



2022年7月

生命科学与医疗健康月刊

— 植德律师事务所 —

北京 | 上海 | 深圳 | 武汉 | 珠海 | 海口
Beijing | Shanghai | Shenzhen | Wuhan | Zhuhai | Haikou
www.meritsandtree.com

目 录

导 读.....	1
立法动向.....	2
监管信息.....	6
行业动态.....	7
植德观点.....	9

导读

▶ 立法动向

1. 国家药监局综合司发布《关于进一步加强外资企业服务工作的通知》
2. 国家医疗保障局公布《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》及相关文件
3. 《深圳经济特区医疗条例》（2022 修订）发布，生前预嘱制度首次入法
4. 国家药监局发布《疫苗生产流通管理规定》
5. 国家药监局器审中心发布《医疗器械安全和性能基本原则符合性技术指南》
6. 国家药监局器审中心关于发布《医疗器械分类目录》子目录 01、04、07、08、09、10、19、21 相关产品临床评价推荐路径的通告（2022 年第 30 号）
7. 国家药监局器审中心发布《猴痘病毒核酸检测试剂技术审评要点（试行）》
8. 国家药监局药品审评中心指导意见征求意见稿
9. 国家药监局器审中心指导意见征求意见稿

▶ 监管信息

1. 国家药监局公布第二批药品安全专项整治典型案例
2. 国家药监局发布国家医疗器械监督抽检结果

▶ 行业动态

1. 2022 年 7 月境内外企业上市情况
2. 2022 年上半年共发生 57 起创新药 license in 交易、28 起 license out 交易
3. 全球首个新冠预防抗体组合药物 Evusheld 落地乐城，瑞金海南医院和超级医院可用
4. 国家组织药品联合采购办公室发布全国药品集中采购（GY-YD2022-1）中选结果

▶ 植德观点

1. 保健食品监管研究（二）——保健食品广告合规要点

2. 《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》亮点解析

▶ 立法动向

1. 国家药监局综合司发布《关于进一步加强外资企业服务工作的通知》

2022年6月27日，国家药监局综合司发布《关于进一步加强外资企业服务工作的通知》，从加大企业帮扶工作力度、创新监管方式方法、加快创新急需产品上市审评审批、推进药品专利链接制度实施、积极推进国际规则转化、全面加强药品监管能力建设、畅通企业诉求沟通渠道、进一步加强药品安全监管八个方面加强外资企业服务工作。

（来源：国家药监局）

2. 国家医疗保障局公布《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》及相关文件

2022年6月29日，国家医疗保障局公布《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》及相关文件，标志着自国家医保局成立以来的第五轮国家医保药品目录调整工作正式启动。

与前几轮目录调整相比，本次调整具有以下特点：一是优化了申报范围，向罕见病患者、儿童等特殊人群适当倾斜。二是完善了准入方式，非独家药品准入时同步确定支付标准。三是改进了续约规则，更利于稳定预期。四是优化了工作流程，评审更加科学高效，将评审环节优化整合为综合组和专业组专家共同联合评审。

按照目前安排，今年的调整程序仍分为准备、申报、专家评审、谈判/竞价、公布结果5个阶段。如进展顺利，将于11月公布结果，明年1月1日落地执行。

（来源：国家医疗保障局）

3. 《深圳经济特区医疗条例》（2022修订）发布，生前预嘱制度首次入法

2022年6月30日，新修订的《深圳经济特区医疗条例》（以下简称“《条例》”）公布，并将于明年1月1日起实施。《条例》瞄准“病有良医”的要求，为完善医疗卫生服务体系、提升医疗服务水平作了一系列创新。其中，专门设置的前置预嘱引发广泛关注。

根据《条例》第七十八条，收到患者或者其近亲属提供符合条件的患者生前预嘱的，医疗机构在患者不可治愈的伤病末期或者临终时实施医疗措施，应当尊重患者生前预嘱的意思表示。而患者生前预嘱应当符合如下三项条件：

- (1) 有采取或者不采取插管、心肺复苏等创伤性抢救措施，使用或者不使用生命支持系统，进行或者不进行原发疾病的延续性治疗等的明确意思表示；
- (2) 经公证或者有两名以上见证人在场见证，且见证人不得为参与救治患者的医疗卫生人员；
- (3) 采用书面或者录音录像的方式，除经公证的外，采用书面方式的，应当由立遗嘱人和见证人签名并注明时间；采用录音录像方式的，应当记录立遗嘱人和见证人的姓名或者肖像以及时间。

(来源：深圳市人大常委会)

