

出口商品技术指南

药品注册

中华人民共和国商务部

2019 年 11 月

目 录

1	适用范围.....	1
1.1	药品的定义	1
1.2	药品注册	1
1.3	本指南适用范围及覆盖商品	1
1.4	本指南涉及的商品海关税目及商品名称	1
2	我国出口药品基本情况	3
2.1	我国医药产业概述	3
2.1.1	主营业务收入情况	3
2.1.2	整体营业能力	4
2.1.3	出口情况	5
2.2	我国医药产业重要进展	5
2.2.1	医药创新成果突出	5
2.2.2	质量标准显著提升	6
2.2.3	兼并重组活跃	7
2.2.4	项目授权许可促进我国医药研发成果国际化	7
2.2.5	医药服务贸易呈旺盛增长势头	8
2.2.6	制剂国际化取得显著成果	8
2.3	我国药品出口概况	9
2.3.1	我国医药对外贸易现状	9
2.3.2	我国医药对外贸易主要特点	19
2.4	我国药品在国际市场上的优势	23
2.4.1	研发优势	23
2.4.2	产业链优势	23
2.4.3	产能优势	24
2.5	全球医药市场发展趋势	24
2.5.1	全球医药市场规模	24
2.5.2	全球医药市场变化趋势	24
3	药品注册国际标准与我国相关标准的差异	26

3.1	药品注册的管理	26
3.1.1	新药研究的特点	26
3.1.2	原料药	27
3.1.3	药品制剂	27
3.1.4	传统草药产品	28
3.2	主要差异对比分析	28
3.2.1	注册申报资料差异	29
3.2.2	产品申请注册分类不同	29
3.2.3	申报资料结构和内容	30
3.2.4	申报程序差异	33
3.3	知识产权保护	36
3.3.1	专利延伸保护和补充保护证书	36
3.3.2	注册信息保护期	37
4	美国药品注册技术要求	40
4.1	美国概况	40
4.2	美国的医药管理制度及机构	40
4.2.1	医药管理法规	40
4.2.2	医药管理机构及其职能	40
4.3	美国药品注册制度	42
4.3.1	药品分类	42
4.3.2	药品的专利保护和市场独占期	45
4.3.3	医药企业注册和药品注册制度	46
4.4	美国药品审批程序	46
4.4.1	临床研究用新药	46
4.4.2	创新药	57
4.4.3	仿制药	66
4.4.4	非处方药	73
4.5	药物主文件	81
4.5.1	DMF 简介	81
4.5.2	DMF 持有者职责	88
4.6	植物性产品的管理	91

4.6.1 植物性产品相关法规	91
4.6.2 膳食补充剂的标签要求	91
5 欧盟药品注册技术要求	93
5.1 欧盟概况	93
5.2 欧盟的医药管理制度及机构	93
5.2.1 欧盟的医药管理法规	93
5.2.2 欧盟药品监管制度	94
5.2.3 欧盟的医药管理机构及其职能	99
5.3 欧盟药品注册制度	106
5.3.1 完整注册申请	106
5.3.2 简化注册申请	109
5.4 欧盟药品审批程序	112
5.4.1 集中程序	112
5.4.2 非集中程序	115
5.4.3 互认程序	115
5.4.4 成员国审批程序	116
5.5 传统草药药品的管理	119
5.5.1 草药药品管理机构	119
5.5.2 草药组织与政府间的协作	119
5.5.3 传统草药药品的简化注册	120
6 日本药品注册技术要求	124
6.1 日本概况	124
6.2 日本的医药管理制度及机构	124
6.2.1 日本的医药管理法规	124
6.2.2 日本药品监管制度	126
6.2.3 日本的医药管理机构及其职能	131
6.3 日本药品注册制度	135
6.3.1 化学处方药注册	135
6.3.2 化学非处方药注册	142
6.3.3 生产销售批准申请书	144

6.4	日本药品审批程序	149
6.4.1	化学处方药资料审批手续	149
6.4.2	新非处方药的批准审查流程	151
6.4.3	其他医药品（厚生劳动大臣批准医药品）批准审查流程	152
6.4.4	地方委任医药品的批准审查流程	153
6.5	汉方药注册	153
6.5.1	汉方药的特征	153
6.5.2	医疗用汉方制剂注册	154
6.5.3	一般用汉方、生药制剂注册	156
6.6	保健食品注册	158
6.6.1	保健功能食品的定义	158
6.6.2	特定保健用食品的申请手续	159
6.6.3	营养功能食品	162
6.6.4	特别用途食品的申请手续	164
7	WHO 药品预认证技术要求	164
7.1	WHO 药品预认证概述	164
7.1.1	基本信息	164
7.1.2	药品与认证的要求	165
7.2	WHO 药品预认证原料药审评	169
7.2.1	关于原料药和药品制剂预认证	169
7.2.2	原料药认证程序	171
7.2.3	原料药审评原则	171
7.3	WHO PQ 认证审评中对辅料的要求	174
7.3.1	申报资料中需提交的辅料信息	175
7.3.2	总结	177
	参考文献	178

前 言

医药产业是全球公认的最具发展前景的国际化高技术产业之一，与国计民生和经济安全密切相关，是国民经济的重要组成部分，被称为“永远的朝阳产业”，历来受到各国政府和人民的高度重视和密切关注。

药品是一类特殊商品，作为国际贸易量最大的产品之一，直接关系到人们的生命健康和生活质量，在提高本国制药产业水平的同时，各国对外来药品在本国的注册也制定了严格的管理制度。

随着世界经济的发展、人口总量的增长、社会老龄化程度的提高以及民众健康意识的不断增强，全球医药行业保持了数十年的高速增长。2018 年全球医药市场规模（不含医械）约 1.2 万亿美元，其中美国约 4845 亿美元，中国 1337 亿美元，日本 851 亿美元，欧洲五国（德国、法国、意大利、英国、西班牙）1741 亿美元，巴西 317 亿美元，印度 203 亿美元。今后五年，全球医药销售将保持 4%~6% 的年均增长率。随着全球经济一体化，我国医药行业国际竞争力不断增强，国产药品走向世界的步伐加快，促使中国成为全球第一大原料药生产及出口国，制剂国际化也取得了显著成果。近年来，我国持续深化医药卫生体制改革，出台了一系列政策鼓励创新药发展，积极营造更加与国际接轨的药监和产业发展环境。在宏观环境的推动下，中国医药行业正站在新一轮发展的关键阶段。如果能够抓住宝贵的机遇窗口，中国医药企业国际竞争力和创新也将得到有力提升。

为推进我国医药产业的国际化发展，帮助更多医药企业进入国际市场，按照商务部对“出口商品技术指南”的有关要求，受商务部委托，中国医药保健品进出口商会组织对《出口药品注册技术指南》进行了第二次修订（2009 年编写，2014 年第一次修订）。此次修订主要更新了我国出口药品基本情况、欧美日药品注册技术要求和国内外药品注册标准差异，增加了 WHO 药品预认证技术要求，并对全文相关数据进行了更新，供医药企业进行药品境外注册时参考。

本次修订所引用数据截止期为 2019 年 11 月。

本次修订由中国医药保健品进出口商会组织完成，主要组稿和编写人员有荣嫡、朱仁宗、梁欢欢等。

在本指南的编制修订过程中，我们力求全面调研、多方咨询、查证，以使本指南的资料全面、详实、准确，不足之处敬请见谅。



1 适用范围

1.1 药品的定义

依据《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。

1.2 药品注册

药品注册，是指申请人依照法定程序和相关要求提出药品注册申请，药品监督管理部门基于现有法律法规要求和科学认知进行安全性、有效性和质量可控性等审查，作出是否同意其申请的过程。其根本目的是通过科学评价保证上市药品安全有效和质量可控，保障和促进公众健康。在药品研制、生产、流通、使用一系列环节中，药品注册管理处于药品监管的起始阶段，是从源头上对药品安全性和有效性进行评估和实施监管的重要手段。

1.3 本指南适用范围及覆盖商品

目前我国出口药品主要分为中药材及饮片、中药提取物、中药保健品、中成药、化学原料药、化学药制剂、生化药等，而涉及到在国外进行注册的产品主要是化学药制剂、化学原料药、生物制品、中成药等。在国际上，欧盟、美国和日本对药品注册较为严格，其注册要求是我国制药企业进入国际市场的主要技术性贸易壁垒。故本指南主要介绍欧盟、美国和日本等国家或地区的药品注册技术要求。

在指南使用及推广过程中，将逐步完善其他市场的医药法规和注册技术要求。

1.4 本指南涉及的商品海关税目及商品名称

在海关使用的进出口商品税则目录中，商品分类的“药品”仅限于税目第六类“化学工业及其相关工业的产品”中第三十章“药品”，以及第二十八章和第二十九章的“无机和有机化学品”中的部分产品。我国近年医药产品进出口主要使用中国医药保健品进出口商会的统计口径，范围较海关进出口商品税则目录分布要广，主要原因是将国际上未列入“药品”统计的“中药材”等列入统计。

本指南所涉及的商品税目主要有，海关税则第3章的1个商品，第4章的5个商品，第5章的14个商品，第7章的1个商品，第8章的6个商品，第9章的6个商品，第11章的1个商品，第12章的48个商品，第13章的17个商品，第15章的9个商品，第17章的2个商品，第20章的1个商品，第21章的7个商品，第25章的1个商品，

第 28 章的 11 个商品，第 29 章的 442 个商品，第 30 章的 205 个商品，第 32 章的 1 个商品，第 33 章的 26 个商品，第 35 章的 9 个商品，第 38 章的 1 个商品。（详情见中国医药保健品进出口商会年度分商品进出口统计）

医保商会的统计口径比较宽泛，与国际上的统计虽存在较大的统计差异，但能比较真实地反映我国医药产品进出口和产业发展的实际情况，而且多年来一直在国内外被广泛引用，所以本指南采用这一统计口径。



2 我国出口药品基本情况

2.1 我国医药产业概述

医药产业是中国培育战略性新兴产业的重点领域，极具发展潜力。在经济全球化的趋势下，医药产业国际化发展也成为促进中国医药工业结构调整和转型升级的重要抓手。经过几个五年计划的发展，中国医药进出口实现稳步增长，已成为全球最大的原料药生产国，西药制剂产能居世界第一。中国医药产业参与国际分工与合作的内生动力愈加强劲，形式呈现多样化，广度与深度不断拓展，在全球医药产业格局中正扮演愈加重要的角色。在当前全球医药产业价值链发生深刻调整的新形势下，推动中国医药外贸转变发展方式，培育新的出口增长点，提升企业国际化竞争能力，发挥全产业链竞争优势，监管国际化，医疗医保医药改革“三医联动”，优化政策环境已成为新时期中国医药产业国际化发展的重要任务。

2.1.1 主营业务收入情况

根据统计快报数据，2018 年医药工业规模以上企业实现主营业务收入 25840.03 亿元，同比增长 12.69%，同比增长率自 2012 年跌破 20% 以来经过波动后逐渐稳定于 10% 附近。八个子行业中，仅化药制剂的主营业务收入高于行业平均增长水平，化学原料药、中药饮片、中成药、生物制品、卫生材料及医药用品、制药装备、医疗器械等的主营业务收入增速均低于行业平均水平。

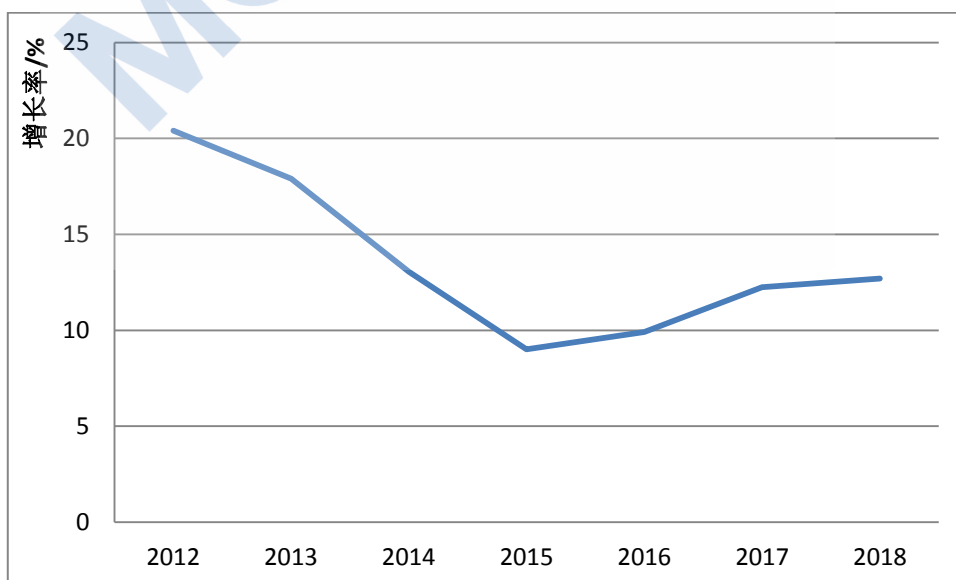


图 1：近年来医药工业主营业务收入增长情况

表 1：2018 年医药工业主营业务收入完成情况

行业	主营业务收入(亿元)	同比(%)
化学药品原料药制造	3843.31	10.43
化学药品制剂制造	8715.38	19.35
中药饮片加工	1714.85	11.23
中成药制造	4655.23	6.15
生物药品制造	2442.96	11.43
卫生材料及医药用品制造	1784.7	11.74
制药专用设备制造	161.29	9.93
医疗仪器设备及器械制造	2522.31	10.48
合计	25840.03	12.69

2.1.2 整体营业能力

根据统计快报数据，2018 年医药工业规模以上企业实现利润总额 3364.46 亿元，同比增长 10.92%，增速较 2017 年下降 5.65 个百分点，为近年来最低水平。八个子行业中，化学原料药、中药饮片、生物制品、卫生材料及医药用品、医疗器械的利润增长率高于行业平均增长水平，化药制剂、中成药、制药装备的利润增长率低于行业平均增长水平。2018 年亏损企业数量同比增加 6.53%，亏损总额同比增加 20.36%，显示企业效益进一步分化。

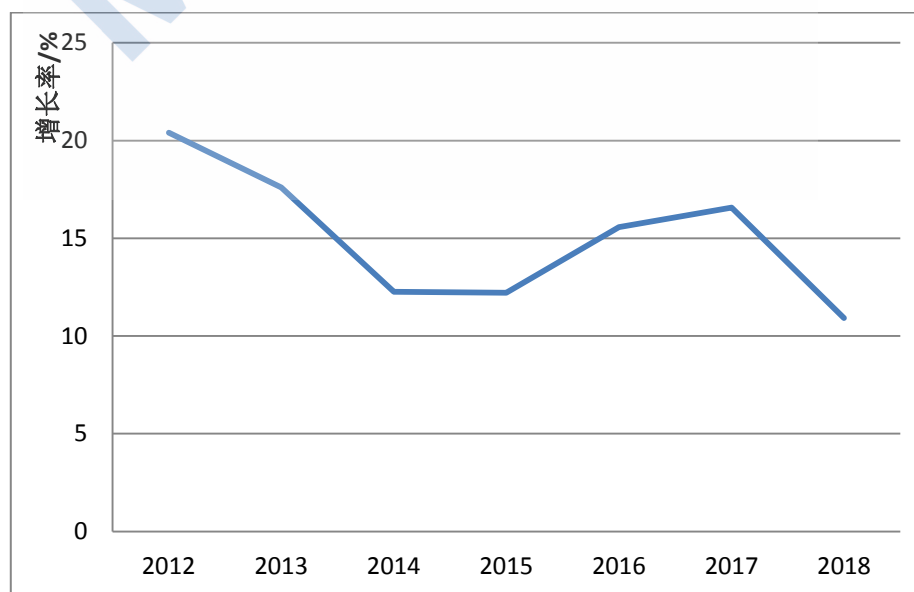


图 2：近年来医药工业利润总额增长情况

表 2：2018 年医药工业利润总额情况

行业	利润总额(亿元)	同比(%)
化学药品原料药制造	407.73	15.41
化学药品制剂制造	1195.03	8.74
中药饮片加工	139.12	15.46
中成药制造	641.04	3.83
生物药品制造	445.41	12.98
卫生材料及医药用品制造	182.72	16.7
制药专用设备制造	4.42	-60.66
医疗仪器设备及器械制造	348.99	24.15
医药工业	3364.46	10.92

2.1.3 出口情况

根据统计快报数据，2018 年医药工业规模以上企业实现出口交货值 2031.7 亿元，同比增长 11.54%，与 2017 年比增速提高 0.46 个百分点，为自 2017 年以来连续第二年达到两位数增长。根据海关进出口数据，2018 年医药出口额为 644.22 亿美元，同比增长 5.96%，其中出口居前列的化学原料药出口额为 300.48 亿美元，同比增长 3.2%，医院诊断与治疗设备出口额为 100.77 亿美元，同比增长 7.18%。

2.2 我国医药产业重要进展

如前所述，医药产业是我国发展最快的产业之一，同时我国也是全球增长最快的医药市场之一，2013 年我国已成为全球第二大医药市场。作为发展迅速的新兴市场，我国医药产业发展近年来实现了重大进展。

2.2.1 医药创新成果突出

国家加大对医药创新支持力度，以企业为主体的创新体系不断加强，创新成果数量增加，质量提高；同时也加快对境外已上市临床急需新药的审评审批速度，使其更快惠及国内病患。

国家食品药品监督管理总局药品审评中心(以下简称药审中心)发布的《2018 年度药品审评报告》，2018 年药审中心共受理 1 类创新药注册申请 533 件，涉及 264 个品种，同比增长 21%。其中，1 类创新药的新药临床试验申请有 239 个品种，同比增长 15%；1 类创新药的新药上市申请有 25 个品种，同比增长 150%。从药品类型上看，化药创新药注册申请为 157 个品种，中药创新药注册申请为 1 个品种，生物制品创新药注册申请为

106 个品种。

在受理的 1 类创新药注册申请中，国产 1 类创新药共涉及 222 个品种，其中临床试验申请 198 个品种、上市申请 24 个品种，国产创新药的适应证主要集中在抗肿瘤、内分泌系统和消化系统；药审中心受理 1 类进口创新药注册申请 85 件，涉及 42 个品种，创新药的适应症主要集中在抗肿瘤、循环系统和消化系统领域。在 157 个品种的化药创新药注册申请中，国产和进口品种分别为 115 个和 42 个。

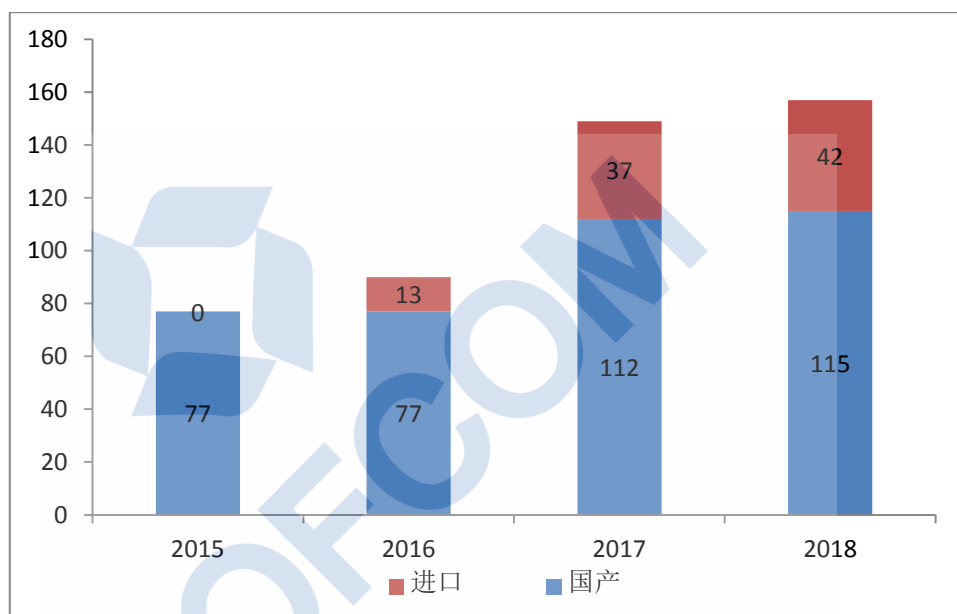


图 3：近年来药审中心对于化药创新药注册受理情况

2018 年，药审中心还将 313 件注册申请纳入优先审评程序，83 个品种通过优先审评程序得以加快批准上市，如抗艾滋病长效融合抑制剂注射用艾博韦泰、口服丙肝治疗用新药达诺瑞韦钠片、治疗晚期结直肠癌的小分子血管生成抑制剂呋喹替尼胶囊等药品均是我国自主研发上市的新药。

2018 年，药审中心审评通过的新药（NDA 及 IND 直接批产）共 106 个品种，包含关黄母颗粒、金蓉颗粒 2 个新中药复方制剂，以及 9 个 1 类创新药和 67 个进口原研药。1 类创新药全部为我国自主创新药品且以抗癌药、抗病毒药居多，分别是呋喹替尼胶囊、罗沙司他胶囊、马来酸吡咯替尼片、盐酸安罗替尼胶囊、达诺瑞韦钠片、注射用艾博韦泰 6 个化学新分子实体药物，特瑞普利单抗注射液、信迪利单抗注射液 2 个抗 PD-1 单克隆抗体，以及重组细胞因子基因衍生蛋白注射液。

2.2.2 质量标准显著提升

我国药品的质量标准近年来有显著提升，更加与国际接轨，主要体现在以下几个方

面：一是新版《药品管理法》和《疫苗管理法》出台并即将实施，严字当头，药企要对药品全生命周期负责，违法成本大大增加，而对疫苗则是实行最严格的监管；二是 2015 年版《中国药典》的发布，更加全面地完善了药典标准的规定，从药典标准整体上进一步提升对药品质量控制的要求，同时健全了药品标准体系，更加强调了辅料的安全性和功能性控制，完善了药典标准体系的建设，加强质量全程管理的理念。2020 年版《中国药典》即将到来，相关标准将更加完善、规范和严格；二是化学仿制药一致性评价工作的启动和深化，目标直指原研药替代。经过两年多的努力，目前已有 200 多个口服固体制剂品规已经通过或视同通过一致性评价。而化药注射剂的一致性评价工作已经启动。一致性评价将显著提高我国化药制剂质量水平，对行业进行优胜劣汰式的晋级赛；三是原料药虽然取消了注册批文，但关联审评审批制度的实施，使下游制剂厂商成为原料药质量的主要监督者，而制剂质量标准的提高不可避免地对原料药提出了更高的质量要求，有利于行业健康发展。

2.2.3 兼并重组活跃

随着我国医药企业实力的增强，兼并重组和资本运作逐渐常态化，成交金额屡创新高。2017 年，先有三胞集团耗资 8.19 亿美元收购美国生物医药公司 Dendreon，后有复星医药以 10.91 亿美元创下目前为止中国本土药企最大海外并购案。2018 年，我国生物医药企业并购热度不减，在前十大医药领域并购项目中，有 6 起交易实现了中国企业对外资企业的并购，华西股份与海辰药业联合完成并购意大利最大的肿瘤药研发机构 NMS 集团、翰宇药业花费 2.11 亿美元收购德国药企 AMWGmbH、微医等组财团 5.1 亿美元收购澳洲辅助生殖服务公司 Genea 等，体现了中国企业寻求合作以突破现有格局的渴望。2018 年底，上海莱士发布公告，拟 391 亿元人民币收购全球性全产业链血液制品公司 Biotest 和全球领先的血液检测设备制造商 GDS，2019 年 3 月初又调整为 19.26 亿美元（132.46 亿元人民币）只收购 GDS 45% 的股权，如收购成功将创造中国史上最大的医药并购案。

2.2.4 项目授权许可促进我国医药研发成果国际化

项目授权许可模式是新药研发产业链中非常重要的环节。一方面，它可以弥补企业产品线的短板，正如越来越多的中国新药研发企业通过 License in 的模式丰富研发管线；另一方面跨国药企也凭借在研项目授权的方式，将产品顺利推进中国市场，或者整合现有业务。而随着中国企业研发实力的不断提升，License out 也开始帮助中国新药研发公司进入到海外市场，通过授权或者共同开发的模式，中国企业不再局限于本土市场。

2018 年以来, 智飞生物与默沙东签 180 亿元新约加码宫颈癌疫苗, 绿叶制药以 5.46 亿美元收购阿斯利康的重磅产品思瑞康 51 个国家和地区销售许可, 百济神州获得加拿大 Zymeworks 公司在研 HER2 靶向双特异性抗体药物 ZW25 和 ZW49 在亚洲、澳大利亚和新西兰的临床开发和商业化权利.....License in 的案例在国内屡见不鲜, 金额也水涨船高。

2017 年, 百济神州、恒瑞医药、誉衡药业、南京传奇四家企业的 6 个产品以授权许可的形式, 与海外研发巨头、跨国投行展开合作, 交易总金额超 32 亿美元。2018 年, 又有恒瑞医药、复宏汉霖、天境生物、豪森药业等 8 起中国企业 License out 重磅交易项目, 涉及癌症领域 6 项, 心血管 1 项, 免疫系统疾病 1 项。除豪森与 HIKMA 的交易药物没有公布外, 涉及小分子交易 3 项, 中药交易 1 项, 生物药交易 4 项。这一方面体现出全球对于中国企业研发实力的认可, 另一方面也表明中国企业在产品研发定位、目标市场开拓、风险管控等方面有着清晰的路线规划。

2.2.5 医药服务贸易呈旺盛增长势头

对中国本土企业而言, 随着医药产业链的不断延伸和细分, CRO (医药研发合同外包服务)、CMO (医药生产合同外包服务)、CSO (医药销售合同外包服务) 等新业态逐渐发展壮大, 成为我国医药企业参与国际分工的新形势。国内 CRO 不断壮大, 承担着大量外企药物研发、临床试验项目, 预计 2020 年中国的 CRO 市场将超过 870 亿元人民币。CRO、CMO 等的发展也为我国培养了大量新药研发人才, 积累了丰富的研发经验。

2.2.6 制剂国际化取得显著成果

根据海关进出口数据, 2018 年我国化药制剂出口额达到 41 亿美元, 同比增长 18.64%, 比 2014 年增长了 41%。越来越多的企业在制剂国际化上加大投入, 为我国化药制剂国际化打下了坚实的基础, 并已呈现出显著的成效, 例如 2018 年我国企业共有 100 个 ANDA (简化新药申请) 在美国获批, 比 2017 年的 34 个增长 2 倍, 占到美国当年批准仿制药数量的 1/10, 促使我国对美国化药制剂出口从 2014 年的 1.6 亿美元到 2018 年的 3.9 亿美元, 五年间出口额增长了 140%, 且多数是华海药业、恒瑞医药、人福普克、南通联亚、齐鲁医药等国际化先导企业所贡献; 我国对欧盟化药制剂出口近年来也出现显著增长, 从 2014 年的 4.4 亿美元增长至 2018 年的 12.1 亿美元, 五年暴增 175%, 其中仅 2018 年的同比增长率就达到 80%, 对爱尔兰、丹麦、波兰、意大利的出口增长显著, 代加工一直是我对欧盟制剂出口的主要方式, 部分本土企业也开始以自主品牌打开欧盟市场; 最近几年, 我国在亚非拉注册的制剂品种就达 300 余个, 为对新兴市场制剂出口打下了坚实的基础。对一带一路和非洲出口增势迅猛, 年出口额分别达到的 8.4 亿美元和

5.2 亿美元，对南美出口呈现快速增长之势，5 年翻了 1 倍，达到 2.6 亿美元。

2.3 我国药品出口概况

2.3.1 我国医药对外贸易现状

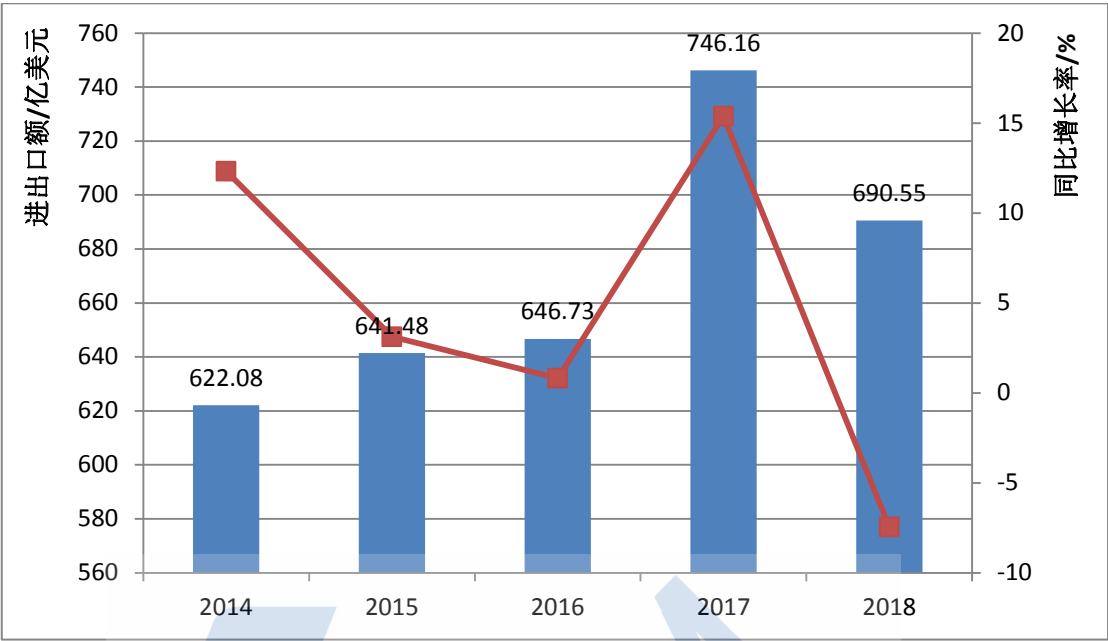
近年来，全球贸易格局深刻变化，部分新兴经济体支付能力下降，整体国际医药市场处于低速增长期。与此同时，国家药品监督管理局机构改革，国内医药市场经历一致性评价、4+7 集采、辅助用药目录等政策洗礼。面对国内外市场的双重压力，医药生产行业处于仿创改革的关键转折点，企业“走出去”的形式更趋多样化，发展机遇与挑战并存。2018 年，我国医药保健品进出口额 1148.51 亿美元，同比下降 1.56%。其中，出口 644.22 亿美元，增长 5.96%，继续保持较高的增速；进口 504.29 亿美元，下降 9.75%；对外贸易顺差 139.93 亿美元。我国药品(中西药类产品)进出口总额达到 690.55 亿美元，与 2014 年相比增长 11.01%。其中出口 407.92 亿美元，进口 282.64 亿美元，增长幅度较小。

表 3：2014 年-2018 年我国药品进出口规模表

单位：亿美元，%

年份	进出口		出口		进口	
	金额	增长率	金额	增长率	金额	增长率
2014	622.08	12.32	349.33	9.7	272.75	15.88
2015	641.48	3.12	352.7	0.97	288.78	5.88
2016	646.73	0.82	350.49	-0.63	296.24	2.58
2017	746.16	15.38	390.96	11.55	355.21	19.91
2018	690.55	-7.45	407.92	4.34	282.64	-20.43

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理



数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

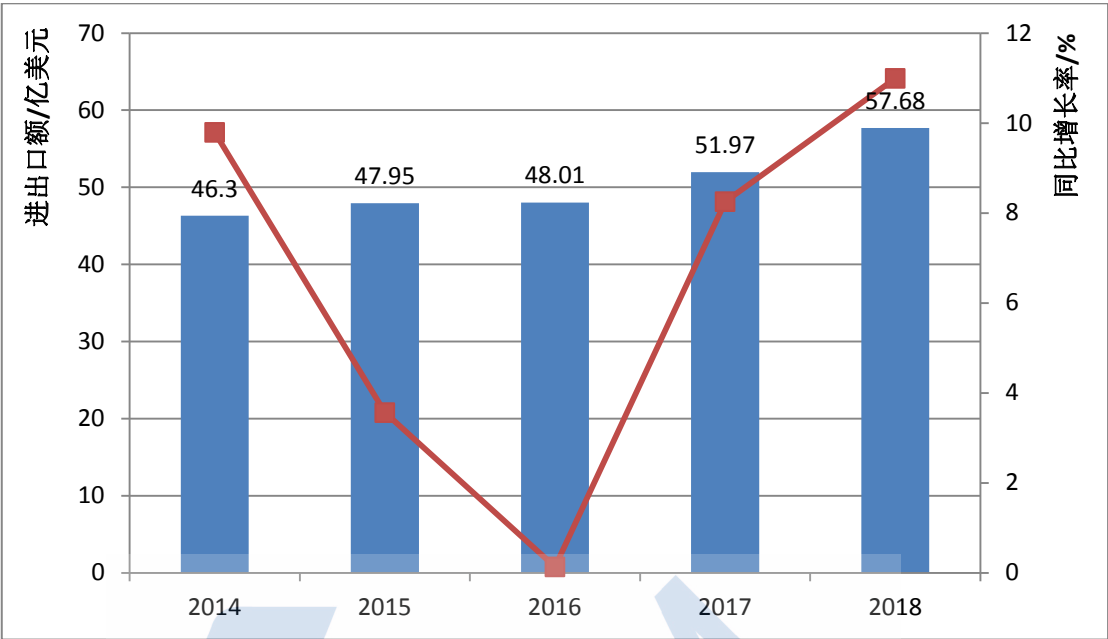
图 4：2014-2018 年我国药品进出口规模图

表 4：2014 年-2018 年我国中药产品进出口规模表

单位：亿美元，%

年份	进出口		出口		进口	
	金额	增长率	金额	增长率	金额	增长率
2014	46.3	9.79	35.92	14.49	10.38	-3.84
2015	47.95	3.56	37.7	4.95	10.25	-1.26
2016	48.01	0.13	35.66	-5.41	12.35	20.52
2017	51.97	8.25	36.4	2.07	15.57	26.06
2018	57.68	10.99	39.09	7.39	18.59	19.38

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理



数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

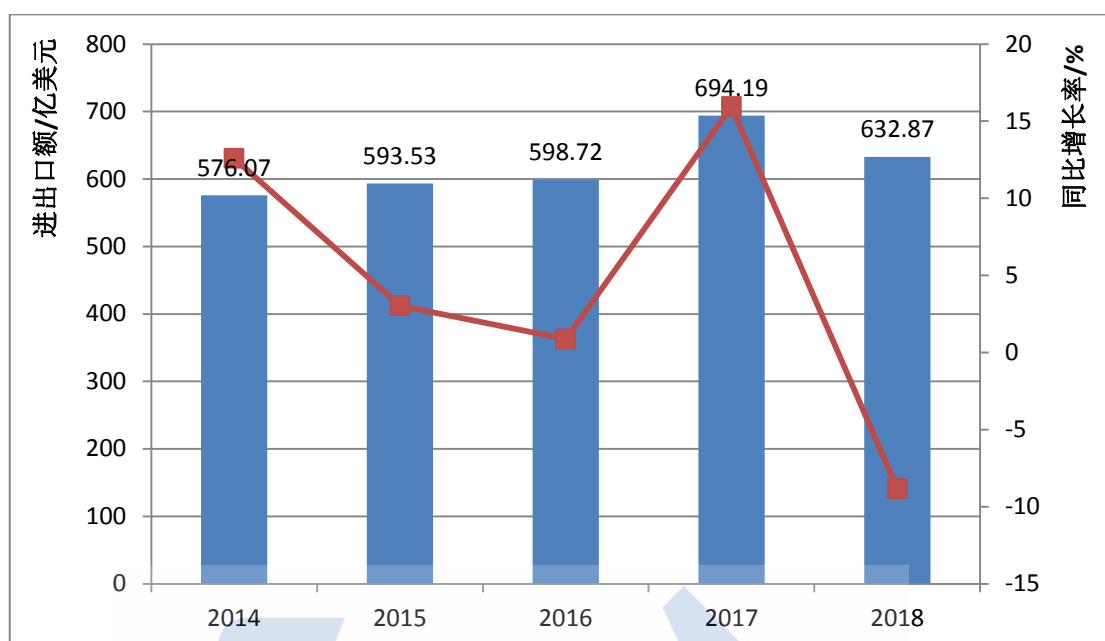
图 5：2014-2018 年我国中药进出口规模图

表 5：2014 年-2018 年我国西药产品进出口规模表

单位：亿美元，%

年份	进出口		出口		进口	
	金额	增长率	金额	增长率	金额	增长率
2014	576.07	12.59	313.7	9.28	262.37	16.83
2015	593.53	3.03	315	0.42	278.53	6.16
2016	598.72	0.87	314.83	-0.05	283.88	1.92
2017	694.19	15.95	354.56	12.62	339.63	19.64
2018	632.87	-8.83	368.83	4.03	264.04	-22.26

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理



数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

图 6: 2014-2018 年我国西药进出口规模图

2.3.1.1 西药产品是我国药品出口的主体

化学制药（西药）是我国医药行业的中坚力量，在医药经济和国民经济中占据着重要地位。目前我国是全球最大的原料药生产国和出口国，也是全球最大的仿制药生产国，西药制剂产能世界第一。

从出口产品分类上看，西药产品是我国药品贸易的主体，贸易量占总量的 90% 以上。在西药产品中，原料药一直是出口主力军，在西药出口额中的占比一直高达 80% 以上，由于近年来环保监管及价格周期波动，维生素类、氨基酸类、青霉素类、解热镇痛类、头孢菌素类等大宗原料药出口增长显著；西药制剂出口持续增长，在西药出口额中的占比升至 11% 以上，越来越多的本土企业对欧美日等法规市场实现西药制剂规模化出口，且增长势头稳健，制剂国际化进程持续深化；生化药出口稳定增长，其中生化药出口第一大品种肝素类 2018 年出口实现了量价齐升。

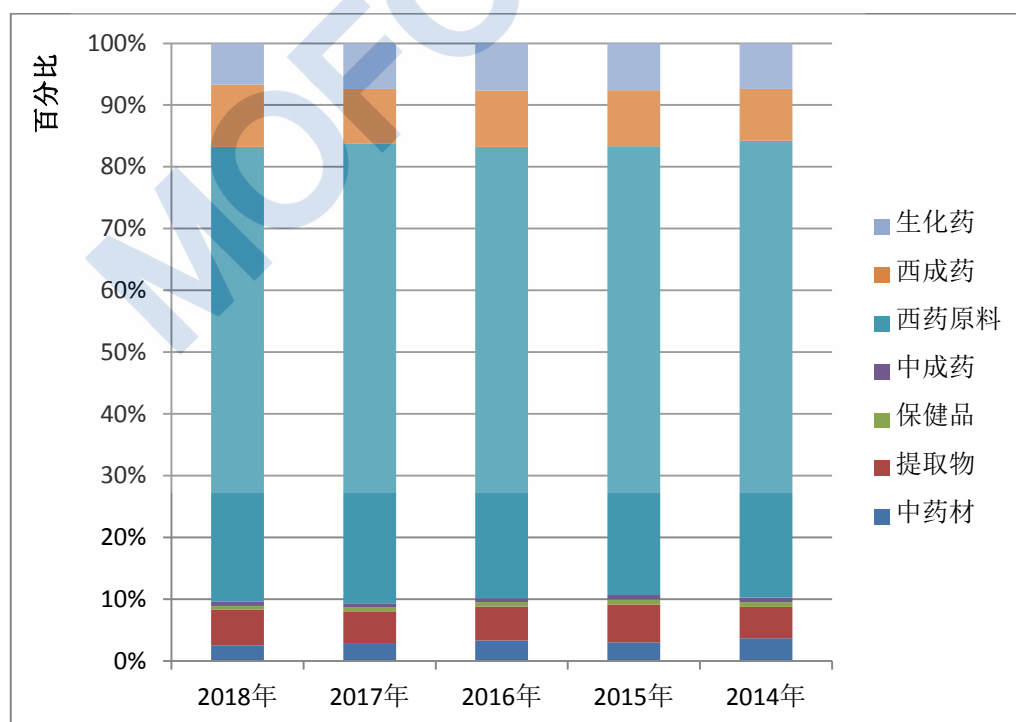
提取物是中药产品中的主要出口品种，在中药出口额中的占比在一半以上，2018 年占比更是提升至 60%；中药材稍逊一筹，近年来的出口金额有些萎缩；中成药和保健品的出口规模较小，增长幅度有限。

表 6：2014-2018 年我国药品主要出口产品类别表

单位：亿美元

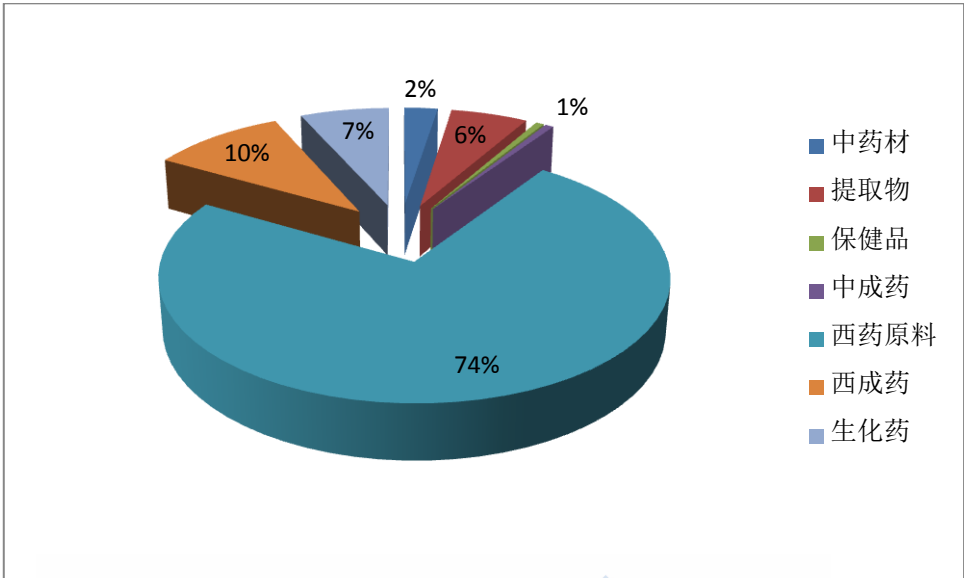
产品类别	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
中药	39.09	36.4	35.66	37.7	35.92
中药材	10.31	11.39	11.65	10.58	12.95
提取物	23.68	20.1	19.27	21.63	17.77
保健品	2.47	2.41	2.49	2.87	2.7
中成药	2.64	2.5	2.25	2.62	2.5
西药	368.83	354.56	314.83	315	313.7
西药原料	300.48	291.17	256.08	256.23	258.57
西成药	41	34.56	31.9	31.98	29.38
生化药	27.35	28.83	26.85	26.79	25.75
总计	407.92	390.96	350.49	352.7	349.33

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理



数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

图 7：2014-2018 年我国出口药品类别比重图



数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

图 8：2018 年我国出口药品类别比重图

2.3.1.2 国内药品主要出口省份分布

我国每个省份均有药品出口，东部沿海地区凭借地理优势和技术优势，一直以来是我国药品出口的主要地区。

（1）中药主要出口省份分布

依靠深圳和广州口岸具有独特地理优势，一直以来广东省都是我国中药出口的大省，主要出口市场是中国香港和东南亚地区，主要出口产品为中药材及中药饮片。安徽省、浙江省和江苏省是我国中药提取物和中药材出口大省；依靠与东南亚的边境贸易，近几年来广西和云南中药材出口发展迅速。2018 年，广东省、安徽省和浙江省位列我国中药出口的前 3 位，分别占全国出口总额的 10.49%、9.46%和 8.53%。

表 7：2014-2018 年中国主要省份中药出口情况表

单位：亿美元

省份	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
广东	4.10	4.07	4.37	3.88	3.32
安徽	3.70	3.13	2.72	2.24	2.00
浙江	3.34	3.07	2.85	3.06	3.06
上海	2.34	2.01	1.90	2.01	2.24
江苏	2.32	1.90	2.05	1.80	2.00
山东	2.30	2.54	2.70	2.82	2.57

四川	2.21	1.94	2.19	2.26	2.39
云南	2.04	1.66	1.53	2.03	1.90
湖南	1.98	1.48	1.40	1.29	1.13
广西	1.72	2.00	0.94	1.38	1.69

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

（2）西药主要出口省份分布

江浙地区一直以来都是我国对外贸易发展较早较快的地区，也是我国西药产品出口的主要地区，江苏省、浙江省、上海市 2018 年共计出口西药产品 166.08 亿美元，占据我国西药产品出口额的 45%。该地区既聚集了较多的中外合资企业或外商独资企业，又分布有大量的民族企业，上海张江、浙江台州、江苏苏州和泰州等均是医药企业聚集的区域，扬子江、恒瑞、华海、海正等著名大型制药企业均位于该区域。

位于华北地区的山东省和河北省也是我国西药产品主要产区和出口地区，多年来一直位居出口前五名之列。山东省有齐鲁、新华、鲁抗、鲁南等大型制药企业，河北省则有华药、石药、以岭等制药龙头企业，均在某一个或几个细分领域获得了国内外竞争优势。例如石药是维生素 C 和咖啡因原料药龙头，新华是我国解热镇痛药基地，齐鲁近年来西药制剂对美出口突飞猛进。

上述五省市常年霸占我国西药产品出口省市榜单前五名，合计占比高达 2/3。不过，由于近年来环保监管形势趋严，部分药企搬迁、停产，各省市西药产品出口形势此消彼长，例如北京市的原料药企业陆续搬迁到河北、山东，使后两者的西药出口增长明显；浙江省停产搬迁企业众多，西药出口为实现明显增长；江苏省医药化工园区众多，西药出口也有显著增长。

除此之外，随着国内化学原料药产业基地的梯度转移，我国的一些中西部地区如湖北、内蒙古和江西等地西药出口发展很快。

表 8：2014-2018 年中国主要省份西药出口情况表

单位：亿美元

省份	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
江苏	72.65	73.10	59.10	57.69	57.98
浙江	60.34	63.32	59.09	59.88	57.97
山东	55.53	50.64	43.51	42.19	42.23
上海	33.09	31.76	34.02	36.41	35.60

河北	22.83	18.63	16.29	16.30	17.96
广东	16.51	15.43	14.58	13.54	13.20
湖北	13.74	12.16	9.65	8.89	9.42
内蒙古	9.15	8.16	7.35	8.17	7.45
辽宁	9.00	8.18	7.45	7.93	8.56
安徽	8.66	8.09	6.38	7.63	8.17

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

2.3.1.3 我国药品主要出口国际市场

亚洲、欧洲和北美洲是我国最大的药品出口贸易伙伴。2018 年对亚洲的双边药品贸易额达 239.63 亿美元，占我药品贸易总额的 34.7%，其中出口 183.47 亿美元，进口 56.16 亿美元，印度、日本、韩国是我国在亚洲的主要药品贸易伙伴；欧盟是全球第二大药品市场，目前欧盟已是 28 个成员国（含尚未完成脱欧的英国）、5 亿人口的经济共同体，制药工业非常发达，再加上以俄罗斯和乌克兰为代表的东欧市场，欧洲医药市场容量不断扩大，一直以来都是我国药品出口的第二大市场，2018 年出口额达到 110.06 亿美元，同比增长 6.41%；北美是全球最大的药品市场，也是我国药品出口的第三大市场，2018 年对其出口额为 61.09 亿美元，同比增长 6.77%。拉丁美洲、非洲、大洋洲医药市场相对较小，与我国的贸易规模也不大，但近年来都有较快增长。

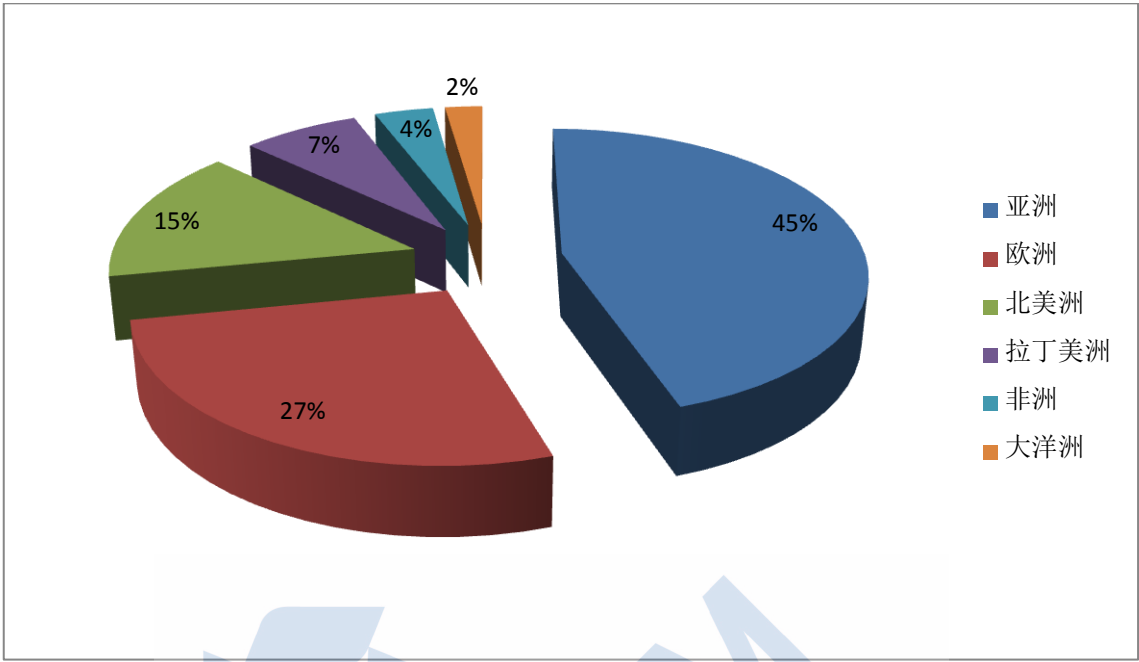
就国别市场而言，美国是我国药品出口的最大市场，2018 年共计对美出口 57.56 亿美元，同比增长 7.93%，占我国药品出口总额的 14.11%，其中中药出口 6.66 亿美元，西药出口 50.9 亿美元，五年来分别增长了 42% 和 30%；印度是我国药品出口的第二大市场，2018 年对其出口 49.09 亿美元，其中 90% 以上是西药产品；日本是我国药品出口的第三大市场，2018 年对其出口 26.41 亿美元，日本也是我国中药出口第二大市场；我国对韩国和德国的药品出口增长较快，五年来分别增长了 33% 和 32%。

表 9：2014-2018 年我国药品对各洲出口规模表

单位：亿美元

出口市场	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
亚洲	183.47	177.97	163.74	163.49	163.87
欧洲	110.06	103.43	92.08	91.07	91.08
北美洲	61.09	57.22	48.36	49.11	46.83
拉丁美洲	29.22	29.09	25.17	26.67	25.54
非洲	14.74	14.61	13.09	13.45	13.44
大洋洲	9.34	8.64	8.06	8.91	8.57

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理



数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

图 9：我国药品对各洲出口比重图

表 10：2014-2018 年我国中药主要出口市场表

单位：亿美元

出口市场	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
美国	6.66	5.80	5.33	5.40	4.69
日本	5.38	5.22	5.17	4.73	5.28
香港	4.53	4.62	5.29	5.59	6.91
韩国	2.44	2.22	2.46	2.16	2.10
印度尼西亚	1.70	1.05	1.05	1.65	1.36
德国	1.55	1.35	1.32	1.27	1.24
马来西亚	1.49	1.35	1.40	2.27	1.31
台湾省	1.22	0.92	0.88	0.89	0.86
印度	1.17	1.08	0.83	0.91	1.47
西班牙	1.10	1.10	0.97	0.88	0.68
合计	27.24	24.71	24.70	25.75	25.90
合计比重	69.69%	67.88%	69.27%	68.30%	72.10%

