243 念）应遵循相似的桥接策略（表2）。

244 对于产品和工艺变更，如果使用ATP，可能需要对ATP进行重新评估和酌情调  
 245 整，并且可能需要重新评估分析方法的适用性。

246 如果申请人提出新的分析方法，应进行全面的风险评估和评价，以确定对性能的  
 247 影响。应建立新方法的分析方法控制策略。在报告变更时，应证明与新方法相关ECs  
 248 的合理性。

249

250 表 2：分析方法变更评价示例

风险因素：变更程度	桥接策略	新方法的适用性证据
分析方法原理变更（理化/生化基础）	对新方法进行全面验证和 对代表性样品和标准物质进行对比分析 和/或 证明分析方法区分可接受和不可接受结果的能力仍然相当	评价了分析方法性能特征，变更后符合标准 和 变更后结果仍然相当或差异可接受，并且对质量标准的潜在影响进行了评价
在相同分析方法原理内的变更	对受变更影响的分析方法性能特征进行部分或全面再验证和，如适用 对代表性样品和标准物质进行对比分析 和/或 证明分析方法区分可接受和不可接受结果的能力仍然相当	评价了分析方法属性，变更后符合标准 和，如适用 变更后结果仍然相当或差异可接受，并且对质量标准的潜在影响进行了评价
将分析方法转移至不同地点，分析方法本身无变更	对分析方法性能特征进行部分或全面再验证 和/或 对代表性样品和标准物质进行对比分析 或 不进行额外转移实验的依据	评价了分析方法属性，变更后符合标准 和/或 结果相当

251 表2举例说明了基于变更程度和已识别的风险类别推荐用于支持变更的数据。

252 为支持使用本指导原则中描述的工具，公司的PQS变更管理流程应有效且符合ICH  
253 Q12中描述的建议。

254

## 255 8. 多变量分析方法的开发：其他注意事项

256 多变量分析方法是通过多变量校正模型使用多个输入变量来确定结果的方法。本  
257 章涉及的考虑因素适用于使用潜变量（在数学上与直接测定的变量相关）的模型。机  
258 器学习（例如，神经网络）或优化技术等其他方法可应用类似原理，尽管具体的方法  
259 可能有所不同，此处不做详细讨论。

260

261 然而本章包括多变量分析方法特有的方面，本指导原则其他部分描述的原则也适  
262 用。耐用的多变量分析方法的开发过程包括经科学论证的样本选择和范围内分布、样  
263 本量、模型变量选择和数据预处理。

#### 264 样本和样本总体

265 多变量模型将测定的模型变量与从验证过的*参照分析方法*或*参照样品*中获得的数  
266 值关联。因此，多变量分析的样本包含输入测定值及其相应参考值，即定量测定（例  
267 如，含量测定）的数值和定性分析方法（例如，鉴别）的分类类别。在某些情况下，  
268 如果存在多个参考值，则一组输入测定值可用于多个模型。参考值可通过参照分析方  
269 法或数值已知的参照样品来测定。应注意，与多变量分析方法的预期性能相比，参照  
270 分析方法的不确定性应足够低，并且所制备的参照样品应均匀。应对所用参照方法或  
271 所制备的参照样品进行说明，并证明合理性。

272 多变量模型的范围通常基于样本数据。因此，谨慎样本选择策略对于从分析数据  
273 中得到相关信息至关重要，并且有助于所建模型的耐用性。根据分析方法和检测原  
274 理，样本总体应涵盖生产和分析过程中可能发生的变异度来源，例如原材料质量、生  
275 产工艺变异度、储存条件、样品制备和检测。使用风险评估工具有助于识别可能影响  
276 测定和最终模型输出结果的变异度来源。

277 在商业规模下想要得到具有适当变异度的样本可能不容易。因此，通常使用实验  
278 室研发和中试规模样品提供足够的变异度，以提高模型的准确度和耐用性。建议纳入  
279 商业规模样本，以获取与特定设备和/或工艺条件相关的变异度。还应仔细考虑*校正和*  
280 *验证*集中样本分布，因为这将会影响模型的预测能力。

281 创建定量分析校正模型所需的样本数量取决于样本基质的复杂性和/或基质对目标  
282 分析物信号的干扰（即，更复杂的样本基质通常需要更多样本）。

283 应提供足够的样本来创建具有适当样本量和变异度的校正和验证集。验证集中的  
284 *独立样品*不纳入*校正集*或*内部测试集*。由来自独立批次的样品生成的验证样本集可用  
285 于证明模型的耐用性。

#### 286 数据转换

287 可根据数据类型、仪器或样品、模型预期目的和/或先验知识选择*数据转换*方法。  
288 在进行任何数据转换时均应谨慎行事，因为可能引入人为影响或丢失必要信息。任何  
289 数据转换均应进行记录并说明合理性。

290

291 **变量选择**

292 在模型开发期间进行变量选择。例如，在光谱应用中常常进行波长范围的选择，  
293 以选择出最能估算待测（待建模）的化学或物理特性的光谱区域。变量的选择取决于  
294 测定原理、应用等因素，并应证明其合理性。

295 **耐用性**

296 模型开发应尽量减少预测误差，提供能始终确保长期性能的耐用模型。应通过纳  
297 入与材料、工艺、环境、仪器或其他因素相关的变异度来源，将耐用性构建到模型  
298 中。可通过先验知识和风险评估来确定变异度来源，并使用统计工具进行评价。耐用  
299 性取决于多个因素，例如，校正集的组成、数据转换方法、变量选择和潜变量的数  
300 量。

301 多变量模型的优化通常需要在准确度和耐用性之间进行权衡。在校正模型中使用的  
302 的潜变量数量是一个关键因素，它可确保模型能够针对预期目的得到优化。在模型开  
303 发期间进行潜变量数量的选择，并在内部测试期间确认。潜变量过多可能会导致模型  
304 过度拟合，可能导致耐用性下降，需要更频繁地更新模型。应提供最终所用潜变量数  
305 量的合理性依据。软件包提供的诊断图有助于证明合理性。

306 **重新校正和模型维护**

307 跟踪校正模型的性能是持续监测多变量分析方法的重要环节。可借助各种统计工  
308 具进行诊断，确认模型假设得到支持。对于潜变量模型，这些诊断工具包括：

- 309 • 残差检验，用于确定数据的未建模特征（例如， $x$ -残差或F-概率）
- 310 • 离群值诊断，用于确定数据是否在模型构建的范围内（例如，霍特林 $T^2$ 或马氏  
311 距离）。

312 软件包应允许应用诊断工具进行模型预测。

313 此外，应定期或在事件驱动下，通过对比模型预测值与参照样品的已知值或参照分  
314 析方法的结果，确认校正模型的持续性能。该确认性测试有助于确保校正模型持续按  
315 预期运行。可能触发确认性测试的事件包括：新发现的工艺变异度、非预期的工艺事  
316 件或计划仪器维护。

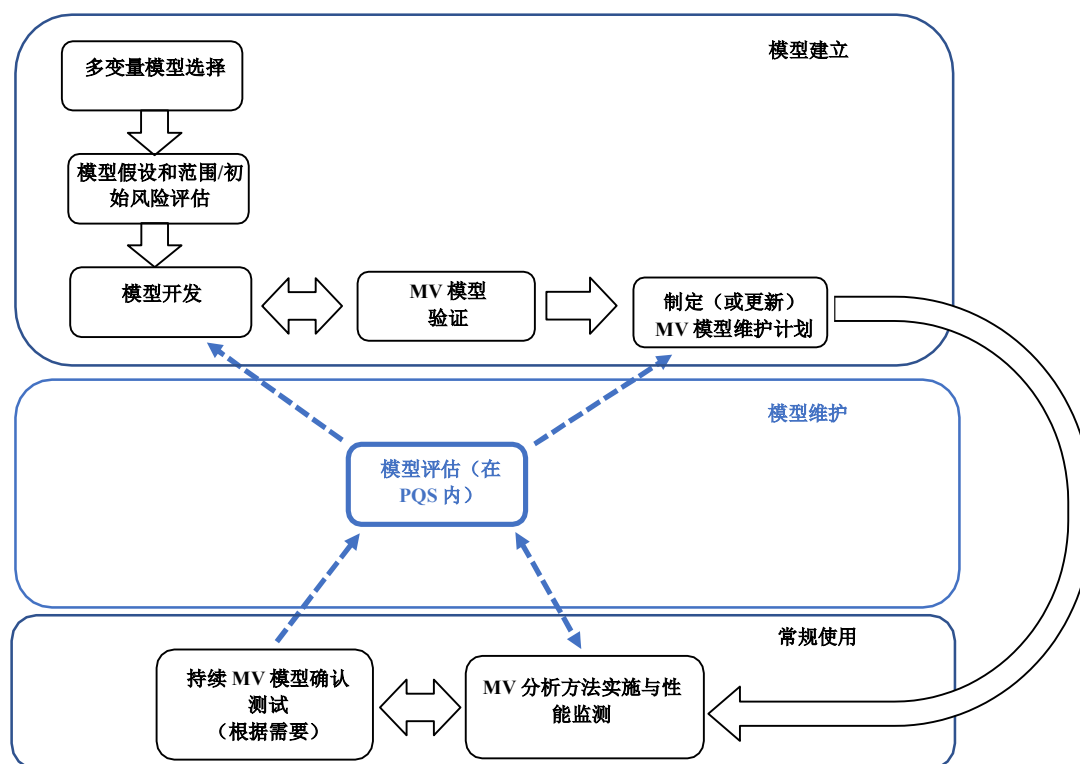
317 作为持续改进的一部分，可通过对模型监测触发模型重建（重新校正）。一般而  
318 言，需要考虑的因素与原始模型开发和内部测试时相同。基于模型更新的原因（例  
319 如，工艺变更），可能需要加入新的数据并删除旧的不相关数据。

