

《药品管理法实施条例》（修订草案征求意见稿）八大热点问题讨论

作者：吴婷

自从2019年《药品管理法》和《疫苗管理法》两部行业大法颁布和实施以来，业内一直在翘首期盼《药品管理法实施条例》的修订和出台。随着后续《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》等配套规定的落地，有着承上启下作用的《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》（下文简称“**《条例草案》**”）近期终于面世。

尽管本次《条例草案》是在过去多年改革成果的基础上以及《药品管理法》和《疫苗管理法》确立的监管框架下进行的修订，但是本次《条例草案》还是有很多的惊喜和亮点。鉴于篇幅有限，本文仅选取了笔者所了解的业内最为关心的八大问题进行讨论。

01

分段生产迎来曙光？

“《条例草案》第六十九条【分段生产管理】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，经国务院药品监督管理部门批准，可以分段生产。药品生产过程涉及多个生产地址的，药品上市许可持有人应当建立覆盖药品生产全过程和全部生产地址的**统一的质量保证体系**，确保药品生产过程持续符合法定要求。”

海问观察：我国过去从未在法规层面明确提及并允许药品分段生产的情形。特别是对于结构复杂的生物制品而言，实践中监管机构通常也不允许分段生产（仅存在少数例外情形），主要的考虑还是在于生物制品的生产工艺往往复杂、多变，分段生产不容易控制产品在此过程中的生产和质量风险，监管机构对此也多有担心。

尽管如此，业内关于分段生产的讨论、呼声和探索一直未停止过。实际上，在国外生物制品分段生产并不鲜见，《条例草案》首次提出分段生产的概念，似乎给我国逐步有条件开放生物制品的分段生产预留了空间、做好了立法层面的铺垫。

《条例草案》允许分段生产的前提条件之一为“药品上市许可持有人需建立覆盖药品生产全过程和全部生产地址的**统一的质量保证体系**，以便能有效的系统性控制生物制品的生产风险。”**“如何保持‘统一的质量保证体系，有效控制风险’是实现分段生产的关键。**值得注意的是，《条例草案》这里并未强调分段生产必须在同一集团内进行，似乎药品上市许可持有人在保证统一质量管理体系的前提下委托第三方CMO进行分段生产也不无可能，我们期待在此条下更多的实践案例。

02

跨境持证与跨境生产还能实现吗？

“《条例草案》第二十二条【申请人要求】药品上市许可申请人与药物临床试验申办者不同的，由药品上市许可申请人承担上市许可申请的相关义务和责任。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。**”

海问观察：自药品上市许可持有人制度实施以来，业内一直在讨论和探索跨境持证和跨境生产的可能性。特别是近年来医药产品引进和许可交易非常活跃，我国企业的创新产品出海的情形也越来越多，跨境持证和跨境生产已经成为很多企业的实际需求和需要解决的问题。典型的情况包括某中国企业引进某境外生产的产品，中国企业在取得中国境内关于该产品的独家研发和商业化权利后，希望完全拥有该产品在中国的权益并成为该产品在中国的上市许可持有人，但是由于跨境持证的限制导致中国企业成为该等产品在中国的上市许可持有人存在挑战。

实践中境内和境外生产的药品仍然是遵循两条独立的监管线，境内和境外之间的壁垒并未被打破。《条例草案》此条更是明确在注册申请阶段，申请人与试验药品的生产场地应当同属境内或者同属境外，也就是说**至少在注册申请阶段，并不允许跨境持证或跨境生产的情形**。

就海外市场而言，跨境持证和跨境生产是常规操作。有条件的开放跨境持证和跨境生产，顺应国际主流操作实践，也有利于我国医药企业在全中国范围内调配资源、增加我们医药企业的全球竞争力。**我们注意到《条例草案》并未明确禁止商业化阶段的跨境持证和跨境生产，似乎给商业化阶段的突破带来一丝希望**。对于跨境持证和跨境生产模式，业界也多有建言，希望能够有条件的逐步开发跨境持证和跨境生产，包括考虑在特定地区（比如港澳大湾区）启动试点等等。

03

申办方还能直接变更吗？

“《条例草案》第二十条【申办者变更】药物临床试验期间，变更申办者的，应当经国务院药品监督管理部门同意；必要时重新核发药物临床试验批准通知书。相应的药物临床试验义务和责任由变更后的申办者承担。”

海问观察：随着新的《药品管理法》和《药品注册管理办法》的实施，临床试验期间的申办方变更似乎较之以前的实践取得了重大突破。目前实践中，业内通常认为原申办方和新申办方通过协议约定申办方变更以及与之相关的权利义务转让安排，同时在相关的临床试验登记平台进行相应更新，便可完成申办方的变更。

