



质量实施工作小组
关于 Q8, Q9 和 Q10 的
问与答 (R4)

现行版本

2010 年 11 月 11 日

ICH 秘书处, c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

电话: +41 (22) 338 32 06 电传: +41 (22) 338 32 30

E-mail : admin@ich.org 网址: <http://www.ich.org>

为了促进 Q8/Q9/Q10 指导原则的实施，ICH 专家制定了一系列问与答：

Q8/Q9/Q10 Q&As

文件历史

编码	历史	日期
Q8/Q9/Q10 Q&As	ICH 指导委员会批准进入第四阶段	2009 年 4 月 15 日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R1)	ICH 指导委员会批准新增问题进入第四阶段	2009 年 6 月 11 日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R2)	2.2 部分“实时放行检测”的问题 7 进行了修订	2009 年 7 月 23 日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R3)	将 Q8(R1)修订为 Q8(R2) ICH 指导委员会批准新增问题进入第四阶段	2009 年 10 月 29 日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R4)	ICH 指导委员会批准 2.1 部分新增问题进入第四阶段	2010 年 11 月 11 日

目录

1. 简介	1
1.1 一般声明	2
2. 质量源于设计	3
2.1 设计空间	3
2.2 实时放行检测	5
2.3 控制策略	8
3. 药品质量体系 (PQS)	9
4. 影响 GMP 检查实施的新 ICH 质量指导原则	11
5. 知识管理	12
6. 软件解决方案	14

1. 简介

本问与答文件（Q&A）参考了 ICH 质量实施工作小组关于实施 Q8、Q9 和 Q10 指导原则的现行工作程序，该程序系由 ICH 指导委员会批准。

ICH 三方只有以一致的方式去解释和实施 ICH 的各个质量指导原则，统一协调技术要求的获益才能得以显现。质量实施工作小组的任务是制定 Q&As 以促进现有指导原则的实施。

参考文件

ICH Q8(R2)	药品研发	2009 年 8 月批准
	第 I 部分：‘药品研发’	2005 年 11 月 10 日批准
	第 II 部分：‘药品研发的附件’	2008 年 11 月 13 日批准
	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf	
ICH Q9	质量风险管理	2005 年 11 月 9 日批准
	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf	
ICH Q10	药品质量体系	2008 年 6 月 4 日批准
	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf	

Q8/Q9/Q10 问与答

1.1 一般声明

批准日期		问题	回答
1	2009 年 6 月	最低限度方法是否被监管部门接受？	是的，Q8(R2)中所确定的最低限度方法（有时也称为“基线”或者“传统”方法）是可以获得完全接受的申请方式。但不管怎样，ICH Q8(R2)中所描述的“提高”的方法（可参考 Q8(R2)附件 1）是目前所鼓励的。
2	2009 年 10 月	在应用 ICH Q8,Q9 和 Q10 时，什么是生产工艺验证的恰当的方式？	在应用 ICH Q8,Q9 和 Q10 时，生产工艺验证的目标并没有改变，主要目标仍是在拟定的生产工艺下生产出符合既定质量标准要求的产品。ICH Q8,Q9 和 Q10 提供了一个系统方法，用于确定产品关键质量属性，设计空间，生产过程和控制策略。这些信息可以被用来去识别在最初商业化生产批次生产前所需要进行的研究的类型和重点。作为传统的工艺验证方法的一种替代选择，持续验证（见 ICH Q8 (R2) 术语）可以被应用于最初的商业生产和此后在产品整个生命周期中进行的持续改进的工艺验证方案中。
3	2009 年 10 月	在应用 ICH Q8,Q9 和 Q10 时，从风险管理和持续验证中获得的信息如何应用于稳健的持续改进？	就像产品本身一样，工艺验证也有自己的生命周期（工艺设计、工艺确认、实施工艺的确证）。在最初的商业验证批次之前所实施的风险评估可以显示出一些特别关注点，需要有数据来保证能够达到所期望的较高保证度水平的商业生产工艺的稳健性。持续监测（比如通过持续验证进行）可以更好的显示出生产工艺过程一致性的保证度的

