

## 通用技术文档格式申报资料中非临床研究资料的撰写

周 恒 戴学栋 翟 云 肖 芳 谢松梅 孙 涛  
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

**[摘要]** 为提高药品注册申报资料中非临床研究资料的撰写质量,推进我国药品研发和监管的全球化,本文从审评角度探讨了国际人用药品注册技术协调会(ICH)《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》中非临床研究资料的组织和撰写要求,并对CTD格式模块2中的非临床综述和总结(2.4和2.6)撰写要求及审评关注点进行了解读和分析,供业界参考。

**[关键词]** 通用技术文档;非临床;综述;总结;药品注册

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)23-2365-04

## Writing of nonclinical research data in common technical document format dossier of pharmaceutical products

ZHOU Heng, DAI Xue-dong, ZHAI Yun, XIAO Fang, XIE Song-mei, SUN Tao

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**[Abstract]** This paper discusses how to organize the non-clinical research data according to the format of The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M4 Common Technical Document (CTD). We interpret and analyzes the writing requirements of nonclinical overview and summaries (2.4 and 2.6) in the module 2 of CTD format. It is hoped to improve the quality of nonclinical research data in drug registration, so as to promote the globalization of China's new drug research & development and drug administration.

**[Key words]** common technical document; nonclinical; overview; summaries; drug registration

为解决不同国家和地区对药品注册申报资料要求不同的问题,使新药开发和审评运用一致的原则和方法表达质量、安全性和有效性,国际人用药品注册技术协调会(ICH)通过ICH M4指导原则建议形成内容和形式一致的新药申报文件,即通用技术文档(common technical document,CTD),之后又通过ICH M8指导原则统一了电子通用技术文档eCTD,使申报和审评运用电子文件进行<sup>[1]</sup>。CTD文件已成为国际公认格式的注册申请文件。

2018年原国家食品药品监督管理总局(CFDA)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》,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注册分类1类和预防用生物制品注册分类1类注册申请适用《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》。2019年国家药品监督管理局(NMPA)发布《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》模块1文件及CTD中文版的通告(2019年17号文),基本宣告我国具备了全面实施CTD的条件。2020年NMPA发布《生物制品、化学药品注册分类及申报资料要求的通告》(2020年第43、44号)文件,要求自2020年10月1日起,疫苗、治疗用生物制品、化学药品的临床试验申请(IND)和上市注册申请(NDA)及化学原料药申请,应按照现行版《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》格式编号及项目顺序整理并提交申报资料。NMPA于2021年9

**[作者简介]** 周恒,男,博士,主管药师,主要从事药品非临床技术审评工作。联系电话:(010)85243147, E-mail:zhouh@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 孙涛,男,博士,主任药师,主要从事药品非临床技术审评工作。联系电话:(010)85243128, E-mail:sunt@cde.org.cn。

月30日发布关于实施药品电子通用技术文档申报的公告(2021年第119号),宣布自2021年12月29日起,化学药品注册分类1类、5.1类以及治疗用生物制品注册分类1类和预防用生物制品注册分类1类的上市许可申请,可按照eCTD进行申报。

随着CTD和eCTD的实施和推进,对药品注册申报资料的规范性要求也在提高。CTD格式最大的特点是模块化,以金字塔的造型划分为5个模块:模块1为行政文件和药品信息,模块2是对模块3(质量、药学部分)、模块4(非临床研究报告)、模块5(临床研究报告)方面内容的高度总结概况,可提供安全和有效性的总结和分析获益风险比、对背离要求和指导原则的说明、研发中使用的非临床和临床策略等重要信息<sup>[2-3]</sup>。ICH M4指导原则包括M4(R4)、M4Q(R1)质量部分、M4S(R2)安全性部分和M4E(R2)有效性部分及其各自的问答(Q&A)。M4S安全性部分并非只针对安全性(传统意义上的毒理学报告),还包含所有的非临床研究,强调常识和审评需求。现结合M4S指导原则和技术审评工作经验,对非临床资料内容、格式及2.4、2.6和模块4的撰写关注点进行探讨。

