

国际人用药品注册技术协调会

**M4S 执行工作组**

**问答 (R4)**

**(中文翻译公开征求意见稿)**

**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 专家组拟定了一系列问答:

**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)

**网站上发布的现行 M4S 问答**

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>	本指导原则的目的并不是说明需要开展哪些研究，而仅说明提交已获得非临床数据时应采用的适当格式。
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。

CTD 安全性部分(M4S)问答(R4)		
批准日期	问题	回答
5 2002 年 9 月	<p><b>CTD-安全性部分中的杂质数据表-1</b></p> <p>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。</p>	“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	<p><b>CTD-安全性部分中的杂质数据表-2</b></p> <p>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标准检查数据?</p>	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	<p><b>非临床列表总结模板</b></p> <p>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?</p>	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	<p><b>参考文献清单</b></p> <p>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?</p>	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。

CTD 安全性部分(M4S)问答(R4)		
批准日期	问题	回答
9 2003 年 2 月	<p><b>非临床药代动力学</b></p> <p>多个非临床药代动力学试验可能出现在这节的多个地方，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>	<p>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，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 2003 年 11 月修 订	<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有效性部分中，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 2003 年 7 月	<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 2003 年 7 月	<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