

人用药品注册技术要求国际协调会

## ICH 三方协调指导原则

药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：

资格认定申请的背景资料、结构和格式

### E16

现行第四阶段版本

2010年8月20日

---

*该指导原则由相应的ICH 专家小组制定，按照ICH 进程，已递交管理部门讨论。在ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。*

## E16

### 文件历史

编码	历史	日期
E16	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见	2009年6月10日

### 现行第四阶段版本

编码	历史	日期
E16	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给ICH三方的管理机构采纳	2010年8月20日

## 药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：

### 资格认定申请的背景资料、结构和格式

#### ICH 三方协调指导原则

在 2010 年 8 月 20 日 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，本指导原则已被推荐给 ICH 三方的管理当局采纳。

#### 目录

1.	前言.....	4
1.1	背景.....	4
1.2	目的.....	4
1.3	范围.....	5
1.4	一般原则.....	5
2.	生物标志物资格认定申请的结构.....	6
2.1	第一部分：区域行政信息.....	7
2.2	第二部分：摘要.....	7
2.2.1	生物标志物验证的概述.....	8
2.2.2	数据摘要（分析、非临床、临床；如适用）.....	12
2.3	第三部分：质量.....	13
2.4	第四部分（非临床）与第五部分（临床）.....	13
3.	缩写.....	14

## 药物或生物技术产品开发相关的生物标志物： 资格认定申请的背景资料、结构和格式

### 1. 前言

#### 1.1 背景

使用生物标志物可能有助于获得更为安全和有效的药物或生物技术产品，指导剂量选择和提高风险获益比。本指导原则是基于各个地区先前提交的含有生物标志物数据的申请经验而制定的。这些申请包括独立的生物标志物资格认定申请或者药品相关管理程序中上市申请的一部分（NDAs/BLAs/MAAs）。对生物标志物数据的申请制定统一的格式将会使得跨区域之间的审评和评估交流更为简化和方便。

#### 1.2 目的

本指导原则提出了关于基因组生物标志物（见 ICH E15<sup>①</sup>中的定义）资格认定申请的背景资料、结构和格式方面的建议。资格认定是指得出结论确认：在陈述的使用范围内，可依据生物标志物的评估结果来充分反映某个生物过程、反应或事件，并支持生物标志物在药物或生物技术产品的研发过程中的使用（包括从发现到批准后阶段）。如果生物标志物能直接或间接地帮助管理决策，可以向监管机构提交该生物标志物的资格认定申请。本指导原则的目的是为生物标志物资格认定申请制定一个一致推荐的结构，从而可以使不同区域的申请达到统一，并促进申请者与监管机构以及监管机构之间的讨论。在整个 ICH 监管区域内推荐使用一致的格式，还有助于降低申办者的负担。同时，预期本指导原则推荐的文件格式会促进生物标志物数据与特定产品的相关申请整合。在药物或生物技术产品开发过程中的任何时候均可进行生物标志物资格认定，包括从发现到批准后阶段。在适当情况下，本文件提供了一般指导原则，用于将生物标志物验证数据整合至药品注册上市许可申请的通用技术文件（CTD）格式中。这种整合的 CTD 格式

---

<sup>①</sup> ICH E15 中将基因组生物标志物定义为“一种可衡量的 DNA 和（或）RNA 特征，可作为一项指标指示正常生物过程、致病过程和（或）对治疗方法或其他干预措施的反应”。

## 药物或生物技术产品开发相关的生物标志物： 验证申请的背景资料、结构和格式

---

同样适用于生物标志物数据作为提交的 NDA、BLA、MAA、其他批准后监管程序的一部分，或者是回应监管机构要求的情况。

### 1.3 范围

本指导原则的范围是关于药物或生物技术产品开发相关（包括转化医学方法、药代动力学、药效学、有效性和安全性等方面）的临床和非临床基因组生物标志物的资格认定申请的背景资料、结构和格式。资格认定申请中可以包括用作分类标记的单个基因组生物标志物或多个基因组生物标志物的数据和声明。虽然本指导原则中没有明确涵盖非基因组生物标志物，但是本文件中所述原则适用于各类生物标志物（例如：基因组学、蛋白质组学、显像）以及与药物或生物技术产品开发相关的其他验证背景资料。亦适用于组合生物标志物（例如：基因组和非基因组生物标志物的组合）的资格认定申请。除另有注明外，本文以下部分将使用通用术语“生物标志物”。

