·新药述评与论坛·

美国 FDA 药品审评决策反馈机制中完整回复函制度对我国药品监管的启示

陆　建,沙明泉,董美意,白　玉*

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要]　本文通过梳理美国审评决策反馈机制中完整回复函(complete response letter, CRL)制度的发展历程、具体内容、制度优势及面临的挑战,以及我国药品审评反馈机制的现状,对我国审评决策反馈机制提出建议。美国 CRL 制度在提高审评透明度、指导申请人后续研发等方面存在一定的制度优势,有力地促进了美国医药产业的发展。我国监管部门需结合监管实践和外部环境进行适当转化,对创新药及其他具有临床应用前景药品,在告知申请人"为什么不行"的前提下,再进一步指导申请人"后续怎么办";优化内部审评程序,提高审评连续性;定期总结共性拒绝批准原因,为申请人提供经验借鉴,避免重复走弯路;逐步完善公开法律法规,实现"公开"与"保护"之间的平衡,以期为完善我国药品审评决策反馈机制提供参考。

[关键词]　药品审评;完整回复函;公开透明

[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)07 - 0695 - 06

The complete response letter in FDA's review decision feedback mechanism and its implications for China

LU Jian, SHA Ming-quan, DONG Mei-yi, BAI Yu*

(*Center for Drug Evaluation*, *China National Drug Administration*, *Beijing* 100076, *China*)

[**Abstract**]　By sorting out the development history, specific content, institutional advantages, and challenges of the complete response letter system in the U. S. evaluation decision feedback mechanism, as well as the current situation of drug evaluation feedback mechanism in China, suggestions for China's evaluation decision feedback mechanism were put forward. The U. S. complete response letter system has certain institutional advantages in improving the transparency of evaluation and guiding applicants' subsequent research and development, thereby contributing to the advancement of the U. S. pharmaceutical industry. China needs to carry out appropriate transformation in combination with its own regulatory practices and external environment. For innovative drugs and other drugs with clinical application prospects, on the premise of informing applicants of "why it is not feasible", further guidance should be provided on "what to do next"; internal evaluation procedures should be optimized to improve the continuity of evaluation; common reasons for rejection of approval should be summarized regularly to provide experience for applicants, avoiding repeated detours; public laws and regulations should be gradually improved to achieve a balance between "disclosure" and "protection". This article provides references for improving the feedback mechanism of drug evaluation and decision-making in China.

[**Key words**]　drug review; complete response letter; openness and transparency

2025 年 7 月 10 日,美国 FDA 在官方网站发布了一则新闻,称将通过发布完整回复函(complete response letter, CRL)提高审评公开透明度,并于当日公开了 2020—2024 年间已获批药品或生物制品上市申请的 200 多份 CRLs[1],这引起了业界的广泛

[作者简介]　陆建,女,硕士研究生,研究方向:药品监管。E-mail:luj@cde.org.cn。

[通讯作者]　*白玉,女,主任药师,研究方向:药品技术审评和药品监管。E-mail:baiy@cde.org.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.004

关注。美国 FDA 依据法律法规与技术标准对药品注册申请进行技术审评后,作出不同的审评结论,当发现申请注册的药品存在缺陷达不到批准上市标准时,美国 FDA 会向申请人发出 CRL。CRL 作为美国 FDA 药品审评决策中的重要文件,由原先单独向申请人发出,演变为向社会公众公开,所有人均可知悉品种存在的缺陷问题,也是伴随着医药产业发展、药品监管理念革新,逐渐形成的一种标准化审评决策反馈机制。本文通过介绍 CRL 制度的发展历程、主要内容和制度优势及挑战,提出对我国药品审评决策反馈机制的建议。

