

ICH M4E 在中国实施的技术考虑

翟云, 钱思源, 周恒, 肖芳, 孙涛, 谢松梅
(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] ICH M4 是有关药品注册申请通用技术文件(common technical document, CTD)的指导原则, 是为统一 ICH 各成员国/地区药品注册申报资料格式而制定。ICH M4E 是其中关于药物临床资料申报的格式和内容。本文通过梳理中国药品注册申报临床资料要求的历史、探讨中国实施 ICH M4E 的特殊考虑、分析中国实施 ICH M4E 过程中面临的问题以及促进措施, 旨在帮助申请人按照 ICH M4E 的要求进一步提高药物临床资料撰写的质量, 进而有利加快审评进度并推进我国药物研发和监管的全球化。

[关键词] ICH M4E; 通用技术文件; 临床综述; 临床总结; 临床研究报告

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)24-2481-05

Technical considerations for implementation of ICH M4E in China

ZHAI Yun, QIAN Si-yuan, ZHOU Heng, XIAO Fang, SUN Tao, XIE Song-mei
(Center for Drug Evaluation National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] ICH M4 is the guidance on Common Technical Document (CTD) for the registration of pharmaceuticals, which is formulated to assemble all the pharmaceuticals registration application materials in a common format in ICH member states/regions. ICH M4E describes the format and structure of drug clinical data in an application. In this article, the history of the clinical data requirements for pharmaceuticals registration in China was listed, the special considerations on ICH M4E implemented in China were discussed, the problems that were discovered during the implementation of ICH M4E were analyzed and appropriate solutions were proposed. It is hoped that this article could help applicants improve the quality of drug clinical registration documents in accordance with the requirements of ICH M4, and then improve review efficiency and promote the globalization of new drug development and administration in China.

[Key words] ICH M4E; common technical document(CTD); clinical overview; clinical summary; clinical study reports

国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 制定的指导原则涉及质量(quality)、安全性(safety)、有效性(efficacy)及综合学科(multidisciplinary) 4类^[1], 分别用 Q, S, E, M 表示。M4 是有关通用技术文件(common technical document, CTD)的指导原则, 是为统一 ICH 各成员国/地区药品注册申报资料格式

而制定。CTD 分为 5 个模块: 模块 1 为行政管理文件和药品信息; 模块 2 为通用技术文档总结, 主要包括 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、2.7 临床总结; 模块 3 为质量研究信息; 模块 4 为非临床研究报告; 模块 5 为临床研究报告。CTD 中模块 1 为区域性要求, 具有区域特异性, 而模块 2, 3, 4 和 5 为各区域的统一格式。

ICH《M4: 人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》指导原则包括 4 部分内容《M4(R4): 人用药物注册通用技术文档的组织》^[2]、《M4Q(R1): 人用药物注册通用技术文档: 药学部分》^[3]、《M4S

[作者简介] 翟云, 女, 博士, 主治医师, 主要从事药品技术审评工作。联系电话: (010) 85242750, E-mail: zhaiy@cde.org.cn。

[通讯作者] 谢松梅, 女, 博士, 主任药师, 主要从事药品技术审评工作。联系电话: (010) 85242736, E-mail: xiesm@cde.org.cn。

(R2):人用药物注册通用技术文档:安全性部分》^[4]和《M4E(R2):人用药物注册通用技术文档:有效性部分》^[5],其中M4E是关于药物临床资料申报的格式和内容。M4E(R2)于2016年6月15日进入第4阶段并推荐给ICH各监管机构采纳。目前有10个ICH成员国/地区实施ICH M4E,包括:欧盟、美国、日本、加拿大、新加坡、韩国、瑞士、中国、中国台湾地区、巴西。

本文梳理了中国药品注册申报临床资料要求的历史,提出中国实施ICH M4E的特殊考虑并对中国实施ICH M4E过程中面临的问题及应对措施进行分析和讨论,供业界在撰写药物临床申报资料时参考。

