

• 药事管理 •

我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究

陈震^{1,2}, 杨建红², 韩鹏², 张彦彦², 马玉琴², 陈宁¹, 张象麟^{2*}

1. 郑州大学 药物研究院, 河南 郑州 450001

2. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

摘要: 通过对 ICH Q 系列指导原则与我国对应技术指导原则的对比研究, 分析我国药品注册药学技术要求与 ICH 药学技术要求的主要差异。通过对公众、专家、企业进行问卷调查, 摸清 ICH Q 系列指导原则在我国的认知和实施基础。在对比研究和问卷调查的基础上, 结合 ICH 的要求, 提出了 ICH Q 系列指导原则在我国实施的建议。

关键词: ICH Q 系列; 技术指导原则; 对比研究; 问卷调查

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)04-0981-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.057

Strategic research on implementation of ICH Quality Guidelines in China

CHEN Zhen^{1,2}, YANG Jian-hong², HAN Peng², ZHANG Yan-yan², MA Yu-qin², CHEN Ning¹, ZHANG Xiang-lin²

1. Institute of Drug Discovery & Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

2. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

Abstract: Through the comparative study of ICH Quality Guidelines and corresponding Chinese technical guidelines, the main differences between Chinese pharmaceutical technical requirements for drug registration and ICH technical requirements for pharmaceutical are analyzed. Through questionnaire survey to the public, experts and enterprises, the cognition and implementation basis of ICH Quality Guidelines in China are found out. On the basis of comparative study and questionnaire survey, combined with the requirements of ICH, the implementation proposals of ICH Quality Guidelines in China are put forward in this paper.

Key words: ICH Quality Guidelines; technical guidelines; comparative study; questionnaire survey

国际人用药品技术要求协调委员会(ICH)最早由欧盟、美国和日本发起成立, 经过 2015 年的改革, 现已演变成为一个非盈利性的国际组织, 旨在实现药品注册技术要求全球范围内更好的协调一致, 以应对药品开发日益全球化的现实。作为全球药品监管协调的核心平台、药品监管领域国际规则的制定者, ICH 已起草发布了近 70 项技术指导原则, 分为质量(Q)、安全性(S)、有效性(E)以及综合类(M)4 个系列, 这些指导原则已成为代表国际标准的药品注册技术要求。

2017 年 6 月 1 日, 我国国家食品药品监督管理

总局(CFDA)成为 ICH 正式监管成员, 这对于进一步推动我国药品注册技术要求与国际接轨, 并深度参与药品监管领域国际规则的制定, 以更好地服务于我国公众健康需求和医药产业发展具有重要的意义。但是, 加入 ICH 是一个系统工程, 技术要求与国际接轨也是一项艰巨而复杂的工作任务, 需要预先理清可能会遇到的问题和困难, 制定出切实可行的应对措施和工作计划。“我国参与制定并转化实施 ICH 技术指导原则整体策略研究”课题以 CFDA 成为 ICH 监管成员后, 我国的整体应对策略和具体措施为主要研究目标, 分析未来 ICH 指南中国化的

收稿日期: 2018-03-12

基金项目: 国家食品药品监督管理总局药化注册司资助项目

作者简介: 陈震, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。

*通信作者 张象麟, 高级工程师, 从事药品审评管理, 研究方向为药品注册政策研究。E-mail: zhangxianglin@yeehongedu.cn

重点和难点,提出 ICH 指南中国化在产业界和评审机构的实施路径和保障措施、我国参与 ICH 指南制定工作的机制和专家资源利用机制等方面的建议。本文主要报告针对 ICH Q 系列技术指导原则的对比研究、问卷调查情况,并对 ICH Q 系列技术指导原则在我国的实施策略进行讨论。

1 指导原则的比对

指导原则的比对旨在系统了解 ICH 已发布指导原则与我国对应指导原则之间的差异。纳入比对的 ICH Q 系列指导原则包括 ICH 已正式发布的 Q1 至 Q11 指导原则,我国对应指导原则来源包括:(1) CFDA 发布的指导原则、技术文件;(2)《中国药典》2015 年版收录的指导原则;(3) CFDA 各相关直属单位发布的技术文件等。

1.1 ICH Q1、Q7 指导原则与我国指导原则的比对

根据 ICH “协会章程”第 11 款,ICH 期望申请成为其监管成员的监管机构已经按照适当的程序规则实施 ICH Q1、ICH Q7 和 ICH E6 指导原则^[1]。

ICH Q1、Q7 指导原则与我国对应指导原则的比对情况如下:

