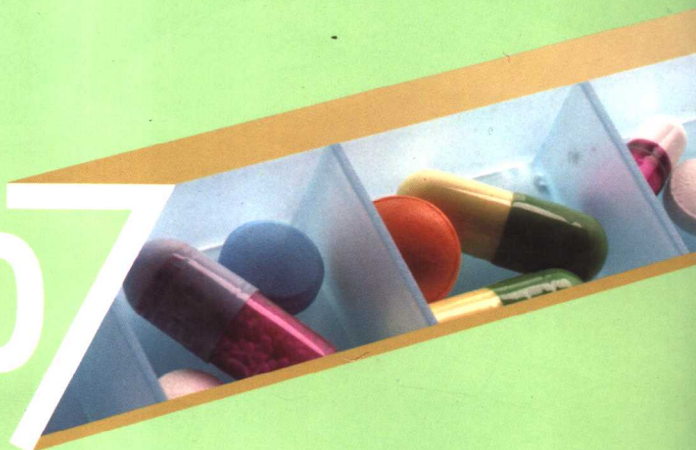


中英对照
ICH

药品注册的国际技术要求

2007

·安全性部分·



ICH指导委员会
主译 周海钧



人民卫生出版社

中英对照
I C H

药品注册的国际技术要求
2007
安全性部分

ICH 指导委员会
主 译 周海钧

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品注册的国际技术要求. 2007 安全性部分/周海钧
主译. —北京: 人民卫生出版社, 2007. 9

(药品注册的国际技术要求)

ISBN 978-7-117-09056-8

I. 药… II. 周… III. ①药品检定-标准-研究-世界
②药物-安全试验-标准-研究-世界 IV. R927 R965.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 113820 号

药品注册的国际技术要求

2007

安全性部分

主 译: 周海钧

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 14.375

字 数: 370 千字

版 次: 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09056-8/R·9057

定 价: 45.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编译人员名单

ICH 指导委员会

主 译 周海钧

译 者 (按姓氏笔画排序)

邓中平	王庆利	王秀文	王海学	叶祖光
左晓春	冯 毅	孙 涛	李 波	李毅民
张若明	胡晓敏	郭纯刚	钱蓓丽	笪红远
黄芳华	彭 健	程鲁榕	霍 燕	

ICH 中国专家工作组

周海钧	桑国卫	诸骏仁	史轶繁	钱蓓丽
邵庆翔	陈镇生	李怡平	苏 岭	

ICH 中国专家工作组协调员

陈建新 曹扉菲

安全性部分技术负责人

钱蓓丽 程鲁榕 王秀文 邓中平

再 版 序

随着社会的迅速发展,药品市场也正向着全球化的方向迈进。在药品研发和审评过程中,如何协调各国在法规管理上的技术要求,减少不必要的重复,在保证药品质量、安全性和有效性前提下,提高药品研发的效率,是我国医药界和国家食品药品监督管理局共同关心的议题和努力的目标。

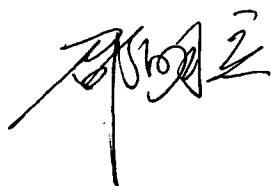
人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)是由欧洲联盟、美国、日本三方的政府药品管理部门和药品研发生产部门共同发起的,目标是协调各国药品注册的技术要求,对新药研发程序的相互可接受性、临床实践与试验的可靠性及新药的安全性和有效性等方面进行研讨,制定出一系列有关质量、安全性和有效性的指导原则。这项工作越来越受到各国药品管理部门和药品研制生产单位的重视。

随着我国改革开放的不断深入,医药研究开发水平的不断提高,我国药品监督管理工作也要借鉴国外先进的管理经验。国家药品监督管理局成立八年多来,正为建设一个依法监督、科学决策、廉洁高效、行为规范的药品监督管理体系而努力。在这一形势下,译本完成再版,对原有文件作了修订,还增加了药品研发、质量风险管理、上市药品安全性、药物警戒等许多重要内容,将有助于药品科研和管理人员了解国际药品研发在技术要求方面的新进展,从而提高我国药品研发水平,使我国药品更快

地进入国际市场,为世界人民健康做出应有的贡献。

在国庆 58 周年之际,很高兴看到了本书的再版。我谨对参与翻译、编辑的各位专家和工作人员表示衷心的感谢。

借鉴是为了更好地学习和提高。我相信,通过学习吸收国外的先进研究和管理经验,我国的医药事业会得到更快更好的发展。

A handwritten signature in black ink, appearing to read '邵明志' (Shao Mingzhi). The signature is stylized with fluid, connected strokes.

