

# M4 人用药品注册通用技术文档

药审中心 肖芳

2020.11.28

# 目录

## CONTENTS

01

M4的基本概念

02

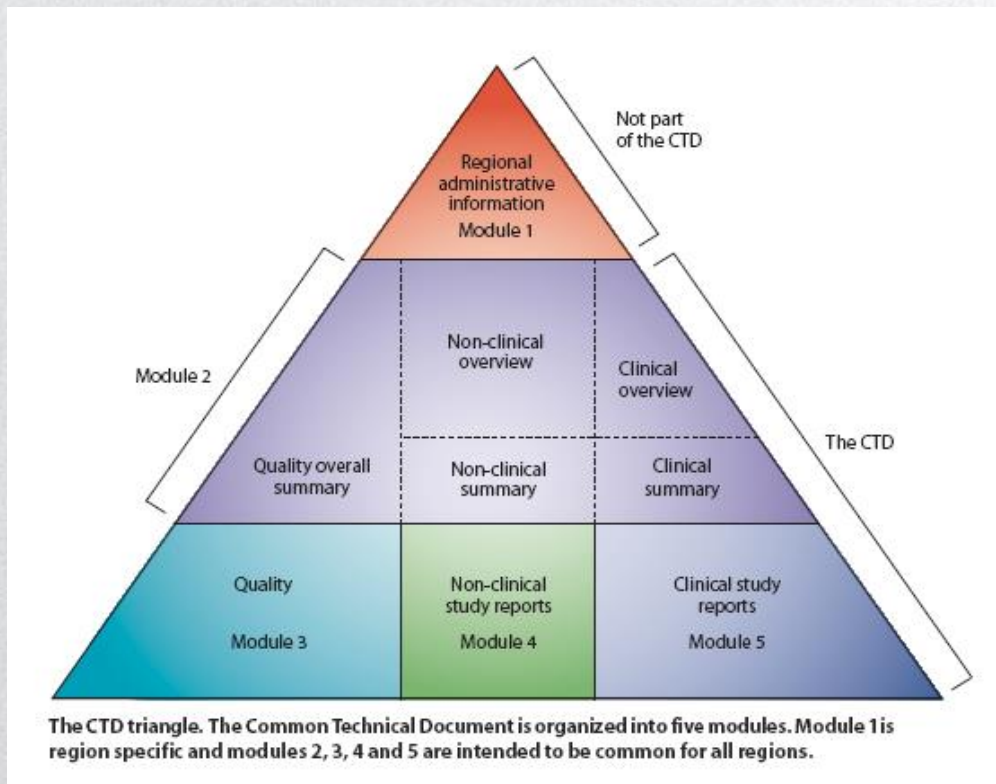
M4在中国实施的沿革

03

M4模块一申报资料相关要求

04

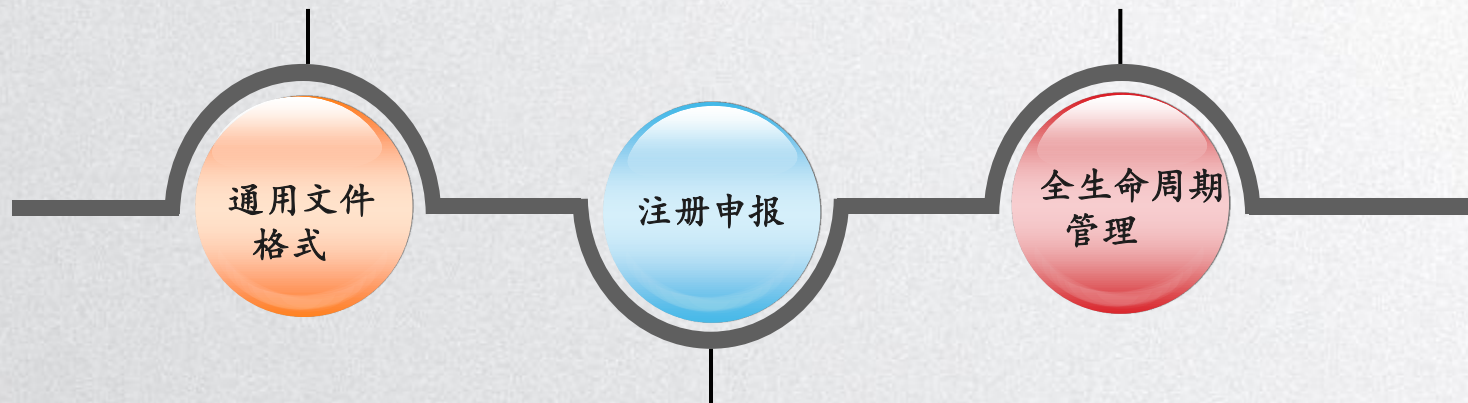
国外转化实施M4的介绍和总结



ICH指导原则综合性学科（Multidisciplinary）中第四部分通用技术文件（Common Technical Document），简称M4 CTD。