

本周更新内容

目录

1.关于公开征求《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》意见的通知	1
2.关于公开征求《猴痘预防用疫苗非临床有效性研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	2
3.关于公开征求《抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）》意见的通知	3
4.关于公开征求《预防用猴痘病毒疫苗临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	4
5.关于公开征求《预防用 mRNA 疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	6
6.国家药监局综合司公开征求《中华人民共和国医疗器械管理法（草案征求意见稿）》意见	7

1.关于公开征求《骨关节炎新药临床研发技术指导原则》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年08月28日

发布目的：为坚持以患者为中心，鼓励和服务创新药物的开发，阐明当前对于骨关节炎药物临床研发的科学认识。

发布内容如下：

骨关节炎（osteoarthritis, OA）是一种常见于老年人的关节退行性疾病，其特征包括：关节软骨侵蚀，边缘骨增生（如骨赘形成），软骨下硬化，以及滑膜和关节囊的一系列生化和形态学改变。骨关节炎不但可以导致关节疼痛、畸形与功能障碍，还可显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓栓塞、髌部骨折及全因死亡率的风险。

骨关节炎的治疗目的和原则为减轻疼痛、改善或恢复关节功能、提高患者生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形。骨关节炎的主要症状是关节痛，减轻疼痛是目前治疗的主要目标。骨关节炎关节疼痛的原因很复杂，临床以非甾体抗炎药和激素类药物对症治疗为主。受制于关节解剖部位的特殊性和评价指标的主观性，目前主要以局部给药研究居多，尚无抑制结构损伤等新的治疗药物可供选择。

本指导原则旨在阐明当前对于骨关节炎药物临床研发的科学认识，围绕研发目的进行临床研究设计，加强创新工具的研究和应用以应对关节特殊解剖结构等的挑战，鼓励针对骨关节炎疾病潜在病理生理和结构进展的创新药物开发。仅适用于按化学药品和治疗用生物制品研发的治疗药物，不涉及新兴疗法等。

探索性研究需关注的问题：（一）骨关节炎的疾病定义和分类：目前，依据其病因或主要致病因素可分为原发性和继发性两大类，但存在共同的软骨生理特征改变。随着对骨关节炎病理生理过程的不断了解和研究深入，疾病的定义和分类标准可能会随着更新以便更准确地反映疾病的异质性。（二）治疗目的：在延缓疾病进展和改善关节功能方面存在显著的未被满足的临床需求，鼓励研发单位加强对骨关节炎致病机制和病理生理的研究，以实现在改善患者疾病症状的同时延缓疾病进展，为骨关节炎患者提供更好的治疗选择。（三）剂量探索：骨关节炎药物需要长期使用，如何在维持药物有效暴露的同时兼顾安全性一直是骨关节炎等慢性疾病药物临床研发中的重要内容。（四）疗效评估体系和评价工具：需要根据治疗目的选择可靠的终点来评估治疗药物对疾病的影响。（五）关注特定不良事件的监测和长期安全性因为骨关节炎患者以老年人为主，通常女

性居多，常常因为合并其他疾病需要长期用药。因此在骨关节炎新药临床研发中应根据产品特点进行相应的药物相互作用研究。

骨关节炎药物的确证性研究遵循创新药临床研发的一般原则和要求。针对骨关节炎的特殊性和研发现状，需要注意如下方面：坚持以患者为中心，聚焦未被满足的临床需求进行骨关节炎药物的研发，关注目标关节的选择和临床治疗预期，强调主观评价指标的质量要求和客观指标的重要性。对于全新作用机制的治疗药原则上建议开展两项独立的随机对照研究。

随着社会经济的飞速发展，医药领域重大技术突破越来越多，在骨关节炎新药临床研发中，需要继续秉承以患者为中心，聚焦未被满足的临床需求，建议加强与药审中心沟通交流，共同研究解决骨关节炎新药临床研发的挑战，比如目标人群的精准识别，暴露效应关系的准确描述，疗效的客观评估以及获益风险的综合评价等。

具体内容详见附件1《骨关节炎新药临床研发技术指导原则（征求意见稿）》。

2.关于公开征求《猴痘预防用疫苗非临床有效性研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年08月28日

发布目的：为引导和规范猴痘预防用疫苗研究评价工作。

发布内容如下：

猴痘预防用疫苗（简称猴痘疫苗）是预防和控制猴痘病毒感染所致疾病的疫苗。本指导原则适用于猴痘疫苗，旨在为猴痘疫苗的非临床有效性评价提供一般性技术指导和参考。

非临床研究用受试物应能代表临床试验拟用样品。若非临床研究样品与临床样品存在差异，应进行必要的桥接研究，以评估药学改变对受试物有效性和安全性的影响。

开展临床试验前，需提供疫苗免疫原性、体内保护力等药效学研究数据。

应建立适当的试验方法评价疫苗的免疫原性。临床前动物免疫原性试验不仅可以为疫苗进入临床试验提供支持，而且可以为安全性评价的试验方案设计（如实验动物选择、免疫途径、免疫剂量、免疫程序等）和临床试验方案的制订提供参考和依据。

应采用猴痘病毒攻击试验评价疫苗的保护效果，建立免疫剂量与生物效价的关系。动物种属选择方面，应采用相关动物评价疫苗的保护力，病毒感染动物模型的临床病理

特征及进展程度应与人相似。应探讨动物模型合理的攻毒时间、攻毒途径、攻毒剂量、攻毒后观察时间和观察指标。试验设计方面，应采用可进行统计学分析的动物数量开展试验。应根据疫苗自身特点和免疫原性试验结果，选择最佳免疫途径及免疫程序进行免疫，免疫途径应与临床免疫途径一致，所用免疫程序应能支持拟定临床试验方案的有效性。评价指标方面，应根据所选动物模型特征，确定合适的评价指标。评价指标应至少包括死亡率、临床表现（体温、出痘等）、病毒载量（全血和主要感染脏器）及组织病理学检查，以死亡率和关键脏器病毒载量下降，以及临床表现、组织病理学损伤改善作为有效性评价的基本要求。根据不同实验室的条件和动物模型特征可进行其他指标检测。试验中应伴随免疫原性检测。

具体内容详见附件2《猴痘预防用疫苗非临床有效性研究技术指导原则（征求意见稿）》。

3.关于公开征求《抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年08月28日

发布目的：为进一步推动抗猴痘病毒药物的研发，指导临床试验设计。

发布内容如下：

猴痘是一种由猴痘病毒（Monkeypox virus, MPXV）感染所致的人兽共患病，临床主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大。MPXV是对人类致病的4种正痘病毒之一，另外3种是天花病毒，痘苗病毒和牛痘病毒。宿主动物、感染动物、猴痘病人是主要传染源。病毒经黏膜和破损皮肤侵入人体。人与人之间主要通过密切接触传播，亦可在长时间近距离接触时通过飞沫传播，接触病毒污染的物品也有可能感染。疾病潜伏期多为6-13天。发病早期出现发热、寒战、头痛、嗜睡、乏力等前驱症状。高达90%患者出现明显的浅表淋巴结肿大。发病后1-3天出现皮疹。病程约2-4周。猴痘为自限性疾病，大部分预后良好。严重病例常见于年幼儿童、免疫功能低下人群。目前国内临床缺乏确证有效的治疗药物，治疗主要包括对症支持治疗和继发性细菌感染的治疗。

对于猴痘抗病毒治疗尚存在较大的未被满足的临床需求，也有新药处于临床研发阶段。本指导原则适用于抗猴痘病毒药物，包括化学药品和治疗用生物制品。

开展临床试验前，应进行药学和非临床一般药理学、药效学、药代动力学和安全性研究，获得的研究数据经评估能够支持进入临床研究。目前，尚无确认的能够较好预测

猴痘治疗药物临床疗效的暴露参数或药效学应答参数。可考虑将病毒学指标作为药效学终点，评估药物抗病毒活性，探索病毒学指标和临床结局间的相关性。但猴痘患者病毒学自然变化尚不清晰，同一痘不同时期或不同痘病毒载量不同，进行病毒学定量评估存在一定难度，应慎重选择病毒学评估方法，同时关注患者的临床结局。

确证性临床试验需关注以下几个方面：（一）试验目的，确证性临床试验的目的在于，评价新药用于猴痘治疗的有效性和安全性。评估新药的临床获益-风险，为获得上市许可提供充分的证据。（二）试验设计，在尚无确证安全有效的药物用于抗猴痘病毒治疗的情况下，建议采用随机、双盲、基础治疗加载的安慰剂对照设计。（三）试验人群，试验人群应符合临床目标治疗人群，可根据国内外最新临床诊疗指南或共识明确诊断，进一步规定明确的入选、排除标准。（四）给药方案，试验药物给药周期、给药剂量的确定应根据疾病特点、前期研究数据（药代动力学、药效学数据）等，必要时与监管机构进行沟通。（五）有效性终点，目前猴痘治疗新药临床试验尚无公认的主要疗效指标，申办方应在研发过程中与监管机构进行密切的沟通。药物临床试验的主要疗效指标应有临床意义，可直接衡量患者的生存、功能或感觉方面的临床获益。建议根据疾病的流行病学特征，选择适宜的主要疗效指标。（六）治疗周期和随访周期，为评估药物的有效性，根据疾病特点制定观察周期，并规定观察的频次以及每次观察时间点。可能根据疾病流行病学的变化产生变化。（七）安全性评价，常规安全性监测指标包括不良事件（AE）、严重AE（SAE）、重度AE、药物相关AE、导致退出研究的AE、整个治疗期间的AE发生率等。以及临床实验室参数和生命体征的值以及相对于基线的变化。除常规安全性监测指标外，需针对药物特点制定相应观察项目。

详细内容见附件3《抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）（征求意见稿）》。

4.关于公开征求《预防用猴痘病毒疫苗临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年08月28日

发布目的：为指导猴痘疫苗的临床研发和评价，加快安全有效猴痘疫苗的上市。

发布内容如下：

猴痘（Monkeypox, Mpox）是由猴痘病毒感染所致的人兽共患病毒性疾病，临床上主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大等。猴痘病毒主要经黏膜和破损皮肤侵入人体，主

要通过直接接触病例的病变皮肤或黏膜传播，亦可通过接触被病毒污染的物品、长时间近距离吸入病例呼吸道飞沫传播，接触感染动物的呼吸道分泌物、病变渗出物、血液及其它体液，或被感染动物咬伤、抓伤感染传播。预防用猴痘疫苗（简称猴痘疫苗）可用于预防和控制猴痘病毒感染所致疾病。目前，尚无特异性抗猴痘病毒药物，猴痘疫苗可有效预防疾病的发生。境外有四款疫苗用于预防猴痘的疫苗获批上市，境内尚无猴痘疫苗上市。

本指导原则用于指导猴痘疫苗的临床研发和评价。

总体研究思路包括四个方面：（一）疫苗毒株的选择；（二）非临床研究的作用；（三）临床试验的目标人群；（四）天花疫苗接种史的影响。

临床试验设计与评价主要包括以下三方面内容：

（一）I、II期临床试验方面：1.受试人群，在疫苗安全性未知的情况下，候选疫苗的首次人体试验（FIH）建议首选健康成年人。在获得健康人群初步安全性结果后，可按照男男性行为者、合并HIV感染者、AIDS患者等顺序逐步开展临床试验。不同受试人群之间，可考虑通过设立“哨兵”受试者和保持剂量组间隔等方式确保受试者的安全。2.免疫剂量、程序和途径 早期临床试验应对候选疫苗免疫剂量进行探索，起始剂量可参考非临床研究数据和同类制品临床试验进行设计。I期临床试验中应按照由低剂量到高剂量的顺序开展，各剂量组之间安全性观察间隔应基于不同类型疫苗特点设立，但不应少于7天。II期临床试验应在目标人群中对免疫剂量和程序进行探索。此外，在非临床研究重复给药毒性试验支持的情况下，鼓励尽早对免疫剂次进行探索。鉴于合并HIV感染/AIDS患者等受试人群免疫力一般较健康人群低下，必要时，对该人群的免疫剂量和程序进行单独探索。3.对照疫苗，为了充分评价候选疫苗的安全性和免疫原性，在符合伦理要求的情况下，可选择设置安慰剂对照、阳性对照等。4.安全性评价，应根据候选疫苗自身特点、非临床研究安全性结果风险提示、同类制品临床试验和/或上市后监测的安全性风险等，确定候选疫苗早期临床试验的征集性不良事件观察指标。5.免疫原性评价 建议早期临床试验尽可能确立合理的免疫原性评价指标，包括体液免疫和细胞免疫指标，以支持选择最佳的免疫剂量和程序。

（二）III期临床试验方面：1.基本设计。基于目前猴痘的流行特征，保护效力临床试验可选择在境内外有疫情的地区，入组高风险受试者，同时，还应兼顾上述人群的密切接触者。受试人群需考虑对天花疫苗接种史、猴痘病毒感染史、合并HIV感染、AIDS患病、结核感染、血清抗体水平（抗天花病毒、抗猴痘病毒）等基线情况进行收集，用

于后续有效性评估分层分析。2.有效性评价，包括有效性评价的终点指标、猴痘病例的诊断和保护效力评价标准。基于候选疫苗的特点和临床试验的目的，可以选择预防猴痘病毒感染、猴痘病例、猴痘重症病例、死亡作为评价保护效力的指标，建议将预防猴痘作为主要终点指标，其他指标纳入次要指标。开展临床试验时，应参考境内猴痘相关诊疗指南和境外（WHO、FDA）相关技术指南等，制定可行的诊断标准。为确保上市猴痘疫苗能产生预期的效果，参考已上市猴痘疫苗保护效力/效果结果。3.安全性的特殊考虑，确证性临床试验的要求基本同早期临床试验，仍应注意保持安全性主动监测的频次。此外，对于具有复制能力的疫苗关注环境监测，关注疫苗接种过程、疑似病例样本采集和检测过程对接种医务人员和实验人员的安全防护。

（三）上市后研究方面：基于猴痘疫苗适用人群的特殊性，临床试验受试者样本量有限，故上市后研究非常重要。首先，候选疫苗临床试验的安全性评价具有一定的局限性，因此需在上市后开展更大规模人群接种后的安全性数据收集。其次，疫苗的保护效果对于评价疫苗的有效性亦至关重要，可参照目前已上市疫苗真实世界研究设计，开展如病例对照研究、观察性队列研究等。最后，由于目前关于猴痘疫苗暴露前、暴露后接种临床应用数据有限，鼓励申请人在上市后开展相关研究。

由于猴痘疫苗在接种对象，临床研究设计、实施和评价的特殊性，鼓励申请人与监管机构就方案设计、评价以及注册上市等关键问题进行及时沟通。

详细内容见附件4《预防用猴痘病毒疫苗临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。

5.关于公开征求《预防用mRNA疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年08月29日

发布目的：为规范和指导预防用mRNA疫苗的非临床研究。

发布内容如下：

mRNA疫苗是将外源目的基因序列经过转录等工艺制备的mRNA，通过特定的递送系统导入机体细胞并表达目的蛋白、刺激机体产生特异性免疫应答，从而使机体获得免疫保护的一种核酸疫苗。

mRNA疫苗具有以下特点：（1）能进入细胞，在体内表达 6相应的抗原蛋白；（2）能够刺激机体免疫系统产生体液免疫和/或细胞免疫应答，发挥相应的免疫预防和/或免

疫治疗作用；（3）常用的递送系统同时还具有类似佐剂的部分特性，可增强免疫应答或改变免疫应答类型；（4）mRNA可通过细胞的正常代谢机制降解。

本指导原则主要适用于预防人类感染性疾病的以脂质纳米颗粒（Lipid nanoparticle, LNP）为递送载体的mRNA疫苗，包括非复制和复制型mRNA疫苗。本指导原则在《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》的基础上制订，阐述了对预防用mRNA疫苗非临床研究及评价的要求和特殊考虑。

非临床研究方面包括：（一）受试物。mRNA疫苗关键非临床研究所用受试物应能代表临床拟用样品。需提供mRNA疫苗组成成分及结构的具体信息，包括LNP的组成成分、结构及比例，靶抗原的基因序列和功能，以明确或提示mRNA疫苗的理化性质、作用原理及关键质量属性等信息。（二）药理学。包括体外活性、免疫原性和保护力试验（攻毒试验）。（三）生物分布。需对mRNA疫苗开展生物分布研究。（四）安全性。包括相关动物种属选择、安全药理学、一般毒理学试验、生殖毒性、遗传毒性、制剂安全性和其他方面。（五）特殊考虑。mRNA疫苗存在一些特殊的潜在安全性风险，如引发炎症反应、修饰核苷的毒性反应以及使用新脂质成分等，非临床安全性研究中需考虑这些风险因素。

平台技术（Platform technology）是指用于开发其他应用、流程或产品的一套基础技术。本指导原则中，平台技术主要指使用相同的LNP（即相同的脂质组成、mRNA-脂质比例），且生产工艺未发生影响产品关键质量属性改变的情况。

详细内容见附件5《预防用mRNA疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》。

6.国家药监局综合司公开征求《中华人民共和国医疗器械管理法（草案征求意见稿）》意见

发布机构：国家药品监督管理局

发布日期：2024年08月26日

发布目的：为进一步加强医疗器械监督管理，保障医疗器械安全有效和促进产业高质量发展，更好满足人民群众对高质量医疗器械的需求。

发布内容如下：

中华人民共和国医疗器械管理法（草案征求意见稿）共分十一章节，一百九十条，包括总则、医疗器械标准和分类、医疗器械研制、医疗器械生产、医疗器械经营、医疗器械进出口、医疗器械使用、医疗器械警戒与召回、监督管理、法律责任、附则等内容。

征求意见稿进一步优化和完善医疗器械管理相关制度，譬如：对医疗器械标准管理进行顶层设计，优化医疗器械标准管理体系；设立医疗器械进出口专门章节，优化管理制度，加速医疗器械产业引进来、走出去；借鉴国际经验，提出国家建立医疗器械警戒制度，将监测、识别、评估和控制的范围从医疗器械不良事件扩大到其他与使用医疗器械有关的导致或者可能导致人体伤害的各种有害事件。

在监督管理方面，征求意见稿对建立职业化专业化医疗器械审评员、检查员、检验员、警戒员、稽查员制度，委托生产跨区域监管，医疗器械质量安全风险信息交流，以及实行医疗器械安全信息统一公布制度、医疗器械储备制度等作出规定。同时，征求意见稿完善医疗器械法律责任体系，对应义务规定设立相应处罚，对尽责免罚、从重处罚、尽职尽责等作出规定，对企业实际控制人法律责任、电子商务平台经营者法律责任等予以明确。

详细内容见附件6《中华人民共和国医疗器械管理法（草案征求意见稿）》。

附件1

骨关节炎新药临床研究技术指导原则

(征求意见稿)

2023年8月

目 录

一、背景	1
二、探索性研究需关注的问题	2
(一)骨关节炎的疾病定义和分类	2
(二) 治疗目的	3
(三) 剂量探索	3
(四) 疗效评估体系和评价工具	4
(五) 关注特定不良事件的监测和长期安全性	5
三、确证性研究	5
四、展望	6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、背景