1.1.1 ICH Q1 指导原则 ICH Q1 是关于新原料药和制剂稳定性研究的系列指导原则,目前处于有效状态的包括 Q1A (R2) “新原料药和制剂的稳定性研究”、Q1B “新原料药和制剂的光稳定性研究”、Q1C “新剂型的稳定性研究”、Q1D “新原料药和制剂的稳定性研究的括弧和矩阵设计法”,以及 Q1E “稳定性数据的评价”;Q1F “气候带 III 和 IV 注册申请的稳定性数据包”已经撤回^[2]。

我国现行有关化学药品稳定性研究的指导原则为:(1) CFDA 发布的“化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)”^[3];(2)《中国药典》2015 年版收录的“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”^[4]。

CFDA 于 2015 年发布的“化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)”系参照 ICH Q1A (R2) 和 Q1B 起草,核心原则和主要技术要求与 ICH 的这两个指导原则基本一致,仅在细节上存在一些差异;另外,我国指导原则的适用范围更广,包括新原料药、新制剂以及仿制原料药、仿制制剂的上市申请,而 ICH 指导原则仅针对新原料药、新制剂的上市申请。《中国药典》2015 年版四部收录的“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”也是针对原料药和制剂稳定性研究的技术指导原

则,但适用范围不明确,涵盖内容、核心原则和技术要求与 CFDA 发布的“化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)”、ICH Q1 系列指导原则相比存在较大差异。

将我国正在执行的“化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)”转换为 ICH Q1A (R2) 和 Q1B 指导原则,在技术方面并无障碍,主要问题是:(1) 由于中国药典收录的指导原则具有更高的法律地位,应考虑废止药典收录的“原料药物与制剂稳定性试验指导原则”;(2) 尽管 CFDA 在 2015 年发布的稳定性指导原则中已参考 ICH Q1A (R2) 引入了原料药的“复检期”概念,但是由于我国相关法律法规中对于原料药仍采用的是“有效期”概念,原料药的“复检期”难以落实。

ICH Q1C、Q1D 和 Q1E 指导原则在国内尚无对应指导原则,但是这些指导原则在国内实施也无技术和法规方面的障碍。

1.1.2 ICH Q7 指导原则 ICH Q7 “活性药用成分的生产质量管理规范”是专门针对原料药(API) GMP 要求的技术指导原则^[5]。我国目前尚没有专门针对原料药 GMP 的技术指导原则,但在通用的《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》及其附录中涵盖了原料药 GMP 的要求^[6]。

我国 GMP 和 ICH Q7 的核心理念是一致的,不存在原则性的差别,都是以预防为主的质量管理体系,着眼于最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险。然而,在法律地位和详尽程度方面存在差异:法律层面,目前我国 GMP 是以“局令”(2010 年修订版以卫生部“部令”)方式发布,具有法规强制性;内容方面,我国 GMP 针对所有药品,即使有附录 2 关于原料药的具体规定,但是对原料药的描述也相对简单。ICH Q7 则是建议性的指南,不具有强制性,且专门针对原料药,在原料药 GMP 要求上阐述的更为具体和详细。

尽管我国 GMP 与 ICH Q7 相比,对原料药的要求存在一些技术细节上的差异,但就技术层面而言,这些差异并不影响 ICH Q7 指导原则在我国的实施,主要问题是要妥善处理我国 GMP 规范与 ICH Q7 之间的关系。

1.2 ICH Q 系列的其他指导原则

我国已发布实施的部分化学药品、生物制品药学研究技术指导原则,在起草中已参考了 ICH 相关指导原则,除一些细节差异外,在基本原则、核心

技术要求上与 ICH 指导原则基本一致。这些 ICH 指导原则包括 ICH Q2、Q3A、Q3B、Q3C、Q5A、Q5C，在我国实施没有技术和法规方面的障碍。

有部分 ICH Q 系列指导原则，如 ICH Q3D，我国没有发布相应的指导原则，但在实际工作中已参考 ICH 指导原则执行，这些指导原则在我国也有一定的实施基础。

还有一部分 ICH Q 系列指导原则，包括 ICH Q5B、Q5D、Q5E、Q6A、Q6B、Q8、Q9、Q10、Q11，由于国内缺少相对应的指导原则，或国内指导原则与 ICH 指导原则的要求差异较大等，在我国的实施基础较差。

ICH Q4 指导原则系针对原 ICH 地区（欧、美、日）的药典协调，我国尚未参与相关工作。ICH Q4B 的 14 个附录中收录的检查项目，除“粉体的松密度和振实密度检查法”外，其他检查在《中国药典》2015 年版均有收录，但尚需开展深入研究评估中国药典收录方法与欧、美、日药典收录方法之间是否具有可替换性。

