国内外改良型新药的注册评价政策及其实际临床价值评价

王卓[1]，李詠恩[2]
（1 海军军医大学第一附属医院 / 上海长海医院药学部，上海 200433；2 香港中文大学学习提升及研究中心，香港）

【摘要】改良型新药作为药物研发领域的重要分支，以临床需求为导向，通过特定改造或优化，实现临床优势提升，兼具研发风险低、周期短与临床转化效率高等特点。本文系统梳理国内外改良型新药的注册分类体系及评价要求，分析近年来研发注册中成功与失败的典型案例，总结其上市后临床价值评价的现状、问题与发展趋势，并讨论医院药师在上市后评价中的重要作用，为我国改良型新药研发创新、监管优化及临床合理应用提供参考。

【关键词】改良型新药；注册评价政策；临床价值评价；上市后再评价；医院药师

Registration evaluation policies and clinical value evaluation of modified new drugs at home and abroad

WANG Zhuo *, *Vivian WY Lee.*

* *Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University/Shanghai Changhai Hospital, Shanghai* 200433, *China.*

【**Abstract**】As an important branch of pharmaceutical research and development, modified new drugs are clinically demand-oriented. Through specific modification or optimization, they achieve enhanced clinical advantages, and feature low R&D risks, short development cycles and high efficiency in clinical translation. This paper systematically combs the registration classification systems and evaluation requirements of modified new drugs at home and abroad, analyzes typical cases of success and failure in recent R&D and registration, summarizes the current situation, problems and development trends of their post-marketing clinical value evaluation, and discusses the important role of hospital pharmacists in post-marketing evaluation. It is intended to provide a reference for the R&D and innovation, regulatory optimization and rational clinical application of modified new drugs in China.

【**Key words**】Modified new drugs; Registration evaluation policies; Clinical value evaluation; Post-marketing re-evaluation; Hospital pharmacists

改良型新药（MNDs）作为药物研发领域的重要分支，以临床需求为导向，在已知活性成分基础上通过结构、剂型、给药途径等优化实现临床优势提升，兼具研发风险低、周期短与临床转化效率高等特点。但此类新药国内外注册分类及评价要求存在较大差异，其在研发注册中既有成功的经验，也不乏失败的教训。成功上市的品种在临床应用中是否真正实现了其改良提升的价值，需要真实世界全生命周期的持续评价；其应用中存在的不足，可否通过有针对性的用药教育与药学监护弥补完善？医院药师在其上市后真实世界评价中能够发挥怎样的作用？本文参考有关文献和数据，对以上问题进行探讨，以期就改良型新药实际应用中的价值评价和落实体现提出建议。

1 国内外改良型新药注册分类特点及评价要求

1.1 我国改良型新药注册分类特点及评价要求

我国于 2016 年 3 月实施《化学药品注册分类改革工作方案》[1]，首次明确改良型新药的注册分类与评价标准，将其归为 2 类新药，定义为“在已知活性成分的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应证等进行优化，且具有明显临床优势的药品”。该分类采用“按改良维度细分”的逻辑，具体分为 4 个子类，各子类特点及评价核心要求如下：

2.1 类（结构改良类）：指含有已知活性成分的光学异构体、酯类、盐类、络合物等衍生物，评价核心为“结构优化与临床优势的关联性”，需通过非临床及临床研究证明改良后在药效强度、药代动力学特征或安全性上较原研药有显著提升，监测期为 3 年。此类改良需避免“为改而改”，应聚焦临床痛点，如通过盐型优化改善药物溶解性，提升生物利用度。

2.2 类（剂型 / 给药途径改良类）：指含有已知活性成分的新剂型、新处方工艺及新给药途径，是目前我国改良型新药研发的热点领域之一，监测期为 4 年。评价要求需证明剂型改良带来的临床优势，如长效制剂减少给药频次、提高患者依从性，或特殊剂型（如口崩片、缓释微球）解决特定人群用药难题，或静脉注射剂型改为皮下注射剂型，提高门诊患者长期用药方便性[2]等。需重点开展生物利用度（BA）/ 生物等效性（BE）研究，若改变药代动力学曲线则需进一步通过Ⅲ期临床试验验证安全性与有效性。