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

表 11：2014-2018 年我国西药主要出口市场表

单位：亿美元

出口市场	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
美国	50.90	47.52	39.88	40.44	39.17
印度	47.92	47.16	41.65	43.38	44.38
日本	21.03	20.79	19.14	19.01	18.58
韩国	20.73	18.90	18.70	16.95	15.33
德国	19.99	17.95	14.52	14.42	15.11
荷兰	15.02	15.32	13.60	13.15	13.95
巴西	10.05	9.89	8.12	8.78	9.07
意大利	9.28	8.62	8.14	8.02	7.67
西班牙	8.13	7.99	8.44	8.67	8.36
印度尼西亚	8.13	7.43	7.05	6.32	6.35
合计	211.18	201.57	179.24	179.14	177.97
合计比重	57.26%	56.85%	56.93%	56.87%	56.73%

数据来源：中国医药保健品进出口商会依据海关统计整理

2.3.1.4 我国药品出口企业情况

随着越来越多的企业开始关注国际市场，我国经营药品出口业务的企业数量不断增加，2018 年已达 1.5 万余家，连续多年保持增长，其中经营中药和西药出口的企业数量均保持连年增长的势头。在经营中药出口的企业构成中，民营企业出口额占据七成左右份额，占比五年来持续增加，体现了民营企业的经营活力，晨光生物、盛实百草、杭州惠远等是主要代表。在经营西药出口的企业构成中，民营企业出口额占据六成左右份额，占比也持续增加，相对的国有企业出口经营占比则不断萎缩，2018 年占比仅有 12%，石药集团、浙江医保等是国有企业中的表现佼佼者。

表 12：2014-2018 年我国经营药品出口企业数量

单位：家

出口产品	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
药品	15131	14569	13838	12974	12798
中药	4247	3906	3854	3644	3726
西药	12872	12494	11718	11105	10879

表 13：2014-2018 年我国经营中药产品出口企业构成

单位：亿美元

出口产品	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
国有企业	3.39	4.30	3.71	4.23	4.84
三资企业	8.42	8.12	8.13	8.38	8.42
民营企业	27.24	23.95	23.79	25.08	22.64

表 14：2014-2018 年我国经营西药产品出口企业构成

单位：亿美元

出口产品	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
国有企业	43.71	44.56	41.34	46.06	50.15
三资企业	100.79	101.88	92.04	94.74	92.64
民营企业	224.27	208.05	181.40	174.18	170.87

2.3.2 我国医药对外贸易主要特点

2.3.2.1 原料药产品出口增长面临较大压力

原料药一直是我国最具特色的医药出口品种，在全球市场中占有绝对份额。2018 年，我国原料药出口 300.48 亿美元，占我国医药保健品出口总额的 46.64%，占比虽依然居高不下，但近年来的出口增速却处于下降通道中，增长疲态已现。不可否认，我国原料药行业长期以来粗放的发展方式给制药产业带来了资金积累、技术沉淀等利好发展的因素，但同时也带来了产能过剩、环保压力等阻碍发展的弊端，这已成为阻碍我国原料药产业发展的瓶颈和桎梏。

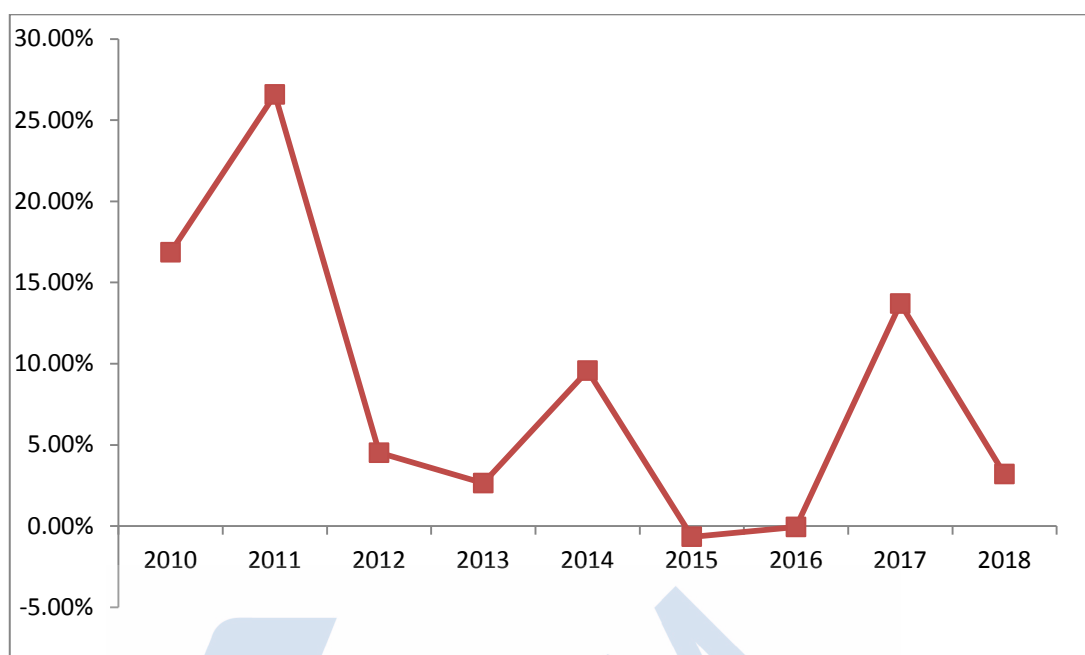


图 10：近年来我国原料药出口增速

大宗传统原料药由于使用时间长、技术门槛低、使用量大等原因，国内企业在近十年来上马了越来越多的生产线。例如阿莫西林在国内的产能据估计 2018 年已突破 2 万吨，相比十年前已翻番，而全球需求量才 1.5 万吨；而特色原料药近年来也同样出现“大宗化”趋势，前几年作为特色原料药明星产品的阿托伐他汀钙，目前竟然有 14 家企业持有生产批文，产能的扩张使其往昔高利润的风光不再。产能过剩的问题长期困扰着原料药行业，企业为争夺市场竞相压价出货，利润空间不断压缩。

实际上，我国原料药行业近年来面临着极大的发展压力。一是劳动力和原材料成本的大幅上涨，以及环保、安全等政策因素，促使我国原料药企业的经营成本持续上升，削弱了产品的国际竞争力，而与此同时，印度扶持制药业向产业链上游延伸等政策和措施更加速打破原有市场格局，加剧了市场竞争；二是国际市场原料药监管普遍趋严，企业合规压力增大，目前来华进行现场检查的既包括美国、欧盟、日本等规范市场药监机构，也包括巴西、墨西哥、印度等非规范市场药监部门；三是化工原料供应链的不稳定传导至原料药产业，导致企业无法按时完成订单，打击了国际市场对我国原料药的信心，促使很多欧美终端用户改去印度等其他市场寻找更多的原料药供应商，并且部分原料药品种开始向其他国家转移生产。

不过，我国原料药行业已经深度参与到国际医药产业链中，国内不少原料药厂商是跨国药企的长期稳定供货商，例如山东新华为默克、罗氏供应左旋多巴，永太科技则为吉利德供应索非布韦关键中间体，中国原料药在全球市场上的不可替代性增强。国际原

原料药市场出现的一些新变化，也为我国原料药行业的发展提供了新机遇、新思路。例如近年兴起的原料药合同研发组织（CRO）和合同生产组织（CMO），使我国原料药的研发和生产能力获得了提升和释放，也为药明康德、凯莱英、合全药业、九洲药业、浙江天宇等企业提供了弯道超车的捷径，我国原料药企业在国际医药市场上多了一个新角色。

2.3.2.2 西药制剂国际化步伐加快

西药制剂出口已成为近年来中国药企走出去的重要标志之一。2018 年，我国西药制剂出口额达到 41 亿美元，其中出口发达市场 23.72 亿美元，同比增长 38.39%，对欧、美、日规范市场的增长均十分显著，增幅分别为 80.3%、24.62% 和 27.49%。制剂出口放量增长非一日之功，得益于我国医药企业的长期耕耘，华海药业、天道医药、恒瑞医药、齐鲁制药、人福普克等制剂先导企业领跑制剂对发达市场的出口。

目前，在制剂国际化领域布局的中国本土企业已经超过 300 家，然而，众多企业的制剂国际化之路才刚刚起步，且以新兴市场为主，进军美国等高端市场的企业虽然越来越多，但制剂国际化的投入和产出严重失衡，提高制剂出口的盈利能力依然需要很长的路要走。目前，我国制药企业获得美国 ANDA 文号已有 220 余个，但只有 60 个左右实现了商业化，主要集中于华海、恒瑞、人福、南通联亚、齐鲁和石药等大型制药企业，且国际化起步较早。值得一提的是，中国制剂在美国首仿申报和专利挑战获得历史性突破，恒瑞环磷酰胺、吸入用地氟烷在美国首仿获批和华海药业帕罗西汀专利挑战成功，有效提升了我国医药企业制剂国际化的信心。除此之外，随着一致性评价的逐渐深入，以及中国药品审评审批制度改革的深化，制剂国际化反哺国内，弯道超车也成为许多中国企业布局 and 深耕国际市场的重要选择，华海、恒瑞、齐鲁、石药等都从这一利好政策中得到了不少实惠，也引发了制剂国际化的新一波热潮。

随着中国企业创新能力的提升，愿意在研发上投入的企业越来越多，设立海外研发中心，引进国际人才，开展国际并购，企业深耕国际市场的意识在逐渐加强，甚至在个别领域已经能够与欧美先进水平一较高下，申报的新药数量也逐渐呈井喷之势。如绿叶的利培酮缓释微球肌肉注射剂豁免临床试验，石药与 Teva, citron 等多个国际仿制药企签订海外技术授权和商业化合作协议，并有两个产品在美国获得孤儿药资格，北京泰德、恒瑞、齐鲁等多家企业制剂车间通过最严格的日本 PMDA 认证并将制剂产品销售到日本市场。

此外，以仿制药为主的新兴市场发展前景广阔，进入壁垒相对较低，对我国药品需求旺盛，已成为我国西药制剂企业重点开拓和关注的市场。对非洲、一带一路沿线国家、

拉丁美洲等新兴市场的制剂出口稳定增长，2018 年分别达到 5.2 亿美元、8.4 亿美元和 2.6 亿美元。据不完全统计，我国目前有近 400 个产品在新兴市场注册，以瑞阳、华药、中宁化、石药、山东京卫、江苏开元、石四药等为代表的企业以新兴市场为主要拓展目标，深耕一带一路沿线国家市场，这几年出口均实现较大幅度的增长。

2.3.2.3 中药出口贸易可圈可点

2018 年，我国中药产品出口额达到 39.09 亿美元，同比增长 7.39%，除中药材及饮片外，提取物、中成药、保健品出口业绩均进入正增长区间。占比最大的提取物 2018 年业绩呈现“爆发式”增长，出口额由 2017 年的 20.1 亿美元增长至 23.68 亿美元，同比增幅由 4.33% 飙升至 17.79%，成功走出前几年出口低迷的困境；中成药在国家各项政策的推动和世界人民的逐渐认可下，出口持续向好，2018 年出口额为 2.64 亿美元，在去年 11.03% 的增幅基础上再度增长 5.51%，片仔癀、清凉油、安宫牛黄丸和云南白药是主要出口品种；保健品的出口业绩平平，出口额为 2.47 亿美元，同比增长 2.45%；而中药材及饮片出口不如“寒冬”，出口降幅达 9.49%，出口额为 10.31 亿美元。

虽然一直以来中药的国际化之路走的并不顺畅，但新形势也带来了新机遇和新希望。例如巴西正在推动中药立法，如若巴西政府能颁布“草药永久法规”，将彻底解决中药在巴西的身份问题，中成药将以合法的身份进入巴西 2 亿民众的公共医疗卫生市场，对中医药在巴西的发展具有里程碑意义，同时也将对葡语系国家产生巨大的示范效应。全球人民对健康的迫切需求，推动了以天然养生、“治未病”为基础传统医药行业的大发展，也给我国中药的出口带来了机遇。

2.3.2.4 出口产品结构逐步升级

中国化学原料药多元化和精深化发展，医药级原料药出口增加，如 6-APA、7-ACA、GCLE 等抗生素中间体向出口阿莫西林、头孢菌素等原料药转移，头孢类抗生素无菌粉已进入发达国家市场，番茄红素、甾体激素类产品、辅酶 Q10、阿托伐他汀等中小规模特色原料药成为新增长点。2012 年，化药制剂对欧美发达国家出口额首次超过发展中国家，内资企业出口所占比重首次超过跨国公司在华投资企业。制剂出口逐步从传统大宗仿制药向缓控释制剂、专科用药、首仿药、创新药等方面延伸。几年前华海药业拉莫三嗪控释片和恒瑞医药环磷酰胺在美国市场取得突破，海正药业的免疫抑制剂他克莫司在欧盟成功上市；今年百济神州的套细胞淋巴瘤药物泽布替尼在美国获批上市，实现了我国创新药在美国零的突破。

2.3.2.5 对外贸易摩擦仍频

2018 年影响最大的贸易摩擦是中美贸易战。从 4 月份至今，美国先后三次宣布对我出口美国的合计约 5500 亿美元的商品加征关税，加税清单中除包含少量主要用于食品和饲料添加剂同时兼有药用价值的产品外，排除了绝大多数原料药和全部制剂产品，使我对美药品出口基本未受影响。

此外，我国医药产品出口事业遭受的贸易摩擦仍然较为频繁。2010-2018 年，我国医药产品（含医疗器械）共遭遇 73 起贸易摩擦案件，阿莫西林、扑热息痛、头孢曲松、格列齐特等我优势原料药均遭受过反倾销等调查。2018 年，美国对我甘氨酸发起反补贴调查，印度对我氧氟沙星酯发起反规避调查，对扑热息痛发起反倾销日落复审调查等，均对我药品出口造成了一定负面影响。在我国政府、行业和企业积极应对下，不少案件获得了较好的结果，为我国药品走出去增强了信心，例如我维生素 C 产品在美反垄断案，历时 12 年后终于获得胜诉；2019 年，美国国际贸易委员会决定终止对我出口美国牛磺酸生产专利侵权的 337 调查程序，我国企业应对该案取得完胜。

2.4 我国药品在国际市场上的优势

2.4.1 研发优势

国际医药研发向我国的转移，将提升我国医药研发能力。我国在承接研发服务外包方面的优势明显：一是我国传统中药为发现新的药用分子提供了丰厚的资源基础；二是拥有大批受过良好训练且成本相对较低的科研人员；三是研发成本低，总体比美国便宜 40-50%，如研究艾滋病用的恒河猴动物模型，国内价格约为美国的 1/8；四是一些领域科研基础雄厚，研发技术日趋提高；五是拥有丰富的临床试验病人样本及疾病资源，不但利于临床研究，更易于在短时间内投入较少经费完成临床试验，为专利期保护下的上市销售提供更长时间；六是随着知识产权保护的日益完善，跨国研发将不断向我国转移，从而促使我国符合国际 GLP（药品临床前试验管理规范）和 GCP（药品临床试验管理规范）要求的试验室大量涌现，为我国医药企业开展国际注册、走向国际市场提供更大便利。

2.4.2 产业链优势

我国是世界少数几个能够生产全部化学原料药的国家，中国是世界最大的原料药生产国和出口国。一批植物药和天然药物，如抗感染的黄连素、抗肿瘤的秋水仙碱等，已经在国内大量生产和广泛应用。当前，我国医药产业已经初步形成医药中间体、原料药、特色原料药、制剂和仿制药、新药研发的完整产业链，在资源、成本、工艺等方面具有

一定比较优势，特别是原料药和仿制药的成本控制和规模生产能力已成为中国制药企业参与国际竞争新优势。

2.4.3 产能优势

我国药品产业具备强大的化学合成仿制和工艺再造能力、强大的原料药和制剂生产能力，能够满足各种各样的国际市场需求。我国在维生素、青霉素、解热镇痛、甾体激素等大宗原料药，三氯蔗糖、盐酸去氧肾上腺素、阿托伐他汀钙等特色原料药上的产能均达到全球一半以上。我国在仿制药上的强大产能能满足美国市场对某些品种仿制药的需求，这也是我国药企成功打入美国仿制药市场的原因之一。

2.5 全球医药市场发展趋势

2.5.1 全球医药市场规模

2018 年全球医药市场规模（不含医械）约 1.2 万亿美元，其中美国约 4845 亿美元，中国 1337 亿美元，日本 851 亿美元，欧洲五国（德国、法国、意大利、英国、西班牙）1741 亿美元，巴西 317 亿美元，印度 203 亿美元。今后五年，全球医药销售将保持 4%~6% 的年均增长率，其中新兴市场的增速将明显高于发达市场。根据 IQVIA 预测，到 2023 年，全球医药市场规模将达到 1.5 万亿美元，届时美国将占据全球份额的 42%，欧洲五国和中国分别占据 11% 的份额，新兴市场占据 25% 的份额。

2018 年，美国 FDA 共批准了 59 个新分子实体（NME），打破了过去 20 多年的最高记录（1996 年 53 个）。这也使美国医药市场规模将持续增长，尤其是原研药市场将保持 7% 左右的增速。而虽然 2018 年美国 FDA 批准了 1021 个仿制药，但实际上未来五年美国仿制药市场将很可能进入负增长周期，主要原因是仿制药价格竞争不断激化以及生物类似药上市之后导致药价不断下降。

而欧洲医药市场由于缺乏较强的驱动力量，未来五年年均复合增长率将只有 3.8%；日本受国民健康保险（NHI）药品价格修订和专利过期品牌药限价影响，药品价格压力降加剧，导致医药市场规模将有 -2% 左右的萎缩；南亚、东南亚、拉丁美洲、非洲等新兴市场年均复合增长率预计将达到 5% 左右，个别市场超过 10%，成为全球医药行业的主要驱动力量。

2.5.2 全球医药市场变化趋势

2.5.2.1 新药获批提速

FDA 新分子实体加速审批已创历史新高，最近五年年均获批个数已达 46 个，比 2009-2013 年间的年均 36 个净增 10 个，预计未来五年年均获批个数将达 54 个，新药获

批将迎来一波高峰。获批新分子实体将主要聚焦于专科用药市场，包括抗肿瘤药和孤儿药。相关药品的高定价策略预计将推动专利药市场的显著增长。

2.5.2.2 仿制药比重日益加大

仿制药依旧是全球医药支出增长的重要驱动因素。除美国、日本的仿制药市场增长放缓外，新兴市场药品销售市场增长主要还是依靠仿制药来驱动。随着基本医疗保险可及性进一步扩大，低成本仿制药在印度、巴基斯坦、越南、印尼等亚洲国家持续增长；在非洲市场，一些政府会向本地制造商提供优惠待遇，刺激了国内仿制药的生产；俄罗斯、巴西、土耳其等国家医疗保障预算持续增长，其中相当部分会流向支持仿制药。总体看，“十三五”期间仿制药国际贸易增加，全球化学仿制药销售将以 7-10% 的速度增长，是专利药增速的 3 倍以上，到 2020 年将达到约 7000 亿美元，约占整个医药市场规模的 48%。

2.5.2.3 生物类似药迎来重大机遇

随着 2017 年 265 亿美元的原研生物药专利到期以及生物技术的迅猛发展，生物类似药的研发与评价技术要求受到了国内外制药企业、各国药品监管当局及国际社会的广泛关注。目前，全球已有 20 多个国家或组织制定了生物类似药相关指南，相关政策日臻完善，生物类似药发展显著提速，包括单克隆抗体、胰岛素、促红细胞生成素和粒细胞集落刺激因子在内的生物类似药 III 期临床进展顺利。预计生物类似药的上市将在 2020 年迎来拐点，市场规模有望达到 250 亿美元，约占生物药市场规模的 10%。生物类似药将逐渐成为医药领域的新力量。生物药占医药市场整体的比重稳步上升。生物药占整体市场的比重将从 2017 年的 26% 增加到 2022 年的 30%。

2.5.2.4 专科用药推动市场增长

2018 年，专科用药销售额占全球药品总销售额的 39%，仍远低于传统用药占比。预计未来五年专科用药的销售额占比将攀升至 50% 以上，专科用药将成为推动全球医药市场增长的主要力量。从国别市场上看，美国市场上专科用药销售额将达到 55% 的占比，欧洲五国则在 50% 左右，按照日本的卫生规划专科用药将在 2020 年达到 40%，而新兴市场上专科用药销售额占比普遍不会超过 20%。

2.5.2.5 主要治疗领域

2018 年，占据全球医药市场份额 38% 的肿瘤、糖尿病、自身免疫病、呼吸系统、疼痛等五大治疗领域，对全球医药市场增长的贡献率达到 76%，这也是当前和今后一段时间内全球药品研发的重点领域。

3 药品注册国际标准与我国相关标准的差异

3.1 药品注册的管理

药品注册，是指国家药品监管当局（NMPA）根据药品注册申请人的申请，依照法定程序，对拟上市销售药品的安全性、有效性、质量可控性等进行审查，并决定是否同意其申请的审批过程。药品注册申请包括新药申请、仿制药申请和进口药品申请及其补充申请和再注册申请。对于中国来说，境内申请人按照新药申请、仿制药申请办理，境外申请人按照进口药品申请办理。新药申请是指未在国内上市销售的药品的注册申请。

3.1.1 新药研究的特点

新药从筛选、化学合成与改造、临床前研究、临床试验、申报注册到最后上市需要一个漫长的过程，平均耗时长约 14 年。在这期间，需要企业支付巨额资金，以目前标准，约需数亿到数十亿美元。而其中所支付的费用及时间的相当部分在临床研究上。随着监管要求的不断提高，新药临床试验项目设计越来越复杂，单个新药的研发成本也在不断加大。而与之对应的，新药研发成功率却并不高，根据 BIO Industry 统计数据，在 2006 至 2015 年间 FDA 对新分子实体和生物制品类新药的审评情况中，新分子实体药物从临床 I 期到获批上市的成功率仅为 6.2%，生物制品类药物的成功率为 11.5%，略高于新分子实体。上市后的药品有时也会因发现新的安全性问题而从市场撤回，使巨额研发费用付诸东流，不仅如此，有时企业还会因产品的副作用而赔付给患者巨额赔偿金（如美国默克（Merck）制药因万络（商品名 Vioxx）事件直接赔偿数十亿美元）。新药研发虽然存在着耗时长、费用高、成功率低等风险，但获批上市往往也可为医药企业贡献丰厚的利润。如艾伯维（AbbVie）的品牌药修美乐（Humira）年销售额高达 199 亿美元。因此说新药研发是一项高投资、高风险、高回报的事业。

近年来，随着对人体病生理、药物靶点及作用机制理解的深入，全球在研药物数量增速逐渐加快，欧美新药获批数量也有所突破。与此同时，为保证药品的安全、有效和质量可控，世界各国对药品的研发、生产、流通、使用等环节进行愈加严格的管理和控制，强化药品全生命周期监管。由于各国的药管相关法规很多，而且不一致性亦高，因此，很早就有一些世界性的组织来推动法规方面的整合。如世界卫生组织（WHO），国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH），APIC（Active Pharmaceutical Ingredients Committees）等。目前，做得最好、最成功的为 ICH，其基本宗旨是在药品注册技术领域协调和建立关于药品安全、

有效和质量的国际技术标准和规范，作为监管机构批准药品上市的基础，从而减少药品研发和上市成本，推动安全有效的创新药品早日为患者健康服务。ICH 发布的数十个技术指南已经为全球主要国家药品监管机构接受和转化，成为药品注册领域的核心国际规则制订机制。中国原 CFDA 于 2017 年 6 月正式加入 ICH，标志着我国药品标准在国际合作领域迈出重要的一步，与国际接轨之路已经全面打开。

3.1.2 原料药

我国是原料药生产和出口大国，产量和出口量均位列全球首位。我国原料药主要出口到欧美日和印度等市场。主要进口市场对原料药进口均有严格的市场准入要求。

2017 年以前，中国对原料药一直实施注册许可制度。为了深化审评审批制度改革鼓励药品创新，2017 年 11 月 30 日，原 CFDA 发布《关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》(2017 年第 146 号)，规定自公告发布之日起，各级食品药品监督管理部门不再单独受理原料药、药用辅料和药包材注册申请，国家食品药品监督管理总局药审中心建立原料药、药用辅料和药包材登记平台与数据库，有关企业或者单位可通过登记平台按公告要求提交原料药、药用辅料和药包材登记资料，获得原料药、药用辅料和药包材登记号，待关联药品制剂提出注册申请后一并审评。自此，我国原料药由单独的注册许可制改为药品关联审评审批登记制。美国对原料药进口采取严格实施查验登记；欧盟各国在 Generic API(通用名药原料药)上，亦有强制要求须持有 CEP (Certification of Suitability of Monographs of The European Pharmacopoeia, 欧洲药典适应性证书)。2005 年 4 月，日本药事法进行了大幅调整，并引进 MF (Master File) 制度，参照美国和欧盟对原料药进行严格管理，实施原料药工厂现场 GMP 核查制度。其他一些国家采纳 ICH CTD 文件 (CTD 文件是国际公认的文件编写格式，用来制作一个向药品注册机构递交的结构完整的注册申请文件)。一些采购商也会直接认可获得 CEP 或通过 FDA 认证的产品。有关原料药 GMP 法规在 ICH 的努力下也已有整合，欧美日等大部分国家主要参考 ICH 的原料药 GMP 法规。

3.1.3 药品制剂

目前，各国对药品制剂有严格的准入制度，并制定了相关法规加以约束。我国一些企业在亚、非和拉丁美洲有注册和出口，近些年来也逐渐突破发达国家的药品制剂注册关，截至 2019 年上半年，我国在美国获批的仿制药 (ANDA) 已达 200 多个品规，在欧洲、日本也有多个仿制药获批上市。除此外，近年来我国部分领先企业也陆续开始在国外提交新药上市申请，2019 年 11 月 15 日，由百济神州公司自主研发的 BTK 抑制剂泽

布替尼通过美国 FDA 批准，用于治疗既往接受过至少一项疗法的套细胞淋巴瘤患者。这标志着泽布替尼成为迄今为止第一款完全由中国企业自主研发、在美国获准上市的新药。中药由于理论体系差异较大，突破发达国家的药品注册认证难度则更大，主要只能以天然产品、膳食补充剂和功能食品等名义出口。总的说来，国外的药品注册认证、特别是发达国家的注册认证，仍是我国医药产品扩大出口必须跨越的环节与障碍。

3.1.4 传统草药产品

对于传统草药产品，目前世界各国草药管理法规不同，从原料来源、半成品/产品/药品、生产、品质管控均有不同的定义，统一的管理法规是未来的趋势。目前全球共有 140 多个国家和地区开设了中医医疗机构，总数已达 8 万多家，有 20 余万从业人员，每年有 30% 的当地人和 70% 以上的华人接受中医药服务；我国先后在 47 支援外医疗队中派出中医药技术人员 400 余人次；来华接受中医药医疗保健服务的人数逐年增加，全球约有 1/3 的人接受过针灸、按摩、中草药等中医传统疗法诊治；中药产品已出口到 186 多个国家和地区。

近几年，欧盟、美国和加拿大纷纷出台政策，2004 年欧盟出台了《传统草药注册指令》，对有一定使用年限、安全性好的传统草药实施注册管理，目前已有德国、英国等多个国家的产品进行了注册，但由于对法规的认识、了解与教育不够，企业的注册积极性不高，加上对注册的要求、难度、周期和注册费用的畏惧，至今我国药厂在欧盟获批的品种寥寥。

美国于 1994 年通过了《膳食补充剂健康教育法案，94 DSHEA》，解决了我国出口中成药在美国的法律定位问题，FDA 并于 2004 年公布了《植物药注册指南》，对提取物类产品注册进行规范；加拿大也于 2004 年实施生效了《天然健康产品管理法规，NHPRs》，将中药纳入天然药品进行管理。WHO 积极推动中医药发展，分别于 1999 年、2002 年、2007 年和 2009 年发行了《药用植物专论》(Monographs on Selected Medicinal Plants) 第 1 卷、第 2 卷、第 3 卷和第 4 卷。

3.2 主要差异对比分析

如前所述，各国对药品上市销售均采取了非常严格的注册管理，注册的具体程序各不相同，但目标只有一个，就是在各国国情下，尽最大努力确保本国公民用药的安全、有效和质量。目前，除了欧美日等发达国家，我国是少数强制实施药品生产 GMP 管理的国家之一。我国与欧美日等主流国家相比，主要在注册文件格式、申报程序、注册产品分类等方面有着不同。CTD（药品注册通用技术文件）作为美欧日三方人用药注册统

一的文件格式，十分注重研究结果表述的具体化和规范化。

3.2.1 注册申报资料差异

3.2.1.1 欧美新药注册特点

欧盟新药注册申请是一次申请一次批准形式，在新药注册申请的 CTD 申报资料中应包括临床研究在内的所有申请文件和资料。欧盟进行新药临床研究，虽然需要相关学术及伦理委员会的同意，但不需要主管药品行政部门的批准。

美国新药注册申请也是一报一批制。在新药临床研究方面则要求审评小组在收到临床研究申请 30 天内确定临床试验是否可以进行，如果申请人未收到相关函件，可认为申请通过，可进行初始的临床试验，并根据临床进展情况和阶段的不同来决定补充哪些试验研究资料和数据。

3.2.1.2 中国新药注册特点

经 NMPA 审批获得新药临床研究批件，再完成新药临床研究，经 NMPA 审批获得药品注册批件，批准新药生产和上市。

为了鼓励创新，加快新药创制，满足百姓们对于用药的需求，落实申请人研发主体责任，根据中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，对药物临床试验审评审批的有关事项作出调整：在我国申报药物临床试验的，从申请受理并缴费之日起 60 天内，申请人如果没有收到药审中心否定或质疑意见的，可按照提交的方案开展药物临床试验。

此外，根据原 CFDA《关于化学药生物等效性试验实行备案管理的公告》（2015 年第 257 号），自 2015 年 12 月 1 日起，化学药生物等效性（以下简称 BE）试验由审批制改为备案管理。自此，按照原 CFDA 发布的《化学药品注册分类改革工作方案》，新分类的 3、4 类化学药改为一报一批制。这与国外审批制度基本接轨。

3.2.2 产品申请注册分类不同

美国、欧盟和日本对化学药品的注册分为新药申请（NDA）、仿制药申请（ANDA）。各国对生物制品的管理一般采取较为严格的上市许可制度。对于草药产品，美国主要按照植物药进行注册管理，一些使用年限较长、安全性较高的草药产品按照 OTC 药品采取减免注册的管理模式；欧盟传统草药药品可以采用简化注册申请，简化申请资料项目，非传统草药药品则需按 CTD 要求报送全部申请资料项目；日本对草药产品分为汉方药和生药制剂，汉方药的组方仅局限于《伤寒杂病论》210 个经典方，对于生药制剂则参照新药申请管理，极少有免做临床试验的案例，申请费用也比较高。

按照 2007 年 10 月 1 日起实施的《药品注册管理办法》(局令第 28 号),我国将药品注册分为中药与天然药物,化学药品和生物制品三大类别,其中,中药和天然药物项下细分为 9 类产品,化学药品项下分为 6 类产品,生物制品项下分为 15 类产品,不同的类别有不同注册管理模式,对申报资料的要求也不尽相同。

2016 年 3 月 4 日,原国家食品药品监督管理总局发布《化学药品注册分类改革工作方案》,对化学药品注册分类类别进行调整,化学药品新注册分类共分为 5 个类别,分别为:1 类境内外均未上市的创新药;2 类境内外均未上市的改良型新药;3 类境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品;4 类境内申请人仿制已在境内上市原研药品的药品;5 类境外上市的药品申请在境内上市。相关注册管理要求调整为:对新药的审评审批,在物质基础原创性和新颖性基础上,强调临床价值的要求,其中改良型新药要求比改良前具有明显的临床优势。对仿制药的审评审批,强调与原研药品质量和疗效的一致。新注册分类 1、2 类别药品,按照《药品注册管理办法》中新药的程序申报;新注册分类 3、4 类别药品,按照《药品注册管理办法》中仿制药的程序申报;新注册分类 5 类别药品,按照《药品注册管理办法》中进口药品的程序申报。自 2016 年 3 月 4 日起实施。该方案更加鼓励新药创制,与欧美日的化学药品注册分类更为接近。

3.2.3 申报资料结构和内容

3.2.3.1 ICH 申报文件格式要求

按 ICH CTD 要求,美国、欧盟和日本的新药申报资料须按模块 1-5 的格式申报,对申请文件编写规范的要求较为严格,对草药药品质量研究的要求极为严格,几乎完全等同于化学药品。

模块 1-5 分别为:地区性行政管理资料,研究内容概要和综述,质量研究报告,非临床研究报告,临床研究报告。模块 1 有地区特异性,模块 2-4 则是在各地区相同、统一的。

其中,模块 1 明确要求按相关格式要求提供内容详实的“产品特性概要(SPC)”“专家资料”“环境风险评价”“孤儿药品市场独占性的相关资料”四部分文件内容,而国内申请尚未要求提供此类相关内容的文件或资料。

模块 1 对于药品标签和包装说明书的格式和内容均有严格要求,并要求提供平面设计样稿、实际印刷样品及其可读性测试说明。

模块 3 中将原料药和药品(制剂)分开,分别提供资料。

欧盟规定提取物可以实现专业化生产,通过控制提取物的质量可以更加有效的控制

药品的质量。这样更适合于工业化生产和药品质量的控制，值得我国借鉴。

CTD 非常重视辅料的兼容性和灭菌方式的研究，要求提供辅料的兼容性和灭菌方式的研究资料。对生产工艺的关键环节和中间体的控制也非常重视，要求提供控制方法、标准及其研究资料，并制定关键步骤和关键点。同时，在生产工艺中要求提供设备名称及其型号。

CTD 的稳定性试验与我国有较大的区别，除要求进行常温放置稳定性试验外，还要求进行强制降解、应激状态和光影响等试验，必要时还要求进行半衰期讨论；同时，要求产品批准后进行进一步的稳定性试验，并提出对稳定性的承诺。

CTD 对非临床研究报告的内容要求与我国天然药物注册中的相关内容要求有一定的差异，CTD 在药理学、药代动力学和毒理学三方面对药物的有效性和安全性做出一个更为全面、合理的评价。药理学方面，CTD 要求提供次要药效学和药物相互作用药效学的研究内容。

CTD 对于临床综述、概要和研究报告的内容和形式均做出了明确的规定，对所有相关药品的生物药剂学、临床药理学、有效性和安全性以及临床实践中药品使用的优势和风险评价等方面都提出了详尽的要求。

在生物药剂学方面，CTD 要求不仅要提供体内外剂型性能、生物利用度（BA）、相对生物利用度、生物等效性（BE）研究报告，还要提供体外-体内相关性研究报告；在临床药理学方面，CTD 不仅要求提供药动学、药效学研究报告，还要求提供免疫原性研究、临床微生物学研究或其他类药品特殊 PD 研究的结果和含义；在评价利益和风险方面，不仅要全面评价药品针对某一临床适应症的治疗中所处的地位，还要讨论该药品对于其他未服药个体存在的风险。

3.2.3.2 中国申报资料格式要求

为提高我国药物研发的质量和水平，逐步实现与国际接轨，国家食品药品监督管理局 2016 年 5 月 4 日发布《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告》（2016 年 第 80 号），随该通知同时发布了《化学药品《化学药品新注册分类申报资料要求》（试行）。国家食品药品监督管理局 2017 年 10 月 23 日发布《药品注册管理办法》（修订稿），化学药品、生物制品、中药和天然药物分别按照《药品注册管理办法》（修订稿）的 3 个附件整理递交申报资料，3 个附件分别为《中药、天然药物注册申报资料要求》（试行）、《化学药品新注册分类申报资料要求》（试行）、《生物制品注册分类和申报资料要求》（试行）。

根据总局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(2018年第10号),自2018年2月1日起,化学药品注册新分类下的1类、5.1类注册申请适用《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》

各类药物的注册申报资料具体要求如下:

(1) 中药、天然药物注册申报资料要求

我国中药、天然药物注册申报资料分三大部分:药学研究资料、非临床研究资料、临床研究资料;采用模块方式。其中,药学研究资料包括6个模块,编号为模块1-6;非临床研究资料包括4个模块,编号为模块1-4;临床研究资料包括6个模块,编号为模块1-6。

(2) 化学药品注册申报资料要求

关于我国化学药品注册申报资料,《化学药品新注册分类及申报资料要求》(试行)分为两大部分,第一部分为注册分类1、2、3、5.1类的申报资料要求,第二部分为注册分类4、5.2类申报资料要求。

化学药品注册分类1、2、3、5.1类的申报资料分五部分:概要、主要研究信息汇总表、药学研究资料、非临床研究资料、临床试验资料,采用编号1-34的连号方式。其中,概要资料部分包括8个项目,编号为1-8;主要研究信息汇总表按照第一部分的附件1、附件2、附件3的格式整理提交,包括3个项目,编号为9-11;药学研究资料参照CTD格式整理提交,包括2个部分,编号为12-13;非临床研究资料按照第一部分的附件4格式整理,包括13个项目,编号为14-26;临床试验资料按照第一部分的附件5格式整理,包括8个项目,编号为27-34。

为加快推进eCTD体系建设,目前药审中心已完成国际eCTD指导原则及技术规范研究,eCTD系统建设情况调研,制定了我国CTD格式内容要求及指导原则。根据“关于发布《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》模块一文件及CTD中文版的通告(2019年第17号)”,自2019年7月1日起,对2018年第10号公告规定情形(化学药品注册新分类下的1类、5.1类)的药品注册申请,申请人应按照M4模块一文件要求提交资料。

(3) 生物制品注册申报资料要求

《生物制品注册分类及申报资料要求》(试行)分为三大部分,第一部分为预防用生物制品申报资料要求,第二部分为治疗用生物制品申报资料要求,第三部分为按照药品管理的体外诊断试剂注册分类和申报资料要求。

预防用生物制品的注册分类分为 5 类，申报资料分为 5 个模块：行政文件和药品信息、概要、药学研究资料、非临床研究报告、临床研究报告，编号为模块 1-5。其中，行政文件和药品信息资料部分包括 13 个项目，编号为 1.1-1.13；概要部分包括 7 个项目，编号为 2.1-2.7；药学研究资料包括 3 个部分，编号为 3.1-3.3，其中 3.2 文件主体部分参照 CTD 格式整理提交；非临床研究报告包括 3 个项目，编号为 4.1-4.3；临床研究报告包括 4 个项目，编号为 5.1-5.4。

治疗用生物制品的注册分类分为 5 类，申报资料分为 5 个模块：行政文件和药品信息、概要、药学研究资料、非临床研究报告、临床研究报告，编号为模块 6-10。其中，行政文件和药品信息资料部分包括 13 个项目，编号为 6.1-6.13；概要部分包括 7 个项目，编号为 7.1-7.7，其中 7.3 药学总体概述参照 CTD 格式整理提交；药学研究资料包括 3 个部分，编号为 8.1-8.3，其中 8.2 文件主体部分参照 CTD 格式整理提交；非临床研究报告包括 3 个项目，编号为 9.1-9.3；临床研究报告包括 4 个项目，编号为 10.1-10.4。

按照药品管理的体外诊断试剂的注册分为 3 类，申报资料采用编号 1-16 连号方式。

3.2.4 申报程序差异

3.2.4.1 我国的新药申报与审批

（1）新药临床研究的审批

申请人应按照相关要求提交新药首次临床试验申请和申报资料，自申请受理并缴费之日起 60 日内，申请人未收到药审中心否定或质疑意见的，可按照提交的方案开展药物临床试验。

（2）新药生产的审批

申请人完成药物临床研究后，向药审中心报送临床研究资料及其他变更和补充资料，同时向中国食品药品检定研究院报送制备标准品的原材料。经 NMPA 审评审批符合规定的，发给“新药证书”，具备药品生产许可证和该药品相应生产条件的，同时发给“药品批准文号”。

3.2.4.2 美国的新药申请

新药临床研究申请(IND)：一个新药当决定进入临床试验时，则要向 FDA 提交新药研究的申请，同时报送所有研究资料。FDA 在收到 IND 以后，在一个月内必须给予答复。如果申请人在一个月内得不到 FDA 的答复，即表示已经批准进入人体试验，可自动进入临床研究。新药申请(NDA)：新药在三期临床试验结束后，申请人就可以向 FDA 进行新药申请。在申请人提交 NDA 之前，FDA 新药审评部门通常会和申请人举行一次会议，在

会议上申请人提交临床试验的概述报告，让 FDA 及评审人员了解所申请新药的 NDA 格式和内容。新药申请的审评程序包括申请书的受理、新药技术审评、现场考察、通知审评结果、双方的交流（中期会议、审评终结会议和其他会议）等。

3.2.4.3 欧盟的新药申请

（1）药品审评程序

欧盟将药品上市申请程序分成四种，即“集中申请程序（CP）”“非集中申请程序（DCP）”“互认申请程序（MRP）”和“成员国申请程序（NP）”。前三种程序是基于欧盟统一法规要求或成员国之间的“互认协议（MRA）”为减少申请人的重复申请负担、消除成员国之间的上市核准结果互不承认和药品贸易的障碍为目标的，一个药品无论哪一个申请程序获得批准，根据法规要求或互认协议规定，有关成员国必须承认这种核准结果，并允许该药品在本国上市。

（2）新药上市申请

“新药”申请多属“集中审评程序（CP）”。申请递交确认后，即启动集中审评程序。在审评中，人用药品委员会（CHMP）不仅对集中审评的上市许可申请/变更出具意见，还对欧盟成员国间在发生以下问题时，进行协调并提出意见：在“非集中程序（DCP）”和“互认程序（MRP）”中，一个成员国出于公众健康风险的原因不认可 DCP 程序中“主审成员国（RS）”或 MRP 程序中原审成员国的上市许可；对任一产品在成员国决定出现分歧；在涉及共同体利益的特殊情况下；在为保护公众健康而考虑是否授予、暂时或撤消许可的情况下。

3.2.4.4 日本的新药申请

在日本，新药申请报告报厚生劳动省，技术资料由“药品和医疗器械局（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）”受理和审查。一般情况下先进行实验资料可信性审查及实验研究的规范性（GLP/GCP）检查。当实验资料数据及实验条件得到确认后，PMDA 方进入实质性技术审查。PMDA 新药审查程序包括以下几个步骤：

在开始对申报资料技术审查前，先与申报者面谈；然后进行技术审评，形成审查报告；召开审查意见协调会，各专家对品种的主要问题进行研究讨论；由申请者、PMDA 审查官及审查会相关专家三方人员举行审查会，对申请者存在的主要问题进行讨论、研究，再次讨论并协调 PMDA 审查意见，得出基本审查结论，形成综合审查报告；将审查报告呈报厚生劳动省医药食品局审查管理课，并召开高层审查会专家会议，专家从社会学、伦理学、保险赔偿及社会需求角度做出最终结论，厚生劳动大臣以此为依据，批

准新药上市。

3.2.4.5 加拿大新药申请

(1) 天然药品（或传统药）的申请途径

主要有专册、传统、非传统申请等多种途径。包括以下几个方面：

1) 质量审查要求

包括了对原材料（药材）、中间产物和最终制剂的质量控制三个方面，均需遵循或参照 ICH 和世界卫生组织（WHO）等有关质量技术指南要求和标准。

2) 安全性审查要求

包括产品及成分的使用禁忌、已知或未知的不良反应或使用风险信息、药理和毒理试验研究（不具强制性）、与药品/食品相互作用的研究（不具强制性）、药效学/药代动力学研究（不具强制性）、其他要求的安全性研究数据等。

3) 有效性审查要求

包括可提交五个证据级别的临床有效性数据、是否需要开展临床研究则取决于产品的申报途径和递交的证据级别（如非传统申请）。

4) GMP 要求

对此类产品 GMP 的要求包括了产品、标签、包装和进口 4 个方面，涵盖了 GMP 的各项技术要求。同时获得场地许可（GMP）是产品能够合法上市的前提。对于 PIC/S 成员国的 GMP 证书或经审核许可的第三方 GMP 现场审查结果，可免去现场检查环节。

表 15：加拿大与美国、欧盟植物药注册管理比较表

	加拿大	美国	欧盟
上市前审批	是	否	是
申请上市途径	传统申请（50 年）、非传统申请、专论申请等	无需申请，备案制	传统申请（30 年、15 年）、专论评估（不足 30 年）
GMP 要求	天然健康产品 GMP/ 认可药品 GMP	膳食补充剂 GMP	药品 GMP
专论要求	有	---	有

资料来源：天津天士力报告

(2) 加拿大化学药完整申请

1) 安全性审查要求

以下研究内容皆具有强制性,包括产品及成分的使用禁忌、已知或未知的不良反应、药理和毒理试验报告、与药品/食品的相互作用研究、药效学/药代动力学研究、其他要求的安全性研究数据等。

2) 有效性审查要求

至少两项良好设计的随机对照的临床研究(必须是多中心研究)

3) GMP 要求

对药品的 GMP 的要求包括厂房、设备、人员、卫生、质量保证、稳定性、文件记录和产品召回等多项内容。产品上市前可参照考虑 PIC/S 成员国的 GMP 审核结果,但仍需对生产现场进行强制性检查,以审核 GMP 的符合性。

3.3 知识产权保护

3.3.1 专利延伸保护和补充保护证书

1992 年欧盟推出了 EEC 1768/92 法令,给予药品补充专利保护。法令规定,拥有专利的药品在首家上市之后可以申请补充保护证书(SPC)。在基础专利终结之后,药品上市许可证持有人可以借此获得不超过 5 年的补充保护期,且有效专利保护期与补充专利保护期之和不超过 15 年。

对于某个目标化合物而言,专利人一般会在权利要求项中涵盖该化合物及其各种盐/碱等衍生物。相反,药品上市许可只针对一种活性成分。问题在于如果 SPAC 仅仅保护批准上市的活性成分,则基础专利过期之后其他仿制药厂可以采取一种迂回的方式,即申报该活性成分的其他盐/碱(而就治疗意义而言区别不大),这样 SPAC 就不足以保护原研厂家的利益了。

针对这种情况,各国认为 SPAC 应给予与专利相同范围的保护,但不得超出基础专利的保护范围。例如德国公司 Farmitalia Carlo Erba Srl 于 1975 年获得了依达比星的化合物、工艺和处方专利,并上市了以依达比星盐酸盐为活性物质的药物 Zavedos。1993 年德国给予 Farmitalia “以依达比星盐酸盐为活性物质的药物 Zavedos”SPAC 保护,但拒绝了 Farmitalia 申请获得“依达比星及其盐包括盐酸盐”SPAC 的要求。对此欧洲法庭(European Court of justice)于 1999 年裁决,如果某上市药品的活性成分已获得专利保护,且该活性成分的基础专利还涵盖了活性成分其他形式的盐/醋,则 SPAC 可不仅限于保护已上市的活性成分,但具体保护范围应参考基础专利内容。

需要指出的是,SPC 也有一定的局限性,并非所有拥有专利的上市药品都能获得 SPC。首先,法规规定 SPC 的保护对象仅为活性物质(active ingredient)或活性物质的组合。其次,所谓基础专利意指化合物专利和工艺专利。SPC 的管理是由各国专利局管理的,在实施过程中,各国的处理也不尽相同。例如 Case C431/04, MIT 为治疗脑癌的卡莫司汀缓释制剂申请 SPC,在法国和英国都得到了批准,但在德国被拒绝,理由是卡莫司汀和起缓释作用的辅料不能作为“活性成分组合”申请 SPC。

目前我国在药品注册管理法规中,没有专门的条款针对药品报批而使专利有效保护期缩短的情况给予相应的补偿。尤其是进口药品,得到国外上市许可后,在中国申报上市一般还需要一定时间。这相当于在中国市场上进口药品专利的有效保护期又缩短了,最终导致药品上市后有效专利保护期很短。

从 2016 年开始,我国近几年审批的 I 类新药逐年增多,其中化药占了 80% 以上的比例,做好药品专利的保护工作是十分必要的。药品专利多为处方专利和适应症专利,而 SPC 在加强专利保护上有很强的倾向性,它的保护对象仅为拥有化合物专利和工艺专利的药品。实施 SPC 保护具有一定的导向作用,可以鼓励我国研发真正意义上的新药,即新化学实体(NCE),使我国的药品研发向国际水平靠拢。

3.3.2 注册信息保护期

注册信息保护期这个概念是专门针对仿制药的简略申请(abridged application)而言的。根据欧盟药品管理法 2001/83/EC 第 10(3)条规定,如果药品在欧盟上市超过 6 年(部分国家要求 10 年时间)并已在仿制申请国上市,则“基本相同(essentially similar)”的仿制药申请上市时可以免于提交药品的药理、毒理研究资料。

事实上,在专利和 SPC 保护期内,注册信息保护是没有什么意义的。如前所述,自产品获得批准起,专利配合 SPC 能够提供长达 14-15 年的市场独占权,而注册信息保护期最长却只有 10 年。然而对于某些创新药厂家而言,在有些情况下对注册数据的保护尤为重要,例如上市审批时间过长、专利被宣布无效、专利保护比较弱甚至根本就没有专利保护等情况。

2001/83/EC 规定,高科技产品(主要是生物技术产品)和经集中程序批准的产品(如 NCE)可以获得 10 年的注册信息保护期,但各成员国有权决定是否对所有产品均给予 10 年保护期。德国、法国、意大利、瑞典、荷兰、卢森堡、比利时和英国均对所有产品给予 10 年的注册信息保护期。然而到 2004 年,在药品管理法修正版 2004/27/EC 中第 10(1)条有较大的变化,其中重要的一点是统一了对已上市产品的数据保护时间,即所谓“8+2+1

公式”。根据新的规则，创新药首先享受 8 年的注册信息保护期，之后继续享受两年的市场独占期。在后两年里也就是创新药上市 8 年后，允许仿制药厂商进行必要的研究和临床试验，并开始以简略程序申请仿制药上市。而“1”则是指在两种情况下，创新药可以延长 1 年的注册信息保护：1) 有关于批准“新适应症”的试验数据。2004/27/EC 第 10(1)条规定：如果在前 8 年保护期中，创新药又批准了一项或多项新适应症，且该适应症有显著的临床收益，则额外给予该产品 1 年时间保护。具体什么才称得上“显著的临床收益”由审评机构具体问题具体掌握；2) 药品从处方药向非处方药(OTC)转换的试验数据可以获得 1 年的数据保护期。可以理解，申请 OTC 是利润最大化的途径之一，在这 1 年的 OTC 销售期间将给企业带来巨大的市场回报。

在 2004/27/EC 第 10(2)条中明确了仿制药品的概念(generic medical product)，对“基本相同”的含义进行了充分解释。规定活性物质不同的盐、醋、异构体、异构体混合物或衍生物都视为同一活性物质，除非其安全性和/或有效性有明显差异。另外，各种普通口服固体制剂都应视为同一剂型。很明显，这是一项鼓励药品仿制、削弱创新药保护的规定。可以想像，在数据保护期结束后，仿制药厂家可以通过简单改变剂型，变换酸根/碱基等方式推出大批仿制产品，冲击创新药市场。

我国在 2007 年颁布的《药品注册管理办法》第六十六条规定，新药自批准生产之日起给予不超过 5 年的新药监测期。在新药监测期内不批准其他企业生产、改变剂型和进口。新药监测期类似于欧盟“8+2+1 公式”里的“8+2”，但时间明显缩短。对于药品这种必须经过国家审评方可上市的产品而言，从注册审评阶段遏制仿制或侵权，是对创新药厂家或专利权人的最直接、最有效的保护手段。

