

中英对照
ICH

药品注册的 国际技术要求

● 质量部分 ●

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

质量部分

ICH 指导委员会

主译 周海钧

译者 (按姓氏笔画为序)

王军志	王佑春	张翊	李杨	李玲
杨军	陈珏	陈悦	陈镇生	周海钧
胡功允	倪维芳	殷国真	高素英	梁旻
陈建新				

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

质量部分技术负责人

周海钧 陈镇生 郑竹莲

人 民 卫 生 出 版 社

· 2 ·

中英对照

ICH

药品注册的国际技术要求

质 量 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

质量部分

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。

图书在版编目 (CIP) 数据

药品注册的国际技术要求, 质量部分/ICH 指导委员会著; 周海钧译. —北京: 人民卫生出版社, 2000
ISBN 7-117-03864-0

I. 药… II. ① I …②周… III. ①药品-注册-技术-世界②药品-质量检验-注册-技术 IV. R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 46235 号

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: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 19.125

字 数: 464 千字

版 次: 2000 年 9 月第 1 版 2002 年 4 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-03864-0/R·3865

定 价: 31.00 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)

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。国家药品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国际协调会（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

二〇〇〇年六月于北京

人用药品注册技术要求 国际协调会 (ICH) 简介

1. ICH 成立的背景

不同国家,对新药上市前要进行审批的实现时间是不同的。美国在 30 年代发生了磺胺酞剂事件后,美国 FDA 开始对上市药品进行审批。日本政府在 50 年代才开始对上市药品进行注册制度。欧洲在 60 年代发生反应停 (thalidomide) 惨案后,才认识到新一代合成药既有治疗作用亦有潜在危险性。不管过去是否建立了药品上市审批制度,许多国家在 60~70 年代都分别制订了产品注册的法规、条例和指导原则。随着制药工业渐趋国际化并寻找新的全球市场,各国药品注册的技术要求不同,成为世界贸易的障碍。虽然各国制订的技术要求都是围绕质量、安全性和有效性这些主要要素,但具体的技术规定各国差别较大,以致使制药部门感到要在国际市场销售一个药品,需进行长时间和昂贵的多次重复试验和重复申报。

随着新药研究和开发的费用逐年提高,医疗费用亦逐年上升,各国政府普遍关注如何降低药价并使新药能及早用于治疗病人,以减少政府开支,因此新药申报技术要求的合理化和一致化就提到议事日程上来了。

80 年代,欧洲成立欧共体,要求一国药品能在整个欧洲市场销售,因此在欧洲首先开展了药品注册技术要求的协调工作,实践证明是可行的。此后,美、日、欧共体三方纷纷进行

了双边对话，研讨协调的可能性，直至 1989 年在巴黎召开的国家药品管理当局国际会议（ICDRA）后，才开始制订具体实施计划。此后三方政府注册部门与国际制药工业协会联合会（IFPMA）联系，讨论由注册部门和工业部门共同发起国际协调会议可能性。1990 年 4 月欧洲制药工业联合会（EFPIA）在布鲁塞尔召开由三方注册部门和工业部门参加的国际会议，讨论了 ICH 意义和任务，成立了 ICH 指导委员会。会议决定每两年召开一次 ICH 会议，由三方轮流主办。第一次指导委员会协调了选题，一致认为应以安全性、质量和有效性三个方面制订的技术要求作为药品能否批准上市的基础，并决定起草 11 个文件（质量 3 个，安全性 4 个，有效性 4 个）。同时，每个文件成立了专家工作组（EWG），讨论科学技术问题。后来随着工作的深入开展，认为电子通讯和术语的统一，应作为互读文件的基础。因此除安全性、质量和有效性外，增加了“综合学科”，并成立了子课题，至今已有 45 个文件。

2. 概况及组织机构

2.1 概况

ICH 的全文是 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，即“人用药品注册技术要求国际协调会”，它是由欧洲联盟、日本和美国三方的药品管理部门和生产部门组成，六个参加单位分别为：

欧洲联盟，European Union（EU）

欧洲制药工业协会联合会，European Federation of Pharmaceutical Industries Associations（EFPIA）

日本厚生省，Ministry of Health and Welfare，Japan

(MHW)

日本制药工业协会, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

美国食品与药品管理局, US Food and Drug Administration (FDA)

美国药物研究和生产联合会, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PRMA)

