

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 (R2)

终版 2023 年 11 月 1 日采纳

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并按照 ICH 进程与监管机构进行了征求意见。在进程的第 4 阶段，建议 ICH 区域的监管机构采纳最终草案。

## Q2 (R2) 文件历史

编码	历程	日期
Q2	指导委员会批准作为 <b>第二阶段</b> 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 <b>第四阶段</b> 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 <b>第二阶段</b> 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 <b>第四阶段</b> 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 <b>Q14</b> 保持一致。 ICH 大会成员认可作为 <b>第二阶段</b> 草案，并公开征求意见。	2022年03月24日
Q2 (R2)	ICH 大会的监管成员在 <b>第四阶段</b> 采纳	2023年/11月/1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 (R2)

# ICH 共识指导原则

### 目录

1	引言	1
1.1	目的	1
1.2	范围	1
2	分析方法验证的一般考虑	1
2.1	分析方法验证研究	2
2.2	分析方法生命周期中的验证	4
2.3	可报告范围	4
2.4	稳定性指示特性的证明	5
2.5	多变量分析方法的考虑	5
3	验证试验、方法学和评价	7
3.1	专属性/选择性	7
3.1.1	一般考虑	7
3.1.1.1	无干扰	7
3.1.1.2	正交方法比较	7
3.1.1.3	技术固有合理性	8
3.1.2	数据要求	8
3.1.2.1	鉴别	8
3.1.2.2	含量测定、纯度和杂质检查	8
3.2	范围	9
3.2.1	一般考虑	9
3.2.2	响应	9
3.2.2.1	线性响应	9
3.2.2.2	非线性响应	10
3.2.2.3	多变量校正	10
3.2.3	范围下限验证	11
3.2.3.1	基于直观评估	11
3.2.3.2	基于信噪比	11

## ICH Q2 (R2) 指导原则

3.2.3.3	基于线性响应值的标准偏差和标准曲线斜率 .....	11
3.2.3.4	基于范围下限的准确度和精密度 .....	12
3.2.3.5	数据要求 .....	12
3.3	准确度和精密度 .....	12
3.3.1	准确度 .....	12
3.3.1.1	与标准物质比较 .....	13
3.3.1.2	加标研究 .....	13
3.3.1.3	与正交方法比较 .....	13
3.3.1.4	数据要求 .....	13
3.3.2	精密度 .....	14
3.3.2.1	重复性 .....	14
3.3.2.2	中间精密度 .....	14
3.3.2.3	重现性 .....	14
3.3.2.4	数据要求 .....	14
3.3.3	准确度和精密度的合并评价方式 .....	15
3.3.3.1	数据要求 .....	15
3.4	耐用性 .....	15
4	术语 .....	15
5	参考文献 .....	20
6	附件 1: 验证试验的选择 .....	21
7	附件 2: 分析技术的说明性示例 .....	23

## 1 1 引言

### 2 1.1 目的

3 本指导原则提出了药物在注册申请时，**分析方法验证**所需考虑的要素。如 **ICH**  
4 **Q14 分析方法开发**所述，分析方法验证是分析方法生命周期的一部分。ICH Q2 (R2)  
5 对分析方法的**各种验证试验**的选择和评价提供指导和建议。本指导原则包括一系列术  
6 语及其定义。希望通过这些术语和定义，桥接通常存在于 ICH 成员监管机构各种药典  
7 和文件间的差异。

8 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。本指导原则提供了关  
9 于分析方法**验证研究**的进一步通用指导。

### 10 1.2 范围

11 本指导原则适用于商业化的原料药和制剂（下文统称为“产品”）放行和稳定性试  
12 验所用的分析方法。基于风险评估，该指导原则也适用于**控制策略（ICH Q10 药品质**  
13 **量体系）**部分使用的其他分析方法。本指导原则阐明的科学原则适用于临床试验期间  
14 与临床阶段对应的的分析方法验证。

15 本指导原则主要用于常用分析方法，例如含量测定、效价、纯度、杂质（定量或  
16 限度检查）、鉴别或其他定量或定性测定。

## 17 2 分析方法验证的一般考虑

18 本指导原则说明了监管递交数据的要求。分析方法验证数据应按《**ICH M4Q 人用**  
19 **药品注册通用技术文档**》相应章节要求进行递交。验证中的相关数据（以及用于计算  
20 验证结果的任何方法）均应递交，以证明该方法适用于其预期用途。如适用，可使用  
21 开发研究的数据（参见 ICH Q14）可作为验证数据的一部分。当一个验证过的**平台分**  
22 **析方法**用于新目的，如果证明科学合理，验证试验可以简化。

23 在适当科学论证后，可接受本指导原则中未提到的其他方式进行分析方法验证。  
24 申请人负责设计最适合他们产品的验证研究和方案。

25 在方法学验证研究中，应使用**标准物质**或其他适当标定的物质，这些物质应记录  
26 鉴别、纯度或其他必要的特征。

27 在实际操作中，可以设计实验以便同时考虑适当的性能特征，从而得到合理且全  
28 面的分析方法性能认知，如：在**可报告范围内的专属性/选择性、准确度和精密度**。

29 如 ICH Q14 所述，**系统适用性试验 (SST)** 是分析方法必要组成部分，通常在分  
30 析方法开发期间建立以作为分析方法性能的常规检查。**耐用性**通常在执行分析方法验  
31 证研究之前作为分析方法开发 (ICH Q14) 的一部分进行评价。最终，根据对分析方法  
32 的了解及其预期目的，建立**分析方法验证策略**。包括所需的分析方法性能，以确保测  
33 量结果的可靠 (ICH Q14)。如果成功执行，分析方法验证策略将证明分析方法适用于  
34 预期目的。

## 35 **2.1 分析方法验证研究**

36 设计验证研究旨在提供充分证据，证明分析方法符合其目的。这些目的通过一组  
37 适当的**性能特征**及相关**性能标准**来描述，根据分析方法的预期目的和所选特定技术，  
38 性能特征及相关性能标准会有差异。第 3 节“**验证试验、方法学和评价**”总结了典型的  
39 方法学和验证试验供使用（验证试验的选择另见附件 1 中的图 2）。常见技术的具体非  
40 约束性示例见附件 2。表 1（下表）列出了待测质量属性，典型性能特征和相关验证  
41 试验，进一步说明见附件 1。

42 验证研究应被记录。在验证研究之前，应拟定验证方案。方案应包含关于分析方  
43 法的预期目的、待验证的性能特征和相关标准的信息。在使用先验知识（如：来自分  
44 析方法开发阶段或既往研究知识）的情况下，应提供适当的理由。验证研究的结果应  
45 总结在验证报告中。

46 验证研究的实验设计应反映常规分析中生成一个**可报告结果**的重复测定次数。如  
47 果证明合理，一些验证试验可以使用不同重复测定次数，或者根据验证期间生成的数  
48 据调整分析方法中的重复测定次数。

49 图 1 显示了 ICH Q2 和 ICH Q14 之间的关联图，以及 ICH Q14 所述的分析方法开  
50 发期间产生的相关知识如何帮助设计验证研究。

