

## 《药品管理法实施条例》（修订草案）重点快评

作者：顾泱 | 朱敏 | 李英 | 尤鹏飞 | 姚若鸿<sup>1</sup>

2022年5月9日，国家药监局发布《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》（简称“《征求意见稿》”），向社会公开征求意见，征求意见反馈截止时间为2022年6月9日。

现行《药品管理法实施条例》于2019年3月生效，其后约半年（2019年8月）《药品管理法》即进行了大幅修订，正式在全国采纳了之前在部分省市试点多年的上市许可持有人（简称“MAH”）制度。新《药品管理法》已历两年有余，社会各界急切地期待配套实施条例更新。在MAH制度实行至今，国家药监局等监管机构在《药品管理法》之外积累、更新了大量补充规则，这些规则散落在各份单行规定、通知公告、指导原则中。从发布内容来看，《征求意见稿》不仅细化或增加了《药品管理法》未展开或明确的若干条款，也整合了前述众多分散在各层级规范性文件中的规定和原则。

以下请见对本次《征求意见稿》更新重点内容的梳理与评述。

### 一、药品研制

#### （一）境内外研制要求

《征求意见稿》规定，以在中国上市为目的开展的药品研制活动，无论于中国境内外进行，均应当符合中国法律、法规、规章、标准和规范的要求。本条从法规适用范围的层面，囊括了在境外开展的研发活动，这体现了国家药监局在药品开发、生产、销售更加趋于全球化的背景下，为保障药品安全、加强监管的重要方式。

#### （二）技术规范体系建立

自2017年中国国家药监局加入国际人用药品注册技术协调会（简称“ICH”），并于2018年当选为ICH管委会成员之后，中国逐步转化和实施国际先进技术标准和指南，并积极参与规则制定。《征求意见稿》也再一次明确我国将进一步接轨国际通行规则。国家药监局将根据我国药品研发情况，参考国际通行的技术要求制定相关技术规范和指导原则。

<sup>1</sup> 实习生史力夫对本文亦有贡献。

### （三）非临床研究

国家药监局曾于 2007 年颁布《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》，之后一直未更新。现行《药品管理法实施条例》并未明确提及该认证，而仅要求研究机构遵守相应的药物非临床研究质量管理规范（GLP）。《征求意见稿》首次明确包括了该 GLP 认证的要求，且明确该认证证书的有效期为 5 年。GLP 认证从之前的《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》上升到《药品管理法实施条例》层级，也足见监管机构对于 GLP 认证监管活动的重视。

### （四）申办者变更

《征求意见稿》明确了药物临床试验期间申办者可以变更，并规定了该种变更应经国家药监局同意（必要时，国家药监局重新核发药物临床试验批准通知书）。申办者在临床试验阶段相当于 MAH 的地位，与此相适应的，变更后的申办者概括承担了相应的药物临床试验义务和责任。这也是对目前国家药监局药品审评中心（CDE）层面的行政指南及指导原则中变更申办者的情形予以确认。

## 二、药品上市许可申请

### （一）药品上市许可申请

《征求意见稿》首次在《药品管理法实施条例》这一层级明确，药品上市许可申请人（简称“NDA 申请人”）与药物临床试验申办者（简称“IND 申办者”）可以由不同主体担任。NDA 申请人承担上市许可申请的相关义务和责任。

研究成果与上市权利的可转让性是 MAH 制度的核心。除了确定药品全生命周期责任人之外，MAH 制度的另一大作用即是使得药品相关权益获得流动性，进而同时给企业创造灵活的商业操作空间并提升权利价值。这在某种程度上也给涉及外商投资负面清单并搭建了 VIE 的公司的商业安排提供了新思路。

仍需提示，《征求意见稿》规定在药品注册申请阶段，申请人与药品试制场地应当同属境内或者同属境外。但申请人与药品试制场地同时境外转境内或境内转境外未被明文禁止。

### （二）鼓励创新

《征求意见稿》支持以临床价值为导向的药物创新。以临床价值为导向并非一句务虚的口号。2021 年 11 月 CDE 发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》，并指出新药研发应该以为患者提供更优（更有效、更安全或更便利等）的治疗选择作为最高目标。该文件在鼓励 first in class 或 best in class 类型研究的同时，被看做是对扎堆的研发“泡沫”的有力挤压。市场上诸多相关企业的前景因此不再明朗，一些企业的融资、上市计划受到影响。虽然该政策的效果在业界存有争议，但表明了 CDE 希望缓解药物研发同质化竞争的目的，也展示了药品监管机构的决心与手段。从《征求意见稿》加入“临床价值为导向”看来，未来药品监管机构可能继续通过指导原则等手段，一方面鼓励推动创新药物领域更高标准的创新（不限于抗肿瘤药），另一方面强调避免开发临床价值有限的药品（me worse），引导企业审慎选择研发标的。