针对目前我国自主研发新药能力弱的实际情况，为使广大患者获得更多的新药、好药，比较现实的方法就是进口国外已经批准上市的新药。但我国《药品注册管理办法》规定，进口药品注册标准即为国家标准。这就意味着进口药品一旦批准上市即成为“已有国家标准的药品”，允许其他药厂申报仿制。如上所述，进口药品的有效保护期因药品注册审评进一步缩短 3-4 年，而且很多进口药品由于各种各样的原因不存在专利保护，因此药品上市后无法阻止他人大量仿制，致使相当一部分进口药厂家踌躇不前。在专利保护能力不强或没有专利的情况下，行政上给予进口药品注册信息保护的重要性就突显出来。根据进口药品的特点，应该结合我国国情，考虑对首次进口药品酌情给予一段时间的注册保护期，以在一定程度上保护进口药厂家的利益。对于何种进口药品给予注册保护以及不同类别药品保护时限的长短，有关部门应认真研究。事实上，高水平的仿制药

品研发和申报一般也需耗时 3-4 年左右的时间。在注册护期内，可以参照 2004/27/EC 中“仿制药品”的概念，鼓励国内药品仿制企业和科研机构通过改变剂型、变换酸根/碱基等多种方式开展研发工作，并提前开始申报工作。这一思路也能够与欧美对仿制药品的注册管理接轨。

根据对“8+2+1 公式”的理解，理论上仿制药厂家可以在前 8 年里进行必要的试验研究，在后 2 年即可提交仿制药的上市申请。然而试验前必须考虑的问题有：对于一些在注册报批中要求提供样品的国家，在创新药专利尚未过期前，提供创新药作为样品是否会侵犯他人专利？仿制药厂以创新药为样品进行试验研究或生物等效性试验是否会侵犯他人专利？或在专利尚未过期之前即开始仿制药的上市申请是否侵权？对此，2004/27/EC 第 10(6)条规定“为申请仿制上市所进行的必要的研究和临床试验以及后续要求，不构成对药品专利和补充保护证书的侵犯”。这有两个含义，一是使用专利有效期内的药品进行试验不构成侵权；二是允许在专利过期之前即开始仿制药的申报工作。

可以说 2004/27/EC 对创新药品具有双刃剑作用。对于以前鼓励仿制、对创新药保护比较弱的国家(所有欧盟新成员国和近一半的旧成员国)而言，8 年的数据保护期和 2 年的市场独占期无疑增加了对创新药的保护作用，但对于以前给予 10 年注册数据保护的国家(如德国、法国、意大利、瑞典、荷兰、比利时和英国等)则缩短了 2 年的数据保护期，代之以 2 年的市场独占期，使得仿制药得以在 10-11 年保护期过后立即投放市场。

欧盟对于创新药品的上述多种保护措施中，最有效的保护仍然是专利。在欧美国家，只有拥有化合物和制备工艺的基础专利，才有资格申请药品专利延伸保护或 SPC。对于没有申报专利的药品，注册保护期也能起到一定的保护作用，但力度明显弱于专利保护，尤其是 2004/27/EC 放宽了对仿制药品“基本相同”的解释，创新药厂家将面临更大的挑战。

4 美国药品注册技术要求

4.1 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 9629091 平方公里，人口 3.27 亿（截止 2019 年 11 月）。美国具有高度发达的现代市场经济，其国内生产总值和对外贸易额均居世界首位，2018 年国内生产总值（GDP）20.49 万亿美元（按 2018 年当年价格计算）。2018 年中美医药贸易额 219.33 亿美元，其中对美出口 121.89 亿美元，自美进口 97.43 亿美元。

4.2 美国的医药管理制度及机构

4.2.1 医药管理法规

美国具有完善的药品监管法律体系和详细的部门规章。食品和药品管理局（FDA）监管依据的主要法律是《食品、药品和化妆品法》（Food, Drug and Cosmetic, FDCA）及其修正案、《联邦管理法》（Code of Federal ）第 21 主题以及 CDER 发表的系列指导性文件《政策和程序指南》、《膳食补充剂与教育法》（Dietary Supplement Health And Act）等。

4.2.2 医药管理机构及其职能

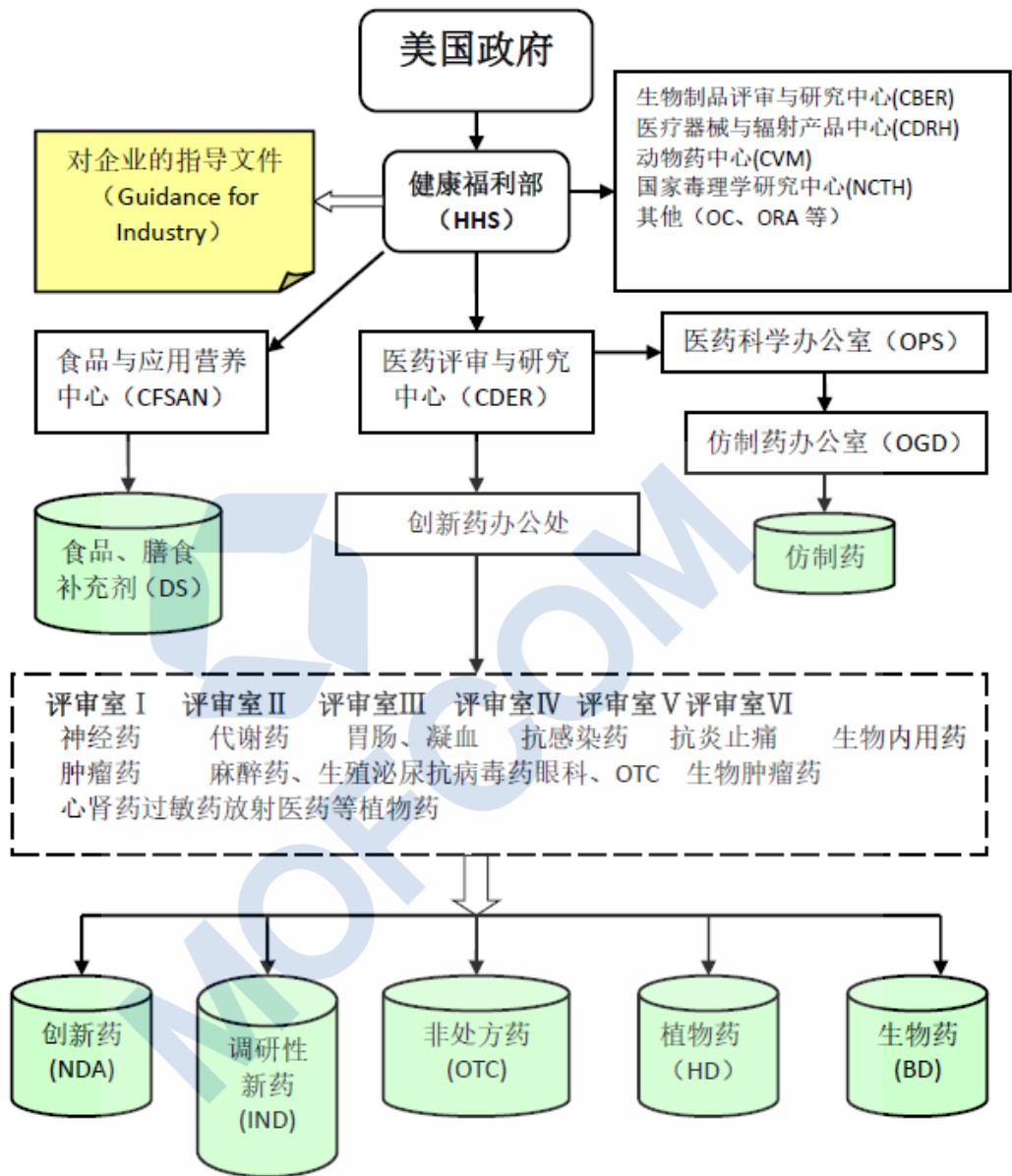
美国的药政管理机构是食品和药品管理局（FDA），成立于 1862 年，隶属于美国健康福利部（HHS），是美国最早的消费者保护联邦机构。FDA 作为美国专门从事食品和药品管理的科学管理机构和最高执法机关，其管辖范围包括所有在美国市场上市的人用食品、药品、生物制品、医疗器械、诊断用品、化妆品、医疗用辐射性电子产品、兽用食品和药品以及组合产品等。这些产品年销售价值高达 10000 亿美元，约占美国市场年消费总值的 25%。

FDA 现有 16000 多名员工，包括生物学家、化学家、医师、生物学工程师、药理学家、兽医、毒理学家、公共健康教育和建立专家等。其总部设在华盛顿特区及马利兰州罗克威尔城，下设行政办公厅（简称 OC。行政办公厅局长为 FDA 的最高领导，由美国总统在参议院同意下委任。药品评审与研究中心（简称 CDER，负责评审所有药品）、生物制品评审与研究中心（简称 CBER，负责批准疫苗、血浆和血液制品）、医疗器械与辐射产品中心（简称 CDRH，负责批准医疗器械和放射性产品）、食品与应用营养中心（简称 CFSAN，负责管理美国境内和进口食品、饮料、食品补充剂和化妆品等）、兽用药品

中心（简称 CVM，负责评审兽药和人用食物家禽的用药）、烟草制品中心（主要是对含有尼古丁类产品的监管）、肿瘤卓越中心（负责肿瘤产品的审评）和法令条例事务办公室（简称 ORA，施行 FDA 法律遵从活动）八个中心。其中，CDER 是最大的业务中心，其主要职责是：新药审批注册，GMP，GLP、GCP 检查，药品生产企业登记注册及监督检查，药品进出口管理，对伪劣药品的调查取证、查封及依法向法院起诉等。CDER 还负责监控和保证美国市场上一万多种药品在上市后继续保持高质量标准。

为加强药品质量管理，FDA 将全国划分成 5 个大区，分别为东北区、中部区、东南区、西南区和太平洋区，每区设一大区所，5 个大区所的所在地分别是波士顿、费城、亚特兰大、达拉斯和旧金山。大区所下设若干地区所，地区所下设若干工作站，全美目前共有 143 个工作站。FDA 总部和区所、工作站各自履行不同的职责。药品的批准权在总部。在药品申报时，总部负责审查所有的数据、审阅所有的报批材料，区所负责确证公司所申报的数据资料是否准确，是否符合 GMP 及 GLP 的管理规范等。

美国各州也按地方法规对药品实施管理，主要职责包括：对药师进行考试和注册、对药品经营部门和药房进行监督检查，发放或换发许可证、吊销违法者的许可证、对所在地的药学院校进行评价、审查见习药房等。



来源：FDA

图 11：美国组织架构图

4.3 美国药品注册制度

4.3.1 药品分类

4.3.1.1 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，处方药和非处方药资格可以进行转换。

处方药是指基于药品的毒性或其使用方法、及其使用药品所伴随的其他活动存在潜在有害效果，FDA 认为未经执业医师指导使用不够安全或在新药上市申请中注明处方药的药品。处方药又细分为创新药（NDA）和仿制药（Generics）。创新药是指首次上市的品牌药，一般在上市的前几年有专利和市场独占期保护。仿制药是指新药专利和市场独占期过后，由其他厂商制造的、含有同样药物成分并证明具有同等治疗效果的药品。

非处方药在美国被称为 OTC（Over The Counter）药品。OTC 药品不需要医生处方，消费者可根据自己掌握的医药知识，或向药剂师咨询，或借助药品说明书，或根据对自己病情的判断，直接在药店柜台上选购的药品。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）。OTC 专论是一种类似“食谱”的资料，被编入《联邦管理法》。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。

植物药（Botanicals）和生物药（Biologics）在美国的法规上没有专类管理，许多具有悠久历史的植物药成分已归入 OTC 专论系统，而新的植物药则必须经新药审批（NDA）途径上市，目前仅有两味药获得批准（Veregen 和 Fulyzaq）。生物制品的监管主要由 FDA 的药物评价和研究中心（CDER）和生物制品评价与研究中心（CBER）负责。CDER 监管的生物制品一般是治疗用蛋白制剂，CBER 监管的产品包括细胞及基因治疗产品、血液制品以及疫苗。到 2020 年由 CDER 监管的生物制品将移交给 CBER。因为生物技术产品的复杂性，其“仿制”品很难证明与产品完全一致，因此生物药的“仿制”品不称为“Generics”，而一般称为“生物类似药”（Biosimilars）。如果拟申请的生物类似药的参照药是由 CDER 监管的，则通常由 CDER 负责审批该生物类似药申请。如果参照药由 CBER 监管，则由 CBER 负责审批该生物类似药。对于包括一种生物制品和医疗器械的组合产品，负责审批的评估中心在评估是否批准为生物类似药申请时，会与 FDA 的医疗器械中心即器械和放射健康中心（CDRH）密切合作。

美国 FDA 生物相似药相关政策法规：

351（K）：《美国医改法案》中新增的《公共健康服务法》（Public Health Service Act, PHS Act）第 351（k）条款规定了生物相似药的简化程序审批要求。

505（b）：在美国已上市的生物类似药如人生长激素、胰岛素等，大多是根据《联邦食品药物及化妆品管理法》（Federal Food Drug and Cosmetic Act, FD&C Act）中 505(b)(2)

途径批准的。在 2020 年 3 月 23 日前，按照 505（b）批准的生物类似药可被认为获得了在 351（k）的指导下获得的生物许可证申请（BLA）。

2009-《生物药价格竞争及创新法》(The Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act): 订立了生物相似药上市的简化程序，希望通过竞争来降低药价，达到医改目的。

“生物类似药途径”（Biosimilars Pathway)-医疗改革法案（Patient Protection and Affordable Care Act）: 2010 年 3 月，美国奥巴马总统签署了医疗改革法案（Patient Protection and Affordable Care Act）。此法案中一些条款制定了生物类似药进入市场的简化申请途径，又称“生物类似药途径”（Biosimilars Pathway），这无疑给生物类似药提供了新的机遇。2012 年 6 月美国最高法院决定，拥护《2010 患者保护与平价医疗法案（PPACA）》。首先，该法案定义“生物仿制”产品为与参照产品（如新药）“高度相似”的生物制品。“（生物仿制产品和参照产品）即使在临床上非活性的组分可能有微小差别”，但“安全性、产品的纯度和效力在临床上并无有意义的差异”。根据此法案，生物类似药的申请人在新药获准销售的 4 年内不得向美国食品和药物管理局（USFDA）提交生物类似药简化申请，而 USFDA 不可在创新药品获准销售的 12 年内批准生物类似药简化申请，从而保证新药的市场独占期最少为 12 年。其次，生物类似药途径制定了一个新药生产商与仿制药申请人之间相互交换有关专利信息的机制。

4.3.1.2 管制药品

处方药不但必须按照《食品、药品和化妆品法》（FDCA）条款，遵从 FDA 的药品法规管理规定，还必须遵从《美国法典》（USC）中的“管制物质法”（Controlled Substances Act, CSA）条例。该条例对那些具有潜在滥用性质药品如麻醉剂、兴奋剂、镇静剂、迷幻剂、合成代谢的类固醇以及用于被管制类的化学物质等进行严格的控制，并根据医疗价值、有害程度、滥用或上瘾的潜在程度将这些被管制物质划分为五类。美国“药物强制管理局”（Drug Enforcement Administration, DEA）在定论某药品为受管制类时有责任向 FDA 咨询，DEA 对一、二级管制药品还设定年生产定额。

4.3.1.3 减免上市申请的药品

除上述药品外，有三类医疗产品在美国可直接销售，无须 FDA 上市审批：一是顺势疗法产品（Homeopathic），二是药房复合药品（Pharmacy Compounding）；三是属于履行药效研究（DESI）类药品。

顺势疗法是德国医师 Samuel Hahnemann 在 1796 年创立的一种医疗系统，在原则上

以同类相治为理论原则，基本上是用极度稀释的药物进行治疗。该疗法伴随着美国 70 年代兴起的整体论和自然疗法而复苏推广，该类产品的生产不受 GMP 中产品有效期、成品性质、计量的检验等制约。

药房复合药品是由医疗机构（药房）配制的制剂，药房仅在获得医师处方的情况下才可以进行药品配制，但也接受 FDA 的严格监管。

履行药效研究类药品是在 1938 年以前上市和历史上仅根据安全性研究上市的药品，这些药属于不断进行中的《药效研究实施方案》（DESI）项目，不属于上市前审批的药品。

4.3.2 药品的专利保护和市场独占期

4.3.2.1 专利保护

药品专利保护是指专利持有者经专利注册后，由美国专利商标局（PTO）保护发明者创造的药品在一定期限内不被他人制造、使用和销售。专利申请在药品研发或上市后都可以申请。1995 年 6 月 8 日生效的《乌拉圭回合协议法》使美国专利法规规定的专利有效期如下：

- 1、1995 年 6 月 8 日前注册的专利有效期为 17 年，从专利获准日算起；
- 2、1995 年 6 月 8 日后注册的专利有效期为 20 年，从专利申报日算起。

对未过期的、在 1995 年 6 月 8 日前注册的专利，按旧法或新法规定中专利期较长的算法生效。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保护时间的损失，美国 1984 年通过的《药品价格竞争和专利期恢复法》允许人用药品专利可获得 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。

4.3.2.2 市场独占期

市场独占期是在新药批准时 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。一般来说，市场独占期有以下几种：

- 1、新化学实体（NCE）5 年保护期；
- 2、外加的临床研究 3 年保护期；
- 3、罕见病药品 7 年保护期；
- 4、儿科试验 6 个月保护期；
- 5、首次仿制药 180 天保护期。

经 FDA 审批的药品全部收入 FDA 注册药品大全《经过治疗等同性评价批准的药品》

即“橙皮书”，其中明确列出了新药所涉及的所有专利和市场独占期信息。

4.3.3 医药企业注册和药品注册制度

根据美国 1972 年的《药品登记法》(Drug Listing Act)，所有参与生产、制备、加工、包装、贴标签、储存、批发到上市美国的药品参与单位，必须将其所涉及的场地/设施逐一在 FDA 注册，并递交由该设施所生产的美国商业药品目录，根据 2007 年的《食品药品行政法修正法案》(FDAAA)，在未经授权豁免的情况下，以上信息必须以电子形式提交。

药品注册申请分为“临床申请 (INDA)”和“新药注册申请 (NDA)”两个独立阶段。临床实验注册申请 (INDA) 实施备案制度，申请者提出申请后，FDA 必须在收到申请后 30 天内给予答复，否则即表示已批准进入人体试验，可自动进入临床研究。

新药注册申请 (NDA) 过程比较严格。一个新药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：申请书的受理、新药技术审评、现场考察、通知审评结果、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评审机制，平均注册时间 6 个月，对于仿制药要求严格，平均评审时间十个月天左右。

对于进口药品。无论是创新药、仿制药、非处方药，还是临床研究用新药 (IND)，进口时必须符合特定的要求。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场地和实验室进行 GMP 和其他现场检查。

对于原料药 (API) 生产商。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。FDA 不将原料药作为“批准与否”之列，但各制剂必须使用该药品审批过的制造场地来源。

4.4 美国药品审批程序

4.4.1 临床研究用新药

研究性新药 (Investigational New Drug, IND)，一般指尚未经过审批、正在进行各阶段临床研究的新药。在实际应用中，IND 常用于指代人体临床研究，广义用于药品、生物制品，以及包括医疗器械在内所需要进行临床试验申请或临床试验的产品。

药品注册批准的指标为：安全和有效。因此，全部新药上市的工作均围绕如何有效地获得安全性和有效性证据，以确证某种新医疗手段比现有方法更安全和/或有效。药品

从研发到上市，主要包括早期的分子筛查、临床前研究（主要是药理和毒理研究）、临床研究、新药审批及上市后监查。主要过程见表 16。



表 16: 新药的研发上市流程及时间概况

阶段	临床前研究			临床研究			新药审批		上市后监察			
	药品研发	药理/毒理	IND	1 期	2 期	3 期	NDA	NDA 缺陷通知、 改正及修正申 报	4 期			
手段	实验室	实验室/动物		20-100 健康人	100-500 患者	1000-5000 患者			实际用药患者			
目的	发现活性物质	安全性及生物机理		确定安全性及剂量	评价药效及副作用	确证药效并监视长期毒副作用			发现长期副作用			
评价	实验室研究	长期动物安全试验			治疗性“IND”使用				不良反应报告			
平均时间	5 年	1.5 年	30 天 审查	6 年	FDA 估计每 10 个进入临床的 药品最终能有 1 个被批准进入市场			60 天审 查	1.5 年（优先） 2.5 年（普通）	2 年控制临床持续监视		
通过概率	<1/5000	<20%		<70%						<33%	<27%	20%发现新副作用、个别发现致命副作用
PhRMA 报告：<2.5												

4.4.1.1 临床前研究

临床前研究主要是决定药物是否可以相对安全地用于人体的临床研究、以及药物分子是否显示药理效应而值得进一步的商品化发展。包括以下几个方面。

(1) 分子筛选、合成和纯化

药品筛选和开发过程没有标准规律、途径或固定方式。其过程非常复杂，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、化学、生物、信息技术等各方面的了解，在新药物分子的筛选和发现阶段，药物分析方法的建立和检测手段也必须建立。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。

(2) 药理学研究

药理学考察药物分子如何作用于动物体内的生物系统活动，由此建立药物作用的分子靶，获取药物的效益信息。它阐明药物与机体（包括病原体）相互作用的规律及其原理，为药物作用机制、改善药物质量、提高药物疗效、开发新药、发现药物新用途、以及探索细胞生化及病理过程提供试验资料。药理学研究主要包括药效学（PD）和药动学（PK）研究，用于建立临床试验用药方案，即确定给药剂量和时间间隔。

(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，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、生殖、致癌、致突变、过敏、刺激性、药物依赖性试验，以及与评价药物安全型有关的其他毒性试验。

4.4.1.2 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，以此来确定新药获治疗手段是否安全和有效。应该注意的是 FDA 对 IND 申请的批准并不是新药上市的批准，而仅仅是允许将所有研究的新药在人体上进行观察。在这阶段，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，研究者 IND 分为研究者 IND、紧急用途 IND 和治疗性 IND。

商业性临床研究主要分为四个阶段：临床一期、临床二期、临床三期和临床四期。前三期为新药上市前必经阶段，四期为药品上市后的监督形研究。

表 17：FDA 商业性临床研究要求

临床阶段	试验人数	持续时间	目的和方法	成功率
临床一期	20-100 健康人	几个月	主要是研究药物的安全性、耐受性、用药范围、给药途径、药动学、副作用与剂量的关系	<70%
临床二期	100-500 患者	几个月到两年	主要研究药物对适应症的有效性、安全性、剂量、给药途径等研究，随机对照	<33%
临床三期	>1000 患者	一年到四年	扩大临床试验范围，特殊临床试验、补充临床试验和不良反应观察，进一步考察安全性、最佳剂量、有效性、副作用，多中心研究，每个中心有多个临床单位参加	<30%

四期临床研究涉及药品上市后监察，由申请人自主进行的应用研究阶段。现实中，许多药品的慢性副作用只有在上市后才逐渐显现，而且上市后发现的严重不良反应可能导致药品从市场上撤回。如拜耳公司（Bayer）降胆固醇药拜斯亭（Lipobay）、默克公司（Merck）骨性关节炎药万络（Vioxx）均由于上市后发现严重不良反应而撤市。

4.4.1.3 临床研究申请

无论是否已在美国之外的其他国家进行过临床研究，只要是在美国申请 IND 研究，必须填报 FDA 1571 申请表。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。申请资料基本内容包括原料药的来源、加工及炮制、制剂的制备工艺、理化性质、纯度、检验方法、处方筛选、剂型、稳定性、

质量标准、药理、毒理、动物药代动力学研究，以及预期的临床研究方案。

申请资料的形式要求为：

★2018年5月5日起，FDA强制IND实行eCTD申报

★所有IND都应以三位数序号形式编号。

IND试验申请至少应包括下列部分：

(1) 首页函、申请表和目录

首页函（Cover Letter）内容包括主办者名称、地址、联系方式、申报日期、研究新药名称等。

申请表（Form FDA 1571）内容包括说明申请的临床研究阶段、不在IND生效之前开始临床试验的许诺、遵从伦理委员会审查等内容。

(2) 引言

引言的目的在于将药品研发计划简单透露给FDA，主要包括药品研究的基本原理、适应证、评价的一般处理方法、预计临床试验方案、参与受试者的人数、风险评估等。

(3) 研究者手册

该手册用于协助参与研究医师了解该研究药物（特别是安全性）的临床研究手册（Investigator's Brochure）。

(4) 临床研究方案

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）。主要包括：各项试验的安排、程序、用药方式、剂量和持续时间、对特别反应或过度反应的处理方法、实验室血液及尿液检查等。

(5) 化学生产和控制信息（CMC）

《联邦管理法》强调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。该部分主要包括以下内容：①化学和生产介绍，②原料药信息，③药品制剂信息，④安慰剂，⑤标签说明，⑥环境影响评价。

(6) 动物药理学和毒理学

该部分是临床试验申请的主要部分。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。主要包括药理学及药物分布特性资料和毒理学资料。

(7) 前人使用的经验资料

此项要求仅适用于有早期人类使用经验的研究药品。若研究新药没有人类使用历史

经验，应在文件中声明。

（8）补充资料

对于某些申请，FDA 也许会要求提供以下特殊主题资料：药品依赖性和潜在滥用性、放射性药品、儿科研究、其他信息。

（9）有关信息及其他

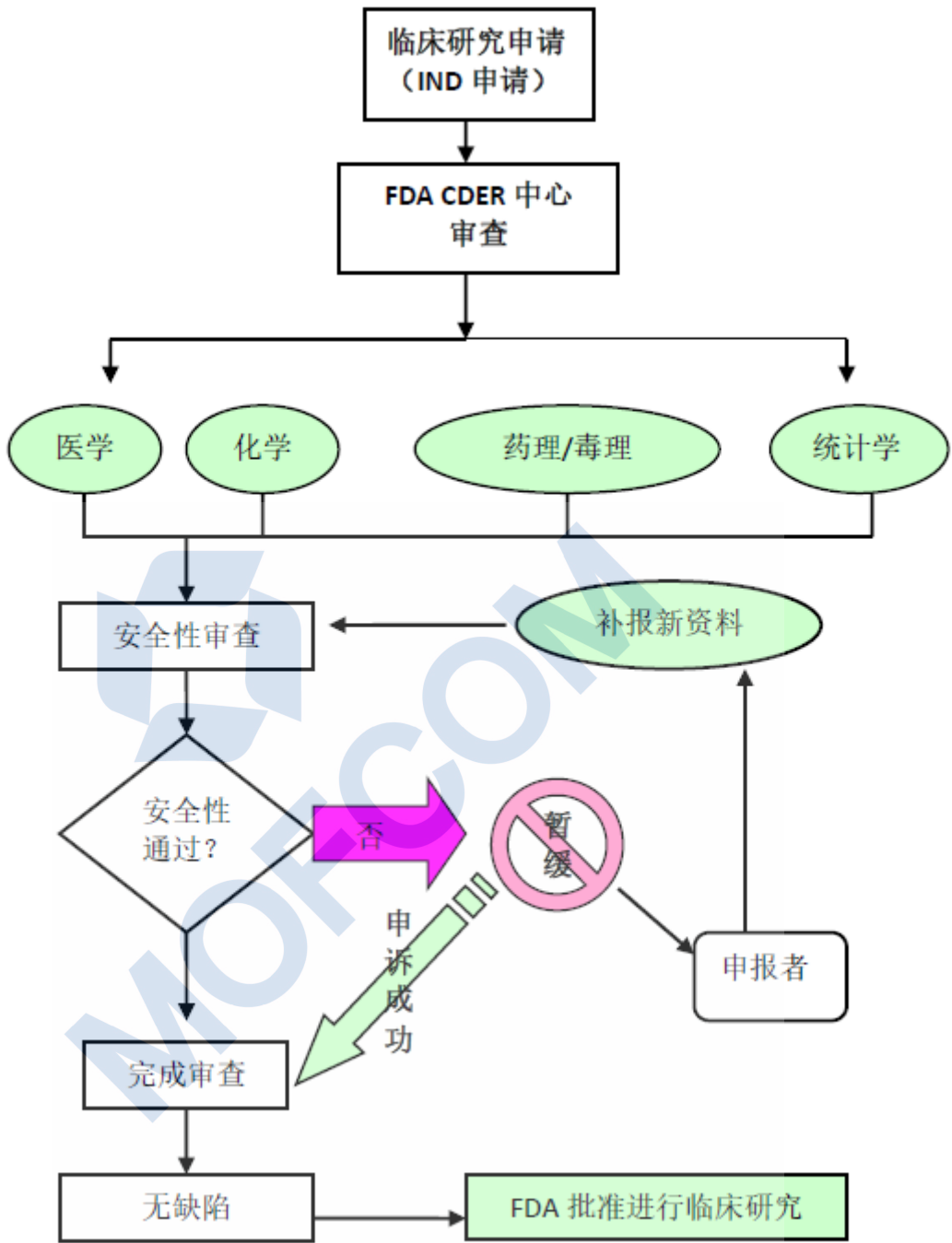
主要是指在 FDA 要求下任何有助于 IND 审批的有关资料，包括非英语资料在内，如果资料原文不是英文，除递交原文外，主办者还应提供准确的英语翻译。IND 申请者还应递交执行诺言书，保证在试验开始前获取受试者的知情同意书、经伦理委员会审阅、以及遵从所有与 IND 有关的各项管理规定。

提示：IND 申报后，FDA 审查药品的安全性问题，并规定在 30 天之内给予批准与否的答复，若 30 天内没有得到 FDA 是或否的答复，申请者便可以开始临床试验，而对于同种药品的后期延续临床研究，在 IND 申请递交后不必等候 30 天，主办者可立即开始 IND 研究。

由于新药的临床研究是一个漫长阶段，有些可持续几年至十几年不等，在这期间，各种信息也在积累，若试验方案有所变更，申报者应及时与 FDA 沟通、申报。此外，申请者还可根据试验情况撤回申请，FDA 也可依据安全性或申报者违规等原因终止 IND 申请，并给予申报者 30 天的申述期限。如果在申请 IND 后的至少两年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（21CFR 312.30）规定将 IND 药品退还给申报者或立即销毁。

4.4.1.4 FDA 对临床研究的审批

临床研究是对未批准药品最终上市之前的试验场地，目的为评价研究性新药是否可以安全、有效地用于防止或诊断某特定疾病或病症。临床研究结果将是药品批准与否的一项最重要的指标。FDA 对临床研究审批的主要流程如下：



资料来源：FDA

图 12：临床研究审批流程图

在审批程序上，大部分 IND 不颁发批准件，主办者在申请后 30 天期限满后，即可自动进行临床研究。在这 30 天期间内，FDA 评审该 IND 是否安全，以确保受试者不会受到不合理的危险。FDA 审查基于以下三个方面：

(1) 化学和生产评审

FDA 主要审查生产资料以及企业能否保证批量产品质量的一致性，并验证制造商是否有充分的能力在研究期间提供足够的产品。

（2）药理/毒理评审

主要评审动物试验结果，并努力将动物药效与潜在的人体效应联系起来，原则上是把受试者将承担的风险控制在可接受的安全范围内。

（3）医学/临床评审

主要由医务官员负责评审 IND 申请的临床部分，该部分是 IND 审查的核心工作。核查临床研究方案是否具有明确的目的，确定受试者是否得到保护，确定试验是否设计合理，是否具有明确可靠的方法加以评价治疗后反应。此外，还考察实施临床用药的 IND 研究者（一般是医师）资历，评价他们是否有资格承担临床试验的角色和任务。

提示：自上世纪 80 年代起，在临床试验研究评审上，FDA 评审员采取更为宽容的政策，即只要研究者不让受试者承担过大的风险，可给药物申报人在一期试验期间更大的自由，但在评价临床二期和三期试验申请时，FDA 评审员则必须保证这些试验结果数据能提供可靠的科学结论，以作为评价该药上市的依据。

FDA 评审结论：

★暂缓决定--建议申报者提供新的数据支持。

★不足通知--申请有微小不足，但没有严重到给予该项 IND 申请作暂缓决定，评审员将通过电话或发送书面不足通知申报者，申报者可以在更正不足的同时进行临床研究。

4.4.1.5 有关临床研究的法规和指导文件

相关法规有《食品、药品和化妆品法》、《联邦管理法》。实施规则为现行的良好操作规范（cGMP、GLP、GCP 等）。

《联邦管理法》第 21 主题（21 CFR）是针对食品和药品的，而其中的 312 部分针对 IND 临床研究，该部分（21 CFR 312）论述了法规的管辖范围、IND 药品的使用和管理、IND 申请程序和内容要求、主办者和研究责任者、研究者资格和责任、受试者知情同意、伦理委员会审查，以及其他关于预期治疗危及生命疾病和衰弱病症的药品条款等。

FDA 认为有关新药审批（21 CFR 314）和生物药品执照审批（21 CFR 601）的法规条款也属于临床研究的法规条款部分。此外，以下通用的药品条款也适用于 IND：

21 CFR312.6-研究性新药的标签说明；

《联邦公报》；

《FDA 出口改革和促进法》；

FDA《政策和程序指南》。

除法律和法规外，FDA“医药审评与研究中心”（CDER）和“生物制品评审与研究

心”(CBER)还颁布了大量指导性文件,以帮助临床研究工作人员更有效地遵守FDA法规要求。具体可参考ICH和FDA的官方网站。

表 18: 临床研究(IND)申请表(FDA 1571)

Next Page		Export Data		Import Data		Reset Form	
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND) <i>(Title 21, Code of Federal Regulations (CFR) Part 312)</i>						Form Approved: OMB No. 0910-0014 Expiration Date: April 30, 2015 See PRA Statement on page 3. NOTE: No drug/biologic may be shipped or clinical investigation begun until an IND for that investigation is in effect (21 CFR 312.40)	
1. Name of Sponsor				2. Date of Submission (mm/dd/yyyy)			
3. Sponsor Address				4. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)			
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)							
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)							
City		State/Province/Region					
Country		ZIP or Postal Code					
5. Name(s) of Drug (Include all available names: Trade, Generic, Chemical, or Code)						6. IND Number (If previously assigned)	
						Continuation Page for #5	
7. (Proposed) Indication for Use				Is this indication for a rare disease (prevalence <200,000 in U.S.)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
				Does this product have an FDA Orphan Designation for this indication? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
				If yes, provide the Orphan Designation number for this indication: <input type="text"/>			
				Continuation Page for #7			
8. Phase(s) of Clinical Investigation to be conducted <input type="checkbox"/> Phase 1 <input type="checkbox"/> Phase 2 <input type="checkbox"/> Phase 3 <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____							
9. List numbers of all Investigational New Drug Applications (21 CFR Part 312), New Drug Applications (21 CFR Part 314), Drug Master Files (21 CFR Part 314.420), and Biologics License Applications (21 CFR Part 601) referred to in this application.							
10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted..						Serial Number _____	
11. This submission contains the following (Select all that apply)							
<input type="checkbox"/> Initial Investigational New Drug Application (IND) <input type="checkbox"/> Response to Clinical Hold <input type="checkbox"/> Response To FDA Request For Information <input type="checkbox"/> Request For Reactivation Or Reinstatement <input type="checkbox"/> Annual Report <input type="checkbox"/> General Correspondence <input type="checkbox"/> Development Safety Update Report (DSUR) <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____							
Protocol Amendment(s)		Information Amendment(s)		Request for		IND Safety Report(s)	
<input type="checkbox"/> New Protocol		<input type="checkbox"/> Chemistry/Microbiology		<input type="checkbox"/> Meeting		<input type="checkbox"/> Initial Written Report	
<input type="checkbox"/> Change in Protocol		<input type="checkbox"/> Pharmacology/Toxicology		<input type="checkbox"/> Proprietary Name Review		<input type="checkbox"/> Follow-up to a Written Report	
<input type="checkbox"/> New Investigator		<input type="checkbox"/> Clinical <input type="checkbox"/> Statistics		<input type="checkbox"/> Special Protocol Assessment			
<input type="checkbox"/> PMR/PMC Protocol		<input type="checkbox"/> Clinical Pharmacology		<input type="checkbox"/> Formal Dispute Resolution			
12. Select the following only if applicable. (Justification statement must be submitted with application for any items selected below. Refer to the cited CFR section for further information.)							
<input type="checkbox"/> Emergency Research Exception From Informed Consent Requirements, 21 CFR 312.23 (f) <input type="checkbox"/> Charge Request, 21 CFR 312.8				Expanded Access Use, 21 CFR 312.300 <input type="checkbox"/> Individual Patient, Non-Emergency 21 CFR 312.310 <input type="checkbox"/> Intermediate Size Patient Population, 21 CFR 312.315 <input type="checkbox"/> Individual Patient, Emergency 21 CFR 312.310(d) <input type="checkbox"/> Treatment IND or Protocol, 21 CFR 312.320			
For FDA Use Only							
CBER/DCC Receipt Stamp		DDR Receipt Stamp		Division Assignment			
				IND Number Assigned			

FORM FDA 1571 (1/13)

Page 1 of 3

PSC Publishing Services (301) 443-6740 EF

Previous Page

Next Page

13. Contents of Application – This application contains the following items <i>(Select all that apply)</i>			
<input type="checkbox"/> 1. Form FDA 1571 (21 CFR 312.23(a)(1)) <input type="checkbox"/> 2. Table of Contents (21 CFR 312.23(a)(2)) <input type="checkbox"/> 3. Introductory statement (21 CFR 312.23(a)(3)) <input type="checkbox"/> 4. General Investigational plan (21 CFR 312.23(a)(4)) <input type="checkbox"/> 5. Investigator's brochure (21 CFR 312.23(a)(5)) <input type="checkbox"/> 6. Protocol(s) (21 CFR 312.23(a)(6)) <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> a. Study protocol(s) (21 CFR 312.23(a)(6)) <input type="checkbox"/> b. Investigator data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form(s) FDA 1572 <input type="checkbox"/> c. Facilities data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form(s) FDA 1572 </div>	6. Protocol(s) <i>(Continued)</i> <input type="checkbox"/> d. Institutional Review Board data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form(s) FDA 1572 <input type="checkbox"/> 7. Chemistry, manufacturing, and control data (21 CFR 312.23(a)(7)) <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> Environmental assessment or claim for exclusion (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)) </div> <input type="checkbox"/> 8. Pharmacology and toxicology data (21 CFR 312.23(a)(8)) <input type="checkbox"/> 9. Previous human experience (21 CFR 312.23(a)(9)) <input type="checkbox"/> 10. Additional information (21 CFR 312.23(a)(10)) <input type="checkbox"/> 11. Biosimilar User Fee Cover Sheet (Form FDA 3792) <input type="checkbox"/> 12. Clinical Trials Certification of Compliance (Form FDA 3674)		
14. Is any part of the clinical study to be conducted by a contract research organization? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, will any sponsor obligations be transferred to the contract research organization? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, provide a statement containing the name and address of the contract research organization, identification of the clinical study, and a listing of the obligations transferred <i>(use continuation page)</i> .			
Continuation Page for #14			
15. Name and Title of the person responsible for monitoring the conduct and progress of the clinical investigations			
16. Name(s) and Title(s) of the person(s) responsible for review and evaluation of information relevant to the safety of the drug			
I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold or financial hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.			
17. Name of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative			
18. Telephone Number <i>(Include country code if applicable and area code)</i>		19. Facsimile (FAX) Number <i>(Include country code if applicable and area code)</i>	
20. Address		21. Email Address	
Address 1 <i>(Street address, P.O. box, company name c/o)</i>		22. Date of Sponsor's Signature <i>(mm/dd/yyyy)</i>	
Address 2 <i>(Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)</i>			
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
23. Name of Countersigner			
24. Address of Countersigner		WARNING : A willfully false statement is a criminal offense (U.S.C. Title 18, Sec. 1001).	
Address 1 <i>(Street address, P.O. box, company name c/o)</i>			
Address 2 <i>(Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)</i>			
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
United States of America			
25. Signature of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative		26. Signature of Countersigner	
Sign		Sign	

The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

The burden time for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:

"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB number."

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Office of Chief Information Officer
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff
PRAStaff@fda.hhs.gov

Please do NOT send your completed form to this PRA Staff email address.



4.4.2 创新药

新药申请（New Drug Application, NDA）是新药研发者向 FDA 正式申请在美国上市所必须遵循的程序。NDA 不仅是针对新化学分子而言，符合以下情况均须经 FDA 新药

审批程序：

- ★新化学成分（NCE）；
- ★原批准药品相同化学成分的新盐基、新酯基；
- ★原批准药品的新配方组成；
- ★原批准药品的新适应症（包括处方药转非处方药使用）；
- ★新剂型、新给药途径、新规格（单位含量）；
- ★两种以上原批准药品的新组合。

4.4.2.1 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进行药效定量比较和评价；
- ★确切定义患者对治疗反应的评价方法；
- ★有科学依据的患者筛选方法；
- ★有适当措施将偏向性减到最小。

凡经过临床研究证明安全和有效的药品都可以向 FDA（CDER、CBER 和 CDRH）申报 NDA，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。

4.4.2.2 评审时间

在评审时间上，FDA 根据药品的治疗特性，采取灵活的评审机制，在评审时间上一般分为“标准”和“优先”两类。

对“能够在治疗、诊断或防止疾病上比已上市药品有显著改进的药品类”，FDA 根据相关规定（《政策和程序手册》）采取“优先评审”（Priority Review），评审时间由 10 个月缩短为 6 个月；对那些“加速审批治疗严重或危及生命的疾病的药品”，FDA 还可以实施“加速审批”（Accelerated Approval），即 FDA 允许在确切的治疗效益证据未全部收集到之前批准新药申请；此外 FDA 审批还有“快径”（Fast Track）方式，即在药品研发的过程中，由主办者和 FDA 的共同协作，适用于填补一个尚未被满足的医疗需求，即针对那些有潜力治疗严重和危急生命疾病的新药研发和审批；针对治疗艾滋病和与 HIV 有关病状的药品而言，美国人类健康服务部建立了“平行双轨”（Parallel Track）审批政策，即允许那些没有被纳入临床研究的药品提前用于治疗艾滋病患者和 HIV 感染者。

4.4.2.3 NDA 申报格式

NDA 的撰写和编纂可按照《联邦管理法》第 21 CFR 314.50 条 NDA 要求，也可采取 ICH 建立并广泛实施的《通用技术文件》(CTD) 模式。药物档案 (DMF) 也是 NDA 部分资料申报的形式之一，用以支撑临床研究申请 (IND) 和新药申请 (NDA 和 ANDA)。

(1) CTD 简介

随着全球经济发展的一体化，制药工业的质量管理规范 (GMP、GLP、GCP 等)、电子商务和电子文件的盛行和成熟，使全球性药品监管的协调统一也纳入各个国家的议事日程。ICH 经过多年的协商讨论，指导委员会于 2000 年 11 月份正式建议新药申请采纳 CTD 形式。CTD 是全球性药品申报撰写的大变革，目前，多数制药企业都在以 CTD 形式向 ICH 成员国家申报药品上市申请。CTD 具有统一的新药申请内容设计 (包括临床、非临床和化学生产控制信息)，旨在可满足 ICH 成员国家和地区的申报要求，而无需对每个国家的新药申报资料进行重新组编，以节省人力和物力资源。

然而，各国药政部门各有其特殊的申报要求，基于这些差异，申报各国的 CTD 也随之需要进行一定程度的微小改动，但这种统一形式的 CTD 修改工作量很小，最大限度地减少了药品申报资料编撰的人力、物力，并缩短了审批时间。

表 19：欧盟、美国和日本 CTD 适用范围

新药种类	EU	FDA	MHLW
新化学实体药	适用	适用	适用
新生物制品	适用	适用*	适用
增加新适应症	适用	适用	适用
增加新剂型	适用	适用	适用
增加给药途径	适用	适用	适用
仿制药	适用	适用	否
OTC	适用	适用	否

注：* 血液及血液成分制品除外；数据来源：ICH

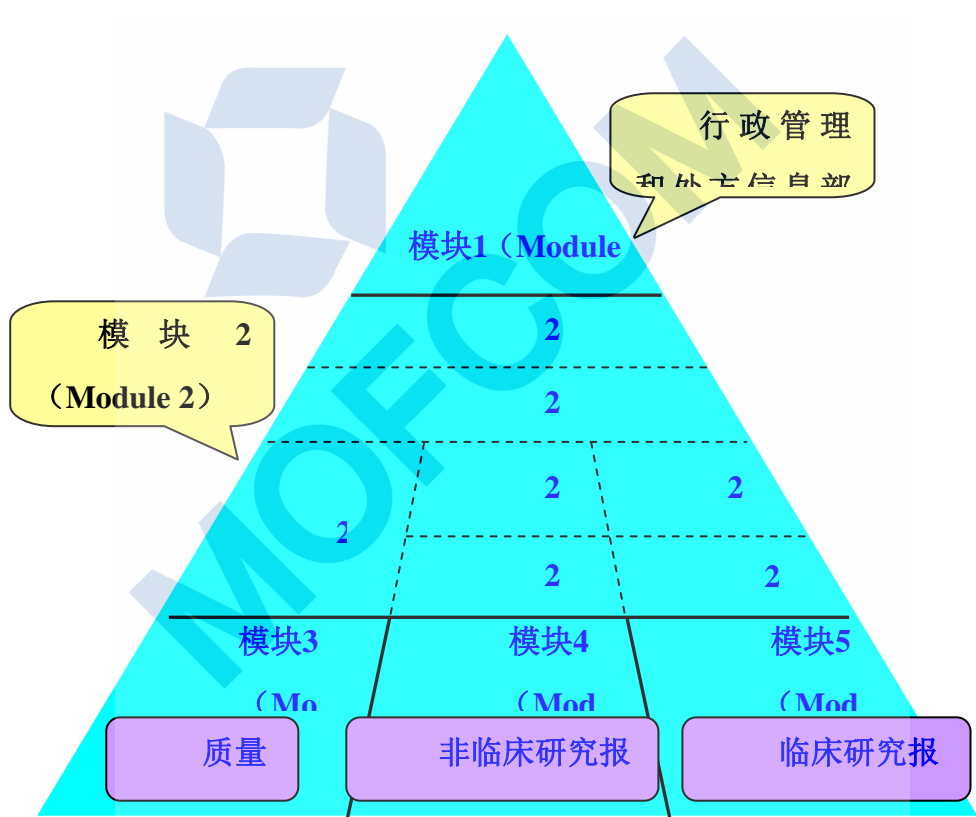
根据 ICH 的“通用技术文件” (CTD) 要求，CTD 内容和格式如下：

①模块 1：行政管理和处方信息

1.1 包括模块 1 在内的 CTD 总目录

1.2 各国家和地区要求的非通用文件

新药申请表-Form FDA 356h
专利信息和专利技术
禁令声明书-Debarment Certification
现场审查用复印件-NDA
付费表-Form FDA 3397
经济利益公开证书
市场保护申明-Claimed Exclusivity
处方信息、样品和标签
其他行政管理信息



数据来源：ICH

图 13：CTD 文件的三角结构

(2) CTD 申报内容和格式大纲

②模块 2：通用技术文件概述

- 2.1 CTD 目录-CTD Table of Contents
- 2.2 CTD 介绍-CTD Introduction
- 2.3 质量总体概述-Quality Overall Summary

2.4 非临床研究概述-Nonclinical Overview

2.5 临床研究概述-Clinical Overview

2.6 非临床研究文字及表格总结-Nonclinical Writted and Tabulated Summary

药理学研究-Pharmacology

药动学研究-Pharmacokinetics, PK

毒理学研究-Toxicology

2.7 临床研究总结-Clinical Summary

生物制药学和有关的分析方法

临床药理研究

临床效益

临床安全性

各个临床研究的摘要

③模块 3：质量

3.1 模块 3 目录-Module 3 Table of Contents

3.2 资料汇总-Body of Data

3.2.S 原料药（原料药 DMF 文件）

3.2.P 药品制剂

3.2.P.1 药品制剂组成描述

3.2.P.2 药品制剂的研发

3.2.P.3 药品制剂的生产制造

3.2.P.4 辅料控制

3.2.P.5 药品制剂质量控制

3.2.P.6 参考标样或物质

3.2.P.7 包装容器和密闭系统

3.2.P.8 药品制剂的稳定性

3.3 参考文献-Literature Reference

④模块 4：非临床研究报告

4.1 模块 4 目录-Module 4 Table of Contents

提供所有的非临床研究报告及进行地点。

4.2 研究报告-Study Reports

4.2.1 药理学

主要药效学

次要药效学

安全性药理学

药效学药物相互作用

4.2.2 药动学

分析方法及其验证报告

吸收

分布

代谢

排泄

代谢性药物相互作用

其他药动学研究

4.2.3 毒理学

单剂量毒性试验

重复给药毒性试验

基因遗传毒性研究

致癌性研究

生殖及成长期毒性研究

局部耐药性

其他毒理研究

4.3 参考文献

⑤模块 5：临床研究报告

5.1 模块 5 目录- Module 5 Table of Contents

5.2 所有临床研究的汇总表

5.3 临床研究报告

5.3.1 生物药剂学研究报告

生物利用度（BA）研究报告

相对生物利用度研究和生物等效性（BE）研究

体外-体内（In Vitro-In Vivo）相关性研究报告

·人体研究的生物分析和分析方法报告

5.3.2 利用生物材料进行的人体药动学研究报告

·血浆蛋白结合度研究

·肝脏代谢和药物相互作用研究

·利用其他人体生物材料的研究报告

5.3.3 人体药动学（PK）研究

·健康受试者药动学和初始耐受性研究报告

·患者药动学和初始耐受性研究报告

·内因子药动学研究报告

·外因子药动学研究报告

·群体药动学研究报告

5.3.4 人体药效学（PD）研究报告

·健康受试者药效学和药动/药效研究报告

·患者药效学和药动/药效研究报告

5.3.5 药效和安全性研究报告

·涉及所声称适应症的药效控制性临床研究报告

·非控制性临床研究报告

·多项临床研究数据分析报告，包括正式的综合分析、荟萃分析、衔接分析。

·其他研究报告

5.3.6 上市后市场经验报告（针对已上市药品而言）

5.3.7 病例报告（CRF）和患者名单

5.4 参考文献

以上是新药申请 CTD 的撰写大纲，实际上每个标题下还有深入多层的分标题，每项分标题下都有细节内容。因此，每一个 NDA 申报资料都是多年积累总结的各种报告和记录汇集，书面文件版 NDA 文件数目、内容量相当大，仅目录本身就常常是三英寸厚的两大卷，因此医药行业常以“整卡车”来描述 NDA 申报资料。为此，ICH 为新药申请发展建立了 eCTD 电子申报规范，当前各国 eCTD 申报普遍遵循的规范是 ICH eCTD 3.2.2 版（2008 年 7 月）。ICH 为了解决当前实施和使用 eCTD v3.2.2 时所产生的新需求和改进要求，不断改进技术规范升级至 eCTD 4.0 版，目前 eCTD 4.0 版仍处于通过 ICH 大会统一后的指导原则阶段。下一步在时机成熟时将推行到开始执行阶段。

4.4.2.4 NDA 的相关法规和指导文件

法规：《联邦管理法》第 21 主题“食品与药品”下的各大章标题，其中副标题 D 为“人用药品”，涉及章节为第 314 部分。

指导文件：为协助、指导企业进行新药申报，FDA 自 1987 年起，陆续发布了包括《口服药品的生物利用度和生物等效性研究——一般性考虑》、《新药申请化学生产控制部分的格式和内容》、《药物档案》等数十个指导文件，这些文件均可在 FDA 官方网站下载，具体网址为：www.fda.gov/cder/guidance/index.htm。



