



国际人用药品注册技术协调会

M4E 执行工作组

问答 (R4)

(中文翻译公开征求意见稿)

现行版本

2004 年 6 月 10 日

ICH 秘书处地址: c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, P.O. Box 195, 1211 日内瓦 20, 瑞士
电话: +41 (22) 338 32 06 传真: +41 (22) 338 32 30
电子邮箱: admin@ich.org 网址: <http://www.ich.org>

为了促进 CTD 有效性部分 (M4E) 指导原则的实施, ICH 专家组拟定了一系列问答:

M4E 问答

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
			2005 年 11 月
M4E 问答	指导委员会批准。	2002 年 2 月 11 日	M4E 问答
M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2002 年 9 月 12 日	M4E 问答 (R1)
M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 2 月 6 日	M4E 问答 (R2)
M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 11 月 11 日	M4E 问答 (R3)

网站上发布的现行 M4E 问答

M4E 问答	指导委员会批准新增问题。	2004 年 6 月 10 日	M4E 问答 (R4)
--------	--------------	-----------------	-------------

2005 年 11 月, ICH 指导委员会采用了一套新的 ICH 指导原则编码系统。这套新的编码系统旨在保证 ICH 指导原则的编号/编码更合乎逻辑、一致且更清晰。由于新系统适用于现有的及新的 ICH 指导原则, 因此在所有指导原则的开始部分都增加了一个历史记录框, 以解释该指导原则的制定过程及最新版本。

根据新编码系统, ICH 指导原则修订版依据修订次数标为(R1)、(R2)、(R3)。指导原则的附件或附录现已纳入核心指导原则, 并被标为核心指导原则的修订部分 (如 R1)。

为了更全面地了解文本中 M4E 参考文件，请参阅下文 M4E 指导原则的文件变更历史。

M4E 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
M4E	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开征求意见。	2000 年 7 月 20 日	M4E
M4E	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。	2000 年 11 月 8 日	M4E

现行第四阶段版本

M4E	为保持一致性，指导委员会批准在第四阶段直接对编号和章节标题进行更改，无需再公开征求意见。	2002 年 9 月 12 日	M4E (R1)
-----	--	-----------------	----------

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)		
批准日期	问题	回答
1 2002 年 2 月	模块 2 中的临床综述和/或临床总结中都引用了模块 5 中包含的临床研究报告。每个临床研究报告在被引用时会给予一个唯一的短名称。 在所有模块中引用和命名的方法必须一致吗？	我们建议每项研究都有唯一的短标识号，在申请的各个章节中保持一致。申请人可以选择标识号。研究的完整名称在所有临床研究的表格列表（第 5.2 节）中提供。
2 2002 年 9 月	定义/术语 CTD 中使用的“常见不良事件”的定义是什么？	定义请遵循 ICH E3 指南。
3 2002 年 9 月	章节编号/标题 (模块 5 中) 在 CTD 的模块 5 中，是否有必要在特定章节中注明每个临床研究报告的章节编号，是否仅注明标题就已经足够： 5.3.5 有效性报告..... 5.3.5.1 研究报告..... 5.3.5.1.1 安慰剂对照..... 研究 XXX	参见 ICH 粒度 (Granularity) 文件。
4 2002 年 2 月	包含多种适应证的申请的临床总结应该需要多少页？ (第 2.7 节)	假设有一种适应证，该文件估计需要 50-400 页。包含多种适应证的申请文件可能会更大，因为需要提供多个药效的章节。

