



## 国家药监局关于发布《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》模块一文件及CTD中文版的通告 (2019年第17号)



发布时间：2019-04-17

依据原食品药品监管总局《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》（2018年第10号）（以下简称2018年第10号公告）有关规定，国家药品监督管理局组织制定了《M4：人用药物注册申请通用技术文档》（以下简称M4）模块一文件：行政文件和药品信息，现予以发布。自2019年7月1日起，对2018年第10号公告规定情形的药品注册申请，申请人应按照M4模块一文件要求提交资料。

同时，国家药品监督管理局组织翻译了M4指导原则全文，形成了中文版，一并予以发布。

特此通告。

附件：《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》模块一文件及CTD中文版

国家药监局

2019年4月11日

国家药品监督管理局2019年第17号公告附件.rar



## M4 模块一 行政文件和药品信息

### 1.0 说明函（详见附：说明函）

主要对于本次申请关键信息的概括与说明。

### 1.1 目录

按照不同模块分别提交申报资料目录。

### 1.2 申请表

主要包括产品名称、剂型、规格及申请事项等产品基本信息。

### 1.3 产品信息相关材料

#### 1.3.1 说明书

1.3.1.1 研究药物说明书及修订说明（适用于临床试验申请）

1.3.1.2 上市药品说明书及修订说明（适用于上市及上市后变更申请）

境外已上市药品尚需提供该药品生产国家或者地区药品管理机构核准的原文说明书，在生产国家或者地区上市使用的说明书实样，并附中文译本。

#### 1.3.2 包装标签

1.3.2.1 研究药物包装标签（适用于临床试验申请）

1.3.2.2 上市药品包装标签（适用于上市及上市后变更申请）

境外已上市药品尚需提供该药品生产国家或者地区上市使用的

包装标签实样。

### 1.3.3 产品质量标准和生产工艺/制造和检定规程

新化学实体提交生产工艺信息表和质量标准，生物制品参照现行版《中国药典》格式和内容，并结合实际生产和检定要求，拟定制造和检定规程，一般分为基本要求、制造部分、检定部分、保存及运输和有效期等。

### 1.3.4 临床试验相关资料（适用于临床试验申请）

#### 1.3.4.1 临床试验计划和方案

#### 1.3.4.2 知情同意书样稿

#### 1.3.4.3 研究者手册

### 1.3.5 产品相关证明性文件

#### 1.3.5.1 药品通用名称的命名证明文件（如适用）

#### 1.3.5.2 专利信息及证明文件

申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

#### 1.3.5.3 特殊药品研制立项批准文件（如适用）

麻醉药品和精神药品需提供研制立项批复文件复印件。

#### 1.3.5.4 商标信息及证明文件（如适用）

#### 1.3.5.5 参比制剂/对照药合法来源文件（如适用）

#### 1.3.5.6 药物临床试验相关证明文件（适用于上市申请）

《药物临床试验批件》/临床试验通知书、临床试验用药质量标准及临床试验登记号/生物等效性试验备案登记号。

### 1.3.5.7 原料药、药用辅料及药包材证明文件

1.3.5.7.1 原料药、药用辅料及药包材批准证明文件，合法来源证明文件，包括供货协议、发票等（如适用）

1.3.5.7.2 原料药、药用辅料及药包材关联制剂审评的授权使用书(如适用)

1.3.5.7.3 原料药、药用辅料及药包材自用或专供的相关说明(如适用)

### 1.3.5.8 原料药/原材料有无动物来源声明

原料药/原材料有动物来源的，提供来源非疫区证明以及无 BSE/TSE 风险声明。

### 1.3.5.9 委托研究证明文件（如适用）

申请人委托其他机构进行药物研究或者进行单项试验、检测、样品的试制等的，应提供申请人与被委托方签订的完整合同书复印件。二次委托研究应提供申请人与中间机构及中间机构与委托研究机构之间的完整的委托研究合同。非法人机构应为获得法人机构授权或持有二级机构合法登记证明文件的二级机构。非临床安全性评价机构应提供 GLP 资质证明，临床研究机构应提供 GCP 资质证明或符合 GCP 要求相关材料。

### 1.3.5.10 药械组合产品相关证明性文件（如适用）

如属于药品或以药品为主的药械组合产品，应提交药械组合产品的属性界定结果通知书。

### 1.3.5.11 允许药品上市销售证明文件（如适用）

境外已上市药品应提交允许该药品上市销售证明文件、公证文书及中文译文。

#### 1.3.5.12 允许药品变更的证明文件（如适用）

对于境外已上市药品发生变更的，应提交其生产国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件、公证文书及其中文译文。

#### 1.3.5.13 其他证明文件（如适用）

### 1.4 申请状态（如适用）

#### 1.4.1 既往批准情况

提供该品种相关的历次申请情况说明及批准/未批准证明文件。

#### 1.4.2 申请撤回药物临床试验申请

#### 1.4.3 申请重新恢复临床试验

1.4.4 申请撤回尚未批准的上市许可申请、仿制药申请、或补充申请。（如有，可提供相关证明文件）

#### 1.4.5 申请撤回上市药物

#### 1.4.6 申请撤回批准的申请或注销上市许可批准证明文件

### 1.5 加快审评审批通道申请（如适用）

#### 1.5.1 加快审评审批通道认定申请

#### 1.5.2 加快审评审批通道认定撤回申请

#### 1.5.3 其他加快审评审批通道认定申请

### 1.6 沟通交流会议（如适用）

#### 1.6.1 会议申请

#### 1.6.2 会议背景资料

1.6.3 会议相关信函、会议纪要

## **1.7 临床试验过程管理信息（如适用）**

1.7.1 临床试验期间增加新适应症临床试验

1.7.2 变更临床试验方案、重大药学变更、非临床研究重要安全性发现等可能增加受试者安全性风险的

## **1.8 风险管理(如适用)**

1.8.1 临床试验期间的风险管理

1.8.1.1 药物研发期间安全性更新报告

包括全球研发和上市状况、正在进行中和已完成的临床试验、新增的安全性结果、重大生产变更、整体安全性评估、重要风险总结、获益-风险评估和下一年总体研究计划等内容。

1.8.1.2 其他安全性更新报告

1.8.2 风险管理计划（RMP）

包括药物警戒活动计划和风险最小化措施等。

## **1.9 上市后研究(如适用)**

包括IV期和有特定研究目的的研究等。

## **1.10 上市后变更(如适用)**

1.10.1 上市后药学变更

1.10.2 上市后说明书信息变更（除适应症、用法用量及给药途径变更外）

1.10.3 上市许可持有人变更

1.10.4 上市后其它变更

## 1.11 申请人/上市许可持有人证明性文件

### 1.11.1 申请人资质证明文件

1.11.1.1 申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）、《药品生产许可证》及变更记录页、《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。（如适用）

### 1.11.1.2 境外药品生产企业资质证明文件

境外药品生产企业和包装厂符合药品生产质量管理规范的证明文件、公证文书及中文译文。

申请国际多中心临床试验的，可提供其临床试验用药物在符合药品生产质量管理规范的条件下制备的情况说明。

### 1.11.1.3 注册代理机构证明文件

由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。境外制药厂商委托中国代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

### 1.11.2 上市许可持有人证明文件（如适用）

#### 1.11.2.1 资质证明文件

药品研发机构、生产企业在申报时需提交合法登记证明文件（营业执照、法人机构代码等）复印件。科研人员在申报时需提交居民身份证复印件、个人信用报告、工作简历（包含教育背景、药品研发工作经历等信息）以及诚信承诺书。

#### 1.11.2.2 药品质量安全责任承担能力相关文件

药品研发机构或科研人员申请成为持有人的，应当提交药品质量安全责任承诺书，承诺药品上市销售前向持有人所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同；对于注射剂类药品，应当承诺药品上市销售前提交保险合同。上市许可持有人委托生产药品的，应当提交受托生产企业生产的书面说明、申请人与受托生产企业签订的书面合同复印件(含质量协议)。

### **1.12 小微企业证明文件（如适用）**

如符合小微企业行政事业性收费优惠政策，可提交小型微型企业收费优惠申请表并提供如下信息：

基本信息，如企业名称、联系人、联系电话等，应与《药品注册申请表》有关信息一致。从业人员、上一纳税年度营业收入、企业资产总值等：申请人依实际情况填写。

应由其法定代表人或接受其授权者（另需提供签字授权书原件）在此签名、加盖机构公章（须与其机构名称完全一致）。

### **1.13 申报资料真实性声明**

应由申请人声明对所申报的材料真实性负责，保证申报资料的真实有效。同时，需要法定代表人签字盖章。

同时有两个以上的申请人，需分别对整套申报资料的真实性负责。

申请成为上市许可持有人的申请人，需对整套申报资料的真实性负责。

## 申报材料真实性声明（模板）

国家药品监督管理局：

我单位申请\_\_\_\_\_，注册分类\_\_\_\_\_类，提交如下申报资料：

1.

2.

3.

.....

我单位保证以上提交的资料内容真实、有效，并对申报资料实质内容的真实性负责。如有不实之处，愿负相应的法律责任，并承担由此产生的一切后果。

特此声明！

单位法定代表人签字（盖章）

年 月 日

**说明：** 申请人应在药品全生命周期申报过程中选择适用的文件提交，且各个文件可为概述说明，具体的研究资料参见相应模块及文件。

**附：说明函**

## 关于 XX 公司申报的 XX 产品的 XX 申请

### 1. 简要说明

包括但不限于：产品名称，（拟定）适应症、用法用量，剂型，规格。

### 2. 背景信息

简要说明申请事项及相关支持性研究。

加快审评审批通道申请（包括特别审批/特殊审批/优先审评审批等）及其依据（如适用）。

附加申请事项，如减免临床、非处方药或儿童用药等（如适用）。

### 3. 与该申请相关的沟通交流会议及问题答复（如适用）

### 4. 其他重要需特别说明的相关信息

国际人用药品注册技术协调会

**ICH 三方协调指导原则**

**人用药品注册通用技术文档的组织：**

**M4**

ICH 现行第四阶段版本

2016年06月15日

*按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并经各监管方征求了意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本、美国、加拿大和瑞士的监管机构采纳。*

**M4(R3)**  
**文件历史**

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
M4	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征求意见。	2000年07月20日	M4
M4	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08日	M4
M4	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。 增加了粒度文件作为附件。	2002年09月12日	M4(R1)
M4	指导委员会批准了附件的修订：粒度文件。	2003年11月11日	M4(R2)
M4	指导委员会批准了所修订附件的更正内容：粒度文件。	2004年01月13日	M4(R3)

**现行第四阶段版本**

M4	大会批准了所修订附件的更正内容：粒度文件。	2016年06月15日	M4(R4)
----	-----------------------	-------------	--------

为了促进 M4 指导原则的实施，ICH 的专家拟定了一系列问答（Q&A），可从 ICH 的网站 <http://www.ich.org> 下载。

**M4 的问答历史**

M4 问答	指导委员会批准。	2002年09月12日	M4 问答
M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年07月18日	M4 问答(R1)
M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年11月11日	M4 问答(R2)

**网站上发布的现行 M4 问答**

M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2004年06月10日	M4 问答(R3)
-------	--------------	-------------	-----------

# 人用药品注册通用技术文档的组织

## ICH 三方协调指导原则

在 2000 年 11 月 8 日召开的 ICH 指导委员会会议上 ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳。

（在 2002 年 9 月 11 日至 12 日召开的华盛顿特区会议上，为保持一致性，对编号和章节标题进行了校订，并同意应用在 e-CTD 中。）

（附件：2003 年 11 月 11 日在大阪召开的指导委员会会议上对粒度文件进行了修订，并在 2004 年 01 月 13 日进行了更正：模块 2 的表格中增加了一行针对 2.3.S.7 的内容。）

（附件：2016 年 06 月 15 日召开的大会上采纳了粒度文件，在 eCTD v4 中增加了模块 2 和 3 的表格和附录，同时对 eCTD v3.2.2 的模块 2 和 3 的表格进行了更正。）

### 目的

本指导原则介绍了在提交给监管机构的申报资料的准备过程中已达成共识的通用格式文件。申报资料采用通用格式能够显著减少人用药品注册申请编纂所需的时间和资源，也有助于电子注册文件的准备。具有通用格式的标准文件也有助于审评及与申请人的交流。此外还可以简化监管机构之间互换监管信息。

### 背景

通过 ICH 过程，三个地区的人用药品注册的技术要求获得了很大程度的统一。但是，到目前为止，在申报资料的组织方面尚未协调一致。在提交的研究报告的组织方面，以及在研究信息的总结和表格的准备方面，各地区都有自己的要求。在日本，申请人必须准备一份 GAIYO，对技术信息的总结进行组织和介绍。在欧洲，需要提交专家报告和列表总结，还建议提交文字总结。美国 FDA 拥有新药申请的格式和内容方面的指导原则。为了避免需要生成和编纂不同的申报资料，本指导原则描述了适用于所有这三个地区的通用技术文档的格式。

### 适用范围

本指导原则主要适用于新药（包括生物制品）的注册申请过程中需要提交资料的组织架构信息。本指导原则并非说明需要开展哪些研究，而仅说明对所获得的数据进行呈现的适当格式。申请人不能修改本指导原则所述的通用技术文档的

总体组织结构。但是在非临床和临床总结中，为了使技术信息获得最佳的呈现，以便有助于对结果的理解和评估，如需要，申请人可根据情况修改个别文件格式。

### 一般原则

在整个通用技术文档中，为了方便对基本数据的审评，同时帮助审评员对申请内容进行快速定位，信息的呈现应该非常清晰和透明。在准备文本和表格的过程中，应留出一定的页边距，以便文件能够用 A4 纸印刷（欧盟和日本），以及用 8.5 × 11" 的纸印刷（美国）。左侧的页边距应足够宽，以便装订时不会遮挡住文中的内容。文本和表格的字体和大小应合适，以便于阅读和影印后也可辨认。叙述性文本推荐的是 Times New Roman 的 12 号字体。根据粒度文件，每一页都应标注页码。缩写和缩略语在每个模块中首次使用时都应进行定义。应根据下列文件的当前版本引用参考文献：国际医学杂志编辑委员会（ICMJE）《生物医学杂志投稿的统一要求》<sup>1</sup>。

### 通用技术文档的组织

通用技术文档可以按五个模块进行组织。模块 1 为区域性要求，模块 2、3、4 和 5 则统一。遵守本指导原则应该能够确保这四个模块的格式都能为各监管机构所接受。

#### 模块 1.行政管理文件和药品信息

本模块为各地区的相关文件；例如，申请表或者在该地区拟使用的说明书。本模块的内容和格式由相应的监管机构规定。

#### 模块 2.通用技术文档总结

模块 2 的前言部分应该是药物的一般性介绍，包括药物分类、作用模式及拟定的临床用途。一般来说，前言应不超过一页。

模块 2 应按顺序包含下列 7 个章节：

##### ●CTD 目录

- 前言
- 质量综述
- 非临床综述

---

<sup>1</sup> 《生物医学杂志投稿的统一要求》第一版由 Vancouver 集团构思，并于 1979 年出版。

- 临床综述
- 非临床文字总结和列表总结
- 临床总结

这些总结的组织格式在 M4Q、M4S 和 M4E 指导原则中有详述。

### **模块 3.质量**

应该按 M4Q 指导原则所述的结构格式提供质量信息。

### **模块 4.非临床试验报告**

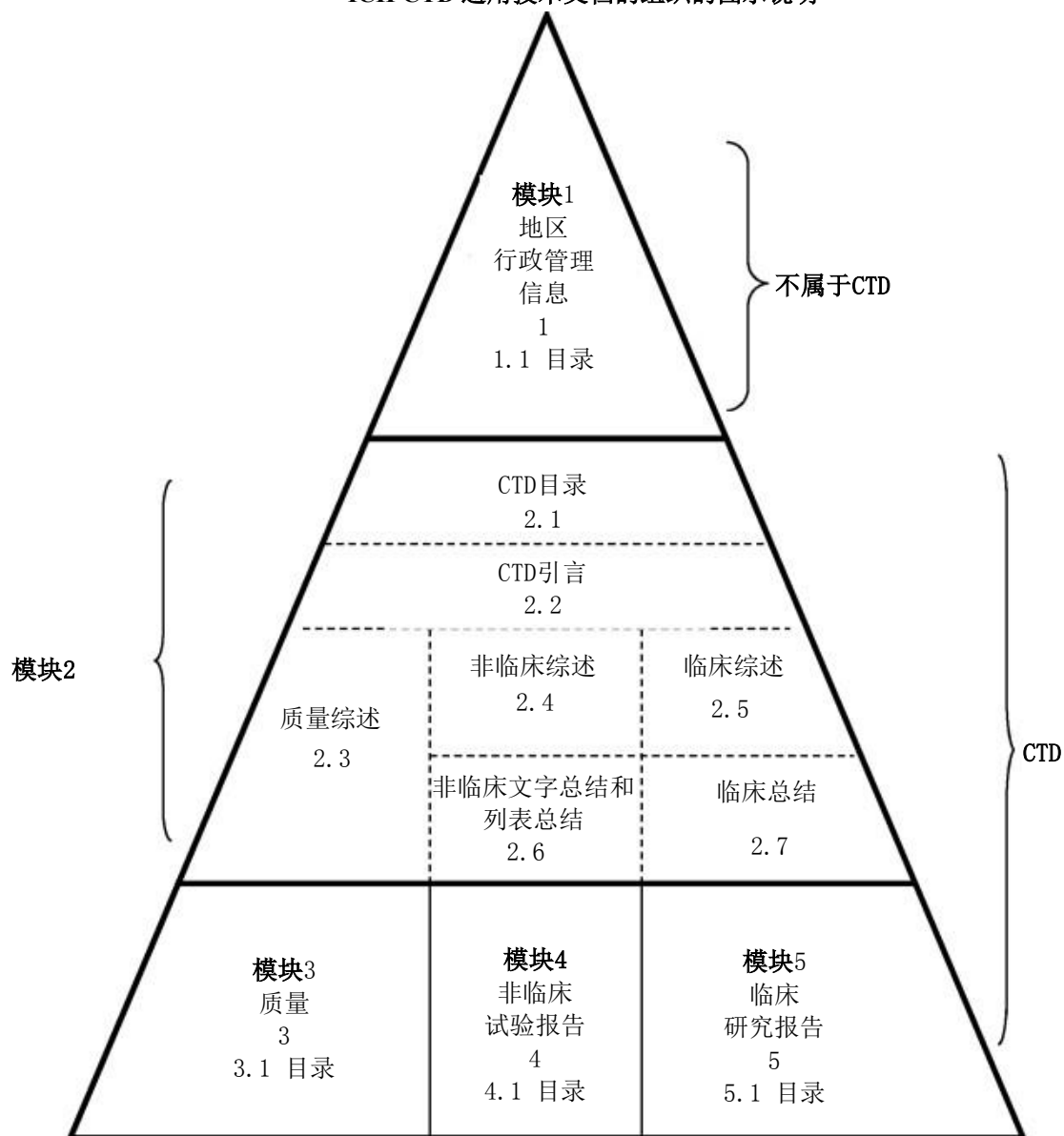
应该按 M4S 指导原则所述的顺序提供非临床试验报告。

### **模块 5.临床研究报告**

应该按 M4E 指导原则所述的顺序提供人体研究报告和相关信息。

以下对通用技术文档的总体组织格式进行了介绍。

ICH CTD 通用技术文档的组织的图示说明



## 人用药品注册通用技术文档的组织

### 模块 1：行政管理信息

- 1.1 模块 1 所提交文件的目录
- 1.2 各地区的相关文件（如申请表、处方信息）

### 模块 2：通用技术文档总结

- 2.1 通用技术文档目录（模块 2-5）
- 2.2 CTD 前言
- 2.3 质量综述
- 2.4 非临床综述
- 2.5 临床综述
- 2.6 非临床文字总结和列表总结

药理学

药代动力学

毒理学

- 2.7 临床总结
  - 生物药剂学研究及相关分析方法
  - 临床药理学研究
  - 临床有效性
  - 临床安全性
  - 参考文献
  - 单项研究摘要

### 模块 3：质量

- 3.1 模块 3 的目录
- 3.2 主体数据
- 3.3 参考文献

### 模块 4：非临床试验报告

- 4.1 模块 4 的目录
- 4.2 试验报告
- 4.3 参考文献

## 模块 5：临床研究报告

### 5.1 模块 5 的目录

### 5.2 所有临床研究列表

### 5.3 临床研究报告

### 5.4 参考文献

## 附件：粒度文件

CTD 规定了很多章节的标题和编号。是否可以为所有模块文件内与文件位置相关的标题及各章节的标题提供指导？是否也可以为 CTD 和 eCTD 文件中的哪些地方可以按层级排序提供指导？

根据该定义的结果，是否也能够为文件应如何编制页码提供指导，以及模块目录表应包含哪些内容？

## 文件的定义

文件是指一个纸质的注册文件，该文件由一系列页面组成，按顺序进行编号，并通过标签与其他文件分开（见本附件的文件页码的编制及分隔章节）。一个文件可以等同于一个用于电子提交的文件夹。纸质和电子的注册文件中的文件粒度应相当，但是如果要对纸质注册文件进行更新，生成电子注册文件，则可对文件粒度进行一定的调整，便于文件生命周期中的管理。在电子注册文件中，在与纸质注册文件相同的地方开始出现一个新文件夹时，应该用标签将文件分开。

在决定一个或多个文件或文件夹是否适当，应该考虑**一旦采用了某些特殊方法，则应在整个注册资料的生命周期中都使用相同的方法**，这是因为，一旦信息有变更，则可以提供可供替换的文件/文件夹。

下列的表格描述了 CTD/eCTD 中文件/文件夹应该放置的层级，以及每个位置是需要一个还是多个文件。该表格描述了 CTD/eCTD 的所有章节，但是对具体的注册文件来说，并不是所有章节都适用。

对模块 2.3 和模块 3 来说，建议的文件粒度取决于准备提交文件时所使用的 eCTD 的版本，而模块 4 和模块 5 文件粒度相同，适用于所有 eCTD 的标准。

使用 eCTD v3.2.2 编纂的注册文件：请参见表 1、2、5 和 6，更多的指导原则请见单独的 ICH eCTD 问答。

使用 eCTD v4 编纂的注册文件：请参见表 3、4、5 和 6，更多的指导原则请见附录 A-F。

纸质 CTD 注册文件：请参见表 1、2、5 和 6，或表 3、4、5 和 6。（此外还请见各地区的指导原则）。

表 1: 模块 2 (纸质和 eCTD v3.2.2 注册文件)

模块 2		2.1		只有纸质版本的 CTD 需要该目录; e-CTD 不需要。		要点	
		2.2				在该层级堆积文件并不合适, 该层级不要放置文件。	
		2.3 注 1		引言		该层级可提交一份文件。	
				2.3.S		该层级可提交一份或多份文件。	
				注 2		在 e-CTD 提交时, 该层级可不提交文件 (文件可在该层级撰写, 但是必须在更高的层级提交)。  <b>注 1:</b> 质量综述文件粒度可根据产品复杂度自定, 质量综述的文件粒度有多种选择。申请人可选择适用于其 QOS 的层级。  <b>注 2:</b> 每种原料药应提交一份文件。  <b>注 3:</b> 对于提供了复溶稀释剂的制剂, 应该在单独的“P”文件部分提供该 (这些) 稀释剂的信息。  <b>注 4:</b> 每项适应症应提交一个文件, 但有密切关系的适应症可以放在一个文件内。	
				2.3.S.1			
				2.3.S.2			
				2.3.S.3			
				2.3.S.4			
				2.3.S.5			
				2.3.S.6			
				2.3.S.7			
				2.3.P			
				注 3			
				2.3.P.1			
				2.3.P.2			
				2.3.P.3			
				2.3.P.4			
				2.3.P.5			
				2.3.P.6			
				2.3.P.7			
				2.3.P.8			
				2.3.A			
				2.3.A.1			
				2.3.A.2			
				2.3.A.3			
				2.3.R			
		2.4					
		2.5					
		2.6		2.6.1			
				2.6.2			
				2.6.3			
				2.6.4			
				2.6.5			
				2.6.6			
				2.6.7			
		2.7		2.7.1			
				2.7.2			
				2.7.3			
				注 4			
				2.7.4			
				2.7.5			
				2.7.6			

表 2: 模块 3 (纸质和 eCTD v3.2.2 注册文件)

一旦选择了一种文件粒度, 则在整个申请过程和生命周期中都应遵从这种选择。

模块 3 注 1	3.1	只有纸质版本的 CTD 需要该 TOC; eCTD 不需要。			要点		
		3.2	3.2.S 注 2	3.2.S.1	3.2.S.1.1	在该层级堆积文件并不合适, 该层级不要放置文件。	
				3.2.S.1.2	该层级可提交一份或多份文件。		
				3.2.S.1.3	在 eCTD 提交时, 该层级可不提交文件 (文件可在该层级撰写, 但是必须在更高的层级提交)。		
		3.2.S.2	3.2.S.2	3.2.S.2.1	注 1: 在选择本模块的文件粒度的层级时, 申请人应该考虑到, 在产品生命周期的任何一个时间点, 如果相关信息发生了变化, 则应在 CTD 和 eCTD 中提供可供替换的完整文件/文件夹。		
				3.2.S.2.2			
				3.2.S.2.3			
				3.2.S.2.4			
				3.2.S.2.5			
				3.2.S.2.6			
		3.2.S.3	3.2.S.3	3.2.S.3.1	注 2: 对于含有多种原料药的制剂, 应提供每种原料药的“S”部分要求的完整信息。		
				3.2.S.3.2			
		3.2.S.4 注 3	3.2.S.4	3.2.S.4.1	注 3: 可以选择将一个或多个控制策略的总结文件放在此处。		
				3.2.S.4.2			
				3.2.S.4.3			
				3.2.S.4.4			
				3.2.S.4.5	注 4: 对于提供了复溶稀释剂的制剂, 相应情况下, 应该在单独的“P”部分提供该 (这些) 稀释剂的信息。		
		3.2.S.5					
		3.2.S.6					
		3.2.S.7					
				3.2.S.7.1	注 5: 在这个位置, CTD-Q 中所含的每个标题的下一个层级都不可能含有单项文件或文件夹。		
				3.2.S.7.2			
				3.2.S.7.3			
		3.2.P 注 4	3.2.P	3.2.P.1	注 5: 在这个位置, CTD-Q 中所含的每个标题的下一个层级都不可能含有单项文件或文件夹。		
				3.2.P.2		3.2.P.2	3.2.P.2.1 注 5
							3.2.P.2.2 注 5
							3.2.P.2.3
							3.2.P.2.4
							3.2.P.2.5
							3.2.P.2.6
				3.2.P.3		3.2.P.3	3.2.P.3.1
							3.2.P.3.2
							3.2.P.3.3
							3.2.P.3.4
							3.2.P.3.5
				3.2.P.4		3.2.P.4	3.2.P.4.1
							3.2.P.4.2
							3.2.P.4.3
		3.2.P.4.4					
		3.2.P.4.5					
		3.2.P.4.6					
		3.2.P.5 注 3	3.2.P.5	3.2.P.5.1			
				3.2.P.5.2			
				3.2.P.5.3			
				3.2.P.5.4			
				3.2.P.5.5			

				3.2.P.5.6
			3.2.P.6	
			3.2.P.7	
			3.2.P.8	3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
				3.2.P.8.3
			3.2.A	3.2.A.1
				3.2.A.2
				3.2.A.3
			3.2.R	注 6
	3.3	每个参考文献一个文件夹注 7		

注 6: 参见各地区的指导原则。

注 7: 应在目录中列出参考文献。

表 3: 模块 2 (纸质和 eCTD v4 注册文件)

模块 2	2.1	目录不适用于 eCTD。		要点	
		2.2			在该层级堆积文件并不合适,该层级不要放置文件。
	2.3 注 1, 注 2	前言		该层级可提交一份文件。	
		2.3.S 注 1, 注 3			该层级可提交一份或多份文件。  <b>注 1:</b> 质量综述文件粒度可根据产品复杂度自定, 申请人可提交单独的 2.3 文件或另行编写 2.3 前言、2.3.S(或 2.3.S.x)、2.3.P(或 2.3.P.x)、2.3.A.x 和 2.3.R, 并根据本表在 2.3.x 或 2.3.x.n 层级上提交。原料药和制剂的关键词指导原则请参见附录 A。:
		2.3.P 注 1, 注 4			
		2.3.A	2.3.A.1 注 1, 注 5		<b>注 2:</b> 因为技术原因(例如, 如果超过了 PDF 的最大容量限制), 可以将一份文件分开。  <b>注 3:</b> 对于含有>1 种原料药的制剂, 每种原料药可单独提供文件(使用原料药的关键词)。通常情况下, 同一原料药的不同生产商不用单独提供文件。有关关键词的指导原则请参考附录 A。
			2.3.A.2 注 1, 注 6		
	2.3.A.3 注 1				
		2.3.R 注 1		<b>注 4:</b> 对于提供复溶稀释剂的制剂, 可为稀释剂单独提供文件(使用产品的关键词)。如果有>1 种剂型, 则每种剂型可单独提供文件(使用剂型关键词)。有关关键词的指导原则请参考附录 A。	
	2.4				
	2.5				
	2.6	2.6.1			
		2.6.2			
		2.6.3			
		2.6.4			
		2.6.5			
		2.6.6			
		2.6.7			
	2.7	2.7.1			
		2.7.2			
		2.7.3 注 7			
		2.7.4			
		2.7.5			
		2.7.6			

**注 5:** 如果要介绍多个设施, 则应使用设施的关键词为每个设施提供一份文件。有关关键词的指导原则请参考附录 F。

**注 6:** 对于复方产品的多个成分(如疫苗), 应使用成分关键词为每个成分提供一份文件。有关关键词的指导原则请参考附录 F。

**注 7:** 每项适应症应提交一个文件, 但有密切关系的适应症可以放在一个文件内。

**表 4：模块 3（纸质和 eCTD v4 注册文件）**

一旦选择了一种文件粒度，则在整个申请过程和生命周期中都应遵从这种选择。

模块 3	3.1	TOC 不适用于 eCTD。		要点	
	3.2	3.2.S 注 2, 注 3	3.2.S.1 注 4	<p>在该层级堆积文件并不合适，该层级不要放置文件。</p> <p>该层级可提交一份或多份文件</p> <p>在该层级可提交一份或多份文件，但是其内容并不是从较低的层级向上堆积而来。</p> <p><b>注 1：</b> 在选择模块 3 的文件粒度的层级时，申请人应该考虑到，在产品生命周期的任何一个时间点，如果相关信息发生了变化，则应提供可供替换的完整文件/文件夹。</p> <p><b>注 2：</b> 除了低一个层级可提供文件，本层级也可以提供文件；请参见附录 B。</p> <p><b>注 3：</b> 对于含有多种原料药的制剂，应提供每种原料药的“S”部分的完整信息。请参见附录 A。如果一种原料药已经获得批准，则相关指导原则请参考监管机构的要求。</p> <p><b>注 4：</b> 在这个位置，CTD-Q 中所含的每个标题的下一个层级都不可能含有单项文件或文件夹。</p> <p><b>注 5：</b> 在稳定性方面，稳定性研究方案和其他差异性信息应整体提交或者按生产商提交。参见附录 C。</p> <p><b>注 6：</b> 对于提供了复溶稀释剂的制剂，相应情况下，稀释剂的 P 部分信息应单独作为制剂完整提供。参见附录 A。</p>	
			3.2.S.2 注 2		3.2.S.2.1
					3.2.S.2.2
					3.2.S.2.3
					3.2.S.2.4
					3.2.S.2.5
					3.2.S.2.6
			3.2.S.3 注 2		3.2.S.3.1
					3.2.S.3.2
			3.2.S.4 注 2		3.2.S.4.1
					3.2.S.4.2
					3.2.S.4.3
					3.2.S.4.4
					3.2.S.4.5
			3.2.S.5		
	3.2.S.6				
	3.2.S.7 注 2	3.2.S.7.1			
		3.2.S.7.2			
		3.2.S.7.3 注 5			
	3.2.P 注 2, 注 6	3.2.P.1	3.2.P.1		
			3.2.P.2 注 7	3.2.P.2.1 注 4	
				3.2.P.2.2 注 4	
				3.2.P.2.3	
				3.2.P.2.4	
				3.2.P.2.5	
		3.2.P.2.6			
		3.2.P.3 注 2	3.2.P.3.1		
			3.2.P.3.2		
			3.2.P.3.3		
			3.2.P.3.4		
3.2.P.3.5					
3.2.P.4 注 8		3.2.P.4.1			
		3.2.P.4.2			
		3.2.P.4.3			
	3.2.P.4.4				
	3.2.P.4.5				
	3.2.P.4.6				
3.2.P.5 注 2	3.2.P.5.1				
	3.2.P.5.2				
	3.2.P.5.3				
	3.2.P.5.4				
	3.2.P.5.5				
	3.2.P.5.6				
3.2.P.6					

			3.2.P.7 注 9		
			3.2.P.8 注 2	3.2.P.8.1	
				3.2.P.8.2	
		3.2.P.8.3 注 10			
		3.2.A 注 2	3.2.A.1 注 11		
			3.2.A.2 注 12		
			3.2.A.3 注 13		
		3.2.R 注 14			
		3.3	每个参考 文件一个 文件夹		

**注 7:** 在 P.2 的内容方面, 可使用 3.2.P.2 (P.2.1 至 P.2.6) 或 3.2.P.2.X 层级。此外, 控制策略总结可放置在 3.2.P.2。在质量源于设计或大分子申请时, 不建议提供单个的 3.2.P.2 文件。

**注 8:** 对于在 3.2.P.4 和/或 3.2.P.4x 层级使用的辅料指导原则, 请参考附录 D。

**注 9:** 对于含有>1 个包装系统的制剂, 可按每个系统或其他可供区别的信息完整地提供每个系统的信息。参见附录 E。

**注 10:** 在稳定性方面, 应提供其整体的信息, 此外还应按包装系统、生产商、规格、稳定性研究方案和其他任何可供区别的信息提供这些信息。参见附录 C。

**注 11:** 如果提供了超过 1 个设施, 可按设施提供文件。参见附录 F。

**注 12:** 通常情况, 3.2.A.2 中只提供一份文件, 但是如果有>1 种成分 (如多种成分的疫苗或复方产品), 则应按成分提供文件。参见附录 F。

**注 13:** 如果提供了超过 1 个辅料, 可按辅料提供文件。

**注 14:** 相应情况下使用 3.2.R 或其子章节; 请参见各地区的指导原则。

表 5: 模块 4 (纸质和 eCTD 注册文件)

模块 4		4.1 只有纸质版本的 CTD 需要该目录; eCTD 不需要。			要点
模块 4	4.2	4.2.1	4.2.1.1	研究 注 1	在该层级堆积文件并不合适, 该层级不要放置文件。
			4.2.1.2	研究 注 1	
	4.2.1.3		研究 注 1	该层级可提交一份或多份文件。	
	4.2.1.4		研究 注 1		
	4.2.2	4.2.2.1	研究 注 1	注 1: 通常情况下, 模块 4 所含的每项研究报告都应提供一个文件。但是, 如果研究报告较大(如致癌性试验), 申请人可选择一个或多个文件提交研究报告。这种情况下, 报告的正文部分应是一份文件, 同时附录可以是一份或多份文件。在选择这些报告的文件粒度的层级时, 申请人应该考虑到, 在产品生命周期的任何一个时间点, 如果相关信息发生了变化, 则应提供可供替换的完整文件/文件夹。  注 2: 应在目录中列出参考文献。	
		4.2.2.2	研究 注 1		
		4.2.2.3	研究 注 1		
		4.2.2.4	研究 注 1		
		4.2.2.5	研究 注 1		
		4.2.2.6	研究 注 1		
		4.2.2.7	研究 注 1		
	4.2.3	4.2.3.1	研究 注 1		
		4.2.3.2	研究 注 1		
		4.2.3.3	4.2.3.3.1		研究 注 1
			4.2.3.3.2		研究 注 1
		4.2.3.4	4.2.3.4.1		研究 注 1
			4.2.3.4.2		研究 注 1
			4.2.3.4.3		研究 注 1
		4.2.3.5	4.2.3.5.1	研究 注 1	
			4.2.3.5.2	研究 注 1	
			4.2.3.5.3	研究 注 1	
	4.2.3.5.4		研究 注 1		
	4.2.3.6	研究 注 1			
	4.2.3.7	4.2.3.7.1	研究 注 1		
		4.2.3.7.2	研究 注 1		
		4.2.3.7.3	研究 注 1		
		4.2.3.7.4	研究 注 1		
4.2.3.7.5		研究 注 1			
4.2.3.7.6		研究 注 1			
4.2.3.7.7		研究 注 1			
4.3	每个参考文献一个文件夹 注 2				

表 6: 模块 5 (纸质和 eCTD 提交文件)

模块 5	5.1	只有纸质版本的 CTD 需要该 TOC; eCTD 不需要。		
	5.2			
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	研究 注 1
			5.3.1.2	研究 注 1
			5.3.1.3	研究 注 1
			5.3.1.4	研究 注 1
		5.3.2	5.3.2.1	研究 注 1
			5.3.2.2	研究 注 1
			5.3.2.3	研究 注 1
		5.3.3	5.3.3.1	研究 注 1
			5.3.3.2	研究 注 1
			5.3.3.3	研究 注 1
			5.3.3.4	研究 注 1
			5.3.3.5	研究 注 1
		5.3.4	5.3.4.1	研究 注 1
			5.3.4.2	研究 注 1
	注 2	5.3.5.1	研究 注 1	
		5.3.5.2	研究 注 1	
		5.3.5.3	研究 注 1	
	5.3.5.4	研究 注 1		
5.3.6				
5.3.7	研究 注 1			
5.4	每个参考文献一个文件夹 注 3			

要点
在该层级堆积文件并不合适, 该层级不要放置文件。
该层级可提交一份文件。
该层级可提交一份或多份文件。

**注 1:** 通常, 申请人应该以多份文件的形式提供研究报告 (一份摘要、研究报告主体和相应的附录)。附录应该依据 ICH E3 指导原则进行组织, 该指导原则描述了临床研究报告的内容和格式。在选择这些报告的文件安排的层级时, 申请人应该考虑到, 在产品生命周期的任何一个时间点, 如果相关信息发生了变化, 则应提供可供替换的完整文件/文件夹。

**注 2:** 在支持超过一项适应症的申请时, 每项适应症都应重复一次本节。

**注 3:** 应在目录中列出参考文献。

## 文件页码的编制和分隔

每份文件都应从第一页开始编制页码，但是具体的参考文献例外，已存的杂志的页码编制（对该类文件来说）已经足够。申请人无需按“第 1/n 页”表示页码，其中 n 为文件的总页数。。

此外，文件的所有页面都应包含一个具有唯一性的页眉或页脚，简要介绍文件的主题。如果是以纸质的方式提交注册文件，在文件前的标签上应使用一个相似的标识符，以便在卷宗内找到该文件。可使用完整章节编号和标题的缩写。

如果一个章节内含有多份文件，可以纳入该章节的目录，以便识别该章节内所含的文件的排列和标题，如：

- “3.2.S.4.2 分析方法”的标签
  - 目录，列出步骤 A、步骤 B 和步骤 C 的标题
- “3.2.S.4.2 步骤 A”的标签
  - 步骤 A（即文件，第 1-n 页）
- “3.2.S.4.2 步骤 B”的标签
  - 步骤 B（即文件，第 1-n 页）
- “3.2.S.4.2 步骤 C”的标签
  - 步骤 C（即文件，第 1-n 页）

如果一个章节内仅含有一个文件（如 3.2.S.1.1 命名），则在文件之前只需放置一个标签，注明“3.2.S.1.1 命名”。

## 文件内的章节编制

为了在一份文件内避免第 5、第 6 层等小标题的编制（如 2.6.6.3.2.1），申请人可使用简短的编号字符串。这种情况下，文件的编号和名称（如 2.6.6 毒理学文字总结）应出现在页面的页眉或页脚，而文件内的章节内可使用下列方法，例如 1、1.1、2、3、3.1、3.2 等。使用完整的编号字符串（如 2.6.6.3.2.1）也可接受。

## 目录的格式

### **模块 2**

根据质量综述的定义方式，2.1 CTD 的目录应该下调至第三（如 2.3S）或第四（如 2.3.S.1）层级。（见模块 2 的文件定义。）

### **模块 3**

第 3.1 节提供的目录应包括高层级章节的编号、相关章节的标题及卷号，应按其在申报资料中的顺序显示。该目录应能体现 M4Q 指导原则中定义的模块 3 的内容。只是应该下调至第五个层级（如 3.2.P.2.1）。需要注意的是，除了该层级，M4Q 指导原则中还定义了很多其他的子章节和小标题（如在 3.2.P.2 之下），虽然未纳入 3.1 的目录，但是该格式应在注册资料中使用。文件页码的编制和分隔下所述的低层级的目录应被排除在 3.1 目录外。

站在申请人的角度考虑，含有多个文件的特殊章节也可建立一个目录，以便确定文件的次序和主题。如果需要介绍这些额外的且在 M4Q 指导原则中没有定义的标题和章节，则只能在一份文件内进行该操作，既不能作为一份单独的文件，也不应成为一个新的子章节。这种情况下，可以纳入该文件的专有目录，以便识别该文件内所含子章节的排列和标题。这些文件和子章节不应出现在 3.1 的目录中。

此外，在该格式下，不能加入其他的附件或附录，除非作为该章节的文件纳入，而该章节中可纳入多份文件。在这种情况下，可在相关章节内对所附的文件进行交叉引用。如果想要在只含有一个文件的章节中附录更多信息，则该信息只能加入该文件内部。

所有目录中录入的标题应符合 M4Q 指导原则中定义的完整章节标题和编号，或者为标签上显示的标识符（仅适用于纸质的质量文件提交），这样更容易识别对应章节中可能使用的缩略标题。该目录不编页码。

参考文献应列于该节所专有的目录中。

#### **模块 4**

模块 4 的目录中应包含 CTD 指导原则中所列的所有数字项，以便识别该次申请中所有的重要部分（例如 4.2.3.5.1 生殖和早期胚胎发育毒性试验），并至少应向下延续至研究报告的层级。因此，目录中应体现出每份研究报告。可以在注册资料模块 4 的目录中显示研究报告的章节，或仅在具体研究报告的目录中显示即可。

##### *模块 4 部分目录的描述*

##### **4.2.3.2 重复给药毒性试验**

试验 aa-aaa: 大鼠体内 30 天重复给药 C 毒性试验

试验 bb-bbb: 大鼠体内 6 个月重复给药 C 毒性试验

试验 cc-ccc: 狗体内 30 天重复给药 C 毒性试验

试验 dd-ddd: 狗体内 6 个月重复给药 C 毒性试验

#### 4.2.3.3 遗传毒性

##### 4.2.3.3.1 体外

试验 ee-eee: C 药物的 Ames 试验等

### 模块 5

模块 5 的目录中应包含 CTD 指导原则中所列的所有数字项，以便识别该次申请中所有的重要部分（例如 5.3.5.1.1 安慰剂对照试验），并至少应向下延续至临床研究报告的层级。因此，目录中应出现每份临床研究报告。可以在注册资料模块 5 的目录中显示临床研究报告（E3）的章节，或者只在具体临床研究报告的目录中显示。

#### *模块 5 部分目录的描述*

##### 5.3.5 适应症 Z - 有效性和安全性研究报告

###### 5.3.5.1 适应症 Z - 与申报适应症相关的对照临床试验研究报告

###### 5.3.5.1.1 适应症 Z - 安慰剂对照试验

xx-xxx 试验: 一项应用药物 A 治疗适应症 Z 的双盲、安慰剂对照试验

yy-yyy 试验: 一项双盲....