M4文件包含了质量（Quality）、安全（Safety）和有效性（Efficiency）部分。report-summary-overview,呈现了一个标准的金字塔结构。模块一是各个监管机构要求的承载药品主要信息和行政管理信息的个性化文件，适用于不同的监管要求。

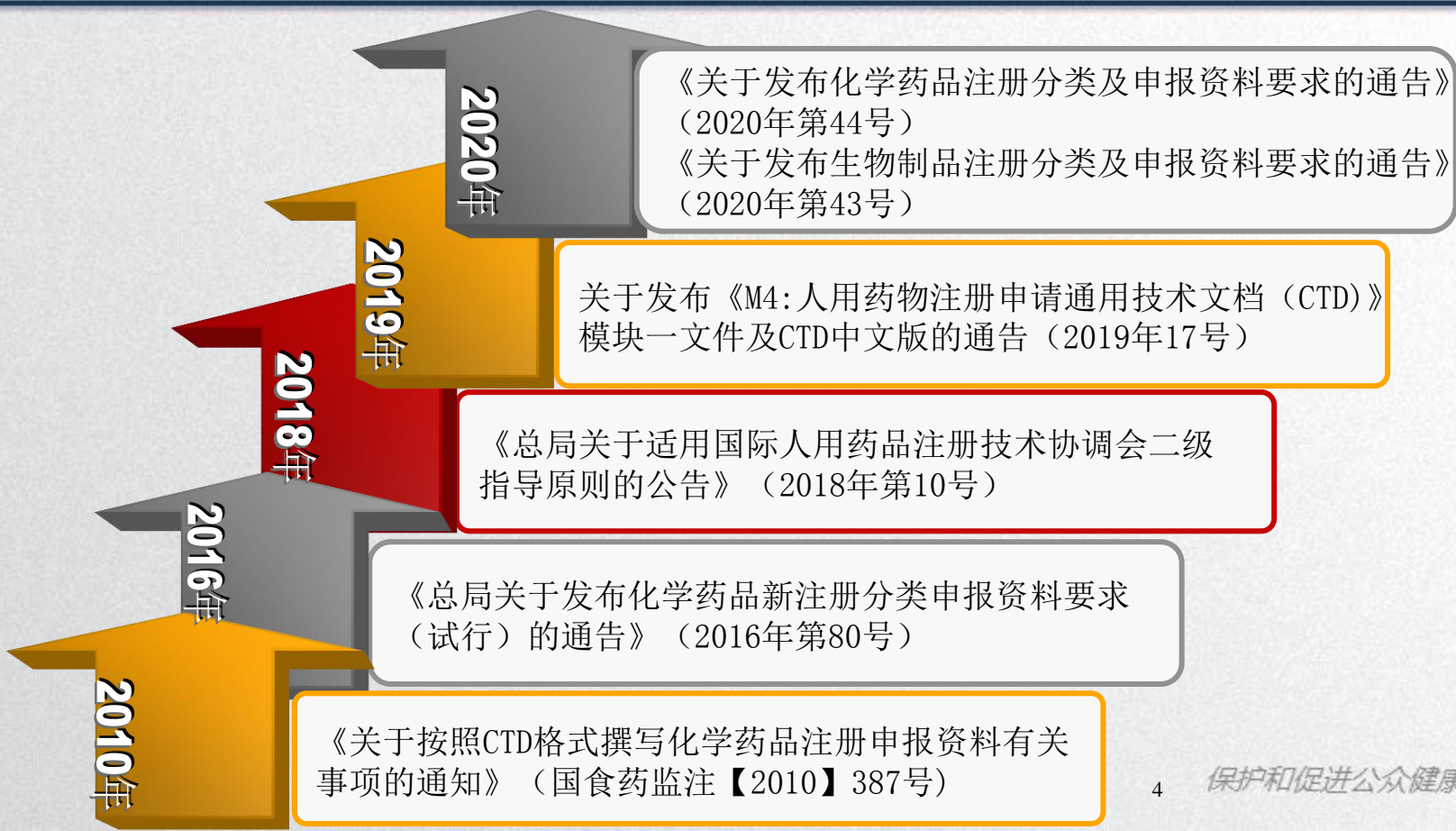
- 固定的粒度化文件和组织架构，包含五个模块，模块之间可相互交叉引用。是ICH成员国注册申报资料通用的格式文件。