4.4.2.5 NDA 评审过程

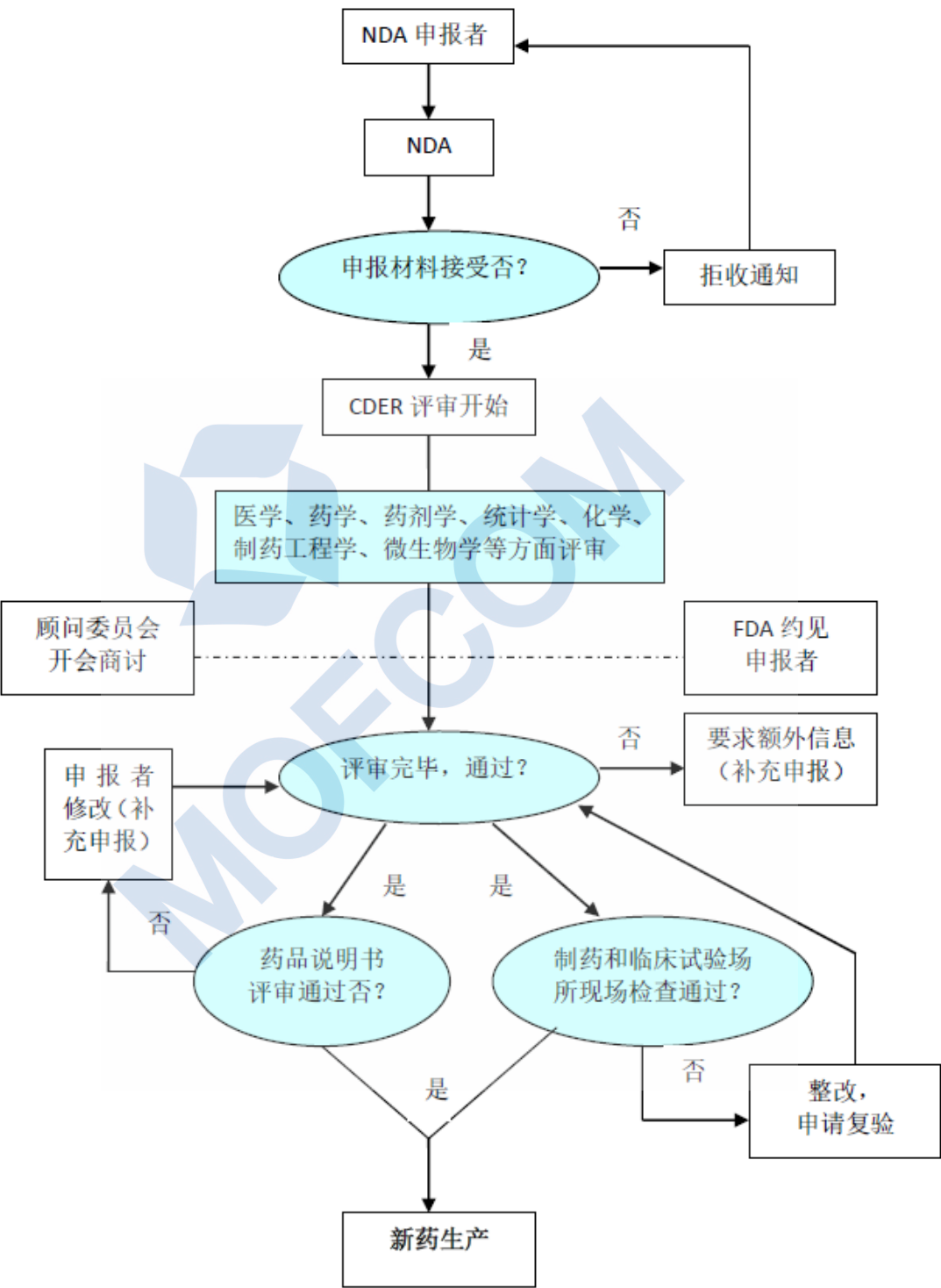


图 14: NDA 评审流程图

新药上市的审批过程起始于主办者向 FDA 呈交 NDA。其评审依据如下：

- ★新药应可以安全有效地用于预防治疗目的，其效益应大于风险。
- ★药品标签说明应符合要求，内容应准确无误。
- ★药品制造工艺和控制方法应足以保持该药的特性、强度、质量和纯度。

若符合以上所有条件，FDA 原则上批准该药上市。实际上，药品的整个审批过程存在许多细节问题，涉及多学科。以谨慎为出发点，FDA 对新药的“突破”历来持怀疑态度。

FDA 在收到 NDA 后，首先进行形式审查，按照规定 FDA 在收到 NDA 申请后 60 天之内作出接受与否决定并颁发函件。若申报资料不完整（如缺乏某种临床研究），FDA 有权做出正式的拒收决定，并出具详细解释拒收原因的函件通知申报者，申报者补充资料后可再次申报。据 FDA CDER 统计，NDA 拒收率小于 5%。

一旦 FDA 接受申请资料，则按照规定程序及时间进行审核（见表 20），新药审评时间一般在几个月至几年不等，标准审批时间中值为 2.5 年。

表 20：FDA 新药审批的目标完成时限表

时间	普通申请
0 天	FDA 收到申报材料
60 天	NDA 资格审查
45 天	FDA 国外现场检查最早可能进行的时间
90-150 天	申报者参加的商讨会
150 天	最迟的现场检查时间
180 天	审批决定
330 天	最迟的现场检查时间
360 天	审批决定

数据来源：FDA

4.4.3 仿制药

仿制药（Generics）一般是指原创“品牌药”在专利过期后由其他厂商生产的具有同样活性药成分、剂型、规格和给药途径，并经证明具有相同安全性和治疗等效性的仿制药品。与专利药相比，仿制药具有物美价廉的特点，深受消费者、医疗保险机构和政府的推崇，如美国的仿制药在近年来不断增长，2018 年约占整个处方总量的 85.5%，但因价格低廉，且近年竞争愈加激烈，销售总额却在不断下降，2018 年仅占美国市场美元价值的 11.8%，这是自 2009 年以来的最低比例。

1984 年，美国国会通过了《药品价格竞争和专利期恢复法》（简称“Waxman-Hatch Act”），该法案是对《食品、药品和化妆品法》的重大修订，对创新药和仿制药的并存发展建立了一种有效的法律机制，即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。该法案允许药品专利获得 5 年的延长，并酌情由 FDA 授予额外的市场

独占期，以补偿品牌药在其研发和上市审批过程中所耽搁的时间。同时该法案还将仿制药上市申报程序中不合逻辑的要求减去，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品为标准的生物等效性（Bioequivalence）研究，简化了仿制药的审批程序，这个针对仿制药申报的程序称为“简化新药申请”（Abbreviated New Drug Application，简称 ANDA）。

此外，该法案还提出了 180 天首次仿制药的市场独占期条款和 30 个月专利诉讼遏止期条款，对美国制药产业影响极为重大，是对美国药品管理的一项重大改革。该法案将在一定程度上促进仿制药产业的发展。

为了加快仿制药的审评并减少企业的成本，美国国会于 2012 年批准了仿制药收费法案（Generic Drug User Fee Amendments of 2012），简称为 GDUFA，该法案要求制药行业缴纳一定的费用，用于仿制药申请的审评和现场的审计，FDA 将会有更多的资源用于减少积压的申请数量，减少平均审评时间和增加现场审计的次数。

根据 2017 年颁布的《FDA 重新授权法案》（FDARA），为加速仿制药审查，FDA 创建了一条新审批路径——竞争性仿制疗法途径（Competitive Generic Therapies，简称 CGT）。CGT 途径旨在有效促进仿制药发展，及时地进行仿制药审查。更重要的是，这些具有市场竞争力的仿制药能够及时上市销售。当一家仿制药公司对于市面上几乎没有竞争对手的药品提交仿制药申请时，该仿制药可能会获得 CGT 途径的指定。有资格获得 CGT 指定并获得批准的新药申请（ANDA）药物将在市场上获得为期 180 天的市场独占期。

4.4.3.1 可以申请仿制药的药品类

按照《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：

★仿制药必须依照 FDA《经过医疗等同性评价批准的药品》（俗称“橙皮书”）上所列，由 FDA 选定的参照药品进行对照仿制。

★其活性成分、剂型、规格、给药途径、适应症、要与所参照药品相同。

★药品标签说明书除因专利问题必须删除的部分、PK 以及辅料和包装信息等必要的修改外，其他部分必须与所参照创新药完全一样。

★必须证明与所参照的创新药在生物效果上等同，即具有生物等效性。

★必须按照《联邦管理法》第 21 CFR 211 章遵守药品生产管理规范（GMP）要求控制化学生产的工艺过程。

如所参照药品被生产者自愿撤销生产和上市销售，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，仿制药可按照《食品、药品和化妆品法》及《联邦管理法》上报请愿书，请 FDA 查明参照药的市场撤回不是安全性和有效性原因。申请者必须包括所有已知的与参照药撤回有关的信息资料，并向 FDA 陈述申报仿制药的目的。

如果仿制药品与 FDA 选定的参照药品在活性成分、剂型、规格、给药途径和适应症方面不完全相同，申报者必须事先向 FDA 上报请愿，申明原因，经 FDA 许可后方可正式申报。因此，仿制药也可以是根据任何按照法规要求上报请愿并被 FDA 批准的药品，任何人都可以上报公民请愿书，包括非美国公民在内。

值得注意的是，仿制药在外表上，如颜色、形状和味道等如果完全照搬专利处方药是违反美国专利商标法的。但明显的外观差异也会影响销售，因为病人在长期服用专利处方药后转换成仿制药时，如明显感觉不是从前服用的药品，会产生心理障碍，所以仿制者一般在不违反专利法的情况下，尽量仿制得连外表也像专利处方药。

4.4.3.2 FDA 的橙皮书

1984 年“Waxman-Hatch Act”要求 FDA 发表出版所有经过安全性和有效性评价批准的药品名单，并按月更新内容。FDA 出版了《经治疗等通行评价批准的药品》一书，该书颜色为橙色，故俗称“橙皮书”，该书不但列出了包括处方药和非处方药的所有被 FDA 批准的药品，还列出了各个品牌药所申报的各项专利以及 FDA 给予的行政保护信息，仿制药申请可根据“橙皮书”所列药品专利和保护期情况决定申报时间和类别。

“橙皮书”药品名单由四部分组成：

- (1) 经治疗等通行评价批准的处方药。
- (2) 已批准了的、在 FDA 非处方药专论集外的、也须经新药申请（NDA）或简化新药申请上市的非处方药（OTC）。
- (3) 由 FDA 生物制品评审和研究中心管理的药品。
- (4) 历年累计的非市场活跃药品类，例如批准后从未上市的、仅为出口申报批准的、军用药品、停止市场供应的、由非安全性原因从市场撤回或因有效性问题停止市场供应的药品等等。

4.4.3.3 仿制药的申请格式

化学仿制药由 FDA 医药评审与研究中心（CDER）属下的仿制药办公室审批。评审者主要审查几个重点方面：生物等效性、化学生产/微生物控制、标签说明、以及现场检查。其中，生物等效性是仿制药审批中的最重要环节。

目前，仿制药申请格式主要依据FDA仿制药办公室在2014年规定的格式以及ANDA提交清单，内容如下：

模块 1：

- ★含原始签字的药品申请表（FDA 356h 表）
- ★ GDUFA 缴费表（FDA 3794 表）
- ★符合 42 U.S.C. 282(j)(5)(B)证书（FDA 3674 表）
- ★美国代理人授权书
- ★真实副本证明（§ 314.94(d)(5)）
- ★仿制药实施法（禁令申明）
- ★临床研究者与申请者无经济利益申明（FDA 3455 表）
- ★专利证明书和保护期声明书
- ★授权引用 DMF 申明
- ★专利名称申请（如适用）
- ★参比药相关信息
- ★仿制药和参考药的比较
- ★环境影响评价书
- ★生物等效性试验豁免申请（如适用）
- ★药品标签和说明书
- ★仿制药和参比药的标签和说明书比较

模块 2：

- ★质量综述，申请人应当以 QbR（Question-Based Review）的形式书写质量综述
- ★临床综述，按 FDA 指定表格填写生物等效性实验数据总结表

模块 3：

- ★ 原料药部分
- ★ 制剂部分

模块 3 包含所有的 CMC 信息，按照 CTD 的格式和内容要求书写此部分信息（见 NDA 申报中的 CTD 格式要求）

FDA《联邦管理法》第 21 CFR 314.94 条详细阐述了申请仿制药上市的内容和形式

要求，FDA 还颁布了很多指导文件以帮助企业申报，如生物等效性试验要求等，最相关的文件是“仿制药申请的编制结构”（Organization of an ANDA），以及对原料药生产控制大纲材料——“药物主文件”（DMF）的要求等。仿制药申报者须向 FDA 递交一式三份的申请材料，一份为 FDA 备案用，一份为 FDA 评审员审评用，一份为现场检查员带到现场用。除此之外，申报者还须向 FDA 官方实验室送交附加的一式三份包括所有分析测试方法和方法确认报告，FDA 推荐以 CTD 的格式申报 ANDA，并且 FDA 申明只有通过 eCTD 格式申报的 ANDA 才会被归于 GDUFA 的审评目标，是否通过 eCTD 申报会很大程度上影响 ANDA 的审评周期。

4.4.3.4 生物等效性的豁免

生物等效性是仿制药 ANDA 申请的关键，FDA 规定 ANDA 必须证明其仿制药与参照药的药学等效性（PE）和生物等效性（BE）。BE 是评价两个药品的相对生物利用度，主要着眼于药品性能的比较。详细可参考 FDA 网站关于 BE 的指南。

FDA 运用生物药学的分级系统（BCS），对于符合标准的一些药品（BCS 一类药），在某种情况下减免生物等效性试验要求。如果药品制剂符合以下条件，申报者可以根据 BCS 原则申请 BE 豁免，而仅做溶出度对比实验数据即可。

- ★高可溶性、高通透性药物（BCS 一类药物）；
- ★被配制成速溶性药品制剂；
- ★仿制药表现了与参照药相同的溶出度模式（ $f_2 > 50$ ）；
- ★药物不属于狭窄治疗范围类。

此外，静脉和点滴用注射液，眼耳外用滴液等制剂，口服溶液剂、酏剂、糖浆剂、酹剂或其他溶解形式的制剂，其本身基于科学理论已是不证自明的生物等效，故 BE 一般可减免。

4.4.3.5 仿制药的审批

FDA CDER 下属的仿制药办公室（OGD）负责仿制药的审批。仿制药所参照的药品必须是在《经治疗等效评价的已批药品》（橙皮书）上的指定的参照药剂。仿制药的审批时间一般为 12 个月至几年不等（受申请的质量和专利因素影响），在 GDUFA 5 年计划中，FDA 承诺在 2015 年 ANDA 审评周期为 15 个月，并完成当年 60% 的 ANDA 审评；2016 年 ANDA 审评周期为 15 个月，完成当年 75% 的 ANDA 审评；2017 年 ANDA 审评周期为 10 个月，完成当年 90% 的 ANDA 审评。ANDA 审批流程见图 15。

表 21: NDA 与 ANDA 评审项目比较表

项目	NDA 审查	ANDA 审查
化学	是	是
生产	是	是
控制	是	是
标签	是	是
检验	是	是
动物试验	是	
临床试验	是	
生物利用度	是	
生物等效性		是

数据来源：美国药品申报与法规管理

ANDA 审评要点：

（1）所参照药品必须是 FDA“橙皮书”所指定，并具有药学等效性（仿制药必须与参照药有同样的活性成分、剂型、规格和给药途径）。

（2）必须证明仿制药与参照药的生物等效性。

（3）除必要更改外，仿制药的标签说明书必须与参照药相同。

（4）必须详细记载仿制药全部的生产环节、质量控制标准、程序规程、实验详细记录，以便接受 FDA 审查。

（5）保证所有原料和成品制剂符合美国药典（USP）的规格标准。若原料药或成品制剂尚未列入 USP，生产商可根据科学依据制定标准规范，得到 FDA 许可后可用于商品生产的控制。

（6）必须证明仿制药在标签所述储存条件下、有效期内的稳定性。

（7）必须提供药品生产、加工、检测、包装、标签和控制设施的全部描述。企业还必须保证遵守美国 cGMP 操作规程，并接受 FDA 现场检查，以确保企业的 cGMP 承诺。

(8) 在 FDA 批准仿制药上市之前，FDA 最后的环节是到生产、包装、试验库房等地的视察，以确保企业有能力付诸实施其在申报中的表述，以确保企业能够生产与处方药质量一致的药品。

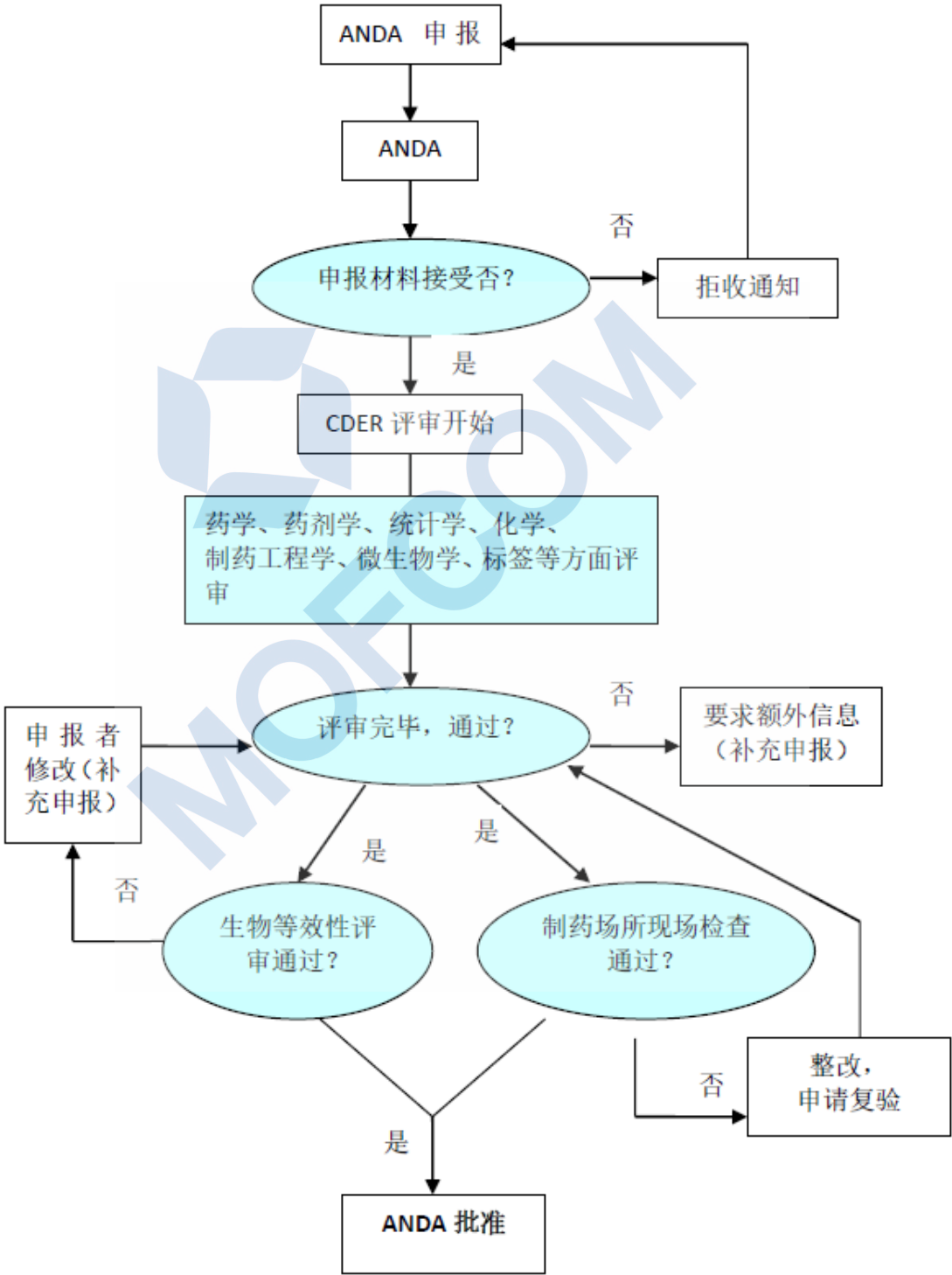


图 15: ANDA 审批流程图

4.4.4 非处方药

非处方药在美国称为 OTC 药品，是一类不需要医生处方，消费者可根据自己掌握的医药知识，或向药剂师咨询，或借助药品说明书，或根据对自己病情的判断，直接在药店柜台上选购的药品。它具有以下特点：

- ★一般都完成了长期全面的临床观察；
- ★疗效显著；
- ★毒副作用小，药品不良反应发生率低；
- ★符合规范的药品标签和说明书；
- ★误用或滥用的可能性较低。

4.4.4.1 非处方药的管理

与处方药一样，OTC 药品也在美国 FDA“医药评审与研究中心”（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 专论是一种类似“食谱”的资料，被编入《联邦管理法》，它包括可以用于某治疗病证类的药物成分、配方、规格、剂量、检验标准和标签规定等。即：每份专论代表一种 OTC 治疗种类，其中可以包括多种不同的药物成分；同时，同一药物成分也可能被列入多种不同的 OTC 专论内。目前，FDA 管辖下的 OTC 药品按治疗种类划分约有 26 种，其中包括了约 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 USP 认可的物质。所有的 OTC 药品的试行专论、未版专论、及其历年来发展过程中的修正，全部以治疗类别的字母顺序，公布在 FDA 网站上。

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，其上市销售则不需要 FDA 特别审批，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。

美国 OTC 药品的管理实际上是以 OTC 专论系统为主体的综合管理体系。在美国市场上销售的 OTC 药品不仅仅是有专论的产品。有些产品在美国历史上销售已久，却仍没有包括在 OTC 专论内；处方药在上市后经过多年临床使用，其安全性、有效性和毒副作用都取得了充分的验证，其中够条件者也可以考虑转为 OTC 药品上市，但不一定被收入 OTC 专论内；还有些 OTC 药品是直接经由“新药申请”（NDA）或仿制药的“简化新药申请”（ANDA）途径上市；自 2002 年以来，FDA 又允许那些没有美国销售历史的国外 OTC 药品进入美国 OTC 专论系统，并增加了相应的 TEA 程序协助实施。

4.4.4.2 OTC 药品的上市途径

对于列入 OTC 专论系统的药品，其上市无须经过 FDA 批准，但要求遵守 GMP 和药品登记。对于没有列入 OTC 专论系统的药物成分、新适应症、或新剂量等需要经过 FDA 审批。申请方式主要有：公民请求（Petition）；申报 TEA；申报新药申请等。

（1）公民请求

按照《联邦管理法》（21 CFR 10.30 和 21 CFR330.10(a)(12)），企业和个人可以在任何时候向 FDA 递交公民请求（Citizen Petition）要求修改 OTC 药品专论的“条款”。“条款”包括活性药物成分、剂量、剂型和适应症等。

公民请求可以要求 FDA 对现有的未版或试行 OTC 专论进行修改。按照这种方式，制造商必须申报有关 OTC 药品的安全性和有效性数据，虽然也要求临床试验数据，但不像新药申请（NDA）那样严格要求和复杂。

这种途径的优势是不需交纳申报费。但整个过程都是公开形式的，并且在药品批准后任何人都可以因此受益而没有任何市场的排他性保护。因为没有保密性，企业的竞争对手很可能同时监视进展，在批准后照搬生产制造，而使请求企业失去市场优势。同时，美国法规还允许任何人都可以对公民请求提出质疑，在质疑没有解决之前，FDA 不可以批准被质疑的公民请求。因此，只要请求对竞争对手不利，一般都会提出质疑以进行拖延，由于公民请求不向 NDA 那样有期限限制，因此可以拖延多年而得不到解决。

（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，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）。根据这项政策，OTC 药品及其新的使用“条款”不一定必须申报 NDA。

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。对那些在本地区和国家已经销售多年，但没有在美国上市的 OTC 药品，允许申请进入 OTC 药品专论系统，而无须经过耗资巨大的新药申请。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。制造商可以按照《联邦管理法》（21 CFR 330.14（c））条呈交 TEA，提供证据表明上市的 OTC 药品已在美国以外的国家或地区，作为 OTC 药品在市场上连续使用至少 5 年以上的时间，并以足够广泛的使用覆盖面来证明申报药品的安全性和有效性。

TEA 申请可以说是中国传统中成药和 OTC 药品进入美国市场的敲门砖，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：

第一步是申报 TEA。FDA 保持 TEA 申报材料的保密性，但审核结论则公开在《联邦公报》（Federal Register）上发布。申报所要求的资料如下：

①药品基本信息。包括活性药成分或植物药物的描述，药理类别，预期的 OTC 使用、规格和剂型，给药途径，用法用量，以及所涉及的现有 OTC 专论情况，或要求建立新专论的基本原理等。

② OTC 药品销售的国家名单。OTC 药品必须至少在一个国家连续销售了 5 年以上。包括各国家的下列信息：

---OTC 药的销售方式（例如：直接对消费者，仅在药房销售，药剂师是否参与销售活动，作为饮食补充剂或化妆品等）。如果是仅在药房销售的非处方药，说明该项限制不是出于对该药品的毒性或其他潜在有害效果、使用方法、或其他附随使用方法的考虑。

---药品各剂型销售的总量（例如：片数、胶囊，盎司）。药物成分的制造/供应商可以报告总销售重量。提供各剂型的每种包装规格。

---人口统计描述（各种族人口的百分比）和信息来源，以确保 OTC 药品使用的条件可以外推用于美国人口。

---如果药品在各国的使用模式（即：标签规定的使用频率和期限）有差异，详细描述各国情况并说明原因。

---描述各国现有的药品，特别是对 OTC 药品的不良反应报告系统，包括信息的收集方法。

③声明 OTC 药品在各国的销售历史年限，现有标签的使用年限，并附上标签样本一份。如标签是非英语，则必须有英语翻译。说明标签是否经本国药品监管机构的委任、承认或批准。

④如果该 OTC 药品在 5 个以上国家销售，并且其中至少在一个国家连续销售了 5 年以上，主办者则必须申报至少 5 个以上国家的销售信息，其中必须包括这个有连续 5 年销售历史的国家。并且，必须包括其中具有最长销售历史的国家、即销售量最大、使用人口种族化多样化国家。如果主办者认为有必要，可以申报多于 5 个国家的销售信息。主办者并必须解释在 TEA 申报中所选国家的理由。

⑤列出该药品仅作为处方药销售的国家名单,并解释药品限制为处方药销售的原因。

⑥列出该药品被市场上取缔、或作为 OTC 药品上市申请被否决的国家名单,并说明市场取缔或否决 OTC 药资格的原因。

基于以上资料, FDA 基本可以确定评价该 TEA 申报的药品是否适合作为 OTC 药品资格。

第二步是在 FDA 认可 TEA 后,通知主办者递交有关数据资料以证明申请 OTC 药品安全性和有效性。在此期间, FDA 将消息公布于众,广泛征集安全性和有效性数据资料, FDA 然后根据资料确定药品是否可以被认为是“公认安全有效”(GRASE),并决定是否修正相应的 OTC 专论或是增加新的 OTC 药品专论。

(3) 报新药申请

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,则必须经过新药申请(NDA)程序。公认安全有效(GRASE)的 OTC 一类药品也可以自愿经 NDA 程序申报。

1) 新药申请(NDA)

新药申请(NDA)的程序复杂,要求严格,并且每项申请都必须按《处方药申请者付费法案》(Prescription Drug User Fee Act,简称 PDUFA)规定交纳申请费。FDA 根据工作量每年度调整付费标准。此外, NDA 必须通过临床试验的数据来支撑药品安全性和有效性,过程长,投资大,一般企业难以承受其负担。

但 NDA 申请途径的优势是 FDA 在审批期间给予申报资料的绝对保密,并必须按 PDUFA 的规定的期限内完成审批工作。如果符合条件,则可以获取几年的市场市场独占期。然而, OTC 途径是没有保护期的。一旦申报 OTC 药品专论批准后,任何企业都可以仿制上市。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 药与专论标准(活性药成本、剂型、规格、适应证等)有较大不同,主办者也可以根据《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。

3) “差异 NDA”申请的临床试验要求

按照规定，对那些必须选择新药申请（NDA）途径的 OTC 药品，所涉及的临床研究也必须遵守 IND 法规条款。如果预期上市的 OTC 药品不属于新药、抗生素、或生物技术药类，但必须进行临床试验来获得数据，以支持“差异 NDA”申请（要求 FDA 对 OTC 药品专论进行修正），在这种情况下，其临床试验也必须遵守 IND 法规。对于详细的临床试验概念和法规要求，请参阅本书第二章“研究性新药（IND）”。

然而，如果是为测试 OTC 药品的市场接受性而作的临床试验，却不属于 IND 法规范畴之内。因此，这种情况下的临床试验也就不受 IND 法规管理。但是试验必须符合以下条件：

- a) 该 OTC 药品不属于药品申请（NDA）或生物制品执照（BLA）类；
- b) 该 OTC 可以合法在美国销售（收编在末版 OTC 专论中，或在 OTC 药品法规政策范围内）；
- c) 临床试验结果不打算作为“严格控制下的试验”向 FDA 报告；
- d) 不企图将试验结果用于该 OTC 药品的重新作为新药申请（NDA）的部分；
- e) 临床试验不涉及给药途径、剂量、参事患者群体、或其他可以导致药品风险性增大的因素；
- f) 试验遵守“知情同意”和伦理审查；
- g) 试验遵守药品促销法规条款。

如果以上条件不能够满足的话，其临床试验就必须按 IND 法规执行，即申报临床试验申请（IND）。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。

（4）OTC 药的审核

OTC 药品的审核工作由 FDA（CDER）的第四医药评价处（ODE IV）下属的非处方药科（Division of OTC Drug Products）负责。主要责任在于协调、审核和管理 OTC 审核项目的执行。OTC 药管理有专门的顾问机构“非处方药顾问委员会”帮助 FDA 完成解决有关 OTC 的事宜。虽然临床试验申请（IND）和新药申请（NDA）是由 CDER 的医药评价处审阅，但倘若是从处方药（Rx）转 OTC 的申请，OTC 科也同时参与评审。随着 OTC 药品品种和数量的增大，FDA 将再一次提级改组 OTC 药审阅机构。

医药标签科（Division of Labeling）和 FDA 法规遵守办公厅（Office of Compliance）下的非处方药法规遵守科（Non -Prescription Drug Compliance）负责监视 OTC 药品状况并协调和评价现场检查工作。

OTC 药审核程序包括三个阶段，每一阶段完成的结果都必须公布在《联邦公报》上，列如建立了 OTC 药品治疗类的专论，或列入了“否定性专论”（Negative Monographs），或称非专论（Non-monographs）。

1) 审核一期

第一阶段的审核一般由顾问委员会来完成。委员会审阅各种非处方药成分，确保是否属于“公认安全有效”可以作为自选用药类。委员会还负责 OTC 药的标签内容，包括治疗病症、剂量指示、以及对副作用和防止误用的警告等。

表 22：OTC 药品申报/审核内容

A、OTC 药品标签说明
B、药物成分含量叙述
C、动物安全性试验资料（药物成分、所有药物成分混合体、成品制剂） <div>I.对照试验</div> <div>II. 部分对照试验或非对照试验</div>
D、人类安全性试验数据资料（药物成分、所有药物成分混合体、成品制剂） <div>I.对照试验</div> <div>II. 部分对照试验或非对照试验</div> <div>III. 病例报告。鉴别那些预计的或常见的药物不良反应效果</div> <div>IV. 与药物安全性相关的市场经验</div> <div>V. 医学和科学文献资料</div>
E、药效数据资料（药物成分、所有药物成分混合体、成品制剂） <div>I.对照试验</div>

II. 部分对照试验或非对照试验

III. 病例报告。鉴别那些预计的或常见的药物不良反应效果

IV. 与药物安全性相关的市场经验

V. 医学和科学文献资料

F、概要综述：作出该药品为安全有效数据的理由根据。如果没有对照试验数据，解释该项数据为何没有将其考虑为必要试验的理论根据

G、已发表的 USP 药物专论。如果没有 USP 专论，提供所建议的 USP 专论标准。提供信息证明发表的 USP 专论或所建议的 USP 专论标准与如下（a）和（b）项所列一致：

（a）用于制剂的安全性和有效性研究中所有各活性药物成分；

（b）市场上“在足够广泛的范围内使用了足够长的时间”的 OTC 药物成分相同。如果 USP 专论（或所建议的 USP 专论）标准与以上（a）和（b）项有所差异，须有所解释

顾问委员会常定期或不定期召开会议。议事一般是为所申请 OTC 药的安全性或有效性有特殊质疑、或某处方药申请转类为 OTC 资格需要慎重探讨。OTC 顾问委员会通常还与 FDA 内其他对使用该 OTC 药有专长的专科顾问委员会成员一同会晤商讨所关注的问题（见表 22）。

2) 审核二期

OTC 药品审核的第二阶段是由 FDA 评审科室来完成。基于顾问委员会的报告建议、公众反馈意见、以及最新收集到的数据资料，FDA 评审 OTC 药品治疗类别的药性成分。并将所申报的 OTC 药按如下专论准据进行初步归类：

一类：公认安全并对所称适应症确有效益、以及没有标签说明的误差。这类药物将被收编于 OTC 专论系统。

二类：不被认为是安全有效、或适应症不妥。这类药物将列入否定性专论中。如果制造商将此类 OTC 药品上市，必须按新药申请途径收集临床试验数据。

三类：无足够数据以定类别。此类 OTC 允许制造商有再次机会证明产品成分的安全性和有效性，或再配方，或适当更改产品标签。

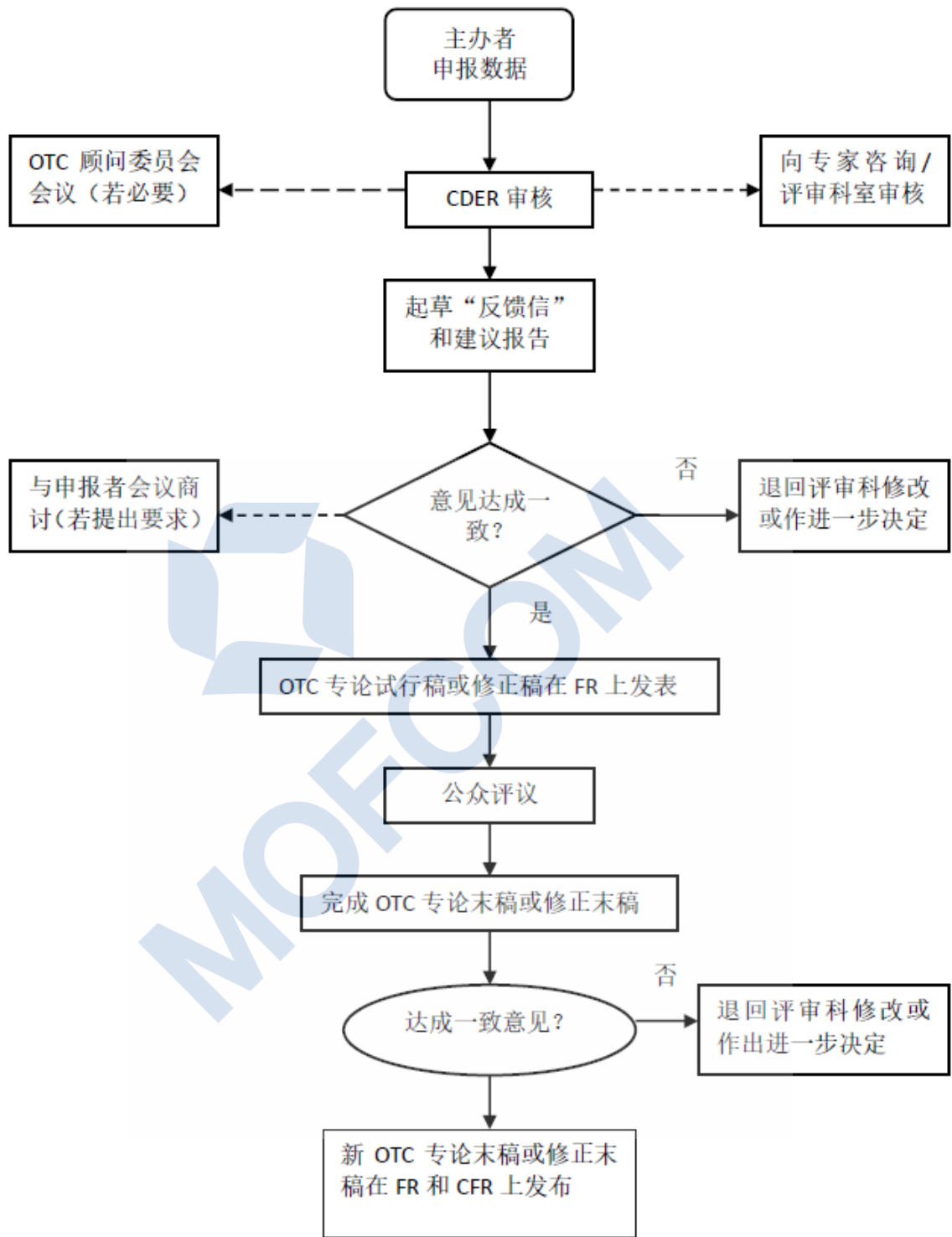
3) 审核三期

发表末版专论是整个审核过程的最后阶段。OTC 专论肯定了此类 OTC 药品为“公认

安全、有效和标签无误”，并确定了药品和标签的标准条件。其他制造商的同种产品上市从此不用再经审批。专论的形式类似于“食谱”，列出药品的所有各项药物成分和组成、规格、适应症以及标签说明。

美国 OTC 药品管理的法规从建立、发展、不断更新完善，到现在已经持续了一个世纪。从 1906 年第一个医药法规时期的全 OTC 药品开放市场，到今天的 OTC 专论系统和 NDA 申请双途径，整个 OTC 药品的管理涉及“公民请愿”、“TEA”申请，“差异 NDA”申请、“Rx-OTC”转换申请、以及直接的 NDA 和 ANDA 申请，显示了 FDA 在为创新性 OTC 药品快速走向市场开辟的有效途径。企业必须吃透这些途径存在的意义以及各项申请的利弊和条件限制，并根据自己产品的具体情况制定相应的市场策略。故理解 OTC 专论途径和 NDA 途径的主要区别，以及意识到 OTC 专论的潜在复杂性在企业战略规划上十分关键。





注：FR-《联邦公报》；CFR-《联邦管理法》

图 16: OTC 审批流程图（专论途径）

4.5 药物主文件

4.5.1 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。DMF 作为一种参阅性资料在 FDA 中心档案室(Central Document Room, CDR)存档,用于一种或多种临床研究申请(IND)、创新药申请(NDA)、简化新药申请(ANDA)、出口申请、以及上述各种申请的修正和补充。DMF 还可以作为其他 DMF 的参阅性文件,但作为这种用途的情况不是很多。

DMF 持有者向 FDA 呈交 DMF 主要目的是支持用户向 FDA 提交的各种药品申请,而同时又不愿将其化学和生产流程的保密资料抄报用户。FDA 对呈交的 DMF 资料进行存档处理,以备审查。这样,DMF 持有者只需向用户提供授权书,授权 FDA 在评审用户的药品申请时,对所涉及的 DMF 进行全面考查。

DMF 的另一特点是在 FDA 中心档案室存档的 DMF 可以支持所有使用该产品的用户,DMF 持有者无须向每一用户重复提供资料。

2012 出台的《仿制药收费法案》,要求在 2012 年 10 月 1 日后首次被仿制药引用的二类原料药 DMF,需要缴纳 DMF 费,FDA 对付费后的 DMF 作完整性审查(Completeness Assessment),此审查只检查资料的完整性,不审核具体内容,通过完整性审查后的 DMF 会被收录在“可被引用”列表中,并且 FDA 只会审评引用此列表中 DMF 的 ANDA 申请。

4.5.1.1 FDA 只对 DMF 做形式审查

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 资料上交后仅是编号备案。因此,在收到 FDA“接收 DMF 通知”后,不要误认为呈交的 DMF“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 资料,即审查这些资料是否符合 FDA 的安全性及其他要求。因为 DMF 审查是由其用户的药品申报而引起关联性“审查”,即在授权下因申报 IND、NDA、ANDA 而接受审查,因此 DMF 资料本身不存在“批准”与“不批准”的问题。

FDA 在审查中如发现 DMF 存在问题,FDA 会向 DMF 持有者发函,指出欠缺之处,并同时通知药品申报者所参阅的 DMF 有欠缺。但 FDA 并不告知 DMF 的用户有关 DMF 欠缺的详细情况。对 DMF 的欠缺,FDA 也仅仅是向 DMF 持有者指出而已,并不催促其改正。只要 DMF 存在问题,FDA 是不会批准任何与其有关的药品申请的。因此,药品申报者为商业利益所迫,必然会积极地催促 DMF 持有者尽快改正欠缺,回复 FDA。DMF 持有者在改正欠缺并回复 FDA 后,还应立即通知用户已回复了 FDA 之事实,并注明回复日期。

最常用的 DMF 是药物原料和制剂包装材料类。有些非药性成分如新颖的辅料也可以申报 DMF 在 FDA 备案。一般来说已在美国药典/国家处方集上的通用辅料的化学生产资料，FDA 不再进行评审。

此外，如果是非处方药（OTC）制剂，并已经被收录在 FDA 的 OTC 专论（OTC Monographs）管理系统内；只要 OTC 完全按照 OTC 专论标准生产和标签，制造商无须向 FDA 申请便可以直接将 OTC 药产品销往市场，（当然，OTC 产品必须符合药品生产质量管理规范（GMP）、取得美国国家药品登记号（NDC）、以及进出口有关的法规要求），因此所涉及的药物及包装材料也不会涉及 DMF 的审查。例如，胃药雷尼替丁（Ranitidin）作为处方药上市要经过 FDA 审批，因此 FDA 要审查所用雷尼替丁的原料药 DMF，以及所有包装资料的 DMF。而抗组胺药马来酸吡拉明（Pyrilamine Maleate）作为 OTC 药上市则无须申报，原料药和包装材料的 DMF 亦无须评审。因此，对 OTC 制造商来说原料药和包装材料是否有 DMF 在 FDA 存档备案便不似处方药那样至关重要。

FDA 法规并不要求 DMF 的申报

事实上 FDA 并没有任何法规要求企业一定要申报 DMF。DMF 持有者完全可以不向 FDA 申报，而把有关化学生产资料（CMC）递交用户作为其药品申报资料的一部分申报 FDA。但这种方式不仅要为每一用户提供同样的资料，更重要的是无法保护独特的生产机密，并且也不能减免《仿制药收费法案》中所要求的 DMF 费。

在 DMF 用户的药品申报资料中（IND，NDA，ANDA 申请及其补充和修正材料），FDA 不要求申报者必须包含那些已经以 DMF 形式在 FDA 备了案的重复资料信息；由 DMF 持有者呈交一份授权书，允许 FDA 审查有关的 DMF 即可。在这方面上 FDA 比多数西方国家的药品管理权威机构显得更合理和更有效率。在加拿大和其他欧洲西方国家，尽管 DMF 资料已经备案，药品审批部门仍然要求药品申报资料中含有所参照 DMF 的非机密部分（Open Part）资料。这样，DMF 持有者还必须向每一用户提供删除了机密部分的 DMF 资料。由于 DMF 持有者为用户提供资料的详细程度很难定义，对机密部分的解释也有所不同，常常是药品审批部门所要求的信息没有包含在给用户提供的资料中。由于审批部门向药品申报者索要，随即申报者向 DMF 持有者索要。而 DMF 持有者因怕生产机密流失不愿意提供详细内容，企业有时要花费许多时间和精力解释，因此有时会对药品审批时间上有所延误。FDA 的药品法规管理虽然最严格，但也相对科学合理。这是因为 FDA 在制定政策中尽量考虑不增加企业的负担。

很多情况下创新药申请的申报者自己拥有原料药 DMF 的知识产权，它在 NDA 中包

括了全部的原料信息，因此不用申报二类（原料药）DMF。但包装材料和辅助内容广泛复杂，一般属其他公司所有，又很难包括在 NDA 里，所以一般都以 DMF 形式申报存档。

4.5.1.2 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。

（1）一类 DMF--成品制剂企业

一类 DMF 是制剂药厂信息，包括地点、厂房设施、操作规程、包装、测试以及雇员素质培训等详细情况。这类 DMF 的持有者一般是药品制剂生产者自身，即新药申请（NDA）、简化新药申请（ANDA）、以及修正（Amendments）和补充（Supplements）申请的持有者。

由于向 FDA 申报和不断更新 DMF 资料给企业带来了一定的负担，这类资料虽然对 FDA 进行药品批准前现场检察（PAI）和两年一度的例行 GMP 检察很有实际意义，检察员可以根据所报 DMF 资料进行有的放矢的现场核准，但这些资料并不对 FDA 药品评审员有直接的帮助。因此，在 1993 年被提议取消一类 DMF 后，经过与企业的反复商讨，FDA 在 1995 年 7 月 3 日发布了通知，正式取消一类 DMF。

（2）二类 DMF--原料药物

二类 DMF 包括原料药物、原料药中间体、以及在制备中所用的材料、制剂、化学原料、合成工序、以及中间和最终产品质量控制等内容。这类 DMF 持有者也许和制剂生产者有组织机构关系，如纵向联合的跨国公司拥有自己的原料药生产企业，但更多情况下是原料药物生产企业为自己的产品向 FDA 申报 DMF。

（3）三类 DMF--包装材料

三类 DMF 包括内容广泛的包装容器中各部件材料。内容之广，品种之多，部件之复杂以及生产过程差异之大等等，使药品申报者在申报中不可能包括包装材料，因此在 FDA 存档备案的 DMF 成为最佳选择。三类 DMF 持有者一般和药品申报者毫无关系，他们是独立的包装材料生产商。例如药品包装用的塑料瓶包装系统，塑料瓶制造商本身提交塑料瓶 DMF，塑料材料本身由其他的供应商提供，形成了另一个 DMF；塑料瓶所配的塑料盖又也许是另一个厂家的 DMF，塑料盖内层的衬垫也各有各的 DMF，通常属于不同的公司所有。如果塑料瓶或盖是有色的，所使用的色剂也有其生产商申报的 DMF。

（4）四类 DMF--药用辅料类

四类 DMF 包括辅料、色素、香精、调味料及其他添加剂等非药性成分。

（5）五类 DMF--其他

五类 DMF 包括 FDA 已接受的除化学生产控制（CMC）以外的资料，必须在 FDA 同意下方可申报。

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。

4.5.1.3 FDA 的 DMF 信息网站

在 FDA 备案的 DMF 在逐年增多，但其中多数属于“非活跃”类，即在几年均未向 FDA 申报 DMF 年报或其他更新。FDA 的 DMF 信息网站列出所有申报 FDA 的各类 DMF 清单，未缴费二类 DMF，三类，四类和 5 类 DMF 列入总清单称为“DMF 清单”（DMF Lists），交费后二类原料药同时列入“可被引用清单”（Available to reference）。清单内容包括 DMF 登记号、DMF 类别、备案日期、申报单位名称、DMF 科目名称、以及 DMF 的更新状况等信息。所提供的 DMF 清单以微软的 Excel 和 ASCII 码两种格式提供，总清单每季度更新一次，可被引用二类 DMF 清单每周更新一次。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”= 活跃。指该 DMF 已经行政备案，并且没有关闭；
- “I”= 失效。指该 DMF 已被所有人或者 FDA 关闭；
- “P”= 悬置。指该 DMF 正在形式审查
- “N”= 未分配 DMF 号

4.5.1.4 仿制药收费法案下 FDA 对 DMF 的一般要求

管理药物档案（DMF）系统对 FDA 来说是一项艰巨任务。历年来 FDA 对 DMF 管理系统不断地改进，目的是使 FDA 的政策和评审程序变得更加明确，并同时使企业双方（DMF 持有者和药品申报者）更全面地了解自己的职责，同时也使企业和 FDA 双方之间的管理工作更加容易。2017 年 5 月份起，FDA 要求全部 DMF 都要用 eCTD 格式递交。

（1）DMF 费

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，此法案要求二类原料药 DMF 必须缴纳一次性的 DMF 费，此费用可以是 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。2018

年至 2020 年 DMF 费用见表 23。

表 23: DMF 费用

DMF 费(美元)		
2018	2019	2020
\$ 47,829	\$ 55,013	\$ 57,795

以下类型的 DMF 不需要缴纳 DMF 费：

★三类、四类和五类 DMF；

★二类 DMF：用于支持 NDAs 和 INDs 注册、原料药中间体、原料药中间体生产中用到的物料、制剂。

（2）完整性审评（Completeness Assessment）

当二类原料药 DMF 所有人填写仿制药费用表(FDA 表格 3794)并缴纳 DMF 费后，FDA 将会对该 DMF 进行完整性审评，与全面的科学评估不同，完整性审评是为了确认 DMF 中的信息能否充分支持仿制药的注册，完整性审评的内容如下：

- ★ 该 DMF 的状态是否为活跃？
- ★费用是否缴纳？
- ★ 该 DMF 是否以前被审评过？
- ★ 该 DMF 是否只含一个活性物质？
- ★该 DMF 中是否含有行政信息？
- ★ 该 DMF 中的是否含有进行全面科学审评所需的所有信息？
- ★ 该 DMF 是否用英语书写？

对于进行全面科学审评所需的所有信息，FDA 发布了“完整性审评清单”，在清单中列出了进行完整性审评所需的所有信息。

（3）申报 DMF 的要点

如果 DMF 申报资料在形式和管理要求上有较大的不完整或不合适，FDA 药物档案管理人员会将申报资料退回 DMF 持有者,并附函件解释原因，退回的 DMF 不授予登记号。FDA 的指导要点如下：

- ★提供 DMF 的概述、详细目录和索引以方便评审员的阅读和理解。
- ★应以文字形式解释 DMF 数据，而不是罗列数据和表格。
- ★标明用户所参阅的 DMF 章节，便于用户在药品申报资料中注明。

★在用户药品申请（NDA、ANDA 等）申报之前呈交 DMF。注意申报正确的 DMF 类型，并及时修正更新。

★ DMF 内容应尽量简洁，但原则上要满足用户药品申请所需要的评审信息。按照用户药品申请的特殊需求来撰写的 DMF 最有使用价值。

★可电话咨询不清楚的各种问题。

FDA 中心档案室（CDR）工作人员对其进行形式审查，确定在格式和内容上是否符合规定的要求。如有微小缺漏，DMF 管理人员会向申报者发出形式欠缺通知。最常见的问题是缺少申报声明（Statement of Commitment）。被接受的 DMF 会被输进 FDA 的 DMF 数据库，指定一个 DMF 登记号，并向 DMF 持有者发出接收通知。如果在三周内没接到 FDA 的接受通知，DMF 持有者可以电话形式向 FDA 询问。

（4）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，文件大小为 10GB 以下的 DMF 必须通过 FDA 的电子提交网关（Electronic Submission Gateway，ESG）进行提交。

