

新《医疗器械生产监督管理办法》对创新医疗器械研发企业的影响 蔡航、顾龙

2022年3月10日国家市场监督管理总局公布了新《医疗器械生产监督管理办法》（“**新生产监督管理办法**”）并将于2022年5月1日生效。新生产监督管理办法取代了2017年版《医疗器械生产监督管理办法》（“**2017版生产监督管理办法**”），在医疗器械生产监管领域落实了2021年修订的《医疗器械监督管理条例》（“**《医疗器械监督管理条例》**”）于全国范围正式确立的医疗器械注册人制度，同时衔接2021年修订的《医疗器械注册与备案管理办法》、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》在注册与备案领域的内容。新生产监督管理办法协调了相关立法发展和监管实践需求，进一步科学划分及简化了各项行政许可、备案及报告制度，系统规范了与医疗器械注册人制度密不可分的委托生产管理安排及产品注册人/备案人与受托生产企业的各自义务，更新升级了行政监管措施。

对于创新医疗器械研发企业，新生产监督管理办法有助快速推进各项行政许可及备案申请程序，明确其作为医疗器械注册人/备案人在生产及产品质量方面的全周期责任义务，从而有助相关创新器械企业更为针对性补充完善质量管理体系制度，并有效利用委托生产安排及受托生产企业既有生产资源及管线，推进在研产品尽早商业化，并将更多资源集中于自身创新器械产品的研发活动。

一、 在生产监督管理层面细化落实医疗器械注册人制度

医疗器械注册人制度的内在含义与药品领域的上市许可持有人制度（MAH）基本相同。二类及三类医疗器械的注册人，以及一类医疗器械备案人，在独立取得相应医疗器械注册证或者备案凭证后，不需建厂投资，可将生产环节（包括样品及商业化成品）委托给有资质和生产能力的企业生产，从而实现生产与研发的分离，鼓励医疗器械创新创业。在注册人制度施行之前，医疗器械生产企业需凭自身所持有的产品注册证或备案凭证方可申请办理生产许可，而一些创新医疗器械研究机构在研发形成创新医疗器械后，由于缺乏生产场地及大规模资金投入，无法富有效率的推进产品商业化进程，大部分情况下需将产品的注册、生产及销售等商业化权利转让至具有生产资质的医药集团企业，一定程度抑制了该领域的创新创业。

医疗器械注册人制度最先由上海市药监局于2017年提出，并率先在上海自贸区开展试点。2018年，医疗器械注册人制度在上海市全市开展试点，此后陆续进入广东、天津等省市。2019年，国务院发布通知将医疗器械注册人制度推广至21个省市试点，大幅度促进医疗器械注册人制度的推广实施。全国第一个跨省的医疗器械注册人区域试点方案也在长三角落地。最终，2021年修订颁布的《医疗器械监督管理条例》作为医疗器械监管领域的总领性文件从国务院行政法规层面确立了注册人制度在全国范围的适用。

此次颁布的新生产监督管理办法对2021年版《医疗器械监督管理条例》确立的注册人制度在生产监管领域进行了落实和细化，对此前2017年版生产监督管理办法中与注册人制度不相符的规定进行了整体修正，全面细化了注册人制度下委托生产的各项监管要求及各方权利义务。新生产监督管理办法明确了医疗器械注册人、备案人对上市医疗器械的安全、有效负责；其法定代

表人、主要负责人对其生产的医疗器械质量安全全面负责；开展委托生产的，应当对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行评估，监督受托方履行委托生产相关协议约定的义务。

二、 科学梳理及简化行政监管程序

新生产监督管理办法科学梳理并简化了各项行政许可制度，有助创新医疗器械研发企业快速推进各项行政许可及备案申请，现将新生产监督管理办法下的各项行政许可、备案及报告制度列示如下，并附上与此前行政许可制度的不同及改进：

