

从法律尽调视角看药品注册和生产监管新规

作者：朱敏 | 周成曜 | 李来祥 | 黄虹 | 罗艺欣

2020年，药圈注定仍然是一个“多事之秋”……

2019年12月1日，新《药品管理法》（“**新药法**”）正式生效实施，大家一边学习消化新法，一边卯足了劲在领悟几个配套规章的征求意见稿，相信它们很快就会到来。2020年3月30日，《药品注册管理办法》（“**新注册办法**”）和《药品生产监督管理办法》（“**新生产办法**”）应声落地，经历了之前多轮的征求意见，发布的最终版跟2019年12月10日最后一版征求意见稿相比还是作了大幅度的修订。紧接着发布的官方政策解读和过渡期安排通告，也是每条都信息量巨大，学习中不敢错过一个字。至于同样已经有数轮征求意见的《药品经营监督管理办法》，相信在不久的将来的某个周五下班时候，会悄悄地就挂上了国家药监局的官网。而按照国家市场监督管理总局的2020年度立法工作计划，《药品管理法实施条例》的修订工作，已经启动。

汉坤生命科学和健康医疗团队由于在业务中涉及大量的医药企业项目，新规的陆续出台对于实际工作的影响不言而喻，尤其是涉及医药类目标公司法律尽调的项目。新规的大幅度修订，最简单直接的影响就是之前用的纯熟的尽调清单不能再用了，要作大幅度的更新；尽调中的文件资料收集、核查方法甚至是访谈要点，也都要重新梳理；当然，也少不了交易文件中的声明和保证条款、承诺条款、交割条件甚至是特殊赔偿条款中那些跟药品行业密切相关的条款设定需要重新斟酌。

在本文中，我们不做花脸对比稿，不做流水账梳理，也不泛泛而谈制度优化和政策革新，我们老老实实回到律师的角色中来，选取一些跟项目法律尽调相关的兴趣点，尝试从实际业务的视角来学习药品注册和生产两部新规章。这不仅是做好律师本职工作和强化业务能力的题中应有之义，其实也是学习新规一个很好的视角和路径。

一、您好，请出示您的MAH药品生产许可证

按照新生产办法第7条以及官方政策解读，药品上市许可持有人（MAH），不管是自行生产或者委托生产的，均应申请取得《药品生产许可证》。政策解读也从三个方面对此做了解释和说明：（1）委托生产中持有人和受托生产企业属于委托代理关系，受托行为的法律后果及于持有人，（2）落实持有人的主体责任，以及（3）MAH试点期间确实存在的持有人在招标、销售、税务等多方面存在“最后一公里”问题。除了这三个理由之外，我们也还可以有更多的解释空间，譬如药品行业监管的特殊性、部门之间的职能协调等等。

从 2015 年国务院 44 号文¹以来，药品监管基本上是顺应了简政放权的监管思路和改革方向，提倡“放管服”，减少行政许可和审批事项。现在新生产办法明确要求 MAH 都必须取得《药品生产许可证》，其实跟上述监管趋势是有点不协调的。因为，不管是理论还是实务上，MAH 要拿《药品生产许可证》，实际上对于 MAH（尤其是研发型 MAH）来说，是多了一项行政许可事项。

这项要求也和业界一直以来的政策解读和监管预期有些出入。2016 年 MAH 试点方案中，不管是药品生产企业、研发机构还是科研人员，都可以申请持证²，尤其强调了研发型机构和科研个人。新药法发布后，否定了个人持证的可能性，至少得是企业或机构，虽然有质量管理体系等制度性要求，但理论上很多职能还可以外包，譬如研发型 MAH+CRO+CMO 的模式。而且新药法中也没有这么明确地要求研发型 MAH 要拿生产许可证。现在新生产办法出来，对研发机构设定了更多更明确的主体条件，譬如质量保证体系、药品追溯体系以及专职的质量负责人和质量授权人等，甚至明确要求研发型 MAH 也必须取得《药品生产许可证》。

简单来说，整个立法和监管思路，是从最初带一些臆想色彩的“神话”，到理论上可以纯外包模式的理想化的“童话”，再还原到现在不得不面对现实的“真话”。一路上监管认识在演变，药监部门最终也发现，还是要回到地面来，药品毕竟不是闹着玩的。我们理解这背后有立法者或监管者的一些特殊考量，甚至不排除一些让监管部门比较纠结的职能和利益协调问题。