## 1 CTD非临床资料内容及格式

CTD非临床资料内容包含模块2的2.4非临床综述(nonclinical overview)、2.6非临床文字总结和列表总结(nonclinical written and tabulated summaries)及模块4的非临床试验报告(nonclinical study reports)。非临床资料也遵循CTD格式金字塔结构的逻辑关系。模块4包含所有的非临床研究报告,是具体的基础性信息,为金字塔的底层。2.6是对非临床药理学、药动学、毒理学试验内容和结果的逐项总结,包括文字总结和列表总结,提供非临床数据全面真实概况,为金字塔的中层。2.4是在2.6基础上对非临床试验数据的解读,综合分析试验结果的临床相关性、与药品质量方面的关联以及对药物安全使用的提示。

CTD非临床综述(2.4)基于非临床总结(2.6),但目的和内容与2.6不同。2.6总结主要概要、全面地展示数据,而2.4综述需对数据进行解读和综合评价。与之前国内申报资料的药理毒理研究资料综述、非临床研究信息汇总表的要求相比,M4S对2.4和2.6的篇章、格式要求更加细致,如非临床试验综述通常不超过30页,非临床文字总结不超过100~150页,药理学试验概要(2.6.2.1)2~3

页,药动学试验概要(2.6.4.1)2~3页,毒理学试验概要(2.6.6.1)不超过6页,列表总结有详细的模板和示例。

## 2 CTD 2.4非临床综述的关注点

IND阶段的审评重点是审查临床试验方案的科学性和对安全性风险的控制,保障受试者的安全。2.4的撰写应基于临床试验方案(适应证、人群、给药途径、用药期限)介绍非临床开发策略,重点在于综合评价,充分体现非临床研究的价值。对拟开发产品或同类药物在国内外的研究现状、上市后信息进行阐述,有助于在整体评价时提示关注点。

若进行的试验项目有相关的ICH和国内指导原则,应遵循相关指导原则,并对偏离指导原则的情况进行讨论并说明理由,对所递交试验的非临床研究质量管理规范(good laboratory practice, GLP)依从性进行说明。非临床试验的阶段性要求,可参考ICH M3 S6, S9指导原则执行。此外,按照我国现行药品注册管理办法的规定,非临床安全性试验应在GLP机构完成,可在模块1中的1.3.8.7项下提供GLP研究机构资质证明文件,在毒理学试验报告中提供GLP符合性声明。

创新药的药理学研究重点关注作用机制、剂量-效应关系以及临床相关性。对于主要药效学试验的评价一般应包括:试验设计和试验方法的合理性和科学性,动物模型与人体的相关性,试验结果(终点指标)对于作用机制以及临床疗效的提示意义,以及药物作用机制可能带来的安全性方面的担忧。与同类药物主要药效学参数的分析比较有助于评估其潜在的临床价值。引用已发表的文献资料,应说明所用药物批次等相关信息及其与临床拟用产品的可比性。生物制品药效学试验中的一些体外、体内研究数据,可为生物制品的相关动物种属选择提供支持性数据,如不同种属间靶点的亲和力比较,在不同种属细胞或组织中的功能活性比较等<sup>[4]</sup>,也可在非临床综述中加以分析说明。另外,次要药效学和安全药理学虽然为药理学研究内容,但往往属于安全性评价范畴,进行综合评估时应予以关注。

药动学数据评估应关注分析方法、药动学模型和获得的参数的相关性。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。评价部分着重评价试验设计和分析方法的合理性和

可行性,药动学的吸收、分布、代谢、排泄、药物相互作用(药物代谢方面)主要特点,对主要药效学和毒理研究的辅助说明作用,以及临床试验设计中应重视的信息。化学药物可结合体外和体内代谢评估毒理研究动物种属的相关性。

毒理学试验的评价应将阐明特定作用/现象的所有相关数据放在一起综合评价,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。重复给药毒性试验通常伴随毒代动力学试验,可为以暴露量为基础评价毒性提供数据,以及结合药动学数据分析药物代谢特征。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。一般应结合临床试验方案,分析已完成的重复给药试验是否支持申请临床试验的给药期限,介绍生殖毒性整体试验策略<sup>[5]</sup>。通过非临床试验明确描述药物的特点,并对重要特征进行讨论,详细介绍人体首次临床起始剂量的估算方法,得出支持临床拟用产品合乎逻辑、论据充分的安全性结论。已获得初步人体临床试验数据后,比较分析药物在动物和人体中代谢和系统暴露量的差异[血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、达峰浓度( $C_{max}$ )和其他参数],非临床试验剂量与人用剂量的倍数(按照 $mg \cdot m^{-2}$ 或血浆暴露水平进行比较)是否适当,关注毒理学发现与人体不良反应的相关性,毒性机制、毒性种类和程度与安全性风险控制的关系等。

