

本周更新内容

目录

1. 《在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的技术指导原则》-----P2
2. 关于氟马西尼注射液等品种说明书增加儿童用药信息的公告（2024年第66号）----P3
3. 关于适用《Q2（R2）：分析方法验证》《Q14：分析方法开发》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告（2024年第65号）-----P3

1. 《在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的技术指导原则》

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2023年5月30日

发布目的：为深化“以患者为中心”的临床试验新理念，助力罕见疾病药物临床研发。

发布内容：

本指导原则将结合罕见疾病特征，对罕见疾病药物临床研发过程中如何应用 DCT 提出建议，为罕见疾病药物研发中科学、规范地开展 DCT 提供参考。

去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trials, DCT）是指在传统临床试验中心以外地点通过远程医疗和移动/本地医疗来执行部分或全部试验相关活动的临床试验。DCT 可通过完全远程模式或者混合模式，结合应用数字健康技术（Digital health technologies, DHT），为罕见疾病药物临床试验提供更加灵活、可及的新的方法、新路径。

开展罕见疾病药物 DCT 的遵循的基本原则：遵循 GCP 基本原则之外，还要遵循（1）“以患者为中心”的原则；（2）“切合目的”的原则；（3）“基于风险的质量管理”的原则。以上三项原则相辅相成。

DCT 为罕见疾病药物临床研发提供了全新的数字化模式，但当前 DCT 在我国药物注册临床试验中的应用经验有限。作为一种新兴的临床试验模式，在实施过程中，须关注其可能带来的未知风险：（1）预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道；（2）制定有效的风险控制计划；（3）关注合规性与数据安全；（4）关注数据可溯源性；（5）加强与监管机构的沟通交流。

2.关于氟马西尼注射液等品种说明书增加儿童用药信息的公告（2024年第66号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2023年5月28日

发布目的：为更好满足儿童临床用药需求，经研究论证，氟马西尼注射液等药品（见附件）的说明书可以按要求增加儿童使用人群及用法用量。

有关事项公告如下：

一、相关品种的上市许可持有人可依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应修订建议（见附件），向国家药监局药品审评中心提出补充申请，修订说明书【适应症】和【用法用量】项有关内容，并同时完善说明书安全性信息等相关内容。修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订。

二、相应补充申请批准后，相关品种的上市许可持有人应当及时收集并报告不良反应信息，做好儿童用药的风险控制及药物警戒工作。

3.关于适用《Q2（R2）：分析方法验证》《Q14：分析方法开发》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告（2024年第65号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2023年5月28日

发布目的：为推动药品注册技术标准与国际接轨。

有关事项公告如下：

一、申请人需在现行药学研究技术要求基础上，按照Q2（R2）/Q14指导原则的要求开展研究；自2024年11月24日开始的相关研究（以试验记录时间点为准），均适用Q2（R2）/Q14指导原则。

二、Q14提供了两种开发方式，申请人可以自行选择基础（即传统）方式或者增强方式，也可以选择部分采用增强方式。

三、Q14涉及分析方法全生命周期与变更管理，可能有同时涉及到Q12的相关内容，如既定条件（EC）。申请人如提交同时涉及到Q12相关内容的注册申请，请同时执行Q12适用公告要求。

四、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责做好本公告实施过程中的相关技术指导工作。

在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的 技术指导原则

2024 年 5 月

目录

一、背景	1
二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则	2
1. 以患者为中心	3
2. 切合目的	4
3. 基于风险的质量管理	4
三、关注数字健康技术的应用	5
四、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施	6
五、DCT 元素的应用场景	8
1. 受试者远程招募	9
2. 电子知情同意	9
3. 远程访视与评估	10
4. 医患交流互动/患者教育	11
5. 受试者的安全性监测	12
6. 试验药物的直达和回收	13
7. 就近使用医疗资源	14
六、实施过程中需关注的问题	16
1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道	16
2. 制定有效的风险控制计划	18
3. 关注合规性与数据安全	18
4. 关注数据可溯源性	19
5. 加强与监管机构的沟通交流	20

参考文献.....	20
-----------	----

一、背景

罕见疾病是发病率/患病率极低的一组疾病的统称。罕见疾病以遗传性疾病为主，多数在儿童期发病，具有发生率低、病死率较高等特点，且大部分罕见疾病尚缺乏有效的治疗手段，严重危及患者的生命健康。

罕见疾病药物临床研发存在诸多挑战：由于罕见疾病单病种人数少，患者居住分散，加剧了临床试验招募难度；试验流程复杂，访视方式多样，临床试验周期长，终点指标复杂，儿童人群需要特殊保护等等，进一步加大了罕见疾病药物临床试验难度。此外，一些罕见疾病患者的疾病症状严重，行动不便，限制了患者前往研究中心参与临床试验的意愿和能力。因此，探索更有利于患者参与的临床试验新模式将有助于提高罕见疾病药物研发效率。

去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trials, DCT）是指在传统临床试验中心以外地点通过远程医疗和移动/本地医疗来执行部分或全部试验相关活动的临床试验。DCT可通过完全远程模式或者混合模式，结合应用数字健康技术（Digital health technologies, DHT），为罕见疾病药物临床试验提供更加灵活、可及的新方法、新路径。

利用 DHT 开展以患者为中心的 DCT，并在罕见疾病研究领域予以推广，将有助于患者更便利地参与药物临床试验，使患者更少地因地域限制而失去参与药物临床试验的机会；

有助于最大限度地保障比如生活在边远地区或存在读写障碍的患者参加药物临床试验的权利；有利于减轻受试者负担，增加受试者的代表性和多样性，提高受试者的参与度和依从性。这些优势，既保障了患者权益，增强了对受试者的保护，同时，对于本身患者少、临床试验招募困难的罕见疾病药物临床试验更是非常重要的助力。

本指导原则将结合罕见疾病特征，对罕见疾病药物临床研发过程中如何应用 DCT 提出建议，为罕见疾病药物研发中科学、规范地开展 DCT 提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。此外，DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT 时，应确保符合相关法律法规的要求。

二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则

无论是否采用 DCT 元素，均应遵循 GCP 的基本原则，即保护受试者的安全与权益，以及确保数据真实、可靠、可溯源。其中，保护受试者的安全与权益高于对其他因素的考

量。在罕见疾病药物临床研发过程中应用 DCT 元素不应增加受试者的安全性风险。

除遵循 GCP 基本原则以外，在开展 DCT 时还需有以下关注要点：（1）遵循“以患者为中心”的原则；（2）遵循“切合目的”的原则；（3）遵循“基于风险的质量管理”的原则。上述三项原则之间是相辅相成的关系：要实现“以患者为中心”，就需要做到“切合目的”，以患者需求为“目的”来进行 DCT 设计；做好“基于风险的质量管理”，保障临床试验质量，才能有效地实现“切合目的”。

1. 以患者为中心

“以患者为中心”是 DCT 设计与实施过程中的重要原则。在设计和实施 DCT 前，收集、倾听患者声音，了解特定的患者人群在参与药物临床试验中存在的难点与痛点，并以解决这些难点与痛点为目标而设计与实施 DCT，并可将这些信息作为临床试验关键质量要素之一，纳入罕见疾病 DCT 试验的全周期管理中。另一方面，需充分考虑受试者需求（例如，受试者有强烈的与研究者/研究医生面诊的沟通需求），不应为了降低临床试验的操作难度，或以损害临床试验质量为代价，而将必要的“中心化”临床试验流程/操作，改为“去中心化”。即使在 DCT 中，也应保障受试者权益。

此外，实施 DCT 不应增加参加临床试验机会的不平等性。技术和设备的可用性、参与试验数据收集的技能水平不

应成为研究参与者的排除标准，对于不具备相应设备或设备性能不达标的受试者，应该由申办者提供必要设备；同时要保障受试者不接受 DCT 元素（如远程知情同意）而选择传统临床试验模式的权利。

2. 切合目的

在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT，应符合“切合目的”（Fit for Purpose）的原则。DCT 元素的适用性取决于（包括但不限于）试验人群、罕见疾病、评估类型、试验药物的特性（包括其开发阶段）、目前对其疗效和安全性特征的了解，以及其安全性风险是否可控。

建议在临床试验规划阶段，对拟采用的 DCT 元素进行获益与风险评估。根据试验目的，并结合患者需求和试验药物特点，合理采用具备可行性的 DCT 相关元素，并对试验进行整体设计。

3. 基于风险的质量管理

鉴于当前对罕见疾病的认知相对于常见疾病存在明显不足，相关研究缺乏，建议当计划在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT 时，在试验开展之前就建立质量管理体系，及早针对已知/潜在风险制定应对措施；同时，申办方还需具备对发生未知风险进行及时监测和处理的能力。根据“质量源于设计”原则，建议申办方充分识别 DCT 模式和 DHT 应用过程中可能的关键质量要素变化，并对其进行获益风险评估和

风险管理。

三、关注数字健康技术的应用

DHT 是将现代计算机技术和信息技术应用于医疗过程的新型现代化医疗方式。在药物临床试验中，可通过应用移动医疗或远程监护设备，实现对受试者的治疗，或信息的远程收集。

在药物临床试验中使用 DHT 时，需要考虑罕见疾病受试者的实际情况和需求（年龄、健康状况、生活习惯和治疗目标等），选择符合目的、适合受试者使用的 DHT，且该技术需经过临床验证，以确保其安全性和有效性。在选择 DHT 设备时，还须考虑罕见疾病受试者的依从性，确保受试者对穿戴设备的使用意愿、接受程度并可正确使用。

DHT 使用前申办者需对临床研究过程中涉及的计算机化系统进行验证，对数据的初始输入和任何后续更改要保持稽查轨迹。临床试验开始前，也需要对 DHT 方法应用进行确认和验证及可用性研究。使用 DHT 采集数据前，还应进行受试者身份识别（面部/指纹/身份证等），确保设备采集的数据为受试者本人。为了充分保护受试者的个人隐私数据，应确保数据安全保障措施到位；应保证所采集自患者的数据的可溯源性；如使用不同设备或技术平台（包括患者自己的移动设备）收集数据，应考虑数据和结果的一致性。

在使用 DHT 收集数据作为终点时，需要仔细地计划和考虑，选择合适于目标受试者群体的 DHT，同时需要确保研

究终点经过全面而充分的验证。

当计划采用 DHT 收集的数据作为试验终点时，鼓励申办方从早期研发阶段即开展相关 DHT 验证工作，包括验证和确认 DHT 的性能，以确保其灵敏度、特异性、准确性、精密密度，以及以该 DHT 在实践环境中所收集的数据作为试验终点的可行性与合理性。

四、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施

为精巧地设计罕见疾病药物临床试验并保证试验的顺利推进，鼓励在试验方案设计之初，就进行 DCT 框架设计，即在了解罕见疾病患者需求的基础上，预先设计在临床试验中的部分/全部环节采用哪些 DCT 元素，之后按照该计划实施 DCT。

在罕见疾病药物临床试验设计中加入 DCT 元素需要仔细考虑目标适应症人群的独特需求。在设计实施框架时，可对以下要点（包括但不限于）进行考虑：

当在方案设计中计划利用 DCT 元素进行院外访视及数据采集时，如果涉及到采集与药物安全性和/或有效性评价相关的一些关键数据（如主要终点），需要预先进行充分评估和必要的验证，避免 DCT 的实施影响关键数据的质量。

选择符合研究目的的技术。例如，如果试验涉及可穿戴设备，则需确保该设备适合目标年龄组人群，且该穿戴设备

的应用是“切合目的”的。必要时，需在早期研究或者探索性队列中对所采用的技术进行验证。

确保语言通俗易懂，与受试者年龄、理解水平、教育程度匹配。由于罕见疾病中大多数涉及儿童患者，在开展儿科研究时，DCT 元素应根据目标年龄段患儿的语言和理解水平进行调整。不同年龄段的患儿可能具有各自独特的需求，可采用灵活的方法，协助患儿理解和参与临床试验，例如可以在电子知情同意中设计动画来帮助患儿理解知情内容。

确保数据质量。由于在罕见疾病药物临床试验中的样本量可能很小，因此单个数据的质量应予以特别关注，确保数据可靠。例如，当受试者接受使用就近医疗资源时，要确保受试者在研究中心以外所接受的医疗活动都能被合规地记录和追踪；再如，当受试者使用电子日志，可穿戴设备时，需尽可能提高受试者使用的依从性，确保数据能被持续、完整地采集等。

开发数字化试验终点。在方案的设计中可以考虑应用 DHT 采集的数据作为试验终点。在经过充分验证的前提下，通过 DHT 持续、精准地采集高质量的客观数据，可能用于支持试验药物的有效性和/或安全性评价。

应用 DHT 开展适应性设计的临床试验。通过应用 DHT，可以实现在罕见疾病药物临床试验中及时、持续地大量采集

临床试验数据，从而有助于采用适应性试验设计，提高设计灵活性，缩短试验时间，提高研究效率。

提供充分的培训。对临床试验参与的各方进行充分的培训将有助于保障临床试验质量。培训可考虑包含以下内容：

（1）针对整体 DCT 设计和实施流程，以及预估的关键风险因素和应对措施的培训；（2）针对 DHT 及设备和/或软件的培训，通过集中培训和/或阅读操作手册以及模拟操作，保证各方熟练使用；（3）针对数据安全和个人信息保护的培训；（4）针对安全性监测的培训，尤其是在计划开展远程访视时，需对如何进行药物安全性监测、不良事件收集、受试者可采取的紧急救助方式进行培训。

