

全球 mRNA 药物产业化动态浅析

赵长春¹, 黄海¹, 辜勇军¹, 王登刚¹, 宋相容^{1,2*}

(1. 成都威斯津生物医药科技有限公司, 四川 成都 610218; 2. 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室, 四川 成都 610041)

摘要: mRNA 新冠疫苗的成功开发和应用, 充分阐明了 mRNA 技术在生物医药领域的巨大潜力和应用前景。目前, 全球范围内有许多公司正在研发基于 mRNA 技术的药物和疫苗, 用于预防和治疗各种疾病。可以预见, 随着 mRNA 药物的不断上市, 与之匹配的商业化 GMP 生产能力, 亦迫在眉睫; 且生产工艺的优化、智能制造等风险管控策略, 以及产业化成本的控制, 将有助于提高 mRNA 创新药物开发的核心竞争力。鉴于此, 本文将概述全球 mRNA 药物的生产工艺和相关 GMP 生产动态的进展, 梳理 mRNA 产业链的关键链点, 探讨 mRNA 药企价值链的构建和核心竞争力的形成, 为我国 mRNA 创新药物研发及高质量发展提供借鉴和参考。

关键词: mRNA 药物; GMP 生产; 产业链; 价值链; 核心竞争力

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)08-2353-11

Analysis of global mRNA drug industrialization dynamics

ZHAO Chang-chun¹, HUANG Hai¹, GU Yong-jun¹, WANG Deng-gang¹, SONG Xiang-rong^{1,2*}

(1. Chengdu WestGene Biopharma Co., Ltd., Chengdu 610218, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The successful development and application of mRNA COVID-19 vaccine fully illustrated the great potential and application prospect of mRNA technology in the field of biomedicine. Currently, many companies worldwide are developing drugs and vaccines based on mRNA technology for the prevention and treatment of various diseases. It can be foreseen that with the continuous launch of mRNA drugs, commercial GMP production capacity matching them is also urgent. The optimization of production processes, intelligent manufacturing and other risk control strategies, as well as the control of industrialization costs, will help improve the core competitiveness of mRNA innovative drug development. In view of this, this article will provide an overview of the global production process of mRNA drugs and the progress of related GMP production dynamics, sort out the key chain points of the mRNA industry chain, explore the construction of the mRNA pharmaceutical enterprise value chain and the formation of core competitiveness, and provide reference and reference for the research and development of innovative mRNA drugs and high-quality development in China.

Key words: mRNA drug; GMP production; industry chain; value chain; core competitiveness

目前, 全球共有 5 家 mRNA 药企的 mRNA 新冠疫苗可上市流通, 分别为国外的 Pfizer-BioNTech、Moderna 获批上市许可和中国的石药集团、艾博、斯微

获得紧急使用授权 (EUA)。其中, Pfizer-BioNTech 合作开发的 BNT162b2 (Comirnaty[®]) 和 Moderna 开发的 mRNA-1273 (Spikevax[®]) 这 2 款 mRNA 新冠疫苗取得巨大成功, 证明了 mRNA 技术在医药领域的巨大潜力和应用前景。石药集团开发的名为 SYS6006 的 mRNA 新冠疫苗在中国纳入紧急使用, 更是意义重大。这些疫苗的成功为 mRNA 产业带来了巨大的关注度

收稿日期: 2023-04-30; 修回日期: 2023-05-29.

基金项目: 四川省重大科技专项项目 (2022ZDZX0024).

*通讯作者 Tel: 86-28-85503817, E-mail: songxr@scu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0537

和投资,促进了 mRNA 技术的进一步发展和创新。

mRNA 药物可分为 3 类,预防性疫苗、治疗性疫苗和治疗性药物 (protein-encoding therapies)^[1]。mRNA 技术得益于新冠疫情成为焦点,但 mRNA 技术在理论上可以靶向所有和疾病相关的蛋白,对人类医疗健康具有重大意义^[2],BioNTech、Moderna 等全球制药巨头和中国众多药企竞相布局,尤其是 mRNA 肿瘤免疫治疗,整个 mRNA 产业前景非常广阔。可以预见,随着 mRNA 药物的不断上市,与之匹配的商业化 GMP 生产能力,亦迫在眉睫;随着 mRNA 产业的不断发展,mRNA 企业的战略也需提前考虑和布局,以打造和提高在 mRNA 创新药物开发和产业化竞争中的核心竞争力。

鉴于此,本文将概述全球 mRNA 药物的生产工艺和相关 GMP 生产动态的进展,尤其是生产工艺的优化、智能制造等风险管控策略;梳理 mRNA 产业链的关键链点,以明确产业化成本控制的关键;探讨 mRNA 药企价值链的构建和核心竞争力的形成,并对基于 mRNA 技术的创新药物进行总结与展望,为我国 mRNA 创新药物研发及高质量发展提供借鉴和参考。

1 mRNA 药物的 GMP 生产工艺简介

mRNA 药物的药学研究,需要完成目标抗原选择和 DNA 模板设计、转录模板质粒的构建和制备、种子库的建立和检定,需要完成 mRNA 原液和制剂生产工艺的开发^[3]。mRNA 药物获批上市后,生产分为 mRNA 原液和制剂两大模块,生产工艺 (图 1) 包括质粒 DNA (plasmid DNA, pDNA) 模板的制备、线性化质粒 DNA (linearized plasmid DNA, lpDNA) 的制备、mRNA 原液的制备 (或称 mRNA 合成) 和 mRNA 的封装/装载与灌装等 4 个主要步骤。

1.1 pDNA 模板的制备

合成 mRNA 首先要制备大量的质粒模板。体外转录 (*in vitro* transcription, IVT) 合成 mRNA 所使用的质粒模板,常使用源于大肠杆菌的、带有 T7 启动子的

质粒,作为 mRNA 序列的载体^[4]。质粒构建完成后,以种子库 (cell bank) 的形式保存。需要合成 mRNA 时,取出种子库进行质粒模板制备。质粒模板可以采用质粒 DNA 扩增或 PCR 扩增两种方法,但采用大肠杆菌发酵来扩增质粒 DNA 更适用于规模化生产,目前使用较广。质粒 DNA 扩增从菌种复苏开始,主要工序为:发酵培养、质粒提取、纯化和分装储存。

pDNA 生产工艺相对成熟,纯度为关键指标。因为从大肠杆菌中提取得到的质粒, DNA 有多种存在形式:超螺旋质粒 DNA、开环 DNA、线性 DNA 和质粒 DNA 聚集体等,目标产物仅需超螺旋质粒 DNA,作为下一步线性化质粒 DNA 的底物,其占比需 $\geq 90\%$ 。然而,因为其他 DNA 杂质有非常相似的特性,要获得高纯度的超螺旋质粒 DNA 非常有挑战,质粒纯化是关键和难点操作。