目前《条例草案》进一步提出，申办者变更应当经监管机构的同意，必要时监管机构还需重新核发药物临床试验批准通知书。**这意味着监管机构将有意加强对申办方变更的管控。特别是对于新申办方是否建立或具备适当的药物临床试验质量管理体系，是否有能力承接和继续进行推进临床试验等方面，监管机构可能会开展实质性审查**。

04

儿童用药和罕见病用药如何享有市场独占期？

“《条例草案》第二十八条【儿童用药】对首个批准上市的儿童专用新品种、剂型和规格，以及增加儿童适应症或者用法用量的，给予最长不超过12个月的市场独占期，期间内不再批准相同品种上市。

《条例草案》第二十九条【罕见病】对批准上市的罕见病新药，在药品上市许可持有人承诺保障药品供应情况下，给予最长不超过7年的市场独占期，期间不再批准相同品种上市。药品上市许可持有人不履行供应保障承诺的，终止市场独占期。”

海问观察：早在2018年，国家药监局就曾在《药品试验数据保护实施办法（暂行）》征求意见稿中提出给予罕见病用药及儿童专用药自相关适应症首次在中国获批之日起6年的数据保护期，换言之，儿童专用药和罕见病用药可据此间接享有6年的市场独占期，但此征求意见稿一直未能正式发布。

近些年来，我国一直都有推行各种政策和措施鼓励企业开发儿童用药和罕见病用药，包括符合儿童生理特征的儿童药品新品种、剂型和规格，以及防治罕见病的创新药和改良型新药可以适用优先审评审批程序等。《条例草案》在数据保护机制之外，直接在法律层面明确给予儿童用药最长12个月的市场独占期以及罕见病新药最长7年的市场独占期。

与此同时，儿童专用药可使用市场独占期的情形更为灵活，包括首个批准上市的儿童专用新品种、剂型和规格，以及增加儿童适应症或者用法用量的。

实践中，很多罕见病都涉及儿童，罕见病用药与儿童用药也息息相关。《条例草案》对于“批准上市的罕见病新药”均给予最长7年的市场独占期，此处并没有强调“首个批准上市”的概念。也就是说，只要是满足新药标准的罕见病用药，均有机会享有最长7年市场独占期。该7年市场独占期也与美国对孤儿药的市场独占期一致，达到了同等保护水平。

此外，值得一提的是，该市场独占期与专利保护期相互独立，不受专利影响，因此不论儿童用药或罕见病用药在上市批准时是否以及还剩多长的专利保护期，均有机会依据该市场独占期继续享有一定时期的市场垄断权。

05

数据保护机制惠及更多药品？

“《条例草案》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。”

海问观察：在中国2001年加入WTO后，数据保护条款也随之写入了当时的《药品管理法实施条例》。一直以来数据保护条款也是《药品管理法实施条例》的独有条款，但是该条款如何操作实施也一直处于观望状态。特别是2018年《药品试验数据保护实施办法（暂行）（征求意见稿）》公布以及2019年《药品管理法》实施后，业界都期待《药品管理法实施条例》在此条上有所更新和变化。

目前《条例草案》并未完全吸纳《药品试验数据保护实施办法（暂行）（征求意见稿）》的内容，在沿用现行《药品管理法实施条例》有关数据保护规定的基础上，主要的变化在于扩大了数据保护机制的适用范围。现行的《药品管理法实施条例》第34条将数据保护的适用范围限定在“含有新型化学成份的药品”，《条例草案》将适用范围调整为“获批上市部分药品”。这意味着适用于数据保护机制的药品可不限于“含有新型化学成份药品”，这也为其他创新药（包括生物制品）适用数据保护机制提供了操作空间。接下来业内更为关心的问题则是如何界定“获批上市部分药品”的范围，以及数据保护制度如何能有效落地。

06

进口产品注册前规模批可上市销售吗？

“《条例草案》第六十条【注册前规模批药品上市销售】质量标准、生产工艺与注册证书一致的商业规模批次药品，其生产过程符合药品生产质量管理规范的，在取得药品注册证书后，符合产品放行要求的，可以上

市销售；药品上市许可持有人应当对其加强生产销售管理和风险管理。”

海问观察：关于注册前规模批药品上市销售的安排，在2020年版的《药品生产监督管理办法》已有所体现，即“通过相应上市前的药品生产质量管理规范符合性检查的商业规模批次，在取得药品注册证书后，符合产品放行要求的可以上市销售”。通常业内理解《药品生产监督管理办法》的前述规定仅适用于国产药品，关于进口药品的商业规模批次是否可销售，法律层面并没有明确依据。

《条例草案》再次提及注册前商业化规模批次的可销售性问题，且并未区分进口产品和国产产品，同时也未再强调需要通过“药品生产质量管理规范符合性检查”，仅要求其生产过程符合药品生产质量管理规范即可，这似乎也为未来进口产品类似的注册前商业化规模批次的放行预留了立法和解释空间。