320 新的校正模型建立后，可按照与原始模型中相同的性能标准对更新后的分析方法  
321 进行验证。模型更新后预期不会发生变化的方面可能无需进行评价（例如专属性）。

322



323 图 3：多变量（MV）模型生命周期



324  
325

326 多变量模型生命周期（图3）是迭代的，可分为3个主要组成部分：模型建立、常  
327 规使用和模型维护。

328 多变量模型的选择应基于分析方法要求和所选的测定技术。模型开发之前，需确  
329 定模型的性能因素，包括基础模型假设和期望的模型适用范围。初始风险评估对于了  
330 解物料和工艺中可能影响模型性能的潜在变异来源很有价值，因此应在模型校正过程  
331 中予以考虑。模型开发（包括校正和内部测试）应遵循本章中概述的注意事项。在模  
332 型开发完成后，应使用之前未在校正集中使用过的独立数据进行验证。模型建立的最  
333 后一步是开发多变量模型维护计划，其中应包括离群值诊断的方法和限度，并确定确  
334 认测试的频率和情形（如需要）。

335 多变量分析方法的常规分析通常应包括使用离群值诊断对每次测定的适当性进行  
336 监测。如果确认测试或离群值诊断未能满足预定义标准，或数据趋势表明模型、工艺  
337 或被测物料存在潜在不可接受的性能，则可能触发模型重新评估（多变量模型生命周  
338 期组成部分的示例见附录B）。

339 在PQS内利用知识管理和风险评估进行模型重新评估。如果发现不可接受的性  
340 能，可能需要进行模型开发和再验证，例如，在校正集中增加样品，并删除不再相关  
341 的样本。在某些情况下，模型可能运行正常，但基于其他经验，可能有必要修改模型  
342 维护计划。在其他情况下，发现的不可接受的性能可能与检测系统有关（例如，样品  
343 接口未对准），那么无需更新模型。图3中的虚线箭头说明了根据模型重新评估的可能  
344 输出重新进入生命周期流程的情形。

## 345 9. 实时放行检测分析方法的开发：其他考虑

346 *实时放行检测 (RTRT)* 是指基于工艺数据评价和确保中间产品和/或成品质量的能力，  
347 通常包括已测得物料属性和工艺控制的有效组合 (*ICH Q8*)。RTRT测定与产品  
348 控制策略的所有要素（例如，工艺监测或过程控制）相结合，以确保产品质量。RTRT  
349 可用于原料药、中间体和制剂。

350 RTRT可基于一种或多种工艺测定和/或物料属性的适当组合，为一个或多个CQAs  
351 提供数值，并且对这些CQAs具有专属性。应充分论证RTRT方法与产品CQAs以及可接  
352 受标准之间的关系。应根据ICH Q2对RTRT分析方法进行验证，并证明工艺测定对目  
353 标质量属性具有适当的专属性。

354 在设计任何在线非原位或在线原位分析方法（包括用于RTRT的分析方法）时，采  
355 样和样品接口都是重要的考虑因素。选择的检测点应能够代表生产中的全部物料，并  
356 选择适当的采样持续时间或采样量（例如，相对于单位剂量）。此外，样品接口应在  
357 整个生产过程中保持一致，对预期的工艺和环境变化具有稳定性。

358 RTRT方法应体现在产品质量标准中 (*ICH 批准的ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原*  
359 *则*)。根据ICH Q6A *质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学*  
360 *药物*和ICH Q6B *质量标准：生物技术/生物制品的检测方法和可接收标准*，这其中包括  
361 分析方法和相关可接受标准的可用参考。定量RTRT结果应与传统检测采用相同的单位  
362 表示。产品质量标准中通常还包括用于离线检测的分析方法。如果申报资料里包括已  
363 注册替代RTRT控制策略（例如，当无法进行过程分析时进行的传统终产品检测），则  
364 相关分析方法以及何时应用这些方法也应包含在产品质量标准中。

## 365 10. 分析方法相关信息的提交

### 366 10.1 一般监管考虑和文件

367 对分析方法的描述应包括在ICH M4Q CTD第3.2.S.4.2节（原料药）或第3.2.P.5.2节  
368 （制剂）中。证明分析方法控制策略合理性所需的验证数据和支持性信息应包括在  
369 CTD第3.2.S.4.3节（原料药）或第3.2.P.5.3节（制剂）中。控制策略所用其他分析方法  
370 应包括在相关CTD章节中（例如，第3.2.S.2节、第3.2.P.3节和第3.2.P.4节）。如第6章  
371 所述，应对分析方法各步骤（包括SST）进行详细描述，以便熟练的分析员能够执行  
372 分析测试。应按照ICH Q2指导原则提交验证数据。*验证研究*中使用的性能标准应包含  
373 在提交文件中。在某些情况下，根据预期目的（例如，溶出度检查）和/或所选技术，  
374 也可以提交开发数据作为依据。

375

376 如第6章所述，如果制定了分析方法的EC，则EC应与支持性信息明确区分。在第  
377 3.2.S.4.3节和第3.2.P.5.3节中可提供其他开发和验证信息，以证明ECs及其报告类别的  
378 合理性。当提交文件中包含ICH Q12中描述的其他生命周期管理要素时，申请人应遵  
379 循ICH Q12以及本文件第7章中描述的原则。

## 380 10.2 增强方式的文件

381 如果所用开发方式导致在分析方法控制策略中引入增强方式要素，则应证明合理  
382 性。

383 增强方式的性能特征和可接受标准（例如，ATP中所述）以及其他要素（例如，  
384 MODR或PAR），应在申报资料的分析方法描述章节加以说明（例如，第3.2.S.4.2节和  
385 第3.2.P.5.2节）。如果提出了ECs，则ECs及支持性信息也应纳入分析方法描述中。采  
386 用增强方式时，不应导致在注册申报资料中提供更不详细的分析方法描述。

387 如果提出了ECs和相关报告类别，应提交基于风险的变更分类和相应的报告类  
388 别。对于作为ECs和不作为ECs的参数，应酌情提供依据（见第6章）。

389 应在注册申报资料的分析方法验证章节（例如，第3.2.S.4.3节和第3.2.P.5.3节）中  
390 总结并提交适当的分析方法风险评估和开发研究信息，以支持拟定的生命周期管理策  
391 略。

## 392 10.3 多变量分析方法文件

393 应根据模型的影响水平，提供与多变量分析方法相关的开发信息（ICH批准的ICH  
394 Q8/Q9/Q10 实施指导原则）。在申报资料的工艺开发章节（例如，第3.2.S.2.6节或第  
395 3.2.P.2节）中提供生产开发研究或过程控制或检测中所用的多变量模型的开发信息。  
396 RTRT多变量模型的支持性开发信息可纳入到适当的分析方法验证或工艺开发章节。

397 在申报资料的验证信息章节（例如，第3.2.S.4.3节或第3.2.P.5.3节）中提供原料药  
398 或制剂放行所用的分析方法（包括RTRT）的验证信息。此外，这些章节还应包括用作  
399 参照分析方法的分析方法验证信息。模型开发、校正和验证信息可直接纳入到CTD章  
400 节或附件中。