51 表 1: 待测质量属性的典型性能特征和相关验证试验

待测质量属性 待证明的分析方法 性能特征 <sup>(2)</sup>	鉴别	杂质 (纯度) 其他定量测定 <sup>(1)</sup>		含量测定 含量或效价 其他定量测定 <sup>(1)</sup>
		定量检测	限度检测	
专属性 <sup>(3)</sup> 专属性试验	+	+	+	+
范围 响应 (校正模型)	-	+	-	+
范围下限	-	QL <sup>†</sup>	DL	-
准确度 <sup>(4)</sup> 准确度试验	-	+	-	+
精密度 <sup>(4)</sup> 重复性试验	-	+	-	+
中间精密度试验	-	+ <sup>(5)</sup>	-	+ <sup>(5)</sup>

52 -表示此项试验通常不需要进行

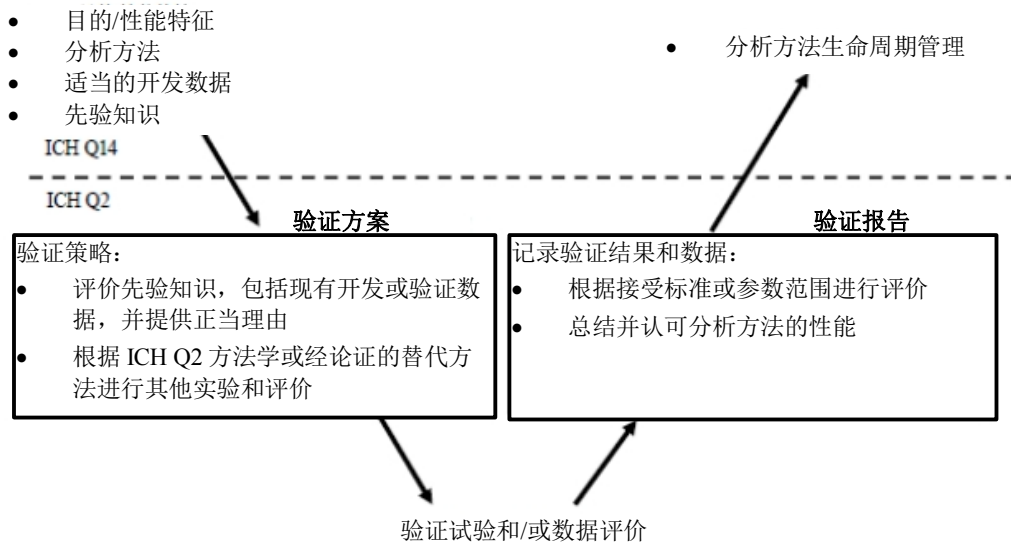
53 +表示此项试验通常需要进行

54 <sup>†</sup>在某些复杂情况下, 也可评价 DL

55 QL、DL: 定量限、检测限

56 <sup>(1)</sup> 对于其他定量测定, 如果范围限度接近 DL/QL, 则可遵循杂质的策略; 如果范围限度不接近  
57 DL/QL, 则可遵循含量测定 (含量或效价) 的策略。58 <sup>(2)</sup> 在一些理化性质分析方法中, 某些性能特征可用技术固有合理性替代。59 <sup>(3)</sup> 缺乏专属性的分析方法, 应用一种或多种其他分析方法予以补充, 除非经适当的论证。60 <sup>(4)</sup> 还可采用合并评价方式评价准确度和精密度61 <sup>(5)</sup> 如果已经进行了重现性研究, 并且可以从重现性数据集中推导出中间精密度, 则不需要对中间  
62 精密度进行单独研究。

63 图 1: 验证研究设计和评价



64

65 **2.2 分析方法生命周期中的验证**

66 已验证的分析方法在生命周期内可能会需要变更。这种情况下, 可能需要部分或  
67 全面再验证。科学和基于风险的原则可用于证明一个给定的性能特征是否需要再验证。  
68 再验证的程度取决于受变更影响的性能特征。

69 根据 ICH Q14, 已验证的分析方法转移属于分析方法生命周期管理范畴。将分析  
70 方法转移至不同实验室时, 应进行分析方法性能特征的部分或全部再验证和/或进行代  
71 表性样品的比较分析。如适用, 应提供不进行额外转移实验的理由。

72 联合验证可通过使用在多个场所生成的数据, 证明分析方法符合预定的性能标准,  
73 并且还可以满足参与场所之间分析方法转移的要求。

74 **2.3 可报告范围**

75 所需的可报告范围通常来源于质量标准并取决于方法的预期用途。通过证明分析  
76 方法提供的结果具有可接受的响应、准确度和精密度, 来确认可报告范围。可报告范  
77 围应包括产品标准限度的上限和下限或报告限度(如适用)。



78 表 2 举例说明了常用分析方法的推荐可报告范围；如果合理，也可接受其他范围。  
79 在某些情况下，如在低浓度下，较宽的上限范围可能更切合实际。

## 80 2.4 稳定性指示特性的证明

81 如果一个经验证的定量分析方法可以检测到储存期间产品相关质量属性的变化，  
82 则认为该方法具有稳定性指示性。为了证明一个稳定性指示性检测方法的专属性/选择  
83 性，应将含有相关降解产物的样品纳入研究。这些可以包括：在样品中加入目标被分  
84 析物和已知干扰物质；暴露于各种物理和化学强制降解试验条件下的样品；以及已过  
85 期或已在强制降解试验条件下储存的实际产品样品。

## 86 2.5 多变量分析方法的考虑

87 对于**多变量分析方法**，通过使用一个以上输入变量（如：具有多个波长变量的光  
88 谱）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（即模型  
89 输出）的值联系起来。多变量方法成功的验证应考虑校正、**内部测试**和验证。

90 通常分两个阶段进行开发和验证。

- 91 • 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  
92 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**  
93 **集**。内部测试步骤用于获得对模型性能的评估及微调算法的参数（如：用于偏最小  
94 二乘法（PLS）**潜变量**的数量），在给定的数据集内选择最合适的模型。更多详细  
95 信息，请参见 ICH Q14。
- 96 • 在第二阶段，**模型验证**，使用**独立样品**组成的验证集对模型进行验证。对于鉴别的  
97 样品库，验证涉及对未包含在样品库中的样品（即**挑战样品**）进行分析，以证明样  
98 品库模型的区分能力。

99 表 2: 常见分析方法的报告范围示例

分析方法的用途	可报告范围下限	可报告范围上限
产品的含量测定 <sup>(1)</sup>	标示量的 80%或接受标准下限的 80%	标示量的 120%或接受标准上限的 120%
效价	最低接受标准-20%	最高接受标准+20%
含量均匀度	标示量的 70%	标示量的 130%
溶出度: 速释 • 单点质量标准 • 多点质量标准  调释	Q-最低规格的 45%  可报告范围的下限 (根据质量标准来论证) 或 QL (如适用)。 可报告范围的下限 (根据质量标准来论证) 或 QL (如适用)。	最高规格标示量的 130%
杂质 <sup>(1)</sup>	报告阈值	受标准的 120%
纯度以面积%计)	产品接受标准下限的 80%	受标准上限或 100%

