

我国实施 ICH M 系列技术指导原则的策略研究

杨建红¹, 韩鹏¹, 张彦彦¹, 马玉琴¹, 陈宁², 陈震^{1,2*}

1. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

2. 郑州大学 药物研究院, 河南 郑州 450001

摘要: 通过对 ICH M 系列指导原则与我国相关技术指导原则的对比研究, 分析我国相关技术指导原则与 ICH M 系列指导原则的主要差异。通过对公众、专家、企业进行问卷调查, 摸清了 ICH M 系列指导原则在我国的认知和实施基础。在对比研究和问卷调查的基础上, 结合 ICH 的要求, 提出了 ICH M 系列指导原则在我国实施的建议。

关键词: ICH M 系列; 技术指导原则; 对比研究; 问卷调查

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)10-2739-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.060

Strategic research on implementation of ICH Multidisciplinary Guidelines in China

YANG Jian-hong¹, HAN Peng¹, ZHANG Yan-yan¹, MA Yu-qin¹, CHEN Ning², CHEN Zhen^{1,2}

1. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

2. Institute of Drug Discovery & Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract: Through the comparative study of ICH Multidisciplinary Guidelines and corresponding Chinese technical guidelines, the main differences in Multidisciplinary Guidelines for drug registration between China and ICH are analyzed. Through questionnaire survey to the public, experts and enterprises, the cognition and implementation basis of ICH Multidisciplinary Guidelines in China are found out. On the basis of comparative study and questionnaire survey, combined with the requirements of ICH, the implementation proposals of ICH Multidisciplinary Guidelines in China are put forward in this paper.

Key words: ICH Multidisciplinary Guidelines; technical guidelines; comparative study; questionnaire survey

在《我国实施 ICH Q 系列技术指导原则的策略研究》《我国实施 ICH S 系列技术指导原则的策略研究》《我国实施 ICH E 系列技术指导原则的策略研究》中, 已分别报告了 ICH Q、S、E 系列技术指导原则的研究情况^[1-3]。除质量(Q)、安全性(S)和有效性(E) 3 个系列外, 一些综合性、多学科的指导原则无法简单归入上述 3 个系列, ICH 另外设立了多专业(M) 系列, 这一系列的技术指导原则涉及 Q、S 和 E 中两个或两个以上方面的内容, 目前收入的指导原则主要有 ICH 医学术语(MedDRA)、

通用技术文件(CTD)和法规信息传递电子标准(ESTRI)等^[4]。本文主要报告针对 ICH M 系列技术指导原则的对比研究、问卷调查情况, 并对 ICH M 系列技术指导原则在我国的实施策略进行讨论。

1 指导原则的比对

纳入比对的 ICH M 系列指导原则包括 ICH 已正式发布的 M1~M8 指导原则, 我国对应指导原则来源包括: (1) 国家食品药品监督管理总局(CFDA) 发布的指导原则、技术文件; (2) CFDA 各相关直属单位发布的技术文件等。

收稿日期: 2018-08-17

基金项目: 国家食品药品监督管理总局药化注册司资助项目

作者简介: 杨建红, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。

*通信作者 陈震, 主任药师, 从事药品审评及药品注册政策研究。E-mail: rain20030131@sina.com

1.1 ICH M1、M4 指导原则与我国指导原则的比对

根据 ICH 发布的“Rules of Procedure of the Assembly (大会程序规则)”, 申请入会的会员需要在会员身份获得批准后, 提交 E2A、E2B、E2D、M4 和 M1 在未来 5 年内实施的具体计划(明确里程碑和时间表)^[5]。

针对 M1 和 M4 这两个技术指导原则的比对情况如下:

1.1.1 ICH M1 MedDRA MedDRA 全称为 Medical Dictionary for Regulatory Activities(监管活动医学词典), 是 ICH 为方便国际上共享人用医疗产品监管信息而开发的标准化医学术语^[6]。MedDRA 用于在产品批准上市前后的医疗产品的注册、记录和安全监控, 涵盖药品、疫苗和药械组合产品, 可供监管机构、制药公司、临床研究组织和医疗保健专业人士等使用。MedDRA 目前已有中文文本, 并提供免费培训, 但我国尚未官方引入和使用。由于中文文本的建立并无国内专家参与, 对于 MedDRA 中文文本的术语准确性、规范性尚需考证。目前, 大部分外企已在不良事件报告和注册文件、产品说明书中使用 MedDRA 术语。

1.1.2 ICH M4 CTD/M8 eCTD ICH M4 指导原则“Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (人用药品注册通用技术文档的组织结构)”简称 CTD, 是 ICH 为统一其成员地区申报资料的格式而起草的指导性文件^[7]。尽管 ICH M4 指导原则规定其适用范围是新药(包括生物技术产品)的上市申请, 但现在国际上对 CTD 格式的使用已不再局限于新药, 在仿制药上市申请、原料药 DMF 等申请中也广泛使用。

ICH 把注册申报资料分为 5 个模块。其中模块 1 用于提交支持注册申请的相关管理信息及处方信息, 如申请表、拟定的说明书等, 各个国家或地区对这部分信息的要求不同, 因此该模块不属于 CTD 的组成部分; CTD 由模块 2、3、4、5 构成, 用于提交药品有关质量、安全性和有效性的综述及主体信息, 这 4 个模块对各地区而言是通用的。在模块 2 中, 首先要对药品进行简要介绍, 包括药理分类、作用机制和拟定的临床用途等; 还应包含对 CTD 主体文件的综述, 包括对药品“质量”信息的全面总结、非临床和临床概述, 以及非临床的文字和表格总结、临床总结。模块 3、4、5 是抽提模块 2 中

总结信息的基础, 也是 CTD 格式中有关质量、安全性和有效性信息的主体文件部分, 其中在模块 3 中提供有关药品质量的详细研究信息, 在模块 4 中提供详细的非临床研究报告, 在模块 5 提供详细的临床研究报告^[8]。

除 ICH M4 指导原则用于介绍整个指导原则的目标、起草背景、适用范围、基本原则以及 CTD 格式的总体规划外, ICH 还发布了如下 3 个指导原则, 以更加具体地指导各个模块的撰写及研究信息的提交:

(1) ICH M4Q: 质量。该指导原则以 Q(质量)为标记, 是针对质量方面(在我国药品注册中称为药学部分)申报资料的格式和撰写要求, 涵盖模块 2 中的质量总结和整个模块 3。

(2) ICH M4S: 安全性。尽管该指导原则以 S(安全性)为标记, 实际是针对非临床方面(在我国药品注册中称为药理毒理部分)申报资料的格式和撰写要求, 涵盖模块 2 中的非临床研究概述、非临床研究文字及列表总结以及整个模块 4。

(3) ICH M4E: 有效性。尽管该指导原则以 E(有效性)为标记, 实际是针对临床方面申报资料的格式和撰写要求, 涵盖模块 2 中的临床研究概述、临床研究总结以及整个模块 5。

2010 年, 以国食药监注[2010]387 号文为标志, 我国开始对化学药品部分注册分类的药学资料试行 CTD 格式申报^[9]; 2016 年, CFDA 发布《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》(2016 年第 80 号)^[10], 规定所有新注册分类的化学药品注册申请药学部分资料均需采用该要求中的 CTD 格式整理, 并允许注册分类 5 的药品(进口药品)按照 ICH CTD 格式进行申报。

迄今为止, 我国发布的 CTD 格式仅针对化学药品的药学研究资料, 而 ICH M4 还适用于生物技术产品, 且包括非临床、临床这两部分内容。另外, ICH M4 是单纯的格式文件, 不涉及药品注册的技术要求, 而我国发布的《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》在格式要求中还融入了技术要求, 并非单纯的格式文件。

