

2022年

植德生命科学年刊



前行之路 植德守护



前言

过去三年，我们深受新冠疫情的影响与束缚，付出过代价，我们从恐慌茫然到寻找掌握主动权。与普通人休戚相关的生命医药行业也经受了震荡与调整。宏观经济面临压力，社会民众囤积药械，企业和资本在冒险中历练胆识。人民健康意识的增强，政策红利的释放，又为行业发展带来机遇与变革。

回首 2022，无论是关系国计民生的药品和医疗器械，还是向美而生的化妆品，都在强监管下保持着技术创新和实力增强。植德生命科学与医疗健康行业委员会沿袭惯例，推出《植德生命科学年刊（2022）》，通过创新药、器械与先进疗法、化妆品与保健品、合规四个视角，希望为广大生命医药领域内的企业家、创业者、商务法务合规从业者和关心关注生命医药发展的同行提供专业支持。

创新药篇

据相关统计，中国创新药市场已达千亿元人民币规模。宽严相济的监管环境与利好政策，为中国创新药发展营造良好环境。临床试验是创新药从研发到上市的必经阶段，2022 年政策对于临床试验仍以弥补空白为主，包括延续鼓励创新的药品试验数据保护制度，发布临床试验方案变更技术指导原则，完成临床试验用药品附录的征求意见等等。药品 MAH 制度已实施两年有余，MAH 对药品的全生命周期承担责任，规范对 MAH 监督检查工作的药品上市许可持有人检查要点已完成了公开征求意见，对 MAH 的监督检查仍是重点监管内容。药品上市后仍需持续管理。MAH 需持续开展药品上市后研究、建立年度报告制度、建立药物警戒体系，同时药品网络销售的监管标准亦已出台，均表明药品上市后的监管体系在不断完善。此外，在新冠疫情影响下，疫苗产品的安全性、有效性和质量可控性显得尤为重要，《疫苗生产

流通管理规定》的出台完善了中国疫苗产品监管体系。

总体而言，2022年新出台的政策涵盖药品临床试验、申报、上市、生产、流通全周期，我们整理了过去一年对这些政策内容的研究成果，方便读者关注政策与监管的变化。

器械与先进疗法篇

我国医疗器械产业进入“黄金发展期”，审评审批制度改革创新进入“纵深推进期”，监管能力建设进入“全面加强期”，质量监管进入“风险高压期”。继《医疗器械监督管理条例》于2021年进行了修订后，《医疗器械生产监督管理办法》和《医疗器械经营监督管理办法》在2022年也相应进行了更新。我们在本年刊中总结了医疗器械生产和经营监管的最新要求，并分析了创新型医疗器械产品“高类低批”对医疗器械公司的主要法律风险。近年来，CGT（细胞和基因治疗）作为先进疗法发展迅速，为一些严重及难治性疾病提供了新的治疗手段。国家药监局近两年也陆续出台了基因治疗与细胞治疗的相关指导原则，为创新药研发机构提供了重要参考。2022年3月科学技术部发布了《人类遗传资源管理条例实施细则（征求意见稿）》（“人遗细则草案”），对人类遗传资源的监管范围、管理体系和流程进行了细化，受到业界广泛关注。

本年刊将围绕CGT探讨外资准入问题、IIT监管要求，并讨论人遗细则草案对基因检测公司融资架构和业务开展可能产生的潜在影响。

化妆品与保健品篇

据相关统计，我国化妆品整体市场规模近6000亿元人民币。近几年，薇诺娜、珀莱雅、夸迪等国货品牌表现亮眼，具备了与国际大牌争抢市场蛋糕的基础实力。与此同时，自2020年以来我国化妆品行业监管趋严，对化妆品的生产、原料、广告、标识、销售等方面进行了更加有针对性的严格规定，研发、生产和审核门槛提高，这将利好真正潜心研发优质产品的企业，有利于化妆品市场的健康发展。而随着我国居民收入的提高和老龄化程度的加深，保健食品的市场空间也在不断扩大，并且由于保健食品拥有着相较于普通食品更高的利润率，入局玩家也在不断增多。但是由于早期行业的粗放式发展，虚假宣传和产品质量问题层出不穷，导致整个行业声誉受损，目前仍在不断修

复中。不过我们可以看到，一方面国家在不断出台相关的监管细则，引导行业合规发展；另一方面，政府和企业也在不断地向消费者普及保健食品的功效和作用，让消费者对产品有科学的认识，整个行业已经步入了合规发展的快车道。

本年刊中，我们整理了过去一年所发布的有关化妆品、保健食品的分类、注册备案、生产、销售、宣传等方面的系统研究成果，以方便读者对两个行业的监管制度有快速全面的了解认识。

合规篇

生物医药行业在我国一直以来都是强监管行业，生物医药企业在经营发展的过程中，合规性问题是不可忽视的重要组成部分。我国政府通过持续推进医疗体系改革创新，逐步确立了新的市场环境和监管要求。面对日新月异的创新商业模式，生物医药行业合规也面临着新形势和新挑战，尤其是对于初创企业来说，合规性问题不仅影响了商业模式的顺利开展，更会影响到其在资本市场融资和上市的表现。

从合规角度，我们整理了过去一年有关生物医药企业的临床试验、商业秘密、互联网广告以及医保等方面的研究成果，以期向读者提供更多合规领域的思考和思路。

2022，我们负重前行。

2023，是我们经历新冠疫情之后的重启和复苏。

生命医药行业是生命与科学的交叉，健康是人类的基础和愿景，科学为之提供支撑和动力。

生命医药行业也是医疗与经济的重叠，医疗保障于人类而言不可或缺，相关产业也成为了经济发展的一大支柱。

作为关系国计民生的重要行业，生命医药行业的准入和经营仍会是监管重点，政策的引导和支持同时也为企业发展注入强心剂。

植德将继续致力于生命科学及医疗健康全产业链条的法律服务及其前沿研究，为生命医药行业的客户一站式提供立体化、全周期的法律服务。

关于植德

植德始创于 2006 年，于 2017 年由一群来自国内顶尖律所、志同道合的法律精英改组重建。秉持“公司制、一体化”的管理与运营，以及有方向、有质量的适度规模化，经过近 6 年的携手共进，植德已成为一家综合性律所，现拥有律师及专业人士共 500 多名，包括 120 多位合伙人，在北京、上海、深圳、武汉、珠海、海口设有 6 家办公室，中国香港办公室即将正式展业，多个省会办公室已在筹建之中。



扫码阅读生命科学文章汇编



扫码添加植德市场主管

目 录

回顾与展望：2022 药械法规变迁 8 大看点和监管态势展望 ····· 1

01 创新药篇

我国药品试验数据保护的前世今生 ····· 8

《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》亮点解析 ····· 13

浅析《药品生产质量管理规范—临床试验用药品附录（征求意见稿）》 ····· 18

MAH 监督检查过程中需关注的合规要点——浅析《药品上市许可持有人检查要点（征求意见稿）》 ····· 21

浅析药品上市后临床研究的法律合规关注点 ····· 26

《药物警戒检查指导原则》亮点简析 ····· 32

药品网络销售监管新规一览 ····· 37

从《药品网络销售监督管理办法》的角度看处方药销售的立法沿革与监管 ····· 41

疫苗 MAH 必读——《疫苗生产流通管理规定》要点解析 ····· 50

02 器械与先进疗法篇

简析新《医疗器械生产监督管理办法》及《医疗器械经营监督管理办法》 ····· 55

浅析医疗器械“高类低批”对医疗器械公司的主要法律风险 ····· 59

浅析《人类遗传资源管理条例实施细则（征求意见稿）》对基因检测公司融资架构和业务之影响 ····· 62

免疫细胞治疗监管探讨（一）——外资准入问题 ····· 64

免疫细胞治疗监管探讨（二）——IIT 监管路径 ····· 68

03 化妆品与保健品篇

化妆品监管研究（一）——分类与监管体系介绍	74
化妆品监管研究（二）——儿童化妆品的监管情况介绍	79
化妆品网络经营合规要点分析	83
医疗渠道经营化妆品的合法性分析	86
保健食品监管研究（一）——分类与监管体系介绍	89
保健食品监管研究（二）——保健食品广告合规要点	93
保健食品监管研究（三）——保健食品生产合规要点	97

04 合规篇

生命医药企业商业秘密的保护及侵权风险的防范——以员工管理为视角	102
生命医药企业员工侵犯商业秘密之法律责任分析——以如何追责为视角	107
临床试验受试者损害责任之分析及合规策略	112
当药品、医疗器械遇到互联网——药械产品互联网广告合规风险防范指引	116
从医保谈判“简易续约”规则解读创新药医保困境	123

回顾与展望：2022 药械法规变迁 8 大看点和监管态势展望

李泽宇

2022 年对医药医疗健康产业而言，是在高速增长阶段过后，整体上进入价值回归的一年。

对行业内很多创始人们来说，这一年经历了疫情反复、估值震荡、甚至是面临资本寒冬至暗时刻。对投资人而言，纵然荆棘载途，但整个行业仍竭力逆势前行，医药医疗健康领域在一级市场所有赛道中，仍位居第二^[1]，融资数量占所有一级市场交易的 20% 左右，是过去和未来都不容轻视的重点投资赛道。

中国的监管部门在 2022 年密切跟进和关注医药医疗健康产业的发展，共计新发布或实施了 100 多个与药品和医疗器械相关的新规（含征求意见稿），在市场迅猛发展和不断变化调整的过程中，引导产业发展和进一步规范市场秩序。

本文将结合我们在服务初创公司和投资人过程中，切身感受到的行业对监管动向的关注度和影响力，择取了 2022 年度重点新规变迁情况的 8 大看点进行总结，并尝试就 2023 年的监管态势热点进行展望，以飨读者。

一、2022 年度 8 大重磅新规回顾

（一）人遗管理细则征求意见，监管颗粒度进一步细化

为保护和合理利用人类遗传资源，科技部于 2022 年 3 月 22 日发布了《人类遗传资源管理条例实施细则（征求意见稿）》。



相较于现行实施的 2019 年版人遗管理条例，征求意见稿体现了以下监管思路的变化：

（1）“人类遗传资源信息”的定义进行限缩，将其定义为利用人类遗传资源材料产生的

“人类基因、基因组数据”等信息资料，而不是利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料；

(2) 完善“外方单位”认定标准，并明确列举三种情形，此前备受关注的外资 VIE 架构，被实质上纳入了“外方单位”的范畴；

(3) 细化行政许可适用范围，明确人类遗传资源采集和保藏行政许可的适用范围；

(4) 完善国际合作科学研究许可程序，新增外方伦理审查豁免机制，明确国际合作科学研究的 4 种重大变更和 3 种非重大变更具体情形。

该《征求意见稿》回应了近年业界的部分热点和难点问题，优化了相关行政程序，便于相关企业申请行政许可或备案可根据自身情况准确准备相关材料并及时提出申请。但其中“境外个

人”极少量持股是否属于“外方单位”的监管范围等问题，业界仍然期盼在此轮征求意见之后，会有更明确的指向。

(二) 为促药物研发效率提升，真实世界研究指导原则征求意见

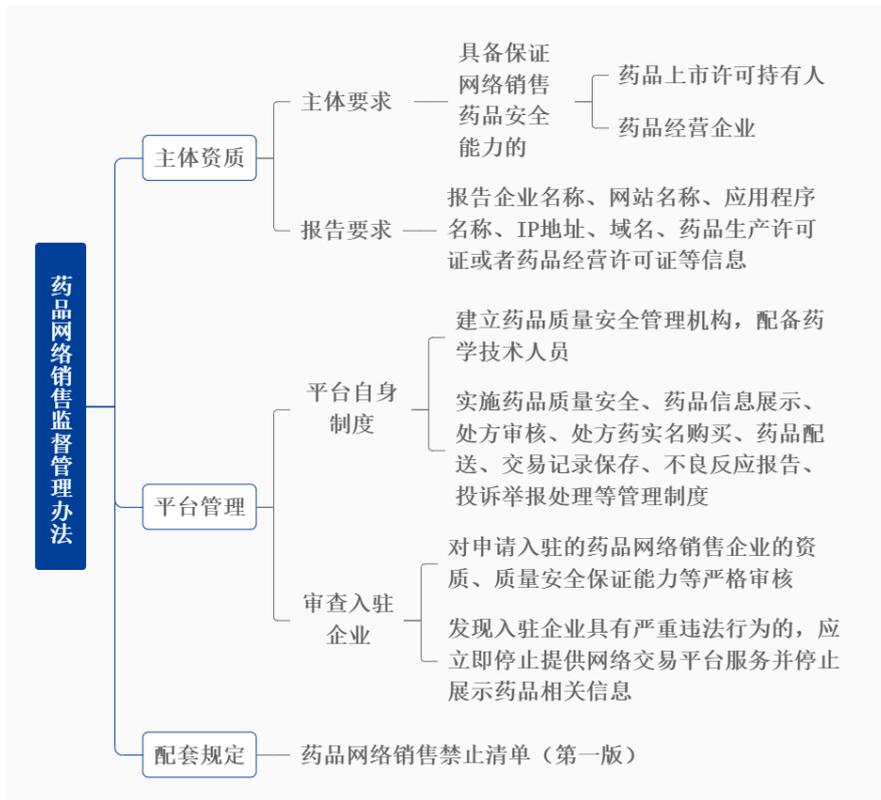
近年来，真实世界研究、真实世界数据以及真实世界证据逐渐成为生命科学领域的热门话题，我国也相继出台有关于此的各项规定。在此背景下，《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则》和《真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流指导原则》的征求意见稿相继出台，其适用情形和主要内容如下所示。

指导原则	适用情形	主要内容
药物真实世界研究设计与方案框架	通过真实世界研究获得药物评价的临床证据	药物研发中真实世界研究设计以及研究方案制订的基本考虑，为药物研发中开展真实世界研究提供指导意见
真实世界证据支持药物注册申请的沟通交流	将真实世界证据作为支持有效性和/或安全性评价的关键证据支持注册申请时的沟通交流	明确了使用真实世界证据支持注册申请时，与药品评审机构沟通交流要讨论的核心问题、会议资料要求以及会后要求

正在开展或拟开展真实世界研究的企业可依据前述两个《征求意见稿》调整真实世界研究方案并及时与评审机构沟通交流，提升药物临床研发的效率。

(三) 呼应药品监管“四个最严”，强化药品网络销售监管

随着网络销售成为一种新型药品销售方式，《药品网络销售监督管理办法》于 2022 年 12 月 1 日起实施。从事药品网络销售以及提供药品网络交易平台服务的主体都将受到该《管理办法》的规制。《管理办法》针对药品网络销售主体资质和药品网络销售平台管理制定了详细规则。



主体资质方面，只有具备保证网络销售药品安全能力的药品上市许可持有人或者药品经营企业才能从事药品网络销售，同时进行药品网络销售的企业应向药品监督管理部门报告其企业名称、网站名称、应用程序名称、IP 地址、域名、药品生产许可证或者药品经营许可证等信息；

平台管理方面，第三方平台应建立药品质量安全管理机构，配备药学技术人员，实施药品质量安全、药品信息展示、处方审核、处方药实名购买、药品配送、交易记录保存、不良反应报告、投诉举报处理等管理制度，同时应对申请入驻的药品网络销售企业的资质、质量安全保证能力等进行严格审核，发现入驻企业具有严重违法行为的，应立即停止提供网络交易平台服务并停止展示药品相关信息。

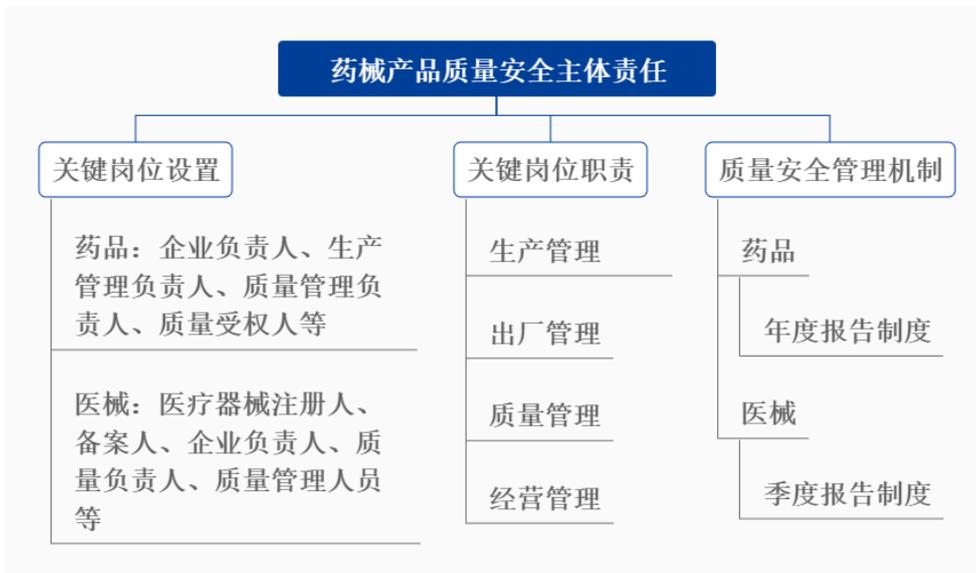
为配合《管理办法》的落实，国家药监局还发布了《药品网络销售禁止清单（第一版）》，详细列举了包括疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品等在内的一系列网络禁售药品。

我国药品网络销售规范体系不仅贯彻药品监管“四个最严”的要求，而且严查违法行为，拟进行药品网络销售的企业应依据《管理办法》的规定建立内部相关制度并密切关注禁止网络销售药品清单的更新。

（四）强调药械质量安全，落实有关主体责任

为进一步加强药械产品负责主体的监督管理，国家药监局发布了《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》和《企业落实医疗器械质量安全主体责任监督管理规定》。

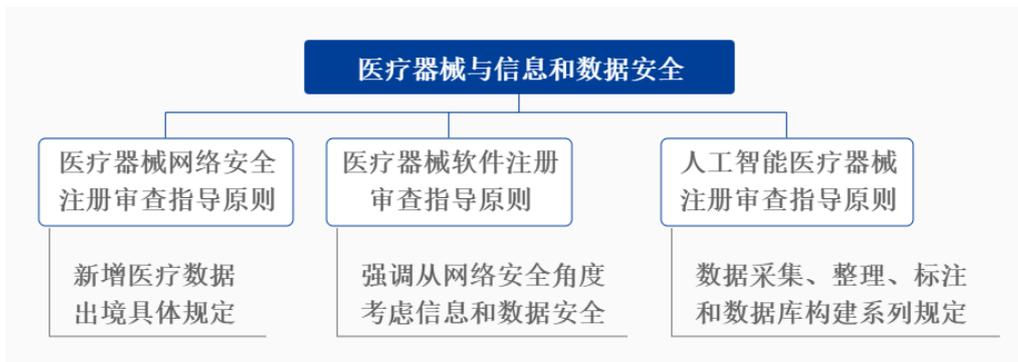
前述两个新规对药械产品在生产与经营过程中对应责任主体应设置的具体关键岗位及其各自的岗位职责做出详细规定，同时细化了各自责任主体应设置的质量安全机制，例如药品年度报告制度和医疗器械季度报告制度。



前述两个新规体现我国严格要求强化药械产品质量安全的趋势，相关企业应提高质量风险意识，确保企业内部组织架构包含新规中要求设置的部门或岗位以及其负责人符合规定中要求的资质。

(五) 修订实施医械注册三原则，关注信息安全数据安全保护

随医疗器械智能化的提高以及医疗大数据的发展，网络和数据与生命科学领域高度交叉。2022年3月7日起实施的《医疗器械网络安全注册审查指导原则（2022年修订版）》、《医疗器械软件注册审查指导原则（2022年修订版）》及《人工智能医疗器械注册审查指导原则》体现了国家对该领域的监管重视。



前述三个指导原则均紧跟当前个人信息保护以及数据安全维护迅速发展的趋势，

对信息和数据安全方面进行了更新或强调：

(1) 《网络安全注册审查指导原则》新增医疗数据出境部分，规定其出境应符合重要数据、个人信息、人类遗传资源信息出境安全评估相关规定；

(2) 《软件注册审查指导原则》强调医疗器械网络安全需从网络安全角度综合考虑信息安全和数据安全，规定医疗器械软件若具备电子数据交换、远程访问与控制、用户访问三种功能当中一种及以上功能，均需考虑网络安全问题；

(3) 《人工智能审查指导原则》对数据的采集、整理、标注以及数据库的构建做出一系列详细规定。

针对新的指导原则，相关企业不仅需要满足医疗器械行业专业要求，还需要根据自身情况，分析企业生产或经营过程中与医疗器械相关的个人信息和数据的采集、存储、出境等环节，制定一套符合企业产品与服务的数据合规制度。

（六）细化药品管理制度，鼓励和规范药物创新

为加强药品监管，《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》于 2022 年 5 月 9 日正式发布。



该草案从药品研制与注册、药品上市许可持有人制度、药品生产、药品经营、医疗机构药事管理以及监管和法律责任等方面做出了详细规制，主要亮点在于：

（1）国家鼓励创新，在科技立项、融资、信贷、招标采购、支付价格、医疗保险等方面给予企业支持，并缩短药物研发和审评进程，从而加快药物上市通道；

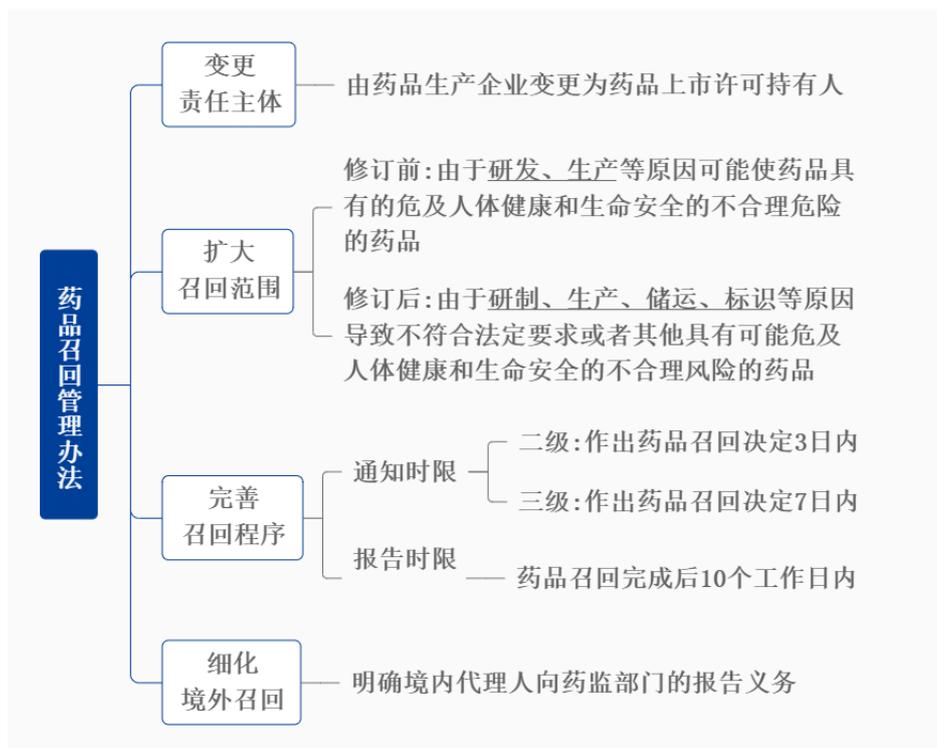
（2）对药品上市许可持有人的资质与义务做出了详细规定，持有人应取得药品生产许可证，

并应履行药品追溯、药物警戒、上市后评价等义务；

（3）加强药品知识产权保护，建立药品专利信息登记平台，鼓励仿制药发展，并给予获批上市部分药品的未披露试验数据和其他数据保护期。

（七）落实药品安全问题，完善药品召回管理

为避免存在安全隐患的药品危害消费者人体健康，国家药监局对《药品召回管理办法》进行了修订。



本次修订的重点如下：

(1) 变更药品召回的责任主体，由药品生产企业变更为药品上市许可持有人；

(2) 扩大召回药品的范围，范围扩大为由于研制、生产、储运、标识等原因导致不符合法定要求或者其他具有可能危及人体健康和生命安全的不合理风险的药品，而不是由于研发、生产等原因可能使药品具有的危及人体健康和生命安全的不合理危险的药品；

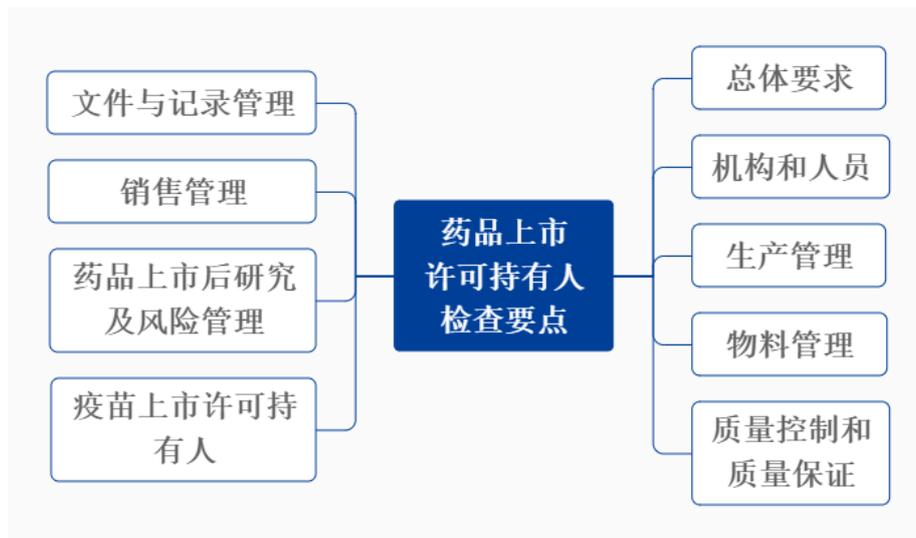
(3) 完善药品召回的程序，延长二级与三级召回中药品上市许可持有人发出召回决定通知的时限（二级改为作出药品召回决定的3日内，三级改为作出药品召回决定的7日内），新增药品召回完成后向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告的时限（召回完成后10个工作日内）；

(4) 细化境外药品召回要求，明确境外药品召回情形下境内代理人向药品监督管理部门报告召回药品的名称、规格、批次、召回原因等信息的义务。

新《管理办法》实施后，相关企业应及时收集药品质量和安全的相关信息并对可能存在安全隐患的药品展开调查，同时相应完善企业内部药品召回流程与制度。

（八）加强药品 MAH 监管，出台九大检查要点

为加强药品上市许可持有人的监督管理，国家药监局综合司于2022年3月28日发布了《药品上市许可持有人检查要点（征求意见稿）》。



该《征求意见稿》就委托生产药品的境内持有人的监督检查从九个角度制定了详细的规则，即总体要求、机构和人员、生产管理、物料管理、质量控制和质量保证、文件与记录管理、销售管理、药品上市后研究及风险管理和疫苗上市许可持有人。其覆盖药品生命周期全流程，包括药品的生产、出厂、上市、销售、质量管理以及上市后管理等方面。

《征求意见稿》使得委托生产药品的药品上市许可持有人责任更加明晰，企业应依据前述九个方面进行逐一自查，落实各项管理体系和记录制度。

二、监管态势回顾与展望

对于中国的医药医疗健康行业发展，我们观察到监管部门在 2022 年进行大力规范的同时，也意识和预见到在监管政策执行落实层面的诸多复杂和微妙之处。对于行业关注的很多热点法律问题，监管部门一方面适当预留政策灵活性，另一方面广开言路征求产业各方意见，努力推动和完善行业的监管细则的出台。

在全球竞争强度日益激烈的态势下，医药医疗行业的发展仍需更多创新和动力。我们相信监管部门在 2023 年会仍然重视和加大对医药医疗

健康产业的规范和引导，并在保护行业创新和防范风险中，务实地寻求平衡点。

三、结语

岁末将至，回首过去的 2022 年，药械健康行业的发展的确充满了挑战。

新春即来，2023 年我们会一如既往地关注生命科学和健康领域，密切跟进监管动态和行业热点问题，已并准备好携专业的法律服务，与业内优秀的企业家和投资人并肩，共同穿越周期，走过雪融冰消，迎接春意盎然！

注释：

[1]2022 浩悦资本医疗健康投融资总年报，

<https://mp.weixin.qq.com/s/HOKCmI0VH3QMbwgnVvZ>

VRg

我国药品试验数据保护的前世今生

唐华东 曹文慧 娄皓宁

药品试验数据，指药品上市申请人根据要求所提交的药品上市注册申请文件数据包中与药品有效性相关的非临床和临床试验数据。这些试验数据，有些已经记载到药品上市申请人在先申请的专利中，有些已经发表了论文，还有些则以 Know-How 的形式存在于药品注册申报材料中。对于传统的知识产权保护方式来说，可以通过专利、著作权、商业秘密等方式对这些数据本身进行保护。然而专利能够保护的仅是很少一部分，大量的具体试验数据虽然不能申请专利，但是对于药品审批来说又至关重要，例如仿制药的注册审批基于新药的试验数据，可以免于重新进行临床试验，从而大大节省时间和资金成本。著作权和商业秘密保护在阻止仿制药借鉴新药试验数据上市方面往往缺少抓手，力不从心。为了保护新药研发者的利益并鼓励创新，药品试验数据保护制度便应运而生。

一、制度起源及发展

药品试验数据保护制度起源于美国 1984 年通过的《药品价格竞争和专利期补偿法案》（也称 Hatch-Waxman Act），该法案充分考虑到药物有效性与安全性数据的获得需要进行长期的临床试验以及投入大量的时间与金钱。为平衡创新与仿制、药品专利保护与可及性、医药产业发展与人民健康水平提高之间的关系和矛盾，该法案中首次明确提出了药品“数据保护”。

通过《药品价格竞争和专利期补偿法案》（Hatch-Waxman 法案）美国确立了针对药品试验数据的独占保护制度。之后，为维护本国制药企业利益，美国极力向其他国家推行该制度，作为国际协议，TRIPS 协议最早引入了药品试验数

据保护制度，并且成为了最早明确规定药品实验数据保护内容的国际标准。而后日本、欧盟等国家率先响应并积极实施，至今，全球已有多个国家以法律法规的形式对药品试验数据保护加以规制。我国在药品试验数据保护方面也开始了积极的探索。

内容链接：《与贸易有关的知识产权协议》（TRIPS）第三十九条

1. 在保证按照巴黎公约 1967 年文本第十条之 2 的规定为反不正当竞争提供有效保护的过程中，成员应依照本条第 2 款，保护未披露过的信息；应依照本条第 3 款，保护向政府或政府的代理机构提交的数据。

2. 只要有关信息符合下列三个条件：

2.1 在一定意义上，其属于秘密，就是说，该信息作为整体或作为其中内容的确切组合，并非通常从事有关该信息工作之领域的人们所普遍了解或容易获得的；

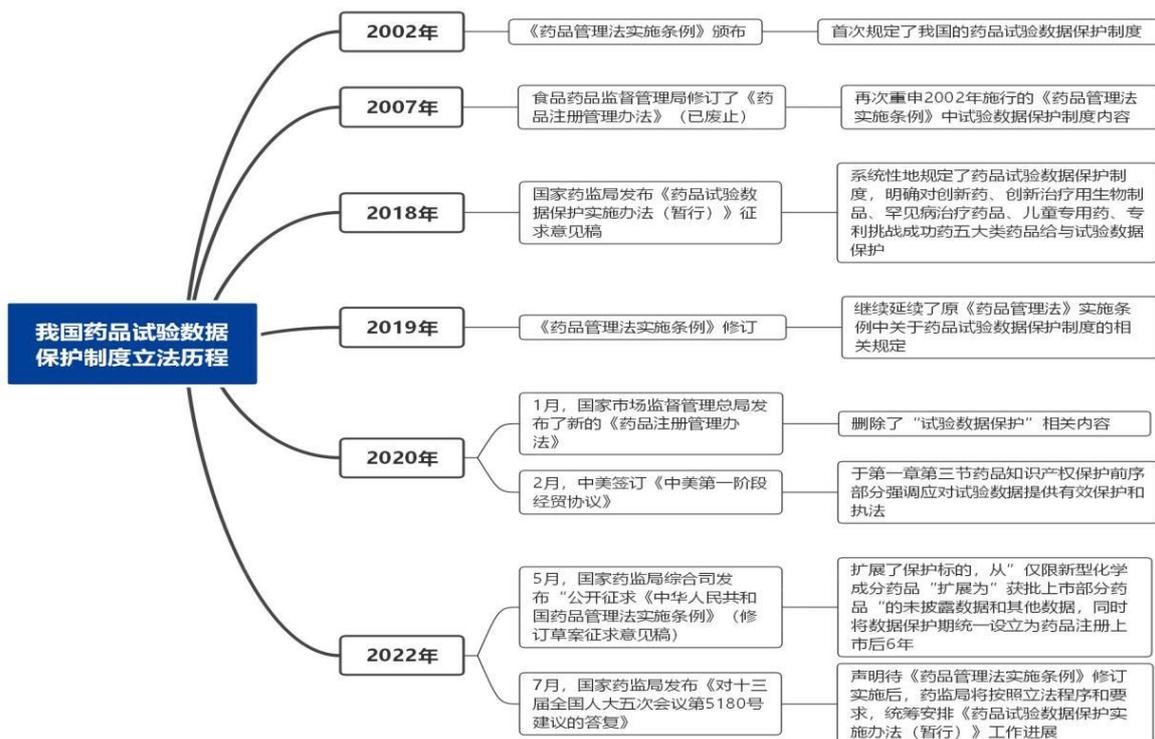
2.2 因其属于秘密而具有商业价值；

2.3 合法控制该信息之人，为保密已经根据有关情况采取了合理措施；则自然人及法人均应有可能防止他人未经许可而以违背诚实商业行为的方式在本节中，“以违背诚实商业行为的方式”，应至少包括诸如违约、泄密及诱使他人泄密的行为，还应包括通过第三方以获得未披露过的信息（无论该第三方已知或因严重过失而不知该信息的获得将构成违背诚实商业行为）。披露、获得或使用合法处于其控制下的该信息。

3. 当成员方要求提交未披露过的实验数据或其他数据，以作为同意使用新型化学物质生产的药品或农用化学品在市场上销售的一项条件时，应保护该数据免受不公平的商业利用。同时，

除非出于保护公众的需要,或除非已采取措施保证对该数据的保护、防止不正当的商业使用,成员均应保护该数据以防其被泄露。

二、我国药品试验数据保护制度的发展历程



TRIPS 协议第三十九条明确规定成员方有义务对药品实验数据提供保护,但对于保护方式即药品实验数据保护的最低标准,协议中并没有提及。出于对 TRIPS 协议第三十九条第三款的不同理解,对药品实验数据保护主要有两种不同的模式,即数据独占保护模式与反不正当竞争保护模式。数据独占保护模式主要是规定监管机构在一定时间内不可以依赖原研公司提交的数据批准潜在的仿制药品进入市场,直接延迟仿制药进入市场的时间。而反不正当竞争保护模式则是调整向第三方披露商业秘密的问题,其对药品实验数据的保护力度明显宽松,而这正是 TRIPS 协议第三十九条第三款和第二款的主要内容。在

TRIPS 协议谈判过程中,成员方对实验数据保护的最低标准一直存在争议,这也是实践中各成员方选择不同保护模式的主要原因。

中国作为 TRIPS 协定的成员之一,为履行 2001 年加入 WTO 的承诺和 TRIPS 协议第三十九条第三款的要求,国务院于 2002 年发布并实

施了《药品管理法实施条例》,在《条例》中的第三十五条首次规定了我国的药品试验数据保护制度。

法条链接:《药品管理法实施条例》 2002 年版第三十五条 国家对获得生产或者销售含有新型化学成份药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据实施保护,任何人不得对该未披露的试验数据和其他数据进行不正当的商业利用。

自药品生产者或者销售者获得生产、销售新型化学成份药品的许可证明文件之日起 6 年内,对其他申请人未经已获得许可的申请人同意,使用前款数据申请生产、销售新型化学成份药品许

可的，药品监督管理部门不予许可；但是，其他申请人提交自行取得数据的除外。

除下列情形外，药品监督管理部门不得披露本条第一款规定的的数据：

（一）公共利益需要；

（二）已采取措施确保该类数据不会被不正当地进行商业利用。

此后，2007年 国家食品药品监督管理局修订了《药品注册管理办法》并在第二十条中重申了上述规定：

法条链接：第二十条 按照《药品管理法实施条例》第三十五条的规定，对获得生产或者销售含有新型化学成份药品许可的生产者或者销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据，国家食品药品监督管理局自批准该许可之日起 6 年内，对未经已获得许可的申请人同意，使用其未披露数据的申请不予批准；但是申请人提交自行取得数据的除外。

从立法层面来看，我国从一开始就与国际接轨并对药品试验数据采取了独占保护的模式，达到甚至高于 TRIPS 协议规定的最低标准。但这个规定与当时中国的医药产业发展水平并不十分相匹配，早年间我国药品创新能力不足，原创新药可谓凤毛麟角，而且当时规定有试验数据保护的主体还是新型化学成份药品，对于生物大分子创新药没有提及。

因此我国的药品试验数据保护制度似乎一直处于有总体规定、无实施细则、无相关案例的未落地状态。而后随着我国医药产业的进一步发展，医药创新改革的不断深化，我国医药企业的创新能力不断增强，加强药品知识产权保护、鼓励医药创新的呼声也越来越强烈，2017年 5 月中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，该文件中提到要完善和落实药品试验数据保护制度。同年 5 月，国家食品药品监管总局发布了《关于鼓励药品医疗器械创新保护创新者

权益的相关政策（征求意见稿）》，向社会公众征求意见。

2018年 4 月，为落实“两办意见”，国家药品监督管理局发布了《药品试验数据保护实施办法（暂行）（征求意见稿）》（以下称《实施办法》），向社会公开征求意见。《实施办法》系统性地规定了药品试验数据保护制度。《实施办法》对创新药、创新治疗用生物制品、罕见病治疗药品、儿童专用药、专利挑战成功的药品五大类药品给予试验数据保护。此后该《实施办法》便一直杳无音信。

在 2019 年修订的《药品管理法实施条例》中继续延续了原《药品管理法实施条例》中关于药品试验数据保护制度的相关规定。但在 2020 年修订的《药品注册管理办法》中却并未规定上述与试验数据保护相关的内容。

内容链接：《药品注册管理办法（修订草案征求意见稿）》起草说明中指出：新药监测期、药品试验数据保护在现行《药品管理法实施条例》中已有明确规定。新药监测期、药品试验数据保护制度与药物警戒制度、药品专利链接制度等相互关联，根据工作实际情况和立法程序要求，《药品注册管理办法》（征求意见稿）暂不作具体体现，后续将结合有关法律、法规修订统筹考虑。

2020年 2 月，在中国和美国签署的《中美第一阶段经贸协议》第一章第三节，“药品相关的知识产权”的前序部分强调了应对试验数据提供有效保护和执法。

内容链接：《中美第一阶段经贸协议》第三节 药品相关的知识产权

药品事关人民生命健康，寻找治疗和治愈疾病的新方法的需求持续存在，例如针对癌症、糖尿病、高血压和中风等。为促进中美双方在医药领域的创新与合作，更好满足患者需要，双方应为药品相关知识产权，包括专利以及为满足上市审批条件而提交的未经披露的试验数据或其他数据，提供有效保护和执法。

2022年5月9日,国家药监局综合司发布“公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》意见”公告,在该意见稿中将数据保护期统一设立为药品注册上市后6年。未来是否仍会考虑就不同种类药品设定不同数据保护期限,目前尚不明确。

内容链接:《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》第四十条【数据保护】国家对获批上市部分药品的未披露试验数据和其他数据实施保护,药品上市许可持有人以外的其他人不得对该未披露试验数据和其他数据进行不正当的商业利用。

自药品上市许可持有人获得药品注册证书之日起6年内,其他申请人未经药品上市许可持有人同意,使用前款数据申请药品上市许可的,国务院药品监督管理部门不予许可;其他申请人提交自行取得数据的除外。

除下列情形外,药品监督管理部门不得披露本条第一款规定的的数据:

- (一) 公共利益需要;
- (二) 已采取措施确保该类数据不会被不正当地进行商业利用。

自药品试验数据保护制度引入我国至今,虽然在《药品注册管理办法》和《药品管理法实施条例》均有提及,但除了国家药监局在2018年4月发布的《药品试验数据保护实施办法(暂行)(征求意见稿)》以外,尚没有相关配套规章制度出台,这导致该制度在实施过程中缺乏具体标准和细则,影响了药品试验数据保护工作的进一步落地。2022年公布的《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》中仍然暂时延续了原《药品管理法实施条例》中关于药品试验数据保护制度的相关规定,仅对不同种类的药品试验数据保护期作了统一调整,并扩展了保护标的,从仅限“新型化学成份药品”扩展为“获批上市部分药品”的未披露数据和其他数据。

从下表1中现行《药品管理法实施条例》、《药品试验数据保护实施办法(暂行)》(征求意见稿)和《药品管理法实施条例》(征求意见稿)中试验数据保护制度的对比也可以反映出各方对于药品试验数据保护制度上的分歧。

分类	药品管理法实施条例(2019)	药品试验数据保护实施办法(暂行)(征求意见稿)(2017)	药品管理法实施条例(征求意见稿)(2022)
主体	获得许可的生产者或者销售者	药品上市申请人	药品上市许可持有人
药品类型	含有新型化学成份药品	创新药;创新治疗用生物制品;罕见病治疗药品;儿童专用药;专利挑战成功的药品	获批上市部分药品
保护内容	自行取得且未披露;试验数据和其他数据	自行取得且未披露;与药品有效性相关的非临床和临床试验数据;与药品安全性相关的数据除外	未披露;试验数据和其他数据
保护期限	获得生产、销售许可证明文件起6年内	根据不同情况分别给予不同保护期,可长达12年	获得药品注册证书之日起6年内
保护方式	不得进行不正当商业利用;药监部门不予许可使用保护数据的申请	不得进行不正当商业利用;药监部门不予许可使用保护数据的申请	不得进行不正当商业利用;药监部门不予许可使用保护数据的申请
权利限制	N/A	1年内上市;取得权利之日起主动披露受保护的试验数据	N/A

三、总结

试验数据保护期制度在获得上市许可之后才开始起算，其期限和效力均十分明确，且能够有效阻止仿制药获得上市许可。大多数仿制药是在原研药上市之后才开始相关试验，且申请获批需要大量依赖原研药的试验数据，单纯依赖自行取得试验数据获得上市许可的难度极高，试验数

据保护期将基本上阻却仿制药企业在保护期内获得上市许可的可能性。试验数据保护与专利保护结合将会对创新药提供更强的保护效果。近年来，我国的医药产业发展迅速，已经具备实施药品试验数据保护制度的现实条件，后续是否会出台配套落地的规章文件，我们仍可期待。

《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》 亮点解析

马成龙 杨佩峰

2022年6月1日，国家药品监督管理局（以下简称“药监局”）发布《2021年度药品审评报告》，2021年国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）共受理注册申请11658件，同比增长13.79%，评审结论为不批准/建议不批准的注册申请为542件，其中183件主要存在申报资料无法证明申请注册药品的安全性、有效性或质量可控性等缺陷问题。

药物临床试验直接关系着药物的安全性问题，需经审批方可开展。药物临床试验期间，因各种原因，申办者可能需要变更临床试验方案中的相关内容。此外，在出现安全性问题或者其他风险时，及时调整临床试验方案也属于申办者的法定职责，但长久以来，对临床试验期间方案变更如何合规却并无指导原则。

而与此同时，WHO正在对我国疫苗NRA进行评估，2021年12月8日CT板块中期评估会议上，WHO专家也明确询问并要求提供我国疫苗监管技术体系中对于临床试验期间方案变更评估的技术标准。^[1]有鉴于此，2022年6月23日，药审中心组织制定并发布了《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》（以下简称“《指导原则》”），用以指导申办者更好地开展临床试验期间方案变更的安全性评估及相关工作，完善我国药物（包括疫苗）临床试验安全风险监管技术体系。本文将结合药物临床

试验质量管理相关法律法规，选取《指导原则》中的亮点内容进行简析。

一、药物临床试验概述

根据《药物临床试验质量管理规范》（“GCP”）第十一条规定，临床试验是指以人体（患者或健康受试者）为对象的试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

在申请药品上市注册前，申请人应当完成药学、药理毒理学和药物临床试验等相关研究工作。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，提出药物临床试验申请的，由药审中心受理和评审。如药审中心同意或者视为同意开展的，申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。而在开展之前，应当经伦理委员会审查同意。

二、药物临床试验的各方主体及职责

药物临床试验通常涉及诸多主体：申办者、合同研究组织（“CRO”）、临床试验机构、研究者、伦理委员会、受试者、独立的数据监查委员会（“DMC”）、监查员、稽查员。根据《药品管理法》、GCP等规定，相关主体在药物临床试验中的定位及职责等如下表所示。

主体	定位	职责
申办者	负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费	1. 建立临床试验的质量管理体系；2. 申请临床试验批件；3. 制定临床试验方案和研究者手册；4. 选择研究者和临床试验机构；5. 发现安全性问题或者其他风险时及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，并向药监局报告；6. 监督 CRO；7. 给予受试者和研究者补偿或者赔偿；8. 向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律及经济上的保险或保证，并与临床试验的风险性质和风险程度相适应，但不包括研究者和临床试验机构自身过失所致的损害；9. 承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用及补偿；10. 免费向受试者提供试验用药品，支付与临床试验相关的医学检测费用；11. 试验用药品的制备、包装、标签和编码应符合要求；12. 明确试验记录的查阅权限；13. 负责试验用药品的安全性评估；14. 按照要求和时限报告药物不良反应；15. 制定监查计划、监查标准操作规程并实施；16. 制定稽查规程并确保实施；17. 保证临床试验的依从性；18. 定期提交研发期间安全性更新报告；19. 确认有保存临床试验必备文件的场所和条件，并依法定期限保存。
CRO	受申办者委托，执行申办者或者研究者在临床试验中的某些职责和任务	对申办者的要求，适用于承担申办者相关工作和任务的 CRO
临床试验机构	开展药物临床试验的机构 ^[2]	1. 具备相应资质与要求、具有完成试验的必要条件；2. 在临床试验和随访期间，对于受试者出现与试验相关的不良事件，保证受试者得到妥善的医疗处理；3. 对申办者提供的试验用药品有管理责任；4. 确认有保存临床试验必备文件的场所和条件，并依法定期限保存。
研究者	实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人	1. 具备相应资质与要求、具有完成试验的必要条件；2. 给予受试者适合的医疗处理；3. 临床试验实施前，应当获得伦理委员会的书面同意；未获得伦理委员会书面同意，不能筛选受试者；4. 应当向伦理委员会提供伦理审查需要的所有文件；5. 遵守试验方案；6. 管理申办者提供的试验用药品；7. 实施知情同意，应当遵守赫尔辛基宣言的伦理原则；8. 试验的记录和报告符合法定要求，包括确保所有临床试验数据是从临床试验的源文件和试验记录中获得的等；9. 严重不良事件立即向申办者书面报告；10. 提前终止或者暂停临床试验时，及时通知受试者，给予受试者适当治疗和随访，并根据规定向有关主体汇报、提供详细书面说明；11. 提供试验进展报告；12. 确认有保存临床试验必备文件的场所和条件，并依法定期限保存。

