

2011

中英对照 ICH

药品注册的国际技术要求



质量部分

主译 周海钧



人民卫生出版社

药品注册的国际技术要求 2011

安全性部分

临床部分

质量部分

策划编辑 汪仁学
责任编辑 汪仁学 欧阳丹
封面设计  大溪方圆
版式设计 魏红波 邹桂荣
销售分类 药事管理

人民卫生出版社网站:

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

ISBN 978-7-117-13889-5



9 787117 138895 >

定 价: 40.00 元

00600916

RK R9
72
2011(2)

2011

中英对照 ICH

药品注册的国际技术要求

质量部分

编译人员名单

主译

周海钧

者 (按姓氏笔画排序)

王执 王知坚 匡荣 李洋
张洁 陈悦 罗金文 高素英

审



00600916

张华
姚治
曹扉菲 霍秀敏

技术专家组 周海钧 陈镇生 洪利娅 王庆喜

项目指导组 李惠兰 吕玉真

事务协调 包滢 陈悦 曹扉菲

福建人民卫生出版社
藏书章

图书在版编目 (CIP) 数据

2011 药品注册的国际技术要求. 质量部分 / 美国 ICH 指导委员会著; 周海钧主译. —北京: 人民卫生出版社, 2011.2

ISBN 978-7-117-13889-5

I. ①2… II. ①美…②周… III. ①药品检定—标准—研究—世界②药品管理—质量管理—标准—研究—世界 IV. ①R927 ②R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 258376 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

2011 药品注册的国际技术要求 质量部分

主 译: 周海钧

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 14.5 字数: 255 千字

版 次: 2011 年 2 月第 1 版 2011 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13889-5/R·13890

定 价: 40.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

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,降低新药的研制成本,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。鉴于此,在有关专家倡

议和默沙东制药有限公司的支持下,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。

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,还增加了关于在ICH区域内评估并推荐采用药典相关要求的指导原则、抗肿瘤药物的非临床评价,以及基因标记物、药物基因组学、药物遗传学、基因组数据和样本编码分类的定义等一些重要内容,截至2008年底,文件由原来的54个发展成60个。

为了使读者能及时了解ICH动态和新的观念,决定将2006年至2008年ICH新发布的指导原则翻译出版,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。

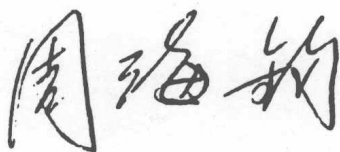
本书的翻译出版,得到了ICH秘书处及国际制药工业协会联合会(IFPMA)注册和科学事务部主任Odett Morin Carpentier博士的授权,特此表示感谢。

同时,本书的出版,默沙东制药有限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、临床研究人員及药品审评管理人员作为有价值的参考书。

本书的译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，恳请读者批评指正。

A handwritten signature in black ink, consisting of three characters: '周', '海', and '钧'. The characters are written in a cursive, flowing style.

——2010年12月

目 录

Q3A (R2)	新原料药中的杂质	1
Q3B (R2)	新药制剂中的杂质	21
Q4B	ICH 区域内使用的药典 文本的评价和推荐	41
Q4B 附录 1 (R1)	炽灼残渣和硫酸化灰分检查 法通则	54
Q4B 附录 2 (R1)	注射剂可提取容量法通则...	60
Q4B 附录 3 (R1)	微粒污染物检查法：不溶性 微粒通则	66
Q4B 附录 4A (R1)	非无菌产品的微生物检查： 微生物计数法通则	81
Q4B 附录 4B (R1)	非无菌产品的微生物检查： 控制菌检查法通则	87
Q4B 附录 4C (R1)	非无菌产品的微生物检查： 药物制剂和原料药的认可 标准通则	93
Q4B 附录 5 (R1)	崩解时限检查法通则	99

