

生命科学行业 License-in/out 合同争议要点分析（二）：适应症变更、监管要求变更、合同变更或解除

作者：孙伟 | 顾泱 | 赵宇先 | 郑杜之韵 | 李彦龙 | 徐一凡 | 冯怡萱 | 王乐怡

License-in/out 交易履行周期长，一般会历经药品研发及临床试验、上市审批、市场推广及销售等多个阶段，期间可能发生适应症变更、监管法律/规则的变更等各种情况变化，有可能影响到合同当事人之间权利义务履行的稳定性。

本系列第二篇虚拟案例我们主要关注**适应症变更、监管法律/规则的变更**以及合同解除等问题：

某 A 国许可方拥有一项处于临床前研发过程中的抗癌药物专利，其授权某 B 国被许可方就该药物继续研发，并先后在 B 国范围内完成临床研究及商业化。

该药物最初被设计用于治疗适应症 X。但是，研发进入临床试验阶段后，双方发现，在人体身上，该药物治疗适应症 X 的效果存在不确定性，反而是在治疗适应症 Y 上可能会比较好的效果。就临床试验是否继续基于治疗适应症 X 推进，双方产生了争议。

许可方认为，按照现有的治疗适应症 X 的研究方向，即便新药后续可以成功上市，商业价值也会远低于预期，许可方后续可以收到的基于新药销售额计算的费用也会大大降低。许可方主张被许可方应当将目前适应症变更为 Y，并基于此继续开展研发和后续商业化工作。

被许可方认为，适应症变更会在很大程度上浪费先前在适应症 X 上的研发投入。适应症变更后，许多临床前研究需要重做，也需要重新进行 IND 申报，被许可方将发生额外的时间和金钱成本。被许可方提出，其有权选择继续基于适应症 X 推进研发和商业化工作，或者解除合同。

同一时期，B 国的相关法规发生了变化。新的法规将导致被许可方在 B 国销售治疗适应症 X 的药物获得的利润将远低于预期，甚至有可能导致被许可方后续无法采购新药生产所需的相关原料。被许可方认为，该等法规变化构成不可抗力，被许可方不继续针对适应症 X 的研发和商业化工作无需承担违约责任。被许可方遂在未通知许可方前述法律变化的情况下，终止了针对适应症 X 的研发工作。

一、适应症变更的潜在影响和法律后果

适应症是指医药产品预防或治疗的人体中的特定疾病或症状，适应症的选择对药品研发、商业化等方面具有重要的影响。在研发阶段，适应症会影响药物临床试验的设计和实施，决定具体的临床试验目标和评估标准。为获得药品的审批上市，药品公司也需要向监管部门提交相应临床试验数据，以证明药品在特定适应

症上的有效性和安全性；商业化方面，适应症决定了药品的市场定位和目标患者群体，也会影响合同当事人可以通过新药商业化获得的商业利益。

License-in/out 交易履行过程中，发生适应症变更的情形并不罕见，导致适应症变更的原因可能是临床试验结果与预期不一致，例如发现药品在原有适应症上效用有限，但在其他适应症上更为有效；也可能是监管机构要求发生变化，以至于需要重新评估适应症的可行性或扩展适应症的范围；新的科学发现和技术进步也可能揭示特定药物对其他适应症的潜在疗效，促使适应症的变更。

适应症变更很多时候会对 License-in/out 交易履行产生重要影响，例如，变更可能导致被许可方需要重新设计和启动新的临床前研究和临床试验，导致额外的时间和费用投入，进而延缓审批上市、商业化等流程，并相应地影响交易中里程碑款项和特许权使用费的支付等。此外，适应症变更还会影响药品的市场潜力，甚至变更交易双方在商业上的合作预期。

在上述 License-in/out 虚拟案例中，除双方友好协商外，被许可方作为因适应症变更而遭受不利影响的一方，可以尝试以下路径解决争议：

（一）依据情势变更申请再协商、变更或解除合同

根据《民法典》第五百三十三条，适用情势变更的前提条件之一是存在订立合同时无法预见而且不属于商业风险的重大客观变化，交易双方需要围绕适应症变更是否可预见、是否属于商业风险、是否严重影响了交易履行等方面进行举证和抗辩。若情势变更成立，一方可以要求法院或仲裁庭变更或解除合同。

通常而言，适应症变更很难构成情势变更，尤其对于发生在新药研发早期阶段的 License-in/out 交易而言。在这些早期阶段中，许可方和被许可方对于药物实际效用（尤其是作用在人身上的效用）的认识非常有限，因而很难准确地选择适应症。故适应症变更很难被认为是订立合同时无法预见的变化。而且，适应症变更本身不是新药研发中的罕见现象，故其很有可能会被认定为是 License-in/out 交易固有的商业风险。

