

出口商品技术指南

药品注册

2026年3月

目 录

序 言.....	1
1.《药品生产企业出口药品检查和出口证明管理规定》实施解读.....	4
1.1.《规定》制订背景.....	4
1.2.相关合规要求.....	4
2.药品注册国际标准与我国相关标准的差异.....	8
2.1.药品注册管理的国际通行标准.....	8
2.2.主要差异对比分析.....	16
2.3.知识产权保护.....	25
3.美国药品注册技术要求.....	30
3.1.美国概况.....	30
3.2.美国的医药管理制度及机构.....	30
3.3.美国药品注册制度.....	32
3.4.美国药品审批程序.....	36
3.5.药物主文件.....	46
4.欧盟药品注册技术要求.....	51
4.1.欧盟概况.....	51
4.2.欧盟医药管理机构及制度.....	51
4.3.欧盟药品注册制度.....	66
4.4.传统草药药品的管理.....	71
5.英国药品注册技术要求.....	73
5.1.英国概况.....	73
5.2.英国及脱欧后监管体系概况.....	73
5.3.英国的医药管理制度及机构.....	74
5.4.英国药品注册制度.....	76
5.5.英国药品审批程序.....	77
6.日本药品注册技术要求.....	80
6.1.日本概况.....	80
6.2.日本的医药管理机构及其职能.....	80
6.3.日本的药品管理法规及制度.....	81
6.4.日本的药品开发与注册.....	99
7.巴西药品注册技术要求.....	112
7.1.巴西概况.....	112
7.2.巴西医药管理制度及机构.....	112
7.3.巴西药品注册制度.....	116
7.4.巴西药品审批程序.....	120
8.WHO药品预认证技术要求.....	123

8.1.WHO药品预认证概述.....	123
8.2.WHO药品预认证审评.....	123
8.3.WHO药品预认证原料药审评.....	126
8.4.疫苗预认证.....	128
9.结语.....	132

中华人民共和国商务部
MINISTRY OF COMMERCE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

序 言

医药行业是我国国民经济的重要组成部分，是关系国计民生、国家安全和战略发展的关键领域。党中央、国务院高度重视生物医药产业发展，习近平总书记多次就加强生物医药产业基础研究和科技创新能力建设作出重要指示批示。2026年是“十五五”开局之年，第十四届全国人民代表大会第二次会议的《政府工作报告》中明确提出“着力打造集成电路、生物医药、航空航天等新兴支柱产业，构筑国民经济发展的新支柱”，首次将生物医药提升到“支柱产业”的新高度。

全球医药产业经历了十余年的高速增长。全球医药市场规模由2019年的1.33万亿美元，增长至2024年的1.72万亿美元，预计在2025年可达到1.79万亿美元。我国医药产业规模仅次于美国，位居全球第二位，自2020年的2110亿美元增长至2024年2610亿美元，复合年均增长率达到5.4%，在全球市场的份额超过15%，成为全球医药市场增长的重要驱动力。预计到2032年，中国医药市场在全球的份额将进一步提升接近20%。

当前，世界正面临人口结构老化加剧、基础医疗需求持续释放以及经济恢复动力不足等多重挑战。在此背景下，全球医疗健康领域的资金投入在2023年触及阶段性高点后，于2024年出现温和回落。进入2025年，相关支出逐步企稳，整体增速与医药行业体量扩张节奏同步放缓。值得注意的是，自公共卫生危机以来，世界各国对医药产业链自主把控能力与运行稳定性的关注度不断提高。然而，在全球化逆流、地缘政治矛盾外溢以及国际经贸摩擦增多等外部因素作用下，医药领域跨境合作不确定性上升，全球医药产业链供应链调整进入深水区。

新冠疫情暴露了全球医药供应链的高度集中性与抗冲击能力不足的问题，推动全球各国将医药供应链韧性与安全纳入国家安全考量范畴。近年来，在地缘局势变化等多重因素驱动下，全球各经济体的医药产业政策导向普遍由追求效率最大化转向保障供应安全，纷纷加大对本土生产体系的建设力度，同时强化区域内的协同配合机制。在此基础上，尽管我国医药产业国际化曾取得了良好的发展，

产业基础日益雄厚，创新能力持续提升，但置身于当前波谲云诡的国际环境之中，医药产业对外贸易仍面临诸多挑战。药品是高附加值产品，在医药产业链中地位突出，是我国生物医药产业转型升级与发展的风向标。同时，药品作为特殊的商品，其质量直接关系到患者的生命健康安全，因此全球各国均对药品实行严格的市场准入与监督管理制度。

因此，为推动我国医药产业国际化高质量发展，依据出口商品技术指南相关工作要求，中国医药保健品进出口商会对《出口商品技术指南—药品注册》开展了第三次修订工作。该指南于2009年编写完成，2014年完成第一次修订，2019年完成第二次修订。

本次修订立足新时期发展要求，更新完善了我国出口药品合规管理相关规定与要求，新增中国药品注册与国际药品注册通用标准差异、英国及巴西药品注册技术要求等内容，补充了WHO药品预认证技术要求中疫苗相关概述，并对美国、欧盟、日本及WHO药品预认证等药品注册技术要求进行更新完善，可为行业开展相关工作提供参考。

本次修订由中国医药保健品进出口商会组织实施，编写组成员包括曹钢、李辉、石天放、黄文等。同时，上海嘉帆医药科技有限公司为本次修订的日本章节提供了支持。

我们秉持严谨务实的态度，开展了广泛的调研论证，多方征询意见，力求确保所载资料内容完备、数据详实、信息准确，虽经审慎编写，仍恐难免疏漏，敬请各界读者批评指正，不胜感激。

研究范围：

关于本指南所称“药品”，根据《中华人民共和国药品管理法》定义，药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。

关于本指南所称“药品注册”，根据《药品注册管理办法（国家市场监督管理总局令第27号）》，药品注册是指药品注册申请人（以下简称申请人）依照法定程序和相关要求提出药物临床试验、药品上市许可、再注册等申请以及补充申请，药品监督管理部门基于法律法规和现有科学认知进行安全性、有效性和质量可控性等审查，决定是否同意其申请的活动。

关于本指南所覆盖“出口药品”，狭义上是指中国境内持有《药品生产许可证》的企业生产，出口至其他国（地区）并在进口国（地区）按照药品管理且上市销售的产品，包括在中国境内已上市产品和未上市产品，包含化学原料药、化药制剂、生物制品、生化药、中成药、中药配方颗粒等。除上述类别外，广义上则还应包括中间体、植物提取物、中药材及饮片、中药保健品等。在国际上，中药材及饮片、中成药和中药保健品等常以膳食补充剂等身份上市销售，但随着我国中医药产业发展，越来越多的国家或地区开始将中成药等产品以药品身份列入注册管理。因此，本指南按广义范围开展研究。

1. 《药品生产企业出口药品检查和出口证明管理规定》实施解读

1.1. 《规定》制订背景

2025年11月21日，国家药监局发布《药品生产企业出口药品检查和出口证明管理规定》。该文件是落实党中央、国务院稳外贸稳外资部署、落实国办发〔2024〕53号文件“支持药品出口贸易”要求、衔接医药产业国际化发展的重要规范性文件，以国际化导向，为我国医药产业高质量出海、提升国际竞争力构建了清晰的制度框架。

国家药监局高度整合既往已有的文件内容，优化有关管理措施，全面接轨国际标准要求，制订发布了本《规定》，自2026年1月1日起正式施行。《规定》精准定位于在提高出口药品质量、督促出口药品生产合规的基础上，积极为我国药品出口提供便利和服务，促进企业开拓国际市场，提高产业国际竞争力。

1.2. 相关合规要求

出于篇幅限制等因素，本指南未对《规定》进行详尽、逐条的分析解释，但考虑到出口药品在对方国家（地区）注册前，其生产行为应首先符合《规定》。因此，此处选取几方面的重点内容，对《规定》的相关合规要求进行阐述，为行业提供参考。

1.2.1. 出口药品档案

《规定》创新性引入“出口药品档案”的概念，并从填报内容和信息平台等方面统一明确了出口药品档案的形式和基本要求。在实践中，由各省级药品监督管理部门指导企业建立出口药品档案，省级药品监督管理部门结合出口药品档案信息开展相应检查。出口药品档案是药品生产企业做好出口药品生产管理的信息基础，也是出口药品监督检查的重要抓手。应当认识到，建立完善出口药品档案是药品生产企业内部加强对出口药品质量管理的应有之义，是企业做好出口药品合规管理的基本保障，也是企业降低质量风险并提升国际贸易竞争力的必然要求。换言之，即使《规定》未作要求，从企业落实主体责任、自身加强管理角度，也应当自行对出口药品、出口的制剂中间产品建档管理。

1.2.2. 出口药品检查

《规定》正式施行后,省级药品监督管理部门在督促企业整体合规的基础上,可实施更有针对性的检查。包括《药品生产许可证》载明相关生产范围的药品生产质量管理规范(GMP)符合性检查、出具出口证明文件开展的GMP符合性检查、依据风险管理原则将出口药品生产企业纳入年度计划开展的监督检查、对出口药品在中国境内的储存运输过程中开展延伸检查等。

1.2.3. 出口药品与非药用产品的界限

《规定》第二条界定了适用范围,并在政策解读中做了细化。只要产品为中国境内持有《药品生产许可证》的企业生产、出口至其他国(地区)并在进口国(地区)按照药品管理且上市销售,即使在当地无需注册(包括但不限于专论、登记备案等),也应属于本《规定》适用范围。

需要注意的是,药品生产企业出于良好经营维护、分散资金风险、多元发展业务等目的,可能会在生产并出口药品的同时,结合自身条件和市场需求变化开展其他业务,例如中间体、保健食品、膳食补充剂或食品配料、饲料添加剂等其他化学工业品的生产经营等。此类非药用产品的相关业务情形,只要符合相应法律法规和对应行业主管部门的规章规范等要求,与企业同时开展药品的生产出口并不相悖。但是,出口药品生产企业同时生产化工产品等非药用产品的,该产品不得以药品名义出口,在该产品的贸易中不得使用《药品生产许可证》等由药监部门发放的文件。换言之,在非药用产品的出口过程中,关键在于企业是否对外(境外官方机构、外方企业等)提供了《药品生产许可证》等由中国药监部门发放的文件。如外方要求提供,则应理解为该产品在进口国(地区)已属于药品范畴,则应当将产品作为药品纳入《规定》的管理范围。

1.2.4. 《药品生产许可证》要求

《规定》要求出口药品生产企业应当具有与出口药品相适应的生产条件,与出口药品相关的生产范围、生产车间、生产线应当通过药品生产质量管理规范符合性检查,并在《药品生产许可证》载明相关信息。

按照《药品生产监督管理办法》,境内上市药品或者原料药相关的《药品生产许可证》生产范围应当按照《中华人民共和国药典》制剂通则及其他国家药品标准等要求填写。原料药按照药品标准填写,也就是按照品种载明。出口药品的载明方式,原则上与境内上市药品载明方式保持一致,应当参照上述要求填写。

如不属于《中华人民共和国药典》制剂通则范围，或者不具有国家药品标准的，建议参照进口国（地区）剂型或者药品标准申请载明，具体以药监部门审核意见为准。

1.2.5. 出口药品在境内的储存运输与标签要求

《规定》第七条对出口药品的标签作了规定，要求出口药品出厂放行时应当完成包装并带有标签、说明书，出口药品生产企业不得生产、放行无标签产品或者标签信息与实际不符的产品。出口药品为大包装制剂（出口后进行分包装形成上市销售的最小包装单位）的，该大包装制剂出厂放行时应当带有标签。

标签、说明书内容应当载明出口药品生产企业的名称和生产地址，并获得进口国（地区）药品监督管理机构批准。

如进口国（地区）药品监督管理机构批准的标签、说明书不包含药品生产企业信息，或者依照进口国（地区）法律法规，标签、说明书无需进口国（地区）药品监督管理机构批准的，企业应当确保标签、说明书符合进口国（地区）要求，并提供情况说明，纳入出口药品档案。

《规定》第八条、第九条对出口药品的储运过程提出了原则性要求。出口药品生产企业应承担出口药品储存运输质量管理主体责任；委托生产的，由委托方承担出口药品储存运输质量管理主体责任。出口药品应当符合进口国（地区）关于药品储存运输的要求，在中国境内的储存运输过程可参照药品经营质量管理规范（GSP）的有关要求执行。

此外，从事出口药品的储存、运输，不强制要求企业具备《药品经营许可证》，出口药品生产企业或者委托方可以自行从事出口药品储存运输，也可以委托药品批发企业等具备资质或者能力的企业从事出口药品储存运输。但从事出口药品储存运输的企业需要接受出口药品生产企业或者委托方的审核和药监部门的延伸检查。同时，《规定》鼓励药品批发企业等具备资质或者能力的企业从事出口药品储存运输。

1.2.6. 接受委托生产出口药品的要求

《规定》第三章对接受委托生产出口药品提出了要求。对于接受委托生产出口药品的委托方资质，当出口药品属于创新药、原研药品、改良型药品时，该出口药品在进口国（地区）上市许可的持有者、申请人或其指定代理人均可以作为

委托方；当出口药品已在中国境内上市或已提交上市许可申请，该药品在中国境内的药品上市许可持有人或申请人可以作为委托方。除上述两种特殊情形外，只有出口药品在进口国（地区）上市许可（含备案等）的持有者、申请人，方可作为委托方对境内药品生产企业开展出口药品委托生产业务。同时，出口药品生产企业应当严格审核委托方所提供文件的真实性、合法性，认真评估接受委托生产出口药品的法律风险。接受委托的出口药品生产企业应当严格按照GMP、委托生产协议和质量协议生产，不得将受托生产的药品再次委托第三方生产。

中华人民共和国商务部
MINISTRY OF COMMERCE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

2. 药品注册国际标准与我国相关标准的差异

2.1. 药品注册管理的国际通行标准

药品注册管理作为药品监管体系的核心环节，直接影响药品的可及性、安全性和有效性。随着全球药品研发与流通的日益一体化，国际通行的药品注册管理标准正成为各国监管机构协调政策、促进药品高效审评的关键依据。

2.1.1. ICH 标准体系：国际药品注册管理的核心框架

国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）作为协调全球药品注册技术要求的国际组织，由美国、欧盟、日本的药品监管机构及制药工业协会于1990年成立，截至2025年底，已发展成为涵盖25名成员和41名观察员的国际药品注册协调合作平台。中国原国家食品药品监督管理局于2017年3月正式向ICH提出附条件以成员身份加入的申请，并于2017年6月正式加入成为ICH全球第8个监管机构成员。2018年，中国国家药品监督管理局当选为ICH管理委员会成员。此后，国家药监局以科学化、法治化、国际化、现代化的发展方向全面参与ICH议题国际协调，着力推进ICH指导原则在中国的转化，推动药品审评标准与国际接轨，并不断深化药品监管改革。2024年6月，国家药监局第三次当选ICH管委会成员，表明我国在新药研发及注册技术标准方面与国际规则接轨，在药品监管国际化进程方面得到国际认可，我国在国际组织中的话语权也得到显著增强。

2.1.2. ICH 指南框架概述

ICH通过制订发布的质量（Quality, Q系列）、安全性（Safety, S系列）系列、有效性（Efficacy, E系列）、多学科（Multidisciplinary, M系列）等四部分指南，来实现国际药品注册的协调统一。截至2025年底，国家药监局已基本完成了71个ICH指导原则在国内的落地实施。

ICH指导原则制修订过程一般分为5个阶段：

第1阶段构筑共识：新议题提案经大会批准成为新议题后，成立专家工作组。专家工作组依据概念文件和业务计划不断讨论形成第1阶段技术文件（Step 1 Technical Document），即指导原则草案的基础；

第2阶段：第2a阶段确认共识：第1阶段的技术文件经大会批准后，全体成员大会成员将对技术文件共识进行确认，形成第2a阶段终版技术文件（**Step 2a Final Technical Document**）；**第2b阶段采纳指导原则草案：**根据第2a阶段终版技术文件制定第2b阶段指导原则草案（**Step 2b Draft Guideline**），并由ICH大会监管机构成员确认的过程。

第3阶段监管机构征求意见和讨论：ICH各地区/国家的监管机构对指导原则草案公开征求意见。根据反馈的意见，专家工作组进行讨论，修改指导原则草案。

第4阶段采纳指导原则：大会监管机构成员对指导原则草案达成最终一致，并通过。

第5阶段实施指导原则：ICH各地区/国家监管机构通过各自行政程序实施指导原则。

在成功加入ICH的当年，原国家食品药品监督管理总局专门成立了ICH工作办公室，设在药品审评中心，由药审中心一名副主任担任办公室主任，负责参与ICH议题国际协调、组织ICH指导原则转化实施、组织ICH指导原则培训并与ICH、监管机构沟通联络。ICH所有系列指南的英文原件、中文翻译件和国家药监局转化实施汇总情况，均可在药品审评中心官网查询。

2.1.2.1. ICH 指南 Q 系列概述

ICH指南Q系列主要包括化工、医药、质量保证等相关内容。

Q1系列指南构成了药品稳定性研究的完整技术框架，2025年4月ICH发布了整合版《Q1：原料药和制剂的稳定性试验》第二阶段指南文件，将原有的Q1A至Q1F系列及Q5C共7份指南进行全面整合。这一重大修订解决了以往指南体系中存在的潜在差距、歧义和解读碎片化问题，同时引入了风险管理的创新工具和先进疗法的稳定性考虑。

整合后的Q1指南覆盖化学合成实体、生物制品、疫苗、基因和细胞治疗产品、药械组合及天然药品等多种产品类型，实现了化药和生物药稳定性要求的统一。新指南优化了研究设计与数据评估方法，更好地适配现代疗法的发展需求，提升了全球监管协调性。稳定性试验的核心目的在于提供原料药或制剂在温度、湿度和光照等环境因素影响下质量随时间变化的系统数据，据此确定原料药的复检期、制剂的货架期和推荐的贮藏条件。

Q2系列指南聚焦于分析方法的验证要求，2025年同步推进的Q14指南则专注于分析方法的开发流程。这两份指南共同构成了药品质量控制中分析方法生命周期管理的完整框架。Q2（R2）指南明确了分析方法验证的参数要求，包括专属性、准确度、精密度、检测限、定量限、线性、范围和耐用性等核心指标，为药品质量标准的建立提供了科学依据。

Q14指南引入了基于生命周期的分析方法开发理念，强调在方法开发阶段就应考虑后续验证和持续性能监控的需求。该指南鼓励采用质量源于设计（QbD）原则，通过系统性的方法开发策略提高分析方法的稳健性和适用性。2025年版中国药典已将Q2/Q14相关内容作为修订依据，体现了国际分析方法标准在国内的落地实施。

Q3系列指南建立了药品杂质控制的国际标准，涵盖有机杂质（Q3A/Q3B）、无机杂质（Q3C）和元素杂质（Q3D）三大类别。2024年至2025年期间，ICH持续完善杂质评估技术要求，强化了药物中DNA反应性杂质的评估标准。Q3A针对新原料药中的有机杂质，规定了鉴定阈值和界定阈值，指导企业合理设定杂质控制策略。

Q3B指南针对新制剂中的有机杂质控制，考虑了制剂生产过程中可能产生的降解产物。Q3C指南建立了残留溶剂的分类管理框架，根据溶剂的毒性特征将其分为三类，分别设定不同的限度要求。Q3D指南则建立了元素杂质的风险评估方法，允许企业基于毒理学数据和暴露评估制定合理的元素杂质控制策略，减少了不必要的检测要求。

Q4A指南建立了新药典方法评估和认可的国际协调框架，旨在促进各国药典检测方法的相互认可，减少药品注册和贸易中的技术壁垒。该指南规定了药典方法协调的基本原则和程序，为各国药典委员会提供了统一的方法评估标准。Q4A指南的核心目标是确保不同药典收录的检测方法在科学性、准确性和可操作性方面达到一致水平。通过建立方法等效性评估标准，该指南支持药品生产企业选择适合自身质量控制需求的药典方法，同时保证检测结果的可靠性和可比性。药典协调工作由ICH成员机构的药典专家共同参与，定期评估和更新协调方法清单。

Q4B系列指南构成了药典检测方法协调的完整技术框架，截至2025年共包含16项指导原则，涵盖药品质量控制的多个关键检测领域。2025年版《中国药

典》已通过“直接协调”和“并行收载”两种方式转化实施了ICH Q4B全部16项相关检测方法，标志着中国药典标准与国际通行标准的深度融合。

Q4B附件1规定了崩解时限检测方法的协调标准，统一了片剂、胶囊剂等固体制剂的崩解性能评价方法。Q4B附件2建立了溶出度测定方法的协调框架，采用“并行收载”方式，将《中国药典》原收载方法作为“判定法1”，ICH Q4B协调方法作为“判定法2”，新注册产品可任选其一并在标准项下标注所采用的方法。Q4B附件3规范了无菌检查方法，确保药品微生物安全性评价的一致性。

Q4B附件4至附件16覆盖了更多专项检测领域，包括装量检查法、片剂脆碎度检查法、电泳法、毛细管电泳法、粒度和粒度分布测定法、堆密度和振实密度测定法、不溶性微粒检查法、残留溶剂测定法、元素杂质检测法、微生物限度检查法、控制菌检查法、细菌内毒素检查法等。2025年版《中国药典》通则0861残留溶剂测定法和0862元素杂质通则等方面进行了完善和新增，修订了9101分析方法验证指导原则和9098等相关通则，全面对接ICH Q4B协调要求。

Q4B指南的实施采用分阶段推进策略，各成员国和地区根据自身药典修订周期和监管体系特点制定具体的转化实施计划。2025年版《中国药典》于2025年3月25日正式发布，同年10月1日起强制实施，其间设立了为期约六个月的过渡期。对于2025年3月27日至9月30日期间按原药典已批准上市的药品，批准后6个月内应按新版药典执行。

Q4B协调方法的执行分为三种情形。尚未申请药品注册的产品需要查阅新版药典与申报资料的差异性，明确自身产品与新版药典的适用性，如适用则按照新版药典进行药品注册申请，如不适用需说明理由。已经受理但尚未批准的产品需在实施之日前按照新版药典规定一次性补充技术资料。已上市品种默认执行原药典方法，但需在规定的过渡期内完成标准切换。

Q5系列指南专门针对生物技术产品的质量要求，涵盖病毒安全性评价（Q5A）、细胞基质表征（Q5B）、稳定性研究（Q5C）、遗传稳定性（Q5D）和表达构建体分析（Q5E）等关键技术领域。2025年整合版Q1指南已将Q5C内容纳入统一框架，体现了生物药与化药稳定性要求的协调趋势。

Q5A（R2）指南提供了病毒安全性评价的完整策略，包括病毒清除验证、外源病毒检测和细胞基质病毒风险评估等内容。该指南对于确保生物制品的病毒安全性具有关键意义，特别是在单克隆抗体、重组蛋白等生物药快速发展的背景

下。Q5E指南关注表达构建体的遗传稳定性，确保生产过程中细胞株的一致性，防止因遗传变异导致的产品质量变化。

Q7至Q12则为药品生命周期管理指南。Q7指南规定了活性药物成分的生产质量管理规范，为原料药生产提供了国际统一的GMP标准。Q8药品研发指南引入了质量源于设计理念，鼓励企业在研发阶段就充分考虑产品质量属性的控制策略。Q9质量风险管理指南建立了系统化的风险管理框架，将风险管理贯穿于药品全生命周期。

Q10药品质量体系指南构建了药品质量管理的系统框架，强调持续改进和知识管理的重要性。Q11原料药开发指南针对化学原料药和生物原料药的开发提供了技术指导。Q12药品生命周期管理指南于2023年由国家药监局公告适用，2025年进一步明确适用问题，该指南提供了批准后变更管理的监管工具，包括既定条件、批准后变更管理方案等创新机制，促进了药品生命周期内的持续改进。

2026年4月8日，国家药监局发布了关于适用《Q8、Q9和Q10问答（R5）》的公告。

2.1.2.2. ICH 指南 S 系列概述

ICH指南S系列主要包括实验室动物实验等临床前研究相关内容。

S1系列指南建立了药品致癌性风险评估的国际标准，涵盖致癌性试验的设计、实施和结果解读。S1A指南规定了致癌性试验的必要性评估原则，明确了何种情况下需要进行致癌性研究。S1B指南提供了致癌性试验的标准方案，包括试验动物选择、给药途径、剂量设计和试验周期等核心要求。

S1C（R2）指南针对致癌性试验的剂量选择提供了详细指导，确保试验结果能够充分反映药品的潜在致癌风险。2024年至2025年期间，ICH持续推进S1系列的现代化修订，引入基于机制的致癌性风险评估方法，减少不必要的动物试验，同时提高风险评估的科学性和准确性。

S2（R1）指南建立了药品遗传毒性评估的完整策略，采用电池测试方法综合评估药品的遗传毒性风险。该指南推荐的标准测试组合包括细菌回复突变试验、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验或小鼠淋巴瘤试验，以及体内遗传毒性试验。测试策略的设计充分考虑了假阳性和假阴性结果的识别，确保评估结论的科学可靠性。

遗传毒性评估结果直接影响药品的临床开发策略和注册申报路径。阳性遗传毒性结果可能需要进一步的机制研究和风险评估，甚至可能影响药品的上市许可。**S2**指南的标准化要求确保了全球范围内遗传毒性评估的一致性，为药品安全性评价提供了可靠的技术基础。

S3系列指南规范了毒代动力学研究的设计和实施，**S3A**指南关注毒代动力学研究的一般原则，**S3B**指南则聚焦于毒代动力学数据的分析解读。毒代动力学研究旨在建立毒性试验中动物暴露量与毒性反应之间的关系，支持毒性结果向人体的外推。

该系列指南强调了暴露量评估在安全性评价中的核心地位，要求系统收集和分析毒性试验中的药代动力学数据。毒代动力学数据对于确定最大耐受剂量、识别毒性靶器官和评估安全边际具有关键意义。2024年修订的**S3**指南进一步优化了暴露量评估方法，提高了毒性研究数据的质量和可解释性。

S4至**S7**为非临床安全性评价指南。**S4**指南规定了重复给药毒性试验的周期要求，明确了不同临床用药周期对应的非临床毒性试验周期。**S5 (R3)**指南针对生殖毒性评估提供了完整框架，涵盖生育力、胚胎发育和围产期发育等各阶段的安全性评价。2025年更新的**S5**指南进一步整合了生殖毒性评估的最新科学认知。

S6 (R1)指南专门针对生物技术产品的临床前安全性评价，考虑了生物药的特殊性质和评价需求。**S7A**指南规定了安全药理学研究的核心要求，2024年修订版本新增了RNA药物、多肽制剂的安全评估要求。**S7B**指南关注心脏安全性评价，特别是QT间期延长风险的评估策略，该指南与**E14**指南共同构成了心脏安全性评价的完整框架。

S8至**S11**为特殊领域安全性指南。**S8**指南规定了免疫毒性研究的要求，针对可能引起免疫系统不良反应的药品提供评价策略。**S9**指南针对抗肿瘤药的非临床评价提供了简化路径，考虑了该类药品的特殊风险获益特征。**S10**指南规范了光安全性评价，适用于可能引起光毒性或光过敏反应的药品。

S11指南针对儿科用药的非临床安全性评价提供了专门指导，考虑了儿童群体的特殊生理特征和发育需求。2024年至2025年期间，ICH持续推进各安全性指南的更新完善，确保非临床安全性评价标准与临床需求和科学发展保持同步。安全性系列指南的协调统一有效减少了不必要的重复试验，提高了药品研发效率。

2.1.2.3. ICH 指南 E 系列概述

ICH指南E系列主要包括人类临床研究相关指导原则等相关内容。

E1指南规定了非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性评价要求，明确了不同用药周期和患者人群所需的安全性数据库规模。该指南为临床试验的安全性数据收集提供了量化标准，确保药品上市前具有充分的安全性证据支持。

E2系列指南构成了药物警戒的核心框架，E2A定义了临床安全性数据的管理标准，E2B规范了个例安全性报告的电子传输格式，E2C规定了定期获益风险评估报告的要求，E2D建立了上市后安全性数据管理标准，E2E关注药物警戒规划，E2F则规定了研发期间安全性更新报告的要求。2024年发布的E2D（R1）指南进一步完善了上市后不良反应报告标准。

E3指南提供了临床研究报告的结构和内容要求，该指南与通用技术文件格式相协调，确保临床研究报告的完整性和可读性。临床研究报告是药品注册申报的核心文件，E3指南的标准化要求促进了全球监管机构对临床数据的理解和评估。

E4指南规定了剂量反应关系研究的要求，为确定药品的最佳给药剂量提供科学依据。E5指南关注人种因素对药品疗效和安全性的影响，提供了接受国外临床数据的评估框架。E6（R3）指南于2025年1月发布、4月正式生效，代表了药物临床试验质量管理规范的重大更新。

E6（R3）指南体现了向灵活性、数字化和以受试者为中心的理念转变，采用基于原则的模块化指南框架，显著影响临床试验的方案设计、具体实施以及监管方式。E7指南针对老年人群体的临床试验提供了专门指导，考虑了老年患者的生理特征和用药特点。E8（R1）指南于2021年发布，强调临床试验质量设计的重要性，将质量理念贯穿于试验设计的全过程。

E9指南规定了临床试验的统计学原则，旨在确保临床试验中的统计工作能够最小化偏倚并最大化精度。该指南涵盖了试验设计、样本量计算、随机化、盲法、统计分析集和统计方法选择等核心内容。E9（R1）增补文件针对 **estimand** 概念提供了详细指导，明确了临床试验目标与统计分析策略的对应关系。

E10指南规定了对照组选择的原则，为临床试验的科学性和伦理性提供保障。E11指南针对儿科用药的临床试验提供了专门指导，2025年持续推动该指南的实

施应用，确保儿童用药的安全性和有效性得到充分评估。**E11 (R1)** 修订版进一步细化了儿科临床试验的设计要求。

E12至E18则为专项技术要求指南。**E12**指南规定了抗高血压药物临床评价的特殊要求，**E14**指南关注非抗心律失常药物的QT间期延长风险评估，与**S7B**指南共同构成心脏安全性评价框架。**E15**定义了药物基因组学样本和数据的术语标准，**E16**规定了药物基因组学数据提交的格式要求。**E17**指南针对多区域临床试验提供了设计原则，促进了全球同步临床开发的实施。**E18**指南规范了基因组采样和基因数据管理，支持精准医疗的发展。

2.1.2.4. ICH 指南 M 系列概述

ICH指南E系列则为内容交叉涉及以上三个分类，不可单独划入任何一类的指导原则。

M1至M4定义了通用技术文件体系。**M**系列指南构成了跨领域的综合性技术要求，其中**M4**通用技术文件格式是药品注册申报的核心标准。**M4**指南确立了化学、生产与控制（**CMC**）资料的标准化框架，被美国**FDA**、欧盟**EMA**、日本**PMDA**等主要监管机构采纳，成为全球药品国际注册申报的黄金标准架构。

2025年5月，在马德里举行的ICH会议上，《**M4Q (R2)** 人用药品注册通用技术文档：质量》草案获得通过，进入第二阶段征求意见。此次修订使近23年前的2002年9月现行版本**CTD**目录迎来重大创新，药品注册质量文件在结构和内容上实现突破性变化，为全球药品注册和生命周期管理带来新的标准化架构。新架构不仅影响申报资料格式，更引领**CMC**开发和审评的新范式。

M5至M9规定了医学术语与数据传输标准。**M5**指南规定了医学术语的标准化要求，采用**MedDRA**术语系统确保安全性数据的一致性和可比性。**M6**指南针对生物技术产品的申报资料提供了专门格式要求。**M7**指南建立了评估和控制**DNA**反应性杂质致突变风险的标准，采用基于毒理学关注阈值的方法进行杂质风险评估。

M8指南推动了电子通用技术文件的实施，促进注册申报的数字化和自动化。**M9**指南规定了生物药剂学分类系统，支持基于生物药剂学特性的仿制药开发策略。**M**系列指南的协调统一有效促进了全球药品注册信息的标准化和互认。

M10至M14为新兴技术领域指南。**M10**指南规范了生物分析方法验证要求，为药代动力学研究提供方法学标准。**M11**指南规定了临床电子结构化数据标准，

支持临床数据的标准化采集和传输。**M12**指南针对药物相互作用研究提供了设计和技术要求，支持联合用药的安全性评价。

M13指南规定了口服固体制剂生物等效性研究要求，支持仿制药的开发和评价。**M14**指导原则于**2025年9月**正式颁布，作为全球首份“真实世界数据非干预性研究”统一规范，规定了使用真实世界证据进行药品安全性评估的非干预性研究的规划、设计、分析和报告的一般原则。**2026年1月**，国家药监局决定适用**M14**指导原则，推动药品注册技术标准与国际接轨。

2.2.主要差异对比分析

ICH指导原则在全球范围内的实施采用成员国自主转化模式，各监管机构根据自身行政程序决定采纳方式和时间表。中国建立了明确的ICH指导原则转化实施公告制度，由国家药监局定期发布适用公告，明确各项指导原则的适用范围、实施时间和过渡期安排。**2018年至2025年**期间，国家药监局分多批次发布ICH指导原则适用公告，涵盖**Q、S、E和M**等全系列指南。中国药品注册体系在加速与国际标准接轨的同时，仍保留了部分本土化监管要求，形成了国际协调与国情适配并存的格局。

2.2.1. 指导原则转化实施机制差异

中国药品注册体系对ICH指导原则的转化采用分类实施策略。部分指导原则直接适用，企业可在注册申报中直接引用；部分指导原则需要结合中国药典或技术指南进行本土化转化后实施；另有部分指导原则设置过渡期，允许企业在规定时间内完成标准切换。**2025年版《中国药典》**通过直接协调与并行收载两种方式转化实施了**ICH Q4B全部16项**检测方法，明确落实相关检测方法的国际协调要求。这种分层实施机制既保证了国际标准的快速引入，又兼顾了国内产业的技术承接能力。

此外，ICH成员在实施新指导原则时普遍设置过渡期，但具体安排存在差异。中国药品注册体系对ICH指导原则实施设置了明确的过渡期政策。对于新申报产品，自实施公告发布之日起按新标准执行；对于已受理但尚未批准的产品，需在实施之日前按新规定补充技术资料；对于已上市品种，默认执行原标准，但需在**规定过渡期内**完成标准切换。**2025年版《中国药典》**公布后，同样设立约六个

月过渡期，对于2025年3月27日至9月30日期间按原药典已批准上市的药品，批准后6个月内应按新版药典执行。

存量产品的标准切换涉及大量技术工作和资源投入。中国监管体系在推进ICH标准实施时充分考虑了产业实际情况，给予企业合理的调整时间。企业需要系统评估自身产品与新版标准的差异性，明确适用性，如适用则按照新标准进行注册申请或标准变更，如不适用需提交充分的技术理由说明。这种安排保障了药品供应的连续性，同时推动了质量标准的稳步提升。ICH发起单位如美国、欧盟、日本等监管机构在实施新指南时同样设置过渡期，但具体时长和执行力度根据各国监管体系特点有所差异。

2.2.2. 药品注册申报资料要求差异

2.2.2.1. 通用技术文件格式的应用

ICH M4通用技术文件格式（CTD）自2003年发布以来，已成为全球药品注册申报的标准架构，被美国、中国、欧盟、英国、日本、巴西等主要医药市场的监管机构采纳。

中国在CTD格式应用方面经历了从纸质申报到电子申报的演进过程。2018年之前，中国药品注册申报主要采用纸质资料提交方式，格式要求与ICH CTD标准存在较大差异，企业针对不同市场往往需要准备多套申报资料。2018年国家药监局发布《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》，正式将ICH M4指导原则纳入中国药品注册技术要求体系。2019年起，中国化学药品和生物制品注册申报开始全面实施CTD格式要求，申报资料模块结构与ICH标准保持一致。

2023年至2025年期间，中国药品注册电子化申报取得重要进展。国家药监局药品审评中心启动eCTD（电子通用技术文档）系统试点运行，首批试点品种涵盖创新药、改良型新药和进口药品。eCTD系统采用XML结构化数据标准，支持资料的模块化组织、版本追踪和电子签名，实现了申报资料的全生命周期管理。与传统的PDF电子申报相比，eCTD格式在资料检索、审评效率和数据完整性方面具有显著优势。2025年5月，ICH M4Q（R2）质量部分草案获得通过，对药品注册质量文件的结构和内容进行了重大革新，中国监管体系积极跟进评估新架构的适用方案。

2025年8月14日，国家药监局药品审评中心发布通知，就ICH M4Q（R2）指导原则草案公开征求意见，截止日期为2025年10月31日。M4Q（R2）草案在结构逻辑、内容深度与未来数字化兼容性等方面做出全面优化，巩固了CTD格式在药品注册中的质量信息定位角色。2026年1月15日，国家药监局发布2026年第8号公告，明确自2026年3月1日起，化学药品、化学原料药和生物制品的药物临床试验申请、药品上市许可注册申请、补充申请、境外生产药品再注册申请以及仿制药一致性评价申请等，可按照eCTD方式申报。修订后的eCTD相关技术文件由药品审评中心另行发布，原《eCTD技术规范V1.0》等相关技术文件于2026年3月1日起废止。为鼓励企业采用eCTD申报，国家药监局推出激励措施，自2026年3月1日起1年内，采用eCTD方式申报的药品上市许可申请纳入受理靠前服务范围，在受理审查环节单独排队，3日内完成受理审查。

CTD格式在中国的应用存在部分本土化调整。申报资料模块结构与ICH标准保持一致，但在具体内容要求上结合中国监管需求进行了细化。例如，中国注册申报要求提供更详细的本土临床数据、生产工艺验证信息和质量标准对比分析。对于进口药品，需要提交原产国批准证明文件、境外生产场地GMP符合性声明以及中国境内代理机构资质材料。模块一地区特定信息部分，中国要求提交药品注册申请表、证明性文件、立题依据和参考文献等本土化内容。这些附加要求反映了中国监管体系对药品全链条质量管控的重视，确保进口药品与中国本土生产药品达到同等质量标准。

2.2.2.2. 临床数据要求与境外数据接受

ICH E5指南建立了人种因素评估框架，为接受境外临床数据提供了技术基础。该指南将人种因素分为内在因素和外在因素两大类，内在因素涵盖遗传背景、生理特征、病理状态和代谢酶多态性等生物学属性，外在因素包括医疗实践模式、饮食结构、环境暴露和文化习惯等社会属性。指南要求申办方系统评估这些因素对药品药代动力学、药效学、疗效和安全性的潜在影响，为境外数据接受提供科学依据。2017年中国加入ICH之前，境外临床数据接受缺乏明确的技术标准和评估流程，企业通常需要在中国重新开展完整的临床试验，导致新药上市时间滞后5至7年，患者用药可及性受到显著影响。

2017年至2020年期间，中国药品注册体系对境外临床数据的接受政策逐步优化，形成了从完全不接受到有条件接受的转变。2018年国家药监局发布《关

于调整药物临床试验审评审批程序的公告》，允许境外已上市药品在中国申报时提交境外临床数据，但通常要求补充中国人群桥接研究。桥接研究旨在验证境外数据在中国人群中的适用性，样本量相对完整临床试验较小，一般纳入100至300例中国受试者，但需要涵盖药代动力学、安全性和有效性等关键指标。2019年药品审评中心发布《国际多中心临床试验指南（试行）》，明确多中心临床试验在中国申报的技术要求，包括试验设计、数据管理和统计分析等方面。这一阶段，中国推动新药国内外上市时间差从5至7年缩短至3至4年，反映了境外数据接受政策的初步成效，部分肿瘤药和罕见病用药实现了较快上市。

