

· 药事管理 ·

我国实施 ICH S 系列技术指导原则的策略研究

杨建红¹, 韩鹏¹, 张彦彦¹, 马玉琴¹, 陈宁², 陈震^{1,2*}

1. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

2. 郑州大学 药物研究院, 河南 郑州 450001

摘要: 通过对 ICH S 系列指导原则与我国相应技术指导原则的对比研究, 分析我国与 ICH 在药品注册非临床技术要求方面的主要差异。通过对公众、专家、企业进行问卷调查, 摸清 ICH S 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 S 系列指导原则在我国实施的建议。

关键词: ICH S 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)07-1843-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.062

Strategic research on implementation of ICH Safety Guidelines in China

YANG Jian-hong¹, HAN Peng¹, ZHANG Yan-yan¹, MA Yu-qin¹, CHEN Ning², CHEN Zhen^{1,2}

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

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

Abstract: Through the comparative study of ICH Safety Guidelines and corresponding Chinese technical guidelines, the main differences in non-clinical technical requirements for drug registration between China and ICH are analyzed. Through questionnaire survey to the public, experts and enterprises, the cognition and implementation basis of ICH Safety 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 Safety Guidelines in China are put forward in this paper.

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

“我国参与制定并转化实施国际人用药品技术要求协调委员会 (ICH) 技术指导原则整体策略研究”课题以国家食品药品监督管理总局 (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 指南中国化的重点和难点, 提出 ICH 指南中国化在产业界和审评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。在“我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究”一文中, 已报告了针对 ICH Q 系列技术指导原则的研究情况^[1]。本文主要报告针对 ICH S 系列技术指导原则的对比研究、问卷调查情况, 并对 ICH S 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 S 系列指导原则包括 ICH 已正式发布的 S1~S10 指导原则, 我国对应的非临床研究技术指导原则来源包括: (1) CFDA 发布的指导原则、技术文件; (2) CFDA 各相关直属单位发布的技术文件等。

ICH S 系列指导原则与我国指导原则比对的基本情况如下: 我国已发布实施的部分非临床研究技术指导原则在起草中参考了 ICH 相关指导原则, 除在一些细节上存在差异外, 在基本原则、核心技术要

收稿日期: 2018-04-26

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: 杨建红, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。

*通信作者 陈震, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。E-mail: rain20030131@sina.com

求上与ICH指导原则基本一致,经过多年实施也积累了一定经验。这些指导原则包括ICH S1A、S2、S3A、S4、S7A、S7B。部分ICH S系列指导原则包括ICH S1B、S1C、S3B、S5、S6、S8、S9、S10,由于国内缺少相对应的指导原则,或者国内指导原则与ICH指导原则的差异较大等,在实际工作中执行ICH指导原则的力度不够,在国内实施的经验较少。

另外,我国非临床研究技术指导原则一般涵盖中药、化学药品和生物制品;ICH S系列指导原则是针对化学药品和生物制品。

2 ICH S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

本研究设计了公众问卷、专家问卷、企业问卷等3种类型的问卷,以收集不同调查对象从不同角度反馈回来的信息;对问卷结构的合理性、问题和选项设置的科学性以及问卷的稳定性分别进行了专家评估和专业人员测试^[1]。

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^[2]。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138位(占比22%)选择对ICH S系列的指导原则进行评估,其中58位从事化学药品领域的工作,7位从事生物制品领域的工作,73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 针对ICH S系列的14个指导原则,共计138张问卷的调查结果见图1。

