



국제약품규제조화위원회(ICH)

ICH 조화 가이드라인

시험방법 벨리데이션 Q2(R2)

초안

현재 의견조회중

ICH 절차 Step 2에서 ICH 전문가위원회의 동의로 합의된 초안문 또는 가이드라인이 국가 또는 지역적 절차에 따라 내·외부 의견조회를 실시하고자 ICH 총회에서 ICH 지역의 규제당국으로 전달됨.

Q2(R2)
문서 이력

코드	이력	날짜
Q2	ICH 운영위원회가 Step 2로 승인하고 의견조회 실시	1993.10.26.
Q2A	ICH 운영위원회가 Step 4 문서를 승인하고 ICH 세 규제당국에서 채택하도록 권고	1994.10.27.
Q2B	ICH 운영위원회가 Step 2 문서를 승인하고 의견조회 실시	1995.11.29.
Q2B	ICH 운영위원회가 Step 4 문서를 승인하고 ICH 세 규제당국에서 채택하도록 권고	1996.11.6
Q2(R1)	시험법에 관한 Q2B가 모 가이드라인으로 통합되면서 모 가이드라인의 명칭은 Q2(R1)으로 변경. 새 제목은 “시험방법 밸리데이션: 이론 및 방법” .	2005.11.
Q2(R2)	보다 최신의 시험방법을 포함하고 Q14와 내용을 맞추기 위하여 가이드라인을 완전히 개정 ICH 총회 회원이 Step 2로 승인하고 의견조회 실시	2022.3.24.

법적 공지: 이 문서는 저작원에 의해 보호되며 항상 이문서의 저작권이 항상 ICH에 있다는 공중 하에 사용, 재생산, 다른 문서에 통합, 적용, 수정, 번역, 또는 배포될 수 있다. 본 문서가 어떠한 경우로든 적용, 수정, 또는 번역이 되는 경우 명확히 기재/표기를 하거나 변경이 이루어졌다는 사실을 확인하거나 또는 원 문서를 기반으로 한 합당한 단계를 거쳐야만 한다. 원 문서의 적용, 수정, 또는 번역이 ICH에 의해 승인 또는 후원되었다는 표식은 어떠한 경우에도 금한다.

본 문서는 보증서 없이 “원문 그대로” 제공된다. 어떠한 경우라도 ICH 또는 원문의 저자는 문서 사용으로 야기된 모든 소송, 손상, 또는 기타 책임사항에 대한 책임이 없다. 상기 명시된 허가사항은 제 3자가 제공하는 내용에는 적용되지 않는다. 따라서 저작권이 제 3자에게 있는 문서의 경우 재생산은 저작권 소지자로부터 허가를 받아야만 한다.

목 차

1. 개요
2. 적용범위
3. 시험방법 밸리데이션 연구
 - 3.1. 시험방법 전주기 밸리데이션
 - 3.2. 보고가능 범위
 - 3.3. 안정성 지표 특성의 입증
 - 3.4. 다변량 시험방법에 대한 고려사항
 - 3.4.1. 표준시험법
- 4 밸리데이션 시험, 방법 및 평가
 - 4.1 특이성/선택성
 - 4.1.1 간섭의 부재
 - 4.1.2 직교시험 비교
 - 4.1.3 기술의 고유성 입증
 - 4.1.4 제출자료
 - 4.1.4.1 확인
 - 4.1.4.2 함량, 순도 및 유연물질 시험
 - 4.2 작업 범위
 - 4.2.1 반응
 - 4.2.1.1 선형 반응
 - 4.2.1.2 비선형 반응
 - 4.2.1.3 다변량 교정
 - 4.2.2 하한 범위 한도의 검증
 - 4.2.2.1 신호 대 잡음(signal-to-noise)에 근거하는 방법
 - 4.2.2.2 선형 반응과 기울기의 표준편차에 근거하는 방법
 - 4.2.2.3 하한 범위에서의 정확성 및 정밀성에 근거하는 방법
 - 4.2.2.4 제출자료
 - 4.3 정확성과 정밀성
 - 4.3.1 정확성
 - 4.3.1.1 표준물질 비교
 - 4.3.1.2 스파이킹 시험
 - 4.3.1.3 직교시험 비교
 - 4.3.1.4 제출자료

4.3.2 정밀성

4.3.2.1 반복성

4.3.2.2 실험실내 정밀성

4.3.2.3 재현성

4.3.2.4 제출자료

4.3.3 정확성과 정밀성을 결합한 접근 방식

4.3.3.1 제출자료

4.4 완전성

5 용어집

6 참조

7. 부록 1: 밸리데이션 시험의 선택

8. 부록 2: 시험방법에 대한 예시

1. 개요

이 가이드라인은 ICH 회원 규제 당국에 제출되는 허가 신청 자료의 일부로 포함된 *시험방법*의 밸리데이션에 대하여 고려해야 할 요소에 대한 설명을 제공한다. Q2(R2)는 각 시험방법에 대한 다양한 밸리데이션 시험을 도출하고 평가하는 방법에 대한 지침과 권장 사항을 제공한다. 이 지침은 용어와 그 정의를 모아 놓은 것으로, 이러한 용어와 정의는 다양한 공정서와 ICH 회원 규제 기관의 가이드라인 간 종종 존재하는 차이점을 연결하기 위한 것이다.

시험방법 밸리데이션의 목적은 시험방법이 의도한 목적에 적합함을 입증하는 것이다. 시험방법의 일반적인 사용 유형에 적용할 수 있는 특성을 표 형식으로 요약하여 제공하였다(표 1). 시험방법을 위한 *밸리데이션 연구*를 수행하는 방법에 대한 추가적인 일반 지침을 제공한다.

이 문서에서는 허가신청 시 제출해야 하는 자료의 항목을 제공한다. 시험방법 밸리데이션 자료는 ‘ICH M4Q 의약품 허가를 위한 국제공통기술문서(품질)’에서 신청자료의 해당 섹션에 제출해야 한다. 밸리데이션을 하면서 수집된 모든 관련 데이터(및 밸리데이션 결과 계산에 사용된 모든 방법)를 제출하여 사용 목적을 위한 시험법의 적합성을 확립해야 한다. 참고로, 개발 연구에서 파생된 적절한 데이터(ICH Q14 참조)가 밸리데이션 자료 대신 사용될 수 있다. 확립된 플랫폼 시험방법(*platform analytical procedure*)을 새로운 목적을 위하여 사용할 때 과학적으로 타당한 경우 밸리데이션 시험은 생략할 수 있다.

이 가이드라인에 설명된 것 이외의 접근 방식은 적절한 과학적 근거가 있는 경우 적용 가능하며 적합할 수 있다. 신청인은 품목에 가장 적합한 밸리데이션 연구 및 프로토콜을 설계할 책임이 있다.

확인, 순도 또는 필요에 따라 기타 특성을 문서화하여 적절하게 특성화된 표준물질을 밸리데이션 연구 전반에 걸쳐 사용해야 한다. 표준물질에 필요한 순도는 사용 목적에 따라 다르다.

실제로 실험 작업은 시험방법의 성능에 대한 명확하고 전반적인 지식을 제공하기 위해 적절한 밸리데이션 시험을 수행할 수 있도록, 예를 들면 *보고가능 범위*에 걸친 *특이성/선택성*, *정확성* 및 *정밀성*을 설계할 수 있다.

ICH Q14에 설명된 바와 같이 *시스템 적합성 시험(SST)*은 시험방법의 필수 부분이며 일반적으로 개발 중에 정기적인 성능 확인을 목적으로 설정된다. *완건성*은 일반적으로 시험방법 밸리데이션 연구(ICH Q14)를 실행하기 전 개발의 일부로 평가되어야 한다.

2 적용범위

이 가이드라인은 시판용 원료의약품 및 완제의약품(화학 및 생물의약품)의 출하 및 안정성 시험에 사용되는 신규 또는 변경된 시험방법에 적용한다. 이 가이드라인은 위험 기반 접근 방식에 따라 관리 전략(ICH Q8-Q10)의 일부로 사용되는 다른 분석 절차에도 적용될 수 있으며, 가이드라인에 기술된 과학적 원칙은 임상 개발 과정에서 단계적으로 적절한 방식으로 적용될 수 있다. 이 가이드라인은 필요에 따라 규제 당국과 협의하여 다른 유형의 의약품에도 적용될 수 있다.

이 가이드라인은 함량/역가, 순도, 불순물(정량 또는 한도시험), 확인 또는 기타 정량 또는 정성적 측정과 같은 시험방법에 가장 일반적인 목적을 가지고 있다.

3 시험방법 밸리데이션 연구

밸리데이션 연구는 시험방법이 그 목표에 부합하는 충분한 증거를 제공하기 위하여 설계된다. 이러한 목표는 시험방법의 사용 목적 및 선택한 특정 기술에 따라 달라질 수 있는 적절한 성능 특성 및 관련 성능 기준으로 설명된다. “밸리데이션 시험, 방법 및 평가“ 항에는 사용할 수 있는 일반적인 방법 및 밸리데이션 시험을 요약하였다(부록 1의 순서도 참조). 일반적 기술에 관하여 구속력이 없는 특정 예가 부록 2에 제시되어 있다. 부록 1과 측정되는 제품 속성에 따른 일반적인 성능 특성 및 관련 밸리데이션 시험이 표 1에 제공되어 있다.

