

北京市君合律师事务所

关于益方生物科技（上海）股份有限公司 首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的

法律意见书



君合律师事务所

中国·北京

建国门北大街 8 号

华润大厦 20 层 邮编: 100005

电话: (010) 85191300 传真: (010) 85191350

目 录

一、本次发行及上市的批准和授权	10
二、发行人本次发行及上市的主体资格	14
三、本次发行及上市的实质条件	15
四、发行人的设立	20
五、发行人的独立性	21
六、发起人和股东	21
七、发行人的股本及其演变	25
八、发行人的业务	25
九、关联交易和同业竞争	27
十、发行人的主要财产	30
十一、发行人的重大债权债务	31
十二、发行人的重大资产变化及收购兼并	32
十三、发行人公司章程的制定与修改	33
十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作	33
十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化	33
十六、发行人的税务	34
十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准	34
十八、发行人募集资金的运用	34
十九、发行人的业务发展目标	35
二十、诉讼、仲裁或行政处罚	35
二十一、发行人招股说明书法律风险的评价	36
二十三、结论意见	36

释 义

在本法律意见书内，除非文义另有所指，以下左栏所列词语具有该词语相应右栏所作表述的涵义：

本次发行及上市	指	发行人首次公开发行 A 股股票并在上海证券交易所科创板上市
A 股	指	获准在中国境内证券交易所上市、以人民币标明股票面值、以人民币认购和进行交易的普通股股票
保荐机构、主承销商	指	中信证券股份有限公司
本所、专项法律顾问	指	北京市君合律师事务所
公司、发行人、益方生物	指	益方生物科技（上海）股份有限公司
益方有限	指	益方生物科技（上海）有限公司，系发行人前身，曾用名上海页岩科技有限公司
北京益发	指	益发生物科技（北京）有限公司，系发行人全资子公司
益方开曼	指	InventisBio Inc
益方香港	指	InventisBio Hong Kong Limited，系发行人股东
实际控制人	指	王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）
控股股东	指	InventisBio Hong Kong Limited、Yueheng Jiang LLC、Xing Dai LLC
ABA-Bio	指	ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司)，系发行人股东
LAV Apex	指	LAV Apex Hong Kong Limited，系发行人股东
LAV Alpha	指	LAV Alpha Hong Kong Limited，系发行人股东
Sunflower	指	Sunflower Light Hong Kong Limited，系发行人股东
OAP	指	OAP III (HK) Limited，系发行人股东
Box Hill	指	Box Hill Investment Limited，系发行人股东

Quick Win	指	Quick Win Ventures Limited, 系发行人股东
浦科开曼	指	Pudong Science and Technology (Cayman) Co., Ltd., 系发行人股东
丰端医疗	指	上海丰端医疗科技合伙企业（有限合伙），系发行人股东
HH SPR	指	HH SPR-XIV HK Holdings Limited, 系发行人股东
QM151	指	QM151 Limited, 系发行人股东
Janchor	指	Janchor Partners Pan-Asian Master Fund, 系发行人股东
AIHC	指	AIHC Master Fund, 系发行人股东
厦门德屹	指	厦门德屹长青创业投资合伙企业（有限合伙），系发行人股东
北京经纬	指	北京经纬创荣投资中心（有限合伙），系发行人股东
上海嵯欣	指	上海嵯欣企业管理咨询合伙企业（有限合伙），系发行人股东
易方慧达	指	易方慧达创业投资（广东）合伙企业（有限合伙），系发行人股东
易方致达	指	易方致达创业投资（广东）合伙企业（有限合伙），系发行人股东
上海佳添瀚	指	上海佳添瀚投资合伙企业（有限合伙），系发行人股东
青岛信鸿	指	青岛信鸿创业投资合伙企业（有限合伙），系发行人股东
Cosmic	指	Cosmic Warrior (HK) Limited, 系发行人股东
LAV Inventis	指	LAV Inventis Hong Kong Limited, 系发行人股东
苏州礼康	指	苏州礼康股权投资中心（有限合伙），系发行人股东
招银成长贰号	指	招银成长贰号投资（深圳）合伙企业（有限合伙），系发行人股东
成长共赢	指	珠海市成长共赢创业投资基金（有限合伙），系发行人股东
张江火炬	指	上海张江火炬创业投资有限公司，系发行人股东
上海益喜	指	上海益喜企业管理中心（有限合伙），系发行人股东及发行人员工持股平台

上海益穆	指	上海益穆企业管理中心（有限合伙），系发行人股东及发行人员工持股平台
Inno-Bio	指	Inno-Bio Holdings Limited
Lilly Asia	指	Lilly Asia Ventures III Investment (Hong Kong) Co., Ltd, 曾用名 LAV Excel (Hong Kong) Co., Ltd
LAV Bio	指	LAV Bio III Investment (Hong Kong) Co., Ltd, 曾用名 LAV Horizon (Hong Kong) Co., Ltd.
Aargletschers	指	Aargletschers Holdings Limited, 王耀林（Yaolin Wang）的个人独资企业
Advantech	指	Advantech Capital Investment XI Limited
OrbiMed	指	OrbiMed Asia Partners III, L.P.
贝达药业	指	贝达药业股份有限公司
普华永道	指	普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）
银信评估	指	银信资产评估有限公司
香港君合	指	Jun He Law Offices
美国牧城	指	MagStone Law, LLP
境外律师	指	为本次发行及上市之目的就相关境外法律事项出具相关法律文件的律师事务所
境外法律意见书	指	境外律师就相关境外法律事宜出具的书面法律意见
《律师工作报告》	指	《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的律师工作报告》
《公司章程》	指	根据上下文意所需，指当时有效的发行人及益方有限的公司章程
《审计报告》	指	普华永道于 2021 年 3 月 12 日出具的《审计报告》（普华永道中天审字（2021）第 11014 号）
《内部控制鉴证报告》	指	普华永道于 2021 年 3 月 12 日出具的《益方生物科技（上海）股份有限公司内部控制鉴证报告》（普华永道中天特审字（2021）第 0004 号）
《招股说明书》	指	发行人根据有关法律法规为本次发行及上市向上海证券交易所申报的《益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在

