

## 美国基于电子通用技术文件格式的药品注册申报制度研究及启示

丁慧颖, 田丽娟

(沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

**[摘要]** **目的:** 研究美国基于电子通用技术文件(e-CTD)格式的药品注册申报制度,为我国建设 e-CTD 药品注册通道提供建议与参考。**方法:** 采用文献研究法对美国实施 e-CTD 的监管历程进行回顾,对美国注册时采用 e-CTD 申报与采用总电子资料申报的数据进行对比分析。探究传统注册申报格式与 e-CTD 格式在组织机构、资料要求、申报流程和资料审查几方面的异同,并对发生的具体变化进行分析,总结美国实施该申报制度的阻碍和实践经验。**结果与结论:** 美国在 e-CTD 的实施过程中,通过不断发布技术指南来完善、优化药品注册申报资料提交过程和审批流程,注重培训技术人员和保护资料安全。建议我国药品监管机构在电子申报期间不断积累经验,增加如优先审评审批的政策支持,激励 e-CTD 的应用;同时加强针对企业和审评中心的注册人员 e-CTD 的知识培训。企业也应转变研发思路,贯彻 QbD 理念,制定适合自身发展需求的注册运营团队组建计划,积极参与国际药品注册积累经验,以推进 e-CTD 在企业内的应用。

**[关键词]** 电子通用技术文件;注册;美国;审查;实施建议

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2121-08

## Research and enlightenment of registration and Declaration system based on e-CTD format in America

DING Hui-ying, TIAN Li-juan

(School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the development process, current situation and specific requirements of drug registration based on e-CTD format in the United States, and to provide some reference for the construction of e-CTD channel for drug registration in China. **Methods:** A literature review was used to review the regulatory process of e-CTD implementation in the United States, and the data of e-CTD application and total electronic data application were compared and analyzed. To explore the similarities and differences between the traditional registration declaration format and e-CTD format in terms of organization, data requirements, application process and data review, the specific changes were analyzed. **Results & Conclusion:** In the process of e-CTD implementation, the United States improved and optimized the submission process and approval process by constantly issuing technical guidelines and paid attention to the training of technical personnel and protected data security. On the one hand, it is suggested that Chinese regulatory agencies improve the guidelines for drug registration application based on e-CTD format as soon as possible, increase policy support such as priority review and approval, and strengthen e-CTD knowledge training for registration personnel in enterprises and review centers. On the other hand, strengthen e-CTD knowledge training for registered personal of enterprises and agencies, enterprises should change their research and development ideas, carry out the QbD concept, formulate a registration operation team suitable for their own development needs, and actively participate in international drug registration to accumulate experience in order to promote the application of e-CTD in enterprises

**[Key words]** e-CTD; registration; the United States; review; implement suggestions

**[作者简介]** 丁慧颖,女,硕士研究生,主要从事药事法规与药物政策研究。E-mail: a17851371071@163.com。

**[通讯作者]** 田丽娟,女,硕士生导师,副教授,主要从事药事法规与药物政策研究。E-mail: tianlijuan\_8@126.com。

随着经济全球化的不断发展,各国之间贸易往来频繁,药品也加入全球流通的大环境内。但由于不同国家药监部门对注册资料的要求有所差异,异国注册时需要满足不同监管部门的要求,这极大降低了药品审批上市速度并造成资源浪费。因此,为了解决这一问题,由欧盟、美国和日本三方成员国组成的国际人用药物注册技术要求协调会(ICH)于2000年开发了一套通用技术文件(common technical document,CTD),提供一种全球统一的药品注册格式,避免了多国注册时为不同国家监管机构编写不同注册资料的情形。2005年提出利用电子通用技术文件(electronic common technical document,e-CTD)进行药品注册申报。它是信息电子化的产物,有利于缩短审评周期、提高审评效率<sup>[1]</sup>,在众多国家的药品注册中都发挥了重要作用。

e-CTD是通用技术文档(CTD)格式的电子版本,是企业与监管机构信息转移的接口,同时考虑药品注册资料电子提交的创建、审查、生命周期管理和存档的便利化<sup>[2]</sup>。

e-CTD格式带来的标准化不仅为监管机构也为企业带来更大的优势。首先,将所有数据放在一个共同的电子环境中,双方都能降低存储成本,能够更有效地管理文档和监督产品,消除访问和搜索纸质格式数据的困难;其次,从监管部门来看,e-CTD允许监管机构使用基于计算机的工具,如搜索、复制和粘贴文本,使审查过程更有效;e-CTD使用粒度(模块化管理)来管理文件,将注册资料碎片化后由不同的审评人员完成,从而实现更高效的评审流程<sup>[3]</sup>;最后,从新药申报者来看,e-CTD可以实现信息的双向沟通,减少邮件或电话等低效率沟通方式的使用,并且一种药品的申报资料可以在多个国际市场进行流通,极大地降低了成本<sup>[4]</sup>。