可能只有在非常特殊的情况下，适应症变更才有可能被认定为情势变更。例如，双方在签订合同时，非常明确地表示合作的初衷就是为了针对某一特定的适应症，并将这一适应症明确规定在合同当中。而且，被许可方的相关开发义务、里程碑付款的节点和金额等都是围绕这一适应症设计的（换言之，适应症变更后这些义务将难以履行）。另外，双方在合同签订时有充足的理由（例如依据相关研究报告）确信该适应症的选择是正确的，无法预见后续适应症需要变更的情况。

实践中，法院或仲裁庭对于情势变更的认定一般也非常谨慎，支持适用的情势变更的司法案例也相对较少。

（二）主张存在合同僵局，合同项下的非金钱债务不宜继续履行

合同僵局通常发生在一些涉及较多非金钱债务（例如研发义务）、履约时间较长、履约有赖于双方互相配合的合同关系当中。当外部环境发生变化、或者双方合作的信任基础丧失等情况发生时，有可能有导致继续履行某些非金钱债务在法律或事实上变得不可能，这时强行履行将不利于合同目的实现。针对这种特殊情况，《民法典》第五百八十条创设了合同僵局下的解除权。

回到前文虚拟案例，若适应症变更后，药品研发或其他主要合同义务已不适宜继续履行，或者继续履行的成本过高，以致 License-in/out 交易的合同目的不能实现，被许可方可以考虑根据《民法典》第

五百八十条，通过提起诉讼或仲裁主张合同项下的非金钱债务（例如持续研发、采取合理努力获得 IND 审批等）不宜继续履行。许可方（相较于被许可方）主张不宜履行的难度通常则大得多，因为在完成许可之后，许可方在许可协议项下的非金钱债务内容一般显著少于被许可方，通常主要是一些研发方面的支持工作。

相较于基于情势变更解除合同，基于合同僵局解除合同的难度相对低一些，因为主张解除一方无需证明适应症变更是订立合同时无法预见而且不属于商业风险的重大客观变化、继续履行合同对于当事人一方的不公需要达到“明显不公平”的程度等。

值得注意的是，根据合同僵局解除合同并不免除任何一方除继续履行之外的其它违约责任。守约方仍然可以根据实际情况要求违约方承担损害赔偿等违约责任。

为避免适应症发生变更后双方的权利义务存在不确定性，甚至一方故意利用情势变更或合同僵局借机脱离合同，在纠纷预防层面，合同约定上可以参考的方法如下：

第一，明确适应症变更的协商程序。合同双方可以明确研发安排变更（如适应症变更）的协商程序，包括协商适用的条件、协商启动机制、协商期限、协商不成的认定标准等，或明确赋予项目联合委员会（JxC）组织双方进行协商的权利。同时，还可以明确双方的协商义务，设置一定的违约责任条款以形成约束力，以防协商程序流于形式。

第二，明确适应症变更的协商内容。若适应症变更会影响许可方的授权范围、被许可方的排他性义务、里程碑付款等交易安排，合同双方可以将其中部分重要合同条款明确为再协商的内容之一，还可以考虑约定适应症变更出现时，该等条款的效力终止，双方需重新协商等。

合理的协商程序有利于合同双方及时处理新药开发进程中的变化，前置解决分歧。将适应症变更等重要变更事项纳入协商内容，也有助于映证适应症变更等研发安排的变动并非不可预见，降低一方故意利用情势变更或合同僵局借机脱离合同的可能性。

二、监管法律/规则的变更是否构成许可合同下的不可抗力

根据《民法典》第一百八十条，不可抗力是指不能预见、不能避免且不能克服的客观情况。因不可抗力不能履行民事义务的，不承担民事责任。在证明上，主张不可抗力免责的一方的重点在于证明相关事件与自己无法履行义务之间的因果关系。

就合同履行而言，法律法规变更有可能构成不可抗力。在最高人民法院（2019）最高法民再 246 号案中，某公司与国土资源局签署《国有土地使用权出让合同》，履行期间因国务院出台《国有土地上房屋征收与补偿条例》，导致该公司无法取得拆迁资格，合同无法继续履行；最高人民法院第二巡回法庭会议纪要认为，前述法规的出台构成不可抗力，应对当事人解除合同的诉请予以支持，而鉴于双方当事人对于合同不能履行均无过错，故对当事人一方关于赔偿损失的请求，不予支持。

