**Q7实施工作组**

**ICH Q7 原料药的药品生产质量管理规范指南**

**问答**

**现行版本**

**2015年6月10日**

**为了促进Q7指南的实施，**

**ICH专家制定了一系列问答：**

**Q7问答**

**文件历史**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **编号** | **历史** | **日期** |
| Q7问答 | ICH指导委员会批准第四阶段版本 | 2015年6月10日 |

**参考文献**

以下文件发布于[www.ich.org](http://www.ich.org)

ICH E2E 药物警戒计划 2004年11月

ICH Q1A（R2） 新原料药和制剂的稳定性试验 2003年02月

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 1999年09月

ICH Q5B 源自重组DNA技术的蛋白质产品的表达载体分析 2005年11月

ICH Q5D 用于生产生物技术/生物产品的细胞底物的起源和特征描述 1997年07月

ICH Q6B 质量标准：生物技术/生物产品的检验程序和可接收标准 1999年03月

ICH Q7 原料药的药品生产质量管理规范指南 2000年11月

ICH Q8（R2） 药品研发 2009年08月

第一部分：“药品研发” 2006年11月

第二部分：“药品研发附件” 2008年11月

ICH Q9 质量风险管理和ICH Q9简报 2005年11月

ICH Q10 药品质量体系 2008年06月

ICH Q-IWG ICH Q8/Q9/Q10培训材料 2010年11月

ICH Q11 原料药开发和生产 2012年05月

法律声明：

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。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、区分或以其他方式标记对文件进行的修改。必须避免任何对原始文 件的改编、调整或翻译是由ICH认可或发起的印象。

本文件根据现有内容提供，不附带任何保证。ICH或本文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

**目录**

[前言 1](#_Toc129619997)

[1.总则---范围 2](#_Toc129619998)

[2.质量管理 2](#_Toc129619999)

[3.人员 3](#_Toc129620000)

[4.厂房和设施---控制 3](#_Toc129620001)

[5.工艺设备---清洁 4](#_Toc129620002)

[6.文件和记录 6](#_Toc129620003)

[7.物料管理 7](#_Toc129620004)

[8.生产和过程控制 8](#_Toc129620005)

[9.原料药和中间体的包装和贴签 9](#_Toc129620006)

[10.贮存和发运 9](#_Toc129620007)

[11.实验室管理 10](#_Toc129620008)

[12.验证 11](#_Toc129620009)

[13.变更控制 12](#_Toc129620010)

[14.物料的拒绝放行和再使用 12](#_Toc129620011)

[15.投诉和召回 13](#_Toc129620012)

[16.受托生产商（包括实验室） 13](#_Toc129620013)

[17.代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方 14](#_Toc129620014)

[18.细胞培养/发酵生产原料药专用指南 15](#_Toc129620015)

[19.临床试验用原料药 16](#_Toc129620016)

[20.术语 16](#_Toc129620017)

[21.附录：问答涉及的ICH Q7章节 17](#_Toc129620018)

# 前言

自ICH Q7指南发布以来，在全球范围内实施的过程中，产生了对某些章节部分内容进行澄清的需求。本问答文件旨在回应这些需求。

无论实施何种生产活动，均应整体阅读ICH Q7文件，以便全面理解各章节之间的联系，确保原料药供应链的所有环节，包括发运，实施适当的药品生产质量管理规范。本文附录中的表格，列出了每个问答与ICH Q7相应章节，以及与其他ICH质量指南之间的关联。

ICH特此对PIC/S所做的工作表示感谢。PIC/S筛选并审核了自Q7实施以来在培训课程中收集的相关问答，并将其审核的结果转交给ICH Q7专家工作组讨论和成文。还有一些问题是在ICH调查中收到的回复。PIC/S作为相关方，对本文的制订做出了贡献。

ICH Q7应与ICH Q11（参见原料药起始物料的定义；参见ICH Q8（R2）第II部分），质量风险管理（ICH Q9）和药品质量体系（ICH Q10）中对研发和生产给出的原则结合使用。无论药品研发和生产中使用何种方法，均应采用ICH Q7所述的GMP原则。

