

欧盟药品注册申请中电子文档递交的应用与实践

陈秋羽¹, 朱永宏¹, 赵利斌¹, 何毅¹, 王宁¹, 郭治昕¹, 孙鹤²

1. 天士力研究院药品国际研发与注册中心, 天津, 300410;

2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津, 300072

摘要: 为适应信息时代的不断进步和新药研发的高效创新, 目前美国 FDA、欧盟 EMEA 和日本厚生省等国外主流国家的药品注册文件递交和审评已经由纸质版走向了电子化。ICH M2 EWP (Expert Working Group) 的 eCTD 指导原则提出了制药商向评审机构进行电子提交的标准结构和格式, 采用 XML (eXtensible Markup Language) 对元数据和文档结构进行描述, 同时对电子提交物的创建、查阅、生命周期管理及归档等方面做了规范。为顺应时代潮流, 中国也开始尝试使用 eCTD 格式对化学新药的申请提出了这一要求。

天士力推进的第一个欧盟药品注册项目也采用了当下通行的 eCTD 文档管理和电子递交 (e-Submission) 模式, 成功通过欧洲电子通道 CESP 向荷兰药监部门 (CBG-MEB) 进行了递交。通过这一项目的应用, 结果表明 eCTD 电子文档申报不仅能够保障申报信息规范、完整, 而且通过这一标准化途径, 也有利于实现信息交互与共享, 提高注册效率, 为欧盟后续评审过程跟踪提供支撑。eCTD 申报模式不仅能够保证注册申报环节规范、便捷, 注册材料完整、标准, 还能够提高审评效率, 节约注册成本, 是我国未来药品申报的趋势和方向。

关键词: 药品注册; 欧盟; 电子递交; eCTD

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2014) 05-0401-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.004

Application and practice for e-submission of drug registration in EU

CHEN Qiu-yu¹, ZHU Yong-hong¹, ZHAO Li-bin¹, HE Yi¹, WANG Ning¹, GUO Zhi-xin¹, SUN He²

1. Department of International Regulatory Affairs, R&D Institute, Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: In order to catch up with the development of information era and highly efficient innovation of new drug development, USFDA, EMEA, and JP PMDA have adopted e-submission and review of drug registration instead of paper documents. The specification of eCTD is developed by ICH M2 Expert Working Group (EWP), which provides the standardized structure and format of eCTD for its creation, review, lifecycle management, and archival of the e-submission. The XML (extensible markup language) backbone is used to provide a hyperlinked table of contents to the entire submission when viewed in web browser with a suitable style sheet and provide descriptive information ("meta-data") on the files that make up the actual content of the eCTD. Following the trend of e-submission, Chinese FDA has started trying to push e-submission in chemical drug application. Tasly has successfully submitted the first registration of herbal medicinal product to CBG-MEB with eCTD dossier via "Common European Submission Platform (CESP)". Tasly's practice on e-submission shows multiple advantages of eCTD, such as providing standard and complete registration information, implement information exchange, and information sharing, improving the efficiency of registration, and supporting the subsequent process tracking. The e-submission with eCTD files not only can ensure the standard and simple registration procedure and complete and standard registration files, but also can enhance the review efficiency and reduce the registration cost, which will be the trend for future drug registration in China as well.

Key words: drug registration; EU; e-submission; eCTD

制药公司从开始研发一个新药直到新药获得批准上市, 可能需要十几年甚至二十年的时间, 其中, 安全性、有效性和质量作为新药获得批准的三大基石, 制药公司为获得潜在的新药, 不得不经历繁琐、

收稿日期: 2014-08-06

基金项目: 国家十二五重大新药创制“中药欧盟注册项目”(2012ZX09101-231)

作者简介: 陈秋羽, 女, 天津天士力集团公司研究院药物国际研发与注册中心药政事务研究员。Tel:(022)26735992 Email:chenqiuyu@tasly.com

漫长、复杂而极其昂贵的临床前、临床评价研究和质量开发,而在积累、总结全部的研究数据并向药监部门递交申请后,进入审评的平均周期也需要耗时1年半甚至更长时间,极大增加了制药公司新药研发的时间和费用成本。

药品注册文档的准备、递交申请及后期技术审评和回复是新药研发上市链条中极为重要的一环。因此,为提高药品审评效率,加快新药上市速度,在这一环节进行效率提升,从药物生命周期管理的角度,具有极其重要的意义。药品注册文档由纸质版(paper-CTD)向电子文档(eCTD)的转变,并以电子途径呈交(e-Submission),正好迎合了时代发展需要、国际统一协调的目标以及药监部门和制药公司双方的共同需求,因此在十余年的时间里得以快速发展,并逐渐成为国际药品注册文件递交的统一标准。

