

ICH Q9（R1）附录 1:

Q8、Q9 和 Q10 问答（R5）

**现行版本
2024 年 10 月 30 日**

国际人用药品注册技术协调会（ICH）

Route Pré-Bois 20, P.O Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

电话: +41 (22) 710 74 80- admin@ich.org, <http://www.ich.org>



为了推动 ICH Q8/Q9/Q10 指导原则的实施，ICH 专家制定了一系列问答：

ICH Q8/Q9/Q10 问答文件历史

编码	历史	日期
Q8/Q9/Q10 Q&As	ICH指导委员会在第四阶段批准	2009年04月15日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R1)	ICH指导委员会在第四阶段批准新增问题	2009年06月11日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R2)	更正了第2.2节“实时放行检验”的问题7	2009年07月23日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R3)	将Q8（R1）变更为Q8（R2） ICH指导委员会在第四阶段批准新增问题	2009年10月29日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R4)	ICH指导委员会在第四阶段批准第2.1节的一个新增问题	2010年11月11日
Q8/Q9/Q10 Q&As (R5)	ICH大会批准以下编辑： - 删除了当前被认为过时的文本，并在考虑ICH Q8、Q9和Q10实施情况的前提下对第12、13、15、18和19页的问答进行了重新措辞； - 在第4、10、12和17页稍作增补，以弥补文件内容上的不足； - 为提高文件的可读性稍作编辑，如第6、10、12、15和18页所示。	2024年10月30日

法律声明：本文件受版权保护，除了 ICH 标志外，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

内容

1. 简介.....1

1.1 一般说明.....2

2. 质量源于设计（QbD）主题3

2.1 设计空间.....3

2.2 实时放行检验（RTRT）4

2.3 控制策略.....6

3. 药品质量体系（PQS）7

4. ICH 质量指导原则对 GMP 检查实践的影响.....8

5. 知识管理.....9

6. 软件解决方案.....10

1. 简介

本问答（Q&A）文件回答了与实施 ICH Q8（R2）、ICH Q9（R1）和 ICH Q10 相关的一些问题。

参考文件

ICH Q8(R2)	药品研发 第 I 部分：“药品研发” 第 II 部分：“药品研发的附录” http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf	2009 年 08 月批准 2005 年 11 月 10 日批准 2008 年 11 月 13 日批准
ICH Q9(R1)	质量风险管理 http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf	2023 年 01 月 18 日批准
ICH Q10	药品质量体系 http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf	2008 年 06 月 04 日批准

Q8/Q9/Q10
问答

1.1 一般说明

批准日期		问题	回答
1	2009年06月	基本研发方法是否被监管部门接受？	是的。Q8（R2）中定义的基本研发方法（有时也称为“基础”或者“传统”方法）是完全满足受理申请的预期。但是，建议采用ICH Q8（R2）中所描述的“加强型”方法（可参考Q8（R2）附件1）。
2	2009年10月	在应用ICH Q8、Q9和Q10时，恰当的工艺验证是什么？	在应用ICH Q8、Q9和Q10时，工艺验证的目标并没有改变，工艺验证的主要目标仍是确保工艺设计能生产出符合既定质量标准的产品。ICH Q8、Q9和Q10提供了一种结构化的方法，用于确定产品关键质量属性、设计空间、生产工艺和控制策略。在初始商业生产批次前和初始商业生产批次，该信息可用于确定研究的类型和重点。作为传统工艺验证的一种替代选择，持续工艺确认（见ICH Q8（R2）术语表中的定义）可用于初始商业生产的工艺验证和产品生命周期为了持续改进而进行的生产工艺变更的工艺验证。
3	2024年10月	根据ICH Q8、Q9和Q10，如何利用从质量风险管理和持续工艺确认中获得的信息提供稳健的持续改进方法？	类似于产品生命周期，工艺验证也有生命周期（工艺设计、工艺确认、实施工艺的确证）。在初始商业验证批次之前实施的风险评估可以突出需要特别关注领域，以及需要数据证明商业工艺稳健性保证达到高水平的领域。连续监测（比如通过持续工艺确认）可以更好地显示出实际可以保证的工艺一致性，并为产品的持续改进提供依据。ICH Q9（R1）的质量风险管理方法可应用于产品的整个生命周期，以保持工艺控制状态。

2. 质量源于设计（QbD）主题

批准日期	问题	回答
1	2024年10月	实施质量源于设计必须要有设计空间（DS）或实时放行检验（RTRT）吗？
		质量源于设计并非一定要建立设计空间或使用RTRT[ICH Q8（R2），第四阶段]。

