

主编 [荷] 简威廉范德兰 (Jan Willem van der Laan)

[美] 约瑟夫 J. 德乔治 (Joseph J. DeGeorge)

主译 陈 龙 王克林 李英骥

国际药品安全性 评价策略

ICH指导原则解读

国际药品安全性评价策略

——ICH 指导原则解读

主编 [荷] 简威廉范德兰 (Jan Willem van der Laan)

[美] 约瑟夫 J. 德乔治 (Joseph J. DeGeorge)

主译 陈 龙 王克林 李英骥

图书在版编目 (CIP) 数据

国际药品安全性评价策略: ICH 指导原则解读/ (荷) 简威廉范德兰, (美) 约瑟夫 J. 德乔治主编; 陈龙, 王克林, 李英骥主译. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2018. 6

ISBN 978 - 7 - 5591 - 0630 - 8

I. ①国… II. ①简… ②约… ③陈… ④王… ⑤李… III. ①药品管理—安全评价
IV. ①R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 031446 号

本书中所有观点都仅代表作者们的观点, 不代表人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH) 及其机构人员的观点。

Translation from the English language edition:
Global Approach in Safety Testing. ICH Guidelines Explained
edited by Jan Willem van der Laan and Joseph J DeGeorge
Copyright © American Association of Pharmaceutical Scientists 2013
This work is published by Springer Nature
The registered company is Springer Science + Business Media LLC
All Rights Reserved by the Publisher

版权所有 侵权必究

出版发行: 辽宁科学技术出版社
北京拂石医典图书有限公司
地址: 北京海淀区车公庄西路华通大厦 B 座 15 层
联系电话: 010-57262361/024-23284376
传 真: 010-88019377
E - mail: fushichuanmei@mail.lnpgc.com.cn
印 刷 者: 三河市双峰印刷装订有限公司
经 销 者: 各地新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm
字 数: 418 千字
出版时间: 2018 年 6 月第 1 版

印 张: 17
印刷时间: 2018 年 6 月第 1 次印刷

责任编辑: 李俊卿
封面设计: 咏 箫
版式设计: 天地鹏博

责任校对: 梁晓洁
封面制作: 咏 箫
责任印制: 丁 艾

如有质量问题, 请速与印务部联系 联系电话: 010-57262361

定 价: 128.00 元

编著者名单

Rolf Bass Pharmaceutical Medicine, University of Basel, Basel, Switzerland Pharmacology and Toxicology, Charité, Berlin, Germany

BfArM, Bonn, Germany

Boelckestrasse 80, Berlin – Tempelhof, Germany

Bruce Campbell Department of Pharmacology, Kings College Guys Campus London, Proximagen Neuroscience, London, UK

Joy Cavagnaro Access BIO, Boyce, VA, USA

Joseph J. DeGeorge Drug Safety Testing, Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA

Sheila Galloway Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA

Kenneth L. Hastings Sano fi SA, Bethesda, MD, USA

Makoto Hayashi Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides (BSRC), Shioshinden, Iwata, Shizuoka, Japan

Bob Ings RMI – Pharmacokinetics, Carlsbad, CA, USA

David R. Jones Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Victoria, London, UK

John E. Koerner United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Silver Spring, MD, USA

Jan Willem van der Laan Section on Pharmacology, Toxicology and Biotechnology, Medicines Evaluation Board, Utrecht, The Netherlands

John K. Leighton Office of Oncology Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA

Jonathan Moggs Discovery & Investigative Safety, Preclinical Safety, Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland

Justina A. Molzon Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA

Lutz Müller Non – Clinical Safety, F. Hoffmann – La Roche Ltd. , Basel, Switzerland

Yasuo Ohno National Institute of Health Sciences, Setagaya, Tokyo, Japan

Klaus Olejniczak Scientific Director in the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Head Geno – and Reproductive Toxicity Unit (retired), Berlin, Germany