Q4B 附录 6 (R1)	剂量均匀度通则	106
Q4B 附录 7 (R2)	溶出度测定法通则	113
Q4B 附录 8 (R1)	无菌检查法通则	121
Q8 (R2)	药品研发	128
Q10	药品质量体系	168
Q8/Q9/Q10 Q&As	质量实施工作小组关于 Q8、 Q9 和 Q10 的问与答	198
Q3A (R2)	IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES	223
Q3B (R2)	IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS	244
Q4B	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS	265
Q4B ANNEX 1 (R1)	RESIDUE ON IGNITION/ SULPHATED ASH GENERAL CHAPTER	280
Q4B ANNEX 2 (R1)	TEST FOR EXTRACTABLE VOLUME OF PARENTERAL PREPARATIONS GENERAL CHAPTER	286

Q4B ANNEX 3	TEST FOR PARTICULATE (R1) CONTAMINATION: SUB- VISIBLE PARTICLES GENERAL CHAPTER ...	292
Q4B ANNEX 4A	MICROBIOLOGICAL (R1) EXAMINATION OF NON- STERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATIONS TESTS GENERAL. CHAPTER	310
Q4B ANNEX 4B	MICROBIOLOGICAL (R1) EXAMINATION OF NON- STERILE PRODUCTS: TEST FOR SPECIFIED MICRO- ORGANISMS GENERAL CHAPTER	317
Q4B ANNEX 4C	MICROBIOLOGICAL (R1) EXAMINATION OF NON- STERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE GENERAL CHAPTER ...	324

Q4B ANNEX 5	DISINTEGRATION TEST	
(R1)	GENERAL CHAPTER	... 331
Q4B ANNEX 6	UNIFORMITY OF DOSAGE	
(R1)	UNITS GENERAL	
	CHAPTER 338
Q4B ANNEX 7	DISSOLUTION TEST	
(R2)	GENERAL CHAPTER	... 345
Q4B ANNEX 8	STERILITY TEST GENERAL	
(R1)	CHAPTER 353
Q8(R2)	PHARMACEUTICAL	
	DEVELOPMENT 360
Q10	PHARMACEUTICAL	
	QUALITY SYSTEM 402
Q8/Q9/Q10 Q&As	QUALITY IMPLEMENTATION	
	WORKING GROUP ON Q8,	
	Q9 AND Q10 QUESTIONS &	
	ANSWERS 434

人用药品注册技术要求国际协调会

技术附件

ICH 三方协调指导原则

新原料药中的杂质

Q3A(R2)

现行第四阶段版本
2006年10月25日

2006~2008年更新并发布

按照 ICH 工作程序, 本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定, 并已提交注册管理机构征询意见。在进程的第四阶段, 最终文稿被推荐给欧盟、日本和美国的注册管理机构采纳。

Q3A(R2)

文件历史

首次 编纂	历史	日期	最新编纂 2005年11月
Q3	在第二阶段获指导委员会批准,并公开征询意见	1994年 3月15日	Q3A
Q3A	在第四阶段获指导委员会批准,并推荐给ICH三方管理机构采纳。 Q3更名为Q3A	1995年 3月30日	Q3A
Q3A (R)	在第二阶段,文件的首版获指导委员会批准,并公开征询意见	1999年 10月7日	Q3A(R1)
Q3A (R)	在第四阶段,文件的首版获指导委员会批准,并推荐给ICH三方管理机构采纳	2002年 2月6日	Q3A(R1)

目前为第四阶段版本

Q3A (R2)	在第四阶段,此版本附件2的修订版获指导委员会直接批准,未公开征询意见	2006年 10月25日	Q3A(R2)
-------------	------------------------------------	-----------------	---------

