

国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

人用药品注册通用技术文档的组织：

M4

(中文翻译公开征求意见稿)

ICH 现行第四阶段版本

2016 年 06 月 15 日

按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，已递交管理部门征求意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本、美国、加拿大和瑞士的监管机构采纳。

M4(R3)

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
M4	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征求意见。	2000年07月20日	M4
M4	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08日	M4
M4	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09月12日	M4(R1)
M4	指导委员会批准了附件的修订：粒度文件。	2003年11月11日	M4(R2)
M4	指导委员会批准了所修订附件的更正内容：粒度文件。	2004年01月13日	M4(R3)

现行第四阶段版本

M4	大会批准了所修订附件的更正内容：粒度文件。	2016年06月15日	M4(R4)
----	-----------------------	-------------	--------

为了促进 M4 指导原则的实施，ICH 的专家组拟定了一系列问答（Q&A），可从 ICH 的网站 <http://www.ich.org> 下载。

M4 的问答历史

M4 问答	指导委员会批准。	2002年09月12日	M4 问答
M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年07月18日	M4 问答(R1)
M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年11月11日	M4 问答(R2)

网站上发布的现行 M4 问答

M4 问答	指导委员会批准新增问题。	2004年06月10日	M4 问答(R3)
-------	--------------	-------------	-----------

人用药品注册通用技术文档的组织

ICH 三方协调指导原则

在 2000 年 11 月 9 日召开的 ICH 指导委员会会议上 ICH 进程进入第四阶段，

本指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳

(2002 年 9 月 11 日至 12 日的华盛顿特区会议上，为保持一致性，对编号和章节标题进行了校订，并同意应用在 e-CTD 中。)

(附件：2003 年 11 月 11 日在大阪召开的指导委员会会议上对粒度文件进行了修订，并在 2004 年 01 月 13 日进行了更正：模块 2 的表格中增加了一行针对 2.3.S.7 的内容)

(附件：2016 年 06 月 15 日召开的大会上采纳了粒度文件，并在 eCTD v4 的模块 2 和 3 的表格和附录中增加了该内容，同时对 eCTD v3.2.2 的模块 2 和 3 的表格进行了更正)。

目的

本指导原则介绍了在提交给监管机构的申报资料的准备过程中已达成共识的通用格式文件。申报资料采用通用格式能够显著减少人用药注册申请编纂所需的时间和资源，也有助于电子注册文件的准备。具有通用格式的标准文件也有助于审评及与申请人的交流。此外还可以简化监管机构之间互换监管信息。

背景

通过 ICH 过程，三个地区的人用药品注册的技术要求获得了很大程度的统一。但是，到目前为止，在申报资料的组织方面尚未协调一致。在提交的研究报告的组织方面，以及在研究信息的总结和表格的准备方面，各地区都有自己的要求。在日本，申请人必须准备一份 GAIYO，对技术信息的总结进行组织和介绍。在欧洲，需要提交专家报告和列表总结，文字总结是建议提交的。美国 FDA 拥有新药申请的格式和内容方面的指导原则。为了避免需要生成和编纂不同的申报资料，本指导原则描述了适用于所有这三个地区的通用技术文档的格式。

适用范围

本指导原则主要适用于新药（包括生物制品）的注册申请过程中需要提交资料的组织架构信息。本指导原则并非说明需要开展哪些研究，而仅说明对所获得的数据进行呈现的适当格式。申请人不能修改本指导原则所述的通用技术文档的总体组织结构。但是在非临床和临床总结中，为了使技术信息获得最佳

的呈现，以便有助于对结果的理解和评估，如需要，申请人可根据情况修改个别文件格式。

一般原则

在整个通用技术文档中，为了方便对基本数据的审评，同时帮助审评员对申请内容进行快速定位，信息的呈现应该非常清晰和透明。在准备文本和表格的过程中，应留出一定的页边距，以便文件能够用 A4 纸印刷（欧盟和日本），以及用 8.5 × 11"的纸印刷（美国）。左侧的页边距应足够宽，以便装订时不会遮挡住文中的内容。文本和表格的字体应按照一定格式和大小以便于阅读和影印后也可辨认。叙述性文本推荐的是 Times New Roman 的 12 号字体。根据粒度文件，每一页都应标注页码。缩写和缩略语在每个模块中首次使用时都应进行定义。应根据下列文件的当前版本引用参考文献：国际医学杂志编辑委员会（ICMJE）《生物医学杂志投稿的统一要求》¹。