2007 年 10 月

再 版 前 言

不同国家对药品注册的技术要求和形式不尽相同,这不利于患者用药的安全和有效,亦不利于国际贸易及技术交流,同时还造成生产和科研部门人力、物力的浪费。欧洲共同体(简称欧共体,欧洲联盟的前身)、美、日三方政府药品注册部门和药品生产研发部门于1989年起协商成立“人用药品注册技术要求国际协调会(简称ICH)”,遵循从患者利益出发的原则,尊重科学技术的规律,通过协商对话使三方对药品注册的技术要求取得了共识,制定出质量、安全性和有效性共同技术文件,并已在三方的药品审评中得到应用。这无疑可促进药品的国际贸易,缩短新药的审批时间,降低新药研制成本,使新药能及早地用于患者。

我国已成为WTO成员国,药品进入国际市场势在必行,因此研究ICH有关技术文件,了解国际新药注册的动向,对促进我国新药开发及管理,提高科学技术水平至关重要。有鉴于此,在有关专家倡议和默沙东公司支持下,我们决定组织力量将这些技术文件翻译成中文。于2000年起分别翻译出版了《药品注册的国际技术要求》的质量部分、临床部分和安全性部分三个分册。

五年多来,随着科技的飞速发展,新方法不断涌现,对药品质量的要求亦有了新的认识。ICH不仅对原有文件作了修订,还增加了药品研发、质量风险管理、生物技术产品生产工艺变更前后的可比性、免疫毒性、上市药品安全性报告、药物警戒计划

等许多重要内容,文件由原来的 45 个发展成 54 个。

为了使读者能及时了解 ICH 动态和新的观念,决定将本书再版,按 ICH 现有进度修订并充实新的内容。整个译本仍将分质量部分、临床部分和安全性部分三个分册依次出版,各分册均为中英文对照,并附中英文术语对照表。国家药品监督管理局局长邵明立先生为本书再版写了序言。

本书的再次翻译出版,得到 ICH 秘书处及国际制药工业协会联合会(IFPMA)注册和科学事务部主任 Odett Morin Carpentier 博士的授权,特此表示感谢。

本书的再版,默沙东公司参与了大量校译工作,提供了技术和财力的支持,并负责打印、校对和协调进程,谨此表示谢意。

本书可供新药开发研究人员、药品检验人员、临床研究人员及药品审评管理人员作为有价值的参考书。

本书的译者与校者力图提供给读者最可靠和准确的信息,但由于水平有限,错误难免,请读者批评指正。



2007 年 10 月于北京

人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)简介

1. ICH 成立的背景

各国对药品上市进行审批的立法背景是不同的。美国在 20 世纪 30 年代发生了磺胺酞剂导致儿童死亡事件后,美国国会开始立法授权 FDA 对上市药品进行审批。日本在 50 年代才开始对上市药品进行注册管理。欧洲直到 60 年代发生反应停(thalidomide)惨案后,才认识到新一代合成药既有治疗作用亦有潜在危险性,并立法监管。到 60~70 年代,大部分国家都分别制订了药品安全性、有效性和质量的法规、条例和指导原则。虽然各国制订的技术要求都是围绕质量、安全性和有效性这些主要要素,但具体的技术规定各国差别较大,以致使制药部门感到要在国际市场销售一个药品,需进行长时间和昂贵的多次重复试验和申报。随着制药工业渐趋国际化和寻找新的全球市场,各国不同的药品注册要求,成为世界贸易的障碍。

随着新药研究和开发费用的逐年提高,医疗费用亦逐年上升,各国政府普遍关注如何降低药价并使新药能及早用于治疗患者,以减少政府开支,降低患者负担。药品申报技术要求的合理化和一致化就成为国际上共同关注的议题。

80 年代,欧共体要求一国药品能在整个欧洲市场销售,因此欧洲首先开展了药品注册技术要求的协调工作,实践证明是可行的。此后,欧共体、美、日三方纷纷进行了双边对话,研讨协调的可能性,直至 1989 年在巴黎召开的国家药品管理当局国