표 1: 제품 특성을 측정하기 위한 일반적인 성능 특성 및 관련 밸리데이션 시험

분석법 종류 시험방법 성능 특성(2)	확인	불순물(순도) 그 외 정량적 측정(1)		정량법 함량/역가 그 외 정량적 측정(1)
		정량시험	한도시험	
특이성(3) 특이성 시험	+	+	+	+
작업 범위 교정 모델의 적합성	-	+	-	+
낮은 범위 한도의 입증	-	QL(DL)	DL	-
정확성(4) 정확성 시험	-	+	-	+
정밀성(4) 반복성	-	+	-	+
실험실내 정밀성	-	+(5)	-	+(5)

- 일반적으로 평가할 필요가 없는 것

+ 일반적으로 평가할 필요한 것

() 일반적으로 평가할 필요가 없으나 특정에 따라 평가 권장

QL, DL: 정량 한계, 검출 한계

(1) 그 외 정량적 측정은 작업 범위가 측정기술의 검출 또는 정량 한계에 가까울 경우 유연물질 시험의 방식을 적용할 수 있으며, 그렇지 않은 경우 정량법 방식을 따르는 것이 권고된다.

(2) 물리화학적 특성에 대한 특정 시험방법의 경우 일부 성능 특성에 대해서 기술 자체의 정당성 또는 입증으로 대체될 수 있다.

(3) 정확성과 정밀성을 별도로 평가하는 대신 결합된 평가 방식을 사용할 수 있다.

(4) 한 가지의 시험방법 특이성 부족은 하나 이상의 다른 보강 시험방법의 적용으로 보완될 수 있다.

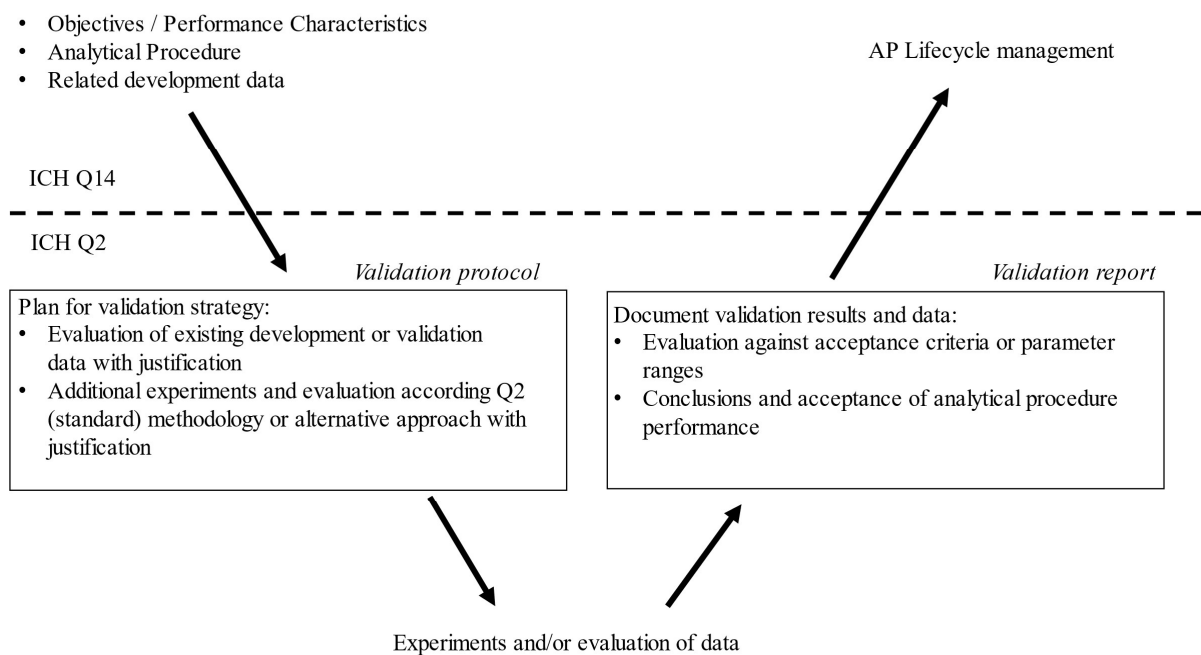
(5) 재현성 및 실험실내 정밀성은 단일 세트 실험으로 수행할 수 있다.

시험방법의 목적, 적절한 성능 특성, 관련 기준 및 적절한 밸리데이션 시험(밸리데이션 프로토콜에서 제외된 시험 포함)을 문서화하고 입증하여야 한다.

밸리데이션 연구에 앞서 밸리데이션 계획서를 마련하여야 한다. 계획서에는 시험방법의 사용 목적, 밸리데이션을 수행하는 성능 특성 및 검증할 관련 기준에 대한 정보가 포함되어야 한다. 기존 지식(예: 개발 또는 이전 밸리데이션)이 사용되는 경우 적절한 근거가 제공되어야 한다. 밸리데이션 연구의 결과는 밸리데이션 보고서에 요약되어야 한다.

그림 1은 ICH Q14에서 설명한 대로 시험방법 개발 중에 지식이 어떻게 축적되고 밸리데이션 연구 설계에 반영되는지를 보여준다.

그림 1: 밸리데이션 연구 설계 및 평가



3.1 시험방법 전주기 밸리데이션

시험방법의 전주기 동안 변경이 요구될 수 있다. 이러한 경우 부분적 또는 전체적 재밸리데이션이 필요할 수 있다. 주어진 성능 특성에 대하여 재밸리데이션이 필요한지 여부를 입증하기 위하여 과학 및 위험 기반 원칙을 사용할 수 있다. 재밸리데이션 범위는 변경의 영향을 받는 시험법의 성능 특성에 따라 달라진다.

공동 밸리데이션(Co-validation)은 시험방법이 사전 정의된 성능 기준을 충족하는지 입

증하기 위해 여러 제조원의 자료를 사용하여 수행할 수 있다. 시험방법을 다른 실험실로 이전하는 경우 밸리데이션 수행의 하위항목으로 자주 수행된다.

*교차 밸리데이션(Cross-validation)*은 동일한 사용 목적을 위해 둘 이상의 시험방법이 사용될 수 있음을 보여주기 위해 사용하는 접근 방식으로, 교차 밸리데이션으로 해당 시험방법들이 미리 정의된 동일한 성능 기준에 충족됨을 입증해야 한다.

3.2 보고가능 범위

*보고가능 범위*는 일반적으로 품목 기준으로부터 파생되며 시험법의 사용 목적에 따라 달라진다. 보고가능 범위는 시험방법이 허용 가능한 정확성, 정밀성 및 특이성을 가진 결과를 제공한다는 것을 입증함으로써 확인된다. 보고가능 범위는 적용 가능한 상한 및 하한 기준 또는 보고 한계를 포함해야 한다.

아래 표는 시험방법의 일부 목적에 대해 권장되는 보고가능 범위를 예시로 제공한다. 입증될 경우 다른 범위가 허용될 수 있다. 일부의 경우, 예를 들어 미량일 경우에는 더 넓은 상한 범위가 더 적절할 수 있다.

표 2. 시험방법의 일반적인 목적을 위한 보고가능 범위

시험방법의 목적	보고가능 범위의 하한선	보고가능 범위의 상한선
주성분 또는 완제의약품의 함량시험	표시량의 80% 또는 하한 기준의 80%	표시량의 120% 또는 하한 기준의 120%
역가	최하한 허용한도의 - 20%	최상한 허용한도의 +20%
함량균일성	표시량의 70%	표시량의 130%
용출시험	제형 함량단위의 첫 측정시점의 Q-45%(속방) 또는 QL(서방)	제형의 표시량에 대하여 130%
유연물질 시험	보고 한도	기준의 120%
순도 시험(면적% 로서)	기준의 80%	기준의 100%

3.3 안정성 지표 특성의 입증

시험법이 보관 중 원료의약품 또는 완제의약품의 관련된 품질 특성 변화를 검출할 수 있는 밸리데이션된 정량적 시험법인 경우, 그 시험법은 안정성-지표 시험법으로 고려된다. 안정성-지표 시험법의 특이성/선택성을 입증하기 위하여, 여러 변화 요인들의 조합이 개발 연구로부터의 입증과 함께 수행되어야 한다. 여기에는 다음의 사항이 포함될 수 있다. - 분석 대상 및 알려진 모든 간섭물질을 스파이크한 검체의 사용, 다양한 물리화학적 가혹조건에 노출된 검체; 및 노화되거나 더 높은 온도 및/또는 습도에서 보관된 실제 제품.

3.4 다변량 시험방법에 대한 고려사항

다변량 시험방법의 경우 하나 이상의 입력 변수(예: 많은 파장 변수가 있는 스펙트럼)를 사용하는 다변량 교정 모델을 통하여 결과가 나타난다. 다변량 교정 모델은 입력값을 관심 속성값(즉, 모델 출력값)과 연결한다.

다변량 시험방법의 밸리데이션을 위해서는 교정, 내부 테스트 및 밸리데이션을 고려해야 한다.

일반적으로 교정 및 밸리데이션은 두 단계로 수행된다.

- 첫 번째 단계에서 모델 개발은 교정 및 내부 테스트로 구성된다. 교정 데이터는 교정 모델을 생성하는 데 사용되고, 시험 데이터는 내부 테스트 및 모델 최적화에 사용된다. 시험 데이터는 순환 방식으로 사용되는 별도의 데이터 세트 또는 교정 데이터 세트의 일부일 수 있다. 이 내부 테스트 단계는 모델 성능의 추정치를 얻고 알고리즘의 매개변수(예: 부분 최소 제곱(PLS)에 대한 잠재변수의 수)를 미세 조정하여 주어진 데이터 세트 및 전제조건 하에서 가장 적합한 모델을 선택하는 데 사용된다.
- 두 번째 단계인 모델 밸리데이션에서는 독립된 샘플이 있는 독립 검증 데이터 세트를 모델 밸리데이션에 사용한다.

3.4.1 표준시험법

정량적 또는 정성적 다변량 시험법의 밸리데이션에 사용되는 샘플은 일반적으로 밸리데이션된 시험법이나 약전 시험법을 통하여 얻어진 것으로, 각 샘플에 할당된 값 또는 범주를 가지고 있어야 한다.