100 <sup>(1)</sup> 当含量测定和杂质作为一个试验进行并且仅使用一个标准品时, 线性验证应考察杂质报告限  
101 至含量测定接受标准的 120%。

102 用于定量或定性多变量方法验证的样品需要为每个样品的赋值或类别，通常通过  
103 **参照分析方法**（如：经验证的或药典方法）获得。

104 使用参照分析方法时，其性能应与多变量分析方法的预期性能相当或更好。应在  
105 合理的时间范围内对相同样品（尽可能）进行参照分析方法分析和多变量数据收集，  
106 以确保样品及测量稳定。在某些情况下，可能需要关联或换算以提供相同的测量单位。  
107 任何假设或计算均应进行阐述。

### 108 **3 验证试验、方法学和评价**

109 在以下章节中，描述了评价分析方法性能的实验方法学。根据分析方法设计所述  
110 的主要性能特征将这些方法学分组。一般公认的是，多种性能特征的信息可能来自同  
111 一数据集。如果有正当理由，可使用不同方法证明分析方法符合目的和相关性能标准。

#### 112 **3.1 专属性/选择性**

##### 113 **3.1.1 一般考虑**

114 关于分析方法的**专属性**或**选择性**，可证明无干扰，或通过对比测定结果与正交方  
115 法结果来证明。在一些情况下，专属性/选择性可能是分析方法基本科学原理的固有属  
116 性。一些实验可与准确度联合研究。

117 当分析方法不专属时，可证明其选择性。但是在有潜在干扰的情况下，进行被分  
118 析物进行鉴别或定量检测时，应尽量将干扰降至最低，并证明该分析方法适用于其预  
119 期目的。

120 如果一种分析方法不能提供足够区分能力，则建议采用两种或两种以上的方法予  
121 以补充，以达到所需要的专属性/选择性。

##### 122 **3.1.1.1 无干扰**

123 专属性/选择性可通过证明被分析物的鉴别和/或定量不受共存的其他物质（如：杂  
124 质、降解产物、有关物质、基质或可能存在的其他组分）的影响来证明。

##### 125 **3.1.1.2 正交方法比较**

126 专属性/选择性可通过证明被分析物的测定结果与另一个经充分表征的分析方法测  
127 定结果相当来确认，理想情况下该方法应为不同测定原理的方法。

### 128 3.1.1.3 技术固有合理性

129 在某些情况下，可以通过技术参数（如：质谱中同位素的分辨率、NMR 光谱的化  
130 学位移）确保和预测分析技术的专属性。如果有适当理由，则无需进行其他额外实验  
131 研究。

### 132 3.1.2 数据要求

#### 133 3.1.2.1 鉴别

134 对于鉴别试验，一个关键点是基于其分子结构和/或其他特性证明其能鉴别目标分  
135 析物的能力。分析方法鉴别被分析物的能力可以通过使用含有被分析物的样品得到与  
136 标准物质相当的阳性结果，以及不含被分析物的样品得到阴性结果来证明。此外，鉴  
137 别试验也应测定与待测成分结构相似或密切相关的成分的样品，以确认其不会获得阳  
138 性结果。潜在干扰成分的选择应基于科学判断，并考虑可能发生的干扰。

#### 139 3.1.2.2 含量测定、纯度和杂质检查

140 应证明分析方法的专属性/选择性，满足样品中被分析物含量或效价的准确度要求。

141 代表性数据（如：色谱图、电泳图、光谱、生物反应）应用于证明专属性，如适  
142 用，在图中标明相关成分。

143 对于分离技术，适当的区分性应在适宜水平考察（如：对色谱中的关键分离，可  
144 用洗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  
145 的光谱以评估干扰的可能性。

146 对于非分离技术（如：生物测定、ELISA、qPCR），可通过使用标准物质或其他  
147 已适当标定的物质证明专属性，以确认不存在被分析物相关的干扰。如果被分析物是  
148 工艺相关杂质，还必须对照产品确认专属性（无干扰）。

149 如果认为一种方法没有专属性或没有足够的选择性，则应使用其他的方法来确保  
150 足够的区分。例如：滴定法用于原料药放行含量测定时，可以结合适宜的杂质检查。

#### 151 杂质或有关物质可获得或有意生成：

152 对含量测定或效价测定，应证明被分析物在杂质和/或辅料存在时能被区分。实际  
153 操作中，可以在样品中加入适量的杂质，以证明其含量测定结果不受这些物质的影响  
154 （例如与未添加杂质的样品测定结果相比较）。或者可通过对样品物料进行强制降解  
155 以生成适量杂质。

156 对纯度或杂质检查，可以通过强制降解或在样品中添加杂质使杂质或有关物质达  
157 到适当水平以确认无干扰，证明分析方法具有区分能力。

### 158 杂质或有关物质不可获得：

159 如果不能制备或分离杂质、有关物质或降解产物，专属性可以通过比较含典型杂  
160 质、有关物质或降解产物的样品测定结果与正交方法测定结果来证明。采取的方法应  
161 被证明合理性。

## 162 3.2 范围

### 163 3.2.1 一般考虑

164 分析方法的范围是最低结果和最高结果之间的区间，在此区间内分析方法具有适  
165 当水平的响应、准确度及精密度。范围验证可通过使用适当的校正模型（即线性、非  
166 线性、多变量）对可报告结果（用于生成可报告范围）进行直接评估。在某些情况下，  
167 基于样品制备（如：稀释）和分析方法的选择，可报告范围可使用一个或多个适当的  
168 工作范围来确定通常，工作范围对应于呈现在分析仪器上的最低和最高样品浓度或纯  
169 度水平，在该范围内，分析方法可提供可靠的结果。生成可报告结果通常需要数学计  
170 算。可报告范围和工作范围可以相同。

171 如果无法获得足够纯度（或含足够量的杂质）的物质以验证整个范围（如：100%  
172 纯度），则可适当地外推可报告范围，并应证明其合理性。

### 173 3.2.2 响应

#### 174 3.2.2.1 线性响应

175 被分析物浓度与响应之间的线性关系应在分析方法的整个范围内进行评估，以确  
176 认该方法适用于其预期用途。响应可采用拟订分析方法测定产品或适当的标准物质进  
177 行直接验证，或分别称取的被分析物，或预先定义的一组分混匀物（如：通过已知含  
178 量的溶液稀释）。

179

180 可通过响应信号对被分析物的浓度或含量作图评价线性关系，并且应该证明分析  
181 方法在给定范围内得到测得值与真实样品值（已知的或理论的）成比例的能力。应采  
182 用适当的统计方法对实验结果进行评估（如：用最小二乘法计算回归线）。由回归线  
183 推导所得到的数据，可能有助于线性的数学估计。应提供数据图、相关系数或决定系  
184 数、y 轴截距和回归线的斜率。分析实测数据点与回归线的偏离有助于评价线性（如：  
185 对于线性响应，应评估回归分析的残差图中任何非随机模式的影响）。