2.3 类（新复方制剂类）：指含有已知活性成分的新复方制剂，且具有明显临床优势，需排除未知活性成分的复方制剂，监测期为 4 年。评价核心为复方组合的合理性，

需证明两药联用较单药治疗在疗效协同、不良反应降低等方面的优势，同时明确各成分的比例与给药剂量。

2.4类（新适应证类）：指含有已知活性成分的新适应证的制剂，监测期为3年。评价要求基于原研药的安全性数据，补充针对新适应证的临床试验，证明药物在目标人群中的疗效与安全性，尤其关注特殊人群（如儿童、老年人）的用药数据。

我国对改良型新药的核心评价导向为“明显临床优势”，即相较于现有治疗手段，在疗效、安全性、依从性、可及性等方面存在可量化的提升。统计数据[3]显示，2024年我国获批的31个化学药品改良型新药中，19个为2.4类新适应证，占比超60%；化学药品改良型新药主要为抗肿瘤药和免疫机能调节药、消化道及代谢类药等治疗领域药品；化学药品改良型新药平均审评审批时长约为412个自然日，较化学药品创新药缩短约116个自然日，体现出监管部门对临床价值明确的改良型新药的支持态度。

1.2 国外改良型新药注册分类特点及评价要求

国外主流监管机构对改良型新药的分类逻辑与我国存在差异，美国食品药品管理局（FDA）以“数据依赖来源”为核心分类，欧盟、日本则兼顾改良维度与临床价值，形成各具特色的评价体系。

1.2.1 美国FDA注册分类特点及评价要求

美国FDA将改良型新药主要纳入505（b）（2）路径[4]，定义为“部分依赖已公开或他人拥有的临床试验数据支持上市申请的新药”，涵盖剂型改良、给药途径改变、新适应证、新复方等多种情形。其分类特点体现为“不按改良类型细分，而按数据使用方式界定”，与我国按创新程度分类的逻辑形成差异。

评价要求分为两类路径：一是对于不改变原研药药代动力学（PK）曲线的小革新，可通过BA/BE研究证明等效性，无需开展大规模临床试验，但无3年市场保护期，且需重视专利保护；二是对于改变PK曲线的重大改良（如长效制剂、新给药系统等），需通过Ⅲ期临床试验验证临床优势，核心是证明改良后药物浓度变化对疗效与安全性的正向影响。例如，艾伯维ABBV-951[5]通过皮下输注系统实现血药浓度稳定，需通过Ⅲ期临床试验验证对晚期帕金森病患者药效波动的改善效果。美国FDA对505（b）（2）路径的审评注重“临床需求导向”，允许灵活设计临床试验，样本量可根据临床终点合理性调整，如ABBV-951的关键性Ⅲ期临床试验仅纳入130例患者即达到终点。

1.2.2 欧洲药品管理局（EMA）与日本药品医疗器械综合机构（PMDA）注册分类特点及评价要求

欧盟EMA无专门的“改良型新药”分类，将其纳入“国际人用药品注册技术协调会（ICH）框架下的变更申请”[6]进行管理，按改良程度分为Ⅰ类（微小变更）、Ⅱ类（重大变更）和Ⅲ类（实质性变更），评价核心为“变更对药品质量、安全性与有效性的影响程度”。对于重大变更（如剂型改良、新适应证），需补充相应的非临床及临床研究，证明变更的科学性与临床合理性，且要求与原研药保持质量一致性，若无法实现处方Q1/Q2等同，需提供充分的桥接数据[7]。

日本PMDA将改良型新药归为“部分创新药”[8]，分类逻辑兼顾改良维度与临床价值，涵盖剂型改良、新适应证、复方制剂等类型，评价要求参照ICH标准，强调“改良带来的临床获益”，允许采用真实世界数据补充临床试验证据，尤其针对罕见病的改良型新药可简化临床试验要求[9]。此外，日本PMDA与美国FDA、欧盟EMA建立了监管协调机制，支持多区域同步申报，缩短审评周期[10]。

1.3 国内外注册评价政策的主要差异与共性

国内外改良型新药评价主要差异体现在分类逻辑上，我国按改良维度细分子类，强调创新程度梯度；美国以数据依赖来源为核心，分类更具包容性；欧盟、日本则融入变更管理体系，注重风险评估。共性在于均以“临床价值”为核心评价导向，要求改良型新药需解决临床未满足需求，且重视药学研究与临床试验的桥接合理性。国内外主要监管机构改良型新药注册分类及评价要点详见表1。

