

我国正式实施 eCTD 后药品生产企业的注册申报应对策略

陈 华^{1,2}, 邢 花¹

(1 沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2 健康元海滨药业有限公司, 深圳 518118)

[摘要] 研究我国药品生产企业(以下简称为药企)在药品电子通用技术文档(eCTD)正式实施后可能面临的困难,并提出应对策略。介绍 eCTD 的起源及演进,及其在国外主要国家的情况,并对国家药品监督管理局(NMPA)发布的相关指导原则进行介绍,分析我国药企在进行 eCTD 注册申报过程中可能遇到的问题并提出应对措施。eCTD 已在世界范围内得到广泛应用,我国发布的 eCTD 指南参考的是 ICH 发布的 V3.2.2 版本。eCTD 有助于提高药品申报效率,但其制作难度大、专业性强,制药企业应当做好早期规划,尽快完善企业内部 eCTD 注册申报体系建设,以积极心态迎接 eCTD 时代的到来。

[关键词] 药品电子通用技术文档;技术规范;申报指南;挑战;应对策略

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1177-08

Countermeasures for registration application of drug manufacturing enterprise after the official implementation of eCTD in China

CHEN Hua^{1,2}, XING Hua¹

(1 *Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*; 2 *Joincare Haibin Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518118, China*)

[Abstract] The aim of the article was to study the difficulties that Chinese drug manufacturing enterprise (hereinafter referred to as drug enterprise) may face after the official implementation of electronic common technical document (eCTD), and to propose countermeasures. The origination, development and global implementation of eCTD were introduced, as well as the relevant guidelines issued by NMPA, so as to analyze the possible problems in the process of eCTD registration application of drug enterprise in China and put forward relative countermeasures. eCTD has been widely used in the world. The eCTD guidelines published in China was established based on V3.2.2 version issued by ICH. eCTD helps to improve the efficiency of drug application but is difficult to develop and has high professional requirements. It is advisable for drug enterprise to make early planning, complete the construction of eCTD registration application system as soon as possible, and prepare the arrival of the eCTD era with a positive attitude.

[Key words] electronic common technical document; specification; application guideline; challenge; countermeasures

2021年9月30日,国家药品监督管理局(NMPA)

[作者简介] 陈华,男,硕士研究生,研究方向:药品国内外注册、医药政策与管理。

[通讯作者] 邢花,女,研究生导师,研究方向:医药政策与管理、新药研发项目管理。E-mail: gsglxxyh@126.com。

正式发布《国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告》(以下简称为《公告》),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,可按照药品电子通用技术文档

(eCTD)进行申报”,并同步发布了“eCTD技术规范”、“eCTD申报指南”、“eCTD验证标准”3项指导文件以及一个“eCTD技术规范V1.0附件包”^[1]。随后,NMPA药品审评中心(CDE)网站增设用于指导制药企业及研发机构进行相关文件注册和递交工作的“eCTD专栏”。自此,我国eCTD的实施工作及建设已正式展开。

本文将对NMPA发布的eCTD指导原则进行介绍,并结合eCTD在欧美等发达国家的实施情况,研究我国药企在eCTD实施过程中可能面临的困难和解决的方法。

1 eCTD的起源及演进

eCTD是国际人用药品注册技术协调会(ICH)多学科系列的指导原则,编号M8,它以ICH M4专家工作组制定的通用技术文档(CTD)为基础,通过可扩展标记语言(extensible markup language,XML)将符合CTD规范的药品申报资料以电子化形式进行组织、传输和呈现^[2,5]。

1.1 eCTD简介

第一版eCTD specification V3.0(技术规范)由ICH M2工作组发布于2003年,已逐渐成为一种具有先进技术优势的审评方式^[3],相对于传统的CTD,eCTD因其全程电子化数据管理以及生命周期管理的引入,有效提高了审评的便利性,MD5 checksum的引入也保证了递交文件的安全性和保密性,eCTD已得到ICH各成员国的大力推广并成为目前全球最先进的药品注册文档递交方式。目前国际通行的技术规范版本为eCTD specification V3.2.2,其升级版本eCTD specification V4.0也已达到“阶段5实施指导原则”阶段,并将从2022年开始得到ICH的大力推广^[4]。