## 1 美国实施 e-CTD 情况简述

### 1.1 美国实施 e-CTD 的历史沿革

美国FDA是ICH的成员国之一,也是全球药品注册最严格的国家之一,其药品注册文件申报格式总共经历了4种变化,见图1。2001年,FDA发布了CTD技术指南《M4Q:人用药物注册通用技术文档-药学部分(2001年8月)》(M4Q:The CTD-Quality),以帮助企业提高CTD申报格式中关于药学部分资料的质量。其中规定了药品注册纸质资料的格式和内容的基本要求,并且开始接受以M4CTD格式递交注册资料;2005年,FDA发布e-CTD的一般要求,与

ICH指南要求一致,详细描述了e-CTD相关概念、框架结构、组成内容、各模块文件、不同地区模块1特别信息。当时,美国可接受的药品注册申请电子提交格式包括e-NDA和e-ANDA格式(PDF文件)、e-CTD格式和NeeS格式。2008年1月,FDA规定e-CTD是唯一允许电子提交的格式,但纸质档案仍然被接受<sup>[2]</sup>;2015年5月15日颁布的《使用e-CTD规范-以电子格式提供监管申报指南》(Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications)中规定:从2017年5月15日起,所有的新药申请(NDA)、仿制药申请(ANDA)、生物制品申请(BLA)及其补充申请必须以强制e-CTD格式提交;2018年5月5日,FDA要求商业化IND和药品主文件(DMF,3类DMF除外)申报资料必须以e-CTD格式提交,其他所有格式将被拒绝填写<sup>[5]</sup>。

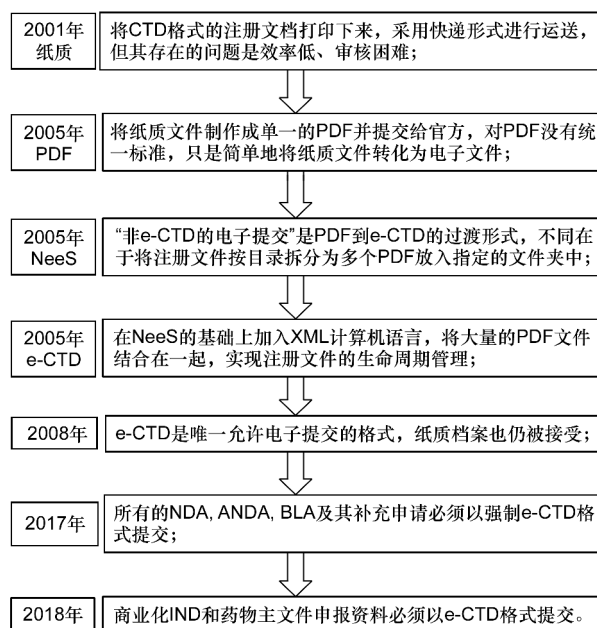


图1 注册申报资料格式变化流程图

### 1.2 美国审批 e-CTD 注册资料的组织机构

美国负责开展药品审评的两大机构是药物审评研究中心(CDER)和生物制品审评研究中心(CBER)。CDER负责审查所有新药临床试验、新药上市申请以及化学和功效补充新药申请,包括药品的注册批准上市到上市后的跟踪审查<sup>[6]</sup>;CBER是负责生物和相关产品(包括血液、疫苗、过敏原、组织以及细胞和基因疗法)审批上市并持续确保其安

全有效<sup>[7]</sup>。对审评机构进行分析发现,应用 e-CTD 格式进行药品注册资料申报与传统纸质相比仅审评形式改为在线审评,其中组织结构和审评人员并未发生改变。

### 1.3 美国基于 e-CTD 的申报资料及流程

#### 1.3.1 e-CTD 申报与传统流程的异同

使用 e-CTD 格式进行注册资料申报与纸质申报在注册流程上的

差异主要体现在:将纸质版 CTD 注册申报资料电子化、使用 e-CTD 系统进行格式转化验证、用光盘 DVD 或电子门户提交申报资料、审评人员在线审核申报资料并在线发布审核结果,其余的申报过程和传统方式并无差别。图 2 是以 e-CTD 格式提交注册资料在新药注册流程中的具体应用,之后将以化学药品新药注册为例进行详细阐述。