2 近年国内外改良型新药研发注册典型案例及核心原因分析

2.1 成功案例及核心原因

2.1.1 国际成功案例：艾伯维ABBV-951（帕金森病治疗药物）

ABBV-951是左旋多巴和卡比多巴的前药复方皮下注射剂，用于治疗晚期帕金森病患者的药效波动，2022年艾伯维向FDA提交新药申请（NDA），采用505（b）（2）

表1 国内外主要监管机构改良型新药注册分类及评价要点

监管机构	注册分类方式	评价核心要求	关键支持政策
中国NMPA	按改良维度分4个子类（2.1-2.4）	明显临床优势，按子类要求开展BA/BE或临床试验	优先审评审批，3～4年监测期
美国FDA	505（b）（2）路径（含各类改良情形）	数据合理性，根据PK变化确定试验范围	灵活试验设计，部分情形获市场保护期
欧盟EMA	按变更程度分为Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ类	变更对质量、安全、有效性的影响评估	ICH框架协调，多区域同步审评
日本PMDA	部分创新药（含各类改良情形）	临床获益明确，支持真实世界数据补充	与国际监管协调，罕见病药物简化审评

注：数据来源于各监管机构官方指南及相关文献

路径获批，预计峰值年销售额达 10 亿美元[5]。其成功的主要原因在于：

（1）精准聚焦临床痛点：晚期帕金森病患者长期使用口服左旋多巴后，因胃肠道吸收不稳定导致血药浓度波动，出现“开 – 关”症状，临床缺乏持续稳定的给药方案。ABBV–951 通过药械合一的皮下输注系统，实现 24 h 持续给药，显著改善血药浓度稳定性[5]（图 1），解决了临床未满足需求。

（2）优化注册与试验策略：通过 8 例健康人 PK 研究完成概念验证，随后开展 130 例患者的Ⅲ期随机对照试验，以小样本量精准验证临床优势，同时在申报 NDA 期间持续开展 52 周单臂研究补充长期数据，兼顾审评效率与数据完整性。

（3）药学与递送系统创新融合：将左旋多巴和卡比多巴转化为高水溶性前药，突破口服制剂的吸收局限，皮下输注方式避免了胃肠道代谢干扰，实现药效提升与不良反应降低的双重目标。

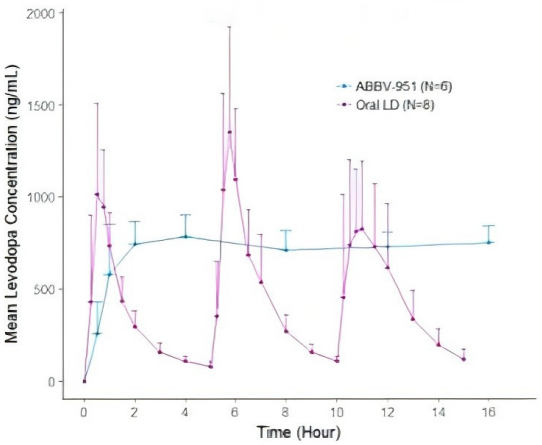


图 1 口服左旋多巴与 ABBV–951 皮下输注的血药浓度变化对比[5]
红线：左旋多巴口服制剂，血药浓度波动剧烈，峰谷差异显著；蓝线：ABBV–951，血药浓度维持在有效范围，波动幅度 < 15%

2.1.2 国内成功案例：利培酮长效注射剂系列（精神分裂症治疗药物）

利培酮作为经典抗精神分裂症药物，原研普通片存在患者服药依从性差、病情反复的问题。国内企业通过剂型改良，先后研发出每 2 周 1 次、每月 1 次及半年 1 次的长效注射剂，均按 2.2 类改良型新药获批上市[11]；同时，原研注射用利培酮微球在首次注射后有约 3 周的释药延迟期，患者需在 3 周释药延迟期内持续口服利培酮制剂，以保持临床有效血药浓度的稳定。而注射用利培酮微球（Ⅱ）通过释药方式的改良，缩短释药延迟期，不再需要首次注射后的口服制剂补充，提高了临床治疗过程的便利性[12]。其成功原因包括：

（1）贴合特殊人群用药需求：精神分裂症患者常存在藏匿药品、服药后吐药等不依从行为，长效注射剂可减少给药频次，降低漏服风险，减轻医护人员与家属的看护压力，显著提升治疗依从性，符合临床实际需求。

