

通用技術文件(Common Technical Document)之國際應用現況

張琳巧¹ 葉嘉新²

前言

為確保藥品之品質、安全、有效，藥廠於研發及製造藥品時必須進行一系列之試驗，並在申請許可證時將相關之資料遞交主管機關進行審核。通用技術文件(Common Technical Document，以下簡稱為CTD)為一通用格式，將品質、安全、有效之資料所須呈現之方式作系統性之編排。其主要包含五個文件模組：模組一(Module 1)包含行政及處方資訊，而且必須含括各區域或國家特有之文件內容，例如申請表及仿單等；模組二(Module 2)則為CTD之概要說明，首先簡介該藥品，包括其藥理作用之類別、作用機轉、擬訂之臨床用途。此外，亦須包含品質部分資料之概要說明、非臨床總論、臨床總論、非臨床部分以書寫及表格方式呈現之概要說明、臨床概要說明；模組三(Module 3)呈現品質方面之詳細資料；模組四(Module 4)為非臨床試驗報告；模組五(Module 5)則為臨床試驗報告。此一通用格式使各藥廠在向國際上各法規單位遞送相關資料時，得以利用此文件格式整理和填寫內容。

上述CTD為國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，以下簡稱ICH)於西元2000年所達成之共識，後續經校正和修訂後於西元2002年完成。ICH之成員國包括歐盟、日本與美國，成立之目的乃致力於國際間醫藥管理之協和使趨於一致。ICH組織架構包括ICH督導委員會(ICH Steering Committee)、ICH協調者(ICH Coordinators)、ICH秘書處(ICH Secretariat)、ICH工作小組(ICH Working Groups)等。而ICH全球合作小組(ICH Global Cooperation Group, ICH GCG)及ICH MedDRA管理委員會(ICH MedDRA Management Board)則為ICH督導委員會(ICH Steering Committee)之附屬委員會(sub-committees)。CTD的產生，不僅使得藥廠在ICH成員國內遞送文件時有一明確且通用之格式，亦因資料呈現順序之一致性安排，於各國進行審查時能迅速審閱所須之資訊內容，而得以提升審核效率。目前也藉由ICH GCG的運作，將CTD擴展到ICH成員國以外的許多國家，例如我國也可接受以CTD格式申請新藥查驗登記。以下針對目前CTD於代表性國家間之應用現況，進行簡要之介紹。

財團法人醫藥品查驗中心¹基礎醫學組CMC-II小組長²基礎醫學組組長

ICH 成員國

西元 1980 年代，當時之歐洲共同體 (European Community，現今發展為歐盟 (European Union, EU)) 便積極推動藥品之單一市場，乃整合法規要求的先鋒，其於歐洲市場之成功證實了法規整合之可行性。同時，歐盟與日本及美國之互動亦相當密切，並在世界衛生組織等之努力下，ICH 於西元 1990 年正式誕生，並推動多項國際協和措施，包含出版科學指引、建立標準化之醫藥術語及 CTD 等。

由於 CTD 所描述者為一整體性的架構，因此各國援引此格式，針對各自之法規要求詳述其所須之資料。例如美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 將學名藥申請案中，生體相等性試驗送件之摘要表格標題與 CTD 章節段落之對應關係進行說明，並針對特定劑型提供以問題導向方式呈現之品質概要 (Quality Overall Summary) 部分的填寫範例。日本藥品與醫療器材管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 亦在其網站中所公布之公告 (請參見 Format for Preparing the Common Technical Document for Submission of New Drug Applications to Reduce Total Review Time) 內提及特定章節內容之呈現方式與注意事項。歐盟委員會 (European Commission, EC) 則在其給申請者之指引中提及，此格式適用於所有之上市許可申請，意即透過各種申請程序者包括經由歐盟醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 中央統一程序 (centralized procedure)、各國相互採認程序 (mutual recognition procedure) 與各別由地方/各會員國程序 (decentralized procedure) 等，且不限類別，如化學新藥、放射性藥物、疫苗、植物藥等，不論新藥或學名藥皆適用；此外，展延變更案亦須使用 CTD 格式。

除了推行 CTD 之使用外，歐盟醫藥品管理局並進一步推動 ICH 統一之電子化 CTD 格式、即 eCTD (Electronic Common Technical Document) 的落實。自西元 2009 年 7 月 1 日起，關於以中央統一程序遞交之送審文件，EMA 強烈建議以 eCTD 格式編寫送審文件，並且僅以電子化方式遞送。美國 FDA 亦積極推動 eCTD 送件，並公布相關之指引和操作說明供申請者參考。