需关注的是，DCT 实施计划涵盖但不仅限于所使用的 DCT 元素的总结、使用目的、设计依据、任务范围和场景、实施方案概要、项目涉及的设备、平台和软件、评估与验证的数据、数据管理和数据流程图、风险评估和风险控制措施、培训和沟通计划等，还应在研究方案概述以及其他相关文件内详述相关任务的职责分工、工作流程、项目实施的时间安排以及在试验中拟采取的行动。

五、DCT 元素的应用场景

DCT 为药物临床研究提供了全新的数字化模式。在罕见疾病药物临床研发中，DCT 可应用于以下场景：

1. 受试者远程招募

受试者招募是推进临床试验的瓶颈环节，在罕见疾病药物研发领域尤为突出。寻找合适的罕见疾病患者参与临床试验，不仅仅存在数量上的挑战，还涉及到患者对临床试验的理解和参与的意愿。DCT 在罕见疾病药物临床试验的受试者招募过程中，可考虑采用远程招募的形式让有需求的罕见疾病患者参与合适的临床试验，或可通过人工智能等技术加速罕见疾病药物临床试验受试者招募。

2. 电子知情同意

电子知情同意是指采用多元化电子媒体的电子系统和程序，包括采用文本、图形、音频、视频去传达与临床试验有关的信息并获得知情同意记录。从呈现形式上而言，电子知情同意包括采用电子化与纸质混合形式或完全电子化形式。从过程上而言，电子知情同意可在研究现场进行，也可以远程进行，通过电话、视频、线上会议等方式进行沟通。

当采用电子知情同意时，知情过程需被记录和归档存储，并确保可被溯源。

由于罕见疾病多发病于儿童期，因此在知情同意的过程中，采用多媒体交互模式，例如视频、音频、图表等方式，将更有利于儿童受试者的理解，帮助其充分知情。对于一些存在认知障碍（如神经发育相关的读写障碍）或书写障碍（如原发性遗传性肌张力不全）的罕见疾病患者，可以引入监护

人（代理人）等模式，以更好地保护受试者权益。

对于行动不便的罕见疾病受试者，通过远程化的知情同意方式，可以方便快捷地获知更新的知情同意书，并确保所有受试者都能及时地获知最新版本。

在使用电子知情同意时应避免电子设备和程序的使用给罕见疾病患者带来额外负担，需要确保程序的易用性和可及性，同时需要准备纸质知情以防受试者无法顺利操作设备。使用电子知情同意时，需预先进行评估和验证，对受试者做好使用说明介绍和必要的培训；在拟采用电子知情同意前，需充分告知受试者在电子知情的过程中所产生数据的采集范围，访问权限等，在知情同意过程中，确保数据安全性及受试者（包括其监护人）隐私信息受到保护。

3. 远程访视与评估

远程访视是指研究者及项目成员以在线方式，通过视频、音频或电话、即时通讯工具等，实时与患者进行互动，完成方案要求的访视系列流程。

远程临床试验访视是使试验更方便、使受试者更易参与的重要策略。药物临床试验是否适合完全使用远程访视或以混合试验方式进行访视，取决于评估流程和所需收集的数据。

当计划采用远程访视时，可能需要对研究者、受试者、监护人或照护者开展额外的、针对如何进行或参与远程访视的培训，以确保远程访视时所执行流程和数据信息收集方法

的一致性。计划远程临床试验访视或临床试验相关活动时，试验方案或者试验操作手册应规定何时适合与试验受试者进行远程访视以及何时应现场访视受试者。此外，试验方案还应规定如何评判和管理远程发现的不良事件；当通过多种途径报告不良事件时，还应制定程序来识别潜在的重复项。对紧急或需要现场关注的不良事件，方案应提供应对措施。研究者需确保远程访视病历记录的及时性与完整性。

罕见疾病药物临床试验终点的远程电子化临床结局评估是罕见疾病药物 DCT 的重要组成部分。通过 DHT 等方法实现测量的 eCOA 工具可以提供实时数据收集和监控，减少数据记录的错误和漏报，提高数据质量和完整性。

临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）工具的开发包括开发新的 COA 工具、对已有 COA 工具进行翻译和/或文化调适、和对已有 COA 工具进行改进三种模式。由于罕见疾病药物研发的经验往往不足，缺乏可参考的既往案例，因此往往缺乏明确适用于该疾病患者群体的疗效终点。在开展远程评估或应用 eCOA 时，申办方需审慎考虑所应用/开发的 eCOA 工具的适用性。鼓励在药物研发早期开展 eCOA 的应用/开发，并适时恰当地延续至后续临床研究和关键注册研究中。

4. 医患交流互动/患者教育

医患交流互动/患者教育对于确保药物临床试验的成功

和受试者安全至关重要。利用 DCT /DHT，研究人员可更及时、更便利地提供药物临床试验相关的教育材料，以便向受试者充分解释试验的目的、过程、可能的风险和潜在获益，帮助受试者及其家庭了解临床试验的背景和重要性，获得更清晰、透明的信息。同时 DCT/DHT 所提供的更便捷的沟通方式，也有助于研究人员及时全面地倾听患者的声音，了解患者的需求并及时调整试验设计，促进罕见疾病患者及早参与到试验设计中。

在临床试验中向受试者（包括其家庭成员）提供更符合受试者需求的医疗咨询和监测，可有助于减少临床试验的受试者脱落。医患交互平台有助于研究医生进行远程咨询和随访，同时也可利用平台将患者端的数据智能映射到电子数据收集管理系统（Electronic Data Capture, EDC），协助形成完整的受试者数据链。

5. 受试者的安全性监测

一些罕见疾病的特定症状和对药物的反应可能需要更频繁和持续的监测。开展 DCT 进行安全性监测，申办方可使用 DHT 对受试者的安全性进行实时监测与报告，例如通过受试者的手机 APP、远程访视平台或可穿戴设备，实时采集受试者安全性数据并直接传递给研究者。

在开展 DCT 时，申办方需要制定明确的安全监测计划，以确保受试者的安全和权益，数据的准确性和及时性；研究

者负责做好受试者的安全监测。建议在计划中明确何时、在何种情况下以及如何收集、分析安全性数据（包括受试者报告不良事件的方式）。需注意的是，在计划开展 DCT 时，研究者需向受试者特别强调在何时/何种情况下，例如发生特定不良反应时，应该尽快就近就诊，避免延误对不良反应的诊治。

如果在 DCT 或试验药物使用期间出现重大安全性风险，申办方必须立即停止 DCT，并及时通知监管部门、伦理委员会以及所有研究者，予以谨慎和充分的评估后，再决定是否可继续临床试验。

6. 试验药物的直达和回收

罕见疾病受试者地理位置分布广泛，其中包括许多儿童患者，部分患者受疾病影响而行动不便，因此药物直达（Direct to Patient, DTP）和远程药物回收对于罕见疾病患者而言是一种便捷且利于减轻受试者（包括监护人）负担的药物管理方式。

在采用 DTP 时，需要充分考虑药物的类型和特性，例如，采用口服途径给药、保质期较长、常温储存的药物通常更适合采用 DTP；对于需要注射或低温保存的生物制品，需谨慎评估 DTP 的可行性；对于采用静脉输注等需要医护人员操作的给药途径的药物，在特定情况下，可以通过 DTP 方式结合上门访视/当地医疗机构访视的方式，在受试者家中/就近进行治疗给药。

在采用 DTP 前,研究者应确保受试者了解正确的用药和药品储存方式,并提前考虑特殊情形(如药物超温或用药错误)的应对方式;建议定期评估药物治疗依从性,并提前制定依从性不佳的应对处置计划。为确保药物管理的顺利执行,研究者和临床试验机构应明确药物管理计划,包括药物的配送、回收和安全处理,以及剩余药物的追踪和记录;同时预先对过程中可能发生的问题(如发生超温)提出处理预案;此外,还需定期对药物管理计划的执行情况进行评估。

为了确保试验药物质量,需要建立全流程的质量控制体系,包括温度控制、药物监测、破损药物处理等。对于 DTP 订单,应实施处方、确认、取药、发药、运输、签收、服药要求、受试者服药依从性跟进以及药物返还和销毁等全方位的质量控制措施。对于需要温控运输的药物,应建立实时温度监测系统,确保运输安全。

7. 就近使用医疗资源

上门医护或在居住地附近就医会为罕见疾病患者提供更多便利,这对于儿童、老年、行动不便或存在免疫缺陷的患者尤为重要。

上门医护或居住地附近医护涉及多个场景,包括访视、生物样本采集、护理、给药与药品回收和仪器维护等多个方面。在采用上门或居住地附近访视和护理时,为了保证受试者的安全及数据的科学、真实、可靠,应确保该医疗机构,

包括其设备和人员，均经过相应资质评估和认可，有能力执行临床试验相关职责和功能。相关人员应具有相应专业资质并接受培训。在研究者认为必要时，研究者/申办方可提供培训和指导，确保相关人员了解临床试验的要求和标准。不论采用何种访视和护理方式，其诊疗及检查检验结果应及时传输给研究者以进行充分地评估，避免受试者承担不必要的风险。

如在家中或居住地附近进行采样,需严格遵照实验室手册或者采集方案进行操作，确保样本采集质量，明确样本类型，采集时间和采集技术。对于需要温度控制的样本，应在适当的温度条件下进行运输，以保持样本的完整性。建立监测系统，追踪样本的位置和状态，以确保安全性。

在制定上门或居住地附近医护计划时，方案中须清晰明确每次访视的安排，确保其合理性和有效性。对于一些需要医护人员操作的药物，在特定情况下，可以通过结合 DTP 和上门给药的方式，在受试者家中进行治疗给药。为了确保受试者的安全，建议在给药后进行必要的观察，并进行随访，以监测他们的状态。

需注意的是，并不是所有临床试验均适合使用就近的医疗资源开展。例如，当试验药物采用静脉输注给药时，虽然从提高便利性角度出发，可考虑使用就近医疗资源，但由于静脉给药方式可能容易发生起病更急、进展更快、更严重的

不良反应（如输液反应），因此在其安全性特征未经充分暴露的情况下，可能不宜采用上门医护或在居住地附近就医的方式；如果是已上市产品开展临床试验以增加适应症的情形，考虑到临床实践中对该产品已有一定的使用经验，此时则可考虑使用就近医疗资源。再如，对于口服给药途径的试验药物，在其安全耐受性尚未被充分了解的早期临床试验阶段，一般不宜采用就近医疗资源的方式；当早期研究显示试验药物的治疗窗较宽，剂量限制毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）剂量较高，所接受的治疗剂量与 DLT 剂量/最大耐受剂量（Maximal Tolerable Dose, MTD）之间存在较广安全窗时，则可能适合采用上门医护或在居住地附近就医的方式。

六、实施过程中需关注的问题

当前 DCT 在我国药物注册临床试验中的应用经验有限。作为一种新兴的临床试验模式，在 DCT 的实施过程中，须关注其可能带来的未知风险，以便在保障受试者的安全与权益、保证数据可靠性的基础上，充分发挥新技术、新方法的优势，促进、推动创新性的罕见疾病药物研发。

在罕见疾病药物临床研发中实施 DCT 时，建议申办方关注以下问题（包括但不限于）：

1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道

应用 DCT 模式开展罕见疾病药物临床研发时，申办方、临床研究机构与研究者、伦理委员会等临床试验各方需履行

GCP 以及其他法规文件规定的职责义务。

当开展 DCT 时还可能涉及众多 DCT 服务供应商、当地医疗资源（包括就近医疗机构和上门医护）等相关方，当药物临床试验在研究中心以外开展和/或有其他服务供应方参与时，须在临床试验开始前明确申办方、研究者和任何其他各方的具体职责。研究者对执行所授权活动的人员或相关方进行适当监督，以确保试验参与者的权益、安全和健康以及数据的可靠性。

申办方在 DCT 中的职责与传统的基于研究中心的临床试验相同，协调与管理临床研发过程中的 DCT 活动，为各个 DCT 元素建立可行的操作流程；申办方可采用适应的措施确保参与患者的多样性，制定科学的数据管理计划（Data Management Plan, DMP），确保数据的可靠和稳健，在试验方案中描述如何实施 DCT 的相关操作。

在药物临床试验中，研究者承担受试者医疗护理和安全的责任；申办方承担对临床试验的实施进行充分监督的责任。在 DCT 中，研究者和申办方在履行职责的过程可能存在挑战，因此须预先建立所有相关方之间（包括受试者、研究者、申办方和任何服务供应商）有效的沟通渠道；所有相关方均应随时了解和履行其与临床试验实施相关的职责和信息；须预先制定紧急情况下的有效沟通计划，以便所有相关方可以及时共享信息并迅速应对紧急情况。申办方须在临床试验开

展前确保受试者已充分了解研究中的沟通途径和联系方式（例如，发生紧急医疗事件时的联系人，发生器械故障、远程访视问题等时的联系人）。

2. 制定有效的风险控制计划

在计划开展 DCT 时，可能存在 DCT 相关的潜在风险和挑战。例如，如何保障数据的完整性、隐私和安全，以及如何开展远程数据收集和监控管理等。

在计划实施 DCT 时，建议申办方进行全面的风险评估，识别 DCT 中与数据质量、隐私和安全相关的潜在风险，建议制定应急预案，以尽量降低相关风险（例如 DHT 故障可能导致数据丢失或损失、计划访视的中断）的影响，并确保对患者安全的影响降至最低。