4. 国家药监局发布《疫苗生产流通管理规定》

2022年7月8日，国家药监局发布《疫苗生产流通管理规定》，依法规范疫苗的生产、流通管理活动。

《疫苗生产流通管理规定》再次明确了疫苗的上市许可持有人制度，持有人对疫苗的安全性、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，包括明确关键岗位人员职责、建立疫苗质量管理体系、对疫苗生产、流通全过程开展质量风险管理等。

该份规定亦对疫苗的生产、流通、变更等全流程、各环节进行严格管控，从事疫苗生产活动应当取得药品生产许可证，持有人应按照采购合同约定向疾病预防控制机构销售疫苗，疫苗相关变更需按法定流程操作。

国家对疫苗实行最严格的管理制度，此规定还以单独章节详尽列明了国家及各地药监局、卫生健康主管部门等机构的监管职责。

(来源：国家药监局)

5. 国家药监局器审中心发布《医疗器械安全性和性能基本原则符合性技术指南》

2020年3月，国家药监局发布《医疗器械安全性和性能基本原则》，作为基于通用风险提炼出的医疗器械安全有效基本要求。2022年7月13日，为进一步指导注册申请人科学合理地运用此《医疗器械安全性和性能基本原则》，将其中的要求高质量地融入产品研发和生产过程中，以确保医疗器械产品的安全有效，并在此基础上，准确填写注册申报材料中的《医疗器械安全性和性能基本原则清单》，国家药监局医疗器械技术审评中心（以下简称“器审中心”）组织编写了《医疗器械安全性和性能基本原则符合性技

术指南》，作为对所有医疗器械的通用要求。

（来源：国家药监局器审中心）

6. 国家药监局关于发布《医疗器械分类目录》子目录 01、04、07、08、09、10、19、21 相关产品临床评价推荐路径的通告（2022 年第 30 号）

今年以来，国家药监局器审中心陆续发布了《医疗器械分类目录》子目录相关产品临床评价的推荐路径。2022 年 7 月 14 日，器审中心基于目前的审评经验以及《医疗器械分类目录》中的子目录 01“有源手术器械”、04“骨科手术器械”、07“医用诊察和监护器械”、08“呼吸、麻醉和急救器械”、09“物理治疗器械”、10“输血、透析和体外循环器械”、19“医用康复器械”、21“医用软件”的产品描述、预期用途和品名举例，提出具体产品临床评价的推荐路径。

（来源：国家药监局器审中心）

7. 国家药监局器审中心发布《猴痘病毒核酸检测试剂技术审评要点(试行)》

2022 年 7 月 15 日，国家药监局器审中心组织编写并发布了《猴痘病毒核酸检测试剂技术审评要点(试行)》，指导注册申请人对猴痘病毒核酸检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。本审评要点是对猴痘病毒核酸检测试剂的一般要求，适用于猴痘病毒核酸检测试剂注册申请和变更注册申请的情形，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

（来源：国家药监局器审中心）

8. 国家药监局药品审评中心指导意见征求意见稿

2022 年 7 月（截止至 2022 年 7 月 27 日），国家药监局药品审评中心发布十一项指导意见征求意见稿：

- (1) 关于公开征求《药物临床试验盲法指导原则》意见
- (2) 关于公开征求《基于动物法则的药物注册技术指导原则(征求意见稿)》意见
- (3) 关于公开征求《急性髓细胞白血病新药临床研究指导原则(征求意见稿)》意见
- (4) 关于公开征求《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问题问答(2.0 版)》意见

- (5) 关于公开征求《申办者临床试验期间安全性评价和安全性报告技术指导原则(征求意见稿)》意见
- (6) 关于公开征求《注射用两性霉素 B 脂质体生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)》意见
- (7) 关于《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(征求意见稿)》公开征求意见
- (8) 关于公开征求《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则(征求意见稿)》意见
- (9) 关于公开征求《药品审评过程中有因检查启动工作程序(征求意见稿)》意见
- (10) 关于公开征求《抗体偶联药物非临床研究技术指导原则(征求意见稿)》意见
- (11) 关于公开征求《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则(征求意见稿)》意见

9. 国家药监局器审中心指导意见征求意见稿

2022年7月(截止至2022年7月27日),国家药监局器审中心发布三项指导意见征求意见稿:

- (1) 公开征求《医用无针注射器注册审查指导原则(征求意见稿)》意见
- (2) 公开征求《高端医疗装备应用示范基地管理办法(试行)》意见
- (3) 公开征求《腹腔内窥镜手术系统技术审查指导原则 第1部分:手术器械(征求意见稿)》意见

