

国外药品质量管理系列丛书

GUOWAIYAOPINZHILIANGGUANLI

XILIECONGSU

ICH原料药质量控制系列文件

及

APIC “Q7如何实施”

ICHYUANLIAOYAOZHILIANGKONGZHI

XILIEWENJIANJI

APIC “Q7RUHESHISHI”

翟铁伟/主译



中国医药科技出版社

· 国外

丛书 ·

74

ICH 原料药质量控制系列文件及 APIC “Q7 如何实施”

主译 翟铁伟

校对 翟铁伟

译者(以姓氏笔画为序)

方 维 段文海 徐禾丰 翟铁伟

Touba 4

zoc 7

di



中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

ICH 原料药质量控制系列文件及 APIC “Q7 如何实施”/
翟铁伟译. —北京: 中国医药科技出版社, 2010. 5
(国外药品质量管理系列丛书)
ISBN 978 - 7 - 5067 - 4584 - 0

I. ①I… II. ①翟… III. ①原料—药物—质量控制
IV. ①TQ460. 4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 037408 号

ICH Q7、Q8、Q9、Q10 以及 “GMPs for APIs: ‘How to do’”
英文著作权分别归 ICH、APIs 所有, 本书译者得到 ICH、APIs 授
权进行中文翻译、出版

美术编辑 陈君杞
版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100082
电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938
网址 www.cmstp.com
规格 787 × 1092mm¹/₁₆
印张 28
字数 503 千字
版次 2010 年 5 月第 1 版
印次 2010 年 5 月第 1 次印刷
印刷 北京金信诺印刷有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4584 - 0
定价 60.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

当今世界，美国、日本、欧共体，是世界上制药业最发达的三个国家和地区，同时也是对药品管理最为严格，最关注药物的安全性、有效性的地区之一。人用药注册技术要求国际协调会议（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，简称 ICH）就是由美、日、欧共体三方的政府药品管理部门和制药行业于 1990 年共同成立的组织。

对于生产过程和研发过程的质量管理，ICH 出台了 Q 系列文件。其中 Q7、Q8、Q9、Q10 分别对原料药的生产质量管理、药物研发、质量风险管理以及制药质量体系进行了统一规定。这些标准已经先后成为欧盟、日本、美国的法规要求。

我国作为原料药大国，很多原料药其实并没有以药品身份进入发达国家，其原因就是原料药出口标准必须符合 ICH Q7 的要求。医药生产企业对如何实施原料药的 GMP 管理有着非常迫切的需要；并且，随着世界医药行业的发展，医药生产企业以及进行药品管理的政府机构对药物研发、质量风险管理以及制药质量体系也有了越来越多的要求。

为提高我国药品尤其是原料药的国际市场竞争力，经过与 ICH 的联系，段文海和我争取到了该组织对 ICH 的 Q7、Q8、Q9、Q10 的翻译出版授权。翻译人员分别为药品生产企业质量管理工作者、高校教师、政府药品监督管理机构的人员等，生产企业管理人员均有着超过十年的医药行业质量管理经验，他们先后工作的企业也均已经通过欧盟以及北美的 GMP 认证。根据我们实际工作中遇到的问题及获取的经验，在 Q7 的翻译部分，每个章节之后，我们加入了对现有原料药生产质量管理一些问题的看法，供广大读者参考。

本书的另一特色是翻译了 Q7 的配套文件《GMPs for APIs: “How to do” Document》（简称 How To Do Document, HTDD），该文件是由 Q7 的起草单位之一——欧洲化学工业委员会 原料药委员会（APIC）

对 Q7 进行解释的文件，对原料药的 GMP 实施有很强的现实指导意义。该指南翻译授权的获取颇具曲折。尽管中间经历了非常多的事情，但无论如何，APIC Executive Committee 最终给予了我对该文件进行翻译出版的授权。