骨关节炎（osteoarthritis,OA）是一种常见于老年人的关节退行性疾病，其特征包括：关节软骨侵蚀，边缘骨增生（如骨赘形成），软骨下硬化，以及滑膜和关节囊的一系列生化和形态学改变。骨关节炎不但可以导致关节疼痛、畸形与功能障碍，还可显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓栓塞、髌部骨折及全因死亡率的风险。据文献报道，目前全球已有超过 3 亿骨关节炎患者，而我国 40 岁以上人群原发性骨关节炎的总体患病率已高达 46.3%。近来也呈现发病年轻化的特点。而且，随着我国人口老龄化程度的不断加剧，骨关节炎的患病率有逐渐上升的趋势。

骨关节炎的治疗目的和原则为减轻疼痛、改善或恢复关节功能、提高患者生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形。骨关节炎的主要症状是关节痛，减轻疼痛是目前治疗的主要目标。骨关节炎关节疼痛的原因很复杂，临床以非甾体抗炎药和激素类药物对症治疗为主。受制于关节解剖部位的特殊性和评价指标的主观性，目前主要以局部给药研究居多，尚无抑制结构损伤等新的治疗药物可供选择。

为践行“以患者为中心”，应对人口老年化的挑战，特制定本指导原则。本指导原则旨在阐明当前对于骨关节炎药物临床研究的科学认识，围绕研发目的进行临床研究设计，加强创新工具的研究和应用以应对关节特殊解剖结构等的

1 挑战，鼓励针对骨关节炎疾病潜在病理生理和结构进展的创
2 新药物开发。仅适用于按化学药品和治疗用生物制品研发的
3 治疗药物，不涉及新兴疗法等。

4 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
5 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原
6 则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还
7 请同时参考药物临床试验质量管理规范（ Good Clinical
8 Practice, GCP ）、人用药品技术要求国际协调理事会
9 （ International Council for Harmonisation of Technical
10 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH ）和其他
11 国内外已发布的相关指导原则。

12 二、探索性研究需关注的问题

13 随着人口老龄化问题的日益突出，骨关节炎相关研究也
14 日趋增多，包括治疗策略、健康干预和发病机制等都有了新
15 进展和新发现，特别是新机制的治疗药物研究越来越多，在
16 创新药的临床研发中仍需关注如下方面的问题：

17 （一）骨关节炎的疾病定义和分类

18 目前，依据其病因或主要致病因素可分为原发性和继发
19 性两大类，但存在共同的软骨生理特征改变。原发性骨关节
20 炎是最常见的类型，没有明确的病因或主要致病因素。继发
21 性骨关节炎尽管有明确的潜在病因，但是当前并不能从病理
22 学上与原发性骨关节炎相区分。由于症状和体征相似，在临

1 床上很难区分原发性和继发性骨关节炎。随着对骨关节炎病
2 理生理过程的不断了解和研究深入，疾病的定义和分类标准
3 可能会随着更新以便更准确地反映疾病的异质性。鼓励研发
4 单位利用新兴技术对海量患者特征信息进行分析，及早进行
5 生物标志物的探索，以便更好地识别目标患者并进行精准治
6 疗药物的研发。

7 (二) 治疗目的

8 从目前已有的药物治疗选择来看，集中在缓解疼痛症状
9 方面，主要有口服和局部给药的非甾体抗炎药，以及关节腔
10 注射给药的激素和玻璃酸钠注射液等。实际上，在延缓疾病
11 进展和改善关节功能方面存在显著的未被满足的临床需求。
12 鼓励研发单位基于未被满足的临床需求进行创新药物的开
13 发，加强对骨关节炎致病机制和病理生理的研究，以实现在
14 改善患者疾病症状的同时延缓疾病进展，为骨关节炎患者提
15 供更好的治疗选择。

16 (三) 剂量探索

17 骨关节炎药物需要长期使用，如何在维持药物有效暴露
18 的同时兼顾安全性一直是骨关节炎等慢性疾病药物临床研
19 发中的重要内容。在既往临床研究中，一般只能通过全身的
20 剂量暴露效应关系来推测关节局部的血药浓度，并据此进行
21 剂量选择。实际上，理想的骨关节炎治疗药物给药方案是患
22 病局部暴露量高，全身暴露水平相对低。目前处于临床早期

1 阶段的在研药物，很多通过创新技术提高药物的靶向性来实现
2 现局部暴露量的提升，因此进行充分的剂量探索非常必要，
3 比如通过检测靶向结合率等来反映暴露水平等，研发单位在
4 早期探索性研究中应予以重视，以便能够精准地选择给药方
5 案，提供更好的治疗选择。

6 (四) 疗效评估体系和评价工具

7 需要根据治疗目的选择可靠的终点来评估治疗药物对
8 疾病的影响。

9 症状改善药物的主要目的是目标关节的疼痛，疗效评价
10 指标主要使用各种量表工具采集患者主观报告结果，往往存
11 在患者变异大，暴露效应关系不清晰，研究结果重现性差等
12 现实问题，一定程度上影响了新药的研发进程，亟需探索开
13 发新的疗效评价体系和评价工具。

14 结构损伤的评估可使用 X 光片测量关节间隙变窄等，尚
15 没有建立结构损伤与患者主观感受的相关性，比如疼痛等。
16 尚不清楚结构终点变化幅度如何转化为对患者的临床获益。
17 在目前的临床研究中较少以延缓疾病进展作为关键终点指
18 标，常常用作次要指标或者探索性终点。

19 对于以减少关节置换事件为目的的创新治疗药物，应当
20 以终点事件作为主要疗效评价指标。临床试验中关节置换手
21 术指征的规定应明确且能保证患者获益风险最大化。

22 由于骨关节炎临床症状主要表现为手、膝和髋等关节，

1 解剖部位特殊与其他器官不同，现有技术很难准确建立用药
2 的暴露效应关系，且疗效评估以主观指标为主，个体差异大，
3 迫切需要寻找替代指标，建议选择使用生物标志物或者先进
4 的影像学技术比如 MRI 来评估软骨和其他关节结构的变化，
5 尝试确立暴露效应关系，指导新药临床试验给药方案的选择，
6 以期提高临床研发效率。

7 (五) 关注特定不良事件的监测和长期安全性

8 因为骨关节炎患者以老年人为主，通常女性居多，常常
9 因为合并其他疾病需要长期用药。因此在骨关节炎新药临床
10 研发中应根据产品特点进行相应的药物相互作用研究。关注
11 肝功能不全、肾功能不全患者的安全性和合适剂量。特别需
12 要关注长期用药的心血管安全性，长期安全性数据往往是必
13 须的并能够满足 ICH E1 的有关要求。

14 三、确证性研究

15 骨关节炎药物的确证性研究遵循创新药临床研究的一般
16 原则和要求。针对骨关节炎的特殊性和研发现状，需要注意
17 如下方面：

18 首先，需坚持以终为始，紧紧围绕未被满足的临床需求
19 和骨关节炎慢性疾病的特点，选定合适的目标人群。并通过
20 临床试验确认治疗药物在选定的适应症患者中具有确定的
21 获益风险比。

22 其次，目前的骨关节炎临床试验中主要以膝骨关节炎作

1 为评估关节。但是对于骨关节炎患者来说，手关节炎、膝关
2 节炎以髌关节炎对于患者生活质量和社会功能的影响有较
3 大不同，鼓励研发单位根据创新药物的特点以及评价指标等
4 选择合适的评估部位。必要时应与药审中心沟通交流。

5 患者报告结局量表工具的应用需要关注适用性。除临床
6 上常用且经过验证的量表外，新引进或者新开发的量表工具
7 应当经过早期探索研究充分验证和评估后才可用于关键性
8 临床试验。为提高结果指标的可读性和便于分析比较，次要
9 终点指标的量表工具也应经过必要的验证。

10 再者，骨关节炎新药临床研究不接受非劣效设计作为关
11 键性临床试验，特别是以改善症状为目的的药物。由于评价
12 指标的局限性，非劣效设计给客观疗效评价带来的挑战往往
13 无法基于临床试验数据作出合理解释。全新作用机制的治疗
14 药物原则上应开展两项独立的随机对照研究，并采用优效性
15 设计。

16 鼓励采用量表以外的客观性主要终点指标。研发单位可
17 就终点指标的建立和验证等问题与药审中心进行沟通。除此
18 之外，为系统评估研究药物的临床价值，鼓励研发单位将更
19 多的创新评价方法和评价工具运用于骨关节炎新药的临床
20 研发并作为终点指标，以便充分评估新药的临床价值。

21 四、展望

22 随着社会经济的飞速发展，医药领域重大技术突破越来越

1 越多，人们的健康需求也发生了显著的改变，骨关节炎因其
2 发病率高，现有治疗药物选择有限，疾病进展后往往需要关
3 节置换或者显著影响患者社会功能，越来越受到各方关注。
4 在骨关节炎新药临床研发中，需要继续秉承以患者为中心，
5 聚焦未被满足的临床需求，运用创新工具着力破解研发难题，
6 比如目标人群的精准识别，暴露效应关系的准确描述，疗效
7 的客观评估以及获益风险的综合评价等。鼓励拟开发或正在
8 开发骨关节炎创新治疗药物的研发单位与药审中心积极沟
9 通交流。

10

11 五、参考文献

12 [1] Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel. 凯利
13 风湿病学[M].北京大学医学出版社，2019.

14 [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.中国骨关节炎疼痛
15 管理临床实践指南(2020年版)[J].中华骨科杂志，
16 2020,40(8):8.DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20200403-00215.

17 [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科
18 医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘
19 雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂
20 志，2021，41(18):24.DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20210624-
21 00424.

22 [4]FDA. Osteoarthritis: Structural Endpoints for the Develop

1 -ment of Drugs (AUGUST 2018) . <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/osteoarthritis-structural-endpoints-development-drugs>.

2
3

4 [5]Reginster J Y , Reiter-Niesert S ,O. Bruyère,et al.Recom
5 mendations for an update of the 2010 European regulatory
6 guideline on clinical investigation of medicinal products use
7 d in the treatment of osteoarthritis and reflections about rel
8 ated clinically relevant outcomes: expertconsensus statement
9 [J].Osteoarthritis and Cartilage, 2015, 23(12):2086-2093.DO
10 I:10.1016/j.joca.2015.07.001.

附件2

猴痘预防用疫苗非临床有效性研究技术指导原则
（征求意见稿）

药品审评中心

2024年8月

目录

一、前言	3
二、受试物	3
三、药效学研究	4
(一) 免疫原性	4
(二) 动物保护力	5
1. 动物种属选择	5
2. 试验设计	5
3. 评价指标	6
四、参考文献	6

1 一、前言

2 猴痘预防用疫苗（简称猴痘疫苗）是预防和控制猴痘
3 病毒感染所致疾病的疫苗。为了积极应对可能发生的猴痘
4 疫情，加快相关疫苗的研发，结合疫苗研发中出现的新问
5 题、疫苗研发工作的新需要，特制定本指导原则。

6 本指导原则适用于猴痘疫苗，旨在为猴痘疫苗的非临
7 床有效性评价提供一般性技术指导和参考。

8 本指导原则将随着对猴痘病毒生物学特性和猴痘病理
9 病程认知程度的深入、模型建立的进展、相关研究数据的
10 积累和疫情形势的变化，不断进行完善和适时更新。

11 二、受试物

12 非临床研究用受试物应能代表临床试验拟用样品。

13 原则上应在基本生产工艺流程、主要工艺参数及制剂
14 处方初步确定后进行药效学研究，在非临床研究和临床试
15 验期间对可能影响疫苗质量属性的关键工艺应尽量不做变
16 更。应明确非临床研究受试物与临床拟用样品是否具有药
17 学差异（如，规模、生产工艺参数、制剂处方等），必要时
18 提供相应的考察指标证明样品的质量可比性。

19 若非临床研究样品与临床样品存在差异，应进行必要
20 的桥接研究，以评估药学改变对受试物有效性和安全性的
21 影响。

22 三、药效学研究

23 开展临床试验前，需提供疫苗免疫原性、体内保护力
24 等药效学研究数据。

25 （一）免疫原性

26 应建立适当的试验方法评价疫苗的免疫原性。

27 临床前动物免疫原性试验不仅可以为疫苗进入临床试
28 验提供支持，而且可以为安全性评价的试验方案设计（如
29 实验动物选择、免疫途径、免疫剂量、免疫程序等）和临
30 床试验方案的制订提供参考和依据^[1]。

31 1. 试验设计

32 应根据疫苗类别及作用机理，开展免疫原性研究。建
33 议在多种动物种属中评价疫苗的免疫原性，在相关动物种
34 属中探索不同免疫剂量、免疫途径、免疫程序与免疫应答
35 水平及持续时间的关系，并根据试验结果优化免疫程序，
36 确定最低有效剂量。

37 对于含佐剂疫苗，需对添加佐剂的必要性及佐剂种类
38 和剂量的合理性进行探索。

39 2. 评价指标

40 免疫原性试验考察疫苗在动物体内引起的与人体相关
41 的免疫应答。体液免疫主要测定动物血清结合抗体和中和
42 抗体效价，对于可同时诱导其他免疫应答（细胞免疫、黏
43 膜免疫等）的疫苗，还需对疫苗诱导相应反应的类型和/或

44 程度进行研究。必要时，疫苗在临床前还应进行其它与免
45 疫应答有关的研究。

46 (二) 动物保护力

47 应采用猴痘病毒攻击试验评价疫苗的保护效果，建立
48 免疫剂量与生物效价的关系。

49 1. 动物种属选择

50 据报道，非人灵长类、草原犬鼠、松鼠、冈比亚袋鼠、
51 睡鼠等动物均可感染猴痘病毒。应采用相关动物评价疫苗
52 的保护力，病毒感染动物模型的临床病理特征及进展程度
53 应与人相似。应探讨动物模型合理的攻毒时间、攻毒途径、
54 攻毒剂量、攻毒后观察时间和观察指标。

55 2. 试验设计

56 应采用可进行统计学分析的动物数量开展试验。应根
57 据疫苗自身特点和免疫原性试验结果，选择最佳免疫途径
58 及免疫程序进行免疫，免疫途径应与临床免疫途径一致，
59 所用免疫程序应能支持拟定临床试验方案的有效性。应根
60 据疫苗免疫应答特征选择最佳攻毒时间，并采用当下流行
61 的猴痘病毒临床分离株进行攻毒。攻毒后应观察足够长时
62 间，最好能涵盖病毒载量达峰和/或疫苗最佳免疫应答时间，
63 根据以往案例，一般为模型对照组动物平均死亡时间的 3~6
64 倍。

65 3.评价指标

66 应根据所选动物模型特征，确定合适的评价指标。评
67 价指标应至少包括死亡率、临床表现（体温、出痘等）、病
68 毒载量（全血和主要感染脏器）及组织病理学检查，以死
69 亡率和关键脏器病毒载量下降，以及临床表现、组织病理
70 学损伤改善作为有效性评价的基本要求。根据不同实验室
71 的条件和动物模型特征可进行其他指标检测。试验中应伴
72 随免疫原性检测。

73 四、参考文献

74 [1] CDE.《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般
75 原则》.2007.

76 [2]CDE.《新型冠状病毒预防用疫苗非临床有效性研究与评
77 价技术要点（试行）》.2020.

78 [3]CDE.《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》.2019.

附件3

**抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）
（征求意见稿）**

2024年3月

目 录

一、概述.....	3
二、人体药理学和探索性临床试验.....	4
三、确证性临床试验.....	5
(一) 试验目的.....	5
(二) 试验设计.....	5
(三) 试验人群.....	6
(四) 给药方案.....	7
(五) 有效性终点.....	7
(六) 治疗周期和随访周期.....	9
(七) 安全性评价.....	10
四、参考文献.....	11

抗猴痘病毒药物临床试验技术指导原则（试行）

一、概述

2022年5月在非流行区发现的猴痘疫情，已波及全球117个国家和地区。猴痘是一种由猴痘病毒（Monkeypox virus, MPXV）感染所致的人兽共患病，临床主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大。MPXV是对人类致病的4种正痘病毒之一，另外3种是天花病毒，痘苗病毒和牛痘病毒。

宿主动物、感染动物、猴痘病人是主要传染源。病毒经黏膜和破损皮肤侵入人体。人与人之间主要通过密切接触传播，亦可在长时间近距离接触时通过飞沫传播，接触病毒污染的物品也有可能感染。疾病潜伏期多为6-13天。发病早期出现发热、寒战、头痛、嗜睡、乏力等前驱症状。高达90%患者出现明显的浅表淋巴结肿大。发病后1-3天出现皮疹。病程约2-4周。猴痘为自限性疾病，大部分预后良好。严重病例常见于年幼儿童、免疫功能低下人群。目前国内临床缺乏确证有效的治疗药物，治疗主要包括对症支持治疗和继发性细菌感染的治疗。

对于猴痘抗病毒治疗尚存在较大的未被满足的临床需求，也有新药处于临床研发阶段。在新发生猴痘疫情以及未来疫情不确定的情况下，如何结合疾病特点和临床诊疗实践进行临床试验设计，以期在有限的临床资源中，高效的获得临床试验数据，成为重要的问题。

为推动猴痘新药的药物研发，指导临床试验设计，制定本指导原则。本指导原则适用于抗猴痘病毒药物，包括化学药品和治疗用生物制品。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、人体药理学研究和探索性临床试验

开展临床试验前，应进行药理学和非临床一般药理学、药效学、药代动力学和安全性研究，获得的研究数据经评估能够支持进入临床研究。

在药物开发早期须开展安全性及耐受性研究、药代动力学（PK）研究，并适时进行外在因素（例如，食物效应研究、药物-药物相互作用研究）和内在因素（例如，肾功能不全和肝功能不全受试者的 PK 研究）的影响研究等，对试验数据进行药物剂量-暴露关系分析，为后续临床试验提供信息，包括为后期临床试验给药方案的制定提供依据，以及在后续临床试验中能够正确选择进食条件、明确合并用药注意事项，并酌情考虑纳入肾功能和肝功能不全的患者。

目前的数据表明，部分猴痘患者合并人类免疫缺陷病毒（HIV）感染，该部分患者通常需要联合用药，如核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂等。因此，在开展关键临床试验前应考虑进行相关的药物-药物相互作用研究。

早期药效学试验，建议根据新药目标人群定位，选择合适的患者。目前，尚无确认的能够较好预测猴痘治疗药物临床疗效的暴露参数或药效学应答参数。可考虑将病毒学指标作为药效学终点，评估药物抗病毒活性，探索病毒学指标和临床结局间的相关性。但猴痘患者病毒学自然变化尚不清晰，同一痘不同时期或不同痘病毒载量不同，进行病毒学定量评估存在一定难度，应慎重选择病毒学评估方法，同时关注患者的临床结局。

对于早期临床试验的一般要求和未尽事宜请参考 ICH 及国家药监局发布的其他相关指导原则和技术文件。

三、确证性临床试验

（一）试验目的

确证性临床试验的目的在于，评价新药用于猴痘治疗的有效性和安全性。评估新药的临床获益-风险，为获得上市许可提供充分的证据。

（二）试验设计

在尚无确证安全有效的药物用于抗猴痘病毒治疗的情况下，建议采用随机、双盲、基础治疗加载的安慰剂对照设

计。如出现确证有效的药物上市作为标准治疗，且拟开发试验药物与标准治疗作用机制相似（如标准治疗与试验药物均为直接抗病毒药物），可以考虑以其作为阳性对照药，进行阳性对照的优效或非劣效设计。