主体	定位	职责
伦理委员会	通过独立审查、同意、跟踪审查试验方案及相关文件，确保受试者的权益、安全受到保护	1. 审核和监督药物临床试验研究者的资质，监督药物临床试验开展； 2. 应当审查的文件包括：试验方案和试验方案修订版；知情同意书及其更新件；招募受试者的方式和信息；提供给受试者的其他书面资料；研究者手册；现有的安全性资料；包含受试者补偿信息的文件；研究者资格的证明文件；履行其职责所需要的其他文件；可以要求提供知情同意书内容以外的资料和信息； 3. 保留伦理审查的全部记录，至少保存至临床试验结束后 5 年。
受试者	参加一项临床试验，并作为试验用药品的接受者，包括患者、健康受试者	1. 有权获知临床试验的目的和风险等详细情况，自愿签署知情同意书； 2. 隐私和其相关信息受到保护和保密； 3. 可以无理由退出临床试验。
DMC	申办者可以根据项目需求而建立独立 DMC，以定期评价临床试验进展，包括安全性数据和重要的有效性终点数据	1. 应有书面工作流程，保存所有相关会议记录； 2. 安全性监查、有效性监查、试验操作质量监查、试验设计调整建议等； 3. 可以建议申办者是否可以继续实施、修改或者停止正在实施的临床试验，是否被接受则由申办者决定。
监查员	由申办者委派，监督临床试验进展	1. 执行申办者制定的监查标准操作规程； 2. 可以依法查阅受试者的原始医学记录以及与试验有关的记录； 3. 履行监查职责，确保临床试验按照试验方案正确地实施和记录； 4. 在临床试验前确认研究者具备资质和资源来完成试验，临床试验机构具备完成试验的适当条件； 5. 核实临床试验过程中试验用药品； 6. 核实研究者在临床试验实施中对试验方案的执行情况； 7. 核实研究人员履行试验方案和合同中规定的职责； 8. 核对病例报告表录入的准确性和完整性，并与源文件比对； 9. 确认不良事件按照相关法律法规、试验方案、伦理委员会、申办者要求在规定期限内进行了报告； 10. 确认研究者是否按照规范保存了必备文件； 11. 对偏离试验方案、标准操作规程、相关法律法规要求的情况，及时与研究者的沟通，并采取适当措施防止再次发生； 12. 每次监查后应及时书面报告申办者。
稽查员	由申办者委派，评估临床试验的实施和对法律法规的依从性	1. 可以依法查阅受试者的原始医学记录以及与试验有关的记录； 2. 实施稽查规程； 3. 稽查过程中观察和发现的问题应有书面记录。

三、药物临床试验期间方案变更的责任主体和适用范围

如上所述，在药物临床试验期间，申办者可能需要或者负有职责去变更临床试验方案中的相关内容。在既有监管体系中，药物临床试验期

间方案变更的监管规则由《药品注册管理办法》第二十九条确立，申办者对临床试验期间方案变更是否影响受试者安全进行评估，影响受试者安全的需提出补充申请，不影响受试者安全的可直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。

GCP 第十二条亦规定了伦理委员会应当审查试验方案修订版。不过，此前的监管规则多为程序性内容，缺乏如何评估的指导，随着《指导原则》的发布，如何评估将有据可依。

（一）责任主体

根据《指导原则》，药物临床试验期间方案变更是指药物临床试验期间，因各种原因，需要对药品审评机构已批准或经沟通交流认可的临床试验方案内容进行修改或完善。

就其责任主体而言，《药品注册管理办法》第二十九条已规定药物临床试验期间发生药物临床试验方案变更的，申办者应当充分评估对受试者安全的影响。《指导原则》则进一步确认了申办者应承担临床试验方案变更的主体责任，强调申办者应全面、深入评估临床试验期间方案变更的必要性和科学合理性，评估方案变更对受试者安全的影响。

（二）适用范围

我国药品监管体系中，药品注册系按照中药、化学药和生物制品等进行分类注册管理，同样地，《指导原则》亦适用于中药、化药、生物制品（含疫苗）相关的临床试验方案变更。药物临床试验的研究是对药物安全性、有效性、质量可控性的研究。根据《指导原则》的列举，在药物临床试验期间，可能出现需要变更临床试验方案内容的相关情形主要包括如下四类：1. 发现药物新的安全性问题或潜在安全风险，如临床或非临床研究中新的安全性数据与信息等，需要及时对临床试验安全性研究相关内容进行修改或完善；2. 需要对临床试验有效性研究相关内容进行修改或完善；3. 为了提高临床试验实施效率，需要修改试验方案中相关内容；4. 其他如变更联系人、联系方式等一般不涉及试验方案设计的变化。值得注意的是，对于临床试验期间改变剂型、给药途径、新增适应症以及增加与其他药物联合用药等情形，不属于方案变更管理范畴，而应按相关要求提出新的临床试验申请。

四、药物临床试验期间方案变更的分类监管和流程

临床试验实施的必要条件是预期的获益大于风险，保护受试者的安全尤为重要。根据《药品管理法》第一百二十七条，药物临床试验期间发现存在安全性问题或其他风险，申办者未及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，或者未向药监局报告的，将被责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处十万元以上五十万元以下罚款。根据《药品注册管理办法》第九十二条，如果药物临床试验申请的研究资料不足以支持开展药物临床试验或者不能保障受试者安全的，则药品注册申请将不被批准。药品临床试验期间方案变更的监管重点亦在于是否以及如何影响受试者安全。

（一）变更分类：实质性变更和非实质性变更

根据临床试验方案变更对于受试者安全风险、试验科学性以及数据可靠性的影响程度，尤其是可能产生的不利影响，《指导原则》将临床试验期间方案变更分为实质性变更和非实质性变更，并对此设置了不同的实施流程。

实质性变更是指对于临床试验受试者的安全性、试验的科学性、试验数据的可靠性可能产生显著性影响的变更。非实质性变更指对于临床试验受试者的安全性、试验的科学性、试验数据的可靠性不会产生显著性影响的变更。具体如何区分，《指导原则》举例说明了十多种情形，不过并未涵盖和穷尽所有情况，对于未列明情形，申办者仍需根据原则性要求全面、深入分析具体问题。

（二）流程梳理

1. 方案变更前：安全风险评估

在临床试验方案变更之前，申办者首先需要明确变更的原因、内容和程度，从受试者的安全风险、临床试验科学性以及临床试验数据产生的可靠性三个要点进行评估，判断变更的性质，区

分是实质性变更还是非实质性变更。而如果是实质性变更，则需进一步评估是否会显著增加临床试验受试者的安全风险。

《指导原则》不仅举例说明了变更的类别，也列明了申办者评估的因素，以指导申办者科学合理地评估临床试验方案变更对于受试者安全风险的影响，同时也声明了针对复杂或疑难方案变更情形，申办者可向评审中心提出相应类别的沟通交流申请。

2. 方案变更的伦理审查

临床试验方案变更亦需严格遵守伦理审查的规定与要求，应当提交并通过伦理委员会的审查。

3. 方案变更实施的前置程序

根据变更的性质及对受试者安全风险的影响，方案变更实施之前需要开展如下流程：

（1）如果属于可能显著增加受试者安全风险的实质性变更，则应当根据《药品注册管理办法》第二十九条等规定提出补充申请；（2）对于其他的实质性变更，如为确证性临床试验方案的变更^[3]，则应当向药审中心提出沟通交流申请；若为其他阶段临床试验方案的变更，申办者认为必要的，可以向药审中心提出沟通交流申请；

（3）对于非实质性变更，经伦理审查同意或备案后，即可实施。

4. 方案变更的公示

根据现行监管体系，已取得药监局临床试验批件并在我国进行的临床试验均需在药物临床试验登记与信息公示平台进行临床试验登记与信息公示，这一要求同样适用于方案变更，申办者需按照要求在此平台更新信息，并在《研发期间安全性更新报告》（DSUR）中汇总报告。

五、小结

临床试验是药物上市注册中的关键阶段，于申办者而言也是风险极高、投入巨大。在《指导原则》发布之前，药物临床试验方案变更的监管规则中欠缺对申办者如何评估的指导，《指导原则》填补了此规则的空白，从责任主体、适用范围、变更性质、变更流程、评估要点等层面为申办人提供了具体指引。在后续使用过程中，相关指导必然会不断补充与完善！

*实习生詹雅晴对本文亦有贡献

注释：

[1]详见《药物临床试验期间方案变更技术指导原则》（公开征求意见稿）起草说明。

[2]根据现行《药品管理法》及《药物临床试验机构管理规定》，药物临床试验机构实行备案制，可以在国家药品监督管理局数据查询系统中查询机构名单。

[3]根据《药物临床试验的一般考虑指导原则》，确证性临床试验是为了进一步确证探索性临床试验所得有关研究药物有效和安全的初步证据，其目的在于为获得上市许可提供足够的证据。确证性临床试验通常发生在III期临床试验，但在II期临床试验、IV期临床试验也可能但较少进行。

浅析《药品生产质量管理规范—临床试验用药品附录（征求意见稿）》

蒋平 常克非

过去有关临床试验用药品生产质量管理，从监管规定的角度一直处于较为模糊的状态。从药品研发生命全流程来看，非临床研究阶段的监管有《药物非临床研究质量管理规范》（GLP），临床试验阶段的监管有《药物临床试验质量管理规范》（GCP），药品进入商业化阶段后的监管有《药品生产质量管理规范》（GMP）以及《药品经营质量管理规范》（GSP）。但对于处于中间阶段的临床试验用药品质量管理的依据及措施，尚不明确，在实操中容易造成行业对于临床试验用药品生产、管理和操作的错位。《药品生产质量管理规范—临床试验用药品附录（征求意见稿）》（“《临床试验用药品附录》”）的发布，弥补了法律法规层面的空白，进一步细化了实操层面的规定。

用于临床试验中的试验药品（包括对照药品、安慰剂等）作为临床试验的核心内容，不同于已经商业化的产品，由于其仍处在研发阶段，且对于实验药品的临床研究和生产工艺仍未定性、定型，故临床试验用药品生产质量管理仍是临床试验中的关键因素。临床试验用药品质量也在保证临床受试者安全及确保药物临床试验结果真实准确方面发挥着重要作用。

一、临床试验用药品附录（征求意见稿）的出台背景

临床试验用药品质量管理规范从最初的执行 GMP 要求，到符合 GCP 的有关要求，到现在归属于 GMP 附录的“类 GMP”管理，经历了如下发展演变：

（一）执行 GMP 要求

最初，2002 年的《药品注册管理办法（试行）》（国家药品监督管理局令第 35 号）规定：“临床研究用药物，应当在符合《药品生产质量管理规范》条件的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求”[1]。2005 年的《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 17 号）[2]以及 2007 年《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 28 号）[3]均延续了对临床试验用药品的制备过程需要严格执行 GMP 规定的要求。后上述规定被 2020 年的新《药品注册管理办法》取代。

（二）符合 GCP 的有关要求

2020 年《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）规定：“药物临床试验用药品的管理应当符合药物临床试验质量管理规范的有关要求”[4]。同期现行有效的《药物临床试验质量管理规范》（国家药监局、国家卫生健康委公告 2020 年第 57 号）规定：“试验药物的制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求[5]”，确定了以 GCP 中与试验药物相关的规定作为管理尺度，但尚缺乏具体临床试验用药品生产质量管理相关要求。

（三）《临床试验用药品附录》——类 GMP 管理

2018 年 7 月国家药品监督管理局（“国家药监局”）曾组织起草了《临床试验用药物生产质量管理规范（征求意见稿）》并公开征求意见，但一直未落地。历时三年半后，国家药监局于 2022 年 1 月 18 日再次更新完善了《药品生产质量管理规范—临床试验用药品附录（征求意见稿）》，这是将临床试验用药品的生产和质量管

理纳入 GMP 附录的新举措，同时，也对临床试验用药品的生产质量管理提出了新要求。

二、《临床试验用药品附录》中的重点和亮点

《临床试验用药品附录》对于临床试验用药品的制备，以 14 章 50 条，对范围、原则、质量管理、人员、厂房与设施、物料管理、文件管理、制备管理（制备和对照药品，包装、贴签）、质量控制、批放行、发运、投诉与召回、收回与销毁等事项作出了明确规定。以下是我们对部分重点条文作出的分析解读。

（一）药品放行责任人制度

《临床试验用药品附录》第九条新增了药品放行责任人制度，对于药品放行责任人的资质以及承担的主要职责作出了规定，与 GMP 中“质量受权人”^[6]的规定较为相似，但《临床试验用药品附录》要求放行责任人需要具备药品研发实践经验，而非仅需药品生产质量管理经验。要求放行责任人符合临床试验阶段的实践需要，有利于保证临床试验用药品的质量，保证受试者的合法权益。

以往实践中，申请人的放行责任人只有质量部门的管理者或主管执行，起不到对临床试验用药品的研发、生产、质量检验全过程的评估作用，而如今对于放行责任人的研发实践经验作出了要求，申请人应在放行责任人的选择、资质认定和培训上注意从符合新规的角度进行完善。

《临床试验用药品附录》第九条：

申请人应当配备临床试验用药品放行责任人，负责对每批临床试验用药品放行。

（一）资质：

放行责任人应当至少具有药学或相关专业本科及以上学历，具有至少五年从事药品研发和药品生产质量管理工作的实践经验，其中至少有一年的药品质量管理经验，并接受过产品知识和放行有关的培训。

（二）主要职责：

放行责任人承担临床试验用药品放行的职责，确保每批已放行的临床试验用药品的制备、检验均符合相关法规、药品注册要求和质量标准，并出具放行审核记录。

（二）建立品种档案的要求

《临床试验用药品附录》要求申请人（即药物临床试验申请人）建立品种档案，即包括临床试验用药品研发、制备、包装、质量检验、批放行及发运等相关活动的一组文件和记录。《临床试验用药品附录》详细规定了 14 项品种档案应包括的文件。在此之前，无论是 GMP 还是 GCP，均未对申请人建立临床试验用药品品种档案提出要求。

品种档案的建立对于申请人在产品开发过程中持续更新，并确保临床试验用药品可追溯性方面起到了重要指引作用。由于新药在临床试验过程中研发周期长，横跨协同的部门多，并且涉及较多第三方委托（例如药物警戒、质量协议、符合 GMP 要求产线的委托生产协议等），因此对申请人多部门协同的管理水平以及合规能力提出了要求。

《临床试验用药品附录》第十五条：

申请人应当建立品种档案，并随产品开发进展持续更新，确保可追溯性。品种档案应当至少包括以下文件：

1. 临床试验用药品研究情况的概述，包括化学结构、理化特性、生物学特性、药理毒理特性、临床适应症及用药人群特征等；
2. 原辅料、包装材料的生产商信息；
3. 原辅料、包装材料、中间产品、原液、半成品和成品的质量标准及分析方法；
4. 处方和制备工艺；
5. 中间控制方法；
6. 历次成品标签；
7. 历次临床试验方案与随机编码（如适用）；
8. 与受托方相关的质量协议（如适用）；
9. 稳定性数据；
10. 贮存与运输条件；
11. 关键批次的批生产记录、检验报告；
12. 对照药品的说明书（如适用）；
13. 对于中药的临床试验

验用药品还需包括所用药材基原、药用部位、产地、采收期、炮制加工方法、检验标准等；14. 对于生物制品的临床试验用药品，应当包括生产和检定用菌（毒）种和细胞系/株的相关信息；菌（毒）种种子批及细胞库系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

（三）新增临床试验药品的批内均一性、批间一致性要求

《临床试验用药品附录》作出了对于临床试验用药品制备质量在同一批次内以及批次间质量均一性和一致性的要求，以及完善了同一临床试验用药品在不同企业制备时候可比性研究的要求。在此之前，GMP 以及 GCP 亦未对临床试验用药品质量均一性和一致性以及可比性研究作出要求。

根据《临床试验用药品附录》，在批准放行前，放行责任人应当对每批临床试验用药品进行质量评价，包括批记录、质量标准、处方、制备工艺、检验记录等。上述同一批次内以及批次间质量均一性和一致性的要求以及就不同企业制备时候可比性研究的要求，申请人应作为放行前质量评价的内容，制作相应的报告并留档，以备主管部门检查。

《临床试验用药品附录》第二十二条、二十三条：

临床试验用药品制备应当能够确保同一批次产品的质量均一性。在确定处方和制备工艺后，应当确保临床试验用药品批间的质量一致性。

同一临床试验用药品在不同的企业进行制备时，应当开展不同场地之间的工艺和质量的可比性研究。

国家药监局组织核查中心总结既往有关工作实践，参考相关国际做法，以 GMP 基本要求为基础，体现了临床试验阶段的特殊性，旨在最大限度降低制备环节引入的风险，确保临床试验用药品质量，保障受试者的安全。从临床试验药

品申请人角度，进一步规范并指导临床试验用药品制备，使得申请人有规可依，有据可查。

注释：

[1]《药品注册管理办法（试行）》（国家药品监督管理局令第 35 号）第三十二条

[2]《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 17 号）第三十一条

[3]《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 28 号）第三十五条

[4]《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）第二十五条

[5]《药物临床试验质量管理规范》（国家药监局、国家卫生健康委公告 2020 年第 57 号）第八条

[6]2010 年《药品生产质量管理规范》（卫生部令第 79 号）第二十五条规定，质量授权人应当至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，从事过药品生产过程控制和质量检验工作。质量授权人应当具有必要的专业理论知识，并经过与产品放行有关的培训，方能独立履行其职责。

MAH 监督检查过程中需关注的合规要点——浅析《药品上市许可持有人检查要点（征求意见稿）》

钟月萍 黄晓琳 陈奕搏 洪旭

自 2019 年 12 月 1 日新《药品管理法》正式生效以来，药品上市许可持有人制度（“MAH 制度”）已实施两年有余，期间《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》等诸多配套措施亦相应落地。药品上市许可持有人（“MAH”）在药品全生命周期过程中的责任义务可散见于前述配套措施。药品监督管理部门有权对 MAH 的合规性进行监督检查，但此前尚未有一部指导性文件系统总结药品监督管理部门对境内 MAH 进行监督检查的检查内容。2022 年 3 月 28 日，国家药监局综合司发布了《药品上市许可持有人检查要点（征求意见稿）》（“《检查要点》”），旨在规范对 MAH 的监督检查工作，同时也侧面为 MAH 指明了需重点关注的合规要点。

一、背景介绍

（一）背景

MAH 制度的核心在于 MAH 需对药品的全生命周期承担责任。为确保这一核心要义的落实，监督 MAH 依法履行药品全生命周期的质量管理责任，就必须严格规范对 MAH 的监督检查工作。《药品管理法》、《药品生产监督管理办法》、《药品生产质量管理规范》等法律法规赋予了药品监督管理部门对 MAH 开展监督检查的权力。为进一步明确和规范监督检查工作的内容，国家药监局特组织起草了《检查要点》。

MAH 制度的核心要义即是药品注册证书的持有主体与药品生产主体可以分离，但 MAH 依然要对药品的全生命周期负责。为此，《检查要点》在开篇即明确了适用范围为委托第三方生产的 MAH，旨在对委托生产过程中，MAH 需履行

的义务进行了总结归纳，同时也帮助 MAH 更好地进行合规性自查。

值得提示的是，我们理解《检查要点》作为监督检查工作的指导性文件，仅列举出了对 MAH 进行监督检查过程中需关注的 50 个重要方面，而非面面俱到。因此，无论是委托第三方生产、经营药品的 MAH，还是自行生产、经营的 MAH，在按照或参照《检查要点》进行合规性自查的同时，也应当履行《药品管理法》、《药品生产监督管理办法》、GMP、GSP 等相关法律法规项下的义务和责任。

（二）与其他法律、法规、规章及规范的关系

在内容上，《检查要点》综合了《药品管理法》、《药品生产监督管理办法》、《药品注册管理办法》等法律法规中有关 MAH 的核心义务，如 MAH 应当建立药品质量保证体系、药品上市放行规程、药品追溯制度等。《检查要点》还在部分 MAH 制度出台前已生效规范的基础上针对 MAH 制度的特点进行了衔接和补充，例如，现行《药品生产质量管理规范（2010）》（“GMP”）和《药品经营质量管理规定（2016 修正）》（“GSP”）产生于 MAH 制度施行前，未系统性地涵盖 MAH 制度委托生产关系下关于药品生产管理、质量控制、产品召回等环节的权责分配等相关内容。《检查要点》的产生，可以将 GMP、GSP 与 MAH 制度进行衔接，补充和完善了原有制度在 MAH 制度框架下的适用性。

（三）适用范围

《检查要点》适用于对委托生产药品的境内 MAH 的监督检查。对于境内自行生产药品的

MAH，依照法律、法规、规章及规范的要求，同时参照《检查要点》有关要求开展监督检查。因此，无论是委托生产药品，或是自行生产药品的 MAH，均需要熟悉《检查要点》的内容。

二、检查内容

《检查要点》将检查内容划分为十大类型，分别为：总体要求、机构与人员、生产管理、物料管理、质量控制和质量保证、文件与记录管理、销售管理、药品上市后研究及风险管理、疫苗上市许可持有人以及其他，然后分别在每一类型项下，罗列了具体检查要点，合计 50 个小要点。

（一）总体要求

为充分体现和强调 MAH 在药品全生命周期的质量管理责任，《检查要点》对 MAH 提出了 5 大总体性要求，分别如下：

MAH 总体要求：MAH 应当建立覆盖药品全生命周期的质量保证体系，并对药品全生命周期的安全性、有效性、质量可控性负责。

上市放行要求：MAH 负责药品的上市放行，应当建立药品上市放行管理规程，审核受托生产企业制定的产品出厂放行规程，明确产品的上市放行标准，对受托生产企业出厂放行的药品以及药品生产记录、检验记录、偏差调查等进行审核，符合有关规定的，应按《药品管理法》第 33 条及第 47 条规定经质量授权人签字后方可放行上市。

委托生产管理要求：MAH 应当与受托生产企业签订委托合同和质量协议，落实《药品管理法》和 GMP 等规定的各项义务和要求。

追溯管理要求：MAH 应当建立药品追溯体系，落实药品追溯制度，按照规定提供追溯信息；在销售药品时，MAH 应向下游企业或者医疗机构提供相关追溯信息，实现药品全过程可追溯。

药物警戒要求：MAH 应当建立并完善药物警戒体系，规范开展药物警戒活动。MAH 委托第三方机构开展药物警戒活动的，应当对受托方

的药物警戒能力进行审核，确保落实《药物警戒质量管理规范》及相关法规要求。

（二）机构和人员

与《药品管理法》第 31 条、GMP 第三章“机构与人员”以及相关法律法规相照应，《检查要点》对 MAH 的机构和人员的关键要点进行了提炼，共分为如下三点：（1）应当有清晰的管理部门和管理人员，质量管理部门应当独立设置，且不得将其职责委托给其他部门；（2）所有关键人员应当为企业全职人员，且符合法律法规的要求；（3）各部门的岗位应当可以覆盖 MAH 应当履行的义务，且部门和人员应当接受必要的培训。

（三）生产管理

就有关“生产管理”的内容，现行 GMP 在第二章以及第九章等章节中对生产企业提出了一系列详细的要求。但现行有效的 GMP 生效于 2010 年，早于 2019 年药品上市持有人制度出台之日，因此 GMP 尚未基于 MAH 的制度框架，对 MAH 与受托企业之间的权责分配进行系统性的规定。基于此，《检查要点》结合《药品管理法》、《药品生产监督办法》、GMP、《药品委托生产质量协议指南（2020 年版）》（“《协议指南》”）以及其他法规或指导性文件，对委托生产环节中的作为委托方的 MAH 提出了如下要求：

在生产过程方面，MAH 应当（1）确保受托企业的设施设备满足生产工艺和质量标准的要求；（2）确保受托企业有能力按照注册工艺稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品；（3）对受托生产企业的药品工艺验证、持续工艺确认等活动进行审核，确保产品的生产工艺和质量处于受控状态；（4）基于风险制定受托生产企业现场审核周期，定期对受托生产企业进行审核；以及（5）审核并确保质量文件确保符合要求。

在产品信息规则方面，MAH 应当制定或者确认受托生产企业关于生产药品的产品批号、生

产日期、有效期的编制及管理规则，与质量协议或者受托生产企业质量管理体系文件要求一致；并且 MAH 应当规定药品说明书和标签的印刷、验收、使用和处理流程。

在储存方面，MAH 应当审核委托生产药品的储存是否符合产品储存条件的要求，并应定期审核受托生产企业的储存管理情况，确保在储存过程中防止混淆、差错、污染和交叉污染的措施安全有效。

在返工和回收方面，MAH 应当确认受托生产企业的生产药品的返工和回收的管理程序，对受托产品的返工和回收进行书面批准。

（四）物料管理

在物料管理方面，《检查要点》主要借鉴了《协议指南》就有关物料方面的相关内容，如“物料供应商”、“物料验收”、“储存运输责任”，并在《协议指南》的基础上进行了完善。《检查要点》要求 MAH 在物料管理方面履行以下义务：

（1）MAH 应当将合格供应商目录提供给受托生产企业，经受托生产企业审核后，纳入受托生产企业合格供应商目录；MAH 应当对物料供应商进行审核和管理，定期对供应商进行质量体系进行评估，对关键物料供应商进行现场审核；（2）MAH 应当与受托企业通过协议明确物料的质量标准以及在生产、运输等环节上的责任方。

另外，《协议指南》明确要求 MAH 应当对委托生产的全过程进行指导和监督，MAH 系为药品质量安全的责任主体，因此《检查要点》结合《协议指南》和 GMP 要求，同样要求 MAH 对委托生产药品的剩余物料也负有管理义务。

（五）质量控制和质量保证

与物料管理部分的内容相似，《协议指南》对质量控制和质量保证给出了指导性的意见，《检查要点》在《协议指南》的基础上对相关内容进行了细化和完善，并形成以下检查要点：（1）MAH 应当对受托生产企业的质量管理体系运行情况进行定期审核；（2）明确和区分 MAH 自

行检验、委托受托企业检验以及委托第三方检验的要求；（3）MAH 应当审核确认并批准需要进行检验方法转移或确认的方案和报告；（4）MAH 应当明确药品留样和持续稳定性考察的内容；（5）MAH 应当审核受托生产企业出厂放行的产品的批生产记录、批包装记录、检验报告书和偏差处理等相关记录，符合上市放行标准的，经质量授权人批准后予以上市放行；（6）MAH 应当建立偏差管理制度、纠正预防措施管理制度；（7）MAH 应当每年进行自检，评估对委托生产药品质量保证措施的有效性，提出必要的纠正和预防措施；（8）MAH 应当每年按照品种开展产品质量回顾分析、记录，应当要求受托生产企业提供全面、真实的数据，分析应当科学、客观。

（六）文件与记录管理

现行 GMP 第八章及《协议指南》第四条对 MAH、药品生产企业及经营企业的文件与记录管理进行了详细规定，在此基础上，《检查要点》对 MAH 提出了相应要求。一方面，MAH 应建立起完善且能够与受托企业的质量管理体系文件有效衔接的文件与记录管理制度，以确保药品全生命周期的文件与记录真实、有效、可靠、可追溯；同时，MAH 作为药品全生命周期的责任主体，应通过签署质量协议、委托协议等方式，明确受托企业对相关文件与记录的管理义务，并向该等受托企业提供必要支持，以促使其满足相关管理制度。

（七）销售及召回管理

《药品管理法》第三十四条及三十五条规定，MAH 可以委托具备相应资质的第三方销售、储存或运输药品。且 GSP 第十节至第十三节等对企业药品存储与养护、销售、出库及运输与配送的全流程提出了详细的合规要求。基于此，《检查要点》要求 MAH 应当对受托经营、储存或运输的第三方企业进行评估，与该等第三方受托企业签署相应的委托协议及/或质量协议，并对第

三方企业的销售、存储或运输进行监督，以确保第三方受托企业满足 GSP 等相关要求。

同时《药品管理法》第八十二条还规定，药品存在质量问题或者其他安全隐患的，MAH 应当立即停止销售药品，通知相关经营企业和医疗机构停止销售和使用药品，并负责召回已销售的药品。对此，《药品管理法》要求 MAH 制定召回管理程序，在药品需要召回时，MAH 负责召回工作，有关第三方受托企业应当配合。

（八）药品上市后研究及风险管理

根据《药品管理法》的规定，MAH 负有上市后管理义务。基于此，《检查要点》进一步细化了 MAH 在上市后的管理义务：

针对生产、经营过程，若委托生产药品涉及的关键设备、工艺、供应商等发生变更，MAH 应当负责办理变更相关手续；药品注册证有效期届满的，MAH 应当按期履行药品再注册手续。

针对风险管理与上市后研究，MAH 应当制定药品上市后风险管理计划，开展药品安全性和有效性研究；如药品注册证书及其附件中载明要求 MAH 在药品上市后开展相关研究工作或药品附条件批准上市的，MAH 应当按照要求完成相关研究工作并提交材料。

为防范安全事件的发生，MAH 应当建立药品安全事件处置方案并会同受托生产企业组织开展培训和演练。委托生产药品是无菌药品等高风险药品或集采中选药品等重点品种的，应当每年开展一次应急演练。

为确保委托生产期间所有涉及委托生产药品质量的信息得到及时、充分的共享和研判，MAH 应当建立与受托方之间的全面沟通机制，包括明确相互沟通的信息种类、沟通方式和时限。

（九）疫苗上市许可持有人

疫苗作为一种特殊的药品，在适用《药品管理法》的同时，还应适用《疫苗管理法》等法律、法规的特别规定；类似地，除一般 MAH 的检查要点的之外，《检查要点》也结合《疫苗管理法》

等法律、法规针对疫苗上市许可持有人（“疫苗 MAH”）设置了明确了一系列 MAH 需履行的义务作为专门的检查要点：疫苗 MAH 应当设立专门机构负责疫苗风险控制、疫苗 MAH 应当购买疫苗责任强制保险等。

值得注意的是，疫苗 MAH 经国务院药品监督管理部门批准委托生产的，疫苗 MAH 自身也应当保持生产活动，不得停产；疫苗 MAH 停止疫苗生产的，疫苗 MAH 应当及时向药品监督管理部门报告。

（十）其他要点

除前述板块之外，《检查要点》的最后部分补充了关于 MAH 履行短缺药品停产报告义务、年度报告义务，及承担赔偿责任的检查要点，具体如下：

短缺药品停产报告：对列入国家短缺药品清单的药品，MAH 应当建立短缺药品停产报告制度，并在计划停产实施六个月前或非预期停产后三日内向药品监督管理部门报告。

年度报告：MAH 应当建立年度报告制度，每年向省级药品监督管理部门（疫苗 MAH 则向国家药品监督管理局）报告药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况。

赔偿责任：MAH 应当具备法律要求的责任赔偿能力，建立责任赔偿的相关管理程序和制度，实行赔偿首负责制。“首负责制”是指患者因药品质量问题受到损害的，受害人可以根据《药品管理法》第 144 条之规定，向 MAH、受托生产企业请求赔偿，也可以向药品经营企业、医疗机构请求赔偿，前述被追偿主体接到受害人赔偿请求的，应当实行首负责制，先行赔付；先行赔付后，可以依法追偿。

三、结语

纵观《检查要点》全文，《检查要点》的十大类型、50 个要点贯彻了《药品管理法》第 30 条第 2 款规定的 MAH 对药品全生命周期负责的

原则和精神，对 MAH 的核心义务进行了归纳和完善，建议委托生产的医药企业持续关注本次

《检查要点》征求意见稿相关的后续动态，并参照该等要点进一步完善委托生产的合规性。

浅析药品上市后临床研究的法律合规关注点

蒋平 常克非

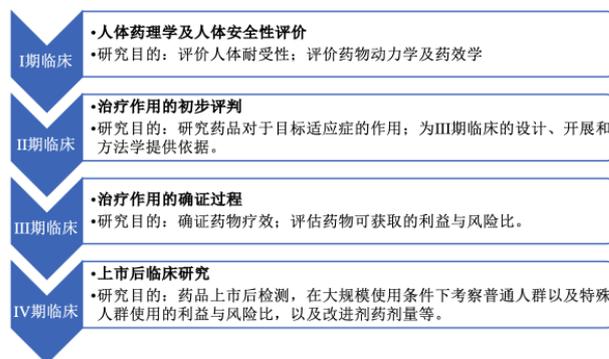
随着《药品管理法》[1]、《药品注册管理办法》[2]、《药品生产监督管理办法》[3]、《药品上市后变更管理办法》[4]、《药品年度报告管理规定》[5]、《药物警戒检查指导原则》[6]等监管法规的陆续出台,标志着我国已逐步建立了药品研发、注册、生产、上市后监管的全生命周期管理模式。药品在获得上市许可批准后进行的临床研究是药品全生命周期管理中不可或缺的一环。由医药企业以及研究者发起的上市后临床研究,弥补了药品在前期临床试验中受样本数量和范围限制的不足,扩大了药物安全性和有效性研究的范围,补充并完善了在实际临床真实环境下的临床研究数据,指导医务工作者和患者进一步合理用药。本文旨在从药品上市后研究的概念、体系、监管以及合规关注点出发,进行相关政策规定的梳理和探讨。

一、药品上市后临床研究的概念介绍

(一) 药品上市后临床研究

临床试验,指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验,意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。[7]

药物临床试验一般分为 I 期临床试验、II 期临床试验、III 期临床试验、IV 期临床试验以及生物等效性试验。根据药物特点和研究目的,研究内容包括临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验和上市后研究。[8]各期临床试验简要的区别如下:



(二) 药品上市后临床试验的主体

药品临床试验按照发起主体进行区分,可以分为医药企业发起的药物临床试验(Industry-Sponsored Clinical Trial, “IST”)和研究者发起的临床试验(Investigator-Initiated Clinical Trial),由于 IST 需要准备大量临床前资料、试验药物的制备、大量临床试验的组织协调以及质量管理工作,研究者通常无法独自承担,故药品上市前的临床试验一般由医药企业发起,研究者负责临床试验的操作等具体部分。

根据我国《药品管理法》以及《药品注册管理办法》的相关规定[9],药品上市许可持有人(“许可持有人”)是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等(一般为医药企业),对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担责任。

(三) 药品上市后临床研究的必要性

虽然谈到临床试验,普遍印象中更多的是 I 至 III 期药品上市前临床试验。作为药品进入市场的最后门槛,无论是医药企业创造利润价值的诉求,还是研究者从实验中获得研究数据的目的,一款药品的上市前研究总是聚光灯下的“天之骄子”,获得了更丰富的资源和更多的支持,但药

品上市后的临床研究同样承载着更多、更重要的价值。

1. 更全面地了解药品特性

在 I 至 III 期药品上市前临床试验中，临床试验的受试者通常经过严格筛选和精密的控制，在特定范围以及特定病患群体内进行药品的临床试验以及药品评价，临床试验的最低病例数从 I 期临床的 20 到 30 例，到 III 期临床的 300 例，相应非临床以及临床数据也是根据上述基础进行平衡和决策的结果。但 IV 期临床试验的最低病例数为 2,000 例，远高于前三期临床试验的数量。许可持有人对数以千计的病例研究数据进行收集和分析，有助于进一步发现因病例数较低而掩盖的药品特性，在大规模使用条件下考察普通人群以及特殊人群使用的利益与风险比，并改进剂药剂量等。

2. 持续监测药品不良反应

药品上市后的临床研究作为许可持有人取得药品注册证书后进一步延续临床研究和完善药品质量的手段，经过将药品广泛使用在普通人群和特殊人群，考察服用药品或停药后的耐受性与不良反应，持续监测药品不良反应也是许可持有人探索药品改良和预防，提高药品安全性和有效性的措施。

3. 拓宽药品适应症

药品上市后的临床研究在拓宽既有药物的适应症和商业开发上，同样具有重要意义。经过临床试验证实后，如果药品能够用于更多的临床适应症，例如针对某种特定的肿瘤，增加药品适用的新肿瘤情况、增加某肿瘤的早期/晚期治疗方向，则可以显著拓宽该药物的商业价值；其次多方医药企业往往也会通过联合用药的方式，在对联合用药的作用机制、药代动力学、药物副作用、药物之间的相互作用等因素进行考量后，对患者的利益和风险进行有效的评估，将已经上市的药品进行针对某种特定适应症进行临床试验，以期覆盖更多的适应症，提升其商业价值。

二、药品上市后临床研究的监管体系

各国的药品监管机构都非常重视药品上市后临床研究及评价方面的监管，并出台了一系列政策和相关措施。我国《药品注册管理办法》中就规定了上市后研究、持续管理等规定，但总体来说我们在上市后临床研究方面的规定仍显薄弱。可通过借鉴学习其他国家既有的成熟经验，以此推进我国关于药品上市后临床研究的改革步伐。

（一）美国

美国食品和药品监督管理局（Food and Drug Administration, “FDA”）主要通过《1997 年食品药品管理现代化法案》（Food and Drug Administration Modernization Act of 1997）^[10]以及《2007 年食品药品管理修正案》（Food and Drug Administration Amendments Act of 2007）^[11]为美国药品上市后的安全性监察和研究提供法律依据，规定上市后临床研究分为两种类型，上市后要求（postmarketing requirements, “PMRs”）以及上市后承诺（postmarketing commitments, “PMCs”）。PMRs 是按照法律要求必须完成的上市后研究/临床试验工作，PMCs 是药品注册申请人与 FDA 通过协议作为依托协商承诺完成的工作，而非根据法律的要求^[12]。

PMRs 进一步可分成上市后研究（Study）和临床试验（Clinical Trial），此处临床试验是指任何在临床试验中申办者或研究者应确定方法将药品或治疗方法分配给每一位受试者的前瞻性研究；研究是指除此之外的所有调查，例如上述临床试验所规定之外的人体受试者的调查（如观察性流行病学研究）以及非临床调查（如动物实验以及实验室研究）等。

有关于需要进行 PMRs 的判断标准，《2007 年食品药品管理修正案》有着明确的规定，通过授权 FDA 在新药许可时或许可后发现新的安全性信息的情况下，并且通过目前的药物警戒系统不能满足评估需求的，可要求实施上市后研究或临床试验。所谓“新安全性信息”包括：1）严重风险数据；2）与药物使用有关的非预期严重

风险信息；3) 已知的严重风险；4) 许可后了解到更多关于其发生频率或严重性的信息。FDA 认为发现新的安全性信息时，可要求申请人开展上市后研究或者新的临床试验，进一步确保公众用药安全。

FDA 根据上述规定，在监管工作中一方面在药品上市前，与申请人协商确定上市后研究内容，制订研究草案，另一方面在药品上市后，监督申请人按照既定计划提交研究报告并进行审核。

（二）欧盟

欧盟对于药品上市后有效性研究的规定主要见于欧盟委员会、欧洲药品管理局（European Medicines Agency, “EMA”）以及各成员国药品主管部门的法律法规及操作指引中。

EMA 在发生下述原则性情况时，有权要求许可持有人进行上市后有效性研究：a) 药品获得上市许可时，已发现存在尚无法确定的问题并且该问题只能在药品上市后，通过有效性研究获得数据并加以完善；b) 药品获得上市许可后，以往的药品有效性评估数据需要进行重大修订的情况。

为了更好的贴合监管的实际情况，只有发生以下单独或多种情况时，监管部门有权要求进行上市后有效性研究：a) 基于替代终点的初始疗效评估；b) 联合用药；c) 药物产品在某些亚群中的功效的不确定性，在上市许可之前无法解决，需要进一步的临床证据；d) 长期用药可能导致缺乏疗效；e) 临床试验中证明的药物的益处受到在现实条件下使用该药品的显著影响；f) 对疾病护理标准或药品药理学的理解发生变化，需要对其功效提供额外证据；g) 新的具体和客观的科学因素，这些因素可能构成认定以前的功效评估可能必须作重大修订的基础。[13]

（三）中国

我国在药品上市后临床研究的规定主要见于《药品管理法》、《药品注册管理办法》以及

有关药品生产监督、药品上市后变更、药品年度报告管理规定等相关法律法规中，从监管主体的角度看，我国对于已上市药品的临床研究和再评价经历了从药品监督管理部门主导到药品上市许可持有人自主报告并担责的过程。

1. 药品监督管理部门主导

我国在 2001 年发布的《药品管理法》（主席令[2001]第 45 号）中首次出现了“对已批准生产的药品进行再评价”的表述，但仍属于较为原则性的规定，并无具体实施细则或操作指南，虽然 2015 年对该部《药品管理法》进行了修订，但仍保留了药品监督管理部门主导的原则。尤其是根据上述规定，针对已上市的药品进行再评价的实施主体应为国务院药品监督管理部门，意味着此时主导再评价的主动权掌握在药品监管部门手里，已上市的药品的再评价实质上仍为行政上的管理措施，尚未体现市场化特征。

《药品管理法》（主席令[2001]第 45 号）第三十三条 国务院药品监督管理部门组织药学、医学和其他技术人员，对新药进行审评，对已经批准生产的药品进行再评价。

2. 药品上市许可持有人自主报告

为进一步深化药品领域改革，继中共中央办公厅、国务院办公厅 2017 年发布《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》并首次提出药品上市许可持有人制度后，《药品管理法》也于 2019 年进行了相应修订，明确了药品上市许可持有人为药品上市后研究的最终责任人，并且要求其对于已上市药品的安全性、有效性和质量可控性主动开展上市后评价，仅在必要时，国务院药品监督管理部门有权责令药品上市许可持有人开展或直接组织开展。

药品上市许可持有人进行的上市后的临床研究为已上市药品的再评价提供了基础数据和评价依据，通过规范的药品研究方法和操作规范，结合真实世界的药物数据进行研究，从许可持有人主动进行药品管理方面、药品临床使用的现实

需求方面以及医药企业进行药品市场开发和深挖药品利润价值方面满足了许可持有人的多重价值需求，促进药品上市后研究和再评价的深入、自主、积极发展。

《药品管理法》（中华人民共和国主席令第三十号）第八十三条 药品上市许可持有人应当对已上市药品的安全性、有效性和质量可控性定期开展上市后评价。必要时，国务院药品监督管理部门可以责令药品上市许可持有人开展上市后评价或者直接组织开展上市后评价。

三、药品上市后临床研究的法律合规关注点

（一）对上市后临床研究持续承担责任

一款新药在获得了药品注册证书后并不意味着许可持有人质量管理的结束，药品上市后许可持有人仍需承担上市后监管的全生命周期中各类责任。包括药品上市后安全性研究及检测、有效性方面或新适应症等补充临床研究、有关药品用法用量的临床研究、针对其他规格的生物等效性研究、药学或工艺稳定性研究等。

根据《药品管理法》的规定，许可持有人对包括药品上市后研究在内的非临床研究、临床试验、生产经营以及不良反应监测及报告与处理等承担责任。

根据《药品注册管理办法》的规定，许可持有人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。药品批准上市后，许可持有人应当持续开展药品安全性和有效性研究，根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请，不断更新完善说明书和标签。

（二）附条件上市药品的临床研究

针对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的药品、公共卫生方面急需的药品以及应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或其他疫苗，《药品管理法》以及《药品注册管理办法》均规

定了附条件批准药品上市制度，此时许可持有人应按照规定进行上市后临床研究。

对附条件批准的药品，药品上市许可持有人应当采取相应风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成相关研究，以补充申请方式申报。根据《药品管理法》的规定，未按照规定开展药品上市后研究或者上市后评价的，监管部门有权责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处十万元以上五十万元以下的罚款。逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，监管部门将依法处理，直至注销药品注册证书。

（三）年度报告制度

根据《药品管理法》以及《药品生产监督管理办法》的规定，许可持有人应当建立年度报告制度，每年将药品包括上市后研究在内的生产销售、风险管理等情况按照规定向省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告。药品年度报告制度是《药品管理法》提出的一项新制度，监管部门通过规范许可持有人的年度报告行为，落实全过程质量管理主体责任。

2022年4月11日，国家药品监督管理局制定了《药品年度报告管理规定》和《药品年度报告模板》，并同步开启了全程网办通道[14]，保障药品年度报告制度的落地。根据《药品年度报告管理规定》，许可持有人就药品上市后研究应履行如下义务：

1. 许可持有人应当在年度报告产品部分“上市后研究及变更管理情况”模块中，于每年4月30日前通过药品年度报告系统进行报告；
2. 上市后研究及变更管理情况应当包括：
 - a) 按照药品批准证明文件和药品监督管理部门要求开展的上市后研究情况；
 - b) 药品上市后变更中的已批准审批类变更、备案类变更和报告类变更情况；
 - c) 生产中药饮片用中药材质量审核评估情况，以及炮制或者生产工艺变更验证情况；
 - d) 其他需要报告的情况。

根据《药品年度报告管理规定》和《药品管理法》的规定，未按照规定提交年度报告的，监管部门有权责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处十万元以上五十万元以下的罚款。除了明确的行政处罚外，还将可能会对信用记录造成不良影响，许可持有人不按规定进行年度报告的，可能将被纳入由国务院药品监督管理部门统一公布的药品安全信用档案。如果许可持有人存在不良信用记录或遭受过行政处罚的，将会导致其在面临政府机关、国企或事业单位等医药行业的招标时，无法满足招标人要求投标人需不存在不良信用记录或行政处罚的要求，这将严重影响许可持有人的商业竞争力。

（四）药物警戒制度

药物警戒（或称为药物不良反应监测）工作是贯穿药品全生命周期的重要环节，并且相较于上市前临床阶段的药物警戒，上市后的药物警戒工作更加重要且艰巨。在我国发布的《关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告》、《国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》、《药物警戒检查指导原则》等药物警戒相关法律法规中，均对药品上市后临床研究工作作出了规定和要求。

许可持有人就药品上市后研究相关的药物警戒应履行如下义务：

1. 许可持有人应主动开展上市后研究，持续评估药品的风险与获益；主动开展上市后研究，暂停药品生产、销售、使用或者召回等风险控制措施；对评估后认为风险大于获益的品种，应当主动申请注销药品批准证明文件；

2. 由企业发起的上市后研究（包括在境外开展的研究）或有组织的数据收集项目中发现的个例不良反应均应按报告要求报告，如临床试验、非干预性流行病学研究、药品重点监测、患者支持项目、市场调研或其他市场推广项目等；

3. 上市后研究或项目中发现的不良反应，原则上应由持有人向监管部门报告，但许可持有人

不得以任何理由和手段干涉研究或项目合作单位的报告行为；

4. 对于来自上市后研究或有组织的数据收集项目中的不良反应，经报告者或持有人判断与药品存在可能的因果关系，应该向监管部门报告；

5. 未按规定或药品监督管理部门要求开展药品上市后安全性研究、制定并实施药物警戒计划，且未提供说明情况的，将作为监管部门对许可持有人有因检查（即可能存在的具体问题或者投诉举报等开展的针对性检查）的重点考虑因素。

若许可持有人存在就药品不良反应报告隐瞒不报、逾期未报告、提供虚假报告等情况，且相关不良反应通过其他途径报告并经规定的程序核实的，将面临由省级药品监督管理部门依法采取的警告、罚款等措施；隐瞒不报、逾期未报告造成严重人身伤害、死亡或者造成恶劣影响的，将责令暂停相关产品销售，直至依法撤销药品批准证明文件。

四、结语

药品上市后临床研究越来越受到行业重视，药品上市后所开展的商业化项目和临床研究管理情况也日趋复杂。随着药品上市许可持有人制度的持续推进，药品上市后临床研究的主体合规责任已然清晰。《药品管理法》和《药品注册管理办法》之后其他配套法律法规频出，并且紧密衔接，组成了整体全面的监管体系。同时，督促着许可持有人和从业者进一步关注政策法规，加强风险合规意识。

注释：

[1]《药品管理法》（中华人民共和国主席令第31号），2019年12月1日起生效。

[2]《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号），2020年7月1日起生效。

[3]《药品生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第28号），2020年7月1日起生效。

[4]《药品上市后变更管理办法（试行）》（国家药品监督管理局公告 2021 年第 8 号），2021 年 1 月 12 日起生效。

[5]《药品年度报告管理规定》（国药监药管[2022]16 号），2022 年 4 月 11 日起生效。

[6]《药物警戒检查指导原则》（国药监药管[2022]17 号），2022 年 4 月 11 日起生效。

[7]《国家药监局、国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告》（国家药监局、国家卫生健康委公告 2020 年第 57 号）。

[8]《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）第二十一条。

[9]参见《药品管理法》（中华人民共和国主席令 第 31 号）第三十条、《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）第三条。

[10]<https://www.congress.gov/105/plaws/publ115/PLAW-105publ115.pdf>。

[11]<https://crsreports.congress.gov/product/pdf/RL/RL34465/9>。

[12]<https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/355>。

[13]<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0357>。

[14]企业申报端网址：<https://zfwf.nmpa.gov.cn>。

《药物警戒检查指导原则》亮点简析

李筠怡 范渊

药物警戒制度由 2019 年 8 月颁布的《中华人民共和国药品管理法》（以下简称“《药品管理法》”）首次从国家立法角度予以确立。国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）于 2021 年 5 月 7 日发布了《药物警戒质量管理规范》（以下简称“GVP”），GVP 自 2021 年 12 月 1 日起正式施行，是《药品管理法》修订后首个关于药物警戒的配套文件。