###### 5.3.5.1.2 适应症 Z - 阳性对照试验

zz-zzz 试验: 一项应用药物 A 治疗适应症 Z 并与药物 C 进行比较的双盲、活性对照试验

##### 5.3.5 适应症 Q - 有效性和安全性研究报告

###### 5.3.5.1 适应症 Q - 与申报适应症相关的对照临床试验研究报告，等等

## **eCTD v4 提交资料的附录**

### **附录 A: 原料药、生产商、制剂和剂型的关键词使用指导原则**

这些关键词（v3.2.2 中称为“属性”）都是可选关键词，只应在必要时使用；为了增加审阅的价值，在重复一个章节或独特地标识一个章节时，可使用一个或多个关键词。由申请人决定使用这些关键词的时机和方法。

因为关键词的目的是帮助审评员浏览申请（如区别不同的原料药或制剂的章节），并不是用来对计算机化的数据进行管理，因此在所有情况下，每个关键词具备简短的信息提示价值已经足够。或者，可通过独特的标题或文件差异说明（如生产工艺的对比表格）对文件加以区别。。

模块 2.3 中使用的关键词无需与模块 3 中使用的关键词相匹配。

在模块 2.3 中，最低粒度要求是覆盖所有主题，这种情况下就没有关键词。如果申请人使用了更为细致的文件粒度（如 2.3.S），则可采用单独的“活性成分”和/或“生产商”等关键词分别提供一份文件（或具有独特标题的多份文件）。这种情况下，2.3.S 和 3.2.S 的关键词（如使用）则可能会有所不同。

“原料药”关键词主要的目的是用于区分不同的原料药，某些制剂含有多种原料药，或者不同的制剂采用合并的包装。这种关键词建议使用国际非专利名称（INN）。较长的 INN 名称可以缩减。但可考虑 INN 的一部分，以便区别不同剂型可能采用的不同成盐类型。如果没有 INN，则公司的代码已经足够。

指定“生产商”的关键词旨在促进全生命周期的管理，因为期间可能会出现不同的生产商（如使用了不同的原料药合成路线（化学实体）或生产工艺（生物制品））。如果申请人决定不需要有多个 3.2.S 或 3.2.P 章节（例如，3.2.S.X 的论题中很少有生产商/生产场所/生产工艺的特异性文件（目前没有，未来不太可能会有），则不建议使用关键词；使用诸如“全部”、“申请人”或“未说明”等一般的概括性词汇也没有好处。“生产商”关键词可以是公司的名称，如果公司名较长，则可以是公司名的首个单词或缩写，也可以是生产场所的名称，或者是区分不同合成路线或生产工艺的简单词汇。请使用产品生命周期中不太可能更改的词汇。

如适用，“制剂”关键词可用于区分药品的下列章节，例如：“活性成分”、“装置”、“安慰剂”和/或“稀释剂”。“制剂”关键词还可用于区分“A 型”和“B 型”药品

制剂,同时/或者该关键词下可包含规格信息(若为另一个规格单独提供一个 3.2.P 章节存在合理性)。不建议使用商标等专利名称,因为监管机构并不一定会认可提议的商标(在提交了 eCTD 的申请之后,才可能会知道商标是否会被认可)。

“剂型”关键词可包含简短的描述性文本,如“用于配制混悬液的散剂”。不建议在“剂型”的关键词中包含规格、浓度或灌装量等细节。

### **附录 B: “蓝色”文件粒度和控制策略总结**

“蓝色”文件粒度: 在 ICH eCTD v4.0 中, 模块 3 引入了一个新的“蓝色”文件粒度选项。在该层级上纳入文件并不是有新的意图, 但是某些情况下这些文件可以很有价值。例如:

- 在 3.2.S 或 3.2.P 的层级上放置一个对药物主文件夹的交叉引用
- 在 3.2.S.4 或 3.2.P.5 的层级上放置一个对适用性证书的交叉引用
- 在任何“蓝色”(或“绿色”)的层级可以放置一个给审查人的注释
- 在几个可能的位置可以放置控制策略的总体总结(见下文)。

这些可选的文件都应具备明确且具有提示性的标题。

**控制策略总结:** 目前, 在模块 3 中并未规定控制策略总结的特殊位置, 因此应由申请人判断控制策略的总体总结应放置的位置。例如, 控制策略总体总结应放置在 3.2.S.4 和 3.2.P.5、3.2.S.2.6 和 3.2.P.2(或 3.2.P.2.3) 或 3.2.S.4.5 和 3.2.P.5.6 的层级上。申请人应在模块 2.3(如 2.3 前言)中说明模块 3 的所有控制策略总结的位置。

### **附录 C: 稳定性数据指导原则**

申请人可选择一种文件粒度, 使之更好的适应其业务需要, 同时适合申请的要求。“主题词”关键词的使用具有可选性质, 由申请人决定使用的时机和方式。每个“主题词”关键词都应生成独立的 3.2.S.7.3 和/或 3.2.P.8.3 章节。所有稳定性数据可使用一份或多份文件组织, 同时在一个或多个稳定性数据的章节中组织。

如果在一个章节内有数份文件, 通过对文件标题进行有提示性的命名可进行一定程度的区分。例如, 分配至 3.2.P.8.3 的文件标题可为:

- “泡罩 - 10 mg - 长期贮藏”
- “泡罩 - 10 mg - 加速试验”
- “加速 - 瓶装 - 10 mg, 25 mg”
- “加速 - 泡罩 - 10 mg, 25 mg”
- “36 个月 - 瓶装 - 10 mg, 25 mg”

一个章节内有多份文件时，可给每份文件分配一个优先编号，以便确定文件在该章节的出现次序。

更多或其他信息可在“主题词”的关键词下提供，或者在文件的标题中提供（如贮藏条件、使用何种容器和/或“主要”与“支持性”等信息）。不建议使用诸如“所有规格”等一般性的概括术语。

#### **附录 D：辅料指导原则**

申请人可选择一种文件粒度，使之更好的适应其业务需要，同时适合申请的要求。所有辅料数据可在一个或多个辅料的章节中，使用一份或多份文件组织。“辅料”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“辅料”关键词都应生成独立的 3.2.P.4 和/或 3.2.A.3 章节。“辅料”关键词不是必须要使用（即虽然制剂中有多种辅料，但是可以仅提供一个辅料章节）。但是，如果使用了重复的 3.2.P.4 章节，“辅料”关键词可以识别和区分章节内容。一般术语（如“药典收录的”、“包衣材料”、“药典未收录”）和/或特殊命名的辅料关键词均可以接受。

可提交一份或多份文件，涵盖每种辅料和所有辅料，每个辅料问题（即 3.2.P.4.1 - 3.2.P.4.6）或所有辅料问题：

- **选项 1（使用一个 3.2.P.4 章节，没有下一个层级的文件粒度）：**本选项适用于总体信息量较少的情况，列入仅使用了药典收录中有记录的辅料。这种情况下，通常可在 3.2.P.4 的层级仅提交一份文件，有或没有“辅料”关键词均可行，而该文件需涵盖所有使用的辅料和所有的辅料问题（即 3.2.P.4.x）。
- **选项 2（使用多个 3.2.P.4 章节，而 3.2.P.4.x 没有下一个层级的文件粒度）：**根据辅料或一组辅料，在 3.2.P.4 的层级可以提交一份或多份文件（而不是在 3.2.P.4.x 层级），以便涵盖相关的辅料问题。可使用“辅料”关键词识别一个和一组辅料（如“药典收录中有记录的辅料”）的名称。一份文件可以涵盖所有

问题 (3.2.P.4.x)，或单独涵盖一个问题。

- **选项 3 (使用多个 3.2.P.4 章节，且 3.2.P.4.X 也有文件粒度)：**CTD 辅料章节中每一 3.2.P.4.x 层级都可提交一份或多份文件。相同 3.2.P.4.x 层级的多份文件（如涵盖所有 3.2.P.4.x 主题的辅料或辅料组文件）可采用有提示性的文件标题进行区分，必要时还可加上“辅料”作为组合关键词。

选项 2 和选项 3 可以按顺序结合起来。例如，一份涵盖了所有药典收载的辅料（如一组用“药典收载的辅料”的关键词标注的辅料）可放置在同一节中，并置于 3.2.P.4 的层级上（选项 2），但是更多需要安排的文件可按名称或分组（如“包衣材料”）放置在药典未收载的辅料章节，并置于相应的 3.2.P.4.x 层级（选项 3）。

在所有选项方面，如果没有使用人源、动物源和/或新型辅料，则 ICH 未在文件粒度上达成统一意见。请参考各地区的指导原则，“人源-动物源-新型辅料”等“辅料”关键词可能需要使用单独的一个章节 (3.2.P.4.5 和 3.2.P.4.6) 进行讨论。

在选择辅料的文件粒度时，需要考虑的内容有：需要提供的信息量、未来生命周期中的可能性，文件生成的业务程序及全球文件的来源，同时还包括信息在国际市场的再利用性。因为目前使用辅料关键词的目的是帮助审查人对申请的浏览，并非是为了对计算机化的数据进行管理，因此当内容仅是引用药典时，应避免同一药典辅料有多个文件。

根据 ICH M4Q，某一剂型的所有组成成分都应在 3.2.P.1（剂型及产品组成）中进行介绍，同时应介绍其功能和质量标准（如药典专论、生产商的质量标准）。在 3.2.P.4 一节内（辅料的控制），ICH 希望在 3.2.P.4.1（质量标准）内提供辅料的质量标准。某些情况下，可以选择在 3.2.P.4 内重新列出辅料，或者可以创建一个与 3.2.P.1 的列表的链接，这样可能会有所帮助，但是，并不代表 ICH 希望在 3.2.P.4 重复提供辅料的列表。

#### **如果一种药典未收载的辅料成为了药典收载的辅料**

如果申请中仅包括一个 3.2.P.4 章节，其中未使用辅料关键词，或使用的辅料关键词不是“药典收载的辅料”或“药典未收载的辅料”，则可将涉及的文件替换掉或删除。

如果申请中包括多个 3.2.P.4 章节：

- 如果使用的关键词为辅料的名称, 而且没有其它有关一组药典收载的辅料的章节(如“以药典收载的辅料”作为关键词), 则需要对涉及的文件内容进行更新(或创建一份新文件)。可以选择进行下一步内容, 将原章节的状态调整为“作废”; 随后用的新的标识符和新关键词(“如药典收载的辅料”)创建一个新的 3.2.P.4 章节, 然后将更新后的文件或新文件应用于新的 3.2.P.4 章节。
- 如果使用了“药典收载的辅料”和“药典未收载的辅料”的关键词对辅料进行分组, 则用更新后的内容对涉及的文件药典收载的辅料章节进行替换。而在药典未收载的辅料章节, 将现在已经与药典收载内容相关的文件的状态调整为“作废”。

如果 3.2.A.3 中提供了原来的药典未收载的辅料的大量信息, 而且如果不希望在申请的生命周期中保有这些 3.2.A.3 下的信息, 则可将其状态调整为“作废”。

#### **如果对某种辅料进行了重新命名**

在 ICH eCTD v4.0 中, 可以变更关键词或显示的名称。

#### **对于不再属于新型物质的新型辅料**

相应情况下, 如果不希望在申请的生命周期中在 3.2.P.4.6 和/或 3.2.A.3 中继续显示这些信息, 则将原章节的状态调整为“作废”即可。更新 3.2.P.4, 说明该辅料已不属于新型辅料。

#### **附录 E: 包装系统指导原则**

申请人可选用最适合其业务需要的文件粒度方式。所有包装系统的信息可置于一份或多份文件中, 同时可以置于一个或多个包装系统的章节中。“包装容器”关键词的使用具有可选性质, 由申请人决定使用的时机和方式。每个“包装容器”关键词都需生成一个独立的 3.2.P.7 章节(如使用多种包装系统供应的产品)。如果在一个章节内有数份文件, 通过对文件标题进行有提示性的命名可进行一定程度的区分。例如, 分配至 3.2.P.7 的文件标题可为:

- “描述-泡罩”

- “描述 - HDPE 瓶 - 50 mL”
- “HDPE 瓶 - 50 mL - 描述”
- “HDPE 瓶 - 50 mL - 生产商”
- “HDPE 瓶 - 50 mL - 质量标准”

一个章节内有多份文件时，可给每份文件分配一个优先编号，以便确定文件在该章节的出现次序。

为了对文件进行区别，可在文件标题中加入更多或其他信息（如包装组件信息（铝制封盖、PVC 层压板））。

或者，可以为每种包装容器（如药瓶与泡罩）提供具体的文件。

### ***附录 F：使用“设施”和“组成”关键词的指导原则***

申请人可选用最合适其业务需要的文件粒度方式。

**设施：**“设施”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“设施”关键词都应生成独立的 2.3.A.1 和/或 3.2.A.1 章节。所有设施的信息可置于一份或多份文件中，同时可以置于一个或多个单位的章节中。

“设施”关键词可以是小镇或生产场地的所在位置（如“东部园区”），或可以更详细（如“东部园区 2 号楼”）。还可以使用更多的细节对第 2.3.A.1 和/或 3.2.A.1 节中出现的文件标题进行命名，以便进一步补充关键词的作用。

虽然可以在每个 3.2.A.1 章节中放置含有适用于多个 3.2.A.1 章节的信息的文件（如房间分类），但是审评员倾向尽可能减少内容相同的文件的数目。如果跨章节共用的文件较少，则可以使用非特指关键词（涉及章节较少），而非特指关键词（涉及章节较多）。如果各个设施间共用的文件较多，仅提供一个第 3.2.A.1 节（即没有关键词）即可，并结合可使用特殊的文件标题或文件内对比表。

### **组成**

“组成”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“组成”关键词都应生成独立的 2.3.A.2 和/或 3.2.A.2 章节。所有外源因子的安全性评估信息可以放置在一个文件或多个文件中，并且放置在一个或多个外源因子的安全性评估章节中（即每个章节涵盖一种不同的原料药和/或制剂的“组成”）。

对于含有一种原料药并需要外源因子安全性评估的产品，使用一个 3.2.A.2 文件来涵盖第 3.2.S 和 3.2.P 节就已足够。这种情况下不需要使用“组成”关键词。

对于含有多种原料药的制剂（如含有多种成分的疫苗或复方产品），则适当情况下每种原料药可以单独提供一份外源因子的安全性评估，这种情况下，可使用具有唯一性的“组成”关键词，同时联合使用一份或多份文件，以明确并区分重复章节中的信息。

对于部分复方产品，每种原料药和整个复方产品都需要提供外源因子的安全性评估，则在联合使用一份或多份文件时，“组成”关键词可能具有实用性。



国际人用药品注册技术协调会

M4 执行工作组

问答 (R3)

现行版本

2004年6月10日

---

ICH 秘书处, c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, 邮政信箱 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](mailto:admin@ich.org) 网址: <http://www.ich.org>

为了促进 CTD 通用指导原则(M4)的实施, ICH 专家拟定了一系列问答:

**M4 问答**

**文件历史**

首次编码	历史记录	日期	新编码 2005 年 11 月
M4 问答	指导委员会批准。	2002 年 9 月 12 日	M4 问答
M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 7 月 18 日	M4 问答 (R1)
M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 11 月 11 日	M4 问答 (R2)

**网站上发布的现行 M4 问答**

M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2004 年 6 月 10 日	M4 问答 (R3)
-------	--------------	-----------------	------------

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的 M4 参考文件，请参阅下文 M4 指导原则的文件变更历史。

### M4 文件历史

首次编码	历史记录	日期	新编码 2005 年 11 月
M4	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	M4
M4	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	M4
M4	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	M4(R1)
M4	指导委员会批准将粒度性文件列入附件。	2003 年 11 月 11 日	M4(R2)

### 现行第四阶段版本

M4	指导委员会批准了修订附件：粒度文件的修正。	2004 年 1 月 13 日	M4(R3)
----	-----------------------	-----------------	--------

## CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)

批准日期		问题	回答
1	2002 年 9 月	<p><b>格式或内容?</b></p> <p>是否在所有区域使用的 CTD 格式文件（模块 2 到 5）都是相同的？</p>	<p>不一定。</p> <p>CTD 提供了向三个 ICH 区域的监管机构提交信息的通用格式。但是，CTD 没有说明提交的内容。很多区域性要求项以及申请人偏好，可能会影响每个区域提交的文件内容。</p>
2	2002 年 9 月	<p><b>专家报告</b></p> <p>专家报告是否仍需要按 CTD 格式提交？</p>	<p>不是。专家报告被模块 2 取代。</p> <p>（注：对于欧洲特定的专家签名的相关要求，请参阅欧盟委员会网站。）</p>
3	2002 年 9 月	<p><b>目录和分页</b></p> <p>对于纸质版 CTD 提交，指导原则指出，对于模块 1 中的综合目录，不应使用页码。这是否仅适用于模块 1 中的目录还是适用于每个模块中的所有目录？另外，除了卷号和标签标识符之外，还应该包括模块编号吗？对于模块 3, 4 和 5，卷号应该是目录的一部分吗？</p>	<p>没有关于目录页码的具体指导原则。</p> <p>模块编号、卷号和标签分隔符应该是目录的一部分。</p>
4	2002 年 9 月	<p><b>如何对参考文献进行编页</b></p> <p>提供时，纸质 CTD 中如何对参考文献进行编页？需要每个参考文献从第 1 页开始，还是引用（杂志，摘要等）的页码作为唯一页码？</p>	<p>参考文献页码应根据引用的（期刊、摘要等）的页码数编写。</p>

# CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)

批准日期	问题	回答
<p>5 2002 年 9 月</p>	<p style="text-align: center;"><b>各子标题编号或各章节内的编号</b></p> <p>应如何组织文件中的子编号？一些文件长度可达 50 页却没有明确的 CTD 指导原则标题，并且没有目录或书签（电子版本）。希望能有指南来阐明可以接受哪些区域性信息。</p>	<p>在文件中，申请人可以使用 CTD 指导原则规定的章节编号的子编号。但是，总体目录中不应该出现其他 CTD 指导原则中列出编号的下一级标题。</p> <p>例如，对于 3.2.P.3.3 节，可以在文件中使用后面的数字（3.2.P.3.3.1, 3.2.P.3.3.2 等）提供进一步的导引。这些不应出现在总体目录中，但可以作为书签包含在 PDF 文件中。</p>
<p>6 2002 年 9 月</p>	<p style="text-align: center;"><b>章节内的文件标题（例如报告等）</b></p> <p>在档案中的每个文件的页眉或页脚中，应包括适当的目录标题条目。例如在一份临床报告中，目录条目要是作为报告的标题可能确实很长。是否使用报告编号（单独）就可以满足？换句话说，整个档案页面的布局是否可以不同：报告中为一种页面布局和质量部分为另一种页面布局？</p>	<p>建议在每个页面上的页眉/页脚中放置一个不同的标识符来区分。但是，它不需要是完整的标题。缩写就足够了。</p>
<p>7 2003 年 11 月修 订</p>	<p style="text-align: center;"><b>交叉引用/交叉字符串（在提交纸质文件中）</b></p> <p>在 CTD 中说明该章节应以交叉字符串表示。这是什么意思：章节号，还是章节号和章节名称？（章节名称很多情况下太长以致于无法用交叉字符串表示。）</p>	<p>除章节号外还应提供章节标题，以提高参考文件的清晰性，特别是对于未入门的读者。为了减少交叉字符串的长度，同时保持使用的便利性，建议仅在横列中仅包含章节号，并写入文本，以便读者也可以了解章节内容。</p>

<b>CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)</b>			
批准日期	问题	回答	
		例如，“...如人群 PK 研究 101（5.3.3.5）所示”，帮助读者在“人群 PK 研究报告”部分找到参考的研究报告。文本“...在非对照肺炎研究 101A（5.3.5.2）中没有发现安全性问题”有助于读者针对肺炎这个适应症，在非对照临床研究的研究报告相应章节下找到该部分的参考研究报告。	
<b>8</b>	<b>2002 年9月</b>	<p><b>通用术语表</b></p> <p>有没有在 CTD 中使用推荐术语的通用术语表？</p>	<p>目前没有提供术语表的计划。</p>
<b>9</b>	<b>2002 年9月</b>	<p><b>生物可比性信息的位置</b></p> <p>合并位置的可比性部分可能有利于审查过程。可以考虑对 CTD 进行修改，针对生物制品供这一部分吗？</p> <p><i>注：目前，可比性数据应列入 2.3.S.2/3；如临床前提出的；临床在 2.5.2 和 2.5.6 章节下。每个部分需要简要总结其他部分的结论。</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 在临床总结中，抗原性应该在 2.7.4.3 或 2.7.4.4。</li> <li>- 在临床总结中，“特别值得注意的 AEs”和“死亡率和再住院”应在 2.7.4.2.1.4（其他重要 AEs）。</li> </ul>	<p>没有，目前 CTD 没有预见到任何单独的章节会用来组合所有可比性数据。</p>

## CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)

批准日期		问题	回答
10	2002 年 9 月	<p><b>仿制药申请信息</b></p> <p>仿制药申请中是否需要提交 CTD 的临床前和临床总结章节？更具体地说，CTD 的模块 4 和 5 是否适用于美国的简化新药申请（ANDA）和欧盟的简化上市许可申请？这两类申请都适用于仿制药申请，通常是根据现有文献提供临床前和临床资料。</p>	<p>CTD 给出了向监管机构提交资料的格式。它没有定义内容。请参阅区域性特定的要求，以确定特定申报类型的内容要求。</p>
11	2003 年 6 月	<p><b>字体样式</b></p> <p>基于企业一致性，我们所有文件的字体样式均采用“Arial”。</p> <p>我们可以用在 CTD 中使用字体样式“Arial”吗？还是根据工业“CTD 文件的组织”的指南，使用推荐的“Times New Roman”字体？</p>	<p>推荐在 CTD 中使用“Times New Roman 12 号”字体。对应的日文文本为 MS Mincho、10.5 号字体。</p>
12	2003 年 6 月	<p><b>语言</b></p> <p>CTD 可以用任何语言（例如日语，德语，法语，英语）吗？它仅限于单一语言吗？</p>	<p>CTD 没有涉及这个问题。请参考区域的指南。</p>
13	2003 年 6 月	<p><b>编号和章节标题的更改</b></p> <p>关于编号和章节标题的更改（2002 年 9 月 11 日至 12 日），括号中的细节（例如名称，生产商或名称，剂型）是否仅用于 eCTD 格式还是也可以用于纸质文件？</p>	<p>建议这些更改适用于所有提交的 CTD / eCTD。</p>

## CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)

批准日期	问题	回答	
	<p><b>标题和页面编号</b></p> <p>额外生成文件，如色谱图、CTD 格式 DMF，关于页面编号和适当的标题的指南是什么？</p> <p>对于这些文件的编页和标题是否有规定，我们在提交有关文件时允许不带标题或页码吗？</p> <p><b>标签</b></p> <p>标签必须打印出来吗？我们必须在标签上使用带数字字符串的完整标题吗？如果标题很长，这是非常麻烦的。</p>	<p>请参阅 ICH 网站上的 CTD 通用问答第 5 条。</p> <p>标签应打印出来用于纸质文件提交。标签缩写是可以接受的。</p>	
14	2003 年 7 月	<p>模块 2 中非临床综述和临床综述分析水平有差异吗？“关键分析”（非临床综述）和“关键评估”（临床综述）之间有差异吗？</p>	<p>请参阅非临床和临床综述的一般指南。这两个综述之间的分析水平并无差异。该指南描述了两个综述中均应包括“关键和整体”评估/分析信息。</p>
15	2003 年 7 月	<p>CTD 中定义的术语“章节”是什么？模块 2 和 3 中的术语是否有不同的用途？ICH 的区域定义的章节有差异吗？</p>	<p>CTD 中的每个章节由一个数字和一个标题确定。请参阅“粒度文件附件”，查看每个章节中提供的说明文件。附件描述了每个标题可能提供多个文件的情况。各区域指南也提及了每个标题应提供一个或多个文件的情况。</p>
16	2003 年 7 月	<p>日本、欧盟和美国强制性提交 CTD 的截止日期（在美国强烈推荐）也适用于 eCTD 吗？</p> <p>ICH 考虑组织一个研讨会来帮助 CTD 和 eCTD 提交吗？</p>	<p>尽管监管机构接受 eCTD 的提交，但截止日期并不适用于 eCTD。有关 eCTD 提交的具体指南，请参阅区域指南。</p> <p>目前，ICH 并不打算举办 CTD 研讨会。但是，ICH6 会议将于 2003 年 11 月在日本大阪举行，集中在 CTD 和 eCTD。</p>

## CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)

批准日期		问题	回答
17	2003年7月	在 ICH 进程中，DTD 达到批准的最后阶段？DYD 是否达到了 ICH 进程批准的最后阶段？	eCTD DTD 在 ICH 进程中已经达到第五阶段，即实施阶段。
18	2003年11月	CTD 中应该包含哪些附件有定义吗？	不建议在 CTD 中包含额外的附件。
19	2003年11月	<b>CTD 培训</b> ICH 有推荐任何特定的关于 CTD 实施的综合培训课程吗？	没有，ICH 没有关于 CTD 实施培训方面的一般建议。
20	2003年11月	<b>申请人的标识</b> 是否允许在 CTD 的页眉或 CTD 章节的标题中添加申请人的标识。	申请人可以自由地将他的标识放在 CTD 文件的页眉处。但是，不接受标识放在 CTD 章节标题中。（后者已经国际协调达成一致，因此申请人不允许修改。）
21	2003年11月	<b>草药 CTD</b> 草药产品将会发布 CTD 版本吗？与药物 CTD 会有多大不同？	ICH 没有计划针对草药产品发布 CTD 的任何特定版本。
22	2003年11月	<b>粒度文件：章节标题和编号、文件位置/层级结构，文件编页</b> CTD 规定了许多章节标题和编号。是否可以为所有模块的文件位置标题和上述文件的章节标题提供指导？是否也可以为 CTD 和 eCTD 中多个文件放于层级结构中何处提供指导？根据该定义的结果，是否可以为文件如何编页和该模块目录应包括哪些内容提供指导？	请参阅通用技术文档组织的附件：“粒度文件”。

## CTD 通用指导原则(M4)问答(R3)

批准日期		问题	回答
23	2004年6月	<p><b>CTD 格式的修订和变更</b></p> <p>CTD 格式有没有单独的提交修订/变更的格式还是申请人使用现在的 CTD 格式？</p> <p>如果使用现在的格式，是不是简单地指出哪些模块未使用就足够了？</p>	<p>CTD 结构适用于修订和变更（有关适用性，请参考区域指导原则）。申请人不应该提交未使用的模块，也就是说，没有必要将不适用的页面包含在未使用的 CTD 标题中。</p>

## M4 术语表

序号	英文原文	中文翻译
1	Adventitious agents	外源因子
2	Active controlled trials	阳性对照试验
3	Applicant	申请人
4	Brief summary	简要总结
5	Benefits and risks conclusions	获益与风险结论
6	Biopharmaceutic studies	生物药剂学研究
7	Bioavailability	生物利用度
8	Bioequivalence	生物等效性
9	Clinical overview	临床综述
10	Clinical summary	临床总结
11	Clinical study reports	临床研究报告
12	Clinical efficacy	临床有效性
13	Clinical safety	临床安全性
14	Clinical Pharmacology	临床药理学
15	Control strategy	控制策略
16	Compendial monographs	药典各论
17	Critical steps	关键步骤
18	Compendial	药典

19	Controlled clinical trials	对照临床试验
20	Control of materials	物料控制
21	Common technical document	通用技术文档
22	Concentration	浓度
23	Container closure system	包装系统
24	Drug product	制剂
25	Double blind, active controlled trial	双盲、阳性对照试验
26	Drug substance	原料药/原液
27	Dosage form	剂型
28	Double blind, placebo-controlled trial	双盲、安慰剂对照试验
29	Equipment	设备
30	Excipient	辅料
31	Efficacy	有效性
32	Facility	设施
33	Findings	结果
34	Guidance	指南
35	Granularity document	粒度文件
36	General information	基本信息
37	General glossary of terms	通用术语表
38	General principles	一般原则

39	Introduction	引言
40	Indication	适应症
41	Intermediates	中间体
42	Individual studies	单项研究
43	Impurities	杂质
44	Labeling	说明书
45	Level	层级
46	Manufacturing process	生产工艺
47	Manufacturer	生产商
48	Manufacture	生产
49	Nonclinical overview	非临床综述
50	Nonclinical study reports	非临床试验报告
51	Overview	综述
52	Quality overall summary	质量综述
53	Pharmacodynamics(PD)	药效动力学
54	Pharmacology	药理学
55	Pharmacokinetics	药代动力学
56	Placebo controlled trials	安慰剂对照试验
57	Quality	质量
58	Plasma protein binding	血浆蛋白结合

59	Reference standards or materials	对照品
60	Reconstitution diluent(s)	复溶稀释剂
61	Strength	规格
62	Storage condition	贮藏条件
63	Section	章节
64	Subsection	子章节
65	Summary	总结
66	Stability data	稳定性数据
67	Safety	安全性
68	Structure	结构
69	Tabulated summary	列表总结
70	Toxicology	毒理学
71	Written summary	文字总结

国际人用药品注册技术协调会

## ICH 三方协调指导原则

### ICH 关于优化获益-风险信息格式与结构的 M4E 指导原则修订版 有效性 – M4E(R2)

ICH 现行第四阶段版本

2016年6月15日

*按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并经各监管方征求了意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本、美国、加拿大和瑞士的监管机构采纳。*

## M4E(R2)

### 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
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)
M4E(R2)	指导委员会批准进入第 2b 阶段，并发布公开征求意见。仅对指导原则的第 2.5.1 和 2.5.6 节进行了修订。	2015年8月5日	/

### M4E(R2)现行第四阶段版本

编码	历史	日期
M4E(R2)	大会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 各监管机构采纳。	2016年6月15日

为了促进 M4/M4E/M4S/M4Q 指导原则的实施，ICH 专家拟定了一系列问答 (Q&A)，可从 ICH 网站 <http://www.ich.org> 下载。

### M4E 问答历史

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

首次编码	历史	日期	新编码 <b>2005年11月</b>
M4E Q&A	指导委员会批准新增问题。	2004年6月10日	M4E Q&A (R4)

*法律公告：本文件受版权保护，只有在 ICH 对本文件的版权始终获得承认的情况下方可在具有公开许可证书的情况下使用、复制、在其他著作中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行了任何改编、修改或翻译，则必须采取合理措施，明确标示出或确定对原文件或依据原文件所做的变更。必须避免由 ICH 签署或发起对原文件的改编、修改或翻译的想法。本文件按“原有的形式”提供，不做任何形式的保证。任何情况下，ICH 或原文件的作者都不会承担与使用本文件有关的任何指控、损失或其他任何责任。*

*上述的许可不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属于第三方的文件，则必须通过该版权的持有者获得复制的许可。*

# ICH 三方协调指导原则

## ICH 关于优化获益-风险信息格式与结构的 M4E 指导原则修订版 有效性-M4E(R2)

### ICH 三方协调指导原则

在 2016 年 6 月 15 日召开的 ICH 大会上 ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 各监管机构采纳。

### 目录

模块 2：通用技术文档总结.....	1
2.5 临床综述.....	1
前言.....	1
目录.....	2
临床综述内容的详细讨论.....	2
2.5.1 产品开发依据.....	2
2.5.2 生物药剂学综述.....	3
2.5.3 临床药理学综述.....	3
2.5.4 有效性综述.....	4
2.5.5 安全性综述.....	5
2.5.6 获益与风险结论.....	6
2.5.7 参考文献.....	11
2.7 临床总结.....	11
前言.....	11
目录.....	12
临床总结指南.....	13
2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结.....	13
2.7.1.1 背景和综述.....	13

2.7.1.2 单项研究结果总结 .....	13
2.7.1.3 研究间结果的比较与分析 .....	13
2.7.1.4 附录 .....	14
<b>2.7.2 临床药理学研究总结 .....</b>	<b>15</b>
2.7.2.1 背景和综述 .....	15
2.7.2.2 单项研究结果总结 .....	15
2.7.2.3 研究间结果的比较与分析 .....	16
2.7.2.4 特殊研究 .....	16
2.7.2.5 附录 .....	17
<b>2.7.3 临床有效性总结 .....</b>	<b>18</b>
2.7.3.1 临床有效性的背景和综述 .....	18
2.7.3.2 单项研究结果总结 .....	19
2.7.3.3 研究间结果的比较与分析 .....	19
2.7.3.3.1 研究人群 .....	20
2.7.3.3.2 所有研究间的有效性结果的比较 .....	20
2.7.3.3.3 亚群间结果的比较 .....	21
2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析 .....	21
2.7.3.5 疗效的持续性和/或耐药性 .....	22
2.7.3.6 附录 .....	22
<b>2.7.4 临床安全性总结 .....</b>	<b>23</b>
2.7.4.1 药物暴露 .....	24
2.7.4.1.1 总体安全性评估计划和安全研究叙述 .....	24
2.7.4.1.2 总体暴露程度 .....	24
2.7.4.1.3 研究人群的人口统计学特征和其他特征 .....	25
2.7.4.2 不良事件 .....	26
2.7.4.2.1 不良事件分析 .....	26
2.7.4.2.2 叙述性描述 .....	31
2.7.4.3 临床实验室评价 .....	31
2.7.4.4 生命体征，体检结果和其他安全性观察结果 .....	32
2.7.4.5 特殊人群和特殊情况下的安全性 .....	33
2.7.4.5.1 内在因素 .....	33
2.7.4.5.2 外在因素 .....	33

2.7.4.5.3 药物相互作用 .....	33
2.7.4.5.4 妊娠期和哺乳期用药.....	34
2.7.4.5.5 药物过量 .....	34
2.7.4.5.6 药物滥用 .....	34
2.7.4.5.7 撤药和反跳.....	34
2.7.4.5.8 对驾驶或机械操控能力或心理方面的影响 .....	34
2.7.4.6 上市后数据.....	34
2.7.4.7 附录 .....	35
2.7.5 参考文献.....	36
2.7.6 单项研究摘要.....	36
模块 5：临床研究报告.....	49
前言 .....	49
<b>模块 5 临床研究报告和相关信息的组织指南 .....</b>	<b>49</b>
5.1 模块 5 目录.....	49
5.2 所有临床研究列表.....	50
5.3 临床研究报告.....	51
5.3.1 生物药剂学研究报告.....	51
5.3.1.1 生物利用度 (BA) 研究报告.....	51
5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性 (BE) 研究报告.....	51
5.3.1.3 体外-体内相关性研究 .....	51
5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告.....	52
5.3.2 使用人体生物材料进行的药代动力学研究报告.....	52
5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告.....	52
5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告 .....	52
5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告 .....	52
5.3.3 人体药代动力学 (PK) 研究报告.....	52
5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告 .....	53
5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告 .....	53
5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告 .....	53
5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告 .....	54
5.3.3.5 群体 PK 研究报告 .....	54
5.3.4 人体药效动力学研究报告.....	54

---

5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK/PD 研究报告 .....	55
5.3.4.2 患者 PD 和 PK/PD 研究报告 .....	55
<b>5.3.5 有效性和安全性研究报告 .....</b>	<b>55</b>
5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告 .....	55
5.3.5.2 非对照临床研究报告 .....	56
5.3.5.3 多项研究数据的分析报告 .....	56
5.3.5.4 其他研究报告 .....	56
<b>5.3.6 上市后报告 .....</b>	<b>57</b>
<b>5.3.7 病例报告表和个体患者列表 .....</b>	<b>57</b>
<b>5.4 参考文献 .....</b>	<b>57</b>

## 模块 2：通用技术文档总结

### 2.5 临床综述

#### 前言

临床综述，是通用技术文档（CTD）中对临床数据进行分析评价的文件。临床综述应参考临床总结、各项临床研究报告（ICH E3）和其他相关报告中的申报数据，但重点在于介绍这些数据的结论和意义，而非数据的简要重述。具体而言，临床总结是 CTD 文件中临床信息的详实总结，而临床综述是对这些临床发现和其他相关信息（例如可能有临床意义的相关动物数据或产品质量问题）的简要讨论和阐释。

临床综述主要供监管机构对上市申请的临床部分进行审评时使用。对于参与上市申请其他部分审评的监管机构人员，临床综述也将成为其全面了解临床发现的有益参考。临床综述应介绍研发项目和研究结果的证据支持程度和局限性，分析药物用于拟定用途的获益和风险，并就研究结果如何支持说明书的关键部分进行说明。

为达到这些目的，临床综述应：

- 描述和解释药物临床开发的总体思路，包括关键临床研究设计决策。
- 评价研究设计与实施的质量，包括执行药物临床试验质量管理规范（GCP）情况的声明。
- 简述临床发现，包括重要的局限性（例如缺少与特别相关的阳性对照药的比较，或者缺少某些患者人群、相关终点或联合治疗的信息）。
- 依据相关临床研究的结论提供获益与风险评估，包括解释有效性和安全性结果如何支持拟定剂量和目标适应症，以及评价如何利用说明书和其他方法优化获益和管理风险。
- 提出开发中遇到的特殊有效性或安全性问题，并说明这些问题是如何评价和解决的。
- 探讨未解决的问题，说明其不影响批准的理由，并提供解决这些问题的计划。
- 解释说明书中重要或不常见部分的依据。

通常，临床综述应该简明扼要（约 30 页），文件篇幅长短取决于申请事项的复杂程度。为了简洁和便于理解，鼓励在正文中使用图和表。在撰写临床综述时，鼓励与临床总结或临床研究报告（模块 5）中更为详尽的数据进行交叉引用，没有必要重复在其他文件中已经完整呈现过的数据。

## 目录

- 2.5.1 产品开发依据
- 2.5.2 生物药剂学综述
- 2.5.3 临床药理学综述
- 2.5.4 有效性综述
- 2.5.5 安全性综述
- 2.5.6 获益与风险结论
  - 2.5.6.1 治疗背景
    - 2.5.6.1.1 疾病或身体状况
    - 2.5.6.1.2 现有治疗手段
  - 2.5.6.2 获益
  - 2.5.6.3 风险
  - 2.5.6.4 获益-风险评估
  - 2.5.6.5 附录
- 2.5.7 参考文献

## 临床综述内容的详细讨论

### 2.5.1 产品开发依据

产品开发依据应讨论下述问题：

- 确定药物的药理学分类；
- 描述药物拟治疗、预防或诊断的特定临床/病理生理状态（目标适应症）；
- 简述目标人群的现有治疗手段；
- 简要总结支持药物开发用于目标适应症的科学背景；

- 简述药物临床开发项目，包括进行中和计划进行的临床试验，以及此时提交申请的决策基础。简要说明使用国外临床试验数据的计划（ICH E5）；
- 应指出并解释研究设计、实施和分析与当前标准研究方法是否一致。应提供相关的参考文献。应确认监管指南和建议（至少来自提交临床综述的地区），并讨论如何实施。应引用正式的建议文件（如，官方会议纪要、官方指南以及监管机构的信函），并将复印件附在模块 5 参考文献部分。

### 2.5.2 生物药剂学综述

本节是对所有可能影响拟上市制剂有效性和/或安全性的生物利用度相关重要问题的分析评价（例如：剂型/规格的匹配性、拟上市制剂与临床试验用制剂的差别以及食物对暴露的影响）。

### 2.5.3 临床药理学综述

本节是CTD文件中的关于药代动力学（PK）、药效动力学（PD）和相关体外数据的分析评价。应基于所有相关数据进行分析，并就数据何以和如何支持所得结论作出阐释。应重点关注不常见的结果以及已知的或潜在的问题，或注明没有这些问题。本节应介绍：

- 药代动力学，例如，健康受试者、患者和特殊人群的比较药代动力学；与内在因素（例如年龄、性别、种族、肾功能损害或肝功能损害）和外在因素（例如吸烟、合并用药、饮食）相关的药代动力学；吸收的速度和程度；分布，包括与血浆蛋白结合情况；具体的代谢途径，包括可能的遗传多态性以及活性和非活性代谢物形成的影响；排泄；时间依赖性药代动力学变化；立体异构体相关问题；与其他药物或其他物质的具有临床相关性的药代动力学相互作用。
- 药效动力学，例如，作用机制信息，如受体结合；药效起始和/或消除；有利的和不利的药效动力学作用与剂量或血浆浓度间的关系（即 PK / PD 关系）；药效动力学对拟定给药剂量和给药间隔的支持；与其他药物或其他物质的具有临床相关性的药效动力学相互作用；潜在的药物效应的遗传差异。
- 对临床总结 2.7.2.4 部分免疫原性研究、临床微生物学研究或其他药物类别特有的药效动力学研究结果和影响的解释。

## 2.5.4 有效性综述

本节是CTD文件中对药物用于目标人群有效性相关临床数据的分析评价。应基于所有的相关数据（无论是阳性或是阴性）进行分析，并就研究数据何以和如何支持拟定适应症和说明书进行阐释。应该对那些被认为与有效性评价相关的研究进行确认，并对与有效性评价没有相关性的一些充分的、有良好对照的研究提供解释说明。应列出提早终止的研究，并考虑其对有效性的影响。

一般应考虑下述因素：

- 受试人群特征。包括人口统计学特征、疾病分期、其他潜在的重要协变量、从关键研究中排除的重要的人群以及儿童和老年人的入选情况（ICH E11 和 E7）。讨论研究人群和上市后拟用人群间的区别。
- 试验设计的影响。包括患者选择、研究持续时间及对照组与终点的选择。如使用不常用的研究终点时应特别阐述。在使用替代终点时应进行论证。对任何量表的验证都应加以讨论。
- 采用非劣效性试验来证明有效性时，应提供确定该试验具有分析敏感性的支持性证据，并论证非劣效界值选择的合理性（ICH E10）。
- 统计分析方法和任何可能影响研究结果解读的问题（例如，原始方案中研究设计的重大修订，包括终点评价和分析计划；任何计划外分析的依据；缺失数据的处理程序；多个终点的校正）。
- 不同研究间、研究内不同患者亚组间结果的相似性和差异，及其对有效性数据解读的影响。
- 在总体受试者人群和不同亚组，针对每个适应症所观察到的有效性、剂量与用药方案之间的关系（ICH E4）。
- 来自其他地区的数据可用于新地区的支持依据（如适用）（ICH E5）；
- 对于拟长期使用的药物，应考虑维持长期有效性和确立长期用药相关的有效性结果。应考虑耐药产生的情况；
- 提示可通过监控血浆浓度改善治疗效果的数据，如果有可能需提供最佳血浆浓度范围的相关数据；
- 所观察效应大小的临床意义；

- 如果采用替代终点，预期临床获益的性质和程度及其依据；
- 在特殊人群中的有效性。如果特殊人群的有效性所依据的临床试验依据不充分，应提供根据总体人群有效性外推的依据。

### 2.5.5 安全性综述

本节的目的是提供简要的安全性数据的分析评价，并指出结果如何支持和证明拟定的说明书。安全性分析评价应考虑：

- 药理学分类相关的不良反应。描述监测类似反应的措施。
- 监测特殊不良事件（如眼科，QT 间期延长）的具体措施。
- 相关的动物毒理和产品质量信息。应考虑影响或可能影响临床应用过程中安全性评价的发现。
- 患者人群特性和暴露程度，包括试验药物和对照治疗。应考虑安全性数据库的局限性（例如，与入选 / 排除标准和研究受试者人口统计学相关的局限性），并讨论该局限性对于预测上市后安全性的影响。
- 常见和非严重不良事件，参考临床总结部分试验药物和对照药的事件列表。简要讨论，重点针对发生频率高、发生率高于安慰剂组，以及已知会发生在阳性对照组或同一治疗学分类中其他药物的事件。要特别关注试验药物所表现出来的较阳性对照药物更常见或更少见或更严重（考虑到事件的持续时间和程度）的事件。
- 严重不良事件（相关表格应与临床总结交叉引用）。本节应讨论严重不良事件的绝对数量和频率，包括死亡和其他重大不良事件（例如导致停药或剂量调整的事件），并讨论试验药物与对照治疗比较的结果。应提供所有关于药物因果关系（或没有因果关系）的结论。应考虑确实反映或可能反映严重医疗影响的实验室检查结果。
- 各项研究结果的相似性和差异，及其对安全性数据解读的影响。
- 受试者亚组中（例如按定义的人口统计学因素、体重、合并症、合并治疗、代谢多态性等划分）任何不良事件发生率的差异；
- 不良事件与剂量、给药方案、治疗持续时间之间的关系；
- 长期用药的安全性（E1a）；

- 预防、减轻或处理不良反应的方法；
- 药物过量导致的反应；药物依赖、反跳和滥用的可能性，或缺乏相关数据；
- 全球上市经验。简要讨论以下内容：全球上市范围；任何已经确定的新发现的或不同的安全性问题；采取的任何与安全性有关的监管措施；
- 来自其他地区的数据适用于本地区的支持依据（如适用）（ICH E5）；

## 2.5.6 获益与风险结论

### 前言

本节目的是提供简要、完整和清晰的药物用于拟定用途的获益-风险评估。基于对药物的主要获益和主要风险的衡量，进行获益和风险评估。关键获益，是通过对开发项目中各研究的主要终点和其他具有重要临床意义的终点进行总体评价，得出的有益作用；主要风险，是从临床和/或公共卫生角度来看，在频率和/或严重程度方面的重要的不利影响。确定主要获益和主要风险，需要对药物的有效性和安全性信息进行整体评估。并不是所有的获益和风险都将被视为主要获益和主要风险。已批准产品的后续的获益风险评估是 ICH E2C (R2) 指南的主题（定期获益-风险评估报告：PBRER），同样使用了主要获益和主要风险的概念。

完成本节时应考虑以下几点：

- 在后续章节中与获益-风险评估最为相关的治疗背景、获益和风险等应在本节进行讨论。为了避免重复，可引用本次申请中其他文件里详细的信息。
- 如果药物申报多个适应症，申请人应考虑是否在相应章节分别或一起讨论。分开讨论时，每个适应症应有一个单独的章节并使用标题（例如 2.5.6.1 肺炎和 2.5.6.1 上呼吸道感染）。
- 在一些情况下，药物的某些作用，在获益部分或在风险部分进行描述都有一定的合理性，但不能在两个部分同时讨论。
- 获益和风险数据可能来自不同人群的多个来源。如果适用，可以提供汇总后结果。申请人应解释各种来源的数据的处理方式（例如排除特定研究，汇总策略）。

- 如果拟用人群与研究人群不同（例如，采用富集策略），应基于拟用人群进行获益和风险评估。
- 在描述治疗背景、获益、风险和获益-风险评估时，应当兼顾患者角度的信息<sup>1</sup>。
- 申请人可以酌情使用汇总表或图形来传递关键获益和关键风险的临床重要性，以及由此产生的获益-风险评估。

### 2.5.6.1 治疗背景

本节应简要讨论药物的治疗背景。术语“治疗背景”，旨在描述拟治疗的疾病或身体状况，拟治疗的人群，以及当前治疗手段的获益和风险<sup>2</sup>。应该讨论对疾病或身体状况了解的重要局限性，以及当前治疗方法获益和风险的不确定性。如果已知相关亚群间存在差异，应该进行讨论。关于药物的获益和风险的信息不应包括在这里，应分别在2.5.6.2和2.5.6.3节中讨论。

#### 2.5.6.1.1 疾病或身体状况

本节提供与目标人群最相关或最有影响的疾病或身体状况（例如发病率，持续时间，患病率，死亡率，与健康有关的生活质量）方面的描述。重点讨论药物拟用适应症所涵盖的疾病方面。必要时，应对疾病的社会或公共卫生影响（如感染性疾病的预防和控制不良的影响）进行描述。

#### 2.5.6.1.2 现有治疗手段

本节介绍目标适应症人群的主要治疗手段（即最常用和/或临床指南中推荐的治疗方法），以及在有效性、安全性、耐受性、依从性或偏好方面对新疗法的医疗需求（如果适用）。对于使用不同药理学类别药物治疗的疾病领域，可以根据药理学分类进行分组和评价来给予简要的分析。用于目标适应症人群的、有临床实践或临床指南支持的其他干预措施，也要一并讨论。这种干预措施可能包括医疗操作和外科手术、超说明书用药和其他非

---

<sup>1</sup>患者角度的信息描述患者对治疗背景、获益和风险的态度和偏好。可以采用定性、定量或描述等方法直接从患者或间接从相关人员（例如父母和照顾者）处获得这些信息。该信息的详细报告（如果有）应在模块5中提交。

<sup>2</sup>为了2.5.6节的目的，术语“治疗”包括药理学和非药理学干预措施，以及预防措施和诊断。

药物干预措施（如饮食调整，物理治疗）。应说明不同地区现有治疗手段间的重大差异。如果目标适应症人群目前没有治疗手段，应当进行说明。

### 2.5.6.2 获益

本节提供用于获益-风险评估的、代表主要获益的数据总结。获益是指药物的有利作用。在一些情况下，可以通过研究终点的组合（例如，由急性加重和住院频率，以及哮喘相关死亡人数来描述哮喘控制改善的获益）来描述获益。如果替代终点作为获益评估的基础，则应该说明替代终点预测临床获益的能力以及该预期的依据。获益还可以包括药物的重要特征，例如可改善患者依从性的使用方便性（例如更方便的给药方案或给药途径），或影响患者以外的其他获益（例如，由于接种疫苗导致群体获益）。

当确定药物的主要获益时，应考虑以下特点：

- 获益的临床重要性（如延长生命、治愈、改善疾病、缓解症状、提高患者依从性、改善功能或生活质量、预防疾病进展、预防传染病以及诊断）。
- 研究人群与对照人群之间的治疗效应发生频率的绝对差异程度；在某些情况下也可采用与对照之间的相对差异来描述（例如，如果研究药物的应答率为 20%，对照组为 8%，则绝对差异为 12%（即  $20\% - 8\%$ ），相对效应为 2.5（即  $20\% / 8\%$ ））。

描述每个主要获益时，除上述要点之外，还可以讨论以下内容：

- 主要获益的时间进程（例如，起效时间、随时间的持续作用）。
- 主要获益的变异性，如按年龄、性别、种族、器官功能、疾病严重程度或遗传多态性定义的相关亚群。

本节还应包括对每个主要获益相关证据的强度、局限性和不确定性的分析，以及这些信息的影响。可以考虑以下几点：

- 研究设计考虑因素（例如，与阳性对照的优效性或非劣效性比较，与安慰剂的优效性比较，盲法，无对照）。
- 数据收集和随访的完整性。

- 临床研究的数量和各项研究结果间的一致性。
- 暴露（如血中的药物水平）和获益间的关系。
- 临床研究结果对临床实践的适用性问题（例如，研究人群与目标人群之间的重要临床差异）。
- 替代终点（如使用）预测目标人群受益的可靠性。

### 2.5.6.3 风险

本节提供用于获益-风险评估的、代表主要风险的数据总结。风险包括与药物相关的不良事件和其他不利影响。可能考虑的风险还包括药物相互作用、非临床数据中确定的风险、患者以外的其他风险（例如胎儿，药物制备和给药者），以及基于药理学分类或现有知识的风险。潜在误用、滥用或药物转运因素也要一并考虑。

本节描述的主要风险可能不包括其他地方描述的所有风险（例如，风险管理计划、说明书）。在确定药物的主要风险时，应考虑以下特征：

- 严重性
- 发生频率
- 可逆性
- 耐受性

在描述每个主要风险时，除上述要点之外，还可以讨论以下内容：

- 患者人群与对照人群（例如，安慰剂、阳性对照）之间的反应频率的绝对差异。在某些情况下，也可以采用与对照之间的相对差异来描述。如果治疗组的频率为 8%，对照组为 5%，则绝对差异为 3%（即 8%-5%），相对差异为 1.6（即 8%/ 5%）。
- 监测风险、最小化风险或管理风险的能力。
- 主要风险的变异性，按年龄、性别、种族、体重、器官功能、疾病严重程度、伴随疾病，合并用药或遗传多态性等因素来定义相关亚群。
- 研究人群中不良事件的时间进程（即发生和缓解的时间、事件发生频率是否在用药之初时最高而随后降低或随时间进程相对恒定或随暴露累积而增加）。

本节还应包括对每项主要风险相关证据的强度、局限性和不确定性的分析，以及这些信息的影响。可以考虑以下几点：

- 研究设计的考虑因素（例如，与阳性对照比较、与安慰剂比较、盲法、无对照）。
- 风险评估的充分性（例如，患者人数、试验数量和设计、暴露持续时间、监测频率）。
- 调查解决开发过程中已确定的安全问题（例如，针对非临床发现进行的眼科检查）。
- 数据收集和随访的完整性。
- 以拟用剂量治疗的相关亚群患者人数。
- 不良事件的作用机制，如果已知，还应包括非临床信息或该类药物的效应。
- 可能影响风险的患者特征信息（如吸烟史、合并用药）的完整性。
- 不同研究间结果的一致性。
- 暴露（如血中的药物水平）和风险间的关系。
- 临床研究结果对临床实践的适用性（例如，研究人群与目标人群间重要的临床差异）。