本指导原则中也涵盖了与改善当前生物标志物评估的新分析方法验证相关的数据申请。本指导原则中没有说明需要由监管机构认可的证明生物标志物资格所需的验证流程或证据标准。

### 1.4 一般原则

建议使用的生物标志物的背景资料应与支持其资格认定的数据相对应。在申请文件中应明确说明详细的建议使用的背景资料。针对药物或生物技术产品开发中生物标志物的具体应用，应提供文献索引。在生物标志物资格认定中使用生物标志物的范围可以较为严格或者较为宽泛：生物标志物可能仅适用于一个药物或生物技术产品，或者适用于相同药物类别中的几个药物或生物技术产品，或者适用于几个药物类别。

无论建议的资料背景如何，申请文件的结构应保持一致，并且应具有足够的灵活性可以适用于每个申请的具体属性。此外，建议的结构应有助于将来生物标志物的用途扩展到新的背景条件下时资格认定申请的提交和审评，例如：非临床应用扩展到临床应用。

根据背景情况，生物标志物资格认定的数据的格式可能有明显的差别。因此，只能针对生物标志物资格认定申请的数据格式提供一般指导原则。该格式应支持数据评估，并且可以包括报告、表格和原始数据（如果监管机构有要求，应遵循当地相关法规的要求）。数据格式应与生物标志物分析中使用的方法和平台保持

一致。针对所使用的标准和/或认可方法的文献应适用。

本指导原则中说明的文件结构适用于已经生成了充分支持数据的生物标志物资格认定申请。但是，在支持性数据生成之前或过程中，也可以使用该结构提交申请，以便获得监管机构的科学建议。

推荐的生物标志物资格认定申请应与 CTD 格式保持一致，以便提交和审评。本文件中拟议的生物标志物资格认定申请的整体结构应与 CTD 格式（包括 5 个部分，模块 1~5）相对应。生物标志物资格认定申请部分及其相应的 CTD 部分如下：ICH E-16 第一部分（区域行政信息）与 CTD 模块 1 相对应，包含了关于验证程序的具体信息；第二部分（摘要）与 CTD 模块 2 相对应；第三部分（质量报告）与 CTD 模块 3 相对应；第四部分（非临床研究报告）与 CTD 模块 4 相对应；以及第五部分（临床研究报告）与 CTD 模块 5 相对应。更多详细情况可参见 ICH M4 和其他相关指导原则。申请者如果希望以电子通用技术文件（eCTD）格式提交申请，也可以参考 ICH M2 指导原则（监管信息传输的电子标准）和其他相关指导原则，以及国家和地区的法律、法规和建议。

为了促进生物标志物在全球药物或生物技术产品开发中的应用，建议同时向有关监管机构提交资格认定申请。应该注意的是，如果一个生物标志物已被一个监管机构认可，那么在递交 NDA / BLA / MAA 时，无需将认证范围内生成的生物标志物数据再次提交给监管机构进行重新审评。只需要在 NDA / BLA / MAA 或其他相关监管规程中，为监管机构提供一份官方评估报告副本即可。

## 2. 生物标志物资格认定申请的结构

生物标志物资格认定申请中应包括下列部分：

第一部分：区域行政信息

第二部分：综述

- 生物标志物资格认定的概述

简介，拟议的应用范围，高层次数据说明，对数据/方法的综合关键性评估，正在进行的或计划进行的研究的新增数据，对拟议的应用范围的合理性说明。

- 以下内容的整体综述（如适用）：

- 分析检定数据
- 非临床生物标志物数据
- 临床生物标志物数据

**药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：  
验证申请的背景资料、结构和格式**

---

如果该申请包含在 NDA/ BLA/ MAA 中，那么第二部分中的内容应转化为相应 CTD 模块 2 中的章节，例如：概述和（或）整体综述。

**第三部分：质量报告**

- 生物标志物资格认定研究中所用研究药物的结构、生产和质量特性（如适用）

此类信息不能包含在 NDA、BLA 或 MAA 之外的另一个独立的生物标志物资格认定申请中。

**第四部分：非临床报告**

- 分析检定开发报告<sup>2①</sup>
- 分析检定验证报告<sup>①</sup>
- 非临床研究报告（体外）
- 非临床研究报告（体内，特定物种）

**第五部分：临床报告**

- 分析检定开发报告<sup>②</sup>
- 分析检定验证报告<sup>②</sup>
- 临床药理学研究报告
- 临床有效性和（或）安全性研究报告

下文将对这些部分的内容进行详细解释。

**2.1 第一部分：区域行政信息<sup>③</sup>**

这部分应包含具体到每个地区特有的文件，例如申请表和（或）首页函。应由相关监管机构规定本部分的内容和格式。

**2.2 第二部分：摘要<sup>④</sup>**

通过与 CTD 结构的类比，生物标志物资格认定申请应包含生物标志物概况，讨论并解释所提交数据的优势和局限性。应以详细的文本、表格和图表的形式总结各个技术、临床前和临床研究的真实数据，以支持资格认定申请。