1.2 eCTD specification V3.2.2

ICH eCTD specification V3.2.2版本(以下简称V3.2.2)实施于2008年7月16日,是我国建立相关技术指导原则的重要参考文件。在该版本下,1个以eCTD进行递交的药品注册文档,除CTD包含的模块1~5的内容外,还包括2个骨架文件(XML文件)、1个存放MD5值的文本文件以及1个util文件夹,该文件夹内包含一个存放文档类型定义(document type definition,DTD)和区域Schema的dtd文件夹,以及1个存放“样式表格文件”和“STF相关属性和标签有效值定义”的style文件夹^[5],V3.2.2实例见图1。

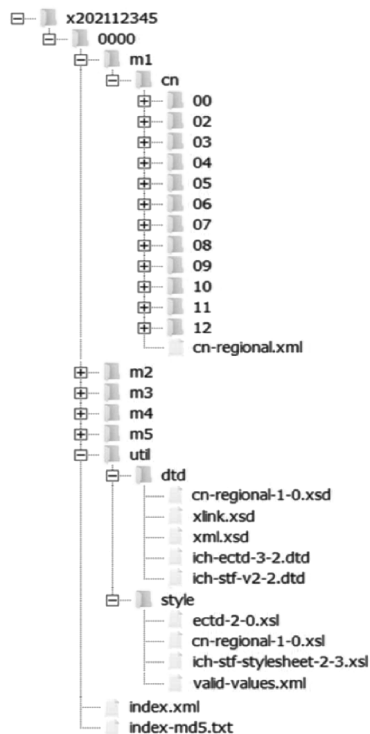


图1 eCTD specification V3.2.2 结构示例

1.3 eCTD specification V4.0

2010年11月,ICH M8工作组成立,正式接替M2工作组进行eCTD相关工作,并承担研发更新eCTD技术规范的职责,2022年5月24日,ICH正式发布ICH eCTD specification V4.0(以下简称为V4.0)软件执行包V1.5^[4],各成员国将按计划逐步实施并取代V3.2.2。

1.4 eCTD specification 的版本变化

相比于V3.2.2,V4.0有如下变化:①只包含1个XML骨架文件,CTD模块1~5的内容均整合进该骨架文件进行信息交互,从而进一步提高了ICH国家间的药品申报、审批和上市的效率^[6-7],V4.0实例见图2。②V3.2.2只允许在同一申请中进行文档复用,V4.0则通过为每个文档分配一个唯一的ID取消了该限制,例如一个文件在临床试验申请(IND)、新药申请(NDA)中都需要递交,V3.2.2要求递交多次,而V4.0只需要递交1次即可^[6]。③CoU(context of use)在V4.0中的引入允许进行高级生命周期管理操作,即实现了使用1个文件替换多个文件或多个文件替换1个。此外,V4.0继续支持V3.2.2中现有的“新建”、“替换”和“删除”,但是对于容易引起混淆的“增补”操作,则在V4.0中删除^[6-7]。④V4.0还引入了对关键字定义名称

显示值(如原料药/产品名称、制造商、剂型、适应证、辅料、组名等)进行变更而无需重新提交物理文件或 CoU 的功能^[6-7]。⑤ V4.0 引入文件组的功能,即使用语境编码和关键字编码的组合,能实现特定语境下的文件组(document group)创建,文件组的应用之一是替换模块 4 和模块 5 中的 STF,从而实现 V3.2.2 规范中提到的整理和组织单个临床研究下的多个相关文件的要求^[7]。⑥ V3.2.2 只支持单向信息流通,即只支持将注册资料从制药企业电子化传递到药监部门,而 V4.0 则实现了制药企业之间以及从药监部门到制药企业的资料电子化传递,大大提高了沟通效率^[6]。

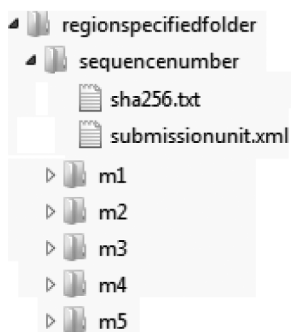


图 2 eCTD specification V4.0 结构示例

为了提高申报者和药监部门的沟通效率及药品审批效率,ICH eCTD specification 的版本一直在修订完善中,虽然我国发布的 eCTD 指南参照的是已实施多年 V3.2.2,但与 ICH 即将推行的 V4.0 相比,仍有不足之处,因此制药企业在适应 V3.2.2 的同时,也需要跟进 V4.0 的实施情况及版本变化,努力与国际先进版本接轨。

