

中英对照
ICH

药品注册的 国际技术要求

● 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

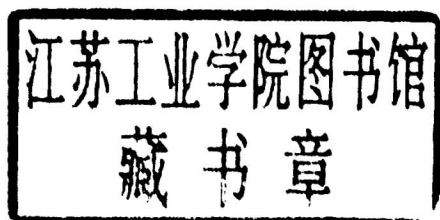
ICH

药品注册的国际技术要求

安全性部分

ICH 指导委员会

主译 周海钧



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

安全性部分

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。但未经版权所有者预先同意,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: 12

字 数: 294 千字

版 次: 2001年1月第1版 2001年1月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04142-0/R·4143

定 价: 21.50 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

安全性部分

ICH 指导委员会

主译 周海钧

译者 (按姓氏笔画为序)

邓中平 王秀文 叶祖光 左晓春 冯 毅
李 波 李毅民 郭纯刚 胡晓敏 钱蓓丽
笪红远 彭 健 程鲁榕 霍 燕

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 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

安全性部分技术负责人

钱蓓丽 程鲁榕 王秀文 邓中平

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。

郑绍英

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

S1A 药物致癌试验必要性的指导原则	(1)
S1B 药物致癌试验	(9)
S1C 药物致癌试验的剂量选择	(21)
S1C' 药物致癌试验剂量选择指导原则附件: 补充剂量限度和有关注释	(33)
S2A 药物审评遗传毒性试验的特殊性指导原则	(37)
S2B 遗传毒性:药物遗传毒性试验标准组合	(51)
S3A 毒代动力学指导原则:毒性研究中全身暴露 的评价	(63)
S3B 药代动力学:重复给药的组织分布研究指导 原则	(79)
S4 动物慢性毒性试验的周期(啮齿类和非啮齿 类)	(83)
S5A 药品的生殖毒性检测	(87)
S5B 对雄性生育力毒性	(115)
S6 生物技术药物的临床前安全性评价	(121)
M3 实施新药临床研究所需非临床安全性试验 的时间安排	(135)
S1A Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals	(149)
S1B Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals ...	(159)
S1C Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals	(175)

<i>S1C'</i>	Addendum to “dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals”: addition of a limit dose and related notes	(191)
<i>S2A</i>	Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals	(195)
<i>S2B</i>	Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals	(219)
<i>S3A</i>	Note for guidance on toxicokinetics; the assessment of systemic exposure in toxicity studies	(235)
<i>S3B</i>	Pharmacokinetics: guidance for repeated dose tissue distribution studies	(257)
<i>S4</i>	Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing)	(263)
<i>S5A</i>	Detection of toxicity to reproduction for medicinal products	(267)
<i>S5B</i>	Toxicity to male fertility: an addendum to the ICH tripartite guideline on detection of toxicity to reproduction for medicinal products	(301)
<i>S6</i>	Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	(309)
<i>M3</i>	Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals	(331)
ICH	安全性领域专业术语表	(347)

S1A

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH 三方协调指导原则

药物致癌试验必要性的指导原则

1995 年 11 月 29 日
由 ICH 指导委员会推荐
(ICH 进程第四阶段)

本指导原则由相应的 ICH 专家小组,根据 ICH 程序制订,并经各国管理部门协商,已进入第四阶段,被推荐给欧盟、日本和美国管理部门采用。

— 1 —

药物致癌试验必要性的指导原则

目 录

1. 前言	(3)
2. 历史背景	(3)
3. 本指导原则的目的	(4)
4. 致癌试验应考虑的因素	(4)
4.1 期限和接触量	(4)
4.2 相关因素	(5)
4.3 遗传毒性	(5)
4.4 适用范围和患者人群	(5)
4.5 给药途径	(6)
4.6 系统接触的程度	(6)
4.7 内源性肽类、蛋白性物质及同类物	(7)
5. 附加试验的必要性	(7)