通用技术文档的组织

通用技术文档可以按五个模块进行组织。模块 1 为区域性要求，模块 2、3、4 和 5 则统一。遵守本指导原则应该能够确保这四个模块的格式都能为各监管机构所接受。

模块 1.行政管理信息

本模块为各地区的相关文件；例如，申请表或者在该地区拟使用的说明书。本模块的内容和格式由相应的监管机构规定。

模块 2.通用技术文档总结

模块 2 的前言部分应该是药物的一般性介绍，包括药物分类、作用模式及拟定的临床用途。一般来说，前言应不超过一页。

模块 2 应按顺序包含下列 7 个章节：

- CTD 目录
- 前言
- 质量综述
- 非临床综述
- 临床综述

¹ 《生物医学杂志投稿的统一要求》第一版由 Vancouver 集团构思，并于 1979 年出版。

-
- 非临床文字总结和列表总结
 - 临床总结

这些总结的组织格式在 M4Q、M4S 和 M4E 指导原则中有详述。

模块 3.质量研究信息

应该按 M4Q 指导原则所述的结构格式提供质量研究信息。

模块 4.非临床试验报告

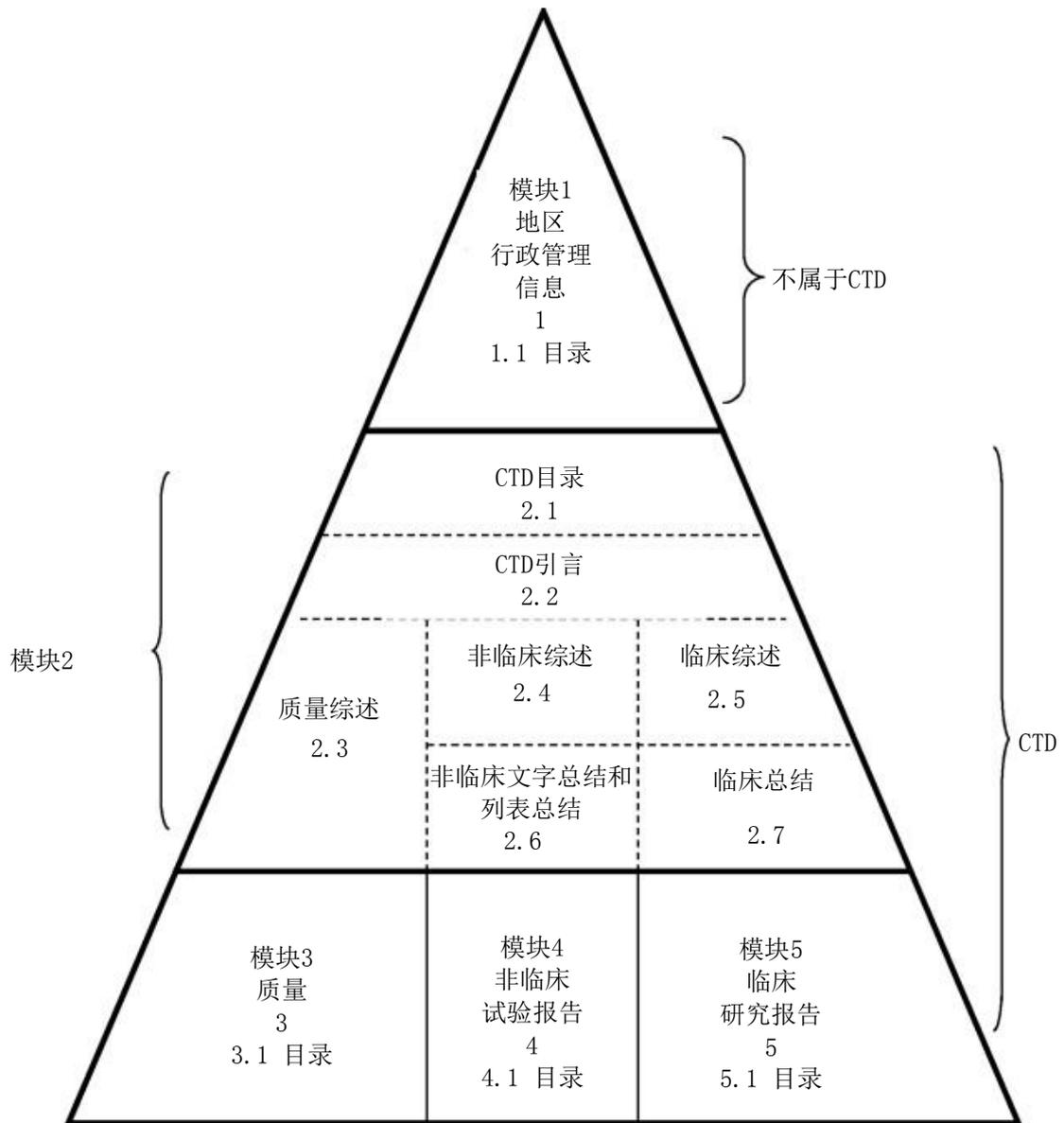
应该按 M4S 指导原则所述的顺序提供非临床试验报告。

模块 5.临床研究报告

应该按 M4E 指导原则所述的顺序提供人体研究报告和相关信息。

以下对通用技术文档的总体组织格式进行了介绍。

ICH CTD 通用技术文档的组织的图示说明



人用药品注册通用技术文档的组织

模块 1：行政管理信息

1.1 模块 1 所提交文件的目录

1.2 各地区的相关文件（如申请表、处方信息）

模块 2：通用技术文档总结

2.1 通用技术文档目录（模块 2-5）

2.2 CTD 前言

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

药理学

药代动力学

毒理学

2.7 临床总结

生物药剂学研究及相关分析方法

临床药理学研究

临床有效性

临床安全性

参考文献

单项研究摘要

模块 3：质量

3.1 模块 3 的目录

3.2 主体数据

3.3 参考文献

模块 4：非临床试验报告

4.1 模块 4 的目录

4.2 试验报告

4.3 参考文献

模块 5：临床研究报告

5.1 模块 5 的目录

5.2 所有临床研究列表

5.3 临床研究报告

5.4 参考文献

附件：粒度文件

CTD 规定了很多章节的标题和编号。是否可以为所有模块文件内与文件位置相关的标题及各章节的标题提供指导？是否也可以为 CTD 和 eCTD 文件中的哪些地方可以按层级排序提供指导？

根据该定义的结果，是否也能够为文件应如何编制页码提供指导，以及应纳入什么样的模块目录表？

文件的定义

文件是指一个纸质的注册文件，该文件由一系列页面组成，按顺序进行编号，并通过标签与其他文件分开（见本附件的文件页码的编制及分隔章节）。一个文件可以等同于一个用于电子提交的文件夹。纸质和电子的注册文件中的文件粒度应相当，但是如果要对纸质注册文件进行更新，生成电子注册文件，则可对文件粒度进行一定的调整，以方便在文件生命周期中的管理。在电子注册文件中，在与纸质注册文件相同的地方开始出现一个新文件夹时，应该用标签将文件分开。

在决定一个或多个文件或文件夹是否适当，应该考虑一旦采用了某些特殊方法，则应在整个注册资料的生命周期中都使用相同的方法，这是因为，一旦信息有变更，则可以提供可供替换的文件/文件夹。

下列的表格描述了 CTD/eCTD 中文件/文件夹应该放置的层级，以及每个位置是需要一个还是多个文件。该表格描述了 CTD/eCTD 的所有章节，但是对具体的注册文件来说，并不是所有章节都适用。

对模块 2.3 和模块 3 来说，建议的文件粒度取决于准备提交的文件时所使用的 eCTD 的版本，而模块 4 和模块 5 文件粒度相同，适用于所有 eCTD 的标准。

