

中英对照
ICH

药品注册的 国际技术要求

• 临床部分 •

ICH 指导委员会
周海钧 主译



人民卫生出版社

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use © Copyright ICH Secretariat
(c/o IFPMA)

Copying is permitted, with reference to source, but material in this publication
may not be used in any documentation or electronic media which is offered for
sale, without the prior permission of the copyright owner.

药品注册的国际技术要求

临床部分

中文版权归人民卫生出版社所有。

对于原始资料的复印是许可的。但未经版权所有者优先同意,此出版物内容
不得为任何售卖的文献或电子媒体所应用。

图字:01-2000-2485

药品注册的国际技术要求

著 者: ICH 指导委员会

主 译: 周海钧

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 **印张:** 30

字 数: 742 千字

版 次: 2001 年 6 月第 1 版 2001 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—4 000

标准书号: ISBN 7-117-04323-7/R·4324

定 价: 48.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

中英对照
ICH
药品注册的国际技术要求

临床部分

ICH 指导委员会

周海钧 主译

译者 (按姓氏笔画为序)

王宇红	韦 阳	冯 毅	史轶蘩	朱立红
朱 旭	朱建华	李怡平	苏 岭	苏炳华
邵庆翔	陈建新	陈 峰	郑豪义	金玉焕
赵秀丽	诸骏仁	高晨燕	黄迪宇	覃舒文
楼宜嘉	稽 靖			

顾问 郑筱萸

ICH 中国专家工作组

周海钧	桑国卫	诸骏仁	史轶蘩
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

临床部分技术负责人

桑国卫 诸骏仁 史轶蘩 邵庆翔 苏 岭 李怡平

人 民 卫 生 出 版 社

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。在药品研制开发和审评的过程中,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,提高药品研究开发的效率,保证药品的质量、安全性和有效性,是全球医药界和药品管理部门所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)正是致力于此,它于1990年由美国、日本、欧洲联盟三方的政府药品管理部门和制药行业发起的,其宗旨是协调各国药品注册的技术要求,对新药研究和开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进行探讨、研究,制定出一系列有关质量、疗效、安全性的指导原则。ICH迄今已举行了四次次会议,第五次会议将于今年年底举行。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逐步与国际规范接轨。国家监督管理局成立两年多来,正为建设一个“依法监督,科学论证,廉洁高效,行为规范”的药品监督管理体制而努力。在这一形势下,ICH全部指导原则的翻译,并汇编成册出版,将有助于药品科研和管理人员了解国际药品研究开发在技术要求方面的新进展,从而提高我国药品研制水平,使我国药品更好地进入国际市场,为世界人民健康作出应有的贡献。

在迎来新世纪第一个春天之际,很高兴看到了本书编译完成并顺利付梓。在此,我谨对参与翻译、编辑的各位专家和工作

人员以及为翻译此书做了大量工作的美国默沙东公司表示感谢。

借鉴是为了更好地吸收和进步。我相信,我国的医药事业在 21 世纪会更加健康、蓬勃地发展。

郑筱萸

前 言

不同国家对药品注册的技术要求各不相同,这不仅不利于病人在药品的安全性、有效性和质量方面得到科学的保证及国际贸易和技术交流,同时亦造成制药工业和科研、生产部门人力、物力的浪费。对管理部门来说,由于受到本国科学技术水平的限制,往往不能制定出最合理最科学的技术要求。美、日、欧共体三方政府药品注册部门和制药行业于 1989 年起协商成立“人用药品注册技术要求协调会(简称 ICH)”,遵循一切为病人利益出发的原则,尊重科学技术的规律,通过 10 年的协商对话使三方对药品注册的许多技术要求取得了共识,制定出 45 个文件,并已在三方的药品审评中得到应用。这无疑可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病人,同时也促进药品的国际贸易。我国即将成为 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,提高科学技术水平极为重要。由此,在默沙东(中国)公司倡议下,决定组织力量将全文翻译成中文。

为了保证翻译的质量,我们邀请了国内在药品质量、安全性、有效性方面的专家组成专家工作组,指导该书的翻译工作。为便于与读者联系,根据专家的特长,将专家分别列为质量部分、安全性部分和有效性部分的技术负责人。

整个译本将分三个分册依次出版,即质量部分、安全性部分和临床部分,各分册均有中英文对照,并附中英文对照术语。它是中国第一本完整的 ICH 译本,国家药品监督管理局郑筱萸局

长作为顾问为本书写了序言。

本书的翻译出版,得到“人用药品注册技术要求协调会”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 Odette Morin Carpentier 博士的授权,特此表示感谢。