1 中国药品注册申报临床资料要求的沿革

2002年,《药品注册管理办法》(试行)发布^[6],其附件2和3分别介绍了化学药品和生物制品的申报资料要求。2005年和2006年先后发布配套指导原则,包括《化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则》和《化学药物申报资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》,对临床试验报告和临床试验资料综述撰写的格式和内容予以规范。这两项指导原则均参照ICH M4E相关要求起草,为当前我国快速落地实施ICH M4E的要求提供了有利条件。

2007年,《药品注册管理办法》(局令第28号)发布^[7],附件2和3中对化学药品和生物制品注册申报临床资料的要求与2002年《药品注册管理办法》(试行)附件的要求基本一致。化学药品和治疗用生物制品注册申报临床资料包括:国内外相关的临床试验资料综述、临床试验计划及研究方案、临床研究者手册、知情同意书样稿、伦理委员会批准件以及临床试验报告。相较于化学药品和治疗用生物制品,预防用生物制品注册申报临床资料未对研究者手册提出明确要求。

2016年,为落实《化学药品注册分类改革工作方案》的要求,《总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告》(2016年第80号)^[8]中进一步明确了化学药品新注册分类申报资料要求。对于注册分类1、2、3、5.1类的化学药品,申报资料要求中临床试验资料部分较前增加了数据管理计划、统计分析计划、科学委员会审查报告、临床试验数据库电子文件、数据管理报告、统计分析报告。

2018年1月原国家食品药品监管总局发布的《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)^[9]中要求,自2018年2月1日起,化学药品注册分类1类、5.1类以及治疗用生物制品1类及预防用生物制品1类注册申请适用《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》,其中包括M4E(R2)。2019年4月,国家药品监督管理局关于发布《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)^[10]发布了M4E中文版。

2020年1月,《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)^[11]发布后,国家药品监督管理局《关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告》(2020年第43号)^[12]和国家药品监督管理局《关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告》(2020年第44号)^[13]要求自2020年10月1日起化学药品和生物制品实施新的申报资料要求。其中,化学药品、预防用生物制品和治疗用生物制品的临床试验申请和上市注册申请要求按照《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》撰写申报资料。至此,我国药品注册申请的临床资料要求将完全参照ICH M4E执行。

2 ICH M4E的主要内容

ICH M4E包括2.5临床综述、2.7临床总结和模块5临床研究报告3部分内容,这样的结构安排也体现了药品评价的循证过程。临床综述主要描述临床研究数据的结论和意义;临床总结是对临床研究数据的详实总结;临床研究报告则是呈现临床研究的具体过程和结果,是临床综述和临床总结的支持性文件。

ICH M4E正式在中国实施之前,药品注册申报资料要求已在相关的规范性文件及技术指南中明确。《化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则》和《化学药物申报资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》作为2007年《药品注册管理办法》配套指导原则,均是参照ICH M4E要求制定的,《化学药物申报资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》包括对“临床试验与文献总结”和“临床试验总体评价”2部分资料格式与内容的要求,分别对应ICH M4E中2.7临床总结和2.5临床综述。《化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则》中对临床试验报告的结构与内容的要求对应ICH M4E中“模块5:临床研究报告”。原国家食品药品监管总局《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通