186 验证期间评估线性，建议至少采用 5 个浓度，适当分布于整个范围。

187 如有必要，可对测量数据进行数学转换（例如，通过使用对数函数）。

188 若采用其他方法进行线性评估，应证明其合理性。

**189 3.2.2.2 非线性响应**

190 一些分析方法可能显示非线性响应。在这些情况下，需要构建一个模型或函数来  
191 描述分析方法的响应与活性/浓度之间的关系。应通过非线性回归分析（如：决定系数）  
192 评估模型的适用性。

193 例如，免疫测定或基于细胞的检测可能显示 S 型响应。当浓度范围足够宽时，响  
194 应受到上、下渐近线的限制，出现 S 型试验曲线。这种情况下使用的常见模型是四参  
195 数或五参数逻辑函数，不过也存在其他可接受的模型。

196 对于这些分析方法，线性的评估与浓度-响应曲线形状的考虑是分开的。因此，不  
197 要求浓度-响应呈线性关系。而应评估分析方法在给定范围内测得值与真实（已知或理  
198 论）样品值成比例，以评估分析方法性能。

**199 3.2.2.3 多变量校正**

200 用于构建多变量校正模型的算法可以是线性，也可以是非线性的，只要该模型适  
201 用于建立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，  
202 例如校正样品在校正范围内的分布和参照分析方法误差。

203 在多变量分析中，测量数据通常通过导数或归一化进行预处理。

204 除比较参照结果和预测结果外，线性评估应包括分析方法误差（残差）在校正范  
205 围内如何变化的信息。残差分布图可用于评估整个工作范围内模型预测的残差。

### 206 3.2.3 范围下限验证

207 如果待测质量属性要求分析方法的范围接近该方法的范围下限，检测限（DL）和  
208 定量限（QL）可以使用以下方法进行估算。

#### 209 3.2.3.1 基于直观评估

210 直观评价可用于非仪器分析方法和仪器分析方法

211 限度的确定是通过分析已知浓度的样品及确认被分析物能被可靠分离及检测或定  
212 量的最低浓度水平。

#### 213 3.2.3.2 基于信噪比

214 该方法适用于能呈现基线噪音的分析方法。通过比较含有已知低浓度被分析物  
215 的样品与空白样品的测量信号来测定信噪比。或者，可以使用适当基线区域的信号代  
216 替空白样品的信号。DL 或 QL 分别是被分析物被可靠检测或定量的最小浓度。一般可  
217 接受的 DL 信噪比为 3:1。可接受的 QL 信噪比至少为 10:1。

218 信噪比的测定应在特定区域内，如可能应平均坐落于目标色谱峰的两边。

#### 219 3.2.3.3 基于线性响应值的标准偏差和标准曲线斜率

220 检测限（DL）可以表示为：

$$DL = \frac{3.3\sigma}{S}$$

221

222 定量限（QL）可以表示为：

$$QL = \frac{10\sigma}{S}$$

223

224 其中  $\sigma$  = 响应值的标准偏差

225 S = 标准曲线的斜率

226 斜率  $S$  可以根据被分析物的回归线来估算。 $\sigma$  可以由多种途径估算，如：

#### 227 根据空白的标准偏差

228 通过适当数量空白样本的分析测定背景响应值的大小，计算这些响应值的标准偏  
229 差。

#### 230 根据标准曲线

231 对含有被分析物 DL 到 QL 范围的样品进行分析测定，建立特定的标准曲线。该  
232 回归线的残差标准偏差（即均方根误差/偏差）或回归线  $y$ -轴截距的标准偏差可作为标  
233 准偏差。

#### 234 3.2.3.4 基于范围下限的准确度和精密度

235 除上述方法中描述的估算值，QL 也可以通过准确度和精密度测定直接验证。

#### 236 3.2.3.5 数据要求

237 应报告 DL 及其测定方法。如果 DL 是基于直观评估或信噪比确定的，应提供相关  
238 数据作为可接受依据。

239 如通过计算或外推法获得 DL 的估算值，应通过单独分析适当份数接近或等于 DL  
240 浓度的样品来验证该估算值。

241 应报告 QL 及其测定方法。

242 如果 QL 是估算值，应通过分析适当份数接近或等于定量限浓度的样品来验证该估  
243 算值。如果 QL 远低于报告限（例如，比报告限低约 10 倍），则可免除前述确认验证，  
244 并提供相关理由。

245 对于杂质检查，分析方法的定量限应等于或低于报告阈值。

### 246 3.3 准确度和精密度

247 准确度和精密度可以单独评估，各自拟定预先设定的标准。或者，也可以合并评  
248 价准确度和精密度。

#### 249 3.3.1 准确度

250 应在分析方法的报告范围内评估准确度，通常通过比较测定结果与期望值进行  
251 验证。应在分析方法的常规检测条件下验证准确度（如：对含有基质的样品，采用方  
252 法所述样品制备步骤操作）。



253 通常，准确度可通过下述研究之一来验证。在某些情况下，如果精密度、范围内  
254 响应和专属性已经确证，方法准确度可以通过推论得出。

### 255 3.3.1.1 与标准物质比较

256 分析方法测定已知纯度的被分析物（如：标准物质、经过充分表征的杂质或有关  
257 物质），并将测定结果和理论期望结果进行比较。

### 258 3.3.1.2 加标研究

259 析方法测定加标样品，该样品是在含有除被分析物外其他所有成分的基质中添加  
260 了已知量的目标分析物。如无法获得基质全部组分，可将被分析物加入到或富集在检  
261 测样品中进行测定。通过比较未加标样品和加标/富集样品的测定结果进行评估。

### 262 3.3.1.3 与正交方法比较

263 将拟定分析方法的测定结果与正交分析方法的测定结果进行比较。应报告正交分  
264 析方法的准确度。在无法获得模拟加标研究所需的所有相关成分的情况下，正交方法  
265 可与定量杂质测定一起用于确认主要的测量值。

### 266 3.3.1.4 数据要求

267 准确度需要在可报告范围内，使用各浓度水平适当数量的平行样品进行评估（如：  
268 按完整分析方法在 3 个浓度各重复测定 3 次）。

269 准确度应报告为样品中添加已知量的被分析物的平均回收率，或平均值与可接受  
270 真值的差值及适当的  $100(1 - \alpha)\%$  置信区间（或其他合理的统计区间）。除另有说明  
271 外，观察到的区间应与相应的准确度可接受标准相匹配。

272 对于杂质检查，应描述测定单个杂质或杂质总量的方法（如：相对于主成分的重  
273 量百分比或面积百分比）。

274 对于多变量分析方法的定量应用，应使用适当的指标，如：应使用均方根预测误差  
275 差 (RMSEP)。如果发现 RMSEP 与可接受的均方根校正误差 (RMSEC) 相当，则表  
276 明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  
277 预测率可用于表征准确度。

### 278 3.3.2 精密度

279 含量测定和杂质 (纯度) 定量测定的方法验证，应涵盖精密度研究

280 精密度考察应使用真实均质的样品，或当上述样品不可获得时，可使用人为配制  
281 的样品 (如：在基质混合物中加标或在样品中进行被分析物富集)。

#### 282 3.3.2.1 重复性

283 重复性的验证方法：

- 284 a) 涵盖方法可报告范围内，至少测定 9 次 (如：3 个浓度/每个浓度重复测定 3 次)  
285 或  
286 b) 100%的试验浓度至少测定 6 次。

