

ICH Study Group in China

最新中英对照 ICH



药品注册的国际技术要求

2009~2011 YAOPIN ZHUCE DE GUOJI JISHU YAOQIU

2009~2011 年

ICH 研究小组 编译

中国医药科技出版社

ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals

ICH 技术要求的

药品注册的 国际技术要求

2010—2011年

ICH 技术工作组 编辑

中国医药出版社

★ ★ ★ ★ ★
最新中英对照ICH

药品注册的 国际技术要求

(2009 ~ 2011 年)

ICH 研究小组 编译

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品注册的国际技术要求: 2009 ~ 2011 年/美国 ICH 指导委员会著; ICH 研究小组编译. —北京: 中国医药科技出版社, 2012. 4

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5248 - 0

I. ①药… II. ①美…②I… III. ①药品检定 - 标准 - 研究 - 世界②临床药
学 - 药效试验 - 标准 - 研究 - 世界 IV. ①R927②R965. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 225861 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710 × 1020mm $\frac{1}{16}$

印张 36 $\frac{3}{4}$

字数 509 千字

版次 2012 年 4 月第 1 版

印次 2012 年 4 月第 1 次印刷

印刷 北京密东印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5248 - 0

定价 98.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

欧盟、美国和日本的三方政府药品管理部门和药品生产研发部门，于1990年成立了“人用药品注册技术要求国际协调会（简称ICH）”，20多年来，遵循用药安全和有效的基本原则，在科学技术现代化、标准化的统一思想指导下，通过对话协商，在药品注册的技术要求的许多方面取得了共识，制定出了质量、安全性和临床的共同技术文件58份及多学科文件8份，编制出医学专业标准化术语词典（MeDRA），设计出一套用于质量、安全性和有效性技术文件的统一格式（CTD），以现代信息技术对新药进行申报和审批（eCTD）。现已在ICH国家内的药品管理和生产研发部门广泛应用，并得到部分非ICH国家的认可和推广。这无疑可促进药品的国际流通、缩短新药的审批时间、降低新药研制成本，使新药能及早地应用于患者。

我国是药品生产和使用大国，又是WTO成员国。药品的质量技术要求与国际接轨势在必行。为此，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（中国）有限公司支持下，1998年开始组织力量将这些技术文件逐步翻译成中文，分别于2000年、2007年两次翻译出版了《药品注册的国际技术要求》的质量、安全性和临床各三个分册；而后于2011年翻译出版了2006年至2008年发布的质量、安全性和临床相关指导原则的更新部分的三个分册。

人的正确认识会随着科学技术的发展不断深化，ICH有关技术文件必将不断的修订和完善，这是一项长期的工程。为了更好地、全面地推动这项工作，2009年9月，在国家食品药品监督管理局（SFDA）倡导下，经过筹备，成立了中国的ICH研究小组，旨在研究国际药品注册标准的发展和变化，加强与ICH国际组织及专家的交流与沟通，促进中国药品注册技术要求与国际协调一致。

翻译、出版指导原则是 ICH 研究小组的重要工作之一，但今后的重点放在 ICH 更新文件上。研究小组在前期翻译出版工作的基础上，由各专业工作组牵头，与相关技术人员组成翻译编委会，对 2009 年 2 月至 2011 年 2 月发布的 22 份 ICH 更新指导原则进行了翻译和审校。主要内容包括残留溶剂、ICH 区域内药典附录的评价及建议、生物技术产品的临床前安全性评价、研究期间安全性更新报告、药品或生物技术产品开发相关的生物标记物等。

译本是汇总质量、安全性和临床三部分内容，以单册的形式出版，附中英文对照。它是 ICH 研究小组完成的第一本 ICH 指导原则译本，研究小组将继续组织和开展 ICH 最新资料的翻译、出版、比较性研究工作。

本单册翻译出版，得到 ICH 秘书处的授权，中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会（RDPAC）提供了翻译、审校、协调及财力支持，特此表示感谢。

本单册可供新药研究开发人员、药品检验人员、临床研究人員及药品管理人员作为有价值的参考书。

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。



2011 年 4 月

目 录

质量部分

Q3C (R5)	杂质：残留溶剂的指导原则	2
Q4B 附录1 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 炽灼残渣（硫酸灰分）检查法	31
Q4B 附录2 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 注射剂装量检查法	37
Q4B 附录3 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 不溶性微粒检查法	42
Q4B 附录4A (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 非无菌产品的微生物检查：微生物计数法	53
Q4B 附录4B (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议——非 无菌产品的微生物检查：控制菌检查法	59
Q4B 附录4C (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 非无菌产品的微生物检查：原料药及其制剂 的判定标准	65
Q4B 附录5 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 崩解时限检查法	71
Q4B 附录6 (R1)	关于 ICH 区域内的药典附录的评价及建议 ——含量均匀度检查法	77
Q4B 附录7 (R2)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 溶出度检查法	83
Q4B 附录8 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 无菌检查法	90
Q4B 附录9 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 片剂脆碎度检查法	96