（2）循序渐进的改良路径：从每 2 周 1 次到每半年 1 次的剂型迭代，基于前期临床数据逐步优化处方工艺与释放机制，每一代改良均通过临床试验验证长效性与安全性，形成清晰的技术升级链条。

（3）借力真实世界数据支撑：在上市前临床试验基础上，结合医生调研、患者反馈等真实世界信息，明确剂型改良的方向，确保改良效果与临床实际需求高度契合。

2.2 失败案例及核心原因

2.2.1 国际失败案例：某改良型胰岛素口服制剂

某国外药企针对胰岛素注射剂的给药痛点，研发口服胰岛素，按美国 FDA 505（b）（2）路径申报，最终因Ⅲ期临床试验未达到预设终点被驳回[13–14]。其失败的主要原因包括：

（1）临床优势不明确：口服制剂虽解决了注射疼痛问题，但 BA 仅为注射剂的 5% ～ 8%，为达到同等降糖效果需增加剂量，导致胃肠道不良反应发生率显著升高（35% *vs*. 注射剂 12%），未体现整体临床优势。

（2）药学研究存在缺陷：胰岛素在胃肠道易被蛋白酶降解，该制剂采用的包衣技术无法有效保护药物活性，导致血药浓度个体差异较大，无法实现降糖效果的精准控制。

（3）试验设计不合理：Ⅲ期临床试验未纳入老年、合并胃肠道疾病的糖尿病患者，受试者人群单一，难以真实反映临床环境中的用药效果，监管机构认为其数据不足以支撑上市申请。

2.2.2 国内失败案例：某仿制药改良型制剂

2025 年国内某企业针对一款抗菌药物开展剂型改良（普通片改分散片），按 2.2 类改良型新药申报，最终因存在重大药学缺陷被不予批准[15]。结合国内改良型新药审评特点[16–17]，失败原因主要为：

（1）药学研究不规范：改良制剂的原料药标准低于原研药，杂质含量超出限度，且制剂工艺未优化，分散片的崩解时限、溶出度等关键指标虽达标，但稳定性试验中出现杂质增长过快问题，存在质量风险。

（2）“为改而改”缺乏临床价值：该分散片与原研普通片相比，仅崩解速度提升，无疗效增强、不良反应降低或依从性改善的明确优势，不符合“明显临床优势”的评价要求，属于低水平重复改良。

（3）数据可靠性不足：为抢先申报，企业在试验数据处理中存在不规范行为，部分溶出度数据趋势不合理，且

剔除异常数据未给出明确理由，被监管机构认定为数据不可靠。

2.3 案例启示与研发策略建议

综合上述案例，改良型新药研发成功的核心要素是“临床价值导向＋科学注册策略＋扎实药学基础”，而失败多源于临床优势缺失、药学研究缺陷、试验设计不合理等问题。建议企业研发时注意以下几点：一是聚焦临床未满足需求，避免无意义改良；二是优化注册路径，根据改良类型与监管要求设计试验方案，加强与监管机构的沟通；三是强化药学研究，确保质量可控性；四是合理利用真实世界数据与国际多中心数据，提升申报效率与成功率。

3 改良型新药上市后临床价值评价现状、问题及未来趋势

3.1 上市后临床价值评价现状

3.1.1 国际评价现状

欧美日等发达国家已建立较为完善的改良型新药上市后评价体系，以“全生命周期管理”为核心，结合真实世界研究与常规监测，实现对临床价值的持续评估[18]。美国FDA要求改良型新药上市后需开展Ⅳ期临床试验，重点监测改良相关的安全性风险，如长效制剂的注射部位反应、新复方制剂的药物相互作用等；同时鼓励企业利用电子病历、医保数据等真实世界数据，补充长期疗效与安全性证据[19]。欧盟EMA则通过药物警戒系统与风险管理制度，对改良型新药的上市后表现进行动态监测，若发现改良带来新的安全风险，可要求企业修改说明书甚至退市[20]。

3.1.2 国内评价现状

我国对改良型新药上市后评价的核心依据为《药品注册管理办法》，要求上市许可持有人（MAH）应当主动开展药品上市后研究，对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证，加强对已上市药品的持续管理。对于改良型新药，尤其需要在真实世界关注其临床效果与安全性。