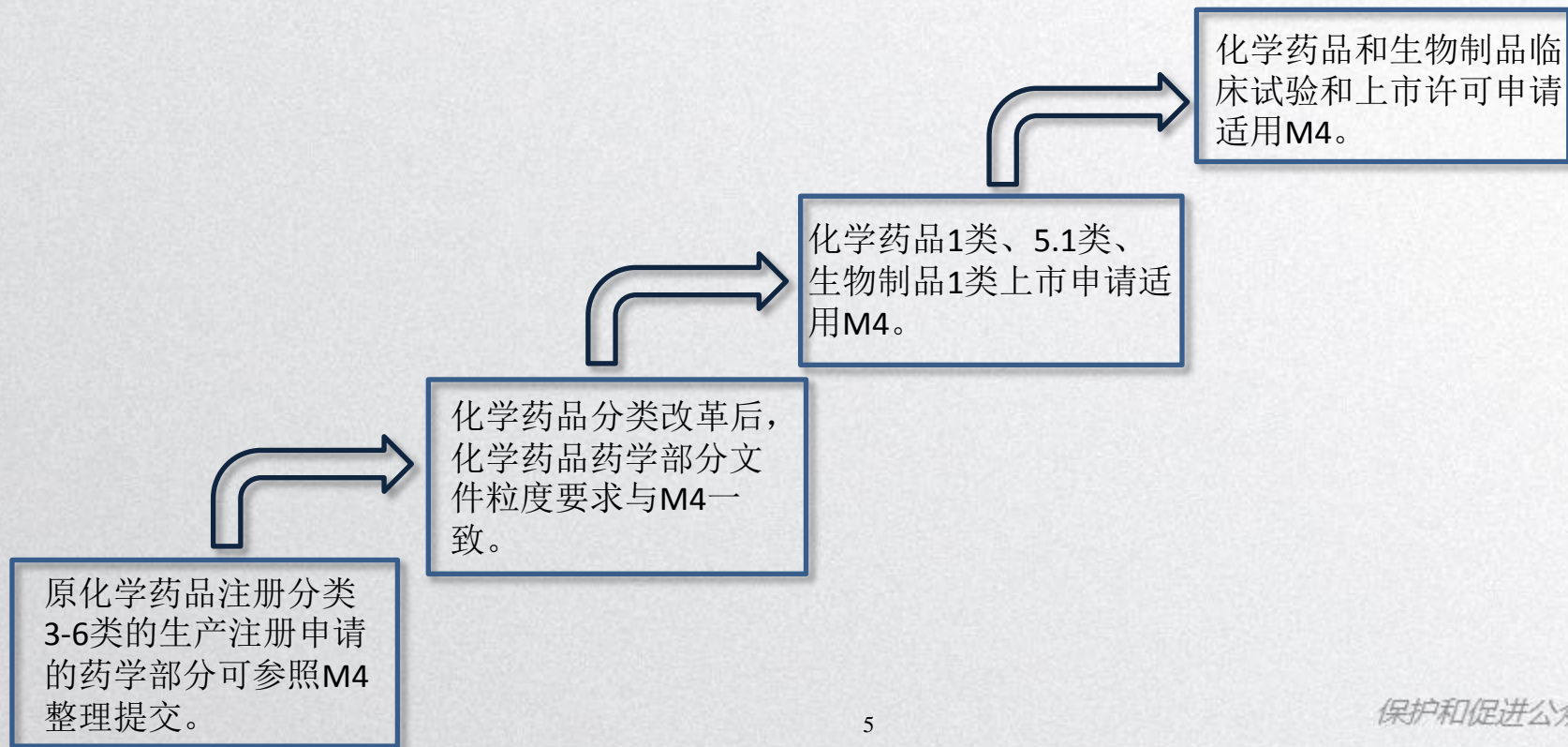
- 药品整个生命周期内，安全性、有效性和质量可控制方面相关的研究信息按粒度文件持续更新，保证了可溯源性和完整性。