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)		
批准日期	问题	回答
5 2002 年 2 月	<p>第 2.7.3.3 节 研究间结果的比较与分析</p> <p>指南中提到“本节还应交叉参考第 2 章中的重要证据，例如支持药品说明书中用法用量部分的数据。”但是，指南中还提到了另一节即“第 2.7.3.4 节 与推荐剂量相关的临床信息的分析”。请说明该如何区分第 2.7.3.3 节和第 2.7.3.4 节。</p>	第 2.7.3.3 节总结了所有研究中描述药物有效性的数据；第 2.7.3.4 节综合总结了疗效的剂量-效应关系或血药浓度-效应关系。在这两节中，也可以纳入来自第 2.7.2 节的支持性数据。
6 2002 年 2 月	<p>总体暴露程度 (第 2.7 节)</p> <p>指南要求生成一份表格来呈现临床开发各个阶段的总体药物暴露程度。该表格中应该只包含“患者”还是应同时包含“患者和健康受试者”？</p>	表格中应该包含接受至少一次研究药物的所有受试者。还应确定和考虑与拟定适应证相关的受试者的相应子集。
7 2002 年 2 月	<p>临床安全性总结 (第 2.7 节)</p> <p>能够将国外临床安全性数据外推到新地区的合理性方面的信息应该在哪里说明？</p>	任何使用临床终点的桥接研究（例如：旨在评估将某些类型的国外临床数据外推到新地区的能力的研究（见 ICH E5））的总结应该包含在第 2.7.3.2 节中。在适当的情况下，这些信息也应在第 2.7.4.5.1 节和第 2.7.4.5.2 节中作为相关的内在和外在种族因素（ICH E5）在安全性数据综述中予以说明。最后，结合正式的桥接研究、其他相关临床研究和相应信息，有些申请可能会在第 5.3.5.3 节中做一个详细的桥接分析。这些信息应包含在该详细的桥接分析中。

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)		
批准日期	问题	回答
8 2002 年 9 月	生物利用度/生物等效性研究数据 (模块 5) 有关仿制药申请的生物等效性研究信息应该放在什么位置?	生物利用度研究报告应在模块 5 (临床文件), 第 5.3.1 节“生物药剂学研究报告”中。更具体地说, 比较性生物利用度/生物等效性研究的报告应在第 5.3.1.2 节中提供。
9 2002 年 9 月	纸质 CTD 中的临床研究表格列表 模块 5 中, 第 5.2 节为“所有临床研究的列表”。在此部分中提供的是申报资料中所有临床研究的总结列表, 还是个体研究报告的列表? 换言之, 来自个体研究报告附录中的列表是否应该包含在这里而不是作为 CSR 的附录, 还是这里只提供所有研究的总结列表?	第 5.2 节中所描述的表格列表应该是申报资料中所有临床研究的列表。 例如: 表 5.1 所提供的列表。
10 2003 年 2 月	ISS/ ISE 在 21 CFR 314.50(d)(5)(v, vi)中要求提供的安全性和有效性综合总结 (ISS/ISE) 的章节是否可由模块 2 中有关安全性的 CTD 章节来取代?	ISS/ISE 是安全性和有效性申报资料的关键组成部分, 应按照规定在申请中提交。FDA 指南中的“申请中临床和统计部分的格式和内容”对如何构建这些总结提出了建议。请注意, 尽管名为总结, 这里实则是对所有相关数据的综合分析, 而不是总结。 CTD 的临床安全性章节大致遵循 ISS/ISE 章节的纲要, 部分根据 ICH E-3 (临床研究报告的结构和内容) 有所修改。模块 2 中的 CTD 临床综述和总结的程度通常不如 ISS 详细。它可能包括 ISE 所需的详细程度, 但这要视具体情况而定。

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)

批准日期		问题	回答
			<p>如果特定申请的 CTD 模块 2 总结可以满足 21 CFR 314.50 的要求，那么 CTD 模块 2 部分就可以满足 ISS/ISE 的需求。有些情况下，如果在模块 5 中加入适当附录，可以更方便在 CTD 模块 2 中写入更多的所需内容。在其他情况下，ISS/ISE 将在模块 2 中提供，并在模块 5 中提供详细的报告。</p> <p>有关这些部分的任何问题都可以向审评部门提出。</p>
11	2003 年 11 月	<p>微生物数据</p> <p>微生物数据包括体外和体内研究数据。微生物总结、综述和研究报告应包含在哪个部分？</p>	<p>体外和体内研究的微生物数据应包含在“有效性信息”中。总结信息应放在第 2.7 节“临床总结”中的适当部分，报告应在第 5.3.5.4 节“其他研究报告中”提供。</p> <p>此外，微生物信息在非临床部分也可以适当提及。</p>
12	2003 年 11 月	<p>临床变更</p> <p>关于临床变更申请，是否强制要求提交临床综述和临床总结，还是可以只提交一份综述或总结？如果只需要提交一种，那么选择其中一种时需要考虑的参数/条件是什么？</p>	<p>由于变更是 EU 法规中的一个术语，答案应由 EMEA（欧洲药品管理局）提供。</p>

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)