2.1 设计空间

批准日期	问题	回答
1	2009年04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	2024年10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]。
3	2024年10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（如物料、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04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	2024年10月	是否可以针对现有产品建立设计空间？
		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、原材料、工艺改进、CAPA、研发数据中的相关信息以及风险回顾中的相关知识。 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。
6	2009年04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。

批准日期		问题	回答
7	2009年06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06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？	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]。 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。
9	2024年10月	是否应在商业规模的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工艺验证。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 实时放行检验（RTRT）

批准日期		问题	回答
1	2024年10月	RTRT对批放行有什么影响？	无论是否进行RTRT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，RTRT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、以及具备有效质量体系以确保GMP符合性进行综合评判，确保放行批次符合预定标准。
2	2009年04月	RTRT意味着免除最终产品检验吗？	RTRT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RTRT。如果所有的CQAs（与RTRT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。
3	2009年04月	在实施RTRT时，产品质量标准仍然是必要的吗？	是的，仍然需要建立产品的质量标准[见ICH Q6A和Q6B]，在检测时仍需要符合质量标准的要求。

批准日期		问题	回答
4	2024年10月	实施RTRT，是否还需要建立稳定性检验方法？	无论放行检验的方法如何，即便是应用了RTRT，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]。
5	2024年10月	控制策略和RTRT的关系如何？	RTRT，一经应用就成为控制策略的一个要素，可以对质量属性进行适当的过程检验（在线、线上、近线），而不是针对最终产品进行检验。采用RTRT意味着在特定情况下，工艺控制（关键工艺参数）与既定物料属性的适当结合比成品检验更能保证产品质量，因此RTRT是控制策略整体的一部分。
6	2024年10月	传统的取样方法是否适用于RTRT？	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小取样量的离散样本量。总的来说，RTRT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	2024年10月	如果RTRT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，RTRT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	2024年10月	过程检验和RTRT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。RTRT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06月	实时放行和RTRT有什么区别？	Q8（R2）中所定义的RTRT，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/或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RTRT，以便与定义更加相符并避免与批放行混淆。
10	2024年10月	替代测定是否可以应用于RTRT？	是的，RTRT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	2024年10月	RTRT和参数放行之间是什么关系？	参数放行是RTRT的一种。参数放行是以生产工艺相关数据（例如温度、压力、终端灭菌时间、理化指标等）为基础，而不是以物料和/或样品的某个特定属性的检验为基础。

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：“根据当前对产品和工艺的了解，为确保工艺性能和产品质量而计划进行的一系列控制措施。这些控制措施可包括与原料药以及药物制剂的材料和组分相关的参数和属性、设施和设备运行条件、过程控制、成品质量标准以及相关的监测和控制方法与频率。”

批准日期		问题	回答
1	2009年04月	对使用基本研发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。对遵循基本研发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04月	在QbD条件下，批放行的GMP要求会有所不同吗？	没有，不论是基本的还是QbD方法，批放行的GMP要求是相同的。
3	2009年04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（R2），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06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中需要纳入偏差管理中，可以被GMP检查所包含。
5	2009年10月	基本研发方法和QbD方法中，终产品质量标准是否不同？	原则上没有，基本的和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，可以允许通过RTRT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 2024年 10月	实施PQS（根据ICH Q10）有哪些益处？	益处包括： - 通过科学和基于风险的上市后变更流程，促进持续改进，保持生产工艺的稳健性； - 保持全球药品环境区域间的一致性； - 确保公司内部和公司之间（如合同组织）系统、工艺、组织和管理责任透明化； - 更清楚地理解PQS在整个产品生命周期中的应用； - 进一步降低产品不合格的风险以及投诉和召回的发生，从而更好地保证药品质量的一致性和患者的药品可及性（供应）； - 通过有效的风险回顾，提高工艺性能； - 增进行业与监管部门之间的了解以及更优化地利用行业和监管部门资源的机会。增强生产商和监管部门对产品质量的信心； - 更大程度地确保符合GMP，增强监管部门的信心，并有可能缩短检查时间。 - 知识驱动的客观风险评估，有助于实现基于科学和风险的控制战略，从而做出基于风险的有效决策，并降低与质量/生产问题有关的产品可及性风险。
2 2009年 04月	公司如何证明其根据ICH Q10实施PQS？	在实施PQS的情况下，公司可通过其文件（如政策、标准）、工艺、培训/资格认证、管理、持续改进工作以及根据既定关键绩效指标确定的绩效（见ICH Q10术语表中的“绩效指标”）证明应用了有效的PQS。应建立一种机制，例如质量手册，文件、流程图、程序等，以易于管理层、人员和监管检查员理解的方式，在生产厂显示PQS如何在整个产品生命周期内运作。公司可以建立程序，定期对PQS进行内部审计（即内部审计计划），以确保该体系高水平运行。
3 2024年 10月	是否有必要在注册申报资料中说明PQS？	否。但是可以在控制策略中引用PQS的相关要素作为支持性信息，如质量监测体系、变更管理和偏差管理。
4 2024年 10月	是否有PQS符合ICH Q10要求的认证？	否。没有专门的ICH Q10认证程序。
5 2009年 04月	在生产厂检查期间如何评价设计空间的实施情况？	检查时应核实/评估是否在设计空间内妥善进行生产操作。必要时，检查员与审评员还应核实是否在设计空间内成功完成生产操作，以及设计空间内的变化是否在公司变更系统内进行管理[见ICH Q10第3.2节表III]。