美洲

除了 ICH 成員國之一的美國之外，加拿大的醫藥品法規單位 Health Canada 於 2003 年開始採納 CTD 格式，應用於所有依據 Food and Drug Regulations 進行之藥品相關送件，並於 2011 年公布修正草案 (請參見 Revised Draft Guidance Document: Preparation of Drug Submissions and Applications in the Common Technical Document (CTD) Format)，正式公告後將取代 2003 年之 Draft Guidance for

Industry: Preparation of New Drug Submissions in the CTD Format。2011 年之版本主要對 Module 1 (即地區性之要求) 進行大幅度之調整，以及其他涉及地區性要求部分者做詳細說明。此外，亦一併更新電子化作業部分之指引 (請參見 Guidance for Industry: Creation of the Canadian Module 1 eCTD Backbone File and the Document Type Definition (DTD) for the Canadian Module 1)。

亞洲

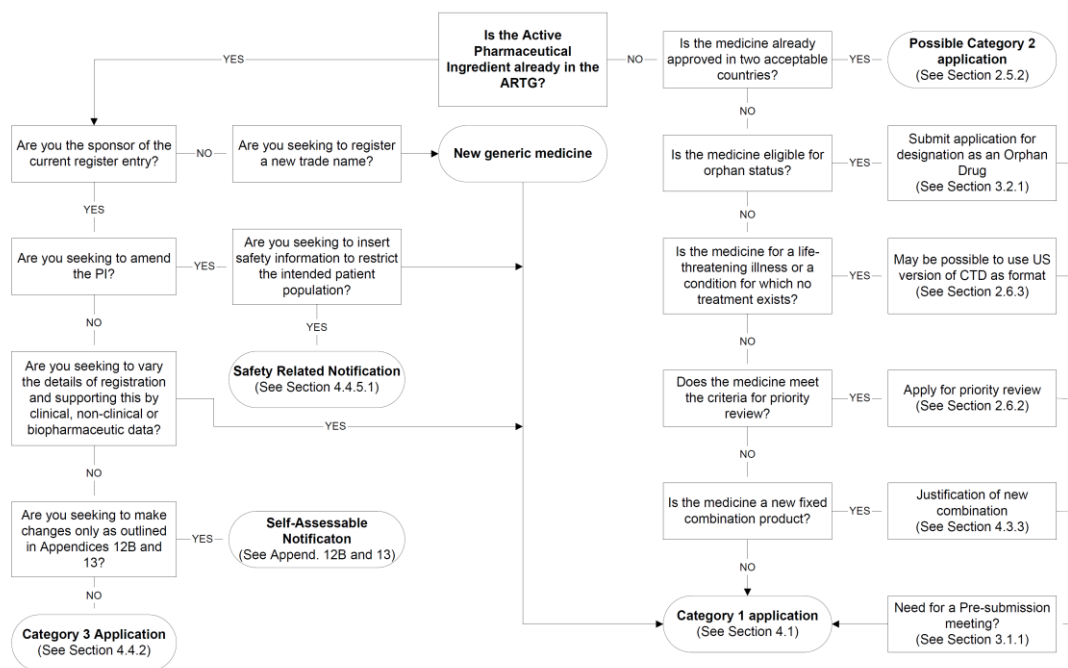
除了 ICH 成員國之一的日本之外，許多國家亦陸續採用 CTD 格式。中國大陸之國家食品藥品監督管理局 (State Food and Drug Administration, SFDA) 於西元 2010 年 9 月發佈公告中說明，依《藥品註冊管理辦法》附件 2 化學藥品註冊分類 3 (已在國外上市銷售但尚未在國內上市銷售的藥品)、4 (改變已上市銷售鹽類藥物的酸根、鹼基 (或者金屬元素)，但不改變其藥理作用的原料藥及其製劑)、5 (改變國內已上市銷售藥品的劑型，但不改變給藥途徑的製劑) 和 6 (已有國家藥品標準的原料藥或者製劑) 的生產註冊申請的藥學部分申報資料，可參照印發的 CTD 格式整理提交，同時提交電子版。申請臨床試驗階段的藥學資料，暫不按 CTD 格式提交資料。此外，《藥品註冊管理辦法》附件 2 化學藥品註冊分類 1 (未在國內外上市銷售的藥品) 和 2 (改變給藥途徑且尚未在國內外上市銷售的製劑) 的臨床試驗申請和生產註冊申請的藥學資料，暫不按 CTD 格式提交資料，並公告《化學藥品 CTD 格式申報資料撰寫要求》，說明其所規範之品質部分的撰寫原則。隨後並於 2011 年 6 月發佈公告，說明電子檔格式以及藥品註冊申報資料的體例與整理規範，包括字型、行距、裝袋等要求。