1 eCTD 管理起源和现状

eCTD 规范最早由国际药品注册协调组织(ICH)工作小组 EWP (Expert Working Group) 制定^[1],并被美国 FDA、欧盟药物评审局(EMEA)和日本厚生省(Ministry of Health)以及加拿大和瑞士等国广泛采用。它规定了药厂向评审机构进行电子提交的标准目录结构和文档格式,对文件的目录和命名规范做了限定,并采用 XML (eXtensible Markup Language) 对元数据和文档结构进行描述,同时对电子提交物的创建、查阅、生命周期管理及归档等方面做了规范。

2003 年起,美国全部的新药(NDA)和原料药申请(DMF)已经使用了 eCTD 文档进行递交,欧盟在近 10 余年来也陆续颁布了相关 eCTD 指南^[2],其中规定自 2014 年 3 月 1 日起,欧洲 EMA 所有中央型申请(CP)的 eCTD 都必须通过电子通道提交。对于国家申请(NP)和分散申请(DCP)目前还没有强制要求,但是欧盟各国药监部门仍然鼓励申请者通过电子通道递交 eCTD 药品注册申请,并成为未来监管发展的趋势和方向。

2 3 种不同文档递交方式差异点比较

目前,药品注册中通行的申请资料文档主要分为纸质版 CTD、Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) 和 eCTD 文档 3 种,纸质版文档是最初的 CTD 提交形式,但是有诸多缺点,如浪费文件管理和归档的费用和资源,不利于对资料中数据的评估、资料的查阅等。

NeeS 电子文档是指根据 CTD 的指南文件把资

料做成电子格式,并且分入相应章节的文件夹中,通常制作成 PDF 或者 Word 格式的电子文档。通过 NeeS 电子文档的递交不能够展示后续递交材料与原始材料的关系,评审者只能自己找到原始材料进行对比,也没有便捷的方法确定目前递交申请的状态(如哪些文件是现有文件,哪些文件是已经批准过的变更等)。

相比纸质版 CTD 文档和 NeeS 电子文档,eCTD 文件有以下优点:可以将一些审评任务自动化和标准化;可以通过评估工具对资料的完整性进行验证;减少纸张处理和印刷工作;减少纸质版文件管理和归档的费用;加快资料中数据的评估进程;增加文档和药品相关信息的透明度;能够展示提交的文档与复杂的申请生命周期的关系;可以随时查阅药品的申请资料;缩短信息评估时间简化资料管理流程;保证资料格式的一致性。eCTD 递交和审查流程见图 1。

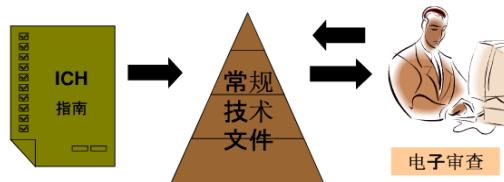


图 1 电子技术文件递交过程和审查流程

Fig. 1 eCTD submission and review procedure

3 天士力 eCTD 的申报实践

天士力欧盟 E01 项目于 2011 年立项,在历时 3 年的研发后,于 2013 年下半年进入 CTD 资料撰写阶段。为适应国际最新需求,也采用了通行 eCTD 文档递交模式,通过欧洲电子通道 CESP 向荷兰药监局(CBG-MEB)进行了递交。eCTD 制作过程中使用了 eCTD 文件格式化编辑软件 TRS Toolbox 和 eCTD 文件生成软件 eCTDXpress。这两个软件大大减少了 eCTD 编辑、制作的工作量。

3.1 eCTD 文档的创建过程

根据 ICH 的规定,提交的文件需要拆分文件,以便向 eCTDXpress 的结构中拖拽。拆分完成后应进行适当的格式化,以保证药监机构审阅文件时文件的美观性和可读性。在将 word 文档转换成 PDF 文档之后,应为提交文件创建书签及内部链接。书签和链接应根据文件的目录和引用来创建。引用应包括表格、图表、附录、数据列表等。eCTD 文件的创建过程见图 2。

