

2011

中英对照 ICH

药品注册的国际技术要求



安全性部分

主译 周海钧



人民卫生出版社

第 4 版 (2011) 日英对照开图

2011

中英对照 ICH

药品注册的国际技术要求

安全性部分

编译人员名单

主 译 周海钧

译 者 (按姓氏笔画排序)

王 停 王玉珠 王庆利 王海学

包 滢 曹菲菲

图书在版编目 (CIP) 数据

2011 药品注册的国际技术要求. 安全性部分 / 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 978-7-117-13877-2

I. ①2… II. ①美… ②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. ①R927
②R965.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 243904 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 安全性部分

主 译: 周海钧

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

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: 9 字数: 158 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 978-7-117-13877-2/R·13878

定 价: 29.00 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、临床研究人员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', '瑞', and '钧'. The characters are written in a cursive, flowing style.

2010年12月于北京

目 录

S1C(R2)	药物致癌试验的剂量选择	1
S2(R1)	人用药物遗传毒性试验和结果分析 指导原则	20
S9	抗肿瘤药物的非临床评价	74
M3 (R2)	支持药物进行临床试验和上市的非 临床安全性研究指导原则	93
S1C (R2)	DOSE SELECTION FOR CARCINOGENICITY STUDIES OF PHARMACEUTICALS	143
S2 (R1)	GUIDANCE ON GENOTOXICITY TESTING AND DATA INTERPRETATION FOR PHARMACEUTICALS INTENDED FOR HUMAN USE	163
S9	NONCLINICAL EVALUATION FOR ANTICANCER PHARMACEUTICALS	215

M3 (R2)	GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS.....	235
---------	---	-----

人用药品注册技术要求国际协调会

S1C(R2)

ICH 三方协调指导原则

药物致癌试验的剂量选择

进入 ICH 进程第四阶段

1994 年 10 月 27 日总指导原则

(2005 年 11 月整合 1997 年 7 月 17 日有关剂量限度附录)

2008 年 3 月 11 日修订

2006~2008 年更新并发布

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洲联盟、日本和美国的
管理机构采纳。

S1C(R2)

文件历史

最初版本	历史	日期	新版本 2005 年 11 月
------	----	----	-----------------

总指导原则：药物致癌试验的剂量选择

S1	指导委员会批准进入第二阶段, 并发布以公开征询意见	1993 年 10 月 27 日	S1
S1C	指导委员会批准进入第四阶段, 并推荐给 ICH 三方的管理机构采纳	1994 年 10 月 27 日	S1C

总指导原则附件：补充剂量限度和有关注释

S1C (R)	指导委员会批准此附件进入第二阶段, 并发布以公开征询意见	1996 年 11 月 6 日	列入 S1C (R1)
S1C (R)	指导委员会批准此附件进入第四阶段, 并推荐给 ICH 三方的管理机构采纳	1997 年 7 月 17 日	列入 S1C (R1)

首次修订(R1)

S1C 和 S1C(R)	总指导原则整合附件后现在重新命名为 S1C(R1) 新题目为“药物致癌试验的剂量选择和剂量限度”	2005 年 11 月	S1C (R1)
--------------	---	----------------	----------

现行第四阶段版本

S1C (R2)	指导委员会批准第二次修订版直接进入第四阶段,无需再公开征询意见,删除总指导原则的注释 2,并参照注释修订正文。题目删除“和剂量限度”。此附件被整合在正文中 在此修订版中声明药代动力学终点 25 还适用于具有阳性遗传毒性信号的药物。此变更体现了在选择 MTD 时加强动物福利(即减轻动物疼痛或不适)的“优化”(3 个 R 之一)	2008 年 3 月 11 日	S1C (R2)
----------	--	--------------------	----------

药物致癌试验的剂量选择

ICH 三方协调指导原则

在 2008 年 3 月 11 日 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段, 本指导原则已被推荐给 ICH 三方的管理当局采纳。

目 录

1. 前言	5
1.1 剂量范围研究通常所考虑的因素	7
1.2 高剂量选择的毒性终点	8
1.3 高剂量选择的药代动力学终点	8
1.4 高剂量选择中动物和人 <i>AUC</i> 比较的标准	9
1.5 高剂量选择中药物的吸收饱和	10
1.6 高剂量选择的药效学终点	10
1.7 最大可行剂量	11
1.8 剂量限度	11
1.9 高剂量选择的附加终点	12
1.10 致癌试验的中、低剂量选择	12
2. 小结	13
3. 注释	13

药物致癌试验的剂量选择

1. 前言

化学药物致癌试验中选择高剂量的传统方法是以最大耐受剂量(MTD)作为标准(参见注释 1),而最大耐受剂量一般由 3 个月的毒性试验数据得出。

过去,各国药品注册管理机构对于人用药物致癌试验中高剂量的选择标准均不一致。在欧洲和日本,可根据毒性终点或所推荐的人体每日最大用药量的高倍量(以 mg/kg 计 >100 倍)来进行剂量选择。然而在美国,在最大耐受剂量的基础上进行剂量选择是传统上唯一可接受的方法。各地区均以最大可行剂量作为可以接受的终点。

对啮齿类动物毒性较低的药物,采用 MTD 可导致致癌试验的给药量非常高,常常为临床剂量的高倍量。值得注意的是,如果啮齿类动物的给药量远远超过人体用药量,其试验结果可能与对人体的危害无关。因为受试动物的生理状况有很大差异,其发现可能并不反映人体给药后的结果。

理想情况下,用啮齿类动物进行药物生物学评价时所选择的剂量应该是:①适当超过人体治疗剂量的一个安全范围;②能被耐受而无明显的慢性生理功能失调,并且生存情况良好;③根据能够全面体现药物特性和动物适用性的动物及人体数据集;