2 eCTD 在国外主要国家的实施情况

eCTD 自发布以来,不仅在美国、欧盟、日本等 ICH 主要成员国和地区的药监机构得到广泛使用,

新加坡、加拿大、韩国、巴西等国家和地区也加入研究 eCTD 并将其逐步应用到本国药品监管活动中。

2003 年,美国 FDA 开始接受使用 eCTD V3.0 进行递交,2007 年 9 月 13 日,美国 FDA 发布了第 33 号备忘录,将 eCTD 作为上市和研究监管申请的手段并不再接收非 eCTD 格式电子提交(NeES)。2017 年 5 月 5 日起,美国 FDA 规定 NDA、仿制药申请(ANDA)、生物制品上市申请(BLA)和主控文档申请(drug master files, DMF)强制要求实施 eCTD 申报。2018 年 5 月 5 日起,用于商业行为的 IND 注册文件也必须全部采用 eCTD 格式递交^[6]。

欧盟于 20 世纪 90 年代就提出“电子提交”的概念,如由德国开发的“DAMOS”及法国开发的“MANSEV”均为欧盟国家的相关尝试,ICH 颁布的 eCTD 规范于 2002 年开始在欧盟施行,欧洲 EMA 则在 2008 年 7 月 1 日后接受单独的 eCTD 格式注册文件而不需再提交相关纸质副本,2010 年 1 月 1 日起,强制要求人用药集中审评(CAP)使用 eCTD 格式,对于非集中审评(DCP)则于 2015 年 7 月 1 日起强制执行,自 2017 年 1 月 1 日起,互认程序(MRP)中的注册行为也强制使用 eCTD,欧盟自 2018 年起已强制要求所有药品上市注册都以 eCTD 格式递交^[6-7]。

日本药品和医疗器械局(PMDA)于 2004 年开始要求使用 eCTD,2009 年实施 eCTD V3.2.2 之后,接收到的 eCTD 递交数量急剧增加,2015 年 12 月后,日本的大部分新药申请均以 eCTD 形式提交^[7]。

加拿大卫生部(Health Canada)于 2004 年开始接受 eCTD 格式注册文件,且从 2018 年开始对人用药品的所有注册行为强制要求以 eCTD 进行递交,据统计,自 2009 年以来,以 eCTD 格式进行的注册行为数量从 9.6% 增加到 70%,纸质申报数量则减少了约 85%^[7],见表 1。

表 1 eCTD specification V4.0 在各国计划实施情况

| 药监部门/国家或地区 | 试行日期 | 实施日期 |
|------------|----------------------|---|
| ANVISA/巴西 | 2023 年 | 2023 年(可选用) |
| EC/欧洲 | 2023 年[仅针对集中审评(CAP)] | 2024 年(CAP,可选用) 2025 年[互认(MRP)/非集中审评(DCP),可选用] 2026 年[单国家审评(NAP),可选用] 2026 年(CAP,强制) |
| FDA/美国 | 2022 年 | 2023 年(可选用) 2028 年(强制) |

| 药监部门/国家或地区 | 试行日期 | 实施日期 |
|-------------------|-------------|---------------------------|
| Health Canada/加拿大 | 2022 年 | 2023 年(可选用) 2026 年(强制) |
| MHLW/PMDA/日本 | 2021 年(已完成) | 2022 年(可选用) 2026 年(强制) |
| Swissmedic/瑞士 | 2023 年 | 2024 年(可选用) 2028 年(强制) |
| TGA/澳大利亚 | — | 2023 年(可选用) |

3 eCTD 在我国的实施

我国的 eCTD 发展历程从 2015 年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》发布开始,2017 年 10 月 17 日 CDE 发布了《药品电子通用技术文档结构(征求意见稿)》和《化学仿制药电子通用技术文档申报指导原则(征求意见稿)》,我国向实现药品电子申报注册迈出了坚定的第一步^[8]。2021 年 9 月 30 日,《公告》及其 4 个附件的发布,表明我国 eCTD 时代的正式开启。《公告》的 4 个附件中,“eCTD 申报指南”用以指导申请人准备符合要求的 eCTD 申报资料并将其按要求提交至 NMPA;“eCTD 技术规范”及“eCTD 技术规范 V1.0 附件包”则用于指导 eCTD 软件公司开发符合要求的 eCTD 出版软件及申请人制作符合要求的 eCTD 申报资