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,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。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<sup>[6]</sup>。

### 3 CTD 2.6 非临床总结的关注点

2.6 是对非临床药理学、药动学、毒理学试验内容和结果的逐项总结,包含不同试验和不同动物种属的信息。建议通篇使用统一的名称、术语和单位,必要时可用表格和图示说明试验项目和结果,列表应按文字总结的顺序编号,并与文字总结对应,收录值得关注的发现,注明必要的统计学信息。以最佳形式展示信息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,例如:遗传毒性中 Ames

试验通过列表可清晰呈现结果。

前言中应包括药物结构(最好提供结构图)、药理学特性的简要信息、申请的临床适应症、给药剂量和给药期限信息。

主要药效学是研究与药物预期治疗目标相关作用的试验。次要药效学是研究与药物预期治疗目标非相关作用的试验。安全药理学是旨在发现不期望出现的对主要器官系统功能影响的试验,阐明主要药效学以外的药理作用(与安全性相关)的试验,是安全性评价的重要组成部分。

在药动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、给药途径和给药期限(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、其他啮齿类动物、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。胎盘转运试验放在分布项下,乳汁排泄放在排泄项下。非临床疾病模型(如肾功能损伤动物)放在其他药动学试验项下。对于转运体研究,与药物吸收相关的研究可放在吸收项下,与药物相互作用相关的研究可放在药物相互作用项下。

毒理学方面,非关键试验的总结可以简要一些(关键试验是指ICH M3 指导原则指定的关键性GLP试验)。对重复给药毒性试验进行总结,简单描述试验方法,强调重要的试验发现[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(no observed adverse effect level, NOAEL)]。幼龄动物毒性试验建议放在生殖毒性试验围产期毒性试验后。其他毒理试验可包括:抗原性、免疫毒性、作用机制研究(如毒性机制研究)、光安全性评估、依赖性、代谢产物研究、杂质研究、其他试验。

要特别关注关键毒理试验受试物的代表性,注明批次、纯度、配制情况,不同试验的批次对比。关键毒理试验所用试验样品与临床试验拟用样品之间的药学可比性进行分析(包括但不限于结构确证、理化性质、生物活性、有关物质/杂质、粒径分布、稳定性和包材相容性等),评估药学质量差异对安全性和/或有效性的潜在影响,必要时应进行非临床桥接研究或采用代表性样品重新进行相关非临床安全性试验<sup>[7]</sup>。

#### 4 模块4的撰写和整理建议

模块4为非临床研究报告,包括临床试验前和临床试验开始后继续进行的非临床试验。已完成的非临床试验报告应按模块4的格式和顺序提交,其顺序基本与2.6展示的顺序要求一致。提交的试验报告应为完整的试验报告,包含试验机构印章、试验人员签名,毒理学试验报告应提供GLP符合性/遵循声明。根据不同的申报阶段,尚进行的试验项目(如生殖毒性、致癌性)可保留标题、留白并简要说明,后续申请时更新。同品种在注册申请的不同阶段多次申报时,若有新增的非临床试验,应在说明函中明确新增试验报告在模块4中的位置,并更新非临床综述和总结。

部分药效学数据可与M4Q部分交叉引用(例如:生物制品中的结合活性数据)<sup>[8]</sup>。对于抗菌药和抗病毒药,表征其抗微生物谱的体外研究与其临床有效性密切相关,有些申请人将其作为确定有效性的一部分,放在临床模块中。虽然CTD模块之间可相互交叉引用,但仍建议非临床药效学项下收录此类试验信息。安全药理学试验如果整合在一般毒理学试验中考察,需注明考察指标、给药剂量和观察时间是否遵循安全药理学相关指导原则(如:ICH S7A)要求。