批准日期	问题	回答
13 2003 年 11 月	<p>有效性综合总结 (ISE) - 第 2.7 节临床总结 - 统计列表</p> <p>申请人在需要提交大量统计数据 (上千页) 时, 应该采取哪种方式对其综合分析进行编排和呈示?</p>	<p>按第 5.3.5.3 节“多个研究的分析报告”所述, 如果分析的内容太多, 无法在一份总结文件中报告 (例如: 第 2.7 节“临床总结”), 则应在单独的报告中提交。此类报告应放在第 5.3.5.3 节。</p>
14 2003 年 11 月	<p>交叉引用/交叉字符串 (纸质申报资料)</p> <p>CTD 中规定, 章节应以交叉字符串表示。这里是什么意思: 章节编号? 还是章节编号加章节标题? (章节标题经常很长, 无法用交叉字符串表示。)</p>	<p>提供章节编号和章节标题可以使引用更清晰易懂, 尤其是对于初次审阅的人员。为了减少交叉字符串的长度并保持阅读的便利性, 建议仅将章节编号用交叉字符串表示并写上标题, 以使读者也可以了解章节的内容。例如: “.....如在群体药代动力学研究 101 (第 5.3.3.5 节) 中所见”, 这有助于读者在“群体药代动力学研究报告”章节找到相应的参考研究报告。“在非对照肺炎研究 101A (第 5.3.5.2 节) 中没有发现安全性问题”的表述, 有助于读者在“肺炎适应证的非对照临床研究的研究报告”章节找到相应的参考研究报告。</p>
15 2003 年 11 月	<p>安全性数据库的局限性和潜在影响</p> <p>第 2.5 节“临床综述”和第 2.5.5 节“安全性综述”都涉及对安全性数据库的局限性的评估, 但是很少提供关于如何描述它们的详细说明。这些局限性应该如何描述? 而且, 也没有具体提及申请人可以采取的任何上市后措施以弥补局</p>	<p>关于如何在 CTD 中描述安全性数据库的局限性和对上市后药物安全性的潜在影响的详尽讨论如下:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 非临床毒理学和安全性药理学方面的相关问题, 诸如无法通过现有数据完全解决的由生殖/发育毒性、致癌性、肝损伤、中枢神经系统损伤或对心脏复极化的影响而引起的相关问题, 或者由

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)

批准日期	问题	回答
	<p>限性。那么上市后药物警戒和其他上市后研究计划的讨论应该放在哪里？</p>	<p>不完整的检查而引起的相关问题。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 人体安全性数据库的局限性。例如： <ul style="list-style-type: none"> ○ 患者选择标准排除了在医疗实践中有可能成为治疗候选人的人群。 ○ 评估缺少某些目标（例如：许多镇静类药物没有评估其对老年人认知功能的影响。） ○ 人口统计学或其他亚组的暴露有限：儿童、妇女、老年人、肝功能异常或肾功能异常的患者。 ● 需要在一般人群或者特定亚组中，对已知不良事件和潜在不良事件的频率和/或严重程度进行进一步界定或评估 ● 重要的潜在风险（例如，药理相关药物的已知风险）需要进一步评估。 ● 药物相互作用尚未得到充分评估。 <p>这些信息应在第 2.5.5 节“安全性综述”进行描述和讨论，并适当交叉引用第 2.7.4 节“临床安全性总结”以及任何其他相关章节。</p> <p>旨在评估上市前安全性数据库局限性的任何计划的上市后活动或研究的讨论，也应被纳入第 2.5.5 节“安全性综述”中，并在第 5.3.5.4 节“其他临床研究报告”或其他适合章节（例如：对于非临床研究，则为模块 4）附</p>

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)

批准日期	问题	回答
		<p>上任何特定研究的方案。</p> <p>ICH 指南 (E2E 药物警戒规划) 正在编制中, 有助于进一步解决如何描述安全性数据及其局限性以及如何描述计划的上市后活动和研究的问题。</p>
16	<p>2003年 11月</p>	<p>多种适应证</p> <p>在一份申请中提交多种适应证的资料时, 申请人应如何将其呈现在注册资料的临床部分, 譬如第 2.5 节“临床综述”、第 2.7.3 节“临床有效性总结”以及第 5.3.5 节“有效性和安全性研究的报告”?</p>
		<p>建议在第 2.5 节“临床综述”中与研发依据一起描述注册的多种适应证, 并相应地交叉引用第 2.7.3 节和第 5.3.5 节; “获益/风险”结论应能支撑相应的适应证声明。</p> <p>如果不止一个适应证, 在第 2.7.3 节“临床有效性总结”中建议按以下方式组织。当前 CTD 编号应随着适应证而保留, 例如:</p> <p>2.7.3. UTI 临床有效性总结</p> <p>2.7.3.1. UTI 背景</p> <p>2.7.3.2. UTI 个体研究的结果总结</p> <p>2.7.3.3. UTI 比较和分析</p> <p>2.7.3.3.1. UTI 研究人群</p> <p>2.7.3.3.2. UTI 有效性结果的比较</p> <p>2.7.3. 肺炎临床有效性摘要</p> <p>2.7.3.1. 肺炎背景</p> <p>其他章节如有需要也可以这样组织。</p>