际会议(ICDRA)后,才开始制订具体实施计划。此后三方政府注册部门与国际制药工业协会联合会(IFPMA)联系,讨论由注册部门和工业部门共同发起国际协调会议的可能性。1990年4月欧洲制药工业联合会(EFPIA)在布鲁塞尔召开了三方注册部门和工业部门参加的国际会议,讨论了ICH意义和任务,成立了ICH指导委员会。会议决定每两年召开一次ICH国际会议,由三方轮流主办。指导委员会一致认为应以质量(Quality,以Q表示)、安全性(Safety,以S表示)和有效性(Efficacy,以E表示)三个方面制订的各类技术要求作为药品能否批准上市的基础。为了从科学技术上进行充分研究和协调,对于每个课题需起草的文件都成立了专家工作组(EWG),寻找三方在技术要求上的不同点,进行充分研讨求得统一认识。后来随着工作的不断深入,认为电子通讯和术语的统一,应作为互读文件的基础,因此把这些难以列入质量、安全性和有效性的课题,设为综合类(multidisciplinary,以M表示),并成立了若干子课题。为使新药申报的形式和内容趋于一致,制订了共同技术文件(Common Technical Document,CTD),列为M4,分为CTD、CTD-Q、CTD-S、CTS-E和eCTD。至2005年底已有质量23个、安全性14个和有效性17个共54个文件付诸实施。

为了推动ICH的工作全球化,1999年11月,在指导委员会下成立了由指导委员会六方代表、秘书处、观察员单位及世界地区性组织参加的ICH全球合作组(ICH Global Cooperation Group,GCG),负责宣传和推广。

2. 概况及组织机构

2.1 概况 ICH的全文是International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,即“人用药品注册技术要求国际协调会”,它是由欧洲联盟、美国和日本三方的药品管理部门和生产部门组成,六个参加单位分别为:

欧洲联盟(European Union,EU)代表25个成员国,具体工

作由位于伦敦的欧洲药品局 (European Medicines Agency, EMEA) 负责。

欧洲制药工业协会联合会 (European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, EFPIA) 由 29 个制药工业协会及 45 家从事研发和生产药品的大企业组成。

美国食品与药品管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 具体工作由药品研究与评价中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 和生物制品研究与评价中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 负责。

美国药物研究和生产联合会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PRMA) 由美国从事药品和生物技术产品研发与生产最具影响力的企业组成, 2005 年仅投入创新药研究的资金达 394 亿美元。

日本厚生省 (Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW) 具体工作由药品和医疗器械局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 负责。

日本制药工业协会 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, JPMA) 由 75 个成员组成, 代表了日本以研发为基础的主要制药企业。

此外, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)、欧洲自由贸易协会 (European Free Trade Association, EFTA) 和加拿大卫生局 (Health Canada) 作为观察员, 国际制药工业协会联合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, IFPMA) 作为制药工业的保护伞组织参加协调会。ICH 秘书处设在日内瓦 IFPMA 总部。

ICH 共召开了六次国际大会议: 第一次是 1991 年 11 月在比利时的布鲁塞尔召开, 参加代表 1 200 余人; 第二次是 1993 年 10 月在美国佛罗里达州的奥兰多召开, 参加代表 1 500 余人; 第三次是 1995 年 11 月在日本横滨召开, 参加代表 2 400 余人; 第四次是 1997 年 7 月在比利时的布鲁塞尔召开, 参加代

表达 1 600 余人;第五次是 2000 年 11 月在美国圣地亚哥举行,参加代表达 1 800 人;第六次是 2003 年 11 月在日本的横滨举行,参加代表达 1 300 余人。

2.2 组织机构

ICH 是由指导委员会、专家工作组和秘书处组成。

(1) 指导委员会(The Steering Committee, SC)

指导委员会共有 14 名成员,由六个参加单位和 IFPMA 各派二名代表组成。指导委员会根据 ICH 的职责,决定政策与步骤,选定协调课题,领导 ICH 会议并监控工作进度。每年召开 2~3 次会议,分别由主办国管理部门的代表主持会议,三个观察员组织分别派 1 名代表列席会议。

(2) 专家工作组(Expert Working Groups, EWG)

专家工作组是指导委员会的技术顾问,六个主办单位对每个起草专题派若干名专家参加,其中一名任专题组长,负责该专题的工作。

协调的专题共分四个类别:质量——包括稳定性、验证、杂质、规格等,以 Q 表示;安全性——包括药理、毒理、药代等,以 S 表示;有效性——包括临床试验中的设计、研究报告、GCP 等,以 E 表示;综合类——包括术语、电子代码、共同技术文件、药品词典等,以 M 表示。