2022 年 4 月 15 日，国家药监局发布《药物警戒检查指导原则》（以下简称“《指导原则》”），以落实《药品管理法》和《中华人民共和国疫苗管理法》有关建立药物警戒制度的要求，并指导药品监督管理部门科学规范开展药物警戒检查工作。《指导原则》自发布之日起施行，原国家食品药品监管总局于 2015 年 7 月 2 日印发的《食品药品监管总局关于印发药品不良反应报告和监测检查指南（试行）的通知》（食药监药化监[2015]78 号）同时废止。

《指导原则》制定的法律依据包括 GVP、《疫苗管理法》和国家药监局于 2021 年 5 月 24 日发布的《药品检查管理办法（试行）》（以下简称“《药品检查办法》”）等规定，内容涵盖检查重点考虑因素、检查方式、检查要点等，将药物警戒检查中发现的缺陷分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷三类，并将具体 100 项检查项目、检查方法和内容、所依据的 GVP 法条序号等列示于其附件（以下简称“药物警戒检查要点”）。

本文将选取《指导原则》中的亮点内容，结合其他药物警戒相关法律法规进行简析。

一、药物警戒责任主体和适用范围

根据 GVP 定义，药物警戒活动是指对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制的活动。

《药品管理法》已明确药物警戒责任主体，其在第三章规定药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）对药品的不良反应监测及报告与处理等承担责任，也在第十一章规定了持有人“未按照规定开展药品不良反应监测或者报告疑似药品不良反应”以及“责令其召回后，拒不召回”的相关罚则，明确了持有人的药物警戒法律责任。GVP 进一步明确其适用范围包括持有人和获准开展药物临床试验的药品注册申请人（以下简称“申办者”），并在第八章单独规定“临床试验期间药物警戒”，以覆盖临床试验和产品上市后两个阶段的药物警戒活动，体现了药品全生命周期管理的理念。

《指导原则》开篇即强调旨在督促持有人落实药物警戒主体责任，明确其适用于省级及以上药品监督管理部门对持有人自行开展及其委托开展的药物警戒活动进行的检查工作，即上市后的常规检查和有因检查。就药品上市前的临床试验阶段，《指导原则》亦规定临床试验申办者应结合药物安全性特性和临床试验安全信息报告及风险评估开展药物警戒检查，具体实施可参照《指导原则》。但需要注意的是，《指导原则》后附的药物警戒检查要点是围绕药品上市后检查缺陷，并没有包括临床试验阶段的药物警戒内容。

二、检查重点考虑因素和检查方式

《指导原则》规定了常规检查和有因检查的重点考虑因素，具体如下：

（一）常规检查

根据《药品检查办法》，常规检查是根据年度检查计划对持有人等单位遵守有关法律、法规、规章，执行相关质量管理规范以及有关标准情况开展的监督检查。

《指导原则》规定了常规检查的 14 项重点考虑因素，包括药品特征、持有人特征和其他情况三个方面。其中，（1）药品特征包括药品的安全性特性；创新药、改良型新药以及针对儿童、孕产妇等特殊群体使用的药品（相较国家药监局于 2021 年 12 月 1 日发布的《药物警戒检查指导原则（征求意见稿）》为新增内容）；批准上市时有附加安全性条件的药品等 6 项；（2）持有人特征则包括如首次在中国境内获得药品注册证书的持有人、未接受过药物警戒检查的持有人、企业发生并购、组织结构变更等导致药物警戒体系发生重大变化或对药物警戒组织结构有重大影响的持有人、委托开展药物警戒活动的持有人等 6 项。因此，对于新建药物警戒体系的持有人、发生并购事件导致药物警戒体系变更的企业或涉及委托第三方开展药物警戒工作的持有人将成为重点检查对象。

（二）有因检查

根据《药品检查办法》，有因检查是对持有人等单位可能存在的具体问题或者投诉举报等开展的针对性检查。

《指导原则》规定了有因检查的 8 项重点考虑因素，例如对疑似药品不良反应信息迟报、瞒报、漏报，报告质量差的；未按规定或药品监管部门要求开展药品上市后安全性研究、制定并实施药物警戒计划，且未提供说明的；未按药品监督管理部门要求提供药物警戒相关资料或提供的资料不符合要求等。

检查方式除了现场检查（即到持有人开展关键药物警戒活动的场所，或受托开展药物警戒活动的场所）外，新增了远程检查，包括采用视频、电话等方式开展检查，以应对目前电子化监管的趋势。

三、药物警戒的检查项目及评定标准

药物警戒检查要点分为五个部分 100 条检查项目，与 GVP 的条款相对应。药物警戒检查发现的缺陷分为三级：严重缺陷（12 项，在药物警戒检查要点中以“**”标示）、主要缺陷（40 项，在药物警戒检查要点中以“*”标示）和一般缺陷（48 项），对应的检查评定标准、结论及相应处理措施如下：

序号	评定标准			综合评定结论	药品监督管理部门的相应处理措施 ^[1]
	严重缺陷项数量	主要缺陷项数量	一般缺陷项数量		
1.	1 项及以上	/	/	不符合要求	<ul style="list-style-type: none"> 采取暂停生产、销售、使用、进口等风险控制措施，消除安全隐患 按照《药品管理法》第一百二十六条^[2]等规定处理 将现场检查报告等资料归档保存
2.	未发现	10 项及以上	/		
3.	未发现	0~9 项	总缺陷项 25 项及以上		
4.	未发现	未发现	0~9 项	符合要求	<ul style="list-style-type: none"> 将现场检查报告等资料归档保存
5.	其他情形			基本符合要求	<ul style="list-style-type: none"> 按照《药品管理法》第九十九条^[3]之规定采取相应的行政处理和风险控制措施 将现场检查报告等资料归档保存

以下就药物警戒检查要点中的部分严重缺陷项目和重点内容进行简述：

（一）建立药物警戒体系

药物警戒体系的建立是开展药物警戒工作的核心之一，也是开展药物警戒活动的前提和基础，涵盖了机构、人员、制度、资源等要素。相比较《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》中“设立专门机构，配备专职人员”等规定，《指导原则》和 GVP 关于建立药物警戒体系的规定更加详细具体，以给予持有人精准化的指导。

就组织机构和人员，GVP 要求持有人应当建立药品安全委员会，负责重大风险研判、重大或紧急药品事件处置、风险控制决策、审核药物警戒计划以及其他与药物警戒有关的重大事项；持有人应设置专门的药物警戒部门，持有人的法定代表人或主要负责人对药物警戒活动全面负责，应当指定药物警戒负责人，配备足够数量且具有适当资质的人员，提供必要的资源并予以合理组织、协调，保证药物警戒体系的有效运行及质量目标的实现。

与此相对应，《指导原则》中将检查“持有人是否建立了药品安全委员会”、“持有人是否设置了专门的药物警戒部门”、“持有人是否指定了药物警戒负责人负责本企业药物警戒体系的运行和维护”均列为重点检查项目，如违反属于严重缺陷项目。

根据《指导原则》，监管部门在检查时会关注并查看：（1）药品安全委员会组织结构、相关制度或规程文件；（2）持有人组织机构图、药物警戒体系组织结构图；（3）药物警戒负责人聘任证明或岗位证明文件、背景和资质证明等。

就药物警戒体系主文件（PSMF 文件），国家药品不良反应监测中心已于 2022 年 2 月 25 日发布了《药物警戒体系主文件撰写指南》。《指导原则》重点关注“持有人质量管理体系中是否

包含对药物警戒体系及其活动的质量管理要求，是否对药物警戒体系及活动进行质量管理”，通过查看药物警戒体系主文件中有关质量管理、内审等内容的描述等方式进行检查。

（二）关于药物警戒委托

持有人可选择外包的模式开展药物警戒活动，与受托方开展合作，有利于药品风险管理精细化。2012 年，欧洲药品管理局发布的《药物警戒质量管理规范》对委托药物警戒进行了规范，需在委托协议明确委托活动内容，且将委托协议纳入药物警戒系统主文件。美国食品药品监督管理局制定的药物警戒检查指南亦涉及对外包情形的检查，持有人应与药物警戒受托方签订协议，约定双方职责及药品安全性数据的交换等^[4]。

我国 GVP 亦有相关规定，在持有人委托开展药物警戒相关工作的情况下，持有人是药物警戒的责任主体，相应法律责任由持有人承担。药物警戒委托管理是《指导原则》中的检查项目之一，持有人应注意：（1）持有人应考察受托方的药物警戒条件和能力，考察、遴选具备相应药物警戒条件和能力的受托方；（2）持有人与受托人应签署委托协议，持有人可参考国家药品不良反应监测中心于 2020 年 6 月发布的《药物警戒委托协议撰写指导原则（试行）》做好准备工作并签订协议。

（三）关于集团化药物警戒体系

集团公司之间药物警戒体系如何建立是企业较为关注的问题，通常存在两种工作模式：（1）集团公司之间的警戒工作联系紧密，由总部建立专门的机构并配置专业人员，共用同一套药物警戒体系，总部统一管理、指导集团内公司的监测、评估等风险管理工作；以及（2）集团公司之间的工作联系松散，由各集团公司分别建立警戒体系。上述第一种工作模式可适用于集团程度较高的集团公司，有利于集中人力和基数资源优势，整体提升和管理药物警戒工作质量。

GVP 第十六条为集团公司开展药物警戒活动作出了指导，规定集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间可签订药物警戒委托协议，也可书面约定相应职责与工作机制。其中，集团内部委托仍属于药物警戒委托管理的范畴[5]，持有人可以委托集团总公司、集团其他子公司开展药物警戒活动，但相应法律责任仍由持有人承担。

相应地，《指导原则》中规定，如果涉及集团持有人层面的药物警戒，则监管部门检查时会关注：（1）持有人提交的药物警戒体系组织结构图应反映与集团中相关单位的关系；（2）检查持有人是否存在药物警戒集团内委托的情况；如是，则检查是否签订委托协议，或在集团内书面约定相应职责与工作机制。因此，对于集团公司，尤其在中国开展业务的跨国制药公司，需注意结合公司实际情况完善警戒制度，以满足《指导原则》中的检查要点。

（四）关于持有人 ADR 信息收集

从我国现状看，药品不良反应（ADR）等信息的主要来源为医疗机构，根据国家药品不良反应监测中心近年发布的《国家药品不良反应监测年度报告》，我国药品不良反应报告数量总体呈上升趋势，报告的主要来源是医疗机构，占报告总数的八九成，而持有人的报告数量较少，2019 年至 2021 年来自持有人的报告分别占报告总数的 5.2%、3.9% 和 4.1%。因而，增强持有人与医疗机构等其他方在药物警戒方面的沟通显得十分重要。

《指导原则》中，持有人是否建立了自主的疑似药品不良反应信息收集途径是一项重点检查事项，如违反构成严重缺陷项目。监管部门会了解持有人 ADR 信息自主收集的途径和方法，收集途径可能包括医疗机构、药品生产企业、药品经营企业、学术文献、上市后研究、数据收集项目、相关网站等，收集方法包括电话、传真、电子邮件。持有人应规范信息收集机制，与医疗机构等相关方建立畅通、有效的沟通渠道。

（五）关于药品不良反应聚集性事件

药品不良反应聚集性事件是指同一批号（或相邻批号）的同一药品在短期内集中出现多例临床表现相似的疑似不良反应，呈现聚集性特点，且怀疑与质量相关或可能存在其他安全风险的事件。药品不良反应聚集性信号监测有助于发现可疑药品质量风险，是重要的药品不良反应监测的重要手段之一。[6]

GVP 规定持有人获知或发现药品不良反应聚集性事件，应当做到及时开展病例分析和情况调查，必要时应当采取有效的风险控制措施，并将相关情况向所在地省级药品监督管理部门报告。根据《指导原则》，监管部门会重点关注（1）持有人是否发现或获知药品不良反应聚集性事件；（2）如是，持有人对药品不良反应聚集性事件是否及时进行了调查处置，了解调查处置经过，并查看相关的调查报告、风险控制措施记录；如违反属于严重缺陷项目。

四、小结

药物警戒制度在中国起步较晚，与药品上市许可人制度、药品追溯制度等共同构成了我国药品管理的基本制度。《指导原则》在 GVP 基础上充实了药物警戒法规体系，从监管角度梳理了药物警戒的机构人员与资源、质量管理与文件记录、监测与报告、风险识别与评估以及风险控制方面的检查内容，为持有人提供了逐步建立和完善自身药物警戒制度的指引。

注释：

[1]依据为《药品检查办法》第六十二条之规定。

[2]《药品管理法》第一百二十六条规定了持有人未遵守药品生产质量管理规范、药品经营质量管理规范、药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等的法律责任：责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处十万元以上五十万元以下的罚款；

情节严重的，处五十万元以上二百万元以下的罚款，责令停产停业整顿直至吊销药品批准证明文件、药品生产许可证、药品经营许可证等，对法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，没收违法行为发生期间自本单位所获收入，并处所获收入百分之十以上百分之五十以下的罚款，十年直至终身禁止从事药品生产经营活动。

[3]《药品管理法》第九十九条规定，药品监督管理部门应当依法对药品研制、生产、经营等活动进行监督检查，必要时可以对为药品研制、生产、经营、使用提供产品或者服务的单位和个人进行延伸检查；药品监督管理部门应当对高风险的药品实施重点监督检查；对有证据证明可能存在安全隐患的，

药品监督管理部门根据监督检查情况，应当采取告诫、约谈、限期整改以及暂停生产、销售、使用、进口等措施，并及时公布检查处理结果。

[4]刘丽丽：《国外药品上市许可持有人委托开展药物警戒监管对我国的启示》，载《中国药物警戒》2020年第17卷第11期。

[5]《药物警戒质量管理规范》相关问答（三），https://www.cdr-adr.org.cn/special_Sub/ywjzlgf_1/ywjzlgf_qw_1/202203/t20220329_49582.html，最后访问日期：2022年6月14日。

[6]路长飞：《省级药品不良反应聚集性信号监测与处置工作机制探讨》，载《中国药物警戒》2022年第19卷第2期。

药品网络销售监管新规一览

蔡庆虹 洪旭 张潜

2017年11月14日，国家食品药品监督管理总局首次发布《网络药品经营监督管理办法（征求意见稿）》，公开征求意见。此后2020年11月12日，国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）又发布了《药品网络销售监督管理办法（征求意见稿）》。历经多个版本的征求意见稿后，《药品网络销售监督管理办法》（以下简称“《办法》”）于2022年9月1日正式出台，将于2022年12月1日起施行。《办法》从药品网络销售管理、第三方平台管理两个方面明确了药品网络销售的监管要求。本文将回顾《办法》出台前的药品网络销售框架，并从药品网络销售企业、第三方平台两类主体的关注重点分别进行解读。

一、《药品网络销售监督管理办法》出台前的监管框架

《办法》出台前，药品网络销售的资质证照涉及《药品经营许可证》与《互联网药品信息服务资格证书》。

（一）《药品经营许可证》

《中华人民共和国药品管理法》（2019年修订）（以下简称“《药品管理法》”）与《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2019年修订）是规范在中国境内从事药品研制、生产、经营、使用活动的主要法律法规。根据《药品管理法》，未取得《药品经营许可证》的，不允许从事药品经营（包括药品批发及药品零售业务）。

《药品经营许可证管理办法》（2017年修订）规定了申领《药品经营许可证》的要求和程序，并进一步规定了有关药品批发企业或药品零售企业的管理系统、人员、设施等方面的要求和

资格。根据该办法，《药品经营许可证》的有效期限为五年，届满前提前六个月申请换发。

《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》及《处方药与非处方药流通管理暂行规定》将药品分为处方药与非处方药产品。处方药必须凭执业医师或执业助理医师处方才可调配、购买和使用。非处方药产品分为甲、乙两类，不需要处方即可购买和使用。经营处方药、非处方药产品的药品批发企业和经营处方药、甲类非处方药产品的药品零售企业必须具有《药品经营许可证》。

需说明的是，国家食品药品监督管理总局于2007年颁布的《药品流通监督管理办法》曾规定，药品生产、经营企业不得采用邮售、互联网交易等方式直接向公众销售处方药。后2019年修订的《药品管理法》明确了药品上市许可持有人、药品经营企业在遵守药品经营有关规定的前提下，可以通过网络销售药品，但疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等国家实行特殊管理的药品不得在网络上销售。2021年4月7日，国务院办公厅发布了《关于服务“六稳”“六保”进一步做好“放管服”改革有关工作的意见》，进一步明确允许网络销售处方药。该意见指出，国家在确保电子处方来源是真实且可靠的前提下，允许网络销售除国家实行特殊管理的药品以外的处方药。

（二）《互联网药品信息服务资格证书》

由国家食品药品监督管理总局于2004年发布并于2017年修订的《互联网药品信息服务管理办法》规定，拟提供互联网药品信息服务的网站，应当在向国务院信息产业主管部门或者省级电信管理机构申请办理经营许可证或者办理备

案手续之前，向省级食品药品监督管理部门提出申请，经审核同意后取得提供互联网药品信息服务的资格。《互联网药品信息服务资格证书》有效期为五年，可于有效期届满前至少六个月内相关部门重新审核后续期。

互联网药品信息服务进一步分为经营性和非经营性两类。经营性互联网药品信息服务是指通过互联网向上网用户有偿提供药品信息等服务的活动，例如“某健康”APP销售药品的行为。非经营性互联网药品信息服务是指通过互联网向上网用户无偿提供公开的、共享性药品信息等服务的活动，例如“某天气”APP发布药品广告的行为。

二、《药品网络销售监督管理办法》主要内容

《办法》全文六章四十二条，分别从药品网络销售管理、平台管理、监督检查角度进行了规范。下文将从两类主体角度解读《办法》内容：通过网络销售药品的主体（即药品网络销售企业）

和提供药品网络销售服务的第三方平台（即平台企业）。

（一）药品网络销售企业

1. 资质管理

根据《办法》，药品网络销售企业包括药品上市许可持有人和药品经营主体。同时，国家药监局于2022年9月1日发布的《〈药品网络销售监督管理办法〉政策解读》进一步解释，药品网络销售企业必须是线下实体药品经营企业。其中药品上市许可持有人仅能销售其取得药品注册证书的药品；而药品经营主体必须取得《药品经营许可证》，其中通过网络向个人销售药品的，必须取得《药品经营许可证》（零售）（参见《办法》第八条第一款）。

2. 处方管理

《办法》第九条及第十三条规定，通过网络向个人销售处方药的，应当确保处方来源真实、可靠，并实行实名制。药品网络零售企业的具体处方管理义务体现在以下几个方面：

签订协议	应当与电子处方提供单位签订协议。
处方审核	严格按照有关规定进行处方审核调配。
避免重复使用	对已经使用的电子处方进行标记，避免处方重复使用。接收的处方为纸质处方影印本的，应当采取有效措施避免处方重复使用。
风险警示	从事处方药销售的药品网络零售企业，应当在每个药品展示页面下突出显示“处方药须凭处方在药师指导下购买和使用”等风险警示信息。处方药销售前，应当向消费者充分告知相关风险警示信息，并经消费者确认知情。
分区展示	药品网络零售企业应当将处方药与非处方药区分展示，并在相关网页上显著标示处方药、非处方药。
处方药不得直接展示	药品网络零售企业在处方药销售主页面、首页面不得直接公开展示处方药包装、标签等信息。通过处方审核前，不得展示说明书等信息，不得提供处方药购买的相关服务。

3. 信息报告

《办法》第十一条规定，药品网络销售企业应当向主管药品监督管理部门履行网络销售药品相关信息报告义务。其中药品上市许可持有人、药品批发企业应向所在地省级药品监督管理部门报告，药品零售企业应向所在地县级药品监督管理部门报告。报告内容包括：企业名称、网站

名称、应用程序名称、IP 地址、域名、药品生产许可证或者药品经营许可证等信息。信息发生变化的，应当在 10 个工作日内报告。

4. 配送管理

《办法》第十四条规定了药品网络零售企业对药品配送的质量与安全负责的义务。根据配送类型的不同，《办法》提出了不同的要求：

配送类型	具体要求
自行配送	应当根据药品数量、运输距离、运输时间、温湿度要求等情况，选择适宜的运输工具和设施设备。配送的药品应当放置在独立空间并明显标识，确保符合要求、全程可追溯。
委托配送	应当对受托企业的质量管理体系进行审核，与受托企业签订质量协议，约定药品质量责任、操作规程等内容，并对受托方进行监督。

以上规定相较于《药品经营质量管理规范》提供了更为明确的指引，但《办法》中仍将药品网络零售的具体配送要求留给由国家药品监督管理局另行制定。本次《办法》出台后，我们建议相关药品网络销售企业在使用快递、骑手配送药品的情况下，与受托配送企业签订符合法规要求的质量协议，并建立配送监督体系。

5. 其他管理

《办法》中还对药品网络销售企业的在线药学服务、信息公示内容、记录保存、质量与安全监控、药品召回等方面的行为做出了规定，本文不再赘述。

（二）平台企业

本次《办法》仍未明确提供第三方平台服务的企业能否申领《药品经营许可证》，但对第三方平台规定了一系列信息备案、内部管理、监督配合等义务。

1. 信息备案

药品网络销售第三方平台应向所在地省级药品监督管理部门备案企业名称、法定代表人、统一社会信用代码、网站名称以及域名等信息。

2. 内部管理

《办法》对第三方平台的内部管理要求包括建立药品质量安全管理机构、配备药学技术人员、建立并实施药品质量安全等管理制度、保存药品展示与交易记录等信息、建立检查监控制度等。

3. 监督管理

《办法》要求第三方平台应当建立一系列管理制度，并加强检查，对入驻平台的药品网络销售企业的药品信息展示、处方审核、药品销售和配送等行为进行管理，督促其严格履行法定义务。主要包括：

审核、协议签订对象	《办法》条款	内容
电子处方提供单位	《办法》第九条第三款	第三方平台承接电子处方的，应当对电子处方提供单位的情况进行核实，并签订协议。
药品网络销售企业	《办法》第二十条	第三方平台应当对申请入驻的药品网络销售企业资质、质量安全保证能力等进行审核，对药品网络销售企业建立登记档案，至少每六个月核验更新一次，确保入驻的药品网络销售企业符合法定要求。第三方平台应当与药品网络销售企业签订协议，明确双方药品质量安全责任。

三、结语

目前已有若干药品电商平台企业在境外上市或在申请上市过程中。根据某快药和某健康招股书对其业务模式的描述，此类集团企业均通过APP、微信小程序等自有在线平台以及其他第三方电商平台向用户出售药品；平台上的药品网络销售企业既有自营药店，也有非自营第三方药店。

配送方面，均涉及自行配送与签约第三方快递公司配送并存的方式。《办法》的出台，对药品网络销售的各个环节提出了更为明确的要求和监管标准，需各业界经营主体密切关注，加强管理，严格遵守。

从《药品网络销售监督管理办法》的角度看处方药销售的立法沿革与监管

耿贝 陈文昊 王思涵

我国的药品分类管理制度始于自 2000 年 1 月 1 日起施行的《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》，该办法规定根据药品品种、规格、适应症、剂量及给药途径不同，对药品分别按处方药与非处方药进行管理；处方药必须凭医师处方才可调配、购买和使用，非处方药可自行购买和使用。为了规范药品网络销售和药品网络交易平台服务活动，国家市场监督管理总局于 2022 年 9 月 1 日发布了《药品网络销售监督管理办法》，并于 2022 年 12 月 1 日起施行。本文主要从处方药销售的立法沿革与监管入手，简析《药品网络销售监督管理办法》对处方药网络销售的落实与创新，并总结相应的实践操作中的合规注意事项。

一、药品管理分类——处方药和非处方药的分类

（一）我国药品分类管理的主要背景及原因

为保障用药安全，加强对易成瘾性及有毒性药品流通的管理和监督，美国等 100 多个国家于 20 世纪中叶起陆续将药品区分为处方药和非处方药并进行分类管理，世界卫生组织也建议各成员国通过立法建立并实施药品分类管理制度。我国建立药品分类管理制度，有利于与国际通行药品管理模式接轨。随着消费者自我药疗意识的提高，药品分类管理制度便于消费者通过自行购买、使用药品缓解和治愈部分小病、常见病，而无需前往医院，有利于节约我国公共医疗资源；同时也可以避免用药不当导致的生命健康损害或产生机体耐药性增加后续治疗困难，利于提高用药安全性^[1]。

（二）什么是处方药和非处方药

1. 处方药

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2019 修订）（以下简称“《药品管理法实施条例》”），处方药，是指凭执业医师和执业助理医师处方方可购买、调配和使用的药品。常见的处方药包括刚上市的新药（需进一步观察不良反应）、毒副作用较大的药物（如抗癌药物）、易产生依赖性的药物（如吗啡类镇痛药物、安定类催眠药物）、治疗较重疾病的药物（如心脑血管疾病药物、降血糖药物）或是需要医生经常性地调整用量的药物。根据是否必须凭医生处方销售，处方药又可进一步分为“单轨制”处方药和“双轨制”处方药。

“单轨制”处方药，是指根据相关规定必须凭处方销售的处方药。根据《关于做好处方药与非处方药分类管理实施工作的通知》（国食药监安[2005]409 号）、《关于加强零售药店抗菌药物销售监管促进合理用药的通知》（国食药监安[2003]289 号）、《反兴奋剂条例》（2018 修订）、《麻醉药品和精神药品管理条例》（2016 修订）等相关规定，注射剂、医疗用毒性药品、二类精神药品、按兴奋剂管理的药品中允许药品零售企业经营的药品、精神障碍治疗药（抗精神病、抗焦虑、抗躁狂、抗抑郁药）、抗病毒药（逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂）、肿瘤治疗药、含麻醉药品的复方口服溶液和曲马多制剂、未列入非处方药目录的抗菌药和激素、蛋白同化制剂、肽类激素等药品为必须凭处方销售的“单轨制”处方药。

“双轨制”处方药，是指尚未明确规定必须凭处方销售，须经执业药师的指导并做好记录工作后销售的处方药。根据《关于加强流通领域处方药与非处方药分类管理工作的通知》（国食药监市[2004]187号），该类处方药应该首先向顾客索要医师处方，凭医师处方销售。不能出具医师处方的，应经过执业药师或从业药师充分咨询，问明既往用药情况，并做好详细记录后销售。

2. 非处方药

根据《药品管理法实施条例》，非处方药，是指由国务院药品监督管理部门公布的，不需要凭执业医师和执业助理医师处方，消费者可以自行判断、购买和使用的药品。根据非处方药品的安全性，非处方药又可进一步分为甲类非处方药和乙类非处方药。经营处方药、甲类非处方药的药品零售企业，应当配备执业药师或者其他依法经资格认定的药学技术人员；经营乙类非处方药的药品零售企业，应当配备经设区的市级药品监督管理机构或者省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门直接设置的县级药品监督管理机构组织考核合格的业务人员。

3. 处方药与非处方药之间的转换

根据《关于开展处方药与非处方药转换评价工作的通知》（国食药监安[2004]101号）和《药品注册管理办法》（2020），我国对处方药和非处方药实行分类注册和转换管理，对非处方药目录实行动态管理，处方药可经转换评价为非处方药，非处方药可经转换评价为处方药。

二、网络销售处方药的相关立法的历史沿革

（一）严令禁止时期

在实行药品分类管理后的一段时间，国家明确禁止通过互联网向公众销售处方药。2005年9月，《互联网药品交易服务审批暂行规定》发布并于同年12月实施，要求向个人消费者提供互联网药品交易服务的企业只能在网上销售本企

业经营的非处方药，网上销售处方药将面临相关行政处罚。

2007年1月，《药品流通监督管理办法》发布并于同年5月实施，进一步明确药品生产、经营企业不得采用邮售、互联网交易等方式直接向公众销售处方药。

2013年10月，《关于加强互联网药品销售管理的通知》重申药品零售连锁企业通过药品交易网站只能销售非处方药，一律不得在网站交易页面展示和销售处方药，否则对企业自设网站由所在地食品药品监督管理局按照《药品流通监督管理办法》进行处罚。

截至目前，上述法规仍然有效。

（二）监管趋势逐渐放开阶段

随着互联网的发展，近年来，在线销售处方药的法规政策已有逐步放开的趋势。2017年1月，国务院办公厅发布《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》提出积极发挥“互联网+药品流通”在减少交易成本、提高流通效率、促进信息公开、打破垄断等方面的优势和作用，鼓励有条件的地区依托现有信息系统，开展药师网上处方审核、合理用药指导等药事服务。

2017年11月发布的《网络药品经营监督管理办法（征求意见稿）》、2018年2月发布的《药品网络销售监督管理办法（征求意见稿）》仍然保留了药品零售连锁企业不得通过网络销售处方药、向个人消费者销售药品的网站不得通过网络发布处方药信息的规定。

2018年7月发布的《互联网诊疗管理办法（试行）》《互联网医院管理办法（试行）》等试行办法规定医师可以为部分常见病、慢性病患者在线开具处方，经药师审核后，医疗机构、药品经营企业可委托第三方机构配送。上述规定为电子处方流转下的处方药网络销售提供了渠道。

2019年8月，《中华人民共和国药品管理法》（以下简称“《药品管理法》”）修订，删

除了不得通过互联网销售处方药相关条款，但未正面明确网络销售处方药的合规性。

2020年11月，国家药监局发布了第二版《药品网络销售监督管理办法》（征求意见稿），删除了原有的不得网络销售处方药的规定，有条件地允许网络销售处方药和通过网络发布处方药信息。

2021年4月，国家发改委、商务部联合发布《关于支持海南自由贸易港建设放宽市场准入若干特别措施的意见》，明确支持开展互联网处方药销售。2021年4月，国务院办公厅发布《关于服务“六稳”“六保”进一步做好“放管服”改革有关工作的意见》，提出在确保电子处方来源真实可靠的前提下，允许网络销售除国家实行特殊管理的药品以外的处方药。

但由于《药品流通监督管理办法》等法规仍然有效，我们注意到，从公开案例来看，直至2021年12月，仍有企业因采用互联网交易方式直接向公众销售处方药而受到行政处罚^[2]。

2022年9月1日《药品网络销售监督管理办法》（以下简称“《办法》”）最终出台，并已于2022年12月1日生效。《办法》规定明确了通过网络向个人销售处方药的规范和要求，除了《药品管理法》规定的疫苗、血液制品、精麻药品等国家实行特殊管理的药品不得通过网络销售之外，其他药品（包括处方药）均可以在遵守规定前提下通过互联网向公众销售。此外，我们注意到《办法》的适用范围是全部处方药，实际也包括了实行“双轨制”管理的处方药，相较于《关于加强流通领域处方药与非处方药分类管理工作的通知》允许在没有处方的情况下由药师审核销售，《办法》的监管更为严格。

（三）网售处方药应当遵守的相关规定

在《办法》出台之前，国家逐步推动处方药与非处方药分类管理，并建立起对处方药流通的一系列规定。其中，《药品管理法》《药品管理法实施条例》《处方管理办法》《医疗机构处方审核规范》等明确了处方开具、流转、审核调配和处方药使用的规范；2022年2月发布的《互联网诊疗监管细则（试行）》还进一步明确了互联网诊疗中“先方后药”等要求；《药品管理法》《药品管理法实施条例》《中华人民共和国广告法》《处方药与非处方药流通管理暂行规定》《药品流通监督管理办法》《处方药与非处方药分类管理办法》等法规从处方药销售主体资质、购买、调配和使用、陈列销售方式、广告宣传等多个角度对处方药的流通进行规定。

《办法》的出台，在允许处方药通过网络销售的同时，强调通过网络向个人销售处方药应当确保处方来源真实、可靠，并实行实名制，并且加强了企业主体责任，通过规范网售处方药流程，明确在处方药销售主页面、首页面不得直接公开展示处方药包装、标签，通过处方审核前，不得展示说明书等信息，不得提供处方药购买的相关服务，即“先方后药”的处方审核的要求，强调了第三方平台的监管义务。我们理解，《办法》体现了药监局《关于加强互联网药品医疗器械交易监管工作的通知》中强调的处方药销售监管“线上线下一致”的原则。由此，我们通过表格的形式总结了现行法律法规对于处方药销售的要求，以及《办法》对处方药通过网络渠道销售监管上的落实与创新。

监管内容	《药品管理法》等对销售处方药的监管要求	《办法》对于网络销售处方药的监管要求
处方实名制	销售部分有特殊管理要求的药品时，药品零售企业需配合进行实名登记。	通过网络向个人销售处方药的，应当确保处方来源真实、可靠，并实行实名制。 第三方平台 应当建立并实施处方审核、处方药实名购买等管理制度。

监管内容	《药品管理法》等对销售处方药的监管要求	《办法》对于网络销售处方药的监管要求
零售主体资质	药品零售企业须具有《药品经营企业许可证》、配备执业药师或者其他药学技术人员、符合 GSP 要求、公示相关资质。	从事药品网络销售的，应当是具备保证网络销售药品安全能力的药品上市许可持有人或者药品经营企业。 由依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员开展处方审核调配、指导合理用药等工作。依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员数量应当与经营规模相适应。
购买、使用依据	药品零售企业凭处方调配、销售、使用处方药。	通过处方审核前，不得展示说明书等信息，不得提供处方药购买的相关服务。
处方审核	审核、调配处方人员需依法经过资格认定；对处方进行合法性、真实性、适宜性审核；调配处方应经过核对，不得擅自更改或代用；对有配伍禁忌或超剂量的处方，应当拒绝调配。	应确保处方来源真实、可靠， 与电子处方提供单位签订协议 ；严格按照有关规定进行处方审核调配；对已经使用的电子处方进行标记，避免处方重复使用。 第三方平台承接电子处方的，应当对电子处方提供单位的情况进行核实，并签订协议。 第三方平台应当建立药品质量安全管理机构，配备药学技术人员承担药品质量安全工作，建立并实施药品质量安全、药品信息展示、处方审核、处方药实名购买、药品配送、交易记录保存、不良反应报告、投诉举报处理等管理制度。 第三方平台应当加强检查，对入驻平台的药品网络销售企业的药品信息展示、处方审核、药品销售和配送等行为进行管理，督促其严格履行法定义务。
用药指导	药品零售企业应当配备执业药师提供合理用药指导，准确说明用法用量及注意事项。	药品网络零售企业还应当建立在线药学服务制度，由依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员指导合理用药。
不良反应报告	药品零售企业的执业药师负责进行药品不良反应信息收集和报告。	第三方平台 应当建立药品质量安全管理机构，配备药学技术人员承担药品质量安全工作，建立并实施药品质量安全、药品信息展示、处方审核、处方药实名购买、药品配送、交易记录保存、不良反应报告、投诉举报处理等管理制度。
信息展示和警示	仅在专业性医药报刊进行广告宣传；由生产企业印制警示语。	药品网络销售企业展示的药品相关信息应当真实、准确、合法。 从事处方药销售的药品网络零售企业， 应当在每个药品展示页面下突出显示“处方药须凭处方在药师指导下购买和使用”等风险警示信息。 处方药销售前，应当向消费者充分告知相关风险警示信息，并经消费者确认知情。 药品网络零售企业在 处方药销售主页面、首页面不得直接公开展示处方药包装、标签等信息。通过处方审核前，不得展示说明书等信息。
陈列销售方式	不得开架自选销售处方药；处方药、非处方药分柜摆放。	药品网络零售企业应当将处方药与非处方药 区分展示 ，并在相关网页上 显著标示处方药、非处方药。
不得买赠、搭售	不得以买药品赠药品或者买商品赠药品等方式向公众赠送、促销处方药。	药品网络零售企业不得违反规定以买药品赠药品、买商品赠药品等方式向个人赠送处方药、甲类非处方药。
采购要求	从有资质的企业采购药品；购销药品按规定进行记录。	药品最小销售单元的销售记录应当清晰留存，确保可追溯。 药品网络销售企业应当完整保存供货企业资质文件、电子交易等记录。
处方保存	记录及凭证应当至少保存 5 年。	销售处方药的药品网络零售企业还应当保存处方、在线药学服务等记录。相关记录保存期限不少于 5 年，且不少于药品有效期满后 1 年。
特殊管理药品	疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等国家实行特殊管理的药品不得在网络上销售。	疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等国家实行特殊管理的药品不得在网络上销售，具体目录由国家药品监督管理部门组织制定。

三、处方药网络销售实践常见违规行为和法律风险

（一）常见商业模式

目前，建立起处方药销售场景的企业主要分为以下两种：

一种是药品经营企业进行线上自营销售或者药品第三方平台在撮合线上药品交易时，为便于消费者购买处方药，由药品经营企业或平台通过与互联网医院合作或者自建互联网医院的方式开具电子处方。该模式下，消费者通常基于自我诊疗产生购药需求，从药品订单入口逐步完成选购，并在接入的互联网医院合作方进行线上问诊与开方后，再回到药品网络销售方进行审方、购药。

另一种是药品经营企业通过与互联网医院建立合作关系，将在互联网医院就诊的患者引导至药品经营企业购药。该模式下，患者（消费者）在互联网医院线上问诊、开方，如产生购药需求则可以接入网络销售平台进行审方、购药。我们理解，这种模式更加符合“先方后药”的要求。

（二）实践中需要注意的事项

1. “先药后方”存在合规风险

在上文中介绍的第一种模式中，市场上经常存在为了满足处方药销售要求的“先买药、后补方”的情形，并非真正的凭处方销售处方药的“先方后药”，或者虽然先进行了问诊，但未能遵守《互联网诊疗管理办法（试行）》中的不得对首诊患者开展互联网诊疗活动，仅限于在线开展常见病、慢性病复诊等相关规定的要求。我们注意到，《办法》明确要求，药品网络零售企业在处方药销售主页面、首页面不得直接公开展示处方药包装、标签等信息；通过处方审核前，不得展示说明书等信息，不得提供处方药购买的相关服务，我们理解，这一系列关于处方药的要求实际上旨在通过避免将在线问诊、“先方后药”的安排流于形式，比如由消费者（患者）根据预览到的处方药说明书购药，也实质禁止了“先买药、

后补方”的购买流程。由此，《办法》生效后，药品网络零售企业与交易平台应当关注《办法》中关于处方审核、药品展示等合规要求，规范引导处方药的开方和购买流程，避免合规风险。

2. 应与电子处方提供单位签署协议

《办法》规定，药品网络零售企业应当与电子处方提供单位签订协议，第三方平台承接电子处方的，也应当对电子处方提供单位的情况进行核实，并签订协议。电子处方提供单位通常是与药品零售企业或第三方平台合作的互联网医院。

《办法》未明确与电子处方提供单位签署协议应当包括的具体内容，但通常应当包括电子处方提供单位对其自身具备经营许可与条件、开具处方的医生具有处方权、处方审核遵守相关规范的惯常陈述保证、数据处理与个人信息保护、产生第三人纠纷时各方责任分配以及开具处方的服务费用等相关约定。由此，药品网络零售企业和第三方平台应当审核业务合同的签署主体和内容，通过重新签署业务协议或补充协议的方式予以规范，以满足《办法》的相应要求。

3. 个人信息保护与数据合规

一方面，由于《办法》要求对处方药销售实行实名制，参与交易的相关主体则势必需要收集消费者的姓名、身份证号、处方数据、收货地址等相关个人信息，其中包括了个人敏感信息。《办法》也强调了从事药品网络销售、提供药品网络交易平台服务，应当采取有效措施保证交易全过程信息真实、准确、完整和可追溯，并遵守国家个人信息保护的有关规定。因此，药品零售企业和第三方平台在用户注册登录时应当注意制定相应的用户注册协议与隐私政策，由用户对其个人信息的收集、使用与共享作出知情同意，并严格遵守《中华人民共和国个人信息保护法》《中华人民共和国网络安全法》《中华人民共和国数据安全法》以及与数据保护相关的法律法规。

另一方面，如上文所述的商业模式中，除了用户授权药品零售企业和第三方平台使用个人

信息外,由于处方需要在互联网医院与药品零售企业和第三方平台之间流转,例如,互联网医院在开具处方后,应当经用户同意授权,方可将处方等相关个人信息共享给药品零售企业和/或第三方平台。并且,用户使用不同的网络平台时,由于各平台之间属于不同的运营主体,若互相跳转则构成《信息安全技术 个人信息安全规范》中第三方的概念,需要设置弹窗向用户提示即将跳转至其他平台,并明确标识产品或服务由第三方提供。

（三）网络销售处方药常见违规行为和法律后果

随着《办法》的发布以及后续实施,在符合相关条件后,药品经营企业与第三方平台可以网络销售处方药。我们基于《办法》发布前的执法实践中存在的网络销售药品(处方药)违规案例,并结合《办法》梳理了常见的违规行为以及可能产生的法律后果,为相关药品经营企业及第三方平台提供参考。

1. 无证经营

无证经营相关的违规行为包括药品经营企业未取得药品经营许可或超出许可范围进行处方药销售,第三方平台未对入驻的药品经营企业履行资质审核义务、未对无证经营企业停止提供交易平台服务等。

就药品经营企业而言,《药品管理法》第一百一十五条规定,未取得《药品经营许可证》销售药品的,应当责令关闭,没收违法生产、销售的药品和违法所得,并处违法生产、销售的药品(包括已售出和未售出的药品)货值金额15倍以上30倍以下的罚款;货值金额不足10万元的,按10万元计算。在刑事责任方面,未取得药品经营许可销售处方药可能构成非法经营罪。例如,在“张建刚等未取得生产经营许可证和批准文号生产、销售药品构成非法经营罪案”(〔2011〕淮中刑二终字第56号)中,淮安市中级人民法院认为,行为人未经批准许可,擅自在中华人民

共和国境内从事处方药的生产、销售活动,违法所得及社会影响较大,严重扰乱了涉案药品的市场秩序,其行为构成非法经营罪。

就第三方平台而言,《办法》第二十条、第二十二条规定,第三方平台应当对申请入驻的药品网络销售企业资质进行审核,确保其符合法定要求;第三方平台发现入驻的药品网络销售企业不具备资质销售药品或超过药品经营许可范围销售药品的,应当及时制止、立即向所在地县级药品监督管理部门报告并停止提供网络交易平台服务,停止展示药品相关信息。违反前述规定的,应当责令改正,没收违法所得,并处20万元以上200万元以下的罚款;情节严重的,责令停业整顿,并处200万元以上500万元以下的罚款。

2. 未凭处方售药

相关的违规行为包括药品经营企业、第三方平台未凭处方而直接销售处方药,或先销售处方药后自行补开处方等。

《药品流通监督管理办法》第三十八条规定,未凭处方销售处方药的,应当责令限期改正,给予警告;逾期不改正或者情节严重的,处以一千元以下的罚款。《办法》第十三条规定,通过处方审核前,药品网络销售企业、第三方平台不得展示说明书等信息,不得提供处方药购买的相关服务,否则应当责令限期改正;逾期不改正的,处5万元以上10万元以下罚款。

根据既有的行政处罚案例,在《办法》出台前,药品监督管理部门主要依据《药品流通监督管理办法》中关于处方药必须凭处方销售的规定,对未凭处方网售处方药的行为进行处罚,例如“广东医心达药房连锁有限公司曲江大盛店未凭处方销售处方药/未凭处方在网络销售处方药案”(韶曲市监罚〔2021〕5号)[3]。自2022年12月1日《办法》施行后,根据“新法优于旧法”、“特别法优于一般法”的原则,我们理

解网络销售处方药不再是禁止性行为，但仍应遵守凭处方销售的相关规定。

在民事责任方面，司法实践中存在因药品经营企业未凭处方销售处方药，导致患者服药后出现病情加重的损害后果，法院判决药品经营企业应当对患者的损害承担赔偿责任的案例，如“陈丽梅、鸡西市我爱我家医药连锁有限公司张新大药房健康权纠纷案”（（2021）黑 0303 民初 667 号）。

3. 未依法审核、处理处方

相关的违规行为包括药品经营企业未确保处方来源真实、可靠，未实行实名制、未按照有关规定进行处方审核调配、未对已使用的处方进行标记并避免处方重复使用，第三方平台未核实处方提供单位、未建立并实施处方审核管理制度。

就药品经营企业而言，《办法》第九条规定，通过网络向个人销售处方药的，应当确保处方来源真实、可靠并实行实名制，应当严格依法进行处方审核调配，对已使用的电子处方进行标记、避免处方重复使用，否则应当责令限期改正，处 3 万元以上 5 万元以下罚款；情节严重的，处 5 万元以上 10 万元以下罚款。药品经营企业接收的处方为纸质处方影印版本的，应当采取有效措施避免处方重复使用，否则由药品监督管理部门责令限期改正，处 1 万元以上 3 万元以下罚款；情节严重的，处 3 万元以上 5 万元以下罚款。在执法实践中，存在药品经营企业因药师未核对处方即进行处方调配而受到主管部门行政处罚的案例，例如“中山市大参林连锁药业有限公司横栏镇裕祥分店行政处罚案”（粤中横栏罚字（2021）第 8-016 号）。

就第三方平台而言，《办法》第九条规定，第三方平台承接电子处方的，应当核实电子处方提供单位的情况，否则应当责令限期改正，处 5 万元以上 10 万元以下罚款；造成危害后果的，处 10 万元以上 20 万元以下罚款。《办法》第十七条规定，第三方平台应当建立并实施处方审核、

处方药实名购买管理制度，否则应当责令限期改正，处 3 万元以上 10 万元以下罚款；造成危害后果的，处 10 万元以上 20 万元以下罚款。

4. 未依法保存处方

相关的违规行为包括药品经营企业未按照法定期限保存处方记录等。

《办法》第十五条规定，销售处方药的药品网络零售企业应当保存处方记录，保存期限不少于 5 年，且不少于药品有效期满后 1 年。违反前述规定的，未遵守药品经营质量管理规范的，应当责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处 10 万元以上 50 万元以下的罚款；情节严重的，处 50 万元以上 200 万元以下的罚款，责令停产停业整顿直至吊销药品经营许可证等，对法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，没收违法行为发生期间自本单位所获收入，并处所获收入百分之十以上百分之五十以下的罚款，十年直至终身禁止从事药品生产经营活动。

5. 违法展示处方药信息

相关的违规行为包括药品经营企业、第三方平台展示的处方药信息不真实、准确、合法，未突出显示并充分告知风险警示信息，未分类展示，或直接公开展示处方药信息等。

《办法》第十三条规定，药品网络销售企业展示的药品相关信息应当真实、准确、合法，应当在每个药品展示页面下突出显示“处方药须凭处方在药师指导下购买和使用”等风险警示信息。处方药销售前，应当向消费者充分告知相关风险警示信息，并经消费者确认知情。应当将处方药与非处方药区分展示，并在相关网页上显著标示处方药、非处方药。药品网络零售企业在处方药销售主页面、首页面不得直接公开展示处方药包装、标签等信息。通过处方审核前，不得展示说明书等信息。第三方平台展示药品信息的行为应当遵守前述规定。违反前述规定的，应当责令限

期改正；逾期不改正的，处5万元以上10万元以下罚款。

6. 违法发布处方药广告

相关的违规行为包括药品经营企业、第三方平台违法发布处方药广告或对处方药进行广告宣传等。

《药品、医疗器械、保健食品、特殊医学用途配方食品广告审查管理暂行办法》第二十二规定，除依法不得发布广告的情形外，处方药广告只能在国务院卫生行政部门和国务院药品监督管理部门共同指定的医学、药学专业刊物上发布。不得利用处方药的名称为各种活动冠名进行广告宣传，不得使用与处方药名称相同的商标、企业字号在医学、药学专业刊物以外的媒介变相发布广告，或利用该商标、企业字号为各种活动冠名进行广告宣传。违反前述规定的，由市场监督管理部门责令停止发布广告，对广告主处20万元以上100万元以下的罚款，情节严重的，并可以吊销营业执照，由广告审查机关撤销广告审查批准文件、一年内不受理其广告审查申请；对广告经营者、广告发布者，由市场监督管理部门没收广告费用，处20万元以上100万元以下的罚款，情节严重的，并可以吊销营业执照、吊销广告发布登记证件。