2021年至2024年，中国境外临床数据接受政策进一步放宽，技术标准和评估流程日趋完善。2021年药品审评中心发布《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》，明确境外数据接受的技术标准和评估流程，建立了数据完整性、试验质量和人种因素一致性三维评估框架。对于全球同步开发的创新药，中国监管机构支持接受境外多区域临床试验数据，但通常要求包含中国受试者或桥接研究数据。2023年ICH E17多区域临床试验指南在中国正式实施，为多区域临床试验的设计和执​​行提供了统一框架。该指南明确多区域临床试验应预先规划各区域样本量分配，确保各区域数据具有足够的统计学效力，中国受试者数量应能够支持独立的区域亚组分析。2024年药品审评中心发布《多区域临床试验中国受试者数据分析和报告技术指导原则》，进一步规范了中国受试者数据的分析方法和报告格式。2025年，中国推动新药国内外上市时间差进一步缩短至1至2年，部分罕见病用药和儿童用药实现全球同步上市，体现了境外数据接受政策的持续优化。

2025年以来，中国临床试验数据要求呈现新的监管趋势，技术创新和政策灵活性同步提升。药品审评中心发布多项技术指导原则，允许在特定条件下借用境外试验数据或历史对照数据，减少中国受试者招募数量，加速临床试验进程。对于肿瘤药、心血管药等重大疾病领域，中国受试者比例通常要求达到10%至20%，以确保疗效和安全性数据在中国人群中的代表性。2026年2月，药品审评中心发布《抗肿瘤药物生物等效性及药代动力学比对研究受试者人群选择考虑》，进一步明确特殊人群临床试验数据的技术要求，包括老年患者、肝肾功能不全患者和合并用药患者等亚组的数据分析要求。

临床数据要求的差异体现在样本量、研究设计和终点指标等多个维度，中国监管体系根据疾病领域和药品类型设置差异化要求。对于创新药首次在中国申报，关键临床试验通常要求纳入足够数量的中国受试者，肿瘤药关键注册试验中国受试者数量一般不少于300例，非肿瘤药一般不少于500例。对于境外已上市药品在中国申报，桥接研究样本量可根据境外数据质量和人种因素评估结果适当调整，但需提交充分的技术理由说明。研究设计方面，中国注册申报倾向于采用随机对照试验设计，对于单臂试验和真实世界研究数据的接受持谨慎态度，需要额外的方法学论证和敏感性分析。终点指标方面，中国监管机构对于替代终点的接受标准较为严格，通常要求提供总生存期或临床获益等硬终点数据支持，除非疾病领域存在特殊困难或伦理考量。

人种因素评估是境外数据接受的核心环节，中国监管体系建立了系统的评估框架和技术标准。试验申办方需要提交人种因素评估报告，系统分析中国人群与全球人群在遗传多态性、代谢酶活性、药物暴露水平和疗效安全性反应等方面的差异。对于细胞色素P450酶系多态性明显的药品，需要提供中国人群药代动力学数据，评估代谢表型分布与全球人群的一致性。对于治疗窗狭窄的药品，需要开展中国人群剂量探索研究，确定适合中国患者的给药方案。

真实世界数据在境外数据接受中的应用代表了药品注册监管的新方向。2023年国家药监局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则》，明确真实世界数据在药品注册中的应用场景和技术标准。对于境外已上市药品，真实世界数据可作为桥接研究的补充证据，支持境外数据在中国人群中的外推。真实世界数据来源包括电子病历、医保数据库、疾病登记系统和患者报告结局等，需要满足数据质量、完整性和可追溯性要求。2025年药品审评中心启动真实世界数据试点项目，探索利用真实世界数据支持罕见病用药和儿童用药的注册申报。试点项目建立了真实世界数据质量标准和分析方法，为后续政策制定提供经验积累。这种创新监管模式拓展了境外数据接受的证据基础，为药品注册提供了更加灵活和高效的路径选择。

2.2.2.3. 质量标准与药典协调

全球药品质量标准协调的核心在于ICH Q4B药典检测方法协调体系，该体系通过统一各国药典收录的检测方法，减少企业重复验证工作，促进药品全球流通。

截至2025年，Q4B系列已包含16项指导原则，涵盖残留溶剂、元素杂质、无菌检查、微生物限度等关键质量控制领域，形成了较为完善的国际协调框架。

中国药典标准与国际协调的进程可分为三个阶段。2017年加入ICH之前，中国药典与国际标准存在较大差异，检测方法、试剂要求和判定标准不尽一致，进口药品注册往往需要额外提交中国药典方法验证数据，延长了新药上市时间。2018年至2020年为协调启动期，国家药监局加入ICH后系统评估中国药典方法与Q4B协调方法的技术等效性，2020年版《中国药典》开始大规模转化ICH指导原则，采用直接协调与并行收载两种方式，显著缩小了与国际标准的差距。2021年至2025年进入深度融合期，中国药典委员会常态化参与国际协调机制，2025年版《中国药典》实现ICH Q4B全部16项检测方法的转化实施，协调方法覆盖率达到100%，标志着中国药典标准与国际通行标准的全面对接。

值得注意的是，中国在推进国际标准协调的同时，保留了适应本土需求的质量标准特色。中药和民族药作为中国传统药物，建立了独立的质量标准体系，采用性状鉴别、指纹图谱、多成分含量测定等符合传统药物特点的控制方法，这部分内容尚未纳入ICH协调范围，体现了中国传统医药的独特价值。对于化学药品和生物制品，中国标准与ICH保持高度一致，但在元素杂质、残留溶剂和微生物限度等某些检测项目上，基于本土风险评估结果设定了更为严格的限度要求，反映了对中国人群用药安全的审慎考量。进口药品注册时需提交质量标准对比分析报告，说明中国药典方法与原产国药典方法的技术等效性，这一要求既保障了质量标准的一致性，又兼顾了监管的灵活性。

中国在国际药典协调中的角色正经历从规则跟随者到贡献者的转变。2025年，药典讨论组就使用重组试剂的细菌内毒素检测方法达成一致，中国国家药监局首次提出中国技术方案并获得认可，拟纳入ICH Q4B协调方法清单。这一突破解决了传统鲎试剂资源稀缺和动物保护问题，标志着中国开始在国际标准制定中发挥积极作用。2026年国家药典委员会发布相关管理办法，鼓励中国专家参与国际协调工作，主动贡献中国技术方案和实践经验。

展望未来，中国药典协调工作将呈现三个发展趋势。协调范围将持续扩大，对于基因治疗、细胞治疗和纳米药物等新兴领域，中国药典将建立前瞻性协调机制，与国际标准同步更新。数字化标准体系将逐步建立，2025年版《中国药典》已推出数字化版本，未来将探索与eCTD申报系统的深度整合，实现质量标准数

据的结构化存储和自动化审评。区域协调合作将不断深化，中国计划启动与东盟、“一带一路”沿线国家的药典协调项目，推动区域药典标准互认，促进药品贸易便利化。这种标准体系设计既体现了国际协调的进展，又兼顾了本土监管的实际需求，为中国医药产业高质量发展和全球竞争力提升提供了坚实支撑。

2.2.3. 审评审批流程与时限差异

药品审评审批流程与时限是衡量一个国家药品监管体系效率的核心指标，直接关系到创新药上市速度和患者用药可及性。全球主要监管机构的审评审批制度在流程设计、时限要求和加速机制等方面存在显著差异，反映了各自监管哲学和产业发展需求的不同取向。

中国药品审评审批制度改革在过去十年间取得了突破性进展。2017年加入ICH后，中国建立了以临床试验默示许可、优先审评、突破性治疗、附条件批准和特别审批等为核心的加速审评体系。2025年9月，国家药监局发布第86号公告，将符合条件的1类创新药临床试验审评时限从60个工作日进一步压缩至30个工作日，标志着中国临床试验审评效率达到国际领先水平。上市申请方面，2024年中国创新药上市申请审评平均时长压缩至225个工作日，优先审评项目平均时长约162个工作日。2025年数据显示，新药上市审评平均周期缩短至496天，优先审评降至309天，较2018年至2024年分别缩短56%和69%，最短审评时间仅191天。这一系列改革使中国新药国内外上市时间差从5至7年缩短至1至2年，部分罕见病用药和儿童用药实现全球同步上市。

美国FDA的审评审批体系以标准化和可预期性著称。根据处方药使用者付费法案（PDUFA），FDA审查新药申请（NDA）或生物制品许可申请（BLA）的标准周期为10个月，优先审评周期为6个月。这一时限框架自1992年确立以来保持稳定，为企业提供了明确的审批时间预期。2025年，FDA药物评估与研究中心批准了46款新药，虽略低于过去五年年均48款的水平，但仍显著高于1993年以来年均36款的历史平均值。值得注意的是，FDA正在推进审评流程的数字化转型，计划于2025年6月30日前在全机构全面部署生成式AI技术，试点中的科学家报告称，以往耗时三天的审查任务现在几分钟即可完成，这预示着未来审评效率可能进一步提升。然而，2025年FDA经历了高层频繁更替，药物评价与研究中心一年内更换五任主任，这种人员动荡对审评工作的连续性产生了一定影响。

欧洲EMA的审评审批流程相对复杂，时限通常长于中美两国。EMA采用集中审评程序，标准审评周期约为210个工作日，加上各成员国评议时间，整体审批周期往往超过12个月。对于创新药，EMA提供加速评估、优先药物和附条件批准等加速通道，可将审评周期缩短至150个工作日。但从实际上市时间看，同一药品在欧洲获批上市通常比美国晚1至2年，比中国晚6个月至1年。这种差异源于EMA需要协调27个成员国的监管意见，决策流程相对复杂。

未来全球药品审评审批体系将呈现三个发展趋势。审评时限将进一步压缩，随着AI技术在审评工作中的应用，主要监管机构的审评效率有望继续提升30%，中国30日临床试验审评通道可能成为新的国际标杆。加速审评机制将更加精细化，针对不同疾病领域、药品类型和临床需求设计差异化的加速通道，实现审评资源的精准配置。国际审评协作将不断深化，通过ICH框架下的审评报告共享、联合审评和互认机制，减少重复审评工作，推动全球药品同步上市。这种发展趋势将进一步提升全球药品监管体系的整体效率，为创新药研发和患者用药可及性创造更加有利的环境。

表1 各监管机构药品审评审批流程与时限对比

对比维度	美国（FDA）	欧盟（EMA）	日本（PMDA）	中国（NMPA）
监管机构	食品药品监督管理局（FDA）	欧洲药品管理局（EMA）	医药品医疗器械综合机构（PMDA）	国家药品监督管理局（NMPA）
法律依据	FD&C法案、PDUFA法案等	欧盟药品法规（EC） No 726/2004等	药械法	《药品管理法》、《药品注册管理办法》（2020年版）等
临床试验审评时限	30天（日历日）	30-60天（成员国略有差异）	30天（临床试验通知制）	60个工作日（2025年9月起符合条件的1类创新药可压缩至30个工作日）
上市申请标准审评时限	10个月（PDUFA标准审评）	210个工作日（集中审评程序）	12个月（标准审查）	200个工作日（《药品注册管理办法》规定）
上市申请优先审评时限	6个月（PDUFA优先审评）	150个工作日（加速评估）	9个月（优先审查）	130个工作日（《药品注册管理办法》规定）
加速审评机制	快速通道、突破性疗法、优先审评、加速批准	加速评估、优先药物（PRIME）、附条件批准、紧急使用授权	优先审查、附条件批准、先驱审查认定	优先审评、附条件批准、特别审批、突破性治疗药物程序

2.3.知识产权保护

2.3.1. 中国药品知识产权保护基本情况

药品知识产权保护是医药创新生态系统的核心支柱，关乎创新激励与公共健康的微妙平衡。作为全球第二大医药市场，中国药品知识产权保护制度的演进轨迹，既反映了从追随到并轨的国际融合趋势，也彰显了基于本土产业需求的制度创新特色。

2015年以来，中国药品知识产权保护完成了一系列里程碑式突破：2020年《专利法》第四次修订引入药品专利期限补偿制度；2021年《药品专利纠纷早期解决机制实施办法》确立专利链接制度；2023年《专利法实施细则》进一步明确补偿操作规则。2026年1月27日，国务院正式发布修订后的《中华人民共和国药品管理法实施条例》（国务院令第828号），自2026年5月15日起施行。新《条例》构建了层次分明、功能互补的“四重保护架构”，将此前散见于不同法律法规中的保护机制整合为统一的制度体系。

一是专利保护。依据2021年6月1日施行的《专利法》第四次修订，药品专利期限补偿制度正式落地，补偿期限最长5年，但批准后有效专利期不得超过14年。这一设计既借鉴了美国Hatch-Waxman法案的核心精神，又结合中国国情设定了总期限上限，体现了对创新激励与公共可及性的平衡考量。值得注意的是，中国采取“一药一专利”原则，一个药品只能对一件专利请求补偿，这与美国允许更灵活专利选择策略形成差异。

二是专利链接制度。2021年7月，国家药监局与国家知识产权局联合发布《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》，标志着中国版专利链接制度正式建立。该制度要求仿制药申请人在提交上市申请时作出专利声明，分为四类：专利权已过期或无效、专利权已终止、专利权有效期届满前不会上市、专利权应被宣告无效或不侵权。其中第四类声明可触发9个月的审批等待期，在此期间药监部门暂停批准仿制药上市。截至2025年11月，中国药品专利行政裁决共183份，其中超一半由请求人主动撤回，实质裁决案件中约20%认定落入专利保护范围，显示制度运行初具成效。

三是药品试验数据保护。新《条例》第二十二条明确规定，对含有新型化学成份的药品，未披露试验数据保护期最长6年，期间禁止其他企业依赖该数据申

请注册。这一制度填补了长期存在的法律空白——此前《药品管理法》虽有原则性规定，但缺乏具体操作细则。数据保护的本质是将研发过程中产生的临床试验数据转化为“可排他的战略资产”，其保护逻辑独立于专利，即使专利无效或过期，数据保护仍可发挥作用。这对生物类似药、改良型新药等专利状态复杂的品种尤为重要。

四是市场独占期制度。这是新《条例》最具创新性的设计，针对“研发难、回报低”的特殊药品给予政策性激励：儿童专用药品可享最长2年市场独占期，罕见病治疗药品可享最长7年市场独占期。与市场此前预期的不同，新《条例》将独占期与供应承诺挂钩——若持有人不履行保障供应义务，监管部门可终止独占期。这一设计既借鉴了美国罕见病药7年独占期、欧盟10年独占期的国际经验，又增加了约束性条款，体现了中国特色的制度创新。

新《条例》的制度设计体现了鲜明的平衡智慧。在专利链接等待期设置上，中国选择9个月而非美国30个月，既给予创新药企合理的纠纷解决时间，又避免过度延缓仿制药上市。在数据保护期限上，6年的设定介于美国5年与欧盟8年之间，兼顾创新激励与患者可及。在市场独占期上，罕见病7年与美国持平、低于欧盟10年，但增加了供应承诺约束，防止独占期被滥用。这种平衡源于中国医药产业的发展阶段。2025年数据显示，中国创新药审评平均周期已缩短至496天，优先审评降至309天，但本土原研药占比仍低于欧美。知识产权保护制度需在激励创新与保障可及性之间寻求平衡——过强的保护可能推高药价、影响患者用药，过弱则抑制创新投入。新《条例》的设计正是这一平衡考量的制度化呈现。

2.3.2. 主要差异对比分析

将中国现行药品知识产权保护制度与国际通行标准进行系统对比，可以发现全球主要医药市场在制度设计上既存在明显的协调趋势，也保留了基于各自产业生态与公共健康需求的差异化安排。这种格局的形成，既有国际贸易规则协调的推动，也反映了各国医药产业发展阶段与监管目标的不同取向。

2.3.2.1. 专利期限补偿制度

专利期限补偿制度是弥补药品因临床试验和审评审批占用专利保护期的核心机制。美国1984年Hatch-Waxman法案首创该制度，规定专利补偿期最长5年，且药品上市后有效专利期无总上限。欧盟通过补充保护证书制度实现类似功能，补偿期同样为最长5年，但计算方式需扣除临床试验时间与审评时间的一半。日

本则通过再审查制度间接实现专利期延长效果，新药获批后8年内不再批准相同成分仿制药。

中国2020年《专利法》第四次修订正式引入药品专利期限补偿制度，规定补偿期限最长5年，但药品上市后有效专利期不得超过14年。这一设计在国际上具有独特性。美国仅限制补偿期长度而不限制总保护期，欧盟虽有总期限约束但计算方式不同。中国设置14年上限的考量在于平衡创新激励与药品可及性，避免专利保护期过度延长导致药价高企。然而对于临床试验耗时特别长的品种，如罕见病药物和儿童用药，14年上限可能不足以覆盖研发成本，这也是新《条例》额外引入市场独占期作为补充激励的重要原因。

在专利选择策略上，中国采取一个药品对应一件专利的补偿原则，企业需审慎选择最核心的专利进行补偿申请。美国则允许企业在橙皮书中登记多件专利，并且可针对不同专利分别请求补偿，企业可采用多重专利布局策略延长实际保护期。这一差异直接影响企业的专利布局策略和研发投入规划。

2.3.2.2. 专利链接制度的比较

专利链接制度是衔接仿制药上市审批与创新药专利保护期的法律机制。美国1984年《Hatch-Waxman法案》建立了完整的专利链接框架，包括专利声明、信息公示、纠纷裁决与审批暂停等机制。当仿制药企业提交第四类声明挑战原研药专利时，原研药企可在45天内提起诉讼，触发30个月的审批暂停期。这一设计给予原研药企充分时间通过诉讼阻止仿制药上市，同时首仿药企业可获得180天市场独占期作为挑战专利的激励。

中国2021年建立的专利链接制度框架借鉴了美国的核心设计，但在关键参数上存在明显差异。等待期设置为9个月而非美国30个月。首仿药激励方面，中国《药品专利纠纷早期解决机制实施办法》虽提及首仿药激励，但尚未明确具体期限，制度效果有待进一步观察。截至2025年底的183份行政裁决数据显示，超过一半由请求人主动撤回，实质裁决案件中约20%认定落入专利保护范围，显示企业对该制度的运用仍处于探索阶段。

欧盟至今未建立正式的专利链接制度，而是通过补充保护证书、数据保护等机制实现类似功能。这一选择源于欧盟内部成员国法律体系的差异，协调难度较大。日本虽有类似机制，但更强调事前协商，纠纷多通过行政指导而非诉讼解决。

2.3.2.3. 药品试验数据保护制度的比较

药品试验数据保护是国际通行的创新激励机制，其核心在于禁止其他企业在一定期限内依赖原研药企业的临床试验数据申请注册。美国对新化学实体给予5年数据独占期，期间FDA不接受仿制药的简化新药申请。欧盟采用8加2加1模式，8年数据独占期内药监部门不受理仿制药申请，随后2年市场独占期内可受理但不批准，另有1年新适应症延长。日本通过8年再审查期实现类似功能，期间PMDA不批准相同成分仿制药。

中国新《条例》明确新型化学成份药品未披露试验数据保护期最长6年，期间禁止其他企业依赖该数据申请注册。这一期限设定介于美国5年与欧盟8年之间，体现了折中思路。然而具体适用范围、起算方式、与专利期衔接等细则仍有待进一步明确。例如新型化学成份的界定标准是什么，改良型新药是否享有数据保护，生物制品的数据保护如何计算，这些问题将直接影响制度的实际效果。

数据保护与专利保护的关系是另一关键问题。美国、欧盟的数据保护独立于专利，即使专利无效或过期，数据保护仍可发挥作用。中国新《条例》虽确立了这一原则，但实践中可能出现权利冲突。例如专利已过期但数据保护期未届满时，仿制药企业能否上市，这类问题需要通过配套规章或司法判例逐步厘清。

2.3.2.4. 市场独占期制度的比较

市场独占期制度是针对研发难度大、市场回报低的特殊药品给予的政策性激励。美国《孤儿药法案》1983年规定罕见病药可享7年市场独占期，儿童药通过《最佳儿童药品法》可获得6个月专利期延长。欧盟罕见病药独占期为10年，儿科药为1至2年。日本对罕见病药给予10年再审查期，儿童药无专门独占期但可通过优先审评加速上市。

中国新《条例》规定罕见病治疗药品可享最长7年市场独占期，儿童专用药品可享最长2年独占期，与国际大体接轨。但中国增加了供应承诺约束，若持有人不履行保障供应义务，监管部门可终止独占期。这一设计针对的是中国市场曾出现的独占期囤药、断供涨价现象，体现了更强的公共利益导向。

从制度逻辑看，市场独占期与专利保护存在本质区别。专利保护基于技术创新的私权授予，而市场独占期是基于公共健康需求的政策性激励。对于儿童药和罕见病药这类市场失灵领域，独占期制度能够弥补专利保护的不足。中国将独占期与供应承诺挂钩的设计，在国际上具有创新性，反映了监管目标从单纯保护创新向兼顾患者可及性的转变。

表2 各监管机构药品知识产权保护情况对比

保护类型	美国	欧盟	日本	中国
法律依据	《Hatch-Waxman 法案》（1984年）	补充保护证书条例	《日本专利法》第 67—68 条	《专利法》（2021 年修订）
	35 U.S.C. §156	（EC） No 469/2009	《药事法》再审查制度	《药品管理法实施条例》（2026 年修订）
专利期限补偿	补偿期最长 5 年	SPC 补偿期最长 5 年	补偿期最长 5 年	补偿期限最长不超过 5 年，且总有效期不超过 14 年
	无总保护期上限	总保护期不超过 15 年	自药品上市许可日起，剩余专利权期限+补偿期限总长通常不超过 15 年	
专利链接制度	有	无正式专利链接制度	无正式专利链接制度	有
	30 个月遏制期，首仿药 180 天市场独占期	通过 SPC 和数据保护实现类似功能	强调事前协商机制	行政裁决或司法途径确认的等待期不超过 9 个月
专利声明类型	四类声明（I-IV类）	不适用	不适用	四类声明（与美类似）
	IV类为专利挑战			
试验数据保护	新化学实体 5 年	8 年数据独占+2 年市场独占	再审查制度	新型化学成份最长 6 年
	生物制品 12 年	新适应症 1 年	新化学成份通常 6 年	2026 年条例首次明确
	新适应症 3 年	罕见病药 10 年	根据药品类型有所不同	具体细则待配套规章完善
数据保护起算	自 FDA 批准之日起算	自上市许可授予之日起算	自药品批准之日起算	自药品注册之日起算
罕见病药独占期	7 年市场独占期	10 年市场独占期	无专门独占期	不超过 7 年的市场独占期
儿童药激励	6 个月专利期延长	1—2 年儿科独占期	无专门独占期	不超过 2 年的市场独占期
	《最佳儿童药品法》	可与其他保护期叠加	可通过再审查期延长获得激励	2026 年《条例》首次规定
首仿药激励	180 天市场独占期	无专门首仿药独占期	无专门首仿药独占期	首个挑战专利成功并获批上市的仿制药给予 12 个月的市场独占期
Bolar 例外	有，允许专利期内为审批目的使用	有，2025 年改革扩展至定价报销活动	有，为审批目的可豁免	有，为提供行政审批信息可豁免

3. 美国药品注册技术要求

3.1. 美国概况

美国位于北美洲中部，北与加拿大接壤，南靠墨西哥和墨西哥湾，西临太平洋，东濒大西洋，领土还包括北美洲西北部的阿拉斯加和太平洋中部的夏威夷群岛。总面积**937**万平方公里，人口**3.42**亿（截至**2025**年**8**月）。美国**2025**年国内生产总值（名义GDP）**30.8**万亿美元（按**2025**年当年价格计算）。

3.2. 美国的医药管理制度及机构

3.2.1. 医药管理法规

美国建立了由国会授权法律、行政法规和技术指南构成的完善的药品监管法律体系。美国食品药品监督管理局（FDA）核心执法依据是《联邦食品、药品和化妆品法》（**Federal Food, Drug and Cosmetic Act**, 简称**FD&C Act**）及其系列修正案、补充法案以及专门针对生物制品的《公共卫生服务法》（**PHSA**）和针对具有成瘾性药品监管的《受控物质法》（**CSA**）等。

在实务层面，《美国联邦条例法典》第**21**卷（**Code of Federal Regulations Title 21**, 简称**21 CFR**）详细规定了药品研发、生产、追溯（如药品供应链安全法**DSCSA**）及上市后的各项要求。此外，FDA 药品审评与研究中心（**CDER**）发布的政策和程序指南（**MaPPs**）以及针对行业的一系列技术指南（**Guidance for Industry**），为企业合规提供了精细化的操作准则。针对特定领域，还包括《膳食补充剂与教育法》（**Dietary Supplement Health And Education Act**, 简称**DSHEA**）等专门法律。

3.2.2. 医药管理机构及其职能

美国的药政管理机构是美国食品药品监督管理局（FDA），隶属于美国卫生与公众服务部（HHS），其历史可追溯至**1862**年，是美国最早的消费者保护联邦机构。作为科学管理机构和最高执法机关，FDA 监管着全美消费总值约**20%**、年价值逾**2.8**万亿美元的产品，其管辖范围包括所有在美国市场上市的人用食品、药品、生物制品、医疗器械、诊断用品、化妆品、医疗用放射性电子产品、兽用食品和药品以及组合产品等。

FDA现有逾**1.8**万名专业员工，其总部设在马利兰州银泉市（**Silver Spring**）的白橡树园区（**White Oak Campus**），其核心领导机构为局长办公室（简称**OC**），由美国总统任命并经参议院批准。其业务执行由以下专业中心承担：

药品审评与研究中心（CDER）：FDA 最大的业务中心。负责新药的审评审批与注册，开展 GMP、GLP、GCP 现场检查，办理药品生产企业登记并实施监督，管理药品进出口，以及对伪劣药品的调查取证、查封与依法起诉。

生物制品审评与研究中心（CBER）：负责批准疫苗、血浆和血液制品以及细胞与基因疗法等生物制品的审评、批准及上市后监管。

医疗器械与辐射产品中心（CDRH）：负责医疗器械、诊断用品及放射性产品的审批、安全标准制定与辐射控制。

调查与检查办公室（OII）：由原监管事务办公室（ORA）更名而来（2024 年），负责全球范围内的现场检查与合规执法。

人用食品计划（HFP）：为解决由于职能分散导致的食品安全反应迟缓问题，2024 年 10 月 FDA 将原有的食品安全与应用营养中心（CFSAN）、监管事务办公室（ORA）的部分职能以及局长办公室（OC）下的食品职能整合成人用食品计划，负责管理美国境内及进口食品、饮料、膳食补充剂以及化妆品的安全、营养与合规管理。

兽用药品中心（CVM）：负责审评兽用药物、动物饲料，以及用于人类食品的家畜家禽用药，确保动物健康及源头食品安全。

烟草制品中心（CTP）：负责执行《家庭吸烟预防和烟草控制法》等相关法令，对卷烟、电子烟等含有尼古丁类产品的制造、分销和营销进行全方位监管。

肿瘤卓越中心（OCE）：负责协调跨部门资源，专责肿瘤相关药、械、生物制品的集中审评、加速审批及政策制定。

国家毒理学研究中心（NCTR）：是FDA唯一的非监管研究中心，提供毒理学研究支持。

美国药品监管采取“联邦授权、专业垂直、联邦与州协同”的立体模式。在2024-2026年的大规模重组后，FDA 已完成从“地理区划管理”向“专业项目管理（Program Alignment）”的转型。尽管 FDA 在全美及全球仍保留约 20 个地区办公室和 140 余个工作站（Resident Posts），如 FDA 在中国（北京、上海、广州）、印度、欧洲和拉美均设有办事处，负责对出口美国的产品进行源头监管，但其核心逻辑是由总部负责药品的科学审评与准入，由调查与检查办公室（OII）负责全球范围内的现场核查与执法，确保申报数据的真实性与 cGMP 的合规性。

在联邦法律框架下，美国各州药事管理委员会（BOP）也按地方法规行使属地管理权，主要职责包括：执业药师考试与注册、药店/批发商经营许可的发放与注销，以及对药房配制（Compounding）和药品分销环节的日常监督检查等。

3.3. 美国药品注册制度

3.3.1. 药品分类

3.3.1.1. 处方药与非处方药

美国《联邦食品、药品和化妆品法》把药品分为两大类：处方药（Rx）和非处方药（OTC）。FDA 有权决定各申请药品的属性，在一定条件下，并允许药品在满足特定安全数据前提下实现“处方药转非处方药”（Rx-to-OTC Switch）。

处方药（Prescription Drugs, Rx）：因其毒性、潜在副作用或其使用方法的复杂性，必须在执业医师指导下使用。处方药又细分为创新药（NDA）和仿制药（Generics）。创新药依据 505(b)(1) 途径申请，分为新分子实体（NME）和改良型新药，首次上市的品牌药通常享有专利保护和 3-7 年不等的市场独占期（Exclusivity）保护。仿制药依据 505(j) 途径提交简略新药申请（ANDA）。需证明与参比制剂（RLD）在活性成分、给药途径、剂型、规格及生物等效性上一致。

非处方药（Over The Counter, OTC）：OTC 药品是不需要医生处方、消费者可自行判断并购买的一类药品。OTC 药品有一套与处方药品完全不同的法规管理系统——“OTC 专论”（OTC Monographs）。列入该专论系统的非处方药上市无须经过上市前审批。未列入 OTC 专论的药品上市途径主要有：（1）向 FDA 递交申请，要求列入 OTC 专论；（2）首先申请作为新处方药上市，销售多年后再申请转为 OTC 资格；（3）按照仿制药申请程序上市。2020 年《冠状病毒援助、救济和经济安全法案》（CARES Act）对 OTC 监管进行了重大改革，大幅提升了 FDA 更新 OTC 安全信息和审批新配方的效率。现在的 OTC 专论不再仅仅是《美国联邦条例法典》中的静态文本，而是动态的监管指令。

3.3.1.2. 植物药

植物药（Botanicals）在美国的法规上没有专类管理，在 FDA 被视为化学药的一种特殊类别。具有长期安全使用史的成分可进入 OTC 专论系统，新型植物药则必须经新药审批（NDA）途径上市，FDA 对植物药的 CMC（化学、制造与控制）要求极高，强调批次间的一致性。目前通过 NDA 批准的植物药依然极其稀少（如 Veregen® 和 Mytesi®）。

3.3.1.3. 生物制品与生物类似药

生物制品与生物类似药（**Biologics & Biosimilars**）的监管依据是《公共卫生服务法》（**PHS Act**）第 351 条。主要由药品审评与研究中心（**CDER**）和生物制品审评与研究中心（**CBER**）负责。基于临床类别，**CBER** 监管的产品包括疫苗、血液制品，以及细胞及基因治疗（**CGT**）产品，而目前绝大多数治疗用蛋白制剂（如单克隆抗体、细胞因子、生长因子）仍由 **CDER** 监管。自 2020 年 3 月 23 日起，所有此前按 505(b) 途径批准的生物药（如胰岛素、生长激素）已正式转换为 **BLA**（生物制品许可申请），后续仿制产品必须走 **351(k)** 路径。

生物类似药（**Biosimilars**）指与参照药“高度相似”且在临床安全性、纯度和效力上无显著差异的生物制品。申请依据为 **351(k)** 途径。生物类似药申请人必须在参照药（原研药）获准上市满 4 年后，方可向 **FDA** 递交 **351(k)** 申请，原研生物药首发上市后享有至少 12 年的数据保护期。申请人在递交 **351(k)** 申请后，需与原研药企交换专利清单及侵权主张，避免上市后因专利侵权被紧急禁售，保障市场供应的稳定性。

在生物类似药的审评路径中，**FDA** 遵循归口对标的原则：生物类似药的申请将由负责其参照药的相应中心受理。因此，针对目前市场上主流的治疗用蛋白及单克隆抗体，其类似药申请通常由 **CDER** 负责；而针对疫苗及细胞、基因疗法，则由 **CBER** 审评。针对涉及生物制品与医疗器械的组合产品（**Combination Products**），**FDA** 依据其首要作用模式（**PMOA**）确定主导审评中心。在生物类似药申报过程中，主导中心（**CDER** 或 **CBER**）会启动跨中心协作机制，邀请 **CDRH** 针对其中的器械构成部分进行专业评估与协同审评，以确保整体交付系统的安全性及有效性。

自2024年起，**FDA** 简化了对互换生物类似药（**Interchangeable Biosimilar**）的相关认定要求，在多数情况下不再强制要求开展复杂的反复转换研究（**Switching Studies**）。获得此认定的产品药剂师可以在不咨询开方医生的情况下，在药房端直接对原研药进行自动替代，以加速生物类似药的普及。

3.3.1.4. 管制药品

处方药除须遵循《联邦食品、药品和化妆品法》（**FD&C Act**）外，涉及成瘾性或滥用风险的品种还须遵循《受控物质法》（**Controlled Substances Act, CSA**）。根据医疗价值及滥用、上瘾的潜在程度，受控物质被划分为五类（**Schedule I - V**）。一类（**Sch I**）通常指无医疗价值且易滥用的物质（如海洛因）；二至五类则根据风险递减。美国禁毒署（**DEA**）负责执法，在定论某药品管制等级时有责任向 **FDA** 咨询。对于一、二级

管制药品及其化学前体，DEA 实施严苛的年度生产配额制，对原料药企业的产能规划具有决定性影响。

3.3.1.5. 特殊类别与减免审批路径

除上述药品外，有三类医疗产品在特定条件下可不经传统的新药上市前审批（NDA/BLA）在美国销售，但仍受 FDA 动态监管：

一是顺势疗法产品（Homeopathic Products）：顺势疗法是德国医师 Samuel Hahnemann 创立的一种医疗系统，在原则上以同类相治（Like Cures Like），即使用极度稀释的物质来诱发人体自愈。该疗法伴随着美国 20 世纪 70 年代兴起的整体论和自然疗法而复苏推广。该产品虽然通常不需要经过 NDA 审批，但它们必须符合现行药品生产质量管理规范（cGMP1），只是在某些特定环节（如有效期稳定性测试、成分鉴定）上，FDA 曾有过一定的自由裁量权，但近年监管已大幅收紧。

二是药房调配药品（Pharmacy Compounding）：指药剂师根据医师处方为特定患者调配的制剂。传统的 503A 药房受州法监管，仅限个体调配；而根据《药品质量与安全法》（DQSA）设立的 503B（外源配制）机构必须在 FDA 注册，遵循 cGMP，由于近年来美国医药供应链不稳，FDA 频繁授权 503B 机构大批量配制短缺药，且无需提交上市前申请。

三是属于履行药效研究类药品（DESI）及“祖父辈”药品（Grandfathered Drugs）：DESI 是指 1938 年至 1962 年间仅凭安全性获批、后需补做有效性研究的药品，近年来 FDA 正在通过“未获批药品倡议”（Unapproved Drugs Initiative）逐步清理此类品种，鼓励企业通过 NDA 路径将其转化为受监管的获批药品；“祖父辈”药品指 1938 年《联邦食品、药品和化妆品法》（FD&C Act）颁布前已上市的药品（如阿司匹林）。

3.3.2. 药品的专利保护和市场独占期

3.3.2.1. 专利保护

药品专利保护（Patent Protection）由美国专利商标局（USPTO）授权。其目的是保护专利持有者在法定期限内免受他人未经许可的制造、使用和销售。专利申请在药品研发或上市后都可以申请。自 1995 年 6 月 8 日《乌拉圭回合协议法》（Uruguay Round Agreement Act（1994））生效后，专利有效期统一为自申请日（Filing Date）起 20 年。

为鼓励新药研发，补偿专利持有者在药品研发和审批的漫长过程中损失的专利时间，美国 1984 年通过《药品价格竞争和专利期补偿法》（即 Hatch-Waxman 法案），允

许人用药品专利可获得最高 5 年的专利期延长，但药品批准后加上延长的专利期不得超过 14 年。

3.3.2.2. 市场独占期

市场独占期 (Market Exclusivity) 是在新药批准时 FDA 依法授予药品申报者的市场独占期。其属于行政保护，与该药品有无专利无关，目的在于补偿药品在研发和审批过程中失去的专利保护时间，它与专利保护期可同时进行 (Run Concurrently)，也可在专利过期后继续生效。一般来说，市场独占期有以下几种：

新化学实体 (NCE) 独占期：5 年。针对含有从未获批过的活性成分的药品。在此期间，FDA 通常不接受任何仿制药 (ANDA) 申请 (若含 Paragraph IV 专利挑战，可在第 4 年递交)；

新临床研究 独占期：3 年。针对已获批药品申请新适应症、新剂型或改变给药途径，且必须包含新的临床研究数据；

罕见病药品 (Orphan Drug) 独占期：7 年。针对患病人数少于 20 万人的罕见病药物；

儿科试验奖励期 (Pediatric Exclusivity) 独占期：额外 6 个月。它是对该药品现有所有专利或独占期的“叠加延长”，前提是厂家按照 FDA 要求完成了儿科临床研究；

首次仿制药 (First-to-File) 独占期：180 天。授予第一家成功提交含 IV 段专利挑战声明且获批的仿制药企业；

仿制药竞争疗法 (Competitive Generic Therapies, CGTs) 独占期：180 天。针对市场竞争不足 (原研已过保但无仿制药上市) 的品种，FDA 为首个获批上市的仿制药提供 180 天保护，以鼓励企业进入冷门市场。

FDA 通过《经过治疗等同性评价批准的药品》即“橙皮书” (Orange Book)，明确列出了新药所涉及的所有专利和市场独占期信息。针对生物制品，相关的专利和独占期信息则记录在“紫皮书” (Purple Book) 中。

3.3.3. 医药企业注册和药品注册制度

根据美国 1972 年《药品登记法》 (Drug Listing Act)，所有涉及美国市场药品生产、制备、加工、包装、贴标签、储存、批发的单位，必须将其所涉及的场地/设施逐一在 FDA 注册，并递交药品列名 (Drug Listing)，根据 2007 年的《食品药品行政法修正案》 (FDAAA)，在未经授权豁免的情况下，以上信息必须通过结构化产品标签 (SPL) 格式以电子形式提交。注册信息需在每年 10 月 1 日至 12 月 31 日进行年度更新。

药品注册申请分为“临床申请（IND）”和“上市申请（NDA/BLA）”两个阶段。临床试验注册申请（IND）实施备案制度，申请人提出申请后，FDA 必须在收到申请后 30天内给予答复，若 FDA 未在 30 天内提出“临床扣留”（Clinical Hold），则 IND 自动生效，申请人可启动人体临床试验。

新药注册申请（NDA）过程比较严格。在三期临床试验结束后，申请人可以向FDA 进行新药申请。新药申请的审评程序包括：申请受理、技术审评、现场检查、双方交流（申请提交前会议、中期会议、审评终结会议和其他会议）等。在充分证明药品的安全性、疗效、质量等达到药品标准后，才核发药品证书。OTC药物、仿制药等仅需要简化的审批程序，医院制剂不需要审评注册。美国对于原创新药以及市场特需的药品实行优先审评机制，针对治疗重大疾病的创新药平均注册时间 6 个月，对于仿制药平均审评时间10个月左右。