ICH Q7还描述了临床试验用原料药（第19章），以及细胞培养/发酵生产原料药（第18章）的GMP原则。

**Q7 问答**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1.总则---范围 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **1.1** | **2015年6月** | ICH Q7的GMP内容可否用于“原料药的起始物料”之前的生产步骤，即表1中未标记为灰色的步骤？ | ICH Q7不适用于原料药的起始物料引入前的步骤，但期望原料药起始物料生产有相适应的控制水平【ICH Q7，第1.3章节】。  通常情况下，“原料药的起始物料”由申请人在注册申报时定义，并由药品监管机构在审评过程中进行批准。对于不同来源的“原料药的起始物料”，参见另外的指南【ICH Q11，第5章节】，主细胞库参见【ICH Q5B和ICH Q5D】。 |
| **1.2** | **2015年6月** | ICH Q7适用于将其它物质加入原料药的生产步骤吗（例如，加入使原料药稳定的物质）？ | 如果一个混合物在某国家/区域注册时是作为一种原料药在药品中使用，则ICH Q7适用于这些混合物的生产【ICH Q7，第1.2和20章节---参见原料药定义】。 |
| 2.质量管理 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **2.1** | **2015年6月** | “独立于生产部门的质量管理部门”是什么意思？ | “独立”一词意在防止利益冲突，保证与质量相关的决定能在组织结构内以公正的立场作出。质量管理部门负责作出最终决定（例如，批放行决定）的人员不应承担生产活动的职责【ICH Q7，第2.13章节】。 |
| **2.2** | **2015年6月** | ICH Q7是否期望质量管理部门进行原料药放行检测？ | 尽管质量管理部门具有原料药放行的职责，包括对检测过程和结果的监督，但是ICH Q7并未具体描述由谁来执行检测。在ICH Q7术语中【ICH Q7，第20章节】，“质量控制”指的是某些活动，而不是组织结构。  例如，与检测和放行相关的质量职责，参见【ICH Q7，第2.13、2.22和11.12章节】。不管是谁来执行检测，均应遵守适当的实验室管理【ICH Q7，第11.10和16.10章节】。 |
| **2.3** | **2015年6月** | 质量管理部门以外的部门是否可以承担原料和中间体的放行职责？ | 可以。质量管理部门负责建立放行或拒绝放行原料、中间体、包装和标签材料的系统。该职责不可以转授【ICH Q7，第2.22（2）章节】。只要该系统的总体职责和监管还保持由质量管理部门执行，由质量管理部门建立的系统可以允许“其他部门”来放行原料和中间体（在生产商控制范围之外使用的中间体除外）【ICH Q7，第2.22（1）章节】。 |
| **2.4** | **2015年6月** | ICH Q7是否期望由质量管理部门来取样？ | 不。ICH Q7并未专门说明应该由谁来取样【ICH Q7，第2.22章节】。但是，质量管理部门具有审核和批准取样计划【ICH Q7，第11.12章节】和程序的职责。取样应该由经过充分培训的人员执行【ICH Q7，第3.10章节】，并应按【ICH Q7，第6.52章节】进行适当记录。 |
| **2.5** | **2015年6月** | 产品质量回顾应该按什么频次执行？ | 产品质量回顾通常期望每年进行一次。根据生产情况和阶段性生产周期对回顾周期进行调整时，应有充分的理由。即使在评估周期内没有生产，质量回顾还是应该按【ICH Q7第2.50章节】执行，包括稳定性、退货、投诉和召回。  例如，一个产品质量回顾的周期可以多于或少于12个月，这个时间段取决于产品阶段性生产周期的时长【ICH Q7，第2.50章节；ICH Q10，第2.6章节】。 |
| **2.6** | **2015年6月** | 产品质量回顾中对结果的回顾是否要包括趋势分析？ | 趋势分析通常是产品质量回顾中确认工艺一致性的重要部分【ICH Q7，第2.50和2.51章节】。【ICH Q9附录I.9】给出了部分可用的工具。 |
| 3.人员 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **3.1** | **2015年6月** | 【ICH Q7第3.12章节】中要求“定期评估培训效果”的目的是什么？ | 【ICH Q7第3.12章节】中的“定期评估培训效果”是指应该有体系来评估人员是否持续具备完成其工作任务和职责所需的专业知识和资质，是否需要提高培训频次、安排更多或新的培训，再培训是否满足最新要求。 |
| **3.2** | **2015年6月** | ICH Q7是否期望聘用顾问，企业是否可以将部分任务和/或职责委派给顾问？ | ICH Q7并未期望企业聘用顾问。顾问可以执行所委派的任务和/或提供建议。但是，原料药质量的主要职责不能委托给顾问【ICH Q10，第2.7章节，ICH Q7第2.2和3.3章节】。 |
