

先进治疗药品中美申报流程及政策对比

尹慧芳¹, 李小芬¹, 秦晓燕¹, 苏意钢², 范 杰¹, 范 乙^{1*}

(1 国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心, 上海 201210; 2 上海市药品监督管理局, 上海 200233)

[摘要] 近年来, 先进疗法已成为最引人瞩目的领域之一, 技术创新不断涌现, 在带来颠覆性疗效的同时, 市场也迎来了蓬勃发展。在先进疗法全球监管趋同的大背景下, 越来越多的国内先进疗法企业开始在海外布局, 开拓国际市场。与此同时, 境外的先进治疗企业也加速在中国落地。在中美开放临床数据互认的前提下, 对大多数中国医药企业而言, 越早进行中美申报, 越有利于提升药品上市速度, 尽早占领国际市场。由于不同国家的监管体系不同, 在申报流程和申报政策方面存在诸多差异, 本文将结合中国和美国相关法规和指导原则, 重点围绕先进治疗药品的定义和分类、监管机构、申报流程和鼓励政策以及申报资料格式要求等方面进行深入分析和讨论, 旨在为国内外相关医药企业和研究机构在国际申报战略制定、产品规划等方面提供参考, 促进先进疗法药品的全球化研发与应用。

[关键词] 先进治疗药品; 中美双报; 申报流程; 鼓励政策; 申报资料格式

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)08-0811-12

Comparison of application procedures and expedited programs of advanced therapy medical products in China and the United States

YIN Hui-fang¹, LI Xiao-fen¹, QIN Xiao-yan¹, SU Yi-gang², FAN Jie¹, FAN Yi^{1*}

(1 Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection, National Medical Products Administration, Shanghai 201210, China; 2 Shanghai Medical Products Administration, Shanghai 200233, China)

[Abstract] In recent years, advanced therapies have ascended to be among the most prominent fields. With the continuous emergence of technological innovations, which, while conferring disruptive benefits, have also led to a market boom. Under the backdrop of the global convergence of advanced therapy regulations, an increasing number of domestic advanced therapy companies have initiated overseas expansion and exploration of the international market. Meanwhile, overseas advanced therapeutic companies are accelerating their entry into China. Under the premise of the mutual recognition of clinical data between China and the United States, for most Chinese pharmaceutical companies, the earlier the dual-filings in China and the United States, the more conducive to improving the speed of drug marketing and occupying the international market as soon as possible. Owing to the different regulatory systems among different countries, there exist numerous differences in the application process and application policies. This paper integrates the relevant regulations and guidelines of China and the United States, with a focus on the definition and classification of advanced therapy medical products, regulatory agencies, application processes, expedited programs, and application data format requirements. The objective is to provide references for domestic and foreign pharmaceutical enterprises and research institutions in the international application strategy development and product planning and promote the global research and development and application of advanced therapy medical products.

[Key words] advanced therapy medical products; dual-filings in China and the United States; application process; expedited programs; application data format

[基金项目] 长三角区域药品领域创新与高质量发展监管科学研究项目(24692122700)

[作者简介] 尹慧芳, 女, 博士研究生, 主要从事生物制品药学审评工作。联系电话: (021)22082318, E-mail: yinhf@ydcdei.org.cn。

[通讯作者] * 范乙, 男, 高级工程师, 主要从事药品审评检查工作。联系电话: (021)22082299, E-mail: fany@ydcdei.org.cn。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.08.005

近年来,以细胞和基因治疗为代表的先进疗法产业迅速发展,研发速度不断加快,创新程度日益提高,占据全球生物医药产业创新高地。尽管我国在先进治疗领域的起步相对较晚,但目前已成为全球细胞疗法研发最为活跃的地区之一。与此同时,越来越多的中国先进疗法企业选择在海外开展临床研究,并寻求在海外市场上市。当下,中国企业将海外临床研究的目的地主要选在了欧洲、美国、大洋洲等国家和地区,但由于法规、技术和市场规模等因素的影响,大部分企业开展临床研究时仍然把美国作为首选地。同时,随着我国国家药品监督管理局加入ICH并成为管理会成员,我国接受申请人采用境外临床试验数据在中国进行注册,越来越多的国外先进治疗药品也加速在中国落地。

政策支持方面,《“十四五”医药工业发展规划》明确指出,既要立足国内市场规模优势,充分吸引全球医药创新要素向国内集聚,又要大力开拓全球市场,推动国内医药企业更高水平进入国际市场,实现高质量的引进来和高水平走出去。2024年7月,国务院常务会议审议通过《全链条支持创新药发展实施方案》,方案指出促进产业参与全球合作,鼓励企业拓展海外业务。为了贯彻国家的决策部署,各地方政府相继发布了创新药支持政策,均在国际合作和出海方面给予支持鼓励,如上海市印发了《上海市提升生物医药企业国际竞争力行动方案(2024—2027年)》和《上海市人民政府办公厅关于支持生物医药产业全链条创新发展的若干意见》,旨在进一步打造新时代全球生物医药重大战略产地,提升上海市生物医药企业的国际竞争力,推动上海创新医疗器械产品海外上市。

尽管中国和美国同在ICH框架下进行监管,但在申报流程和申报法规上仍存在较大差异,因此申请人需充分理解2个国家的申报流程和法规要求。本文将重点围绕先进治疗药品的定义和分类、监管机构、申报流程和鼓励政策以及申报资料格式要求等方面进行深入分析和讨论,旨在为国内外企业提供参考,以期国内外相关医药企业和研究机构在国际申报战略制定、产品规划等方面提供参考,促进该类药品的全球化研发与应用。

