

# ICH-Q在企业实施状况

齐鲁安替制药有限公司

曲满红



# 报告提纲

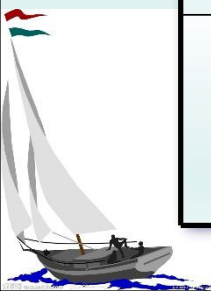
---

- ✦ ICH分级实施要求
- ✦ ICH-Q和国内法规及技术指南比对
- ✦ 相关人员对ICH应用情况
- ✦ ICH对企业的影响
- ✦ 对ICH实施的展望与建议



# ICH分级实施要求

实施级别	指南名称	实施时限
一级指导原则	Q1 稳定性:5个指南	必须立即实施
	Q7 原料药GMP指南	
	E6 药物临床试验管理规范	
二级指导原则	E2A临床安全性数据管理:快速报告的 定义和标准	在成为ICH成员 后五年内实施
	E2B个例安全报告(ICSR)电子传输执行 指导原则	
	E2D上市后安全性数据的管理: 快速报告的定义和标准	
	M1:医学术语	
	M4通用技术文件:4个指南	
三级指导原则	其余的指南	尽快地实施: 向ICH提交实施 的时间表



# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH指南（一级）Q1/Q7A/E6	国内法规及指南		
	法规或指南名称	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
<b>Stability稳定性</b> <b>Q1A(R2):</b> Stability Testing of New Drug Substances and Products <b>Q1B:</b> Photostability Testing of New Drug Substances and Products <b>Q1C:</b> Stability Testing for New Dosage Forms <b>Q1D:</b> Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products <b>Q1E:</b> Evaluation of Stability Data <b>Q1F:</b> Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV（已撤回）	CFDA: 《化学药物（原料和制剂）稳定性研究技术指导原则》 《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》	1.参考文献:Q1五个指南/Q5C/Q6两个指南 FDA(June 2013), Guidance for Industry ANDAs:“Stability Testing of Drug Substances and Products” 2.范围: CFDA结合国情适用于新原料和新制剂; 也包含仿制原料药及仿制制剂 3.差异性: 核心原则和主要技术要求与ICH的指导原则基本一致;完全涵盖Q1A(R2)和Q1B的内容, 其他Q1系列没有单独指南, 但是目前国内外药品注册申报均按此执行	2015年02月及2015年04月/现行版
	中国药典委员会: 《中国药典》2015版	1. 适用于新原料和新制剂; 仿制原料药及仿制制剂; 对创新药临床申请、上市后变更要求不明确 2. 与ICH及CFDA的技术指南差异较大; 如: API的“有效期”和“复验期”	2015年12月01号/现行版



# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH指南（一级）Q1/ <u>Q7A</u> /E6	国内法规及指南		
	法规或指南名称	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
<b>Q7A: GMP</b> Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients <b>API的GMP指南</b>	<b>《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及其附录2</b>	1. 国内GMP涵盖了对原料药GMP的要求；原则一致，最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染及防混淆和差错。 2. 法律地位存在差异：法律层面上我国GMP具有法规强制性，ICHQ7则是建议性的指南，更具有执行层面指导性； 3. 内容详细方面：我国的GMP针对所有药品，附录2关于原料药的具体规定，描述和要求相对简单。	2011年03月1号/ <b>现行版</b>
<b>Good Clinical Practice 药品临床研究规范</b> <b>E6 (R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline GCP</b> 一致性指导原则 <b>E6 (R2): Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice</b> 附录：GCP指南	<b>《药物临床试验机构管理规定（征求意见稿）》</b>	1. 许多内容没有规定，如：我国原始文件就是病历（如心电图），而没有规定文件的规范要求，但是强调了溯源性要求。 2. 2015年8月，国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号），标志着药械审评审批制度改革全面启动（资格审核、伦理委员会要求等还有差异） 2. 与国际技术要求方面的差异将会不断缩小，中国加速进军全球仿制药乃至创新药的开发领域	2017年10月26号/ <b>现行版2004年版</b>

# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

## 如：ICH-Q7与GMP2010对比

### 专属性

- ⊗ ICH-Q7A是专门针对原料药GMP的技术指导原则
- ⊗ GMP2010版：总则和附录中涵盖原料药要求

### 核心理念

- \* 不存在原则上的分歧，最大限度地降低药品潜在质量风险
- \* 降低生产过程中污染、交叉污染及防混淆和差错

### GMP起始点

- GMP: 原料药生产的起点及工序应当与注册批准的要求一致；
- ICH: 引入原料药起始物料到工艺中 (Q11对起始物料定义及选择做了补充说明)

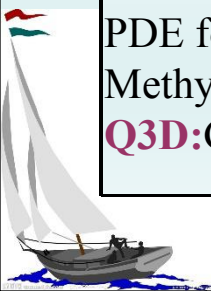
### 法律地位和详尽程度

- 法律地位：GMP具有法规强制性，ICHQ7则是建议性的指南，更具有执行层面的指导性；
- 内容方面：我国GMP针对所有药品，附录2是关于原料药的具体规定，但描述和要求相对简单



# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH-Q指南Q2/3	国内法规及指南		
	国内法规及指南	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
<b>Q2: Analytical Validation 分析验证</b> <b>Q2(R1):</b> Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology	中国药典委员会： 《中国药典》2015版四部9101分析方法验证 CDE： 《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》	核心要求与ICH的指导原则基本一致；完全涵盖Q2(R1)的内容，没有其他单独指南其中《CP》包含了生物制品的理化项目分析方法验证基本要求；也包含了中药分析方法验证基本要求	2015年12月01号/现行版； 2007年08月23日/现行版
<b>Q3A - Q3D: Impurities 杂质</b> <b>Q3A(R2):</b> Impurities in New Drug Substances <b>Q3B(R2):</b> Impurities in New Drug Products (Revised Guideline) <b>Q3C(R5):</b> Impurities: Guideline for Residual Solvents <b>Q3C(R6):</b> Impurities: Guideline for Residual Solvents PDE for Triethylamine and PDE for Methylisobutylketone <b>Q3D:</b> Guideline for Elemental impurities	中国药典委员会： 《中国药典》2015四部9102药品杂质分析指导原则 0861残留溶剂测定法 0821 重金属检查法 CDE： 《化学药物杂质研究技术指导原则》《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》	1. Q3A - Q3C: 与ICH的指导原则基本一致 2. Q3D: 我国没有发布相应的指导原则，药典的重金属检查法差别很大；因为USP已经按ICH要求2018年12月01日正式实施Q3D；（注册国外药品在实际工作中已执行	



# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH-Q指南Q4	国内法规及指南		
	国内法规及指南	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
<b>Q4 - Q4B: Pharmacopoeias</b> <b>药典Q4A: Pharmacopoeial</b> <b>Harmonisation</b> <b>Q4B: Evaluation and</b> <b>Recommendation of</b> <b>Pharmacopoeial Texts for</b> <b>Use in the ICH Regions</b> <b>Q4B Annex 1~14</b>	中国药典委员会： 《中国药典》2015版	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Q4B的14个附录中收录的检查项目，除“粉体的松密度和振实密度检查法”外，其他检查在《中国药典》2015年版均有收录</li> <li>2. 没有参与深入研究评估中国药典收载方法与三国药典收载方法之间是否具有可替换性</li> <li>3. 2018年10月药典委员会组织讨论ICH已经协调的标准的差异性；减少不必要的重复检验工作，提高研发国际申报效率，为医药产业国际化奠定基础</li> </ol>	<b>2015年12</b> <b>月01号/现</b> <b>行版</b>



# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH-Q指南 Q5/6	国内法规及指南		
	国内法规及指南	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
<p><b>Q5A - Q5E: Quality of Biotechnological Products 生物技术制品质量</b></p> <p><b>Q5A(R1):</b> Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin</p> <p><b>Q5B:</b> Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products</p> <p><b>Q5C:</b> Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products</p> <p><b>Q5D:</b> Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products</p>	<p>CFDA: 《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》</p> <p>CDE: 《生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则》</p>	<p>1.国内缺少相对应的指导原则，或国内指导原则与ICH指导原则的要求差异较大。</p> <p>2.内容基本与Q5一致</p>	<p>2015年04月/现行版；2008年09月04号/现行版</p>
<p><b>Q6A- Q6B: Specifications 质量标准</b></p> <p><b>Q6A:</b> Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (including decision trees)</p> <p><b>Q6B:</b> Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products</p>	<p>中国药典委员会： 《中国药典》2015版三部、四部</p> <p>CDE： 《化学药品质量标准建立的规范化过程技术指导原则》</p>	<p>1.中国药典有相关总论要求，生物制品全过程质量控制要求，“生物制品生产用原辅材料质量控制通用性技术要求”。</p> <p>2.适用范围广，但制定标准和方法内容不细致（操作细节规范性和标准的科学性欠缺）</p>	<p>2015年12月01号/现行版；2007年08月23号</p>

# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH-Q指南 Q8/11	国内法规及指南		
	国内法规及指南	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
<p><b>Q8: Pharmaceutical Development 药物开发</b>  <b>Q8(R2): Pharmaceutical Development 药物开发</b></p>	<p>《药品注册管理办法》                      《仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查指导原则》                      《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则》                      《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则》                      《仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则》                      《化学药品新注册分类申报资料要求》                      《化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价申报资料要求》                      CDE发布的一系列技术指南                      .....</p>	<p>1. 2015年7月22日国家局2015年7月22日，国家食品药品监管总局发布“关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015年第117号)”——医药界的722惨案                      2. 药物开发管理薄弱环节，缺少相应指南                      3. CDE的指南比较陈旧、内容不详实、不系统</p>	<p>2007年10月1号/现行版；2017年05月16日/现行；2016年08月16日/现行</p>
<p><b>Q11: Development and Manufacture of Drug Substances 原料药的开发与制造</b>  <b>Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) 原料药的开发与制造（化学实体与生物技术/生物制品实体）</b></p>	<p>无相应指南</p>		<p>###</p>

# ICH-Q和国内法规及技术指南比对

ICH-Q指南 Q9/10	国内法规及指南		
	国内法规及指南	内容比对（以国内为主体对比）	国内发布时间及阶段
Q9: Quality Risk Management 质量风险管理	无相应技术指南	GMP检查中融入风险管理的理念：基本熟练应用此质量管理的工具（各种风险管理监督文件、公告.....）	
Q10: Pharmaceutical Quality System 药物质量体系		GMP指南中的相关要求：基本原则内容一致	

## 即将实施

Q12: 药品生命周期管理中的技术和注册考量(处于第二阶段)	CDE: 《已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则》 《生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则》	1. 内容不详实，只规范了一部分变更管理要求，缺少对操作层面的具体指导	2008年09月04号/现行版
--------------------------------	---	-------------------------------------	-----------------

# 相关人员对ICH熟悉情况

## 沈阳药科大学调研结果



## 数据分析：

熟悉程度最高（选择5、4分的人数占总人数的比例最高）的指导原则为Q1A（约59%），其次为Q3A（约53%）、Q3C（约51%）

其他指导原则选择5、4分的人数占总人数的比例均未超过50%



# 相关人员对ICH熟悉情况

## 集团相关人员对ICH熟悉应用情况

部门	ICH熟悉情况	具体分析
国际注册	Q1、Q2、Q3、Q6、Q7A、Q11、M4、M7、M8	基本上在国际注册申报过程经常用到这些ICH指南，能够较为熟悉指南要求
国内注册	CDE的系列指南	遵循国内CDE的技术指南
新药研发	Q1、Q2、Q3、Q8、Q11	遵循国内CDE的技术指南；国际研发遵循ICH的相关指南；并会依从国际注册的相关要求，但对指南要求不甚了解
质量控制	Q1、Q3D	会通过国际注册部门开展稳定性研究及元素杂质分析；其他分析方法验证、质量标准制定等均依从国内CDE或药典的相关要求
质量保证	Q3、Q7~12、M4、M8	配合国际注册部门对申报国际注册及认证产品对元素分析进行风险评估报告，组织QC制定标准；按Q7A的相关要求规范生产、质量管理；按Q8、Q9、Q10的要求开展相关工作；按Q11要求规范研发的技术转移（刚开始阶段）
药物警戒	E2D	药物警戒的ICH指南主要集中在E2中（E2A~E2F）；国内对应《药品不良反应报告和监测管理办法》--缺少如何上报、发现、收集、责任约定等具体实施内容
生产人员	Q7A、Q9	国际注册产品的生产车间熟悉Q7A；结合国内药监部门及Q9要求，和QA一起开展风险评估工作
其他人员	不了解	