在执法实践中，存在因药品经营者违法发布处方药广告受到主管部门行政处罚的案例。例如，在“广东康爱多数字健康科技有限公司广告违法行为案”（穗云工商处字2019140号）中，因当事人擅自在官方网站发布处方药广告，市场监督管理部门对其责令停止发布处方药广告并处以40万元罚款。

7. 赠送处方药

相关的违规行为包括药品经营企业向消费者赠送处方药等。

《药品流通监督管理办法》第二十条、《办法》第八条规定，药品网络零售企业不得以买药品赠药品、买商品赠药品等方式向个人赠送处方

药，否则应当责令限期改正，给予警告；逾期不改正或者情节严重的，处以赠送药品货值金额二倍以下的罚款，但是最高不超过3万元。

8. 未实施药学服务和安全管理制度

相关的违规行为包括药品经营企业未依法对患者进行用药指导、风险警示，第三方平台未建立并实施药品安全管理制度等。

就药品经营企业而言，《药品管理法》第五十八条规定，药品经营企业零售药品应当正确说明用法、用量和注意事项，否则应当责令改正，给予警告；情节严重的，吊销《药品经营许可证》。

就第三方平台而言，《办法》第十七条规定，第三方平台应当建立药品质量安全管理机构，配备药学技术人员承担药品质量安全工作，建立并实施药品质量安全、不良反应报告、投诉举报处理等管理制度，否则应当责令限期改正，处3万元以上10万元以下罚款；造成危害后果的，处10万元以上20万元以下罚款。

9. 违法处理患者医疗健康信息

相关的违规行为包括药品经营企业、第三方平台违法处理患者医疗健康信息或处理医疗健康信息未履行个人信息保护义务等。

《中华人民共和国个人信息保护法》规定，医疗健康信息属于敏感个人信息，处理医疗健康信息应当符合法律对处理敏感个人信息行为的严格规定，如应当取得个人单独同意、向个人告知处理的必要性等。违法处理医疗健康信息，或处理医疗健康信息未履行相应个人信息保护义务的，应当责令改正，给予警告，没收违法所得，对违法处理个人信息的应用程序，责令暂停或者终止提供服务；拒不改正的，并处100万元以下罚款；对直接负责的主管人员和其他直接责任人员处1万元以上10万元以下罚款。情节严重的，由省级以上履行个人信息保护职责的部门责令改正，没收违法所得，并处5000万元以下或者上一年度营业额百分之五以下罚款，并可以责令暂停相关业务或者停业整顿、通报有关主管部门

吊销相关业务许可或者吊销营业执照；对直接负责的主管人员和其他直接责任人员处 10 万元以上 100 万元以下罚款，并可以决定禁止其在一定期限内担任相关企业的董事、监事、高级管理人员和个人信息保护负责人。

注释：

[1]参见刘春光、金锋与苑国辉：我国药品分类管理的历史与展望，载《中国药物警戒》，2013 年 6 月。

[2]在“深圳市盛德堂大药房有限公司采用互联网交易直接向公众销售处方药案”（深市监龙处罚（2021）稽 192 号）中，深圳市市场监督管理局龙岗监管局依据《药品流通监督管理办法》第四十二条（即禁止采用互联网交易直接向公众销售处方药）等法规作出行政处罚。

[3]在“广东医心达药房连锁有限公司曲江大盛店未凭处方销售处方药/未凭处方在网络销售处方药案”（韶曲市监罚（2021）5 号）中，韶关市曲江区市场监督管理局认为，因当事人销售处方药盐酸舍曲林片未能提供互联网医院给患者开具的电子处方，违反了《处方药与非处方药流通管理暂行规定》第十条第一款和《药品流通监督管理办法》第十八条第一款的规定（即处方药必须凭处方销售），构成未凭处方在网络销售处方药的违法事实，依据《药品流通监督管理办法》的规定，对当事人责令改正并给予警告。

疫苗 MAH 必读——《疫苗生产流通管理规定》要点解析

钟月萍 黄晓琳 陈奕搏 洪旭

一、导读

2022年7月8日,国家药品监督管理局(“国家药监局”)发布了《疫苗生产流通管理规定》(“《管理规定》”)。《管理规定》一共七章,四十四条,在《药品管理法》、《疫苗管理法》、《药品注册管理办法》及《药品生产监督管理办法》等法律法规的基础上,对疫苗上市许可持有人(“疫苗 MAH”)主体责任、生产管理、流通管理、变更管理、监督管理等方面作了进一步细化。《管理规定》的出台对规范疫苗产品的生产和流通有着重大意义,本文将结合《管理规定》对疫苗生产流通的合规要点进行梳理。其中值得疫苗 MAH 注意的是:在生产方面,《管理规定》对疫苗委托生产的操作细节提供了法律依据;在流通方面,《管理规定》对疫苗储存、配送、进出口等事项进行了详细规定。

二、适用范围

《管理规定》适用于在中华人民共和国境内从事疫苗生产、流通及其监督等活动。《管理规定》属于部门规范性文件,《药品管理法》、《疫苗管理法》、《药品注册管理办法》以及《药品生产监督管理办法》等属于法律位阶更高的法律或部门规章。因此《管理规定》中未作规定的事项,应当适用上述法律或部门规章之规定。

三、疫苗 MAH 制度

(一) 疫苗 MAH 的责任

根据《药品管理法》及《疫苗管理法》的规定,疫苗适用上市许可持有人制度。《管理规定》在《药品管理法》及《疫苗管理法》等法律法规

的基础之上,进一步明确了疫苗 MAH 的总体责任要求,并将疫苗的原材料供应、生产、储存及运输等环节涉及的相关主体的责任落实到了各个环节中。

疫苗作为一种特殊的药品,相较一般药品,我国法律对疫苗的监管更加严格。根据《药品管理法》的规定,药品 MAH 对药品的安全性、有效性和质量可控性负主体责任,类似地,疫苗 MAH 也需要对疫苗的安全性、有效性和质量可控性负主体责任;在此基础上,相较其他药品而言,疫苗适用的 MAH 制度对 MAH 的要求更加严格。例如,其他药品所适用的 MAH 制度并不要求 MAH 必须具备生产能力(即一般药品 MAH 可委托第三方生产,而 MAH 本身可以没有相应药品的生产线),而根据《疫苗管理法》,疫苗 MAH 制度则要求疫苗 MAH 必须具备生产疫苗的能力。

《管理规定》继续贯彻对疫苗 MAH 的严格要求。《管理规定》明确规定,疫苗 MAH 自身应当具备生产疫苗的能力,疫苗 MAH 对疫苗的安全性、有效性和质量可控性负主体责任,依法依规开展疫苗上市后生产、流通等环节管理活动,并承担相应责任;涉及开展委托生产的,疫苗 MAH 承担主体责任,受托疫苗生产企业对受托生产行为负责。

(二) 关键岗位人员的职责与资质要求

根据《管理规定》,疫苗生产流通环节中涉及的关键岗位人员包括法定代表人/主要负责人、生产管理负责人、质量管理负责人及质量授权人等。疫苗 MAH 应当明确各种关键岗位人员的职责,且该等关键岗位人员需要满足一定资质要求。

关键岗位人员的变更情况需要体现在质量年度报告中，每年 4 月底随质量年度报告一同上报。

对关键岗位人员的的的职责和资质的具体要求请详见下表：

关键岗位人员	职责要求	一般资质要求	特殊资质要求
法定代表人/主要负责人	对疫苗产品生产、流通活动和质量全面负责，包括： A. 确立质量方针和质量目标； B. 提供资源保证生产、流通等活动持续符合相关法律法规要求； C. 确保质量管理部门独立履行职责。	A. 具有良好的信用记录； B. 不得为药品严重违法失信人员。	/
生产管理负责人	对生产过程的持续合规负责，包括： A. 负责组织和实施疫苗产品生产活动； B. 确保按照经核准的生产工艺和质量控制标准组织生产。		A. 应当具有医学、药学、生物学等相关专业本科及以上学历或具备中级以上专业技术职称； B. 具有五年以上从事疫苗领域生产质量管理经验（负责疫苗流通质量管理的负责人，应当具有三年以上从事疫苗管理或技术工作经验）； C. 能够在生产、质量、流通管理中履行对应职责，并承担相应责任。
质量管理负责人	对疫苗产品质量管理持续合规负责，包括：负责组织建立企业质量管理体系，并确保体系能够持续良好运行。		
质量授权人	对产品放行负责，包括： A. 负责疫苗产品放行； B. 确保每批已放行产品的生产、检验均符合经核准的生产工艺和质量控制标准。		

（三）质量管理体系

《管理规定》要求疫苗 MAH 建立完整的疫苗质量管理体系和质量风险管理，履行以下职责：

（1）对疫苗生产、流通涉及的原料、辅料、直接接触药品的包装材料、储存配送服务等供应商的质量管理体系进行审核和监督，确保供应商满足疫苗生产、流通的相关要求，不断完善上市后

疫苗生产、流通质量管理体系，定期对质量管理体系的运行情况开展自查并持续改进；（2）对疫苗生产、流通全过程开展质量风险管理，对质量体系运行过程中可能存在的风险进行风险识别、评估、控制、沟通，采取有效预防控制措施，及时开展风险回顾，直至风险得到有效控制。

四、疫苗生产管理

(一) 疫苗生产实施严格准入制度

自 2018 年长春长生疫苗事件发生后，疫苗生产许可的审批监管明显趋严，根据《管理规定》，国家对疫苗生产实施严格准入制度，严格控制新开办疫苗生产企业。新开办疫苗生产企业，除符合疫苗生产企业开办条件外，还应当符合国家疫苗行业主管部门的相关政策。

(二) 委托生产

1. 自行生产为原则，委托生产为例外

根据《疫苗管理法》的规定，疫苗 MAH 应当具备疫苗生产能力；超出疫苗生产能力确需委托生产的，应当经国务院药品监督管理部门批准。在此基础上，《管理规定》进一步明确了“确需委托生产”的具体适用情形，包括：

(1) 国务院工业和信息化管理部门提出储备需要，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；或

(2) 国务院卫生健康管理部门提出疾病预防、控制急需，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；或

(3) 生产多联多价疫苗的。

符合上文所述任一情形，确需委托生产的，疫苗 MAH 委托生产的范围应当是疫苗生产的全部工序。必要时，委托生产多联多价疫苗的，经国家药监局组织论证同意后可以由疫苗原液生产阶段或者制剂生产阶段。

值得一提的是，此次《管理规定》特别明确了生产多联多价疫苗的，符合“确需委托生产”的适用情形。多联疫苗是指，将针对多种疾病的疫苗成分联合在一起，接种多联疫苗即可预防多种疾病；多价疫苗则是指，将某种疾病不同类别的病原体做成一种疫苗。多联疫苗和多价疫苗具有巨大的发展潜力，但研发生产的难度较大。实践中，生产多联疫苗和多价疫苗往往需要搭建多条生产线，但受到资金、设备、工艺等多个维度的限制，单个疫苗 MAH 往往难以自行搭建生产

多价疫苗和多联疫苗的全部生产线，因此需要企业之间通过委托生产等形式进行合作。允许生产多联多价疫苗的 MAH 委托生产符合相关企业的实操需求，对于多联多价疫苗生产企业而言是关键利好。

2. 受托方的资质要求

疫苗 MAH 确需委托生产的，受托方应当为取得疫苗生产范围的药品生产企业，且疫苗的包装、贴标签、分包装应当在取得疫苗生产范围的药品生产企业开展。

3. 委托生产申请流程

(1) 委托生产的先决条件与申请材料

根据《管理规定》规定，疫苗 MAH 申请疫苗委托生产的，应当完成如下工作：(a) 委托方和受托方应当按照相关技术指导原则要求进行研究、评估和必要的验证；(b) 完成相应《药品生产许可证》生产范围变更，并由委托方向国家药监局提交相应的申请文件，提交申请文件的同时，一并提交证明该委托生产属于前文所述“确需委托生产”情形（《管理规定》第十二条）的证明性材料。

(2) 药监局的审查流程

(a) 形式审查

国家药监局接到疫苗委托生产申请后，按照《管理规定》的要求对申请资料进行形式审查，并在 5 个工作日内作出受理、补正或者不予受理的决定，出具书面的《受理通知书》或者《不予受理通知书》，并注明日期。

(b) 实质审查

受理后，国家药监局按照《管理规定》的要求对疫苗委托生产申请进行审查，并在 20 个工作日内作出决定（申请人补充资料所需时间不计入审批时限）。经审查符合规定予以批准的，由国家药监局制作《疫苗委托生产批件》，并在 10 个工作日内向委托方发放（同时抄送委托方和受托方所在地省级药品监督管理部门）；不符合规定的，书面通知委托方并说明理由；需要补

充材料的，书面通知委托方在规定时间内提交补充材料。

4. 获批委托生产后的手续

在委托方取得《疫苗委托生产批件》后，应按照国家《药品上市后变更管理办法（试行）》相关规定办理生产场地变更涉及的注册管理事项变更。

委托方和受托方所在地省级药品监督管理部门，应当按照《药品生产监督管理办法》第五十二条的规定，对委托方和受托方开展药品生产质量管理规范符合性检查。

委托方和受托方在依法完成相应变更，通过药品生产质量管理规范符合性检查，所生产产品自检和批签发合格，符合法定放行条件后，方可上市销售。

（三）其他生产管理规定

除上述规定外，疫苗 MAH 还应持续遵守一系列生产管理要求，包括：

1. 建立生产质量管理体系

疫苗 MAH 应当建立完整的生产质量管理体系，严格按照经核准的生产工艺和质量控制标准组织生产，确保产品符合上市放行要求。

2. 采用信息化手段记录生产检验数据

疫苗 MAH 应采用信息化手段如实记录生产、检验过程中形成的所有数据，对于无法采用信息化手段采集数据的，应将该等数据及时通过人工手段录入相关信息化系统或转化为电子数据，同时按要求保存相关纸质原始记录。

3. 停产管理

疫苗 MAH 在停产前，需向主管部门履行如下报告义务，（a）疫苗 MAH 因工艺升级、搬迁改造等原因（正常周期性生产除外），计划停产 3 个月以上的，应当在停产 3 个月前，向所在地省级药品监督管理部门报告；（b）疫苗 MAH 常年生产品种因设备故障等突发情况导致无法正常生产，预计需停产 1 个月以上的，应当在停

产 3 个工作日内向所在地省级药品监督管理部门报告。

疫苗 MAH 长期停产后（正常周期性生产除外），计划恢复生产的，还应当在恢复生产 1 个月前向所在地省级药品监督管理部门报告。省级药品监督管理部门结合日常监管情况进行风险评估，必要时可对恢复生产的品种开展现场检查。

4. 重大质量问题报告

疫苗 MAH 在生产、流通管理过程中，发现可能会影响疫苗产品质量的重大偏差或重大质量问题的，应当立即向所在地省级药品监督管理部门报告。进口疫苗在流通管理过程中，发现可能影响疫苗产品质量的重大偏差或重大质量问题的，由境外疫苗持有人指定的境内代理人向进口口岸所在地省级药品监督管理部门报告。

5. 年度报告制度

疫苗 MAH 还应按照相关要求建立年度报告制度，在每年 4 月底前通过“国家药品智慧监管平台的药品业务管理系统”上传上年度的质量年度报告。

五、疫苗流通管理

（一）销售对象

与一般药品不同，《疫苗管理法》及《管理规定》对疫苗 MAH 的销售对象进行了一定限制。一般药品 MAH 在遵守两票制的前提下，可以将药品销售给经销商，但疫苗 MAH 应当按照采购合同的约定，向疾病预防控制机构销售疫苗，疾病预防控制机构应当按照规定向接种单位供应疫苗，疾病预防控制机构以外的单位和个人不得向接种单位供应疫苗，接种单位不得接收该疫苗。

（二）批签发证明与销售记录

根据《疫苗管理法》及《管理规定》，国家实行疫苗批签发制度，每批疫苗销售前或者进口时，应当经国务院药品监督管理部门指定的批签发机构按照相关技术要求进行审核、检验，疫苗

MAH 在销售疫苗时，应当同时提供加盖其印章的批签发证明复印件或者电子文件；同时，疫苗 MAH 还应当按照规定，建立真实、准确、完整的销售记录，并保存至疫苗有效期满后不少于 5 年备查。

（三）涉外销售

1. 疫苗进口

境外 MAH 原则上应指定境内一家具备冷链药品质量保证能力的药品批发企业统一销售其同一品种疫苗，履行 MAH 在销售环节的义务，并承担责任。疫苗 MAH 销售进口疫苗的，除提供前文所述的批签发证明文件之外，还应提供加盖其印章的进口药品通关单复印件或者电子文件。

2. 疫苗出口

根据《管理规定》，从事疫苗出口的疫苗生产企业应当按照国际采购要求生产、出口疫苗。疫苗生产企业应当将仅用于出口的疫苗直接销售至境外，不得在中国境内销售。疫苗出口后不得进口至国内。

（四）委托储存、配送

疫苗 MAH 可以自行储存、配送疫苗，也可以委托第三方储存、配送。委托第三方的，需按照《管理规定》，达到如下要求：

1. 受托配送、区域仓储疫苗的企业，应当需符合药品经营质量管理规范（GSP）；

2. 疫苗 MAH 应当对疫苗配送企业的配送能力进行评估，严格控制配送企业数量，保证配送过程持续符合法定要求；

3. 疫苗 MAH 在同一省级行政区域内选取疫苗区域配送企业原则上不得超过 2 家；

4. 疫苗 MAH 应当将委托配送疫苗品种信息及受托储存、运输单位配送条件、配送能力及信息化追溯能力等评估情况分别向疫苗 MAH 所在地和接收疫苗所在地省级药品监督管理部门报告；

5. 接受委托配送的企业不得再次委托。

六、结语

疫苗产品事关公共卫生安全和社会稳定，因此，其属于受国家强监管的产品，加之在新冠疫情下，疫苗产品的需求有所增加，疫苗产品的安全性、有效性和质量可控性显得尤为重要。《管理规定》在《疫苗管理法》的基础上，在生产和流通环节进一步明晰了各方主体的责任和义务，同时也采用了大篇幅细化了“委托生产”的适用情形，进一步将监管和市场结合在一起，完善了中国疫苗产品监管体系。

简析新《医疗器械生产监督管理办法》及《医疗器械经营监督管理办法》

蒋平 常克非

2022年3月23日，国家药品监督管理局（“国家药监局”）发布了《医疗器械生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第53号）（“《生产办法》”）以及《医疗器械经营监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第54号）（“《经营办法》”）有关事项实施通告，均自2022年5月1日起施行。

作为我国医疗器械监督管理“基本法”的《医疗器械监督管理条例》（“《管理条例》”）于2021年进行了修订后，《生产办法》及《经营办法》时隔八年后也相应进行了更新，进一步贯彻落实《管理条例》有关医疗器械审评审批改革、鼓励创新、加强医疗器械全生命周期管理，完善监管制度等要求。

一、全面推行医疗器械注册人制度

2017年10月，中共中央办公厅和国务院办公厅联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，提出推动医疗器械注册人制度，实质是将上市许可与生产许可相分离，允许医疗器械研发机构和科研人员申请医疗器械上市许可。首次正式提出了“医疗器械上市许可持有人”（Marketing Authorization Applicant Holder，“MAH持有人”）的概念及其权利和义务。

相较于从2014年实施至今的现行办法，《生产办法》及《经营办法》均将医疗器械注册人、备案人，即MAH持有人与医疗器械的生产、经营进行解绑，明确了MAH持有人在医疗器械生产、经营过程中的权利和责任，使其在对医疗器械的安全、有效负责的基础上，放开了MAH持

有人进行委托生产、经营的利益诉求，这一举措从制度层面为MAH持有人提供保障。另外，受托企业可以用MAH持有人的注册证申请生产许可证，同时也体现严格落实企业主体责任要求^[1]。

二、简化有关申报资料和程序要求

《生产办法》和《经营办法》均根据贯彻医疗器械注册人制度以及落实“放管服”^[2]改革要求的精神，简化了MAH持有人及受托企业的相关申报资料和程序性要求。

（一）《生产办法》

1. MAH持有人委托受托企业

根据现行办法，医疗器械生产企业需使用企业自身持有的医疗器械注册证申请办理生产许可，尚无针对MAH持有人委托受托企业的制度。《生产办法》允许受托生产企业凭MAH持有人的医疗器械注册证办理生产许可，无需与自身生产挂钩。

2. 取消委托生产备案限制

根据现行办法，MAH持有人委托生产医疗器械时，需要提交委托生产医疗器械的注册证或者备案凭证复印件、委托方和受托方企业营业执照和组织机构代码证复印件、受托方的医疗器械生产许可证或者第一类医疗器械生产备案凭证复印件等材料，实质上限制了委托生产备案中同一产品同一时期只能委托一家企业进行生产。

《生产办法》删除了现行办法“委托生产管理”一章，实际上解除了委托生产备案中的上述限制。

3. 明确委托生产责任义务

《生产办法》明确了 MAH 持有人和受托生产企业双方的责任和义务，规定 MAH 持有人对医疗器械质量安全负责，受托生产企业对生产行为负责，要求双方签订委托生产质量协议，明确受托生产企业负责生产放行、注册人负责上市放行的责任分配。

4. 取消“营业执照复印件”作为备案材料

《生产办法》取消了现行办法中申请医疗器械生产许可和办理第一类医疗器械生产备案需提交“营业执照复印件”等材料的规定，贯彻“放管服”改革精神，简化申请人材料提供的负担。

5. 缩短审核时限

《生产办法》将医疗器械生产许可申请审核时限由 30 个工作日调整为 20 个工作日，进一步提高审核效率，优化申请人办理时限。

（二）《经营办法》

1. 取消了“营业执照复印件”“其他证明材料”要求

《经营办法》第十条删除了现行办法中对于申请第三类医疗器械经营的申请人需要提交“营业执照和组织机构代码证复印件”和“其他证明材料”的要求，简化了申请人材料提供的负担，并且明确申请材料的具体要求，删除“其他证明材料”，防止各级主管部门对于政策可能存在的逐层加码。

2. 免于提交相应资料

《经营办法》第二十三条规定，同时申请第三类医疗器械经营许可和进行第二类医疗器械经营备案的，或者已经取得第三类医疗器械经营许可进行第二类医疗器械备案的，可以免于提交相应资料。就本条具体实施落地和操作细则，仍有待监管部门进一步明确。

3. 缩短审核时限

就医疗器械经营许可证的颁发，《经营办法》第十三条将现行办法规定的“自受理之日起 30 个工作日内对申请资料进行审核，并按照医疗器械经营质量管理规范的要求开展现场核查”调

整为“必要时按照医疗器械经营质量管理规范的要求开展现场核查，并自受理之日起 20 个工作日内作出决定”，该内容的调整首先缩短了审核时限，其次明确监管部门开展现场核查仅限于“必要时”。

4. 部分医疗器械免于经营备案

《经营办法》第二十五条规定，对产品安全性、有效性不受流通过程影响的第二类医疗器械，可以免于经营备案。具体产品名录由国家药品监督管理局制定、调整并公布[3]。

《经营办法》第二十六条明确了从事非营利的避孕医疗器械贮存、调拨和供应的机构，应当符合有关规定，无需办理医疗器械经营许可或者备案。本条对于经营企业本身来说意义不大，但如果存在符合该等要求的下游客户，在此情形下，作为经营企业本身就无需要求下游客户提供相应备案凭证。

5. 取消登载遗失声明的规定

《经营办法》删除了现行办法中要求医疗器械经营企业遗失医疗器械经营许可证的，应当立即在原发证部门指定的媒体上登载遗失声明。自登载遗失声明之日起满 1 个月后，向原发证部门申请补发的规定。经营企业向原发证部门申请补发的，原发证部门应当及时补发医疗器械经营许可证。

三、完善监管手段和措施

在现有办法的医疗器械生产、经营许可和备案、监督检查、责任约谈等监管方式方法的基础上，《生产办法》、《经营办法》新增下列措施进一步完善监管制度：

（一）《生产办法》

1. 建立医疗器械报告制度

《生产办法》规定年度报告、生产产品品种报告、生产条件变化报告和重新生产报告四种报告形式。要求 MAH 持有人、受托生产企业于次

年 3 月 31 日前向企业所在地药品监督管理部门提交自查报告。

2. 进一步完善监督检查方式方法

《生产办法》第四十六条规定，药品监督管理部门依法按照职责开展对 MAH 持有人和受托生产企业生产活动的监督检查。必要时，药品监督管理部门可以对为医疗器械生产活动提供产品或者服务的其他单位和个人开展延伸检查。

3. 细化明确信息公开和责任约谈制度

《生产办法》第八条和第六十六条规定，药品监督管理部门依法及时公开医疗器械生产许可、备案、监督检查、行政处罚等信息，方便公众查询，接受社会监督。MAH 持有人、受托生产企业对存在的医疗器械质量安全风险，未采取有效措施消除的，药品监督管理部门可以对 MAH 持有人、受托生产企业的法定代表人或者企业负责人进行责任约谈。

（二）《经营办法》

1. 分类分级管理

《经营办法》第四十七条规定，药品监督管理部门根据医疗器械经营企业质量管理和所经营医疗器械产品的风险程度，实施分类分级管理并动态调整。就具体如何分类分级，以及相应动态调整、评估办法以及经营企业需要配合提交的材料，还有待监管部门进一步细化落实。

2. 年度检查计划

《经营办法》第四十八条规定，设区的市级、县级负责药品监督管理的部门应当制定年度检查计划，明确监管重点、检查频次和覆盖范围并组织实施。从监管的角度看，本条有利于监管部门执法检查的计划性和科学性。

3. 延伸检查

《经营办法》第五十四条规定，药品监督管理部门根据医疗器械质量安全风险防控需要对为医疗器械经营活动提供产品或者服务的其他单位和个人进行延伸检查。意味着经营企业的供应商可能受到监管部门的延伸检查，这对于

经营企业的合规性提出了进一步要求，并且从经营企业的角度应做好供应商管理工作，以应对可能的延伸检查。

四、进一步加强违法处罚

《生产办法》及《经营办法》均整合了《管理条例》中对于医疗器械生产、经营违法行为处罚的规定，有利于简化条文并且保证了对于违法行为认定和对应处罚措施的一致性。

（一）《生产办法》

《生产办法》就产品品种情况及相关信息报告以及办理医疗器械生产许可证登记事项变更的违法事项新增两条处罚规定：

1. 对于未按照《生产办法》规定报告所生产的产品品种情况及相关信息的，或者连续停产一年以上且无同类产品在生产，重新生产时未进行必要的验证和确认并向所在地药品监督管理部门报告的医疗器械生产企业，由药品监督管理部门依职责给予警告，并处 1 万元以上 5 万元以下罚款；

2. 对于未按照《生产办法》规定办理医疗器械生产许可证登记事项变更，或者未按照国家实施医疗器械唯一标识的有关要求，组织开展赋码、数据上传和维护更新等工作的，由药品监督管理部门依职责责令限期改正，拒不改正的，处 1 万元以上 5 万元以下罚款，情节严重的，处 5 万元以上 10 万元以下罚款。

（二）《经营办法》

《经营办法》就第三类医疗器械经营企业擅自变更经营场所、经营范围、经营方式、库房地址的违法行为，新增责令限期改正，并处 1 万元以上 5 万元以下罚款；情节严重的，处 5 万元以上 10 万元以下罚款；造成危害后果的，处 10 万元以上 20 万元以下罚款的处罚规定。同时提高了医疗器械经营企业未按照要求提交质量管理体系年度自查报告的罚款上限，药品监督管理部门责令限期改正而拒不改正的，处 1 万元以上

5 万元以下罚款；情节严重的，处 5 万元以上 10 万元以下罚款（现行办法规定为处 5000 元以上 2 万元以下罚款）。

《生产办法》和《经营办法》自 2022 年 5 月 1 日起施行后，2014 年 7 月 30 日公布的《医疗器械生产监督管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第 7 号）以及《医疗器械经营监督管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第 8 号）同时废止。

作为衔接《管理条例》的一体化文件，《生产办法》和《经营办法》从落实医疗器械注册人备案人制度、简化有关申报资料和程序要求、完善监管手段和措施、整合违法行为处罚等方面对医疗器械的生产、经营进行了更为详尽的规定。但就其中亟待细化的监管规定和实务中监管部门的操作细则，我们还需拭目以待。

注释：

[1] 《生产办法》第三条规定，医疗器械注册人、备案人对上市医疗器械的安全、有效负责；

第三十二条规定，受托生产企业应当按照法律、法规、规

章、医疗器械生产质量管理规范、强制性标准、产品技术要求、委托生产质量协议等要求组织生产，对生产行为负责，并接受医疗器械注册人、备案人的监督。

《经营办法》第三条规定，医疗器械注册人、备案人可以自行销售，也可以委托医疗器械经营企业销售其注册、备案的医疗器械；第三十六条规定，医疗器械注册人、备案人委托销售的，应当委托符合条件的医疗器械经营企业，并签订委托协议，明确双方的权利和义务。

[2] 主要是指围绕处理好政府与市场关系，简政放权、放管结合、优化服务三管齐下推动政府职能转变，优化营商环境，以激发市场活力和社会创造力，促进经济持续健康发展。

[3] 2021 年 6 月 30 日，为贯彻《医疗器械监督管理条例》，国家药监局发布《免于经营备案的第二类医疗器械产品目录》的公告，列出 13 个可免于经营备案的医疗器械，包括电子血压计、水银血压表、无菌医用脱脂棉、医用脱脂纱布、脱脂棉纱布、避孕套、避孕帽、电动轮椅、手动轮椅、血糖分析仪、自测用血糖监测系统（血糖试纸）、人绒毛膜促性腺*素检测试剂（妊娠诊断试纸）、促黄体生成素检测试剂（排卵检测试纸）。

浅析医疗器械“高类低批”对医疗器械公司的主要法律风险

姜涛 曹旦

一、问题的由来与背景

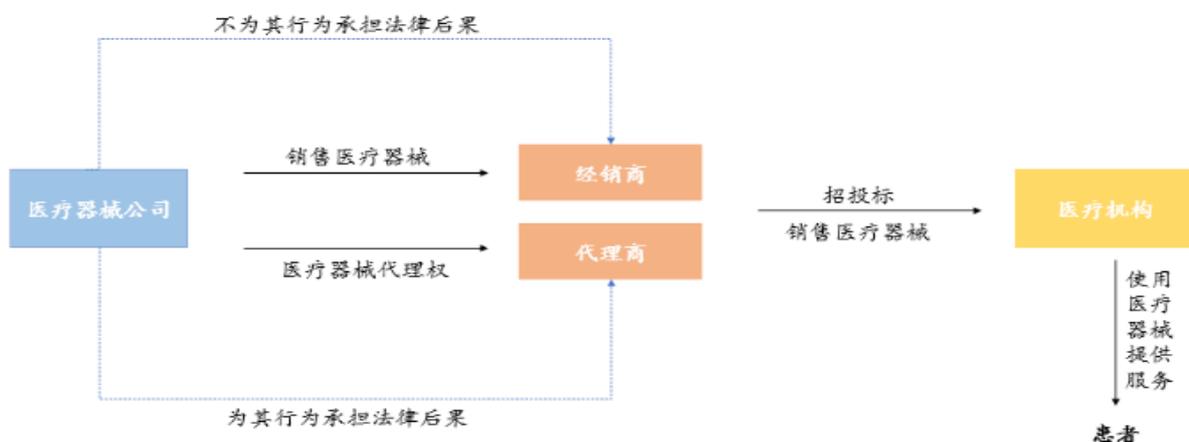
我国对医疗器械注册实行分类管理、分级审批，备案人所在地设区的市级人民政府负责药品监督管理的部门负责第一类医疗器械产品备案，注册申请人所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门负责第二类医疗器械产品注册，国务院药品监督管理部门负责第三类医疗器械产品注册。一般而言，医疗器械“高类低批”指的是下级医疗器械主管部门将本应由上级医疗器械主管部门审查发证的管理类别较高的医疗器械，擅自降低管理类别，并自行审查发证。

当前，医疗器械公司在创新型医疗器械的研发设计、注册上市方面的竞争愈发激烈，根据我们的行业观察并结合相关项目经验，为了加速创新型医疗器械产品上市进程以实现更大商业利益以及市场开拓的主动性，不乏部分医疗器械公司在创新型医疗器械产品注册申请的阶段通过

模糊化或宽泛化措辞，甚至通过直接不披露相关特定的预期用途或功能说明的方式，来实现规避开展临床试验或可能开展临床试验的情形，或者规避可能需由国务院药品监督管理部门以医疗器械三类证进行审查的情形。由此，该等医疗器械公司就相应的创新型医疗器械产品最终取得了低于其实际管理类别的医疗器械注册证，或者虽然取得了与其实际管理类别相符的医疗器械注册证，但该等注册证的适用范围中并未包含其所具备的特定用途或功能。值得注意的是，因前述原因所导致的医疗器械“高类低批”将为该等医疗器械公司的业务运营埋下不小的风险隐患。

本文拟重点以前述医疗器械“高类低批”之特定语境项下开展讨论，分析相关医疗器械经营的法律关系，以及针对医疗器械公司所可能产生的主要法律风险。

二、医疗器械经营的典型法律关系



如上图所示，在医疗器械公司取得相应创新型医疗器械产品的注册证或备案后，相关医疗器械经营的典型法律关系包括：

(i) 医疗器械公司与经销商和/或代理商之间的经销和/或代理关系，即医疗器械公司将创新型医疗器械出售予经销商，并约定由经销商按照约定的经销条件出售予医疗机构，该等情形下，医疗器械公司无需为经销商的行为承担法律后果，或者医疗器械公司将创新型医疗器械的代理销售权授予代理商，约定代理商按照其指示的销售条件出售予医疗机构，该等情形下，医疗器械公司需承担代理商在代理权限内从事代理行为所产生的全部法律后果；(ii) 经销商和/或代理商与医疗机构之间的销售法律关系，即经销商和/或代理商通过招投标的方式将创新型医疗器械出售予医疗机构；以及(iii) 医疗机构与患者之间的医疗服务法律关系，即医疗机构以创新型医疗器械为患者提供其所要求的诊疗服务。

三、医疗器械“高类低批”可能引发的主要法律风险

就前文所述之医疗器械“高类低批”情形，针对医疗器械公司，我们认为可能存在下述主要法律风险：

(一) 医疗器械行政许可或被撤销

根据《医疗器械监督管理条例》(2021年修订)，医疗器械公司在创新型医疗器械产品注册申请阶段模糊化或宽泛化措辞和/或不披露相关特定的预期用途或功能说明的行为都或将构成在申请医疗器械行政许可时提供虚假资料或者采取其他欺骗手段，即使已取得相应行政许可，仍将由作出行政许可决定的部门撤销该行政许可，没收违法所得、违法生产经营使用的医疗器械，10年内不受理相关责任人以及单位提出的医疗器械许可申请；违法生产经营使用的医疗器械货值金额不足1万元的，并处5万元以上15万元以下罚款；货值金额1万元以上的，并处货

值金额15倍以上30倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，对违法单位的法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，没收违法行为发生期间自本单位所获收入，并处所获收入30%以上3倍以下罚款，终身禁止其从事医疗器械生产经营活动。

(二) 或构成未经许可从事医疗器械经营活动

根据《医疗器械监督管理条例》(2021年修订)，医疗器械公司未取得其实际管理类别所要求的更高标准资质而生产和/或销售相应的医疗器械产品，或者生产和/或销售具备注册证适用范围以外特定功能的医疗器械产品，都或将构成未经许可从事第二类、第三类医疗器械生产活动，以及未经许可从事第三类医疗器械经营活动，由负责药品监督管理的部门没收违法所得、违法生产经营的医疗器械和用于违法生产经营的工具、设备、原材料等物品；违法生产经营的医疗器械货值金额不足1万元的，并处5万元以上15万元以下罚款；货值金额1万元以上的，并处货值金额15倍以上30倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，10年内不受理相关责任人以及单位提出的医疗器械许可申请，对违法单位的法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，没收违法行为发生期间自本单位所获收入，并处所获收入30%以上3倍以下罚款，终身禁止其从事医疗器械生产经营活动。

(三) 或被追究违约责任

医疗器械公司向经销商销售或向代理商授予代理权的医疗器械产品系存在合规瑕疵或实质上不具备对应产品和/或特定功能的许可资质的，该等情形或将构成对经销商和/或代理商的实质违约，由此医疗器械公司将承担相应的违约责任，包括但不限于赔偿经销商和/或代理商由此遭受的全部损失。

(四) 与代理商合作模式下作为被代理人的法律责任

需特别注意的是，在医疗器械公司与代理商进行合作的情况下，医疗器械公司还可能被代理商主张承担代理商对外销售相应医疗器械产品所产生的相应法律责任，包括但不限于承担代理商因对医疗机构违约进行赔偿所遭受的全部损失。

四、小结

随着创新型医疗器械产品的竞争愈演愈烈，不乏部分医疗器械公司以各种方式规避临床试验或更高管理类别的审查发证流程，以达到将具备特定创新功能的产品快速推出上市之目的。但

需特别关注的是，该等商业上的“讨巧之举”或将面临诸多法律风险，且可能造成严重后果，尤其在医疗器械强监管原则下，不排除或因该等一时之举而造成医疗器械公司面临大额罚款、限期内不被受理医疗器械行政许可申请，甚至被责令停产停业，而医疗器械公司的法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，亦可能遭受大额罚款，甚至被终身禁止其从事医疗器械生产经营活动。由此可见，医疗器械公司须严守合规底线，以避免陷入医疗器械“高类低批”所可能带来的风险漩涡。

浅析《人类遗传资源管理条例实施细则(征求意见稿)》对基因检测公司融资架构和业务之影响

姜涛 曹旦

2022年3月21日,科学技术部发布了《人类遗传资源管理条例实施细则(征求意见稿)》(“《征求意见稿》”)。《征求意见稿》对已颁布近三年的《人类遗传资源管理条例》(“《管理条例》”)作了补充与优化,其总共七章一百二十二条,主要对人类遗传资源的管理体制进行了进一步明确,增加了外方单位的认定标准,对人类遗传资源的采集、保藏、国际合作、信息对外提供等行政许可/备案事项的相关内容进行了不同程度地明确和细化,同时大篇幅增加了相关工作流程、监督检查及行政处罚条款,也强调了执法力量、信息化建设及服务优化。

《征求意见稿》将“人类遗传资源信息”明确为利用人类遗传资源材料产生的“人类基因、基因组数据等信息资料”。本文拟重点讨论《征求意见稿》对基因检测公司(应用场景主要包括临床级、科研级及消费级应用^[1])融资架构和业务开展可能产生的潜在影响,以期对读者有所裨益。

一、《征求意见稿》对基因检测公司融资架构的潜在影响

《管理条例》将外方单位定义为“外国组织、个人设立或者实际控制的机构”。此定义中存在三点尚不明确的地方,其一是港澳台地区的组织或个人是否为外国组织、个人,由此是否落入外方单位的定义。其二是实际控制是否明确包括通过VIE架构的协议控制。目前通过VIE架构在境外上市的企业对此的披露口径为:鉴于《管理条例》缺乏明确的法律解释,倘若VIE实体被相关政府主管部门认定为受限实体,公司的业务将受到不利影响,相关业务可能需要与非受限的

国内实体合作,并需要就该合作获得相关政府主管部门的批准或备案。其三是如何界定“设立”。

“设立”是否指的是“新设”,是否包括转股后直接或间接持有股权的情形?外国组织、个人直接或间接持有股权的比例是否有要求?上述三点未明确的问题对基因检测公司的融资架构搭建带来了很大困惑。

《征求意见稿》首先将《管理条例》外方单位定义中的“外国组织”修订为“境外组织”,由于港澳台确属中国关境之外,因此在一定程度上明确了港澳台企业属于“境外组织”。此外,明确了认定为“实际控制”的情形:(i)境外组织、个人持有或者间接持有机构百分之五十以上的股份、股权、表决权、财产份额或者其他类似权益;(ii)境外组织、个人持有或者间接持有机构的股份、股权、表决权、财产份额或者其他类似权益虽然未达到百分之五十,但其所享有的决策机构表决权或其他权益足以对该机构的决议或对该机构的决策、内部管理产生重大影响;(iii)境外组织、个人通过协议或者其他安排,足以对机构的决策、经营管理等重大事项施加重大影响;(iv)科技部认定的其他情形。

《征求意见稿》明确了“实际控制”包括协议控制,VIE架构的公司不再处于模糊地带。但同时,“设立”是否也应该同样采取“实际控制”的认定标准,境外组织、个人持有的股权需要达到百分之五十或足以对公司的决议、内部管理产生重大影响的比例?从规则制定逻辑上我们认为的是,但仍然需要监管机构的进一步明确。如果结论成立,中国境内居民为实际控制人的VIE架构公司即可以通过私募融资或境外上市的方式获得美元融资,纯内资

架构的公司也可以进行少数股权的美元融资(融资后的外资持股比例不突破上述要求)而不会被纳入到外方单位进行监管,对基因检测公司来说无疑是重大利好。

二、《征求意见稿》对基因检测公司业务的影响

《管理条例》规定,为临床诊疗等活动需要而采集、保藏器官、组织、细胞等人体物质及开展相关活动并不适用《管理条例》或《征求意见稿》。我们理解具备合法资质的医疗机构(包括医学检验实验室)在从事临床诊疗活动的过程中对人类遗传资源的采集、使用等行为,应当被认为属于“临床诊疗”。从事临床诊疗的基因检测公司无论是否被认定为外方单位,均不会对其业务产生其他影响。

从事临床级的基因检测公司通常也会从事基因检测产品的生产,如 IVD 试剂。此外,基因检测公司不仅开展临床级应用业务(如癌症早筛业务等),还涉猎相关科研或消费级应用业务,比如涉及基础科学研究、祖源检测、运动检测等方面的产品和服务,其业务本身可能不具备诊疗效果或与临床诊疗无关。根据《管理条例》《征求意见稿》,为了开发具备相关诊疗效果的产品,在临床试验阶段对人类遗传资源的采集、使用等行为,以及开展不具备相关诊疗效果或与临床诊疗无关的产品和/或服务的过程中对人类遗传资源的采集、使用等行为,或将不被认定为“为临床诊疗等活动需要”,从而须适用《征求意见稿》《管理条例》。

根据《管理条例》《征求意见稿》,外方单位不得在我国境内采集、保藏我国人类遗传资源,不得向境外提供我国人类遗传资源,且如外方单位需要利用我国人类遗传资源开展科学研究活动的,需采取与我国科研机构、高等学校、医疗机构、企业(合称“中方单位”)合作的方式进行。为开展该等合作科学研究,除需依法履行行政许可/备案手续

外,根据《管理条例》《征求意见稿》,合作方需要签署要式合作协议,并规定因该等合作所产生的专利权归合作双方共有,产生的著作、数据、标准、工艺流程等其他科技成果,以及其使用权、转让权和利益分享方式由双方通过合作协议约定;协议没有约定或者约定不明确的,双方都有使用的权利,但向第三方转让须经双方同意,所获收益按双方贡献大小分享;无法确定贡献大小的,由合作双方按照相同份额进行利益分享。如果本文第一章节关于外方单位认定的结论成立,中方实际控制下的 VIE 架构公司和中外合资公司将无需与中方单位合作的方式开展业务,如果监管机构对上述结论有相反的认定, VIE 架构公司和含有外资成分的公司业务开展将会受到极大的影响,不仅增加业务开展的成本,也会对知识产权的归属构成影响,从而对融资和上市构成不利影响。

三、小结

虽然《人类遗传资源管理条例实施细则》尚待正式出台,但《征求意见稿》关于外方单位及实际控制定义的明确对基因检测公司的融资上市架构和业务开展有重大影响,我们将持续关注。我们也期待正式生效的《人类遗传资源管理条例实施细则》在保障国家安全和公共利益的前提下对基因检测公司的业务开展和融资上市的便利性提供更好的支持。

注释:

[1]基因检测在医疗健康领域的应用场景大致分三类:科研级、临床级和消费级。科研级应用面向科研机构、高等院校和药企。临床级应用面向患者,检测结果应具有临床意义,可作为医生诊断、治疗依据。消费级面向普通消费者,包括皮肤检测、运动能力检测等。

免疫细胞治疗监管探讨（一）——外资准入问题

李筠怡 范渊

近年来，免疫细胞治疗备受瞩目，是癌症治疗领域的热门方向。其中，就 CAR-T（嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法）、TCR-T（工程化 T 细胞受体修饰的 T 细胞）等免疫细胞治疗产品是否属于《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》（2021 年版）下外商禁止投资的“基因诊断与治疗技术开发和应用”，是创新药公司搭建架构和融资时需要考虑的关键问题。本文将结合中国国家药品监督管理局药品审评中心和美国食品药品监督管理局的相关指导原则对此问题进行探讨。

一、负面清单规定和其适用的现状

根据 2022 年 1 月 1 日生效的《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》（2021 年版）和《自由贸易试验区外商投资准入特别管理措施（负面清单）（2021 年版）》（以下合称“《负面清单》”），外商“禁止投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用”。其中就“基因诊断与治疗技术开发和应用”的具体内容和范围，及是否包括 CAR-T、TCR-T 这类免疫细胞治疗产品，《负面清单》未展开阐述，《负面清单》的发布者国家发展和改革委员会与商务部亦未对此作出进一步解释。

由于对《负面清单》的不同理解，已上市的从事免疫细胞治疗的创新药公司采用两类不同的结构：（1）认为落入《负面清单》的外资禁止类别从而搭建 VIE 结构，包括永泰生物、药明巨诺、科济药业和亘喜生物；这些公司在其上市的招股书中均明确披露了经咨询监管机构（国家或省级药监局）^[1]，CAR-T 疗法涉及基因疗法和属于禁止外商投资行业，因此采用控制协议

安排；（2）认为不属于《负面清单》项下“基因诊断与治疗技术开发和应用”从而不属于外资禁止类业务，采用外资控股或参股的结构，包括传奇生物和复星凯特。

根据笔者观察，在未上市的免疫细胞治疗公司中，也存在搭建纯内资结构（即全部直接或间接股东均为内资）和外资控股/参股架构两类不同的情形。其中外资控股/参股架构主要是创始人为外籍人士，或者引入有外资成分的投资机构，或以设立在开曼、美国等地的主体作为融资平台在境外融资，融资平台直接或间接股权控制境内从事免疫细胞治疗研发业务的主体。之所以存在不同架构，源于对“基因诊断与治疗技术开发和应用”的不同解读，为此我们有必要从监管机构的指导原则出发，从技术上厘清这一问题。

二、免疫细胞治疗的概念厘清——是否属于基因治疗产品？

国内免疫细胞治疗产品的重要行业主管部门之一为国家药品监督管理局。国家药品监督管理局药品审评中心（“CDE”）在 2021 年和 2022 年先后发布了基因治疗与细胞治疗的相关指导原则，该等指导原则对药学和非临床研究、临床试验和生产注册等方面提出了一般性技术指导，是监管机构监管和评价相关产品的重要参考。

（一）关于基因治疗与免疫细胞治疗的 CDE 指导原则重要内容

1. 关于基因治疗定义

指导原则	主要内容
体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行） (2022.5.26)	基因治疗可分为体内（in vivo）基因导入和体外（ex vivo）基因导入两种方式。体内基因治疗产品将外源基因（或基因编辑工具）通过适当的载体直接导入人体发挥治疗作用，而 体外基因治疗产品一般在体外将外源基因（或基因编辑工具）导入细胞，制备成为经基因修饰的细胞或细胞衍生产品，最终经回输以发挥治疗作用。
体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行） (2022.5.26)	在人体外，采用基因工程技术构建的修饰系统，可有效地 将遗传物质等转入特定目的细胞，用于修饰目的细胞的遗传物质、改变基因表达方式或调节细胞生物特性等 。目前，慢病毒载体、 γ -逆转录病毒载体等常见用于 将嵌合抗原受体（Chimeric Antigen Receptor, CAR）基因导入 T 细胞 ，以实现 CAR-T 细胞对肿瘤的靶向杀伤。
基因治疗产品非临床研究的评价技术指导原则（试行） (2021.11.30)	基因治疗产品通过转导的遗传物质的转录或翻译而发挥作用，一般包括： 核酸（例如质粒、RNA）、表达特定基因的基因修饰微生物（例如病毒、细菌、真菌）、 离体基因修饰的人类细胞 ，以及体内编辑宿主基因组（通过或未通过特定的转录/翻译）的产品和未通过基因修饰表达特定基因的微生物（例如溶瘤病毒产品）。基因修饰细胞治疗产品参见《 基因修饰细胞治疗产品非临床研究的评价技术指导原则 》。
基因修饰细胞治疗产品非临床研究的评价技术指导原则（试行） (2021.11.30)	基因修饰细胞治疗产品是指经过基因修饰（如调节、替换、添加或删除等）以改变其生物学特性、拟用于治疗人类疾病的活细胞产品，如 基因修饰的免疫细胞 ，基因修饰的干细胞及其来源的细胞产品等。 鉴于基因修饰细胞的产品种类繁多、各有特点，除上述一般技术要求外，还应基于产品的特性进行相应的特殊考虑。本指导原则列举了以下三种情形的特殊考虑： CAR 或 TCR 修饰的免疫细胞 、诱导多能干细胞来源的细胞产品、采用基因编辑技术制备的细胞产品。

2. 关于免疫细胞治疗定义

指导原则	主要内容
免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行） (2022.5.26)	本指导原则中免疫细胞治疗产品是指源自人体（自体/异体）细胞或人源细胞系的细胞，经过体外操作，包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、诱导分化、活化、 遗传修饰 、细胞库（系）的建立、冻存复苏等，再输入或植入到患者体内，通过诱导、增强或抑制机体的免疫功能而治疗疾病的免疫细胞治疗产品， 例如嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）、树突状细胞（DC）等 。对于 经基因修饰的免疫细胞治疗产品（如 CAR-T 等） ，其细胞部分可以参考本指导原则，基因修饰部分可以参考其他相关技术指南。
免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则	免疫细胞治疗是利用患者自身或供者来源的免疫细胞，经过体外培养扩增、活化或 基因修饰、基因编辑 等操作，再回输到患者体内，激发或增强机体的免疫功能，

指导原则	主要内容
(试行) (2021.2.9)	从而达到控制疾病的治疗方法。目前的细胞免疫治疗研究类型主要包括：肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs)、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 以及工程化 T 细胞受体修饰的 T 细胞 (TCR-T) 等。对于经过基因修饰或编辑的免疫细胞治疗产品如 CAR-T 和 TCRT 等，还兼具基因治疗产品的特性。

(二) 基因治疗与免疫细胞治疗的定义辨析

基因治疗与免疫细胞治疗联系紧密并存在重合的部分，从上述指导原则可看出，(1) 基因治疗强调将外源基因通过载体导入人体，通过遗传物质的转录或翻译而发挥作用，基因治疗产品可分为核酸类产品、基因修饰微生物类产品、离体基因修饰的人体细胞产品等，也可按照导入人体的方式分为体内基因导入、体外基因导入产品；(2) 免疫细胞治疗强调对免疫细胞进行体外操作再回输到体内，以诱导、增强或抑制机体的免疫功能达到治疗疾病的效果，其中对于经基因修饰或编辑的免疫细胞治疗产品，兼具基因治疗产品的特性。

(三) CDE 对免疫细胞治疗产品的管理

CAR-T 这类免疫细胞治疗技术的本质是将经过基因修饰的细胞输回人体，CDE 在上述指导原则中，从基因治疗和细胞治疗两个维度对 CAR-T 疗法进行管理。

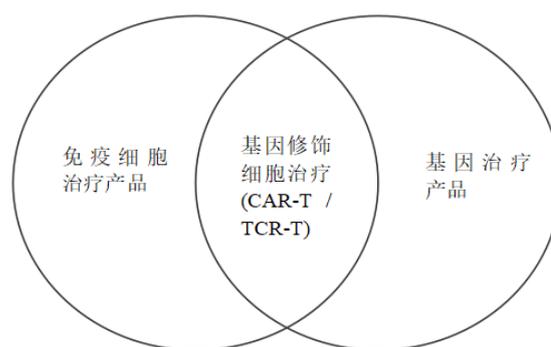
1. 基因治疗角度

CDE 在基因治疗产品的分类中涵盖了离体基因修饰的人类细胞的种类，也为基因修饰细胞治疗产品制定了专门的非临床研究及评价技术指导原则，列举了对于嵌合抗原受体 (CAR) 或 T 细胞受体 (TCR) 修饰的免疫细胞等特定类型基因修饰细胞产品的特殊考虑。

2. 细胞治疗角度

从细胞治疗角度看，CDE 将 CAR-T 疗法归属于细胞治疗中的免疫细胞治疗，且认可其兼具基因治疗产品的特性。

因而，CDE 应倾向于认为 CAR-T 等免疫细胞治疗落入基因治疗与细胞治疗的重合范畴。两者关系如以下示意图所示：



(四) 美国 FDA 对 CAR-T 等细胞治疗产品的定义

美国 FDA 的生物制品评价与研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research) 于 2022 年 3 月 15 日发布了《嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞治疗产品的研发考量》指南草案。该草案开篇即明确 **CAR-T 细胞治疗产品为基因治疗**，即 T 细胞特异性经过基因改造，能够识别用于治疗目的所需的靶向抗原，**在 FDA 的生物制品监管框架下作为基因治疗产品监管。** [2]

实质上，指南草案对基因治疗的定义与 CDE 指导原则中的定义接近，即指以治疗为目的的修饰或操作基因表达或改变活细胞的生物学特性的疗法，通常包括全部以转录或翻译转导的遗传物质或通过特定改变宿主 (人类) 基因序列而发挥作用的产品，如核酸、基因修饰微生物 (例如病毒、细菌、真菌)、体外基因修饰的人类细胞等。

三、指导原则是否有助于对负面清单的解读？

如上所述，中美的生物制品监管机构均通过指导原则明确，CAR-T/TCR-T 这类基因修饰细胞治疗产品具有基因治疗的特性，美国 FDA 更直接将其归入基因治疗。这为我们提供了一定的指导方向，也基于此，在细胞治疗公司进行搭建架构和融资时，我们建议对引入外资股东采取谨慎的态度。但另一方面，CDE 出台指导原则的主要目的是对相关技术问题提供建议和推荐，内容不具有强制性，所以如直接根据指导原则的内容解释《负面清单》，缺乏明确的依据。就如何将 CDE 的指导原则与负面清单相衔接，仍待监管机构进一步厘清。从未来监管方向看，结合今

年 3 月 22 日科技部发布的《人类遗传资源管理条例实施细则（征求意见稿）》对“外方单位”定义，我们理解，未来存在外资架构的基因修饰细胞治疗公司可能会受到监管的挑战。

注释：

[1] 亘喜生物在招股书中没有披露是否就落入负面清单咨询过监管机构。

[2] Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Draft Guidance for Industry, issued by Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, March 2022.

