



## 后疫情时期，关注疫苗企业 首发上市若干特殊合规事项

2020年1月以来新型冠状病毒疫情的爆发，影响波及全球。随之而来的抗疫攻坚战的一个重要环节，便是疫苗企业的“新冠疫苗”研发。2019年12月之前，中国疫苗企业的主要监管法律法规包括《中华人民共和国药品管理法（2015修订）》（下称“《药品管理法（2015年修订）》”）、《疫苗流通和预防接种管理条例（2016年修订）》（下称“《管理条例》”）。2019年12月1日，《中华人民共和国疫苗管理法》（国家主席令第30号，下称“《疫苗管理法》”）及《中华人民共和国药品管理法（2019年修订）》（国家主席令第31号，下称“《药品管理法》”）开始生效，《管理条例》则自2020年3月27日起废止。在这一大背景下，结合疫苗行业政策变化，笔者就疫苗企业首发上市（IPO）关注的若干特殊合规事项梳理如下。

### 一、《管理条例》修订以来疫苗企业 IPO 概况

根据笔者的统计，自2016年4月《管理条例》修订以来已上市/已申报企业中以人用疫苗研发及销售为主营业务的企业情况大致如下：

| 上市板块   | 公司名称             | 上市时间    | 在产疫苗产品   | 在研疫苗产品  |
|--------|------------------|---------|--|---|
| 深交所创业板 | 康泰生物<br>(300601) | 2017.02 | 无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗；麻疹风疹联合减毒活疫苗；23 价肺炎球菌多糖疫苗；b 型流感嗜血杆菌结合疫苗；重组乙型肝炎 | 重组肠道病毒 71 型疫苗(汉逊酵母)、13 价肺炎球菌结合疫苗、甲型肝炎灭活疫苗、ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗、Sabin 株脊髓灰质炎灭活 |

|                                    |                  |         |  |  |
|------------------------------------|------------------|---------|--|--|
|                                    |                  |         | 疫苗（酿酒酵母）   | 疫苗（Vero 细胞）等 12 项在研疫苗产品  |
| 上交所<br>主板                          | 万泰生物<br>(603392) | 2020.04 | 重组戊肝疫苗；二价宫颈癌疫苗（HPV2 价）                             | 九价宫颈癌疫苗；新一代宫颈癌疫苗；冻干水痘减毒活疫苗（V-Oka 株）；冻干水痘减毒活疫苗（VZV-7D）  |
| 深交所<br>创业板                         | 康华生物<br>(300841) | 2020.06 | 冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）；ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗               | 吸附破伤风疫苗；六价诺如病毒疫苗；白喉基因工程疫苗；轮状病毒基因工程疫苗   |
| 科创板                                | 神州细胞<br>(688520) | 2020.06 | -  | 重组十四价人乳头瘤病毒疫苗（及其他 22 余项非疫苗在研产品）  |
| 科创板（已核准注册）                         | 康希诺              | -       | 重组埃博拉病毒病疫苗（腺病毒载体）；脑膜炎球菌结合疫苗 MCV2 和 MCV4            | 百白破疫苗：婴幼儿用 DTcP、DTcP 加强疫苗及青少年及成人用 Tdcp、DTcP-Hib 联合疫苗；肺炎球菌疫苗：PBPV 和 PCV13i；结核病加强疫苗；重组新型冠状病毒疫苗（腺病毒载体）；CSB012-腺病毒；CSB015-脑膜炎；CSB016-带状疱疹；CSB017-脊髓灰质炎；CSB013-寨卡病毒 |
| 科创板预披露，辽宁成大<br>（600739）<br>分拆子公司上市 | 辽宁成大生物股份有限公司     | -       | 人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）：冻干粉针、水针；乙型脑炎灭活疫苗（Vero 细胞）：冻干粉针、水针 | 双价肾综合征出血热疫苗（Vero 细胞）；b 型流感嗜血杆菌结合疫苗；A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗；四价鸡胚流感病毒裂解疫苗；甲型肝炎灭活疫苗（人二倍体细胞）；冻干人用狂犬病疫苗（人二倍体细胞）；13 价肺炎球菌结合疫苗；15 价 HPV 疫苗；20 价                            |