401 对于原料药或制剂质量标准中所用的多变量模型（包括RTRT方法），对验证方案  
402 和结果的描述应包括：

- 403 • 独立样本的验证集的描述；
- 404 • 多变量模型验证期间应满足的性能标准；
- 405 • 根据性能标准对模型验证结果的评价；

406

- 407       • 对模型性能标准和属性质量标准限度的关系的讨论；  
408       • 对模型监测和维护的 PQS 要素的高度概述，例如用于确定模型样本数据适用  
409       性的诊断工具，以及发现离群值时采取的措施。

410       用于RTRT的分析方法的描述应包含在CTD第3.2.S.4.2节（原料药）或第3.2.P.5.2  
411       节（制剂）中，通常包括：

- 412       • 通过多变量分析方法测定的目标特性或属性以及期望的定量范围或限度；  
413       • 测定原理和相关仪器操作参数的描述（例如，样品呈现形式、样品采集时间  
414       和测定频率）；  
415       • 如何获得多变量模型校正数据的概述（例如，样品制备方法、参照分析方  
416       法）；  
417       • 多变量模型的类型；  
418       • 参照分析方法的描述或参照样品制备的概述；  
419       • 将模型输出调整为报告值所需的任何计算。

420       此外，第3.2.S.4.2节（原料药）或第3.2.P.5.2节（制剂）应包含任何作为已注册的  
421       RTRT替代控制策略的分析方法的描述。这些替代分析方法的验证信息，应纳入到申报  
422       资料的验证信息章节（例如，第3.2.S.4.3节或第3.2.P.5.3节）。

## 423   **11. 术语表**

### 424   **准确度（ACCURACY）**

425       分析方法的准确度指的是常规的真实值或认可的参考值与测定值或测定值集之间的  
426       相近程度。（*ICH Q2*）

### 427   **分析方法（ANALYTICAL PROCEDURE）**

428       分析方法是进行分析操作的方式。分析方法中应足够详细地描述每个分析检测  
429       所必需的步骤。（*ICH Q2*）

### 430   **分析方法属性（ANALYTICAL PROCEDURE ATTRIBUTE）**

431       一种分析技术特有的性质，应在适当的限度、范围或分布内，以确保测定结果的  
432       预期质量。例如，色谱法测定的分析方法属性可能包括峰对称因子和分离度。（*ICH*  
433       *Q14*）

### 434   **分析方法控制策略（ANALYTICAL PROCEDURE CONTROL STRATEGY）**

435       基于对当前分析方法的理解而制定的一系列控制，用以确保分析方法的性能和测  
436       定结果的可靠。（*ICH Q14*）

### 437   **分析方法参数（ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER）**

438

439 分析因素（包括试剂级别）或分析方法的操作条件，这些操作条件可连续变化  
440 （如，流速）或规定在可控的单一水平。（*ICH Q14*）

#### 441 **分析方法验证策略（ANALYTICAL PROCEDURE VALIDATION STRATEGY）**

442 分析方法验证策略描述用于验证的分析方法性能特征的选择。在策略中，开发研  
443 究期间收集的数据和系统适用性试验（SST）可用于验证，并且可以预定义一组适当  
444 的验证试验。（*ICH Q14*）

#### 445 **分析目标概况（ANALYTICAL TARGET PROFILE, ATP）**

446 用以描述分析测定预期目的性能特征和预期性能标准的前瞻性总结。（*ICH Q14*）

447

#### 448 **校正模型（CALIBRATION MODEL）**

449 一种基于已知样本分析检测的模型，该模型将输入数据与关注属性值（即模型输  
450 出）相关联。（*ICH Q2*）

#### 451 **控制策略（CONTROL STRATEGY）**

452 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  
453 的控制。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、过程  
454 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*）

#### 455 **关键质量属性（CRITICAL QUALITY ATTRIBUTE, CQA）**

456 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  
457 之内，以确保预期的产品质量。（*ICH Q8*）

#### 458 **CTD**

459 通用技术文件（*ICH M4Q*）

#### 460 **DoE**

461 实验设计。

#### 462 **既定条件（ESTABLISHED CONDITIONS, EC）**

463 EC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  
464 提交给监管机构。（*ICH Q12*）

#### 465 **中间精密度（INTERMEDIATE PRECISION）**

466

467 中间精密度是指实验室内变异性。考虑的因素应包括变异度潜在的来源，例如不  
468 同天、不同环境条件、不同分析人员、不同仪器。（*ICH Q2*）

#### 469 **知识管理（KNOWLEDGE MANAGEMENT）**

470 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。  
471 （*ICH Q10*）

#### 472 **方法可操作设计区域（METHOD OPERABLE DESIGN REGION, MODR）**

473 分析方法参数范围的组合，在该范围内操作，能达到分析方法的性能标准，并且  
474 能够确保测定结果的质量。（*ICH Q14*）

#### 475 **持续监测（ONGOING MONITORING）**

476 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测定结果的可靠。  
477 （*ICH Q14*）

#### 478 **PACMP**

479 批准后变更管理方案。（*ICH Q12*）

#### 480 **性能特征（PERFORMANCE CHARACTERISTIC）**

481 确保测定结果可靠的一种特性，该特性与分析技术无关。通常可能包括准确度、  
482 精密度、专属性/选择性和范围。既往ICH Q2版本称之为验证指标。（*ICH Q2*）

#### 483 **性能标准（PERFORMANCE CRITERION）**

484 描述一个给定性能特征的数值范围、限度或期望状态的可接受标准，以确保测定  
485 结果的可靠。（*ICH Q14*）

#### 486 **平台分析方法（PLATFORM ANALYTICAL PROCEDURE）**

487 适用于测定不同产品的质量属性而不需要对其操作条件、系统适用性和报告结构  
488 进行重大改变的分析方法。这类分析方法可用于分析属性非常相似的分子，相关属性  
489 即为平台分析方法所测定。（*ICH Q2*）

#### 490 **精密度（PRECISION）**

491 分析方法的精密度是指在规定条件下，对均质样品多次取样检测得到一系列检测  
492 结果之间的接近程度（离散程度）。精密度可以从三个层次考虑：重复性，中间精密  
493 度和重现性。

494 分析方法的精密度通常以一系列多次检测结果的方差、标准偏差或变异系数来表  
495 示。（*ICH Q2*）

496

497 **经证实的分析方法可接受范围 (PROVEN ACCEPTABLE RANGE FOR**  
498 **ANALYTICAL PROCEDURES, PAR)**

499 是指分析方法参数范围。在此范围内操作,同时保持其他参数不变,可使分析测  
500 定结果符合相关性能标准。(ICH Q14)

501 **质量风险管理 (QUALITY RISK MANAGEMENT, QRM)**

502 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化过程。  
503 (ICH Q9)

504 **范围 (RANGE)**

505 分析方法的范围是可报告的最低结果和最高结果之间的区间,在此区间内分析方  
506 法具有适当水平的精密度、准确度及响应。(ICH Q2)

507 **可报告范围 (REPORTABLE RANGE)**

508 分析方法的<sub>可报告范围</sub>包括从最低至最高可报告结果的所有值,这些值具有  
509 适当水平的精密度和准确度。<sub>可报告范围</sub>的单位通常与质量标准中的可接受标准  
510 相同。(ICH Q2)

511

512 **工作范围 (WORKING RANGE)**

513 分析方法工作范围是分析方法提供有意义结果的最低浓度至最高范围。样品  
514 制备前对应工作范围(样品工作范围)与分析仪器检测前对应工作范围(仪器工  
515 作范围)可能不同。(ICH Q2)

516 **实时放行检测 (REAL TIME RELEASE TESTING, RTRT)**

517 指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  
518 属性和工艺控制的有效结合。(ICH Q8)

519 **标准物质 (REFERENCE MATERIAL)**

520 一种经过适当标定的物质,在一个或多个定义的属性方面具有足够均匀性和稳定性,且确定  
521 适用于预期目的。标准物质可能包括国家/国际标准品、药典标准品、内部一级/二级标准物质。  
522 (ICH Q2)

523 **重复性 (REPEATABILITY)**

524 重复性是指在同样操作条件下,短时间间隔内测量的精密度。重复性也称为测量精密度  
525 (Intra-assay precision)。(ICH Q2)