作为一名生产企业的质量管理工作者，我对 Q7 文件的翻译其实早在 2002 年就已经开始，对《GMPs for APIs: “How to do” Document》的翻译则开始于 2005 年，而 Q8、Q9、Q10 基本上随着 ICH 颁布的不同阶段同时进行翻译。随着最近 ICH 对 Q 系列文件的最近一次的修订，对这些文件又再次进行了审核。众所周知，“信、达、雅”是翻译的标准，我们在翻译过程中严格遵照原文，必须使其“信”，尽量保证“达”，但对于科技类的文章翻译，同时也由于水平所限，我们没有要求也未能达到“雅”。尽管如此，由于个人对文件的理解水平不一，本书的翻译可能还存在不少疏忽与错误，恳请广大读者给予批评指正，并请与 zhaitiewei@yahoo.com.cn 联系。

本书由翟铁伟、段文海、徐禾丰、方维组成的翻译小组执笔翻译，由翟铁伟进行统一审校。单纯的外文翻译以及对翻译稿的校正是非常枯燥的工作，在此，非常感谢我的研究生同学段文海、方维，以及东北制药总厂的徐禾丰同志为本书的翻译和审校所做的工作。我的老师胡廷熹教授给予了很大帮助，我的研究生同学李翔在紧张的工作中也帮助对本书的翻译进行了校正，北京赛铭医药科技有限公司在本书的翻译过程中给予了很大技术支持，在此一并表示感谢。最后，再次感谢 ICH 以及 APIC 两个机构，尤其是 APIC 秘书长 Mr. Pieter van der Hoeven 和 ICH 秘书处 Mrs. Sarah Renaud，感谢他们能够给予我翻译这些技术文件的权力并进行出版。

本书中的 ICH 相关原始英文文件来自 ICH Secretariat，可以免费从 ICH 的官方网站 (<http://www.ich.org>) 获取。

希望本书的出版能够促进我们国家药品尤其是原料药生产企业的质量管理水平，使它们在激烈的国际市场竞争中占有一席之地。

翟铁伟

于 2010 年 1 月

目 录

中文部分

ICH Q7 原料药生产质量管理规范	(3)
原料药药品生产质量管理规范指南	(4)
1. 绪论	(4)
1.1 目的	(4)
1.2 法规适用性	(4)
1.3 范围	(4)
2. 质量管理	(7)
2.1 原则	(7)
2.2 质量部门职责	(7)
2.3 生产作业职责	(8)
2.4 内部审计(自检)	(8)
2.5 产品质量审核	(8)
3. 人员	(10)
3.1 人员资质	(10)
3.2 人员卫生	(10)
3.3 顾问	(10)
4. 厂房与设施	(11)
4.1 设计与建造	(11)
4.2 公用设施	(12)
4.3 水	(12)
4.4 防范	(13)
4.5 照明	(13)
4.6 污水和垃圾	(13)
4.7 卫生及保养	(13)
5. 工艺设备	(14)
5.1 设计与建造	(14)

5.2	设备维护与清洁	(15)
5.3	校验	(15)
5.4	计算机化系统	(16)
6.	文件与记录	(17)
6.1	文件系统与规格标准	(17)
6.2	设备清洁和使用记录	(18)
6.3	原料、中间体、原料药的标签和包装材料记录	(18)
6.4	主生产指令 (主生产和控制记录)	(19)
6.5	批生产记录 (批生产和控制记录)	(19)
6.6	实验室控制记录	(20)
6.7	批生产记录审核	(21)
7.	物料管理	(24)
7.1	控制通则	(24)
7.2	接收及待验	(24)
7.3	物料的取样与检验	(25)
7.4	储存	(25)
7.5	再评估	(26)
8.	生产和中间过程控制	(28)
8.1	生产操作	(28)
8.2	时间限制	(28)
8.3	中间取样与控制	(29)
8.4	中间体或原料药的混批	(29)
8.5	污染控制	(30)
9.	原料药与中间体的包装及标签	(32)
9.1	总则	(32)
9.2	包装材料	(32)
9.3	标签的发放和控制	(32)
9.4	包装与贴标签操作	(33)
10.	贮存和销售	(33)
10.1	储存规程	(33)
10.2	销售规程	(33)
11.	实验室控制	(34)
11.1	控制通则	(34)
11.2	中间体和原料药的检验	(35)
11.3	分析方法验证	(35)