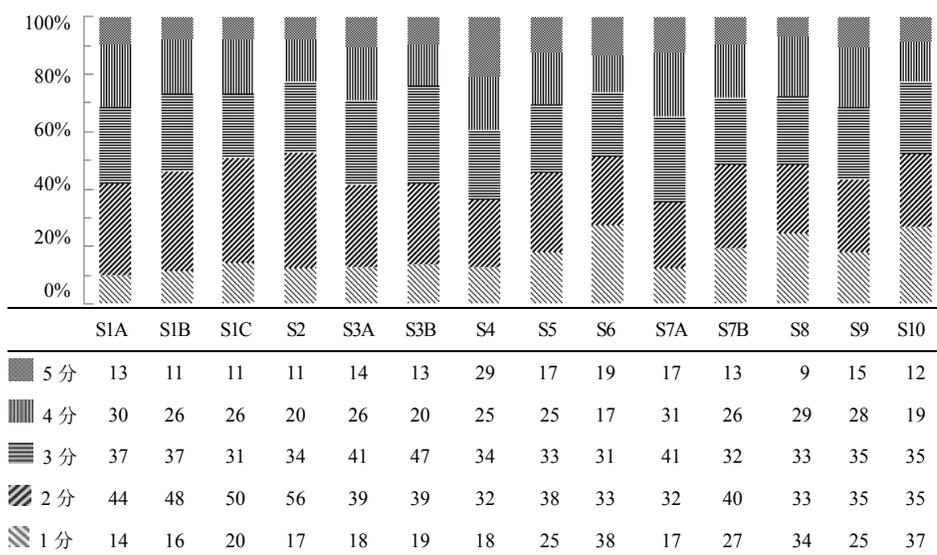


图1 S系列指导原则公众问卷调查结果

Fig. 1 Public questionnaire survey result of Safety Guidelines

从评估结果看，业界对于S系列指导原则熟悉程度较低，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40%，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S4（约39%），其后依次为S7A（约35%）、S1A（约31%）、S9（约31%）、S5（约30%）、S3A（约29%）、S7B（约28%）、S8（约28%）、S1B（约27%）、S1C（约27%）、S6（约26%）、S3B（约24%）、S2（约22%）、S10（约22%）。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 S系列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。

S+M系列共计发放问卷36份，回收问卷36份，专家分别来自药审中心（3人）、国内安评中心（9人）、国内及外资企业（24人）。

2.3.2 专家问卷的调查结果与分析 S系列各指导原则参与评估的专家人数分别为：S1A有27人、S1B有30人、S1C有26人、S2有28人、S3A有30人、S3B有28人、S4有28人、S5有26人、S6有24人、S7A有25人、S7B有25人、S8有25人、S9有25人、S10有22人。各指导原则的调查结果见图2。

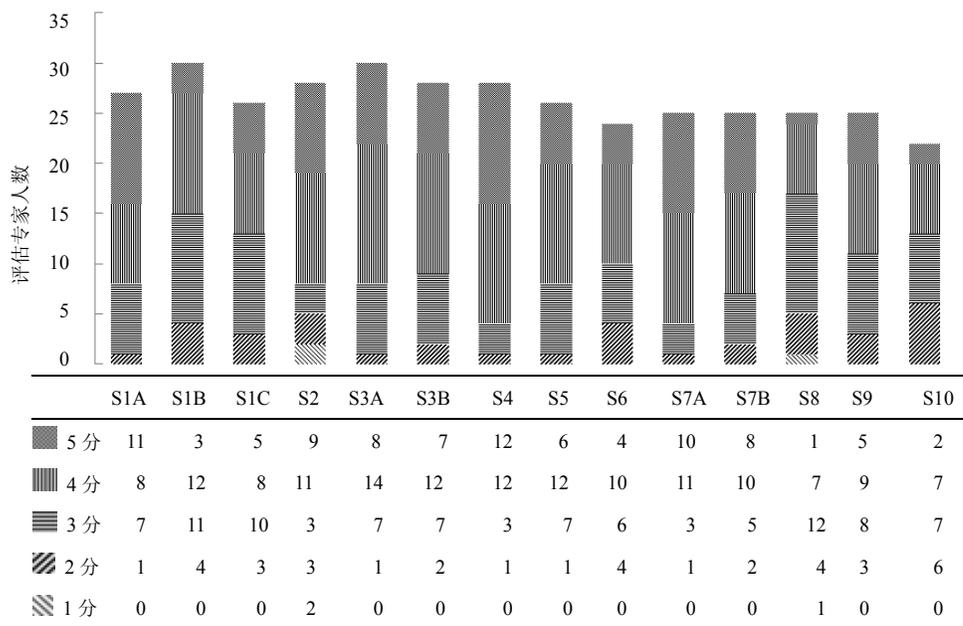


图2 S系列指导原则专家问卷调查结果

Fig. 2 Experts questionnaire survey result of Safety Guidelines

结果显示，目前在国内实施基础较好，相对容易实施（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S系列指导原则有S1A（70%、4.07）、S4（86%、4.25）、S7A（84%、4.20）。

ICH S系列指导原则主要针对创新性化学药品、生物制品，由于我国创新研发刚刚起步，业界对于该系列指导原则的认知相对不足。而所邀请的专家均是一线从事非临床研究或审评工作的，对该系列指导原则的理解更为深入，且在调查中要求专家仅对其熟悉的

指导原则进行评估, 评估结果明显高于公众评估结果。

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 和 19 家。研发人员的规模上, 有 6 家企业达到 1 000 人以上, 4 家企业在 500~1 000 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主控文件(DMF)或欧洲药典适应性证书(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、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、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, S 系列指导原则的评估结果见图 3。