使用 eCTD v3.2.2 编纂的注册文件：请参见表 1、2、5 和 6，更多的指导原则请见单独的 ICH eCTD 问答。

使用 eCTD v4 编纂的注册文件：请参见表 3、4、5 和 6，更多的指导原则请见附录 A-F。

纸质 CTD 注册文件：请参见表 1、2、5 和 6，或表 3、4、5 和 6。（此外还请见各地区的指导原则）。

表 1：模块 2（纸质和 eCTD v3.2.2 注册文件）

模块2		2.1		只有纸质版本的CTD需要该目录；eCTD不需要。		要点	
		2.2				将文件向上堆积到该层次并不合适	
		2.3		引言		该层次可提交一份文件	
		注1				该层次可提交一份或多份文件	
		2.3.S		2.3.S.1		<p>在eCTD提交时，该层次可不提交文件（文件可在该层次撰写，但是必须在更高的层次提交）</p> <p>注1： 由于产品的复杂性水平不同，为了适应这种不同，药学研究信息汇总的文件安排有多种选择。申请人可选择适用于其QOS的层次。</p> <p>注2： 每种活性药物成分应提交一份文件</p> <p>注3： 对于提供了复溶稀释剂的药品，应该在单独的“P”文件部分提供该（这些）稀释剂的信息</p> <p>注4： 每项适应症应提交一个文件，但有密切关系的适应症可以放在一个文件内。</p>	
		注2		2.3.S.2			
				2.3.S.3			
				2.3.S.4			
				2.3.S.5			
				2.3.S.6			
				2.3.S.7			
		2.3.P		2.3.P.1			
		注3		2.3.P.2			
				2.3.P.3			
				2.3.P.4			
				2.3.P.5			
				2.3.P.6			
				2.3.P.7			
				2.3.P.8			
		2.3.A		2.3.A.1			
				2.3.A.2			
				2.3.A.3			
		2.3.R					
		2.4					
		2.5					
		2.6		2.6.1			
				2.6.2			
				2.6.3			
				2.6.4			
				2.6.5			
				2.6.6			
				2.6.7			
		2.7		2.7.1			
				2.7.2			
				2.7.3			
		注4					
				2.7.4			
				2.7.5			
				2.7.6			

表 2：模块 3（纸质和 eCTD v3.2.2 注册文件）

一旦选择了一种文件粒度，则在整个申请过程和生命周期中都应遵从这种选择

模块 3 注 1	3.1	只有纸质版本的 CTD 需要该 TOC； eCTD 不需要该步骤。			要点
		3.2	3.2.S 注 2	3.2.S.1	3.2.S.1.1
				3.2.S.1.2	该层级可提交一份或多份文件
				3.2.S.1.3	
			3.2.S.2	3.2.S.2.1	在 eCTD 提交时，该层级可不提交文 件（文件可在该层级撰写，但是必须 在更高的层级提交）
				3.2.S.2.2	
				3.2.S.2.3	注 1：在选择本模块的文件粒度的层 级时，申请者应该考虑到，在产品生 命周期的任何一个时间点，如果相关 信息发生了变化，则应在 CTD 和 eCTD 中提供可供替换的完整文件/文 件夹。
				3.2.S.2.4	
				3.2.S.2.5	
				3.2.S.2.6	
				3.2.S.2.6	
			3.2.S.3	3.2.S.3.1	注 2：对于含有多种药物活性成分的 制剂，应提供每种药物活性成分的“S” 部分要求的完整信息。
				3.2.S.3.2	
			3.2.S.4 注 3	3.2.S.4.1	注 3：可以选择将一个或多个控制策 略的总结文件放在此处。
				3.2.S.4.2	
				3.2.S.4.3	
				3.2.S.4.4	
				3.2.S.4.5	
			3.2.S.5		注 4：对于提供了复溶稀释剂的制 剂，相应情况下，应该在单独的“P”部 分提供该（这些）稀释剂的信息。
			3.2.S.6		
			3.2.S.7	3.2.S.7.1	
				3.2.S.7.2	注 5：在这个位置，CTD-Q 中所含的 每个标题的下一个层级都不可能含有 单项文件或文件夹。
				3.2.S.7.3	
		3.2.P 注 4	3.2.P.1		
			3.2.P.2	3.2.P.2.1 注 5	
				3.2.P.2.2 注 5	
				3.2.P.2.3	
				3.2.P.2.4	
				3.2.P.2.5	
				3.2.P.2.6	
			3.2.P.3	3.2.P.3.1	
				3.2.P.3.2	
				3.2.P.3.3	
				3.2.P.3.4	
				3.2.P.3.5	
			3.2.P.4	3.2.P.4.1	
				3.2.P.4.2	
				3.2.P.4.3	
				3.2.P.4.4	
				3.2.P.4.5	

				3.2.P4.6
			3.2.P5 注 3	3.2.P5.1
				3.2.P5.2
				3.2.P5.3
				3.2.P5.4
				3.2.P5.5
				3.2.P5.6
			3.2.P6	
			3.2.P7	
			3.2.P8	3.2.P8.1
				3.2.P8.2
				3.2.P8.3
		3.2.A	3.2.A.1	
			3.2.A.2	
			3.2.A.3	
		3.2.R	注 6	
	3.3	每个参考文献一个文件夹注 7		

注 6：参见各地区的指导原则。

注 7：应在目录中列出参考文献。

表 3: 模块 2 (纸质和 eCTD v4 注册文件)