免疫细胞治疗监管探讨（二）——IIT 监管路径

李筠怡 范渊

近年来，从事免疫细胞治疗的企业在新药临床试验之前往往选择参与研究者发起的临床研究（Investigator initiated trial, IIT），以进行早期探索性研究，IIT 已成为推进细胞治疗药物研发的重要步骤。我国对免疫细胞疗法的临床研究实行“双轨制”监管方式，即一方面由国家卫生健康委员会（“卫健委”）对由医疗机构在本医疗机构内开展的细胞治疗技术按照临床研究进行备案管理；另一方面，对按照药品注册的细胞治疗产品依照原国家食品药品监管总局（“CFDA”）于 2017 年发布的《细胞制品研究与评价技术指导原则（试行）》及国家药品监督管理局药品审评中心（“CDE”）出台的系列指导原则申请临床试验（Investigational New Drug, IND），由国家药监局监管。本文将对免疫细胞治疗的 IIT 监管要求和现状予以探讨。

一、免疫细胞治疗是作为医疗技术还是产品监管？

业内一直存在细胞治疗是作为医疗技术还是产品进行监管的讨论。之所以存在此问题，是因为细胞治疗模式有别于传统的药物治疗模式，其产品本身也是一个治疗过程。如卫健委在《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）中对体细胞治疗的定义是“来源于人自体或异体的体细胞，经体外操作后回输（或植入）人体的治疗方法。这种体外操作包括细胞在体外的激活、诱导、扩增、传代和筛选，以及经药物或其他能改变细胞生物学功能的处理。”CDE 在相关技术指导原则中对免疫细胞治疗产品的定义是“源自人体（自体/异体）细胞或人源细胞系的细胞，经过体外操作，包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、诱

导分化、活化、遗传修饰、细胞库（系）的建立、冻存复苏等，再输入或植入到患者体内，通过诱导、增强或抑制机体的免疫功能而治疗疾病的免疫细胞治疗产品”。可见两者定义的实质过程相同。

自 CFDA 在 2017 年发布《细胞制品研究与评价技术指导原则（试行）》以来，免疫细胞治疗按照药品监管的路径已清晰，根据《生物制品注册分类及申报资料要求》归为“治疗用生物制品”，纳入药品管理体系。但由于免疫细胞治疗产品是“活细胞”药物，其研发和细胞制备工艺等存在较大风险和不确定性，很多创新药研发公司在开展注册临床研究（IND）前，选择与医疗机构合作进行非注册临床研究（IIT），以验证相关靶点和疗法的有效性、安全及相关生产参数和工艺的可行性，以积累数据和临床经验，因此新药研发公司对于 IIT 仍有特殊的需求。

二、作为医疗技术监管的演变

卫健委对细胞治疗作为医疗技术的监管政策经历如下变化：

（一）允许“临床应用”到只允许“临床研究”

医疗技术临床应用，是指将经过临床研究论证且安全性、有效性确切的医疗技术应用于临床，用以诊断或者治疗疾病的过程。2009 年 3 月 2 日，原卫生部印发了《医疗技术临床应用管理办法》（卫医政发[2009]18 号，已被修订），规定我国建立医疗技术临床应用准入和管理制度，对医疗技术实行分类、分级管理；医疗技术分为三类，其中第三类医疗技术需要卫生行政部门加以严格控制管理，并由卫生部制定公布第三类医疗技术目录，其中包括“自体干细胞和免疫细胞治疗技术”等“涉及重大

伦理问题，安全性、有效性尚需经规范的临床试验研究进一步验证的医疗技术”；医疗机构在开展第三类医疗技术前，应当向相应的技术审核机构申请医疗技术临床应用能力技术审核，再由卫生部进行第三类医疗技术的临床应用审定，经审定后医疗机构可办理医疗技术登记，进而方可在临床应用相应的医疗技术。

2009年5月22日，卫生部发布《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》（卫办医政发[2009]84号），自体免疫细胞（T细胞、NK细胞）治疗技术被列为首批第三类医疗技术。

但根据原国家卫生和计划生育委员会（已被撤销，以下简称“原国家卫生计生委”）在2017年7月25日作的《国家卫生计生委关于政协十二届全国委员会第五次会议第0543号（医疗体育类056号）提案答复的函》（“0543号函”）^[1]，由于申报的医疗机构缺乏科学规范的临床研究结论和循证依据支持，原国家卫生计生委并未批准任何医疗机构开展免疫细胞治疗技术的临床应用。

2015年6月29日，原国家卫生计生委发布《关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》（国卫医发[2015]71号），取消第三类医疗技术临床应用准入审批，并明确涉及使用药品、医疗器械或具有相似属性的相关产品、制剂等的医疗技术（主要指免疫细胞治疗技术），在药品、医疗器械或具有相似属性的相关产品、制剂等未经食品药品监督管理部门批准上市前，医疗机构不得开展临床应用。国卫医发[2015]71号同时发布《限制临床应用的医疗技术（2015版）》（“限制目录”），明确未在该名单内的《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》其他在列技术，按照临床研究的相关规定执行。由于免疫细胞治疗技术未被列入限制目录，因此只能作为“临床研究”，不得进行临床应用。

2018年8月13日颁布的经修订的《医疗技术临床应用管理办法》（国家卫生健康委员会令第1号），将医疗技术临床应用从分类分级管理方式修

改为“负面清单管理”制度^[2]，同时明确“细胞治疗技术的监督管理不适用本办法”，即作为部门规章进一步明确“细胞治疗技术”不作为临床应用进行管理

（二）2019年曾就体细胞治疗转化应用出台征求意见稿

2019年3月29日，卫健委发布《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）（“体细胞治疗征求意见稿”），体细胞治疗转化应用项目目录由卫健委制定并进行动态管理；开展体细胞治疗临床研究和转化应用的医疗机构及其临床研究项目和转化应用项目应在卫健委备案，并在备案项目范围内开展体细胞治疗临床研究和转化应用。卫健委对体细胞治疗征求意见稿的解读为，美欧日等发达经济体对细胞治疗以多种方式开始进入临床应用，我国医疗机构也开展了大量临床研究，患者希望接受高质量细胞治疗的呼声日益增高，为满足临床需求，规范并加快细胞治疗科学发展，对体细胞治疗进行备案管理，并允许临床研究证明安全有效的体细胞治疗项目经过备案在相关医疗机构进入转化应用。也就是说，该征求意见稿如出台，将允许细胞治疗作为医疗技术在符合卫健委相关监管规定和进入目录的前提下在医疗机构进入转化应用，不需要按照药品监管审批。如转入临床应用阶段，医疗机构可以按照国家发展改革委等4部门《关于印发推进医疗服务价格改革意见的通知》（发改价格[2016]1431号）有关要求提出收费申请，而不再停留在不得收取费用的临床研究阶段。

相较于药品注册流程，体细胞治疗征求意见稿的备案模式显得更加快捷。由于业界担心开启医疗机构主导的临床应用模式后将导致众多新药研发企业选择与医疗机构合作，绕开药品监管，导致细胞治疗技术/产品的标准、GMP和主要质量属性、工艺参数等不统一，最终该征求意见稿发布后没有正式出台。根据2020年8月26日发

布的《国家卫生健康委对十三届全国人大三次会议第 4371 号建议的答复》，“干细胞、免疫细胞等细胞制剂具有明显的药品属性。国家药品监管部门已经为相关制剂通过药品审批制定配套政策，审批后可以迅速广泛应用，既有利于保障医疗质量安全，又有利于产业化、高质量发展。”

（三）小结：细胞治疗作为医疗技术只能进行临床研究



三、免疫细胞治疗作为 IIT 应遵循的监管要求

如第二部分所述，细胞治疗不能通过医疗机构直接进行临床应用，而只能进行临床研究。虽然免疫细胞治疗的 IIT 数量逐年增加，但相关监管规定和细则乏善可陈。下面我们试图梳理与免疫细胞治疗相关的 IIT 主要监管要求。

（一）适用的临床研究监管规定

2014 年临床研究管理办法：根据 2014 年 10 月 16 日原国家卫生计生委、原国家食品药品监督管理总局和国家中医药管理局共同发布的《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》（国卫医发〔2014〕80 号）（“《临床研究管理办法》”），临床研究是指在医疗卫生机构内开展的所有涉及人的药品（含试验药物）和医疗器械（含体外诊断试剂）医学研究及新技术的临床应用观察等。免疫细胞治疗的 IIT 属于“临床研究”范畴，需要符合《临床研究管理办法》的规定。^[3]但《临

至此，经历了前述监管政策演变，目前细胞治疗的监管路径已较为明确：细胞治疗不能通过医疗机构直接进行临床应用，而只能在医疗机构进行临床研究，进入临床应用阶段需要按照药品注册上市监管规定由国家药品监督部门进行审批。新药研发公司如进行 IIT，其研发流程如下图所示。

床研究管理办法》颁布时间较早，缺乏针对细胞治疗的明确清晰的指引。

干细胞临床研究的监管要求：原国家卫生计生委与原食品药品监管总局于 2015 年 7 月共同发布的《干细胞临床研究管理办法（试行）》（国卫科教发〔2015〕48 号）和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》（合称“干细胞 IIT 管理规定”），适用于在医疗机构开展的干细胞临床研究，并没有明确适用于免疫细胞治疗。为改变目前对研究者发起临床研究规范管理远远落后于现实需求、缺乏有效的监督管理体系的现状，2021 年 9 月 9 日，卫健委发布《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》，并在北京、上海、广东、海南先行试点实施。该试行办法提到，“非产品研制的体细胞临床研究参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》管理。”也就是说，试点地区（北京、上海、广东和海南）的医疗机构在进行非注册细胞治疗临床研究时参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》

管理，但非试点地区开展的非注册细胞治疗临床研究是否同样参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》还是只需要遵循 2014 年的《临床研究管理办法》，卫健委颁布的规定没有明确。

相比于 2014 年的《临床研究管理办法》，干细胞 IIT 管理规定在 IIT 开展的资质要求、遵循的规范要求和流程等方面有更细化的指引和更严格的要求，部分内容对比如下：

对比内容	《临床研究管理办法》	干细胞 IIT 管理规定
医药机构要求	医疗卫生机构开展临床研究应当取得法律法规规定的资质，药物和医疗器械临床试验机构应当按相应要求获得资格认定，并具备相应的能力。	（1） 三级甲等医院 ，具有与所开展干细胞临床研究相应的诊疗科目；（2）依法获得相关专业的药物临床试验机构资格；（3）具有较强的医疗、教学和科研综合能力， 承担干细胞研究领域重大项目 ，且具有来源合法，相对稳定、充分的项目研究经费支持；（4）具备完整的 干细胞质量控制条件和质量管理体系 ；（5）干细胞临床研究项目负责人和制剂质量授权人的资质和培训要求；（6）具有与所开展干细胞临床研究相适应的、由高水平专家组成的学术委员会和伦理委员会；（7）具备风险管理机制和处理不良反应、不良事件的措施。
开展临床研究的前提条件	没有明确，由医疗机构内部立项审核	必须具备充分的科学依据，且 预防或治疗疾病的效果优于现有的手段；或用于尚无有效干预措施的疾病，用于威胁生命和严重影响生存质量的疾病 ，以及重大医疗卫生需求。
是否遵循 GCP	没有明确，医疗机构遵循相关国际规范，制订临床研究项目管理制度和操作规程	是，干细胞临床研究应当符合《药物临床试验质量管理规范》的要求。
是否遵循 GMP	没有明确	是，干细胞制剂的制备应当符合《药品生产质量管理规范》（GMP）的基本原则和相关要求。
是否遵循 GLP	没有明确	是，《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》明确应进行干细胞制剂的临床前研究，为治疗方案的安全性和有效性提供支持和依据
项目备案前机构立项流程	（1）由在医疗卫生机构依法执业的医务人员提出 立项申请 。（2）医疗卫生机构组织伦理委员会对临床研究项目进行 伦理审查 。（3）伦理审查通过后，由医疗卫生机构临床研究管理部门提交 临床研究管理委员会	（1） 研究提出 ：项目负责人提交项目备案材料和伦理审查申请表。（2） 科学性审查 ：机构学术委员会对项目备案材料进行科学性审查。（3） 伦理审查 ：机构伦理委员会应当按照涉及人的生物医学研究伦理审查办法相关要求，对干细胞临床研究项目进行独立伦理审查。（4） 立项审核 ：机构学术委员会和伦理委员会审查通过的干细胞临床研究

对比内容	《临床研究管理办法》	干细胞 IIT 管理规定
	审核。 （4）经医疗卫生机构审核立项的，医疗卫生机构应当与临床研究项目负责人 签订临床研究项目任务书 。医疗卫生机构受其他机构委托、资助开展临床研究或者参与多中心临床研究的，应当与委托、资助机构或多中心临床研究发起机构 签订临床研究协议 。	项目，由机构主要负责人审核立项。（5） 临床研究登记 ：干细胞临床研究项目立项后须在我国医学研究登记备案信息系统如实登记相关信息。
项目备案	医疗机构批准临床研究项目立项后，应当在 30 日内向 卫生计生行政部门进行临床研究项目备案 。	由省级卫生计生行政部门会同食品药品监管部门审核后向 国家卫生计生委与国家食品药品监管总局备案 。
过程管理	/	临床研究过程、研究报告制度、监督管理、制剂的质量控制等规定

从上述表格对比可看出，干细胞 IIT 管理规定要求在医疗机构进行干细胞的临床研究，也需要遵循相关 GLP、GCP 和 GMP 等规范，并要求从事干细胞临床研究需要满足预防或治疗疾病的效果优于现有的手段，或用于尚无有效干预措施的疾病、用于威胁生命和严重影响生存质量的疾病，与药品监管机构提出的“以患者为中心”的满足未被满足的临床需求原则相一致。但就免疫细胞治疗的 IIT 研究是否参照或借鉴干细胞 IIT 管理规定，卫健委并未予以明确。

（二）缺乏监管细则

由于非注册类免疫细胞治疗临床研究缺乏监管细则，目前各医疗机构依赖于自身建立的体系和管理规范，执行环节的差异很大，参差不齐的起跑线导致“方差”特别大。有头部的医疗机构建立了较为完善的内部制度和体系，如中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心实施一体化管理，会根据受试者风险程度和研究价值，对所有 IIT 项目进行分层管理。而有的医院 GCP 业务着重

于以注册上市为目的药品临床试验（IND）项目，IIT 项目交给科研处自行管理。[4]

业内人士认为，从“以患者为中心”的基本原则出发，无论是按照医疗技术还是药品进行监管，都必须满足对质量稳定、安全可控、疗效确切的基本需求。IND 与 IIT 在产品或技术的质量评价标准和监管要求均缺乏一致性，给行业的持续健康发展带来挑战，因此呼吁出台更加明确和细化的管理规范 and 标准。[5]

其次，对于新药研发企业，虽然通过 IIT 研究得到的临床数据，能为细胞治疗产品开展 IND 提供重要经验，但 IIT 的临床数据能否作为药品注册申报的数据以加速新药评审速度存在较大挑战[6]，需要考虑药学一致性、临床试验合规性和数据管理等系列问题。药学一致性是非临床试验数据用于注册审评的基本前提，临床试验的合规性和高质量的数据管理是药品监管部门接受非注册试验数据的必要条件。[7]业界也呼吁尽快制定药品注册接受 IIT 研究数据的指导原则。[8]

四、结语

免疫细胞治疗作为一项医疗技术受卫健委监管，目前仅允许医疗机构开展免疫细胞治疗的临床研究，尚不可进行临床应用。免疫细胞治疗产品纳入药品管理体系的监管路径已十分清晰，但新药研发企业在IND临床试验前对于IIT仍有强烈需求。鉴于目前免疫细胞治疗的IIT缺乏监管细则，且药品注册接受IIT研究数据缺乏指导原则，业界期待监管机构出台相关细则。

注释：

[1]原国家卫生计生委于2017年7月25日作出并于2018年1月4日发布在其官网的《关于政协十二届全国委员会第五次会议第0543号（医疗体育类056号）提案答复的函》，见

<http://www.nhc.gov.cn/wjw/tia/201801/43e9ca842b9a4f24b391f521aeb76feb.shtml>。

[2]负面清单制度包括：将安全性、有效性不确切的医疗技术，或存在重大伦理问题的医疗技术，或已经被临床淘汰的医疗技术以及未经临床研究论证的医疗新技术列入“禁止类技术”清单，禁止应用于临床。将技术难度大、风险高，对医疗机构的服务能力、人员水平有较高专业要求而需要设置限定条件的医疗技术，或需要消耗稀缺资源的、涉及重大伦理风险的，或存在不合理临床应用需要重点管理的医疗技术纳入“限制类技术”清单，实施备案管理。国家卫生健康委制

定发布国家限制类技术目录，省级卫生行政部门可以结合本地区实际，在国家限制类技术目录的基础上增补省级限制类技术。

[3]2020年12月30日，卫健委发布《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（征求意见稿）》（“IIT征求意见稿”），明确IIT非以药品医疗器械注册为目的；IIT征求意见稿施行后，《临床研究管理办法》将同时废止。IIT征求意见稿发布之后尚未颁布正式规定，因此《临床研究管理办法》目前仍然有效。

[4]《唐玉教授：当我们谈论研究者发起研究的时候，我们在谈论什么？》，2021年8月26日载于医药魔方公众号。

[5]《药品监管科学研究之基因和细胞治疗产品II：我国监管体系的完善建议》，载于《中国药事》2021年5月，第35卷，第5期。

[6]据报道，在2022年5月，NMPA正式受理驯鹿生物的CAR-T产品伊基仑赛注射液新增适应症NMOSD的IND申请。该申请是基于IIT的数据，研究入组的受试者为至少使用一种免疫抑制剂治疗一年以上，但症状控制不佳的难治性视神经脊髓炎谱系疾病患者。

[7]《非注册类临床试验用于药品注册审评的几点思考》，载于《中国新药杂志》2018年第27卷，第11期。

[8]《药品监管科学研究之基因和细胞治疗产品II：我国监管体系的完善建议》，载于《中国药事》2021年5月，第35卷，第5期。

化妆品监管研究（一）——分类与监管体系介绍

郭晓兴 王睿珏 杨心玥

古有“小山重叠金明灭，鬓云欲度香腮雪”精心梳妆打扮的佳人，现有日渐崛起“颜之有理”的颜值经济，化妆品行业的发展在“爱美之心人皆有之”的向往之下蒸蒸日上。2021年中国化妆品市场规模达到5726亿元，同比增长9.8%^[1]。2022年，即便是受到疫情的持续打击，社会消费品零售总额在同比下降的背景之下，化妆品类消费品的销量仍保持强劲势头，2022年第一季度化妆品类销售额达963亿元^[2]。另一方面，随着化妆品行业雪球越滚越大，此前相关监管规定却略显陈旧，直至国家药品监督管理局（“国家药监局”）于2020年正式发布《化妆品监督管理条例》以全面替代1989年发布的《化妆品卫生监督条例》，后续并于2021年陆续发布《化

妆品注册备案管理办法》《化妆品生产经营监督管理办法》等配套办法。

一、化妆品的定义

根据《化妆品监督管理条例》（2021年）的规定，本条例所称化妆品，是指以涂擦、喷洒或者其他类似方法，施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面，以清洁、保护、美化、修饰为目的的日用化学工业产品。

二、化妆品的分类

（一）按照风险程度分类

《化妆品监督管理条例》规定，根据风险程度对化妆品实施分类管理：

主体	分类	定义	管理方式
化妆品	特殊化妆品	用于染发、烫发、祛斑美白、防晒、防脱发的化妆品以及宣称新功效的化妆品为特殊化妆品。	注册管理
	普通化妆品	特殊化妆品以外的化妆品为普通化妆品。	备案管理

对比《化妆品卫生监督条例》（2019年修订），《化妆品监督管理条例》不再将育发、脱毛、美乳、健美、除臭的化妆品列为特殊化妆品，故国家药监局将不再受理该等产品的变更、补发、延续，但针对此前已经注册的该类产品，无论许可批件有效期是否到期，2025年12月31日前均可以继续生产、进口、销售，期满后则不得再生产、进口及销售^[3]，届时该等产品的原注册人

可根据《化妆品监督管理条例》及《化妆品注册备案管理办法》规定申请注册或备案（如适用）。

（二）按功效宣称、作用部位、产品剂型分类

根据国家药监局发布的《化妆品分类规则和分类目录》，还可根据功效宣称、作用部位、产品剂型、使用人群等因素对化妆品进行分类，下表选取部分分类举例参考：

分类依据	具体分类	举例
功效宣称	清洁	洗面奶、沐浴露、洗发露等
	卸妆	卸妆水、卸妆油等
	美容修饰	口红、眼影等
	疗效型	除臭剂、育毛剂、驱虫剂等
	防晒	防晒霜、防晒喷雾等
	染发	染发泡沫、染发膏等
	祛斑美白	美白贴、美白精华等

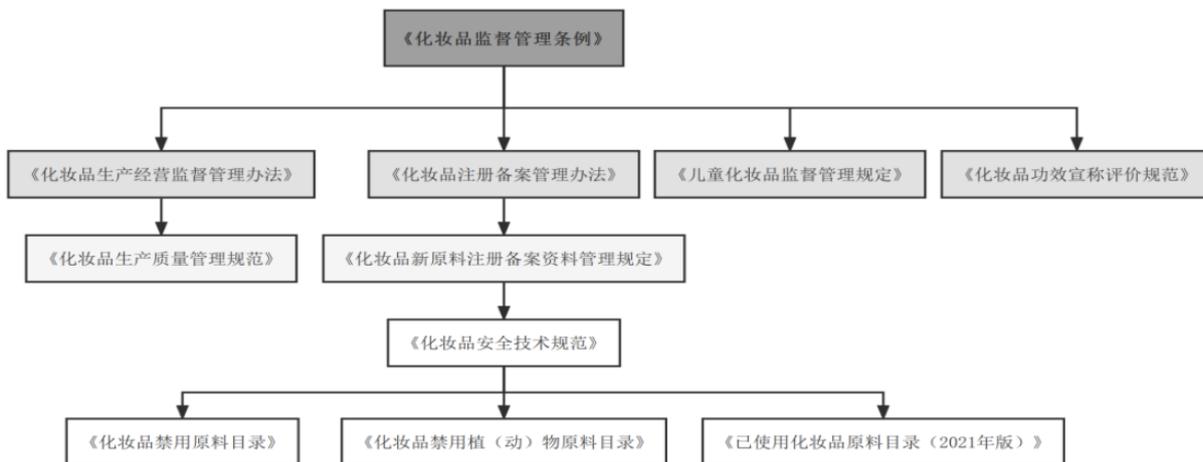
作用部位	头发	染发泡沫、洗发露等
	面部	面霜、精华乳等
	口部	口红、唇膏等

剂型	水剂类	洁肤水、香水、卸妆液、精华液等
	乳液类	蜜类、奶类、洗发乳、精华乳等
	膏霜类	粉底霜、遮瑕膏、焗发膏等
	粉剂类	爽身粉、散粉、蜜粉等
	块状粉或固体类	粉饼、腮红粉、口红、发蜡等
	油剂状	卸妆油、润发油、润肤油等

三、化妆品的监管体系

国家药监局于2020年6月16日发布了《化妆品监督管理条例》，以此取代了此前已生效适用了三十年的《化妆品卫生监督条例》，截至本文撰写完成之日，新旧规定仍在交替过程中，为了贯彻《化妆品监督管理条例》，国家药监局起草、发布了相关办法、规范、目录，其中如《化妆品注册备案管理办法》《化妆品生产经营监督

管理办法》《化妆品生产质量管理规范》已生效实施，部分如《化妆品网络经营监督管理办法（征求意见稿）》仍在公开征意过程中；而此前依据已失效的《化妆品卫生监督条例》所制定的《化妆品命名规定》《化妆品命名指南》仍在有效适用过程中。目前，《化妆品监督管理条例》项下主要的监管法规体系如下：



(一) 化妆品原料

根据国家药监局发布的《化妆品分类规则和分类目录》，还可根据功效宣称、作用部位、产

品剂型、使用人群等因素对化妆品进行分类，下表选取部分分类举例参考：

主体	分类	定义	管理方式
化妆品原料	新原料（风险程度较高）	在我国境内首次使用于化妆品的，且具有防腐、防晒、着色、染发、祛斑美白功能的天然或者人工原料。	注册管理
	其他新原料	在我国境内首次使用于化妆品的，除具有防腐、防晒、着色、染发、祛斑美白功能外的天然或者人工原料。	备案管理
	已使用的原料 ^[4]	准用原料 4 类，具体应适用《化妆品安全技术规范》（2015 年版）第三章规定。	目录管理
		限用材料 47 种，具体应适用《化妆品安全技术规范》（2015 年版）第二章规定。	
		禁用原料，具体应适用《化妆品安全技术规范》（2015 年版）第二章规定、《化妆品禁用原料目录》（1284 种）、《化妆品禁用植（动）物原料目录》（109 种）（2021 年更新）。	

经注册、备案的化妆品新原料投入使用后 3 年内，新原料注册人、备案人应当每年向监管部门报告新原料的使用和安全情况。对存在安全问题的化妆品新原料，可能被监管部门撤销注册或者取消备案。3 年期满未发生安全问题的化妆品新原料，则将纳入已使用的化妆品原料目录。

(二) 化妆品的注册与备案

化妆品按照特殊化妆品、普通化妆品实施注册及备案的分类管理。

首先，在申请注册或备案前，注册申请人、备案人应当自行或者委托专业机构开展安全评估；其次，特殊化妆品应在生产或进口前应完成注册并取得相应注册证，普通化妆品须在上市销售或进口前完成备案。

针对进口化妆品的，原则上该类化妆品应当已在生产国（地区）上市销售并提交证明文件，但专为向我国出口生产、未在生产国（地区）上市销售的，也可提交面向我国消费者开展的相关研究和试验的资料。此外，境外企业无法直接办理化妆品注册或备案，境外化妆品注册人、备案人应当指定中国境内的企业法人办理化妆品注册、备案，并协助开展化妆品不良反应监测、实施产品召回。

（三）化妆品的生产

化妆品生产实行许可管理，从事化妆品生产活动，应当取得化妆品生产许可证。化妆品生产者应当按照《化妆品监督管理条例》《化妆品生产经营监督管理办法》《化妆品生产质量管理规范》及相关法律法规规定的要求组织生产化妆品，包括但不限于：

1. 建立化妆品生产质量管理体系并保证持续有效运行；
2. 建立并执行供应商遴选、原料验收、生产过程及质量控制、设备管理、产品检验及留样等保证化妆品质量安全的管理制度；
3. 建立并执行从业人员健康管理制度，建立从业人员健康档案（至少保存 3 年）；
4. 制定从业人员年度培训计划，开展化妆品法律、法规、规章、强制性国家标准、技术规范等知识培训，并建立培训档案；
5. 对出厂的化妆品留样并记录，留样应当保持原始销售包装且数量满足产品质量检验的要求，留样保存期限不得少于产品使用期限届满后 6 个月；
6. 建立并执行原料以及直接接触化妆品的包装材料进货查验记录制度、产品销售记录制度（进货查验记录和产品销售记录应当真实、完整，保证可追溯，保存期限不得少于产品使用期限期满后 1 年；产品使用期限不足 1 年的，记录保存期限不得少于 2 年）；

7. 设质量安全负责人，承担相应的产品质量安全管理和产品放行职责；

8. 应当每年对化妆品生产质量管理规范的执行情况进行自查，自查报告应当包括发现的问题、产品质量安全评价、整改措施等，保存期限不得少于 2 年。

➤ 化妆品可以委托生产吗？

化妆品注册人、备案人可以委托第三方企业生产，但是化妆品注册人、备案人有义务委托具有相应生产资质的受托单位实施生产，并对其生产活动全过程进行监督，对委托生产化妆品的质量安全负责。

（四）化妆品的经营

对于普通的化妆品经销商，目前无强制性的事前的经营许可或者备案要求，但要求其建立进货查验记录制度，查验直接供货者的市场主体登记证明、化妆品备案/许可证明。

美容美发机构、宾馆等在经营服务中使用化妆品或者为消费者提供化妆品的，需履行化妆品经营者义务。对于美容美发机构经营中使用的化妆品以及宾馆等为消费者提供的化妆品应当符合最小销售单元标签的规定。

此外，化妆品电子商务平台应当在其经营活动主页面全面、真实、准确披露与化妆品注册或者备案资料一致的化妆品标签等信息；平台经营者应当对申请入驻的平台内化妆品经营者进行实名登记，要求其提交身份、地址、联系方式等真实信息，进行核验、登记，建立登记档案，并至少每 6 个月核验更新一次。

注释

[1]来源：Euromonitor 的数据报告

[2]来源：国家统计局发布的 2022 年 1—3 月份社会消费品零售总额数据统计

[3]根据《化妆品监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 727 号）第七十八条的规定，对本条例施行前已经注册的用于育发、脱毛、美乳、健美、除臭的化妆品自本条例施行

之日起设置 5 年的过渡期，过渡期内可以继续生产、进口、销售，过渡期满后不得生产、进口、销售该化妆品。

[4]详见《已使用化妆品原料目录》（2021 年版），其中收录的原料与《化妆品安全技术规范》（2015 年版）规定有重合，其中已被列为化妆品禁用组分、限用组分或者准用组分管理的，化妆品注册人、备案人应当按照《化妆品安全技术规范》等规定使用。

化妆品监管研究（二）——儿童化妆品的监管情况介绍

郭晓兴 王睿珏 杨心玥

随着新生代父母收入水平与生活质量的提高，新生代父母对婴童产品的高度重视使得婴童各类产品的市场规模持续稳健增长。因此，针对婴童产品这块潜力巨大的市场，我国在逐步进入对化妆品强监管时代的同时，也更加注重对儿童化妆品的严控质量，提高新品准入门槛。

本文将根据《儿童化妆品监督管理规定》（国家药品监督管理局公告 2021 年第 123 号）的相关规定，从“儿童化妆品”的定义出发，整体介绍儿童化妆品与“化妆品”、“化妆玩具”的区分及相关合规要点。

一、儿童化妆品的定义与分类

（一）儿童化妆品的概念

根据《儿童化妆品监督管理规定》，儿童化妆品，是指适用于年龄在 12 岁以下（含 12 岁）儿童，具有清洁、保湿、爽身、防晒等功效的化妆品。

- 标识“适用于全人群”“全家使用”等词语或者利用商标、图案、谐音、字母、汉语拼音、数字、符号、包装形式等暗示产品使用人群包含儿童的产品按照儿童化妆品管理。

（二）儿童化妆品的分类

具体而言，从市场的角度，常见的儿童化妆品包括如下：

类别	产品举例
护肤品	面霜、润肤乳、护臀膏等
防晒用品	防晒霜、防晒喷雾等
护发用品	洗发水、护发素等
洗漱用品	沐浴露、沐浴油等
其他	爽身粉、花露水（非宣称驱蚊、防蚊）、彩妆、卸妆水等

（三）儿童化妆品与“化妆品”的区别

儿童化妆品的适用人群具有特殊性，且儿童的肌肤相比成人更加脆弱、角质层更薄、更易干燥、对紫外线也更加敏感，这些特质决定了儿童

化妆品相比一般“化妆品”而言，对安全性等方面的要求更高。根据《儿童化妆品监督管理规定》，儿童化妆品在宣称功效、原料、安全评估与包装标签等方面与“化妆品”存在差异：

类别	化妆品	儿童化妆品
功效	清洁、染发、烫发、祛斑美白、防晒、美容修饰、护发、根据《化妆品功效宣称评价规范》评价通过的新功效等 ^[1]	就 0-3（含）周岁婴幼儿，功效宣称仅限于清洁、保湿、护发、防晒、舒缓、爽身；就 3（不含）-12（含）周岁儿童，功效宣称仅限于清洁、卸妆、保湿、美容修饰、芳香、护发、防晒、修护、舒缓、爽身
原料	使用原料应符合化妆品原料目录；若使用上述目录外的新原料，应根据原料功能分别完成注册（具有防腐、防晒、着色、染发、祛斑美白功能）或备案后，方可使用	1. 原则上，选用有长期安全使用历史的化妆品原料，不使用化妆品原料目录外的新原料（含 3 年检测期内的新原料）；不使用基因技术、纳米技术等新技术制备的原料 ^[2] ； 2. 不允许使用以祛斑美白、祛痘、脱毛、除臭、去屑、防脱发、染发、烫发等为目的的原料 ^[3] ； 3. 从原料的安全、稳定、功能、配伍等方面，结合儿童生理特点，评估所用原料的科学性和必要性，特别是香料香精、着色剂、防腐剂及表面活性剂等原料。
注册备案	根据《化妆品监督管理条例》，化妆品分为特殊化妆品（用于染发、烫发、祛斑美白、防晒、防脱发的化妆品以及宣称新功效的化妆品）和普通化妆品两类，特殊化妆品应进行注册，普通化妆品应进行备案	鉴于儿童化妆品功效限制，儿童化妆品中仅用于防晒目的的化妆品需进行注册，其余备案即可
安全评估	应符合《化妆品安全技术规范（2015 年版）》等相关规定，并根据《化妆品安全评估技术导则（2021 年版）》在注册/备案前进行安全评估（普通化妆品在符合一定要求的情况下可免于提交毒理学试验报告）	进行安全评估时，在危害识别、暴露量计算等方面应当考虑儿童的生理特点，且需进行必要的毒理学试验
包装标签	最小销售单元应具有与注册/备案时提交的标签样稿一致的中文标签，标签内容应当符合《化妆品监督管理条例》等法律法规、国家标准要求，内容真实、完整、准确	1. 应当在销售包装容易观察到的展示面等比例，且按照规定尺寸标注儿童化妆品“小金盾”标志（在 2022 年 5 月 1 日前申请注册、备案的儿童化妆品，应在 2023 年 5 月 1 日前完成更新）； 2. 应当以“注意”或者“警告”作为引导语，在销售包装可视面标注“应当在成人监护下使用”等警示用语； 3. 不得标注“食品级”“可食用”等词语或者食品有关图案。
进货查	化妆品经营者应当建立并执行进货查验记	1. 儿童化妆品经营者应查验儿童化妆品标志等，如

类别	化妆品	儿童化妆品
验制度	录制度，查验供货者的市场主体登记证明、化妆品注册或者备案情况、产品出厂检验合格证明，如实记录并保存相关凭证。凭证保存期限不得少于产品使用期限届满后1年；产品使用期限不足1年的，记录保存期限不得少于2年	实记录化妆品名称、特殊化妆品注册证编号或者普通化妆品备案编号、使用期限、净含量、购进数量、供货者名称、地址、联系方式、购进日期等内容； 2. 儿童化妆品经营者应当对所经营儿童化妆品标签信息与国家药品监督管理局官网上公布的相应产品信息进行核对，包括：化妆品名称、特殊化妆品注册证编号或者普通化妆品备案编号、化妆品注册人或者备案人名称、受托生产企业名称、境内责任人名称，确保上述信息与公布信息一致。
其他	/	1. 化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当采取措施避免儿童化妆品性状、气味、外观形态等与食品、药品等产品相混淆，防止误食、误用； 2. 电子商务平台内儿童化妆品经营者以及通过自建网站、其他网络服务经营儿童化妆品的电子商务经营者应当在其经营活动主页面全面、真实、准确披露与化妆品注册或者备案资料一致的化妆品标签等信息，并在产品展示页面显著位置持续公示儿童化妆品标志。

二、儿童化妆品与儿童“化妆玩具”

目前，市场上常见声称为“儿童化妆品”或“儿童化妆玩具”的“彩妆盒”、“化妆盒”的销售，其中包括眼影、腮红、口红等。该等产品部分不具有在国家药监局注册/备案取得的“妆字号”，仅展示类别为“玩具”的检测认证。

实际上，儿童“化妆品”与儿童“化妆玩具”是两种完全不同的产品，其在监管体系、执行标准、适用范围等均具有较大差异。根据《化妆品监督管理条例》的规定，化妆品是指以涂擦、喷洒或者其他类似方法，施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面，以清洁、保护、美化、修饰为目的的日用化学工业产品；儿童化妆品亦处在化妆品的监督管理体系之下。因化妆品适用于人体表面的特殊性，相关法律法规、强制性标准对其生产经营资质、产品生产要求、配方原料、包装标识等均具有严格限制。而由玩具生产企业生产

的“化妆玩具”一般仅可用于非人体表面，如玩偶及其他物体的涂饰用途；鉴于此，其在原料安全性等方面的要求比化妆品更为宽松，例如在标明相应警告后，可以内含危险性物质，或可以包含致敏性芳香物质等[4]。

根据国家药监局的公开复函[5]，判定一种产品是否属于化妆品，应当根据产品的使用方法、施用部位、使用目的、产品属性等进行界定。如果该等产品的标签、说明书、外观形态等表明该产品符合化妆品定义，无论其单独销售或与玩具等其他产品一并销售，该产品都属于化妆品，依法应当按照化妆品进行管理。

玩具生产企业所生产的儿童“化妆玩具”，应当采取必要措施防止该等玩具被误用为化妆品；若未取得相关注册备案，但通过产品说明、产品外形等宣传、暗示该等玩具属于化妆品的，

该等产品可能被认定为儿童化妆品，届时该类产品生产厂商可能涉嫌无证从事化妆品生产而受到相关主管部门的查处及处罚。根据国家药监局的相关通报^[6]，福建省药品监督管理部门于2021年查处了生产经营假冒儿童化妆品系列案件，该案件即属于无证生产儿童化妆品，所经营的儿童化妆品均未注册或备案，最终相关部门罚没款项五百余万元，并对有关责任人员处以终身禁止其从事化妆品生产经营活动的行政处罚；该案件系《化妆品监督管理条例》正式实施以来，国内首个对化妆品从业人员处以终身禁业处罚的案件。

国家药品监督管理局在2023年1月11日正式发布《化妆品抽样检验管理办法》，从中可以明显看到国家对“化妆品安全”高度关注的风向，其中第十条还明确规定，化妆品抽样检验应当重点关注儿童化妆品。从陆续出台的其他各类法律法规及监管动向来看，我国对儿童化妆品的监督力度越来越强，儿童化妆品生产经营者应当对“儿童化妆品”合规予以高度关注。

注释：

[1]具体详见《化妆品分类规则和分类目录》（国家药品监督管理局公告2021年第49号）。

[2]如无替代原料必须使用时，应当说明原因，并针对儿童化妆品使用的安全性进行评价。

[3]如因其他目的使用可能具有上述功效的原料时，应当对使用的必要性及针对儿童化妆品使用的安全性进行评价。

[4]《中华人民共和国国家标准》GB 6675.1-2014 玩具安全 第1部分：基本规范。

[5]《国家药监局综合司关于标识名称为“儿童彩妆”产品定性有关问题的复函》（药监综妆函〔2021〕713号）。

[6]《国家药监局关于表扬参与查处厦门、泉州生产经营假冒儿童化妆品系列案件有关单位和人员的通报》（国药监妆〔2021〕51号）。

化妆品网络经营合规要点分析

马成龙 杨佩峰

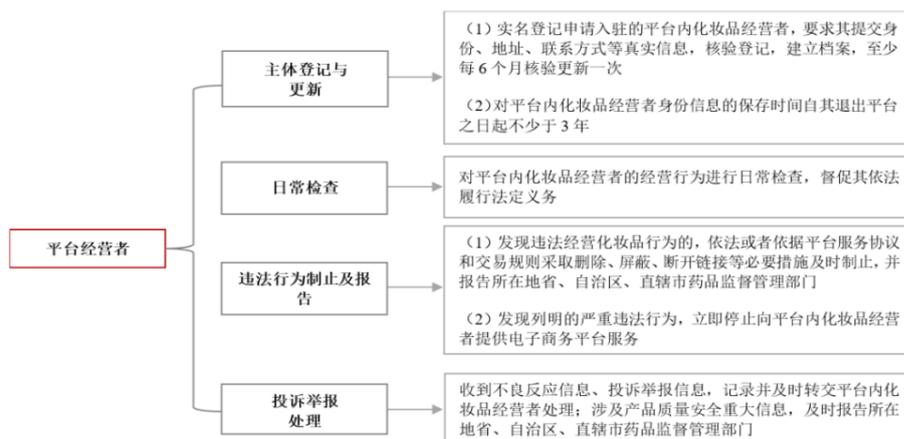
随着 2022 双十一大促的序幕拉开，电商平台在化妆品销售渠道中的重要性再次提升。消费者在网购化妆品时主要依赖于经营者对产品的信息披露与展示，而这也正是监管重点关注的对象。近日，上海市市场监督管理局公布了一则行政处罚案例，某知名零售平台在其 APP 中经营的三款洗发水均属普通化妆品，却对外宣传具有“防脱发”功效，最终被监管部门以虚假广告为由罚款 31,200 元。[1]

药品、医疗器械已有专门的网络经营管理规范，作为与药品、医疗器械受到同一部门监管的化妆品，国家药监局在今年 8 月公布了《化妆品网络经营监督管理办法（征求意见稿）》（以下简称“《征求意见稿》”），对化妆品的网络经营作出针对性的制度管理规范。本文将结合现行法律法规，梳理化妆品网络经营的合规要点，并简析《征求意见稿》中针对市场主体的新增制度措施，供读者参考。

