

中國法律法規

關於公司設立及外商投資的法規

於2018年修訂的《中華人民共和國公司法》除適用於中國內資公司的設立、運營及管理外，亦適用於外商投資企業。另外，外國投資者在中國境內投資還受於1986年4月12日發佈並於2000年10月31日及2016年9月3日修訂的《中華人民共和國外資企業法》、於1990年12月12日發佈並於2001年4月12日及2014年2月19日修訂的《中華人民共和國外資企業法實施細則》以及於2016年10月8日發佈並於2017年7月30日及2018年6月29日修訂的《外商投資企業設立及變更備案管理暫行辦法》監管。根據上述法律法規，設立外商獨資企業須經商務部或其地方主管部門批准，或向商務部或其地方主管部門備案，並且該等外商獨資企業須向相關工商行政管理部門登記備案。

全國人民代表大會於2019年3月15日頒佈並將於2020年1月1日起施行的《中華人民共和國外商投資法》（「《外商投資法》」）規定，「外商投資」是指外國的自然人、企業或者其他組織（「外國投資者」）直接或者間接在中國境內進行的投資活動，包括下列情形：(1)外國投資者單獨或者與其他投資者共同在中國境內設立外商投資企業；(2)外國投資者取得中國境內企業的股份、股權、財產份額或者其他類似權益；(3)外國投資者單獨或者與其他投資者共同在中國境內投資新建項目；及(4)外國投資者通過法律、行政法規或者國務院規定的其他方式的投資。國家對外商投資實行准入前國民待遇加負面清單管理制度。「准入前國民待遇」是指在投資准入階段給予外國投資者及其投資不低於本國投資者及其投資的待遇；「負面清單」是指國家規定在特定領域對外商投資實施的准入特別管理措施。國家對負面清單之外的外商投資，給予國民待遇。負面清單由國務院發佈或者批准發佈。《外商投資法》施行後，《中華人民共和國外資企業法》同時廢止。

於2017年6月28日發佈並於2017年7月28日起施行的《外商投資產業指導目錄（2017年修訂）》和2018年6月28日發佈並於2018年7月28日起施行的《外商投資准入特別管理措施（負面清單）》對外國投資者在中國進行的投資活動進行監管，共同組成了鼓勵外商投資產業目錄及限制或禁止外商投資產業的外商投資准入特別管理措施。《外

商投資准入特別管理措施（負面清單）》對股權比例和高管資質作出了限制。根據《外商投資企業設立及變更備案管理暫行辦法》，不受准入特別管理措施規制的外商投資僅需向商務部或其地方主管部門完成在線備案。於2019年6月30日發佈並將於2019年7月30日起施行的《鼓勵外商投資產業目錄（2019年版）》（《2019年目錄》）和《外商投資准入特別管理措施（負面清單）（2019年版）》（《2019年負面清單》）進一步減少了對外商投資的限制。《2019年目錄》和《2019年負面清單》施行後，《外商投資產業指導目錄（2017年修訂）》和《外商投資准入特別管理措施（負面清單）》同時廢止。

根據商務部、國務院國有資產監督管理委員會、國家稅務總局、國家工商行政管理總局、中國證券監督管理委員會及國家外匯管理局於2006年8月8日聯合發佈，自2006年9月8日起施行並由商務部於2009年6月22日修訂的《關於外國投資者併購境內企業的規定》（《併購規定》），如果外國投資者(1)購買境內非外商投資企業股權或認購境內非外商投資企業增資；(2)通過設立外商投資企業，購買並運營境內非外商投資企業的資產；或(3)購買境內非外商投資企業資產，並以該資產投資設立外商投資企業運營該資產，必須遵守中華人民共和國有關法律法規並完成有關部門的登記／備案手續。具體而言，境內公司、企業或自然人以其在境外合法設立或控制的公司名義併購與其有關聯關係的境內公司，須遵守相關外商投資產業政策並須獲得商務部的批准。

藥物監管制度

我們通過江蘇康寧傑瑞在中國司法體系下經營業務，該體系由全國人大常委會、國務院及其下屬若干部委、機構組成，其中包括國家藥監局及國家衛生健康委員會。國家藥監局的前身為國家食藥監局，國家衛健委的前身為國家衛計委，均系根據全國人大於2018年3月17日發佈的《國務院機構改革方案》成立。國家藥監局為新成立的監管機關，在國家市場監督管理總局（一個新成立的負責監督與管理中國市場的機構）的監管下，負責藥品、化妝品及醫療器械登記及監督。

國家藥監局下設藥品審評中心等機構。國家藥監局於2017年3月17日發佈並於2017年5月1日起施行的《國家食品藥品監督管理總局關於調整部分藥品行政審批事項審批程序的決定》規定，IND批准調整為由國家藥品監督管理局藥品審評中心以國家藥監局名義作出。

此外，根據國家藥監局於2003年8月6日發佈並於2003年9月1日起施行的《藥物臨床試驗質量管理規範》(GCP管理規範)及中共中央辦公廳、國務院辦公廳於2017年10月8日發佈並於同日起施行的《關於深化審評審批制度改革鼓勵藥品醫療器械創新的意見》，為確保臨床試驗中受試者的權益，藥物臨床試驗機構應成立獨立的倫理委員會，臨床試驗方案需經倫理委員會審議同意並簽署批准意見後方可實施。在中國境內開展多中心臨床試驗的，經臨床試驗組長單位倫理審查後，其他成員單位應認可組長單位的審查結論，不再重複審查。

藥品開發

在中國，國家藥監局監控並監督藥品、醫療器械的管理。省級地方藥品管理部門負責各自行政區域內的藥品監督管理工作。由全國人大常委會於1984年發佈並於2001年、2013年及2015年修訂的《中華人民共和國藥品管理法》以及由國務院發佈並於2002年9月生效、於2016年2月6日及2019年3月2日修訂的《中華人民共和國藥品管理法實施條例》對新藥研發及製造等藥品管理事項進行規管。《中華人民共和國藥品管理法》適用於從事藥品的研製、生產、經營、使用和監督管理的單位或者個人，對藥品生產企業、藥品經營企業、醫療機構的藥劑配製，以及藥品開發、研製、生產、經銷、包裝、價格和廣告的管理進行監管。《中華人民共和國藥品管理法實施條例》為《中華人民共和國藥品管理法》提供實施細則。

非臨床研究及動物實驗

國家藥監局於2003年發佈、於2017年7月27日修訂《藥物非臨床研究質量管理規範》，並自2003年開始落實藥物非臨床研究質量管理規範 (GLP) 認證。國家藥監局於2007年4月16日發佈《藥物非臨床研究質量管理規範認證管理辦法》(國家藥監局214號文)，其中規定，國家藥監局可對機構的組織管理體系、人員、實驗設施、試驗項目的運行與管理等進行檢查，評定該機構是否符合從事非臨床研究的條件。對符合所有要求的，由國家藥監局發給GLP認證批件，並通過國家藥監局官網予以公告。

國家科學技術委員會於1988年11月發佈，國務院於2011年1月、2013年7月及2017年3月修訂《實驗動物管理條例》；國家科學技術委員會及國家質量技術監督局於1997年12月聯合發佈《實驗動物質量管理辦法》；國家科學技術委員會及其他監管機構於2011年12月發佈《實驗動物許可證管理辦法（試行）》。上述法律法規均規定，進行動物實驗，須取得實驗動物使用許可證。

新藥臨床試驗審批及改革

根據國家藥監局於2007年7月發佈並於2007年10月1日起施行的《藥品註冊管理辦法》、《中華人民共和國藥品管理法》及《中華人民共和國藥品管理法實施條例》，申請新藥註冊，應當進行臨床試驗。在完成非臨床研究時，須就新藥註冊申請進行臨床試驗，並且申請人須在臨床試驗前向國家藥監局或向藥品審評中心申請IND審批。

國務院於2015年8月9日發佈《關於改革藥品醫療器械審評審批制度的意見》（「《改革意見》」），建立了藥品醫療器械審評審批制度改革框架。《改革意見》明確了提高藥品註冊審批標準及加快創新藥審評審批流程、改進藥品臨床試驗審批等任務。