此外，《征求意见稿》也明确提出，在科技立项、融资、信贷、招标采购、支付价格、医疗保险等方面为药物创新予以支持。鉴于药品行业在最近几年经历了巨大的监管改革和市场波动，业界对整体投融资环境、资本市场表现、集采招标和国家谈判等政策的期待与现实之间存在一定的落差，因此，在《征求意见稿》重申上述支持态度的基础上，更期待后续配套规则的有效落地，为药物创新提供切实有力的

立法和政策支撑。

### （三）加快上市通道

就鼓励药物研发创新，缩短药物研发和审评进程药方面，《征求意见稿》列举了《药品管理法》中的突破性治疗药物、附条件批准上市、优先审评审批及特别审批制度。从体例篇幅看来，《征求意见稿》对此着墨不多，因为2020年颁布的《药品注册办法》中已用充分的篇幅规定，并分别配套了相关实施指导原则，以支持加快上市通道的相关政策。

### （四）争议解决机制

《征求意见稿》提出国家药监局建立药品注册异议解决机制，妥善处理注册申请人对技术审评结论的异议。该制度并非在《征求意见稿》首次出现。2020年8月国家药监局就曾发布《药品注册审评结论异议解决程序（试行）》，根据该程序，异议解决是指对完成综合审评且审评结论为不予通过的，CDE告知申请人后，申请人提出异议，CDE组织进行综合评估或专家咨询委员会论证，形成最终技术审评结论的过程。

### （五）化学仿制药研发

《征求意见稿》明确，国家药监局遴选发布仿制药参比制剂目录，化学仿制药研发应当参照相关技术指导原则选择参比制剂或者对照药物，同时国家药监局建立药品专利信息登记平台，药品注册申请人和MAH应当按规定登记药品专利相关信息，并说明涉及的相关药品专利及其权属状态。

以上仿制药参比制剂目录和药品专利信息登记平台组合在一起，对应于美国的药品橙皮书（Orange Book）。橙皮书既是化学仿制药申请人提供专利权属状态声明的依据，又是原研药MAH保护所持有的知识产权与监管权利的倚仗。

中国的橙皮书并非在《征求意见稿》中首次登场，早在2017年底，国家药监局即制定并发布了《中国上市药品目录集》。《征求意见稿》再次确认该制度，并将其与其他药品监管法律法规衔接。相信如果《征求意见稿》这部分内容落地，未来橙皮书制度将继续发展成熟。

## 三、数据保护/市场独占期

早在2018年，国家药监局即发布了《药品试验数据保护实施办法（暂行）》（征求意见稿），但一直未能正式颁布。当业界一直翘首以盼的数据保护办法仍未颁布时，《征求意见稿》直接将数据保护的相关内容加以明确。相较于之前的数据保护征求意见稿给予中国境内获批上市的创新药、罕见病治疗药品和儿童专用药6年以及创新治疗用生物制品12年的数据保护期。本次《征求意见稿》并未区分规定创新化学药或创新用治疗用生物制品，统一给予所有药品自MAH获得药品注册证书之日起6年的数据保护期，同时针对罕见病、儿童用药以及首仿药分别给予了7年、12个月、12个月（均不同于数据保护征求意见稿）的市场独占期。

## 四、药品知识产权保护

### （一）专利链接制度

虽然2019年的《药品管理法》尚未提及，但从2020年《专利法》开始，我国逐渐颁布了一系列药品专利链接的相关规定，如《药品专利纠纷早期解决机制（试行）》、《药品专利纠纷早期解决机制行政

裁决办法》、《最高人民法院关于审理申请注册的药品相关专利权纠纷民事案件适用法律若干问题的规定》等。本次《征求意见稿》亦将前述专利链接的原则加以明确，从而与《专利法》和相关司法解释一起，全面且整体地构建起了“中国专利链接制度”。