若出现 DCT 计划或实施过程变更，应该描述和记录在研究过程中出现变更的时间和原因、决定变更的过程、负责变更的个人或群体，以及进行变更后对试验的影响和后续行动计划。

3. 关注合规性与数据安全

DCT 采用新方法、新模式，涉及受试者个人隐私保护、数据安全及其他合规问题，需在传统临床试验实施基础上，对 DCT 流程进行特别考量。

DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT 时，应确保符合相关法律法规的要求。在符合法律法规的前

提下，根据临床试验需求进行必要的授权，例如在 DCT 中，若需要委托服务供应商提供 DTP 服务，需要研究机构和研究者向 DTP 服务供应商授权；当计划使用就近医疗资源时，需确认其资质，必要时通过研究者对当地或上门医疗服务提供者进行授权，以确保其能够提供符合方案规定和标准的医疗服务；再如在进行远程电子知情同意时，需要受试者提供电子签名。

在使用 DHT 相关工具（例如远程医疗、实时视频会议、电子健康记录、可穿戴设备）时，需关注是否与数据隐私安全法律法规存在冲突，实施数据安全和隐私保护措施，以确保受试者个人信息的安全和隐私。

4. 关注数据可溯源性

在 DCT 的实施过程中，申办方需关注并确保所产生的数据被良好、真实、完整地记录，且可被溯源。

申办方应对 DCT 系统的源数据、源文件在试验实施前进行明确定义，必要时可与研究机构/研究者协商确定或与药审中心进行沟通。申办方、临床研究机构/研究者、服务提供商、受试者等各相关方均应对各自所涉及的源数据、源文件进行良好的记录和保存。DCT 系统的源数据、源文件应当能够充分地重建和评价临床试验相关过程，反映受试者保护、方案执行、数据记录、结果报告等方面情况，在需要时以供查阅，以满足监查、稽查和检查的需要。

临床试验必备文件的管理应遵循 GCP 和相关法律法规的要求，保证保存的必备文件的完整、可读，并应监管机构的要求可直接查阅。

5. 加强与监管机构的沟通交流

在新技术、新方法的实施过程中，特别是在早期实施阶段，由于缺乏相关经验，可能存在一些未知风险，因此建议申办方在计划将 DCT 元素及 DHT 纳入临床开发计划中时，及早与药审中心进行沟通交流，并在整体的实施过程中，与药审中心保持密切的沟通。

当在临床试验中采用新技术、新模式等相关元素时，申办方应在方案中阐述其必要性、科学性、可行性，并与药审中心形成共识。药审中心鼓励申办方继续探索和开发多方合作的新研究方法，实施的新技术，以支持以患者为中心的罕见疾病药物研发。

参考文献

- 1.丁洁，王琳. 中国罕见病研究报告（2018）[R]. 北京：中国医药科技出版社, 2018.
- 2.张抒扬，董咚，李林康，等. 2020 中国罕见病综合社会调研[M]. 北京：人民卫生出版社, 2020.
- 3.中国罕见病联盟. 罕见.数读[R]. 北京：中国罕见病联盟，2020.

- 4.李高扬.远程智能临床试验蓝皮书.DIA 中国数字健康社区蓝皮书专家组. 7
- 5.Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. et al. What role can decentralized trial designs play to improve rare disease studies. Orphanet J Rare Dis 17, 240 (2022).
- 6.FDA. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices. Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders DRAFT GUIDANCE [EB/OL]. [2023-05-03].<https://www.fda.gov/media/167696/download>
- 7.EMA. Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials [EB/OL]. [2022-12-14]. https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en
- 8.Inan OT, etc. Digitizing clinical trials. NPJ Digit Med. 2020 Jul 31;3:101. doi: 10.1038/s41746-020-0302-y.
- 9.LIU C, YUAN C, BUTLER A M, et al. DQueST: Dynamic questionnaire for search of clinical trial[s J].J Am Med Inform Assoc, 2019, 26(11) : 1333 - 1343.
- 10.Ghadessi, M. et al. Decentralized clinical trials and rare diseases: a Drug Information Association Innovative Design Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective. Orphanet Journal of Rare Diseases 18, 79 (2023).

12. Garcia-Gancedo, L. et al. Objectively Monitoring Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Symptoms During Clinical Trials With Sensors: Observational Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 7, e13433 (2019).
13. Cialone, J. et al. Quantitative telemedicine ratings in Batten disease: Implications for rare disease research. *Neurology* 77, 1808–1811 (2011).
14. Defer, G. et al. Adverse Drug Reaction Reporting Using a Mobile Device Application by Persons with Multiple Sclerosis: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Drug Saf* 44, 223–233 (2021).
15. FDA. Discussion Document for Patient-Focused Drug Development Public Workshop on Guidance 3: SELECT, DEVELOP OR MODIFY FIT-FOR-PURPOSE CLINICAL OUTCOME ASSESSMENTS, October, 2018
16. Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. & Reites, J. What role can decentralized trial designs play to improve rare disease studies? *Orphanet J Rare Dis* 17, 240 (2022).
17. 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》《以患者为中心的药物获益-风险评估技术指导原则（试

行)》的通过(2023 年第 44 号)[EB/OL].(2023-07-27) .
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>

18.Thorpe, K.; Fettiplace, J.; Gorey, C.; Kang, E. G.; Madden, K.; Bhat, S.; Zhang, S.; McLaughlin, M. M..Decentralized Clinical Trial (Dct) Design with the Potential to Improve Patient Recruitment and Retention in Glisten: A Phase 3 Study of Linerixibat for Cholestatic Pruritus in Patients with Primary Biliary Cholangitis (Pbc). Hepatology ; 76(Supplement 1):S1479, 2022.

国际人用药品注册技术协调会

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。

ICH Q2 (R2) 指导原则

Q2 (R2)

文件历史

编码	历程	日期
Q2	指导委员会批准作为 <i>第二阶段</i> 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 <i>第四阶段</i> 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 <i>第二阶段</i> 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 <i>第四阶段</i> 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 <i>Q14</i> 保持一致。 ICH 大会成员认可作为 <i>第二阶段</i> 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 <i>第四阶段</i> 采纳	2023 年 11 月 1 日
Q2(R2)	表格 5 错误修订：40 页通过 HPLC 测定溶出度作为速释制剂性能试验的示例中可报告范围线性部分的排版； 41~46 页表格 6~11 的修订	2023 年 11 月 30 日

法律声明：除 ICH 标志外，本文受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，必须使用合理步骤来清晰标注、界定或以其它方式明确对原始文件或基于原始文件所做的更改。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者不对因使用本文件造成的任何索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属第三方的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

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	6
1.1 目的	6
1.2 范围	6
2 分析方法验证的一般考虑	6
2.1 分析方法验证研究	8
2.2 分析方法生命周期中的验证	10
2.3 可报告范围	11
2.4 稳定性指示特性的证明	11
2.5 多变量分析方法的考虑	11
3 验证试验、方法学和评价	13
3.1 专属性/选择性	14
3.1.1 一般考虑	14
3.1.2 数据要求	15
3.2 范围	17
3.2.1 一般考虑	17
3.2.2 响应	18
3.2.3 范围下限验证	20
3.3 准确度和精密度	23
3.3.1 准确度	23
3.3.2 精密度	25

3.3.3 准确度和精密度的合并评价方式	26
3.4 耐用性	27
4 术语	27
5 参考文献	35
6 附件 1: 验证试验的选择	36
7 附件 2: 分析技术的说明性示例	37

1 引言

1.1 目的

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 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) 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和文件间的差异。

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于分析方法验证研究的进一步通用指导。

1.2 范围

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与临床阶段对应的分析方法验证。

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（定量或限度检查）、鉴别或其他定量或定性测量。

2 分析方法验证的一般考虑

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，可使用开发研究的数据（参见 ICH Q14）作为验证数据的一部分。当一个验证过的平台分析方法用于新目的，如果证明科学合理，验证试验可以简化。

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。申请人负责设计最适合他们产品的验证研究和方案。

在方法学验证研究中，应使用参比物质或其他适当标定的物质，这些物质应记录鉴别、纯度或其他必要的特征。

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。

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，

以确保测定结果的可靠 (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预期目的。

2.1 分析方法验证研究

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, 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)。常见技术的具体非约束性示例参见附件 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试验, 进一步说明参见附件 1。

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。验证研究的结果应总结在验证报告中。

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。如果证明合理, 可以使用不同重复测定次数进行验证测试, 也可根据验证期间生成的数据调整分析方法中的重复测定次数。

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

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	鉴别	杂质（纯度） 其他定量测定 ⁽¹⁾		含量测定 含量或效价 其他定量测定 ⁽¹⁾
		定量检测	限度检测	
专属性 ⁽³⁾ 专属性试验	+	+	+	+
范围 响应 (校正模型) 范围下限	- - -	+ QL [†]	- 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⁾

-表示此项试验通常不需要进行

+表示此项试验通常需要进行

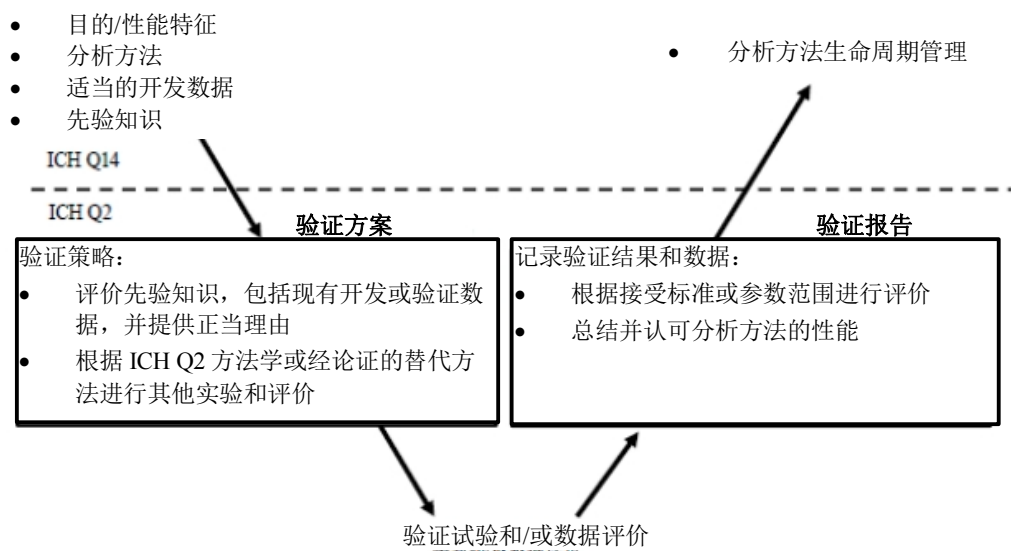
[†]在某些复杂情况下，也可评价 DL

QL、DL: 定量限、检测限

- (1) 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 DL/QL，则可遵循含量测定（含量或效价）的策略。
- (2) 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。
- (3) 除非经适当的论证，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。

- (4) 还可采用合并评价方式评价准确度和精密度。
- (5) 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，则不需要对中间精密度进行单独研究。

图 1: 验证研究设计和评价



2.2 分析方法生命周期中的验证

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。再验证的程度取决于受变更影响的性能特征。

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。

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，并且还可以满足参与场所之间分析方法转移的要求。

2.3 可报告范围

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。可报告范围应包括产品标准限度的上限和下限或报告限度（如适用）。

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。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。

2.4 稳定性指示特性的证明

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，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；以及经老化的或在强制降解试验条件下储存的实际样品。

2.5 多变量分析方法的考虑

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。

通常分两个阶段进行开发和验证。

- 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。更多详细信息，请参见 ICH Q14。
- 在第二阶段，模型验证，使用独立样本组成的验证集对模型进行验证。对于鉴别的样品库，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，以证明样品库模型的区分能力。

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 ⁽¹⁾	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	最低规格的 Q- 45%	最高规格标示量的 130%
• 单点质量标准 • 多点质量标准	可报告范围的下限 (根据质量标准来论证) 或 QL (如适用)。	
调释	可报告范围的下限 (根据质量标准来论证) 或 QL (如适用)。	
杂质 ⁽¹⁾	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%

⁽¹⁾ 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至含量测定接受标准的 120%。

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分类，通常通过参比分析方法（如：经验证的或药典方法）获得。

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相当或更好。为确保样品和测量的稳定性，应在合理的时间范围内对相同样品（尽可能）进行参比分析方法分析和多变量数据收集。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。任何假设或计算均应进行阐述。

3 验证试验、方法学和评价

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。

3.1 专属性/选择性

3.1.1 一般考虑

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性。一些实验可与准确度联合研究。

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，进行被分析物鉴别或定量检测时，应尽量将干扰降至最低，并证明该分析方法适用于其预期目的。

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以补充，以达到所需要的专属性/选择性。

3.1.1.1 无干扰

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。

3.1.1.2 正交方法比较

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。

3.1.1.3 技术固有合理性

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研究。

3.1.2 数据要求

3.1.2.1 鉴别

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参比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，鉴别试验也应测量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。