11.4	分析证明	(35)
11.5	原料药稳定性监测	(36)
11.6	失效期及复验期	(36)
11.7	留样	(37)
12.	验证	(38)
12.1	验证方针	(38)
12.2	验证文件	(38)
12.3	确认	(38)
12.4	工艺验证方法	(39)
12.5	工艺验证程序	(39)
12.6	已验证系统的定期审核	(40)
12.7	清洁验证	(40)
12.8	分析方法验证	(41)
13.	变更控制	(42)
14.	物料的拒收和再使用	(43)
14.1	拒收	(43)
14.2	返工	(43)
14.3	重新加工	(43)
14.4	物料及溶媒的回收	(44)
14.5	退货	(44)
15.	投诉与召回	(44)
16.	合同生产商(包括实验室)	(45)
17.	代理商、中间商、贸易商、经销商、重新包装企业与重新贴标签企业	(46)
17.1	适用范围	(46)
17.2	已销售的原料药和中间体的可追溯性	(46)
17.3	质量管理	(46)
17.4	原料药和中间体的重新包装,重新贴标签以及存放	(46)
17.5	稳定性	(47)
17.6	信息传递	(47)
17.7	投诉和召回的处理	(47)
17.8	退货的处理	(47)
18.	细胞培养/发酵生产原料药的特别指南	(48)
18.1	概述	(48)
18.2	细胞库维护和记录保存	(49)

18.3	细胞培养/发酵	(49)
18.4	收获、分离和纯化	(50)
18.5	病毒去除/灭活步骤	(50)
19.	临床试验用原料药	(51)
19.1	概述	(51)
19.2	质量	(51)
19.3	设备与设施	(51)
19.4	原料控制	(51)
19.5	生产	(52)
19.6	验证	(52)
19.7	变更	(52)
19.8	实验室控制	(52)
19.9	文件	(52)
20.	术语	(53)

原料药 GMP: “如何实施” 文件 – ICH Q7a 指南解释 (59)

1.	绪论	(61)
1.1	目的	(61)
1.2	法规适用性	(62)
1.3	范围	(62)
2.	质量管理	(66)
2.1	原则	(66)
2.2	质量部门职责	(67)
2.3	生产作业责任	(68)
2.4	内部审计 (自检)	(68)
2.5	产品质量审核	(69)
3.	人员	(71)
3.1	人员资质	(71)
3.2	人员卫生	(72)
3.3	顾问	(72)
4.	厂房与设施	(73)
4.1	设计与建造	(73)
4.2	公用设施	(74)
4.3	水	(75)
4.4	限制	(76)

4.5	照明	(76)
4.6	污水和废物	(76)
4.7	卫生及保养	(76)
5.	工艺设备	(77)
5.1	设计与建造	(77)
5.2	设备维护与清洁	(78)
5.3	校验	(78)
5.4	计算机化系统	(79)
6.	文件与记录	(81)
6.1	文件系统与规格标准	(81)
6.2	设备清洁和使用记录	(83)
6.3	原料、中间体、API 标签和包装材料记录	(83)
6.4	主生产指令 (主生产和控制记录)	(84)
6.5	批生产记录 (批生产和控制记录)	(84)
6.6	实验室控制记录	(84)
6.7	批生产记录审核	(85)
7.	物料管理	(86)
7.1	控制通则	(86)
7.2	接收及待验	(86)
7.3	物料的取样与检验	(87)
7.4	储存	(89)
7.5	再评估	(89)
8.	生产和中间控制	(90)
8.1	生产操作	(90)
8.2	时间限制	(93)
8.3	中间取样及控制	(93)
8.4	中间体或原料药的混批	(95)
8.5	污染控制	(95)
9.	原料药及中间体的包装及标签	(97)
9.1	总则	(97)
9.2	包装材料	(97)
9.4	包装与贴标签操作	(99)
10.	储存和销售	(100)
10.1	储存规程	(100)
10.2	销售规程	(100)