國家藥監局於2015年11月11日發佈《關於藥品註冊審評審批若干政策的公告》（「《若干政策公告》」），在《改革意見》基礎上進一步闡明簡化及加快藥品審批流程有關的辦法及政策。該公告進一步規定，對新藥IND，實行一次性批准，不再採取分期申報、分期審評審批的方式。

國家藥監局於2017年12月21日發佈的《關於鼓勵藥品創新實行優先審評審批的意見》進一步明確將為創新藥開通IND或藥品註冊快速通道。

國家藥監局於2018年7月24日發佈的《關於調整藥物臨床試驗審評審批程序的公告》規定，自IND受理並繳費之日起60日內，申請人未收到藥品審評中心否定或質疑意見的，可按照提交的方案開展藥物臨床試驗。

治療用生物製品

根據《藥品註冊管理辦法》，生物製品應按照新藥申請程序進行註冊，而根據《藥品註冊管理辦法》附件3，治療用生物製品的註冊分類分為15類：

- (i) 未在國內外上市銷售的生物製品；
- (ii) 單克隆抗體；
- (iii) 基因治療、體細胞治療及其製品；
- (iv) 變態反應原製品；
- (v) 由人的、動物的組織或者體液提取的，或者通過發酵製備的具有生物活性的多組份製品；
- (vi) 由已上市銷售生物製品組成新的複方製品；
- (vii) 已在國外上市銷售但尚未在國內上市銷售的生物製品；
- (viii) 含未經批准菌種製備的微生態製品；
- (ix) 與已上市銷售製品結構不完全相同且國內外均未上市銷售的製品（包括氨基酸位點突變、缺失，因表達系統不同而產生、消除或者改變翻譯後修飾，對產物進行化學修飾等）；
- (x) 與已上市銷售製品製備方法不同的製品（例如採用不同表達體系、宿主細胞等）；
- (xi) 首次採用DNA重組技術製備的製品（例如以重組技術替代合成技術、生物組織提取或者發酵技術等）；
- (xii) 國內外尚未上市銷售的由非注射途徑改為注射途徑給藥，或者由局部用藥改為全身給藥的製品；
- (xiii) 改變已上市銷售製品的劑型但不改變給藥途徑的生物製品；
- (xiv) 改變給藥途徑的生物製品（不包括上述12項）；及
- (xv) 已有國家藥品標準的生物製品。

藥品臨床試驗登記

《藥品註冊管理辦法》規定，獲IND批准後，申請人在藥物臨床試驗實施前，應當將已確定的臨床試驗方案和臨床試驗負責單位的主要研究者姓名、參加研究單位名稱及其研究者名單、倫理委員會審核同意書、知情同意書樣本等報送國家藥監局備案，並抄送臨床試驗單位所在地的省級藥品監督管理部門。國家藥監局於2013年9月6日發佈的《關於藥物臨床試驗信息平台的公告》規定，除前述須於國家藥監局登記者外，國家藥監局批准的在中國實施的所有臨床試驗應完成臨床試驗登記並通過藥物臨床試驗信息平台公佈試驗信息。申請人須在獲IND批准後一個月內完成試驗預登記，以獲取試驗唯一登記號，並須在第一例受試者入組前完成後續資料登記。獲IND批准一年內未完成登記的，申請人須提交說明；三年內未完成首次提交公示的，IND批准自行廢止。

臨床試驗階段及與藥品審評中心溝通交流

《藥品註冊管理辦法》將臨床試驗分為I、II、III、IV期。I期為初步的臨床藥理學及人體安全性評價試驗；II期為初步評價藥物對目標適應証患者的治療作用和安全性，並為III期臨床試驗研究設計和給藥劑量方案的確定提供依據；III期為進一步驗證藥物對目標適應証患者的治療作用和安全性，評價利益與風險關係，最終為藥物註冊申請的審查提供充分的依據；IV期為新藥上市後應用研究階段，其目的是考察在廣泛使用條件下的藥物的療效和不良反應，評價在普通或者特殊人群中使用的利益與風險關係以及改進給藥劑量等。

然而，根據國家藥監局於2012年5月15日發佈的《抗腫瘤藥物臨床試驗技術指導原則》，抗腫瘤藥物的臨床研究分期並不是固定的開發順序。抗腫瘤藥物研究理論和技術的快速發展，很可能對將來抗腫瘤藥物開發模式產生影響。因此，申請人可以積極探索更為科學合理的研究方法，並及時尋求國家藥監局藥品註冊部門的建議。

根據《關於調整藥物臨床試驗審評審批程序的公告》，已獲准開展新藥臨床試驗的，在完成I期、II期臨床試驗後、開展III期臨床試驗之前，申請人應向藥品審評中心提出溝通交流會議申請，就包括III期臨床試驗方案設計在內的關鍵技術問題與藥品審評中心進行討論。國家藥監局於2018年9月30日發佈《藥物研發與技術審評溝通交流管理辦法》（「《溝通交流辦法》」），根據該規定，在創新型新藥研發和註冊申請過程中，申請人可提議與藥品審評中心召開溝通交流會議。溝通交流會議分為三類。I類會議為解決藥物臨床試驗過程中遇到的重大安全性問題和突破性治療藥物研發過程中的重大技術問題而召開的會議。II類會議為藥物在研發關鍵階段而召開的會議，主要包括IND申請前會議、新藥II期臨床試驗結束／III期臨床試驗啟動前會議、新藥上市申請前會議及風險評估和控制會議。III類會議為I類和II類會議之外的其他會議。

人類遺傳資源採集及收集備案

科學技術部及衛生部於1998年6月10日發佈《人類遺傳資源管理暫行辦法》，旨在保護和合理利用中國的人類遺傳資源。科學技術部於2015年7月2日發佈、於2015年10月1日起施行的《人類遺傳資源採集、收集、買賣、出口、出境審批行政許可事項服務指南》（「《服務指南》」）規定，外方參與的人類遺傳資源採集、收集或研究活動屬於國際合作範疇，需由中方合作單位通過網上系統向中國人類遺傳資源管理辦公室申請審批。科學技術部於2017年10月26日發佈《關於優化人類遺傳資源行政審批流程的通知》，為中國境內藥品上市簡化了人類遺傳資源採集收集的審批流程。

國務院於2019年6月10日發佈並於2019年7月1日起施行的《中華人民共和國人類遺傳資源管理條例》進一步規定，為獲得相關藥品和醫療器械在我國上市許可，在臨床機構利用我國人類遺傳資源開展國際合作臨床試驗、不涉及人類遺傳資源材料出境的，不需要審批。但是，合作雙方在開展臨床試驗前應當將擬使用的人類遺傳資源種類、數量及其用途向國務院科學技術行政部門備案。

樣品生產管理

《藥品註冊管理辦法》規定，用於製造中國臨床試驗用藥物樣品的所有設施及工藝必須遵守國家藥監局制定的《藥品生產質量管理規範》。

國際多中心藥物臨床試驗規定及接受境外臨床試驗數據

國家藥監局於2015年1月30日發佈、於2015年3月1日起施行的《國際多中心藥物臨床試驗指南（試行）》（「《多中心藥物臨床試驗指南》」）指出，國際多中心藥物臨床試驗申請人可在不同中心，使用相同的臨床試驗方案同時展開臨床試驗。申請人在我國計劃和實施國際多中心藥物臨床試驗時，應遵守《中華人民共和國藥品管理法》、《中華人民共和國藥品管理法實施條例》和《藥品註冊管理辦法》等相關法律法規和規定，執行我國GCP管理規範，參照ICH-GCP等國際通行原則，並同時滿足其他涉及該國際多中心藥物臨床試驗的國家的相應法律法規要求。若申請人計劃將源自國際多中心藥物臨床試驗的數據用於在我國申請BLA審批，至少需涉及包括我國在內的兩個國家，並應符合《國際多中心藥物臨床試驗指南（試行）》及《藥品註冊管理辦法》中有關臨床試驗的規定。