模块 2	2.1	目录不适用于 eCTD。		要点 在该层级堆积文件并不合适, 该层级不要放置文件。		
	2.2					
	2.3 注 1, 注 2	前言			该层级可提交一份文件	
		2.3.S 注 1, 注 3			该层级可提交一份或多份文件	
		2.3.P 注 1, 注 4			注 1: 为了适应产品的复杂性的不同, 质量综述有数种文件粒度可供选择。如本表所述, 申请者可提交一份单一的 2.3 文件或书面文件作为 2.3 的前言, 并提交 2.3.S (或 2.3.S.x)、2.3. (或 2.3.P.x)、2.3.A.x 或 2.3.R, 并可在 2.3.x 或 2.3.x.n 的层级上提交。活性药物成分和制剂的关键词指导原则请参见附录 A。 注 2: 因为技术原因 (例如, 如果超过了 PDF 的最大容量限制), 可以将一份文件分开。 注 3: 对于含有>1 种药物活性成分的制剂, 每个药物活性成分可单独提供文件 (使用药物活性成分的关键词)。通常情况下, 同一药物活性成分的不同生产商不用单独提供文件。有关关键词的指导原则请参考附录 A。 注 4: 对于提供复溶稀释剂的制剂, 可为稀释剂单独提供文件 (使用产品的关键词)。如果有>1 种剂型, 则每种剂型可单独提供文件 (使用剂型关键词)。有关关键词的指导原则请参考附录 A。	
			2.3.A	2.3.A.1 注 1, 注 5		
				2.3.A.2 注 1, 注 6		
		2.3.A.3 注 1				
		2.3.R 注 1				
	2.4					
	2.5					
	2.6	2.6.1				
		2.6.2				
		2.6.3				
		2.6.4				
		2.6.5				
		2.6.6				
2.6.7						
2.7	2.7.1					
	2.7.2					
	2.7.3 注 7					
	2.7.4					
	2.7.5					

注 5: 如果要介绍多个设施，则应使用设施的关键词为每个设施提供一份文件。有关关键词的指导原则请参考附录 F。

注 6: 对于复方产品的多个成分（如疫苗），应使用成分关键词为每个成分提供一份文件。有关关键词的指导原则请参考附录 F。

注 7: 每项适应症应提交一个文件，但有密切关系的适应症可以放在一个文件内。

表 4：模块 3（纸质和 eCTD v4 注册文件）

一旦选择了一种文件粒度，则在整个申请过程和生命周期中都应遵从这种选择。

模块 3	3.1	TOC 不适用于 eCTD。		要点	
模块 3	3.2	3.2.S 注 2, 注 3	3.2.S.1 注 4	<p>在该层级堆积文件并不合适，该层级不要放置文件。</p> <p>该层级可提交一份或多份文件</p> <p>在该层级可提交一份或多份文件，但是其内容并不是从较低的层级向上堆积而来。</p>	
			3.2.S.2 注 2		3.2.S.2.1
					3.2.S.2.2
					3.2.S.2.3
					3.2.S.2.4
					3.2.S.2.5
					3.2.S.2.6
			3.2.S.3 注 2		3.2.S.3.1
					3.2.S.3.2
			3.2.S.4 注 2		3.2.S.4.1
					3.2.S.4.2
					3.2.S.4.3
					3.2.S.4.4
			3.2.S.5		3.2.S.4.5
					3.2.S.5
		3.2.S.6			
		3.2.S.7 注 2	3.2.S.7.1		
			3.2.S.7.2		
			3.2.S.7.3 注 5		
		3.2.P 注 2, 注 6	3.2.P.1	<p>注 1：在选择模块 3 的文件粒度的层级时，申请者应该考虑到，在产品生命周期的任何一个时间点，如果相关信息发生了变化，则应提供可供替换的完整文件/文件夹。</p> <p>注 2：除了低一个层级可提供文件，本层级也可以提供文件；请参见附录 B。</p> <p>注 3：对于含有多种药物活性成分的制剂，应提供每种药物活性成分的“S”部分的完整信息。请参见附录 A。</p> <p>如果一种药物活性成分已经获得批准，则相关指导原则请参考监管机构的要求。</p> <p>注 4：在这个位置，CTD-Q 中所含的每个题头的下一个层级都不可能含有单项文件或文件夹。</p> <p>注 5：在稳定性方面，应整体提交或者按单独的生产商、稳定性研究方案和/或其他区别性信息提交。参见附录 C。</p>	
			3.2.P.2 注 7		3.2.P.2.1 注 4
					3.2.P.2.2 注 4
					3.2.P.2.3
					3.2.P.2.4
					3.2.P.2.5
					3.2.P.2.6
			3.2.P.3 注 2		3.2.P.3.1
3.2.P.3.2					
3.2.P.3.3					
3.2.P.3.4					
3.2.P.3.5					
3.2.P.4 注 8	3.2.P.4.1				
	3.2.P.4.2				
	3.2.P.4.3				

			3.2.P.4.4	注 6: 对于提供了复溶稀释剂的制剂, 相应情况下, 应该按制剂在单独的“P”部分提供该(这些)稀释剂的信息。参见附录 A。	
			3.2.P.4.5		
			3.2.P.4.6		
			3.2.P.5 注 2		
			3.2.P.5.1		
			3.2.P.5.2		
			3.2.P.5.3		
			3.2.P.5.4		
			3.2.P.5.5		
			3.2.P.5.6		
			3.2.P.6		
			3.2.P.7 注 9	注 7: 在 P.2 的内容方面, 可使用 3.2.P.2 (P.2.1 至 P.2.6) 或 3.2.P.2.X 层级。此外, 控制策略总结可放置在 3.2.P.2。在质量源于设计或大分子申请时, 不建议提供单个的 3.2.P.2 文件。	
			3.2.P.8 注 2		
			3.2.P.8.1		
					3.2.P.8.2
					3.2.P.8.3 注 10
		3.2.A 注 2	3.2.A.1 注 11		
			3.2.A.2 注 12		
	3.2.A.3 注 13				
	3.2.R 注 14				
3.3	每个参考文件 一个文件夹				