本书的翻译出版,默沙东(中国)公司参与了大量译校工作,提供了技术和财力的支持,并负责打印、校对和协调整个翻译工作的进程,也在此表示谢意。

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等作为有价值的参考书。

本书的译者与校者力图为读者提供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。

周海钧

2001 年 1 月于北京

目 录

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	(1)
E2a	临床安全性资料的管理:速报的定义与标准	(7)
E2b	传送个体病例安全性报告的数据要素	(19)
E2c	临床安全性资料的管理:上市药品的定期安全性更新报告	(51)
E3	临床研究报告的结构和内容	(77)
E4	药品注册所需的量效关系资料	(133)
E5	影响接受国外临床资料的种族因素	(149)
E6	临床试验管理规范	(169)
E7	特殊人群的研究:老年医学	(235)
E8	临床研究的一般考虑	(243)
E9	临床试验的统计学指导原则	(261)
E10	临床试验中对照组的选择	(315)
E11	低龄(儿科)人群中的药品临床研究	(359)
E12	抗高血压新药的临床评价原则	(377)
E1	The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions	(389)
E2a	Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting	(395)

E2b	Data elements for transmission of individual case safety reports	(413)
E2c	Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs	(455)
E3	Structure and content of clinical study reports	(487)
E4	Dose-response information to support drug registration	(565)
E5	Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data	(587)
E6	Guideline for good clinical practice	(613)
E7	Studies in support of special populations: geriatrics	(715)
E8	General considerations for clinical trials	(725)
E9	Statistical principles for clinical trials	(747)
E10	Choice of control group in clinical trials	(825)
E11	Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population	(887)
E12	Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs	(911)
ICH	临床部分术语表	(925)

E1

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

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

ICH 指导委员会

1994 年 10 月 27 日

ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定,按照 ICH 进程,已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段,最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

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

这部分指导原则的目的在于提出一系列原则,以评价意欲用于非生命威胁疾病长期治疗(超过6个月的长期使用或重复周期性使用)的药物的安全性临床药物开发期间的安全性评价要求能定性和定量地描述在与意求的药物长期使用相一致的一段合理的时间内药物的安全性特征。因此,在确定达到上述目标所必需的数据库规模时,药物暴露的持续时间及其与不良事件发生的时间和大小的关系是考虑要点。

区分与药物不良事件相关的临床数据是来源于较短期的暴露研究还是较长期的暴露研究,对于这一指导原则的目的是相当有用的;长期暴露研究通常是非同期对照研究。要求很好地描述短期不良事件发生率(约1%的3个月累积发生率)。如果发生率在一段较长的时间内是变化的,这些不良事件应该根据它们的强度及其对药物风险-利益评价的重要性来描述。临床药物开发期间的安全性评价并不要求描述稀有不良事件的特征,例如发生率小于千分之一的事件。

临床研究设计能显著地影响对药物与不良事件之间的因果关系作出判断的能力;安慰剂对照试验允许将药物治疗组的不良事件发生率与被研究患者人群中不良事件的背景发生率直接比较;尽管一个使用阴性或阳性对照的研究允许比较受试药物与对照药物间的不良事件发生率,但不能直接评价被研究人群中的不良事件的背景发生率。不设同期对照组的研究会使受试药物与观察到的不良事件之间的因果关系评价变得困难。

以下是总体协定:

1. 一个协调管理标准对于为意求用于非生命威胁条件下长期治疗的药物提供安全性评价数据库所必需的治疗程度和持续时间是相当有价值的。尽管这一标准涉及许多适应证和许多药物类别,但仍存在着例外。

2. 药物临床安全性评价的管理标准应根据以往对药物不良事件(ADE)的发生及辨别的经验、确定 ADE 特定频率概率的统计学考虑以及实际的考虑。

3. 对于不同种类药物来说,与治疗持续时间有关的 ADE 发生的相关信息仍不完整;为获得这些信息而进行的深入研究是有益的。

4. 已获知的信息显示极大部分 ADE 在药物治疗的最初几个月首次出现,而且最为频繁;以临床预期使用的剂量水平治疗一定数量的病患共 6 个月,病患的数量应足以描述这段时期内 ADE 的特征。

为达到这一目的,接受药物暴露的对象组应足够大以观测较频繁发生的事件随时间是否增加或减少,同时观察合理频率(例如,总体范围为 0.5%~5%)下延迟发生的事件。适宜的病患数量通常为 300~600。