告》(2016年第80号)中,也要求临床试验综述资料和临床试验报告参照上述2个配套指导原则撰写。

ICH M4E 实施前后化学药品、预防用生物制品和治疗用生物制品注册申报临床资料要求的比较详见表1。

表1 ICH M4E 与既往化学药品、预防用生物制品和治疗用生物制品注册申报临床资料要求的比较

《药品注册管理办法》 (2007年)附件	《化学药物申报资料撰写的格式和内容的技术指导原则——临床试验资料综述》	《化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则》	化学药品新注册分类申报资料要求(试行)	ICH M4 E
化学药品	(一) 临床试验与文献总结	(一) 首篇	注册分类1,2,3,5.1类:	模块2: 通用技术文档总结
28. 国内外相关的临床试验资料综述	1. 临床试验总结	1. 封面标题	11. 临床研究信息汇总表	2.5 临床综述
29. 临床试验计划及研究方案	1.1 生物药剂学研究总结	2. 目录	27. 临床试验综述资料	2.5.1 产品开发依据
30. 临床研究者手册	1.2 临床药理学研究总结	3. 研究摘要	28. 临床试验计划及研究方案	2.5.2 生物药剂学综述
31. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件	1.3 临床有效性总结	4. 伦理学相关资料	29. 数据管理计划、统计分析计划	2.5.3 临床药理学综述
32. 临床试验报告	1.4 临床安全性总结	5. 实验研究人员	30. 临床研究者手册	2.5.4 有效性综述
治疗用生物制品	2. 临床试验文献总结	6. 缩略语	31. 知情同意书样稿、伦理委员会批准件; 科学委员会审查报告	2.5.5 安全性综述
29. 国内外相关的临床试验资料综述	(二) 临床试验总体评价	(二) 正文内容和报告格式	32. 临床试验报告	2.5.6 获益与风险结论
30. 临床试验计划及研究方案草案	1. 立题分析	1. 基本内容	33. 临床试验数据库电子文件	2.5.7 参考文献
31. 临床研究者手册	2. 生物药剂学总体评价	2. I 期临床试验报告格式	34. 数据管理报告、统计分析报告	2.7 临床总结
32. 知情同意书样稿及伦理委员会批准件	3. 临床药理学总体评价	3. II / III 期临床试验的报告格式	注册分类4、5.2类:	2.7.1 生物药剂学研究及相关分析方法总结
33. 临床试验报告	4. 有效性总体评价	4. 生物利用度/生物等效性试验的报告格式	15. 制剂临床试验信息汇总表	2.7.2 临床药理学研究总结
预防用生物制品	5. 安全性总体评价	(三) 附件	16. 制剂临床试验申报资料	2.7.3 临床有效性总结
11. 临床试验计划、研究方案及知情同意书草案	6. 获益与风险评估	(四) 样表	16.1 临床试验项目汇总表	2.7.4 临床安全性总结
13. 国内外相关的临床试验综述资料			16.2 生物等效性试验报告	2.7.5 参考文献
14. 临床试验总结报告,包括临床试验方案、知情同意书样稿、伦理委员会批准件等			16.2.1 空腹生物等效性试验报告	2.7.6 单项研究摘要
			16.2.2 餐后生物等效性试验报告	模块5: 临床研究报告
			16.2.3 方法学验证及生物样品分析报告	5.1 目录
			16.3 其他临床试验报告	5.2 所有临床研究列表
			16.4 参考文献	5.3 临床研究报告
				5.3.1 生物药剂学研究报告
				5.3.2 使用人体生物材料进行的药理学研究报告
				5.3.3 人体药代动力学(PK)研究报告
				5.3.4 人体药效动力学研究报告
				5.3.5 有效性和安全性研究报告
				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

3 中国实施 ICH M4E 的特殊考虑

目前,中国实施 ICH M4E 是按照 M4E(R2) 原文翻译执行。但如递交的临床试验结果中既有中国人群研究数据也有国外人群研究数据时,申请人应根据实际情况,考虑在申报资料中撰写中国人群与

国外人群在临床药理学、有效性、安全性以及获益-风险相关方面的比较数据和/或分析数据,以保证申报资料的完整性,有利于对临床试验结果进行更科学和有效地分析,进而评估药物用于中国患者的获益-风险。具体需针对性考虑撰写的内容见表2。