根據《多中心藥物臨床試驗指南》，關鍵性臨床試驗指用於支持藥品上市安全性和有效性評價的藥物臨床試驗，通常為具有良好對照的隨機盲法III期臨床試驗。有關III期臨床試驗要求的詳情，請參閱「一 臨床試驗階段及與藥品審評中心溝通交流」。

國家藥監局於2018年7月6日發佈的《接受藥品境外臨床試驗數據的技術指導原則》指出，接受境外臨床試驗數據的基本原則為：(1)申請人應確保境外臨床試驗數據真實、完整、準確和可溯源；(2)境外臨床試驗數據的產生過程，應符合國際人用藥品註冊技術協調會（ICH）藥物臨床試驗質量管理規範（GCP）的相關要求；(3)申請人應確保境外臨床試驗設計科學，臨床試驗質量管理體系符合要求，數據統計分析準確、完整；及(4)為確保臨床試驗設計和數據統計分析科學合理，對於境內外同步研發的且將在中國開展臨床試驗的藥物，申請人在實施關鍵臨床試驗之前，可與藥品審評中心進行溝通，確保關鍵臨床試驗的設計符合中國藥品註冊的基本技術要求。

新藥申請

根據《藥品註冊管理辦法》，藥品註冊申請包括國內新藥申請、國內仿製藥申請及進口藥品申請。藥品分為化學藥品、生物製品及中藥或天然藥物。完成 I 期、II 期、III 期臨床試驗時，申請人可向國家藥監局申請新藥申請審批。國家藥監局根據藥品審評中心提供的綜合審評意見作出是否批准申請的決定。

根據《關於鼓勵藥品創新實行優先審評審批的意見》，對於治療嚴重危及生命的疾病且尚無有效治療手段、對解決臨床需求具有重大意義的新藥，若根據早期臨床試驗數據，可合理預測或判斷其臨床獲益且較現有治療手段具有明顯優勢，允許在完成 III 期確證性臨床試驗前有條件批准上市。



生物類似藥的註冊

於2015年前，生物類似藥的註冊、研發及評價技術缺乏具體的途徑及指導。《藥品註冊管理辦法》僅對治療用生物製品進行了界定，規定該等藥品應當按照新藥申請程序進行註冊。根據該等新藥申請程序，申請人無需進行頭對頭臨床試驗來測試候選藥物的生物相似性。

於2015年2月28日，國家藥監局發佈了《關於發佈〈生物類似藥研發與評價技術指導原則〉的通告》（「《2015年指導原則通告》」）。《2015年指導原則通告》明確了生物類似藥的註冊程序及研發要求。

《2015年指導原則通告》並無就生物類似藥的註冊設立新的程序規定，亦無提供具體的監管途徑。根據《2015年指導原則通告》，生物類似藥應按新藥申請程序進行註冊。詳情請參閱「一新藥申請」。

此外，《2015年指導原則通告》將生物類似藥定義為在質量、安全性和有效性方面與已獲准註冊的參照藥具有相似性的治療性生物製品。根據產品性質和製備方法，生物類似藥按照《藥品註冊管理辦法》附件3中治療用生物製品的相應註冊分類（即第2、10、15類）進行申報。申請人應分別根據不同類別的治療用生物製品的註冊要求以及《2015年指導原則通告》提交相關申請材料。

此外，《2015年指導原則通告》對生物類似藥的研發提供了具體要求。根據《2015年指導原則通告》，生物類似藥的註冊申請人須通過對比實驗研究證明其候選藥物與參照藥品之間的相似性，以支持此類藥物的安全性、有效性及質量。如產品按照生物類似藥的要求研發，申請人應在《藥品註冊申請表》中作出相關聲明。

現行改革框架下的抗腫瘤藥品特殊檢查及快速審批

國家藥監局於2009年1月7日發佈的《新藥註冊特殊審批管理規定》指出，符合下列情形的新藥註冊申請實行特殊審批：(1)未在國內上市銷售的從植物、動物、礦物等物質中提取的有效成分及其製劑，新發現的藥材及其製劑；(2)未在國內外獲准上市的

化學原料藥及其製劑、生物製品；(3)治療艾滋病、惡性腫瘤、罕見病等疾病且具有明顯臨床治療優勢的新藥；或(4)治療尚無有效治療手段的疾病的新藥。屬於(1)、(2)項情形的，藥品註冊申請人可以在提交新藥臨床試驗申請時提出特殊審批的申請；屬於(3)、(4)項情形的，藥品註冊申請人在申報生產時方可提出特殊審批的申請。

《關於改革藥品醫療器械審評審批制度的意見》規定，對創新藥實行特殊審評審批制度，加快審評審批防治艾滋病、惡性腫瘤、重大傳染病、罕見病等疾病的創新藥。

《關於藥品註冊審評審批若干政策的公告》進一步規定：對包括防治惡性腫瘤等疾病的創新藥等若干類藥品的創新藥註冊申請，加快審評審批。自2015年12月1日起，申請人可向藥品審評中心提出加快審評的申請。

《關於鼓勵藥品創新實行優先審評審批的意見》指出，防治惡性腫瘤且具有明顯臨床優勢的藥品註冊申請將被納入優先審評審批的範圍。

國家藥監局與國家衛生健康委員會於2018年5月23日共同發佈並於同日施行的《關於優化藥品註冊審評審批有關事宜的公告》，對納入優先審評審批範圍的註冊申請，藥品審評中心將審評、檢查、審批等各環節優先配置資源，加快審評審批。

上市許可持有人制度試點方案

《改革意見》提出開展藥品上市許可持有人制度（「MAH制度」）試點。

國務院辦公廳根據全國人大常委會授權於2016年5月26日發佈《藥品上市許可持有人制度試點方案》。該方案提出了中國10個省份MAH制度的詳細試點方案。根據MAH制度，試點區內的國內藥品研發機構及人員有資格成為藥品上市許可持有人，而毋需成為藥品生產企業。上市許可持有人可委託受託生產企業進行生產，受託生產企業須持有《藥品生產許可證》，獲得GMP認證並位於試點區域內。執行MAH制度的藥

品如下：(1) MAH制度實施後獲批的新藥（包括《藥品註冊管理辦法》所述治療用生物製品第1類、第7類和生物類似藥）；(2)國家藥監局於2016年3月4日發佈的《化學藥品註冊分類改革工作方案》所述3類或4類予以批准的仿製藥；(3)先前批准的、已通過質量和療效一致性評價的藥品；及(4)先前批准的藥品，而其藥品註冊證由原先位於試點區域內但因公司合併或其他原因遷出試點區域的藥品生產企業持有。

國家藥監局於2017年8月15日發佈的《關於推進藥品上市許可持有人制度試點工作有關事項的通知》（「《MAH通知》」）明確了上市許可持有人的法律責任，其應負責藥品生產銷售全鏈條和藥品全生命週期管理，對藥品臨床前研究、臨床試驗、生產製造、經銷配送、不良反應監測等承擔全部法律責任。根據《MAH通知》，上市許可持有人每年度結束後的20個工作日內，向國家藥監局報告藥品生產、銷售、處方、工藝、藥物警戒、質量控制措施等情況。全國人大常委會於2018年10月26日發佈的《關於延長授權國務院在部分地方開展藥品上市許可持有人制度試點期限的決定》，進一步將MAH制度的試點期限延長至2019年11月4日。

《中華人民共和國藥品管理法》由全國人大常委會於2019年8月26日修訂，並將於2019年12月1日生效，其規定：(1)MAH制度將適用於全國；(2)藥品上市許可持有人的法定代表人、主要負責人對藥品質量全面負責。

新藥監測期

根據《藥品管理法實施條例》及《藥品註冊管理辦法》，國家藥監局根據保護公眾健康的需要，可以對批准生產的新藥品種設立不超過5年的監測期（自批准之日起計），以持續監測新藥的安全性。在監測期內，不得批准其他企業生產和進口。例外情況是，若國家藥監局於監測期開始前已批准其他申請人同品種藥物的IND，可以按照藥品註冊申報與審批程序繼續辦理該申請，符合規定的，國家藥監局批准該新藥的生產或者進口，並對境內藥品生產企業生產的該新藥一併進行監測。