표준 시험방법을 사용할 때 성능은 다변량 시험방법의 예측 성능과 일치해야 한다. 표준 시험방법에 의한 분석 및 다변량 데이터 수집은 샘플 및 측정 안정성을 보장하기 위해 합리적인 기간 내에 동일한 샘플(가능한 경우)에 대해 수행해야 한다. 어떤 경우에는 동일한 측정 단위를 제공하기 위해 상관관계 또는 변환이 필요할 수 있다. 모든 가정 또는 계산은 기술되어야 한다.

4 밸리데이션 시험, 방법 및 평가

다음 장에서는 시험방법의 성능을 평가하기 위한 시험 방법을 설명한다. 기술된 방법은 설계된 시험방법의 주요 성능 특성에 따라 구분되었다. 그러나 다른 성능 특성에 대한 정보는 동일한 데이터 세트에서 파생될 수 있음이 알려져 있다. 타당한 경우 시험방법이 목표 및 관련 성능 기준에 충족한다는 것을 입증하기 위해 다른 접근 방식을 사용할 수 있다.

4.1 특이성/선택성

시험방법의 특이성 또는 선택성은 간섭의 부재, 직교시험(orthogonal procedure)에 대한 결과 비교를 통해 입증되거나 시험방법의 기본 과학적 원리에 의하여 본질적 특성에 의하여 확인될 수 있다. 일부 실험은 정확성 연구와 결합될 수 있다.

시험방법에 특이성이 없는 경우 선택성이 입증되어야 할 수 있다. 그러나 잠재적인 간섭의 존재 하에서 확인 또는 정량하는 분석대상을 위한 시험은 간섭을 최소화되어야 하고 사용 목적에 적합함이 입증되어야 한다.

하나의 시험방법으로 충분하게 식별하지 못하는 경우 필요한 수준의 선택성을 가지기 위하여 둘 이상의 시험방법을 조합하도록 한다.

4.1.1 간섭의 부재

특이성/선택성은 분석대상의 식별 및/또는 정량이 다른 물질(예: 불순물, 분해생성물, 관련 물질, 혼합물 또는 작업환경에 존재하는 기타 성분)의 존재에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 입증함으로써 확인될 수 있다.

4.1.2 직교시험 비교

특이성/선택성은 분석물의 측정 결과가 확립된 이차적 시험방법(예: 직교시험)의 측정 결과와 유사함을 입증함으로써 확인할 수 있다.

4.1.3 기술의 고유성 입증

분석 기술의 특이성이 기술적 매개변수(예: 질량 분석의 동위원소 분해능, NMR 시그널의 화학적 이동)에 의해 보장되고 예측될 수 있는 타당한 경우에는 실험 연구가 필요하지 않을 수 있다.

4.1.4 제출자료

4.1.4.1 확인

확인시험에서 중요한 부분은 분자구조 및/또는 기타 특성의 고유한 측면을 기반으로 분석대상을 확인하는 능력을 입증하는 것이다.

분석대상을 확인하는 시험방법의 능력은 분석대상을 포함하지 않는 검체의 음성 결과와 함께 분석대상이 포함된 검체를 사용하여 알려진 표준물질에 대응하는 양성 결과를 얻음으로써 확인할 수 있다. 또한 분석대상과 구조적으로 유사하거나 밀접하게 연관된 물질에 대해 확인 시험을 적용하여 원하지 않는 양성 반응이 나타나지 않음으로도 확인할 수 있다. 그러한 잠재적 간섭물질을 선택할 때에는 발생 가능성이 있는 간섭물질인지 고려해야 한다.

4.1.4.2 함량, 순도 및 유연물질 시험

시험방법의 특이성/선택성은 검체 내 분석대상의 함량 또는 역가를 위한 정확성을 충족하기 위하여 입증되어야 한다.

특이성을 입증하기 위하여 대표적인 데이터(예: 크로마토그램, 전기영동 또는 스펙트럼)를 사용하고, 개별 구성요소는 적절하게 표기되어야 한다.

적절한 구별은 적절한 농도에서 조사되어야 한다(예: 크로마토그래피 상 중요한 분리의 경우 서로 가장 인접하여 용리되는 두 성분의 분해능으로 특이성을 입증할 수 있음). 또는 간섭 가능성을 평가하기 위해 다른 구성요소의 스펙트럼을 비교할 수 있다.

단일 시험법이 충분히 선택적인 것으로 평가되지 않는 경우 적절한 특이성을 보장하기 위하여 추가 시험법을 사용한다. 예를 들어, 원료의 방출을 정량하기 위하여 적정법이 사용되는 경우, 정량시험과 유연물질 분석을 위한 적절한 시험을 조합하여 사용할 수 있다.

접근법은 정량 및 유연물질 시험법 모두 유사하다.

유연물질 또는 관련 물질을 사용할 수 있는 경우:

정량법의 경우, 유연물질 및/또는 첨가제가 있는 상태에서 분석대상이 분리됨을 입증해야 한다. 실질적으로 이것은 적절한 농도의 유연물질 및/또는 부형제를 사용하여 원료 의약품 또는 완제의약품에 스파이킹을 하고 그 분석 결과가 이러한 물질의 존재에 의해 영향을 받지 않음을 입증함으로써 수행할 수 있다(예: 스파이킹하지 않은 검체에서 얻은 분석 결과와 비교).

유연물질 시험법의 경우, 적절한 농도의 유연물질을 원료의약품 또는 완제의약품에 스파이킹을 한 후 이러한 유연물질이 개별적으로 및/또는 검체 혼합물의 다른 성분들로부터 편향 없이 측정됨을 입증하여 수행할 수 있다.

유연물질 또는 관련 물질을 사용할 수 없는 경우:

유연물질, 관련 물질 또는 분해생성물을 사용할 수 없는 경우 유연물질, 관련 물질 또는 분해생성물을 포함하는 검체의 시험 결과를 규명된 이차 시험법(예: 약전시험법 또는 기타 검증된 직교시험법)와 비교하여 특이성을 입증할 수 있다.

4.2 작업 범위

검액 조제(예: 희석) 및 선택한 시험방법에 따라 보고가능 범위는 특정 작업 범위로 연결된다. 일반적으로 해당 검액 농도 또는 순도의 조합은 분석 장비에 주입되고 각각의 시그널 반응값으로 평가된다.

4.2.1 반응

4.2.1.1 선형 반응

시험방법의 작업 범위에 걸쳐 분석대상의 농도와 반응 사이의 선형 관계를 평가하여 시험법이 사용 목적에 적합한지를 평가하여야 한다. 반응은 원료의약품에 대해 직접적으로 평가하거나(예: 표준원액의 희석) 제안된 절차를 사용하여 완제의약품 구성성분의 합성 혼합물을 별도로 칭량하여 평가할 수 있다.

초기에 선형성은 분석대상의 함량 또는 농도의 함수를 사용하여 시그널의 플롯으로 평가할 수 있다. 시험 결과는 적절한 통계방법(예: 최소 자승법에 의한 회귀선 계산)으로 평가한다.

회귀선으로부터 파생된 데이터는 선형적 계산 추정치를 제공할 수 있다. 데이터의 플

롯, 상관계수 또는 결정계수, y-절편 및 회귀선의 기울기가 제공되어야 한다. 회귀선으로부터 실제 데이터 포인트의 편차를 분석하는 것은 선형성을 평가하는 데 도움이 된다(예: 선형 반응의 경우 회귀분석으로부터 잔차에 비무작위 패턴의 영향을 평가해야 함).

선형성을 설정하기 위하여 범위에 걸쳐 적절하게 분포된 최소 5개의 농도가 권장된다. 그러나 더 복잡한 모델에서는 추가 농도가 필요할 수 있다. 그 외 접근방법을 적용할 때에는 타당한 근거가 있어야 한다.

선형성을 얻기 위하여 측정값을 변환하고 가중치를 회귀분석에 적용할 수 있다(즉, 로그 또는 제곱근을 포함한 다른 산포도(이분산성)의 데이터 포인트 모집단의 경우).

그 외 접근방법을 적용할 경우에는 타당한 근거가 있어야 한다.

4.2.1.2 비선형 반응

일부 시험방법은 비선형 반응을 나타낼 수 있다. 이러한 경우 시험방법의 반응과 농도 간의 관계를 설명할 수 있는 모델 또는 함수가 필요하다. 모델의 적합성은 비선형 회귀 분석(예: 결정 계수)을 통해 평가해야 한다.

예를 들어, 면역 분석 또는 세포 기반 분석은 S자형 반응을 보일 수 있다. S자형 검정 곡선은 농도 범위에서의 반응이 상부 및 하부 점근선에 접할 정도로 반응이 충분히 넓을 때 발생한다. 이 경우에 사용되는 일반적인 모델은 4개 또는 5개 매개변수 함수이지만 다른 허용 가능한 모델도 있다.

이러한 시험방법의 경우, 선형성 평가는 농도-반응 곡선의 모양에 대한 고려와 별도로 취급되므로 농도-반응 관계의 선형성은 필요하지 않다. 대신 실제(알고 있는 또는 이론적인) 검체 값에 비례하는 값을 얻기 위하여 주어진 작업 범위에서 시험방법 능력을 평가해야 한다.

4.2.1.3 다변량 교정

다변량 교정 모델 구축에 사용되는 알고리즘은 모델이 신호와 관심 품질속성 간의 관계를 설정하기에 적합하다면 선형 또는 비선형일 수 있다. 다변량 시험법의 정확성은 교정 범위 전반에 걸친 교정 검체의 분포와 표준시험법 오류와 같은 다양한 요인에 따라 달라진다.