1 先进治疗药品的定义和分类

美国FDA在法规层面对该类产品拟定了3种名称,分别为人体细胞、组织或基于细胞、组织的产品(human cells, tissues, or cellular or tissue-based

products, HCT/Ps),再生医学产品(regenerative medicine therapy, RMT),细胞和基因治疗产品(cell and gene therapy, CGT)。联邦法规21章1271部分(Title 21 of the Code of Federal Regulations part 1271, 21 CFR 1271)明确了HCT/Ps是指含有人体细胞或组织,或由人体细胞或组织构成,用于植入、移植、输注或转移至人类受者体内的物质^[1]。美国《公共卫生服务法案》(*Public Health Service Act*, PHS Act)按照体外操作程度和使用情形进行风险评估,将HCT/Ps分为较高风险的PHS 351产品和较低风险的PHS 361产品^[2]。《21世纪治愈法案》(*21st Century Cures*) Sec. 3033 将此类产品定义为再生医学产品(regenerative medicine therapy, RMT),包括细胞产品、组织工程产品、组合产品和部分基因修饰细胞产品^[2]。美国FDA在1993年发布的《联邦公报》(*Federal Register*)将此类产品定义为CGT,分为体细胞治疗产品、基因治疗产品、用于生产体细胞治疗产品的辅助产品和组合产品^[2]。

目前我国尚未在法规层面拟定先进疗法的范围、分类和定义。《中华人民共和国药典》2020年版人用基因治疗制品总论中明确了基因治疗制品通常由含有工程化基因构建体的载体或递送系统组成,其活性成分可为DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞,替代、补偿、阻断、修正特定基因,以达到治疗的目的^[3]。2024年,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)组织相关部门梳理了国内相关产品的申报情况,结合国外监管机构对先进疗法的监管分类,召开了专家研讨会,对此类产品的定义和分类达成了共识。名称方面,考虑到与国际接轨、体现产品的创新性和先进性以及突出此类产品的药品属性,中文名称采用“先进治疗药品”,英文名称为“advanced therapy medical products(ATMP)”。定义方面,综合考虑物质基础、工艺特点和功能用途等,将先进治疗药品定义为经体外操作生产并在体内发挥作用的细胞治疗药品、基因治疗药品或组织工程药品以及采用其他先进技术/方法生产的创新型药品等^[2]。输血用的血液成分、移植用的造血干细胞等不属于ATMP范畴^[2]。

在ATMP分类方面,根据研发成熟度从高到低、风险等级从低到高排序,可分为细胞治疗药品、基因治疗药品和其他类别。其中,细胞治疗药品可进一

步划分为非基因修饰细胞治疗药品和基因修饰细胞治疗药品。关于诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell,iPSC)衍生细胞产品是否属于基因修饰细胞,需根据终产品是否符合基因修饰操作的定义来判断。如果仅在重编程生成 iPSC 种子细胞的过程中进行基因操作,且后续细胞药品生产不涉及基因修饰,则该产品应归类为非基因修饰细胞产品^[2]。基因治疗产品,基于其活性成分可进一步细

分为病毒载体类药品、核酸类药品(DNA,RNA 等)、基因编辑类药品、溶瘤微生物或其他新型微生物类产品。其他类 ATMP 包括一些研发程度较低、申报量较少的新型递送系统药品(如细胞载体)、个性化靶点生物治疗药品(如肿瘤新生抗原药品)、细胞衍生生物药品(如外泌体)、具有药品属性的组织工程药品(如人工器官或组织)等^[2]。中国和美国关于先进疗法的定义和分类见表 1。

表 1 中国和美国先进疗法的定义和分类

监管机构	定义	分类
美国 FDA	HCT/Ps	较低风险的 PHS 361 产品和较高风险的 PHS 351 产品
	RMT	细胞产品、组织工程产品、组合产品和部分基因修饰细胞产品
	CGT	体细胞治疗产品、基因治疗产品、用于生产体细胞治疗产品的辅助产品和组合产品
中国 CDE	ATMP	细胞治疗药品(非基因修饰细胞治疗药品和基因修饰细胞治疗药品)、基因治疗药品(病毒载体类药品、核酸类药品、基因编辑类药品、溶瘤微生物或其他新型微生物类产品)和其他类(新型递送系统药品、个性化靶点生物治疗药品、细胞衍生生物药品、具有药品属性的组织工程药品等)

2 监管机构

美国和中国对先进疗法均存在药品监管和医疗技术监管 2 条路径:其中美国均由 FDA 进行监管;在中国按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的由 NMPA 监管,按照医疗技术进行开发的则由国家卫生健康委员会进行备案管理。

PHS Act 对 HCT/Ps 按照体外操作程度和使用情形进行风险评估,分为 2 类:PHS 361 产品和 PHS 351 产品。PHS 361 产品只需要在美国 FDA 对其持有机构和产品进行登记,不需要申报上市;由于 PHS 351 产品风险高,除需进行机构和产品登记外,还需向美国 FDA 提交新药临床试验(investigational new drug,IND)申请和生物制品上市许可申请(biologics license application,BLA)。21 CFR 1271 规定,PHS 361 产品需同时满足以下要求:最小化操作;仅限于同源使用;其生产不涉及与细胞、组织或其他物品组合(水、晶体液或灭菌、保存或储存剂除外);不具有

全身性作用,其主要功能不依赖于活细胞的代谢活性(或者具有全身性作用或主要功能依赖于活细胞的代谢活性,但仅限于自体使用,或在一级二级血亲中同源异体使用,或用于生殖用途)^[1]。同时,美国 FDA 发布了相关指导原则对最小化操作和同源化使用进行了阐述,并对 PHS 361 产品的生产和登记等进行了指导^[4-5]。此外,21 CFR 1271 还明确了不需要登记的情况,如用于非临床研究或者教育目的、在同一手术过程中将 HCT/Ps 取出并植入同一个体体内或将生殖细胞或组织转移至性伴侣体内等^[6]。不满足以上要求的 HCT/Ps 为风险较高的 PHS 351 产品,需要按照药品、器械或者生物制品进行监管^[1]。尽管联邦法规 21 章 312 部分(title 21 of the Code of Federal Regulations, part 312, 21 CFR part 312)规定了可免除 IND 申请的情况,但大多数情况下 PHS 351 产品并不适用^[7]。因此,在美国 HCT/Ps 可分 3 种风险级别进行监管(见表 2)。