526 **可报告结果 (REPORTABLE RESULT)**

527

528 经计算或处理，并考虑所述重复性测量后，由分析方法得到结果（*ICH Q2*）

### 529 重现性（REPRODUCIBILITY）

530 重现性是指不同试验室之间测量的精密度（如：试验室间研究，通常用于方法的标准化）。  
531（*ICH Q2*）

### 532 响应（RESPONSE）

533 分析方法的响应是分析方法（在给定范围内）获得信号的能力，通过某些已知的  
534 数学函数能将获得的信号与样品中被分析物浓度（含量）或活性有效联系起来。  
535（*ICH Q2*）

### 536 再验证（REVALIDATION）

537 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  
538 涉及所有（完整再验证）或部分（部分再验证）的性能特征。（*ICH Q2*）

### 539 耐用性（ROBUSTNESS）

540 分析方法的耐用性是衡量其在正常使用时符合预期性能标准的能力。通过有意变  
541 化分析方法参数来检验耐用性。（*ICH Q14*）

### 542 样品适用性评估（SAMPLE SUITABILITY ASSESSMENT）

543 如果样品的检测响应符合分析方法属性预设的可接受标准，则认为样品或样品制  
544 备是适用的，其中分析方法属性预设的可接受标准已开发用于验证的分析方法。  
545（*ICH Q14*）

546

### 547 专属性/选择性（SPECIFICITY/SELECTIVITY）

548 在用指定分析方法测定某一分析物时，专属性和选择性均用于描述其他物质的干扰程度。专  
549 属性通常用于描述最终状态，即分析方法可以明确检测目标分析物。选择性则是一个相对术语，  
550 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组分干扰的程度。  
551（*ICH Q2*）

### 552 系统适用性试验（SYSTEM SUITABILITY TEST, SST）

553 开发系统适用性试验用于确认检测系统及与分析方法相关的分析操作适用于预期目的，并提  
554 高对于分析方法性能不可接受情况的可检测性。（*ICH Q14*）

### 555 验证研究（VALIDATION STUDY）

556



557 对先验知识、数据或专项实验（即验证试验）的评价，以确定分析方法适用其预期目的。（*ICH Q2*）

559 **验证试验（VALIDATION TEST）**

560 验证试验是为验证分析方法适用其预期目的而设计的专项实验。（*ICH Q2*）

561 **多变量术语表（MULTIVARIATE GLOSSARY）**

562 **校准集（CALIBRATION SET）**

563 一组已知特征和分析检测结果相匹配的数据。（*ICH Q14*）

564 **数据转换（DATA TRANSFORMATION）**

565 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处理。（*ICH Q14*）

567 **独立样品（INDEPENDENT SAMPLE）**

568 独立样品是指未包含在多变量模型校准集中的样品。独立样品与校准样品可来源于同一批次。（*ICH Q2*）

570 **内部测试（INTERNAL TESTING）**

571 内部测试是检查特定样品数据经过模型处理后预测是否正确（定性或定量）的过程。

573 内部测试用于确定潜变量的最佳数量、估算标准误差及检测潜在离群值。（*ICH Q2*）

575 **内部测试集（INTERNAL TEST SET）**

576 从具有物理和化学特性的样本中获得的一组数据，涵盖了一系列与构建校准集样品相似的变量（*ICH Q14*）

578 **潜变量（LATENT VARIABLES）**

579 与测量变量直接相关经由数学推导而得的变量，潜变量用于进一步分析处理。（*ICH Q2*）

581 **模型维护（MODEL MAINTENANCE）**

582 在多变量模型全生命周期内用于确保持续的模型性能的过程，通常包括离群值诊断和由模型再开发或维护计划变更引起的动作。（*ICH Q14*）

584 **模型验证（MODEL VALIDATION）**

585

586 通过使用独立的试验数据挑战模型，并将结果与预定性能标准进行比较，从而确  
587 定模型适用性的过程。（*ICH Q2*）

588 **多变量分析方法（MULTIVARIATE ANALYTICAL PROCEDURE）**

589 通过使用多于一个输入变量的多变量校正模型而确定结果的分析方法。（*ICH*  
590 *Q2*）

591 **离群值诊断（OUTLIER DIAGNOSTIC）**

592 能够在多变量分析方法中识别异常或非典型数据的测试。（*ICH Q14*）

593 **参照分析方法（REFERENCE ANALYTICAL PROCEDURE）**

594 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。  
595 （*ICH Q2*）

596 **参照样品种（REFERENCE SAMPLE）**

597 是指代表测试样品、具有关注属性已知值，并用于校准的样品（*ICH Q14*）

598 **验证集（VALIDATION SET）**

599 用于对校准模型的性能进行独立评估的一组数据。（*ICH Q2*）

600 **12. 参考资料**

601 ICH Q2 分析方法验证

602 ICH Q6A 质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学药物

603 ICH Q6B 质量规格：生物技术/生物产品的检验程序和可接收标准

604 ICH Q8 药品研发

605 ICH Q9 质量风险管理

606 ICH Q10 药品质量体系

607 ICH Q11 “原料药开发和生产”

608 ICH Q12 药品生命周期管理的技术和监管考虑

609 ICH M4Q 人用药物注册通用技术文档

610 ICH 批准的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指南

611

## 612 13. 附录

## 613 13.1 附录 A: ICH Q14 原则的应用示例

614 本附录中提供的示例仅用于说明目的。也可采用其他方法。本附录中的示例建议  
615 了如何应用ICH Q14中描述的概念，不应用作注册申报资料的模板或唯一依据。

616 已创建示例说明如下问题：

- 617 • 如何在ATP中总结从产品背景和知识中得出的分析方法性能特征；
- 618 • 如何应用ATP中描述的性能特征选择合适的分析技术，指导分析方法的开发，  
619 并帮助定义分析方法控制策略；
- 620 • 如何确定采用增强方式开发的分析方法的ECs；
- 621 • QRM和遵守相关性能特征的有关标准和/或后续执行桥接研究如何确保变更后  
622 测量结果的质量，并有助于证明分析方法ECs的相应报告类别和批准后变更管  
623 理的合理性。

624 如ICH Q14第4章所述，QRM可用于评价分析方法预期变更的影响。以下列表举例  
625 描述了风险因素和风险降低措施，以识别与分析方法变更相关的风险。风险评估的结  
626 果（风险水平：高、中或低）可用于支持变更所需研究的设计和程度。

## 627 选定风险（风险因素）

- 628 • 检测的相关性；
    - 629 • 测量属性的潜在临床影响（有效性、安全性、药代动力学和免疫原性），  
630 例如，CQA相对于非CQA的控制；
    - 631 • 对属性的了解程度；
    - 632 • 通过控制策略的其他要素（检测或过程控制）确保的属性；
  - 633 • 技术复杂性；
    - 634 • 平台技术；
    - 635 • 新技术相对于成熟技术（如药典中的技术）；
    - 636 • 报告为总和的几个属性（例如，大分子的电荷变异体）；
    - 637 • 生物试验、基于细胞的试验、免疫化学试验；
    - 638 • 多属性分析方法；
    - 639 • 多变量分析方法；
  - 640 • 变更程度；
    - 641 • 超出已证实可接受范围的一个或多个参数的变更；
    - 642 • 现有分析方法性能特征和有关标准范围内的分析方法变更；
    - 643 • 变更为使用不同技术的新分析方法；
    - 644 • 分析方法性能标准的变更（例如，由于收紧质量标准限度）。
- 645

## 646 降低风险

647 降低风险在ICH Q9中定义为降低损害发生概率和损害严重程度而采取的措施。

648 不同种类的知识信息可降低风险，例如：

- 649 • 产品和工艺知识
  - 650 - 原料药/制剂质量属性的知识和 CQAs 可接受范围；
  - 651 - 涵盖了 CQAs/与 CQAs 相关的经充分论证的分析方法性能标准及其可接受范围；
  - 652 - 通过工艺参数设置控制 CQAs 的证据；
  - 653 - 对相关强制降解样品进行分析证实降解途径（）的知识；
  - 654 - 其他产品知识（例如杂质谱、粒径和分布）；
  - 655
- 656 • 分析方法理解和分析方法控制策略
  - 657 - 分析方法参数及其对测量性能影响的知识；
  - 658 - 经证实的分析方法耐用性，例如协调统一的方法（药典收载的检测）；
  - 659 - 支持可接受范围（例如PAR、MODR）合理性的分析方法增强理解（例如，DoE 研究）；
  - 660
  - 661 - 分析方法开发中获得的其他知识；
  - 662 - 系统适用性试验确保相关分析方法属性；
  - 663 - 对分析方法输出的持续监测；
  - 664 - 信号与待测量 CQA 之间的明确联系（例如，可用峰表征、专属性）；
  - 665
- 665 • 分析方法变更的桥接策略
  - 666 - 可用的标准物质、相关历史留样和/或强制降解样品，根据性能标准用于支持分析方法输出评估（证明控制 CQA 的能力）；
  - 667
  - 668 - 与先前分析方法的输出进行比较（理解和接受潜在差异的风险）；
  - 669 - 证明理解与参数变更以及与其他参数潜在相互作用相关的风险；
  - 670 - 具有类似变更、分析物或技术的先验经验，包括平台分析方法；
  - 671