事项	新生产监督管理办法规定	与此前版本对比及评注
生产许可申请	<ul style="list-style-type: none"> 从事第二类、第三类医疗器械生产的，应当向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请生产许可，并提交相关资料； 核查时间：自受理申请之日起 20 个工作日内作出决定。 	<ul style="list-style-type: none"> 简化非必要行政性文件，无需再提交营业执照复印件，且明确相关材料可以通过联网核查的，无需申请人提供； 全面落实注册人制度，拟生产的医疗器械注册证无需生产企业自行持有； 新增提交证明售后服务能力的材料要求，强化全生命周期质量管理； 核查日期自自受理之日起 30 个工作日缩短至 20 个工作日； 明确生产许可现场核查可以与产品注册体系核查相结合，避免重复核查。
生产许可变更	<ul style="list-style-type: none"> 生产地址变更或者生产范围增加的，应当向原发证部门申请医疗器械生产许可变更，并需开展现场核查； 车间或者生产线进行改造涉及许可事项变化，需办理许可变更。 	<ul style="list-style-type: none"> 许可事项主要涉及生产地址以及生产范围增加，企业增加新生产产品品种是否需进行生产许可变更，将取决新产品是否落入现有生产范围； 提示注意，生产企业跨省、自治区、直辖市设立生产场地的，应当向新设生产场地所在地药品监督管理部门申请医疗器械生产许可（非变更）。
登记事项变更	<ul style="list-style-type: none"> 企业名称、法定代表人（企业负责人）、住所变更或者生产地址文字性变更，以及生产范围核减的。 	<ul style="list-style-type: none"> 与生产地址变更或者生产范围增加不同，此类事项属事后变更登记事项，在变更后 30 个工作日内，向原发证部门申请登记事项变更。
一类器械生产备案	<ul style="list-style-type: none"> 应当向所在地设区的市级负责药品监督管理的部门备案，在提交规定材料后，即完成生产备案，获取备案编号。 	<ul style="list-style-type: none"> 医疗器械备案人自行生产第一类医疗器械，可以在办理产品备案时一并办理生产备案； 可以先备案后现场核查：生产备案之日起 3 个月内，对提交的资料以及执行医疗器械生产质量管理规范情况开展现场检查。
增生产产品品种以及生产条件变化的报告制度	<ul style="list-style-type: none"> 增加生产产品品种的，应当向原生产许可或者生产备案部门报告，涉及委托生产的，还应当提供委托方、受托生产产品、受托期限等信息； 车间或生产线改造，或增加生产产品品种涉及生产条件变化，可能影 	<ul style="list-style-type: none"> 属于许可事项变化（主要指增加生产范围）的，还应当按照规定办理相关许可变更； 不再提及 2017 版生产监督管理办法要求的任何增加产品品种计入《医疗器械生产许可证》附件医疗器械生产产品登记表，理解将简化产品登记程序，降低企业程序

	响产品安全、有效的，应当在增加生产产品 30 个工作日前向原生产许可部门报告。	性合规成本； • 明确提及，增加生产产品涉及生产条件变化，可能影响产品安全、有效的，需进行现场核查。
年度自查报告制度	• 医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当每年对质量管理体系的运行情况进行自查，并于次年 3 月 31 日前向所在地药品监督管理部门提交自查报告。	• 将自查报告提交时间由年底之前调整为次年 3 月 31 日； • 明确注册人/备案人以及受托生产企业均需提交年度自查报告。
停产复产报告制度	• 医疗器械生产企业连续停产一年以上且无同类产品在生产，重新生产时，应当进行必要的验证和确认，并书面报告药品监督管理部门。可能影响质量安全的，药品监督管理部门可以根据需要组织核查。	• 明确停产复产之前企业自行进行必要验证及确认程序； • 药品监管部门非必须进行核查，仅在经企业报告后认为可能影响质量安全的，方启动行政部门核查程序。

三、 全面规范委托生产

在医疗器械注册人制度推行之前，通常情形下认为生产企业均以自身名义持有拟生产的产品注册证/备案凭证，且拥有生产相关设施资质，因此委托生产被视为一项非必要特殊情形进行监管，任何委托生产活动均需向所在地食品药品监督管理局办理委托生产备案，并单独取得医疗器械委托生产备案凭证，备案时需提交委托方及受托方双方的《医疗器械生产许可证》（仅按照创新医疗器械特别审批程序审批的境内医疗器械无需提交委托方生产许可）。