|                             |                |   |                                    |   |
|-----------------------------|----------------|---|------------------------------------|---|
|                             |                |   |                                    | 肺炎球菌结合疫苗；B 群流脑疫苗；四价病毒流感裂解疫苗（MDCK 细胞）；多价手足口疫苗；新型冠状病毒（COVID-19）多肽疫苗等 24 项在研疫苗产品 |
| 长春高新（000661）公告：拟分拆子公司在科创板上市 | 长春百克生物科技股份有限公司 | - | 水痘减毒活疫苗；人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）；鼻喷流感减毒活疫苗 | 带状疱疹减毒活疫苗；冻干人用狂犬疫苗（Vero 细胞）   |

注：前述产品情况均摘自各公司公开披露的信息。

## 二、疫苗生产企业 IPO 法律合规特殊关注要点

### 2.1 关于资质许可

目前监管审核及问询关注的资质许可方面的问题主要包括：

- （1）发行人是否完备的拥有相关资质，资质、许可、认证证书的实际运行情况；
- （2）发行人相关资质许可对生产经营的影响，是否存在无法续期的风险；
- （3）发行人、发行人控制公司及相关人员是否具备从事业务所必需的资质、许可或认证。

疫苗行业在各阶段所需具备的资质及监管法律如下表所示：

| 阶段    | 具体情况          | 对应所需资质              | 相应法规                  | 其他说明事项         |
|-------|---------------|---------------------|-----------------------|----------------|
| 临床前研究 | 购买实验动物        | 实验动物生产许可证           | 《实验动物质量管理办法》          | 实验动物供应商需具备的资质  |
|       | 进行动物实验        | 实验动物使用许可证           | 《实验动物质量管理办法》          | -              |
|       | 实验动物管理        | 实验动物上岗证             | 《实验动物管理条例》            | 实验动物工作人员需具备的资质 |
|       | CRO 机构合作      | GLP 认证              | 《药物非临床研究质量管理规范》       | CRO 机构需具备的资质   |
|       | 实验动物尸体及其废弃物处置 | 动物防疫条件合格证/危险废物经营许可证 | 《医疗废物管理条例》《实验动物管理条例》等 | 处置机构需具备的资质     |

|        |            |                          |                                      |                               |
|--------|------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
|        | 实验室存在病原微生物 | 生物安全实验室备案                | 《病原微生物实验室生物安全管理条例》                   | -                             |
| 临床阶段   | 开展临床实验     | 药物临床试验批件                 | 《药品管理法》                              | -                             |
|        | 开展临床实验     | 伦理审查委员会批准                | 《疫苗管理法》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》<br>《药品管理法》 | 三级医疗机构或者省级以上疾病预防控制机构实施或者组织实施  |
|        | CRO 机构合作   | -                        | -                                    | 目前 CFDA 无明确资质要求               |
| 上市注册阶段 | 药品拟投产      | 药品生产许可证                  | 《药品管理法》                              | -                             |
|        | 药品拟投产      | 药品 GMP 证书<br>(已取消) [注 1] | 《药品管理法》《药品生产质量管理规范》                  | 临床实验样品需要在符合 GMP 条件车间生产, 但不需认证 |
|        | 取得药品批准文号   | 药品注册批件                   | 《药品管理法》                              | -                             |
|        | 每批次产品销售前   | 生物制品批签发合格证               | 《生物制品批签发管理办法》                        | -                             |
|        | 批件到期       | 再注册批件                    | 《药品注册管理办法》《关于做好药品再注册审查审批工作的通知》       | -                             |

注 1:《药品管理法(2019 年修订)》第四十三条:从事药品生产活动,应当遵守药品生产质量管理规范,建立健全药品生产质量管理体系,保证药品生产全过程持续符合法定要求。《药品管理法(2019 年修订)》取消了《药品管理法(2015 年修订)》从事药品生产活动须取得药品生产质量管理规范认证证书(即 GMP 证书)的规定,而代之以产品申报上市前由药品核查中心协调药品监督管理部门进行是否符合《药品生产质量管理规范》的现场检查,且可与药品注册生产现场核查同步实施,具体在《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号,2020 年 7 月 1 日生效)中规定。