新加坡 Health Sciences Authority (HSA) 受理之查驗登記案亦須以 CTD 格式送件，申請者可選擇參照 ICH 所提倡之 CTD 格式，或是採用東南亞國協 (Association of Southeast Asian Nations, ASEAN) 之 CTD 格式。ICH 之 CTD 格式與 ASEAN 之 CTD 格式差異在於後者將 Module I-V 改歸類為 Part I-IV，其中，Module 2 (即綜覽摘要部分) 併入 Module 3、Module 4 與 Module 5 當中，而僅有四個章節。除了須驗證為真實之正式文件 (如符合優良製造規範之證書) 需要另附紙本外，其餘皆則利用電子檔案之方式送件即可。儘管如此，HSA 表示若有充足的科學依據和合理說明，其他的送件方式亦可被接受，但需要事前徵得 HSA 之同意。

大洋洲

澳洲 Therapeutic Goods Administration (TGA) 於 2004 年 7 月 1 日起，要求所有 category 1 之處方藥查驗登記採用 CTD 格式，而 category 2 之處方藥亦適用

category 1 之處方藥的一般規定 (分類流程請見圖一)。此外，TGA 目前正在進行提升效率之措施 (streamlined submission process project)，自 2010 年 11 月 1 日起之過渡期，所有 category 1 及 category 2 之處方藥送件，需要以紙本及電子檔送件，其中電子檔之格式包括 eCTD 與非 eCTD (non-eCTD electronic submission, NeeS)。由於 TGA 尚未得以全面而完整處理 eCTD 格式，因此 TGA 較希望廠商以非 eCTD 的方式進行，但未來 TGA 將朝向 eCTD 格式之方向整合。



圖一、澳洲 Therapeutic Goods Administration (TGA) 之藥品分類
(Source: TGA, Australian Regulatory Guidelines for Prescription Medicines, 2004)

結語

綜觀國際現況，以 CTD 格式送件為全球化之趨勢，且進一步朝向 eCTD 之方向邁進。此整合不僅有助於審查效率之提升，亦使全球之法規單位得以在共通之架構下交流以促成法規整合。此外，其建檔模式除有利於查驗登記之審查，亦對後續展延變更之資料更新及處理提供便利之平台。因此，我國政府目前亦著手積極推動逐步要求以 CTD 格式送件，與國際接軌。期盼未來在各項措施之整體規劃和逐步推廣之下，順利邁向成功的新紀元。

註：本文為 101 年度「學名藥技術文件資料審查評估及推廣 (CTD)」計畫成果



參考資料

1. ICH 網站 <http://www.ich.org/products/ctd.html>
2. FDA 網站 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm120962.htm>
3. FDA 網站 <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm120971.htm>
4. 日本 PMDA 網站 <http://www.pmda.go.jp/english/service/notifications.html>
5. EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use
6. EMA: EMEA implementation of electronic-only submissions and mandatory eCTD submissions in the centralised procedure: statement of intent relating to non-eCTD submissions (London, December 2008, EMEA/577842/2008)
7. Health Canada: Guidance for Industry: Management of Drug Submissions
8. Health Canada: Revised Draft Guidance Document: Preparation of Drug Submissions and Applications in the Common Technical Document (CTD) Format
9. Health Canada: Guidance for Industry: Creation of the Canadian Module 1 eCTD Backbone File and the Document Type Definition (DTD) for the Canadian Module 1
10. SFDA: 國食藥監注[2010]387 號
11. SFDA: 食藥監辦注[2011]98 號
12. HSA: Guidance on Medicinal Product Registration in Singapore (2011)
13. TGA 網站 <http://www.tga.gov.au/industry/pm-ctd.htm>
14. TGA 網站 <http://www.tga.gov.au/newsroom/consult-pm-nees-110321.htm>
15. TGA: Australian Regulatory Guidelines for Prescription Medicines (ARGPM)