3.1.2.2 含量测定、纯度和杂质检查

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。

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，如适用，在图中标明相关成分。

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，可以比较不同组分的光谱以评估干扰的可能性。

对于非分离技术（如：生物测定、ELISA、qPCR），可通过使用参比物质或其他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。如果被分析物是工艺相关杂质，还必须对照产品确认专属性（无干扰）。

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。

杂质或有关物质可获得或有意生成：

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（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以生成适量杂质。

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到适当水平以确认无干扰, 证明分析方法具有区分能力。

杂质或有关物质不可获得:

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。采取的方法应被证明合理性。

3.2 范围

3.2.1 一般考虑

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, 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算。可报告范围和工作范围可以相同。

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%纯度），则可适当地外推可报告范围，并应证明其合理性。

3.2.2 响应

3.2.2.1 线性响应

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，以确认该方法适用于其预期用途。采用拟定分析方法直接验证响应，即测定产品或适当的参比物质，或分别称取的被分析物，或预先定义的一组分混匀物（如：通过已知含量的溶液稀释）。

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：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）。

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。

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）。

若采用其他方法进行线性评估，应证明其合理性。

3.2.2.2 非线性响应

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）评估模型的适用性。

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数或五参数逻辑函数，不过也存在其他可接受的模型。

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（已知或理论）样品值成比例，以评估分析方法性能。

3.2.2.3 多变量校正

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，例如校正样品在校正范围内的分布和参比分析方法误差。

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。

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。

3.2.3 范围下限验证

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**定量限（QL）**可以使用以下方法进行估算。

3.2.3.1 基于直观评估

直观评价可用于非仪器分析方法和仪器分析方法。

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

靠分离及检测或定量的最低浓度水平。

3.2.3.2 基于信噪比

该方法适仅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。一般可接受的 DL 信噪比为 3:1。可接受的 QL 信噪比至少为 10:1。

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。

3.2.3.3 基于线性响应值的标准偏差和标准曲线斜率

检测限 (DL) 可以表示为：

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

定量限 (QL) 可以表示为：

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

其中 σ = 响应值的标准偏差

S = 标准曲线的斜率

斜率 S 可以根据被分析物的回归线来估算。 σ 可以由多种途径估算，如：

根据空白的标准偏差

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差。

根据标准曲线

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准偏差。

3.2.3.4 基于范围下限的准确度和精密度

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。

3.2.3.5 数据要求

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，应提供相关数据作为可接受依据。

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 浓度的样品来验证该估算值。

应报告 QL 及其测定方法。

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，并提供相关理由。

对于杂质检查，分析方法的定量限应等于或低于报告阈值。

3.3 准确度和精密度

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

3.3.1 准确度

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，采用方法所述样品制备步骤操作）。

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、范围内响应和专属性已经确证，方法准确度可以通过推论得出。

3.3.1.1 与参比物质比较

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

3.3.1.2 加标研究

分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。

3.3.1.3 与正交方法比较

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，正交方法可与定量杂质测定一起用于确认主要的测量值。

3.3.1.4 数据要求

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：按完整分析方法在 3 个浓度各重复测定 3 次）。

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）。除另有说明外，观察到的区间应与相应的准确度可接受标准相匹配。

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

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（RMSEP）。如果发现 RMSEP 与可接受的均方根校正误差（RMSEC）相当，则表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、误分类率或阳性预测率可用于表征准确度。

3.3.2 精密度

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。

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）。

3.3.2.1 重复性

重复性的验证方法：

- 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）

或

- b) 100%的试验浓度至少测定 6 次。

3.3.2.2 中间精密度

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（DoE）研究。

3.3.2.3 重现性

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，则应考虑进行重现性研究。

3.3.2.4 数据要求

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（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标准应相匹配。

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。

3.3.3 准确度和精密度的合并评价方式

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，并确定适当的性能标准，用于合并的准确度和精密度的评估。

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，其他方法也可以接受。

3.3.3.1 数据要求

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作为补充信息。应描述使用的方法。

3.4 耐用性

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。

更多详细信息，请参见 ICH Q14。

4 术语

准确度 (ACCURACY)

分析方法的准确度指的是常规的真实值或认可的参比值与测定

值或测定值集之间的相近程度。 (*ICH Q2*)

分析方法 (ANALYTICAL PROCEDURE)

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必需的步骤。 (*ICH Q2*)

分析方法参数 (ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER)

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（如，流速）或规定在可控的单一水平。 (*ICH Q14*)

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

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证试验。 (*ICH Q14*)

校正模型 (CALIBRATION MODEL)

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（即模型输出）相关联。 (*ICH Q2*)

控制策略 (CONTROL STRATEGY)

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*)

联合验证 (CO-VALIDATION)

证明分析方法在不同实验室用于相同预期目的时，其符合预设的性能标准。由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（部分再验证）性能特征。 (*ICH Q2*)

检测限 (DETECTION LIMIT, DL)

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 Q2*)

测定 (DETERMINATION)

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*)

中间精密度 (INTERMEDIATE PRECISION)

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，例如不同天、不同环境条件、不同分析人员和不同仪器。 (*ICH Q2*)

性能特征 (PERFORMANCE CHARACTERISTIC)

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*)

性能标准 (PERFORMANCE CRITERION)

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，以确保检测结果的可靠。 (*ICH Q14*)

平台分析方法 (PLATFORM ANALYTICAL PROCEDURE)

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，相关属性即为平台分析方法所测定。
(*ICH Q2*)

精密度 (PRECISION)

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、中间精密度和重现性。

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示。 (*ICH Q2*)

定量限 (QUANTITATION LIMIT, QL)

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。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，特别适用于杂质和/或降解产物的测定。

(ICH Q2)

范围 (RANGE)

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当水平的精密度、准确度及响应。 *(ICH Q2)*

可报告范围 (REPORTABLE RANGE)

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相同。 *(ICH Q2)*

工作范围 (WORKING RANGE)

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）的最低和最高水平，且在此范围内分析方法提供可靠结果。

(ICH Q2)

参比物质 (REFERENCE MATERIAL)

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，且确定适用于预期目的。参比物质可能包括国家/国际标准物质、药典标准物质、内部一级/二级参比物质。

(ICH Q2)

重复性(REPEATABILITY)

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（Intra-assay precision）。（*ICH Q2*）

可报告结果(REPORTABLE RESULT)

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*）

重现性 (REPRODUCIBILITY)

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

响应 (RESPONSE)

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。（*ICH Q2*）

再验证 (REVALIDATION)

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

耐用性 (ROBUSTNESS)

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。通过有意变化分析方法参数来检验耐用性。（*ICH Q14*）

专属性/选择性 (SPECIFICITY/SELECTIVITY)

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，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。 (ICH Q2)

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

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，并提高对于分析方法性能不可接受情况的可检测性。 (ICH Q14)

验证研究 (VALIDATION STUDY)

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期目的。 (ICH Q2)

验证试验 (VALIDATION TEST)

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)

多变量术语 (MULTIVARIATE GLOSSARY)**校正集 (CALIBRATION SET)**

一组已知特性和分析检测结果相匹配的数据。 (ICH Q14)

独立样本 (INDEPENDENT SAMPLE)

独立样本是指未包含在多变量模型校正集中的样品。独立样本与校正样本可来源于同一批次。 (*ICH Q2*)

内部测试 (INTERNAL TESTING)

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。

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*)

潜变量 (LATENT VARIABLES)

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*)

模型验证 (MODEL VALIDATION)

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*)

多变量分析方法 (MULTIVARIATE ANALYTICAL PROCEDURE)

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*)

参比分析方法 (REFERENCE ANALYTICAL PROCEDURE)

单独的分析方法，用于获得多变量分析方法中校正样本和验证样品的参比值。 (*ICH Q2*)

验证集 (VALIDATION SET)

用于对校正模型的性能进行独立评估的一组数据。 (*ICH Q2*)

5 参考文献

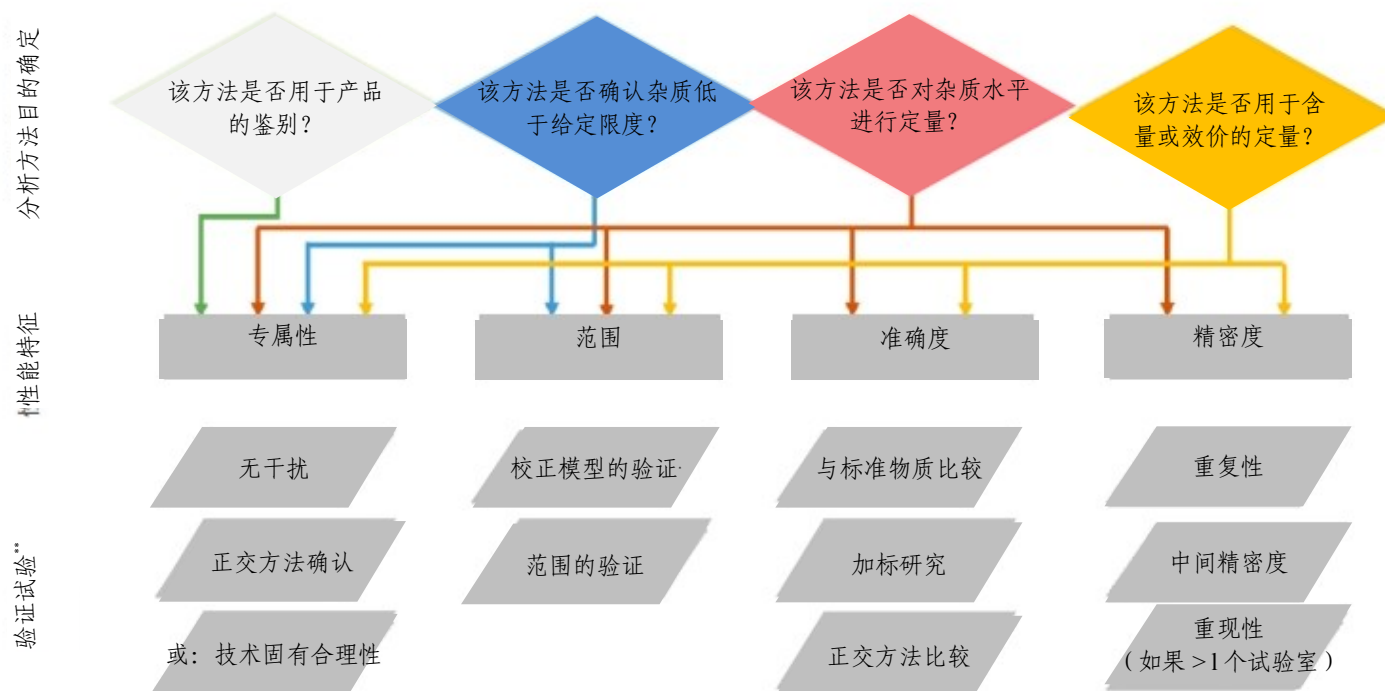
ICH Q10 药品质量体系

ICH Q14 分析方法开发

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



*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	杂质或含量测定的分离技术 (例如, HPLC、GC、CE)	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	<u>无相关干扰:</u> 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	<u>无相关干扰:</u> 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
精密度	<u>重复性:</u> 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 <u>中间精密度:</u> 例如, 不同日、环境条件、试验分析者、仪器	
准确度	<u>对于含量测定:</u> 与适当表征的物质 (例如, 参比物质) 进行比较 或 与正交方法对比 <u>对于杂质或有关物质:</u> 杂质的加标研究 或 与正交方法比较杂质谱	与正交方法和/或已适当表征的物质 (例如, 参比物质) 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
可报告范围	<u>整个范围内校正模型的验证:</u> <u>线性:</u> 在预期方法范围内稀释被分析物, 至少 5 个浓度 <u>范围下限的验证 (仅限纯度检查):</u> 通过选定的方法学确认 QL、DL (例如, 信噪比法)	<u>整个范围内校正模型的验证:</u> <u>线性:</u> 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 <u>范围下限的验证:</u> 通过选定的方法学确认 QL (和 DL) (例如, 信噪比法)。
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)	<u>有意改变相关参数, 例如</u> 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 样品和参比物质配制溶液的稳定性 <u>相对响应因子</u> 如果被分析物与参比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。	

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	<u>重复性:</u> 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 <u>中间精密度:</u> 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	<u>工作范围的验证:</u> <u>线性:</u> 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 <u>范围下限的验证:</u> 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)	<u>有意改变参数和试验条件的稳定性</u> , 例如: 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	<u>区分力:</u> 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)	<u>无干扰</u> 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	<u>重复性和中间精密度:</u> 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>	<u>重复性和中间精密度:</u> 用 1 个已溶出的片剂所产生的均质样品进行验证, 例如, 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)	<u>加标研究:</u> 将已知量的参比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
可报告范围	(不适用于溶出步骤)	<u>整个范围内校正模型的验证:</u> <u>线性:</u> 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 (如果浓度下限预期接近 QL) 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。 <u>范围下限的验证, 参见分离技术</u>
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	<u>有意改变定量方法参数, 参见分离技术</u>

