



2023年4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 | 海口 | 香港

Beijing | Shanghai | Shenzhen | Wuhan | Haikou | Hong Kong

## 目录

导 读.....	1
行业动态.....	3
植德观点.....	12
法规动向.....	42
地方政策.....	45
监管和执法动态.....	48

## 导读

### ▶ 行业动态

1. 2023 年 4 月境内外企业上市情况
2. 2023 年 4 月境内外企业上市申报动态
3. 科创板首批欺诈发行案，一家赋能医药产业公司将被强制退市
4. 16.7 亿美元，映恩生物 2 款抗体偶联药物海外授权给 BioNTech
5. 葛兰素史克约 20 亿美元收购 BELLUS Health，扩充呼吸领域管线
6. 沃森生物 mRNA 新冠疫苗或上市在即
7. 三款医疗器械产品拟进入创新器械特别审查绿色通道
8. 2023 年 4 月生命科学领域投融资事件

### ▶ 植德观点

1. 医保 DRG/DIP 支付制度改革及对创新药的影响
2. 劳动关系消失，激励股权何去何从？——以非上市生命医药企业为视角
3. mRNA 疫苗 LNP 递送系统的专利布局分析与专利纠纷进展
4. 科技向善，伦理先行——简评《科技伦理审查办法（试行）（征求意见稿）》

### ▶ 法规动向

1. 正式发文
  - 1.1 国务院应对新型冠状病毒感染疫情联防联控机制综合组《关于印发应对近期新冠病毒感染疫情疫苗接种工作方案的通知》
  - 1.2 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则（试行）》的通告
  - 1.3 国家卫生健康委办公厅《关于进一步推进加速康复外科有关工作的通知》
2. 征求意见

- 2.1 国家药监局综合司公开征求《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则（征求意见稿）》意见
- 2.2 国家药监局信息中心关于公开征求《药品监管信息化标准体系（征求意见稿）》意见的通知
- 2.3 国家药监局综合司、人力资源社会保障部办公厅关于《执业药师继续教育暂行规定（征求意见稿）》公开征求意见的通知

## ▶ 地方政策

### 1. 正式发文

- 1.1 上海市药品监督管理局关于印发《上海市药品现代物流指导意见》的通知
- 1.2 深圳市市场监督管理局关于在医疗器械行业新增深圳标准认证目录的通知

### 2. 征求意见反馈

- 2.1 北京市药品监督管理局关于对《北京市医疗器械注册质量管理体系核查延伸检查指导原则（征求意见稿）》公开征集意见的公告
- 2.2 山西省药品监督管理局公开征求《进一步优化营商环境鼓励创新促进医药产业高质量发展的若干举措（征求意见稿）》的意见
- 2.3 山西省药品监督管理局公开征求《山西省第二类医疗器械主文档登记管理办法（征求意见稿）》意见
- 2.4 山西省药品监督管理局公开征求《山西省第二类创新医疗器械注册程序（征求意见稿）》等三个程序的意见

## ▶ 监管和执法动态

1. 国家药品监督管理局发布药品网络销售典型案例
2. 国家药监局器械监管司组织召开2023年第一季度医疗器械上市后监管风险会商会

► 行业动态

1. 2023年4月境内外企业上市情况

公司简称/股票代码	上市时间	主营业务	上市场所/ 上市板块
科源制药 301281.SZ	4月4日	新化学物质生产；药品生产；药品委托生产；基础化学原料制造；化工产品生产	创业板
一诺威 834261.BJ	4月3日	化学制品；聚氨酯产品及制品生产、销售,塑胶跑道及球场材料生产销售；改性聚丙烯、聚丙烯熔喷专用料、PP熔喷专用料的生产与销售；聚氨酯产品生产技术的研发及技术转让；化工产品	北交所
海森药业 001367.SZ	4月10日	药品生产；药品进出口；兽药生产；专用化学产品制造、销售	深市主板
登康口腔 001328.SZ	4月10日	化妆品生产；制造、销售牙膏、牙膏软管、牙刷、其它口腔护理用品；二(II)类医疗器械销售；一(I)类、三(III)类医疗器械研发、生产及销售；二(II)类医疗器械研发及生产；	深市主板
绿竹生物 -B(02480.HK)	预计5月8日	专注于旨在预防及控制传染病及治疗癌症及自身免疫性疾病的人类疫苗和治疗性生物制剂研发	港交所主板

(来源: Wind 数据服务)

2. 2023年4月境内外企业上市申报动态

公司简称	申报动态 更新时间	主营业务	拟上市场所/ 拟上市板块	申报状态
键嘉医疗	4月2日	专注于手术机器人及相关产品研发、生产和销售；髌关节置换手术机器人	科创板	申报

公司简称	申报动态更新时间	主营业务	拟上市场所/ 拟上市板块	申报状态
爱科百发	4月20日	专注于细分疾病领域的创新药物研发和商业化；现阶段针对儿科疾病、呼吸系统和肺部疾病领域的重大未满足临床需求布局了多项极具临床价值和市场潜力的新药产品	科创板	申报
艾柯医疗	4月20日	致力于开发一系列针对出血性脑卒中和缺血性脑卒中诊疗的神经介入类创新器械及相关通路类器械	科创板	申报
知原药业	4月13日	主要从事皮肤领域药品、功效性护肤品、肾病领域药品的研发、生产、销售及推广服务	深交所主板	申报
荃信生物	4月13日	自身免疫及过敏性疾病生物疗法的临床后期阶段	港交所主板	递表

（来源：见微数据、巨潮资讯及相关交易所网站披露信息）

### 3. 科创板首批欺诈发行案，一家赋能医药产业公司将被强制退市

4月21日，泽达易盛（天津）科技股份有限公司（简称“泽达易盛”）系一家用数据赋能医药健康产业的高新技术企业，广东紫晶信息存储技术股份有限公司（简称“紫晶存储”）系大数据存储方案及系统提供商，两家科创板公司公告，根据证监会行政处罚决定书，公司存在欺诈发行以及其他信息披露违法违规行为或证券发行文件中隐瞒重要事实、编造重大虚假内容，将被实施重大违法强制退市。

证监会相关负责人表示，泽达易盛案、紫晶存储案系科创板首批欺诈发行案件，社会影响广泛。作为监管机构，将坚决贯彻落实党中央国务院对资本市场违法犯罪行为“零容忍”要求，推动对欺诈发行等违法犯罪行为实行行政、民事、刑事立体惩处，形成强力震慑。

两家公司股票自4月24日（星期一）开市起停牌。

（来源：行业新闻）

### 4. 16.7亿美元，映恩生物2款抗体偶联药物海外授权给BioNTech



4月3日，映恩生物（DualityBio）宣布与BioNTech公司就两款抗体偶联药物(ADC)管线DB-1303及DB-1311达成独家许可和合作协议。BioNTech公司将获得两款抗体偶联药物ADC在全球（不包括中国大陆、香港和澳门地区）的开发、生产和商业化的权利，而映恩生物将保留这两款抗体偶联药物在中国大陆、香港以及澳门地区的开发、生产和商业化的权利。作为DB-1311协议的一部分，映恩生物拥有未来就美国市场行使其共同开发和共同销售的选择权。

根据协议条款，映恩生物将获得总计1.7亿美元的首付款，并有望获得总金额超过15亿美元的开发、注册和商业里程碑付款。同时映恩生物还将收到两款ADC产品未来潜在销售净额的单位数至双位数比例的提成作为特许权使用费。

（来源：行业新闻）

#### 5. 葛兰素史克约20亿美元收购BELLUS Health，扩充呼吸领域管线

4月18日，葛兰素史克（GlaxoSmithKline）公司宣布已达成协议，将以约20亿美元收购BELLUS Health公司。新闻稿指出，通过收购囊获后者的camlipixant将进一步加强其专科药物和呼吸领域研发管线。Camlipixant是一种高选择性P2X3拮抗剂，可能是难治性慢性咳嗽的潜在“best-in-class”治疗方法，目前处于3期临床试验开发阶段，预计将于2026年获得监管批准上市。

（来源：行业新闻）

#### 6. 沃森生物 mRNA 新冠疫苗或上市在即

4月19日晚间，沃森生物披露，与复旦大学、蓝鹊生物合作研发的新冠病毒变异株 mRNA 疫苗（S蛋白嵌合体）（项目代号：RQ3013）近日完成III期效力临床试验期中分析。主要结果表明，该疫苗III期效力临床试验的保护效力全面达到临床试验预设评价标准，并具有良好的安全性。该试验为评价RQ3013在已完成3剂新冠灭活疫苗接种的18岁及以上人群中序贯加强接种1剂后的保护效力、安全性和免疫原性，是唯一在国内开展且采用随机、盲法、优效设计的新冠变异株 mRNA 疫苗III期多中心效力临床试验。沃森生物表示，基于该疫苗关键注册III期效力临床试验期中分析的保护效力与安全性主要结果，按照药品注册上市许可申请的相关规定和要求，正与有关部门开展积极沟通汇报及申报材料提交等工作。

（来源：沃森生物）

#### 7. 三款医疗器械产品拟进入创新器械特别审查绿色通道

2023年4月24日，国家药监局医疗器械技术评审中心发布了最新的创新医疗器械特别审查申请结果。有三款产品拟进入创新器械特别审查程序。

依据国家药品监督管理局《创新医疗器械特别审查程序》(国家药监局2018年第83号公告)要求，创新医疗器械审查办公室组织有关专家对创新医疗器械特别审查申请进行了审查，拟同意以下申请项目进入特别审查程序，现予以公示。

- 产品名称：血流储备分数测量系统  
申请人：重庆心迪尔特医疗科技有限公司
- 产品名称：导航定位微波消融系统  
申请人：真健康（珠海）医疗科技有限公司
- 产品名称：颅内动脉瘤辅助评估软件  
申请人：强联智创（北京）科技有限公司

(来源：行业新闻)

## 8. 2023年4月生命科学领域投融资事件

### 8.1 生物医药领域

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
丹码生物	丹码生物已经建立了自主的 GAMID® (Genetics-centric And Multi-omics Integrated Data) 靶标发现平台，以海量的人类疾病全基因组关联研究 (GWAS) 数据为基础，并整合不断增长的蛋白质组 GWAS 与转录组 GWAS 等多组学数据，大规模、系统性地应用孟德尔随机 (Mendelian Randomization) 虚拟临床试验来发现及验证新药靶标，同时结合自主的抗体研发体系，建立了聚焦肿瘤免疫，肿瘤微环境，和自身免疫性疾病的大分子药物研发平台。	股权融资	阳光融汇资本，龙磐投资，德联资本
弼领生物	弼领生物是一家创新纳米药物研发商，以创新药物研发和药物精准递送为核心，公司发挥自身在药物化学、药物分析、生物学、纳米制剂、高分子材料、药物合成工艺等方面的优势，专注于肿瘤新药研发，致力于创建以先进药物连结技术为基础的药物偶合物平台和药物精准递送平台，开发肿瘤精准治疗和肿瘤免疫治疗创新药物。	A 轮	龙磐投资领投，汇鼎资本、泰煜投资等跟投



公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
嘉奥科技	复百澳是一家病毒工具和病毒载体研发商，公司立足苏州面向全球，为新药研发及 IVD 公司提供病毒载体产品、检测质控品、药物筛选病毒和细胞株产品与病毒载体工艺开发。目前拥有慢病毒（Lentivirus）、腺病毒（Adenovirus）、腺相关病毒（AAV）、溶瘤腺病毒（oncolytic adenovirus）和外泌体（exosome）等多种基因递送载体产品。	Pre-A 轮	嘉乐资本，苏州领军创投
礼邦医药	礼邦医药是一家创新肾脏药物研发商，主要致力于肾脏病以及其他相关慢性疾病的创新药物发现和开发，为慢性肾脏病及相关疾病患者提供更佳临床治疗方案。礼邦医药已经建立起了丰富且均衡的肾脏病新药产品管线，包括针对慢性肾病（CKD）/透析并发症、IgA 肾病、糖尿病肾病、常染色体显性多囊肾病（ADPKD）等产品，公司在研产品包括小分子药物和生物制剂。	C 轮	扬州国金投资，鼎信资本，扬州龙川控股，礼来亚洲基金，泉创资本，三正健康投资，Octagon Investments, Verition Fund Management 等
瑞德林生物	瑞德林生物是一家合成生物技术研发应用服务商，是以合成生物技术为核心，以多学科交叉应用技术平台为依托，研发、生产功能性健康原料为主的高新技术企业。专注打造合成生物领域的创新产品和业务解决方案，致力于建设涵盖生物计算与人工智能、绿色化学、基因工程、酶工程、细胞工程、发酵工程、智能自动化、质量研究的“绿色生物智造平台”，促进合成生物学、化学、信息技术、工程学等尖端技术领域的融合创新。	深 B+ 轮	协同资本，东方富海，常德开源
泽维生物	泽维生物是一个肿瘤原位靶标捕获技术平台，基于自主开发的肿瘤原位靶标捕获技术平台 TRiC，泽维生物通过高通量体内药靶筛选，突破体外系统的局限，拓宽药物靶点开发范围，大幅提高药物靶点发现成功率，切实解决当前肿瘤药物开发高成本、低效率的行业痛点。	天使轮	誉明创投，南京孚泽，鹰盟资本
研诺医药	研诺医药是一家创新复杂注射剂研发商，现有三个主要的药物传输技术平台：脂质体药物研发平台、白蛋白载体药物研发平台及缓控释微球药物研发平台。在药物高端制剂这个细分领域，开展新药开发、技术转移、工艺放大及产业化等业务。	战略融资	司太立