（5）DMF 概述内容（Cover letter）

DMF 概述应包括如下内容：

★确认申报类型：原始或补充修正申报、DMF 类别（如是修正，注明 DMF 登记号）、以及申报科目；

★确认所支持的药品申报者（用户）名单，包括药品主办者或申报者名称、地址等；

★行政管理性信息：DMF 持有者名称和地址、法人组织总部、制造/加工设备场地、公司联系人、驻美国代理人、以及所列个人和团体的责任；

★承诺书：一份 DMF 持有者署名声明，确认 DMF 是现实的，且持有者将遵守 DMF 所述各项规程；

如果申报是修正的 DMF，还应包括以下内容：

★简述申报的（如：更新、改变配方、改变工艺或回复 FDA 申报等）；

★FDA 欠缺通知的时间和通知者姓名；

★被修正的 DMF 章节、页数；

★受修正影响用户（药品申报公司）名单。

（6）环境影响评价

第二、三和四类 DMF 申报必须包括环境影响声明：声明在 DMF 产品/制造/加工中

将遵守相应的环境保护法规。倘若必须递交完整详细的环境影响评价报告，请参考《联邦管理法》（21 CFR 25）“环境评价”一节。FDA 指导文件《环境评价准则》（Environmental Assessment Guidelines）有详细解释。

（7）DMF 授权书

授权书，即 Letter of Authorization（LOA）是由 DMF 持有者授权另一药品申请者，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，以支持其药品申请有关材料的质量保证。授权书必须一式二份包括在 DMF 中。授权书中应描述所授权的特定厂商和特定产品。

授权书内容包括：日期、DMF 持有者名称、DMF 登记号（如已知的话）、授权参阅的药品公司名称、DMF 牵涉的特定产品名称（这点对包含了众多产品的庞大复杂的三类 DMF 特别重要）、所参阅的 DMF 章节页数、以及确认 DMF 是现实的，承诺将遵守 DMF 所述各项规程，授权人姓名、职称及签名。

DMF 持有者还必须将授权书复本呈交用户（药品申报者），由药品申请（IND，NDA 和 ANDA 等）者包括在其申请中。如果药品申报者拥有 DMF 知识产权，即自己是 DMF 持有者，也应该在 DMF 中递交授权书，其内容与第三方 DMF 持有者的授权书无区别。FDA 药品审评官员仅根据用户的复本向 DMF 档案室提取资料审查。

（8）DMF 用户名单

联邦管理法（21 CFR 314.420 d）要求 DMF 包含一份用户名单，列出授权 FDA 参阅其 DMF 的所有药品申报公司。DMF 持有者必须在每年向 FDA 申报的年报中更新此名单，并注明每个在年度年报中被撤销授权的参阅者。如果名单无变化，DMF 持有者也应递交声明，说明用户名单与前一年度相同。

4.5.2 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。第一条就是及时申报 DMF 变更情况，包括对个别用户授权的情况改变。这种修正的申报必须一式两份，并详细告知改变所对应的原始 DMF 章节部分，包括卷数和页数。DMF 持有者的职责还包括及时通知 FDA 其 DMF 持有者/厂商名称和地址的更改，驻美代理人变动等管理性信息。

4.5.2.1 指定 DMF 驻美代理人

虽然不是法定要求，但 FDA 强烈建议美国以外的 DMF 持有者指定在美国的代理人，以便于信息交流。美国境内的 DMF 持有者则不用指派代理人。

代理人的职权范围应在代理人指派信上明确指出。应注意的是用“指派”（Appointment）而不要用“授权”（Authorization）。“授权”仅用于呈交 FDA 的授权书上。DMF 的代理人不同于生产商注册（Registration）和药品登记（Listing）的代理人。当指派 DMF 驻美代理人时，DMF 持有者应在指派信上明确描述代理人姓名、地址、职权范围（行政管理和/或科学技术）。

4.5.2.2 向用户提供授权书（LOA）

DMF 持有者必须向用户提供一份授权书，允许 FDA 代表用户审查所存档的 DMF 资料。DMF 用户的临床试验申请（IND）、新药申请（NDA）或仿制药简化新药申请（ANDA）资料必须要包括 DMF 授权书复本，否则不可通过药品申请的第一道关卡--资格审核。有时由于时间紧迫的关系，会出现 DMF 和药品申请（IND、NDA 或 ANDA）同时申报 FDA 的情况，而因 DMF 资料刚刚或同时在申报，还没有得到 DMF 登记号，因此授权书上无法提供 DMF 登记号。暂时性的解决办法是先在申报 DMF 时递交没有 DMF 登记号的授权书，注明主题、持有者名称和 DMF 申报日期。当获得登记号后再递交更新的授权书。

4.5.2.3 向用户报告 DMF 变更

DMF 持有者必须及时通知用户（药品申报者）DMF 的变更情况，包括技术和管理方面的改变信息。特别要强调的是，及时通知原料药 DMF 改变对用户来说事关重大。因为按照 FDA 规定，DMF 的改变根据性质和产生的影响不同，有不同的申报级别，各级别对制剂的批准在时间上有很大区别。例如，对药品质量不存在潜在影响的改进可在年度报告中通知 FDA，对产品有潜在影响的一般改进必须提前 30 天向 FDA 报告，而较大的改进则必须事前获得 FDA 允许后方可施行。因此 DMF 用户（药品申报者）需要一定的时间，根据 DMF 改变信息而作出相应的申报决策和生产计划。

许多微不足道的小改进没有必要申报 FDA 或通知用户。如果是属于年报级别的改进，应包括在 DMF 年报里或申报修正，并通知用户年报性变化。如果是属于“已生效的变更”（CBE）级别或“预批准级补充”（PAS）级别的改进，DMF 持有者应向 FDA 申报修正（Amendment），并通知用户修正类别。

在药品制剂被批准上市后所作的化学生产控制（CMC）改进被称为是“批准后变更”（Post Approval Change）。例如：辅料和组成（Ingredients and Composition）改变、生产和加工场地迁移、制造方法程序改进、产品规范改进、包装系统变更、标签改变、其他改变和多项改变等。

FDA 对批准后变更有严格详细的控制和申报程序规定。药品批准后变更的申报根据该

参数变化对药品潜在影响程度的大小划分三类：主要变更、适当变更、和微小变更。

4.5.2.4 DMF 年度报告

DMF 持有者应每年通过驻美代理人向 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。

如果 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 仅仅是将 DMF 列入“不活跃类”，甚至根据程序将其 DMF 关闭。其所涉及的药品申请将会受到延误。FDA 此种做法是利用所涉及药品公司来牵制 DMF 持有者遵守法规。

4.5.2.5 DMF 转让

如果 DMF 转让他人，原 DMF 持有者应向新持有者提供书面转让书，并发函通知 FDA 该所有权的转让。通知函上应注明生效日期、提供新持有者公司的名称和地点、以及转让方负责人姓名、职务、并签字。新的 DMF 持有者也应向 FDA 发函接受 DMF 的转让、更新 DMF 信息，并承诺履行所有前任 DMF 持有者的责任。

4.5.2.6 DMF 关闭

当 DMF 持有者希望终止 DMF 时，应向 FDA 呈报说明终止理由的申请。申请上应声明已履行了所有 DMF 持有者责任。

如果 DMF 没有更新，或没有按时递交年度报告，包括年度中的 DMF 改变情况和授权 FDA 评审的用户名单，FDA 可以自行解决关闭 DMF，但 FDA 会在关闭之前通知 DMF 持有者。应注意的是 DMF 持有者递交授权书（Letter of Authorization）不能算更新申报。

原料药的生产，无论是通过化学合成、发酵、或是分离，通常都始于粗原料；原料药的制造加工过程一般牵涉到极其复杂的化学反应和工序，变形到中间体，最后得到适用于人用药品的原料药。制造加工的过程中由于各种原因必然会使成品原料药中包含少量的各类杂质，影响药物的功效，甚至毒害集体。为保证药品的安全有效，药品监管部门必须对原料药的质量进行严格的控制。

原料药供应商要解决的主要问题有：一是要遵从 cGMP 标准生产，二是要有 DMF 申报。对于准备进入国际市场的中国原料药企业来说，首先必须通过现行的药品生产质量管理规范（Current Good Manufacture Practice, cGMP）认证，这是医药产品进入国际市场的先决条件。一种原料药（API）的生产和经销要经过研发、小试、中试、工业生产、DMF 申报、用户药品申请、以及产品上市后法规的遵守等一系列程序。原料药 DMF 文件（二类 DMF 文件）主要面对以下三类客户：专利药公司（品牌或创新药）、仿制药

公司、以及小型医药研发公司。

4.6 植物性产品的管理

植物产品的用途极广，可以是普通食品、食品添加剂、药品、医疗器械或化妆品。基于产品的性质不同，其各类的法规管理政策也不同。根据《食品、药品和化妆品法》，产品的预期用途决定了产品的属性，因此其标签说明、广告宣传及任何文字生命则成为产品定性的重要依据（21 CFR 201.128）。

4.6.1 植物性产品相关法规

目前，与植物产品有关的主要法规和指导文件有：

- ★《食品、药品和化妆品法》
- ★《营养标签与教育法》
- ★《膳食补充剂保健与教育法》（DSHEA）
- ★《联邦管理法》
- ★《植物药产品指南》

4.6.2 膳食补充剂的标签要求

依据《膳食补充剂保健与教育法》（DSHEA）要求，某些信息一定要显示在膳食补充剂的标签上。

- 1、完整的组成成分补充剂数据表（Supplement Facts），以鉴别产品中所含的主要成分；
- 2、对各主要营养成分、厂商建议的每份摄入量、日摄取量和百分含量；
- 3、产品所含的其他非营养性饮食成分，即各种添加剂或辅料，如：明胶、淀粉、食用色素、稳定剂、防腐剂、调味料等；
- 4、如成分源于植物，列出所取植物部分的名称，例如维生素 C 来源的玫瑰果；
- 5、提供使用声明和营养支持内容；
- 6、注明“Dietary Supplement”（膳食补充剂）；
- 7、制造商细信息（如：生产商、包装商和批发商名称和地址），以及包装内的产品总量。

制造商有责任保证标签上补充成分表和辅料单上列举项目的准确性、这些成分的安全，以及产品包含内容及含量与标签所称相符。

膳食补充剂往往具有强身保健作用，因而标签上的产品功能声明对这类产品来说极为重要。FDA 对膳食补充剂标签的产品功能声明有严格的规定，即所允许产品的功效声

称有三类：营养含量声称（Nutrient Content Claims）、保健声称（Health Claims）、以及改善人体功能结构声称（Structure/Function Claims）。制造商必须保证产品用途和效益声称有事实根据为基础、属实和不具误导成分。

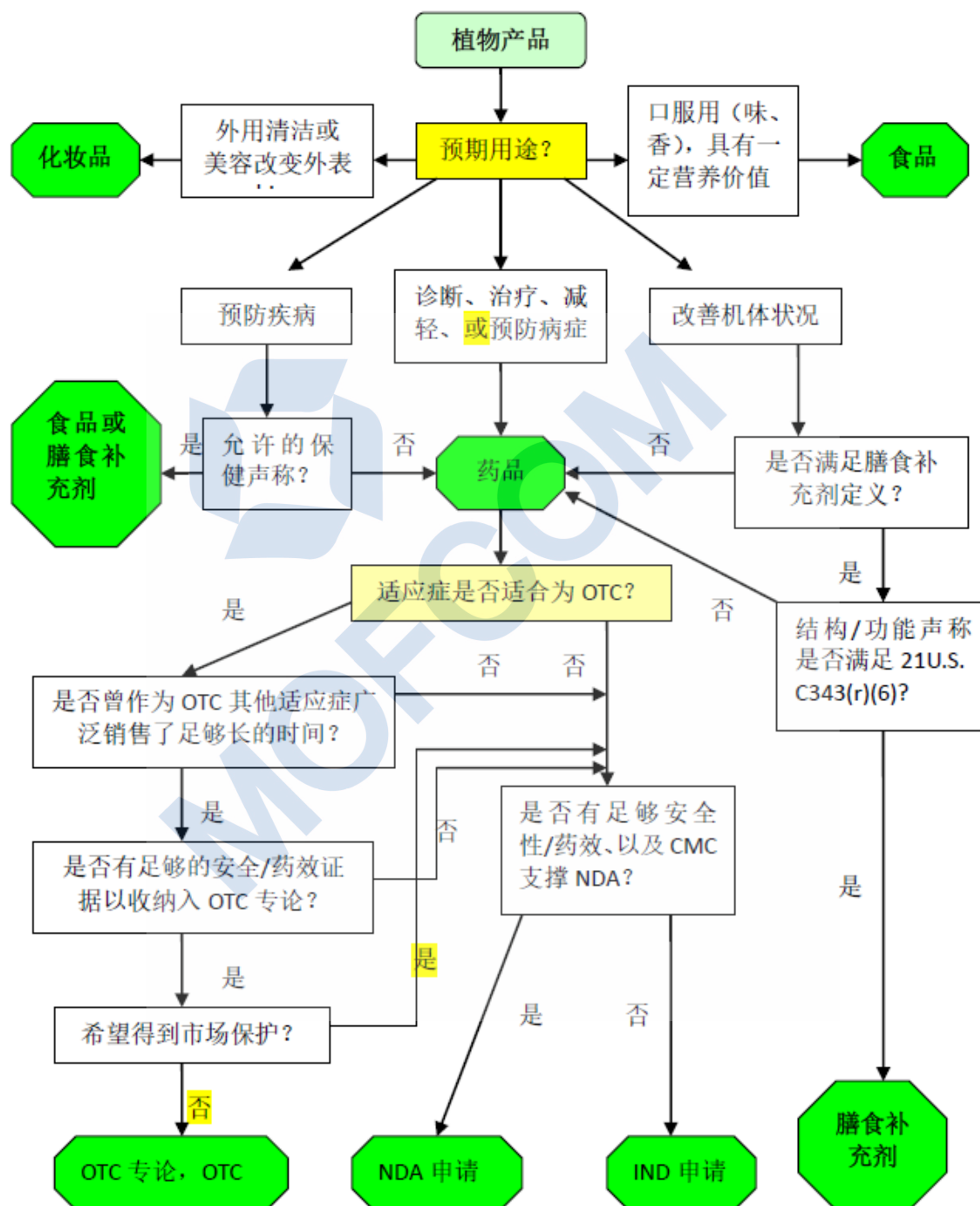


图 17: FDA 对植物性产品定性和审批流程

5 欧盟药品注册技术要求

5.1 欧盟概况

欧洲联盟（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 2019 年 11 月，欧盟共有 28 个成员国，人口超过 5 亿，是世界上最大经济实体。2018 年我国和欧盟医药贸易额达到 398.7 亿美元。

欧洲理事会（European Council），即首脑会议，是欧盟的最高权利机构，由成员国国家元首或政府首脑及欧盟委员会主席组成，欧洲理事会主席由成员国选举产生，任期为两年半。欧盟理事会（Council of the European Union），即部长理事会，主席由各成员国的代表轮流担任，任期半年。它是欧盟最高决策机构，分为由各成员国外长组成的总务理事会和由农业、财经、科研、工业等部长组成的专门委员会。

欧洲议会（European Parliament），是欧洲联盟的执行监督和咨询机构，在某些领域有立法职能，并有部分预算决定权，并可以三分之二多数弹劾欧盟委员会，迫其集体辞职。全体会议在斯特拉斯堡和布鲁塞尔举行，委员会会议也设在布鲁塞尔举行，会议秘书处设在卢森堡；自 1979 年起，欧洲议会议员由成员国直接普选产生，任期 5 年。

欧盟委员会（European Commission），是欧洲联盟的常设机构和执行机构。负责实施欧洲联盟条约和欧盟理事会做出的决定，向理事会和欧洲议会提出报告和立法动议，处理联盟的日常事务，代表欧盟对外联系和进行贸易等方面的谈判等。在欧盟实施共同体外交和安全政策范围内，只有建议权和参与权。根据《马斯特里赫特条约》，自 1995 年起，欧盟委员会任期为 5 年，设主席 1 人，副主席 2 人。该委员会由来自不同成员国 28 名代表组成。欧盟委员会主席人选由欧盟各成员国政府征询欧洲议会意见后共同提名，欧盟委员会其他委员人选由各成员国政府共同协商提议。按此方式提名的欧盟委员会主席和其他委员须一起经欧洲会议表决同意后，由欧盟成员国政府共同任命。

5.2 欧盟的医药管理制度及机构

5.2.1 欧盟的医药管理法规

欧盟药品管理法规大体由三个层面组成：

第一层面是指法令和法规，它们由欧洲议会和欧盟理事会颁布实施，少部分由欧盟委员会颁布实施。法令是欧盟用于建立统一药事法规的法律框架，各成员国需要立法将

其转化为本国的法规后执行。

第二层面是由欧盟委员会依据有关法令和法规而颁布实施的药品注册监督管理程序和 GMP 指南。

第三个层面是由欧洲药品管理局颁布实施的一些技术性指南和对一些法规条款作出的技术注释。

现行欧盟药品管理法规分为 10 卷：

(1) 人用药品法令、法规。

(2) 人用药品注册管理办法-申请人须知。此卷分为三部分，一是上市许可证申请程序，二是注册申请卷宗的格式及内容，三是注册法规的指南文件。

(3) 人用药品指南书。包含六部分：一是质量部分；二是生物制品部分；三是非临床部分；四是临床有效性和安全性部分；五是综合事务部分；六是植物药指南部分。

(4) 人用药品及兽药的 GMP 指南。包括三个部分和 19 个附录，这三部分分别为：一是药品 GMP 基本要求，共 9 章；二是活性成分作为起始物料的基本要求；三是 GMP 相关文件。另外 GMP 相关的一些其他文件也包含在本卷中，如 GMP 检查程序及以包含 EU 格式和程序的信息更新交流，GDP 等。

(5) 兽药法令法规。

(6) 兽药注册-申请人须知。

(7) 兽药指南。包含四部分：一是质量部分；二是安全性和残留指南；三是有效性部分；四是免疫性产品指南。

(8) 最大残留限度。建立以禽畜食品中兽药最大残留限度标准。

(9) 药品安全的持续监控。

(10) 临床试验。

欧盟的药品管理法规体系比较复杂，新法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。

5.2.2 欧盟药品监管制度

5.2.2.1 药品审评程序

药品要在欧盟注册上市，就要经历药品审评程序。

药品在欧洲经济区上市可通过两种方式进行，国家授权方式和集中授权方式。集中授权方式即“集中程序”，即药品通过 EMEA 的上市许可后，即可在所有欧盟成员国上市，对应的审批程序是针对整个欧盟市场的“集中审批程序”。国家授权方式对应的注册程序

包括“非集中程序”、各成员国之间的“互认程序”和成员国自主的“成员国审批程序”。

（1）集中审评程序（Centralised Procedure, CP）

集中审评药品范围：包括所有生物技术及其它高科技工艺制备的人用药品和兽药产品；治疗艾滋病、肿瘤、糖尿病、神经退化（痴呆症）、自身免疫疾病及其他免疫障碍及罕见病的包含新活性成分的人用药物；用于促进动物生长、增加动物收益的药品；根据 Regulation (EC) No 141/2000 定义为孤儿药的药品；不适用于 Regulation (EC) No 726/2004 Article 3(3)的基因药物。上述以外的其它创新药物，企业也可向欧洲药品审评管理局递交集中审评申请。

符合上述规定的药品申请人要想一次注册药品投放整个欧盟市场，应将注册申请直接递交“欧洲药品审评管理局（EMA），由其下属的“人用药品委员会（CHMP）”或“兽用药品委员会（CVMP）”进行评价。这两个委员会每月召开一次会议。

企业上报申请材料后的审评程序如下：

上市许可证申请所有材料送交审评人员（正、副审评员，此两人由欧洲药品管理局主管科学委员会指定）及 EMEA，整个审评过程的协调和审评报告草案起草由审评人员负责。他们自行或召集其它专家共同完成审评后，起草出评估报告的草案。期间，审评员要就报告中的说明及提到的缺陷与申请人沟通，并对注册申请人的答复进行评估，并将有关材料送人用药品委员会或兽用药品委员会讨论。解决有争议的意见和问题后，起草最终评估报告。审评工作完成后，EMA 制作初稿意见，而后由 CHMP 采用并作出授权与否的决定。集中审评的期限是 210 天。具体审评日期及安排请参阅本章第四节。

集中审评程序批准的上市许可证的有效期为 5 年。申请人要在许可证失效前的 9 个月提前提出延期申请。

（2）非集中程序（Decentralised Procedure, DCP）

申请可递交到一个或多个成员国，当一个成员国正在对其进行审查，则其自动成为“参照国（Reference State）”，其余成员国可将其暂时搁置，等待参照国对该产品的详细评估报告，并在 90 天内审核、承认参照国的决定，并颁发产品特性概述相同的上市许可证。或者，将申请同时递交到多个拟上市成员国，并选择其中一个作为参照国，其余成员国根据参照国的评估报告进行审核，做出上市许可的决定。如有国家不同意参照国的批准意见时，它们可以要求欧洲药品管理局的人用药品委员会或兽用药品委员会进行仲裁。

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

1998 年 1 月 1 日起,当药品在第一个批准注册的国家以外的某一个或多个欧盟成员国上市时,就必须执行互认程序。欧盟成员国互认程序适用于大多数常规仿制药品。欧盟成员国任何国家的上市许可证可作为向其他欧洲国家申请互认的支持性文件。

互认程序是基于互认协议(Mutual Agreement)的,可分为两个阶段,第一阶段为递交申请和受理,第二阶段是互认审评。一个互认的申请可首先递交到其中一个成员国,此成员国则将作为参照国对申请进行审评,在获得市场授权后,参照国就需将报告的副本发往所有相关国家,相关国家可在 90 天内审核、承认参照国的决定,并颁发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时,它们可以要求欧洲药品管理局的人用药品委员会或兽用药品委员会进行仲裁。一旦委员会做出决定,它对所有相关成员国都具有约束作用,相关成员国必须根据这一决定撤销、颁发或变更上市许可证。如果成员国存在严重分歧,使委员会难以做出决定时,则可由欧盟理事会做出决定。

(4) 单一成员国审评程序(National Procedure)

如果药品只销往某一成员国,则执行单一成员国审评的程序,这种情况比较少,手续相对简单。

5.2.2.2 检查制度

欧洲药品管理局下设检查处,它是人用和兽用二类药品检查的协调机构。根据欧盟法规要求,检查处负责人用药品委员会或兽药委员会药品注册申请相关的 GMP、GCP、GLP(统称 GXP)检查或相关事宜的协调工作,以确保符合 GXP 及质量保证系统的要求。欧洲药品管理局没有自己独立的专职检查员,现场检查由各成员国的专职检查员承担。欧盟检查的特点是检查与产品注册的批准从制度上形成一个整体,批准前检查是集中审评产品注册的先决条件。

GXP 检查具有以下目的:

- (1) 检查并确认注册申请中所提供资料是否可靠、准确并符合 GCP 的要求--资料获取方式合理、合法;
- (2) 检查并确认符合 GMP、共同体的法律、法规;
- (3) 系统审核质量体系的运作并检查申请人的具体文件和记录,深入了解质量体系的实施情况;
- (4) 调查正副审评员在资料审评中提出的各种问题;
- (5) 调查审评报告中提到的各种缺陷项;
- (6) 检查并确认临床 GCP 的监视情况并符合要求;

(7) 创造检查员和企业共同提高的机会。

欧盟检查大体由四部分组成：**GMP**、**GCP**、**GLP** 和药品安全持续监控检查。

A、**GMP** 检查

在欧洲，一个新药申请上报后，要求进行 **GMP** 检查。如是欧盟范围内的企业，由其主管药品管理部门进行检查；欧盟以外的企业，由进口药品所在国家的药品主管部门进行检查。特殊情况下，该部门也可委托欧盟进行检查；如系互认协议所在国的企业，欧盟药品主管部门一般认可欧盟或互认协议方进行检查的结果。欧洲药品管理局不进行 **GMP** 检查，凡属集中审评的药品，由成员国以欧洲药品管理局的名义进行检查，有进行 **GMP** 检查的主管部门出具 **GMP** 证书，或将不符合 **GMP** 的信息输入欧洲 **GMP** 数据库。因此，经欧盟成员国药品监管部门 **GMP** 检查合格的企业，即可认为符合欧盟 **GMP** 标准。

欧盟法规并不强制要求对原料厂进行定期的 **GMP** 检查，使用符合 **GMP** 要求的原料药是制剂生产企业的责任。

B、**GCP** 检查

包括批准前的 **GCP** (临床试验规则) 检查，即检查并确认符合临床试验规范的要求，上报的临床试验资料有效。这种检查可能事出有因，也可能是随机的。批准后的 **GCP** 检查，主要包括扩大适应症在内的第 2 类变更；特殊监护责任、跟踪措施或药品安全持续监控责任的履行情况。

C、**GLP** 检查

主要是对是否符合 **GLP** (药品非临床研究质量管理规范) 原则进行检查，包括人用药品和兽药的各种注册申请的 **GLP** 检查。检查形式主要是调研性审计，个别情况下对设施进行审计。

D、药品安全持续监控的检查

为确保集中审批产品销售许可证持有人履行药品安全持续监控的责任，人用药品委员会可要求进行药品安全持续监控的检查，其目的是确认销售许可证持有人有适当的人员、系统、设施，能满足对集中审批产品的安全性进行有效监控的要求；确保药品安全持续监控系统的运行符合要求；检查集中审批产品上报资料中有关安全的信息是可信的，准确的，可排除检查前存在的各种顾虑；帮助销售许可证持有人不断改进；改进检查结果，强化管理措施。检查可能是常规的，也可能是某种原因造成的突然检查，检查结果将发给销售许可证持有人，企业可对检查报告的内容作出说明。

5.2.2.3 《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，根据欧洲条约理事会的决议，创办了《欧洲药典》，以使这些国家的药典（制剂及其组分的质量标准）标准化。1999 年秋，《欧洲药典》的签名人有 26 位。《欧洲药典》的专论也成了法规强制执行的标准。《欧洲药典》的附录是至今世界药典中最全面、最完善、也是最先进的。第九版《欧洲药典》于 2017 年 1 月 1 日起生效。第十版《欧洲药典》于 2019 年 7 月发布，并将在未来 3 年更新 8 个增补本。第十版的新文本和修订文本将于 2020 年 1 月 1 日正式生效。

欧洲药品监督管理局起草出版《欧洲药典》，并向生产企业提供《欧洲药典》的对照品和标准品，以使制药企业能够检测在欧洲生产并销售的药品质量，以及由欧洲出口药品的质量。

5.2.2.4 药品流通监管制度

欧盟于 1994 年提出《人用药流通质量管理规范指南》，最新版为 2013 年 3 月出版发行的版本（即 2013/C 343/01），共包括 11 个部分，分别为质量管理、人员、厂房及设备、文件系统、操作、抱怨退货造假嫌疑以及召回、外包活动、自检、运输、经销商要求以及条例说明。要求药品商运行的质量体系要确保销售的药品按照共同体法律得到批准，确保药品的储存条件、包括运输过程始终处于监测状态，确保药品避免受污染或污染其他产品的情况，确保所储存的药品应有适当的周转率，确保储存地点应当安全和稳固等。

5.2.2.5 药品说明书、标签和广告制度

为推进合理用药，欧盟于 1992 年批准了 4 项法令，对药品说明书、标签和人用药品广告等进行了规范。在标签和药品包装说明书方面，它要求在药品的外包装上表明鉴别产品的所有信息，包括名称、剂型、容量、被批准单位名称和地址、批准文号和批号，组分、辅料、给药方法及某些重要的警告事项。标签必须清晰易读，内容完整且不能拭除，并采用市场所在国的一种语言。应在药品包装内放置药品说明书，除非说明书上的所有信息在药品外包装或内包装容器上已有明确表述。说明书也要采用市场所在国的一种语言。

人用药品广告管理分为非处方药和处方药两类。非处方药在柜台购买，大部分非处方药可以对公众做广告。处方药的广告范围则限于医生、开处方人员及药师等健康从业人员。

欧盟禁止其成员国对只能凭处方才能获得的药品、含有精神治疗作用的药物或麻醉

品的药品做广告。符合报销条件的药品也不得做广告。此外，法令还列出了一组适应症，规定在对公众的广告中不得提及这类适应症。

5.2.2.6 药品安全的持续监控制度

欧盟理事会法令要求成员国建立药品持续的安全监控系统，以收集药品不良反应的信息，对药品的各种副反应进行评估并在必要时采取措施。

企业也必须建立并实施药品持续安全监控报告系统，以便必要时采取适当的措施。当怀疑出现危及公众健康的情况时，公司可向人用药品委员会的审评人员或相关成员国发送紧急安全报告书，并立即采取措施变更、召回或暂停使用该药品。欧盟委员会可能对集中审评程序批准的产品采取紧急安全措施。集中审评程序药品的持续安全监控资料由欧洲药品管理局输入“欧洲药品不良反应监管网”。

5.2.3 欧盟的医药管理机构及其职能

5.2.3.1 欧盟委员会企业理事总会

欧盟负责制药行业总体事务的机构是欧盟委员会企业理事总会下属的药品部。其工作目标是高标准地保护公众的健康，建立一个统一的欧洲药品市场，创造一个稳定且可预见的药品创新环境。药品部的职能是在现实条件下，保持、更新并简化欧盟药事法规；起草新的法规；支持各成员国上市许可证决定的互认；确保药品有适当的标准，保护消费者权益；提供立法指南，保证欧盟相关法规的良好执行。药品部通过对批准药品及药品监督提出授权提议、对禽畜类食品中兽药最大允许残留规定提出授权提议、起草执行欧盟规程的详细指南等方式加速决策过程。药品部的对外政策是促进与 ICH、VICH（兽药注册技术要求国际合作协调会）国际标准及《欧洲药典》一体化进程；和第三国就互认协议进行谈判、磋商；促进欧盟候选国家加入。药品部还负有信息技术方面的任务，通过建立远程信息处理网、追溯系统、药品不良反应监测报警及价格的数据库，促进药品主管部门的合作，加速制药行业内部及对公众的信息传播。

5.2.3.2 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（EMA），总部设在伦敦，EMA 于 1995 年 1 月 1 日正式开始运作，其职能是：负责协调提交到委员会的药品科学评价意见，在欧盟内监督药品使用的安全性和有效性，协调、监督、检查 GMP、GLP、GCP，并在欧盟内部促进科学技术的发展和交流。2004 年 4 月 30 日（EC）No.2004/726 法令中，将 EMA 更名为 EMA，但 EMA 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。

管理委员会是 EMA 的总体管理机构，具有监督职能，负责执行理事的任命，以及整个 EMA 体系的计划、预算等工作事项。委员会服务于公共利益，不代表任何政府、组织和部门，由 36 名成员组成，其中包括每一个欧盟成员国的代表(共 28 个)、欧盟委员会的 2 名代表、欧洲议会的 2 名代表、患者组织的 2 名代表、医生组织的 1 名代表、兽医组织的 1 名代表。

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。

(1) 人用药品委员会 (CHMP)

人用药品委员会是欧洲药品管理局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 根据欧盟法律 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。

(2) 兽用药品委员会 (CVMP)

兽用药品委员会是欧洲药品管理局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。

(3) 罕用药品委员会 (COMP)

罕用药品委员会是欧洲药品管理局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。罕用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。

(4) 草药委员会 (HMPC)

草药委员会是欧洲药品管理局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。

(5) 药物警戒风险评估委员会 (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。

(6) 先进疗法委员会 (CAT)

先进疗法委员会是根据欧盟新兴医疗产品条款(Regulation (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。所有的 ATMPs 都由 EMA 集中许可,它们受益于单一的评估和许可程序。在 ATMPs 的审评过程中,CAT 会对每一个 ATMP 申请准备草案意见,然后送交给 CHMP,CHMP 在此基础上给 EC 提供批准或拒绝上市许可的建议,最后由 EC 做出最终决策。CAT 还参与 EMA 针对研发 ATMPs 的 SMEs 的质量和临床试验认证,并就 ATMPs 的分类提供科学建议。

(7) 儿科委员会 (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、编列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,等等。

(8) 中小企业办公室

向中小企业提供具体帮助的专职机构。

5.2.3.3 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,包括人用、兽用药物完整的统一的法规,使得欧盟成员国成为欧洲药典的成员;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，其缩写未变，仍为 EDQM。EDQM 主要负责《欧洲药典》委员会的技术秘书处；《欧洲药典》的起草、出版发行；制备并提供《欧洲药典》化学及生物参照标准品并对其进行监控；《欧洲药典》专论的适用性认证（CEP）；官方药品检验所的网络协调以促进成员国之间的合作及数据共享。

5.2.3.4 欧盟主要成员国药品审批组织机构及职能

以上从欧盟的层面对 EMA 的组织结构、职能及联系方式进行了介绍，但欧盟各成员国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、英国的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：

1) 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。

2) 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。

3) 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。

4) 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。

可以认为，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：（1）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要有书面备案。（2）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。（3）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。

（2）法国

法国卫生安全与健康委员会 AFSSAPS 是法国卫生部所属的医药产品管理机构。该委员会创建于 1998 年，前身是法国药品管理局，改建后职能从药品管理扩大到对所有与人有关产品的管理，如药品、医药原料、医疗设备、血液制品、人和动物源性产品、基因产品、药用营养食品以及化妆品等。在法国，医院、医生以及药店的开业经营归法国卫生部直接管理。

AFSSAPS 内部设有 9 个委员会和 2 个专家组。委员会包括：上市许可证颁发委员会、国家药物警戒委员会、国家麻醉剂和精神类药物委员会、试剂注册咨询委员会、国家医疗设备警戒委员会、国家美容化妆委员、国家药典委员会、药物和健康相关产品广告传播监管委员会和药品报销透明委员会。专家组包括：生物医学研究专家组和病毒类药物安全专家组。其中药典委员会与许可证颁发委员会负责药品标准审核并颁发许可证。

AFSSAPS 的职责是：（1）独立地管理药品和卫生健康产品，确保生产、试验、使用和检验时的科学权威性和管理的有效性。（2）针对有关药品和卫生健康产品的生产、试验、使用和商品化，参与各个环节的法律法规实施。（3）负责发放药品的上市许可证。AFSSAPS 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：（1）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 AFSSPS 的批准，医药产品需要通过 BPF（即 GMP）认证。

（2）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。（3）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 AFSSAPS 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）英国

英国允许同一个产品既归入药品，也归于食品，特别是植物制剂。如果归于药品，就按药品管理。英国的药品监管机构是药品及医疗产品管理局（MHRA），它是在 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）合并而成的，是设在卫生部下的执行机构。

MHRA 的职能范围包括：评价人用药品的安全性、质量和疗效，并审批在英国的销售和供应；监督审计医疗器械生产商的英国指定机构；运行用于报告、研究和监测药品不良反应、与医疗器械、血液和血液制品有关的不良事件的警戒与其他系统，采取必要措施保障公众健康；运营医疗器械主动合规计划；运营质量监督体系，抽样和检测药品，解决质量缺陷、监督进口的未获批药品的安全性和质量，调查互联网药品销售和可能的药品造假；监管药品和医疗器械的临床试验；通过检查，监控和确保遵守与药品和器械相关的法定义务，在必要时采取行动；推进药品和医疗器械安全使用规范；管理临床规范研究数据关联服务（CPRD）和英国药典，帮助制定医疗器械性能标准；对药品和医疗器械提供科学、技术和监管建议；向公众和专业人士提供可就治疗药物选择开展知情对话的权威信息。

中草药大多以食品的形式进入英国，由于英国对食品安全性控制极为严格，部分中药材被限制进入。同时，如果中药作为有健康声明的保健食品，则应向 COMA 申请审批。COMA 负责有关食品政策中有关医学作用的审查。英国政府于 2014 年 5 月全面实施中成药禁售令，英国市场上的中成药（未注册的）存货全部下架，这给英国中医药业带来巨大影响，华人对此高度关注，并担心此禁令将波及整个欧洲。

（4）其他部分欧盟成员国介绍

1) 比利时

公共卫生和环境部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订食品、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评审和检查；此外，如果该产品来源于植物，或者是农产品，农业部亦有检查的权力，包括对植物保护、生药原料检查、农药残渣含量、食品标签等进行监督和检查。此外，经济事务部对产品进入市场亦有监督和检查的权力。

2) 丹麦

丹麦负责药品管理的是卫生部下属的丹麦药品局。负责食品管理的则有卫生部的食品处、环境国家食品局及农业部的食品处。这些机构按食品法在各自授权范围内管理食品和药品。

3) 爱尔兰

爱尔兰药品管理机构是国家药品管理局，为卫生部公共卫生署的下属机构。1996年后被爱尔兰药品委员会（IMB）取代。IMB 负责药品的审评，执行欧共体有关药品法规（65/65/EEC）以评价植物药制品。

4) 意大利

意大利卫生部负责药品的审批及管理，执行欧盟药品管理法。中草药在意大利归属健康食品或营养品，意大利政府按欧共体 89/398/EEC 法令对其进行管理。

5) 卢森堡

卢森堡的药品食品管理机构为卫生部。具体执行机构为国立卫生试验室。药品由医药部的药物处管理。此外，农业部的兽医服务署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，卢森堡认可其他欧盟成员国的市场授权。卢森堡国立卫生试验室有医用植物的清单，但这些植物制剂不作为药品，不标示治疗说明，作为食品管理。

6) 荷兰

荷兰药品管理机构为荷兰药审局。荷兰执行欧共体食品法 92/99/EEC 有关条令，并由 Warenwet 商品法对其作适当的补充和调整。在植物药方面，执行 65/65/EEC 法令，作为药审指导原则。

7) 葡萄牙

药品在葡萄牙归属卫生部下属的国家医药局管理。按葡萄牙法律，植物制剂不属于药品，无特别的法规。由植物制成的健康食品，按食品法规管理；某些已注册的植物药按化学药的药品法管理。葡萄牙执行 93/39/EEC 医药法规，并将其收入到葡萄牙药品法中。

8) 西班牙

西班牙药品管理由卫生部药审局负责，执行 93/39/EEC 欧共体药品法。同时，由皇家法令 767/1933 及 1995 年 12 月 7 日颁发的 2001/1995 皇家法令体整案对它进行补充和调整。植物制剂可归入食品类（例如进口中药），按食品法管理，亦可归于草药，按专业药物管理或者传统植物药管理。植物制剂作为药品需要在卫生部药审局注册，按药品法管理。皇家法令附录 I 中所列植物制剂，则不需要注册，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。

5.3 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，将在本书中作详细介绍。

5.3.1 完整注册申请

5.3.1.1 全套资料申请

按照第二节中所描述的任何一种审批程序进行药品上市申请时，如果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。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：

- 1、理化等药学或微生物试验；
- 2、药理学和毒理学试验；
- 3、临床研究。

上述试验结果均应包括申报资料中。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：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，分别为模块 1、2、3、4 和 5。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。全套资料的申请必须提供上述五个模块资料。这五个模块资料基本同于我国新药注册所需要的申报资料。我国新药注册的上报资料由四部分组成，和欧洲申报资料相比较，我国没有上述申报资料项目中的“模块 2、研究内容概要和综述”，虽然我国的药品申报资料没有将这一部分内容作为一项申报资料目录列出，但其内容均包括在医学、临床前药理毒理和临床研究等三部分申报资料中了。

5.3.1.2 固有应用药品的申请

具备下列条件才被认为“固有应用”的药品：

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

这里还要回答一个问题：既然已经作为药品广泛地使用已长达 10 年之久，那么为何还要向药品管理部门申请上市许可呢？在欧洲药品市场上，有两类药品有可能属于“固有应用”的产品：1、已超过专利期的药品或非专利药品；2、在欧盟不少国家也像中国一样，也有相当数量的传统药品（包括传统草药）。这些传统药品在这些国家颁布药品注册管理法规之前便已广泛长期地使用和合法地存在于市场上。这类药品虽在市场作为医药产品而销售、使用，但它们并未经药品管理部门审批而成为“上市许可”的医药产品。一些欧盟有关药品法规文件明确指出，“医药产品”并不等于“上市许可的医药产品”。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，一般清苦抗类药品多采用于前两种方式。其申报资料如下：

固有应用药品的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。关于这五部分资料的具体申报内容和要求详见本书第四

章。由于固有应用药品申请主要依靠科技文献，那么所提供的文献应当全面、准确。为了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。

在欧洲药品市场销售的一部分植物制剂便可通过固有应用药品申请途径来申请上市许可，中国的中药制剂能否按照固有应用药品进行申请尚不明确。如果中药有资格按此类申请途径在欧洲申请上市许可，那么这也是中药进入欧洲市场的一种简捷、快速的通道。这里需要解决的问题是：在中国（而不是在欧洲诸国）广泛、长期（10 年或 10 年以上）临床药用的中成药能否被欧盟药品管理部门认可为“固有应用药品”而允许采用上述文献申请途径？目前欧盟药品管理部门对此是持否定态度的，但随着 WTO“国民待遇”原则的普及和深入，再加上我国各方人员的努力，也有可能使欧盟改变态度，认可我国中成药可以作为“固有应用药品”采用“文献申请”的途径。

5.3.1.3 固定组方的药品申请

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和有关药品全方位的描述 (SPC)。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。对于植物药（草药）复方制剂，欧盟的药品管理政策法规不同于上述化学药复方制剂。欧洲各国的植物药制剂多由单味植物药组成，多味植物药组成的复方制剂较少，组成的药味多为 2 ~ 3 种植物药。因此，欧盟有关植物药复方制剂的基本要求是：其组成药味不要超过 5 味。如果 3 味或更少更容易被接受。换言之，不超过 5 味药的植物药复方制剂被欧盟药品管理部门当作为一个整体或一味药来进行审批，而不必做拆方和各药味之间相互作用的药理学试验研究。欧盟一些成员国（例如法国）还规定：如果组成植物药复方制剂的各单味药是已批准上市或被官方药典或转论所收载，

那么其组方可以按这些成员国自定的简化申请程序进行申报而不必提供药理、毒理和临床研究资料。这种情况只能按成员国程序进行申请，因为在欧盟层面上，尚未对植物药复方制剂制定如法国那样的简化注册政策。

5.3.2 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：

a) 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者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”。

b) 申请的药品与欧盟已批准的药品本质相似，该药品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要参阅另外一个“初始”的原创药品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”的审批常常与原创药品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：

5.3.2.1 原研药品具备的条件

所参考的原研药品具有完整的申报资料并按全套资料申请而获得上市许可。本文中所提到的全程序申请、文献申请或固定组方制剂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。因此，“仿制药申请”和“知情同意申请”可以参阅这类审批药品的申报资料。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，如果申请人仍是原创药上市许可证持有者，而且该原创药品在申请上市许可时，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”也可以参考原创药品的补充申请产品的申报资料。

5.3.2.2 原创药品的市场状态

主管部门必须核查：所参考的这个原创药品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，如果原创药品的“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。

5.3.2.3 简化申请的途径

原研药品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创药品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，原创药当时是采用的哪种申请程序，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。

5.3.2.4 简化申请的时机

“仿制药申请”和“知情同意申请”只能在原创药品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品同时申请上市许可。

5.3.2.5 “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品/参照药品在本质上相似”。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：

（1）原研药品 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。

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

（3）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。这种药品和参照药品相同。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创药品。

（4）“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。

- 1) 药品中的活性物质/成分在质和量上是完全相同的;
- 2) 相同的药物剂型;
- 3) 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。这种情况必须提供所申请药品和已上市药品具有相同的安全性和有效性的证据。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),可以与原研药品不同,但必须保证申请的药品与原研药品相比,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:原创药品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的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,这就是本文总是用“6 或 10 年”这一不确定的时限之缘故。

欧盟及其成员国当前的“数据保护期”(也称数据独享期)如下:

- a. 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;
- b. 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;
- c. 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;
- d. 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作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号或 Directive 2004/27/EC Article 3 中所指日期前递交的产品。根据 Directive 2004/27/EC，现行 Directive 2001/83/EC，Regulation (EC) No 726/2004，2005年11月20号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。

5.4 欧盟药品审批程序

EMA 将药品上市许可程序分成集中程序、非集中程序、互认程序和成员国程序。下面就主要申报途径作一详细论述。

5.4.1 集中程序

集中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/EC 号法规，欧盟理事会第 93/41/EC 号法令和第 2001/83/EC 号指令。欧盟理事会第 EEC/726/2004 号指令又对第 2001/83/EC 号指令有关集中程序的规定作了修订。

通过集中审批程序获得上市许可的药品，被强制性地欧盟内任何成员国中生效，即该药品可在任意一个成员国的市场自由流通和销售。因此集中程序申报是药品迅速进入整个欧盟市场最有效率、最迅捷的途径。但从另一个角度讲，集中程序申报的风险也很大。如果药品一旦经由集中程序审批但未获批准，那么该产品不仅很难有机会通过其他审批程序获得上市许可，甚至连现有的已经获得的成员国上市许可，或通过互认程序获得的一系列上市许可，都有可能受到负面影响。集中程序审批所获得的上市许可有效期为5年，延长有效期的申请必须在有效期期满前9个月递交到 EMA，在获得授权更新后，则长期有效。

5.4.1.1 集中程序审批药品的类别

欧盟理事会第 2309/93/EC 号法规明确地规定了哪些药品必须经过集中审批程序。此外尚有一部分药品可以采用集中审批程序，也可以采用其他审评程序。

EMA 将适用于集中审批程序的药品分为两大类：

第一类：生物制品（Biological Medicinal Products）

下述生物产品必须向 EMA 申请新药上市许可，亦即这类产品只能通过集中申请程

序，而不能够采用其他审批程序：（1）DNA 重组技术产品；（2）原核生物和真核生物，包括转化的哺乳动物细胞基因工程表达产品；（3）杂交和单克隆技术产品；（4）细胞治疗产品。

第二类：新药（Innovative Medicinal Product）

申报含有新活性物质的药品时，可根据申请者的意愿和要求选择集中程序申请。这表示，这类新药可以采用集中程序申请，也可以采用非集中程序申请。此类新药涉及一个新的术语：“新活性物质”。EMA 对新活性物质定义为“一种新的化学性、生物性或放射性药用活性物质”，符合以下三种情况的物质可以认为是新活性物质：

（1）已批准上市许可药品的同分异构体，或其同分异构体的混合物、复合物、衍生物，或批准上市药品的盐类化合物，其安全性和有效性与已批准上市的“母体”化学物质有着明显的差异；（2）某一生物制品已被欧盟批准为医药产品，但当其分子结构、来源物质的特性或制造过程发生明显改变时，这种变化了的生物制品属于新活性物质；（3）一种放射性核素或配体的放射药用物质，过去没有被欧盟批准为药品，或连接分子与放射性核素的偶联方式未被欧盟批准过。

根据上述定义，以下几类药品也属于上述集中审评程序中第二类“新药”范围：（1）来源于其他生物技术的药品，而且这种生物技术被 EMA 认为具有重要创新的；（2）药品给药途径：采用一种新的给药方法，该给药途径被 EMA 认为是具有重要创新的；（3）给予药品全新的适应症，该适应症被 EMA 认为具有重要的治疗学意义；（4）以放射性核素为基础的药品，同时被 EMA 认为具有重要治疗学意义；（5）从人血液中提取所制成的新药；（6）药品的制造过程（制造工艺）被认为是重大的技术改革；（7）含有新活性物质的药品，而且尚未被欧盟各成员国批准上市的人用药品。

根据组成物质特性的不同，EMA 还将所有提供审批的新药进行如下分类：（1）化学活性物质药品；（2）放射性药物；（3）生物制品；（4）植物制品。

此外，EMA 又按新药的申请目的，将集中程序审批的药品分为以下 12 类：（1）含有新的活性成分药品；（2）药品中含有以前未使用过的辅料；（3）含有新的若干个已知活性成分组成新的复方配伍制剂；（4）新的适应症；（5）新的规格；（6）新的制药工艺；（7）组分含量的定量改变；（8）药品组方中增加或去除某一（些）已知活性物质的定性改变；（9）不同的给药途径；（10）不同的剂型；（11）生物利用度的改变；（12）药代动力学的改变。

集中程序的逐步实施是欧盟对于药品管理的大趋势。欧盟加强药品管理的方式主要

体现在要求实施集中程序的药品范围在扩大。EEC/726/2004 法规又明确规定，至 2005 年 11 月 20 日，适应症为艾滋病、癌症、神经退行性疾病和糖尿病的药物必须按照集中程序申请；至 2008 年 5 月 20 日，适应症为病毒性疾病、自身免疫性疾病以及免疫相关疾病的药物必须按照集中程序申请。

5.4.1.2 集中程序流程

采用集中程序的申请者应直接向 EMA 提出药品上市许可的申请，EMA 在对药品进行审评后，向欧盟委员会提出倾向性意见，欧盟委员会依据此意见决定是否给予该产品欧盟层面上的上市许可证。集中审批的具体程序分两个阶段：

(1) 申报资料的审评阶段；(2) 审评结论形成阶段。

表 24：欧盟集中申请程序审批时间表

天数	评审活动
1	审批程序开始
70	CPMP 成员及 EMA 接受（协助）报告起草人的评估报告，报告起草人同时把无保密部分的评估报告送交申请人（说明报告尚不代表 CPMP 态度）
100	（协助）报告起草人，其他 CPMP 成员及 EMA 接受 CPMP 成员的审评意见
115	CPMP 成员及 EMA 接受（协助）报告起草人列出的有关问题草案（包括综合结论、对科学数据）的总的看法；（协助）决议起草人向 CPMP 递交仍然存在的问题表（内部使用）
120	EMA 交给申请人问题表，综合结论及对科学数据的总看法，（如需要，包括协助报告对最初评估报告最新见解说明）（等待回复时间不计算在审批时间内）
121	递交回复，重新开始计算日程（在每年的 11 个法定日）。递交彩色样品模型，每个代表性样品都要有每个成员国或语言组成的封面
150	CPMP 及 EMA 收到（协助）报告起草人对一般性答复的评估报告
170	CPMP 成员向（协助）报告起草人反馈评估意见的截止日
180	CPMP 对是否要求申请人做口头解释的讨论及决定。如需要口头解释，审批日程表将暂停，让申请人准备口头解释
181	口头解释（重新开始日程）
185	申请人向（协助）报告起草人、EMA 及其他 CPMP 成员递交最后的英文药品特性概要（SPC）草案，包括包装式样和标签
210 天之前	CPMP 意见和 CPMP 评估报告
提出意见的最迟 5 天	申请人向 EMA、CPMP 成员递交 SPC，包装式样和标签的译文

提出意见的最迟 15 天	申请人在接受 EMA 和 CPMP 意见后准备最后修改 SPC、标签及包装议会
提出意见的最迟 20 天	申请人向 EMA 提交有所有 EU 成员国官方语言的 SPC、标签及药品说明书的最后译文、还要递交包括所有成员国的彩色样品最终样式
240 天前	CPMP 最终的评估报告交给申请人、欧盟委员会和成员国
300 天前	EPAR (European Public Assessment Report, 欧洲公众评估报告) 与 (协助) 报告起草人 CPMP 及公司的最后磋商 (保密部分)

5.4.2 非集中程序

申请可递交到一个或多个成员国，当一个成员国正在对其进行审查，则其自动成为“参照国 (Reference State)”，其余成员国可将其暂时搁置，等待参照国对该产品的详细评估报告，并在 90 天内审核、承认参照国的决定，并颁发与产品特性概述相同的上市许可证。或者，将申请同时递交到多个拟上市成员国，并选择其中一个作为参照国，其余成员国根据参照国的评估报告进行审核，做出上市许可的决定。如有国家不同意参照国的批准意见时，它们可以要求欧洲药品管理局的人用药品委员会或兽用药品委员会进行仲裁。

5.4.3 互认程序

互认程序也是属于非集中程序范畴。互认程序并不像集中程序那样有自己独立的审批机构、程序和技术要求，它是以成员国审批程序为基础的。互认程序的审批分别在各成员国的药品审批部门进行。因此，在欧盟有关药品管理文件中常常把互认程序归入成员国程序项下，而不单独列出成为一个独立申请类别。和成员国程序不同的是，一旦一个药品是经过互认程序进行审批而且已经在第一个成员国批准，那么互认程序所涉及的其他成员国通常要认可第一个成员国批准的决定，也要相应给予上市许可的批准。