结合疾病情况，可以采用灵活的试验设计，例如适应性设计等，应事先与审评机构进行沟通。

由于疫情流行的特点，一些新药采取境外临床试验或国际多中心临床试验的方式开展确证性临床试验，应关注不同国家和地区的差异，例如受试者选择标准、背景治疗等，并关注临床试验的实施质量和管理措施。该类试验应与监管机构达成共识。

在估算样本量时，应阐述有效性研究假设，提供样本量估算参数及其依据，以确保估算的样本量在评价有效性时能够提供足够的检验效能。在估算样本量时同时也应符合安全性评价的要求。

（三）试验人群

试验人群应符合临床目标治疗人群，可根据国内外最新临床诊疗指南或共识明确诊断，进一步规定明确的入选、排除标准。

试验人群选择有相应临床症状同时实验室猴痘病毒核酸检测阳性的患者。如：实验室确诊（PCR）的猴痘患者，至少有一个活动、未结痂的病变。

建议适当纳入具有并发症高风险的人群，例如免疫功能低下人群。目前猴痘患者部分合并 HIV 感染，建议关注受试者 HIV 感染情况，考虑纳入一定比例的 HIV 感染者。严重病例也常见于儿童患者，鼓励申办方在临床开发过程中早期与审评机构讨论儿童药物研发，包括成人数据外推的可能性、儿童受试者的药代动力学研究、儿童安全性评估等。具体研究方法可参考 ICH 及其他相关指导原则和技术文件。

（四）给药方案

试验药物给药周期、给药剂量的确定应根据疾病特点、前期研究数据（药代动力学、药效学数据）等，必要时与监管机构进行沟通。

试验组为标准治疗添加试验药物，对照组为标准治疗添加安慰剂。研究者可根据诊疗方案决定具体的标准治疗，可以为当地医疗实践中的标准治疗或个体最优的综合治疗。在多中心研究中应关注标准治疗可能存在的差异。

（五）有效性终点

目前猴痘治疗新药临床试验尚无公认的主要疗效指标，申办方应在研发过程中与监管机构进行密切的沟通。药物临床试验的主要疗效指标应有临床意义，可直接衡量患者的生存、功能或感觉方面的临床获益。建议根据疾病的流行病学特征，选择适宜的主要疗效指标。

首先推荐在适当时间点死亡或疾病进展的受试者比例

作为主要疗效指标。在疫情流行中死亡或转重症率整体较低的情况下，可考虑在历史数据显示死亡率或转重症率较高的地区或存在疾病进展高危因素的特定人群中开展研究。应在方案中明确规定受试者疾病进展的标准。

主要疗效指标也可选择在适当时间点所有病变（包括皮肤和黏膜）消退的时间。病变消退的时间，试验组相比于安慰剂组的变化应具有临床意义。方案中应事先明确病变消退的定义。同时，应对评估时间进行明确规定。

应对研究者在病变临床评价方面进行培训，减少研究者间评价的变异性。可根据从症状出现到随机化的时间以及基线严重程度分层，对主要疗效指标进行分析。

如使用其他主要疗效指标，建议提前与药审中心进行沟通。

需要设定多个次要疗效指标以支持疗效。次要疗效指标包括：

（1）在适当时间点全因死亡率（使用病变消退时间作为主要疗效指标时）；

（2）在适当时间点疾病进展的受试者比例（使用病变消退时间作为主要疗效指标时）；

（3）在适当时间点所有病变（包括皮肤和黏膜）消退的时间（使用死亡率或疾病进展发生率作为主要疗效指标时）。

预防用猴痘病毒疫苗临床试验技术指导原则 (征求意见稿)

一、前言

猴痘 (Monkeypox, Mpox) 是由猴痘病毒感染所致的人兽共患病毒性疾病, 临床上主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大等。猴痘病毒属于痘病毒科正痘病毒属, 是目前已知对人类致病的四种正痘病毒属病毒之一。猴痘病毒主要有两个分支, 分别是分支 I (曾称中非分支或刚果盆地分支) 和分支 II (曾称西非分支), 其中刚果盆地分支引起疾病严重程度较重。猴痘病毒主要经黏膜和破损皮肤侵入人体, 主要通过直接接触病例的病变皮肤或黏膜传播, 亦可通过接触被病毒污染的物品、长时间近距离吸入病例呼吸道飞沫传播, 接触感染动物的呼吸道分泌物、病变渗出物、血液及其它体液, 或被感染动物咬伤、抓伤感染传播。

预防用猴痘疫苗 (简称猴痘疫苗) 可用于预防和控制猴痘病毒感染所致疾病。2022年5月, 全球多国暴发猴痘疫情, 我国亦有病例报告。为了积极应对猴痘可能的疫情, 加快相关疫苗的研发, 特制定本技术指导原则, 供研发与评价参考。

本指导原则是根据预防用疫苗相关临床研究技术指导原则, 同时结合境内外猴痘疫苗的研究数据和研发现状, 基于现有科学认知水平形成的共识, 用于指导猴痘疫苗的临床研发和评价。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善和适时更新。

二、总体研究思路

（一）疫苗毒株的选择

若基于猴痘病毒开发的猴痘疫苗，疫苗毒株选择时应综合考虑不同分支的致病性、传播能力、分支间的交叉中和反应以及病毒的演化趋势等。

除猴痘病毒外，正痘病毒属还包括天花病毒、痘苗病毒和牛痘病毒，这些病毒在体外实验和动物试验中都显示出对于猴痘病毒存在较强的血清交叉反应。因此，若基于上述非猴痘病毒开发猴痘疫苗，需提交针对猴痘病毒的交叉中和反应、动物攻毒试验结果等支持性数据。

（二）非临床研究的作用

由于境内猴痘疫苗研发经验有限，且猴痘传播方式、高风险人群等存在特殊性，故除借鉴其它疫苗（如天花疫苗）的研发和应用经验外，猴痘疫苗还应充分利用候选疫苗非临床研究结果，如动物攻毒保护性（非人灵长类动物）研究、免疫原性及安全性研究结果，为该疫苗早期临床试验的免疫途径、免疫程序 and 安全性评价等提供依据和参考。

（三）临床试验的目标人群

全人群对猴痘病毒普遍易感，但目前境内多数猴痘病例

发生在高风险人群，如存在暴露风险的卫生工作者、男男性行为者、有多个性伴侣者、性工作者等。鉴于高风险人群可能受 HIV 合并感染等因素影响，与全人群免疫状态可能存在差异，故除在全人群健康受试者中开展临床试验外，还应在高风险人群中开展临床试验。当猴痘病毒发生变异或传播方式发生变化时，可能会导致猴痘的高风险人群出现变化，应予以关注并选择合适的受试人群。

（四）天花疫苗接种史的影响

已有非临床和临床研究结果显示，既往接种过天花疫苗对猴痘病毒存在一定程度的交叉保护作用，故应考虑不同年龄或地区人群中是否有天花疫苗接种史对猴痘疫苗临床试验设计和评价的影响。

三、临床试验设计与评价

（一）I、II 期临床试验

1. 受试人群

在疫苗安全性未知的情况下，候选疫苗的首次人体试验（FIH）建议首选健康成年人。在获得健康人群初步安全性结果后，可按照男男性行为者、合并 HIV 感染者、AIDS 患者等顺序逐步开展临床试验。不同受试人群之间，可考虑通过设立“哨兵”受试者和保持剂量组间隔等方式确保受试者的安全。

早期临床试验应建立明确的受试者入选/排除标准。除常

规疫苗入排标准外，还应考虑既往天花疫苗接种史的影响。已有的临床研究结果显示，既往天花疫苗接种史对抗猴痘病毒中和抗体具有一定的影响；故早期临床试验受试者应根据既往天花疫苗接种史进行分层入组。入组时，除收集天花疫苗接种时间、类型等，建议对有天花疫苗接种史受试者基线抗猴痘病毒抗体水平进行检测。

考虑到高风险人群的免疫功能可能有别于健康人群，故当入组高风险人群时，还应关注受试者基线状态，如血浆 HIV 载量、结核杆菌感染情况、CD4+淋巴细胞计数以及 CD4+/CD8+淋巴细胞比例指标等。

2. 免疫剂量、程序和途径

早期临床试验应对候选疫苗免疫剂量进行探索，起始剂量可参考非临床研究数据和同类制品临床试验进行设计。I 期临床试验中应按照由低剂量到高剂量的顺序开展，各剂量组之间安全性观察间隔应基于不同类型疫苗特点设立，但不应少于 7 天。II 期临床试验应在目标人群中对免疫剂量和程序进行探索。此外，在非临床研究重复给药毒性试验支持的情况下，鼓励尽早对免疫剂次进行探索。鉴于合并 HIV 感染/AIDS 患者等受试人群免疫力一般较健康人群低下，必要时，对该人群的免疫剂量和程序进行单独探索。

当前用于猴痘防控的疫苗接种途径和方式较为多样，如多叉针划痕接种、皮内接种、皮下接种等。建议根据候选疫

苗特点以及非临床研究结果，在早期临床试验阶段探索最佳接种途径。

3. 对照疫苗

为了充分评价候选疫苗的安全性和免疫原性，在符合伦理要求的情况下，可选择设置安慰剂对照、阳性对照等。

对于 FIH，建议在剂量递增试验中设立组内安慰剂对照，评价候选疫苗的安全性、免疫原性。

II 期临床试验中，在阳性对照疫苗可及情况下，应优先选择获批用于猴痘防控的疫苗；以评价候选疫苗的相对免疫原性和安全性。

4. 安全性评价

应根据候选疫苗自身特点、非临床研究安全性结果风险提示、同类制品临床试验和/或上市后监测的安全性风险等，确定候选疫苗早期临床试验的征集性不良事件观察指标。除常规观察内容外，还应关注：（1）高风险人群，如合并 HIV 感染者及 AIDS 患者等接种疫苗后可能会出现严重不良反应，故应加强安全性监测并及时采取风险控制措施；（2）对于减毒活疫苗（包括复制缺陷型）还应特别关注猴痘病毒在人体出现病毒复制和可能的毒力返祖等情况，并制定合理的风险控制措施。必要时还需开展排毒研究，并合理设计监测频次；（3）对于具有病毒复制能力的疫苗，需关注疫苗接种过程对接种医务人员的安全防护。

5. 免疫原性评价

建议早期临床试验尽可能确立合理的免疫原性评价指标，包括体液免疫和细胞免疫指标，以支持选择最佳的免疫剂量和程序。若选择已获批的猴痘疫苗作为阳性对照疫苗，应选择针对猴痘病毒的特异性免疫原性评价指标，并与对照疫苗进行非劣效检验。若选择已上市的天花疫苗作为对照疫苗，亦应选择针对猴痘病毒的特异性免疫原性评价指标，并与对照疫苗进行优效性检验。同时，根据阳性对照疫苗既往临床研究数据，设置合理的非劣效和优效性界值。

免疫原性终点应根据不同类型疫苗特点予以确定。建议动态监测疫苗免疫后的抗体水平变化，确定免疫应答达到峰值的时间点。同时，建议在早期临床试验设计时一并考虑对免疫持久性进行探索。

（二）III期临床试验

1. 基本设计

基于目前猴痘的流行特征，保护效力临床试验可选择在境内外有疫情的地区，入组高风险受试者，同时，还应兼顾上述人群的密切接触者。受试人群需考虑对天花疫苗接种史、猴痘病毒感染史、合并 HIV 感染、AIDS 患病、结核感染、血清抗体水平（抗天花病毒、抗猴痘病毒）等基线情况进行收集，用于后续有效性评估分层分析。

保护效力试验一般采用随机、安慰剂对照、事件驱动设

计，以预防猴痘作为主要终点，当收集到预计的主要终点病例数时进行保护效力分析。样本量的估算应至少确保对主要终点评价具有足够的检验效能。

若采用“环形接种(Ring-vaccination)”设计，即猴痘病例接触者随机分配至立即接种组(试验组)和延迟接种组(对照组)，则需考虑多剂次接种可能会有突破病例影响疫苗效力的评价。

鉴于猴痘疫情不断发生变化，鼓励开展确证性临床试验前与药审中心进行沟通。

2. 有效性评价

2.1 有效性评价的终点指标

基于候选疫苗的特点和临床试验的目的，可以选择预防猴痘病毒感染、猴痘病例、猴痘重症病例、死亡作为评价保护效力的指标，建议将预防猴痘作为主要终点指标，其他指标纳入次要指标。

2.2 猴痘病例的诊断

开展临床试验时，应参考境内猴痘相关诊疗指南和境外(WHO、FDA)相关技术指南等，制定可行的诊断标准。

基于目前对猴痘的认识，病例的诊断除考虑典型临床表现、流行病史外，还应纳入病原学实验室检查(如核酸检测、病毒培养)。此外，猴痘可能与其他感染和疾病具有类似的症状，故应开展与水痘、带状疱疹、单纯疱疹、麻疹、登革热

等其他发热出疹性疾病的鉴别诊断。

临床试验方案需合理制定疑似病例定义、终点病例定义、病例监测流程、不同样本采集处理和检测的标准操作程序等。建议设立终点判定委员会（EAC），统一进行主要指标的独立评价和判断。如涉及多中心临床试验，推荐设立中心实验室，对各中心判定的终点病例按照统一方法进行复核和确认，确保各中心病例定义的一致性。

相关定义：

疑似病例：（1）在体征或症状出现前 21 天内与猴痘疑似或确诊病例有过接触，并出现以下任何症状：急性发热（ $> 37.3^{\circ}\text{C}$ ）、头痛、肌痛（肌肉疼痛/身体疼痛）、背痛、极度虚弱或疲劳；或（2）出现不明原因的急性皮疹、黏膜病变或淋巴结肿大。

终点病例：疑似病例且猴痘病毒核酸检测阳性或培养分离出猴痘病毒。核酸检测推荐使用实时或常规聚合酶链反应（PCR）。核酸检测样本首选采集损伤皮肤表面和/或渗出液的拭子、损伤皮肤结痂样本用于猴痘病毒核酸检测；当无损伤皮肤或黏膜时，可采集其他样本（如咽拭子）。

2.3 保护效力评价标准

为确保上市猴痘疫苗能产生预期的效果，参考已上市猴痘疫苗保护效力/效果结果，当以安慰剂为对照时，保护效力点估计值应至少为 50%，95%置信区间下限不低于 30%。

3. 安全性的特殊考虑

确证性临床试验的要求基本同早期临床试验，仍应注意保持安全性主动监测的频次。此外，对于具有复制能力的疫苗关注环境监测，关注疫苗接种过程、疑似病例样本采集和检测过程对接种医务人员和实验人员的安全防护。

(三) 上市后研究

基于猴痘疫苗适用人群的特殊性，临床试验受试者样本量有限，故上市后研究非常重要。首先，候选疫苗临床试验的安全性评价具有一定的局限性，因此需在上市后开展更大规模人群接种后的安全性数据收集。其次，疫苗的保护效果对于评价疫苗的有效性亦至关重要，可参照目前已上市疫苗真实世界研究设计，开展如病例对照研究、观察性队列研究等。最后，由于目前关于猴痘疫苗暴露前、暴露后接种临床应用数据有限，鼓励申请人在上市后开展相关研究。

四、与监管机构的沟通

由于猴痘疫苗在接种对象，临床研究设计、实施和评价的特殊性，鼓励申请人与监管机构就方案设计、评价以及注册上市等关键问题进行及时沟通。

参考文献

- 1.WHO , Diagnostic testing for the monkeypox virus (MPXV), Interim guidance, 9 November 2023;

2.猴痘诊疗指南(2022年版),中华人民共和国国家卫生健康委员会,2022年;

3. WHO, Surveillance, case investigation and contact tracing for mpox (monkeypox), Interim guidance, 22 December 2022;

4. Vaccines to prevent Mpox, January 2023, DOI:10.1016/B978-0-323-79058-1.00210-3, In book: Plotkin's Vaccines (pp.e1-e9);

5.新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则(试行),国家药品监督管理局药品审评中心,2020年;

6.疫苗临床试验技术指导原则,国家药品监督管理局药品审评中心,2004年;

7.猴痘防控方案(2023版),国家疾控局,国家卫生健康委,2023年。

预防用 mRNA 疫苗非临床研究
技术指导原则
(征求意见稿)

药品审评中心

2024年8月

目 录

一、前言	1
二、一般原则	1
三、非临床研究	2
(一) 受试物	2
(二) 药理学	2
(三) 生物分布	4
(四) 安全性	4
(五) 特殊考虑	8
四、平台技术加速研发的考虑	10
五、参考文献	11

1 一、前言

2 mRNA 疫苗是将外源目的基因序列经过转录等工艺制备
3 的 mRNA, 通过特定的递送系统导入机体细胞并表达目的蛋白、
4 刺激机体产生特异性免疫应答, 从而使机体获得免疫保护的
5 一种核酸疫苗。

6 mRNA 疫苗具有以下特点: (1) 能进入细胞, 在体内表达
7 相应的抗原蛋白; (2) 能够刺激机体免疫系统产生体液免疫
8 和/或细胞免疫应答, 发挥相应的免疫预防和/或免疫治疗作
9 用; (3) 常用的递送系统同时还具有类似佐剂的部分特性,
10 可增强免疫应答或改变免疫应答类型; (4) mRNA 可通过细胞
11 的正常代谢机制降解。

12 本指导原则主要适用于预防人类感染性疾病的以脂质
13 纳米颗粒 (Lipid nanoparticle, LNP) 为递送载体的 mRNA
14 疫苗, 包括非复制和复制型 mRNA 疫苗。

15 二、一般原则

16 本指导原则旨在为预防用 mRNA 疫苗的非临床研究提供
17 指导, 以获取科学规范的试验数据, 用于支持临床试验和上
18 市申请。本指导原则在《预防用生物制品临床前安全性评价
19 技术审评一般原则》的基础上制订, 阐述了对预防用 mRNA 疫
20 苗非临床研究与评价的要求和特殊考虑。

21 本指导原则基于对此类疫苗现有的科学认知水平起草,
22 相关内容将随着 mRNA 疫苗研究的不断深入予以更新。参考

23 本指导原则时，应遵循具体问题具体分析的策略，开展科学
24 合理的非临床研究。

25 一般情况下，非临床安全性研究应遵循《药物非临床研
26 究质量管理规范》。

27 **三、非临床研究**

28 **（一）受试物**

29 mRNA 疫苗关键非临床研究所用受试物应能代表临床拟
30 用样品。需提供 mRNA 疫苗组成成分及结构的具体信息，包括
31 LNP 的组成成分、结构及比例，靶抗原的基因序列和功能，
32 以明确或提示 mRNA 疫苗的理化性质、作用原理及关键质量
33 属性等信息。

34 **（二）药理学**

35 **1、体外活性**

36 体外活性检测可采用体外转染哺乳动物细胞或无细胞
37 翻译系统（Cell-free translation），检测靶抗原表达，以
38 表明 mRNA 疫苗在体外能够表达目的蛋白。

