

## 本周更新内容

### 目录

1.关于公开征求 ICH《M15:模型引导的药物研发一般原则》指导原则草案意见的通知	1
2.关于公开征求《化学仿制药参比制剂目录（第八十九批）》（征求意见稿）意见的通知 .....	2
3.国家药监局综合司公开征求《关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市注册审批的公告（征求意见稿）》意见 .....	2
4.国家药监局药审中心关于发布《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》和《替代或者减去已上市中药处方中濒危药味研究技术指导原则（试行）》的公告（2024 年第 50 号） .....	4
5.关于将 ALXN1850 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知 .....	5
6.中药品种保护受理公示 .....	5

## 1.关于公开征求ICH《M15:模型引导的药物研发一般原则》指导原则草案意见的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月06日

发布内容如下：

本指导原则为模型引导的药物研发（MIDD）证据（以下简称“MIDD 证据”<sup>1</sup>）的规划、模型评价和资料整理提供一般建议，并建立 MIDD 证据统一的评估框架（包括相关术语）。

就本指导原则而言，MIDD 的定义为策略性采用计算建模和模拟（M&S）<sup>2</sup>方法，整合非临床和临床数据、先验信息和知识（例如药物<sup>3</sup>和疾病特征）以生成证据。生成的证据用于为药物研发和药物研发者、监管机构和其他利益相关方的决策提供相关信息。

M&S 方法可单独使用或组合使用，包括但不限于以下方法：群体药代动力学；基于生理的药代动力学和生物药剂学；剂量-暴露-效应关系；基于模型的荟萃分析；定量系统药理学和毒理学；基于主体的模型；疾病进展模型；人工智能/机器学习。

有关 MIDD 的 ICH M15 指导原则适用于当前和新兴的 M&S 方法及应用，侧重于评估 MIDD 证据，并为相关的监管互动、报告和资料提交提供建议。本指导原则旨在促进对 MIDD 和相关证据生成的多学科理解，应与相关特定主题的 ICH 指导原则（例如 E4、E5、E6、E7、S7B、E11[R1]/E11A、E14、M12、E17、E9/E9[R1]）结合使用。本指导原则不包括模型开发技术方面的细节。因此，模型开发应遵循本指导原则中概述的建议，并结合与所用 M&S 方法相关的当前公认标准和/或科学实践。

药物开发是一个连续和迭代的过程，MIDD 可以在其中发挥重要策略性作用。当 MIDD 证据可能有助于回答目标问题时，提前规划可以将即将产生的数据纳入到总体药物研发计划。新的目标问题可能会出现，并且随着数据和知识的积累，相关计划也会发生变化。其中一些迭代可能需要与监管机构合作，以就 MIDD 计划达成一致。

因此，本指导原则确定了为决策提供信息的 MIDD 证据的评估框架，及其在“计划和监管互动”至“实施、报告和提交”过程中的使用方法。该过程分为五个不同的连续活动。指导原则概述（表 1）提供了这些活动与相关指导原则章节和小节之间的联系。某些活动可能并非总是必需的，可以考虑合并或同时进行。同样，活动顺序也不一定单向，因为新出现的数据和见解可能会要求重复进行某些活动。

表 1: 指导原则概览: MIDD 顺序与相应指导原则章节

阶段	计划和监管互动		实施、报告和提交		
	关键评估要素	与监管机构互动以及为决策提供信息的其他考虑	模型评价	模型分析报告	用于监管互动和监管递交的资料整理
活动顺序	<ul style="list-style-type: none"> <li>目标问题</li> <li>使用背景</li> <li>模型作用</li> <li>错误决策的后果</li> <li>模型风险</li> <li>模型影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>拟定 MIDD 的适当性</li> <li>模型评价和模型结果的技术标准<sup>1</sup></li> </ul> <p>应记录这些内容(例如,在模型分析计划[MAP]中)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>校核</li> <li>验证</li> <li>适用性评估</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>模型分析报告(MAR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>监管文件,包括</li> <li>+ MIDD 证据评估结果</li> <li>+ 引用所有相关 MAP 和 MAR</li> </ul>
相关指导原则章节	第 2.1 节和附录 1	第 2.2 和 4.1 节以及附录 1	第 3 节	第 4.2 节和附录 2	第 2 节和第 4.3 节以及附录 1

为决策提供信息

注: 本表中所用术语的定义见相关指导原则章节。  
<sup>1</sup> 通过 M&S (即通过基于模型的预测或模拟) 得出的结果和相关结论通常与目标问题相适应。

具体内容详见附件 1 ICH 《M15 模型引导的药物研发一般原则（草案）》。

## 2.关于公开征求《化学仿制药参比制剂目录（第八十九批）》（征求意见稿）意见的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月09日

发布内容如下：

根据国家局 2019 年 3 月 28 日发布的《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》（2019 年第 25 号），我中心组织遴选了第八十九批参比制剂，包括化学仿制药尚未发布参比制剂目录（第八十九批），已发布化学仿制药参比制剂增补目录，以及未通过审议品种目录。

具体内容详见附件 2 《化学仿制药尚未发布参比制剂目录（第八十九批）（征求意见稿）》。

## 3.国家药监局综合司公开征求《关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市注册审批的公告（征求意见稿）》意见

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年12月09日

发布目的：为贯彻落实国家建设粤港澳大湾区战略部署，进一步支持香港特别行政区、澳门特别行政区中医药发展，更好融入国家发展大局。

发布内容如下：

为贯彻落实国家建设粤港澳大湾区战略部署，进一步支持香港特别行政区、澳门特

别行政区（以下简称香港、澳门特区）中医药发展，更好融入国家发展大局，国家药监局对港澳已上市传统口服中成药在内地上市注册实施简化审批，现将有关事项公告如下：

一、【适用范围】本公告适用于由香港、澳门特区本地登记的生产企业持有，并经香港、澳门特区药品监督管理部门批准上市且在香港、澳门特区使用 15 年以上的传统口服中成药，其生产过程应当符合药品生产质量管理规范（GMP）要求。

二、【职责分工】国家药监局药品审评检查大湾区分中心协助国家药监局药品审评中心承担该类品种的上市许可、上市后变更和再注册申请的受理、审评工作。药典委、药品评价中心、受理和举报中心、信息中心等单位按照有关规定，分别承担药品通用名称核准、非处方药适宜性审查、制证送达以及相应的信息化建设与管理等有关工作。广东省药监局承担药品注册检验（含标准复核和样品检验）工作，并按照境外检查有关规定，开展药品注册核查或者药品生产质量管理规范符合性检查。

三、【上市申请和申报资料要求】香港、澳门特区已上市传统口服中成药持有者，应当指定内地的企业法人（以下简称申请人）办理相关药品注册事项。申请人可直接提出上市许可申请，按照简化注册审批的资料要求提交申报资料。其原在香港、澳门特区上市注册时提交的试验研究资料可作为相应的申报资料。申请人可根据品种情况，提供其已上市使用 15 年的人用经验总结资料，如有已获得港澳药品监管部门认可的药物临床试验资料和非临床安全性试验资料也一并提供。

四、【审评要求】审评部门参照现行技术要求开展审评，并在 80 个工作日内完成审评。经审评，认为获益大于风险的品种，将结合品种情况，在药品注册证书审批结论中明确申请人在下次再注册申请前需完成的上市后研究和评价工作。对未按期完成的，将不予再注册。

五、【上市后要求】传统口服中成药获批上市后，药品上市许可持有人应当严格落实主体责任，持续加强上市后管理，规范开展药物警戒活动，相关省级药监局应当落实属地监管责任，加强对上市产品的监管。

六、【与其他文件的衔接】本公告自发布之日起施行。本公告未涉及的，按照《药品注册管理办法》《中药注册管理专门规定》《药品上市后变更管理办法》《国家食品药品监督管理总局关于调整部分药品行政审批事项审批程序的决定》等有关规定执行。

具体内容详见附件 3《关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市注册审批的公

告（征求意见稿）》。

#### 4.国家药监局药审中心关于发布《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》和《替代或者减去已上市中药处方中濒危药味研究技术指导原则（试行）》的通告（2024年第50号）

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月11日

发布目的：为进一步贯彻落实《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中“支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用”的有关部署。

发布内容如下：

##### 一、《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》

本技术指导原则主要适用于根据濒危动物类中药材的特性和主要组份通过化学、生物等技术研制而成的用于替代濒危动物类中药材部分或全部功效的人工制成品，且该人工制成品尚未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收载。

本技术指导原则基于目前研究濒危动物类中药材人工制成品的技术方法和特点，阐述药学、药理毒理、临床研究的技术要求，为研发提供指导。在具体研究中，应当注意结合所采取的技术和产品特点开展研究。

濒危动物类中药材人工制成品应当按照中药注册分类 1.3 类申报。在申报前可就关键技术问题与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通交流。

珍稀动物类中药材人工制成品可以参照本技术指导原则开展研究。

本技术指导原则不适用于以人工方法在动物体内的制取物的研究。

具体内容详见附件 4-1《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》。

##### 二、《替代或者减去已上市中药处方中濒危药味研究技术指导原则（试行）》

替代或者减去已上市中药处方中处于濒危状态的药味，应当充分评估替代或者减去的必要性、可行性，基于处方中药味组成及其功效，与原药品进行对比研究，并结合替代药味和已上市中药的特点，开展有针对性的质量控制研究。

本技术指导原则适用于申请人自行要求替代或者减去已上市中药处方中濒危药味的情形。

国家另有规定的，从其规定。

本指导原则的基本要求：（一）以临床价值为导向开展研究，确保临床疗效。应当结合已上市中药的临床使用情况、功能主治的科学合理性、安全性等，充分评估替代或者减去的必要性、科学性和合理性。（二）在中医药理论指导下进行替代或者减去濒危药味的研究。应当结合已上市中药的处方药味、功能主治，基于中医药理论、人用经验等，考虑减去濒危药味或者合理选择替代药味。（三）一般应当开展与原药品进行药理学、非临床有效性和/或者非临床安全性的对比研究，原则上至少开展III期临床试验的比较研究。

具体内容详见附件4-2《替代或者减去已上市中药处方中濒危药味研究技术指导原则（试行）》。

## 5.关于将ALXN1850注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月11日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）申报指南》，现将 ALXN1850 注射液纳入“关爱计划”，试点项目的基本信息如下：

品种名称：ALXN1850 注射液。

申报单位：阿斯利康全球研发（中国）有限公司。

适应症：拟用于治疗低磷酸酯酶症（HPP）。

申报阶段：C 阶段-关键研究前阶段。

工作要点：在中国参与的关键性国际多中心临床试验中，选择多个 COA 指标作为研究终点评估本品的临床获益。

## 6.中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年12月11日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	补充申请	麝香通心滴丸	丸剂	内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司	2024. 12. 11

国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

## 模型引导的药物研发一般原则

### M15

草案

批准于 2024 年 11 月 06 日

*目前正在公开征求意见中*

*在 ICH 程序的第 2 步，相应 ICH 专家工作组同意的共识性文本或指导原则草案由 ICH 大会转交给 ICH 地区的监管机构，以根据国家或地区程序进行内部和外部征求意见。*

## M15 文件历史

编码	历史	日期
M15	ICH 大会成员在第 2 阶段批准并发布以公开征求意见	2024 年 11 月 06 日

**法律声明：** 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译，必须采取合理措施来明确标注、界定或以其他方式明确对原始文件或基于原始文件所做的更改。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原始文件的改编、修订或翻译的行为。本文件“按原样”提供，不提供任何形式的担保。任何情况下，ICH 或原始文件作者均不对因使用本文件而造成的任何索赔、损失或其他责任负责。  
上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，版权属于第三方的文件必须获得版权所有人的复制许可。



## ICH 协调指导原则

### 模型引导的药物研发一般原则

#### M15

##### ICH共识指导原则

1	<b>1 引言</b>	<b>4</b>
2	1.1 目的	4
3	1.2 背景	4
4	1.3 适用范围	5
5	1.4 内容概要	5
6	<b>2 MIDD 证据的评估框架</b>	<b>7</b>
7	2.1 关键评估要素	7
8	2.2 与监管机构互动以及为决策提供信息的其他考虑因素	8
9	<b>3 模型评价</b>	<b>10</b>
10	<b>4 MIDD 报告和提交</b>	<b>12</b>
11	4.1 模型分析计划 (MAP)	12
12	4.2 模型分析报告 (MAR)	12
13	4.3 监管互动和提交的资料整理	12
14	<b>附录 1 MIDD 证据评估表</b>	<b>14</b>
15	<b>附录 2 按章节的 MAR 内容汇总</b>	<b>16</b>
16	<b>附录 3 术语表</b>	<b>17</b>

17 **1 引言**

18 **1.1 目的**

19 本指导原则为模型引导的药物研发（MIDD）证据（以下简称“MIDD 证据”<sup>1</sup>）的规  
20 划、模型评价和资料整理提供一般建议，并建立 MIDD 证据统一的评估框架（包括相  
21 关术语）。

22 **1.2 背景**

23 就本指导原则而言，MIDD 的定义为策略性采用计算建模和模拟（M&S）<sup>2</sup>方法，整合  
24 非临床和临床数据、先验信息和知识（例如药物<sup>3</sup>和疾病特征）以生成证据。

25 生成的证据用于为药物研发和药物研发者、监管机构和其他利益相关方的决策提供相  
26 关信息。

27 M&S 方法可单独使用或组合使用，包括但不限于以下方法：

- 28 • 群体药代动力学
- 29 • 基于生理的药代动力学和生物药剂学
- 30 • 剂量-暴露-效应关系
- 31 • 基于模型的荟萃分析
- 32 • 定量系统药理学和毒理学
- 33 • 基于主体的模型
- 34 • 疾病进展模型