欧盟有关文件规定，互认程序的基本原则为：欧盟的某一成员国经审批而批准上市的药品，其他成员国也应批准该药品在本国上市和销售，除非有充分理由来否决。所谓的充分理由就是怀疑该产品的安全性、有效性或质量可控性存在严重问题，这些问题有可能对患者的健康造成危害。一旦各成员国的意见不一致时，EMA 的人用药委员会 (CPMP) 有权对药品进行科学评价，然后 CPMP 将对该药品作出对所有成员国都有约束力的专门决定，各成员国必须服从 75/319/EC 号指令。理事会 93/39/EC 号指令也对如何进行相互认程序作了规定。

在运用互认程序时，有下述两种情况：(1) 当一个药品已在一个成员国获得市场销

售许可之后，就可以采用药品的互认程序申请在其他成员国上市。（2）医药产品从未在欧盟诸国获得上市许可，首次申请上市时，申请者除了向某一成员国申请之外，同时还要向其他一个或多个成员国提出互认的申请。

互认程序的基本要求是：向各成员国所提交的申报资料 and 文件必须完全一致。互认程序原则上是 90 天内完成，所需时间最多为 300 天左右。90 天是指上述互认程序的第一种情况；300 天是指上述互认程序的第二种情况。这一程序主要适用于常用药品。此程序使药品能迅速从一个成员国市场进入其他成员国市场。互认程序具有较大的适用范围，传统草药的简化申请也可采用互认程序。这种申请程序是中国进入欧盟市场的主要途径。其优点是不像“集中程序”那样，如果被否定，则该药的欧盟上市之门就被关闭了。

5.4.4 成员国审批程序

成员国审批程序属于非集中程序的一种。药品的成员国审批程序是指：欧盟成员国各自的药审部门负责对药品进行审批的过程，其适用范围指除了必须通过集中审批程序药品之外的那些药品。

欧盟各成员国有自己的医药法规，成员国的药品审批的法规和技术要求并不尽相同。因此，药品的成员国审批程序需要按各国医药法规及其最新的技术要求递交相应的报告资料。具体而言，如果在某个成员国（例如法国）申请药品上市许可，那么就依照法国的药品管理法规和技术要求提供相应的申报资料。如果说集中审批程序强制的是欧盟药品审批标准的协调性、统一性，而成员国审批程序则突出的是各成员国药品审批标准的独立性和差异性。由此可见，欧盟药品审批实际上是上述统一性和独立性的结合。

从互联网上可找到欧盟各成员国药审主管部门的网页，这些网页提供了各自成员国药品审批的相关法规、申报程序以及技术要求。根据官方网站，可以按图索骥地查阅上述诸国药品审批的信息。为了更好地理解成员国的审批程序，我们以德国和法国的药品审批程序为例进行阐述。因为这两个国家的草药市场占据整个欧盟市场 70% 以上份额，而且草药管理法规相对比较健全。

5.4.4.1 德国的药品上市许可和注册

BfArM 具体负责对药品上市许可的审批和顺势疗法药品的注册登记。其法律依据为 1976 年 8 月 24 日颁布生效的德国药品法（AMG，联邦法律公报 I，P2445）中有关药品生产、上市和销售的法律规定。截止 1998 年 2 月 25 日，德国对 AMG 已经做了七次修正（联邦法律公报 I，P374）。德国的药品法规定：药品在进入德国市场之前，必须首先通过权威的药品管理机构的批准，按照德国药品法进行注册登记后，取得欧盟委员会或

欧盟理事会的上市许可批准书。瞬时疗法药物只需按照 AMC 的第 1 段进行注册登记，而不需要进行审批。1999 年 9 月 16 日 BfArM 制定的“药品审批费用条例”(BGBT, I.1643 页)中规定，药品申请上市许可应向 BfArM 交纳一定的费用。具体费用如下：审批一种药品需交 110800 德国马克，对含有已知成分的药品的审批费用是 23000 德国马克。另外，还有一些其他的费用，包括缩短申请期限以及含量测定或药理学试验的费用。按照法规，如果不交纳费用或交纳不全，则拒绝审批。

在欧盟统一的药品申报格式 EU-CTD 制定并推行之前，德国包括其他一些欧盟国家均采用各自国家审评机构所习惯的模式，内容和形式上的要求接近但也有自己的特点。例如，1991 年 11 月 6 日德国出台“药品上市许可及药品注册登记”，规定申报资料由五部分组成：第一部分（Part I）“基本信息和专家报告”；第二部分（Part II）“药学及质量研究”；第三部分（Part III）“临床前试验研究”；第四部分（Part IV）“临床试验研究”；第五部分（Part V）“其他数据和支持资料”。各部分要求的文件数量如表 25。

表 25：资料申报模块表

Part I（基本信息和专家报告）	申请	7 份
	专家报告	3 份
Part II（药学及质量研究）	质量	3 份
Part III（临床前试验研究）	药理/毒理	3 份
Part IV（临床试验研究）	临床试验	3 份
Part V（其他数据和支持资料）	其他资料	7 份
申请注册登记的顺势疗法药品：		
Part I	申请	3 份
	专家报告	2 份
Part II	质量	2 份
必要时提供：		
Part III	药理/毒理	2 份
Part IV	临床试验	2 份
Part V	其他资料	3 份

2001 年，在 ICH 组织协调下，欧盟开始有选择的推行药品申报 EU-CTD（5 个模块）格式，到 2003 年 6 月，EMA 已经在全欧盟范围强制实施 EU-CTD 申报格式（详见第四

章和第七章)，因此，德国也逐步废除了旧申请材料的格式。

5.4.4.2 法国的药品上市许可和注册

在法国，所有药品在进入市场销售之前，都应得到法国健康产品卫生安全管理局签发的上市许可证。该许可证取决于药品的质量、安全性和有效性三项标准。申报资料的药学部分包括药品的质量标准和质量分析的研究内容。其中包括有效成分的纯度、制剂工艺、剂型特点及剂型的稳定性等资料。在法国，通常是将药物分为三种类型：来源于合成的有效成份的药物，来源于生物（人和动物）的有效组份的药物以及来源于植物的药物。

法国比较特殊的是：药品的质量标准需要由法国药品及生物制品评价部门进行检验，并和外界有关专家共同对药品的质量部分进行审评。他们定时召开会议，对药品的质量部分提出修改意见。

当使用上述程序出现成员国意见不一致的情况时，可使用欧盟裁决程序对授权药品上市与否做出最终结论，该审评程序首先由欧盟 CPMP 组织对申请的药品重新进行科学的审评，然后形成一个对有关成员国有约束力的欧盟决议。当出现下述两种情况时，通常要采用欧盟裁决审评程序：成员国之间的意见出现分歧，或站在欧盟立场上考虑有必要。欧盟有关欧盟裁决审评程序的文件明确指出，以下几种情况则通常需要采用欧盟裁决程序：

- 1、根据修订的指令 2001/83/EC 的第 29 条：“若某成员国认为有理由推断相关药品的上市许可可对公众健康产生危害，它应立即报告申请者、最初批准上市的参照成员国、任何其他正在接受申请的相关成员国和 EMA。”“公众健康的风险”是指医药产品的质量、安全性和有效性。

- 2、根据修订的指令 2001/83/EC 之第 30 条：“如按第 8 条、第 10 条第 1 款和第 11 条上报的某一特定药品的几份申请已提出上市许可申报，并且成员国之间就药品的许可、中止或撤消采取了不同的决定，某成员国、或欧盟委员会或上市许可持有者可启动第 32 条规定的程序，将此事提交药品委员会。”

- 3、根据修订的指令 2001/83/EC 第 31 条：“在涉及欧盟利益的特殊情况下，在就有关上市许可的申请、中止或撤消、或者对批准上市许可条款的任何其他必要变更达成协议之前，尤其是考虑到按第九篇要求收集的信息，各成员国、欧盟委员会、申请者或上市许可持有者可以启动第 32 条规定的程序，将此事提交专利药品委员会。”此处提及的申请人包括上市许可持有人。

4、根据修订的指令 2001/83/EC 之第 36 条：“若成员国认为，为了保护公众健康，变更、中止或撤回按照本章条款批准的上市许可是必须的，有关成员国应按照第 32 条，第 33 条，第 34 条制定的申请程序立即将此事提交 EMA。”

5.5 传统草药药品的管理

5.5.1 草药药品管理机构

EMA 内部设立的草药药品委员会，在传统草药的注册方面具有举足轻重的影响。2001 年，欧盟委员会建议在 EMA 中针对草药产品建立专门的委员会，因而 CPMP 建立了草药药品专题调查委员会(Herbal Medicinal Products Working Party ,HMPWP)，统一管理 AdHoc 草药组的工作。2004 年 9 月 23 日欧盟根据 2004/24/EC 指令第 16h 条的要求，EMA 正式成立了草药药品委员会(HMPC)，专门负责对草药药品的审批和监管。它是由草药药品专题调查委员会(HMPWP)经过改组后成立的，由欧盟各成员国选派一名代表及一名候补代表，另外再聘请不超过 5 名的草药专家组成。

HMPC 的成立对 EMA 来说，是一个非常积极的变化，新成立的 HMPC 将取代原专利医药产品委员会(CPMP)中承担草药药品评审的部分职能，也是欧盟官方首次成立的针对草药药品进行专门管理的有关部门。这也体现欧盟对草药的认识随着草药应用的普及而逐渐深入，对草药的审批和监管工作也越来越重视。

HMPC 主要具有以下三项职责：制订欧盟草药质量标准；制订欧盟草药物质、草药制剂及其复方的目录；协调解决各成员国就传统草药注册提出的有关问题。

从以上的分析可以看出，传统草药是否符合欧盟草药质量标准，是否列入欧盟草药目录，对传统草药的注册至关重要。如传统草药已列入欧盟草药目录，则注册程序非常简单，且其他各成员国将予以互认。HMPC 的成立不仅影响到欧盟有关草药药品的立法和修订工作，而且已经对世界各国草药制药业和药品法的制定产生深远影响，应该引起我们中药工作者的注意。

5.5.2 草药组织与政府间的协作

1982 年，德国药品生产商协会、德国药品工业协会、德国改良产品生产商协会及德国植物医疗协会联合在波恩成立了一个名为“植物药品协会”的组织，专门负责对欧盟提供有关于草药药品及药用植物安全、功效及质量方面的“科学证据”，该组织的出版物及研究结果对于植物药生产商非常重要。

为了促进草药分类、制造及管理标准化，对草药进行系统的文献记录，为各会员国提供立法依据，1989 年欧共体成立了欧洲植物药疗法科学合作组织(European

Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP)。它是一个由德国、法国、英国、比利时等 15 个欧洲国家参加的“民间组织”，在欧共同体国家之间也起到了一定的协调作用。

该协会的宗旨是研究草药药品治疗中的相关问题，以建立对草药制剂评价的协作标准，消除草药药品在质量方面存在的各种问题，为草药药品的科学研究提供资助，从而推动欧洲草药疗法的普及。ESCOP 已出版了五十多册草药专论，并将德国药典内的药用植物资料作为欧洲药典的依据，上报给欧盟委员会。

20 世纪 90 年代中期，欧盟委员会委托法国 AESGP (Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public) 针对欧盟草药市场进行广泛的调查，用意亦在促进草药市场制度的建立。

5.5.3 传统草药药品的简化注册

2004 年 9 月正式成立的 HMPC 是欧盟层面上的草药管理权威机构。2004/24/EC 指令于 2004 年 3 月 31 日颁布，4 月 30 日生效，并要求各成员国在 2005 年 10 月 30 日之前结合本国的情况具体落实。仅仅阅读该指令，仍然不能完全明了有关传统草药药品简化注册的管理规定和技术要求，这是因为它是欧盟 2001/83/EC 指令的一个补充和修订：凡是和 2001/83/EC 指令一致的内容，它在文中不再赘述，仅是提示读者：请参阅 2001/83/EEC 指令的第几条第几款或第几节第几段。它仅对新增加或修改的内容加以详细的阐述。因此，要读懂传统草药简化申请的全貌必须在阅读该指令的同时参阅 2001/83/EC 指令，甚至还要参阅 65/65/EEC 指令。

5.5.3.1 草药药品申请程序

成员国审批程序、互认程序和集中程序三种方式均可选择。

在 2004/24/EC 指令中，明确指明要通过成员国程序进行申请：“为了获得传统草药药品的简化，申请者必须向有关成员国药品主管当局提交申请”[2004/24/EC 指令第 16b 条第 2 款]；同时在文中还间接地提到，传统草药药品简化可以采用互认程序，虽然文中只字未提集中程序是否可行，这说明集中程序并没有被排除。然而，鉴于草药药品委员会刚刚组建，人力、物力、“智力”似乎还没有完全准备到位，从 2004/24/EC 指令有关草药药品委员会的职责中可以悟出，其工作重点并没有放在集中程序的审评上。从申请人角度看问题，我国中药如果作为传统草药药品简化申请这一类别在欧洲注册上市，目前似乎应首选成员国申请，进而再是互认程序，而不宜贸然采用集中程序，否则欲速则不达。因为集中程序的难度较大，而且草药药品委员会尚缺乏传统草药药品集中程序的审评实践经验，所以集中程序的难度和时间跨度都是较大的。相反，在传统草药药品简化

申请的 2004/24/EC 指令颁布之前，欧盟不少成员国对草药制订了各自的简化注册申请程序和技术要求。因此传统草药药品的简化申请采取成员国程序反而驾轻就熟。

5.5.3.2 传统草药药品的申请资料

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。所谓的简化就是申报资料的减免，那么传统草药药品简化申请的申报资料究竟哪些研究内容可以减免，2004/24/EC 指令的前言第（5）条中阐明了减免内容：

第（5）条是基于长期应用和实践而得出药品的有效性存在一定的合理性，因此对于具有悠久使用历史的药品，可以免做临床试验。根据药品传统使用情况证明在特定情况下使用没有毒副作用，其临床前研究也是不必要的。然而，即便是悠久的传统使用历史也不能排除对产品安全性的担心，因此主管当局有权要求提供评价其安全性所必需的全部资料。药品质量与传统使用历史无关，因此必要的理化、生物学和微生物学的试验是不能缺少的。产品质量应符合欧洲药典专论或成员国的药典要求。这条规定的要点如下：

- （a）传统草药药品可以减免临床研究；
- （b）传统草药药品可以减免临床前的药效研究；
- （c）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；
- （d）药品审评部门，根据药品的具体情况有权要求申请者提供安全性研究资料；
- （e）药学资料不受任何影响，其数量和质量没有任何减免。

2004/24/EC 指令第 16c 条第 1 款（a）有关申报资料的要求佐证了上述观点。现将正文中对申报资料的要求摘录如下：

“1.简化申请应附有下列申报资料：

（a）相关详细资料 and 文件

- （i）遵照第 8 条第 3 款（a）到（h），（j）和（k）；
- （ii）依照第 8 条第 3 款（i）第一段的药学试验结果；
- （iii）产品特性概要，不含第 11 条第 4 款中规定的详细数据；

（iv）对于第 1 条第 30 款或第 16a 条第 2 款中所述的草药复方，应提供第 16a 条第 1 款（e）中对复方所要求的信息资料。如果该复方中单味药的活性成分尚不完全清楚，这些资料也需要与单味药的活性成分相关联。”

这一段是对申报资料的具体要求，也是申请者最为关注的内容，然而 2004/24/EC 指令在这部恰恰是参考了 2001/83/EC 指令的表述。这样可能导致申请者对申报资料的范畴不甚明确。为了完整、准确、连续性地了解申报资料全部内容，特将上述所要参考的原

文以及 2004/24/EC 指令有关条款抄录于此，并对它们逐条加以解释。

上述第 (i) 和 (ii) 均需要参阅 2001/83/EC 指令中第 8 条第 3 款的内容，下面是所要参考的原文：

5.5.3.3 申请应按附录 I 要求

(1) 申请者名称或法人姓名、固定地址和生产企业地址。

(2) 药品名称。

(3) 用药品的通用名称表示所有药品成分的定量和定性的详细资料，该资料包括世界卫生组织推荐的国际非专利名称（药品通用名称），但不包括经验化学式。

(4) 生产方法的描述。

(5) 适应症、禁忌症以及不良反应。

(6) 剂量、剂型、给药方法和途径、有效期。

如果可能，还包括药品存储、病人服用和废料处置时所采取的任何注意事项和安全措施的理由，以及药品可能对环境产生任何潜在危害的标志。

(7) 生产商采用的检验方法的描述（成分和最终产品的定量和定性分析，特殊检测如卫生学检测、热原物质检测、重金属检测以及稳定性检测、生物学和毒理实验（它和临床前毒理学试验不同，），生产过程中采用的检测手段。

(8) 试验研究结果：主要有物理—化学、生物学或微生物学检测结果、毒理和药理检测结果和临床试验结果。

(9) 按第 11 条要求，产品特性概要（SPC），一个或多个药品外包装和内包装样品或样稿以及有说明书的药品包装的半成品。

(10) 生产商在所在国批准生产该药品的证明文件。

根据 2004/24/EC 指令第 (i) 和(ii)对申报资料的要求，同时再参阅上述原文，可以明确得出如下结论：上述第 8 条第 3 节的内容，除了药理和毒理试验以及临床试验两部分可以减免之外，其余的资料都需要提供。上述 2004/24/EC 指令对申报资料的要求再次证明，在传统草药药品简化申请中，临床研究和临床前药理毒理试验是可以减免的。所谓的“简化”就反映在这两方面试验研究减免上。

如果进入了专论或目录，简化申请的申报资料可以不必提供该产品在其他国家被批准上市的证书或证书文件、在欧盟内具有 15 年销售的记录和证明、以及安全性文献综述和专家报告。这些内容是那些没有进入专论或目录的传统草药在简化申请时必须提供的。由此可见，草药是否进入专论或目录至关重要。目前欧盟草药药品委员会的任务之

一就是起草草药专论，而且由于他们人员缺乏，也愿意和他国合作共同起草。截止到 2014 年，已经有 42 个有关中草药的专论发布于欧洲药典 8.4 中。我国应当积极努力争取参与这项工作，这对中药进入他们的专论和目录是非常有意义的。这也是将中药尽快推进到欧洲市场的捷径。

5.5.3.4 其他

除了上述申请类别之外，还有补充申请和变更申请两种类别。如果对已经上市药品的生产过程、质量检测方法、药品规格进行变更，或改变服用剂量和增加适应症，则需要采用补充申请和变更申请的方式进行。有关补充申请和变更申请的详细内容可参阅欧盟有关文件。



6 日本药品注册技术要求

6.1 日本概况

日本位于亚洲东部，是由北海道、本州、九州、四国四个大岛和4000多个岛屿组成的群岛国家，总面积37.8万平方公里，从南向北纵伸2900公里。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。2018年，日本的GDP达49709亿美元，人均GDP达3.92万美元。

2018年中日双边贸易总值为3175.3亿美元，其中，中国对日本的出口额1735亿美元；中国自日本进口额1440亿美元。中国对日本的贸易逆差为295亿美元。

日本具有庞大的医药市场，2018年日本医药市场规模达到851亿美元，占世界医药市场的5.6%，仅次于美国和中国市场。日本是我国最主要医药贸易伙伴之一，双边贸易额不断上升，2018年中日医药保健品贸易额达到80.70亿美元，五年复合增长率达到10.4%；其中，我国对日本出口42.23亿美元，日本市场是我国医药保健品出口第三大市场；中国从日本进口38.47亿美元，贸易顺差3.77亿美元。

6.2 日本的医药管理制度及机构

6.2.1 日本的医药管理法规

6.2.1.1 医疗法

医疗法是与医疗相关的法律。医疗法有如下目的：①规范、管理医疗提供设施的开设；②确保医疗体制，有助于保持国民的健康。该法对医院、诊所、医院的开设、医院的管理以及医疗业的广告等进行规范和管理。

6.2.1.2 健康保险法

该法的制定目的：被保险者和被抚养者由于业务以外的原因，与“疾病、负伤、死亡、生产”相关的事项如何付给保险。保险医疗机关和保险药房通过申请，经过地方社会保险医疗协议会讨论，由地方社会保险事务局长指定。保险医疗机关和保险药房中必须有从事健康保险诊治者，或者有在地方社会保险事务局长处注册的医师，齿科医师保险医生和保险药剂师。

对保险医疗机关的指定和保险药师的注册作了如下规定，《关于保险医疗机关和保险药局的指定及特定保险医疗机关的许可及保险医师和保险药剂师注册的政令》及《关于保险医疗机关和保险药局的指定及特定保险医疗机关的许可及保险医师和保险药剂师注册的省令》。

保险医疗机构或保险药局在承担疗养发放时，或保险医师和保险药剂师在为保险医疗诊治或制剂时，必须按如下规则进行《保险医疗机构及保险医师疗养担当规则》及《保险药局药剂师疗养担当规则》。

6.2.1.3 药事法

药事法负责监控日本药物的临床研究、生产、销售、标签和药品安全。药事法监管的对象为医药品、医药部外品（准药品）、化妆品和医疗器械 4 种。

目前药事法为 2017 年版，共分为十七章，具体为：

第一章 总则

第二章 地方药事审议会(第三条)

第三章 药局(第四条-----第十一条)

第四章 医药品、医药部外品及化妆品的制造销售业及制造业(第十二条----第二十三条)

第五章 医疗器械及体外诊断用医药品的制造销售业及制造业等

第一节 医疗器械及体外诊断用医药品的制造销售业及制造业(第二十三条之二----第二十三条之二之二十二)

第二节 登记认证机构(第二十三条之二之二十三----第二十三条之十九)

第六章 再生医疗等产品的制造销售业及制造业(第二十三条之二十----第二十三条之四十二)

第七章 医药品、医疗器械及再生医疗等产品的销售行业

第一节 医药品贩卖业(第二十四条----第三十八条)

第二节 医疗器械销售、出租和维修(第三十九条----第四十条之四)

第三节 再生医疗等产品的销售行业(第四十条之五----第四十条之七)

第八章 医药品等的标准及检定(第四十一条----第四十三条)

第九章 医药品的处理

第一节 毒药和烈药的处理(第四十四条——第四十八条)

第二节 医药品的处理(第四十九条—第五十八条)

第三节 医药部外品的处理(第五十九条、第六十条)

第四节 化妆品的处理(第六十一条、第六十二条)

第五节 医疗器械的处理(第六十三条——第六十五条)

第六节 再生医疗等产品的处理(第六十五条之二-----第六十五条之六)

第十章 医药品等广告(第六十六条——第六十八条)

第十一章 医药品等的安全对策(第六十八条之二-----第六十八条之十五)

第十二章 生物制品的特例(第六十八条之十六-----第六十八条之二十五)

第十三章 监督(第六十九条—第七十六条之三)

第十四章 指定药物的处理(第七十六条之四——第七十七条)

第十五章 罕见病用医药品、罕见病用医疗器械及罕见病用再生医疗等产品的指定等
(第七十七条二)

第十六章 杂则(第七十八条-----第八十三条之五)

第十七章 罚则(第八十三条之六-----第九十一条)

附则

6.2.1.4 其他

其他重要法规还包括：药师法、设立药品和医疗器械组织法、血液制品供应法、有毒有害物质控制法、麻醉药品、精神药品控制法、大麻控制法、鸦片法、兴奋剂控制法、老人保健法、厚生劳动省设置法、制造物责任法、人医药基础研究所法、独占禁止法和赠品表示法等。

6.2.2 日本药品监管制度

6.2.2.1 制造销售许可认可制度

目前，制药企业的制剂产品要在日本上市需要遵守日本的制造销售许可认可制度。简单来说，药品的 MAH 必须拥有制造销售业许可。而制药厂商必须拥有制造业许可(或国外制造厂商认定)。每一种药品上市时，只能由 MAH 提出相应的上市申请，从而获得制造销售该种药品的制造销售认可。

1. 制造销售业许可

所谓制造销售是指对通过制造等(包括委托他方进行制造)而得到的，或者通过进口而得到的医药品进行销售或转让等业务。日本《药事法》第十二条规定，企业想要在日本上市的药物和医疗器械等按照如下要求获得相应的制造销售业许可后方可上市销售药品。许可每三年需要进行更新，否则就失去效力。拥有医药品制造销售许可的企业需要对产品全生命周期负责。

表 26：日本制造销售业许可类型

产品种类	许可种类
1. 厚生劳动大臣指定的医药品（处方药）	第一类医药品制造销售许可
2. 除1以外的医药品	第二类医药品制造销售许可
3. 准药品	准药品制造销售许可
4. 化妆品	化妆品制造销售许可
5. 高度管制医疗器械	第一类医疗器械制造销售许可
6. 管制医疗器械	第二类医疗器械制造销售许可
7. 一般医疗器械	第三类医疗器械制造销售许可

2. 制造业许可

对于日本国内药品制造企业,《药事法》第十三条规定:除非药品、准药品或化妆品的生产厂商获得制造业许可,否则每个人不得制造药品、准药品或化妆品。制造业许可五年一更新。所有想要获得制造业许可的企业其生产设备和厂房建筑必须要符合药房建筑设备条例等相关法规要求,并根据需要生产的药品选择相应的制造业许可。制造业许可共有以下五种类型:生物制品许可,放射性制品许可,无菌制品许可,普通制品许可和分包装、标签、贮存许可。

对于日本国外的药品制造企业,《药事法》第十三条之三规定:有意制造出口到日本的药品、准药品或化妆品的人(以下简称“外国制造商”),可以由厚生劳动大臣认定,以取得国外制造厂商认定。国外制造厂商认定的有效期为5年,每5年需要进行更新。国外制造厂商认定所需要的厂房和设备条件与制造业认可完全一致。

3. 制造销售业认可

对于想要在日本上市的每一种药品,《药事法》第十四条规定:有意制造和销售含有厚生劳动大臣指定成分的药品、医药外用品和化妆品的人,必须为其制造和销售每个产品得到厚生劳动大臣的认可。而获得制造销售业认可的必要条件为申请人获得制造销售业许可,产品制造厂商获得制造业许可(或国外制造厂商认定)。有意取得制造销售业认可的申请人应根据厚生劳动省条例的规定,将与临床试验结果相关的文件和其他材料附加在申请书上。在这种情况下,当与上述申请有关的药品是厚生劳动省条例规定的药品(即处方药)时,应根据厚生劳动省条例规定的标准收集和准备材料。

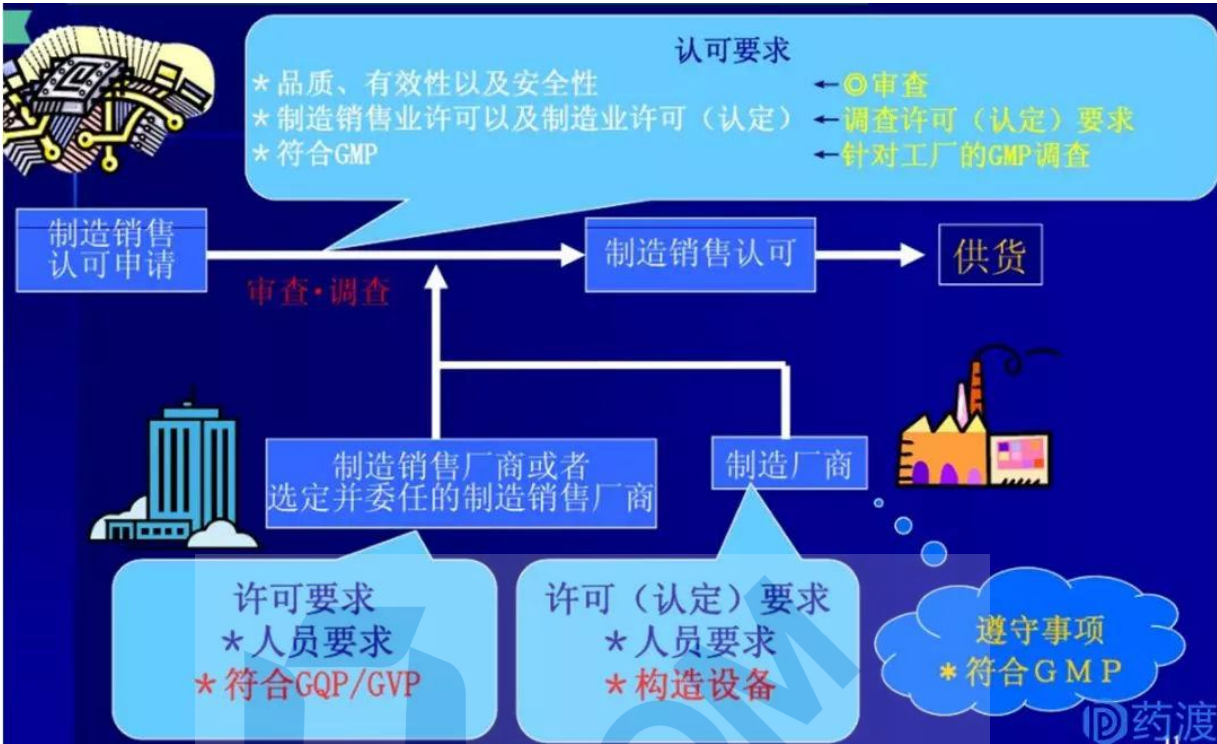


图 18: 日本医药品制造销售认可许可制度

6.2.2.2 药品管理规范及检查制度

1. 进口药品及药品类似品的销售及质量管理规范（GMPI）

该法规1999年颁布，并于1999年8月1日开始实施。进口药品的质量应符合该法规，进口药品销售只有符合该法规才可获得许可，该法规共有3章13条。概要如下：

第一章 总则（第1条）

第二章 进口药品的销售及质量管理（第2-12条）

第三章 进口药品类似品的销售及质量管理（第13条）

2. 药品非临床研究质量管理规范（GLP）

日本是继美国之后较早对药品实施GLP管理的国家。1982年，日本厚生省颁布了药品GLP的行政指导原则。1984年，制定了GLP检查实施要领，开始进行检查。1996年，随着药事法的修订，厚生省对药品GLP进行了修订并使之法规化，并于次年实施。2008年，为了将日本的GLP法规与经济合作与发展组织（OECD）的GLP条款整合，日本又对药品和医疗器械GLP进行了再次修订，颁布了新的《药品和医疗器械GLP现场检查实施要领》。

日本的药品GLP检查分为3种类型：

（1）认证检查：由相关机构向PMDA提出申请，双方商定日期之后实施。认证检查在3种类型的检查中所占数量最多。根据检查情况，检查结果将被检查机构分为A、B、

C 3类。A类为符合GLP要求，由PMDA发给GLP证书，有效期为3年；B类为存在需要改善的问题，但不影响试验的可信度，且机构已提出合理的整改措施，基本符合GLP要求，其GLP证书有效期为2年；C类为不符合GLP要求，不发给GLP证书，其试验数据不被PMDA接受作为注册申请资料。GLP证书到期之前约半年，机构应申请再次接受检查，证书逾期自动失效。

(2) 针对注册品种的GLP符合性检查：日本的GLP认证并非强制要求，未申请认证的机构也可以承担非临床安全性评价试验，只是在产品注册申请时必须接受PMDA的GLP符合性检查。

(3) 厚生劳动省的检查：包括对国外GLP设施的检查，受国外监管部门委托对日本境内的GLP设施的检查，对某些特殊品种的检查。

3. 药品临床试验管理规范（GCP）

日本的GCP是由厚生劳动省于1990年作为行政指导制订的，1997年根据ICH GCP进行了修订并作为法规发布，之后进行了多次修订。2003年，导入了医师主导试验（即由医生同时担任申办者和研究者的临床试验）的概念；2006年，增加了提高伦理委员会资质和机能的条款；2008年，又增加了伦理委员会和临床试验中副作用的报告的条款；2012年又进行了部分修订。

GCP检查机构是PMDA, PMDA下设信赖性保证部（Office of Conformity Audit）和药品技术资料审查部（Office of New Drug）。在新药申请时，PMDA对医疗试验机构进行2种检查，包括：(1) 主要针对管理体制、资料保存、原始资料记录等进行检查；(2) 对试验委托方的GCP安全性检查。

4. 药品流通规范（GDP）

日本于2014年7月加入PIC/S，以药品流通的国际协调为目标，为防止伪造医药品流入正规流通渠道，日本厚生劳动省于2018年12月底发布GCP指南，目前该指南在日本国内暂时处于普及推广阶段，尚未强制执行。该指南共有9章，包括：质量管理、职员、设施与器械、文件化、业务的实施、投诉、退货、伪造的医药品及回收、外包业务、自我检查、运输。

5. 其他药品规范

其他还有药品上市调查规范（GPMSP）等都很重要。

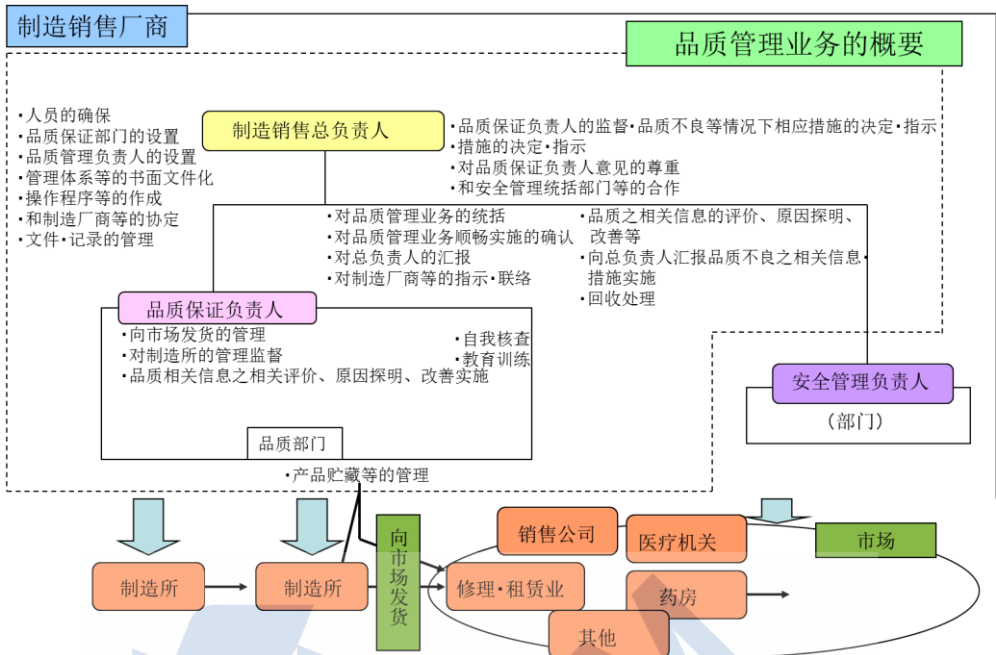


图 19: GQP (Good Quality Practice) 要点示意图

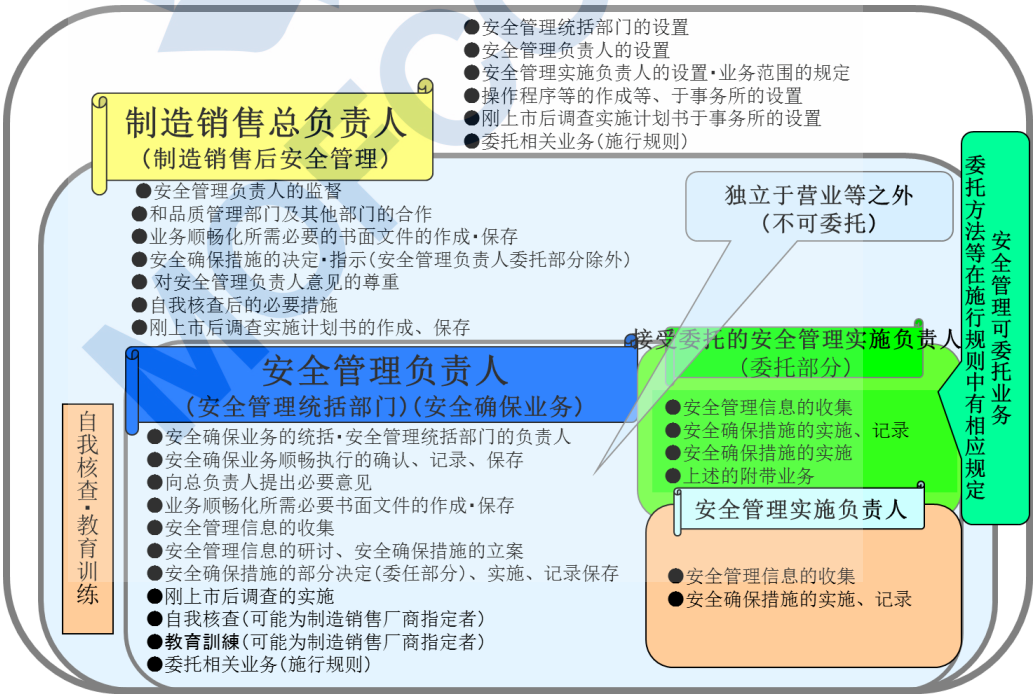


图 20: GVP (Good Vigilance Practice) 要点示意图

6.2.2.3 日本药局方

日本药局方，即日本药典（简称 JP），是由日本厚生劳动省在听取药典事务及食品卫生委员会（PAFSC）的意见后，为规范药物性能和质量而成立的。PMDA 通过专家委员会的讨论结果，负责药典的起草，包括新增和修订各论，通则和指导原则的制修订。

日本药局方由凡例、天然药物通则、制剂通则、验证方法、制剂、天然药物、流程与制备及各论组成，日本药局方的遴选原则主要是根据药物在医疗实践中的必要性、广泛的应用和使用经验等。自 1886 年 6 月首次出版以来，日本药局方已多次进行修订。第十七版于 2016 年 4 月 1 日起生效，并于 2017 年 12 月 1 日首次增补，2019 年 6 月进行了第二次增补。

6.2.3 日本的医药管理机构及其职能

厚生劳动省（Ministry of Health Labour and Welfare, MHLW）是日本的药事主管行政部门，其医药食品安全局（Pharmaceutical and Food Safety Bureau, PFSB）负责临床研究、批准审查、上市药品安全性等事物，是药品管理的核心机构。医政局（Health Policy Bureau）负责药品研究开发、生产流通管理和定价工作。目前医药和医疗器械中心

（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）负责药品从临床研究、注册审查到上市整个过程的审查及安全性事务。药事·食品卫生审议会（Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, PAFSC）作为顾问团服务于厚生劳动省，审查和讨论药事、食品卫生相关的事务。

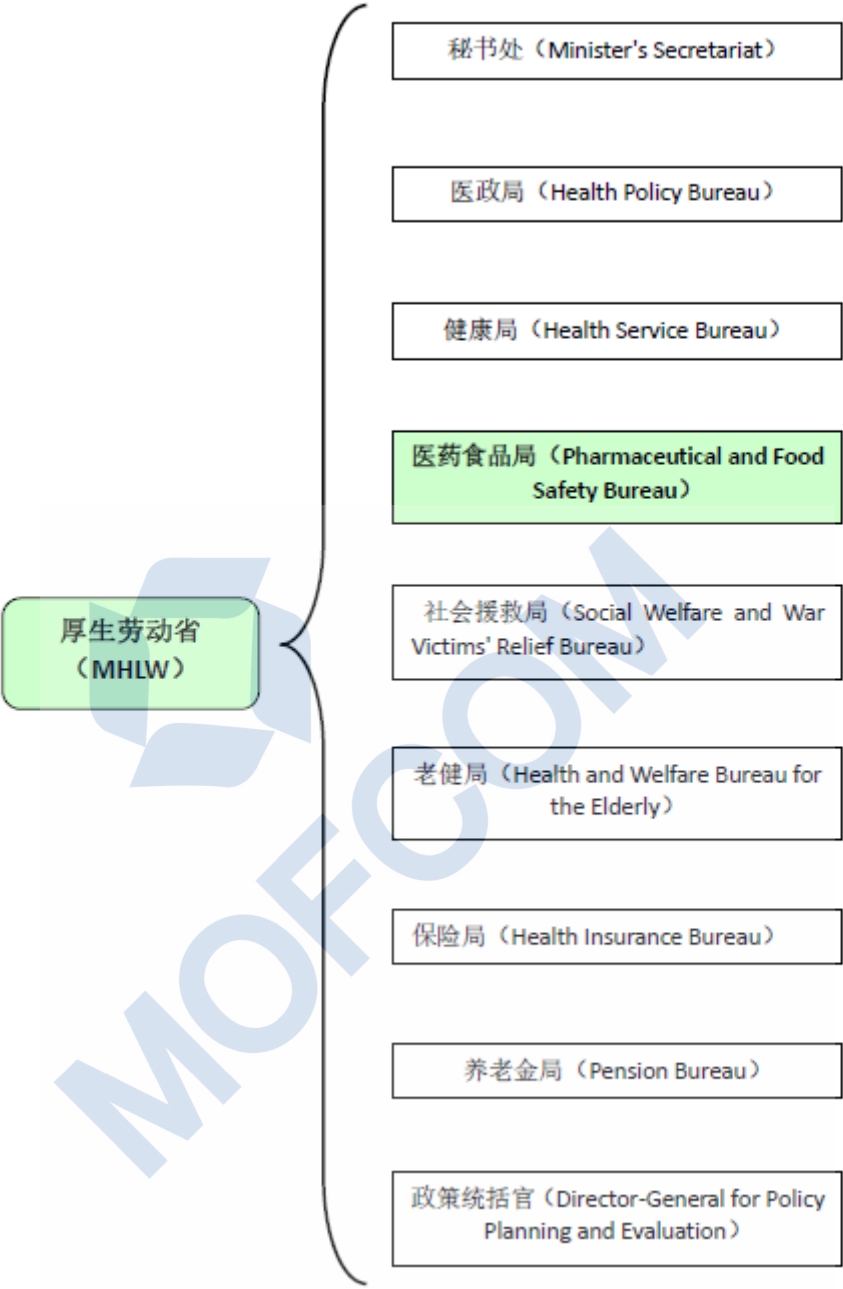


图 21：日本厚生劳动省组织机构

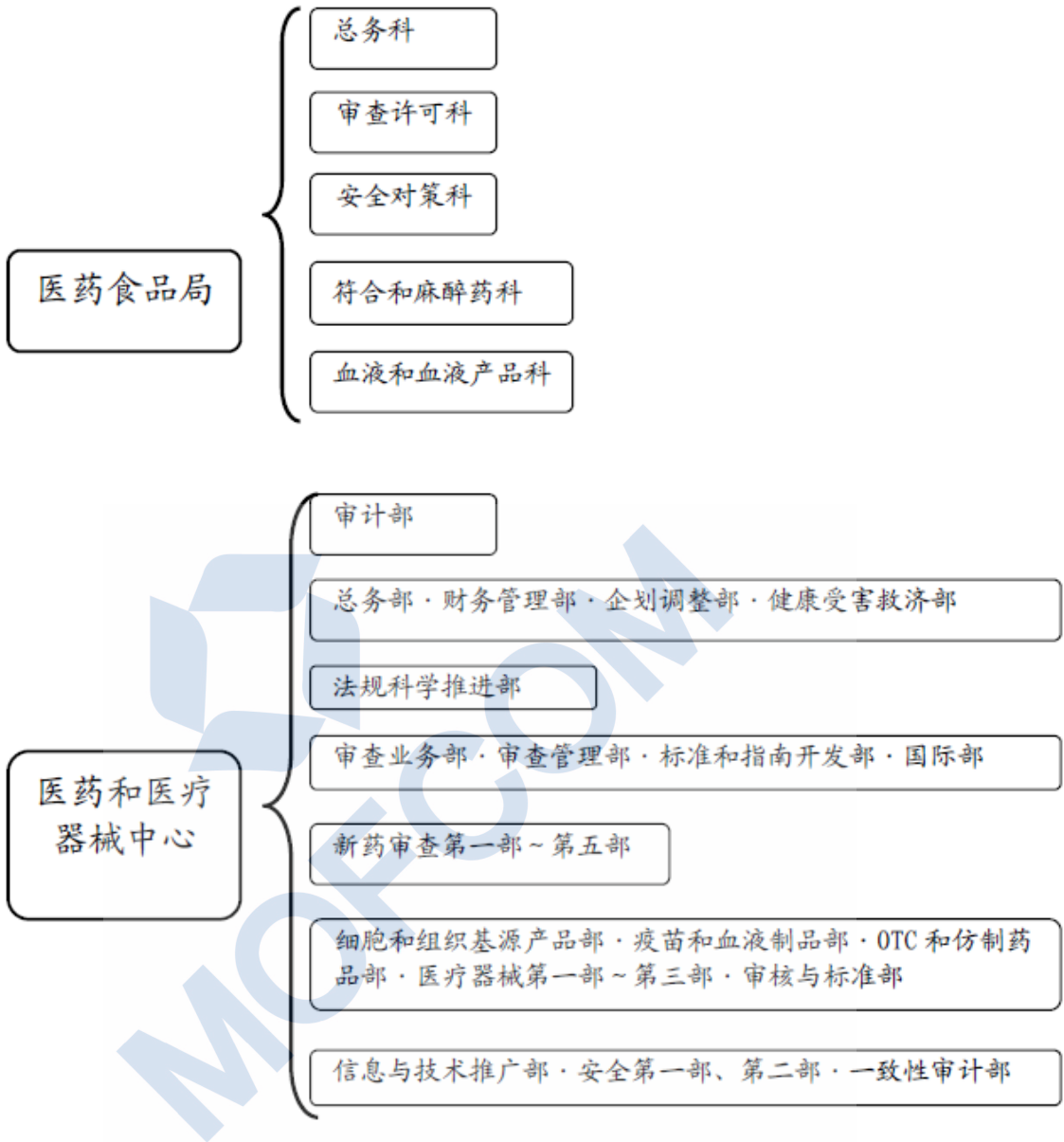


图 22：医药食品局和医药和医疗器械中心的组织机构

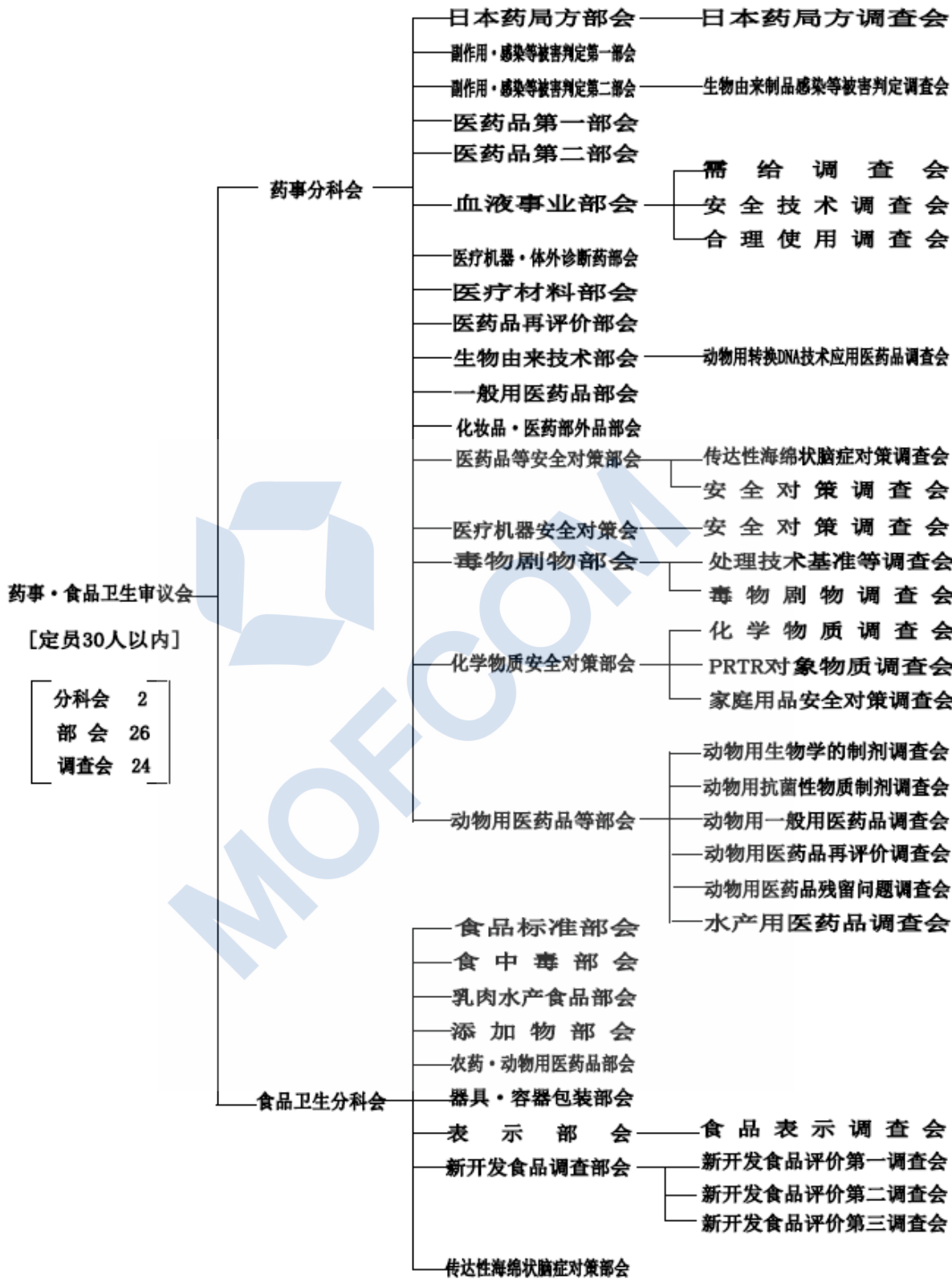


图 23：药事・食品卫生审议会组织图

表 27：批准审查处理与卫生审议会关系表

区 分	非处方药部会	药事分科会	咨询的有无
申请区分(1)	○	△	有
申请区分(2)	○	△	有
申请区分(3)	△	×	无
申请区分(4)	×	×	无
从申请医药品的适用、毒性、副作用等来看，有必要慎重审议的。	○	○	有
非处方药批准基准的制作	○	△	有

注：○ 进行实质审议の場合 △ 进行事后报告の場合 × 不进行审议の場合

6.3 日本药品注册制度

6.3.1 化学处方药注册

6.3.1.1 生产销售批准申请书的记载要领

(1) 基本格式

批准申请书的各栏内容，书面申请和电子媒体申请都相同，但一直以来都是以书面申请为主。根据 2005 年修订后的药事法，随着每个品种的生产企业许可被废止，与生产场所有关的信息也成为批准书的事项之一。目前，企业生产专用的原料药不再需要批准，原料药的性状、生产方法、规格以及试验方法、贮藏、有效期等质量有关的事项成为制剂批准书的记载事项。

1) 一般名称栏（药品通用名）

医药品的一般名称仅记载单味生药以及被国家药品标准收载的药品制剂。批准申请书的一般名称栏的记载范围如下：

- ① 单味生药；
- ② 被收载在国家药品标准中的制剂

另外，以下药品名称也可在一般名称栏记载：

a) 一般名称（JAN）

申请含有新有效成分的新医药品时，开发者按照“一般名命名基准”对有效成分命名，并听取了医药品名称专门协议等的意见后而被定为的一般名称。另外，已经被国际非专利药名（INN）收载的品种也可纳入其中。

b) 国际名称

是指被国际药典（IntPh）以及美国药典（USP）等外国公定书收载的医药品名称等。

c) 化学名称

原则上是按照国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）命名规则命名的。

2) 销售名称栏（药品商品名）

医药品的销售名称是生产销售企业自由命名的，但要以确保国民的保健卫生以及保证作为医药品为前提。另外，处方药的销售名称原则上要有剂型以及有效成分含量的信息。包括以下几项内容：