应针对每项主要风险讨论风险管理方法，并就该方法可以合理控制风险的原因作出解释。不需要在此重复风险管理计划的细节。在某些情况下，在确定和描述所有主要风险之后，对风险管理的总体方法进行讨论即可。

#### 2.5.6.4 获益-风险评估

本节应提供申请人关于药物用于目标适应症的获益-风险评估的结论。应首先简要说明用于评估和衡量主要获益和主要风险的推理和判断。此外，申请人还应就不确定性对证据解读的影响，以及对获益-风险评估的影响进行解释。

在描述获益-风险评估时，还应考虑以下方面：

- 治疗背景对评估的影响，其中可能包括患者角度的信息（如适用）。讨论应该包括以下内容：

- 疾病的严重程度和预期获益如何影响治疗风险的可接受性。
- 药物如何满足医疗需求。
- 风险管理的关键方面对获得有利的获益-风险评估非常重要，如：
  - 拟用说明书。
  - 能否容易地识别出不应答者，并及时停药。
  - 其他风险管理活动，如注册登记或限制分销系统。

有许多方法可用于进行获益-风险评估。本指南没有描述具体的方法。通常，采用描述性方法来明确传递数据解读和获益-风险评估是足够的。申请人在评估中可以选择方法定量表达基本判断和不确定性。申请人应提供利用申报证据进行获益-风险比较和/或权衡的分析。然而，在使用任何方法之前，申请人应考虑其实用性、复杂性、建立方法的程度，以及结果解释的便利性。在这种情况下，本节应提供对结论的文字总结和解释，但方法和结果的详细介绍应附在第 2.5.6.5 节。鼓励使用表格或图表，以便为关键点或结论提供更为清晰的支持。

#### 2.5.6.5 附录

本部分可以详细介绍 2.5.6.4 节中综述的获益-风险评估中使用的方法和结果。

#### 2.5.7 参考文献

根据“生物医学期刊投稿的统一要求”、国际医学期刊编辑委员会（ICMJE）<sup>3</sup> 或“化学文摘”中使用的系统，列出参考文献清单。临床综述中引用的所有参考文献的复印件应在模块 5 的第 5.4 节中提供。

### 2.7 临床总结

#### 前言

临床总结，是“通用技术文档”中对所有临床信息的详实总结。这包括 ICH E3 临床研究报告中提供的信息；从任何荟萃分析或其他交叉研究分析获得的信息，其完整的报告已经包含在模块 5 中；以及在其他国家或地区的上市后数据。本文件在进行研究结果间的

比较和分析时，应重点关注实际观察到的数据。相比之下，CTD 临床综述文件应提供临床研究项目及其结果的关键分析，包括对临床发现的讨论和解读，以及试验药物的临床定位。临床总结的长短根据需要传递信息而有所不同，但预计（不包括附表）临床总结通常应在 50 到 400 页的范围内。

## 目录

### 2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结

#### 2.7.1.1 背景和综述

#### 2.7.1.2 单项研究结果总结

#### 2.7.1.3 研究间结果的比较与分析

#### 2.7.1.4 附录

### 2.7.2 临床药理学研究总结

#### 2.7.2.1 背景和综述

#### 2.7.2.2 单项研究结果总结

#### 2.7.2.3 研究间结果的比较与分析

#### 2.7.2.4 特殊研究

#### 2.7.2.5 附录

### 2.7.3 临床有效性总结

#### 2.7.3.1 临床有效性背景和综述

#### 2.7.3.2 单项研究结果总结

#### 2.7.3.3 研究间结果的比较与分析

#### 2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析

#### 2.7.3.5 疗效的持续性和/或耐受性

#### 2.7.3.6 附录

### 2.7.4 临床安全性总结

#### 2.7.4.1 药物暴露

#### 2.7.4.2 不良事件

#### 2.7.4.3 临床实验室评价

#### 2.7.4.4 生命体征，体检结果和其他安全性观察结果

#### 2.7.4.5 特殊群体和特殊情况下的安全性

2.7.4.6 上市后数据

2.7.4.7 附录

2.7.5 文献参考

2.7.6 单项研究摘要

## 临床总结指南

### 2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结

#### 2.7.1.1 背景和综述

本节应为审评人员提供制剂开发过程、剂型体内外处置过程以及开发生物利用度（BA）研究、相对 BA 研究、生物等效性（BE）研究和体外溶出度曲线数据库的一般方法及其合理性的总体概要。应提供研究计划制定和实施所参考的相应指南或文献。本节还应为审评人员提供所使用的分析方法的综述，并重点提供用于分析方法验证的性能特征（例如线性范围、灵敏度、特异性）和质量控制（例如准确度和精密度）的信息。本节不应包括各研究的详细信息。

#### 2.7.1.2 单项研究结果总结

通常应以列表方式提供所有生物药剂学研究（见 2.7.1.4 附录），并以叙述性描述提供与 BA 和 BE 相关的重要体外或体内数据和信息的各项研究的相关特征和结果。叙述性描述应简短，例如：类似于期刊文章的摘要，并应描述关键设计特征和关键结果。类似研究可一起描述，说明单项研究的结果及研究间发现的任何重要差异。相应的描述内容可以从 ICH E3 摘要中提取，并应包含各研究完整报告的引用或电子链接。

#### 2.7.1.3 研究间结果的比较与分析

本节应提供对药物或原料药进行的所有体外溶出度、BA 和相对 BA 研究的事实总结，并应特别关注研究间结果的差异。通常应将相应结果以文本或表格形式总结（见 2.7.1.4 附录），并应考虑以下内容：

- 剂型和工艺变更对体外溶出度和 BA 的影响相关证据以及 BE 相关结论。当含有复杂物质（例如蛋白质）的产品进行工艺或剂型变更时，可进行比较药代动力学（PK）研究，以保证产品变更前后没有 PK 特性的变化。虽然这些研究有时被称为 BE 研究，但它们通常不侧重于评估药物从制剂中的释放。尽管如此，这些研究应在本节报告。还应注意，仅进行 PK 研究可能不足以确保这些制剂的相似性。在许多情况下，可能还需开展药效动力学（PD）研究或临床试验。此外，还可能需要根据情况提供抗原性数据。必要时，这些其他类型研究的结果应在申报资料的适当位置报告。
- 食物对 BA 影响程度的证据，以及膳食类型或进餐时间与 BE 相关性的结论（如适用）。
- 体外溶出度与 BA 之间相关性的证据，包括 pH 值对溶出度的影响以及关于溶出度指标的结论。
- 不同剂型规格的相对生物利用度，包括 BE 结论。
- 临床研究用剂型（用于提供关键有效性证据的临床研究）和拟上市剂型的相对 BA。
- 在相对 BA 研究中观察到的各剂型个体间和个体内变异的来源和强度。

#### 2.7.1.4 附录

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可放在本节末尾的附录中。

表 2.7.1.1 和 2.7.1.2 提供了表格格式示例，分别用于报告生物利用度和体外溶出度研究的相关信息和结果。这些示例在给出结果的同时，也说明了研究类型和研究设计。用于报告 BE 研究结果的表格还应包括 C<sub>max</sub> 和 AUC 的平均比值（试验/参比）及其 90% 置信区间，或目前用于 BE 评估的推荐指标。

这些表格并不是模板，而只是为了说明申请人在设计生物药剂学研究表格时应考虑的信息类型。申请人应决定研究信息及结果是否以表格、文本或图形作为最佳呈现形式，以有助于清晰阐述。例如，结果如果最好以文本和图形呈现，而表格则可用于列出研究。

## 2.7.2 临床药理学研究总结

### 2.7.2.1 背景和综述

本节应为审评人员提供临床药理学研究的概要。研究包括用于评估人体药代动力学（PK）和药效动力学（PD）的临床研究以及使用人体细胞、组织或相关材料（以下称为人体生物材料）进行的 PK 相关体外研究。对于疫苗产品，本节应为审评人员提供支持剂量选择、给药方案和最终产品剂型的免疫应答数据。在适当的情况下，可以引用 2.7.1、2.7.3 和 2.7.4 节总结的相关数据，提供药代动力学、药效动力学、PK/PD 和人体生物材料数据库开发方法及其合理性的综合概要。本节不应包括各研究的详细信息。

本部分应首先简要介绍所进行的人体生物材料研究，旨在帮助解释 PK 或 PD 数据。尤其是相关的渗透性（例如肠吸收、通过血脑屏障）、蛋白结合、肝脏代谢和基于代谢的药物-药物相互作用的研究。之后应简要综述用于描述药物 PK 和 PD 的临床研究，包括健康受试者和患者中 PK / PD 关系的研究，以及内在和外在因素对 PK 和 PK /PD 关系的影响。应关注研究设计和数据分析的关键信息，例如，单剂量或多剂量的选择、研究人群、内在或外在因素的选择、PD 终点的选择以及采用传统方法还是群体方法收集和分析数据用于评估 PK 或 PD。

### 2.7.2.2 单项研究结果总结

通常应提供所有临床药理学研究的列表（见 2.7.2.5 附录），对于提供 PK、PD 和 PK/PD 关系相关的体内体外数据和信息的各项关键研究，应叙述性描述其相关特点和结果。叙述性描述应简短，例如类似于期刊文章的摘要，并应描述关键设计特征和关键结果。类似研究可一起描述，并应关注各项研究的结果及研究间的任何重要差异。叙述中应包含各研究完整报告的引用或电子链接。

本节一般应包括以药效动力学终点为指标的剂量-效应或浓度-效应（PK/PD）研究的总结。但某些情况下，当良好对照的剂量-效应 PD 或 PK/PD 研究能够提供重要的有效性或安全性证据时，应酌情将其放在 2.7.3 或 2.7.4 中作为引用，而不需在本节总结。

### 2.7.2.3 研究间结果的比较与分析

本节应使用所有体外人体生物材料研究和 PK、PD 和 PK /PD 研究结果，描述药物的 PK、PD 和 PK/PD 关系特征。应讨论这些数据中个体间和个体内变异的相关结果，以及影响药代动力学特征的内在和外在因素。

本节（通常使用文本和表格）应客观陈述与以下内容有关的所有数据：

- 药物体外代谢和体外药物-药物相互作用研究及其临床意义。
- 人体 PK 研究，包括标准参数的最佳估值和变异来源。重点应为目标患者人群和特殊人群（例如儿科/老年患者或肝肾损伤患者）剂量和剂量个体化的支持性证据。
- 单次给药和重复给药 PK 的比较
- 群体 PK 分析，例如基于不同研究中稀疏采样的结果，解释可能由内在或外在因素引起的药物活性成分 PK 或 PD 个体间变异的问题。
- 剂量-效应或浓度-效应关系。讨论应突出重要临床试验中剂量和剂量间隔选择的支持证据。另外，在 2.7.3.4 节中还应讨论用于支持拟定说明书中用法用量的相关信息。
- 人体生物材料、PK 或 PD 数据库的重大不一致。
- 为确定国外临床数据是否可以外推到新地区（见 ICH E5）而开展的 PK 研究。本节应总结研究结果并分析不同地区间或种族间 PK 数据的相似性。类似地，采用 PD 生物标志物（但不评估临床有效性）的研究也可总结在此。可单起一小节来总结此类数据。

### 2.7.2.4 特殊研究

本节应包括提供特殊类型药物相关的特殊类型数据的研究。对于免疫原性研究和其他可能与 PK、PD、安全性和/或有效性数据相关的研究，应在此总结对数据相关性的解释。任何已观察到的或潜在的对 PK、PD、安全性和/或有效性的影响，应在临床总结的其他适当章节予以考虑，并交叉参考本节。阐明特定安全问题的人体研究不应在此报告，而应在临床安全性总结中报告（第 2.7.4 节）。

## 实施例 1：免疫原性

对于已经测定特异性免疫反应的蛋白质产品和其他产品，本节应总结免疫原性相关数据。对于通过诱导特异性免疫反应起效的疫苗或其他产品，免疫原性数据应在 2.7.3 节有效性部分中进行描述。应简要介绍使用的分析方法，总结方法性能的相关信息（如灵敏度、特异性、可靠性、效能），交叉引用申报资料中详细信息的出处。

针对不同类型的抗体分析方法（例如，ELISA 法检测 IgG、中和试验），应总结抗体反应的发生率、滴度、反应开始和持续时间的数据。应探讨总结抗体形成与基础疾病、合并药物、剂量、疗程、给药方案和剂型的关系。对于拟用于慢性疾病需长期治疗的药物，应分析和总结治疗中断对抗原性影响的所有数据。

总结免疫原性潜在临床相关性的分析尤为重要，例如，确定与 PK 改变、PD 变化、疗效丧失，不良事件特点丧失或不良事件发生相关的特定类型或滴度的抗体出现的范围。应特别注意可能由免疫机制介导的事件（例如血清病）以及可能由于所用药物的抗体和内源性物质发生交叉反应而导致的事件。

## 实施例 2：临床微生物学

对于抗微生物或抗病毒药物，表征其活性谱的体外研究是与其临床有效性有关的研究项目的重要组成部分。包括检测临床分离株易感性特征的临床有效性研究，作为确定有效性的一部分，应放在第 2.7.3 节“临床有效性总结”中。然而，用于评估来自世界不同地区（不在临床有效性研究背景下）的细菌菌株的体外易感性的研究结果应在此总结。

### 2.7.2.5 附录

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可放在本节末尾的附录中。

表 2.7.2.1 用于示例报告与药代动力学药物-药物相互作用研究相关的信息和结果的表格格式。PK/PD 研究、剂量-效应研究、对人体生物材料的影响研究和群体 PK 研究可采用类似表格。该表不作为模板，而仅仅是为了说明申请人在设计自己的表格时应该考虑的信息类型。申请人应决定临床药理学研究信息及结果是否以表格、文本或图形作为最佳呈

现形式，以清晰阐述。例如，研究结果如果最好以文本和图形呈现，而表格则可用于列出研究。

在设计表格时（如有），对于下列不同类型的其他临床药理学研究，申请人应考虑包括如下信息。这些例子仅用于说明，申请人应决定需要呈现哪些信息。

- 使用人体生物材料的代谢研究：使用的生物材料（例如微粒体、肝细胞）、探针药物、酶通路和贡献百分比及相关动力学参数（例如  $V_{max}$ 、 $K_m$ ）。
- 使用人体生物材料进行的药物-药物相互作用体外研究：对于其他药物抑制新药的研究，应包括被抑制的代谢产物、受影响的酶通路、使用的抑制剂浓度范围、 $IC_{50}$  和  $K_i$  值以及可能的抑制机制。对于新药抑制其他药物的研究，除上述信息外，还应包括被抑制药物及其代谢物的信息。
- 群体 PK 研究：研究的协变量、受试者或患者的数量和类型、汇总的统计学参数和 PK 参数的最终平均估值（±标准差）。

### 2.7.3 临床有效性总结

应针对每个适应症单独提供章节 2.7.3，但相近的适应症可以考虑一并提供。在提交多个章节 2.7.3 时应分别标注，如 2.7.3 肺炎，2.7.3 URI 等。

#### 2.7.3.1 临床有效性的背景和综述

本节应描述本申请中用于目标适应症有效性评价的对照研究和其他相关研究项目。所有与安全性评估相关的研究结果，应在第 2.7.4 节“临床安全性总结”部分讨论。

本节首先简要综述用于有效性评价的对照研究的设计。这些研究包括剂量效应关系研究、有效性比较研究、长期有效性研究和亚组人群有效性研究。对研究设计的关键特征进行讨论，例如随机化、盲法、对照选择、患者人群选择、交叉或随机撤药等不常见的设计、使用导入期、其他“富集”方法，研究终点、研究周期和预先制定的对研究结果的分析计划。尽管本节侧重于临床研究，但也可酌情参考非临床数据和临床药理学数据，以提供全面的与人用经验有关的有效性总结。本节不应包括单项研究的详细信息。

### 2.7.3.2 单项研究结果总结

一般应以表格方式列出所有与有效性评价相关的研究（参见 2.7.3.6 附录），并对重要研究进行叙述性描述。描述应尽量简短，类似于文章摘要，描述关键设计特征和关键结果。类似研究可以合并描述，注明单项研究的结果以及研究间的重要差异。对于对安全性分析也很重要的研究，叙述信息应包括受试者对试验药物或对照药的暴露程度信息，以及如何收集安全性数据。这些叙述信息可以摘自临床研究报告的摘要（ICH E3）。叙述中应包括每项研究的完整报告索引或电子链接。

本节应叙述使用临床终点进行的所有桥接研究，即某些用来评估特定类型的国外临床数据外推到新区域的能力（见 ICH E5）的研究。如有必要，应该对这些研究的结果，以及能够阐述国外研究有效性和安全性结果可以外推的其他信息（如 PK 和 PD 数据）进行分析。该分析结论应放在第 2.7.3.3.2 节“所有研究的有效性结果的比较”的开始部分，完整的分析报告应在模块 5 中提供。

### 2.7.3.3 研究间结果的比较与分析

本节可酌情使用文本、图和表格（见 2.7.3.6 附录），对所有用于描述药物有效性特征的数据进行总结。本总结应包括对所有数据进行的分析（不论其对总体结论的支持性如何），以及讨论相关研究结果是否互相支持及其程度。应阐述任何重要的与有效性相关的数据间不一致，并确定需要进一步探索的地方。

本节通常采用两种分析方式：各项研究间结果的比较和不同研究数据的合并分析。无法在总结文件中报告的太多分析细节，应在另一份单独报告中呈现，并将该部分放在模块 5 第 5.3.5.3 节中。

本节还应交叉引用第 2.7.2 节的重要证据，例如支持说明书用法用量的数据。这些数据包括推荐剂量和给药间隔，与剂量个体化和特定亚组（例如，儿童或老年受试者、肝或肾损伤受试者）剂量调整相关的证据，以及与剂量效应或浓度效应（PK / PD）关系相关的数据。

### 2.7.3.3.1 研究人群

应描述所有有效性研究中患者的人口统计学和其他基线特征。 包括以下内容：

- 研究受试者疾病特征（例如严重程度、持续时间）和既往治疗情况，以及研究的纳入/排除标准
- 不同研究间或研究组间的研究人群基线特征的差异。
- 应注意纳入关键有效性分析的研究人群与预计上市后接受该药物治疗的总体患者人群间的差别。
- 评价研究脱落的患者数量、退出时间（治疗或随访期间设定的研究日或访视）和停止原因。

可以采用表格方式来呈现不同研究间研究人群的合并和比较情况。

### 2.7.3.3.2 所有研究间的有效性结果的比较

本节应对采用临床终点进行桥接研究的结果进行总结，即某些用来评估某些类型的国外临床数据外推到新区域的能力的研究（见 ICH E5）。对区域间受试者有效性相似性的分析，以及其他所有支持有效性数据外推到新区域的信息，应在本节进行总结。可以另起一小节来总结这些类型的数据。

应对所有用于评估药物有效性的研究结果进行总结和比较，包括那些不能确定结论或阴性结果的研究。应该确定研究设计间的重要差异，如研究终点、对照组、研究周期、统计学方法、患者人群和剂量。

应基于预先设定的主要终点对研究间的结果进行比较。 然而，当不同有效性研究的主要终点涉及不同变量或时间点时，提供从所有研究中获得的重要数据元素的研究间交叉比较可能有用。如果随着时间推移的结果非常重要，可以用图显示每项研究中研究结果随时间变化的情况。

应给出治疗效应的置信区间来解释点估计。如果试验药物和安慰剂相对于基线的变化存在差异，应列出所有治疗组（包括安慰剂组、阳性对照组）的基线值和效应大小，一般采用表格或带图的文本。如果阳性对照试验的目的是显示等效性或非劣效性，应给出治

疗组间结果的差异或比值及其置信区间。使用预先定义的等效性或非劣效性的标准对结果进行评价，应提供标准设定的合理性，以及确定研究具有检测灵敏度的支持依据（见 ICH E10）。

对设计相似但研究结果有重要差异的情况，应进行描述和讨论。对于可能导致结果差异的因素，描述研究间的交叉比较。

如果进行临床研究的荟萃分析，应该明确该分析是按照预先设定的方案进行，或是事后分析。应描述临床试验设计或人群间的差异、有效性指标的差异，以便评价研究结果和结论间的相关性和确认性（见 ICH E9）。荟萃分析方法和结果的详细描述，一般应单独提交报告（模块 5 第 5.3.5.3 节）。

### 2.7.3.3.3 亚群间结果的比较

本节应总结特定人群的单项研究结果或有效性分析综述。比较的目的在于显示申报的治疗效应在所有的相关亚群间是否一致，尤其是那些存在特殊原因需要关注的人群。比较可能会发现明显的疗效差异，需要进一步的研究和讨论。然而，应该意识到这种分析的局限性（ICH E9）。需要注意的是，分析的目的既不是为申报事项提供依据，也不是在总体结果令人失望时试图改善有效性证据。

鉴于单项研究的样本量有限，应对多项研究进行综合分析，以评估主要人口统计学因素（年龄、性别和种族）以及其他预先定义的或相关的内在因素和外在因素（如疾病严重程度、既往治疗、伴随疾病、伴随药物、酒精、烟草和体重）对有效性的影响。一些特别关注的因素，可能来源于普遍性关注（例如老年人），也可能来源于药物药理学相关或者药物早期开发过程中的发现。对于拟用于儿童适应症的申请，应对儿童人群的有效性进行常规分析。如果数据集很大，详细的有效性分析可以放在模块 5 部分，本节只报告这些分析的结果。

### 2.7.3.4 与推荐剂量相关的临床信息分析

本节应提供有关有效性的剂量-效应或浓度-效应关系（包括剂量-血中药物水平关系）所有数据的完整总结和分析，以便确定推荐剂量和给药间隔。可引用非临床研究相关数据，总结药代动力学研究、其他临床药理学研究、对照和非对照临床研究的相关数据，

以阐明剂量-效应或浓度-效应关系。在第 2.7.2.2 节中已经对药代动力学和药效动力学研究进行过的总结，本节可交叉引用，而没有必要在此重复。

应在临床综述文件中就这些数据如何支持具体推荐剂量进行阐述，本节应总结用于支持推荐剂量（包括推荐的起始剂量和最大剂量、剂量滴定方法，以及任何关于剂量个体化的其他说明）的单项研究结果和研究间交叉分析。应描述任何确定的、由于非线性药代动力学、延迟效应、耐受性和酶诱导等造成的剂量-效应或浓度-效应关系的偏差。

应描述由患者年龄、性别、种族、疾病或其他因素引起的剂量-效应关系差异的证据。药代动力学或药效动力学效应不同的任何证据，应在此进行讨论，可以交叉引用第 2.7.2 节讨论内容。即使没有发现差异，也应该描述探索这种差异的方法（例如，特定的亚组研究，亚组的有效性结果的分析，或试验药血液水平的测定）。

#### 2.7.3.5 疗效的持续性和/或耐药性

应总结有效性随时间持续的信息。应提供获得长期有效性数据的患者人数和暴露时间。应注意任何耐受性证据（治疗效应随时间消失）。如果剂量随时间变化情况与长期疗效之间有任何明显的关系，对这个关系的分析可能是有用的。

主要关注专门设计用于收集长期有效性数据的对照研究，这些研究应与其他不太严格的研究（如开放性扩展研究）区分开来。这种区分，同样适用于专门设计用于评估耐受性和退出效应的研究。与药物安全相关的退出或反弹效应的数据，应放在安全性章节（见 2.7.4）。

在长期有效性试验中，应考虑早期停止治疗或转换到其他疗法对结果评价产生的影响。这些问题对于短期试验可能也非常重要，在讨论这些试验的结果时应予以说明。

#### 2.7.3.6 附录

表格和图形应嵌入相应章节的文本中以增强文档的可读性。冗长的表格可置于本节末尾的附录中。

表格应包含与评估有效性相关的所有研究（包括终止或尚未完成的研究、由于任何原因未能显示有效性的研究、仅有出版文献的研究、有全面技术报告（ICH E3）的研究以及简短报告的研究）；并提供这些研究最为重要的研究结果。但是，请注意，一般不需要或不鼓励对正在进行的研究进行计划外的中期分析。当一个申请包含多个适应症时，应提供多个有效性总结（2.7.3），通常每个总结都应有各自的附录表格。

此处提供了抗高血压药物的说明性表格，但这些例子并非与每个申请都相关。一般来说，申请中需要针对特定药物类别和所进行的研究专门制定的表格和/或图形。

表 2.7.3.1 临床有效性和安全性研究描述

表 2.7.3.2 有效性研究结果

#### 2.7.4 临床安全性总结

本节应总结用于目标适应症人群的、与安全性相关的数据，整合单项临床研究报告和其他相关报告的结果，例如在一些区域需要常规提交的安全性综合分析。

安全相关数据的呈现可以考虑以下三个层面（ICH E3）：

-应考察暴露程度（剂量、持续时间、患者数量、患者类型），以确定从数据库评估安全性的程度。

-较常见不良事件和实验室检查的变化，应当进行确定和分类，并总结其发生情况。

-应确定严重不良事件（ICH E2A 定义）和其他重要不良事件（ICH E3 中定义），并总结其发生情况。应当考察这些事件随时间变化的频率，特别是可能长期使用的药物。

应以所有临床安全性数据的分析为基础，以详细、清晰和客观的方式，使用表格和图形来描述药物的安全性特点。

## 2.7.4.1 药物暴露

### 2.7.4.1.1 总体安全性评估计划和安全研究叙述

应简要介绍总体安全性评估计划，包括关于非临床数据、任何相关药理学分类作用以及安全数据来源（对照试验、开放研究等）的特殊考虑和观察。通常应提供所有提供安全数据的临床研究的列表（分组显示）（见 2.7.4.7 附录）。除了用于评估有效性和安全性的研究，以及收集安全性信息的无对照研究外，本节还包括考虑特殊安全性问题的研究。例如，研究包括：比较两项疗法的特定不良事件发生率的研究，评估特定亚组人群安全性的研究，评估停药或反跳现象的，或评估特定不良事件（例如镇静、性功能、对驾驶的影响、某同类药物特有不良事件缺乏）的研究。如果对安全性分析有贡献，用于其他适应症、或正在进行当中的研究也要一并纳入。

此处应该提供这些研究的叙述性描述，对有效性和安全性均有贡献的临床研究的叙述性描述应放在第 2.7.3.2 节，此处可以交叉引用。叙述应详尽，以便审评人员了解受试者对试验药物或对照药的暴露情况，以及如何收集安全性数据（包括各项研究受试者安全性监测的方法和范围）。如果一些研究没有单独进行分析、而是进行合并分析，应注明，并提供单独的叙述性描述。

### 2.7.4.1.2 总体暴露程度

利用表格（见 2.7.4.7 附录中提供的示例）和适当的文本总结临床研究开发项目各阶段药物的总体暴露情况。该表应该显示，在不同类型研究中的各种剂量、途径和持续时间中暴露的受试者数量。如果使用了大量的不同剂量和/或持续暴露时间的研究数据，可以按适合药物暴露的方式进行分组。因此，对于任何剂量或剂量范围，暴露持续时间可以按暴露于特定时间段的受试者的数量来总结，例如 1 天或以下、2 天至 1 周、1 周至 1 个月、1 个月至 6 个月、6 个月至 1 年，超过 1 年（ICH E3）。在某些申请中，在某些申请中，确认与拟定用途的安全性评价非常相关的诊断亚组和/或接受特定合并治疗的分组可能非常重要。

每个受试者接受的剂量水平，可以是该受试者接受的最大剂量、暴露时间最长的剂量和/或平均日剂量，视情况而定。在某些情况下，可能累积剂量也有相关性。根据情

况，可以按照实际日剂量，也可以按公斤体重或体表面积给药。如果可行，个体受试者的药物浓度数据（例如发生不良事件时的浓度、血浆峰浓度、曲线下面积）可能有助于判断与不良事件发生或实验室指标变化间的相关性。

假定所有入选并接受过至少一次治疗的受试者都纳入安全性分析中；如果不纳入，应该提供解释。

#### 2.7.4.1.3 研究人群的人口统计学特征和其他特征

应提供汇总表，综述在治疗药物开发期间接受暴露的人群的人口学特征（表 2.7.4.2）。所选择的年龄范围应考虑到 ICH E7 [支持特殊人群的研究：老年人]和 ICH E11 [儿童药物的临床研究]讨论的内容。如果对照试验中某些人口统计学亚组的暴露与总体暴露不同，建议提供单独的表格。

另外，应使用一个或多个表格来呈现研究人群的相关特征，以及具有特定特征的受试者人数。这些特征可能包括：

-疾病严重程度

-住院

-肾功能受损

-伴随疾病

-合并使用特定药物

-地理位置

如果这些特征在对照试验与总体数据库中的分布不同，通常应分成两组分别呈现。

研究药物与安慰剂（和/或对照药）之间在上述人口统计学特征方面的任何不平衡，都应在表格备注中加以说明，尤其是这些因素能导致安全性结果的差异时。

如果某些受试者被排除在研究之外（伴随疾病、疾病严重程度、合并用药），应予以说明。

每项适应症都应提供单独的人口统计学表格，从受试者特征考虑认为风险相同的情况下，相近适应症可以考虑合并。

## 2.7.4.2 不良事件

### 2.7.4.2.1 不良事件分析

不良事件发生频率的数据，应采用文本和表格的形式进行描述。文本信息应在本项（2.7.4.2.1）下的合适位置进行描述。未插入文本中的表格应放在临床安全性总结附录（第2.7.4.7）中。

所有在治疗开始后新发生或加重的不良事件（“治疗中出现的症状和体征”、基线时未发现的不良事件以及基线时存在但之后加重的不良事件）应以表格形式列出，内容包括每项事件、发生事件的受试者人数以及在研究药物、阳对照药物和安慰剂治疗的受试者中出现事件的频率。此类表格也可列出各剂量的不良事件结果，或者按需调整，例如按严重程度、治疗开始后时间或按因果关系评估结果显示不良事件发生率。

当大多数相关安全性数据来源于少数研究（例如一项或两项研究）时，或不同研究纳入的受试者人群特征差别很大，按研究来描述数据常常比较合适。

然而，当相关暴露数据不是集中在少数研究时，通常应考虑对研究进行分组和结果汇总，以提高估值的精确度和检测差异的灵敏度。

虽然，对多个研究的安全性数据进行汇总有其价值，但在一些情况下，汇总后数据的解释可能较为困难，而且可能会掩盖真实差异，所以在使用时要非常慎重。在结果明显存在差异时，更适合按研究来描述数据。下面是需要考虑的一些问题：

- 设计相似（例如剂量、持续时间、不良事件的确定方法、人群等相似）的研究最适合数据合并。

•如果某项特定不良事件发生率在参与汇总的各项研究中相差很大，则汇总后的估计值较难说明问题。

•对于任何一个出现特殊的不良事件模式的研究，应单独描述。

•分析的合理程度，取决于不良事件的严重性和药物因果关系证据的强度。与药物相关的严重不良事件、或导致停药或剂量调整的事件发生率的差异，需要进一步研究，而其他不良事件的发生率不必详细分析。

•受试者的实验室检查结果出现极端异常值（“离群值”），可能有助于确定那些对某些特定不良事件具有特殊风险的亚组。

可用于汇总性安全分析的研究包括：

•所有对照研究或对照研究的亚组，如所有的安慰剂-对照研究、任何活性对照研究、特殊的阳性对照研究或特定适应症研究（即在不同人群中开展研究）。将这些研究组合分析，是确定较常见不良事件的最佳信息来源，并且可以将药物相关事件与自发事件区分开来。同时，应该比较对照组和治疗组的发生率。

•除健康受试者短期研究外的所有研究。这种组合分析对评估较罕见事件非常有用。

•使用特定给药途径、给药方案或特殊合并用药的所有研究。

•通过检查表询问或直接提问的方式获得不良事件报告的研究，或自愿报告事件的研究。

•按区域汇总的研究。

前两类组合类型几乎总是有助于安全性评价；但是，选择其他几种组合类型用于安全性评价时，根据药物的差别有所不同，并可能受到每个临床试验结果的影响。无论采用何种方法，都应该清楚，对于单个研究结果，任何数值通常只是对真实情况的粗略估计。

当确定从多个研究中汇总数据时，应描述汇总方法的选择依据。通常是合并所选研究的分子和分母事件。也可以采用其他方法合并各研究的结果，例如根据研究规模对研究数据加权，或反过来求方差。

如果各临床试验的不良事件发生率有明显差异，应说明这些差异，并讨论可能的原因（例如：研究人群、给药方法或收集不良事件数据方法方面的差异）。

不良事件的描述应当和各项研究报告一致（ICH E3）。在合并多项研究数据时，应使用标准化术语来描述事件，并在单个优选术语下收集同义术语。这可以利用标准词典，如采用 MedDRA 术语（ICH M1 指南）来完成。在能够充分使用 MedDRA 之前，可以使用其他词典，但要详细说明。应陈述首选术语和相应分组的事件频率。不良事件发生率应按优选术语和适当定义的分组进行描述。检查哪些不良事件导致改变治疗（停药、剂量调整或需要增加其他治疗），将有助于评估不良事件的临床意义。这些不良事件发生率可以加到不良事件列表中，或者用单独表格显示。按研究总结的总体停药率可能有用，但在单独表格中说明导致停药的特殊不良事件也很重要。此外，优选术语应按身体系统分组，并按频率递减排列。

#### 2.7.4.2.1.1 常见不良事件

应使用表格来比较治疗组和对照组的不良事件发生率（见 2.7.4.7 附录）。结合事件严重程度分类和因果关系分类，可能有助于该分析。如果采用该方法，则只需对治疗组进行较为简单的并列比较。需要注意的是，因果关系评价本身具有主观性，可能造成排除实际上与治疗相关的非预期不良事件，因此，即使可能按因果关系分类报告，但所陈述的数据应包括全体不良事件（不管是否与治疗相关）。同时，本节要总结各试验中治疗组和对照组的不良事件率对比结果。此外，将所选试验的事件率制表显示常常有用。（参见 2.7.4.7 节附录中的示例表 2.7.4.4）。

对于可能与药物相关（例如：显示出剂量效应和/或药物与安慰剂的事件率有明显差异）的较常见不良事件，更严密地检查其与相关因素的关系通常有用，相关因素包括：

- 剂量；

- mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup> 剂量；

- 给药方案；
- 治疗持续时间；
- 总剂量；
- 人口统计学特征，如年龄、性别、人种；
- 合并用药；
- 其他基线特征，如肾脏功能等；
- 有效性结果；
- 药物浓度（如果有）。

对药物相关不良事件的发病时间和持续时间的分析结果进行总结，也可能有用。

对每个不良事件与上述某项因素间的可能关系，通常不需要进行严格的统计学评价。如果根据对数据的初步描述和审核，显示不良事件与人口统计学或其他基线特征明显不存在相关性，这种情况下就不需要进一步分析。此外，没有必要将所有此类分析都列于本报告中。当安全性报告内容太多而无法在本报告中详细陈述时，可以在模块 5 的 5.3.5.3 节中单独报告，这里只进行总结。

在某些特定情况下，与粗略的报告不良事件发生率相比，生命表或类似分析可能提供更多的信息。

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

在临床安全性总结的附录（2.7.4.7）部分，需用表格列出研究时发生的所有死亡病例（包括在治疗终止后不久发生的死亡，例如，发生在 30 天内的或研究方案中规定时间内的死亡，以及尽管死亡发生在治疗结束后、但可能引起死亡的过程在研究中就已经开始）。只有按方案定义与疾病明确相关、并且与研究产品无关的死亡，在晚期癌症等高死亡率疾病中开展的研究，以及以疾病引起的死亡为主要研究终点的研究，可以从此列表中排除（但前提是，设定这些死亡仍将在 ICH E3 的具体研究报告中列出）。

如果观察到无法解释的组间差异，应该调查这些死亡病例是否在各研究组间存在非预期的模式，并进一步分析。死亡病例应进行逐个调查，并根据单个试验以及各试验相应合并后的发生率进行分析，同时需考虑分析总死亡率和特定原因导致的死亡病例。此外，还应考虑与第 2.7.4.2.1.1 节所列因素的潜在关系。虽然特定原因导致的死亡可能难以确定，但一些死亡病例相对容易解释。因此，患者人群中因预期原因（心绞痛人群中的心脏病发作和猝死）导致的死亡，一般对其进行个别分析的说服力不大。但是，QT 间期延长相关性心律失常、再生障碍性贫血或肝脏损伤导致的死亡，即使只有一例也很有说服力。此外，将不寻常的死亡病例归因于合并疾病时，应特别谨慎。

#### 2.7.4.2.1.3 其他严重不良事件

应在此对所有严重不良事件（死亡除外，但包括与死亡存在时间关系或死亡之前发生的严重不良事件）进行总结。停药后发生的严重不良事件也应纳入本节。总结内容包括 ICH E2A 定义的严重不良事件，如重要的实验室检查结果异常、生命体征异常和体格检查结果异常。此外，应提供对所有试验的严重不良事件进行分析或评估的结果。应调查严重不良事件发生频率随时间的变化，特别是可能长期使用的药物。还应考虑与第 2.7.4.2.1.1 节所列因素的潜在关系。

#### 2.7.4.2.1.4 其他重要不良事件

除了作为严重不良事件报告的内容之外，明显的血液学和其他实验室检查结果异常（除了符合严重不良事件定义的），以及任何导致采用干预措施的事件（提前停止研究药物，减少剂量或另外增加大量合并治疗），应该在此总结。

导致研究药物提前终止事件，代表着重要的安全性问题，在药物安全性分析中应特别关注。原因如下，第一，即使是预期事件（基于药理学作用），需要终止（或者改变）治疗也反映出事件的严重性和所发生事件对病人和医生的重要性。第二，停药可能代表存在尚未被发现的药物相关事件。即使最初没有认识到或认为是并发症，导致治疗终止的不良事件应被视为可能与药物相关。此外，应探讨提前终止治疗的原因，并在研究之间比较停药率，同时，应与安慰剂组和/或阳性对照组进行比较。还应进一步考察研究数据，查找与第 2.7.4.2.1.1 节所列因素的任何潜在关系。

#### 2.7.4.2.1.5 按系统器官或综合征进行不良事件分析

评估死亡、其他严重不良事件、其他重要不良事件的因果关系和危险因素时，往往因事件不常见而使情况变得复杂。因此，将相关事件，包括潜在的与病理生理学相关的、不是非常重要的事件，作为一个整体考虑，可能对理解安全性特征至关重要。例如，当在晕厥、心悸和无症状性心律失常的背景下，考虑孤立性猝死事件时，其与治疗的关系可能变得更加清楚。

因此，按系统器官来总结不良事件，通常有助于在潜在的相关事件（包括实验室异常值）背景下考虑这些事件。按系统器官陈述的不良事件，应放在第 2.7.4.2.1.5 节项下，标题为 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2 等，并以所采用的系统器官分类作为标题。为了以最佳方式陈述药物的不良事件数据，应恰当选择拟说明的系统器官列表和特定事件的分组方法。如果一些不良事件常常以综合征的方式发生（如流感样综合征，细胞因子释放综合征），则申请人可以选择以综合征而不是系统器官创建 2.7.4.2.1.5 节的子章节。

一般而言，相同的数据和总结不应在 2.7.4.2.1 节的多个子节中重复。相反，可在一个子节中进行总结，其它子节如有需要可交叉引用。

#### 2.7.4.2.2 叙述性描述

为方便审评，应在此引用下列个体不良事件描述部分在申请资料中的位置，包括患者死亡事件、其他严重不良事件和因具有临床意义（参见 ICH E3 单个研究报告所述）而需特殊关注的其他重要不良事件。如果有单个研究报告，描述本身应为单个研究报告的一部分。在没有单个研究报告的情况下（例如，许多开放式研究并没有给予单独描述，而是合并为安全性分析的一部分），可在模块 5 的第 5.3.5.3 节中进行描述。除非特定事件的简短描述对药物的总结评价至关重要，一般不应该包含在本节中。

#### 2.7.4.3 临床实验室评价

本节应介绍用药后相关实验室检测结果的变化。显著的实验室检查结果异常和需要持续干预措施的异常，应在 2.7.4.2.1.3 或 2.7.4.2.1.4 节中报告。如果这些数据也在本节中介绍，应该向审评人员解释清楚这是重复报告。对实验室检查值的恰当评估，部分基于所见结果，但一般情况下，应提供以下分析。对于每项分析，都应对治疗组和对照组进行

适当比较，并与研究规模相符。此外，每项分析都应给出实验室检查的正常值范围（ICH E3）。实验室检查值应尽可能采用标准国际单位进行描述。

应简要综述各临床研究中实验室检查值的主要变化。实验室数据应包括血液学、生化、尿液分析和其它方面的数据。在研究过程中每个时间点（例如在每次访视时）的每个参数应按以下三个水平进行描述：

- 集中趋势，即组平均值和中位数

- 检测值范围，以及存在异常值或特定大小异常值（例如正常值上限的 2 倍，上限的 5 倍，应解释选择理由）的受试者的数量。如果把实验室正常值范围不同的多个中心的数据进行汇总，应对汇总方法进行描述。对于按治疗组分析的单个受试者的变化情况，可以用多种方法来显示（例如移行表，参见 ICH E3 的举例）。

- 单个具有临床意义的异常值，包括那些导致停药的异常值。应该评估实验室值变化的意义和与治疗的可能关系（例如，分析与药物剂量的关系，与药物浓度的相关性，连续治疗过程中异常值消失、阳性去激发、阳性再激发，以及合并用药的药物属性）。还应考虑与 2.7.4.2.1.1 节中列出的其他因素的潜在关系。

#### 2.7.4.4 生命体征，体检结果和其他安全性观察结果

在描述各试验中的生命体征（例如：心率、血压、体温、呼吸频率）、体重和其他安全性相关数据（例如：心电图、X 线）的观察结果和比较分析结果时，采取的方式应与描述实验室检查类似。如果有证据提示存在药物效应，则应确定药物剂量-效应或药物浓度-效应关系，以及与单个变量（例如疾病、人口统计学、合并治疗）间的关系，并描述观察结果的临床意义。此外，应特别注意那些未作为有效性变量进行评价的变化以及被认为是不良事件的变化。还应特别注意用于评估特定安全性问题的研究，例如 QT 间期延长研究。

## 2.7.4.5 特殊人群和特殊情况下的安全性

### 2.7.4.5.1 内在因素

本部分应根据 ICH E5 定义为“内在种族因素”的人口统计学和其他因素，总结与个体化治疗或患者管理相关的安全性数据。这些因素包括年龄、性别、身高、体重、去脂体重、遗传多态性、身体构成、其他疾病和器官功能紊乱情况。

在申报儿童适应症的申请中，应常规对儿科人群的安全性进行分析。这些因素对安全性结果的影响分析应已在其他部分描述过，但应在此处进行总结，也应包括与之有关的 PK 或其他信息（例如患肾脏或肝脏疾病的患者信息）。

如果招募了足够多有合并疾病，如高血压、心脏病或糖尿病的受试者，则应分析和评估这些合并症是否影响研究药物的安全性。在进行亚组分析时，应对不良事件的表格或描述进行交叉引用。

### 2.7.4.5.2 外在因素

本部分应根据 ICH E5 定义为“外在种族因素”的相应因素，总结与个体化治疗或患者管理相关的安全性数据。与患者所处环境相关的因素如：医疗环境、其他药物使用情况（见 2.7.4.5.3，药物相互作用）、吸烟、饮酒和饮食习惯等。

例如，根据研究药物的代谢特征、研究结果、上市后经验，或类似药物信息，提示药物与酒精有潜在的相互作用，则相关信息应在此提供。

### 2.7.4.5.3 药物相互作用

潜在的药物与药物、药物与食物相互作用的研究总结，应在 CTD 文件的临床药理学研究总结部分（2.7.2 节）进行描述。此处，应根据 PK、PD 或临床观察结果，总结这些相互作用对安全性的潜在影响。同时，这里应该描述任何观察到的不良事件特点的变化、被认为与风险相关的血药浓度的变化，或与其他治疗相关的药物效应变化。

#### 2.7.4.5.4 妊娠期和哺乳期用药

本节应总结临床开发期间获得的或其他来源的妊娠期或哺乳期用药安全性相关信息。

#### 2.7.4.5.5 药物过量

本节应总结和讨论与过量相关的所有临床信息，包括体征/症状，实验室检查结果，以及治疗措施/治疗方法和解毒剂（如果有的话）。如果有具体解毒剂和透析的有效性信息，应该在此陈述。

#### 2.7.4.5.6 药物滥用

本节应对新治疗方法在动物和人体中药物依赖性的所有相关研究和信息进行总结，并与非临床总结交叉引用。同时，应确定易感人群。

#### 2.7.4.5.7 撤药和反跳

本节应总结与反跳有关的任何信息或研究结果。双盲或阳性对照药物停止后新发生的或严重程度增加的事件，也要进行考察，明确是否是研究药物撤药的结果。此外，要特别关注旨在为评估撤药和/或反跳作用而设计的研究。

关于耐受性的数据在临床有效性总结的 2.7.3.5 节下陈述。

#### 2.7.4.5.8 对驾驶或机械操控能力或心理方面的影响

与任何感觉和协调能力受损相关的安全性数据，以及可造成驾驶和操控机器能力下降或心理损害的其他因素相关的安全性数据都要在此总结。这些数据包括安全监测报告中的相关不良事件（例如嗜睡），或具体关于影响驾驶或操控能力的或损害心理卫生的研究报告中的相关不良事件。

#### 2.7.4.6 上市后数据

如果该药物已经上市，申请人应将所有可获得的相关上市后数据（已公开发表的和未发表的，若能提供，还应包括定期安全更新报告）进行总结。定期安全更新报告可以包

括在模块 5 中。应提供估计受试者暴露人数的详细信息，并相应地按适应症、剂量、给药途径、治疗持续时间、地理位置进行分类。此外，应描述估计受试者暴露人数的方法。如果有任何来源的人口统计学细节的估值，一并提供。还应提供药物上市后报告的严重不良事件的列表，并包括任何潜在的严重药物相互作用。

应对任何亚组的上市后发现进行描述。

#### 2.7.4.7 附录

应采用列表形式对所有与安全评估有关研究的重要结果进行总结，特别是用于支持说明书的研究。为增加文档可读性，图表应嵌入相应章节文本中。冗长表格可在本节末尾的附录中提供。

下面提供了几个说明性表格。但一般来说，临床总结需常规使用已为某些特定药物、某些类别药物和某些临床适应症开发的图表。

有关 2.7.4 表的内容的更多讨论，请参阅本指南的 2.7.4.2.1，2.7.4.2.2.3 和 2.7.4.3 节。

表 2.7.4.1 按平均每日剂量和暴露持续时间汇总的受试者药物暴露量；

表 2.7.4.2 对照试验中患者的人口统计学特征；

表 2.7.4.3 汇总的安慰剂和阳性对照试验不良事件发生率；

表 2.7.4.4 样本量最大的临床试验中不良事件发生率表；

表 2.7.4.5 按研究总结的患者退出情况：对照试验，

表 2.7.4.6 死亡列表

### 2.7.5 参考文献

应提供临床总结中引用的参考文献列表。所有重要参考文献的复印件应在模块 5 第 5.4 节中提供。参考文献列表应指明哪些参考文献可在模块 5 第 5.4 节中找到。所有未提供的参考文献应在要求时可提供。

### 2.7.6 单项研究摘要

ICH E3 指南（临床研究报告的结构和内容）建议每个临床研究报告都应有一个研究摘要，并提供了摘要范本。

本部分应包括标题为“临床研究列表”的表格（参见模块 5 指南的描述），并按照模块 5 中研究报告的顺序列出所有具体研究的摘要。

最好每项研究都准备一份摘要以供所有地区使用，相同的摘要应包含在本节中，并作为模块 5 临床研究报告的一部分。摘要长度通常最多 3 页，但是对于较复杂或重要的研究，摘要可能会较长（例如 10 页）。在每项摘要中，为使描述清晰，应适当使用表格和图形。