		科创板上市招股说明书（申报稿）》
中国	指	中华人民共和国
国务院	指	中华人民共和国国务院
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
上交所	指	上海证券交易所
财政部	指	中华人民共和国财政部
《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》（1993年12月29日第八届全国人民代表大会常务委员会第五次会议通过；1999年12月25日第九届全国人民代表大会常务委员会第十三次会议第一次修正；2004年8月28日第十届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议第二次修正；2005年10月27日第十届全国人民代表大会常务委员会第十八次会议修订，2013年12月28日第十二届全国人民代表大会常务委员会第六次会议第三次修正；2018年10月26日第十三届全国人民代表大会常务委员会第六次会议第四次修正）
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》（1998年12月29日第九届全国人民代表大会常务委员会第六次会议通过；2004年8月28日第十届全国人民代表大会常务委员会第十一次会议修正；2005年10月27日第十届全国人民代表大会常务委员会第十八次会议修订，2013年6月29日第十二届全国人民代表大会常务委员会第三次会议第二次修正，2014年8月31日第十二届全国人民代表大会常务委员会第十次会议第三次修正；2019年12月28日第十三届全国人民代表大会常务委员会第十五次会议第二次修订）
《首发办法》	指	中国证监会于2020年7月10日颁布的《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》（中国证券监督管理委员会令第174号）
《上市规则》	指	上海证券交易所于2020年12月31日颁布的《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020年12月修订）》（上证发[2020]101号）
《编报规则12号》	指	中国证监会于2001年3月1日颁布的《公开发行证券公司信息披露的编报规则第12号—公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》（证监发[2001]37号）
《上市公司章程指引》	指	中国证监会于2019年4月17日颁布的《上市公司章程指引》（2016年9月30日修订公布，根据2019年4月17日《关于修改〈上市公司章程指引〉的决定》修订）（中国证券监督管理委员会公告[2019]10号）
《上市公司治理准则》	指	中国证监会于2018年9月30日颁布的《上市公司治理准则》（中国证券监督管理委员会公告[2018]29号）

《企业会计准则》	指	财政部于 2006 年 2 月 15 日颁布并于 2014 年部分修订的《企业会计准则——基本准则（2014 修改）》及其指南
《1 号适用意见》	指	中国证监会于 2007 年 11 月 25 日颁布的《〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用——证券期货法律适用意见第 1 号》（证监法律字[2007]15 号）
法律、法规和规范性文件	指	已公开颁布、生效并现行有效的中华人民共和国境内法律、行政法规、部门规章、规范性文件、有权监管机构的有关规定等法律、法规以及规范性文件，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区以及台湾地区的法律、法规以及规范性文件
报告期/最近三年	指	2018 年度、2019 年度、2020 年度
元、万元	指	人民币元、人民币万元，上下文另有说明的除外

本法律意见书部分合计数若出现与各加数直接相加之和在尾数上有差异，均为四舍五入所致。

北京市君合律师事务所
关于益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的
法律意见书

益方生物科技（上海）股份有限公司：

北京市君合律师事务所（以下简称“**本所**”）为具有从事中国法律业务资格的律师事务所。本所根据与发行人签署的《专项法律服务委托协议》，委派律师以专项法律顾问的身份，就发行人申请首次公开发行人民币普通股股票（A 股）并在上海证券交易所科创板上市事宜，出具本《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的法律意见书》（以下简称“**本法律意见书**”）。

本法律意见书系根据《公司法》、《证券法》、《上市规则》、《编报规则 12 号》、《首发办法》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等法律、法规和规范性文件的规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神出具。

本所律师依据本法律意见书出具之日以前已经发生或存在的事实和中国现行法律、法规及规范性文件发表法律意见。

本法律意见书仅依据中国现行有效的法律、法规及规范性文件的有关规定发表法律意见，并不对境外法律发表法律意见。本法律意见书中涉及发行人境外机构有关事宜均有赖于发行人境外律师提供的法律意见。

本法律意见书仅就与本次发行及上市有关的法律问题发表意见，并不对会计、审计、资产评估、投资决策、市值预估等事宜发表意见。本所在本法律意见书中对有关审计报告、验资报告、资产评估报告、内部控制鉴证报告、预计市值的分析报告等专业报告中某些数据和结论的引述，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或默示保证，本所并不具备核查并评价该等数据的适当资格。

根据有关法律、法规及规范性文件的要求和发行人的委托，本所律师就本次发行及上市涉及的相关事实情况，包括本次发行及上市的批准和授权、发行人本次发行及上市的主体资格、本次发行及上市的实质条件、发行人设立演变过程及其独立性、发行人的主要业务及资产、发起人及股东、发行人与股东之间的关联交易及同业竞争、发行人的重大债权债务关系、发行人的税务、发行人的《公司章程》及股东大会、董事会与监事会的运行情况、发行人董事、监事及高级管理人员情况、发行人的诉讼、仲裁或行政处罚、募集资金的运用等进行了尽职调查，对相关事实的合法性进行了审查，并根据本所律师对事实的了解和对法律的理解，就本法律意见书出具之日之前已发生或者存在的事实发表法律意见。

为出具本法律意见书，本所律师审查了发行人提供的有关文件及其复印件，核对了其中相关文件的原件，并基于发行人向本所律师作出的如下保证：发行人已提供了出具本法律意见书所必需的、真实、完整的原始书面材料、副本材料、复印件或口头证言，不存在任何遗漏或隐瞒；发行人所提供的副本材料或复印件与正本材料或原件完全一致，各文件的原件的效力在其有效期内均未被有关政府部门撤销，且于本法律意见书出具之日均由其各自的合法持有人持有；发行人所提供的文件及文件上的签名和印章均是真实的；发行人所提供的文件及所述事实均为真实、准确和完整。对于出具本法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所采取了与相关当事人访谈、查询有关公开信息、赴相关部门独立调查等方式，并依据有关政府部门或者其他有关机构出具的证明文件、发行人向本所出具的说明或确认，出具本法律意见书。

本所及经办律师依据《证券法》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等规定及本法律意见书出具之日以前已经发生或者存在的事实，严格履行了法定职责，遵循了勤勉尽责和诚实