无论是创新药、仿制药还是临床用药，进入美国市场必须符合特定合规标准。例如一旦新药申请后，如果临床研究部分通过，FDA 便在批准前对所有参与该药品的制造地和实验室进行 GMP 和其他现场检查。检查结果分为 NAI（无需采取行动）、VAI（自愿采取行动）和 OAI（强制采取行动）。若获得 OAI 结论，药品申请将被搁置，直到合规问题解决。

对于原料药（API）生产商。FDA 的管理逻辑与成品药有所不同：FDA 并不对原料药进行单独的“批准”，而是通过药物主文件（DMF）系统进行关联审评。API 企业向 FDA 提交 DMF（通常为 II 型），当制剂企业在 NDA/ANDA 中引用该 DMF 时，FDA 才会对该 API 的技术内容和生产设施进行完整审评。一旦生产设施被检查并确认 GMP 标准过关，便可以进行设施注册和登记。依据《仿制药用户收费付费法案》（GDUFA），引用了海外 API 的仿制药申请需缴纳 API 设施费。API 生产商必须完成“自我确认”（Self-Identification），并确保生产设施符合 cGMP 标准，才能通过现场检查。

3.4.美国药品审批程序

3.4.1. 临床研究用新药

研究性新药（Investigational New Drug, IND）一般指尚未获得上市许可、正在进行各阶段临床研究的药物。在法律意义上，IND 申请是向 FDA 申请豁免，允许申办者在尚未获批的情况下，跨州运输并向受试者提供试验性药物。在实际应用中，IND 常用

于指代人体临床研究，广泛涵盖化学药、生物制品。对于医疗器械，类似的临床研究申请被称为 **IDE** 。

药品注册批准的指标为：**安全和有效**。审评并非追求绝对的零风险，而是评估药物的治疗效益是否远大于其潜在毒副作用。申请人必须通过控制良好的临床试验提供“实质性证据”，确证该手段比现有的标准疗法（**SOC**）或安慰剂更具临床意义。药品研发是一个高投入、高风险的长周期过程，从研发到上市，主要包括早期的分子筛查、临床前研究（主要是药理学和毒理研究）、临床研究、新药审批及上市后监查。

3.4.1.1. 临床前研究

临床前研究主要是评估候选药物是否具有足够的安全性及生物活性，以支持其进入人体试验。该阶段必须严格遵循 **GLP**（良好实验室规范，**21 CFR Part 58**）标准。

（1）分子筛选、发现与先导化合物优化

药品筛选和开发过程复杂，需要投入大量的资金和时间。分子筛选过程通常要综合利用各学科知识，诸如对疾病、药理学、化学、生物、信息技术等各方面的了解，同时需要对目标物质的物理、化学特性进行系统研究，以便确定药品的剂型、配方、给药系统、给药途径、包装方法等。

当前，随着大数据与人工智能（**AI**）的迅速发展与应用，药物发现已不再仅仅依靠传统筛选。利用高通量筛选（**HTS**）、计算机辅助药物设计（**CADD**）以及人工智能（如 **AlphaFold**）预测蛋白质结构，极大缩短了分子发现周期。

（2）药理学研究

主要包括药效学（**PD**）（药对机体的影响）和药动学（**PK**）（机体对药的影响，包括吸收、分布、代谢、排泄）组成，用于建立临床试验用药方案，即确定给药剂量和时间间隔。目前强调“机制研究（**MoA**）”，即阐明药物在分子水平上的确切作用靶点，这对于后续申请“突破性疗法”认定至关重要。

（3）毒理学研究

毒理学主要研究药物对生物体器官产生的不良反应，包括毒性反应、症状、严重程度、毒性作用机理、中毒发现以及处理手段等方面的研究。化学毒性的主要指标是剂量。临床前的毒理试验目的是安全性评价，即发现药物及其代谢物毒性，确定用于人类试验的初始用药剂量，然后在健康的志愿者中进行一个剂量或一个疗程的耐受性试验。基于伦理道德原因，任何新药在首次 **IND** 之前必须首先在动物身上进行试验，**FDA** 要求在至少两种实验动物（一种啮齿类和一种非啮齿类）身上进行毒理研究，证明它可以安全

用于人类。毒性试验包括单剂量急性毒性、反复用药的慢性毒性等，目前遗传毒性、生殖毒性、免疫毒性和致癌性评估是核心。此外，安全药理学研究旨在评估药物对呼吸、心血管和中枢神经系统等关键生命支持系统的潜在危害。

3.4.1.2. 临床研究

临床研究是一种为寻求医疗产品的临床效果所进行的临床医学研究，即以人（健康志愿者或患者）为试验对象所进行药物系统性研究，以证实或解释试验药物的效用、不良反应，以及了解药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄过程，以此来确定新药治疗手段是否安全和有效。临床研究必须遵循GCP（良好临床规范）。应该注意的是FDA对IND申请的批准仅代表允许开展临床试验，而非产品获批，药品距离上市还面临着漫长而坎坷的道路，而多数进入一期临床试验的药品，最终被淘汰，仅有少数药品最终成为上市药品。

FDA 将研究性新药（IND）按临床研究的目的是分为商业性和研究性两大类。商业性IND 的申请主要由企业以新药上市为最终目的展开的临床试验，研究性IND分为研究者IND（由医生或科研机构发起，用于探索新适应症）、紧急用途IND（针对无药可治的危重病人） 和治疗性IND（在三期临床期间，允许对严重疾病患者提前开放给药）。

商业性临床研究通常由四个阶段组成。其中前三期（Phase I-III）是新药申请（NDA/BLA）获批前的核心准入阶段，重点在于受控条件下的安全性与有效性确证。而第四期临床研究则是药品上市后的持续性监管与风险评估过程。

鉴于药物的慢性副作用往往在更广泛的人群、更长的用药周期中才会显现，第四期研究在药物全生命周期管理中至关重要。历史上，拜耳的降脂药拜斯亭（Lipobay）与默克的万络（Vioxx）均因上市后监测发现严重的系统性安全风险而被迫撤市。

针对高风险品种（如成瘾性药物或强效免疫调节剂等），FDA 会强制要求实施风险评估与减轻策略（REMS）。这要求制药企业建立涵盖处方、配发及患者长期随访的闭环监控系统，而不仅仅是不良反应报告，以确保药品在临床获益最大化的同时，将已知风险降至最低。

3.4.1.3. 临床研究申请

无论该药是否已在美国境外进行过临床研究，申请人在美国开展临床试验前均须向FDA 提交 IND 申请并填报 FDA 1571 表单。IND 申报的核心在于确证在预期的临床试验条件下，受试者不会面临不合理的风险。IND 申请必须包括三大方面的信息：药品的生产信息、动物药理学和毒理学数据及其临床研究方案。

申请资料的形式要求为：自2018年5月5日起，FDA 强制要求 IND 实行eCTD（电子通用技术文档）路径申报。至2026年，系统已全面支持 eCTD v4.0 标准。所有申报序列号必须以四位数（如 0000, 0001）进行连续编号。

申报资料的核心模块：**a.行政信息（Module 1）**：包括首页函（Cover Letter）、1571 申请表（Form FDA 1571）及目录。首页函需注明申办者信息、药物名称及研究阶段。**b.引言与研发计划**：简述药品研发的基本原理、拟定适应症、预计受试人数及初步风险评估。**c.研究者手册（IB）**：汇总药物已知的安全性及有效性数据，协助临床研究医师评估风险。**d.临床研究方案（Module 5）**：所有的临床研究都必须按照预先制定的一系列规则进行，这套规则称为临床研究方案（Clinical Protocols）。包括试验安排、给药途径、剂量梯度、持续时间以及针对严重不良反应（SAE）的应急处理预案。**e.化学生产和控制信息（CMC, Module 3）**：新药的化学生产控制资料的详细程度必须随着临床研究的进展而加强，以保障 IND 用药的质量、效力和纯度。涵盖原料药（API）来源、制备工艺、理化性质、稳定性及质量标准。**f.药理学和毒理学（Module 4）**：该部分是临床试验申请的主要部分，必须提供详尽的非临床研究数据，证明药物在动物身上的安全性，包括急性/慢性毒性、生殖毒性、致突变性及药代动力学（DMPK）数据。根据这些临床前的试验数据，FDA 进行评价该试验用药是否可以合理安全地用于人体试验。

此外，在2026年最新变更中，申办者必须在 IND 申报中（最晚不迟于 2 期会议）提交多样性行动计划（DAP），明确各族裔受试者的招募目标，以符合最新法案对临床试验代表性的要求。

在审评机制与状态管理方面，FDA 在收到 IND 申报后有 30 天法定审评期。审评结论类别包括：

临床扣留（Clinical Hold）：因安全隐患或资料缺失，FDA 勒令试验不得启动或立即暂停。

不足通知（Deficiency Notification）：申请存在微小不足但不足以触发“临床扣留”。申报者可在更正缺陷的同时继续临床研究，但需在规定时间内回复。

默认批准（Safe to Proceed）：30 天期满且无异议，试验自动获准。

后续修正或新增方案通常无需再等 30 天，除非涉及重大安全变更。如果在 IND 获准后的两年内都没有按计划进行临床研究，或该IND方案中的所有试验被勒令暂停持续超过一年，FDA便将此IND放在闲置状态（Inactive Status）。一旦IND被置于闲置状态，

所有涉及的临床研究者都必须被通知到，并按照法规（21 CFR 312.30）规定将药品退还给申报者或立即销毁。

3.4.2. 创新药

新药申请（New Drug Application, NDA）是申报者向FDA正式申请在美国上市所必须遵循的程序。根据《联邦食品、药品和化妆品法》（FD&C Act）第505部分，NDA 不仅适用于新化学分子，还涵盖了对已获批药品的重大变更。在新药申报中，主要分为以下两条路径：

505(b)(1)：即完整的NDA，包含全套安全性与有效性研究数据（通常由申办者自行开展）。

505(b)(2)：允许申办者引用非其自行开展的研究数据（如已发表文献或FDA先前的审评结论），适用于以下变更情形：**a.新化学成分（NCE）**：全新的活性分子；**b.结构变更**：原批准药品的新盐基、新酯基或其衍生物；**c.配方与剂型**：新配方组成、新剂型、新规格（单位含量）或新给药途径；**d.适应症扩展**：原批准药品的新适应症（包括处方药转非处方药使用）；**e.固定剂量组合（FDC）**：两种及以上已获批药品的新组合。

3.4.2.1. 新药应具备的特点

美国医药法规要求新药上市前必须证明安全性和有效性，而这种安全性和有效性的证据必须来自严格控制的、以人为对象的临床研究。FDA认为新药应具备以下特点：明确的研究目的；恰当的试验设计，能正确地对试验组和对照组（安慰剂或标准疗法）进行药效定量比较和评价；确切定义患者对治疗反应（如终点指标）的评价方法；有科学依据的患者筛选方法，确保样本具备代表性；有适当措施（随机化、双盲等）将偏向性减到最小。

FDA对新药的审评原则是：只要证明药品效益大于风险，便可以相对安全地批准上市。此外，FDA高度重视以患者为核心的药物研发（PFDD），即审评不仅看临床指标（如肿瘤缩小），还关注患者对生活质量改善的真实感受。

3.4.2.2. 审评时效与特殊通道

FDA 根据药品的治疗潜力和临床价值，采取了差异化的审评机制。依据《处方药用户收费法》（第七版）（PDUFA VII）时效要求，审评主要分为“标准”（10个月）与“优先”（6个月）两类。

针对具有显著临床优势或填补医疗空白的药物，FDA提供了四种加速路径：

“快速通道”（Fast Track）：适用于有潜力治疗严重疾病并解决未满足医疗需求的药物。该路径允许“滚动审评”（Rolling Review），即申办者可以分批提交申报资料，而无需等待全部完成后再统一提交。

“突破性疗法认定”（Breakthrough Therapy）：这是目前层级最高的加速路径，要求初步临床证据显示该药在临床重要终点上较现有疗法有实质性提高。获此认定的药品将获得 FDA 官员全方位的开发指导，包括高层官员的直接参与。

“加速批准”（Accelerated Approval）：允许基于“替代终点”（如肿瘤缩小或生物标志物改变，而非最终的生存期延长）提前准入。这主要针对治疗严重或危及生命疾病的药品，但厂家通常须在上市后完成确证性临床试验。

“优先审评”（Priority Review）：直接压缩法定审评工期。根据《处方药用户收费法》（第七版）（PDUFA VII）时效要求，对于符合条件的药品，审评时间由标准的 10 个月缩短为6个月。

此外，针对危重及罕见病群体，FDA 提供了“扩大准入”（Expanded Access）程序（亦称“同情用药”），即允许那些无法参加临床试验且无其他治疗选择的患者在药品上市前合法使用处于临床阶段的研究用药。

3.4.2.3. 新药申请的相关法规和指导文件

《美国联邦管理法》第 21 主题第 314 部分（21 CFR Part 314）是新药申请的核心法规章节，详细规定了申报者向FDA递交新药或简略新药（ANDA）上市申请的程序、要求及责任。

指导文件：指导文件虽然不具备强制性的法律约束力，但代表了FDA对现有法规的最新解释和执行标准。申办者若不遵循指导文件，通常需要提供具备同等科学价值的替代方案，否则将面临极高的审评风险。

3.4.3. 仿制药

仿制药（Generics）是指原创“品牌药”在专利及独占期过后，由其他厂商生产的与参照药品在活性药成分、剂型、规格、给药途径完全相同，并经证明具有生物等效性（Bioequivalence, 简称 BE）的药品。仿制药是美国医疗体系的基石。虽然其处方量占比极高（近90%），但由于价格竞争极度激烈，其市场价值份额（维持在10%水平）与处方量之间存在巨大的“价值鸿沟”。

《药品价格竞争和专利期补偿法》在刺激创新药继续研制发展的同时，给予仿制药创造更好的上市机会。该法案不再要求仿制药重复进行已被创新药申请证明了的安全性

和有效性研究，即减免了临床前动物毒理试验和人体临床研究项目，取而代之的是以参照品牌药为标准的BE研究，简化了仿制药的审批程序，确立了 505(j) 申报路径，即“简化新药申请”（ANDA）。

为降低药品短缺风险，FDA 还创建了仿制药竞争疗法（CGTs）。针对市面上竞争厂家少于 3 家的品种，申请人可申请 CGT 途径，首个获批上市的 CGT 品种将获得为期 180 天的市场独占期。

3.4.3.1. 申请仿制药的准入条件

按照《联邦食品、药品和化妆品法》第 505 (j) 章要求，申请仿制药必须符合以下条件：**a.**仿制药必须依照FDA“橙皮书”上选定的参照药品进行对照仿制。**b.**其活性成分（API）、剂型、规格、给药途径、适应症要与所参照药品相同。**c.**药品标签说明书除因专利问题必须删除的部分、辅料差异和包装信息等必要的修改外，其他部分必须与原研药一致。**d.**必须确证仿制药在人体内的吸收速率和程度与原研药无统计学差异，即具有生物等效性。**e.**质量规范必须按照《联邦管理法》第 21 CFR 211 (cGMP) 要求，涵盖生产的每一个工艺环节。

若原研药因非安全性原因撤市，仿制药也必须符合以上与撤市前的参照药品相同的定义。在这种情况下，仿制药申请人可提交公民请愿书（Citizen Petition），请FDA确认撤市原因，获准后方可继续申报。

根据法律规定，仿制药在外表上，如颜色、形状和味道等不得与原研药完全雷同以避免侵权。仿制药企通常会在不违反专利法的前提下，尽量保持外观接近，以降低患者在品牌药切换过程中的心理负担。

3.4.3.2. 仿制药的申请格式

化学仿制药由FDA药品审评与研究中心（CDER）下属的仿制药办公室（OGD）负责审批。审评重点涵盖：生物等效性（BE）、化学生产与控制（CMC）、标签合规性以及现场检查。其中，生物等效性是仿制药审批中的核心环节。

自 2018年 起，FDA 已全面强制要求 ANDA 必须通过 eCTD（电子通用技术文档）路径申报。至 2026年，申报系统已全面升级并支持 eCTD v4.0 标准。

申请资料的核心模块：

模块1（区域行政信息）：**a.** FDA 356h表（申请表）及FDA 3794表（GDUFA 缴费证明）；**b.**专利证明书(含第 I 至 IV 段声明)和市场独占期声明；**c.** 药物主文件(DMF)

授权书（LOA）：用于关联审评原料药信息；d.药品标签和说明书（需与参照药保持高度一致）。

模块2（总结部分）：a.质量综述（QOS）：目前 FDA 已从 QbR（Question-Based Review）的形式转向KASA（知识辅助评估与机构化申请）系统进行CMC审评；b.临床综述：生物等效性实验数据的总结报告。

模块3（质量/CMC部分）：包含原料药（API）与制剂的详细生产信息、杂质控制及稳定性数据。

3.4.3.3. 生物等效性的豁免

生物等效性是仿制药申请的关键，FDA 运用生物药剂学分类系统（BCS）对符合特定标准的药品给予 BE 实验减免，而仅做溶出度对比实验数据即可。根据最新的 ICH M9 指导原则，申报者可申请 BE 豁免的情况涉及两种情形。

一是基于 BCS 的豁免条件，如：a. BCS 一类药（高可溶性、高通透性药物）：速释口服固体剂型；b. BCS 三类药（高溶解性、低渗透性）：若辅料不影响药物吸收且溶出极快（15分钟内溶出 >85%），亦可申请豁免；c. 仿制药表现了与参照药相似的溶出度模式（通常要求相似因子 $f_2 > 50$ ）；d. 非狭窄治疗范围类药物：该药不得属于剂量微调即产生毒性的窄治疗范围药物。

二是剂型相关的自动减免。静脉注射液，眼/耳外用滴液等制剂，口服溶液剂、酞剂、糖浆剂、酞剂或其他已处于溶解状态的制剂，其本身基于科学理论已是不证自明的生物等效，通常可直接减免BE实验。

3.4.4. 非处方药

非处方药在美国通称为 OTC 药品，是一类不需要医生处方，消费者可根据自身医药知识、咨询药剂师或借助药品说明书对病情作出判断后，直接在药店或零售柜台选购的药品。OTC 药品通常具有以下特征：a. 一般都完成了长期且全面的临床观察；b. 疗效显著；c. 毒副作用小，药品不良反应发生率低；d. 符合规范的药品标签和说明书；e. 误用或滥用的可能性较低。

3.4.4.1. 非处方药的管理

与处方药一样，OTC 药品也在美国 CDER 监管之下，但 OTC 药品作为一个专门的类别，有一套与处方药品完全不同的法规管理系统——“OTC 专论”（OTC Monographs），如果制造商完全按照 FDA 发表的OTC 药品专论标准生产OTC药品，列入该专论系统的非处方药上市无须经过上市前审批，只需要进行登记手续即可。若预

期上市的 OTC 药品在任何方面与 OTC 药品专论有所不同（如在 OTC 药品中使用了没有列入专论的药物成分，或宣称新适应症），则必须经过 FDA 批准才能上市。目前，FDA 管辖的 OTC 药品按治疗种类划分约有 26 种，其中包括约 200 种重要药物成分。此外，列入 OTC 专论的药物成分也必须同时是美国药典（USP）认可的物质。FDA 对专论成分的归类标准：

一类：公认安全有效（GRASE），收编入 OTC 专论系统。

二类：不被认为安全有效，列入“否定性清单”，禁止作为专论药上市。

三类：数据不足以定类，需补充数据或重新配方。

未列入 OTC 专论的药品上市途径主要有：**a.**向FDA递交申请，要求列入OTC专论；**b.**首先申请作为新处方药上市，销售多年后再申请转为 OTC 资格；**c.**按照仿制药申请程序上市。2020 年《冠状病毒援助、救济和经济安全法案》（CARES Act）对 OTC 监管进行了重大改革，大幅提升了 FDA 更新 OTC 安全信息和审批新配方的效率。现在的 OTC 专论不再仅仅是《美国联邦条例法典》中的静态文本，而是动态的监管指令。

3.4.4.2. OTC 药品的上市途径

在美国，OTC 药品的合规上市主要通过“符合 OTC 专论路径”（Monograph Path）和“新药申请路径”（NDA Path）实现。

（1）OTC 专论路径与行政命令程序

自 2020 年改革以来，FDA 废除了传统耗时较长的“规则制定”流程，改用“行政命令程序”（Administrative Order Process）。若药品完全符合已发布的“最终OTC专论行政命令”中的活性成分、剂量、剂型和标签要求，无需 FDA 预审批即可上市，但必须完成药品登记并缴纳 OMUFA（非处方药用户收费法案）规定的年度设施费。

企业若想修改现有专论（如增加新剂量或新剂型），需提交专论变更请求 OMOR（OTC Monograph Order Request），这取代了过去的公民请求（Citizen Petition）路径。针对包含“创新变更”且涉及新临床数据的 Tier 1 类 OMOR，FDA 现可授予 18 个月的市场独占期，改变了过去 OTC 专论路径完全没有保护期的局面。

（2）申报TEA

自1972年OTC药品审核开始到 2002 年以前，FDA 将所有在美国第一次上市的 OTC药品或开发新使用“条款”的已上市 OTC 药品，作为“新药”对待，即必须经过新药申请（NDA）程序，而且FDA 不认可在美国以外的任何OTC药品使用经验。2002 年，对于在美国境外已作为 OTC 销售多年（至少 5 年且涵盖至少 5 个国家）但未在美国

上市的品种，FDA增加了一项新的 OTC 药品申报程序，即 TEA“Time and Extent Applications”（历时及应用范围申请）进入 OTC 专论系统。

TEA 政策不但为 OTC 药品上市增加了新的标准和程序，更重要的是，从此美国以外的药品使用经验也被承认和接受。此外，曾作为化妆品和膳食补充剂销售，现在也可以考虑按 OTC 药品类申请收入专论。利用 TEA 申报，有可能使那些使用历史长、资料完整、毒副作用小的中成药品种进入美国医药市场。TEA 申报程序分两步进行：

第一步是资格评估：提交销售史、标签及不良反应数据，证明符合“长期且广泛使用”的标准。

第二步是安全性与有效性评估：在FDA认可TEA 后，通知申办者递交有关数据资料以证明申请OTC药品的安全性和有效性。获准后递交符合 GRASE（公认安全有效）标准的科学数据，最终由 FDA 发布新的 OTC 专论行政命令。

（3）申报新药申请（NDA）

若 OTC 药品包含新活性成分、新给药途径或宣称新适应症，且不符合现有任何 OTC 专论，则必须走 NDA 路径。

对于已经确定为不安全（OTC 药二类）或资料不足以证明其安全有效（OTC 药三类）的药品，如欲作为 OTC 药品上市，必须经过 NDA 程序。公认安全有效（GRASE）的一类药品亦可自愿选择 NDA 程序申报。

1) 新药申请（NDA）

NDA 程序复杂且严格，须按《处方药申请人付费法案》（PDUFA）缴纳数额巨大的申请费。NDA 路径的最大优势在于资料的绝对保密性，且获批后通常可获得 3 年（临床变更）或 5 年（新分子）的市场独占期。所以，制造商应该根据其 OTC 药品的特性和市场潜力选择适当的申报途径。

2) “差异NDA”申请

如果欲上市的 OTC 药品与专论标准（活性成分、剂型、规格、适应证等）有较大不同，申办者也可以根据《联邦管理法》（21 CFR 330.11）条款申报“差异 NDA”（NDA Deviation）。例如，抗组胺药专论所列的适应症为：暂时减轻由花粉热或上呼吸道过敏引起的流鼻涕、喷嚏、鼻喉眼瘙痒、流泪症状。如果制造商有意列入风疹或荨麻疹、荨麻疹声称，便可以经“差异 NDA”形式申报。

在这种情况下，制造商不必申报完整的 NDA 资料，而以 OTC 专论作为申请的基础，只需要申报与差异有关的部门数据资料即可。除所要求的数据资料简化外，在其他

方面“差异 NDA”申请基本上与 NDA 补充申请同样，要点如下：**a.**可以申报“差异 NDA”的先决条件是必须已经存在该 OTC 药的末版专论（**final monograph**），试行的专论不在合格范围内；**b.**申请中必须包含一份声明，证明产品除所申报的特定差异以外其他条件与 OTC 药品专论相同；**c.**一般需要有临床试验数据证明安全性和有效性，因此要求交纳额外的申报费；**d.**申请内容保密；**e.**可能获得市场保护。

然而，如果是为测试 OTC 药品的市场接受性而作的临床试验，不属于 IND 法规范畴之内。昂贵的临床试验费用，以及额外的申报费使 NDA 或“差异 NDA”申请途径不具吸引力。除非是重大突破，在经济效益上值得，企业一般不采用此途径。

3.5. 药物主文件

3.5.1. DMF 简介

药物主文件，即 **Drug Master File (DMF)**，是呈交 FDA 的存档待审资料，资料内容包括有关在制造、加工、包装、储存、批发人用药品活动中所使用的生产设施、工艺流程、质量控制及其所用原料、包装材料等详细信息。根据 FDA 现行法规，所有 DMF 的提交、增补及年度报告必须通过电子通用技术文档（**eCTD**）格式进行。DMF 作为一种参阅性资料在 FDA 中心档案室（**Central Document Room, CDR**）存档，用于支持临床研究申请（**IND**）、新药申请（**NDA**）、简化新药申请（**ANDA**）、出口申请以及上述申请的修正和补充。

DMF 持有者向 FDA 呈交 DMF 主要目的是在支持用户药品申请的同时，保护其化学和生产流程的商业机密。DMF 持有者只需向用户提供授权书（**LOA**），授权 FDA 在审评用户的药品申请时，对所涉及的 DMF 进行技术审评，无须向每一用户重复提供资料。

根据《仿制药收费法案》（**GDUFA**），首次被仿制药引用的 II 类原料药（**API**）DMF 需要缴纳 DMF 费。FDA 对付费后的 DMF 作完整性审查（**Completeness Assessment, CA**），此审查只检查资料是否符合 eCTD 格式及要素要求，不审核具体技术内容，通过完整性审查后的 DMF 会被收录在“可被引用”（**Available for Reference**）列表中，FDA 只会审评引用此列表中 DMF 的申请。

3.5.1.1. FDA 对 DMF 的审评机制

事实上，FDA 既不“审批”已备案的 DMF 资料，也不对 DMF 资料发表同意或不同意的观点。DMF 资料上交后仅为获得编号并备案。因此，在收到 FDA “接收通知”后，不应认为呈交的 DMF 已“通过了 FDA 审批”。

只有当 DMF 的用户向 FDA 申报制剂药品申请（IND、NDA、ANDA）及其修正或补充后，FDA 才开始审查有关的 DMF 技术资料。因此，DMF 的审查本质上是由用户申请引起的关联审评。

若在审评中发现缺陷，FDA 会向 DMF 持有者发出缺陷信（Deficiency Letter），指出欠缺之处，并同时通知药品申报者。但出于保密原则，FDA 并不告知 DMF 的用户有关 DMF 欠缺的详细情况。只要 DMF 存在未解决的技术缺陷，FDA 就不会批准受其支持的药品申请。因此，药品申报者通常会督促 DMF 持有者尽快回复 FDA 并改正。

最常用的 DMF 类别为 II 类（原料药、中间体及其制备材料或药品）和 III 类（制剂包装材料）。此外，IV 类（辅料、着色剂、香料或其制备材料）也常用于向 FDA 备案新颖辅料等非药性成分。一般来说，对于已收录于《美国药典/国家处方集》（USP/NF）的通用辅料，只要其质量规格符合药典标准，FDA 在审评制剂申请时通常不再对其详细的化学制造与控制（CMC）资料进行重复性审评。

根据 2020 年《CARES 法案》改革后的 OTC 专论（OTC Monograph）管理系统，如果药品属于专论范畴并完全按照专论标准（行政命令）生产和贴签，制造商无须向 FDA 提交上市申请（NDA/ANDA）即可直接销售。在这种模式下，所涉及的原料药（API）和包装材料通常不涉及 FDA 对 DMF 的强制性技术审评。

3.5.1.2. DMF 类别

DMF 根据内容划分为五类，各类 DMF 的要求在性质上有所不同。每次申报的 DMF 必须只含有单一类别的 DMF 资料及其支持数据，不可混合。

I 类 DMF—生产场地、设施与人员（已取消）

最初用于提供制剂厂的详细信息。由于这类资料主要用于 FDA 的现场检查，而对药品审评没有直接帮助，FDA 已于 1995 年 7 月 3 日正式取消一类 DMF。目前场地信息通过机构注册（Establishment Registration）和场地主文件（VMF/SMF）等方式管理。

II 类 DMF—原料药物（Drug Substance）

包括原料药、原料药中间体，以及制备中所用的材料、合成工序，以及中间和最终产品的质量控制。这是最常见的类别，支持仿制药（ANDA）申请时需缴纳 GDUFA 费用。

III 类 DMF—包装材料（Packaging Material）

涵盖药品包装系统中的各部件材料（如塑料瓶、盖子、衬垫、色剂等）。通常由独立的包装材料生产商持有，与药品申报者保持独立。

IV 类 DMF—非活性成分/辅料（Excipients/Inactive Ingredients）

包括辅料（Excipients）、着色剂（Colorants）、香精（Flavors）、香料（Essences）及其他添加剂等非活性成分。

V 类 DMF—其他

包括 FDA 已接受的除化学生产控制（CMC）以外的资料。对于非临床数据资料和临床数据资料等，FDA 并不鼓励采用第五类 DMF 形式申报。如果 DMF 持有者希望在该类 DMF 中介绍不符合以上第一至第四类定义的数据资料，申报者必须事先与 FDA 药物档案部门联系，递交一份意向书。随后，FDA 便会与 DMF 持有者联系，讨论该持有者所提出的第五类 DMF 的上报内容。未经 FDA 商议不可擅自申报杂类 DMF，否则会被退回。

3.5.1.3. FDA 的 DMF 信息查询与状态

FDA 官方网站（DMF 列表）每季度更新一次总清单（DMF Lists），已缴费且通过完整性审评的 II 类 DMF 同时列入“可被引用清单”（Available to reference），每周更新一次。FDA 的这种绝对透明的信息提供，给予 DMF 用户极大的帮助。如果某公司宣称已向 FDA 申报了 DMF，从 FDA 的 DMF 网站上便可以查证。

DMF 状态：

“A”（Active）=活跃。指该 DMF 已完成行政备案，并且没有关闭，可被引用。

“I”（Inactive）=失效。指该 DMF 已被持有人或者 FDA 关闭。

“P”（Pending）=悬置。指该 DMF 正在进行形式审查。

“N”（Not Assigned）=未分配 DMF 编号。

3.5.1.4. 仿制药收费法案下 FDA 对 DMF 的一般要求

（1）DMF 费用

根据《仿制药收费法案》（GDUFA III），II类原料药 DMF 必须缴纳一次性费用。为了加快仿制药的审评并减少企业的成本，FDA 于 2012 年出台了仿制药收费法案，II 类原料药 DMF 必须缴纳一次性费用，可以是 DMF 所有人缴纳，也可以是 DMF 的用户缴纳，FDA 会根据年度预算对 DMF 费作出一定的调整。2024—2026年的最新官方费率分别为94682美元、95084美元和102584美元。

用于支持 NDA/IND 或仅作为中间体的 III 类、IV 类和 V 类 DMF 无需缴纳此项费用；用于支持 NDA/IND 或仅作为中间体的 II 类 DMF 在特定条件下也可豁免此费用。

(2) DMF 格式要求

自 2017 年 5 月 5 日起，DMF 必须采用 eCTD 格式电子提交。FDA 规定，是否由 ESG（电子提交网关）提交（文件 >10GB 需分拆）。是否包含所有行政信息、单一活性物质说明以及全面的科学审评所需数据。

3.5.2. DMF 持有者职责

FDA 在《药物档案准则》（Guideline for Drug Master Files）中明确指出了 DMF 持有者的职责。首要职责是及时申报 DMF 变更，包括授权参阅情况的变动。这种修正的申报必须一式两份，并详细注明变更所涉及的原始 DMF 章节、卷数及页码。DMF 持有者还须及时通知 FDA 其 DMF 持有者/厂商名称、地址变更及驻美代理人变动等管理性信息。

3.5.2.1. 指定 DMF 驻美代理人

虽然并非法定要求，但 FDA 强烈建议境外 DMF 持有者指定驻美代理人（US Agent），以便于信息交流。美国境内持有者无需指定代理人。

代理人的职权范围应在指派信（Appointment Letter）上明确界定，须清晰列明代理人的姓名、地址及职权范围（行政管理和/或科学技术）。应注意的是使用“指派”（Appointment）而非“授权”（Authorization），后者仅专用于呈交给 FDA 的授权书（LOA）上。DMF 代理人与工厂注册（Registration）及药品列名（Listing）的代理人身份相互独立。

3.5.2.2. 向用户提供授权书（LOA）

授权书，即 Letter of Authorization（LOA）是由 DMF 持有者授权另一药品申请人，将 DMF 部分或全部内容以参阅形式纳入其药品申请（NDA、ANDA、IND 等）资料中，允许 FDA 代表用户审查所存档的 DMF 资料。

每一份 DMF 授权书必须包含：日期、持有人名称、DMF 编号、被授权公司名称、特定产品名称及章节页数。

3.5.2.3. 向用户报告 DMF 变更

美国《联邦管理法》（21 CFR 314.420 d）要求 DMF 包含一份用户名单，列出所有被授权在药品申请中参阅该 DMF 的公司。DMF 持有者必须在每年提交给 FDA 的年报中更新此名单，并注明在年度年报报告周期内被撤销授权（Withdrawal of Authorization）的

所有参阅者。如果名单无变化，DMF持有者也应递交一份合规声明，说明用户名单与前一年度相同。

DMF 持有者也必须及时通知用户（药品申请人）有关 DMF 的技术和管理变更。特别是原料药 DMF 的变更事关重大。按照 FDA 规定，变更依其对制剂质量的潜在影响分为三个申报级别，DMF用户也需要一定的时间，根据 DMF 变更信息而作出相应的申报决策和生产计划：**a.微小变更（Minor Changes）**：可在年度报告中通知 FDA。**b.中度变更（Moderate Changes / CBE）**：需在变更生效前 30 天（CBE-30）或生效时（CBE-0）告知 FDA。**c.重大变更（Major Changes / PAS）**：必须递交“预批准补充申请”（Prior Approval Supplement, PAS），获批后方可实施。DMF持有者应在提交修正案（Amendment）的同时，明确告知用户变更的类别，以使用户调整其生产计划或申报决策。

3.5.2.4. DMF 年度报告

DMF 持有者应每年（通常通过驻美代理人）向 FDA 递交一份 DMF 年度报告，列出所有授权参阅该 DMF 的公司名单。FDA 每两到三年进行 DMF 复查，若 DMF 持有者没有按照规定申报 DMF 年报，并报告所有DMF改变情况和更新用户名单，FDA 并不对其进行追踪或督促。FDA 而是直接将DMF列入“不活跃类”（Inactive）状态甚至关闭，这将导致关联的药品申请被延迟或拒绝。

3.5.2.5. DMF 转让

若发生所有权转让，原 持有者应向新持有者提供书面转让协议，并发函告知 转让事宜（含生效日期、新持有人信息及负责人签字）。新持有者也应向 FDA 发函表示接受转让、更新DMF信息，并承诺履行前任 DMF 持有者的所有法律责任。

3.5.2.6. DMF 关闭

持有者如需终止 DMF，应向 FDA 提交书面申请并说明理由，申请上应声明已履行了所有相关责任。

需注意：若 DMF 长期未更新，或没有按时递交年度报告，FDA 可在预先通知后自行关闭该 DMF。应注意的是，仅递交授权书（LOA）不被视为对 DMF 的有效更新。

4. 欧盟药品注册技术要求

4.1. 欧盟概况

欧洲联盟（European Union，简称欧盟，EU）是由欧洲共同体（EEC）发展而来的，是一个集政治实体和经济实体于一身、在世界上具有重要影响的区域一体化组织。截至2025年，欧盟共有27个成员国，2020年1月31日英国正式脱离欧盟，欧盟成员国数量从28个减少至27个，总人口约4.48亿，是世界上最大的经济体之一。欧盟2025年国内生产总值（名义GDP）21.2万亿美元（按2025年当年价格和汇率计算）。

4.2. 欧盟医药管理机构及制度

4.2.1. 欧盟医药管理机构及其职能

4.2.1.1. 欧洲药品管理局

1993年欧盟委员会根据同年7月22日通过的（EEC）No.2309/93号法规，建立了欧洲药品评价局（European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA），总部设在伦敦，EMEA于1995年1月1日正式开始运作。2004年4月30日（EC）No.2004/726法令中，将EMEA更名为欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA），但其标识和基本职能不变。受英国脱欧影响，原本设置在伦敦的EMA已于2019年3月迁至荷兰首都阿姆斯特丹。

EMA主要职责包括：促进药物的发展和可获得性，鼓励和促进药品研发创新；评价和监管人用和兽用药品，以此来保障公众与动物健康；对在欧盟内的药品上市申请进行评估，如果申请人选择集中审评程序，则需要向EMA提交单一的上市申请；检测药品在生命周期内的安全性；向卫生保健专业人员和患者提供关于药物及其批准用途的信息等。

欧洲药品管理局下设7个专家委员会和一个中小企业办公室。

人用药品委员会（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）

人用药品委员会是EMA处理人用药品注册审评中各种科学及技术方面问题的专门机构，其职责是：对药品进行评估；药品上市后对药品进行管理；对各成员国对药品的不同意见作出公断。CHMP根据欧盟指令2001/83/EC，保证药品的质量安全有效。CHMP在欧盟范围内药物的合作监管方面起着很重要的作用，如果需要，也会向欧盟委员会报告产品的暂停或撤市。某些情况下，CHMP提供一种“紧急安全限令”（USR），通知卫生保健专业人士药品使用上可能发生的变化。CHMP对每个进入中心程序的药品出版欧洲公共评估报告（EPAR），为药品增加“产品特点概要”（SPC）、标签和包装要求，以

及评估程序上的细节问题。**CHMP**还帮助制药公司研究开发新药提供帮助；为制药行业制订技术性及管理性的指导方针或指南；通过国际合作保证药品的规范化。

兽用药品委员会（Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP）

兽用药品委员会是**EMA**处理兽药注册审评中各种科学及技术方面问题的专门机构，主要负责兽药注册审评中科学及技术方面的问题，在欧洲市场畜用药物认证许可的审核过程中扮演着重要的角色，其任务是协助**EMA**准备所有与动物用药有关的意见和建议。在欧盟地区统一管理方面，**CVMP**还负责申请进入欧盟市场动物药品的初步评估和一些后续追踪工作。

孤儿药品委员会（Committee for Orphan Medicinal Products, COMP）

孤儿药品委员会是**EMA**负责全面审核欧盟个人或公司创新药物申请的审评专门机构，而这些创新药物又与诊断、预防或治疗有生命危险或对万分之五以下的病人可能造成严重后果的药物有关。孤儿药品大多是细胞毒性药物或高活性、高致敏并可能导致患者生命危险的药物。

草药药品委员会（Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC）

草药药品委员会是**EMA**处理草药注册审评中的各种科学及技术方面问题的专门机构。其任务包括：建立欧盟草药专论，以帮助草药注册及上市许可相关申请；提出并准备欧盟草药目录，便于草药的销售使用；解答成员国、欧洲研究机构和投资人等提出的与草药相关的疑惑，提供科学观点（含专家推荐）；同《欧洲药典》和**EMA**协同工作等。