			实际情况，并为产品的持续改进提供依据。Q9 的质量风险管理的方法论可以应用于产品整个生命周期，以始终保持过程控制的状态。
--	--	--	--

2. 质量源于设计

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	实施质量源于设计必须要有设计空间 (DS) 或实时放行 (RTR) 检验吗?	质量源于设计并非一定要建立设计空间或使用实时放行检测 [ICH Q8 (R2), 第四阶段]。

2.1 设计空间

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	建立设计空间有必要研究所有参数的多变量相互作用吗?	没有必要，申请者需要根据风险评估和所设计的操作灵活性，确证选择哪些物料属性和工艺参数进行多变量试验。
2	2009 年 4 月	设计空间是否适用于生产规模放大?	是的，当进行了一定的验证后是适用的 [详见 Q8 (R2) 章节 2.4.4]。EFPIA Mock P2 文件提供了一个不受批量影响的设计空间实例 [EFPIA Mock P2 申报关于“Explain”：Chris Potter, Rafael Beerbohm, Alastair Coupe, Fritz Erni, Gerd Fischer, Staffan Folestad, Gordon Muirhead, Stephan Roenninger, Alistair Swanson, 一份 EFPIA “Mock P.2” 的文件指南，制药技术 (欧洲)，2006 年 12 月 18 日，39-44]。 当然，该实例不能包含针对批量放大的全部监管要求。
3	2009 年 4 月	设计空间是否适用于生产场地的变更?	适用。如果对工艺稳健性有明确的了解，对生产场地相关因素 (如

			设备、人员、设施、生产环境和设备) 有全面深入的思考, 可以通过一个不受生产场地影响的设计空间, 确证生产场地的变更。当然, 申请者必须遵循各国与生产场地变更相关的监管要求。
4	2009 年 4 月	设计空间是否可以针对单个和/或多个单元操作?	可以, 设计空间可以针对于一个单元操作, 也可以针对一系列的单元操作[见 Q8 (R2) 章节 2.4.3]。
5	2009 年 4 月	是否可以针对现有产品进行设计空间的研究?	<p>是可以的。生产数据和对工艺的认知可用于支持现有产品的设计空间研究, 应利用来自诸如商业化规模的生产、工艺改进、CAPA 和研发数据中的相关信息。</p> <p>对于工艺参数范围较窄并固定设备的生产操作, 仅用现有的生产数据可能无法论证工艺参数操作范围的放大或了解多参数之间的相互作用, 可能需要进行其他研究来开发设计空间。设计空间的研究必须依靠充分的工艺知识, 并通过试验来分析各参数/物料属性的相互作用, 从而建立各参数/物料属性的控制范围。</p>
6	2009 年 4 月	监管部门是否期望对现有产品进行设计空间研究?	没有。现有产品设计空间的研究并不是必要的, 除非申请者有特殊需求或者愿望, 通过设计空间的研究提高对产品和生产过程的了解和控制。 这样可以增加生产过程的灵活性和/或稳健性。
7	2009 年 6 月	设计空间是否适用于处方研究?	是的, 是可以进行处方 (是指处方构成而不是指组分) 设计空间的研究的, 包括各辅料的用量范围和它们的理化性质 (例如粒度分布、聚合物的置换度等), 这需要以广泛了解物料属性之上的更深一步的认知为基础。申请人需要确证所建立的有关质量属性的设计空间的依