1.2 lpDNA 的制备

质粒 DNA 使用限制性内切酶 (*Bsa* I) 进行酶切制得 lpDNA 模板。lpDNA 生产主要工序为:酶切线性化、纯化和分装储存。与 pDNA 的纯化类似,lpDNA 的纯化是关键操作。

1.3 mRNA 原液的制备 (或称 mRNA 合成)

mRNA 合成通过 IVT 技术实现,将 lpDNA 转录为 mRNA。mRNA 原液生产主要工序为:IVT、纯化和分装冻存。

IVT 合成 mRNA 过程中,加帽加尾是关键步骤。根据加帽方法不同,IVT 有两种方式:两步酶法和一步共转录法。两步酶法合成 mRNA,先进行 IVT,再在加帽酶的参与下进行加帽,常用的加帽酶为牛痘加帽酶 (*vaccinia capping enzyme, VCE*)。尽管 Moderna 公司的 mRNA-1273 新冠疫苗的 mRNA 合成采用两步酶法加帽^[5],但随着 mRNA 技术和产业的不断发展,目前工业化规模化生产,更倾向于采用一步共转录法合成 mRNA。值得注意的是,一步共转录法加帽的主流方法也有 3 代:第一代是 mCap 方法,加帽效率在 25%~

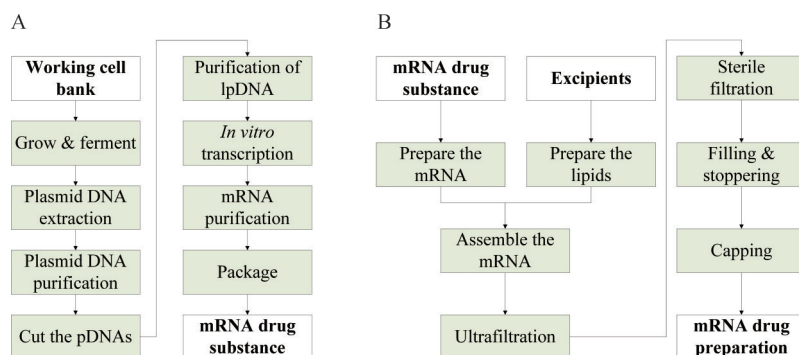


Figure 1 mRNA drug production process flow diagram. A: mRNA drug substance; B: mRNA drug preparation. lpDNA: Linearized plasmid DNA

40%, 产物为 Cap0 结构; 第二代是 ARCA 方法, 加帽效率在 50%~80%, 产物为 Cap0 结构; 第三代是 Clean Cap 技术, 整体加帽效率相比 ARCA 更高, 为 95%, 产物结构为 Cap1。

IVT 合成 mRNA, 各种酶的参与至关重要: T7 RNA 聚合酶 (T7 RNA polymerase) 是 IVT 常用的启动子, 即启动 mRNA 转录; 焦磷酸酶 (pyrophosphatase) 及时清除 IVT 过程中产生的焦磷酸, 帮助 IVT 高效进行, 同时避免焦磷酸对 IVT 的负面影响; 脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNase I) 用于 IVT 完成后, 降解反应液中的 DNA。IVT 时, 还需加入 RNA 酶抑制剂 (RNase inhibitor), 避免合成的 mRNA 被 RNase 降解。

mRNA 纯化也有两种方法: 化学法和柱纯化法。尽管目前柱纯化所需的填料耗材价格昂贵, 但更符合 GMP 要求和适用于工业化规模化生产, 随着 mRNA 产业的不断发展, 填料的价格会逐步降到合理的区间。

1.4 mRNA 的封装/装载与灌装

mRNA 的封装/装载是 mRNA 制剂生产中最关键的工序。

目前, 用于 mRNA 递送的主要载体可细分为 10 种: 脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP)、阳离子脂质体 (cationic liposome)、修饰的树枝状纳米颗粒 (modified dendrimeric nanoparticles)、阳离子聚合物 (cationic polymer)、阳离子聚合物脂质体 (cationic polymer liposome)、聚合物脂质混合纳米颗粒 (polymer-lipid hybrid nanoparticles, PLHNs) 或称为脂聚合物、阳离子纳米乳剂 (cationic nanoemulsion)、基于鱼精蛋白的核壳颗粒 (protamine-based core-shell particle)、聚合物胶束 (polymeric micelle)、阳离子多糖颗粒 (cationic polysaccharide particle)^[6]。由于 LNP 具备较为稳定的理化性质及生物安全性, 目前工业界普遍采用 LNP 作为 mRNA 药物 GMP 商业化生产的首选封装方法和递送载体。

LNP 的制备方法有薄膜水化法、超声法、挤压法、均质法和微流控法^[7]。由于薄膜水化法、超声法、挤压法和均质法等制得的纳米颗粒存在粒径分布范围大、批间差异大等不足^[8], 微流控技术的成粒性优势已在多种脂质体构建中验证^[9], 工业上规模化生产多采用微流控法, 并细分为微流控混合法和冲击式射流混合法。微流控混合法的代表企业为加拿大 PNI (Precision NanoSystems) 和中国的迈安纳, 冲击式射流混合法的代表企业为德国诺尔 KNAUER。由于 LNP 的制备设备属于高精度设备, 对结构和参数要求较高, 在 mRNA 新冠疫苗规模化生产初期, 属于商业机密, Moderna 与 PNI、BioNTech 与 KNAUER 采取了排他性合作方式。

迈安纳等国产供应商则为 mRNA 药企提供了更多的选择。

本工序生产时, 首先将脂质溶解在乙醇中、将 mRNA 原液稀释在水中, 制得有机相和水相, 然后利用 LNP 设备进行封装。LNP 设备将两相溶液通过特制混合机构, 制得纳米颗粒级的 mRNA-LNP 包裹颗粒, 然后使用切向流超滤, 置换缓冲液并除去乙醇, 最后进行除菌过滤和无菌灌装制得待包装品。

2 全球主要 mRNA 药企的 GMP 生产动态及产品管线

2.1 全球已上市 mRNA 产品

Pfizer 和 BioNTech 联合开发的 BNT162b2 (Comirnaty®), 2020 年 12 月 11 日在美国获得 EUA, 2021 年 8 月 31 日在美国获得生物制品许可证申请 (BLA), 是全球第一个上市的 mRNA 新冠疫苗。