我国发布的药学部分 CTD 格式相当于 ICH M4Q 指导原则, 但二者在结构和内容上尚存在一定差异。仅就格式而言, 我国与 ICH CTD 相比缺少“3.2.A 附录”和“3.2.R 区域性信息”两部分, “3.2.S 原料药”部分的框架结构一致, 但“3.2.P 制剂”部分存在一些差异。制剂部分主要差异如下:

(1) 在“3.2.P.2 产品开发”项下,我国的CTD中未单列子标题“3.2.P.2.2.2 过量投料”,内容合并至“3.2.P.2.1 处方开发”。

(2) 在“3.2.P.2 产品开发”项下,我国的CTD缺少“3.2.P.2.5 微生物性质”。

(3) 我国的CTD在“3.2.P.4”项下包括原料药和辅料的控制,未细分章节;而ICH的CTD仅为辅料的控制,并细分为6个小章节。

(4) 我国的CTD缺少“3.2.P.7 包装容器系统”,相关内容合并至“3.2.P.2.4 包装容器系统”。

(5) 我国的CTD中在“3.2.P.3 生产”项下增加“3.2.P.3.6 临床试验/BE样品的生产情况”(参见《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》第二部分);ICH的CTD中将类似信息放在了“3.2.R 区域性信息”项下。

ICH M8 Electronic Common Technical Document (eCTD)是在ICH M4基础上的电子申报^[11],我国目前尚未采用eCTD。尽管CFDA于2011年6月27日发布了《关于印发化学药药学资料CTD格式电子文档标准(试行)和药品注册申报资料的体例与整理规范的通知》(食药监办注[2011]98号)^[12],旨在推进CTD格式的电子文档提交,但从通知内容来看并非真正意义上的eCTD。

目前,CFDA已经提出电子申报的工作目标,CDE也正在积极推进eCTD项目建设,并组织开展培训。但eCTD在国内的实施仍需多方努力,如:

(1) 相比于纸质版申报,eCTD涉及大量技术基础设施的建设和完善,包括文件管理系统、文档审阅系统、质量验证系统、文件安全系统、文件传输系统等多个子系统,需要有策略和有重点地逐一逐步加以解决和实施。

(2) eCTD是通用技术文件CTD的电子化呈现方式,其中模块2~5沿用ICHCTD统一的资料框架结构,而我国尚未全面采用ICH的CTD格式。

(3) 为适应eCTD电子申报,需对药品注册受理流程进行改革优化,并加强人员培训等。

(4) 我国药厂众多,情况复杂,很多企业在短时间内将难以适应eCTD申报,同时eCTD的实施对于一些中小型企业而言经济负担较重,因此在我国推进eCTD很难一蹴而就,以eCTD完全取代纸质申报资料可能需要较长的时间。

1.2 ICH M系列的其他指导原则

除ICH M1、M4/M8 (CTD/eCTD)外,ICH M

系列正式发布的指导原则还有ICH M3和M7。

国内没有类似ICH M3的综合性指导原则,但ICH M3的大多数要求在多个指导原则中有所体现,如将光毒性研究的部分整合在局部毒性中,将重复给药毒性试验的期限整合在重复给药毒性试验中等。总体而言,在非临床安全性评价方面,国内指导原则和ICH M3的要求尽管存在一些差异,但核心技术要求基本一致,可以说ICH M3指导原则在国内有一定的实施基础。

ICH M7指导原则在国内没有相应的指导原则发布,但在实际工作中CDE已要求申请人参考该指导原则^[10],故在国内也有一定的实施基础。

2 ICH M系列指导原则在我国实施情况的问卷调查

2.1 问卷的设计、测试与发放

本研究设计了公众问卷、专家问卷、企业问卷等3种类型的问卷,以收集不同调查对象从不同角度反馈回来的信息;对问卷结构的合理性、问题和选项设置的科学性以及问卷的稳定性分别进行了专家评估和专业人员测试^[1]。