---

① 与 CTD 模块 4 章节 4.2 或 4.3 相对应  
① 与 CTD 模块 4 章节 4.2 或 4.3 相对应  
② 与 CTD 模块 5 章节 5.3 相对应  
② 与 CTD 模块 5 章节 5.3 相对应  
③ 与 CTD 模块 1 相对应  
④ 与 CTD 模块 2 相对应

## 2.2.1 生物标志物资格认定的概述

### 2.2.1.1 简介

这部分应尽量简洁。可以包括疾病和（或）实验设置的说明，生物标志物的定义（例如：对于基因组生物标志物，可以是 SNP、CNV 或基因差异表达信号）以及将生物标志物用于药物或生物技术产品开发的原理，包括从发现到批准后阶段。

其中应有以下内容：

- 概述生物标志物的主要特征，包括：
  - 优势和局限性（例如，与现有相关标准方法的比较，是否有相关物种/人群方面的信息）；
  - 是否为单一或复合生物标志物；如果是复合生物标志物，应明确定义其中的各个成分的标志物及其选定程序；
  - 支持其应用的研究目的和设计，如前瞻性或回顾性研究设计，研究对照物和样本量。

这部分中还应该针对提交的生物标志物的应用范围提供简要说明。详细信息包括生物标志物完整的应用范围应在下一个部分中予以说明。

### 2.2.1.2 应用范围

描述生物标志物的应用范围的元素应包括：（i）一般领域；（ii）生物标志物的具体应用，以及（iii）定义生物标志物应用条件和应用方法的关键参数。应用的背景可能仅限于药物或生物技术产品开发。生物标志物验证要求有利于药物或生物技术产品的开发，或者药物或生物技术产品的应用，并且可以改善现有的生物标志物，或者安全性或有效性终点的评估。

初次提交的资格认定申请文件中应包含针对生物标志物应用范围的支持性数据。如果监管机构发现提交的背景资料与支持数据不一致，那么在监管机构允许的情况下，可以在资格认定期间提交附加数据。

可以根据下列分类来描述应用范围（参见下例）：

一般领域（包括但不限于）：

非临床/临床

- 药理学

**药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：  
验证申请的背景资料、结构和格式**

---

- 毒理学
- 有效性
- 安全性
- 疾病

**特殊生物标志物的应用：**生物标志物可有广泛的用途，包括但不限于下列例子：

- 患者/临床试验受试者的选择
  - 入组/排除标准
  - 试验强化或分层
- 评估疾病状态和/或预后
- 评估作用机制
  - 药理作用模式的机制
  - 疗效机制
  - 毒性/不良反应机制
- 剂量优化
  - 在动物模型中的无明显作用水平（NOEL）
  - 在动物模型中的无明显副作用剂量水平（NOAEL）
  - 基于算法的剂量决策（剂量量化算法）
  - 确定可能的剂量范围
- 药物反应监测
  - 监测药物的安全性
  - 监测药物的有效性
- 有效性最大化
  - 呈现/预测药物的有效性
- 毒性/不良反应最小化
  - 呈现/预测毒性/不良反应
  - 监测毒性/不良反应的发作/可逆性

**应用范围的关键参数（包括但不限于）：**

- 应用于特定的药物或生物技术产品/应用于特定的药物类别/与特定药物或生物技术产品或药物类别无关的应用
- 疾病的诊断和表型、预后或分期

## 药物或生物技术产品开发相关的生物标志物： 验证申请的背景资料、结构和格式

---

- 样品采集
- 测定标准
- 组织或生理/病理过程
- 物种
- 人口统计，包括祖先和（或）地理起源
- 环境因素

### 生物标志物的应用范围举例

如下所示基因组生物标志物的例子，根据单次提交的一般领域和（或）特殊应用，一个生物标志物的测量结果可能适用于一个以上的应用范围。虽然描述的是假设基因组生物标志物的范例，但是范围说明的原则适用于所有类型生物标志物的资格认定申请。