表2 ICH M4E 在中国实施的区域性考虑

标题	应考虑撰写的内容
2.5.3 临床药理学综述	如同时提供了国外人群研究数据,则应比较分析中国人群与国外人群(如非中国亚裔人群、高加索人群等)在PK、药效学(PD)或PK/PD(必要时)特征方面的相似性和差异。对于存在差异的情况,应按ICH E5相关指导性建议进一步分析相关影响因素对PK或PD的影响。
2.5.4 有效性综述	如同时提供了国外人群研究数据,则应分析中国人群与国外人群(如非中国亚裔人群、高加索人群等)之间在有效性上的相似性和差异,如有差异,应进一步分析差异产生的原因,分析时应考虑试验设计、执行、结果分析等方面对有效性数据解读的影响。
2.5.5 安全性综述	如同时提供了国外人群研究数据,则应分析中国人群与国外人群(如非中国亚裔人群、高加索人群等)之间在安全性暴露、总体安全性、死亡及严重不良反应等方面的相似性和差异,如有差异,应进一步分析差异产生的原因,分析时应考虑试验设计、执行、结果分析等方面对安全性数据解读的影响。
2.5.6.4 获益-风险评估	应基于中国人群进行获益-风险评估。对于同时提供国外人群研究支持上市的情况,应对中国人群与国外人群(如非中国亚裔人群、高加索人群等)在获益/风险方面的相似性和差异进行比较分析,必要时,应说明相关风险控制计划(通常,对于需要进一步研究的情况不在此说明)。
2.7.2 临床药理学研究总结	对于单项研究中同时纳入了中国人群和国外人群的情况,应对中国人群PK、PD及PK/PD特征与国外人群相关特征进行比较性总结。
2.7.2.2 单项研究结果总结	
2.7.3 临床有效性总结	对于单项研究中同时纳入了中国人群和国外人群的情况,应对中国人群有效性与国外人群进行比较性总结。
2.7.3.2 单项研究结果总结	
2.7.4 临床安全性总结	对于同时提供中国人群研究和国外人群研究以支持上市的情况,应总结中国人群与国外人群(如非中国亚裔人群、高加索人群等)之间在安全性暴露、总体安全性、死亡及严重不良反应等方面的相似性和差异。

4 中国实施 ICH M4E 面临的问题和挑战

从2018年第10号公告要求化学药品注册分类1类、5.1类以及治疗用生物制品1类及预防用生物制品1类注册申请适用ICH M4,到2020年第43号和44号通告要求化学药品、预防用生物制品和治疗用生物制品的临床试验申请和上市注册申请按照ICH M4撰写申报资料,ICH M4E在中国实施已经4年余,在此期间监管机构先后开展了数次指导原则解读培训,但结合对注册申请申报资料的审评以及企业在实施过程中的反馈,中国实施ICH M4E仍然面临着一些问题和挑战,主要体现在以下方面:

① ICH M4E对撰写格式的要求更细、标准更高,但有些企业由于缺乏多专业团队支撑相关文件的撰写、撰写人员缺乏足够的专业能力等,申报资料水平参差不齐,导致审评相关申报资料时无法快速、准确地获得有价值的信息。② ICH M4E中临床综述部分的主要内容应能体现药物研发结果对研发目标的支持程度、药品用于拟定用途的获益-风险、临床研究结果如何支持说明书的关键部分等,而临床总结部分应重点关注对所获得临床试验数据的客观总结以及多个临床研究间数据结果的比较分析。但有些企业对上述2个部分撰写要求的理解不到位,重复内容较多,大大降低了申报资料的质量。③ 中国现

申报资料要求与ICH M4E要求有待进一步协调,如企业关注较多的统计分析报告、统计分析计划、数据管理计划、分中心小结的递交以及临床研究报告的盖章签字等与ICH不一致的中国特殊要求问题。