2.2 公众问卷调查

公众问卷包括9个问题^[1],旨在了解被调查人员对ICH M系列指导原则的熟悉程度(非常熟悉、比较熟悉、基本熟悉、较为不熟悉、完全不熟悉的分值分别为5、4、3、2、1分)。

2.2.1 公众问卷发放及公众背景情况 公众问卷通过微信方式在多个专业性的微信群中发放,共回收628份有效问卷(指完成所有调查问题的问卷),参与公众问卷调查人员的基本情况已在前文报告^[1]。

172位(占比27%)参与调查人员选择对ICH M系列的指导原则进行评估,其中化学药品领域有95人,生物制品领域有8人,两个领域均涉及的有69人。

2.2.2 公众问卷的调查结果与分析 针对ICH M系列的10个指导原则,共计172张问卷的调查结果见图1。

从调查结果看,业界对于M系列指导原则熟悉程度较低,所有指导原则选择5分和4分的人数占总人数的比例均未超过50%,熟悉程度最高(选择5分和4分的人数占总人数的比例最高)的指导原则为M4(约45%)、M4Q(约40%),其后依次为M7(约27%)、M8(约26%)、M3(约23%)、M4E(约23%)、M1(约22%)、M4S(约21%)、M5(约19%)、M2(约16%)。采用加权平均法计算各指导

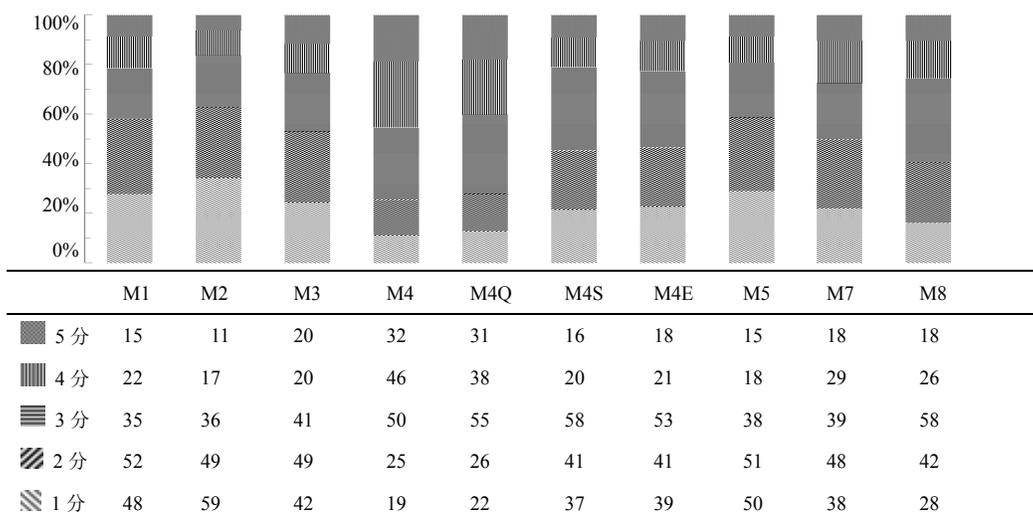


图1 M系列指导原则公众问卷调查结果

Fig. 1 Public questionnaire survey result of Multidisciplinary Guidelines

原则的得分，结果也基本一致。

2.3 专家问卷调查

专家问卷是将ICH 4个系列的指导原则分为Q+M、S+M、E+M 3个部分，根据专业领域，定向邀请熟悉ICH指导原则的专家，对照实施难易程度的分值定义（非常容易、比较容易、相对容易、比较困难、非常困难的分值分别为5、4、3、2、1分）进行评分^[1]。

2.3.1 专家问卷发放及专家背景情况 参与专家问卷评估的专家有两个来源：（1）参加了公众问卷调查，有意愿参加专家问卷调查，且对ICH M系列指

导原则较为熟悉的专家；（2）课题组组员推荐的专家^[1]。Q+M、S+M、E+M 3个部分共计发放问卷121份，回收问卷121份，专家分别来自CFDA药品审评中心（18人）、CFDA食品药品审核查验中心（1人）、CFDA药品评价中心（3人）、国内安评中心（9人）、国内及外资企业（90人）。