표준값과 예측값의 비교와는 별도로, 선형성 평가에는 시험방법 오류(잔차)가 교정 범위에서 어떻게 변하는지에 관한 정보가 포함되어야 한다. 시각적 플롯을 사용하여 작업 범위에서의 예측모델의 잔차를 평가할 수 있다.

4.2.2 하한 범위 한도의 검증

범위의 하한, 검출 한계(DL) 및 정량 한계(QL)는 다양한 접근 방식을 사용하여 추정할 수 있다.

4.2.2.1 신호 대 잡음(signal-to-noise)에 근거하는 방법

이 접근 방식은 베이스라인에 잡음이 있는 경우의 시험법에 적용한다. 신호 대 잡음 비의 결정은 기지의 저농도 분석대상물질을 함유한 검체의 신호와 공시험 검체의 신호를 비교하여 수행한다. 공시험 검체 대신 적절한 베이스라인 영역에서의 신호를 사용할 수 있다. DL 또는 QL은 각각 분석대상물질을 안정적으로 검출하거나 정량할 수 있는 최소 농도이다. 일반적으로 검출 한계는 3:1의 신호 대 잡음 비로 추정할 수 있으며, 정량 한계는 최소 10:1의 신호 대 잡음 비로 추정할 수 있다.

크로마토그래프법의 경우 신호 대 잡음 비는 정의된 구역 내에서 결정되어야 하며, 가능하다면 측정관심 피크가 확인될 수 있는 부분과 동일하게 위치해야 한다.

4.2.2.2 선형 반응과 기울기의 표준편차에 근거하는 방법

검출 한계(DL)는 다음 식에 의해 결정할 수 있다.

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

정량 한계(QL)는 다음 식에 의해 결정할 수 있다.

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

여기서 σ 는 반응의 표준편차를, S는 검량선의 기울기를 말한다.

기울기 S는 분석대상물질의 검량선으로부터 산출할 수 있다. 표준편차 σ 에 대해서는 다음과 같은 여러 가지 산출 방법이 있다.

공시험 검체의 표준편차에 근거하는 방법

적당한 수의 공시험 검체를 분석하여 그 측정값의 표준편차를 계산함으로써 분석법의 기본(background) 반응 정도를 측정한다.

검량선에 근거하는 방법

검출한계 및 정량한계 내에 있는 분석대상물질을 포함한 검체를 사용하여 특이적인 검량선을 작성한다. 회귀선의 잔차 표준편차(residual standard deviation) 또는 회귀선의 y 절편 또는 표준편차를 표준편차 σ 로 이용할 수 있다.

육안으로 평가하는 방법

육안 평가는 장비를 사용하는 시험 및 사용하지 않는 시험법 모두에 이용할 수 있다. 한계는 기지 농도의 분석 및 안정적으로 용해, 검출 또는 정량될 수 있는 분석대상물질의 최저 농도를 평가하여 설정한다.

4.2.2.3 하한 범위 한도에서의 정확성 및 정밀성에 근거하는 방법

상기 언급한 평가법 대신 정량한계의 정확성 및 정밀성을 직접 측정하여 설정할 수 있다

4.2.2.4 제출자료

검출한계와 함께 검출한계를 구할 때 사용한 방법을 첨부자료에 기재한다. 시각적 평가 또는 신호 대 잡음 비에 의해 검출한계를 결정할 경우에는 그 타당성을 입증할 수 있는 관련 자료를 제출한다.

계산 또는 외삽에 의해 검출한계를 산출하였을 경우에는 검출한계 농도 또는 그 부근 농도를 가진 적당한 수의 검체 분석을 실시하여 제출 값의 타당성을 입증한다.

또한 정량한계와 함께 정량한계를 구할 때 사용한 방법을 첨부자료에 기재한다.

산출된 정량한계인 경우에는 정량한계 농도 또는 그 부근 농도를 가진 적당한 수의 검체 분석을 실시하여 제출 값의 타당성을 입증한다. 정량한계가 검출한계보다 낮은 경우(예. 약 10배 미만) 입증자료 제출은 생략될 수 있다.

불순물 시험의 경우, 시험방법의 정량한계는 보고 임계값과 같거나 낮아야 한다.

4.3 정확성과 정밀성

정확성과 정밀성은 각각 사전 정의된 허용 기준에 따라 독립적으로 평가할 수 있다. 정확성과 정밀성의 동시 평가는 이 장에서 기술하는 시험법의 적합성 평가를 위한 대안적인 접근법이 될 수 있다.

4.3.1 정확성

정확성은 시험방법의 보고가능 범위에 걸쳐 설정되며, 일반적으로는 측정 결과와 예상 값의 비교를 통하여 입증된다. 정확성은 시험방법의 일반적인 시험 상태(예: 검체 혼합물의 존재, 기술한 검체 준비단계 적용)에서 입증한다.

정확성은 일반적으로 아래에서 설명하는 방법 중 하나를 선택하여 확인한다. 특수한 경우(예: 저분자 원료의약품 분석), 정확성은 작업 범위 내 정밀성, 작업 범위 내 반응 및 확립된 특이성을 입증함으로써 추론할 수 있다.

4.3.1.1 표준물질 비교

순도를 이미 알고 있는 분석대상물질(예: 표준물질, 입증된 불순물 또는 관련 물질)을 이론적으로 예상되는 값과 비교한다.

4.3.1.2 스파이킹 연구

시험방법에서는 기지량을 첨가한 분석대상물질을 제외한 모든 구성성분의 혼합물을 사용한다. 모든 예상 구성성분을 재현할 수 없는 경우에는 기지량의 분석물질을 시험 검체에 첨가할 수 있다. 스파이킹한 검체와 스파이킹 하지 않은 검체의 값을 측정하여 평가한다.

4.3.1.3 직교시험 비교

밸리데이션을 수행하는 시험법과 이론적으로 측정원리가 다른 이차 시험법(1.2 참조)의 결과를 비교한다. 이차 시험법의 정확성을 보고해야 한다. 스파이크 회수율 시험을 위한 유사 혼합물의 모든 관련 구성성분을 포함한 시료를 구하기 어려운 경우 직교시험은 일차 측정값을 검증하기 위한 정량적인 유연물질 측정에 사용할 수 있다.

4.3.1.4 제출자료

보고가능 범위를 포함하는 적절한 수 및 농도에서 정확성을 평가한다(예: 3개 농도에 대하여 분석법의 전 조작을 각 농도당 3회씩 반복 측정).

정확성을 평가할 때 기지량의 분석대상물질을 첨가한 검체를 정량한 경우에는 평균 회

수율(%)로 보고하거나 신뢰 구간과 함께 평균값과 참값 간의 차이를 보고한다.

평균 회수율에 대한 적절한 신뢰 구간(예: 95%) 또는 평균값과 참값(적절한 경우) 간의 차이는 허용 기준과 비교하여 분석법의 편향성을 평가한다. 신뢰 구간의 적절성은 정당화되어야 한다.

정량법에서 평가된 신뢰 구간은 해당 함량 기준에 적합하여야 한다.

유연물질 시험법에서는 개개의 유연물질 또는 유연물질 총량의 결정방법을 제공하도록 한다(예: 주요 분석대상물질에 대한 w/w % 또는 면적%).

다변량 분석법을 정량적으로 적용하기 위해서 RMSEP(Root Mean-Squared Error of Prediction)와 같은 적절한 메트릭을 사용한다. 적합한 RMSEC(Root Mean-Squared Error of Calibration)과 비교가능한 수준의 RMSEP가 확인되었다면 독립 테스트 세트로 시험할 때 충분히 정확한 모델임을 의미한다. 분류(classification), 오분류율(misclassification rate) 또는 양성 예측율(positive prediction rate)과 같은 정성적 응용프로그램을 사용하여 정확도를 특성화할 수 있다.

4.3.2 정밀성

정량법, 불순물 또는 순도의 정량적 측정을 위한 밸리데이션은 정밀성 평가를 포함한다.

균질한 실제 검체 또는 인위적으로 준비된 검체(예: 분석하고자 하는 대상물질의 양을 첨가한 매트릭스 혼합물)를 사용하여 정밀성을 시험한다. 균질한 검체를 구할 수 없는 경우에는 인위적으로 조제한 검체나 검액을 사용할 수 있다.

4.3.2.1 반복성

반복성은 다음과 같은 방법으로 평가한다.

- a) 시험법에 대하여 보고가능 범위를 포함하는 최소 9번의 반복측정(예: 3개의 농도/각 3번 반복)
또는
- b) 시험 농도의 100%에서 최소 6번 측정

4.3.2.2 실험실내 정밀성

실험실내 정밀성을 설정하는 수준은 시험법이 사용되는 상황에 따라 다르다. 신청인은 시험방법의 정밀성에 대한 랜덤 이벤트의 영향을 평가해야 한다. 연구가 수행되어야 하는 일반적인 분산도(variation)에는 시험을 수행할 때 관련될 수 있는 다른 시험일, 환경 조건, 시험자 및 장비가 포함된다. 이상적으로는 분산도가 시험법의 개발 및 위험 평가(ICH Q14)에서 평가된 시험방법을 기반으로 입증되어야 한다. 이러한 항목들은 개별적으로 연구하지 않고, 실험연구 디자인을 적용하여 수행하는 것이 권장된다.

4.3.2.3 재현성

재현성은 실험실 간 시험을 통해 평가한다. 재현성 시험은 일반적으로 규제기관에 제출할 필요는 없지만, 예를 들어 공정서에 있는 시험법을 도입하는 것과 같이 시험방법을 표준화하는 경우에는 고려되어야 한다.

4.3.2.4 제출자료

표준편차, 상대표준편차(변동계수) 및 신뢰구간은 시험한 각 유형의 정밀성에 대하여 보고하고 기준 한도와 유사하여야 한다.