- Hiroshi Onodera** Senior Scientist (Toxicology) Pharmaceuticals & Medical Devices Agency, Tokyo, Japan
- Fernand Sauer** Former Executive Director of the European Medicines Agency, Cassis, France
- Peter K. S. Siegl** Siegl Pharma Consulting LLC, Blue Bell, PA, USA
- Jennifer Sims** Integrated Biologix GmbH, Basel, Switzerland
- Frank Sistare** Drug Safety Testing, Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA
- Per Sjöerg** Eureda KB, Uppsala Science Park, Uppsala, Sweden
- Per Spindler** Biopeople, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
- David Tweats** The Genetics Department, The School of Medicine, University of Swansea, Swansea, UK
- Beate Ulbrich** BfArM, Bonn, Germany
BFR, Berlin, Germany
- Spiros Vamvakas** European Medicines Agency, London, UK
- Herman Van Cauteren** Pharmaparacelsus LLC, Gierle, Belgium

译者名单

- 主 译** 陈 龙 (南京中医药大学药学院, 泰州中国医药城中医药研究院)
王克林 (中国中医科学院)
李英骥 (北京爱思益普生物科技有限公司)
- 副 主 译** 梁 涛 (南京中医药大学药学院)
李 璇 (南京中医药大学药学院)
王宇华 (南京中医药大学药学院)
王荣荣 (中国科学院大连化学物理研究所
中国医药城生物医药创新研究院)
汪晓燕 (泰州中国医药城海外招商中心)
时 乐 (南京中医药大学药学院)
刘福明 (江苏省中医院心脏科)
- 主要参译人员** 屈 蓉 (泰州市食品药品检验所)
郑双佳 (北京爱思益普生物科技有限公司)
董梦琪 (北京爱思益普生物科技有限公司)
董蓓安 (北京爱思益普生物科技有限公司)
陈兰兰 (北京爱思益普生物科技有限公司)
任翠霞 (北京爱思益普生物科技有限公司)
王肖玮 (北京爱思益普生物科技有限公司)
薛兰杰 (北京爱思益普生物科技有限公司)
王 伟 (南京中医药大学药学院 2013 级硕士研究生)
李 莎 (南京中医药大学药学院 2014 级硕士研究生)
张梦丹 (南京中医药大学药学院 2014 级硕士研究生)
高 颖 (南京中医药大学药学院 2015 级硕士研究生)
薛书银 (南京中医药大学药学院 2015 级硕士研究生)
黄惠丽 (南京中医药大学药学院 2016 级硕士研究生)
谢 铭 (南京中医药大学药学院 2016 级硕士研究生)
高 丽 (南京中医药大学药学院 2017 级硕士研究生)
张文慧 (南京中医药大学药学院 2017 级硕士研究生)
陈可塑 (南京总医院干部病房呼吸科)

前 言

作为“人用药品注册技术要求国际协调会”（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）[译者注：现已改名为“人用药品技术要求国际协调理事会”，International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)]的发起者和创始人之一，我很高兴地看到，ICH 初心依旧，流传至今且不失风采。2000 年作为欧盟委员会的代表和之后的欧洲医药管理局（EMA）首任主任，我有幸直接参与这个独特而有意义的过程，此外，我还参加了与此类似的兽药评价技术要求协调的开创工作。

20 世纪 90 年代，经过欧美日专家的共同努力及他们良好的技术支持和坚实的科学辩论，ICH 指导原则已经定稿。自 2000 年以来，ICH 的工作已经转型为技术注册档案维护、传播和编辑。

我想对这些年来国际上最杰出的医药专家所表现出的卓越科学成就、团队合作和奉献精神表示深深的敬意。关于各地 ICH 主题的背景、动机、协议和分歧，在 1991 年至 2003 年共举行了 6 次重大的 ICH 会议，并进行了公开讨论。现已完成前 4 次会议的审理程序和指导原则出版，并广泛传播给全世界的专家。