实践中，近期也可以从公开渠道了解到就药品专利链接制度的首份行政裁决和司法裁决。作为创新药监管改革的一部分，我们在此期待业界未来更多的“药品专利链接”实践。

## （二）药品专利强制许可

相较于《专利法》，《征求意见稿》就药品专利强制许可提出了更具体的要求，即在出现公共健康目的或者在国家出现紧急状态时，国家卫健委可根据疾病诊断、治疗需要，提出专利强制许可的建议，由具备相应条件的企业主动向国务院专利行政部门提出申请，并根据《专利法》的规定取得并实施相应专利的强制许可。同时，《征求意见稿》指出对授予专利强制许可的药品按照规定予以优先审评审批。

# 五、药品上市许可持有人

## （一）全过程质量保证体系

新《药品管理法》确立了 MAH 制度，MAH 对其产品全生命周期的安全性、有效性和质量负责，包括非临床研究、临床试验、生产经营及上市后监测。与之相呼应，《征求意见稿》规定，不仅 MAH（包括疫苗 MAH）应当建立全过程的质量保证体系，覆盖药品研制、临床试验、生产、经营、使用的所有环节；除 MAH 之外，其他参与药品活动的各方，包括临床试验申办者、医疗机构、药品生产企业也需建立质量管理保证体系。

## （二）MAH 的生产许可证要求

《征求意见稿》再次明确了《药品生产监督管理办法》中所涉及的 MAH 就药品生产许可证的具体资质要求。即当 MAH 委托生产药品时，也需取得药品生产许可证，但可以免除若干针对实际生产企业才需要的资质要求，如场地设备等等。

## （三）境内代理人的指定与变更

《征求意见稿》提出了两种境外 MAH 指定境内代理人的方案，在方案二下，境外 MAH 可在药品上市许可批准后指定境内代理人，即不排除在上市前变更境内代理人的可能性。这给了 MAH 在选择境内代理人方面更大的灵活度。同时，境内代理人也需要建立药品全过程质量保证体系，配备相应管理机构和专业技术人员。

## （四）上市后 MAH 义务

《征求意见稿》强调 MAH 在药品上市后明确需要承担药品追溯义务、药物警戒义务、对委托行为的管理责任、风险管理计划和上市后研究、及备案和报告事项管理等义务。各项义务均旨在明确 MAH 在上市后持续对药品安全性、有效性和质量负责，履行其上市后评价的责任。根据上市后评价的结果，MAH 应依法采取修订药品说明书、提高质量标准、完善工艺处方、暂停生产销售、召回药品、注销药品批准证明文件等措施。

## （五）多规格药品上市许可的转让

《征求意见稿》规定多规格药品上市许可转让中，需一次性完成对同一品种有不同规格的变更，并

且同步变更药品的生产场地、处方、生产工艺、质量标准。

## 六、药品生产

《征求意见稿》关于药品生产的相关内容大多数在《药品生产监督管理办法》中已有体现，本文暂不予赘述。但《征求意见稿》也解答了多个实务中尚不明晰的问题。

### （一）商业规模批次药品销售

《征求意见稿》明确，在取得药品注册证书后，质量标准、生产工艺与注册证书一致的商业规模批次药品，符合产品放行要求的，可以上市销售。这种操作在之前的法律法规中对此并没有明确的规定，实务中只能与监管部门协商要求。《征求意见稿》这次予以明确，属于明显的立法进步，不仅在监管逻辑上有效解决了生产放行和上市放行的合理区分问题，也排除了很多药企在药品生产和上市上做特定商业安排时对于监管规则不明朗的后顾之忧。

### （二）境外生产场地

2020年版《药品生产监督管理办法》就第一次明确其适用于所有在中国境内上市药品的生产及监督管理活动。《征求意见稿》进一步明确，药品生产场地在境外的，其生产活动应当符合中国法律、法规、规章、标准和规范的相关要求。随着中国药品研发水平的迭代进化，未来将有越来越多在中国注册的药品将供应链延展至海外，本项规定预示着未来中国药监局可能进一步加强对境外生产活动的监管和检查。

### （三）疫苗委托生产

《征求意见稿》明确了疫苗委托生产的情况。《疫苗管理法》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，应当经国家药监局批准。《征求意见稿》细化了可以审批委托生产的具体情况，同时再一次强调，除了委托方作为 MAH 应承担相应的责任外，接受委托的疫苗生产企业也应当遵守相关法规，保证疫苗质量。