또한 다변량 시험법의 경우 RMSEP의 일반적인 메트릭에는 정확성과 정밀성이 포함된다.

4.3.3 정확성과 정밀성을 결합한 접근 방식

정확성과 정밀성에 대한 개별 평가의 대안으로는 정확성과 정밀성을 결합하여 성능 기준에 대한 시험을 수행하고 전체 영향을 평가하는 것이다. 접근 방식은 개별 정확성과 정확성에 설정될 기준을 반영해야 한다.

개발 중에 축적된 데이터는 최상의 접근 방식을 결정하고 결합된 정확성 및 정밀성을 비교할만한 적절한 성능 기준으로 개선하는데 도움이 될 수 있다.

결합된 정확성과 정밀성은 예측 구간(다음 번의 보고가능 값이 허용가능 범위에 속할 확률 평가) 또는 허용 범위(허용가능 범위에 속하는 모든 향후 보고가능 값의 비율 평가)를 사용하여 평가할 수 있다. 타당한 경우 다른 접근 방식도 허용될 수 있다.

4.3.3.1 제출자료

결합된 성능 기준으로 선택한 경우 시험방법의 적합성에 대하여 적절한 전반적인 지식을 제공할 수 있도록 결과는 결합된 값으로 보고해야 한다. 관련된 경우 정확성 및 정

밀성에 대한 개별 결과를 추가 정보로 제공해야 한다. 적용된 접근 방식은 기술되어야 한다.

4.4 완전성

목적한 운영 환경 내에서 시험방법의 적합성 평가는 의약품의 개발 단계에서 고려되어야 하며, 연구하고 있는 시험법의 유형에 따라 다르다. 완전성 시험은 파라미터의 의도적인 변동과 연관된 시험방법의 신뢰성을 보여줄 수 있어야 한다. 완전성 평가는 사례별로 시험방법을 위한 개발 자료의 일부로 제출하거나 요청 시 제공하도록 한다.

자세한 내용은 ICH Q14를 참조하도록 한다.

5 용어집

정확성(Accuracy)

정확성은 측정값을 이미 알고 있는 참값 또는 표준값과 측정된 값 사이의 근접한 정도를 말한다. (ICH Q2)

시험방법>Analytical Procedure)

분석을 하기 위해 수행하는 과정을 말한다. 시험방법 설명에는 각 시험을 수행하는 데 필요한 단계가 자세히 포함되어야 한다. (ICH Q2)

시험방법 속성>Analytical Procedure Attribute)

측정된 결과의 질을 보장하기 위해 적절한 한도, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 특정한 기술 속성이다. 예를 들어, 크로마토그래피 측정의 속성에는 피크 대칭 인자 및 분해능이 포함될 수 있다. (ICH Q14)

시험방법 관리 전략>Analytical Procedure Control Strategy)

시험방법 성능과 측정된 결과의 질을 보장하는 현재의 시험방법 이해에서 파생된 계획된 제어 세트를 말한다. (ICH Q14)

시험방법 파라미터>Analytical Procedure Parameter)

지속적으로 변경(예: 유속) 또는 제어 가능하면서도 고유한 수준으로 설정될 수 있는 모든 요인(시약 품질 포함) 또는 시험방법 작동 단계를 말한다. (ICH Q14)

시험방법 밸리데이션 전략>Analytical Procedure Validation Strategy)

시험방법 밸리데이션 전략은 밸리데이션을 위한 시험방법 성능 특성을 어떻게 선택할 것인지를 말한다. 이러한 전략에서는 개발 연구(예: MODR 또는 PAR 사용) 중 수집된 자료와 시스템 적합성 시험(SST)을 밸리데이션에 사용할 수 있으며 MODR/PAR 내에서 파라미터의 향후 이동에 대한 실험 계획을 미리 정의할 수 있다. (ICH Q14)

분석 목표 프로파일>Analytical Target Profile, ATP)

측정의 목적과 예상 성능 기준을 기술한 예상되는 성능 특성의 요약. (ICH Q14)

교정 모델(Calibration model)

입력 값을 측정대상의 속성 값(즉, 모델 출력값)과 연관시킨 기지의 샘플 분석 평가에 기반한 모델. (ICH Q2)

관리 전략(Control Strategy)

공정 성능과 제품 품질을 보증하는 현재의 제품 및 공정에 대한 이해로부터 얻은 일련의 계획된 관리를 말한다. 관리 항목은 의약품 원료, 물품 및 구성품과 관련된 변수 및 속성, 시설, 설비의 운전 조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 모니터링 및 관리의 방법과 주기를 포함할 수 있다. (ICH Q10)

공동 밸리데이션(Co-Validation)

동일 목적으로 다른 실험실에서 사용될 경우 시험방법이 사전에 정의된 성능 기준을 충족함을 입증하는 것을 말한다. 공동 밸리데이션에는 실험실 변경으로 인해 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 성능 특성의 전체(전체 재검증) 또는 부분(부분 재검증)이 포함될 수 있다. (ICH Q2)

중요 품질 속성(CQA)

목표로 하는 제품 품질을 보증하기 위하여 승인된 한계, 범위 또는 분포 이내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성. (ICH Q8)

교차 밸리데이션(Cross-Validation)

둘 이상의 시험방법이 사전에 정의된 동일한 성능 기준을 충족함에 따라 동일한 목적으로 사용할 수 있음을 증명하는 것을 말한다. (ICH Q2)

검출한계(Detection Limit)

검체 중에 존재하는 분석대상물질의 검출 가능한 최소량을 말하며, 반드시 정량가능할 필요는 없다. (ICH Q2)

결정(Determination)

밸리데이션 프로토콜에 따라 준비된 단일 검체에 대한 단일 또는 반복 측정으로 보고된 값(들). (ICH Q2)

확립 조건(Established Conditions, ECs)

EC는 제품 품질을 보증하는 데 필요한 것으로 여겨지는 법적 구속력이 있는 정보이다. 결과적으로 EC를 변경하기 위해서는 규제 당국에 자료를 제출해야 한다. (ICH Q12)

실험실내 정밀성(Intermediate Precision)

실험실내 정밀성은 실험실 내 변동성을 의미한다. 고려해야 할 요소에는 잠재적 변동성 요인(예: 다른 시험일, 다른 환경 조건, 다른 시험자 및 다른 장비)이 포함되어야 한다. (ICH Q2)

지식 관리(Knowledge Management)

제품, 제조 과정 및 구성요소와 관련된 정보를 수집, 분석, 저장 및 배포하는 체계적인 접근 방식을 말한다. (ICH Q10)

시험법 운영 설계 영역(Method Operable Design Region, MODR)

시험방법 성능 기준이 충족되고 측정 결과의 품질이 보증되는 시험방법 파라미터 범위의 조합. (ICH Q14)

지속적인 모니터링(Ongoing Monitoring)

시험방법 전주기 동안에 걸쳐 측정된 결과의 품질을 보증하기 위한 시험방법 성능 자료의 수집 및 평가. (ICH Q14)

성능 특성(Performance Characteristic)

측정된 결과의 품질을 보증하기 위한 특성의 기술 독립적인 서술을 말한다. 일반적으로 정확성, 정밀성, 특이성/선택성 및 범위를 고려할 수 있다. 이 용어는 이전에 밸리데이션 파라미터(VAIDATION CHARACTERISTIC)로 기재되었다. (ICH Q2)

성능 기준(Performance Criterion)

측정된 결과의 품질을 보증하기 위해 수치화된 범위, 한계 또는 목적하는 상태를 설명하는 허용 기준. (ICH Q14)

플랫폼 시험방법(Platform Analytical Procedure)

플랫폼 시험방법은 조작 조건, 시스템 적합성 및 보고 형태를 크게 변경하지 않고 다양한 제품의 품질 속성을 시험하는 데 적합한 다중 제품 시험법(multi-product method)이다. 이러한 유형의 방법은 플랫폼 시험법으로 측정하려는 속성과 관련하여 충분히 유사한 분자일 경우에 적용된다. (ICH Q2)

정밀성

규정된 조건에서 균질한 동일 검체를 여러 번 취하여 얻은 일련의 측정값 간의 일치 정도(산란도)를 말한다. 정밀성은 반복성, 실험실내 정밀성 및 재현성의 세 가지 수준

에서 고려할 수 있다.

시험방법의 정밀성은 일반적으로 일련의 측정값의 분산, 표준편차 또는 변동계수로 표현된다. (ICH Q2)

시험방법 입증 허용 범위(Proven Acceptable Range for analytical procedure, PAR)

다른 파라미터는 일정하게 유지한 상태로 해당 범위 내에서 파라미터가 작동할 경우 관련 성능 기준을 충족하는 분석 측정 결과를 나타낼 수 있는 시험방법 파라미터의 특성화된 범위. (ICH Q14)

품질 위험 관리(Quality Risk Management)

전주기에 걸쳐 품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유 및 검토하는 체계적인 방법을 말한다. (ICH Q9)

정량한계(Quantitation Limit)

정량한계는 적절한 정밀성과 정확성을 가진 정량값으로 표현할 수 있는 검체 중 분석 대상물질의 최소량을 말한다. 시험방법에 대한 정량한계는 보고 한도보다 커서는 안된다. 정량한계는 검체 매트릭스 중 분석대상물질을 미량으로 함유하는 검체의 정량시험이나 특히 불순물, 분해생성물 결정에 사용되는 정량시험의 밸리데이션 파라미터이다. (ICH Q2)

범위(Range)

범위는 적절한 정밀성, 정확성 및 반응을 충분히 제시할 수 있는 시험방법의 보고가능한 하한 및 상한 값 사이의 영역을 말한다. (ICH Q2)

보고가능 범위(Reportable Range)