| 4.厂房和设施---控制 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **4.1** | **2015年6月** | 什么情况下期望使用专用生产区域？ | ICH Q7期望生产高致敏性药物，如青霉素类和头孢类药物，应采用专用生产区域，因为这些药物在其它产品中的痕量残留都可能引起患者风险（如青霉素过敏患者的过敏性休克）【ICH Q7，第4.40章节】。  对于感染性或高活性或高毒性物质，应当使用基于风险的方法来确定适当的控制措施，其中可能包括经过验证的灭活、清洁方法和/或专用生产区【ICH Q7，第4.41章节】。  ICH Q7没有对高活性或高毒性进行定义，通常经对研发期间收集的相关动物和人体数据进行评估决定。在活性或毒性评估中需要重点考虑的内容包括职业暴露限度（OEL）、允许日暴露量（PDE）、可接受日暴露量（ADE*）、*毒性关注阈值（TTC）、无可见不良反应水平（NOAEL）【ICH S 指南，ICH E2E，第2.1.1章节】，以及交叉污染的后果【ICH Q9，第4.3章节】。 |
| **4.2** | **2015年6月** | 建立交叉污染的控制措施时，质量风险管理可以应用到什么程度？ | 为防止污染，厂房、设施和控制策略的设计应采用质量风险管理【ICH Q9，附录II.4】的原则，同时考虑所需处理或生产的原料、中间体和/或原料药的药理/毒性/化学/生物特性。  适当的控制措施【ICH Q7，第4.42章节】包括但不限于以下：   * 技术控制（例如，专用生产区域、封闭/专用空调系统（HVAC）、密闭生产系统、一次性技术的使用、为减少污染并易于清洁所做的设施和设备的设计）； * 程序（组织）控制（例如，清洁、人流、环境监测和培训）。   监测系统对于控制措施的有效性检查非常重要。 |
| 5.工艺设备---清洁 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **5.1** | **2015年6月** | 对于专用设备，在清洁有效性确认中使用“目测清洁”是否可接受（即无需专属的分析检测）？ | 基于目视检查的能力，并有充分的清洁研究支持性数据（例如，分析检测来证明清洁有效性）时，对专用设备采用“目测清洁”是可能被接受的【ICH Q7，第12.76章节】。应间隔适当的时间对设备进行清洁（例如，时间或批次），防止污染物（如降解产物、微生物）的累积和残留，使其不会对原料药的质量产生不良影响【ICH Q7，第5.23和12.7章节】。 |
| **5.2** | **2015年6月** | 专用设备还要规定残留物的可接受标准吗？ | 要。无论设备是否专用，均期望规定残留物的可接受标准，并且要间隔适当的时间对设备进行清洁，防止污染物的累积和残留。清洁的间隔可以根据生产批次、产品更换情况、时长等确定。【ICH Q7，第5.22、5.23、5.24、5.25和8.50章节】。  应基于对工艺/反应/降解情况的理解，同时考虑溶解性、效价、毒性等，建立清洁间隔和可接受标准。建立可接受标准并不表示一定要在每次清洁后取样和检测。【ICH Q7，第5.21章节】期望对设备进行目视检查确认清洁。通过验证数据证明清洁有效后，应以适宜的时间间隔监测清洁有效性。【ICH Q7，第12.76章节】 |
| **5.3** | **2015年6月** | 是否期望在清洁验证时确认设备清洁时限？ | * + - 是的。ICH Q7里有2个章节提到了设备清洁。尽管清洁验证【ICH Q7，第12.7章节】中并未特别说明清洁的时限，【ICH Q7，第5.21章节】指出企业应建立设备生产结束后至清洁所允许的最长间隔时限（待清洁设备放置时限）。待清洁设备放置时限是指有证据支持的待清洁设备放置后还能被有效清洁的时间。待清洁设备放置时限应在首次清洁验证时进行确认，如果有适当的支持性数据可以延长。尽管ICH Q7并没有说明需要确认设备清洁后到下次使用的最长保存时限（已清洁设备放置时限），【ICH Q7，第5.21章节】明确要求书面程序中应当包含保护已清洁设备在使用前免受污染的方法，以及如果可行使用前检查设备清洁状况的方法。 |
| **5.4** | **2015年6月** | 是否期望阶段性生产周期在清洁验证中进行说明？ | 是的。清洁验证章节【ICH Q7，第12.7章节】没有特意说明阶段性生产周期情况。但是在【ICH Q7，第5.23和8.50章节】里期望设备按适当的时间间隔进行清洁（例如，时间或批次数）以防止污染物的累积及带入后续产品和批次中对原料药的质量造成不良影响。时间间隔应在清洁验证时确认。 |
| **5.5** | **2015年6月** | 更换品种时，是否需要同时采用目视检查和分析测试来确认设备是清洁的？ | 清洁验证确认清洁工艺是有效的。在清洁验证期间，应当使用目视检查和分析测试的方法来确认清洁的有效性【ICH Q7，第12.72至12.75章节】。清洁工艺验证后，更换产品时对设备清洁情况的常规监测应包括目视检查【ICH Q7，第12.76章节】。应通过一定频次的分析测试来确认经验证的清洁工艺持续有效，该频率应由原料药生产商采用基于风险的方法来决定。尚未经过验证的清洁工艺，目视检查和分析测试都是需要的。 |
| 6.文件和记录 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **6.1** | **2015年6月** | 在【ICH Q7，第6.13章节】 “记录应至少保存至该批全部发运后三年”中的“全部发运”是什么意思？ | 对于有复验期的原料药，【ICH Q7，第6.13章节】要求所有生产、检验和发运记录应至少保存至该批“全部发运”后三年，全部发运的意思是整批原料药由原料药生产商转移至供应链的下家。  如果原料药经由代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方【ICH Q7，第17章节】处理，“全部发运”指其收到的该批原料药发运完毕。  ICH Q7的目的是在原料药在可能的市场流通期间保留这些记录，以便于在发生问题和/或产品投诉时进行调查。根据ICH Q7编写时行业认可的实践，未预期到生产商会设定长于3年的复验期。尽管如此，ICH Q7在这个章节使用“至少3年”涵盖了更长的记录保留时间，这与GMP基本原则和/或区域性要求一致，即在整个市场销售期间保留记录。  良好的行业实践是原料药的记录在其制剂产品市场销售期间予以保留。 |