藥品包裝

根據1988年2月12日發佈並於1988年9月1日起施行的《藥品包裝管理辦法》，藥品包裝必須符合國家標準、專業標準的規定。沒有以上標準的，由企業制定藥品包裝標準，經所在省、自治區、直轄市醫藥管理部門和標準局審批後執行，如更改包裝標準須重新報批。無包裝標準的藥品不得出廠或經營（軍隊特需藥品除外）。而GCP管理規範規定，申辦者負責對臨床試驗用藥品作適當的包裝與標籤。在雙盲臨床試驗中，試驗藥物與對照藥品或安慰劑在外形、氣味、包裝、標籤和其他特徵上均應一致。

醫藥衛生體制改革

中國政府近年來頒佈了多項關於醫藥衛生體制改革的政策和法規。2009年3月17日，中共中央委員會及國務院聯合發佈《關於深化醫藥衛生體制改革的意見》。2016年12月27日，國務院發佈了《關於印發「十三五」深化醫藥衛生體制改革規劃的通知》。2017年4月25日，國務院辦公廳印發了《深化醫藥衛生體制改革2017年重點工作任務》。該等醫藥衛生改革政策及法規的重點包括以下內容：(1)建立覆蓋城鄉居民的基本醫療衛生體制，為中國人民提供安全、有效、便捷及實惠的醫療服務；(2)通過分級診療體制、現代醫院管理、全民醫保、藥品供應保障、綜合監管等改革和發展，完善醫療衛生體制；及(3)提高醫藥衛生體制的效率和質量，以滿足中國人民各種醫療需求。

慢性病防治

國務院辦公廳於2015年9月8日發佈的《國務院辦公廳關於推進分級診療制度建設的指導意見》（「《分級診療制度指導意見》」）以及國家衛計委、國家中醫藥管理局於2016年8月19日聯合發佈的《關於推進分級診療試點工作的通知》指出，要逐步完善分級診療制度。《分級診療制度指導意見》中進一步明確，高血壓、糖尿病、腫瘤以及心腦血管疾病等幾種慢性病作為分級診療制度下的試點疾病。基層醫療衛生機構和康復醫院、護理院等為診斷明確、病情穩定的慢性病患者、康復期患者、老年病患者、晚期腫瘤患者等提供治療、康復、護理服務。

國務院辦公廳於2017年1月22日發佈《中國防治慢性病中長期規劃（2017-2025年）》（「《慢性病規劃》」），目標之一是總體癌症5年生存率至2020年提高5%，至2025年提高10%。《慢性病規劃》指出，要積極推進慢性病（如腫瘤）的分級診療制度，亦鼓勵社會力量參與其所在區域慢性病防治服務，鼓勵社會資本投向慢性病防治服務領域。

中國的保險範圍及報銷

國家醫保的覆蓋範圍

國務院於1998年12月14日發佈《國務院關於建立城鎮職工基本醫療保險制度的決定》，首次實施國家醫療保險制度，要求所有城鎮用人單位及其職工參加基本醫療保險，基本醫療保險費由用人單位和職工雙方共同負擔。2007年7月10日，國務院發佈《國務院關於開展城鎮居民基本醫療保險試點的指導意見》，將基本醫療保險範圍進一步擴大，據此，試點範圍內的城鎮非從業居民可以自願參加城鎮居民基本醫療保險。此外，國務院於2016年1月3日發佈《國務院關於整合城鄉居民基本醫療保險制度的意見》，要求整合城鎮居民基本醫療保險和新型農村合作醫療兩項制度，建立統一的基本醫療保險制度，覆蓋除參加城鎮職工基本醫療保險的農民工和靈活就業人員以外的其他所有城鄉居民。

醫療保險目錄

醫療保險的參保人員可報銷醫保目錄內藥品的全部或部分費用。勞動和社會保障部及財政部等機構於1999年5月12日聯合發佈《關於印發城鎮職工基本醫療保險用藥範圍管理暫行辦法的通知》（「《醫療保險通知》」）規定，納入醫保目錄的藥品應是臨床必需、安全有效、價格合理、使用方便、市場能夠保證供應的藥品，並具備下列條件之一：(1)《中華人民共和國藥典》（現行版）收載的藥品；(2)符合國家藥監局頒發標準的藥品；及(3)國家藥監局批准正式進口的藥品。

《國家基本醫療保險、工傷保險和生育保險藥品目錄》(「國家報銷藥品目錄」)規定了基本醫療保險、工傷保險和生育保險基金支付藥費的標準。人力資源和社會保障部(在上文提及的機關改革後,擬訂國家報銷藥品目錄的職權轉移至國家醫療保障局)及其他政府機構有權決定納入國家報銷藥品目錄的藥品。國家報銷藥品目錄內的藥物分為甲類和乙類。甲類藥品是臨床治療必需,使用廣泛,療效好,同類藥品中價格低的藥品;乙類藥品是可供臨床治療選擇使用,療效好,同類藥品中比甲類藥品價格略高的藥品。

2017年7月13日,人力資源和社會保障部宣佈將36種藥品納入2017年國家報銷藥品目錄乙類範圍,其中18種為抗癌藥品。2018年9月30日,國家醫療保障局宣佈將17種抗癌藥品納入2017年國家報銷藥品目錄乙類範圍。2017年以來,國家報銷藥品目錄側重於癌症治療藥品。

根據《醫療保險通知》,省級報銷藥品目錄由中國省級政府的勞動管理部門負責制定。省級評審機構及專家小組選出列入省級報銷藥品目錄的藥物。各省須將國家報銷藥品目錄所列全部甲類藥品納入其省級報銷藥品目錄內,但有權根據當地經濟水平、醫療需求和用藥習慣,在將國家報銷藥品目錄所列乙類藥品列入省級報銷藥品目錄時適當進行調整,增加和減少的品種之和不得超過15%。

根據《醫療保險通知》,購買國家報銷藥品目錄所列甲類藥品的患者有權通過基本醫療保險獲償付全數購買價。購買國家報銷藥品目錄所列乙類藥品的患者須就購買價支付一定比例的費用,再通過基本醫療保險報銷剩餘金額。

國家報銷藥品目錄原則上每兩年調整一次,而省級報銷藥品目錄則須根據國家報銷藥品目錄的調整而調整。省級報銷藥品目錄僅可根據國家報銷藥品目錄的各項調整進行相應調整,且國家報銷藥品目錄內甲類藥品的一切調整均須在省級報銷藥品目錄內體現。國家報銷藥品目錄的新藥增補工作每年進行一次,各地不得對省級報銷藥品目錄自行進行新藥增補。

由國家發改委、國家衛計委、國家藥監局、商務部及其他若干部門於2015年5月4日發佈並於2015年6月1日生效的《推進藥品價格改革的意見》規定,自2015年6月1日起,除麻醉藥品和第一類精神藥品外,取消原政府制定的藥品價格。醫保部門將會同有關部門擬定有關醫療保險基金支付藥品費用的標準、程序、基準及方法的條文。專利藥品及獨家生產藥品通過公開透明、多方參與的談判機制形成價格。醫保目錄外的

血液製品、國家統一採購的預防免疫藥品、國家免費艾滋病抗病毒治療藥品和避孕藥具，通過招標採購或談判形成價格。除上述外，其他藥品，由生產經營者依據生產經營成本和市場供求情況，自主制定價格。此外，2017年國家報銷藥品目錄建議探索建立醫保藥品談判准入機制，人社部將對經專家評審確定的擬談判藥品按相關規則進行談判，符合條件的藥品納入醫保支付範圍。

根據《關於深化審評審批制度改革鼓勵藥品醫療器械創新的意見》，為支持新藥臨床應用，(1)應完善醫療保險藥品目錄動態調整機制，(2)探索建立醫療保險藥品支付標準談判機制，(3)及時按適用規定將新藥納入基本醫療保險支付範圍，及(4)支持新藥研發。