#### 287 3.3.2.2 中间精密度

288 中间精密度的验证程度应根据分析方法的预期使用情况而定。申请人应确定随机  
289 事件对分析方法精密度的影响。需研究的典型变动因素包括不同日期、环境条件、分  
290 析者和仪器设备，如相关。理想情况下，考察的变量应该基于对分析方法开发和风险  
291 评估 (ICH Q14) 时的理解并予以证明。无需单独研究这些影响。鼓励使用试验设计  
292 (DoE) 研究。

#### 293 3.3.2.3 重现性

294 通过不同实验室协同检验评价重现性。申请递交时通常不需要考察重现性，但当  
295 分析方法需要标准化时，例如收载到药典中，以及在多个场地使用该分析方法的情况，  
296 则应考虑进行重现性研究。

#### 297 3.3.2.4 数据要求

298 应报告标准偏差、相对标准偏差 (变异系数) 和适当的  $100(1 - \alpha)\%$  置信区间  
299 (或其他合理的统计区间)。除另有说明外，观察到的区间应与对应的精密度可接受  
300 标准应相匹配。

301 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。

### 302 3.3.3 准确度和精密度的合并评价方式

303 替代单独评估准确度和精密度的方法是考虑二者的总体影响，通过一个合并的性  
304 能标准进行评估。方法开发期间生成的数据可能有助于确定最佳方法，并确定适当的  
305 性能标准，用于合并的准确度和精密度的评估。

306 可使用预测区间、容许区间或置信区间来评价合并的准确度和精密度。如果合理，  
307 其他方法也可以接受。

#### 308 3.3.3.1 数据要求

309 如果选择合并的性能标准，结果应报告为一个综合值，以提供分析方法适用性的  
310 适当总体认知。如果与证明分析方法适用性相关，应提供准确度和精密度的单独结果  
311 作为补充信息。应描述使用的方法。

### 312 3.4 耐用性

313 在方法开发阶段，根据所研究分析方法的类型，对分析方法在预期操作环境中的  
314 适用性进行评价。耐用性试验是通过对**分析方法参数**进行有意地改变后，确定分析方  
315 法的可靠性。如适用，应考察分析方法实施期间样品制备液和试剂的稳定性。耐用性  
316 评价可根据具体情况作为分析方法开发数据的一部分提交，或应根据要求提供。

317 更多详细信息，请参见 ICH Q14。

## 318 4 术语

### 319 准确度 (ACCURACY)

320 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  
321 相近程度。(ICH Q2)

### 322 分析方法 (ANALYTICAL PROCEDURE)

323 分析方法是指进行分析操作的方式。分析方法应足够详细地描述每个分析检测所  
324 必需的步骤。(ICH Q2)

**325 分析方法参数 (ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER)**

326 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  
327 （如，流速）或规定在可控的单一水平。（ICH Q14）

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

329 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  
330 究期间收集的数据和系统适用性试验（SST）可用于验证，并且预先设定一组适当的验  
331 证试验。（ICH Q14）

**332 校正模型 (CALIBRATION MODEL)**

333 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  
334 出）相关联。（ICH Q2）

**335 控制策略 (CONTROL STRATEGY)**

336 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  
337 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  
338 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）

**339 联合验证 (CO-VALIDATION)**

340 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。联由  
341 于实验室不同而受到潜在影响，联合验证可能包含全部（完全再验证）或部分（部分  
342 再验证）性能特征。（ICH Q2）

**343 检测限 (DETECTION LIMIT, DL)**

344 检测限是指样品中的被分析物能够被检测但无需定量为确切值的最低量。（ICH  
345 Q2）

**346 测定 (DETERMINATION)**

347 根据验证方案，对一个配制的样品进行单次或重复测定得到的报告值。（ICH Q2）

**348 中间精密度 (INTERMEDIATE PRECISION)**

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

**351 性能特征 (PERFORMANCE CHARACTERISTIC)**

352 确保测定结果可靠的一种特征描述，该特征与分析技术无关。通常可能包括准确  
353 度、精密度、专属性/选择性和范围。既往 ICH Q2 版本称之为论证项目。（ICH Q2）

354 **性能标准 (PERFORMANCE CRITERION)**

355 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，以确保检测  
356 结果的可靠。 (ICH Q14)

357 **平台分析方法 (PLATFORM ANALYTICAL PROCEDURE)**

358 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  
359 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  
360 即为平台分析方法所测定。 (ICH Q2)

361 **精密度 (PRECISION)**

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

365 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  
366 示。 (ICH Q2)

367 **定量限 (QUANTITATION LIMIT, QL)**

368 定量限是指在有适当的准确度和精密度，能够定量测定样本中被分析物的最低量。  
369 定量限是对样品基质中低含量物质进行定量测定时需要考察的参数，特别适用于杂质  
370 和/或降解产物的测定。 (ICH Q2)

**371 范围 (RANGE)**

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

**374 可报告范围 (REPORTABLE RANGE)**

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

**378 工作范围 (WORKING RANGE)**

379 工作范围对应于能在分析仪器上的待测质量属性（例如含量或纯度）的最低  
380 和最高水平，且在此范围内分析方法提供可靠结果。(ICH Q2)

**381 标准物质 (REFERENCE MATERIAL)**

382 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  
383 性，且确定适用于预期目的。标准物质可能包括国家/国际标准品、药典标准品、内部  
384 一级/二级标准物质。(ICH Q2)

**385 重复性(REPEATABILITY)**

386 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  
387 精密度 (Intra-assay precision)。(ICH Q2)

**388 可报告结果(REPORTABLE RESULT)**

389 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)

**390 重现性 (REPRODUCIBILITY)**

391 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  
392 标准化）。(ICH Q2)

**393 响应 (RESPONSE)**

394 分析方法的响应是分析方法（在给定的范围内）获得信号的能力，通过某些已知的  
395 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。  
396 (ICH Q2)

397 **再验证 (REVALIDATION)**

398 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  
399 涉及所有（完整再验证）或部分（部分再验证）的性能特征。（ICH Q2）

400 **耐用性 (ROBUSTNESS)**

401 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  
402 化分析方法参数来检验耐用性。（ICH Q14）

403 **专属性/选择性 (SPECIFICITY/SELECTIVITY)**

404 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  
405 扰程度。专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  
406 性则是一个相对术语，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  
407 似行为的其他组分干扰的程度。（ICH Q2）

408 **系统适用性试验 (SYSTEM SUITABILITY TEST, SST)**

409 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  
410 目的，并提高对于分析方法性能不可接受情况的可检测性。（ICH Q14）

411 **验证研究 (VALIDATION STUDY)**

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

414 **验证试验 (VALIDATION TEST)**

415 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）

416 **多变量术语 (MULTIVARIATE GLOSSARY)**

417 **校准集 (CALIBRATION SET)**

418 一组已知特性和分析检测结果相匹配的数据。（ICH Q14）

419 **独立样品 (INDEPENDENT SAMPLE)**

420 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  
421 于同一批次。（ICH Q2）

422 **内部测试 (INTERNAL TESTING)**

423 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。  
424

425 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  
426 **Q2**）

427 **潜变量 (LATENT VARIABLES)**

428 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。  
429 **(ICH Q2)**

430 **模型验证 (MODEL VALIDATION)**

431 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，从而确定模型适用性的过程。（ICH **Q2**）  
432