| **6.2** | **2015年6月** | 批号是否需要连续？ | 不需要。【ICH Q7，第6.51章节】仅要求批生产记录必须对应一个唯一的批号或识别编号。 |
| **6.3** | **2015年6月** | 应该由谁负责发放批生产记录？ | 【ICH Q7，第2.3章节】没有指明应由谁来负责发放批生产记录【ICH Q7，第6.5章节】，仅要求建立书面发放程序，并经质量管理部门批准【ICH Q7，第 2.21章节】。 |
| 7.物料管理 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **7.1** | **2015年6月** | 【ICH Q7，第7.20章节和7.24章节】的短语“组容器”的含义是否相同？ | 短语“组容器”应结合具体上下文理解。容器组是指多个容器由供应商采用物理方式进行保护（例如，缠膜托盘等），通常是为了便于运输和计数。【ICH Q7，第7.20章节】提及的是对进厂物料在接收至待验之前进行目视检查。  【ICH Q7，第7.24章节】里，“组容器（批次）”中还含有“批次”一词，因为这部分讲的是需要对进厂物料建立批追溯性。 |
| **7.2** | **2015年6月** | 关于物料供应商评估的具体要求是什么？ | 【ICH Q7，第7.11、7.12和7.31章节】从不同方面对物料供应商评估作出了要求，包括贸易商，如适用。  【ICH Q7，第7.12章节】要求物料应当按标准从经质量管理部门批准的供应商处采购【ICH Q7，第7.31章节】。 供应商批准前，应基于风险对其进行评估【ICH Q9，附录II.5；ICH Q7，第7.31章节】。对被列为“关键”物料的供应商需要进行更为充分的评估【ICH Q7，第7.11章节】。 |
| **7.3** | **2015年6月** | 【ICH Q7，第7.31章节】中合格供应商确认需要做对物料进行“全检”是什么意思？ | “全检”应包括原料使用者在其官方注册文件里载明的所有检测项目。  如果不需要注册，则全检应包括物料使用者制定的正式书面质量标准里的所有分析项目【ICH Q7，第7.31章节】。原料供应商的检验报告（CoA）不一定与用户的质量标准一致。 |
| **7.4** | **2015年6月** | 对供应商进行评估时是否需要进行现场审计？ | 现场审计不是必须的，但是现场审计在供应商评估中可以作为一个有用的工具。通过对提供的物料或服务进行风险评估，建立现场审计策略，并对供应商持续评估工作进行管理【ICH Q7，第7.11和7.31章节】。 |
| **7.5** | **2015年6月** | 哪些类别的检测项目可以作为鉴别检测？ | 对于生产用物料，鉴别检测和相关方法应根据药典各论对应部分、经批准的注册文件或内部质量标准（包括方法/分析程序）中的描述进行【ICH Q7，第7.30章节】。如适用，鉴别检测应考虑使用有判别能力的检测方法。对标签或物料进行目检是不足够的，【ICH Q7，第7.32章节】所述情形除外。 |
| **7.6** | **2015年6月** | 是否可以延长原料的有效期或复验期？如何确定能够延长的时间？ | 原料药生产商使用的原料的生产和贴签不在ICH Q7的范畴中。因此，ICH Q7定义的复验期和有效期并不严格适用于原料，原料供应商可以采用不同的方式进行规定。【ICH Q7，第20章节】术语所定义的有效期只适用于原料药。  原料药生产商可以基于科学和风险的论证（例如，对原料属性、检测和稳定性的理解）进行重新评估【ICH Q7，第7.5章节】，使用超过“有效期”或“复验期”的原料。类似的论证也可以用于延长物料需进行再评估的周期。原料药生产商负责保证原料使用时符合其预定用途。 |
| 8.生产和过程控制 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **8.1** | **2015年6月** | 同一阶段性生产周期内第一批次收率的范围与后续批次是否可以不同？ | 可以。工艺规程/主生产记录中可以定义不同的收率范围【ICH Q7，第8.14章节】，并进行说明【ICH Q7，第6.41章节】。例如，连续生产多批同一物料（阶段性生产）时，第一批可能会有部分物料残留在设备中，导致第一批收率偏低，而后续批次收率升高。 |
| **8.2** | **2015年6月** | 【ICH Q7，第8.41章节】“拟混合产品（每批）的适当质量标准”是何含义？ | 原则是不得将不合格批次与其他批次混合【ICH Q7，第8.41章节】。【ICH Q7，第8.40章节】对混合进行了定义。在单批中间体和/或原料药混合前，应证明其符合注册质量标准。在中间体和/或原料药不需要提交注册资料的情况下，则应证明符合放行标准。 |
| 9.原料药和中间体的包装和贴签 没有问答 | | | |