表 2 HCT/Ps 的监管级别

分类	描述	申报方式
第一级别	用于非临床研究或者教育目的;在同一手术过程中将 HCT/Ps 取出并植入同一个体体内;将生殖细胞或组织转移至性伴侣体内	不需要登记备案
第二级别/PHS 361 产品	同时满足以下要求:最小化操作;仅限于同源使用;其生产不涉及与细胞、组织或其他物品组合(水、晶体液或灭菌、保存或储存剂除外);不具有全身性作用,其主要功能不依赖于活细胞的代谢活性(或者具有全身性作用或主要功能依赖于活细胞的代谢活性,但仅限于自体使用,或在一级二级血亲中同源异体使用,或用于生殖用途)	登记备案
第三级别/PHS 351 产品	不符合第一级别和第二级别的产品	生物制品上市许可申请

美国先进疗法的审评和批准具体由美国 FDA 生物制品审评与研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 下辖的治疗性产品办公室 (Office of Therapeutic Products, OTP) 负责。OTP 由 6 个办公室组成,包括 3 个药学 (Chemistry, Manufacturing, Control, CMC) 审评办公室和其他 3 个审评办公室,分别为:基因治疗 CMC 办公室、细胞治疗和人体组织 CMC 办公室、血浆蛋白治疗学 CMC 办公室、临床评估办公室、药理毒理学办公室、审评管理办公室,OTP 拥有 300 余名审评专家^[2]。

不同于美国,中国对于先进疗法的管理涉及 2 个机构:按照药品路径开发的需向 NMPA 进行申报;按照医疗技术进行开发的需在国家卫生健康委员会进行备案。2015 年,原国家卫生和计划生育委员会和原国家食品药品监管总局印发的《干细胞临床研究管理办法(试行)》,标志着我国干细胞开始走向药品、技术管理的“双轨制”道路^[8]。2019 年,国家卫生健康委员会发布的《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)》规定,由医疗机构研发、制备并在本医疗机构内开展的体细胞治疗临床研究和转化应用需向国家卫生健康委员会进行备案^[9]。2017 年,原国家食品药品监督管理总局发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,规定了该文件适用于按照药品进行研发与注册申报的人体来源的活细胞产品^[10]。2020 年发布的《生物制品注册分类及申报资料要求》,把细胞和基因治疗产品归类于治疗性生物制品^[11]。因此,在我国先进疗法既可以遵循医疗技术由医疗机构开展研究者发起的临床试验 (investigator-initiated clinical trial, IIT),又可以由医药企业向 NMPA 下辖的 CDE 提交 IND,获得临床试验默示许可后开展临床试验。遵循医疗技术进行开发的先进疗法也可以在技术相对成熟后按照药品进行注册申报。

目前我国先进疗法的审评主要由 NMPA 下辖的 CDE 负责,由下设的生物制品药学部、药理毒理学部、生物制品临床部等部门联合完成,暂未组建单独的审评部门。

3 申报流程

在美国,药品开展临床试验前需由申请人向美国 FDA 提出 IND 申请,申请人可以是个人、公司、科研机构或者能够负责并发起临床试验的其他组织。IND 分为商业型 IND 和研究型 IND:商业型 IND 的申请人为企业实体(制药公司或生物制药公司)或

美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 下属机构之一,其临床研究的预期目标是收集将药物推向市场所需的足够数据;研究型 IND 的申请人为个人研究者、学术机构或其他非营利组织,通常旨在对药物的安全性和初步的疗效进行早期评估,或者证明已批准药物的新适应证的有效性,其数据并不用于随后的市场批准申请^[12]。研究型 IND 在一定条件下可转换为商业型 IND,这需要从小规模研究环境扩大到规模更大、更复杂的临床试验,以在更广泛的患者群体中证明药物的安全性和有效性。这种转换需要仔细的计划、大量的文档以及遵守相应的法规和指导原则^[13-14]。美国 FDA 还界定了其他 3 种类型的 IND:第一种是研究 IND,由医生发起和提交,并在其直接指导下使用或分配研究药物。医生可以提交研究 IND 申请,建议研究一种未获批的药物或将已上市药品用于新的适应证或新的患者群体;第二种是紧急使用 IND,允许美国 FDA 在紧急情况下授权使用实验性药物,在这些紧急情况下没有时间去提交 IND,同时也适用于不符合现有研究方案标准的患者,或者未在已批准的研究方案情况下使用;第三种是治疗 IND,允许处于严重或危及生命状况的受试者使用在早期临床试验中显示出希望但在美国 FDA 未最终审查的实验性药物^[15]。当美国 FDA 收到申请后,会分配 IND 号,并通过 IND 确认信的方式通知申请人收到申请的日期。IND 的审评周期为 30 个自然日,美国 FDA 将在 30 d 内决定临床暂停或者开展临床试验。当 IND 申请生效后,可开展临床试验,IND 批件有效期为 2 年,若 2 年内没有受试者入组,将被列为非活动状态 (inactive status),处于非活动状态 5 年以上的 IND 将予以终止。美国命名委员会 (the U. S. Adopted Names Council, USAN) 负责药物通用名称的认定工作,申请人应在 I 期或 II 期临床试验阶段提交申请,在与美国 FDA 进行上市前标签协商之前须取得通用名认定^[16]。申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究后,可以向 CBER 提交 BLA。审评期间将进行上市前核查 (pre-license inspection) 以评估企业对商业化生产的准备情况、与申报材料的一致性以及数据的完整性等,核查时间一般在审评的中间阶段。此外,GMP 核查也是必须的。通过批准后将授予批准函,其中包括了生物制品许可证(包括美国许可证编号),不颁发许可证。美国许可证号码必须出现在产品标签上。上市后需