药物警戒风险评估委员会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC）

药物警戒风险评估委员会是根据2012年生效的药物警戒立法而正式建立的，其目的是加强欧洲药品的安全监测，是**EMA**负责评估及监测人用药物安全事务的科学委员会。**PRAC**负责评估人用药物风险管理的各个方面，如负责对产品有效性的检测；在确保药物疗效的前提下，对不良反应进行风险评估、监测，从而实现风险最小化；设计、评价药品授权后的安全性研究等等。

先进疗法委员会（Committee for Advanced Therapies, CAT）

先进疗法委员会是根据欧盟新兴医疗产品法规 (EC) No1394/2007而建立的，主要任务是在 **CHMP** 审核决定前，为各种新兴医疗产品（**ATMPs**）的申请提出全面的科学意见，而所谓**ATMPs**，是指源于基因、细胞和组织的药品。

儿科委员会（Paediatric Committee, PDCO）

儿科委员会源于2007年欧盟药品法规2006/1901/EC的实施，该法规规定了一系列EMA关于儿科药品发展的重要工作和职责，涉及儿科药品的开发和许可等问题，极大改进了儿科药品的监管环境。其工作主要包括质量、药效或安全性方面的资料评估、搜集儿科方面用药信息、协助EMA建立关于儿科药物研究的专家网络、提供儿科用药方面问题的咨询、编制并更新儿科用药需求目录、提供EMA和欧盟执委会在儿科用药信息研究方面的咨询等内容。

中小企业办公室

向中小企业提供具体帮助的专职机构。

4.2.1.2. 欧洲药品质量管理局

欧洲药品质量管理局（EDQM）其前身为欧洲药典会，总部位于法国斯特拉斯堡。1964年由比利时、法国、德国、荷兰、意大利、卢森堡、瑞士和英国8个国家签署建立欧洲药典的协定；1994年同欧盟签订建立了欧洲药典协定；1996年更名为EDQM（European Directorate for the Quality of Medicines）；2006年欧洲理事会赋予其新的职能：输血及器官移植质量控制，再次更名为European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare，其缩写不变，仍为EDQM。

EDQM的职责包括《欧洲药典》的编撰、标准品管理、官方药品管制实验室（OMCL）、原料药和部分辅料/包材的药典适用性证书（COS/CEP）申请审查等工作，制定并提供适用于《欧洲药典》的所有签署国及其他国家药品的制造和质量控制的官方标准；确保将这些官方标准应用于药品生产所用的物质；协调官方药品管制实验室（OMCL）网络，在成员国之间开展合作和分享专业知识，并有效利用有限的资源；提出有关伦理、安全和质量的标准；与各国及其他国际组织合作，打击假冒医疗产品和类似犯罪活动；为欧洲安全使用药物提供政策和模式方法，如药物治疗指南；为化妆品和食品接触材料建立标准和协调控制。

4.2.1.3. 欧盟主要成员国药品审批组织机构及职能

欧盟各成员国除了需要满足EMA的要求外，也均有各自的政府职能部门负责药品的审批及监督。以下将重点介绍德国、法国的几个主要药品审评机构及其职能。

（1）德国

德国联邦和州药品管理部门对药品的生产和流通实行联合监管。联邦和各州药品管理部门分工明确，各司其职。联邦政府批准的是一个药物的标准（模式），而产生的产品是否符合该标准（模式），则是由各州具体负责。即联邦政府负责批准药品生产，并

及时通知各州政府的卫生管理部门，而药品的生产销售的具体检查和监督由每个州卫生管理部门所属的药品管理部门来负责。各州药品主管部门的核心任务是：颁发药品生产许可证；颁发药品进口许可证；对药厂进行定期视察监督；对市场的药品进行抽检；监督药品临床试验和药品广告等。

德国16个州共分成80个管理区，分别在州卫生管理部门的领导下实施管理：具体措施包括：**a. 抽查药厂的生产。**各州药品主管部门原则上每两年对制药厂和药房进行一次抽查。检查一般在正常的营业时间内进行，且不需要事先通报。每次检查的结果必须有书面备案。**b. 跟踪检查上市后的药品质量。**5年内至少要在官方实验室里对药品做一次质量检测。**c. 实行药品不良反应报告制度。**州药品监督管理部门和卫生行政部门要求，所有药品生产和经营企业发现可能与用药有关的严重不良反应时必须及时报告。

联邦一级的药品管理部门有联邦卫生与社会保障部、联邦药品及医疗用品管理局（BfArM）、联邦血清与疫苗管理局和联邦消费者健康保护与兽医学研究所（受理兽药注册申请）。

其中BfArM的前身是1975年7月1日建立的联邦卫生局（Institute for Drugs）药品管理处。到1994年，BfArM正式授权成为德国专门负责人用药品及医疗器械的安全、质量及有效性评估及上市审批的专门机构，其主要职能具体包括以下几个方面：

受理药品许可和注册：根据德国药品法进行成品药的许可和注册，对成品药的功效、安全性、质量进行综合评价，这是BfArM的主要职责。许可证的有效期为5年，5年后须重新申请和评价更换许可证。如果有大的变化，则必须在得到 BfArM 的许可后才能实施。

监测药品风险：药品上市后，BfArM收集并评价国内由医师和制药公司提供的副作用报告。如果其副反应程度严重且发作频繁，超过了药品给患者带来的益处，BfArM 将撤回该药品的许可。

管理受控药品：受控药品包括麻醉药、精神药、前体药物，由联邦毒物药品局进行控制，并监管其生产、贸易和栽培。

管理医疗设备：包括用于诊断、防治的医疗用品，如医用敷料、医疗技术器械等。

（2）法国

法国现行药品监督管理机构成立于2012年，全称为国家药品和健康产品管理局（French National Agency for Medicines and Health Products Safety, ANSM），隶属于法国卫生部，其前身为健康产品卫生安全局（AFSSAPS），自2024年起，原属于药

品和健康产品管理局的化妆品、纹身产品监管事权以立法的形式转移到了食品安全局（ANSES），ANSM目前负责人用健康产品的监管安全，包括药品、生物制品、医疗器械、体外诊断试剂等，并促进创新医疗产品的研发与应用。

ANSM在职员工约1000人，其架构完善，通过委员会和内设机构并行的模式，实现对医药产品的科学监管。管理委员会、科学委员会、监管与伦理规范司和信息与对外交流局直接向局长负责。

其中，管理委员会成员为27名，由来自各有关法国国家部门和欧洲委员会的官员、议员及参议员、各类医疗保险代表、医师与药剂师代表、患者代表、局内员工代表和顾问等组成，负责对局长根据卫生部有关要求制订的年度工作计划与目标绩效进行审议表决，同时，还负责ANSM的预算审计、会计核算等单位核心执行情况。科学委员会则主要由科学家代表团、药物流行病学与公共卫生研究团队和15个医学领域专委会（如肿瘤、心血管疾病、儿科疾病等）组成，协调联系医疗产品信息委员会、患者意见委员会、药典委员会和利益相关方联系委员会等相关议事协调机构。

局长以下，各设资源事务副局长和业务执行副局长，分别分管绩效评价、人力资源、行政财务、数据信息等资源性职能部门和行政许可、监督检查、质量控制、监测警戒及药品、器械等专业性业务部门。此外，应急与风险管理中心由业务执行副局长和局长同时负责。

ANSM有权以政府的名义发表决定，保证法国人民能够获得符合标准的各类药品和卫生健康产品。具体措施主要体现在以下三个方面：

对医药企业的管理：医药企业的生产、开发、经营和进出口均需要通过ANSM的批准，医药产品需要通过 BPF（即 GMP）认证。

医药产品上市前审查：通过严格的科学审查和上市许可证的发放，保证药品和健康产品的质量、有效性和安全性。

医药产品上市后监管：通过监管系统对市场上的药品产品进行跟踪管理，发现问题及时解决；药品报销程序透明，并可通过ANSM内部的委员会对报销药品进行重新评定，疗效不好的调整其报销条件和价格。

（3）比利时

比利时公共卫生、食品链安全与环境联邦公共服务部（Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment, FPS Health）为比利时主要负责药品和食品的管理机构。其在国王的授权下负责制定食品、药品的生产、销售、进出口、标签及

其他相关法律、条例；同时，对药品、食品的安全使用负责，在其进入市场前进行审评和检查。具体执行层面，联邦药品和保健产品局（**Federal Agency for Medicines and Health Products, FAMHP**）负责人用、兽用药品、保健品、医疗器械的审评、注册、上市后监测及GMP/GDP检查，同时负责药饲料预混剂的授权。联邦食品链安全局（**Federal Agency for the Safety of the Food Chain, FASFC**）负责食品链安全的全过程监管，包括动物饲料、食品生产、加工、分销及进出口环节的监督检查。

（4）丹麦

丹麦卫生部下属的丹麦药品局（**Danish Medicines Agency, DKMA**），负责人用和兽用药品的上市许可、生产流通监管、药物警戒、临床试验审批及医疗器械管理。丹麦兽医与食品局（**Danish Veterinary and Food Administration, DVFA**）负责食品（含膳食补充剂）安全监管、饲料管理、兽药使用监管及残留监控。

（5）爱尔兰

爱尔兰卫生产品监管局（**Health Products Regulatory Authority, HPRA**）为爱尔兰卫生部下设的药品管理机构。HPRA前身为爱尔兰药品局（**Irish Medicines Board, IMB**），2014年7月正式更名，以反映其职责已从单纯的药品监管扩展到医疗器械、化妆品和食品补充剂等领域。HPRA负责药品的审评工作，执行欧盟有关药品法规，包括上市许可审评与颁发、医疗器械的符合性评估与监管、GMP/GDP/GCP检查、药物警戒与上市后安全监测、化妆品和食品补充剂的安全性监控等。此外，HPRA还负责管理“药品短缺多利益相关方框架”，协调生产企业、批发商、医疗专业人员和患者团体，确保药品供应连续性。

（6）意大利

意大利药品管理局（**Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA**）是意政府设立的药品监管机构，负责监督和管理药品在意大利市场上的注册、审批、销售和使用等各个环节。在医药产品的生产、注册和市场监管方面，意大利基本遵循欧盟立法所确立的原则。为支持通过欧盟集中程序获批药品的快速进入，意大利药品管理局需在欧盟官方公报公布后的60天内，制定与该药品供应相关的决定，并将其自动纳入C-nn类别。

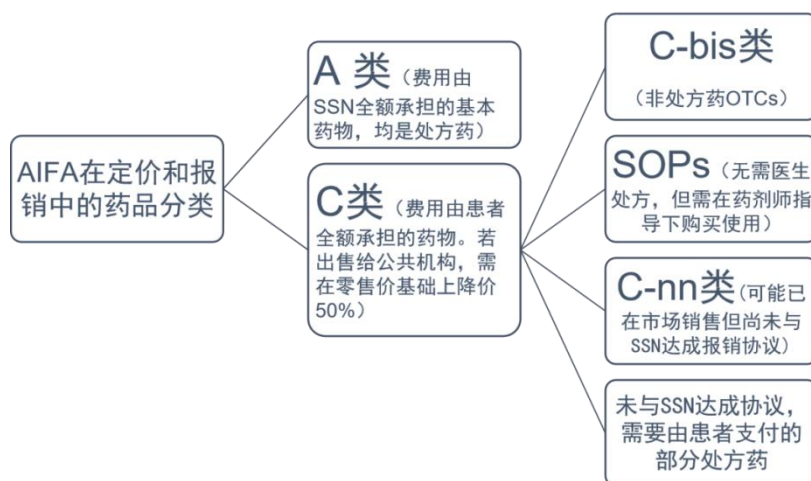


图1 意大利报销定价程序中的药物监管分类

药品一旦被纳入C-nn类别, 上市许可持有人只需向药品管理局申报出厂价和零售价, 便可启动销售流程, 无需等待报销谈判的启动或完成, 不过相关费用需由患者全额承担。然而, 即使产品成功通过药品管理局的评估流程 (通常基于未满足的医疗需求、附加治疗价值以及临床试验数据的质量, 平均耗时12-15个月), 并就特定价格达成报销协议, 之后仍需在地区层面争取市场准入。意大利有20个行政大区 (regione), 大部分地区还会自行开展药物评估流程, 可能额外耗费最长15个月的时间。因此, 视地区差异, 药品完全进入市场可能历经30个月。

(7) 卢森堡

卢森堡的药品食品管理机构为卫生部 (Ministère de la Santé), 具体执行机构为国立卫生实验室 (Laboratoire National de Santé, LNS)。药品由医药部的药物处 (Division de la Pharmacie et des Médicaments) 管理, 负责药品上市许可、临床试验审批和药物政策制定; LNS作为技术执行机构, 承担药品质量控制、分析检测、GLP实验室认证及公共卫生检测等职能。此外, 农业部的兽医服务署 (Service Vétérinaire) 亦参与肉类及兽医药产品的管理。卢森堡执行欧盟有关食品及药品法令, 在药品方面, 由于本国市场规模有限, 卢森堡通常通过互认程序或分散程序快速认可其他欧盟成员国的市场授权, 而非重复进行完整审评。

(8) 荷兰

荷兰药品管理机构为荷兰药品评估委员会 (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, CBG-MEB), 独立的药品审评机构, 负责药品上市许可、临床试验审批、药物警戒和GMP/GDP检查, 同时负责兽药和医疗器械的审评。

(9) 葡萄牙

药品在葡萄牙归属卫生部下属的国家医药局（**Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., INFARMED**）管理。INFARMED是根据2012年第46号法令设立的公法公共机构，具有行政、财务和资产自主权，隶属于卫生部，总部位于里斯本。其核心使命是依照最高的公共卫生保护标准，监管人用药品和健康产品（含医疗器械、化妆品及身体卫生用品），确保医疗专业人员和公民获得质量合格、有效且安全的产品。具体职能包括药品上市许可审评与颁发、临床试验审批、药物警戒与上市后监测、GMP/GDP/GCP检查、价格与报销政策制定、健康技术评估以及药品短缺管理。葡萄牙认可其他欧盟成员国的上市授权，通过互认程序简化进口药品准入。

（10）西班牙

西班牙药品管理由卫生部下属的西班牙药品与保健品局（**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**，简称AEMPS）负责，执行欧盟药品法。AEMPS是国家级的法定机构，依据《药品与保健品合理使用保障法》行使其职能，拥有超过500名专业人员，下设人用药品部、兽用药品部、医疗器械部、检查与控制部等部门，并设有科学委员会确保决策的科学性和透明度。其核心职能包括药品（人用和兽用）的上市授权与评估、临床试验审批、药物警戒与风险管理、医疗器械的认证与监管、化妆品和卫生用品的安全监控、打击假冒伪劣药品以及药品供应保障。同时，由皇家法令对其进行补充和调整，皇家法令附录中所列特定产品不需要注册，但必须在卫生部备案，同时必须提供有关质量和安全的文件供查询。

4.2.2. 欧盟的医药管理法规

在欧盟法律体系内，条约（**treaty**）是最高法律，具有类似宪法的性质，是欧洲一体化的法律基石。此外，欧盟在条约的框架下制定了一系列的二级法，包括约束性法律和软性法律，其中法规（**regulation**）、指令（**directive**）和决定（**decision**）都是约束性法律。法规相对具体，属于强制性规范，所有成员国必须无条件予以执行；对于指令，相关成员国应以此为基础进一步细化本国的法规，以达到指令中的要求，但具体方法、措施及实施时间各成员国可以有所不同。软性法律则包括决议（**resolution**）、指南（**guideline**）和注意事项（**notice to applicants**）等，一般为指导性建议，没有法律约束力，配合相关法规和指令执行。

欧盟药品相关的法律收录在EudraLex（**The Rules Governing Medicinal Products in the European Union**）中，其中，欧盟人用药相关法律主要收录在EudraLex的卷1、2、3、4、9、10中，兽用药相关法律主要收录在EudraLex的卷5-8。

现行EudraLex十卷内容分别是：人用药品指令法规；人用药品注册管理办法—申请人须知；人用药品指南；人用药品及兽药的GMP指南；兽药指令法规；兽药注册—申请人须知；兽药指南；最大残留限度；药品安全的持续监控；临床试验指南。

对于欧盟人用药上市许可申请而言，EudraLex卷1收录的指令2001/83/EC以及法规(EC) No 726/2004至关重要。指令2001/83/EC以及法规(EC) No 726/2004制定了人用药上市审批、上市后药品常规监管的相关法律，还规定了人用药的生产、批发、广告等相关领域的协调性措施。指令2001/83/EC对进口药品也进行了规定，进口到欧盟的药品要经过严格的质量控制，保证其生产条件符合GMP要求。

此外，指令2001/20/EC还规定了在欧盟内部进行临床试验的要求，其中包括GCP相关的法律法规与监管性措施。之后颁布的指令2005/28/EC对调研型人用药的原则、指南、生产、进口等进行了进一步细化。欧盟内部进行的临床试验需满足这两项指令，如果临床试验在欧盟外部进行但在欧盟内部提交上市申请，也需满足这两项临床试验指令的相关要求。

欧盟还制定了某些特定药品的法律，包括罕见药品法规(EC) No 141/2000，儿科药品法规(EC) No 1901/2006，先进治疗药品法规(EC) No 1394/2007等。

需要注意的是，欧盟的药品管理法规体系比较复杂，新指令的颁布往往不是全文替代旧版本，而是在原有文件上进行修改及补充。

2023年4月，欧盟委员会提出了新的药品立法改革方案，旨在更新和简化药品研发、审批和供应流程，提高药品在欧盟各国的可及性和可负担性。该立法提案包括新的指令和法规，将取代现行的指令2001/83/EC和法规(EC) No 726/2004。2025年12月，欧盟议会和理事会就新的药品立法达成了政治协议。

4.2.3. 欧盟药品监管制度

4.2.3.1. 药品审评程序

在欧盟 2001/83/EC指令的体系框架下，对植物药并不存在有别于化学药的特殊政策。按照指令要求，植物药如欲作为药品在欧盟上市，必须与其他药品一样，在安全性、有效性和质量方面保持一致的审评原则，先获得上市许可。

上市许可持有人（the marketing authorization holder, MAH）必须设立在欧洲经济区内，由许可持有人负责已获得上市许可的药品的销售。

欧盟药品的申请和准入程序既有通过EMA申请，针对整个欧盟市场的集中程序（centralised procedure, CP），也有各成员国独立的审批程序（national procedure, NP）

以及各成员国之间的互认程序（**mutual recognition procedure, MRP**）和分散程序（**decentralized procedure, DP**）。通过欧盟集中审批程序获得的药品上市许可，在任何一个成员国中均有效，即该药品可在任意一个成员国的市场上自由销售。

（1）集中程序（**Centralised Procedure , CP**）

集中审评程序是药品在欧盟各国能获得批准上市的重要注册审批程序。其法律依据包括：欧盟理事会第2309/93/EEC号法规，欧盟理事会第93/41/EEC号指令和第2001/83/EC号指令。法规(EG) No 726/2004又对有关集中审评程序的规定作了修订。

1) 集中程序审评药品范围

根据法规(EG) No 726/2004及其后续修订，欧盟集中程序的适用范围分为强制集中审评（**Mandatory CP**）与自愿集中审评（**Optional CP**）两类。

对于生物技术药物（包括通过重组DNA技术、基因工程、杂交瘤技术、单克隆抗体技术制备的药品以及含转基因生物的药品）、用于治疗艾滋病、肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病、自身免疫疾病及其他免疫功能障碍且含新活性物质的人用药、依据法规(EG) No 141/2000获得认定的孤儿药、依据法规(EG) No 1394/2007定义的先进治疗药品（含基因治疗、体细胞治疗及组织工程产品），以及用于促生长、提效类兽用药品，必须通过欧洲药品管理局的集中审评程序申请上市，不得选择成员国独立程序。

另一方面，对于不属于上述强制范围的药品，申请人可自愿选择集中程序，也可选择成员国审批程序、互认程序或分散程序，这类药品包括其他含新活性物质的创新药（即不针对上述强制治疗领域的创新药物）、在制备工艺或作用机制方面具有显著创新价值的药品、不含新活性物质的仿制药和传统化学药品，以及除特殊情况外的植物药制剂。此外，基于微生物或病毒载体的疫苗等特定基因药物依据法规(EG) No 726/2004第3条第3款被排除在强制集中审评范围之外，通常适用成员国程序。

2) 集中程序流程

企业提交上市许可申请后，EMA首先对申请材料的完整性进行验证，验证通过后由CHMP或CVMP指定一名主审评员（**Rapporteur**）和一名副审评员（**Co-Rapporteur**）负责具体审评工作。审评员自行或召集其他专家共同完成技术审评后起草评估报告草案，期间需就报告中的缺陷说明与申请人进行沟通，并对申请人的答复进行评估，随后将相关材料提交CHMP或CVMP会议讨论。在解决争议性意见和问题后，审评员起草最终评估报告，由CHMP或CVMP据此通过科学意见（**Opinion**）。该意见随后提交至欧盟委员会，由欧盟委员会在法律规定期限内作出最终的上市授权决定（**Decision**）并颁发集中

审评上市许可证。整个集中审评的期限为210天（该期限不包含申请人补充资料期间的暂停时间），通过集中审评程序获得的上市许可证有效期为5年，申请人需在许可证有效期届满前至少6个月提交续期申请。

（2）分散程序（Decentralised Procedure , DCP）

分散程序适用于尚未在任何成员国获得上市许可的药品，申请人需同时向所有拟上市的成员国提交申请，并从中指定一个成员国作为参照国（Reference Member State, RMS），其余成员国作为有关成员国（Concerned Member States, CMS）。参照国负责起草评估报告（Assessment Report），有关成员国应在收到完整申请后120天内完成对参照国评估报告的审核并做出是否授权的决定；若有关成员国认可参照国的评估结论，则颁发与参照国产品特性概述（SmPC）相同的上市许可证。若有关成员国不同意参照国的批准意见，可在法定时限内提出有理由的异议（Reasoned Objection），此时相关争议将提交CHMP或CVMP进行仲裁，由该委员会提出科学意见，最终由欧盟委员会作出具有约束力的裁决。

（3）互认程序（Mutual Recognition Procedure, MRP）

互认程序适用于已在一个欧盟成员国获得上市许可的药品，当该药品申请在其他一个或多个成员国上市时即可启动此程序。

申请人需选择一个已批准该药品的成员国作为参照国（Reference Member State, RMS），由其向有关成员国（Concerned Member States, CMS）提供评估报告，有关成员国应在收到完整申请后90天内审核并承认参照国的决定，颁发与参照国产品特性概述相同的上市许可证。如有国家不同意参照国的批准意见，可提出有理由的异议并要求CHMP或CVMP进行仲裁，委员会作出的决定对所有相关成员国均具有约束力。

互认程序基于互认原则（Mutual Agreement），即经一个成员国审批上市的药品，其他成员国原则上应予认可，除非有充分理由怀疑该产品的安全性、有效性或质量可控性存在严重问题可能危害患者健康。该程序要求向各成员国提交的申报资料必须完全一致，主要适用于常规药品，也可用于传统草药的简化申请。

（4）单一成员国审评程序（National Procedure, NP）

单一成员国审评程序适用于仅拟在一个欧盟成员国上市的药品，或尚未在任何欧盟成员国获得上市许可的药品首次申请。申请人直接向目标成员国的国家主管机构提交完整的技术文档（eCTD格式），由该机构独立进行质量、安全性和有效性的全面评估，审评时限为210天（不含要求补充资料期间的暂停时间）。该程序通常适用于仅针对特

定国家市场需求的药品、仿制药、已确立用途的药品或某些顺势疗法和传统草药制剂。需要注意的是，一旦药品通过单一成员国程序在某成员国获得上市许可，若申请人希望扩展至其他成员国上市，则不得再次使用单一成员国程序，而必须通过互认程序申请其他成员国承认该现有授权。

集中程序（CP）优势在于通过单一程序获得在全欧盟均有效的上市许可，避免了重复审评和各国标准差异，特别适用于生物技术药物、孤儿药、先进治疗药品等强制类别以及具有重大创新价值的自愿类别药品，但其劣势在于审评费用高昂、程序复杂且存在“一否全否”的风险，一旦遭拒将丧失整个欧盟市场。分散程序（DCP）适用于尚未在任何成员国获得上市许可但拟同步进入多个成员国的药品，其优势在于申请人可同时指定多个目标市场，通过参照国与有关成员国的平行协作实现同步上市，效率高于先获得国家许可再启动互认的分阶段路径，但需承担多国协调的复杂性及潜在的有理由异议风险。单一成员国审评程序（NP）优势在于程序灵活、费用相对较低且适用于仅针对特定国家市场需求或小众治疗领域的药品，但一旦获得该许可后若需扩展至其他成员国，则必须启动互认程序而无法再次使用国家程序，导致市场扩展的时间成本增加。互认程序（MRP）仅适用于已在一个成员国获得上市许可的药品扩展申请，其90天的审核周期最短，依托参照国已完成的审评结论实现快速市场扩展，显著降低了后续进入的审评负担，且不像集中程序那样存在全面否决风险，个别成员国的拒绝不影响已获批准的参照国市场，但其有效性高度依赖参照国初始审评的质量，且要求所有成员国提交完全一致的申报资料。

4.2.3.2. 检查制度

EMA在质量部门下设检查司（Inspectorate Division），作为人用和兽用药品GXP（涵盖GMP、GCP、GLP及药物警戒质量管理规范GVP）检查的协调机构，负责协调各成员国检查机构开展相关检查工作，确保符合质量保证体系要求。

EMA自身不配备专职检查员，所有现场检查均由成员国检查机构的专职检查员以EMA名义具体实施，由此形成检查与产品注册批准相统一的制度体系。对于位于欧盟/欧洲经济区以外且未与欧盟签订互认协议国家的生产设施，批准前检查是集中程序中的关键环节。

欧盟GXP检查体系主要由以下四部分构成：

GMP检查方面，对于集中审评产品，位于欧盟/欧洲经济区内的企业由其所在成员国检查机构进行检查；位于欧盟/欧洲经济区外的企业，若其所在国与欧盟未签订互认协

议，则需接受欧盟成员国检查机构的现场检查或远程评估，检查结果以GMP证书形式确认或录入EudraGMDP数据库，经成员国检查合格的企业即视为符合欧盟GMP标准；若位于互认协议国（如美国、日本、加拿大、瑞士、澳大利亚等），则通常采信协议方监管机构的检查结果，避免重复检查。欧盟法规要求制剂上市许可持有人对原料药质量负全责，虽不强制要求对原料药生产企业进行定期GMP检查，但确保原料药符合GMP要求是制剂生产企业的法定义务，且境外（第三国）原料药须符合欧盟GMP标准，对于未列入欧盟等效国家清单的第三国，其出口至欧盟的原料药必须随附出口国主管当局出具的书面确认（《出口欧盟原料药证明文件》），证明生产场所符合等效GMP标准并接受有效监管；制剂上市许可持有人亦可通过确保原料药生产企业接受欧盟成员国检查并获得GMP证书的方式满足合规要求。

GCP检查方面，涵盖授权前检查和授权后检查。授权前检查旨在验证临床试验数据的真实性及符合规范要求，可基于特定原因（如怀疑数据可靠性）或随机启动；授权后检查则主要针对扩大适应症等II类变更、特殊监护责任及安全责任履行情况进行监督。

GLP检查方面，主要针对非临床研究质量管理规范的符合性，通常以调研性审计形式开展，必要时对试验设施进行现场审计，以确保非临床试验数据的质量和完整性。

药物警戒检查（GVP检查）方面，由CHMP或CVMP根据需要发起，旨在确认上市许可持有人具备适当的人员、系统和设施以有效履行药品安全监控责任，确保药物警戒系统运行符合《药物警戒质量管理规范》要求，核实安全性信息的准确性和可信度，并推动持有人持续改进。检查可能是常规性的，也可能基于特定原因（如信号检测、违规行为等）启动，检查结果将书面通知持有人，企业有权对报告内容作出说明和回应

4.2.3.3. 《欧洲药典》

1964年，比利时、法国、德国、意大利、卢森堡、荷兰、瑞士和英国根据欧洲理事会决议创办了《欧洲药典》（European Pharmacopoeia, Ph. Eur.），旨在使这些国家的药典标准实现标准化。《欧洲药典》的专论和附录作为法规强制执行的标准，为欧洲及全球药品质量控制提供了科学依据。

EDQM负责起草和出版《欧洲药典》，并向生产企业提供对照品和标准品，以支持制药企业检测在欧洲生产、销售及出口的药品质量。

2025年6月，《欧洲药典》迎来重大变革，正式进入全数字化时代。第12版采用全新的纯在线（Online-only）格式发布，不再发行印刷版，用户通过全新设计的在线平台访问，采用365天许可模式。出版模式也发生重大调整：原有的三年周期（1个版本+8

个增补本)被取代,改为年度版本结构,每年包含三个期号(Issue),如第12版由12.1、12.2和12.3组成,分别于2025年7月、10月和2026年1月发布,并依次于2026年1月1日、4月1日和7月1日生效。每期包含当年欧洲药典委员会(EPC)三次会议通过的新修订文本,由来自全球近1000名专家组成的委员会参与制定。

4.2.3.4. 药品流通监管制度

欧盟药品流通监管制度以《人用药流通质量管理规范指南》(Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use, 2013/C 343/01)为核心依据,该指南于2013年11月5日由欧盟委员会发布并生效,取代了1994年的旧版及2013年3月的初步修订版。该指南基于第2001/83/EC号指令第84条和第85b(3)条制定,共包括十个章节,分别为质量管理、人员、厂房及设备、文件系统、操作、投诉退货及造假嫌疑和召回、外包活动、自检、运输以及经纪人特定条款。指南要求药品批发分销商建立并维护涵盖职责划分、操作流程和风险管理原则的质量体系,确保所销售药品已获得共同体法律批准,确保药品在储存和运输过程中始终处于监测状态,避免交叉污染,保证适当周转率,并确保储存地点安全稳固。值得注意的是,针对原料药的流通质量管理规范(Guidelines on the principles of Good Distribution Practice for active substances, 2015/C 95/01)自2015年9月21日起适用,要求制剂上市许可持有人确保所用原料药符合GMP并由分销商按GDP要求进行流通。

4.2.3.5. 药品说明书、标签和广告制度

欧盟药品说明书、标签和广告管理制度以第2001/83/EC号指令为核心法律依据,其中Title VIII(第86—100条)及Title VIIIa专门规范药品广告与信息提供,该指令经第2004/27/EC号指令等后续修订不断更新。

在标签和包装说明书方面,现行法规要求药品外包装必须清晰标明产品名称、剂型、规格、上市许可持有人名称和地址、批准文号、批号、有效成分及辅料、给药方法及重要警告事项,标签须清晰易读、内容完整且不可擦除,并采用市场所在国官方语言;包装内必须放置说明书,除非说明书所有信息已在外包装或内包装容器上明确标示,说明书同样须使用市场所在国语言,且字体大小不得小于9号(Times New Roman字体),标签不得小于7号。此外,第2016/161号法规要求药品包装必须具有安全特征(防伪标识),且针对计量吸入器等含氟化温室气体的药品,须按第2024/573号法规要求标注特定环境信息。

在广告管理方面，欧盟实行处方药与非处方药分类管理制度。处方药仅能向医疗专业人员（医生、药师等）做广告，严禁对公众做广告；非处方药在符合规定条件下可对公众做广告，但须明确标识为广告并包含正确使用所需的最低信息，且不得暗示无需医疗咨询即可使用、保证疗效或针对儿童。含精神药物或麻醉品的药品严禁任何形式的广告，成员国还有权禁止对可报销药品进行广告。广告中禁止提及结核病、性传播疾病、癌症等严重疾病适应症作为自我药疗用途，同时严禁向公众免费分发样品或直接向公众分销药品用于促销目的。

值得关注的是，2023年4月欧盟委员会提出药品立法改革方案（Pharma Package），拟对第2001/83/EC号指令进行重大修订，2025年6月欧盟理事会已就改革立场达成一致。拟议修订包括扩大广告定义以涵盖“未指明药品”的产品范围广告，禁止贬低其他药品或声称更安全更有效除非有数据支持，明确禁止关于生物类似药不可互换性的误导性声明，并引入在药品短缺期间暂停广告的新规定。这些修订一旦正式通过，将对现行广告制度产生深远影响，截至2026年初，现行第2001/83/EC号指令及其配套法规仍为有效执行依据。

4. 2. 3. 6. 药品安全的持续监控制度

欧盟药品安全持续监控制度（药物警戒制度）以第2001/83/EC号指令和第726/2004号法规（EC）为法律依据，要求成员国建立药品持续安全监控系统，以收集、评估药品不良反应信息并在必要时采取监管措施。上市许可持有人必须在整个产品生命周期内建立并实施药物警戒系统，指定具备资质的药物警戒负责人（Qualified Person for Pharmacovigilance, QPPV），维护药物警戒系统主文件（PSMF），并及时向监管机构报告个例安全性报告（ICSR）。

欧洲药品管理局运营EudraVigilance系统作为欧洲经济区内药品不良反应信息的集中管理和分析平台，该系统自2001年12月投入运行，2017年11月实现全面功能，截至2017年底已收录超过1200万份个例安全性报告。自2005年11月起，所有不良反应的电子报告在欧盟/欧洲经济区成为强制性要求，并自2022年6月30日起强制采用基于ICH E2B(R3)标准的ISO个例安全性报告格式。

当怀疑出现危及公众健康的情况时，上市许可持有人必须立即向相关成员国主管当局或欧洲药品管理局发送紧急安全报告，并可启动紧急安全限制（Urgent Safety Restriction, USR）程序，立即采取变更产品信息、召回或暂停药品使用等措施；对于通过集中审评程序批准的药品，欧洲药品管理局和欧盟委员会有权采取紧急安全措施。集

中审评药品的药物警戒数据由上市许可持有人通过EudraVigilance系统上报，欧洲药品管理局负责数据输入和分析，并协调人用药品委员会（CHMP）或药物警戒风险评估委员会（PRAC）进行科学评估。

4.3. 欧盟药品注册制度

欧盟药品注册申请的类别可以分为两大类：一是提供和药品安全性、有效性和质量可控性有关的全部研究或文献资料，亦即“完整申请”。下文所论述的全套资料的申请、固有应用药品的申请、固定组方的复方制剂的申请均属于完整申请类别。二是仅提供全套资料中的一部分申报资料即可，一般称之为“简化申请”。传统草药药品简化注册申请属于一种特殊的简化申请。

4.3.1. 完整注册申请

4.3.1.1. 全套资料申请

如果上市申请人提供的申报资料是全面、完整而没有任何申报内容的减免，那么这样的药品申请就是全套资料的申请（Full Application）。换言之，申报资料中包括新药审批所需要的全部研究内容和文件。

修正的2001/83/EC指令中对完整程序申请所需要的研究内容和申报资料提出了具体要求，其中研究内容包括：理化等药学或微生物试验；药理学和毒理学试验；临床研究。

上述试验结果均应包括在申报资料中。上述三个科学内容并不是一定要求全部提供试验研究结果，根据产品的具体情况，上述的部分研究内容可以用文献资料代替。实际上，在欧洲药品注册的申报资料中常常或多或少地有一些文献资料以补充试验研究内容之不足。这样导致了欧洲的药品申报资料既有研究内容又有文献资料。因此，在欧盟药品注册管理法规文件中，全套资料的完整申请这一类别项下又分出亚类别：以混合资料为主，辅以试验研究内容。文献申请的条件有严格的界定（见下文“固有应用药品的申请”一节）。

欧盟药品申报资料分为五个模块：模块1 地区性行政管理资料；模块2 研究内容概要和综述；模块3 质量研究报告；模块4 非临床研究报告；模块5 临床研究报告。

4.3.1.2. 固有应用药品申请

具备下列条件才可以按照固有应用药品申请（Well Established Use Application）：
该产品所包含的活性成分在欧盟内用于医疗药品至少10年。这一时限计算起点为：从第一次系统使用具有文献记载之日作为上述10年期限的计算起点。

在上述10年期间,该药品必须是广泛的应用,因此在申报资料中还要提供该药品“广泛使用”的证明资料或文件。在临床研究中应用不属于“广泛使用”的范畴。

该品长期、广泛地用于某一适应症的治疗,在申报时,只限于这一适应症。如果更换其他适应症,它就不完全属于“固有应用”的产品。这种情况下,还要提供这一新适应症的研究资料及必要的安全性评价资料。

符合上述“固有应用”条件的药品,可以用正式版的科技文献资料代替药理学、毒理学和临床医学的实验研究内容。由于其申报资料主要为文献资料,故固有应用药品的申请也称为“文献申请”。需要指出的是:固有应用药品申请的药理毒理及临床研究可以用文献资料,但药学研究资料一般不得使用文献代替。

固有应用药品的申请可以通过成员国程序、互认程序和集中程序进行申报。其申报资料仅需要提交模块1、2和3三部分申报资料,模块4和5的内容则用文献资料取而代之。由于固有应用药品申请主要依靠科技文献,所提供的文献应当全面、准确。为证明所提供文献的全面性,应当在申报资料中说明检索和收集文献的方法、范围和取舍原则,而且文献资料要客观公正,既要有“正确”有利的,也应有“负面”不利的(如果确有此类文献),不仅将有关文献全文罗列出来,而且要在文献的基础上提交相应的文献综述。

4.3.1.3. 固定组方药品申请

根据修订的 2001/83/EC指令的第10条第1款(b):“如果新药包含的已知成分,目前还没有组合使用,必须提供有关组合使用的毒理学和临床试验结果,但不必提供有关单一成分的文献资料。”严格来说,复方药品是一种新的特殊的药品,需要一个完全独立的上市审批,即固定组方药品申请(Fixed Combination Application)。并需要提供有关药品的产品特性概述(Summary of Product Characteristics, SmPC)。它可以被看作是需要提供全套资料的独立申请。

在欧盟,复方药品完全是另一个新药,并不因为其中含有药味均是已知且上市的药品而减免申报内容,相反,在必要时,除了要实验证明每一种药味所起的药效学作用之外,还要做该复方中各药味之间相互作用的药理学试验。因此申请复方制剂药品上市许可的技术要求和难度明显地大于单一化合物组方的药品。需要指出的是,这是针对化学药上市许可而制定的。

4.3.2. 简化注册申请

简化申请包含两种类型:知情同意申请和仿制药申请。简化申请的法律依据为:修订的 2001/83/EC 第10条第1款a项之(i)和(iii)的第一段。该法规明确指出:如果申请的

药品符合下述两个条件中的任意一个要求，那么申请人可以不必提供药理毒理试验结果或临床试验结果：

申请的药品与相关成员国已许可的药品本质相似，并且原药品上市许可持有人同意将原药品的毒理、药理和/或临床资料用于所述申报药品的评价。此种药品简化申请也叫“知情同意申请”。

申请的药品与欧盟已批准的药品本质相似，该药品在欧盟已被批准不少于6或8年（基于其提交日期，参见本章最后一段话），并且在提出申请的成员国上市。此种药品简化申请也称“仿制药申请。”

上述两种类型的申请都涉及参阅参照药（Reference Medicinal Product）申报资料所包含的研究内容。这些内容通常在公开发表的领域中不一定能完全得到。因此“仿制药申请”和“知情同意申请”的审批常常与参照药的审批资料密切相关。所以，提交“仿制药申请”和“知情同意申请”时必须符合以下条件：