料;“eCTD 验证标准”则列举了使用 eCTD 公布的验证软件对申报资料进行验证时的验证规则及缺陷分类。下文将从“资料管理”、“资料制作”、“资料提交”3 个层面介绍“eCTD 申报指南”及“eCTD 技术规范”中对于制作符合要求的 eCTD 申报资料的要求,以期提出我国药企顺利施行注册文件电子递交的主要对策,以供借鉴和参考。

3.1 资料管理的要求

一般而言,药品从注册到获批需经历的阶段包括临床试验申请、新药或仿制药申请。eCTD 对注册申报的整个过程实行“编号”管理,监管机构将赋予 eCTD 申报资料“原始编号”、“申请编号”和“序列号”,见图 3。“编号”有效避免了资料混淆和重复申报,并可用于申报资料的全生命周期管理。

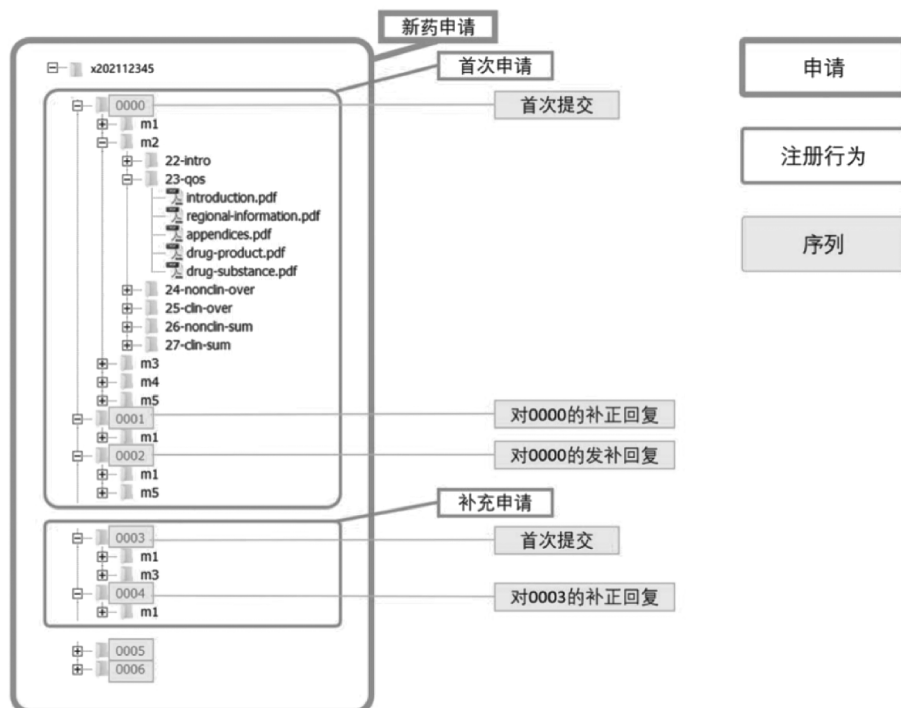


图 3 申请、注册行为、序列输出文件夹的层级示例

“原始编号”为监管机构对进入注册审批程序的药品所给予的基本和永久的资料代号,是用于标识申请人、活性成分和剂型的唯一识别码。“申请编号”是申请在其全生命周期内的唯一识别编号,由监管机构分配给申请人。序列是指在某一注册行为中单次提交的申报资料的集合,每个序列信息包括序列号、序列类型、序列描述和序列联系人信息,