- 注册申请人向药品监督管理机构提交的承载药品注册信息的重要媒介，但不规定注册申请所需要的具体的研究数据。

## 第二部分 M4在中国实施的沿革





# 第三部分 M4模块一申报资料相关要求



1.0说明函
1.1目录
1.2申请表
1.3产品信息相关材料
1.4申请状态
1.5加快上市注册程序申请
1.6沟通交流会议
1.7临床试验过程管理信息
1.8药物警戒与风险管理
1.9上市后研究
1.10上市后变更
1.11申请人/生产企业证明性文件
1.12小微企业证明文件



产品信息



申请信息




全生命周期




申请人信息



## 1.1 申请表

 DUS7Y3RRST	<b>国家药品监督管理局</b>	原始编号: 受理号:
<b>境内生产药品注册—（临床试验或上市许可）申请表</b>		
<b>声明</b>		
<b>我们保证：</b>		
①本申请遵守《中华人民共和国药品管理法》等法律、法规和规章、标准和规范的有关规定；		
②本申请所提交资料、样品均真实且来源合法，药品研制全过程符合相关管理规范，信息真实、准确、完整和可追溯。申报事项未侵犯他人的权益，申报资料中除有参考文献的数据和研究资料外，其余数据和研究资料均为申请人自行取得或者合法取得；		
③本申请一并提交的电子文件与打印文件内容完全一致；		
④以上声明如查有不实之处，我们承担由此导致的一切法律后果。		
<b>其他特别申明事项</b>		

 GVX7Y3ABCC	<b>国家药品监督管理局</b>	原始编号: 受理号:
<b>境外生产药品注册—（临床试验或上市许可）申请表</b>		
<b>声明</b>		
<b>我们保证：</b>		
①本申请遵守《中华人民共和国药品管理法》等法律、法规和规章、标准和规范的有关规定；		
②本申请所提交资料、样品均真实且来源合法，药品研制全过程符合相关管理规范，信息真实、准确、完整和可追溯。申报事项未侵犯他人的权益，申报资料中除有参考文献的数据和研究资料外，其余数据和研究资料均为申请人自行取得或者合法取得；		
③本申请一并提交的电子文件与打印文件内容完全一致；		
④以上声明如查有不实之处，我们承担由此导致的一切法律后果。		
<b>其他特别申明事项</b>		

## 1.2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

简要说明该产品国内外上市进展、注册分类及依据、申请事项及相关支持性研究。

加快上市注册程序申请（包括突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序及特别审批程序等）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. 其他重要需特别说明的相关信息