			据，可以通过生物等效性、稳定性、生产工艺稳健性等进行。在设计空间范围内根据物料属性所进行的处方调整，可以不再向监管部门申报补充申请。
8	2009 年 6 月	是否一系列已证明的可接受的控制范围就可以单独构成设计空间？	<p>不是的，从单变量试验所得到的已证明的可接受的控制范围的组合并不能构成设计空间[详见 Q8(R2)章节 2.4.5]。仅仅从单变量试验中所获得的已证明的可接受的控制范围可能缺乏对于各个工艺参数和/或物料属性之间相互关系的理解。尽管已证明的可接受的控制范围从调控角度是可以继续被接受的，但不能被认为是设计空间（见 Q8(R2)章节 2.4.5]。</p> <p>申请人可以根据生产工艺的各种不同情况，选择采用已证明的可接受的控制范围的方式，或者设计空间的方式。</p>
9	2010 年 11 月	是否应在商业规模工艺验证研究中对设计空间的外限进行评价？	否，在商业规模工艺验证研究中没有必要对设计空间的外限进行验证。设计空间必须在开发研究的早期进行充分研究（关于放大规模请参见章节 2.1 设计空间问题 2；关于生命周期法请参见章节 1.1 一般声明问题 3）。

2.2 实时放行检测

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	实时放行检测对批放行有什么影响？	无论是否进行实时放行检测或最终产品检验，批放行都是产品上市前放行的最终决策。最终产品检验是在给定批次产品完成所有生产

Q8/Q9/Q10 Q&As (R4)

			<p>工艺后对规定样本量的成品执行的特定分析程序。在批放行决策时，实时放行检测结果的处理方式与最终产品检验结果的处理方式相同。不论采用以上哪种检验方式，批放行都是独立的通过对检验结果、生产记录、GMP 情况以及质量体系的综合评判，确保放行批次符合预定标准。</p>
2	2009 年 4 月	实时放行检测意味着免除最终产品检验吗？	<p>实时放行检测不必免除所有的最终产品检验。例如，申请者可以仅对某些属性或者不是全部属性进行实时放行检测。如果所有的 CQAs（与实时放行检测相关）均能够通过工艺过程参数的监测和/或物料检验来保证，那么批放行可能就不需要最终产品检验。当然，由于某些监管的要求，如稳定性研究，或其他区域性要求，可能仍需要进行一些检验。</p>
3	2009 年 4 月	在实施实时放行检测时，产品质量标准仍然是必要的吗？	<p>是的，仍然需要建立产品的质量[见 ICH Q6A 和 Q6B]，在检测时仍需要符合质量标准的要求。</p>
4	2009 年 4 月	实施实时放行检测，是否还需要建立稳定性检验方法？	<p>无论放行检验的方法如何，即便是应用了实时放行检测，所有的产品都必须有稳定性监测试验方案，该方案需要采用能够反映产品稳定性的指标和方法[见 ICH Q1A 和 ICH Q5C]。</p>
5	2009 年 4 月	控制策略和实时放行检测的关系如何？	<p>实时放行检测，一经应用就成为控制策略的一个要素，其检验和/或监测是在生产工艺过程中（在线）完成，而不是针对最终产品进行检验。</p>
6	2009 年 4 月	传统的取样方法是否适用于实时放行检测？	<p>不适用。过程中取样和最终产品取样的传统取样计划包括代表最</p>

Q8/Q9/Q10 Q&As (R4)

			小取样量的离散样本量。总的来说，实时放行检测的应用包括更广泛的在线检验。企业应建立、确证和实施科学合理的取样方法。
7	2009 年 4 月	如果实时放行检测结果超标或有超标倾向，最终产品检验能够被用于批放行吗？	不能。原则上，实时放行检测结果应被常规用于批放行决策且不可被最终产品检验所代替。对任何超标均应进行调查，并应跟踪其超标倾向。不管怎样，是否批放行的决策必须根据调查结果而作出。批放行决策需要满足上市许可时的注册要求和 GMP 要求。
8	2009 年 6 月	过程检验和实时放行检测是什么关系？	过程检验包括了在原料药和/或制剂生产过程中所进行的所有检验。实时放行检测包括那些通过关键质量属性的评价而确定的直接影响批放行决策的过程检验。
9	2009 年 6 月	实时放行和实时放行检测有什么区别？	Q8(R2)中所定义的实时放行检测，是指以生产工艺过程数据为基础，通常包括物料属性的测定和过程控制的有机结合，评价和确保生产过程和终产品的质量可被接受的能力。 Q8(R2)第二阶段文件中所指的实时放行，在 Q8(R2)II 的终稿中，已被修订为实时放行检测，以便与定义更加相符并避免与批放行混淆。
10	2009 年 6 月	替代测定是否可以应用于实时放行检测？	是的，实时放行检测可以以一些已被确证的与过程控制或者终产品质量控制标准相关的替代测定（例如工艺参数，物料属性）为基础。 [见 ICH Q8 (R2) 章节 2.5]
11	2009 年 10 月	实时放行检测和参数放行之间是什么关系？	参数放行是实时放行检测的一种。参数放行是以生产工艺相关数据（例如温度、压力、灭菌时间、生物指示剂等）为基础，而不是以