④能阐明数据与临床应用的关系。

为了协调各国药物致癌试验的高剂量选择标准,并建立一个高剂量选择的合理依据,ICH 安全性专家小组开始制订一个由 ICH 指导委员会推荐的,可通用并有科学依据的高剂量选择标准。药物的某些特点不同于普通化学品,如果能制订一个在某些方面与其他指导原则不同的指导原则,也就意味着可以提高致癌试验对于药物的相关性。因此就可以从药理学、药代动力学和在人体的代谢消除等方面得到很多信息。另外,通常还应考虑所期望的患者人群、给药模式、用药范围及人体不能耐受的毒性和(或)副作用等信息。研制成药品的化合物,具有复杂的化学和药理性质以及复杂的致癌机制,要求采取灵活的方法选择剂量。本文件提议,以下任何一种方法都可能有益于剂量选择,应选择一种较为合理的药物致癌试验的剂量选择方法。这些方法包括:①毒性终点;②药代动力学终点;③吸收饱和终点;④药效学终点;⑤最大可行剂量;⑥剂量限度;⑦其他终点。

根据所有相关的动物数据,并结合已有的人体数据,来确定最合适的终点,从而选择致癌试验的高剂量是极为重要的。除了高剂量选择的主要终点外,在选择致癌试验的剂量时也需要考虑相关的药代动力学、药效学和毒性数据。

在制订这样一个方法的过程中,我们认识到目

前对于致癌性基本机制的了解还很少。此外,尽管用啮齿类动物来预测人的致癌危险性是目前最可行的方法,但其仍存在局限性。利用药物衍生物的血浆浓度来预测人的致癌危险性是改进啮齿类动物试验设计的一个最佳方法,但在这一领域中仍需继续研究以期能找到更好的方法。正是因为认识到很多新的数据已提示了更新某些规范的重要性,所以希望本指导原则能在这一困难而复杂的领域中起到指导作用。

1.1 剂量范围研究通常所考虑的因素

当通过剂量范围研究来选择致癌试验的高剂量时,不管所采用的最后终点是什么,所考虑的因素都是相同的。

(1) 通常,致癌试验是在一定数量的大鼠和小鼠中进行的,因为有充分的资料记录大鼠和小鼠自发性肿瘤的发生率。最好采用与人类代谢特征尽可能相似的啮齿类动物品系进行研究(参见注释 2)。

(2) 在致癌试验中,对所用动物的种属和品系、雄性和雌性动物均应进行剂量范围研究。

(3) 剂量选择的数值一般是按生物测试的给药途径和方法所进行的为期 90 天的试验结果。

(4) 选择合适的给药程序和方案应根据临床应用及给药模式、药代动力学和其他实际情况考虑。

(5) 最好能阐述毒性特征和任何与剂量相关的毒性, 还应考虑一般毒性、癌前期病变和(或)特异性的组织增生及内分泌紊乱。

(6) 应了解代谢特征及代谢酶活性随时间的变化(诱导或抑制), 以便对试验结果做出合适的解释。

1.2 高剂量选择的毒性终点

在第一次 ICH 会议上, 一致同意根据试验药物的药理学和毒性特征, 对除 MTD 以外的致癌试验的高剂量选择终点进行评价。但目前尚未就应用 MTD 以外的其他毒性终点达成科学上的共识。因此 ICH 安全性专家小组已同意继续使用 MTD 作为有用的致癌试验选择高剂量的毒性终点。

以下对 MTD 的定义与国际注册管理机构曾发布的概念一致(参见注释 1): 在致癌试验过程中, 最高剂量或最大耐受量为预期将产生最小毒性作用的剂量。这种毒性作用可从 90 天的剂量范围确定试验中观察到。值得注意的是, 预期能改变动物正常寿命或干扰试验结果解释的生理功能的改变包括: 与对照组相比体重的增长率减少 10% 以下、有靶器官毒性、临床病理参数的明显改变。

1.3 高剂量选择的药代动力学终点

对于在人类和啮齿类动物中有相似点的代谢特征, 并对啮齿类动物只有较低的器官毒性(啮齿

类动物对高剂量耐受性良好)的药物,系统暴露量达到人体药物暴露曲线下面积(*AUC*)(在所推荐的每日最大剂量下)的很多倍时,可作为药物致癌试验剂量选择的合适的终点。动物全身药物暴露量水平应足够大,以达到致癌试验所需的暴露量。

应注意到,由于不同种属动物的代谢和排泄模式不同,给药后组织中的浓度也不一致。所以,以血液中母体药物代谢物的浓度来比较给药后的全身暴露量,比用给药剂量更合适。测定血浆中未结合的药物量是获得组织中未结合药物量的最佳间接测定方法。由于兼顾了化合物的血浆浓度和体内滞留时间,*AUC*被认为是最全面的药代动力学终点。

是否可利用动物和人体血药浓度的比较来评价人体的致癌性,目前尚未科学地论证。然而,基于以 *MTD* 进行的致癌试验数据库的分析,当啮齿类动物血浆中母体化合物和(或)代谢物的 *AUC* 为人的 25 倍时,其致癌试验的高剂量选择被认为是实用的(参见注释 3)。

1.4 高剂量选择中动物和人 *AUC* 比较的标准

以下标准尤其适用于通过确定药代动力学意义的暴露量进行高剂量选择。

(1) 已有的啮齿类动物药代动力学数据所用的动物品系与用于致癌试验的相同,且给药途径和剂量范围相同(参见注释 4、5 和 6)。