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
泽辉生物	泽辉生物是一家干细胞药物研发生产商，是专注于干细胞药物研发与生产的生物制药企业。公司拥有 GMP 干细胞药物生产厂房，并配备了完备的细胞培养和检测设施。建立了完善的干细胞药物质量管理体系，并成功开展干细胞产品的工艺研究和质量研究。完全能满足现阶段为国内患者提供安全、可靠和高质量干细胞药物的需求。	B 轮	建信信托领投
N1 Life	N1 Life 是一家创新药物递送技术开发应用服务商，专注于开发基于创新药物递送技术的新疗法，以解决人类和伴侣动物未满足的医疗需求。N1 Life 基于突破性多肽技术，开发出了一整套 Absotride 工具箱，能通过独特的多肽载体递送药物，有选择性的克服组织屏障，结合在 Linker（连接物）及载荷药物优化方面的深厚研究积累，快速定向设计开发新型偶联药物，提升新药开发成功率。	Pre-A 轮	君联资本领投，康哲药业、中新集团、上海韞榕、峰瑞资本跟投
智枢生物	智枢生物是一家中枢神经损伤修复产品研发商，致力于中枢神经损伤修复产品研发，开创了通过激活内源性神经发生产生新生神经元治疗中枢神经损伤的全新模式，从根本上解决了中枢神经损伤修复的医学难题，打造了脊髓损伤治疗全新产品——“脊髓重建系统”。	Pre-A	中科先进
海森生物	海森生物是一家创新型生物医药服务商，公司依托控股股东康桥资本全球的医疗健康平台和资源来丰富慢性病与老年相关性疾病管理领域的产品结构和产品管线。	B 轮	康桥资本、阿布扎比主权财富基金领投
零一生命	零一生命是一家专注于人体微生态领域，拥有自己的研发理论体系和核心技术平台的国家高新技术企业。其核心技术平台为，人体数据驱动的微生物资源开发与应用平台，主要由“三库三平台”构成。该体系涵盖了从人体菌群基因检测、大数据分析、高通量菌株筛选、多组学菌株培养、菌株基因组检测分析，菌株代谢组检测分析、菌株工艺开发、代谢产物成药性评价、动物模型开发和应用等核心技术。	B1 轮	松禾资本，云时资本，Green Future，旦恩资本
博奥信	博奥信是一家创新抗体药物研发商，专注于创新抗体药物发现和早期开发，主要聚焦肿瘤、自身免疫等领域的创新生物药开发。发现抗体新药的过程中，公司搭建了四个技术平台：H3 抗体发现平台、SynAb 协同抗体发现平台、SynTracer 抗体内吞筛选平台，及 Flexibody 双特异抗体技术平台。正在进行的 Best in	B+轮	睿赢资产，和盟创投，王华春

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	class、First in class 抗体研发管线超过 10 条，包括双抗和新一代 ADC（抗体偶联药物）等。		
派真生物	派真生物是一家 AAV 病毒载体包装 CRO 和 CDMO 服务商，公司以质粒和 AAV 载体创新生产体系、方法学检测、以及 GMP 规模化生产为核心，依托持续技术创新，为细胞与基因治疗 (CGT) 的早期研发、临床前开发、临床试验以及药物审批提供经济、快速、规模化的质粒生产和 AAV 病毒载体生产。	C 轮	广州开发区基金，广州基金，港粤资本，三美投资，华城睿思，国聚投资等
齐禾生科	齐禾生科是一家基因编辑技术研发应用服务商，专注于开发独立自主可控的新型基因编辑技术。公司已在基因编辑底层新工具挖掘、自主知识产权基因编辑工具优化、安全高效递送系统开发以及突破性种质资源创制等方面取得了系列进展，形成了以 SEEDIT™ 平台为核心的高科技产业链条。	Pre-A	辰德资本领投，源码资本、高榕资本、中新集团、新尚资本跟投

## 8.2 医疗器械/诊断/服务领域

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
术锐技术	术锐技术是一家微创腔镜手术机器人研发商，专注于第三代单多孔通用型的微创腔镜手术机器人系统，致力于完全自主研发、生产和销售，打造核心自主知识产权和全链条关键技术。公司通过影像导航、深度学习等人工智能手段，为用户提供 RoboDOC、RIO Robotic Arm、da Vinci 等手术机器人，适用于骨科、神经外科等开放式手术以及基于多孔的腔镜（腹腔镜、胸腔镜等）微创手术。	C3 轮	正心谷资本领投，源星资本、国投招商、德诺资本、新毅控股、三亚翠湖等跟投
奔曜科技	奔曜科技是一家生命科学领域自动化解决方案提供商，专注于生命科学领域的智能自动化变革，利用机器人、自动化和人工智能技术，为小分子药、生物药、细胞基因疗法、中医药、合成生物学、组学研究、临床诊断和材料科学等多个领域提供自动化产品和解决方案。	A+轮	博远资本、礼来亚洲基金领投，中金资本、启明创投、红杉中国、张江科投跟投
微岩医学	微岩医学是一家临床感染病原微生物检测服务商，公司专注于感染精准分子诊断领域，致力于临床感染病原微生物检测，目前拥有完全自主知识产权的 mNGS	B 轮	银河创新资本，海尔资本，湖南高

公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	全流程高通量自动化解决方案。公司搭建了超广谱宏基因组学和超快速微流控芯片两大技术平台，用于布局系列临床感染病原诊断产品，并研发出了基于下一代高通量测序平台的宏基因组病原微生物检测产品。		新创投
谱新生物	谱新生物是一家细胞治疗药物 CDMO 服务商。聚焦于细胞治疗药物领域，搭建了细胞药物专用质粒构建平台、悬浮无血清病毒生产平台和全封闭的细胞工艺开发平台，打造了从发现到产品交付的高速公路。平台已支持多个合作伙伴成功孵化了多款 CAR-T、TCR-T、干细胞等药物。	A 轮	嘉睿投资，和生创投
鼎科医疗	鼎科医疗是一家血管介入医疗产品研发生产商，是专业从事血管介入医疗治疗产品研发和生产的高科技公司。业务线主要布局于冠脉介入、外周介入及神经介入领域，并提供相应解决方案。公司有计划地研发了十余种各类产品，并拥有自主 PCT 知识产权，致力于为中国患者提供了性能更优质的各类产品。	D 轮	启明创投
健新医疗	健新医疗是一家智能双引擎动态混合能量手术系统研发商，主要进行智能双引擎动态混合能量手术系统研发及产业化，公司致力于能量技术平台、影像技术平台、无创治疗技术平台等的全学科原研技术研发。其自主研发的“智能双引擎动态混合能量手术系统”可根据人体组织特性智能调节超声能量和电能量输出，减少医生更换不同能量器械的操作，提高手术流畅度，并具有切割速度快、凝闭效果好和热损伤小等特点。	股权融资	青创投股权投资
德适生物	德适生物是一家辅助生殖技术及生育健康检测服务商，是全球第三代人工智能染色体分析系统的开创者，辅助生殖上游自主创新的领先企业。	C 轮	远翼投资领投，美年大健康、陆家嘴资产管理、湘江力远投资跟投
莱杰生物	莱杰生物是一家医疗耗材一体化解决方案提供商，专业从事高端生命科学、医疗等相关领域耗材的研发、生产和销售，致力于配套医疗耗材一体化解决方案。其产品包括移液器吸头、PCR 管/板、细胞培养类耗材，主要应用于基础科研、分子诊断、疫苗、细胞治疗、抗体药、基因治疗等生物制药相关领域。	天使轮	誉明创投
灵赋生物	灵赋生物是一家实验模型资源与技术全产业链服务商，是集合实验动物资源全产业链、动物模型技术全	A+轮	国投创业领投，融道基



公司简称	公司简介	融资阶段	投资机构
	产业链和高附加值创新科研服务三位一体的科研服务商。致力于提供高质量实验动物模型资源保障和优质的实验模型技术，赋能生命科学创新。		金、崖州湾创投跟投
核心医疗	核心医疗是一家高端创新医疗器械产品研发商，公司专注为心衰患者提供机械循环支持全面解决方案，致力于开发人工心脏、机械循环辅助装置等高端创新医疗器械产品研发生产，核心产品为超小型全磁悬浮人工心脏。	C+轮	正心谷资本领投、景林投资跟投
惠凯医疗	惠凯医疗是一家泌尿系统医疗器械研发生产商，是泌尿外科领域平台型医疗器械企业，专注于泌尿系统医疗器械的研发生产。产品涉及前列腺增生、结石管理、尿失禁、泌尿系肿瘤和新材料等多个细分领域。	A+轮	纳通科技
伊正生物	伊正生物是一家医疗器械研发商，该公司主要从事医疗器械领域的技术研发、销售，为医疗行业提供医疗器械产品。	Pre-A轮	万创华汇，贝泰妮
眼得乐	眼得乐是一家高端眼科医疗器械研发生产商，以植入性医疗器械为基础，以治疗白内障的高端人工晶状体产品为核心，采用创新性材料和先进的设备技术，研发生产出一系列高级光学人工晶状体系列产品。	B轮	元生创投领投，中欧基金、太盟投资集团跟投
生工生物	生工生物是一家生命科学产品及技术服务提供商，是中外合资高新技术企业，隶属于集团公司 BBI LIFE SCIENCES。公司致力于为生命科学研究领域提供产品及服务，并为医药诊断等工业客户提供引物探针、试剂及耗材等上游原料。是生命科学行业中具有全面覆盖的知名供应商之一，且为全球大型的 DNA 合成定制产品生产商之一。	战略融资	德福资本，CPE 源峰，景林投资，首都大健康产业基金，国开科创，华胜资本
医日健	医日健是一家医药行业数智化解决方案提供商，国资二级全资子公司，专注于面向医药新零售提供智能系统开发与升级业务，并提供人工智能和远程问诊等相关服务。其自主研发的无人值守智能零售系统，主要通过图像捕捉、生物识别技术、射频识别技术及大数据等技术手段，实现无人值守区域内，用户识别，商品目标识别、系统数据交换等完整商业行为，应用范围广泛。	Pre-A	高瓴资本，创新工场

(来源：行业新闻)



► 植德观点

## 医保 DRG/DIP 支付制度改革及对创新药的影响

李筠怡、杨子仪

2023 年 4 月 4 日

### 一、 DRG/DIP 付费：打包支付激励医院降本增效

为了推动医保支付的精细化管理，实现医患保三方共赢，DRG/DIP 付费模式改革正在推行中。根据国家医保局发布的《医疗保障事业发展统计快报》，2022 年，206 个统筹地区实现 DRG/DIP 付费方式改革实际付费。实际付费地区中，按 DRG/DIP 付费的定点医疗机构达到 52%，病种覆盖范围达到 78%，按 DRG/DIP 付费的医保基金支出占统筹地区内医保基金住院支出比例达到 77%。<sup>1</sup>随着《DRG/DIP 支付方式改革三年行动计划》的发布，DRG/DIP 付费的覆盖范围还会进一步扩大，并在 2025 年底基本实现医疗机构、病种、医保基金全覆盖。

DRG 与 DIP 都属于医保打包支付的方式，通常适用于慢性病之外的住院费用。二者的实施路径类似，都是将具体的病例按照不同的方式分组，再根据各组分类，结合医保预算标准按照不同算法确定具体支付金额。传统的按项目付费是运用最早、一度使用最广泛的支付方式，在该付费模式下，医药品、耗材、检查的成本压力由支付端承担，医院可以通过多检查、多开药“多劳多得”，没有动力控制成本。而按 DRG/DIP 付费模式下，支付的标准提前确定、横向比较，医院更有动力降低治疗成本、提高治疗效率，推动医院的管理变革。

#### 1. 什么是 DRG

DRG 的全称是 Diagnosis Related Groups，即疾病诊断相关分组，是一种病例组合的分类方案，通常适用于急性住院病例。这种分类方案根据年龄、疾病诊断、治疗方式、病症严重程度等因素，将病例分入若干 DRG，确保同组病例的临床特征相似、资源消耗相近。DRG 分组时，通过“变异系数”（CV）<sup>2</sup>来衡量组内资源消耗的一致性：如果组内住院费用或住院时间的变异系数小于 1，则认为组内资源消耗的一致性高，疾病组可以作为一个 DRG。如果变异系数过大，则结合影响因素进一步细分，直到变异系数小于 1 为止。目前国家医保局发布的《国家医疗保障疾病诊断相关分组（CHS-DRG）细分组方案（1.0 版）》，采取如下图所示的分组方式：

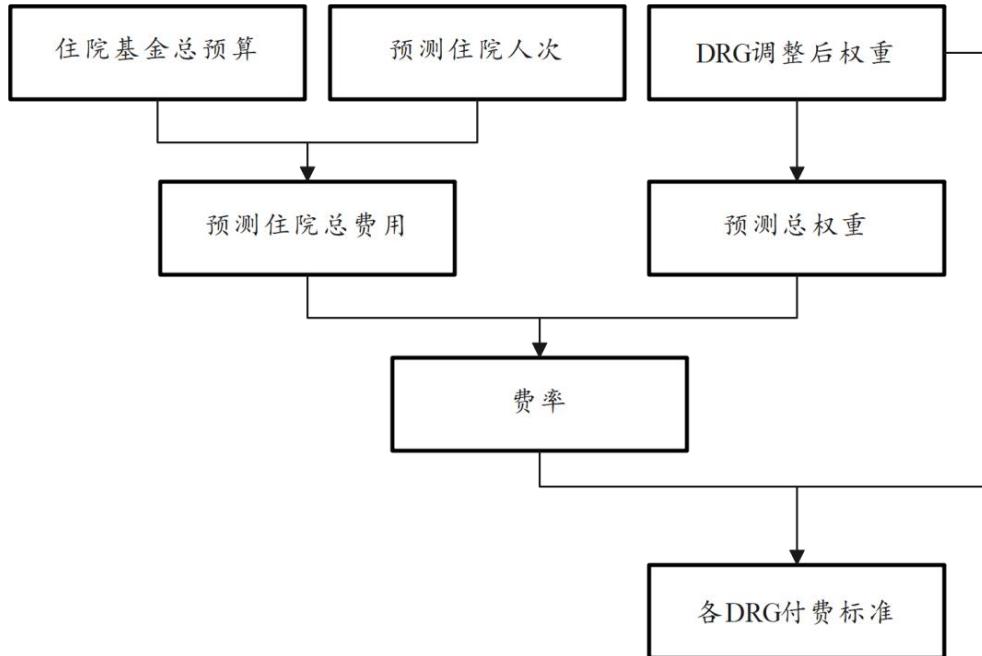
<sup>1</sup> [http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/3/9/art\\_7\\_10250.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/3/9/art_7_10250.html)

