



国外药品检查资料汇编

GUOWAI YAOPIN JIANCHA ZILIAO HUIBIAN

ICH质量管理文件汇编

ICH ZHILIANG
GUANLI WENJIAN HUIBIAN

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

国外药品检查资料汇编

ICH 质量管理文件汇编

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

图书在版编目 (CIP) 数据

ICH 质量管理文件汇编/国家食品药品监督管理局药品认证管理中心组织编写. —北京:
中国医药科技出版社, 2010. 1

(国外药品 GMP 指南)

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4311 - 2

I. I… II. 国… III. 制药工业 - 质量管理 - 文件 - 汇编 - 世界 IV. F416. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 116943 号

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](http://www.cmstp.com)

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 44

字数 985 千字

版次 2010 年 1 月第 1 版

印次 2010 年 1 月第 1 次印刷

印刷 北京市地泰德印刷有限责任公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4311 - 2

定价 150.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

出版说明

20世纪90年代以前，由于社会、文化、制药工业等背景的不同，美国、欧共体和日本的制药企业以及药品监管机构在药品质量体系的定义及其有关术语、原则、应用和技术标准等的解释方面存在差异。这种差异会导致药品国际贸易及技术交流的障碍。

1990年，由美国、欧共体、日本的药品监管机构和制药企业协会共同召开了第一届国际人用药品注册和医药技术协调会议（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，简称为ICH），目的是为了协调各方药品注册相关的科学和技术标准，这次会议标志着ICH这一国际非官方组织的成立。ICH由指导委员会（The ICH Steering Committee，SC）、专家工作组（ICH Expert Working Group，EWGs）和秘书处组成，负责制定统一的药品注册技术标准。

药品注册相关的技术标准首先被划分为四大专题，分别是质量（quality，Q）、安全（safety，S）、有效（efficacy，E）和格式、程序等综合要求（multidisciplinary，M），然后，在每个专题之下确定了若干个需要协调统一的技术题目（topics）。为了协调这些技术题目的相关标准，每一个专题均成立专家工作组（EWGs），EWGs的专家并不固定，ICH的六个正式成员都向这些工作组派出协调员，以协调各自的专家资源，而秘书处担负会议准备和相关文件的起草工作，并负责与各组的协调员保持联系，指导委员会和专家工作组每年平均召开两次工作会议，以讨论、修订和发布新的技术指导文件。

ICH四大专题下的每个技术题目都有统一的协调进程，即所谓ICH的阶段或步骤（step）：

第一阶段：草案的共同建立（consensus building）；

第二阶段：法规行动的开始（start of Regulatory Action）；

第三阶段：法规咨询（regulatory Consultation）；

第四阶段：三方协调文件的采纳（adoption of a tripartite harmonized text）；

第五阶段：执行（implementation）。

目前，绝大多数ICH指导文件已经进入第五阶段，即已经作为共同的标准被美国、欧共体、日本三方采纳和执行，但仍然有一些指导文件在修订和完善过程中；并且随着药品管理理念的进步，还会不断提出一些新的题目，制定新的指导文件。

ICH 打破了国别界限，汇集科学技术水平发达的美国、欧共体、日本三方的药品监管和相关技术专家的意见，制定出统一的技术要求，这无疑有利于促进药品研究、开发、生产及管理，有利于提高上市药品的质量。目前，ICH 技术指导文件不仅在美国、欧共体、日本三个地区统一实施，而且被很多其他国家和多国组织作为法定的技术标准采纳。由于这些国家的药品市场份额超过全球药品市场的 80%，因此 ICH 指导文件对世界各地的药品监管机构、药品生产企业和药品研究开发机构都有着重要的指导意义。

虽然 ICH 指导文件的目的是为了协调各国药品注册的技术标准，似乎只是针对药品研发和注册部门制定的。然而，一旦药品取得上市批准，这些注册批准的质量标准和工艺标准就转化为药品生产的质量控制标准和工艺控制依据，因此，ICH 质量部分指导文件也是制药企业的药品生产和质量控制标准。同样，药品监管机构的 GMP 检查员也应当熟悉和掌握 ICH 指导文件，以便在 GMP 现场检查的工作实践中与国际标准和最新理念保持一致。