39 **2、免疫原性**

40 应首先在不同动物体内检测特异性的体液和细胞免疫
41 应答，以验证 mRNA 疫苗的免疫原性。建议探索不同免疫途
42 径、免疫程序、免疫剂量下的免疫应答水平、特性及持久性。
43 表征免疫细胞表型和/或细胞因子等可能有助于研究免疫应

44 答的类型、持续时间、记忆反应及潜在的不良影响。

45 外源 RNA 本身可诱导机体固有免疫反应（如诱导 I 型干
46 扰素），可能会降低靶抗原的翻译水平，从而影响后续加强免
47 疫的方案或时间，应加以关注。

48 免疫原性研究可以为后续毒理试验设计（包括相关动物
49 种属选择、给药方案设计等）和临床试验方案的制订提供参
50 考和依据。

51 3、保护力试验（攻毒试验）

52 对于预防用 mRNA 疫苗，如有合适的感染疾病动物模型，
53 一般应在动物体内进行保护力试验，以验证疫苗的保护作用。
54 理想情况下，动物模型应对病原体产生类似于人体的免疫应
55 答并具有相似的病理学特征。如果野生型动物对病原体不敏
56 感，经评估可使用替代病原体或基因修饰动物模型，如 hACE2
57 转基因小鼠（表达 SARS-CoV2 病毒受体）可用于新冠疫苗的
58 保护力试验。

59 试验设计应根据疫苗自身特点和免疫原性试验结果，选
60 择最佳免疫途径及免疫程序，免疫途径应与临床免疫途径一
61 致，免疫程序应能支持拟定的临床试验方案，并根据免疫应
62 答特征选择最佳攻毒时间。根据病原体及疾病动物模型特点
63 确定合适的评价指标，如死亡率、临床表现（体温、体重等）、
64 病毒载量（全血、主要感染组织或脏器）及组织病理学指标
65 等。保护力试验中建议伴随免疫原性检测，以提示免疫应答

66 与保护力的相关性。

67 (三) 生物分布

68 需对 mRNA 疫苗开展生物分布研究。mRNA 疫苗可能通过
69 血液或淋巴系统分布至全身，生物分布研究有助于探索 mRNA
70 和 LNP（或脂质成分）在注射部位及全身组织器官的分布，
71 以及在这些组织中的存续时间，同时可为药理作用和毒理学
72 发现提供一定的信息。

73 (四) 安全性

74 1、相关动物种属选择

75 对于疫苗非临床安全性评价理想的动物种属应满足：（1）
76 对疫苗所预防的病原体或毒素敏感；（2）免疫系统与人体相
77 近；（3）接种后产生与人体相同或相近的免疫应答。但在实
78 际情况中，选择易受病原体感染或完全反映人体感染过程的
79 动物种属可能较为困难。因此在研发中可根据 mRNA 疫苗特
80 性，选择对疫苗具有免疫应答并对 mRNA 效应敏感的动物种
81 属开展试验。

82 2、安全药理学

83 通常情况下，预防用 mRNA 疫苗在进入临床试验之前无
84 需开展单独的体内安全药理学试验。如果有研究数据表明此
85 类疫苗可能影响除免疫功能以外的其他生理功能（如中枢神
86 经系统、呼吸系统、心血管系统、肾功能或体温等），应将安

87 全药理学试验纳入毒性评估，可单独开展或结合在重复给药
88 毒性试验中开展。

89 3、一般毒理学试验

90 单次给药毒性试验可提供初步的安全性及耐受性数据，
91 并为评估疫苗的急性毒性反应提供信息，考察指标一般包括
92 死亡率、临床症状、体重及摄食量、临床病理学等。如果重
93 复给药毒性试验能够充分获得 mRNA 疫苗的急性毒性信息(如
94 首次给药后进行评估)，通常可不开展单独的单次给药毒性
95 试验。

96 通常情况下，应至少在 1 种相关动物中开展 N+1 次（N
97 为临床拟定给药次数）的重复给药毒性试验。由于临床接种
98 间隔时间可能长达数月或数年，动物试验免疫方案可以缩短
99 （例如间隔 2-3 周），应基于动物体内免疫应答的动力学特
100 征进行设计。应使用临床拟用途径接种，一般可设置多个剂
101 量，在可行的情况下应包含最大人用剂量。如果由于给药体
102 积限制或由于剂量限制性毒性（局部毒性或全身毒性），动物
103 无法给予最大人用剂量时，则可采用基于 mg/kg 计超过人用
104 剂量的给药剂量。若采用降低的剂量，应提供不能使用完整
105 人用剂量的合理性及依据。

106 评价指标中应纳入体液和/或细胞免疫应答的检测。

107 4、生殖毒性

108 是否开展预防用 mRNA 疫苗的生殖毒性试验取决于目标

109 人群和临床用途。用于新生儿、青春期前儿童或老年人群的
110 预防用 mRNA 疫苗，一般无需进行生殖毒性试验。如果目标人
111 群包括孕妇和有生育能力的妇女，则应开展生殖毒性试验。

112 由于疫苗诱导的免疫应答主要可能影响胚胎或新生儿的
113 的发育，因此其生殖毒性试验一般考察对胚胎、胎仔和新生
114 幼仔发育的影响，主要检测从着床至妊娠结束，直至子代断
115 乳阶段的生殖毒性。在 ICH S5 (R3) 中，将这些阶段定义为
116 阶段 C、D 和 E。

117 对生育力的研究，可通过重复给药毒性试验中对生殖系
118 统的组织病理学检查进行评估。

119 生殖毒性试验通常采用 1 种相关动物种属，使用临床给
120 药途径，采用可诱发动物免疫应答的单个剂量通常是足够的，
121 此剂量是未经体重校正的最大人用剂量。如果由于给药体积
122 限制或由于剂量限制性毒性（局部毒性或全身毒性），动物
123 无法给予最大人用剂量时，可采用基于 mg/kg 计超过人用剂
124 量的给药剂量。若采用降低的剂量，应提供不能使用完整人
125 用剂量的合理性及依据。

126 疫苗接种方案应使整个胚胎、胎仔和出生后早期阶段尽
127 可能提高母体抗体滴度和/或免疫应答。给药时间和次数取
128 决于特定疫苗免疫应答发生和持续时间。若开发的疫苗拟用
129 于妊娠期间时，应基于其拟定用途（例如，在妊娠期间保护
130 母亲或在出生后早期保护儿童）提供该特异性试验设计的合

131 理性。由于常规动物种属的妊娠期短，通常推荐在交配前几
132 天或几周给予一个初始剂量，以使妊娠关键阶段（即器官发
133 生期）引发免疫应答高峰。给药方案可根据拟定的人用疫苗
134 接种方案进行调整。在器官发生期早期至少应有一次接种给
135 药，以评估疫苗制剂组分潜在的直接胚胎毒性作用，并在整
136 个妊娠期间充分暴露并维持最佳免疫应答。需考察母体的免
137 疫原性，必要时还应考察脐带或胚胎血液中的抗体水平，以
138 确定胚胎/胎仔的抗体暴露水平。如果观察到胚胎-胎仔毒性，
139 可对特定时间点给药的动物亚组进行进一步评估。

140 通常情况下，生殖毒性试验可在临床试验期间开展，临
141 床试验中若纳入有生育可能的妇女时，应采取适当的避孕措
142 施，在上市申请前提供生殖毒性试验资料。若临床试验中将
143 纳入妊娠妇女，则应在妊娠妇女入组前完成生殖毒性试验。

144 5、遗传毒性

145 若 mRNA 疫苗中含有新脂质或新辅料，需开展遗传毒性
146 试验。

147 6、制剂安全性

148 mRNA 疫苗通常需开展过敏性试验。给药局部刺激性可在
149 重复给药毒性试验中伴随考察。

150 7、其他

151 预防用 mRNA 疫苗通常不需要进行专门的幼龄动物毒理
152 学试验。通常不需开展致癌性试验。

153 (五) 特殊考虑

154 mRNA 疫苗存在一些特殊的潜在安全性风险，如引发炎症
155 反应、修饰核苷的毒性反应以及使用新脂质成分等，非临床
156 安全性研究中需考虑这些风险因素。

157 1、炎症反应

158 外源 RNA 本身具有免疫刺激性，可通过多种途径引起炎
159 症反应，尤其是通过具有大量 RNA 感应器的固有免疫系统。
160 RNA 疫苗中的 mRNA 及 LNP 都可能影响并激活固有免疫系统，
161 应监测全身和局部的毒性及炎症反应。

162 非临床试验设计中需要考虑可能预测人体严重不良事
163 件 (SAE) 或特殊关注不良事件 (AESI) 的相关免疫反应、反
164 应原性或免疫毒性指标。递送系统中的其他辅助成分如 PEG，
165 也可能影响疫苗理化性质，从而影响安全性。因此，了解 mRNA
166 疫苗的产品概况，包括配方及理化性质等如何影响炎症反应
167 及安全性非常重要。要考虑到动物对 RNA 的固有免疫应答各
168 异，因此应予以关注。

169 2、修饰核苷的非预期及严重毒性反应

170 某些抗病毒和抗肿瘤药物含有构象改变的非天然核苷
171 类似物，可引起线粒体毒性，导致肌病、多发性神经病、乳
172 酸酸中毒、肝脂肪变性、胰腺炎、脂肪营养不良甚至死亡，
173 然而非临床研究中未观察到这些人体中的毒性反应。若 mRNA
174 疫苗中包含非天然修饰核苷，需在非临床研究中考虑评估以

175 上潜在毒性。

176 3、新脂质和新 LNP

177 制备 LNP 的脂质可能影响颗粒的总电荷，当使用由新脂
178 质制成的 LNP 或 LNP 发生变更(如比例改变或工艺优化)，并
179 且这些 LNP 未进行过非临床和临床研究时，则需要评估含有
180 新脂质/新 LNP 的疫苗制剂的毒性。

181 单独的脂质成分或 LNP 与 mRNA 疫苗整体的理化性质具
182 有一定的差异，生物分布和毒性特征也有所不同，非临床评
183 价时应予以关注。非临床研究可能采用以下评价策略，例如：

184 (1)在体外试验中评估新脂质的代谢特征，在疫苗制剂的体
185 内试验中评估新脂质的体内药代特征；(2)对于新脂质，参
186 考 ICH S2 (R1) 开展遗传毒性试验；(3)在 mRNA 疫苗制剂
187 的一般毒理学和生殖毒性试验中对 mRNA 和新脂质/新 LNP 的
188 整体毒性进行评估等。

189 4、多价或联合 mRNA 疫苗

190 多价疫苗(针对相同病原体的不同毒株)或联合疫苗(针
191 对不同病原体)的开发可参考已有疫苗的研发经验，如流感
192 疫苗、HPV 疫苗等。针对多价或联合 mRNA 疫苗，应采用适当
193 的 mRNA 剂量、比例和/或序列串联方式，使每种 mRNA 的表
194 达量、表达效率及产生的免疫应答相互平衡。若多价或联合
195 疫苗采用与单价疫苗组分及比例相同的 LNP，且所有 mRNA 和
196 LNP 的总量不超过单价疫苗非临床安全性研究中的最高安全

197 剂量，则单价疫苗或针对单一病原体疫苗的非临床安全性数
198 据可支持多价或联合疫苗的临床开发，但需提供充分的论证
199 数据。

200 **四、平台技术加速研发的考虑**

201 平台技术 (Platform technology) 是指用于开发其他应
202 用、流程或产品的一套基础技术。本指导原则中，平台技术
203 主要指使用相同的 LNP(即相同的脂质组成、mRNA-脂质比例)，
204 且生产工艺未发生影响产品关键质量属性改变的情况。

205 使用平台技术研发相关疫苗时，非临床研究通常可适当
206 简化。具体考虑如下：

207 1、若该平台技术研发的疫苗已上市或已经过临床试验
208 评估，具有一定的人体有效性和安全性提示信息，仅同一种
209 病原体的靶抗原序列改变（如季节性或其他流行株已检测过
210 的流感病毒、新型冠状病毒刺突蛋白突变等）时，使用相同
211 的 LNP（即相同的脂质组成、mRNA-脂质比例），且每剂疫苗
212 的 mRNA 和 LNP 总量等于或低于原有疫苗，且生产工艺未发
213 生影响产品关键质量属性改变的情况下，可仅开展疫苗的免
214 疫原性和/或保护力试验。在这些试验中应尽可能收集充分
215 的安全性信息，并提供平台技术生产其他疫苗的毒理学和
216 生物分布研究资料。同时需开展制剂安全性试验（如过敏性
217 试验和局部刺激性试验）。

218 2、若拟开发疫苗的靶抗原改变（即用于预防不同病原体

219 的感染), 非临床免疫原性或保护力试验结果可能不足以支
220 持其开展临床试验。具体的非临床研究内容取决于对所预防
221 感染性疾病的了解。若该疾病与免疫病理学相关, 可能具有
222 交叉反应性、分子模拟、自身免疫反应、致敏性或免疫相关
223 的疾病增强作用等, 则需开展毒理学试验以验证拟开发疫苗
224 是否存在上述风险。

225 **五、参考文献**

226 [1] WHO. Guidelines on Nonclinical Evaluation of
227 Vaccines. 2005.

228 [2] WHO. Guidelines on the Nonclinical Evaluation of
229 Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines. 2014.

230 [3] WHO. Evaluation of the Quality, Safety and
231 Efficacy of Messenger RNA Vaccines for the Prevention
232 of Infectious Diseases: Regulatory
233 Considerations. 2021.

234 [4] NMPA. 《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一
235 般原则》. 2005.

236 [5] NMPA. 《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》. 2010.

237 [6] NMPA. 《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指
238 导原则 (试行)》. 2020.

239 [7] ICH. Detection of Reproductive and Developmental
240 Toxicity for Human Pharmaceuticals. S5 (R3). 2020.

241 [8] ICH. Guidance on Nonclinical Safety Studies for
242 the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing
243 Authorization for Pharmaceuticals. M3(R2).2009.

244 [9] ICH. Guidance on Genotoxicity Testing and Data
245 Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human
246 Use. S2(R1).2011.

247 [10] FDA. Guidance for Industry: Considerations for
248 Developmental Toxicology Studies for Preventative and
249 Therapeutic Vaccines for Infectious Disease
250 Indications.2006.

251 [11] Regulatory Considerations on the Development of
252 mRNA Vaccines, R.Naik and K. Peden, Current Topics in
253 Microbiology and Immunology. 2020.

中华人民共和国医疗器械管理法

(草案征求意见稿)

第一章 总 则

第一条 为了加强医疗器械管理，保证医疗器械的安全、有效，推动医疗器械产业高质量发展，保护和促进公众健康，制定本法。

第二条 在中华人民共和国境内从事医疗器械研制、生产、经营、使用及其监督管理活动，适用本法。

第三条 医疗器械管理应当以人民健康为中心，树立安全发展理念，遵循风险管理、全程管控、科学监管、社会共治的原则，保障医疗器械的安全、有效、可及。

第四条 国家完善医疗器械创新体系，加强基础研究和应用研究，加大原创性引领性科技和关键核心技术攻关力度。鼓励生命科学、材料科学、应用科学、信息科学、医学科学等科学领域的交叉研究，推动医疗器械及其原材料、零部件的技术进步，提高科技成果转化和产业化水平。

强化企业科技创新主体地位，支持企业设立或者联合组建研制机构，鼓励企业与高等院校、科研院所、医疗机构等合作开展医疗器械的研制与创新。加强品牌建设，强化知识产权保

护，提高企业自主创新能力。鼓励医疗机构充分利用临床资源，遵循医疗实践和临床需求开展医疗器械的研制与创新。

第五条 国家制定医疗器械产业规划和政策，将医疗器械研制与创新纳入发展重点，在科技立项、融资、信贷、招标采购、医疗保险等方面予以支持。

国家建立医疗器械产业发展基金，促进高性能、高品质医疗器械的创新发展。鼓励财政资金与社会资本合作，拓宽医疗器械企业融资渠道。

国家支持医疗器械领域学科建设，加快复合型、技能型医疗器械科技人才和管理人才的培养。

第六条 国家支持以临床价值为导向，研制采用新技术、新工艺、新方法、新材料的医疗器械；鼓励面向罕见病以及严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的医疗器械研制创新，提高产品供给能力。

国家鼓励运用现代科学技术和传统中医研究方法开展中医医疗器械创新研究。

国家促进医疗、医保、医药协同发展和治理，完善招标采购、医疗收费、医疗保险等政策，支持创新医疗器械临床推广和使用。鼓励医疗机构优先采购使用创新医疗器械。

第七条 国家实行医疗器械注册人、备案人制度。医疗器械注册人、备案人对研制、生产、经营、使用等全过程中医疗器械的安全、有效依法承担责任。

医疗器械注册人、备案人应当建立并有效运行医疗器械质量管理体系，确保医疗器械研制、生产、经营活动持续符合法定要求。

医疗器械注册人、备案人的法定代表人、主要负责人对医疗器械质量全面负责。

第八条 从事医疗器械研制、生产、经营、使用等活动的单位和个人应当遵守法律、法规、规章、标准和规范，保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

第九条 国务院药品监督管理部门主管全国医疗器械监督管理工作。国务院有关部门在各自职责范围内负责与医疗器械有关的监督管理工作。

县级以上地方人民政府药品监督管理部门负责本行政区域内的医疗器械监督管理工作。县级以上地方人民政府有关部门在各自职责范围内负责与医疗器械有关的监督管理工作。

第十条 县级以上地方人民政府对本行政区域内的医疗器械监督管理工作负责，统一领导、组织、协调本行政区域内的医疗器械监督管理工作，建立健全医疗器械监督管理机制。

县级以上地方人民政府应当将医疗器械监督管理工作纳入本级国民经济和社会发展规划，将医疗器械监督管理经费列入本级政府预算，加强医疗器械审评、检验、检查、警戒、稽查执法能力建设，为医疗器械监督管理工作提供保障。

国务院药品监督管理部门对地方医疗器械监督管理工作建

立评估制度，强化对地方医疗器械监督管理工作的监督和指导。

第十一条 药品监督管理部门根据科学技术进步和产业发展需要，按规定程序设置或者指定医疗器械专业技术机构，依法承担医疗器械监督管理所需的审评、检验、检查、警戒等工作。

第十二条 国家对医疗器械按照风险程度实行分类管理。

第一类是风险程度低，实行常规管理可以保证其安全、有效的医疗器械。

第二类是具有中度风险，需要严格控制管理以保证其安全、有效的医疗器械。

第三类是具有较高风险，需要采取特别措施严格控制管理以保证其安全、有效的医疗器械。

第十三条 国家建立健全医疗器械数据管理制度，加强数据统计工作，实现数据互通、业务协同、资源共享、服务社会。

国家加强医疗器械监督管理信息化建设，提高在线政务服务水平和监督管理效能。

国务院药品监督管理部门制定统一的医疗器械监管数据管理规范，推进医疗器械监管数据采集、交换、开放和共享。省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门应当按照国家统一标准规范，实现医疗器械监管信息互通共享。