07

第三方平台还能开展药品自营业务吗？

“《条例草案》第八十三条【第三方平台管理义务】药品网络交易第三方平台提供者应当向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案，未经备案不得提供药品网络销售相关服务。第三方平台提供者应当建立药品网络销售质量管理体系，设置专门机构，并配备药学技术人员等相关专业人员，建立并实施药品质量管理、配送管理等制度。第三方平台提供者不得直接参与药品网络销售活动。第三方平台提供者应当对入驻的药品上市许可持有人、药品经营企业资质进行审查，对发布的药品信息进行检查，对交易行为进行管理，并保存药品展示和交易管理信息。发现药品交易行为存在问题的，应当及时主动制止，涉及药品质量安全的重大问题的，应当及时报告药品监督管理部门。”

海问观察：国家药品监督管理局于2020年11月公布了《药品网络销售监督管理办法（征求意见稿）》，但至今尚未落地生效。新公布的《条例草案》基本吸纳了《药品网络销售监督管理办法（征求意见稿）》的原则和监管思路，包括第三方平台的管理和审查义务等。

其中《条例草案》有关第三方平台管理的规定的一条新要求引发了广泛关注，即要求“第三方平台提供者不得直接参与药品网络销售活动”，这个要求是之前没有明确提出的。此条引发业内担心是否第三方平台就此无法开展自营药房业务？

我们理解此条并不当然意味着第三方平台就完全无法开展自营业务。此条有两个主要的限定条件：（i）第三方平台提供者；以及（ii）直接参与。实际操作中，第三方平台提供者如何界定，与自营药房主体是否为同一主体，直接参与的方式如何理解，我们认为这些问题仍存在解释、探讨和操作的空间。

08

企业相关负责人面临的个人责任有变化吗？

“《条例草案》第一百七十二条【主要负责人】《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。企业的实际控制人是法人的，主要负责人是指实际控制人的主要负责人。”

第一百四十条【监督检查后处理措施】药品监督管理部门通过监督检查发现药品研制、生产、经营、使用活动或者上市后管理不符合要求，有证据证明可能存在安全隐患的，可以依法采取下列措施，记入药品安全信用档案：

……（四）发现存在重大违法行为和重大安全隐患，可能严重危害公众健康，或者涉嫌犯罪的，国务院和省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门决定不准涉嫌违法人员和涉嫌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直接责任人员出境，并通报出入境管理机构……。

《条例草案》第一百六十四条【拒不执行罚则】有下列情形之一的，由药品监督管理部门没收违法生产经营使用的药品，并处违法生产经营使用药品货值金额10倍以上20倍以下罚款；货值金额不足10万元的，按10万元计算；情节严重的，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，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30%以上3倍以下罚款，10年内禁止其从事药品生产经营活动：

（一）药品监督管理部门责令暂停生产、经营、进口、使用后，仍拒不停止生产、经营、进口、使用的；

（二）拒不执行药品监督管理部门责令开展的药品上市后评价的。”

海问观察：在《药品管理法》明确引入个人责任和个人罚机制后，实际操作过程中，特别是当企业内部存在比较复杂的决策机制，或者某些事项属于集体决策情形，或者某些项目负责人并没有完全决定权和控制权的情况下，相关责任人如何认定，如何确定《药品管理法》下个人罚可能涉及的“主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员”，业内也有很多热烈的讨论。

特别是对于主要负责人，《药品管理法》还赋予了其一系列法规义务，包括主要负责人要对企业的经营活动全面负责，对药品的质量全面负责，同时监管机构还可对主要负责人约谈等。然而，主要负责人的内涵一直不够清晰，《条例草案》对此也作出了回应，并首次明确了“主要负责人”的界定原则，并以实际控制的标准将主要责任人界定为能够实际支配公司行为的人。

值得注意的是，《条例草案》特别增加对相关责任人员限制出境的监管措施，同时还特别增加了“拒不执行罚则”，即对于拒不执行药监局决定或强制性要求的企业，对拒不自行行为本身就可给予处罚，同时对拒不自行的人也可给与个人罚。可以看出，企业法定代表人、主要负责人以及其他责任人员将面临更为严格的监管措施约束，这样倒逼企业的每一位个人都需要从自身利益和企业利益出发考虑其从事的各类业务活动的合规风险。

最后，《条例草案》还明确了“违法所得”的范围和计算方式，列举了《药品管理法》所规定的“情节严重”的各种情形等，这些规定都有助于提高药品行政执法可操作性和可预期性，为监管部门的判断和自由裁量提供了更细致的指引。



可以看出，《条例草案》在现有监管框架的基础上又有所突破，既引入了多项行业利好措施，也加强了对企业经营活动的监管合规约束，这些都将给企业的业务经营及战略调整带来影响。我们将继续密切关注《条例草案》的后续变化并期待《条例草案》的出台！

2022-05-19