批准日期		问题	回答
6	2009年04月	如果生产操作运行意外超出了设计空间的范围，应该采取哪些措施？	应根据GMP按照偏差进行处理。例如，因非预期事件导致的计划外“偶然”偏离，应予以调查、记录和作为偏差处理，如操作人员失误或设备故障等。调查结果可有助于理解工艺、采取预防措施和持续改进产品。
7	2024年10月	生产厂需要拥有哪些研发研究的信息和文件？	研发场地拥有药品研发信息（如设计空间支持性信息、化学计量学模型、质量风险管理活动的输出等）。生产厂应拥有有助于理解生产工艺和控制策略基础的药品研发信息，包括CPP和CQA的选择依据。 药品研发和生产之间的科学合作和知识分享对于确保成功生产转移至关重要。
8	2009年06月	是否可以在产品生命周期中调整工艺参数？	工艺参数在药品研发过程中研究和确定，在商业生产过程中接受监测。所获得的知识可用于在制剂生命周期内工艺持续改进过程中调整参数（见ICH Q10第3节）。

4. ICH 质量指导原则对 GMP 检查实践的影响

批准日期		问题	回答
1	2024年10月	ICH Q8、Q9和Q10的实施，对 <u>产品相关</u> 检查有哪些变化？	在产品相关检查（特别是批准前检查）取决于产品和/或工艺复杂性的情况下，可能需要检查员和审评员之间开展更多的合作，例如研发数据评估。检查通常在拟定的商业生产厂进行，可能会更关注于加强的工艺理解，和对之间关系的理解，如CQA、CPP，也可能会延伸至PQS中质量风险管理原则的应用和实施。
2	2024年10月	ICH Q8、Q9和Q10的实施，对 <u>体系相关</u> 检查有哪些变化？	此类检查将更加关注（但不仅局限于）PQS如何促进使用质量风险管理方法、实施设计空间和变更管理[见ICH Q10]。
3	2024年10月	控制策略在申请中如何被批准，在生产现场检查时如何被评价？	监管部门将评价和关注注册申报材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 2024年 10月	ICH Q8、Q9和Q10的实施如何改变了知识管理的意义和用途？	Q10将知识管理定义为：收集、分析、储存和传递与产品、生产工艺和组分相关信息的系统性方法。 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。 与质量风险管理联合在一起，知识管理有助于实施，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。
2 2009年 04月	Q10是提出了一种理想的知识管理模式吗？	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，包括建立信息评估的深度和广度。
3 2024年 10月	知识管理的信息来源有哪些示例？	以下为知识来源的部分举例： •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 - 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；

批准日期		问题	回答
			•稳定性报告； •产品质量回顾/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； •供应商和受托方； •产品历史和/或生产历史； •持续获得的生产工艺的信息（如趋势） •风险评估和其他质量风险管理活动。 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/受托方之间，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。
4	2009年04月	对于ICH Q8、Q9和Q10而言，知识管理的实施是否需要一个专用的计算机化信息管理系统？	不，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	2024年10月	监管部门在进行生产现场检查时，是否期望看到正式的知识管理方法？	不，没有正式知识管理系统的监管要求。尽管如此，监管部门希望恰当地利用不同生产工艺过程和系统中获得的知识。 注意：此处“正式”的意思是：采用被认可的方法学或者采用IT手段构建知识管理方法，采用透明的详细的方法执行和记录事情。

6. 软件解决方案

批准日期		问题	回答
1	2024年10月	制药公司是否有必需购买标榜为“符合ICH的解决方案”或ICH Q8、Q9和Q10实施软件等产品，以在公司内部成功实施这些ICH指导原则？	不必需。ICH从未，也不会认可任何商业化产品。ICH不是一个具有审评权力的管理机构，因此不会决定或确定任何商业化产品的“ICH符合性”。如果考虑该类产品，公司需要根据其业务需求对这些产品进行评价。公司应进行计算机化系统验证研究，以评价潜在软件的可靠性。