知識產權

在國際條約方面，中國締結的有(包括但不限於)《與貿易有關的知識產權協定》、《保護工業產權巴黎公約》、《商標國際註冊馬德里協定》以及《專利合作協定》。

專利

由全國人大常委會於1984年3月12日發佈，於1992年9月4日、2000年8月25日及2008年12月27日修訂並於2009年10月1日起施行的《中華人民共和國專利法》及由國務院於2001年6月15日頒佈，於2002年12月28日及2010年1月9日修訂的《中華人民共和國專利法實施細則》規定，中國專利分為三類：發明專利、實用新型專利及外觀設計專利。發明專利權的期限為20年，實用新型和外觀設計專利權的期限為10年，均自申請日起計算。任何個人或實體未經專利權人許可，實施其專利或進行任何其他活動而

侵犯其專利權的，應賠償專利權人，並由有關行政機關處以罰款；構成犯罪的，依法追究刑事責任。根據《中華人民共和國專利法》，為公共健康目的，對取得專利權的藥品，國家知識產權局可以給予製造並將其出口到符合中國參加的有關國際條約規定的國家或地區的強制許可。此外，根據《專利法》，任何單位或個人將在中國完成的發明或實用新型專利向外國申請專利的，應當事先報經國家知識產權局進行保密審查。

商業秘密

由全國人大常委會於1993年9月發佈並分別於2017年11月4日及2019年4月23日修訂的《中華人民共和國反不正當競爭法》將「商業秘密」定義為不為公眾所知悉、具有商業價值並經權利人採取相應保密措施的技術信息和經營信息。根據《中華人民共和國反不正當競爭法》，經營者不得實施下列侵犯商業秘密的行為：(1)以盜竊、賄賂、欺詐、脅迫、電子侵入或者其他不正當手段獲取權利人的商業秘密；(2)披露、使用或者允許他人使用以第(1)項手段獲取的權利人的商業秘密；或(3)違反約定或者違反權利人有關保守商業秘密的要求，披露、使用或者允許他人使用其所掌握的商業秘密。第三人明知或者應知上述違法行為，仍獲取、使用或者披露他人商業秘密的，視為侵犯商業秘密。商業秘密被侵權方可請求行政糾正措施，監管機構亦應當責令停止違法行為並對侵權方處以罰款。

商標

由全國人大常委會於1982年8月23日發佈，於1993年2月22日、2001年10月27日、2013年8月30日及2019年4月23日修訂的《中華人民共和國商標法》(該法律最近一次修訂於2019年11月1日起施行)規定，註冊商標有效期為十年，自核准註冊之日起計算。到期欲繼續使用的，註冊人應當在期滿前十二個月內按照規定辦理續展手續；在此期間未能辦理的，可以給予六個月的寬展期。每次續展註冊的有效期為十年，自該商標上一屆有效期滿次日起計算。期滿未辦理續展手續的，註銷其註冊商標。工商行政管理部門有權依法調查與侵犯註冊商標專用權有關的情況。涉嫌犯罪的，應及時移送司法機關依法處理。

域名

由工業和信息化部（「工信部」）於2017年8月24日發佈並自2017年11月1日起施行的《互聯網域名管理辦法》及由中國互聯網絡信息中心於2012年5月28日發佈並自2012年5月29日起施行的《中國互聯網絡信息中心域名註冊實施細則》對域名提供法律保護。工信部主要負責中國互聯網域名管理。域名註冊通過根據有關規定設立的域名註冊服務機構處理。註冊成功時，申請者成為域名持有者。

產品責任

由全國人大常委會於1993年2月22日發佈並於2000年7月8日、2009年8月27日及2018年12月29日修訂的《中華人民共和國產品質量法》適用於產品質量的監督管理。該法明確了產品生產者和銷售者的賠償責任。生產者能夠證明下列情形之一的，不承擔賠償責任：(1)未將產品投入流通的；(2)產品投入流通時，引起損害的缺陷尚不存在的；或(3)將產品投入流通時的科學技術水平尚不能發現缺陷存在的。銷售者不能指明缺陷產品的生產者也不能指明缺陷產品的供貨者的，銷售者應當承擔賠償責任。因產品存在缺陷造成人身、他人財產損害的，受害人可以向產品的生產者要求賠償，也可以向產品的銷售者要求賠償。

由全國人大常委會於2009年12月26日發佈並自2010年7月1日起施行的《中華人民共和國侵權責任法》規定，因產品存在缺陷造成他人損害的，生產者應當承擔侵權責任。因銷售者的過錯使產品存在缺陷，造成他人損害的，銷售者應當承擔侵權責任。因產品存在缺陷造成損害的，被侵權人可以向產品的生產者請求賠償，也可以向產品的銷售者請求賠償。

環境保護

根據全國人大常委會於1989年12月26日發佈並於2014年4月24日修訂的《中華人民共和國環境保護法》、全國人大常委會於2002年10月28日發佈並分別於2016年7月2日及2018年12月29日修訂的《中華人民共和國環境影響評價法》以及由國務院於1998年11月29日發佈並於2017年7月16日修訂的《建設項目環境保護管理條例》以及其他環保相

關法律法規，建設單位應於建設工程開展前編製環境影響報告書、環境影響報告表或環境影響登記表，報相關環境保護局審批或經其備案；其中環境影響報告書和環境影響報告表應由建設單位委託具有環境影響評價資質的機構編製。

根據全國人大常委會於1984年5月11日發佈，於1996年5月15日、2008年2月28日及2017年6月27日修訂並於2018年1月1日起施行的《中華人民共和國水污染防治法》、於1987年9月5日發佈並分別於1995年8月29日、2000年4月29日、2015年8月29日及2018年10月26日修訂的《中華人民共和國大氣污染防治法》、於1996年10月29日發佈並於2018年12月29日修訂的《中華人民共和國環境噪聲污染防治法》以及於1995年10月30日發佈並於2004年12月29日、2013年6月29日、2015年4月24日及2016年11月7日修訂的《中華人民共和國固體廢物污染環境防治法》，在生產經營過程中可能產生環境污染的所有單位應在其廠房採取環境保護措施及建立可靠的環保制度。

外匯管理

根據中國國務院於1996年1月29日發佈並於1997年1月14日及2008年8月5日修訂的《中華人民共和國外匯管理條例》（《外匯管理條例》）及由中國人民銀行於1996年6月20日發佈並於1996年7月1日起施行的《結匯、售匯及付匯管理規定》（《結匯規定》），對於利潤、紅利的匯出，須持董事會利潤分配或紅利支付決議書，到中國外匯指定銀行兌付。

根據國家外匯管理局於2012年11月19日發佈並於2015年5月4日修訂的《國家外匯管理局關於進一步改進和調整直接投資外匯管理政策的通知》及其附件《資本項目直接投資外匯業務操作規程》，(1)取消直接投資項下外匯賬戶開立及入賬核准；(2)取消外國投資者境內合法所得再投資核准；(3)簡化外商投資企業驗資詢證手續；(4)取消直接投資項下購匯及對外支付核准；(5)取消直接投資項下境內外匯劃轉核准；及(6)改進外

商投資企業外匯資本金結匯管理。隨後，國家外匯管理局於2015年2月13日發佈並自2015年6月1日起生效的《關於進一步簡化和改進直接投資外匯管理政策的通知》規定，銀行代替國家外匯管理局直接審核辦理境外直接投資項下外匯登記，國家外匯管理局及其分支機構通過銀行對境外直接投資外匯登記及核准實施間接監管。

國家外匯管理局於2013年5月11日發佈、於2013年5月13日起施行並於2018年10月10日修訂的《外國投資者境內直接投資外匯管理規定》(「《FDI規定》」)，規定並闡明了外國投資者境內直接投資的外匯管理。

根據國家外匯管理局於2015年3月30日發佈並於2015年6月1日起施行的《國家外匯管理局關於改革外商投資企業外匯資本金結匯管理方式的通知》以及國家外匯管理局於2016年6月9日發佈的《國家外匯管理局關於改革和規範資本項目結匯管理政策的通知》，外商投資企業外匯結匯方式改為意願結匯，但資本金的使用應在企業經營範圍內遵循真實、自用原則。

國家外匯管理局於2014年7月4日發佈37號文。37號文規定，境內居民以投融資為目的，以其合法持有的境內企業資產或權益，或以其合法持有的境外資產或權益，在境外直接設立或間接控制的境外企業，應向國家外匯管理局地方分支機構辦理登記手續。未遵守登記要求的，須依法承擔逃匯責任。《關於進一步簡化和改進直接投資外匯管理政策的通知》規定銀行代替國家外匯管理局直接審核辦理37號文項下的外匯初始登記及變更登記。