1 美国 CRL 制度的发展历程

1.1 早期阶段:不批准函(not-approvable letters)制度

早期美国 FDA 对新药申请(new drug application,NDA)和生物制品许可申请(biologics license application,BLA)完成审评后,认为申请人未能证明药品的安全性与有效性,不能获得批准的,美国 FDA 有权利拒绝批准该申请,并向申请人发出“不批准函”。该类函件通常较为简短,仅说明申请“在现有形式下不符合批准标准不能获批”,而未对具体缺陷进行系统阐释[2]。

这种做法虽然满足了法律上对“告知义务”的最低要求,但在指导性和可预期性上存在显著不足。该函件内容高度简略,缺乏对缺陷问题和后续研发路径的明确意见,导致申请人难以精准判断药物研发失败的原因,影响申请人后续决策的准确性,同时,申请人需要反复与美国 FDA 进行沟通,增加行政成本。

1.2 过渡阶段:引入可批准函(approvable letter)

1980 年后期,随着医药产业的迅速发展,药品研发企业对美国 FDA 不批准函的批评增多,业界希望美国 FDA 对未获批上市申请可以提供明确的反馈意见,以便后续及时调整研发思路。因此,美国 FDA 对药品审评模式做出调整,在传统不批准函的基础上引入了“可批准函”,当美国 FDA 审评后认为药品基本满足批准标准,但仍存在一些次要问题需要纠正时,会向申请人发送“可批准函”。申请人需在收到“可批准函”后的 10 d 内采取修改、提出延期申请、撤回申请、要求听证等措施,10 d 内未作出回应,美国 FDA 将认为申请人要求撤回申请[3]。

此阶段,美国 FDA 完成审评后有 3 种类型的函件反馈给申请人:① “批准函”,这意味着该药品符合上市标准,可在美国上市销售;② “可批准函”,申请人完成指定的要求后可在后续获得批准;③ “不批准函”,表明该申请存在重大缺陷,需要申请人提交大量的附加数据才有可能获得批准[4]。

“可批准函”和“不批准函”并存在提升审评透明度和指导性方面发挥了一定的作用,但也存在问题。首先,因 2 种函件之间的界限模糊,申请人对缺陷程度的判断不同,无法准确理解美国 FDA 信函的意图,导致后续研发方向的不确定。其次,“可批准函”容易被误读为“药品已获批”,引发投资市场的过度解读与波动。

1.3 确立阶段:2008 年完整回复函制度确立(complete response letter)

2008 年 7 月 10 日,美国 FDA 在《联邦公告》中发布《新药上市批准申请、完整回复函、未获批申请的修订》最终规则,正式废除了“可批准函”和“不批准函”,统一向申请人发送中立的“CRL”,作为药品未获得批准的唯一反馈形式,自此 CRL 制度正式确立,CRL 主要内容见表 1。美国 FDA 完成审评后只向申请人发送“批准函”和“完整回复函”2 种函件。CRL 只是告知申请人审评已结束,目前该申请尚未达到批准上市的标准,申请人仍需采取进一步行动才有可能获得批准[5]。此后,美国 FDA 又陆续发布了多份规范 CRL 撰写和程序的指导性文件。

表 1 美国 CRL 的主要内容[6]

内容	核心内容
触发时机	美国 FDA 判定因一个或多个原因无法批准当前申请(NDA/ANDA/BLA),将向申请人发送 CRL
缺陷描述	CRL 通常列明所有具体的缺陷,包括从轻微到重大问题,具体缺陷如下 1. 临床数据不足 2. 药品质量或生产工艺缺陷 3. 标签/说明书问题 4. 必要的现场检查未完成 5. 其他根据 314.125(NDA)或 314.127(ANDA)不批准的情形