| 10.贮存和发运 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **10.1** | **2015年6月** | “在企业控制下，待验中的原料药和中间体可移交给本企业的其他部门，……”是何含义？是否适用于受托生产商？ | “仅当质量管理部门放行后，原料药和中间体方可发运给第三方。待验中的原料药和中间体经质量控制部门授权，或者进行必要的控制措施并记录后，可移交给同一企业的另一部门。”【ICH Q7，第10.20章节】第二句描述的情形不属于发运行为。在这种情况下，可以将待检物料转移（并不放行）给另一部门。该部门可在同一场地、不同场地（同一企业）或者受托生产商场地（见下文最后一段）。  待验中进行转移的目的是让检测和运输同时进行。根据【ICH Q7，第2.22章节】要求完成所有检测、质量审核，并由质量管理部门放行之前，待验中转移的物料不能用于进一步加工。  ICH Q7中待验物料转移的条款，适用于企业需要快速将原料药或中间体从一个部门转移至另一部门，并且其物料管理体系可以防止物料在放行前被使用的情形。需要待验中转移的情况包括特殊的供应链要求（例如，货架期很短）、物料检测需要很长时间（例如，微生物检测等）。  按照【ICH Q10，第2.7章节】的要求进行监督，包括【ICH Q7，第16.12章节】所述的书面协议，以及适当的持续控制时，受托生产商可视为“企业控制下的部门”。双方均有责任来清楚地论述和记录未放行的中间体或原料药需转移，采取适当的控制以免在全面放行前物料被使用。对转移尚未放行的中间体或原料药进行论述和记录，并采取适当控制措施以避免物料在放行前被使用是双方共同的责任。 |
| 11.实验室管理 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **11.1** | **2015年6月** | 从植物或动物组织提取的原料药，其杂质有哪些要求【ICH Q7，第11.2章节】？ | 如果原料药是从植物或动物组织中提取的，则该提取物的所有组分（共存组分）都可视为原料药的一部分。因此，一般不需要提交与生产工艺有关的杂质档案（但是工艺中使用的溶剂等除外）。  对所有源自植物或动物的原料药，均应针对可能引入污染物的来源（例如，杀虫剂、霉菌毒素、病毒、除草剂、元素杂质和有问题的生物物种），基于风险评估来建立检验方法和限度。  对于植物或动物来源的物料经进一步加工制成化学定义下的原料药，除原料药以外的所有组分均应视为杂质。在这种情形下，原料药生产商需要建立杂质档案，同时原料药放行质量标准需要包括杂质限度。  所有情况下，原料药生产商都有责任建立原料药批放行标准，以确保原料药的安全和质量，且符合适用的法规、药典和地区要求【ICH Q7，第11.21章节和ICH Q9、ICH Q11】。 |
| **11.2** | **2015年6月** | 如果原料药的检验方法变更，进行中的稳定性试验应使用哪个方法？ | 企业应论证并决定使用哪个方法。所有用于稳定性研究的检验方法【ICH Q1A】均应在使用前验证，并能够显示质量变化趋势【ICH Q7，第11.51章节】。  应记录所有稳定性检验方法的变更。稳定性试验进行中出现的变更应进行评估，并根据当地对于批准后变更的要求确定是否需要申报【ICH Q7，第13.11章节】。 |
| **11.3** | **2015年6月** | 什么情况下原料药生产商可以延长原料药的复验期【ICH Q7，第11.6章节】？ | 复验期的目的是保证原料药仍适于其用途。原料药生产商可以基于科学和长期稳定性结果，以及标示条件下贮存的特定批次的检验结果，延长该批次的复验期。在某些地区，延长该批次的复验期可能需要获得监管机构的批准。如果原料药生产商计划变更（即延长）某个原料药后续批次的复验期，应进行充分的稳定性试验来支持该变更，并根据当地法规要求在变更申报中提交新的复验期和支持性数据。 |
| **11.4** | **2015年6月** | 在【ICH Q7，第11.71章节】中的每一批原料药的留样应留存至该批全部发运完后三年的“全部发运完后”是什么意思？ | “全部发运完后”是指该批所有原料药由原料药生产商全部发运给供应链的下一客户。应注意，上述要求也适用于所有进行原料药物理加工或重新包装的各方【ICH Q7，第20章节—参见“生产”的定义】。  ICH Q7的目的是在原料药在可能的市场流通期间保留样品，以便对任何问题和/或产品投诉进行调查。根据ICH Q7编写时行业认可的实践，未预期到生产商会设定长于3年的复验期。GMP的基本原则是要在物料可能的市场流通期间保存留样。例如，如果一个企业设定5年复验期，而原料药在生产后立刻全部发运完，这里并不是说5年复验期未满就可以销毁留样。 |
| **11.5** | **2015年6月** | 为什么 ICH Q7允许对留样使用“比上市包装保护性更好的”包装系统【ICH Q7，11.72章节】？ | 与稳定性样品不同，留样的目的不是为了代表市场流通批质量，而是为了将来对原料药批初始质量进行评估（例如，评估假药的可能性等）。因此，留样可以使用更好保持原料药原始状态的包装（和条件）。 |
| 12. 验证 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **12.1** | **2015年6月** | 生命周期方法是否适用于ICH Q7管理原料药的工艺验证？ | 是的。ICH Q7并不排斥生命周期方法【ICH Q7，第12.10章节和ICH Q10、ICH Q11】。 |
| **12.2** | **2015年6月** | 是否可以仅根据一个工艺偏差放宽工艺参数的范围？ | 不可以。但是工艺偏差调查中所获得的信息可以用于支持工艺参数范围的放宽。一般还需要额外的工作和研究来充分证明在放宽的工艺参数范围内能持续生产出满足必要质量要求的原料药【ICH Q7，第2.16、12.11和13.13章节】。 |