信用原则,进行了充分的核查验证,保证本法律意见书所认定的事实真实、准确、完整,所发表的结论性意见合法、准确,不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并承担相应法律责任。

本法律意见书仅供发行人本次发行及上市之目的使用,不得用作任何其他目的。本所律师同意发行人将本法律意见书作为其申请本次发行及上市的申请材料的组成部分,并对本法律意见书承担相应责任。本所同意发行人部分或全部在有关本次发行及上市的《招股说明书》中自行引用或按照中国证监会及上海证券交易所审核要求引用本法律意见书的有关内容,但该引述不应采取任何可能导致对本所法律意见的理解出现偏差的方式进行。

本所律师根据《证券法》和《首发办法》的要求,按照《编报规则 12 号》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则(试行)》的相关规定以及中国律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神,对发行人提供的文件及有关事实进行审查和验证,现出具本法律意见书如下:

正文

一、本次发行及上市的批准和授权

（一）董事会的召开及决议

根据本所律师对发行人提供书面文件的审查，发行人于 2020 年 12 月 20 日召开第一届董事会第二次会议，会议审议通过了《关于益方生物科技（上海）股份有限公司申请首次公开发行股票并上市方案的议案》《关于制定益方生物科技（上海）股份有限公司相关治理制度的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票所募集资金投资项目可行性的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票完成前滚存未分配利润及未弥补亏损归属的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司上市并实现盈利后三年股东回报规划的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并上市后三年内稳定股价预案的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并上市有关承诺事项及约束措施的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并上市摊薄即期回报及填补措施的议案》《关于通过首次公开发行股票并上市后生效的<益方生物科技（上海）股份有限公司章程（草案）>的议案》《关于提请股东大会授权董事会办理首次公开发行股票并上市有关事宜的议案》《关于提请召开益方生物科技（上海）股份有限公司 2021 年第一次临时股东大会的议案》等与本次发行及上市相关的议案。公司董事会通过书面形式向全体股东发出召开 2021 年第一次临时股东大会的会议通知。

据此，经本所律师核查，上述董事会会议召开形式及决议内容符合《公司法》等法律、法规及规范性文件的规定，作出的决议合法有效。

（二）股东大会的批准及授权

根据本所律师对发行人所提供书面文件的审查，发行人于 2021 年 1 月 10 日召开 2021 年第一次临时股东大会，出席股东大会的股东共计 39 名，代表股份 460,000,000 股，占发行人总股本的 100%。本次股东大会审议通过了《关于益方生物科技（上海）股份有限公司申请首次公开发行股票并上市方案的议案》《关

于制定益方生物科技（上海）股份有限公司相关治理制度的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票所募集资金投资项目可行性的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票完成前滚存未分配利润及未弥补亏损归属的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司上市并实现盈利后三年股东回报规划的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并上市后三年内稳定股价预案的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并上市有关承诺事项及约束措施的议案》《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并上市摊薄即期回报及填补措施的议案》《关于通过首次公开发行股票并上市后生效的〈益方生物科技（上海）股份有限公司章程（草案）〉的议案》及《关于授权董事会办理首次公开发行股票并上市有关事宜的议案》等与本次发行及上市相关的议案。

据此，经本所律师核查，上述股东大会会议召开形式及决议内容符合《公司法》等法律、法规及规范性文件的规定，作出的决议合法有效。

（三）本次发行及上市方案的主要内容

发行人 2021 年第一次临时股东大会审议通过的《关于益方生物科技（上海）股份有限公司申请首次公开发行股票并上市方案的议案》（以下简称“**本次发行及上市方案**”）的主要内容如下：

1. 本次发行股票的种类：境内上市的人民币普通股（A 股）；
2. 每股面值：人民币 1.00 元；
3. 本次公开发行股票的数量：不超过 11,500 万股（含 11,500 万股，且不低于本次发行后公司总股本的 10%，以中国证监会同意注册后的数量为准），超额配售部分不超过本次公开发行股票数量的 15%；并授权董事会根据发行市场情况和募集资金项目资金需求量与保荐机构（主承销商）协商确定最终发行数量；
4. 发行方式：采用向参与网下配售的询价对象配售和网上向社会公众投资者按市值申购定价发行相结合的方式，或证券监管部门认可的其他方式（包括但不限于向战略投资者配售股票）；

5. 发行对象：符合国家法律、法规和监管机构规定的询价对象和在上海证券交易所开设人民币普通股（A 股）股票账户的合格投资者（国家法律、法规及规范性文件禁止认购者除外）；
6. 定价方式：本次股票发行价格区间将根据发行时中国证券市场的市场状况，根据向网下投资者初步的询价结果，由公司和保荐机构（主承销商）协商确定，或按证券监管部门认可的其他方式确定。发行价格将在公司取得发行注册文件后，由董事会根据股东大会的授权与保荐机构（主承销商）进行讨论后根据当时的市场情况予以确定；
7. 募集资金用途：新药研发项目和总部基地建设项目；
8. 承销方式：余额包销；
9. 股票上市地：上海证券交易所；
10. 发行时间：公司将在上海证券交易所批准及中国证监会注册后进行发行，具体发行日期提请股东大会授权董事会于上海证券交易所批准及中国证监会注册后予以确定；
11. 决议有效期：自公司股东大会审议通过之日起二十四个月内有效。

经本所律师核查，本次发行及上市方案符合法律、法规及规范性文件的规定。

（四）授权董事会的具体内容

发行人 2021 年第一次临时股东大会审议通过了《关于授权董事会办理首次公开发行股票并上市有关事宜的议案》，就本次发行及上市相关事宜对董事会作出包括但不限于如下授权：

1. 办理本次发行上市的申报事宜，包括但不限于就本次发行上市事宜向有关政府机关、监管机构和证券交易所、证券登记结算机构办理审批、登记、备案、核准、同意等手续；批准、签署、执行、修改、完成任何与本次发行上市相关的协议、合同或必要的文件（包括但不限于招股意向书、招股说明书、保荐协议、承销协议、上市协议、有关公告、股东通知和关联交易协议等），并根据有关监管机构的意见或实际适用情况，