第十四条 国家建立健全医疗器械唯一标识制度。国务院药品监督管理部门制定医疗器械唯一标识编码规则，会同国务

院卫生健康主管部门、国务院医疗保障行政部门建立协同工作机制，根据医疗器械产品风险程度，分步实施医疗器械唯一标识制度。

第十五条 国家支持医疗器械监管科学研究与应用，鼓励监管科学与高等教育、产业发展相结合，创新监管工具、标准、方法，推动医疗器械监管体系和监管能力现代化。

第十六条 医疗器械行业协会应当加强行业自律，建立健全行业规范，推进行业诚信建设，履行社会责任，引导和督促企业依法开展研制、生产、经营、使用等活动。

鼓励医疗器械行业协会加强学术交流，推进示范建设，推动科技创新。鼓励符合资质要求的社会专业技术机构为医疗器械研制、生产、经营、使用等活动提供相关技术服务。

第十七条 各级人民政府及其有关部门、医疗器械行业协会等应当加强医疗器械安全宣传教育，开展医疗器械安全法律法规等知识的普及工作。

新闻媒体应当开展医疗器械安全法律法规等知识的公益宣传，并对医疗器械违法行为进行舆论监督。有关医疗器械的宣传报道应当全面、科学、客观、公正。

第十八条 对在医疗器械研制、生产、经营、使用和监督管理工作中做出突出贡献的单位和个人，按照国家有关规定给予表彰、奖励。

第十九条 国家鼓励开展医疗器械科技创新国际交流，加

强医疗器械监管国际合作，推动医疗器械监管的国际协同与信赖。

支持医疗器械企业开拓国际市场。鼓励第三方机构建立健全进出口法律咨询、检测、认证、知识产权等服务保障体系，促进产业国际化发展。

第二章 医疗器械标准和分类

第二十条 制定医疗器械标准，应当以保障公众身体健康和生命安全为宗旨，做到科学、严谨、规范、适用。

第二十一条 对保障人体健康和生命安全的技术要求，应当制定为强制性医疗器械国家标准。强制性医疗器械国家标准向社会公开，供公众免费查阅。

对满足基础通用、与强制性医疗器械国家标准配套、对医疗器械产业起引领作用等需要的技术要求，可以制定推荐性医疗器械国家标准。

医疗器械产品应当符合强制性医疗器械国家标准。没有强制性医疗器械国家标准的，鼓励采用推荐性医疗器械国家标准。

第二十二条 国务院药品监督管理部门会同国务院标准化行政主管部门组建国家医疗器械标准委员会，统一负责医疗器械标准规划的制定和组织实施，统筹管理医疗器械各专业领域标准化技术组织。

第二十三条 制定医疗器械国家标准，应当在科学技术研

究成果和社会实践经验的基础上，参考相关国际标准，深入调查论证，广泛征求意见，保证标准的科学性、规范性、时效性，提高标准质量。

第二十四条 鼓励企业、科研机构、行业协会等各相关方积极参与医疗器械国家标准制修订工作，鼓励医疗器械企业作为第一起草单位牵头开展推荐性医疗器械国家标准起草、验证等工作。

第二十五条 国务院药品监督管理部门积极参与国际标准化活动，开展标准化对外合作与交流，参与制定国际标准，结合国情采用国际标准，推进中国标准与国际标准之间的转化运用。鼓励企业、社会团体和科研机构等参与国际标准化活动。

对于尚未转化为我国医疗器械国家标准的国际标准，鼓励医疗器械注册申请人、备案人结合产品情况积极采用并实施高于相关强制性医疗器械国家标准的国际标准。

第二十六条 强制性医疗器械国家标准发布后实施前，医疗器械注册人、备案人可以选择执行原强制性医疗器械国家标准或者新强制性医疗器械国家标准。

第二十七条 国务院药品监督管理部门建立医疗器械标准实施评价机制，定期对医疗器械标准跟踪评价，并根据评价结果及时组织修订医疗器械国家标准。

第二十八条 医疗器械标准样品是医疗器械检验检测中的实物标准，其管理应当符合国务院药品监督管理部门有关规定。

第二十九条 国务院药品监督管理部门根据医疗器械风险程度制定医疗器械的分类规则和分类目录，并根据医疗器械生产、经营、使用情况，及时对医疗器械的风险变化进行分析、评价，对分类规则和分类目录进行调整。评价医疗器械风险程度，应当考虑医疗器械的预期目的、结构特征、使用方法等因素。

制定、调整分类规则和分类目录，应当充分听取医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、使用单位、行业组织等的意见，并参考国际医疗器械分类实践。医疗器械分类规则和分类目录应当向社会公布。

第三十条 药品监督管理部门向医疗器械注册申请人、备案人等提供医疗器械分类界定服务。

对新研制的尚未列入分类目录的医疗器械，申请人可以依照本法有关第三类医疗器械产品注册的规定直接申请产品注册，也可以向国务院药品监督管理部门申请分类界定。

直接申请第三类医疗器械产品注册的，国务院药品监督管理部门应当按照风险程度确定类别。对准予注册的医疗器械，国务院药品监督管理部门应当及时纳入分类目录。

申请分类界定的，药品监督管理部门应当根据分类规则等对申请的医疗器械类别进行判定，并及时公开分类界定信息；符合分类目录动态调整要求的，国务院药品监督管理部门应当及时调整分类目录。

第三十一条 国务院药品监督管理部门设立医疗器械分类技术委员会，为医疗器械分类管理工作提供技术支撑。

第三十二条 医疗器械应当使用通用名称。通用名称应当符合国务院药品监督管理部门制定的医疗器械通用名称命名规则。

国务院医疗保障行政部门的医保通用名、海关进出口编码名称应当与医疗器械通用名称相协调。

第三十三条 医疗器械说明书和标签应当涵盖该产品安全有效的基本信息，内容应当与经注册或者备案的相关内容一致。

可以由消费者个人自行使用的医疗器械应当具有安全使用的特别说明，并在标签中予以明示或者作出特殊标识。

医疗器械说明书、标签应当符合国务院药品监督管理部门制定的医疗器械说明书和标签管理要求，确保真实、准确、清晰、容易辨识。医疗器械注册人、备案人根据产品风险和使用特点，可以提供纸质或者电子说明书。

医疗器械注册人、备案人应当主动向社会公开经药品监督管理部门批准或者备案的说明书内容。

第三章 医疗器械研制

第三十四条 医疗器械研制应当考虑现有公认技术水平，确保产品所有已知和可预见风险以及非预期影响最小化并可接受。

第三十五条 医疗器械研制，应当结合产品临床使用需求、技术特征、识别的预期和非预期危害开展非临床研究，确保产品质量稳定，满足适用范围和技术特征要求。医疗器械非临床研究过程中确定的功能性、安全性指标以及方法应当与产品预期使用条件、目的相适应，研究样品应当具有代表性和典型性。

医疗器械非临床研究应当遵守国务院药品监督管理部门的非临床研究管理要求。

第三十六条 医疗器械产品注册应当进行临床评价。进行医疗器械临床评价，可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床试验数据、临床经验数据、临床文献资料，包括真实世界数据等进行分析评价，证明医疗器械安全、有效。

按照国务院药品监督管理部门的规定，进行医疗器械临床评价时，已有临床文献资料、临床数据不足以确认医疗器械安全、有效的，应当开展临床试验。

国务院药品监督管理部门应当制定医疗器械临床评价指南。

第三十七条 符合下列情形之一的，可以免于临床评价：

（一）工作机理明确、设计定型，生产工艺成熟，已上市的同品种医疗器械临床应用多年且无严重不良事件记录，不改变常规用途的；

（二）其他无需通过临床评价能够证明该医疗器械安全、

有效的。

免于进行临床评价的医疗器械目录由国务院药品监督管理部门制定、调整并公布。

第三十八条 开展医疗器械临床试验，应当遵守临床试验质量管理规范。

医疗器械临床试验机构实行备案管理。

医疗器械临床试验机构应当具备的条件以及备案管理办法和临床试验质量管理规范，由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生健康主管部门制定并公布。

第三十九条 开展医疗器械临床试验，应当向临床试验申办者所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案。第三类医疗器械临床试验对人体具有较高风险的，应当经国务院药品监督管理部门批准。

临床试验对人体具有较高风险的第三类医疗器械目录由国务院药品监督管理部门制定、调整并公布。

国务院药品监督管理部门审批临床试验，应当对临床试验实施方案等进行综合分析，在 30 个工作日内作出决定并通知临床试验申办者；逾期未通知的，视为同意。准予开展临床试验的，应当通报临床试验机构所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门和卫生健康主管部门。

第四十条 省级以上人民政府药品监督管理部门负责医疗器械临床试验的监督管理，对临床试验机构和临床试验项目开

展监督检查。卫生健康主管部门在职责范围内加强对医疗器械临床试验的管理。

第四十一条 国家支持医疗机构开展临床试验，加强医疗器械临床试验机构能力建设，将临床试验条件和能力评价纳入医疗机构等级评审，鼓励医疗机构开展创新医疗器械临床试验。

第四十二条 开展医疗器械临床试验，应当按照规定进行伦理审查，向受试者告知试验目的、用途和可能产生的风险等详细情况，获得受试者的书面知情同意；受试者为无民事行为能力人或者限制民事行为能力人的，应当依法获得其监护人的书面知情同意。

开展临床试验收集个人信息的，应当按照《中华人民共和国个人信息保护法》的规定进行处理。受试者退出临床试验或者撤回同意处理个人信息的，相关信息在临床试验基本文件保存期限内可继续处理。

开展临床试验，不得以任何形式向受试者收取与临床试验有关的费用。

第四十三条 在我国境内开展多中心临床试验的，经临床试验牵头机构伦理审查后，其他参加机构的伦理审查委员会可以采用简易程序对牵头机构的伦理审查意见予以确认。鼓励地方人民政府加强区域伦理审查能力建设，推进区域伦理审查结果互认。

鼓励开展医疗器械国际多中心临床试验，境外临床试验应

当在有临床试验质量管理的国家（地区）开展，并且符合我国医疗器械临床试验相关监管要求。境外试验数据科学、完整、充分，符合我国注册要求的，可以用于医疗器械注册申请。

第四十四条 对开展临床试验的用于诊断或者治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的医疗器械，经医学观察可能使患者获益的，经伦理审查、知情同意后，可以在开展医疗器械临床试验的机构内免费用于其他病情相同的患者，其安全性数据可以用于医疗器械注册申请。

第四十五条 第一类医疗器械实行产品备案管理，第二类、第三类医疗器械实行产品注册管理。

第四十六条 第一类医疗器械产品备案，由备案人向所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门提交备案资料。向我国境内出口第一类医疗器械的境外备案人，由其指定我国境内已取得医疗器械生产或者经营许可的企业法人作为境内责任人，向国务院药品监督管理部门提交备案资料。

国务院药品监督管理部门负责建立全国备案管理平台，备案人在备案管理平台上向相应药品监督管理部门提交符合本法规定的备案资料后即完成备案。药品监督管理部门应当自收到备案资料之日起 5 个工作日内，通过国务院药品监督管理部门在线政务服务平台向社会公布备案有关信息。

产品完成备案后，药品监督管理部门按规定对备案资料进行审查，审查发现备案资料不符合要求的，按照本法相关规定

处理。

备案资料载明的事项发生变化的，应当向原备案部门变更备案。

备案人不再生产、销售备案产品的，应当主动取消备案。

第四十七条 申请第二类医疗器械产品注册，注册申请人应当向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门提交注册申请资料。申请第三类医疗器械产品注册，注册申请人应当向国务院药品监督管理部门提交注册申请资料。

向我国境内出口第二类、第三类医疗器械的境外注册申请人，由其指定我国境内已取得医疗器械生产或者经营许可的企业法人作为境内责任人，向国务院药品监督管理部门提交注册申请资料。

国务院药品监督管理部门应当对医疗器械注册审查程序和要求作出规定，并加强对省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门注册审查工作的监督指导。

第四十八条 第一类医疗器械产品备案应当提交产品技术要求、产品检验报告、产品说明书以及标签样稿、与产品研制和生产有关的质量管理体系文件以及证明产品安全、有效所需的其他资料。

申请第二类、第三类医疗器械产品注册，应当提交产品风险分析资料、产品技术要求、产品检验报告、临床评价资料、产品说明书以及标签样稿、与产品研制和生产有关的质量管理

体系文件以及证明产品安全、有效所需的其他资料。

符合本法第三十七条规定的免于进行临床评价情形的，可以免于提交临床评价资料。

医疗器械注册申请人、备案人应当确保提交的资料合法、真实、准确、完整和可追溯。

第四十九条 产品检验报告应当符合国务院药品监督管理部门的要求，可以是医疗器械注册申请人、备案人的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

第五十条 对申请第二类、第三类医疗器械注册的，药品监督管理部门应当组织进行技术审评，对医疗器械的安全性、有效性和质量可控性进行审查。

受理注册申请的药品监督管理部门应当自受理注册申请之日起 3 个工作日内将注册申请资料转交技术审评机构。技术审评机构应当在完成技术审评后，将审评意见提交受理注册申请的药品监督管理部门作为审批的依据。

受理注册申请的药品监督管理部门在组织医疗器械技术审评时认为有必要对质量管理体系和临床试验现场进行核查的，应当组织开展注册核查。

第五十一条 受理注册申请的药品监督管理部门应当自收到审评意见之日起 20 个工作日内作出决定。对符合条件的，准予注册并发给医疗器械注册证；不符合条件的，不予注册并书面说明理由。

受理注册申请的药品监督管理部门应当自医疗器械准予注册之日起 5 个工作日内，通过国务院药品监督管理部门在线政务服务平台向社会公布注册有关信息。

第五十二条 对具有核心技术发明专利，产品主要工作原理或者作用机理为国内首创，技术上处于国际领先水平，且具有显著的临床应用价值的创新医疗器械实施特别审查。

对诊断或者治疗罕见病、恶性肿瘤、老年人特有和多发疾病的医疗器械，专用于儿童的医疗器械，或者临床急需且在我国尚无同品种产品获准注册或者使用数量较少的医疗器械，以及列入国家科技攻关、重点行动计划等的医疗器械实施优先审评审批。

第五十三条 对突发公共卫生事件应急所需且在我国境内尚无同类产品上市，或者虽在我国境内已有同类产品上市但产品供应不能满足突发公共卫生事件应急处理需要的医疗器械实施应急审批。

出现特别重大突发公共卫生事件或者其他严重威胁公众健康的紧急事件，国务院卫生健康主管部门、疾病预防控制部门根据预防、控制事件的需要提出紧急使用医疗器械的建议，经国务院药品监督管理部门组织论证同意后，可以在一定范围和期限内紧急使用。

第五十四条 对用于治疗罕见疾病、严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病和应对公共卫生事件等急需的医疗器械，

受理注册申请的药品监督管理部门可以作出附条件批准决定，并在医疗器械注册证中载明相关事项。

第五十五条 医疗器械注册人、备案人应当持续对已上市医疗器械开展研究，不断提升质量安全水平。

对附条件批准的医疗器械，医疗器械注册人应当采取相应风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成相关研究；医疗器械注册人逾期未按照要求完成研究或者不能证明其受益大于风险的，应当及时申请办理医疗器械注册证注销手续，药品监督管理部门也可以依法注销医疗器械注册证。

第五十六条 医疗器械注册证有效期为 5 年。有效期届满需要延续注册的，应当在有效期届满前 12 个月至 6 个月期间向原注册部门提出延续注册的申请。有下列情形之一的，不予延续注册：

- （一）未在规定期限内提出延续注册申请；
- （二）新的强制性医疗器械国家标准发布实施，申请延续注册的医疗器械不能达到新要求；
- （三）附条件批准的医疗器械，未在规定期限内完成医疗器械注册证载明事项。

接到延续注册申请的药品监督管理部门应当在医疗器械注册证有效期届满前作出准予延续的决定。逾期未作决定的，视为准予延续。

第五十七条 对已注册的第二类、第三类医疗器械产品发

生的变更，按照其对医疗器械安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理。

医疗器械注册人应当全面评估、验证变更事项对医疗器械的影响，其设计、原材料、生产工艺、适用范围、使用方法等发生实质性变化，有可能影响该医疗器械安全、有效的，注册人应当向原注册部门申请办理变更注册手续；发生其他变化的，应当按照国务院药品监督管理部门的规定备案或者报告。

第五十八条 经药品监督管理部门批准，医疗器械注册人可以转让医疗器械注册证。受让方应当具备保障医疗器械安全性、有效性和质量可控性的质量管理和风险防控等能力，并履行医疗器械注册人义务。

第五十九条 国务院药品监督管理部门应当根据国家战略需要合理配置审评资源，加强对审评区域分中心以及省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门审评工作的监督指导，建立健全审评质量管理体系，全面提升医疗器械审评审批能力。

国务院药品监督管理部门对省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门的审评机构和审评人员能力开展评价，建立科学的考核评价机制；审评机构和审评人员能力不足的，可以采取暂停审评等措施予以纠正。发现审评审批工作不符合要求的，报国务院同意后，可以对省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门审批权限进行调整。

国务院药品监督管理部门应当对医疗器械注册审查程序和

要求作出规定，完善医疗器械审评审批工作制度，建立健全沟通交流、专家咨询等机制，优化审评审批流程，提高审评审批效率。

批准上市医疗器械的审评结论和依据应当依法公开，接受社会监督。

第四章 医疗器械生产

第六十条 医疗器械注册人、备案人可以自行生产医疗器械，也可以委托符合本法规定、具备相应条件的企业生产医疗器械。

具有高风险的植入性医疗器械不得委托生产，具体目录由国务院药品监督管理部门制定、调整并公布。

第六十一条 从事医疗器械生产活动，应当具备下列条件：

（一）有与生产的医疗器械相适应的专业技术人员和管理人员；

（二）有与生产的医疗器械相适应的厂房、设施设备和环境条件；

（三）有能对生产的医疗器械进行质量检验的机构、人员以及检验设备；

（四）有保证医疗器械质量的管理制度；

（五）有与所生产医疗器械相适应的售后服务能力。

第六十二条 从事第一类医疗器械生产的，应当向所在地

设区的市级人民政府药品监督管理部门备案，在提交符合本法第六十一条规定条件的有关资料后即完成备案。

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、直辖市人民政府药品监督管理部门申请生产许可并提交其符合本法第六十一条规定条件的有关资料以及所生产医疗器械的注册证。受理生产许可申请的药品监督管理部门应当对申请资料进行审核，按照医疗器械生产质量管理规范的要求进行现场核查，并自受理申请之日起 20 个工作日内作出决定。现场核查和企业整改时间不计入审核时限。

医疗器械生产许可证有效期为 5 年。有效期届满需要延续的，依照有关行政许可的法律规定办理延续手续。

第六十三条 医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当按照医疗器械生产质量管理规范，建立健全与所生产医疗器械相适应的质量管理体系并保持其有效运行；严格按照强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求组织生产，保证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。

医疗器械生产质量管理规范应当对医疗器械的设计开发、生产设备条件、原材料采购、生产过程控制、产品放行、企业的机构设置和人员配备等事项作出规定。

第六十四条 医疗器械生产企业的法定代表人、主要负责人对本企业的生产活动全面负责。医疗器械注册人、备案人委

托生产的，其法定代表人、主要负责人对本企业的生产质量管理活动全面负责。

医疗器械注册人、备案人和受托生产企业的法定代表人或者主要负责人应当指定所在企业全职高级管理人员作为管理者代表，履行建立、实施并保持质量管理体系有效运行等职责。

第六十五条 医疗器械注册人、备案人和受托生产企业应当根据所生产产品的特性，对从事影响产品质量工作的人员的健康进行管理，并建立健康档案。

第六十六条 医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当加强采购管理，建立供应商审核和原材料采购验收制度，对供应商定期进行评价，对原材料逐批进行验收，确保采购的产品和服务符合相关要求。