#### i) 非临床安全性

毒理学研究中，肾损伤分子（*Kim-1*）和丛生蛋白的（*Clu*）的信使 RNA 水平可以作为基因组生物标志物，用于药物或生物技术诱导大鼠急性肾小管毒性研究。生物标志物资格认定申请的范围定义如下：

- **一般领域：**非临床安全性和毒理学
- **特殊生物标志物的应用：**在动物模型中评估毒性机制和剂量优化（NOAEL）
- **应用范围的关键参数：**
  - 药物或生物技术特定产品应用：无
  - 测定标准：*mRNA*
  - 相关组织或生理/病理过程：*肾脏*
  - 物种：*褐鼠*

#### ii) 临床药理学/药物代谢

由于 CYP2C9 的遗传多态性产生弱代谢物（PM）和强代谢物表型，药物 A 的暴露量会有差异。在 CYP2C9 弱代谢物（PMs）表型患者中，由于代谢清除率降低，所以患者/临床试验受试者中的药物 A 血浆水平升高。生物标志物资格认定申请的范围定义如下：

- **一般领域：**临床药理学/药物代谢和安全性
- **特殊生物标志物的应用：**患者/临床试验受试者的选择（入组/排除标准，

**药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：  
验证申请的背景资料、结构和格式**

---

试验强化或分层），个体患者的剂量优化，以及预测不良反应/风险最小化

- *应用范围的关键参数：*
  - 应用于特定药物或生物技术产品：*药物A*
  - 测定标准：*基因分型*
  - 物种：*人类*
  - 人口统计，包括祖先和（或）地理：*人群特异性等位基因频率*

iii) 临床安全性

*HLA - B\*1502* 等位基因与中国汉族人接受药物 B 后发生 Stevens - Johnson 综合征的风险升高相关。

- *一般领域：*临床安全性
- *特殊生物标志物的应用：*患者选择（入组/排除标准），预测安全性和不良反应/毒性的机制
- *应用范围的关键参数：*
  - 药物或特定的生物技术产品应用：*药物B*
  - 测定标准：*基因分型*
  - 物种：*人类*
  - 人口统计，包括祖先和/或地理来源：*中国人-汉族*

### **2.2.1.3 方法与结果综述**

这部分应针对各个研究的研究方法和结果提供高水平的摘要，适当使用表格和图表表达。应在审评后对整体结果进行关键评估，包括针对提交的背景资料相关结果的讨论与诠释。应提出并讨论生物标志物验证计划和研究结果的优势和局限性，分析该背景下应用此生物标志物的益处，并说明研究结果为何能够支持生物标志物在此背景条件下的应用。

其中还应包括关于数据来源的重要观察结果、发现的不足、与提交的应用场景关系的简要说明，以及未来申请中将如何描述等。此外，还应说明需要讨论的主要议题。

### **2.2.1.4 结论**

结论部分应该：

- 以相关研究结果为基础，提供对应用生物标志物预期获益的评估，包括解释生物标志物的性能如何支持其在提议的场景下应用；

**药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：  
验证申请的背景资料、结构和格式**

---

- 说明生物标志物验证研究中遇到的问题，解释如何对其进行评估并予以解决；
- 指出尚未解决的问题，并解释为什么这些问题不应成为验证障碍，和(或)适当的说明解决这些问题的计划。

### **2.2.2 数据摘要（分析、非临床、临床；如适用）**

数据摘要中应包括关于分析（测定开发）方面或者任何其他技术信息，非临床或临床研究（如适用）详细的真实信息，包括生物标志物验证研究的综合分析和单个研究概要。应提供这些研究的结果，在适当情况下，可以使用表格或图表的形式呈现。

为了实现上述目的，本部分应：

- 说明并解释关于生物标志物验证的整体方法，包括：1) 研究设计的方法和相关内容；2) 技术和生物复制；以及3) 统计分析，包括假设声明、终点和样本量选择的理由。说明在生物标志物验证中选择该人群样本进行研究的理由，并讨论该选择的局限性，例如：种族或疾病状态相关的限制；
- 包含确定样本适用性的标准[例如：类型、数量和（或）样本年龄，DNA产量等]；
- 描述测定的分析功能特性（例如：对于体外测定，准确度、精密度和其他标准参数等），包括适用于样本处理、贮存和质量要求的任何特殊建议；
- 描述可以支持生物标志物的非临床/临床应用的结果（例如：与表型/结果相关的回顾性/前瞻性关系）。