采取所有其他与本次发行上市和开展募集资金投资项目有关的必要行动，以完成本次发行上市；

2. 回复上海证券交易所、中国证监会等监管机构和部门就公司本次发行上市所涉及事项的反馈意见；
3. 根据国家法律法规、监管机构及证券交易所的有关规定以及本次发行上市的实际需要，作出相关的承诺；
4. 根据有关监管机构的要求和证券市场的实际情况，在股东大会决议范围内具体确定发行数量、发行对象、定价方式、发行价格、发行方式、发行时机等与本次发行上市相关的事项；
5. 根据上海证券交易所、中国证监会的批复，确定本次发行股票的起止日期；
6. 募集资金投资项目实施过程中的有关事宜（其中包括：本次发行上市募集资金到位前，根据项目的实际进度，以自筹资金组织实施项目建设；确定募集资金专项存储账户；在本次发行上市完成后具体实施本次募集资金投向；若募集资金不足，则由公司通过自筹资金解决；签署在募集资金投资项目实施过程中涉及的重大合同；根据本次发行上市方案的实施情况、市场条件、政策调整及监管机构的意见，对募集资金投资项目进行调整）；
7. 签署本次发行上市过程中涉及到的合同、协议及有关法律文件；
8. 办理与本次发行上市相关的手续，包括但不限于在本次发行完成后根据相关法律法规办理本次发行股份在证券交易所上市具体事宜；
9. 本次发行完成后，根据股票发行结果对公司章程及其他规章制度（如需要）有关条款予以补充、修改并办理工商主管部门相关变更核准、登记事宜以及其他相关行政审批程序；
10. 在发行决议有效期内，若首发新股政策发生变化，则按新政策继续办理本次发行上市事宜；

11. 聘请公司本次发行上市的保荐机构/主承销商、会计师事务所、专项法律顾问等中介机构，决定其服务费用，并签署聘用或委托协议；
12. 在相关法律法规允许的前提下，办理与本次发行上市有关的必须、恰当或合适的其他事宜；
13. 上述授权自公司股东大会批准之日起二十四个月内有效。

据此，发行人股东大会对董事会的授权范围、程序符合《公司法》等法律、法规及规范性文件的规定，作出的决议合法有效。

综上所述，发行人本次发行及上市已获得发行人股东大会的批准和授权，尚需依法经上海证券交易所发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序。

二、发行人本次发行及上市的主体资格

（一）发行人系由益方有限整体变更设立的外商投资股份有限公司，于 2020 年 12 月 9 日取得上海市市场监督管理局核发的整体变更设立后的《营业执照》（统一社会信用代码：913101150609007219）。

（二）根据《首发办法》第十条第二款之规定，有限责任公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司的，持续经营时间可以从有限责任公司成立之日起计算。根据上海市工商行政管理局浦东新区分局于 2013 年 1 月 11 日向益方有限核发的《企业法人营业执照》（注册号：310115002066213），发行人前身益方有限成立于 2013 年 1 月 11 日。鉴于发行人系由益方有限按原账面净资产值折股整体变更而设立的股份有限公司，发行人的持续经营时间可以从益方有限成立之日起计算，据此，发行人持续经营三年以上。

（三）根据发行人提供的文件、所作的说明以及本所律师的核查，发行人已经取得上海市市场监督管理局于 2020 年 12 月 9 日颁发的《营业执照》（统一社会信用代码：913101150609007219），经营期限自 2013 年 1 月 11 日至不约定期限；发行人现行有效的《公司章程》约定，公司为永久存续的股份有限公司；经本所在国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/>）上查询，发行人的登记状态为存续（在营、开业、在册）。截至本法律意见书出具之日，发行人不

存在股东大会决议解散、因合并或分立而解散、不能清偿到期债务依法宣告破产、违反法律、法规被依法吊销营业执照、责令关闭或者被撤销及经营管理发生严重困难、通过其他途径不能解决而被人民法院依法解散等根据法律、法规以及《公司章程》规定需要终止的情形，目前有效存续。

综上，发行人是依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司，不存在根据法律、法规及规范性文件及《公司章程》需要终止的情形，具备本次发行及上市的主体资格，符合《首发办法》第十条的规定。

三、本次发行及上市的实质条件

（一）发行人本次发行及上市符合《公司法》规定的相关条件

根据发行人本次发行及上市方案，发行人本次发行的股票种类为“境内上市的人民币普通股（A股）”，每股面值为“人民币1.00元”，定价方式为“本次股票发行价格区间将根据发行时中国证券市场的市场状况，根据向网下投资者初步的询价结果，由公司和保荐机构（主承销商）协商确定，或按证券监管部门认可的其他方式确定。发行价格将在公司取得发行注册文件后，由董事会根据股东大会的授权与保荐机构（主承销商）进行讨论后根据当时的市场情况予以确定”；据此，本次发行的股份为同一种类股票，每股发行条件和价格相同，同种类的每一股份具有同等权利，符合《公司法》第一百二十五条、第一百二十六条之规定。

根据发行人于2021年第一次临时股东大会审议通过的发行人本次发行及上市方案，发行人股东大会已就本次公开发行股票的种类、面值、数量、发行对象、定价方式等作出决议，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

据此，本次发行及上市符合《公司法》规定的相关条件。

（二）发行人本次发行及上市符合《证券法》规定的相关规定

1、如《律师工作报告》第十四章“发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作”、第十五章“发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化”所述，发行人已经依法建立健全了股东大会、董事会、监事会、独立董事、董事会秘书、总经理、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会、

战略决策委员会制度。发行人目前具有健全的生产经营和办公机构，该等机构独立行使职权。

据此，发行人具备健全且运行良好的组织机构，符合《证券法》第十二条第一款第（一）项的规定。

2、根据发行人提供相关文件、说明并经本所核查，截至本法律意见书出具之日，发行人系依法设立且合法存续的股份有限公司，不存在根据法律、法规及规范性文件及《公司章程》需要终止的情形；发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立持续经营的能力；发行人的经营范围和经营方式符合有关法律、法规及规范性文件的规定，发行人已经取得开展其营业执照所载经营范围内实际从事的业务所必需的资质，可以开展相关业务和经营活动，不存在主要生产经营性资产被实施查封、扣押、拍卖等强制性措施的情形，亦不存在现行法律、法规及规范性文件禁止、限制公司开展目前主营业务的情形，不存在持续经营的法律障碍。

