

《人遗细则草案》九问九答

2022年3月22日，业内期盼已久的《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》”）终于面世。《人遗细则草案》总结、梳理和细化了自2019年《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》（“《人遗条例》”）实施以来的一些监管和操作实践，同时也对业界广泛关心的外方身份认定、临床试验备案问题、国际合作项目变更问题、信息对外提供安全审查等问题进行了回应。本文选取了这段时期业内对《人遗细则草案》比较关心的九个问题进行了简要阐述。

问题一：目前外方单位身份如何认定？

根据《人遗条例》，外方单位是指“外国组织及外国组织、个人设立或者实际控制的机构”，但目前尚未出台官方文件对如何认定外方单位，特别是何谓“实际控制”予以进一步解释。实践中，公司进行股权穿透后含有多少外资成分会被认定为外方单位，以及VIE架构中的内资公司是否会被认定为外方单位一直是企业的关注重点。

《人遗细则草案》将外方单位的定义调整为“境外组织及境外组织、个人设立或者实际控制的机构”。此外，《人遗细则草案》对外方单位定义中的“实际控制”进行了进一步解释，明确“实际控制”包括如下情形：

- a. 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；
- b. 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；
- c. 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；
- d. 科技部认定的其他情形。

VIE实体将被视为外方单位。《人遗细则草案》明确境外组织、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的情况属于境外组织、个人实际控制。监管部门认为VIE架构下的VIE实体属于外方单位的态度得到进一步明确。根据我们的经验，在过往实践中，人类遗传资源管理办公室（“遗传办”）也会倾向将VIE实体认定为外方单位。

利好外资仅持有少数股权，且对公司决策无重大影响的企业。根据《人遗细则草案》的标准，外方单位的认定尺度有所放宽，对于境内设立的公司，在外资股东持股比例低于50%且不足以对公司的决议、决策、内部管理产生重大影响的情况下，该类公司有可能回归“中方单位”的地位。

当然，如何认定“对公司的决议、决策、内部管理产生重大影响”又将是另外一个重大话题，比如是否以实际支配上市公司股份表决权超过30%或超过50%作为认定标准，一些特殊权利，比如董事委派权，董事会成员任免权，特定事项的否决权是否会被认定为足以对机构的决策、内部管理、经营管理施加重大影响，还存在很多探讨和解释的空间。

问题二：人类遗传资源信息范围是否有变化？

根据《人遗条例》，人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料。实践中，从人类遗传资源材料衍生的数据均有可能落入人类遗传资源信息范围，比如遗传办在其服务指南中列举的人类遗传资源信息类型包括临床数据、影像数据、生物标志物数据、基因数据、蛋白质数据和代谢数据。实践中企业

对哪些研究数据应归为人类遗传资源信息常常举棋不定，一直是企业开展合规工作的痛点和难点。

值得注意的是，《人遗细则草案》将人类遗传资源信息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，同时，《人遗细则草案》将信息对外提供或者开放使用备案的内容进一步明确为：

- a. 对外提供或者开放使用我国人类遗传资源基因、基因组信息的目的、用途；
- b. 向外方单位提供或者开放使用的人类遗传资源基因、基因组信息；
- c. 信息接收单位信息；
- d. 对我国人类遗传资源保护可能造成潜在风险的评估。

《人遗细则草案》的上述规定似乎释放了一个信号，即人类遗传资源信息未来监管重点在基因数据上。关于人类遗传资源信息范围是否仅局限于人类基因、基因组数据，或者仍然遵循《人遗条例》和服务指南的界定范围，还是视情况有所区分，还值得我们继续关注和探讨。

问题三：什么情况下需要进行信息对外提供的安全审查？

《人遗条例》提到将人类遗传资源信息向外方单位提供或者开放使用可能影响我国公众健康、国家和社会公共利益的，应当通过科技部组织的安全审查。对于什么情况下触发安全审查以及如何进行安全审查，一直是业内关心和想了解的问题。

《人遗细则草案》首次明确了对外提供或者开放使用人类遗传资源信息可能触发安全审查的情形，即：

- a. 重要遗传家系的人类遗传资源信息；
- b. 特定地区的人类遗传资源信息；
- c. 500人以上人群的外显子组测序、基因组测序信息资源；或
- d. 可能影响我国公众健康、国家和社会公共利益的其他信息。