보고가능 범위에는 적절한 정밀성과 정확성을 충분히 제시할 수 있는 보고 가능한 가장 낮은 결과부터 가장 높은 결과까지의 모든 값이 포함된다. 일반적으로 보고가능 범위는 기준과 동일한 단위로 제시된다. (ICH Q2)

작업 범위(Working Range)

작업 범위는 시험방법으로 의미있는 결과를 제공할 수 있는 최저 농도와 최고 농도를 말한다. 작업 범위는 검체 준비 전(검체 작업 범위)과 분석 기기에 적용될 때(기기 작업 범위)가 다를 수 있다. (ICH Q2)

실시간 출하시험(Real Time Release Testing, RTRT)

평가된 물질 속성과 공정 관리의 유효한 조합을 포함하는 공정자료를 기반으로 공정 중 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 보장하는 것을 말한다. (ICH Q8)

반복성(Repeatability)

짧은 시간차로 동일한 작동 조건에서 정밀성을 나타내는 것을 말한다. 반복성은 Intra-assay precision이라고도 한다. (ICH Q2)

보고가능한 결과(Reportable Result)

기재된 사항에 따른 검체의 반복 조제 및 계산한 후 시험방법에 따라 산출된 결과. (ICH Q2)

재현성(Reproducibility)

실험실 간의 정밀성이라고 한다(예: 일반적으로 시험법의 표준화를 위하여 적용되는 실험실 간 연구). (ICH Q2)

반응(Response)

알고있는 수학적 함수에 의해 검체 중 분석대상물질의 농도(양)와 유효하게 연관된 신호를 얻을 수 있는 능력(주어진 범위 내). (ICH Q2)

재밸리데이션(Revalidation)

제품, 공정 또는 시험방법을 변경한 후에도 사용 목적에 맞는 시험방법임을 입증하는 것을 말한다. 재밸리데이션에는 성능 특성의 전체(전체 재검증) 또는 부분(부분 재검증)이 포함될 수 있다. (ICH Q2)

완건성(Robustness)

완건성은 실 사용 중에 예상되는 성능 요구 사항을 충족할 수 있는지를 평가하는 척도이다. 완건성은 시험방법 파라미터의 의도적인 변동을 발생시켜 시험한다. (ICH Q14)

검체 적합성 평가(Sample Suitability Assessment)

검체 또는 준비된 검체는 밸리데이션된 시험법을 개발할 때 적용된 시험방법 특성을 위하여 사전 정의된 허용기준을 충족하는 측정반응을 나타내는 경우 적합한 것으로 간주된다. 검체 적합성은 시스템 적합성 시험의 적합 결과와 더불어 시험결과의 타당성을 보증하기 위한 전제 조건이다. 검체 적합성은 일반적으로 표준품과 시험검체 간의

반응 유사성 평가로 이루어지며 검체 매트릭스에서 발생하는 간섭 신호가 없어야 함을 조건에 포함할 수 있다. (ICH Q14)

특이성/선택성(Specificity/Selectivity)

특이성과 선택성 둘 다 주어진 시험방법에서 다른 물질이 물질의 측정을 방해하는 정도를 말한다. 이러한 기타 물질에는 불순물, 분해생성물, 관련 물질, 혼합물 또는 작동 환경에 존재하는 기타 요소가 포함될 수 있다. 특이성은 일반적으로 분석대상물질을 명확하게 측정하는 최종 상태를 말한다. 선택성은 혼합물 또는 매트릭스 내의 분석대상물질이 유사한 거동의 다른 구성요소의 간섭 없이 측정될 수 있는 정도를 설명하는 상대적인 용어이다. (ICH Q2)

시스템 적합성 시험(System Suitability Test, SST)

측정 시스템 및 시험방법과 관련된 분석 작업이 목적인 분석에 적합하고 잠재적인 오류의 감지 가능성을 높이는지 확인하기 위하여 개발 및 사용된다. (ICH Q14)

총 분석 오차(Total Analytical Error, TAE)

총 분석 오차는 부정확성과 부정확성으로 인한 시험 결과의 전체 오차를 나타내며, 절차의 체계적 오차와 무작위 측정 오차의 조합이다. (ICH Q14)

밸리데이션 연구(Validation Study)

목적한 시험방법의 적합성을 결정하기 위한 사전 지식, 데이터 또는 계획한 실험의 평가를 말한다. (ICH Q2)

밸리데이션 시험(Validation Test)

목적한 시험방법의 적합성을 입증하기 위해 설계하여 계획한 실험이다. (ICH Q2)

다변량 용어집

검량용 데이터 세트(Calibration Data Set)

원하는 작동 범위에 걸쳐 알려진 특성과 측정된 분석결과가 일치하는 데이터 세트. (ICH Q2)

데이터 변환(Data Transformation)

출력 데이터와의 더 나은 상관 관계 가정 및 모델 구조의 단순화를 위한 모델 입력 데이터에 대한 수학적 연산. (ICH Q14)

독립 샘플(Independent Sample)

독립 샘플은 다변량 모델의 검량 세트에 포함되지 않은 샘플이며, 독립 샘플은 검량 샘플을 선택한 동일한 배치에서 가져올 수 있다. (ICH Q2)

내부 테스트(Internal Testing)

내부 테스트는 모델에 의해 처리된 고유한 샘플이 올바른 예측(정성적 또는 정량적)을 하는지 확인하는 과정이다.

내부 테스트는 잠재 변수의 최적 수를 설정하고 표준오차를 추정하며 잠재적인 이상치를 감지하는 수단으로 사용된다. 내부 테스트는 검량 세트에 포함되지 않은 샘플을 사용하여 수행하는 것이 좋다. 또는 모델 계산에서 일시적으로 제외한 검량 샘플의 하위 집단을 사용하여 내부 테스트를 수행할 수 있다. (ICH Q2)

내부 테스트 세트(Internal Test Set)

검량 세트를 구성하는 데 사용된 샘플과 유사하게 다양성 범위를 확장하여 물리적·화학적 특성을 가진 샘플로부터 얻은 데이터 세트. (ICH Q14)

잠재 변수(Latent Variables)

측정된 변수에 직접적으로 관련되면서 추가적 프로세스에 사용되는 수학적으로 파생된 변수. (ICH Q2)

모델 밸리데이션(Model Validation)

독립 테스트 데이터와 사전 특성화된 기준에 따라 결과를 비교하여 모델의 적합성을 결정하는 과정이다. 정량 모델의 경우 밸리데이션에는 독립 데이터 세트로 교정 모델의 성능을 확인하는 작업이 포함된다. 확인시험 라이브러리의 경우 라이브러리 모델의 판별 능력을 입증하기 위해 라이브러리를 대표하지 않는 샘플(일명 챌린지 샘플)을 분석하는 작업이 포함된다. (ICH Q2)

모델 유지 관리(Model Maintenance)

모델의 재개발 또는 유지관리 계획 변경을 위한 이상치 진단 및 결과 조치를 포함하여, 지속적인 모델 성능을 보증하기 위한 다변량 모델의 전주기 보호를 말한다. (ICH Q14)

다변량 시험방법(Multivariate Analytical Procedure)

둘 이상의 입력 변수를 사용하는 다변량 교정 모델을 통하여 결과가 산출되는 시험방법. (ICH Q2)

이상치 진단(Outlier Diagnostic)

다변량 시험방법에서 비정상적이거나 비정형적인 데이터를 식별할 수 있는 시험. (ICH Q14)

표준 시험법(Reference Procedure)

다변량 시험방법에 대한 교정 및 밸리데이션 샘플의 참조값을 구하기 위해 사용되는 별도의 시험방법. (ICH Q2)

표준 샘플(Reference Sample)

관심 속성에 대해 알고있는 값을 가진 시험 샘플 중 대표 샘플로, 교정에 사용된다. (ICH Q14)

밸리데이션 세트(Validation Set)

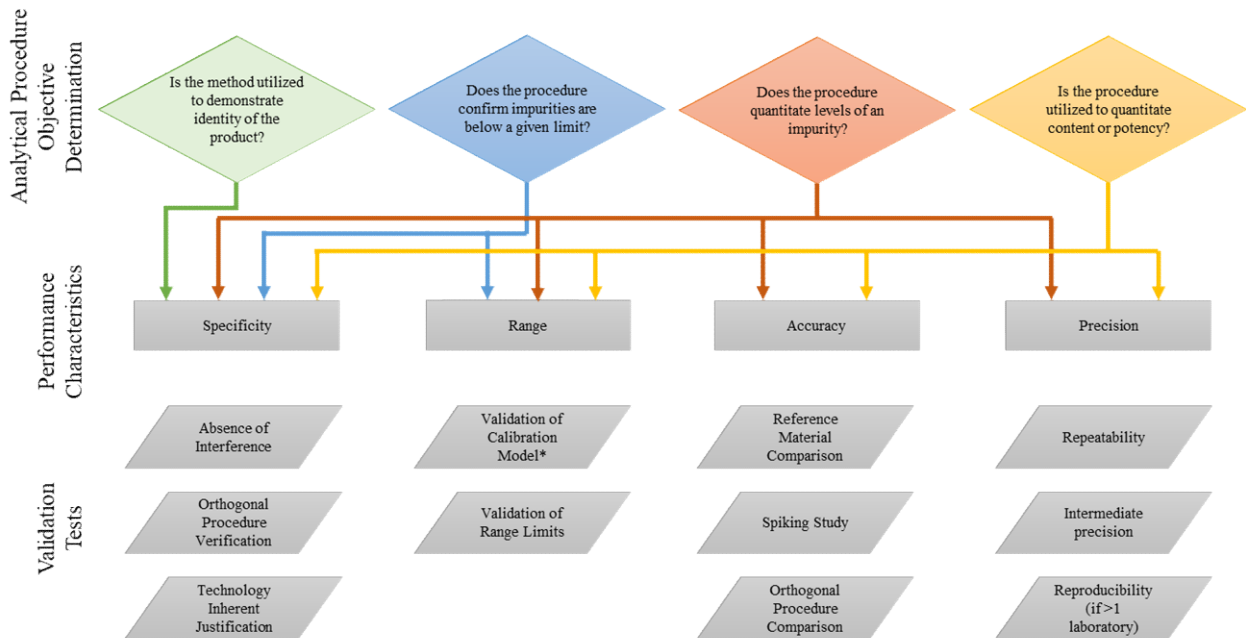
유사한 작동 범위에서 교정 모델의 성능에 대한 독립적 평가를 수행하기 위해 사용되는 데이터 세트. (ICH Q14)