Q4B 附录 10 (R1)	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 聚丙烯酰胺凝胶电泳法	102
Q4B 附录 11	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议 ——毛细管电泳法	108
Q4B 附录 12	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议 ——筛分法	114
Q4B 附录 13	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 粉末的散装密度和振实密度测定法	131
Q4B 附录 14	关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议—— 细菌内毒素检查法	143

安全性部分

S6 (R1)	ICH S6 附录：生物技术药物的临床前安全性评价	178
---------	---------------------------------	-----

临床部分

E2F	研发期间安全性更新报告	194
E7	E7 特殊人群的研究：老年医学	233
E16	药物或生物技术产品开发相关的生物标记物： 验证申请的背景资料、结构和格式	239

Quality

Q3C (R5)	IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS	256
Q4B ANNEX 1 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON RESIDUE ON IGNI- TION/SULPHATED ASH GENERAL CHAP- TER	296

Q4B ANNEX 2 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON TEST FOR EXTRACTABLE VOLUME OF PARENTERAL PREPARATIONS GENERAL CHAPTER ...	303
Q4B ANNEX 3 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON TEST FOR PARTICULATE CONTAMINATION: SUB-VISIBLE PARTICLES GENERAL CHAPTER	309
Q4B ANNEX 4A (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NON-STERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATIONS TESTS GENERAL CHAPTER	327
Q4B ANNEX 4B (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NON-STERILE PRODUCTS: TEST FOR SPECIFIED MICRO-ORGANISMS GENERAL CHAPTER	334
Q4B ANNEX 4C (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NON-STERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE GENERAL CHAPTER	341
Q4B ANNEX 5 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN	

	THE ICH REGIONS ON DISINTEGRATION TEST GENERAL CHAPTER	348
Q4B ANNEX 6 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS GENERAL CHAPTER	355
Q4B ANNEX 7 (R2)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON DISSOLUTION TEST GENERAL CHAPTER	362
Q4B ANNEX 8 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON STERILITY TEST GENERAL CHAPTER	370
Q4B ANNEX 9 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON TABLET FRIABILITY GENERAL CHAPTER	377
Q4B ANNEX 10 (R1)	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON POLYACRYLAMIDE GEL ELECTROPHORESIS GENERAL CHAPTER	384
Q4B ANNEX 11	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON CAPILLARY ELECTROPHORESIS GENERAL CHAPTER	390
Q4B ANNEX 12	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMACOPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON ANALYTICAL SIEVING GENERAL CHAPTER	397
Q4B ANNEX 13	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF	

	PHARMAPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS GENERAL CHAPTER	404
Q4B ANNEX 14	EVALUATION AND RECOMMENDATION OF PHARMAPOEIAL TEXTS FOR USE IN THE ICH REGIONS ON BACTERIAL ENDOTOXINS TEST GENERAL CHAPTER	420
Q8, Q9 and Q10	Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4) ...	441

Safety

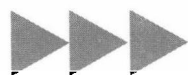
S6 (R1)	ADDENDUM TO ICH S6: PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS	466
---------	--	-----

Efficacy

E2F	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT	488
E7	E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics	547
E16	BIOMARKERS RELATED TO DRUG OR BIOTECHNOLOGY PRODUCT DEVELOPMENT: CONTEXT, STRUCTURE AND FORMAT OF QUALIFICATION SUBMISSIONS	554



质量部分



人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

杂质：残留溶剂的指导原则 Q3C (R5)

现行第四阶段版本

2011 年 2 月 4 日

最早的版本是 1997 年 7 月 17 日发布的 (2002 年 9 月修订的 THF 的 PDE 和 2002 年 10 月修订的 NMP 的 PDE 于 2005 年 11 月被合并到核心指导原则中, 修订的异丙基苯的 PDE 于 2011 年 2 月被合并到核心指导原则中)

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。

Q3C (R5) 文件历史

初始编码	历史	日期	新编码
------	----	----	-----

最早版本指导原则：杂质：残留溶剂指导原则

Q3C	由指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见	1996. 11. 6	Q3C
Q3C	由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	1997. 7. 17	Q3C

对最早版本中 THF 的 PDE 信息的修订

Q3C (M) THF	四氢呋喃 (THF) 的日允许接触剂量 (PDE): 根据新的毒理学数据修订的 PDE。新的 THF 的 PDE 由指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见	2000. 7. 20	见 Q3C (R1)
Q3C (M) THF	由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	2002. 9. 12	见 Q3C (R1)

对最早版本中 NMP 的 PDE 信息的修订

Q3C (M) NMP	N - 甲基吡咯烷酮 (NMP) 的日允许接触剂量 (PDE): 根据新的毒理学数据修订的 PDE。该修订由指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见	2000. 7. 20	见 Q3C (R2)
Q3C (M) NMP	由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	2002. 9. 12	见 Q3C (R2)
Q3C (M) NMP	指导委员会批准的计算公式勘误表	2002. 10. 28	见 Q3C (R3)