11. 实验室控制	(102)
11.1 控制通则	(102)
11.2 中间体和原料药的检验	(105)
11.3 分析方法验证	(105)
11.4 分析证明	(105)
11.5 原料药稳定性监测	(106)
11.6 失效期和复验期	(107)
11.7 留样	(107)
12. 验证	(108)
12.1 验证方针	(108)
12.2 验证文件	(108)
12.3 确认	(109)
12.4 工艺验证方法	(109)
12.5 工艺验证程序	(110)
12.6 已验证系统的定期审核	(110)
12.7 清洁验证	(110)
12.8 分析方法验证	(110)
13. 变更控制	(112)
14. 物料的拒收和再使用	(116)
14.1 拒收	(116)
14.2 返工	(117)
14.3 重新加工	(118)
14.4 物料和溶媒的回收	(118)
14.5 退货	(119)
15. 投诉与召回	(121)
16. 合同生产商 (包括实验室)	(122)
17. 代理商、中间商、贸易商、分销商、重新包装与重新 贴标签企业	(124)
17.1 适用范围	(124)
17.2 已分销的 APIs 和中间体的可追溯性	(124)
17.3 质量管理	(125)
17.4 APIs 和中间体重新包装、重新贴标签以及存放	(125)
17.5 稳定性	(125)
17.6 信息传递	(125)
18. 细胞培养/发酵生产 APIs 的特别指南	(126)

18.1	概述	(126)
18.2	细胞库维护和记录的保存	(127)
18.3	细胞培养/发酵	(127)
18.4	收获、分离和纯化	(128)
18.5	病毒去除/灭活步骤	(128)
19.	临床试验用原料药	(129)
19.1	概述	(129)
19.2	质量	(129)
19.3	设备与设施	(129)
19.4	原料控制	(130)
19.5	生产	(130)
19.5	生产	(130)
19.7	变更	(130)
19.8	实验室控制	(130)
19.9	文件	(131)
20.	术语	(131)
ICH Q8	药物开发	(132)
	第一部分：药物开发	(134)
1.	绪论	(134)
1.1	指南的目的	(134)
1.2	范围	(134)
2.	药物开发	(134)
2.1	制剂产品的组分	(136)
2.2	制剂产品	(136)
2.3	生产工艺开发	(138)
2.4	容器密闭系统	(138)
2.5	微生物属性	(139)
2.6	兼容性	(139)
3.	术语	(140)
	第二部分 药物开发——附录	(141)
1.	绪论	(141)
2.	药物开发的因素	(142)
2.1	质量目标产品概况	(142)
2.2	关键质量属性 (CQA)	(143)

2.3 风险评估：将物料属性和工艺参数与药品关键质量属性 (CQA) 相联系	(143)
2.4 设计空间	(143)
2.5 控制策略	(145)
2.6 产品生命周期管理和持续改进	(146)
3. 药物开发的申报文件与通用技术文件 (CTD) 格式文件 中的相关信息	(146)
3.1 质量风险管理和产品、工艺开发	(147)
3.2 设计空间	(147)
3.3 控制策略	(147)
3.4 原料药相关信息	(147)
4. 术语	(147)
附录 1 药物开发的不同方法	(148)
附录 2 举例说明	(149)
ICH Q9 质量风险管理	(154)
1. 绪论	(155)
2. 范围	(155)
3. 质量风险管理原则	(156)
4. 常规质量风险管理程序	(156)
4.1 职责	(157)
4.2 启动质量风险管理程序	(157)
4.3 风险评估	(157)
4.4 风险控制	(158)
4.5 风险沟通	(159)
4.6 风险回顾	(159)
5. 风险管理方法学	(159)
6. 质量风险管理与行业和法规实施的整合	(160)
7. 定义	(161)
8. 参考文献	(163)
附录 I: 风险管理方法与工具	(164)
I.1 基本风险管理的简易方法	(164)
I.2 故障模式效应分析 (FMEA)	(164)
I.3 故障模式效应和关键性分析 (FMECA)	(164)