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	验证研究方法学
专属性/选择性	<u>无干扰:</u> 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	<u>重复性:</u> 重复测定至少 6 个 100%水平的单独制备供试液 <u>中间精密度:</u> 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	<u>参比物质比较</u> 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)	<u>有意改变参数</u> , 例如, 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	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	重复性： 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） 中间精密度：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	参比物质比较： 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	范围验证，包括范围下限和上限： 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）	有意改变参数，例如， 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（包括对照样品） 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 错误!文档中没有指定样式的文字。： 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	验证研究方法学
专属性/选择性	<u>正交方法比较:</u> 通过凝胶电泳、溶解曲线或 DNA 测序, 测试反应专属性 <u>无干扰:</u> 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
精密度	<u>重复性:</u> 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。 <u>中间精密度</u> 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。
准确度	<u>加标研究:</u> 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。
可报告范围	<u>线性:</u> 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。 <u>根据校正曲线验证工作范围下限:</u> 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。 通过显示准确度实验有足够回收率和可接受的 CV, 证明 QL
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)	<u>有意改变参数, 例如,</u> 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

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	验证研究方法学
专属性/选择性	<u>无干扰:</u> 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	<u>重复性:</u> 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。 <u>中间精密度:</u> 在不同日期、环境条件、分析员、仪器设置下进行分析
准确度	<u>技术内在合理性论证:</u> 通过适当的仪器确认来证明 或 <u>正交方法比较:</u> 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	<u>技术特有合理性</u> ，例如，涵盖的粒度范围
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）	有意改变参数，例如， 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	验证研究方法学
专属性/选择性	<u>无干扰:</u> 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	<u>重复性:</u> 重复测定, 在每次测量之间移除支架上的样品。
准确度	<u>与正交方法进行比较:</u> 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) 的预测值和参比值来证明。 准确度通常报告为预测值的标准误差 (SEP 或 RMSEP)。
可报告范围	<u>响应:</u> 证明预测值与参比值之间的关系。 <u>范围内的误差 (准确度):</u> 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)	<u>有意改变参数, 例如</u> 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 测量对超出校正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	验证研究方法学
专属性/选择性	<u>技术固有合理性:</u> 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
精密度	<u>重复性</u> 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 <u>中间精密度</u> 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
准确度	<u>加标研究</u> 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
可报告范围	<u>在整个范围内校正模型的验证:</u> <u>线性:</u> 在 5 个或更多参比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 <u>范围下限验证:</u> 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 QL: 准确度和精密度符合要求情况下的最低加标水平。 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
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)	<u>故意改变参数, 例如</u> 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。

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**

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：除 ICH 标志外，本文受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，必须使用合理步骤来清晰标注、界定或以其它方式明确对原始文件或基于原始文件所做的更改。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者不对因使用本文件造成的任何索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属第三方的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

ICH协调指导原则

分析方法开发

Q14

ICH 共识指导原则

目录

1	<u>前言</u>	<u>1</u>
1.1	<u>目的</u>	<u>1</u>
1.2	<u>范围</u>	<u>2</u>
2	<u>分析方法的一般考虑</u>	<u>2</u>
2.1	<u>分析方法开发的基础方式与增强方式</u>	<u>3</u>
2.2	<u>分析方法生命周期</u>	<u>4</u>
3	<u>分析目标概况</u>	<u>5</u>
4	<u>分析方法开发和持续改进过程中的知识管理和风险管理</u>	<u>6</u>
4.1	<u>知识管理</u>	<u>6</u>
4.2	<u>风险管理</u>	<u>7</u>
5	<u>分析方法的耐用性和参数范围评估</u>	<u>8</u>
5.1	<u>耐用性</u>	<u>8</u>
5.2	<u>分析方法参数范围</u>	<u>8</u>
6	<u>分析方法控制策略</u>	<u>10</u>
6.1	<u>分析方法的既定条件</u>	<u>11</u>
7	<u>分析方法的生命周期管理和批准后变更</u>	<u>13</u>
8	<u>多变量分析方法的开发：其他注意事项</u>	<u>18</u>
9	<u>实时放行检测分析方法的开发：其他考虑</u>	<u>24</u>
10	<u>分析方法相关信息的提交</u>	<u>26</u>

10.1	一般监管考虑和文件	26
10.2	增强方式的文件	26
10.3	多变量分析方法文件	27
11	术语表	29
12	参考资料	39
13	附录	41
13.1	附录 A: ICH Q14 原则的应用示例	41
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	44
13.1.2	抗 TNF- α 单克隆抗体的效价测定	50
13.2	附录 B: 多变量模型生命周期组成部分示例	57

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开发和生命周期管理。进行分析方法开发时，可使用基础（即传统）方式或增强方式的要素。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*，测量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耐用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。

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。对于此类 *平台分析方法* 的新应用，后续开发可进行

简化，并且根据科学和风险评估的合理依据，可省略某些验证试验。

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。

2.1 分析方法开发的基础方式与增强方式

分析方法开发应至少包括以下要素：

- 确定需要检测的产品属性；
- 选择适当的技术及相关仪器或适宜设备；
- 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、准确度和精密度（包括校正模型、范围上限和/或下限）和耐用性；
- 记录分析方法，包括分析方法的控制策略。

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。相关性能特征的预期性能标准应记录于分析目标概况（ATP）中。除了基础方式中所述要素之外，增强方式还包括下列一项或多項要素：

- 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。

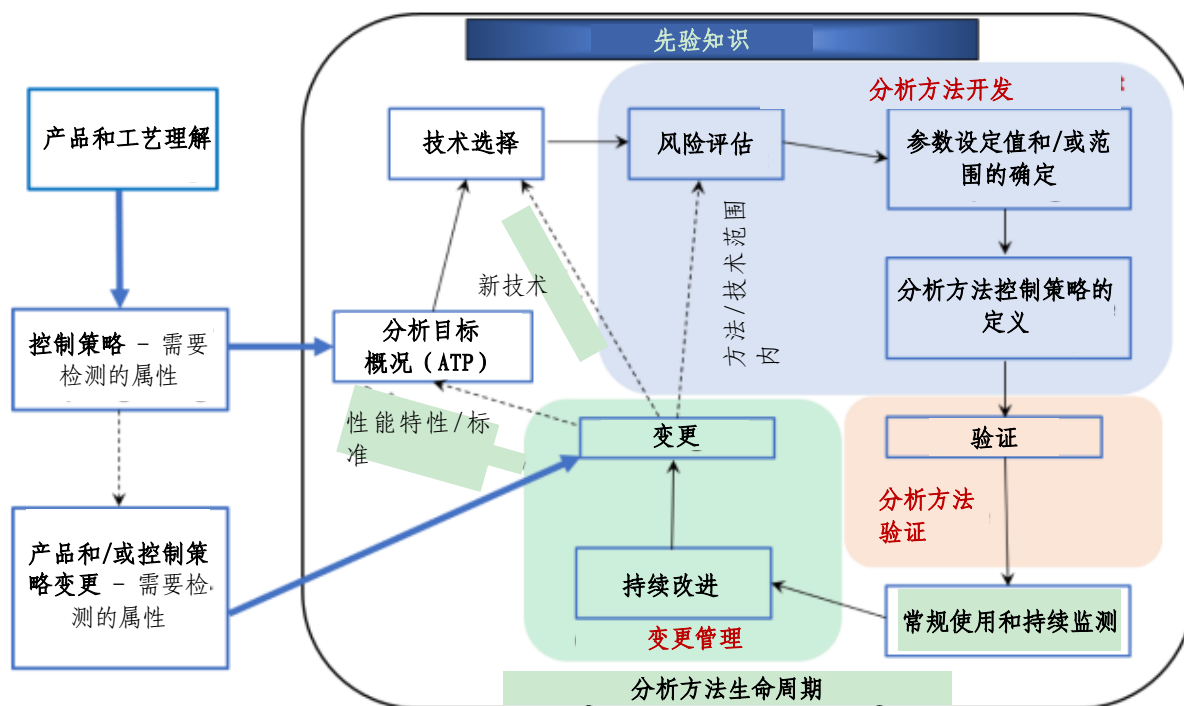
- 进行单变量或多变量实验和/或建模，以探索已确定的分析方法参数的范围和相互作用。
- 拟定分析方法控制策略，包括相关分析方法参数的设定值和/或范围。这些可能包括 *已证实的分析方法可接受范围*（PAR）和/或 *方法可操作设计区域*（MODR）。

将增强方式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、一组更为合适的 *既定条件*（ECs）及相关报告类别。

2.2 分析方法生命周期

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时存在。

图 1: 分析方法生命周期



3. 分析目标概况

根据对产品和工艺的理解（*ICH Q8*和*ICH Q11*“原料药开发和生产”），可识别出需要分析测量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（QTPP）中。测量需求可记录到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准。ATP包括单个或多个质量属性的测量要求。ATP决定分析技术的选择。多种可用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，但无论选择何种开发方法，ATP的正式记录和提交都有助于促进监管沟通。

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适用于预期用途。

ATP的示例见附录A。

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

4.1 知识管理

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生命周期管理中起到关键作用。

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出版物或已确定的科学原理。

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，而无需进行额外的方法开发。

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。

4.2 风险管理

鼓励通过*质量风险管理*（QRM）帮助开发耐用的分析方法，从而降低性能不佳和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，并可使用先验知识支持。

*ICH Q9附录I*中所述风险评估工具可用于

- 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图2（Ishikawa图）；
- 评估分析方法参数对分析方法性能的潜在影响；
- 确定需进行实验研究的分析方法参数并考虑优先级；
- 确定*持续监测*的需求和范围，作为风险审查的一部分；

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）。

5. 分析方法的耐用性和参数范围评估

5.1 耐用性

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（包括样品制备及试剂稳定性）。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。应研究那些在预期使用期间可能影响分析方法性能的参数。

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果，并在分析方法的控制策略中体现。

5.2 分析方法参数范围

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。

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、属性以及相关范围。分类变量（例如，不同仪器）也可视为实验设计的一部分。

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，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，在该范围内分析方法适用于预期目的。

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。

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。

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，可以定义进行额外验证的必要程度。

6. 分析方法控制策略

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 Q2），并应在验证完成后进行确认。

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。分析方法描述可能包括（但不限于）样品、*参比物质*和试剂、供试品和对照溶液的制备、仪器的使用、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，各国药典收载的相似产品标准的详细程度）。

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来选择SST的组成。在分析期间，系统适用性试验用于确认测量系统、与分析方法相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参数及其标准，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，应使用合适的软件工具确认数据质量。

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/或样品制备液是适用的。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。样品适用性评估通常包括对参比物质和供试品之间响应相似性的评估，也可能包括样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。这一过程通常称为数据质量检查。

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，且能够主动采取干预措施以避免失效情况。

6.1 分析方法的既定条件

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其他因素如何影响分析方法性能的理解。

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，因此数量可能很多。

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，分析方法参数的可接受范围、性能特征和相关标准）。

ECs可能包括：

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

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估，以获得批准。

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ECs。

ECs报告类别的确定以及ECs在变更管理中的应用见下一章。

7. 分析方法的生命周期管理和批准后变更

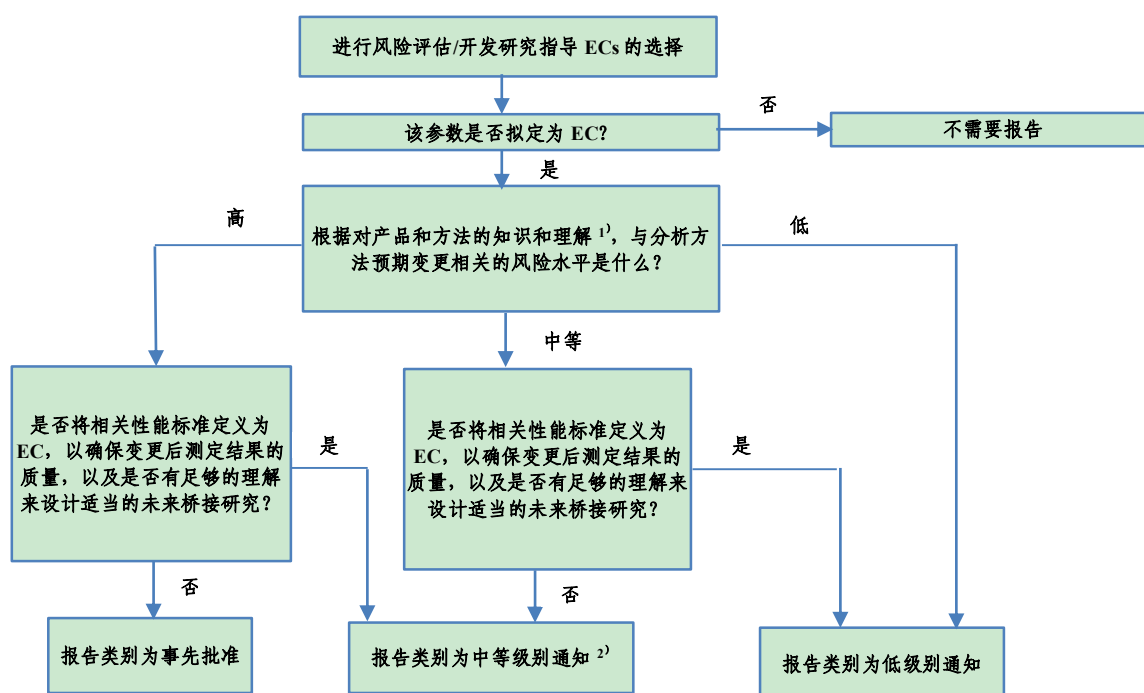
分析方法在整个产品生命周期内均有可能发生变更，并且变更可能涉及现有方法的修改或包括引入新技术在内的完全替代。性能特征或质量属性附加信息的重大变更可能导致对ATP的重新评价和/或建立新的方法。通常工艺知识、分析方法知识和持续改进都是变更的推动因素。如果可能，所做变更应使得改进的分析方法达到最佳实践和仪器设置要求。ICH Q12中讨论的工具和推动因素适用于分析方法，无论采取何种开发方式，这些工具和推动因素包含：