在我看来，近期 ICH 的活动有必要更好地推广和宣传。因此，我非常感兴趣的是 Jan Willem van der Laan 和 Joseph J. DeGeorge 汇集的关于 ICH 最优秀的安全专家的反思，以解释并说明安全测试及其后的 ICH 方法。本书涵盖了专家们经过详细讨论和激烈辩论后得出的关于科学进步富有洞察力的见解。前言仅以寥寥几句概述 ICH 的起源、期望和重要成果。

从欧洲到国际协调

20 世纪 80 年代，作为欧洲委员会（布鲁塞尔）的一个小专业团队负责人，我主要负责欧洲药物研究协调工作，其中包括药物测试评价要求。我们在一个名为专利药品委员会（CPMP）的科学咨询委员会及其工作组（专注于质量、安全、生物技术和疗效研究等）的帮助下，草拟了技术层面具有法律约束力的规范（欧洲指南）和详细准则。所有的专家都由欧盟成员国提名，他们长期在各自国家药品监管机构、公共实验室或大学医院工作。

鉴于大多数药物研究和开发是由业内人士发起的，我组织了一个论坛，以供由 Nelly Baudrihayé 为首的欧洲工业联合会（EFPIA）提名的专家和我们专利药品委员会（CPMP）

的专家定期互相交流。同时，为吸引更多的评论和关注，我们推出了系统的每6个月的公众咨询，使得卫生专业人员、消费者/患者和社会科学家能参与准则的起草，这样就可在专利药品委员会（CPMP）框架下进行分析和讨论。

我陪同欧洲各代表团参与了关于贸易谈判的一些事宜，特别是与美国和日本的贸易谈判。多数情况下，这些讨论一般涉及外交事务，具体成果很少。因此，我主动就技术领域的问题与日本卫生部或美国食品和药品管理局（FDA）等讨论以补充除外交以外的更多成果。我还邀请了专利药品委员会（CPMP）不同专业领域的主席们一起参与，例如：Jean Michel Alexandre 教授（药效方面），John Griffin 博士和 Rolf Bass 教授（安全方面），Giuseppe Vicari 和 Manfred Haase 教授（生物技术方面），Tony Cartwright 和 Jean Louis Robert（质量方面）。

在世界卫生组织（WHO）赞助举办的药品监管国际会议（ICDRA）上，我借机咨询了有影响力的各类监管机构专家，如何才能实现多边化协商而不是耗时的双边协商。1986年，借助在东京举办第四届药品监管局国际会议（ICDRA）的机会，我试图说服日方和FDA启动三方协议并说明其意义。1989年，在巴黎第五届ICDRA会议上，美国和日本的同仁们给了我一个正式的肯定答复。

启动 ICH 流程

1990年4月我有幸在布鲁塞尔主持了第一次 ICH 指导委员会会议，在友好的气氛中讨论了总体和具体目标及必要的咨询过程，包括公共会议。也可以理解为是为欧洲一体化提供了一个很好的模式。为得到更好的咨询帮助，我们也邀请世界卫生组织和世界其他成员加入，以便于加快磋商。1992年，在第45届世界卫生大会上我们通过一项决议来支持 ICH 启动，我们还邀请了加拿大和欧洲自由贸易协会派观察员参与我们所有的会议。

包括 Osamu Doi, Tatsuo Kurokawa, Isamu Shimada, Elaine Esber, Alex Giaquinto, Nelly Baudrihaye 和 Richard Arnold 在内，我们共同确定了 ICH 四个主要目标：

- 在注册要求存在差异的情况下，建立具有建设性的科学对话。
- 在不影响安全的前提下，明确相互接受研究成果的范围。
- 推荐实用的方法，以实现更加一致的注册要求。
- 减少违反人道主义的重复性动物实验和人类试验。

