Con el fin de las persecuciones contra el cristianismo y la promulgación de los edictos de tolerancia, a comienzos del siglo del IV, el emperador Constantino mandó realizar excavaciones en los lugares de la cella memoriae donde los cristianos veneraban la memoria del Apóstol San Pablo, decapitado entre el año 65 y el 67, bajo Nerón. Sobre esta tumba, situada en la Vía Ostiense, a unos dos kilómetros de la muralla aureliana que rodeaba Roma, mandó levantar una Basílica, que el Papa Silvestre consagró en el 324.

La Basílica fue reformada y ampliada entre el 384 y el 395, bajo los emperadores Teodosio, Valentino II y Arcadio, según un vasto proyecto de cinco naves que se abre a un cuadripórtico, y a lo largo de los siglos los Papas seguirán embelleciéndola y añadiendo partes, como la imponente cinta de fortificación levantada contra las invasiones a finales del siglo IX, el campanario y la maravillosa puerta bizantina del siglo XI, y también los mosaicos de la fachada de Pietro Cavallini, el hermoso claustro de los Vassalletto, el famoso baldaquín gótico de Arnolfo di Cambio y el candelabro pascual de Nicola d'Angelo y Pietro Vassalletto, del siglo XIII. Es el periodo de la edad de oro de la Basílica más grande de Roma, hasta la consagración de la nueva Basílica de San Pedro en 1626. Este lugar sagrado de peregrinación de la cristiandad es famoso también por sus obras artísticas.

En la noche del 15 de julio de 1823 un incendio destruyó este testimonio único de épocas paleocristianas y bizantinas, del Renacimiento y del Barroco. La Basílica fue reconstruida de modo idéntico, usando los elementos que se habían salvado del incendio. En 1849 el Papa Gregorio XVI consagraba el altar de la Confesión y el transepto.

Se sigue reformando y embelleciendo. En 1928 se añadió el pórtico de las 150 columnas. Hoy es la tumba del Apóstol lo que ha salido a la luz, mientras que una serie de obras importantes se benefician, come en el pasado, de la generosidad de los cristianos de todas las partes del mundo.

La larga serie de medallones que reproducen la efigie de todos los Papas de la historia fue comenzada en el siglo V bajo el pontificado de León Magno y atestigua de modo extraordinario la "supremacía reconocida por los fieles de cualquier lugar a la Iglesia fundada y constituida en Roma por los dos gloriosísimos Apóstoles Pedro y Pablo" (San Ireneo, Adversus haereses, III, 1, 3, 3, 2).

San Pablo extramuros es un vasto complejo extra territorial (Motu proprio del Papa Benedicto XVI, 30 de mayo de 2005), administrado por un Arcipreste.

Además de la Basílica papal, el conjunto comprende una abadía benedictina muy antigua, restaurada por Odón de Cluny en el 936, activa bajo la dirección de su abad. Los monjes benedictinos de la antiquísima abadía, edificada junto a la tumba del Apóstol por el papa Gregorio II (715-731), favorecen el ministerio de la Reconciliación (o de la Penitencia) y la promoción de acontecimientos ecuménicos.

Aquí todos los años el 25 de enero, fiesta de la conversión de San Pablo, se clausura solemnemente la semana de oración por la unidad de los cristianos. El Papa ha privilegiado dos puntos para su Basílica: el ministerio de la Reconciliación (o de la Penitencia) y la promoción de acontecimientos ecuménicos.

El 28 de junio de 2007 el Santo Padre Benedicto XVI vino a la Basílica para proclamar “el Año Paulino” en el bimilenario del nacimiento de san Pablo. El Año Paulino fue celebrado des de 28 de junio de 2008 al 29 de junio de 2009.