			物料和/或样品的一些特有属性的检验为基础。
--	--	--	-----------------------

2.3 控制策略

参考 ICH Q10 术语中提供的控制策略定义：Q10 控制策略定义：“源自对当前产品和对工艺理解的一系列计划的控制措施，它保证了工艺性能和产品质量。这些控制可包括与原料药和制剂的材料及其组分、设施和设备的运行条件、工艺过程质量控制、成品质量标准以及监测和控制的相关方法和频率相关的参数和属性。”

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	对使用最低限度方法和质量源于设计方法研发的产品，其控制策略有何差异？	控制策略与研发方式无关。控制策略包括申请者为确保产品质量而建立的各种控制措施（ICH Q10 章节 3.2.1），例如生产过程检验和最终产品检验。对遵循最低限度方法研发的产品而言，控制策略通常是由经验得出，并且通常更依赖于离散的取样和最终产品检验。在 QbD 条件下，控制策略来源于对系统科学的运用和基于风险的方法，检验、监测或控制通常会前移到生产过程中并且执行在线检验。
2	2009 年 4 月	在 QbD 条件下，批放行的 GMP 要求会有所不同吗？	没有，不论是最低限度还是 QbD 方法，批放行的 GMP 要求是相同的。
3	2009 年 4 月	设计空间和控制策略之间有何关系？	控制策略是针对所有产品的要求。如果设计空间被建立并批准应用，控制策略[见 ICH Q8 (R1)，第 II 部分，章节 4]就为其提供了一种机制，可以确保生产工艺保持在设计空间所界定的范围之内。
4	2009 年 6 月	当在线检测或者监测设备出现故障时，可以采取哪些措施？	注册申报资料中提供的控制策略应包括设备故障时可采用的替代检测或者监测方法的建议。替代方法可以是终产品检验，也可以是

			其他选择，但都需要确保方法可行。检测或者监测设备故障在质量体系需要纳入偏差管理中，可以被 GMP 检查所包含。
5	2009 年 10 月	最低限度方法和 QbD 方法中，终产品质量标准是否不同？	原则上不是，最低限度方法和 QbD 方法中，需要同样的终产品质量标准。对于 QbD 方法下的控制策略，可以通过实时放行检测方法保证终产品达到质量标准要求[见 ICH Q8 (R2) 附录 1]。一旦进行终产品检验，必须符合质量标准的要求。

3. 药品质量体系 (PQS)

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	实施药品质量体系（根据 ICH Q10）有什么益处？	<p>益处有：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通过科学的和以风险为基础的批准后变更程序，促进持续改进，保持生产工艺的稳健性； ● 在全球性的药品环境中，保持各个区域的一致性； ● 能够使体系、程序、组织和管理责任透明化； ● 更清楚的理解质量体系在整个产品生命周期中的应用； ● 进一步减少不合格产品的风险和投诉及召回的发生率，从而更好的保证药品质量的一致性和对患者的可及性（供应）； ● 更好的工艺性能； ● 提供更多的企业与监管部门之间相互了解的机会，更加优化地利用企业和监管部门资源。增强制造商和监管者对产品质量的信心； ● 提高 GMP 的遵从性，从而树立监管者的信心，有可能缩短检查周期。