Moderna 的 mRNA-1273 (Spikevax®), 2020 年 12 月 18 日在美国获得 EUA, 2022 年 2 月 1 日在美国获得 BLA, 是全球第二个上市的 mRNA 新冠疫苗。

石药集团的 SYS6006 新冠 mRNA 疫苗, 于 2023 年 3 月 22 日在中国获批 EUA, 为国内首款。

苏州艾博和沃森生物共同研发的 mRNA 新冠疫苗 AWcorna, 于 2022 年 9 月 29 日, 被印度尼西亚国家食品药品监督管理局授予 EUA, 是中国在海外获得的第一个 EUA。

斯微的 mRNA 新冠疫苗, 于 2022 年 12 月 8 日, 被老挝授予 EUA, 是中国在海外获得的第二个 EUA。

2.2 中国和国外对预防传染病用 mRNA 疫苗生产监管的不同

通常, 药品能上市流通, 其生产场地须通过 GMP 符合性检查^[10]。同时, mRNA 药品的 GMP 生产厂房投资巨大, 运营维护成本非常高。但各国药监对预防用疫苗的生产管理有差异: 中国对疫苗生产实施严格准入制度, 严格控制新开办疫苗生产企业。预防用生物制品生产企业办理药品生产许可证, 除符合疫苗生产企业开办条件外, 还应当符合国家疫苗行业主管部门的相关政策。持有人自身应当具备疫苗生产能力, 一般情况下不允许委托生产^[11,12]。因此, 在中国大陆, 研究机构如要成为预防用 mRNA 疫苗 (如新冠 mRNA 疫苗) 持有人, 就必须自建 GMP 生产线, 具备生产和检验放行的能力; 但只要不是预防用 mRNA 疫苗, 则不受此限制, 可以委托生产。而国外药品监管机构无类似限制, 即使是预防用疫苗。在此背景下, 中国和国外的 mRNA 药企, 在布局预防用 mRNA 疫苗的 GMP 生产基地时, 采取了完全不同的策略。国外的 mRNA 药企在选择自建生产线、与其他药企合作或者委托生产时, 更多考虑的是企业本身的战略; 而中国的 mRNA 药企

更多的是选择自建生产线。

预防传染病用 mRNA 疫苗的 pDNA 是否能委托生产,也是一个非常值得关注的问题。mRNA 的 IVT 是以 pDNA 为模板,经酶切线性化得到 lpDNA,然后 lpDNA 在酶的催化作用下转录生成 mRNA。欧盟指南 (questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs)^[13]把 pDNA 作为起始物料进行监管,允许药企委托医药合同生产组织 (contract manufacture organization, CMO) 生产 pDNA^[14]。但根据《中华人民共和国疫苗管理法》及《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》,中国将 pDNA 模板定义为原液的生产工艺^[3],企业应当自主生产 pDNA,建议监管部门在实际管理中予以关注^[15]。

2.3 全球主要 mRNA 药企的 GMP 生产基地

在新冠时期,国外主要 mRNA 药企通过与有生产能力的企业合作或委托生产,快速扩大了产品的产能,同时启动新建生产基地;而中国的主要 mRNA 药企在项目早期就启动了 GMP 生产基地的建设。后新冠时期,由于新冠疫苗的需求大幅下降,mRNA 生产基地的需求由快速扩大产能变成与 mRNA 药企自身的战略相适应。在产品管线不再是预防用生物制品时,中国的 mRNA 药企也可以选择委托生产。

截至 2023 年 4 月,全球主要 mRNA 药企的 GMP 生产工厂的概况如下:

2.3.1 Pfizer-BioNTech

Pfizer-BioNTech 联合开发的 BNT162b2,基本由 Pfizer 的工厂生产。Pfizer 在全球范围内多个 GMP 工厂设立了 mRNA 产线^[16]。

2.3.1.1 Pfizer 美国密苏里州切斯特菲尔德工厂:负责供应全球的 pDNA。

美国马萨诸塞州安多弗工厂:负责 lpDNA 和合成 mRNA。每周可生产两批 mRNA,约 10 袋/批。每袋可容纳 16 L mRNA 原液,可生产 750 000 剂疫苗。

美国密歇根州卡拉马祖工厂:负责 mRNA 的 LNP 包封、灌装、灯检和包装,制得 BNT162b2 成品,是辉瑞最大的分装生产 BNT162b2 疫苗的工厂之一,年产能达到 1 亿瓶/6 亿剂。

比利时普尔斯工厂: Pfizer 在比利时的生产基地和分装工厂,负责 BNT162b2 的分装生产。

波多黎各巴塞罗那工厂:负责 BNT162b2 的分装生产。

新加坡大士工厂: Pfizer 在新加坡的第一家 mRNA 药品生产工厂,负责 BNT162b2 的分装生产。

此外,还有美国圣路易斯工厂、奥地利奥尔特工厂、日本大阪府高槻工厂,为 Pfizer 提供关键原材料。

2.3.1.2 Pfizer-BioNTech 德国美因茨卡斯特尔工厂: Pfizer 和 BioNTech 联合建立,能生产 mRNA 原液和分装 BNT162b。

2.3.1.3 BioNTech BioNTech 为非洲开发了一种新型的名为“BioNTainer”(生物集装箱)的模块化 mRNA 生产线,由配方和制剂两个模块组成,共需 800 m²空间,设计年产能可达 5 000 万剂。非洲首个容纳 BioNTainers 的工厂已在卢旺达基加利动工。此外,还计划在塞内加尔和南非建设 BioNTainers 工厂^[17]。

2.3.2 Moderna

2.3.2.1 自有工厂 美国马萨诸塞州诺伍德 Norwood 工厂:主要生产基地,年产能超过 1 亿剂,能完成除 pDNA 外的其他所有工序的生产。

美国马萨诸塞州的诺思安多弗基地:研发样品和临床样品生产工厂,投资 1.1 亿美元^[18]。

加拿大蒙特利尔大区工厂: Moderna 与加拿大政府合作项目,是 Moderna 计划在美国以外修建的第一个工厂,计划投入 1.8 亿美元,设计年产能 1 亿剂。