要进行必要的上市后研究,向美国 FDA 定期提交安全报告,保持 cGMP 的合规性等。美国先进治疗药品的申报流程见图 1。

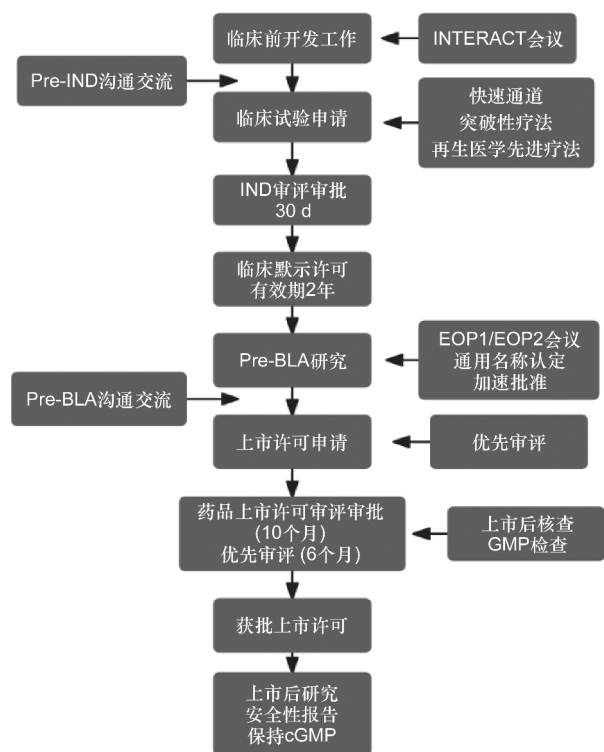


图1 美国先进治疗药品的申报流程

在中国境内以上市为目的的先进治疗药品应当由申请人提出 IND 申请、药品上市许可申请等,目前先进治疗药品多按照生物制品创新药进行申请。申请人应为能够承担相应法律责任的企业或者药品研制机构等,境外申请人应当指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项^[17]。申请人完成支持药物临床试验的药学、药理毒理学等研究后,提出 IND 申请,按照申报资料要求提供相关研究资料,形式审查通过后,CDE 组织相关审评专家进行技术审评。IND 的审评审批时限为 60 个工作日,通过审评后将授予临床默示许可,药物临床试验应在批准后 3 年内实施^[17]。申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究,确定质量标准,完成商业化规模生产工艺验证,做好接受药品注册核查检验的准备后,可提出药品上市许可申请,按照申报资料要求提交相关研究资料,经形式审查通过的,予以受理^[17]。目前,先进治疗药品通用名大多未列入国家药品注册标准或者药品注册标

准,因此在提出药品上市许可的同时需提出通用名称核准申请,经受理后通用名称核准相关资料将转给国家药典委员会,国家药典委员会核准后反馈给 CDE。药品上市审评审批时限为 200 个工作日,审评过程中将基于风险启动药品注册核查、检验。先进治疗药品属于生物制品,因此应进行药品注册研制、生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查。药品注册检验包括标准复核和样品检验。药品注册检验可在申请受理前提出,或者在注册申请受理后 40 个工作日内由 CDE 启动。CDE 将根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等进行综合审评,审评通过的,批准药品上市,授予药品注册证书,有效期为 5 年。持有人应当在药品注册证书有效期届满前 6 个月申请再注册,境内生产药品再注册由持有人向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出,境外生产药品再注册由持有人向 CDE 提出,药品再注册审查审批时限为 120 个工作日^[17]。我国先进治疗药品的申报流程见图 2。

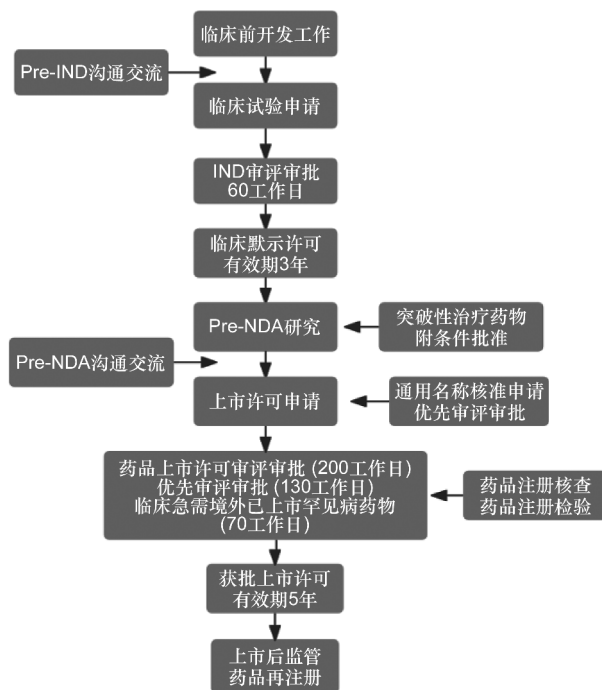


图2 我国先进治疗药品的申报流程

4 沟通交流

美国 FDA 积极鼓励创新,设立多种沟通渠道,使申请人在早期研发阶段即可与监管机构进行交流,获取指导意见,加快产品开发进程。这些沟通渠道包括正式会议沟通和非正式沟通。正式会议有 5

种类型,包括 Type A,Type B,Type C,Type D 以及 INTERACT(Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER/CDER Products)会议。会议形式包括面对面会议、视频会议、电话会议和书面回复 4 种^[18]。申请人可以在产品开发生命周期中选择以上会议与美国 FDA 进行沟通交流。每种会议类型的特点见表 3。除上述正式会议外,美国 FDA 也

提供了其他沟通交流的途径,包括电子邮件、传真、电话联系等。此外 CBER 成立了先进技术团队(C-BER Advanced Technologies Team,CATT),以促进先进疗法开发人员与 CBER 工作人员的互动。对于先进治疗产品开发、制造过程和控制策略方面的重大问题可向 CATT 提交咨询/会议申请^[19]。