此外, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)、欧洲自由贸易区 (European Free Trade Area, EFTA) 和加拿大卫生保健局 (Canadian Health Protection Branch, CHPB) 作为观察员; 国际制药工业协会联合会 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations, IFPMA) 作为制药工业的保护伞组织参加协调会。ICH 秘书处设在日内瓦 IFPMA 总部。

ICH 共召开了四次国际性大会: 第一次是 1991 年 11 月在比利时的布鲁塞尔市召开, 参加代表 1200 余人; 第二次是 1993 年 10 月 27—29 日在美国佛罗里达州的奥兰多召开, 参加代表有 1500 余人; 第三次是 1995 年 11 月 29 日—12 月 1 日在日本横滨市召开, 参加代表达 2400 余人; 第四次是 1997 年 7 月 16—18 日在比利时的布鲁塞尔市召开, 参加代表达 1600 余人; 第五次计划在 2000 年 11 月 9—11 日在美国圣地亚哥举行。

2.2 组织机构

ICH 是由指导委员会、专家工作组和秘书处组成。

(1) 指导委员会 (the Steering Committee, SC)

指导委员会共有 14 名成员, 由六个参加单位和 IFPMA 各派二名代表组成。指导委员会主要领导 ICH 会议并协调工作进展。每年召开 2~3 次会议, 分别由主办国管理部门的代

表主持会议，三个观察员组织可分别派 1 名代表列席指导委员会会议。指导委员会对 2 和 4 二个关键阶段进行讨论，作出决定。

(2) 专家工作组 (Expert Working Groups, EWG)

专家工作组是指导委员会的技术顾问，六个主办单位对每个起草文件的专题派若干名专家参加，其中一名任专题组长，负责该专题的工作。

协调的专题共分四个类别：安全性 (safety, 包括药理、毒理、药代等试验)，以 S 表示；质量 (Quality, 包括稳定性、验证、杂质、规格等)，以 Q 表示；有效性 (Efficacy, 包括临床试验中的设计、研究报告、GCP 等)，以 E 表示；综合学科 (Multidisciplinary, 包括术语、管理通讯等)，以 M 表示。

六个主办单位还在每组各派一名协调员，分别协调各组中若干专题的进展。

(3) 秘书处

秘书处设在日内瓦 IFPMA 总部。它主要负责指导委员会及专家工作组会议的准备工作及有关文件的起草，并负责与各组的协调员联系，以保证将讨论的文件按时发送到有关人员。

3. 职责和工作程序

3.1 职责

(1) 对在欧盟、美国和日本注册产品的技术要求中存在的不同点，创造注册部门与制药部门对话的场所，以便更及时将新药推向市场，使病人得到及时治疗；

(2) 监测和更新已协调一致的文件，使在最大程度上相互接受 ICH 成员国的研究开发数据；

(3) 随着新技术进展和新治疗方法应用, 选择一些课题及时协调, 以避免今后技术文件产生分歧;

(4) 推动新技术新方法替代现有文件的技术和方法, 在不影响安全性的情况下, 节省受试病人、动物和其他资源;

(5) 鼓励已协调技术文件的散发、交流及应用, 以达到共同标准的贯彻。

3.2 工作程序

ICH 把需讨论专题的进展分成五个阶段:

(1) 阶段 1: EWG 技术讨论

专家工作组对新选题目进行初步讨论, 并起草出初稿, 初稿可以是建议 (Recommendation)、政策说明 (Policy Statement)、指导原则 (Guideline) 或讨论要点 (Points to Consider) 等形式。由专家工作组对初稿进行讨论、审查与修改, 直到达成共识, 提交指导委员会。

(2) 阶段 2: 达成共识

由指导委员会的六个主办单位负责人对初稿进行审查讨论后签字, 提交欧、日、美三方药品管理部门正式讨论, 在六个月内将意见汇总。

(3) 阶段 3: 正式协商

管理部门对收集到的意见交换看法, 提出“补充草案”。“补充草案”中有重要修改, 则需将材料再一次分发到有关单位征求意见, 在三个月内把意见归纳到“补充草案”中, 然后提交给 ICH 专家工作组, 由专家代表签字。