在全面推行注册人制度后，委托生产将视为注册人合理分配自身研发及生产资源的惯常商业安排，以及注册人制度施行的应有之义，因此，承接 2021 年版《医疗器械监督管理条例》的立法本意及精神，新生产监督管理办法不再要求委托生产需进行行政备案，也不再限制委托方同一时期委托多家医疗器械生产企业进行生产，但规定医疗器械注册人、备案人对受托生产方的质量保证能力和风险管理能力进行评估，按照国家药品监督管理局制定的委托生产质量协议指南要求（具体见《国家药监局关于发布医疗器械委托生产质量协议编制指南的通告》（国家药品监督管理局通告 2022 年第 20 号））签订质量协议以及委托协议，监督受托方履行有关协议约定的义务。此外，具有高风险的植入性医疗器械依然不得委托生产。

另据我们了解，实践审批中，委托生产安排下，委托方及受托生产企业仍然需分别取得并维持生产许可，只不过对于不从事实际生产的委托方及注册人而言，该等证书申请材料及记载事项有额外差别，即委托生产下的委托方及注册人、受托生产企业，以及自行生产下的注册人将分别申请及持有不同类别的三张生产许可证书。在新生产监督管理办法施行后，该等政策是否会有相应变化将拭目以待。

新生产监督管理办法对委托生产安排下的各方权利义务进行了明确划分，我们整理如下，以供有相关需求的创新医疗器械注册人及受托生产企业参考，并在签署质量协议以及委托协议时重点关注：

监管事项	注册人/备案人	受托生产企业
质量管理体系建设： • 按照医疗器械生产质量管理规范的要求，建立健全与所生产医疗器械相适应的质量管理体系，确保出厂的医疗器械符合强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求； • 配备管理者代表，管理者代表受法定代表人或者	√	√

主要负责人委派，履行建立、实施并保持质量管理体系有效运行等责任。		
培训制度： • 建立培训制度，制定培训计划；加强考核并做好培训记录。	√	√
设计验证 • 进行设立开发到生产程序的验证性活动，确保设计开发可适用于生产。	√	N/A
采购： • 供应商审核制度； • 建立原材料采购验收记录制度。	√	√
档案及数据管理 • 建立记录管理制度，确保记录真实、准确、完整和可追溯； • 建立信息化管理系统，加强生产过程管理； • 按照国家实施医疗器械唯一标识的有关要求，开展赋码、数据上传和维护更新。	√	√
生产： • 遵循标准：相关法律、法规、规章、医疗器械生产质量管理规范、强制性标准、产品技术要求、委托生产质量协议等。	监督受托方生产活动	组织生产，对生产行为负责，并接受医疗器械注册人、备案人的监督
产品放行 • 建立放行规程，明确放行标准、条件。	负责“上市”放行，对生产过程记录和质量检验结果进行审核，对受托生产企业的“生产”放行文件进行审核	负责“生产”放行，即委托生产安排下，需分别经过受托生产方“生产”放行，以及注册人“上市”放行程序
产品追溯及召回： • 建立并实施产品追溯制度，保证产品可追溯	√	承担协助义务
产品质量控制： • 建立纠正措施程序，确定产生问题的原因，采取有效措施，防止相关问题再次发生； • 建立预防措施程序，查清潜在问题的原因，采取有效措施，防止问题发生； • 落实不良事件监测责任，开展不良事件监测，向医疗器械不良事件监测技术机构报告； • 履行针对不符合强制性标准、产品技术要求及其他缺陷的医疗器械召回责任。	√	√

四、 更新升级监管措施

新生产监督管理办法压实了监督管理部门的监管责任，细化了各级监管部门职责。特别是在委托生产安排下，明确了注册人跨省委托生产情形下的不同区域监管部门的职责要求，以及跨区域监督检查、调查取证等方面联合和协助规定，新增经营环节延伸检查和联合检查相关规定，并

完善了境外检查以及信息公开和责任约谈等管理制度。对于委托生产与自行生产的不同安排，还分别针对注册人/备案人以及受托生产企业制定不同的重点检查范围。

新生产监督管理办法明确将建立重点监管产品目录制度，由国家药品监督管理局组织制定重点监管产品目录。省、自治区、直辖市药品监督管理部门结合实际确定本行政区域重点监管产品目录。各省、自治区、直辖市药品监督管理部门依据重点监管产品目录以及医疗器械生产质量管理状况，结合医疗器械不良事件、产品投诉举报以及企业信用状况等因素，组织实施分级监督管理工作，对生产重点监管产品目录品种的企业每年至少检查一次。