表 3 美国 FDA 正式会议类型

会议类型	会议描述	召开时间/自然日
Type A	用于推进受阻药物的开发或解决重要的安全性问题 ① 解决争议 ② 讨论 Clinical hold ③ 收到美国 FDA 对特别协议评估(Special Protocol Assessment)不批准意见之后的讨论 ④ 收到除批准以外的美国 FDA 监管行动后 3 个月内申请的 post-action 会议 ⑤ 收到美国 FDA 的拒绝申请函后 30 d 内发起的会议	30
Type B	就具体问题获得非约束性反馈的会议 ① Pre-IND 会议 ② 紧急用药授权会议 ③ Pre-NDA/Pre-BLA ④ 收到除批准以外的美国 FDA 监管行动后 3 个月申请的 post-action 会议 ⑤ 关于风险评估与减轻策略或上市申请审评范围外的上市后需求 ⑥ 针对已获得 BTM 或者 RMT 认定的药物整体开发计划的讨论	60
Type B(EOP)	审查产品开发的总体计划,包括临床安全性和有效性数据,并解决与产品进一步开发相关的 CMC、药理毒理和临床的问题 ① EOP1(end-of-phase 1 meetings) ② EOP2(end-of-phase 2 meetings)	70
Type C	不符合 Type A,Type B,Type B(EOP),Type D 以及 INTERACT 的会议,针对产品的开发和审评,如使用生物标志物作为新的从未使用过的替代终点	75
Type D	此类会议聚焦在特定问题上,用于讨论关键决策点问题,以提供及时反馈,通常不超过 2 个主体和相关问题 ① 在正式会议后产生的新问题 ② 小范围主题相关的几个问题 ③ 不需要详细建议的开发过程中的一般性问题	50
INTERACT	此类会议主要针对创新性产品早期开发阶段(IND 或 pre-IND 前)的问题。INTERACT 会议的目的是解决申办者在开发过程中面临的新颖的、具有挑战性的、可能影响产品进入临床试验的问题 ① 所有 CDER 和 CBER 产品的早期开发中,新产品的开发中面临独特挑战的问题(如美国 FDA 没有相关指南或书面信息可参考) ② 在 pre-IND 会议前申请人需要解决的问题:选择合适的临床前模型或者必要的毒理学研究;支持首次人体试验(FIH)的 CMC 研究;与概念验证或其他先导安全性/生物分布研究的设计相关的总体建议,以支持首次人体临床试验给药;对没有先例或指导的新颖人群中首次人体试验的一般建议;对于 CMC 进一步开发、药理毒理以及临床数据(非美国地区)的建议;美国 FDA 同意的其他议题	75

在我国,药物临床试验申请前、药物临床试验过程中以及药品上市许可申请前等关键阶段,申请人可就重大问题向 CDE 提出沟通交流,包括 I 类、II 类和 III 类会议^[20]。确定召开沟通交流会议的, I 类会议一般在申请后 30 个工作日内召开, II 类会议一般在申请后 60 个工作日内召开, III 类会议一般在申

请后 75 个工作日内召开(见表 4)^[20]。会议形式包括面对面会议、视频会议、电话会议或书面回复^[20]。此外,国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心和大湾区分中心开设了“面对面咨询”服务,与区域内企业进行面对面交流^[21-22]。

表 4 CDE 正式会议类型

会议类型	会议描述	召开时间(工作日)
I 类会议	系指为解决药物临床试验过程中遇到的重大安全性和突破性治疗药物研发过程中的重大技术问题,或其他规定情形而召开的会议	30
II 类会议	系指为药物在研发关键阶段而召开的会议,主要包括下列情形: ① 新药临床试验申请前会议 ② 药物 II 期临床试验结束/III 期临床试验启动前会议 ③ 新药上市许可申请前会议 ④ 上市后风险评估和控制会议 ⑤ 申请附条件批准和/或适用优先审评审批程序的沟通交流	60
III 类会议	系指除 I 类和 II 类会议之外的其他会议,主要包括下列情形: ① 拟增加新适应证以及增加与其他药物联合用药的临床试验申请会议 ② 临床急需或治疗罕见病的药物研发过程中的关键技术问题 ③ 复杂仿制药、一致性评价或再评价品种的重大研发问题(参比制剂的选择、生物等效性的评价标准等) ④ 复杂的重要非临床研究(致癌性研究等)的设计方案 ⑤ 审评过程中,申请人收到问询式沟通交流、发补通知后,认为存在技术分歧的,以及对综合评估结果仍有异议的,可提出沟通交流申请 ⑥ 前沿技术领域药物研发过程中的沟通交流 ⑦ 药品上市后发生变更的,现行法规和指导原则没有涵盖的问题 ⑧ 临床试验期间,对于安全性评估及风险管理存在问题的 ⑨ 上市后临床试验设计等其他情形	75

5 鼓励政策

为了满足临床急需、鼓励医药创新、提高审评效率和促进产业健康发展,中国和美国均制订了相关鼓励政策。为了加速药品研发,美国 FDA 针对首次可用的有效治疗方法或者与现有治疗方法相比具有明显优势的治疗方法制定了 4 种加快审评审批路径,分别是快速通道(fast track)、突破性疗法(break-through therapy, BTD)、优先审评(priority review)以及加速批准(accelerated approval)^[23]。此外,美国

FDA 针对先进治疗药品专门制定了快速审评路径,被认定为再生医学先进疗法(regenerative medicine advanced therapy, RMAT)的产品可以享有突破性疗法和快速通道的所有权利^[24]。快速通道、突破性疗法和 RMAT 属于不同的加速路径,其申请要求各不相同。先进疗法申请人可申请 1 种或多种加速路径,但需要分别提交申请材料。先进治疗药品的加快审评审批途径汇总见表 5。美国部分已上市的先进治疗药品的加快审评审批情况见表 6。