- 现有的基于风险的分析方法变更分类（在区域监管框架内）；
- ECs；
- 批准后变更管理方案（PACMP）；
- 产品生命周期变更管理（PLCM）文件；
- PQS（记录所有变更，包括不需要向监管机构提交的变更）；

- 批准后频繁化学、生产和控制（CMC）变更的结构化方法。

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。

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



1) 包括分析方法控制策略

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

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。

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量的质量属性的关键性、技术的复杂性以及变更的程度（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）。

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降低与未来变更相关的风险。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报告类别的合理性。

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的参数的变更不需要与监管机构沟通。

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报告变更（例如，技术之间的变更）。

附录A举例说明了如何提出适当的报告类别。

表 1：分析方法变更的知识（理解）、风险和研究程度之间的关系

		与变更相关的风险	
		低	高
知识 ¹⁾	恒	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。
	变	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。

1) 如 ICH Q10 所述。

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念）应遵循相似的桥接策略（表2）。

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整，并且可能需要重新评估分析方法的适用性。

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的合理性。

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 对代表性样品和参比物质进行对比分析 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 <i>再验证</i> 和，如适用 对代表性样品和参比物质进行对比分析 和/或	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

ICH Q14 指导原则

	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	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 对代表性样品和参比物质进行对比分析 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

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。

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 Q12中描述的建议。

8. 多变量分析方法的开发：其他注意事项

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，尽管具体的方法可能有所不同，此处不做详细讨论。

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、样本量、模型变量选择和数据预处理。

样本和样本总体

多变量模型将测定的模型变量与从验证过的参比分析方法或参比样品中获得的数值关联。因此，多变量分析的样本包含输入测定值及其相应参比值，即定量测定（例如，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，如果存在多个参比值，则一组输入测定值可用于多个模型。参比值可通过参比分析方法或数值已知的参比样品来测定。应注意，与多变量分析方法的预期性能相比，参比分析方法的不确定性应足够低，并且所制备的参比样品应均匀。应对所用参比方法或所制备的参比样品进行说明，并证明合理性。

多变量模型的范围通常基于样本数据。因此，谨慎的样本选择策略对于从分析数据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测定和最终模型输出结果的变异度来源。

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验证集中样本分布，因为这将会影响模型的预测能力。

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）。

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。验证集中的独立样本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于证明模型的耐用性。

数据转换

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。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。任何数据转换均应进行记录并说明合理性。

变量选择

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，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。变量的选择取决于测定原理、应用等因素，并应证明其合理性。

耐用性

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量。

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量的合理性依据。软件包提供的诊断图有助于证明合理性。

重新校正和模型维护

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：

- 残差检验，用于确定数据的未建模特征（例如， $\bar{x}$ -残差或F-概率）
- 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 或马氏距离）。

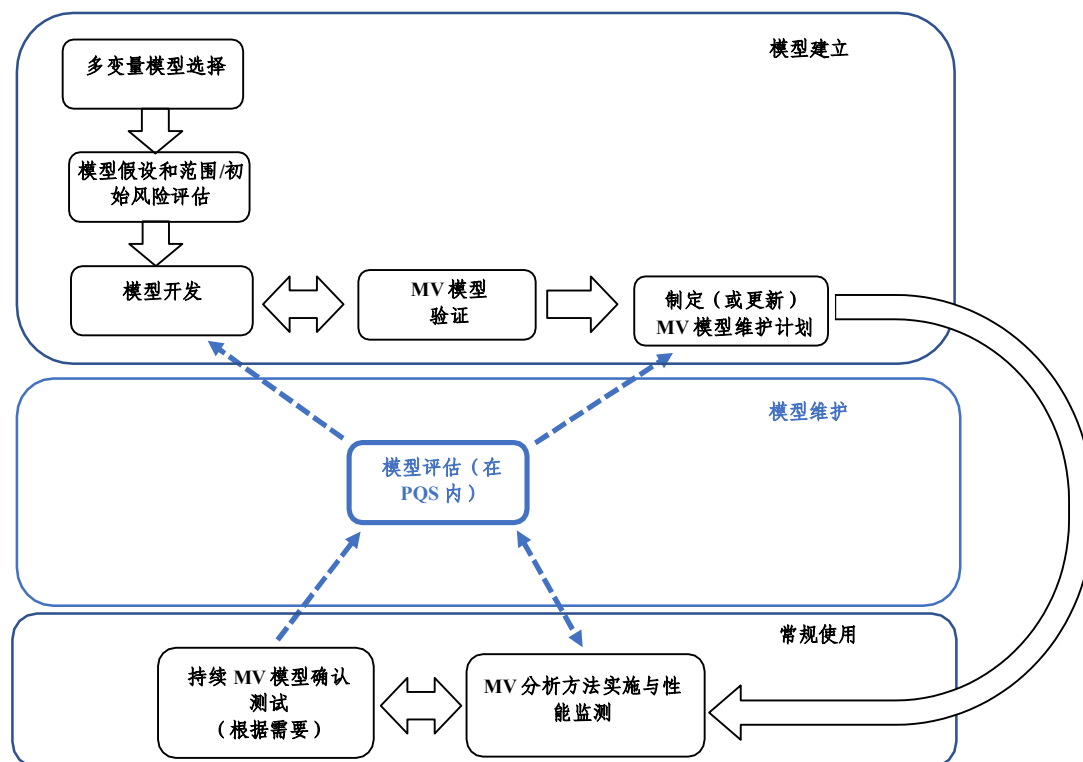
软件包应允许应用诊断工具进行模型预测。

此外，应定期或在事件驱动下，通过对比模型预测值与参比样品已知值或参比分析方法的结果，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、非预期的工艺事件或仪器维护计划。

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。

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）。

图 3: 多变量 (MV) 模型生命周期



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、常规使用和模型维护。

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，并确定确认测试的频率和情形（如需要）。

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（多变量模型生命周期组成部分的示例见附录B）。

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输出重新进入生命周期流程的情形。

9. 实时放行检测分析方法的开发：其他考虑

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，通常包括已测得物料属性和工艺控制的有效组合（ICH Q8）。RTRT检测与产品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可用于原料药、中间体和制剂。

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标质量属性具有适当的专属性。

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。

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受标准，这其中包括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。

10. 分析方法相关信息的提交

10.1 一般监管考虑和文件

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（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，也可以提交开发数据作为依据。

如第6章所述，如果制定了分析方法的ECs，则ECs应与支持性信息明确区分。在第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，申请人应遵循ICH Q12以及本文件第7章中描述的原则。

10.2 增强方式的文件

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，则应证明合理性。

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，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。

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）。

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略。

10.3 多变量分析方法文件

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 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。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。

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参比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章节或附件中。

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），对验证方案和结果的描述应包括：

- 独立样本的验证集的描述；
- 多变量模型验证期间应满足的性能标准；
- 根据性能标准对模型验证结果的评价；
- 对模型性能标准和属性质量标准限度的关系的讨论；
- 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性的诊断工具，以及发现离群值时采取的措施。

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节（制剂）中，通常包括：

- 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；
- 测定原理和相关仪器操作参数的描述（例如，样品呈现形式、样品采集时间和测定频率）；

- 如何获得多变量模型校正数据的概述（例如，样品制备方法、参比分析方法）；
- 多变量模型的类型；
- 参比分析方法的描述或参比样品制备的概述；
- 将模型输出调整为报告值所需的任何计算。

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）。

11. 术语表

准确度（ACCURACY）

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

分析方法（ANALYTICAL PROCEDURE）

分析方法是指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所必需的步骤。（*ICH Q2*）

分析方法属性（ANALYTICAL PROCEDURE ATTRIBUTE）

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 Q14*）

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

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定结果的可靠。（*ICH Q14*）

分析方法参数（ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER）

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（如，流速）或规定在可控的单一水平。（*ICH Q14*）

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

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的验证试验。（*ICH Q14*）

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

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*）

校正模型（CALIBRATION MODEL）

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（即模型输出）相关联。（*ICH Q2*）

控制策略（CONTROL STRATEGY）

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*）

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

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、范围或分布之内，以确保预期的产品质量。（*ICH Q8*）

CTD

通用技术文档（*ICH M4Q*）

DoE

实验设计。

既定条件（ESTABLISHED CONDITIONS, EC）

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的任何变更都必须提交给监管机构。（*ICH Q12*）

中间精密度（INTERMEDIATE PRECISION）

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，例如不同天、不同环境条件、不同分析人员、不同仪器。（*ICH Q2*）

知识管理（KNOWLEDGE MANAGEMENT）

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。（*ICH Q10*）

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

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，并且能够确保测定结果的质量。（*ICH Q14*）

持续监测（ONGOING MONITORING）

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。（*ICH Q14*）

PACMP

批准后变更管理方案。（*ICH Q12*）

性能特征（PERFORMANCE CHARACTERISTIC）

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、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*）

性能标准（PERFORMANCE CRITERION）

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，以确保测定结果的可靠。（*ICH Q14*）

平台分析方法（PLATFORM ANALYTICAL PROCEDURE）

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，相关属性即为平台分析方法所测定。（*ICH Q2*）

精密度（PRECISION）

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，中间精密度和重现性。

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示。（*ICH Q2*）

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

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，可使分析测定结果符合相关性能标准。（*ICH Q14*）

质量风险管理（QUALITY RISK MANAGEMENT, QRM）

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。（*ICH Q9*）

范围（RANGE）

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，在此区间内分析方法具有适当水平的精密度、准确度及响应。

（**ICH Q2**）

可报告范围（REPORTABLE RANGE）

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相同。（**ICH Q2**）

工作范围（WORKING RANGE）

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（仪器工作范围）可能不同。（*ICH Q2*）

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

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属性和工艺控制的有效结合。（*ICH Q8*）

参比物质（REFERENCE MATERIAL）

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，且确定适用于预期目的。参比物质可能包括国家/国际标准物质、药典标准物质、内部一级/二级参比物质。（*ICH Q2*）

重复性（REPEATABILITY）

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（*Intra-assay precision*）。（*ICH Q2*）

可报告结果（REPORTABLE RESULT）

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*）

重现性（REPRODUCIBILITY）

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）。（*ICH Q2*）

响应（RESPONSE）

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，通过某些已知的数学函数能将这些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。（*ICH Q2*）

再验证（**REVALIDATION**）

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

耐用性（**ROBUSTNESS**）

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。通过有意变化分析方法参数来检验耐用性。（*ICH Q14*）

样品适用性评估（**SAMPLE SUITABILITY ASSESSMENT**）

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。（*ICH Q14*）

专属性/选择性（**SPECIFICITY/SELECTIVITY**）

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，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。（*ICH Q2*）

系统适用性试验（SYSTEM SUITABILITY TEST, SST）

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，并提高对于分析方法性能不可接受情况的可检测性。（*ICH Q14*）

验证研究（VALIDATION STUDY）

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*）

验证试验（VALIDATION TEST）

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*）

多变量术语表（MULTIVARIATE GLOSSARY）

校正集（CALIBRATION SET）

一组已知特征和分析检测结果相匹配的数据。（*ICH Q14*）

数据转换（DATA TRANSFORMATION）

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*）

独立样本（INDEPENDENT SAMPLE）

独立样本是指未包含在多变量模型校正集中的样品。独立样本与校正样本可来源于同一批次。（*ICH Q2*）

内部测试（INTERNAL TESTING）

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。

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*）

内部测试集（INTERNAL TEST SET）

从样品中获得的一组数据，这些样品涵盖的物理化学特性变异范围与用于构建校正集样品类似。（*ICH Q14*）

潜变量（LATENT VARIABLES）

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*）

模型维护（MODEL MAINTENANCE）

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*）

模型验证（MODEL VALIDATION）

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*）

多变量分析方法（MULTIVARIATE ANALYTICAL PROCEDURE）

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*）

离群值诊断（OUTLIER DIAGNOSTIC）

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*）

参比分析方法（REFERENCE ANALYTICAL PROCEDURE）

单独的分析方法，用于获得多变量分析方法中校正样本和验证样品的参比值。（*ICH Q2*）

参比样品（REFERENCE SAMPLE）

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

验证集（VALIDATION SET）

用于对校正模型的性能进行独立评估的一组数据。（*ICH Q2*）

12. 参考资料

ICH Q2 分析方法验证

ICH Q14 指导原则

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

ICH Q6B 质量规格：生物技术/生物产品的检验程序和可接受标准

ICH Q8 药品研发

ICH Q9 质量风险管理

ICH Q10 药品质量体系

ICH Q11 原料药开发和生产

ICH Q12 药品生命周期管理的技术和监管考虑

ICH M4Q 人用药物注册通用技术文档

ICH 批准的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指南

13. 附录

13.1 附录 A：ICH Q14 原则的应用示例

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。

已创建示例说明如下问题：

- 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；
- 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，并帮助定义分析方法控制策略；
- 如何确定采用增强方式开发的分析方法的 ECs；
- 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理的合理性。