2 ICH Q 系列指导原则在我国实施情况的问卷调查

2.1 问卷的设计、测试与发放

为全面收集不同调查对象从不同角度反馈的信息，准确摸清 ICH 指导原则在我国的认知和实施基础，以制订出合理可行的 ICH 指导原则在我国的实施策略、工作计划、培训方案等，分别针对 3 个调查对象群体设计了 3 种类型的问卷：（1）公众问卷采用微信方式公开发放，主要目的是调查我国从事化学药品及生物制品研发、注册、生产、监管等方面的专业人员对 ICH 相关指导原则的熟悉程度；（2）专家问卷采用邮件发放，定向邀请熟悉 ICH 指导原则及国内技术要求的专家，对其熟悉的 ICH 指导原则从技术和法规两个层面评估在我国实施的可行性和难度，并对 ICH 指导原则在我国实施可能遇到的法律法规、技术条件、硬件设施等方面的障碍和问题进行分析；（3）企业问卷采用邀请方式通过邮件发放，根据注册申报情况（近 5 年申报量和申报药品类型）、地域分布、规模大小等遴选出具有代表性的研发型企业或机构，邀请这些企业、机构结合自身工作情况，根据自身实施的难易程度，对 ICH 已发布的各指导原则在我国的实施步骤提出评估意见。

在问卷编写过程中，邀请了 10 余位来自药品审评、研发管理等领域的专家对问卷整体结构的合

理性、问题以及选项设置的科学性进行了评估，并根据专家反馈意见对问卷进行了修改完善。此后，邀请药品研发、药品监管领域的 40 余位专业人员对问卷进行了试答，根据试答情况进一步对问卷进行了修改完善。问卷定稿后，又邀请 10 余位从事药品注册、研发及监管的专业人员填写问卷，并在间隔两周后再次填写问卷，结果显示，两次填写问卷的一致性很高，测试的稳定性较好。

ICH 从实施步骤的角度认为“并非所有 ICH 指导原则同等重要”，并根据重要性的不同，将 ICH 指导原则划分为 3 个等级^[7]。考虑到 ICH 已对指导原则的重要性进行了排序，本次调查没有设计针对指导原则重要性的评估问题，而注重于 ICH 指导原则在我国的认知和实施基础，这是影响实施策略制定的最为重要的因素。

2.2 公众问卷调查

公众问卷包括 9 个问题，其中第 1~7 题为参与调查人员的背景信息，第 9 题为开放性问题，第 8 题为本次调查的主要问题，要求被调查者根据其专业背景，选择拟进行评估的 ICH 指导原则系列，并对照熟悉程度的分值定义（非常熟悉、比较熟悉、基本熟悉、较为不熟悉、完全不熟悉的分值分别为 5、4、3、2、1 分），对该系列的各指导原则按照自己的熟悉程度进行评分。

2.2.1 公众问卷发放及公众背景情况 公众问卷通过微信方式在多个专业性的微信群中发放，共回收 628 份有效问卷（指完成所有调查问题的问卷）。本次调查的目标人群为化学药品、生物制品领域的专业人员，98%以上参与调查人员目前从事化学药品、生物制品的研发或研发管理、注册、生产及监管工作，符合本次调查的目标人群要求。参与调查的人员中，具有 5 年以上药品研发、注册、生产或监管工作经验的占 85.5%。从调查结果看，参与调查人员对于 ICH 组织及其工作内容有一定了解，其中非常了解（59 人，9%）、比较了解（258 人，41%）的人数约占参与调查总人数的 50%。被调查人员在工作中经常运用或参考相关的 ICH 指导原则的比例达 53%。

628 位参与调查的人员中，有 496 位（79%）选择对 ICH Q 系列的指导原则进行评估，其中 348 位从事化学药品领域的工作，42 位从事生物制品领域的工作，106 位涉及化学药品和生物制品两个领域。

2.2.2 公众问卷的调查结果与分析 由于参与 Q 系列指导原则评估的人员从事的药品领域不同，从事

化学药品领域的人员对于生物制品领域相关指导原则接触较少,反之亦然,故对Q系列指导原则分别统计分析了适用于化学药品和适用于生物制品的指导原则的调查结果。

(1) 适用于化学药品的Q系列指导原则

针对适用于化学药品的Q系列的17个指导原则,将348位从事化学药品领域工作的参与调查人员,以及106位涉及化学药品和生物制品两个领域工作的参与调查人员所答问卷合并统计,共计454张问卷,调查结果见图1。