---

<sup>1</sup> MIDD 证据被定义为应用 MIDD 证据评估框架（包括模型评价）而确定，适用于为回答所关心问题提供信息的模型结果。

<sup>2</sup> 虽然术语“模型”或“建模”并非始终与“M&S”同义，但在本指导原则中“模型”或“建模”通常用来表示“M&S”，以提高可读性并反映常用术语习惯。

<sup>3</sup> 就本指导原则而言，术语“药物”为试验药品、药品、生物制品的同义词，包括寻求上市许可的在研“药物”。

- 35 • 人工智能/机器学习

### 36 1.3 适用范围

37 有关 MIDD 的 ICH M15 指导原则适用于当前和新兴的 M&S 方法及应用，侧重于评估  
38 MIDD 证据，并为相关的监管互动、报告和资料提交提供建议。本指导原则旨在促进  
39 对 MIDD 和相关证据生成的多学科理解，应与相关特定主题的 ICH 指导原则（例如 E4、  
40 E5、E6、E7、S7B、E11[R1]/E11A、E14、M12、E17、E9/E9[R1]）结合使用。

41 本指导原则不包括模型开发技术方面的细节。因此，模型开发应遵循本指导原则中概  
42 述的建议，并结合与所用 M&S 方法相关的当前公认标准和/或科学实践。

### 43 1.4 内容概要

44 药物开发是一个连续和迭代的过程，MIDD 可以在其中发挥重要策略性作用。当 MIDD  
45 证据可能有助于回答目标问题时，提前规划可以将即将产生的数据纳入到总体药物研  
46 发计划。新的目标问题可能会出现，并且随着数据和知识的积累，相关计划也会发生  
47 变化。其中一些迭代可能需要与监管机构合作，以就 MIDD 计划达成一致。

48 因此，本指导原则确定了为决策提供信息的 MIDD 证据的评估框架（第 2 节），及其  
49 在“计划和监管互动”至“实施、报告和提交”过程中的使用方法。该过程分为五个  
50 不同的连续活动。指导原则概述（表 1）提供了这些活动与相关指导原则章节和小节之  
51 间的联系。某些活动可能并非总是必需的，可以考虑合并或同时进行。同样，活动顺  
52 序也不一定单向，因为新出现的数据和见解可能会要求重复进行某些活动。

53

54 表 1: 指导原则概览: MIDD 顺序与相应指导原则章节

阶段	计划和监管互动		实施、报告和提交		
活动顺序	关键评估要素	与监管机构互动以及为决策提供信息的其他考虑	模型评价	模型分析报告	用于监管互动和监管递交的资料整理
	<ul style="list-style-type: none"> <li>目标问题</li> <li>使用背景</li> <li>模型作用</li> <li>错误决策的后果</li> <li>模型风险</li> <li>模型影响</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>拟定 MIDD 的适当性</li> <li>模型评价和模型结果的技术标准<sup>1</sup></li> </ul> 应记录这些内容（例如，在模型分析计划[MAP]中）。	<ul style="list-style-type: none"> <li>校核</li> <li>验证</li> <li>适用性评估</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>模型分析报告（MAR）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>监管文件，包括</li> <li>+ MIDD 证据评估结果</li> <li>+ 引用所有相关 MAP 和 MAR</li> </ul>
相关指导原则章节	第 2.1 节和附录 1	第 2.2 和 4.1 节以及附录 1	第 3 节	第 4.2 节和附录 2	第 2 节和第 4.3 节以及附录 1

注：本表中所用术语的定义见相关指导原则章节。  
<sup>1</sup> 通过 M&S（即通过基于模型的预测或模拟）得出的结果和相关结论通常与目标问题相适应。

为决策提供信息

## 55 2 MIDD 证据的评估框架

56 本节描述了为决策提供信息的 MIDD 证据评估的关键概念。为了支持监管互动和资料  
57 提交，附录 1 中提供了 MIDD 证据评估表（以下简称“评估表”）。

58 药物研发者应将该评估表用作与监管机构沟通的工具，以增加透明度，并在计划阶段  
59 提供其对 MIDD 的理解。鼓励药物研发者在寻求早期多学科监管意见之前，先使用评  
60 估表达成多学科共识。尽早与监管机构达成一致有助于后续 MIDD 证据的接受。

61 以下子章节在方框中提供了评估表中相关要素的定义，然后对使用评估表提供说明和  
62 指导。

### 63 2.1 关键评估要素

64 关键评估要素及其定义如下所示。风险和影响评估的结果分别表示为“模型风险”和  
65 “模型影响”。模型风险是确定模型评价要求的关键。模型风险和模型影响均用于  
66 MIDD 计划、沟通和证据评估。

- 目标问题：期望 MIDD 回答的问题。
- 使用背景：对模型及其在回答目标问题时的具体作用和范围的描述。背景应简要描述模型、用于构建模型的数据、模型结果的具体作用以及有助于回答目标问题的其他数据或证据。
- 模型作用：考虑到其他相关信息的作用，模型结果在决策中的预期权重。
- 错误决策的后果：若根据所有可用信息而做出错误决策所产生的后果（例如，关于患者安全性和/或有效性）。
- 模型风险：模型结果对可能的错误决策及其后续潜在不良后果的影响程度。模型风险应理解为在解决特定目标问题背景下的风险，不应将其视为 MIDD 或 M&S 的内在风险。模型风险评估应用于计划和协调模型评价的要求，并应用于确定 MIDD 证据评估结果。模型评价应与模型风险相称，并随着风险增大而加

强（见第 3 节）。

- 模型影响：相较于当前监管期望或标准，模型结果在回答目标问题时的贡献程度。模型影响评估应作为沟通和早期协调的一部分，并将用于确定 MIDD 证据评估结果。

67

68 模型风险和模型影响评估是一个多步骤过程，具体如下：

- 69 ● 指明目标问题：第一步，明确说明将通过 MIDD 解答的目标问题。这样可以提供一个有助于指导多学科讨论的框架。应注意的是，目标问题可能比模型的预期用途更  
70 广泛。  
71

- 72 ● 确定使用背景：应简洁、清晰和明确地描述模型、用于构建模型的数据、模型结果  
73 的具体作用以及有助于回答目标问题的其他数据或证据。

- 74 ● 进行模型风险评估：通过 (i) 模型结果在某一决策的总体证据中的贡献程度，即模  
75 型影响，以及 (ii) 错误决策的潜在后果，综合确定模型风险。应根据目标问题  
76 和使用背景，对模型影响和错误决策后果二者均进行描述并分级为低、中或高，并证  
77 明分级的合理性。应对产生的模型风险进行描述并分级为低、中或高，并证明分级  
78 的合理性。

- 79 ● 进行模型影响评估：应对监管影响程度进行描述并分级为低、中或高，并证明分级  
80 标准的合理性。

81 低、中或高分级可能会因具体情况而异，这使得证明分级合理性至关重要。

## 82 2.2 与监管机构互动以及为决策提供信息的其他考虑因素

83 除了第 2.1 节中描述的关键要素外，还应包括以下内容，以便为与 MIDD 计划和/或  
84 MIDD 证据提交相关的决策提供信息，并应提供给监管机构进行相关监管互动。

85

MIDD 计划阶段：<sup>4,5</sup>

- 拟定 MIDD 的适当性：提出理由，说明拟定 MIDD 为何适合回答目标问题并涵盖相关关键假设和所需数据。
- 技术标准：用于确定模型可接受性的模型评价和模型结果关键标准的总结和依据（例如，使用生物等效性接受限值等接受标准）。

MIDD 证据提交阶段：<sup>4,6</sup>

- 模型评价：简要讨论模型技术评价<sup>7</sup>的主要结果和结论。
- MIDD 证据评估结果：<sup>8</sup>对用于回答目标问题的 MIDD 证据的多学科评估的简要总结。

86

87 为了促进监管互动，药物研发者应提供拟定 MIDD 的适当性依据，并强调随着模型风  
88 险增大，应加强模型评价（见第 3 节）。

89 应记录技术标准的详细信息（例如，在模型分析计划[MAP]或会议背景材料中记录；见  
90 第 4.3 节），并鼓励药物研发者与监管机构共享信息以达成一致；当模型风险高时这点  
91 尤为重要（见第 4.1 节）。如果出现新信息或数据，且需变更技术标准，则鼓励药物研  
92 发者与监管机构进一步达成一致（见第 2.1 节）。

93 在 MIDD 证据提交阶段，除了模型技术评价的关键结果总结之外，药物研发者还应提  
94 供模型风险和影响评估结果。药物研发者应提供对 MIDD 证据评估结果的初步结论。

---

<sup>4</sup> 一般而言，MIDD 计划和 MIDD 证据提交是按顺序进行的。在实践中，与 MIDD 计划和证据提交相关的主题也可能在同一监管互动中解决。

<sup>5</sup> 这些项目也应在 MIDD 证据提交阶段提供。

<sup>6</sup> 本文中的“提交”是指在药物的整个生命周期中向监管机构提供药物相关信息。

<sup>7</sup> 使用第 0 节中描述的模型评价原则，特别关注技术标准。

<sup>8</sup> 本文中的“评估”并不指任何监管审查活动或流程。

95 在 MIDD 计划和证据提交阶段寻求监管意见时，鼓励药物研发者直接请求监管机构的  
96 MIDD 专家以及其他专家根据使用背景进行审查和提供意见。鼓励药物研发者总结和  
97 分享从其他监管机构收到的关于同一主题的互动结论和意见。

98 如第 2 节引言中所述，鼓励尽早寻求多学科监管意见，并促进后续对拟定应用的接受，  
99 尤其是在 M&S 方法较新或模型风险和/或模型影响预计较高的情况下。

### 100 3 模型评价

101 本节概述了模型评价要素（即校核、验证和适用性评估）和相关一般建议。这些要素  
102 应用于确定模型对于目标问题回答的可接受性，形成 MIDD 证据评估的基础，为相关  
103 决策提供信息（见第 2 节）。模型评价应遵循与特定 M&S 方法相关的当前公认标准和  
104 /或科学实践，并与模型风险相称（见第 2 节）。

105 本节中对模型评价的描述和一般建议有意从较高层面呈现，以利于涵盖不同 M&S 方法。  
106 采取这些建议可确保采取适当行动，为决策提供信息。

107 模型评价的要素定义如下。

- 108 • 校核活动旨在确保用于处理数据和进行分析的用户生成的代码（即由编程语言或软  
109 件用户编写的指令）无误，反映模型假设的方程及其在编程语言或软件中的表示正  
110 确，且计算准确。
- 111 • 验证活动旨在评估模型稳健性和性能的充分性。验证活动包括评估以下各项的相关  
112 性和适当性：数据、模型的概念形式（即整体结构和复杂性）、模型假设、模型开  
113 发方法以及模型性能和外部验证的图形和数值方法。一个重大基本原则是模型与数  
114 据、先验信息和知识之间的比较。
- 115 • 模型适用性（也称为“符合目的”）描述了数据和模型在回答目标问题方面的相关  
116 性和充分性。在对验证和校核结果进行评估后，应针对每个目标问题进行适用性评  
117 估。



118 以下是对模型评价要素的一般建议。

## 119 校核

- 120 • 应记录关键用户生成代码、公式和计算的校核结果，且可供监管机构审查。
- 121 • 应记录计算机软件（用于 M&S 相关数据管理和分析）的质量保证结果，包括适当  
122 的软件测试程序，以及安装和版本追踪。有关软件验证的更多信息，请参考 ICH E6  
123 指导原则。

## 124 验证和适用性

- 125 • 应证明数据在回答目标问题方面的相关性和适当性。应提供排除数据的理由，并评  
126 估出现偏倚的可能性。一般而言，应在 MAP 和模型分析报告（MAR）中指定、证  
127 明并记录数据选择、相关转换和缺失值填补情况。
- 128 • 模型结构和参数应与药物特性、药理学、生理学和疾病病理生理学（如相关）的现  
129 有知识一致。
- 130 • 应明确识别关键的 M&S 假设<sup>9</sup>，考虑替代方案，并当其与模型适用性相关时进行描  
131 述和论证。
- 132 • 应考虑 M&S 方法的特定问题（例如，基于模型的荟萃分析的选择偏差、机制模型  
133 的知识缺口或人工智能/机器学习模型的过拟合）。
- 134 • 应评估模型稳健性，以表征对数据、参数、假设和相关不确定性（例如，敏感性分  
135 析）的依赖性。
- 136 • 模型性能（如精度和偏差）应满足与特定 M&S 方法相关的通用技术标准，并应使  
137 用图形和数值指标进行评估。在模型评价中，应优先采用与相关问题和相关分析目  
138 标（见附录 2）有关的指标。如第 2.2 节所述，鼓励药物研发者使用评估表在  
139 MIDD 计划阶段就技术标准与监管机构达成一致。

---

<sup>9</sup> 假设包括但不限于数据（例如缺失值填补）、模型结构和参数（例如基于先验信息的推导或固定的结构和参数）以及模型的数学或统计方面。

- 140 • 鼓励采用独立数据进行外部验证，以评估模型性能的充分性，并在满足相关技术标  
141 准时增加对其拟定应用的信心。
- 142 • 应充分描述模拟方法和场景，以便能够评估其合理性以及与模型适用性的相关性，  
143 并考虑参数和假设的不确定性。
- 144 • 建议预先确定涵盖模型评价活动和技术标准的 MAP（见第 4.1 节）。对拟定分析进  
145 行变更应有适当理由，并应记录在 MAR 中。