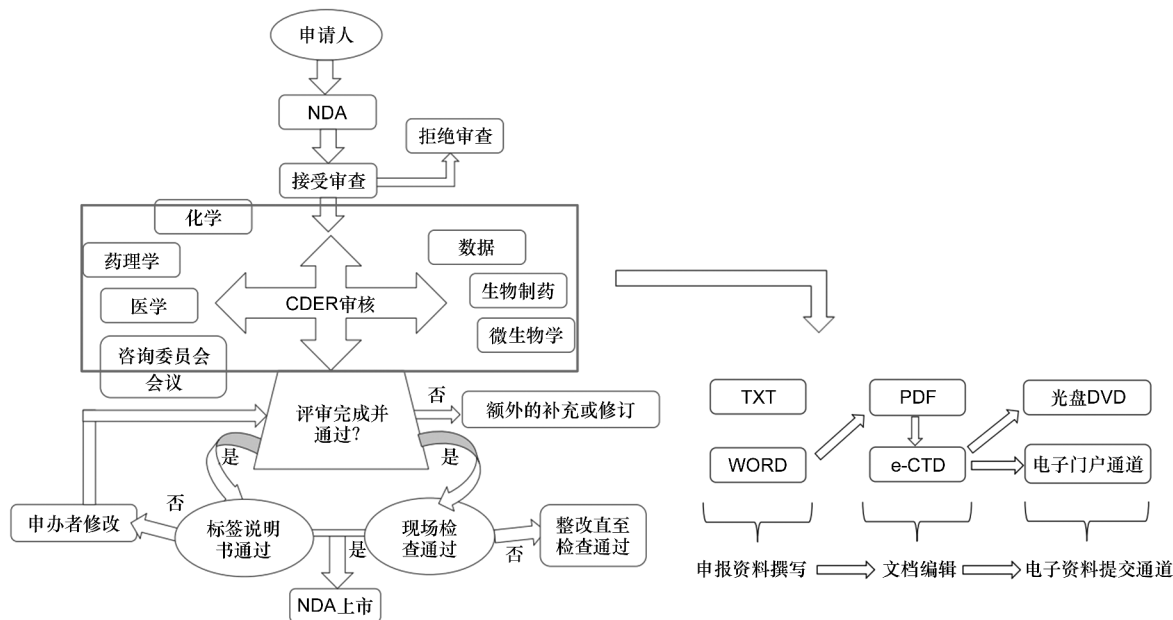


图 2 e-CTD 注册流程变化示意图

#### 1.3.2 应用 e-CTD 申报流程

CTD 资料的撰写: CTD 一般是由 5 个模块组成,每个模块下包含各类药品注册资料的要求。模块 1 是针对特定区域的,每个国家都不同,它包括有关国家的行政管理文件(如:生产企业证明文件、药物警戒计划等)和基本处方信息,还包含药品的一般信息、质量控制检测程序摘要等;模块 2 是 CTD 总结,包含质量、非临床和临床数据各章节的总体总结,综述了国内外对原料药、辅料及其稳定性、质量等方面的研究进展;模块 3 指的是质量部分,包含药物的一般信息,如化学结构、一般性质、原料药的生产、生产工艺、关键步骤的控制、工艺验证和质量控制测试;模块 4 是非临床研究报告,包括各种药理学、药动学和毒理学研究的研究报告;模块 5 是临床研究报告,包括生物制药、人体药动学和药效学研究的详细报告,还整合了安全性、有效性研究和上市后经验的报告<sup>[8]</sup>。每个模块的主要内容见表 1。

表 1 CTD 注册申报资料模块及内容概述

模块	内容
模块 1: 行政信息和处方信息	1.1 提交材料目录 1.2 特定于每个地区的文件
模块 2: 通用技术文档摘要	2.1 模块 2-5 目录 2.2 CTD 介绍 2.3 质量总体介绍 2.4 非临床概述 2.5 临床概述 2.6 非临床书面和表格摘要 药理学 药动学 毒物学 2.7 临床摘要 生物制药研究和相关分析方法 临床药理学研究 临床疗效 临床安全 文学参考资料 个人研究简介

续表 1

模块	内容
模块 3: 质量	3.1 模块 3 的目录 3.2 数据主体 3.3 文献参考资料
模块 4 非临床研究报告	4.1 模块 4 目录 4.2 研究报告 4.3 文献参考资料
模块 5: 临床研究报告	5.1 模块 5 目录 5.2 所有临床研究的表格列表 5.3 临床研究报告 5.4 文献参考资料