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

434 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 **Q2**）

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

436 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照值。  
437 **(ICH Q2)**

438 **验证集 (VALIDATION SET)**

439 用于对校准模型的性能进行独立评估的一组数据。（ICH **Q2**）

440 **5 参考文献**

441 ICH Q10 药品质量体系

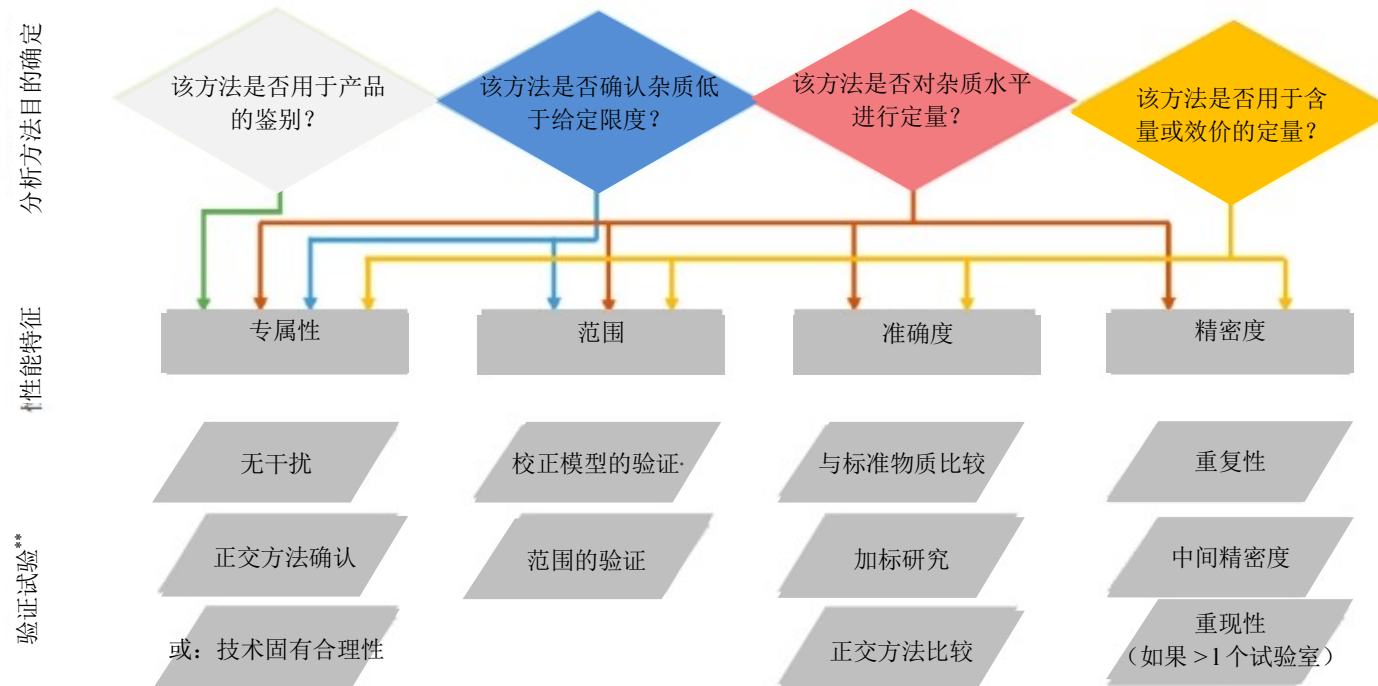
442 ICH Q14 分析方法开发

443 ICH M4Q 人用药品注册通用技术文档

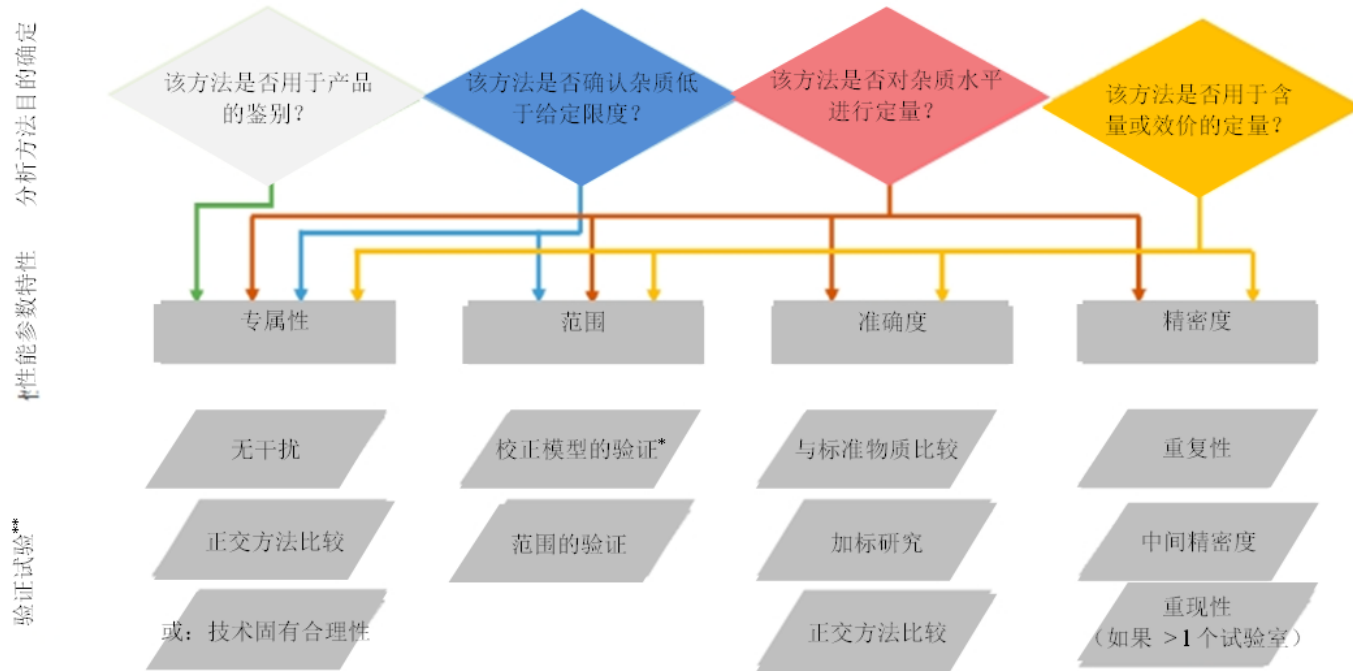


## 6 附件 1: 验证试验的选择

图 2: 根据分析方法目的的相关验证试验示例



## ICH Q2 (R2) 指导原则



\*限度检测可能不需要

\*\*可从提供的选项中选择试验。可能不需要进行所有试验。

## 7 附件 2：分析技术的说明性示例

本附件中表格是对选定技术的分析方法验证方式的示例。所提出的技术和方式是为了阐述本指导原则中所包含的原则的潜在应用，并不详尽。这些示例不是强制性的，也可以接受其他方法（满足本指导原则的目的）。