表 5 美国 FDA 先进治疗药品的加快审评审批途径

项目	快速通道	突破性疗法	RMAT	加速批准	优先审评
资格标准	用于治疗严重疾病,非临床或临床数据能够证明该药物具有解决未满足的医疗需求的潜力;被授予合格传染病产品的药品	用于治疗严重疾病,有初步临床证据表明该药物与现有疗法相比具有显著提高	属于再生医学疗法,该药品旨在治疗、缓解、逆转或治愈严重疾病,并且初步临床证据表明该药品具有解决此类疾病或未满足的医疗需求的潜力	用于治疗严重疾病,相对于现有疗法具有明显的临床优势,在可能预测临床获益的替代终点(或中间临床终点)有显著优势	用于治疗严重疾病,且一旦获批,将在安全性或有效性方面有显著提高;或者任何符合《联邦食品药品和化妆品法案》第 505A 节项下的儿科研究报告提出标签变更申请;或者任何被授予合格传染病产品的药品;或者任何与优先审评凭证一起提交的申请或补充申请
何时提交	与 IND 同时提交或者不晚于 pre-BLA/pre-NDA 会议提交	与 IND 同时提交或者不晚于 EOP2 会议提交	与 IND 同时提交或者不晚于 EOP2 会议提交	通常应在药物研发期间与审评部门讨论加速审批的可能性,例如:以计划的终点批准的基础,并探讨通常在审批时已经开始的确证性试验	与初始 BLA/NDA 或者疗效发补(efficacy supplement)同时提交

项目	快速通道	突破性疗法	RMAT	加速批准	优先审评
美国 FDA 响应时间	60 个自然日	60 个自然日	60 个自然日	未明确	60 个自然日
优势	提供加速开发和审评的措施;滚动提交	拥有所有快速通道的优势;从 Phase I 开始对药物研发提供强化指导;指派管理级别人员和其他有经验的审评员提供主动、合作以及跨学科的审评;滚动提交;其他加快审评的措施	拥有所有快速通道和突破性疗法的优势,包括早期互动、讨论替代终点或中间临床终点等;法规指出了支持加速审批和满足审批后需求的潜在方法	基于替代终点或中间临床终点的效果,可合理地预测药物的临床获益而获得批准	缩短上市审评时间至 6 个月,短于常规 10 个月的上市审评时间
其他	若不再符合资格标准,可能会取消认定	若不再符合资格标准,可能会取消认定		需要提交宣传材料;开展验证性试验,以验证预期临床获益;若未达到预期临床效果,美国 FDA 可撤回	将在提交 BLA/NDA 或者疗效发补时认定

表 6 美国部分已上市先进治疗药品的加快上市注册情况

商品名	通用名	快速通道	突破性疗法	RMAT	加速批准	优先审评
ABECMA	idecabtagene vicleucel		√			√
AUCATZYL	obecabtagene autoleucel			√		
BREYANZI	lisocabtagene maraleucel		√	√		
CARVYKTI	ciltacabtagene autoleucel		√			
CASGEVY	exagamlogene autotemcel	√		√		√
ELEVIDYS	delandistrogene moxeparvovec-rokl	√				√
HEMGENIX	etranacogene dezaparvovec-drlb		√			√
IMLYGIC	talimogene laherparepvec	√				
KYMRIAH	tisagenlecleucel		√			√
LUXTURNA	voretigene neparvovec-rzyl		√			√
ROCTAVIAN	valoctocogene roxaparvovec-rvox	√	√	√		√
TECARTUS	brexucabtagene autoleucel		√		√	√
TECELRA	afamitresgene autoleucel			√	√	√
YESCARTA	axicabtagene ciloleucel		√			√
ZYNTEGLO	betibeglogene autotemcel	√	√			√
ZOLGENSMA	onasemnogene abeparvovec-xioi	√	√			√

我国国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度,用以支持以临床价值为导向的药物创新(见表 7)。在临床试验期间,对于符合条件的药品,申请人可向 CDE 申请突破性治疗药物程序和附条件批准程序。纳入突破性治疗药物程序和符合附条件批准的药品,以及其他临床急需短缺药品等,在药品上市许可申请前可与 CDE 进行沟通交流,经确认后,在提出药品上市许可申请的同时提出优先审评审批申请^[25-26]。目前,我国已上市的 6 款先进治疗药品均获得优先审评审批程序(见表 8)。对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请的审评时限为 130 个工作日,其中临床急需的境外已上市境内未

上市的罕见病药品审评时限为 70 个工作日。对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请,需要进行核查、检验和核准通用名称的,药品核查中心、药品检验机构和国家药典委员会应优先进行核查、检验和核准通用名称^[25-26]。2024 年 11 月,CDE 对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种上市许可申请提供受理靠前服务,以解决在上市许可申请受理环节涉及的法规政策、申报程序以及证明性文件等问题,不包括技术审评相关问题^[27]。国家药品监督管理局药品长三角分中心、药品大湾区分中心向区域内药品注册申请人提供受理靠前服务。

表 7 CDE 先进治疗药品的加快审评审批途径

项目	突破性治疗药物	附条件批准	优先审评审批
资格标准	用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的 innov 药或者改良型新药等	治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品,药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的;应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗,经评估获益大于风险的	① 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的 innov 药和改良型新药; ② 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格; ③ 疾病预防、控制急需的疫苗和 innov 疫苗; ④ 纳入突破性治疗药物程序的药品; ⑤ 符合附条件批准的药品; ⑥ 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形
何时提交	I/II 期临床试验阶段,通常不晚于 III 期临床试验开展前提交	提出药品上市许可申请的同时提交	提出药品上市许可申请的同时提交
CDE 响应	45 个工作日	未明确	5 个工作日
优势	优先配置资源进行沟通交流,加强指导并促进药物研发	对于符合附条件批准情形的药品,可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市	对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请,审评时限为 130 d,其中临床急需的境外已上市境内未上市的罕见病药品审评时限为 70 d。优先进行注册检验、核查、通用名核准等
其他考虑	若不再符合资格标准,将终止突破性治疗药物程序	应明确该药品为“附条件批准”;附条件批准上市的药品,药品上市许可持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施,并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究,以补充申请方式申报	技术审评过程中,发现纳入优先审评审批程序的品种申报材料不能满足优先审评审批条件的,CDE 将终止该品种的优先审评,按正常审评程序审评,并对审评时限予以调整