续表 1

内容	核心内容
申请人可采取行动	申请人收到 CRL 后,应当在 1 年内采取以下行动之一 1. 重新提交:解决 CRL 中指出的所有缺陷,按不同分类进入不同新审评周期 1.1 重新提交后美国 FDA 归为一类重新提交:2 个月 1.2 重新提交后美国 FDA 归为二类重新提交:6 个月 1.3 补充申请重新提交(除有效性补充申请):与首轮审评时限相同 2. 撤回申请:撤回申请不影响后续再次提交 3. 申请听证会:对美国 FDA 拒绝批准的理由进行讨论[7]
未采取行动	1. 视为撤回。若申请人 1 年内未采取行动,美国 FDA 将视为申请人撤回申请,除非申请人申请延长重新提交的期限 2. 延期申请。美国 FDA 将批准任何理由的延期请求。在延长期限内申请人未采取行动的,美国 FDA 将视为申请人主动撤回申请 3. 书面告知。若美国 FDA 视为申请人撤回申请,将书面通知申请人。申请人需在 30 d 内说明不应撤回申请的理由,并可请求延长重新提交申请的期限

CRL 中通常会列明美国 FDA 在审评中发现的所有具体缺陷,缺陷可能是轻微的(如要求修改标签),也可能是重大的(如要求开展额外的临床试验)[8]。CRL 体现了美国 FDA 对药品申请的全部审评结果,在可能的情况下,美国 FDA 还会建议申请人可以采取哪些措施使申请达到批准标准[9]。此阶段,美国 FDA 出于“保护申请人商业秘密”与“维护审评独立性”的考虑,仅将 CRL 发送给申请人,未对外公开。但申请人在向投资方或公众公开审评结果时,会选择性公开,这导致审评信息不对称,不利于公众监督,也不能使行业从失败案例中汲取经验[10]。

1.4 公开阶段:CRL 公开政策的出现 2025 年 7 月 10 日,美国 FDA 在官网发布新闻《FDA 通过发布完整回复函拥抱彻底透明》。在这次公告中,美国 FDA 决定公开自 2020—2024 年间已获得批准药品或生物制品的 202 份 CRLs,并提供新的链接地址供公众访问(open FDA)。2025 年 9 月 4 日,美国 FDA 又宣布实时公开 CRL,并公布了此前未获批品种的 89 份 CRLs[11]。这一举措被认为是美国 FDA 在审评透明度政策上的重大进展。

美国 FDA 指出,公开 CRL 的主要目的是提高审评透明度,加强公众对审评的理解。通过提供 CRL,公众可以更清晰地了解美国 FDA 决策过程中的关键因素,尤其是审评过程中申请人需要解决的常见缺陷,避免类似错误反复出现。同时减少因申请人选择性公开 CRL 内容引起的利益相关方的误解,提高行业内部信息共享效率,促进整个医药行业的进步。美国 FDA 在公开 CRL 时对涉及的技术机密和其他保密信息进行了处理,以确保申请人的商业机密不被泄露,平衡透明度和商业保密之间的关系,同时满足公众知情权和企业商业利益需求。为保证公开 CRL 的合法合规,美国 FDA 在公开 CRL 的网站中明确了公开的法律依据(见表 2)。

表 2 美国 CRL 公开的法律依据[12]

法律和条款	核心内容
美国《信息自由法》(Freedom of Information Act, FOIA) 5U. S. C. §552(a)	提供公众获取政府文件的权利,包括美国 FDA 的审评文件(尽管需排除商业机密或保密信息)等
联邦食品药品化妆品法案(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)第 505(l)条(21USC §355(1))	授权美国 FDA 公开某些审评文件
美国 FDA 的《信息披露条例》(21 CFR Part 20)以及其他相关规定,如 21 CFR 312.130、314.430 和 601.51 条	规定在什么条件下可以披露未批准申请的某些信息,以及对保密商业信息和商业机密(trade secret information)的保护

1.5 美国 CRL 制度的优势及面临的挑战 CRL 制度的核心优势是提高审评透明性和指导性,美国 FDA 通过 CRL 向申请人明确告知审评中发现的全部缺陷,并在可能的情况下提出后续研发建议,有利于帮助申请人精准找出问题所在。在审评灵活性方面,美国 FDA 发出 CRL 后并不意味着对该申请的审评完全结束,申请人可以针对 CRL 中列出的问题,有针对性地补充数据、改进研究方案或补充新的实验数据并重新提交,美国 FDA 继续进行审评。公开 CRL 的举措,让更多的研发企业从失败中寻