表 3: 定量分离技术示例

技术	分离技术 (例如, HPLC、GC、CE) 用于杂质或含量测定的	采用相对峰面积法定量的分离技术 (例如: 产品相关的物质如电荷异构体)
性能特征	验证研究方法学	
专属性/选择性	<p><b>无相关干扰:</b> 产品、缓冲液或适当基质, 以及各关注峰之间 加入已知杂质/辅料 或 通过正交分析方法比较杂质谱 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><b>无相关干扰:</b> 产品、缓冲液或适当基质, 以及各关注峰之间 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><b>重复性:</b> 对关注的峰, 在可报告范围内 3 水平各重复测定 3 次; 或 100%水平重复测定 6 次 <b>中间精密度:</b> 例如, 不同日、环境条件、试验分析者、仪器</p>	
准确度	<p><b>对于含量测定:</b> 与适当表征的物质 (例如, 标准物质) 进行比较 或 与正交方法对比 <b>对于杂质或有关物质:</b> 杂质的加标研究 或 与正交方法比较杂质谱</p>	<p>与正交方法和/或已适当表征的物质 (例如, 标准物质) 进行比较 或 准确度可以在精密度、线性和专属性已经确证基础上推论而得。 或 将强制降解样品加入到产品中, 和/或已适当表征物质进行加标研究</p>

ICH Q2 (R2) 指导原则

技术	分离技术（例如，HPLC、GC、CE）用于杂质或含量测定的	采用相对峰面积法定量的分离技术（例如：产品相关的物质如电荷异构体）
性能特征	验证研究方法学	
可报告范围	<p><b>整个范围内校正模型的验证：</b>  <b>线性：</b>在预期方法范围内稀释被分析物，至少 5 个浓度  <b>范围下限的验证（仅限纯度检查）：</b>通过选定的方法学确认 QL、DL（例如，信噪比法）</p>	<p><b>整个范围内校正模型的验证：</b>  <b>线性：</b>在规定范围内，对比测量（观察）结果和期望的理论结果；例如，通过加标或降解物  <b>范围下限的验证：</b>通过选定的方法学确认 QL（和 DL）（例如，信噪比法）。</p>
耐用性和其他考虑（根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行）	<p><b>有意改变相关参数，例如</b>          样品制备：提取体积、提取时间、温度、稀释倍数          分离参数：色谱柱/毛细管批次、流动相/缓冲液组成和 pH、色谱柱/毛细管温度、流速、检测波长          样品和标准物质配制溶液的稳定性  <b>相对响应因子</b>          如果被分析物与标准物质具有不同的响应（例如，不同的特定 UV 吸收），则应使用适当的响应比值计算相对响应因子。该评价可在验证或开发期间进行，应使用最终的分析方法条件并适当记录。          如果相对响应因子超出 0.8 - 1.2 的范围，则应采用校正因子。如果杂质/降解产物是被高估的，则可不使用校正因子。</p>	

表 4: 通过 ICP-OES 或 ICP-MS 测定元素杂质的示例

技术	通过 ICP-OES 或 ICP-MS 测定元素杂质
性能特征	验证研究方法学
专属性/选择性	在基质中加入元素, 充分证明无干扰并确认组分 (例如, 载气、杂质、基质) 存在情况下的准确度: 或 通过技术/先验知识给予论证 (例如, 一些同位素技术的专属性)
精密度	<b>重复性:</b> 对关注的信号, 在可报告范围内取 3 水平各重复测定 3 次或 100% 试验浓度测定 6 次 <b>中间精密度:</b> 例如, 不同日、环境条件、试验分析者、仪器
准确度	杂质的加标研究 或 与正交方法对比杂质谱
可报告范围	<b>工作范围的验证:</b> <b>线性:</b> 被分析物在预期的工作范围内稀释, 至少 5 个浓度, 可与多水平准确度实验合并进行 <b>范围下限的验证:</b> 通过选定的方法学确认 QL、DL
耐用性和其他考虑 (根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行)	<b>有意改变参数和试验条件的稳定性, 例如:</b> 样品消解技术和制备、雾化器和鞘流设置、等离子体设置

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	
性能特征	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 <i>通常通过最终方法证明</i>
专属性/选择性	<b>区分力:</b> 证明对采用不同关键工艺参数和/或关键物料属性生产的批次具有区分力, 这些工艺参数和/或关键物料可能影响生物利用度 (作为溶出步骤开发的一部分进行)	<b>无干扰</b> 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	<b>重复性和中间精密度:</b> 通过执行, 例如溶出杯间重复性研究或中间精密度研究 (操作员、设备), 了解方法变异性。 <i>注: 本研究对变异性提供了一个综合的评估, 包括产品质量和产品溶出性能, 以及定量方法的变异性。</i>	<b>重复性和中间精密度:</b> 用 1 个已溶出的片剂所产生的均质样品进行验证, <b>例如</b> , 在样品中被分析物完全溶出后, 从同一个溶出杯中抽取几份样品溶液
准确度	(不适用于溶出步骤)	<b>加标研究:</b> 将已知量的标准物质添加到装有溶出介质和辅料混合物的溶出杯中, 并在规定的工作范围内计算回收率

ICH Q2 (R2) 指导原则

技术	通过 HPLC 测定溶出度作为速释制剂性能试验	
性能特征	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 <i>通常通过最终方法证明</i>
可报告范围	(不适用于溶出步骤)	<b>整个范围内校正模型的验证:</b> <b>线性:</b> 对于单点质量标准, 从最低规格的 Q-45%到最高规格的 130%范围内, 以及对于多点质量标准, 从 QL ( <i>如果浓度下限预期接近 QL</i> ) 到最高规格 130%范围内, 证明样品浓度 (呈现在定量测定上) 的线性关系。  <b>范围下限的验证, 参见分离技术</b>
耐用性和其他考虑 (根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行)	溶出方法参数的选择依据, 例如, 溶出介质组成、表面活性剂浓度、沉降篮的使用、pH 值、脱气、体积、搅拌速率、采样时间	<b>有意改变定量方法参数, 参见分离技术</b>



表 6: 用于原料药含量测定的定量  $^1\text{H-NMR}$  示例

技术	用于原料药含量测定的定量 $^1\text{H-NMR}$ (内标法)
性能特征	验证试验方法学
专属性/选择性	<b>无干扰:</b> 选择能代表被分析物的信号, 该信号处无潜在基线扰动、残留溶剂或者溶剂信号、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/形式的干扰。
精密度	<b>重复性:</b> 重复测定至少 6 个 100%水平的单独制备供试液 <b>中间精密度:</b> 无需进行 (根据合理的技术原理, 通常用标准样品进行仪器校正以确认)
准确度	<b>标准物质比较</b> 用已知纯度的样品进行确认
可报告范围	通常不需要进行验证试验, 因为积分面积通常与被分析物的含量 (摩尔质量) 直接成比例 (技术固有合理性)。
耐用性和其他考虑因素 (根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行)	<b>有意改变参数, 例如,</b> 温度、浓度、磁场 (均场)、NMR 探头的调协和匹配、溶液稳定性