2	2009 年 4 月	公司如何证明其是根据 ICH Q10 实施 PQS 的？	<p>公司可通过其文档（如政策、标准）、工艺、培训/资格认证、管理、持续改进的努力和关键绩效指标[见 ICH Q10 术语中的“绩效指标”]来证明 PQS 的有效实施。</p> <p>公司应建立一种机制，以管理部门、人员和监管检查者易于理解的方式来证明一个生产厂内 PQS 是如何在整个产品生命周期内运作的，例如通过质量手册，文档管理、流程图、程序等。公司可以建立程序，定期对 PQS 进行内部审计（例如内部审计方案），以确保该体系有效运行。</p>
3	2009 年 4 月	是否有必要在注册申报中说明 PQS？	<p>没有必要，但是可以在控制策略中引用 PQS 的相关要素，如质量监督体系、变更控制和偏差管理等，作为支持信息。</p>
4	2009 年 4 月	是否有针对 PQS 是否符合 ICH Q10 要求的认证？	<p>没有。不会有特殊的 ICH Q10 认证程序。</p>
5	2009 年 4 月	在生产现场检查期间如何评价设计空间的实施？	<p>检查应核实/评估生产操作是在设计空间范围内进行的。必要时，检查者应与评价者合作，核实生产操作确实在设计空间内完成，而且在设计空间内的变化均受到公司变更管理体系的管理[见 ICH Q10, 章节 3.2.表 III]。</p>
6	2009 年 4 月	如果生产操作运行意外超出了设计空间的范围，应该做些什么？	<p>在 GMP 条件下应作为偏差来处理。例如，由于非预期事件导致的计划外“偶然”超标，应予以调查、记录和作为偏差处理，如操作人员误差或设备故障等。调查结果可以有助于增强对工艺过程的认知，预防措施的设计和产品的持续改进。</p>

7	2009 年 6 月	在生产场地, 需要具备哪些研发方面的信息和文件?	<p>药品研发信息 (例如设计空间的支持性信息, 化学统计学模型, 风险管理, ...) 可以在研发部门获得。</p> <p>那些有利于确保对生产工艺和控制策略的基础的理解的药品研发信息, 包括关键工艺参数和关键质量属性的选择原理, 生产场地应该具备。</p> <p>药品研发和生产之间的科学合作和知识共享, 对于确保生产的成功转移是非常重要的。</p>
8	2009 年 6 月	产品生命周期中, 生产工艺参数可以调整吗?	<p>生产工艺参数是在药品研发过程中研究和确定的, 在商业生产过程中监测。积累的认知可以用来调整工艺参数, 这是产品生命周期内的持续改进的一部分 (参见 ICH Q10, 章节 3)。</p>

4. 影响 GMP 检查实施的新 ICH 质量指导原则

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	与产品相关的现场检查在 ICH Q8、Q9 和 Q10 环境下会有怎样的变化?	<p>与产品相关的现场检查 (特别是批准前的现场检查), 取决于产品和/或工艺的复杂性, 需要检查者与评价者之间更多的合作, 例如在研发数据的评价方面。检查通常在预计的商业化生产场地进行, 可能会更关注于对工艺的深入理解, 对关键质量属性 (CQAs)、关键工艺参数 (CPPs) 等的相关性的理解, 同时也会延伸至药品质量体系 (PQS) 中质量风险管理原则的应用和实施。</p>
2	2009 年 4 月	与系统相关的现场检查在 ICH Q8、Q9 和 Q10	<p>检查程序将保持相似。一旦实施 ICH Q8、Q9 和 Q10, 检查将更</p>

		环境下会有怎样的变化？	加关注（但不仅仅局限于此）PQS 是如何发挥对于质量风险管理方法、设计空间和变更管理的实施等方面的有利作用[见 ICH Q10]。
3	2009 年 10 月	申请人如何证明控制策略，生产现场检查时如何评价？	监管部门将评价和关注注册申报资料中提交的控制策略的要素。其他的内容将在生产现场检查时关注（见 Q10）。