#### 146 **4 MIDD 报告和提交**

147 以下章节中提供了关于 MAP（第 4.1 节）、MAR（第 4.2 节）以及监管互动和提交相  
148 关文件（包括评估表）（第 4.3 节）的建议。

##### 149 **4.1 模型分析计划（MAP）**

150 建议在 MAP 中预先确定并记录每次模型分析。MAP 的相关要素通常包括引言、目的  
151 （包括预期模型结果）、数据和方法（例如，技术标准的详细信息），且应与相应  
152 MAR 章节（见第 4.2 节和附录 2）保持一致。在监管互动期间提供 MAP 可以促进讨论  
153 （见第 2.2 节）。当模型风险为高时，这一点尤其重要。

##### 154 **4.2 模型分析报告（MAR）**

155 提交给监管机构的模型分析结果都应记录在 MAR 中。有关 MAR 章节的描述，请参见  
156 附录 2。应使用相应的评估表，以总结单个 MAR 或多个 MAR 中支持相关问题答案的  
157 关键模型结果（见第 4.3 节和附录 1）。如果制定了 MAP，则应提供相关的 MAR。

##### 158 **4.3 监管互动和提交的资料整理**

159 以下是对 MIDD 证据记录的一般建议。

- 160 • 多次 MAR 和/或其他来源的 MIDD 证据支持一个相关问题时，应在评估表中简洁地  
161 提供综合摘要。应在会议背景材料或通用技术文件章节中提供更多详细信息，并交  
162 叉引用来源文件。

- 163 • 评估表和所有相关文件（如 MAP、MAR、临床研究报告）应根据相关问题引用或  
164 纳入相应监管文件（如会议背景材料、通用技术文件章节）的最合适章节。
  
- 165 • 所有支持所提交 MIDD 证据的独立文件、M&S 分析中所用数据、模型编码脚本  
166 （例如，群体药代动力学的基础和最终模型）以及其他相关电子文件、定义文件和  
167 所用脚本均应提交，以供监管审查和评估。
  
- 168 • 鼓励在会议背景材料和其他相关监管文件中纳入关于 MIDD 的相关监管反馈摘要。

## 169 附录 1 MIDD 证据评估表

项目	定义	说明	录入
<b>关键评估要素</b>			
目标问题 <sup>1</sup>	期望 MIDD 回答的问题。	陈述目标问题。	
使用背景	对模型及其在回答目标问题时的具体作用和范围的描述。	应简洁、清晰和明确地描述模型、用于构建模型的数据、模型结果的具体作用以及有助于回答目标问题的其他数据或证据。	
模型作用	考虑到其他相关信息的作用，模型结果在决策中的预期权重。	描述模型作用；考虑到为决策提供信息的其他相关信息（例如，非临床和临床信息），将作用分级为低、中或高；并证明分级的合理性。	
错误决策的后果	若根据所有可用信息而做出错误决策所产生的后果（例如，关于患者安全性和/或有效性）。	描述错误决策的后果；根据错误决策对患者安全性和有效性可能造成后果的严重程度，将后果分级为低、中或高；并证明分级的合理性。	
模型风险 <sup>2</sup>	模型结果对可能的错误决策及其后续潜在不良后果的影响程度。	描述风险；根据模型影响和错误决策后果的分级，将风险分级为低、中或高；并证明分级的合理性。	
模型影响	相对于当前监管期望或标准，模型结果对回答目标问题的贡献程度。	描述影响；考虑到当前监管预期或标准，将影响分级为低、中或高；并证明分级的合理性。	
<b>MIDD 计划阶段<sup>3</sup></b>			
以下各行内容将在 MIDD 计划阶段完成。			
拟定 MIDD 的适当性	提出理由，说明拟定 MIDD 为何适合回答目标问题并涵盖相关关键假设和所需数据。	包括充分的描述和理由，以促进监管互动，确定拟定 MIDD 就目标问题回答的适当性。	
技术标准	用以确定模型可接受性的模型评价和模型结果关键标准的总结与依据（例如，使用生物等效性接受限值等接受标准）。	包括对模型评价和模型结果评估技术标准的描述，应包括相关参数的足够详细信息。	
<b>MIDD 证据提交阶段</b>			
将在数据收集和模型执行后的 MIDD 证据提交阶段填写以下各项/各行内容。			
模型评价	简要讨论模型技术评价 <sup>4</sup> 的主要结果和结论。	描述关键结果如何与技术标准进行比较并满足技术标准，并就模型性能和模型结果的可接受性得出结论，详细信息在适当的监管资料中提供（见第 4 节）。	

## ICH M15 指导原则

项目	定义	说明	录入
<b>MIDD 证据评估结果<sup>5</sup></b>	对回答目标问题的 MIDD 证据的多学科评估的简要总结。	参考 MIDD 评估框架要素，针对回答目标问题的 MIDD 证据的可接受性进行多学科综合评估和总结。	
<sup>1</sup> 如果计划使用 MIDD 来回答不同的目标问题，建议为每个问题使用单独表格。 <sup>2</sup> 模型风险应理解为在解决特定目标问题背景下的风险，不应将其视为 MIDD 或 M&S 的内在风险。 <sup>3</sup> 也应在 MIDD 证据提交阶段提供这些项目。 <sup>4</sup> 使用第 3 节中描述的模型评价原则，特别关注技术标准。 <sup>5</sup> 本文中的“评估”并不指任何监管审查活动或流程。			

170

## 171 附录 2 模型分析报告内容

172 本附录提供 MAR 中常见的关键内容，但具体内容可能因所用具体 M&S 方法而异。如  
 173 4.2 节所述，单个 MAR 或多个 MAR 均可提供回答目标问题的模型结果。MAR 部分，  
 174 尤其是目的，可与特定目标问题直接一致，或者可以有更宽的视角。

章节	内容
执行摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 分析的目的和基本原理</li> <li>• 数据和方法的简要总结</li> <li>• 结果和结论的简要总结</li> </ul>
引言	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 分析的基本原理</li> <li>• 相关背景信息和知识</li> <li>• 如适用，与既往提交报告相关的已有分析的描述</li> </ul>
目的	分析目的
数据和方法	描述以下内容。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 数据来源               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 源数据纳入和排除的标准和理由</li> <li>◦ 研究和/或试验的相关设计要素</li> </ul> </li> <li>• M&amp;S 方法、模型开发和策略方法（例如，开发顺序、数学方法和技术标准；见第 2 节和第 3 节）</li> <li>• 模型评价方法（即，校核、验证和适用性；见第 3 节）</li> <li>• 如适用，预测和模拟方法和场景</li> </ul>
结果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 适当的数据描述，包括图形和/或表格展示。应描述分析中排除的数据，以及合适的理由。</li> <li>• 模型开发和模型评价的结果，包括图形和/或表格展示，以及预测和模拟（如适用）</li> <li>• 任何 MAP 的偏离应予以描述并说明合理性。</li> </ul>
讨论	结合以下内容进行结果解读，包括数据和 M&S 的充分性和潜在局限性，以及临床意义和/或其他推断。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• MAP 偏离</li> <li>• 模型评价（包括技术标准和模型适用性）</li> <li>• 相关非临床和临床信息和知识，如适用</li> </ul>
结论	分析结论
参考资料	覆盖分析所用数据来源的参考资料列表（例如，生物分析报告、临床研究报告、实验室报告或文献）
附录	MAR 中交叉引用的其他材料，例如： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 补充数据的描述和模型开发和评价结果，包括图形和/或表格展示，如适用</li> <li>• 关键模型的用户生成代码</li> </ul>

175

## 176 附录 3 术语表

177 以下关键术语和定义清单旨在促进对本指导原则的一致理解和应用。

178 **模型的适用性：**描述数据和模型在解决目标问题方面的相关性和充分性。

179 **拟定 MIDD 的适当性：**拟定 MIDD 适于回答目标问题且涵盖相关关键假设和所需数据  
180 的逻辑依据。

181 **错误决策的后果：**若根据所有可用信息而做出错误决策所产生的后果（例如，对于患  
182 者安全性和/或有效性）。

183 **使用背景：**对模型及其在回答目标问题时的具体作用和范围的描述。

184 **MIDD 证据：**使用 MIDD 证据评估框架（包括模型评价）确定的，适于为回答目标问  
185 题提供信息的模型结果。

186 **模型评价：**一般而言，模型评价是指模型表现的校核、验证和适用性评估。就评估表  
187 而言，模型评价是指模型技术评价的主要结果和结论的简要讨论。

188 **模型影响：**相较于当前监管期望或标准，模型结果对回答目标问题的贡献程度。

189 **模型作用：**考虑到其他相关信息的作用，模型结果在决策中的预期权重。

190 **模型引导的药物研发（MIDD）：**策略性采用计算 M&S 方法，整合非临床和临床数据、  
191 先验信息和知识（例如药物和疾病特征）以生成证据。

192 **模型结果：**通常与目标问题相适应，通过 M&S（即通过基于模型的预测或模拟）得出  
193 的结论。这些结论可以作为潜在的 MIDD 证据通过相关框架进行评估。

194 **模型风险：**模型结果对可能的错误决策及其后续潜在不良后果的影响程度。

195 **MIDD 证据评估结果：**对回答目标问题的 MIDD 证据的多学科评估的简要总结。本文  
196 中的“评估”并不指任何监管审查活动或流程。

197 **目标问题：**期望 MIDD 回答的问题。

198 **技术标准：** 确定模型可接受性的模型评价和模型结果的关键标准的汇总和依据（例如，  
199 使用生物等效性接受限值等接受标准）。

200 **验证：** 旨在评估模型稳健性和性能的充分程度的过程。

201 **校核：** 旨在确保处理数据和进行分析的用户生成代码（即由编程语言或软件用户编写  
202 的指令）无误，反映模型假设的方程及其在编程语言或软件中的表示正确，且计算准  
203 确的过程。



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

**ICH HARMONISED GUIDELINE**

**GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG  
DEVELOPMENT**

**M15**

Draft version

Endorsed on 06 November 2024

*Currently under public consultation*

*At Step 2 of the ICH Process, a consensus draft text or guideline, agreed by the appropriate ICH Expert Working Group, is transmitted by the ICH Assembly to the regulatory authorities of the ICH regions for internal and external consultation, according to national or regional procedures.*

**M15**  
**Document History**

<b>Code</b>	<b>History</b>	<b>Date</b>
M15	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	06 November 2024

**Legal notice:** *This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.*

*The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.*

*The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.*

## ICH HARMONISED GUIDELINE

# GENERAL PRINCIPLES FOR MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT

## M15

### ICH Consensus Guideline

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
1.1. Objective of the Guideline.....	4
1.2. Background.....	4
1.3. Scope of the Guideline .....	5
1.4. Outline of the Guideline .....	5
<b>2. FRAMEWORK FOR ASSESSMENT OF MIDD EVIDENCE</b> .....	<b>7</b>
2.1. Key Assessment Elements .....	7
2.2. Additional Considerations for Interaction with Regulators and to Inform Decision-Making .....	9
<b>3. MODEL EVALUATION</b> .....	<b>10</b>
<b>4. MIDD REPORTING AND SUBMISSION</b> .....	<b>13</b>
4.1. Model Analysis Planning (MAP) .....	13
4.2. Model Analysis Reporting (MAR) .....	13
4.3. Documentation for Regulatory Interactions and Submissions .....	13
<b>Appendix 1 TABLE FOR ASSESSMENT OF MIDD EVIDENCE</b> .....	<b>15</b>
<b>Appendix 2 MODEL ANALYSIS REPORT CONTENT</b> .....	<b>17</b>
<b>Appendix 3 GLOSSARY</b> .....	<b>18</b>

1 **1. INTRODUCTION**

2 **1.1. Objective of the Guideline**

3 This guideline provides general recommendations for planning, model evaluation, and  
4 documentation of evidence derived from Model-Informed Drug Development (MIDD),  
5 hereafter “MIDD evidence.”<sup>1</sup> It establishes a harmonized assessment framework (including  
6 associated terminology) for MIDD evidence.

7 **1.2. Background**

8 For the purposes of this guideline, MIDD is defined as the strategic use of computational  
9 modeling and simulation (M&S)<sup>2</sup> methods that integrate nonclinical and clinical data, prior  
10 information, and knowledge (e.g., drug<sup>3</sup> and disease characteristics) to generate evidence.

11 The generated evidence is used to inform drug development and decision-making by drug  
12 developers, regulatory authorities, and other stakeholders.

13 M&S methods include but are not limited to the following.

- 14 • Population pharmacokinetics
- 15 • Physiologically based pharmacokinetics and biopharmaceutics
- 16 • Dose-exposure-response
- 17 • Model-based meta-analysis
- 18 • Quantitative systems pharmacology and toxicology
- 19 • Agent-based models

---

<sup>1</sup> MIDD evidence is defined as model outcomes that have been determined by application of the MIDD evidence assessment framework including Model Evaluation to be appropriate to inform the answer to the Question of Interest.

<sup>2</sup> While it is acknowledged that they are not always synonymous, the terms “model” or “modeling” are often used in this guideline to represent “M&S” to improve readability and reflect commonly used terminology.

<sup>3</sup> For the purpose of this guideline, the term “drug” is considered synonymous with investigational product, medicine, medicinal product, biological product, and pharmaceutical product; this includes “drugs” for which marketing authorization is sought.