表 2.7.1.1

## 生物利用度研究总结

研究编号	研究目的	研究设计	治疗药物 (剂量、剂型、 途径) [制剂 ID]	受试者数 (男性/女性) 类型 年龄: 平均值 (范围)	参数平均值 ( $\pm$ SD)						研究报告位置
					Cmax (mg/L)	Tmax (hr)	AUC* (mg/L x hr)	Cmin** (mg/L)	T1/2 (hr)	其他	
192 (日本)	相对 BA 研究预实验, 用于比较 200mg 片剂批次与 200mg 参比批次的吸收度	开放、随机、交叉、200mg 单次给药	200mg 片剂, 口服, [17762]	20 (10/10) 健康志愿者	83 $\pm$ 21	1	217 $\pm$ 20		3.1		
			200mg 片剂, 口服, [19426]	27 岁 (20-35 岁)	80 $\pm$ 32	0.5	223 $\pm$ 19		2.9		
195 (日本)	空腹和餐后条件下 XX 的相对 BA 研究	开放、随机、交叉、单次给药	200mg 片剂, 口服, [19426]	30 (15/15) 健康志愿者	120 $\pm$ 21	1	217 $\pm$ 20				
				32 岁 (26-50 岁)	120 $\pm$ 30	2	350 $\pm$ 40				

AUC\*: AUC<sub>TAU</sub> 或 AUC<sub>inf</sub>

Cmin\*\*: 用于多次给药研究

表 2.7.1.2

## 体外溶出度研究总结

研究编号	制剂 ID/ 批号	剂型	条件	剂量单 位编号	采集时间			研究报告位 置
					溶出度%平均值 (范围)			
1821	979-03	25mg 胶 囊	溶出度: 装置 2 (USP) 转速: 50 rpm 介质/温度: 水/37°C	12	10 42(32-49)	20 71(58-85)	30 (min) 99(96-100) (%)	

表 2.7.2.1

## 药物相互作用 PK 研究总结

研究/ 方案号 (国家)	制剂 ID/ 批号 (NME)	研究目的	研究设计	受试者 入组人 数/完成 人数 (男性/ 女性)	HV/P1 (年 龄: 平 均值, 范围)	治疗		平均药代动力学参数 (%CV) 基质药物					平均比值 2 置信区间		位置
						基质	相互作 用的药 物	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/kg	Cmax	AUC	
001 (美国)	19B 批号 0034	华法林 对药物 X 的作用	随机, 交叉	(8/4)/ (7/4)	HV (34 岁, 20-41 岁)	药物 X 100 mg bid x 7d	安慰剂	45 (18) Φg/mL	2.0 (30) hr	456 (24) Φg*hr/ mL	4.25 (30) hr	0.05 (20) mL/min /kg	1.16 1.01- 1.30	1.16 1.03- 1.34	
						药物 X 100 mg bid x 7d	华法林 10 mg qd x 7d	52 (20) Φg/mL	2.1 (35) hr	530 (27) Φg*hr/ mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min /kg			
001 (美国)	19B 批号 0034	药物 X 对华法 林的作用	随机, 交叉	(8/4)/ (7/4)	HV (34 岁, 20-41 岁)	华法 林 10 mg qd x 7d	安慰剂	12 (25) Φg/mL	1.5 (30) hr	60 (37) Φg*hr/ mL	40 (35) hr	0.04 (30) mL/min /kg	1.08 0.92- 1.24	1.07 0.92- 1.18	

						华法林 10 mg qd x 7d	药物 X 100 mg bid x 7d	13 (20) $\Phi$ g/mL	1.45 (27) hr	64 (39) $\Phi$ g*hr/mL	42 (37) hr	0.39 (34) mL/min/kg			
002 (英国)	19B2 批号 0035	西米替丁对药物 X 的作用	交叉, 单序列	(4/8) (4/8)	HV (30 岁, 19-45 岁)	药物 X 50 mg bid x 5d	安慰剂	49 (18) $\Phi$ /mL	2.1 (30) hr	470 (24) $\Phi$ g*hr/mL	4.4 (30) hr 0.05	0.05 (20) mL/min/kg	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11-1.53	
						药物 X 50 mg bid x 5d	西米替丁 200 mg bid x 5d	60 (10) $\Phi$ g/mL	2.2 (30) hr	640 (24) $\Phi$ g*hr/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/kg			

<sup>1</sup> HV=健康志愿者; P=患者

<sup>2</sup> 基质与药物相互作用数值/安慰剂数值

表 2.7.3.1

## 临床有效性和安全性研究描述

研究 ID	研究中心 数量  地点	研究开始日期  入组状态, 日期  总入组数/目标入 组数	设计  对照类型	研究&对照药  剂量, 途径&方 案	研究 目的	各组受试 者人数  入组/完成 人数	持续时 间	性别 (男/女) 年龄中位 数(范 围)	诊断 入选标准	主要终点
PG-2476	1  U. Ant- arctica	1994年8月  1998年4月完成  50/50	随机、双 盲、平行 安慰剂	TP: 30mg 口服 bid  安慰剂	有效性和安全 性	27/24  23/21	4周	27/23  38岁(20- 64岁)	轻度高血压  舒张压 90- 100 mmHg 收缩压 150- 170 mmHg	第4周收缩 压和舒张压 较基线的变 化
PG-2666	4  佛罗里达 附属医院  Smith & Jones CRO	1998年5月  截至2001年5月 仍在进行中  126/400	随机、开 放性、平 行安慰剂 和剂量效 应	TP: 100 mg 口服 bid  TP: 50 mg 口服 bid  TP: 25 mg 口服 bid  安慰剂	有效性和安全 性  长期有效性和 安全性	34/30  30/28  34/32  28/26	4周, 随 后12周 开放性	66/60  55岁(24- 68岁)	轻度高血压  收缩压 150- 170 mmHg 舒张压 90- 100 mmHg	第4周和第 12周收缩 压和舒张压 较基线的变 化

表 2.7.3.2: 有效性研究结果

研究	治疗组	入组/完成数	收缩压和舒张压平均值 (mmHg)			主要终点 40周 DBP 减去 安慰剂的变化	统计学检验 /P 值	次要终点 复常率%** (ITT 分析)	其它注释
			基线	20 周	40 周				
PG-2678	TP: 100 mg 口服 bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6	88		
	TP: 50 mg 口服 bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4	78		
	TP: 25 mg 口服 bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2	50		
	TP: 10 mg 口服 bid	26/20	162/95	153/93	153/93	-4	20		
	安慰剂	28/26	166/97	160/92	159/91		30		

\*\*提供定义

表 2.7.4.1: 按平均每日剂量和暴露持续时间汇总的受试者药物暴露量  
静脉注射剂型 N= 截止日期:

持续时间 (周)	平均每日剂量 (mg)							总计 (任何剂 量)	百分比
	0 < 剂量 ≤5mg	5 < 剂量 ≤10mg	10 < 剂量 ≤20mg	20 < 剂量 ≤30mg	30 < 剂量 ≤50mg	剂量 < 50mg			
0 < 持续时间 ≤1									
1 < 持续时间 ≤2									
2 < 持续时间 ≤4									
4 < 持续时间 ≤12									
12 < 持续时间 ≤24									
24 < 持续时间 ≤48									
48 < 持续时间 ≤96									
持续时间 > 96									
总计 (任何持续时 间)									
百分比									

可对中位数、众数、最大剂量或最长暴露剂量编制相似的表格。对于任何研究的合并和任何关注的亚组可以编制相似的表格，例如根据年龄分组、性别、种族因素、伴随疾病、合并用药或这些因素的任何组合。

剂量还可以表示为 mg/kg、mg/m<sup>2</sup>，或者以血浆浓度表示（如果有可用的数据）。

表 2.7.4.2: 对照试验中患者的人口统计学特征      截止日期:			
	治疗组		
	试验药 N=	安慰剂 N=	活性对照 N=
年龄 (岁) 平均值 $\pm$ SD 范围	50 $\pm$ 15 20-85		
分组			
<18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 - 75	N (%)	N (%)	N (%)
>75	N (%)	N (%)	N (%)
性别			
女性	N (%)	N (%)	N (%)
男性	N (%)	N (%)	N (%)
人种			
亚洲人	N (%)	N (%)	N (%)
黑人	N (%)	N (%)	N (%)
白种人	N (%)	N (%)	N (%)
其他	N (%)	N (%)	N (%)
其他因素			

表 2.7.4.3: 汇总的安慰剂和活性对照试验不良事件发生率

身体系统/不良事件	试验药物			安慰剂 n = 425	活性对照 1 20 mg n = 653	活性对照 2	
	所有剂量 N=1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717			50 mg n = 334	100 mg n = 546
全身							
眩晕	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
其它							
心血管							
体位性低血压	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
其它							
胃肠道							
便秘							

表 2.7.4.4: 单个研究不良事件发生率

按治疗组报告的发生率								
身体系统/ 不良事件	95-0403 研究			96-0011 研究		97-0007 研究		98-0102s 研究
	药物 X 60 mg bid N =104	药物 X 30 mg bid N =102	安慰剂 N=100	药物 X 60 mg bid N =500	安慰剂 N=495	药物 X 60 mg bid N =200	药物 Y 100 mg bid N =200	药物 X 60 mg bid N =800
全身								
眩晕	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
其它	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
心血管								
体位性低血压								
其它								
胃肠道								
便秘								

表 2.7.4.5: 按研究总结的患者退出情况<sup>3</sup>: 对照试验  
截止日期:

研究		总退出情况				退出原因			无退出后 有效性数据 的人数
		总计	男性/女性	年龄>65岁	人种 (确定分 组) ///	不良事件 N (%)	缺乏疗效 N (%)	其他 N (%)	N (%)
研究	药物 X	N (%)	N (%) /N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
XXX	安慰剂								
研究	药物 X								
AAA	对照药 A								
研究	药物 X								
BBB	对照药 B								
研究	药物 X								
CCC	对照药 C								
所有试验									

注: 如果认为有用, 可以按照剂量水平总结退出数据。

<sup>3</sup>包括入组但未完成计划疗程的所有受试者 (包括终止治疗或提前变更为不同的治疗和/或失访的受试者)

表 2.7.4.6 : 死亡列表

治疗 : 试验药

截止日期 :

试验/来源 <sup>1</sup>	中心	患者 ID	年 龄 ( 岁 )	性别	剂 量 ( mg )	暴露持续 时 间 ( 天 )	诊断	死 亡 原 因	其 它 药 物	其 它 医 疗 状 况	病 例 描 述 的 位 置

<sup>1</sup>PM=来自上市后经验的死亡。

此列表应包括符合入选规则的所有死亡，无论是来自临床试验或是任何次级来源，例如上市后经验。在电子版申请文件中应提供病例描述或者其他事件相关文档的链接。

脚注应描述表格中所包括死亡的纳入规则，例如在药物暴露期间或者在停用药物之后 30 天内发生的所有死亡，以及后来发生但是由在暴露期间或者 30 天随访期间发生的不良事件所导致的死亡。其他的规则可能同样适用。

应为暴露于安慰剂和活性对照药的患者提供相似的列表。

## 模块 5：临床研究报告

### 前言

通过相关流程，ICH 发布了临床研究报告的结构和内容指导原则（E3）。本文件为在人用药物注册的通用技术文档（CTD）中如何组织研究报告、其他临床资料以及参考文献提供了指导。这些要素可有助于药物上市申请的准备和审评。

本指南并非用于说明成功注册需要什么研究，而是旨在阐明如何在申请中合适地组织临床研究报告。

### 模块 5 临床研究报告和相关信息的组织指南

本指南推荐了一个特定构架用于组织临床研究报告和相关信息，可以简化申报资料的准备和审评，并保证资料的完整性。报告的布局应由研究主要目的决定。每项研究报告应仅在一个章节中描述。如果某项研究有多个研究目的，应在多个章节中交叉参考这项研究。当没有适于某个章节或分章节的研究报告或信息时，应提供“不适用”或“未进行研究”等解释。

#### 5.1 模块 5 目录

应提供研究报告目录

##### 5.1 模块 5 目录

##### 5.2 所有临床研究列表

##### 5.3 临床研究报告

###### 5.3.1 生物药剂学研究报告

###### 5.3.1.1 生物利用度（BA）研究报告

###### 5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性（BE）研究报告

###### 5.3.1.3 体外-体内相关性研究报告

###### 5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告

###### 5.3.2 使用人体生物材料进行的药代动力学研究报告

###### 5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告

- 5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告
- 5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告
- 5.3.3 人体药代动力学 (PK) 研究报告**
  - 5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告
  - 5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告
  - 5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告
  - 5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告
  - 5.3.3.5 群体 PK 研究报告
- 5.3.4 人体药效动力学研究报告**
  - 5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK / PD 研究报告
  - 5.3.4.2 患者 PD 和 PK / PD 研究报告
- 5.3.5 有效性和安全性研究报告**
  - 5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告
  - 5.3.5.2 非对照临床研究的研究报告
  - 5.3.5.3 多项研究数据的分析报告
  - 5.3.5.4 其它研究报告
- 5.3.6 上市后报告**
- 5.3.7 病例报告表和个体患者列表**

## 5.4 参考文献

## 5.2 所有临床研究列表

应提供所有临床研究和相关信息的列表。对于每项研究，此列表一般应包括本指南表 5.1 中确定的信息类型。如果申请人认为有用，其他信息也可以包括在此表中。研究列出的顺序应遵循下面 5.3 节所述的顺序。如果拟使用不同的顺序，应在列表的引言中予以注明和解释。

## 5.3 临床研究报告

### 5.3.1 生物药剂学研究报告

BA 研究用于评价药物释放活性成分的速度和程度。相对 BA 或 BE 研究可以采用 PK、PD、临床或体外溶出度终点，可以是单次给药或者多次给药。当研究的主要目的是评估药物的 PK，但还包括 BA 信息时，研究报告应在 5.3.1 节中提交，并在 5.3.1.1 节和/或 5.3.1.2 节中引用。

#### 5.3.1.1 生物利用度 (BA) 研究报告

本节的 BA 研究应包括：

- 比较固体口服剂型药物成分释放和全身利用度与静脉给药或口服液体剂型药物成分全身利用度的研究；
- 剂型比例研究；
- 食物-效应研究。

#### 5.3.1.2 相对 BA 和生物等效性 (BE) 研究报告

本节的研究比较了药物成分从类似药物（例如片剂和片剂，片剂和胶囊剂）释放的速度和程度。相对 BA 或 BE 研究可能包括以下药物之间的比较：

- 用于支持有效性的临床研究用药和待上市药物的比较；
- 用于支持有效性的临床研究用药和批次稳定性研究中使用药物的比较；
- 来自不同生产厂的类似药物的比较。

#### 5.3.1.3 体外-体内相关性研究

提供 BA 信息的体外溶出度研究报告，包括用于探寻体外数据与体内数据相关性的研究，应放在第 5.3.1.3 节中。用于批次质量控制和/或批次释放的体外溶出度试验报告应放在 CTD 的质量部分。

#### 5.3.1.4 人体研究的生物分析和分析方法的报告

生物药剂学或体外溶出度研究的生物分析和/或分析方法通常应在单个研究报告中提供。如果在多个研究中使用一种方法，则该方法及其验证试验应纳入第 5.3.1.4 节中，并在适当的单个研究报告中引用。

#### 5.3.2 使用人体生物材料进行的药代动力学研究报告

人体生物材料是一个术语，用于表示衍生自人源的蛋白质、细胞、组织和相关材料，这些人体生物材料用于体外或离体评估药物成分的 PK 性质。例如，用于评估生物膜通透性和转运过程的培养人结肠细胞和用于评估血浆蛋白结合情况的人白蛋白。在研究代谢通路以及通过这些通路评估药物相互作用时，使用人体生物材料，例如肝细胞和/或肝微粒体，有特殊的重要意义。使用生物材料来研究其他药物特性（例如：不育或药效动力学）的研究不应放在临床研究报告部分，而应放在非临床研究部分（模块 4）中。

##### 5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告

此处应提供离体蛋白结合研究报告。来自血液和/或血浆 PK 研究的蛋白结合数据应在 5.3.3 节中提供。

##### 5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告

肝脏代谢和肝组织代谢药物的相互作用研究的报告应放在此处。

##### 5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告

应在本节中列出使用其他生物材料的研究报告。

#### 5.3.3 人体药代动力学（PK）研究报告

在健康受试者和/或患者中评估药物的 PK，对于设计给药策略和剂量调整步骤、预测合并用药的作用、以及解释观察到的药效动力学差异至关重要。这些评估应描述人体随着时间变化对药物的处理情况，重点是血浆峰浓度（暴露量峰值）、曲线下面积（总暴露量）、清除率、母体药物和其代谢物的蓄积，尤其是有药理学活性的代谢物。

PK 研究报告应放在 5.3.3.1 节和 5.3.3.2 节中，该研究通常被设计为（1）测量随时间变化的血浆药物和代谢物的浓度，（2）当有用或必要时，测量尿液或粪便中药物和代谢物的浓度，和/或（3）测量与蛋白质或红细胞结合的药物和代谢物。

有时，PK 研究可能包括药物分布至其他身体组织、身体器官或体液（例如滑液或脑脊液）中的测量结果，这些组织分布研究的结果应相应被纳入在第 5.3.3.1 至 5.3.3.2 节中。同时，这些研究应该能够描述药物的 PK 特征，并提供药物和任何活性代谢物在健康受试者和/或患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的信息。物料平衡和与剂量（例如，确定剂量比例）或时间（例如由于酶诱导或抗体形成）相关的 PK 变化的研究尤为有意义，应纳入 5.3.3.1 节和/或 5.3.3.2 节。除了在健康志愿者和患者中描述 PK 平均值之外，PK 研究还应描述个体变异性的范围。在 ICH E5 关于接受外国数据的种族因素的指导原则中，可能导致不同人群对药物有不同反应的因素被归为内在的种族因素或外在的种族因素。在本文中，这些类别分别被称为内在因素和外在因素。额外的研究还可以评估由于内在因素（例如，年龄、性别、种族、体重、身高、疾病、遗传多态性和器官功能障碍）和外在因素（例如药物-药物相互作用、饮食、吸烟和饮酒）导致的 PK 变化所引起的全身暴露水平的差异。研究内在和外在因素对暴露水平影响的 PK 研究报告，应分别放在 5.3.3.3 和 5.3.3.4 节中。

除了标准的多样本 PK 研究之外，基于临床研究期间稀疏采样的群体 PK 分析也能评估内在和外在因素对剂量-PK-效应关联变异度的影响。由于群体 PK 研究采用的方法与标准 PK 研究所用方法有很大差异，所以这些研究应当放在 5.3.3.5 节。

#### **5.3.3.1 健康受试者 PK 和初始耐受性研究报告**

健康受试者的 PK 和初始耐受性研究报告应放在本节中。

#### **5.3.3.2 患者 PK 和初始耐受性研究报告**

患者的 PK 和初始耐受性研究报告应放在本节中。

#### **5.3.3.3 内在因素 PK 研究报告**

评估内在因素影响的 PK 研究报告，应放在本节中。

#### 5.3.3.4 外在因素 PK 研究报告

评估外在因素影响的 PK 研究报告，应放在本节中。

#### 5.3.3.5 群体 PK 研究报告

基于临床试验（包括有效性和安全性试验）稀疏采样获得的群体 PK 研究报告，应放在本节中。

#### 5.3.4 人体药效动力学研究报告

本节应列出以确定药物在人体中 PD 效应为主要目的的研究报告。然而，以确定有效性或积累安全性数据为主要目的的研究报告应放在第 5.3.5 节中。

本节应包括以下报告：1) 已知或认为与预期临床效果（生物标志物）相关的药理学特征研究；2) 主要临床效果的短期研究；3) 与预期临床效果不相关的其他特性的 PD 研究。由于通常都会关注这些药理学效应与剂量和/或血浆药物以及代谢物浓度之间的定量关系，常常在剂量效应研究中采集 PD 信息，或在 PK 研究与药物浓度信息一起采集 PD 信息（浓度-效应或 PK/PD 研究）。当严格对照研究未获得 PK 和 PD 效应的关系时，常采用适当模型进行评价，并且作为设计下一步剂量-效应研究的基础，或在某些情况下用于解释不同人群亚组浓度差异的原因。

剂量探索、PD 和/或 PK-PD 研究可以在健康受试者和/或患者中进行，也可以合并到针对临床适应症的评价安全性和有效性的研究中开展。在健康受试者中进行的剂量探索、PD 和/或 PK / PD 研究的报告应放在第 5.3.4.1 节中，在患者中进行的那些研究的报告应放在第 5.3.4.2 节中。

某些情况下，在患者的药效动力学研究中发现的短期 PD、剂量探索和/或 PK-PD 信息将提供有助于有效性评估的数据，因为这些研究结果提示药物在可接受的替代终点（例如，血压）或临床获益终点（例如，疼痛缓解）上有效。类似地，PD 研究可能包含重要的临床安全性信息。当这些研究作为有效性或安全性论证的一部分时，其研究报告应被作为临床疗效和安全性研究报告放在第 5.3.5 节中，而不是第 5.3.4 节。

#### 5.3.4.1 健康受试者 PD 和 PK/PD 研究报告

在健康受试者中进行的非治疗性目的的 PD 和/或 PK/PD 研究应放在本节中。

#### 5.3.4.2 患者 PD 和 PK/PD 研究报告

患者的 PD 和/或 PK/PD 研究应在本节提交。

#### 5.3.5 有效性和安全性研究报告

本节应包括由申请人开展的或其他已有的关于申报药物的所有有效性和/或安全性临床研究报告，这些研究包括针对拟定和非拟定适应症的所有已完成和所有正在进行的研究。这些研究报告应提供相应的研究细节内容，以及其在申请中的作用。ICH E3 描述了一项证实安全性和有效性研究的完整报告应包含的内容。此外，一些研究可以提供简短的研究报告（见 ICH E3 和各个地区的单个指导原则）。

在第 5.3.5 节中，研究应按设计类型（对照、非对照）进行组织，在对照研究内，则应按对照类型进行组织。在每个小节中，应对研究进一步分类，按照研究报告是完整还是简短（ICH E3）进行排序，完整报告的研究应列在前面。此外，对于申请人来说，数据有限或没有进一步数据可供利用的已发表报告应放在本节最后。

如果申请包含多个治疗适应症，报告应在每个适应症单独的 5.3.5 节中进行组织。在这种情况下，如果临床有效性研究仅与申请的一个适应症相关，则应纳入相应的 5.3.5 节中；如果临床有效性研究与多个适应症有关，研究报告应纳入最合适的 5.3.5 节中，必要时可在其他 5.3.5 节，例如 5.3.5A 节、5.3.5B 节，引用该研究报告。

##### 5.3.5.1 与申报适应症相关的对照临床研究报告

对照临床研究报告应按照对照的类型进行排序：

- 安慰剂对照（可包括其他对照组，如阳性对照药物组或其他剂量组）
- 无治疗对照
- 剂量-效应（无安慰剂对照）

- 阳性对照（无安慰剂对照）
- 外部（历史）对照，无论是否为对照治疗

在各个对照类型内，与评价药物有效性相关的研究应按治疗持续时间来组织。对于申请中拟定适应症以外的其他适应症研究，如果相关数据可为所申请适应症提供有效性支持，应纳入第 5.3.5.1 节。

如果药效动力学研究有助于证实有效性，应列入 5.3.5.1 节。研究实施顺序与其陈述报告顺序无关。因此，无论是在早期还是晚期开展，安慰剂对照试验均应放在第 5.3.5.1 节。安全性对照研究，包括在非拟定适应症人群中开展的研究，也应在 5.3.5.1 节中报告。

#### 5.3.5.2 非对照临床研究报告

非对照临床研究报告（如开放性安全性研究报告）应纳入第 5.3.5.2 节。这里也包括那些非上市申请目的的研究。

#### 5.3.5.3 多项研究数据的分析报告

通过分析来自多个研究的数据可以解决申请中的许多临床问题。这类分析的结果通常应在临床总结文件中进行总结，但是对这些分析结果的详细描述和陈述，对于其解读来说至关重要。如果分析的细节内容太多，以至于不能在总结文件中报告，则应在另一份单独的报告中陈述，并将这些报告放在本节。例如，正式的荟萃分析报告或全面探索性有效性分析报告，以确定在所有患者和/或特定亚群患者中效应大小的总体估计值；或者安全性综合分析报告以评估安全性数据库的充足性，事件发生率的估计值，以及与剂量、人口统计学和合并用药等变量相关的安全性信息。如果详细的桥接分析报告（内容包括正式的桥接研究，其他相关临床研究，以及其它相应信息[如 PK 和 PD 信息]）由于太长而不能纳入临床总结，则应纳入此节。

#### 5.3.5.4 其他研究报告

本节可以包括：

- 与所申报适应症相关研究的中期分析报告
- 在其他地方没有报告的安全性对照研究报告
- 与所申报的适应症无关的对照或非对照研究报告
- 在第 5.3.5.1 节未纳入的已发表的药物临床经验报告。然而，如果文献对于论证或证实有效性很重要，应将其纳入第 5.3.5.1 节中
- 正在进行研究的报告

### 5.3.6 上市后报告

对于目前已上市产品，上市后经验（包括所有重要的安全性观察事件）总结报告应纳入 5.3.6 节中。

### 5.3.7 病例报告表和个体患者列表

ICH 临床研究报告指南附录 16.3 和 16.4 描述的病例报告表和个体患者列表应放在本节提交，顺序与临床研究报告中相同，并按研究进行索引。

## 5.4 参考文献

参考文件的复印件，包括重要的已发表文章、官方会议纪要或其他监管指导原则或建议，均应在此节提供。这包括临床综述中引用的所有参考文献的复印件，以及临床总结中或第 5 模块 5.3 节的各个技术报告中引用的重要参考文献的复印件。每份参考文献只需提供一份复印件。本节未纳入的参考文献应在要求时可立即提供。

表 5.1 临床研究列表

研究类型	研究编号	研究报告位置	研究目的	研究设计和对照类型	试验药物； 剂量方案； 给药途径	受试者数	健康受试者或患者 诊断	治疗持续时间	研究状态； 报告类型
BA	001	Vol 3, Sec. 1.1, p. 183	绝对 BA, 比较 IV 与片剂	交叉	片剂; 50mg, 单次给药, 口服; 10mg IV	20	健康受试者	单次给药	完成; 简短
BE	002	Vol 4, Sec. 1.2, p. 254	比较临床研究与 拟上市剂型	交叉	两种片剂; 50mg, 口服	32	健康受试者	单次给药	完成; 简短
PK	1010	Vol 6, Sec. 3.3, p. 29	定义 PK	交叉	片剂; 50mg, 单次给药, 口服	50	肾功能不全	单次给药	完成; 完整
PD	020	Vol 6, Sec. 4.2, p. 147	不同地区间的桥 接研究	随机安慰剂对照	片剂; 50mg, 多次给药, 口服, 每 8 小时 1 次	24 (试验药物组 12, 安慰机组 12)	原发性高血压患者	2 周	正在进行中; 中期
有效性	035	Vol 10, Sec. 5.1, p. 1286	长期; 有效性 & 安全性; 群体 PK 分析	随机阳性药物对照	片剂; 50mg, 口服, 每 8 小时 1 次	300 (试验药物组 152, 阳性对照药物组 148)	原发性高血压患者	48 周	完成; 完整



国际人用药品注册技术协调会

M4E 执行工作组

问答 (R4)

现行版本

2004 年 6 月 10 日

---

CH 秘书处, c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, 邮政信箱 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](mailto: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 <b>2005 年 11 月</b>
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。 <b>在所有模块中引用和命名的方法必须一致吗？</b>	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	<b>定义/术语</b> 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	<b>章节编号/标题 (模块 5 中)</b> 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	<b>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)</b>	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) 问答 (R4)

批准日期		问题	回答
5	2002 年 2 月	<p><b>第 2.7.3.3 节 研究间结果的比较与分析</b></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>	<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。</p>
6	2002 年 2 月	<p><b>总体暴露程度 (第 2.7 节)</b></p> <p>指南要求生成一份表格来呈示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>	<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。</p>
7	2002 年 2 月	<p><b>临床安全性总结 (第 2.7 节)</b></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>	<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。</p>

<b>CTD 有效性 (M4E) 问答 (R4)</b>			
批准日期		问题	回答
<b>8</b>	<b>2002 年 9 月</b>	<p><b>生物利用度/生物等效性研究数据 (模块 5)</b></p> <p>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?</p>	<p>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。</p>
<b>9</b>	<b>2002 年 9 月</b>	<p><b>纸质 CTD 中的临床研究表格列表</b></p> <p>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?</p>	<p>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。</p>
<b>10</b>	<b>2003 年 2 月</b>	<p><b>ISS/ ISE</b></p> <p>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?</p>	<p>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。</p> <p>CTD 的临床安全性章节大致遵循 ISS/ISE 章节的纲要, 部分根据 ICHE-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。</p>

## CTD 有效性 (M4E) 问答 (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。有关这些部分的任何问题都可以向审评部门提出。</p>
<b>11</b>	<b>2003 年 11 月</b>	<p><b>微生物数据</b> 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。 此外，微生物信息在非临床部分也可以适当提及。</p>
<b>12</b>	<b>2003 年 11 月</b>	<p><b>临床变更</b> 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) 问答 (R4)

批准日期		问题	回答
13	2003 年 11 月	<p><b>有效性综合总结 (ISE) - 第 2.7 节临床总结 - 统计列表</b></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><b>交叉引用/交叉字符串 (纸质申报资料)</b></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>在章节编号之外再加上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, 建议交叉字符串中仅包含章节编号, 另行写上一些文字, 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><b>安全性数据库的局限性和潜在影响</b></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</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"> <li>● 非临床毒理学和安全性药理学方面的相关问题, 诸如无法通过现有人体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</li> </ul>

## CTD 有效性 (M4E) 问答 (R4)

批准日期	问题	回答
	<p>以采取的任何上市后措施以弥补局限性。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>的相关问题，或者由不完整的检查而引起的相关问题。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 人体安全性数据库的局限性。例如： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 患者选择标准排除了在实践中有可能成为治疗候选人的群体。</li> <li>○ 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。）</li> <li>○ 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。</li> </ul> </li> <li>● 对于一般人群或者特定亚组中，需要对其发生频率和/或严重程度进行进一步界定或评估的已知不良反应和潜在不良反应。</li> <li>● 需要进一步评估的重要的潜在风险（例如，药理相关药物的已知风险）。</li> <li>● 未得到充分评估的药物相互作用。</li> </ul> <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。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）附上任何特定研究的方案。</p>

CTD 有效性 (M4E) 问答 (R4)			
批准日期	问题	回答	
			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。
16	2003 年 11 月	<p><b>多种适应证</b></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> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.7.3. UTI 临床有效性总结</li> <li>2.7.3.1. UTI 背景</li> <li>2.7.3.2. UTI 个体研究的结果总结</li> <li>2.7.3.3. UTI 比较和分析</li> <li>2.7.3.3.1. UTI 研究人群</li> <li>2.7.3.3.2. UTI 有效性结果的比较</li> <li>2.7.3. 肺炎临床有效性摘要</li> <li>2.7.3.1. 肺炎背景</li> </ul> <p>其他章节如有需要也可以这样组织。</p>

<b>CTD 有效性 (M4E) 问答 (R4)</b>		
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	2003 年 11 月	<p><b>叙述性描述</b></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。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子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，重复子元素可以置于 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子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，重复子元素应当置于 5.4“参考文献”标题之下。</p>

## M4E 专业术语表

序号	英文原文	中文翻译
1	Accumulation of the parent drug and its metabolite	母体药物和其代谢物的蓄积
2	Accuracy	准确度
3	Active control	阳性对照
4	Adverse event	不良事件
5	Area-under-curve	曲线下面积
6	Benefit-Risk assessment	获益-风险评估
7	Benefits and Risks	获益与风险
8	Bioavailability (BA)	生物利用度
9	Bioequivalence (BE)	生物等效性
10	Biopharmaceutics	生物药剂学
11	Blinding	盲法
12	Bridging study	桥接研究
13	Case report form	病例报告表
14	Causal relationship	因果关系
15	Clearance	清除率
16	Clinical efficacy	临床有效性
17	Clinical endpoint	临床终点
18	Clinical pharmacology	临床药理学

19	Clinical safety	临床安全性
20	Clinical study	临床研究
21	Clinical study report	临床研究报告
22	clinical summary	临床总结
23	Clinical trial	临床试验
24	Clinical variation	临床变更
25	Comparative bioavailability (BA)	相对生物利用度
26	Concentration-response relationship	浓度-效应关系
27	Concomitant illness	合并症
28	Concomitant therapy	合并治疗
29	Control group	对照组
30	Controlled clinical study	对照临床研究
31	Convenience	依从性
32	Current therapy	现有治疗手段
33	Disease or condition	疾病或身体状况
34	Dosage form	剂型
35	Dosage form proportionality study	剂型比例研究
36	Dose	剂量
37	Dose-response relationship	剂量-效应关系
38	Drug	药物
39	Drug abuse	药物滥用

40	Drug interaction	药物相互作用
41	Drugs used off-label	超说明书用药
42	Efficacy	有效性
43	Enrichment strategy	富集策略
44	Enzymatic pathway	酶通路
45	Equivalence	等效性
46	Ethnic factor	种族因素
47	Exposure to the drug	药物暴露
48	Extrinsic factor PK study	外在因素 PK 研究
49	Food-effect study	食物-效应研究
50	Formulation	制剂
51	Guidance	指南
52	Genetic difference	遗传差异
53	Genetic polymorphism	遗传多态性
54	Granularity document	粒度文件
55	Healthy subject PK	健康受试者 PK
56	hepatic metabolism	肝脏代谢
57	Incidence	发病率
58	Indication	适应症
59	Individual patient listing	个体患者列表
60	Initial tolerability study	初始耐受性研究

61	Integrated summary of effectiveness (ISE)	有效性综合总结
62	Integrated summary of safety (ISS)	安全性综合总结
63	Intrinsic factor PK study	内在因素 PK 研究
64	Key benefit	主要获益
65	Key risk	主要风险
66	Labeling	说明书
67	Leaf element	子元素
68	Mass balance	物料平衡
69	Maximum plasma concentration	血浆峰浓度
70	Meta-analysis	荟萃分析
71	Metabolic pathway	代谢通路
72	Missing data	缺失数据
73	Misuse	误用
74	Morbidity	患病率
75	Mortality	死亡率
76	Narrative	叙述性描述
77	Non-inferiority margin	非劣效界值
78	Non-inferiority trial	非劣效性试验
79	Non-serious adverse event	非严重不良事件
80	Open extension study	开放性扩展研究
81	Overall extent of exposure	总体暴露程度

82	Overdose	药物过量
83	Overview	综述
84	Peak exposure	暴露量峰值
85	Pharmacodynamics	药效动力学
86	Pharmacokinetic(pk)	药代动力学
87	Pharmacovigilance	药物警戒
88	Placebo	安慰剂
89	Polymorphic metabolism.	代谢多态性
90	Population PK study	群体 PK 研究
91	Post hoc exercise.	事后分析
92	Preamble	前言
93	Precision	精密度
94	Primary study endpoint	主要研究终点
95	Randomisation	随机化
96	Rebound	反跳
97	Reliability	可靠性
98	Results across studies	研究间结果
99	Results of individual study	单项研究结果
100	Risk management	风险管理
101	Safety	安全性
102	Sensitivity	灵敏度

103	Serious adverse event	严重不良事件
104	Significant adverse event	重要不良事件
105	Single and repeated-dose PK	单次给药和重复给药 PK
106	Sparse sampling	稀疏采样
107	Specificity	特异性
108	Sub-groups	亚组
109	Sub-population	亚群
110	Superiority	优效性
111	Surrogate endpoint	替代终点
112	Susceptibility	易感性
113	Therapeutic context	治疗背景
114	Tolerability	耐受性
115	Tolerance	耐药
116	Total exposure	总暴露量
117	Treatment duration	治疗持续时间
118	Uncontrolled clinical study	非对照临床研究
119	Vitro dissolution	体外溶出度
120	Withdrawal	撤药
121	Written summary	文字总结

国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

人用药品注册通用技术文档：

质量-M4Q (R1)

模块 2 的质量综述

模块 3：质量

ICH 现行第四阶段版本

2002 年 9 月 12 日

*按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并经各监管方征求了意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。*

## M4Q (R1)

### 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
M4Q	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	M4Q
M4Q	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	M4Q

### 现行第四阶段版本

M4Q	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09月12日	M4Q (R1)
-----	--	-------------	----------

为了促进 M4/M4E/M4S/M4Q 指导原则的实施，ICH 专家拟定了一系列问答，可从 ICH 网站 <http://www.ich.org> 下载。

### M4Q 问答历史

M4Q 问答	指导委员会批准。	2002年09月12日	M4Q 问答
--------	----------	-------------	--------

### 网站上公布的现行 M4Q 问答

M4Q 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年7月18日	M4Q 问答 (R1)
--------	--------------	------------	-------------

# 人用药品注册通用技术文档：质量

## 模块 2 的质量综述

### 模块 3：质量

#### ICH 协调的三方指导原则

在 2000 年 11 月 9 日召开的 ICH 指导委员会会议上 ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH（三方）监管机构采纳。

（在 2002 年 9 月 11 日至 12 日召开的华盛顿特区会议上，为保持一致性，对编号和章节标题进行了校订，并同意应用在 e-CTD 中。）

#### 目录

模块 2：通用技术文档总结 .....	1
2.3：质量综述（QOS） .....	1
引言 .....	1
2.3.S 原料药（名称，生产商） .....	1
2.3.S.1 基本信息（名称，生产商） .....	1
2.3.S.2 生产（名称，生产商） .....	1
2.3.S.3 特性鉴定（名称，生产商） .....	2
2.3.S.4 原料药的质量控制（名称，生产商） .....	2
2.3.S.5 对照品/标准品（名称，生产商） .....	2
2.3.S.6 包装系统（名称，生产商） .....	2
2.3.S.7 稳定性（名称，生产商） .....	2
2.3.P 制剂（名称，剂型） .....	3
2.3.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型） .....	3
2.3.P.2 产品开发（名称，剂型） .....	3
2.3.P.3 生产（名称，剂型） .....	3
2.3.P.4 辅料的控制（名称，剂型） .....	3
2.3.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型） .....	3
2.3.P.6 对照品/标准品（名称，剂型） .....	3
2.3.P.7 包装系统（名称，剂型） .....	3
2.3.P.8 稳定性（名称，剂型） .....	3
2.3.A 附录.....	4
2.3.A.1 设施和设备（名称，生产商） .....	4
2.3.A.2 外源因子的安全性评价（名称、剂型、生产商） .....	4

2.3.A.3 辅料 .....	4
<b>2.3.R 区域性信息.....</b>	<b>4</b>
<b>模块 3: 质量 .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1.模块 3 的目录 .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.主体数据 .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2.S 原料药 (名称, 生产商) .....</b>	<b>5</b>
3.2.S.1 基本信息 (名称, 生产商) .....	5
3.2.S.1.1 药品名称 (名称, 生产商) .....	5
3.2.S.1.2 结构 (名称, 生产商) .....	5
3.2.S.1.3 基本性质 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2 生产 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2.1 生产商 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2.2 生产工艺和工艺控制 (名称, 生产商) .....	6
3.2.S.2.3 物料控制 (名称, 生产商) .....	7
3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制 (名称, 生产商) .....	8
3.2.S.2.5 工艺验证和/或评价 (名称, 生产商) .....	8
3.2.S.2.6 生产工艺的开发 (名称, 生产商) .....	9
3.2.S.3 特性鉴定 (名称、生产商) .....	9
3.2.S.3.1 结构和理化性质 (名称, 生产商) .....	9
3.2.S.3.2 杂质 (名称, 生产商) .....	9
3.2.S.4 原料药的质量控制 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.1 质量标准 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.2 分析方法 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.3 分析方法的验证 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.4 批分析 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.4.5 质量标准制定依据 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.5 对照品/标准品 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.6 包装系统 (名称, 生产商) .....	10
3.2.S.7 稳定性 (名称, 生产商) .....	11
3.2.S.7.1 稳定性总结和结论 (名称, 生产商) .....	11
3.2.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺 (名称, 生产商) .....	11
3.2.S.7.3 稳定性数据 (名称, 生产商) .....	11
<b>3.2.P 制剂 (名称, 剂型) .....</b>	<b>11</b>
3.2.P.1 剂型及产品组成 (名称, 剂型) .....	11
3.2.P.2 产品开发 (名称, 剂型) .....	11

3.2.P.2.1 处方组成（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.1.1 原料药（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.1.2 辅料（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2 制剂（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2.1 处方开发过程（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2.2 过量投料（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.2.3 制剂相关特性（名称、剂型） .....	12
3.2.P.2.3 生产工艺的开发（名称、剂型） .....	12
3.2.P.2.4 包装系统（名称，剂型） .....	12
3.2.P.2.5 微生物属性（名称，剂型） .....	13
3.2.P.2.6 相容性（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3 生产（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3.1 生产商（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3.2 批处方（名称，剂型） .....	13
3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制（名称、剂型） .....	13
3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制（名称、剂型） .....	13
3.2.P.3.5 工艺验证和/或评价（名称、剂型） .....	14
3.2.P.4 辅料的控制（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.1 质量标准（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.2 分析方法（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.3 分析方法的验证（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.4 质量标准制定依据（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.5 人源或动物源辅料（名称，剂型） .....	14
3.2.P.4.6 新型辅料（名称，剂型） .....	14
3.2.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型） .....	14
3.2.P.5.1 质量标准（名称，剂型） .....	14
3.2.P.5.2 分析方法（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.3 分析方法的验证（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.4 批分析（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.5 杂质分析（名称，剂型） .....	15
3.2.P.5.6 质量标准制定依据（名称，剂型） .....	15
3.2.P.6 对照品/标准品（名称，剂型） .....	15
3.2.P.7 包装系统（名称，剂型） .....	15
3.2.P.8 稳定性（名称，剂型） .....	16
3.2.P.8.1 稳定性总结和结论（名称、剂型） .....	16
3.2.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺（名称、剂型） .....	16

---

3.2.P.8.3 稳定性数据（名称，剂型） .....	16
3.2.A 附录.....	16
3.2.A.1 设施和设备（名称，生产商） .....	16
3.2.A.2 外源因子的安全性评价（名称、剂型、生产商） .....	16
3.2.A.3 辅料.....	17
3.2.R 区域性信息.....	17
3.3 参考文献.....	18

## 模块 2：通用技术文档总结

### 2.3：质量综述（QOS）

质量综述（QOS）是对模块 3 中主体数据的总结。质量综述不应包含未出现在 CTD 模块 3 或其他部分的信息或数据。

质量综述应包括各章节的充分信息，为质量审评员提供模块 3 的综述。质量综述还应重点强调产品的关键参数，如果存在未遵循指导原则的情况，应提供合理性论证。质量综述还应对质量模块章节中的信息与其他模块中的支持性信息整合后的关键问题进行讨论（如，通过 CTD-S 模块中毒理学研究进行杂质界定），包括交叉引用其他模块的卷号和页码。

除附表及附图外，质量综述一般不应超过 40 页。对于生物技术产品及生产工艺较复杂的产品，本文件篇幅可增加，但通常不应超过 80 页（不包括附表及附图）。

以下斜体字表示附表、附图或其他项目可直接从模块 3 导入。

#### 引言

引言应包括原料药的专有名称、非专有名称或通用名称，公司名称、剂型、规格、给药途径和拟定的适应症。

#### 2.3.S 原料药（名称，生产商）

##### 2.3.S.1 基本信息（名称，生产商）

应包括 3.2.S.1 中的信息。

##### 2.3.S.2 生产（名称，生产商）

应包括 3.2.S.2 中的信息：

- 生产商信息；
- 简述生产工艺（包括如，起始物料、关键步骤和返工）和过程控制，其应能持续稳定地生产出符合标准的产品；
- 工艺流程图，参见 3.2.S.2.2；
- 提供原料药生产中使用的生物源性原材料、起始物料及其来源，参见 3.2.S.2.3；
- 提供关键步骤及其制定依据，工艺控制及其可接受标准。突出显示关键中间体，参见 3.2.S.2.4；
- 工艺验证和/或评价的说明，参见 3.2.S.2.5；

• 简要总结生产工艺开发过程中发生的主要变更，并评价产品的一致性，参见 3.2.S.2.6。质量综述还应交叉引用使用了这些受生产工艺变更影响的批次进行的非临床和临床研究，如申报资料 CTD-S 和 CTD-E 模块所述。

### **2.3.S.3 特性鉴定（名称，生产商）**

#### 新化学实体：

应包括 3.2.S.3.1 所述对结构及异构化证据的解析总结。

当原料药呈手性时，应明确非临床和临床研究中是否使用了特定的立体异构体或立体异构体混合物，还应标明拟上市终产品中使用的原料药的立体异构体信息。

#### 生物技术产品：

应包括目标产品及产品相关物质的说明，以及基本性质、特征和特性鉴定数据（例如，一级、高级结构和生物活性）总结，参见 3.2.S.3.1。

#### 新化学实体及生物技术产品：

质量综述应总结合成、生产和/或降解产生的潜在及实际检出杂质的数据，并总结单个杂质及总杂质标准限度的设定依据。质量综述还应总结用于非临床研究及临床试验的原料药批次，以及采用拟定的商业化工艺生产的代表性原料药批次的杂质水平。应说明杂质限度设定的合理性。

*应提供 3.2.S.3.2 中的数据汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.S.4 原料药的质量控制（名称，生产商）**

应提供质量标准制定依据、分析方法及方法学验证的简要总结。

*应提供 3.2.S.4.1 中的质量标准。*

*应提供 3.2.S.4.4 中的批分析汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.S.5 对照品/标准品（名称，生产商）**

应提供 3.2.S.5 中的信息（必要时列表提供）。

### **2.3.S.6 包装系统（名称，生产商）**

应提供对 3.2.S.6 信息的简述和讨论。

### **2.3.S.7 稳定性（名称，生产商）**

应总结所进行的稳定性研究（考察条件、样品批次和分析方法），并对 3.2.S.7.1 中所述的相关结果、结论、拟定的贮藏条件、复检日期或有效期进行简要讨论。

应提供 3.2.S.7.2 所述批准后的稳定性研究方案。

*应提供 3.2.S.7.3 的稳定性结果汇总表，必要时提供相应的图示。*

## **2.3.P 制剂（名称，剂型）**

### **2.3.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.1 中的信息。

*应提供 3.2.P.1 中的组成。*

### **2.3.P.2 产品开发（名称，剂型）**

应提供对 3.2.P.2 信息及数据的论述。

*应提供临床试验批次处方组成的汇总表，以及代表性的溶出曲线（如相关）。*

### **2.3.P.3 生产（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.3 的信息：

- 生产商信息。
- 简述生产工艺及过程控制，其应能持续稳定地生产出符合标准的产品。
- *工艺流程图，参见 3.2.P.3.3。*
- 简述 3.2.P.3.5 中所述的工艺验证和/或评价。

### **2.3.P.4 辅料的控制（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.4 所述辅料质量的简要总结。

### **2.3.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型）**

应提供质量标准制定依据的简要总结，以及对分析方法及方法学验证、杂质分析的总结。

*应提供 3.2.P.5.1 中的质量标准。*

*应提供 3.2.P.5.4 中的批分析汇总表，必要时提供相应的图示。*

### **2.3.P.6 对照品/标准品（名称，剂型）**

应提供 3.2.P.6 中的信息（必要时列表提供）。

### **2.3.P.7 包装系统（名称，剂型）**

应提供对 3.2.P.7 信息的简述和讨论。

### **2.3.P.8 稳定性（名称，剂型）**

应总结所进行的稳定性研究（考察条件、样品批次和分析方法），并对稳定性研究的结果、结论及数据分析进行简要论述。应提供贮藏条件和有效期，以及使用中的贮藏条件和有效期（如适用）的相关结论。

*应提供 3.2.P.8.3 的稳定性结果汇总表，必要时提供相应的图示。*

应提供 3.2.P.8.2 所述的批准后的稳定性研究方案。

## **2.3.A 附录**

### **2.3.A.1 设施和设备（名称，生产商）**

生物技术产品：

应提供 3.2.A.1 所述的设施信息总结。

### **2.3.A.2 外源因子的安全性评价（名称、剂型、生产商）**

应针对生产中的内源因子及外源因子所采取的控制措施进行论述。

*应提供 3.2.A.2 的病毒清除研究中病毒下降系数汇总表。*

### **2.3.A.3 辅料**

### **2.3.R 区域性信息**

应提供“3.2.R”中特定的区域性信息的简述（如适用）。

## 模块 3：质量

### 指导原则的范围

本文旨在提供 ICH 指导原则 Q6A（“新化学实体”）和 Q6B（“生物技术产品”）范围中规定的原料药及其对应制剂注册申请格式的指南。本格式也可能适用于某些其他类别的产品。为了确定本格式对于特定类型产品的适用性，申请人应咨询相应的监管机构。