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。

选定风险（风险因素）

- 检测的相关性；

- 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），例如，CQA 相对于非 CQA 的控制；
- 对属性的了解程度；
- 通过控制策略的其他要素（检测或过程控制）确保的属性；
- 技术复杂性；
 - 平台技术；
 - 新技术相对于成熟技术（如药典中的技术）；
 - 报告为总和的几个属性（例如，大分子的电荷变异性）；
 - 生物试验、基于细胞的试验、免疫化学试验；
 - 多属性分析方法；
 - 多变量分析方法；
- 变更程度；
 - 超出已证实可接受范围的一个或多个参数的变更；
 - 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；
 - 变更为使用不同技术的新分析方法；
 - 分析方法性能标准的变更（例如，由于收紧质量标准限度）。

降低风险

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。

不同种类的知识信息可降低风险，例如：

- 产品和工艺知识
 - 原料药/制剂质量属性的知识和 CQAs 可接受范围；
 - 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；
 - 通过工艺参数设置控制 CQAs 的证据；
 - 对相关强制降解样品进行分析证实降解途径的知识；
 - 其他产品知识（例如杂质谱、粒径和分布）；
- 分析方法理解和分析方法控制策略
 - 分析方法参数及其对测量性能影响的知识；
 - 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）；
 - 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）；
 - 分析方法开发中获得的其他知识；
 - 系统适用性试验确保相关分析方法属性；
 - 对分析方法输出的持续监测；
 - 信号与待测量 CQA 之间的明确联系（例如，可用峰表征、专属性）；
- 分析方法变更的桥接策略

- 可用的参比物质、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）；
- 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）；
- 证明与参数变更以及与其他参数潜在相互作用风险的理解；
- 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；

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

前言与背景

“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，发现成品中可能存在6种立体异构体（杂质A-F）。

表 1：分析目标概况：

预期目的		
定量测定 Sakuratinib Maleate DS 中的 6 种立体异构体 A-F 进行放行检测。		
与 CQA 的关系（立体异构体纯度）		
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 $\geq 99.0\%$ 。		
可报告结果的特征		
性能特征	可接受标准	依据
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 $\leq 15\%$	以类似的方式推导出精密度值。根据报告结果

ICH Q14 指导原则

	杂质 F $\leq 10\%$	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%

技术选择

有多种分析技术可用于分离立体异构体。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。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。

分析方法开发

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。以下是增强方式开发期间进行的活动总结。

- 确定对化学、工艺和原料药中可能存在的杂质的理解；
- 获得参比物质可用于开发和验证；
- 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；
- 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参数间的相互作用加以探索；
- 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。

分析方法

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描述的全部内容。

表 2: 分析方法描述总结

色谱柱:	手性色谱柱, 固定有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	
标准物质/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 $D \geq 2.0$	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、标准物质/样品浓度、检测波长	
0.5%水平下, DS 进样精密度 $\leq 5\%$	进样体积, 流动相	

*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。

分析方法验证

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 指导原则规划并完成了验证研究。

既定条件 (ECs)、报告类别和依据的描述

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, 在表3中描述了拟定的ECs、拟定的报告类别以及不属于ECs的参数示例。

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的程度 (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PACMP。

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 ¹⁾	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。
出于本示例的目的, 省略了其他定义为 ECs 的分析方法参数			
以下条件举例展示了不属于 ECs 的参数 ²⁾ :			
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。
供试品溶液和参比物质溶液的制备: 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。

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

2) 根据地区, 一些信息需要包含在批准函中。

变更管理和桥接策略

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

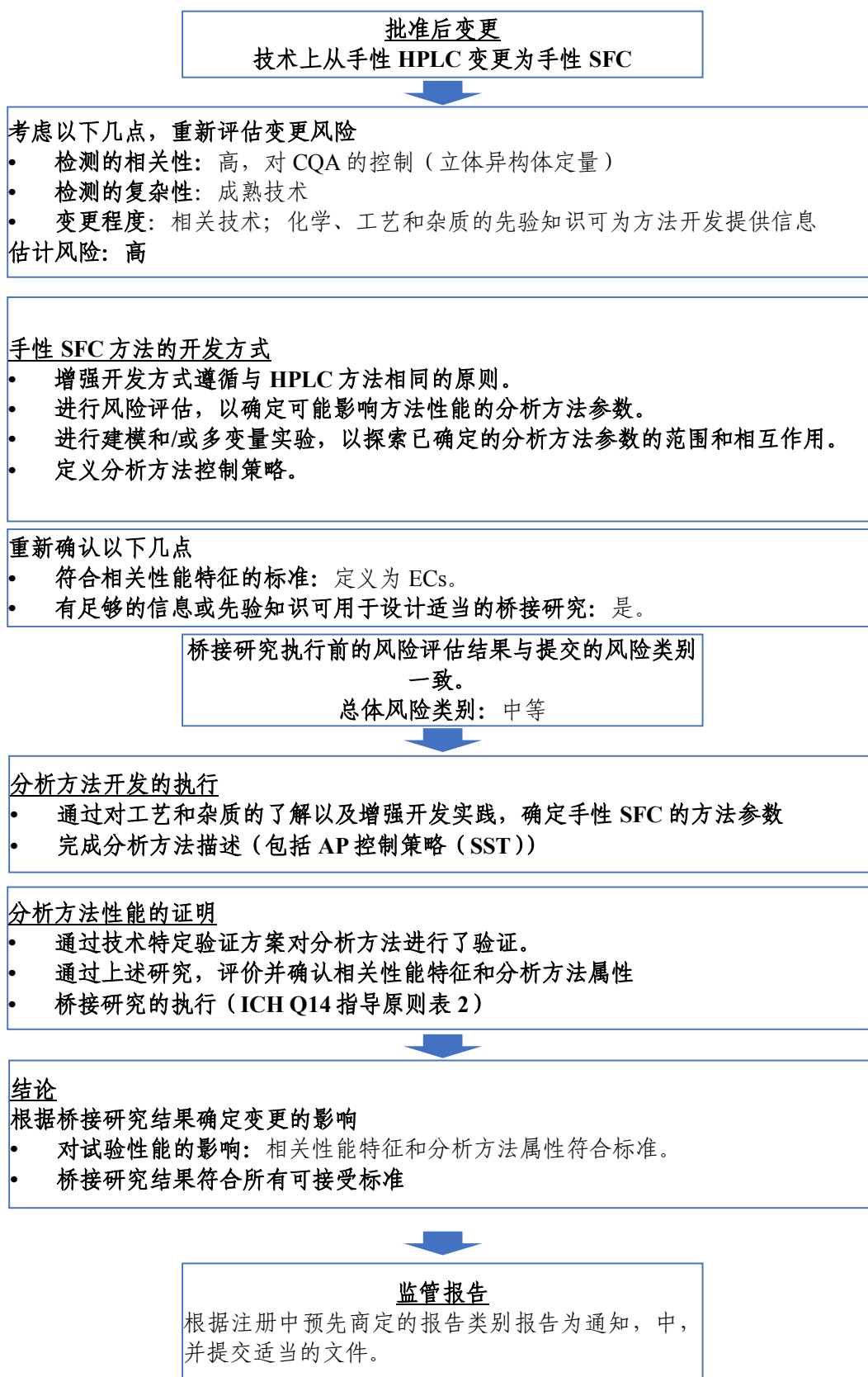
未选择SFC作为分析技术。批准数年后，申请人希望将分析技术变更为超临界流体色谱法（SFC），因为SFC是一种更环保的技术，目前在商业化设施中已配备。

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，并对代表性样品和参比物质进行比较分析。

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，则可能适用更高的报告类别。

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。

图 1: 申请人变更获批分析方法的工作流程示例



13.1.2 抗 TNF- α 单克隆抗体的效价测定

前言与背景

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- α 单克隆抗体）的相对效价测定。

示例假设：

- 作用方式：通过阻止 TNF- α 与 TNF- α 受体结合，中和可溶性 TNF- α 的生物活性。
- Fc 效应子功能不在范围内。
- 相对效价的质量标准限度：与参比物质相比为 80% - 125%
- 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。

表 4：分析目标概况

预期目的		
在放行时和稳定性试验中测定原料药和制剂中抗 TNF- α 单克隆抗体的效价。		
与 CQA 的关系（生物活性）		
药物的作用机制是通过阻止 TNF- α 与 TNF- α 受体结合而中和可溶性 TNF- α 的生物活性。目标可接受标准：相对效价的 80%至 125% ¹⁾		
可报告结果的特征		
性能特征	可接受标准	依据
准确度	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。
精密度	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% ¹⁾ 。	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。
专属性	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% ¹⁾ 。	生物测定的关键特征，以确保对目标生物活性的专属性。
	分析方法对活性成分的预期作用机制具有专属性。	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
可报告范围	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。

技术选择

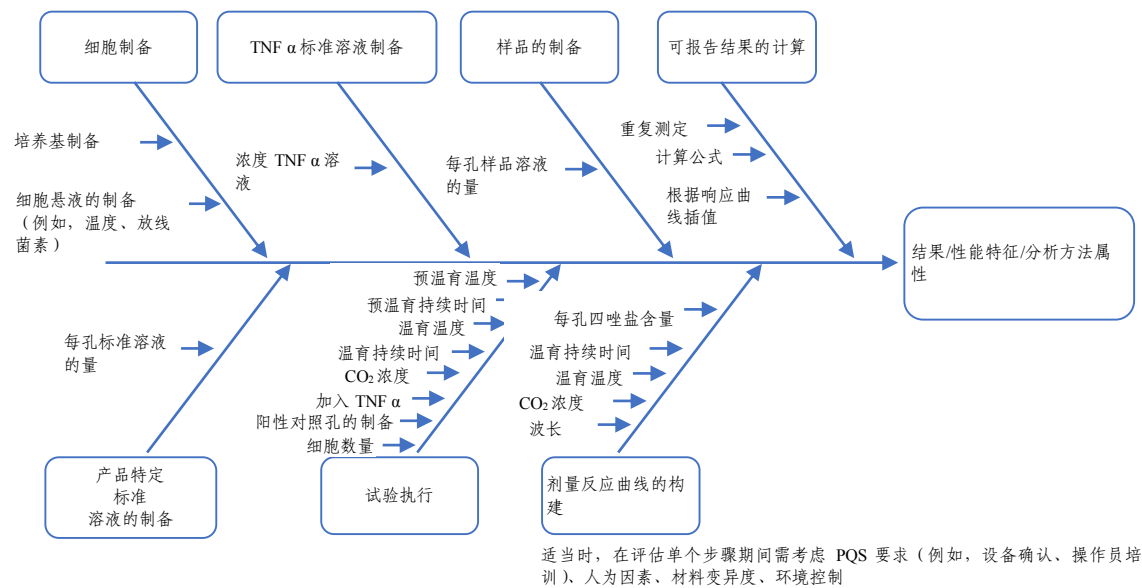
当考虑上述ATP时，结合试验和基于细胞的生物试验是测量抗TNF- α 单克隆抗体相对效价的适当技术。这两种试验依赖于抗TNF- α 单克隆抗体与可溶性TNF- α 的结合。结合试验的信号来自直接测量结合，基于细胞的试验可能针对后期信号级联放大的下游事件。在不同形式的基于细胞的试验中，选择了基于细胞的增殖试验，因为广泛使用，并且具有充分表征的细胞系。

分析方法开发

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。考虑了以下几点：

- ATP 中定义的分析方法的性能特征和相关标准；
- 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。风险评估期间考虑的因素见附录 A 图 2 所示：例如，
 - 细胞及其性能（细胞密度、细胞活力、传代次数）；
 - 使用强制降解样品证明的稳定性指示特性；
- 进行了耐用性评价，结果已反映在分析方法控制策略中。

图 2: Ishikawa 图



分析方法

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描述的全部内容。

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 1×10^6 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-α 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
分析方法控制策略	
系统适用性试验	1. 标准物质的剂量-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-α 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-α 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-α 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。

分析方法验证

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。

既定条件、报告类别和依据

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。

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。

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 ¹⁾	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

ICH Q14 指导原则

			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 ²⁾	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 ²⁾	
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-α 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）。
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： - 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）。 - 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。 - 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。 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 ⁶ 个细胞/mL 的 WEHI-164 细胞悬液。	低	NL	
出于本示例的目的，省略了其他定义为 ECs 的分析方法参数			
以下是不属于 EC 的一个参数示例：			
铺板形式	低	—	基于开发数据，对试验输出无影响