2006 年制定的国家“十一五”发展规划中，把“鼓励医药产品出口及实施‘走出去’的国际发展战略”作为医药行业发展的主要任务之一，特别强调了在政策措施上要“加强医药行业标准与国际标准的对接，指导医药企业境外注册和相关认证”。并且政府部门要“主动为企业‘走出去’搭建平台”。中国制药企业要走向国门，必须要在国际药品注册标准、技术要求和理念上全面地与国际接轨。

当前我国制药企业的出口产品绝大多数属于原料药和仿制药，这些产品的安全性和有效性早已通过了验证，企业需要向美国、欧共体、日本等发达国家药品注册机构提交的注册文件大多是与药品质量相关的技术文件，而此类文件的技术标准主要是 ICH 质量专题（Q 部分）指导文件。其中，ICH Q7 是原料药生产的 GMP 规范，通过化学合成、发酵、动植物提取和生物技术等方法制造的原料药都必须遵照这一规范对生产全过程进行严格的质量控制，才能将产品出口到美国、欧共体、日本等发达国家市场。相信在不久的将来，我国也会在 ICH Q7 的基础上发布我国的原料药生产的 GMP 附录，并且在原料药的稳定性考察（ICH Q1A）、检测方法的验证（ICH Q2）、质量标准制定（ICH Q6A）、杂质（ICH Q3A）和残留溶剂控制（ICH Q3C）等方面也会要求依照 ICH 指导文件或 SFDA 发布的指导标准。

希望这本书能够对我国制药企业能有所帮助，特别是准备进入欧、美药品市场的外向型制药企业。对于这些制药企业的药品研发部门、国际药品注册部门、质量控制部门的技术人员来说，应当对最近几年来发布的 ICH Q8（及附件）、Q9 和 Q10 所反映的最新药品研发和质量控制理念给予特别的重视，例如：质量风险管理（quality risk management）、知识管理（knowledge

management)、质量源于设计 (quality by design)、设计空间 (design space)、实时放行 (real-time release)、持续完善 (continual improvement) 和产品生命周期 (product lifecycle) 等理念。

ICH Q10 是最新发布的覆盖整个产品生命周期的药品质量体系指导文件, 这一质量体系包含了从药品研发、技术转移、工业制造和产品废止的全过程。要在全过程保证药品质量得以执行, 保证药品的安全、有效和质量可控。在 ICH Q8 中强调了质量管理体系完善的持续性和动态性, 企业应当及时收集和评估质量控制体系的缺陷和运行中出现的偏差, 对这些缺陷和偏差发生的根本原因进行彻底调查, 并通过进一步的工艺研发提高质量的可控性, ICH Q8 和 Q9 提出了工艺研发的具体指导和对缺陷和偏差进行风险评估的方法和工具。

对于药品监管机构来说, 药品 GMP 检查员不仅要考察制药企业是否依照 GMP 规范进行质量管理, 还要考察企业是否依照药品注册批准进行生产, 考察企业是否能够利用经过确认的生产设备和经过验证的检验方法和工艺控制方法使产品质量稳定地达到注册申报的质量标准。而在对企业的质量控制手段和结果的科学性和规范性进行评价时, ICH 质量部分指导文件是非常重要的依据。

本书收集了截止到 2009 年 4 月 ICH 发布的所有质量专题的指导文件, 参与本书翻译、校对和编辑工作的人员有王波、孙悦平、曹淑萍、马涛等, 在此一并感谢。本书个别部分借鉴了已发行的翻译文本, 在此特向这些先期出版的书刊作者表示感谢。在翻译中我们努力在中文用词上更接近于制药企业的理解, 如果读者发现书中有任何翻译、文字和理解问题, 应以英文原文为准, 并请读者及时将书中的错误反馈给我们, 以便在适当时候对本书进行修订, 使本书的质量进一步得到提升。