6 참조

ICH Q14 시험방법 개발 가이드라인

7. 부록 1: 밸리데이션 시험의 선택

그림 2: 시험방법의 목적에 따른 밸리데이션 시험의 선택



* May not be needed for limit test

8. 부록 2: 시험방법에 대한 예시

표 3: 정량적 분리 기술을 사용한 예

기술	유연물질 또는 함량시험의 분리 기술(HPLC, GC, CE)	상대면적 정량에 따른 분리 기술 (예. 전하변이와 같은 완제-유래 물질)
성능 특성	밸리데이션 연구	
특이성/선택성	<p>연관된 간섭 없음: DS, DP, 버퍼 또는 적절한 매트릭스에 대한, 그리고 개개 관심피크 간</p> <p>기지 유연물질/첨가제를 첨가</p> <p>또는</p> <p>2차 시험법으로 유연물질 프로파일을 비교</p> <p>필요한 경우 적절한 가혹시험을 통하여 안정성-지표 특성물질의 입증</p>	<p>연관된 간섭 없음: DS, DP, 버퍼 또는 적절한 매트릭스에 대한, 그리고 개개 관심피크 간</p> <p>필요한 경우 적절한 가혹시험을 통하여 안정성-지표 특성물질의 입증</p>
정밀성	<p>반복성: 보고가능 범위에 걸쳐 3개 농도, 3번 또는 100% 농도에서의 6번 반복 측정, 관심피크를 고려하여 수행</p>	
정확성	<p>함량시험: 적절하게 특성화된 물질(예. 표준품)과의 비교</p> <p>또는</p> <p>이미 입증된 2차 시험법과의 비교</p> <p>유연물질 또는 관련 물질: 유연물질로 스파이킹/회수율 연구</p> <p>이미 입증된 2차 시험법과 유연물질 프로파일 비교</p>	<p>이미 입증된 2차 시험법 그리고/또는 이미 입증된 물질(예. 표준품)과 비교</p> <p>그리고/또는 정확성은 정밀성, 직선성, 특이성이 입증된 경우 추정될 수 있다.</p> <p>그리고/또는 필요한 경우, 가혹시험 검체 그리고/또는 이미 입증된 물질로 스파이킹/회수율 연구 수행</p>
보고 범위	<p>범위에 걸친 검량모델의 밸리데이션:</p> <p>직선성: 최소 5개 포인트로 예상되는 시험법 범위를 걸쳐 분석대상물질을 회석</p> <p>하위 한도범위의 밸리데이션(순도시험만 해당): 설정한 시험법에 대한</p>	<p>범위에 걸친 검량모델의 밸리데이션:</p> <p>직선성: 기준 범위에 걸친 측정된 (확인된) 상대값 대 이론적으로 예측된 상대값; 예. 스파이킹 또는 분해생성물에 따른</p> <p>하위 한도범위의 밸리데이션: 5.2항</p>

	QL, DL 입증 (예. 신호 대 잡음에 근거한 방법)	에 따라 설정한 시험법에 대한 QL(그리고 DL) 입증 (예. 신호 대 잡음에 근거한 방법)
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	파라미터 및 시험조건의 안정에 대한 의도적 변동, 예. 시험 및 검액조제 조건의 의도적 변동, 예를 들어 이동상, 분리 완충액, 이동상 가스조성 그리고 pH, 컬럼, 모세관, 온도, 추출시간, SST, 검액 및 표준액의 안정성	

표 4: 순도시험으로서 ICP-OES 또는 ICP-MS를 사용한 금속불순물 예

기술	순도시험으로서 ICP-OES, ICP-MS를 이용한 금속불순물 분석
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	<p>매트릭스에 금속원소 <u>스파이킹 연구</u> 및 비-간섭과 정확성/회수율을 확인함으로써 입증</p> <p>구성물질의 존재 하에(예. 캐리어 가스, 유연물질, 매트릭스)</p> <p>또는 <u>기술/선행 지식을 통한 증명</u>(예. 어떠한 isotope에 대한 기술의 특이성)</p>
정밀성	<p>반복성: 보고가능 범위에 걸쳐 3개 농도, 3번 또는 100% 농도에서의 6번 반복 측정, 관심피크를 고려하여 수행</p> <p>실험실내 정밀성: 예. 시험일, 환경조건, 시험자, 장비에 걸쳐 수행</p>
정확성	<p>유연물질에 대한 스파이킹/회수율 연구</p> <p>또는</p> <p>이미 입증된 2차 시험법과으로 유연물질 프로파일 비교</p>
보고 범위	<p>작동 범위의 밸리데이션:</p> <p>직선성: 최소 5개 포인트로 예상되는 시험법 범위를 걸쳐 분석대상물질을 희석, 다중 농도 정확성 연구와 함께 결합하여 수행할 수 있다</p> <p>하위 한도범위의 밸리데이션(순도시험만 해당): 설정한 시험법에 대한 QL, DL 입증</p>
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	<p>파라미터 및 시험조건의 안정에 대한 의도적 변동: 검체 분해 기술 및 준비, 분무장치 및 sheath flow 셋팅, 플라스마 셋팅</p>

표 5: 속방성 제제를 위한 제품 성능시험으로서 HPLC를 이용한 용출시험의 예

기술 성능 특성	속방성 제제를 위한 제품 성능시험으로서 HPLC를 이용한 용출시험	
	용출 단계의 성능 입증 <i>일반적으로 개발 데이터로 입증</i>	시험법 밸리데이션 <i>일반적으로 최종 시험법으로 입증</i>
특이성/선택성	<u>구별 능력:</u> 적합 배치와 적합하지 않은 배치의 적절한 용출의 차이를 입증	<u>간섭 없음:</u> 주 분석대상의 정량에 영향을 미칠 수 있는 첨가체와 용출액으로 간섭 없음을 입증
정밀성	<u>정밀성과 실험실내 정밀성:</u> 제조공정을 대표할 수 있는 특성화된 제품 배치로 반복한 용출 시험 <i>노트: 이 연구는 제품 및 분석의 변동성을 결합하여 평가할 수 있도록 한다.</i>	<u>정밀성과 실험실내 정밀성:</u> 하나의 용출된 정제로부터 균질한 검액을 사용하여 입증 예. 동일 용기로부터 나온 여러 검액, 검액에 분석대상물질이 충분히 용해된 후
정확성	(이 단계에서는 요구되지 않음)	<u>스파이킹 연구:</u> 용출액에 첨가체 혼합물이 포함되어 있는 상태에서 용출 용기에 기지의 주성분 표준품을 첨가하고, 입증된 작업 범위 내에서 회수율을 계산한다.
보고 범위	(이 단계에서는 요구되지 않음)	<u>범위에 걸친 검량모델의 밸리데이션:</u> 직선성: 속방성 고형 제제에 대하여 표시량에 대한 Q-45% 부터 120% 까지 검액 농도(정량 측정에 제시된 대로)의 직선성을 입증한다. <i>만약 하한 농도 범위가 QL에 근접한 경우:</i> <u>하한 범위 한도의 밸리데이션,</u> 분리 기술 표 부분을 참조한다.
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	<u>용출시험 파라미터 선택에 대한 입증</u> 예. 용출 조성 완충액 또는 계면활성제 농도, 싱커의 사용, pH, 탈기화, 용출액 부피, 회전수, 검체채취 시점	정량법의 파라미터의 의도적 변동: 분리 기술 표 부분을 참조한다.

표 6: 원료의약품의 정량을 위한 $^1\text{H-NMR}$ 정량법의 예

기술	원료의약품의 정량을 위한 정량적 $^1\text{H-NMR}$ (내부표준법)를 이용한 분석
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	간섭 없음: 분석대상물질을 대표할 수 있는 신호를 확인하고, 잠재적인 인공적 베이스라인, 잔류 수분 또는 용매 신호, 관련 구조를 가진 유연물질 또는 그 외 유연물질, 내부표준물질, 목표하지 않는 주 구성요소 또는 잠재적 isomer/form이 간섭하지 않음을 확인
정밀성	반복성: 100% 농도에서 최소 6번의 독립적인 준비과정으로 반복측정 실험실내 정밀성: 분석대상물질에 대하여 수행할 필요는 없음(기술적 원리에 의하여 증명되며, 일반적으로 표준품을 사용한 장비 교정의 입증으로서 수행)
정확성	표준 물질 비교 순도를 알고있는 검체를 사용하여 입증
보고 범위	기술 내재적 입증: 적분 면적은 표준품과 분석대상물질의 양(몰 수)에 직접적으로 정비례하므로 필요하지 않다.
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	파라미터의 의도적 변동: 온도, 농도, 필드(shim), NMR 프로브의 튜닝 및 매칭 검액의 사용 기간을 포함하는 안정성(예, 용액 안정성)