### （四）分段生产

《征求意见稿》首次规定了药品分段生产的内容，并强调 MAH 应当对药品生产全过程和全部生产地址建立统一的质量保证体系。《征求意见稿》也明确了适用分段生产的条件仅为对于生产工艺、设施设备有特殊要求的创新药，或者临床急需等药品，且需经国务院药品监督管理部门批准。

## 七、药品经营

### （一）MAH 网络销售管理

《征求意见稿》规定从事药品网络销售活动的主体包括 MAH 和药品经营企业。销售的药品应当是药品上市许可持有人持有的品种或者是药品经营企业许可经营的品种。《药品管理法》规定药品上市许可持有人从事药品零售活动的，应当取得药品经营许可证。从位阶的角度考虑，《征求意见稿》不能违背《药品管理法》的规定，因此从事药品网络零售的 MAH 仍需要取得药品经营许可证，无需取得药品经营许可证即可进行的网络销售活动应限于批发。但如上解释，国家药监局似乎并不需强调 MAH 的这种权能，因此仍待国家药监局进一步解释。同时《征求意见稿》明确了药品零售企业可以通过网络销售处方药，但也提醒国家实行特殊管理以及用药风险较高的药品不得通过网络零售，并将制定相应目录。

## （二）应急管理要求

可能是根据新冠疫情的现实需要,《征求意见稿》新增了针对药品零售企业开展的应急处置,应急管理包括下架商品、暂停销售等措施。适用应急管理的情形包括突发公共卫生事件和其他严重威胁公众健康的紧急事件。

## （三）禁止在生产经营场所以外经营药品

值得注意的是,《征求意见稿》明确禁止药品上市许可持有人、药品经营企业在生产经营场所以外以展示会、博览会、交易会、订货会、推广会等方式经营药品,且未区分处方药或非处方药。

## （四）个人携带少量自用

《药品管理法》从假药定义中删除了未批准药品的生产和进口,对于进口少量境外已合法上市的药品,监管部门可减轻处罚或免于处罚。《征求意见稿》进一步放宽要求,直接规定个人携带或者寄递少量自用药品入境的,应当按照海关管理规定申报。本条规定可以理解为对个人携带少量自用未批准药品的合法性的承认,同时《征求意见稿》也强调药品入境后不得在境内进行销售(包括变相销售)。

# 八、医疗机构药事管理

《征求意见稿》将医疗机构药事管理单独成章,药监局对医疗机构监管提升至新的高度,以下四个方面值得关注:

## （一）医疗机构药品质量管理体系和要求

《征求意见稿》要求,医疗机构应当建立健全药品质量管理体系,完善药品购进、验收、储存、养护以及使用等环节的质量管理制度,明确各环节工作人员的岗位责任,设置专门部门或者指定专人负责药品质量管理。单独提出“医疗机构药品质量管理体系和要求”,不仅是填补《医疗机构管理条例》中语焉不详的引述“按照药品管理法律、法规,加强药品管理”,更是针对目前医疗机构中广泛存在药品质量管理不严格等问题提出解决方法,即赋予医疗机构类似 MAH 的责任。

## （二）医疗机构药物警戒制度

《征求意见稿》还提出了“医疗机构药物警戒制度”,旨在完善和补充《药物警戒质量管理规范》因仅规制 MAH 和 IND 申办人而留下制度空缺。医疗机构药物警戒适用范围较广,不局限于具体活动阶段,医疗机构在用药的全过程中只要发现药品不良反应及其他与用药有关的有害反应,即应当进行报告沟通。鉴于医疗机构具有诊疗的功能,当其发现药品不良反应聚集性事件时,应当采取积极救治患者、开展临床调查、暂停药品使用等紧急措施。

## （三）同情用药

相比于新《药品管理法》对“同情用药”的规定,《征求意见稿》增加了“患者自愿要求”原则。由此,该原则要求“医师基于对患者病情的医学分析认为获益可能大于风险且患者无法参加药物临床试验”、“提出建议(患者自行决断)”。同时,对于医师的要求也进一步提高,要求医师具备试验药物使用经验或者培训经历,进一步在同情用药中减少不必要的风险。