从律师法律尽调角度来讲，如果尽调的目标公司是研发型 MAH，则这个变动无疑是增加了律师工作的复杂性和技术难度。正常来说，针对研发型 MAH 的尽调会相对简单，但现在有个《药品生产许可证》的要求，则需要改变这个想法了。MAH 拿《药品生产许可证》，意味着尽调律师不能仅仅止步于收集到这张证书就了事，而应该重点关注这张证书背后所代表的药品质量管理体系及其一系列配套制度性文件。虽然研发型 MAH 申请《药品生产许可证》的条件也是“缩水”和“瘦身”过的³，类似于立法为研发型 MAH 申请《药品生产许可证》量身定制了一套“迷你”版标准。但仔细研究发现，除了生产线 GMP 合规性问题之外，研发型 MAH 在其他方面也基本都要按照一个传统药品生产企业来对待了。

二、后 GMP 认证时代的检查/核查

研发型 MAH 要拿《药品生产许可证》让尽调律师多了一些任务，GMP 监管现在已经不再发证，但少了这张证，却同样也增加了律师的任务。横竖都是一刀，律师真是命苦。

取消 GMP 认证之后，新规中将新的 GMP 监管手段改为 GMP 持续性检查或者 GMP 符合性检查。从行政监管的角度来说，很简单，就是性质上从行政许可手段变成了行政检查手段，进一步呼应了要改变“重审批，轻监管”的局面。所以，虽然我们国家现在仍然将药品生产质量管理规范称为 GMP，但在具体监管思路，已经全面向美国 FDA 的 cGMP 靠拢（不要小看了这个“c”）。后 GMP 认证时代，cGMP 的理念在新法新规中多有体现，举例而言：

■ 《药品生产许可证》申请。省级药监部门负责受理药品生产许可的申请，并按照《药品生产质量管理规范》等有关规定组织开展申报资料技术审查和评定、现场检查（新药法第 3 条和第 9 条）。这里其实也

¹ 2015 年 8 月 18 日，《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44 号）。

² 2016 年 6 月 26 日《国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》（国办发〔2016〕41 号）第 3 条“申请人和持有人条件”确定的持证人主体为，“属于在试点行政区域内依法设立且能够独立承担责任的药品研发机构，或者在试点行政区域内工作且具有中华人民共和国国籍的科研人员”。

³ 《药品管理法》第 7 条第二款：“委托他人生产制剂的药品上市许可持有人，应当具备本办法第六条第一款第一项、第三项、第五项规定的条件，并与符合条件的药品生产企业签订委托协议和质量协议，将相关协议和实际生产场地申请资料合并提交至药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门，按照本办法规定申请办理药品生产许可证。”

就是业界呼吁多年的 GMP 认证和《药品生产许可证》申请检查工作的二合一；

- 药品生产全过程符合 GMP 要求。药品生产活动应当遵守 GMP 要求，企业应当建立健全药品生产质量管理体系，按照国家药品标准、经核准的药品注册标准和生产工艺进行生产，按照规定提交并持续更新场地管理文件，对质量体系运行过程进行风险评估和持续改进，保证药品生产全过程持续符合法定要求（新生产办法第 24、26、38、43、53 和 69 条等）；
- 药品注册生产现场核查和上市前 GMP 符合性检查的衔接。依据产品创新程度和风险特点，实行基于风险的审评、核查和检验模式，明确必须进行药品注册现场核查的情形，允许同步进行药品注册现场核查和上市前 GMP 符合性检查，而不再是“逢审必查”（新注册办法第 47 条和新生产办法第 52 条）。另外也明确药品注册核查不是全体系的药品生产质量管理规范检查。具体如下图：

药品上市申请情况	药品注册生产现场核查	上市前 GMP 检查
创新药、改良型新药以及生物制品等的注册申请	需要	需要
仿制药等的注册申请	视情况 ⁴	视情况 ⁵
申请的品种未通过与生产该药品的生产条件相适应的 GMP 符合性检查	视情况	需要
申请的品种已通过与生产该药品的生产条件相适应的 GMP 符合性检查	视情况	视情况 ⁶

- 明确检查频次。根据药品品种、剂型、管制类别等特点，结合国家药品安全总体情况、药品安全风险警示信息、重大药品安全事件及其调查处理信息等，以及既往检查、检验、不良反应监测、投诉举报等情况确定检查频次：（1）对麻醉药品、第一类精神药品、药品类易制毒化学品生产企业每季度检查不少于一次；（2）对疫苗、血液制品、放射性药品、医疗用毒性药品、无菌药品等高风险药品生产企业，每年不少于一次药品生产质量管理规范符合性检查；（3）对上述产品之外的药品生产企业，每年抽取一定比例开展监督检查，但应当在三年内对本行政区域内企业全部进行检查；（4）对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商、生产企业每年抽取一定比例开展监督检查，五年内对本行政区域内企业全部进行检查（新生产办法第 55 条）。