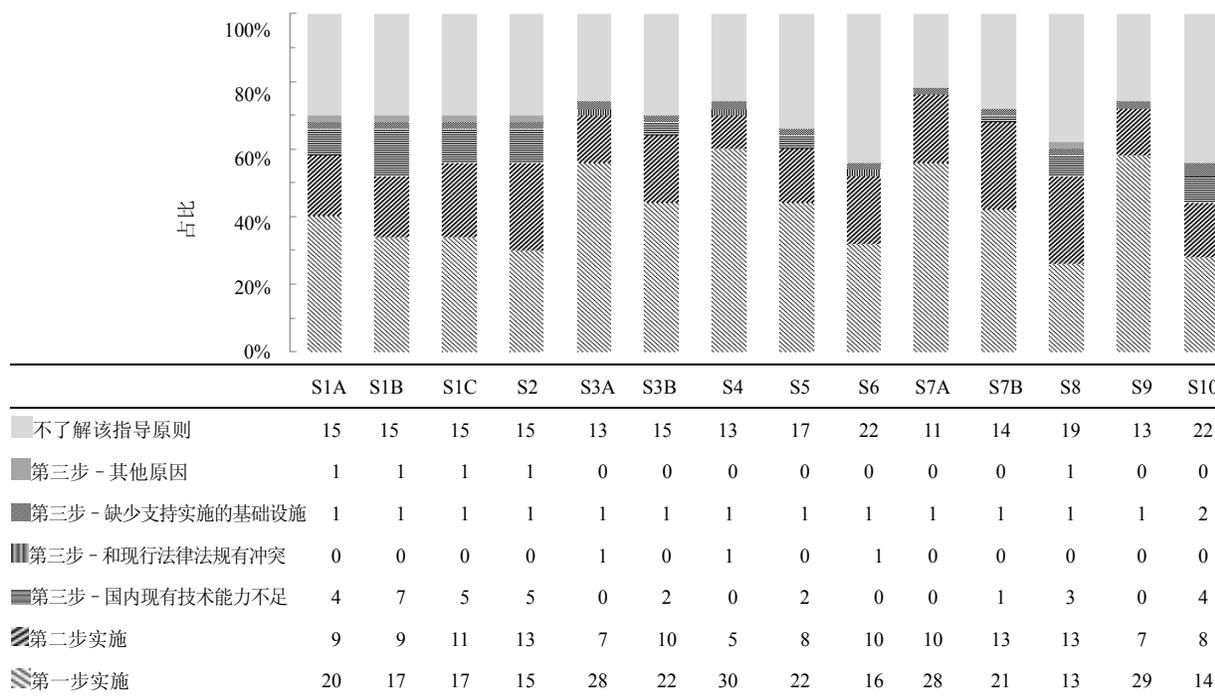


图 3 S 系列指导原则企业问卷调查结果

Fig. 3 Enterprises questionnaire survey result of Safety Guidelines

对于 S 系列指导原则,没有一个指导原则有超过 70%的企业(系指在总共 50 家参与调查企业中的占比)认为可第一步实施。原因可能为:(1)参与调查的企业中有部分企业(9 家)仅从事化学药品仿制药研发,工作中不涉及 S 系列指导原则;(2)由于国内企业还不具备非临床研究的能力和资质,非临床研究主要依靠外包,企业内部缺少相关的专业人员。

扣除不了解相关指导原则的企业,对于 S 系列各指导原则,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 S3A、S4、S7A、S9,这与专家问卷评估结果基本一致。

3 ICH S 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。

对于 S 系列指导原则实施步骤的具体建议如下:

3.1 第一步可实施的 ICH S 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 S4 和 S7A。S4 和 S7A 在我国有良好的实施基础,并且在我国完全实施没有法规、技术等方面的重大

障碍。建议总局尽快通过适当程序发文,在我国实施这些指导原则。

3.2 第二步可实施的 ICH S 系列指导原则

第二步可实施的指导原则有 S3A、S3B、S5、S7B、S9。问卷调研分析表明,这 5 个指导原则在我国有一定的实施基础。建议总局尽快制订其实施计划,并启动实施前的准备工作。

3.3 第三步可实施的 ICH S 系列指导原则

其他 ICH 已经正式发布(进入第四步)的 S 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。

参考文献

- [1] 陈震,杨建红,韩鹏,等.我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究[J].现代药物与临床,2018,33(4):981-988.
- [2] ICH. Rules of procedure of the assembly [EB/OL]. (2018-04-26) [2017-05-31]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Assembly_RoPs_31May2017.pdf.