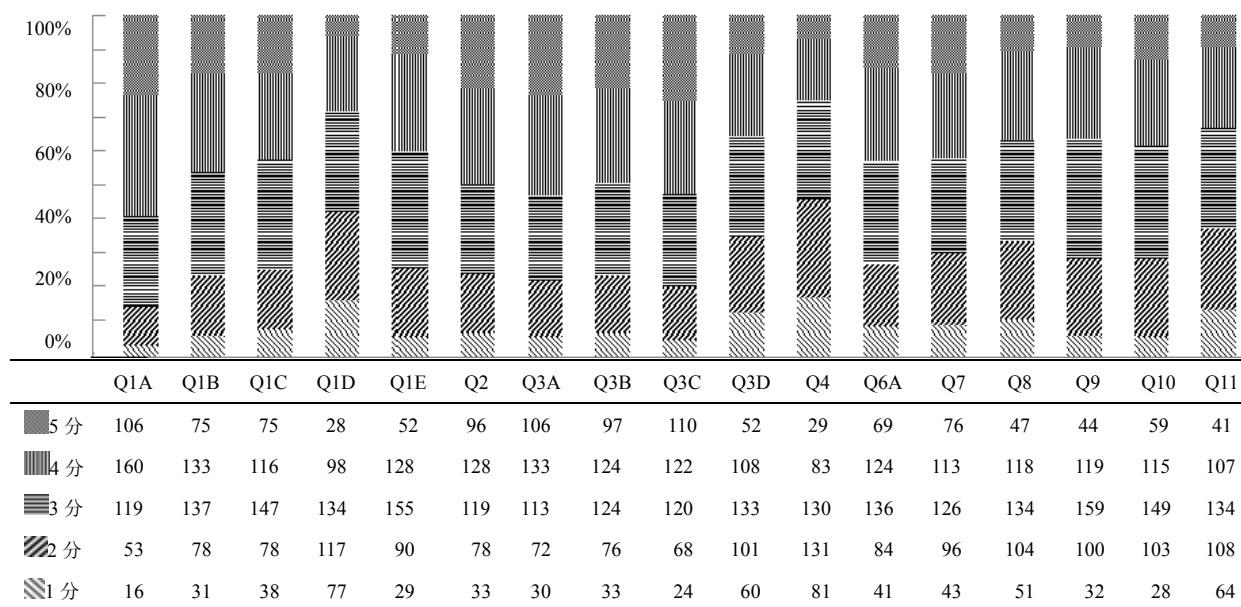


图1 适用于化学药品的Q系列指导原则公众问卷调查结果

Fig. 1 Public questionnaire survey result of Quality Guidelines apply to chemicals

从调查结果看,熟悉程度最高(选择5、4分的人数占总人数的比例最高)的指导原则为Q1A(约59%),其次为Q3A(约53%)、Q3C(约51%)。其他指导原则选择5、4分的人数占总人数的比例均未超过50%,依次为Q2(约49%)、Q3B(约49%)、Q1B(约46%)、Q6A(约43%)、Q1C(约42%)、Q7(约42%)、Q1E(约40%)、Q10(约38%)、Q8(约36%)、Q9(约36%)、Q3D(约35%)、Q11(约33%)、Q1D(约28%)、Q4(约25%)。采用加权平均法计算各指导原则的得分,结果也基本一致。

(2) 适用于生物制品的Q系列指导原则调查结果

针对适用于生物制品的Q系列的15个指导原则,将42位从事生物制品领域工作的参与调查人员,以及106位涉及化学药品和生物制品两个领域工作的参与调查人员所答问卷合并统计,共计148张问卷的调查结果见图2。

从调查结果看,业界对于适用于生物制品的Q系列指导原则熟悉程度明显低于适用于化学药品的Q系列指导原则,对于生物制品和化学药品共用的

指导原则也是如此。所有指导原则选择5、4分的人数占总人数的比例均未超过50%,这在一定程度上可能与我国生物制品(特别是生物制品新药)研发起步较晚有关。熟悉程度最高(选择5、4分的人数占总人数的比例最高)的指导原则为生物制品和化学药品均适用的Q2(约41%),此后依次为Q3C(约34%)、Q10(约32%)、Q9(约30%)、Q8(约30%)、Q5C(约28%)、Q5E(约26%)、Q7(约26%)、Q6B(约23%)、Q5A(约23%)、Q11(约22%)、Q5D(约22%)、Q3D(约20%)、Q4(约19%)、Q5B(约18%)。采用加权平均法计算各指导原则的得分,结果也基本一致。

2.3 专家问卷调查

专家问卷是将ICH 4个系列的指导原则分为Q+M、S+M、E+M 3个部分,根据专业领域,定向邀请熟悉ICH指导原则的专家,对照实施难易程度的分值定义(非常容易、比较容易、相对容易、比较困难、非常困难的分值分别为5、4、3、2、1分),对其所熟悉的ICH指导原则在我国实施的可行性和