2.3.2 专家问卷的调查结果与分析 M系列各指导原则参与评估的专家人数分别为：M1有52人、M2有44人、M3有61人、M4有75人、M4Q有76人、M4S有65人、M4E有65人、M5有46人、M7有64人、M8有75人。各指导原则的调查结果见图2。

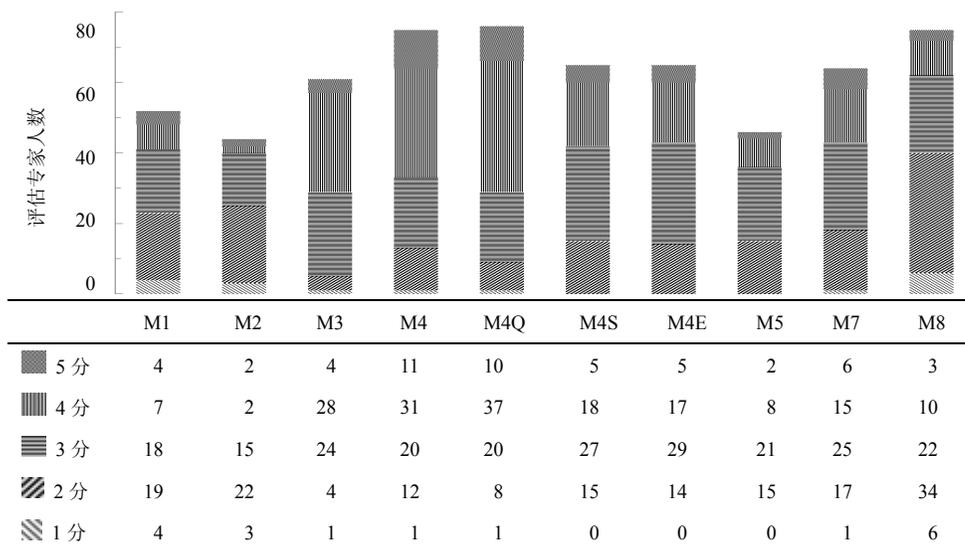


图2 M系列指导原则专家问卷调查结果

Fig. 2 Experts questionnaire survey result of Multidisciplinary Guidelines

专家评估结果显示,专家对 M 系列的评分均偏低,包括国内已经推行多年的 CTD 格式 Q 部分 (M4Q)。该系列各指导原则的评分结果为 (评估为 5 分和 4 分的专家占比、加权平均分): M1 (21%, 2.77)、M2 (9%, 2.50)、M3 (52%, 3.49)、M4 (56%, 3.52)、M4Q (62%, 3.62)、M4S (35%, 3.20)、M4E (34%, 3.20)、M5 (22%, 2.93)、M7 (33%、3.13)、M8 (17%、2.60)。一方面可能是因为该系列指导原则涉及多个专业,另一方面也提示 M 系列指导原则在国内实施基础较差,有较大的实施难度。

尽管专家问卷与公众问卷的调查目的、调查内容不同,但从相对排序来看,专家对实施难易程度的评估结果与公众对指导原则熟悉程度的调查结果

基本一致,有较好的吻合度。

2.4 企业问卷调查

企业问卷共包括 8 个问题,其中第 1~7 题为企业的背景信息,第 8 题为本次调查的主要问题,要求被调查企业结合自身工作情况,根据自身实施的难易程度,按照评估标准,对 ICH M 系列已发布的各指导原则在我国实施的步骤提出评估意见^[1]。