<sup>2</sup> 住院费用（或住院时间）的变异系数  $CV = \frac{\text{住院费用或住院时间的标准差}}{\text{住院费用或住院时间的均数}}$



图：CHS-DRG 分组方式

DRG 付费，即按照病例所进入的 DRG 对应的付费标准进行支付，而不再根据病例在医院产生的实际费用（即按项目付费）支付。完成 DRG 分组后，付费标准的测算首先根据各 DRG 组内例均住院费用与所有病例的例均住院费之比计算各 DRG 权重 (Related Weight, 即 RW)，并根据资源消耗结构、疾病诊治难易程度、医保政策目标进行调整。以调整后 DRG 权重为基础，根据历史数据测算各类试点医院预计 DRG 出院病人数和总权重，并根据医保年度预算基金额度和预期支付比例推算出年度住院总费用，再以总权重为系数将年度住院总费用分配到每一权重上，即计算出各类医院的费率。最后根据各 DRG 组的权重和各类医院的费率计算出各类医院某 DRG 组的付费标准。由于 DRG 各组的支付标准是根据总额提前制定，因此事实上是预付费模式 (Diagnosis Related Groups-Prospective Payment System, DRG-PPS)。



图：

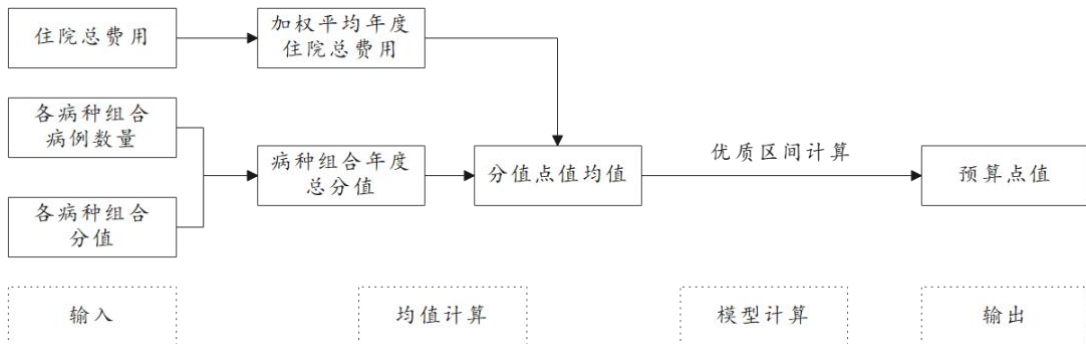
DRG 付费标准计算方式

## 2. 什么是 DIP

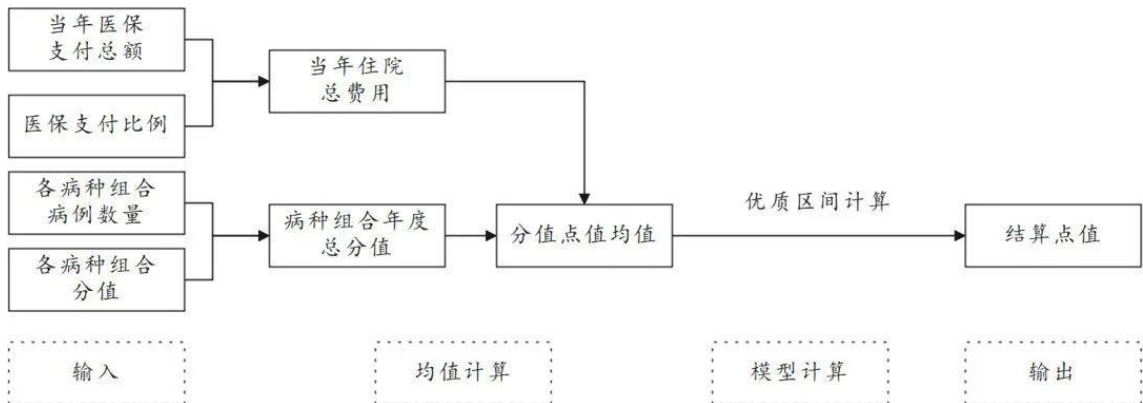
DIP 指的是按病种分值 (Diagnosis-Intervention Packet)，是考虑一定区域内

的全样本病历数据形成的疾病与治疗方式组合。由于只考虑疾病与治疗方式的组合，DIP 起步较为简便，医疗机构接受程度高，具有明显的中国特色。DIP 在一个统筹区范围内实施，同一病种组合在不同医疗机构间的治疗横向比较，促进区域内医疗机构间的良性竞争和考核监管。

DIP 付费，是在总额预算机制下，根据年度医保支付总额、医保支付比例及各医疗机构病例的总分值计算分值点值，并在优质区间模型计算后，按照算出的结算点值进行结算。DIP 通过月度预付和年度考核清算等步骤兑现医保基金支付，每年年初确定预算点值，并在年终或第二年初确定结算点值，因此属于后付费模式。



图：DIP 预算点值计算方式



图：DIP 结算点值计算方式

DRG 与 DIP 常作为并列的概念，其目标都是实现医、保、患三方共赢，都适用于定点医疗机构的住院付费，而且从技术实施的层面，DRG 和 DIP 改革都要以统一的医保结算平台、代码等为基础。但二者有如下区别：

区别	DRG	DIP
分组方式	疾病诊断、治疗方式、病历个体特征	疾病诊断、治疗方式
结算指标	各 DRP 细分组权重	各 DIP 组分值
付费模式	预付费	后付费

资金分配	结余留用，超支自担	结余留用，合理超支分担
国家试点城市	30 个	71 个

## 二、DRG/DIP 支付方式改革时间表：正在进行时

早在 2004 年，发改委、卫生部就在其发布的《关于进一步加强医药价格监管减轻社会医药费负担有关问题的通知》中提出要积极研究探索医疗付费方式改革，“有条件的地区可试行常见病按病种付费等新的付费方式。”此后，医疗付费方式改革探索陆续散见于人力资源和社会保障部、卫生部、财政部的文件中。

2016 年 10 月 25 日，国务院印发的《“健康中国 2030”规划纲要》明确提出，“积极探索按疾病诊断相关分组付费（DRGs）”，同年 12 月 27 日国务院印发《“十三五”深化医药卫生体制改革规划》，全面推行按病种付费为主，按人头、按床日、总额预付等多种付费方式相结合的复合型付费方式，鼓励实行按疾病诊断相关分组付费（DRGs）方式，其中对住院医疗服务主要按病种付费、按疾病诊断相关分组付费或按床日付费。

2017 年 6 月 20 日发布的《关于进一步深化基本医疗保险支付方式改革的指导意见》提出，进一步加强医保基金预算管理，全面推行以按病种付费为主的多元复合式医保支付方式，国家选择部分地区开展按疾病诊断相关分组（DRGs）付费试点，降低按项目付费占比。

2018 年国家医保局成立，作为国务院直属机构，合并了人力资源和社会保障部、国家卫健委的部分管理职责。国家医保局在推动医保目录持续性调整、加强集采常态化和制度化发展方面发挥着重要作用，更是进一步加快了 DRG/DIP 医保支付改革的进度。成立当年，国家医保局即组织开展 DRGs 国家试点申报工作，并在 2019 年 5 月 20 日公布了北京等 DRG 付费国家 30 个试点城市名单，试点工作分三年有序推进。随后，国家医保局相继发布了 DRG 的国家试点技术规范 and 分组方案、CHS-DRG 细分组方案等文件，指导改革进行。

2020 年 10 月 14 日，国家医保局印发《区域点数法总额预算和按病种分值付费试点工作方案》，启动 DIP 试点工作，于 11 月 3 日确定了 71 个试点城市。其中，天津市、上海市同时作为 DRG 付费国家试点城市、DIP 付费国家试点城市。2020 年 11 月 20 日，国家医保局印发按病种分值付费（DIP）技术规范和 DIP 病种目录库，要求各试点城市要围绕技术规范，制定本地的总额预算管理办法。国家医保局陆续发布的 DRG/DIP 技术规范、编码规则、医保经办流程等，从国家层面确立了统一的参考标准。

2021 年 11 月 19 日，国家医疗保障局印发《DRG/DIP 支付方式改革三年行动



计划》，提出分期分批加快推进，在三年试点的基础上，到 2024 年底，全国所有统筹地区全部开展 DRG/DIP 付费方式改革工作，2025 年底，DRG/DIP 支付方式覆盖所有符合条件的开展住院服务的医疗机构，基本实现病种、医保基金全覆盖。<sup>3</sup>DRG/DIP 支付方式改革正式加速。



### 三、制度支持创新药械、新技术发展：创新药企业如何应对

DRG/DIP 支付模式会对创新药械产品带来一定的影响。实践中创新药的真实临床应用时间通常比较短，临床用药经验和数据不足。部分患者由于使用创新技术或者其他特殊原因，按照 DRG/DIP 入组结算的结果不能体现医疗资源的实际消耗，可能会导致定点医疗机构亏损。这种情况下，DRG/DIP “除外支付”可以减少医疗行业对于使用新药新技术的顾虑，给予创新药械和技术一定的缓冲，既能够满足临床需求，也能够能够在药物使用中积累经验和数据，以支持之后产品进入 DRG/DIP 支付管理。

在国家医保局发布的 DRG 分组与付费技术规范中即指出，已在医保经办备案的新技术项目，可暂先按项目付费执行一年后，再根据数据进行测算，修订该病种分组的支付标准。

2021 年 9 月，国家医保局和卫健委联合发布的《关于适应国家医保谈判常态化持续做好谈判药品落地工作的通知》，表明要科学设定医保总额，对实行单独支付的谈判药品，不纳入定点医疗机构总额范围。对实行 DRG 等支付方式改革的病种，要及时根据谈判药品实际使用情况合理调整该病种的权重。该通知实际上从药品的角度规定了 DRG/DIP 除外支付的情况。

2022 年 7 月 12 日，北京医保局印发《CHS-DRG 付费新药新技术除外支付管理办法》，并随后开展 DRG 新药新技术的除外支付申报工作，允许部分创新药、创新医疗器械、创新医疗服务项目纳入 CHS-DRG 付费除外支付管理。这是第一个明确规定 CHS-DRG 除外支付的地方制度。同年，国家医保局在《对第十三届全

<sup>3</sup> 2022 年、2023 年、2024 年以省（自治区、直辖市）为单位，分别启动不少于 40%、30%、30% 的统筹地区开展 DRG/DIP 支付方式改革并实际付费；统筹地区启动 DRG/DIP 付费改革工作后，按三年安排实现 DRG/DIP 付费医疗机构病种全面覆盖，每年进度应分别不低于 70%、80%、90%，2024 年启动地区须于两年内完成。鼓励入组率达到 90% 以上。



国人大五次会议第 3298 号建议的答复》中，将北京市的实践作为建立 CHS-DRG 付费支持医疗新技术的机制探索。具体而言，申报除外支付的药品或医疗器械需要同时满足：（1）三年内经药监部门批准上市的新通用名药品/医疗器械；三年内因增加功能主治或适应症发生重大变化的药品；三年内新纳入国家医保药品目录的药品；三年内由于价格调整新增的可另行收费的医疗器械；（2）取得国家医疗保障局医保药品分类与代码/医保医用耗材分类与代码；（3）符合相关价格政策规定；（4）临床效果较传统药品/医疗器械有较大提升；（5）对 DRG 病组支付标准有较大影响；（6）全市累计基本医疗保险参保人员病例达到 50 例以上，罕见病不受例数限制。申报除外支付的诊疗项目要求与创新药械类似。

除外支付期间无需考虑“控费”压力，是创新药完成上市后评价和临床研究，积累临床数据、树立产品口碑的关键时期。但是，除外支付是在普遍推行 DRG/DIP 基础上的例外，并非放弃 DRG/DIP 支付改革要求。目前，创新药械和新技术的除外支付具有时限性，在积累了足够的临床数据后，原则上仍会纳入分组管理。长远看来，创新产品和创新方案能否在 DRG/DIP 支付模式下得到更多的机会，关键因素在于综合临床价值的高低，因为通过疾病诊疗分组，创新产品和创新方案需要与其他产品和方案横向比较，从包括临床疗效、安全性、经济性等多个维度进行考核。因此，创新药企业仍需专注产品研发和设计，提高产品的临床价值。

## 劳动关系消失，激励股权何去何从？

### ——以非上市生命医药企业为视角

李明、孙源、徐琢

2023 年 4 月 6 日

#### ● 前言

与其他行业相比，以创新力作为竞争核心的生命医药行业具有明显的人才与技术依赖性，这就意味着对于创新人才的招徕和保持必然是生命医药行业企业的重中之重。当下，股权及期权激励逐渐成为生命医药企业乃至全行业普遍使用的招才、留才手段。然而，若被赋予股权或期权的员工与企业之间的劳动关系因各种原因消失，此时激励股权或期权应如何处理？本文将生命医药行业非上市公司为例，探究司法实践中对此问题的处理方法，以期为企业与员工处理此类问题提供参考。

#### 一、劳动争议中非上市企业激励股权/期权纠纷的管辖

若企业或员工就劳动关系消失后激励股权处理问题发生争议，首先需考虑此类争议是否属于劳动仲裁前置的纠纷范围。实践中，劳动仲裁委和法院对此主要

持两种观点：其一，认为此类劳动争议中的激励股权处置问题属于劳动纠纷，当事人若未进行劳动仲裁而径直起诉，法院对此不予受理。其二则是认为，此类纠纷不属于劳动仲裁委的受案范围，需由法院管辖。