近年来，我国逐步推进真实世界研究在上市后评价中的应用。2026年1月，国家医疗保障局发布关于《药品真实世界医保综合价值评价系列指南（试行）》公开征求意见的公告[21]，并就试点工作提出“七维评价模型”，涵盖有效性、安全性、经济性、公平性、可及性、创新性和患者体验，将改良型新药纳入重点评价对象，要求通过真实世界数据验证其实际临床价值。目前，国内改良型新药上市后评价主要依赖MAH自主开展的Ⅳ期临床试验与药物警戒数据，部分医疗机构参与的真实世界研究逐步增多，但整体评价体系仍处于完善阶段。

3.2 上市后临床价值评价存在的问题

3.2.1 评价体系不完善，指标不统一

我国尚未针对改良型新药制定专属的上市后评价指标体系，目前多沿用创新药或仿制药的评价标准，无法精准聚焦改良部分的临床价值[22]。例如，对剂型改良药物，缺乏针对“依从性提升”“给药便利性”的量化评价指标；对新适应证改良药物，未建立与原适应证的临床价值对比框架，导致评价结果缺乏针对性与客观性。

3.2.2 真实世界数据应用存在局限

虽然真实世界研究已被纳入评价体系，但数据治理能力不足、数据来源碎片化等问题制约其应用。我国医保数据、电子病历数据尚未完全实现标准化与互联互通，数据质量参差不齐，且缺乏统一的数据转化技术路径，导致真实世界数据难以有效转化为评价证据[23]。此外，企业对真实世界研究的重视程度不足，多数仅在监测期内开展最低限度的研究，缺乏系统性的数据收集与分析[24]。

3.2.3 多方参与机制不健全

目前，我国改良型新药上市后评价以MAH自主开展为主，医疗机构、科研机构、监管部门的协同参与不足。医疗机构作为临床用药的核心场景，缺乏参与评价的激励机制，临床数据收集的积极性不高；科研机构与企业的合作多集中在上市前，上市后评价的产学研协同创新较少；监管部门对评价结果的应用不够充分，评价结论与医保支付、说明书修订的联动机制尚未完全建立。

3.2.4 药学变更风险评估不足

改良型新药上市后可能因原料替代、工艺优化、包材更换等药学变更影响质量与临床价值。部分企业为控制成本，在上市后擅自更换价廉的原料、辅料，且未开展充分的风险评估，导致药品质量波动，增加安全风险[25]。而目前上市后评价对药学变更的关注不足，缺乏针对改良型新药药学变更的专项评价流程与标准。

3.3 医院药师在上市后评价中的作用

医院药师作为临床用药的直接参与者与管理者，在新药上市后评价中具有不可替代的作用，可从数据收集、用药指导、风险监测、协同研究等方面发挥核心价值[26]。

3.3.1 临床数据收集与分析的核心执行者

医院药师可依托临床药学工作，系统收集改良型新药的用药数据，包括给药剂量、疗程、联合用药情况、疗效评价、不良反应发生情况等，尤其是针对改良部分的特异性数据（如长效注射剂的注射部位反应、新剂型的患者依从性反馈）。通过对数据的整理分析，为上市后评价提供真实、精准的临床证据，弥补企业自主研究的局限性。

3.3.2 用药安全与合理性的监测者

药师通过参与临床查房、用药会诊，实时监测改良型新药的临床应用情况，及时发现与改良相关的用药风险，如剂型选择不当、给药途径错误、药物相互作用等。针对发现的问题，提出干预建议，优化用药方案，同时将不良反应数据及时上报药物警戒系统，为风险评估提供依据。例如，对利培酮长效注射剂，药师可监测患者注射部位反应发生率，分析与注射方式、剂量的关联性，提出改进建议。

3.3.3 真实世界研究的协同参与者

医院药师可作为医疗机构与企业、科研机构的桥梁，推动改良型新药真实世界研究的开展。包括协助设计研究方案，明确数据收集指标与方法；组织临床医护人员参与数据收集，确保数据质量；参与研究数据的分析与解读，结合临床实际提出评价意见，提升研究结果的临床适用性。

3.3.4 药学变更与质量风险的评估者

医院药师具备扎实的药学专业知识，可及时了解改良型新药上市后的药学变更信息，并针对原料、辅料及工艺变更对药品溶出度、稳定性与 BA 的影响开展系统风险评估。通过对比变更前后的药品质量与临床效果，科学评判变更的合理性与安全性；发现潜在风险时，及时向企业、监管部门反馈，防范因药学变更不当导致药品临床价值降低。