勞動及社會保險

由全國人大常委會於1994年7月5日發佈、於1995年1月1日起施行並分別於2009年8月27日及2018年12月29日修訂的《中華人民共和國勞動法》、於2007年6月29日發佈、於2008年1月1日起施行並於2012年12月28日修訂、於2013年7月1日起施行的《中華人民共和國勞動合同法》以及由國務院於2008年9月18日發佈的《中華人民共和國勞動合同法實施條例》規定，用人單位與勞動者建立勞動關係，應當簽署書面勞動合同；此

外，工資不得低於當地最低工資標準；用人單位必須建立、健全勞動安全衛生制度；嚴格執行國家勞動安全衛生規程和標準，對勞動者進行安全衛生教育；提供符合國家規定的勞動安全衛生條件和必要的勞動防護用品，對從事有職業危害作業的勞動者應當定期進行健康檢查。

由全國人大常委會於2010年10月28日發佈、於2011年7月1日起施行並於2018年12月29日修訂的《中華人民共和國社會保險法》、由國務院於1999年1月22日發佈並於2019年3月24日修訂的《社會保險費徵繳暫行條例》以及由國務院於1999年4月3日發佈並於2002年3月24日及2019年3月24日修訂的《住房公積金管理條例》規定，用人單位應當為其僱員繳納基本養老保險、失業保險、基本醫療保險、工傷保險、生育保險等社會保險基金及住房公積金。用人單位未繳納該等款項的，將處以罰款並責令其限期補足。

股息分配

《中華人民共和國公司法》、《中華人民共和國外資企業法》及《中華人民共和國外資企業法實施細則》規定，中國外資企業僅可從根據中國會計準則及規定釐定的累計利潤中派付股息；外資企業應當每年提取儲備基金，提取比例不得低於累計利潤的10%，當累計提取金額達到註冊資本的50%時，可以不再提取。外商獨資企業亦可按一定比例從根據中國會計準則計算的稅後利潤中提取職工獎勵及福利基金。分配至儲備基金、職工獎勵及福利基金的金額抵減可作為現金分紅金額。經政府主管部門批准，外國投資者可將所得人民幣股息投資或再投資於在中國設立的企業。

由國家外匯管理局於2017年1月26日發佈的《國家外匯管理局關於進一步推進外匯管理改革完善真實合規性審核的通知》規定：(1)銀行應按真實交易原則審核董事會利潤分配決議、稅務備案表原件、經審核的財務報表；及(2)境內機構利潤匯出前應先彌補以前年度虧損。此外，境內機構辦理境外投資登記手續時，應說明投資資金來源與資金用途情況，提供董事會決議、合同或其他證明材料。

員工股權激勵計劃

由國家外匯管理局於2012年2月15日發佈的《國家外匯管理局關於境內個人參與境外上市公司股權激勵計劃外匯管理有關問題的通知》(「《股票期權規則》」) 規定，參與境外上市公司股權激勵計劃的中國公民及在中國境內連續居住滿一年的外籍個人(外國駐華外交人員和國際組織駐華代表除外) 應通過所屬境內公司集中委託一家境內代理機構(可為參與該股權激勵計劃的境外上市公司的中國附屬公司或由該公司依法選定的可辦理資產託管業務的其他境內機構) 統一辦理外匯登記，並應由一家境外機構統一辦理行權、購買與出售對應股票或權益以及相應資金劃轉等事項。此外，若股權激勵計劃發生重大變更，境內代理機構須辦理與股權激勵計劃有關的國家外匯管理局變更登記。此外，根據37號文，參與境外非上市特殊目的公司的股權激勵計劃的中國居民應當於行權前向國家外匯管理局地方分支機構辦理登記。

企業所得稅

根據全國人民代表大會於2007年3月16日發佈、於2008年1月1日起施行並於2017年2月24日及2018年12月29日修訂的《企業所得稅法》及國務院於2007年12月6日公佈並自2008年1月1日起施行的《中華人民共和國企業所得稅法實施條例》，除若干例外情況外，內資企業及外商投資企業的所得稅率為25%；企業分為「居民企業」和「非居民企業」；除在中國成立的企業之外，在中國境外成立但「實際管理機構」在中國境內的企業亦被稱為「居民企業」並須就其全球收入按25%稅率繳納企業所得稅；非居民企業指依照外國(地區)法律成立且「實際管理機構」不在中國境內，但在中國境內設立機構、場所的，或在中國境內未設立機構、場所，但有來源於中國境內所得的企業。向在中國境內未設立機構、場所或雖設立機構、場所但取得的所得與其所設機構、場所沒有實際聯繫的非中國居民企業投資者分配其來源於中國境內的利潤時通常按10%所得稅率徵稅。

根據《內地和香港特別行政區關於對所得避免雙重徵稅和防止偷漏稅的安排》(「《避免雙重徵稅安排》」) 及其他適用的中國法律，若中國主管稅務機關確定香港居民企業滿足《避免雙重徵稅安排》的有關條件和要求，其從中國居民企業獲得的股息的預提稅率從10%降至5%；但根據國家稅務總局於2009年2月20日發佈的《關於執行稅收協

定股息條款有關問題的通知》，若相關中國稅務機關酌情認為公司因以獲取優惠的稅收地位為主要目的的交易或安排而享受優惠所得稅率待遇，該中國稅務機關有權調整稅收優惠；同時根據國家稅務總局於2018年2月3日發佈並自2018年4月1日起施行的《國家稅務總局關於稅收協定中「受益所有人」有關問題的公告》，若申請人從事的經營活動不構成實質性經營活動則可能導致申請人不被認定為「受益所有人」，因此申請人可能無法依據《避免雙重徵稅安排》按上述5%的優惠所得稅率納稅。

美國法律法規

美國政府對藥品及生物製品的監管

在美國，FDA根據FDCA及其實施條例監管藥品，並根據FDCA及《公共衛生服務法案》(PHSA)及其實施條例監管生物製品。藥品及生物製品均受其他聯邦、州及地方法規及規例的約束，例如與競爭有關的法規及規例。獲得監管批准的流程及後續遵守適用聯邦、州及地方法規及規例需要花費大量時間及財務資源。於產品開發過程、審批過程或批准後的任何時間未能遵守適用美國要求或會使申請人受到行政訴訟或司法制裁。該等訴訟及制裁可能包括（其中包括）FDA拒絕批准待批准申請、撤銷批准、吊銷執照、臨床限制、公函或警告函、自願或強制性產品召回或從市場撤回、產品扣押、全部或部分暫停生產或分銷、禁令、罰款、政府合約拒簽、賠償、追繳及民事或刑事罰款或處罰。任何機構或司法執法行動均可能對我們的業務、市場對我們產品的接受度及聲譽產生重大不利影響。

一旦候選產品經確認用於開發，則進入臨床前檢測，其中包括產品化學成分、毒性、配方及穩定性的實驗室評估，以及動物研究。臨床前檢測乃根據FDA《良好實驗室規範》進行。IND的申辦者必須向FDA提交臨床前檢測結果、生產資料、分析數據、

臨床試驗方案及任何可用的臨床數據或文獻。IND在FDA收到後30天自動生效，除非FDA提出疑慮或疑問並在該30日時期內對該試驗施加臨床限制。FDA亦或會在臨床試驗期間任何時間因安全疑慮或不合規施加臨床限制或部分臨床限制。

所有涉及到對人類施用研究性產品的臨床試驗必須在一名或多名合資格的研究員監督下根據臨床試驗質量管理規範 (GCP)、法規開展，包括所有研究受試者在參與任何臨床試驗之前提供書面知情同意書的要求。此外，機構審查委員會 (IRB) 必須在任何臨床試驗計劃於任何機構開始之前對其進行審查及批准，且IRB必須至少每年開展持續審查及重新批准研究。各新臨床方案及有關方案的任何修訂必須提交FDA進行審查，並交由IRB進行批准。倘臨床試驗並非根據IRB的要求開展或者倘產品與對受試者造成意外嚴重傷害有關，則IRB可暫停或終止批准該試驗在其機構的進行。