### 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

1.3.1.2上市药品说明书及修订说明

#### 1.3.2 包装标签

1.3.2.1研究药物包装标签

1.3.2.2上市药品包装标签

#### 1.3.3产品质量标准和生产工艺/制造及检定规程

#### 1.3.4临床试验相关资料

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药品通用名称核准申请材料

#### 1.3.6检查相关信息

#### 1.3.7疫苗生物安全及环境影响评价

#### 1.3.8产品相关证明性文件

1.3.8.1原料药、药用辅料及药包材证明文件

1.3.8.2专利信息及证明文件

1.3.8.3特殊药品研制立项批准文件

1.3.8.4商标信息及证明文件

1.3.8.5对照药来源证明文件

1.3.8.6药物临床试验相关证明文件

1.3.8.7研究机构资质证明文件

1.3.8.8药械组合产品相关证明性文件

1.3.8.9允许药品上市销售证明文件

1.3.8.10允许药品变更的证明文件

#### 1.3.9其他产品信息相关材料

### 1.4申请状态

1.4.1既往批准情况

1.4.2申请调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验

1.4.3暂停后申请恢复临床试验

1.4.4终止后重新申请临床试验

1.4.5申请撤回尚未批准的注册申请

1.4.6申请上市注册审评期间变更

1.4.7申请注销药品注册证书

### 1.5加快上市注册程序申请

1.5.1加快上市注册程序申请

1.5.2加快上市注册程序终止申请

1.5.3其他加快注册程序申请

### 1.6沟通交流会议

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、会议纪要以及答复

### 1.7临床试验过程管理信息

1.7.1临床试验期间增加适应症

1.7.2临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者新发现等可能增加受试者安全性风险的

1.7.3要求申办者调整临床试验方案、暂停或终止药物临床试验

### 1.8药物警戒与风险管理

1.8.1研发期间安全性更新报告及附件

1.8.2其他潜在的严重安全性风险信息

1.8.3风险管理计划（RMP）

### 1.9上市后研究

### 1.10上市后变更

1.10.1审批类变更

1.10.2备案类变更

1.10.3报告类变更

### 1.11申请人/生产企业证明性文件

申请人、生产企业以及注册机构证明文件

1.12小微企业证明文件（如适用）






### 通用

2004年7月美国颁布了CTD指南（US-CTD）官方版（1.0版），到现行的2017年版本，共经历了8次修订完善。为指导申请人按要求注册申报，文件中的mapping tablets将不同类型注册申请（IND、NDA/BLA、ANDA）的M4 CTD各个层级文件内容与联邦法典第21卷（21CFR）及相关法规要求进行了一一对应。

01



US-CTD



# 第四部分 国外实施M4的现状和总结

IND Mapping Section

## Appendix I – Mapping Section IND

CFR Citation/Source		CTD /*STF Heading/**Attribute(s)		
NUMBER	TITLE	MODULE	NUMBER	TITLE
312.23(a)(1)	Cover sheet (Form FDA-1571)	1	1.1	**Forms form-type=1571
FDAAA	Certification of compliance: Form FDA 3674	1	1.1	**Forms form-type=3674
BsUFA	Form FDA 3792: Biosimilar User Fee Cover Sheet	1	1.1	**Forms form-type=3792
312.31(b)(1)	Statement of the nature and purpose of the information amendment	1	1.2	Cover letters
	Change of address or corporate name NOTE: Includes DMF original address or corporate name or change in DMF address or corporate name	1	1.3.1.1	Change of address or corporate name
	Change in contact/agent NOTE: Includes DMF original contact/agent or change in DMF contact/agent	1	1.3.1.2	Change in contact/agent
	Change in ownership	1	1.3.1.3	Change in ownership
312.52	Transfer of obligations to a contract research organization	1	1.3.1.4	Transfer of obligations
312.22(d)	General principles of the IND submission		1.4.1	Letter of authorization
312.23(b)	Written statement of authorization for references (copy of LOA received from DMF holders - submitted by BLA, NDA, or IND applicants)	1	1.4.2	Statement of references

NDA and BLA Mapping Section

### NDA and BLA

CFR Citation/Source		CTD /*STF Heading/**Attribute(s)		
NUMBER	TITLE	MODULE	NUMBER	TITLE
314.50(a) 601.2	Application Form FDA 356h	1	1.1	**Forms form-type=356h
PDUFA	User fee cover sheet: Form FDA 3397	1	1.1	**Forms form-type=3397
BsUFA	Form FDA 3792: Biosimilar User Fee Cover Sheet	1	1.1	**Forms form-type=3392
314.81(b)(2)	Annual report transmittal: Form FDA 2252	1	1.1	**Forms form-type=2252
314.81(b)(3)(i) 601.12(f)(4)	Transmittal of advertisements and promotional labeling: Form FDA 2253	1	1.1	**Forms form-type=2253
601.12 (f)	Transmittal of labels and circulars: Form FDA 2567	1	1.1	**Forms form-type=2567
	Cover letters	1	1.2	Cover letters
	Change of address or corporate name NOTE: Includes DMF original address or corporate name or change in DMF address or corporate name	1	1.3.1.1	Change of address or corporate name
	Change in contact/agent NOTE: Includes DMF original contact/agent or change in DMF contact/agent	1	1.3.1.2	Change in contact/agent
314.50(d)(5)(x)	Transfer of obligations to CRO	1	1.3.1.4	Transfer of obligation
314.72	Change in ownership of an application or	1	1.3.1.5	Change in ownership of an application or

