

ICH 对药品管理机构的价值和益处

——促进协调，改善健康



2010 年

谨借此出版物向 ICH 二十年来在协调全球合作伙伴的药品管理要求方面所做的开创性工作致以敬意。

以下文章由 ICH 指导委员会、全球合作小组及管理者论坛的相关药品管理机构所撰写。我们谨在此向所有在过去和现在贡献宝贵的专业知识和洞见，致力于 ICH 成功的技术专家们表示衷心感谢。

君欲疾行，可独行；

君欲远行，请同行。

——非洲谚语

ICH 对药品管理机构的价值和益处 ——促进协调，改善健康

Justina A. Molzon

美国食品药品监督管理局

概述

20 年前成立的人用药品注册技术要求协调大会 (ICH) 是一项空前的事业，它集合了欧盟、日本和美国的药品管理机构和上述三个地区的药品贸易协会，共同讨论与药品注册相关的科学和技术问题。ICH 的使命是使药品注册技术指南和要求的阐释和应用实现更大程度的协调，由此减少新药研发过程中的重复试验和报告。

2000 年在纪念 ICH 10 周年时，美国药品研究和生产联合会 (PhRMA) 的 Caroline Nutley Loew 博士撰写了《ICH 对工业界的价值和益处》的报告，详细阐述了 ICH 在安全性、有效性和质量方面的成果、工作程序和指南发展。Loew 博士在报告中预见到，通用技术文件 (CTD) 将为工业界的注册管理人员在申报程序上带来彻底革新。Loew 博士将通用技术文件的特点描述为“与其它任何单一 ICH 主题相比，能为企业提供更大的潜在获益”，并预言，当 ICH 三个地区内复杂的多种申报形式被统一的技术文件形式所取代时，CTD 将可以显著的节省时间和资源——促进新药的同步申报、批

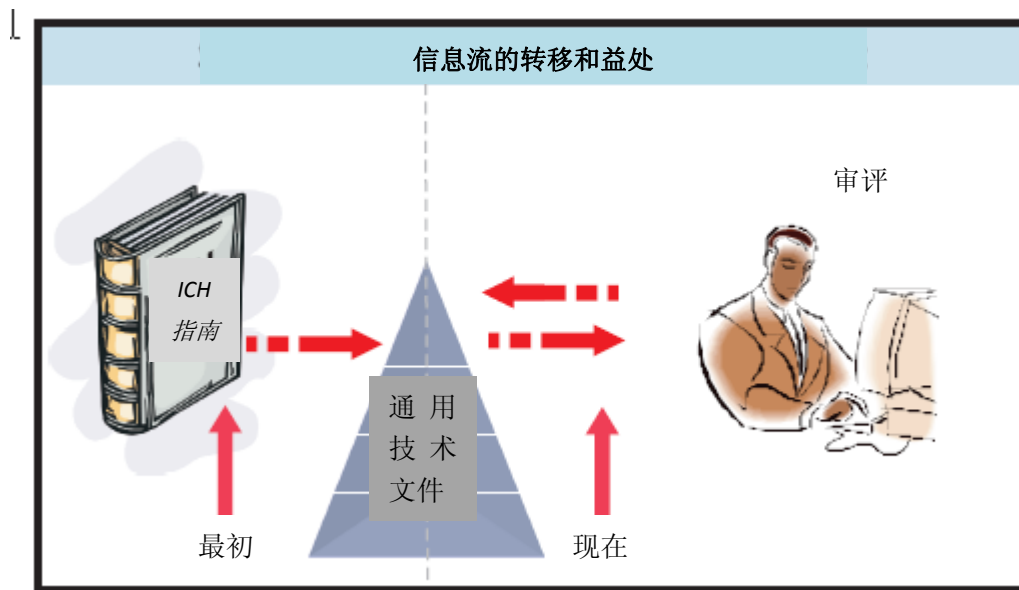
准和上市。在称之 CTD 为“工业界不能低估的一个主题”时，Loew 博士强调，通过全面整合通用技术文件和电子通用技术文件，ICH 能够将视野转向将技术指南传播到非 ICH 国家，从而为管理机构和工业界带来额外的益处。

10 年之后，在迎接 ICH 20 周年纪念之际，ICH 对管理机构的价值和益处已经实现。而且，2003 年通用技术文件的实施，提高了药品管理机构的参与程度，这些机构最初并非 ICH 成员，进而扩展了 ICH 的协调途径。来自 5 个地区协调倡议小组和新成立的管理机构论坛的代表组成了全球合作小组，目的是提高对执行 ICH 策略有兴趣的非 ICH 国家的参与程度，其发展有助于将通用技术文件融合入管理流程，由此形成通用的管理语言，从而促进 ICH 地区以外的患者更加快速地获得生命救助治疗药品。认识到与日俱增的全球性药品研发形势，ICH 最近更新了它的标识，以强调协调对于改善全球健康状况的益处。

重点的转移

当 ICH 将关注点从工业界输入信息转移至管理机构输出信息时，药品管理机构得到了实质性获益。通用申报格式——通用技术文件的产生，使上述转变成为可能，它极大地影响了管理机构的审评流程，最终促成了协