目 录

中文部分

ICH Q1A 新原料药和制剂的稳定性试验	(3)
新原料药和制剂的稳定性试验修订说明	(4)
1. 导言	(5)
1.1 目的	(5)
1.2 范围	(5)
1.3 一般原则	(5)
2. 指导文件	(5)
2.1 原料药	(5)
2.2 制剂	(9)
3. 术语	(15)
4. 参考文献	(17)
ICH Q1B 稳定性试验:新原料药和制剂的光稳定性试验	(18)
1. 通则	(19)
2. 原料药	(21)
3. 制剂	(22)
4. 附录	(23)
5. 术语	(24)
6. 参考文献	(24)
ICH Q1C 稳定性试验:新剂型的要求	(25)
1. 通则	(26)
2. 新剂型	(26)
ICH Q1D 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计	(27)
1. 导言	(28)
1.1 目的	(28)
1.2 背景	(28)
1.3 范围	(28)
2. 指导文件	(28)
2.1 概要	(28)
2.2 简化设计的可用性	(28)

2.3 括号法	(29)
2.4 矩阵法	(30)
2.5 数据评估	(33)
ICH Q1E 稳定性数据的评价	(34)
1. 导言	(35)
1.1 目的	(35)
1.2 背景	(35)
1.3 范围	(35)
2. 指导文件	(35)
2.1 一般原则	(35)
2.2 数据的表达	(36)
2.3 外推法	(36)
2.4 为判定拟室温储存的原料药或制剂的复检期或有效期而进行的数据 评价	(37)
2.5 为估计低于室温保存的原料药或制剂的复检期或有效期,进行的数 据评价	(38)
2.6 常规统计方法	(39)
3. 附录	(41)
附录 A:数据评价的决策树——估算原料药或制剂的复检期或有效期 (除冷冻制剂外)	(41)
附录 B:稳定性数据分析的统计学方法举例	(42)
ICH Q1F 气候带 III 和 IV 注册申请的稳定性数据包	(48)
ICH Q2 分析方法验证:文本及方法学	(49)
第一部分 分析方法验证文本	(50)
1. 导言	(50)
2. 需验证的分析方法类型	(50)
术语表	(51)
第二部分 分析方法验证:方法学	(53)
导言	(53)
1. 专属性	(53)
1.1 鉴别	(53)
1.2 含量测定和杂质检测	(53)
2. 线性	(54)
3. 范围	(54)
4. 准确性	(55)
4.1 含量测定	(55)
4.2 杂质(定量)	(55)
4.3 推荐数据	(56)

5. 精密度	(56)
5.1 重复性	(56)
5.2 中间精密度	(56)
5.3 重现性	(56)
5.4 推荐数据	(56)
6. 检测限	(56)
6.1 基于目测评价	(56)
6.2 基于信噪比	(57)
6.3 基于响应值的标准差和斜率	(57)
6.4 建议数据	(57)
7. 定量限	(57)
7.1 基于目测评价	(57)
7.2 基于信噪比	(57)
7.3 基于响应值的标准差和斜率	(58)
7.4 建议数据	(58)
8. 耐用性	(58)
9. 系统适用性实验	(59)
ICH Q3A 新原料药中的杂质	(60)
1. 导言	(61)
2. 杂质的分类	(61)
3. 杂质控制和报告的基本规则	(61)
3.1 有机杂质	(61)
3.2 无机杂质	(62)
3.3 溶剂	(62)
4. 分析方法	(62)
5. 杂质批含量的报告	(63)
6. 质量标准中列出的杂质项目	(63)
7. 杂质的界定	(64)
8. 术语	(65)
附录 1: 阈值	(66)
附录 2: 申请文件中报告杂质鉴定和界定结果的图示	(66)
附录 3: 鉴定和界定的判断图	(68)
ICH Q3B 新制剂中的杂质	(70)
1. 导言	(71)
1.1 目的	(71)
1.2 背景	(71)
1.3 范围	(71)
2. 降解产物报告及控制的基本规则	(71)
3. 分析方法	(72)