| **12.3** | **2015年6月** | 变更原料药起始物料的来源是否需要额外的工艺验证研究来支持？ | 任何原料药起始物料的变更均应评估其对原料药生产工艺和原料药质量结果的影响【ICH Q7，第7.14章节】。如果原料药起始物料的变更被确定为重大变更，则有可能需要对原料药生产工艺进行更多的验证研究。在大多数情形下，不同来源的起始物料需要进行验证，除非有合理理由【ICH Q7，第12.1和13.13章节】。 |
| **12.4** | **2015年6月** | 回顾性验证是否仍可接受？ | 自ICH Q7发布之日后引入的工艺，一般要求进行前验证。  作为例外，对于在ICH Q7实施之前既有成熟产品，回顾性验证可以接受【ICH Q7，第12.44章节】。  如与监管机构交流中将之前被定义为非关键步骤重新确定为关键步骤，可制订一份方案，对数据进行回顾性分析，并承诺进行同步验证或前验证。  不管是哪种验证类型，质量体系应确认工艺的持续稳健性（例如，产品质量回顾）。 |
| 13.变更控制 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **13.1** | **2015年6月** | 原料药生产相关的变更，应该由谁负责通知制剂生产商？ | 供应链中的各方均有责任将相关质量或法规变更的信息传递给供应链中的下一客户。其目的是让信息及时沿供应链传递至制剂生产商【ICH Q7，第13.17和17.60章节】。 |
| 14.物料的拒绝放行和再使用 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **14.1** | **2015年6月** | 不合格物料应该采用物理和安全隔离的方式贮存吗？ | ICH Q7并未明确要求采用物理和安全隔离。【ICH Q7，第4.14和10.11章节】均包括了使用可替代的控制系统来贮存不合格物料的条款。  不管使用何种控制系统，其目的都是防止无意和未经授权地使用不合格物料【ICH Q7，第7.44、10.11和14.1章节】。 |
| **14.2** | **2015年6月** | 在ICH Q7中有效期的定义是否不允许对过效期的原料药进行重新加工或返工？ | 根据定义，超过有效期的物料不能再使用。ICH Q7里这个定义的原意是超过效期的原料药不应该用于制剂的生产。  如果原料药生产商具有所有相关GMP历史文件，以及返工或再加工后的稳定性数据，对超过效期的原料药进行返工【ICH Q7，第14.2章节】或重新加工【ICH Q7，第14.3章节】有可能被接受。除了考虑GMP因素外，可能还要考虑超出ICH Q7范畴的注册/申报问题。 |
| **14.3** | **2015年6月** | 从母液中回收物料是否需要进行验证？ | 看情况。从母液中回收物料是一个工艺过程，其验证需求应像其它工艺步骤一样【ICH Q7，第14.40章节】进行评估。从任何工艺步骤的母液中回收物料，都必须控制在预定的标准内以保证原料药符合其质量标准，如果该回收步骤被定义为关键步骤，则应该进行验证。例如，从母液中回收原料药就会被认为是一个关键工艺步骤，需要进行验证【ICH Q7，第12.11、12.12、14.41、14.43和20章节—参见术语中对“关键”、“物料”、“母液”和“验证”的定义】。 |
| 15.投诉和召回 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **15.1** | **2015年6月** | 如果原料药放行后，属于同一企业的另一个实体发现其有质量缺陷，是不是可以不用原料药生产商投诉程序操作处理？ | 可以。当原料药放行用于后续使用后，发现的任何质量缺陷均应根据原料药生产商的客户投诉系统或其他相当的系统（即，不符合、偏差等 ）进行调查和处理【ICH Q7，第15.10到15.12章节】。如果使用相当的系统，缺陷分类应明确缺陷是在原料药被生产场地放行后发现的。 |
| **15.2** | **2015年6月** | 因质量原因，原料药生产场地要求从同企业另一个场地退回货物是否必须记录为“召回”？ | 如果整批物料都处于企业的直接控制下，未对外销售或使用，可以不用记录为“召回”。在原料药生产场地的质量体系中，必须明确该退货是由原料药生产场地发起的，并在质量体系趋势报告和产品质量回顾里明确【ICH Q7，第2.50、15.13和15.14章节】。 |
| 16.受托生产商（包括实验室） | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **16.1** | **2015年6月** | ICH Q7是否限制受托生产商的独立质量管理部门履行【ICH Q7，第2.22章节】中描述的主要职责？ | 不。第2.2章节的原意是明确独立于企业其他部门的质量管理部门的主要职责（例如批记录审核、对不符合情形进行回顾和调查、取样、检测、中间体或原料药的放行或拒绝放行等）。  受托生产商应设立独立的质量管理部门，履行【ICH Q7，第2.2章节】中定义的职责。  鉴于委托生产的复杂性，双方的GMP责任应在书面协议中详细规定【ICH Q7，第16.12章节】。但是，原料药质量的总体职责不能转授。 |
| **16.2** | **2015年6月** | ICH Q7适用于哪些委托活动？ | 在ICH Q7中，委托生产是一种外包活动。“外包活动”一词在【ICH Q10，第2.7章节，术语】中有定义和描述，与【ICH Q7，第16章节】中 “受托生产商”的描述一致。  ICH Q7将“生产”定义为“原料药的物料接收、生产过程、包装、重新包装、贴签、重新贴签、质量控制、放行、贮存、发运在内的所有操作及相关控制”。  “相关控制”包括所有支持生产所必须的活动和服务（例如维护、校准等）。ICH Q7适用于原生产商的所有活动，或代表原生产商的企业的所有活动。 |