新原料药中的杂质

ICH 三方协调指导原则

2002年2月7日,在ICH指导委员会会议上进入ICH进程第四阶段,并推荐给ICH三方管理机构采纳

2006年10月25日对附件2作了修订

目 录

1. 介绍	4
2. 杂质的分类	4
3. 杂质报告和控制的说明	5
3.1 有机杂质	5
3.2 无机杂质	7
3.3 溶剂	7
4. 分析方法	7
5. 各批次产品杂质含量的报告	8
6. 规范中所列的杂质检查项目	9
7. 杂质的界定	11
8. 术语	13
附件 1	16
附件 2	17
附件 3	19

新原料药中的杂质

1. 介绍

本文件旨在为那些尚未在任何地区或成员国注册的化学合成的新原料药在注册时,对其杂质的含量和界定的申报提供指导。本指导原则不适用于临床研究期间所用的新原料药,不涵盖生物及生物技术产品、肽、寡聚核苷酸、放射性药物、发酵制品及其半合成品、草药及来源于动植物的粗制品。

新原料药中的杂质应分两个方面阐述:

化学方面:包括对杂质的分类和鉴定、报告生成(report generation)、规范中杂质的检查项目以及对分析方法的简要讨论。

安全性方面:对用于安全性研究和临床研究的新原料药批次中不存在或含量很低的那些杂质的界定的指南。

2. 杂质的分类

杂质可分为下列类型:

- 有机杂质(与工艺和药物有关的)。
- 无机杂质
- 残留溶剂

有机杂质可能会在新原料药的生产过程和/或储存期间有所增加。这些杂质可能是已鉴定的或者是未鉴定的、挥发性的或者非挥发性的。包括:

- 起始物
- 副产物
- 中间体
- 降解产物
- 试剂、配位体、催化剂

无机杂质可能来源于生产过程，它们通常是已知的和已鉴定的，包括：

- 试剂、配位体、催化剂
- 重金属或其他残留金属
- 无机盐
- 其他物质(例如：过滤介质、活性炭等)

溶剂是在新原料药合成过程中用于制备溶液或混悬液的有机或无机液体，由于它们一般具有已知毒性，故较易选择控制方法(见 ICH 指导原则 Q3C 残留溶剂项下)。

不包括在本文件中的杂质为：①外源性污染物，不应该存在于新原料药中，可以用 GMP 来控制的；②多晶型；③对映体杂质。

3. 杂质报告和控制的说明

3.1 有机杂质

申报者应对新原料药在合成、精制和储存过程中最可能产生的那些实际存在的和潜在的杂质进行综述。该综述应建立在对合成所涉及的化学反应、由原材料引入的杂质及可能的降解产物进行合

理地、科学地评估的基础上。可以局限于根据化学反应以及相关条件下可能会产生的杂质进行讨论。

此外,申报者还应对新原料药中杂质检测的实验室研究工作进行综述。其内容包括对研制期间的和模拟上市的所有批次产品的试验结果,以及为鉴定在储存期间可能产生的潜在杂质而进行强力破坏试验的结果(见 ICH 指导原则 Q1A 稳定性项下)。同时应对那些模拟上市的原料批次中的杂质概况和用于研制开发过程的原料批次中的杂质概况进行比较,并讨论任何不同之处。

申报资料中应对那些在新原料药中实际存在的、含量大于(>)附件 1 中鉴定阈值的杂质(例如:以原料药的响应因子计算)的结构特征进行描述。应该注意,在模拟上市生产的批次中,所有出现的大于(>)鉴定阈值的杂质应予鉴定;也应同样鉴定在推荐的放置条件下的稳定性研究中发现的大于(>)鉴定阈值的降解产物;当某个杂质无法鉴定时,申报资料中应包括对该杂质所进行的不成功的试验研究的概述。如果已尝试过鉴定含量不大于(\leq)鉴定阈值的杂质,那么把这些研究结果也进行报告是很有用的。

通常没有必要对含量在鉴定阈值以下(\leq)的杂质进行鉴定。然而,对那些含量不大于(\leq)鉴定阈值但可能产生不寻常功效或毒性药理作用的潜在杂质,仍应建立分析方法。所有杂质均应按照本指