臨床試驗通常分三個連續階段進行，即I期、II期及III期，且可能重疊。

- I期臨床試驗通常涉及少數健康志願者或受疾病影響的患者，其最初接觸單劑量的候選產品，然後再接觸多劑量的候選產品。該等臨床試驗的主要目的是評估候選產品的代謝、藥理作用、副作用、耐受性及安全性。
- II期臨床試驗涉及對受疾病影響的患者進行研究，以評估概念驗證及／或釐定產生預期效益的所需劑量。同時收集安全性及其他PK及PD信息、識別可能的不良反應和安全風險，並對療效進行初步評估。
- III期臨床試驗通常涉及多個地點的大量患者，旨在提供必要的數據，以證明產品用於預期用途的有效性、使用的安全性及建立產品的整體效益／風險關係，為產品標籤提供充分依據。

必須至少每年向FDA提交詳細說明臨床試驗結果的進度報告。在試驗申辦者確定資料符合報告資格後的15個曆日內，必須向FDA及研究員提交安全報告。申辦者亦須盡快通知FDA任何意外致命或威脅生命的疑似不良反應，但在任何情況下不遲於申辦者首次收到資料後的7個曆日。受FDA規管產品（包括藥物）的臨床試驗申辦者需要註冊及披露若干臨床試驗資料，該資料可在www.clinicaltrials.gov上公開獲得。

在進行臨床試驗的同時，公司通常完成額外的動物研究，亦須按照cGMP的要求最終確定生產商業數量產品的流程。獲得監管批准的流程及遵守適當的聯邦、州、地方及外國法規及規例需要花費大量時間及財務資源。未能遵守適用的美國要求或會令申請人受到行政或司法制裁。

美國審查及批准流程

作為BLA的一部分，須向FDA提交產品開發、臨床前期研究及臨床試驗的結果，連同生產流程的描述、對產品開展的分析測試、擬定的標籤及其他相關資料。除非延遲或放棄，否則BLA或補充文件必須載列足以評估產品對於所有相關兒科分組人群中指稱適應証的安全性及有效性，以及支持產品安全及有效的各兒科分組人群的劑量及給藥的數據。提交BLA需支付大量使用費及處方藥產品計劃年費。

在收到後60天內，FDA審查BLA，以確保其在接受BLA進行存檔之前已充分完整，可進行實質性審查。在接受BLA存檔後，FDA開始進行深入的實質性審查，以確定（其中包括）產品是否對其擬定用途安全及有效。FDA亦評估產品的生產是否符合cGMP，以確保產品的特性、強度、品質及純度。在批准BLA之前，FDA通常將檢查生產流程及設施是否符合cGMP要求，並足以確保在要求的規格內統一生產產品。FDA可將BLA轉介至諮詢委員會（專家小組），以審查申請是否應獲得批准以及獲批條件，並在作出決定時考慮該等建議。

倘若未能滿足適用的監管標準或可能需要額外臨床數據或其他數據及資料，FDA可拒絕批准BLA。FDA將發出一份描述FDA在BLA中確認的所有具體缺陷的完整答覆函，在獲得批准之前該等缺陷必須得到滿意地解決。經確認的缺陷可能細小（例如，需要更改標籤）或者重大（例如，需要額外的臨床試驗）。此外，完整的答覆函或會載列申請人為使申請處於批准狀態而可能採取的建議行動。申請人可重新提交BLA，解決函件中確認的所有缺陷，或撤銷申請或請求聽證會的機會。

監管批准可能僅限於特定的疾病和劑量，或所用適應証可能會另外受到限制，這可能會限制產品的商業價值。此外，FDA可能要求在產品標籤中列入某些禁忌症、警告信息或預防措施。此外，FDA還可能要求進行獲批後研究，包括IV期臨床試驗，以在BLA批准後進一步評估產品的安全性和效力，並可能要求開展測試和監督計劃監測獲批商業化產品的安全性。

加快開發及審查計劃

加速審批

根據FDA的加速審批規定，FDA可批准用於治療嚴重或致命疾病的藥物或生物候選藥物，此種藥物為患者提供較現有治療具重要意義的治療益處並顯示對可合理預測臨床效益的替代終點或可在不可逆發病率或死亡率（或IMM）之前測定的臨床終點的影響，經計及疾病或病症的嚴重性、罕見性或流程度，以及替代治療的可用性或缺乏性後，可合理預測對IMM的影響或其他臨床效益。在此基礎上獲批的候選產品須遵守嚴格的上市後合規要求，包括完成獲批後臨床試驗，以確認對臨床終點的影響。未進行規定的獲批後研究，或在上市後研究中確認臨床受益情況，會導致FDA加速將產品撤市。根據加速規定批准的候選產品的所有宣傳材料均須經FDA事先審查。

突破性認證

可供申辦者使用的另一項計劃是突破性治療認證。倘藥物或生物製劑可單獨或與一種或多種其他藥物或生物製劑聯合用以治療嚴重或危及生命的病症，且初步臨床證據表明，該產品在一個或多個臨床重要終點上可能比目前批准的治療方法有顯著改善（例如在臨床開發早期觀察到的實質性治療效果），則該藥物或生物製劑可被認證為突破性療法。申辦者可要求在提交IND的同時或之後的任何時間將產品認證為突破性療法，而FDA須在收到請求後的60日內確定候選產品是否有資格獲得此認證。如獲上述認證，FDA須採取行動加快產品上市申請的進展和審查，包括在整個產品開發期內與申辦者會面，及時向申辦者提供建議，以確保收集臨床前和臨床數據的開發計劃在實際可行的情況下發揮最高效率。

孤兒藥

根據《孤兒藥法案》，FDA可向擬用於治療罕見疾病或病症的藥物或生物候選藥物授出孤兒藥認證，該等疾病或病症通常對200,000名以下美國人士產生影響。第一個就具有孤兒藥認證的疾病或適應證獲得FDA批准的申請人可享有七年專營期。在專營期內，除少數情況外，FDA不可批准任何其他銷售用於治療相同疾病或病症之相同產品的申請。

上市後規定

於新產品獲審批後，製造商及獲批產品須受到FDA的持續監管，其中包括監測和記錄活動、報告不良經歷、遵守推廣及廣告規定（包括對推廣產品用於未經批准的用途或患者群體（稱為「藥品核准標示外使用」的限制）及對行業贊助的科學教育活動的限制）。儘管內科醫生可開出合法產品用於藥品核准標示外使用，製造商不得推廣或宣傳該等用途。FDA及其他機構積極執行法律法規，禁止推廣藥品核准標示外使用，且被發現不當宣傳藥品核准標示外使用的公司或須承擔重大責任，包括接受聯邦和州當局的調查。處方藥宣傳材料必須在首次使用或首次出版時提交予FDA。此外，倘對藥物或生物製劑有任何修改，包括適應証、標籤或生產工藝或設施的更改，則申請人可能須提交新BLA或BLA補充材料並獲得FDA批准，這可能須開發其他數據或臨床前期研究及臨床試驗。

FDA亦可能在批准時附加其他條件，包括要求使用REMS，以確保產品的安全使用。倘FDA得出結論需要REMS，BLA的申辦者必須提交建議的REMS。FDA不會在沒有批准REMS的情況下批准BLA（倘需要）。REMS可包括藥物指南、醫生溝通計劃或確保安全使用的要素，如限制性分發方法、患者登記表和其他風險最小化工具。批准或營銷方面的任何該等限制均可能限制產品的商業促銷、分銷、處方或配藥。倘未遵守監管標準或在最初營銷後出現問題，產品批准可能會遭撤回。

FDA法規規定，產品須在特定的批准設施中製造，並符合cGMP規定。我們依賴並預期將繼續依賴第三方按照cGMP規定生產臨床及商業數量的產品。該等製造商須遵守cGMP規定，該等規定包括（其中包括）質量控制及質量保證、記錄和文件的維護以及調查和糾正任何偏離cGMP的義務。