2.4.1 企业问卷发放及企业背景情况 根据调查企业的遴选原则遴选出具有代表性的企业或机构参与问卷调查,共回收 50 份有效问卷,相关情况已在前文报告^[1]。

2.4.2 企业问卷的调查结果与分析 50 家企业均对 ICH 所有正式发布的指导原则进行了评估, M 系列指导原则的评估结果见图 3。

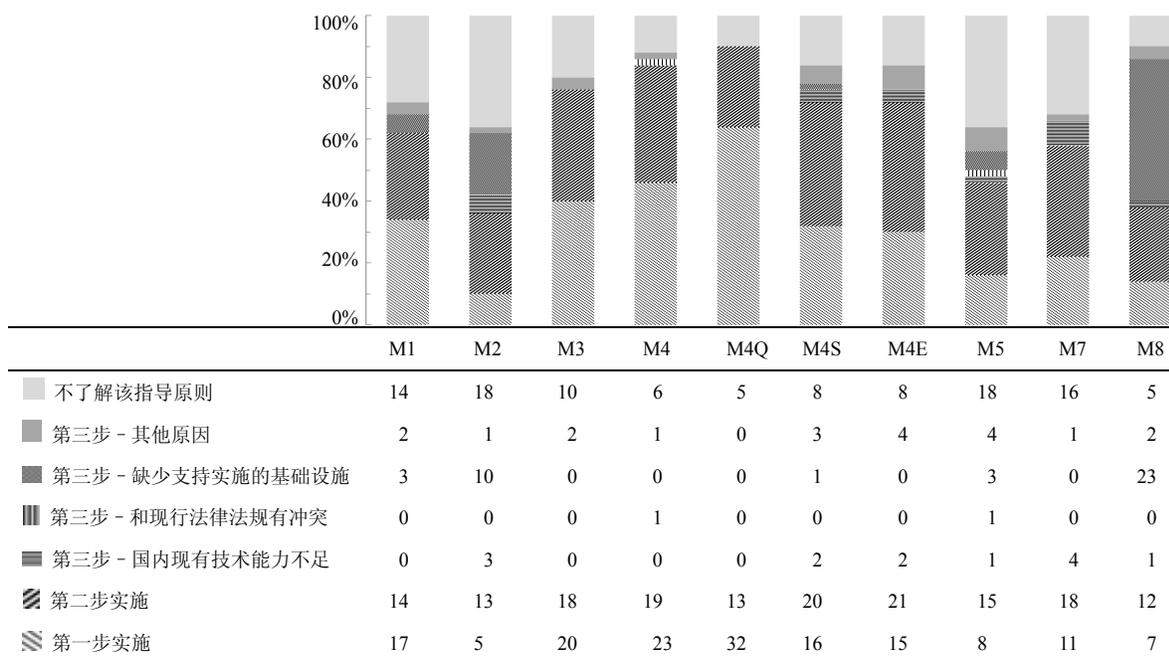


图 3 M 系列指导原则企业问卷调查结果

Fig. 3 Enterprises questionnaire survey result of Multidisciplinary Guidelines

对于 M 系列指导原则,没有一个指导原则有超过 70%的企业 (系指在总共 50 家参与调查企业中的占比) 认为可第一步实施。原因可能为: (1) 部分指导原则与研发、注册申报无关,企业不关心; (2) M 系列指导原则涉及多个专业,企业内部专业配置不全面。

对于 M 系列各指导原则,扣除不了解该指导原则的企业,剩余企业中大多数企业 (≥70%) 认为可第一步实施的指导原则仅有 M4Q,这与专家问卷

评估结果基本一致。

我国自 2010 年开始试行化学药品药学申报资料的 CTD 格式申报, CDE 也组织开展了大量的培训,使得业界对于 M4Q 指导原则有了比较深入的了解,也积累了一定的经验,才使得企业对于该指导原则的实施建立了信心;从调查结果看,对于 M4S、M4E,尽管绝大多数企业有一定了解,但是缺少实施经验,在实施上仍存在担忧,选择第二步实施的企业居多。