| **16.3** | **2015年6月** | 【ICH Q7，第16.14章节】中的“允许分包”是什么意思？ | 【ICH Q7，第16.14章节】中的分包是指受托方将特定的活动再次外包给另一方（第三方）。只有在经批准的书面合同【ICH Q7，第16.12章节】中有明确规定时才允许分包。如【ICH Q7，第16.14章节】描述，即使允许分包，也必须在分包活动发生前得到初始委托方的批准。 |
| 17.代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **17.1** | **2015年6月** | ICH Q7中的“代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方”是什么意思？ | 无论这些名词在不同地区指的是什么，ICH Q7适用于从原料药/中间体原生产企业到制剂生产商供应链中的各方，以保持供应链的完整性、可追溯性和透明性【ICH Q7，第17.1章节】。 |
| **17.2** | **2015年6月** | 原料药经销商是否可以外包生产步骤？ | 不可以。如果经销商【ICH Q7，第17.1章节】将原料药的生产步骤分包出去（例如干燥、微粉化、粉碎或过筛），那么经销商就变成了生产商，需要全面遵循ICH Q7的要求。  包括但不限于，按【ICH Q7，第16.12章节】要求，合同双方之间应当有经批准的书面合同或正式协议，详细规定各方的责任。此外，这些外包的生产步骤必须在注册文件、申报文件或当地要求的相关文件中进行阐述。 |
| **17.3** | **2015年6月** | 替换含原生产商信息的原始标签是否可以接受？ | 根据【ICH Q7，第20章节】中的定义，任何重新贴签的操作均被认为是生产操作，且应在适当的GMP控制下进行【ICH Q7，第17.40章节】。经合理论证，生产商包括分包装商和重新贴签方可以替换原始标签。新的标签应包括【ICH Q7，第9.42和9.43章节】中要求的信息。但是，经销商不可以去除原始标签，只能增加标签。原生产企业的相关信息必须提供给消费者【ICH Q7，第17.61章节】。总之，需确保供应链的可追溯性【ICH Q7，第17.2章节】。 |
| **17.4** | **2015年6月** | 原料药检验报告（CoA）上的原生产企业应该写谁？ | 检验报告（CoA）上应该写明原生产企业，以支持整个供应链的可追溯性【ICH Q7，第11.4和17.6章节】。  原生产企业应该是从事原料药/中间体最终精制的企业。从事原料药后续物理加工（例如干燥、微粉化、粉碎、过筛）的企业不能作为原生产企业。应当有所有真实可信的检验报告，包括原生产企业提供的报告【ICH Q7，第17.20章节】。 |
| 18.细胞培养/发酵生产原料药专用指南 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **18.1** | **2015年6月** | ICH Q7是否要求对生物/生物技术产品的病毒去除/病毒灭活步骤进行验证？ | 是的。根据【ICH Q7，第18.51章节】，病毒灭活/去除步骤在某些工艺中属于关键步骤（例如，来源于人和动物的细胞系）【ICH Q5A，第1章节】。应根据【ICH Q5A、Q5D和Q6B】建立验证参数。  鉴于污染的可能性【ICH Q5A，第2.B章节】，病毒灭活研究应在独立且特定的小规模实验室里进行【ICH Q11，第7.2章节】，而不应在用于临床或商业化生产的设施里进行。 |
| **18.2** | **2015年6月** | 【ICH Q7，第18.14和18.2章节】是否适用于传统发酵和生物技术？ | 对于“传统发酵”，【ICH Q7，第18.14章节】中“……本指南涵盖了从细胞库中取得生产用细胞开始的细胞培养/发酵过程”是指“传统发酵”，而不是“生物技术发酵/细胞培养”。虽然整个ICH Q7指南并不适用于传统发酵工艺引入细胞之前的步骤，如【ICH Q7，第1.3章节】表1所示，但应对细胞库建立适当的GMP控制。  对于“生物技术发酵/细胞培养”，因为ICH Q7始于工作细胞库的维护【ICH Q7，第1.3章节】的表1，所以【ICH Q7，第18.2章节】的“细胞库维护和记录保存”适用于生物技术发酵/细胞培养。虽然对生物技术产品来说，整个ICH Q7指南并不适用于工作细胞库维护之前的部分，但应对细胞库建立适当的GMP控制。同时参见【ICH Q5B和ICH Q5D】。 |
| 19.临床试验用原料药 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **19.1** | **2015年6月** | 临床前和临床试验用原料药可以用相同的设备生产吗？ | 可以。只要在ICH Q7规定的GMP条件下操作即可，包括建立有效的清洁方法、安全的残留限度和适当的污染控制措施【ICH Q7，第19.3章节】。 |
| 20.术语 | | | |
| **章节** | **批准日期** | **问** | **答** |
| **20.1** | **2015年6月** | “偏差”和“不符合”是同义词吗？ | 不是。但是他们具有相关性。ICH Q7中的“偏差”指的是“与已批准的指令或既定标准的偏离”，可能会也可能不会对物料质量产生影响。“不符合”是指物料的检测结果不符合那些对物料质量会产生影响的规定标准【ICH Q7，第2.50、14.30和20章节】。 |