续表

Q3C, Q3C (M) THF 以及 Q3C (M) NMP	由于两个更新 (N - 甲基吡咯烷酮的 PDE 以及四氢呋喃的 PDE), 最早版本的指导原则重命名为 Q3C (R3), NMP 的更新勘误表加入到最早版本的指导原则中	2005. 11	Q3C (R3)
---------------------------------	---	----------	----------

最早版本指导原则：杂质：残留溶剂指导原则

Q3C (R4)	更新了表格 2, 表格 3 以及附录 1, 以体现 N - 甲基吡咯烷酮和四氢呋喃 PDE 的修订	2009. 2	Q3C (R4)
----------	---	---------	----------

对最早版本中异丙基苯的 PDE 信息的修订

异丙基苯的 PDE	异丙基苯的日允许接触剂量 (PDE): 根据新的毒理学数据修订的 PDE。由指导委员会批准进入第二阶段, 并发布以公开征询意见	2010. 3. 26	见 Q3C (R5)
-----------	---	-------------	------------

目前第四阶段版本

Q3C (R5)	异丙基苯的 PDE 由指导委员会批准进入第四阶段, 并推荐 ICH 三方的管理机构采纳。将异丙基苯的 PDE 文件合并成为 Q3C (R4) 核心指导原则的 IV 部分, 将该指导原则重新命名为 Q3C (R5) 更新了表格 2, 表格 3 以及附录 1, 以体现异丙基苯的 PDE 的修订	2011. 2. 4	Q3C (R5)
----------	--	------------	----------

杂质：残留溶剂的指导原则

ICH 三方协调指导原则

目 录

第 I 部分

1 介绍	6
2 指导原则的范围	7
3 通则	7
3.1 根据风险评估对残留溶剂分类	7
3.2 建立接触限度的方法	8
3.3 第二类溶剂限度的表示方法	8
3.4 分析方法	9
3.5 残留溶剂的报告水平	10
4 残留溶剂的限度	10
4.1 应避免的溶剂	10
4.2 应限制的溶剂	11
4.3 低毒溶剂	12
4.4 没有足够毒性资料的溶剂	13
术语	13
附录 1 指导原则中所列的溶剂	14
附录 2 其他背景	18
A2.1 有机挥发性溶剂的环境管理	18
A2.2 药物中的残留溶剂	19
附录 3 建立接触限度的方法	19

第 II 部分

四氢呋喃的日允许接触剂量 PDE	23
------------------------	----

第 III 部分

N - 甲基吡咯烷酮 (NMP) 的日允许接触剂量 (PDE)	25
---------------------------------------	----

第 IV 部分

异丙基苯的日允许接触剂量 (PDE)	27
--------------------------	----

第 I 部分

杂质：残留溶剂的指导原则

1997 年 7 月 17 日在 ICH 指导委员会上进入 ICH 进程的第四阶段，
被推荐给三方的管理机构采纳

1 介绍

本指导原则旨在推荐在保证患者安全的药物中残留溶剂可接受量。指导原则建议使用低毒的溶剂，提出了一些残留溶剂毒理学上的可接受水平。

药物中的残留溶剂在此定义为在原料药或赋形剂的生产中，以及在制剂制备过程中产生或使用的、用现行的生产技术不能完全除尽的有机挥发性化合物。在合成原料药中选择适当的溶剂，可提高得率或决定药物的性质，如晶型、纯度和溶解度。因此，有时溶剂是合成中非常关键的因素。本指导原则所指的溶剂不是指谨慎地用作赋形剂的溶剂，也不是指溶剂化物。然而，应对这些制剂中的溶剂的含量进行定量并说明其合理性。

由于残留溶剂没有疗效，故所有残留溶剂均应尽可能除去，以符合产品规范、GMP 或其他的质量要求。制剂所含残留溶剂的水平不能高于安全值。已知一些溶剂可导致不可接受的毒性（第一类，表 1），除非在利弊评估中被充分证明合理，应避免在原料药、赋形剂及制剂生产中使用。一些溶剂毒性不太大（第二类、表 2）应限制使用，以免给患者带来潜在的不良反应。尽可能使用低毒溶剂（第三类，表 3）。附录 1 中列出了指导原则中的全部溶剂。

表中所列溶剂并非详尽无遗，其他可能使用的溶剂有待日后补充列入。第一、二类溶剂的建议限度或溶剂的分类会随着新的安全性资料的获得而调整。含有新溶剂的新药制剂，其上市申请的安全性资料应符合本指导原则或原料药指导原则（Q3A，新原料药中的杂质）或新药制剂（Q3B，新药制剂中的杂质）中所述的杂质控制原则，或者