注 8: 对于在 3.2.P.4 和/或 3.2.P.4x 层级使用的辅料指导原则, 请参考附录 D。

注 9: 对于含有>1 个包装系统的制剂, 可按每个系统或其他可供区别的信息完整地提供每个系统的信息。参见附录 E。

注 10: 在稳定性方面, 应提供其整体的信息, 此外还应按包装系统、生产商、规格、稳定性研究方案和其他任何可供区别的信息提供这些信息。参见附录 C。

注 11: 如果提供了超过 1 个设施, 可按设施提供文件。参见附录 F。

注 12: 通常情况, 3.2.A.2 中只提供一份文件, 但是如果有>1 种成分(如多种成分的疫苗或复方产品), 则应按成分提供文件。参见附录 F。

注 13: 如果提供了超过 1 个辅料, 可按辅料提供文件。

注 14: 相应情况下使用 3.2.R 或其子章节; 请参见各地区的指导原则。

表 5：模块 4（纸质和 eCTD 注册文件）

模块 4	4.1	只有纸质版本的 CTD 需要该目录；eCTD 不需要。				要点	
						在该层级堆积文件并不合适，该层级不要放置文件。	
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	研究 ^{注 1}		该层级可提交一份或多份文件	
			4.2.1.2	研究 ^{注 1}			
			4.2.1.3	研究 ^{注 1}			
			4.2.1.4	研究 ^{注 1}			
		4.2.2	4.2.2.1	研究 ^{注 1}		注 1：通常情况下，模块 4 所含的每项研究报告都应提供一个文件。但是，如果研究报告较大（如致癌性试验），申请者可选择一个或多个文件作为研究报告。这种情况下，报告的正文部分应为一文件，同时附录可以作为一份或多份文件。在选择这些报告的文件粒度的层级时，申请者应该考虑到，在产品生命周期的任何一个时间点，如果相关信息发生了变化，则应提供可供替换的完整文件/文件夹。	
			4.2.2.2	研究 ^{注 1}			
			4.2.2.3	研究 ^{注 1}			
			4.2.2.4	研究 ^{注 1}			
			4.2.2.5	研究 ^{注 1}			
			4.2.2.6	研究 ^{注 1}			
			4.2.2.7	研究 ^{注 1}			
		4.2.3	4.2.3.1	研究 ^{注 1}		注 2：应在目录中列出参考文献。	
			4.2.3.2	研究 ^{注 1}			
			4.2.3.3	4.2.3.3.1	研究 ^{注 1}		
				4.2.3.3.2	研究 ^{注 1}		
			4.2.3.4	4.2.3.4.1	研究 ^{注 1}		
				4.2.3.4.2	研究 ^{注 1}		
				4.2.3.4.3	研究 ^{注 1}		
			4.2.3.5	4.2.3.5.1	研究 ^{注 1}		
				4.2.3.5.2	研究 ^{注 1}		
	4.2.3.5.3			研究 ^{注 1}			
	4.2.3.5.4			研究 ^{注 1}			
	4.2.3.6		研究 ^{注 1}				
	4.2.3.7		4.2.3.7.1	研究 ^{注 1}			
4.2.3.7.2		研究 ^{注 1}					
4.2.3.7.3		研究 ^{注 1}					
4.2.3.7.4		研究 ^{注 1}					
4.2.3.7.5		研究 ^{注 1}					
		4.2.3.7.6	研究 ^{注 1}				
		4.2.3.7.7	研究 ^{注 1}				
4.3	每个参考文献一个文件夹 ^{注 2}						

表 6：模块 5（纸质和 eCTD 注册文件）

模块5	5.1	只有纸质版本的CTD需要该TOC；eCTD不需要该步骤。		
	5.2			
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	研究 ^{注1}
			5.3.1.2	研究 ^{注1}
			5.3.1.3	研究 ^{注1}
			5.3.1.4	研究 ^{注1}
		5.3.2	5.3.2.1	研究 ^{注1}
			5.3.2.2	研究 ^{注1}
			5.3.2.3	研究 ^{注1}
		5.3.3	5.3.3.1	研究 ^{注1}
			5.3.3.2	研究 ^{注1}
			5.3.3.3	研究 ^{注1}
			5.3.3.4	研究 ^{注1}
			5.3.3.5	研究 ^{注1}
		5.3.4	5.3.4.1	研究 ^{注1}
			5.3.4.2	研究 ^{注1}
		5.3.5 注2	5.3.5.1	研究 ^{注1}
			5.3.5.2	研究 ^{注1}
			5.3.5.3	研究 ^{注1}
	5.3.5.4		研究 ^{注1}	
5.3.6				
5.3.7	研究 ^{注1}			
5.4	每个参考文献一个文件夹 ^{注3}			

要点
将文件堆积到该层次并不合适
该层次可提交一份文件
该层次可提交一份或多份文件

注1: 通常，申请者应该以多份文件的形式提供研究报告（一份摘要、研究报告主体和相应的附录）。附录应该依据ICH E3指南进行组织，该指南描述了临床研究报告的内容和格式。在选择这些报告的文件安排的层次时，申请者应该考虑到，在产品生命周期的任何一个时间点，如果相关信息发生了变化，则应提供可供替换的完整文件/文件夹。

注2: 在支持超过一项适应症的申请时，每项适应症都应重复一次本节。

注 3: 应在目录中列出参考文献。

文件页码的编制和分隔

每份文件都应从第一页开始编制页码，但是具体的参考文献例外，已存的杂志的页码编制（对该类文件来说）已经足够。申请人应按“第 1/n 页”表示页码，其中 n 为文件的总页数。

此外，文件的所有页面都应包含一个具有唯一性的页眉或页脚，简要介绍文件的主题。如果是纸质的方式提交注册文件，在文件前的标签上应使用一个相似的标识符，以方便在卷宗内找到该文件。可使用完整章节编号和标题的缩写。

如果一个章节内含有多份文件，可以纳入该章节的目录，以便识别该章节内所含的文件的排列和标题，如：

- “3.2.S.4.2 分析方法”的标签
 - 目录，列出步骤 A、步骤 B 和步骤 C 的标题
- “3.2.S.4.2 步骤 A”的标签
 - 步骤 A（即文件，第 1-n 页）
- “3.2.S.4.2 步骤 B”的标签
 - 步骤 B（即文件，第 1-n 页）
- “3.2.S.4.2 步骤 C”的标签
 - 步骤 C（即文件，第 1-n 页）

如果一个章节内仅含有一个文件（如 3.2.S.1.1 命名），则在文件之前只需放置一个标签，注明“3.2.S.1.1 命名”。

文件内的章节编制

为了在一份文件内避免第 5、第 6 层等小标题的编制（如 2.6.6.3.2.1），申请者可使用简短的编号字符串。这种情况下，文件的编号和名称（如 2.6.6 毒理学文字总结）应出现在页面的页眉或页脚，而文件内的章节内可使用下列方法，例如 1、1.1、2、3、3.1、3.2 等。使用完整的编号字符串（如 2.6.6.3.2.1）也可接受。