672 **13.1.1 小分子原料药 (DS) 中作为特定工艺杂质的立体异构体的测定**673 **前言与背景**

674 “Sakuratinib Maleate”是一种具有多个手性中心的小分子DS。对分子的手性、降解  
675 途径和杂质进行了充分表征。根据这些知识以及已确立的生产工艺控制，发现成品中  
676 可能存在6种立体异构体（杂质A-F）。

677 **表 1：分析目标概况：**

<b>预期目的</b>		
定量测定 Sakuratinib Maleate DS 中的 6 种立体异构体 A-F 进行放行检测。		
<b>与 CQA 的关系（立体异构体纯度）</b>		
分析方法应允许定量每个立体异构体 A-F 及其总量，以确认 CQA 立体异构体纯度 $\geq 99.0\%$ 。		
<b>可报告结果的特征</b>		
<b>性能特征</b>	<b>可接受标准</b>	<b>依据</b>
准确度	含杂质 A-E（分别规定为不得过 0.1%）的加标 DS 的平均回收率为 80 - 120% 含杂质 F（规定为不得过 0.5%）的加标 DS 的平均回收率为 90 - 110%	例如，在质量标准水平为 0.1%时，20%的偏倚将导致 0.02%的分析结果变化，这对于放行决策是可接受的。
精密度	中间精密度 RSD： 杂质 A-E $\leq 15\%$ 杂质 F $\leq 10\%$	以类似的方式推导出精密度值。根据报告结果并考虑任何校正或响应因子，设定准确度的回收率标准。
专属性	分析方法应能够在存在其他可能的工艺有关物质或 DS 降解产物的情况下定量杂质 A - F，可接受偏倚为不得过 0.02%	样品中其他常规组分对特定杂质定量的潜在干扰
可报告范围	杂质 A-E：至少 0.05 - 0.12% 杂质 F：至少 0.05 - 0.6%	报告阈值至质量标准限度的 120%

678 **技术选择**

679 有多种分析技术可用于分离立体异构体。

680 在该示例中，选择HPLC是因为开发研究显示具有良好的分离立体异构体的能力。  
681 检测模式选择UV检测，因为已知该分子具有足够的UV吸收特性。

682 **分析方法开发**

683 采用增强方式，开发了用于定量测定立体异构体的手性HPLC方法。以下是增强方  
684 式开发期间进行的活动总结。

- 685 • 确定对化学、工艺和原料药中可能存在的杂质的理解；
- 686 • 获得标准物质可用于开发和验证；

687

- 688       • 进行风险评估并评价先验知识，用于确定可能影响方法性能的分析方法参数；
- 689       • 进行建模和多变量实验，包括耐用性试验，对已确定的分析方法参数的范围以及
- 690       及参数间的相互作用加以探索；
- 691       • 基于方法理解确定分析方法控制策略，包括相关分析方法参数的设定值和 SST。

## 692 分析方法

693       出于本示例的目的，在下文提供了分析方法总结。并未反映申报资料中分析方法

694       描述的全部内容。

695 **表 2：分析方法描述总结**

色谱柱：	手性色谱柱，固定多孔球形二氧化硅颗粒上的直链淀粉三（3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯），4.6 mm ID × 250 mm，3 μm	
流动相：	正己烷/乙醇/TFA（80/20/0.1）	
流速：	1 mL/分钟	
柱温：	30 °C	
检测	UV 214 nm	
进样体积	5 μL	
标准品/样品浓度	1.0 mg/mL	
系统适用性试验	受控参数	
关键峰对之间的分离度：DS 主峰和杂质 D ≥ 2.0	色谱柱、温度*、流动相、流速	
在 QL 的 S/N：0.05% DS，S/N > 10	进样体积、色谱柱、流动相、标准品/样品浓度、检测波长	
0.5%水平下，DS 进样精密度 ≤ 5%	进样体积，流动相	

696 \*例如，使用分析方法开发筛选期间收集的数据构建了保留时间模型，评估温度以及其他可能影响

697 性能特征（例如，专属性）的参数的耐用性。通过确认在中心点以及产生最小和最大主峰保留时

698 间的设计点的分离度，以实验方式确认了计算机模拟的耐用性。

## 699 分析方法验证

700       在完成分析方法开发并确立分析方法控制策略后，根据 ICH Q2 指导原则规划并完

701       成了验证研究。

## 702 既定条件（ECs）、报告类别和依据的描述

703       作为申报资料的一部分，申请人提出并证明了既定条件和报告类别的合理性。出

704       于本示例的目的，在表3中描述了拟定的ECs、拟定的报告类别以及不属于ECs的参数

705       示例。

706       备注：本表中列出的ECs的程度和相关报告类别取决于所得知识的深度、信息以

707       及申报资料中提供的依据。申报资料用于监管审核。本示例中提供的信息仅是提交时

708       可用知识的一部分，仅用于说明目的。EC的程度（EC或非EC的指定）、实际报告类别

709       以及数据要求可能因地区而异。根据变更的性质和程度（例如，变更为不同的技术），

710       可能需要 PACMP。

711

712 表 3: 评价的风险、拟定的既定条件和拟定的报告类别

既定条件	总体风险类别	拟定报告类别 <sup>1)</sup>	评论
ATP 中描述的性能特征和标准: 准确度、精密度、专属性、范围 (见附录 A 表 1)	高	PA	性能特征和标准确保了可报告结果的质量以及与 CQA 的关系。 如果有必要放宽性能标准, 则应报告为 PA。
技术: 手性液相色谱。  适当的手性分离技术, 用于满足 ATP 中定义的性能特征	中	NM	技术符合性能特征和标准, 可确保可报告结果的质量以及与 CQA 的关系。 对产品知识、预期目的和分析方法性能之间的关系已有充分理解, 可用于设计未来的桥接研究。 当变更导致质量标准中的可接受标准放宽时, 可能需要更高的报告类别。
系统适用性试验和参数-控制关系 (见附录 A 表 2)	中	NL/NM	基于风险分析为 LC 方法开发了 SST, 并确保符合性能特征和标准。根据先验知识 (一般技术原理) 在方法开发期间建立起控制关系。 如果需要放宽 SST 标准, 则适用更高的报告类别。
LC 色谱柱: 固定多孔球形二氧化硅颗粒上的直链淀粉三 (3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)  流动相组分: 正己烷、乙醇、TFA  检测方法: UV (214 nm)	低	NL/NM	LC 色谱柱、流动相组分和检测模式是定义分离机制和检测的主要参数。改变这些参数可能导致需要调整 SST。
<b>出于本示例的目的, 省略了其他定义为 ECs 的分析方法参数</b>			
<b>以下条件举例展示了不属于 ECs 的参数<sup>2)</sup>:</b>			
流动相组分比例: 正己烷/乙醇/TFA (80/20/0.1)  仪器条件: 温度: 30 °C  柱长、填料粒径	低	-	这些参数通过 SST 控制。已在中心点以及生成最小和最大主条带保留时间的极值水平进行建模, 用于支持耐用性试验。
供试品溶液和标准物质溶液的制备: 1 mg/ml DS 的流动相溶液	低	-	通过验证期间进行的线性实验, 证明了工作范围内的性能。

713 1) PA: 事先批准, NM: 通知, 中; NL: 通知, 低 (根据 ICH Q12 定义)

714 2) 根据地区, 一些信息需要包含在批准函中。

715

716 **变更管理和桥接策略**

717 下述变更举例展示了产品和分析方法生命周期内可能发生的变更。在产品最初提  
718 交和批准时，由于在商业化设施中未配备，因此未选择SFC作为分析技术。批准数  
719 年后，申请人希望将分析技术变更为超临界流体色谱法（SFC），因为SFC是一种更环保  
720 的技术，目前在商业化设施中已配备。