4. 降解产物批含量报告	(72)
5. 质量标准中列出降解产物项目	(73)
6. 降解产物的界定	(73)
7. 术语	(74)
附录1:新制剂中降解产物的阈值	(75)
附录2:在申请文件中报告降解产物鉴定和界定结果的图解	(77)
附录3:新制剂降解产物鉴定和界定的判断图	(79)
ICH Q3C 杂质:残留溶剂指南	(81)
第一部分 杂质:残留溶剂指南	(83)
1. 导言	(83)
2. 范围	(83)
3. 一般原则	(84)
3.1 通过风险评估对残留溶剂分类	(84)
3.2 接触限度的设定方法	(84)
3.3 第二类溶剂限度的表示方法	(84)
3.4 分析方法	(85)
3.5 残留溶剂的报告水平	(86)
4. 残留溶剂的限度	(86)
4.1 应避免的溶剂	(86)
4.2 应限制的溶剂	(86)
4.3 低毒溶剂	(88)
4.4 没有足够毒性资料的溶剂	(88)
术语	(89)
附录1. 指导原则中所列的溶剂	(89)
附录2. 其他背景	(91)
附录3. 建立接触限度的方法	(92)
第二部分 杂质:残留溶剂(维护)四氢呋喃的 PDE	(95)
动物毒性	(95)
总结	(95)
第三部分 杂质:残留溶剂(维护)N-甲基吡咯烷酮	(96)
(NMP)的 PDE	(96)
动物毒性	(96)
总结	(97)
ICH Q4 药典	(98)
ICH Q4A 药典的同一化	(98)
ICH Q4B 各地区使用的药典正文评估和建议	(99)
1. 导言	(101)
1.1 目的	(101)

1.2 背景	(101)
1.3 范围	(101)
1.4 一般原则	(101)
2. 指导文件	(102)
2.1 Q4B 评估过程	(102)
2.2 附件内容	(103)
2.3 药典文本的使用	(103)
3. 术语	(104)
附录 1. ICH Q6A 制订期间讨论的通则章节	(104)
附录 2. PDG 递交文件供 ICH Q4B 专家组评估	(104)
ICH Q5A 来源于人或动物细胞系的生物技术	
产品的病毒安全性评价	(106)
1. 导言	(107)
2. 潜在的病毒污染源	(107)
A. 主细胞库(MCB)可能存在的病毒	(108)
B. 生产过程中可能带入的外源病毒	(108)
3. 细胞系界定:病毒测试	(108)
A. 对主细胞库(MCB)、工作细胞库(WCB)及体外传代限度内的生产	
用细胞进行病毒检测	(108)
B. 对病毒检测和鉴别方法的建议	(109)
C. 细胞系的可接受性	(110)
4. 未加工品的病毒测试	(110)
5. 对纯品进行病毒清除研究和病毒检测的基本原理和操作方案	(110)
6. 病毒清除程序的评价和鉴定	(112)
A. 用来评价和鉴定病毒清除率的病毒选择	(112)
B. 病毒清除评价和鉴定研究的设计和内涵	(113)
C. 病毒清除研究的说明	(115)
D. 病毒清除研究的局限性	(116)
E. 统计	(117)
F. 病毒清除的再评价	(117)
7. 总结	(117)
8. 术语	(117)
附录 1. 从体内传代的细胞库中提取的产品	(122)
附录 2. 供病毒清除研究用的病毒的选择	(123)
附录 3. 评定病毒检测结果的统计学问题	(124)
附录 4. 确定病毒清除率研究中下降因子的计算	(125)
附录 5. 单位剂量颗粒的估算	(126)
ICH Q5B 生物技术产品的质量:rDNA 衍生	
蛋白质产品生产细胞的表达构建体分析	(127)