- 20 • Disease progression models
- 21 • Artificial intelligence/machine learning

### 22 **1.3. Scope of the Guideline**

23 This ICH M15 Guideline on MIDD applies to both current and emerging M&S methods and  
24 applications. It focuses on assessment of MIDD evidence and provides recommendations for  
25 related regulatory interactions, reporting, and submission. This guideline is intended to facilitate  
26 a multidisciplinary understanding of MIDD and associated evidence generation. It should be  
27 used in conjunction with relevant topic-specific ICH guidelines (e.g., E4, E5, E6, E7, S7B,  
28 E11[R1]/E11A, E14, M12, E17, and E9/E9[R1]).

29 This guideline does not include details regarding technical aspects of model development.  
30 Model development should follow the general recommendations outlined in this guideline in  
31 conjunction with current accepted standards and/or scientific practices for the M&S method(s).

### 32 **1.4. Outline of the Guideline**

33 Drug development is a sequential and iterative process where MIDD can play an important  
34 strategic role. When MIDD evidence may contribute to the answer to Questions of Interest,  
35 early planning allows the data to be generated to be incorporated into the overall drug  
36 development plan. It is expected that new Questions of Interest may emerge, and the associated  
37 plan could evolve as data and knowledge accumulate. Some of these iterations may require  
38 engagement with regulatory authorities to gain alignment on the MIDD planning.

39 Accordingly, this guideline defines the framework for assessment of MIDD evidence to inform  
40 decision-making (Section 2) and its use across the sequence of “planning and regulatory  
41 interaction” through to “implementation, reporting, and submission.” This sequence is split into  
42 five distinct activities. The linkage between these activities and the relevant guideline sections  
43 and subsections is provided in the guideline overview (Table 1). It is recognized that some  
44 activities may not always be necessary, may be combined, or may happen concurrently.  
45 Similarly, the sequence of activities may not necessarily be in one direction, as newly arising  
46 data and insights may require some to be repeated.

47 **Table 1: Guideline Overview: Sequence of MIDD in Relation to the Relevant Guideline Sections**

Stages	Planning and Regulatory Interaction		Implementation, Reporting, and Submission		
Sequence of Activities	Key Assessment Elements	Additional Considerations for Interaction with Regulator and to Inform Decision-Making	Model Evaluation	Model Analysis Reporting	Documentation for Regulatory Interactions and Submissions
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Question of Interest</li> <li>• Context of Use</li> <li>• Model Influence</li> <li>• Consequence of Wrong Decision</li> <li>• Model Risk</li> <li>• Model Impact</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appropriateness of Proposed MIDD</li> <li>• Technical Criteria for model evaluation and model outcomes<sup>1</sup></li> </ul> <p>These should be documented (e.g., in a Model Analysis Plan [MAP]).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verification</li> <li>• Validation</li> <li>• Applicability assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Model Analysis Report(s) (MAR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulatory documents, including                             <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Outcome of MIDD Evidence Assessment</li> <li>+ References to all relevant MAPs and MARS</li> </ul> </li> </ul>
Relevant Guideline Section	Section 2.1 and Appendix 1	Sections 2.2 and 4.1 and Appendix 1	Section 3	Section 4.2 and Appendix 2	Sections 2 and 4.3 and Appendix 1

Note: Terms used in this table are defined in relevant guideline sections.

<sup>1</sup> Results derived from M&S (i.e., via model-based predictions or simulations) and associated conclusions that are typically aligned to a Question of Interest.

**Inform Decision-Making**

48

49 **2. FRAMEWORK FOR ASSESSMENT OF MIDD EVIDENCE**

50 This section describes key concepts for assessing MIDD evidence to inform decision-making.  
51 To aid in regulatory interaction and submission, a table for assessment of MIDD evidence  
52 (hereafter “assessment table”) is provided in Appendix 1.

53 Drug developers should use the assessment table as a tool for communication within and  
54 between drug developers and regulatory authorities across multidisciplinary teams to increase  
55 transparency and provide an understanding of MIDD at the planning stage. Early alignment  
56 with regulatory authorities facilitates subsequent acceptance of MIDD evidence.

57 The following subsections are organized into boxes that provide definitions for the relevant  
58 assessment table elements, and then text providing instructions and guidance with respect to  
59 their use.

60 **2.1. Key Assessment Elements**

61 The key assessment elements and their definitions are shown below. The outcomes of the risk  
62 and impact assessments are denoted as “Model Risk” and “Model Impact.” Model Risk is key  
63 for determining the requirements for Model Evaluation. Both Model Risk and Model Impact  
64 are used for MIDD planning, communication, and evidence assessment.

- Question of Interest: The question that MIDD is intended to answer.
- Context of Use: A description of the model(s) and its specific role and scope to answer the Question of Interest. The context should be outlined as a concise, clear, and explicit description of the model, the data used to build the model, the specific role of the model outcomes, and the other data or evidence that will contribute to the answer to the Question of Interest.
- Model Influence: The intended weight of the model outcomes in decision-making considering the contribution of other relevant information.
- Consequence of Wrong Decision: The consequences (e.g., with respect to patient safety and/or efficacy) if a wrong decision is made, based on all available information.

- **Model Risk:** The contribution of the model outcomes to a possible wrong decision and subsequent potential undesirable consequences. Model Risk should be interpreted in the context of answering a specific Question of Interest and is not to be perceived as a risk intrinsic to MIDD or M&S. Model Risk assessment should be used for planning of, and alignment on, requirements for Model Evaluation and determination of the Outcome of the MIDD Evidence Assessment. The Model Evaluation should be commensurate with the Model Risk and be strengthened as it increases (see Section 3).
- **Model Impact:** The contribution of the model outcomes in relation to current regulatory expectations or standards in answering the Question of Interest. Model Impact assessment should be presented as part of communication and early alignment and will be used for determination of the Outcome of the MIDD Evidence Assessment.

65

66 The Model Risk and Model Impact assessment is a multiple-step process that is laid out as  
67 follows:

- 68 • **Specify the Question of Interest:** As a starting point, explicitly stating the Question of  
69 Interest that will be answered by MIDD provides a structure that helps inform  
70 multidisciplinary discussions. It should be noted that the Question of Interest can be broader  
71 than the intended use of the model.
- 72 • **Define the Context of Use:** Provide a concise, clear, and explicit description of the model,  
73 the data used to build the model, the specific role of the model outcomes, and the other data  
74 or evidence that will contribute to answering the Question of Interest.
- 75 • **Conduct a Model Risk assessment:** The Model Risk is decided by combining (i) the  
76 contribution of the model outcomes in the totality of evidence for a given decision,  
77 i.e., Model Influence; and (ii) the potential Consequences of a Wrong Decision. Both Model  
78 Influence and Consequence of Wrong Decision should be described and rated as low,  
79 medium, or high, as defined by the Question of Interest and Context of Use, and then the  
80 rating justified. The resulting Model Risk should be described and rated as low, medium, or  
81 high, and then the rating justified.



- 82 • Conduct a Model Impact assessment: The level of regulatory impact should be described  
83 and rated as low, medium, or high, and then the rating justified.

84 The rating of low, medium, or high may vary on a case-by-case basis, making the justification  
85 of the rating of greatest importance.

86 **2.2. Additional Considerations for Interaction with Regulators and to Inform**  
87 **Decision-Making**

88 In addition to the key elements described in Section 2.1, the following should be included to  
89 inform decision-making related to MIDD planning and/or MIDD evidence submission and  
90 should be provided to regulators for relevant regulatory interactions.

MIDD Planning Stage:<sup>4,5</sup>

- Appropriateness of Proposed MIDD: The rationale for why the proposed MIDD is suitable to answer the Question of Interest and cover the related key assumptions and required data.
- Technical Criteria: A summary and rationale of the key criteria for Model Evaluation and model outcomes to establish the acceptability of the model (e.g., using an acceptance standard such as bioequivalence acceptance limits).

MIDD Evidence Submission Stage:<sup>4,6</sup>

- Model Evaluation: A brief discussion of the key results and conclusions of the technical evaluation<sup>7</sup> of the model.
- Outcome of the MIDD Evidence Assessment:<sup>8</sup> A concise summary of the multidisciplinary assessment of the MIDD evidence to answer the Question of Interest.

---

<sup>4</sup> In general, MIDD planning and MIDD evidence submission occur sequentially. In practice, the same regulatory interaction may address topics related to MIDD planning and evidence submission.

<sup>5</sup> These items should also be provided at the MIDD Evidence Submission Stage.

<sup>6</sup> “Submission” in this context refers to relevant information provided to a regulatory authority throughout the lifecycle of a drug.

<sup>7</sup> Using the principles of Model Evaluation described in Section 3, with specific focus on Technical Criteria.

<sup>8</sup> “Assessment” in this context does not refer to any regulatory review activities or processes.

91 To facilitate regulatory interaction, drug developers should provide rationale for the  
92 Appropriateness of the Proposed MIDD with emphasis on the aspects of Model Evaluation  
93 (see Section 3) being strengthened as Model Risk increases.

94 The details of Technical Criteria should be documented (e.g., in a Model Analysis Plan [MAP]  
95 or meeting background materials; see Section 4.3), and drug developers are encouraged to share  
96 these with regulators for alignment; this is particularly important when Model Risk is high  
97 (see Section 4.1). If new information or data arise that result in changes to the Technical  
98 Criteria, drug developers are encouraged to seek further alignment (see Section 2.1).

99 For the MIDD Evidence Submission Stage, drug developers should include model risk and  
100 impact assessment outcome in addition to the summary of the key results of the technical  
101 evaluation of the model. The drug developer should provide their initial conclusions on the  
102 Outcome of the MIDD Evidence Assessment.

103 When regulatory input is sought at both MIDD Planning and Evidence Submission Stages, the  
104 drug developer is encouraged to directly request the review and input of a MIDD expert among  
105 other experts from the regulatory authority considering the Context of Use. The interactions and  
106 inputs received from other regulatory authorities on the same topic are encouraged to be  
107 summarized and shared.

108 As discussed in the introduction to Section 2, seeking early and multidisciplinary regulatory  
109 input is encouraged and facilitates subsequent acceptance of the proposed application,  
110 especially when M&S methods are novel or Model Risk and/or Model Impact is expected to be  
111 high.

### 112 **3. MODEL EVALUATION**

113 This section provides an overview of Model Evaluation elements (i.e., verification, validation,  
114 and applicability assessment) and related general recommendations. These elements should be  
115 used to determine the acceptability of the model(s) to answer the Question of Interest, forming  
116 the basis of MIDD evidence assessment to inform related decision-making (see Section 2).  
117 Model Evaluation should follow the current accepted standards and/or scientific practices  
118 associated with the specific M&S method(s) and be commensurate with Model Risk  
119 (see Section 2).

120 Descriptions of Model Evaluation and general recommendations in this section are intentionally  
121 presented at a high level to facilitate use across M&S methods. Adopting these  
122 recommendations ensures that appropriate actions have been taken to inform decision-making.

123 The elements of Model Evaluation are defined as follows:

- 124 • Verification activities aim to ensure user-generated codes (i.e., instructions written by the  
125 user of a programming language or software) for processing the data and conducting the  
126 analysis are error-free, equations reflecting the model assumptions and their representation  
127 in the programming language or software are correct, and calculations are accurate.
- 128 • Validation activities aim to assess the adequacy of the model robustness and performance.  
129 Validation activities include assessing the relevance and appropriateness of the following:  
130 the data, the model’s conceptual form (i.e., overall structure and complexity), the model  
131 assumptions, the approach to model development, and the graphical and numerical  
132 approaches to model performance and external validation. An important underlying  
133 principle is the comparison of the model versus data, prior information, and knowledge.
- 134 • Applicability of the model(s) (also referred to as “fit-for-purpose”) characterizes the  
135 relevance and the adequacy of the data and model’s contribution in answering a Question  
136 of Interest. Applicability should be assessed for each Question of Interest following  
137 assessment of validation and verification.

138 The following are general recommendations for the Model Evaluation elements:

139 **Verification**

- 140 • Verification of the key user-generated codes, equations, and calculations should be  
141 documented and available for review by regulatory authorities.
- 142 • The quality assurance of computer software used for M&S-related data management and  
143 analysis should be documented. This includes appropriate software testing procedures,  
144 including installation and version tracking. Refer to the ICH E6 Guideline for additional  
145 information on software validation.

146 **Validation and Applicability**

- 147 • The relevance and appropriateness of the data to answer the Question of Interest should be  
148 justified. The rationale for exclusion of data should be provided and the potential for bias  
149 assessed. In general, data selection, associated transformations, and imputations should be  
150 specified, justified, and documented in the MAP and Model Analysis Report (MAR).
- 151 • The model structure and parameters should be consistent with the available knowledge on  
152 drug characteristics, pharmacology, physiology, and disease pathophysiology, when  
153 relevant.
- 154 • Key M&S assumptions<sup>9</sup> should be explicitly identified, alternatives considered, and when  
155 relevant to model applicability, should be described and justified.
- 156 • M&S method-specific issues should be considered (e.g., selection bias for model -based  
157 meta-analysis, knowledge gaps for a mechanistic model, or overfitting for an artificial  
158 intelligence/machine learning model).
- 159 • Model robustness should be assessed to characterize the dependency on data, parameters,  
160 assumptions, and associated uncertainty (e.g., sensitivity analysis).
- 161 • Model performance (e.g., precision and bias) should meet general technical standards  
162 associated with the specific M&S method(s) and should be assessed using graphical and  
163 numerical metrics. The metrics that relate to the Question of Interest and associated analysis  
164 objective(s) (see Appendix 2) should be prioritized in Model Evaluation. As indicated in  
165 Section 2.2, drug developers are encouraged to gain alignment with regulatory authorities  
166 on Technical Criteria as part of the MIDD Planning Stage using the assessment table.
- 167 • External validation with independent data is encouraged in order to assess the adequacy of  
168 model performance and can increase confidence for its proposed application when  
169 associated Technical Criteria are fulfilled.