I.4	故障树分析 (FTA)	(165)
I.5	危害分析与关键控制点 (HACCP)	(165)
I.6	危害与可操作性分析 (HAZOP)	(166)
I.7	预先危害性分析 (PHA)	(166)
I.8	风险排位与滤除	(167)
I.9	辅助性统计工具	(167)
附录 II: 质量风险管理的潜在应用		(167)
II.1	整体质量管理中的质量风险管理	(168)
II.2	法规实施中的质量风险管理	(169)
II.3	研发中的质量风险管理	(169)
II.4	厂房、设备和公用设施的质量风险管理	(170)
II.5	物料管理中的质量风险管理	(171)
II.6	生产中的质量风险管理	(172)
II.7	实验室控制和稳定性研究中的质量风险管理	(172)
II.8	包装和贴标签中的质量风险管理	(172)
ICH Q10 药物质量体系		(174)
1.	制药质量体系	(175)
1.1	绪论	(175)
1.2	范围	(175)
1.3	ICH Q10 与地区性 GMP 要求, ISO 标准及 ICH Q7 之间的关系	(176)
1.4	ICH Q10 与法定方法间的关系	(176)
1.5	ICH Q10 的目标	(176)
1.6	实现途径: 知识管理和质量风险管理	(177)
1.7	设计与内容的考虑	(177)
1.8	质量手册	(178)
2.	管理职责	(178)
2.1	管理承诺	(178)
2.2	质量方针	(179)
2.3	质量策划	(179)
2.4	资源管理	(179)
2.5	内部沟通	(179)
2.6	管理评审	(180)
2.7	外包活动和物料采购的管理	(180)

2.8 产品所有权变更的管理	(180)
3 工艺性能和产品质量的持续改进	(180)
3.1 生命周期阶段目标	(180)
3.2 制药质量体系要素	(181)
4. 制药质量体系的持续改进	(185)
4.1 制药质量管理体系的管理评审	(185)
4.2 影响制药质量体系内外部因素的监测	(185)
4.3 管理评审的输出和监测	(185)
5. 术语表	(186)
附录 1: 增强以科学和风险为基础的法定方法的潜在机会 *	(188)
附录 2: ICH Q10 制药质量体系模型简图	(189)

关于 Q8、Q9 和 Q10 的问答

1. 绪论	(191)
1.1 总体说明	(191)
2. 质量源于设计专题	(192)
2.1 设计空间	(193)
2.2 实时放行测试	(195)
2.3 控制策略	(197)
3. 制药质量体系	(198)
4. ICH 新的质量指南对 GMP 检查活动的影响	(201)
5. 知识管理	(201)
6. 软件解决方案	(203)

英文部分

ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	(207)
GMPs for APIs: "How To Do" Document	(263)
ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development	(344)
ICH Q9 Quality Risk Management	(373)
ICH Q10 Pharmaceutical Quality System	(396)
Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers	(416)

ICH Q7 活性药用成分 (原料药) 药品生产质量管理规范指南

第四阶段

于 2000 年 11 月 10 日

中文部分

Q7 文件历史

首次编著	历史	日期	最近一次编 2005 年 11 月
Q7A	指导委员会在第二步骤后批准, 并公开征求意见	2000 年 7 月 19 日	Q7

现行第四步骤的版本

Q7A	指导委员会在第四步骤后批准, 并推荐给 ICH 的三方药政部门 采纳	2000 年 11 月 10 日	Q7
-----	--	------------------	----

2.2 产品所有权变更的管理	(180)
3 工艺性能和产品质量的持续改进	(180)
3.1 生命周期阶段目标	(180)
3.2 制药质量体系要素	(181)
4 制药质量体系的持续改进	(185)
4.1 制药质量体系的管理评审	(185)
4.2 影响制药质量体系内外部因素的监测	(185)
4.3 管理评审的输出和监测	(185)
5. 术语表	(186)
附录1: 增强以科学和风险为基础的法定方法的潜在机会	(188)
附录2: ICH Q10 制药质量体系模型图	(189)

关于 Q8、Q9 和 Q10 的问题	(190)
1. 绪论	(191)
1.1 总体说明	(191)
2. 质量源于设计专题	(192)
2.1 设计空间	(193)
2.2 实时放行测试	(195)
2.3 控制策略	(197)
3. 制药质量体系	(198)
4. ICH 新的质量指南对 GMP 检查活动的影响	(201)
5. 知识管理	(201)
6. 软件解决方案	(203)

英文部分

ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	(207)
ICH Q8 for APIs: "How To Do" Document	(263)
ICH Q9 (R1) Pharmaceutical Development	(344)
ICH Q9 Quality Risk Management	(373)
ICH Q10 Pharmaceutical Quality System	(396)
ICH Q10 Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers	(416)