3 ICH M 系列指导原则在我国实施的建议

3.1 ICH M 系列已发布指导原则在我国实施步骤的建议

M 系列指导原则涉及多个专业,在我国实施基础较差,在法规、技术或设施等方面存在较大的障碍,总体而言实施 M 系列指导原则有较大的难度。

对于有一定实施基础的 ICH M4、M3、M7 指导原则可考虑尽快实施,但需要加强培训工作。对于其它指导原则,建议 CFDA 尽快对实施这些指导原则可能面临的问题和困难进行深入研究,着手开展相关准备工作。

3.2 ICH M1 和 M4 优先等级指导原则在我国实施的具体建议

根据 ICH “Rules of Procedure of the Assembly (大会程序规则)”,监管成员国应在未来 5 年内实施 E2A、E2B、E2D、M4 和 M1。相比于第一梯队 ICH 指导原则 Q1、Q7、E6,第二梯队 ICH 指导原则在我国的实施基础更加薄弱,且可能涉及电子平台建设、不良反应数据平台的过渡等。尽管 CFDA 已经明确了这些指导原则的实施要求^[13],但在实施过程中仍会存在诸多问题和困难。

基于比对研究和问卷调查,对 M1 和 M4 指导原则的实施提出如下建议:

3.2.1 对我国实施 ICH M1 指导原则的建议 使 MedDRA 实现中国本地化,需要继续加强与 MedDRA 的合作和交流,进一步通过磋商探讨 MedDRA 在中国的应用、运行和管理方式,并积极研究以 MedDRA 作为医药技术术语和电子数据交换的基础,建立我国国家标准的可行性,以及如何与我国当前不良反应监测使用的 WHOART 系统进行平稳过渡。

3.2.2 对我国实施 ICH M4 指导原则的建议 在 ICH CTD 方面,因为我国已在化学药品的药学资料 CTD 格式申报方面积累了丰富的经验,在我国全面实施 ICH M4 有一定基础。我国加入 ICH 后,申报资料格式上应考虑全面与国际接轨,针对化学药品、生物制品全面实施 ICH M4,这不仅有利于我国的医药企业进军国际市场,也有利于电子申报(eCTD)在我国的实施。

参考文献

[1] 陈震,杨建红,韩鹏,等.我国实施 ICH Q 系列技

术指导原则的策略研究[J].现代药物与临床,2018,33(4):981-988.

[2] 杨建红,韩鹏,张彦彦,等.我国实施 ICH S 系列技术指导原则的策略研究[J].现代药物与临床,2018,33(7):1843-1847.

[3] 陈震,胡蓓,杨建红,等.我国实施 ICH E 系列技术指导原则的策略研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2455-2460.

[4] Multidisciplinary Guidelines [EB/OL]. [2018-09-03]. <http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>.

[5] ICH. Rules of Procedure of the Assembly [EB/OL]. (2017-05-31). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Articles_Procedures/ICH_Assembly_RoPs_31May2017.pdf.

[6] ICH. Medical Dictionary for Regulatory Activities (M1 MedDRA) [EB/OL]. (2016-11-06). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M1/M1_PtC_Concept_Paper_final_6Nov2016.pdf.

[7] ICH. The Common Technical Document (M4) [EB/OL]. (2003-07). <http://www.ich.org/products/ctd.html>.

[8] M4: The Common Technical Document [EB/OL]. [2018-09-03]. www.ich.org/products/ctd.html.

[9] 国家食品药品监督管理总局.关于按CTD格式撰写化学药品注册申报资料有关事项的通知(国食药监注[2010]387号)[EB/OL].(2010-09-25). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/54391.html>.

[10] 国家食品药品监督管理总局.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). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/151985.html>.

[11] ICH. Electronic Common Technical Document (eCTD) (M8) [EB/OL]. (2010-11-08). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/M8_eCTD_Concept_Paper.pdf.

[12] 国家食品药品监督管理总局.关于印发化学药药学资料CTD格式电子文档标准(试行)和药品注册申报资料的体例与整理规范的通知(食药监办注[2011]98号)[EB/OL].(2011-06-27). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/63576.html>.

[13] 国家食品药品监督管理总局.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). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/223345.html>.