调的电子申报和电子审评机制，这些反过来又确保了药品注册质量管理规范（GMP）的执行。这些活动为药品管理机构的信息审评和分享带来了全球性的影响。



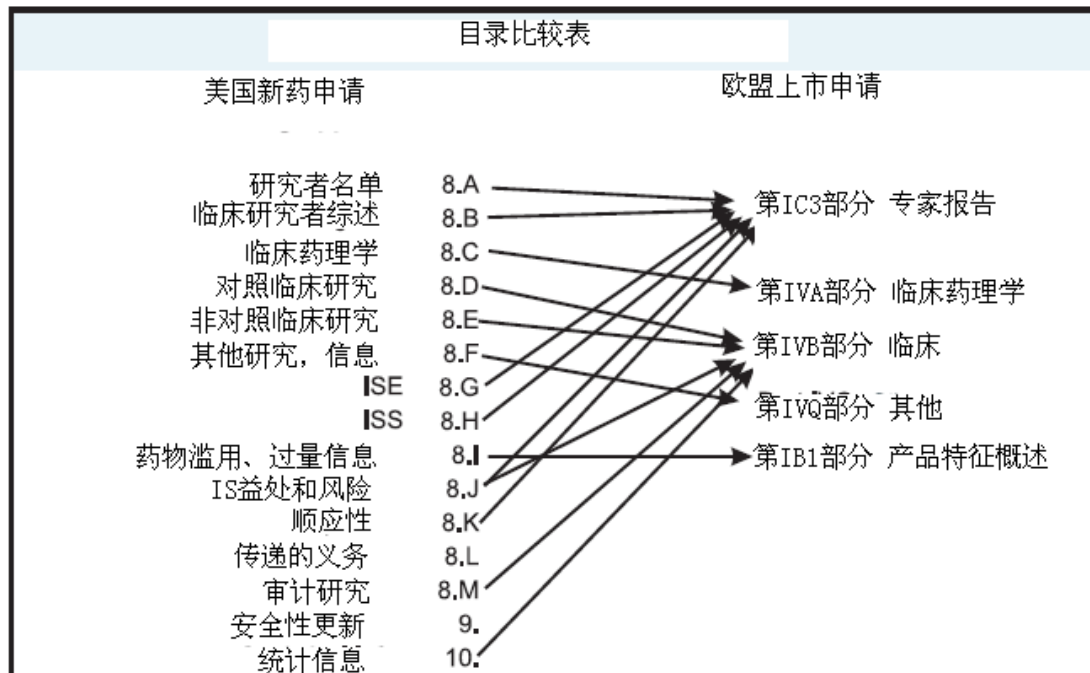
最初，ICH 强调企业的投入--人用药品技术申报要求。通过 ICH 指南来协调这些要求之间的差异可以帮助企业减少开发时间和节约资源。为了扩充协调一致的获益，企业建议将注册申请中拟包含的信息结构单元整合为协调一致的格式，即通用技术文件，

这将为制药企业节省因为向不同药品管理机构提交不同格式的注册申请所需的时间、劳力和财务负担。这种新的一致格式对美国 FDA 也带来了明显的益处，使 FDA 能够为各审评学科建立模板，同时提高审评实践和流程管理的一致性。

通用技术文件出现之前，审评人员从接收到一个公司的申请，到完成审评需要花费一年或更长的时间。审评结束后，审评人员接收到下一份申请--大多数情况下该申请的格式是不同的--审评人员不得不理清新申请的结构。因此，当接收到新的审评任务时，审评人员总是处于学习状态，仅仅是为了努力地找寻信息，这些时间可以更好地用于审评。

1996 年当企业提议采用通用技术

文件时，ICH 的管理人员对申请格式更改犹豫不决，认为更改会扰乱审评流程。他们需要确认，申报格式协调一致是有价值的。管理人员要求企业进行可行性研究。1996 年 5 月实施的这项研究，评估了将美国 FDA 新药申请转换为欧盟 EMA 提交格式，以及逆向转换所需的时间。该研究同时也评估了实施上述转换所需的工作人员数量和类型。管理人员很快就意识到了协调申报格式的潜在价值。

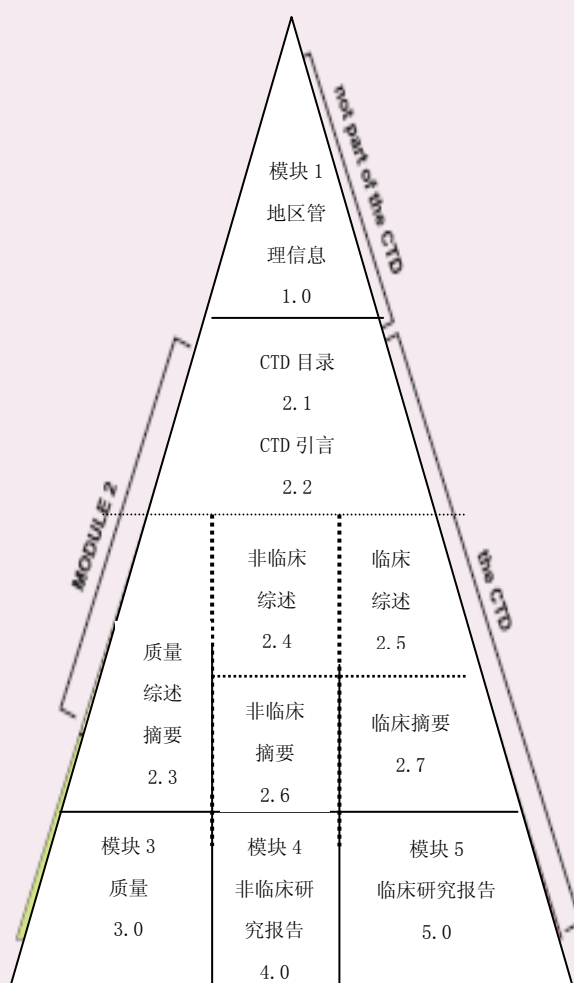


管理机构的获益

通用技术文件使药品管理机构之间的信息交换更为简单。FDA 和 EMA 已建立保密协议多年，根据该协议可以分享保密信息，这大大促进了两个

机构之间的交流。现在，由于收到的资料格式相同，一般而言，上述交流活动变得更加有效，在审评的同时促进了共同关注问题的讨论。

ICH 管理人员对将一种格式的注册申报资料转换为另一种格式所需的时间和 workload 印象深刻，他们同意所涉的资源可以更好地用于新药研发。管理人员也意识到这些转换导致了 ICH 不同地区之间的申请递交延迟，进而延迟了患者获得创新性药品的时间。同意制定一致的申报格式或目录的结果就是 ICH 通用技术文件。



模块 1 不是通用技术文件的一部分，它表示 ICH 各地区特异的管理信息。模块 2 是信息的一个层次，包括引言、摘要和综述。模块 3、4、5 包含了更加完整的数据。实际上，各国可以关注感兴趣的模块。如果一个管理机构对模块 3、4、5 中的完整数据集不感兴趣，关注点也可以放在模块 1 和 2。这种方式往往为相对缺乏资源的国家所采用。

最后，也许是最重要的，通用技术文件促进了电子提交（电子通用技术文件）。过去，药品申请的资料很多，需要用货车将大量的纸质文件运送至FDA。当FDA首次转向电子提交时，申请被装载在光盘或硬盘驱动器上。尽管这确实有利于解决运输和存储问题，但并不一定能优化审评流程。FDA现在已启用电子提交通路，它允许新药申请（NDA）以电子的形式进行提交，提交过程与发送电子邮件基本相似。在评估完提交材料的完整性后，申报资料可以立即到达审评人员的桌上电脑。这种创新大大减轻了企业的负担，过去需要制作和装订大量纸张资料，才能形成传统的纸质药品申请，然后整理申请资料，将成千上万页纸张装箱，再装上车运送至FDA，所有这些工作都在审评人员能够启动审评流程之前。