表 7: 生物检定法示例

技术	基于结合反应的试验（例如，ELISA、SPR）或基于细胞的试验，用于测定相对于标准的效价
性能特征	验证试验方法学
专属性/选择性	<b>无干扰：</b> 剂量-响应曲线符合响应标准，证明被分析物和标准物质的相似性，以及无来自基质的干扰信号（对于基于结合反应的试验），或细胞系本身无剂量-响应（对于基于细胞的试验） 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	<b>重复性：</b> 在一天内或短时间内覆盖分析方法可报告范围的样品重复测定（至少 5 个水平，每个水平至少重复 3 次） <b>中间精密度：</b> 不同的分析员，多天内在覆盖分析方法可报告范围内的多个水平单独制备多份供试品溶液进行测定，以上要包括常规的实验室变化
准确度	<b>标准物质比较：</b> 在整个分析方法可报告范围内，评估在多个（至少 5 个）水平下，单独制备多个（至少 3 个）供试品溶液，评估相对于理论活性的回收率。
可报告范围	<b>范围验证，包括范围下限和上限：</b> 在至少 5 个效价水平上进行测试，符合准确度、精密度和响应标准的最低到最高相对效价水平，，。
耐用性和其他考虑因素（根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行）	<b>有意改变参数，例如，</b> 孔板类型、缓冲剂组分、孵育时间、孵育条件、仪器、反应时间、试剂批次（包括标准品） 对于结合试验方法：包被蛋白、捕获/检测抗体 对于基于细胞的方法：细胞密度、效应/靶细胞比率、细胞传代次数

表 7: 定量 PCR 示例

技术	定量 PCR (原料药或产品中杂质的定量分析)
性能特征	验证试验方法学
专属性/选择性	<p><b>正交方法比较:</b> 通过凝胶电泳、熔解曲线或 DNA 测序, 测试反应专属性</p> <p><b>无干扰:</b> 阳性模板、RT-qPCR 无逆转录对照, 无模板对照。根据基因库, 采用序列相似性检索程序 (例如, nucleotide BLAST) 检测引物和探针靶向专属性。针对效率, 评价标准曲线的斜率</p>
精密度	<p><b>重复性:</b> 独立制备 5 个阳性对照水平, 沿标准曲线均匀分布, 在单次测定评估中每个水平重复测定 3 次。可采用变异系数 (CV) 来比较结果。</p> <p><b>中间精密度</b> 在两天或更长时间内至少 6 次运行中, 每个阳性对照水平每次运行至少重复测定 3 次。</p>
准确度	<p><b>加标研究:</b> 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><b>线性:</b> 工作范围应涵盖至少 5 - 6 个以 10 为底的 log 浓度值。应在整个动态范围内计算相关系数或标准偏差。</p> <p><b>根据校正曲线验证工作范围下限:</b> 可通过样品模板加标, 或根据标准曲线定义 DL。DL 是满足曲线参数的最低点。</p> <p>通过显示准确度实验有足够回收率和可接受的 CV, 证明 QL</p>
耐用性和其他考虑因素 (根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行)	<p><b>有意改变参数, 例如,</b> 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</p>

表 9：粒度测定示例

技术	粒度测定（动态光散射；激光衍射测定）作为属性试验
性能特征	验证试验方法学
专属性/选择性	<b>无干扰：</b> 对空白和样品进行评估以确定仪器设置和样品制备方法的适用性
精密度	<b>重复性：</b> 使用建立的分析方法参数在目标范围内进行，至少 6 次重复测定。 <b>中间精密度：</b> 在不同日期、环境条件、分析员、仪器设置下进行分析
准确度	<b>技术内在合理性论证：</b> 通过适当的仪器确认来证明 或 <b>正交方法比较：</b> 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	<b>技术特有合理性，例如，涵盖的粒度范围</b>
耐用性和其他考虑因素（根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行）	<b>有意改变参数，例如，</b> 评价分析方法预期使用中的期望粒度范围。 液体分散体的分散稳定性（分析时间中的稳定性，测量前的搅拌速度、分散能量平衡或搅拌时间。） 干法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）；样品的超声时间/百分比，如适用

表 10: NIR 分析方法示例

技术	NIR 测定片芯含量的分析方法
性能特征	验证试验方法学
专属性/选择性	<b>无干扰:</b> 原料药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	<b>重复性:</b> 重复测定, 在每次测量之间移除支架上的样品。
准确度	<b>与正交方法进行比较:</b> 比较在整个分析方法范围内采用适当数量浓度水平和重复测定 (例如, 5 个浓度, 每个浓度 3 次重复测定) 的预测值和参考值来证明。 准确度通常报告为预测值的标准误差 (SEP 或 RMSEP)。
可报告范围	<b>响应:</b> 证明预测值与参考值之间的关系。 <b>范围内的误差 (准确度):</b> 有关分析方法误差 (准确度) 在校正的范围内如何变化的信息, 例如, 通过绘制模型预测值与实际数据的残差图。
耐用性和其他考虑因素 (根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行)	<b>有意改变参数, 例如</b> 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。示例包括原料药和辅料的各种来源、含水量、片剂硬度和在支架里的朝向。 <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>

表 11: 定量 LC/MS 示例

技术	产品中痕量杂质的定量 LC/MS 分析
性能特征	验证试验方法学
专属性/选择性	<p><b>技术固有合理性:</b>            考虑同位素的可能性, 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) 结合保留时间来推论            或            来自样品基质中的其他组分无干扰。            或            与正交分析方法测定的杂质谱进行比较</p>
精密度	<p><b>重复性</b>            至少 3 个加标浓度水平, 各至少 3 次重复测定, 或在 100%水平下至少 6 次重复测定  <b>中间精密度</b>            对在同一实验室但在不同条件下 (例如, 不同的 LC/MS 系统、不同的分析员、不同日) 重复测定相同样品进行比较</p>
准确度	<p><b>加标研究</b>            样品基质中加入多个浓度水平的杂质标准品的可接受回收率            或            将结果与正交方法获得的“真”值进行比较</p>

ICH Q2 (R2) 指导原则

技术	产品中痕量杂质的定量 LC/MS 分析
性能特征	验证试验方法学
可报告范围	<p><b>在整个范围内校正模型的验证：</b></p> <p><b>线性：</b> 在 5 个或更多标准物质浓度水平条件下实验证明被分析物浓度与峰响应（或使用内标物时的峰响应比）之间存在线性关系</p> <p><b>范围下限验证：</b></p> <p>DL：使用加标水平（重复进样 6 次或更多次）下响应的变异系数（CV）作为测得的信噪比。获得的 CV 必须小于或等于预设的可接受值</p> <p>QL：准确度和精密度符合要求情况下的最低加标水平。</p> <p>准确度、精密度和响应符合要求情况下，范围从 QL（包括 QL）延伸到最高加标水平</p>
耐用性和其他考虑因素（根据 ICH Q14 作为分析方法开发的一部分执行）	<p><b>故意改变参数，例如</b></p> <p>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、MS 碰撞能量、试验条件的稳定性。</p>