据此，发行人具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第（二）项的规定。

3、根据发行人出具的说明与承诺、《招股说明书》《审计报告》的记载，普华永道已就发行人 2018 年度、2019 年度及 2020 年度的财务会计报告出具无保留意见的《审计报告》。

据此，发行人最近三年及一期的财务会计报告被出具无保留意见审计报告，符合《证券法》第十二条第一款第（三）项的规定。

4、根据《审计报告》《招股说明书》、相关政府部门出具的合法证明以及发行人及其控股股东、实际控制人的确认，以及本所对互联网公开信息所作的核查，发行人及其控股股东、实际控制人最近 3 年内不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《首发办法》第十三条第二款的规定。

据此，发行人及其控股股东、实际控制人近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第（四）项的规定。

（三）发行人本次发行及上市符合《首发办法》规定的相关条件

1、如本法律意见书第二章“发行人本次发行及上市的主体资格”所述，发行人为依法设立且持续经营 3 年以上的股份有限公司；如本法律意见书第十四章“发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作”所述，发行人设立股东大会、董事会、监事会、总经理、副总经理、董事会秘书，同时董事会下设审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会和战略决策委员会等四个专门委员会，具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责。据此，发行人是依法设立且持续经营 3 年以上的股份有限公司，具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《首发办法》第十条之规定。

2、根据《审计报告》《内部控制鉴证报告》《招股说明书》的记载、发行人的确认以及本所律师具备的法律专业知识所能够作出的合理判断，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合《企业会计准则》和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映发行人的财务状况、经营成果和现金流量，且普华永道已出具标准无保留意见的《审计报告》，符合《首发办法》第十一条第一款之规定。

3、根据《内部控制鉴证报告》《招股说明书》的记载、发行人的说明以及本所律师具备的法律专业知识所能够作出的合理判断，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，并由注册会计师出具无保留结论的《内部控制鉴证报告》，符合《首发办法》第十一条第二款之规定。

4、如本法律意见书第五章“发行人的独立性”及第九章“关联交易和同业竞争”所述，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立持续经营的能力，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《首发办法》第十二条第一款第（一）项之规定。

5、如本法律意见书第八章“发行人的业务”所述，发行人最近 2 年内主营业务没有发生重大不利变化；如本法律意见书第十五章“发行人董事、监事、高级

管理人员和核心技术人员及其变化”所述，发行人最近 2 年董事、高级管理人员及核心技术人员没有发生重大不利变化；如本法律意见书第六章“发起人和股东”及第七章“发行人的股本及其演变”所述，发行人的控股股东为益方香港、Xing Dai LLC 和 Yueheng Jiang LLC，控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，发行人的实际控制人为 Yaolin Wang（王耀林）、Xing Dai（代星）和 Yueheng Jiang（江岳恒），最近 2 年没有发生变更，亦不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。据此，发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，符合《首发办法》第十二条第一款第（二）项之规定。

6、如本法律意见书第十章“发行人的主要财产”、第十一章“发行人的重大债权债务”和第二十章“诉讼、仲裁或行政处罚”所述，根据《审计报告》《招股说明书》的记载、发行人的说明及本所律师具备的法律专业知识所能作出的合理判断，除《律师工作报告》第二十章“诉讼、仲裁或行政处罚”已披露的诉讼，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷、重大偿债风险、重大担保、重大诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《首发办法》第十二条第一款第（三）项之规定。

7、根据发行人现行有效的《营业执照》及《公司章程》，发行人的经营范围为“许可项目：药品生产；药品批发；药品零售；药品进出口。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动，具体经营项目以相关部门批准文件或许可证件为准）一般项目：生物技术（人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用除外）、医药科技领域内的技术开发、技术服务、技术转让、技术交流、技术推广、技术服务。（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）”。根据发行人所作的说明以及本所律师的核查，发行人在报告期内的实际经营业务为新药的研发，该业务未超出登记的经营范围，发行人的生产经营符合法律、行政法规和《公司章程》的规定，符合国家产业政策，符合《首发办法》第十三条第一款之规定。

8、根据《审计报告》、《招股说明书》的记载、相关政府部门出具的合法证明、无犯罪证明以及发行人及其控股股东、实际控制人的确认，以及本所律师对互联网公开信息所作的核查，最近 3 年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯

罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《首发办法》第十三条第二款之规定。

9、根据发行人董事、监事和高级管理人员的无犯罪证明及其所作的声明以及本所律师的核查，发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近3年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查、尚未有明确结论意见等情形，符合《首发办法》第十三条第三款之规定。

据此，本次发行及上市符合《首发办法》规定的相关条件。

（四）发行人本次发行及上市符合《上市规则》规定的相关条件

1、如本章第（三）部分“发行人本次发行及上市符合《首发办法》规定的相关条件”所述，发行人本次发行及上市符合《首发办法》规定的发行条件。据此，本次发行及上市符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第2.1.1条第一款第（一）项之规定。

2、根据发行人现行有效的《营业执照》及《公司章程》，发行人的注册资本为人民币46,000万元，股本总额为46,000万股；根据发行人本次发行及上市方案，发行人本次发行股票的数量不超过11,500万股（含11,500万股，且不低于本次发行后公司总股本的10%，以中国证监会同意注册后的数量为准），超额配售部分不超过本次公开发行股票数量的15%。据此，发行人本次发行后股本总额不低于人民币3,000万元，且公开发行的股份达到公司股份总数的10%以上，符合《上市规则》第2.1.1条第一款第（二）、（三）项之规定。

3、根据《招股说明书》及发行人的说明，公司已连续多轮获得多家有医药行业投资经验的机构投资者投资，公司的核心产品第三代EGFR抑制剂BPI-D0316已完成了二线治疗的II期注册临床试验且已递交NDA，尿酸盐转运体1（URAT1）抑制剂D-0120正在进行II期临床试验，市场空间大，目前已取得阶段性成果。据此，发行人本次发行及上市预计市值不低于人民币40亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果，

至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第（四）项之规定及《上市规则》第 2.1.2 条第（五）项之规定。