上述安全审查如何与《网络数据安全条例（征求意见稿）》以及《数据出境安全评估办法（征求意见稿）》下的重要数据出境安全评估和审查制度衔接，将是我们接下来关注的重点。

问题四：临床研究项目是否仅需备案即可？

目前外方单位在中国开展涉及中国人类遗传资源的国际合作科学研究项目主要分为许可类和备案类两种情况。目前实践中许可类还是大多数国际合作科学研究项目的申报通道，仅在满足下列特定条件时才能适用国际合作临床试验备案程序：

- a. 属于为药品和医疗器械上市目的的注册性临床试验；
- b. 不涉及人类遗传资源材料出境的；以及
- c. 所涉及的人类遗传资源仅在临床机构内采集、检测、分析和剩余样本处理等；或所涉及的人类遗传资源在临床机构内采集，由临床机构委托的单位进行检测、分析和剩余样本处理。

《人遗细则草案》放宽了前述适用条件，即不要求所涉及的人类遗传资源在临床机构内进行检测、分析和剩余样本处理，或者由临床机构委托的单位进行检测、分析和剩余样本处理。《人遗细则草案》仅要求，所涉及的人类遗传资源在临床机构内采集的情况下，相关人类遗传资源可由临床试验方案指定的境内单位进行检测、分析和剩余样本处理。

前述调整扩大了可适用国际合作临床试验备案的范围，使得更多注册性临床试验可适用简化备案程

序，这对业内的众多注册性临床试验而言，特别是多中心临床试验而言是一项重大利好。值得注意的是，根据《人遗细则草案》，为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可的临床研究中如涉及探索性研究部分，探索性研究部分仍需走许可审批通道。

问题五：临床研究项目如涉及采集患者样本是否无需采集审批？

根据目前遗传办有关采集审批的要求，采集下列样本需要采集审批：

- a. 重要遗传家系；
- b. 特定地区人类遗传资源；
- c. 罕见病、具有显著性差异的特殊体质或生理特征的人群；以及
- d. 累积500人以上的人体样本。

在此要求下，涉及上述情形的临床试验都需要同时申报采集审批。相比之下，《人遗细则草案》对需要进行人类遗传资源采集审批的采集活动的范围进行了重大调整，即

- a. 《人遗细则草案》调整了重要遗传家系的定义，患病家系或具有遗传性特殊体质或生理特征成员涉及三代以上（含三代）即被认定为重要遗传家系，而不再强调患病家系或具有遗传性特殊体质或生理特征成员涉及五人以上。
- b. 《人遗细则草案》明确高血压、糖尿病等常见多基因疾病群体不属于需要采集审批的重要遗传家系；以及
- c. 根据《人遗细则草案》，用于大规模人群研究3000例以上的采集活动（大规模人群研究包括但不限于队列研究、横断面研究、临床研究、体质学研究等）才会触发采集审批，且为获得相关药品和医疗器械在我国上市许可的临床研究涉及的采集活动不在此列。

根据上述标准，对于不涉及重要遗传家系和特定地区人类遗传资源样本采集的注册性临床试验，通常无需采集审批。

问题六：临床研究项目进行过程中发生变更怎么处理？

对于需要审批的国际合作项目而言，《人遗细则草案》将此类国际合作项目的变更分别重大变更和非重大变更，重大变更应当在变更实施前1个月向科技部申请变更许可；非重大变更无需申请变更许可，但应向科技部提交相应材料作出说明和进行报备。

重大变更包括如下情形：

- a. 申办方、组长单位、合同研究组织、第三方实验室发生变更的；
- b. 研究目的发生变更的；
- c. 研究内容发生变更的；或
- d. 合作期限等重大事项发生变更的。

非重大变更包括如下情形：

- a. 研究方案不变，仅涉及例数累计不超过获批数量10%以内的变更；
- b. 申办方、组长单位、合同研究组织、第三方实验室之外的参与单位，以及合作各方的法人单位名称发生变更的；或
- c. 研究方案变更，但不涉及人类遗传资源种类、数量、用途的变化或变更后的内容不超出已批准范围的。