对于律师尽调工作来说，在 GMP 认证时代，那就是一张行政许可证书。简单说，尽调中收集到这张纸，核实一下没问题，基本就意味着完成了 GMP 合规性的尽调任务，因为有 GMP 认证证书，那就相当于有监管机构背书，不用律师费太多心思。但到了后 GMP 认证的行政检查时代，没有了 GMP 认证证书及发证机关作背书，GMP 符合性到底如何，药监部门的检查是否查出任何差距项，这些差距项或不符合项如何反映，该到哪里去核实这些检查信息，企业整改情况如何，对这些事实作为尽调律师该如何评估和披露，无疑都更加考验尽调律师的业务能力，尤其是行业认知能力。

⁴ 《药品注册管理办法》第 47 条规定：对于仿制药等，根据是否已获得相应生产范围药品生产许可证且已有同剂型品种上市等情况，基于风险进行药品注册生产现场核查、上市前药品生产质量管理规范检查。根据此条，仿制药如无同剂型品种上市或没有相应生产范围的许可证的情况下，需要进行上市前 GMP 检查和药品注册生产现场核查的可能性高。

⁵ 同上。

⁶ 《药品生产监督管理办法》第 52 条规定：监督管理部门根据风险管理原则决定是否开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。

三、临床试验制度优化，律师跟着轻松？

围绕着医药创新的主旋律，药品临床试验制度是 2015 年 44 号文以来药品监管领域改革中大动作最为密集领域之一。新药法和新注册办法也用立法形式把这些年的改革成果给固化了下来，简单来说就有临床试验默示许可制、临床试验申办者变更程序、ICH 框架下境外临床试验数据的认可，以及从临床批件监管角度新修订的药物临床试验实施判断标准。而这些变化，也或多或少都对药品企业的法律尽调工作带来了影响。

（一）临床试验默示许可

新药法第 19 条对药品临床试验申请程序作了重大变更，将原来的临床试验审批由单纯的审批制调整为“审批+默示许可制”，即提出药品临床试验申办人在提交符合要求的申报材料后，药品审评中心在自受理之日起六十日内决定是否同意开展并通知申请人审批结果，逾期未通知的，视为同意申请人按照提交的方案开展药物临床试验。按照老办法，进没进临床，就看你有没有拿到相应的临床批件，更先还一个阶段一个批件。临床试验默示许可制落地后，除了收集和核查临床批件之外，还需要到国家药监局药品审评中心网站⁷上查询临床试验阶段药物的临床试验默示许可情况（包括药品名称、申请人名称、适应症和对应的注册分类）。

（二）伦理审查

自从改成大临床批件之后，I 期、II 期和 III 期临床的时间节点至少从批件上是没法判断了。但从临床试验机构这边来看，由于每一期临床的试验方案会有不同，因此，临床试验机构的伦理审查看起来就显得比较重要了。虽然这里面的上市动态周报编辑及汇总；“水”可能有点深，但作为律师尽调，审核一下伦理委员会的审查意见还是必须的，尤其是不批准、终止或暂停的情形，看看理由是什么。另一个角度来看，伦理审查意见也可以作为三个临床试验阶段的时间节点标志来对待。

（三）临床试验申办人变更

新注册办法第 29 条规定了临床试验过程中申办人变更的程序，并明确由变更后的申办人承担药物临床试验的相关责任和义务，这个一定程度上也属于临床批件的交易行为。因此，若目标公司的临床试验阶段药物系从第三方购买的，尽调中就应适当核查该药物品种在转让前的临床试验中是否存在合规、质量、安全问题以及是否存在严重不良事件。此外，也需要了解一下目标公司在受让该临床试验阶段品种时与转让方就相关权责的约定情况。

（四）药物临床试验实施判断标准

新注册办法实施之前，药物临床试验是否实施的判断标准为：申办人是否在临床试验批件有效期内，在药物临床试验登记与信息公示平台上提交相应的临床试验信息并进行公示。而新注册办法第 32 条将药物临床试验是否实施的判断标准改为是否有受试者签署知情同意书。

这就意味着，法律尽调中就不应该仅仅是只要一份受试者知情同意书的模版就结束了，至少是要看到特定受试者正式签字的知情同意书，并确认受试者签署知情同意书的时间是否在临床试验批件有效期内。另外，从更严谨的角度，还应该适当审查一下知情同意书的内容，是否充分完整地披露了临床试验的相关信息和资料，因为若披露临床试验的信息不完整或不充分，可能会被认为申办者未充分履行知