六个主办单位在每组各派一名协调员,分别协调各组中若干专题的进展。

(3) 秘书处

秘书处设在日内瓦 IFPMA 总部。主要负责指导委员会及专家工作组会议的准备工作和有关文件的起草,并负责与各组的协调员联系,以保证将讨论的文件按时发送到有关人员。

3. 职责和工作程序

3.1 职责

(1) 对于在欧洲联盟、美国和日本药品注册技术要求中存在的不同点,创造注册部门与制药部门对话的气氛和场所,以便

通过协商,取得统一认识,目的是及时将新药推向市场,使患者得到及时治疗;

(2) 展望全球,保护公众健康;

(3) 监控和更新已协调一致的文件,在最大限度上相互接受 ICH 成员国的研究开发成果;

(4) 随着新科技的进展和新治疗方法的应用,对出现的新问题及时进行协调,避免在执行技术文件中产生分歧;

(5) 推动新技术新方法的应用,在保证安全性和有效性前提下,尽量节省受试患者、动物和其他资源;

(6) 鼓励和促进已协调一致的技术文件的分发、交流及应用,以达到贯彻统一的标准。

3.2 工作程序

ICH 把专题的进展分成五个阶段:

(1) 阶段 1:专家协商

专家工作组对指导委员会提出的课题设想进行初步讨论,并起草出初稿,初稿可以是建议(Recommendation)、政策说明(Policy Statement)、指导原则(Guideline)或讨论要点(Points to Consider)等形式。由专家工作组对初稿进行讨论、审查与修改,达成共识后提交指导委员会。

(2) 阶段 2:达成共识

指导委员会对专家工作组提出的初稿进行审查讨论,意见一致后正式签字,并提交欧、美、日三方药品管理部门正式讨论,同时将文稿广泛分发征求意见,在六个月内将意见汇总。

(3) 阶段 3:监管协商

管理部门对收集到的意见交换看法,提出“补充草案”。如“补充草案”中有重要修改,则需将材料再一次分发到有关单位征求意见,在三个月内把意见归纳到“补充草案”中,然后提交给 ICH 专家工作组再研讨,意见一致后,由专家代表签字。

(4) 阶段 4:最后文件

指导委员会对文件进行认真讨论,交三方管理部门签字,并

建议三方管理部门采用。

(5) 阶段 5: 贯彻实施

三方管理部门根据各国的程序,将通过的技术文件列入本国药品管理的法规中。

4. ICH 工作的特征与目标

(1) 患者第一

一切从患者利益出发是 ICH 讨论和协商的基础,有利于患者、更快地为患者提供安全有效的药物作为决定技术文件的准则。因此对质量、安全性和有效性方面的不同看法不是调和,而是统一在高科技、高质量要求的基础之上的。由于有了统一的技术要求,各国可互用注册的技术资料,减少新药研究与开发的费用,从而降低新药的价格和成本。研究开发费用的降低可将节省的资金再用于新药的研究与开发,更多地开发出安全有效的新药。

(2) 对话和协作

管理部门与制药部门的专家在同一原则下进行讨论,从不同角度提出更合理的见解,避免片面性。在 ICH 会议中,管理部门与工业部门是对话,不是对抗,是相互合作,相互信任,不是相互扯皮。对于意见的分歧,要在尊重科学、为患者利益服务这二个准则上进行统一,通过认真的讨论,对每个专题作出最科学的决定。

(3) 透明度

透明度是 ICH 另一个重要特征。为了使达成一致的协议文件能很快付诸实施,要求所讨论的技术信息不仅在欧洲联盟、美国和日本三方共享,而且应尽量使信息传递到非 ICH 国家,使更多国家了解 ICH 的活动,并从中获益。

(4) 高科技

ICH 虽然只有欧洲联盟、美国和日本三方参加,但这三方的制药工业产值占了世界的 80%,所使用的研究和开发费用占了世界药物研究总投入的 90%,并集中了国际上有经验的药品审

评和研发方面的专家智慧,提出一套技术要求的指导原则。

5. ICH 文件及进展

ICH 文件分为质量、安全性、有效性和综合共四类,现已制订出 54 个文件,它们是:

5.1 质量方面的技术要求文件共 23 个,以 Q 表示。

Q1A 新原料药和制剂的稳定性试验

Q1B 稳定性试验:新原料药和制剂的光稳定性试验

Q1C 新剂型的稳定性试验

Q1D 新原料药和制剂稳定性试验的括号设计法和矩阵设计法

Q1E 稳定性数据的评价

Q1F 气候带 III 和 IV 注册用稳定性数据

Q2A 分析方法论证的文本

Q2B 分析方法的论证:方法学

Q3A(R) 新原料药中的杂质

Q3B(R) 新药制剂中的杂质

Q3C 杂质:残留溶剂的指导原则

Q3C(M) 杂质:残留溶剂(修订)N-甲基吡咯烷酮(NMP)的日允许接触剂量(PDE)

Q3C(M) 杂质:残留溶剂(修订)四氢呋喃的日允许接触剂量(PDE)

Q5A 生物技术产品的病毒安全性评价

Q5B 对用于生产 rDNA 来源蛋白质产品的细胞的表达构建体分析

Q5C 生物技术产品质量:生物技术/生物制品稳定性试验

Q5D 用于生物技术/生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定

Q5E 生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

Q6A 规范:新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准:

化学物质

Q6B 质量标准:生物技术产品及生物制品的测试方法和
认可标准

Q7A 活性药物成分(API)的 GMP 指南

Q8 药品研发

Q9 质量风险管理

5.2 安全性方面的技术要求共 15 个,以 S 表示。

S1A 药物致癌试验必要性的指导原则

S1B 药物致癌试验

S1C 药物致癌试验的剂量选择和剂量限度

S2A 药物审评遗传毒性试验的特殊性指导原则

S2B 遗传毒性:药物遗传毒性试验标准组合

S3A 毒物代谢动力学(毒代动力学)指导原则:毒性研究

中全身暴露的评价

S3B 药物代谢动力学(药代动力学):重复给药的

S4 动物(啮齿类和非啮齿类)慢性毒性试验的期

S5A 药品的生殖毒性检测和雄性生育力毒性

S5B 雄性生育力毒性 ICH 指导原则

S6 生物技术药物的临床前安全性评价

S7A 人用药物安全药理学研究指导原则

S7B 人用药延迟心室复极化(QT 间期延长)潜在作用的

非临床评价指导原则

S8 人用药物免疫毒性研究

S/E 支持药物进行临床试验的非临床安全性研究(见 M3)

5.3 有效性方面的技术要求文件共 17 个,以 E 表示。

E1 人群暴露程度:评价无生命威胁条件下长期治疗药物的
临床安全性

E2A 临床安全性数据管理:加速报告的定义与标准

E2B(R3) 临床安全性数据管理指南 E2B(R3)的修订版本
个例安全性报告传递的数据要素

E2C(R1)附录 临床安全性数据管理:上市药品定期安全性更新报告

E2D 上市后安全性数据管理:快速报告的定义和标准

E2E 药物警戒计划

E3 临床研究报告的结构和内容

E4 药品注册所需的量效关系资料

E5(R1) 接受国外临床资料的种族影响因素

E6(R1) 临床试验管理规范

E7 特殊人群的研究:老年医学

E8 临床研究的一般考虑

E9 临床试验的统计学指导原则

E10 临床试验中对照组的选择

E11 儿科人群中的医学产品临床研究

E12A 抗高血压新药临床评价原则

E14 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价

5.4 综合类的技术要求共 5 项,以 M 表示。

M1 医学术语 MedDRA

M2 注册资料传递所需的电子代码

M3 与临床研究有关的临床前研究的时间安排

M4 CTD(包括 CTD、CTD-Q、CTD-S、CTD-E 和 eCTD)

M5 药品词汇的数据要素和标准

根据 ICH 指导委员会所订的计划,第一阶段的任务是解决申报的重复性和文字繁琐问题,使新药开发和审评运用一致的原则和方法表达质量、安全性和有效性,因此到 1997 年 ICH-4 为止,第一阶段任务已经完成。ICH-4 后,工作重点已转向第二阶段,即将 ICH 的文件进一步写成内容和形式一致的新药申报文件,亦就是共同技术文件(Common Technical Document, CTD),2000 年 ICH-5 已达成统一意见,2003 年各国已开始执行,而后又统一了 eCTD,使文件申报和审评运用电子文件在计