回到文章开篇的虚拟案例。B 国法律法规不能预见相对容易证明。但如果该等变化只是使得被许可方继续履行义务的预期利润显著降低，裁判者通常不会认为这构成导致被许可方无法履行相关义务的不可抗力事件（因为被许可方实际上依然可以履行义务）；如果该等变化确实使得被许可方无法采购药物研发和生产必须的相关材料，且被许可方采取合理努力后并未找到替代解决方案，则被许可方不继续针对适应性 X 开展研发工作有可能可以基于不可抗力原则不承担违约责任。

值得注意的是，主张不可抗力免责一方的通知和提供证明的义务在实践中经常容易被忽略。根据《民法

典》第五百九十条，受有不利影响的当事人负有及时通知义务，并应在合理期限内提供证明材料。在我们处理过的案件中，曾因为对方当事人没有履行通知和证明义务，仲裁庭没有支持该方主张不可抗力免责。

实践中，未履行通知和提供证明的义务是否会阻碍当事人援引不可抗力免责，司法实践中存在一定争议：

- 在广州市中级人民法院（2017）粤01民终14456号案中，法院认定案涉龙卷风事件发生后即已成为当地众所周知的事情并经媒体公布，当事人虽未提供证明材料，在履约过程中存在瑕疵，但不影响不可抗力的成立。
- 在上海市闵行区人民法院（2016）沪0112民初2341号案中，法院认为原告没有证据证明其在不可抗力发生后及时通知了被告，也没有证据证明系所有通讯方式均受障碍，导致原告无法通知，无法证明被告已及时得知不可抗力事件的发生，不可援引不可抗力主张解除合同。

由上可见，在通知和提供证明的义务的理解上，有的裁判者重实质，有的重形式。重实质的裁判者更关注前述义务的目的，即认为该义务主要是为了确保守约方对违约方因不可抗力无法履行相关义务的情况及时知情，以便继续采取应对措施。如果守约方有能力通过公开渠道了解相关不可抗力事件的发生及其对违约方履约的影响，则违约方未履行通知和提供证明的义务并不会影响守约方对相关情况知情并采取应对措施。相反，重形式的裁判者会认为，通知和提供证明的义务是法律规定的主张不可抗力免责的先决条件。该等条件未满足，则违约方无权主张不可抗力免责。

基于促进双方沟通和纠纷预防的目的，我们通常建议针对交易情况，采取列举的方式尽量清楚列举可以构成不可抗力事件的情况，并明确约定向对方发出通知和提供证明是主张不可抗力免责的前提条件。

三、合同解除的法律后果

除许可协议约定的解除后果之外，许可协议解除的法律后果主要取决于解除的具体理由，结合上述虚拟案例，本文主要讨论情势变更或不可抗力、合同僵局情形下的解除后果。

（一）情势变更或不可抗力情况下，一方可依公平原则要求另一方分担损失

情势变更或不可抗力情况下，主张合同解除或不履行合同的当事人一般无需承担违约责任，但是一方仍然有机会根据公平原则要求相对方分担相应损失：

- 在北京市高级人民法院（2023）京民终46号案中，法院认定案涉原材料价格异常上涨构成情势变更，合同解除后，买方的采购成本超出正常预期，存在利益损失，而卖方按照市场价出售原材料可以获得高额利润，基于公平原则，买方的预期利益损失和卖方的获利应在双方之间公平分配。
- 在最高人民法院（2021）最高法民终1255号案中，法院认为股权转让合同因情势变更解除后，转让方返还已收取的股权转让款的，受让方应返还取得的标的物。当标的物价值明显减损时，就减损价值按照过错原则由当事人分担。
- 在最高人民法院（2018）最高法民终107号案中，案涉租赁物被划入征收范围，法院认定出租人有权以不可抗力为由解除案涉租赁合同，法院认为承租人需要重新寻找经营场地、期间无法经营，虽不宜按照违约赔偿原则认定损失，但最终判决出租人向承租人支付一定补偿。

开篇虚拟交易案例中，当合同确因被许可方主张情势变更或不可抗力而解除时，许可方可以考虑依据公平原则要求相对方分担损失，譬如，要求被许可方承担一定比例的预期利润损失、专利贬值损失等，

但此类主张受限于具体的交易履行情况、双方的过错情况等因素，最终需由裁判机构依据公平原则作出，也正因此，对于合同中约定的不可退还的预付款或其他里程碑款项，也无法排除被裁判返还的可能。

（二）合同僵局情况下，被解除一方仍然有机会要求相对方恢复原状或采取其他补救措施，甚至承担违约责任

当事人依据《民法典》第五百八十条主张解除合同，并不影响违约责任的承担，合同解除后，被解除一方可以请求相对方恢复原状或采取其他补救措施，在相对方违约的情况下，还可以要求其承担包括可得利益在内的损失赔偿责任。