2.3.2.2 与洛桑 Lonza 药业合作 Moderna 与 Lonza 合作,使用 Lonza 的工厂生产 mRNA-1273 和其他产品。

Lonza 美国内华达州里诺市工厂:负责质粒 DNA 生产。

Lonza 瑞士瓦莱州菲斯普市工厂:与 Moderna 美国诺伍德工厂类似,能完成除 pDNA 外的其他所有工序的生产。

Lonza 美国朴茨茅斯工厂:与 Lonza 瑞士瓦莱州菲斯普市工厂类似,能完成除 pDNA 外的其他所有工序的生产,但产能只有 1/3。

2.3.2.3 其他合作 Moderna 还与美国制药公司康泰伦特 Catalent、西班牙制药公司罗维 Rovi、瑞典制药公司瑞思拜 Recipharm、韩国制药公司三星生物 Samsung Biologics、澳大利亚政府和维多利亚州政府合作,委托其完成 mRNA-1273 的制剂分装。Catalent 的年产能达到 1 亿剂,Rovi 的年产能达到 6 亿剂,Samsung Biologics 投资额约 1.74 万亿韩元(约合 15 亿美元)。

2.3.3 石药集团

石药的 SYS6006 由子公司巨石生物负责生产。巨石生物的 mRNA 生产厂房,总投资高达 10 亿元,能够实现 mRNA 从原液(包括 pDNA)到制剂的全链条生产,产能 15 亿剂,其中新冠疫苗 10 亿剂。

2.3.4 艾博生物&沃森生物

沃森的 mRNA 疫苗生产工厂在云南省玉溪市高

新区疫苗产业园,为模块化工厂,年产能上亿剂。

艾博的 mRNA 生产工厂位于苏州工业园区,年产能 4 000 万剂(单剂量包装),已取得预防用生物制品生产许可证。

2.3.5 斯微生物

斯微的 mRNA 生产工厂分别在张江高科技园区和奉贤区东方美谷产业园,共计近 50 000 m²,为完整的全链条 mRNA 生产线,可实现 20 亿剂原液产能及 4 亿支灌装产能。

斯微在老挝已启动 mRNA 生产工厂建设,计划年产能 2 000 万剂。

2.3.6 其他

mRNA 三巨头之一的 CureVac,在德国图宾根总部有名为 GMP I、II 和 III 生产车间,用于 CureVac 自有和合作项目的临床前和 I 期临床 mRNA 样品的生产^[19]。名为 GMP IV 工厂,面积 8 800 m²,设计年产能 3 000 万剂^[20]。此外,CureVac 还与 Novartis 合作,计划在 Novartis 位于奥地利 Kundl 的生产工厂生产 mRNA 原液和制剂,年产能高达 2 亿剂^[21]。

中国的 mRNA 企业,在 mRNA 药物 GMP 生产上,也准备充分:启辰生生物在珠海国际健康港金湾的 mRNA 疫苗 GMP 生产车间,建筑面积超 1 300 m²,能实现全链条生产;国药中生复诺健的 GMP 生产基地,位于上海嘉定,占地约 20 亩,总建筑面积超 32 000 m²,生产车间超过 16 000 m²,设计最高年产能 20 亿剂;成都威斯津生物的生产基地位于成都天府国际生物城,规划年产能 1 亿剂,1 期工程已投入使用;蓝鹊在上海宝山规划了 10 000 m²的 GMP 生产基地;康希诺在上海临港规划了约 17 000 m²的生产厂房。

2.4 全球主要 mRNA 企业的研发管线

mRNA 药物最初的适应症为治疗肿瘤,但 COVID-19 暴发后各 mRNA 企业集中到新冠疫苗。自 WHO 宣布 COVID-19 不再构成国际关注的突发公共卫生事件后,各 mRNA 企业及时调整和布局了管线,从单一疫苗研发转向多元化的产品线。但肿瘤赛道最为集中,所有 mRNA 企业均有布局。国际三巨头均布局了多个管线,其中 Moderna 布局最全、最广,涉及肿瘤、新冠病毒、流感、呼吸道合胞病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、艾滋病、诺如病毒、莱姆病、罕见病和自身免疫性疾病(表 1)。

3 mRNA 药物产业链

3.1 mRNA 药物产业链概念及核心

产业链(industry chain)衍生于价值链(value chain)概念。同样衍生于价值链概念的还有供应链概念(supply chain)^[22]。这 3 个概念诞生早期,由于缺乏

Table 1 Pipeline of major mRNA companies

mRNA company	Pipeline		
Moderna	COVID-19	Flu	COVID-19+Flu
	RSV	Older adults RSV	Flu+RSV
	EBV	VZV	COVID-19+Flu+RSV
	HIV	CMV	HSV
	Nipah	HCoV	Fibrosis treatment
	Zika	Tumors	Solid tumors/lymphoma
	PCV	Solid tumors	Systemic intracellular therapy
BioNTech	COVID-19	Flu	COVID-19+Flu
	HSV	HIV	Pulmonary tuberculosis
	Malaria	Tumors	
CureVac	COVID-19	RSV	Rabies Malaria
	Flu	Tumors	
ABOGEN	COVID-19	Tumors	
StemrRNA	COVID-19	Tumors	PCV

理论研究,价值链、产业链、供应链常混淆为同一概念^[23]。

产业链的概念不唯一,可以从产品生产、战略联盟和产业关联这 3 个角度解读。mRNA 药物的商业化推动了 mRNA 产业的蓬勃发展,mRNA 药物的生产是 mRNA 产业当之无愧的核心。因此,本文选择产品生产角度(mRNA 药物的生产)定义 mRNA 产业链概念:从 mRNA 药物生产所需的原材料采购到最终 mRNA 药物产品销售的一系列环节和活动,包括 mRNA 药物生产所必需的仪器、设备和耗材。供应链的概念也不唯一,但均围绕产品的生产供应和产品流通的服务供应^[24,25]。

产业链和供应链两者概念不同,但联系紧密,均以 mRNA 药物的生产为核心。承载 mRNA 药物生产的载体为 mRNA 药企,因此,mRNA 药企是 mRNA 产业链的核心。物料、仪器、设备和服务等供应商是 mRNA 药物生产的上下游,构成 mRNA 药企的供应链;mRNA 药企及其所有供应商,构成了 mRNA 产业链。

3.2 以 mRNA 药企为核心的 mRNA 药物产业链关键点

尽管 mRNA 是新兴产业,但作为药物的细分领域,传统药物尤其是生物医药的相关供应,为 mRNA 药物研发和生产提供了基础。mRNA 药物生产的上游产业链/供应链中比较关键的链点有酶、修饰核苷底物、帽子类似物、脂质原料、分离纯化设备与耗材、LNP 封装设备与质控设备。

mRNA 药物生产成本中,原材料占比最高,其次为设备/耗材,而酶、修饰核苷底物、帽子类似物又占据原材料的主要成本。根据中泰证券研究报告,单剂成本约 1~3 美元,原材料占比最高(41.70%~55.90%),其