求经验教训,从而避免重复犯错,减少药品研发所需的时间。

当然,CRL 制度也面临一些批评和挑战。首先,CRL 并非具有最终法律效力的行政许可决定,申请人如果对 CRL 的内容不服,不能向外部司法机关寻求救济,只能通过申请听证会或者美国 FDA 正式争议解决机制(formal dispute resolution,FDR)逐层解决争议,导致分歧问题不能得到迅速解决。其次,公开 CRL 的举措面临平衡"保护申请人商业机密"与"充分公开监管信息"的挑战,因为 CRL 的内容技术性强,普通公众难以准确理解,公开的必要性受到质疑。另外,公开 CRL 会增加投资者的担忧,导致申请人股价短期下跌,市值缩水,削弱融资信心。

2 我国药品审评决策反馈机制现状

2.1 药品审评决策反馈形式 根据《药品注册管理办法》2020 年版,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)负责药品注册申请的审批,NMPA 药品审评中心(Center for Drug Evaluation,CDE)负责药品技术审评和与申请人的沟通交流等工作,审评审批是一个完整的行政许可过程,申请人收到药品注册批件,即意味着该申请的审评审批已经完全结束[13]。根据相关规定,我国药品审评审批决策反馈形式主要有以下 6 种(见表 3)。

表 3 我国药品审评审批决策反馈的主要形式

类型	制度依据	适用情况
常规批准	《药品注册管理办法》第 39 条	经 CDE 审评认为药品符合安全性、有效性和质量可控,NMPA 作出行政许可决定,发给药品注册证书
附条件批准	《药品注册管理办法》第 64 条	在临床急需、严重危及生命、应对重大突发公共卫生事件等情况下,基于现有证据尚不能完全确认,但可预测获益大于风险,允许附条件批准上市,并要求申请人开展上市后研究
发补	《药品注册管理办法》第 87 条	需要申请人在原申报资料基础上补充新的技术资料的,CDE 下发"补充资料通知",申请人需在规定期限内提交资料
二次发补	《药品审评中心补充资料工作程序(试行)》第 18 条	对创新药及指导原则未规定的新的安全性指标等,CDE 与申请人沟通后可以二次发补
不予批准	《药品注册管理办法》第 92 条	申报资料不能证明药品的安全性、有效性或质量可控等情形,CDE 公示后 NMPA 作出不予批准决定
终止审评	《药品注册管理办法》第 61 条	申请人在审评过程中可主动撤回申请,CDE 终止审评

2.2 发补和不批准审评反馈机制 当前,我国发补、不批准和美国 CRL 具有相似之处。发补制度是各专业在完成一轮技术审评后,发现审评中存在的问题及需要补充的资料,并一次性告知申请人。发补通知中会明确告知申请人发补的理由和依据,以指导申请人后续研发[14]。该制度的优势在于 CDE 开展全面审评,一次性告知需要完善的内容,申请人补回资料后,可以继续开展审评。发补程序明确了发补的流程、发补通知的格式和要求,保证审评的可预期性。申请人针对发补内容有疑问的,可以在收到发补通知 10 d 内提出问题咨询,CDE 予以解答,避免因理解存在差异导致信息出现偏差。

针对拒绝批准的品种,我国建立了不批准审评结论异议解决机制,CDE 完成综合审评对于不批准的,明确告知申请人不批准的事实理由、技术依据和法律依据,申请人有异议的可以反馈 CDE,CDE 综合评估后再与申请人沟通,保障审评结论的科学公正[15]。该制度的优势在于正式性强,有明确的书面不批准公示报告,告知申请人具体的不批准理由;异议处理流程和时间要求清晰,保证申请人的可预期性;异议完成后调整审评结论的,仍回到审评程序中继续开展审评,保证审评连贯性。