目录的格式

模块 2

根据质量综述的定义方式，2.1 CTD 的目录应该下调至第三（如 2.3S）或第四（如 2.3.S.1）层级。（见模块 2 的文件定义。）

模块 3

第 3.1 节提供的目录应包括高层级章节的编号、相关章节的标题及卷号，应按其在申报资料中的顺序显示。该目录应能体现 M4Q 指导原则中定义的模块 3 的内容。只是应该下调至第五个层级（如 3.2.P.2.1）。需要注意的是，除了该层

级，M4Q 指导原则中还定义了很多其他的小节和小标题（如在 3.2.P.2 之下），虽然未纳入 3.1 的目录，但是该格式应在注册资料中使用。文件页码的编制和分隔下所述的低层级的目录应被排除出 3.1 的目录。

站在申请人的角度考虑，含有多个文件的特殊章节也可建立一个目录，以便确定文件的次序和主题。如果需要介绍这些额外的且在 M4Q 指导原则中没有定义的标题和章节，则只能在一份文件内进行该操作，既不能作为一份单独的文件，也不应成为一个新的小节。这种情况下，可以纳入该文件的专有目录，以便识别该文件内所含小节的排列和标题。这些文件和小节不应出现在 3.1 的目录中。

此外，在该格式下，不能加入其他的附件或附录，除非作为该章节的文件纳入，而该章节中可纳入多份文件。在这种情况下，可在相关章节内对所附的文件进行交叉引用。如果想要在只含有一个文件的章节中附录更多信息，则该信息只能加入该文件内部。

所有目录中录入的标题应符合 M4Q 指导原则中定义的完整章节标题和编号，或者为标签上显示的标识符（仅适用于纸质的质量文件提交），这样更容易识别对应章节中可能使用的副标题。该目录不编页码。

参考文献应列于该节所专有的目录中。

模块 4

模块 4 的目录中应包含 CTD 指导原则中所列的所有数字项，以便识别该次申请中所有的重要部分（例如 4.2.3.5.1 生殖和早期胚胎发育毒性试验），并至少应向下延续至研究报告的层级。因此，目录中应体现出每份研究报告。可以在注册资料模块 4 的目录中显示研究报告的章节，或仅在具体研究报告的目录中显示即可。

模块 4 部分目录的描述

4.2.3.2 重复给药毒性试验

试验 aa-aaa: 大鼠体内 30 天重复给药 C 毒性试验

试验 bb-bbb: 大鼠体内 6 个月重复给药 C 毒性试验

试验 cc-ccc: 狗体内 30 天重复给药 C 毒性试验

试验 dd-ddd: 狗体内 6 个月重复给药 C 毒性试验

4.2.3.3 遗传毒性

4.2.3.3.1 体外

试验 ee-eee: C 药物的 Ames 试验等

模块 5

模块 5 的目录中应包含 CTD 指导原则中所列的所有数字项，以便识别该次申请中所有的重要部分（例如 5.3.5.1.1 安慰剂对照试验），并至少应向下延续至

临床研究报告的层级。因此，目录中应出现每份临床研究报告。可以在注册资料模块 5 的目录中显示临床研究报告（E3）的章节，或仅在具体临床研究报告的目录中显示即可。

模块 5 部分目录的描述

5.3.5 适应症 Z - 有效性和安全性研究报告

5.3.5.1 适应症 Z - 与拟申报的适应症有关的对照临床试验的研究报告

5.3.5.1.1 适应症 Z - 安慰剂对照试验

xx-xxx 试验：一项应用药物 A 治疗适应症 Z 的双盲、安慰剂对照试验

yy-yyy 试验：一项双盲....

5.3.5.1.2 适应症 Z - 阳性对照试验

zz-zzz 试验：一项应用药物 A 治疗适应症 Z 并与药物 C 进行比较的双盲、活性对照试验

5.3.5 适应症 Q - 有效性和安全性研究报告

5.3.5.1 适应症 Q - 与拟申报的适应症有关的对照临床试验的研究报告，等等

eCTD v4 提交资料的附录

附录 A: 活性成分、生产商、产品和剂型的关键词使用指导原则

这些关键词（v3.2.2 中称为“属性”）都是可选关键词，只应在必要时使用；为了增加审阅的价值，在重复一个章节或确定一个章节的独特性时可使用一个或多个关键词。由申请者决定使用这些关键词的时机和方法。

因为关键词的目的是帮助审评员浏览申请（如区别不同的活性成分或制剂的章节），并不是用来对计算机化的数据进行管理，因此在所有情况下，每个关键词具备简短的信息提示价值已经足够。另一种方法是，可通过独特的标题或说明一个文件内的差异（如生产工艺的对比表格）对文件进行区别。

模块 2.3 中使用的关键词无需与模块 3 中使用的关键词相匹配。

在模块 2.3 方面，最基本的文件粒度选择是一个涵盖所有问题的文件，这种情况下就没有关键词。如果申请者使用了更为细致的文件粒度（如 2.3.S），则可采用单独的“活性成分”和/或“生产商”等关键词分别提供一份文件（或具有独特标题的多份文件）。这种情况下，2.3.S 和 3.2.S 的关键词（如使用）则可能会有所不同。

“活性成分”关键词主要的目的是用于区分不同的活性成分，某些制剂含有多种活性成分，或者不同的制剂采用合并的包装。这种关键词建议使用国际非专利名称（INN）。较长的 INN 名称可以缩减。但可考虑 INN 的一部分，以便区别不同剂型可能采用的不同成盐类型。如果没有 INN，则公司的代码已经足够。

指定“生产商”的关键词旨在促进全生命周期的管理，因为期间可能会出现不同的生产商（如使用了不同的原料药合成路线（化学实体）或生产工艺（生物制品））。如果申请人决定不需要有多个 3.2.S 或 3.2.P 章节（例如，3.2.S.X 的论题中很少有生产商/生产场所/生产工艺的特异性文件（目前没有，未来不太可能会有），则不建议使用关键词！使用诸如“全部”、“申请人”或“未说明”等一般的概括性词汇也没有好处。“生产商”关键词可以是公司的名称，如果公司名较长，则可以是公司名的首个单词或缩写，也可以是生产场所的名称，或者是区分不同合成路线或生产工艺的简单词汇。请使用产品生命周期中不太可能更改的词汇。