对于仅要备案的国际合作项目而言,《人遗细则草案》对重大变更和非重大变更要求也有所区别:

- a. 已备案的国际合作事项发生涉及人类遗传资源种类、数量、用途变化的或仅涉及合作期限变化的重大事项变更,合作方应及时进行备案变更。
- b. 研究内容变化不涉及人类遗传资源种类、数量、用途变化的或仅涉及合作期限变化的,不需要重新备案,但需在变更活动开始前及时提交变更说明。

根据上述《人遗细则草案》的规定,国际合作项目(包括许可类和备案类)的非重大变更可提交情况说明报备后实施,无需履行许可变更或备案变更流程。

问题七:临床研究项目结束后应该怎么办?

根据《人遗条例》,外方单位利用我国人类遗传资源开展国际合作科学研究,中方单位和外方单位应当在国际合作活动结束后6个月内共同向国务院科学技术行政部门提交合作研究情况报告。

《人遗细则草案》将《人遗条例》规定的“在国际合作活动结束后6个月”进一步明确为“在国际合作协议确定的合作终止日期届满后6个月”,并且进一步明确了合作研究情况报告应当包括以下内容:

- a. 研究目的、内容等事项变化情况;
- b. 研究方案执行情况;
- c. 研究内容完成情况;
- d. 我国人类遗传资源使用情况;
- e. 我国人类遗传资源处置情况;
- f. 研究数据记录、储存、使用等情况;
- g. 合作双方参与研究情况,重点是中方单位全过程、实质性参与情况;
- h. 研究成果;
- i. 研究成果归属与分配变化情况;
- j. 研究涉及伦理审查的情况。

上述规定要求企业对国际合作项目进行全流程管理,做好相关研究项目的善后工作,确保研究项目的全流程合规。

问题八:如果企业遇到人类遗传资源申报和项目执行方面的重大问题如何与遗传办进行沟通?

业内一直期盼就重大复杂问题能够与遗传办有相对正式和可操作性的沟通交流渠道。目前《人遗细则草案》提供了该等沟通渠道,即企业在行政审批申请前、开展相关获批事项活动过程中以及相关信息备份备案等阶段,均可以就重大问题与生物中心进行沟通交流。生物中心可以根据工作需要组织与申请人进行沟通交流。

目前大家比较关心上述沟通交流机制如何落地实施,比如什么样的重大问题可以进行沟通交流申请、如何进行沟通交流申请,生物中心在多长时间内应对沟通交流申请进行回复等,业内期待上述问题后续能出台更细致的指引。

问题九:未来企业将会面临怎么的人类遗传资源合规检查?

自2018年起科技部几乎每年都会在全国范围开展有关人类遗传资源活动的监督检查。除了落实国家层面的人

类遗传资源检查任务外，地方科委也会视情况自行组织人类遗传资源检查。无论是国家还是地方层面，对人类遗传资源合规的重视程度和监管强度不断增加。

在此基础上，《人遗细则草案》用较大的篇幅构建了人类遗传资源监督检查体系，主要包括以下四类：

- a. **常规检查**：根据国家和地方的年度监督检查计划进行。
- b. **重点监督检查**：对近三年内曾经被科学技术行政部门实施过行政处罚、存在人类遗传资源管理风险未及时整改，以及纳入失信惩戒名单的单位应当加大监督检查频次，纳入年度日常监督检查计划并全面开展监督检查。对于管理体系健全、管理规范、长期未发生违法行为的单位可以减少监督检查次数。
- c. **随机监督检查**：国家和地方随机确定监督检查项目、随机选派监督检查人员实施交叉互查。
- d. **专项监督检查**：遇有严重违法行为或临时性、突发性任务以及通过投诉举报、转办交办、数据监测等发现的具体问题，国家和地方可以部署开展专项监督检查。

可以预见，未来科技部和地方科委将对企业开展全范围、多角度、多层次的人类遗传资源活动的监督检查，企业要做好面对和应对立体的常态化检查的准备，在日常运营过程中不断完善和提升自身的人类遗传资源合规水平，对于历史问题或者发现的合规问题，需要积极整改，消除影响，避免存在侥幸心理。

2022-04-02