第六十七条 医疗器械生产企业应当建立生产过程控制程序，明确操作人员、生产设备、生产工艺、生产环境等相关要求。

医疗器械生产企业应当基于风险管理的原则确定验证或者确认的范围和程度，采用经过验证或者确认的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产和检验。

第六十八条 委托生产医疗器械的，医疗器械注册人、备案人应当对受托生产企业的质量保证和风险管理能力进行评估，对受托生产企业生产行为进行管理，保证其按照法定要求进行生产。受托生产企业应当对生产行为负责，并接受委托方

的监督。医疗器械注册人、备案人与受托生产企业应当签订委托协议，明确双方权利、义务和责任。

第六十九条 医疗器械注册人、备案人应当建立产品上市放行规程，明确放行标准、条件，对医疗器械生产过程记录和质量检验结果进行审核；符合标准和条件的，经授权的放行人员签字后方可上市。委托生产的，医疗器械注册人、备案人应当对受托生产企业的生产放行规程进行审核，并对受托生产企业每一批次产品的生产放行进行审核。

第七十条 医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当建立记录管理制度，对生产、质量控制等活动进行记录，确保记录真实、准确、完整和可追溯。

鼓励医疗器械注册人、备案人、受托生产企业采用先进技术手段，建立信息化管理系统，加强对生产过程的管理。

第七十一条 医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当在开始生产 30 日内分别向各自所在地药品监督管理部门报告。

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。

医疗器械生产条件发生变化，不再符合医疗器械质量管理体系要求的，医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当立

即采取整改措施；可能影响医疗器械安全、有效的，应当立即停止生产活动，并向原生产许可或者生产备案部门报告。

医疗器械注册人、备案人、受托生产企业应当定期对质量管理体系的运行情况进行自查，并按照国务院药品监督管理部门的规定提交自查报告。鼓励医疗器械注册人、备案人、受托生产企业委托符合资质要求的社会第三方专业技术机构对质量管理体系的运行情况进行评价。

第五章 医疗器械经营

第七十二条 从事医疗器械经营活动，应当依照法律、法规和医疗器械经营质量管理规范等要求，建立健全与所经营医疗器械相适应的质量管理体系，保证医疗器械经营全过程持续符合法定要求。

医疗器械经营企业的法定代表人、主要负责人对本企业的医疗器械经营活动全面负责。

医疗器械经营企业应当配备与经营范围和经营规模相适应的质量负责人和质量管理人员等关键岗位人员，明确职责，加强培训，并为其充分履行职责提供必要保障。

第七十三条 医疗器械经营质量管理规范应当对医疗器械经营企业的质量管理体系建立与改进，职责与制度，机构、人员与培训，设施与设备，采购、收货与验收，入库、贮存与检查，销售、出库与运输，售后服务等作出明确规定。

第七十四条 从事医疗器械经营活动，应当有与经营规模和经营范围相适应的经营场所和贮存条件，以及与经营的医疗器械相适应的质量管理制度和质量管理机构或者人员。

第七十五条 从事第二类医疗器械经营，应当按照国务院药品监督管理部门的规定向所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门备案。

按照国务院药品监督管理部门的规定，对产品安全性、有效性不受流通过程影响的第二类医疗器械，可以免于经营备案。

第七十六条 从事第三类医疗器械经营，应当按照国务院药品监督管理部门的规定向所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门申请经营许可。

受理经营许可申请的药品监督管理部门应当对申请资料进行审核，必要时组织核查，并自受理申请之日起 20 个工作日内作出决定。对符合规定条件的，准予许可并发给医疗器械经营许可证；不符合规定的，不予许可并书面说明理由。

医疗器械经营许可证有效期为 5 年。有效期届满需要继续经营的，应当依照行政许可有关法律规定办理延续手续。在许可期限内未受到药品监督管理部门警告以上行政处罚的，医疗器械经营企业可以提交符合医疗器械质量管理体系要求的自查报告，申请直接换发新证；药品监督管理部门在监督检查中发现医疗器械经营企业不符合法定要求的，可以撤销医疗器械经营许可证。

第七十七条 医疗器械注册人、备案人可以自行销售其注册、备案的医疗器械，也可以委托符合条件的医疗器械经营企业销售。医疗器械注册人、备案人在其住所或者生产地址销售其注册、备案的医疗器械，无需办理医疗器械经营许可或者备案，但应当符合本法规定的经营条件；在其他场所贮存并销售医疗器械的，应当按照本法规定办理医疗器械经营许可或者备案。

第七十八条 医疗器械经营企业应当从具备合法资质的医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业购进医疗器械。购进医疗器械时，应当查验供货者的资质和医疗器械的合格证明文件，建立执行进货记录制度。

从事第二类、第三类医疗器械批发业务以及第三类医疗器械零售业务的企业，还应当建立执行销售记录制度。

进货和销售记录应当真实、准确、完整和可追溯，并按照国务院药品监督管理部门规定的期限予以保存。国家鼓励采用先进技术手段进行记录。

第七十九条 医疗器械经营企业应当建立执行医疗器械运输、贮存制度，运输、贮存医疗器械应当符合医疗器械说明书和标签标示的要求；对温度、湿度等环境条件有特殊要求的，应当采取相应措施，保证医疗器械的安全、有效。

第八十条 医疗器械注册人、备案人和经营企业委托其他单位运输、贮存医疗器械的，应当对受托方运输、贮存医疗器

械的质量保障能力进行评估，并与其签订委托协议，明确运输、贮存过程中的质量责任，确保运输、贮存过程符合经营质量管理规范的相关要求。

专门提供运输、贮存服务的医疗器械经营企业，应当具备与产品运输、贮存条件和规模相适应的设备设施，具备实现产品经营质量管理全过程可追溯的信息管理平台和技术手段。

受托贮存医疗器械的企业不得再次委托贮存。

第八十一条 从事医疗器械网络销售的，应当是医疗器械注册人、备案人或者医疗器械经营企业。

医疗器械网络销售经营者应当将从事医疗器械网络销售的相关信息告知所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门，经营第一类医疗器械和免于备案的第二类医疗器械的除外。医疗器械网络销售应当遵守本法医疗器械经营的有关规定。具体管理办法由国务院药品监督管理部门制定。

医疗器械网络销售经营者应当在其医疗器械网络销售活动首页显著位置，持续公示其取得的医疗器械注册证、经营许可证或者备案信息；在其医疗器械产品销售页面持续公示该产品的医疗器械注册证或者备案信息。相关信息发生变更的，应当及时更新公示信息。

第八十二条 为医疗器械网络交易提供服务的电子商务平台经营者应当按照国务院药品监督管理部门的规定，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，并在其

首页显著位置，持续公示备案信息，具体管理办法由国务院药品监督管理部门制定。

第八十三条 医疗器械电子商务平台经营者应当依法对申请进入平台的医疗器械网络销售经营者进行实名登记，审核其医疗器械经营许可、备案情况和所经营医疗器械产品注册、备案情况等，保证其符合法定要求。

医疗器械电子商务平台经营者应当对发生在平台的医疗器械网络销售行为进行管理，发现平台内医疗器械网络销售经营者有违反本法规定行为的，应当及时制止，并立即报告所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门；发现严重违法行为的，应当立即停止提供网络交易平台服务。

第八十四条 医疗器械电子商务平台经营者应当记录其履行本法规定义务情况。其中，对平台内医疗器械网络销售经营者核验与登记档案记录的保存时间，自医疗器械网络销售经营者退出平台之日起不少于 3 年；对发生在平台的医疗器械网络销售行为管理记录的保存时间，自交易完成之日起不少于 5 年。相关记录应当真实、准确、完整、可追溯，涉及植入类医疗器械的记录应当永久保存。

第八十五条 医疗器械网络销售经营者、医疗器械电子商务平台经营者应当遵守法律、法规和医疗器械网络销售质量管理规范等要求，确保网络交易过程持续合规。

国家建立医疗器械网络交易监测平台，开展医疗器械网络

销售和网络交易监测与处置，对监测发现的涉嫌违法信息，及时转送相关部门。

第八十六条 医疗器械广告的内容应当真实合法，不得含有虚假、夸大、误导性的内容，并应当以药品监督管理部门注册或者备案的医疗器械说明书为准。

发布医疗器械广告，应当在发布前由医疗器械注册人、备案人或者进口医疗器械境内责任人所在地省、自治区、直辖市人民政府确定的广告审查机关对广告内容进行审查，并取得医疗器械广告批准文号；未经审查，不得发布。

省级以上人民政府药品监督管理部门责令暂停生产、经营、进口和使用的医疗器械，在暂停期间不得发布涉及该医疗器械的广告。

医疗器械广告的审查办法由国务院市场监督管理部门制定。

第六章 医疗器械进出口

第八十七条 进口的医疗器械应当是依照本法规定已注册或者已备案的医疗器械。

进口的医疗器械应当有中文说明书、中文标签。说明书、标签应当符合本法以及相关强制性标准的要求，并在说明书中载明医疗器械的原产地以及境外医疗器械注册人、备案人指定的我国境内责任人的名称、地址、联系方式等。没有中文说明

书、中文标签或者说明书、标签不符合本法规定的，不得进口。

第八十八条 进口医疗器械境内责任人应当履行下列义务：

（一）开展进口医疗器械的上市后风险管控；

（二）承担进口医疗器械相关不良事件监测和报告，配合药品监督管理部门、医疗器械警戒技术机构开展不良事件调查和处置；

（三）组织实施进口医疗器械在中国境内的召回；

（四）协助进口医疗器械注册人、备案人开展产品上市后研究；

（五）协助进口医疗器械注册人、备案人依法建立与产品相适应的质量管理体系并保持有效运行；

（六）协助药品监督管理部门开展对进口医疗器械注册人、备案人的检查和违法行为查处，代表进口医疗器械注册人、备案人签收相关法律文书；

（七）负责药品监督管理部门与进口医疗器械注册人、备案人之间的联络，及时向进口医疗器械注册人、备案人告知相关法律法规和技术方面的要求；

（八）国务院药品监督管理部门规定的其他义务。

进口医疗器械注册人、备案人应当为进口医疗器械境内责任人履行上述义务提供必要的支持。

进口医疗器械境内责任人与进口医疗器械注册人、备案人

承担连带责任。

第八十九条 进口医疗器械的，应当凭医疗器械注册证或者备案编号和进口医疗器械境内责任人出具的书面授权向海关办理通关手续。进口医疗器械境内责任人应当确认进口医疗器械的产品名称、规格型号、进口数量、进口口岸等基本信息。

海关商品编号应当与医疗器械分类目录相衔接，海关依法对进口的医疗器械实施检验。检验不合格和已使用过的医疗器械，不得进口，已进口医疗器械境外维修后复运入境或者已出口医疗器械入境维修的除外。

国务院药品监督管理部门应当及时向海关总署通报进口医疗器械的注册和备案情况，进口口岸所在地海关应当及时向所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门通报进口医疗器械的通关数据和相关情况。

国家加强进口医疗器械通关信息化建设，用于进口医疗器械通关管理。

第九十条 医疗机构因临床急需或者诊断、治疗罕见疾病进口少量第二类、第三类医疗器械的，经国务院药品监督管理部门或者国务院授权的省、自治区、直辖市人民政府批准，可以进口。进口的医疗器械应当在指定医疗机构内用于特定医疗目的。

第九十一条 开展跨境电子商务零售进口医疗器械的，应当指定在中国境内依法设立的企业法人作为境内服务商，严格

按照国家有关规定开展经营活动。未指定境内服务商的，相关医疗器械不予通关。

允许跨境电子商务零售进口的医疗器械目录由国务院财政部门、商务主管部门会同有关部门制定。电子商务平台、网站、网页、互联网应用程序等不得为目录外的未在境内注册或者备案的医疗器械，提供信息展示、链接等服务。

第九十二条 国务院药品监督管理部门依法暂停进口医疗器械的，应当及时通报海关总署。海关应当及时采取停止通关等措施。

第九十三条 出口医疗器械的企业应当保证其出口的医疗器械符合进口国（地区）的要求。

第七章 医疗器械使用

第九十四条 医疗器械使用单位应当建立并执行医疗器械质量和使用行为管理制度，合理、规范使用医疗器械，保障医疗器械使用安全。

医疗器械使用单位法定代表人、主要负责人对本单位医疗器械使用质量和使用行为全面负责。

第九十五条 医疗器械使用单位配置大型医用设备，应当符合国务院卫生健康主管部门制定的大型医用设备配置规划，与其功能定位、临床服务需求相适应，具有相应的技术条件、配套设施和具备相应资质、能力的专业技术人员，并经省级以

上人民政府卫生健康主管部门批准，取得大型医用设备配置许可证。

卫生健康主管部门应当对大型医用设备的使用状况进行监督和评估；发现违规使用大型医疗设备的，应当立即纠正，依法予以处理。

大型医用设备配置管理办法由国务院卫生健康主管部门会同国务院有关部门制定。大型医用设备目录由国务院卫生健康主管部门商国务院有关部门提出，报国务院批准后执行。

第九十六条 医疗器械使用单位应当从具备合法资质的医疗器械注册人、备案人、经营企业采购医疗器械。采购医疗器械时，应当查验供货者的资质和医疗器械的合格证明文件，建立采购、验收记录制度。采购第三类医疗器械的，医疗器械使用单位应当妥善保存医疗器械的原始资料。采购、验收记录和相关资料应当真实、准确、完整和可追溯，并按照国务院药品监督管理部门规定的期限予以保存。

医疗器械使用单位应当指定专门部门或者人员统一采购医疗器械，其他部门或者人员不得自行采购。

第九十七条 医疗器械使用单位应当有与在用医疗器械品种、数量相适应的贮存场所和条件，建立贮存管理制度，按照医疗器械说明书和标签标示的贮存条件贮存并定期检查；对温度、湿度等环境条件有特殊要求的，应当采取相应措施，保证医疗器械的安全、有效。

医疗器械使用单位委托贮存的，应当委托专门提供贮存服务的医疗器械经营企业并加强管理，确保质量安全。

第九十八条 医疗器械使用单位应当遵循安全、有效、经济的原则，采用与患者疾病相适应的医疗器械进行诊疗活动，加强对工作人员的技术培训，按照诊疗指南、产品说明书、技术规范等合理使用医疗器械；需要向患者说明医疗器械临床使用相关事项的，应当如实告知，不得隐瞒或者虚假宣传，误导患者。

在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用医疗器械说明书中未明确但具有循证医学证据的医疗器械用法实施治疗。医疗器械使用单位应当建立管理制度，对医疗器械使用的适宜性进行监测评价，指导临床合理使用。

第九十九条 医疗器械使用单位对需要定期检查、检验、校准、保养、维护的医疗器械，应当按照产品说明书的要求进行检查、检验、校准、保养、维护，及时分析、评估医疗器械使用状态，保障安全使用。

医疗器械使用单位应当与供货者约定医疗器械保养、维护、维修服务的提供方。医疗器械保养、维护、维修服务可以按照约定由医疗器械注册人、备案人、经营企业提供，也可以由医疗器械使用单位自行开展或者委托有条件和能力的维修服务机构提供。医疗器械使用单位自行或者委托开展保养、维护、维

修的，医疗器械注册人、备案人、经营企业应当提供维护维修手册、软件备份、维修密码等保养、维护、维修必需的材料和信息。

医疗器械使用单位应当对医疗器械检查、检验、校准、保养、维护、维修等予以记录。

第一百条 发现使用的医疗器械存在安全隐患的，医疗器械使用单位应当立即停止使用，并通知医疗器械注册人、备案人或者其他负责产品质量的机构进行检修；经检修后仍不能达到使用安全标准的医疗器械，不得继续使用。

第一百零一条 医疗器械使用单位应当对大型医疗器械逐台建立使用档案，记录其使用、维护、转让、实际使用时间等事项。记录保存期限不得少于医疗器械规定使用期限终止后 5 年。

医疗器械使用单位使用大型医疗器械以及植入和介入类医疗器械的，应当将医疗器械的名称、唯一标识、关键性技术参数等信息以及与使用质量安全密切相关的必要信息记载到病历等相关记录中。

第一百零二条 一次性使用的医疗器械不得重复使用，对使用过的应当按照国家有关规定销毁并记录。

医疗器械使用单位对重复使用的医疗器械，应当按照国务院卫生健康主管部门、疾病预防控制部门制定的管理和消毒的规定进行处理。

第一百零三条 为满足指定患者的罕见特殊病损情况，在我国已上市产品难以满足临床需求的情况下，符合条件的医疗机构可以与具备相应能力的医疗器械生产企业共同设计和生产定制式医疗器械用于指定患者。医疗机构以及定制式医疗器械生产企业在生产、使用定制式医疗器械前，应当共同向医疗器械生产企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案。

医疗机构应当向患者或者其监护人告知使用定制式医疗器械的原因以及使用风险并取得知情同意。定制式医疗器械不得委托生产。

具体管理办法由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生健康主管部门制定。

第一百零四条 对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂，符合条件的医疗机构根据本单位的临床需要，可以自行研制，在执业医师指导下在本单位内使用。具体管理办法由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生健康主管部门制定。

第一百零五条 医疗器械使用单位之间转让在用医疗器械的，转让方应当确保所转让的医疗器械安全、有效，不得转让过期、失效、淘汰、翻新以及检验不合格的医疗器械。

第一百零六条 药品监督管理部门和卫生健康主管部门依据各自职责，分别对使用环节的医疗器械质量和医疗器械使用行为进行监督管理。

第八章 医疗器械警戒与召回

第一百零七条 国家建立医疗器械警戒制度，对医疗器械不良事件以及其他与使用医疗器械有关的导致或者可能导致人体伤害的各种有害事件进行监测、识别、评估和控制。

医疗器械不良事件是质量合格的医疗器械在正常使用情况下发生的，导致或者可能导致人体伤害的有害事件。其他与使用医疗器械有关的有害事件包括使用发现的质量问题、非正常使用、医疗器械间相互作用等风险导致或者可能导致人体伤害的事件。

第一百零八条 医疗器械注册人、备案人应当按照医疗器械警戒质量管理规范的要求开展警戒活动，收集、分析、报告警戒信息，开展风险评价，加强对已上市产品的风险管理。

使用单位应当建立本单位医疗器械警戒制度，明确相关部门和人员并主动收集、报告警戒信息，配合注册人、备案人开展风险评价，依法开展警戒活动。

医疗器械受托生产企业、经营企业应当收集、报告警戒信息，协助医疗器械注册人、备案人开展警戒活动。

其他单位和个人发现警戒信息的，可以向药品监督管理部门或者医疗器械警戒技术机构报告。

医疗器械注册人、备案人、受托生产企业、经营企业、使用单位通过医疗器械警戒活动收集的个人信息，应当限于警戒信息所需的最小范围，不得过度收集个人信息。不得非法买卖、

提供或者公开收集的个人信息。

医疗器械注册人、备案人、受托生产企业、经营企业、使用单位应当对医疗器械警戒技术机构、药品监督管理部门、卫生健康主管部门开展的医疗器械警戒活动予以配合。

第一百零九条 国务院药品监督管理部门建立医疗器械警戒信息网络，收集警戒信息。各级医疗器械警戒技术机构通过警戒信息网络进行警戒数据分析，识别、评估风险，向药品监督管理部门和卫生健康主管部门提出处理建议。