---

<sup>9</sup> Assumptions include but are not limited to data (e.g., imputation), model structure and parameters (e.g., derived or fixed based on prior information), and mathematical or statistical aspects of the model.

- 170 • Simulation method and scenarios should be described sufficiently to enable the evaluation  
171 of their plausibility and the relevance to model applicability and should account for  
172 parameter and assumption uncertainties.
- 173 • Predefined MAPs covering the Model Evaluation activities and Technical Criteria are  
174 recommended (see Section 4.1). Changes to the planned analyses should be justified, and  
175 these should be documented in the MAR.

#### 176 **4. MIDD REPORTING AND SUBMISSION**

177 The following section provides recommendations on MAPs (Section 4.1), MARs (Section 4.2),  
178 and documentation (including the assessment table) with respect to regulatory interactions and  
179 submissions (Section 4.3).

##### 180 **4.1. Model Analysis Planning (MAP)**

181 It is recommended to pre-define and document each model analysis in a MAP. Relevant  
182 elements of a MAP typically include the introduction, objectives (including intended model  
183 outcomes), data, and methods (e.g., details of technical criteria) that align with the  
184 corresponding MAR sections (Section 4.2 and Appendix 2). Provision of MAPs during  
185 regulatory interactions can facilitate discussions (see Section 2.2). This is particularly important  
186 when Model Risk is high.

##### 187 **4.2. Model Analysis Reporting (MAR)**

188 The results of each model analysis submitted to regulators should be documented in a MAR.  
189 Descriptions of MAR sections are provided in Appendix 2. Key model outcomes described in  
190 a single MAR or multiple MARs that support the answer to a Question of Interest should be  
191 summarized using the respective assessment table (see Section 4.3 and Appendix 1). If a MAP  
192 was developed, it should be provided with the associated MAR.

##### 193 **4.3. Documentation for Regulatory Interactions and Submissions**

194 The following are general recommendations for documentation of MIDD evidence:

- 195 • When MIDD evidence from multiple MARs and/or other sources supports a Question of  
196 Interest, an integrated summary should be provided in a concise manner within the

197 assessment table. Additional details should be provided in meeting background materials or  
198 Common Technical Document sections, with cross-references to source documentation.

199 • The assessment table and all relevant documents (e.g., MAPs, MARs, and clinical study  
200 reports) should be referenced or included in the most appropriate section(s) of the respective  
201 regulatory documentation (e.g., meeting background materials and Common Technical  
202 Document sections) in line with the Question of Interest.

203 • All stand-alone documents supporting submitted MIDD evidence, data used in  
204 M&S analyses, model coding scripts (e.g., the base and final models for population  
205 pharmacokinetics), and other relevant electronic files, definition files, and scripts used  
206 should be submitted or available for regulatory review and assessment.

207 • Inclusion of a summary of relevant regulatory feedback on MIDD is encouraged within  
208 background meeting materials and other relevant regulatory documents.

## 209 APPENDIX 1 TABLE FOR ASSESSMENT OF MIDD EVIDENCE

Item	Definition	Instruction	Entry
<b>Key Assessment Elements</b>			
<b>Question of Interest<sup>1</sup></b>	The question that MIDD is intended to answer.	State the Question of Interest.	
<b>Context of Use</b>	A description of the model(s) and its specific role and scope to answer the Question of Interest.	Provide a concise, clear, and explicit description of the model, the data used to build the model, the specific role of the model outcomes, and the other data or evidence that will contribute to the answer to the Question of Interest.	
<b>Model Influence</b>	The intended weight of the model outcomes in decision-making considering the contribution of other relevant information.	Describe the Model Influence; rate it as low, medium, or high considering other relevant information (e.g., nonclinical and clinical) to inform decision-making; and justify the rating.	
<b>Consequence of Wrong Decision</b>	The consequences (e.g., with respect to patient safety and/or efficacy) if a wrong decision is made, based on all available information.	Describe the consequence of a wrong decision; rate it as low, medium, or high based on the severity of the consequences a wrong decision may have on patient safety and efficacy; and justify the rating.	
<b>Model Risk<sup>2</sup></b>	The contribution of the model outcomes to a possible wrong decision and subsequent potential undesirable consequences.	Describe the risk; rate it as low, medium, or high based on the Model Influence rate and the Consequence of a Wrong Decision rate; and justify the rating.	
<b>Model Impact</b>	The contribution of the model outcomes in relation to current regulatory expectations or standards in answering the Question of Interest.	Describe the impact; rate it as low, medium, or high considering current regulatory expectations or standards; and justify the rating.	
<b>MIDD Planning Stage<sup>3</sup></b>			
The following items/rows are to be completed at the MIDD Planning Stage.			
<b>Appropriateness of Proposed MIDD</b>	The rationale for why the proposed MIDD is suitable to answer the Question of Interest and cover the related key assumptions and required data.	Include a description and justification sufficient to facilitate regulatory interaction on the appropriateness of the proposed MIDD to answer the Question of Interest.	
<b>Technical Criteria</b>	A summary and rationale of the key criteria for Model Evaluation and model outcomes to establish the acceptability of the model (e.g., using an acceptance standard such as bioequivalence acceptance limits).	Include a description of the Technical Criteria for the assessment of Model Evaluation and model outcome. This should include sufficient details on the relevant metric(s).	

ICH M15 Guideline

Item	Definition	Instruction	Entry
<b>MIDD Evidence Submission Stage</b>			
The following items/rows are to be filled at the MIDD Evidence Submission Stage after data collection and execution of the model.			
<b>Model Evaluation</b>	A brief discussion of the key results and conclusions of the technical evaluation <sup>4</sup> of the model.	Describe the key results and how they compare to and fulfill the Technical Criteria and conclude on the acceptability of the model performance and model outcome, with details being provided in the appropriate regulatory documentation (see Section 4).	
<b>Outcome of the MIDD Evidence Assessment<sup>5</sup></b>	A concise summary of the multidisciplinary assessment of the MIDD evidence to answer the Question of Interest.	Provide a multidisciplinary integrative assessment and conclusion for the acceptability of the MIDD evidence to contribute to the answer to the Question of Interest, referring to the MIDD assessment framework elements.	
<sup>1</sup> If MIDD is planned to answer different Questions of Interest, it is recommended to use separate tables for each question. <sup>2</sup> Model Risk should be interpreted in the context of answering a specific Question of Interest and is not to be perceived as a risk intrinsic to MIDD or M&S. <sup>3</sup> These items should also be provided at the MIDD Evidence Submission Stage. <sup>4</sup> Using the principles of Model Evaluation described in Section 3, with specific focus on Technical Criteria. <sup>5</sup> “Assessment” in this context does not refer to any regulatory review activities or processes.			



211 **APPENDIX 2 MODEL ANALYSIS REPORT CONTENT**

212 This appendix provides the key content typically found within a MAR, although the exact  
 213 content may vary depending on the specific M&S methodology employed. As noted in  
 214 Section 4.2, a single MAR or multiple MARs can provide model outcomes to answer  
 215 Question(s) of Interest. The sections of the MAR, especially the objectives, may align directly  
 216 with particular Question(s) of Interest or may have a broader perspective.

<b>Sections</b>	<b>Content</b>
<b>Executive Summary</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• An overview of the rationale for the analyses</li> <li>• A brief summary of the data and methods</li> <li>• A brief summary of the results and conclusions</li> </ul>
<b>Introduction</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The rationale for the analyses</li> <li>• Relevant background information and knowledge</li> <li>• If applicable, a description of pre-existing analyses with reference to previously submitted reports</li> </ul>
<b>Objectives</b>	The objectives of the analyses
<b>Data and Methods</b>	Descriptions of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data sources               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Criteria and rationale with respect to source data inclusion and exclusion</li> <li>○ Relevant design features of studies and/or experiments</li> </ul> </li> <li>• M&amp;S methods, model development, and strategic approaches (e.g., the sequence of development, numerical methods, and Technical Criteria; see Section 2 and Section 3)</li> <li>• Approaches for Model Evaluation (i.e., verification, validation, and applicability; see Section 3)</li> <li>• If applicable, prediction and simulation methods and scenarios</li> </ul>
<b>Results</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data description, including graphical and/or tabular displays, as appropriate. Data excluded during the analyses should be described along with appropriate rationale.</li> <li>• The results, including graphical and/or tabular displays, of model development and Model Evaluation, with predictions and simulations, if applicable</li> <li>• Any deviations from the MAP should be described and justified.</li> </ul>
<b>Discussion</b>	Interpretation of results, including the adequacy, potential limitations of the data and M&S, and clinical and/or other implications, taking into account: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deviations from the MAP</li> <li>• Model Evaluation (including Technical Criteria and applicability of the model)</li> <li>• Relevant nonclinical and clinical information and knowledge, if applicable</li> </ul>
<b>Conclusions</b>	The conclusions of the analyses
<b>References</b>	A references list covering the sources of data used for the analyses (e.g., bioanalytical reports, clinical study reports, laboratory reports, or literature)
<b>Appendices</b>	Additional materials cross-referenced in the MAR, for example: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplemental data descriptions and model development and evaluation results, including graphical and/or tabular displays, as appropriate</li> <li>• The user-generated code for the key model(s)</li> </ul>

217 **APPENDIX 3 GLOSSARY**

218 The following list of key terms and definitions is intended to promote consistent understanding  
219 and application of this guideline.

220 **Applicability of the model(s):**

221 Characterization of the relevance and the adequacy of the data and model's contribution in  
222 answering a Question of Interest.

223 **Appropriateness of Proposed MIDD:**

224 The rationale for why the proposed MIDD is suitable to answer the Question of Interest and  
225 cover the related key assumptions and required data.

226 **Consequence of Wrong Decision:**

227 The consequences (e.g., with respect to patient safety and/or efficacy) if a wrong decision is  
228 made, based on all available information.

229 **Context of Use:**

230 A description of the model(s) and its specific role and scope to answer the Question of Interest.

231 **MIDD evidence:**

232 Model outcomes that have been determined by application of the MIDD evidence assessment  
233 framework, including Model Evaluation, to be appropriate to inform the answer to the Question  
234 of Interest.

235 **Model Evaluation:**

236 Model Evaluation refers to performing verification, validation, and applicability assessment of  
237 the model. For purposes of the assessment table, this should be presented as a brief discussion  
238 of the key results and conclusions of the technical evaluation of the model.

239 **Model Impact:**

240 The contribution of the model outcomes in relation to current regulatory expectations or  
241 standards in answering the Question of Interest.

242 **Model Influence:**

243 The intended weight of the model outcomes in decision-making considering the contribution of  
244 other relevant information.

245 **Model-Informed Drug Development (MIDD):**

246 The strategic use of computational M&S methods that integrate nonclinical and clinical data,  
247 prior information, and knowledge (e.g., drug and disease characteristics) to generate evidence.

248 **Model outcomes:**

249 Results derived from M&S (i.e., via model-based predictions or simulations) and associated  
250 conclusions that are typically aligned to a Question of Interest. These can be assessed as  
251 potential MIDD evidence using the associated framework.

252 **Model Risk:**

253 The contribution of the model outcomes to a possible wrong decision and subsequent potential  
254 undesirable consequences.

255 **Outcome of the MIDD Evidence Assessment:**

256 A concise summary of the multidisciplinary assessment of the MIDD evidence to answer the  
257 Question of Interest. “Assessment” in this context does not refer to any regulatory review  
258 activities or processes.

259 **Question of Interest:**

260 The question that MIDD is intended to answer.

261 **Technical Criteria:**

262 A summary and rationale of the key criteria for Model Evaluation and model outcomes to  
263 establish the acceptability of the model (e.g., using an acceptance standard such as  
264 bioequivalence acceptance limits).

265 **Validation:**

266 A process that aims to assess the adequacy of the model robustness and performance.

267 **Verification:**

268 A process that aims to ensure user-generated codes (i.e., instructions written by the user of a  
269 programming language or software) for processing the data and conducting the analysis are  
270 error-free, equations reflecting the model assumptions and their representation in the  
271 programming language or software are correct, and calculations are accurate.