单次给药毒性试验对重复给药毒性试验的剂量设计、初步阐明药物的毒性作用和毒性靶器官具有重要意义。这些毒性信息也可以从实施得当的剂量递增试验或为确定一般毒性试验动物最大耐受量而进行的短期剂量探索试验中获得。如果未专门进行单次给药毒性试验,建议在单次给药毒性试验项下阐明毒性信息的来源。模块4未包括的试验项目(如:溶血)可放在其他毒理试验项。复方制剂药效、毒性、药物代谢相互影响试验可分别放在4.2.1药理学、4.2.2药动学、4.2.3毒理学项下。个体动物数据应在试验报告中的适当位置或作为试验报告的附录呈现。

#### 5 讨论与总结

CTD是包含药品质量可控性、安全性和有效性内容的通用技术文档,是由ICH制定的药品注册资料的统一格式及内容要求<sup>[9-10]</sup>。CTD格式是一个框架和指导,其逐级研究目录本身就是一个研发过程中的逻辑决策树<sup>[11]</sup>。CTD并非审评技术要求,也不改变审评审批的程序和标准,但其通过申报模版

的形式固化了指导原则在药品研究开发中的应用<sup>[12]</sup>。申请人按照CTD格式及要求撰写申报资料,特别是2.4非临床综述和2.6非临床总结,有助于理清研究数据的逻辑关系,根据汇总信息及时修订研发方案,科学规范高效地进行药物研发。同时,内容格式和逻辑条理清晰的申报资料有利于监管机构审评人员快速准确掌握品种的全面信息和研发思路,提高审评效率<sup>[13]</sup>。如果申请人的撰写思路不清晰,只是将各个模块的试验资料排列组合,直接套用CTD格式模板,可能会导致CTD申报资料逻辑混乱,甚至自相矛盾<sup>[14]</sup>。建议申请人协调多专业、多部门合作,建立熟悉CTD格式申报资料撰写要求的专业团队,在撰写高质量的药品注册申报资料过程中,增进对品种全面信息和整体研发思路的理解和把握,助力研发和审评,实现申请人和监管机构的共赢。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 杨东升,牛剑钊,许鸣镛,等. ICH 电子通用技术文件简介[J]. 中国新药杂志,2019,28(12): 1440-1444.
- [2] 沈立,王海南,赵军宁,等. CTD 格式应用于中药新药注册申报资料的思路与方法探讨[J]. 中药药理与临床,2017,33(5): 206-208.
- [3] 张豹子. 加快国际接轨步伐 推广CTD文件格式应用[J]. 中国食品药品监管,2011,1(11): 50-52.
- [4] 叶旋,张旻,闫莉萍,等. ICH 指导原则S9 转化实施需关注的问题[J]. 中国新药杂志,2020,29(15): 1717-1722.
- [5] 张立将,黄芳华. ICH S5(R3) 药物生殖毒性研究指导原则草案的新技术要求及其挑战[J]. 中国新药杂志,2018,27(18): 2088-2097.
- [6] 钱蓓丽,邓中平. 新药药理毒理研究的国际申报要求: 人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH-5) [J]. 中国新药杂志,2010,11(1): 51-55.
- [7] 戴学栋,王庆利,孙涛. 新药人体早期临床试验风险识别和风险控制策略的一般考虑[J]. 中国新药杂志,2020,29(18): 2060-2065.
- [8] 邓燕,李菁,梁燕,等. ICH M4 通用技术文档与2007年版《药品注册管理办法》关于疫苗注册申报资料要求的映射[J]. 中国生物制品学杂志,2020,33(11): 1330-1335.
- [9] 刘晓丹,陆峰,何伍. eCTD 格式申报资料模式的探讨与展望[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(5): 769-773.
- [10] 李东昂,梁毅. 我国药品注册申报资料实施eCTD 格式的策略研究[J]. 机电信息,2018,1(8): 4-10.
- [11] 夏莉,曾苏. 浅谈我国仿制药的通用技术文件格式注册文件[J]. 中国药学杂志,2016,51(4): 329-334.
- [12] 张宁,平其能. 浅谈我国仿制药研发与评价面临的理念挑战[J]. 中国药学杂志,2010,45(11): 872-875.
- [13] 黄洁,邱家学. 人用药品注册技术要求国际协调会议关于通用技术文件的协调进展及其启示[J]. 药学服务与研究,2005,5(4): 349-352.
- [14] 冉薇,张喆. 我国药品注册工作实施eCTD 的探讨[J]. 中国药事,2018,32(5): 595-598.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-11-28