第一百一十条 医疗器械注册人、备案人通过医疗器械警戒活动发现产品导致或者可能导致人体伤害的，应当采取发布警示信息、暂停生产经营和使用、召回等风险控制措施，并报告所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门。

第一百一十一条 医疗器械注册人、备案人发现已上市医疗器械的风险获益比需要重新评估的，应当主动开展上市后评价。必要时，省级以上药品监督管理部门可以责令医疗器械注册人、备案人开展上市后评价或者直接组织开展上市后评价。

医疗器械注册人、备案人应当根据上市后评价的结果，采取修订说明书、标签、产品技术要求，软件更新，改进设计和生产工艺等措施，并按照规定进行注册变更或者备案变更。经评价，上述措施无法有效控制产品风险或者风险获益比不可接受的，应当申请注销医疗器械注册证或者取消备案。

国务院药品监督管理部门根据上市后评价结论，可以对医

疗器械品种作出淘汰的决定。被淘汰的产品，其医疗器械注册证或者产品备案由原发证部门或者备案部门予以注销或者取消。

被注销医疗器械注册证或者被取消备案的医疗器械不得生产、经营、进口和使用。

第一百一十二条 医疗器械注册人、备案人发现生产的医疗器械不符合强制性标准、经注册或者备案的产品技术要求，或者存在其他缺陷的，应当立即停止生产、销售，并告知相关经营企业、使用单位和消费者停止经营和使用，召回已经上市销售的缺陷产品，采取补救、销毁等措施，记录相关情况，发布相关信息，并将医疗器械召回和处理情况向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告。

医疗器械受托生产企业、经营企业、使用单位发现生产、经营、使用的医疗器械存在前款情形的，应当立即停止生产、经营、使用，通知医疗器械注册人、备案人，并保留相关记录。

医疗器械注册人、备案人应当主动召回产品而未有效实施的，所在地药品监督管理部门应当责令其召回。

医疗器械受托生产企业、经营企业和使用单位应当配合医疗器械注册人、备案人做好产品召回工作。

第一百一十三条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业和使用单位应当建立并执行医疗器械追溯制度，按照规定记录生产、经营、使用相关信息，保证医疗器械可追溯。

第一百一十四条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业应当按照规定执行医疗器械唯一标识制度，保证信息真实、准确、完整和可追溯。

第一百一十五条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业应当建立培训管理制度，加强医疗器械法律、法规、规章、标准以及质量管理知识培训，制定年度培训计划，做好培训考核和记录。

企业主要负责人应当落实培训管理主要责任，对管理者代表、生产经营质量管理部门负责人等关键岗位人员及其他相关人员进行与其职责和内容相关的岗前和继续教育培训考核，经考核不具备相应管理能力的，不得上岗。

药品监督管理部门可以对企业培训管理情况进行监督检查，发现问题的，企业应当立即整改。

第九章 监督管理

第一百一十六条 国家建立职业化专业化医疗器械审评员、检查员、检验员、警戒员、稽查员制度，强化对医疗器械全生命周期的质量监督管理。国务院药品监督管理部门强化国家级职业化专业化队伍建设。省、自治区、直辖市人民政府应当根据监管事权、医疗器械产业规模等，确定省级医疗器械职业化专业化队伍规模、配备相应执法装备和设施，加强能力建设。省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门应当按照

规定配备足够的具备相应条件的职业化专业化人员，保障监督管理需要。

第一百一十七条 药品监督管理部门应当依据产品的风险程度和企业质量管理状况，对医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、进口医疗器械境内责任人、使用单位等进行分类分级管理，确定监督检查的重点和检查频次并制定年度医疗器械监督检查计划。

药品监督管理部门建立医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、进口医疗器械境内责任人、使用单位的监管信用档案制度。对有不良信用记录的，增加监督检查频次，依法加强失信惩戒。

第一百一十八条 药品监督管理部门应当对医疗器械的研制、生产、经营活动以及使用环节的医疗器械质量加强监督检查，并对下列情形进行重点监督检查：

- （一）研制、生产无菌、植入等高风险医疗器械的；
- （二）新开办或者生产经营条件发生重大变化的；
- （三）医疗器械委托生产的；
- （四）上一年度监督检查、抽检发现存在严重问题的；
- （五）医疗器械网络销售监测发现重大风险的；
- （六）因违反有关法律、法规受到行政处罚的；
- （七）其他需要重点监督检查的情形。

第一百一十九条 药品监督管理部门在监督检查中有下列

职权：

（一）进入现场实施检查、抽取样品；

（二）查阅、复制、查封、扣押有关合同、票据、账簿以及其他有关资料；

（三）查封、扣押不符合法定要求的医疗器械，违法使用的零配件、原材料以及用于违法生产经营医疗器械的工具、设备；

（四）查封违反本法规定从事医疗器械生产经营活动的场所。

有关单位和个人应当对监督检查予以配合，如实提供相关文件和材料，如实回答检查人员的询问，不得隐瞒、拒绝、阻挠。对药品监督管理部门依法开展的检查予以拒绝或者不予配合的，可以认定为相关活动不符合规定或者规范要求，并依法处理。

检查人员在现场检查中依法形成的记录和收集的材料，可以作为行政执法的证据。

药品监督管理部门依法采取查封、扣押措施的，查封、扣押的期限不得超过 90 日；情况复杂的，经药品监督管理部门负责人批准，可以延长 30 日。

第一百二十条 卫生健康主管部门应当对医疗机构的医疗器械使用行为加强监督检查。实施监督检查时，可以进入医疗机构，查阅、复制有关档案、记录以及其他有关资料。

第一百二十一条 药品监督管理部门可以根据需要对为医疗器械研制、生产、经营、使用等活动提供产品或者服务的其他相关单位和个人进行延伸检查。

药品监督管理部门开展延伸检查时，被检查单位和个人应当及时按照药品监督管理部门要求予以配合，如实提供相关文件和材料，如实回答检查人员的询问，不得隐瞒、拒绝、阻挠。对药品监督管理部门依法开展的检查予以拒绝或者不予配合，医疗器械研制、生产、经营单位不能证明相关活动符合法定要求的，可以认定为不符合规定或者规范要求，并依法处理。

第一百二十二条 医疗器械注册人跨区域委托生产的，医疗器械注册人所在地药品监督管理部门负责对注册人质量管理体系运行、警戒以及产品召回等法定义务履行情况开展监督检查。受托生产企业所在地药品监督管理部门负责对受托生产企业生产活动开展日常监督检查。

医疗器械注册人、受托生产企业所在地药品监督管理部门应当建立协同监管机制，可以委托或者联合开展监督检查，加强监管信息互通，实现监管有效衔接。

第一百二十三条 对已在境内上市或者拟在境内上市的医疗器械的境外研制以及生产相关过程，国务院药品监督管理部门可以组织实施境外检查。

省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门应当组织加强对本行政区域内进口医疗器械境内责任人的监督检查，对

投诉举报、警戒、抽查检验等发现重大安全隐患的，可以通过书面检查、远程检查等方式对进口医疗器械注册人、备案人有关情况进行核实。

第一百二十四条 药品监督管理部门根据监督管理的需要，可以对医疗器械质量进行抽查检验，抽查检验不得收取检验费和其他任何费用。

抽样原则上应当购买样品，但下列情形无需购买样品：

- （一）大型医疗器械；
- （二）属于检验后可以返还的；
- （三）对疑似存在质量问题进行针对性抽样；
- （四）国务院药品监督管理部门规定的其他情形。

抽查检验所需费用应当列入本级财政预算。抽样应当由两名以上抽样人员，按照国务院药品监督管理部门的规定实施。

被抽样单位应当配合抽样人员进行抽样。

第一百二十五条 省级以上人民政府药品监督管理部门应当根据抽查检验结论及时发布医疗器械质量公告。公告不当的，应当在原公告范围内及时予以纠正。

第一百二十六条 医疗器械检验机构资质认定工作按照国家有关规定实行统一管理。

经国务院认证认可监督管理部门会同国务院药品监督管理部门按照检验参数认定并公布的检验机构，方可对医疗器械实施检验。对于认证认可范围尚未覆盖的，药品监督管理部门可

以选定具有相应能力的检验机构实施相关检验，检验结论可以作为认定医疗器械质量的依据。

药品监督管理部门在执法工作中需要委托医疗器械检验机构进行检验的，应当支付相关费用。

第一百二十七条 当事人对检验结论有异议的，可以自收到检验结论之日起 7 个工作日内向实施抽样检验的部门或者其上一级药品监督管理部门提出复检申请，由受理复检申请的部门在复检机构名录中随机确定复检机构进行复检。承担复检工作的医疗器械检验机构应当在国务院药品监督管理部门规定的时间内作出复检结论。复检结论为最终检验结论。复检机构与初检机构不得为同一机构；相关检验项目只有一家资质的检验机构的，复检时应当变更承办部门或者人员。复检机构名录由国务院药品监督管理部门公布。

第一百二十八条 对可能存在有害物质或者擅自改变医疗器械设计、原材料和生产工艺并存在安全隐患的医疗器械，按照医疗器械国家标准规定的检验项目和检验方法无法检验的，医疗器械检验机构可以使用国务院药品监督管理部门批准的补充检验项目和检验方法进行检验；使用补充检验项目、检验方法得出的检验结论，可以作为药品监督管理部门认定医疗器械质量的依据。

第一百二十九条 国务院药品监督管理部门建立医疗器械质量安全风险信息交流机制，与卫生健康、医疗保障、海关等

部门，以及医疗器械生产经营者、使用单位、行业协会等就质量安全风险信息进行交流沟通。对涉及需提示公众的医疗器械质量安全风险，应当发布警示信息。

第一百三十条 医疗器械研制、生产、经营过程中存在产品质量安全隐患、未及时采取措施消除的，药品监督管理部门可以采取告诫、责任约谈、责令限期整改等措施。

对人体造成伤害或者有证据证明可能危害人体健康的医疗器械，药品监督管理部门可以采取责令暂停生产、经营、进口、使用的紧急控制措施，并发布安全警示信息。

第一百三十一条 有下列情形之一的，由原发证部门注销医疗器械注册证，并予以公布：

（一）注册人自行提出办理注销手续的；

（二）不予延续注册或者医疗器械注册证有效期届满未申请延续注册的；

（三）注册人的医疗器械注册证被依法吊销或者撤销的；

（四）其他依法应当注销医疗器械注册证书的情形。

第一百三十二条 有下列情形之一的，原备案部门应当责令备案人限期改正；备案人未按要求限期改正的，由原备案部门取消产品备案并公布：

（一）已经备案的资料不规范或者不符合法定要求的；

（二）已备案医疗器械的管理类别调整为第二类或者第三类的；

(三) 已备案的医疗器械调整为不再按照医疗器械管理的;

(四) 备案人应当主动取消备案但未按要求取消备案的。

前款第一项情形中备案资料涉及产品安全性、有效性的,产品自取消备案之日起不得继续生产、经营、进口和使用。

第一百三十三条 药品监督管理部门发现医疗器械注册人或者备案人无法取得联系超过一年的,由原发证部门或者备案部门公示 30 日后,可以注销医疗器械注册证或者取消备案,并予以公告。

药品监督管理部门发现医疗器械生产企业、经营企业不具备原生产、经营条件且无法取得联系的,由原发证部门或者备案部门公示 30 日后,可以注销许可证或者取消备案,并予以公告。

第一百三十四条 禁止生产、经营、进口、使用未依法注册或者备案、无合格证明文件以及过期、失效、淘汰、翻新的医疗器械。

禁止医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人、医疗机构在医疗器械购销中给予、收受回扣或者其他不正当利益。

禁止医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人以任何名义给予使用其医疗器械的医疗机构的负责人、采购人员、医师等有关人员财物或者其他不正当利益。禁止医疗机构的负责人、采购人员、医师等有关人员以任何名义

收受医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人给予的财物或者其他不正当利益。

第一百三十五条 药品监督管理部门应当加强稽查执法，及时查处违法行为。

上级药品监督管理部门认为必要时，可以将本部门管辖的案件交由下级药品监督管理部门管辖，也可以直接查处由下级药品监督管理部门管辖的案件，或者将下级药品监督管理部门管辖的案件指定其他下级药品监督管理部门管辖。

国务院药品监督管理部门可以通过发布指导性案例等方式，对执法工作中具体应用法律的问题进行监督和指导。

第一百三十六条 省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门的派出机构，可以以自己的名义开展监督检查，实施行政强制措施，作出警告、罚款、没收违法生产销售的医疗器械和违法所得的处罚。

第一百三十七条 对于未取得医疗器械生产经营许可证或者备案，生产经营未经注册或者备案的医疗器械的，由设区的市级、县级人民政府药品监督管理部门依法查处。

第一百三十八条 国家实行医疗器械安全信息统一公布制度。国家医疗器械安全总体情况、医疗器械安全风险警示信息、重大医疗器械安全事件及其调查处理信息和国务院确定需要统一公布的其他信息由国务院药品监督管理部门统一公布。

医疗器械安全风险警示信息和重大医疗器械安全事件及其

调查处理信息的影响限于特定区域的，也可以由有关省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门公布。

公布医疗器械安全信息，应当及时、准确、全面，并进行必要的说明。

任何单位和个人不得编造并散布虚假的医疗器械安全信息。

第一百三十九条 药品监督管理部门应当对医疗器械审评审批、检验、警戒、检查等活动中知悉的商业秘密予以保密。

第一百四十条 药品监督管理部门应当按照全面覆盖、突出重点、及时处置、注重实效的要求开展风险会商，及时发现并有效处置医疗器械质量安全风险隐患，落实企业主体责任和监管部门责任，构建风险识别、风险评估及风险管控相结合的风险管理机制。

第一百四十一条 药品监督管理等部门应当公布本单位的联系方式，接受咨询、投诉、举报。药品监督管理等部门接到与医疗器械监督管理有关的咨询，应当及时答复；接到投诉、举报，应当及时核实、处理、答复。

有关医疗器械研制、生产、经营、使用行为的举报经调查属实的，药品监督管理等部门对举报人应当给予奖励。有关部门应当为举报人保密。

第一百四十二条 国务院药品监督管理部门制定医疗器械相关监管政策、管理目录以及技术性指导文件，应当公开征求

意见。

国务院药品监督管理部门可以采取听证会、论证会等形式，听取专家、医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、使用单位、消费者、行业协会以及相关组织等方面的意见。

第一百四十三条 国家建立医疗器械决策专家咨询制度。国务院药品监督管理部门成立医疗器械决策专家咨询委员会，就医疗器械技术审评、审核查验、分类判定、质量检验等技术事项进行决策咨询，必要时可以由专家表决形成决策咨询意见。

第一百四十四条 国家实行医疗器械储备制度，建立中央和地方两级医疗器械储备。

发生重大灾情、疫情或者其他突发事件时，依照《中华人民共和国突发事件应对法》的规定，国务院工业和信息化主管部门会同有关部门可以紧急调用医疗器械。

第一百四十五条 县级以上地方人民政府应当制定医疗器械安全事件应急预案。

医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业和使用单位应当制定本单位的医疗器械安全事件处置方案，并组织开展培训和应急演练。

发生医疗器械安全事件的，县级以上地方人民政府应当按照应急预案立即组织开展应对工作；有关单位应当立即采取有效措施进行处置，防止危害扩大。

县级以上地方人民政府卫生健康主管部门和使用单位应当

依据国家有关规定建立医疗器械应急保障机制，保障突发事件的应急救治需求。

第一百四十六条 药品监督管理部门未及时发现医疗器械安全系统性风险，未及时消除监督管理区域内医疗器械安全隐患的，本级人民政府或者上级人民政府药品监督管理部门应当对其主要负责人进行约谈。

地方人民政府未履行医疗器械安全职责，未及时消除区域性重大医疗器械安全隐患的，上级人民政府或者上级人民政府药品监督管理部门应当对其主要负责人进行约谈。

被约谈的部门和地方人民政府应当立即采取措施，对医疗器械监督管理工作进行整改。

约谈情况和整改情况应当纳入有关部门和地方人民政府药品监督管理工作评议、考核记录。

第一百四十七条 药品监督管理部门发现医疗器械违法行为涉嫌犯罪的，应当及时将案件移送公安机关。

对依法不需要追究刑事责任或者免于刑事处罚，但应当追究行政责任的，公安机关、人民检察院、人民法院应当及时将案件移送药品监督管理部门。

公安机关、人民检察院、人民法院商请药品监督管理等部门提供检验结论、认定意见以及对涉案医疗器械进行无害化处理等协助的，药品监督管理等部门应当及时提供，予以协助。

第一百四十八条 药品监督管理部门在行政执法中发现公

职人员涉嫌违纪违法问题线索的，应当根据行政执法与纪检监察监督贯通协同机制要求，按照线索所涉人员的管理权限，及时将线索和证据材料移送相应纪检监察机关。

第十章 法律责任

第一百四十九条 违反本法规定，构成犯罪的，依法追究刑事责任。

第一百五十条 有下列情形之一的，由药品监督管理部门责令改正、没收违法所得、违法生产经营的医疗器械和用于违法生产经营的工具、设备、原材料等物品；违法生产经营的医疗器械货值金额不足1万元的，并处5万元以上15万元以下罚款；货值金额1万元以上的，并处货值金额15倍以上30倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，10年内不受理相关责任人以及单位提出的医疗器械许可申请，对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，终身禁止其从事医疗器械生产经营活动，并可以由公安机关处5日以上15日以下的拘留：

（一）生产、经营、进口未取得医疗器械注册证的第二类、第三类医疗器械；

（二）未经许可从事第二类、第三类医疗器械生产活动；

（三）已注册的第二类、第三类医疗器械产品发生实质性

变化，未及时办理注册变更手续；

(四) 未经许可从事第三类医疗器械经营活动。

有前款第一项情形、情节严重的，由原发证部门吊销医疗器械生产许可证或者医疗器械经营许可证。

第一百五十一条 有下列情形之一的，由药品监督管理部门责令改正，没收违法所得、违法生产经营使用的医疗器械；违法生产经营使用的医疗器械货值金额不足 1 万元的，并处 2 万元以上 5 万元以下罚款；货值金额 1 万元以上的，并处货值金额 5 倍以上 20 倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，直至由原发证部门吊销医疗器械注册证、医疗器械生产许可证、医疗器械经营许可证，对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 年内禁止其从事医疗器械生产经营活动，并可以由公安机关处 5 日以上 15 日以下的拘留：