⁷ <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service&frameStr=25>。

情同意的义务，侵害受试者的决定权，实践中也发生过因此引发的索赔纠纷⁸。

（五）研发期间安全性更新报告

新注册办法第 28 条要求申办者在药物临床试验获准后每满一年后的两个月内提交研发期间安全性更新报告；药品审评中心可以根据审查情况，要求申办者调整报告周期；同时，对于药物临床试验期间出现的可疑且非预期严重不良反应和其他潜在的严重安全性风险信息，申办者应当按照相关要求及时向药品审评中心报告。

作为尽调律师来说，应该还是比较乐意看到立法对目标公司提出各种报告要求，以及监管机构对于目标公司所可能开展各类检查活动。理由很简单，不管是企业的自查自检，还是监管机构的检查、核查和审评，只要这些动作的最后工作成果是书面材料，那都是律师尽调中宝贵的信息来源，而且还是专业人士准备出来的。

四、上市后变更的分类：分果果，排排坐

作为落实药品全生命周期管理要求的重要一环，新药法（第 79 条）和新注册办法（第 77-80 条）将药品上市后变更细化为三类情形：

上市后变更类型	对应的情形	程序要求
审批类变更	<ul style="list-style-type: none"> ■ 药品生产过程中的重大变更； ■ 药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更； ■ 药品上市许可持有人转让药品上市许可； ■ 国家药监局规定需要审批的其他变更。 	药品上市许可持有人应当以补充申请方式申报，经 国家药监局药品审评中心 批准后实施。
备案类变更	<ul style="list-style-type: none"> ■ 药品生产过程中的中等变更； ■ 药品包装标签内容的变更； ■ 药品分包装； ■ 国家药监局规定需要备案的其他变更。 	药品上市许可持有人应当在变更实施前，报所在地 省级药监部门 备案。境外生产药品发生该类变更的，应当在变更实施前报 药品审评中心 备案。
报告类变更	<ul style="list-style-type: none"> ■ 药品生产过程中的微小变更； ■ 国家药监局规定需要报告的其他变更。 	药品上市许可持有人应当在年度报告中报告。

药品生产过程中的变更必要且频繁。新注册办法区分为重大、中等和微小三类，这与国家药监局此前颁布的技术指导原则一致。以化学药为例，国家药监局 2017 年颁布的《已上市化学药品生产工艺变更技术指导原则》将变更划分为三类：I 类变更属于微小变更，对产品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响，比如单纯辅料供应商的变更（辅料的型号、级别以及质量标准仍相同）；II 类变更属于中等变更，需要通过相应的研究工作证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性不产生影响，如用植物源性或合成辅料

⁸ 郭某与南京某医院医疗损害责任纠纷案 [(2006) 鼓民一初字第 188 号、(2006) 宁民一终字第 1211 号] 中，被告医院和药厂未在知情同意书中说明具体试验的基本情况、动物试验的药效和毒理研究结果、试验对象的入选标准、试验大致的预期疗效，未说明如果试验疗效不理想对于原有疾病及并发症的影响，法院认为被告医院和药厂未充分履行知情同意的义务，要求被告医院和药厂连带赔偿相应的精神抚慰金。

替代动物源性辅料（但辅料种类、辅料的功能和特性没有改变）；III类变更属于重大变更，需要通过系列的研究工作证明变更对产品安全性、有效性和质量可控性没有产生负面影响。

在法律尽职调查中，律师可以结合国家药监局颁布的技术指导原则，核查药品上市后是否发生变更，以及相应的程序要求。此外，呼应法律尽调报告中会把尽调发现的问题进行风险等级评估和排序，新注册办法和国家局技术指导原则，其实已经给律师尽调工作提供了指引，哪些环节需要重点核查，哪些内容只要适当提示即可，尽调律师心中应该有杆秤了。

五、结语

新药法、新注册办法和新生产办法已经落地，新药法实施条例和新经营办法还在集结的路上。但哪怕这五张牌都出齐了，事情却远远没有结束。甚至可以说，一切才刚刚开始。跟随这些新法新规的配套规范性文件和技术指导原则，后面将会是连串发生的事情，重要的包括注册分类及申报、变更分类及申报、再注册申报、持有人变更上市许可、药品检查管理规定以及年度报告信息化平台建设等等。

律师就是学到老的命，随时 ready 学新规，永远不要想着说明天是星期五，嗯。。。又是周末了。。。。。。又是周末了吗？

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：

朱敏

电话： +86 21 6080 0955

Email: min.zhu@hankunlaw.com

周成曜

电话： +86 10 8516 4156

Email: aaron.zhou@hankunlaw.com

李来祥

电话： +86 755 3680 6507

Email: laixiang.li@hankunlaw.com