各章节标题后的文本仅用于解释和说明。这些章节的内容应包括现行 ICH 指导原则所述的相关信息，但并非所有章节的内容都已协调一致。本指导原则中的“主体数据”仅指明相关信息应放在什么位置。本指导原则既未说明特定的支持性数据的类型，也未明确其详尽程度，这两项内容均可取决于区域性指南。

3.2.R 部分（区域性信息）的各章节标题提供了一些并非所有 ICH 地区都通用的典型信息的例子。因此，这些章节所提供的信息应基于相关的区域性指导原则。

### 3.1.模块 3 的目录

应提供申报资料的目录。

### 3.2.主体数据

#### 3.2.S 原料药<sup>1</sup>（名称，生产商）

##### 3.2.S.1 基本信息（名称，生产商）

###### 3.2.S.1.1 药品名称（名称，生产商）

应提供原料药的名称信息。例如：

- 推荐的国际非专利药品名称（INN）；
- 药典名称（如相关）；
- 化学名称；
- 公司或实验室代号；
- 其他非专有名称，如，国家名称、美国采用的名称（USAN）、日本采用的名称（JAN）；英国采用的名称（BAN），以及
- 化学文摘（CAS）登记号。

###### 3.2.S.1.2 结构（名称，生产商）

新化学实体：

---

<sup>1</sup>对于含 1 种以上原料药的制剂，各原料药应完整提交“S”部分要求的信息。

应提供结构式，包括相对构型和绝对构型、分子式和相对分子量。

#### **生物技术产品：**

应提供氨基酸序列图，注明糖基化或其他翻译后修饰位点，并提供相对分子量（如适用）。

##### **3.2.S.1.3 基本性质（名称，生产商）**

应列表提供原料药的理化性质和其他相关性质，包括生物技术产品的生物活性。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

##### **3.2.S.2 生产（名称，生产商）**

###### **3.2.S.2.1 生产商（名称，生产商）**

应提供每个生产商名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的所有指定生产场所或设施。

###### **3.2.S.2.2 生产工艺和工艺控制（名称，生产商）**

原料药生产工艺的描述代表申请人对原料药生产的承诺。应提供生产工艺和工艺控制的充足信息。例如：

#### **新化学实体：**

应提供合成工艺的流程图，包括分子式、投料量、收率范围，提供起始物料、中间体、反应试剂及原料药的化学结构式，应体现立体构型，标明工艺参数及溶剂。

应按工艺流程来描述工艺操作，包括如，原材料、溶剂、催化剂和反应试剂的投料量（应为具有代表性的商业化生产规模）。明确关键步骤、工艺控制、生产设备和反应条件（如温度、压力、pH、时间）等。

对备选生产工艺应以与申报工艺相同的详尽程度进行解释和描述。应明确返工步骤并提供合理依据。应在 3.2.S.2.5 中引用或提交支持其合理性的数据。

#### **生物技术产品：**

应提供生产工艺信息，通常始于细胞库种子，包括细胞培养、收获、纯化和修饰、灌装、贮藏和运输条件。

##### 批和批量的定义

应提供批次编号系统的说明，包括收获物或中间体的合并，以及批量或规模的信息。

##### 细胞培养和收获

应提供流程图以说明，从最初接种物（如一支或多支工作细胞库安瓿中的细胞）到最后收获操作的生产线路。流程图应包括所有步骤（如单元操作）和中间体。应包括各

阶段的相关信息，如细胞群倍增水平、细胞浓度、体积、pH、培养时间、放置时间和温度。应确定关键步骤和关键中间体，并建立相应质量标准（如 3.2.S.2.4 所述）。

应对流程图中各个工艺步骤进行描述，包括如，规模、培养基和其他添加剂（详见 3.2.S.2.3）、主要设备（详见 3.2.A.1）、工艺控制（包括生产过程中检测和操作参数）、工艺步骤、设备、中间体及可接受标准（详见 3.2.S.2.4）。还应提供有关物料在各步骤、设备、区域及建筑物（如适用）之间输送的程序，以及运输及贮藏条件的信息。（详见 3.2.S.2.4 中的运输和贮藏条件）。

#### 纯化和修饰反应

应提供从收获液到原料药灌装前纯化步骤（如单元操作）的流程图。包括各阶段的所有步骤、中间体及其他的相关信息（如体积、pH、关键工艺时间、放置时间、温度、洗脱图和收峰条件、中间体的贮藏（如适用））。应标明在 3.2.S.2.4 中建立了质量标准的关键步骤。

应对流程图所确定的各工艺步骤进行描述，包括如，规模、缓冲液和其他试剂（详见 3.2.S.2.3）、主要设备（详见 3.2.A.1）和物料等信息。对于如滤膜及色谱树脂等物料，还应提供使用条件及重复使用的信息。（设备详见 3.2.A.1，色谱柱及滤膜重复使用及再生的验证研究参见 3.2.S.2.5。）描述应包括工艺控制（包括过程中检测和操作参数）及工艺步骤、设备和中间体的可接受标准（详见 3.2.S.2.4）。

应描述中间体或原料药的返工程序及标准（应在 3.2.S.2.5 中详述）。

还应提供有关物料在各步骤、设备、区域及建筑物（如适用）之间流转的程序，以及运输及贮藏条件的信息（运输及贮藏条件详见 3.2.S.2.4）。

#### 灌装、贮藏和运输

应提供原料药灌装程序、工艺控制（包括过程中检测和操作参数）及可接受标准的说明（详见 3.2.S.2.4）。应描述用于原料药贮藏的包装系统（详见 3.2.S.6）和贮藏及运输条件。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5B 和 Q6B

#### **3.2.S.2.3 物料控制（名称，生产商）**

应列出原料药生产所用的物料（如，原材料、起始物料、溶剂、反应试剂和催化剂等），并说明各物料在工艺中所使用的步骤。应提供这些物料的质量控制信息。如适用，应提供信息证明这些物料（包括生物源性物料，如，培养基组分、单克隆抗体、酶等）符合适当的标准，从而满足其拟定的用途（包括外源因子的清除或控制）。对于生物源

性物料，该信息可包括来源、生产及特性鉴定。（新化学实体和生物技术产品的详情均参见 3.2.A.2）

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **生物技术产品：**

##### 来源和生物源性起始物料的控制

应提供生物源性物料的病毒安全性信息总结。（详见 3.2.A.2）

##### 细胞基质的来源、历史和构建

应提供细胞基质来源及表达系统构建信息，包括对细胞系的基因修饰、从起始细胞克隆构建主细胞库的信息，如 Q5B 和 Q5D 所述。

##### 细胞建库系统、特性鉴定和检验

应提供有关细胞库建立、质量控制及细胞系在生产和贮藏过程中的稳定性信息（包括建立主细胞库和工作细胞库的过程），如 Q5B 和 Q5D 所述。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5B、Q5C 和 Q5D

#### **3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制（名称，生产商）**

关键步骤：对于 3.2.S.2.2 中标明的确保生产工艺受控的关键步骤，应提供其中进行的检测及可接受标准（包括制定依据及试验数据）。

中间体：应提供生产工艺中已分离中间体的质量控制信息。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

生物技术产品附加要求：应提供支持贮藏条件的稳定性数据。

参考 ICH 指导原则：Q5C

#### **3.2.S.2.5 工艺验证和/或评价（名称，生产商）**

应提供无菌和灭菌工艺的工艺验证和/或评价信息。

#### **生物技术产品：**

应提供充分的验证和评价研究信息，以证明生产工艺（包括返工步骤）适合其预定目的，并支持关键工艺控制措施（操作参数和过程中检测）的选择及其在关键生产步骤（如细胞培养、收获、纯化和修饰）的限度。

应阐述研究计划并提供所进行研究的结果、分析及结论。应交叉参引分析方法和相应的验证（如 3.2.S.2.4、3.2.S.4.3），或将其作为论证选择关键工艺控制项和可接受标准的合理性的一部分内容来提供。

对于旨在去除或灭活病毒污染物的生产步骤，其评价研究信息应在 3.2.A.2 中提供。

### **3.2.S.2.6 生产工艺的开发 (名称, 生产商)**

#### **新化学实体:**

应说明并论述用于生产非临床批次、临床批次、放大批次、中试规模批次以及生产规模批次 (如适用) 的原料药生产工艺和/或生产场地发生的主要变更。

应引用 3.2.S.4.4 中提供的原料药数据。

参考 ICH 指导原则: Q3A

#### **生物技术产品:**

应提供 3.2.S.2.2 所述生产工艺的开发过程。应包括用于支持上市申请的原料药批次 (如非临床或临床研究) 的生产变更情况 (例如, 工艺或关键设备的变更) 的说明, 并解释变更原因。应提供开发过程中生产的原料药批次的相关信息, 如与变更相关的批号、生产规模和用途 (如稳定性、非临床和参比物质)。

通过评估变更对原料药 (和/或中间体, 如适用) 质量的影响来评价变更的重要性。对于重要变更, 应提供相关原料药批次的可比性分析数据, 以确定对原料药质量的影响 (参见 Q6B)。对数据的讨论应包括检测项目的选择依据和结果的评价。

必要时, 用于评价生产变更对原料药及相应制剂影响的分析研究还应包括非临床和临床研究, 并注明这些交叉引用的研究在申报资料其他模块中的位置。

应参考第 3.2.S.4.4 节中提供的原料药数据。

参考 ICH 指导原则: Q6B

### **3.2.S.3 特性鉴定 (名称, 生产商)**

#### **3.2.S.3.1 结构和理化性质 (名称, 生产商)**

#### **新化学实体:**

应提供结合合成路线和光谱分析等方法进行的结构确证信息。如可能产生异构化, 则需确证立体结构; 如存在多晶型, 也需要提供相关确证信息。

参考 ICH 指导原则: Q6A

#### **生物技术产品:**

对于目标产品和产品相关的物质, 应提供一级、二级和高级结构、翻译后修饰的形式 (如糖型)、生物活性、纯度和免疫化学性质 (如相关) 的详细信息。

参考 ICH 指导原则: Q6B

#### **3.2.S.3.2 杂质 (名称, 生产商)**

应提供杂质相关信息。

参考 ICH 指导原则：Q3A、Q3C、Q5C、Q6A 和 Q6B

### **3.2.S.4 原料药的质量控制（名称，生产商）**

#### **3.2.S.4.1 质量标准（名称，生产商）**

应提供原料药的质量标准。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.4.2 分析方法（名称，生产商）**

应提供原料药各检测项目的分析方法。

参考 ICH 指导原则：Q2A 和 Q6B

#### **3.2.S.4.3 分析方法的验证（名称，生产商）**

应提供原料药各检测项目所用分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B 和 Q6B

#### **3.2.S.4.4 批分析（名称，生产商）**

应提供批次信息和批分析结果。

参考 ICH 指导原则：Q3A、Q3C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.4.5 质量标准制定依据（名称，生产商）**

应提供原料药质量标准制定依据。

参考 ICH 指导原则：Q3A、Q3C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.5 对照品/标准品（名称，生产商）**

应提供用于原料药检测的对照品/标准品信息。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.S.6 包装系统（名称，生产商）**

应提供包装系统的说明，包括各初级包装组件结构材料的鉴别及其质量标准。质量标准应包括性状和鉴别（以具体的图例表示关键尺寸，如适用）。如适用，应提供非药典方法（包括相应的验证）。

对于非功能性次级包装组件（如不提供额外保护的包材），仅提供简要说明。对于功能性次级包装组件，应提供更多的信息。

应结合如材料的选择、防潮和避光、包装材料与原料药的相容性，包括容器的吸附和浸出，和/或包装材料的安全性等进行包材适用性的论述。

### 3.2.S.7 稳定性（名称，生产商）

#### 3.2.S.7.1 稳定性总结和结论（名称，生产商）

应总结所进行的稳定性研究的类型、采用的方案和研究结果。提供稳定性试验结果，比如强制降解研究和强力试验，以及确定的贮藏条件、复检日期或有效期（如适用）。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B 和 Q5C

#### 3.2.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺（名称，生产商）

应提供批准后的稳定性研究方案和承诺。

参考 ICH 指导原则：Q1A 和 Q5C

#### 3.2.S.7.3 稳定性数据（名称，生产商）

应以适当的形式，如表格、图示或文字叙述等，提供稳定性研究的结果（如，强制降解研究和强力试验）。应提供获得稳定性数据所采用的分析方法及其方法学验证信息。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B、Q2A、Q2B 和 Q5C

### 3.2.P 制剂（名称，剂型）

#### 3.2.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型）

应提供制剂及其组成的说明。这些信息应包括，如：

- 剂型<sup>2</sup>的说明；
- 处方组成，如，以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用、执行的标准（如药典各论或生产商质量标准）。如有过量投料的情况需进行说明。
- 附带复溶稀释剂的说明；
- 制剂包装系统类型，以及附带复溶稀释剂的包装系统类型（如适用）。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### 3.2.P.2 产品开发（名称，剂型）

产品开发章节应包含为了论述剂型、处方、生产工艺、包装系统、微生物属性和使用说明均支持开发目标而进行的开发研究的信息。此处所述的研究与根据质量标准进行常规控制检验不同。另外，本章节应明确影响批间重现性、制剂性能及质量的处方及工艺属性（关键参数）。可提供特定研究或文献资料的支持性数据和结果，或将其附在产品开发章节之后。其他支持性数据可引用申报资料中相关的非临床或临床章节。

---

<sup>2</sup>对于附带复溶稀释剂的制剂，应在单独的“P”章节提供关于稀释剂的信息

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

### **3.2.P.2.1 处方组成 (名称, 剂型)**

#### **3.2.P.2.1.1 原料药 (名称, 剂型)**

应论述 3.2.P.1 中列出的辅料与原料药的相容性。此外, 还应说明能影响制剂性能的原料药的关键理化性质 (如, 水分、溶解性、粒度分布、多晶型或固体形态等)。

对于复方制剂, 应论述各原料药之间的相容性。

#### **3.2.P.2.1.2 辅料 (名称, 剂型)**

应针对 3.2.P.1 中辅料种类的选择、用量的确定以及影响制剂性能的辅料性质进行论述。

### **3.2.P.2.2 制剂 (名称, 剂型)**

#### **3.2.P.2.2.1 处方开发过程 (名称, 剂型)**

应结合拟定的给药途径和用法, 提供产品开发的简要总结。应提供临床批次处方与 3.2.P.1 所述处方 (如, 组成) 的差异。应提供体外研究 (如溶出度等) 或体内研究 (生物等效性) 的对比结果 (如适用)。

#### **3.2.P.2.2.2 过量投料 (名称, 剂型)**

应提供 3.2.P.1 处方中过量投料的合理性依据。

#### **3.2.P.2.2.3 制剂相关特性 (名称, 剂型)**

应论证与制剂性能相关的参数, 如 pH、离子强度、溶出度、再分散性、复溶、粒度分布、聚合、多晶型、流变学特征、生物活性或效价、和/或免疫活性。

### **3.2.P.2.3 生产工艺的开发 (名称, 剂型)**

应对 3.2.P.3.3 所述的生产工艺的选择和优化进行解释, 尤其是关键步骤。如相关, 应对灭菌方法进行解释并提供合理依据。

应明确生产关键临床批次所用的生产工艺与 3.2.P.3.3 所述的生产工艺之间的差异, 并论述这些差异是否对制剂性能产生影响。

### **3.2.P.2.4 包装系统 (名称, 剂型)**

应对制剂贮藏、运输和使用时所用的包装系统 (参见 3.2.P.7) 的适用性进行论述, 例如材料的选择、防潮和避光功能、结构材料与制剂的相容性 (包括容器的吸附和浸出)、结构材料的安全性以及性能 (如, 作为制剂的一部分时, 递送装置给药剂量的重现性)。

### **3.2.P.2.5 微生物属性 (名称, 剂型)**

如适用, 应说明制剂的微生物属性, 包括如, 非无菌产品不进行微生物限度检查和含有抑菌防腐剂的剂型中抑菌剂的选择及抑菌效果的合理性。对于无菌产品, 应论述包装系统防止微生物污染的完整性。

### **3.2.P.2.6 相容性 (名称, 剂型)**

应说明制剂与复溶稀释剂或给药装置的相容性 (如, 原料药在溶液中沉淀、吸附至注射器、稳定性等), 从而为说明书提供适当的支持性信息。

### **3.2.P.3 生产 (名称, 剂型)**

#### **3.2.P.3.1 生产商 (名称, 剂型)**

应提供每个生产商名称、地址和职责, 包括合同商、以及生产和检验所涉及的所有拟定生产场所或设施。

#### **3.2.P.3.2 批处方 (名称, 剂型)**

应提供批处方组成, 以表格的方式列出制剂生产工艺中使用的所有成分, 列明各成分每批的用量和执行的质量标准, 如有过量投料的情况需给予说明。

#### **3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制 (名称, 剂型)**

应提供流程图, 其中应涵盖所有的工艺步骤、各物料的加入顺序, 并标明关键步骤、工艺控制、中间体检测或成品控制的环节。

提供生产工艺描述 (包括包装步骤), 明确工艺步骤和生产规模。应更详细地描述直接影响产品质量的新型工艺或技术以及包装操作。生产设备至少应标明类型 (例如, 翻转混合机、在线均质机) 和生产能力 (如相关)。

工艺步骤应标明适当的工艺参数, 如时间、温度或 pH。相关数值可以是一个预设范围。关键步骤的参数范围应在 3.2.P.3.4 中进行论证。在特定情况下, 应说明生产环境的条件 (如, 泡腾产品的低湿条件)。

应论证物料返工的合理性。应参引或在本节 (3.2.P.3.3) 中提交支持该结论的数据。

此外, 对于生物技术产品, 适当时参见 3.2.A.1 设施部分。

参考 ICH 指导原则: Q6B

#### **3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制 (名称, 剂型)**

**关键步骤:** 对于在 3.2.P.3.3 中标明的确保生产工艺受控的关键步骤, 应提供其中进行的检测及可接受标准 (包括制定依据及试验数据)。

**中间体:** 应提供生产工艺中已分离中间体的质量控制信息。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B、Q6A 和 Q6B

### **3.2.P.3.5 工艺验证和/或评价（名称，剂型）**

对于生产工艺中的关键步骤或关键检测项目，应提供验证和/或评价研究的说明、文件和结果（例如灭菌工艺、无菌工艺或灌装的验证）。必要时应在 3.2.A.2 中提供病毒安全性评价资料。

参考 ICH 指导原则：Q6B

### **3.2.P.4 辅料的控制（名称，剂型）**

#### **3.2.P.4.1 质量标准（名称，剂型）**

应提供辅料的质量标准。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.4.2 分析方法（名称，剂型）**

如适用，应提供辅料检测项目的分析方法。

参考 ICH 指导原则：Q2A 和 Q6B

#### **3.2.P.4.3 分析方法的验证（名称，剂型）**

如适用，应提供辅料检测项目所用分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B 和 Q6B

#### **3.2.P.4.4 质量标准制定依据（名称，剂型）**

如适用，应提供拟定的辅料质量标准制定依据。

参考 ICH 指导原则：Q3C 和 Q6B

#### **3.2.P.4.5 人源或动物源辅料（名称，剂型）**

对于人源或动物源辅料，应提供有关外源因子的信息（如来源、质量标准、开展的检测项目、病毒安全性数据）。（详见 3.2.A.2）

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

#### **3.2.P.4.6 新型辅料（名称，剂型）**

对于在制剂中首次应用或用于新的给药途径的辅料，应根据原料药申报格式提供生产、特性鉴定和质量控制的全面信息，并交叉引用支持性的安全性数据（非临床和/或临床）（详见 3.2.A.3）。

### **3.2.P.5 制剂的质量控制（名称，剂型）**

#### **3.2.P.5.1 质量标准（名称，剂型）**

应提供制剂的质量标准。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.2 分析方法（名称，剂型）**

应提供用于制剂各检测项目的分析方法。

参考 ICH 指导原则：Q2A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.3 分析方法的验证（名称，剂型）**

应提供制剂各检测项目所用分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

参考 ICH 指导原则：Q2A、Q2B 和 Q6B

#### **3.2.P.5.4 批分析（名称，剂型）**

应提供批次说明和批分析结果。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q3C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.5 杂质分析（名称，剂型）**

应提供杂质分析信息（如之前未在“3.2.S.3.2 杂质”中提供）。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q5C、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.5.6 质量标准制定依据（名称，剂型）**

应提供拟定的制剂质量标准的制定依据。

参考 ICH 指导原则：Q3B、Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.6 对照品/标准品（名称，剂型）**

应提供用于制剂检测的对照品/标准品信息（如之前未在 3.2.S.5 “对照品/标准品”中提供）。

参考 ICH 指导原则：Q6A 和 Q6B

#### **3.2.P.7 包装系统（名称，剂型）**

应提供包装系统的说明，包括各初级包装组件结构材料的鉴别及其质量标准。质量标准应包括性状和鉴别（以具体的图例表示关键尺寸，如适用）。如适用，应提供非药典方法（及其验证）。

对于非功能性次级包装组件（如，既不提供额外保护，也不用于给药的包材），仅提供简要说明。对于功能性次级包装组件，应提供更多的信息。

适用性信息应置于 3.2.P.2。

### **3.2.P.8 稳定性（名称，剂型）**

#### **3.2.P.8.1 稳定性总结和结论（名称，剂型）**

应总结所进行的稳定性研究的类型、采用的方案和研究结果。提供确定的贮藏条件、有效期以及使用中贮藏条件和有效期（如适用）。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B、Q3B、Q5C 和 Q6A

#### **3.2.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺（名称，剂型）**

应提供批准后的稳定性研究方案和承诺。

参考 ICH 指导原则：Q1A 和 Q5C

#### **3.2.P.8.3 稳定性数据（名称，剂型）**

应以适当的形式（如表格、图示和文字叙述等）提供稳定性研究的结果。应提供获得稳定性数据所采用的分析方法及其方法学验证的信息。

有关杂质分析的信息参见 3.2.P.5.5。

参考 ICH 指导原则：Q1A、Q1B、Q2A、Q2B 和 Q5C

### **3.2.A 附录**

#### **3.2.A.1 设施和设备（名称，生产商）**

##### **生物技术产品：**

应提供描述生产流程的流程图，包括原材料、人员、废弃物和中间体进出生产区域的流向。应提供与保持产品完整性有关的相邻区域或房间的信息。

应包括与申请的产品在同一区域生产或操作的所有开发或批准的产品信息。

应提供与产品接触的设备及其用途（专用或多用）的总结说明。必要时，应包括特定设备和物料的准备、清洁、灭菌及贮藏信息。

应包括进行细胞库制备及产品生产操作的厂房防止生产区及设备发生污染或交叉污染的规程（如清洁和生产计划）及设计特征（如，区域分级）。

#### **3.2.A.2 外源因子的安全性评价（名称，剂型，生产商）**

本章节应提供与外源因子有关的潜在污染的风险评估信息。

##### **对于非病毒性外源因子：**

应提供避免及控制非病毒性外源因子（例如传染性海绵状脑病病原体、细菌、支原体、真菌）的详细信息。可包括诸如原材料及辅料的证书和/或检测，以及适合物料、工艺和试剂的生产工艺控制措施。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

#### 对于病毒性外源因子：

本章节应提供病毒安全性评估研究的详细信息。病毒评估研究应阐明生产中使用物料的安全性，以及生产过程中用于检测、评价和消除潜在风险方法的适用性。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

#### 生物源性物料

应提供评价动物和人源性物料（如生物体液、组织、器官和细胞系）病毒安全性的必要信息。（参见 3.2.S.2.3 和 3.2.P.4.5 中的相关信息）。对于细胞系，还应提供有关细胞系选择、检测和潜在病毒污染安全性评价及细胞库的病毒检测信息。（参见 3.2.S.2.3 中的相关信息）。

#### 在适当的生产阶段进行的检测

应论证选择在生产过程中进行病毒检测（如细胞基质、未加工收获物或清除病毒后检测）的合理性。应包括检测的类型、检测的灵敏度和专属性、检测的频率（如适用）。应提供检测结果来确认产品在适当的生产阶段没有病毒污染。（参见 3.2.S.2.4 和 3.2.P.3.4 中的相关信息）。

#### 未加工收获物的病毒检测

根据 Q5A 和 Q6B，应包括未加工收获物的病毒检测结果。

#### 病毒清除研究

根据 Q5A，应提供评价病毒清除的原理和方案，以及病毒清除研究的结果和评价。数据应包括：证实缩小规模模型可代表商业规模工艺；证明生产设备和原材料能充分灭活或去除病毒；并明确能有效去除或灭活病毒的生产步骤。（参见 3.2.S.2.5 和 3.2.P.3.5 中的相关信息）。

参考 ICH 指导原则：Q5A、Q5D 和 Q6B

### **3.2.A.3 辅料**

### **3.2.R 区域性信息**

针对每个区域的任何其他原料药和/或制剂信息，应在申报资料的 R 章节提供。申请人应查阅相应的区域性指导原则和/或向各监管方咨询是否有其他指南。

示例如下：

- 执行批记录（仅美国）
- 方法学验证包（仅美国）

- 可比性方案（仅美国）
- 制剂工艺验证方案（仅欧盟）  
当验证尚未完成时，应提供拟开展的研究综述。
- 医疗器械（仅欧盟）

### 3.3 参考文献

应提供关键参考文献（如适用）。



# 国际人用药品注册技术协调会

M4Q 执行工作组

问答 (R1)

现行版本

2003 年 7 月 17 日

为了促进 CTD 质量部分 (M4Q) 指导原则的实施, ICH 专家拟定了一系列问答:

### M4Q 问答 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
M4Q 问答	指导委员会批准。	2002 年 09 月 12 日	M4Q 问答

### 网站上公布的现行 M4Q 问答

M4Q 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 7 月 18 日	M4Q 问答 (R1)
--------	--------------	-----------------	-------------

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 M4Q 参考文件, 请参阅下文 M4Q 指导原则的文件变更历史。

### M4Q 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
M4Q	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	M4Q
M4Q	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	M4Q

### 现行第四阶段版本

M4Q	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 09 月 12 日	M4Q (R1)
-----	--	------------------	----------

---

通用技术文档-质量

问答/位置问题

第4步 - 第7版 - 2003年7月17日

---

目录

1. 引言
2. 常见问题
3. 位于不同章节的关联信息
4. 原料药中的位置问题：3.2.S
5. 制剂中的位置问题：3.2.P
6. 附录中的位置问题：3.2.A

---

## 1.引言

本文件旨在为 CTD-Q 格式申报资料的准备提供额外指南（参见第 2 节：常见问题）。应结合 CTD-Q 指导原则（模块 2 和 3）阅读本文。本文件还说明了某些参数（例如多晶型、杂质或粒度）在可链接 CTD-Q 章节之间的关系（参见第 3 节：位于不同章节的关联信息）。本文件还说明了位置问题，即应在哪个 CTD-Q 章节提供所要求的信息（参见第 4 节：原料药中的位置问题，第 5 节：制剂中的位置问题，第 6 节：附录中的位置问题）。

本文件不涉及申报资料的内容。有关内容问题，请参阅区域性指南。

---

## 2.常见问题

### 2.1 分开或重复的章节

某些情况下允许出现重复的章节。在重复的章节中，应在 CTD-Q 标题之后的括号内创建一个可区分的标题，例如 2.3.S 原料药（名称，生产商 A），以说明该章节的内容。

#### 原料药

当制剂使用一种以上的原料药时，应分别列出各原料药的信息，先提供一个完整的原料药章节，再提供其他完整的原料药章节。在某些情况下，为保证信息的合理性和逻辑性，单一原料药可提供多个原料药章节。例如，当在两个不同生产场地生产单一原料药并且生产工艺存在差异时，可能需要分别提供原料药章节。一方面，尽管生产工艺存在差异，这些不同的工艺很可能在 3.2.S 同一相关小节内描述。另一方面，如果工艺的差异导致有不同的质量标准，则建议增加额外的原料药章节（另见区域性指南）。

#### 制剂

根据区域性要求，可在同一份申报资料中提交不同的制剂类型（例如规格、包装系统类型和构造、处方）和/或生产流程（例如，无菌和终端灭菌）。一般来说，提交单份申报资料时，应将各制剂类型和生产流程的信息合并放在一个制剂章节中，并根据需要在附录和区域性信息章节中提供各制剂类型和生产流程的信息。例如，如果 100 mg 片剂拟采用瓶装和单剂量泡罩包装作为上市包装，则其信息应在一个制剂章节中提供。如果两种制剂的大部分质量信息是相同的，则其共同的数据应仅出现一次。二者之间不同的信息应在相应的章节下分别列出（例如，3.2.P.7 包装系统，3.2.P.8 稳定性）。

但在某些情况下，对于可以包含在单份申报资料中的制剂类型或生产流程，分别提供信息更具合理性和逻辑性。分别提供信息是指一个完整的制剂章节连接着其他完整的制剂章节。例如，附带复溶稀释剂的制剂，应分别提供制剂和复溶稀释剂的制剂章节，可命名为 3.2.P（制剂）和 3.2.P（稀释剂）。

---

## 辅料

如适用，当申报资料中包含新型或药典未收录的非新型辅料，并提供了该辅料的大量数据时，此类信息应在 3.2.A.3 辅料中提供，应与原料药章节遵循相同的格式及子章节。对于每个新型辅料或药典未收录的非新型辅料均应提供完整的 3.2.A.3 辅料章节。

## 附录

某些情况下可以重复提交附录。例如，对于“生物技术产品”药物的生产，当申请人注册一个以上的设施时，应重复提交附录 3.2.A.1。

## 区域性信息

区域性信息章节（3.2.R）的内容没有统一的要求。在此章节中，申报资料及其标题和顺序应与相关地区的要求一致。

## 2.2 多种包装系统

当一个制剂有两种包装系统（例如，PVC 泡罩和 PE 瓶）时，模块 3 中的制剂部分的文件总体而言是相同的。在这种情况下，应提供一套 3.2.P.1 至 3.2.P.8 的文件。泡罩和 PE 瓶的信息应放在同一个制剂模块 3 中的相应章节（例如，3.2.P.7、3.2.P.8），应将不同包装系统的信息放在不同子章节内，并标明包装系统的类型。

## 2.3 生物分析方法

*在通用技术文档中，生物分析方法及其相关的验证报告应放在哪一部分？*

在本文中，生物分析方法是指临床研究（人体临床药理学/生物利用度/生物等效性）和/或非临床研究（非人体药理/毒理研究）中使用的分析方法。

应在阐述相应研究的模块中提交分析方法及其相关验证报告的说明（即在模块 4 的第 4.2.2.1 节提交非临床研究使用的分析方法和相关验证报告；在模块 5 的第 5.3.1.4 节提交临床研究使用的分析方法和相关验证报告）。

---

## 2.4 药物主文件 (DMF)

*药物主文件能否使用 CTD 格式?*

由于三个地区的 DMF 体系不同, 故 ICH 不讨论该问题。因此, 申请人应向地区相关监管部门咨询。

## 2.5 含添加剂的原料药

*如果原料药以一种配制品的状态进行使用 (例如[市售]维生素粉末), 那么包含在配制品中的辅料应在哪个模块/章节进行说明? 相关信息是否应在 3.2.S 原料药或 3.2.P.4 制剂-辅料的控制中提供?*

如果某一原料药含两种或更多种物料, 则其生产信息应在 3.2.S.2.2 中说明, 其他物料 (如辅料) 的控制应在 3.2.S.2.3 中说明。

## 3. 位于不同章节的关联信息

以下是针对 CTD-Q 中多晶型、粒度和杂质给出的多个参考实例。对于某些参数而言, 无需在同一个章节中说明, 而应在不同的章节中进行阐述。

### 3.1 多晶型

**3.2.S.1.3** 如果需要, 作为原料药的特性列明活性成分的多晶型。

**3.2.S.2.2** 生产工艺和工艺控制中应说明所合成的晶型。

**3.2.S.3.1** 提供原料药的潜在多晶型研究, 包括研究结果。此处应列出多晶型的总数, 并应在 3.2.S.1.3 中对拟用于活性成分的晶型进行总结。

**3.2.S.4.1** 质量标准。如果要界定或限定多晶型, 则应在此论述。

**3.2.S.4.2** 分析方法。

**3.2.S.4.3** 分析方法的验证。

**3.2.S.4.4** 批分析结果。

---

**3.2.S.4.5** 质量标准制定依据（如适用）。提供晶型限度制定的合理依据（也可参引 3.2.P.2）。

**3.2.P.2.1.1 和 3.2.P.2.2.3**

明确多晶型对原料药和制剂的影响。

**3.2.P.5.1** 质量标准。如果要在制剂中控制多晶型，则在此描述。

**3.2.P.5.6** 质量标准制定依据（如要求）。

**3.2 粒度**

**3.2.S.2.2** 生产工艺和工艺控制。

**3.2.S.3.1** 为确定原料药的粒度分布而进行的研究。

**3.2.S.4.1** 质量标准。

**3.2.S.4.2** 分析方法。

**3.2.S.4.3** 分析方法的验证。

**3.2.S.4.4** 批分析结果。

**3.2.S.4.5** 质量标准制定依据。

**3.2.P.2.1.1 和 3.2.P.2.2.1**

确定粒度对如溶出行为等的影响（参考 ICH Q6A 决策树）。

**3.3 杂质**

**3.2.S.3.2** 此处应提供杂质分析及其界定信息（参引临床前和临床研究）：例如，可接受的杂质绝对量。

**3.2.S.4.1** 质量标准。

**3.2.S.4.2** 分析方法。

**3.2.S.4.3** 分析方法的验证。

**3.2.S.4.4** 批分析结果（包括开发、临床和稳定性的所有批次）。

**3.2.S.4.5** 质量标准制定依据。

**3.2.P.5.1** 质量标准。

- 
- 3.2.P.5.2** 分析方法。
  - 3.2.P.5.3** 分析方法的验证。
  - 3.2.P.5.4** 批分析结果（包括开发、临床和稳定性的所有批次）。
  - 3.2.P.5.5** 杂质分析（3.2.S 中未经讨论过的杂质）。
  - 3.2.P.5.6** 质量标准制定依据。

### **3.4 处方开发阶段质量信息的新位置**

*CTD 如何链接原料药批号、制剂批号、非临床和临床研究批次的批号、杂质水平、处方工艺开发以及其他相关信息？请明确这些信息对应的非临床和临床部分。*

原料药的开发过程应纳入 3.2.S.2.6。批次的说明和批分析结果应纳入 3.2.S.4.4。处方开发过程应纳入 3.2.P.2.2.1。制剂批次的说明（包括汇总表）和批分析结果应纳入 3.2.P.5.4。开发过程和批次说明信息也可被链接至 3.2.S.3.2 和 3.2.P.5.5 中各批次的杂质水平。

还可以适当引用模块 4 和模块 5 的非临床和临床研究。

### **3.5 与非病毒性外源因子相关的信息应纳入模块 3.2 的哪部分？**

以下指南可代替 3.2.A.2 非病毒性外源因子中的第一句话：

应在模块 3.2.S 和 3.2.P 中的适当章节提供采用成熟的（如药典收载）分析方法对外源因子（如细菌、支原体和真菌）进行常规生产控制的详细信息。如果未采用成熟的（如药典收载）分析方法，则该分析方法更详细的信息也应纳入 3.2.S 和 3.2.P。

对于其他非病毒性外源因子，如传染性海绵状脑病病原体和朊病毒等，详细信息应纳入 3.2.A.2。

#### 4.原料药中的位置问题：3.2.S

位置“问题/疑问”的推荐“回答”，供参考。

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
S.1 基本信息		
S.1.1 药品名称		
S.1.2 结构	是否应在 3.2.S.1.2 中提供蛋白质类的二级和三级结构图，或者四级结构图（如适用）？	应在 3.2.S.3.1 中提供二级和三级结构图，或者四级结构图（如适用）。
S.1.3 基本性质	应在 3.2.S.1.3 里提供原料药的哪些详细基本性质信息？	如 CTD-Q 中所述，应将原料药的理化和其他相关性质（包括生物活性）列表在 3.2.S.1.3 中。这里的基本性质仅指制剂中用到的原料药形式，而非其可能的其他形式（如多晶型）。关于原料药性质的更详细信息，包括可能的其他形式，应在 3.2.S.3.1 中提供。
S.2 生产		
S.2.1 生产商		
S.2.2 生产工艺和工艺控制	是否应在 3.2.S.2.2 或 3.2.S.2.4 中提供工艺控制的信息？	所有工艺控制应明确体现在 3.2.S.2.2 中。对于关键控制，应在 3.2.S.2.4 中提供更多详细信息。

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
S.2.3 物料控制	<p>是否应将起始物料的论述和选择依据纳入 3.2.S.2.3?</p> <p>应将 3.2.S.2.3 中所述物料的分析方法纳入什么位置?</p> <p>由于无法添加新的标题, 当原料药生产中所用试剂是通过重组 DNA 技术生产的, 应将其信息纳入 CTD (质量部分) 的什么位置?</p>	<p>应将起始物料的论述和选择依据纳入 3.2.S.2.3。</p> <p>应在 3.2.S.2.3 中提供物料控制的分析方法 (如起始物料、反应试剂、原材料和溶剂)。</p> <p>对于生物源性的物料, 应在 3.2.A.2 中提供关于外源因子安全性评价的分析方法 (如适用)。</p> <p>该信息应纳入 3.2.S.2.3: “物料控制”。</p>
S.2.4 关键步骤和中间体的控制	<p>中间体或关键步骤的批数据是否应纳入 3.2.S.2.4?</p> <p>如果放行检验在中间体和关键步骤而非原料药中进行, 那么分析方法和可接受标准的信息应在 3.2.S.4 的什么位置?</p>	<p>应在 3.2.S.2.4 中提供中间体或关键步骤的批数据、分析方法和可接受标准。</p> <p>可接受标准应纳入 3.2.S.4.1, 分析方法应纳入 3.2.S.4.2。</p>
S.2.5 工艺验证和/或评价	<p>返工操作的依据应纳入什么位置?</p>	<p>如果地区监管当局要求提供返工操作的依据, 该信息可作为生产工艺的一部分纳入 3.2.S.2.2。如果在返工操作中存在关键控制, 那么这些关键控制应纳入 3.2.S.2.4。如需提供验证资料, 则验证资料应纳入 3.2.S.2.5。</p>

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<b>S.2.6 生产工艺的开发</b>	工艺变更后证明产品可比性的生物利用度/生物等效性研究结果是否应纳入 3.2.S.2.6?	在处方或工艺变更后证明产品可比性/等效性的生物利用度/生物等效性研究报告应在模块 5 中提供。对这些报告的交叉引用应纳入 3.2.S.2.6(原料药生产工艺变更)、3.2.P.2.2.1(制剂处方变更)或 3.2.P.2.3(制剂生产工艺变更)。在适当的情况下,可将报告的简要总结纳入这些章节。
<b>S.3 特性鉴定</b>		
<b>S.3.1 结构和理化性质</b>	为确定原料药理化性质而进行的研究应纳入什么位置?	为确定原料药的理化性质而进行的研究信息应纳入 3.2.S.3.1。仅需将原料药的一般性质纳入 3.2.S.1.3。
<b>S.3.2 杂质</b>	<p>结构确证数据和杂质制备方法的总结是否应纳入 3.2.S.3.2?</p> <p>杂质的色谱图应该在什么位置提供?</p> <p>支持杂质可接受水平的非临床和临床研究数据应该在什么位置总结?</p> <p>批分析中报告的杂质数据应纳入 3.2.S.3.2 还是 3.2.S.4.4 中?</p>	<p>该信息应纳入 3.2.S.3.2。杂质对照品的确证应在 3.2.S.5 提供。还可参见问答中的 3.3。</p> <p>ICH Q3A 中明确将色谱图作为分析验证研究的一部分。因此,相关色谱图应纳入 3.2.S.4.3。</p> <p>在交叉引用非临床/临床研究中支持各杂质界定水平的数据应纳入 3.2.S.3.2。</p> <p>相关批次(如临床、非临床和稳定性)的实测杂质数据应纳入 3.2.S.3.2。无论杂质是否包含在质量标准中,都应提供这些数据。如适用,可交叉引用该信息来支持申报资料的其他章节。</p>
<b>S.4 原料药的质量控制</b>		

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<p><b>S.4.1 质量标准</b></p>	<p>如果原料药生产商和/或申请人有不同的质量标准，是否均应在 3.2.S.4.1 中提供？</p> <p>如果原料药的质量控制使用了可替代的分析方法，是否应在质量标准（3.2.S.4.1）中列出？</p>	<p>如适用，在 3.2.S.4.1 中应包含一个以上的质量标准。</p> <p>用于原料药质量控制的所有分析方法及相应的可接受标准均应在质量标准中列出。</p>
<p><b>S.4.2 分析方法</b></p>	<p>在原料药的开发过程中，分析方法经常发生变更。如果提交此类分析方法来支持申报资料，应将其纳入哪个章节？</p> <p>应将仅用于稳定性研究的分析方法纳入 3.2.S.4.2 吗？</p> <p>如果原料药和制剂的分析方法相同，那么这些方法和方法学验证是否可在 3.2.S 或者 3.2.P 中任选一处进行说明，并附上交叉引用（例如：在 3.2.P 中引用 3.2.S）？</p>	<p>批分析中使用的历史分析方法资料应纳入 3.2.S.4.4。</p> <p>仅用于稳定性研究的分析方法信息应纳入 3.2.S.7.3。</p> <p>这些分析方法应同时纳入 3.2.S 和 3.2.P 的相关章节，因为至少样品的制备方法不同。</p>
<p><b>S.4.3 分析方法的验证</b></p>	<p>色谱图应纳入什么位置？</p>	<p>相关色谱图应纳入 3.2.S.4.3。</p>

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<b>S.4.4 批分析</b>	<p>所有相关批次的结果应在什么位置提供？</p> <p>如果有些检验项目未订入质量标准，其结果应在什么位置提供？</p> <p>某项检验根据多批次分析整理所得的数据应在哪里提交？</p>	<p>所有相关批次（例如临床、非临床和稳定性），包括用于论证可接受标准制定依据的批次，其结果均应在 3.2.S.4.4 中提供。</p> <p>未订入质量标准的检验项目的检测结果应纳入 3.2.S.4。</p> <p>如要求提供批分析整理所得的数据，则应在 3.2.S.4.4 中提供。</p>
<b>S.4.5 质量标准制定依据</b>	<p>是否应将跳检的制定依据纳入 3.2.S.4.5？</p> <p>是否可交叉引用其他章节的详细信息，并提供数据总结来支持申报资料中质量标准制定依据，而非重复提交相关信息？</p>	<p>如果认为跳检是合适的，则应将其制定依据纳入 3.2.S.4.5。</p> <p>可交叉引用其他章节的详细信息，通过数据总结来支持质量标准的制定依据。</p>
<b>S.5 对照品/标准品</b>	<p>对照品可能适用于活性成分和杂质。所有对照品的信息是否都应纳入 3.2.S.5？</p> <p>对照品的确证数据应放在 CTD-Q 中的哪个章节？</p>	<p>如要求提供该对照品信息，则应纳入 3.2.S.5。</p> <p>对照品的确证数据应纳入 3.2.S.5 中。可适当交叉引用其他章节的信息（例如 3.2.S.3.2）。</p>
<b>S.6 包装系统</b>		

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
S.7 稳定性		
S.7.1 稳定性总结和结论		
S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺		
S.7.3 稳定性数据	<p>强力试验是否应纳入 3.2.S.7.3?</p> <p>在稳定性数据生成的过程中, 分析方法变更的所有信息是否应纳入 3.2.S.7.3?</p> <p>支持性研究的数据是否可纳入 3.2.S.7.3?</p> <p>仅在稳定性试验中采用的分析方法信息是否应纳入 3.2.S.7.3?</p>	<p>强力试验应纳入 3.2.S.7.3。如适用, 可参引这些数据来验证分析方法。</p> <p>用于生成稳定性数据的历史分析方法的信息应纳入 3.2.S.7.3。</p> <p>支持性研究的数据可纳入 3.2.S.7.3 (如适用)。</p> <p>仅在稳定性试验中采用的分析方法信息应纳入 3.2.S.7.3。</p>

制剂中的位置问题：3.2.P

位置“问题/疑问”的推荐“回答”，供参考。

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<p><b>P.1 剂型及产品组成</b></p>	<p>有关制剂中用到的油墨组分信息应在何处说明？</p> <p>关于复溶稀释剂的信息应在何处提供？</p> <p>是否应在 3.2.P.1 中注明过量灌装？</p> <p>CTD-Q 指导原则未列出的制剂组成信息是否可包含在 3.2.P.1 中？</p>	<p>1.所有制剂成分应列在 3.2.P.1 中。这些组成（例如，胶囊壳的成分，油墨的成分）也应纳入 3.2.P.1。在某些地区，这些专有成分的定性组成可以引用适当的 DMFs 代替。</p> <p>2.如果稀释剂与制剂共同包装，稀释剂的信息应提供单独的制剂章节。制剂与复溶稀释剂的相容性应在 3.2.P.2.6 中讨论。</p> <p>3.应在 3.2.P.1 中注明过量灌装的情况，过量灌装的合理性应纳入 3.2.P.2.2.1。</p> <p>4.如需要，可提供更多的信息以充分说明制剂的组成，例如，（1）单剂量的总重、体积等；（2）示踪剂或标记物；（3）（外购的）混合物的组成声明和（4）胶囊壳。</p>
<p><b>P.2 产品开发</b></p>		
<p><b>P.2.1 处方组成</b></p>	<p>有关共同包装的稀释剂开发信息应在何处提供？</p>	<p>共同包装的稀释剂应提供单独的制剂（稀释剂）章节。共同包装的稀释剂的选择和开发应纳入 3.2.P.2.2.1 和 3.2.P.2.6。</p>

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<p><b>P.2.1.1 原料药</b></p>	<p>对可能影响制剂生产工艺的原料药稳定性或关键理化特性的讨论应在何处提供？</p> <p>有关活性成分的修饰（如，成盐）对原料药关键理化特性影响的讨论应在何处提供？</p> <p>评估原料药的关键理化特性对制剂潜在影响的研究数据应在何处提供？</p>	<p>原料药的稳定性数据应纳入 3.2.S.7，并根据需要适当地在 3.2.P.2 中交叉引用。影响制剂生产能力的原料药关键理化特性的说明应纳入 3.2.P.2.1.1。</p> <p>活性成分的修饰（如，成盐）对原料药关键理化特性影响的讨论应纳入 3.2.P.2.1.1。</p> <p>评估原料药的关键理化特性对制剂潜在影响的研究数据应纳入 3.2.P.2.1.1（参见 ICH Q6A 决策树 3 和 4（第 2 部分））。</p>
<p><b>P.2.1.2 辅料</b></p>	<p>如果有证据显示辅料不相容，那么使用该辅料的合理性论证应包括在 3.2.P.2.1.1 还是 3.2.P.2.1.2 中？</p> <p>辅料对制剂生产能力影响的讨论应在何处提供？</p> <p>关于功能性辅料在有效期内效能的讨论应在何处提供？</p>	<p>如果有证据显示辅料不相容，那么，使用该辅料的合理性论证应包括在 3.2.P.2.1.1 中。</p> <p>辅料对制剂生产能力影响的讨论应纳入 3.2.P.2.1.2。</p> <p>关于功能性辅料（如抗氧化剂，促渗剂）在有效期内效能的讨论应纳入 3.2.P.2.1.2。防腐剂的效力应在 3.2.P.2.5 论述。</p>