电子通用技术文件已被证实对提高申请提交效率和审评人员工作效率发挥了至关重要的作用。除以更快捷的方式将申报材料递送给审评人员之外，电子通用技术文件格式为各审评学科建立标准的审评人员电子模板和审评工具提供了便捷。

协调格式的另一个益处是使制定

和实施协调一致的药品注册质量管理规范（GRP）更加简单。审评期间所评估的内容与要求的数据密切相关。因此，ICH行业指南与我们考虑的药品注册质量管理规范（GRP）之间存在着极大的相似性。因为ICH地区已经协调了上市许可申请的大量信息，ICH管理人员可以轻易地开始实施相似的审评方法。

通常，药品注册质量管理规范（GRP）有利于提高透明度和一致性。如果企业和公众希望了解管理机构是如何履行职责的，透明度和一致性都非常重要。因为审评过程中涉及的学科和专业的复杂性，这一点尤其重要。我们需要一致的方法来评价申请资料并得出结论，而通用技术文件和电子通用技术文件帮助我们实现了这些目标。

总而言之，通用技术文件格式通过将信息和数据整合成一致的顺序，影响了审评的内容。既规范了审评行为和审评结果的表现形式，又推进了药品注册质量管理规范（GRP），提高了效率。随着越来越多的国家采纳ICH指南和通用技术文件格式，一种共同的管理语言可能会发展形成，并将进一步提高药品管理机构之间的交流。

ICH 指南就如何解读美国 FDA 对上市申请的要求以及如何提供符合这些要求的内容，而为医学撰写人员提供了更好的指导。这使得药品研发团队中的注册申报小组能够关注他们的药品开发计划，以及计划实施中所形成数据的沟通交流。最终的结果是更快、更简明、更高质量地进行注册申报，这不仅有利于管理人员做出决策，也必然使患者更加及时地获得医疗保健产品。

David Clemow

科学沟通顾问

医学信息科学，礼来公司

各类申请电子通用技术文件申报情况

2003 年 10 月至 2010 年 10 月

申请	数目
新药临床申请	87,574
新药上市申请	35,665
简略新药申请	23,328
生物制品许可申请	11,003
主文件	2,089
其它	951
合计	160,606

2009 年 12 月，美国 FDA 处理了第十万份电子通用技术文件申报资料。2003 年 10 月开始时还很少采用，现如今已成为 FDA 注册监管程序中的一个重要组成。当它与电子申报通路相结合时，我们逐渐看到一个端对端的、标准的电子接收、审评和发布的环境正在形成。

ICH 在规范注册内容和流程方面的努力，有力地推进了研究和医疗保健数据的标准化，这一点已由最近的电子通用技术文件申报数量统计所证实。

Helle Gawrylewski

联盟管理部负责人

强生公司



协调一致的上市申请

Alex Giaquinto

ICH 指导委员会成员、美国药品研究和生产联合会（1990--2003）

药品监管者最初在药品管理机构国际会议上讨论一个叫做“协调”的新概念已经是近 20 年前的事情了。之后不久，1990 年 4 月，我参加了欧洲制药工业协会联合会（EFPIA）举办的一次会议。这次会议对“协调”的概念进行了更详细的探索--来自四个医药工业联合会（欧洲制药工业协会联合会 EFPIA、日本制药工业协会 JPMA、国际制药工业协会联合会 IFPMA、美国药品研究和生产联合会 PhRMA）的代表第一次共同出席了该会议。来自日本、欧盟和美国药品管理机构的代表也出席了会议。这次会议之后不久，组建了国际协调会议（ICH），并成为全球药物开发和管理的组织。ICH 在起草和协调指南方面所付出的卓越努力，对帮助企业和管理者评估新药提供了不可估量的作用，进而使需要这些新药的患者能够更快捷、更有效地获得该药品。

ICH 最初的指南制定主要集中在临床、安全和质量方面。上世纪 90 年代中期，已经证明了它的成功。当时

我感到很好奇，一个相似的策略是如何同时裨益注册申请和管理流程的。在那个时期，即使制药公司以同样的方式研究出同样的新药数据，在 ICH 三个地区内使用同样的指南，这三个地区的上市申请在数据整理和格式上也是各不相同的。此外，数据报送量也存在着很大的差异。

自然就产生了一个问题：为什么我们不能在所有三个地区内以一个统一或协调一致的上市申请提交研究信息？

第三次 ICH 会议（1995 年）临近时，我与一些同事讨论了这个想法。大多数同事认为，尽管当前的申请系统比较麻烦，但是机制革新将更加困难。不过，受到 ICH 在其它领域显著成功的启发，我确信实现统一或通用的上市申请文件的目标是可行的。在第三次 ICH 会议上，我提出了这个想法，列举了已发布或正在制订并承诺消除大量重复试验的指南的数目。我认为我的想法是迫切需要为上市申请建立一个单一的途径。

协调一致的上市申请（续）

我本想在之后的 ICH 指导委员会会议上提出这一概念，请委员会考虑制定指南。但是这一提议很快就搁置了，直到我和工业界同事们找到更多支持这一指南需求的数据时，该提议才能够被纳入日程。我们确实这样做了，ICH 指导委员会最终同意接受这一议题。

最初的讨论总是不停地遭遇反对意见，但还是取得了进展。感谢无数企业和监管同事的持续而强有力的努力，2000 年召开第五次 ICH 会议时，ICH 指导委员会签署了我们创制的“通用技术文件”，并向三个地区发布。至今又一个 10 年过去了，通用技术文

件已为管理实践带来了根本性的变化。它是许多管理机构要求的上市申请格式，甚至包括那些最初未参与 ICH 的机构。现在，我们的申请使用了可以预见的格式，这种格式更加易于理解和审评，同时还使分析以及申请之间的数据转换更便捷。在 ICH 的关注点从行业输入转移至管理机构输出过程中，通用技术文件已成为促进转移的关键因素。

看到通用技术文件以协调一致的方式为全球带来益处，我感到由衷的高兴。随着这种益处的积累，电子通用技术文件很快成为可选择的上市申请方式，管理机构现在将通用技术文件原则作为通向更新更好的审评管理思路的跳板。我们已经走过了漫长的探索之路，并期待未来的成功。

ICH 指南的执行

Lenita Lindstrom
欧盟委员会

按照欧盟的管理框架，欧洲药品管理局（EMA）人用药品委员会（CHMP）负责制订科学指南，为申请人准备医药产品上市许可申请提供帮助。在欧盟境内执行 ICH 指南时，人用药品委员会批准一个指南文本。