第一种观点的主要理由在于，劳动者获得股权激励收益的前提是其与公司存在劳动关系，因此激励股权本质上仍是劳动报酬之一。同时，由于激励股权并非法律及司法解释规定的劳动仲裁前置的例外情形，故而当事人不能就此直接提起诉讼。在陈海涛、深圳市汇川技术股份有限公司合同纠纷案<sup>4</sup>中，深圳市中级人民法院认为，《股票期权授权协议书》的双方并不具有平等的主体地位，获取股票期权的员工以与公司具有劳动关系为前提条件，且企业对此部分员工施加了竞业限制义务。双方因此发生的纠纷属劳动争议案件，应适用劳动仲裁前置程序，不应以合同纠纷直接向人民法院起诉。

第二种观点实质上是认为，企业与员工签署股权或期权协议，并非以按劳分配的原则给予激励，而是按照出资资本分配，因此就此发生的争议应属于合同纠纷，不属于劳动案件。在深圳市静港抗衰老生物科技股份有限公司与晏娟纠纷案<sup>5</sup>中，深圳市劳动人事争议仲裁委员会与深圳市福田区人民法院即持此观点，法院也以合同纠纷为案由处理此案。在张玉霞、南京希麦迪医药科技有限公司与南京思睿生物科技有限公司劳动争议案<sup>6</sup>中，劳动者与全资子公司签订劳动合同、建立劳动关系，又与母公司签订期权协议，由母公司授予期权，南京市中级人民法院认为，因母公司并非劳动者的用人单位，张玉霞要求回购其在母公司名下的股权期权的诉讼请求，不属于劳动争议案件的受案范围。这实质上也是认为，期权是基于资本而非劳动关系而形成的协议。

尽管曾有观点指出上述第二种理论是目前司法实践中的主流意见，但在实际操作中，因劳动关系消失引发的激励股权纠纷，通常既具劳动性质也带有合同法律关系因素，过于狭隘地将此类纠纷定性为劳动仲裁前置类或普通民事案件较为片面。在判断管辖问题时，应结合激励股权或期权的具体设计情况进行具体分析，例如，公司许诺给予员工以长期激励、分红权等虚拟股权，同时以劳动为前提设计了员工兑现权益的必要条件（如完成一定绩效、服务一定年限），而不要求员工为此支付货币对价，则此时激励股权更多体现的是劳动对价，性质上类似于员工的年终绩效，此时可认定为劳动案件并应经劳动仲裁前置；相反，若员工出资后直接或间接获得公司的实股，而不以提供劳动为前提，此时持有激励股权的员工本质类似股东，双方如产生争议建议认定为民事合同纠纷。

## 二、劳动关系消失，非上市企业激励股权/期权的具体处理

<sup>4</sup> (2019) 粤 03 民终 20883 号。

<sup>5</sup> (2018) 粤 03 民终 7355 号。

<sup>6</sup> (2020) 苏 01 民终 872 号。

实践中，若劳动关系终止或解除，员工往往要求企业以回购等形式实现其权益，而企业则通常主张激励股权与期权随劳动关系消失而不复存在，由此引发争议。根据实践经验及相关案例检索情况，无论是仲裁委或法院，在处理此类纠纷时基本以尊重企业自主经营及企业与员工的意思自治为原则。换言之，只要企业经合法程序颁布的规章制度或者双方签署的有关协议对劳动关系消失后的股权/期权问题作出了约定，包括权益归属、回购方式、回购价格以及是否可由继承人继承等，则裁判机构多会按照约定作出认定。

具体分析中比较困难的是，如何将制度或协议约定与实际发生的情况相对应。非上市企业激励股权或期权的实现是一个分阶段的长期过程，无论是何种具体模式，激励股权或期权的实现可按照时间线大致分为以下几个状态：仅签署协议但未行权、仅行权但未确权、已确权。在判定股权或期权的归属时，可将劳动关系消失时权利所属状态视为横轴。此外，劳动关系的消失原因也可大致分为以下四类：无法继续提供劳动（退休、因公或非因工丧失劳动能力或死亡）、不存在恶意损害公司利益的情形下离职、存在恶意损害公司利益的情形下离职、企业违法解除。在判定股权或期权的归属时，可将消失原因视为纵轴。在纠纷实际发生时，可从横向纵向两个角度对事实情况进行拆分。

### （一）横向维度下的不同情境

#### 情境 1：仅签署协议但未行权时劳动关系消失

**【案情】**员工与某抗衰老科技企业签订《免费赠与期权协议》，约定协议签订日企业赠与员工价值 10 万元的期权；从 2012 年 1 月 1 日起，员工每在该企业服务满一年，企业赠予价值 4 万元的期权；自 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日期间，无论员工因任何原因离开该企业，视为员工自动放弃上述所有期权，丧失成为公司的股东资格。员工于 2017 年 3 月离职。

**【裁判观点】**员工于 2017 年 3 月份与企业协议解除劳动关系，自 2012 年双方当事人签订协议之日起已满五年，协议约定的行权条件已成就，员工有权请求企业兑现该权利。<sup>7</sup>

#### 情境 2：员工已行权但未确权时劳动关系消失

**【案情】**员工与某生物技术企业签署的《激励股权授予协议》约定，自该协议签署之日起，公司授予员工一项期权；协议签署 1 年内，若员工与企业的劳动关系被解除、终止或员工主动离职、辞职的，则员工持有的全部未得权期权将自动作废，且公司对员工持有的全部已得权期权享有公允价值赎回权。协议签署后

<sup>7</sup> (2018) 粤 03 民终 7355 号。

六个月，员工申请离职。

**【裁判观点】**《激励股权授予协议》是各方当事人的真实意思表示，内容不悖法律规定，合法有效，各方均应按约行使权利、履行义务。员工在行权后不满一年即离职，无权要求再就其未得期权获得赔偿。<sup>8</sup>

### 情境 3：员工确权后劳动关系消失

**【案情】**员工于某医院管理有限责任公司任职，2005 年公司改制时出资获得了该公司的一定股权。公司《整体改制方案》规定：“当职工脱离本医院（指调离、离退休、自动离职、停薪留职、被辞退或解聘、被开除或死亡等情形），不再继续持有内部职工股，其所持股权由职工持股联合会回购，转作预留股，职工持股联合会应退还职工个人（或合法继承人）股款，回购价按照上一年度末账面净资产及收益状况确定。”2012 年 12 月，该员工辞职并请求公司回购其持有的股权，公司支付了相应对价后完成回购。随后员工起诉要求确认其仍持有公司股份。

**【裁判观点】**该公司的章程中明确约定了一定情形下的股权回购条款，是有限责任公司自治原则的体现，并没有违反公司法等法律强制性规定。公司已经按照章程规定的价格支付了回购款，员工诉请不应得到支持。<sup>9</sup>

## （二）纵向维度下的不同情境

### 情境 1：员工无法继续提供劳动

**【案情】**员工享有公司 0.52% 股份，公司章程规定：（1）股东调离本公司、退休、亡故、辞职、被辞退、劳动合同终止，其分红权利即行终止，股权可以继承和转让，但不得向公司以外的人继承和转让，只能优先转让给公司内部排队认购的非股东中层职位及以上的人员，……当转让不成，由公司按净资产的 80% 回购。2017 年，员工退休，公司认为员工退休时股权退出，分红权进行终止。员工遂起诉，请求确认员工仍为股东并确认员工所持有的股份。

**【裁判观点】**从公司章程及股东会决议可以看出，公司并未明确规定股东退休即退出公司的股东资格，只是规定分红权利即行终止及转让股权的规定，故原告虽然于 2017 年退休，但其明确不转让其股权，因此其退休后仍享有公司股东资格。<sup>10</sup>

<sup>8</sup> (2017) 沪 0112 民初 14871 号。

<sup>9</sup> (2020) 皖 13 民终 3254 号。

<sup>10</sup> (2021) 辽 04 民终 2500 号。



### 情境 2：不存在恶意损害公司利益的情形下离职

**【案情】**员工与某医疗公司签订《股权激励及补偿协议》约定，如公司未来推出员工股权激励计划，员工将作为股权激励对象，享受激励股权份额为公司现有总股权的 0.5%，员工有权按本合同约定的行权价格全部或部分购买激励股权份额。若员工在尚未实施员工股权激励计划前非主动离职的，则公司应向员工一次性支付现金补偿 300 万元。股权激励计划施行前，公司单方解除了该员工的劳动关系，员工起诉要求公司支付 300 万元补偿。

**【裁判观点】**双方均认可未实施股权激励计划，也认可员工离职系由公司单方解除，因此根据协议的约定，员工主张公司支付 300 万元补偿金的条件已经成就。<sup>11</sup>

### 情境 3：存在恶意损害公司利益的情形下离职

**【案情】**员工与某食品公司、持股平台签署《股权激励方案》，其中约定，若员工因触犯法律、违反职业道德、泄露公司机密、失职或渎职、严重违反公司规章制度等行为严重损害公司利益或声誉被公司辞退的，公司有权取消其激励对象资格，并有权要求将其持有的激励股权转让给公司指定的第三方。之后，该员工因严重影响公司利益而被开除。员工就此出具《承诺书》，主要内容为：关于本人违反公司制度，承诺如下：自愿接受公司的一切处理，包括降职、降薪开除等，解除劳动合同，本人没有任何异议；本人无条件配合办理退出并转让在持股平台的合伙出资份额，涉及的法律手续本人配合签字办理。公司遂起诉要求员工转出其在合伙企业中的合伙份额。

**【裁判观点】**虽然双方的劳动合同纠纷仍在处理中，但员工在出具《承诺书》表明其无条件配合转让合伙出资份额，该《承诺书》对员工具有约束力。综上，员工合伙份额转让条件已成就。<sup>12</sup>

### 情境 4：公司违法解除

**【案情】**员工与公司签订了《股权激励协议》约定员工享有 8% 的虚拟股权，按公司利润×20%×8% 计算员工 2019 年奖金；若员工提前终止与公司签订的劳动合同或者员工违反劳动合同的有关规定或规章制度而被解职的，员工未提取的可得分红归属公司，员工无权再提取。之后，公司以员工违反公司管理规定（累计迟到 8 次、累计三次上班时间睡觉）为由，于 2020 年 6 月 1 日辞退。员工遂起诉，

<sup>11</sup> (2020)京02民终11320号。

<sup>12</sup> (2020)川01民终14105号。



要求公司按照其虚拟股权支付奖金。

**【裁判观点】**公司开除员工的行为不符合法律规定。因此，公司确认员工主张的2019年奖金数额为12800元，但认为因员工违反规章制度被开除而无需支付该奖金的理由已不成立，在其未能证实本案还存在其他无需支付2019年奖金情形的情况下，公司应向员工支付2019年奖金12800元。<sup>13</sup>

纵读以上案例不难发现，裁判机构在处理此类案件时，基本都会以公司具有法律效力的规章制度或者公司与员工签署生效的协议为准绳，再通过横向与纵向维度拆分案件事实，在规章制度或生效协议中寻找是否有对应的规定或约定，若有，则照此处理。若规章制度以及生效协议均未对事实情况有对应规定，裁判机构则可能会遵循员工或公司对此作出的单方承诺进行处理。最后一步，裁判机构可能会结合双方约定激励股权或期权的目的、劳动关系消失的过错主体以及相关权益原本与现下的价值等因素作出综合认定。

因此，从争议解决的视角倒推，非上市生命医药公司与员工在就激励股权或期权进行约定或进行公司制度设计时，也应从横向与纵向两个角度尽可能全面具体地对劳动关系消失后股权或期权的处置问题作出约定，以有效减少争议发生后的相关风险。

## mRNA 疫苗 LNP 递送系统的专利布局分析与专利纠纷进展

葛嘉

2023年4月11日

### ● 前言

本文在全球范围内分析 mRNA 疫苗脂质纳米颗粒递送技术的专利申请现状和进展，深入挖掘该领域的技术发展动态，分析对比国内外申请人的情况及专利诉讼动态，以期为医药领域从事 mRNA 递送系统研究人员提供参考与启示。

2020年，全球范围内 COVID-19 疫情的爆发极大促进了 mRNA 疫苗及相关技术的研发热情，截至2022年3月，全球 mRNA 药物进入临床管线的共有56个，占疫苗领域药物研发总量的84%，治疗性药物研发领域的16%<sup>14</sup>。相比传统疫苗，mRNA 疫苗选择病毒特定不易变异的片段作为靶点，能够显著提升疫苗抵抗变异

<sup>13</sup> (2021)粤01民终30182号。

<sup>14</sup> Frost & Sullivan 报告，核酸药物市场产业现状与未来发展研究报告，2022年5月20日。

株的能力，具有研发周期短，制备工艺简单，适用于大规模生产等特点。然而，不容忽视的是，这一技术也存在稳定性低、靶向性差和脱靶带来的安全性等问题。

mRNA 是一种带负电荷的亲水性大分子，在细胞膜的静电排斥作用下，难以进入细胞，且易被体内无处不在的 RNA 酶迅速降解。进入体内后，mRNA 分子一方面面临着周围组织液或血液中核酸酶的降解，另一方面还需要通过负电性的磷脂双分子生物膜，因此，如何高效递送 mRNA 分子进入靶细胞一直是该类药物研发的重点和难点。理想的 mRNA 递送系统需要保护 mRNA 不被核酸酶降解，同时还要促进其被细胞摄取后完整地运送至目标靶点，并在合适的时机和环境条件下及时释放。除此之外，还要能够满足核酸药物的储藏条件和储藏时限。

脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNPs) 是研发的第 3 代核酸递送系统，也是目前核酸药物应用最多的递送系统之一，在核酸包封率、转染细胞和递送药物的有效性、选择性、稳定性方面具有显著优势，它的出现极大促进了 mRNA 制药产业的发展的临床应用<sup>15</sup>。目前世界公认的 mRNA 三大巨头 Moderna 公司上市的疫苗 mRNA-1273 (Spikevax®)、辉瑞与 BioNTech 公司联合开发上市的新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 (Comirnaty®)、以及 CureVac 进入关键临床试验的 mRNA 新冠疫苗均采用可以较好维持 RNA 稳定性的 LNP 递送系统。本文以在全球范围内分析 mRNA 疫苗脂质纳米颗粒递送技术的专利申请现状和进展，深入分析全球发展趋势、技术研发动态、专利布局、诉讼争议情况，有利于了解纳米脂质载体技术的创新现状和发展趋势，为医药领域从事 mRNA 递送系统研究人员提供参考与启示，对于我国创新药企在该领域绕开技术壁垒，并发展自己的技术有指导作用。

## 一、数据检索和分析——数据来源和研究方法

采用 incoPat 专利数据库对全球 mRNA 疫苗 LNP 递送系统专利进行检索分析通过阅读全文进行校准，并主要选择独立权利要求为 LNP 递送系统的专利申请，进行简单同族合并后，最终得到与 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术相关的专利申请共 461 件，检索日期截止至 2022 年 06 月 11 日。专利统计和技术分析主要采用常见的可视化图表分析方法，结合 Excel2007 对专利进行统计分析。

## 二、mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术全球专利概况

### 2.1 LNP 载体技术研发趋势分析

根据图 1 数据，2003 年至 2015 年为该技术的发展初期，申请量基本在 20 件以内，从 2016 年开始，申请量逐年稳步上升，在 2018 年超过了 50 件，并在新冠

<sup>15</sup> Xucheng Hou, Tal Zaks et al., Lipid Nanoparticles for mRNA Delivery, Nature Reviews Materials, 6, 1078-1094, 2021.