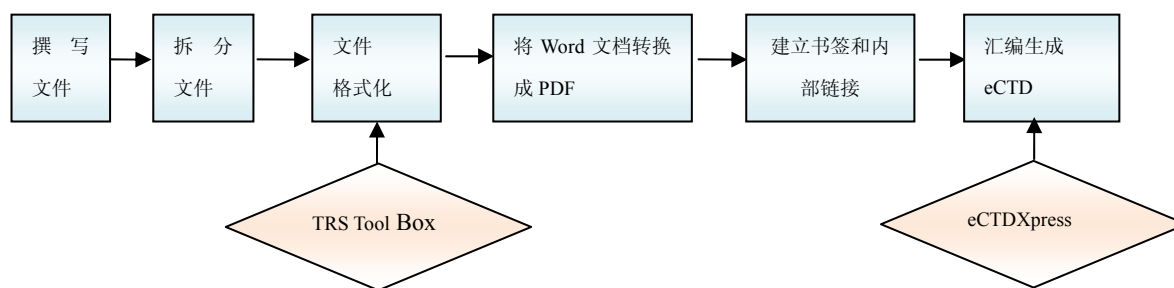


图2 eCTD 文档的创建过程

Fig. 2 eCTD preparation flowchart

根据 ICH 及地区 metadata 信息和相应的文件命名规则在 eCTDPRESS 中创建新申请^[3]。在 eCTDXpress 中创建所需的提交申请后,把文件上传至 eCTDXpress 中。确保所有的文件在 eCTD 正确的章节中呈现。在 eCTDXpress 中建立外部链接后,锁定文件并汇编出提交生成物。

3.2 eCTD 文档的电子递交 (e-Submission)

电子文档向欧洲药监机构的递交途径有以下两种常见方式:电子通道和光盘

电子通道,包括 Electronic Submission Gateway (ESG) 和 Common European Submission Platform (CESP)。电子通道的网址分别为 <http://www.emea.europa.eu> (ESG) 和 <http://www.hma.eu> (CESP)。

光盘则在复制文件后,按照统一的格式要求,在光盘背面标注关于申请产品和申请人的详细信息,寄送到指定的联络部门即可。

4 启发及总结

eCTD 制作过程中最为耗时的工作是将文档格式化,对于文档中的语法、标点、格式、参考文献,及用词标准均参考自当前版本的 American Medical Association (AMA) Manual of Style 进行修改,确保格式和用法的前后一致性。欧盟对格式要求与 FDA 一致。

eCTD 文件制作完成后,应用 EMEA 提供的 eCTD 验证软件 EURSvalidator 进行验证,然后再通过电子通道 CESP 平台及光盘提交。在 E01 项目制作过程中,RA 负责人,CTD 资料撰写者、eCTD 制作、提交团队通力合作,使 eCTD 提交工作得以高效迅速地完成。

eCTD 电子文档申报能够保障申报信息规范、完整,通过标准化注册文档格式,有利于实现信息交互与共享,提高注册效率,为后续评审过程跟踪

提供支撑。

电子文档的准备和递交也是一件技术含量较高而且极其复杂和细致的工作,在文档制作、生成和递交过程中,由于需要对申请文件进行整体把关,以减少由于不必要的错误而引发的后期补充资料工作量的增加和拒审可能,需要国际申报所的研发人员有综合的临床前、临床以及质量生产方面的全面知识,做到精细认真,防微杜渐,一丝不苟。另一方面,由于目前国内产业界和学术界对电子文档递交没有相关经验,国内介绍各个国家和地区这方面的文章和技术资料甚少。国际申报所的人员通过自行摸索,努力钻研,刻苦学习,很好地完成了任务,取得了这一突破。

我国目前正面临着新药审批时间过长的问題,如果将 eCTD 申报模式引入我国,不仅能够保证注册申报环节规范、便捷,注册材料真实、完整、标准,还能够提高审评效率,节约注册成本。

参考文献

- [1] ICH. ICH M2 EWG eCTD Specification (V3.2) [EB/OL]. (2008-07-16) [2014-08-06]. http://estri.ich.org/eCTD/eCTD_Specification_v3_2_2.pdf.
- [2] EU eSubmission, Practical Guidance For the Paper Submission of Regulatory Information in Support of a Marketing Authorisation Application When Using an eCTD or a NeeS as the Source Submission (V2.0) [EB/OL]. (2010-03) [2014-08-06]. <http://esubmission.ema.europa.eu/doc/PAPER%20Accompanied%20by%20eCTD%20and%20NeeS%20Guidance%20Final%20March%202010.pdf>.
- [3] EU. EU Module 1 v2.0 [EB/OL]. (2013-02-28) [2014-08-06]. <http://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/index.htm>.