1. 引言	(128)
2. 表达构建体分析的基本原理	(128)
3. 表达系统的鉴定	(128)
A. 用以制备主细胞库(MCB)的表达构建体和细胞克隆	(128)
B. 细胞库系统	(129)
C. 生产细胞体外传代的限度	(129)
4. 结语	(129)
术语	(130)
ICH Q5C 生物技术产品的质量:生物制品/生物技术产品的稳定性	
试验	(131)
1. 引言	(132)
2. 附件的范围	(132)
3. 术语	(132)
4. 批的选择	(132)
4.1 原料药	(132)
4.2 半成品	(133)
4.3 制剂	(133)
4.4 样品选择	(133)
5. 反映稳定性的指标	(134)
5.1 方案	(134)
5.2 效价	(134)
5.3 纯度和分子特性	(134)
5.4 其他项目	(135)
6. 贮藏条件	(135)
6.1 温度	(135)
6.2 湿度	(135)
6.3 加速和强力破坏条件	(135)
6.4 光	(136)
6.5 容器/闭塞物	(136)
6.6 冻干制品溶解后的稳定性	(136)
7. 测试次数	(136)
8. 质量标准	(137)
9. 标签	(137)
10. 术语	(137)
ICH Q5D 用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源	
和鉴定	(138)
1. 引言	(139)
1.1 目的	(139)
1.2 基本原理	(139)

1.3 范围	(139)
2. 指导文件	(139)
2.1 细胞基质的来源、历史和产生	(139)
2.2 细胞库	(141)
2.3 细胞库鉴定和检测的一般原则	(142)
3. 术语	(145)
附录 原代细胞基质	(146)
ICH Q5E 生物技术产品/生物制品在工艺变更时的可比性	(148)
1. 导言	(149)
1.1 目的	(149)
1.2 背景	(149)
1.3 范围	(149)
1.4 一般原则	(150)
2. 指导文件	(150)
2.1 执行可比性的事项	(150)
2.2 质量相关事项	(151)
2.3 生产工艺的考虑	(154)
2.4 研发期间的可比性证明	(155)
2.5 非临床和临床事项	(155)
3. 术语	(156)
4. 参考文献	(156)
ICH Q6A 质量标准 新原料药和制剂的检测以及可接受标准： 化学物质	(158)
1. 导言	(159)
1.1 目的	(159)
1.2 背景	(159)
1.3 范围	(159)
2. 一般概念	(160)
2.1 定期检测	(160)
2.2 放行与有效期和可接受标准	(160)
2.3 生产过程中的检验	(160)
2.4 设计和开发方面的考虑	(160)
2.5 有限的申报数据	(161)
2.6 参数放行	(161)
2.7 替代的方法	(161)
2.8 药典方法和可接受标准	(161)
2.9 技术进展	(162)
2.10 原料药对制剂质量标准的影响	(162)
2.11 参比标准品	(162)

3. 指导文件	(162)
3.1 质量标准:定义和论证	(162)
3.2 常规检测/标准	(163)
3.3 专属性检测/标准	(164)
4. 术语	(171)
5. 参考资料	(173)
6. 附录	(173)
ICH Q6B 质量标准:生物技术产品及生物制品的检测方法和可 接受标准	(184)
1. 引言	(185)
1.1 目的	(185)
1.2 背景	(185)
1.3 范围	(185)
2. 制订质量标准的原则	(185)
2.1 鉴定	(185)
2.2 分析方法的有关问题	(188)
2.3 工艺控制	(189)
2.4 药典质量标准	(189)
2.5 出厂限度与有效期限度	(189)
2.6 统计学概念	(190)
3. 质量标准制订的理由	(190)
4. 质量标准	(190)
4.1 原料药质量标准	(191)
4.2 制剂规格	(192)
5. 术语	(193)
6. 附录	(194)
6.1 物理化学特性附录	(194)
6.2 杂质附录	(195)
ICH Q7 原料药生产的 GMP 指南	(197)
1. 引言	(198)
1.1 目的	(198)
1.2 法规的适用性	(198)
1.3 范围	(198)
2. 质量管理	(200)
2.1 原则	(200)
2.2. 质量部门的职责	(200)
2.3 生产部门的职责	(201)
2.4 自检	(201)
2.5 产品质量的回顾审核	(201)