# ICH对企业的现在影响

## ≡ 国际注册和认证

- ≡ 清洁验证残留限度**PDE**值
- ≡ 杂质研究（**如：Q3D**）
- ≡ 稳定性研究
- ≡ 理化检测标准（**收严**）
- ≡ 风险评估
- ≡ 起始物料/中间体界定（**工艺前延、延伸检查**）
- ≡ ..... ICH的所有指南都会涉及到



# ICH对企业的现在影响

## 国内认证及注册申报

- 物料缺陷

- 风险评估

- 起始物料/中间体界定 (**延伸检查**)

- 技术转移过程的**变更**

- .....

--已经和ICHQ7、Q8、Q9、Q10、Q11的要求高度一致



# ICH对企业的现在影响

## ≡ 观念转变

- ≡ 国内CDE审评和现场检查出现问题后的思考
- ≡ 国际注册申报缺陷整改
- ≡ 注册部门和相关部门的环环相扣
- ≡ 国内、国际注册同步进行的要求
- ≡ ICH不仅仅是国际注册部门人员的技术指南

--加入ICH后更加主动学习、了解、应用相关技术指南



# 对ICH实施的展望与建议

## ≡ 尽快组织学习ICH相关指南

- ≡ 大部分没有出口产品的国内企业，不关心ICH
- ≡ 有出口产品的企业，对ICH指南知之甚少（盲人摸象）
- ≡ 有国际注册产品的企业，对ICH了解的人员仅局限于国际注册人员



# 对ICH实施的展望与建议

- ≡ 组织核对国内相关法规、标准、技术指南文件
- ≡ 国内目前的技术指南、标准自身存在矛盾差异
- ≡ 和ICH的相关内容矛盾(国内外申报标准不一致)
- ≡ 各类技术指南和标准缺乏整体观念，没有形成系统化文件
- ≡ 大部分指南可操作性差、缺少细节性描述，不便于执行





# ICH各指南间是相互关联的整体

## ICH-Q7

解释文件

ICH:Q7问答

实施指南

APIC:ICH-Q7如何实施

检查指南

PIC/S:原料药检查备忘录

FDA:7356.002F-原料药过程检查

相关指南

ICH-Q9、ICH-Q10、ICH-Q11、ICH-Q12

EU & PIC/S:原料药分销规范



# 对ICH实施的展望与建议

## ≡ 整体考虑ICH四个系列的实施

- ≡ 目前国内企业对S、E系列内容基本不了解和应用
- ≡ 没有通盘理解几个系列之间的关系

## ≡ 尽快修订相关指南，为医药进军国际市场铺路

- ≡ 在以上工作完成的基础上，尽快修订出台相关指南

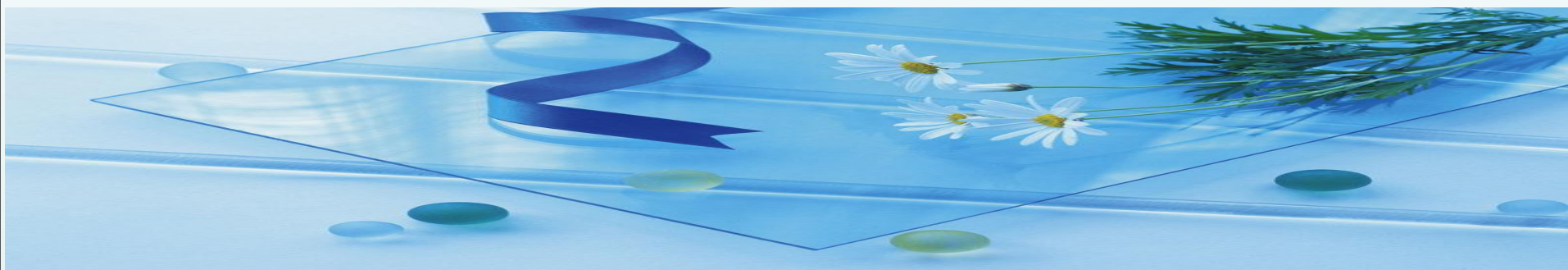
**对症下药**



1. 国际技术要求方面的差异---

2. 创新药开发中的路径---





谢谢聆听