## 附件 2

## 化学仿制药尚未发布参比制剂目录（第八十九批）（征求意见稿）

序号	药品通用名	英文名	规格	持证商	备注 1	备注 2
89-1	硫酸拉罗替尼胶囊	Larotrectinib Sulfate Capsules/ 维泰凯 (VITRAKVI)	25mg (按 $C_{21}H_{22}F_2N_6O_2$ 计)	Bayer AG	国内上市的原研 药品	原研进口
89-2	硫酸拉罗替尼胶囊	Larotrectinib Sulfate Capsules/ 维泰凯 (VITRAKVI)	100mg (按 $C_{21}H_{22}F_2N_6O_2$ 计)	Bayer AG	国内上市的原研 药品	原研进口
89-3	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro (穆峰达)	按 $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ 计, 0.5ml:2.5mg	Eli Lilly and Company	国内上市的原研 药品	原研进口
89-4	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro (穆峰达)	按 $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ 计, 0.5ml:5mg	Eli Lilly and Company	国内上市的原研 药品	原研进口
89-5	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro (穆峰达)	按 $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ 计, 0.5ml:7.5mg	Eli Lilly and Company	国内上市的原研 药品	原研进口
89-6	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro (穆峰达)	按 $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ 计, 0.5ml:10mg	Eli Lilly and Company	国内上市的原研 药品	原研进口
89-7	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro	2.4ml:10mg	Eli Lilly Nederland B.V.	未进口原研药品	欧盟上市
89-8	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro	2.4ml:20mg	Eli Lilly Nederland B.V.	未进口原研药品	欧盟上市

序号	药品通用名	英文名	规格	持证商	备注 1	备注 2
89-9	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro	2.4ml:30mg	Eli Lilly Nederland B.V.	未进口原研药品	欧盟上市
89-10	替尔泊肽注射液	Tirzepatide Injection/ Mounjaro	2.4ml:40mg	Eli Lilly Nederland B.V.	未进口原研药品	欧盟上市
89-11	环磷酰胺注射液	Cyclophosphamide Injection	1000mg/10mL	Sandoz Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
89-12	多西环素干混悬剂	Doxycycline for Oral Suspension USP/ Doxycycline	25mg/5ml	Lupin Ltd	国际公认的同种 药品	美国橙皮书
89-13	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	10mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-14	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	15mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-15	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	20mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-16	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	30mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-17	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	40mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书

序号	药品通用名	英文名	规格	持证商	备注 1	备注 2
89-18	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	50mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-19	盐酸哌甲酯缓释胶囊	Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules/APTENSIO XR	60mg	RHODES PHARMACEUTICALS LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-20	多西他赛注射液(磺丁基-β-环糊精驱动型)	Docetaxel Injection /DOCIVYX	20MG/2ML	Avyxa Holdings LLC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-21	多西他赛注射液(磺丁基-β-环糊精驱动型)	Docetaxel Injection /DOCIVYX	80MG/8ML	Avyxa Holdings LLC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-22	多西他赛注射液(磺丁基-β-环糊精驱动型)	Docetaxel Injection /DOCIVYX	160MG/16ML	Avyxa Holdings LLC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-23	低钙腹膜透析液(乳酸盐-G4.25%)	Dianeal Low Calcium W/ Dextrose 4.25% In Plastic Container	含 4.25%葡萄糖: 5000ml	Baxter Healthcare Corporation	未进口原研药品	美国橙皮书
89-24	盐酸曲马多缓释胶囊	Tramadol Hydrochloride Extended-Release Capsules/CONZIP	100mg	CIPHER PHARMACEUTICALS INC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-25	盐酸曲马多缓释胶囊	Tramadol Hydrochloride Extended-Release Capsules/CONZIP	200mg	CIPHER PHARMACEUTICALS INC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-26	盐酸曲马多缓释胶囊	Tramadol Hydrochloride Extended-Release Capsules/CONZIP	300mg	CIPHER PHARMACEUTICALS INC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-27	唑尼沙胺口崩片	Zonisamide OD Tablets/ TRERIEF	每一片中含唑尼沙胺 25mg	住友ファーマ株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-28	唑尼沙胺口崩片	Zonisamide OD Tablets/ TRERIEF	每一片中含唑尼沙胺 25mg	住友ファーマ株式会社	未进口原研药品	日本上市

序号	药品通用名	英文名	规格	持证商	备注 1	备注 2
			尼沙胺 50mg			
89-29	唑尼沙胺散	Zonisamide Powder/ EXCEGRAN	每 1g 中含唑尼 沙胺 200mg	住友ファーマ株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-30	复方电解质醋酸钠木糖 醇注射液	Compound electrolyte sodium acetate xylitol injection / Klinisalz	500ml	扶桑薬品工業株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-31	佩玛贝特缓释片	Pemafibrate sustained-release tablets / PARMODIA XR	0.2mg	興和株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-32	佩玛贝特缓释片	Pemafibrate sustained-release tablets / PARMODIA XR	0.4mg	興和株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-33	双氯芬酸钠滴眼液	Diclofenac Sodium Ophthalmic Solution 0.1%/ジクロード点 眼液 0.1%	0.1% (5ml:5mg)	わかもと製薬株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-34	三磷酸腺苷二钠肠溶片	Adenosine Disodium Triphosphate Enteric-coated Tablets/ADETPHOS KOWA	20mg	興和株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-35	三磷酸腺苷二钠肠溶片	Adenosine Disodium Triphosphate Enteric-coated Tablets/ADETPHOS KOWA	60mg	興和株式会社	未进口原研药品	日本上市
备注	<p>1.目录中所列尚未在国内上市品种的通用名、剂型等，以药典委核准的为准。</p> <p>2.参比制剂目录公示后，未正式发布的品种将进行专题研究，根据研究结果另行发布。</p> <p>3.欧盟上市的参比制剂包括其在英国上市的同一药品。</p> <p>4.选择未进口参比制剂开展仿制药研究除满足其质量要求外，还需满足现行版《中国药典》和相关指导原则要求。</p> <p>5.放射性药物不同于普通化学药物，具有一定的特殊性如放射性、时效性、按放射性活度给药等特点，参比制剂主要用于明确其研发目标和基本要求，可根据其药物特性同时结合参比制剂的可获得性进行研究。</p>					

### 已发布化学仿制药参比制剂增补目录（征求意见稿）

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
89-36	玛巴洛沙韦干混悬剂	Baloxavir Marboxil for Suspension	40mg	Roche Pharma (Schweiz) AG	国内上市的原研药品	原研进口
89-37	注射用水溶性维生素	Water-soluble Vitamin for Injection/水乐维他	复方	费森尤斯卡比华瑞制药有限公司	经审核确定的国原研企业在中国境内生产的药品	原研地产化
89-38	达罗他胺片	Darolutamide Tablets/ Nubeqa	300mg	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.	未进口原研药品	美国橙皮书
89-39	高锝 <sup>[99mTc]</sup> 酸钠注射液	Sodium Pertechnetate ( <sup>99m</sup> Tc) Injection / ULTRA-TECHNEKOW FM	1-19 Ci/发生器	CURIUM US LLC	未进口原研药品	美国橙皮书
89-40	氮 <sup>137</sup> 斯汀氟替卡松鼻喷雾剂	Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate Nasal Spray/Dymista	每喷含盐酸氮 <sup>137</sup> 斯汀 137μg 和丙酸氟替卡松 50μg	MYLAN SPECIALTY LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-41	硫酸氢司美替尼胶囊	Selumetinib Hydrogen Sulfate Capsules/KOSELUGO	10mg（按 C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrClFN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 计）	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-42	硫酸氢司美替尼胶囊	Selumetinib Hydrogen Sulfate Capsules/KOSELUGO	25mg（按 C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrClFN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 计）	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	未进口原研药品	美国橙皮书
89-43	磷酸芦可替尼片	Ruxolitinib Phosphate Tablets /Jakavi	5mg	Novartis Europharm Limited	未进口原研药品	欧盟上市



序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注1	备注2
89-44	枸橼酸托法替布缓释片	Tofacitinib Citrate/XELJANZ prolonged-release tablets	11mg	Pfizer Europe	未进口原研药品	欧盟上市
89-45	卡马西平缓释片	Carbamazepine Sustained-Release Tablets	200 mg	Novartis Pharma S.A.S.	未进口原研药品	欧盟上市
89-46	卡马西平缓释片	Carbamazepine Sustained-Release Tablets	400 mg	Novartis Pharma S.A.S.	未进口原研药品	欧盟上市
89-47	联苯苄唑溶液	Bifonazole Solution/Canespor	1%	BAYER s.r.o.	未进口原研药品	欧盟上市
89-48	黄体酮阴道缓释凝胶	Progesterone Sustained-release Vaginal Gel/ Crinone	8% (90mg)	Merck Serono Limited	未进口原研药品	欧盟上市
89-49	多种油脂肪乳(C6-24)/氨基酸(16)/葡萄糖(13%)电解质注射液	Multi-oil Fat Emulsion(C6~24)/ Amino Acids (16)/ Glucose (13%) Injection/SmofKabiven	1206ml、1448 ml、1904 ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH/Fresenius Kabi Nederland BV	未进口原研药品	欧盟上市
89-50	酮洛芬凝胶贴膏	Ketoprofen Cataplasms	120mg,10cm×14cm	久光製薬株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-51	联苯乙酸搽剂	Felbinac Liniment/NAPAGELN Lotion 3%	3%	帝國製薬株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-52	米格列醇片	Miglitol Tablets/SEIBULE	25mg	三和化学研究所株式会社	未进口原研药品	日本上市
89-53	中性腹膜透析液(碳酸氢盐-G2.5%)	Reguneal Hca 2.5 Peritoneal Dialysis Solution	2500ml (906ml/1594ml)	バクスター株式会社	未进口原研药品	日本上市
8-179	盐酸替扎尼	Tizanidine Hydrochloride Tablets/Sirdalud	2mg(按 C9H8ClN5S)	Novartis Pharma GmbH/Novartis	未进口原研	增加变更后上市

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注1	备注2
	定片		计)	Farma S.p.A/Sandoz S.p.A.	药品	许可持有人 Sandoz S.p.A., 不限定产地
10-275	盐酸硫必利片	Tiapride Hydrochloride Tablets/ SEREPRILE	100mg(以 C15H24N2O4S 计)	Sanofi S.p.A./Sanofi.S.r.l.	欧盟上市	增加上市许可持有人 Sanofi.S.r.l. 不限定上市国
23-2	氨酚羟考酮片	Oxycodone and Acetaminophen Tablets	325mg;5mg	Vintage Pharmaceuticals LLC/ENDO OPERATIONS LTD	美国橙皮书	增加变更后上市许可持有人 ENDO OPERATIONS LTD
23-219	脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(19%)注射液	Fat Emulsion, Amino Acids (17) And Glucose (19%) Injection/Kabiven	1026ml	Fresenius Kabi AB	国内上市的原研药品	原研进口
23-220	脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(19%)注射液	Fat Emulsion, Amino Acids (17) And Glucose (19%) Injection/Kabiven	2053ml	Fresenius Kabi AB	国内上市的原研药品	原研进口
26-28	盐酸异丙嗪注射液	Promethazine Hydrochloride Injection/Phenergan; Fenegan	25mg/ml(以盐酸异丙嗪计)(1、2ml)	Aventis Pharma /Sanofi/Opella Healthcare UK Limited, trading as Sanofi	未进口原研药品	增加变更后上市许可持有人 Opella Healthcare UK Limited, trading as Sanofi
30-105	双氯芬酸钠贴剂	Diclofenac sodium patch/Voltaren	15mg/贴 (7cm×10cm)	ノバルティスファーマ株式会社/同仁医薬化工株式会社	未进口原研药品	增加上市许可持有人同仁医薬化工株式会社

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注1	备注2
30-106	双氯芬酸钠贴剂	Diclofenac sodium patch/Voltaren	30mg/贴 (10cm×14cm)	ノバルティスファーマ株式会社/同仁医 薬化工株式会社	未进口原研 药品	增加上市许可持 有人同仁医薬化 工株式会社
30-129	硫酸妥布霉素注射液	Tobramycin Sulfate Injection/Tobramycin Injection/Nebcin	2ml:80mg	Flynn Pharma Ltd.	未进口原研 药品	增加英文名 Tobramycin Injection
48-51	昂丹司琼口溶膜	Ondansetron Oral Soluble Film/ Setofilm	4mg	Norgine Pharmaceuticals Limited/Norgine de España,S.L.U	未进口原研 药品	增加上市许可持 有人 Norginede España,S.L.U
48-52	昂丹司琼口溶膜	Ondansetron Oral Soluble Film/ Setofilm	8mg	Norgine Pharmaceuticals Limited/Norgine de España,S.L.U	未进口原研 药品	增加上市许可持 有人 Norginede España,S.L.U
54-19	苯磺酸米诺巴林片/苯磺酸美洛加巴林片	Mirogabalin Besilate Tablets/Tarlige	5mg (以 C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 计)	第一三共株式会社	未进口原研 药品	药品通用名称修 订为苯磺酸美洛 加巴林片
54-20	苯磺酸米诺巴林片/苯磺酸美洛加巴林片	Mirogabalin Besilate Tablets/Tarlige	10mg(以 C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 计)	第一三共株式会社	未进口原研 药品	药品通用名称修 订为苯磺酸美洛 加巴林片
54-21	苯磺酸米诺巴林片/苯磺酸美洛加巴林片	Mirogabalin Besilate Tablets/Tarlige	15mg(以 C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 计)	第一三共株式会社	未进口原研 药品	药品通用名称修 订为苯磺酸美洛 加巴林片
81-44	苯磺酸米诺	Mirogabalin Besilate Tablets/Tarlige	2.5mg (以	第一三共株式会社	未进口原研	药品通用名称修

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注1	备注2
	巴林片/苯磺酸美洛加巴林片		C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 计)		药品	订为苯磺酸美洛加巴林片
55-35	中性腹膜透析液(碳酸氢盐-G1.5%)	Reguneal Hca 1.5 Peritoneal Dialysis Solution	2000ml (725ml/1275ml)	バクスター株式会社 /株式会社ヴァンティ イブ	未进口原研 药品	增加变更后上市 许可持有人株式 会社ヴァンティ ブ
55-38	中性低钙腹膜透析液(碳酸氢盐-G1.5%)	Reguneal Lca 1.5 Peritoneal Dialysis Solution/レギュニール Lca 1.5 腹膜透析液	2000ml (725ml/1275ml)	バクスター株式会社 /株式会社ヴァンティ イブ	未进口原研 药品	增加变更后上市 许可持有人株式 会社ヴァンティ ブ
75-77	中性腹膜透析液(碳酸氢盐-G1.5%)	Reguneal Hca 1.5 Peritoneal Dialysis Solution	2500ml (906ml/1594ml)	バクスター株式会社 /株式会社ヴァンティ イブ	未进口原研 药品	增加变更后上市 许可持有人株式 会社ヴァンティ ブ
75-79	中性低钙腹膜透析液(碳酸氢盐-G1.5%)	Reguneal Lca 1.5 Peritoneal Dialysis Solution/レギュニール Lca 1.5 腹膜透析液	2500ml (906ml/1594ml)	バクスター株式会社 /株式会社ヴァンティ イブ	未进口原研 药品	增加变更后上市 许可持有人株式 会社ヴァンティ ブ
75-80	中性低钙腹膜透析液(碳酸氢盐-G1.5%)	Reguneal Lca 1.5 Peritoneal Dialysis Solution/レギュニール Lca 1.5 腹膜透析液	5000ml (1812ml/3188ml)	バクスター株式会社 /株式会社ヴァンティ イブ	未进口原研 药品	增加变更后上市 许可持有人株式 会社ヴァンティ ブ
77-13	注射用苜星青霉素	Benzathine Benzylpenicillin for Injection/EXTENCILLINE/BENZETACIL	1.2 MUI/Vial	Laboratoires Delbert/Laboratorio Reig Jofre S.A.	未进口原研 药品	增加上市许可持 有人 Laboratorio Reig Jofre S.A.