## 2.2 关于研发技术的问题

《科创板股票发行上市审核规则》规定,按照第五套标准申请上市的医药行业企业,需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验,其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。监管法规对于疫苗产品的分类情况如下:

| 法规               | 分类情况      |
|------------------|-----------|
| 《药品注册管理办法》(2020) | 生物制品注册分为: |

|   |   |
|---|---|
| 年 7 月 1 日起实施)                                       | 生物制品创新药、生物制品改良型新药、已上市生物制品(含生物类似药)<br>药物临床试验分为：<br>I 期临床试验、II 期临床试验、III 期临床试验、IV 期临床试验以及生物等效性试验  |
| 《生物制品注册分类及申报资料要求(征求意见稿)》<br>(2020 年 5 月 30 日截止征求意见) | 预防类生物制品按照产品成熟度不同，分为三类：<br>1 类：创新型疫苗，境内外均未上市的疫苗；<br>2 类：改良型疫苗，对境内或境外已上市疫苗产品改良，使新产品在安全性、有效性、质量可控性方面有所改进，且具有明显优势的疫苗；<br>3 类：境内或境外已上市的疫苗。 |

上述三种疫苗分类中，1 类创新型疫苗的研发投入及技术门槛极高，因此疫苗企业的合作研发情况也比较常见。结合相关反馈问题，涉及研发技术的主要关注点如下：

- (1) 对外授权技术的来源是否合法合规；
- (2) 使用和对外提供菌种的来源是否合法合规；
- (3) 临床前研究技术是否为自有，核心生产环节是否依赖第三方；
- (4) 核心技术、药品注册批件的发明人或主要研发人员及其曾任职单位，是否涉及研发人员曾任职单位的职务成果，说明核心技术的来源及形成过程；
- (5) 涉及合作研发的具体情况，具体投入最终研究成果的归属情况、收益分配、是否存在纠纷；
- (6) 在疾控中心获得的安全性统计结果是否符合标准、是否符合行业安全水平；
- (7) 发行人专利研发、申请、核心技术人员管理等内部控制制度是否建立健全并有效运行，是否采取保密措施等，结合核心技术人员履历说明是否涉嫌违反保密协议约定情形。

### 2.3 关于销售模式的问题

2016 年 3 月“山东疫苗事件”发生，《疫苗流通和预防接种管理条例》修订，从二类疫苗销售渠道、冷链储存、运输等流通环节等环节进行规范，导致疫苗行业的流通管理发生了变化，自 2019 年 4 月 23 日起，原可以经销模式进行的二类疫苗产品（即不属于国家免疫规划范围内的疫苗）仅可由疾控中心直接采购，配送方面亦仅可生产企业直接配送或委托具有资质的配送单位进行配送，具体如下：

| 法规  | 主要内容解析  |
|---|---|
| 《疫苗储存和运输管理规范》<br>《关于进一步加强疫苗流通监管促进疫苗供应工作的通知》 | 1、疫苗配送商需存在以下资质：道路运输许可证、GSP（药品经营质量管理规范认证，目前已取消）、药品经营许可证；<br>2、疫苗配送可采用干线运输+区域仓储+区域配送的分段接力方式；<br>3、在同一省、自治区、直辖市，同一家疫苗生产企业选取疫苗配送企 |

|   |   |
|---|---|
|   | 业不得超过 2 家。接受委托配送的企业不得再次委托。  |
| 《疫苗流通和预防接种管理条例》《关于进一步加强疫苗流通监管促进疫苗供应工作的通知》 | <p>1、疫苗的采购全部纳入省级公共资源交易平台，其中一类苗维持政府采购方式，由省级疾病预防控制机构逐级分发至接种单位；二类苗由省级疾病预防控制机构组织在平台上集中采购，由县级疾病预防控制机构向生产企业采购后供应给本行政区域的接种单位。</p> <p>2、二类疫苗销售不可以经销模式进行，疫苗企业原有的经销商模式转变为推广商模式。</p> |