CTD 资料的文档编辑:在准备好电子版材料后,需将其转化为美国 FDA 接受的电子文档形式。美国 FDA 于 2016 年发行的《便携式文件格式(PDF)规格》(Portable document format specifications)<sup>[9]</sup>中对可接受的 PDF 版本、字体要求以及不能包括的动态内容进行了严格规定;同时 ICH M4 也对注册资料的文件粒度提出要求,转化为 PDF 时最低应满足以上 2 个文件的要求。将注册资料转化为合规的 PDF 文件后,需编辑整理成 e-CTD 所要求的格式并进行资料验证,美国大部分企业是利用专门的软件来完成的,例如:GlobalSubmit 和 Lorenz<sup>[10]</sup>。

电子资料的提交:在完成以上 2 个步骤之后,就要将注册资料上传给 FDA 审评人员进行审核。目前美国是以 2 种途径进行提交:一是以 Electronic Submissions Gateway(简称 ESG,电子通道)进行提交,二是使用光盘(DVD)来上报。一般来说,小于 10 GB 的注册文件都必须通过 ESG 进行上传<sup>[11]</sup>。ESG 是向美国 FDA 发送电子信息的中心传输点,ESG 不能在线审查注册文件,仅接受提交、确认收到,之后将申报资料发送到相对应的美国 FDA 办公室。本文主要介绍在药品注册申报时选择 ESG 通道进行提交的流程。

在申请测试账户之前,申报企业应准备数字证书和不可否认协议书。数字证书是国际规范的电子文档,将申报者的数字签名和一对可用于签署文档的电子密钥(用来加密上传申报资料)绑定在一起,优势在于在申报者不知情的情况下无法更改、添加或删除数据。而不可否认协议书用来证明员工或申报者的所有电子签名具有法律效力,等同于传统的手写签名。数字证书和不可否认协议书准备完成后企业将申请 ESG 测试账户。申请通过之后,企业通

过发送大于 2 GB 的负载测试到美国 FDA,其中应包括企业在申报资料中提交的文件类型(即 PDF,该提交不会由美国 FDA 审查,因此文件内容不限),美国 FDA 在 ESG 确认成功收到后会给予反馈,测试账户将自动迁移到生产账户(正式提交账户);最后通过生产账户即可将 e-CTD 格式的注册资料正式上传<sup>[12]</sup>。图 3 是使用 ESG 通道进行申报的简易流程图。

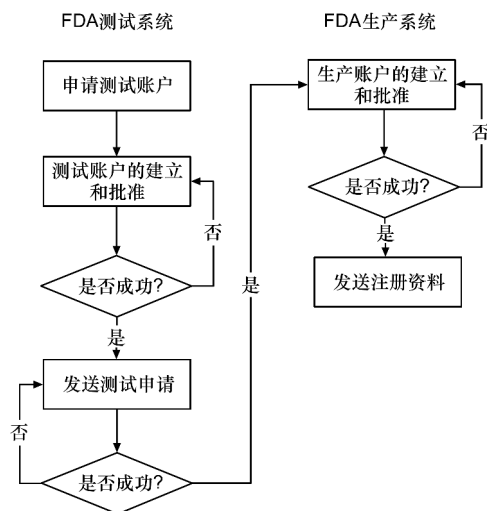


图 3 使用 ESG 通道申报的流程图

#### 1.4 美国对 e-CTD 的资料审查

企业通过 DVD 或 ESG 将申报资料提交给 CDER 后,首先在 e-CTD 系统进行验证,验证合格之后,审评机构会进行资料的评审和申报管理。

**1.4.1 e-CTD 验证** 审评机构一般使用 e-CTD 验证器,在验证过程中若发现不符合 e-CTD 指南中的格式要求时,将借助 ESG 通道返回补充。进行验证时将风险分为高中低 3 个等级,高级(如:应用程序类型无效)是严重错误,需要返回修改并重新提交;中级(如:非必需文件存在)则需要审查人员进一步检查才能确定是否需要返回修改并重新提交;而低级(如:文件名超过 e-CTD 规格的最大长度)可能不会影响资料的可评审性或完整性,无需重新提交<sup>[13]</sup>。

**1.4.2 形式审查** 新药的形式审查由 CDER 负责,主要职责是审查药品注册材料的完整性和合规性。在传统的 NDA 形式审查前,必须上交纸质版存档副本、审查副本和地区副本(副本提交目的见表 2),以加速 CMC(化学、制造和控制)审核。而对于 e-CTD