5 如何促进 ICH M4E 实施的思考

针对上述中国实施ICH M4E面临的问题和挑战,就监管机构而言,将本着服务申请人的宗旨,继续加强对内对外培训;针对实施中存在的共性问题,将积极组织研讨并与业界进行沟通交流,以期药品注册申报能够更顺畅、审评过程能够更高效。关于上述统计分析报告、统计分析计划、数据管理计划和分中心小结的递交以及临床研究报告的盖章签字等与ICH不一致的问题,药审中心已通过召开多次内部会议讨论和专家研讨会达成共识,即完全参照ICH M4E的要求,不再对相关内容进行资料要求,具体如下:① 统计分析计划应在临床研发阶段提供,统计分析计划与统计分析报告的内容可一并在临床研究报告中予以体现,上市申请时无需额外生成相关文件。② 数据管理计划属于临床试验过程中操作规范的范畴,可在现场核查时进行评估。③ 分中心小结签字、盖章影响注册申报进度,可在现场核查时进行确认。

就申请人而言,应加强企业内部相关人员培训,

增强临床资料撰写能力;建立多学科支撑团队,通过团队协作,提高临床申报资料的质量。

6 结语

ICH M4E 是关于临床资料申报格式和内容的技术指导原则,按 CTD 格式撰写临床资料能够保证递交资料完整且结构清晰,为药品成功注册做好文件准备,从而有助于对药物临床研究结果进行全面、客观的审阅和评价,节约药品注册所需的时间和资源。因此,申请人在撰写临床资料时,应按照 ICH M4E 的要求,全面、真实、准确地描述临床试验结果,体现药品研发和评价的系统性和完整性,呈现药品的循证评价过程。同时,应关注在中国实施 ICH M4E 的过程中,基于中国患者获益-风险评估所需数据和分析的针对性考虑,以更好地用于对药品注册的审评评价。

ICH M4E 在中国实施的过程中,监管机构应继续加强对内对外培训,积极与业界进行沟通交流,及时发现并解决问题。同时,申请人也应加强内部培训,建立多学科支撑团队,切实有效地提高临床申报资料的质量。

[参 考 文 献]

- [1] 周莉婷,白玉. 中国生物制品实施 ICH M4Q 指导原则的思考[J]. 中国生物制品学杂志,2020,33(9): 1083-1087.
- [2] ICH. ICH M4 (R4): Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use [EB/OL]. (2016-06-15). https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4_Guideline.pdf.
- [3] ICH. ICH M4Q(R1): the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality [EB/OL]. (2002-09-12). https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf.
- [4] ICH. ICH M4S(R2): the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety [EB/OL]. (2002-12-20). https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf.
- [5] ICH. ICH M4E(R2): Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-risk Information in ICH: Efficacy [EB/OL]. (2016-06-15). https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf.
- [6] 原国家食品药品监督管理总局. 关于实施《药品注册管理办法》(试行)有关事项的通知(国药监注[2002]437号) [EB/OL]. (2002-12-04). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20021204010101342.html>.
- [7] 原国家食品药品监督管理总局. 关于实施《药品注册管理办法》(试行)有关事项的通知(国食药监注[2007]596号) [EB/OL]. (2007-09-26). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20070926135501954.html>.
- [8] 原国家食品药品监督管理总局. 关于发布化学药品新注册分类申报资料要求(试行)的通告(2016年第80号) [EB/OL]. (2016-05-04). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypqgtg/ypqgtg/20160504175301774.html>.
- [9] 原国家食品药品监督管理总局. 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) [EB/OL]. (2018-01-25). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypqgtg/ypqgtg/20180125175101686.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 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) [EB/OL]. (2019-04-17). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190417174001488.html>.
- [11] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令 第 27 号) [EB/OL]. (2020-01-22). http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.
- [12] 国家药品监督管理局. 关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第43号) [EB/OL]. (2020-06-30). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypqgtg/ypqgtg/20200630175301552.html>.
- [13] 国家药品监督管理局. 关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号) [EB/OL]. (2020-06-30). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypqgtg/ypqgtg/20200630180301525.html>.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-12-04