▶ 监管信息

1. 国家药监局公布第二批药品安全专项整治典型案例

今年年初以来，为贯彻落实党中央、国务院有关加强药品安全工作的决策部署，国家药监局以严查违法、严控风险为主线，在全国范围内组织开展药品安全专项整治行动。2022年7月5日，国家药监局公布了第二批药品安全专项整治典型案例。此批典型案例中涉及的违法情形包括：

通过网络无证销售未取得药品批准证明文件药品、涉嫌使用未经注册的药品、医疗器械和过期化妆品、未取得药品经营许可证经营药品、生产、经营未取得医疗器械注册证的第二类医疗器械“耳聋耳鸣光波仪”、未经许可从事第三类医疗器械经营活动及擅自设立第二类医疗器械库房、未经许可从事第二类医疗器械生产活动、生产销售非法添加禁用原料的化妆品、生产不符合化妆品备案资料载明的技术要求化妆品。

（来源：国家药监局）

2. 国家药监局发布国家医疗器械监督抽检结果

2022年7月18日，国家药监局发布国家医疗器械监督抽检结果。此次对手术衣、一次性使用腹部穿刺器、小型蒸汽灭菌器等3个品种进行了产品质量监督抽检，发现4批（台）产品不符合标准规定：手术衣涉及环氧乙烷残留量、无菌不符合标准规定、一次性使用腹部穿刺器涉及配合性能不符合标准规定、小型蒸汽灭菌器涉及平衡时间、维持时间的蒸汽温度不符合标准规定。

（来源：国家药监局）

► 行业动态

1. 2022 年 7 月境内外企业上市情况

2022 年 7 月，医药相关行业在上交所上市企业 2 家，在深交所上市企业 2 家，在香港联交所上市企业 3 家，在美国上市企业 3 家，具体如下：

公司简称/股票代码	上市时间	所属行业	上市场所/ 上市板块
五洲医疗/301234.SZ	2022-07-05	医疗保健设备	创业板
普瑞眼科/301239.SZ	2022-07-05	保健护理设施	创业板
智云健康/9955.HK	2022-07-06	医疗行业软件服务	香港主板
润迈德-B/2297.HK	2022-07-08	血管介入手术医疗器械	香港主板
PROMIS NEUROSCIENCES /PMN.O	2022-07-08	制药、生物科技 与生命科学	纳斯达克
天新药业/603235.SH	2022-07-12	西药	上证主板
微创脑科学/2172.HK	2022-07-15	神经介入医疗器械	香港主板
VIRAX BIOLABS/VRAX.O	2022-07-21	制药、生物科技 与生命科学	纳斯达克
C 益方-U/688382.SH	2022-07-25	生物科技	科创板
MAIA BIOTECHNOLOGY /MAIA.A	2022-07-28	制药、生物科技 与生命科学	美交所

(来源：Wind 数据服务)

2. 2022 年上半年共发生 57 起创新药 license in 交易、28 起 license-out 交易

近日，医药魔方发布 2022 年上半年创新药 license-in 交易和 license-out 交易的盘点报告。根据医药魔方数据库，2022 年上半年共发生了 57 起创新药 license in 交易。其中 28 起交易的转让方是中国企业，15 起是美国，还有瑞典、韩国、英国等地企业。license-in 交易中，交易总额最高的项目达到 10.449 亿美元。2022 年上半年共达成 license-out (出海) 项目共 28 起，包括 20 项创新药/新技术交易项目，4 个生物类似药项目及 4 个仿制药/改良型新药项目，金额最高的交易项目达到 25.175 亿美元。

(来源：医药魔方 Info 公众号、医药魔方官网)

3. 全球首个新冠预防抗体组合药物 Evusheld 落地乐城，瑞金海南医院和超级医院可用

根据海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区管理局 2022 年 7 月 5 日发布消息，全球目前唯一可以用于新冠暴露前预防的中和抗体药物，中和抗体 Evusheld (恩适得) 成功在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区通过特殊进口审批，适用于成人和青少年 (年龄 ≥ 12 岁且体重 ≥ 40 kg) 的新冠病毒暴露前预防。

Evusheld 优先适用于免疫功能受损或者免疫力低下人群的新冠病毒感染预防 (包括正在接受化疗的恶性血液肿瘤或其他肿瘤患者，器官移植后用药的患者，透析患者，正在使用免疫抑制药物的多发性硬化症和类风湿性关节炎等疾病患者)。

Evusheld 尚未在我国上市，根据相关政策，可在博鳌乐城先行区使用，现落地在瑞金海南医院和博鳌超级医院。

(来源：海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区管理局)