格式,只需要一个电子正本和副本,正本交予 CDER 存档审查,副本应确保美国 FDA 地区办事处可以访问该文件。在形式审查期间,美国 FDA 有 60 d 决定是否归档。根据 FDCA 第 745A(a) 条款的要

求,除豁免电子申报要求者外,凡采用 FDA 不可处理、不能审核和归档的格式提交的电子申报资料和非电子格式提交的申报资料将被拒收或拒绝归档<sup>[2]</sup>。

表 2 美国 FDA 三大副本的提交目的

副本名称	目的/意义	法规来源
存档副本	方便每个审评人员查阅申请中他们所评审的特定技术部分未包含的信息,方便其他美国 FDA 员工出于工作需要查阅申请。	21CFR 314.50
审评副本	方便美国 FDA 审查学科(化学、药理学、统计学等)的专家进行并行审查 <sup>[14]</sup> 。	
地区副本	该副本需提交给申请人所在地区的美国 FDA 办公室,以便于地区办公室代表美国 FDA 执行检查、执法等任务,以及进行原料药和制剂场所的现场检查。	

**1.4.3 补充申请** 申请人首次申请时一旦以电子格式提交特定的申请,后续提交的申请包括修订和补充都需以同种电子格式进行提交,不得再使用纸质方式提交。补充申请的原因一般包括以下三大方面的原因:CMC 内容问题、安全有效及生物利用度问题、合规性方面问题等。

**1.4.4 豁免 e-CTD 格式的药品** 2020 年美国 FDA 发布的行业指南文件《以电子格式提供法规申报-使用 e-CTD 行业规范指南提交某些人类药物产品申请和相关申报》<sup>[5]</sup> 中指出,所有的非商业化 IND 和 III 类 DMF 药包材提交可豁免 e-CTD 格式,但美国 FDA 仍然鼓励申请人以替代电子格式发送提交(如遵循 CTD 结构的 PDF 文件),并有专门的通道来传输该研究资料<sup>[15]</sup>。对于 III 类 DMF 的永久豁免,美国 FDA 给出以下 2 点原因:第一,III 类 DMF 是提供药品的包装材料信息,若遵循 e-CTD 格式要求,则需要购买昂贵的软件,将给医药包装行业带来沉重经济负担,该负担可能使供应商完全退出该项业务;第二,在提交给美国 FDA 的 III 类 DMF 文件中仅有少量资料需要由美国 FDA 员工审评,因此不会给美国 FDA 增加太多的工作量。美国 FDA 也允许申请人依据特殊情况申请长期或短期豁免 e-CTD。长期豁免(如 PET 药物)一般有效期为 5 年,期间不可转让,到期前 6 个月应重新进行豁免资格的认证。短期豁免(如遭恶性软件攻击)则需在豁免申请中注明时间和理由。

## 2 美国全面实施 e-CTD 的阻碍与实践经验

### 2.1 实施阻碍

企业在美国初步实施 e-CTD 时,建立、验证和操作 e-CTD 的初始资本、年度费用以及培养组织能

力所需的培训和管理费用不足是采用 e-CTD 系统的重大障碍。此外,建立和维护一个内部系统需要巨大努力,通常需要技术工具和一个训练有素的技术专家小组来记录需求,同时研究和评估各种选择,如采购、安装、配置和测试系统等<sup>[16]</sup>。第 3 个阻碍是提交失败的风险,要生成符合要求的 e-CTD 格式并提交,需要相关人员深入了解相关法规要求及操作规范,以便适应不同国家监管部门注册资料的撰写要求,且偶有提交失败的情况发生。

### 2.2 实践经验及成效

对于大型制药公司而言,每年 e-CTD 格式提交数量较大,其内部一般设有专门的法规事务部门和 IT 部门,有足够的资金和人力建立、验证和测试系统<sup>[16]</sup>。对于每年提交数量不高的企业来说,更倾向于与 e-CTD 出版方面有经验并配备了高容量平台的服务提供商或合作伙伴合作,其成本不到内部构建系统第一年成本的 20%<sup>[17]</sup>;同时外包还节省企业建立和维护内部出版系统的时间和精力,提供广泛 e-CTD 经验的专业服务提供商具有必要的专业知识,可帮助制药企业成功地处理其电子提交的所有复杂监管要求和技术细节。部分企业在与第三方公司进行短期合作过程中真正获得了 e-CTD 经验,从而建立实施了内部系统<sup>[18]</sup>。