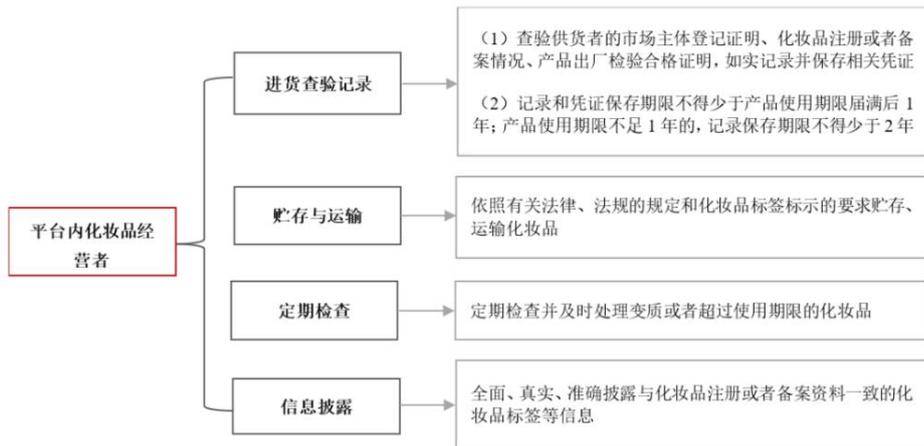
一、化妆品网络经营的合规要点

现行化妆品网络经营的监管规则分布于化妆品和网络经营两条监管线，又与广告法等法律法规交叉，包括但不限于《电子商务法》、《广告法》、《化妆品监督管理条例》、《化妆品生产经营监督管理办法》、《网络交易监督管理办法》等法律法规，化妆品电子商务平台经营者（以下简称“平台经营者”）、平台内化妆品经营者以及通过自建网站、其他网络服务经营化妆品的电子商务经营者均被纳入监管对象，被施以不同的合规要求。

平台经营者作为交易平台的服务提供方，合规义务主要体现在主体登记与更新、日常检查、违法行为制止及报告、投诉举报处理等方面。平台内化妆品经营者直接经营化妆品，除了建立并执行进货查验记录制度、按照要求贮存与运输化妆品、定期检查并处理变质与超期产品等化妆品经营的一般要求之外，还需要全面、真实、准确、及时披露所经营化妆品的信息。而通过自建网站、其他网络服务经营化妆品的电子商务经营者则承担起平台内化妆品经营者的义务。



（图 1：平台经营者的合规义务）



(图 2：平台内化妆品经营者的合规义务)

二、《征求意见稿》解读

《征求意见稿》系化妆品网络经营的专门监督管理规范，适用于在我国境内从事化妆品经营和提供化妆品电子商务平台服务，不仅梳理与细化了现行监管规则，而且针对不同市场主体还新增了入网产品发布信息检查、风险控制等制度，加重了平台经营者的管理义务，细化了平台内化妆品经营者的合规经营要求，以下将对《征求意见稿》中新增的制度内容进行详述。

(一) 平台经营者的新增义务

1. 将日常检查制度扩充为入网产品信息发布检查和日常经营行为检查

在现行监管规则中，平台经营者需履行日常检查职责，但并无具体行为要求，对此，《征求意见稿》第十条、第十一条和第十二条将日常检查制度扩展为入网产品信息发布检查和日常经营行为检查，并列明了重点检查内容，避免日常检查制度流于形式。

(1) 入网产品信息发布检查相当于产品准入前核查，平台经营者应在化妆品产品信息发布之前开展入网检查，核实产品名称、特殊化妆品注册证编号、产品执行的标准编号等与药监局网站公布的相应信息一致。

(2) 日常经营行为检查，平台经营者应定期对平台内化妆品经营者开展经营行为检查，并

重点检查产品资质、化妆品标签信息的真实性与合法性。

2. 增设主动收集监管信息并自查

相比于现行的被动接受投诉举报，《征求意见稿》增加了平台应主动收集省级以上药监部门发布的关于抽检、暂停或停止经营化妆品等涉及产品质量安全的公开监管信息，并及时在平台内自查。

3. 明确违法行为报告流程

如上所述，如果平台经营者在管理中发现平台内化妆品经营者存在涉嫌违法经营化妆品的行为，平台经营者负有报告职责，《征求意见稿》规定了更为清晰的报告流程以及各地监管部门的调查处置分工。

首先，平台经营者采取删除、屏蔽、断开链接等必要措施及时制止，并保留平台内化妆品经营者涉嫌违法经营的证明材料。

其次，平台经营者将线索转送平台内化妆品经营者实际经营地省级药监部门。

同时，除了涉嫌违法经营的线索转送之外，《征求意见稿》还明确了产品质量安全重大信息的范围，进而平台亦需要将线索转送平台内化妆品经营者实际经营地药监部门，产品质量安全重大信息包括：(1) 因使用该产品导致人体全身性损害、危及生命或造成死亡；(2) 有证据表

明入网经营的化妆品中可能使用禁止用于化妆品生产的原料或者非法添加可能危害人体健康物质；（3）产品因质量安全问题引发广泛舆情。

最后，平台内化妆品经营者实际经营地药监部门进行调查处置，如涉及产品质量安全，则向产品注册人、备案人住所地的药监部门通报信息；如为平台内化妆品经营者的违法行为，则将结果通知平台经营者。

此外，平台经营者应于每季度将平台内涉嫌违法的经营行为及相应的处置措施书面报告给其住所地的省级药监部门。如为产品质量安全相关的重大信息，须自发现之日起 15 日内书面报告给其住所地的省级药监部门。

可见，平台内化妆品经营者实际经营地的药监部门负责监管平台内化妆品经营者的经营行为，并通过平台经营者的线索转送而加强对平台内化妆品经营者的监管，而平台经营者住所地的省级药监部门可以监管平台内发生的所有违法经营行为。

（二）平台内化妆品经营者的新增义务

作为化妆品经营行为的直接实施者，平台内化妆品经营者则须遵守更为严格与细致的行为规范，《征求意见稿》在重申一般性经营要求之外，也专门规定了信息披露和风险控制两项重点措施。

1. 细化信息披露要求

消费者通过网络购买化妆品首先依赖于化妆品经营者所展示和披露的信息，网络经营比线下经营存在更为严苛与细致的信息披露要求。在全面、真实、准确、清晰、及时披露与注册或备案资料一致的化妆品标签等信息的原则下，披露的化妆品标签信息应当包含化妆品标签的全部信息，并且应当在主页面显著位置以文字形式展示产品名称和产品执行标准。

2. 增设风险控制责任

值得注意的是，《征求意见稿》首次提出了对于经监管部门抽样检验认定不符合规定的特

定批次产品，平台内化妆品经营者不仅应当立即停止经营该批次产品，而且对于其他批次的同一品种，即便监管部门未要求停止经营或者采取其它风险控制措施，平台内化妆品经营者仍需在主页面显著位置展示该化妆品本年度抽样检验不符合规定的监管公开信息，以供消费者选购时参考。

此项风险控制制度将不同批次的同一产品捆绑，消费者在选购时从产品销售页面即可了解到同一品种是否存在抽检不合格，足以迫使平台内化妆品经营者在产品经营中更加关注产品的整体质量，避免因产品的个别批次问题而影响店铺的销售，这也给化妆品厂商敲响了警钟，督促其加强化妆品生产环节的质量控制。

三、结语

随着消费者越来越依赖于网络购物，电商平台早已成为化妆品销售的重要渠道，并从乱象丛生逐步走向规范有序。由于化妆品经营面广以及网络复杂特性等因素，化妆品网络经营监管体系无法一蹴而就，《征求意见稿》的发布反映出监管从严的导向。无论是平台经营者还是平台内化妆品经营者以及化妆品厂商，都不可忽视日益完善并趋于严格的监管规则，而应当共同推动化妆品市场的质量安全与产业发展。

*实习生谭峰艺对本文亦有贡献

注释：

[1]沪市监自贸处（2022）152022001049 号中国（上海）自由贸易试验区市场监督管理局行政处罚决定书。

医疗渠道经营化妆品的合法性分析

马成龙 杨佩峰 何桂馨

过去一年，化妆品行业仍处于高速发展期。众多企业瞄准医美行业契机对产品进行推陈出新，美妆护肤类产品也借助线上直播推广而屡破销量，产品与渠道始终是销售的不二法门。同时，国家监管层面也密集出台《化妆品监督管理条例》、《化妆品生产经营监督管理办法》、《化妆品注册备案管理办法》、《化妆品功效宣称评价规范》等诸多行业法规用以规范化妆品行业发展。

化妆品的销售渠道主要有大型百货商场、超市、美妆专营店、专柜等传统渠道，线上电商旗舰店、专营店、普通店等互联网渠道以及现如今极为火热的直播带货。值得注意的是，基于消费者对医用产品的信赖，一贯从未抢占公众视线的医疗渠道逐渐落入了企业的关注范围。然而，通过医疗渠道经营化妆品需面临医疗、化妆品两个领域的监管，在可行性层面具有较大的挑战。

因此，本文拟从我国现行法律法规与相关政策出发，深入分析通过医疗渠道经营化妆品的合法性，试图为化妆品生产经营企业探索医疗渠道提供参考建议。

一、医疗机构能否经营化妆品？

根据医疗机构的举办目的不同，医疗机构可分为非营利性医疗机构和营利性医疗机构。非营利性医疗机构是指为社会公众利益服务而设立和运营的医疗机构，不以营利为目的。营利性医疗机构是指医疗服务所得收益可用于投资者经济回报。两类医疗机构在性质、宗旨等层面存在显著差异，国家的监管规定也不尽相同，故需区别分析两类医疗机构经营化妆品的法律风险。

（一）非营利性医疗机构无法经营化妆品

1. 化妆品不是药品，无法通过医疗机构的药房流向患者

在医疗机构层面，根据《医疗机构管理条例》第二条、第二十七条等相关规定，医疗机构原则上仅应从事疾病诊断与诊疗活动，且必须按照核准登记的诊疗科目开展诊疗活动，并无法律法规或政策允许非营利性医疗机构从事经营行为。

从医疗机构的药品流转来看，《国家药品监督管理局关于纠正医疗机构及其药房对外销售药品问题的通知》【国药管市〔2000〕183号】明确指出，医疗机构的药房属于医疗机构的组成部分，其服务对象仅限于在该机构就医、凭医生处方取药的病患者。而医生仅能出具处方向患者提供药品。[1]

根据《药品注册管理办法》和《化妆品注册备案管理办法》有关规定，在我国境内上市的药品的批准文号限为“国药准字”，在我国生产、销售、进口普通化妆品和特殊化妆品的备案、注册编号均为“妆”字号，两类产品的性质完全不同。鉴于化妆品并非药品，无法出现在医生的处方中，化妆品不能通过医疗机构的药房流向患者。

2. 非营利性医疗机构并非市场主体，不具备经营化妆品的资格

在现行监管规则下，经营化妆品的主体条件是市场经营者取得《营业执照》并且登记的经营范围内涵盖化妆品批发/销售/零售。但公立医院是在事业单位登记管理机构进行事业单位登记，民办非营利性医疗机构系在民政部门办理社会服务机构登记，无法作为市场主体在工商主管部门办理工商登记，且在相应部门登记之后只能在登记的业务范围内进行活动。[2]故非营利性医疗机构本身不具备经营化妆品的资格。

（二）营利性医疗机构经营化妆品的合法性探讨

营利性医疗机构在办理医疗机构执业登记之前需先在工商主管部门进行工商登记。^[3]如上所述,经营化妆品的主体应当为取得《营业执照》的市场主体并且经营范围中包含化妆品批发/销售/零售。那么,这是否意味着营利性医疗机构可以经营化妆品呢?

根据《国务院关于在全国推开“证照分离”改革的通知》【国发〔2018〕35号】,我国允许营利性医疗机构开展“药品、器械等医疗相关的经营活动”,但医疗活动场所与其他经营活动场所应当分离。可见,现行政策文件其实为营利性医疗机构的经营活动放开了一定的口径。不过,目前暂未有其他规定对“药品、器械等医疗相关的经营活动”作出进一步解释,直接将化妆品经营理解为“医疗相关的经营活动”还有待商榷。况且化妆品有彩妆、护肤品等类别区分,针对不同类别也会有监管差异。

考虑到化妆品经营无其他特殊资质要求,既然营利性医疗机构已经取得了《营业执照》,并且经营范围中包含化妆品批发/销售/零售,在化妆品经营层面理应不再具备法律障碍。实践中我们也发现部分营利性医疗机构的经营范围中列明了化妆品批发/销售/零售。^[4]如果化妆品生产经营企业有意向将产品输入营利性医疗机构渠道,建议提前向具体监管部门进行核实,以明确当地的监管要求与执法实践。

二、零售药店能否经营化妆品?

（一）零售药店在符合主体要求的情况下可以经营化妆品

零售药店是指符合《药品管理法》规定,领取药品经营许可证的药品零售企业。^[5]根据国家药品监督管理局发布的《药品监督管理统计报告(2021年第三季度)》,截至2021年9月底,我国共有《药品经营许可证》持证企业60.65万

家。其中,批发企业1.34万家,零售连锁总部6658家,零售连锁门店33.53万家,单体药店25.12万家。零售药店数量已然较为可观,对于化妆品生产经营企业而言不失为拓宽销售渠道的方式。

一方面,我国现行法律法规并未禁止零售药店销售非药品,而是侧重于强调:经营非药品应当设置专区,与药品区域明显隔离,并有醒目标志;经营药品和非药品都必须建立并执行进货检查验收制度,开具标明产品名称、规格、数量、生产厂商、价格等内容的销售凭证,并建立产品销售台账;不得将非药品以药品名义向消费者介绍和推荐等,以加强药品经营行为监管。^[6]

另一方面,零售药店的主体性质为药品零售企业,如果其工商登记的经营范围中包含化妆品批发/零售/销售,即满足了经营化妆品的主体要求。

（二）定点零售药店存在特殊监管要求

定点零售药店是指自愿与统筹地区经办机构签订医保协议,为参保人员提供药品服务的实体零售药店。^[7]参保人员在定点零售药店购买《基本医疗保险药品目录》内药品并满足相应条件的,可由医保个人账户支付。^[8]

我国现行法律法规未明确禁止定点零售药店销售非药品,国家层面医保部门也未对定点零售药店的经营范围做出进一步规定。但是,由于定点零售药店涉及医保费用结算等服务,定点零售药店及其工作人员盗刷医疗保障身份凭证购买化妆品等非医保药品的,涉嫌欺诈骗取医保。^[9]为了从源头上把控医保基金支付风险,实践中对于定点零售药店能否经营非药品这一问题仍存在不少疑虑,在地方政府层面更是存在截然不同的两种观点。

支持定点零售药店经营非药品的观点认为,对此一味予以禁止缺乏相关法律依据。比如,湖南省人力资源和社会保障厅在《对省十二届人大七次会议第2017号建议的答复》中指出,有部

分医保经办机构为维护个人账户基本功能,通过协议规定零售药店不得陈列和销售除药品以外的化妆品、食品和日用品等,这一做法,确实缺少法律依据,也超出了医保部门的职责范围,一定程度上影响了药店的经营发展。

反对观点则认为定点零售药店不能销售化妆品、日用品、生活用品等不在社会基本医疗保险定点机构经营范围之内的物品,甚至不得摆放。如广东省惠州市社会保险基金管理局、河北省石家庄市医疗保障局、江西省赣州市定南县医疗保障局等均发文禁止陈列和销售化妆品。[10]

因此,各地对于定点零售药店存在特殊的、不同的监管要求,如果化妆品生产经营企业拟探索定点零售药店销售化妆品的渠道,建议以各地政策为准,提前咨询当地工商部门、药品监督管理部门、医保经办机构等相关部门,确保操作可行性。

三、结论与建议

如上分析,通过医疗渠道经营化妆品是否合法合规需要结合医疗行业属性、医疗机构性质、各地监管倾向等进行综合考虑。于化妆品生产经营企业而言,在探索、打通医疗渠道经营化妆品的销售模式时,不可忽视如下监管红线与倾向,及时关注国家和地方层面的监管动态,有效管控潜在法律风险。

(1) 非营利性医疗机构无法经营化妆品。

(2) 营利性医疗机构拟经营化妆品首先需要满足取得《营业执照》并且经营范围中涵盖化妆品批发/销售/零售,但现行政策并未完全放开对于营利性医疗机构能否从事经营活动的监管口径,实践中仍需以当地监管与执法实践为准。

(3) 零售药店经营化妆品同样需要满足取得《营业执照》并且经营范围中涵盖批发/销售/零售的前提条件。不过,地方层面出于遏制欺诈骗取医保行为的考虑或对定点零售药店提出特

殊监管要求,如为定点零售药店,则应以当地监管政策与倾向为准。

注释:

[1]《处方管理办法》第十七条。

[2]《关于优化社会办医疗机构跨部门审批工作的通知》【发改社会(2018)1147号】。

[3]《关于优化社会办医疗机构跨部门审批工作的通知》【发改社会(2018)1147号】。

[4]经互联网检索发现,北京和睦家医院有限公司、上海嘉会国际医院有限公司、上海联合丽格医疗美容门诊部有限公司、上海首尔丽格医疗美容医院有限公司、上海美立方医疗美容医院有限公司、上海洁铭医疗美容门诊部有限公司、上海凯思米医疗美容门诊部有限公司等营利性医疗机构工商登记的经营范围内均包括化妆品零售或销售。

[5]《零售药店医疗保障定点管理暂行办法》【国家医疗保障局令第3号】第四十八条第二款。

[6]《药品流通监督管理办法》【国家食品药品监督管理局令第26号】、《药品经营质量管理规范》【国家食品药品监督管理局令第28号】、《国家食品药品监督管理局关于进一步规范药品零售企业经营行为的通知》【国食药监稽(2008)739号】、《国家食品药品监督管理局关于深入推进整顿和规范药品市场秩序专项行动的若干意见》【国食药监办(2007)502号】、《国家食品药品监督管理局关于加强药品零售经营监管有关问题的通知》【国食药监市(2007)496号】。

[7]《零售药店医疗保障定点管理暂行办法》【国家医疗保障局令第3号】第四十八条第三款规定。

[8]《基本医疗保险用药管理暂行办法》【国家医疗保障局令第1号】第二十三条规定。

[9]国家医保局、财政部印发的《欺诈骗取医疗保障基金行为举报奖励暂行办法》【医保办发(2018)22号】第四条。

[10]广东省惠州市社会保险基金管理局发布的《关于加强社保定点零售药店管理的通告》【惠市社保(2018)41号】、河北省石家庄市医疗保障局发布的《实行八个“严禁”规范定点零售药店药事服务行为》、江西省赣州市定南县医疗保障局开展的“五明确”专项稽查。

保健食品监管研究（一）——分类与监管体系介绍

郭晓兴 王睿珏 李欣桐

目前法律法规并无对保健食品的明确定义，在监管层面而言，保健食品通常指不以治疗疾病为目的，具有保健功能，补充维生素、矿物质等营养物质功能，且不会对人体产生急性、亚急性或者慢性危害的一类特殊食品，主要由国家市场监督管理总局、国家卫生健康委员会共同实施监管。为规范健全保健食品市场的生产及流通，相关部门制定了系列法律、法规、办法、行业标准等对其从命名、原料、生产、包括、宣传等流程加以规范。

一、保健食品的分类

（一）基本分类

从监管角度，保健食品可分类为注册制的保健食品和备案制保健食品两种基本类别。两者有不同的文号[1]。

注册制和备案制的核心差别在于，保健食品所使用的原料是否已经被列入保健食品原料目录。该目录由国家市场监督管理总局发布，目前已经分别于2016年12月和2020年11月发布了两个批次的原料目录。该等目录由社会建议或者国家市场监督管理总局主动调整的方式进行更新，在进入清单前，相关原料需要总局指定的评审机构进行评审，其用量范围、对应的功效、生产工艺、检测方法等产品技术要求可以实现标准化管理，确保依据目录备案的产品质量一致性。

营养素补充剂原料目录

原料名称				每日用量			功效	
营养素	化合物名称	标准依据	适用范围	功效成分	适宜人群	最低值	最高值	
钙	碳酸钙	GB1886.214《碳酸钙(包括轻质和重质碳酸钙)》	所有人群	Ca (以Ca计, mg)	1—3	120	500	补充钙
	醋酸钙	GB15572《乙酸钙》	4岁以上人群		4—6	150	700	
	氯化钙	GB1886.45《氯化钙》	所有人群		7—10	200	800	
	柠檬酸钙	GB17203《柠檬酸钙》	所有人群		11—13	250	1000	
	葡萄糖酸钙	GB15571《葡萄糖酸钙》	所有人群					
	乳酸钙	GB1886.21《乳酸钙》	4岁以上人群		14—17	200	800	
	磷酸氢钙	GB1886.3《磷酸氢钙》	所有人群		成人	200	1000	

图1：节选自关于发布《保健食品原料目录（一）》和《允许保健食品声称的保健功能目录（一）》的公告

（二）按功能分类

从功能上，保健食品可以分为营养素补充和非营养素补充两大类，其中非营养素补充功能可

以分为增强免疫力、抗氧化、辅助改善记忆、缓解视觉疲劳、清咽润喉、改善睡眠、缓解体力疲劳等具体功能[2]。

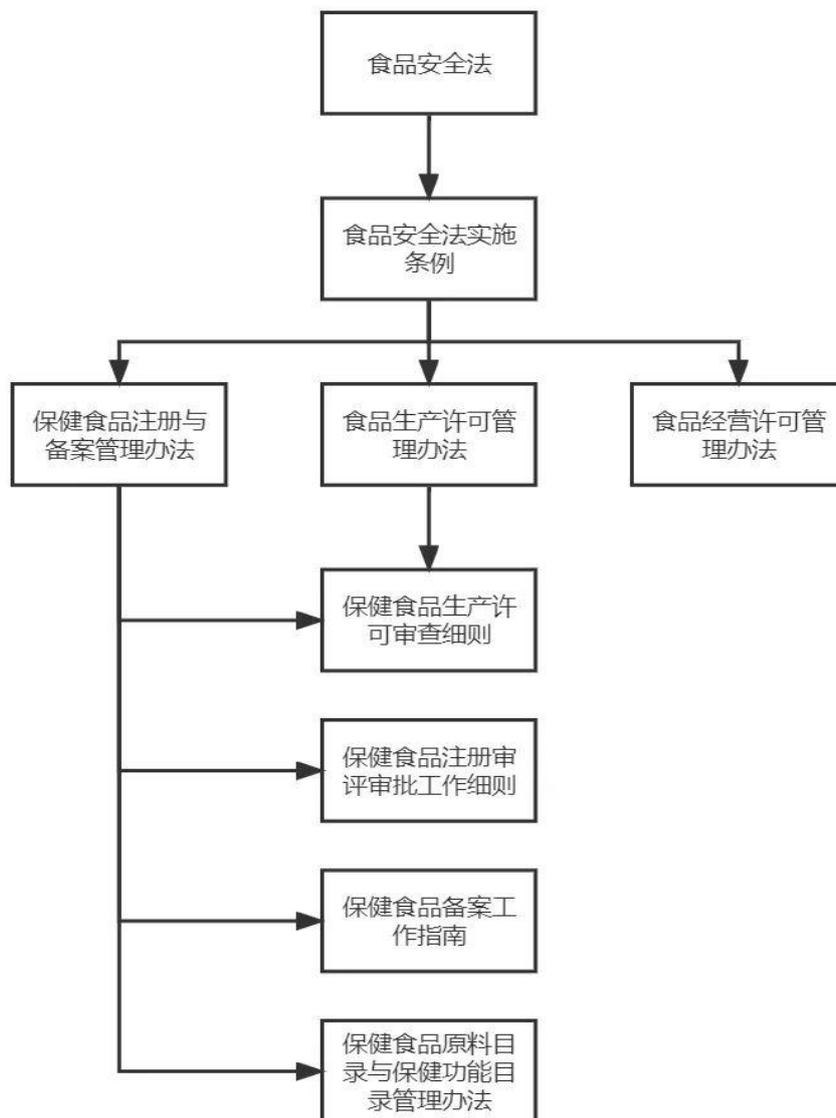
保健食品的功能内容是相对封闭性的，就备案制保健食品，其保健功能应当已经列入总局公布的保健食品功能目录中；保健食品标签中仅可使用功能声称标准用语，不得对功能用语进行任何形式的删改、添加或合并。就注册制保健食品，其保健功能应受限于注册过程中审评机构的审评结果。

（三）按产品形态分类

我们常见的保健食品的形态包括了软胶囊、硬胶囊、片剂、粉剂、口服液、滴剂、瓶装饮品及袋装饮品等。

二、保健食品的监管体系

保健食品的生产实行产品注册/备案与生产许可的双轨制。保健食品监管的上位法是 2021 年修订的《食品安全法》，相关主要监管法规的基本体系如下：



（一）保健食品的注册与备案

事项	注册	备案
适用对象	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用保健食品原料目录以外原料的保健食品； 2. 首次进口的保健食品（属于补充维生素、矿物质等营养物质的保健食品除外）。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用的原料已经列入保健食品原料目录的保健食品； 2. 首次进口的属于补充维生素、矿物质等营养物质的保健食品。
负责机构	国家市场监督管理总局	省、自治区、直辖市市场监督管理部门
主体要求	<ol style="list-style-type: none"> 1. 国产保健食品注册申请人应当是在中国境内登记的法人或者其他组织； 2. 进口保健食品注册申请人应当是上市保健食品的境外生产厂商；由其常驻中国代表机构或者由其委托中国境内的代理机构办理。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 国产保健食品的备案人应当是保健食品生产企业，原注册人^[3]可以作为备案人； 2. 进口保健食品的备案人，应当是上市保健食品境外生产厂商。
流程及时限	<ol style="list-style-type: none"> 1. 受理机构将在受理后 3 个工作日内将申请材料送交国家市场监督管理总局保健食品审评机构（“审评机构”）； 2. 评审机构在 60 个工作日内完成审查，特殊情况可延长 20 个工作日； 3. 评审机构可通知国家市场监督管理总局审核查验机构（“查验机构”）开展现场核查（30 个工作日）、复核检验机构进行复核检验（60 个工作日）； 4. 评审机构应将综合结论及建议在 5 个工作日内报送国家市场监督管理总局，国家市场监督管理总局在受理后 20 个工作日内做出准许或不准许注册的决定，并在做出决定之日其 10 个工作日内发出证书（有效期 5 年）或不予注册决定。 	受理后符合要求的，当场备案；不符合要求的，一次性告知补正相关材料。

延展问题：保健食品的注册证书是否可以转让？

可以转让。根据《保健食品注册与备案管理办法》第三十条，保健食品注册人转让技术的，受让方应当在转让方的指导下重新提出产品注册申请，产品技术要求等应当与原申请材料一致。审评机构按照相关规定简化审评程序。符合要求的，国家市场监督管理总局应当为受让方核发新的保健食品注册证书，并对转让方保健食品注册

予以注销。受让方除提交本办法规定的注册申请材料外，还应当提交经公证的转让合同。

（二）保健食品的生产资质

保健食品作为特殊食品，其生产商还应根据《食品生产许可管理办法》、《保健食品生产许可审查细则》等相关规定取得食品生产许可方可进行生产；对此，市场监督管理部门负责对该等

生产许可实施审查，包括书面审查、现场核查等技术审查和行政审批等。

（三）保健食品的经营资质

与生产许可类似，保健食品的经营、经销主体需要根据《食品经营许可管理办法》的要求，申请并获得食品经营许可证。

随着国民对健康的需求增长和消费能力的提高，保健食品行业市场逐年扩大，但另一方面，保健食品市场却屡现乱象。近年来，国家市场监督管理总局接连颁布实施相关办法、指南，加强保健食品管理；各地地方市场监管局等部门也积极开展保健食品专项整治行动，积极构建保健食品行业监管责任体系。植德生命科学组后续将推出关于保健食品和相关行业的系列文章，敬请关注，也欢迎各位读者朋友交流、指正。

注释：

[1]注册制文号为国食健注 G+4 位年代号+4 位顺序号，进口保健食品注册号格式为：国食健注 J+4 位年代号+4 位顺序号；备案制文号为食健备 G+4 位年代号+2 位省级行政区域代码+6 位顺序编号，进口保健食品备案号格式为：食健备 J+4 位年代号+00+6 位顺序编号。

[2]参考市场监管总局发布的《允许保健食品声称的保健功能目录非营养素补充剂（2020 年版）（征求意见稿）》和《允许保健食品声称的保健功能目录营养素补充剂（2022 年版）（征求意见稿）》。

[3]根据《保健食品备案工作指南（试行）》规定，原注册人包括：（1）《保健食品原料目录》发布前受理的保健食品注册申请，其原料已列入《保健食品原料目录》，且符合备案相关技术要求的，申请该产品备案的原注册申请人；（2）获得注册的保健食品，其原料已列入《保健食品原料目录》，且符合备案相关技术要求的，申请该产品备案的原保健食品注册人。

保健食品监管研究（二）——保健食品广告合规要点

郭晓兴 王睿珏 张文

一、概述

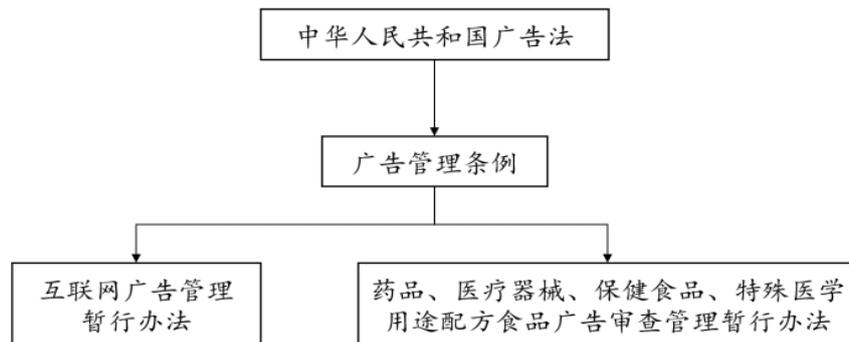
（一）广告的定义及认定

根据《广告法》规定，广告活动指商品经营者或者服务提供者通过一定媒介和形式直接或者间接地介绍自己所推销的商品或者服务的商业活动。现实中，广告的形式多种多样，其可以文字、图片、音频、视频等各种形式呈现，广告的媒介也随着互联网科技发展与商业模式的转变在不断变化，传统广告主要以报纸、杂志、电视为媒介，互联网广告则是以网站、网页、互联

网应用程序等为媒介，但无论媒介如何变化，只要是以“推销”为目的，从事产品/服务“介绍”行为的，都有可能被认定为广告。

（二）保健食品广告监管体系

针对广告监管，不同角度的相关规定较多，凡是在中国境内从事广告活动的，均应当遵守《广告法》及《广告管理条例》的规定；从媒介、形式上落入“互联网广告”范畴的，还应遵守《互联网广告管理暂行办法》。针对保健食品广告，主要监管体系如下：



二、保健食品广告的前置审查

保健食品作为一种具有保健功能的特殊“食品”，与人体健康有着紧密关联，因此根据《药品、医疗器械、保健食品、特殊医学用途配方食品广告审查管理暂行办法》（“《暂行办法》”）规定，其广告与药品广告等类似，须通过主管部门的前置审查方可发布。

（一）保健食品广告的审查申请主体

根据《广告法》规定，广告活动的主体包括“广告主”、“广告经营者”、“广告发布者”、“广告代言人”，其中，广告主指以推销为目的拟设计、制作、发布广告的自然人、法人或者其他组织；广告主可以自行设计、制作、发布广告，该等情况下广告主亦为广告发布者；广告主也可

以委托他人设计、制作、发布广告，该等情况下，受托设计、制作广告的第三方为广告经营者，受托发布广告的第三方为广告发布者。

根据《暂行办法》，保健食品广告未经审查不得发布，保健食品广告审查申请人为保健食品注册证明文件或者备案凭证持有人及其授权同意的生产、经营企业，即保健食品广告的广告主，而非广告经营者或广告发布者。

虽然广告经营者、广告发布者不得为保健食品广告审查申请人，但其与任何第三方可以作为代理人，接受保健食品广告审查申请人的委托代其办理审查申请手续。

（二）保健食品广告的审查及内容要求

根据《广告法》、《暂行办法》规定，保健食品、药品广告存在差异，具体如下：
食品广告就其审查及内容等方面与一般食品广

事项	一般食品	保健食品	药品[1]
审查	一般无需审查	事前审查	
审查机关	/	市场监督管理部门	药品监督管理部门
提交材料	/	<ul style="list-style-type: none"> 《广告审查表》 与发布内容一致的广告样件 申请人的主体资格相关材料 产品注册证明文件或者备案凭证 注册或者备案的产品标签和说明书 产品生产许可文件 广告中涉及的知识产权相关有效证明材料 	
广告批准文号有效期	/	与产品注册证明文件、备案凭证或者生产许可文件最短的有效期一致；未规定有效期的，广告批准文号有效期为两年	
广告媒介	/	/	处方药只能在国务院卫生行政部门和国务院药品监督管理部门共同指定的医学、药学专业刊物上作广告
广告内容一般性原则	真实：不得含有虚假或者引人误解的内容		
	准确：对于商品/服务的介绍及描述应准确、清楚、明白		
	可识别性：应采取显著标明“广告”等方式使消费者能够辨明广告		
明示内容	/	显著标明保健食品标志、适宜人群和不适宜人群	显著标明禁忌、不良反应
		显著标明“保健食品不是药物，不能代替药物治疗疾病”	处方药应显著标明“本广告仅供医学药学专业人士阅读”非处方药应显著标明非处方药标识（OTC）和“请按药品说明书或者在药师指导下购买和使用”
		显著标明广告批准文号	
涉及专利产品或者专利方法的，应当标明专利号和专利种类。			
禁止内容	不得涉及疾病预防、治疗功能		/
	不得使用医疗用语或者易使推销的商品与药品、医疗器械相混淆的用语		/

事项	一般食品	保健食品	药品[1]
		不得与药品、其他保健食品进行比较	不得与其他药品的功效和安全性比较
		不得与市场监督管理部门批准的注册证书或者备案凭证、注册或者备案的产品说明书内容不一致	不得与国务院药品监督管理部门批准的说明书不一致
		不得含有表示功效、安全性的断言或者保证，包括但不限于不得含有：药品治愈率或者有效率；“安全”“安全无毒副作用”“毒副作用小”的表述，或明示、暗示成分“天然”	
		不得利用广告代言人、使用科研单位、学术机构、行业协会或者专家、学者、医师、药师、临床营养师、患者等的名义或者形象作推荐、证明	
		不得含有明示或者暗示可以治疗所有疾病、适应所有症状、适应所有人群，或者正常生活和治疗病症所必需等内容	
		不得含有引起公众对所处健康状况和所患疾病产生不必要的担忧和恐惧，或者使公众误解不使用该产品会患某种疾病或者加重病情的内容	
		不得含有“热销、抢购、试用”“家庭必备、免费治疗、免费赠送”等诱导性内容，“评比、排序、推荐、指定、选用、获奖”等综合性评价内容，“无效退款、保险公司保险”等保证性内容，怂恿消费者任意、过量使用药品、保健食品和特殊医学用途配方食品的内容	
		不得含有医疗机构的名称、地址、联系方式、诊疗项目、诊疗方法以及有关义诊、医疗咨询电话、开设特约门诊等医疗服务的内容	

保健食品广告审查例外情形：根据《暂行办法》规定，保健食品广告中只宣传产品名称的，不再对其内容进行审查。

三、保健食品广告常见违规情形

（一）虚假表述、涉及疾病治疗功能等

保健食品的功能内容是具有一定“封闭性”的，其可声称的保健功能及表述应符合保健食品功能目录、功能声称标准用语，或受限于注册过程中评审机构的评审结果，而不得任意删改、添加或合并；违反相关规定声称保健功能的、均可能被认定为存在虚假表述、明示/暗示具有疾病防治功能、使用了医疗用语或可能与药品混淆等。

上海市工商局于 2016 年 3 月 22 日发布了《关于广告中涉及“疾病治疗功能”和“医疗

用语”等内容的审查要求》，其中提示在保健食品广告中使用医学名称及诊疗科目名称（西医、中医、外科）、疾病名称及疾病的治疗用语（湿疹、牛皮癣、康复、治愈）、含有疾病诊断、治疗方法和手段、疾病症状改善的用词（化验、CT、抗病毒、理疗、退烧）、医疗术语或医疗用语（抗炎、脱敏、解毒）等均可能被认定为违反相关规定。

此外，国家市场监管总局也于 2018 年 9 月 27 日发布了《关于防范保健食品功能声称虚假宣传的消费提示》，整理归纳了 27 类保健食品功能的常见虚假宣传表述，示例如下：

序号	允许声称的保健功能	常见虚假宣传表述
1	增强免疫力	防癌；抗癌；对放化疗有辅助作用等
2	辅助降血脂	抗动脉粥样硬化；保护心肌细胞；减肥；防止血液凝固；预防脑溢血、脑血栓；预防老年痴呆；降低血液黏度；促进血液循环及消除疲劳等
3	辅助降血糖	可以替代胰岛素等降糖类药物；预防或治疗糖尿病等
4	抗氧化	治疗肿瘤；预防治疗心脑血管等疾病；预防老年痴呆；治疗白内障；延年益寿等
5	辅助改善记忆	提高智力；提高学习专注力；提高考试成绩；缓解脑力疲劳、头昏头晕；预防老年痴呆等
6	缓解视疲劳	治疗近视；预防和治疗白内障、青光眼等
.....		

（二）违规使用代言人

根据相关规定，保健食品广告不得利用代言人作推荐、证明，需注意此处代言人不仅包括通常意义上的明星等具有一定社会影响力的知名人士，亦不得利用专家、学者、医生、甚至是普通患者对保健食品进行推荐、证明。

• 网络带货主播是否会被认定为是代言人？

根据《广告法》规定，广告代言人是指广告主以外的，在广告中以自己的名义或者形象对商品、服务作推荐、证明的自然人、法人或者其他组织。所以首先，按照其定义，在主体范围上，如果是商品的生产经营方为自己的保健食品进行网络带货，则不属于代言范围，不受限制。

其次，对于非广告主的情况下，是否属于代言的重点判断标准为是否“以自己的名义或者形象对商品、服务作推荐、证明”。如果主播仅是起到导购作用，客观介绍保健食品的品牌、价格、规格、购买方式，则不属于代言的范围；但如果主播以自己使用过后的经历对保健食品的功能、效果进行描述、推荐，则将属于代言行为，将有承受行政处罚的风险。

（三）互联网媒介保健食品广告未取得审批

根据前文所述，以“推销”为目的通过各类媒介、形式，包括互联网网站、应用程序等从事保健食品“介绍”行为的，例如付费搜索优先显

示、电子邮件、网络直播、互联网软文、朋友圈发布等，均可能构成保健食品广告而受限于事前审批及保健品广告监管规则。未提前取得审批发布的保健食品广告，其广告主、明知或者应知违规的广告经营者、广告发布者可能根据相关规定受到责令停止、消除影响、罚款、没收违法所得等处罚。

（四）广告拼接、剪辑

根据《暂行办法》规定，经审查通过的保健食品广告，不得随意进行剪辑、拼接、修改，除非重新申请并通过广告审查，否则不得发布。

四、结语

保健食品事关公众身体健康和生命安全，因此相关法律法规及执法部门对保健食品广告活动进行严格限制，而保健食品生产企业、经营企业为推销之目的进行宣传、推广时，亦不应仅考虑推销效果，而应注意合规要点，以避免被认定违规承受不利后果，这更是树立企业社会责任的应有之义。

注释：

[1]麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品等特殊药品，药品类易制毒化学品，以及戒毒治疗的药品、医疗器械和治疗方法，不得作广告。

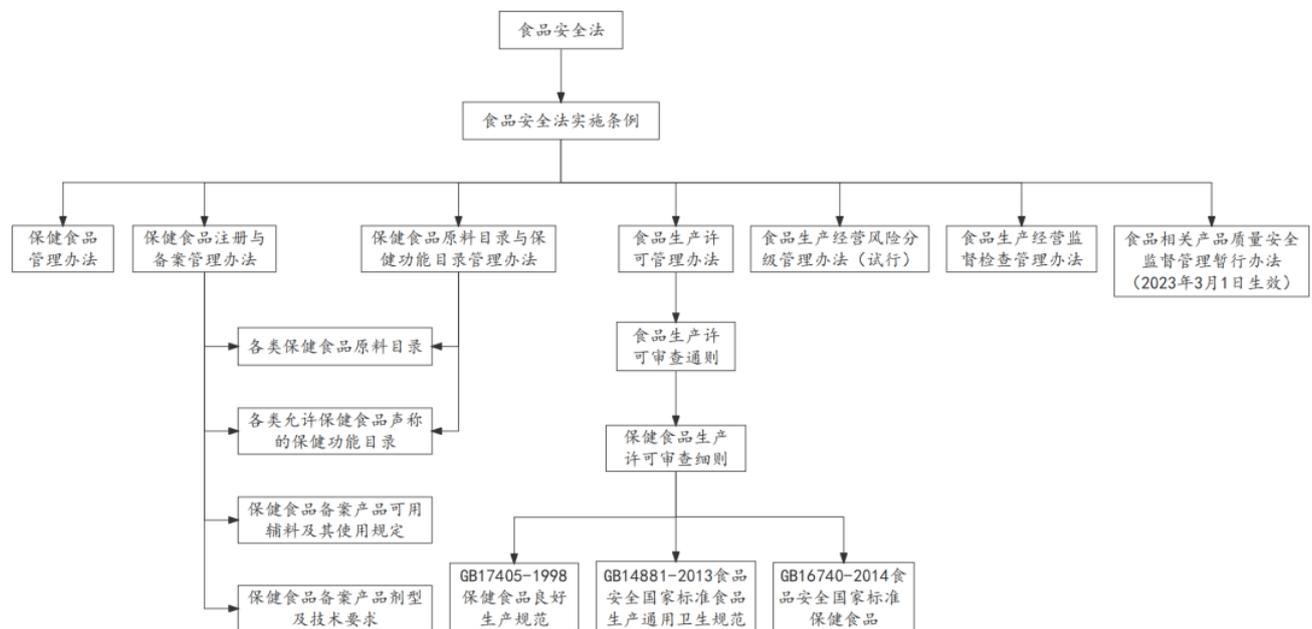
保健食品监管研究（三）——保健食品生产合规要点

郭晓兴 王睿珏 张文

一、保健食品生产监管概述

相较于普通食品，我国对保健食品等特殊食品实施严格监督管理，对保健食品的生产也延续了严格监管的态度。在监管形式上，我国对保健食品生产的监管分为产品注册备案及事前许可、事中监督检查及事后惩处。从监管对象上看，除

保健食品本身的生产主体流程受相关主管部门的监管外，保健食品的剂型、原材料与辅料选取等均受到不同程度的监管。我国关于保健食品生产的监管体系主要如下：



二、保健食品生产监管制度

（一）产品注册备案及事前许可制度

根据《保健食品注册与备案管理办法》等规定，相较于普通食品，保健食品在生产或进口前，应当完成产品注册或备案手续，具体可见已发布的系列文章之《保健食品监管研究（一）——分类与监管体系介绍》。

根据《食品生产许可管理办法》《食品生产许可审查通则》《保健食品生产许可审查细则》等规定，在中国境内从事保健食品生产的应须取得食品生产许可，但保健食品作为一种具有保健功能的特殊食品，较取得其他普通食品的生产许可存在一定差异，具体如下：

事项	普通食品	保健食品
申请主体	生产者	
主管机关	市、县级市场监督管理部门	省、自治区、直辖市市场监督管理部门
提交材料	<ul style="list-style-type: none"> 食品生产许可申请书 	

事项	普通食品	保健食品
	<ul style="list-style-type: none"> 食品生产设备布局图和食品生产工艺流程图 专职或者兼职的食品安全专业技术人员、食品安全管理人员信息和食品安全管理制度 食品生产主要设备、设施清单 	<ul style="list-style-type: none"> 与所生产保健食品相适应的生产质量管理体系文件 保健食品的注册或备案文件；委托生产的，可以“拟备案品种”获取保健食品生产许可资质
申请条件	<ul style="list-style-type: none"> 具有与生产的食品品种、数量相适应的食品原料处理和食品加工、包装、贮存等场所，保持该场所环境整洁，并与有毒、有害场所以及其他污染源保持规定的距离 	
	<ul style="list-style-type: none"> 具有与生产的食品品种、数量相适应的生产设备或者设施，有相应的消毒、更衣、盥洗、采光、照明、通风、防腐、防尘、防蝇、防鼠、防虫、洗涤以及处理废水、存放垃圾和废弃物的设备或者设施 	<ul style="list-style-type: none"> 除左侧所述要求外，保健食品生产工艺有原料提取、纯化等前处理工序的，需要具备与生产的品种、数量相适应的原料前处理设备或者设施
	<ul style="list-style-type: none"> 有专职或者兼职的食品安全专业技术人员、食品安全管理人员和保证食品安全的规章制度 	<ul style="list-style-type: none"> 除左侧所述要求外，保健食品安全管理规章制度和体系文件健全完善
	<ul style="list-style-type: none"> 具有合理的设备布局和工艺流程，防止待加工食品与直接入口食品、原料与成品交叉污染，避免食品接触有毒物、不洁物 	<ul style="list-style-type: none"> 除左侧所述要求外，生产工艺流程清晰完整；洁净车间应符合保健食品良好生产规范要求
现场核查	<ul style="list-style-type: none"> 需要对申请材料的实质内容进行核实的，应当进行现场核查 	
	<ul style="list-style-type: none"> 符合《食品生产许可审查通则》第十五条规定的，应当进行现场核查 	<ul style="list-style-type: none"> 除左侧所述要求外，申请人在生产许可有效期内出现以下情形之一的，必须进行现场核查： 保健食品监督抽检不合格的 保健食品违法生产经营被立案查处的 保健食品生产条件发生变化，可能影响产品质量安全的
	<ul style="list-style-type: none"> 申请延续换证，申请人声明生产条件未发生变化的无需现场核查 	<ul style="list-style-type: none"> 除左侧所述要求外，符合以下情形之一的，可以不进行现场核查： 在产品注册或者产品配方注册时经过现场核查的 申请增加同剂型产品，生产工艺实质等同的保健食品

事项	普通食品	保健食品
现场核查要点	<ul style="list-style-type: none"> 核查范围主要包括生产场所、设备设施、设备布局和工艺流程、人员管理、管理制度及其执行情况，以及试制食品检验合格报告 	
	<ul style="list-style-type: none"> 审查申请材料与实际状况的一致性、生产条件的符合性 	
	/	<ul style="list-style-type: none"> 生产条件：符合保健食品良好生产规范要求
	/	<ul style="list-style-type: none"> 品质管理：根据注册或备案的产品技术要求，制定保健食品企业标准；检验室的设置应与生产品种和规模相适应，每批保健食品按照企业标准要求进行出厂检验，并进行产品留样
	/	<ul style="list-style-type: none"> 生产过程：制定保健食品生产工艺操作规程，建立生产批次管理制度，留存批生产记录

• 延展问题

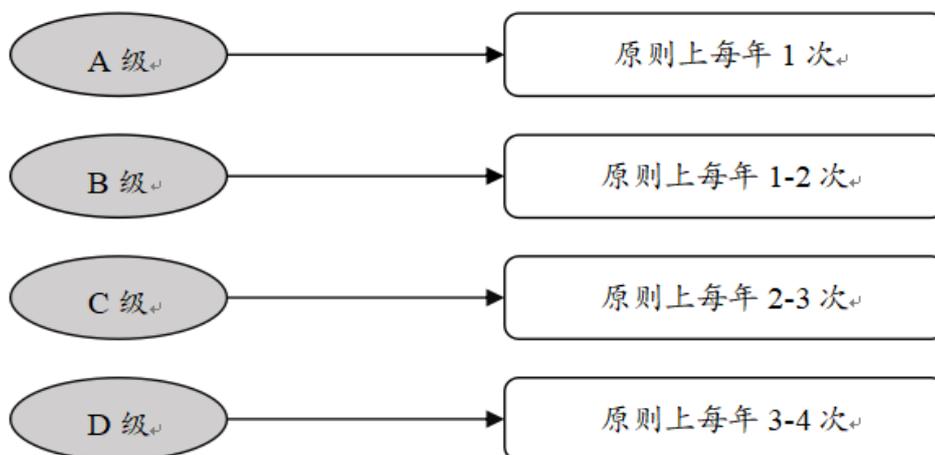
保健食品可以委托生产，委托方应是保健食品注册证书持有人，受托方应能够完成委托生产品种的全部生产过程。委托方委托具有相应保健食品相同剂型的生产资质的企业生产的，无需进行备案；若新开办保健食品生产企业或新增生产剂型的，应申请办理取得相应许可资质。委托生产的保健食品，标签说明书应当标注委托双方的企业名称、地址以及受托方许可证编号等内容。