人用药品委员会早期就参与了 ICH 的工作程序，因为 ICH 的议题包括在人用药品委员会相关工作组或特别工作组的工作规划之中。一旦被人用药品委员会批准，ICH 指南就与其它欧盟科学指南具有同等地位，并取

代所涉主题的当前指南。

通常，指南在采纳后 6 个月生效。尽管申请人在得到了相关管理机构许可的情况下可以决定提前应用某一指南，但相关管理机构仍应该到这一期限终止才要求申请人考虑该指南。

在欧盟，有不同类型的医药指南，可以概括性地分类为管理类和科学类指南。

管理指南是一种在立法框架内具有明确法律依据的欧盟文件，旨在以最佳或最适当的方式向申请人或者上市许可持有人、相关机构和/或其他利益相关方提供建议，以履行欧盟医药法规中规定的法定义务。欧盟基本法律就是这样由欧盟委员会发布的一系列指南所支撑。



ICH 指南的执行 (续)

科学指南旨在为实际协调提供依据，欧盟成员国和欧洲药品管理局加以阐释并应用具体要求，证明质量、安全性和有效性。技术指南也有利于帮助制药企业准备上市许可申请。科学指南可能与具体问题相关，基于最新的科学知识反映协调的欧盟方法。新的或更新版的指南由欧洲药品管理局在其网站上发布。此外，欧洲药品管理局还出版技术类、程序类和管理类指南。

ICH 指南是人用药品委员会采纳

的科学指南的一部分。但是，一些 ICH 指南已经融入了欧盟立法。例如，采纳 ICH Q7 指南（原料药生产质量管理规范）后，欧盟法规进行了修订，要求对起始原料执行药品生产质量管理规范。修订的欧盟法规指出，适用于作为起始原料的活性物质的药品生产质量管理规范将以指南细则的形式发布。随后，欧盟委员会根据 ICH Q7 指南修订了药品生产质量管理规范（GMP）指南（欧盟医药产品管理规范第四卷）。

经验丰富的注册事务人员带着困惑、怀旧和率直的复杂心情回忆了采用电子通用技术文件之前的时光--说得更直白一点，就是睡眠不足的注册人员为美国 FDA 准备新药申请材料，然后将申请彻底更改结构再为欧盟准备新的格式的申请材料所消耗的日日夜夜，以及周末假日。我们当中拥有足够经历的人记得，在欧盟成立以前，每个欧洲国家都有不同格式的申请要求，当然还有不同语言的要求。电子通用技术文件改变了这一切，它让企业和管理机构更加关注科学和医药，而不是当前不合理的花样繁多的申请格式。如此以来，世界的境况将越来越好。

Alberto Grignolo

公司副总裁

全球战略与服务部

PAREXEL 咨询

ICH 为申报内容提供了一个逻辑框架，它让公司可以在全球范围内，使用有效的流程在公司内部和公司之间整理和管理注册申报。ICH 的动议应通过增加新指南和修订现有指南的方式继续发挥重要作用，从而迎对我们新的电子环境。

Sue Wilson

医学撰写和文件管理部，高级总监
Shire 制药公司

ICH 是一种独特的合作方式，不但是地区间的，而且在管理机构与企业之间。协调成果，包括关键里程碑，如实施稳定性研究和确定杂质检测的相关临界值，都取得了突破性进展。当前关于新的质量规范的讨论，触动了科学技术创新与管理约束之间的建设性接触面。随着管理科学的进步，ICH 还取得了另一重大发展：进一步理解各管理机构优先考虑的事项，随即，新的共同信任将有助于我们实现向患者提供优质药品的更大目标。

Jean-Louis Robert

欧洲药品管理局
质量工作组主席

ICH 指南有助于注册撰写人论证使用可以被称为“摘要层次结构化”的方法。该结构中，详细情况在通用技术文件金字塔的底部予以说明，信息随着它在金字塔结构中的位置升高而逐渐简练。以这种方式准备的申报材料将更加一致，且易于操作，因为所有具体内容到摘要部分的路径更加清晰。我们认为这有利于快速和全面的审评，且这些益处将最终传递至患者，使他们可以享用新的治疗方法。

Linda Fossati Wood

MedWrite 公司

ICH 与国内法规:

通过协调至臻至美

Toshiyoshi Tominaga

药品和医疗器械局

过去 20 年间，ICH 向日本厚生劳动省（MHLW）提供了重要的推动力，使我国药品管理达到了可接受的国际标准。注册协调使日本的试验数据更易于为全球所接受，同样，日本厚生劳动省也更为方便地使用世界的数据--实现了更加快捷的向患者提供安全有效的药品。

在推动日本厚生劳动省重大法规变化的众多 ICH 指南中，有两个指南尤其激起了日本药品管理的重大突破：外国临床数据可接受性的种族因素（E5）和药物临床试验质量管理规范（E6）。

外国临床数据可接受性的种族因素（E5）

第一步 E5 专家工作组自 20 世纪 90 年代初期就开始考虑临床数据中种族因素的影响。那时，日本厚生劳动省要求来自日本以外的申请必须包括针对日本人群的药代动力学研究、II 期剂

量确定研究、III 期比较研究的结果。该政策以具有种族影响药物案例为科学基础而建立，但 E5 专家工作组为日本厚生劳动省提供了一个机会，进一步仔细考察对待外国临床数据的政策。日本厚生劳动省的专家，内藤周幸博士，以专家工作组报告人的身份主持了讨论。

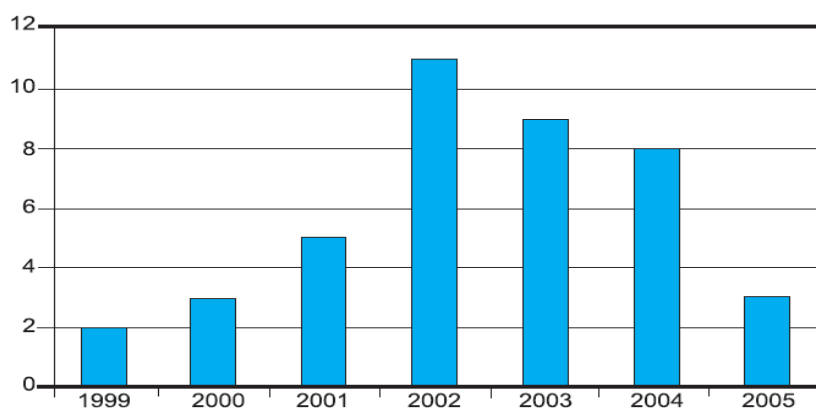
E5 专家工作组深思熟虑如何平衡人种和种族之间药效的可接受差异，同时仍保持申请材料的科学严谨性。他们的答案--桥接研究--使日本的药品管理策略发生了重大变革。