要生成符合要求的 e-CTD 提交,需要深入了解 e-CTD 的法规需求和操作规范,即需要有能力和组织来培训支持,以便员工能够获得并保持这种专业知识。药物审评研究中心小型企业和工业援助项目(CDER SBIA)每年为小企业和行业提供了解有关美国 FDA 和基本药物法规的更多信息机会。如:2016 年开展的 ANDA 的电子提交要求的网络研讨会,2017 年

开展以 e-CTD 格式提交 DMF 要求的研讨会<sup>[19]</sup>。

图 4 为美国 2003—2019 年的药品 e-CTD 申报格式和所有电子提交格式的对比关系图。可以看出,企业通过十几年的过渡,e-CTD 逐渐成为药企电子申报的主要格式,到 2019 年几乎所有的药品注册

申报格式都按照 e-CTD 进行<sup>[20]</sup>。同时对美国 FDA 2022 财年数据的分析表明,向 CDER 提交的所有文件中,94% 为 e-CTD 格式,5% 为其他的电子格式,1% 为纸质格式,几乎 100% 符合 e-CTD 所要求的应用程序类型<sup>[15]</sup>。

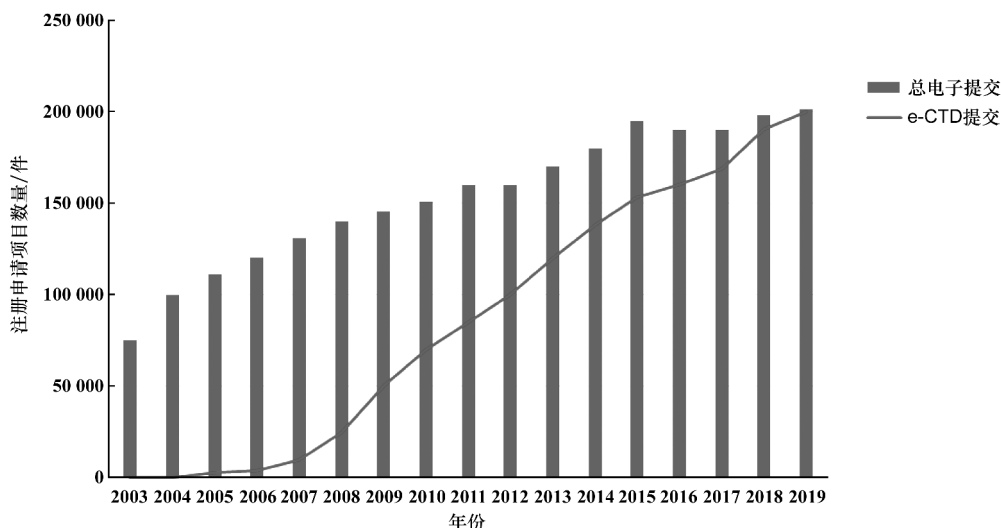


图 4 药品注册资料的电子提交和 e-CTD 格式提交的对比图

### 3 对我国采用 e-CTD 格式进行药品注册申报的建议

我国从 2010 年开始建议采用 CTD 格式进行药品注册申报;2021 年,国家药品监督管理局药品审评中心发布了药品电子通用技术文档 e-CTD 的验证标准、实施指南和技术规范 3 项指导原则,并规定自 2021 年 12 月 29 日起,化学药品注册分类 1 类、5.1 类以及治疗用生物制品 1 类和预防用生物制品 1 类的上市许可申请,可按照 e-CTD 进行电子申报<sup>[21]</sup>;2022 年 11 月 30 日,国家药品监督管理局发布通知,规定自 2023 年 1 月 1 日起,实施药品注册申请电子申报无需再提交纸质资料。此次电子提交是全面进入 e-CTD 时代的过渡阶段,通过分步实施 e-CTD,促使监管机构和企业双方逐步适应。但我国实施 e-CTD 的时间较短,且尚未建成 e-CTD 系统,在实施层面仍存在诸多挑战,为此提出如下改进建议。

#### 3.1 转变研发思路贯彻质量源于设计(QbD)理念

QbD 理念是 ICH Q8(药物开发)中提出的,是一套系统、基于充分的科学知识和质量风险管理的药物研发方法。使用 QbD 方法能得到更好控制策略、增加监管灵活性;同时设计空间允许在没有监管的限定范围内改进流程,可减少审批后提交。由此