新生产监督管理办法还进一步细化了 2017 版生产监督管理办法在企业信用档案管理方面的规定，药品监督管理部门依职责建立注册人/备案人及受托生产企业的信用档案，明确信用档案内容应当包括生产许可备案和生产产品品种、委托生产、监督检查结果、违法行为查处、质量抽查检验、不良行为记录和投诉举报等信息。对有不良信用记录的医疗器械注册人、备案人和受托生产企业，药品监督管理部门应当增加监督检查频次，依法加强失信惩戒。

在违规惩戒方面，在大部分违规事项援引医疗器械监督管理条例规定的法律责任的基础上，新生产监督管理办法新增两条特别处罚条款：1) 对于未按照规定报告所生产的产品品种情况及相关信息的，或者连续停产一年以上且无同类产品在生产，重新生产时未进行必要的验证和确认并向所在地药品监督管理部门报告的，由药品监督管理部门依职责给予警告，并处 1 万元以上 5 万元以下罚款；2) 对于未按照规定办理医疗器械生产许可证登记事项变更（生产地址变更及生产范围增加除外，相关违规依据医疗器械监督管理条例施行），或者未按照国家实施医疗器械唯一标识的有关要求，组织开展赋码、数据上传和维护更新等工作的，由药品监督管理部门依职责责令限期改正，拒不改正的，处 1 万元以上 5 万元以下罚款，情节严重的，处 5 万元以上 10 万元以下罚款。

五、 对创新医疗器械企业的影响及启示

医疗器械注册人制度在生产监管领域的全面细化及落实，有助于委托生产合作的全面推进及开展，除一般集团内部委托生产外，更会推动合作研发/委托研发+委托生产（CDMO）的商业模式。与单纯的委托生产不同，CDMO 模式还将涉及双方在研发、临床试验设计、注册申报及咨询等领域的合作，CDMO 服务商不寻求取得产品注册证，而是通过输出 CRO 研发服务以及 CMO 生产服务推动创新医疗器械企业更快拿证，创新医疗器械也可借此优化资源配置及成本投入，最终加速医疗器械行业的创新。

在与受托生产企业达成委托生产合作时，创新医药器械企业应重点关注双方在质量管理体系上的融合及衔接，达成合作前，注册人须对受托生产企业的质量管理体系制度及依据相关法律法规建立的各项制度及质控程序进行尽调摸底；在委托生产协议、质量协议中参考国家药品监督管理局制定的委托生产质量协议指南要求及相关法律法规规定，细化双方权利义务，对应违约责任，技术层面则需明确约定需转移的技术文件清单、生产、设计开发及变更的责任方、原材料供应方式、检验（采购、过程、出厂）及验收标准等。

除监督并尽调受托生产企业的相关制度及质量体系外，注册人制度及新生产监督管理办法明确注册人/备案人自身需对产品质量全生命周期负责，注册人/备案人的质量管理体系与受托生产企业独立运行、联动监管，因此，尽管无需自身建设生产设施，但委托生产下的注册人/备案人也需建立自身完备的质量管理体系，做好产品上市放行管理。

特别是在委托研发/合作研发+委托生产（CDMO）的模式下，委托人创新医药器械企业还需与受托方或合作开发方 CDMO 服务商，就各方知识产权归属、申请、保护及授权许可等安排进行细化协商，以防止知识产权争议，阻碍产品的最终注册及商业化活动开展。此外，在合作研发模式下，类似于医药许可交易，合作各方可能就今后产品商业化后的利润分成以及研发及销售里程碑费用进行协商，在此也建议引入专业律师对相关合作方案及协议文本进行整体梳理及把关，具体也可参考我们此前已发表的文章《医药许可交易的法律要点》中的相关内容。



蔡航 | 合伙人

业务领域：风险投资与私募股权、收购与兼并、医疗与生命科学

邮箱：caihang@anjielaw.com



顾龙 | 合伙人

业务领域：跨境并购、私募股权与风险投资、医疗与生命科学

邮箱：gulong@anjielaw.com