如适用，“产品”关键词可用于区分药品的下列章节，例如：“活性成分”、“装置”、“安慰剂”和/或“稀释剂”。“制剂”关键词还可用于区分“A 型”和“B 型”药品制剂，同时/或者该关键词下可包含规格信息（若为另一个规格单独提供一个 3.2.P 章节存在合理性）。不建议使用商标等专利名称，因为监管机构并不一定会认可提议的商标（在提交了 eCTD 的申请之后，才可能会知道商标是否会被认可）。

“剂型”关键词可包含简短的描述性文本，如“用于配制混悬液的散剂”。不建议在“剂型”的关键词中包含规格、浓度或灌装量等细节。

附录 B：“蓝色”文件粒度和控制策略总结

“蓝色”文件粒度：在 ICH eCTD v4.0 中，模块 3 引入了一个新的“蓝色”文件粒度选项。在该层级上纳入文件并不是有新的意图，但是某些情况下这些文件可以很有价值。例如：

- 在 3.2.S 或 3.2.P 的层级上放置一个对药物主文件夹的交叉引用
- 在 3.2.S.4 或 3.2.P.5 的层级上放置一个对适用性证书的交叉引用
- 在任何“蓝色”（或“绿色”）的层级可以放置一个给审核人的注释
- 在几个可能的位置可以放置控制策略的总体总结（见下文）。

这些可选的文件都应具备明确且具有提示性的标题。

控制策略总结：目前，在模块 3 中并未规定控制策略总结的特殊位置，因此应由申请人判断控制策略的总体总结应放置的位置。例如，控制策略总体总结应放置在 3.2.S.4 和 3.2.P.5、3.2.S.2.6 和 3.2.P.2（或 3.2.P.2.3）或 3.2.S.4.5 和 3.2.P.5.6 的层级上。申请人应在模块 2.3（如 2.3 前言）中说明模块 3 的所有控制策略总结的位置。

附录 C：稳定性数据指导原则

申请者可选择一种文件粒度，使之更好的适应其业务需要，同时适合申请的要求。“主题词”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“主题词”关键词都应生成独立的 3.2.S.7.3 和/或 3.2.P.8.3 章节。所有稳定性数据可使用一份或多份文件组织，同时在一个或多个稳定性数据的章节中组织。

如果在一个章节内有数份文件，通过对文件标题进行有提示性的命名可进行一定程度的区分。例如，分配至 3.2.P.8.3 的文件标题可为：

- “泡罩 - 10 mg - 长期贮藏”
- “泡罩 - 10 mg - 加速试验”
- “加速 - 瓶装 - 10 mg，25 mg”
- “加速 - 泡罩 - 10 mg，25 mg”
- “36 个月 - 瓶装 - 10 mg，25 mg”

一个章节内有多份文件时，可给每份文件分配一个优先编号，以便确定文件在该章节的出现次序。

更多或其他信息可在“主题词”的关键词下提供，或者在文件的标题中提供（如贮藏条件、使用何种容器和/或“主要”与“支持性”等信息）。不建议使用诸如“所有规格”等一般性的概括术语。

附录 D: 辅料指导原则

申请者可选择一种文件粒度,使之更好的适应其业务需要,同时适合申请的要求。所有辅料数据可在一个或多个辅料的章节中,使用一份或多份文件组织。“辅料”关键词的使用具有可选性质,由申请人决定使用的时机和方式。每个“辅料”关键词都应生成独立的 3.2.P.4 和/或 3.2.A.3 章节。“辅料”关键词不是必须要使用(即虽然制剂中有多种辅料,但是可以仅提供一个辅料章节)。但是,如果使用了重复的 3.2.P.4 章节,由于“辅料”关键词可以识别和区分章节内容,因此可以使用。一般术语(如“药典收载的”、“包衣材料”、“药典未收载”)和/或特殊命名的辅料关键词均可以接受。

可提交一份或多份文件,涵盖每种辅料和所有辅料,每个辅料问题(即 3.2.P.4.1 - 3.2.P.4.6)或所有辅料问题:

- **选项 1 (使用一个 3.2.P.4 章节,没有下一个层级的文件粒度):** 本选项适用于总体信息量较少的情况,列入仅使用了药典收载中有记录的辅料。这种情况下,通常可在 3.2.P.4 的层级仅提交一份文件,有或没有“辅料”关键词均可行,而该文件需涵盖所有使用的辅料和所有的辅料问题(即 3.2.P.4.x)。
- **选项 2 (使用多个 3.2.P.4 章节,而 3.2.P.4.x 没有下一个层级的文件粒度):** 根据辅料或一组辅料,在 3.2.P.4 的层级可以提交一份或多份文件(而不是在 3.2.P.4.x 层级),以便涵盖相关的辅料问题。可使用“辅料”关键词识别一个和一组辅料(如“药典收载中有记录的辅料”)的名称。一份文件可以涵盖所有问题(3.2.P.4.x),或单独涵盖一个问题。
- **选项 3 (使用多个 3.2.P.4 章节,且 3.2.P.4.X 也有文件粒度):** 根据 CTD 的辅料问题,在相应的 3.2.P.4.x 层级可提交一份或多份文件。可采用有提示性的文件标题对同一个 3.2.P.4.x 层级的多份文件(如每种或每组辅料且涵盖了每个 3.2.P.4.x 论题的单独文件)进行区别,如需要,还可结合使用“辅料”关键词。

选项 2 和选项 3 可以按顺序结合起来。例如,一份涵盖了所有药典收载的辅料(如一组用“药典收载的辅料”的关键词标注的辅料)可放置在同一节中,并置于 3.2.P.4 的层级上(选项 2),但是更多需要安排的文件可按名称或分组(如“包衣材料”)放置在药典未收载的辅料章节,并置于相应的 3.2.P.4.x 层级(选项 3)。

在所有选项方面,如果没有使用人源、动物源和/或新型辅料,则 ICH 未在文件粒度上达成统一意见。请参考各地区的指导原则,“人源-动物源-新型辅料”等“辅料”关键词可能需要使用单独的一个章节(3.2.P.4.5 和 3.2.P.4.6)进行讨论。