# 21. 附录：问答涉及的ICH Q7章节

| **ICH Q7章节** | **1. 总则** | **2.**  **质量管理** | **3.**  **人员** | **4.**  **厂房和设施** | **5.**  **工艺设备** | **6.**  **文件和记录** | **7.**  **物料管理** | **8.**  **生产和过程控制** | **9. 原料药和中间体的包装和贴签** | **10. 贮存和发运** | **11.实验室管理** | **12.**  **验证** | **13.变更控制** | **14.物料的拒绝放行和再使用** | **15.**  **投诉和召回** | **16.受托生产商（包括实验室）** | **17. 代理商、中间商、贸易商经销商、分包装商和重新贴签方** | **18.细胞培养/发酵生产原料药专用指南** | **19.临床试验用原料药** | **20.术语** | **其他ICH指南** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1.总则—范围** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 1.3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q11  Q5B  Q5D |
| 2 | 1.2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 20 |  |
| **2.质量管理** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  | 2.13 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  | 2.13  2.22 |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.12  11.10 |  |  |  |  | 16.10 |  |  |  | 20 |  |
| 3 |  | 2.22 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  | 2.22 | 3.10 |  |  | 6.52 |  |  |  |  | 11.12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 |  | 2.50 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q10 |
| 6 |  | 2.50  2.51 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q9 |
| **3.人员** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  | 3.12 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  | 2.2 | 3.3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q10 |
| **4.厂房和设施---控制** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  | 4.40  4.41 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | E2E  Q9 |
| 2 |  |  |  | 4.42 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q9 |
| **5.工艺设备---清洁** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  | 5.23 |  |  |  |  |  |  | 12.76  12.7 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  | 5.21-  5.25 |  |  | 8.50 |  |  |  | 12.76 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  | 5.21 |  |  |  |  |  |  | 12.7 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  | 5.23 |  |  | 8.50 |  |  |  | 12.7 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 12.72-  12.76 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **6.文件和记录** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  | 6.13 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 17 |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  | 6.51 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  | 2.21  2.3 |  |  |  | 6.5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **7.物料管理** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  | 7.20  7.24 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  | 7.11  7.12  7.31 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q9 |
| 3 |  |  |  |  |  |  | 7.31 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  | 7.11  7.31 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |  |  | 7.30  7.32 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |  |  | 7.5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 20 |  |
| **8.生产和过程控制** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  | 6.41 |  | 8.14 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  | 8.40  8.41 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **9. 原料药和中间体的包装和贴签** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **10. 贮存和发运** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  | 2.22 |  |  |  |  |  |  |  | 10.20 |  |  |  |  |  | 16.12 |  |  |  |  | Q10 |
| **11. 实验室管理** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.2  11.21 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Q9  Q11 |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.51 |  | 13.11 |  |  |  |  |  |  |  | Q1A |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.6 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.71 |  |  |  |  |  |  |  |  | 20 |  |
| 5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.72 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **12. 验证** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 12.10 |  |  |  |  |  |  |  |  | Q10  Q11 |
| 2 |  | 2.16 |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 12.11 | 13.13 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  | 7.14 |  |  |  |  | 12.1 | 13.13 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 12.44 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **13.变更控制** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 13.17 |  |  |  | 17.60 |  |  |  |  |
| **14. 物料的拒绝放行和再使用** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  | 4.14 |  |  | 7.44 |  |  | 10.11 |  |  |  | 14.1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 14.2  14.3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 12.11  12.12 |  | 14.40  14.41  14.43 |  |  |  |  |  | 20 |  |
| **15.投诉和召回** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 15.10-15.12 |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  | 2.50 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 15.13  15.14 |  |  |  |  |  |  |
| **16. 受托生产商（包括实验室）** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  | 2.2  2.22 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 16.12 |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 16 |  |  |  |  | Q10 |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 16.12  16.14 |  |  |  |  |  |
| **17. 代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 17.1 |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 16.12 | 17.1 |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  | 9.42  9.43 |  |  |  |  |  |  |  | 17.2  17.40  17.61 |  |  | 20 |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 11.4 |  |  |  |  |  | 17.20  17.6 |  |  |  |  |
| **18. 细胞培养/发酵生产原料药专用指南** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 18.51 |  |  | Q5A  Q5D  Q6B  Q11 |
| 2 | 1.3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 18.14  18.2 |  |  | Q5B  Q5D |
| **19. 临床试验用原料药** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **1** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 19.3 |  |  |
| **20. 术语** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **1** |  | 2.50 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 14.30 |  |  |  |  |  | 20 |  |