实践中，当事人能否要求返还已支付的款项需结合合同履行情况以及双方当事人的过错而确定。在最高人民法院（2022）最高法知民终 2308 号案中，法院认定双方当事人对于案涉《软件开发服务合同》不能继续履行均有过错，其中委托方负主要责任，受托方负次要责任；针对合同解除后果，法院认为，合同已履行部分的折价补偿和委托方的应承担的违约责任与委托方已支付的款项大致相当，可进行折抵，因而驳回了委托方要求返还合同款项的诉请。

开篇虚拟案例中，被许可方拒绝继续针对适应症 X 开发新药，同时拒绝将适应症调整为 Y 继续研发工作，如被许可方根据《民法典》第五百八十条主张解除合同，结合我们处理的真实案例经验，法院或仲裁庭可能作出如下几种认定：

第一，认定不存在《民法典》第五百八十条的情形，被许可方无权解除合同。在此情况下，许可方有权要求被许可方继续履行合同。如果合同并未对适应症进行限定，被许可方应当采取合理努力开发比较有希望成功的适应症，例如适应症 X 或 Y。

第二，认定存在《民法典》第五百八十条的情形，合同不宜继续履行，但没有专门认定被许可方存在违约行为。在此情况下，许可方可以根据被许可方不继续履行合同的过错程度，要求被许可方向许可方返还其给予的特定支持，例如资料、人力投入的成本等。同时，许可方也可以进一步研究是否有可能论证被许可方拒绝履行合同构成违约，进而要求被许可方承担（除继续履行之外）的其它违约责任（如损害赔偿等）。

第三，认定存在《民法典》第五百八十条的情形，合同不宜继续履行，且专门认定被许可方存在违约行为或履约不当。在此情况下，除要求被许可方恢复原状之外，许可方还有机会要求被许可方承担（除继续履行之外）的其它违约责任（如损害赔偿等）。

关于损害赔偿，许可方的损失可能主要是可得利益损失。可得利益损失是指交易正常履行后所能获得的纯利润。根据交易类型的不同，可得利益的计算方法一般包括有差额法、类比法、替代交易法和市场价格法等方式，但计算时应受限于可预见规则、减损规则的约束。

前述虚拟案例中，对于许可方而言，其可得利益损失可能主要包括相关里程碑事件（如 IND 批准、第一/二/三期临床试验完成等）达成后被许可方应当向许可方支付的相应里程碑费用，以及新药上市销售后，被许可方根据销售收入的一定比例计算的应当向许可方支付的特许权使用费等。

在衡量应当支持的可得利益时，法院或仲裁庭通常会着重考虑可得利益的确定性和可预见性。在虚拟案例中，越往后的里程碑事件发生的不确定性越高，如果许可方能证明该新药在 B 国境外也正在进行研发，且进度更快（例如已经进入第三期临床试验），或有助于证明相关里程碑事件的发生具有较高的确定性。另外，如果不存在平行开发或者类似药物开发的证据，许可方也可尝试通过相关领域的科学专家出具专家意见的方式，论证相关里程碑事件达成的可能性。对于后续特许权使用费收入，许可方可

着重审查双方在合同签订前后是否有准备盈利预估，以及是否存在已经上市的同比药物销售情况可供借鉴。

实践中，对于涉及较为复杂技术问题的可得利益评估与计算，往往依赖于多个专家证人（如科学专家、市场专家、定损专家等）通力合作来完成。

四、总结

License-in/out 合同的签订往往昭示着许可双方开启一段长期的深度合作关系，在这期间一旦发生适应症变更或者监管法律/规则的变更，可能对许可合同的履行以及双方的合作基础产生深远影响。因此，我们建议许可双方在合同起草和谈判阶段就密切关注这些事件发生的可能性，并参考《民法典》等相关法律规定以及司法实践观点，在合同中预先制定相应的条款，以应对合作过程中可能出现的不确定性。通过建立明确的合同条款，双方可以更好地保护自身利益，确保合作的顺利进行。

在现实交易中，合同双方应保持开放和透明的沟通，及时应对变化，共同维护合作关系的稳定和持续。此外，在发生争议时，双方应当及时通过友好协商、司法或仲裁途径，合理解决争议，确保各方权利义务的平衡和公平。

总之，License-in/out 交易的成功不仅依赖于双方的技术和商业能力，更需要完善的合同管理和风险防控措施。希望本文的分析能够为从事生命科学行业 License-in/out 交易的各方提供有益的参考和借鉴，助力他们在复杂多变的环境中实现合作共赢。

特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

孙伟

电话： +86 21 6080 0399

Email: wei.sun@hankunlaw.com

顾浹

电话： +86 21 6080 0505

Email: aaron.gu@hankunlaw.com