(4) 阶段 4: 最后文件

指导委员会对文件进行认真讨论, 交三方管理部门签字, 并建议三方管理部门采用。

(5) 阶段 5: 付诸实施

三方管理部门根据各国的惯例, 将通过的技术文件列入本

国药品管理法规中。

4. ICH 工作的特征与目标

(1) 病人第一

一切从病人利益出发是 ICH 讨论和协商的基础，决定技术文件的准则是：“是否有利于病人？如何才能更快地为病人提供高质量的、安全有效的药物？如何才能按国际标准进行高质量的临床试验？”因此对安全性、有效性和质量方面的不同看法的讨论不是折中，而是统一在高科技、高要求的基础之上的。由于有了统一的技术要求，各国可互用注册的技术资料，减少新药研究与开发的费用，从而降低新药的价格和成本。研究开发费用的降低可将节省下来的资金再用于新药的研究与开发，更多地开发安全有效的新药。

(2) 对话和协作

管理部门与工业部门的专家在同一原则下进行讨论，从不同角度提出更合理的见解，避免片面性。在 ICH 会议中，管理部门与工业部门是对话，不是对抗，是相互合作和相互信任，不是相互扯皮。对于意见的分歧，要在尊重科学、为病人利益服务这二个准则上进行统一，通过认真的讨论，对每个专题作出最科学的决定。

(3) 透明度

透明度是 ICH 另一个重要特征。为了使达成一致的协议文件能很快付诸实施，要求所讨论的技术信息不仅在三方 17 国（欧盟 15 国、美国和日本）之间共享，而且应尽量使信息传递到非 ICH 国家，使更多国家了解 ICH 的活动，并从中获益。

(4) 高科技

ICH 虽然只有 17 个国家参加，但这 17 个国家的制药工业

产值占了世界的 80%，所使用的研究和开发费用占了世界药物研究总投入的 90%，并集中了国际上有经验的药品审评和
研究开发方面的专家智慧，提出一套技术要求的指导原则。

5. ICH 文件及进展

ICH 文件分为质量、安全性、有效性和综合学科四类，现已制订 45 个文件，它们是：

5.1 质量的技术要求文件（16）

稳定性

Q1a 新原料药及其制剂的稳定性试验

Q1b 新原料药及其制剂光稳定性试验

Q1c 新剂型的稳定性试验分析方法验证

Q2a 定义和术语

Q2b 方法学

杂质

Q3a 新原料药杂质要求

Q3b 新制剂的杂质要求

Q3c 溶剂残留量的要求

药典

Q4 药典标准规格的协调

生物技术产品质量

Q5a 病毒安全性评价

Q5b 遗传稳定性

Q5c 生物制品的稳定性试验

Q5d 细胞基质的质量要求

标准规格

Q6a 化学产品

Q6b 生物产品标准规格

GMP

Q7a 药物活性成分的 GMP

5.2 安全性技术要求文件 (12)

致癌性

S1a 药物致癌性试验条件

S1b 致癌试验

S1c 剂量选择

遗传毒性

S2a 遗传毒性试验的要求

S2b 标准组合试验

代谢动力学

S3a 毒物代谢动力学

S3b 药物代谢动力学

毒性试验

S4 啮齿类动物多剂量毒性试验；非啮齿类动物多剂量毒性试验

生殖毒性

S5a 生殖毒性试验

S5b 对男性生育力的毒性试验

r-DNA 产品安全性

S6 生物技术产品的安全性试验

药理

S7 安全药理研究

5.3 有效性技术要求文件 (14)

给药方案

E1 评价临床安全性的给药方案

临床安全性

E2a 加速报告的定义和标准

E2b 传送不良反应报告的资料要求

E2c 最新资料的定期报告

研究报告

E3 临床研究报告的结构与内容

量效关系

E4 新药注册所需量效关系的资料

种族因素

E5 对国外临床研究资料的种族因素的可接受性

GCP

E6 药品临床研究规范（GCP）统一的指导原则

特殊人群

E7 老年人群的临床研究

临床研究设计

E8 临床研究总则

E9 统计原则

E10 对照组的选择

E11 儿童人群的临床研究

各类药物临床研究

E12a 抗高血压药临床研究

5.4 综合学科技术要求文件（3）

M1 医学术语

M2 注册资料传递的电子标准

M3 与临床研究有关的安全性试验的时间安排

根据 ICH 指导委员会所订的计划，第一阶段的任务是解决重复性和文字繁琐问题，使新药开发和审评运用一致的原则和方法来表达质量、安全性和有效性，因此到 ICH-4 为止，