次是设备/耗材 (23.90%~31.70%)。原材料中,帽子类似物占比最高达到46%,其次是工具酶(T7 RNA聚合酶、牛痘加帽酶、2'-O-甲基转移酶、加尾酶、无机焦磷酸酶、RNA酶抑制剂、DNA酶)占比29%,占据产业链较大价值量。根据中信证券研究报告,其参照Public Citizen数据测算的mRNA药物原材料成本中,DNA模板占比4%;帽子类似物、T7 RNA聚合酶、无机焦磷酸酶等合计占比74%;核苷酸及修饰核苷UTP占比7%;合成LNP所需阳离子脂质、胆固醇等占比5%。mRNA药物产业链关键链点按原材料(表2)、设备和耗材(表3)、检验仪器(表4)3类梳理如下:

从表2~4可见,mRNA生产所需原材料和设备,得益于新冠疫情催生本土供应链需求,国产产品进步巨大,国产产品和进口产品差距不断缩小,已基本能实现国产替代,空间广阔。而检验仪器,尽管聚光科技在

液相色谱质谱串联系统实现国产替代,突破了国外产品的长期垄断,但国产化还需加强^[26],才能实现全面的国产替代。根据多个券商公开的mRNA产业的研究报告,各关键链点的主要大供应商详见表5^[27-32]。

4 mRNA药企的价值链和核心竞争力探讨

价值链概念由哈佛商学院教授迈克尔·波特于1985年在《竞争优势》中提出,是一种经典的分析模型,帮助企业识别其核心竞争力并制定相应战略^[33]。他认为企业是价值的载体,企业运营过程中的所有活动构成企业价值链。企业的资源可以分为3类:有形资产、无形资产及组织能力(含人力资源)。企业资源分析可以帮助企业优化其资源配置,提高企业价值创造活动的效率,从而提高整个企业的竞争力和利润。

不同的企业拥有不同的企业资源,企业价值链不同,企业运营的活动也不同。医药行业对提供产品的

Table 2 Key chain points of mRNA industry chain—raw material

Process	Raw material	China's industry chain point/supplier	Overseas industry chain point/supplier
Cut the pDNAs	<i>Bsa</i> I	Hongene Biotech	Thermo Fisher
		Vazyme	Takara
		HZYMES BIOTECH	NEB, etc
		YEASEN	
		Novoprotein	
		KACTUS	
		Monad	
		Yugong Biolabs, etc	
		Hongene Biotech	Thermo Fisher
		Vazyme	NEB, etc
<i>In vitro</i> transcription (IVT)	T7 RNA polymerase	Hongene Biotech	Thermo Fisher
		Vazyme	NEB, etc
		HZYMES BIOTECH	
		YEASEN	
	Pyrophosphatase	Novoprotein	
		KACTUS, etc	
		Hongene Biotech	TriLink (Maravai), etc
		SYNTHGENE	
	DNase I	Glycogene	
		Vazyme	
YEASEN			
Novoprotein, etc			
RNase inhibitor	Hongene Biotech	TriLink (Maravai)	
	Glycogene		
	HZYMES BIOTECH		
	SYNTHGENE		
Modified nucleoside substrate	Vaccinia capping enzyme	Vazyme	Thermo Fisher
		Novoprotein	NEB
		KACTUS	
		YEASEN	
		HZYMES BIOTECH	
		SYNTHGENE	
Cap analog	Ionizable lipid	Self developed	(Canadian Arbutus/Genevant holds patent protection)
		Sinopeg	Self developed
			Nippon Fine Chemical
			Merck
Prepare the lipids	Other lipids	JenKem	Nippon Fine Chemical
		Sinopeg	Avanti
		Well	Sigma

Table 3 Key chain points of mRNA industry chain—equipment and consumable

Process	Equipment and consumable	China's industry chain points/suppliers	Overseas industry chain points/suppliers
Plasmid DNA purification	Purification equipment	Tofflon TRUKING	SARTORIUS Cytiva
	Tangential flow filtration (TFF)	Cobetter	SARTORIUS PALL Cytiva
Purification of lpDNA	Purification equipment	Tofflon TRUKING	SARTORIUS Cytiva
	TFF	Cobetter	SARTORIUS PALL Cytiva
mRNA purification	Purification equipment	Tofflon TRUKING	SARTORIUS Cytiva
	Fillers of purification	NanoMicro Sepax SUNRESIN BESTCHROM HUIYAN Bio	Cytiva Merck Thermo Fisher TOSOH
Assemble the mRNA	Assemble equipment	Micro&Nano AITESEN Inscinstech	PNI KNAUER Aquarius
Ultrafiltration	Ultrafiltration equipment	Tofflon TRUKING	PALL Cytiva
		Inscinstech Cobetter	

药企分为3类: Biotech、Biopharma 和 Big pharma。三者在药物产品从立项到终端消费的活动过程中,参与的程度不同^[34]。Biotech 只参与前端,即立项、研发、注册、临床; Biopharma 和 Big pharma 均参与全过程: 立项、研发、注册、临床、生产、准入、市场、销售,但 Biopharma 的营销网络和能力与 Big pharma 相比很弱。Biotech 和 Biopharma 专注于开发新颖的、基于生物学的创新药或平台技术,而 Big pharma 通常涉足多种药物领域,规模较大、历史悠久,拥有广泛的研发、生产、营销和销售网络,拥有庞大的资金、资源和人力,具有强大的市场地位和品牌。进入 mRNA 药物赛道的企业,也可以按此分类。本文根据参与 mRNA 药物活动过程程度以及是否涉足多种药物领域,对全球主要 mRNA 企业进行分类(表6)。

根据表6的分类, Arbutus、BioNTech、艾博、斯微属于 Biotech; Moderna 属于 BioPharma; 全球 mRNA 领域的 Big Pharma 仅有 Pfizer 和石药集团,但 Pfizer 没有参与 BNT162b2 (Comirnaty[®]) 前端的研发,石药集团的 SYS6006 尚未形成大规模营收,稍有缺憾。