桥接研究 在广泛讨论的基础上，专家工作组对“桥接研究”达成了一致的定义：“一种在新地区实施的、提供该新地区的药效学或临床有效性、安全性数据、剂量和给药方案，使得外国临床数据可以外推至该新地区的补充研究”。ICH 指导委员会于 1998 年 2 月 5 日采纳了 E5 指南。

6 个月后，日本厚生劳动省用 E5 指南取代了以前的指南，减轻了日本的注册管理负担，缩短了外国开发药

品的审批时间。（图 1 显示了日本厚生劳动省批准的包含桥接数据的新药申请数目）。

图 1.日本厚生劳动省批准的包含桥接数据的新药申请



21 世纪的种族因素

过去 10 年间，药品研发的趋势朝向多地区大规模的临床试验（同时从世界各地招募多种人群的受试者），由此出现了关于数据全面外推的新的复杂问题。E5 专家工作组于 2003 年再次汇集对该问题进行讨论，并于 2006 年编写了 11 组“问与答”，进一步阐明了指南在当今全球临床研发环境中的含义。

在 ICH E5 指南和随后的“问与答”基础上，日本厚生劳动省发布了《全

球临床试验的基本原则》指南，它鼓励将日本患者早期纳入全球临床试验，并描述了设计此类试验时需考虑的要点。

2007 年 4 月，中国、韩国和日本的卫生部长发布了一份《联合声明和合作备忘录》，其中将临床研究作为一个具体的合作领域。日本厚生劳动省与中国国家食品药品监督管理局和韩国食品药品管理局，现正基于 ICH E5 指南，合作探索东亚种族因素。

《药物临床试验质量管理规范》指南 (E6)

ICH《药物临床试验质量管理规范》指南(E6)专家工作组在20世纪90年代中期召集会议时,日本仅有不完整的《药物临床试验质量管理规范》指南--基本上只有临床研究主要研究者、研究申办方和其他主要参与人员的职能大纲,监管和审计方面的规定非常薄弱。允许在获得口头同意的基础上招募研究参与者。

随着E6指南的发展和专家工作组取得的进步,日本进行了持续的热议讨论。知情同意的概念在日本医学专业人士之间仍处于不发达的状态,质量保证/质量控制完全是陌生的概念。有人声称书面知情同意就是蔑视日本的文化价值,或者说质量保证/质量控制需要更多的监管和审计活动,提高了试验的管理成本并疏远了研究者。所有这一切都对日本的临床发展不利。

持续的论战为日本的临床试验观念带来了全新的视角,说明ICH的行动方案既发挥了指导作用,又为结果和过程带来了益处。为了达成共识,

日本E6专家工作组的专家和观念引导者贤治上田博士和海老修先生所发挥的作用不可忽视。

1996年E6指南达到了第四阶段,日本厚生劳动省开始着手对《日本药事法》进行重大修订,旨在通过强化法律效应和执行力度来实施E6指南。日本议会通过修正案后不久,日本厚生劳动省颁布了相关的药物临床试验质量管理规范条例和相关指南(合称为日本药物临床试验质量管理规范)。这些法规完全生效时--1997年4月1日--日本的临床试验实施了全球认可的质量准则,为日本产生全球可用的临床数据铺平了道路。这使得日本厚生劳动省的检查人员可以在海外开展药物临床试验质量管理规范检查,外国检查人员可以在日本开展药物临床试验质量管理规范检查,并能够与其它药物管理机构交换检查报告。日本厚生劳动省正在通过全球合作小组活动和其它合作方式分享它的专业知识,努力帮助非ICH国家采用ICH药物临床试验质量管理规范(E6)。

多年来，日本研究者和研究机构认为临床试验是一项次要任务，是药物开发所必需的例行工作，但无需加以特别关注。这种态度的形成主要是因为医学院和研究生院对临床试验的教育不足，当 ICH 首次开始考虑药物临床试验质量管理规范 (E6) 时，这种态度便引发了热烈的讨论。但日本已慢慢开始理解 E6 的重要性，以及满足或超越全球标准的药物研发计划的重要性--进而可以向患者提供最先进的医疗护理。E6 指南一直在日本全国范围内采用。随着这一过程的持续，E6 将会成为 ICH 向日本做出的最重大贡献之一。

海老修

前高级职员

武田药品工业株式会社

ICH 提供了一个向全球卫生机构提交标准化申请的结构框架。由于药品开发计划中不断获得新信息，它现在有了一定的地位和目的。

Barbara R. Kamm

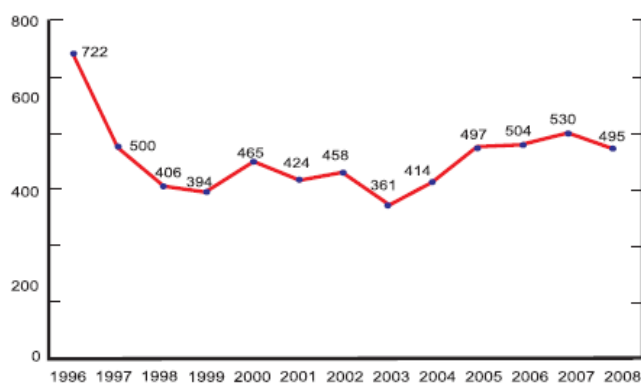
医学撰写项目，高级经理 II

Allergan 公司

讨论

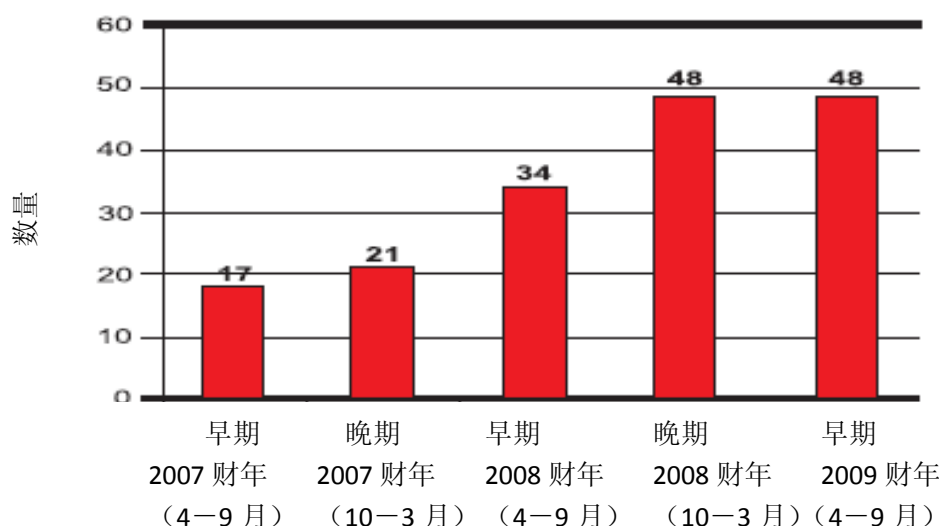
将上述 ICH 指南融入日本法规的直接结果是在日本实施的临床试验数目发生了显著下降（图 2），这是临床试验的要求越来越严格以及在日本实施临床试验的需求减少的结果。尽管批评人士对他们所认为的巨变表示反对，但放松法规要求和背离世界标准决不是日本厚生劳动省的选择。