可见,基于 QbD 的研发方法与传统研发方法相比更加科学、内容更加详实,能得到一个高质量的 CTD 注册资料,从而减少 e-CTD 资料发补和补充申请的次数,降低机构审评和企业递交成本,提高评审人员审评效率,加快新药上市<sup>[22]</sup>。鼓励企业主动学习 QbD 研发思想,充分借鉴国际大型制药企业应用 QbD 进行药物开发的先进经验,编写更高质量的注册申报资料。监管部门或行业协会可联合大型企业,制作 QbD 在国内外实施的具体案例分析、操作细则与注意事项等资料汇编(如实时放行检验、设计空间等),引领企业更好地学习与转化应用。

#### 3.2 鼓励企业构建内部的软件设施或采取外包服务

与美国的实践阻碍相似,企业在计划构建 e-CTD 时发现其对企业的系统集成、软件存储能力和配套的安全体系要求较高<sup>[23]</sup>,因此使用该内部系统完成 e-CTD 资料的转化和验证将面临较大的开发成本和注册压力<sup>[24]</sup>。建议企业根据每年递交 e-CTD 的数量和频率(包括上市后管理)制定适合自身发展需求的注册运营团队组建计划。若选择自建团队,鼓励企业着手准备 e-CTD 递交系统、安全管理体系和人员储备(如资料编制、技术支持人员),以

保证资料的全生命周期管理;若选择外包服务,建议考虑适合企业的外包策略,如选择人力外包、申报材料外包或注册申请环节外包;或者首次报批可以与外包公司合作,过程中给注册部门做好辅导,方便后期独立完成申报。对于外包服务中的信息安全问题,则可在选择外包商之前,考察其是否具有良好的机密文件保护体系并与其签订保密协议。但目前有很多国内的公司对于资料的保密性相当看重,可以采用派遣制,派遣合作单位的技术人员线下前往制药企业制作 e-CTD 文件,在较短的时间段内获得帮助以完成 e-CTD 的出版。

### 3.3 出台指南细则增加政策扶持

以化学药为例,目前国家出台的 e-CTD 指南仅针对于 1 类和 5.1 类药品,其余类别仍在分步落实中。为了促使我国早日进入“全面 e-CTD 时代”,逐渐与国际接轨,监管部门可在之后的电子申报中积累经验,逐渐完善 e-CTD 的指南细则(如豁免 e-CTD 的药品目录、电子通道 ESG 的实施指南等),早日扩大至仿制药的 e-CTD 申报。同时,建议药品审评中心和企业开展合作,对尚未应用 e-CTD 申报格式的药物类别开展试点工作,及时发现在我国转化落实的困难,于指南中做充分说明。此外,鉴于国内 e-CTD 格式处于起步阶段,应用的企业较少,药品审评中心可以对采用 e-CTD 提交注册资料的企业进行政策扶持,如优先审评审批,即为 e-CTD 开辟专门通道,与传统提交通道并行,大幅度缩短审评的时间,从而激发企业的积极性。

### 3.4 加强 e-CTD 知识培训提高人员的专业素养

由于国家正全力推行 e-CTD,企业和监管机构人员应提前学习 e-CTD 的核心内容和操作流程以节省未来注册的时间。目前监管机构和相关行业组织针对 e-CTD 申报已展开适当培训,培训内容主要集中在对 ICH M8 文件或 e-CTD 注册流程的解读,且培训企业的数量、覆盖率和实际效果有限。为了进一步推进 e-CTD 在企业中的实际性应用,培训内容可突出在 e-CTD 资料编写或申报过程中的关键点和注意事项(根据成功/发补的企业案例),以帮助企业人员了解 CDE 的审评重点;其中 e-CTD 制作的速度和质量取决于前期的文件准备,建议对企业内部的编写文件人员开展针对性培训,如 word 中图片和超链接的格式、文件的颗粒度等。由于我国 e-CTD 处于初步阶段,指南细则更新较快,建议借鉴美国的实践经验,行业协会或监管机构可单独对中