我们同意开启以协商为基础参与研究型行业，明确监管者可以掌控流程的进度，在 ICH 流程中扮演决定性的角色并且全权负责最终的决定。我们设想在大型公众会议中讨论科学议题，包括邀请来自世界各地最优秀的科学家参与议题。3个区域的研究型行业代表建议国际联合会（IFPMA）负责秘书处、后勤和出版，由 Margaret Cone 负责。Nelly Baudrihaye 在冒着巨大的风险情况下，同意邀请 1000 多名专家来参加首次公众会议（全体会议和分组会议）。

在第一次 ICH 会议（ICH1，布鲁塞尔，1991年11月）召开之前，我们召开了3次指

导委员会会议。其中两个专家工作组的协调会议就 ICH 目标达成了一致，启动了 11 个主题（工作质量、安全性、有效性和多学科方面）和细化程序步骤，从而为 ICH 将来的项目做好准备。

在没有签署任何正式的国际协议的情况下，三家监管机构承诺把目前的 ICH 结果带回各自国家或地区当局，以便与当地的审批程序保持一致。

任何问题都将在随后的公开活动中进行监控和讨论。因此，透明度和良好的监管机制是必不可少的条件，以借此保护我们共同事业的成功。为此，必须设立一个专门的委员会基金，以支付来自专利药品委员会（CPMP）及其工作小组的国家监管专家的旅费支出。ICH 公共会议主持人的差旅费主要由会务费来补贴。

已取得的巨大成就

我有幸在 ICH1（布鲁塞尔），ICH2（奥兰多），ICH3（横滨）和 ICH5（圣地亚哥）的全体会议上发表我的个人观点。我还试图在 ICH 文集中总结 ICH 在其发展过程中的一些早期成果，并由欧洲议会成员 Jose Luis Valverde 教授指导出版。

ICH 进程已进行 20 多年，并且被证明是一个成功的案例。这得益于来自各方的志同道合人士提供的实际且具体的做法，超过 50 个三方原则被通过并发表在网站上。ICH 的大部分目标都已实现，目前的重点是维护及宣传活动。自 2006 年以来，已修订了若干安全指导原则，以纳入新的科学知识。

有关 ICH 进程的合法性和问责制方面的问题，也已被提出。事实上，ICH 并不具备国际机构的决策地位，它只是一个公开/私人的咨询论坛，寻求对于科学的共识和理解。因此，ICH 无权对这三个地区实施监管，只能在科学层面上给予监管机构建议。每个地区必须根据自己的主权程序去征询其相关主管部门和利益相关方的意见。因此，每个监管机构可以在任何阶段阻止 ICH 的进程。

例如在欧洲，ICH 准则草案必须分发给欧洲各界并进行广泛磋商，最后由欧盟医药管理局（EMA）审查和采纳。ICH 各方在 2012 年 6 月重新定义了监管原则，再次明确和强调监管机构在此过程中的作用。

在相继的 ICH 公开会议上讨论了在某些主题上寻找共同方法所遇到的困难，如开始临床试验所需的重复剂量毒性的程度或致癌性研究的动物种属及持续时间和数量。本书全面介绍了所面临的问题及其解决方案。

在 ICH 及其全球合作组织的支持下，我们采取了若干区域协调举措，以及培训和反馈。2012 年 5 月在阿克拉（加纳）主持由药物信息协会主办的第三次非洲监管会议时，我目睹了这种举措的积极性和巨大潜力。非洲的几个区域组织正在努力整合有限的监管资源，汲取灵感以及来自美国 FDA 和欧盟医药管理局的建议，并参考 ICH 指导原则。