图 2.在日本实施的临床试验



相反，日本厚生劳动省采取了（而且还会继续采取）建设性措施来激发日本的临床开发，如改善试验基地的基础设施和鼓励临床研究协调员的培训。结果，在日本实施的多国临床试验的数目持续增长，表明日本正在逐渐成为药品创新的国际中心（图 3）。

图 3：在日本实施的多国临床试验



世界级的药品法规对日本公众带来了益处，日本厚生劳动省已设立了清晰的路线图，以实现国际注册协调。ICH 是日本实现这一目标所需采用的最重要机制。

ICH 职责（修订版）

- 对于欧盟、美国和日本药品注册技术要求中存在的实际和认知差异，维持管理机构与制药企业之间建设性对话的论坛，以便更加及时的引入新药，并保证患者可以获得这些新药。
- 展望全球，致力于保护公众健康。
- 监控和更新已协调一致的技术要求，促进更大程度的研发数据相互认可。
- 随着治疗技术的进步和生产医药产品的新技术的发展，对出现的新问题进行协调，避免将来出现具有分歧的要求。
- 推动那些可更新或可替代现有方法的新、优研发技术的应用，在保证安全性的前提下，可以更加节省人力、动物和其他资源。
- 促进已协调指南的分发、交流和应用，以鼓励共同标准的执行和整合。

全球合作小组：

ICH 通向未来世界的桥梁

Mike Ward

加拿大卫生署

在 ICH 存在的第一个 10 年间，工作重点是为 ICH 成员地区（欧盟、日本和美国）建立可使用的指南和标准。20 世纪 90 年代后期，ICH 发现其他地区对 ICH 指南越来越感兴趣。引发这种兴趣的原因来源于几个相关的因素。将 ICH 指南作为参考文献以确定科学原则和方法的实用性认知逐渐提高，许多 ICH 指南并不局限于新药，而具有更广阔的相关性。创新药和仿制药行业的全球化发展驱动了（并将继续促进）对共同标准的需要，全球药物研发策略的总体趋势激发了非 ICH 国家对鼓励创新、构建区域能力、促进更快获得新的重要疗法的兴趣。

为回应逐渐增强的兴趣，ICH 于 1999 年 3 月创立了全球合作小组。该小组的作用是通过公开交流和流畅的信息传播方式促进对 ICH 和 ICH 指南的理解。小组名称的选择反映了在 ICH 三个地区以外建立全球联系的愿望。

从一开始，全球工作小组就建立了一系列重要的运作原则，这些原则至今仍指导着它的工作。值得一提的是，

ICH 从不将其观点强加于某一国家或地区，全球合作小组将与世界卫生组织和其它国际组织密切合作，实现它的目标。

2003 年 11 月，为了进一步实现协调，做出了如下决定：承认需要积极参与其他对 ICH 有意义的协调倡议。近期目标是更好地理解地区性需求，平衡适度的资源，达成全球工作小组的宗旨中所述的总体目标：“增进对地区协调倡议的相互理解，在区域和全球层面上优化与 ICH 指南相关的协调过程，提高药品管理机构和企业利用它们的能力”。与应邀参加全球工作小组的地区协调倡议小组（RHI）建立了伙伴关系。2004 年 6 月，地区协调倡议小组的代表应邀听取了 ICH 所有级别的技术讨论，即从专家工作组级别到指导委员会级别。

今天，来自五个地区协调倡议小组的代表积极参与了全球工作小组的讨论，包括亚太经合组织、东盟、海湾合作委员会、泛美网络药品规范协调组织和南部非洲发展共同体。

培训是全球工作小组的一个工作关注点，其总体策略是有效利用培训资源，关注培训资源和工具的开发，使培训效果最大化，这包括能够识别培训机会的信息交换所，通过 ICH 网站不断向公众提供大量的培训资料，以及协助评估是否达成培训目标的评估模板。

最近举办的关于临床试验评估和检查的研讨会使培训突破了仅仅理解 ICH 指南的层面，而达到了从管理视角灵活应用的高度--这对管理人员按照 ICH 指南评估研发数据的能力至关重要。

在过去的 10 年间，全球工作小组建立了公开和富有成效的对话机制，并培育了传播协调信息的合作精神。同时，ICH 对其它地区使用 ICH 指南所面临的挑战有了更深刻理解。

最近，ICH 意识到需要进一步修订全球工作小组的原则和程序，以反映药品研发的全球形式。因此，2007 年 11 月，决定设立扩大的全球工作小

组，同时创立管理机构论坛，为各药品管理机构（DRA）的代表提供机会，这些机构分别是原料药或临床试验数据的主要来源地区，或已采纳 ICH 指南。正如各药品管理机构独特的参与和地区协调倡议小组代表的参与形成互补一样，全球工作小组与管理机构论坛也具有互补性。

至今，通过全球工作小组的推动，在更好地理解 ICH 指南以及其它地区使用指南所面临的挑战上，已取得了许多进展。全球工作小组的努力已从单一的信息共享发展为积极对话，再发展为当前以结果为导向的行动。新的重大发展将建立于这些进步之上。ICH 所有收获的重要因素被全球工作小组培养的 ICH 代表与地区协调倡议小组和药品管理机构的代表之间的信任与合作精神所引证，也许这就是我们未来取得成功的重要因素。

ICH 的协调工作为南部非洲发展共同体带来的最大益处是简化了国际注册信息的比较。协调提高了南部非洲发展共同体全境范围内的注册标准，使这些标准与地区和国家情况相符。在这个过程中，还节省了大量时间和金钱。以前有多套标准要求以符合不同的国家法律和实践，就需要花费更多的时间和金钱整理不同格式的药品信息。协调对于改善发展中国家获得重要药品的情况发挥了重大作用。