小型企业开展政策援助,提供了解指南细则信息的机会,帮助其尽快理解实施。

### 3.5 积极参与国际药品注册

鼓励国内已成功应用 e-CTD 注册的企业积极参与国际药品注册,在与国外监管机构的沟通及注册申报资料的准备中积累宝贵的经验(如 e-CTD 格式转化和验证经验、ESG 提交要求和步骤、资料安全性保护等),将来成为推动中国 e-CTD 体系建设和药品注册审批制度改革的主力军。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 杜嘉晰,王峻霞,杨瑶瑶,等. ICH eCTD 研究及对我国实施的建议[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(19): 2166-2171.
- [2] GUARINO RA. New Product Applications for Global Pharmaceutical Product Approvals: US NDA Vs. Global CTD Formats[M]. New Drug Approval Process. CRC Press, 2016: 145-165.
- [3] AHAMMAD N, REDDY N, NAGABHUSHANAM MV, et al. Challenges faced during eCTD and CTD filling procedures for US-FDA and Canada[J]. *J Drug Delivery Ther*, 2019, 9(4-s): 673-679.
- [4] 刘晓丹,陆峰,何伍. eCTD 格式申报资料模式的探讨与展望[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(5): 769-773.
- [5] US FDA. Providing Regulatory Submission in Electronic Format—Certain Human Pharmaceutical Product Application and Related Submissions Using the eCTD Specifications[EB/OL]. (2020-02). <https://www.fda.gov/media/135373/download>.
- [6] US FDA. Center for Drug Evaluation and Research | CDER [EB/OL]. (2022-06). <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder>.
- [7] US FDA. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) [EB/OL]. (2022-06). <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-biologics-evaluation-and-research-cber>.
- [8] SHARMA S, RABBANI SA, SHARMA R. Global submissions for drug approvals[M]//Regulatory Affairs in the Pharmaceutical Industry. Amsterdam: Elsevier, 2022: 89-111.
- [9] US FDA. Portable Document Format (PDF) Specification[EB/OL]. (2016-10). <https://www.fda.gov/media/76797/download>.
- [10] 李东昂,梁毅. 我国药品注册申报资料实施 eCTD 格式的策略研究[J]. 机电信息, 2018(8): 4-10.
- [11] 李莎. 美国药品注册的电子提交[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(48): 9478-9479, 9482.
- [12] US FDA. FDA ESG Web Interface Electronic Submissions[EB/OL]. (2022-04). [https://www.fda.gov/industry/about-esg/esg-chapter-4-fda-esg-web-interface-electronic-submissions#4\\_4](https://www.fda.gov/industry/about-esg/esg-chapter-4-fda-esg-web-interface-electronic-submissions#4_4).
- [13] US FDA. Specifications for eCTD Validation Criteria[EB/OL]. (2022-05). <https://www.fda.gov/media/87056/download>.
- [14] MYERS A, MOORE SR, HARTZEMA AG, et al. The drug approval process and the information it provides[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1987, 21(10): 821-826.
- [15] US FDA. CBER-CDER Data Standards Program 2022 Annual Assessment[EB/OL]. (2023-02). <https://www.fda.gov/media/165491/download>.
- [16] SAMA R, LATHA KS, SATHISH M, et al. Electronic common technical document (ectd): a review of history, benefits of im-

- plementing, challenges, modules, risks involved in ectd publishing and quality control[J]. *Int J Pharm Chem Biol Sci*, 2016, 6 (2): 133 - 149.
- [17] ONYSZCHUK G. Outsourcing: a rapid, cost-effective option for electronic (eCTD) submissions [EB/OL]. Philadelphia, PA; Greg Onyszchuk, Ph. D., (2019) [2022 - 10 - 22]. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=7fb2d0aac72db5d42ebd315768cd7b7ed9090367>.
- [18] NORDFJELD K, STRASBERGER V. Creating eCTD applications[J]. *J Gener Med*, 2006, 3(2): 140 - 146.
- [19] US FDA. CDER Small Business and Industry Assistance (CDER SBIA) Webinar-Electronic Submission Requirements for ANDAs: Are You Ready? -November 21, 2016 [EB/OL]. (2016 - 11 - 12). <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/cder-small-business-and-industry-assistance-cder-sbia-webinar-electronic-submission-requirements>.
- [20] US FDA. Data-Driven CDER Regulatory Review: Now and Future [EB/OL]. (2021 - 06). <https://www.fda.gov/media/150596/download>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品电子通用技术文档 (eCTD) 实施指南 V1.0/验证标准 V1.0/技术规范 V1.0 [EB/OL]. (2021 - 01 - 14). <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [22] SCHLINDWEIN WS, GIBSON M. Index [M]//Pharmaceutical Quality by Design. Chichester, UK; John Wiley & Sons, Ltd, 2018: 335 - 337.
- [23] 范乙. 实施 eCTD 面临的机遇、挑战 and 对策[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(16): 1997 - 2003.
- [24] 陈华, 邢花. 我国正式实施 eCTD 后药品生产企业的注册申报应对策略[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(12): 1177 - 1184.

编辑:杨青/接受日期:2023-03-27