据此，本次发行及上市符合《上市规则》规定的相关条件。

综上所述，本所律师认为，发行人本次发行及上市符合《公司法》、《证券法》、《首发办法》、《上市规则》等法律、法规和规范性文件规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件，尚需依法经上海证券交易所发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序。

四、发行人的设立

（一）发行人设立的程序、资格、条件和方式

发行人系由益方有限整体变更设立的外商投资股份有限公司，发行人设立的程序、资格、条件、方式均符合当时法律、法规和规范性文件的规定，并得到有权部门的批准或备案，设立行为合法、有效。

（二）发行人设立过程中的发起人协议

2020 年 11 月 28 日，益方有限的全体股东作为股份公司的发起人共同签署了《关于发起设立益方生物科技（上海）股份有限公司的发起人协议》（以下简称“《发起人协议》”）。

经本所律师核查，发行人之全体发起人（即益方有限之全体股东）签署的《发起人协议》符合《公司法》等法律、法规和规范性文件的规定。

（三）发行人设立过程中的有关审计、资产评估及验资程序

经本所律师核查，益方有限整体变更为股份有限公司已经履行必要的审计、评估和验资手续，符合《公司法》等法律、法规和规范性文件的规定。

（四）发行人的第一次股东大会（创立大会）

2020 年 11 月 28 日，发行人召开第一次股东大会（创立大会）。

经本所律师核查，发行人创立大会的程序及所议事项符合《公司法》及其他有关法律、法规和规范性文件的规定，所形成的决议合法、有效。

五、发行人的独立性

经本所律师核查，发行人的资产完整，资产、业务、人员、财务、机构方面独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业，具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力，在独立性方面不存在严重缺陷。

六、发起人和股东

（一）发行人的发起人和现时股东

经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人自整体变更为股份有限公司以来，其股权结构没有发生变化，发行人的现时股东即为发行人的发起人。

经本所律师核查，发行人的发起人/现时股东持有的公司股份数及持股比例如下表所示：

序号	发起人姓名/名称	股份数（股）	持股比例
1	InventisBio Hong Kong Limited	110,329,937	23.9848%
2	Yueheng Jiang LLC	26,825,520	5.8316%
3	Xing Dai LLC	20,450,445	4.4457%
4	Ling Zhang LLC	3,108,373	0.6757%
5	Yaolin Wang LLC	3,548,953	0.7716%
6	上海益穆企业管理中心（有限合伙）	5,186,650	1.1275%
7	上海益喜企业管理中心（有限合伙）	7,579,081	1.6476%
8	ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司)	32,940,037	7.1609%
9	LAV Apex Hong Kong Limited	31,745,895	6.9013%
10	LAV Alpha Hong Kong Limited	15,872,909	3.4506%
11	Sunflower Light Hong Kong Limited	12,232,007	2.6591%
12	OAP III (HK) Limited	37,179,271	8.0825%
13	Box Hill Investment Limited	22,825,165	4.9620%
14	Quick Win Ventures Limited	21,537,403	4.6820%
15	Pudong Science and Technology (Cayman) Co., Ltd.	5,311,616	1.1547%
16	上海丰端医疗科技合伙企业(有限合伙)	5,771,530	1.2547%
17	HH SPR-XIV HK Holdings Limited	33,113,839	7.1987%

18	LAV Inventis Hong Kong Limited	5,224,627	1.1358%
19	QM151 Limited	6,438,802	1.3997%
20	Janchor Partners Pan-Asian Master Fund	6,438,802	1.3997%
21	AIHC Master Fund	6,438,802	1.3997%
22	厦门德屹长青创业投资合伙企业（有限合伙）	4,599,144	0.9998%
23	北京经纬创荣投资中心（有限合伙）	4,599,144	0.9998%
24	上海唛欣企业管理咨询合伙企业（有限合伙）	3,219,400	0.6999%
25	易方慧达创业投资（广东）合伙企业（有限合伙）	4,599,144	0.9998%
26	易方致达创业投资（广东）合伙企业（有限合伙）	6,070,871	1.3198%
27	上海佳添瀚投资合伙企业（有限合伙）	1,839,658	0.3999%
28	青岛信鸿创业投资合伙企业（有限合伙）	919,828	0.2000%
29	Cosmic Warrior (HK) Limited	4,599,144	0.9998%
30	苏州礼康股权投资中心（有限合伙）	3,127,417	0.6799%
31	招银成长贰号投资（深圳）合伙企业（有限合伙）	1,158,984	0.2520%
32	珠海市成长共赢创业投资基金（有限合伙）	128,775	0.0280%
33	上海张江火炬创业投资有限公司	2,759,486	0.5999%
34	王水表	1,839,658	0.3999%
35	张敬伟	435,999	0.0948%
36	史陆伟	921	0.0002%
37	吴园园	921	0.0002%
38	裘安琪	921	0.0002%
39	王晓凤	921	0.0002%
总计		460,000,000	100.00%

注：根据上海市国有资产监督管理委员会于2021年4月1日下发的《关于益方生物科技（上海）股份有限公司国有股东标识管理有限事项的批复》（沪国资委产权[2021]110号），发行人如在境内发行股票并上市，浦科开曼的证券账户应标注“CS”标识；张江火炬的证券账户应标注“SS”标识。

（二）发行人现时股东的主体资格

经本所律师核查，截至本法律意见书出具日：

(1) 发行人设立时的 39 名发起人股东系依法设立并有效存续的企业或具有民事权利能力的自然人，该等股东均具有法律、法规和规范性文件规定的担任发行人设立时的发起人资格；