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

2) 根据区域要求, 拟定的报告类别可能需要提升为 PA

变更评估和桥接策略

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

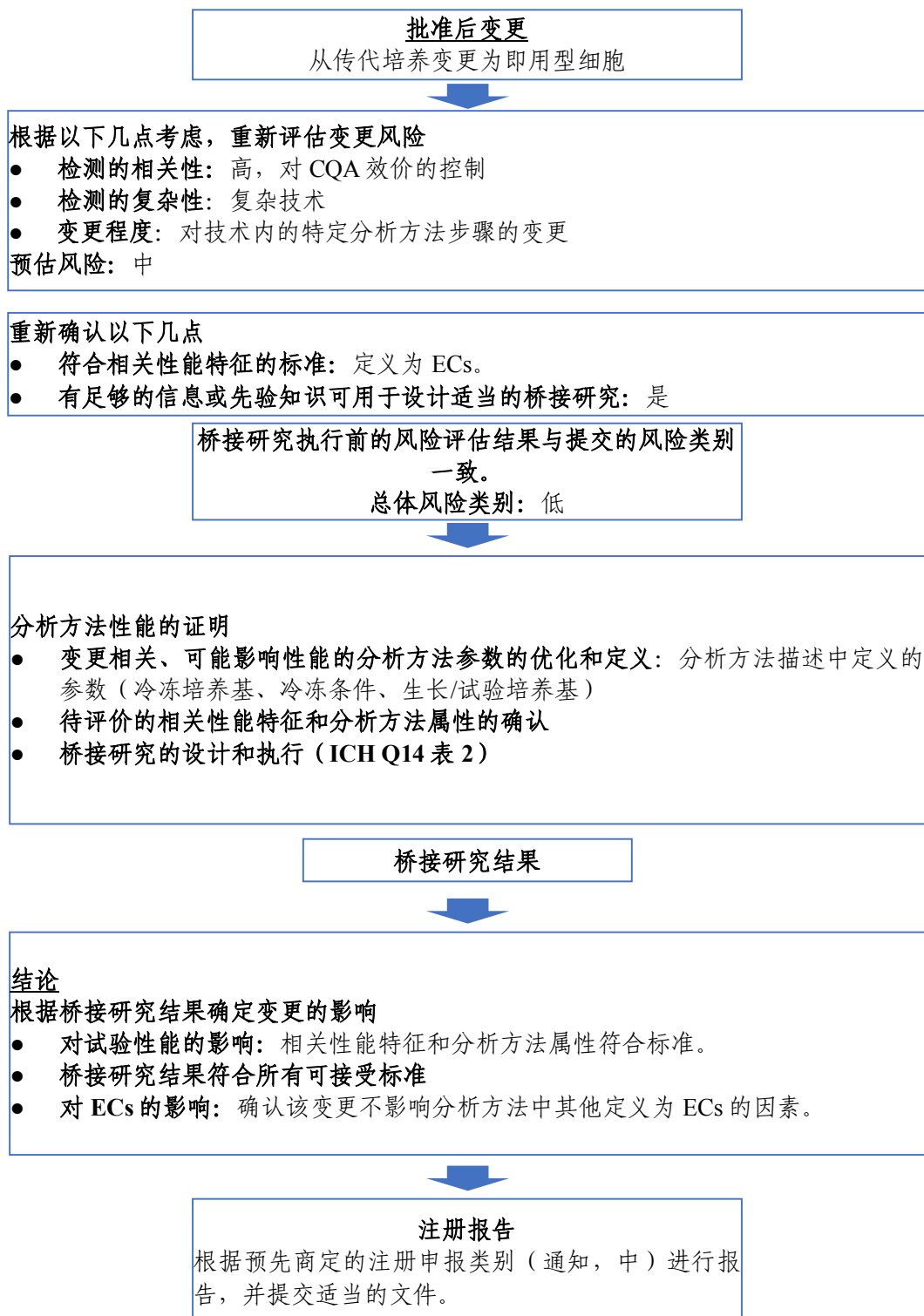
果确定所需的桥接研究的程度，用于证明符合性能特征和相关标准。如有必要，可对受变更影响的分析方法性能特征进行全面或部分再验证，和/或进行代表性样品和参比物质的比较分析。

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，则可能需要适用更高的报告类别。

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，并包括申请人实际实施变更时应遵循的步骤。

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

图 3: 申请人变更批准分析方法的工作流程示例



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（可作为参比分析方法）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以事件为基础，对模型预测的结果与参比分析方法进行比较。	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比分析方法进行比较。	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比分析方法进行比较。
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。

附件

品种名单及药品说明书修订建议

序号	活性成份	条目	修订建议	
1	氟马西尼	剂型	注射液	
		规格	2mL:0.2mg； 5mL:0.5mg； 10mL:1.0mg	
			修订前	修订后
		【适应症】	无明确的儿童应用描述	增加： 用于逆转 1 岁及以上儿童因苯二氮草类药物引起的镇静作用。
		【用法用量】	无明确的儿童应用描述	增加： 推荐起始剂量为 0.01 mg/kg（最大不超过 0.2 mg），在 15 秒内静脉注射。若给药后没有获得所需的意识水平，等待 45 秒后，可进一步注射 0.01 mg/kg（最大不超过 0.2 mg），必要时以 60 秒的间隔重复注射（最多 4 次），最大总给药剂量为 0.05mg/kg 或 1mg，以较低者为准。剂量应根据患者的反应进行个体化调整。
2	秋水仙碱	剂型	片剂	
		规格	0.5mg	
			修订前	修订后
		【适应症】	无明确的儿童应用描述	增加： 用于 4 岁及以上儿童的家族性地中海热（FMF）

序号	活性成份	条目	修订建议	
		【用法用量】	无明确的儿童应用描述	增加： 5岁以下：0.5 mg/天；5-10岁：1 mg/天；10岁以上：1.5 mg/天。单次给药，在剂量高于1mg/天时可采用分次给药（2次/天）。最大剂量不超过2mg/天。
3	甲氨蝶呤	剂型	片剂	
		规格	2.5 mg	
			修订前	修订后
		【适应症】	无明确的儿童应用描述	增加： 用于多关节型幼年特发性关节炎儿童患者(pJIA)
		【用法用量】	无明确的儿童应用描述	增加： 口服，推荐起始剂量为10mg/m ² ，每周给药一次；可调整剂量以达到最佳治疗效果。
4	达沙替尼	剂型	片剂	
		规格	20mg、50mg、70mg、100mg	
			修订前	修订后
		【适应症】	无明确的儿童应用描述	增加： 对甲磺酸伊马替尼耐药或不耐受的Ph+CML慢性期1岁及以上儿童患者
		【用法用量】	无明确的儿童应用描述	增加： 根据体重确定起始剂量：10kg-低于20kg，每日剂量为40mg；20kg-低于30kg，每日剂量为60mg；30kg-低于45kg，每日剂量为70mg；45kg及以上，每日剂量为100mg。
5	泊沙康唑	剂型	肠溶片	
		规格	100mg	

序号	活性成份	条目	修订建议					
			修订前	修订后				
		【适应症】	儿童相关适应症描述： 用于预防 13 岁和 13 岁以上因重度免疫缺陷而导致侵袭性曲霉菌和念珠菌感染风险增加的患者，例如接受造血干细胞移植（HSCT）后发生移植物抗宿主病（GVHD）的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。	儿童相关适应症描述： 1、治疗侵袭性曲霉病：用于 13 岁和 13 岁以上患者的侵袭性曲霉病的治疗。 2、预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染：用于预防成人、2 岁和 2 岁以上且体重大于 40kg 的儿童因重度免疫缺陷而导致侵袭性曲霉菌和念珠菌感染风险增加的患者，例如接受造血干细胞移植（HSCT）后发生移植物抗宿主病（GVHD）的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。				
		【用法用量】	儿童相关用法用量描述： 负荷剂量：第 1 天一日 2 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。维持剂量：第 2 天开始，每日 1 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。	儿童相关用法用量描述： <table><tr><th>适应症</th><th>剂量和治疗持续时间</th></tr><tr><td>治疗侵袭性曲霉病</td><td>13 岁和 13 岁以上患者：负荷剂量：第 1 天一日 2 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。维持剂量：第 2 天开始，每日 1 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。推荐总疗程 6-12 周。注射液和肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。</td></tr><tr><td>预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染</td><td>成人、2 岁和 2 岁以上且体重大于 40kg 的儿童患者：负荷剂量：第 1 天一日 2 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。维持剂量：第 2 天开始，每日 1 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。 2 岁和 2 岁以上且体重小于或等于 40kg 的儿童患者不适用。</td></tr></table>	适应症	剂量和治疗持续时间	治疗侵袭性曲霉病	13 岁和 13 岁以上患者：负荷剂量：第 1 天一日 2 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。维持剂量：第 2 天开始，每日 1 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。推荐总疗程 6-12 周。注射液和肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。
适应症	剂量和治疗持续时间							
治疗侵袭性曲霉病	13 岁和 13 岁以上患者：负荷剂量：第 1 天一日 2 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。维持剂量：第 2 天开始，每日 1 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。推荐总疗程 6-12 周。注射液和肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。							
预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染	成人、2 岁和 2 岁以上且体重大于 40kg 的儿童患者：负荷剂量：第 1 天一日 2 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。维持剂量：第 2 天开始，每日 1 次，每次 300mg（100mg 肠溶片 3 片）。疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。 2 岁和 2 岁以上且体重小于或等于 40kg 的儿童患者不适用。							
6	泊沙康唑	剂型	注射液					
		规格	16.7ml:300mg					
			修订前	修订后				

序号	活性成份	条目	修订建议					
		【适应症】	无明确的儿童应用描述	增加： 1、治疗侵袭性曲霉病：用于 13 岁和 13 岁以上患者的侵袭性曲霉病的治疗。 2、预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染：用于 2 岁和 2 岁以上儿童及成人因重度免疫缺陷而导致这些感染风险增加的患者，例如接受造血干细胞移植（HSCT）后发生移植物抗宿主病（GVHD）的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。				
		【用法用量】	无明确的儿童应用描述	增加： <table><tr><td>适应症</td><td>剂量和治疗持续时间</td></tr><tr><td>治疗侵袭性曲霉病</td><td>13 岁和 13 岁以上患者：:负荷剂量：第一天，一日 2 次，每次 300mg。维持剂量：第二天开始，每日 1 次，每次 300mg。推荐总疗程 6-12 周。注射液和肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。</td></tr><tr><td>预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染</td><td>2岁和2岁以上儿童患者： 负荷剂量：第一天，每次6mg/kg（最高至300mg），每日2次。维持剂量：第二天开始，每次6mg/kg（最高至300mg），每日一次。疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。</td></tr></table>	适应症	剂量和治疗持续时间	治疗侵袭性曲霉病	13 岁和 13 岁以上患者：:负荷剂量：第一天，一日 2 次，每次 300mg。维持剂量：第二天开始，每日 1 次，每次 300mg。推荐总疗程 6-12 周。注射液和肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。
适应症	剂量和治疗持续时间							
治疗侵袭性曲霉病	13 岁和 13 岁以上患者：:负荷剂量：第一天，一日 2 次，每次 300mg。维持剂量：第二天开始，每日 1 次，每次 300mg。推荐总疗程 6-12 周。注射液和肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。							
预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染	2岁和2岁以上儿童患者： 负荷剂量：第一天，每次6mg/kg（最高至300mg），每日2次。维持剂量：第二天开始，每次6mg/kg（最高至300mg），每日一次。疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。							
7	左乙拉西坦	剂型	口服溶液					
		规格	150ml:15g					
			修订前	修订后				
		【适应症】	儿童相关适应症描述： 用于成人、儿童及一个月以上婴幼儿癫痫患者部分性发作的加用治疗。	儿童相关适应症描述： 1、用于 1 个月及以上患者的部分发作性癫痫的治疗。 2、用于 12 岁及以上青少年肌阵挛发作癫痫患者的加用治疗。 3、用于 6 岁及以上儿童特发性全面性发作癫痫患者的原发性全面性强直-阵挛发作的加用治疗。				
		【用法用量】	儿童相关用法用量描述： 医生应根据患者的年龄、体重和给药剂量选择合适的药物制剂和剂量。 6-23 个月的婴幼儿、2~11 岁的儿童和青少	儿童相关用法用量描述： 医生应根据患者的年龄、体重和给药剂量选择合适的药物制剂和剂量。 1、用于 1 个月及以上患者的部分发作性癫痫的治疗 2、用于 12 岁及以上青少年肌阵挛发作癫痫患者的加用治疗				

序号	活性成份	条目	修订建议
		年（12-17岁）体重≤50kg：起始治疗剂量是10mg/kg，每日2次。根据临床效果及耐受性，剂量可以增加至30mg/kg，每日2次。剂量变化应以每两周增加或减少10mg/kg，每日2次。应尽量使用最低有效剂量。儿童体重≥50kg，剂量和成人一致。 1-6个月的婴幼儿：初始治疗剂量是7mg/kg，每日2次。根据临床效果及耐受性，剂量可以增加至21mg/kg，每日2次。剂量变化应以每2周增加或减少7mg/kg，每日2次。应尽量使用最低有效剂量。婴幼儿推荐左乙拉西坦口服溶液（100mg/ml）作为起始治疗。	治疗起始剂量1000mg/日，每日两次给药（500mg，每日两次）。每两周增加1000mg/日的剂量至推荐的日剂量3000mg。剂量低于3000mg/日的有效性尚未研究。 3、用于6岁及以上儿童患者的原发性全面性强直-阵挛发作的加用治疗 6至<16岁的儿科患者的起始治疗为每日20mg/kg，分为两次给药（10mg/kg，每日两次）。每两周增加一次每日剂量，每次增量为20mg/kg，直至推荐日剂量60mg/kg（30mg/kg，每日两次）。剂量低于60mg/kg/天的有效性尚未得到充分研究。体重≤20kg的患者应服用口服溶液剂。体重超过20kg的患者可以服用片剂或口服溶液。