4.3.2.1. 参照药具备的条件

所参考的原研药具有完整的申报资料并按全套资料申请而获得上市许可。本文中提到的全套资料申请、固有应用药品申请或固定组方药品申请的申报资料一般均是全套、完整的申报资料，而且所有的相关资料都在这些原创药品的档案资料中。由于简化申请的申报资料不是完整、全套的，所以一个简化申请不能参照或参考另一简化申请的资料。

一个已经上市的药品增加规格、改变剂型或增加适应症（也叫补充申请产品）的申请资料，如果申请人仍是原研药上市许可证持有者，而且该原研药在申请上市许可时，已提供了全套申报资料，那么这种补充申请的申报资料也被认为是一个完整的资料。因此，“仿制药申请”和“知情同意申请”也可以参考原研药的补充申请产品的申报资料。

4.3.2.2. 原研药的市场状态

主管部门必须核查：所参考的这个原研药在简化申请时是否仍然是属于“批准上市”的药品。如果原研药品的“上市许可”因安全性或质量等严重问题而被吊销，那么简化申请不能被受理和批准。然而，如果原研药的“上市许可”在“仿制药”和“知情同意”申请注册受理之后，但又在正式批准之前被收回，而且原研药品的被收回或吊销不是因严重的健康问题而导致的，那么主管部门仍然可批准简化申请药品的上市许可。

4.3.2.3. 简化申请的途径

原研药的档案材料通常保存和控制有关药品主管部门中，这就意味着简化申请只能向保存原研药档案资料的药品主管部门进行申请。简化申请所要采用的申请途径究竟

是集中程序，还是成员国申请，取决于原研药的审批程序。换言之，原研药当时采用的是哪种申请程序，简化申请也同样采用哪种申请程序。这一条原则已在欧盟通讯（**Commission Communication**）(98/C229/03)中被认可。它明确指出，“对于在本质上与欧盟所批准的药品相类似的药品，如果它要进行简化申请（仿制药和知情同意申请），那就必须采用集中申请的途径。”如果以成员国自主批准上市的药品为参照药，那么简化申请就必须采用成员国审批途径。

4.3.2.4. 简化申请的时机

“仿制药申请”（**Generic Application**）和“知情同意申请”（**Informed Consent Application**）只能在原研药已经批准上市之后方可进行申报。药品的简化申请不能和所参照的原研药同时申请上市许可。

4.3.2.5. “本质上相似”是简化申请的基础

无论是“仿制药申请”，还是“知情同意申请”，两种申请共同的条件都是：“申请简化申请的药品必须与原研药/参照药在本质上相似”。既然“本质上相似”在简化申请中如此重要，那么就有必要阐明一些术语的概念：

原研药：在欧盟批准上市销售了至少6或10年的药品，这些药品申报的资料是完整的。

参照药：来源于原研药，它在欧盟成员国已批准上市，并与原研药有本质上的相似性，该参照药品在该成员国批准上市的时间少于6或10年。参照药可能是原研药品的不同规格，或不同剂型或不同适应症或不同辅料的另外一种药品。

生物等效性试验研究的参比（比照）药品：用于比较生物等效性试验研究的药品。这种药品和参照药相同。仿制药申请一般均要提供生物等效性临床研究数据，以证明仿制药完全等同于原研药。

“本质上相似”：一个药品只有符合下述条件，才能被认可为从本质上相似于另一个原创药品/参照药品。**a.**药品中的活性物质/成分在质和量上是完全相同的；**b.**相同的药物剂型；**c.**生物等效。

同一个活性物质的不同盐、酯和衍生物不一定是“本质上相似”的两个药品。按照指令2001/83/EC第10条第3款要求，这种情况按照混杂申请（**Hybrid Application**），允许部分引用参照药的非临床和临床数据，但必须提供额外的非临床和/或临床试验数据以证明与参照药相比的差异具有安全性和有效性。对于生物制剂，很难界定“本质上相似”这一概念。因为对于生物大分子物质例如蛋白质，要证明它们在化学上、药学上相似、并

具有生物等效性，将是非常困难的。本文所提到的“本质上相似”不包括生物制剂。简化申请药品的非活性成分（辅料），可以与原研药不同，但必须保证申请的药品与原研药相比，不产生重大安全性和有效性的变化。

除了“本质上相似”，仿制药申请的另一个基本条件是：原研药必须是在欧盟内已被批准上市至少6或10年的一种药品。通常，从药品管理角度，一个上市药品能否合法地被仿制取决于该药品专利期是否已过，以及申请上市许可时所申报研究资料的“数据保护期”是否已过期。“数据保护期”是药品管理部门对新药原创者知识产权的一种保护措施。我国的药品注册管理规定中也有“数据保护期”的规定。因此，仿制药申请除了考虑专利期是否到期之外，还要考虑该药的“数据保护期”是否到期。“数据保护期”在欧盟及其各成员国所规定的时限是不一样的：有的是6年，有的是10年。

欧盟及其成员国当前的“数据保护期”（也称数据独享期）如下：

10年适用于根据 No.2309/93/EC 规定，经过集中程序审批的所有医药产品；

10年适用于根据 CPMP 意见（依据 87/22/EEC 指令 4 款的规定）所批准上市的所有医药产品；

比利时、德国、法国、意大利、荷兰、瑞典、英国及卢森堡等成员国审批的药品“数据保护期”为10年；

奥地利、丹麦、芬兰、爱尔兰、葡萄牙、西班牙、希腊、挪威及冰岛等成员国审批的药品“数据保护期”为6年。

对于高技术医药产品，“6年数据保护期可以延长至10年”，但要按照有关规定的手续办理延长期。此外，成员国也可以根据需要，将本国批准上市的药品数据保护期延长至10年。

成员国之间“数据保护期”的不同为互认程序带来一定困难：在互认程序中，如果所涉及各成员国数据保护期完全相同，就不存在任何问题；如果在某成员国的数据保护期长于另一个成员国的保护期，那么只有在较长保护期到期之后，才能向那个保护期较长的成员国进行互认程序的申请。

上述简化申请仍是在完整申请的框架内做一些相关内容的简化，其适用范围包括所有的药品，主要是针对化学药和生物制品。

上述的6年或10年期限仅限于在2005年11月20日或指令2004/27/EC Article 3中所指日期前递交的产品。根据指令2004/27/EC，现行指令2001/83/EC，法规 (EC) No

726/2004, 2005年11月20日之后递交的原研药其数据保护期为八年, 市场独占期为10年或11年。

4.4.传统草药药品的管理

2004年欧盟传统草药指令2004/24/EC针对指令2001/83/EC进行补充和修订, 对于符合特定条款的草药可以采用传统草药药品简化申请(Traditional-Use Registration)。该指令规定了产品作为传统草药简化注册的条件、注册资料的技术要求、产品标签、说明书、广告要求的内容。

4.4.1.传统草药定义

指令2004/24/EC是针对依据2001/83/EC不能获批上市的传统草药, 但也并非所有的传统草药都能提交申请, 只有符合下述全部条件的产品才可定义为传统草药: a.有适合于传统草药特征的适应症。这些草药的组成和用途方面, 被设计为在不需要医师指导下, 根据适应症可应用于诊断、处方或治疗。b.有与特定规格和剂量相符的特定服用方法。c.口服、外用或吸入制剂。d.待批的药品或者同类相关的药品有药品功效的文献或者证据。该功效指的是产品必须具有30年以上的使用年限, 包括至少15年在欧盟使用的年限。e.有充分的药品传统应用数据, 特别是基于长期使用和经验已证明该产品在特定的条件下使用是无害的, 其药理作用或药效是合理的。

4.4.2.传统草药药品的申请资料及注意事项

在传统草药药品简化申请中, 审批的程序并不简化, 审批过程中的每一步骤都不减少。所谓的简化是指申报资料的减免, 指令2004/24/EC的前言第(5)条的要点如下: 传统草药药品可以减免临床研究; 传统草药药品可以减免临床前的药效研究; 如果文献资料充分证明药品的安全性, 可以减免临床前的毒理学试验; 药品审评部门, 根据药品的具体情况有权要求申请人提供安全性研究资料; 药学资料不受任何影响, 其数量和质量没有任何减免。

结合指令2004/24/EC和指令2001/83/EC要求来看, 传统草药可免除药理、毒理试验以及临床试验的资料, 但其余的资料仍然需要提供。

另外, 传统草药药品简化申请还需要注意以下几点:

对于申请的药品, 在其30年的药用历史中, 即使该产品没有经过药品注册而在市场上流通, 只要能符合有30年的药用历史, 也可以被承认。如果产品不能满足在欧盟内有15年使用历史的情况, 但在其他方面符合简化注册的条件, 受理的成员国可以征求HMPC的意见, HMPC会有权酌情降低15年的药用历史要求。

申请的药品如果曾在欧盟成员国或其他国家申请注册，不论是否注册成功，都需要将在第三方国家申请注册的相关材料提交给审批机构。

如果申请的药品满足指令2001/83/EC中第14条中规定的顺势疗法医药产品要求，则不适用于传统草药药品简化申请。对于缺乏足够的科学文献支持的顺势疗法医药产品，适用传统草药药品简化申请。

对于含有维生素或矿物质的植物药产品，在有充分的文献证据能证明其安全性，且维生素或矿物质对于植物药活性成分在治疗特定适应证时起到辅助作用而非主要作用时，适用传统草药药品简化申请。申请人/上市许可持有人必须是在欧盟本地注册的公司。

但是，如果该药品出现以下任何一种情形，则该申请会被拒绝：**a.**组成成分及其含量与声明不相符。**b.**适应证与需满足的条件不符。**c.**在正常条件下使用可能会有害。**d.**传统应用的资料不充分，尤其是在依据长期应用和经验判断下，药理作用不确切的。**e.**药品质量达不到要求的。

中华人民共和国商务部
MINISTRY OF COMMERCE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

5. 英国药品注册技术要求

5.1. 英国概况

英国位于欧洲西部，由大不列颠岛（包括英格兰、苏格兰、威尔士）、爱尔兰岛东北部和一些小岛组成。总面积24.4万平方公里，人口6968万（截至2025年10月）。英国2025年国内生产总值（名义GDP）4.0万亿美元（按2025年当年价格和汇率计算）。

5.2. 英国及脱欧后监管体系概况

英国于2020年1月31日正式脱离欧盟，结束了47年的欧盟成员国身份。脱欧后，英国的药品监管体系经历了重大变革。根据《北爱尔兰议定书》和后续的《温莎框架》（Windsor Framework）安排，自2025年1月1日起，英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）负责对整个英国（包括英格兰、苏格兰、威尔士和北爱尔兰）的药品进行统一授权。这意味着欧盟集中审批程序批准的药品在英国不再自动有效，药品需要在英国单独获得上市许可。

《温莎框架》的实施标志着英国药品许可制度的重大转变：此前存在的仅限大不列颠的上市许可（PLGB）和仅限北爱尔兰的上市许可（PLNI）被统一转换为全英上市许可（PL）。自2025年1月1日起，所有PLGB和PLNI自动转换成PL，MHRA不再接受任何单一区域申请，所有新申请均为全英范围。药品包装必须标注“UK Only”标识，以确保供应链的清晰识别，区别于欧盟市场产品。

脱欧后，MHRA成为独立的药品监管机构，不再受欧盟法规的直接约束，但仍致力于保持与国际标准和最佳实践的一致性。2024年1月1日，MHRA推出了国际认可程序（International Recognition Procedure, IRP），该程序允许MHRA借助可信监管机构的审批决定来加速英国药品的审批流程。这些可信监管机构包括美国FDA、日本PMDA、欧盟EMA、加拿大卫生部（Health Canada）、澳大利亚TGA、瑞士Swissmedic以及新加坡HSA（Health Science Authority）。通过IRP，MHRA可以在60天至110天内完成审批，大幅缩短了药品上市时间。

2025年4月3日，MHRA正式实施了新的国家评估程序，适用于创新药和已确立药品的全英上市许可申请。该程序将药品分为创新药（Innovative Medicines）和已确立药品（Established Medicines）两类，采用不同的审评要求和时间表。创新药包括新活性物质（New Active Substances, NAS）、生物制品（含ATMPs、疫苗、生物类似药）、新固定复方、孤儿药及有条件上市许可或特殊情况下的申请。此外，英国还设有150天加

速审评程序，自2021年1月起实施，适用于“高质量”的新活性物质、生物制品及生物类似药申请。

5.3. 英国的医药管理制度及机构

5.3.1. 管理机构

5.3.1.1. 英国药品和健康产品管理局

英国药品和健康产品管理局（MHRA）是英国负责药品和医疗器械监管的执行机构，隶属于卫生与社会保障部（Department of Health and Social Care）。MHRA成立于2003年4月1日，由之前的英国药审局（MCA）和英国医疗器械局（MDA）合并而成。作为独立监管机构，MHRA负责药品上市许可审批、临床试验监管、药物警戒（Yellow Card Scheme）、GMP/GCP检查以及医疗器械监管等工作。

MHRA下设多个部门负责不同领域的监管工作：药品部（Medicines Division）负责药品的上市许可审批和上市后监管；医疗器械部负责医疗器械的监管；临床实践研究部（Clinical Practice Research Unit）负责临床研究数据的管理和分析；实验室服务部负责药品质量的检测和分析。此外，MHRA还设有药物警戒和风险管理团队，负责监测药品的安全性并及时采取必要的监管措施。

5.3.1.2. 国家健康与临床优化研究所

国家健康与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）是英国独立的卫生技术评估（Health Technology Assessment, HTA）机构，成立于1999年，负责对药品的临床价值与成本效果进行评估，并发布NHS用药指南。

NICE与MHRA的核心区别在于：MHRA负责药品上市前的科学监管（安全性、质量、疗效审批），NICE负责药品上市后的资源配置决策（是否纳入NHS报销）。NICE的技术评估结果对NHS具有强制性资金配置约束力，当NICE推荐某项治疗时，NHS必须在3个月内提供资金支持。

5.3.1.3. 英国国家医疗服务体系

英国国家医疗服务体系（National Health Service, NHS）是药品的主要支付方和使用主体，负责药品采购、支付及临床应用管理。NHS England、NHS Scotland、NHS Wales和NHS Northern Ireland分别负责各自区域的医疗服务提供。

5.3.2. 管理制度

英国药品监管制度以《人用药品法规2012》（Human Medicines Regulations 2012）为核心法律依据，该法规整合了欧盟指令在英国的实施要求，并根据脱欧后的实际情况

进行了修订。该体系主要特点包括：继续采用CTD作为申报资料格式；遵循ICH国际技术指南；在保持与国际标准一致的同时，提高监管灵活性和审批效率。

根据《温莎框架》，英国将药品分为两类管理：

（1）第1类

第1类药品包括此前属于欧盟集中程序强制或自愿范围的产品，具体涵盖：生物技术产品（**Biotech-derived Products**）、先进治疗药品（**Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs**）、孤儿药（**Orphan Medicines**）、新活性物质（**New Active Substances, NAS**）以及这些产品的仿制药、混合药或生物类似药（若参照药为第一类）。

第1类产品的核心特征是完全依据英国法律（**UK Law**）进行审批，不再适用欧盟动态对齐机制。在药物警戒方面，上市许可持有人必须将定期安全性更新报告（**Periodic Safety Update Reports, PSURs**）提交至MHRA，且药物警戒负责人（**Qualified Person for Pharmacovigilance, QPPV**）必须在英国设立；若QPPV设在欧盟/欧洲经济区（**EEA**），则必须指定一名居住在及运作于英国的国家药物警戒联络人（**National Contact Person for Pharmacovigilance, NCP**），向QPPV报告、存取不良反应报告及药品警戒系统主文件（**PSMF**），并协助MHRA查询（含稽查）。

第1类产品的生产、批发、标签、广告及上市后监测完全遵循英国《人用药品法规2012》（**Human Medicines Regulations 2012**）及其后续修订，无需遵守欧盟《反假药指令》（**Falsified Medicines Directive, FMD**）的序列化要求，但需在包装上标注“UK Only”标识。

（2）第2类

第2类药品包括不属于第1类范围的所有其他产品，具体涵盖：仿制药（**Generics**）、混合申请产品（**Hybrids**）、生物类似药（若参照药为第二类）、固定复方制剂、已确立用药产品（**Well-Established Use Products**）、传统草药制品及顺势疗法药品等。

此类产品的核心特征是依据英国法律及适用的欧盟法律进行审批，即采用“静态对齐”机制——固定对齐于特定时间点的欧盟法规（经2022/642号指令和2023/1182号法规修订后的版本），而非自动跟随欧盟法规更新。

在药物警戒方面，第2类产品的要求与第1类存在显著差异：若PSUR已在EMA的数据库（**PSUR Repository**）中，则无需重复提交MHRA；但个例安全性报告（**Individual Case Safety Reports, ICSRs**）必须提交至MHRA。对于仅在英国获得上市许可（无欧

盟许可)的第二类产品,其药物警戒义务由产品类别决定,而非许可区域;若MAH同时拥有英国和欧盟许可,则需分别向MHRA和EMA履行报告义务。

5.4.英国药品注册制度

5.4.1.注册申请类型

5.4.1.1.完整申请

完整申请(Full Application)依据《人用药品法规2012》第50条(对应原第2001/83/EC号指令第8(3)条),适用于新活性物质、创新药等需提供全部研究资料的申请。包括以下子类型:

新活性物质申请:活性成分此前未在英国获批的药品;

先进治疗药品(ATMPs)申请:包括基因治疗、体细胞治疗和组织工程产品;

固定复方申请(依据第55条):含有此前未组合使用的活性成分的单一剂型产品,需提供组合使用的新的毒理学和临床试验结果。

5.4.1.2.简化申请

简化申请(Abridged Applications)依据《人用药品法规2012》第51、52、53、56条,适用于可引用参照药数据的申请,包括:

仿制药申请(第51条):与参照药含有相同活性成分(定性和定量)、相同剂型且生物等效的药品,可引用参照药的非临床和临床数据;

混合申请(第52条):不完全符合仿制药定义但可部分引用参照药数据的药品,如不同盐型、新适应症、不同规格或剂型;

生物类似药申请(第53条):与参照生物制品高度相似但非完全相同的生物制品,需逐步可比性研究;

知情同意申请(第56条):获得参照药上市许可持有人书面同意后,直接引用其完整数据。

5.4.1.3.固有应用药品申请

固有应用药品申请(Well-Established Use Application)依据《人用药品法规2012》第54条,适用于活性成分在英国/欧盟境内具有至少10年药用历史且被广泛使用的药品。可用详尽的科技文献代替非临床和临床研究报告,但药学研究资料(模块3)不得用文献代替。该申请适用于已超过专利期的药品或非专利药品,以及在某些国家长期使用的传统药品。

5.4.1.4.传统草药注册申请

传统草药注册申请（**Traditional Herbal Registration**）依据《人用药品法规2012》第127条及《传统草药制品指令》（2004/24/EC）在英国的实施，适用于具有30年药用历史（其中15年在欧盟/英国境内）的草药制品。申请人无需证明药理作用和临床疗效，仅需证明传统使用 and 安全性。注册产品仅限于治疗轻微症状、无需医生监督的自我药疗产品，且必须在标签上标注“传统草药制品”及“仅基于长期应用的传统使用指征”。

5.4.1.5. 顺势疗法药品注册

顺势疗法药品注册（**Homeopathic Registration**）包括简化注册计划（**Simplified Registration Scheme**）和国家规则计划（**National Rules Scheme**）。简化注册不要求证明疗效，但产品必须稀释到保证安全性的程度，且不得标注治疗适应症；国家规则计划允许标注用于缓解或治疗轻微症状，但需提交质量、安全性及在英国顺势疗法传统中使用的数据。

5.4.2. 专利保护情况

在专利保护方面，标准专利保护期为20年。此外，英国实施补充保护证书（**SPC**）制度，可在专利期满后延长最长5年的保护期限，以补偿药品研发和审批所耗时间。

英国的数据保护期和市场独占期规定与欧盟基本一致，但已根据脱欧后框架调整。在数据保护方面，英国采用“8+2+1”模式：新活性物质药品的数据保护期为8年（数据独占期），市场独占期为10年；如果药品在授权后8年内获得新的治疗适应症批准，市场独占期可延长至11年。孤儿药享有10年的市场独占期。

5.5. 英国药品审批程序

5.5.1. 国家程序/全英国上市许可申请

国家程序/全英国上市许可申请（**National Procedure / UK-wide Marketing Authorisation Application**）适用于在整个英国市场销售的药品，通过MHRA国家评估程序提交。该程序于2025年4月3日正式实施，适用于创新药和已确立药品，但两者要求、程序和时间表不同。

5.5.1.1. 创新药审评流程

申请人须至少提前3个月通知MHRA **intended submission date**，并提交 **pre-submission notification form**。对于新活性物质和生物/生物类似药产品，建议申请 **pre-submission meeting**。若需儿科合规检查，建议在申请提交前至少60天提交请求。

审评流程包括：申请受理（3周验证期）、形式审查、技术审评（90天初始评估，含孤儿药认定如适用）、专家咨询（委员会审议）。审评时钟在 **Request for Information**

(RFI) 时停止，申请人需在6个月内提交补充资料（可申请延期），之后继续计时。在第150天设有提前决定点，若所有问题已解决即可提前获批；若存在第二轮问题，申请人需在3个月内回应；若需第三轮问题（不常见），继续按此模式。最终审评时限为210天。

5.5.1.2. 已确立药品审评流程

已确立药品程序无固定时间表。验证期为14天。第一阶段进行技术完整性检查，随后进行科学评估。若需补充资料，申请人需在6个月内回应；若需第二轮问题，需在3个月内回应。评估在210天内完成，时钟在补充资料请求时停止。

5.5.1.3. 加速审评程序

150天加速审评程序：自2021年1月起实施，适用于“高质量”的上市许可申请，包括新活性物质、生物制品及生物类似药。

该程序将标准210天审评缩短至150天，分为两个阶段：第一阶段80天评估，如需补充资料则暂停60天（申请人回应期），第二阶段完成最终审评意见。

5.5.1.4. 特殊审批通道

(1) 创新许可和准入路径 (Innovative Licensing and Access Pathway, ILAP)

ILAP于2021年首次推出，2025年1月30日重新启动 (ILAP v2.0)，2025年3月31日正式运营。是全球唯一的端到端市场准入路径，允许药品开发商从临床开发早期阶段就与NHS、MHRA及HTA机构 (NICE、SMC、AWTTC) 合作。申请人需首先获得创新护照 (Innovation Passport)，符合条件包括：治疗危及生命或严重致残的疾病、具有重大未满足医疗需求、属于创新药 (ATMPs、新化学/生物实体、新药械组合)、罕见病药物或符合英国公共卫生优先事项的产品。ILAP申请按季度周期运作，每轮开放3个月，申请结果在公布的结果日期当周发送。

(2) 早期准入计划 (Early Access to Medicines Scheme, EAMS)

EAMS于2014年由MHRA设立，旨在让患有危及生命或严重致残疾病的患者在药品获得正式上市许可前（通常为12-18个月）提前获得治疗。申请分为两个阶段：首先申请有前景创新药认定 (Promising Innovative Medicine, PIM)，随后申请正式的科学意见 (Scientific Opinion)。

申请PIM须证明产品符合以下三项标准：**a.**适应症为危及生命或严重致残的疾病，具有高度未满足医疗需求；**b.**药品可能在预防、诊断或治疗方面较现有方法具有重大优势；**c.**潜在不良效应可能被潜在获益所抵消，具有合理的阳性风险获益平衡预期。

科学意见有效期为1年，可续期，药品必须在获批后1年内开始EAMS期间，且必须免费向NHS供应。

(3) MHRA-NICE加速对齐路径试点 (Accelerated Aligned Pathway Pilot)

NICE与MHRA形成“前后衔接、功能互补”的协作机制：MHRA负责药品上市前的科学审评和许可颁发；NICE在药品获批后开展技术评估，决定是否推荐NHS funding。传统上NICE评估在MHRA许可后90天启动，但2025年10月启动，2026年初生效的加速对齐路径试点实现了MHRA许可决定与NICE价值评估的同步发布，将患者获得药物的时间缩短3-6个月。

(4) 其他合作计划：Project Orbis及Access Consortium

英国MHRA参与了Project Orbis计划，与美国FDA、澳大利亚TGA、加拿大卫生部、新加坡HSA和瑞士Swissmedic合作，对肿瘤产品进行同步审评。此外，英国是Access Consortium成员，与澳大利亚、加拿大、新加坡和/或瑞士进行国际协调审评，标准程序为180天（不含暂停期）。

5.5.2. 国际认可程序

国际认可程序 (International Recognition Procedure, IRP) 是脱欧后MHRA推出的核心审批路径，自2024年1月1日起实施，取代原欧盟决定依赖程序 (ECDRP) 和互认/分散依赖程序 (MRDCRP)。该程序适用于已在参照监管机构 (Reference Regulators) 获批的药品，利用已有审批决定加速英国市场准入。

IRP适用于：化学和生物新活性物质、已知活性物质、仿制药申请、混合申请、生物类似药申请及新固定复方产品申请。不适用于：文献申请、传统草药注册、顺势疗法注册。

IRP分为两种路径：

Recognition A: 60天审评（无暂停），适用于参照监管机构在2年内批准的产品，且生产工艺与参照批准一致。2025年5月平均用时53天。

Recognition B: 110天审评（第70天可暂停一次），适用于参照监管机构在10年内批准的产品，或符合24项特定条件（如条件批准、特殊情况批准等）的产品。2025年5月平均用时99天。

若IRP申请在审评过程中发现重大异议无法在时限内解决，可转为国家程序的210天时间表继续审评。IRP还可适用于上市后变更（Type IB和Type II变更）和再注册（Renewals）。

6. 日本药品注册技术要求

6.1. 日本概况

日本总面积37.8万平方公里，总人口为1亿2319万人（截至2025年9月）。2025年，日本名义GDP折合4.28万亿美元，人均名义GDP折合34713美元。工业是日本经济的支柱，其生产规模、技术水平和出口竞争力都位居世界前列。

日本经济发达，由于人口较多，老龄化显著等因素，形成了庞大的医药市场。2025年日本医药市场规模约为890亿美元，约占全球医药市场的7.8%，仅次于美国和中国。据中国医药保健品进出口商会数据统计，2025年我国对日本医药产品出口总额达57亿美元，占我国医药出口总额的5.1%，日本是我国第三大药品出口市场。其中全年原料药和中间体对日本出口维持在20亿美元的规模。日本是我国中药材及饮片最大出口市场，我国对日本出口额达3.05亿美元，市场占比达24.4%。日本为我国植物提取物出口第三大市场，2025年我国对日本出口额约3.3亿美元。近年来我国对日本的制剂出口也逐步增加，是我国西药制剂出口的主要市场之一。总之，中日两国市场规模庞大，产业体系发达，各有所长，贸易往来密切，日本是我国重要的医药技术合作与贸易伙伴国之一。

6.2. 日本的医药管理机构及其职能

日本厚生劳动省（MHLW，简称厚劳省）是日本中央政府有关医疗卫生和社会保障事务的主管部门，是负责药品、医疗器械等产品的最高监管机构。

厚生劳动省负责起草和颁布药品医疗器械法等法律及其相关政令、省令，为药品、医疗器械、化妆品等的研发、生产、批准和上市后管理构建了完整的法律框架。

厚生劳动省监督并授权独立行政法人医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，简称PMDA或综合机构）执行技术审评，但是厚生劳动大臣决定所有药品、医疗器械获得上市许可的最终审批。PMDA完成技术审评后，会将审评报告提交给厚生劳动省，最终作出是否批准上市的决定。

此外，厚生劳动省还承担着药品等产品上市后的持续安全有效性保证的监管责任。

医药品医疗器械综合机构（PMDA）系根据2001年日本内阁会议决定的《特殊法人等整理合理化计划》，整合国立医药品食品卫生研究所药品医疗器械审查中心、药品不良反应受害救济·研究振兴调查机构及财团法人医疗器材中心的部分业务，依据《独立行政法人医药品医疗器械综合机构法》，于2004年4月1日设立并启动运作的机构。

PMDA 的宗旨是：针对因药品不良反应、生物制品相关感染等造成的健康损害，提供快速救济（健康损害救济）；对药品、医疗器械等的质量、有效性与安全性，从临床

试验前期至上市许可实行全流程一体化指导与审查（上市许可审查）；并开展上市后安全信息的收集、分析与发布（安全对策），以此助力提升国民健康水平。

PMDA围绕其宗旨开展了健康灾害救助、药品等产品的注册审评及安全对策三大类业务，其中关于注册审评相关的业务主要有以下几项：临床试验等相关咨询业务；药品、医疗器械、再生医疗产品等的上市许可审查业务；再审查、再评价业务；针对上市许可申请资料等内容的可靠性调查业务；GCTP（药品临床试验质量管理规范）等相关调查业务；对注册认证机构的调查等业务；日本药典等标准的制定与调查业务。

PMDA融合了注册审评、健康灾害救济和安全对策这三大职能为一体，构筑起了日本独特的安全管理三角框架。

6.3. 日本的药品管理法规及制度

6.3.1. 日本的药品管理法规

6.3.1.1. 日本药事监管制度概要

日本药物监管法规体系与中国相似，形成自上而下分成多个层级，完整监管闭环体系。

第一级为由日本国会制定的法律。日本药事监管的核心法规是《药品医疗器械法》。

第二级为由日本内阁颁布的政令，细化法律原则性条款，如《药品医疗器械法施行令》（政令），主要细化该法的原则性规定，明确许可申请材料、审批时限等实操条款。

第三级由厚生劳动省发布的省令，明确具体实施标准与流程。如日本GLP/GCP/GMP/GQP等省令，提出了相应的GXP技术标准。

第四级为由厚生劳动省下属部门发布的告示、通知和事务联络事项等，规范技术细节与操作指引。如GMP实施通知，GMP事例集，ICH各指导原则等。

日本药物监管法规以药品医疗器械法为核心，层级清晰、配套完善，形成全流程闭环监管体系。该框架确保监管兼具权威性与实操性，企业需同步遵守各层级法规要求。中国出口企业需理解该监管框架的基础上，配套理解法规与技术规范，确保从注册准入到上市运营全环节合规，为顺利开拓日本市场奠定基础。

6.3.1.2. 药品医疗器械法

《药品医疗器械法》（日文名《医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（药品、医疗机器等的品质、有效性及安全性的确保等相关法律）》后文按日本简称药机法），原名《药事法》，1961年施行，后经多次修订改为现名。《药机法》是日本药品、准药品、化妆品、医疗器械及再生医疗等产品监管的根本大法。其

宗旨是保障药品、医疗器械等产品的质量可靠性、有效性与安全性，覆盖产品研发、注册、生产、销售、上市后监管全生命周期。核心内容包括：明确产品分类与准入制度（如药品/医疗器械注册审批）；规范生产销售许可与GXP（GMP/GCP等）合规要求；强化上市后安全监测与不良反应处置；设定违规处罚条款。

《药机法》于2025年7月做了最新修订，本次修订主要围绕强化确保药品质量和安全性，强化药品稳定供给体制，建立更有利于创新药物研发环境，强化药店在提供国民正确用药服务方面功能等目标。新修订版将于2026年5月1日起正式实施。

6.3.1.3. 监管对象与分类

日本《药机法》主要监管对象包括药品、准药品、化妆品、医疗器械、再生医疗制品等五类产品。旨在通过确保这些产品的质量可靠性、有效性和安全性来提高公共卫生水平。

（1）药品

主要分为三大类：医疗用药品（处方药），市售药品（含指导医药品、一般用医药品（非处方药），一般用医药品（第1类~第3类医药品）），体外诊断用医药品（例：血液学检查药剂等）。

（2）准药品

准药品（日语原文为“医药部外品”）是日本独有的法定产品类别，中国无完全对等分类，具体指对人体作用温和、有法律明文限定功效和用途的产品。如染发剂、烫发剂、杀虫剂、养发剂、生发剂等。

（3）化妆品

化妆品指以清洁、美化、增添魅力、改变容貌、保护皮肤/毛发为目的，对人体作用舒缓温和的产品，具体品类有普通化妆品、洗发水、护肤品等日化用品，仅作用于人体表面，无药理功效，作用温和无药理作用。

（4）医疗器械

医疗器械涵盖用于诊断、治疗、替代人体组织/器官的各类器械，具体品类有血压计、人工关节、超声波影像诊断装置、手术刀（I~IV类）。

（5）再生医疗等制品

再生医疗等制品分为以下两类：细胞加工制品（例：心脏干细胞等人体细胞制剂）和基因治疗用制品（例：向患者体内投予缺损基因的制品）。

6.3.1.4. 主要分类监管内容

日本《药机法》围绕监管对象的主要监管要求分类整理如下表。

表3 日本《药机法》围绕监管对象的主要监管要求分类

分类	监管对象	临床试验（治验）	制造销售批准	销售监管（药店·销售业许可）	上市后安全对策
医疗用	药品	必需；仿制药仅 需开展生物等效 性试验	原则上必需	必须取得许可	以下措施 均为强制： ·不良反 应、产品故 障的信息 收集与报 告 ·基于收集 信息制定 并实施安 全应对措 施
	再生医疗 等制品	必需	必需	必须取得许可	
一般用	药品	根据产品创新 性，必需/非必需	原则上必需	必须取得许可	
	准药品	原则上非必需	原则上非必需	无须取得许可	
	化妆品	原则上非必需	原则上非必需	无须取得许可	
面向医院 家庭用	医疗器械	新医疗器械：必 需	需备案/认证/ 批准（按产品 等级区分）	必需或无需备案/ 许可（按产品等 级区分）	
		改良医疗器械： 必需/非必需			
		仿制医疗器械： 非必需			
一般用、 医疗用	体外诊断 用医药品	不直接用于人 体，无需临床试 验；临床性能试 验必需	需备案/认证/ 批准（按产品 等级区分）	必须取得许可	

6.3.2. 药品生产销售企业的准入制度

6.3.2.1. 制造业许可

在日本从业生产药品、准药品或化妆品的每个生产工厂都应遵守《药房等厂房与设施规则》的规定，该规则是基于厚生劳动省省令中所规定的不同分类而制定的厂房与设施的标准，并按分类取得制造业许可。药品制造业许可分类有以下五种：生物制剂类；放射性药品类；无菌药品类；一般类；包装、标签、储存类。

制造业许可的有效期为5年。

在生产再生医疗等产品时也同样要求每个工厂必须符合《药房等厂房与设施规则》的规定，取得再生医疗等产品类的制造业许可。

此外，随着2014年11月的药机法修订版的施行，医疗器械及体外诊断用药品生产企业的从业许可制变为了登记制，手续上进行了简化。

6.3.2.2. 外国制造业者认定

外国药品、准药品或化妆品的生产企业，计划向日本出口其产品前，必须向厚生劳动大臣申请，获得外国制造业者的资格认定。认定标准及其分类，与针对日本国内的制造业从业许可标准相同。企业在外国生产再生医疗等产品时也同样，必须获得再生医疗等产品的外国制造业者认定。现在医疗器械及体外诊断用药品的外国生产企业从原来的认定制变为了登记制。

外国制造业者认定的有效期为5年。企业应在有效期满前5个月提出认定更新申请。PMDA的网页上有“已认定・登记外国制造业者名单”。

外国企业必须委托在日本的企业或者个人代为办理外国制造业者的认定手续。

(1) 外国制造业者认定申请人及其代理人

如果申请人是法人，则由其有代表权的负责人进行申请。如果是由生产制造业者（上市许可持有人）等代理人代理申请，代理人应在确认了外国制造业者的法人资格、名称、所在地、代表人的基础上再提出申请。申请书的备注栏中应写明代理申请人的名称、联系地址。并且应写明“由上市许可持有人代理申请”。此外，代理申请原则上由相关上市许可持有人代理申请，但也存在其他情况。具体可参考其他可能的代理申请情况相关通知。

(2) 外国制造业者认定申请的时间节点

外国制造业者认定申请必须在上市许可注册申请之前提出。如果在提交注册申请书时还未取得外国制造业者认定，则在申请书中写明“申请中”（如果没有取得外国制造业者认定，则不能取得上市许可批准）。

(3) 外国制造业者认定所需的生产工厂的厂房与设施概要和附件资料

外国制造业者认定所需的生产工厂的厂房与设施概要和附件资料，是与日本国内的制造业许可的要求相对应的，需要厂房与设施的概要一览表。对于附件资料的语言，如果有特殊情况无法用日文，可以使用日文之外的外语编写，但需要附上日语译文；如果使用的是英语之外的外语，还需要附上翻译人员的证明。

(4) 外国制造业者认定的现场检查

外国制造业者认定的申请审核包括书面审核与现场检查两种。如果同时期内有GMP符合性检查，原则上，GMP符合性检查时应确认认定要求的厂房与设施。

关于外国制造业者认定更详细内容建议参考日本PMDA的网站，或咨询有关代理公司。

6.3.2.3. 制造销售业许可

在日本国内要进行药品、医疗器械及再生医疗等产品等的生产销售业务，就必须从都道府县知事处取得对应种类的制造销售业许可，许可分为以下9个种类：**a.**第1种药品制造销售业许可：可从事处方药的生产销售（药机法第12条）；**b.**第2种药品制造销售业许可：可从事处方药之外的药品的生产销售（药机法第12条）；**c.**准药品制造销售业许可：可从事准药品的生产销售（药机法第12条）；**d.**化妆品制造销售业许可：可从事化妆品的生产销售（药机法第12条）；**e.**第1种医疗器械制造销售业许可：可从事需高度管控的医疗器械的生产销售（药机法第23条之2）；**f.**第2种医疗器械制造销售业许可：可从事需管控的医疗器械的生产销售（药机法第23条之2）；**g.**第3种医疗器械制造销售业许可：可从事一般医疗器械的生产销售（药机法第23条之2）；**h.**体外诊断用药品制造销售业许可：可从事体外诊断用药品的生产销售（药机法第23条之2）；**i.**再生医疗等产品制造销售业许可：可从事再生医疗等产品的生产销售（药机法第23条之20）。

制造销售业许可获批的必要条件是企业必须配备全面负责药品生产销售的总负责人岗位（具有药剂师资格的人员担任），负责企业遵守质量管理标准（GQP标准）和生产销售后的安全管理标准（GVP标准），形成完整的管理体制。

此外，获得医疗器械生产销售业许可的关键要求是企业要配备医疗器械生产销售总负责人的岗位，遵守生产管理或质量管理体系（QMS体制）标准及上市后的安全管理标准（GVP标准）；获得再生医疗等产品生产销售业许可的关键要求是企业要配备总生产销售负责人，遵守质量管理标准（GQP标准）及上市后安全管理标准（GVP标准）。

制造销售业许可的有效期为5年。药品等总生产销售负责人、作为负责GQP的质量部门负责人、作为负责GVP的安全管理监督部门负责人的安全管理负责人，这3者统称为“生产销售三大责任人”，是生产销售体制的中心。针对制造销售业者（上市许可人）监管当局要求确保上述三大负责人能够妥善实施业务，因此发布了有关注意事项的通知，明确药品等总生产销售负责人的职位和要求、三大责任人的任命及职责权限，确保公司内宣贯和完成业务所需的人力资源配置，并且提醒注意质量管理及安全确保等相关事项。