本书提供了三个主要监管机构的综合观点，以及对生物技术产品的临床前研究问题，如毒代动力学、毒性试验持续时间、致癌性试验、生殖和遗传毒性试验、安全药理学和安

全性评估的科学思维现状和发展趋势。它还涵盖了在不影响新的治疗方法安全发展的情况下减少动物实验的具体方法。

本书系统介绍了如何深入理解欧洲、美国和日本之间已经建立起来的监管系统，经数据分析评估，ICH 对安全性试验所需要的内容做出了更好的定义，同时对未来辩论领域进行了开放讨论。本书让读者对监管协调的未来和监管机构之间的国际合作的未来抱有鲜明乐观的态度，进而可以造福于全世界患者。

Fernand Sauer

法国

译著序言

本书是德国施普林格出版社（Springer）出版的“Global Approach in Safety Testing, ICH Guidelines Explained”的中文译本，是对药物研发中安全性试验指导原则的解读，内容涉及药物的致癌性、遗传毒性、毒代动力学、急慢性毒性试验周期、生殖毒性、生物技术衍生生物临床前安全性评价、心脏毒性、抗癌药物的非临床研究、免疫毒性等。同时，书中还详细介绍了 ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，人用药品技术要求国际协调理事会）的历史起源、目标、组织机构，以及 ICH 安全性指导原则的发展历程。

我非常高兴地看到，在 2017 年 6 月份我国加入 ICH 之后不久，在中国医药城第四期“113 人才计划”资助下，中国医药城中医药研究院牵头组织了《国际药品安全性评价策略——ICH 指导原则解读》的翻译工作。该研究院于 2009 年由南京中医药大学与中国医药城联合创建，致力于心血管药物的研发及中医药开发。在研究院繁忙的科研工作之余，副院长陈龙教授等联合国内一些知名高等院校、科研机构和企业的研究人员，兢兢业业，查经据典，利用一年左右的时间，顺利完成了这部创新性、理论性强，指导价值、实用价值高的专业著作翻译。

本书是我国加入 ICH 后第一本关于药品安全性评价技术指导原则解读的著作，体现了中国医药城对与国际药品研发规则接轨的高度重视和高效率。国家食品药品监督管理总局对 ICH 药品安全性评价技术指导原则已有参考译本，但本译著详细介绍了指导原则制定背后的共识、分歧和妥协，为进一步理解和把握 ICH 安全性技术指导原则、药物研发国际规则提供了不可多得资料。

中国医药城在生物制药及化学药新型制剂研发，疫苗、诊断试剂及高端医疗器械生产，中药现代化等方面取得了可喜的成绩，而参与国家食品药品监督管理总局药品研发指导原则的制定也在进行当中。相信随着对 ICH 指导原则更深入的理解，必将加大中国医药城在我国药品研发规则制定中的参与力度，为广大中国医药企业造福国人、走向世界贡献绵薄之力。

陆春云

泰州市委常委，医药高新区党工委书记

2018 年 5 月

目 录

第 1 章	国际协调理事会：安全指导原则的历史	1
1.1	国际协调理事会的启动	1
1.2	ICH 组织机构	3
1.3	ICH 目录	4
1.4	安全指导原则的重新启动	8
1.5	总结	10
第 2 章	欧盟对 ICH 的视角	11
2.1	引言	11
2.2	历史概述	12
2.3	通用技术文件	13
2.4	ICH 和欧盟监管体系	13
2.5	维护现有指导原则的重要性和工具：老年医学和非临床研究指导原则	14
2.6	ICH 走向世界：全球合作组织（GCG）	16
2.7	药物市场的全球化及监管机构论坛	17
2.8	展望	17
第 3 章	人用药品注册技术要求国际协调理事会（ICH）对药品监管部门的价值和效益：促进公共卫生事业更好的协调发展	18
3.1	通用技术文件的价值和优点	18
3.2	ICH 的重心转移	19
第 4 章	以日本视角看 3Rs 的落实：将最好的科学实践应用到监管过程中	22
4.1	3Rs 的重要性	22