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<b>P.2.2 制剂</b>	说明开发过程中使用的制剂组成的表格应在何处提供？	说明不同开发处方的表格应纳入 3.2.P.2.2.1。
<b>P.2.2.1 处方开发过程</b>	<p>关于体内-体外 (IV-IV) 相关性的信息应纳入 CTD-Q 中的哪个章节？</p> <p>可否交叉引用其他模块中的生物等效性信息？</p> <p>论证片剂刻痕合理性的信息应在何处说明？</p> <p>对于控释制剂，剂型的释药机制是否应在 3.2.P.2.2.1 中描述？</p>	<p>关于体内-体外 (IV-IV) 相关性的总结信息应包括在 3.2.P.2.2.1，并交叉引用模块 5 中的研究。</p> <p>可交叉引用模块 2 和模块 5，以便于审评。</p> <p>片剂刻痕的合理依据/论证应纳入 3.2.P.2.2.1。</p> <p>对于控释制剂，剂型的释药机制应纳入 3.2.P.2.2.1。</p>

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<b>P.2.2.2 过量投料</b>	过量投料的合理性应在何处论证?	应在 3.2.P.2.2.2 中进行过量投料合理性的论证。
<b>P.2.2.3 制剂相关特性</b>	<p>有关溶出度开发的讨论应在何处提供?</p> <p>对于可能影响制剂生产工艺的制剂关键理化或生物学特性的讨论应在何处提供?</p> <p>对于原料药关键理化特性对制剂性能潜在影响的研究, 其数据应在何处提供?</p>	<p>1.溶出度开发的总结应纳入 3.2.P.2.2.3, 如适用, 可交叉引用模块 5 中的研究。溶出度检查的合理性论证应纳入 3.2.P.5.6。</p> <p>2.对于可能影响制剂生产工艺的制剂关键理化或生物学特性, 其讨论应纳入 3.2.P.2.2.3。</p> <p>3.为了评估制剂的理化/生物学特性可接受标准的适用性而进行的研究, 其数据应纳入 3.2.P.2.2.3 (参见 ICH Q6A 决策树 4 (第 3 部分) 和 7 (第 1 部分))。</p>
<b>P.2.3 生产工艺的开发</b>	<p>灭菌工艺的合理性应在何处说明?</p> <p>临床试验批次处方的哪些信息应纳入 3.2.P.2.3?</p>	<p>1.如需要, 灭菌工艺的合理性说明应纳入 3.2.P.2.3。</p> <p>2.临床试验批次的处方信息应纳入 3.2.P.2.2.1。支持性批次 (如临床批次、稳定性批次) 和拟定的生产工艺之间的差异应纳入 3.2.P.2.3。</p>

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<b>P.2.4 包装系统</b>	<p>1.有关包装系统的浸出物和可提取物的信息是否应纳入 3.2.P.2.4?</p> <p>2.包装系统的性能特征应在何处提供?</p> <p>3.有关定量吸入器清洁的信息应在何处提供?</p> <p>4.关于包装系统避光特性的信息应在何处提供?</p>	<p>1.两者的信息均应纳入 3.2.P.2.4。如有必要，浸出物的信息还应纳入 3.2.P.5.1 和 3.2.P.5.5。此外，作为正式稳定性研究的一部分，如果在有效期内确认了浸出物，其研究结果应在 3.2.P.8.3 中报告。</p> <p>2.包装系统性能特征的信息应纳入 3.2.P.2.4（例如，定量吸入器的试喷和再次试喷试验）。</p> <p>3.关于定量吸入器清洁的信息应纳入 3.2.P.2.4。</p> <p>4.应在 3.2.P.2.4 中提供包装系统避光（例如，透光数据）的适用性。应在 3.2.P.8.3（Q1A/Q1B 中定义为强力试验）中提供光稳定性数据。</p>
<b>P.2.5 微生物属性</b>	<p>ICH Q6A 决策树#6 的讨论是否应纳入 3.2.P.2.5?</p>	<p>ICH Q6A 决策树#6（非无菌原料药和辅料）和决策树#8（非无菌固体）有关的讨论应在 3.2.P.2.5 中提供。</p>

CTD-Q 第 3.2 节	问题/疑问	回答
<b>P.2.6 相容性</b>	<p>1.作为正式稳定性研究的一部分，用以确认有效期内产品质量而进行的复溶或稀释研究数据应在何处提供？</p> <p>2.是否应在 3.2.P.2.6 中提供联合用药的相容性？</p> <p>3.是否应在 3.2.P.2.6 中提供不相容稀释剂的信息？</p>	<p>为支持说明书用法而进行的复溶稀释剂的相容性研究信息应纳入 3.2.P.2.6。作为正式稳定性研究的一部分，用以确认有效期内产品质量而进行的复溶或稀释研究的数据应在 3.2.P.8.3 中提供。</p> <p>联合用药的相容性应纳入 3.2.P.2.6。</p> <p>不相容稀释剂的信息应在 3.2.P.2.6 中提供。</p>
<b>P.3 生产</b>		
<b>P.3.1 生产商</b>		

CTD-Q 第 3.2.节	问题/疑问	回答
<b>P.3.2 批处方</b>	过量投料是否应纳入 3.2.P.3.2?	过量投料应在 3.2.P.3.2 批处方中予以说明。
<b>P.3.3 生产工艺和工艺控制</b>	<p>1.返工应在何处描述?</p> <p>2.是否应在 P.3.3 中明确关键步骤和中间体?</p> <p>3.是否应在 3.2.P.3.3 中明确过量灌装?</p> <p>4.是否应在 3.2.P.3.3 中提供制剂生产设施对反刍动物源性物料处理的声明?</p>	<p>1.返工应作为生产工艺描述的一部分纳入 3.2.P.3.3。如果有与返工操作相关的关键控制,则该关键控制应纳入 3.2.P.3.4。如要求提供验证信息,则验证信息应纳入 3.2.P.3.5。</p> <p>2.所有工艺控制均应在 3.2.P.3.3 中明确。对于关键控制,应在 3.2.P.3.4 中提供额外信息。</p> <p>3.应在 3.2.P.3.3 中明确所有过量灌装。</p> <p>4.应在 3.2.P.3.3 中提供制剂生产设施对反刍动物源性物料处理的声明。如果存在外源因子交叉污染的可能性,应在 3.2.A.1 和 3.2.A.2 中提供额外信息。</p>

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<b>P.3.4 关键步骤和中间体的控制</b>	<p>是否应将已在 3.2.P.3.3 中明确的关键步骤和中间体的详细信息纳入 3.2.P.3.4?</p> <p>对于关键工艺控制，为支持参数范围、限度等，是否应将相关批次的工艺控制数值纳入 3.2.P.3.4?</p> <p>对于替代成品检验的过程中物料检验，其分析方法信息应在何处提供?</p> <p>如果用过程中检验替代成品检验，应在质量标准中的哪部分提及这一信息?</p>	<p>对于关键步骤和进行控制的所有中间体，均应在 3.2.P.3.4 中提供详细的信息。</p> <p>为支持关键工艺控制的参数范围、限度等，应将相关批次的工艺控制数值纳入 3.2.P.3.4。</p> <p>对于替代成品检验的过程中物料检验，应在 3.2.P.3.4 中提供与成品检验相同的信息（分析方法，方法验证信息）。</p> <p>如果用过程中检验替代成品检验，应将其在质量标准（3.2.P.5.1）中列出，并指明为过程中检验（参见 ICH Q6A）。</p>
<b>P.3.5 工艺验证和/或评价</b>		
<b>P.4 辅料的控制</b>	<p>如需提供大量的辅料信息（例如，新型辅料或药典未收录的非新型辅料），应将其放何处?</p>	<p>应将该信息纳入 3.2.A.3 辅料（如需要）。如果只需要提供这些辅料的少量信息（如药典标准），应将其纳入 3.2.P.4.1 和/或 3.2.P.2.1.2 中。</p>

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<b>P.4.1 质量标准</b>		
<b>P.4.2 分析方法</b>		
<b>P.4.3 分析方法的验证</b>		
<b>P.4.4 质量标准制定依据</b>	<p>辅料的检验报告或批数据应在何处提供？</p> <p>是否可交叉引用其他章节的详细信息，并提供数据总结来支持申报资料中质量标准制定依据，而不是重复提交相关信息？</p>	<p>辅料的检验报告或批数据应纳入 3.2.P.4.4。</p> <p>可交叉引用其他章节的详细信息，并提供数据总结来支持质量标准制定依据。</p>
<b>P.4.5 人源或动物源辅料</b>	人源或动物源辅料的信息应在何处提供？	人源或动物源辅料的信息应纳入 3.2.P.4.5。外源因子的安全性评价信息应纳入 3.2.A.2。TSE/BSE 相关证书的位置，请参见各区域的特定指南。
<b>P.4.6 新型辅料</b>		
<b>P.5 制剂的质量控制</b>		

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<b>P.5.1 质量标准</b>	<p>放行标准和有效期质量标准应在何处提供？</p> <p>如果制剂的质量控制存在可替代的分析方法，是否也应在质量标准（3.2.P.5.1）中列出？</p>	<p>放行标准和有效期质量标准都应纳入 3.2.P.5.1。（另见 3.2.P.8.1 的问题）。</p> <p>用于制剂质量控制的所有分析方法及相应的可接受标准均应在质量标准中列出。</p>
<b>P.5.2 分析方法</b>	<p>在制剂的开发过程中，分析方法经常发生变更。如果提交此类分析方法来支持申报资料，应将其纳入哪个章节？</p> <p>应将仅用于稳定性研究的分析方法纳入 3.2.P.5.2 吗？</p> <p>如果原料药和制剂的分析方法相同，那么这些方法和方法学验证是否可在 3.2.S 或者 3.2.P 中任选一处进行说明，并附上交叉引用（例如：在 3.2.P 中引用 3.2.S）？</p>	<p>批分析中使用的历史分析方法资料应纳入 3.2.P.5.4。</p> <p>仅用于稳定性研究的分析方法信息应纳入 3.2.P.8.3。</p> <p>这些分析方法应同时纳入 3.2.S 和 3.2.P 的相关章节，因为至少样品的制备方法通常不同。</p>
<b>P.5.3 分析方法的验证</b>		

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<b>P.5.4 批分析</b>	<p>是否应在 3.2.P.5.4 中提供所有批次的结果？是否这些批次的说明（例如，批号、生产场地、用途）应纳入 3.2.P.5.4？</p> <p>如果有些检验项目未订入质量标准，其结果应在什么位置提供？</p> <p>某项检验根据多批次分析整理所得的数据应在哪里提交？</p>	<p>所有相关批次（例如临床、非临床、稳定性），包括用于论证质量标准制定依据的批次，其结果均应在 3.2.P.5.4 中提供。各批次的说明信息也应纳入 3.2.P.5.4。</p> <p>未订入质量标准的检验项目的检测结果应纳入 3.2.P.5.4。</p> <p>如要求提供批分析整理所得的数据，则应在 3.2.P.5.4 中提供。</p>
<b>P.5.5 杂质分析</b>	<p>是否应在 3.2.P.5.5 中列出所有检出的杂质，即使并未订入制剂质量标准？</p>	<p>所有检出的杂质均应列出。如检出杂质未订入质量标准，应在 3.2.P.5.6 中提供合理依据。</p>
<b>P.5.6 质量标准制定依据</b>	<p>是否应将跳检的制定依据纳入 3.2.P.5.6？</p> <p>是否可交叉引用其他章节的详细数据，并提供数据总结来支持申报资料中质量标准制定依据，而非重复提交相关信息？</p>	<p>如果认为跳检是合适的，则应将其制定依据纳入 3.2.P.5.6。</p> <p>可交叉引用其他章节的详细信息，通过数据总结来支持质量标准制定依据。</p>

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<b>P.6 对照品/标准品</b>	对照品可能适用于活性成分和杂质。所有对照品的信息是否都应纳入 3.2.P.6?	如适用，在 3.2.S.5 中涉及的对照品可在 3.2.P.6 中交叉引用。所有其他对照品的信息均应纳入 3.2.P.6。
<b>P.7 包装系统</b>		
<b>P.8 稳定性</b>		
<b>P.8.1 稳定性总结和结论</b>	<p>是否应在本章节中重复提交有效期质量标准?</p> <p>对于简化的稳定性试验设计(例如, 括号法或矩阵法), 应在何处论证设计方案及其合理性?</p>	<p>有效期质量标准应在 3.2.P.8.1 中提供。</p> <p>对于简化的稳定性试验设计, 设计方案及其合理性的论证应纳入 3.2.P.8.3。</p>
<b>P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺</b>		

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
<p><b>P.8.3 稳定性数据</b></p>	<p>强力试验是否应纳入 3.2.P.8.3?</p> <p>在稳定性数据生成的过程中, 分析方法变更的所有信息是否应纳入 3.2.P.8.3?</p> <p>支持性研究数据是否可纳入 3.2.P.8.3?</p> <p>仅在稳定性试验中采用的分析方法信息是否应纳入 3.2.P.8.3?</p> <p>稳定性数据的统计分析应在何处提供?</p>	<p>强力试验应纳入 3.2.P.8.3。如适用, 可参引这些数据来验证分析方法。</p> <p>用于生成稳定性数据的历史分析方法的信息应纳入 3.2.P.8.3。</p> <p>支持性研究数据可纳入 3.2.P.8.3 (如适用)。</p> <p>仅在稳定性试验中采用的分析方法信息应纳入 3.2.P.8.3。</p> <p>如包含详细的统计分析报告, 则应纳入 3.2.P.8.3, 统计分析的总结或结论应纳入 3.2.P.8.1。</p>

## 6. 附录中的位置问题：3.2.A

位置“问题/疑问”的推荐“回答”，供参考。

CTD-Q 第 3.2 节。	问题/疑问	回答
A 附录	如果原料药和制剂的信息都应纳入附录（例如，3.2.A.1），应该如何提供？  3.2.A.3 是否应由新型辅料改称为辅料，以涵盖药典未收录的非新型辅料？	如果附录中包含原料药和制剂的信息，则建议在各章节中按先原料药后制剂的顺序提供，例如，3.2.A.1（先原料药后制剂），接着 3.2.A.2（先原料药后制剂），随后 3.2.A.3（先原料药，如适用，后制剂）。  在 ICH 中，3.2.A.3 的标题已经变更为辅料（参见 3.2.P.4），以涵盖药典未收录的非新型辅料。

## M4Q 专业术语表

序号	英文原文	中文翻译
1	Acceptance criteria	可接受标准
2	Active moiety	活性成分
3	Additives	添加剂
4	Adventitious agents	外源因子
5	Analytical procedures	分析方法
6	Anti-microbial	抑菌剂
7	Antimicrobial preservatives	抑菌防腐剂
8	Antioxidants	抗氧化剂
9	Aseptic	无菌
10	Appendices	附录
11	Batch analyses	批分析
12	Batch data	批数据
13	Batch Formula	批处方
14	Batch numbers	批号
15	Batch reproducibility	批间重现性
16	Batch(es) and scale definition	批和批量的定义
17	Batch size or scale	批量或规模
18	Bioanalytical Methods	生物分析方法

19	Biological activity	生物活性
20	Biological fluids	生物体液
21	Biological origin / Biologically-sourced	生物源性
22	“Biotech”/Biotech drug/Biotech products	生物技术产品
23	Body of data	主体数据
24	Buffers	缓冲液
25	Catalysts	催化剂
26	Cell banking system	细胞建库系统
27	(working) Cell bank	(工作) 细胞库
28	Cell culture, harvest(s), purification and modification	细胞培养、收获、纯化和修饰
29	Cell line	细胞系
30	Cell substrate	细胞基质
31	Certificates of analysis	检验报告
32	Characterisation	特性鉴定
33	Characterisation of impurities	杂质分析
34	Characteristic features	特征
35	Chromatograms	色谱图

36	Chromatography resins	色谱树脂
37	Co-administered drugs	联合用药
38	Common name	通用名称
39	Comparative analytical	可比性分析
40	Compendial monograph	药典各论
41	Compendial name	药典名称
42	Comptibility	相容性
43	Consistency	一致性
44	Constitution	复溶
45	Container closure system	包装系统
46	Control of materials	物料控制
47	Controlled release drug products	控释制剂
48	Critical controls	关键控制
49	Critical parameters	关键参数
50	Key parameters	主要参数
51	Critical steps	关键步骤
52	Cross reactivity studies	交叉反应试验
53	Cross-contamination	交叉污染
54	Cross-reference	交叉引用
55	Culture media	培养基

56	Dissolution performance	溶出行为
57	Dissolution profiles	溶出曲线
58	Dosage devices	给药装置
59	Dosage form	剂型
60	Drug Master Files (DMFs)	药物主文件
61	Drug product	制剂
62	Drug substance	原料药
63	Elution profiles	洗脱图
64	Endogenous and adventitious agents	内源因子及外源因子
65	End-product / finished /final product test	成品检验
66	Enzymes	酶
67	Executed Batch Record	执行批记录
68	Excipients	辅料
69	Expression construct	表达系统
70	Extractable	可提取物
71	Facilities and equipments	设施和设备
72	Filling procedure	灌装程序
73	Flow diagram	工艺流程图

74	Formulation	处方
75	Forced degradation studies	强制降解研究
76	Genetically modify	基因修饰
77	Glycoforms	糖型
78	Glycosylation sites	糖基化位点
79	Higher order structure	高级结构
80	Holding times	放置时间
81	Human or animal origin	人源或动物源
82	Immunological activity	免疫活性
83	Immunochemical properties	免疫化学性质
84	Impurity	杂质
85	Inactivate	灭活
86	Incompatibility	不相容
87	Initial cell clone	起始细胞克隆
88	Injection vessels	注射器
89	In-line homogeniser	在线均质机
90	Inoculum	接种物
91	International Nonproprietary Name (INN)	国际非专利药品名称
92	In-use storage conditions	使用中贮藏条件

93	Intermediates	中间体
94	Ionic strength	离子强度
95	In vitro studies	体外研究
96	In vivo studies	体内研究
97	Justification of specification	质量标准制定依据
98	Leaching	浸出
99	Leachable	浸出物
100	Manipulation	处理/操作
101	Manufacture	生产
102	Manufacturing control	生产控制
103	Manufacturing process development	生产工艺开发
104	Manufacturing processes	生产工艺
105	Manufacturing schemes	生产流程
106	Manufacturing site	生产场地
107	Master Cell Bank	主细胞库
108	Materials of construction	结构材料
109	Measures implemented	控制措施
110	Media components	培养基组分
111	Microbiological attributes	微生物属性

112	Monoclonal antibodies	单克隆抗体
113	Multiple Containers	多种包装系统
114	NCE	新化学实体
115	Nomenclature	药品名称
116	Non-compendial methods	非药典方法
117	Noncompendial	药典未收载
118	Non-proprietary name	非专有名称
119	Non-viral adventitious agents	非病毒性外源因子
120	Novel excipients	新型辅料
121	Operational parameters	操作参数
122	Overages	过量投料
123	Over-fill	过量灌装
124	Particle size distribution	粒度分布
125	Penetration enhancers	促渗剂
126	Performance	性能
127	Personnel	人员
128	Pharmaceutical development	产品开发
129	Physicochemical characteristics	理化性质
130	Pilot batch	中试批次
131	Population doubling levels	倍增水平

132	Post-translational modifications	翻译后修饰
133	Potency	效价
134	Production scale batch	生产规模批次
135	Primary structure	一级结构
136	Primary packaging	初级包装
137	Prions	朊病毒
138	(in) Process test	过程中检测
139	Process attributes	工艺属性
140	Process changes	工艺变更
141	Process controls	工艺控制
142	Process validation	工艺验证
143	Production scheduling	生产计划
144	Product-related substances	产品相关物质
145	Proposed commercial process	拟定的商业化工艺
146	Proprietary name	专有名称
147	Purification steps	纯化步骤
148	Purity	纯度
149	Quality	质量
150	Quality module	质量模块
151	Quality overall summary (QOS)	质量综述

152	Raw materials	原材料
153	Reagents	试剂
154	Reconstitution diluent	复溶稀释剂
155	Reduction factors for viral clearance	病毒清除研究中病毒下降系数
156	Reference Standards or Materials	对照品/标准品
157	Regeneration of columns	色谱柱的再生
158	Regional Information	区域性信息
159	Release specifications	放行标准
160	Reprocessing	返工
161	Retest date	复检日期
162	Route of administration	给药途径
163	Scaled-down model	缩小规模模型
164	Scale-up batch	放大批次
165	Secondary / tertiary / quaternary structures	二级/三级/四级结构
166	Secondary packaging	次级包装
167	Sensitivity	灵敏度
168	Shelf-life	有效期
169	Skip testing	跳检

170	Sorption	吸附
171	Specifications	质量标准
172	Specificity	专属性
173	Stability	稳定性
174	Starting materials	起始物料
175	Statistical analysis	统计分析
176	Stress studies	强力试验
177	Storage condition	贮藏条件
178	Structural characterisation	结构确证
179	Supporting data	支持性数据
180	Tabulated summary	汇总表
181	Terminal sterilization	终端灭菌
182	Transmissible spongiform encephalopathy agents	传染性海绵状脑病病原体
183	Unit operations	单元操作
184	Unprocessed bulk	未加工收获物
185	Viral clearance	病毒清除
186	Waste	废弃物
187	Water content	水分
188	Working capacity	生产能力

国际人用药品注册技术协调会

**ICH 三方协调指导原则**

**人用药品注册通用技术文档：**

**安全性-M4S(R2)**

**模块 2 的非临床综述和非临床总结**

**模块 4 的组织**

ICH 现行第四阶段版本

2002 年 12 月 20 日

*按照 ICH 程序，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并经各监管方征求了意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。*

## M4S(R2)

### 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
M4S	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	M4S
M4S	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。	2000年11月8日	M4S
M4S	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	M4S(R1)

### 现行第四阶段版本

M4S	指导委员会批准进行较小的编辑审校。	2002年12月20日	M4S(R2)
-----	-------------------	-------------	---------

为了促进 M4S 指导原则的实施，ICH 专家拟定了一系列问答，可从 ICH 网站 <http://www.ich.org> 下载。

### M4S 问答历史

M4S 问答	指导委员会批准。	2001年5月24日	M4S 问答
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2002年9月12日	M4S 问答 (R1)
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年2月6日	M4S 问答 (R2)
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年7月18日	M4S 问答 (R3)

### 网站上发布的现行 M4S 问答

M4S 问答	指导委员会批准新增加的问题。	2003年11月11日	M4S 问答 (R4)
--------	----------------	-------------	----------------

# 人用药品注册通用技术文档：

## 安全性

### 模块 2 的非临床综述和非临床总结

### 模块 4 的组织

### ICH 三方协调指导原则

在 2000 年 11 月 9 日召开的 ICH 指导委员会会议上 ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳。

（在 2002 年 9 月 11 日至 12 日召开的华盛顿特区会议上，为保持一致性，对编号和章节标题进行了校订，并同意应用在 e-CTD 中。）

（本文件包括第 46 页的印刷校正：阅读第 2.6.7.3 点，指导委员会于 2002 年 12 月 20 日核准。）

## 目录

<b>模块 2：通用技术文档总结</b> .....	<b>1</b>
非临床综述和总结的一般原则.....	1
<b>2.4 非临床综述</b> .....	<b>1</b>
概况.....	1
内容和结构格式.....	2
<b>2.6 非临床文字总结和列表总结</b> .....	<b>3</b>
非临床文字总结.....	3
<b>前言</b> .....	<b>3</b>
<b>一般撰写顺序问题</b> .....	<b>4</b>
2.6.1 前言.....	6
2.6.2 药理学文字总结.....	6
2.6.2.1 概要.....	6
2.6.2.2 主要药效学.....	6
2.6.2.3 次要药效学.....	7
2.6.2.4 安全药理学.....	7
2.6.2.5 药效学药物相互作用.....	7
2.6.2.6 讨论和结论.....	7
2.6.2.7 表格和图示.....	7
2.6.3 药理学列表总结（见附录 B） .....	7

2.6.4	药代动力学文字总结.....	7
2.6.4.1	概要.....	8
2.6.4.2	分析方法.....	8
2.6.4.3	吸收.....	8
2.6.4.4	分布.....	8
2.6.4.5	代谢（种属间比较）.....	8
2.6.4.6	排泄.....	9
2.6.4.7	药代动力学药物相互作用.....	9
2.6.4.8	其他药代动力学试验.....	9
2.6.4.9	讨论和结论.....	9
2.6.4.10	表格和图示.....	9
2.6.5	药代动力学列表总结（见附录 B）.....	9
2.6.6	毒理学文字总结.....	9
2.6.6.1	概要.....	10
2.6.6.2	单次给药毒性.....	10
2.6.6.3	重复给药毒性（包括伴随毒代动力学试验）.....	10
2.6.6.4	遗传毒性.....	10
2.6.6.5	致癌性（包括伴随毒代动力学试验）.....	10
2.6.6.6	生殖毒性（包括剂量范围探索试验和伴随毒代动力学试验）.....	11
2.6.6.7	局部耐受性.....	11
2.6.6.8	其他毒性试验（如有）.....	11
2.6.6.9	讨论和结论.....	12
2.6.6.10	表格和图示.....	12
2.6.7	毒理学列表总结（见附录 B）.....	12
<b>模块 4:</b>	<b>非临床试验报告.....</b>	<b>14</b>
4.1	模块 4 的目录.....	14
4.2	试验报告.....	14
4.3	参考文献.....	16
<b>附录 A.....</b>	<b>.....</b>	<b>17</b>
	文字总结的表格和图示示例.....	17
<b>附录 B.....</b>	<b>.....</b>	<b>25</b>
	非临床列表总结-模板.....	25
<b>附录 C.....</b>	<b>.....</b>	<b>74</b>
	非临床列表总结-示例.....	74

## 模块 2：通用技术文档总结

### 非临床综述和总结的一般原则

本指导原则提供了通用技术文档安全性部分协调一致的建议。涉及的内容包括非临床综述、非临床文字总结和非临床列表总结。

非临床文字和列表总结的主要目的应该是提供非临床试验数据的全面真实概览。在非临床综述中，应包含对数据的解读、试验结果的临床相关性、与药品质量方面的关联以及非临床试验结果对药物安全使用的提示(如用于说明书)等。

### 2.4 非临床综述

非临床综述应为通用技术文档中的数据提供一种全面综合性的分析，通常不超过 30 页。

#### 概况

非临床综述是对药物药理学、药代动力学、毒理学研究的综合并且重要的评价。若进行的试验项目有相关的指导原则，应参照相关的指导原则，并对偏离指导原则的情况进行讨论且说明理由，同时应对非临床试验策略进行讨论并提供依据，对所递交试验的 GLP 依从性进行说明，对非临床试验结果与药物质量特性、临床试验结果或相关产品中发现问题的相关性进行适当的说明。

除生物制品外，应包含原料药和制剂的杂质和降解产物的评估，应包括它们已知的潜在药理和毒理反应，并将此评估作为原料药和制剂的杂质限度拟定依据的一部分，与质量研究部分进行适当的交叉引用。应对非临床试验中所用样品和拟上市产品之间存在的手性、化学结构和杂质情况的差异进行讨论。对于生物制品，应评估非临床试验、临床试验所用样品以及拟上市产品之间的可比性。如果制剂中使用了新辅料，则应提供该辅料的安全性评估信息。

应考虑相关的文献资料和相关产品的特性。如果是详细引用已发表的文献资料代替申请人应进行的试验，应说明试验设计以及与相应指导原则的偏离。此外，还应讨论这些文献资料中所用原料药批次相关质量信息的可用性。

非临床综述应包含相应的列表总结的参考引用，其格式如下：(表 XX，试验/报告编号)。

## 内容和结构格式

非临床综述应按照以下顺序撰写：

非临床试验策略概述

药理学

药代动力学

毒理学

综合评估和结论

参考文献清单

应对为确定药效学作用、作用机理和潜在副作用所开展的研究进行评价，并关注任何发现问题的意义。

对药代动力学、毒代动力学和代谢数据的评估中，应说明分析方法、药代动力学模型和所得参数的相关性。可结合药理学或毒理学中特定问题交叉深入探讨（例如，疾病状态的影响、生理学变化、抗药抗体、不同动物种属的毒代动力学数据比对等）。对数据中不一致的情况应进行分析。比较分析药物在动物和人体中代谢和系统暴露量的差异（AUC、C<sub>max</sub> 和其他参数），并重点说明采用非临床试验预测人潜在不良反应的局限性和适用性。分析毒性反应的出现时间、严重程度、持续时间、剂量依赖性和可逆（或不可逆）程度，以及种属或性别差异等，并对重要特征进行讨论，尤其是关于：

- 药效学
- 毒性反应症状
- 死亡原因
- 病理结果
- 遗传毒性 - 化合物的化学结构、作用方式、与已知遗传毒性化合物之间的关系
- 致癌性 - 化合物的化学结构、与已知致癌物的关系，以及遗传毒性和暴露数据
- 对人的致癌风险 - 如果有流行病学数据可用，应将其纳入考虑范围
- 生育力、胚胎发育、围产期毒性

- 幼龄动物试验
- 妊娠前、妊娠期、哺乳期以及幼年发育期使用的结果
- 局部耐受性
- 其它毒性试验和/或为阐明特殊问题而进行的试验

毒理学试验的评价应该按照逻辑顺序进行撰写，以便将阐明特定作用/现象的所有相关数据放在一起综合评价。将数据从动物外推到人时应该考虑以下因素：

- 动物种属
- 动物数量
- 给药途径
- 给药剂量
- 给药持续时间
- 毒理试验所用动物种属在未见不良反应剂量和毒性剂量时的系统暴露量，与人最大推荐剂量下的暴露量之间的关系。建议采用表格或图示总结这些信息。
- 在非临床试验中观察到的药物作用与人体中预期或观察到的作用之间的关系。

如果采用替代方法来代替整体动物试验，应该对替代方法的科学可信性进行讨论。

综合评估和结论中，应通过非临床试验明确描述药物的特点，并得出支持临床拟用产品安全性的合乎逻辑、论据充分的结论。应综合考虑药理学、药代动力学和毒理学结果，讨论非临床试验结果对人体使用药物安全性的提示（如用于说明书）。

## 2.6 非临床文字总结和列表总结

### 非临床文字总结

#### *前言*

本指导原则旨在帮助申请人采用可接受的格式撰写非临床药理学、药代动力学和毒理学文字总结。本指导原则并非要指出哪些试验是必需的，而仅是明确提

交已获得的非临床数据应采用的格式。

非临床文字总结部分的撰写顺序和内容描述如下。应当强调的是，任何指导原则均无法涵盖所有可能发生的情况，而常识和关注监管机构审评人员的需求才是撰写资料的最佳指导。因此，为了便于对结果的理解和评估，必要时申请人可以对格式进行修改，以最佳形式展示信息。

在适当时，应对年龄和性别相关的影响进行讨论。适当提供与立体异构体和/或代谢物有关的试验结果。在通篇非临床文字总结中使用统一的单位将有助于审评。如果需要，也可提供转换单位的表格。

在讨论和结论部分，应整合不同试验和不同动物种属的信息，并建立实验动物暴露量与人最大预期剂量下暴露量之间的关系。

### **一般撰写顺序问题**

同一章节内撰写顺序：

如果有体外试验，应在体内试验之前。

如果在药代动力学和毒理学部分需要对多个相同类型的试验进行总结，应该按照动物种属、给药途径和给药持续时间（周期最短的在最前面）对试验进行排序。

动物种属的撰写顺序如下：

- 小鼠
- 大鼠
- 仓鼠
- 其他啮齿动物
- 兔
- 犬
- 非人灵长类
- 其他非啮齿类哺乳动物
- 非哺乳动物

给药途径的撰写顺序如下：

- 人拟用途径
- 经口给药
- 静脉注射
- 肌肉注射
- 腹腔注射
- 皮下注射
- 吸入给药
- 局部给药
- 其他

表格和图示的使用：

虽然非临床文字总结主要由文字组成，但使用适当的表格或图示可更为有效或简明地表达其中的部分信息。文字总结中可能包括的格式示例见附录 A。

为了使申请人能够灵活地定义文字总结的最佳结构，表格和图示最好包含在文本中，或者，也可在各个非临床文字总结结尾将它们分组列出。

在整篇文本中，列表总结的参考引用应采用以下格式：（表 X.X，试验/报告编号）。

### 非临床文字总结的篇幅

虽然对非临床文字总结的篇幅没有明确限制，但是，建议药理学、药代动力学、和毒理学三部分非临床文字总结的长度一般不超过 100~150 页。

### 文字总结和列表总结的顺序

建议采用以下的顺序：

- 前言
- 药理学文字总结
- 药理学列表总结
- 药代动力学文字总结

- 药代动力学列表总结
- 毒理学文字总结
- 毒理学列表总结

## 非临床试验文字和列表总结的内容

### 2.6.1 前言

这部分旨在向审评人员介绍药物及其拟定的临床用途，应包括以下关键要素：

- 药物结构（最好提供结构图）和药理学特性的简要信息。
- 申请的临床适应症、给药剂量和给药持续时间信息。

### 2.6.2 药理学文字总结

在药理学文字总结部分，应按照以下顺序撰写资料：

- 概要
- 主要药效学
- 次要药效学
- 安全药理学
- 药效学药物相互作用
- 讨论和结论
- 表格和图示（列在此标题下或包含在上述文本中）

#### 2.6.2.1 概要

应以 2~3 页对药理学试验的主要结果进行简单总结。本节首先简要说明药理学试验的内容，提出值得注意的问题，例如纳入和/或排除某些特定数据（例如，缺乏动物模型）。

#### 2.6.2.2 主要药效学

应对主要药效学试验\*进行总结并评价。如有可能，说明药物的药理学与其它同类药物现有数据（例如，选择性、安全性、活性）之间的关系是有助于评价的。

---

\*定义见 ICH 指导原则 S7：人用药物安全药理学试验第 8 页的注释 2。

### 2.6.2.3 次要药效学

在本节中，应按照器官系统（视情况而定）对次要药效学试验\*结果进行总结并评价。

### 2.6.2.4 安全药理学

在本节中，应对安全药理学试验\*进行总结并评价。在某些情况下，次要药效学试验可能预测或评估潜在的人体不良反应，有助于安全性评估。在这种情况下，这些次要药效学试验应该和安全药理学试验一起考虑。

### 2.6.2.5 药效学药物相互作用

如果进行了药效学药物相互作用试验，应在本节中对这些试验进行简要总结。

### 2.6.2.6 讨论和结论

本节提供了一个讨论药理学结果和评估任何出现问题的重要性的机会。

### 2.6.2.7 表格和图示

表格和图示可以插入在整个文本总结的适当位置，或放在总结的末尾部分。

## 2.6.3 药理学列表总结（见附录 B）

## 2.6.4 药代动力学文字总结

药代动力学文字总结撰写顺序如下：

- 概要
- 分析方法
- 吸收
- 分布
- 代谢
- 排泄
- 药代动力学药物相互作用
- 其他药代动力学试验
- 讨论和结论

- 表格和图示（列在此标题下或包含在上述文本中）

#### 2.6.4.1 概要

应以 2~3 页对药代动力学试验的主要结果进行简单总结。本节应首先描述药代动力学评价的范围，并强调如下信息：采用的实验动物种属和品系是否与药理学和毒理学试验相同，采用的制剂是否相似或相同。

#### 2.6.4.2 分析方法

本节简述生物样品分析方法，包括分析方法的检出限和定量限。如有可能，应在本节中讨论分析方法验证数据和生物样品的稳定性。在以下相关章节中讨论不同分析方法对结果分析的影响。

#### 2.6.4.3 吸收

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 吸收（体内和原位试验中的吸收程度和吸收速率）
- 动力学参数、生物等效性和/或生物利用度（血清/血浆/血液 PK 试验）

#### 2.6.4.4 分布

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 组织分布试验
- 蛋白结合率和血细胞中的分布
- 胎盘转运试验

#### 2.6.4.5 代谢（种属间比较）

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 生物样品中代谢产物的化学结构和数量
- 可能的代谢途径
- 进入循环前的代谢（胃肠道/肝脏首过效应）
- 体外代谢，包括 P450 试验
- 酶诱导和抑制

#### 2.6.4.6 排泄

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 排泄途径和排泄程度
- 乳汁排泄

#### 2.6.4.7 药代动力学药物相互作用

如果进行了药代动力学药物相互作用试验（体外和/或体内），应该在本节中对这些试验进行简要的总结。

#### 2.6.4.8 其他药代动力学试验

如果使用非临床疾病模型（如肾功能损伤动物）进行了试验，应在本节中对这些试验进行总结。

#### 2.6.4.9 讨论和结论

本节提供了一个讨论药代动力学结果和评估任何出现问题的重要性的机会。

#### 2.6.4.10 表格和图示

表格和图示可以插入在整个文本总结的适当位置，或放在总结的末尾部分。

### 2.6.5 药代动力学列表总结（见附录 B）

### 2.6.6 毒理学文字总结

毒理学文字总结的撰写顺序如下：

- 概要
- 单次给药毒性
- 重复给药毒性
- 遗传毒性
- 致癌性
- 生殖毒性
- 幼龄动物试验
- 局部耐受性

- 其他毒性试验
- 讨论和结论
- 表格和图示（列在此标题下或包含在上述文本中）

#### 2.6.6.1 概要

应对毒理学试验的主要结果进行简单总结，篇幅通常不超过 6 页。在本节中，可通过主要毒理试验项目列表（不包括试验结果）说明毒理学评估范围，例如：

毒理试验内容

试验类型和给药持续时间	给药途径	动物种属	给予的化合物*
单次给药毒性	经口和静脉注射	大鼠和小鼠	原形药物
单次给药毒性	经口和静脉注射	大鼠和小鼠	代谢产物 X
重复给药毒性			
1 个月	经口	大鼠和犬	原形药物
6 个月	经口	大鼠	“”
9 个月	经口	犬	“”
等等			

\*仅在对代谢产物进行研究时才需要这一列。

毒理学评估概要应描述与拟定临床应用的相关性，同时还应说明毒理试验的 GLP 依从性。

#### 2.6.6.2 单次给药毒性

应按照动物种属、给药途径的顺序对单次给药毒性数据进行简短总结。在某些情况下，以表格形式提供数据可能更好。

#### 2.6.6.3 重复给药毒性（包括伴随毒代动力学试验）

应按照动物种属、给药途径和给药持续时间的顺序，对试验进行总结，对药理学进行简单的描述，强调重要的试验结果（例如：靶器官毒性的性质和严重程度、剂量（暴露量）和/或效应关系、未见不良反应剂量）。非关键试验的总结可以更简要一些（**关键试验是指 ICH M3 指导原则指定的关键性 GLP 试验**）。

#### 2.6.6.4 遗传毒性

应按照以下顺序对试验进行简单总结：

- 体外非哺乳动物细胞系统
- 体外哺乳动物细胞系统
- 体内哺乳动物细胞系统（包括伴随毒代动力学试验）
- 其他系统

#### 2.6.6.5 致癌性（包括伴随毒代动力学试验）

应简要说明选择这些试验的依据和高剂量选择的依据，各项试验应按照以下顺序进行总结：

- 长期试验（按照动物种属的顺序，包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）
- 短期或中期试验（包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）
- 其他试验

#### 2.6.6.6 生殖毒性（包括剂量探索试验和伴随毒代动力学试验）

应按照以下顺序对研究进行总结，对方法学进行简单的描述，强调重要的试验结果：

- 生育力与早期胚胎发育毒性
- 胚胎-胎仔发育毒性
- 围产期毒性，包括母体功能
- 对子代（幼龄动物）给药和/或进行进一步评价的试验（如果已经进行了此类试验）

如果采用了改良的试验设计，则副标题应作相应修改。

#### 2.6.6.7 局部耐受性

如果进行了局部耐受性试验，应按照动物种属、给药途径和给药持续时间的顺序对这些试验进行总结，对方法学进行简单描述，强调重要的试验结果。

#### 2.6.6.8 其他毒理试验（如有）

如果进行了其他毒理试验，应对这些试验进行总结。适当时，应提供进行这

些试验的依据：

- 抗原性
- 免疫毒性
- 作用机理研究（如其他章节未报告）
- 依赖性
- 代谢产物研究
- 杂质研究
- 其他试验

#### 2.6.6.9 讨论和结论

本节提供了一个讨论毒理学结果和评估任何出现问题的重要性的机会，建议使用表格或图示对这部分信息进行总结。

#### 2.6.6.10 表格和图示

表格和图示可以插入在整个文字总结的适当位置，或放在文字总结的末尾部分。

### 2.6.7 毒理学研究列表总结（见附录 B）

#### 非临床列表总结

建议通用技术文档中的非临床试验信息总结表采用本指导原则中所列的格式提供。为了便于对结果的解读和评估，必要时申请人可以对格式进行修改，以最佳形式展示信息。

本指导原则并非要指出哪些试验是必需的，而仅是对如何以表格描述已完成试验的试验结果提出建议。申请人可能需要视情况对推荐的格式增加或者删除一些项目。一张表格可以包括多项试验的结果，也可以用多张表格描述一项试验的结果。

后续的附录 B 和 C 中提供了非临床列表总结中表格的推荐格式。附录 B 包含编制表格使用的模板。对模板进行注释（斜体），提供关于其编制的指导说明（在编制表格时应该删除斜体信息）。附录 C 提供了总结表的示例，这些示例旨

在为列表总结的内容和格式提供更多指导。但是，选定每个产品数据的最佳展示方式是申请人的责任。申请人应注意，在某些地区，列表总结（与文字总结一起）审查是对非临床信息的初步审评。以模板和示例提供的表格格式展示数据，应能够确保审评人员获得足够详细的信息，并提供相关信息的简要概述。

如果进行了幼龄动物试验，应该使用合适试验类型的模板对试验进行列表总结。

应按照非临床文字总结部分的撰写顺序编制非临床列表总结部分的表格。

## 模块 4：非临床试验报告

本指导原则提供了一种统一的用于提交给监管机构申请资料的通用技术文档中非临床试验报告的格式。本指导原则并非要指出哪些试验是必需的，而仅是明确提交已获得的非临床数据应采用的格式。

个体动物数据应在试验报告中适当位置或作为试验报告的附录呈现。

### 4.1 模块 4 的目录

应提供一份目录，列出所有的非临床试验报告，并说明各项试验报告在通用技术文档中的位置。

### 4.2 试验报告

应按照以下顺序提交试验报告：

#### 4.2.1 药理学

##### 4.2.1.1 主要药效学

##### 4.2.1.2 次要药效学

##### 4.2.1.3 安全药理学

##### 4.2.1.4 药效学药物相互作用

#### 4.2.2 药代动力学

##### 4.2.2.1 分析方法和验证报告（如有单独的报告）

##### 4.2.2.2 吸收

##### 4.2.2.3 分布

##### 4.2.2.4 代谢

##### 4.2.2.5 排泄

##### 4.2.2.6 药代动力学药物相互作用（非临床）

##### 4.2.2.7 其他药代动力学试验

### 4.2.3 毒理学

4.2.3.1 单次给药毒性（按照动物种属、给药途径的顺序）

4.2.3.2 重复给药毒性（按照动物种属、给药途径、给药持续时间的顺序；  
包括伴随毒代动力学试验）

4.2.3.3 遗传毒性

4.2.3.3.1 体外

4.2.3.3.2 体内（包括伴随毒代动力学试验）

4.2.3.4 致癌性（包括伴随毒代动力学试验）

4.2.3.4.1 长期试验（按照动物种属的顺序，包括不适合放在重复给药  
毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）

4.2.3.4.2 短期或中期试验（包括不适合放在重复给药毒性试验或药  
代动力学试验中的剂量探索试验）

4.2.3.4.3 其他试验

4.2.3.5 生殖毒性（包括剂量探索研究和伴随毒代动力学试验）（如果采用  
了改良的试验设计，则下列副标题应作相应修改。）

4.2.3.5.1 生育力与早期胚胎发育毒性

4.2.3.5.2 胚胎-胎仔发育毒性

4.2.3.5.3 围产期毒性，包括母体功能

4.2.3.5.4 对子代（幼龄动物）给药和/或进一步评价的试验

4.2.3.6 局部耐受性

4.2.3.7 其他毒性研究（如有）

4.2.3.7.1 抗原性

4.2.3.7.2 免疫毒性

4.2.3.7.3 作用机理研究（如其他章节未报告）

4.2.3.7.4 依赖性

4.2.3.7.5 代谢产物研究

4.2.3.7.6 杂质研究

4.2.3.7.7 其他试验

### 4.3 参考文献

## 附录 A

### 文字总结的表格和图示示例

附录 A 中的表格和图示仅作为示例，申请人应使用适合该产品的格式提供表格和图示。

表格或正文中应该包括相应试验的参考信息。

在适当情况下，表格应该包括统计学内容。

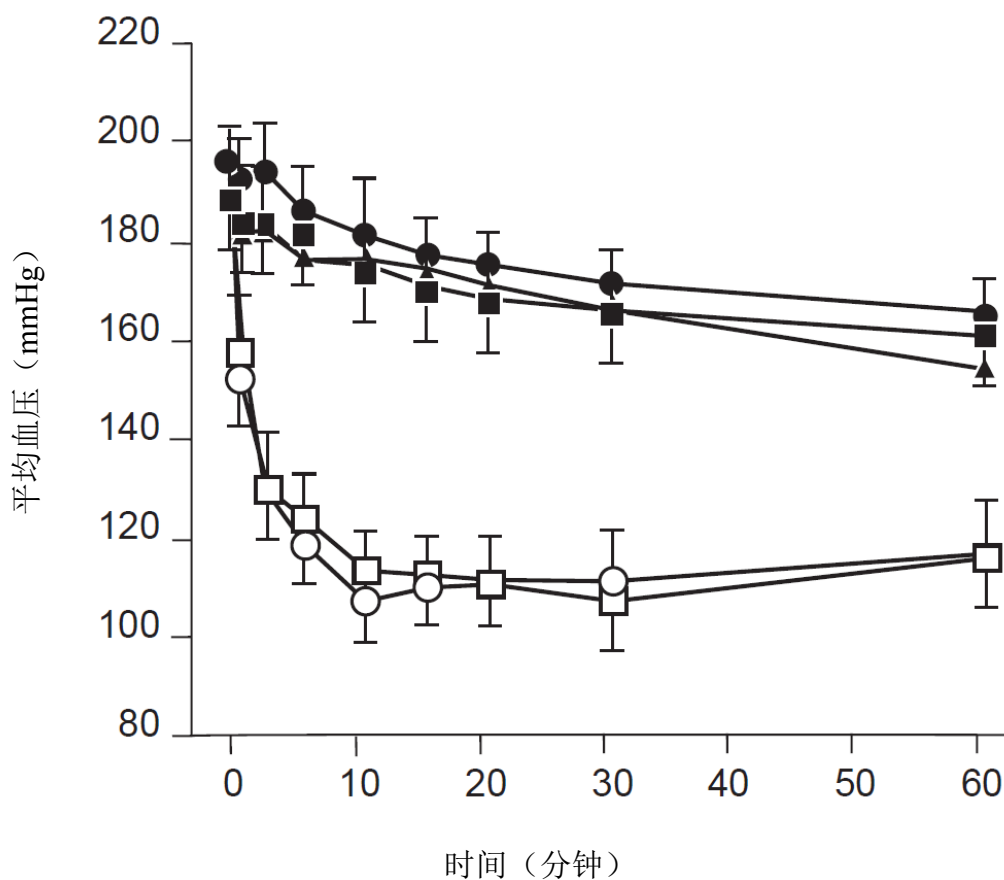
表 X

X 及其主要代谢物 and 对照药物与人 X<sub>2</sub> 和 X<sub>3</sub> 受体的结合率

化合物	X <sub>2</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>
	K <sub>i1</sub> (nM)	K <sub>i2</sub> (nM)	K <sub>i1</sub> (nM)	K <sub>i2</sub> (nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

K<sub>i1</sub> 和 K<sub>i2</sub> 分别代表高亲和力和低亲和力的结合位点（数据来源于“试验编号”）

图 X

SHR<sup>a</sup>X 长期给药的血压

SHR<sup>a</sup>X 长期给药的血压[参考]在经过持续 7 天 (○) 或 14 天 (□) 的每日两次口服生理盐水 1 ml/kg, 或持续 7 天 (●) 或 14 天 (■) 的口服 X 25 mg/kg 预处理的 SHR 中, 比较了静脉输注生理盐水 5 分钟 (▲) 与静脉输注 X 3 mg/kg 的降压作用。生理盐水预处理组达到了统计学显著性:  $p < 0.05$ , 激发后的所有其他时间点  $p < 0.01$ 。数值均为平均值  $\pm$  标准误差。<sup>a</sup>SHR=自发性高血压大鼠 (n=5 只/组)