- ① 一般原则；
- ② 商标名要求；
- ③ 剂型；
- ④ 含量；
- ⑤ 其他。

3) 成分以及剂量或者材质栏

该部分对剂型、有效成分名称、规格、含量等进行了具体的规定。

4) 制造方法栏

参考《医药品等生产销售批准申请书记载事项指南》记载。内容包括制造场所、制造方法、参考资料、生产工艺流程图、包装容器等。

5) 用法用量栏

- ① 针对两个功能以上的用法与用量，必须分别记载合适的用法与用量。
- ② 仿制具有多个给药途径的医药品时，如注射剂（皮下、肌注、静注），原则上仅申请一个给药途径的不被批准。

6) 功能主治栏

- ① 医疗用医药品的功能主治要根据医学用语记载疾病名、症状名。
- ② 仿制具有多功能主治的医药品时，原则上仅申请一部分功能主治的不被批准。

7) 贮藏方法以及有效期栏

- ① 基于稳定性试验结果确定最合适的贮藏方法和有效期。
- ② 稳定性试验继续中的申请要在备注栏或稳定性试验资料中明确记载。
- ③ 含有新有效成分的医药品，以原料药的稳定性试验代替有效期申请设定期间的，要在贮藏方法以及有效期栏、备注栏明确记载。

8) 规格以及试验方法栏

这是确保医药品有效性、安全性以及质量的必备条件，也是审查的重点。

① 记载项目，见表 28；制剂试验，见表 29。

表 28：记载项目

项目	原料药	制剂
1. 名称	○	○
2. 结构式	△	×
3. 分子式及分子量	○	×
4. 基源	△	△
5. 含量规格	○	○
6. 性状	○	○
7. 鉴别试验	○	○
8. 示性值（物理化学性质等）	△	△
9. 纯度试验	○	△
10. 水分	△	△
11. 灰分或酸不溶灰分	△	×
12. 制剂试验	×	○
13. 特殊试验	△	△
14. 其他试验（包括微生物限度试验、原料药粒子径）	△	△
15. 定量法	○	○
16. 标准物质	△	△
17. 试药.试液	△	△

注：○必须记载项目 △必要时记载项目 ×不需记载项目

表 29：制剂试验项目

剂型	试验内容
喷雾剂	喷射时间和喷射量关系、粒子直径试验
酏剂、酒精剂、酊剂、流浸膏剂	乙醇测定
眼软膏剂	金属性异物试验、无菌试验、放出试验、粒

	子径试验、延展性试验
硬膏剂等经皮吸收剂	黏着力试验、释放试验
栓剂	熔融温度试验、释放试验、软化点
散剂、颗粒剂	制剂均一性试验、粒度试验、溶出试验或崩解试验
片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂	制剂均一性试验、溶出试验或崩解试验
注射剂	不溶性异物检查、采取容量试验、制剂均一性试验、无菌检查、不溶性微粒子试验、发热性物质试验、释放试验、粒子径试验
滴眼剂	不溶性异物和无菌检查、释放试验、粒子直径试验

② 注意事项

规格以及试验方法的形成、单位、标记等一切以日本药局方为基准。用语以日本药局方和“内阁告示第1号 1954年12月9日、1981年10月1日、1986年7月1日，第2号 1973年6月18日”的法令用字、用语为基础。

③ 可以省略记载的情况

a) 省略全部

根据药事法第41条，被收载在日本药局方中的医药品进行批准申请的，按如下记载，可以省略出自日本药局方的部分记载；申请根据药事法第42条等基准被规定的医药品和被记载在杀虫剂指南、日本药局方外的生药规格、日本药局方外的医药品规格中的医药品的批准时，按如下记载要领记载，可以省略适合基准的部分记载。

b) 省略一部分

规格以及试验方法与日本药局方规定的试验方法的一部分相同，相同部分可以省略。

9) 备注栏

记载如稳定试验进行中、共同申请者名称、同时申请药价基准收载、含有新添加物等等。

10) 生产销售品种的生产场所名称、住址、许可、认定区分等

(2) 化学原料药制造方法的批准申请书记载要领

1) 制造场所

① 制造场所的记载内容

- a) 记载各制造所的名称、地址、生产工艺的范围
- b) 记载制造所的许可证号或认定号

但是，在生产销售批准申请书的制造所栏有记载的，地址以及许可证或认定号记载可以省略。

② 与制造场所有关的一部变更批准申请对象事项

制造场所的变更要求合适的变更管理，原则上是批准事项一部变更批准申请的对象。但是，以下场合，变更管理不适合的成为小变更申请的对象。

- a) 过去 2 年内 GMP 调查合格的国内生产场所的变更。
- b) 与试验检查有关的设施变更。
- c) 仅与包装、标签、保管有关的设施变更。

生产场所从国内变更到国外以及在国外生产场所的变更符合上述条件时，也作为轻小变更申报事项。

2) 制造方法

① 制造方法的记载内容

记载从起始物料到原料药的一次包装工艺的全工艺，但是，具有确保稳定性功能的二次包装也包括。要按制造方法的流程记载。内容包括：起始物料、中间体的名称及分子式；用于反应以及精制的试药名称以及分子式，溶媒的名称；原料药的名称；关于重要工艺或中间体以后的工艺，工艺操作概况。

生产工艺操作过程中，确保质量的必要事项：原材料、溶媒、触媒以及试药量、装置、操作条件、收率、重要工艺、重要中间体等等。

② 小变更申报

在生产工艺以外的事项的变更，在不影响最终产品质量时，作为小变更申报的对象。

③ 与制造方法有关的变更批准申请对象事项

包括以下变更：

- a) 反应工艺的变更。
- b) 在中间体以后的工艺操作中使用的原材料等的变更。
- c) 在重要工艺操作使用的原材料等的变更。
- d) 作为原料药上市试验的一部分，与重要中间体或重要工艺的试验实施的试验方法以及判定基准有关的情报变更。

e) 起始物料、重要中间体、原材料的管理基准以及管理方法内，特别管理的必要事项的变更，（例：与无菌原料药制造有关的事项变更）。

f) 保证最终工艺、重要工艺的参数和被管理的试验方法在判定基准内，特别管理的必要事项的变更（如：与无菌原料药制造有关的事项变更）。

g) 机器内特别管理的必要变更。

h) 被使用在最终精制工艺中的溶媒，特别是对原料药影响大的管理基准变更。

i) 追加或去除关于除去细菌、病毒等病原体的方法以及去除条件的变更。

j) 其他需要特别管理的事项变更。

3) 参考资料

为了促进对制造方法的理解，需要提交以下参考资料：

a) 说明关于变更批准申请对象或小变更申报事项区别的理由等注释；

b) 工艺流程图。

（3）化学制剂药品的制造方法的批准申请书记载要领

1) 制造场所

① 制造场所的记载内容：名称、地址、生产工艺的范围、许可证号或认定号。但，在生产销售批准申请书的制造所栏有记载的，地址以及许可证或认定号记载可以省略。

② 与制造场所有关的一部变更批准申请对象事项：制造场所的变更要求合适的变更管理，原则上是批准事项一部变更批准申请的对象。但是，以下场合，变更管理不适合成为小变更申请的对象。

a) 过去 2 年内 GMP 调查合格的国内生产场所的变更；

b) 与试验检查有关的设施变更；

c) 仅与包装、标签、保管有关的设施变更。

生产场所从国内变更到国外以及在国外生产场所的变更符合上述条件时，也作为小变更申报事项。

2) 制造方法

① 制造方法的记载内容包括：

a) 记载从原材料到制剂包装、标示工艺的全工艺过程；

b) 按制造工艺流程，明确记载操作条件；

c) 在制造工艺的一连串操作步骤中，选择记载确保质量的必要事项；

d) 合理记载原材料、重要工艺、过程参数、装置、操作条件等，详细记载具有特别

功能装置的机器；

e) 操作条件等可以记载目标值/设定值；

f) 记载为了保证重要工艺而实施的管理手法；

g) 记载对产品质量影响重大的原材料规格以及试验方法；

h) 牛等来源的原料，记载原产国、部位、处理方法、必要的 TSE 资料、确保质量和要点的事项，记载动物原料来源，给予筛选的内容，除去生产工艺中的细菌、真菌、病毒等方法，确保质量、重要性；

i) 中间产品的规格以及概略的试验方法，但是，中间产品的规格作为产品上市试验的一部分时要详细记载试验方法；

j) 记载影响产品质量的包装材料名称；

k) 必要时，记载影响产品质量的包装材料的制造元以及型号或规格。

② 关于制造方法的一部变更批准申请/小变更申报的区别

关于成为一部变更批准申请对象的生产工艺以外的事项的变更，在不影响最终产品质量时，作为小变更申报的对象。

③ 制造方法有关的一部变更批准申请对象事项

a) 重要工艺的操作原理的变更；

b) 影响产品质量的包装材料名称的变更；

c) 作为产品上市试验一部分，与中间产品或重要工艺的试验方法以及判定基准有关的信息的变更；

d) 在原材料的质量以及管理方法中，与无菌制造有关的事项，在释放性制剂中的功能性添加剂等特别的管理事项的变更；

e) 重要工艺的变更和保证重要工艺的试验方法判定基准中，与必要事项或无菌制造有关的事项等的变更；

f) 追加或去除关于除去细菌、病毒等病原体的方法以及除去条件的变更；

g) 机器内特别管理的必要事项变更；

h) 其他需要特别管理的事项变更。

3) 参考资料

为了促进对制造方法的理解，需要提交以下参考资料：说明关于一部变更批准申请对象或小变更申报事项区别的理由等注释；工艺流程图。

6.3.1.2 提交申请资料

(1) 第一部分（关于申请书等行政情报以及提交文件的情报）

- 1) 包含第一部分的申请资料目录；
- 2) 批准申请书；
- 3) 证明文件（负责批准申请资料的收集、制作业务的负责人的陈述书，GLP、GCP 资料，共同开发合同等）；
- 4) 特许状况；
- 5) 起源或发现的经过以及开发的经过；
- 6) 在国外使用状况等；
- 7) 同品种同效果品种一览表；
- 8) 提交文件方案；
- 9) 关于一般名称文件；
- 10) 毒剧药等指定审查资料的总结、生产销售后调查基本计划案、提交资料一览及其他。

(2) 第二至第五部分，分别为资料概要、质量文件、非临床试验报告书、临床实验报告书等共四部分，以 CTD 格式文件进行表述，详细内容参见第三章。

6.3.2 化学非处方药注册

6.3.2.1 非处方药的批准申请区分和审查处理

(1) 非处方药的申请区分和批准申请

非处方药的批准申请依据“关于医药品的批准申请”以及“关于医药品批准申请时应该注意的事项”进行。申请区分的想法，申请时必须提交，资料参照 2005 年 12 月 1 日发布的“关于与非处方药的批准申请区分以及提交资料有关的问题解答集（Q&A）”。

(2) 新非处方药的审查处理

新非处方药的分类：

- ① **申请区分(1)：**含有新有效成分的医药品，一切直接 OTC。
- ② **申请区分(2)：**是已批准的成分，但初次作为一般用的有效成分（称为新一般用成分），含有此成分的医药品：一切转换 OTC。
- ③ **申请区分(3)：**是含有已批准的一般用有效成分的医药品，但是有效成分的组分、功能、效果等不同的医药品。

新非处方药申请的注意点如下：

a) 从未批准为非处方药的药物成分、用法、给药途径、功能主治的基础上申请非处方药。

b) 原为处方药，申请非处方药，但含有的成分尚未被批准非处方药，需要注意以下几点：

- I 配合成分的再审查，再评价结果。
- II 作为处方药使用的处方案例，副作用报告的资料。
- III 作为非处方药使用目的合理性。

c) 作为 OTC 的合理性的评价要点如下：

- I 安全性（副作用信息等）。
- II 有效性（用量设定的依据）。
- III 根据使用者自身情况，服用开始、终了时期的判断。
- IV 在国外作为 OTC 药使用的状况。
- V 和处方药的再审查，再评价结果的整合性。
- VI 和 OTC 批准基准的整合性。
- VII 作为 OTC 使用的类似药。

d) 配合意义的评论要点如下：

- I 配合理由的妥当性。
- II 临床上的使用状况。

（3）其他 OTC 的审查处理

新非处方药（申请区分(1)~(3)）以外的为“其它医药品”，“其它医药品”分为厚生劳动大臣批准医药品和地方批准医药品。其中，地方审批医药品包括：感冒药、解热镇痛药、止咳祛痰药、胃肠药、泻下药、镇晕药、眼科用药、维生素制剂、浣肠药、驱虫药、鼻炎用点鼻药，鼻炎用内服药、外用痔疮用药，以及脚癣、顽癣用药。

（4）不能申请 OTC 的药品

1) 以下医药品原则上作为处方药对待

- ① 处方药、毒药或剧药；
- ② 医师、牙科医师自己使用、或如果不在医师、牙科医师的指导监督下使用就有可能发生重大疾病或死亡的医药品；
- ③ 从其剂型、药理作用来看，医师、牙科医师自己使用或在医师、牙科医师的指导监督下使用的医药品。

2) 以下医药品作为医药部外品对待

- ① 适合新指定医药部外品的批准基准；
- ② 属于新范围医药部外品的；冻疮、皲裂用药；
- ③ 以钙为主要有效成分的保健药；以生药为主要有效成分的保健药；含有维生素的保健药；
- ④ 防止打鼾药；含嗽药；
- ⑤ 健胃药；口腔咽喉药；泻下药；消化药；
- ⑥ 角膜眼镜用药；
- ⑦ 杀菌消毒药；
- ⑧ 整肠药；
- ⑨ 鼻塞改善药（限外用剂）；
- ⑩ 健胃药、消化药或整肠药中的两个以上。

6.3.3 生产销售批准申请书

6.3.3.1 一般名称栏

参照处方药。

6.3.3.2 销售名称栏

医药品的销售名称是生产销售企业自由命名的，但要以确保国民的保健卫生以及保有作为医药品的质量为前提。但以下情况的名称不被批准：

- 1、被认为是虚伪或夸大的名称；
- 2、使用了非处方药名称一部分的名称；
- 3、含有两个以上有效成分的制剂，却被误解是仅含有特定成分的制剂的销售名称；
- 4、没有正确表示有效成分含量的名称；
- 5、以适应症、功能主治命名的名称，分类名称；
- 6、仅强调特定功能主治的名称等；
- 7、过于夸大医药品质量等的名称；
- 8、和剂型等不同的名称；
- 9、日本药局方的名称以及跟日本药局方类似的名称；
- 10、和已批准品种的销售名称相同；
- 11、使用了通称名称的销售名称；
- 12、被误解为医药品以外的名称；

13、侵犯其他公司商标权的名称；

14、用罗马字母组成的销售名称；

15、含有容易混淆记号的名称；

16、具有外国语意义的名称；

17、不符合 JIS 标准的文字尽量避免（被使用在汉方 210 处方的处方名的汉字不限制）。

6.3.3.3 成分以及剂量或材质栏

本项内容除了参照处方药按如下处理：内服剂记载 1 日量，有幅度的，记载 1 日最大量。外用剂记载单位量。但是，栓剂记载 1 日量。复方制剂并列记载成分、分量、规格等。

6.3.3.4 制造方法栏

参照处方药

6.3.3.5 用法用量栏

非处方药的用法用量必须是谁都容易理解的简洁且明确的记载。1 次服用量、1 日服用几次、何时服用、服用方法等等都要明确记载。

6.3.3.6 功能主治栏

以一般人容易明白的用语记载功能主治，避免夸大、误解功能主治。现在，重大疾患的功能主治不被批准的有癌、结核、流行性感、肺炎、沙眼、绿内障、白内障、心脏喘息、脑溢血、胃溃疡等消化器官溃疡、肾炎等泌尿器官疾患、精神疾病等。

6.3.3.7 贮藏方法以及有效期栏

参照处方药。另，作为非处方药，特殊的贮藏方法、有效期极短的不被批准。

6.3.3.8 规格以及试验方法栏

非处方药各剂型试验项目见表 30 和表 31，颗粒剂、散剂还需做粒度试验，另外，规格以及试验方法的内容参照 1993 年 1 月 29 日付药审第 85 号。

表 30：批准基准适合品种试验项目（1）

试验项目 剂型		含量 规格	性状	鉴别 试验	定量 法	制 剂 均 一 性 试 验 法	崩解试验			
							即放性制剂		肠溶性制剂	
							颗粒 剂	其他 剂型	①	②
分 包 剂	散剂	○	○	○	○	○				
	颗粒剂	○	○	○	○	○	○			
	肠溶性颗粒剂	○	○	○	○	○				○
	散剂+丸剂	○	○	○	○	○		○		
	酞剂	○	○	○	○	○				
	浸剂.煎剂用制剂	△	○	○	△	○				
片 剂	素片	○	○	○	○	○		○		
	糖衣片	○	○	○	○			○		
	肠溶片	○	○	○	○				○	
	口含片	○	○	○	○					
	泡腾片	○	○	○	○					
硬 胶 囊	内容物为散剂	○	○	○	○	○		○		
	内容物为颗粒剂	○	○	○	○	○	○	○		
	内容物为肠溶性 颗粒剂	○	○	○	○	○		○		○
软胶囊		○	○	○	○	○		○		
丸剂		○	○	○	○	△		○		
内服液剂		○	○	○	○					
锭剂		○	○	○	○	○				
栓剂		○	○	○	○					
液剂（灌肠液）		○	○	○	○					

注：○必须；△必要时设定；①肠溶片及肠溶胶囊；②肠溶颗粒及填充肠溶颗粒胶囊。

表 31： 批准基准适合品种试验项目（2）

试验项目	含量 规格	性状	鉴别 试验	定量 法	PH	不溶性 异物试 验	无菌 试验	渗透压	粘度
滴眼剂									
一般滴眼剂	○	○	○	○	○	○	○		
抗菌性滴眼剂	○	○	○	○	○	○	○		
人工泪液	○	○	○	○	○	○	○	○	
隐型眼镜装着液	○	○	○	○	○	○	○	△	○
洗眼液	○	○	○	○	○	○	○	○	

注：○必须；△必要时设定。

6.3.3.9 生产销售品种的制造场所栏

记载各制造所的名称、地址以及许可证号或认定号。FD 申请时，记载名称、国名准则、所在地、许可区分或认定区分、可证号或认定号、许可年月日或认定年月日、适合性调查的有无、外部试验机关等。

6.3.3.10 原料药的制造场所栏

记载各制造所的名称、地址以及许可证号或认定号。FD 申请时，记载名称、国名准则、所在地、许可区分或认定区分、可证号或认定号、许可年月日或认定年月日、适合性调查的有无、外部试验机关等。

6.3.3.11 备注栏

本项内容除参照处方药外，还需记载如下内容：

- 1、记载作为非处方药的申请区分；
- 2、记载“一般用”；
- 3、记载生产销售的许可证号及许可年月日；
- 4、批准基准被制定的，记载“根据生产销售批准基准”；
- 5、申请和新指定医药部外品（特别是含有维生素的保健剂）及新范围医药部外品重叠药效群的非处方药时，记载新指定医药部外品或新范围医药部外品以外的成分用量、功能主治等；
- 6、一物多名的，记载为“本品和×年×月××日申请的销售名称××相同”或“本品和×年×月×日批准，批准号×××××号，销售名称××相同”，为已批准品种的，记载为“本申请因为除了制造所以外均和×年×月×日批准，批准号×××××号，销售名称××相同，所以省略提交资料”；
- 7、散包装申请同时申请小包装的（一周用药以内）、“子”记载“亲”的申请书受理号、“亲”记载“子”申请的预定销售名称以及生产销售业者名称；
- 8、记载再评价申请等特记项目；
- 9、稳定性试验正在进行的，记载试验预计结束时间；
- 10、记载过去的一部变更、小变更的经过；
- 11、记载工艺流程图、外字、新旧对照表等提交的意义。

6.3.3.12 提交资料

所需提交资料见表 32 所示。

表 32：资料提交项目表

申请区分	资料种类		关于起源或发现的经过以及在国外使用状况等资料			关于制造方法、规格以及试验方法等资料			关于安全性资料			关于药理作用资料			关于吸收、分布、代谢、排泄资料					关于急性毒性、亚急性毒性、慢性毒性、致畸等资料						关于临床试验结果资料
	起源或发现的经过	国外使用状况	特性以及其他医药品的比较研究等	构造决定以及物理化学性质等	制造方法	规格以及试验方法	长期保存试验	苛酷试验	加速试验	证明功能的试验	次要的药理。安全性药理	其他药理	吸收	分布	代谢	排泄	生物同等性	其他药物动态	单次投药毒性	反复投药毒性	遗传毒性	癌原性	生殖毒性	局部刺激性	其他毒性	临床试验结果
(1) 含有新有效成分医药品	○																									○ (5 以上, 150 例以上)
(2) 含有新一般成分的医药品。	○																									○ (5 以上, 150 例以上)
(3) 含有已批准的非处方药的有效成分的医药品 ① 含有新配合成分的医药品 ② 和属于该药效群的已批准非处方药功能主治或用法用量不同的医药品 ③ 和属于该药效群的已批准非处方药有效成分组合不同的医药品	○																									○ (3 以上, 60 例以上)
(4) 其他医药品	×																									×

注：○--必须提交；△--必要时提交；×--不需提。

6.4 日本药品审批程序

6.4.1 化学处方药资料审批手续

日本的处方药分为新医药品和新医药品等以外的医药品两大类，处方药分类见图 24。
新医药品审批程序见图 25。新医药品等以外的医药品医药品见图 26。

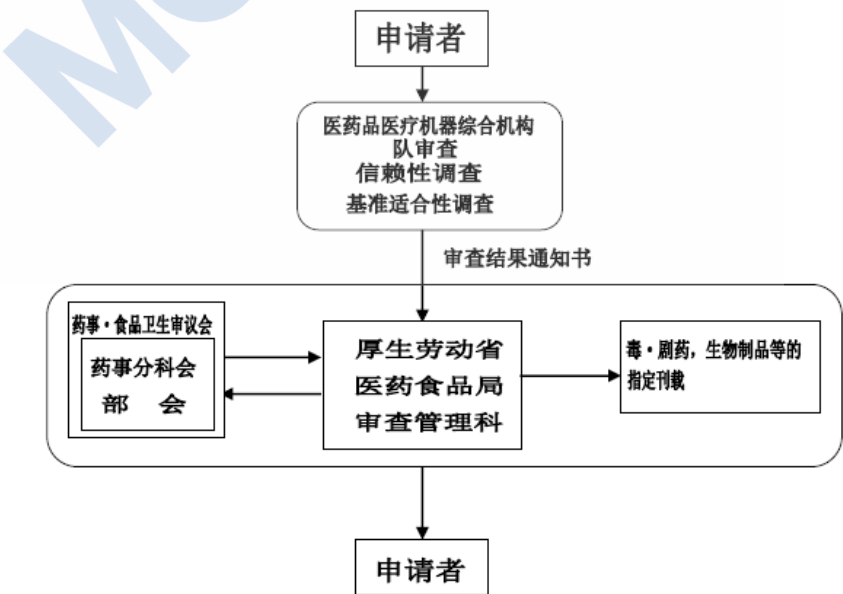
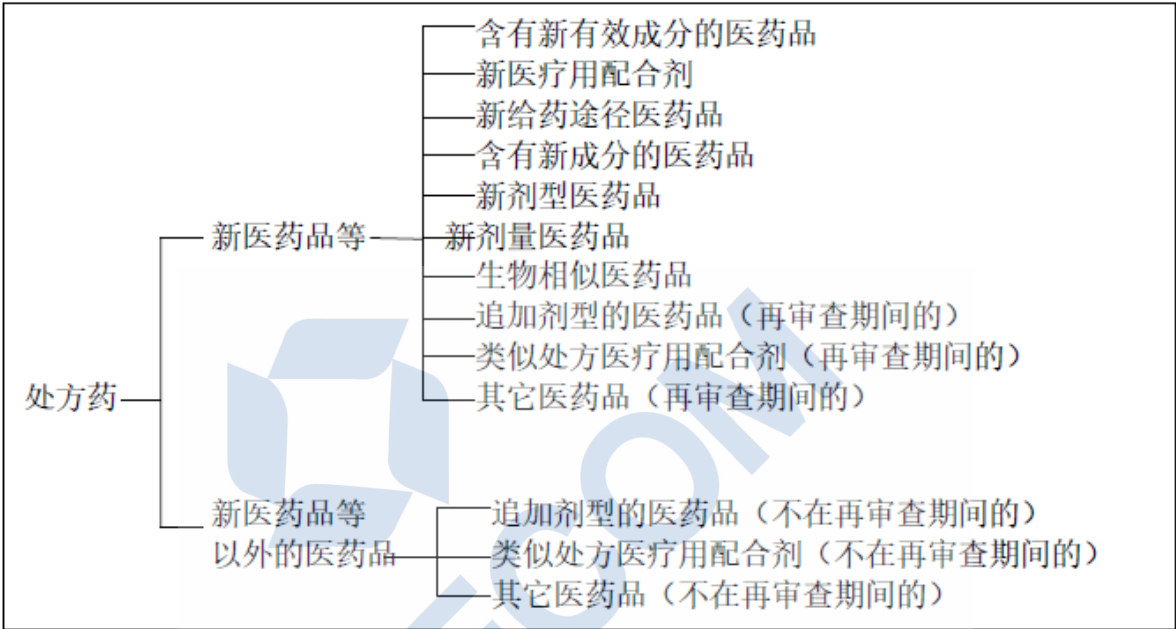


图 25 新医药品审批程序

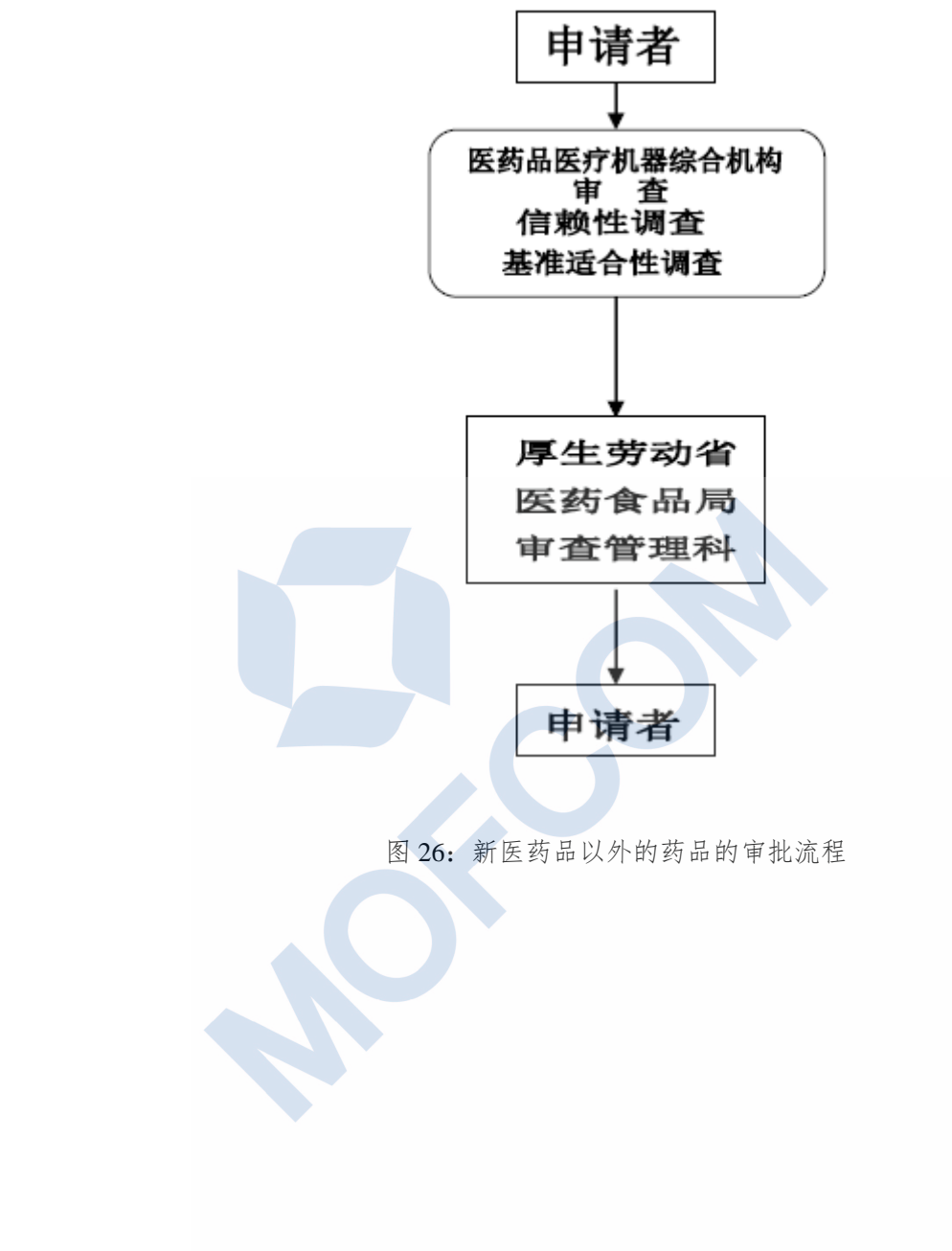


图 26: 新医药品以外的药品的审批流程

6.4.2 新非处方药的批准审查流程

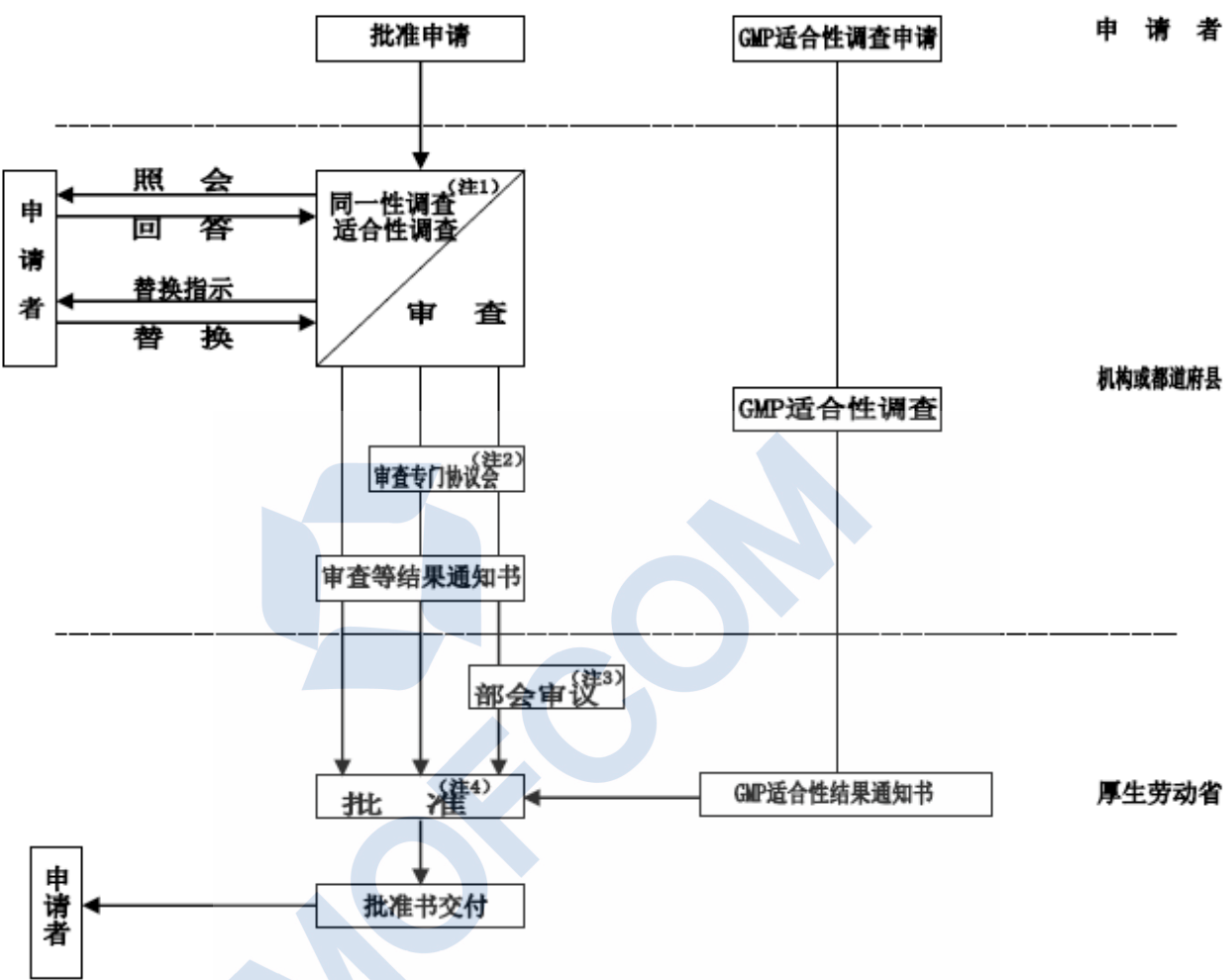


图 27: 新处方药审批流程图

注 1: 同一性调查申请区分 (2) 及 (3); 适合性调查; 申请区分 (1) 及新给药途径医药品。

注 2: 是在机构进行的审查, 但听取专门委员的意见。

注 3: 含有新一般用成分的医药品等在一般用医药品部会审议, 报告给药事分科会。

注 4: 批准后, 由机构联系申请者。

6.4.3 其他医药品（厚生劳动大臣批准医药品）批准审查流程

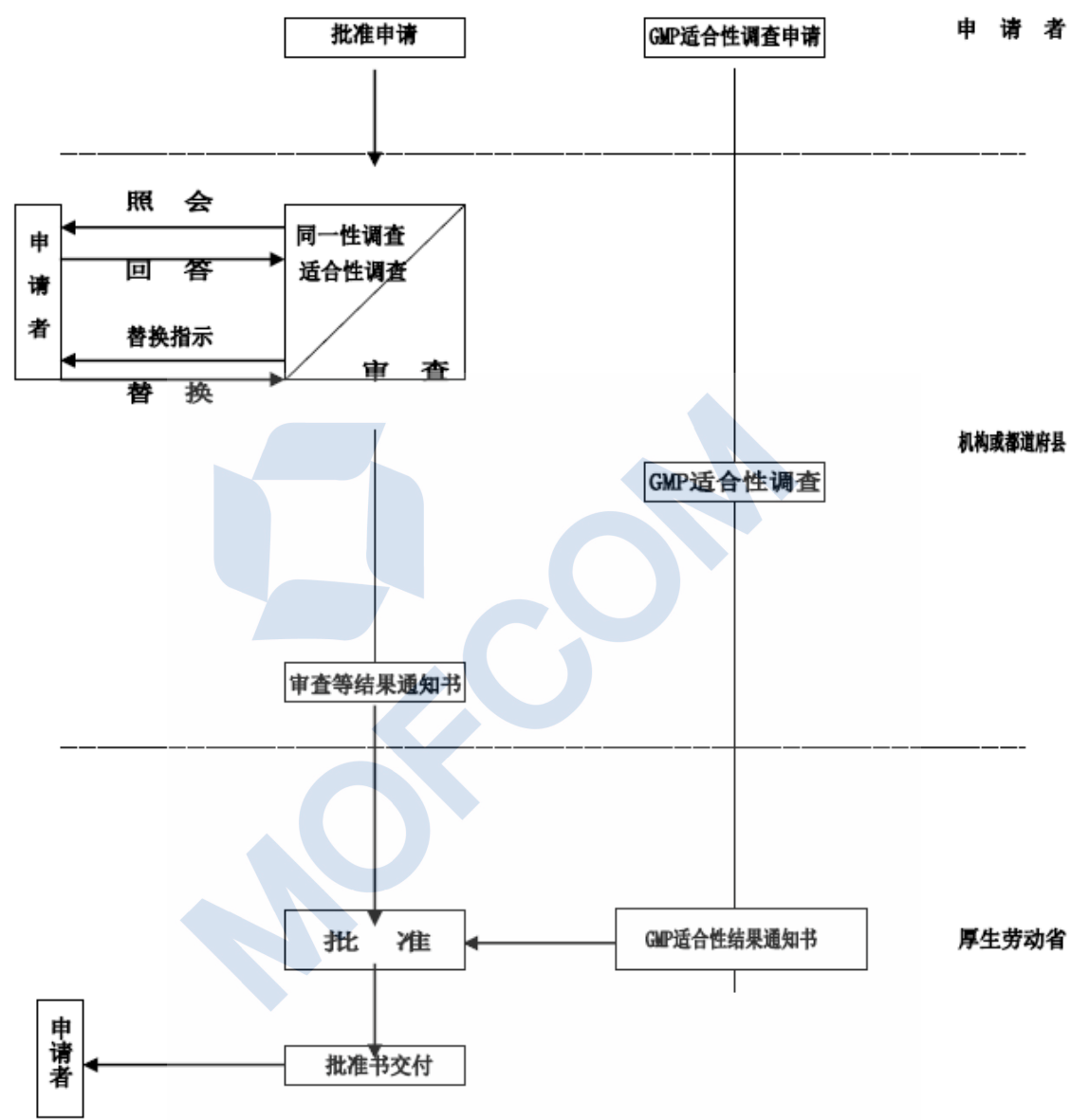


图 28：其他医药品审批流程图

6.4.4 地方委任医药品的批准审查流程

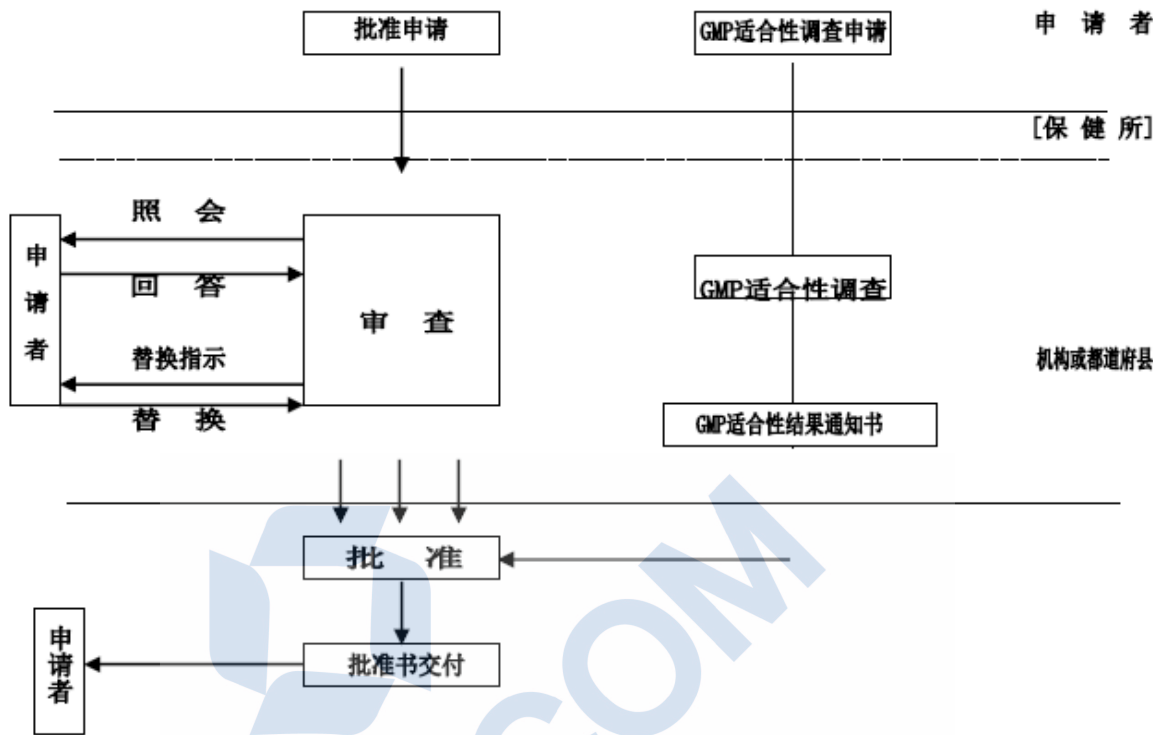


图 29：地方委任医药品审批流程图

6.5 汉方药注册

6.5.1 汉方药的特征

汉方药的组成成分全是生药，内科疗法也叫内服药疗法。根据东洋医学独特的诊断组成的处方药物，具有很大的特殊性。汉方药历史悠久，分为古方、后世方和经验方。古方是指后汉时代的伤寒论和金匱要略；后世方是指金元明清时代产生的处方；经验方是在原方上加减变化或自家创制的处方。

6.5.1.1 用语

- 1、东洋医学：是指发源于中国，且在日本独自发展的医学，是针对欧洲发达的医学（西洋医学）而言；
- 2、生药：是指从天然途径取得的草根树皮等，为了供药用，而进行一定形式处理的，称为生药；
- 3、汉药：是指作为汉方医学的治疗材料使用的生药；
- 4、汉方药：是指为了汉方医学的治疗，按一定规则组合了的汉药（或生药），且基于东洋医学理论，被用于药物疗法的处方制剂；

5、生药制剂：是基于西洋医学的观点组成的药物制剂，以生药为主剂。

6.5.1.2 汉方药的处方

汉方药的处方以古籍伤寒论的 113 方为首，到现在已有几千个处方，但不能保证所有处方都有效。汉方药的处方自身作为一医药品是独立的，因而，没有根据的自己变更的处方不能视为汉方药。

6.5.2 医疗用汉方制剂注册

6.5.2.1 医疗用汉方制剂的处理

医疗用汉方制剂根据 2005 年 3 月 31 日药食审发第 0331009 号“关于医药品批准申请时应该注意的事项”的记 4 和 1980 年 6 月 25 日药审第 804 号附件“关于医疗用汉方制剂的处理”注册。另外，申请时，根据 1985 年 5 月 31 日药审 2 第 120 号通知，提交“和标准汤剂的比较试验资料”。还有，从申请处方时提交的文献等来看，已经有充分的使用经验，但作为新医疗复方制剂，还必须提交显示复方的有效成分依据的资料。关于汉方制剂，可以用从（合适的成书）书籍的文献资料引用代替显示该处方组合依据的资料。

6.5.2.2 批准申请书制作注意事项

1、销售名称栏：处方名加上剂型名；

2、成分以及分量或本质栏；

（1）记载 1 日用药量。

（2）关于浸膏，记载处方量的，要对应浸膏的重量列举原料生药的名称以及重量。

（3）作为浸膏的附页标准，设定如下项目：

① 制法：提取条件（时间、温度、溶剂种类以及用量、生药的混合顺序、提取时升温速度、提取温度、提取次数等）；过滤条件（滤材、方法等）；浓缩条件（方法等）；收率（明确阶段）；

② 含量规格：设定生理活性强的、有定量可能的成分；

③ 性状：色、嗅、形状等；

④ 确认试验：处方中全部生药均设定；

⑤ 纯度试验：至少检测重金属、砷；

⑥ 干燥失重；

⑦ 灰分；

⑧ 酸不溶性灰分；

⑨ 浸膏含量：采用水、乙醇、乙酸乙酯等溶剂设定；

⑩ 定量法。

3、用法及用量栏

4、功能主治栏

原则上记载一切证，适应症作为附注，参照“一般用汉方处方指南”。

5、制造方法

原则上全生药混合提取浸膏。提取溶剂：水或 30% 以下的乙醇。特殊溶剂，特殊工艺生产时，提交资料。

6、规格以及试验方法栏

按照浸膏的附页标准设定，追加制剂规格。考虑添加剂的影响。

7、备注栏

包括：记载包装单位。记载申请处方的出处。

6.5.2.3 试验基准

除了根据 2005 年 3 月 31 日药食审查发第 0331009 号科长通知，按如下处理。

1、关于规格以及试验方法的试验

- (1) 规格不能确定的项目也要提交研究结果；
- (2) 提交 3 批以上，1 批 3 次以上的试验结果；
- (3) 薄层色谱，样品、阴性、对照品各自相同处理展开，提交照片；
- (4) 浸膏含量，提交以水、乙醇、乙酸乙酯等为溶剂的研究结果。

2、临床试验

- (1) 应该包含和汉方药以外的医药品等的比较考察；
- (2) 按证选择患者；
- (3) 每个病例要记载性别、年龄、诊断名、主诉、主要症状、合并症、并用溶剂、治疗效果判定等；
- (4) 和其他医药品联用时，正确评价该汉方药；
- (5) 包含自觉症状的变化、临床检查值等多项目判定效果；
- (6) 对副作用要详细调查，对脱落病例也尽量调查明确原因；
- (7) 提交概括全体的资料。

3、和标准汤剂的比较试验

- (1) 关于本试验使用的生药资料

原则上，进行 3 批以上，1 批 3 次以上的外观以及理化试验考察，提交试验报告。

（2）关于标准汤剂的资料

原则上，对标准汤剂 2 个指标成分以上，至少 3 批，1 批 3 次以上测定含量，并测定生药指标成分的转移率。

（3）关于浸膏或最终成品的资料

关于根据申请书记载的制法制备的浸膏以及最终成品要提交 3 批以上，1 批 3 次以上的试验报告。另外，在申请书中明确记载相当于 1 日生药量的浸膏量。

4、其他

使用液相色谱等仪器分析或采用生物学测定法和标准汤剂进行比较分析。关于指标成分，必须提交各批 1 日量处方中含有指标成分的生药定量值，1 日量标准汤剂的定量值以及浸膏或最终产品的 1 日量定量值。

6.5.2.4 汉方浸膏制剂的审查方针

1、和标准汤剂比较的含量标准

关于浸膏以及最终产品的 1 日量中的指标成分要设定含量标准。此含量标准值原则上设定在标准汤剂 1 日量中的指标成分下限值的 70% 以上，但最好在下限值以上。另外，含量标准值的范围原则上为 $\pm 50\%$ 以内，但最好在 $\pm 30\%$ 以内。

2、指标成分含量

浸膏以及最终产品 1 日量中的指标成分定量值与标准汤剂 1 日量中的指标成分定量值相比，原则上为 70% 以上。但是，最好接近标准汤剂的指示成分定量值。另，关于浸膏和最终产品，1 日量的浸膏量为从申请书中记载的 1 日量生药获得的量。

6.5.3 一般用汉方、生药制剂注册

6.5.3.1 一般用汉方、生药制剂的处理

关于一般用汉方制剂的浸膏剂或者浸膏化制剂以及把生药粉末化制剂等，制造方法、规格以及试验方法等参照医疗用汉方制剂处理（1980 年 6 月 25 日药审第 804 号附件）。以下是在生产销售批准方面的处理说明，同时也参照医疗用汉方制剂项。

1、一般汉方制剂的申请

1974 年厚生省公布了《一般用汉方处方 210 处方》，后经过多次修订，2011 年公布的《一般用汉方制剂承认基准》中，将处方数量调整为 263 个。

按照 2005 年 3 月 31 日药食发 0331015 号通知表 2-（2）之（4）的②提交资料。在与专门委员商讨后进行审查。

2、基准未收录的处方的申请

基准未收载的一般用汉方制剂以及含有西药的汉方处方，按同通知表(3)提交资料。

3、生药制剂的申请

关于一般用生药制剂按同通知同表提交资料。

4、汉方液剂的申请

原则上具有作为汤剂的用法、用量。没有作为内服液剂批准先例的为申请区别（4）的①，和前例一样的为区分（4）的②，是否和已批准品种相同，根据和标准汤剂的比较试验判断。

作为制剂的标准，设定的必要项目有含量规格、性状、确认试验、pH、纯度试验、灰分、酸不溶灰分、微生物限度、浸膏含量、定量法。特别要确认沉淀的有无，有沉淀时，在性状项下记载的同时，有必要以纯度试验设定其量。关于稳定性，除了加速试验，还需进行 2~3 年的长期保存试验。另外，原则上提交和标准汤剂的比较试验资料（参考医疗用汉方制剂）关于用法用量，“1 次 30ml，1 日 3 次”。关于功能主治，根据 210 处方（除葛根汤、小柴胡汤以及小青龙汤）。产生沉淀时，把“振摇后服用”记载在用法用量栏。只喝 1 次的饮剂，不能分割服用，记载其使用上的注意。销售的包装 2 天 6 个以内。

5、关于溶解服用的汉方制剂，作为规格设定溶解试验。

6.5.3.2 在生产销售批准申请方面的注意事项

1、销售名称

决定汉方药的销售名时，多数是在销售名中付有处方名或者是处方名的别名。另外，注意不能是分类名称、强调特定功能主治的名称、夸大功能主治等的名称。

2、成分、分量

参考“一般用汉方处方指南”“日本药局方外生药规格”揭示的汉方处方 210 处方。一般用医药品，原则上不含有毒、剧药。生药粉末入药时，必须明确记载该粉末规格对应的原生药规格。

3、用法用量

参照一下标准：

成人量	1
7~15 岁	2/3
4~7 岁	1/2
2~4 岁	1/3
2 岁以下	1/4 以下

4、功能主治

(1) 汉方制剂

以一般人容易判断的表现方法记载，关于常用的处方参考”一般用汉方处方指南”。

(2) 当归川芎制剂（实母散等）

以当归、川芎为主药的制剂，功能主治有更年期障碍、血道症、月经不调、冷症以及伴有如下诸症状：月经痛、腰痛、头痛、发烧、肩痛、头晕、心悸、脉迟、手足麻木、血色不良、便秘、浮肿。

(3) 生药为主的滋养强壮剂

是以人参为主药的制剂，其处方用量，用原生药换算粉末 1.5g 以上，浸膏 3g 以上。

5、制造方法

参照医疗用汉方制剂。汉方浸膏的生产，把各成分的单味浸膏混合的不作为汉方被批准。

6、规格以及试验方法

性状、鉴别试验、纯度试验、干燥减量、灰分、酸不溶性灰分、定量法、浸膏含量和医疗用汉方制剂几乎相同。但是，复方生药的定量原则上根据下述项目审查。

7、其他注意事项

在备注栏记载汉方药出处，规格不能设定的项目提交研究报告。采用薄层色谱作确认试验时，样品、阴性、对照品分别同样处理展开，并提交照片。另外，关于浸膏含量，必须提交用数种溶媒研究的结果，还有，作为关于规格以及试验方法资料的一部分，必须提交“和标准汤剂比较试验的资料”。

中间制剂的处理：

①把中间制剂作为制剂原料使用时，没有作为最终制剂复方前例的，有可能作为新有效成分被审查。

②专供别的医药品生产用的原药或生药或浸膏，作为不需要生产销售批准品种对待。

在申请书备注栏，记载一般用、医疗用等和申请别的医药品一样，关于本项参照医疗用医药品项。

6.6 保健食品注册

6.6.1 保健功能食品的定义

6.6.1.1 食品的定义

药事法规定《医药品以及外用医药品以外的全部可以用于饮食之品》统称为食品（食

品卫生法第4条)。在这里面,“比普通食品更好更健康的被销售的食物”称之为健康食品。特别用途食品,特定保健用食品,营养功能食品,这些名词法律上没有下最终定义。

6.6.1.2 保健功能食品制度

2001年4月,日本厚生劳动省制定并实施了有关保健食品新的标示法规--“保健功能食品制度”,是以营养补助食品以及声称具有保健作用和有益健康的产品为主要对象,将其大体分为二类:①特定保健用食品;②营养机能食品。“保健机能食品制度”的颁布实施,在法律体系上将保健机能食品定位于一般食品和医药品之间。