Joseph Mthetwa

高级规划官员

南部非洲发展共同体秘书处

2008年6月，美国FDA在俄勒冈州波特兰市举办了第一届管理机构论坛。邀请了曾实施过ICH指南的国家的管理机构（如澳大利亚、中国台北、新加坡和韩国），以及进行了大量生产和临床研究的国家的管理机构（如巴西、中国、印度和俄罗斯）。参与了全球工作小组的地区协调倡议小组的代表也出席了该论坛。

第一届管理机构论坛确定了以下理念声明：

- 讨论与分享 ICH 指南执行的最佳实践，及其对非 ICH 国家管理体制的影响。
- 协助全球工作小组识别培训需求和行动能力需求。论坛将支持全球工作小组的活动和目标，促进对 ICH 指南更全面的理解。
- 为全世界管理机构建立一个专门的环境，公开讨论与执行 ICH 指南相关的重要问题。
- 增援、而非取代全球工作小组。

论坛上，与会人员还讨论了该工作小组的目的、重点和益处。达成的共识是论坛将向非 ICH 国家的管理机

构和地区协调倡议小组提供一个了解 ICH 指南执行的良好机会，以及在与其它管理工作和挑战建立联系的同时，参与 ICH 进程也将增强对指南的信任和信心。

第四届管理机构论坛于2009年10月在密苏里州圣路易斯市举行。讨论建议将来考虑的议题可以扩大至论坛初始关注重点 ICH 指南以外，即涵盖众多共同关注的其它议题。但是此届论坛的直接获益是明显而富有实效的：

- 简化了会议之间的沟通和个人交流，同时增强了相互活动。
- 获取了其它管理机构关于当前问题的更新信息。
- 互相学习了经验，分析了解释 ICH 指南时存在的差异。

ICH 协调活动和成果带来的主要益处是提供了一个通用的技术平台，通用技术文件和 ICH 指南就是例证。尽管在最初采用和适应 ICH 指南时，ICH 的要求呈现了一定挑战，但 ICH 已经显示出对药品质量、安全性和有效性的重大贡献，促进了药品的可及性，同时对公共健康产生有利影响。

Dagmar Stara

夸美纽斯大学
布拉迪斯拉发，斯洛伐克

指南信息在非 ICH 国家的传播/吸收

Leonie Hunt

澳大利亚医疗用品管理局

正如其他作者所述，自 ICH 成立早期开始，药品注册协调工作、指南和程序就将对欧盟、日本和美国以外的地区产生影响，这一点一目了然。在 ICH 创始之初，世界卫生组织、加拿大卫生署和欧洲自由贸易协会是 ICH 的观察员，其中世界卫生组织努力代表非 ICH 国家的利益。

20 世纪 90 年代初，一些国家，如澳大利亚，通过采用当时认可的国际最佳实践标准来努力缩小自己的独特要求。然而，做出这些决定的一个因素是逐渐呈现的现实：制药行业越来越全球化，新药和创新药的主要市场注册要求都最大程度地反映在 ICH 指南中。

地区特有或国家专有性标准，是

对较小市场范围内的公司设置了额外和/或不同的要求，这样有可能成为一项障碍，推迟适时市场进入，有时甚至是无限期地延迟重要药品的市场准入。承担压力确保可以获得这些药品的政府在采用国际公认的标准后得到了真实的裨益。由于采用国际标准有利于地方企业进入国际市场，这通常也为地方企业所支持，因为地区性药物供应可能带来额外的获益。实际上，适用于任何主要市场地区的市场准入标准将应用于全球供应产品的各个运送阶段。

全球药品生产意味着任何一种药品的生产、检验和销售都涉及一个以上的地区。20 世纪 90 年代后期，ICH 的要求在大多数地区实际上是针对那些服务全球的制药企业的。

生产全球化的现实反过来迫使参与任何阶段药物研发或依靠此类研发的国家必须满足健康需求，考虑如何确保适当的市场准入标准。1999 年末，在世界卫生组织的鼓励下，一些重要的地区协调倡议小组已经开始关注药物的获得途径，并成立了专门的小组来处理这些问题。这些地区协调倡议

小组包括亚太经合组织、东盟、海湾合作委员会、泛美网络药品规范协调组织和南部非洲发展共同体。这些组织的目标以协调技术要求、简化地区内部的市场准入、向企业和管理机构提供适当的技能以满足区域性要求为中心。

通用技术文件实施 7 年以来，已节约了大量资源，缩小了 ICH 地区之间的注册差异。通用技术文件是准备可以提交至所有 ICH 地区进行注册的单一卷宗的基础。尽管这需要细心考虑和规划，特别是电子通用技术文件，但随着越来越多的国家决定接受通用技术文件提交格式，创新药将会更加顺畅和快捷地为全世界更多的患者所获取。

Farid Benhammou

注册事务部负责人

Novagali 制药公司

在 ICH 内部建立全球合作小组引起了会议原则的重心转变--从地区性的思维上升至全球的维度。全球工作小组促使关注点从信息共享向各地区主动参与指南制定转变，再进一步将国际注册共同体的范围从指南制定扩大至更广阔的注册问题。参与全球工作小组所学到的主要经验是，即使是微小的协调，你也能够帮助管理机构和企业以最低的成本实现它们的目标。协调是一个充满魔力的词汇！

Saleh a. Bawazir 教授

沙特阿拉伯食品与药品管理局

海湾合作委员会代表

由于药品生产企业遵循了全球市场需求这样的业务策略，我们在过去几十年里已经见证了显著的进步。随着全球化的发展，各地药品监管的主导目标仍然是促进公众健康。实际上，在协调注册要求得到国际社会支持的情况下，目标一直是可衡量的公众健康利益，这一目标会将持续。然而，主要的问题仍保持不变：管理机构如何利用其已有的资源最佳的促进公众健康？

增值在科学和业务中是一个相对新的词语，随着公众健康的进步已经通过协调的直接益处得以实现，它明确地表达了 ICH 成立后第一个 20 年的核心资产：提高了上市产品的质量、安全性和有效性，减轻了药物的危害风险；缩短了审批过程所消耗的时间，提高了过程透明度；协调申请格式（通用技术文件或电子通用技术文件）减少了注册文档准备的花费，降低了企业成本。除了有利于药品研发者和管理机构之外，所有这些增值创新增强了公众对已批准药品的信任--这本身