3. 人员	(202)
3.1 人员资质	(202)
3.2 人员卫生	(202)
3.3 顾问	(202)
4. 厂房和设施	(202)
4.1 设计与建造	(202)
4.2 公用设施	(203)
4.3 水	(203)
4.4 独立系统	(204)
4.5 照明	(204)
4.6 排污和废弃物	(204)
4.7 清洁和保养	(204)
5. 工艺设备	(204)
5.1 设计和建造	(204)
5.2 设备保养和清洁	(205)
5.3 校准	(205)
5.4 计算机控制系统	(205)
6. 文件和记录	(206)
6.1 文件系统和质量标准	(206)
6.2 设备的清洁和使用记录	(207)
6.3 原料、中间体、原料药的标签和包装材料的记录	(207)
6.4 生产工艺规程(基准生产和控制记录)	(207)
6.5 批生产记录(批生产及控制记录)	(208)
6.6 实验室控制记录	(208)
6.7 批生产记录的审核	(209)
7. 物料管理	(209)
7.1 管理通则	(209)
7.2 接收和待验	(209)
7.3 进厂物料的取样和检验	(210)
7.4 储存	(210)
7.5 重新评估	(211)
8. 生产和中间控制	(211)
8.1 生产操作	(211)
8.2 时限控制	(211)
8.3 中间体的取样和控制	(211)
8.4 中间体或原料药的混合	(212)
8.5 污染控制	(212)
9. 原料药和中间体的包装和贴签	(213)
9.1 总则	(213)

9.2 包装材料	(213)
9.3 标签的发放和控制	(213)
9.4 包装和贴签操作	(213)
10. 贮存和分发/发放	(214)
10.1 贮存程序	(214)
10.2 分发程序	(214)
11. 实验室控制	(214)
11.1 控制通则	(214)
11.2 中间体和原料药的测试	(215)
11.3 分析方法的验证—参见第 12 节	(216)
11.4 检验报告/化验证书	(216)
11.5 原料药的稳定性监测	(216)
11.6 有效期和复检日期	(216)
11.7 留样	(217)
12. 验证	(217)
12.1 验证方针	(217)
12.2 验证文件	(217)
12.3 确认	(217)
12.4 工艺验证的方法	(218)
12.5 工艺验证计划	(218)
12.6 已验证系统的定期审核	(219)
12.7 清洁验证	(219)
12.8 分析方法的验证	(219)
13. 变更管理	(220)
14. 物料的拒收和再使用	(220)
14.1 拒收	(220)
14.2 返工	(220)
14.3 重新加工	(221)
14.4 物料和溶剂的回收	(221)
14.5 退货	(221)
15. 投诉和召回	(221)
16. 受委托制造商(包括实验室)	(222)
17. 代理商、经纪人、贸易商、经销商、重新包装和重新贴签者	(222)
17.1 适用范围	(222)
17.2 分发的原料药和中间体的可追溯性	(223)
17.3 质量管理	(223)
17.4 原料药和中间体的重新包装、重新贴签和贮藏	(223)
17.5 稳定性	(223)
17.6 信息的传递	(223)

17.7 投诉和召回的处理	(223)
17.8 退货的处理	(224)
18. 用细胞繁殖/培养发酵生产的原料药的特殊指南	(224)
18.1 总则	(224)
18.2 细胞库的维护和记录的保存	(225)
18.3 细胞繁殖/培养发酵	(225)
18.4 收获、分离和纯化	(226)
18.5 病毒的去除/灭活步骤	(226)
19. 用于临床研究的原料药	(226)
19.1 总则	(226)
19.2 质量	(227)
19.3 设备和设施	(227)
19.4 原料的控制	(227)
19.5 生产	(227)
19.6 验证	(227)
19.7 变更	(228)
19.8 实验室控制	(228)
19.9 文件	(228)
20. 术语	(228)
ICH Q8 药品研发	(232)
第一部分:药品研发	(233)
1. 导言	(233)
1.1 目的	(233)
1.2 范围	(233)
2. 药品研发	(233)
2.1 制剂产品的成分	(234)
2.2 制剂产品	(235)
2.3 制造工艺的发展	(236)
2.4 容器密闭系统	(237)
2.5 微生物学特性	(237)
2.6 相容性	(237)
3. 术语	(237)
第二部分:药品研发的附录	(239)
1. 导言	(239)
2. 药品研发的要点	(240)
2.1 目标产品质量档案	(240)
2.2 关键质量特性(CQAs)	(240)
2.3 物料特性和工艺参数与 CQAs 的关联——风险评估	(240)
2.4 设计空间	(241)