4.2	单剂量毒性研究和主要代谢物的毒性评价	24
第5章	关于致癌试验的更多科学相关性	28
5.1	引言	28
5.2	ICH S1C 药物致癌试验剂量选择指导原则的发展	30
5.3	S1A 中致癌试验的必要性	39
5.4	S1B 中的两个种属	41
5.5	致癌试验的未来发展方向	47
第6章	ICH S2 药物遗传毒性试验指导原则的发展演变、科学性和执行情况	60
6.1	遗传毒性是监管安全性试验的一项准则	61
6.2	ICH S2A 指导原则 (1995)	66
6.3	ICH S2B 指导原则 (1997)	69
6.4	ICH S2A 和 S2B 指导原则在 ICH 区域内的使用经验	72
6.5	ICH S2 (R1): 修订 ICH S2A 和 S2B 指导原则的原因	73
6.6	其他 ICH 指导原则在遗传毒性方面的规定	83
6.7	国际遗传毒性试验研讨会 (IWGT) 进程	85
6.8	对遗传毒理学的展望	86
第7章	毒代动力学: 毒理学研究中全身暴露的评估指导原则 我们	97
	所处阶段: S3A/S3B 的更新 (1995 - 2011)	97
7.1	引言	98
7.2	一般性原则和目标	99
7.3	测定对象: 母体化合物、代谢产物、异构体	100
7.4	分析方法和 GLP	103
7.5	取样的技术和时间点	110
7.6	药物暴露的定量分析和解读	111
7.7	非全身吸收的给药途径	115
7.8	各项安全性试验的毒物代谢动力学: 应用的时机	115
7.9	毒代 - 毒效分析: 使用安全的生物标记物	118
7.10	组织分布试验	119
7.11	药代分析、建模和统计	120
7.12	报告的书写	121

7.13	结论	124
第 8 章	动物急性和慢性毒性试验的周期 (ICH S4A 和 S4B)	130
8.1	背景	131
8.2	经验和教训	138
8.3	21 世纪下一步工作和未来展望	140
第 9 章	生殖毒性试验早期纳入 ICH 指导原则并快速取得成功的缘由	144
9.1	指导原则的目的	144
9.2	简介	145
9.3	ICH 之前的协调工作	148
9.4	关于 ICH	149
9.5	生殖毒性试验 (ICH S5)	154
第 10 章	ICH S6 的生物技术衍生药物临床前安全性评价	174
10.1	引言	175
10.2	生物技术药物定义	179
10.3	生物药物与一般药物的关键区别	179
10.4	ICH S6 考虑的关键因素	181
10.5	自 ICH S6 之后研究设计中的关键进展	182
10.6	结论	192
第 11 章	安全药理学: S7A 和 S7B 指导原则	199
11.1	介绍	199
11.2	药物发现与开发中安全药理学的目标和总则	200
11.3	S7A 指导原则“人用药安全药理学研究”	204
11.4	S7B 指导原则“人用药延迟心室复极化 (QT 间期性延长) 潜在作用的非临床评价”	206
11.5	S7A 和 S7B 后期实施: 经验教训和未来的机遇	213
11.6	结论	213

第 12 章	ICH S8: 历史与展望	218
12.1	引言	218
12.2	免疫毒理学和 ICH	220
12.3	编写指导原则	222
12.4	ICH S8: 要点	223
12.5	维护	226
第 13 章	ICH S9: 抗癌药物的非临床评价: 从监管者角度看指导原则的发展	232
13.1	背景介绍	232
13.2	ICH S9 专家工作组的主要成果和讨论议题	234
13.3	总结	241
第 14 章	支持药物进行人体临床试验的非临床安全性研究: ICH M3 和 M3 (R2)	244
14.1	导言	244
14.2	M3 指导的总体内容	245
14.3	安全药理学研究	246
14.4	单次和重复给药毒性研究	246
14.5	遗传毒性和致癌性研究	247
14.6	生殖毒性	248
14.7	ICH M3 (R2)	249
14.8	结语	250