“序列号”分配给申请人每次提交的有效的 eCTD 申报资料,用于区分同一个申请编号下提交的不同的 eCTD 序列^[9],申请人应从 0000 开始提交,每次提交时须将序列号加 1,并按先后次序提交,不得跳号提交^[5]。由上述定义可以看出,以上 3 类编号即是一种标识码,确保了申报主体及其申请的唯一性,并在相关申请下通过分配序列号来区分不同注册行为。

| | |
|---------|---------------|
| 申请编号: | x202112345 |
| 申请类型: | 新药申请 |
| 产品类型: | 化学药品 |
| 原始编号: | 2021123456 |
| 相关序列: | 0000 |
| 注册行为类型: | 首次申请 |
| 序列号: | 0000 |
| 序列类型: | 首次提交 |
| 序列描述: | 适应证为xx的新药上市申请 |

| | |
|-------|-------------|
| 序列联系人 | |
| 姓名: | 张三 |
| 电话: | 136xxxx8888 |
| 邮箱: | xxx@xxx.com |

图 4 eCTD 申报资料编号示例

针对 eCTD 申报资料中提交的每个文件允许有 4 个生命周期的操作类型:新建、替换、删除和增补。每次生命周期操作均赋予该文件对应的属性,从而使文件的变更历史易于追溯。但对同一文件进行多次生命周期操作是不允许的。

3.2 资料制作的要求

eCTD 由申报资料的具体格式、内容要求和相应软件系统组成。申报资料的具体格式、内容要求与 CTD 类似包括 5 个模块,每个模块涵盖不同申报内容,且有明确的层级结构^[10],各模块内容为:模块 1 为行政文件和药品信息;模块 2 为通用技术文档总结;模块 3 为质量研究文件;模块 4 为非临床试验报告;模块 5 为临床研究报告。

3.2.1 eCTD 申报资料适用的文件格式 包括 PDF, XML, XSL, SAS XPORT 以及 txt,其中 PDF 是 eCTD 申报资料的主要文件格式,PDF 文件的字号、字体均有明确规定,且其内容可复制、可搜索。对于超过 5 页的单个申报资料还需建立目录和书签^[5]。申请人提交的全部申报资料应当使用中文,对于外文资料需提供中文译文。

3.2.2 eCTD 申报资料文件及文件夹命名 仅允许

使用字母、数字及规定的字符。对于申报资料中的任一文件,由序列文件夹开始的所有文件夹和文件名(含扩展名)路径长度不应超过 180 个字符,单一文件夹或文件名称(含扩展名)长度不应超过 64 个字符^[5]。

3.2.3 模块 1 内容 具有区域特定性,应至少包括申请表、说明函以及信封信息。申请表的填报在药品业务应用系统在线完成,并导出为 PDF 文件放置于 eCTD 申报资料对应的目录结构中;申请人提交的每个序列都应包含 1 份说明函,其生命周期操作类型应始终为“新建”,针对未解决的“警告”,申请人应在说明函中进行解释;信封信息是 eCTD 区域骨架文件的一部分,为电子资料管理系统提供处理和组织申报资料时使用的元数据^[9],是申请级别、注册行为级别以及序列级别信息的汇总。

3.2.4 模块 2~5 的内容 在所有 ICH 区域通用,申请者应依据 ICH CTD M4 发布的“Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use 中的 Annex:Granularity Document”,将各模块文件按 Granularity(粒度)拆分成符合要求的小文档放入各模块文件夹中

并在 eCTD 骨架文件中形成叶元素。另外,叶元素还支持文件复用,即允许申请人通过在骨架文件中对应章节生成叶元素并引用相应实体文件的位置在同一申请中体现同一实体文件,而无需重复提交该文件,但不允许引用另一个申请中提交的文件。对于复方制剂,针对每个原料药提供独立的 2.3.S 章节,必要时提供 3.2.S 章节及对应申报资料文件;对于多适应证申请,则应提供多个单独的 2.7.3 章节以及 5.3.5 章节并提供对应申报资料文件;对于 3.2.R 章节,除生物制品申报时可使用扩展结点对粒度进行细分外,原始记录应以单个文件的方式进行提交;模块 4 的 4.2.X 章节以及模块 5 中的 5.3.1.X 至 5.3.5.X 章节,应使用研究标签文件(STF)的方式进行组织和呈现,模块 5 中的 5.2 章节所有临床研究列表、5.3.6 章节上市后报告和 5.4 章节参考文献可以不使用 STF,作为独立的文件提交^[5]。

3.2.5 其他 为便于审评,申请人还需在同一申请各模块间、报告与对应附件间以及 PDF 数据文档与相应 xpt 文件间等存在文件关联的文档间创建超文本链接,但不允许创建跨申请超文本链接^[5]。