就是一项非常重要的成就。

ICH 的协调尝试在实践中得到了支持，许多已获批准的药品已经送达，并将继续送达，亟需它们的患者。

随着 ICH 开启它的第二个 20 年，应记住在第一个 20 年的经验：

- 来自主要利益相关者、政府和企业的强有力承诺以及必需资源的配置促成了成功。
- 信息共享和协调减少了工作量，提高了总体管理效能。
- 协调使专业知识和资源指向改善公众健康和个人健康以及基本药物的易于获取，这是协调的增值所在。
- 在参与各种协调倡议的国家管理机构之间建立有效的网络有利于分享稀缺资源，减少重复工作，为多方节约资金，支持合作、协同和增进国际间的相互了解，有利于提高管理能力，并增强公众对我们努力的信任。

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿

质量指南

稳定性

- Q1A (R2) 新原料药和制剂的稳定性试验
- Q1B 稳定性试验：新原料药和制剂的光稳定性试验
- Q1C 新剂型的稳定性试验
- Q1D 新原料药和制剂稳定性试验的括号和矩阵设计
- Q1E 稳定性数据评价

分析方法验证

- Q2 (R1) 分析方法验证：正文和方法学

杂质

- Q3A (R2) 新原料药中的杂质
- Q3B (R2) 新药制剂中的杂质
- Q3C (R4) 杂质：残留溶剂指南

药典

- Q4B ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐
- Q4B
- 附录 1 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：炽灼残渣/硫酸灰分
- Q4B
- 附录 2 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：注射剂可提取容量检查

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿（续）

Q4B

附录 3 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：颗粒污染物检查--肉眼不可见颗粒

Q4B

附录 4A ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：非无菌制剂微生物检查--微生物计数试验

Q4B

附录 4B ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：非无菌制剂微生物检查--特定微生物试验

Q4B

附录 4C ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：非无菌制剂微生物检查--药物制剂和制药用材料的可接受标准

Q4B

附录 5 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：崩解试验

Q4B

附录 7 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：溶出度试验

Q4B

附录 8 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：无菌检查

Q4B

附录 9 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：片剂脆碎度

Q4B

附录 10 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：聚丙烯酰胺凝胶电泳

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿（续）

Q4B

附录 11 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：毛细管电泳

Q4B

附录 12 ICH 地区使用的药典内容的评估和推荐：通则篇：筛分法

生物技术产品的质量

Q5A (R1) 来源于人或者动物细胞系的生物技术产品的病毒安全性评估

Q5B 生物技术产品的质量：用于生产重组 DNA 衍生蛋白制品的细胞的表达构建分析

Q5C 生物技术产品的质量：生物技术/生物制品的稳定性试验

Q5D 用于生产生物技术/生物制品的细胞底物的来源和特征鉴定

Q5E 生物技术/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

质量标准

Q6A 质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学物质

Q6B 质量标准：生物技术/生物制品的检验方法和可接受标准

药品生产质量管理规范

Q7 原料药药品生产质量管理规范

药品研发

Q8 (R2) 药品研发

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿（续）

质量风险管理

Q9 质量风险管理

药品质量体系

Q10 药品质量体系

安全性指南

致癌性试验

S1A 药物致癌性试验必要性的指南

S1B 药物致癌性试验

S1C (R2) 药物致癌性试验的剂量选择

遗传毒性

S2 (R1) 人用药品遗传毒性试验和数据解释的指南（本指南取代并合并 S2A 与 S2B）

毒代动力学和药代动力学

S3A 毒代动力学指南：毒性研究中全身暴露的评估

S3B 药代动力学：重复给药的组织分布研究的指南

毒性试验

S4 动物慢性毒性试验的持续时间（啮齿动物和非啮齿动物的毒性试验）

生殖毒性

S5 (R2) 药物的生殖毒性检测和雄性生育力毒性检测

生物技术产品

S6 生物技术产品的临床前安全性评估

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿（续）

药理学研究

- S7A 人用药品安全药理学研究
- S7B 人用药品延迟心室复极化（QT 间期延长）的潜在性非临床评价

免疫毒理学研究

- S8 人用药品免疫毒性研究
- S9 抗癌药物的非临床评价

有效性指南

临床安全性

- E1 对无生命威胁条件下长期治疗的药物进行临床安全性评估的人群暴露程度
- E2A 临床安全性数据管理：快速报告的定义和标准
- E2B(R2) 临床安全性数据管理：个案安全性报告传递的数据元素
- E2C(R1) 临床安全性数据管理：上市药品的定期安全性更新报告
- E2D 批准后安全性数据管理：快速报告的定义和标准
- E2E 药物警戒计划
- E2F 药物研发安全性更新报告

临床研究报告

- E3 临床研究报告的结构和内容

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿（续）

剂量效应研究

E4 支持药品注册的剂量效应资料

种族因素

E5 (R1) 外国临床数据可接受性的种族因素

药物临床试验质量管理规范

E6 (R1) 药物临床试验质量管理规范：统一指南

临床试验

E7 支持特殊人群的研究：老年病学

E8 临床试验的总体考虑

E9 临床试验的统计学原则

E10 临床试验中对照组的选择和相关内容

E11 针对儿科人群的药物临床研究

按治疗领域分类的临床评价原则

E12 抗高血压新药的临床评价原则

临床评价

E14 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长和潜在致心律失常的临床评价

药物基因组学

E15 基因组生物标记物、药物基因组学、遗传药理学、基因组学数据和样本编码分类的定义

E16 与药物反应相关的基因组生物标记物：资质证明提交的背景、结构和格式

ICH 指南

截止 2010 年 7 月已定稿（续）

多学科指南

M1 MedDRA	医学术语
M2 ICSR(R2)	个案安全性报告信息规范的电子传送
M3 (R2)	进行药物人体临床试验和上市许可所需的非临床安全性研究指南
M4 (R3)	人用药品注册通用技术文件的组织结构
M4Q (R1)	人用药品注册通用技术文件：质量
M4S (R2)	人用药品注册通用技术文件：安全性
M4E (R1)	人用药品注册通用技术文件：有效性
M5	药品词汇的数据元素和标准

谨此向帮助编辑报告的所有人士表示感谢，尤其感谢国际制药工业协会联合会的 Odette Morin 和美国食品药品监督管理局的 Richard Currey 和 Nancy Derr。特别感谢 Wendy Stanfield 和 Elena Ketelhut 为本报告所做的外观设计和制图工作。



人用药品注册技术要求国际协调大会
协调改善健康

人用药品注册技术要求国际协调会秘书处
国际制药工业协会联合会转交

地址: 15 Chemin Louis-Dunant, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland

电话: +41 (22) 338 32 06

传真: +41 (22) 338 32 30

电子邮件: admin@ich.org

网址: <http://www.ich.org>