第 1 章

国际协调理事会：安全指导原则的历史

Jan Willem van der Laan and Joseph J. DeGeorge

摘要

国际协调理事会 (ICH) 成立于 1989 年，本章概述了国际协调理事会会议的里程碑和历史，重点关注安全性这一主题。

在某些情况下，相关政府部门和法律依据之间在方法上的差异也导致了科学方法上的差异，这引起了一些思考。指导原则内容的协调比监管机构系统的协调更容易些。

20 年后回顾 ICH 的进程，我们发现通过投入巨大的努力，已经在不同的区域之间，在行业和监管机构之间，达成了一种全面而深入的相互理解。

1.1 国际协调理事会的启动

ICH 始于 1988 年欧委会和欧洲医药企业代表团访问日本。在这次访问中，人用医药的技术要求差异被认定是这两个经济区域进一步合作的绊脚石。

药品监管机构之间的差异带来了一些问题，因为这些机构在它们各自的地区有着相同的责任和义务，那就是确保在它们各自的人用药物市场中的安全性、质量以及有效性。

医药企业界提出来的一个观点是，想通过减少这些监管差异来降低新药研发的成本。

这个提议不仅针对日本和欧洲共同体之间的差异做进一步阐释，同样也包括了美国及其食品药品监督管理局 (FDA) 的药物评价和研究中心 (CDER) 和生物制品评价和研究中心

J. W. van der Laan (✉)

Section on Pharmacology, Toxicology and Biotechnology, Medicines Evaluation Board, PO Box 8275, 3503RG, Utrecht, The Netherlands

Graadt van Roggenweg 500, 3531AH, Utrecht, The Netherlands

e-mail: jw.vd.laan@cbg-meb.nl

J. J. DeGeorge

Drug Safety Testing, Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA

(CBER)。1989年10月，在巴黎，该提议获得了许可。

小细节：这就是英式用“S”拼写“Harmonisation”一词的原因，以此来凸显欧洲起点的地位。全称是“人用药品技术要求国际协调理事会”。

参与启动 ICH 进程的成员见表 1.1。

监管部门	企业部门
1. 欧盟（包括欧洲医药管理局和人用医药产品委员会）	4. 欧洲医药企业协会联盟
2. 美国食品药品监督管理局	5. 药物研究和制造商协会
3. 日本健康、劳动和福利部（现在还包括医药品及医疗器械综合管理机构）	6. 日本医药制造商协会
秘书处：国际医药制造商协会联合会	

受邀请（和出席）的其他监管机构的观察员来自：欧洲自由贸易协会（EFTA），瑞典、瑞士、挪威；加拿大卫生部；治疗产品管理局（澳大利亚）；世界卫生组织（WHO）。当时，欧盟由 12 个国家组成。1995 年，瑞典、芬兰、丹麦也加入其中，正好是在 1995 年下半年欧洲医药评价机构（EMA）成立之前。

1990 年 4 月，ICH 成立了一个指导小组，并在布鲁塞尔举行了第一次会议。其他 3 次会议分别在日本东京（1 次）、美国华盛顿（2 次）举行，工作组会议组织修订了不同的技术指导原则。

1990 年 10 月，在东京的首次指导委员会会议发表了一项声明，承诺增强国际协调，以最高效和最合理的成本-效应方式，确保研发和注册药物的质量、安全性和有效性。

1991 年，在布鲁塞尔举行的首次 ICH 与会者超过 1000 人。会议每 2 年一次（后改为 3 年一次），6 次会议情况如表 1.2 所示。

	年份	地点
第一次会议	1991	布鲁塞尔（比利时）
第二次会议	1993	奥兰多（美国）
第三次会议	1995	横滨（日本）
第四次会议	1997	布鲁塞尔（比利时）
第五次会议	2000	圣地亚哥（美国）
第六次会议	2003	大阪（日本）