对申报资料进行压缩及加密处理是不被允许的,为保证申报资料的安全性,申请人需按照《ICH eCTD 技术规范 V3.2.2》要求,使用 MD5 加密算法生成校验和并记录在骨架文件和文本文件中,同时申请人使用 CDE 发布的 PDF 文件批量电子签章软件对所有 PDF 文件进行申请人或注册代理机构的电子签名,对申请表还需使用法定代表人的电子签名,以便监管机构确认申报资料的完整性和合法性。

3.3 资料提交的要求

eCTD 应通过一次写入型光盘进行提交,包括 CD-R, DVD + R, DVD-R 这 3 类(推荐使用读写速度较快的类型,如 16x 的 DVD 光盘等),eCTD 注册申请新报资料受理后,还需提供一套对应的纸质资料,包括完整的 CTD 模块 1~5 的内容。

3.3.1 对光盘资料的要求 ① 申报资料内容较多,容量需求较大时,申请人应使用 1 张 DVD 光盘而不是多张 CD 光盘进行提交。如果无法只提供 1 张光盘,或者大型提交不得不使用多张光盘,可按照模块进行拆分,除非单个模块大小超过光盘容量限制,否则不建议将单个模块的提交文档拆分到多张光盘上。在使用多张光盘提交申报资料时,为便于识别光盘内容,申请人须将模块 1 文件夹与 index.xml, index-md5.txt 文件放置于第 1 张光盘中提交^[9]。

② 申请人在 eCTD 申报系统中在线填写光盘信息,打印后粘贴于光盘盒表面用于标记光盘基本信息。③ 在 eCTD 申报资料提交前,申请人需使用专业软件进行病毒检查并在模块 1 说明函中提供病毒检查申明。④ 申请人应使用 CDE 发布的“eCTD 验证软件”对制作完成的申报资料进行验证,并及时对验证报告中显示的“错误”和“警告”项进行处理,以防资料拒收。⑤ 申请人提交的存储介质中的内容应以申请编号命名的申请文件夹作为根目录,并仅包含当前需要提交的一个序列,不应包含已经提交至监管机构的前序序列。

3.3.2 对纸质资料的要求 申请人应在 eCTD 注册申请新报资料受理后 5 个工作日内,提交一套对应的纸质资料至 CDE。如果发生书面发补,还应在补充资料正式接收后 5 个工作日内,提交纸质资料,其他审评过程中提交的 eCTD 申报资料,申请人可将对应的纸质资料随电子资料一起提交^[9]。

申请人应确保提交的纸质资料与 eCTD 申报资料内容完全一致,未按时提交纸质资料将自动终止药品注册程序。

3.3.3 基线提交问题 基线指申请人将已以纸质递交获批上市许可的药品注册从纸质递交格式转换为 eCTD 提交的注册行为。对于已以纸质递交获批上市许可的药品,在首次使用 eCTD 提交补充申请、再注册等注册行为之前,建议首先提交一个基线,从而使监管机构可以在 eCTD 生命周期内参阅所有以前递交的文档或至少部分以前递交的文档。已经提交了全套 eCTD 资料的申请,无需再进行基线提交^[9]。

申请人使用 eCTD 提交申报资料后,针对此药品的所有后续提交,包括补正回复、发补回复、补充申请等,都应使用 eCTD 进行提交,不得再使用原纸质方式进行递交^[9]。

4 我国药企实施 eCTD 面临的挑战及应对策略

4.1 对 eCTD 缺乏认知

随着我国药监机构对注册文件格式要求的规范化,已经有越来越多的药企认识到,如果仅有技能知识储备但缺乏对注册法规的正确理解,便极有可能造成在注册资料递交过程中需要对其格式、文字等进行反复修改和完善,甚至造成错过注册申报截止日期的后果,因此官方权威的法规解读对于药企的注册申报过程具有重要的指导意义。在《公告》发布前,eCTD 相关的中文资料较少,药企对于 eCTD

的相关认知只能来源于 ICH 发布的英文指南或民间科普文章,因阅读门槛及翻译质量参差不齐等问题,我国对于 eCTD 的宣传热度以及药企学习 eCTD 的兴趣并不高;另一方面,虽然 eCTD 注册申报资料是以 CTD 为基础,但我国大多数注册人员熟悉的是以前传统的纸质递交方式,而 eCTD 制作难度大、要求高,能使用 XML 语言、粒度等概念并制作出顺利通过 eCTD 信息化系统验证申报资料的专业人才较少,这些问题都将对 eCTD 在我国的全面推行造成阻碍。