6.3.2.4. 药品销售业许可

在日本国内开展药品的销售、供应，需要获得都道府县知事的从业许可，取得“药品销售业许可”（编者注：相当于中国的药品的经营许可）。根据药机法，药品销售业许可分为以下三个种类：**a.**店铺销售业：在店铺中销售或供应指导药品或非处方药的业

务。**b.配售业务**：以配售方式销售或供应非处方药的业务。**c.批发销售业**：向药店店主、药品上市许可持有人、生产商或销售企业、医院、诊所以及厚生劳动省令规定的其他人员或企业销售或供应药品的业务。

销售业许可的有效期为6年。

药店及店铺销售行业中，药剂师可销售要指导药品或非处方药的第一类药品；药剂师或注册销售人员可销售非处方药中的第二类或第三类药品。

非处方药可在网上销售，但必须是取得了销售许可的实体店才能在网上销售非处方药。

批发销售业必须在每家营业所配备药剂师，并管理营业所。

6.3.3. 药品合规检查相关制度

日本药机法体系下，药品从开发注册到生产全流程中药监合规检查主要包括GLP（药物非临床研究质量管理规范）、GCP（药物临床试验质量管理规范）、GMP（药品生产质量管理规范）等。检查均由PMDA主导实施，检查结果直接关系到药品注册审批能否通过、生产销售资格能否存续。

6.3.3.1. GLP（药物非临床研究质量管理规范）符合性检查

GLP合规检查是日本药品开发前期非临床研究阶段的监管制度，也是药企开展临床试验、提交药品注册申请的前置合规门槛，围绕非临床研究全流程的规范性、数据的真实性展开，确保为药品后续研发及注册提供科学、可靠的依据。

关于涉及药品的安全性的非临床试验，日本于1982年以行政通知形式公布了设施设备和运营管理两方面的试验实施遵守标准（GLP）并开始实施。1997年该标准被升级为“GLP”省令，后多次修订，2022做了最新的修订。

申请人在提交药品上市许可注册申请、再审查等申请时，所提交的各项毒性试验数据，必须遵循GLP省令要求进行试验（包括安全性药理试验也需参照适用GLP省令的要求进行）。

审查过程中，开展了GLP适用试验的试验设施，原则上必须接受由PMDA（受厚生劳动省委托）进行的GLP省令符合性检查（针对品种的检查）。如果该试验设施已经通过PMDA的GLP符合性检查（设施检查）则可以省略针对品种的检查。GLP符合情况的评估，基于GLP符合性检查结果，有“符合”与“不符合”两个类别。

符合：指经检查确认，目标试验设施不存在违反药品等GLP省令的事项；或虽存在违反事项，但针对违规部分已采取了合理的整改措施，或认定该违规部分对试验设施整体运营及管理造成的影响在可允许的范围内。

不符合：指经检查发现，目标试验设施存在违反药品等GLP省令的事项，且其对该试验设施整体运营及管理所造成的影响超出可允许的范围，因而无法被认定为符合GLP。

如果某设施在此项调查中获得了“符合”的评估结果，原则上，仅限在该试验设施内实施并满足以下条件的试验数据，方可作为审查资料，即试验的启动及完成时间，均处于其GLP符合证书签发日期起的3年期限内。

上述GLP规定同样适用于把在日本之外的国家实施并获取的数据作为日本的注册申请资料提交的情况。对于在日本之外的国家的符合GLP的试验设施进行的试验，其GLP符合性原则上通过申请人提交的能够证明试验是遵循GLP进行的、由日本之外的国家的政府机构等出具的证明文件来判断。

6.3.3.2. GCP（药物临床试验质量管理规范）符合性检查

GCP符合性检查是日本药品临床试验阶段（日本称“治验”）的监管制度，目标是保护临床试验受试者的权益与安全，确保临床试验数据的真实性、科学性、可靠性，直接关系药品有效性与安全性评价的合规性。

监管依据为厚生劳动省发布的《药物临床试验质量管理规范（GCP）省令》（简称“GCP省令”）。该省令衔接ICH-GCP（E6）标准并结合日本实际细化，明确了临床试验各方主体的职责义务。PMDA发布的《GCP合规性检查指南》《伦理审查委员会（IRB）运作标准》等规范性文件，进一步细化了检查重点，尤其是境外临床试验的合规要求。

《临床研究法》作为补充，对非注册目的的人体临床试验进行了规范。

监管主要内容覆盖临床试验全流程，首要重点是受试者权益保护，需获得书面知情同意，及时监测上报不良事件；明确申办者、研究者等各方职责，境外申办者需指定日本国内管理人；试验流程需严格遵循省令及试验方案，备案后严禁擅自变更；临床试验数据需真实完整、可溯源，国内开展的试验数据需按日本格式归档，接受PMDA审查。

GCP符合情况的评估，基于GCP符合性检查结果，有“符合”“附条件符合”与“不符合”三个类别。

符合：指经检查后判断临床试验是按照药品GCP实施的情况。

附条件符合：虽然认定临床试验的部分未按照药品GCP实施，但确认其他部分是按照药品GCP实施的，并且以采取从批准申请资料中删除未按照药品GCP实施的数据等措施为条件，判定为符合的情况。

不符合：指经检查后判断为临床试验未按照药品GCP实施的情况。

6.3.3.3. GMP（药品生产质量管理规范）符合性检查

中国的原料药和制剂等产品生产工厂将其产品出口到日本，首先要获得外国制造业者认定，然后要接受和通过PMDA的GMP检查，GMP符合性检查是药品生产环节的监管制度。日本GMP规范的主要内容公布在《药品及准药品的生产管理和质量管理标准相关省令》（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令，简称GMP省令）。日本GMP检查由PMDA实施，检查也分为书面和现场检查两类。

表4 GMP合规检查评估等级及标准

评估等级	标准
A（符合）	妥善实施了GMP管理。
B（一般缺陷）	不能明确判断缺陷违反了GMP省令，但是在生产管理和质量管理的运用层面上，需要做出改善以实现更为合理地运用。
C（主要缺陷）	所发现的缺陷事项违反GMP省令中规定的条款，不属于“严重缺陷事项”
D（严重缺陷）	所发现的缺陷事项违反GMP省令中规定的条款，违反了下列任一项条款时： 生产了对患者有害的产品，或是构成了明显的风险，会导致生产出有害产品的。 生产商在产品或记录上，确有欺骗、虚假陈述或篡改行为的。

符合：各条款的评估等级均为A时。

基本符合：各条款的评估等级为A和B或仅B的情况。

需要整改：C等级条款数量占所有项目数量的一半以下，并且无D等级时。

不符合标准：不属于上述3种情形任一情形时。

各品种的GMP符合状况为“基本符合标准”或“需要整改”时，PMDA会以书面形式指示工厂对审查结果为B的项目进行整改。在此情况下，申请人应提交具体的整改计划书。整改完成后，提交整改结果报告。PMDA确认已整改后，对应项目会被重新判定为“符合标准”。

PMDA在汇总上述各阶段的评估结果或判定结果后，针对生产工厂提交的相关申请内容的GMP符合状况做出检查调查报告。此外，如果最初该品种的GMP符合状况的判

定结果为“基本符合标准”或“需要整改”，则在GMP符合状况调查报告中依次记录这些经过。

6.3.4. 日本原料药等 MF 注册制度

主文件（Master File，简称MF）注册制度旨在保护原料药生产企业的技术信息（如工艺细节等），避免向制剂申请人完全公开，同时提高监管审评效率。原料药、中间体、辅料以及再生医疗制品所用原材料（如细胞、培养基、培养基添加剂、细胞加工用耗材等）均可申请MF注册。

根据2005年4月施行的药事法修订版，日本取消了原料药的单独审评审批要求。MF注册现在为自愿性质。出口日本的中国原料药等企业可以选择MF注册，也可以由制剂厂家在其制剂的上市许可注册申请资料中一并提交原料药的质量、生产工艺等信息。但是因为该制度本身的目的之一是保护原料药等生产企业的技术信息，绝大多数企业采用MF注册方式。

外国原料药生产企业如果要申请MF注册，必须指定一名在日本境内负责相关事务的“MF国内管理人”。原料药等生产出口企业与日本制剂上市许可持有人或监管机构之间的所有联络，均须通过该管理人进行。

当MF注册内容发生变更时，需提交“MF变更注册申请”或“MF轻微变更通知”。若为重大变更，制剂上市许可持有人须同步提交相应的许可变更申请；若仅为轻微变更，则无需修改制剂许可文件。无论何种情形，MF注册人均须通过MF国内管理人提前向制剂上市许可持有人通报变更内容。

MF注册信息（不含技术细节）由日本药品医疗器械综合机构（PMDA）在其官网公开。

6.3.5. 药品的上市许可

6.3.5.1. 概述

药品的上市许可（日语“制造販売承認”）指的是日本药监当局认为某药物具有作为药品相应的质量、有效性及安全性，是通过符合生产管理及质量管理标准的方法生产出来的，通过合理的质量管理及安全管理体制销售，正常流通，可以合理地用于国民医疗健康保健。当局会参照当时的医学和药学学术水平，客观判断申请的药品在保健卫生上是否合理。具体由厚生劳动大臣（对于制定了批准标准的非处方药则由都道府县知事），针对拥有生产销售许可者的申请，按每个产品品种，对名称、质量、用法用量、适应症、

不良反应等项目进行审查。另一方面，药监局会通过**GMP**符合性检查确认生产该产品的生产工厂是否符合生产管理及质量管理标准。

批准书中规定的批准事项如下包括：商品名，成分及分类或本质，生产方法，用法用量，适应症，储藏方法及有效期标准及检验方法，所生产销售的产品的生产工厂，原料药的生产工厂。变更商品名之外的批准事项时，必须提交部分变更申请或轻微变更申请。

6.3.5.2. 上市许可批准审查

对由厚生劳动大臣批准上市的药品的相关审查，从临床试验咨询到审查为止的全过程，均由PMDA负责。药品上市许可申请书提交给PMDA。PMDA受理申请书后，应针对新药注册申请资料进行符合性检查（从原始数据开始确认）及GCP现场检查，以及由审查团队根据领域分类详细审查，并制作“审查报告书”。PMDA的审查过程中，由团队审查员与专家就重要问题展开讨论的“专业审议”。此外，在专业审议后会举办由审查员、专家及申请企业参加的“面谈审查会”。此外，可以向审查队伍负责人确认申请产品的审查推进情况。审查的时间轴顺序和关键节点：面谈（演示、问询、确认）->团队审查->问询、确认**GMP**符合性检查申请（预定批准日的6个月前为止）->审查报告(1)->审查专业审议（至少3位临床专家作为专家委员参加）->审查报告(2)->审查报告书（提交给药品审查管理课）。

接下来是以该审查报告书为基础，根据需要咨询药事食品卫生审议会（以下简称药食审），通过药品相关委员会及药事分科小组委员会的审议和报告获取药食审的答复，同时在通过确认另行实施的**GMP**符合性检查结果符合后，由厚生劳动大臣给予其作为新药的上市许可批准。

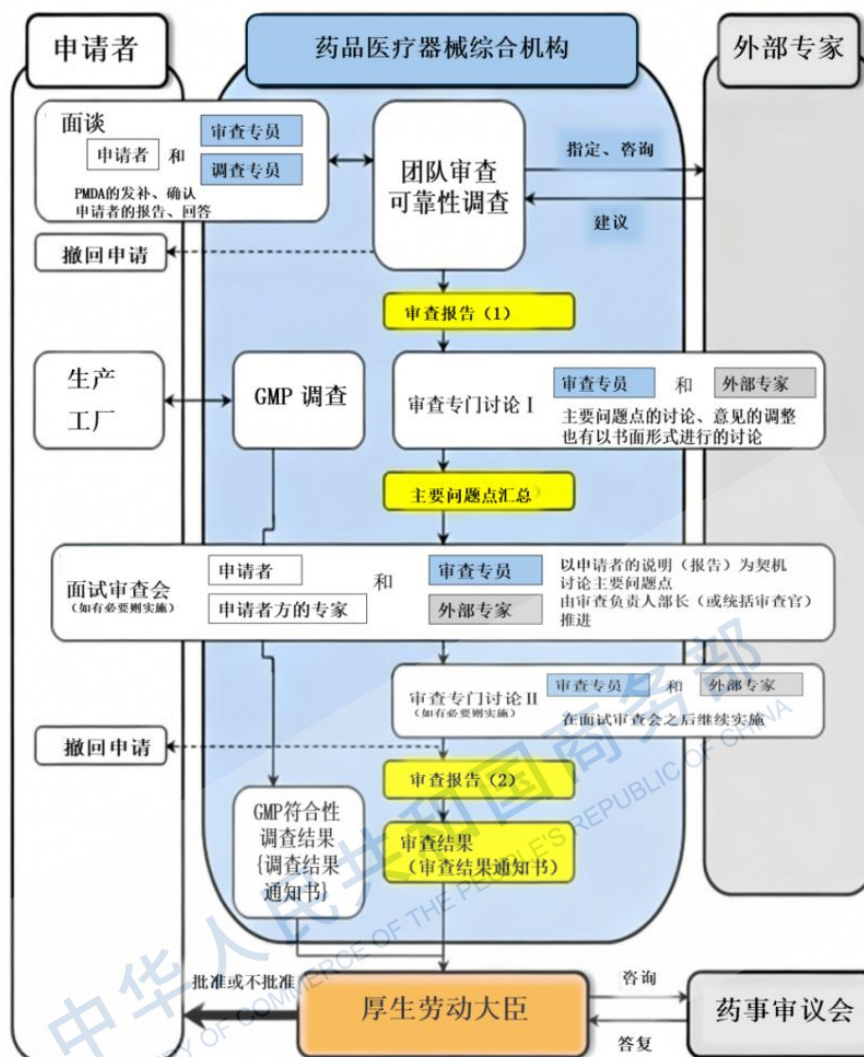


图2 厚生劳动大臣关于批准相关的药品批准审查流程

检查过程中获得的质量、有效性和安全性相关的信息将在PMDA的网站上为医疗机构提供信息的“新药批准相关信息”栏中展示。

此外，如果药品是含有新有效成分的疫苗及血液制剂的新药，则应根据需要，在日本国立感染症研究所实施批准前检查，研究其标准及试验方法等。

与已获批药品有效成分相同，并且用法用量、给药途径、适应症相同（即仿制药）的药品，应在PMDA实施一致性·符合性检查后，完成审查后给予批准。

目前处方药包括以下申请分类：含有新有效成分的药品，新医疗用复方剂，新给药途径药品，新效能药品，新剂型药品，新用量药品，生物仿制药，剂型追加相关药品，类似处方医疗用复方剂，其他药品。

这十个分类（医疗用药品）根据【《关于药品的批准申请》的部分修订】（日语：「医薬品の承認申請について」の一部改正について）（2024年(令和6年)10月9日医薬発1009第1号通知）

根据该资料，指导药品和非处方药品包括以下申请分类：一、含有新有效成分的药品，二、新给药途径药品，三-1、新效能药品，三-2、新剂型药品，四、指导（非处方）含有新有效成分的药品，五-1、指导（非处方）新给药途径药品，五-2、指导（非处方）新效能药品，五-3、非处方（要指导）新剂型药品，五-4、非处方（要指导）新用量药品，六、非处方药（要指导）新复方剂，七-1、类似处方非处方药复方剂，七-2、类似剂型非处方药品，八、其他非处方药。

为响应ICH规定的药品上市注册申请资料指导原则，日本公布了资料制作要领（2001年6月21日颁布付医药审发第899号），2003年7月1日以后申请的新药都需要根据CTD（通用技术文件）申请。制作要领由模块1（或第1部分、申请书等行政信息及说明书相关信息）、模块2（或第2部分，资料概要）、模块3（或第3部分，质量相关文件）、模块4（或第4部分、非临床试验报告）、模块5（或第5部分、临床试验报告）5个部分构成；其中模块2至模块5是根据CTD指导原则制作的，模块1是由相应的监管机构制定的。此外，制作要领的附件中有详细的标准。

此外，对于仿制药，原则上2017年3月1日之后，需要根据CTD申请。

6.3.5.3. eCTD

2005年4月1日起，为了支持申请资料电子化提交，日本公布了CTD的电子化规格（eCTD）

在针对注册产品的临床数据等的分析及研究中，为在审查和咨询中构建更合理更有效的评估与判断流程，2016年10月1日以后，PMDA要求提交Clinical Data Interchange Standards Consortium标准（CDISC标准）的临床试验数据。

如申请时提交电子版临床试验数据，申请人应通过临床试验咨询与PMDA就预计提交的申请电子数据的范围达成一致意见。提交临床试验的电子数据的同时，还应以eCTD形式提交申请资料。提交上市许可申请相关资料时，原则上应用网上系统提交，以便提高申请人及PMDA间信息处理的效率，促进信息共享、推进审查事务的管理等。

6.3.5.4. 优先审评制度

一般来说，药品的审批审查按照注册申请受理后的顺序进行。但如药机法第14条第7款规定所示，被指定为罕见病用药的药品、先驱审查指定制度的对象药品、其他、作

为重病用药的新药等医疗上有较高必要性的药品，可以综合评估1.适应症的严重性及2.医疗上的有用性后，决定可否适用优先审查制度。此外，符合附条件批准上市制度的药品，也适用本制度。这是一个适用本制度的药品能够得到优先审查的制度。

(1) 选定标准

其一，适应症的严重性：严重影响生命的疾病（致死的疾病）；疾病进程不可逆，显著影响日常生活的疾病；其他。

其二，医疗上的有用性：目前没有治疗方法、预防方法或诊断方法；相比现有治疗方法的医疗上的优势；有效性；安全性；患者身心负担。

(2) 优先审查品种的指定

指定优先审查品种时，PMDA应在上市注册申请被提交后迅速听取专家意见并汇总报告，整理出是否可以指定其为优先审查品种的意见，并向厚生劳动省汇报；药品审查管理课应根据该报告决定该品种是否适用本制度。药品审查管理课应通知申请人及PMDA判断的结果。药品审查管理课应在最近的药事和食品卫生审议会责任委员会上报告上述结果，并获得批准。对于优先审查对象品种，PMDA会在审查各阶段中尽可能优先审查。在该新药批准时公告该品种为优先审查品种。

6.3.5.5. 特例审批制度

对于为防止可能对国民健康产生重大影响的疾病蔓延而需紧急使用的药品，且除了使用该药品外没有其他合适的方法，且该药品的功效已通过外国的上市许可确认的情况下，厚生劳动大臣可以不经一般的批准审查手续，在听取药事食品卫生审议会的意见后，直接批准该品种上市许可。

6.3.5.6. 孤儿药

为促进罕见病用药的研发，1993年日本制定了诸多政策，公布了孤儿药的指定标准、临床试验促进研究的措施等通知。获得指定需要该药品对应疾病的患者不满5万人（但是，如果国家指定的疑难杂症则不受此限），并且该药品在医疗上有极其优秀的使用价值等。罕见病用药的指定需由药事食品卫生审议会经过审议后决定。

获得了罕见病用药品指定的药品的可享受以下优待措施：研发经费补贴、临床试验研究费的税额抵扣、申请费用与咨询费用的减免、优先指导建议、优先面对面咨询、优先审查、再审查期间延长（药品可以由8年延长至10年）。获得了罕见病用药品指定的药品取得上市许可批准后，在制定该药品价格时可以适用新药研发加成。国立研发法人医药基础健康营养研究所的网站公示了罕见病用药品指定产品目录。

6.3.5.7. 儿童用药

儿科用药由于研发困难、信息不足等原因，世界各国常面临治疗“孤儿化”困境（Therapeutic Orphan），日本也不例外，适用于儿科领域的药品非常少。因儿科临床试验数量少，适合儿童的制剂少、儿童用药相关说明书上（剂量、有效性、安全性等）信息不足等原因，日本存在儿童以超说明书例外使用的方式使用成人药品、使用未充分保证稳定性的院内制剂，或者使用个人从海外进口的儿童用药的情况。

目前，针对可以在药店可以销售的药物的上市许可人，日本政府希望其能致力于儿童用药的研发计划的制定和推进，对这类药品的再审查期限在目前最长10年的规定上，还可以再延长两年。日本发布了实施儿童临床试验的相关指导原则《针对儿童的药品临床试验相关指导原则》。为了补充完善本指导原则的内容，展现儿童药品研发所需的新思路，先后还有配套的通知类法规。

6.3.5.8. 创药战略（Strategy of SAKIGAKE）

为了促进世界先进、创新药品和医疗器械的实用化，连续推进从基础研究到临床研究、临床试验、批准审查、保险适用、国际拓展等多种事项，日本制定了“创药先驱一揽子战略”。该战略包括批准审查相关的“先驱审查指定制度”和“未获批药物快速实际应用计划”。

（1）创药先驱审查指定制度

原则上应指定与已获批药物作用机制不同、对严重影响生命的重度疾病等有极高有效性的药品。此外，PMDA还通过选任指定审查合作伙伴（管理人、服务员）、定期管理强化厚生劳动省及PMDA内部各相关部门的合作以加速研发、充实先驱综合评估咨询的事前评估、指定优先审查对象等方式，致力于把审查时间缩短至6个月。指定必须满足所有下列4个条件。

指定条件1：试验性新药的开创性

原则上，指定药品应与已获批药物有不同的新的作用机制，即使与已获批药物作用机制相同，也应是首次应用治疗研发对象的疾病；或者，药品有创新性的给药机制。

指定条件2：对象疾病的严重性

应是下列疾病的任意一种：对生命有重大影响的严重疾病或者无根治疗法，症状（导致社会生活困难的状态）长期持续的疾病

指定条件3：针对治疗对象疾病有极强的有效性

已获批药物无法治疗对象疾病，或是与已获批药物或治疗方法相比有效性或安全性方面有大幅显著提升。

指定条件4：领先世界在日本开展早期研发和申请的意向/体系

重视早期研发、准备领先世界在日本申请上市（包括同步申请）具备完备的申请体系。该申请药物最好是能确认正在日本国内推进研发的以下两种治疗药物。

在日本完成首次人体实验（First In Human, FIH）

在日本完成概念验证试验（Proof Of Concept, POC）

此外，对于使用时需要伴随诊断等的药品的申请，日本有一并批准该诊断药等的批准申请体制（包括与其他公司的合作体制）。PMDA在其HP上公布了伴随诊断类药物的目录。

（2）未获批药物加速实用化制度

扩大“医疗上必要性较高的未获批药物和超药品说明书用药研讨会”的讨论对象，即使是欧美未获批的药物，只要是满足1~3任意一个条件（a. 研究者发起的临床研究正在或已实施完成了日本国内III期临床试验的药物；b. 以论文形式公布了优秀的试验结果的药物；c. 先进医疗中已有一定治疗成果的药物）的严重或致死疾病的治疗药，也可以作为该制度的适用对象药物，可以领先世界率先实用化。针对上述对象药品，如果日本国内有合适的研发企业，则日本会请求企业进行研发并推进企业主导的临床试验。对海外企业研发的产品，如果日本国内企业需要花时间对接，则由临床研究核心医院及日本国立高级专门医疗研究中心等实施研究者发起的临床研究或先进医疗，积极取得可以活用在药事申请中的数据，强化研发支援，建立企业易于着手研发的环境。

6.3.5.9. 再生医疗制品的注册战略咨询

对于细胞和组织加工药品、基因疗法用药品及基因重组疫苗的质量及安全性相关事项，从研发初期阶段开始，就可以在监管科学策略咨询中进行应对。关于监管科学策略咨询的实施方法，可参考2023年6月5日颁布的药机发第1846号《监管科学策略咨询相关实施纲要》。可利用PMDA的监管科学策略咨询制度咨询了药品的质量和安全性相关事项后，再开始再生医疗等产品的临床试验。

6.3.5.10. 附条件加速批准

非均一的再生医疗等产品，如果推断出有效性，在确认了安全性的情况下，就可以在附带条件和期限的前提下获得提前批准上市。上述情况下获批的产品，需要在不超过7年的时间内，重新验证有效性和安全性后再次提交批准申请。

针对治疗重大疾病、缺少有效治疗方法、患者数量少的疾病等的药品，如果难以实施临床试验，或者需要长时间来实施临床试验，可以不要求确证性临床试验结果，而是以上市后补充必要的调查为条件批准上市，即所谓的药品的附条件批准上市制度。适用该制度的对象药品应满足所有条件：**a.** 适用于严重的疾病；**b.** 医疗上的高度有用性；**c.** 难以实施确证性临床试验；**d.** 可以根据确证性临床试验之外的临床试验等的结果判断其有效性及安全性。

批准适用于本制度的药品，必须以进行再确认该药品有效性和安全性等的调查作为批准条件。调查时可以充分运用医疗信息数据库及患者登记信息等信息。

适用本制度的药品成为优先审查的对象。

6.3.5.11. 生物仿制药

生物技术药品与化学合成药品不同，难以验证与已获批药物有效成分的一致性，但随着技术的进步，WHO及主要国家也制定了新的法律框架或新的技术指南。日本在2009年3月制定了确保生物仿制药的质量、安全性、有效性的指南。日本还配合本指南的制定，新设了“生物仿制药”的处方药申请分类，发布了一系列关于生物仿制药审评技术要求通知。

6.3.5.12. 外国生产药品的申请和批准

国外企业在对计划出口日本的药品的质量、有效性及安全性实施相关必要的试验后，可以按照规定的手续以自己的名义直接申请上市许可。此时，外国制造企业应从日本国内获得了相应种类上市许可的生产销售业者（上市许可持有人）中选择合适的上市许可持有人代理；让其负责日本国内的销售，并实施必要的措施防止该药品在日本国内产生的保健卫生上的危害。

6.3.6. 日本药局方及其他标准

6.3.6.1. 药局方

日本药典是根据药机法第41条第1款规定，为了规范药品的性状及质量标准，由厚生劳动大臣在听取药事和食品卫生审议会的意见后，制定并公示的药品标准规范。

日本药典自1886年6月公布后，经历了多次修订。药机法规定日本药典至少应每10年全面修订一次，但实际上自1976年4月第九次修订后，每5年就会实施一次日本药典的全面修订。此外，第十一次修订后，每5年的全面修订之间还会进行部分修订。第十八次修订版日本药典于2021年6月施行。日本药典第十八次修订版的制作基本方针做了如下汇总。

日本药典秉持着优先收录医疗上有多功能性且必要性较高的药品、优先审查的创新性药品、无可替代性的药品、美国药典（USP）及欧洲药典（EP）等收录的药品、国际上已被广泛使用的药品的方针，致力于尽可能快速收录已获批药品中保险医疗上重要的药品及已获批的仿制药。对于今后可能被批准的新研发药品在被批准并经过一定时间后，会被收录进日本药典；例如，一旦可能收集到该药品质量、安全性及有效性的相关信息后，就会迅速考虑把该药品纳入日本药典的收录对象。

6.3.6.2. 药机法第42条标准

依据《药机法》第42条，日本对卫生保健上需特别管控的药品，制定了专属品质标准，涵盖制造、性状、储存等环节。目前明确的标准包括放射性医药品、生物学的制剂、血型判定用抗体及生物源原料四大类。

6.3.6.3. 生物来源原料标准

该标准于2003年施行，规范了医药相关产品所用生物来源原料的质量与安全性，核心涵盖人、动物由来原料等。中国药企需重点关注反刍动物原料限制（如部分部位禁用、原产国管控），以及低风险原料的豁免范围，确保所用生物原料符合最新修订要求，避免因原料不合规影响申请。

6.3.6.4. 行政通知规定的质量标准

此类标准是日局标准的补充，由行政通知发布，涵盖日局方外医药品、生药、杀虫剂指南、药用辅料、准药品原料等品类的标准。

6.3.6.5. 标定

日本对需高度制造技术和试验方法的药品，实行强制标定制度，此类药品需经厚生劳动大臣指定机构（目前为国立感染症研究所）标定合格后方可销售。中国药企出口需标定的药品，需提前对接指定机构，完成标定并取得合格证明。

6.3.7. 药品上市后的调查等安全管理

药品获得上市许可并非监管终点，而是进入全生命周期管理阶段。厚生劳动省与PMDA构建了一套以企业主体责任为核心、多制度协同联动的上市后监管体系，旨在持续验证药品在真实世界中的风险—获益平衡。该体系主要包括《医药品上市后安全管理规范》（GVP）、《上市后调查及试验实施标准》（GPSP）、再审查与再评价制度，以及强制性的不良反应/感染症报告机制。

6.3.7.1. GVP 与 GPSP

日本通过两项省令确立了上市后安全监测的操作规范：

GVP (Good Vigilance Practice) 聚焦于安全性信息的系统性收集、评估与风险最小化。持有上市许可的企业 (**MAH**) 必须设立专门的安全管理部门, 建立药物警戒体系, 持续收集来自医疗机构、患者、文献及海外监管机构的不良反应与感染症信息。基于科学评估, **MAH** 需制定并提交“药品风险管理计划” (**RMP**)。 **RMP** 不仅包含常规监测, 还可能要求实施“追加的风险最小化措施” (如向医生发放专用使用指南、在包装上标注**RMP**标识等), 确保风险可控。

GPSP (Good Post-marketing Study Practice) 则规范了上市后研究的科学实施。为获取真实世界证据 (**RWE**), **MAH** 常需开展上市后调查 (**PMS**) 或上市后临床试验 (**PMCT**)。 **GPSP** 要求研究方案必须明确目的、设计合理、数据可靠, 并接受**PMDA** 的合规性审查。值得注意的是, 2017年修订后的**GPSP** 正式将“利用医疗数据库开展的观察性研究”纳入法定方法, 推动药物流行病学研究的高效化与标准化。

日本对说明书 (添付文書) 的更新极为重视。任何新的安全性信息一经确认, 必须迅速反映在说明书中, 并通过**PMDA** 官网发布“医药品安全情报”, 确保医患及时获知风险。

6. 3. 7. 2. 再审查与再评价

再审查与再评价制度, 是日本独创的也是最具特色的上市后监管环节, 其目的在于动态确认药品的价值。

再审查制度适用于新药, 尤其是含新有效成分的品种。在批准时即设定再审查期 (通常为4 - 10年)。在此期间, **MAH** 必须持续提交所有新的安全性与有效性数据。再审查期满后, **PMDA** 将全面评估该药的风险-获益比。只有通过再审查, 药品才能获得永久上市资格; 若风险大于获益, 则可能被撤销许可。这一机制有效防止了因审批加速而带来的潜在安全隐患。

再评价制度则面向已上市多年的“老药”。由国立医药品食品卫生研究所 (**NIHS**) 主导, 定期对药品的质量、疗效与安全性进行系统性复核。例如, 针对某些长期使用但缺乏现代循证依据的品种, 或发现存在严重不良反应信号的药品, 可能被要求补充数据, 甚至从医保目录中剔除或撤市。此举确保了国家基本用药目录的科学性与时效性。

6. 3. 7. 3. 不良反应/感染症报告制度

日本建立了覆盖全社会的药品安全信息监测网络:

MAH 承担首要报告责任: 一旦获悉疑似严重的不良反应或感染症 (如肝损伤、间质性肺炎、败血症等), 必须在15日内向**PMDA** 提交快速报告。

医疗从业者负有法定义务：医生、药师在诊疗中发现相关病例，也须按规定上报。

患者可直接报告：自2012年起，PMDA开通患者自主报告渠道，增强信息来源多样性。

国际数据共享：所有报告经脱敏处理后，纳入WHO国际药物监测数据库，参与全球安全信号挖掘。

PMDA设有专门的“安全对策部”，对海量报告进行信号检测、因果关系评估，并视风险程度采取分级措施：从更新说明书、发布安全警示，到限制使用范围，乃至暂停销售。

6.4.日本的药品开发与注册

6.4.1. 药品开发注册概述

关于药品的上市许可批准，日本《药机法》第14条规定厚生劳动大臣会对申请上市销售该药品的成分、分量、用法、用量、适应症、不良反应等进行必要的审查，审查后按品种给予批准。申请人在申请注册时，应以当时的医学药学等学术水平为基础，根据保证了伦理、科学性和可靠性的资料，提供充分的证据来证明所申请药品的质量可靠性、有效性和安全性。申请人在进行药品批准申请时，必须一并提交与其质量、有效性及安全性相关的资料中由厚生劳动省令所规定的资料（药机法第14条第3款）。

6.4.2. 从开发到批准的过程

6.4.2.1. 新药的开发

新药是指与已获批上市的药品在有效成分、用法用量、适应症、给药途径等方面明显不同的药品。

新药的研发过程中重要的一项工作是收集足够的证据证明其质量、有效性及安全性，因此必须在非临床试验和临床试验中获得足以证明新药质量、有效性及安全性所需的可靠数据。非临床试验包括理化试验、药理、药代动力学及毒性试验；临床试验则包括第I期、第II期及第III期试验（或按其类别分为临床药理学试验、探索性试验、验证性试验以及治疗应用研究）。特别是在启动各期临床试验时，需要根据非临床试验或前期临床试验的结果，充分确保药物的安全性。

根据《药机法》的规定，为获得批准而提交的资料必须依据厚生劳动省令制定的标准进行收集和编写。目前已施行的相关法规包括《药品临床试验实施标准相关省令》

（GCP省令）、《药品安全性相关非临床试验实施标准省令》（GLP省令）及《药机法施行规则》第43条申请资料的可靠性标准。因此，关于适用这些标准的试验资料，在对

药品做合理评价的过程中，重要的是这些资料是符合相应的这些标准的，这也是作为申请资料被受理的条件。厚生劳动省委托PMDA负责检查是否符合标准。

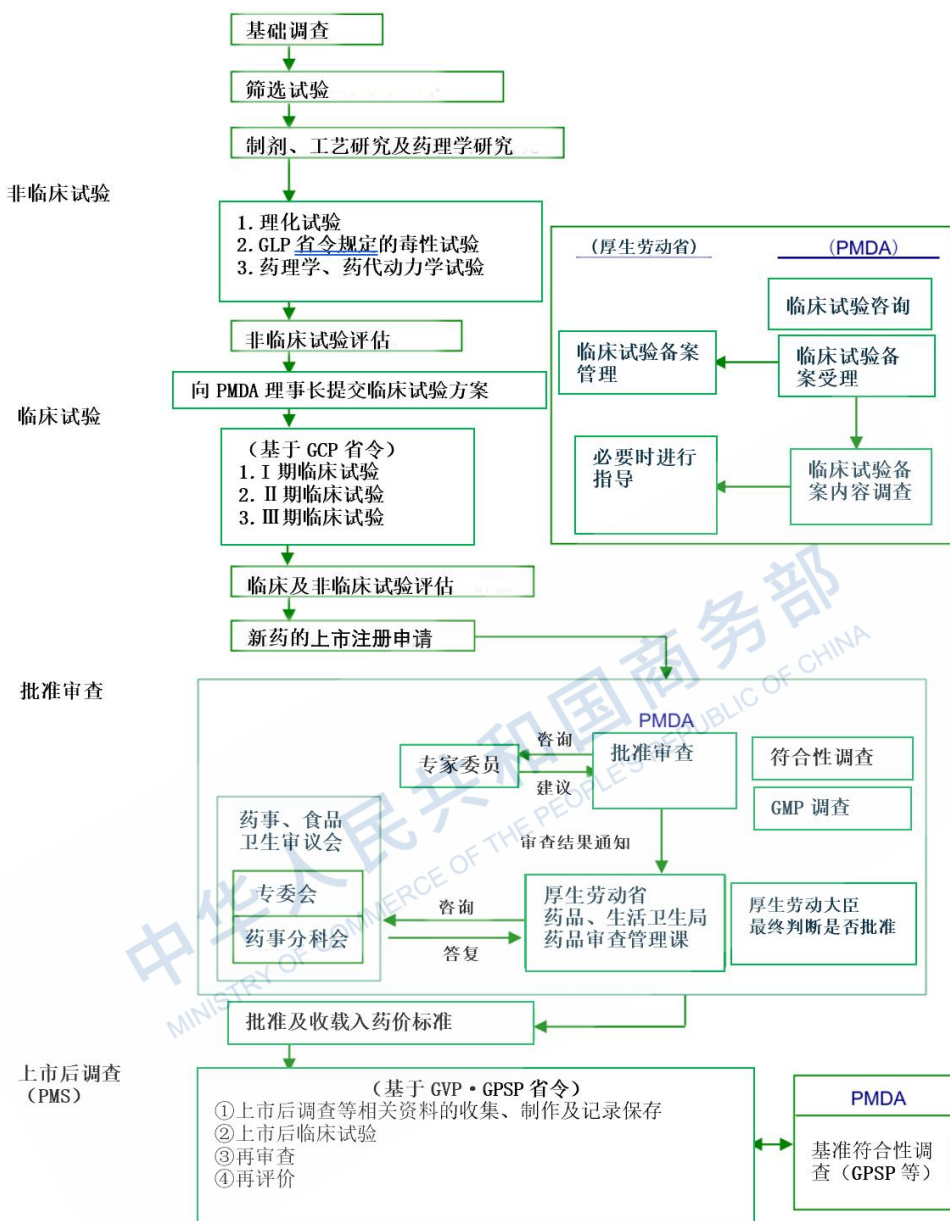


图3 新药研发批准的流程图

6.4.2.2. 临床试验的申请手续

为收集药品等产品注册申请所需资料的临床试验（日本称为“治验”），需严格遵循《药机法》及GCP规定的要求。临床试验方案必须事前备案、临床试验申办者必须对试验机构制定明确的遵守事项。

GCP的适用范围不仅包括以患者为对象的临床试验，还包括以健康志愿者为对象的I期试验、人体生物等效性试验、已批准药品追加功效等目的的试验，以及产品上市后实施的上市后临床试验。

日本法律规定首次的临床试验方案申报提交至PMDA被受理30天以后，临床试验申办者才可以签订临床试验委托合同（对于第二次及后续提交的临床试验方案备案，原则上至少需等待2周）；试验申办者必须向监管当局报告试验期间发生的严重不良反应及感染病例；若试验过程中出现问题，监管当局有权对申办者及试验机构的GCP符合性进行现场检查。

此外，对于仅限于为防止可能对受试者生命健康造成重大影响的疾病或其他健康危害而急需使用的药物，允许在临床试验开始后30日内补报试验方案。

受厚生劳动省的委托，PMDA对首次申报的临床试验方案的内容进行审查。针对临床试验实施方案等事项，PMDA还有提供指导和建议的“临床试验咨询制度”。

需提交临床试验方案申报的药品包括以下类型：一、新有效成分药物；二、新给药途径药物（生物等效性试验除外）；三、新配方制剂、新适应症、新用法用量的药物（生物等效性试验除外）；四、含新有效成分的药品与未过再审查期间的药品有效成分相同的药物（但不包括生物等效性试验）；五、有望成为生物制品的药物（不包括一～四，生物等效性试验除外）；六、应用基因重组技术制造的药物（不包括一～五，生物等效性试验除外）。

临床试验方案申报：需要视情况在临床试验委托合同签约前2周至31天提交至PMDA。临床试验方案申报需提交的资料包括：科学判断该临床试验委托正当性的理由文件、临床试验方案、知情同意所用说明文件及同意书、病例报告书样本、最新的临床试验药物概要说明书、“DNA反应性（致突变性）杂质的评价及管理相关资料”等资料（依据2024年医药药审发0214第1号通知）；