药物致癌试验必要性的指导原则

1. 前言

致癌试验的目的是确认对动物的潜在致肿瘤性,从而评价对人体的相应危险性。任何实验室研究、动物毒性试验和人体应用的数据均可提示需要是否进行致癌试验。对于预期病人将长期服用的药物应进行啮齿类动物致癌研究。这些试验的设计和结果的解释,将远远超过目前已具备的遗传毒性试验技术和在评价系统接触量技术方面的最新进展,这些研究也将超越目前我们对于无遗传毒性药物致癌性的理解。遗传毒性试验、毒代动力学和机制研究的结果现在已被常规用于临床前的安全性评价。这些补充数据不仅可用于判断是否需要进行致癌试验,而且对于解释其相应的人体安全性也是十分重要的。由于致癌试验耗时耗力,仅仅当人体的接触情况需要得到动物终身研究的资料,以评价其潜在致癌性时才进行致癌试验。

2. 历史背景

在日本,根据 1990 年“药物毒性研究指导原则手册”,如果临床预期连续用药超过 6 个月或更长时间,则需要进行致癌试验。但如果存在其他因素,用药少于 6 个月时也需要进行致癌试验。在美国,大多数药物在广泛应用于人体之前,已在动物身上进行了致癌试验。根据美国 FDA 要求,一般药物使用超过 3 个月或更长时间需要进行致癌试验。在欧洲,“欧共体药品管理条例”规定了需要进行致癌试验的情况,包括病人长期应用的药

物,即至少 6 个月的连续用药,或频繁的间歇性用药以致总的接触量与连续用药类似的药物。

3. 本指导原则的目的

本指导原则的目的在于规范必须进行致癌试验的情况,以避免不必要地使用动物进行试验,并在全球的药品注册和评价范围内达成共识,期望这些试验方法能反映当前所认可的科学标准。

评价致癌试验必要性的最基本考虑是病人的最长用药时间及其他试验的相关结果,其他因素也可被考虑,如病人人群的数量、潜在致癌性的前期评价、系统接触程度、与内源性物质的异同、适当的试验设计或与临床研究相关的试验期限的选择等。

4. 致癌试验应考虑的因素

4.1 期限和接触量

对临床预期用药至少为 6 个月的药物都应进行致癌试验(见注 1)。

某些类型的化合物可能不会连续用药达 6 个月,但可能以间歇的方式重复使用。然而,很难对有关致癌可能性与临床相应的药物治疗期相联系,很难对临床经常使用的疗程与潜在致癌性作出科学的决定和判断,特别是非连续性的疗程。对治疗慢性和复发性疾病而经常间歇使用的药物,一般需进行致癌试验,包括过敏性鼻炎、忧郁症和焦虑病。长时间接触的某些释放系统也应考虑进行致癌试验,非经常使用或短期接触(如麻醉药和放射性同位素标记造影剂)不需进行致癌试验,除非另有原因。

4.2 相关因素

如果担心一些药物有潜在致癌性可建议进行致癌试验,对这些情况的规定标准应作仔细推敲,因为对于大多数药物,这是作为进行致癌试验的最主要理由。应考虑的一些因素可包括:(1)此种类型产品先前已证明有与人相关的致癌性;(2)其构效关系提示致癌的危险性;(3)在连续重复给药的毒性试验中有癌前期病变的证据;(4)在组织内长期滞留的母体化合物或其代谢产物导致局部组织反应或其他病理生理学变化。

4.3 遗传毒性

明确有遗传毒性的化合物,在缺乏其他资料情况下,可假定为种族交叉的致癌物,暗示对人有害,这样的化合物不需要进行长期致癌试验。然而,如果人需要长期使用这种药物,有必要进行慢性毒性试验(长达一年),以观察其早期致肿瘤作用。