3.3.5 患者教育与用药依从性的提升者

针对改良型新药的特点，药师可开展有针对性的患者教育，如长效注射剂的自我注射方法、缓释制剂的服用禁忌、新复方制剂的联合用药注意事项等，提升患者用药依从性。同时，收集患者对改良剂型、给药方式的体验反馈，为上市后评价提供患者视角的价值证据，助力药物临床价值的全面评估。

3.4 上市后临床价值评价的未来趋势

3.4.1 真实世界研究成为核心评价手段

随着全国统一医保信息平台的完善与数据治理能力的提升，真实世界数据将成为改良型新药上市后评价的核心证据来源。未来将建立标准化的真实世界数据收集、治理与转化体系，实现医保数据、电子病历数据、药物警戒数据的互联互通，形成“临床试验＋真实世界研究”的双重评价模式，全面反映改良型新药在真实临床环境中的价值[21]。

3.4.2 构建专属评价指标体系，强化精准评价

针对改良型新药的特点，将制定专属的上市后评价指标体系，按改良类型（结构、剂型、适应证等）设定差异化指标。例如，剂型改良药物重点评价依从性、给药便利性；新适应证药物重点评价目标人群疗效与安全性；新复方制剂重点评价协同疗效与相互作用风险，实现精准评价。

3.4.3 完善多方协同评价机制

建立 MAH、医疗机构、科研机构、监管部门、医保部门的多方协同机制，明确各方职责与激励措施。医疗机构将成为上市后评价的核心环节，通过建立临床研究平台，强化数据收集与研究参与；医保部门将评价结果与医保支付、目录调整联动，形成“评价 – 支付 – 优化”的闭环管理；监管部门将加强对评价过程的监督，推动评价结果用于说明书修订、风险管控等监管决策。

3.4.4 智能化技术赋能评价效率提升

人工智能、大数据等技术将广泛应用于上市后评价，通过智能化数据挖掘工具，快速分析海量真实世界数据，识别用药风险与临床价值特征；利用机器学习算法构建疗效与安全性预测模型，为临床用药优化与药物改良提供参考，大幅提升评价效率与准确性。

3.4.5 强化全生命周期药学风险管理

针对改良型新药上市后的临床价值是否真正实现，应针对不同类型和特点的改良型新药，建立具有针对性的专项评价标准和流程，从药品研发、生产、流通到临床应用和管理、患者感受等全方位、全生命周期开展真实世界数据收集和评价。监管部门将加强对药学变更的动态监测，联合医疗机构药师开展变更后质量与临床效果跟踪，确保改良型新药全生命周期的质量可控与临床价值改良提升和应用稳定。

4 结论与展望

改良型新药以临床需求为核心，在我国医药产业从“仿制药大国”向“创新药强国”转型过程中发挥着重要作用。上市后临床价值评价是保障改良型新药安全有效应用的关键环节，目前我国仍存在评价体系不完善、真实世界数据应用不足、多方协同机制不健全等问题。未来需以真实世界研究为核心，构建专属评价指标体系，完善多方协同机制，强化智能化技术赋能，同时充分发挥医院药师的核心作用，实现改良型新药全生命周期的科学评价与精准管控。

随着监管体系的不断完善、研发能力的持续提升与评价手段的创新升级，我国改良型新药将逐步向“高质量、高临床价值”方向发展，为临床提供更多安全、有效、便捷的治疗选择，助力医药产业高质量发展与全民健康水平提升。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理总局 . 化学药品注册分类改革工作

方案（2016年第51号）[EB/OL].（2016-03-09）[2026-01-21].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160309151801706.html

[2] Lee VWY，Cheng FWT. Cost-minimisation analysis of intravenous versus subcutaneous trastuzumab regimen for breast cancer management in Hong Kong[J]. Hong Kong Med J，2023，29（1）：16-21.

[3] 医药经济报 .2024年新药获批创新高 [EB/OL].（2025-02-10）[2026-01-21].https://www.yyjjb.com.cn/yyjjb/202502/20250210 1055345534_20846.shtml

[4] Fu L，Dong S，Xie R，et al. A multi-dimensional comparative study of 505（b）（2）NDAs approved by FDA and Class 2 NDAs approved by NMPA from 2017 to 2023：Uncovering trends，characteristics，and regulation of modified new drugs[J]. Regul Toxicol Pharmacol，2025，162：105864.