721 对于该变更，在开发SFC分析方法后，申请人进行了结构化风险评估，以评价对  
722 ATP中定义的性能特征以及关联CQA的潜在影响。作为风险评估的结果，将开展实验  
723 性桥接研究，以证明符合性能特征和相关标准。将对新的分析方法进行验证，并对代  
724 表性样品和标准物质进行比较分析。

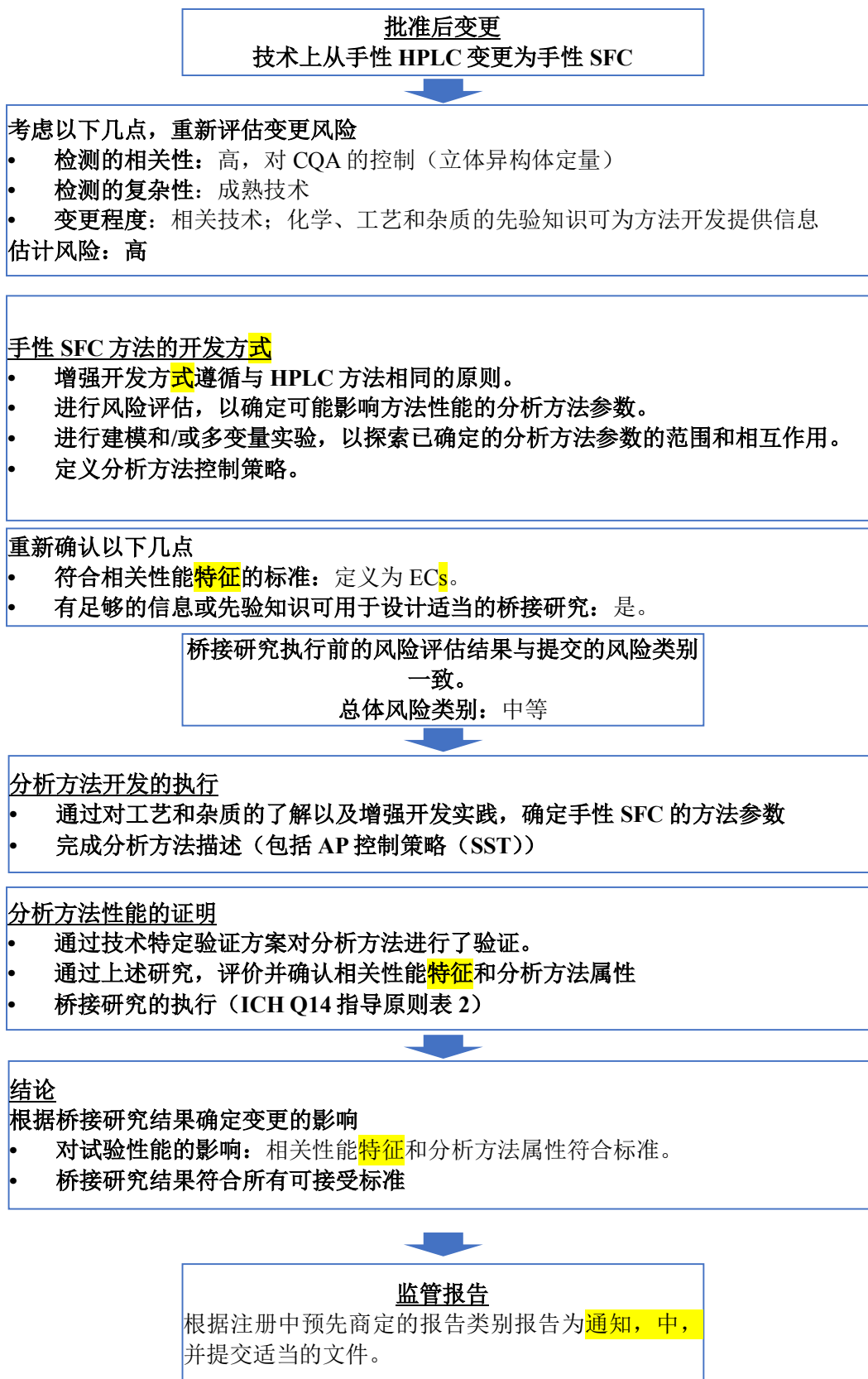
725 除非在桥接研究期间证明符合ATP中定义的性能特征和相关标准，申请人不得按  
726 照预定义的报告类别实施新的分析方法。如果无法满足符合ATP的前提条件，则可能  
727 适用更高的报告类别。

728 在附录A的图1中举例说明了技术的批准后变更以及申请人在实施变更时需要遵循  
729 的步骤。上表中的信息（ECs和报告类别）需要事先与监管机构达成一致。

730



731 图 1: 申请人变更获批分析方法的工作流程示例



733 13.1.2 抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体的效价测定

## 734 前言与背景

735 所给示例是指放行时和稳定性试验中原料药和制剂中药物（本示例为抗TNF- $\alpha$ 单  
736 克隆抗体）的相对效价测定。

737 示例假设：

- 738 • 作用方式：通过阻止 TNF- $\alpha$  与 TNF- $\alpha$  受体结合，中和可溶性 TNF- $\alpha$  的生物活  
739 性。
- 740 • Fc 效应子功能不在范围内。
- 741 • 相对效价的质量标准限度：与标准物质相比为 80% - 125%
- 742 • 待开发的效价试验能够检测强制降解后效价的变化和/或偏移。

743 表 4：分析目标概况

<b>预期目的</b>		
在放行时和稳定性试验中测定原料药和制剂中抗 TNF- $\alpha$ 单克隆抗体的效价。		
<b>与 CQA 的关系（生物活性）</b>		
药物的作用机制是通过阻止 TNF- $\alpha$ 与 TNF- $\alpha$ 受体结合而中和可溶性 TNF- $\alpha$ 的生物活性。目标可接受标准：相对效价的 80%至 125% <sup>1)</sup>		
<b>可报告结果的特征</b>		
<b>性能特征</b>	<b>可接受标准</b>	<b>依据</b>
<b>准确度</b>	通过涵盖可报告范围的线性实验评估准确度。在检测的相对效价范围内未观察到相对偏倚趋势。	根据药典指南对参数进行评估。
	在理论效价和实测效价之间拟合所得回归线斜率的 95%置信区间在 0.8 - 1.25 范围内。	根据测量的预期目的确定可接受标准。
	在各效价水平下计算的相对偏倚的 90%置信区间上限和下限不得过 20% <sup>1)</sup> 。	选定的性能特征确保使用预期方法提供可报告结果的质量。
<b>精密度</b>	可报告范围内各水平下平均中间精密度的 95%置信区间上限（95% CI%几何变异系数）不超过 20% <sup>1)</sup> 。	
<b>专属性</b>	分析方法对活性成分的预期作用机制具有专属性。	生物测定的关键特征，以确保对目标生物活性的专属性。
	相关的工艺有关杂质或基质组分不产生干扰。	例如，工艺相关杂质和基质组分不会对剂量反应曲线的特征造成显著影响。
	方法具有稳定性指示特性，即能够检测效价变化和/或剂量反应曲线形状变化，使用强制降解样品进行确认。	确保产品在货架期内保持在质量标准范围内
<b>可报告范围</b>	效价范围是指符合准确度和精密度要求的范围。应包括质量标准范围（例如，在这个案例中，80%~120%的标准范围相当于 80%~125%相对效价标准的 64%~150%。	规定范围内，所需准确度和精密度特征得到证明。。