表 X: 小鼠单次经口给予 X 2、10 和 30 mg/kg 后的非房室模型药代动力学参数

参数 (单位)	参数值					
	雄性			雌性		
剂量 (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T <sub>max</sub> (h)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/ml)	28.3	112	297	40.2	90	327

药代动力学参数由每时间点 3 只动物的混合血浆检测计算得到

表 X: 雄性小鼠单次给予[14C]X 后的放射性物质排泄

剂量(mg/kg)/给药		给药剂量的百分比		
途径		尿液*	粪便	合计+
2.8	i.v.	88.1±7.4	5.5±0.7	93.6±6.9
8.8	p.o.	89.4±4.7	6.9±1.4	95.3±3.4

数据为给药后 168 小时内的累积排泄量

数值为平均值±S.D. (p.o.组 n=5, i.v.组 n=5)

\*-包括笼舍冲洗液中的放射性 (p.o.组为 22.1%, i.v.组为 21.7%)

+ -包括尸体中的放射性

表 X

表 X: 雄性大鼠单次静脉给予[14C]X 1.75 mg/kg 后组织中的放射性物质浓度

组织	浓度(ng 当量*/g)				
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
血液	105	96.6	2.34	2.34	3.65
血浆	142	175	3.12	ND	ND
肾上腺	656	49.2	14.3	9.63	ND
骨髓	359	31.5	ND	ND	ND
脑	116	9.37	ND	ND	ND
眼	124	28.9	4.69	ND	ND
脂肪	490	44.0	10.2	6.25	5.47
心脏	105	26.6	ND	ND	ND
肾脏	1280	651	21.6	13.3	9.63
大肠	570	2470	39.3	12.0	ND
肝脏	875	380	133	87.7	64.6
肺	234	59.1	7.55	ND	ND

\*-ng X 游离碱当量/g

N=5 只/时间点

ND-未检出

表 X: 雄性大鼠单次给予[14C]X 后的放射性物质排泄

剂量 (mg/kg)/ 给药途径		给药剂量的百分比			
		尿液	粪便	胆汁	合计
1.75	i.v.	61.3±9.3	30.3±4.1	-	95.2±5.0
1.75	p.o.	57.4±3.8	37.0±3.4	-	95.2±1.5
2	p.o.	72.3±0.8	26.9±1.9	-	99.5±1.1
20	p.o.	23.5±6.3	0.5±0.2	76.0±5.9	100±0.8
220	p.o.	67.1±9.0	24.8±5.0	-	93.3±6.8

测定 Wistar 大鼠给药后 168 h 内的排泄量：数值为平均值±S.D.(n=5)；-未检测；合计包括尸体和笼舍冲洗液中的放射性

表 X: 小鼠、大鼠、犬和患者经口给予 X 后的药代动力学数据和系统暴露量比较

种系(剂型)	剂量(mg/kg/天)	系统(血浆)暴露量		参考
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC(ng·h/ml)#	
人(片剂)	0.48 <sup>\$</sup>	36.7	557	X
小鼠(溶液)	8.8	68.9(1.9)*	72.7(0.2)*	Y
	21.9	267(7.3)*	207(0.5)*	
	43.8	430(11.7)*	325(0.7)*	
大鼠(溶液)	50	479(13.0)*	1580(2.8)*	Z
犬(溶液)	1.5	5.58(0.2)*	15.9(<0.1)*	V
	5	24.8(0.7)*	69.3(0.1)*	
	15	184(5.0)*	511(0.9)*	

显示的数据为雄性和雌性动物每天重复经口给药的数据（小鼠 60 天、大鼠 14 天和犬 1 年试验给药结束时），人的数据为根据男性和女性患者 t.i.d. 给药方案得到的剂量标准化数据外推得到的数据。

#-小鼠为AUC<sub>0-6</sub>，大鼠和犬为AUC<sub>0-t</sub>，人为剂量标准化AUC<sub>0-τ</sub> ×24。

\$-按照人体重为50 kg的总日剂量计算。

\*-括号中的数字表示动物与人暴露量的比值。

表 X: 大鼠增生性间质(Leydig)细胞损伤的发生率

损伤	剂量组			
	对照	3 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
仅增生	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
仅腺瘤	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
腺瘤+增生	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
合计*	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)

\*腺瘤和/或增生

## 附录 B

### 非临床列表总结-模板

## 非临床列表总结-模板

### 2.6.3 药理学

- 2.6.3.1 药理学：概述
- 2.6.3.2 主要药效学\*
- 2.6.3.3 次要药效学\*
- 2.6.3.4 安全药理学
- 2.6.3.5 药效学药物相互作用\*

### 2.6.5 药代动力学

- 2.6.5.1 药代动力学：概述
- 2.6.5.2 分析方法和验证报告\*
- 2.6.5.3 药代动力学：单次给药的吸收
- 2.6.5.4 药代动力学：重复给药的吸收
- 2.6.5.5 药代动力学：器官分布
- 2.6.5.6 药代动力学：血浆蛋白结合率
- 2.6.5.7 药代动力学：妊娠或哺乳动物的试验
- 2.6.5.8 药代动力学：其他分布试验
- 2.6.5.9 药代动力学：体内代谢
- 2.6.5.10 药代动力学：体外代谢
- 2.6.5.11 药代动力学：可能的代谢途径
- 2.6.5.12 药代动力学：药物代谢酶的诱导/抑制
- 2.6.5.13 药代动力学：排泄
- 2.6.5.14 药代动力学：胆汁排泄
- 2.6.5.15 药代动力学：药物-药物相互作用
- 2.6.5.16 药代动力学：其他

### 2.6.7 毒理学

- 2.6.7.1 毒理学：概述
- 2.6.7.2 毒代动力学：毒代动力学试验概述
- 2.6.7.3 毒代动力学：毒代动力学数据概述

- 2.6.7.4 毒理学：原料药
- 2.6.7.5 单次给药毒性
- 2.6.7.6 重复给药毒性：非关键试验
- 2.6.7.7 重复给药毒性：关键试验
- 2.6.7.8 遗传毒性：体外
- 2.6.7.9 遗传毒性：体内
- 2.6.7.10 致癌性
- 2.6.7.11 生殖毒性：非关键试验
- 2.6.7.12 生殖毒性—生育力与早期胚胎发育毒性（关键）
- 2.6.7.13 生殖毒性—胚胎-胎仔发育毒性（关键）
- 2.6.7.14 生殖毒性—围产期毒性，包括母体功能（关键）
- 2.6.7.15 幼龄动物试验<sup>a</sup>
- 2.6.7.16 局部耐受性
- 2.6.7.17 其他毒性试验

\*：列表总结是可选的，最好包括非临床文字总结的文本表格和图示。

<sup>a</sup>：如果进行了幼龄动物试验，应使用适合试验类型的模板进行列表总结，见第 2.6.7.15 部分。

## 2.6.3.1 药理学概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号(4)</u>	<u>位置</u>	
					<u>卷</u>	<u>页码</u>
主要药效学 (2)						(3)
次要药效学						
安全药理学						
药效学药物相互作用						

备注：(1)国际非专利药品名称(INN) (2) 每个药理学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同。应在脚注中标明包含了GLP 依从性声明的报告。

(3) 应指明技术报告在CTD 中的位置。

(4)或报告编号(所有表格中)

## 2.6.3.4 安全药理学 (1) 供试品: (2)

<u>评价的器官系 统</u>	<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量<sup>a</sup> (mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号(3)</u>
---------------------	--------------	-------------	-----------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

备注: (1)应该总结所有的安全药理学试验

(2) 国际非专利药品名称(INN)

(3) 或报告编号(所有表格中)

a- 单次给药, 除非另有说明。

## 2.6.5.1 药代动力学概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号(4)</u>	<u>位置</u>	
					<u>卷</u>	<u>页码</u>
吸收 (2)						
分布						
代谢						
排泄						
药代动力学药物相互作用						
其他						

备注：(1)国际非专利药品名称(INN)

(2)每个药代动力学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同。应在脚注中标明包含了GLP 依从性声明的报告。

(3)应指明技术报告在CTD 中的位置。

## 2.6.5.3 药代动力学：单次给药后的吸收 供试品：(1)

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

种属

性别(M/F)/动物数量

(4)

进食情况

溶媒/剂型

给药方法

剂量(mg/kg)

样品(全血、血浆、血清等)

分析物

分析方法(2)

PK 参数：

附加信息：(3)

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 例如  $^{14}\text{C}$ -标记化合物的 HPLC、LSC

(3) 例如简短的文字结果、种属差异、性别差异、剂量依赖性 or 特殊注释

(4) 每项试验均应单列一行。为便于比较，应列出人用最大建议剂量的代表性信息。

**2.6.5.4 药代动力学：重复给药后的吸收 供试品：**

[如适用，可以使用 2.6.5.3 的格式列出数据]

## 格式A

2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

种属：

性别(M/F)/动物数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

放射性核素：

放射性比度：

采样时间：

组织/器官

浓度(单位)

---

<u>T(1)</u>	<u>T(2)</u>	<u>T(3)</u>	<u>T(4)</u>	<u>T(5)</u>	<u>t<sub>1/2</sub>?</u>
-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------------

---

附加信息：

## 替代格式 B

2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

种属：

性别(M/F)/动物数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

放射性核素：

分析物/分析方法(单位)：

采样时间：

组织/器官	C <sub>t</sub>		最后一个时间点			AUC	t <sub>1/2</sub> <sup>2</sup>
	浓度	T/P <sup>1)</sup>	浓度	T/P <sup>1)</sup>	时间		

附加信息：

<sup>1)</sup>[组织]/[血浆]

---

**2.6.5.6 药代动力学：血浆蛋白结合率 供试品：****试验系统：****靶向实体、试验系统和方法：**

<u>种属</u>	<u>检测浓度</u>	<u>%结合率</u>	<u>试验 编号</u>	<u>CTD 中的位置</u>	
				<u>卷</u>	<u>页码</u>

---

**附加信息：**

---

2.6.5.7 药代动力学: 妊娠或哺乳动物试验(1) 供试品: (2)

CTD 中的位置: 卷、页码

试验编号:

胎盘转运

种属:

妊娠天数/动物数量:

溶媒/剂型:

给药方法:

剂量(mg/kg):

分析物:

分析方法:

时间(h):

浓度/量(%剂量)

母体(3):

胎仔(3):

附加信息:

CTD 中的位置: 卷、页码

试验编号:

乳汁排泄

种属:

哺乳日期/动物数量:

进食情况:

溶媒/剂型:

给药方法:

剂量(mg/kg):

分析物:

分析方法:

时间(h):

浓度:

乳汁:

血浆:

乳汁/血浆:

新生胎仔:

附加信息:

**表 2.6.5.7 的备注**

- (1) 即使数据是在生殖毒性试验中获得的，也应将其列于本表内。
- (2) 国际非专利药品名称(INN)。
- (3) 应描述采样组织，例如母体血浆、胎仔浓度

**2.6.5.8 药代动力学：其他分布试验 供试品：**

## 2.6.5.9 药代动力学：体内代谢 供试品：

动物性别(M/F)/数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

放射性核素：

放射性比活度：

物种	样品	采样时间或 周期	占给药剂量 的%	原形药物	样品中的化合物%		试验编号	CTD 中的位置	
					M1	M2		卷	页码
	血浆								
	尿液								
	胆汁								
	粪便								
	血浆								
	尿液								
	胆汁								
	粪便								
	血浆								
	尿液								
	胆汁								
	粪便								

附加信息：

备注：如有人体数据，应列入以便比较。

2.6.5.10 药代动力学：体外代谢 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

试验系统：

时间

浓度：

化合物

原形化合物

M1

M2

---

附加信息：

备注：如有人体数据，应列入以便比较。

---

**2.6.5.11 药代动力学：可能的代谢途径 供试品：**

（绘制代谢图，并注明发生代谢反应的动物种属。）

2.6.5.12 药代动力学：药物代谢酶的诱导/抑制 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

备注：仅限于非临床试验。

试验类型：

方法：

列表结果：

附加信息：

## 2.6.5.13 药代动力学：排泄 供试品：(1)

种属												
动物性别(M/F)/数量	(3)											
进食情况												
溶媒/剂型												
给药方法												
剂量(mg/kg)												
分析物												
分析方法												
排泄途径(4)	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计
时间												
0-T h												

试验编号

CTD 中的位置

附加信息：(2)

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 例如，简要说明结果、种属差异、性别差异、剂量依赖性 or 特殊备注。

(3) 每项试验均应单列一行。为便于比较，应列出人用最大建议剂量的代表性信息。在适当情况下，可以与“吸收”表格合并。

(4) 如有其他途径（例如：胆汁、呼吸），应予以说明。

**2.6.5.14 药代动力学：胆汁排泄 供试品：**

[在适当情况下，可采用章节 2.6.5.13 所示格式列出数据表格。]

2.6.5.15 药代动力学：药物-药物相互作用 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

试验类型：

方法：

列表结果：

附加信息：

2.6.5.16 药代动力学: 其他 供试品:

CTD 中的位置: 卷、页码

试验编号:

试验类型:

方法:

列表结果:

附加信息:

## 2.6.7.1 毒理学概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u>	<u>种属和品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>给药持续时间</u>	<u>剂量(mg/kg<sup>a</sup>)</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号</u>	<u>位置</u>	
								<u>卷</u>	<u>页码</u>
单次给药毒性	(2)							(3)	
重复给药毒性									
遗传毒性									
致癌性									
生殖毒性									
局部耐受性									
其他毒性									

备注：(1)国际非专利药品名称(INN)

(2)每个毒理学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同。

(3)应指明技术报告在CTD中的位置。

a- 除非另有规定，对于重复给药毒性，用下划线标明最高未见不良反应剂量（NOAEL）。

2.6.7.2 毒代动力学 毒代动力学试验概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u> (2)	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号</u>	<u>位置</u> 卷 页码 (3)
--------------------	-------------	-------------	------------------	----------------	-------------	--------------------------

备注：(1)国际非专利药品名称(INN)

(2)每个毒代动力学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同（章节3，毒理学）。

(3)应指明技术报告在CTD中的位置。

2.6.7.3 毒代动力学 毒代动力学数据概述 供试品：(1)

(2)

备注：(1)国际非专利药品名称(INN)

(2)应使用便于不同种属（包括人）间比较的格式，编写1~3页稳态毒代动力学数据总结（表格和/或图示）。

## 2.6.7.4 毒理学 原料药 供试品：(1)

<u>批号</u>	<u>纯度(%)</u>	<u>特定杂质()</u>	<u>试验编号</u>	<u>试验类型</u>
拟定的质量标准				
(2)				(3)

---

备注：(1)国际非专利药品名称(INN)

(2)应按照大体时间顺序列出毒理学试验中使用的所有批次。

(3)应注明每个批次所使用的毒理学试验。

**2.6.7.5 单次给药毒性(1) 供试品: (2)**

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>观察到的最大非致死剂量(mg/kg)</u>	<u>近似致死剂量(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	--------------------	------------------	----------------	---------------------------	----------------------	----------------	-------------

备注: (1)应按照与CTD相同的顺序总结所有的单次给药毒性试验。应在脚注中说明特殊情况,例如:非常规的给药持续时间、输注速度或受试动物年龄。  
(2)国际非专利药品名称(INN)

**2.6.7.6 重复给药毒性 非关键试验(1) 供试品: (2)**

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>给药持续时间</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>NOAEL<sup>a</sup>(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	--------------------	---------------	------------------	----------------	---------------------------------	----------------	-------------

备注：(1)应按照与CTD相同的顺序来总结说明所有的重复给药毒性试验（包括所有剂量探索试验）（ICH 指导原则M3《支持人用药物临床试验的非临床安全性试验》（1997年11月）规定的确定性GLP试验除外）。应在脚注中说明特殊情况，例如：受试动物非常规的年龄。

(2) 国际非专利药品名称(INN)

a-未见不良反应剂量

2.6.7.7 (1)重复给药毒性(2) 报告标题： 供试品：(3)

种属/品系：

给药持续时间：

试验编号：

初始年龄：

恢复期：

CTD 中的位置：卷、页码

首次给药日期:

给药方法:

溶媒/剂型:

GLP 依从性:

特殊情况:

未见不良反应剂量:

日剂量(mg/kg)	0(对照)								
动物数量	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>E:</u>
毒代动力学: AUC(4)	(5)								
<u>值得注意的结果</u>									
死亡或濒死处死动物数量									
体重(% <sup>a</sup> )	(5)								
摄食量(% <sup>a</sup> )	(5)								
饮水量()									
临床观察									
眼底镜检查									
心电图									

- 无显著异常      +轻度      ++中度      +++显著(6)

(7) \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

a-给药结束时。对照组显示组平均值，给药组显示与对照组的差异%。统计学显著性是根据实际数据（而非差异百分比）。

(续)

## 2.6.7.7 (1)重复给药毒性 试验编号(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)							
动物数量	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>
血液学								
血清化学								
尿液分析								
器官重量 <sup>a</sup> (%)								
大体病理学								
组织病理学								
附加检查								
给药后评价:								
评价数量:								
	(8)	(9)						

- 无显著异常

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-给出与对照组相比的绝对和相对重量差异。数字为绝对器官重量的差异百分比。

表 2.6.7.7 的注释

- (1) 应对表格进行连续编号 (例如: 2.6.7.7A、2.6.7.7B、2.6.7.7C)。
- (2) 对于 ICH 指导原则 M3 《支持人用药物临床试验的非临床安全性研究》(1997 年 11 月) 规定的每项重复给药毒性试验以及可被视为关键试验的任何其他重复给药毒性试验, 应单独列表。
- (3) 国际非专利药品名称 (INN)。
- (4) 稳态 AUC、C<sub>max</sub>、C<sub>ss</sub> 或支持试验的其他毒代动力学信息。如果信息是来自于另一项试验, 则应在脚注中给出试验编号。
- (5) **只需给出值得注意的结果。**如有其他指标 (模板中所示指标除外) 显示出了值得注意的变化, 则应将指标添加到表格中。一般来讲, 应给出给药期结束时的数据; 但是, 如果在较早时间点有其他值得注意的结果, 则应包含在内。可按需使用脚注, 以提供关于试验或结果的其他信息。
- (6) 或其他适当的数值范围。
- (7) 应注明统计学分析方法。
- (8) 应列出仍存在药物相关变化的所有指标。如果试验中不包括恢复期评价, 则应将本章节删除。
- (9) 在适当情况下, 应单独提供早期尸检动物的信息。

## 2.6.7.8 (1)遗传毒性：体外 报告标题： 供试品：(2)

所检测的诱导作用：

独立试验次数：

试验编号：

品系：

平行培养物数量：

CTD 中的位置：卷、页码

代谢系统：

每份培养物分析细胞数：

溶媒： 供试品：

阳性对照：

GLP 依从性：

处理：

给药日期：

细胞毒性作用：

遗传毒性作用：

		<u>浓度或剂量水平</u>
<u>代谢活化</u>	<u>供试品</u>	(3)
无代谢活化		
		(4)
有代谢活化		

注释：

- (1) 应对表格进行连续编号（例如：2.6.7.8A、2.6.7.8B）。应在后续页面中给出平行测定结果。
- (2) 国际非专利药品名称（INN）。
- (3) 应填入单位。
- (4) 如观察到沉淀，则应在脚注中予以说明。
- (5) 应注明统计学分析方法。

(5)\*-p<0.05    \*\*-p<0.01

2.6.7.9 (1)遗传毒性：体内 报告标题： 供试品：(2)

所检测的诱导作用：

种属/品系：

年龄：

评价的细胞：

每只动物分析细胞数量：

特殊情况：

毒性/细胞毒性作用：

遗传毒性作用：

暴露的证据：

给药方案：

采样时间：

给药方法：

溶媒/剂型：

试验编号：

CTD 中的位置：卷、页码

GLP 依从性：

给药日期：

供试品

剂量(mg/kg)

动物数量

备注：

- (1) 应对表格进行连续编号（例如：2.6.7.9A、2.6.7.9B）。
- (2) 国际非专利药品名称（INN）。
- (3) 应注明统计学分析方法。

(3)\*-p&lt;0.05    \*\*-p&lt;0.01

2.6.7.10 (1)致癌性：报告标题：      供试品：(2)

种属/品系：

初始年龄：

首次给药日期：

给药持续时间：

给药方法：

溶媒/剂型：

对照药物：

试验编号：

CTD 中的位置：卷、页码

GLP 依从性：

高剂量选择依据：(3)

特殊情况：

日剂量(mg/kg)

0(对照)

性别

MFMFMFMF

毒代动力学：AUC(4)

(5)

动物数量

开始时

死亡或濒死处死动物数量

终末期处死

存活率(%)

(5)

体重(%<sup>a</sup>)摄食量(%<sup>a</sup>)

(6) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-6 个月时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

#### 2.6.7.10 (I)致癌性 试验编号(续)

日剂量(mg/kg)

0(对照)

评价数量

M:

F:

M:

F:

M:

F:

M:

F:

发生肿瘤病变的动物数量:

(7)

值得注意的结果:

大体病理学

组织病理学-非肿瘤病变

-无值得注意的结果。

\*- $p < 0.05$       \*\*- $p < 0.01$

表 2.6.7.10 的注释

- (1) 应对表格进行连续编号 (例如: 2.6.7.10A、2.6.7.10B)。每项致癌性试验应单列一个表格。
- (2) 国际非专利药品名称 (INN)。
- (3) 来自于 ICH 指导原则 S1C 药物致癌性试验的剂量选择 (1995 年 3 月)。
- (4) 支持研究的稳态 AUC、C<sub>max</sub>、C<sub>ss</sub> 或其他毒代动力学信息。如果信息是来自于另一项试验, 则应在脚注中给出试验编号。
- (5) 如有其他参数表现出了药物相关的变化, 则应将参数添加到表格中。可按需使用脚注, 以提供关于试验或结果的其他信息。
- (6) 应注明统计学分析方法。
- (7) 应首先列出药物相关病变。然后按照器官和/或组织的字母顺序列出其他病变。

## 2.6.7.11 生殖毒性：非关键试验(1) 供试品：(2)

种属/品系	给药方法(溶媒/ 剂型)	给药持续时间	剂量 mg/kg	数量/组	值得注意的结果	试验编号
-------	-----------------	--------	----------	------	---------	------

注释： (1) 应按照与CTD相同的顺序来总结说明所有的生殖毒性试验（包括所有相关的剂量探索试验）(ICH M3 《支持人用药物临床试验的非临床安全性试验》(1997年11月)规定的确定性GLP试验除外)。但应使用更详细的模板来总结探索试验。

(2) 国际非专利药品名称 (INN)。

2.6.7.12 (1)生殖毒性-  
生育力与早期胚胎发育毒性(3)

设计是否与 ICH 4.1.1 相似  
 种属/品系:  
 初始年龄:  
 首次给药日期:  
 特殊情况:  
 未见不良作用剂量:  
 F<sub>0</sub> 雄性:  
 F<sub>0</sub> 雌性:  
 F<sub>1</sub> 代幼仔:

报告标题: 供试品: (2)

给药持续时间: M:  
 交配日: (8) F:  
 剖腹产日:  
 给药方法:  
 溶媒/剂型:

试验编号:  
 CTD 中的位置: 卷、页码

GLP 依从性:

日剂量(mg/kg)

雄性: 毒代动力学: AUC()(4)  
 评价数量  
 死亡或濒死处死动物数量  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 体重(%<sup>a</sup>)  
 摄食量(%<sup>a</sup>)  
 交配前平均天数  
 交配的雄性动物数量  
 有生育力的雄性动物数量

0(对照)

(5)

-无值得注意的结果。      +轻度      ++中度      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-给药 4 周后。对照组给出组平均值; 给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据 (而非差异百分比)。

(续)

2.6.7.12 (1)生殖毒性 试验编号: (续)

**日剂量(mg/kg)****雌性**毒代动力学: AUC()(4)**0(对照)**

评价动物数  
 死亡或濒死处死动物数量  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 交配前体重(%<sup>a</sup>)  
 妊娠期体重(%<sup>a</sup>)  
 交配前摄食量(%<sup>a</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>a</sup>)  
 平均发情周期数/14 天  
 交配前平均天数  
 检测到精子的雌性动物数量  
 妊娠的雌性动物数量  
 流产或完全吸收胚胎的动物数量  
 平均黄体数  
 平均着床数  
 平均着床前丢失%  
 平均活胎数  
 平均吸收胎数  
 死胎数量  
 平均着床后丢失%

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a - 在交配前期或妊娠期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

表 2.6.7.12、2.6.7.13 和 2.6.7.14 的注释

- (1) 如有多项此类试验，应对表格进行连续编号（例如：2.6.7.12A、2.6.7.12B、2.6.7.13A、2.6.7.13B）。
- (2) 国际非专利药品名称（INN）。
- (3) 如果使用了改良试验设计，则应相应修改表格。
- (4) 稳态 AUC、C<sub>max</sub> 或支持试验的其他其他毒代动力学信息。如果信息是来自于另一项试验，则应在脚注中给出试验编号。
- (5) **模板中给出了可能需要提供的结果。应遵循最佳统计学分析和试验设计原则灵活适当地提供数据。**如有其他参数表现出了药物相关变化，则应将参数添加到表格中。可按需使用脚注，以提供关于试验或结果的其他信息。
- (6) 或其他适当的数值范围。
- (7) 应注明统计学分析方法。
- (8) 应指明交配日期（例如：第 0 天或第 1 天）。

2.6.7.13 (1)生殖毒性-  
胚胎-胎仔发育毒性 (3)

报告标题： 供试品：(2)

设计是否与 ICH 4.1.3 相似

种属/品系:

初始年龄:

首次给药日期:

特殊情况:

未见不良反应剂量:

F<sub>0</sub> 雌性:

F<sub>1</sub> 代幼仔:

给药时间:

交配日: (8)

剖腹产日:

给药方法:

溶媒/剂型:

试验编号:

CTD 中的位置: 卷、页码

GLP 依从性:

日剂量(mg/kg)

母体/雌兔: 毒代动力学: AUC()(4)

0(对照)

妊娠动物数

死亡或濒死处死动物数

流产或完全吸收胚胎的动物数

临床观察

尸体解剖观察

体重(%<sup>a</sup>)

摄食量(%<sup>a</sup>)

平均黄体数

平均着床数

平均着床前丢失率%

(5)

- 无显著异常

+轻度

++中度

+++显著(6)G=妊娠日

(7) \*-p<0.05

\*\* -p<0.01

a-给药期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

2.6.7.13 (1)生殖毒性 试验编号: (续)

---

**日剂量(mg/kg)**

幼仔: 评价的窝数

活胎数

平均吸收胎数

有死胎的窝数

平均着床后丢失率%

胎仔平均体重 (g)

胎仔性别比

胎仔畸形:

外观异常

内脏异常

骨骼异常

受累胎仔(窝)总数

---

**0(对照)**

-无值得注意的结果

\*-p<0.05

\*\* -p<0.01

2.6.7.14 (1)生殖毒性-  
围产期毒性, 包括母体功能(3)  
设计是否与 ICH 4.1.2 相似

报告标题: 供试品: (2)

给药时间:

试验编号:

种属/品系:	交配日: (8)	CTD 中的位置: 卷、页码
初始年龄:	给药方法:	
首次给药日期:	溶媒/剂型:	GLP 依从性:
特殊情况:	剔除/未剔除的幼仔:	
未见不良反应剂量:		
F <sub>0</sub> 雌性:		
F <sub>1</sub> 雄性:		
F <sub>1</sub> 雌性:		

**日剂量(mg/kg)**

F<sub>0</sub> 雌性: 毒代动力学: AUC()(4)  
 妊娠动物数  
 死亡或濒死处死动物数  
 流产或完全吸收胚胎的动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 妊娠期体重(%<sup>a</sup>)  
 哺乳期体重(%<sup>a</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>a</sup>)  
 哺乳期摄食量(%<sup>a</sup>)  
 平均妊娠周期(天)  
 异常分娩

**0(对照)**

(5)

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著(6)      G=妊娠日

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01      L=哺乳日

a--妊娠期或哺乳期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

**2.6.7.14 (1)生殖毒性 试验编号(续)****日剂量(mg/kg)**F<sub>1</sub>代幼仔: 评价的窝数**0(对照)**

(离乳前)平均着床数  
 平均幼仔数/窝  
 平均活产幼仔数/窝  
 平均死产幼仔数/窝  
 产后第4天存活情况  
 离乳时存活情况  
 丢失总窝数  
 幼仔体重变化<sup>a</sup>(g)  
 幼仔性别比  
 幼仔临床体征  
 幼仔尸体解剖观察

F1 雄性：离乳后评价数量/窝  
 (离乳后) 死亡或濒死处死动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 体重变化<sup>b</sup>(g)  
 摄食量(<sup>c</sup>)  
 包皮分离  
 感觉功能  
 运动活动  
 学习记忆  
 交配前平均天数  
 交配的雄性动物数量  
 有生育力的雄性动物数量

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-从出生到离乳。

b-从离乳到交配。

c-离乳期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

#### 2.6.7.14 (I)生殖毒性 试验编号(续)

日剂量(mg/kg)

0(对照)

F1 雌性：离乳后评价数量  
 (离乳后) 死亡或濒死处死动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 交配前体重变化<sup>a</sup>(g)  
 妊娠期体重变化(g)  
 交配前摄食量(%<sup>b</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>b</sup>)  
 阴道张开的平均年龄(天)  
 感觉功能  
 运动活动  
 学习记忆  
 交配前平均天数  
 检测到精子的雌性动物数  
 妊娠雌性动物数  
 平均黄体数  
 平均着床数  
 %平均着床前丢失率%

F<sub>2</sub> 幼仔：平均活胎数/窝  
 平均吸收数  
 出现死胎的窝数  
 死胎数  
 平均着床后丢失率%  
 胎仔体重 (g)  
 胎仔性别比(%雄性)  
 胎仔异常

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-从离乳到交配。

b-交配前期或妊娠期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

#### 2.6.7.14 (1)生殖毒性 试验编号(续)

**日剂量(mg/kg)****0(对照)**

F1 雌性: 离乳后评价动物数  
 (离乳后) 死亡或濒死处死动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 交配前体重变化<sup>a</sup>(g)  
 妊娠期体重变化(g)  
 交配前摄食量(%<sup>b</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>ab</sup>)  
 阴道张开的平均年龄(天)  
 感觉功能  
 运动活动  
 学习记忆  
 交配前平均天数  
 检测到精子的雌性动物数  
 妊娠雌性数  
 平均妊娠周期  
 异常分娩

注释: 自然分娩的备选格式。

F<sub>2</sub> 仔畜: 评价的窝数  
 平均着床数  
 平均幼仔数/窝  
 平均活产幼仔数/窝  
 平均死产幼仔数/窝  
 产后第 4 天存活情况  
 离乳时存活情况  
 幼仔体重变化<sup>a</sup>(%)  
 幼仔性别比  
 幼仔临床体征  
 幼仔尸体解剖观察

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-从出生到交配。

b-交配前或妊娠期结束时。对照组给出组平均值, 给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

**2.6.7.16 局部耐受性(1) 供试品: (2)**

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	-------------	------------------	----------------	----------------	-------------

注释: (1)应对所有的局部耐受性试验进行总结。  
(2)国际非专利药品名称(INN)。

2.6.7.17 其他毒性试验(1) 供试品: (2)

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	-------------	------------------	----------------	----------------	-------------

备注: (1)应对所有增补的毒性试验进行总结。  
(2)国际非专利药品名称(INN)。



## 附录 C

### 非临床列表总结-示例

示例

**2.6.3.1 药理学概述 供试品：曲醇钠**

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号</u>	<u>卷</u>	<u>位置</u> <u>页码</u>
<b>1.1 主要药效学</b>						
对 VZV 的抗病毒作用	人胚胎肺成纤维细胞	体外	Sponsor Inc.	95401	1	
对 VZV 的抗病毒作用		体外	Sponsor Inc.	95402	1	
对 HSV 的抗病毒作用	临床分离株	体外	Sponsor Inc.	95406	1	
对 CMV 的抗病毒作用	人胚胎肺成纤维细胞	体外	Sponsor Inc.	95408	1	
对 VZV 的抗病毒作用		灌胃	Sponsor Inc.	95411	1	
对 SVV 的抗病毒作用	人胚胎肺成纤维细胞 ICR 小鼠 非洲绿猴	鼻胃插管	Sponsor Inc.	95420	1	
<b>次要药效学</b>						
抗菌作用	革兰阳性菌和革兰阴性菌、酵母菌	体外	Sponsor Inc.	95602	1	
<b>安全药理学</b>						
对中枢神经系统的影响 <sup>a</sup>	小鼠、大鼠、兔和猫	灌胃	Sponsor Inc.	95703	2	
对心血管系统的影响	犬	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	95706	2	
<b>药效学药物相互作用</b>						
与 AZT 抗-HIV 作用的相互作用	人 T 淋巴细胞	体外	Sponsor Inc.	95425	2	

a-报告中含 GLP 依从性声明。

示例

2.6.3.4 安全药理学 供试品：曲醇钠

<u>评价的器官系统</u>	<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量<sup>a</sup>(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号</u>
CNS	CD-1 小鼠	灌胃	0、10、50、250	10M	环己烯巴比妥麻醉轻微延长 (≥10 mg/kg)，无镇痛、抗惊厥或抗癫痫作用。对协调、牵引或自发运动无影响。	是	92201
肾脏、GI、CNS 和凝血功能	CD-1 小鼠	灌胃	0、10、50、250	6M	钠和钾的尿排泄轻微增加 (≥50 mg/kg)，对胃肠运输时间（炭糊）、瞳孔直径、凝血时间或尿量没有影响。	否	92205
心血管	杂交犬	静脉注射	0、3、10、30	3M	剂量相关的一过性血压下降和心率及呼吸频率增加（所有剂量），30 mg/kg 时出现轻微的 ECG 变化，对心输出量、每搏输出量或总外周阻力没有影响。	是	92210

a- 单次给药，除非另有说明。

示例

## 2.6.5.1 药代动力学概述 供试品：曲醇钠

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号(4)</u>	<u>卷</u>	<u>位置</u> <u>部分</u>
<b>吸收</b>						
吸收和排泄	大鼠	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93302	1	
吸收和排泄	犬	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93304	1	
吸收和排泄	猴	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93306	1	
<b>分布</b>						
单次给药组织分布	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	93307	1	
重复给药组织分布	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	93308	1	
血浆蛋白结合率	小鼠、大鼠、犬、猴、	体外	Sponsor Inc.	93311	1	
血浆蛋白结合率	人	片剂/灌胃/胶囊	Sponsor Inc.	93312	1	
<b>代谢</b>						
经血液、尿液和粪便代谢	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	93402	1	
经血液、尿液和粪便代谢	犬	灌胃	Sponsor Inc.	93407	1	
<b>排泄</b>						
吸收和排泄	大鼠	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93302	1	
吸收和排泄	犬	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93304	1	
吸收和排泄	猴	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93306	1	
<b>药代动力学药物相互作用</b>						
与 AZT 的相互作用 <sup>a</sup>	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	94051	1	

a-报告中含 GLP 依从性声明

示例

2.6.5.3 药代动力学：单次给药后的吸收 供试品：曲醇钠

CTD 中的位置：第 1 卷，第 258 页

试验编号：95104

物种	小鼠	大鼠	犬	猴	人
性别(M/F)/动物数量	4M	3M	4F	2M	6M
进食情况	非禁食	禁食	禁食	非禁食	空腹
溶媒/剂型	混悬剂 10%阿拉伯胶	混悬剂 10%阿拉伯胶	胶囊	混悬剂 10%阿拉伯胶	片剂
给药方法	灌胃	灌胃	胶囊	灌胃	口服
剂量(mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
样品(全血、血浆、血清等)	血浆	血浆	血浆	血浆	血浆
分析物	TRA <sup>a</sup>	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
分析方法	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
<b>PK 参数:</b>					
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
<b>C<sub>max</sub>(ng/ml 或 ng-eq/ml)</b>	2,260	609	172	72	8.2
<b>AUC(ng 或 ng-eq × h/ml)</b>	15,201	2,579	1,923	582	135
<b>(计算时间-h)</b>	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
<b>T<sub>1/2</sub>(h)</b>	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
<b>(计算时间-h)</b>	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

附加信息:

小鼠、大鼠、犬和猴单次经口给药后吸收良好。

在检测门静脉和下腔静脉中化合物浓度的试验中，大鼠给药 30 分钟后，门静脉循环中的化合物浓度约为全身循环的 15 倍。该结果提示化合物在大鼠中充分代谢和/或胆汁分泌。

a-总放射性，<sup>14</sup>C

示例

## 格式A

## 2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：曲醇钠

CTD 中的位置：第 21 卷、第 1 页

试验编号：95207

物种：大鼠

性别(M/F)/动物数量：3M/时间点

进食情况：禁食

溶媒/剂型：溶液/水

给药方法：经口灌胃

剂量(mg/kg)：10

放射性核素：<sup>14</sup>C放射性比度：2 x 10<sup>5</sup> Bq/mg

采样时间：0.25、0.5、2、6、24、96 和 192 h

组织/器官	浓度(µg/ml)					t <sub>1/2</sub>
	0.25	0.5	2	6	24	
血液	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
血浆	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
脑	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
肺	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
肝脏	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2	
肾脏	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
睾丸	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
肌肉	1.0	1.2	0.8	0.3	nd	

## 附加信息：

对心脏、胸腺、肾上腺、脾、胃、肠等进行了检查，但是未显示数据。

nd=未检出

示例

## 替代格式 B

## 2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：曲醇钠

CTD 中的位置：第 21 卷、第 1 页

试验编号：95207

物种：大鼠

性别(M/F)/动物数量：3M/时间点

进食情况：非禁食

溶媒/剂型：溶液/生理盐水

给药方法：静脉注射

剂量(mg/kg)：1

放射性核素：未标记化合物

放射性比度：-

分析物/分析方法(单位)：原形化合物  $\mu\text{g/ml}$ /HPLC

采样时间：10min、1、4、8、24、48、96 和 168 h

组织/器官	C <sub>t</sub>		最后一个时间点			AUC	t <sub>1/2</sub>
	浓度	T/P <sup>1)</sup>	浓度	T/P <sup>1)</sup>	时间		
心脏	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
肝脏	4.5	6	1.85	92.5	48	290	51.7
肾脏	2.8	0.20	1.07	53.5	48	126	36.3
脾	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

附加信息：

<sup>1)</sup>[组织]/[血浆]

示例

**2.6.5.6 药代动力学：血浆蛋白结合率** 供试品：曲醇钠

研究系统：体外

靶向实体、试验系统和方法：血浆、超滤法

物种	检测浓度	%结合率	试验 编号	CTD 中的位置	
				卷	页码
大鼠	1-100 $\mu$ M	82.1-85.4	95301	21	150
犬	1-100 $\mu$ M	83.5-88.2	95301	21	150
人	1-100 $\mu$ M	75.2-79.4	96-103-03	45	1

附加信息：

示例

**2.6.5.7 药代动力学：妊娠或哺乳动物研究 供试品：曲醇钠**

CTD 中的位置：第 22 卷，第 1 页

试验编号：95702

胎盘转运

种属：大鼠

妊娠天数/动物数量：妊娠 14 天和 19 天/每个时间

点 3 只动物

溶媒/剂型：溶液/水

给药方法：经口灌胃

剂量(mg/kg)：5

分析物：总放射性，<sup>14</sup>C

分析方法：LSC

时间(h)：

浓度/含量(%剂量)

母体血浆

胎盘

羊水

胎仔

	14 天/30 min	14 天/24 h	19 天/30 min	19 天/24 h
母体血浆	12.4	0.32	13.9	0.32
胎盘	3.8	0.14	3.3	0.32
羊水	0.07	0.04	0.04	0.13
胎仔	0.54	0.03	0.39	0.10

附加信息：

另外检测了母体血液、肝脏、肾脏、卵巢、子宫，但未显示结果。

CTD 中的位置：第 22 卷，第 102 页

试验编号：95703

乳汁排泄

种属：大鼠

哺乳天数/动物数量：第 7 天/3 只

进食情况：非禁食

溶媒/剂型：溶液/水

给药方法：经口灌胃

剂量(mg/kg)：5

分析物：总放射性，<sup>14</sup>C

分析方法：LSC

时间(h)：

浓度：

乳汁：

血浆：

乳汁/血浆：

新生胎仔：

	1	2	4	6	8	24
乳汁：	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	0.4
血浆：	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
乳汁/血浆：	0.40	0.57	0.83	1.4	2.2	4.0

**附加信息:**

示例

**2.6.5.9 药代动力学: 体内代谢 供试品: 曲醇钠**

<b>性别(M/F)/动物数量:</b>	大鼠: 4M	犬: 3F	人: 8M
<b>进食情况:</b> 非禁食			
<b>溶媒/剂型:</b>	大鼠: 溶液/水	犬: 胶囊	人: 75-mg 片剂
<b>给药方法:</b>	大鼠: 灌胃*	犬: 口服胶囊*	人: 口服片剂
<b>剂量(mg/kg):</b>	大鼠: 5 mg/kg	犬: 5 mg/kg	人: 75 mg
<b>放射性核素:</b> <sup>14</sup> C			
<b>放射性比度:</b> 2 x 10 <sup>5</sup> Bq/mg			

种属	样品	采样时间或 周期	占给药剂 量%	原形药物	样品中的化合物%		试验编号	CTD 中的位置	
					M1	M2		卷	部分
大鼠	血浆	0.5 h	-	87.2	6.1	3.4	95076	26	101
	尿液	0-24 h	2.1	0.6	n.d.	0.2			
	胆汁	0-4 h	28.0	15.5	7.2	5.1			
	粪便	-	-	-	-	-			
犬	血浆	0.5 h	-	92.8	n.d.	7.2	95082	26	301
	尿液	0-24 h	6.6	6.4	n.d.	n.d.			
	胆汁	0-4 h	32.0	28.5	2.8	n.d.			
	粪便	-	-	-	-	-			
人	血浆	1 h	-	87.5	微量	12.5	CD-102	42	1
	尿液	0-24 h	5.5	2.4	2.9	n.d.			
	胆汁	-	-	-	-	-			
	粪便	-	-	-	-	-			

**附加信息:**

\* - 为了采集胆汁，十二指肠给药。  
n.d.- 未检出

示例

2.6.5.13 药代动力学：排泄 供试品：曲醇钠

种属	大鼠			大鼠			犬			犬		
性别(M/F)/动物数量	4M			4M			3M			3M		
进食情况	禁食			禁食			禁食			禁食		
溶媒/剂型	溶液 水			溶液 生理盐水			胶囊			溶液 生理盐水		
给药方法	经口给药			静脉注射			经口给药			静脉注射		
剂量(mg/kg)	10			5			10			5		
分析物	TRA <sup>a</sup>			TRA <sup>a</sup>			TRA <sup>a</sup>			TRA <sup>a</sup>		
分析方法	LSC			LSC			LSC			LSC		
排泄途径(4)	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计
时间												
0-24 h	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0-48 h	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0-72 h	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0-96 h	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

试验编号

95102

95156

CTD 中的位置

第 20 卷，第 75 页

第 20 卷，第 150 页

附加信息：

a-总放射性；回收率，<sup>14</sup>C

示例

## 2.6.5.14 药代动力学：胆汁排泄 供试品：曲醇钠

种属	大鼠			大鼠		
	胆汁	尿液	合计	胆汁	尿液	合计
性别(M/F)/动物数量						
进食情况						
溶媒/剂型						
给药方法						
剂量(mg/kg)						
分析物						
分析方法						
排泄途径(4)						
时间						
0-2 h	37	-	37	75	-	75
0-4 h	50	-	50	82	-	82
0-8 h	62	-	62	86	-	86
0-24 h	79	9	86	87	11	98
0-48 h	83	10	93	88	11	99

试验编号：95106

CTD 中的位置：第 20 卷，第 150 页

a-总放射性；回收率，<sup>14</sup>C

示例

## 2.6.7.1 毒理学概述 供试品：曲醇钠

试验类型	种属和品系	给药方法	给药持续		GLP 依从性	试验机构	试验编号	位置	
			时间	剂量(mg/kg <sup>a</sup> )				卷	页码
单次给药毒性	CD-1 小鼠	灌胃	-	0、1000、 <u>2000</u> 、5000	是	Sponsor Inc.	96046	1	
		静脉注射	-	0、 <u>100</u> 、250、500	是	CRO Co.	96047	1	
	Wistar 大鼠	灌胃	-	0、 <u>1000</u> 、2000、5000	是	Sponsor Inc.	96050	1	
		静脉注射	-	0、100、 <u>250</u> 、500	是	CRO Co.	96051	1	
重复给药毒性	CD-1 小鼠	喂食	3 月	0、62.5、 <u>250</u> 、1000、4000、7000	是	CRO Co.	94018	2	
	Wistar 大鼠	喂食	2 周	0、 <u>1000</u> 、2000、4000	否	Sponsor Inc.	94019	3	
		灌胃	2 周	0、 <u>500</u> 、1000、2000	否	Sponsor Inc.	94007	3	
		灌胃	3 月	0、 <u>200</u> 、600、1800	是	Sponsor Inc.	94214	4	
		灌胃	6 月	0、100、 <u>300</u> 、900	是	Sponsor Inc.	95001	5	
	Beagle 犬	胶囊	1 月	0、10、 <u>40</u> 、100	是	Sponsor Inc.	94020	6	
		胶囊	9 月	0、 <u>5</u> 、20、50	是	Sponsor Inc.	96041	7	
食蟹猴	灌胃	5 天	0、 <u>500</u> 、1000	否	CRO Co.	94008	8		
遗传毒性	鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌	体外	-	0、500、1000、2500 和/或 5000 µg/皿	是	Sponsor Inc.	96718	9	
	人淋巴细胞	体外	-	0、2.5、5、10、20 和 40 µg/皿	是	CRO Co.	97634	9	
	Wistar 大鼠	灌胃	3 天	0、1000、2000	是	Sponsor Inc.	96037	9	

a- 除非另有说明。对于单次给药毒性和重复给药毒性，以下划线标示最高未见不良反应剂量（NOAEL）。

(续)

示例

## 2.6.7.1 毒理学概述 (续) 供试品: 曲醇钠

试验类型	种属和品系	给药方法	给药持续时间	剂量(mg/kg <sup>a</sup> )	GLP 依从性	试验机构	试验编号	卷	位置 页码
致癌性	CD-1 小鼠	喂食	21 月	0、0、25、100、400	是	CRO Co.	95012	10	
	Wistar 大鼠	灌胃	24 月	0、0、25、100、400	是	Sponsor Inc.	95013	12	
生殖毒性	Wistar 大鼠	灌胃	a	0、5、30、180	是	CRO Co.	96208	14	
	Wistar 大鼠	灌胃	F:G6-G15 <sup>b</sup>	0、10、100、1000	是	Sponsor Inc.	94211	15	
	NZW 兔	灌胃	F:G6-G18 <sup>b</sup>	0、1、5、25	是	CRO Co.	97028	16	
	Wistar 大鼠	灌胃	F:G6-L21 <sup>b</sup>	0、7.5、75、750	是	Sponsor Inc.	95201	17	
局部耐受性	NZW 兔	皮肤	1 小时	0、15 mg	否	Sponsor Inc.	95015	18	
其他毒性试验 抗原性	豚鼠	皮下注射	每周一次, 连续 3 周	0、5 mg	否	CRO Co.	97012	18	
杂质	Wistar 大鼠	灌胃	2 周	0、1000、2000	是	Sponsor Inc.	97025	18	

a- 雄性: 交配前 4 周; 雌性: 交配前 2 周到妊娠第 7 天。

b- G=妊娠日 L=哺乳日



示例

2.6.7.2 毒代动力学 毒代动力学研究概述 供试品：曲醇钠

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号</u>	<u>卷</u>	<u>位置</u> <u>页码</u>
3 个月剂量范围探索试验	小鼠	掺食	62.5、250、1000、4000、7000	是	94018	2	
2 周毒性试验	大鼠	灌胃	500、1000、2000	否	94007	3	
6 个月毒性试验	大鼠	灌胃	100、300、900	是	95001	5	
1 个月毒性试验	犬	胶囊	10、40、100	是	94020	6	
9 个月毒性试验	犬	胶囊	5、20、50	是	96041	7	
致癌性试验	小鼠	掺食	25、100、400	是	95012	10	
致癌性试验	大鼠	灌胃	25、100、400	是	95013	12	
毒代动力学试验	兔	灌胃	1、5、25	否	97231	16	