製造商及其他參與製造和分銷已批准藥物或生物製劑的實體須向FDA及若干州機構註冊其企業，並接受FDA及若干州機構的定期突擊檢查，以確保符合cGMP要求和其他法律。因此，製造商須繼續在生產和質量控制領域花費時間、金錢及精力來維持cGMP合規性。發現違規情況（包括未遵守cGMP規定）或會導致執法行為，且在產品獲得批准後發現問題，可能會對產品、製造商或已獲批准的BLA持有者造成限制，包括召回。

一旦獲批，倘不符合監管規定及標準，或藥品或生物製劑流入市場後發生問題，則FDA可能會發出強制執行函或撤回產品批文。整改措施可能會延遲藥品或生物製劑分銷且需要花費較長時間及財力。之後所發現的此前未發現的藥品或生物製劑問題（包括嚴重性或頻率出乎意料不良事件）或製造過程的問題或未能遵守監管規定均可能導致修訂已獲批准的標籤以增補新的安全信息；進行上市後研究或臨床試驗以評估新的安全風險；或根據REMS計劃進行分銷或施加其他限制。其他潛在結果包括（其中包括）：

- 對於藥品或生物製劑的營銷或製造施加限制、暫停批准、從市場上撤回全部藥物或召回產品；
- 罰款、警告函或暫停批准後臨床試驗；
- FDA拒絕批准申請或對已批准申請的補充，或暫停或撤回藥品或生物製劑批准；
- 收回或延遲藥品或生物製劑，或拒絕批准藥品的進出口；或
- 責令或實施民事或刑事處罰。

《ICH E17指導原則》概況

《多區域臨床試驗計劃與設計的一般原則》（「《ICH E17指導原則》」），為多中心臨床試驗（「MRCT」）的計劃與設計提供了若干一般建議。其中若干建議如下。

選擇受試者

在MRCT中，須謹慎選擇受試者以更好地了解並盡可能規避區域差異的潛在來源及減輕其對試驗結果的影響。方案應載入可被各區域接受並適用於各區域的明確及具體的納入和排除標準。

為統一選擇受試者的標準，應實施一致的疾病診斷分類及標準，或是對高危人群的定義，例如使用包含疾病定義的指導原則。當受試者需要用診斷工具進行選擇時，應進行明確規定，包括當地經驗證工具及合格實驗室的使用程度。具體而言，當基於主觀原則選擇受試者時，各區域應採用相同方法。即使這樣，症狀報告也可能因地區差異而不同，且可能導致納入研究的受試者類型存在差異。在計劃階段應考慮此方面，以便落實培訓要求和採用其他策略，盡可能減輕其影響。

樣本容量規劃

假設治療效果適用於整個目標群體，特別是納入試驗的區域，樣本容量規劃的主要考慮因素是要確保可供評估整體治療效果的充足樣本容量。MRCT通常按區域分層進行隨機取樣及分析。可評估各區域的治療效果的一致性，且倘觀察到相關臨床差異，則須進一步探索以確認該等差異是否可歸因於內在或外在因素的差異。該等考慮因素應反映在MRCT的整體設計中，並且會影響到樣本容量的規劃及區域分配。

- 總體樣本容量：MRCT的主要目標通常是評估（估計及檢驗）MRCT所有區域中所有受試者的平均治療效果。總樣本容量的確定是為確保可達成該目標。MRCT亦使用常用示例定義治療效果，包括發病率或死亡率的風險比、治療組平均血壓水平（根據基線調整）的差異及有利或不利事件的相關風險。ICH E9中針對臨床試驗樣本容量的確定所提出的一般原則同樣適用於MRCT。另外兩個因素在MRCT設置中尤其重要：(i)與試驗中所有區域均具有臨床相關性的治療效果的大小；及(ii)基於各區域合併數據的主要結果變量的預期變異性。

- 區域樣本容量分配：MRCT應包括對不同地區治療效果一致性的評估，一致性被定義為缺乏臨床相關差異。區域分配應有科學基準（而非任意目標），應支持一致性評估並為監管決定提供所需資料。區域樣本容量分配應考慮各區域的疾病流行情況、各區域的規模和預計增長率、影響治療效果的已知（或假設）內外因素、該等因素在各區域的普遍情況以及其他可能影響收益的後勤因素。在MRCT中，並無一致接受或最優的樣本容量分配方法。目前採取的部分方法包括：
 - (i) 按比例分配：將受試者按區域大小和疾病流行程度按比例分配到各區域。
 - (ii) 平均分配：將受試者平均分配到各區域。
 - (iii) 效果持續時間：在保留總體治療效果一定比例的基礎上，將受試者分配至一個或更多區域。
 - (iv) 地區重要性：於各區域分配足以產生重要結果的數量的受試者。

(v) 固定最小數量：將固定最小數量的受試者分配到某個區域。

- 合併區域及合併亞群：預先設定合併區域或亞群可有助於區域樣本容量的靈活分配、便於評估各區域治療效果的一致性並為監管決策提供支持。對合併策略進行論證應基於已知影響治療反應的內外因素分佈、研究中疾病的分佈和各區域該等因素的相似性。
- 其他樣本容量考慮：影響樣本容量和樣本容量分配的因素應事先與管轄試驗涉及區域的各監管機構達成一致意見。上述樣本容量分配框架不適用於部分情況，需要靈活處理。

終點的選擇

用於MRCT終點選擇的尤為重要原則如下。

- 主要終點：主要終點應與目標人群相關。在MRCT中，試驗涉及的所有區域均應考慮此相關性，以及該等區域的各種藥物、疾病和人群特徵。一個理想的臨床試驗終點應具有臨床相關性，為醫療實踐所公認，並且對檢測預期治療效應具有足夠的敏感性和特異性。對於MRCT，有效性或安全性的主要終點均應滿足上述標準並且為所有相關監管機構接受，以確保對MRCT成功或失敗的解釋能夠在各地區和各監管機構間保持一致。MRCT的主要終點應在參與區域已有使用經驗。當一個終點指標的既往採用經驗僅存在於MRCT涉及的一個或部分區域時，採用該終點作為主要終點將需要就證據基礎與監管機構進行討論並達成一致。
- 次要終點：鼓勵試驗盡可能使用一致的次要終點，以維持試驗的可操作性並提高試驗實施質量。但是在部分情況下，個別監管機構可能提出與其關注點和經驗相關的不同次要終點。即使在這種情況下，所有次要終點（包括僅針對某一特定區域利益相關者（例如監管機構）選擇的次要終點）均應在方案中進行描述。在MRCT的計劃階段，盡可能精確地描述試驗藥在次要終點上的特定優勢，以減少對多個終點進行多重性調整的需要（及影響），從而提高成功證明預期效果的幾率，這樣的做法符合申辦者的利益。

- 其他考慮：儘管可能不需要對終點指標進行正式驗證，但部分終點指標用於不同文化背景時，在理解上可能產生細微差異。應在研究方案中說明並論證減少這一差異對數據收集和試驗結果解讀的影響的方法。唯有一個或部分區域關注的終點指標可以考慮MRCT的區域性子試驗。然而，應注意確保區域性子試驗終點指標不妨礙主試驗的實施。特別是在確定區域性子試驗是否能夠實施或是否需要一項單獨試驗時，應考慮該等額外負擔對受試者與研究工作人員的影響，以及導致其他終點產生報告偏倚的可能性。

隱私規則和安全報告

所有參與MRCT的場所均應符合適用質量、道德及監管標準。具體而言，MRCT應在遵循ICH E6 GCP標準的前提下於所有區域及場所（包括供監管機構進行GCP檢查的場所）進行。ICH E6規定，根據適用監管要求項下有關隱私及保密規則，應保護可識別受試者記錄的機密性。

安全報告應根據ICH E2展開。當地方法規規定不同的要求時，如加快申報過程的時間表及標準，亦應遵守當地要求。安全報告的具體時間表應在協議中表明，且研究人員應根據ICH E6及其他相關準則接受充分的培訓。在MRCT的情況下，處理重要的安全資料應遵守任何地方法規及ICH E2A。重要的安全資料應及時提供給有關利益相關者（如研究人員、倫理委員會）。