各类企业参与 mRNA 药物活动的过程,分解到企业价值链中,可以概括为研发、生产(含供应)、市场营销(含物流配送),以及贯穿所有活动的人力资源;分解

Table 4 Key chain points of mRNA industry chain—inspection instruments

Quality attribute	Inspection instrument	China's industry chain point/supplier	Overseas industry chain point/supplier
Sequence confirmation	CE	HOUZE BIO-TECH	Agilent SCIEX
mRNA integrity	CE	HOUZE BIO-TECH	Agilent SCIEX
mRNA purity	HPLC	Focused Photonics Inc.	Agilent Waters Thermo Fisher Shimadzu
mRNA cap	LC-MS	Focused Photonics Inc.	Agilent Waters Thermo Fisher
mRNA encapsulation efficiency	ELISA reader	RiboGreen	Molecular Devices BioTek Thermo Fisher Tecan Agilent Bio-Rad Invitrogen (Thermo Fisher) GENMED
			Malvern PSS OMEC
PDI and zeta potential	Laser particle size analyzer		FEI JEOL Hitachi
Nanoparticle images	Cryo-electron Microscopy		

到企业资源,可以概括为所有活动形成的专利及工作中累积的知识和技术等无形资产,所有活动所需的厂房、生产设备、原材料、现金等有形资产,以及所有资产、人员等资源投入与产出结果所反映的组织能力。

各 mRNA 药企的价值链活动和企业资源的差异决定了竞争力的不同。无形资产往往需要长时间累积,且难以被模仿,通常是企业竞争优势的来源。

因此,无形资产对于所有 mRNA 企业都至关重要。mRNA 技术有三大壁垒: mRNA 序列、递送系统和规模化生产,最核心的壁垒是专利,生产工艺和质量控制等关键技术强化了产业壁垒。全球 mRNA 疫苗专利最多的国家,排名前二的是美国、中国,分别拥有 2 121、1 136 项专利。美国一直是全球的领导者,中国快速增长在 2020 年跃居第二。全球 mRNA 企业专利数排名前列的是欧美企业,中国 mRNA 企业未进入前 20 位^[35]。全球主要 mRNA 药企在前 20 位中的排名见表 7。

尽管中国整体 mRNA 专利位居世界第二,但目前比较关键、具有产业化前景的 mRNA 技术主要集中在欧美企业。其中,最为核心的专利是加拿大 Arbutus 拥有 LNP 递送系统专利(覆盖了可离子化脂质的结构和

Table 5 Major suppliers of key chain points

Category	Item	China's industry chain point/supplier	Overseas industry chain point/supplier
Raw material	<i>Bsa</i> I	Vazyme	Thermo Fisher
	T7 RNA polymerase	Vazyme	Thermo Fisher
	Pyrophosphatase	Novoprotein	NEB
	DNase I		
	RNase inhibitor		
	Modified nucleoside substrate	Hongene Biotech	TriLink (Maravai)
	Cap analog	Vazyme	TriLink (Maravai)
	Vaccinia capping enzyme	Vazyme	Thermo Fisher
		Novoprotein	NEB
		KACTUS	
	Ionizable lipid	Self developed	[Canadian Arbutus/Genevant holds patent protection]
	Other lipids	Sinopeg	Merck
Equipment & consumable	Purification equipment	Tofflon	Cytiva
		TRUKING	SARTORIUS
	TFF	Cobetter	PALL
			Cytiva
	Fillers of purification	NanoMicro	Cytiva
			Merck
	Assemble equipment	Micro&Nano	PNI
		KNAUER	
	Ultrafiltration equipment	Cobetter	PALL
			Cytiva
Inspection instruments	Sequence confirmation: CE	HOUZE BIO-TECH	Agilent
			SCIEX
	mRNA integrity: CE	HOUZE BIO-TECH	Agilent
			SCIEX
	mRNA purity: HPLC	Focused Photonics Inc.	Agilent
			Waters
	mRNA cap: LC-MS	Focused Photonics Inc.	Agilent
			Thermo Fisher
	mRNA encapsulation efficiency: ELISA reader		BioTek
			Thermo Fisher
			Tecan
	mRNA encapsulation efficiency: RiboGreen		Invitrogen (Thermo Fisher)
	PDI and zeta potential: laser particle size analyzer		Malvern
			PSS
	Nanoparticle images: Cryo-electron microscopy		FEI
			JEOL
			Hitachi

Table 6 Classification of global major mRNA companies

Process and field	Arbutus	Pfizer	BioNTech	Moderna	CSPC	ABO GEN	Stemr RNA
Project approval	√		√	√	√	√	√
R&D	√		√	√	√	√	√
Register affair			√	√	√	√	√
Clinical		√	√	√	√	√	√
Manufacture		√	√	√	√	√	√
Access		√	√	√	√	√	√
Market		√	√	√	√	√	√
Sale		√	√	√	√	√	√
Multi-field		√	√	√	√	√	√

LNP 配方比例)。mRNA 三巨头 Moderna、BioNTech 和 CureVac 都在使用 LNP 递送技术,也是 mRNA 序列设计和规模化生产工艺的代表性企业。Moderna、

Table 7 Ranking of global major mRNA companies

Rank	Assignee	File	Family
1	CureVac (Germany)	523	67
2	Moderna (US)	323	62
3	BioNTech (Germany)	245	46
4	Pfizer (US)	161	19

BioNTech 借助于 Arbutus 的 LNP 专利, 将其在 mRNA 领域 (主要是序列设计) 的积累, 快速地转化为上市产品 mRNA 新冠疫苗。CureVac 也开发了 mRNA 新冠疫苗, 但 47% 的临床有效性数据导致了失败, 最可能的原因是使用了未经化学修饰的 mRNA, 即与 mRNA 序列有关^[36]。mRNA 的化学修饰也有专利保护, CureVac 为避开专利而惨遭滑铁卢。

在规模化生产方面, Pfizer 作为全球顶尖的跨国企业和 Big Pharma, 积累了深厚的药物制造技术, 具备超大规模的生产能力, 因此 BioNTech 选择和 Pfizer 合作, 借助 Pfizer 的力量, 将药品快速地推向全球, BNT162b2 取得超前的成功。而 Moderna 由于产能的原因, 成绩大幅逊色。

石药集团作为中国的 Big Pharma, 在医药领域有深厚的底蕴。尤其是在脂质体药物上的积累, 帮助石药集团自主研发出可离子化脂质, 突破了 LNP 的专利。值得一提的是, 石药集团在引进 mRNA 领域的领军人才后, 极大地推动了 SYS6006 的进度。石药集团优秀的企业资源整合能力和价值链构建能力, 使得 SYS6006 成为中国第一个获得国内 EUA 的 mRNA 新冠疫苗。