鼓励在正文中使用图表，以利于监管审评流程。建议在本部分中不要重复其他部分已经完全说明的材料，而是鼓励在研究报告和其他文件中（第四部分和第五部分）对已有的详细内容使用交叉索引。

#### **2.2.2.1 单个研究概要**

这部分应提供验证文档中包含的单个研究概要。如果申请主要是基于科学出版物，则可以使用科学出版物中的摘要和关键表格。这部分主要是总结每项研究的信息，以支持包含在第四部分和第五部分中各项研究报告和（或）文章。根据传达信息的不同，这部分的长度也可以有所不同。

### 2.3 第三部分：质量<sup>①</sup>

药物或生物技术产品质量和生产数据，不能包含在 NDA、BLA 或 MAA 之外的另一个独立的生物标志物资格认定申请中。

### 2.4 第四部分<sup>②</sup>（非临床）与第五部分<sup>③</sup>（临床）

在这些部分中，应提供关于生物标志物验证的完整研究报告，并按照监管机构要求提供原始数据。其中也可以包含符合《药物临床试验质量管理规范（GCP）》的信息。适当情况下，研究报告时可以遵循相关的 ICH 指导原则准备（例如：E3、E15、M4E、M4S）。在该研究报告中，应根据所测量的生物标志物的特征[例如：对于基因组生物标志物，SNP 和（或）CNV]以及使用的方法（例如：对于基因组生物标志物，采用微阵列和（或）聚合酶链式反应方法）确定数据的适当格式。

无论研究的生物标志物种类如何或使用了何种技术，都应明确说明人群样本选定的原理（例如：物种、年龄、性别）以及与研究表型相关的其他变量。用于生成生物标志物资格认定的数据的研究报告中应明确说明关键变量，包括但不限于下例：

- 参与生物标志物研究的患者/临床试验受试者的数量和分类，具有可评估的生物标志物数据的患者/临床试验受试者的数量和分类；
  - 基于与非临床和（或）临床终点数据的回顾性和（或）前瞻性关系，所使用的生物标志物检测的性能特征。这些报告中应包括方法和研究设计的说明，以及任何功能研究的实施结果；
  - 可能会影响测定的有效性并有助于结果解释的变量：
    - 使用的硬件或平台；
    - 选定技术目前在国际上承认的标准；
    - 可能会影响结果解释的临床变量，例如：食物、运动、测量计划；
  - 原始数据分析中使用的方法和软件
- 作为范例，对于基因组生物标志物，还可能包括其他关键参数：
- 确定样品质量的标准（例如：样本的年龄，DNA 产量等）；

---

① 与 CTD 模块 3 相对应

② 与 CTD 模块 4 相对应

③ 与 CTD 模块 5 相对应

**药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：  
验证申请的背景资料、结构和格式**

---

- 用于确定基因表达和 DNA 序列或其他结构特征的方法，包括 DNA 碱基修饰（例如：5-甲基胞嘧啶这样的表观遗传学标志物）；
- 用于选择候选基因的标准，假设选择了该方法（根据表达谱数据，按照位置、根据功能）；
- 应说明所有基因组生物标志物的分析结果按照当前国际上公认的标准进行描述。

支持生物标志物资格认定申请的其他文件的副本，可以在第四部分（非临床信息）或第五部分（临床信息）中提供。包括但不限于，与第二部分、第四部分和第五部分相关的参考材料。此类参考材料包括但不限于以下内容：

- 同行评审期刊中发表的文章（包括荟萃分析）；
- 由学术或商业机构、患者组织、公私财团发布的关于生物标志物有用性的专家声明，并由医疗监管委员会对这种有用性提供指南；
- 由监管机构发布的评估报告或其他有关文件（例如：相关科学意见的报告等）；
- 生产商提供的市售生物标志物检测的技术说明（如适用）。

### **3. 缩写**

BLA	生物制品许可申请（FDA）
CNV	拷贝数变异
DNA	脱氧核糖核酸
MAA	上市许可申请（EMA）
NDA	新药申请（FDA）和日本新药申请（MHLW/PMDA）
NOAEL	无明显副作用剂量水平
NOEL	无明显作用水平
PM	弱代谢物
RNA	核糖核酸
SNPs	单核苷酸多态性