1) 单个值仅作示例，可能因产品而异。

744

745 **技术选择**

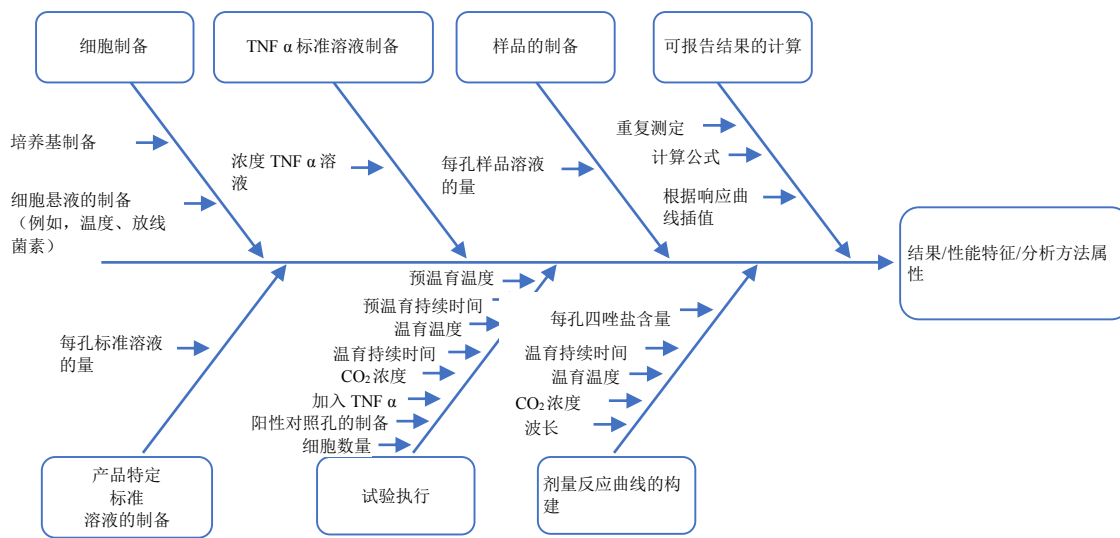
746 当考虑上述ATP时，结合试验和基于细胞的生物试验是测量抗TNF- $\alpha$ 单克隆抗体相  
 747 对效价的适当技术。这两种试验依赖于抗TNF- $\alpha$ 单克隆抗体与可溶性TNF- $\alpha$ 的结合。结  
 748 合试验的信号来自直接测量结合，基于细胞的试验可能针对后期信号级联放大的下游  
 749 事件。在不同形式的基于细胞的试验中，选择了基于细胞的增殖试验，因为广泛使  
 750 用，并且具有充分表征的细胞系。

751 **分析方法开发**

752 采用增强方式，基于对分子和相对效价试验的充分理解，开发了所述分析方法。  
 753 考虑了以下几点：

- 754 • ATP 中定义的分析方法的性能特征和相关标准；
- 755 • 根据先验知识以及开发研究（在 QRM 原则的指导下）对分析方法有充分的理解。  
 756 风险评估期间考虑的因素见附录 A 图 2 所示：例如，
- 757 • 细胞及其性能（细胞密度、细胞活力、传代次数）；
- 758 • 使用强制降解样品证明的稳定性指示特性；
- 759 • 进行了耐用性评价，结果已反映在分析方法控制策略中。

760 **图 2：鱼骨图**



适当时，在评估单个步骤期间需考虑 PQS 要求（例如，设备确认、操作员培  
 训）、人为因素、材料变异度、环境控制

761 **分析方法**

762 出于本示例的目的，在下文提供了分析方法总结。并未反映申报资料中分析方法  
 763 描述的全部内容。

764

765 表 5: 分析方法描述

单元操作	描述
细胞制备	使用含 2 µg/mL 放线菌素 D 的试验培养基, 制备每 ml 含 $1 \times 10^6$ 个细胞的 WEHI-164 细胞悬液。
标准溶液和供试品溶液的制备	已包含在申报资料的分析方法描述中, 但未在本表中列出
培养板制备	
细胞铺板	
吸光度测量	
计算	
溶液和试剂制备	WEHI-164 细胞 (ATCC)、适当浓度的 TNF- $\alpha$ 溶液、试验和培养基质包括组分和浓度 - 放线菌素 D、四唑盐 WST-8
<b>分析方法控制策略</b>	
系统适用性试验	1.标准品的剂量-反应曲线呈 S 形曲线, 上侧平稳段对应“仅细胞对照”, 下侧平稳段对应“细胞+TNF- $\alpha$ 对照” 2.供试品的剂量-反应曲线呈 S 形曲线, 上侧平稳段对应“仅细胞对照”, 下侧平稳段对应“细胞+TNF- $\alpha$ 对照”。 3.各标准曲线计算得出的决定系数 ( $r^2$ ) 不小于 0.97*。 4.最大值 (仅细胞) 与最小值 (TNF- $\alpha$ 对照) 比值: 至少 3.0*。
样品适用性评估	相似性/平行性评估: - 上渐近线的比值 ( $A_{std}/A_{test}$ ): 0.8 - 1.2 * - 下渐近线的比值 ( $D_{std}/D_{test}$ ): 0.8 - 1.2 * - Hill 斜率比 ( $B_{std}/B_{test}$ ): 0.8 - 1.2 * - 上渐近线与下渐近线的比值 ( $(D-A)_{std}/(D-A)_{test}$ ): 0.8 - 1.2 *

\* 相似性/平行性以及各个数值的评估方法仅为示例, 可能因产品而异。

766 **分析方法验证**

767 在完成分析方法开发并确立分析方法控制策略后, 根据 ICH Q2 中的建议计划并完成验证研究。

769 **既定条件、报告类别和依据**

770 作为申报资料的一部分, 申请人提出并证明了既定条件和报告类别的合理性。出于本示例的目的, 附录 A 表 6 描述了拟定 ECs 的一部分、及其拟定报告类别以及一个非 EC 参数的示例。

773 备注: 本表中列出的 ECs 程度和相关报告类别取决于所得知识的深度、信息以及申报资料中提供的依据。申报资料用于监管审核。本示例中提供的信息仅是提交时可用知识的一部分, 仅用于说明目的。ECs 的范围 (EC 或非 EC 的指定)、实际报告类别以及数据要求可能因地区而异。根据变更的性质和程度 (例如, 变更为不同的技术), 可能需要提供 PACMP。

778

779 表 6: 经评价的风险、拟定的既定条件和报告类别

既定条件	总体风险类别	拟定报告类别 <sup>1)</sup>	评论
ATP 中定义的性能特征和相关标准 (附录 A 表 4)	高	PA	性能特征和标准确保了可报告结果的质量以及与 CQA 的关系。放宽性能特征和标准可能会影响 CQA 的控制。
技术 (原理) 基于细胞的试验	高或中	PA 或 NM	通过控制策略和规定的桥接策略 (见下文) 确保符合性能特征和标准, 以评估变更的影响 如果变更对质量标准中的可接受标准无影响, 则变更报告为通知, 中; 如果对质量标准中的可接受标准有影响, 则变更报告为需事先批准。
分析方法控制策略要素 (SST 1-4, 样品适用性评估)			
系统适用性试验 (见附录 A 表 5)	中	NM <sup>2)</sup>	通过以下方面, 确保分析方法的性能: • 通过附录 A 表 5 (和申报资料) 中列出的分析方法控制策略要素, 直接控制各个分析方法步骤 • 规定分析方法控制策略要素, 确保遵守 ATP • 分析方法控制策略要素发生变更之后符合性能特征和标准  如果无法证明可确保分析方法的性能, 则变更应为事先批准。
样品适用性评估 (见附录 A 表 5)	中	NM <sup>2)</sup>	
细胞制备			
细胞系: WEHI-164 细胞 (ATCC)	中	NM	基于对作用模式 (与 CQA 相关的) 的理解, 根据对 TNF- $\alpha$ 的响应 (存在药物时的细胞存活率, 不存在药物时的细胞死亡率), 确认响应细胞系的适用性。  通过控制策略和规定的桥接策略 (见下文) 确保符合 ATP, 以评估变更的影响。  系统适用性试验可确保细胞系的适用性及其性能 (传代次数、融合度、细胞计数、细胞活力、信号幅度、响应曲线形状)。

既定条件	总体风险类别	拟定报告类别 <sup>1)</sup>	评论
细胞制备： 传代培养	低	NL	通过以下方面，确保细胞性能足以检测药物质量的变化： <ul style="list-style-type: none"> <li>系统适用性包括细胞制备的适用性（传代次数、融合度、细胞计数、细胞活力、信号幅度、响应曲线形状）。</li> <li>将对影响分析方法性能以及与 CQA 的关系的细胞代谢变更进行检测。</li> <li>不会实施可能导致细胞性能不足的变更，因为这些变更可能会对规定的性能特征产生影响，需要事先批准。</li> </ul> 分析方法控制策略确保符合性能特征和标准。桥接研究的程度取决于变更的程度。
培养基组成： RPMI 1640、L-谷氨酰胺、热灭活胎牛血清和适当的抗生素	低	NL	
使用含 2 µg/mL 放线菌素 D 的试验培养基制备含 1x10 <sup>6</sup> 个细胞/mL 的 WEHI-164 细胞悬液。	低	NL	
<b>出于本示例的目的，省略了其他定义为 ECs 的分析方法参数</b>			
<b>以下是不属于 EC 的一个参数示例：</b>			
铺板形式	低	-	基于开发数据，对试验输出无影响