(二) 监督检查制度

根据《食品生产经营监督检查管理办法》规定，市场监督管理部门还会对保健食品生产者的生产环节实施重点监督检查。原则上市场监督管

理部门每两年对食品生产者至少进行一次全面监督检查，但针对保健食品生产者，其可根据实际情况及工作需要增加日常检查频次。

此外，根据《食品生产经营风险分级管理办法（试行）》，我国建立了食品生产经营风险分级制度，监管部门结合生产经营食品类别、经营规模、消费对象等因素将食品生产经营的静态风险分为 I-IV 级，其中保健食品的生产者系 IV 档，即静态风险等级中的最高等级。基于静态风险和动态因素，监管部门将对食品生产经营者进行分级（A-D 级），级别更高意味着将会受到更高频次的监管。



生产环节监督检查的要点主要包括食品生产者资质、生产环境条件、进货查验、生产过程控制、产品检验、贮存及交付控制、不合格食品管理和食品召回、标签和说明书、食品安全自查、从业人员管理、信息记录和追溯、食品安全事故处置等情况。相较于普通食品，保健食品作为特殊食品的还将被主要关注注册备案要求执行情况、生产质量管理体系运行情况（应定期对该体系的运行情况进行自查，保证其有效运行，并向所在地县级人民政府食品安全监督管理部门提交自查报告）、原辅料管理情况、原料前处理情况等方面。

三、保健食品剂型及原辅料相关规定

保健食品剂型种类较多，主要剂型有片剂、粉剂、颗粒剂、茶剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、丸剂、膏剂、饮料、酒剂等，但舌下吸收的剂型、喷雾剂等不得作为保健食品剂型。就保健食品原料，卫生部（已撤销）于 2002 年作出《卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知》，并配套发布了《既是食品又是药品的物品名单》《可用于保健食品的物品名单》《保健食品禁用物品名单》，原则性规定了保健食品的原料可选用范围，明确《保健食品禁用物品名单》项下相关物品、熊胆粉、肌酸、金属硫蛋白、药品原料及相关野生动植物不得作为保健食品原料。

我国保健食品实行注册备案双轨制，保健食品原料的选取将影响并决定保健食品应采用备案制还是注册制度，相关部门陆续发布了《保健

食品原料目录（一）》及关于辅酶 Q10 等具体原料的系列保健食品原料目录，使用该等保健食品原料目录以外原料的保健食品应当申请保健食品注册，审核流程相对更长、要求更为严格；而使用原料已列入保健食品原料目录的保健食品仅需依法取得备案即可。此外，根据《保健食品注册与备案管理办法》规定，备案的保健食品的产品配方、辅料及用量、功效、剂型及生产工艺等亦均须符合法律、法规、规章、强制性标准及技术要求的规定，相关部门也陆续发布了《保健食品备案产品剂型及技术要求》（2021 年版）、《保健食品备案产品主要生产工艺（试行）》、《保健食品备案产品可用辅料及其使用规定》（2021 年版），故采用备案制的保健食品的辅料及用量、剂型及生产工艺等还须进一步符合上述规定要求。

• 拓展问题

一般而言，同一产品不得制成两种剂型或分别成型，除非根据目前的生产技术条件不能加工成一种剂型，或虽可加工成一种剂型，但影响保质期导致保质期小于 6 个月，或只制成一种剂型导致不能独立形成一种保健功能。

四、保健食品包装相关规定

作为生产流程的下游环节，保健食品的名称、标签、包装等同样受到相关限制要求，根据《食品安全法》《保健食品注册与备案管理办法》和《保健食品标注警示用语指南》等规定，相关规定具体如下：

包装事项	强制性规定	禁止性规定
名称	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 保健食品的名称由商标名、通用名和属性名组成： <ul style="list-style-type: none"> • 商标名指依法注册的商标名称或者符合《商标法》规定的未注册的商标名称 • 通用名指表明产品主要原料等特性的名称,应当以规范的原料名称命名 • 属性名指表明产品剂型或者食品分类属性等的名称 ➢ 同一企业就同一配方注册或者备案保健食品仅可使用同一名称 	<p>保健食品名称不得含有：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 虚假、夸大或者绝对化的词语 • 明示或者暗示预防、治疗功能的词语 • 庸俗或者带有封建迷信色彩的词语 • 人体组织器官等词语 • 除“”之外的符号 • 其他误导消费者的词语 • 人名、地名、汉语拼音、字母及数字等，但注册商标作为商标名、通用名中含有符合国家规定的含字母及数字的原料名除外 <p>通用名不得含有：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 已经注册的药品通用名 • 保健功能名称或者与表述产品保健功能相关的文字 • 易产生误导的原料简写名称 • 营养素补充剂产品配方中部分维生素或者矿物质 • 法律法规规定禁止使用的其他词语
标签与说明书	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 应声明警示用语声：“保健食品不是药物，不能代替药物治疗疾病” ➢ 警示用语、生产日期、保质期、投诉服务电话等的印刷要求应符合《保健食品标注警示用语指南》要求 ➢ 内容应当真实，与注册或者备案的内容相一致，包括产品名称、原料、辅料、功效成分或者标志性成分及含量、适宜人群、不适宜人群、保健功能、食用量及食用方法、规格、贮藏方法、保质期、注意事项等内容 	<p>不得涉及疾病预防、治疗功能</p>

五、结语

保健食品由于其特殊属性，相关法律法规对其各生产环节均作出了详细的要求，因此保健食

品生产者需加强日常经营的合规自查，以避免违规处罚，保障消费者的生命健康，承担企业社会责任。

生命医药企业商业秘密的保护及侵权风险的防范——以员工管理为视角

李明 孙源 何桂馨

近年来,生命医药企业商业秘密泄露事件层出不穷,有关员工侵犯企业商业秘密的案例更是屡见不鲜,成为了企业商业秘密保护的痛点和难点。尤其是在涉及员工跳槽的情形,员工原单位和现单位均同时面临侵害他人商业秘密和被侵害商业秘密的风险。

2022年2月14日,张家港市市场监督管理局公示了一则关于苏州引航生物科技有限公司因侵犯商业秘密被处以20万元人民币罚款的行政处罚决定书【张市监处罚(2021)07747号】。该决定书载明,当事人作为生物技术开发公司,明知其聘用的员工尚处于竞业限制期内,仍聘用其为公司研发人员,且对于该员工不正当获取、使用原单位商业秘密的行为未予严格把控和阻止,属于侵犯商业秘密的行为。可见,若企业员工实施了侵害商业秘密行为,不只是前员工需要对原用人单位承担法律责任,新用人单位也可能牵连其中。

因此,本文拟从商业秘密的范围及构成要件出发,进一步探讨员工侵犯企业商业秘密的典型表现及行为认定,以期为生命医药企业预防员工侵犯企业和他人商业秘密提供参考建议。

一、商业秘密的范围及构成要件

(一) 商业秘密的范围

《反不正当竞争法》第九条规定,商业秘密是指不为公众所知悉、具有商业价值并经权利人采取相应保密措施的技术信息、经营信息等商业信息。

1. 技术信息

《最高人民法院关于审理侵犯商业秘密民事案件适用法律若干问题的规定》(以下简称“《商业秘密若干规定》”)第一条第一款规定,技术信息是指与技术有关的结构、原料、组分、配方、材料、样品、样式、植物新品种繁殖材料、工艺、方法或其步骤、算法、数据、计算机程序及其有关文档等信息。

生命医药企业的主要商业秘密多集中在技术信息范畴,对企业的生存和发展起到至关重要的作用,需要生命医药企业进行重点布局和保护。与生命医药企业密切相关的技术信息包括药品的制备工艺、专用设备、技术指标、研究开发记录、技术报告、检测报告、实验数据、图纸、样机、技术文档等。

2. 经营信息

《商业秘密若干规定》第一条第二款和第三款规定,与经营活动有关的创意、管理、销售、财务、计划、样本、招投标材料、客户信息、数据等信息,属于经营信息。例如,管理信息可包括经营计划方案,销售信息可包括营销策略,财务信息可包括企业内部财务报表,客户信息可包括客户名单、客户具体交易需求、招投标中的标底和标书内容、交易习惯、交易意向、价格承受能力和报价等。掌握经营信息的人员主要是销售人员 and 高管。

3. 其他商业信息

除技术信息和经营信息外,具有秘密性、价值性和保密性的其他商业信息均可能构成商业秘密,如融资、兼并、收购谈判所涉及的信息及未上市的产品信息等。

(二) 商业秘密的构成要件

在商业秘密侵权案件中，被诉方首先提出的抗辩点是案涉侵权标的不存在，即认为不存在商业秘密，故，权利方首先需要证明的是其主张的侵权标的构成法律保护的商业秘密。根据法律规定及司法实践，权利人需要证明其主张的标的满足商业秘密的如下要件：

1. 秘密性

根据《商业秘密若干规定》第三条，秘密性即“不为公众所知悉”，指权利人请求保护的信息在被诉侵权行为发生时不为所属领域的相关人员普遍知悉和容易获得。

其一，判断秘密性的时间节点是被诉侵权行为发生时。截至被诉侵权行为发生时，涉案信息已为公众所知悉的，不构成商业秘密。

其二，由于不为公众所知悉这一事实为消极事实，因此司法实践通常会从反面认定相关信息是否已为公众所知悉。根据《商业秘密若干规定》第四条，相关信息在所属领域属于一般常识或者行业惯例的；仅涉及产品的尺寸、结构、材料、部件的简单组合等内容，所属领域的相关人员通过观察上市产品即可直接获得的；已经在公开出版物或者其他媒体上公开披露的；已通过公开的报告会、展览等方式公开的；所属领域的相关人员从其他公开渠道可以获得该信息的，均不满足秘密性要件。

其三，将公知信息整理、改进、加工后形成的新信息仍可能具有秘密性。例如，在新发药业有限公司与亿帆鑫富药业股份有限公司侵害商业秘密纠纷案^[1]中，上海市高级人民法院认为，鑫富公司在本案中主张的是“微生物酶法拆分生产 D-泛酸钙工艺中的技术指标、生产操作的具体方法和要点、异常情况处理方法等技术信息、5000T 泛酸钙的工艺流程图中记载技术信息的整体组合”构成商业秘密，其并非主张保护该整体组合中的特定技术信息，即使是公知技术信息的特定组合，亦可作为商业秘密受到保护。《天津市高级人民法院关于加强中医药知识产权司

法保护的纪要》亦规定，对已知的古方、经典名方、民间验方、炮制方法、制剂工艺等已为公众所知悉的医药技术信息进行整理、改进、加工后形成的不为公众所知悉的新信息，可以认定具有秘密性。

2. 价值性

根据《商业秘密若干规定》第七条，价值性是指权利人请求保护的信息具有现实或潜在商业价值，能给权利人带来竞争优势。该要件虽然门槛不高，但是在某些特殊情形下也可能被否定。在艾伯维医药贸易（上海）有限公司与梁旭侵害商业秘密纠纷案^[2]中，北京市朝阳区人民法院便认为，价值性需要具有客观性、具体性及确定性，本案中《3D 各省销量预测模型》表格中除各省理论 HCV 治疗总人数一栏有具体数字外，其余项下均无具体内容，且无计算方法，该表格内容并不具体或确定，进而很难认定该表格能为经营者带来竞争优势。

与此同时，生产经营活动中形成的阶段性成果也可能具有商业价值。在丁文刚、周先军、成都瑞途科技发展有限公司与成都伟途电子科技有限公司侵害商业秘密案^[3]中，法院便以涉案信息虽为阶段性成果，但对产品研发完成具有重要意义为由认可了其价值性。

3. 保密性

根据《商业秘密若干规定》第五条，保密性是指权利人为防止商业秘密泄露，在被诉侵权行为发生以前采取了合理保密措施。也即，保密措施并非要求达到万无一失的程度，关键在于“合理性”。而“合理性”的认定则需要根据商业秘密及其载体的性质、商业秘密的商业价值、保密措施的可识别程度、保密措施与商业秘密的对应程度以及权利人的保密意愿等因素综合予以考虑，不可一概而论。

在涉及员工侵犯企业商业秘密的案件中，根据《商业秘密若干规定》第六条，企业在正常情况下采取下列措施足以防止商业秘密泄露的可

以认定具有保密性：（1）针对员工签订保密协议或者在合同中约定保密义务，或通过章程、培训、规章制度、书面告知等方式；（2）对能够接触、获取商业秘密的员工、前员工提出保密要求；（3）要求离职员工登记、返还、清除、销毁其接触或者获取的商业秘密及其载体，继续承担保密义务等。

例如，在上海天祥·健台制药机械有限公司与上海东富龙科技股份有限公司、广州白云山明兴制药有限公司等侵害技术秘密纠纷案^[4]中，上海知识产权法院认为，周建荣、应诗愉、沈震均曾在天祥·健台公司处工作，现有证据可以证明天祥·健台公司通过在劳动合同、对外签订的销售合同中约定以及员工手册规定等方式对涉案技术信息采取了相应的保密措施，天祥·健台公司主张的涉案技术信息符合保密性要件。

二、员工侵犯企业商业秘密的典型表现及行为认定

根据《反不正当竞争法》第九条规定，员工虽为自然人但同样可以构成侵犯商业秘密的主体。实践中，员工侵犯企业商业秘密的典型表现主要有以下几种：（1）不正当手段获取企业商业秘密；（2）不正当手段获取企业商业秘密后进一步披露、使用或者允许他人使用；（3）违反保密义务或者违反企业有关保守商业秘密的要求，披露、使用或者允许他人使用其所掌握的商业秘密。

（一）不正当手段获取商业秘密的认定

不正当手段获取商业秘密是法律规定的一项独立的侵权行为，包括以盗窃、贿赂、欺诈、胁迫、电子侵入，以及以其他违反法律规定或者公认商业道德的方式获取商业秘密。

“获取”的认定标准是将商业秘密从受权利人控制状态转至受行为人控制状态。在深圳市华测检测技术股份有限公司与孔蕾、李苑利、深圳市英柏检测技术有限公司侵害商业秘密纠纷案

^[5]中，深圳市中级人民法院认定，孔蕾系华测公司员工，为了履行职务需要有权接触、知晓涉案商业秘密，但华测公司明确规定了“不得使用个人电子邮箱发送、转发、收取公司信息”，孔蕾仍将相关商业秘密由其公司邮箱发至个人邮箱及其丈夫邮箱，致使前述商业秘密控制状态发生变化，孔蕾直接获得了前述商业秘密的载体，从而在离职后也可随时随地查看、使用，并可向他人披露、允许他人使用，故孔蕾的行为属于非法获取商业秘密行为。

特别地，针对涉及离职员工是否侵害原单位客户信息经营秘密的案件，《商业秘密若干规定》第二条第二款规定了例外规则，即客户基于对员工个人的信赖而与该企业单位进行交易，该员工离职后，能够证明客户自愿选择与该员工或者该员工所在的新单位进行交易的，人民法院应当认定该员工没有采用不正当手段获取权利人的商业秘密。

（二）违反保密义务或者违反有关保守商业秘密要求的认定

此类侵权行为预设的前提是员工获取企业商业秘密的行为具有正当性，判断侵权构成的关键是行为人是否违反了其应负有的保密义务和保密要求，并实施了不当披露、使用、允许他人使用商业秘密的行为。

根据《商业秘密若干规定》第十条，保密义务的产生往往基于法律规定或者合同约定。不过，虽未有合同约定但是根据诚信原则以及合同的性质、目的、缔约过程、交易习惯等知道或者应当知道属于商业秘密的，也应承担保密义务。《江苏省高级人民法院侵害商业秘密民事纠纷案件审理指南》第3.3条认为此种情形包括有渠道或机会获取商业秘密的原告员工、前员工、交易相对人以及其他单位或个人。另外，有关保守商业秘密的要求，通常是指单方提出的保密要求，例如企业在制定的章程、规章制度中规定了相关内容。

根据《商业秘密若干规定》第十二条，认定员工、前员工是否有渠道或者机会获取权利人商业秘密，可以考虑与其有关的下列因素：（1）职务、职责、权限；（2）承担的本职工作或者单位分配的任务；（3）参与和商业秘密有关的生产经营活动的具体情形；（4）是否保管、使用、存储、复制、控制或者以其他方式接触、获取商业秘密及其载体以及其他因素。

（三）不当披露、使用、允许他人使用商业秘密的认定

不当披露、使用、允许他人使用商业秘密是给商业秘密权利人造成实质性损害后果的侵权行为。除前述两种情形可能引发此类行为外，合法获取商业秘密后未经授权或者超出授权范围的使用行为也可能构成侵权。

首先，任何未经商业秘密权利人许可，将商业秘密告知权利人之外的第三人，或将商业秘密的内容公之于众，使第三方知悉或容易获得，或者为相关公众普遍知悉或容易获得的行为均构成不当披露。^[6]至于披露的形式为何，在所不问。实践中比较典型的是员工将企业商业秘密申请专利，导致商业秘密被公开的情况。

其次，使用与允许他人使用商业秘密的直接后果就是能够获得不正当的竞争优势，因而受到法律禁止。^[7]根据《商业秘密若干规定》第九条，使用包括三种类型，一是在生产经营活动中直接使用商业秘密，二是对商业秘密进行修改、改进后使用，三是根据商业秘密调整、优化、改进有关生产经营活动的。而允许他人使用商业秘密是指获取商业秘密之人以有偿或无偿的方式将商业秘密提供给第三人使用。

需强调的是，由于商业秘密侵权行为类型多样，个案中可能同时存在多个侵权行为，应具体问题具体分析。如在福建省福抗药业股份有限公司、俞科、福建省海欣药业股份有限公司与浙江新和成股份有限公司侵害技术秘密纠纷案^[8]中，法院认定，俞科在新和成股份有限公司及其子公

司工作期间，将涉案部分秘密出售给福抗公司的行为，属于违反约定，披露、擅自允许他人使用其所掌握的商业秘密的行为；俞科从山东新和成公司车间主任梁百安处偷拷 603 车间技术资料的行为，属于以盗窃的不正当手段获取涉案商业秘密的行为；俞科跳槽至福抗公司、海欣公司后将其窃取的涉案商业秘密用于维生素 E 中间体的研发和应用过程，属于披露、使用和允许他人使用以盗窃方式所获技术秘密的行为。

三、生命医药企业商业秘密保护与侵权风险防范建议

于生命医药企业而言，技术是其发展的根基与“命脉”。企业在技术研发、产品生产、销售等过程中产生的各种信息都有可能构成商业秘密，属于重要的无形资产，更是打造核心竞争力的关键。如前所述，基于商业秘密的秘密性和保密性属性，企业必须积极主动采取各种保密措施以防止商业秘密泄露。同时，为预防侵犯他人商业秘密，企业还须定期自查自纠，评估是否存在使用他人商业秘密的风险，并对获知的他人商业秘密进行严格保密。

具体而言，建议生命医药企业可以从以下三个方面着手搭建商业秘密保护与管控体系：

1. 建立完善的保密体系，制定企业保密制度，明确定义保密信息的范围、保密信息的级别、员工的使用权限、员工违反保密义务的违约责任和处罚制度等内容，系统化规范员工的保密义务。

2. 评估技术信息作为商业秘密保护和申请专利保护的利弊，选择适合企业自身的知识产权保护方式。对于独有的、不容易被反向工程、不适合申请专利保护的特殊技术信息，可以通过商业秘密进行保护。如不宜再适用商业秘密保护，应及时申请专利。

3. 加强员工全过程跟踪管理

- （1）在员工入职前：开展背景调查，注意核实其是否存在竞业限制义务，是否签署保密协

议等。根据员工所对前用人单位的义务范围，考虑让其签署不侵犯和使用前用人单位商业秘密的承诺函，尽量降低作为新单位承担侵犯商业秘密连带责任的可能性。

(2) 在员工入职时：根据员工工作岗位和工作性质的不同，通过请员工签署承诺书、发放员工手册、签署设置保密条款的劳动合同、签署保密协议、签署竞业限制协议等多种书面化方式明确员工的保密义务及竞业限制义务。

(3) 在员工入职期间：加强对员工邮件往来、工作资料的监控，针对技术人员尤其注意留存重要工作文件，针对销售人员注意构建汇报制度，同时不定期开展保密培训进一步强化员工保密意识。同时，对于具有一定价值商业秘密和技术的开发，尽量避免仅一两名员工掌握核心的技术资料，避免因为一两名员工离职导致商业秘密的丢失和扩散。另外，在职期间配备工作电脑等办公设备，禁止员工使用个人电脑和设备存储相关的技术资料。

(4) 通过培训等手段，强调保密的重要性，以及违反保密义务给公司带来的损失及给个人带来的法律责任，加强员工的保密意识。

(5) 在员工离职交接时：妥善办理工作交接手续，核查员工是否已根据企业规定归档保存相关信息；要求离职员工书面登记和说明其在职期间掌握的企业商业秘密内容，返还和清除所获取的所有商业秘密及其载体，并请离职员工书面承诺不再储存和使用公司的商业秘密；对于签订了竞业限制协议的员工，可再次通过书面方式明确竞业限制的期限、支付补偿金的标准，并要求员工签署接受竞业限制确认书；建立离职人员档案保管制度，安排企业行政人员定期核查，关注

离职人员在离职后是否申请专利、是否加入竞争企业等情况。

4. 加强商业秘密及其载体管理

(1) 在保密资料、文件上标明“保密”标识等并注意保管。

(2) 针对涉密设备，采取物理隔离、加密、监控等防控措施。

(3) 分类、分级管理保密信息，限制相应保密级别的接触人员范围。

(4) 对于涉及商业秘密的生产经营场所，限制访问人员和权限，建立审批制度和人员监管制度，在必要时进行特别管理。

(5) 通过计算机手段和其他技术手段严格管理和保护商业秘密，对企业内部数据库、电子设备、网络设备等，采取登录和访问识别制度，监控访问和使用商业秘密的记录，并定期核查。

注释：

[1] (2012)沪高民三(知)终字第62号

[2] (2018)京0105民初18924号

[3] (2014)成知民终字第75号

[4] (2016)沪73民初808号

[5] (2015)深中法知民终字第1222号

[6] (2010)浙知终字第267号

[7] 参见林广海，李剑，杜微科：《系列解读之一<最高人民法院关于审理侵犯商业秘密民事案件适用法律若干问题的规定>的理解与适用》，载《法律适用》2021年第4期。

[8] 参见《反不正当竞争法律理解与适用》编写组：《反不正当竞争法律理解与适用》，中国工商出版社2009年版，第227页。

[9] (2017)浙民终123号

生命医药企业员工侵犯商业秘密之法律责任分析——以如何追责为视角

李明 孙源 何桂馨

此前发布的《生命医药企业商业秘密的保护及侵权风险的防范——以员工管理为视角》一文已从员工管理角度探讨了生命医药企业应如何预防员工侵犯企业和他人商业秘密。基于商业秘密保护之特殊性，侵犯商业秘密行为根据侵权情节、处罚依据等差异分别对应民事、行政、刑事三种法律责任。在责任主体方面，当涉及离职员工侵犯原用人单位商业秘密时，除员工个人应承担法律责任以外，新用人单位也可能构成侵犯商业秘密并与该员工承担连带责任。

因此，本文将进一步从追责角度分析员工涉嫌侵犯企业商业秘密案件中的举证责任分配、员工个人可能承担的法律责任、新用人单位可能承担的连带责任等问题，以期为生命医药企业维权提供方向和指引。

一、员工涉嫌侵犯企业商业秘密案件的举证责任分配

（一）一般商业秘密侵权案件

在一般商业秘密侵权案件中，商业秘密权利人须举证证明如下重要事实：第一，其主张的信息符合商业秘密法定条件；第二，侵权人实施了侵权行为；第三，其因侵权行为受到了损害；第四，侵权行为与损害后果之间存在因果关系。根据现行《反不正当竞争法》第三十二条规定，上述前两种事实在特定情形下可以适用举证责任转移规则。

首先，商业秘密权利人提供初步证据，证明其已经对所主张的商业秘密采取了保密措施，且合理表明商业秘密被侵犯。在此情形下举证责任

转移，涉嫌侵权人应当证明权利人所主张的商业秘密不符合法定条件。

其次，商业秘密权利人提供初步证据合理表明商业秘密被侵犯，且提供如下证据之一的，涉嫌侵权人应当承担举证责任，证明其不存在侵犯商业秘密的行为：

（1）有证据表明涉嫌侵权人有渠道或者机会获取商业秘密，且其使用的信息与该商业秘密实质上相同（“接触+实质性相似”）；

（2）有证据表明商业秘密已经被涉嫌侵权人披露、使用或有被披露、使用的风险；

（3）有其他证据表明商业秘密被涉嫌侵权人侵犯。涉嫌侵权人可以通过证明其获取、披露、使用的商业秘密具有合法来源、通过自行开发研制或通过反向工程获取涉案商业秘密等方面进行反证。

涉嫌侵权人否认侵犯商业秘密的，可以提供以下证据：

（1）有资质的鉴定机关、评估机构出具的被诉侵权信息与权利人商业秘密不同的鉴定意见、评估报告、勘验结论；

（2）涉嫌侵权人获取、披露、使用或者允许他人使用的商业秘密经过合法授权的授权书、合同；

（3）被诉侵权信息系通过自行开发研制或者通过反向工程获取，如通过拆卸、测绘、分析等相关技术手段从公开渠道取得的产品中获得有关技术信息的工作记录、视频、文档数据等；

（4）客户基于对离职员工个人的信赖而自愿与该个人或者其新单位进行市场交易的说明、证人证言；

(5) 员工在单位工作过程中掌握和积累的与其所从事的工作有关的知识、经验和技能，为其生存基础性要素。[1]

(二) 员工涉嫌侵犯企业商业秘密案件

1. 企业一方的举证要点

在员工涉嫌侵犯企业商业秘密案件中，企业提供初步证据合理表明商业秘密被侵犯，并有证据表明员工在任职期间有渠道或者机会获取企业商业秘密，且其使用的信息与该商业秘密实质上相同的（“接触可能+实质性相似”），员工应举证证明其不存在侵权行为。

根据《最高人民法院关于审理侵犯商业秘密民事案件适用法律若干问题的规定》（以下简称“《商业秘密若干规定》”）第十二条规定，认定员工、前员工是否有渠道或者机会获取权利人的商业秘密时重点考虑的因素包括：（1）员工的职务、职责、权限；（2）员工承担的本职工作或者单位分配的任务；（3）员工参与和商业秘密有关的生产经营活动的具体情形；（4）员工是否保管、使用、存储、复制、控制或者以其他方式接触、获取商业秘密及其载体；（5）其他可能存在的因素。

在唐志超、嘉兴绿方舟环保技术有限公司与浙江华章科技有限公司不正当竞争纠纷案[2]中，浙江省嘉兴市中级人民法院认为，华章公司已经提供证据表明唐志超在任职期间作为华章公司工作人员参与了和客户博依特公司污泥深度处理系统项目的业务洽谈，了解该公司的产品需求，而此后几乎在同一时间，客户博依特公司分别与华章公司、唐志超夫妇担任大股东的绿方舟公司签订了同一项目中的关联设备的供货合同，华章公司已完成了其商业秘密被侵犯的初步举证责任，在唐志超和绿方舟公司未提供充分反驳证据的情况下，可以认定绿方舟公司的交易机会源于唐志超，唐志超向绿方舟公司披露了华章公司的商业秘密，构成侵犯商业秘密。

2. 员工一方的常见抗辩理由

(1) 企业未对其主张的商业秘密采取合理保密措施。

(2) 其没有接触、获取被诉侵权信息的条件与可能性。

(3) 其不负有保密义务。

(4) 其实际使用的被诉侵权信息与企业主张的商业秘密不构成实质性相似。

(5) 其实际使用的被诉侵权信息已取得合法授权，或其实际使用的被诉侵权信息系非在职期间独立开发完成，或不依赖企业物质条件、在非工作时间独立开发完成。

(6) 客户系基于对员工个人的信赖而自愿选择与其或其所在单位进行交易。具体可以提供以下证据进行抗辩：所涉行业领域强调个人技能的行业特点说明；客户明确其系基于对员工个人的信赖自愿选择交易的声明、说明或者聊天记录、往来邮件；与相关客户的交易未利用原告所提供的物质条件、交易平台的文件、沟通记录等。[3]

(7) 被诉侵权信息属于其在单位工作过程中掌握和积累的与其所从事的工作有关的知识、经验和技能，是生存基础性要素，而非单位商业秘密。[4]

二、员工侵犯企业商业秘密的法律责任承担

(一) 民事法律责任

1. 停止侵害

员工侵犯企业商业秘密依法应当首先承担停止侵害的民事法律责任，以阻止商业秘密受到进一步侵害或为公众所知悉。一旦商业秘密丧失了秘密性，判决停止侵害也就失去了必要性和时效性。根据《商业秘密若干规定》第十七条规定，法院判决停止侵害商业秘密的时间一般应当持续到该商业秘密已为公众所知悉时为止。但据此判决停止侵害的时间明显不合理的，法院可以在依法保护权利人的商业秘密竞争优势的情况下，判决侵权人在一定期限或者范围内停止使用该

商业秘密。例如，客户名单类经营秘密往往会随着市场需求、经营者的经营状况等因素发生变化，因而法院很可能在这类案件中酌情确定停止使用涉案客户名单的期限。[5]

2. 赔偿损失

根据《反不正当竞争法》第十七条及《商业秘密若干规定》第二十条，侵犯商业秘密的损害赔偿数额可以按照权利人因被侵权所受到的实际损失、侵权人因侵权所获得的利益以及法定赔偿方式确定。对于恶意实施侵犯商业秘密行为，情节严重的，可以适用一倍以上五倍以下的惩罚性赔偿。赔偿数额还应当包括经营者为制止侵权行为所支付的合理开支。

（1）认定权利人实际损失的考量因素

权利人的实际损失一般表现为因侵权行为导致产品销量下降的利润损失、市场份额的减少、保密费损失、商业秘密的研制开发成本等。权利人主张以实际损失计算损害赔偿数额的，应有针对性地进行具体举证，仅以商业秘密研发成本主张相应赔偿数额的，可能被认定为未举证证明侵权行为造成的实际损失。[6]此外，诸如产品销量下降等因素可能会与供求关系、市场调控、产品质量等多种原因相关，若权利人难以证明该等因素系因侵权行为导致则难获支持。[7]

实践中，法院多会以侵权产品销售量与原告产品单位利润的乘积推定权利人实际损失数额。例如，在曹坤、李守保、周华、上海路启机械有限公司与优必选（上海）机械有限公司侵害商业秘密纠纷案[8]中，法院最终以四被告共销售了五台被诉侵权产品，而原告生产的产品平均销售价格为 478,530 元，平均销售毛利率为 55.43%，推定原告所受实际损失为产品因侵权所造成销售量减少数乘以每件产品的平均毛利所得之积。

针对因侵权行为导致商业秘密为公众所知的情况，《商业秘密若干规定》第十九条还规定可以将商业秘密的商业价值作为实际损失进行计算。认定商业价值主要需考虑研究开发成本、

实施该项商业秘密的收益、可得利益、可保持竞争优势的时间等因素。

另外，权利人还可以请求参照商业秘密许可使用费确定实际损失。[9]法院有权根据许可的性质、内容、实际履行情况以及侵权行为的性质、情节、后果等因素确定损害赔偿数额。

（2）认定侵权人侵权获利的考量因素

以侵权人侵权获利确定损害赔偿数额的前提是该侵权获利与侵权行为之间具有因果关系。侵权人因披露、使用或者允许他人使用商业秘密而获得的财产性利益通常可以认定为侵权获利。实践中较为常见的是以侵权产品销售量与该产品单位利润的乘积为计算依据。不过，由于利润可能存在多种数据来源，应重点考虑商业秘密对被诉侵权产品的贡献程度，因此法院往往会综合原被告提出的证据确定一个合理的利润率。

例如，在邹城兖煤明兴达机电设备有限公司、吴宝庆、何金良与兖州市量子科技有限责任公司侵犯商业秘密纠纷案[10]中，被告明兴达公司自认利润率为 20%，而原告量子公司主张其公司利润率高达 40%，法院考虑到被告明兴达公司系非法获得他人技术秘密及经营信息进行生产销售，并无研发投入和开拓客户的成本，最终确定被告明兴达公司利润率不低于 30%并以此计算侵权获利数额。

（3）法定赔偿的考量因素

在权利人实际损失和侵权人获利难以确定的情况下，法院便会适用法定赔偿，综合考虑涉案商业秘密的性质、商业价值、研究开发成本、创新程度、能带来的竞争优势以及侵权人的主观过错、侵权行为的性质、情节、后果等因素酌情确定赔偿数额，[11]法定赔偿的数额一般为 500 万元以下。

（4）惩罚性赔偿的适用条件及确定惩罚性赔偿数额的考量因素

《反不正当竞争法》设立惩罚性赔偿制度的初衷在于强化法律威慑力，打击恶意严重侵权行

为，威慑、阻吓未来或潜在侵权人，有效保护创新活动。^[12] 侵犯商业秘密行为适用惩罚性赔偿须满足主观恶意（故意）、情节严重、惩罚性赔偿基数能够计算三个条件，任一条件不满足则无法适用惩罚性赔偿。

根据《最高人民法院关于审理侵害知识产权民事案件适用惩罚性赔偿的解释》第三条和第四条，侵权人与企业之间存在劳动、劳务等关系，且接触过被侵害的商业秘密的，法院可以初步认定具有故意。认定情节严重应综合考虑侵权手段、次数，侵权行为的持续时间、地域范围、规模、后果，侵权人在诉讼中的行为等因素。如因侵权被行政处罚或者法院裁判承担责任后，再次实施相同或者类似侵权行为；伪造、毁坏或者隐匿侵权证据；拒不履行保全裁定；侵权获利或者权利人受损巨大等。实践中曾有员工在任职期间将其掌握的企业商业秘密以买卖方式披露给他人、与他人共同实施侵权行为并从中牟利而被认定适用惩罚性赔偿的案例。^[13]

至于惩罚性赔偿数额的计算，则应以权利人实际损失数额、侵权人侵权获利数额作为计算基数（注意不包括合理开支），在此基础上依据侵权人主观过错程度、侵权行为的情节严重程度等因素确定倍数。

3. 返还或销毁商业秘密载体，清除商业秘密信息

为从源头上遏制侵权人继续实施侵犯商业秘密行为的能力，《商业秘密若干规定》第十八条规定权利人可以请求判决侵权人返还或者销毁商业秘密载体，清除其控制的商业秘密信息，法院一般应予以支持。

（二）行政处罚

根据《反不正当竞争法》第二十一条规定，员工构成侵犯商业秘密的，由监督检查部门责令停止侵犯权利人商业秘密的行为，没收违法所得，处十万元以上一百万元以下的罚款；情节严重的，处五十万元以上五百万元以下的罚款。同时，员

工有《行政处罚法》第三十二条所述情形的，应当从轻或者减轻行政处罚。^[14]

（三）刑事责任

侵犯商业秘密罪的关键构成要件为“情节严重”。根据《刑法》第二百一十九条规定，员工实施下列行为：（1）不正当手段获取企业商业秘密；（2）不正当手段获取企业商业秘密后进一步披露、使用或者允许他人使用；（3）违反保密义务或者违反企业有关保守商业秘密的要求，披露、使用或者允许他人使用其所掌握的商业秘密，情节严重的，构成侵犯商业秘密罪，处三年以下有期徒刑，并处或者单处罚金。情节特别严重的，处三年以上十年以下有期徒刑，并处罚金。

侵犯商业秘密罪的立案追诉金额标准为 30 万元，该数额既可以是权利人受到的损失数额，也可以是行为人因侵犯商业秘密的违法所得数额。行为人直接导致商业秘密的权利人因重大经营困难而破产、倒闭或给商业秘密权利人造成其他重大损失的情形也符合立案追诉条件。^[15]

三、新用人单位因员工侵犯原用人单位商业秘密的连带责任承担

（一）新用人单位教唆、引诱、帮助员工侵犯原用人单位商业秘密的情形

若新用人单位聘请的员工仍对原用人单位负有保密义务或者保守商业秘密的要求，而新用人单位却教唆、引诱、帮助该员工违反相应保密义务或者保守商业秘密的要求，获取、披露、使用或者允许他人使用原用人单位商业秘密的，新用人单位涉嫌与该员工共同构成侵犯商业秘密，从而承担连带责任。

（二）新用人单位明知或者应知员工侵犯原用人单位商业秘密的情形

若新用人单位明知或者应知其聘请的员工为原用人单位的前员工且实施了侵犯原用人单位商业秘密的行为，仍获取、披露、使用或者允

许他人使用该商业秘密的，视为侵犯商业秘密。在此情形下，新用人单位与员工将涉嫌构成共同侵权，应承担连带责任。

“明知”是指有直接证据表明新用人单位与员工存在共同侵犯原用人单位商业秘密的主观故意，或者根据在案间接证据能够推定故意的存在。在宁波云医院有限公司与浙江全人健康产业发展有限公司、杨茜茜侵害商业秘密纠纷案^[16]中，二审法院认为，宁波云医院认可其录用杨茜茜系看中其有相关行业的从业经验，表明其对于杨茜茜曾在浙江全人公司担任相关职务并掌握相关商业秘密的情况是明知的，故宁波云医院有义务在经营中通过具体管理措施排除此类员工在前单位获得的相关商业秘密的使用，但其提供的证据不足以证明获得涉案客户信息的正当性，根据杨茜茜在入职后利用其在浙江全人公司获得的商业秘密为宁波云医院接洽业务并为宁波云医院获取利润的事实情况，认定宁波云医院与杨茜茜构成共同侵权并无不当。

“应知”是指新用人单位应当知悉其聘请的员工为原用人单位的前员工，并可以预见该员工实施侵犯原用人单位商业秘密的行为，但仍未尽到应有的注意义务的情形。需强调的是，原用人单位应当先就新用人单位的“应知”状态承担举证责任，不能仅凭新用人单位应该知悉其聘请的员工为其他同行业竞争者的前员工，从而直接推断员工具有接触涉案商业秘密的可能性及其所实施行为的违法性。^[17]在原用人单位履行举证义务后，新用人单位可以就其已履行必要的注意义务提出反证，若未有反证或反证不成立，则新用人单位将可能与员工承担连带责任。

如在上海澳瑞国际货物运输代理有限公司与徐俊、上海迅由物流有限公司侵害经营秘密纠纷案^[18]中，上海市杨浦区人民法院认为，被告徐俊在被告迅由公司工作过程中有义务不得擅自使用其从原告处知晓的有关 CLI 非公开联系方式、客户需求、交易情况等方面的客户名单信息，

被告迅由公司作为被告徐俊的用人单位，对被告徐俊是否使用上述信息负有必要的注意义务，被告迅由公司亦不应使用该等信息。本案中，被告徐俊擅自使用了原告 CLI 客户名单为被告迅由公司谋取利益，被告迅由公司未能提供证据证明其已经履行必要的注意义务，使用了 CLI 客户名单，与被告徐俊共同构成侵害原告商业秘密，应当承担连带赔偿责任。

注释：

[1]《北京知识产权法院侵犯商业秘密民事案件诉讼举证参考》第二十条和第二十一条，《江苏省高级人民法院侵犯商业秘密民事纠纷案件审理指南（修订版）》第 3.6 条

[2]（2020）浙 04 民终 512 号

[3]《北京知识产权法院侵犯商业秘密民事案件诉讼举证参考》第二十二条

[4]《江苏省高级人民法院侵犯商业秘密民事纠纷案件审理指南（修订版）》第 3.6.4 条

[5]（2020）鲁民终 2721 号

[6]（2019）粤 13 民终 4563 号

[7]（2016）粤 0111 民初 3325 号

[8]（2016）沪民终 470 号

[9]《商业秘密若干规定》第二十条；《最高人民法院、最高人民检察院关于办理侵犯知识产权刑事案件具体应用法律若干问题的解释（三）》第五条

[10]（2016）鲁民终 1364 号

[11]《商业秘密若干规定》第二十条

[12]（2019）最高法知民终 562 号

[13]（2019）渝 05 民初 1225 号

[14]《行政处罚法》第三十二条规定：“当事人有下列情形之一的，应当从轻或者减轻行政处罚：（一）主动消除或者减轻违法行为危害后果的；（二）受他人胁迫或者诱骗实施违法行为的；（三）主动供述行政机关尚未掌握的违法行为的；（四）配合行政机关查处违法行为有立功表现的；（五）法律、法规、规章规定其他应当从轻或者减轻行政处罚的。”

[15]《关于修改侵犯商业秘密刑事案件立案追诉标准的决定》以及《最高人民法院、最高人民检察院关于办理侵犯知识产权刑事案件具体应用法律若干问题的解释（三）》第四条

[16]（2018）浙 02 民终 1448 号

[17]（2004）苏民三终字第 132 号

[18]（2013）杨民三（知）初字第 226 号

临床试验受试者损害责任之分析及合规策略

蒋平 常克非

受试者作为临床试验的承载主体，在临床试验过程中出现了严重不良事件甚至造成受试者伤残或死亡的情况下，临床试验的参与各方往往会对相关赔偿的标准、范围和金额等关键要素产生较大争议。本文意在梳理在现行政策下临床试验受试者在临床试验中遭受损害的责任分析以参与各方就维护自身权益所宜采取的策略。

一、临床试验主体的法律关系

国家药品监督管理局颁发的《药物临床试验质量管理规范》（国家药监局、国家卫生健康委公告 2020 年第 57 号）（“GCP”）明确了临床试验过程中涉及的主体，包括申办者、临床试验机构、研究者、受试者、合同研究组织、伦理委员会等，以下主要分析申办者、临床试验机构、研究者以及受试者之间的法律关系。

（一）申办者与临床试验机构

申办者与临床试验机构一般通过签订临床试验合同对开展临床试验的事项进行约定，申办者就临床试验取得伦理委员会同意和国家药品监督管理局的批件后，委托临床试验机构按照双方认定的临床研究方案进行研究，双方成立委托合同关系。司法实践中法院也倾向于认定为委托合同关系^[1]。

临床试验的合同研究组织（“CRO”）接受申办者的委托，参与临床研究工作具体的执行，但根据 GCP 的规定，申办者仍是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人，并应当监督 CRO 承担的各项工。实践中，CRO 往往与申办者一同与临床试验机构签署临床试验合同，并对各方权利义务进行详细约定，从法律关系的认定上并无障碍。

（二）临床试验机构与受试者

基于受试者为患者或是健康受试者，临床试验机构与受试者的法律关系会略有不同。受试者如作为已经在临床试验机构经过诊疗的患者，此时与临床试验机构形成医疗服务合同关系以及药物临床试验合同关系；受试者如作为健康受试者，则与临床试验机构仅形成药物临床试验合同关系。

在司法实践中，就临床试验机构与受试者间的法律关系认定并无障碍。在多份司法裁判中均明确了二者间的药物临床试验合同关系^[2]。

（三）申办者与受试者

首先，虽然在临床试验过程中申办者与受试者不会直接签署服务合同或其他类型与受试者相关的书面合同，但申办者仍应采取必要措施保证受试者的安全和权益。根据 GCP 的规定，申办者对于受试者与临床试验相关的损害应购买保险，并且在损害发生后采取适当方式进行补偿或者赔偿。

其次，受试者在参加临床试验过程中签署的《知情同意书》在 GCP 的相关定义中表述为“文件证明”^[3]，从法律性质上仍有待商榷，实践中也有争议。但出于受试者保护的角度，法院在司法裁判中存在突破合同相对性，认为受试者签署的《知情同意书》以及临床试验方案和须知说明等临床试验相关文件系由申办者提供，应认定为受试者与申办者形成了药物临床试验合同关系的情况^[4]。

（四）临床试验机构与研究者的

根据《民法典》第一千二百一十八条，“患者在诊疗活动中受到损害，医疗机构或者其医务人员有过错的，由医疗机构承担赔偿责任。”即

医疗机构在其自身产生过错或者其内部医务人员产生过错而造成患者损害结果的，应依法承担侵权责任并相应赔偿。

根据 GCP 的规定，临床试验机构与研究者的共同承担着资质要求、开展条件、临床试验的实施与管理责任等责任。在实践中，受试者在发生临床试验损害后也往往会向临床试验机构与研究者的研究一并主张责任。

二、受试者损害责任的性质

受试者在提起临床试验诉讼时，因为同时存在人身损害侵权关系和临床试验合同关系，所以往往需要面对提起侵权之诉还是合同之诉竞合的选择题。

（一）侵权之诉

当临床试验发生严重不良事件造成损害结果时，在受试者损害责任的承担方面，根据我国现行立法和司法体系尚无法律法规层级的文件进行规制。在司法实践当中，主要法律依据还是属于部门规章级别的新版 GCP（国家药品监督管理局于 2020 年更新）。GCP 第三十九条关于申办者的经济补偿责任规定申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用，以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。申办者提供给受试者补偿的方式方法，应当符合相关的法律法规。

就具体的补偿方式和金额，GCP 中并未详细展开规定，而是援引其他“相关的法律法规”，在司法实践中受试者或其家属经常使用的依据为《民法典》中侵权责任编相关规定、《最高人民法院关于审理医疗损害责任纠纷案件适用法律若干问题的解释》[5]以及《最高人民法院关于审理人身损害赔偿案件适用法律若干问题的解释》[6]等，根据受试者受到的人身损害程度和范围主张医疗费、误工费、护理费、交通费、住院伙食补助费、残疾赔偿金、死亡赔偿金等。

（二）合同之诉

当受试者选择合同之诉处理临床试验损害纠纷时，往往选择临床试验机构和申办者作为共同被告。但针对申办者，根据前述分析，受试者只能通过其签署的《知情同意书》主张与申办者形成临床试验合同关系，由此来追究申办者产生的临床试验合同的违约责任。

司法实践中，也有法院支持申办者与受试者形成临床试验合同关系，在广州市中级人民法院就李国贤、冉勇诉北京乔治医学研究有限公司药物临床试验合同损害责任纠纷案的二审判决中，广州中院认定：a) 受试者与申办方未订立合同不足以反证双方之间没有合同关系；b) 作为案涉药物临床试验的申办者就案涉药物临床试验研究申请各医疗机构伦理委员会审查批准、提交《研究方案》、《受试者知情同意介绍》、《受试者知情同意书》等审查文件，提供资金，共享药物临床试验数据和研究成果。知情同意文件中有关条款不仅对临床试验机构与受试者有约束力，对申办者也有约束力；c) 申办者虽未与受试者签订合同书等书面文件，仍应与临床试验机构同时与受试者之间成立药物临床试验合同关系。

从行业实践中来看，我们发现在申办者与临床试验机构签署的临床试验合同中，无论是否有 CRO 的参与，申办者均要求在发生不良事件或严重不良事件时，临床试验机构或 CRO 应第一时间通知申办者，并由申办者牵头采取措施保证受试者安全和权益，部分临床试验合同中同时也会约定发生与试验相关的纠纷，由申办者负责承担包括治疗费用及相应的经济补偿的责任。

三、受试者损害相关的诉讼策略

（一）首选侵权之诉，慎选合同之诉

从受试者角度，我们认为应该首选侵权之诉，对于合同之诉应当慎重选择。《知情同意书》是否构成申办者与受试者之间临床试验合同关系

的纽带仍有待商榷，实践当中《知情同意书》由临床试验机构以及研究者交由受试者签署，申办者并不作为签署方，仅作为临床试验的背景信息告知于受试者，根据合同相对性原则，申办者严格意义上并不满足《知情同意书》下合同形成要件，或自愿接受合同约束的意思表示。虽然存在部分判决突破了合同相对性，但可能更多是考虑到受试者处于相对弱势的地位而进行的妥协，诉讼的具体案由仍应根据案件实际情况进行确认，以保护受试者权益。