(一) 生产、经营、使用不符合强制性标准或者不符合经注册或者备案的产品技术要求的医疗器械；

(二) 未按照经注册或者备案的产品技术要求组织生产；

(三) 未依照本法规定建立质量管理体系并保持有效运行，影响产品安全、有效；

(四) 经营、进口、使用无合格证明文件、过期、失效、淘汰、翻新的医疗器械，或者使用未依法注册的医疗器械；

(五) 在药品监督管理部门责令召回后仍拒不召回，或者在药品监督管理部门责令停止或者暂停生产、经营、进口后，仍拒不停止生产、经营、进口医疗器械；

(六) 委托不具备本法规定条件的企业生产医疗器械，或者未对受托生产企业的生产行为进行管理。

第一百五十二条 未经许可擅自配置使用大型医用设备的，由县级以上地方人民政府卫生健康主管部门责令停止使用，给予警告，没收违法所得；违法所得不足 1 万元的，并处 5 万元以上 10 万元以下罚款；违法所得 1 万元以上的，并处违法所得 10 倍以上 30 倍以下罚款；情节严重的，5 年内不受理相关责任人以及单位提出的大型医用设备配置许可申请，对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，依法给予处分。

第一百五十三条 在申请医疗器械行政许可时提供虚假资料或者采取其他欺骗手段的，不予行政许可，或者由作出行政许可决定的部门撤销已取得的行政许可，没收违法所得、违法生产经营使用的医疗器械，10 年内不受理相关责任人以及单位提出的医疗器械许可申请；违法生产经营使用的医疗器械货值金额不足 1 万元的，并处 5 万元以上 15 万元以下罚款；货值金额 1 万元以上的，并处货值金额 15 倍以上 30 倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，对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，终身禁止其从事医疗器械生产经营活动，并可以由公安机关处 5 日以上 15 日以下的拘留。

伪造、变造、买卖、出租、出借相关医疗器械许可证件的，由原发证部门予以收缴或者吊销，没收违法所得；违法所得不足 1 万元的，并处 5 万元以上 10 万元以下罚款；违法所得 1 万元以上的，并处违法所得 10 倍以上 20 倍以下罚款；构成违反治安管理行为的，由公安机关依法予以治安管理处罚。

第一百五十四条 有下列情形之一的，由药品监督管理部门向社会公告单位和产品名称，责令限期改正；逾期不改正的，没收违法所得、违法生产经营的医疗器械；违法生产经营的医疗器械货值金额不足 1 万元的，并处 1 万元以上 5 万元以下罚款；货值金额 1 万元以上的，并处货值金额 5 倍以上 20 倍以下罚款；情节严重的，对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 2 倍以下罚款，5 年内禁止其从事医疗器械生产经营活动：

- (一) 生产、经营、进口未经备案的第一类医疗器械；
- (二) 未经备案从事第一类医疗器械生产；
- (三) 经营第二类医疗器械，应当备案但未备案；
- (四) 未经备案为医疗器械网络交易提供电子商务平台服务；

- (五) 生产、使用定制式医疗器械前未备案;
- (六) 开始生产或者停产后重新生产未报告;
- (七) 已经备案的资料不符合要求。

第一百五十五条 备案时提供虚假资料的，由药品监督管理部门向社会公告备案单位和产品名称，没收违法所得、违法生产经营的医疗器械；违法生产经营的医疗器械货值金额不足 1 万元的，并处 2 万元以上 5 万元以下罚款；货值金额 1 万元以上的，并处货值金额 5 倍以上 20 倍以下罚款；情节严重的，责令停产停业，对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 年内禁止其从事医疗器械生产经营活动。

第一百五十六条 医疗器械经营企业、使用单位履行了本法规定的进货查验等义务，有充分证据证明其不知道所经营、使用的医疗器械为第一百五十五条第一款第一项、第一百五十一条第一项、第四项以及第一百五十四条第一项规定情形的医疗器械，并能如实说明其进货来源的，收缴其经营、使用的不合法定要求的医疗器械，可以免除行政处罚。

第一百五十七条 有下列情形之一的，由药品监督管理部门责令改正，处 1 万元以上 5 万元以下罚款；拒不改正的，处 5 万元以上 10 万元以下罚款；情节严重的，责令停产停业，直至由原发证部门吊销医疗器械生产许可证、医疗器械经营许可证，

对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 2 倍以下罚款，5 年内禁止其从事医疗器械生产经营活动：

（一）生产条件发生变化、不再符合医疗器械质量管理体系要求，未依照本法规定整改、停止生产、报告；

（二）生产、经营、进口说明书、标签不符合本法规定的医疗器械；

（三）未按照医疗器械说明书和标签标示或者医疗器械经营质量管理规范要求运输、贮存医疗器械；

（四）转让过期、失效、淘汰、翻新、检验不合格的在用医疗器械。

第一百五十八条 有下列情形之一的，由药品监督管理部门和卫生健康主管部门依据各自职责责令改正，给予警告；拒不改正的，处 1 万元以上 10 万元以下罚款；情节严重的，责令停产停业，直至由原发证部门吊销医疗器械注册证、医疗器械生产许可证、医疗器械经营许可证，对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责任人员处 1 万元以上 3 万元以下罚款：

（一）未按照要求对质量管理体系运行情况进行自查并提交自查报告；

（二）从不具备合法资质的供货者购进医疗器械；

(三) 医疗器械经营企业、使用单位未依照本法规定建立并执行医疗器械进货查验记录制度；

(四) 从事第二类、第三类医疗器械批发业务以及第三类医疗器械零售业务的经营企业未依照本法规定建立并执行销售记录制度；

(五) 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、使用单位未依照本法规定开展医疗器械警戒监测，未按照要求报告不良事件，或者对医疗器械警戒技术机构、药品监督管理部门、卫生健康主管部门开展的不良事件等调查不予配合；

(六) 未根据上市后评价结果采取相应控制措施；

(七) 拒不配合监督抽检；

(八) 医疗器械注册人、备案人未按照规定建立并执行产品追溯制度；

(九) 医疗器械注册人、备案人、经营企业从事医疗器械网络销售未按照规定告知药品监督管理部门；

(十) 医疗器械注册人、备案人、经营企业向个人销售除消费者个人自行使用以外的医疗器械；

(十一) 对需要定期检查、检验、校准、保养、维护的医疗器械，医疗器械使用单位未按照产品说明书要求进行检查、检验、校准、保养、维护并予以记录，及时进行分析、评估，确保医疗器械处于良好状态；

(十二) 医疗器械使用单位未妥善保存购入第三类医疗器

械的原始资料。

第一百五十九条 明知从事本法第一百五十条、第一百五十一条规定的违法行为，仍为其提供生产经营场所或者其他条件的，由县级以上人民政府药品监督管理部门责令停止违法行为，没收违法所得，并处5万元以上15万元以下罚款；使消费者的合法权益受到损害的，与医疗器械注册人、备案人、生产经营者承担连带责任。

第一百六十条 有下列情形之一的，由县级以上地方人民政府卫生健康主管部门责令改正，给予警告；拒不改正的，处5万元以上10万元以下罚款；情节严重的，处10万元以上30万元以下罚款，责令暂停相关医疗器械使用活动，直至由原发证部门吊销执业许可证，依法责令相关责任人员暂停6个月以上1年以下执业活动或者由原发证部门吊销相关人员执业证书，对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，依法给予处分：

（一）对重复使用的医疗器械，医疗器械使用单位未按照管理和消毒的规定进行处理；

（二）医疗器械使用单位重复使用一次性使用的医疗器械，或者未按照规定销毁使用过的一次性使用的医疗器械；

（三）医疗器械使用单位未按照规定将大型医疗器械以及植入和介入类医疗器械的信息记载到病历等相关记录中；

(四) 医疗器械使用单位发现使用的医疗器械存在安全隐患未立即停止使用、通知检修，或者继续使用经检修仍不能达到使用安全标准的医疗器械；

(五) 医疗器械使用单位违规使用大型医用设备，不能保障医疗质量安全；

(六) 向患者隐瞒或者虚假宣传医疗器械临床使用相关事项。

第一百六十一条 违反进出口商品检验相关法律、行政法规进口医疗器械的，由海关依法处理。

第一百六十二条 未进行医疗器械临床试验机构备案开展临床试验的，由药品监督管理部门责令停止临床试验并改正；拒不改正的，该临床试验数据不得用于产品注册、备案，处 5 万元以上 10 万元以下罚款，并向社会公告；造成严重后果的，5 年内禁止其开展相关专业医疗器械临床试验，并处 10 万元以上 30 万元以下罚款，由卫生健康主管部门对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，依法给予处分。

临床试验申办者开展临床试验未经备案的，由药品监督管理部门责令停止临床试验，对临床试验申办者处 5 万元以上 10 万元以下罚款，并向社会公告；造成严重后果的，处 10 万元以上 30 万元以下罚款。该临床试验数据不得用于产品注册、备案，

5年内不受理相关责任人以及单位提出的医疗器械注册申请。

临床试验申办者未经批准开展对人体具有较高风险的第三类医疗器械临床试验的，由药品监督管理部门责令立即停止临床试验，对临床试验申办者处10万元以上30万元以下罚款，并向社会公告；造成严重后果的，处30万元以上100万元以下罚款。该临床试验数据不得用于产品注册，10年内不受理相关责任人以及单位提出的医疗器械临床试验和注册申请，对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。

第一百六十三条 医疗器械临床试验机构、临床试验申办者开展医疗器械临床试验未遵守临床试验质量管理规范的，由药品监督管理部门责令改正或者立即停止临床试验，逾期不改正的，处5万元以上10万元以下罚款；造成严重后果的，5年内禁止其开展相关专业医疗器械临床试验，由卫生健康主管部门对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，依法给予处分。

第一百六十四条 医疗器械临床试验机构出具虚假报告的，由药品监督管理部门处10万元以上30万元以下罚款；有违法所得的，没收违法所得；10年内禁止其开展相关专业医疗器械临床试验；由卫生健康主管部门对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，依法给予处分。

第一百六十五条 违反本法有关医疗器械广告管理规定的，依照《中华人民共和国广告法》的规定给予处罚；采取其他方式对医疗器械作虚假或者引人误解的宣传的，依照有关法律的规定给予处罚。

第一百六十六条 医疗器械技术审评机构、医疗器械警戒技术机构未依照本法规定履行职责，致使审评、警戒工作出现重大失误的，由药品监督管理部门责令改正，通报批评，给予警告；造成严重后果的，对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责任人员，依法给予处分。

第一百六十七条 医疗器械注册人、备案人为境外企业，其指定的境内责任人未依照本法规定履行相关义务的，适用本法有关医疗器械注册人、备案人法律责任的规定。

第一百六十八条 有下列行为之一的，在本法规定的处罚幅度内从重处罚：

（一）生产、销售以孕产妇、儿童为主要使用对象的未经注册或者备案医疗器械、不符合强制性标准的医疗器械；

（二）生产、销售未经注册或者不符合强制性标准的具有高风险的植入性医疗器械；

（三）生产、销售未经注册或者备案的医疗器械、不符合

强制性标准的医疗器械，造成人体伤害或者经处理后再犯的；

(四) 拒绝、逃避监督检查，伪造、销毁、隐匿有关证据材料，或者擅自动用查封、扣押物品。

第一百六十九条 医疗器械检验机构出具虚假检验报告的，由授予其资质的主管部门撤销检验资质，10年内不受理相关责任人以及单位提出的资质认定申请，并处20万元以上100万元以下罚款；有违法所得的，没收违法所得；对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，依法给予处分；受到开除处分的，10年内禁止其从事医疗器械检验工作。

第一百七十条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业或者医疗机构违反规定聘用人员的，由药品监督管理部门或者卫生健康主管部门责令解聘，处5万元以上20万元以下罚款。

第一百七十一条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人、医疗机构在医疗器械购销中给予、收受回扣或者其他不正当利益，医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人给予使用其医疗器械的医疗机构的负责人、采购人员、医师等有关人员财物或者其他不正当利益的，由市场监督管理部门没收违法所得，并处30万元以上300万元以下罚款；情节严重的，吊销医疗器械注册人、备案人、

生产企业、经营企业、境内责任人营业执照，并由药品监督管理部门吊销医疗器械批准证明文件、医疗器械生产许可证、医疗器械经营许可证。

医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人在医疗器械研制、生产、经营中向国家工作人员行贿的，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终身禁止从事医疗器械生产经营活动。

第一百七十二条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人的负责人、采购人员等有关人员在医疗器械购销中收受其他医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人给予的财物或者其他不正当利益的，没收违法所得，依法给予处罚；情节严重的，15年内禁止从事医疗器械生产经营活动。

医疗机构的负责人、采购人员、医师等有关人员收受医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业、境内责任人给予的财物或者其他不正当利益的，由卫生健康主管部门或者本单位给予处分，卫生健康主管部门依法给予处罚。

第一百七十三条 违反本法规定，编造并散布虚假医疗器械安全信息，构成违反治安管理行为的，由公安机关依法给予治安管理处罚。

第一百七十四条 医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业或者医疗机构违反本法规定，给用械者造成损害的，

依法承担赔偿责任。

因医疗器械质量问题受到损害的，受害人可以向医疗器械注册人、备案人、生产企业请求赔偿损失，也可以向经营企业、医疗机构请求赔偿损失。接到受害人赔偿请求的，实行首负责制，应当先行赔付；先行赔付后，可以依法追偿。

医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业或者医疗机构存在以下情形之一的，受害人或者其近亲属除请求赔偿损失外，还可以请求支付价款 10 倍或者损失 3 倍的赔偿金；增加赔偿的金额不足 1000 元的，为 1000 元：

- （一）生产未经注册或者不符合强制性标准的医疗器械；
- （二）明知医疗器械未经注册或者不符合强制性标准而销售；
- （三）医疗机构明知医疗器械未经注册而使用给用械者造成损害。

第一百七十五条 药品监督管理部门或者其设置的医疗器械专业技术机构参与医疗器械经营活动的，由其上级主管机关责令改正，没收违法收入；情节严重的，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予处分。

药品监督管理部门或者其设置的医疗器械专业技术机构的工作人员参与医疗器械经营活动的，依法给予处分。

第一百七十六条 药品监督管理部门或者其设置的医疗器械检验机构在医疗器械监督检验中违法收取检验费用的，由政

府有关部门责令退还，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予处分；情节严重的，撤销其检验资格。

第一百七十七条 违反本法规定，药品监督管理部门或者卫生健康主管部门有下列行为之一的，应当撤销相关许可，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法给予处分：

- （一）不符合条件而批准进行医疗器械临床试验；
- （二）对不符合条件的医疗器械颁发医疗器械注册证；
- （三）对不符合条件的单位颁发医疗器械生产许可证、医疗器械经营许可证；
- （四）对不符合条件的医疗器械使用单位颁发大型医用设备配置许可证。

第一百七十八条 违反本法规定，县级以上地方人民政府有下列行为之一的，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员给予记过或者记大过处分；情节严重的，给予降级、撤职或者开除处分：

- （一）瞒报、谎报、缓报、漏报医疗器械安全事件；
- （二）未及时消除区域性重大医疗器械安全隐患，造成本行政区域内发生特别重大医疗器械安全事件，或者连续发生重大医疗器械安全事件；
- （三）履行职责不力，造成严重不良影响或者重大损失。

第一百七十九条 违反本法规定，药品监督管理等部门有下列行为之一的，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员

给予记过或者记大过处分；情节较重的，给予降级或者撤职处分；情节严重的，给予开除处分：

- （一）瞒报、谎报、缓报、漏报医疗器械安全事件；
- （二）对发现的医疗器械安全违法行为未及时查处；
- （三）未及时发现医疗器械安全系统性风险，或者未及时消除监督管理区域内医疗器械安全隐患，造成严重影响；
- （四）其他不履行医疗器械监督管理职责，造成严重不良影响或者重大损失。

第一百八十条 医疗器械监督管理人员滥用职权、徇私舞弊、玩忽职守的，依法给予处分。

查处医疗器械重大违法事件有失职、渎职行为的，对药品监督管理部门直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法从重给予处分。

第一百八十一条 医疗器械行政执法人员依据相关工作程序正确履行监管责任，不存在滥用职权、徇私舞弊、玩忽职守的，不予追究行政执法过错责任。

第一百八十二条 本章规定的货值金额以违法生产、销售医疗器械的标价计算；没有标价的，按照同类医疗器械的市场价格计算。

第一百八十三条 企业的实际控制人从事或者组织、指使医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业等从事违反本法规定的行为，实际控制人为企业的，按照本法关于医疗器械

注册人、备案人、生产企业、经营企业的相关规定给予行政处罚；实际控制人为自然人的，按照本法关于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责任人员的相关规定给予行政处罚。

第一百八十四条 违反本法规定，医疗器械电子商务平台经营者未履行资质审核、及时制止并报告、停止提供网络交易平台服务等义务的，责令改正，没收违法所得，并处 20 万元以上 200 万元以下罚款；情节严重的，责令停业整顿，并处 200 万元以上 500 万元以下罚款。

医疗器械电子商务平台经营者违反规定，未按要求记录其履行本法规定义务情况的，由药品监督管理部门责令改正；逾期不改正的，处 2 万元以上 10 万元以下罚款；情节严重的，责令停业整顿，并处 10 万元以上 50 万元以下罚款。

医疗器械电子商务平台经营者违反规定，为目录外未在境内注册的医疗器械提供信息展示、链接等服务的，责令改正，没收违法所得，并处 20 万元以上 200 万元以下罚款；情节严重的，责令停业整顿，并处 200 万元以上 500 万元以下罚款。

第一百八十五条 认定违法所得，应当以医疗器械注册人、备案人、生产企业、经营企业和医疗机构违法生产、销售医疗器械或者提供服务所获得的全部收入计算，当事人有证据证明已经缴纳的税款、社会保险费用等国家规定应当缴纳的款项，应当扣除。

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自本单位所获收入，包括基本工资、奖金、津贴、补贴、职工福利费和各项保险费、公积金、年金以及以其他形式从单位获得的报酬。

第十一章 附 则

第一百八十六条 本法下列用语的含义：

医疗器械，是指直接或者间接用于人体的仪器、设备、器具、体外诊断试剂及校准物、材料以及其他类似或者相关的物品，包括所需要的计算机软件；其效用主要通过物理等方式获得，不是通过药理学、免疫学或者代谢的方式获得，或者虽然有这些方式参与但是只起辅助作用；其目的是：

- (一) 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解；
- (二) 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者功能补偿；
- (三) 生理结构或者生理过程的检验、替代、调节或者支持；
- (四) 生命的支持或者维持；
- (五) 妊娠控制；
- (六) 通过对来自人体的样本进行检查，为医疗或者诊断目的提供信息。

医疗器械注册人、备案人，是指取得医疗器械注册证或者办理医疗器械备案的企业或者研制机构。

医疗器械使用单位，是指使用医疗器械为他人提供医疗等技术服务的机构，包括医疗机构、血站、单采血浆站、康复辅助器具适配机构等。

大型医用设备，是指使用技术复杂、资金投入量大、运行成本高、对医疗费用影响大且纳入目录管理的医疗器械。

第一百八十七条 医疗器械产品注册可以收取费用。具体收费项目、标准分别由国务院财政、价格主管部门按照国家有关规定制定。

第一百八十八条 医疗卫生机构为应对突发公共卫生事件而研制的医疗器械的管理办法，由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生健康主管部门制定。

从事非营利的避孕医疗器械的存储、调拨和供应，应当遵守国务院卫生健康主管部门会同国务院药品监督管理部门制定的管理办法。

中医医疗器械的技术指导原则，由国务院药品监督管理部门会同国务院中医药主管部门制定。

第一百八十九条 军队医疗器械使用的监督管理，依照本法和军队有关规定执行。

第一百九十条 本法自 X 年 X 月 X 日起施行。