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注1	备注2
77-14	注射用苄星青霉素	Benzathine Benzylpenicillin for Injection/EXTENCILLINE/BENZETACIL	2.4 MUI/Vial	Laboratoires Delbert/Laboratorio Reig Jofre S.A.	未进口原研药品	增加上市许可持有人 Laboratorio Reig Jofre S.A.
备注	<p>1.目录中所列尚未在国内上市品种的通用名、剂型等，以药典委核准的为准。</p> <p>2.参比制剂目录公示后，未正式发布的品种将进行专题研究，根据研究结果另行发布。</p> <p>3.欧盟上市的参比制剂包括其在英国上市的同一药品。</p> <p>4.选择未进口参比制剂开展仿制药研究除满足其质量要求外，还需满足现行版《中国药典》和相关指导原则要求。</p> <p>5.放射性药物不同于普通化学药物，具有一定的特殊性如放射性、时效性、按放射性活度给药等特点，参比制剂主要用于明确其研发目标和基本要求，可根据其药物特性同时结合参比制剂的可获得性进行研究。</p>					

## 未通过审议品种目录

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2	遴选情况说明
89-54	盐酸美沙酮片	Methadone Hydrochloride Tablets	5mg	SPECGX LLC	国际公认的同种药品	美国橙皮书	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂为美国橙皮书的仿制药，审议未通过。
89-55	盐酸美沙酮片	Methadone Hydrochloride Tablets	10mg	SPECGX LLC	国际公认的同种药品	美国橙皮书	同上。
89-56	联苯苄唑尿素软膏	Bifonazole and Urea Ointment/Canesten	每 g 含联苯苄唑 10mg 尿素 400mg	Bayer Vital GmbH	未进口原研药品	欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂为复方制剂，上市较早，提供的文献资料无法支持本品临床价值，审议未通过。
89-57	阿司匹林兰索拉唑片	Aspirin Lansoprazole Tablets/Takelda	每片含 100 mg 阿司匹林和 15 mg 兰索拉唑	武田テバ薬品株式会社	未进口原研药品	日本上市	经一致性评价专家委员会审议，小剂量阿司匹林+PPI 固定剂量复方的立题不合理，审议未通过。
89-58	特比萘芬指甲用溶液	Terbinafin cutaneous solution / Terclara	5ml: 0.49g (按 C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N 计)	Moberg Pharma AB		欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂不具有参比制剂地位，审议未通过。
89-59	注射用苯唑西林钠	Oxacillin Sodium for Injection/ Oxacilina Atb(罗马尼亚语表示:	以 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S 计 0.5g	Antibiotice S.A.		欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂不具有参比制剂地位，审议未通过。

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2	遴选情况说明
		Oxacilină Atb)					
89-60	注射用苯唑西林钠	Oxacillin Sodium for Injection/ Oxacilina Atb(罗马尼亚语表示为: Oxacilină Atb)	以 C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S 计 1.0g	Antibiotice S.A.		欧盟上市	同上。
89-61	肾上腺素注射液(预充式)	Epinephrine Injection	0.3mg/0.3 mL	Mylan Specialty L.P.		美国上市 授权仿制 药品	经一致性评价专家委员会审议, 拟申请参比制剂为授权仿制药, 不具有参比制剂地位, 审议未通过。
89-62	肾上腺素注射液(预充式)	Epinephrine Injection	0.15mg/0.3 mL	Mylan Specialty L.P.		美国上市 授权仿制 药品	同上。
89-63	司美格鲁肽片	Semaglutide Tablets / Rybelsus	3mg	Novo Nordisk A/S	未进口原研药品	日本上市	经一致性评价专家委员会审议, 拟申请参比制剂为生物制品, 审议未通过。
89-64	司美格鲁肽片	Semaglutide Tablets / Rybelsus	7mg	Novo Nordisk A/S	未进口原研药品	日本上市	同上。
89-65	司美格鲁肽片	Semaglutide Tablets / Rybelsus	14 mg	Novo Nordisk A/S	未进口原研药品	日本上市	同上。
89-66	丁甘交联玻璃酸钠注射液	BDDE-Crosslinked Sodium Hyaluronate Injection/SYNOVIA N	3ml: 60mg (按玻璃酸钠计)	LG Chem, Ltd.		韩国上市	经一致性评价专家委员会审议, 为确保参比制剂的质量, 建议参比制剂首选国内、美国、日本以及欧盟等监管体系较为完善的机构批准上市的原研药品, 审议未通过。
89-67	咪康唑注射液	Miconazole Injection/フロリード F 注 200mg (FLORID®-F)	20ml;200 mg	日本持田製薬株式会社	未进口原研药品	日本上市	本品已于第 87 批审议未通过并于药审中心网站进行公示。收到企业提出异议申请后, 再次经一致性评价专家委员会审议, 专家维持原结论, 二次审议未通过。

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2	遴选情况说明
89-68	奥美拉唑碳酸氢钠干混悬剂	Omeprazole and Sodium Bicarbonate for Oral Suspension	20mg/PAC KET;1.68 GM/PAC KET;	AJANTA PHARMA LTD		美国橙皮书	本品已于第 87 批审议未通过并于药审中心网站进行公示。收到企业提出异议申请后,再次经一致性评价专家委员会审议,专家维持原结论,二次审议未通过。
89-69	奥美拉唑碳酸氢钠干混悬剂	Omeprazole and Sodium Bicarbonate for Oral Suspension	40mg/PAC KET;1.68 GM/PAC KET;	AJANTA PHARMA LTD	国际公认的同种药品	美国橙皮书	同上。
89-70	奥美拉唑碳酸氢钠胶囊	Omeprazole and Sodium Bicarbonate Capsules	奥美拉唑 20mg/碳酸氢钠 1.1g	AJANTA PHARMA LTD		美国橙皮书	本品已于第 87 批审议未通过并于药审中心网站进行公示。收到企业提出异议申请后,再次经一致性评价专家委员会审议,专家维持原结论,二次审议未通过。
89-71	奥美拉唑碳酸氢钠胶囊	Omeprazole and Sodium Bicarbonate Capsules	奥美拉唑 40mg/碳酸氢钠 1.1g	AJANTA PHARMA LTD	国际公认的同种药品	美国橙皮书	同上。



### 附件 3

## 关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市注册审批的公告

(征求意见稿)

为贯彻落实国家建设粤港澳大湾区战略部署,进一步支持香港特别行政区、澳门特别行政区(以下简称香港、澳门特区)中医药发展,更好融入国家发展大局,国家药监局对港澳已上市传统口服中成药在内地上市注册实施简化审批,现将有关事项公告如下:

一、【适用范围】本公告适用于由香港、澳门特区本地登记的生产企业持有,并经香港、澳门特区药品监督管理部门批准上市且在香港、澳门特区使用 15 年以上的传统口服中成药,其生产过程应当符合药品生产质量管理规范(GMP)要求。

二、【职责分工】国家药监局药品审评检查大湾区分中心协助国家药监局药品审评中心承担该类品种的上市许可、上市后变更和再注册申请的受理、审评工作。药典委、药品评价中心、受理和举报中心、信息中心等单位按照有关规定,分别承担药品通用名称核准、非处方药适宜性审查、制证送达以及相应的信息化建设与管理等有关工作。广东省药监局承担药品注册检验(含标准复核和样品检验)工作,并按照境外检查有关规定,开展药品注册核查或者药品生产质量管理规范符合性检查。

三、【上市申请和申报资料要求】香港、澳门特区已上市传统口服中成药持有者，应当指定内地的企业法人（以下简称申请人）办理相关药品注册事项。申请人可直接提出上市许可申请，按照简化注册审批的资料要求提交申报资料。其原在香港、澳门特区上市注册时提交的试验研究资料可作为相应的申报资料。申请人可根据品种情况，提供其已上市使用 15 年的人用经验总结资料，如有已获得港澳药品监管部门认可的药物临床试验资料和非临床安全性试验资料也一并提供。

四、【审评要求】审评部门参照现行技术要求开展审评，并在 80 个工作日内完成审评。经审评，认为获益大于风险的品种，将结合品种情况，在药品注册证书审批结论中明确申请人在下次再注册申请前需完成的上市后研究和评价工作。对未按期完成的，将不予再注册。

五、【上市后要求】传统口服中成药获批上市后，药品上市许可持有人应当严格落实主体责任，持续加强上市后管理，规范开展药物警戒活动，相关省级药监局应当落实属地监管责任，加强对上市产品的监管。

六、【与其他文件的衔接】本公告自发布之日起施行。本公告未涉及的，按照《药品注册管理办法》《中药注册管理专门规定》《药品上市后变更管理办法》《国家食品药品监督管理总局关于调整部分药品行政审批事项审批程序的决定》等有关规定执行。

特此公告。

# 《关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市注册审批的公告（征求意见稿）》 起草说明

为贯彻落实国家建设粤港澳大湾区战略部署，进一步支持香港特别行政区、澳门特别行政区中医药发展，更好融入国家发展大局，国家药监局积极推进《关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市注册审批的公告（征求意见稿）》（以下简称《公告》）及相关配套方案的起草工作。现将情况说明如下：

## 一、背景情况及起草经过

按照党中央、国务院决策部署，推进粤港澳大湾区药品医疗器械监管创新发展，2020年9月29日，经请示国务院同意，市场监管总局、国家药监局等八部门联合印发《粤港澳大湾区药品医疗器械监管创新发展工作方案》（国市监药〔2020〕159号），明确要求简化在港澳已上市传统外用中成药注册审批，具体由国家药监局委托广东省药监局实施审批。截至目前，共有15个品种通过该途径在内地获批上市。

在上述政策实施取得成效的基础上，为进一步支持港澳中药产业发展，国家药监局按照有关工作部署，组织深入研究论证，研究制定具体的工作方案，并广泛征求意见。

## 二、主要内容

公告共六条，主要包括适用范围、职责分工、上市申请和申

报资料要求、审评要求、上市后要求及与其他文件的衔接等内容。主要内容如下：

一是适用范围。综合考虑口服中成药的用药风险以及实施简化后对整个中药注册管理制度的影响，适用品种有三方面限定，一是由港澳本地登记的生产企业持有，二是经当地监管部门批准上市且在当地使用 15 年以上的口服中成药，三是生产过程符合 GMP 要求。

二是职责分工。围绕简化审评审批全流程涉及的受理、审评、审批、制证送达依次明确相关单位，并明确了信息系统构建的承担单位。同时，根据药品注册上市、再注册、补充申请等类型明确了相应的单位。

三是上市申请和申报资料要求。明确应指定内地的企业法人办理相关药品注册事项。对现有的申报资料要求进行了简化，申请人可根据品种情况，提供其已上市使用 15 年的人用经验总结资料，如有已获得港澳药品监管部门认可的药物临床试验资料和非临床安全性试验资料也一并提供。

四是审评要求。将技术审评时限缩短为 80 个工作日。经审评，认为获益大于风险的品种，将结合品种情况，在药品注册证书审批结论中明确申请人在下次再注册申请前需完成的上市后研究和评价工作。对未按期完成的，将不予再注册。

### **三、有关情况说明**

对港澳已上市传统口服中成药的简化审批，主要集中在程序、审评审批时限方面，根据品种的具体情况，在技术要求方面采取相应的审评策略。总体考虑如下：

（一）严格限定品种范围。为确保港澳已上市传统口服中成药简化审批工作稳妥开展，且不影响内地中药注册管理，在总结参考前期开展外用中成药简化审批要求的基础上，立足“已上市”“传统”“口服”特点，对适用的品种作三方面限定：一是由港澳本地登记的生产企业持有，二是经当地监管部门批准上市且在当地使用 15 年以上的口服中成药，三是生产过程符合 GMP 要求。除“在当地使用年限”外（外用中成药为 5 年），其他两点与外用中成药的简化审批要求均一致。使用年限之所以要求为 15 年，主要考虑口服中成药的安全风险，并参考国际上其他国家和地区关于简化传统草药审批上市的人用历史规定。