3 我国药品审评决策反馈机制面临的挑战及未来展望

目前,我国已经建立了比较完善的药品审评决策反馈机制,在保障上市药品安全、促进医药产业发展方面发挥了重要作用。但是在监管实践中也面临若干挑战和优化空间,比如,目前不批准公示报告中,重点告知了申请人不批准的事实理由和依据,但是对申请人后续研发的建议较少。拒绝批准后,申请人如若继续研发该药品,只能重新缴费、重新申报,CDE 重新进行审评,增加申请人的时间成本。公开不批准审评报告尚无法规层面的支持,且也会面临美国 FDA 目前面临的问题,受到业界质疑。美

国 FDA 的 CRL 制度经历 10 余年的发展已经比较成熟,其在提高审评透明度、指导申请人后续研发等方面,为我国药品决策反馈机制的完善提供了良好的借鉴。

3.1 优化创新药拒绝批准审评反馈机制 目前,美国 FDA 在审评资源充足的情况下,可能提供后续研发建议,而我国药品研发创新快速发展,药品审评面临较大的工作压力。为更好地推动具有临床价值的创新药的研发,建议探索优化我国创新药及其他具有临床应用前景药品的审评机制,在拒绝批准的情况下,除了告知拒绝批准的理由外,增加告知申请人后续研发建议的内容,这些建议不具有法律效力,只是为申请人提供可参考的研发思路,帮助申请人明确存在的问题及潜在的改进方向,实现研发与监管的良性互动。

3.2 提高审评灵活性实现审评连续性 受限于我国现行行政许可制度,药品注册行政许可一旦完成,该行政行为即告终止,因此对于被拒绝批准后继续研发的品种,申请人必须重新提交新的注册申请并重新缴费,CDE 再经历完整的审评流程。为提升审评效率,建议优化内部审评程序,对重新申报的品种,在受理阶段对其进行标记,并在条件允许情况下,激活或关联原有的审评程序,CDE 能够在连续审评的框架下继续开展审评工作,从而保持审评连续性,避免重复审评,提高整体审评效率。

3.3 完善经验共享机制定期公开拒绝批准原因 目前 CDE 已经通过药审云课堂、对外培训、年度审评报告等多种形式总结分享拒绝批准的原因,为进一步实现经验共享,建议从制度层面予以规范,结合科学认知和技术标准的确立,定期总结审评中拒绝批准的原因,对常见的拒绝批准原因进行分专业、分类整理,如研发立题、有效性、安全性等,并附以具体标准条目和案例说明,形成标准化建议并向社会公开。必要时可以结合专题解读和外部培训,加强申请人对拒绝批准原因的理解,避免类似问题重复出现,提升研发水平。

3.4 探索公开透明与保护秘密的平衡路径 目前,我国药品审评已实现对申请人层面的充分公开,包括审评进展、审评意见、审批决定等,充分保障了申请人的知情权。从公众和社会监督的角度,也依法公开了上市药品信息等内容。对于美国 FDA 公开 CRL 的举措,应当采取客观冷静的态度,从我国国情和审评实际出发,循序渐进,逐步探索实现审评信息公开与保护秘密之间的平衡。建议完善审评信息公开的法律法规,确保公开合法合规。通过法规明确公开与保密的界限,明确公开的内容、时间、对象以及保密的范围。设立信息分级公开和审核机制,公开内容需分级审核并经申请人共同审核确认,对于属于技术秘密、商业秘密、生产工艺等敏感信息予以严格保密,采取遮盖或删减措施,实现公开透明和保护技术秘密、商业秘密的统一。