对于使用细胞株生产的蛋白质性质药品等进行首次申报时，需额外附上临床试验性新药的生产流程图、细胞库是否被感染性物质污染确认报告、纯化前的培养液是否受到细菌、真菌、支原体或外源病毒等病原体的污染确认报告、生物来源原料符合性、病毒安全性、杂质去除情况及原料药制剂标准的试验中安全性相关暂定标准等参考资料；2019年10月1日以后提交的、首次用于人体的药物临床试验方案申报，需提交作为临床试验药物概要书制作依据的非临床安全性试验（毒性试验及安全性药理试验）最终报告。

临床试验方案变更申报。原则上，应在变更备案事项发生前针对每项临床试验方案提出变更申报，必要时还需提供变更事项相关资料。

临床试验中止申报。

临床试验结束申报。针对每项临床试验方案，在收到所有医疗机构关于试验结束的通知，并完成试验性新药回收后，须及时提交。

开发中止通知书。当该药物在日本的所有开发工作中止时提交。

鉴于国际多中心临床试验日益增多，临床试验方案申报中须记载国际多中心临床试验的相关信息。

6.4.2.3. 临床试验中安全性信息（不良反应、感染症报告）

日本规定临床试验实施过程中发生的不良反应、感染症等安全性信息必须在规定的时间内及时上报。参考ICH指导原则，日本把包含国外病例在内的试验性新药相关不良反应等向厚生劳动大臣的报告义务纳入了法规要求。

6.4.2.4. PMDA 的面对面咨询服务

为切实提升与强化临床试验的质量，做好注册工作，日本PMDA针对药品、医疗器械、再生医疗等产品的临床试验及资料申请，建立了指导与咨询服务制度。PMDA通过由其审查部门的同一团队负责临床试验咨询与审查业务，实现了咨询与审查业务的一体化。此外，随着临床试验咨询需求的不断增加，为了在提升咨询质量的同时应对咨询申请人的需求，PMDA相关部门不断推进对咨询准备、实施流程及记录制作等方面的改进工作。咨询服务涵盖了研发的战略咨询、对药品研发各个阶段的具体指导意见和注册申请手续等广泛内容。

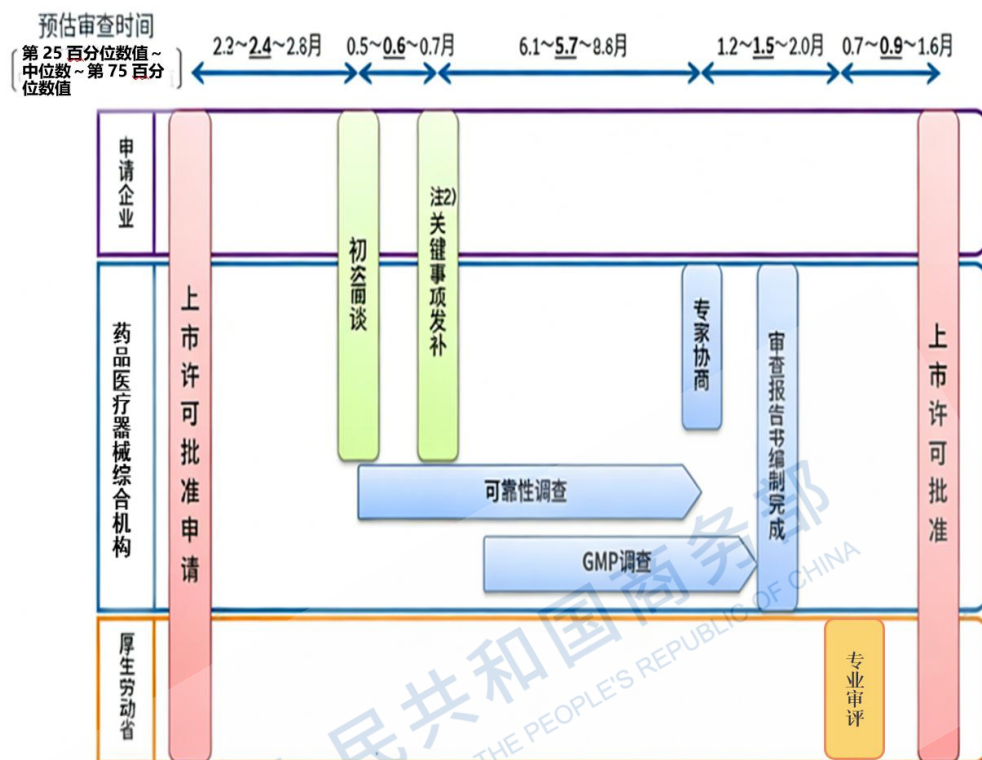
6.4.2.5. PMDA 审评流程

新药技术审评主要由PMDA负责。PMDA受理注册申请后，将由审评部门开展团队详细的审查。PMDA为确认申请资料可靠性，实施从确认原始数据开始的符合性检查，以及实施GMP现场检查。PMDA审评结束后，药事审议会（部会、药事分科会）基于最新高端科学知识进行审议并形成审评报告，厚生劳动大臣据此作出是否批准的最终判断。

以下是新药通常品种和优先品种注册申请的时间流程图。

新药批准审查标准流程时间线（常规品种）

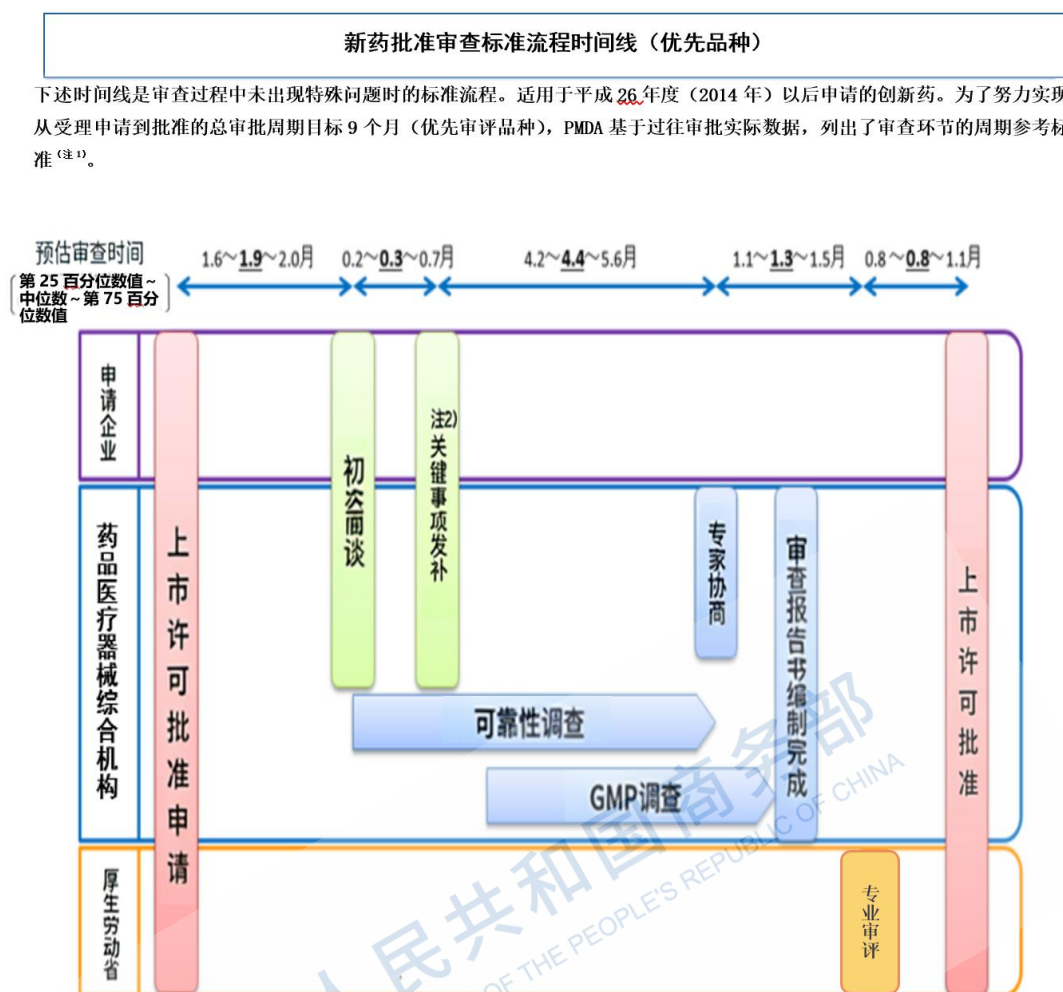
下述时间线是审查过程中未出现特殊问题时的标准流程。适用于平成 26 年度（2014 年）以后申请的新药。为了努力实现从受理申请到批准的总审批周期目标 12 个月（常规品种），PMDA 基于过往审批实际数据，列出了审查环节的周期参考标准。



注 1) 设定预估审查时间时，参考了平成 25 年度（2013 年）新药审批的实际数据。计算所采用的从申请至批准各环节件数如下：初次面谈 35 件、关键事项发补 31 件、专家协商 85 件、专业审评 83 件、上市许可批准 96 件。

注 2) 关键事项发补：指初次面谈后进行的首次发补。

图4 新药批准审查标准流程时间线（常规品种）



注 1) 设定预估审查时间时，参考了平成 25 年度（2013 年）新药审批的实际数据。计算所采用的从申请至批准各环节件数如下：初次面谈 12 件、关键事项发补 12 件、专家协商 34 件、专业审评 30 件、上市许可批准 31 件。

注 2) 关键事项发补：指初次面谈后进行的首次发补。

图5 新药批准审查标准流程时间线（优先品种）

日本监管当局希望通过与申请方的共同努力缩短新药的审评审批周期。PMDA从缩短申请方所需时间的角度出发，公布了《关于缩短新药总审查周期的申请注册注意事项》的文件。该文件提醒企业申请时需注意以下核心事项：**a.长期给药试验资料**：申请时需附加所有病例6个月以上给药完成数据；最终报告（含至少所有病例1年给药完成数据）及CTD修改版，需最迟在总审查周期目标值6个月前提交。**b.长期稳定性试验资料**：追加资料需最迟在总审查周期目标值6个月前，以最终报告（含有效期设定所需数据）形式提交；后续新增数据需在提交专业审议会议资料前提交。**c.利用原料药等登记簿（MF）**：需提前与MF注册者充分沟通，确认注册状态；制剂批准申请后，需及时提交MF注册信息对应CTD第2部相应资料。**d.GMP符合性检查申请**：需在适当时机提交申请，并提前做好准备，确保接到审查部门通知后可立即配合检查。

6. 4. 2. 6. 符合性检查

(1) GLP、GCP符合性检查

根据药机法的规定，对于新药等注册申请所提交的资料，PMDA会依据原始数据的真实性和可靠性依据标准及GLP及GCP规范，进行检查。符合性检查于批准申请提交后实施，分为书面检查与现场检查两种形式。原则上书面检查应与现场检查同步进行。具体实施流程依据《关于药品注册申请资料符合性书面检查的实施程序》及《关于药品注册申请资料GCP现场检查的实施程序》的通知展开。

为确保药品及再生医疗等产品申请资料的可靠性，PMDA会对适用GLP标准的试验机构实施GLP符合性检查。GLP检查主要分为两类：一是针对特定申请品种的“品种检查”，二是针对日本国内试验机构的“机构检查”（目前不接受海外试验机构的机构检查申请）。

品种检查是在收到上市批准申请后实施。主要针对未持有PMDA有效GLP符合性确认书的日本国内机构，或非OECD/MAD互认国家的机构所实施的试验。中国属于非OECD/MAD互认国家，即使试验由中国监管当局判定为符合GLP的机构实施，PMDA也不会直接接受该判定，原则上需要接受针对所有对象试验的现场符合性检查，并由PMDA判断其GLP符合性（海外品种检查）。检查原则上为现场检查，若过去3年内曾接受过PMDA或同等海外机构的GLP检查并判断为合格，则可远程实施。

具体申请流程为：提交检查申请书（机构检查由试验机构自主申请，品种检查在该品种上市注册申请受理后由PMDA向申请人发送检查申请委托书，请申请人迅速提交品种检查申请）→ 提交检查资料（机构检查需在预定日前约3个月按指示准备资料；品种检查需提交对象试验方案、最终报告等）→ 检查实施通知（检查前2周发送通知）→ 实施检查（包括实验室巡视、试验总结报告书稽查、计算机系统检查等）→ GLP专家讨论（检查员根据结果制作报告，经专家讨论后判断符合性）→ 结果通知（若发现不符合，机构名称及事由将通报OECD，对于判断为可靠性受到影响的试验（或部分工作），PMDA将指示试验机构修正最终报告并补充相关内容）。

新药·再生医疗等产品上市注册申请提交后，PMDA将启动“书面检查”和“GCP现场检查”。对于仿制药，如果PMDA判定需要实施GCP现场检查，也同样可能实施。GCP现场检查流程及一般时间标准如下：

a.提交上市注册申请（截止日为每年2月末及8月末）、选定检查对象品种、通知申请人（指示其提交上市注册检查申请表等）：合计约3~4周；

b.提交GCP适用临床试验报告表、支付检查费用、提交上市注册检查申请书：合计约2周；

c.协商检查日程、提交检查事前资料、发送实施通知、对医疗机构及临床试验申办者进行检查：合计至少约6周；（针对临床试验委托方，主要检查其是否按照GCP省令要求进行试验的委托和管理。针对医疗机构，主要检查其是否按照GCP标准实施试验。）

d.发送结果通知：检查结束后约1~2个月。

另外，如需延期或中断检查，机构会通知检查对象。即使检查完成后，若在审评结束前有新资料提交或发现新的可靠性问题，也可再次实施检查。

（2）GMP/GCTP符合性检查

通过了非临床和临床试验，进入药品的生产阶段，从事药品的生产企业就需要接受PMDA对药品质量、有效性及安全性的必要检查。

由于日本2014年7月正式加入药品检查协定及药品检查合作计划（PIC/S），修订了日本GMP施行通知以实现与PIC/S指南的整合。迎检企业可以参考PIC/S指南进行GMP迎检自查，但是日本PMDA检查依据日本GMP/GCTP省令等法规进行符合性检查。由于日本PMDA的符合性检查在一些具体规定要求的细节和重点与欧美的侧重有所不同，迎检企业需要咨询专业咨询服务企业做好迎检准备工作。

检查需要提交的资料、相关的费用等信息可以通过PMDA的官网查询。

GMP检查也分为书面和现场两种类型。GMP/GCTP符合性检查的流程大致有以下几个步骤：相关企业提交了注册资料后，PMDA根据收到的书面资料，在综合考虑风险等因素基础上，判断对工厂进行书面检查或现场检查。

如果是书面检查，PMDA会在经过一个月左右检查后，提出发补通知，PMDA在收到答复后又经过审评，大约一个月后，会给出检查结果通知。

如果是现场检查，PMDA会和被检查的企业等有关单位在2-3月前协调具体现场检查的时间，PMDA在现场检查10个工作日之内会给出检查出缺陷事项通知，被检企业需要在2周以内提出改善报告或计划书。PMDA随后会提出发补通知，相关企业回答了PMDA的发布通知后，PMDA会最终给出检查结果。现场检查需要提前提出申请，从申请到检查结果公布的周期大概是6-7个月。

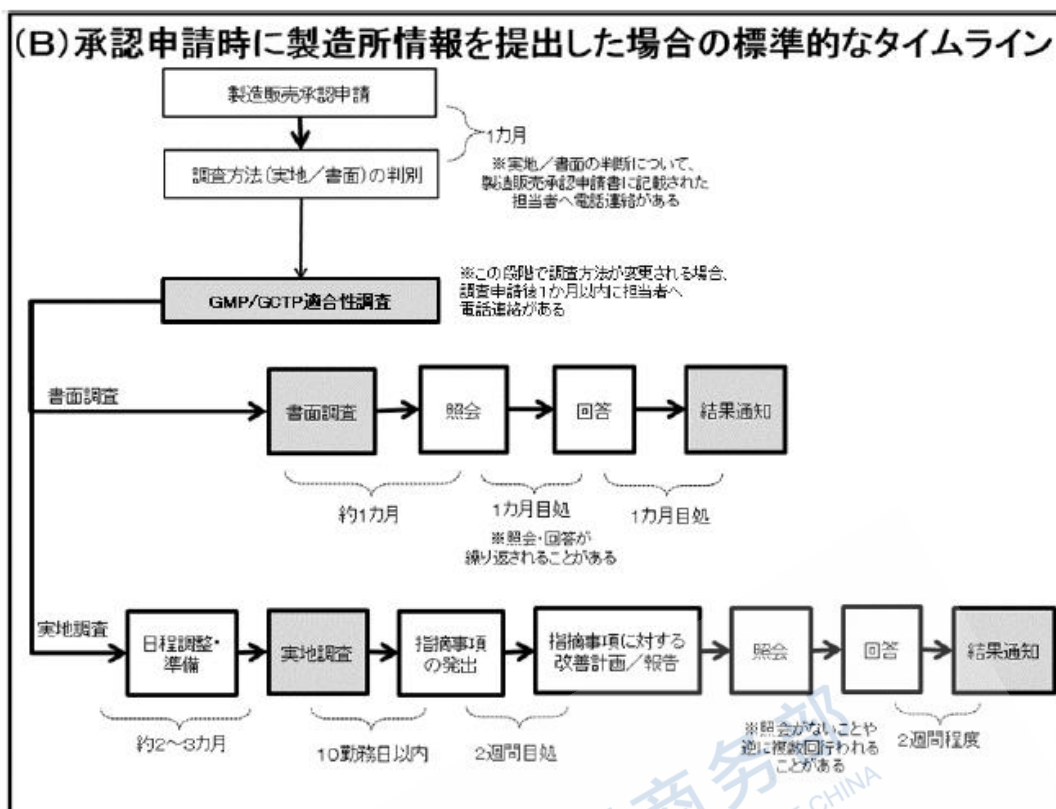


图6 药品注册申请时GMP检查的流程和时间

6.4.3. 注册申请资料要求

关于日本新药注册申请的资料要求可参考以下通知类文件。

《关于药品的注册申请》（日文：「医薬品の承認申請について」），1999年发布，2024年10月9日最新修订药食发1009-(1)。该文件是说明药品注册申请时需要提交资料的最基本通知。

《关于药品注册申请时应注意的事项》（日文：「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」），1999年4月8日公布，说明了注册申请中资料提交的一些具体细节问题，该文件于2024年作了修订，与《关于药品的注册申请》配套执行。随着ICH（国际人用药品注册技术协调会）就通用技术文件（CTD）达成一致，日本厚生劳动省发布了《关于药品批准申请应附资料的处理》（2001年6月21日付医药发第663号），并修订了上述通知的部分内容。

《关于申请新药上市销售的注册申请时应附在批准申请书中的文件的编制要领》（日文：「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要件について」）于2001年6月21日发布，文件经过多次修订（最新修订是在2024年），文件补充完善撰写细节，明确了按照CTD格式编制批准申请书所附资料的要领。

《关于通用技术文件电子化格式》（日文：「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」）。伴随着注册资料的电子化趋势要求，日本药品注册也要求提交eCTD资料。2026年4月起仅受理eCTD v4.0版本，同步遵循的最新要求。需提交的CTD电子数据资料分为5个模块，构成如下：模块1（区域行政信息及说明书相关）：含申请资料目录、申请表、证明性文件（负责人陈述书、GCP/GLP相关资料等）、专利状况、外国使用情况、说明书草案、风险管理制度等。模块2（CTD概要）：含后续模块目录、绪言及质量、非临床、临床相关概括资料与概要。模块3（质量相关文档）：含目录、药品原料药和制剂的详细化学、生产和控制信息。原料药：包括其物理化学特性、生产工艺、结构确证、质量控制标准（如杂质检测）、稳定性数据等；制剂：包括处方开发、生产工艺、辅料控制、制剂质量标准、稳定性研究等。模块4（非临床试验报告）：含目录、试验报告及参考文献；包括药理学：主要药效学、安全药理学等；药代动力学：药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄；毒理学：单次给药毒性、重复给药毒性、遗传毒性、致癌性、生殖毒性等研究。模块5（临床试验报告）：含目录、临床试验一览表、试验报告及参考文献。包括生物药剂学研究报告（如生物利用度和生物等效性试验）、药代动力学研究报告、药效动力学研究报告、有效性和安全性研究报告（包括关键的注册临床试验（III期）报告）、上市后经验（如在其他国家已上市，需提供相关数据）。

除CTD资料外，注册申请时还需额外提交FD申请相关文件、制造销售业许可证复印件、检查申请表、进口相关资料（如适用）、MF注册相关文件（如适用）等。

为便于日本监管部门对药用辅料每日最大使用量进行妥善管理，现已要求申请人在新药注册申请（包括部分变更（即相当于中国的重大变更）申请）中，提交用于计算药用辅料每日最大使用量的换算系数等相关数据。

日本对不同药品类别注册所需资料要求范围有所不同。由于日本的药品分类与中国不完全相同，对文件资料的要求比较细致复杂，建议中国药企在注册申请过程中与日方做好仔细的沟通。

6.4.4. 药品申请注册相关指导原则

日本以指导原则等形式明确了制作药品上市许可注册申请资料时应参考的标准和方法，以确保有效、妥善地进行药品研究和开发。这些指导原则是根据该领域专家组成的研究组的研讨结果制定的。

基于ICH达成的共识，各成员国/地区已相继制定并实施了各种标准与指导原则，使得药品注册申请所需资料的质与量正逐步实现国际趋同。在这种全球化的发展下，日本制药企业结合提高新药开发效率和降低经费的强烈要求，越来越盛行以数据的国际互用为目的的新药开发模式。

随着这种环境的变化，日本也采取了各种应对措施，例如：在日本之外的国家实施的理化试验、稳定性试验、动物试验等非临床试验结果只要符合日本的监管要求，原则上都可以作为注册申请材料被日本官方接受。在满足日本监管要求的基础上，还应评估药品是否容易受到种族因素（内源性和外源性因素）的影响，并在必要时实施桥接实验，如果得出日本以外的国家的临床数据可以外推到日本人的结论，则可以接受该日本以外的国家的数据。由于实际是否可以接受由日本各监管机构决定，因此建议申请人通过PMDA的临床试验咨询来商议桥接的要求。

为提高新药研发效率与速度，并解决相较于其他国家新药批准时间延迟数年（即“药品滞后”）的问题，日本明确了旨在推动国际多中心临床试验的基本思考方式。此外，根据与中日韩监管机构在临床试验方面的合作成果和最新知识，为了在东亚地区顺利实施国际多中心临床试验，日本厚生劳动省公布了《国际多中心临床试验相关基本思考方式（参考案例）》（2021年12月10日事务联络）。

《关于国际多中心临床试验开始前在日本人中进行I期临床试验的基本思考方式》（2023年12月25日厚生劳动省医药食品局审查管理课事务联络）中指出了申请人在考虑日本参与国际多中心临床试验时是否需要I期临床试验时的注意事项。

鉴于药品研发全球化发展，国际多中心临床试验日益广泛规划与实施的背景，日本厚生省发布了《关于国际多中心临床试验计划及设计一般原则的指导原则》2018年6月12日付药生药审发0612-(1)：ICH-E17。该通知指出了规划和设计国际多中心临床试验的一般原则，以提高国际多中心临床试验在世界各地可接受性。

对于已获批的药品在医疗现场出现其适应症或用法、用量以外的使用（即超说明书使用）的情况，原则上应通过申请新的上市许可批准来实现更规范的临床应用。因此，若在以下情形中，申请人能够通过提交的资料证明该超说明书使用的适应症或用法用量已在医学药学领域形成公知共识，则可以无需重新开展全部或部分临床试验，PMDA即可直接对其批准与否作出判断（依据《关于超说明书使用的处方药处理》1999年2月1日付研发第4号·医药审发第104号）。该通知发出后，相应的公知申请提交后获得了PMDA批准。

该药品已在日本之外的国家(指具有与日本同等水平或同等水平的批准制度的国家),下同。中因其适应症等而获得了批准,在医疗领域有相应的实际使用记录,并且可以获取向监管部门提交批准申请所需附的资料。

该药品已在日本以外的国家因其适应症等获得批准,在医疗领域有相应的实际使用记录,并在国际权威学术期刊上发表了具有科学依据的论文或经国际组织评估后的综述等。

通过公共研究项目委托研究等方式实施了临床试验,且其相关成果的伦理性、科学性和可靠性可以得到确认,具备相应试验结果的情况。

申请人在提交药品上市许可批准申请时,附件资料原本必须以日文撰写,但随着监管宽松推进计划的推进,在一定情形下附件资料可以以原文加日文译文摘要等方式,或者直接以英文原文方式提交。

PMDA官网提供了“指导原则”信息整合入口。它集中了与药品和医疗器械审批流程相关的一系列关键指导文件链接,包括ICH指导原则、不同领域(以及跨领域)主题的指导原则。信息提供的领域涵盖了质量、药理、药代动力学、生物统计方面的内容,还包括针对传染病的预防疫苗和血液制品、放射性药品、仿制药/生物类似药、非处方药和指导药品、准药品:上市注册/原料标准/安全性评价、体外诊断用药品、再生医疗等产品、医疗器械/医疗器械注册和认证标准(外部工厂)等产品类别相关内容。

跨领域的指导原则信息包括:伴随诊断药物/儿童及罕见病用药、国际多中心临床试验/真实世界数据(RWD)/纳米药品。

6.4.5. 汉方制剂注册

6.4.5.1. 日本汉方制剂的分类

汉方制剂的处方来源于下列三类:古方(如《伤寒论》和《金匱要略》所载)、后世方(金元明清时期产生)及经验方(在原方基础上加減或独创)。日本的汉方制剂分为两类,处方药和非处方药。

处方药有148个处方被收录于药价标准目录,1980年规定新的汉方处方药获批必须有临床数据支持以后,导致准入门槛提高,没有出现过新注册的汉方处方药。其特点是提取物含量相对于标准汤剂必须达到100%,患者到手价格相对便宜(自己负担比例30%或10%),剂型以颗粒剂为主(散剂和丸剂也都会有提取工艺)。

另外一类就是非处方药,日本监管体系的核心在于批准收录了一批公认安全有效的经典处方,共294个处方,(见《一般用汉方制剂生产销售承认基准》,最新版为药生

发0328第1号，2017年4月1日生效）。任何无依据自行变更的处方，不被认可。该类制剂的注册申报要按照指导非处方药项下分类（8）的要求。其特点是提取物含量相对于标准汤剂50%—100%，因为不适用医疗保险，自己负担药费，患者到手价格相对高些，剂型上多样化，主要有片剂，颗粒剂，液体制剂，散剂，啫喱剂等。

6.4.5.2. 市场准入的决策路径

日本汉方药的市场准入是基于上述“目录管理”思想。产品进入日本市场的路径首先取决于其处方是否被官方收载。

“简化注册”路径（主要途径）：适用于处方收录于《一般用汉方制剂生产销售承认基准》的产品。审批核心在于证明工业化产品与按传统方法煎煮的“标准汤剂”质量一致，通常可豁免复杂的临床试验。该基准收录处方数量已从早期的210方调整并扩充至约294方，其中约148方可用于“医疗用（处方药）”类别。

“完整新药”路径（极少采用）：适用于目录外全新处方。必须按全新化学药标准提供完整的药学、药理、毒理及临床试验数据，耗时漫长、成本极高，近几十年来极少有全新汉方处方获批。

6.4.5.3. 注册申请资料要求

作为处方药申请上市许可时，由于在日本《药机法》的框架下不区分化学药品和天然物医药品的审批申请，所以汉方药适用于与化学药品相同法规及审批制度。

作为非处方药申请上市许可时，汉方药归类于申请类别（8）其他非处方药（批准基准品种等）。此时，有关起源、发现经过等第一项资料，只需要提交其中的“特性与其他药品的比较研究”的资料；有关生产方法，标准和检验方法等的第二项资料，只需要提交其中的“标准及检验方法”的资料；有关稳定性相关资料，只需要提交其中的“长期保存试验”和“加速试验”的资料，无需提交其他项的相关资料。关于与其他药品的比较研究，需要提交与批准基准品种的有效成分和分量比较的对比表。关于生产方法的记载项目，应包括生药的切碎度或粉末度，提取温度/时间/次数，固液分离/浓缩/干燥方法，产量或收率，其他（如杀菌方法、赋形剂的添加等）。关于标准和检验方法，应记载：**a.**性状，**b.**鉴别试验，**c.**杂质（重金属、砷、残留农药等），**d.**干燥失重量，**e.**炽灼残渣，**f.**酸不溶性残渣，**g.**提取物含量，**h.**含量测定方法，**i.**其他。

7. 巴西药品注册技术要求

7.1. 巴西概况

巴西位于南美洲东部和中部，东临大西洋，陆上除智利和厄瓜多尔外，与南美洲所有国家接壤。总面积851.49万平方公里，人口约2.19亿（截至2026年3月）。巴西是拉丁美洲最大的经济体，拥有门类齐全的工业体系和庞大的消费市场，国内生产总值居南美之首，2025年国内生产总值（名义GDP）约2.25万亿美元（按当年价格计算）。2025年中巴医药贸易额64.2亿美元，其中对巴出口51.8亿美元，自巴进口12.4亿美元。巴西国家卫生监督管理局（ANVISA）已正式成为WHO列名的全球基准监管机构（WLA），并达到WHO成熟度四级（ML4）的最高评级，其认证在拉美地区具有重要辐射效应，是中国医药企业布局拉美市场的战略支点。

7.2. 巴西医药管理制度及机构

7.2.1. 医药管理法

巴西属于大陆法系（Civil Law），成文法是其法律的主要渊源，一般情况下判例不具有法律约束力。药品监管由法律（Laws）、法令（Decrees）和国家卫生监督局分管委员会决议（RDC）构成。

巴西政府历来高度重视药品安全监管的法律体系建设，早在1976年便颁布了具有里程碑意义的《第 6.360/1976 号法律》，首次从法律层面对药品的研发、生产、经营及使用进行了全流程规范，标志着巴西药品监管正式进入法制化阶段。此后，巴西陆续出台了一系列配套法规，对产品分销与管控进行规范。特别需要补充的是，1999年颁布的《第 9.787/1999 号法律》（仿制药法）极大地改变了市场格局，它不仅确立了仿制药的法律定义，还规定了其与原研药在生物等效性基础上的互换性要求，是当前中国医药企业出海巴西必须遵循的核心准则之一。巴西药物监管相关的主要法律法规包括：

表5 巴西药物监管相关的主要法律法规

法律	主要内容
《第5.991/1973号法律》 (Law 5.991/1973)	规范药品及相关产品的分销、销售和管控。
《第6.360/1976号法律》 (Law 6.360/1976)	为药品监管的主要法律，涵盖药品生产、商业化、广告、标签、质量控制和处罚。
《第6.437/1977号法律》 (Law 6.437/1977)	规定违反巴西卫生法律法规的处罚。
《第9.294/1996号法律》 (Law 9.294/1996)	对特定产品的使用和推广施加限制。
《第9.787/1999号法律》 (Law 9.787/1999)	对仿制药进行规范。

巴西的药品监管逻辑在实务中主要分为三个核心部分：

一是预先登记与准入措施。规定制药商在生产任何新药前必须向国家卫生监督局（ANVISA）提出申请，提交包含名称、成分、风险类别及详尽临床测试报告在内的技术卷宗。

二是正式注册的法律与技术审查。不仅要求企业具备运营许可证（AFE）和完整的药品生产报告，还涉及理化药理分析、标签包装管理以及极其关键的药品价格报告，后者由药品市场规则委员会（CMED）根据《第 10.742/2003 号法律》进行严格审计。

三是登记后的持续监管。规定任何涉及药品成分、名称或包装的变更必须预先获批，制药商须接受政府机构的随时抽样检测，严厉打击任何违规行为，确保上市后药品的安全可控。

在特殊项目监管方面，巴西展现了与国际接轨的灵活性。针对严重疾病且缺乏替代疗法的临床需求，巴西实施“同情用药项目”，其核心监管依据为《第 38/2013 号 RDC》，允许在特定条件下使用尚未在巴西注册的创新药物。

旨在推动本土化生产与技术转移的产品开发伙伴关系（PDP）项目，则以2024年颁布的最新管理规范《第 4.472/2024 号 GM/MS》为准绳。此外，为进一步缩短创新药入巴周期，巴西近年来全面推行基于《第 741/2022 号 RDC》和《IN 289/2024》指南的信赖机制（Reliance Pathway），允许ANVISA通过引用等效外国监管机构（Equivalent Foreign Regulatory Authorities, AREEs）的评估结果来优化审批流程。这一系列由基础大法、专项RDC及最新信赖机制构成的法规体系，共同塑造了巴西的医药监管环境。

7.2.2. 监管机构

巴西医药监管体系由卫生部及下属独立机构、专项委员会共同构成，各部门在政策制定、技术审评、市场准入及知识产权保护等方面承担明确的法定职能。巴西卫生部（Ministry of Health）是主管全国医疗产业并制定卫生公共政策的最高行政机构，负责统一卫生系统（SUS）的统筹运行与疾病预防规划。其职能不仅涵盖宏观政策的顶层设计，还通过实施产品开发伙伴关系（PDP）等战略性项目，推动跨国技术转移与产业合作，以保障公共卫生目标及关键药品的供应安全。

在技术监管领域，巴西国家卫生监督管理局（ANVISA）是卫生部体系内独立运作的最高管理机构。自 1999 年设立以来，该局负责全国药品、医疗器械及相关卫生产品的生产、销售、监管与处罚。ANVISA 的监管标准高度对标国际，于 2016 年成为国际

人用药品注册技术协调会 (ICH) 成员, 并于 2021 年 1 月正式加入药品检查合作计划 (PIC/S)。截至 2026 年, ANVISA 已正式获得 WHO 列名的全球基准监管机构 (WLA) 认证, 并达到成熟度四级 (ML4) 的最高评级。这标志着其在药品全生命周期的科学监管能力已处于国际领先地位。

此外, 药品市场规则委员会 (CMED) 承担着巴西药品价格监管的核心职能。根据相关法律规定, CMED 负责核定药品的最高零售限价并监督市场秩序。在实务流程中, 药品在获得 ANVISA 的技术审批后, 必须经由 CMED 核准价格方可正式进入商业流通渠道。同时, 巴西专利局 (INPI) 负责医药领域专利的审查与核准工作。通过卫生部、ANVISA、CMED 与 INPI 的多维协同, 巴西构建了一个覆盖准入、定价及产权保护的全生命周期监管体系。

7.2.3. 市场准入前置条件

在提交药品上市注册申请之前, 外国制造商及其巴西本地合作伙伴必须首先完成一系列企业级的资质认证和许可申请。这些是进入巴西市场的“入场券”, 任何缺失都将导致后续所有工作的停滞。

7.2.3.1. 企业运营授权与巴西注册持有人

在巴西法律框架下, 任何药品的注册申请均须由设立于巴西境内的公司提出, 且该公司必须持有 ANVISA 颁发的公司运营许可 (AFE - Autorização de Funcionamento de Empresa)。AFE 是由 ANVISA 颁发的、允许一家公司在巴西境内从事受卫生监管产品 (包括药品的生产、分销、进口等) 相关活动的许可证。对于希望将产品出口到巴西的外国制造商而言, 其指定的巴西进口商或授权代表必须持有有效的 AFE。

在巴西法律框架下, 任何药品的注册申请必须由设立于巴西境内的合法实体提出, 且该实体必须持有由 ANVISA 颁发的公司运营许可 (AFE - Autorização de Funcionamento de Empresa)。AFE 是 ANVISA 颁发的、允许企业在巴西境内从事受卫生监管产品 (涵盖药品的生产、分销、进口、存储及运输等) 相关活动的法定准入证, 是针对“企业主体”而非“具体产品”的授权, 证明了该公司的运营场所、设施设备及管理体系符合基本的卫生合规要求。对于涉及受控物质 (如麻醉药、精神药品及 2026 年最新开放的医疗大麻生产) 的活动, 企业还须额外获得特别授权 (AE - Autorização Especial)。

根据 2024 年 5 月 8 日正式实施的 RDC 860/2024 决议, 巴西对 AFE 的管理进行了重大精简与行政去标化。最新规定已彻底取消了 AFE 的“定期续期”制度, 实

现了一次获证、持续有效的长效管理，极大减轻了企业的行政负担。同时，新规引入了“即时生效”机制：对于公司名称、技术负责人或非生产地址变更等申请，只要相关信息已在地方或市级卫生许可证中完成更新，企业在 ANVISA 系统提交申请后即可实现自动化审批或即时生效。此外，自2026年3月16日起，AFE 的所有申请及变更已全面迁移至 Solicita 系统，实现了全流程的数字化操作。在申请材料方面，企业需递交法律证明（CNPJ）、技术负责人（RT）资质、经过审核的设施平面图以及质量管理体系（QMS）文件，并重点说明计划从事的活动范畴（如“药品进口”）。

在费用成本方面，ANVISA 对 AFE 的申请及变更根据企业规模（Group I 至 IV）实行分级收费。对于大型跨国药企（Group I），运营许可的申请费用目前基准范围在 11,714.40 巴西雷亚尔至 26,593.50 巴西雷亚尔之间，该费用每年会根据巴西通胀指数（IPCA）进行微调。

虽然 ANVISA 致力于审批现代化，但 AFE 的首次审批时间通常仍需数月，期间涉及严格的文件审查，且针对高风险类别的活动，ANVISA 保留对申请企业进行现场核实或启动地方卫生机构协同核查的权利。

对于境外医药企业而言，指定巴西注册持有人（BRH）是进入当地市场的强制性前置条件。由于外国公司无法直接与 ANVISA 进行行政对接，BRH 作为该产品在巴西的法定注册所有者（Detentor do Registro），承担着双重职责：一方面作为沟通桥梁，负责所有行政与技术卷宗的递交及缺陷信（Deficiency Letter）回复；另一方面，BRH 则是质量安全的第一责任主体，对进口合规性、境内分销渠道、上市后警戒（Pharmacovigilance）及产品召回负有全部法律责任。

7.2.3.2. 良好生产规范（GMP）认证

巴西对药品的生产质量有着极高的要求。所有在巴西上市的药品，其生产场地都必须通过ANVISA的良好生产规范（GMP）认证，即获得CBPF（Certificado de Boas Práticas de Fabricação）证书。

CBPF是产品注册申请的强制性先决条件。没有有效的CBPF，ANVISA将不会受理任何药品的上市申请。这意味着外国制造商的生产设施必须接受ANVISA的审查，并证明其质量体系和生产过程符合巴西的标准。

获得CBPF通常需要经历两个阶段。首先，制造商需向ANVISA提交一份详尽的GMP文件包，包括质量手册、场地主文件（Site Master File）、关键SOP、验证报告等。ANVISA进行文件审查后，通常会安排检查员前往生产场地进行为期数天的现场检查。检查范围

覆盖从物料管理、生产过程控制、质量控制实验室到设施、设备和人员管理等全流程环节。

GMP认证是整个市场准入流程中最耗时、成本最高的环节之一。从提交申请到完成现场检查并最终获得证书，整个周期可能长达18至24个月。制造商不仅需要支付高昂的检查费用，还需承担检查员的差旅费用，并投入大量资源准备检查。在提交检查申请约6个月后，ANVISA可能会安排现场检查，检查结束后约45至60天做出审批决定。因此，尽早启动GMP认证流程对于确保项目时间表至关重要。