(2) 发行人目前的股东系依法设立并有效存续的企业或具有民事权利能力的自然人，该等股东均具有法律、法规和规范性文件规定担任股东的资格；

(3) 发行人的发起人及目前的股东人数、住所和出资比例符合有关法律、法规和规范性文件的规定。

(三) 发行人股东的特殊股东权利及终止安排

根据各发起人于 2020 年 10 月 30 日共同签订的《关于益方生物科技(上海)有限公司之股东协议》(以下简称“《股东协议》”), 为使公司顺利实现合格首次公开发行之目的, (1) 公司在《股东协议》第六条(反稀释权)和第七条(回购权)项下向投资人承担的责任和义务以及投资人根据《股东协议》第八条(优先清算权)享受的权利于公司股改基准日自动自始失效; (2) 除前述第(1)项规定的情形外, 《股东协议》项下投资人的任何其他特殊权利、优先权或类似权利安排(包括但不限于优先认购权、优先购买权、共同出售权、领售权、除公司以外的主体在《股东协议》第六条(反稀释权)和第七条(回购权)向投资人承担的责任和义务等)以及任何其他可能构成公司合格首次公开发行股票并上市的法律障碍或对公司上市进程造成任何不利影响的条款于公司进行合格首次公开发行的上市申报日前一日自动失效。据此, 发行人股东所享有的特殊股东权利于发行人将本次发行及上市的申请材料递交上交所的前一日自动终止, 自动终止后, 发行人现有股东将不再享有投资协议等投资文件约定的特殊股东权利。

(四) 发行人的人数、住所

经本所律师核查, 发行人的发起人和股东人数、设立时发起人的住所均符合有关法律、法规及规范性文件的规定。

(五) 发行人的实际控制人和境内外股权架构

经本所律师核查, 控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰; Yaolin Wang (王耀林)、Xing Dai (代星) 和 Yueheng Jiang

(江岳恒)系发行人的实际控制人,最近2年内发行人的实际控制人没有发生变化。

根据 Harney Westwood & Riegels、美国牧城、香港君合出具的境外法律意见书, Aargletschers、益方开曼、益方香港、Yueheng Jiang LLC、Xing Dai LLC 均为合法设立并有效存续的主体。根据 Yaolin Wang (王耀林)、Yueheng Jiang (江岳恒)和 Xing Dai (代星)的说明, Aargletschers、Yueheng Jiang LLC、Xing Dai LLC 分别为其各自个人独资公司, 益方开曼为公司搭建境外架构时的境外控股公司。因此, 为保持控制权稳定性和业务稳定性, 发行人保留了目前的境内外股权结构架构具有合理性。

(六) 发起人的出资

经本所律师核查, 各发起人已投入发行人的资产产权关系清晰, 各发起人将该等资产投入发行人不存在法律障碍。

(七) 发行人各股东投入发行人资产的权属变更

根据普华永道于2020年12月14日出具的《验资报告》(普华永道中天验字(2020)第1007号)并经本所律师核查, 由于发起人系以益方有限净资产折股的方式认缴发行人股本, 不涉及发起人将有关资产或权利的权属证书过户至发行人的情形, 因此截至上述《验资报告》出具日, 全体发起人投入到发行人的资产的财产权已转移完毕。

(八) 发行人的员工持股计划

根据发行人提供的文件并经本所律师核查, 发行人现有股东中, 上海益喜、上海益穆及 Yaolin Wang LLC 为发行人的员工持股平台。其中, 上海益喜、上海益穆的合伙人均为发行人或其境内控股子公司的正式员工, Yaolin Wang LLC 的股东均为发行人境外控股子公司的正式员工。

《证券法》及《首发业务若干问题解答》规定: “1. 依法以公司制企业、合伙制企业、资产管理计划等持股平台实施的员工持股计划, 在计算公司股东人数时, 按一名股东计算。2. 参与员工持股计划时为公司员工, 离职后按照员工持股计划章程或协议约定等仍持有员工持股计划权益的人员, 可不视为外部人员。3. 新《证券法》施行之前(即2020年3月1日之前)设立的员工持股计划, 参

与人包括少量外部人员的，可不作清理，在计算公司股东人数时，公司员工部分按照一名股东计算，外部人员按实际人数穿透计算”。

员工持股平台上海益喜、上海益穆、Yaolin Wang LLC 的激励对象均为发行人员工。故在计算公司股东人数时，上海益喜、上海益穆、Yaolin Wang LLC 应各按一名股东计算。

经本所律师核查，发行人的员工持股计划符合相关法律法规的规定，运行规范。上海益喜及上海益穆均已经就其设立在工商主管部门登记备案，不属于私募投资基金，不需要按相关法律法规履行私募投资基金备案程序。

（九）本次发行及上市前已发行股份的锁定期安排

经本所律师核查，本次发行及上市前已发行股份的锁定期安排符合法律、法规及规范性文件的相关规定。

七、发行人的股本及其演变

经本所律师核查，发行人整体变更时的股权设置、股本结构经各发起人所签署的《发起人协议》和《公司章程》确认，并已办理验资手续和工商登记手续，发行人设立时的股权设置、股本结构真实、合法、有效。发行人自整体变更为股份有限公司之后，发行人的股份未发生过变更。

发行人股东所持发行人的股份不存在被质押的情形，发行人的股份也不存在被查封或冻结的情形。

本所律师认为，发行人及其前身益方有限的设立、历次变更已按照当时有效之《公司法》等法律、法规和规范性文件的规定履行相应的程序，为真实、合法、有效。

八、发行人的业务

（一）发行人的经营范围与经营方式

根据《招股说明书》、发行人所作的说明，报告期内发行人主要开展的业务

为新药的研发，该业务在发行人营业执照所载的经营范围之内，发行人开展的经营活动与其经批准的经营范围相一致。发行人的经营范围和经营方式符合有关法律、法规和规范性文件的规定，发行人已经取得开展其营业执照所载经营范围内实际从事的业务所必需的法律授权和批准，可以开展相关业务和经营活动。

（二）发行人在中国大陆以外的经营活动

根据境外律师出具的境外法律意见书，发行人通过全资子公司 InventisBio US LLC 和 InventisBio LLC 在中国大陆以外开展经营活动，其经营活动均已取得当地必要的政府执照及许可等。

（三）发行人的业务变更

根据发行人所作的说明及本所律师的核查，报告期内发行人一直主要从事肿瘤、代谢疾病等领域的创新药物研发业务，发行人的主营业务最近 2 年内未发生重大不利变更。

（四）发行人的主营业务突出

根据《招股说明书》、发行人所作的说明以及本所律师的核查，发行人处于新药研发阶段，报告期内不存在药品上市销售的情况，发行人的主营业务为肿瘤、代谢疾病等领域的创新药物研发，发行人的主营业务突出。