随着社会的老齡化,人们提高了对健康的关注意识,人们注意食品的第三种功能,平成13年4月,制定了保健功能食品制度,这样帮助消费者能够放心的选择适应食品,同时提供人们正确适当的信息,以保证具有一定营养功能的食物符合“保健功能食品”的称号而被销售。

这个制度的施行来自食品卫生法施行规则(平成16年2月6日改正)第21条第12页第3号,特定保健食品以及营养机能食品以外的不易分辨的保健功能食品。也就是说①保健功能食品以外的不能标注“健康机能食品”“机能性食品”等名称;②保健功能以外的不能标注有营养成分的功能;③特定保健食品以外的“具有调整腹部不适的食物”等,不能标注使用之后获得特定的期待的保健的目的;④对于营养成分的功能同时还含有其他成分,不能标注特别规定的功能。

6.6.2 特定保健用食品的申请手续

6.6.2.1 定义

根据健康增进法第26条第12项许可同法第29条第1项许可:“特定保健用食品”是指在饮食生活中,以特定的保健为目的而摄取的食物。适用于特定人群食用,具有调节机体功能的保健机能食品。其所声称的保健功能必须在医学上、营养学上得到证明。2001年(平成13年)4月列入《保健机能食品制度》中进行管理。

6.6.2.2 特定保健用食品的审批管理现状

特定保健用食品是在法律上规定允许在包装上标示保健功能的食物,必须经过厚生劳动省的个别审查,其中着重审查人体试食试验的结论和科学依据。厚生劳动省没有专门制定安全性毒理学以及保健功能的评价程序和方法,但是如果把安全性毒理学评价和功能学评价的动物实验研究以及临床试验研究的结果写成科研论文,并在具有较高水平的生命科学杂志上发表,将特别有助于审评。获得厚生劳动省批准的产品,保健功能以改善胃肠道功能(多以乳酸菌、低聚糖、食物纤维为主要原料)最多,其次是抑制血糖

升高、降低血脂、降低胆固醇、降低血压和促进钙吸收的产品；绝大部分是普通食品形态，近年来对产品的剂型要求有所放松，也批准了一些非传统食品形态（如片剂、胶囊、软胶囊、含片等）的产品。

6.6.2.3 许可申请的提出

许可申请书的式样及记载事项，在 2011 年（平成 13 年）3 月 27 日食发 111 号，厚生劳动省医药局食品保健部长通知“关于对待特定保健用食品保健功能食品制度的申请”[2003 年（平成 15 年）5 月 30 日一部改正）中的附件“特定保健用食品的审查及指导要领”及 2005 年（平成 17 年 2 月 1 日）食安发第 0201002 号通知中有规定。

对个别生理机能，特定保健功能有效，安全性符合科学根据的，符合健康增进法第 26 条规定的要求，特定保健用食品的审批管理由厚生劳动省负责，符合厚生劳动省所制定的标准，获得批准后，它所具有的保健功能可以在产品包装上标示。

许可条件包括：

- 1、产品是以有助于改善膳食生活以及维持和增进健康为目的；
- 2、安全性毒理学评价证明其安全、无任何毒副作用；
- 3、产品的服用剂量可通过安全性实验和功能学试验得到证实；
- 4、实验证明其产品以及有效成分的稳定性；
- 5、关于成分，下面的事项必须清楚明了，实际上要有合理的资料；

（1）物理学、化学、以及生物学的性状的试验方法；

（2）具有明确的有效成分，并且具有明确的定性定量分析方法；

- 6、产品的营养成分与同种类的普通食品没有明显的不同；

- 7、产品是在日常饮食生活中能够被食用的食品；

8、产品不属于医药品的商品，在产品包装上标明保健机能食品（特定保健用食品/营养机能食品）字样，严禁使用对疾病的诊断、治疗和预防作用的术语。

关于提交特定保健用食品许可申请书的申请，是通过主要营业所在地的管辖的都道府县知事提交给厚生劳动大臣，正本 1 份，副本 2 份。经个案审查符合厚生劳动省所制定的特定要求，获得批准后可以标示保健功能。

1991 年 4 月以《营养改善法》（现改称为健康增进法）为依据，将特定保健用食品正式纳入特别用途食品中进行管理，明确了特别用途食品的概念以及申请许可的具体要求，从此明确了保健机能食品的法律地位。但是，为了防止与医药品相混淆，规定特定保健用食品必须以普通食品形态出现，不允许采用片剂、胶囊等容易与医药品相混淆的

剂型。由于实施了严格的审批管理制度，不仅突显了政府部门为民把关的权威性，而且对不法经营者是一个震撼，重新唤起了消费者对保健机能食品的热情，极大的促进了保健机能食品事业的发展。

6.6.2.4 审查申请书的提出

关于安全性、毒理学以及保健功能的评价程序和方法的审查手续，根据 2001 年（平成 13 年）3 月 27 日厚生劳动省告示第 96 号“特定保健用食品的安全及效果的审查手续”2003 年（平成 15 年）6 月 30 日厚生劳动省告示第 241 号一部改正，审查“药事.食品卫生审议会”的意见，加上“食品安全委员会”听取意见，必要时还得追加必要的文类资料。

申请时，审查申请书一并直接提交给厚生劳动省医药食品局食品安全部基准审查科新开发食品保健对策室，正本、副本各 1 份，以供参阅，申请审查书在许可申请书之后提交，作为许可申请书参考附件。

6.6.2.5 制品样品的试验检查

制品样品，试验审查的目的，申请者直接将许可申请书及审查申请书，递交给独立行政法人国立健康营养研究所，具体的试验检查依据的方法，由研究所规定的方法来实行。研究所出具试验检查报告书，原件结果由厚生劳动省医药食品局食品安全部基准审查科新开发食品保健对策室长通知。

6.6.2.6 特定保健用食品的批准条件和审批特点

特定保健用食品所声称的保健功能必需有科学依据，通过科学实验证明其保健功能的同时，还需要阐明其作用机理。具体的批准条件如下：

- 1、产品是以有助于改善膳食结构以及维持和增进健康为目的；
- 2、在医学或营养学上证明其具有明确的保健功能；
- 3、安全性毒理学评价证明其安全、无任何毒副作用；
- 4、产品的服用剂量可通过安全性实验和功能学试验得到证实；
- 5、具有明确的有效成分，并且具有明确的定性定量分析方法；
- 6、实验证明其产品以及有效成分的稳定性
- 7、产品的营养成分与同种类的普通食品没有明显的不同；
- 8、产品是在日常饮食生活中能够被食用的食品；

9、产品不属于医药品，在产品包装上标明保健机能食品（特定保健用食品/营养机能食品）字样，严禁使用对疾病的诊断、治疗和预防作用的术语。

6.6.2.7 申请许可时必须提供的审查资料

申请特定保健用食品的许可时，必须提供如下资料：

- 1、标签以及说明书样稿；
- 2、在医学、营养学上证明该产品及其有效成分、保健用途和每日推荐食用量等资料；
- 3、产品及其有效成分的安全性评价资料；
- 4、产品及其有效成分的稳定性评价资料；
- 5、有效成分的物理、化学、生物学的性状以及试验方法等相关资料；
- 6、产品中含有的有效成分的定性、定量检验结果的报告以及检验方法；
- 7、与申请许可相关的食品成分分析表以及热能等的检验报告；
- 8、质量保障体系（管理方法）等相关资料。

6.6.2.8 特定保健用食品的申请手续和审批流程

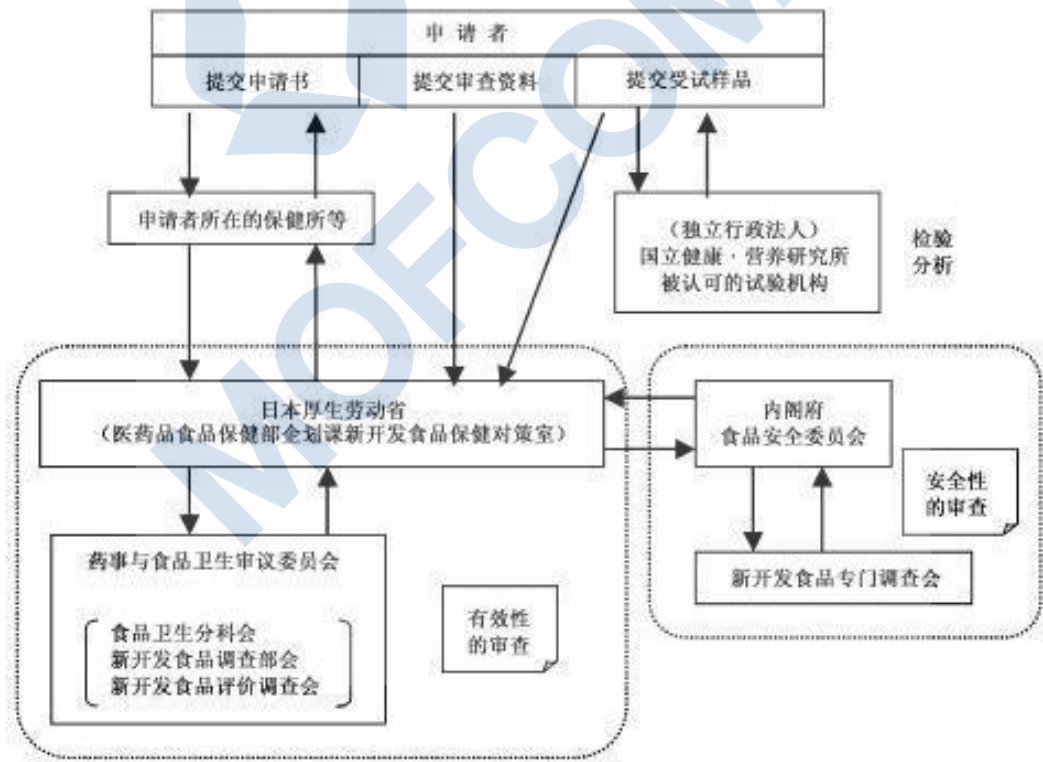


图 30：特定保健用食品申请手续和审批流程图

6.6.3 营养功能食品

6.6.3.1 营养功能食品的定义

营养机能食品是指以补充特定的营养成分为目的保健机能食品。其中营养成分的种类及含量必须符合厚生劳动省制定的标准，该类食品需向厚生劳动省备案而不需要申请许可，国家采取事后监督的方式进行监督管理。也就是说只要符合厚生劳动省制定的规

格和标准，只需在厚生劳动省备案，不需要许可申请以及事先申报，可以自由地进行营养机能的标示，采用市场监督、监测的方式进行管理。它包含特定营养成分，厚生劳动大臣规定了该营养成分的标准的标示食品（鸡蛋以外的生鲜食品除外）。

6.6.3.2 规格标准

一日服用目标量中所含的营养成分的量，只要满足对各成分国家规定的上下限规格标准，就可以标示该营养成分的机能，营养成分的功能不能标出；营养机能的标示以及同时需要的注意事项等，必须给予正确的标示，但是不需要向当局进行审批申请或备案。

6.6.3.3 标示事项

- 1、符合营养功能食品的宗旨；
- 2、符合上述标准，营养成分的标示方法及功能；
- 3、营养成分含量及热量（按照营养表示标准）；
- 4、一日当中摄取量；
- 5、服用方法及注意事项；
- 6、一日服用量所含有功能成分营养需要量的百分比（被摄入营养需要量的限定量）；
- 7、关于调服和保存的方法以及需特别注意的事项；
- 8、本品不同于特定保健用食品，厚生劳省大臣不予以个别审查；
- 9、其他：包装容器的标示方法，应按照食品分类的注意事项记载。

6.6.3.4 标示方法

营养功能的标示表 1—4 以外的标示内容的记载不被认可。说明书的记载要能代替容器包装上的记载内容。要注明一日当中摄取的营养成分的标准。

6.6.3.5 营养机能食品的标签注意事项

产品中含有需要特殊说明的营养成分时，注意事项应增加如下内容：

- 1、“镁”：应标示过量食用本品，有时会出现软腹泻（泄下），因此，请严格按照每日允许摄入量食用。婴幼儿和儿童严禁使用；
- 2、“铜”：婴幼儿和儿童严禁使用；
- 3、“锌”：过量摄入有可能阻碍铜的吸收，应特别注意食用量；
- 4、“维生素 A”：妊娠 3 个月内或希望妊娠的女性请注意不要过量食用，但是以维生素 A 的前体 β -胡萝卜素作为营养成分的除外；
- 5、“叶酸”：虽然有利于胎儿的正常生长发育，但并非表示大量摄入会使胎儿的发育变好。

6.6.4 特别用途食品的申请手续

为糖尿病患者而特制的控制热量的食品、为肥胖病人而特制的加工食品、各种低盐酱油、婴幼儿用奶粉等，以特殊的保健目的而食用，可以在产品包装上标示“特殊用途”字样的保健效果的食品，称之为“特殊用途食品”。根据《营养改善法》第 12 条的有关规定，该类食品的许可首先向所在地的保健所提交相关申请资料，然后由厚生劳动省综合审查后颁发许可证。

特殊用途食品受厚生劳动大臣的许可，专用于婴幼儿、妊娠妇女、病患者的有特殊用途而被销售的食品。只是，特殊用途的宗旨是为了婴幼儿、妊娠妇女、病患者的健康，保证身体的恢复，符合医学的、营养学的记载，并且有限定的用途。特殊用途食品里有对身体生理机能影响的保健功能成分，能够起到特定的保健目的。作为特定保健食品的标示方法，按照食品卫生法实施的原则，2001 年（平成 13 年）4 月 1 日的保健功能食品的有关规定。

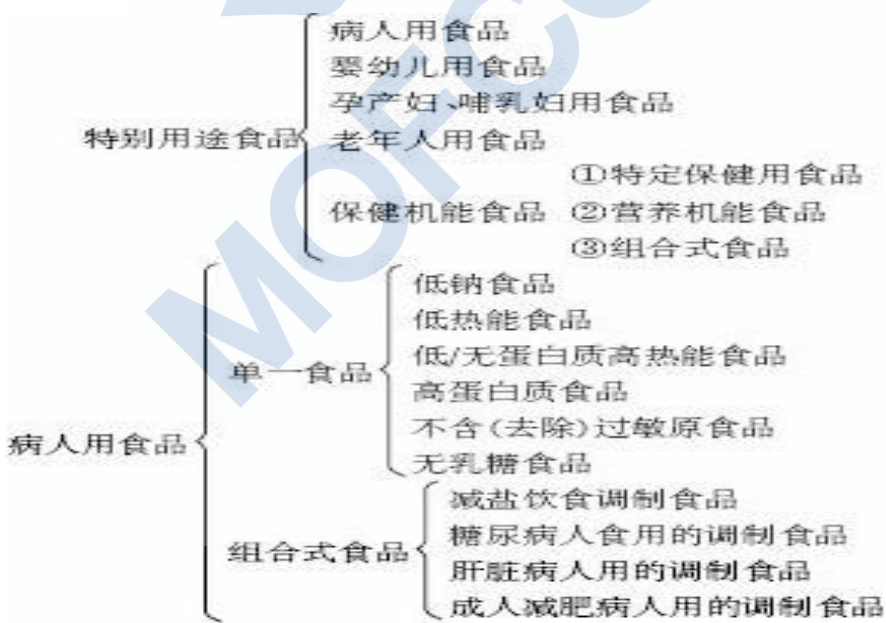


图 31：特殊用途食品分类图

7 WHO 药品预认证技术要求

7.1 WHO 药品预认证概述

7.1.1 基本信息

世界卫生组织药品预认证起始于 2001 年，其成立目的是为了确保持续利用联合国或其他

国际组织机构的国际基金采购高质量的药品，以便更好的服务于发展中国家的患者。
WHO 药品预认证项目（Prequalification of Medicines Programme，简称 PQ）既关注药品的质量、有效性和安全性，也关注药品的可及性。为了达到这个目标，项目团队设定了开展药品预认证的规范和标准并参照 ICH 和欧美药品监管当局关于药品注册的有关要求开发了一系列的指导原则和技术报告，规范和引导制药企业开展药品预认证活动。通过 WHO 药品预认证，是国内药品生产企业进入联合国或其他国际组织机构利用国际基金采购药品平台的门槛，了解 WHO 药品预认证的程序和相关要求，有助于国内药品生产企业提高产品质量，走向国际市场，也可以为国家药品监管机构完善相关药政法规提供参考和借鉴。

PQ 是促进获得优质药物的强大而有效的机制，其利用现有资金采购更多药物，使数百万艾滋病、结核病或疟疾患者能够得到治疗。该项目目前的资助者是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。于 2013 年 9 月 1 日实行收费，并于 2017 年 1 月进行了修改，目标是覆盖 PQ 预算的 50%。

7.1.2 药品与认证的要求

7.1.2.1 药品预认证范围

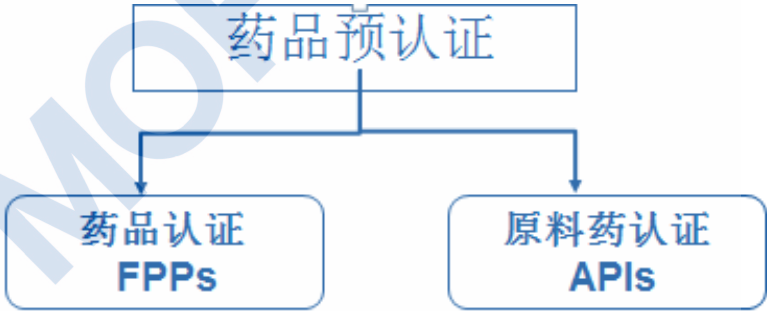


图 32：药品预认证范围

可以提交预认证的 FPPs & APIs ("EOIs") 的，仅限于在 PQ 网站上发表的邀请表达意向书（ Invitations for Expression of Interest, EOIs）中的药品。

注：可以接受的 8 个治疗领域（如果有需要，可能增加其他类别的药品）：艾滋病、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。

7.1.2.2 药品通过预认证（列入认证目录）的途径

对于仿制药的预认证，需由 WHO PQ 审评员对申报资料进行全面审评和生产场地检查。

对于已获得严格监管机构（SRA）批准的原创药品及仿制药的认证，需根据 SRA 颁发的上市许可简化审评。

包括下列药品：

USFDA PEPFAR 批准或暂定批准的药品

EMA article 58 给出肯定科学意见的药品(Positive opinion)

7.1.2.3 新的 SRA 定义

根据世卫 ECSPP 的建议，“严格监管机构（SRA）”一词将由“WHO-listed Authority (WLA)”取代。目前被确定为“SRA”的那些监管机构仍被视为 WLA。新的监管机构加入 WLA 将通过全球基准工具（Global Benchmarking Tool, GBT）评估，及信任构建程序— "performance verification process"。另外，WHO 确认 WLA 的程序将通过向公众咨询来制定。

7.1.2.4 药品预认证程序

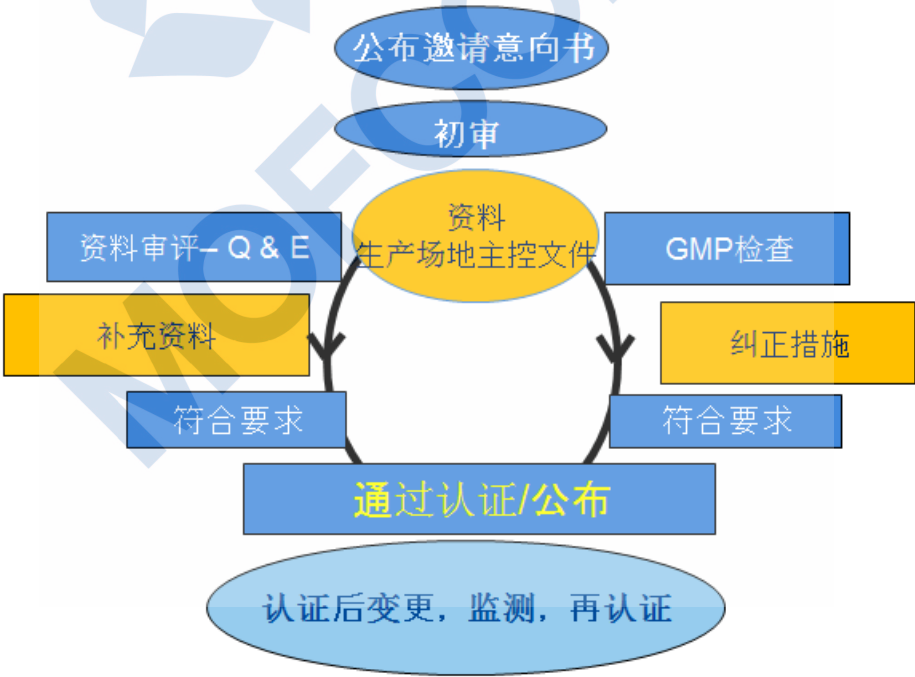


图 33：药品与认证程序

药品预认证包括三部分，分别为质量审评（API 和 FPP）；有效性和安全性审评（生物等效性 BE，生物等效性豁免 Bio waivers)和 GMP 检查（API, FPP 生产场地及 BE 试验 CROs）。

7.1.2.5 药品预认证的主要结果

a. 通过认证的药品名单

- b. 通过认证的原料药名单
- c. 通过认证的质量控制实验室名单
- d. WHO 公开审评报告(WHOPAR)

一般在认证后公布, 提供产品数据和信息评审的摘要(不包含机密/专利信息)

Part 1-摘要

Part 2a-规格

Part 2b-产品的外观

Part 3-使用说明 / 病人使用

Part 4-说明书 / 专业人员使用

Part 5-标签

Part 6-科学讨论(审评摘要)

Part 7-认证前的步骤

Part 8-认证后的步骤

- e. WHO 公开检查报告(WHOPIR)

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)

世界卫生组织公布下列场地的 WHOPIR

- 原料药生产厂地
- 制剂生产厂地
- 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

7.1.2.6 药品预认证指导原则

最新的指导原则及申请表格可通过 PQ 网站下载 <http://www.who.int/prequal/>

药品预认证指导原则由 WHO 药剂专业委员会(ECSPP)批准并发布在系列技术报告 Technical Report Series (TRS) :

<http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/index.html>

另外可以参考 ICH 指导原则(Q2(R1), Q3A(R2), Q3B(R2), Q3C(R3), Q6A)及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。

7.1.2.7 申报资料范本(MD)

MD 以 CTD 格式展示药品申报资料范例, 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 和 QOS-PD) 以及 CTD 模块 3 中要求提交的仿制药资料的相应数据。对保密信息加以遮盖。但是 MD 不能反应 PQ 的所有要求，他主要用作培训目的，可用作整理药品申报资料时的参考。

7.1.2.8 需要考虑的关键因素

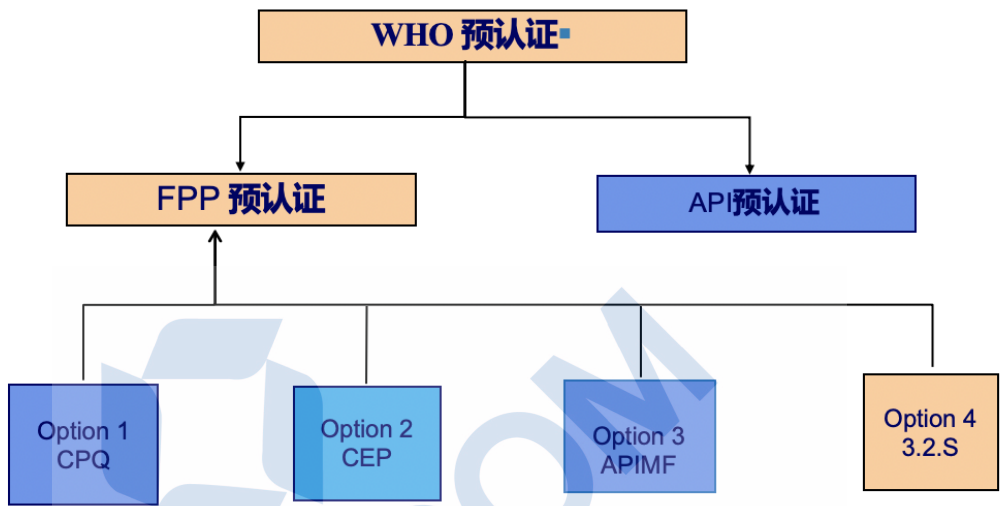


图 34：原料药资料提交的方式

FPP 的批次要求

对于 2 批,至少为中试规模 pilot scale(中试规模 pilot scale, i.e. 固体制剂 100 000 单位量 或大生产的 1/10)。

对于非复杂制剂，要求至少一批为中试规模， 另外一批可以是更小规模 (如 25000 或 50000 片/胶囊)。(非复杂制剂 uncomplicated FPP: 一般指速释固体制剂 (有些除外，如 ritonavir/lopinavir FDC tablets, 含利福平， 青蒿素的复方制剂), 及非无菌溶液)。

生物等效性试验批次 Biobatch

生物等效性试验批次的数据是质量审评的重要依据。实验对批量规模要求至少是中试。

对生物批次应进行全面的研究，应完全代表大生产批次的质量。因此要求研究对象为 API （不溶性药物的粒度分布 PSD, 晶型); 处方; 生产工艺（设备，参数，及过程控制，混合均匀度)和溶出度曲线 Dissolution profiles （3 个生理 pH 范围， 以及常规测试介质)。另外，应对生物批次的生产记录与空白大生产记录比较并说明任何改变。

稳定性数据

试验条件：40°C±2 °C/75% ±5%RH 加速试验；30°C±2 °C/75% ±5%RH 长期试验。采用其他条件必须说明理由并给出支持数据。

对于要求提交的稳定性数据，提交资料时要求至少 6 个月的长期和加速稳定性试验数据。这里废除了对于二线抗结核药品及生殖健康药品允许 3 个月稳定性数据的规定，同样应提供至少 6 个月的长期和加速稳定性试验数据。

生物等效性试验及豁免

生物等效性试验:必须采用 WHO 推荐的参比制剂（需要在严格监管的市场购买）

建议企业在进行生物等效性试验前，提交最终的试验草案征求 PQ 的意见。

基于生物药剂分类系统（BCS）的生物等效性试验豁免 [General notes on Biopharmaceutics Classification System \(BCS\)-based biowaiver applications \(22 March 2019\)](#)

7.2 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，用于支持药物制剂的认证申请，或者申请原料药本身的认证。

7.2.1 关于原料药和药品制剂预认证

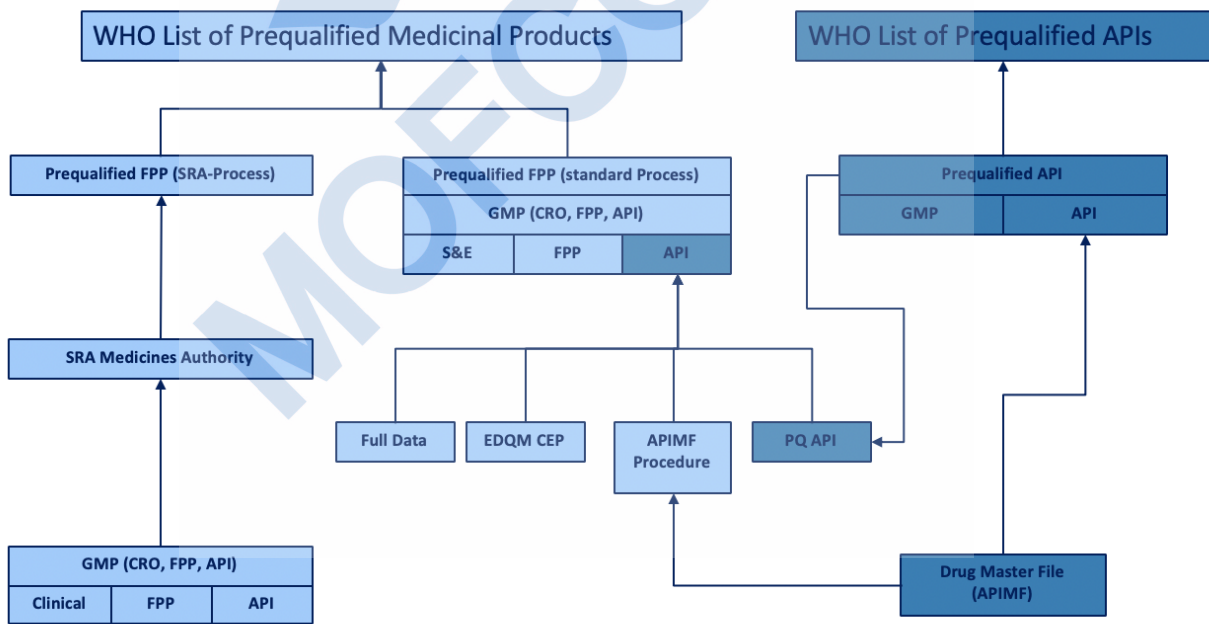


图 35:原料药和药品制剂预认证流程图

原料药主控文件的两种用途：APIMF Procedure 和 API Prequalification

表 33：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	是
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 审评	不需要	需要
收费	无（作为 FPP PQ 费 用的一部分）	有
发布	不需要	需要
API 批准后的变更	APIMF 修 订 案 和 FPP 变更	APIMF 修订案和 FPP 变 更（部分）

关于 API（原料药）预认证，是针对生产以下类别原料药企业的一个认证项目，治疗 HIV、TB、生殖健康、疟疾、乙型和丙型肝炎，被忽视的热带疾病、急性腹泻的原料药，旨在确认和识别质量好并且符合 GMP 生产要求的 API。2010 年 10 月启动试点，正越来越多的获得各国的认可。

对 API 生产商来说，原料药独立申请认证，而不需提交制剂的申请。被公开确认为符合 GMP 规定生产的质量保证的原料药(API)从而与劣质 API 区分开来。并且可以获得确认符合 GMP 要求的机会。除此之外，还可以获得编写、修改和完善法规文件的机会，从而加快获得其他国家监管机构的批准。

7.2.2 原料药认证程序

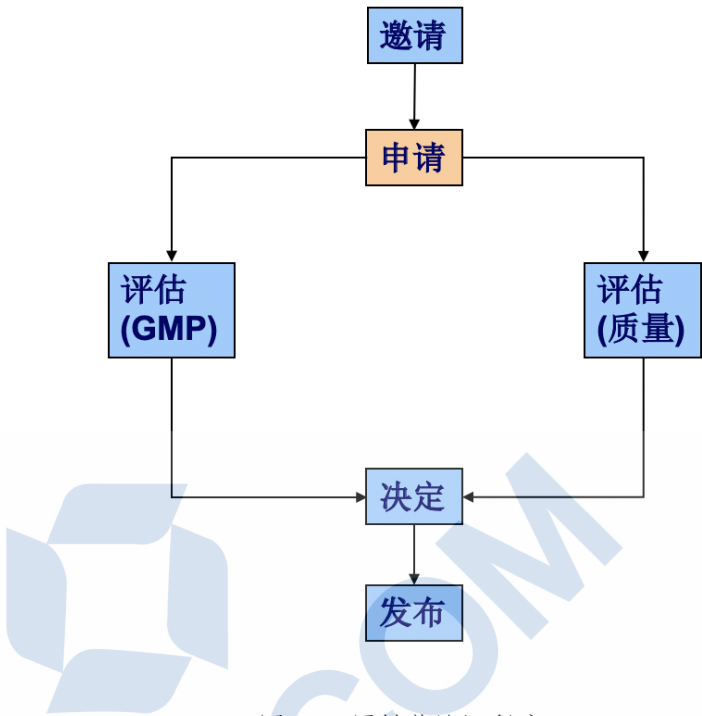


图 36：原料药认证程序

（用于生产药品预认证所需制剂的原料药均受邀提交原料药的认证）

附：受邀 API 的完整列表

<https://extranet.who.int/prequal/key-resources/documents/15th-invitation-manufacturers-active-pharmaceutical-ingredients-apis-submit>

7.2.3 原料药审评原则

简化的审评程序

PQ 愿意使用其他机构的审评报告来简化 APIMF 的审评。APIMF 和 API 预认证申请表中有一项要求填写是否 APIMF 已提交和获得其他机构的批准。

7.2.3.1 跳过测试（Skip testing）

是指减少标准中某测定项目测试的频率。GMP 允许生产商在未经预先批准的情况下自行决定进行减少测试。在某些情况下，在审评期间，PQ 可以同意某些测定项目进行跳过测试。然而，即便某些项目没有测定，原料药应确保全面符合质量标准。频率不应规定，生产商应根据批与批的具体情况来确定。

7.2.3.2 再处理（Reprocessing）

是指重复某一指定的过程以提高质量（例如，重复重结晶）。这可以由生产商按照 GMP 要求自行决定，无需预先批准。

7.2.3.3 返工 (Reworking)

是指增加或者采用不同的生产步骤，以提高 API 的质量。PQ 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。

ICHQ 3D：元素杂质指导原则

ICHQ 3D 要求提供风险管理摘要。本着自愿的原则，APIMF 持有人现在可以提交风险评估摘要以供审查。风险管理摘要不仅要考虑有意添加的元素杂质，还应考虑无意的可能 EI 来源。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。

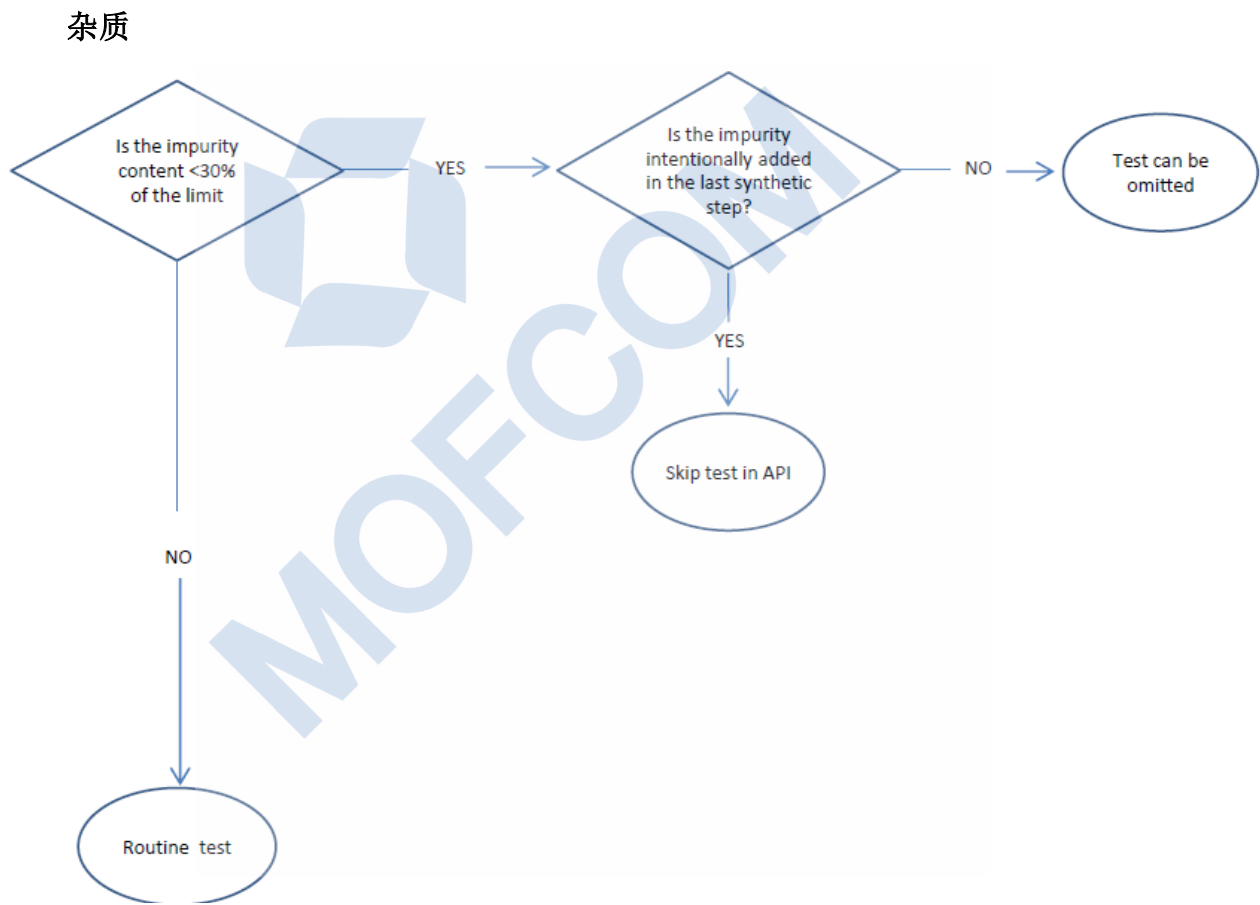


图 37：杂质类审评流程图

II 类溶剂

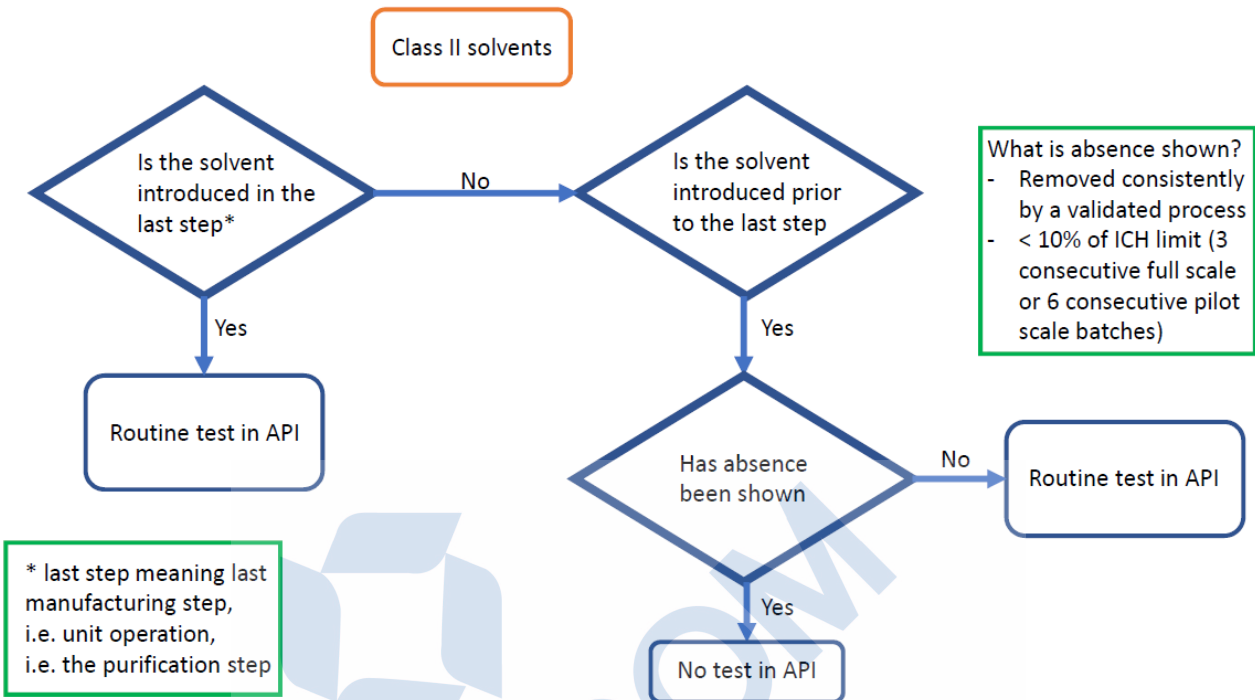
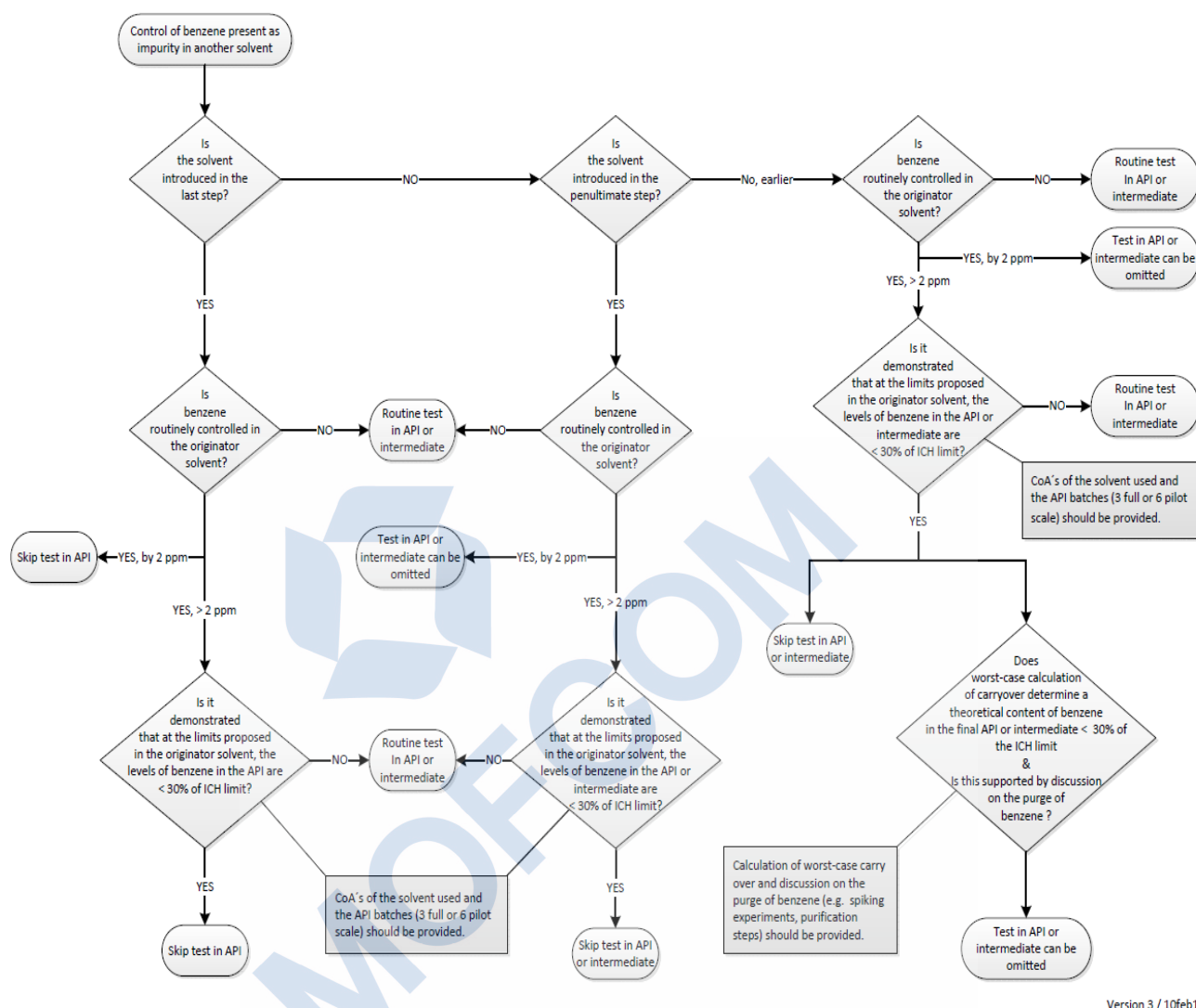


图 38: II 类溶剂审评流程图

苯的控制(I类溶剂)



Version 3 / 10feb17

图 39: I 类溶剂审评流程图

7.3 WHO PQ 认证审评中对辅料的要求

WHO 目前主要依据 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 认可的药典所收载的辅料(着色剂，调味剂除外)，PQ 认可的药典有 BP、EP、USP-NF 等。

7.3.1 申报资料中需提交的辅料信息

资料需以 CTD 的格式提交，在 CTD 的第一部分--药品描述及组成、第二部分--药品研发以及第四部分--辅料控制中均需提供制剂中使用辅料的信息。除此之外，药品说明书、标签也要包含相应的辅料信息。

第一部分：产品的描述及组成

该部分需要列出 FPP 所有组份，级别，执行的标准，各组分在处方中的作用，及其在单位制剂中(每片，瓶)的含量及百分含量。需要特别说明的是，要包括所有用于生产的组分，即使并没有出现在最终制剂中，比如，生产过程中用于调节 PH 的酸碱，可能不是每一批都用，或者生产过程中采用的溶剂最终不存在于制剂中，但只要生产过程中用到或可能用到时，这些组分都需要提供。WHO 有一个固定的表格，企业可以按照表格（如下所示）的要求来进行填写。

Component and quality standard (and grade, if applicable)	Function	Strength (label claim)					
		Quant. per unit	%	Quant. per unit	%	Quantity per unit	%
<complete with appropriate title e.g. Core tablet, Contents of capsule, Powder for injection>							
Subtotal 1							
<complete with appropriate title e.g. Film-coating >							
Subtotal 2							
Total							

第二部分：药品研发

该部分需要提供辅料的选用标准，包括辅料的类型、级别和用量。该部分的标准主要依据辅料手册（Handbook of Pharmaceutical Excipients），另外可以参考 FDA 或者欧盟对于非活性物质的指导原则，确定选用的辅料以及用量。

特别需要注意就是对于儿童制剂，辅料的选择上要有特别的考虑，一些辅料在儿童制剂中需减少用量。而且有一些显色剂不适于儿童产品，不得添加。这些特殊要求可参考 WHO 关于儿童制剂处方选择的指导原则。如果生产儿童制剂并提交 PQ 认证，需要参考这个指导原则来考虑对辅料的选择。

药品中如果需要添加抗菌防腐剂或者是抗氧化剂，一定要给出充分的选择理由，以及对量的选择应该是使用最低有效量的原则。

着色剂只能使用那些收录在 “Japanese pharmaceutical excipients”、 EU “List of permitted food colours” 及 FDA “Inactive ingredient guide” 中的成分。调味剂可以是天然

来源,也可以是人工合成,但需给出定性组成,并声明其符合相关的食品要求 (e.g. USA or EU)。

对于有安全风险的辅料,应在药品标签及说明书中标明特定辅料的安全警示信息,参见: Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use”

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf)

辅料的选择需要考虑辅料和原料药的相容性,二者相互作用的研究可参见复方制剂指导原则 (WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 5, 2005), 其中给出了相容性试验所需选择的条件。主成分与辅料之间的相互作用研究除了考虑外观的变化外,还应包含色谱测定的结果—含量及杂质,也可以引用文献资料加以说明。一般来说,如能证明所用辅料同样存在于参比制剂中时,则不需要进行 API 与此辅料的相容性试验(参考参比制剂的说明书)。另外如果这个辅料用在 WHO 已经批准的仿制药中,也可以作为免除原料药和辅料相容性试验的依据。WHO 已经批准的仿制药辅料信息可以在 WHO 网站上发布的认证产品公开信息报告产品说明书中找到。

第三部分: 辅料控制

辅料的质量标准(所有辅料)应至少符合 BP/EP/USP/NF 之一的要求,还需要根据相应制剂的特点增加必要的试验项目和限度,如粒度分布,黏度。对于天然来源的辅料,在质量标准中应该制定微生物限度检查,另外如果用到植物油(如豆油,花生油),应提供没有黄曲霉毒素及生物杀虫剂残留的证明。企业对着色剂,矫味剂的控制标准应有鉴别项。

“分析方法”部分需要提供企业的检测方法。

“分析方法验证”部分,如采用药典方法一般不需提供。如果企业采用的非药典的分析方法,或者不是 PQ 认可的药典的分析方法,就需要证明企业方法和药典方法结果一致。对于中国企业,如果按照中国药典的方法测定,且检测项目和限度满足美国药典、欧洲药典的要求,尽管所用的方法不同,你也可以采用中国药典的方法,但是需要证明中国药典方法的结果和美国药典方法的结果一致,都满足以后便可以采用中国药典的方法。

“标准建立的依据”部分,如果依据的是 PQ 认可的药典的方法,则不需要说明,只需要对增加的项目加以说明即可。

对于“动物来源的辅料”,首先应尽量避免使用动物来源的辅料。对于明胶、磷酸盐、硬酯酸、硬酯酸镁及其他硬酯酸盐等特殊辅料,如果是来源于动物,应提供没有 TSE (传染性海绵状脑病)病毒风险的证明,另外明胶还需提供 TSE 评估的 CEP 证书。

7.3.2 总结

提交 WHO PQ 认证的制剂,应使用 PQ 认可的药典收载的辅料(着色剂,调味剂除外)。

- 1、选择儿童制剂的时候要特别考虑辅料的要求。
- 2、选择欧盟或 FDA 认可的着色剂。
- 3、加入防腐剂、抗氧剂要给出充分的理由和量的选择依据。
- 4、胶囊所用明胶需提供 TSE 评估的 CEP 证书。



参考文献

1. 《中华人民共和国药品管理法》2019 年 8 月修订版
2. 《国际药政》，中国保健品进出口商会，2019
3. 《2018-2023 年中国生物医药行业市场前瞻与投资战略规划分析报告》，前瞻产业研究院，2018
4. 《中国食品药品监管》，中国医药报社，2018
5. 各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议，《现代药物与临床》，2019
6. 《FDA 药品与生物制品管理办法指南》，梁毅，中国医药科技出版社，2018
7. 《立法 50 年欧盟药品监管法律法规纲要》，郭薇，中国医药科技出版社，2018
8. 《FDA 美国医药产品现行生产质量管理规范指南（cGMP）》，康珊珊，中国医药科技出版社，2018
9. 《FDA 监管程序手册》，樊一桥，中国医药科技出版社，2018
10. 《美国药品监管启示》，康建元，中国医药科技出版社，2017
11. 《药物临床试验动态管理改革与创新》，杨悦，中国医药科技出版社，2018
12. 《食品药品监管法律制度汇编（2018 年版）》，国家食品药品监督管理局法制司，2018
13. 《药品上市许可持有人制度导读》，杨悦，中国医药科技出版社，2018
14. 《欧盟药品科学指南》，杨悦，中国医药科技出版社，2018
15. 英国药品与医疗保健用品监管机构变迁，姚立新，《中国新药杂志》，2014
16. 谈谈药品的日本市场准入，Juno，药渡网，2018
17. 发达国家药品质量管理特点研究和启示，胡骏，2019
18. 各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议，李洁，2019
19. 美欧日仿制药审批评价制度，金德庄，2018
20. 国别贸易投资环境报告，中华人民共和国商务部，2018
21. 中日两国药品 GLP 法规及检查制度的比较，王佳楠，《中国药事》，2013
22. 中日两国药物临床试验管理规范及其检查制度的比较，王佳楠，《中国临床药理学杂志》，2011
23. 现代中草药国际市场准入技术，赵浩如主编，化学工业出版社，2006

24. 欧盟草药药品注册指南, 苏钢强、李伯刚主编, 人民卫生出版社, 2005
 25. 美国药品申报与法规管理, 王建英编著, 中国医药科技出版社, 2005
 26. 美国 FDA 的 cGMP 现场检查, 蒋婉等主编, 中国医药科技出版社, 2007
 27. 药事 (Yakuji Handbook 2007), JHO 株式会社, 2007
 28. 欧盟药品 GMP 指南, 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心, 中国医药科技出版社, 2008
 29. 医药品开发制造指南, 川村 邦夫著, 药业时报社, 1997
- <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042/>
- <http://www.iqvia.com/>
- <http://www.who.int/en/>
- <http://www.wto.org/>
- <http://www.fda.gov/>
- <http://www.emea.europa.eu/>
- <http://ec.europa.eu/>
- <http://www.mhlw.go.jp/>
- <http://www.ich.org/>
- <http://www.sfda.gov.cn/>
- <http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/index2.html>
- <http://www.mhlw.go.jp>
- <http://www.pmda.go.jp>
- <http://www.gphaonline.org/>
- <http://www.jpma.or.jp/index.html>
- <http://www.phrma.org/>
- <http://www.nikkankyo.org/>
- <http://www.cccmhpie.org.cn/>