爆发后达到了最高峰（由于申请日在 2021 年 2022 年的部分申请在检索时间尚未公开，故此时间段的专利申请量数据不完全，数据显示 2022 年的申请有 10 件已公开）。2018 年，由 Alnylam 开发的 Patisiran (ONPATTRO®) 获得 FDA 批准上市，成为第一个经批准的 siRNA 药物，这也是第一个经批准的通过脂质纳米粒递送的药物，用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性引起的神经损伤，LNP 中关键技术在于含有经过优化的可电离阳离子脂质 (DLIN-MC3-DMA)<sup>16</sup>，但此项技术以及 LNP 的组成的专利均主要来自 Arbutus。由于 mRNA 有超千数的核苷酸，比 siRNA 分子更复杂，因此这种 LNP 对于递送 mRNA 的效果不佳，后期 Arbutus 进一步研发，在此基础上做出改进获得了更适合递送 mRNA 的脂质纳米粒载体。



图 1 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术专利申请量年份趋势图

## 2.2 专利地域分析

图 2 是 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术在不同国家的专利申请数量分布，通常申请人倾向于在所在国进行首次申请，因此通过比较各国的申请数量可以看出 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术在全球范围内的专利申请布局，大致了解各国 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术的技术实力。从图 2 可以看出，在 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术方面，在美国申请专利数量最多，共 268 件，中国紧随其后，但美国占据绝对主导地位，其专利申请数量远高于其他国家之和。

<sup>16</sup> Yang J. Patisiran for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Feb;12(2):95-99.

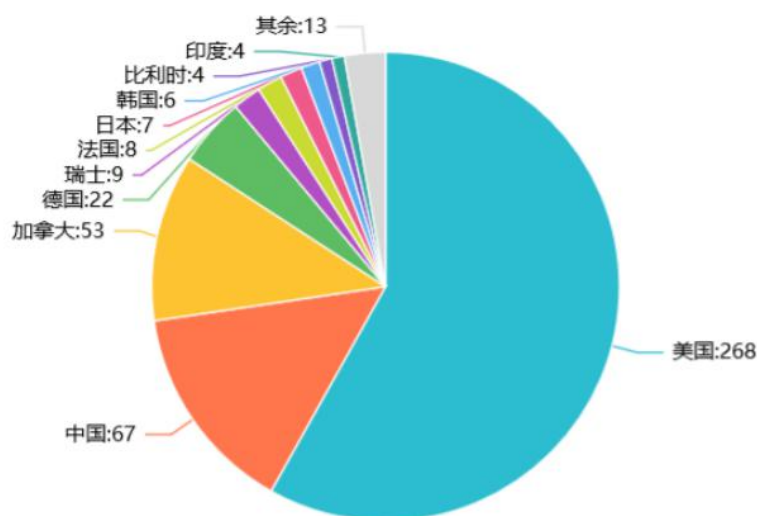


图 2 专利申请地域分布

### 2.3 专利申请人分析

对相关专利申请人进行分析后，得到申请量排名前十的申请人，结果如图 3 所示。从图 3 可知，美国公司 Modernatx 在 mRNA 疫苗递送系统技术方面专利申请数量最多，其次是 Translate Bio 公司（一家专注于 mRNA 技术的美国生物技术公司，于 2021 年 8 月被赛诺菲以 32 亿美元的价格收购<sup>17</sup>），除此之外，ACUITAS Therapeutics、Alnylam Pharmaceuticals、CureVac 也在前十位。从表中可以看出，美国申请主体在 mRNA 疫苗 LNP 递送系统方面有着最为深厚的实力基础，来自美国的主体申请数量同样远超其他国家之和。加拿大作为技术来源地，本土的 ACUITAS Therapeutics、Protiva Biotherapeutics 公司在纳米脂质体递送技术领域同样拥有不俗实力，均位列排名前十。

<sup>17</sup> <http://www.mofcom.gov.cn/article/i/jyj/m/202108/20210803184559.shtml>

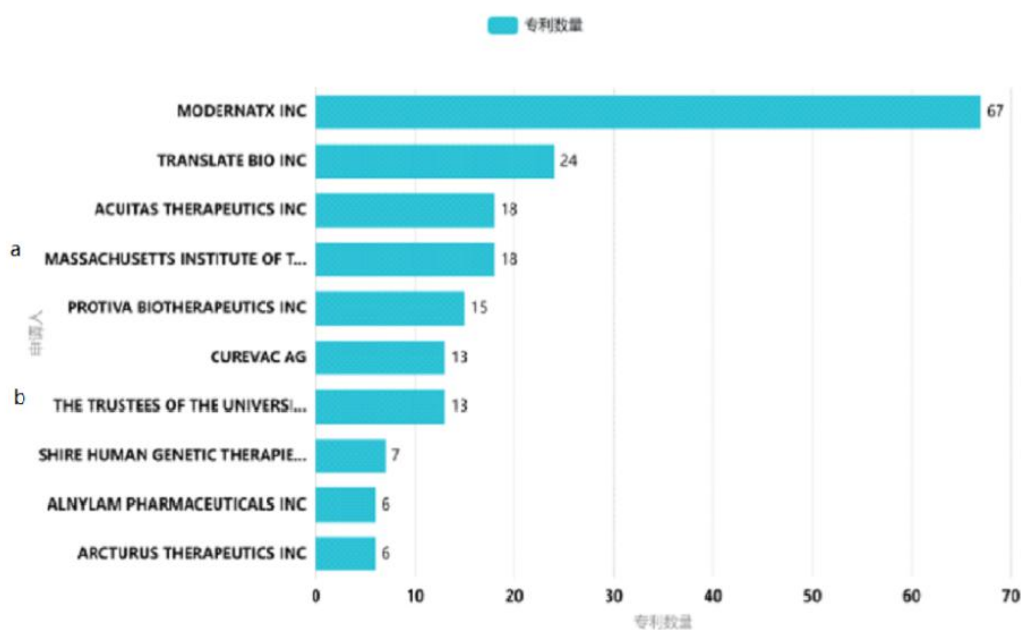


图 3 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术全球主要专利申请人信息

a Massachusetts Institute of Technology

b The Trustee of the University of Pennsylvania

### 三、mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术中国专利情况

#### 3.1 专利申请趋势分析

图 4 显示中国 mRNA 疫苗 LNP 递送系统的专利申请量趋势图，我国提交与 mRNA 疫苗 LNP 递送系统的专利申请最早在 2015 年，而后申请数量逐年递增，成倍增长，这与爆发新型冠状病毒疫情后国内对 mRNA 疫苗的研发密切相关。从最早专利申请的时间和申请量高峰时间可以看出，我国相关专利的申请量发展趋势要稍落后于全球的发展趋势，但紧随其后同样得到了极大发展。



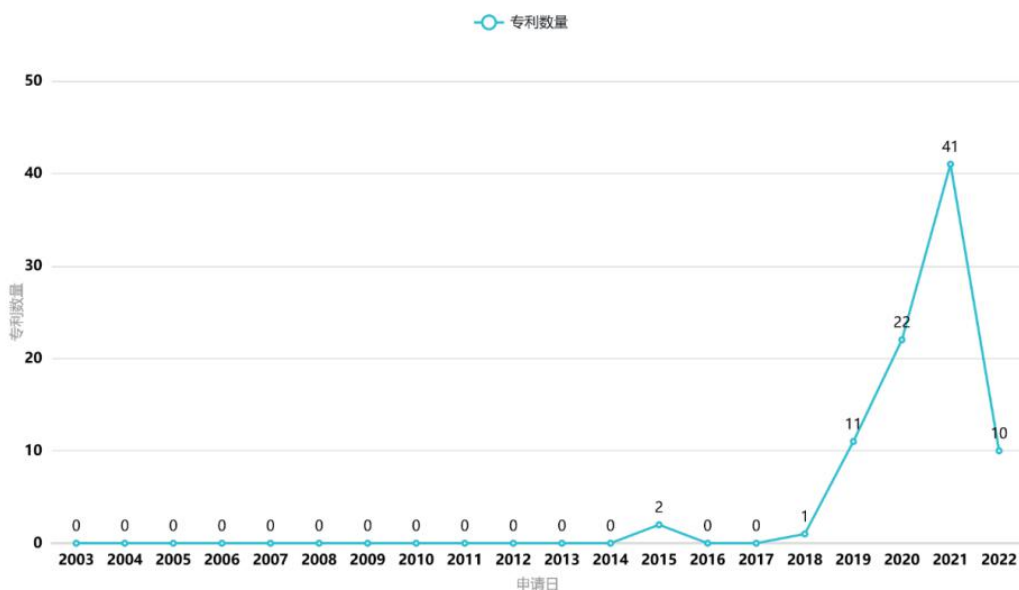


图4 中国 mRNA 疫苗 LNP 递送系统专利申请趋势

### 3.2 专利申请人分析

图5显示的是中国有关 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术的专利申请人来源国分布。美国、加拿大是我国申请的主要外国申请来源国，最早从 2004 年就开始布局，来自加拿大的申请人普洛体维生物治疗公司 (PROTIVA BIOTHERAPEUTICS INC) 申请了专利 CN200480033616.3 聚乙二醇修饰的脂质化合物及其应用，涉及聚乙二醇(PEG)二烷氧基丙基(DAA)脂质缀合物，与常用的 PEG-脂质缀合物相比，其具有增加的稳定性。描述了包含所述 PEG-DAA 缀合物的脂质体组合物、稳定的质粒-脂质颗粒(SPLP)和稳定的核酸-脂质颗粒(SNALP)，其用于将生物活性剂递送到细胞或患者中。

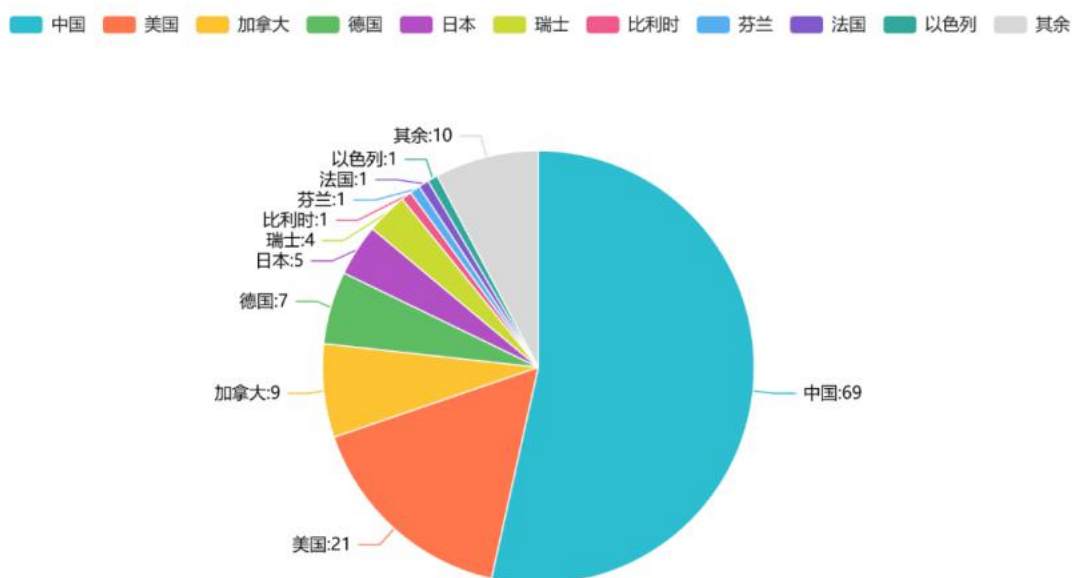


图 5 中国有关 mRNA 疫苗 LNP 递送系统专利申请人国别分布

### 3.3 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术中国专利申请人分析

图 6 显示的是在我国提交 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术的主要专利申请人。其中，国外申请主体包括美国企业 TRANSLATE BIO 公司、MODERNA THERAPEUTICS 公司，ARBUTUS BIOPHARMA 公司，加拿大企业 ACUITAS THERAPEUTICS 公司、PROTIVA BIOTHERAPEUTICS 公司，和德国的 ETHRIS GMBH 公司。排名靠前的国内主要申请人包括苏州艾博生物科技有限公司（艾博生物）、嘉晨西海（杭州）生物技术有限公司、珠海丽凡达生物技术有限公司、中国人民解放军军事科学院、深圳深信生物科技有限公司等。从图 6 可以看出，我国目前已出现一批拥有一定研发实力的生物医药企业。