표 7: 생물학적 정량법의 예

기술	표준품과 비교한 역가의 평가를 위한 Binding assay 또는 Cell-based assay
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	<p><u>간섭 없음:</u> 용량-반응 곡선은 분석대상물질과 표준물질 간 유사성을 나타내는 반응 기준을 충족하면서, 혼합물로부터 간섭 신호가 없고 cell line 단독에 대한 용량-반응도 없다.</p> <p>필요한 경우 적절한 가혹시험 검체를 통하여 안정성-지표 특성을 입증</p>
정밀성	<p><u>반복성:</u> 시험법의 반응 범위를 포함하는 단일 시험일 또는 짧은 시간간격 내 검체 분석을 반복(최소 5개 농도에서 최소 3회 반복)</p> <p><u>실험실내 정밀성:</u> 다른 시험자, 일반적인 실험실 변동 포함하여 시험법의 범위를 포함한 여러 역가 단위에서의 여러 시험일을 거쳐 여러번 독립적인 준비</p>
정확성	<p><u>표준 물질 비교</u> 시험법의 범위를 포함한 여러 농도(최소 5개 농도)에서 여러번의 독립적 준비(최소 3번)에 대한 회수율 대 이론 활성을 평가</p>
보고 범위	<p><u>하한 및 상한 범위 한도의 밸리데이션:</u> 최소 5개의 평균 역가 농도로 결정되는 정확성, 정밀성 및 반응한도를 만족하는 가장 낮은 역가서부터 가장 높은 역가 수준</p>
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	<p><u>파라미터의 의도적 변동:</u> 시약 로트(예. Capture/detection antibody, coating protein, controls) Cell density, effector/target cell ratio, cell generation number 플레이트 타입, 완충액 조성, 인큐베이션 시간 및 조건, 장비, 반응시간, 검체 분해의 영향</p>

표 8: PCR 정량법의 예

기술	표준품과 비교한 역가의 평가를 위한 Binding assay 또는 Cell-based assay
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	<p><u>직교 시험법 비교:</u> 전기영동 겔, 용융 프로파일 또는 DNA 시퀀싱에 의한 시험반응 특이성</p> <p><u>간섭 없음:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 양성 템플레이트, RT-qPCR에 대한 역 전사 컨트롤 없음, 템플레이트 컨트롤 없음 - gene bank에 대한 test 프로브 목표 특이성 (nucleotide blast) - efficiency에 대한 표준곡선의 기울기 평가
정밀성	<p><u>반복성:</u> inter-run variance의 6번 반복 및 계산: 증명되어야 하는 경우 기울기, 변동 계수(CV), y-절편은 곡선 세트의 2 SD(표준편차)의 한도를 적용하여 비교</p> <p><u>실험실내 정밀성:</u> 다른 시험일에 다른 시험자가 수행한 동일한 절차를 이용한 측정의 비교</p>
정확성	<p><u>스파이킹 연구:</u> 표준곡선 농도에서 3~5개 템플릿 스파이크 농도로 시험을 반복(예. 6회). RNA/DNA 추출법의 efficiency/consistency를 설명해야 한다</p>
보고 범위	<p><u>직선성:</u> 직선적인 작동 범위는 최소 5~6 로그에서 기본 10개 농도값을 포함하여야 한다. 상관계수 또는 표준편차는 전체적인 선형 동적 범위에서 계산되어야 한다.</p> <p><u>교정곡선에 기반한 낮은 작업 범위 한도의 밸리데이션:</u> 검체에 스파이킹한 템플릿 또는 표준곡선으로부터 입증된 검출한계 검출한계는 선택된 곡선 파라미터에 맞는 가장 낮은 포인트이다. 예. 상관 계수(R²), efficiency, 1st order polynomial fit, kutosis distribution의 표준편차</p> <p>적절한 회수율과 정확성 시험으로부터 산출된 허용가능한 변동계수를 입증함으로써 확인된 정량한계</p>
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	<p>파라미터의 의도적 변동:</p> <p>장비</p> <p>마스터 믹스 구성요소(염, dNTPs, 보조제의 농도)</p> <p>마스터 믹스 로트</p> <p>반응 부피</p> <p>Probe 및 Primer 농도</p> <p>thermal cycling parameter</p>

표 9: 입자도 측정법의 예

기술	특성시험법으로서의 입자도 측정법 (dynamic light scattering; laser diffraction measurement)
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	간섭 없음: 필요한 경우, 장비의 세팅과 검체 준비의 적절성을 결정하기 위하여 blank와 검체를 평가한다.
정밀성	반복성: 목표 범위의 입증된 시험방법 파라미터에서 최소 6번 반복 측정 실험실내 정밀성: 다른 시험일, 환경조건, 시험자, 장비설정에서 시험 수행
정확성	기술 내재적 입증: 적절한 장비 성능평가로 확인 또는 대체법: 직교시험 비교: 필요한 경우, 결과를 확인할 수 있도록 현미경과 같은 다른 기술을 사용하여 정성적으로 비교
보고 범위	기술 특이적 입증, 예. 포함하는 입자도 범위
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	파라미터의 의도적 변동: 시험방법으로 목적인 예상 크기 범위의 평가 분산액의 분산 안정성 (잠재적 분석시간, 교반속도, 측정 전 분산 에너지 평형화 또는 교반 시간을 포함하는 안정성) 건조 분산에 대한 분산 안정성(검체 수, 측정 시간, 공기압과 주입율) 차폐 범위(레이저 차폐의 최적 백분율 설정) 가능한 경우 초음파 시간 가능한 경우 초음파 백분율

표 10: NIR

기술	나정의 정량을 위한 NIR 시험법 밸리데이션의 예
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	간섭 없음: 원료의약품 스펙트럼과 모델의 로딩 플롯과 비교 다변량 시험에서 다루지 않는 이상치(예. 첨가제, 아날로그)의 탈락
정밀성	반복성: 측정 간에 홀더에서 검체를 제거하는 것을 포함하여 반복 측정
정확성	이미 입증된 2차 시험법과의 비교: 적절한 측정 수와 농도(예. 5개 농도, 3번 반복)를 사용하여 표준값과 예측값 비교를 통하여 범위에 걸쳐 입증한다. 정확성은 일반적으로 SEP 또는 RMSEP로 보고한다.
보고 범위	직선성: 예측값과 표준값 간 선형적 관계를 입증 범위에서의 오류(정확성): 시험법 오류(정확성)가 캘리브레이션 범위에 걸쳐 어떠한 변경을 일으키는지에 관한 정보. 예. 예측모델의 잔차 vs 실제 데이터를 플로팅하여
완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)	완건성: 예측모델과 NIR 스펙트럼에 영향을 미칠 수 있는 물리화학적 요소는 데이터 세트에 표시되어야 한다. 예시로는 주성분, 첨가제, 수분값, 정제의 경도, 홀더에서의 방향과 같은 다양한 요소가 포함된다. 노트: NIR 측정은 정제의 구성과 검량 세트에 존재하는 변동 외부의 특정 변화에 민감하다.

표 11: LC/MS 정량법의 예

기술	LC/MS 정량법을 이용한 분석 (원료의약품 또는 완제의약품에서의 유전독성 불순물과 같은 유연물질의 정량분석)
성능 특성	밸리데이션 연구
특이성/선택성	<p><u>기술 내재적 입증:</u> 유지시간과 결합하여 특이적이고 선택적인 MS 검출기를 사용함으로써 확인(예. 정량 이온과 정성 이온의 비율이 지정된 MRM 전환, 정확한 m/z 값), 동위원소의 가능성을 고려한다.</p> <p><u>간섭 없음:</u> 검체 혼합물에서 다른 구성요소로부터 간섭없음 확인</p> <p><u>직교시험 비교:</u> 대체 시험법으로 확인된 유연물질 프로파일과 비교</p>
정밀성	<p><u>반복성:</u> 최소 3개의 스파이킹 농도 각각에 대하여 최소 3회 반복측정</p> <p><u>실험실내 정밀성:</u> 다양한 조건(예. 다른 LC/MS 시스템, 다른 시험자, 다른 시험일) 하에 동일 실험실에서 수행한 동일 검체의 측정 비교. 다른 실험실에서 수행한 동일 검체의 측정 비교</p>
정확성	<p><u>스파이킹 연구:</u> 어려 스파이킹 농도에 대하여 검체 혼합물에 유연물질 표준품을 첨가하여 적합한 회수율을 나타냄</p> <p>또는</p> <p><u>이미 입증된 2차 시험법과의 비교:</u> 밸리데이션된 대체시험법으로 측정한 참값을 측정값과 비교</p>
보고 범위	<p><u>범위에 걸친 검량모델의 밸리데이션:</u></p> <p><u>직선성:</u> 최소 5개의 농도를 가지는 표준품을 이용하여 분석대상물질의 농도와 피크 반응(또는 내부표준품이 사용되는 경우 피크 반응과의 비율) 간에 선형 관계로 실험적 입증</p> <p><u>낮은 범위 한도에서의 밸리데이션:</u> <u>검출한계:</u> 사전 정의된 허용 가능한 값보다 작은 반응(6번 이상 반복주입)으로 계산된 상대반응계수(RSD 또는 RSD%) 또는 변동계수(CV)와 함께 스파이킹 농도에서 측정한 신호 대 잡음비를 측정하여 산출</p> <p><u>정량한계:</u></p>

	<p>정확성과 정밀성에서 확인된 가장 낮은 스파이킹 농도</p> <p>시험방법의 범위는 LOQ를 포함한 농도부터 정확성, 정밀성 및 직선성이 확인된 가장 높은 스파이킹 농도까지 확장된다.</p>
<p>완건성 (Q14 시험법 개발 가이드라인에 따라 수행)</p>	<p><u>파라미터의 의도적 변동 및 시험 조건의 안정성:</u></p> <p>다음은 시험방법 성능을 평가하는 과정에서 고려하는 요소이다.: LC 유속, LC 주입량, MS 건조/탈용매 온도, MS 가스유속, 질량 정확성 및 MS 붕괴 에너지</p>