[5] 搜狐 . 案例分析丨从艾伯维ABBV-951看改良型新药的开发策略 [EB/OL].（2022-06-30）[2026-01-21].https://www.sohu.com/a/562519567_121123834.

[6] 国际人用药品注册技术协调会 .ICH指导原则Q8（R2）：药品研发 [EB/OL].（2009-08）[2026-01-21]. https://www.cde.org.cn/ ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0

[7] Mahalatchimy A，Roby V，V é ran J，et al. Mapping the European landscape and specificity of ATMPs guidance[J]. Cytotherapy，2025，27（10）：1262-1269.

[8] 日本药品医疗器械综合机构 . 部分创新药审评审批指南 [EB/OL].（2023-09-10）[2026-01-21].https://www.pmda.go.jp/files/000278068.pdf.

[9] 陈永法，王毓丰，伍 琳 . 日本创新药物审批管理政策及其实施效果研究 [J]. 中国医药工业杂志，2018，49（6）：839-846.

[10] Freije I，Lamouche S，Tanguay M. Review of Drugs Approved via the 505（b）（2）Pathway：Uncovering Drug Development Trends and Regulatory Requirements[J]. Ther Innov Regul Sci，2020，54（1）：128-138.

[11] 浙江圣兆药物科技股份有限公司 . 注射用利培酮微球介绍 [EB/OL].（2025-04-16）[2026-01-21].https://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2025/YPSW202500416/YPSW202500416（ppt）.pdf

[12] 知乎 . 从国内上市批准的案例分析改良型化药的临床开发逻辑 [EB/OL].（2023-08-30）[2026-01-21]. https://zhuanlan.zhihu.com/p/653319704

[13] Halberg IB，Lyby K，Wassermann K，et al. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes：a randomised，double-blind，phase 2 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2019，7（3）：179-188.

[14] 医药魔方 .OI388GT终止试验后，诺和诺德再次部署口服胰岛素，计划三年内进入人体临床 [EB/OL].（2019-02-11）[2026-01-21].https://xueqiu.com/8965749698/120902119

[15] 原创力文档 . 中国医药2025年创新药物研发报告 [EB/OL].（2026-01-01）[2026-01-26].https://max.book118.com/html/2025/1231/7124043050011033.shtm

[16] 吕奕，张怡萌，茅宁莹 . 我国化学药改良型新药申报审批情况分析与思考 [J]. 中国新药杂志，2023，32（15）：1523-1530.

[17] 杨丽香，林琳，田丽娟 . 我国化学药改良型新药临床试验最新进展研究 [J]. 中国药事，2024，38（8）：860-868.

[18] Gressler LE，Marinac-Dabic D，Resnic FS，et al. A Comprehensive Framework for Evaluating the Value Created by Real-World Evidence for Diverse Stakeholders：The Case for Coordinated Registry Networks[J]. Ther Innov Regul Sci，2024，58（6）：1042-1052.

[19] Li C，Ding Y，Cai S，et al. Post-marketing safety concerns with Tislelizumab：a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. Front Immunol，2025，16：1596842.

[20] Čendak JB. Quality of Reports on Drug Toxicity in Eudravigilance：A Safety Physician's Perspective[J]. Ther Innov Regul Sci，2026，60（1）：285-292.

[21] 国家医疗保障局 . 关于《药品真实世界医保综合价值评价系列指南（试行）》公开征求意见的公告 [EB/OL].（2026-01-14）[2026-01-26].https://www.nhsa.gov.cn/art/2026/1/14/art_109_19359.html

[22] 李丽敏，吴文宇，魏芬芳，等 . 真实世界数据研究在药品上市后安全性监测评价应用的进展研究 [J]. 中国食品药品监管，2024（10）：112-125.

[23] 魏嘉茵，刘畅，陶立波 . 药品全生命周期视角的药物经济学评价应用研究 [J]. 卫生软科学，2024，38（7）：15-18.

[24] 阎璐，陈蕴婷，孙潭霖，等 . 评估评价体系驱动医药创新大闭环的路径优化 [J]. 中华药械研究与临床，2026，2（1）：28-34.

[25] 王洁，陈红英 . 药品上市后变更风险控制的探讨 [J]. 海峡药学，2024，36（5）：109-110.

[26] 栾亚丽，王元明，高田田，等 . 基于真实世界数据的西妥昔单抗临床综合评价 [J]. 药学研究，2024，43（4）：396-401.

（收稿日期：2026-01-27）