780 1) PA: 事先批准, NM: 通知, 中; NL: 通知, 低 (根据 ICH Q12 定义)

781 2) 根据区域要求, 拟定的报告类别可能需要提升为 PA

## 782 变更评估和桥接策略

783 对于每项变更, 申请人将进行风险评估以确认对性能特征以及与 ATP 中 CQA (生  
784 物活性) 关联的潜在影响, 将根据风险评估的结果确定所需的桥接研究的程度, 用于  
785 证明符合性能特征和相关标准。如有必要, 可对受变更影响的分析方法性能特征进  
786 行全面或部分再验证, 和/或进行代表性样品和标准物质的比较分析。

787 除非在桥接研究期间证明符合 ATP 中定义的性能特征和相关标准, 申请人不得按  
788 照预先设定的报告类别实施新的分析方法。如果无法满足符合 ATP 的前提条件, 则可能  
789 需要适用更高的报告类别。

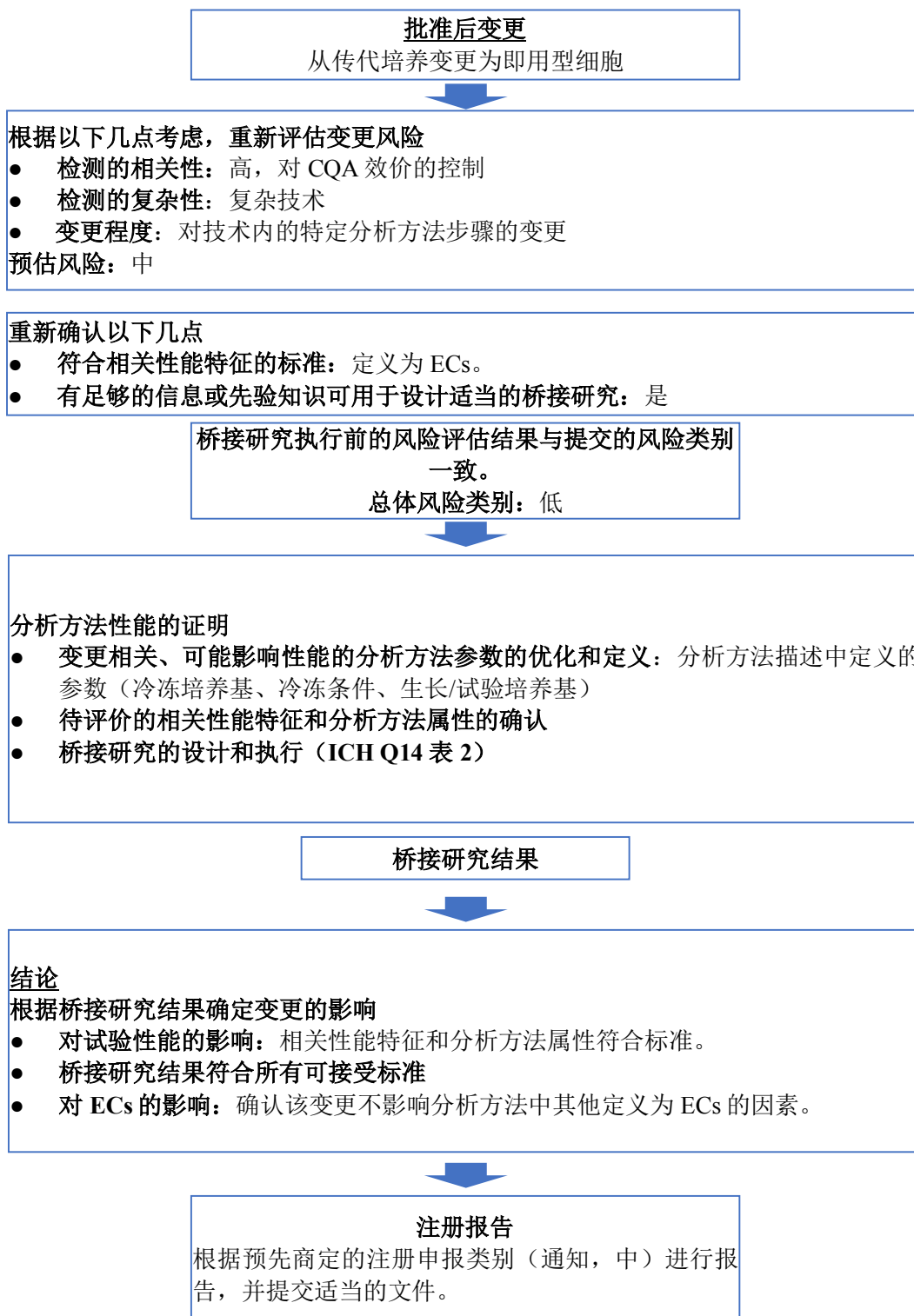
790 附录 A 图 3 中的示例说明了细胞制备从传代培养到即用型细胞的批准后变更, 并包  
791 括申请人实际实施变更时应遵循的步骤。

792 需要按照 ICH Q14 中的图 2 拟定 ECs 和报告类别 (见附录 A 表 6), 并事先与监管机构  
793 达成一致。

794

795 图 3: 申请人变更批准分析方法的工作流程示例

796



797



## 798 13.2 附录 B: 多变量模型生命周期组成部分示例

	示例 1	示例 2	示例 3
模型描述	在线 NIR 测定混合范围, 以在开发期间达到混合均匀度	未包衣片剂的含量均匀度和含量测定 (用于产品放行的 NIR 法)	用于 GMP 来料放行定性鉴别检测的葡萄糖拉曼模型
	模型类别-低影响	模型类别-高影响	模型类别-高影响
	用户需求	明确的模型要求 (例如 ATP)	明确的模型要求 (例如 ATP)
风险评估	根据现有知识、实验室和试验性的研究或 DoE (视情况而定) 进行初步评估。	基于初始开发期间获得的知识进行正式风险评估。	基于初步开发期间获得的知识进行正式风险评估
模型开发-校正	基于实验室和试验性的数据以及既往经验的科学合理的方法。	基于正式设计的方法 (例如 DoE) 涵盖相关变异度来源的适当范围, 并具有符合预期用途的既定可接受标准。	基于正式设计的方法涵盖相关变异度来源 (原料、批次、包装、仪器和仪器间、用户、软件限制) 的适当范围, 并具有符合预期用途的既定可接受标准。建立与现有分析方法具有相同检出概率的鉴别阈值以及如果拉曼分析方法检测失败情况下, 建立合适的替代分析方法。
验证	评估专属性和耐用性, 选择性评估线性和/或精密密度	全面验证涵盖可报告范围内的适用性能特征, 符合既定可接受标准 (ICH Q2)。	全面验证涵盖可报告范围内的适用性能特征, 符合既定可接受标准 (ICH Q2)。包括确立拉曼方法与现有放行分析方法 (可作为参照分析方法) 的适当可比性。
性能监测	常规监测-维护数据源 (仪器)、自动化连接和数据完整性。	常规监测-维护数据源 (仪器)、自动化连接和数据完整性。	常规监测-维护数据源 (仪器)、自动化连接和数据完整性。
	实时诊断-实施初始诊断, 以实时确认模型性能。	实时诊断-实施常规诊断, 以实时确认模型性能。	实时诊断-实施常规诊断, 以实时确认模型性能。
	定期监测 - 如适用, 以科学合理的频率或根据需要对模型预测的结果与参照分析方法进行比较。	定期监测 - 以科学上合理的频率或以事件为基础, 对模型预测的结果与参照分析方法进行比较。	定期监测 - 以科学上合理的频率或以事件为基础, 对模型预测的结果与参照分析方法进行比较。
模型维护	模型更新-当获得新实验数据时, 工艺开发阶段通常会进行更新	模型更新-应根据模型监测和维护策略进行更新。	模型更新-应根据模型监测和维护策略进行更新。
	根据 PQS 进行变更管理。	根据 PQS 进行变更管理, 并根据需要进行监管沟通。	根据 PQS 进行变更管理, 并根据需要进行监管沟通。