4.2 我国 eCTD 申报体系不完善

相较于欧美的 eCTD 申报体系,我国目前的 eCTD 申报体系并不完善:①《公告》中适用的 eCTD 的注册申报类型针对的均是新药申请且均未进行强制要求,而目前我国占比较大的中小型药企的主要注册申报类型则集中在 3 类及 4 类,即对国外已上市的药品进行仿制,这势必会影响我国药监机构收到的 eCTD 申报案例的数量,样本量的不足将不利于我国药企及时总结 eCTD 申报资料的编写及递交经验。②相对于欧美的电子网关等线上递交媒介,我国 eCTD 申报指南中规定的递交媒介目前还是光盘并需申请人邮寄至指定地址,且光盘中的 eCTD 申报资料不可加密,这也会增加制药企业对于递交的 eCTD 申报资料在运输及审评过程中可能被他人修改和窃取的担忧。③目前我国颁布的 eCTD 技术规范依据的是 V3.2.2,在该技术规范下的信息化系统中信息流只能从药品注册申请人传递到药品监管机构,而 ICH 推行的 V4.0 版本已实现信息流的双向传递,即药品监管机构的意见回复、发补要求也可通过系统中的电子通道完成,这将极大提高制药企业与监管机构之间沟通的效率,技术规范的滞后可能会影响我国药企选择 eCTD 进行申报的积极性。此外,对于同时有国内及国外市场开发需求的药企,将来也许要面临将一份 CTD 注册资料按 2 种技术规范转换成 eCTD 申报资料的情况,这对药企的注册资料管理、人才储备均是不小的考验。

4.3 完成 eCTD 注册申报难度较大

对于 eCTD 申报资料,虽然编写注册申报资料的主体文件时可参照 CTD 的要求,但对于注册申报资料的编辑出版、PDF 文件格式转换、生命周期操作等流程均需借助第三方软件或由专业人员完成,这些工作已很难由一个注册部门包揽。因此,如何做好企业内部各部门之间的统筹规划,制定配套的内

部工作流程及与第三方软件供应商的对接流程,将职责明确到个人,使整个注册申报项目能够顺利高效地完成,这对于药企的管理水平是不小的考验。

4.4 积极参加相关培训以加深理解 eCTD

在《公告》发布的 2 个月后,CDE 即邀请了 CDE 人员及相关专家于 2021 年 11 月 18 日举办了第一届“药品电子通用技术文档(eCTD)申报宣讲会”,围绕 eCTD 实施概况、企业实施 eCTD 的准备、eCTD 技术规范、实施指南、申报流程以及资料制作等内容进行介绍,药审专家对相关指南和法规的专业解读能帮助药企更好地理解我国 eCTD 的技术要求和申报流程,相关专家申报国外 eCTD 的实例分享也有助于药企了解国际行业动态、学习成熟经验、提升药企的注册申报成功率。

4.5 加强与 CDE 交流以促进我国 eCTD 申报体系的完善

在 CDE 发布了 eCTD 的相关政策和法规后,便有许多药企向 CDE 反馈在实施 eCTD 过程中产生的疑问,其中就包括“《公告》中未包括的药品注册类型是否可按照 eCTD 进行申报”、“eCTD 何时能强制实施”、“光盘刻录的注意事项”等。为统一解惑,CDE 在 eCTD 专栏中推出了专门的问答模块,逐一对上述问题进行了解答。

该问答模块的推出一方面可以进一步加强药企与药监部门的沟通,让药企得到及时的专业指导,能够帮助药企在实施 eCTD 的过程中明确方向、提前布局,同时也加强了药企在我国 eCTD 建设工作中的参与感。对于有国外申报经验的药企也可将国外 eCTD 申报体系的实施细节反馈给我国药监部门,形成良性循环,促进我国 eCTD 申报体系的早日完善。