对于海外工厂，ANVISA可能派出本国检查员，或认可其与巴西有互认协议的国家监管机构的检查报告。作为PIC/S成员机构，ANVISA现在大力推行RDC 606/2022及相关执行指南。如果中国工厂在近期通过了美国FDA、欧盟EMA或其他AREEs（等效监管机构）的现场检查，ANVISA倾向于通过远程文件审核（Desk Review）颁发CBPF，而无需派遣巴西检查员来华，这使获证周期从原来的1.5-2年缩短至6个月左右。ANVISA还会进行上市后的定期或不定期飞行检查，以确保持续的合规性。

在完成企业资质和GMP认证等前置工作后，便可正式启动向ANVISA提交产品上市注册申请的核心流程。

7.3.巴西药品注册制度

拟在巴西市场供应的药品，必须依照法定程序取得ANVISA颁发的上市许可。根据产品的创新程度、临床需求及安全性，该许可体系进一步细分为一般注册程序与快速注册程序。在当前监管环境下，ANVISA愈发强调审评流程的透明度与国际协调性，尤其在通过“信赖路径”加速创新药准入方面展现出高度的灵活性。

7.3.1. 药品分类管理

巴西对药品实行严密的源头规范与分类管理，通过包装标识（条纹管理）、处方权限和注册路径的多维监管确保公众用药安全。

在包装视觉标识层面，巴西主要通过“条纹（Faixas）”制度进行风险分级：常规非处方药（MIP/OTC）无需条纹标识；红色条纹标识普通处方药，需凭医生处方购买；黑色条纹则标识监管级别最高、具有高度致瘾性或副作用的精神类受控药物。此外，根据巴西仿制药法（《第9.787/1999号法律》），仿制药（Genéricos）包装必须加印显著的黄色色块及蓝色“G”字标志。

针对不同风险等级的管控药品，巴西卫生部进一步通过颜色区分的处方单（Receitas）实施精细化流向管控，这常被业界通俗地与药品类别对应。其中，“黄色处方（A类）”

专门用于管理政府监控最严的阿片类止痛药及极易成瘾的麻醉药物；“蓝色处方（B类）”涵盖了部分改变大脑功能、调节情绪的心理药物（如部分苯二氮卓类）；而“白色处方（C类）”则主要覆盖抗抑郁药、免疫抑制剂以及需特殊登记的抗生素品种。这种结合包装条纹与处方颜色的多维度分类模式，不仅显著提升了公众的用药安全性，也确保了高风险药物在流通环节的全流程可追溯。

巴西的药品注册分类众多，ANVISA不仅仅从化学、生物、草药对药品注册路径进行分类，还根据药品的风险等级、技术属性和注册要求将其细分为以下类别：**a.化学创新药（Novos）**指含有巴西尚未注册过的活性成分的合成或半合成药品。需递交完整的临床前和临床研究卷宗。**b.仿制药（Genéricos）**在生物等效性上可与参比制剂（Reference）互换的药品，即与参比制剂具有相同的活性成分、含量、剂型、给药途径、用法用量和适应症，但在产品规格、有效期、包装、标签及辅料的使用方面可有所差异。包装必须加印黄色“G”标，不准使用商品名，且当地医生开具的处方也必须使用非通用名称。**c.类似药（Similares）**又称“品牌仿制药”。通过等效性测试后可申请“可互换（Interchangeability）”身份，可在终端零售环节替代原研药，在巴西市场占有率极高。**d.生物制品（Biológicos）**涵盖生物创新药及生物类似药（Biosimilars）。监管极其严格（RDC 55/2010），2026年起推行优化评估。**e.特定治疗药（Específicos）**由特定目录限定的特定治疗药物：ANVISA特殊规定的14类药物，不得按照新药、改良新药、类似药物和仿制药的路径进行注册的药物，需按照特定治疗药物进行注册。**f.通知类药物（Notificados）**低风险药物。无需前置审批，企业在系统备案（Notify）即可上市。如：特定外用酒精、轻微外用药。**g.非处方药（MIP (OTC)）**经评估安全性高，无需医生处方即可购买。2025年更新了《非处方药豁免目录》。**h.草药及传统药（Fitoterápicos）**指以天然植物为原料制成的药品。分为“注册制”与“备案制（低风险）”。**i.动力化药物（Dinamizados）**包含顺势疗法（Homeopathic）、人类智慧学（Anthroposopic）药物等。**j.放射性药品（Radiofármacos）**用于诊断或治疗的含放射性核素产品。受 ANVISA 与核能委员会（CNEN）双重监管。**k.医用气体（Gases Medicinais）**，如医用氧气、吸入麻醉气等。2024年颁布了专门的 GMP 规范（IN 301/2024）。

除了这11类正式药品（Medicamentos）外，ANVISA近年来在管理中还特别关注两类药品：**a.大麻类产品（Produtos de Cannabis）**，目前仍通过“卫生授权（Sanitary

Authorization)”而非“正式注册”管理。b. 先进疗法产品(Produtos de Terapia Avançada), 针对基因治疗、细胞治疗等, 由专门的 GGBIO 办公室负责审批。

7.3.2. 资料格式与 eCTD 递交要求

巴西已全面对接国际技术要求, 要求药品注册资料按照 CTD (通用技术文档) 格式编写, 并必须通过 eCTD 系统进行全流程电子化递交。申请人需提交涵盖质量、非临床及临床研究的详尽数据。

在模块一行政文件中, 包含一份极具巴西特色的“药品注册申请理由书”, 需详述该药品进入巴西市场的临床必要性及拟定价格的合理性。

在语言政策上, 目前 ANVISA 已允许模块二至模块五的技术报告使用英文资料, 但产品标签、说明书及核心行政文件仍需提交葡萄牙语译文。

7.3.3. 原料药 CADIFA 制度

巴西原料药 CADIFA (原料药主文件审评证明) 制度是 ANVISA 为规范活性药物成分 (DIFA) 在制剂中的应用、提升药品全生命周期质量与安全性而建立的专项注册与审评流程。该制度源于 ANVISA 与制药行业长期的技术探讨, 通过整合原料药主文件 (DIFA)、集中评估程序 (CADIFA) 以及 GMP 认证要求, 构建了全新的原料药监管框架。

与欧盟 CEP 证书或美国 FDA 的 DMF 备案模式有所不同, CADIFA 采用独立且集中的审评机制。原料药持有人 (DIFA Holder) 直接与 ANVISA 对接, 完成从资料递交到获证的全流程。一旦获颁 CADIFA 证书, 该原料药即可被多个下游制剂厂家的注册申请关联引用, 无须在不同制剂申报中重复审评。这种机制极大程度地消除了行政资源的冗余, 显著降低了制剂企业的申报成本与时间周期。

在法律依据方面, 自2020年4月1日起实施的 RDC 359/2020、RDC 361/2020 及 RDC 362/2020 共同构成了该制度的基础, 分别对集中评估程序、上市申请及上市后变更的关联, 以及涵盖植物提取、化学合成、发酵及半合成工艺的境外生产设施 GMP 审计程序作出了详尽规定。

在技术执行层面, CADIFA 的申请需通过 ANVISA 在线电子系统完成, 并要求提交符合 CTD 结构 (模块 1 至模块 3) 的详尽技术文件。目前 ANVISA 接受英文版技术资料且不收取注册费用, 这为全球原料药供应商, 尤其是具备合规优势的中国原料药企业进入巴西市场提供了高效且低门槛的准入路径。

7.3.4. 生物制品与生物类似药的上市注册

ANVISA 对生物制品和生物类似药（Biosimilars）设立了独立于常规化学药的监管框架。该体系以 RDC 55/2010 为核心基石，并于 2024 年颁布的 RDC 875/2024 进行了重大修订与简化，旨在通过对标国际标准（如 ICH 和 WHO），加速高价值生物药的准入。

7.3.4.1. 监管框架、分类与注册路径

根据巴西法律，生物制品是指通过生物技术手段（如重组 DNA、细胞培养、提取等）生产的药物。ANVISA 在行政分类上将其严密划分为两类：

（1）新生物制品（Produto Biológico Novo）

指在巴西尚未注册过的创新生物药（原研药），通过“个体开发路径”（Individual Development Pathway）注册。这意味着申请人需要提交一个完整的注册档案。至 2026 年，ANVISA 对此路径的要求已全面对接 eCTD 格式：

质量部分：需提供极其详尽的生产工艺表征、工艺验证、杂质谱分析及至少 12 个月的长期稳定性数据。

非临床与临床：需覆盖完整的 I、II、III 期临床试验。需注意：针对创新药，ANVISA 维持高标准审计，通常要求针对不同适应症提供充分的安全性和有效性证据。

（2）生物制品（Produto Biológico）

指含有已注册活性成分的后续生物药，主要通过“可比性路径（即生物类似药路径）”（Comparability Pathway）进行注册。生物类似药是 2024-2026 年变革最为显著的领域。根据 RDC 875/2024，巴西已显著简化了生物类似药的开发要求：

国际参照药的使用：突破了以往必须使用“巴西本地采购参照药”的限制。现在明确允许使用在 AREEs 市场采购的参照药，仅需通过桥接实验（Bridging Study）证明其一致性，极大降低了企业的采购成本。

临床试验豁免机制：新规允许在技术可行且科学依据充分的前提下，豁免部分临床研究（甚至包括 III 期临床），转而通过高灵敏度的理化表征和体外功能实验来证明生物相似性。

适应症外推（Extrapolation）：与早期要求“各适应症独立数据”不同，目前巴西已全面接受适应症外推原则。只要在一项临床研究中证明了相似性，且作用机制（MoA）相同，即可申请外推至参照药的所有适应症，无需逐一进行 III 期试验。

7.3.4.2. 基于信赖机制的注册路径（Reliance）

根据 IN 289/2024 指南，生物制品和疫苗现已纳入优化审评队列。若该生物药已获得美国 FDA、欧洲 EMA 或 WHO 预认证，申请人可向 ANVISA 申请信赖模式审评。在该模式下，ANVISA 会重点参考 AREEs 的审评报告，将原有的生物药长周期审评大幅缩短。同时，自2026年3月16日起，所有生物药相关的临床研究申请（DDCM）已全面迁移至 Solicita 数字化系统，实现了审批状态的实时透明追踪。

7.3.4.3. PDP 项目下的生物药准入

对于重磅单克隆抗体（如阿达木单抗、曲妥珠单抗等），通过 PDP（产品开发伙伴关系）路径进入巴西仍是战略优选。在这种模式下，企业通过向巴西公共实验室转让技术，可以获得长达10年的政府订单保障，还能在 ANVISA 审评中获得优先序列，是生物类似药实现超大规模放量的核心通道。

7.4.巴西药品审批程序

拟在巴西市场供应的药品必须获得 ANVISA 的上市许可，根据产品的临床价值、创新属性及外部监管状态，审批路径主要分为一般注册程序与快速注册程序。

7.4.1. 一般注册程序

在实际操作中，一般注册程序的审评周期官方定为 365 日。在该程序下，产品在获得正式受理后，首先由新药、研发和临床办公室（GEPEC）对安全性、有效性和质量数据进行深度技术审评；随后，巴西药物市场监管委员会（CMED）将对拟定价格的合理性进行讨论。由于巴西实行严格的价格管制，定价核准往往是决定品种能否成功准入的关键。最后，在完成工厂 GMP 核查及样品注册检验后，由 ANVISA 作出最终审批决定。

7.4.2. 快速注册程序

为了优化准入效率，巴西积极推行快速注册程序，建立针对“等效外国监管机构（Equivalent Foreign Regulatory Authorities, AREEs）”的信赖机制。若相关药品已获得等效外国监管机构的注册授权，申请人可利用其评估结果申请加速审评，审评周期可缩短至 120 日。该路径尤其适用于获得巴西孤儿药认定的品种，极大地降低了国际创新药进入巴西市场的制度性成本。适用于药品的AREEs涵盖了欧、美、澳、英等6个国家或地区的监管机构以及世界卫生组织，具体包括：欧洲药品管理局（EMA），加拿大卫生部（Health Canada），世界卫生组织（WHO），瑞士药品监管局（Swissmedic），英国药品和保健品管理局（MHRA），美国食品药品监督管理局（FDA），澳大利亚治疗用品管理局（TGA）。

7.4.3. PDP 项目

除了常规注册路径，巴西还通过产品开发伙伴关系（**Productive Development Partnerships, PDP**）项目为企业提供差异化的市场准入选择，旨在通过技术本土化降低公共医疗成本。根据 2024 年颁布的最新监管文件《第4.472/2024号 GM/MS》，私营企业可向巴西公共机构或科学、技术与创新机构，转移生产关键医药产品所需的知识产权和技术，以换取巴西卫生部在一定期限内的优先采购权，且相关采购豁免公开招标。企业可借此获得巴西政府对其产品的长期优先采购承诺，不仅能实现快速的市场准入、稳定的市场供应，更有助于深化本地产业联系、提升长期市场地位。

在巴西产品开发伙伴关系（PDP）项目框架下，私营实体（技术转让方）的组织结构可根据各参与方的资源禀赋与技术优势，演化为多元化的协作模式，如下表所示：

- a. 跨国药企与巴西本土企业协同，原料药由巴西本土企业负责生产供应。
- b. 由单一具备原料药自产能力的巴西本土制药企业独立参与。
- c. 巴西本土企业与另一家独立运营的巴西本土原料药生产企业协作参与。
- d. 巴西本土企业与两家及以上巴西本土原料药生产企业组成的联合体共同参与。
- e. 两家及以上巴西本土企业组成的联合体与单一巴西本土原料药生产企业协作参与。
- f. 跨国药企主导参与，其原料药生产环节由其在巴西境内设立的子公司承担。
- g. 跨国药企主导参与，但其原料药生产环节由另一家独立的巴西本土企业承担。
- h. 仅由具备关键技术输出能力的单一巴西本土原料药生产企业作为技术提供方参与。

表6 巴西PDP项目合作模式

模型类别	技术来源主体	原料药供应主体	制剂生产主体
本土垂直整合模式 (b,c,h)	巴西本土企业/公共机构	巴西本土企业	巴西本土企业
国际技术转移模式 (a,g)	跨国企业/中国企业	巴西本土企业	巴西本土企业
跨国子公司(f)	跨国企业/中国企业	技术方在巴子公司	巴西本土企业

从项目审批程序上来看，PDP项目必须向巴西卫生部提出申请，巴西卫生部在评估后将评估结果发布于巴西卫生部官方网站。《第 4.472/2024 号 GM/MS》规定了一系列申请标准，主要包括：**a.**相关合作产品/技术解决方案被纳入“卫生领域生产与技术挑战矩阵（**Matrix of Productive and Technological Challenges in Health**）”；**b.**相关合作产品已取得上市许可，或具备提交上市许可申请的前景；**c.**不存在影响拟议合作安排

的专利限制，或该等限制将在自 PDP 项目提案提交之日起 36 个月内失效；d.合作产品高度依赖进口，或预计合作产品将在巴西国内停止生产。

7.4.4. 同情用药项目

针对严重或危及生命且缺乏有效替代疗法的疾病，巴西专门设置了“同情用药项目（Compassionate Use Program）”作为特殊准入窗口。该项目旨在为患有严重和/或危及生命、致残性疾病患者，且相关疾病不存在巴西境内已注册药品的满意替代治疗方案的情况下，提供尚未在ANVISA注册、尚未在巴西商业化，或正在临床试验中的新药的个人使用机会，在履行特定监管义务的前提下，可显著缩短急需患者获取药物的周期。

虽然该路径不强制要求完整的临床试验数据，但申办方必须事先获得 ANVISA 签发的“同情用药特别通知”（CEE-UC），ANVISA对同情用药项目的批准为针对某个病人的许可，不得转让。在执行层面，巴西实施严格的年度报告管理制度，申办方有责任根据医生的判断，从患者受益角度，免费向患者提供同情用药项目全程药物治疗，并就治疗进展、中止原因及最终结果履行通报义务。申办方须自ANVISA批准申请之日起按年度向ANVISA提交同情用药项目报告，并须在项目结束后90日内提交最终报告。如治疗在计划期满前不再继续进行，申办方须向ANVISA通报并经其批准，且需要在治疗中止后60日内向ANVISA说明不再继续进行的原因。

8. WHO药品预认证技术要求

8.1.WHO药品预认证概述

世界卫生组织药品预认证（WHO Prequalification of Medicines Programme, PQ）起始于2001年，其成立目的是确保利用联合国机构（如UNICEF、PAHO）及全球基金（Global Fund）等国际组织采购高质量的药品，以便更好地服务于发展中国家的患者。WHO PQ项目既关注药品的质量、有效性和安全性（SEQ），也关注药品的可及性与可负担性。通过WHO PQ 认证是国内药品生产企业进入国际组织采购平台的“门槛”，了解WHO PQ 的程序和相关要求，有助于提升企业的质量管理体系与国际竞争力，也为各国药品监管机构完善相关药政法规提供了关键的技术参考。

作为促进全球优质药物公平获得的核心机制，WHO PQ认证优化了国际援助资金的利用率，使数百万艾滋病、结核病或疟疾患者能够得到治疗，近年来也惠及了被忽视的热带病（NTDs）和生殖健康患者。该项目目前的主要资助方包括联合国国际药品采购机制（UNITAID）以及比尔和梅林达·盖茨基金会。在财务可持续性方面，WHO PQ项目已成功从依赖捐赠转向“用户付费”模式，自2013年9月1日起正式实行收费制度，并历经 2017 年及后续多次修订，目前已实现覆盖项目预算 50% 以上的自筹目标。截至2026 年，PQ 进一步强化了基于信赖机制（Reliance）的审评模式，对于位于 WLA（WHO 列名监管机构）评级国家的企业，其审评路径已得到显著优化与加速，极大缩短了创新药物在全球范围内的临床应用周期。

8.2.WHO药品预认证审评

8.2.1. 药品预认证范围

WHO 药品预认证的范围具有动态调整的特点，其核心准入标准取决于全球公共卫生的紧迫需求以及国际援助资金的优先投放领域。可以提交预认证的FPPs & APIs邀请表达意向书（Invitations for Expression of Interest, EOIs），仅限于在PQ网站上发表的EOIs中的药品。确保了有限的审评资源能够精准覆盖对中低收入国家最具临床价值的品种。

截至2025年12月，PQ项目的覆盖领域已从最初的传染病防治扩展至更广泛的慢病管理及突发公共卫生应对体系。目前可接受申报的治疗领域已由传统的8个治疗领域进一步扩充，主要包括：艾滋病（HIV/AIDS）、疟疾、结核、生殖健康、流感、儿童急性腹泻（硫酸锌制剂）、被忽视的热带疾病（NTDs）、乙型和丙型肝炎。

此外，为应对全球疾病谱的变化，WHO近年来显著加大了对非传染性疾病（NCDs）及耐药性（AMR）领域的投入。目前，胰岛素及其类似物（针对糖尿病）、部分核心肿瘤药物（如针对乳腺癌和宫颈癌的单抗品种），以及关键的抗生素品种已成为 EOI 清单中的常驻类别。针对国际突发公共卫生事件，WHO 还会通过紧急使用清单（EUL）程序，动态纳入相关的抗病毒药物及支持性治疗产品。企业需实时关注官网更新，以确保申报品种符合最新的全球战略采购导向。

8.2.2. 药品通过预认证（列入认证目录）的途径

（1）标准审评路径（Full Assessment）

主要针对尚未获得高级别监管机构批准的仿制药。该路径要求 WHO PQ 审评员对企业的申报资料（涵盖药学、生物等效性等）进行全面技术审评，并由 WHO 检查员对生产场地进行实地或远程 GMP 符合性检查。

（2）简化审评路径（Abbreviated/Simplified Procedure）

适用于已获得 WHO 列名监管机构（WLA，即原 SRA）批准的创新药及仿制药。WHO 会充分利用 WLA 已经完成的审评结论，重点关注产品在目标使用地区的适用性（如热带气候条件下的稳定性数据）。

（3）特定的国际协作程序

包括通过美国 FDA 的 PEPFAR 批准或暂定批准（Tentative Approval）的药品，以及通过欧洲药品管理局（EMA）的 EU-M4All 程序（即原 EMA article 58）给出肯定科学意见的药品。此外，WHO 近年来大力推广协同注册程序（CRP），允许各国监管机构直接利用 PQ 的审评结果加速本国注册，形成了“一次预认证，全球多国准入”的效应。

8.2.3. 从 SRA 向 WLA 的监管体系转型

根据世卫组织药品标准专家委员会（ECSP）的建议，全球药品监管体系已完成从“严格监管机构（SRA）”向“WHO 列名监管机构（WLA）”的正式过渡。截至 2026 年，传统的 SRA 成员（如美国 FDA、欧洲 EMA、日本 PMDA 等）已被自动纳入过渡期 WLA 清单。新的监管机构加入 WLA 将通过全球基准工具（Global Benchmarking Tool, GBT）评估，旨在打破过去以“地区”划分监管水平的局限，但其监管体系必须通过 GBT 评估并达到成熟度四级（ML4）的最高评级。

此外，WLA 的认定还需经过严格的性能评估过程（Performance Verification Process），和公众咨询，以确保其审评和检查结论具有高度的可信度和透明度。这一

转型不仅促进了全球监管的一致性，也为如巴西 ANVISA、新加坡 HSA、印尼BPOM、中国NMPA 等新兴的高水平监管机构提供了平等进入全球基准序列的机会，丰富了 PQ 体系下的信赖资源池。

8.2.4. 药品预认证程序

药品预认证主要包括三部分，分别为质量审评，涵盖原料药（API）和制剂（FPP）的药学研发、生产工艺、质量控制及稳定性研究；有效性和安全性审评：侧重于生物等效性（BE），生物等效性豁免（Bio waivers）申请；和GMP检查（API, FPP 生产场地及 BE 试验CROs）。

8.2.5. 药品预认证的主要结果

产品通过预认证后，其核心成果将通过 WHO 官方平台公示，主要包括：**a.通过认证的药品名单Prequalified Lists**：定期更新的通过认证的制剂（FPP）、原料药（API）及体外诊断试剂（IVDs）名单。**b.QC 实验室名单**：通过 WHO 预认证的第三方质量控制实验室名单。**c.WHO 公开审评报告（WHOPAR）**：披露产品技术审评摘要（不含商业机密）。Part 1-8 涵盖了从产品摘要、规格、说明书（SmPC）、患者信息、标签到科学讨论及认证前后变更的完整轨迹。**d.WHO 公开检查报告（WHOPIR）**：公布针对生产场地（API/FPP）、CRO 机构及QC实验室的GMP/GCP检查结论摘要。

世界卫生组织公布下列场地的 WHOPIR: 原料药生产场地, 制剂生产场地, 进行 BE 研究或其他临床研究的合同研究组织（CRO），质量控制实验室。

公布符合相关良好规范的生产企业的 GMP 检查报告摘要（报告中给出检查过程中观察到的结果摘要，但不包括机密/专利信息）

8.2.6. 药品预认证指导原则

药品预认证指导原则由 WHO 药剂专业委员会（ECSP）批准并发布在系列技术报告Technical Report Series (TRS)中，申报需严格遵循 WHO TRS 最新增刊，另外可以参考 ICH 最新指南（如已更新至2026年版本的ICH Q2(R2),Q3A/B等）其他国家和地区的要求，如USFDA, EMA。如遇PQ指导原则与其他原则不一致时，应以PQ指导原则为准。

8.2.7. 申报资料范本（MD）

WHO 提供 以CTD格式展示的药品申报资料范例（Model Dossier, MD），采用通过认证的左炔诺孕酮 0.75 毫克片剂作为样本，体现PQ 对提交资料的基本要求。MD 包括填写的申请表格（QIS质量信息摘要 和 QOS-PD药学质量总体综述）以及 CTD 模

块 3 中要求提交的填写规范。但是 MD不能反映 PQ 的所有要求，主要用作培训目的，不能涵盖针对生物制品、复杂制剂或最新杂质控制（如亚硝胺类）的所有前沿要求。

8.2.8. WHO 药品预认证审评中对辅料的要求

WHO对辅料的监管核心是安全性、成熟度与药典符合性，目前主要参考FDA、EMA的要求。

首先WHO PQ认证不接受使用创新辅料。创新辅料是指第一次用于药物生产的辅料，或是首次用于新的给药途径的辅料，或是所用的量超过常用的辅料剂量。以上情形在WHO PQ 认证中是不被接受的。这样规定是考虑到WHO PQ认证的对象主要是仿制药，不需要采用创新辅料，并且受WHO的资源限制，不太可能去审评创新辅料。

其次对于提交WHO PQ 认证的制剂，应使用PQ 认可的药典所收录的辅料（着色剂，香精除外），PQ认可的药典有英国药典（BP）、欧洲药典（EP）、美国药典/国家辅料集（USP-NF）等。

8.3. WHO药品预认证原料药审评

原料药生产企业可以两种方式参与药品预认证项目，一种作为制剂（FPP）申报的组成部分（APIMF程序）申请，另一种则是申请原料药本身的独立预认证（API PQ）。

8.3.1. 关于原料药和药品制剂预认证

原料药生产企业可以两种方式参与药品预认证项目：

（1）原料药主控文件程序（Active Pharmaceutical Ingredient Master File, APIMF Procedure）

APIMF是作为制剂（FPP）申报的组成部分，文件编号为APIMFXXX。该程序下，API审评从相关联的FPP被通过进入审核阶段开始，质量审评要求参照ICH和PQ指南，GMP现场检查视风险评估决定，不单独收费（作为FPP PQ费用的一部分），不公开，批准后的变更随FPP变更申报。

（2）原料药独立预认证（API Prequalification）

API独立预认证是独立的认证程序，文件编号为WHOAPI-XXX。该程序下，API认证申请被通过进入审核阶段即开始审评，质量审评要求参照ICH和PQ指南，需要GMP现场检查（现场或远程核查），需缴纳独立评审费，公开列入WHO PQ官方目录（API List），独立修订，部分关联FPP需要联动。

表7 原料药主控文件两种用途对比

	APIMF Procedure	API Prequalification
文件编号	APIMFXXX	WHOAPI-XXX &APIMFXXX
在制剂认证中的应用	是（仅限关联的 FPP）	是（可支持多个 FPP）
审评开始时间	从相关联的 FPP 被通过进入审核阶段开始	从 API 认证申请被通过进入审核阶段开始
质量审评要求	参照 ICH 和 PQ 指南	参照 ICH 和 PQ 指南
GMP 现场检查	视风险评估决定	需要（现场或远程核查）
收费	无（作为 FPP PQ 费用的一部分）	有，需缴纳独立评审费
公开性	不公开	需要，列入 WHO PQ 官方目录 (API List)
批准后的变更	随 FPP 变更申报	独立修订，部分关联 FPP 需要联动

针对艾滋病（HIV）、结核（TB）、生殖健康、疟疾、乙型和丙型肝炎和抗生素耐药性（AMR）等战略原料药品种，API独立预认证已成为各国和全球基金采购的首选参考。

8.3.2. 原料药审评原则与技术要求

8.3.2.1. 简化审评程序（Reliance Mechanism）

根据 WLA（WHO 列名监管机构）信赖机制，若 APIMF 已获得高成熟度监管机构（如欧盟 EDQM、美国 FDA、中国NMPA等 ML4 级机构）的评估，WHO 将利用现有审评报告实施简化审评，缩短获批周期。

8.3.2.2. 质量控制与工艺

（1）跳过测试（Skip testing）

是指减少标准中某测定项目测试的频率。允许生产商在工艺高度稳定且风险可控的前提下，减少特定项目检测频率。企业必须提供详细的风险评估报告，且即便跳检，该批次仍须确保全面符合质量标准。

（2）再处理（Reprocessing）

是指重复已批准工艺中的特定步骤（如重结晶）。这可以由生产商按照GMP 要求自行决定，无需预先批准，但需记录于批记录中。

(3) 返工 (Reworking)

指增加或者采用不同的生产步骤以提升质量。WHO 原则上不允许在 APIMF 中包含返工过程，反复使用返工表明主要制造过程不受控制。

9.3.2.3. 杂质风险管理 (ICHQ 3D & 亚硝胺)

ICHQ 3D要求持有人提供元素杂质风险评估摘要。但需要注意的是，重金属测试不再是APIMF和API认证的强制要求，取而代之的是基于风险的专属性检测。

自2024年起，所有新申请必须包含针对 API 合成链中潜在亚硝胺类杂质的风险评估报告。

8.4.疫苗预认证

8.4.1. 疫苗预认证范围

疫苗预认证的范围由WHO根据全球公共卫生需求和免疫规划优先级动态调整。与药品PQ仅接受EOI（邀请表达意向）清单中的产品不同，疫苗PQ可接受任何WHO优先需求的疫苗，但前提是生产国国家监管机构（NRA）必须通过WHO全球基准工具（GBT）评估，达到所需的成熟度等级。

截至2026年，WHO疫苗PQ覆盖的主要治疗领域包括：脊髓灰质炎（Polio，包括新型口服脊髓灰质炎疫苗nOPV2）、埃博拉（Ebola）、乙肝（Hepatitis B）、麻疹（Measles）、麻疹-风疹联合（Measles and Rubella）、卡介苗（BCG）、流感（Influenza，包括季节性流感、流感大流行H1N1及四价流感）、戊肝（Hepatitis E）、甲肝（Hepatitis A）、新冠（COVID-19）、肺炎球菌结合疫苗（Pneumococcal Conjugate）、轮状病毒（Rotavirus）、人乳头瘤病毒（HPV，包括二价和四价）、白喉-破伤风-百日咳（DTP，包括全细胞和无细胞）、百白破-Hib联合疫苗（DTP-Hib）、百白破-乙肝-Hib联合疫苗（DTP-HepB-Hib）、乙脑（Japanese Encephalitis，包括减毒活疫苗和灭活疫苗）、水痘（Varicella）、狂犬病（Rabies）、伤寒结合疫苗（Typhoid Conjugate）、登革热四价疫苗（Dengue Tetravalent）、疟疾疫苗（如RTS,S/AS01及R21/Matrix-M）、猴痘（Mpox，如MVA-BN）、呼吸道合胞病毒（RSV）、霍乱（Cholera）、脑膜炎球菌（Meningococcal）、风疹（Rubella）、流行性腮腺炎（Mumps）、黄热病（Yellow Fever）此外，还包括多种联合疫苗（如五联疫苗、六联疫苗等）以及灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV）。

此外，WHO根据四个标准确定每种疫苗的优先级类别：一是满足联合国供应市场的需求，包括计划中的新疫苗引入；二是符合WHO项目需求，符合国际卫生条例、根除、

消除或控制举措；三是由免疫战略咨询专家组建议；四是供应安全稳定。该优先级名单每两年发布一次，2024—2026年疫苗预资格优先名单如下：

高优先级疫苗：霍乱、登革热四价、六联疫苗、HPV、疟疾、麻风联合（MR）、麻腮风联合（MMR）、脑膜炎球菌ACWY结合/ACWYX结合、肺炎球菌结合、新型口服脊灰疫苗（nOPV2）、轮状病毒、RSV、伤寒结合、黄热病；

中优先级疫苗：卡介苗、埃博拉、甲肝、乙肝、戊肝、麻疹、脊灰（bOPV/mOPV1）、狂犬病、水痘、基孔肯雅热

低优先级疫苗：白喉-破伤风（儿童、成人）、流感、乙脑、灭活脊灰（IPV）、风疹、破伤风类毒素等

8.4.2. 疫苗预认证途径

疫苗获得WHO预认证主要通过三条核心路径，与药品PQ类似但评估标准更为严格：

（1）标准审评路径（Full Assessment）

适用于尚未获得WHO列名监管机构（WLA）批准的疫苗。该路径要求WHO PQ审评员对企业的申报资料（涵盖药学、非临床和临床数据）进行全面技术审评，并由WHO检查员对生产场地进行现场GMP检查和临床研究机构检查。此外，WHO合同实验室需对疫苗样品进行独立检测，评估最终产品特性的一致性，如效价和毒性。

（2）简化审评路径（Abbreviated/Streamlined Procedure）

适用于已获得WLA批准的疫苗。WHO会充分利用WLA已经完成的审评结论，重点关注产品在目标使用地区的适用性（如热带气候条件下的稳定性数据）和免疫规划适配性（Programmatic Suitability），包括包装、标签、疫苗瓶监测器（VVM）实施等操作要求。

（3）紧急使用清单程序（Emergency Use Listing, EUL）

EUL是WHO针对突发公共卫生事件（如疫情）设立的基于风险的程序，用于评估和列名尚未获得正式上市许可的疫苗。与药品EUL类似，疫苗EUL旨在加速产品在全球的供应，但不等同于预认证，仅作为有时间限制的推荐。

符合疫苗EUL的标准包括：**a.**疾病严重或危及生命，具有引起暴发、流行或大流行的潜力；**b.**现有产品未能成功根除疾病或预防暴发；**c.**疫苗按现行GMP生产；**d.**申请人承诺完成产品开发并在获批后申请WHO预认证。

疫苗EUL评估由产品评估组（Product Evaluation Group, PEG-V）和技术顾问组（TAG-EUL-V）负责，采用滚动审评（Rolling Review）模式，在公共卫生紧急状态下

可在3个月内完成初始评估。申请需按ICH CTD格式提交，包括生产质量数据、非临床和临床数据、现场监测计划及标签详情。

（4）快速通道程序（Fast-track Procedure）

快速通道程序是WHO疫苗预认证体系中针对紧急公共卫生需求设立的加速审评机制，适用于已有上市许可的疫苗。快速通道程序并非独立的预认证途径，而是标准审评路径在紧急供应需求下的加速执行方式，通过并行审评、检测和检查来最大限度缩短时间。

适用情形包括：**a.**常规免疫计划出现急性疫苗短缺，可能危及全球供应；**b.**突发疫情或疾病暴发，尚无预认证疫苗可用；**c.**大流行宣布，需快速建立生产能力；**d.**根除行动需要现有疫苗的替代品。

程序特点：**a.**审评、检测和现场检查同步进行（parallel review, testing and inspection）；**b.**既定的VPQD提交截止日期不适用；**c.**可考虑相关监管机构提供的信息和检测结果；**d.**最大化利用WHO和制造商的资源。

需要注意的是，快速通道程序与EUL程序的区别在于，快速通道程序适用于已有上市许可的疫苗，最终获得正式预认证资格；EUL程序适用于尚未上市许可的疫苗，提供有时间限制的紧急使用推荐。两者可同时存在，服务于不同阶段的疫苗供应需求。

8.4.3. 疫苗预认证程序

疫苗预认证程序与药品类似，但包含更多特定于生物制品的要素，主要包括三部分：

（1）质量审评（Quality Assessment）

疫苗需提供多批一致性数据，通常要求至少2批中试规模。

（2）有效性和安全性审评（Safety and Efficacy Assessment）

侧重于免疫原性（Immunogenicity）和效力（Potency）数据，以及生物等效性豁免（如适用）。

（3）GMP检查与实验室检测

包括API生产场地、FPP生产场地、CRO（合同研究组织）及QC实验室的检查。与药品不同，疫苗PQ特别强调：**a.**疫苗瓶监测器（Vaccine Vial Monitor, VVM）实施：确保疫苗在冷链中的稳定性；VVM是确保疫苗在冷链中稳定性的关键，在WHO预认证评估中属于程序性要求，需在申报资料中提供支持性稳定性数据。**b.**批签发（Lot Release）：疫苗批签发通常由国家监管机构或其认可的国家控制实验室执行，WHO在特定情况下可

依赖参考国家监管机构或开展独立检测。**c.上市后监测（Post-marketing Surveillance）**：要求建立不良事件报告系统和持续稳定性监测。

8.4.4. 疫苗预认证主要结果

疫苗通过预认证后，其核心成果通过WHO官方平台公示，主要包括：**a.通过认证的疫苗名单（WHO List of Prequalified Vaccines）**：定期更新的预认证疫苗制剂名单，供UNICEF、PAHO等国际组织采购参考；**b.批签发安排（Lot Release Arrangements）**：明确每批疫苗须经WHO或参考国家监管机构的批签发实验室检测合格后方可供应的技术要求。在简化审评路径下，WHO可依赖参考国家监管机构或国家控制实验室（NCL）的检测结果，而非必须由WHO合同实验室独立检测；**c.WHO公开审评报告（WHOPAR）**：披露产品技术审评摘要（不含商业机密），涵盖产品摘要、规格、说明书（SmPC）、免疫原性数据、效力试验结果、VVM实施情况及科学讨论；**d.WHO公开检查报告（WHOPIR）**：公布针对生产场地（API/FPP）、CRO机构、冷链设施及QC实验室的GMP/GCP检查结论摘要；**e.上市后监测要求（Post-marketing Surveillance）**：要求建立不良事件报告系统和定期审查机制（每2—5年重新评估）。

8.4.5. 疫苗预认证指导原则

疫苗预认证遵循WHO生物制品标准化专家委员会（ECBS）制定的一系列标准和规范，主要文件包括：**a.WHO技术报告系列（TRS）**：如TRS 978（疫苗预认证程序）、TRS 1004（疫苗临床评价指南）、TRS 1060（协同注册程序及与NRA合作指南）；**b.ICH CTD格式**：疫苗申报通常遵循ICH通用技术文件（CTD）格式，包括模块1-5，以提高审评一致性；**c.WHO EUL程序文件**：专门针对突发公共卫生事件的EUL评估要求。

8.4.6. 协同注册程序（CRP）与全球监管协调

与药品PQ类似，疫苗PQ也积极参与协同注册程序（Collaborative Registration Procedure, CRP），允许各国监管机构直接利用PQ的审评结果加速本国注册。参与CRP的各国监管机构需与WHO签署保密协议，通过受限访问网站获取产品信息。

此外，疫苗PQ与WHO国际癌症研究机构（IARC）合作开展疫苗安全性监测，并支持COVAX等全球疫苗分配机制，确保疫苗在发展中国家的可及性。

9. 结语

面对全球日益复杂的贸易壁垒与地缘政治风险带来的供应链重构压力，中国医药企业出海既迎来了从“原料输出”向“品牌出海”转型的战略机遇期，也面临着合规标准全面接轨国际所带来的严峻挑战。为助力行业在国际市场中行稳致远，本指南基于最新监管动态，为企业提出以下实操建议：

一是强化合规管理，主动拥抱标准升级。建议企业提前规划质量标准升级，不仅仅满足于“符合性检查”，更要建立全生命周期的质量管理体系。对于出口药品，严格依据进口国（地区）标准及中国有关法律法规与规范性要求开展药品的生产、流通与贸易活动，确保从生产源头到储存运输以及终端的注册上市每个环节都可追溯、合规，以高质量产品筑牢出海基石，切实防范因合规问题引发贸易风险。

二是细化注册策略，注重技术与合规并重。药品注册是连接技术创新、法律法规和商业销售的枢纽。全球主要医药市场正加速推进eCTD申报与结构化数据标准，各区域间药品注册标准要求呈现协调化、标准化的趋势。企业在进行国际注册时，应深入研究国际通行规则与目标市场的具体要求，注重申报资料的规范性与科学性，避免因申报资料格式或内容缺陷导致审评延迟。同时，在注册申报中，应注重数据的完整性与真实性，确保顺利通过国际监管机构的审评审批。

三是优化战略布局，增强全球供应链的韧性与协同。面对全球医药监管趋严的态势与重视产业链“本地化”的双重压力，稳健的国际供应链体系重要性愈发显著。建议企业根据目标市场特点，通过持续的技术创新，灵活采取“自主研发+国际认证”或“合作开发+本地化生产”等差异化路径，构筑中国医药产业参与全球竞争的新优势。