Arbutus、BioNTech、Moderna、Pfizer 和石药集团在 mRNA 新冠疫苗中的表现, 很好地展现了 Biotech、Biopharma 和 Big pharma 这 3 种不同类型的 mRNA 药企如何通过价值链分析和企业资源分析打造核心竞争力: 聚拢高端人才, 聚焦技术创新。通常, Biotech 的创始人是某一领域的顶级专家, 因此具有先天的技术创新优势。2010~2020 年, FDA 批准了 50 种一流肿瘤药物。在这 50 种药物的唯一发起人中, Biotech 占比 46%, Big pharma 和学术实验室占比相同, 均为 14%。但是, Big pharma 推出或参与了 76% 的一流肿瘤药物^[37]。有文献^[38]分析了 Moderna、CureVac、Pfizer 和 BioNTech 等公司在新冠 mRNA 疫苗的专利, 并讨论了这些公司之间的专利、许可和协议, 指出新冠 mRNA 疫苗的关键技术进步是在学术实验室或 Biotech 发明的, 然后授权给大公司进行产品开发。由此可见, 不同类型 mRNA 药企要打造核心竞争力, 可采取不同策略: Biotech、Biopharma 的关键在于技术创新, 继续在 mRNA 免疫原性、翻译效率、递送材料和稳定性等关键技术上深耕, 深化技术壁垒, 选择不同适应症, 形成差异化战略, 避免拥挤、同质化, 给患者带来真正有临床价值的创新药, 自己产业化、市场推广或与 Big pharma 合作; 而 Big pharma 则可以凭借强大的资金实力、产业化能力和深厚的技术积累, 自主或借助 Biotech、学术界进行创新, 同时利用产能的优势, 进一步巩固地位。

值得注意的是, mRNA 药企要技术创新, 比传统药企更需要聚集高端研发人才, 因为 mRNA 技术涉及多学科综合运用, 需要加强前沿基础研究。因此, mRNA 药企需要更加“开放”的心态, 与高校和科研院所建立创新联合体, 发挥基础研究优势; 联合高校院所、产业专家团队及产业领军企业、产业链上下游、具有差异化资源的竞争对手, 组建创新联合体; 吸引、集聚全球高

端研发人才, 持续地提升创新能力, 为企业的升级和发展提供源源不断的动力。

5 mRNA 药物的关键短板及对 mRNA 药企战略布局的思考和建议

mRNA 疫苗研发初衷就是治疗癌症, mRNA 技术借助全球新冠疫情而大放异彩。mRNA 药物的免疫原性、翻译效率、递送和稳定性等关键技术问题, 在预防性疫苗中取得了巨大的进展。

后新冠时代, 大多数 mRNA 药企将赛道又切换回肿瘤领域。mRNA 治疗性肿瘤疫苗, 通过 mRNA 序列编码特定抗原, 并递送到体内, 激活患者的自身免疫系统对肿瘤细胞进行攻击。目前, mRNA 治疗性肿瘤疫苗面临的主要短板为: 免疫原性 TAAs/TSAs 的鉴定和抑制性肿瘤微环境的克服, 从而使免疫系统能够有效地识别和攻击肿瘤细胞^[39]。此外, 动物模型和人体内的递送和肿瘤杀伤能力的差异, 还需不断探索和优化^[40]。

所有 mRNA 药企的管线战略布局, 应从短、中、长期进行规划。尽管 mRNA 治疗性肿瘤疫苗面临挑战, 但肿瘤药未被满足的市场巨大, 应尽快布局, 且可以贯穿短、中期。同时, mRNA 疫苗预防传染病的超有效性和良好安全性已得到验证, 因此, 建议 mRNA 药企短期布局肿瘤管线和预防性传染病管线; 中期布局, 仍以肿瘤管线为主, 辅以基因编辑治疗罕见病, 不断地探明免疫机制, 提高效力、靶向性、安全性; 在短中期积累的研究基础上, 长期布局可以拓展到其他治疗性疾病上, 如衰老、肥胖等。结合前文不同类型 mRNA 药企打造核心竞争力的策略, 布局管线时应充分评估竞争情况, 尤其是 Biotech、Biopharma。

6 总结与展望

mRNA 疫苗位列《麻省理工学院技术评论》2021 年“全球十大突破性技术”名单榜首, 作为生物医药领域的下一代颠覆性技术, 其创新药被称为继小分子药物、抗体药物后的“第三次制药浪潮”, 具有预防和治疗多种疾病的潜力。中国“十四五”医药工业发展规划明确指出, 在新型疫苗研发和产业化能力建设, 支持建设 mRNA 疫苗、疫苗新佐剂和新型递送系统等技术平台, 推动相关产品的开发和产业化。mRNA 技术作为突破性的技术平台, 有望部分替代传统药物和疫苗, 开拓出新的治疗领域, 带来新的疗法变革。目前, 预防性 mRNA 疫苗已经得到验证, 在肿瘤免疫治疗领域也取得了较好疗效, 但还需要各个领域科学家的共同努力。相信, 随着越来越多的 mRNA 药物进行深入研究, mRNA 药物将在人类卫生健康事业中展现出强大的生命力。