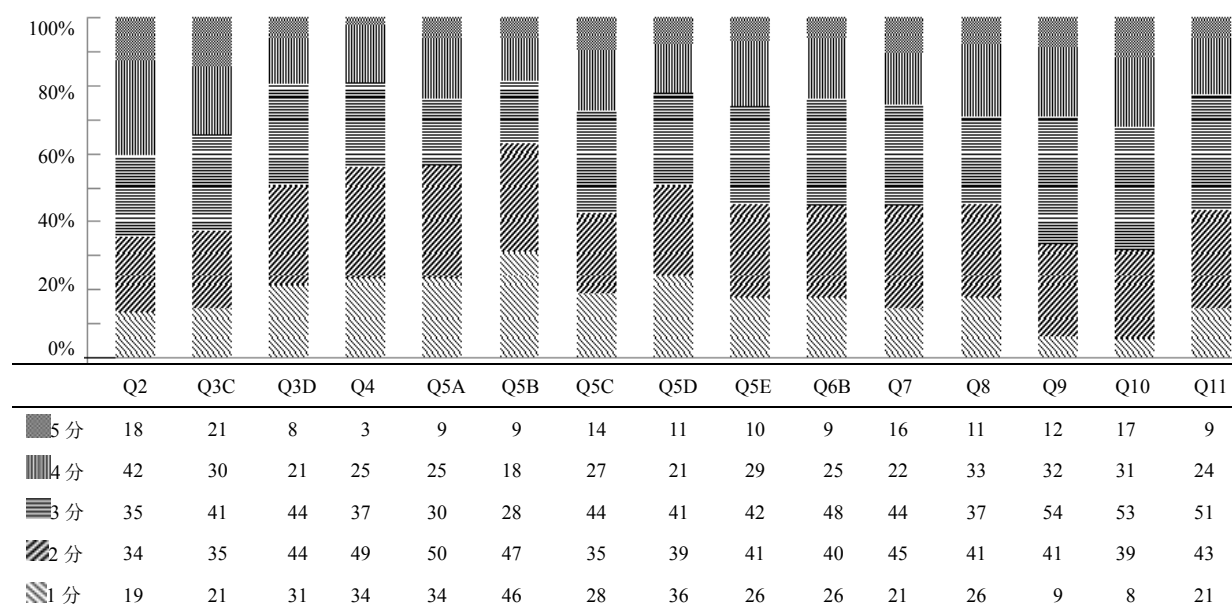


图 2 适用于生物制品的 Q 系列指导原则公众问卷调查结果

Fig. 2 Public questionnaire survey result of Quality Guidelines apply to biological products

难度进行评分，并对评估为“比较困难”或“非常困难”的指导原则简要说明原因（法律法规、技术条件、硬件设施等方面存在的障碍和问题）。专家仅对其熟悉的指导原则进行评估，不熟悉的指导原则不进行评估。

2.3.1 专家问卷发放及专家背景情况 参与专家问卷评估的专家有两个来源：（1）参加了公众问卷调查，有意愿参加专家问卷调查，且对 ICH 指导原则较为熟悉的专家；（2）课题组成员推荐的专家。专家调查采取邀请方式，一对一通过邮件发放和回收问卷。

Q+M 部分共计发放问卷 59 份，回收问卷 59 份，专家分别来自 CFDA 药品审评中心（12 人）、CFDA 食品药品审核查验中心（1 人）、国内及外资企业（46 人）。

2.3.2 专家问卷的调查结果与分析

Q 系列各指导原则参与评估的专家人数分别为：Q1A 有 53 人、Q1B 有 54 人、Q1C 有 51 人、Q1D 有 52 人、Q1E 有 53 人、Q2 有 56 人、Q3A 有 51 人、Q3B 有 50 人、Q3C 有 51 人、Q3D 有 49 人、Q4 有 48 人、Q5A 有 19 人、Q5B 有 18 人、Q5C 有 19 人、Q5D 有 19 人、Q5E 有 19 人、Q6A 有 47 人、Q6B 有 21 人、Q7 有 49 人、Q8 有 48 人、Q9 有 52

人、Q10 有 47 人、Q11 有 52 人。各指导原则的调查结果见图 3。

专家评估结果显示，目前在国内实施基础较好，相对易实施（实施难易程度评分为 5、4 分的专家人数占参与该指导原则评估的专家总人数的比例大于 70%，且加权平均分 ≥ 4 ）的 Q 系列指导原则有 Q1A（94%，4.45）、Q1B（81%，4.19）、Q1C（84%，4.25）、Q2（96%，4.38）、Q3A（73%，4.16）、Q3B（70%，4.10）和 Q3C（82%，4.33）。