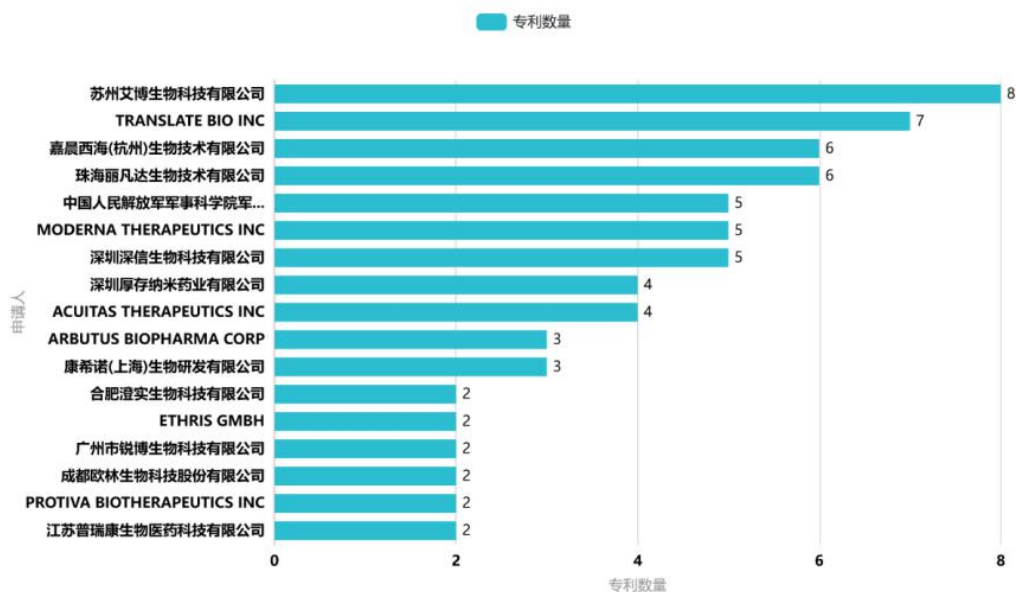


图 6 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术中国专利主要申请人

#### 四、mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术授权分析

##### 4.1 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术的主要专利权人

mRNA 疫苗 LNP 递送技术的主要专利权人分析如图 7 所示，如图可见，拥有专利数量最多的是来自加拿大的 Arbutus Biopharma 公司，共 20 件，占比 18.35%，其次是美国的 Moderna 公司，有 11 件，占比 10.09%。中国有两家公司在 LNP 技术上申请了专利，分别是珠海丽凡达生物技术有限公司和苏州艾博生物科技有限公司，分别申请了 3 件和 2 件专利。

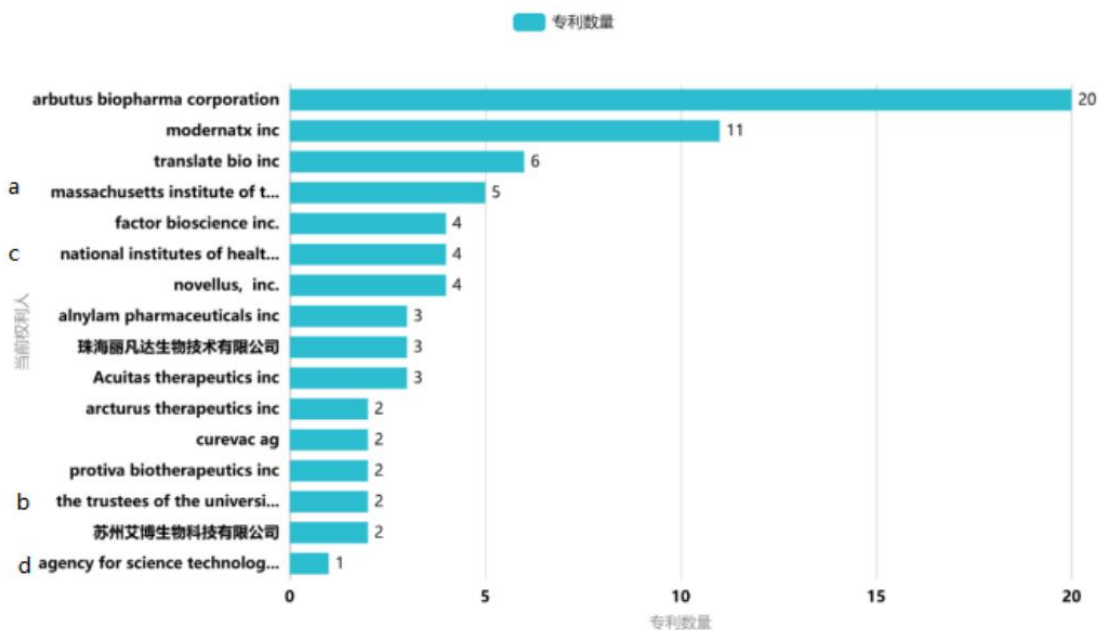


图 7 mRNA 疫苗 LNP 递送技术主要专利权人

a Massachusetts Institute of Technology;

b The Trustee of the University of Pennsylvania;

c National Institutes of Health;

d Agency for Science Technology and Research

#### 4.2 中国专利中 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术专利权人分析

中国专利申请共 105 件，截止 2022 年 6 月 11 日，在我国授权的共 25 件，有 79 件为在审状态。表 1 显示了当前权利人拥有中国专利数量的情况。

表 1 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术中国专利权人

当前权利人	专利数量
珠海丽凡达生物技术有限公司	3
ACUITAS THERAPEUTICS INC	2
苏州艾博生物科技有限公司	2
野草莓树生物制药公司（转让自 PROTIVA BIOTHERAPEUTICS INC）	2
苏州科锐迈德生物医药科技有限公司	2
中国人民解放军军事科学院军事医学研究院	1
中国科学院基础医学与肿瘤研究所	1

中国药科大学	1
加利福尼亚大学董事会	1
成都欧林生物科技股份有限公司嘉晨西海(杭州)生物技术有限公司	1
圣诺生物医药技术(广州)有限公司	1
天津键凯科技有限公司康希诺(上海)生物研发有限公司	1
广州市锐博生物科技有限公司、广州阿格纳生物医药制造有限公司	1
MODERNA THERAPEUTICS INC	1
浙江智达药业有限公司	1
深圳厚存纳米药业有限公司	1
诺华股份有限公司	1
ARCTURUS THERAPEUTICS INC	1

拥有专利数量第一的珠海丽凡生物技术有限公司，于2019年成立，2021年6月被艾美疫苗收购，其研发的新冠 mRNA 疫苗（LVRNA009）目前正在进行 III 期临床试验。

其三项授权专利分别为：

1) 申请号 CN201911042634.2，申请日 2019 年 10 月 29 日，授权日 2021 年 03 月 16 日，发明名称为“一种 mRNA 狂犬病疫苗”。其中包括 LNP 疫苗载体和优化 RVG mRNA，实现使用极小剂量就能达到足够的保护效果，在安全性、有效性方面优于现有的狂犬病疫苗技术。

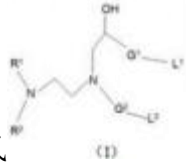
2) 申请号 CN201911350856.0，申请日 2019 年 12 月 24 日，授权日 2021 年 03 月 16 日，发明名称为“一种用于增强核酸疫苗免疫效果的脂质纳米颗粒及其制备方法”。本发明提供了一种用于增强核酸疫苗免疫效果的脂质纳米颗粒及其制备方法，涉及药物载体技术领域。该核酸疫苗按照摩尔百分比计包括 25~75% 可质子化阳离子脂质、5~20% 阴离子脂质、0~50% 结构脂质和 1~5% 表面活性剂。具有对核酸的包封率高，粒径分布较窄的优点。

3) 申请号 CN202010125774.2，申请日 2020 年 02 月 27 日，授权日 2020 年 11 月 20 日，发明名称为“编码 SARS-CoV-2 病毒抗原的 mRNA 和疫苗及疫苗的制备方法”。本发明提供了一种编码 SARS CoV 2 病毒抗原的 mRNA 和疫苗及疫苗的制备方法，涉及疫苗的技术领域。该编码 SARS CoV 2 病毒抗原的 mRNA 至少含有编码 SARS CoV 2 病毒的 S 蛋白和 N 蛋白中的至少一个蛋白，和/或至少一个蛋白的片段的编码区，该 mRNA 递送至体内可以使机体产生免疫反应。

艾博生物科技有限公司的两项授权专利为：

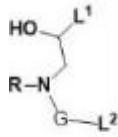


1) 申请号 CN20211052536.2, 申请日 2021 年 05 月 14 日, 授权日 2021 年 09 月 07 日, 发明名称“阳离子脂质化合物、包含其的组合物及应用”, 本发明提出



通式 (I) 所示的阳离子脂质化合物, 或其药物可用的盐, 可用于递送 DNA、RNA 或小分子药物, 丰富了阳离子脂质化合物种类。

2) 申请号 CN202110525389.1, 申请日 2021 年 05 月 14 日, 授权日 2021 年 08 月 06 日, 发明名称“一种阳离子脂质化合物、包含其的组合物及应用”, 本发



明提出通式 (I) 所示的阳离子脂质化合物, 或其药物可用的盐, 可用于递送 DNA、RNA 或小分子药物, 丰富了阳离子脂质化合物种类。

从以上两家公司来看, 在 LNP 递送系统技术方面, 丽凡达侧重于保护 LNP 组成的技术方案, 艾博生物则将 LNP 改造的重点放在核心成分阳离子脂质化合物的结构修饰上。

## 五、mRNA 疫苗 LNP 技术专利诉讼情况

mRNA 疫苗研发热情的不断高涨和相关产品销售额的不断增长, 各头部公司之间的专利诉讼也在不断发生, 下文概括总结了截至 2023 年 4 月 LNP 技术相关诉讼和争议的最新情况, 由于法庭审理进程缓慢, 目前这些案件均还未有最终判决。

**(1) Arbutus & Genevant v. Moderna<sup>18</sup>:** 2022 年 2 月, Arbutus 和 Genevant 在美国特拉华州地方法院 (U.S. District Court for the District of Delaware) 起诉 Moderna 销售的 Spikevax® 疫苗产品侵犯了 Arbutus 所拥有的多项 LNP 脂质相关专利 (US 8,058,069B、US 8,492,359B、US 8,822,668B、US 9,364,435B、US 9,504,651B 和 US 11,141,378B)。Moderna 基于 28 U.S.C. § 1498 所提出的排除售出给美国政府部分疫苗产品索赔的动议已被法庭拒绝, 目前该案还未进行证据开示。

**(2) Alnylam v. Moderna & Pfizer<sup>19</sup>:** 2022 年 3 月和 7 月, Alnylam 在美国特

<sup>18</sup> Arbutus Biopharma Corp. & Genevant Sciences GmbH v. Moderna, Inc. & ModernaTX, Inc., No. 1:22-cv-00252.

<sup>19</sup> Alnylam Pharmaceuticals, Inc. v. Moderna, Inc., ModernaTX, Inc. & Moderna U.S., Inc., No. 1:22-cv-00335; Alnylam Pharmaceuticals, Inc. v. Pfizer Inc. & Pharmacia & Upjohn Co. LLC, No. 1:99-mc-09999; Alnylam Pharmaceuticals, Inc. v. Moderna, Inc., ModernaTX, Inc. & Moderna U.S., Inc., No. 22-cv-00925; Alnylam Pharmaceuticals, Inc. v. Pfizer Inc., Pharmacia & Upjohn Co. LLC, BioNTech SE & BioNTech Manufacturing GmbH, No. 1:22-cv-00924.

拉华州地方法院 (U.S. District Court for the District of Delaware) 起诉 Moderna 和 Pfizer, 指控二者销售的 Spikevax®和 Comirnaty®疫苗产品侵犯了其所拥有的 US 11,246,933B 和 US 11,382,979B 两件专利, 分别涉及 LNP 递送系统中的阳离子脂质和包含该阳离子脂质的整个脂质纳米粒和相关制备方法。Alnylam 仅请求金钱赔偿, 未寻求任何禁令, 这一系列案件已经被并案处理, Arbutus 和 Genevant 作为法庭之友提交了有关是否可向销售给美国政府部分产品索赔的书面意见。目前, 该案已经在进行证据开示, 法院还未就 28 U.S.C. § 1498 相关问题做出裁决。

**(3) Acuitas v. Arbutus & Genevant<sup>20</sup>:** 在 Alnylam 递交起诉状的后一天, Acuitas 提出了确认不侵权之诉, 请求美国纽约南区地方法院 (U.S. District Court for the Southern District of New York) 宣告辉瑞的 Comirnaty®疫苗产品不侵犯 Arbutus 所拥有的多项 LNP 脂质相关专利 (包括上文 Arbutus & Genevant v. Moderna 一案中的所有专利, 及 Arbutus 所拥有的 US 9,006,417B、US 9,404,127B 和 US 9,518,272B)。Acuitas 公司声称辉瑞公司的 Comirnaty®产品含有 Acuitas 公司创新的脂质和脂质纳米颗粒, 该技术是 Acuitas 和 BioNTech/辉瑞的合作基础。由于 Acuitas 并非 Comirnaty®疫苗产品的销售方, 因此 Arbutus 和 Genevant 认为 Acuitas 无权提起该诉讼而请求法庭驳回, 该动议正在审理中。

**(4) CureVac v. BioNTech & Pfizer<sup>21</sup>:** 2022 年 7 月, CureVac 在德国杜塞尔多夫地区法院 (German Regional Court in Düsseldorf) 提出诉讼, 起诉 BioNTech 侵犯了其拥有的一件欧洲专利和三件德国专利 (EP 1857122B1、DE 202015009961U1、DE 202021003575U1 和 DE 202015009974U1)。几周后, BioNTech 和 Pfizer 在美国马萨诸塞州地方法院 (U.S. District Court for the District of Massachusetts) 提出了确认不侵权之诉, 请求法庭宣告辉瑞的 Comirnaty®疫苗产品不侵犯 CureVac 上述欧洲专利的三件美国同族专利 (US 11,135,312B、US 11,149,278B 和 US 11,241,493B)。CureVac 对上述美国诉讼案件提出了管辖异议, 认为本案应移送给美国弗吉尼亚州东区地方法院 (U.S. District Court for the Eastern District of Virginia) 审理, 该动议正在审理过程中。

**(5) Arbutus & Genevant v. BioNTech & Pfizer<sup>22</sup>:** 2023 年 4 月 4 日, Arbutus 和 Genevant 在美国新泽西州地区法院 (U.S. District Court for the District of New Jersey) 起诉 BioNTech 和 Pfizer, 认为其共同研发及销售的 Comirnaty®疫苗产品侵犯了 Arbutus 所拥有的五项涉及 LNP 处方、生产工艺及使用方法等专利 (US 95,046,51B、US 84,923,59B、US 11,141,378B、US 11,298,320B 和 US 11,318,098B), 要求二者基于专利侵权行为进行赔偿。目前, Arbutus 已在公司官网公开起诉书。

<sup>20</sup> Acuitas Therapeutics Inc. v. Genevant Sciences GmbH & Arbutus Biopharma Corp., No. 1:22-cv-02229.