（二）调整审评技术要求和压缩时限。根据《中药注册分类与申报资料要求》《中药注册管理专门规定》，境外中药申请在境内上市需按创新药提交申报材料。其原在香港、澳门特区上市注册时提交的试验研究资料可作为相应的申报资料。申请人可根据品种情况，提供其已上市使用 15 年的人用经验总结资料，如有已获得港澳药品监管部门认可的药物临床试验资料和非临床安全性试验资料也一并提供。审评部门参照现行技术要求开展审评，将根据品种情况，在药品注册证书审批结论中明确申请人在下次再注册申请前需完成的上市后研究和评价工作，对未按期完成的，不予再注册。基于上述技术要求，调整审评时限从 200 日到 80 日。

（三）充分发挥药审中心、药品大湾区分中心和广东省药监局的力量。近年来，大湾区分中心在药审中心指导下积极承担片区内的药品注册受理、检查核查、沟通交流等工作，能力有了明

显提升。大湾区分中心也表示，可开展受理及审评工作。同时，为压实属地监管责任和调动广东省药监局积极性，由广东省药监局组织开展药品注册检验，并按照境外检查有关规定开展药品注册核查、GMP符合性检查。

（四）参照现行的程序开展审评审批。大湾区分中心协助药审中心承担受理工作、并深度参与审评；药审中心负责审核大湾区分中心作出的审评报告，并按照《国家食品药品监督管理总局关于调整部分药品行政审批事项审批程序的决定》（国家食品药品监督管理总局令第31号）要求，完成再注册、上市后变更补充申请的审批以及备案工作。国家药监局负责该类品种注册上市的审批。如此，既保持了对港澳药品和内地药品审评的相对统一，又充分发挥了药品大湾区分中心的积极作用，最大程度上与现行程序一致。

# 濒危动物类中药材人工制成品研究 技术指导原则（试行）

## 一、概述

本技术指导原则主要适用于根据濒危动物类中药材的特性和主要组份通过化学、生物等技术研制而成的用于替代濒危动物类中药材部分或全部功效的人工制成品，且该人工制成品尚未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收载。

本技术指导原则基于目前研究濒危动物类中药材人工制成品的技术方法和特点，阐述药学、药理毒理、临床研究的技术要求，为研发提供指导。在具体研究中，应当注意结合所采取的技术和产品特点开展研究。

濒危动物类中药材人工制成品应当按照中药注册分类1.3类申报。在申报前可就关键技术问题与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通交流。

珍稀动物类中药材人工制成品可以参照本技术指导原则开展研究。

本技术指导原则不适用于以人工方法在动物体内的制取物的研究。

## 二、基本原则

### （一）坚持以临床价值为导向

濒危动物类中药材人工制成品应当基于临床价值进行研发。基于濒危动物类中药材的功能主治、临床应用特点及资源情况，综合评估濒危动物类中药材所发挥的临床价值，注重对临床价值明确、临床必需、难以实现规模化养殖或者产量难以满足临床需求的濒危动物类中药材开展相关研究。

### （二）坚持中医药理论指导

应当在充分了解濒危动物类中药材的性味、归经、功能主治、临床作用特点等基础上，开展濒危动物类中药材人工制成品的研发。濒危动物类中药材人工制成品原则上应当通过临床试验及中医药理论确定其性味归经和功能主治。

### （三）坚持系统研究

应当系统开展濒危动物类中药材人工制成品成份组成、非临床和临床的有效性、安全性方面的研究，阐明药用物质基础及其有效性、安全性。

## 三、濒危动物类中药材的研究

濒危动物类中药材本身的研究对开展其人工制成品的研究具有重要意义。濒危动物类中药材相关研究应当阐明濒危动物类中药材的资源情况、药用物质基础、药效作用，说明濒危动物类中药材的性味、归经、功能主治、用法用量、临床应用情况以及在已上市中药制剂中的使用情况，并进行



综合分析。

应当结合濒危动物类中药材的特点，研究说明濒危动物类中药材的成份种类、结构、含量、比例等，以及与有效性、安全性的关系。应当选择基原、药用部位及质量明确、具有代表性的样品开展研究。

#### 四、濒危动物类中药材人工制成品的研究

##### （一）药学研究

##### 1. 原辅料研究

应当结合制备工艺和产品特点，选择符合相关制药要求和产品质量控制要求的原辅料，说明原材料、辅料及生产用试剂等的用途、来源、执行标准等。

应当对所用原辅料的来源及质量可控性、存在风险进行研究和控制。原材料来源于动物的，应当关注携带病原微生物的问题，明确病毒灭活、灭菌等环节，加强外源性污染物残留和内源性毒性成份的研究，必要时建立相关检测项目。对于原辅料无执行标准的或者相关标准不能满足质量控制要求的，应当研究建立或者完善质量标准。

如采用化学合成工艺，应当关注起始原料、试剂和溶剂的选择符合化学药物原料药研究的相关要求。

如生产过程中使用了生物体系（如酶、细胞、菌等），应当说明其来源，明确关键工艺参数、质量控制等。

## 2. 生产工艺和过程控制研究

应当选择科学、合理、稳定、可行的工艺研发濒危动物类中药材人工制成品，开展生产全过程的质量控制研究，确定影响产品安全性、有效性的关键因素。

如果模拟动物体内形成过程在体外制备，鼓励开展濒危动物类中药材形成机制的研究。应当论述体外制备过程和动物体内形成过程以及二者的比较情况。说明所用技术/方法在制药等行业中的应用现状，可能存在的风险及控制方法。

如果濒危动物类中药材人工制成品是由多种药用物质组份混合制得，药用物质组份的制备工艺涉及化学合成、生物技术等的，应当根据工艺和药用物质组份的特点，参考相应技术要求进行生产全过程的研究和控制，确定关键工艺参数。应当对纯化工艺进行全面研究，确保杂质可被控制在安全合理的范围内。应当研究确保混合均匀。

## 3. 质量与质量标准研究

应当根据濒危动物类中药材人工制成品的成份、制备工艺、所用原辅料等特点，参考相关技术要求开展质量研究和建立质量标准，同时加强中间体的质量研究和控制。鼓励采用生物效应检测方法进行质量控制研究。

对于采用化学合成、酶催化、重组蛋白技术等合成的药用物质组份，应当研究明确其分子大小、结构等情况，进行结构确证。选择合适的分析方法分辨与测定杂质的含量，对

杂质的安全性应当进行研究和控制，综合药学、毒理及临床研究结果确定杂质的合理限度。

应当与濒危动物类中药材进行成份种类、含量、比例、结构等的对比研究。濒危动物类中药材人工制成品应当尽量接近濒危动物类中药材，同时也应当研究二者的差异，关注差异对有效性、安全性可能产生的影响。

#### 4. 稳定性研究

应当参照相关稳定性研究技术指导原则开展研究，必要时应当开展中间体的稳定性研究。结合研究结果综合评估样品稳定性，确定合理的贮藏条件、有效期及包装材料/容器。

#### 5. 制剂研究

如需制备濒危动物类中药材人工制成品单味制剂的，应当开展制剂处方、工艺、质量研究、质量标准、稳定性等研究。

### （二）药理毒理研究

濒危动物类中药材人工制成品的研发应当按照中药 1.3 类研发的一般要求开展药理毒理研究。

药理学研究应当开展主要药效学试验，在濒危动物类中药材的功能主治基础上，根据拟定的功能主治，选择合适的试验项目与濒危动物类中药材进行对比性研究。

应当进行全面的毒理学研究，包括安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖

毒性试验等，其余试验根据品种具体情况确定。

对于含量较高的药效相关成份、毒性成份，建议开展药代/毒代动力学研究。

### （三）临床试验

濒危动物类中药材人工制成品的研发应当按照中药 1.3 类研发的一般要求开展临床试验，原则上应当进行 I 期、II 期、III 期临床试验，相关研究应当为拟定的性味、归经、功能主治等提供支持证据。

濒危动物类中药材人工制成品的功能主治应当在濒危动物类中药材功能主治范围内进行选择。原则上应当按照现行技术要求与濒危动物类中药材单味制剂、安慰剂开展临床对比研究。样本量应当满足安全性、有效性的评价及统计学要求。研究与濒危动物类中药材的剂量替代比例及等效性。

濒危动物类中药材人工制成品的临床等效性研究应当遵循随机、双盲的设计原则，研究应当符合现行技术要求，选择与濒危动物类中药材人工制成品拟定的目标适应症、临床定位和临床试验目的相一致的疗效指标进行评价，安全性指标则应当依据濒危动物类中药材已知的安全特征合理设定。统计分析计划需在研究开始前预先规定，等效性界值应当依据公认标准设定，样本量设计必须满足统计学相关要求，以确保研究结果的科学性与可靠性。

如无已上市濒危动物类中药材单味制剂的，可选择安慰

剂对照，按照现行的技术要求验证原濒危动物类中药材的全部或者部分功能主治。也可选择含濒危动物类中药材的已上市中药复方制剂进行临床试验。如选择含濒危动物类中药材的已上市中药复方制剂进行临床试验，I期临床试验应当开展濒危动物类中药材人工制成品的耐受性试验，原则上应当开展药代动力学研究，II期、III期临床试验应当与原已上市中药复方制剂、空白制剂（不含濒危动物类中药材的中药复方制剂）进行对照。

**【功能主治】**撰写原则：基于药效、临床试验结果，按照中医药理论的要求确定功能主治。

## **五、濒危动物类中药材人工制成品的命名**

濒危动物类中药材人工制成品的名称不应当与已有国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收载的药材名称产生混淆，应当综合濒危动物类中药材人工制成品的研究情况，科学合理命名。

# 替代或者减去已上市中药处方中濒危药味 研究技术指导原则（试行）

## 一、概述

替代或者减去已上市中药处方中处于濒危状态的药味，应当充分评估替代或者减去的必要性、可行性，基于处方中药味组成及其功效，与原药品进行对比研究，并结合替代药味和已上市中药的特点，开展有针对性的质量控制研究。

本技术指导原则适用于申请人自行要求替代或者减去已上市中药处方中濒危药味的情形。

国家另有规定的，从其规定。

## 二、基本要求

（一）以临床价值为导向开展研究，确保临床疗效。应当结合已上市中药的临床使用情况、功能主治的科学合理性、安全性等，充分评估替代或者减去的必要性、科学性和合理性。

（二）在中医药理论指导下进行替代或者减去濒危药味的研究。应当结合已上市中药的处方药味、功能主治，基于中医药理论、人用经验等，考虑减去濒危药味或者合理选择替代药味。

（三）一般应当开展与原药品进行药学、非临床有效性和/或者非临床安全性的对比研究，原则上至少开展Ⅲ期临床

试验的比较研究。

### 三、替代药味的研究

替代药味为国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，应当说明其临床应用特点及资源情况。结合功能主治、临床应用、药理药效等，研究说明替代药味的处方剂量及相关信息（如基原、药用部位、产地、炮制、采购来源等）。应当研究替代药味在制剂中的工艺，明确工艺参数，并说明工艺选择的依据。替代药味执行标准不能满足质量控制要求的，应当研究完善质量标准。

替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，还应当根据新药材要求进行相关研究。其中属于濒危动物类中药材人工制成品的，应当按照《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》开展研究。

### 四、替代或者减去濒危药味后的制剂研究

#### （一）药学研究

应当明确替代或者减去濒危药味后的处方药味及剂量、工艺、辅料等情况。除替代药味外，其余药味的日服生药量不应当改变，其余药味工艺一般不变。生产验证批次应当不少于3批。

若作为制剂质量标准的已上市中药质量标准不能满足质量控制的需要，应当研究完善制剂质量标准。应当针对替代药味建立相关质量控制项目。

应当进行稳定性研究，结合研究结果综合评估样品稳定性，确定合理的贮藏条件、有效期及包装材料/容器。

## （二）药理毒理研究

若替代药味为国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，一般应当进行非临床有效性和非临床安全性比较研究，若替代药味功效相似、替代剂量明确且有既往临床替代使用经验的，可减免非临床有效性比较研究。减去处方中濒危药味的，应当进行非临床有效性比较研究。

若替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录，应当按照中药 1.3 类要求开展相应的药理毒理研究。

## （三）临床试验

若替代药味为国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录的，至少应当开展Ⅲ期临床试验的比较研究。功效相似、替代剂量明确、没有明显安全性风险担忧且有既往临床替代使用经验的，可仅开展Ⅲ期临床试验的比较研究，验证替代后的处方安全性风险未增加，有效性不降低。

若替代药味未被国家药品标准、药品注册标准以及省级中药标准收录，可参照中药 1.3 类、《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则（试行）》开展相应的临床研究工作，再按照上市后变更开展必要的临床比较研究进行验证；或者替代后药物直接与原制剂开展对比研究，一般应当开展 I 期、



II期、III期临床试验，替代药味质量标准附于制剂药品标准后。

若减去处方中濒危药味的，原则上应当开展III期临床试验的比较研究。

临床试验应当按照现行技术要求开展，原则上应当与原制剂开展随机对照的临床试验，验证替代或者减去濒危药味后处方的有效性和安全性不低于原处方。样本量应当满足安全性、有效性的评价及统计学要求。

对于已上市中药临床价值依据不充分的，应当采用三臂试验设计。若濒危中药材已无法获取导致无法制备原制剂，可采用安慰剂对照。若原处方有多个主治病证，一般应当全面验证。对有相同病因病机及相同的主要/核心临床症状的，可选择其中某个具有代表性的主治病证开展临床试验。也可根据替代研究目的，在原处方主治范围内合理选择主治病证进行临床试验，说明书【功能主治】的表述应当根据临床试验结果确定。