尽管专家问卷与公众问卷的调查目的、调查内容不同，但从相对排序来看，专家对实施难易程度的评估结果与公众对指导原则熟悉程度的调查结果基本一致，有较好的吻合度。

2.4 企业问卷调查

企业问卷共包括 8 个问题，其中第 1~7 题为企业的背景信息，包括企业的研发领域、研发队伍规模、国际注册情况、对 ICH 指导原则的了解和使用情况、对我国实施 ICH 指导原则的态度等。第 8 题为本次调查的主要问题，要求被调查企业结合自身工作情况，根据自身实施的难易程度，按照评估标准，对 ICH 已发布的各系列指导原则在我国实施的步骤提出评估意见。评估标准是将 ICH 指导原则的实施总体上分为 3 个等级，即第一步可实施的指导

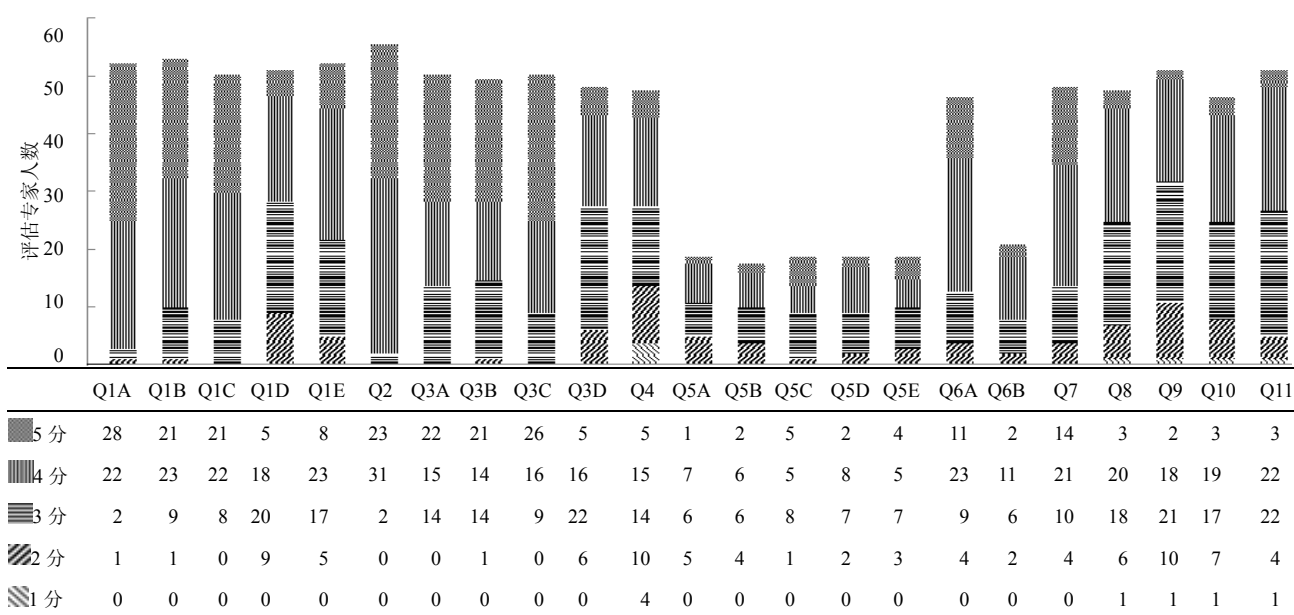


图3 Q系列指导原则专家问卷调查结果

Fig. 3 Experts questionnaire survey result of Quality Guidelines

原则、第二步可实施的指导原则和第三步可实施的指导原则,根据ICH各指导原则在国内实施的技术基础、法规障碍、基础设施等,提出实施步骤建议。

2.4.1 企业问卷发放及企业背景情况 根据调查企业遴选原则遴选出具有代表性的研发型企业或机构,并电话进行沟通。对50家有意向参加调研的企业通过邮件方式发放问卷,回收50份问卷。

50家参与调研的企业中,从事化学药品仿制药、化学药品创新药、生物类似物、生物制品新药研发的企业分别有44、33、20、19家。研发人员的规模上,有6家企业达到1000人以上,4家企业在500~1000人,13家企业在200~500人,16家企业在100~200人,8家企业在50~100人,还有3家企业的研发人员在50人以下。有16家企业在近5年内未进行过国际注册申报,其他各企业均有各种类型国际注册申报的经验,其中申报量最大的是原料药DMF或CEP(19家)、化学药品仿制药(13家)。有24家企业向ICH发起国家或地区(欧盟、美国、日本)进行过申报,11家企业向澳大利亚、加拿大和世界卫生组织进行过申报,19家企业向上述国家和地区之外的其他国家或地区进行过申报。