在选择辅料的文件粒度时,需要考虑的内容有:需要提供的信息量、未来生命周期中的可能性,文件生成的业务程序及总体文件的来源,同时还包括国际市场对信息的再利用。

因为目前使用辅料关键词的目的是帮助审查人对申请的阅览，并非是为了对计算机化的数据进行管理，因此应避免将药典收录的辅料按多个文件描述，而其内容只是对药典相关专论的引用。

根据 ICH M4Q，某一剂型的所有组成成分都应在 3.2.P.1（剂型及产品组成）中进行介绍，同时应介绍其功能和质量标准（如药典专论、生产商的质量标准）。在 3.2.P.4 一节内（辅料的控制），ICH 希望在 3.2.P.4.1（质量标准）内提供辅料的质量标准。某些情况下，可以选择在 3.2.P.4 内重新列出辅料，或者可以创建一个与 3.2.P.1 的列表的链接，这样可能会有所帮助，但是，并不代表 ICH 希望在 3.2.P.4 重复提供辅料的列表。

如果一种药典未收载的辅料成为了药典收载的辅料

如果申请中仅包括一个 3.2.P.4 章节，其中未使用辅料关键词，或使用的辅料关键词不是“药典收载的辅料”或“药典未收载的辅料”，则可将涉及的文件替换掉或删除。

如果申请中包括多个 3.2.P.4 章节：

- 如果使用的关键词为辅料的名称，而且没有其它有关一组药典收载的辅料的章节（如“以药典收载的辅料”作为关键词），则需要对涉及的文件内容进行更新（或创建一份新文件）。可以选择进行下一步内容，将原章节的状态调整为“作废”；随后用的新的标识符和新关键词（“如药典收载的辅料”）创建一个新的 3.2.P.4 章节，然后将更新后的文件或新文件应用于新的 3.2.P.4 章节。
- 如果使用了“药典收载的辅料”和“药典未收载的辅料”的关键词对辅料进行分组，则用更新后的内容对涉及的文件药典收载的辅料章节进行替换。而在药典未收载的辅料章节，将现在已经与药典收载内容相关的文件的状态调整为“作废”。

如果 3.2.A.3 中提供了原来的药典未收载的辅料的大量信息，而且如果不希望在申请的生命周期中保有这些 3.2.A.3 下的信息，则将其状态调整为“作废”。

如果对某种辅料进行了重新命名

在 ICH eCTD v4.0 中，可以变更关键词或显示的名称。

对于不再属于新型物质的新型辅料

相应情况下，如果不希望在申请的生命周期中在 3.2.P.4.6 和/或 3.2.A.3 中继续显示这些信息，则将原章节的状态调整为“作废”即可。更新 3.2.P.4，说明该辅料已不属于新型辅料。

附录 E：包装系统指导原则

申请人可选用最适合其业务需要的文件粒度方式。所有包装系统的信息可置于一份或多份文件中，同时可以置于一个或多个包装系统的章节中。“包装容器”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“包装容器”关键词都需生成一个独立的 3.2.P.7 章节（如使用多种包装系统供应的产品）。

如果在一个章节内有数份文件，通过对文件标题进行有提示性的命名可进行一定程度的区分。例如，分配至 3.2.P.7 的文件标题可为：

- “描述-泡罩”

- “描述 - HDPE 瓶 - 50 mL” ●
“HDPE 瓶 - 50 mL - 描述” ●
“HDPE 瓶 - 50 mL - 生产商”
- “HDPE 瓶 - 50 mL - 质量标准” 一个章节内有多份文件时，可给每份文件分配一个优先编号，以便确定文件在该章节的出现次序。

为了对文件进行区别，可在文件标题中加入更多或其他信息（如包装组件信息（铝制封盖、PVC 层压板））。

或者，可以为每种包装容器（如药瓶与泡罩）提供具体的文件。

附录 F：使用“设施”和“组成”关键词的指导原则

申请人可选用最合适其业务需要的文件粒度方式。

设施：“设施”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“设施”关键词都应生成独立的 2.3.A.1 和/或 3.2.A.1 章节。所有设施的信息可置于一份或多份文件中，同时可以置于一个或多个单位的章节中。

“设施”关键词可以是小镇或生产场地的所在位置（如“东部园区”），或可以更详细（如“东部园区 2 号楼”）。还可以使用更多的细节对第 2.3.A.1 和/或 3.2.A.1 节中出现的文件标题进行命名，以便进一步补充关键词的作用。

虽然可以在每个 3.2.A.1 章节中放置含有适用于多个 3.2.A.1 章节的信息的文件（如房间分类），但是审评员倾向尽可能减少内容相同的文件的数目。如果可以分配给各章节的文件较少，则可以使用特异性稍弱的关键词（章节数会减少），而不是使用更详细的关键词（会导致章节很多）。如果各个设施都有足够多的文件，仅提供一个第 3.2.A.1 节（即没有关键词）即可，并结合可使用特殊的文件标题或文件内对比表。

组成

“组成”关键词的使用具有可选性质，由申请人决定使用的时机和方式。每个“组成”关键词都应生成独立的 2.3.A.2 和/或 3.2.A.2 章节。所有外源因子的安全性评估信息可以放置在一个文件或多个文件中，并且放置在一个或多个外源因子的安全性评估章节中（即每个章节涵盖一种不同的活性成分和/或制剂的“组成”）。对于含有一种活性物质并需要外源因子安全性评估的产品，使用一个 3.2.A.2 文件来涵盖第 3.2.S 和 3.2.P 节就已足够。这种情况下不需要使用“组成”关键词。

对于含有多种活性成分的制剂（如含有多种成分的疫苗或复方产品），则适当情况下每种活性成分可以单独提供一份外源因子的安全性评估，这种情况下，可使用具有唯一性的“组成”关键词，同时联合使用一份或多份文件，以明确并区分重复章节中的信息。

对于部分复方产品，每种活性成分和整个复方产品都需要提供外源因子的安全性评估，则在联合使用一份或多份文件时，“成分”关键词可能具有实用性。