4. 国家组织药品联合采购办公室发布全国药品集中采购 (GY-YD2022-1) 中选结果

2022 年 7 月 18 日，第七批全国药品集中采购中选结果正式公布，本次集采中选结果将于 2022 年 11 月实施。如中选结果所公示，此次集采药品品种共 61 种 (以采购品种目录序号计)，近 200 余家企业有产品中选。

(来源：上海阳光医药采购网)

► 植德观点

保健食品监管研究（二）——保健食品广告合规要点

作者：郭晓兴 王睿珏 张文

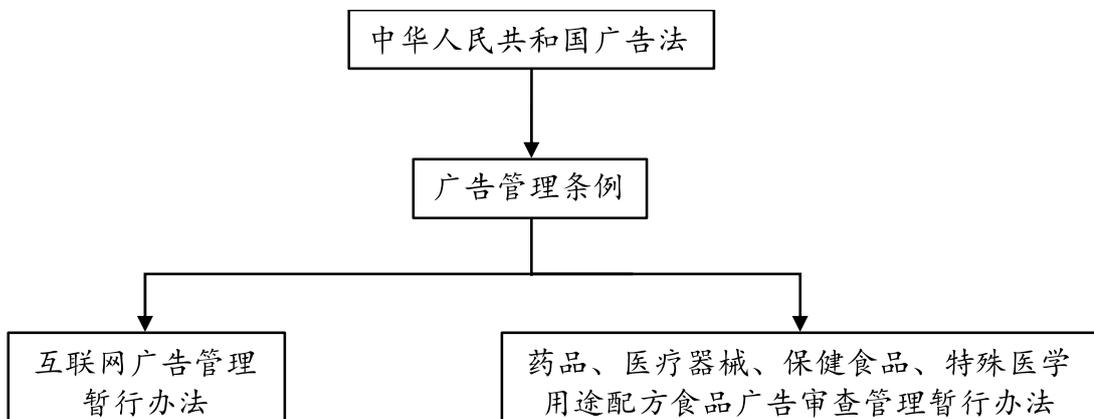
一、概述

1. 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。

2. 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。

1. 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、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，即保健食品广告的审查申请人应为广告主，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。

2. 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，保健食品广告就其审查及内容等方面与一般食品广告、药品广告存在差异，具体如下：

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	

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。

事项	一般食品	保健食品	药品 ¹
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		/
	/	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

事项	一般食品	保健食品	药品 ¹
		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

1. 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，国家市场监督管理总局也于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
.....		

2. 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。

3. 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。

4. 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。

《药物临床试验期间方案变更技术指导原则（试行）》亮点解析

作者：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到药物的安全性问题，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。²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。

² 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。

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	<ol style="list-style-type: none"> 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	对申办者的要求，适用于承担申办者相关工作和任务的 CRO

	验中的某些职责和任务	
临床试验机构	开展药物临床试验的机构 ³	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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。
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、	<ol style="list-style-type: none"> 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

³ 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。

	安全受到保护	<p>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；</p> <p>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。</p>
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	<p>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；</p> <p>2. 隐私和其相关信息受到保护和保密；</p> <p>3. 可以无理由退出临床试验。</p>
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，包括安全性和数据重要的有效性终点数据	<p>1. 应有书面工作流程，保存所有相关会议记录；</p> <p>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；</p> <p>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。</p>
监查员	由申办者委派，监督临床试验进展	<p>1. 执行申办者制定的监查标准操作规程；</p> <p>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；</p> <p>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；</p> <p>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；</p> <p>5. 核实临床试验过程中试验用药品；</p> <p>6. 核实研究者在临床试验实施中对试验方案的执行情况；</p> <p>7. 核实研究人员履行试验方案和合同中规定的职责；</p> <p>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；</p> <p>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；</p> <p>10. 确认研究者是否按照规范保存了必备文件；</p>

		<p>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，及时与研究沟通，并采取适当措施防止再次发生；</p> <p>12. 每次监查后应及时书面报告申办者。</p>
稽查员	由申办者委派，评估临床试验的 implementation 和对法律法规的依从性	<p>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；</p> <p>2. 实施稽查规程；</p> <p>3. 稽查过程中观察和发现的问题应有书面记录。</p>

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。

1. 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。

2. 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，同时也申明了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⁴，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

⁴ 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到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。

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！

特此声明

本刊物不代表本所正式法律意见，仅为研究、交流之用。非经北京植德律师事务所同意，本刊内容不应被用于研究、交流之外的其他目的。

如有任何建议、意见或具体问题，欢迎垂询。

参与成员

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

本期执行编辑：马成龙、杨佩峰、詹雅晴



前行之路 植德守护

www.meritsandtree.com