50家参与调研的企业中,认为本企业研发人员对其工作领域相关的ICH指导原则非常熟悉、比较熟悉、基本熟悉、比较陌生和非常陌生的分别为6、

25、18、0和1家。25家企业认为中国全面采纳实施ICH指导原则,对其工作只有比较小的影响;选择非常大的影响、比较大的影响、非常小的影响以及不确定的企业分别为2、16、1和6家。47家企业期望我国尽快全面采纳实施ICH指导原则(17家选择非常期望,30家选择比较期望),另有2家比较不期望,1家不确定。

2.4.2 企业问卷的调查结果与分析 50家企业均对ICH所有正式发布的指导原则进行了评估,Q系列指导原则的评估结果见图4。

对于Q系列指导原则,50家参与调查企业中大多数企业($\geq 70\%$)认为可第一步实施的指导原则有Q1A、Q1B、Q1C、Q2、Q3A、Q3B、Q3C、Q7,这与专家问卷评估结果高度一致。对于各指导原则,扣除不了解的企业,大多数企业($\geq 70\%$)认为可第一步实施的指导原则依然相同。

3 ICH Q系列指导原则在我国实施的建议

综合指导原则比对信息,公众、专家、企业问卷调研反馈意见,从法规、技术、人员角度综合分析,课题组认为目前在我国立即全面实施ICH指导原则尚不具备条件,需要循序渐进,分步实施。

3.1 ICH Q系列已发布指导原则在我国实施步骤的建议

对于Q系列指导原则实施步骤的具体建议如下:

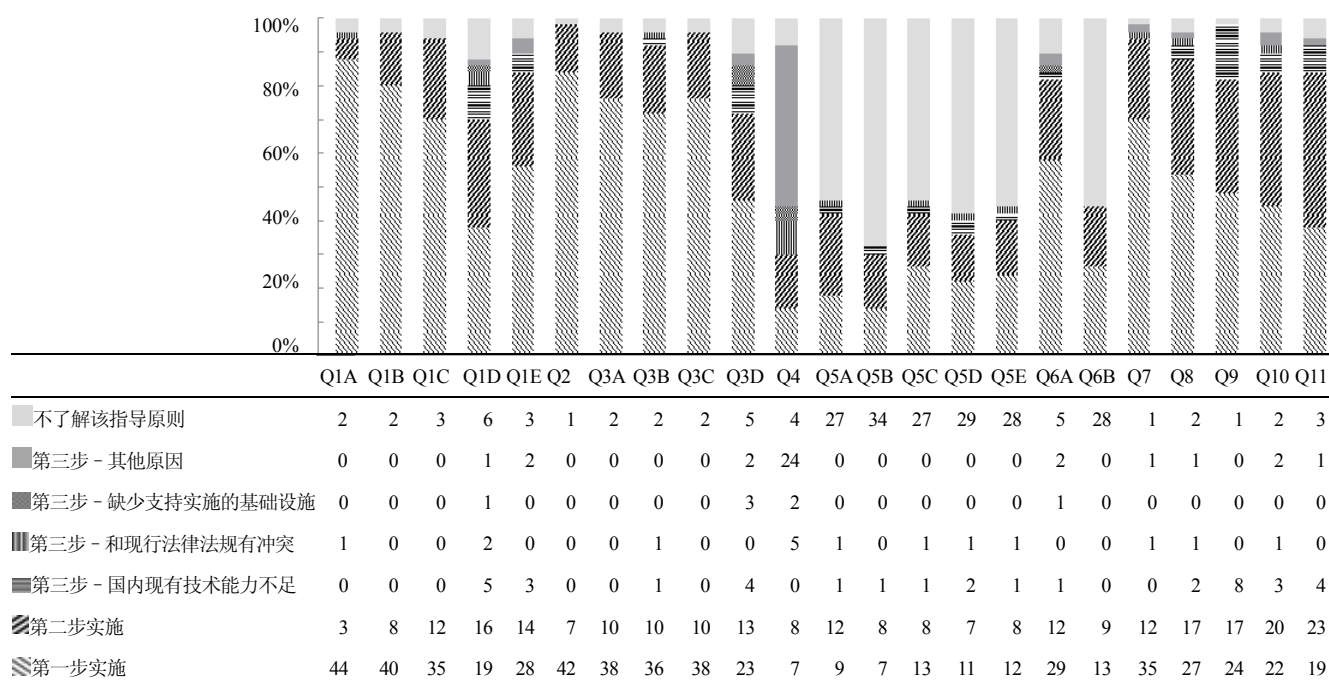


图 4 Q 系列指导原则企业问卷调查结果

Fig. 4 Enterprises questionnaire survey result of Quality Guidelines

3.1.1 第一步可实施的 ICH Q 系列指导原则 基于调研结果, 建议第一步实施的指导原则有 Q1 (包括 Q1A、Q1B、Q1C、Q1D 和 Q1E)、Q2、Q3A、Q3B、Q3C、Q7。其中, Q1、Q7 是根据 ICH 的规定需要第一等级实施的指导原则, 其他则是在我国有良好实施基础的指导原则, 并且在我国完全实施没有法规、技术、设施等方面的重大障碍。建议 CFDA 尽快通过适当程序发文, 在我国实施这些指导原则。

3.1.2 第二步可实施的 ICH Q 系列指导原则 第二步可实施的指导原则有 Q6A、Q6B。问卷调研分析表明, 这两个指导原则在我国有一定的实施基础, 建议 CFDA 尽快制订其实施计划, 并启动实施前的准备工作。

3.1.3 第三步可实施的 ICH Q 系列指导原则 其他 ICH 已经正式发布 (进入步骤 4) 的 Q 系列指导原则在我国的实施基础较差, 在法规、技术或设施等方面尚存在较大的障碍和困难, 短时间内尚不具备完全实施的条件。建议 CFDA 尽快对实施这些指导原则可能面临的问题和困难进行研究, 着手开展相关准备工作。

3.1.4 对生物制品相关指导原则的考虑 尽管从指导原则比对结果和问卷调查结果来看, 与生物制

品相关的 ICH 指导原则在国内的认识和实施基础较差。但是, 从引导产业发展的角度来看, 相对于化学药品, 我国生物药技术发展缓慢, 从事生物药研发的企业和专业人员较少, 近些年随着一批“海归”的回国创业, 把生物药研发的新技术、新理念带回了国内, 生物药研发开始兴起; 考虑到这些“海归”人员具有较好的国际视野, 熟悉 ICH 标准, 为了在我国生物药研发的起步阶段就着眼于与国际标准接轨, 可考虑与生物药相关的一些技术指导原则优先准备、优先实施。

3.2 ICH Q 系列优先等级指导原则在我国实施的具体建议

ICH Q1、Q7 都属于 ICH 优先级实施的指导原则, 由于我国已经成功加入 ICH, 更应尽快实施这些指导原则。

3.2.1 对我国实施 ICH Q1 指导原则的建议 经比对研究和问卷调查, 我国完全实施 ICH Q1 指导原则无技术和法规方面的重大障碍, 只需撤回《中国药典》(2015 年版) 四部收载的《原料药与制剂稳定性试验指导原则》, 并用 ICH Q1 取代 2015 年总局发布的《化学药物 (原料药和制剂) 稳定性研究技术指导原则 (修订)》; 将我国现行的原料药“有

效期”修改为“复检期”。

由于 ICH Q1 系列指导原则在我国已具备较好的实施基础,为表示中国监管机构加入 ICH 的诚意,建议尽快通过适当的程序在中国发布实施 ICH Q1 系列指导原则。

3.2.2 对我国实施 ICH Q7 指导原则的建议 尽管中国 GMP 对原料药的要求和 ICH Q7 相比存在一些技术细节上的差异,但这些差异并不影响 ICH Q7 指导原则在中国的实施。需要关注的问题是:因 ICH Q7 只是指导原则,不适合按照局令发布,但若以指导原则发布,其法律效力低于现行的《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》;如要在我国实施 ICH Q7,首先需要修改《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》中与 ICH Q7 中不一致之处。

综上所述,从技术角度而言,ICH Q7 指导原则在我国已经具备了实施的基础,因此建议 CFDA 尽快组织相关部门研究修订《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》,为 ICH Q7 在我国的发布实施扫清障碍。

参考文献

- [1] ICH. Articles of association [EB/OL]. (2017-05-31) [2018-03-12]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_site/A

BOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Articles_31May2017.pdf.

- [2] ICH. Explanatory Note on the Withdrawal of ICH Q1F for the ICH Website [EB/OL]. (2006-06-08) [2018-03-12]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Q1F_Explanatory_Note.pdf.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订) [EB/OL]. (2015-02-05) [2018-03-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/114286.html>.
- [4] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 354.
- [5] ICH. Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (Q7) [EB/OL]. (2000-11-10) [2018-03-12]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)(卫生部令第 79 号) [EB/OL]. (2011-01-17) [2018-03-12]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/58500.html>.
- [7] ICH. Rules of Procedure of the Assembly [EB/OL]. (2017-05-31) [2018-03-12]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Assembly_RoPs_31May2017.pdf.