（二）申办者与临床试验机构举证责任

根据现行法律法规^[7]，医疗机构，医疗产品的生产者、销售者、药品上市许可持有人或者血液提供机构主张不承担责任的，应当对医疗产品不存在缺陷或者血液合格等抗辩事由承担举证证明责任。药品上市许可持有人（即申办者）作为临床试验药品、临床试验方案的提供方，如果临床试验损害结果证明为临床试验用药品导致受试者产生严重不良事件或临床试验用药品本身存在质量问题，则申办者应承担相应的赔偿责任。临床试验机构和研究者作为临床试验的实际执行方，如果存在未遵守临床试验方案或存在医疗事故的，则临床试验机构和研究者应承担相应的赔偿责任。

（三）因果关系的依据

受试者在临床试验中产生的不良事件或严重不良事件时，只有证明该等不良事件或严重不良事件与临床试验药品有因果关系的，申办者方可能承担赔偿责任或补偿责任。目前司法实践中，司法机关主要通过临床试验机构和研究者报送的不良事件报告以及受试者委托第三方就临床试验损害作出的鉴定意见判断受试者不良事件或严重不良事件与药物临床试验之间是否存在因果关系。

四、申办者与临床试验机构的合规策略

（一）强调临床试验合同的重要性

由于临床试验的开展对于临床试验机构和研究者的能力存在依赖性、能够开展适格临床试验机构的稀缺性等特性，临床试验机构在临床试验合同的谈判中往往较为强势，我们接触的临床试验合同中临床试验机构经常要求因临床试验不良事件对受试者所造成的损害责任全部由申办者承担。

与此同时，申办者基于商务考量以及与临床试验机构的未来合作安排，在发生受试者索赔后也会与受试者尽快协商以免造成舆论影响，减少临床试验损害案件走到对簿公堂的地步，所以临床试验合同的起草和谈判扮演着更加重要的角色，各方应在争议或诉讼发生前通过合同约定进行令各方满意的责任分配，有助于在发生受试者损害后及时定纷止争。

（二）注意临床试验机构的过失

临床试验机构和研究者作为处理临床试验不良事件的主体，在 GCP 中对于临床试验机构以及研究者就不良事件或严重不良事件发生后的医疗处理、受试者告知义务、申办者报告义务等均作出详细的规定。申办者在与临床试验机构和 CRO 签署临床试验合同时也应注意规定对于不良事件或严重不良事件发生后各方的权利义务和责任分配条款，应当明确排除因为临床试验机构、研究者或者其工作人员违反临床试验合同、违反临床研究方案、临床试验机构和/或研究者的疏忽故意造成医疗事故等情形下申办者的赔偿责任。

（三）保证受试者入组和退组的合规性

根据 GCP 的相关规定，在受试者签署知情同意书前，知情同意书应经过伦理委员会的审核同意，并且研究者或者指定研究人员应当充分告知受试者有关临床试验的所有相关事宜，不得强迫、利诱等不正当的方式影响受试者参加或者继续临床试验。如果受试者是无民事行为能力人，应当取得其监护人的书面知情同意；受试者为限

制民事行为能力人的，应当取得本人及其监护人的书面知情同意。

当研究者发现受试者在临床试验过程中发生不能按照要求服药、不能按期随访、接受临床试验依从性差等情形，或申办者发现研究者、临床试验机构、申办者的人员在临床试验中不遵守试验方案、标准操作规程等情形时，为保证临床试验过程合规性和结果真实性，申办者应当立即采取措施予以纠正，保证临床试验的良好依从性，防止可能产生的受试者损害。

（四）重视临床试验保险

GCP 规定了申办方在临床试验中向研究者和临床试验机构提供法律上、经济上的保险或者保证的责任。在实践中一般为申办者作为投保人向保险公司投保药物临床试验责任险，通过保险公司赔付以覆盖受试者损害风险。

从申办者角度考虑，应仔细挑选临床试验保险供应商。首先，由于药物临床试验责任险合同一般为格式合同，谈判中除非能够提出明确法律风险，否则修改余地较低；其次保险公司倾向于通过免责条款排除其赔付责任，例如临床试验未取得主管部门批件、临床试验方案的违反、故意或重大过失行为等情形；最后，就赔偿限额和免赔额的设定应结合市场惯例以及投保的临床试验可能产生风险的敞口进行商定。

实践中，由于申办者同时面对着受试者索赔、研究者继续开展临床试验、临床试验机构持续合作等因素，申办者结合商业考量可能采取先行赔付受试者的策略。此时申办者应在出险后第一时间联系保险供应商，要求其进行现场查勘、加快理赔、参与申办者与受试者的和解协商过程并且注意保留好相关补偿协议和支付凭证等文件。

五、结语

实践中，受试者损害案件中申办者和临床试验机构与受试者个人相比更容易被认定为强势一方，司法机关受理案件后面对受试者严重损害甚至死亡时也容易给予“同情分”。申办者和临床试验机构应当设立更高标准的合规要求，以期在保障临床试验中受试者安全的同时，最大化地维护自身权益。

注释：

[1]参见闫文斌与百时美施贵宝（中国）投资有限公司等侵害患者知情同意侵权责任纠纷[（2016）京 0105 民初 13011 号]、李国贤、冉勇诉北京乔治医学研究有限公司药物临床试验合同损害责任纠纷上诉案[（2017）粤 01 民终 268 号]。

[2]参见李国贤、冉勇诉北京乔治医学研究有限公司药物临床试验合同损害责任纠纷案[（2017）粤 01 民终 268 号]、协和发酵麒麟（中国）制药有限公司等与倪化宾合同纠纷案[（2018）京 02 民终 8764 号]。

[3]知情同意，指受试者被告知可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后，确认同意自愿参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。

[4]参见李国贤、冉勇诉北京乔治医学研究有限公司药物临床试验合同损害责任纠纷案[（2017）粤 01 民终 268 号]、协和发酵麒麟（中国）制药有限公司等与倪化宾合同纠纷案[（2018）京 02 民终 8764 号]。

[5]《最高人民法院关于审理医疗损害责任纠纷案件适用法律若干问题的解释》（法释[2020]17号）。

[6]《最高人民法院关于审理人身损害赔偿案件适用法律若干问题的解释》（法释[2022]14号）。

[7]《最高人民法院关于审理医疗损害责任纠纷案件适用法律若干问题的解释》（法释[2020]17号）。

当药品、医疗器械遇到互联网——药械产品互联网广告合规风险防范指引

吴琦 蔡文豪

在“流量为王”的时代，企业推出产品能否在互联网领域一炮打响将对产品后期市场反馈有着深远的影响，而由于我国对于药械广告宣发限制要求远比一般企业产品广告要更为严格，这也使得品牌、产品广告犹如悬在药品、医疗器械企业头上的“达摩克利斯之剑”一般危机四伏。因此，药械企业如何在广告推广、产品宣发过程中做到严格遵守国家规定，避开违法情形并尽可能降低违法风险就显得格外关键。

本文将从药械企业以及企业内部广告审核人员的视角，剖析此类企业对互联网广告合规风险中的把控。^[1]

一、药械产品广告合规痛点

（一）面对内部矛盾，审核人员的“灵魂拷问”

我们常用“风筝与线”来形容一个企业里前端部门与审核部门之间的关系。当一个产品需要投入市场时，市场、营销、战略等前端人员像风筝一样奋战在第一线，努力为产品赢得市场份额，而在背后指引他们飞得更高、更远的那根“线”便是审核部门，指引着前端飞得更稳、更久。

实践中，由于前端部门与审核部门的立场各不相同，二者关系难言和谐，用相爱相杀来形容更为贴切。前端人员有时会觉得审核的线绑得太死，拖慢了营销的速度或压制了市场宣传的想象力，审核人员则觉得前端人员飞得太高、太偏难以把控。于是，两部门就不得不耗费大量的时间和精力进行沟通 and 营销方案调整。这种矛盾会时刻煎熬着审核人员的心理，对于企业的广告审核人员来说，经常面临的是这样的灵魂拷问：

1. 审核的松紧度怎么把握？

其实在问到这个问题的时候，审核人员的内心是有一杆秤和一个标尺的，或者说有一个答案的。之所以还在纠结和挣扎，原因在于：一是你面临了很大的压力；二是你考虑了很多。压力可能来自于强势的前台，或者事后的甩锅；考虑得太多，你可能“设身处地”地替营销人员去考虑了。

解决这个问题，需要以“规矩和制度”代替人情和人际关系，做到：

A.立好规矩，有前后一致的判断标准。有一以贯之的标准，对事不对人，是最轻松的状态。所谓规矩做在前面，就是提前宣传；或者通过第一次、小项目与前端人员的接触，严格按制度办事，绝不松口，后续的工作才会顺利。

B.做好流程，保护和审理审核环节的权威。制度是合规和风控的核心，制度流程会解决你的压力，按规章制度办事，是审核人员勇气和底气的来源；当然好的制度还有一个协调处理争议的机制。

C.善借外力，坚持住底限。法律法规给药械领域的广告宣传划了很多的红线，这些要求就是企业和审核人员的底限。在受到前端人员压力过大时，审核人员可以借助外部专业律师的力量，或将要求严格的合作伙伴的做法向内部宣贯。

2. 审核工作量太大了怎么办？

在药械企业里，往往由法务、合规、风控人员在担任审核，其中，企业的对外宣传、广告文案，往往占据审核人员的大量工作时间，如果事无巨细地关注到位，审核人员往往会感觉工作量太大。这一方面会降低审核工作的积极性，另一

方面有可能会降低审核的认真程度。解决这个问题，是需要把审核端“前移”：

(1) 事先制定的一套标准、模板。形成一个“模板免审+特殊专审的模式”，同时把审核介入周期前移，应该在推广宣传周期（如每年度的宣传周期）开始前；或者是新产品上市前，先把所有的宣传方案都预想一遍，制定标准模板（话术）。

(2) 通过制度来明确。制度上应当明确把审核介入的时点往前提，在宣传案、策划的初期阶段介入。

(3) 培训。不仅要培训法务、合规、风控等审核人员，也要培训前端人员。在策划案的形成初期，前端人员也会自动筛查掉不合适的方案，减少审核工作量。

3. 这点小事要不要让大 BOSS 知道？

合规无小事，这个理念不仅仅向法务、普通员工，还得往公司的高层灌输。我们经常说，企业文化就是老板文化，企业老板对于合规问题的重视程度，会在很大程度上影响整个企业。而一个事情是否上升到企业老板来解决，其根本不在于问题的合规性判断，而是问题如何得到解决。此时，还是需要合规制度出马：

(1) 制度，还是制度。在老板眼里，事情一定得分轻重缓急，分大小的。所以什么样的事情提交 BOSS，在什么前提、节点下提交，都需要明确。比如说普遍性的问题、无法解决的冲突，需要制度来明确如何判断，经过哪些流程证明这个事情无法解决。如果事先在制度里有规定，则按照制度来，对人毫无压力。

(2) 设置协调机构与流程。制度里要解决什么问题，首先是要有一个能够协调各个部门、权力人员的机构（会议）或者机制，以及将事务上升到这个机构的流程。

(二) 面对竞争对手和伙伴，企业该如何自处

医药行业，合作很重要，竞争则更为直接刺激。企业运营的合规与否，不仅有监管部门时刻

关注，竞争对手也是“监督员”。关于产品的对外推广，我们常常遇到的问题是

1. 对方怎么做我们也怎么做吗？

人家做了，我们为什么不做？这是审核人员经常面临的问题。面临这样的问题时，我们要先请提问者思考这两个问题：

“不合规的广告真的有那么好的效果吗？”

“合规的宣传真的没有那么好的效果吗？”

其实这些问题很难证明，效果好也往往是策划人员的“自嗨”，但违法广告的后果我们都清楚；而且行政处罚有记录，互联网有记忆，它的违法后果、风险以及给企业带来的伤害是一直存在的。所以，一定要以我为主，无需效仿对手的不合规做法。

2. 强势的合作伙伴能不能帮我们“兜底”？

实际上，近年来，一些省级的电台、电视台被处罚的案例也屡见不鲜。这些看似强大的广告发布者/经营者们，在面临监管的时候也是自身难保的。法律法规对广告主、广告发布者、广告经营者各自的权利义务都有了明确的界定，相互之间不存在风险替代、吸收的可能性。因此，不能指望广告发布过程中的合作者为企业承担风险。

(三) 面对层出不穷的互联网宣传模式，审核该如何认知

根据《广告法》的定义，广告是指商品经营者或者服务提供者通过一定媒介和形式直接或者间接地介绍自己所推销的商品或者服务的活动。随着药械厂商“拥抱”互联网媒介拓展销售渠道，医药、医疗器械行业也涌现诸如主播带货、短视频带货、测评、软文、探店等一系列突破传统的全新营销模式。

在厂商不断享受新兴媒介所带来的收益的同时，一系列违规、违法宣传问题也逐渐涌现，加之医药、医疗器械领域长期属于重点监管领域，药械厂商审核部门就不得不面对诸如判断营销方案是否构成广告、产品呈现方式是否需要前置

审查、相关内容审核申请能否在实操中获得审批等诸多问题，稍有不慎企业便会面临处罚。我们整理了部分近期因违规互联网药械广告而受罚的案例。

	处罚机关	处罚文书	当事人	宣传方式	违法行为
1	广州市黄埔区市场监督管理局	穗黄市监处字(2021)496号	某医药连锁有限公司	直播	通过直播账号发布未经审查的药品、保健食品广告，以消费者名义、医生名义作药品、保健食品推荐的广告，误导消费者的广告
2	江苏省市场监督管理局	苏市监处罚(2021)00011号	江苏某生物医药有限公司	直播	通过直播发布未经审查的药品
3	上海市市场监督管理局	沪工商案处字(2019)第320201910046号	重庆某医药有限公司	口播、植入	未提交广告审查部门进行药品广告审查；广告内容与说明书不一致
4	北京市通州区市场监督管理局	京通市监工罚(2020)150号	北京某医药有限公司	自营微信公众号	超出指定的医学、药学专业刊物上对其所销售的处方药进行了广告宣传
5	北京市朝阳区市场监督管理局	京朝市监工罚(2020)463号	北京某医药科技有限公司	官方网站	未能提供相关证据证明产品医疗效果

可以看出，互联网领域的广告问题，将在未来一定时间内成为监管的重点和热点。对于企业审核人员来说，不仅要关注对外宣传的文案内容，也要关注宣传的形式。

二、药械产品互联网广告规范体系

(一) 总体规范体系

药械产品互联网广告由医药、互联网和广告三个维度组成，这也就决定了药械产品互联网广告除了需要遵守诸如《广告法》《反不正当竞争法》等广告宣传领域一般性规范之外，还需遵守互联网领域的特殊规范，如《互联网广告管理暂行办法》《电子商务法》以及药械领域关于产品宣发的相关规范，如《医疗广告管理办法》《药品、医疗器械、保健食品广告审查管理暂行办法》（“《三品一械管理办法》”）等。

	法律法规	主要内容
1	《广告法》（2021修正）	对广告行为予以规范，对医药、医疗机构广告予以规定
2	《消费者权益保护法》	针对虚假广告、虚假宣传等侵害消费者权益的行为
3	《反不正当竞争法》（2019修正）	针对混淆、虚假宣传、损害竞争对手商业、商品声誉等不正当竞争行为

	法律法规	主要内容
4	《电子商务法》（2018年颁布）	规范电子商务平台责任
5	《互联网广告管理暂行办法》（2016年颁布）	规范互联网广告宣传方式及合规要求
6	《三品一械管理办法》（2019年颁布）	医药广告在监管层面的特殊要求
7	《医疗广告管理办法》（2006修订）	

（二）前置审批制度

根据《三品一械管理办法》第23条的规定，除了在药品、医疗器械广告中只宣传产品名称

（包括药品通用名称和药品商品名称）外，药械企业应将该等广告内容提交广告审查机关进行审查并取得相应批准文号。

	类别	审查机关	批准文号有效期
1	医疗器械广告	药品监督管理部门	与产品注册证明文件、备案凭证或者生产许可文件最短的有效期一致；未规定有效期的，批准文号有效期为两年
2	药品广告		

经批准后，药品、医疗器械广告的批准文号、申请人名称、广告发布内容、广告批准文号有效期、广告类别、产品信息等内容都会通过药品监督管理部门网站对公众予以公开，从而避免虚假的药品、医疗器械广告对公众产生误导。

（三）产品分级管理制度

根据《广告法》《三品一械管理办法》的规定，可以将产品划分为绝对禁止发布广告、相对禁止发布广告和普通三类：

	绝对禁止	相对禁止	普通（审批制）
《广告法》	第十五条第一款 麻醉药品、医疗用毒性药品、放射性药品等特殊药品，药品类易制毒化学品，以及戒毒治疗的药品、医疗器械和治疗方法， 不得作广告。	第十五条第二款 前款规定以外的 处方药 ，只能在国务院卫生行政部门和国务院药品监督管理部门共同指定的医学、药学专业刊物上作广告。	除绝对/相对禁止发布的医疗类广告外
《三品一械管理办法》	第二十一条 下列药品、医疗器械、保健食品和特殊医学用途配方食品不得发布广告：（1）麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品，	第二十二条 第二十一条规定以外的处方药和特殊医学用途配方食品中的特定全营养配方食品广告 只能 在国务院卫生行政部门和国务院药品监督管理部门共同指定	

	绝对禁止	相对禁止	普通（审批制）
	以及戒毒治疗的药品、医疗器械；（2）军队特需药品、军队医疗机构配制的制剂；（3）医疗机构配制的制剂；（4）依法停止或者禁止生产、销售或者使用的药品、医疗器械、保健食品和特殊医学用途配方食品；（5）法律、行政法规禁止发布广告的情形。	的医学、药学专业刊物上发布。	

（四）药械广告内容要求

首先，《广告法》《三品一械管理办法》《医疗广告管理办法》等规构建了药品、医疗器械广

告内容的负面清单体系，在发布相关广告时，不得含有以下内容：

《广告法》 第四条、第九条	《广告法》 第十六条	《三品一械管理办法》 第十一条
1. 含有虚假或者引人误解的内容，不得欺骗、误导消费者； 2. 使用或者变相使用中华人民共和国的国旗、国歌、国徽，军旗、军歌、军徽； 3. 使用或者变相使用国家机关、国家机关工作人员的名义或者形象； 4. 使用“国家级”、“最高级”、“最佳”等用语； 5. 损害国家的尊严或者利益，泄露国家秘密； 6. 妨碍社会安定，损害社会公共利益； 7. 危害人身、财产安全，泄其个人隐私； 8. 妨碍社会公共秩序或者违背社会良好风尚； 9. 含有淫秽、色情、赌博、迷信、恐怖、暴力的内容。 10. 含有民族、种族、宗教、性别歧视的内容； 11. 妨碍环境、自然资源或者文化	1. 表示功效、安全性的断言或者保证 2. 说明治愈率或者有效率； 3. 与其他药品、医疗器械的功效和安全性或者其他医疗机构比较； 4. 利用广告代言人作推荐、证明。	1. 使用或者变相使用国家机关、国家机关工作人员、军队单位或者军队人员的名义或者形象，或者利用军队装备、设施等从本广告宣传； 2. 使用科研单位、学术机构、行业协会或者专家、学者、医师、药师、临床营养师、患者等的名义或者形象作推荐、证明； 3. 违反科学规律，明示或者暗示可以治疗所有疾病、适应所有症状、适应所有人群，或者正常生活和治疗病症所必须等内容； 4. 引起公众对所处健康状况和所患疾病产生不必要的担忧和恐惧，或者使公众误解不使用该产品会患某种疾病或者加重病情的内容； 5. 含有“安全”“安全无毒副作用”“毒副作用小”；明示或者暗示成分为“天然”，因而安全性有保证等内容； 6. 含有“热销、抢购、试用”“家庭必备、免费治疗、免费赠送”等诱导性内容，“评比、排序、推荐、指定、选用、获奖”等综合性评价内容、“无效

《广告法》 第四条、第九条	《广告法》 第十六条	《三品一械管理办法》 第十一条
遗产保护。		退款、保险公司保险”等保证性内容，怂恿消费者任意、过量使用药品、保健食品和特殊医学用途配方食品的内容。

其次，药械企业发布的产品广告还需遵守《广告法》《三品一械管理办法》的规定，应当显著标明以下内容：

产品类型	应当显著标记的内容
医疗器械广告	<ol style="list-style-type: none"> 1. 显著标明广告批准文号； 2. 禁忌内容； 3. 注意事项； 4. “请仔细阅读产品说明书或者在医务人员的指导下购买和使用”。
药品广告	<ol style="list-style-type: none"> 1. 显著标明广告批准文号； 2. 禁忌、不良反应； 3. 处方药广告:本广告仅供医学药学专业人士阅读； 4. 非处方药广告还应当显著标明非处方药标识（OTC）； 5. “请按药品说明书或者在药师指导下购买和使用”。

最后，药械企业在推广品牌和产品时，还应当注意《广告法》《反不正当竞争法》对广告规范的要求，应当做到内容真实合法，不得包含虚假、夸大、误导性的内容，不得利用广告实施诸如商业诋毁、侵害他人知识产权等不正当竞争行为并遵守互联网广告不得影响用户正常使用网络的基本规范。

三、药械企业广告合规体系指引

正所谓“合规无小事”，我们建议药械企业可以从以下几个方面构建广告合规体系。

（一）机构设置

1. 有审核人员

企业组建广告合规审核团队，或至少有审核岗位。药械企业可以在企业内部设置审核岗位并与外部合规律师一起合作，参与药械产品广告的合规审查工作，在申请医疗器械广告审查准予许可前，

如能通过专业人士提前参与对拟发布广告的合规性进行审查的，则将为企业节省企业修改或再次申请所耗费的时间。如果无法做到有审核团队或审核岗位，至少应当做到有判断是否交由外部人员来审核的岗位。

2. 有议事机构

如前文所述，企业应对有协调各方，尤其是前端部门与审核岗之间矛盾的议事机构或会议。

（二）制度流程

1. 规范广告合规审查和汇报体系

药械企业可以推行“模板免审+特殊专审”的双轨审查模式，通过预先制定标准模板在推广宣传启动前将所有的广告方案进行预演，减少审核工作量。此外，广告合规审核团队和外部专业人士可以专门针对特定广告方案进行特别的审核，并建立审核、前端和管理者之间的沟通渠道。

2. 有监督检查体系

按照合规的理念和要求,对于合规制度的执行情况,还应当有监督机构来定期或不定期检查监督,接受内部投诉举报和调查。

(三) 合规培训

1. 培训

广告合规审核团队与外部律师定期组织、开展广告合规培训,对前端人员、企业高管及其他人员进行培训,明确广告主体的类型与自身责任,培养前端人员的广告合规理念并定期更新相关政策。

2. 合规文化

日常审核中潜移默化推广法律规定的要求、标准,养成全员合规的文化和意识。

(四) 合作伙伴合规调查

1. 各方主体间完善、全面、准确的书面约定

这一方面是法律的要求,一方面是明确各方责任的要求;不仅关系到行政责任,也关系到负担行政责任后的民事责任。

2. 有合规调查的意识

各方主体间基于法律要求需要互相监督,准入环节需要尽职调查。

四、小结

在市场竞争日趋激烈的情况下,药械企业的宣传和营销固然十分重要,但在推广品牌、推广医药和医疗器械等产品时,企业也应关注广告内容和宣发方式的合规性,否则在医药、医疗器械领域广告监管日益严格的趋势下,药械企业将会面临诸多合规风险。因此,药品、医疗器械企业在借助“互联网”的东风一举焕发出前所未有的朝气的同时,也应重点关注广告规范,形成自身合规审核体系,尽可能避免合规风险。

注释:

[1]由于处方药有专门规定的广告发布途径,企业对此也较为谨慎和重视,因此本文所讨论的药械广告,主要指非处方药及医疗器械产品的广告。

从医保谈判“简易续约”规则解读创新药医保困境

蒋平 常克非

10月12日，国家医疗保障局（“国家医保局”）集中公布了全国“两会”与医药相关的建议和提案，共计八十余条，内容覆盖了多个重点领域，包括创新药、创新医疗器械、罕见病药、中医药、辅助生殖诊疗等，进一步解释了集中采购和医保谈判两大核心医药政策，为提振医药细分市场信心带来了积极的信号。其中，国家医保局对全国人大代表、恒瑞医药董事长孙飘扬提出的“关于多适应症创新药新增适应症医保准入规则建议”^[1]，和全国人大代表、荣昌生物制药董事长王威东^[2]提出的“增加创新药可及性建议”作出了书面回复，医保局表示在2022年国家医保目录调整谈判药品续约过程中，将新增适应症纳入简易续约的考虑范围，简化流程，提高效率。

本文将从“新增适应症简易续约”规则作为切入点解读现行医保政策下创新药所面临的困境与机遇。

一、现行医保谈判政策下创新药困境

近年来，创新药、创新器械等新技术逐步在临床治疗中发挥重要作用，创新药上市审评审批的步伐也进一步加快。根据国家药品监督管理局（“国家药监局”）于2022年6月1日发布的《2021年度药品评审报告》，2021年国家药品监督管理局药品审评中心受理创新药注册申请1886件（998个品种），同比增长76.10%。然而在创新药注册申请数量如火如荼的同时，医保控费和药品谈判、谈判药品续约面临再次降价、创新药价格高企等因素仍是创新药发展和落地过程中的顽疾。

（一）医保控费与药品谈判

一款创新药是否能够进入国家医保目录，对于创新药企至关重要。但当前医保控费还是以直接降低创新药品价格作为整体思路，在国家医保药品目录准入谈判中，国家医保局与医药企业就药品支付标准进行谈判磋商，诸多医保局强势的“灵魂砍价”成为坊间流传的“名场面”。

与此同时，过度依赖谈判中压低创新药价格能否真正达到控制医保费用的作用，创新药降价能否真正达到“以价换量”的诉求，仍无法断言。压低创新药企利润、抹平创新药企价格优势将严重打击创新药企持续投资和研发的积极性，并且当医保局谈判价格与药品实际价值或企业预期的底价仍然严重相左时，也可能导致部分创新药进入国家医保目录的谈判失败，进而导致有需求的患者无法通过医保报销，给创新药企和患者都将带来损失。

（二）谈判药品续约面临再次降价

按照《基本医疗保险用药管理暂行办法》第十八条的规定，原则上谈判药品协议的有效期为两年。协议期满后，对协议期内医保基金实际支出与谈判前企业提交的预算影响进行分析对比，按差异程度降价，并续签协议。

根据往年续约结果可以发现，经过谈判续约成功的药品往往会面临进一步降价。如2019年27个经过谈判成功续约的药品，价格平均降幅为26.4%；2020年14种独家药品按规则进行了续约或再次谈判，平均降价14.95%。^[3]

二、医保药品谈判政策和《续约规则》

2015年10月国家药品价格谈判部门协调机制建立后，在随后的医保药品谈判和医保目录调

整工作中，逐步确立了由医保主导的谈判准入及 续约机制。

（一）医保药品谈判政策大事记

发布日期	政策名称	医保谈判主要内容
2015年2月	《国务院办公厅关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》（国办发〔2015〕7号）	<ul style="list-style-type: none"> 首次提出对部分专利药品、独家生产药品，建立公开透明、多方参与的价格谈判机制。 谈判结果在国家药品供应保障综合管理信息平台上公布，医院按谈判结果采购药品。
2016年5月	《关于做好国家谈判药品集中采购的通知》（国卫药政发〔2016〕19号）	<ul style="list-style-type: none"> 实行集中挂网采购。 各地要及时将国家药品价格谈判结果在省级药品集中采购平台上公开挂网。医疗机构与企业签订采购合同，明确采购数量，按谈判价格直接网上采购。采购周期内，医疗机构的采购数量暂实行单独核算、合理调控。
2017年9月	《关于做好36种谈判药品集中采购的通知》（国卫办药政函〔2017〕856号）	<ul style="list-style-type: none"> 各地切实抓好贯彻落实谈判药品集中采购与医保政策的衔接。
2018年11月	《关于做好17种国家医保谈判抗癌药执行落实工作的通知》《医保发〔2018〕17号》	<ul style="list-style-type: none"> 各省（区、市）药品集中采购部门要按照17号文件要求，在规定时限内将谈判药品按医保支付标准在省级药品集中采购平台上公开挂网。 医疗机构要根据临床需求及时采购并合理使用。各统筹地区医保经办机构要抓紧调整信息系统，制定谈判药品结算管理办法，确保11月底前按规定支付谈判药品费用。 各地应严格执行17号文确定的支付标准和限定支付范围，不得以任何形式与相关药品企业进行再次谈判。 不得以费用总控、“药占比”和医疗机构基本用药目录等为由影响谈判药品的供应与合理用药需求。
2019年12月	《关于做好2019年国家医保谈判药品落地工作的通知》（医保发〔2019〕73号）	<ul style="list-style-type: none"> 各省级医保部门要按照规定的时限将97个谈判药品在省级药品集中采购平台上直接挂网。以及组织医疗机构在药品生产企业签订协议，医疗机构根据协议规范采购。 不得以医保总额控制、医疗机构用药目录数量限制、药占比等为由影响谈判药品配备、使用。 在确保基金安全和药品合理使用的前提下，积极探索符合本地实际的支付方式。 各地要建立谈判药品使用情况检测机制，加强对谈判药品配备、使用和支付等情况的统计监测。

发布日期	政策名称	医保谈判主要内容
2020年12月	《关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2020年）》的通知》（医保发〔2020〕53号）	<ul style="list-style-type: none"> •各省（区、市）药品集中采购机构要尽量将谈判药品在省级药品集中采购平台上直接挂网采购。 •创新工作方式方法，通过完善门诊保障政策、开通医保定点药店通道、合理调整总额控制等方式，推动《2020年药品目录》落地。 •各地要建立完善谈判药品落地检测制度，按要求定期向国家医保局反馈《2020年药品目录》中谈判药品使用和支付等方面情况。
2021年4月	关于建立完善国家医保谈判药品“双通道”管理机制的指导意见	<ul style="list-style-type: none"> •积极探索“双通道”管理机制，即通过定点医疗机构和定点零售药店两个渠道，满足谈判药品供应保障、临床使用等方面的合理需求，并同步纳入医保支付的机制。

（二）医保药品谈判续约新规

自2015年医保药品谈判工作开展至今，以往在已纳入医保目录范围的创新药申请新增新适应症时，国家医保局是在原有价格的基础上根据相关程序重新谈判，以确定该创新药新适应症纳入医保的支付标准。同时，即使该创新药在初入医保时已经降价，每增加一个适应症可能仍要做较大幅度的价格调整。

根据2022年10月15日国家医保局公布的《关于2022年国家医保药品目录调整通过形式审查的申报药品专家评审阶段性结果的公告》（“《目录调整公告》”及其附件3《谈判药品续约规则》（“《续约规则》”），谈判药品续约方式分为纳入常规目录管理、简易续约和重新谈判三种形式，其中，（1）纳入常规目录管理药品主要考虑是否为独家药品、两次续约过程中医保基金实际支出与基金支出预算比值等因素；（2）简易续约主要考虑医保基金实际支出与基金支出预算、市场环境是否发生重大变化等因素；（3）不符合纳入常规目录管理或简易续约的药品将被纳入重新谈判药品范围。

（三）《续约规则》创新点

1. 首次明确具体续约规则

《续约规则》作为《目录调整公告》的附件，是国家医保局首次以正式公开的方式明确医保药品谈判续约的规则流程，厘清往年创新药企业在申请新药或申请新适应症“新增即谈判”的压力和对谈判条件和底价不清的困惑，有利于推进谈判续约流程，提高评审效率。

2. 首次明确简易续约支付标准降幅规则

《续约规则》将医保目录简易续约范围内谈判药品区分为调整支付范围^[4]的药品和不调整支付范围的药品，调整支付范围是指经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化，企业主动申报调整医保支付范围的谈判药品^[5]。创新药企按照依据《续约规则》给出的支付标准调整规则计算对应的医保基金支付预算，创新药企在申报前即可根据对应的规则和比例测算出整体新药/新适应症对于医保基金支付的影响，并在谈判或续约中调整药品价格降幅标准。

3. 给予企业简易续约选择权

《续约规则》规则二第四项中对申请调整支付范围（及申请新药或申请新适应症）的药品，若企业不同意按规则（二）（即简易续约规则）调整支付标准，可申请进行谈判并提交相应资料，根据谈判结果确定是否调整支付范围。创新药企

有权结合企业自身产品的医保布局规划,选择申请新药或申请新适应症谈判机制,或按照“简易续约”机制完成续约。

三、创新药企如何纾困

面对现行医保政策所带来的机遇与挑战,我们建议创新药企可以结合自身发展策略和药品布局,在创新药的商业拓展、药品创新支付和药品可及性等方面展开积极探索。

(一) 发力 DTP 药房渠道

创新药价格高企、患者群体数量有限、医院临床使用经验有限等因素制约着创新药在医院药房使用的范围,DTP(Direct to Patient)药房拥有新药上架周期短、跟踪患者用药情况、提供用药咨询建议、方便患者自取药物等优势。

在群众日益增长的用药需求与医保控费和政府有限投入的大背景下,如创新药企申请新增产品或适应症但未能入选国家集采通道,或未能成功续约,上架 DTP 药房可以弥补销售缺口,并依靠 DTP 药房的专业服务提升患者用药依从性,通过铺开 DTP 药房数量保持新药销量。同时,如成功通过医保谈判入选医保目录,在 2021 年“双通道”管理机制施行后,通过有双通道资质的 DTP 药房渠道依然可以帮助患者用药可及性,并有利于创新药企通过加速商业化手段有效回笼研发投入,提高创新药收入。

(二) 加强创新药商保/创新支付合作

即使医保目录每年进行动态调整并且引入了更多的创新药,创新药的发展仅依靠国家医保仍无法有效覆盖患者需求,对于因种种原因未能纳入医保目录的创新药而言,探索创新药商业保险覆盖更是不二法门,通过与商业保险平台合作,拓展创新支付有望为创新药提供支付保障,并对医保形成重要补充力量。

根据笔者的项目经验,创新药企与商业保险平台合作过程中,需要注意如果有某款创新药的相关新适应症经过国家医保谈判或简易续约进

入了国家医保目录,则需要与商业保险平台重新协商合作方案并签订补充协议。同时,在双方合作协议中应关注商业保险平台的相关资质、包括反腐败反商业贿赂的合规运营以及患者个人信息保护等条款,并约定责任承担和违约赔偿机制。

(三) 拓展创新药品海外授权合作

创新药海外授权合作(license out)模式近年来已成为创新药企在研发管线或产品商业化进程中不可缺少的一环,截至 2022 年 8 月,已有多款中国创新药企研发产品达成了海外授权合作,其中包括抗 PD-1 抗体、靶向 CAR-T 产品、ADC 药物等不同作用机制的药物。^[6]

根据笔者的项目经验,创新药企作为许可方在海外授权许可的交易中,应当注意以下要点:

(1)明确许可类型,特别是在英文语境下的 Sole License(排他许可)和 Exclusive License(独家许可)容易造成混淆;(2)在约定许可产品/知识产权的同时,要求许可方在特定区域内有权实施被许可方就许可产品/知识产权的改进、更新或衍生知识产权申请的专利授予许可方不可撤销的非独家免费许可;(3)关注不竞争义务,无论许可方式如何,被许可方就许可产品/知识产权(某些情况甚至需要约定针对同一适应症/靶点的其他产品)在协议明确约定的许可范围之外均不得与许可方进行竞争;(4)对于“净销售收入”的理解,往往约定为在许可区域内的第三方在善意的公平交易中销售许可产品并根据适用会计准则计算所得的开票总额,减去特定扣除项后的金额,需要关注扣除项中向第三方支付运费、保险费及其他费用不应超过合理的比例,以及许可产品作为组合产品销售时销售额的计算公式等。

四、结语

随着我国医保政策快速更新迭代,医保准入和续约规则也在积极完善。通过明确《续约规则》,新增简易续约程序,进一步简化谈判药品续约流

程并提升谈判效率。对于建立药品全生命周期管理，支持创新药可及性发展，提升患者用药便利有着重要意义。

注释：

[1]医保函〔2022〕73号。

[2]医保函〔2022〕85号。

[3]新华社，《哪些药品有望进医保？谈判药品如何续约？-2022年国家医保目录调整“划重点”》，2022年6月16日。

[4]根据国家医保局公布，2021年医保目录调整中谈判成功的94个药品，其支付范围全部与说明书一致。同时决定对目录内原有支付限定的其他药品，开展医保支付标准试点。在试点过程中，根据企业自愿申请，将纳入试点范围的药品支付范围同步恢复至药品说明书范围。新增适应症属于变更药品说明书范畴，归属于调整支付范围。

[5]《2022年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》第二条。

[6]医药经济报，《创新药“出海”半年航程回眸》，2022年8月17日。

植德生命科学与医疗健康介绍

植德生命科学与医疗健康行业委员会（“生命科学行业委”）专注于生命科学及医疗健康全产业链条的法律服务及其前沿研究，包括药品研发、临床试验研究、药品生产、生物技术、医疗器械与医疗服务等，为该等领域的研究机构、生产企业、销售企业、医疗机构、投资机构提供包括知识产权、投融资、并购、跨境药品研发与交易、员工激励与人力资源整合、合规、反不正当竞争与商业秘密保护、上市、反垄断等在内的法律服务。

植德生命科学行业委包含多名具有生物化学及法学复合背景的合伙人、律师、专利代理师，其成员曾服务于国内外顶级律所、政府部门、法院、企业、科研单位等不同机构。植德生命科学行业委致力于为生命科学领域的客户一站式提供立体化、全周期的法律服务。

植德生命科学与医疗健康领域荣誉

- 钱伯斯 2020-2023 私募股权/风险投资
- Legal 500 2019-2023 私募股权/风险投资
- ALB 2020-2022 知识产权业务排名 著作权/商标、专利
- IFLR1000亚太 2020-2022 私募股权
- IFLR1000中国 2022 私募股权
- asialaw Profiles 2020-2022 私募股权
- 商法 2020-2021 卓越律所大奖 医疗、制药及生命科学
- LEGALBAND 2020-2022 中国顶级律所排行榜 医疗与生命科学
- LEGALBAND 2020-2022 中国顶级律师排行榜 医疗与生命科学
- LEGALBAND 2022 中国律师特别推荐榜 医疗健康与医药

植德生命科学与医疗健康领域服务范围

01 投融资、并购业务

植德精专于私募股权投资交易，交易负责律师在项目管控、组织、执行经验丰富，重视精专的法律知识与优秀商业思维的结合，能协助客户完成从交易方案和交易结构设计、投资意向书（Term Sheet）的起草和谈判、法律尽职调查、IP 尽职调查、商业尽职调查、交易文件的起草和谈判、交割文件的起草和审阅、协助交割以及交割后管理的全流程服务。

02 专利尽调分析与高价值专利保护等相关业务

植德提供从检索、监控、分析到挖掘、申请、布局的全方位专利服务。无论是国内还是国际专利申请，植德都能基于丰富的行业和专业经验，为客户挖掘和甄选高价值专利。

03 重大技术交易License-in/out交易业务

基于良好的跨境交易经验和对生命科学与医疗健康行业的深刻理解，植德能从商业、法律、技术、合规等角度理解重大技术交易（包括License-in/out等各种形式）的交易模式，并提供从专利及法律尽职调查、交易结构设计、交易文件起草到后续项目执行上的法律支持。

04 向医药及医疗器械企业提供法律合规服务

植德尤为关注药品、医疗器械产品在临床试验、上市、生产、销售、跨境、经销、推广及药物警戒等各个阶段的合规问题，并提供相应的解决方案，帮助企业防范和降低法律风险。

05 向医药及医疗器械企业提供法律税务咨询服务

植德在研发、生产、销售、投融资、股权债权处理等各领域为医药及医疗器械企业提供税务合规、税务筹划、方案审核及修改、税企沟通、税务争议解决等综合服务。

06 向医药及医疗器械企业提供人才留用及劳动法律服务

植德在客户核心人才引用、管理和留用、员工股权激励方面提供方案设计、制度完善及合同文本拟定等服务，对存在合规问题的员工提供离职谈判、集体裁员和劳动仲裁 / 诉讼的法律服务，帮助客户追究违反竞业限制义务、保密义务或侵犯商业秘密员工的法律责任。

07 境内外上市业务

植德证券资本市场团队可以针对生命科学与医疗健康领域客户的具体情况，为客户设计最适合的上市路径，对可能影响上市的法律问题进行梳理，并提供具有商业思维和成本思维的解决方案。

植德生命科学与医疗健康合伙人



金有元

执业领域：投融资并购、资本市场、投资基金
连续多年受钱伯斯、Legal 500、ALB、商法、LEGALBAND等知名评级机构推荐，对生命科学领域的投融资、跨境交易、境内外上市等业务具有十多年的丰富经验。

电话：010-56500986
邮箱：youyuan.jin@meritsandtree.com



姜涛

执业领域：资本市场、投资基金、投融资并购
深耕资本市场近二十年，参与二十多家公司境内外上市、代表私募基金管理机构设立了多支生命科学和医疗健康基金，并参与了大量医疗健康领域的投融资项目。

电话：021-52533501
邮箱：tao.jiang@meritsandtree.com



钟月萍

执业领域：投融资并购、知识产权、政府监管与合规
中国及美国纽约州律师执业资格，LEGALBAND 生命科学特别推荐律师，专注 License-in/out 交易及股权交易，擅长从交易、合规、IP 等角度全方位考虑生命科学企业的商业诉求，提供可操作性强并有创新性的交易方案。

电话：010-56500930
邮箱：yueping.zhong@meritsandtree.com



马成龙

执业领域：知识产权、争议解决、政府监管与合规
中国及美国纽约州律师执业资格，美国法学博士。曾为多家全球500强企业及医药公司提供常年法律顾问服务，并代理客户完成了多项跨境许可交易。

电话：021-52533511
邮箱：chenglong.ma@meritsandtree.com



唐华东

执业领域：知识产权、政府监管与合规、争议解决
清华大学生物化学与分子生物学博士，曾在国家知识产权局从事专利审查工作并获得高级职称，同时拥有律师、专利代理师资格，代表众多知名国内外机构处理专利和技术秘密事务。

电话：010-59210933
邮箱：huadong.tang@meritsandtree.com



蒋平

执业领域：投融资并购、投资基金、不动产与基础设施
行业经验集中于生物医药、先进制造、互联网等，曾为多家知名投资机构投资生命医药项目提供法律服务，具有参与生命科学与医疗健康行业相关业务的大量法律服务经验。

电话：021-52533502
邮箱：ping.jiang@meritsandtree.com



李筠怡

执业领域：投融资并购、资本市场、投资基金
入选《商法》2022 “The A-list法律精英”，逾16年经验，专注于biotech投融资、合规、重组和并购交易，擅长为客户设计复杂交易架构和提供综合性解决方案。清华大学本硕和纽约大学硕士。

电话：010-56500983
邮箱：junyi.li@meritsandtree.com



耿贝

执业领域：投融资并购、资本市场、投资基金
在投融资并购领域具有丰富经验，在生物医药行业代表多家投资机构或融资企业完成了多项不同阶段与轮次的投融资项目，亦擅长为生物医药行业企业提供业务合规的日常法律服务。

电话：010-59210988
邮箱：bei.geng@meritsandtree.com



李明

执业领域：人力资源与劳动关系、争议解决、银行与金融
在劳动人事、争议解决领域拥有丰富经验，尤其擅长处理公司高管合同解除纠纷、大型集体争议案件和竞业限制案件，曾为国内外多家知名药企及医疗机构提供劳动法律服务。

电话：021-52533510
邮箱：ming.li@meritsandtree.com



吴琦

执业领域：争议解决、投融资并购、政府监管与合规
擅长处理各类重大民商事争议，尤其是金融类、涉外贸易类、公司股权、劳动争议类纠纷；为医药、医疗器械企业提供合规服务经验丰富；曾在法院工作14年。

电话：021-52533512
邮箱：qi.wu@meritsandtree.com



郭晓兴

执业领域：投融资并购、投资基金、资本市场
已完成近百项生命健康领域的投融资并购交易，范围涵盖创新药、医疗器械、细胞治疗、血液制品、CRO与CDMO、实验动物、医疗软件、专科医院、互联网医疗等多个领域。

电话：010-56500966

邮箱：xiaoxing.guo@meritsandtree.com



李泽宇

执业领域：投融资并购、投资基金
完成交易金额累计达数百亿，包括医药医疗领域诸多的业内年度瞩目重磅交易，实战经验丰富。拥有4个高等学位和法律+商业复合交叉背景，尤为擅长在复杂交易环境中寻求各方利益平衡点，以专业法律服务促成客户的重大交易。

电话：13816710706

邮箱：zeyu.li@meritsandtree.com



葛嘉

执业领域：知识产权
曾就职于国家知识产权局，先后在医药生物发明审查部、专利局复审无效部工作，曾任药品专利纠纷早期解决机制行政裁决委员会委员，国家知识产权局首批国际化人才、涉外教师。具备深厚的医药生物领域专业知识和法律专业知识，擅于处理医药领域疑难复杂案件，熟悉复审无效审查标准。

电话：13121667660

邮箱：jia.ge@meritsandtree.com

本刊编写组

编委会

金有元、姜涛、钟月萍、马成龙、唐华东、蒋平、李筠怡、耿贝、李明、
吴琦、郭晓兴、李泽宇、葛嘉、何佳伟

编写组成员

曹旦、常克非、曹文慧、蔡文豪、陈奕搏、范渊、何桂馨、黄晓琳、洪
旭、娄皓宁、李欣桐、孙源、王睿珏、王思涵、杨佩峰、杨心玥、张潜、
张文、周正、李美琦

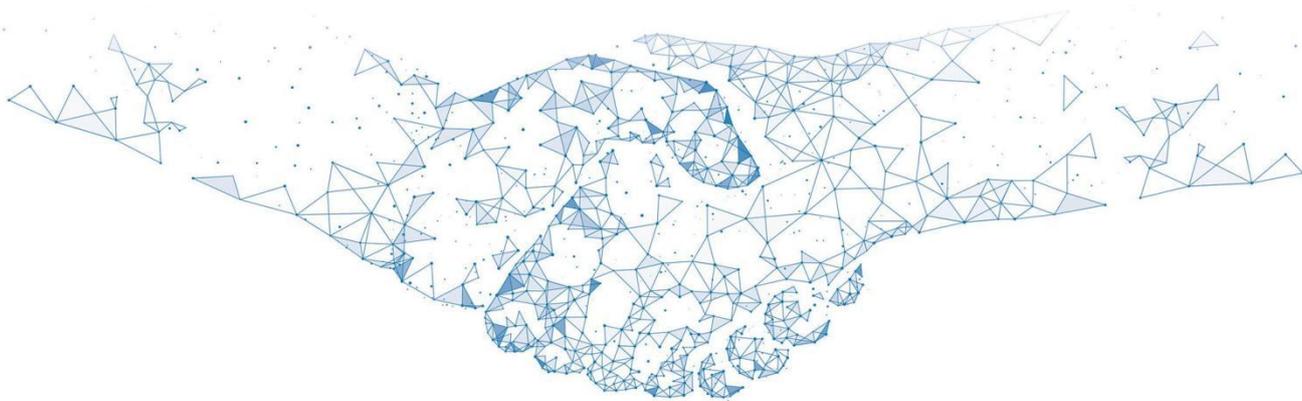


扫码阅读生命科学文章汇编



扫码添加植德市场主管

因为有你 所以植德



植德律师事务所

北京:北京市东城区东直门南大街1号来福士中心办公楼5层、12层

上海:上海市长宁区长宁路1133号长宁来福士广场T1办公楼18层1801

深圳:深圳市南山区粤海街道科苑南路2666号中国华润大厦9层

武汉:湖北省武汉市江岸区中山大道1505号企业天地1号45层

珠海:广东省珠海市横琴新区兴盛一路128号3319

海口:海南省海口市龙华区国贸大道帝国大厦B座5楼512



扫码关注公众号