5. 有一点值得注意,即尽管通常不发生,一些 ADE 随时间的延长其频率和强度也增加;一些严重 ADE 可能仅在药物治疗 6 个月后发生。因此,一些病患的治疗时间应持续至 12 个月。在没有更多的关于 ADE 与治疗持续时间关系的相关信息时,选择一定数量的病患,使他们的治疗持续至 1 年,在很大程度上是根据确定指定 ADE 频率水平的概率和实际考虑而作出的判断决定。

100 名病患接受药物暴露至少 1 年作为安全性评价数据库的一部分是可以接受的;数据应来源于前瞻性研究,这些研究应经过设计适于提供在临床预期使用剂量水平至少 1 年的药物暴露。在 1 年的药物暴露期间如果没有观测到严重 ADE,那么这

一数量的病人可以提供合理的保证,保证1年累积真实发生率不大于3%。

6. 经研究药物治疗的个体总数(包括短期暴露)的期望值约为1500;目前日本的接受值为500~1500;较少的病患数量存在的可能性是由于上市后药物的研究要求;对特定药物而言,病患的实际数量是由与药物及药物类别有关的已获知的信息决定的。

7. 有些情况临床安全性评价的总体协调标准并不适用。这些例外情况的原因和实例见下文。预计其他的实例也可能出现。也应被公认的一点是疗效测试所要求的临床数据库,偶尔可能比这一指导原则中要求的更大或要求对病患观察更长时间。

例外情况:

- a. 当药物将导致迟发 ADE 或随时间的延长强度或频率增加的 ADE 时,需要更大和/或更长期的安全性数据库。这一信息可能来源于:
 - (1) 动物研究数据;
 - (2) 其他化学结构相关物质或药理学分类相关物质的临床信息;
 - (3) 已知与上述 ADE 有关的药物动力学或药效学特征。
- b. 当需要对一个预期低频率的特定 ADE 的发生率作定量描述时,需要一个较长期的数据库;这种情况包括一种特定的严重 ADE 已确定在相似药物中发生;或者在早期临床试验中观察到可能代表警告(alert)事件的一种严重事件。
- c. 当药物利益(1)太小(例如,引起极少见的严重疾病条件的症状改善);或者(2)接受治疗的病患仅有一部分能够体验(例如,对健康人群的某些预防性治疗);或者(3)大小仍未确定(例如,以替代终点进行疗效确定)时,在决

定风险/利益关系时需要较大的数据库。

- d. 当药物的使用背景本身就存在着显著的死亡率或发病率时,临床试验可能需要足够的病患数量以提供适宜的统计学效力,从而能检测到发病率或死亡率比基础条件下有预期指定的增加。
- e. 在一些条件下,较少的病患数量是可以接受的,例如,意求的治疗人群数量较小时。

8. 根据治疗 6 个月的病患数据提出新药许可申请通常是合理的;在美国和日本,经 12 个月治疗的病患数据一经获得必须立刻呈交,并且必须在获得新药许可之前呈交,但在欧洲国家,12 个月数据的递交可以在获得新药许可之后。在美国,那些被确定为优先药物(priority drugs)的药物,其首次递交的申请中必须包括经 12 个月治疗的病患数据。

E2a

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

临床安全性资料的管理：
速报的定义与标准

ICH 指导委员会

1994 年 10 月 27 日

ICH 进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的 ICH 专家小组制定,按照 ICH 进程,已递交管理部门讨论。在 ICH 进程第四阶段,最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

临床安全性资料的管理:速报的定义与标准

1. 介绍

对在临床开发研制过程中收集和执行临床安全性资料的方法进行统一,是非常重要的。因此,统一的定义和命名、统一的方法,是在这领域建立统一 GCP 标准的保证。先行者们已经着手通过 CIOMS-1 和 CIOMS-2 工作组对已上市的药品进行速报和定期的最新安全报告,这些都是重要的先例和示范。然而,一些特殊的事件可以影响药品的开发,尤其在初步阶段和市场经验获得之前。必须认识到药品在不同国家处于开发和/或市场化的不同阶段。在那些仍处于药品研究阶段(阶段 1、2 或 3)的国家中,管理者们将对从已通过市场化的国家中获得的安全性资料感兴趣。正因如此,市场化前、后的临床安全性报告,从概念和实践上来说都是相互依存的;而由于产品的阶段不同(研究或市场化阶段),临床安全性的责任可能归属于不同的部门。

此次就安全资料管理科目中的两个内容进行协调:

- (1)为临床安全报告制定标准的定义和术语;
- (2)在调查过程当中如何建立快报的体系。

这些准则的条款必须和其他的 ICH-GCP 准则相结合。

2. 临床安全性有关的定义和术语

基本术语

经过超过 30 个世界卫生组织下属的国际药品监测中心的