表 8 我国已上市先进治疗药品的加快上市注册情况

商品名	通用名	突破性治疗药物	附条件批准	优先审评审批
奕凯达	阿基仑赛注射液			√
倍诺达	瑞基奥仑赛注射液		√	√
福可苏	伊基奥仑赛注射液	√	√	√
赛恺泽	泽沃基奥仑赛注射液	√	√	√
源瑞达	纳基奥仑赛注射液	√	√	√
卡卫荻	西达基奥仑赛注射液	√	√	√
睿铂生	艾米迈托赛注射液		√	√

6 申报资料格式要求

IND 申请必须包含 3 方面的信息:药物生产信息、毒理学研究信息和临床方案。IND 申请中需要阐述药品的活性成分和生产方法、稳定性及其他信息。临床前研究数据应能证明产品对人体是基本安全的,虽然在临床试验之前无法确定最终的安全性,但必须有用以评估人类风险的基础。IND 申请中还需包含所有临床试验计划,以及监督临床试验的专业人员资质。美国商业型 IND 需采用电子通用技术文档(eCTD)的形式提交申报资料,我国目前大多采用电子申报资料形式提交,申报资料需根据要求进行整理,目录及项目编号不能改变。申报资料具体内容除应符合 eCTD/CTD 格式要求外,还应符合不断更新的相关法规及技术指

导原则的要求。对于简化或免于提供的资料,所涉及项目的编号和名称仍需保留,在项下注明“不适用”,并说明理由。对于细胞治疗产品中使用的质粒、病毒等关键原材料,鉴于它们对终产品的关键作用和重要影响,中国和美国都需要提供全套的药学研究资料。中国和美国对申报资料的要求整体上是相似的,都需要包含生产信息、动物药理学和毒理学研究以及临床方案和研究者信息。但细节上存在一些差异,尤其是模块 1-行政文件和药品信息部分,中国和美国 IND 阶段申报资料要求对比见表 9。中国的申报可参考《申报资料电子光盘技术要求》《M4 模块一行政文件和药品信息》等文件执行^[28-30]。美国可参考对 eCTD 和模块 1 的要求进行提交^[31]。



表 9 美国和中国 IND 申报资料技术要求对比

模块	美国	中国
模块 1 行政文件和药品信息	1.1 Forms 1571-Investigational New Drug Application 1572-Statement of Investigator 3674-Certification of Compliance with Requirements of ClinicalTrials.gov Data Bank 1.2 Cover letters 1.3 Administrative information 1.4 References 1.5 Application status 1.6 Meetings 1.7 Fast Track 1.8 Special protocol assessment request 1.9 Pediatric administrative information 1.10 Dispute resolution 1.11 Information amendment; Information not covered under modules 2 to 5 1.12 Other correspondence 1.13 Annual report 1.14 Labeling 1.15 Promotional material [promotional-material-audience-type (R)] 1.16 Risk management plan 1.17 Postmarketing studies 1.18 Naming 1.19 Pre-EUA and EUA 1.20 General investigational plan for initial IND	1.0 说明函 1.1 目录 1.2 申请表 1.3 产品信息相关材料 1.4 申请状态 1.5 加快上市注册程序申请(如适用) 1.6 沟通交流会议(如适用) 1.7 临床试验过程管理信息(如适用) 1.8 药物警戒与风险管理(如适用) 1.9 上市后研究(如适用) 1.10 上市后变更(如适用) 1.11 申请人/生产企业证明性文件 1.12 小微企业证明文件(如适用)
模块 2 通用技术文档总结	2.2 Introduction to summary 2.3 Quality overall summary 2.4 Nonclinical overview 2.5 Clinical overview 2.6 Nonclinical written and tabulated summaries 2.7 Clinical summary	2.1 通用技术文档目录(模块 2~5) 2.2 CTD 前言 2.3 质量综述 2.4 非临床综述 2.5 临床综述 2.6 非临床文字总结和列表总结 2.7 临床总结
模块 3 质量	3.2 Body of data 3.2. S Drug substance [substance (O) , manufacturer (O)] 3.2. P Drug product [product (O) , dosage form (O) , manufacturer (O)] 3.2. A Appendices 3.2. R Regional information 3.3 Literature references	3.1 模块 3 目录 3.2 主体数据 3.2. s 原料药(名称,生产商) 3.2. p 制剂(名称,生产商) 3.2. a 附录 3.2. r 区域性信息 3.3 参考文献
模块 4 非临床试验报告	4.2 Study reports 4.2.1 Pharmacology 4.2.2 Pharmacodynamics drug interactions 4.2.3 Toxicology 4.3 Literature references	4.1 模块 4 目录 4.2 试验报告 4.2.1 药理学 4.2.2 药动学 4.2.3 毒理学 4.3 参考文献
模块 5 临床研究报告	5.2 Tabular listing of all clinical studies 5.3 Clinical study reports and related information 5.3.1 Reports of biopharmaceutic studies 5.3.2 Reports of studies pertinent to pharmacokinetics using human biomaterials 5.3.3 Reports of human pharmacokinetic (PK) studies 5.4 Literature references	5.1 模块 5 目录 5.2 所有临床研究列表 5.3 临床研究报告 5.3.1 生物药剂学研究报告 5.3.2 使用人体生物材料进行的药动学研究报告 5.3.3 人体药动学研究报告 5.3.4 人体药效学研究报告 5.3.5 有效性和安全性研究报告 5.3.6 上市后报告 5.3.7 病例报告表和个体患者列表 5.4 参考文献