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)

批准日期	问题	回答
		<p>如果不止一个适应证，在第 5.3.5 节“有效性和安全性研究的报告”中，建议按以下方式组织。当前 CTD 编号应随着适应证而保留，例如：</p> <p>5.3.5. UTI</p> <p>5.3.5.1 UTI 对照研究</p> <p>5.3.5.2 UTI 非对照研究</p> <p>5.3.5. 肺炎</p> <p>5.3.5.1. 肺炎对照研究</p> <p>5.3.5.2. 肺炎非对照研究</p> <p>其他章节如有需要也可以这样组织。</p>
17	<p>2003 年 11 月</p> <p>叙述性描述</p> <p>CTD 指南关于第 2.7.4.1.1 节“总体安全性评估计划和安全性研究的叙述”规定：提供有效性和安全性数据的研究的叙述性描述应包括在第 2.7.3.2 节“个体研究结果总结”中，并且仅在安全性部分引用。请说明第 2.7.3.2 节中的叙述是否应包括安全性结果以及“让审核人员能够了解暴露的足够的细节……和如何收集安全性数据”，或者是否应将结果纳入第 2.7.4.1.1 节。</p>	<p>一般来说，安全性结果应该在第 2.7.4.1.1 节中进行描述，因为第 2.7.3 节“临床有效性总结”是针对有效性的。为了避免对同一研究进行两次描述，在第 2.7.3.2 节中要对安全性和有效性的相关研究进行合理的完整描述，包括在研究叙述中纳入关于研究受试者接受试验药物的暴露程度以及如何收集安全性数据的信息。这一建议在第 2.7.4.1.1 节中得到证实：提供安全性和有效性数据的研究的叙述应包括在第 2.7.3.2 节中。如第 2.7.3.1 节“背景和临床有效性综述”所述，这些与安全性评估相关的研究的任何结果应放在第 2.7.4 节“临床安全性总结”中讨论。</p>

CTD 有效性 (M4E) 问与答 (R4)

批准日期	问题	回答
18 2004 年 6 月	<p>如 ICH E3“临床研究报告的结构与内容”所述，病例报告表应放在附录 16.3，个体患者数据列表应放在附录 16.4，参考出版物和参考文献分别列于附录 16.1.11 和 16.1.12。</p> <p>在 CTD 文件中，病例报告表和个体患者数据列表放在模块 5.3.7 中，参考文献放在模块 5.4 中。</p> <p>可以更清楚地说明一下这些内容实际应该放在 CTD 和 eCTD 申报资料的什么位置吗？</p>	<p>对于纸质申报资料，病例报告表和个体患者数据列表应按研究置于模块 5.3.7 中。</p> <p>对于 eCTD，病例报告表和个体患者数据列表的 PDF 文件应按研究置于模块 5.3.7 的文件夹中。而在 index.xml 文件中，病例报告表和个体患者数据列表的叶元素则应包含在与其他研究报告文件相同的标题之下，并随附任何相关研究标签文件的其他信息。另外，重复叶元素可以置于 5.3.7“病例报告表和个体患者数据列表”标题之下。如果有区域要求，数据集应按区域指导进行放置。</p> <p>对于纸质申报资料，参考出版物和参考文献应置于模块 5.4 中。</p> <p>对于 eCTD，参考出版物和参考文献的文件应置于模块 5.4 的文件夹中。而在 index.xml 文件中，参考出版物和参考文献的叶元素则应包含在与其他研究报告文件相同的标题之下，并随附任何相关研究标签文件的其他信息。另外，重复叶元素应当置于 5.4“参考文献”标题之下。</p>