因此，在疫苗企业的销售模式中，应注意发行人在不同期间销售模式的差异。审核中也关注疫苗行业特有与销售模式伴随的相关情况，具体如下：

（1）核查销售运输过程：疫苗配送企业、疫苗区域仓储企业的基本情况；疫苗产品的冷链储存运输管理各环节是否符合国家相关法律法规的规定；

（2）核查销售推广过程：推广商的基本情况，相关营销模式是否符合行业特征，销售费用占比是否符合行业水平。说明销售模式转变后，是否存在专业化推广商与原经销商重叠的情形及原因；推广商协助发行人实现销售的具体情况，核查销售区域、产品、对应疾控中心情况、销售目标的考核情况等，说明相关交易是否公允；核查专业化学术推广商数量及推广服务费用是否与发行人各区域业务规模增长相匹配、是否符合同行业情况及行业趋势；

（3）核查销售中是否涉及商业贿赂：销售过程是否存在商业贿赂，与推广商结算推广费用的真实性；推广费使用是否存在不当利益安排，发行人内部是否能够有效防范商业贿赂风险；推广商是否存在商业贿赂的情形等。

## 2.4 环保相关问题

目前审核中，疫苗企业及其所处的生物医药企业所涉及的环保反馈问题主要如下：

（1）危险废物处置的合法合规性，发行人报告期内各期危险废物的产生量、处理量、处理费用，危险废物是否得到及时处置，危险废物处置单位是否具有完整的业务资质，发行人是否存在因危险废物处置不及时等情况被有关主管机构处罚的情形；

（2）发行人排污许可证的取得或续展情况，发行人排放污染物是否合法合规；

（3）发行人生产经营中涉及环境污染的具体环节、主要污染物名称及排放量、主要处理设施及处理能力；

（4）报告期内发行人环保投资和相关费用成本支出情况，环保设施实际运行情况，报告期内环保投入、环保相关成本费用是否与处理公司生产经营所产生的污染相匹配。

而就疫苗企业本身，环保问题中比较特殊的是危险废物处置中的实验动物尸体处置。按照中国国家标准 GB14925-2010《实验动物环境及设施》的要求，实验动物尸体均应集中做

无害化处理。根据《医疗废物管理条例》《国家环境保护总局关于印发〈全国危险废物和医疗废物处置设施建设规划〉的通知》等规定，具有直接或间接感染性、毒性以及其他危害性的医学实验动物的组织、尸体为病理性废物，属于医疗废物范畴，应当交由危废处置机构处理。

此外，笔者认为值得注意的是，我国各地对于除前述病理性废物以外的其他实验动物尸体及废弃物的处理机构的资质要求存在地域差异。例如，海南省将所有实验动物废弃物均纳入危险废物管理，任何实验动物尸体及废弃物均需交由具有《危险废物经营许可证》的机构处置。四川省、甘肃省则将实验动物尸体及废弃物分为两类，仅要求接受病原体感染、染毒和放射性实验的实验动物尸体及废弃物交由具有《危险废物经营许可证》的机构处置，而对未使用过，或仅用作常规科研、检定、检验、教学的实验动物尸体及废弃物，可交由具备《动物防疫条件合格证》等相关资质的机构处置。因此，中介机构在核查过程中应当注意检索发行人及其子公司所在地的地方性规定，确认发行人及其子公司的生产经营活动是否符合当地环保规定的要求。

本材料是为提供一般信息的用途编制，并非旨在成为可依赖的法律或其他专业意见。请向您的顾问获取具体意见。

**了解更多信息，请联系：**

**江浩雄**

瑛明律师事务所合伙人

+86 21 22288 328

hxjiang@chenandco.com

**欧洁柔**

瑛明律师事务所律师

+86 21 2228 8356

Jierou.ou@chenandco.com

**朱文骏**

瑛明律师事务所律师

+86 21 2228 8478

Wenqin.zhu@chenandco.com