示例

2.6.7.3 毒代动力学 毒代动力学数据概述 供试品：曲醇钠

日剂量 (mg/kg)	稳态 AUC (µg-h/ml)					犬 <sup>c</sup>	雌兔 <sup>b</sup>	人 <sup>f</sup>
	小鼠 <sup>a</sup>		大鼠 <sup>b</sup>					
	<u>M</u>	<u>F</u>	<u>M</u>	<u>F</u>				
1							9	3
5						3	25	
10						4		
20						10		
25	10	12	6	8			273	
40						10		
50						12		
62.5	35	40						
100	40	48	25 <sup>d</sup> 、22 <sup>e</sup>	40				
250	120	135						
300			68	72				
400	815	570	90	85				
500			125	120				
900			200	190				
1000	2,103	1,870	250	240				
2000			327	321				
4000	4,975	3,987						
7000	8,241	7,680						

a - 掺食

b - 灌胃

c - 胶囊，雌性和雄性动物合并

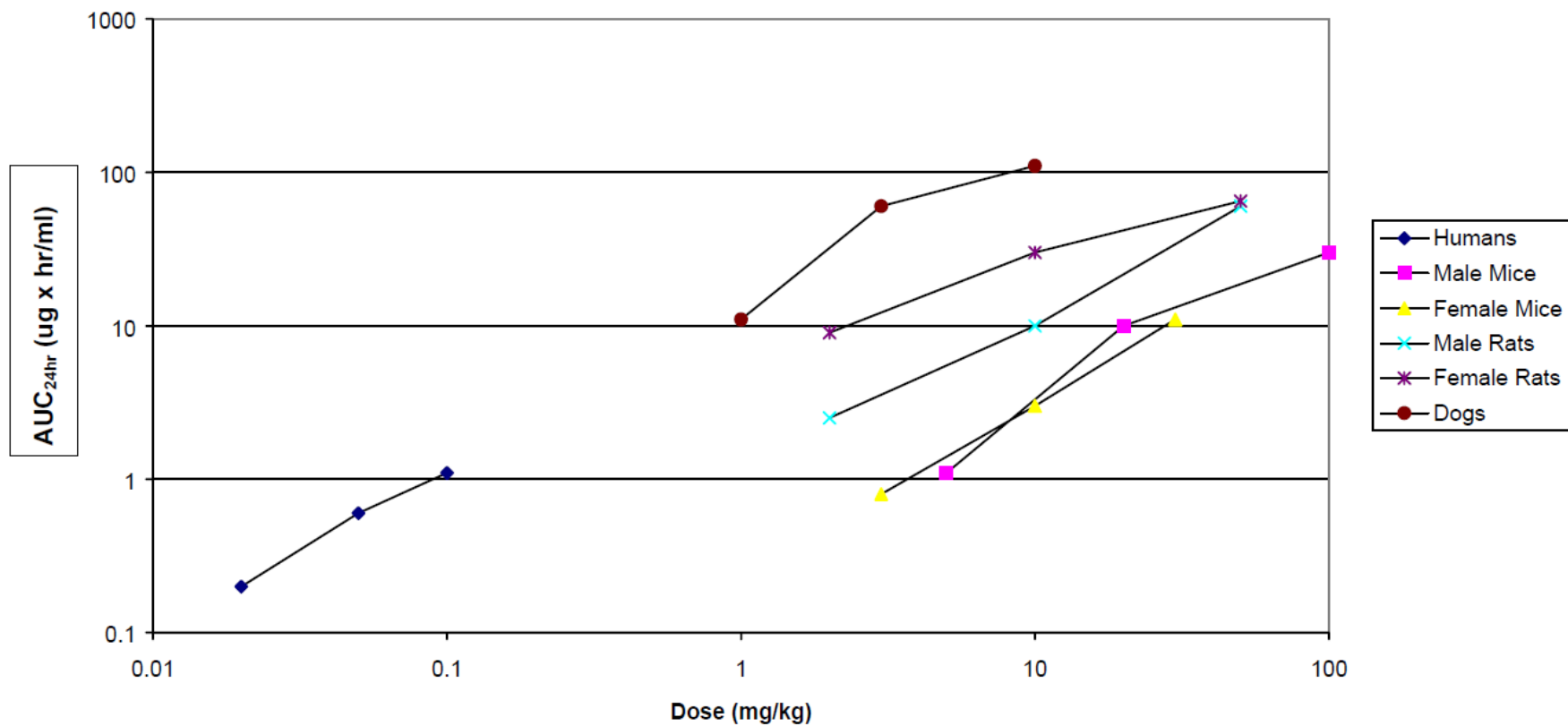
d - 6个月毒性试验

e - 致癌性试验

f - 方案 147-007

示例

## 2.6.7.3 毒代动力学 毒代动力学数据概述 供试品：曲醇钠



人连续口服 1、2.5 和 5 mg OD 后体内原形药物 MM-180801 的稳态 AUC<sub>24h</sub> 与小鼠致癌性试验、大鼠 6 个月毒性试验和犬 9 个月毒性试验中稳态 AUC<sub>24h</sub> 的比较

示例

## 2.6.7.4 毒理学 原料药 供试品：曲醇钠

批号	纯度(%)	特定杂质 <sup>a</sup>			试验编号	试验类型
		$\frac{A}{<0.1}$	$\frac{B}{<0.2}$	$\frac{C}{<0.3}$		
拟定的质量标准	>95				-	-
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007 94008 96718	大鼠 2 周经口给药剂量探索试验 猴 5 天经口给药剂量探索试验 Ames 试验
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046 96050 94214 94020 97634	小鼠单次经口给药毒性试验 大鼠单次经口给药毒性试验 大鼠 3 个月经口给药毒性试验 犬 1 个月经口给药毒性试验 人淋巴细胞检测体外试验
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047 96051 96037 94211 97028	小鼠单次静脉注射毒性试验 大鼠单次静脉注射毒性试验 大鼠微核试验 大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验 兔胚胎-胎仔发育毒性试验
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019 97012	大鼠 2 周适口性试验 仓鼠抗原性试验
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	小鼠 3 个月掺食给药剂量探索试验 大鼠 6 个月经口给药毒性试验 犬 1 年经口给药毒性试验 小鼠掺食给药致癌性试验 大鼠经口给药致癌性试验 大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验 兔皮肤刺激性试验

a-面积百分比

示例

## 2.6.7.5 单次给药毒性 供试品：曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>观察到的最大非致死剂量(mg/kg)</u>	<u>近似致死剂量(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
CD-1 小鼠	灌胃 (水)	0、1000、2000、	10M	≥5000	>5000	≥2000：一过性体重下降 5000：活动减少、抽搐、衰弱	96046
		5000	10F	≥5000			
	静脉注射 (生理盐水)	0、100、250、	10M	250	>250	≥250：体重下降 500：3M 和 2F 死亡	96047
		500	10F	250	<500		
Wistar 大鼠	灌胃 (CMC 混悬液)	0、1000、2000、	5M	2000	>2000	≥2000：一过性体重下降、不活动、有色鼻液溢 5000：2M 死亡	96050
		5000	5F	≥5000	<5000		
	静脉注射 (5%葡萄糖)	0、100、250、	5M	250	>250	≥250：雄性体重下降 500：3M 死亡	96051
		500	5F	≥500	<500		

示例

## 2.6.7.6 重复给药毒性 非关键试验 供试品：曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>给药持续时间</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>NOAEL<sup>a</sup>(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
CD-1 小鼠	掺食给药	3 月	0、62.5、250、1000、4000 和 7000	10M、10F	M: 4000 F: 1000	≥4000: 体重下降、部分小鼠出现胃糜烂/溃疡 7000: 4M 和 6F 死亡/处死, 体重下降、肝脏出现单个细胞坏死	94018
Wistar 大鼠	掺食给药	2 周	0、1000、2000 和 4000	5M、5F	1000	≥2000: 体重下降 4000: 2M 和 1F 濒死处死	94019
	灌胃(水)	2 周	0、500、1000 和 2000	5M、5F	1000	2000: 体重下降、肝脏出现单个细胞坏死	94007
Beagle 犬	灌胃(CMC 混悬剂)	5 天	0、500 和 1000	1M、1F	<500	≥500: 体重下降、食欲不振	94008

a-未见不良反应剂量

示例#1

2.6.7.7A 重复给药毒性 报告标题: MM-180801: 大鼠 3 个月经口给药毒性试验 供试品: 曲醇钠

种属/品系: Wistar 大鼠  
 初始年龄: 5 周  
 首次给药日期: 1994 年 1 月 15 日

给药持续时间: 3 个月  
 恢复期: 1 个月  
 给药方法: 灌胃  
 溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 94214  
 CTD 中的位置: 第 4 卷, 第 1 页

GLP 依从性: 是

特殊情况: 无

未见不良反应剂量: 200 mg/kg

日剂量(mg/kg)	0(对照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
动物数量								
毒代动力学: AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )								
第 1 天	-	-	30	28	130	125	328	302
第 28 天	-	-	52	47	145	140	400	380
第 90 天	-	-	50	51	160	148	511	475
<u>值得注意的结果</u>								
死亡或濒死处死动物	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% <sup>a</sup> )	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
摄食量(% <sup>a</sup> )	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
临床观察								
活动增多	-	-	-	-	-	+	-	++
有色鼻液溢、皮毛红染、大便发白	-	-	-	-	-	-	++	++
瘦弱、竖毛	-	-	-	-	-	-	-	++
步态呆板	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底镜检查								

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

a-给药结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

示例#1

2.6.7.7A 重复给药毒性 试验编号：94214(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
动物数量								
血液学								
血红蛋白(g/dL)	15.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
红细胞计数(x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
血小板计数(x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	846	799	825	814	914	856	931*	911*
血清化学								
肌酐(IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
蛋白质	-	6.7	-	6.6	-	6.6	-	5.0**
胆固醇(mg/dL)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT(IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST(IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
胆红素(mg/dL)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
钙(mEq/L)	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
磷(mEq/L)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
尿液分析								
蛋白浓度(mg/dL)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	6.3**	-
葡萄糖(mg/dL)	-	0	-	0	-	20	-	98**
尿量(ml)	-	18	-	18	-	16	-	12*

-无值得注意的结果

Dunnett 氏检验: \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

(续)

示例#1

## 2.6.7.7A 重复给药毒性 试验编号: 94214(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
动物数量								
器官重量 <sup>b</sup> (%)								
肾脏	3.01 g	1.75 g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
肝脏	15.9 g	8.01 g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
大体病理学								
检查数量	20	20	20	20	20	20	20	20
肾脏: 苍白	0	0	0	0	0	5	1	2
腺体胃: 变色	0	0	0	0	0	1	1	4
组织病理学								
检查数量	20	20	20	20	20	20	20	20
肾脏: 肾小管扩张	0	0	0	0	0	6	3	4
轻度	0	0	0	0	0	6	1	0
中度	0	0	0	0	0	0	2	4
腺体胃: 糜烂	0	0	0	0	0	2	2	9
附加检查	-	-	-	-	-	-	-	-
给药后评价:								
评价数量	10	10	0	0	0	0	10	10
体重 <sup>a</sup> (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
肾脏重量 <sup>b</sup> (%)	3.24 g	1.81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

-无值得注意的结果

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a - 给药后恢复期结束时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

b - 给出了与对照组相比的绝对和相对重量差异。数字为绝对器官重量的差异百分比。

示例#2

**2.6.7.7B 重复给药毒性**      报告标题: MM-180801: 犬 1 个月经口给药毒性试验      供试品: 曲醇钠

种属/品系: Beagle 犬	给药持续时间: 1 个月	试验编号: 94020
初始年龄: 5-6 月	恢复期: 无	CTD 中的位置: 第 6 卷第 1 页
首次给药日期: 1994 年 2 月 2 日	给药方法: 经口给药	
	溶媒/剂型: 明胶胶囊	GLP 依从性: 是

特殊情况: 结束时评价肝酶诱导作用

未见不良反应剂量: 10 mg/kg

日剂量(mg/kg)	0(对照)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
动物数量								
毒代动力学: AUC(µg-h/ml)								
第 1 天	-	-	5	6	10	12	40	48
第 28 天	-	-	4	5	8	11	35	45
<b>值得注意的结果</b>								
死亡或处死的垂死动物	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% <sup>a</sup> )	9.8 kg	9.2 kg	0	0	-1	-19*	0	-18**
临床观察								
活动减少 (给药后)	-	-	-	-	-	-	+	++
眼底镜检查	-	-	-	-	-	-	-	-
心电图	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学	-	-	-	-	-	-	-	-
血清化学								
ALT(IU/L): 第 2 周	22	25	24	27	21	24	48*	69**
第 4 周	25	27	26	25	23	25	54*	84**

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05                      \*\*-p<0.01

a-给药结束时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

示例#2

**2.6.7.7B 重复给药毒性      试验编号：94020(续)**

日剂量(mg/kg)	0(对照)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
动物数量								
器官重量 <sup>a</sup> (%)								
肝脏	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
大体病理学	-	-	-	-	-	-	-	-
组织病理学								
检查数量	3	3	3	3	3	3	3	3
肝脏：小叶中心肥大	0	0	0	0	0	0	2	2
附加检查								
肝酶诱导	-	-	-	-	-	-	-	-

-无值得注意的结果

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-给出了与对照组相比的绝对和相对重量差异。数字为绝对器官重量的差异百分比。

示例#1

**2.6.7.8A 遗传毒性: 体外**      **报告标题:** MM-180801: 鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌回复突变试验      **供试品:** 曲醇钠

**检测的诱导作用:** 细菌回复突变

**品系:** 鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌

**代谢系统:** Aroclor 诱导的大鼠肝脏 S9, 7.1%

**溶媒:**      **供试品:** DMSO

**处理:** 平板掺入 48 小时

**细胞毒性作用:** 无

**遗传毒性作用:** 无

**独立试验次数:** 2

**平行培养物数量:** 3

**每份培养物分析细胞数:** -

**阳性对照:** DMSO

**试验编号:** 96669

**CTD 中的位置:** 第 10 卷, 第 211 页

**GLP 依从性:** 是

**给药日期:** 1996 年 2 月

代谢活化	供试品	剂量水平 ( $\mu\text{g}/\text{皿}$ )	试验#1 回复突变体菌落计数(平均值 $\pm$ SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
无代谢活化	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{皿}$	24 $\pm$ 9	129 $\pm$ 4	15 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	17 $\pm$ 3
		MM-180801	24 $\pm$ 6	128 $\pm$ 11	12 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2
		625	32 $\pm$ 9	153 $\pm$ 9	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	17 $\pm$ 5
		1250	30 $\pm$ 4	152 $\pm$ 12	9 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2	18 $\pm$ 4
		2500	27 $\pm$ 5	140 $\pm$ 6	9 $\pm$ 3	5 $\pm$ 1	19 $\pm$ 1
		5000 <sup>a</sup>	30 $\pm$ 3	137 $\pm$ 21	15 $\pm$ 1	7 $\pm$ 2	13 $\pm$ 4
		2-硝基苄 叠氮化钠	2	696			
			1		542	468	
		9-氨基吡啶	100			515	
		MMS	2.5 $\mu\text{l}/\text{皿}$				573
有代谢活化	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{皿}$	27 $\pm$ 6	161 $\pm$ 12	12 $\pm$ 5	5 $\pm$ 1	21 $\pm$ 8
		MM-180801	31 $\pm$ 4	142 $\pm$ 8	12 $\pm$ 5	4 $\pm$ 2	17 $\pm$ 3
			30 $\pm$ 1	156 $\pm$ 15	17 $\pm$ 2	9 $\pm$ 5	23 $\pm$ 3

	1250	33±2	153±13	13±3	8±2	18±3
	2500	35±8	160±4	10±2	8±2	19±5
	5000 <sup>a</sup>	31±4	153±5	9±4	7±1	17±4
2-氨基蒽	2.5	1552	1487	214	61	
	10					366

a-沉淀

示例#2

2.6.7.8B 遗传毒性: 体外 报告标题: MM-180801: 原代人淋巴细胞遗传学试验 供试品: 曲醇钠

检测的诱导作用: 染色体畸变

独立试验数量: 1

试验编号: 96668

品系: 原发性人淋巴细胞

平行培养物数量: 2

CTD 中的位置: 第 10 卷, 第 211 页

代谢系统: Aroclor 诱导的大鼠肝脏 S9, 5%

每份培养物分析细胞数: 100

溶媒: 供试品: DMSO

阳性对照: DMSO

GLP 依从性: 是

处理: 不加 S9 时连续处理 24 小时; 加和不加 S9 时脉冲处理 5 小时, 继续培养至 24 小时

给药日期: 1996 年 8 月

细胞毒性作用: 细胞有丝分裂指数呈剂量相关的下降

遗传毒性作用: 不加 S9 在 10 和 20 µg/ml 时出现染色体畸变, 加 S9 在 50 和 200 µg/ml 时出现染色体畸变。

代谢活化	供试品	浓度 (µg/ml)	细胞毒性 <sup>a</sup> (%对照)	平均细胞畸变率 %	Abs/细胞	多倍体细胞总数
无代谢活化	DMSO	-	100	2.0	0.02	4
	MM-180801	2.5	78	3.0	0.03	3
		5	59	4.0	0.05	4
		10	36	16.5**	0.20	2
		20	32	35.0**	0.55	3
		丝裂霉素	0.10	52	38.5**	0.64
有代谢活化	DMSO	-	100	4.0	0.04	3
	MM-180801	2.5	91	4.5	0.05	3
		10	88	4.5	0.05	2
		50	80	9.5*	0.10	4

	200	43	34.0**	0.66	3
环磷酰胺	4	68	36.5**	0.63	6

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-基于细胞有丝分裂指数

示例#1

**2.6.7.9A 遗传毒性: 体内** 报告标题: MM-180801: 大鼠经口给药微核试验      供试品: 曲醇钠

检测的诱导作用: 骨髓微核

种属/品系: Wistar 大鼠

年龄: 5周

评价的细胞: 嗜多染红细胞

每只动物分析细胞数量: 2000

特殊情况: 无

毒性/细胞毒性作用: 2000 mg/kg 时出现临床症状, 2 只死亡, 骨髓 PCE 下降。

遗传毒性作用: 无

暴露的证据: 2000 mg/kg 时出现明显毒性。

给药方案: 每天一次, 连续 3 天

采样时间: 最后一次给药后 24 小时

给药方法: 灌胃

溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 96683

CTD 中的位置: 第 10 卷, 第 502 页

GLP 依从性: 是

给药日期: 1996 年 7 月

供试品	剂量(mg/kg)	动物数量	平均%PCE (±SD)	平均%MN-PCE (±SD)
溶媒	0	5M	52±1.9	0.20±0.12
MM-180801	2	5M	54±3.7	0.25±0.16
	20	5M	49±3.1	0.20±0.07
	200	5M	50±2.1	0.26±0.08
	2000	3M	31±2.5	0.12±0.03



DMN	10	3M	2	10.7±3.0	5.8±1.0	4.9±2.1	41±15	11.4±0.4
-----	----	----	---	----------	---------	---------	-------	----------

细胞核=核粒数，细胞核上的颗粒数

细胞质=胞质粒数，邻近细胞核的两个细胞核面积大小的最高粒数。

NG=净粒数/核数；核数-细胞质数。

%IR=至少为 5 NG 的细胞百分比。

NGIR=修复细胞的平均净粒数/核数

示例

### 2.6.7.10 致癌性 报告标题：MM-180801：小鼠掺食给药致癌性试验 供试品：曲醇钠

种属/品系：CD-1 小鼠

给药持续时间：21 个月

试验编号：95012

初始年龄：6 周

给药方法：掺食

CTD 中的位置：第 4 卷第 1 页

首次给药日期：1995 年 9 月 20 日

溶媒/剂型：含药物的饲料

对照组处理：不含药物的饲料

GLP 依从性：是

高剂量选择依据：根据毒性终点

特殊情况：给药组每组多加 12 只雄性和 12 只雌性，在 6 个月时取血进行毒代动力学监测，取血后将这些动物从试验中剔除。

日剂量(mg/kg)	0(对照)		25		100		400	
性别	M	F	M	F	M	F	M	F
毒代动力学：								
第 28 天 AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}^{\text{a}}$ )	-	-	10	12	40	48	815	570
第 180 天 C <sub>ss</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
动物数量								
开始时	60	60	60 <sup>c</sup>	60	60	60	60	60
死亡或濒死处死动物	16	16	15	13	18	20	27	25
终末期处死	44	44	44 <sup>c</sup>	47	42	40	33	35
存活率(%)	67	73	75	80	71	68	56	59
体重(% <sup>a</sup> )	33 g	31 g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
摄食量(% <sup>a</sup> )	6 g/天	5 g/天	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a - 来源于试验编号 95013

b - 6 个月时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

c - 1 只缺失小鼠无法评价。

(续)

示例

#### 2.6.7.10 致癌性 试验编号：95012(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)		25		100		400	
	M:60	F:60	M:59	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
<u>发生肿瘤病变的动物数量:</u>								
皮肤: 血管瘤	0	1	1	0	6 <sup>b</sup>	1	13 <sup>b</sup>	0
血管肉瘤	1	3	2	2	9	11	18 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>
肾上腺: 肾上腺皮质腺瘤	4	1	2	0	4	3	3	1
肾上腺皮质腺瘤	0	0	0	0	0	1	0	0
腺瘤+腺癌	4	1	2	0	4	3	3	1
嗜铬细胞瘤	0	0	0	0	1	1	0	1
骨: 骨软骨肉瘤	0	1	0	1	0	0	0	0
骨瘤	0	1	0	0	0	0	0	0
附睾: 肉瘤, 未分化	0	0	1	0	0	0	1	0
胆囊: 腺瘤	0	0	1	0	0	0	0	0
副泪腺: 腺瘤	4	2	3	1	3	4	3	1
肾脏: 肾细胞腺瘤	1	2	0	0	2	0	0	0
肝脏: 肝细胞腺瘤	3	1	4	2	3	1	4	1
肝细胞癌	2	1	1	2	3	1	0	1
肝细胞腺瘤+癌	3	2	4	3	5	2	4	1
肺: 肺泡/支气管腺瘤	13	10	11	11	14	7	13	4
肺泡/支气管癌	4	0	1	1	2	2	1	1

腺瘤+癌	15	10	11	12	15	9	13	5
------	----	----	----	----	----	---	----	---

a - 趋势分析,  $p < 0.005$ b - 趋势分析,  $p < 0.025$ 

(续)

示例

## 2.6.7.10 致癌性试验 编号: 95012(续)

日剂量(mg/kg) 评价数量	0(对照)		25		100		400	
	M:60	F:60	M:59	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
纵隔: 肉瘤, 未分化	0	1	0	0	0	1	0	0
输卵管: 腺瘤		1		1		0		0
胰腺: 胰岛细胞腺瘤	1	0	0	0	0	0	0	0
腹膜: 骨肉瘤	1	0	0	0	1	0	0	1
精囊: 腺瘤	0		1		0		0	
胃: 骨软骨肉瘤	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺: 胸腺瘤	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺: 滤泡细胞腺瘤	0	1	0	0	0	1	0	0
子宫: 乳头状囊腺瘤		1		0		2		0
整体动物: 淋巴瘤	6	13	4	11	3	12	5	11
整体动物: 组织细胞肉瘤	1	0	0	0	0	1	0	0
<u>值得注意的结果:</u>								
大体病理学	-	-	-	-	-	-	-	-
组织病理学-非肿瘤病变								
肝脏: 肝细胞肥大	4	2	3	2	4	1	40**	45**
睾丸: 精子生成障碍	1		2		15*		30**	

-无值得注意的结果

Fisher 精确检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

示例

**2.6.7.11 生殖毒性**    非关键试验    供试品: 曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/ 剂型)</u>	<u>给药持续时间</u>	<u>剂量 mg/kg</u>	<u>数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
Wistar 大鼠	灌胃(水)	G6~G15	0、500、1000、 2000	8 只妊娠雌性	≥1000: 死亡、体重下降、摄食量下 降、临床症状、重吸收	94201
新西兰兔	灌胃 (CMC 混悬剂)	13 天	0、5、15、45	6 只非妊娠雌性	≥15: 体重增加减少和摄食量下降 45: 4 只雌兔死亡	97020

G-妊娠日

示例

2.6.7.12 生殖毒性-

报告标题: MM-180801: 经口给药大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验 供试品: 曲醇钠

生育力与早期胚胎发育毒性

与 ICH 4.1.1 相似的研究设计?  
 种属/品系: Wistar 大鼠  
 初始年龄: 10 周  
 交配日: 第 0 天  
 首次给药日期: 1997 年 3 月 3 日  
 特殊情况: 无  
 未见不良反应剂量:  
 F<sub>0</sub> 雄性: 100 mg/kg  
 F<sub>0</sub> 雌性: 100 mg/kg  
 F<sub>1</sub> 代仔鼠: 1000 mg/kg

给药时间: M: 交配前 4 周  
 F: 交配前 2 周到妊娠第 7 天  
 剖腹产日: 妊娠第 16 日  
 给药方法: 灌胃  
 溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 97072  
 CTD 中的位置: 第 6 卷, 第 1 页  
 GLP 依从性: 是

日剂量(mg/kg)	0(对照)	10	100	1000
雄性: 毒代动力学: AUC <sup>b</sup> (µg-h/ml)	-	1.8	25	320
评价数量	22	22	22	22
死亡或濒死处死动物数量	0	0	0	0
临床观察				
流涎	-	-	+	++
尸体解剖观察	-	-	-	-
体重(% <sup>a</sup> )	452 g	0	0	-12*
交配前平均天数	2.7	2.5	2.3	2.8
交配的雄性动物数量	22	21	22	22
有生育力的雄性动物数量	21	21	21	21

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-给药 4 周后。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据 (而非差异百分比)。

b-来自试验编号 94220

(续)

示例

## 2.6.7.12 生殖毒性 试验编号：97072(续)

<u>日剂量(mg/kg)</u>	<u>0(对照)</u>	<u>10</u>	<u>100</u>	<u>1000</u>
<u>雌性</u> 毒代动力学：AUC <sup>b</sup> (μg-h/ml)	-	2.1	27	310
评价动物数	22	22	22	22
死亡或濒死处死动物数	0	1	0	0
临床观察				
流涎	-	-	-	+
尸体解剖观察	-	-	-	-
交配前体重(% <sup>a</sup> )	175 g	0	0	-5*
妊娠期体重(% <sup>a</sup> )	225 g	0	0	-12*
交配前摄食量(% <sup>a</sup> )	14 g	0	0	-6*
妊娠期摄食量(% <sup>a</sup> )	15 g	0	0	-15*
平均发情周期数/14 天	3.9	3.8	3.8	3.9
交配前平均天数	2.1	2.3	2.5	2.2
精子阳性雌性动物数	21	22	22	21
妊娠雌性动物数	21	21	22	20
平均黄体数	15.9	15.8	16.8	15.3
平均着床数	14.5	14.0	15.3	13.8
平均着床前丢失率%	8.8	11.4	8.9	9.8
平均活胎数	13.3	13.3	14.3	12.8
平均吸收胎数	1.2	0.7	1.0	1.0
平均死胎数	0	0	0	0
平均着床后丢失率%	8.3	5.0	6.5	7.2

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验：\*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-交配前或妊娠期结束时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

b-来自试验编号 94220

示例

**2.6.7.13 (1)生殖毒性-****报告标题:** MM-180801: 经口给药对兔胚胎-胎仔发育影响试验**供试品:** 曲醇钠**胚胎-胎仔发育毒性****与 ICH 4.1.3 相似的研究设计?**是**给药时间:** G6-G18**试验编号:** 97028**交配日:** 第 0 天**种属/品系:** 新西兰兔**剖腹产日:** G29**CTD 中的位置:** 第 6 卷, 第 200 页**初始年龄:** 5 月**给药方法:** 灌胃**首剂日期:** 1997 年 8 月 7 日**溶媒/剂型:** 水溶液**GLP 依从性:** 是**特殊情况:** 无**未见不良反应剂量:****F<sub>0</sub> 雌性:** 1 mg/kg**F<sub>1</sub> 仔畜:** 5 mg/kg**日剂量(mg/kg)****母体/雌兔:** 毒代动力学: AUC<sup>b</sup>(μg-h/ml)

	<b>0(对照)</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>25</b>
	-	2.6	31	345
妊娠动物数	20	19	20	20
死亡或濒死处死动物数	0	1	1	0
流产或完全吸收胚胎的动物数	0	0	0	0
临床观察	-	-	-	++
尸体解剖观察	-	-	-	-
体重(% <sup>a</sup> )	3.2 kg	0	-15*	-20**
摄食量(% <sup>a</sup> )	60 g/天	0	-9*	-16**
平均黄体数	9.4	9.3	9.4	10.4
平均着床数	7.9	8.1	9.1	9.4
平均着床前丢失率%	15.8	13.1	4.0	8.9

-无值得注意的结果

+轻度

++中度

+++显著 G=妊娠日

Dunnnett 氏检验: \*-p&lt;0.05 \*\*-p&lt;0.01

a-给药结束时。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

b-来自试验编号 97231

(续)

示例

## 2.6.7.13 生殖毒性 试验编号: 97028(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	1	5	25
仔兔: 评价的窝数	18	16	17	18
活胎数	140	126	148	86*
平均吸收胎数	0.2	0.3	0.4	4.7**
死胎数	1	0	0	0
平均着床后丢失率%	4.3	2.8	5.4	49.0**
胎仔平均体重(g)	44.82	42.44	42.14	42.39
胎仔性别比(%雄性)	46.3	57.7	57.4	52.8
胎仔畸形:				
肉眼可见的外部畸形				
下颚: 短				
胎仔数(%)	0	0	0	7(8.0)*
窝数(%)	0	0	0	5(27.8)**
内脏异常				
舌: 缺失				
胎仔数(%)	0	0	0	6(6.9)*
窝数(%)	0	0	0	6(33.3)**
骨骼异常				
下颚: 裂口				
胎仔数(%)	0	0	0	10(11.5)**
窝数(%)	0	0	0	8(44.4)**
肋骨: 颈部				
胎仔数(%)	2(1.4)	0	1(0.7)	0
窝数(%)	1(5.6)	0	1(5.9)	0
胸骨: 畸形				
胎仔数(%)	2(1.4)	1(0.8)	0	1(1.2)
窝数(%)	2(11.1)	1(6.3)	0	1(5.6)
受累胎仔(窝)总数	2(2)	1(1)	0	15(10)

-无值得注意的结果

Fisher 精确检验 \*-p&lt;0.05

\*\*-p&lt;0.01

示例

**2.6.7.14 生殖毒性-**

报告标题: MM-180801: 大鼠经口给药围产期毒性试验

供试品: 曲醇钠

**围产期毒性, 包括母体功能**

与 ICH 4.1.2 相似的研究设计? 是

给药时间: G6-L21

试验编号: 95201

交配日: 第 0 天

给药方法: 灌胃

CTD 中的位置: 第 10 卷, 第 1 页

溶媒/剂型: 水

剔除/未剔除的仔鼠: 淘汰到 4 只/性别/窝

GLP 依从性: 是

种属/品系: Wistar 大鼠

初始年龄: 9-10 周

首次给药日期: 1995 年 10 月 8 日

特殊情况: 无

未见不良反应剂量:

F<sub>0</sub> 雌性: 7.5 mg/kgF<sub>1</sub> 雄性: 75 mg/kgF<sub>1</sub> 雌性: 75 mg/kg**日剂量(mg/kg)**

	<b>0(对照)</b>	<b>7.5</b>	<b>75</b>	<b>750</b>
F <sub>0</sub> 雌性: 毒代动力学: AUC <sup>b</sup> (μg-h/ml)	-	2.4	21	150
妊娠动物数	23	21	22	23
死亡或濒死处死动物数	0	0	0	8
临床观察	-	-	++	+++
尸体解剖观察	-	-	-	-
妊娠期体重(% <sup>a</sup> )	225 g	0	0	-25**
哺乳期体重(% <sup>a</sup> )	210 g	0	0	0
妊娠期摄食量(% <sup>a</sup> )	15 g	0	0	-12*
哺乳期摄食量(% <sup>a</sup> )	16 g	0	0	0
平均妊娠周期(天)	22.1	22.2	22.1	23.5 <sup>+</sup>
异常分娩	-	-	-	-

-无值得注意的结果

+轻度

++中度

+++显著 G=妊娠日

Dunnett 氏检验\*-p&lt;0.05

\*\*-p&lt;0.01

L=哺乳日

Kruskal-Wallis 加 Dunn 氏检验 +- p&lt;0.05

a-妊娠期或哺乳期结束时。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据 (而非差异百分比)。

b-来自试验编号 97227

(续)

示例

## 2.6.7.14 生殖毒性 试验编号: 95201(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	7.5	75	750
F <sub>1</sub> 代仔鼠: 评价的窝数	23	21	22	15
(离乳前) 平均幼仔数/窝	13.6	13.8	14.9	11.2 <sup>++</sup>
平均活产幼仔数/窝	13.5	13.8	14.6	9.4 <sup>++</sup>
平均死幼仔数/窝	0.1	0.0	0.3	1.8 <sup>+</sup>
产后第4天存活幼仔数	-	-	-	-
离乳时存活幼仔数	-	-	-	-
幼仔体重变化 <sup>a</sup> (g)	60	58	62	53 <sup>*</sup>
幼仔性别比(雄性%)	51	53	49	51
幼仔临床症状	-	-	-	-
幼仔尸体解剖观察	-	-	-	-
F1 雄性: 离乳后评价动物数	23	21	22	15
(离乳后) 死亡或濒死处死动物数	-	-	-	-
临床观察	-	-	-	-
尸体解剖观察	-	-	-	-
体重变化 <sup>b</sup> (g)	200	195	195	186 <sup>*</sup>
摄食量(% <sup>c</sup> )	15 g	0	0	-11 <sup>*</sup>
包皮分离	-	-	-	-
感觉功能	-	-	-	-
运动活动	-	-	-	-
学习记忆	-	-	-	-
交配前平均天数	2.4	3.3	2.9	3.5
交配的雄性动物数量	23	21	21	23
有生育力的雄性动物数量	23	21	19	20

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验 \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

Kruskal-Wallis 加 Dunn 氏检验<sup>+</sup> - p<0.05    <sup>++</sup> -p<0.01

a-从出生到离乳。

b-从离乳到交配。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

(续)

示例

## 2.6.7.14 生殖毒性 试验编号: 95201(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	7.5	75	750
F1 雌性: 离乳后评价动物数	23	21	22	23
(离乳后) 死亡或濒死处死动物数	0	1	0	0
临床观察	-	-	-	-
尸体解剖观察	-	-	-	-
交配前体重变化 <sup>a</sup> (g)	226	230	235	196*
妊娠期体重变化(g)	153	160	144	158
交配前摄食量(% <sup>b</sup> )	15 g	0	0	-13*
妊娠期摄食量(% <sup>b</sup> )	16 g	0	0	0
阴道张开的平均年龄(天)	-	-	-	-
感觉功能	-	-	-	-
运动活动	-	-	-	-
学习记忆	-	-	-	-
交配前平均天数	2.4	3.3	3.1	3.5
精子阳性雌性动物数量	23	21	21	23
妊娠雌性数量	23	21	20	21
平均黄体数	16.4	16.2	15.8	15.5
平均着床数	15.8	15.2	14.4	14.9
平均着床前丢失率%	3.8	6.3	12.3	3.7
F <sub>2</sub> 仔鼠: 平均活胎数/窝	15.0	14.9	13.6	14.4
平均吸收胎数	0.8	0.3	0.8	0.5
死胎数	0	0	0	0
平均着床后丢失率%	5.1	2.2	5.2	3.4
胎仔体重 (g)	3.69	3.65	3.75	3.81
胎仔性别比(%雄性)	53	49	54	54
胎仔异常	-	-	-	-

-无值得注意的结果 +轻度 ++中度 +++显著

Dunnett 氏检验 \*-p&lt;0.05 \*\*-p&lt;0.01

a-从离乳到交配。

b-离乳后期间。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

(续)

示例

## 2.6.7.17 其他毒性试验 供试品：曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>给药持续时间</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
<b>抗原性</b> 豚鼠	皮下注射	每周1次,连续3周; 1周后激发。	0、5 mg	5M、5F	迟发性超敏反应呈轻微阳性, 未见 被动皮肤过敏反应或全身过敏反应的 证据。	97012
<b>杂质</b> Wistar 大鼠	灌胃	2周	0、1000、2000	10M、10F	MM-180801 添加 2% Z-异构体杂 质, 毒性反应与不加杂质的 MM- 180801 相似。	97025



国际人用药品注册技术协调会

M4S 执行工作组

问答 (R4)

现行版本

2003 年 11 月 11 日

---

ICH 秘书处, c/o IFPMA, 15, chemin Louis-Dunant, 邮政信箱 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](mailto:admin@ich.org) 网址: <http://www.ich.org>

为了促进 CTD 安全性部分 (M4S) 指导原则的实施, ICH 专家拟定了一系列问答:

**M4S 问答  
文件历史**

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
M4S 问答	指导委员会批准。	2001 年 5 月 24 日	M4S 问答
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2002 年 9 月 12 日	M4S 问答(R1)
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 2 月 6 日	M4S 问答(R2)
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 7 月 18 日	M4S 问答(R3)
<b>网站上发布的现行 M4S 问答</b>			
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003 年 11 月 11 日	M4S 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的 M4S 参考文件，请参阅下文 M4S 指导原则的文件变更历史。

#### M4S 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005 年 11 月
------	----	----	--------------------

M4S	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	M4S
M4S	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	M4S
M4S	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	M4S(R1)

#### 现行第四阶段版本

M4S	指导委员会批准进行较小的编辑审校。	2002 年 12 月 20 日	M4S(R2)
-----	-------------------	------------------	---------

CTD 安全性部分(M4S)问答(R4)		
批准日期	问题	回答
1 2001 年 5 月	<p><b>妊娠动物和新生幼仔的药代动力学</b></p> <p>PK 部分包括妊娠动物和新生幼仔的药代动力学。预计这些数据来自 PK 研究, 或者它们来自 II 段试验的药代动力学?</p>	本指导原则并非要指出哪些试验是必需的, 而仅是明确提交已获得的非临床数据应采用的格式。
2 2002 年 9 月	<p><b>进行/不进行特定试验</b></p> <p>如果由于药物的性质(例如致癌物)而不对药物进行特定类别的毒理学试验(例如致癌性), CTD 文件中是应该保留该章节的标题并附上不进行这些研究的解释, 还是应该删除该章节标题并对后续的部分重新编号?</p>	应该在 CTD 文件中保留该章节的标题, 并提供不进行这些研究的简要说明。
3 2002 年 9 月	<p><b>关键试验</b></p> <p>为支持 3 个月临床试验而进行的 3 个月毒性试验(后来被替换为 9 个月毒性试验)是否应被视为“关键”试验并按表 2.6.7.7 进行列表总结?</p>	是。ICH 指导原则 M3 规定的每项重复给药毒性试验, 以及其他可能会被认为是关键试验的重复给药毒性试验, 均应该各有一张表格。
4 2002 年 9 月	<p><b>列表总结</b></p> <p>CTD 中是否只应列出申请人认为明显的毒理学变化?</p>	CTD 中只应列出明显的异常结果, 这些可能包括与对照相比有统计学意义的差异及没有统计学意义的异常结果。
5 2002	<b>CTD-安全性部分中的杂质数据表-1</b>	“原料药”表的的目的之一是便于审查特定杂质的合格性。如果

CTD 安全性部分(M4S)问答(R4)		
批准日期	问题	回答
年 9 月	一般来说, 在药物开发过程中, 不太可能确定有关物质的最终质量标准及其分析方法。因此, 由于分析方法的变化, 直接比较不同开发阶段的有关物质数据将是非常困难的。	分析方法发生变化, 早期批次的信息可能不适用于杂质的鉴定。在这种情况下, 建议在“原料药”表中使用脚注来注明与杂质鉴定相关的批次。
6 2002 年 9 月	<b>CTD-安全性部分中的杂质数据表-2</b> CTD 表中是否应该包括早期毒理学研究中所用供试品的杂质-质量标准检查结果? CTD 中非-GLP 试验的供试品是否需要质量检查数据?	不需要对非-GLP 试验中使用的原料药进行分析, 但是, 如果已经进行了这样的分析, 结果应该包含在“原料药”表中。
7 2002 年 9 月	<b>非临床列表总结模板</b> 非临床列表总结 (模块 2.6) 的模板是建议的格式还是要求的格式?	建议使用所列的格式提供通用技术文档中非临床试验信息的总结表。为了提供更好的信息介绍和便于对结果的理解和评估, 必要时, 申请人可以对格式进行修改。
8 2002 年 9 月	<b>参考文献清单</b> 与临床总结和非临床及临床综述不同, 指导原则中不涉及非临床总结的参考文献清单部分 (2.6.8 或 2.6.2.8 加 2.6.4.11 加 2.6.6.11)。能否清晰指示参考文献清单应该放在这些总结的何处?	申请人可以将参考文献清单放在最适当的位置, 并创建新的分段编号, 以方便审评人员达到最好的理解。
9 2003 年 2 月	<b>非临床药代动力学</b> 多个非临床药代动力学试验可能出现在这节的	在这种情况下, 申请人可以将试验报告放在 CTD 模块中的第一个位置 (即吸收部分), 然后在其他部分交叉引用该试验报告,

CTD 安全性部分(M4S)问答(R4)		
批准日期	问题	回答
	多个地方，是否应该将非临床药代动力学试验添加到所有的药代动力学部分？	<p>或者将整个试验报告放在各个适当的部分。</p> <p>如果递交 e-CTD，申请人无需递交多个不需要的文件。应该提供对该文件的引用。</p>
10	<p><b>2003 年 11 月修订</b></p> <p><b>微生物数据</b></p> <p>微生物数据包括体外和体内试验，微生物试验总结、综述和试验报告应该放在何处？</p>	<p>体外和体内试验的微生物数据应该包含在 E 部分中，总结信息应该在相应的第 2.7 部分临床总结中提供，报告应该在 5.3.5.4 部分其他试验报告中提交。</p> <p>另外，可以在非临床试验部分适当地描述微生物信息。</p>
11	<p><b>2003 年 7 月</b></p> <p>M4S 中的局部耐受性模板 (2.6.7.16) 并未提供局部耐受性的列表总结示例。是否有可用的示例？</p>	<p>2.6.7.16 的模板和 2.6.7.17 的模板相同，因此，关于 2.6.7.16 的示例请参考 2.6.7.17 的示例。</p>
12	<p><b>2003 年 7 月</b></p> <p>在人单克隆抗体的开发过程中，一些非临床开发是进行了 2 个交叉反应试验：1)动物种属交叉反应试验和 2)人体组织交叉反应试验。</p> <p>动物种属交叉反应试验并非真正的毒理试验，而人体组织交叉反应试验不是常规进行的试验。不知道这些试验放在模块 4 的什么地方。这些试验应该放在模块 4 中的什么地方？4.2.3.7 其他毒性试验项下？</p>	<p>为了便于审评人员达到最好的理解，申请人可以将这些试验放在模块 4 的最适当位置（这可能与问题 8 的答案是一样的）。</p>

\*Rev. = 修订

## M4S 专业术语表

序号	英文原文	中文翻译
1	Animal species used	动物种属
2	Animal model	动物模型
3	Absorption	吸收
4	Antigenicity	抗原性
5	Approximate lethal dose	近似致死剂量
6	Bioequivalence	生物等效性
7	Bioavailability	生物利用度
8	Carcinogenic risk	致癌风险
9	Carcinogenic potential	潜在致癌性
10	Carcinogenicity	致癌性
11	Dosages used	给药剂量
12	Duration of treatment or of the study	给药持续时间
13	Dose level	给药剂量
14	Duration of use	给药持续时间
15	Distribution	分布
16	Dependence	依赖性
17	Drug substance	原料药
18	Exposure in the test animals	实验动物暴露量
19	Exposure in human given	人最大预期剂量下暴露量

20	Excretion	排泄
21	Enzyme induction and inhibition	酶诱导和抑制
22	Excretion in milk	乳汁排泄
23	Excretion into bile	胆汁排泄
24	Embryo-fetal development	胚胎-胎仔发育
25	Fertility, embryofetal development, pre-and post-natal toxicity	生育力、胚胎发育、围产期毒性
26	Fertility and early embryonic development to implantation	生育力与早期胚胎发育
27	Histopathology	组织病理学
28	Human dose	人用剂量
29	In vitro studies	体外试验
30	In vivo studies	体内试验
31	Intravenous injection	静脉注射
32	Intramuscular injection	肌肉注射
33	Intraperitoneal injection	腹腔注射
34	Inhalation	吸入给药
35	In vitro metabolism	体外代谢
36	Immunotoxicity	免疫毒性
37	Known genotoxic compounds	已知遗传毒性化合物

38	Kinetic parameters	动力学参数
39	Local tolerance	局部耐受性
40	Labeling	说明书
41	Local tolerance	局部耐受性
42	Long-term studies	长期试验
43	Metabolism	代谢
44	Mode of action	作用方式
45	Metabolites	代谢物
46	Metabolism	代谢
47	Maximum non-lethal dose	最大非致死剂量
48	Nonclinical overview and summaries	非临床综述和总结
49	Nonclinical testing strategy	非临床试验策略
50	Numbers of animals used	动物数量
51	No observed effect levels	未见反应剂量
52	No observed adverse effect levels	未见不良反应剂量
53	Non-human primate	非人灵长类
54	Non-mammals	非哺乳动物
55	Nonclinical models of disease	非临床疾病模型
56	Other non-rodent mammal	其他非啮齿类哺乳动物
57	Oral	经口给药

58	Organ distribution	器官分布
59	Pharmacology	药理学
60	Pharmacokinetics	药代动力学
61	Potential pharmacologic and toxicologic effects	潜在药理和毒理反应
62	Pharmacokinetic models	药代动力学模型
63	Potential adverse effects	潜在不良反应
64	Pathologic findings	病理结果
65	Pharmaceutical's structure	药物结构
66	Pharmacologic properties	药理学特性
67	Proposed clinical indication	申请的临床适应症
68	Primary pharmacodynamics	主要药效学
69	Pharmacodynamic drug interactions	药效学药物相互作用
70	Pharmacokinetic drug interactions	药代动力学药物相互作用
71	Pharmacokinetic studies	药代动力学试验
72	Protein binding rate	蛋白结合率
73	Placental transfer studies	胎盘转运试验
74	Possible metabolic pathways	可能的代谢途径
75	Pre-systemic metabolism	进入循环前的代谢
76	Plasma protein binding	血浆蛋白结合率

77	Pivotal studies	关键试验
78	Routes of administration employed	给药途径
79	Routes and extent of excretion	排泄途径和程度
80	Repeat-dose toxicity	重复给药毒性
81	Reproductive and developmental toxicity	生殖毒性
82	Range-finding studies	剂量探索试验
83	Studies in juvenile animals	幼龄动物试验
84	Stereoisomers	立体异构体
85	Subcutaneous injection	皮下注射
86	Secondary pharmacodynamics	次要药效学
87	Safety pharmacology	安全药理学
88	Single-dose toxicity	单次给药毒性
89	Studies in juvenile animals	幼龄动物试验
90	Supportive toxicokinetics evaluations	伴随毒代动力学试验
91	Short- or medium-term studies	短期或中期试验
92	Studies on metabolites	代谢产物研究
93	Studies on impurities	杂质研究
94	Systemic exposures	系统暴露量
95	Toxicology	毒理学

96	Toxicokinetic data	毒代动力学数据
97	Toxic effects	毒性反应
98	Toxic signs	毒性反应症状
99	Toxic doses	毒性剂量
100	The maximum recommended	人最大推荐剂量
101	The maximum intended doses	人最大预期剂量下暴露量
102	The intended route for human use	人拟用途径
103	Topical	局部给药
104	Tissue distribution studies	组织分布试验
105	Whole-animal experiments	整体动物试验