<sup>21</sup> BioNTech SE, BioNTech Mfg. GmbH, and Pfizer, Inc. v. CureVac AG, No. 22-cv-11202.

<sup>22</sup> Arbutus 官网: <https://investor.arbutusbio.com/events-presentations>

## 六、有关 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术的启示

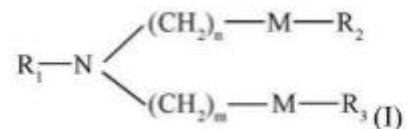
### 6.1 技术主要集中在加拿大、美国

从上文数据分析来看，在 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术方面，美国申请专利数量、授权专利数量最多，加拿大、德国表现也很突出。申请人中，美国的申请量占比 58.1%，加拿大占比 11.5%，德国占比 4.8%。其中，美国的申请主要来自 Moderna 公司，占比 25%。但从专利有效性来看，加拿大的 Arbutus Biopharma 公司有效专利比 Moderna 公司还多 9 件，原因可能是对 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术做出最大贡献加拿大生物化学家 Ian MacLachlan 在发明该项技术时所在的公司就是后来的 Arbutus Biopharma 公司。由于递送技术对于 mRNA 药物进入细胞发挥作用非常关键，Arbutus 手中的相关专利成为 mRNA 疫苗研发、生产绕不开的技术壁垒，全球 mRNA 疫苗研发公司 Moderna、BioNTech 及 CureVac，都曾向 Arbutus 寻求 LNP 递送系统技术的专利许可。截至目前，Arbutus 与辉瑞、Moderna、Acuitas，还有另一家掌握 LNP 技术的 Alnylam 与 Moderna 和辉瑞之间、CureVac 与辉瑞/BioNTech 之间围绕 LNP 技术的专利侵权纠纷还在继续。

### 6.2 我国的 mRNA 疫苗 LNP 递送技术研发情况

由于 mRNA 技术整体发展还处于比较早期的阶段，国内也有多家创新企业抓住时机布局 mRNA 领域各项技术。从拥有的有效专利来看，布局 mRNA 疫苗 LNP 递送技术的集中在丽凡达、艾博生物、深信生物、嘉晨西海、康希诺、阿格纳、厚存纳米等，其中艾博生物、丽凡达、阿格纳、康希诺的新冠 mRNA 疫苗均已获得 CDE 临床批件。

从国内主要的有效专利来看，国内专利权人对于 LNP 递送技术的研发主要集中在对阳离子脂质化合物结构的改造、LNP 组成和配比等的改造，以达到包封率高、稳定性好等特点。除前面提到的丽凡达、艾博生物以外，其他的创新药企也开发了不同的 LNP 递送系统，例如广州市锐博生物科技有限公司，申请号 CN20211061744.5，申请日 2021 年 06 月 02 日，授权日 2022 年 01 月 25 日，发明



名称为脂质化合物及其组合物，涉及一种脂质化合物及其组合物，包含其的脂质纳米颗粒，及其制备方法和在药物递送中的用途。

斯微生物则自主研发了新型 LPP (lipopolyplex) 递送系统，据官网介绍，其是以聚合物包载 mRNA 为内核、磷脂包裹为外壳的双层结构，比传统的 LNP 有更

好的包载、保护 mRNA 的效果，并能够随聚合物的降解逐步释放 mRNA 分子<sup>23</sup>，但并未检索得到相关技术的专利申请。

### 6.3 我国 mRNA 疫苗 LNP 递送技术研发策略和侵权风险

LNP 由阳离子脂质、中性脂质、PEG 修饰脂质、胆固醇等构成，不同公司采用的 LNP 递送系统中各成分中分子种类（主要是阳离子脂质）的选择及组分的配比、组分与 mRNA 的配比不同。由于核酸药物 LNP 递送技术的专利集中在 Arbutus 等少数几家医药企业，LNP 递送系统技术已经成为制约 mRNA 相关药物研发、上市商业化的关键步骤。mRNA 疫苗市场化最早最广泛的美国出现的各大医药公司关于 mRNA 疫苗 LNP 递送系统技术的专利侵权纠纷已经证明了 LNP 具有较高的技术壁垒和专利核心价值，如果企业难于获得许可而又意图将研发的 mRNA 疫苗推向市场，则关于 LNP 专利的纠纷很有可能无法避免。

对于国内 mRNA 疫苗研发企业来说，一方面，企业可以针对进一步改进 LNP 的性能，例如提高递送效率、降低副作用、提高包封率、提高靶向性、提高免疫效率、改变给药途径等实现性能优化，改造获得全新的阳离子脂质结构及 LNP 组方成分和配比，以规避已有专利，同时应该根据不同适应症研发多个不同 LNP 品种，并从组分结构、产品组成、适应症、制备方法、给药途径等实行全方位专利保护。如果自身没有相关专利技术，则应积极寻求与掌握专利技术的企业合作，避免后续侵权诉讼的风险；另一方面，应该时刻关注国外相关企业的侵权诉讼，总结相关经验和教训，将有助于我国企业在研发以及后续 mRNA 疫苗上市阶段规避相关侵权风险。

（本文原文刊登在 Jia Ge, Longfei Chen, Xiaoyan Nie, Jing Chen, Analysis of patent development status of lipid nanoparticle delivery system for mRNA vaccines, Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2023, 32 (2) , 112-121）

\*感谢实习生顾颖颖的收集、整理工作

## 科技向善，伦理先行

### ——简评《科技伦理审查办法（试行）（征求意见稿）》

李筠怡、李泽宇、范渊、金舒媛

<sup>23</sup> 斯微（上海）生物科技有限公司官网：<http://www.stemirna.com/lpp/index.aspx>

2023年4月14日

在科技创新迅猛发展之际，秉持“科技活动应当遵循增进人类福祉、尊重生命权利、坚持公平公正”的价值理念和原则，科技部牵头起草《科技伦理审查办法（试行）》（“《征求意见稿》”）并于2023年4月4日起向社会公开征求意见，彰显了对科技和创新监管方面伦理先行、敏捷治理的特色。

本文就《征求意见稿》的重点及亮点内容进行简要介绍。

### 一、适用范围以及与现行科技伦理审查相关规范的衔接

2022年1月1日，《中华人民共和国科学技术进步法》（“《科学技术进步法》”）生效，国家建立科技伦理委员会，完善科技伦理制度规范。

2022年3月20日，《关于加强科技伦理治理的意见》（“《意见》”）由中共中央办公厅、国务院办公厅印发，对我国科技伦理治理工作作出了全面、系统的部署。

2023年2月18日，《涉及人的生命科学研究伦理审查办法》（“《伦理审查办法》”）由国家卫健委、科技部等四部门印发，对涉及人的生命科学研究伦理审查工作进行规范。

《征求意见稿》根据《科学技术进步法》与《意见》制定，有别于《伦理审查办法》，《征求意见稿》是覆盖各领域科技伦理审查的综合性、通用性规定。

《征求意见稿》第三条规定了科技伦理审查的适用范围，包括：

（1）涉及人的科技活动，包括以人为研究参与者的测试、调查、观察性研究等，以及涉及使用人类基因、人类胚胎、人类生物样本、个人信息等；

（2）涉及实验动物的科技活动；

（3）不直接涉及人或实验动物，但可能在生命健康、生态环境、公共秩序、可持续发展等方面带来伦理风险挑战的科技活动；

（4）依据法律、行政法规和国家有关规定需进行科技伦理审查的科技活动。

《征求意见稿》与《伦理审查办法》的适用范围存在如下显著差异：

- 适用对象：《征求意见稿》不仅适用于涉及人的科技活动，还适用于针对实验动物以及其他不直接涉及人或动物但存在伦理风险的科技活



动；而《伦理审查办法》是适用于中国境内的医疗卫生机构、高等学校、科研院所等开展涉及人的生命科学和医学研究伦理审查工作。

- 适用领域：《伦理审查办法》仅规范生命科学和医学研究领域，而《征求意见稿》还包括人工智能领域等其他科技领域。

作为通用性规定，《征求意见稿》需要解决与现行科技伦理审查相关规范的衔接问题。《征求意见稿》明确，行业主管部门对本领域伦理委员会设立或科技伦理审查有特殊规定且要求不低于《征求意见稿》的，从其规定。已生效的《伦理审查办法》作为生命科学和医学研究领域的规定，也契合上述衔接方式，援引至科技伦理审查要求，其规定纳入科技伦理高风险科技活动清单的涉及人的生命科学和医学研究的伦理审查，应当遵守国家关于科技伦理高风险科技活动伦理审查的相关要求。

据此，如果医疗机构、科研院所或单位进行的科技活动同时落入《伦理审查办法》与《征求意见稿》的适用范围内，或者同时落入其他领域的相关特殊规定与《征求意见稿》的重合范围内，则该单位应遵守其中更严格的特殊规定的要求。

## 二、责任主体与委托机制

### （一）科技伦理审查管理主体

《意见》明确提出要压实创新主体科技伦理管理主体责任，高等学校、科研机构、医疗卫生机构、企业等单位要履行科技伦理管理主体责任。《征求意见稿》遵从了《意见》与《科学技术进步法》的相关规定，将上述单位作为科技伦理审查管理的责任主体，在第二章具体规定了科技伦理（审查）委员会的设立与职责、制度建设、委员会组成与要求，在第四章规定了该等主体也是科技伦理违规行为单位内部调查处理的第一责任主体。

### （二）委托机制

《意见》中明确，如果单位不具备设立科技伦理（审查）委员会条件，应委托其他单位科技伦理（审查）委员会开展审查。《征求意见稿》细化了该要求，规定如果单位（1）未设立科技伦理（审查）委员会，或（2）科技伦理（审查）委员会无法胜任审查工作要求的，应书面委托其他满足要求的科技伦理（审查）委员会开展伦理审查。

科技部此前为介绍《意见》召开新闻发布会，表示为了推动该等伦理审查工作，我国正在探索建立专业性、区域性的伦理审查中心。《伦理审查办法》亦明

确可以书面形式委托有能力的机构伦理审查委员会或者区域伦理审查委员会，并强调对于医疗卫生机构，应当委托不低于其等级的医疗卫生机构的伦理审查委员会或者区域伦理审查委员会。

我们注意到，《征求意见稿》采用了“委托其他满足要求的科技伦理（审查）委员会”的表述，而非像《伦理审查办法》具体到层级、区域伦理审查委员会等，可能是为了尽量涵盖未来多种情况，至于责任主体单位具体如何执行，应根据《征求意见稿》与现行科技伦理审查相关规范的衔接机制，适用各领域的特殊严格规定。

### （三）对于企业的特别提示

通过公开检索上市公司或拟上市公司的披露信息，我们注意到自《意见》出台后，已有若干企业收到科技伦理方面的问询，简要举例如下：

公司	问询内容
**生物技术股份有限公司	请发行人说明，发行人相关基因检测科研服务等业务是否符合国家有关科技伦理政策要求，相关科研服务业务是否涉及科技伦理敏感领域，是否属于应当建立科技伦理（审查）委员会范畴；如是，请一并说明科技伦理（审查）委员会相关审查或委托审查实施情况
**生物科技股份有限公司	请发行人披露，细胞治疗行业的监管体系，包括科技伦理方面的监管要求
**信息科技股份有限公司	请发行人说明，发行人是否提供互联网信息服务及相关业务开展的具体情况，是否涉及科技伦理敏感领域。
**科技股份有限公司	请发行人说明公司基因检测业务相关基因材料和信息的采集、存储、处理、传输和使用等环节，是否符合我国政策法规关于科技伦理等方面的规定

企业并不适用《伦理审查办法》，而《征求意见稿》已将企业明确列为科技伦理审查管理的责任主体，企业应尽早自查判断经营业务是否属于科技伦理审查的适用范围，是否应当以及有无能力设立科技伦理（审查）委员会，是否考虑采用委托方式，是否需要着手准备伦理方面的规章制度并做好未来规划，目前可将《征求意见稿》作为重要的合规参考文件。

### 三、科技伦理（审查）委员会制度

《征求意见稿》要求从事生命科学、医学、人工智能等科技活动且研究内容涉及科技伦理敏感领域的单位设立科技伦理（审查）委员会（“科技伦理委员会”），

并对科技伦理委员会的制度建设、委员会组成、委员要求以及职责作出了具体规定。

《伦理审查办法》中也有类似规定，我们将《征求意见稿》与《伦理审查办法》中的相关规定进行了对比：

对比		具体内容
相同点	委员会人数	人数不少于7人，主任委员1人
	委员任期	不超过5年，可以连任
	特殊要求	有不同性别的委员，民族地区应当考虑少数民族委员
不同点	设立必要性	《征求意见稿》规定： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究内容涉及科技伦理敏感领域的，应当设立</li> <li>● 其他有伦理审查需求的单位，可根据实际情况设立</li> </ul>
		《伦理审查办法》规定：开展涉及人的生命科学和医学研究的二级以上医疗机构和设区的市级以上卫生机构、高等学校、科研院所等应当设立
	登记平台	《征求意见稿》规定，单位设立科技伦理（审查）委员会后的30日内，应通过国家科技伦理管理信息登记平台（“平台”）登记
		《伦理审查办法》规定，机构应在伦理审查委员会设立之日起3个月内进行备案，在国家医学研究登记备案信息系统上传信息
独立顾问	《征求意见稿》未作规定 《伦理审查办法》规定，必要时伦理审查委员会可聘请独立顾问提供专业咨询意见，但独立顾问不参与表决，不得存在利益冲突	