4 总结

美国 CRL 制度的发展,体现了美国 FDA 审评决策机制从简单否决、模糊沟通到规范化、透明化的演进过程。其核心价值在于通过列出全部缺陷、明确后续研发建议,有效平衡了监管的科学严谨性与产业发展的可持续性。对于我国而言,需结合我国监管实践和外部环境进行适当转化。对于创新药及其他具有临床应用前景药品在告知申请人“为什么不行”的前提下,再进一步指导申请人“后续怎么办”。优化内部审评程序,提高审评连续性。定期总结共性拒绝批准原因,为申请人提供经验借鉴,避免重复走弯路。逐步完善公开法律法规,实现“公开”与“保护”之间的平衡。这不仅有利于监管部门提升审评的科学性与效率,推动药品审评制度不断完善;也有助于引导申请人开展高水平和理性的研发,提高药品研发质量,减少无效投入;同时还能促进医药产业的高质量发展,更好地满足公众对安全、有效、可及药品的需求。

[参 考 文 献]

[1] FDA. Embraces radical transparency by publishing complete response letters[EB/OL]. (2025-07-10)[2025-08-13]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-embraces-radical-transparency-publishing-complete-response-letters.

[2] SENAK M. Potayto-potahto? the meaning of the FDA's “complete response” letters[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2008, 1(7): 30-31.

[3] 袁曙宏, 张敬礼, 中美药品监管体制与法制比较研究课题组, 北京大学法学院软法研究中心编译. 百年 FDA 美国药品监管法律框架[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008: 884.

[4] FDA. Revises Process for Responding to Drug Applications[EB/OL]. (2008-07-09)[2025-08-13]. https://wayback.archive-it.org/7993/20170112024512/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116920.htm.

[5] FDA. Federal Register Vol. 73 No. 133. Rules and Regulations[EB/OL]. (2008-07-10)[2025-08-13]. https://www.federalregister.gov/documents/2008/07/10/E8-15608/applications-for-approval-to-market-a-new-drug-complete-response-letter-amendments-to-unapproved.

[6] Code of Federal Regulations. Applications for FDA approval to market a new drug[EB/OL]. (2008-08-10)[2025-08-13]. https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314.

[7] 吕旭峰, 鞠梦琪, 袁利佳, 等. FDA 新药审评中补充资料的沟通交流机制研究及启示[J]. 中国新药杂志, 2018, 27

(19): 2209 - 2213.
[8] 袁林. 美国药品审评制度研究[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 76.
[9] FDA. Applications for Approval to Market a New Drug; Complete Response Letter; Amendments to Unapproved Applications[EB/OL]. (2008 - 07 - 10)[2025 - 08 - 13]. https://www.federalregister.gov/documents/2008/07/10/E8-15608/applications-for-approval-to-market-a-new-drug-complete-response-letter-amendments-to-unapproved.
[10] LURIE P, CHAHAL HS, SIGELMAN DW, *et al*. Comparison of content of FDA letters not approving applications for new drugs and associated public announcements from sponsors: cross sectional study[J]. *BMJ*, 2015, 350: h2758.
[11] FDA. Announces Real-Time Release of Complete Response Letters, Posts Previously Unpublished Batch of 89[EB/OL]. (2025 - 09 - 04). https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-real-time-release-complete-response-letters-posts-previously-unpublished-batch-89.
[12] Open FDA. Complete Response Letters[EB/OL]. (2025 - 09 - 04). https://open.fda.gov/apis/transparency/completeresponseletters.
[13] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020 - 01 - 22)[2025 - 08 - 13]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
[14] 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《药品审评中心补充资料工作程序(试行)》的通告(2020 年第 42 号)[EB/OL]. (2020 - 11 - 15)[2025 - 08 - 13]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/153db4152d7afa44d0b672c5aaa53b7b.
[15] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品注册审评结论异议解决程序(试行)》的公告[EB/OL]. (2020 - 08 - 26)[2025 - 08 - 13]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-09/01/content_5539006.htm.

编辑:祁媛/接受日期:2025 - 12 - 02