通用

2003年6月，欧盟颁布了CTD申报指南（EU-CTD）即“Volume 2B Notice to Applicants”，针对不同类型申请（基于文献资料的申请，原研药申请，仿制药申请，生物类似药申请，变更申请，上市后更新申请，再注册申请，中药申请，ASMF及CEP）的特殊性，明确了实施M4 CTD的要求以及适用的法规文件。

EU-CTD以表格形式将原NTA与现行EU-CTD文件进行了比对，指导已批准药品如何按照M4 CTD更新申报资料。同时，对于M4 CTD各个模块内容涉及的技术指南进行了对应。

02

EU-CTD





# 第四部分 国外转化实施M4的介绍和总结

MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	Table of Contents for remainder of the dossier	IA
2.2	Introduction	Product profile	IC
2.3	Quality Overall Summary	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	IC I
2.4	Non-clinical Overview	Expert Report on the toxico-pharmacol documentation	
2.5	Clinical Overview	Expert Report on the Clinical Document	
2.6	Non-clinical Summary	Appendices to the toxico-pharmacology Report	
2.6.1	Pharmacology Written Summary	Written Summary	
2.6.2	Pharmacology Tabulated Summary	Tabular Formats	
2.6.3	Pharmacokinetics Written Summary	Written Summary	
2.6.4	Pharmacokinetics Tabulated Summary	Tabular Formats	
2.6.5	Toxicology Written Summary	---	
2.6.6	Toxicology Tabulated Summary	Tabular Formats	
2.7	Clinical Summary	Appendices to the clinical Expert Report	
2.7.1	Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods	Written Summary	
2.7.2	Summary of clinical pharmacology studies	Written Summary	
2.7.3	Summary of clinical efficacy	Written Summary	
2.7.4	Summary of clinical safety	Written Summary	
2.7.5	Synopses of Individual Studies	Tabular Formats	

## General Guidelines

Document Title	Number/version
Validation of analytical methods: definitions and terminology (Q2A)	CPMP/ICH/381/95
Validation of analytical procedures methodology (Q2B)	CPMP/ICH/281/95
Note for guidance on development pharmaceuticals	CPMP/QWP/155/96
Dry Powder Inhalers	CPMP/QWP/158/96
Annex to development pharmaceuticals – Decision trees for selection of sterilisation methods	CPMP/QWP/054/98
Investigation of chiral active substances	3CC29a Revision 1993
Note for Guidance on radiopharmaceuticals	3AQ20a Revision 1990
Note for Guidance on the investigation of bio-availability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98
Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions A: In the product information of Medicinal Products and B: for Active Substances	CPMP/QWP/609/96 rev. 1
Revision of the Guideline on Excipients in the	CPMP/463/00*

通用

2001年6月，日本厚生劳动省颁布了新药上市申请的CTD指南（JP-CTD）：PMSB/ELD Notification No.899。2017年7月颁布的PSEHB/ELD Notification No.0705/4修订了JP-CTD相关章节。要求模块二需要提交GAIYAO，并要求翻译成日文，表格除外。对于新的赋形剂，应在模块一提交研发背景和历史，并在模块二和模块四部分分别提交质量研究和安全性研究部分。临床研究方案、病例报告表以及知情同意书样稿应该分别附在临床总结部分等。

03

JP-CTD

M4 CTD有固定的粒度文件，粒度组成架构，架构决定通用。实施M4 CTD，是鼓励药品创新，推动药品注册技术标准与国际接轨，加快药品审评审批，加强药品全生命周期管理的具体举措。模块一文件是在新的《办法》监管创新成果的条款下，按照产品信息到申请信息到全生命周期管理信息再到申请人信息的思路，明确对于药品文件和行政信息的监管要求。同时，模块一属于框架性文件，文件对应的具体要求在配套文件或指南中予以明确，一方面是注册申请需要提交的申报资料，另一方面是整个生命周期内动态更新文件。

在新修订的《办法》实施背景下，转化实施M4 CTD过程中，对于不同类别药品和不同类型的申请如何逐步转化实施，已经批准的药品如何适用M4 CTD要求，行政信息和申报资料如何对应现行的法规文件和指导原则要求,以及如何过渡实施M8（eCTD）等需要与业界不断探究与完善。

谢 谢