5. 知识管理

批准日期		问题	回答
1	2009 年 4 月	ICH Q8、Q9 和 Q10 的实施是如何改变知识管理的意义和用途的？	<p>Q10 将知识管理定义为：获取、分析、存储和传播与产品、生产工艺及其组分相关的信息的系统化方法。</p> <p>知识管理并不是一个系统；它能够使 ICH Q8、Q9 和 Q10 中所描述的概念得以实施。</p> <p>知识管理不是一个新的概念。不管研发方式如何，它总是重要的。Q10 之所以强调知识管理，是因为有越来越多的手段（如 QbD、PAT、实时数据生成和控制监测系统等），可以产生更为复杂的信息，而这些信息需要在产品的整个生命周期内被更好地获取、管理和共享。</p> <p>与质量风险管理联合在一起，知识管理有助于诸如先验知识（包括从其他相似产品中得到的）、开发设计空间、控制策略、技术转移和整个产品生命周期内的持续改进等的实施。</p>
2	2009 年 4 月	Q10 提出的是一种理想的知识管理方法建议吗？	不是。Q10 提供的只是一个框架，并没有规定如何实施知识管理。各公司可以根据各自的需求，自行决定怎样进行知识管理，包括建立

			<p>信息评估的深度和广度。</p>
<p>3</p>	<p>2009 年 4 月</p>	<p>什么是知识管理的潜在信息来源？</p>	<p>以下为知识来源的部分举例：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 从相似工艺（内部知识、行业知识和专业读物）和公开发表的信息（外部知识：文献和同行评论文章）中得到的先验知识； ● 药品的研究开发； ● 作用机制； ● 结构/功能相关性； ● 技术转移工作； ● 工艺验证研究； ● 生产经验，如 <ul style="list-style-type: none"> - 内部和供应商审计； - 原材料测试数据； ● 技术革新； ● 持续改进； ● 变更管理； ● 稳定性报告； ● 产品质量综述/年度产品报告； ● 投诉报告； ● 不良事件报告（患者安全性）； ● 偏差报告、召回信息； ● 技术调查和/或 CAPA 报告；

			<ul style="list-style-type: none"> ● 供应商和承包商； ● 产品历史和/或生产历史； <p>正在进行的生产工艺的信息（如趋势）。</p> <p>上述信息可以在各个生产场地，各个公司，以及公司和供应商/承包商之间，不同产品之间，以及各个部门（如研发、生产、工程、质量部门）之间溯源和共享。</p>
4	2009 年 4 月	对于 ICH Q8、Q9 和 Q10 而言，知识管理的实施需要一个专用的计算机化信息管理系统吗？	不需要，但这样的计算机化信息管理系统可能在获得、管理、评估和共享复杂数据和信息时具有重要价值。
5	2009 年 6 月	监管部门在进行生产现场检查时，是否期望看到一份正式的知识管理方法？	<p>不是的，没有额外的正式知识管理系统的监管要求。尽管如此，监管部门希望从不同生产工艺过程和系统中获得的知识可以被恰当地利用。</p> <p>注意：“正式”的意思是：采用一套被认可的方法学或者采用 IT 手段构建一套知识管理方法，采用透明的详细的方法执行和记录事情。</p>

6. 软件解决方案

批准日期	问题	回答
1 2009 年 4 月	随着新型科学和以风险为基础的质量管理模式的快速发展，加上 ICH 实施工作小组推动 Q8、Q9 和 Q10 在全球统一实施的努力，许多商业供应商目	没有必要。ICH 实施工作小组从未，也不会认可任何商业化产品。ICH 不是一个具有审核权力的管理机构，因此不会决定或确定任何商业化产品的“ICH 依从性”。随着针对这些 ICH 指导原则实施的新产

	<p>前已经在推广一些产品,例如“ICH 依从性解决方案”或 ICH Q8、9 & 10 实施软件等。对于制药企业来说,为了在公司内成功地实施这些 ICH 指导原则,是否有必要购买这些产品?</p>	<p>品的不断增加,制药公司需要自行评估这些产品是否与其业务需求相关。</p>
--	---	---