化合物潜在遗传毒性的评价应对结果作总体考虑,并认识体外和体内试验的实质性益处和局限性。设计一组体外和体内试验方法是为了减少有潜在遗传毒性药物的假阴性结果、单个阳性结果。在任何遗传毒性试验的分析中,并不一定意味着受试物对人体具有遗传毒性(ICH 关于药物审评遗传毒性试验的特殊性指导原则)。

4.4 适用范围和患者人群

当需要进行致癌试验时,通常应在申请批准上市前完成,然而,在进行大范围的临床试验之前不需要完成啮齿类动物的致癌试验,除非对患者人群有特殊的考虑。

对于开发用于治疗某些严重疾病的药物,尽管要求在获准上市后进行这些试验,但在批准上市前不需进行致癌试验,尤其是在没有其他满意的替代治疗方法时,可加速利用药物治疗危

及生命的或严重衰弱性疾病。

当指定的人群中预期寿命较短时(如2~3年之内),则不求进行长期致癌试验,如用于进展性系统疾病的抗肿瘤药物,一般不需要进行致癌试验;而在抗癌药物较为有效并能明显延长生命的情况下,可考虑有关继发性肿瘤的问题。当这些药物意图用于非肿瘤病人的辅助治疗或非癌症指征长期使用时,通常需要进行致癌试验。

4.5 给药途径

如可能,动物的给药途径应与拟用的临床途径相一致(ICH药物致癌试验剂量选择);如果不同的给药途径能证明代谢和系统接触量相似,可采用单一给药途径开展致癌试验;应注意到与临床给药途径相应的器官(如肺对于吸入剂)应充分接触受试物,这很重要。试验药物充分接触的证据可来自药代动力学数据(ICH重复给药组织分布试验指导原则)。

4.6 系统接触的程度

局部用药(如皮肤和眼科用药)可能需要进行致癌试验。对于人体局部用药,且极少带来系统性接触的药物,不需要以口服来评价其对内脏器官的潜在致癌作用;当需要考虑潜在光致癌性时,可能需要进行皮肤给药致癌试验(通常用小鼠)。经眼给药的药物不要求进行致癌试验,除非有相关因素或明显的系统接触。

同一治疗成份的药物由于是不同盐类、酸类或碱类,即使先前已有致癌试验,也应提供药物动力学、药效动力学或毒性等方面无明显改变的证据。当药物接触量和所导致毒性发生变化时,可能需进行附加的跨越研究来决定是否需要进行附加的致癌试验。对酯类和复杂的衍生物来说,类似的数据对评价进行附加致癌试验的必要性是有价值的。但应根据个案情况考虑。

4.7 内源性肽类、蛋白性物质及同类物

取自动物或人体,经化学合成、提取纯化或通过生物技术方法如重组 DNA 技术,所生产的内源性肽类或蛋白性物质及其同类物需作特殊考虑。

作为替代性治疗(即生理水平)的内源性物质,一般不需要进行致癌试验,尤其对已有临床实践的同类产品(如动物胰岛素、垂体产生的生长激素和降钙素)。尽管通常情况下不必要,但如果有疗程、临床适应证或患者人群(如重复给药激发的和抗体未达到而导致试验结果无效的程度)的提示,对上述提及的其他生物制品亦应考虑进行啮齿类动物的长期致癌试验。在下列情况下,进行致癌试验可能是重要的:(1)所产生的生物作用与天然产物明显不同;(2)经过修饰导致产品结构与天然产物相比有明显变化;(3)在人体局部或全身的浓度(即药理学水平)明显增加。

5. 附加试验的必要性

以动物致癌试验的结果来评价与人体安全性相关性常常是引起争议的根源,可能需要进行进一步的研究来探讨其作用方式,从而确定是否存在或不具有对人的潜在致癌作用。作用机制的研究对评价动物出现的肿瘤与人类安全的相关性方面是很有用的。

补充注释

注 1:大多数表明疗程为 3 个月的药物,也可能用药达 6 个月。一次对一些药物研究部门和注册机构的调查中显示,没有一例药物仅用 3 个月。