7 总结和展望

中美两国在先进治疗药品申报流程及政策方面存在诸多差异^[32]。本文从先进治疗产品的定义和分类、申报流程、沟通交流、鼓励政策及申报资料格式要求等方面进行了对比。美国具有较为成熟和灵活的监管体系,在风险分层管理、早期沟通和创新激励等方面经验丰富;中国的监管体系则在适应国内生物医药产业发展需求的过程中不断完善,在临床试验数据保护等方面具有自身特色。对于医药企业和研究机构而言,深入了解这些差异有助于在中美两国市场进行先进治疗药品的研发、申报与市场推广战略布局,推动先进治疗药品在全球范围内的合理开发与应用,促进国际生物医药产业的交流与合作。中美两国同样重视数据的科学性和可靠性,但提交时需符合不同国家的审评习惯和技术法规要求,我们将持续进行关注,助力我国先进治疗产业迈向国际化。

[参 考 文 献]

- [1] eCFR. 21 CFR Part 1271-Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products [EB/OL]. [2024-09-29]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-1271>.
- [2] 卢加琪, 刘丹, 寇雅真, 等. 我国先进治疗药品的范围及分类研究和建议[J]. 中国食品药品监管, 2024(5): 10-25.
- [3] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》人用基因治疗制品总论[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [4] FDA. Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS)-Small Entity Compliance Guide [EB/OL]. (2022) [2024-09-29]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulation-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products-https-small-entity-compliance>.
- [5] FDA. Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use [EB/OL]. (2020) [2024-09-29]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulatory-considerations-human-cells-tissues-and-cellular-and-tissue-based-products-minimal>.
- [6] eCFR. 21 CFR 1271.15-Are there any exceptions from the requirements of this part? [EB/OL]. (2024) [2024-09-29]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-1271/section-1271.15>.
- [7] eCFR. 21 CFR Part 312-Investigational New Drug Application [EB/OL]. (2024) [2024-09-29]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-312>.
- [8] 国家药品监督管理局. 关于印发干细胞临床研究管理办法(试行)的通知[EB/OL]. (2015) [2024-09-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20150720120001607.html>.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于征求体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)意见的函[EB/OL]. (2019) [2024-09-29]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/201903/01134dee9c5a4661a0b5351bd8a04822.shtml>.
- [10] 原国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布细胞治疗产品研究与评价技术指导原则的通告(2017年第216号)[EB/OL]. (2017) [2024-09-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20171222145101557.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第43号)[EB/OL]. (2020) [2024-09-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630175301552.html>.
- [12] FDA. Research Investigational New Drug Applications-What You Need To Know [EB/OL]. (2024) [2024-11-08]. <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/research-investigational-new-drug-applications-what-you-need-know>.
- [13] BLAIR HOLBEIN ME. Understanding FDA regulatory requirements for investigational new drug applications for sponsor-investigators[J]. *J Invest Med*, 2009, 57(6): 688-694.
- [14] DITTMANN S. Navigating Research IND to Commercial: Essential Steps for FDA Submission [EB/OL]. (2024) [2024-11-08]. <https://www.thesugarwateroperationsteam.com/post/transition-research-to-commercial-ind>.
- [15] FDA. Investigational New Drug (IND) Application [EB/OL]. (2024) [2024-09-30]. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>.
- [16] KARET GB. How do drugs get named? [J]. *AMA J Ethics*, 2019, 21(8): E686-E696.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020) [2024-09-30]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/2f5d01af26ead0e3b149d9ad8022d8d>.
- [18] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products [EB/OL]. (2023) [2024-10-10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/formal-meetings-between-fda-and-sponsors-or-applicants-pdufa-products>.
- [19] FDA. CBER Advanced Technologies Team (CATT) [EB/OL]. (2019) [2024-10-23]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/cber-advanced-technologies-team-catt>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物研发与技术审评沟通交流管理办法[EB/OL]. (2020) [2024-09-30]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/regulatview/cc8a14f46c8386763b5bea74dfef28fl>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心. 靠前服务“零距离”,药品长三角分中心“面对面咨询”推动区域创新-国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心[EB/OL]. (2023) [2024-12-17]. <https://www.ydcdei.org.cn/news/show/896364077176336384>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心. 面对面,零距离,药品大湾区分中心正式开展面对面咨询服务[EB/OL]. (2023) [2024-12-17]. <https://www.gbacdei.org.cn/dwq/news/details/1714522439268044800?columnId=1638191605879967746>.
- [23] FDA. Expedited Programs for Serious Conditions | Drugs and Biologics [EB/OL]. (2023) [2024-10-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>.
- [24] FDA. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions [EB/OL]. (2019) [2024-10-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies->

serious-conditions.

- [25] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》等三个文件的公告(2020年第82号)[EB/OL]. (2020)[2024-09-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200708151701834.html>.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》的通告(2020年第41号)[EB/OL]. (2020)[2024-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d1716db06f90c3adf134de337373b22c>.
- [27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种开展受理靠前服务的通知[EB/OL]. (2024)[2024-10-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9eba0fc4a6b7a2fcea0a0922dcb9426>.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《M4模块一行政文件和药品信息》的通告(2020年第6号)[EB/OL]. (2020)[2024-10-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/99593ac731ab51b87ad7892a84e17924>.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于更新《申报资料电子光盘技术要求》等文件的通知[EB/OL]. (2023)[2024-10-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2969c293179bd697dbb64c454926dd80>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《生物制品注册受理审查指南》的通告(2020年第11号)[EB/OL]. (2020)[2024-10-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/30196b8b3f1e70600ca60a4011bf290a>.
- [31] FDA. eCTD Submission Standards for eCTD v4.0 and Regional M1[EB/OL]. (2024)[2024-10-25]. <https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/ectd-submission-standards-ectd-v40-and-regional-m1>.
- [32] 唐辉, 汤立达. 2021年度中美注册新药的结构分析[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(6): 559-564.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025-02-21