针对各类伦理审查责任主体在科技活动过程中应依照《征求意见稿》还是《伦理审查办法》进行合规建设，可考虑从以下角度进行初步区分：

(1) 若该等主体拟进行的科技活动不涉及人，并未以人为受试者或使用人的生物样本、信息数据等，应适用《征求意见稿》的规定。而《征求意见稿》中仅规定“涉及科技伦理敏感领域的”应当设立科技伦理委员会，并未明确说明敏感程度或范围，尚需要关注后续出台的正式稿或配套细则；

(2) 若该等主体拟进行的科技活动涉及人，对于企业之外的其他主体（高等学校、科研机构、医疗卫生机构），根据《征求意见稿》与现行科技伦理审查相关规范的衔接，应从严适用规定。现有规定尚未明确是否需要同时设立科技伦理

委员会和伦理审查委员会，或仅设立一个委员会而同时承担《征求意见稿》与《伦理审查办法》下的全部职责，是否可以在国家科技伦理管理信息登记平台与国家医学研究登记备案信息系统之间构建信息共享机制等，仍有待未来主管部门予以明确指导。

#### 四、专家复核程序与清单管理制度

《征求意见稿》在第三章分别规定了一般性审查、简易审查、应急审查以及针对纳入清单管理的科技活动的专家复核程序。其中，专家复核程序是《征求意见稿》规定的一项新机制，是对《意见》提出的“建立科技伦理高风险科技活动伦理审查结果专家复核机制”的丰富和具体设计。

专家复核具体是指对于可能产生较大伦理风险挑战的新兴科技活动，经过本单位伦理审查委员会的初步审查后，还要经过所在地方或行业主管部门组织的专家复核程序，重点对初步审查意见的合规性、合理性进行复核。《征求意见稿》详细规定了复核方式、需提交的复核材料、专家组成、专家的保密及回避要求、复核重点及标准、30日复核时限等。

需要开展专家复核的科技活动被收录于一份清单，该清单作为《征求意见稿》的附件，列出医学、生命科学与人工智能三个领域的具体七类科技活动，涉及新物种合成、干细胞、遗传物质、脑机接口、人机融合系统、算法及自动化决策系统，与目前热门的AI算法、干细胞和基因治疗等息息相关，该清单后续将根据科技创新发展情况进行动态调整。

《征求意见稿》还对专家复核程序进行了除外规定，相关科技活动虽被纳入清单管理，但如果对其实行行政审批等已将符合伦理要求作为审批条件、监管内容的，可不再开展专家复核。专家复核程序与清单管理制度虽然可能对相关产品的商业化应用的效率造成一定的影响，但此机制是加强伦理监管的有力措施，体现了国家对科技伦理的严格审慎态度，可尽早充分地识别风险，有利于相关产业的持续健康发展。

#### 五、国家科技伦理管理信息登记平台

《征求意见稿》规定，科学技术部负责建设国家科技伦理管理信息登记平台，平台可为地方、相关行业主管部门加强科技伦理监管提供相应支撑，平台可用于：

- (1) 单位设立科技伦理委员会后的30日内，应在平台登记；
- (2) 单位在纳入清单管理的科技活动获得伦理审查批准后的30日内，应在

平台登记；

(3) 单位应于每年3月31日前，向平台提交上一年度科技伦理（审查）委员会工作报告、纳入清单管理的科技活动实施情况报告等。

## 六、结语

整体而言，《科技伦理审查办法》提出了“科学、独立、公正、透明”的审查原则和要求，以期促进“负责任”创新，在坚持问题导向的同时，也兼顾了加强与科技领域其他相关法规制度的衔接问题，彰显了我国的科技伦理监管立场。

《科技伦理审查办法》展现出我国对科技伦理审查的监管重视度和力度不断增强，将极大推动《意见》所提出的重大任务和举措的具体落地。建议医疗卫生机构与企业等责任主体积极参考《科技伦理审查办法》内容，尽早规划及完善内部的伦理审查管理制度。我们也会密切跟进科技伦理监管的发展态势，并为业内客户提供一系列前沿洞察和实操分析。



## ▶ 法规动向

### 1. 正式发文

#### 1.1 国务院应对新型冠状病毒感染疫情联防联控机制综合组《关于印发应对近期新冠病毒感染疫情疫苗接种工作方案的通知》

2023年4月6日，国务院应对新型冠状病毒感染疫情联防联控机制综合组结合疫情形势、疫苗研发、免疫效果评估、人群免疫力水平等因素，制定并印发了《应对近期新冠病毒感染疫情疫苗接种工作方案》（“《方案》”），明确现阶段疫苗接种的重点是针对不同目标人群补齐免疫水平差距，进一步降低重症和死亡风险。

《方案》限定接种对象为未感染且未完成既定免疫程序的人群以及已感染且未完成基础免疫的人群。规定接种时间间隔和疫苗选择，要求各地管理部门强化属地主体责任，继续把接种安全放在首要位置，严格按照《预防接种工作规范》要求，规范组织接种实施。

（来源：国家卫生健康委员会）

#### 1.2 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则（试行）》的通告

2023年4月18日，为解决提高儿童用药沟通交流质量与效率的可行策略，国家药监局药审中心在《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）和《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（国家药监局药审中心通告2020年第48号）制度框架内，进一步细化了儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理的相关要求，制定了《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则（试行）》，自2023年4月18日起施行。

（来源：国家药品监督管理局）

#### 1.3 国家卫生健康委办公厅《关于进一步推进加速康复外科有关工作的通知》

2023年04月21日，国家卫生健康委办公厅发布了《关于进一步推进加速康复外科有关工作的通知》（“《通知》”），《通知》主要分4部分，一是提高医疗服务能力，提升全流程医疗服务水平。强调医疗机构要加强相关科室建设，提高对加速康复外科理念和模式的认识。二是完善工作制度，促进加速康复外科诊疗模式实施。鼓励医疗机构建立健全

相关管理体制机制，制定完善相关工作制度和诊疗方案，推进多学科诊疗模式，优化医疗服务流程。三是加强关键环节管理，提高诊疗效果和医疗服务效率。对术前评估、术前准备、手术质量、术后管理、心理支持等提出要求，指导临床合理选择手术时机、手术方式，加强围手术期管理，减少和控制手术创伤，促进术后功能恢复。四是优化政策环境，保障相关工作顺利开展。指导各级卫生健康行政部门和有关医疗机构完善评价指标体系和评价机制，完善激励机制，加大宣传力度，综合运用相关管理工具推动加速康复外科相关工作。

（来源：国家卫生健康委员会）

## 2. 征求意见

### 2.1 国家药监局综合司公开征求《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则（征求意见稿）》意见

2023年4月7日，为贯彻落实《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》《医疗器械临床试验机构条件和备案管理办法》《医疗器械临床试验质量管理规范》，指导药品监督管理部门规范开展医疗器械临床试验机构监督检查工作，国家药监局组织制定了《医疗器械临床试验机构监督检查要点及判定原则（征求意见稿）》，现公开征求意见。

（来源：国家药品监督管理局）

### 2.2 国家药监局信息中心关于公开征求《药品监管信息化标准体系（征求意见稿）》意见的通知

2023年4月11日，为加快推进药品智慧监管建设，指导各级药品监管部门、药品、医疗器械、化妆品生产经营企业、科研机构 and 行业协会等相关方在统一框架下共同开展药品监管信息化标准规范建设，国家药监局信息中心按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定编制了《药品监管信息化标准体系》征求意见稿。现向社会公开征求意见。

（来源：国家药品监督管理局）

### 2.3 国家药监局综合司、人力资源社会保障部办公厅关于《执业药师继续教育

### 暂行规定（征求意见稿）》公开征求意见的通知

2023年4月25日，为完善执业药师继续教育管理制度，加强执业药师队伍建设，国家药监局综合司、人力资源社会保障部办公厅就《执业药师继续教育暂行规定（征求意见稿）》（“《规定》”）向社会公开征求意见。《规定》共含6个章节，4大板块，从组织管理、教育内容、方式与机构、学时管理以及考核监督对执业药师继续教育管理制度进行全面规定。

（来源：国家药品监督管理局）

## ► 地方政策

### 1. 正式发文

#### 1.1 上海市药品监督管理局关于印发《上海市药品现代物流指导意见》的通知

2023年4月6日，为加快上海市药品现代物流发展，优化资源配置，促进药品经营企业规模化、规范化发展，形成高效专业的药品现代物流体系，确保药品供应保障和流通环节药品质量，上海市药品监督管理局印发了《上海市药品现代物流指导意见》的通知。该通知要求新开办的药品批发企业和开展受托储存、运输药品业务的药品批发企业应当按照国家药品监督管理局制定的统一药品追溯标准和规范，建立并实施药品追溯制度，配合上市许可持有人落实药品追溯主体责任。确保经营的药品来源可查，去向可追，责任可究。

（来源：上海市药品监督管理局）

#### 1.2 深圳市市场监督管理局关于在医疗器械行业新增深圳标准认证目录的通知

2023年4月1日，深圳市市场监督管理局根据《深圳经济特区质量条例》赋予市场监管部门建立深圳标准认证制度的职能，按照《深圳市市场监督管理局深圳标准认证管理办法》的规定，结合发展现状，经研究决定，在医疗器械行业新增和修订9个产品认证目录，分别为：全自动血液细胞分析仪、全自动化学发光免疫分析仪、红细胞寿命测定呼气试验仪、胎儿/母亲监护仪、家用呼吸机、泡沫敷料、指夹式脉搏血氧仪、数字式心电图机、高通量基因测序仪（修订）。

（来源：深圳市市场监督管理局）

### 2. 征求意见

#### 2.1 北京市药品监督管理局关于对《北京市医疗器械注册质量管理体系核查延伸检查指导原则（征求意见稿）》公开征集意见的公告

2023年4月19日，为规范医疗器械注册质量管理体系核查延伸检查工作，根据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第739号）、《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第47号）、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第48号）和《国家药监局综合司关于印发境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工

作程序的通知》（药监综械注〔2022〕13号）、《北京市药品监督管理局关于印发北京市医疗器械注册质量管理体系核查工作程序的通知》（京药监发〔2022〕148号）等规定，结合实际，北京市药品监督管理局起草了《北京市医疗器械注册质量管理体系核查延伸检查指导原则（征求意见稿）》，向社会公开征求意见。

（来源：北京市药品监督管理局）

## 2.2 山西省药品监督管理局公开征求《进一步优化营商环境鼓励创新促进医药产业高质量发展的若干举措（征求意见稿）》的意见

2023年4月12日，为进一步优化药品医疗器械审评审批制度改革，激发市场活力和社会创造力，在总结前期药品医疗器械行政审批经验的基础上，山西省药品监督管理局制定了《进一步优化营商环境鼓励创新促进医药产业高质量发展的若干举措》（征求意见稿），向社会公开征求意见。

（来源：山西省药品监督管理局）

## 2.3 山西省药品监督管理局公开征求《山西省第二类医疗器械主文档登记管理办法（征求意见稿）》意见

2023年4月12日，为进一步优化药品医疗器械审评审批制度改革，激发市场活力和社会创造力，在总结前期药品医疗器械行政审批经验的基础上，山西省药品监督管理局制定了《进一步优化营商环境鼓励创新促进医药产业高质量发展的若干举措》（征求意见稿），向社会公开征求意见。

（来源：山西省药品监督管理局）

## 2.4 山西省药品监督管理局公开征求《山西省第二类创新医疗器械注册程序（征求意见稿）》等三个程序的意见

2023年4月10日，为进一步深化医疗器械审评审批制度改革，优化医疗器械注册程序，按照《医疗器械注册和备案管理办法》等法律法规的有关规定，山西省药品监督管理局制定了《山西省第二类医疗器械应急注册程序》《山西省第二类创新医疗器械注册程序》《山西省第二类医疗器械优先注册程序》（征求意见稿），向社会公开征求意见。



(来源：山西省药品监督管理局)

## ► 监管和执法动态

### 1. 国家药品监督管理局发布药品网络销售典型案例

2023年4月11日，国家药品监督管理局公布4件药品网络销售典型案例，该批案例包括：某外卖平台网店销售未取得批准证明文件药品案、某购物商城网店销售医疗机构制剂案、某社交平台网店无证销售药品案、某购物商城网店无证销售药品案。

国家药品监督管理局明确指出：药品网络销售企业应按照《药品网络销售监督管理办法》要求加强内部管理，严格规范经营；药品网络销售第三方平台企业应严格落实好审核管理责任，监测平台内经营企业违法违规行为，及时采取措施消除风险；药品监督管理部门将进一步加强监督检查力度，依法打击网络销售违法违规行为。

（来源：国家药品监督管理局）

### 2. 国家药监局器械监管司组织召开2023年第一季度医疗器械上市后监管风险会商会

2023年4月13日，国家药监局器械监管司组织召开2023年第一季度医疗器械上市后监管风险会商会，梳理分析第一季度医疗器械质量安全监管情况，研究提出强化质量风险防控措施，部署进一步加强监督管理工作。

会上，国家药监局核查中心、中检院、投诉举报中心等围绕2023年第一季度医疗器械飞行检查、质量抽检、不良事件监测、网络交易监测、投诉举报等情况进行了汇报交流，明确了日后工作的针对性重点：加强风险监测，督促问题企业切实整改提升；落实主体责任，监督地方监管部门落实属地职责；对于重点企业和产品要密切关注，对于已经整改的企业要定期跟踪。

（来源：国家药品监督管理局）

## 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：唐华东、冉晶、徐璐、曹文慧、顾颖颀



前行之路 植德守护

[www.meritsandtree.com](http://www.meritsandtree.com)