## （四）药物紧急使用

《征求意见稿》新增了关于药物紧急使用的规定,即出现重大突发公共卫生事件或者其他严重威胁

公众健康的紧急事件、尚无有效治疗手段时，国家卫健委根据医疗救治需要提出紧急使用的建议，国家药监局组织论证，经国务院同意后可以在一定范围和期限内紧急使用正在开展临床试验的药物，或者使用药品说明书中未明确的药品用法实施治疗。新冠疫情作为国内以及全球范围内最大的公共卫生事件，其也深刻影响到了医药法律体系的发展。但仍可看到，本条所规定的程序比较严格（“国务院药品监督管理部门组织论证，经国务院同意”），范围也比较有限（“正在开展临床试验的药物，或者使用药品说明书中未明确的药品用法”）。

## 九、监督管理

《征求意见稿》的该部分内容主要旨在明确各级药品监督管理部门审评审批、检查核查的管理职责，并且为监管部门履行职责提供指引。

### （一）延伸检查

值得注意的是，《征求意见稿》明确药品监督管理部门进行延伸检查时，被检查单位和个人应当提供真实、有效、完整的相关材料，如实回答询问。如果拒绝或者不予配合，造成无法完成检查工作，不能证明生产经营活动符合法定要求的，直接以不符合规定和规范要求处理。本条从反面规定了相关被检查单位和个人的配合义务，并从证明责任的角度规定了未配合导致检查活动无法完成的后果。

### （二）限制出境

《征求意见稿》增加了一条监督检查后的处理措施，规定药品监督管理部门就重大违法行为和重大安全隐患中，对相关涉嫌违法的单位的法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员可以限制出境。

## 十、处罚

《征求意见稿》更新了行政处罚方面的规则，可以看出其修订思路与新修订的《行政处罚法》（2021）保持一致。如下三点值得关注：

### （一）从轻和减轻、不予处罚

药品立法在监管尺度上一再强调“四个最严”，但本次实施条例征求意见稿在法律责任章节的部分亮点规定，同时也体现了科学监管的精神。例如，针对《药品管理法》第一百二十六条规定的未遵守质量管理规范的处罚情形，《征求意见稿》第一百六十一条做了更加细化的规定，针对药品上市许可持有人或者其他单位的研制或者生产经营活动不符合相关质量管理规范中的一般项目要求、重点项目和关键项目要求或者基本要求的不同情形，分别规定了整改后不予处罚、责令整改以及依照《药品管理法》第一百二十六条的规定切实予以处罚等对应法则。

此外，第一百六十八条（不予处罚）规定，违法行为轻微并及时改正，没有造成危害后果的，不予行政处罚。初次违法且危害后果轻微并及时改正的，可以不予行政处罚。当事人有证据足以证明已经完全履行职责、没有主观过错，没有造成危害后果或者危害后果显著轻微的，不予行政处罚。上述执法口径与2021年7月15日实施的新《行政处罚法》所确立的不予处罚情形的条件和原则一脉相承，体现了行政监管中过罚相当的基本执法精神。

## （二）违法所得的认定

现行《药品管理法实施条例》没有规定违法所得的定义或计算方式。《征求意见稿》明确违法所得包括违法生产、销售药品或者提供服务所获得的全部收入计算，仅可以扣除当事人已经缴纳的税款、社会保险资金等国家规定必须缴纳的款项。可以注意到《征求意见稿》对违法所得的规定与《行政处罚法》所规定的不同（《行政处罚法》规定，“违法所得是指实施违法行为所取得的款项”），明确增加了可以扣除国家规定必须缴纳的款项的规定。

## （三）“穿透规则”

《征求意见稿》明确《药品管理法》规定的主要负责人是指全面负责企业的组织和运行管理、能够实际支配公司行为的人。此外，《征求意见稿》进一步规定了“穿透规则”，如果企业的实际控制人是法人的，则主要负责人是指实际控制人的主要负责人。这相较于“刺破公司面纱”，给予了执法机关更大的自由裁量权，就个人责任可以追责至公司实控股东公司的主要负责人。如果本项规定在正式稿中落地，企业应当用更审慎的态度考虑药品全生命周期中 MAH 的设置以及主要负责人的责任。



## 特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

### 顾洪

电话： +86 21 6080 0505

Email: [aaron.gu@hankunlaw.com](mailto:aaron.gu@hankunlaw.com)

### 朱敏

电话： +86 21 6080 0955

Email: [min.zhu@hankunlaw.com](mailto:min.zhu@hankunlaw.com)

### 李英

电话： +86 10 8524 5882

Email: [ying.li@hankunlaw.com](mailto:ying.li@hankunlaw.com)