作者贡献: 赵长春负责文献查阅、文章撰写、参考文献引用和图片制作; 黄海、辜勇军和王登刚负责为文章逻辑及内容的修改提出意见并审核; 宋相容负责确定文章选题及指导写作, 并对文章撰写质量进行把关。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Xie W, Chen B, Wong J. Evolution of the market for mRNA technology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 735-736.
- [2] Cui LL, Zhang Y. Research progress on nucleic acid drugs and their lipid nanocarriers on the market [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2023, 58: 826-833.
- [3] Technical guidelines for pharmaceutical research of novel coronavirus prevention mRNA vaccine (trial) [EB/OL]. Beijing: NMPA Center for Drug Evaluation, 2020 [2023-03-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9efa70b504dc5c66965001181a49c30b>.
- [4] Beckert B, Masquida B. Synthesis of RNA by *in vitro* transcription [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 703: 29-41.
- [5] Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness [J]. *Nature*, 2020, 586: 567-571.
- [6] Qin S, Tang X, Chen Y, et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 166.
- [7] Liu HB, Yang JJ. Overview of mRNA vaccine construction and large-scale production [J]. *Prog Microbiol Immunol*, 2023, 51: 49-55.
- [8] Valencia PM, Farokhzad OC, Karnik R, et al. Microfluidic technologies for accelerating the clinical translation of nanoparticles [J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 623-629.
- [9] Guo XY, Wei W, Wang JC, et al. Application of microfluidic technology in nanodrug delivery systems [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 1515-1523.
- [10] Measures for the administration of drug registration [EB/OL]. Beijing: State Administration for Market Regulation, 2020 [2023-03-16]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.
- [11] Vaccine management law of the People's Republic of China [EB/OL]. Beijing: the National People's Congress of the People's Republic of China, 2019 [2023-03-26]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml>.
- [12] Regulations on the administration of vaccine production and circulation [EB/OL]. Beijing: National Medical Products Administration, 2022 [2023-03-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220708185734126.html>.
- [13] Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs [EB/OL]. London: EMA, 2021 [2023-03-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer_en.pdf.
- [14] Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Med*, 2022, 28: 410-422.
- [15] Han B, Fan HW, Cao M. Discussion on key points of regulatory inspection based on mRNA vaccine product production technology [J]. *Chin Pharm Aff (中国药事)*, 2022, 36: 16-24.
- [16] How Pfizer makes its COVID-19 vaccine [EB/OL]. New York: New York Times, 2021 [2023-03-16]. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/pfizer-coronavirus-vaccine.html>.
- [17] BioNTainers - a new solution to manufacture mRNA-based products worldwide [EB/OL]. Mainz: BioNTech, 2022 [2023-03-16]. <https://www.biontech.com/int/en/home/manufacturing-and-services/production-network.html>.
- [18] Moderna therapeutics clinical manufacturing facility [EB/OL]. New York: Pharmaceutical-technology, 2022 [2023-03-16]. <https://www.pharmaceutical-technology.com/projects/moderna-manufacturing-facility-norwood/>.
- [19] CureVac granted manufacturing authorization for its third GMP production suite [EB/OL]. Wilmington: Globenewswire, 2019 [2023-03-28]. www.globenewswire.com/news-release/2019/12/02/1954618/0/en/CureVac-Granted-Manufacturing-Authorization-for-its-Third-GMP-Production-Suite.html.
- [20] CureVac GMP IV production facility [EB/OL]. New York: Pharmaceutical-technology, 2017 [2023-03-26]. www.pharmaceutical-technology.com/projects/curevac-gmp-facility-tubingen/.
- [21] Novartis signs initial agreement with CureVac to manufacture COVID-19 vaccine candidate [EB/OL]. Basel: Novartis, 2021 [2023-03-26]. www.novartis.com/news/media-releases/novartis-signs-initial-agreement-curevac-manufacture-covid-19-vaccine-candidate.
- [22] Zou ZX. The study on three vertical chains to analyze the resources and competence of an enterprise: value chain, supply chain, and Industry Chain [J]. *J Capital Univ Economics Business (首都经济贸易大学学报)*, 2006, (5): 34-40.
- [23] Li XQ, Li SM, Lan Y. Structure and types analysis on industrial chain [J]. *J Univ Electron (Soc Sci Ed) (电子科技大学学报(社科版))*, 2004, 6: 60-63.
- [24] The supply chain: from raw materials to order fulfillment [EB/OL]. Edmonton: Investopedia, 2023 [2023-03-28]. <https://www.investopedia.com/terms/s/supplychain.asp>.
- [25] Hu ZJ, Luo JD. Exploring the concepts and relationships of value chain, industrial chain, and supply chain [J]. *Railway Procure Logistics (现代物流)*, 2021, 16: 58-61
- [26] Special acceptance for the development of major scientific

- instruments and equipment by the Ministry of Science and Technology: after 8 years of wind and rain, triple quadrupole tandem mass spectrometry ushers in a new era of domestically produced mass spectrometry [EB/OL]. Beijing: Instrument, 2019 [2023-03-28]. <https://www.instrument.com.cn/news/20190815/491223.shtml>.
- [27] mRNA drug upstream industry chain: setting sail, starry sea [EB/OL]. Shanghai: Eastmoney, 2022 [2023-06-06]. [https://data.eastmoney.com/report/zw_strategy.jshtml? encodeURIComponent=mmD7f5NqJBTBwSg71cJspcBgNn1V4q1I/KlgL5J8Agw=](https://data.eastmoney.com/report/zw_strategy.jshtml?encodeURIComponent=mmD7f5NqJBTBwSg71cJspcBgNn1V4q1I/KlgL5J8Agw=).
- [28] Summary of investment opportunities in the upstream supply chain of mRNA vaccines [EB/OL]. Shanghai: Eastmoney, 2022 [2023-06-06]. https://data.eastmoney.com/report/zw_industry.jshtml?infocode=AP202204131558972736.
- [29] The rapid development of the biopharmaceutical industry and the timely replacement of domestic equipment and consumables [EB/OL]. Shanghai: Eastmoney, 2022 [2023-06-06]. https://data.eastmoney.com/report/zw_industry.jshtml?infocode=AP202203101551747917.
- [30] The mRNA industry ushers in historical opportunities, and domestic power accelerates its rise [EB/OL]. Shanghai: Eastmoney, 2022 [2023-06-06]. https://data.eastmoney.com/report/zw_industry.jshtml?infocode=AP202204191560211465.
- [31] The era of commercialization is approaching, and mRNA technology is expected to usher in a golden decade [EB/OL]. Shanghai: Eastmoney, 2022 [2023-06-06]. https://data.eastmoney.com/report/zw_industry.jshtml?infocode=AP202205181566263584.
- [32] Disruptive innovation in third-generation nucleic acid vaccine technology [EB/OL]. Shenzhen: Eastmoney, 2022 [2023-06-06]. <https://new.qq.com/rain/a/20220729A050EO00>.
- [33] Porter M. Competitive Advantage [M]. Beijing: Huaxia Press, 1997: 36-39.
- [34] Wang SC, Cheng J, Zhao ZW. Biotech Company's competitive strategy and innovative development strategies [J]. Pharm Biotechnol (药物生物技术), 2022, 29: 441-447.
- [35] Li MY, Ren JX, Si XY, et al. The global mRNA vaccine patent landscape [J]. Hum Vaccin Immunother, 2022, 18: 2095837.
- [36] Jon C. What went wrong with CureVac's mRNA vaccine? [J]. Science, 2021, 372: 1381.
- [37] Kennedy KH, Gomez K, Thovmasian NJ, et al. Small biotechs versus large pharma: who drives first-in-class innovation in oncology?[J]. Drug Discov Today, 2023, 28: 103456.
- [38] Gaviria M, Kilic B. A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents [J]. Nat Biotechnol, 2021, 39: 546-548.
- [39] Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy [J]. Mol Cancer, 2021, 20: 41.
- [40] Gu PP, Gao T, Liu YJ, et al. Research progress of nanodelivery systems in mRNA tumor vaccines [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2022, 57: 2327-2333.