4.6 加强企业内 eCTD 申报体系的建设以降低申报难度

4.6.1 提早布局,组建专业团队 药企可考虑在内部组建专门的 eCTD 注册申报团队,该团队应能充分理解 eCTD 格式的连贯性与逻辑性,将 eCTD 注册申报进行项目化管理,以全局化视野把控注册申报进度,提高注册申报的成功率。还应组织专人对 eCTD 的版本变化进行追踪,梳理 eCTD V4.0 与 eCTD V3.2.2 的内容及格式变化,与国际最先进注册法规接轨,完成企业国际化提前布局。

4.6.2 制定岗位职责,分工合作 药企可在实施 eCTD 的初期对该项工作进行模块化管理,将注册工作从资料收集、整理、撰写、定稿、审核、编辑、验证、

发布及归档进行流程划分,制定岗位职责,并依据人员能力及专长进行分工,应用先进的项目管理模式使注册项目可追溯,注册流程清晰化,这能在一定程度上解决药企现阶段缺少成熟 eCTD 注册申报人员的困境。

4.6.3 制定相关标准操作程序(SOP)及文件模板

基于 CTD 的规范化及模块化特点,药企可按照“eCTD 申报指南”和“eCTD 技术规范”中对于申报资料撰写的要求,制定申报资料各模块的格式模板,并制定文件提交时的相关 SOP,可包括:文件命名 SOP、文件粒度 SOP、文件上传 SOP、文件超链接 SOP 等。模板及 SOP 有助于规范注册人员操作、减少格式错误、节省资料编写时间,从而提高注册申报效率。

5 结语

eCTD 在我国的推行已展现不可阻挡的趋势^[10-11]。本文首先介绍了 eCTD 的起源及演进历程,并对 eCTD 2 个版本的技术规范进行了比较,相对于 V3.2.2, V4.0 在优化 eCTD 制作及递交流程以及加强申请人与监管机构之间的沟通上有长足的进步。其次介绍了 eCTD 在 ICH 主要成员国的实施情况,已有越来越多的国家逐渐适应并接纳了 eCTD 作为一种全新的注册资料递交方式,并在大多数国家进行了强制实施。《公告》的适时发布表明了我国进一步与国际先进药政法规接轨的决心。本文从“资料管理”、“资料制作”、“资料提交”3 个层面介绍了《公告》中“eCTD 申报指南”及“eCTD 技术规范”对于制作合规的 eCTD 注册申报资料的要求。最后,由于我国药企对于 eCTD 的认知较为匮乏、eCTD 注册资料制作难度大以及我国目前的 eCTD

申报体系相对不完善等问题,我国药企在实施 eCTD 的过程中将不可避免地面对一些挑战和困难,因此,本文从药企的角度,提出了药企应当做好早期规划、加强与 CDE 交流、积极参加 eCTD 相关培训,并期望各药企应尽快完善企业内部 eCTD 注册申报体系建设,以积极心态迎接 eCTD 时代的到来。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局.《国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告》(2021 年第 119 号)[EB/OL]. (2021-09-30). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210930111641179.html>.
- [2] 冉薇,张喆.我国药品注册工作实施 eCTD 的探讨[J].中国药事,2018,32(5):595-598.
- [3] 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.
- [4] ICH electronic Common Technical Document-eCTD v4.0 [EB/OL]. (2022-05-26). <https://ich.org/page/ich-electronic-common-technical-document-ectd-v40>.
- [5] 国家药品监督管理局.《国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告》(2021 年第 119 号)[EB/OL]. (2021-09-30). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1632971756191079756.pdf>.
- [6] 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.
- [7] ICH electronic Common Technical Document-eCTD v4.0 [EB/OL]. (2022-05-26). https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/eCTD_v4_0_Implementation_Package_v1_4_0.zip.
- [8] 吕婷.美国和欧盟药品申报电子提交的对比研究及对中国实施的启示[D].上海交通大学,2018. DOI:10.27307/d.cnki.gsjtu.2018.003782.
- [9] 国家药品监督管理局.《国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告》(2021 年第 119 号)[EB/OL]. (2021-09-30). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1632971780220031201.pdf>.
- [10] 刘涓,周莉婷,于红,等.ICH M4Q 指导原则实施的思考[J].中国新药杂志,2021,30(22):2053-2058.
- [11] 范乙.实施 eCTD 面临的机遇、挑战和对策[J].中国新药杂志,2019,28(16):1997-2003.

编辑:王宇梅/接受日期:2023-01-15