（五）不存在持续经营的法律障碍

根据发行人现行有效的《营业执照》及《公司章程》，发行人为永久存续的股份有限公司。

根据发行人所作的说明以及本所律师的核查，截至本法律意见书出具日，发行人不存在《公司法》和《公司章程》规定的应当终止的情形，不存在主要生产经营性资产被实施查封、扣押、拍卖等强制性措施的情形，亦不存在现行法律、法规和规范性文件禁止、限制公司开展目前业务的情形。

综上，发行人不存在持续经营的法律障碍。

九、关联交易和同业竞争

(一) 关联方

根据《首发办法》《上市规则》及《企业会计准则》第 36 号等规范性文件的有关规定及发行人的确认，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人的关联方包括：

1、 直接或者间接控制发行人的自然人、法人或其他组织：

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	益方香港	发行人的控股股东，直接持有发行人 23.9848%的股份
2.	Yueheng Jiang LLC	发行人的控股股东，直接持有发行人 5.8316%的股份
3.	Xing Dai LLC	发行人的控股股东，直接持有发行人 4.4457%的股份
4.	王耀林（Yaolin Wang）	发行人的实际控制人，通过益方香港间接持有发行人 23.9848%的股份，通过 YAO LIN LLC 控制发行人 0.7716%的股份，合计控制发行人 24.7564%的股份
5.	江岳恒（Yueheng Jiang）	发行人的实际控制人，通过 YUEHENG JIANG LLC 间接持有发行人 5.8316%的股份
6.	代星（Xing Dai）	发行人的实际控制人，通过 XING DAI LLC 间接持有发行人 4.4457%的股份
7.	益方开曼	发行人的间接控股股东，间接持有发行人 23.9848%的股份

2、 直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、法人或其他组织

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	OAP III(HK)Limited	直接持有发行人 8.0825%的股份
2.	OrbiMed Asia Partners III, L.P	持有 OAP III(HK)Limited 100%的股份，通过 OAP III(HK)Limited 间接持有发行人 8.0825%的股份
3.	HH SPR-XIV HK Holdings Limited	直接持有发行人 7.1987%的股份
4.	HH SPR-XIV CY Holdings Limited	持有 HH SPR-XIV HK Holdings Limited 100%的股份，通过 HH SPR-XIV HK Holdings Limited 间接持有发行人 7.1987%的股份
5.	ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司)	直接持有发行人 7.1609%的股份
6.	Inno-Bio Holdings Limited	持有 ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司)100%的股份，通过 ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司) 间接持有发行人 7.1609%的股份
7.	Xinya Wang (汪新芽)	持有 Inno-Bio Holdings Limited 100% 的股份，通过 Inno-Bio Holdings Limited 和 ABA-Bio(Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司) 间接持有发行人 7.1609%的股份

8.	LAV Apex Hong Kong Limited	合计直接持有发行人 5%以上的股份
9.	LAV Alpha Hong Kong Limited	
10.	LAV Inventis Hong Kong Limited	
11.	苏州礼康股权投资中心（有限合伙）	
12.	LAV Biosciences Fund III, L.P.	分别持有 LAV Apex Hong Kong Limited、LAV Alpha Hong Kong Limited 和 LAV Inventis Hong Kong Limited 100%的股份，合计间接通过 LAV Apex Hong Kong Limited、LAV Alpha Hong Kong Limited 和 LAV Inventis Hong Kong Limited 持有发行人 5%以上的股份
13.	Lilly Asia Ventures Fund III, L.P.	
14.	LAV Biosciences Fund V, L.P.	
15.	Quick Win Ventures Limited	合计直接持有发行人接近 5%的股份
16.	招银成长贰号投资（深圳）合伙企业（有限合伙）	
17.	Box Hill Investment Limited ^注	直接持有发行人 4.9620%的股份
18.	Advantech Capital Investment XI Limited	持有 Box Hill Investment Limited 100% 的股份，通过 Box Hill Investment Limited 间接持有发行人 4.9620%的股份
19.	Aargletschers Holdings Limited	间接持有发行人 5%以上的股份

注：Box Hill Investment Limited 直接持有发行人 4.96%股份，参照直接持有发行人 5%以上股份的股东进行披露；Quick Win Ventures Limited 及其一致行动人招银成长贰号投资（深圳）合伙企业（有限合伙）合计持有发行人 4.93%股份，参照直接持有发行人 5%以上股份的股东进行披露；Advantech Capital Investment XI Limited 间接持有发行人 4.96%股份，参照间接持有发行人 5%以上股份的股东进行披露。

3、直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、发行人的董事、监事、高级管理人员，以及由前述人员直接或间接控制或由前述人员（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织（发行人及其控股子公司除外）；

4、报告期内的主要关联方；

5、其他关联方：直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、发行人董事、监事、高级管理人员的关系密切的家庭成员，其中“关系密切的家庭成员”包括配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母，上述人士均属于发行人的关联自然人，上述人士直接或间接控制的、或者上述人士（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的其他企业均属于发行人的关联企业。在交易发生之日前 12 个月内，或相关交易协议生效或安排实施后 12 个月内，具有上述第 1-5 项所列情形之一的法人、其他组织或自然人，视同公司的关联方；

6、发行人控股子公司。

（二）重大关联交易及公允性

报告期内发行人的重大关联交易详见《律师工作报告》第九章“关联交易和同业竞争”之“（二）重大关联交易”。

发行人的重大关联交易不失公允，发行人采取了必要措施对其他股东的利益进行了保护，不存在损害发行人和其他股东利益的情况。发行人在章程及其他内部制度中规定了关联交易公允决策的程序。

（三）同业竞争及避免同业竞争的措施

根据发行人的控股股东益方香港、Xing Dai LLC、Yueheng Jiang LLC、发行人的实际控制人 Yaolin Wang（王耀林）、Xing Dai（代星）、Yueheng Jiang（江岳恒）分别作出的确认，并经本所律师核查，发行人的控股股东、实际控制人及其控制的，除发行人及其控制的企业以外的其他企业目前均未以任何形式从事与公司及其控制的企业的主营业务构成或可能构成直接或间接竞争关系的业务或活动，与发行人不存在同业竞争。

为了避免未来可能发生的同业竞争，从保护投资者的权益出发，公司控股股东益方香港、Xing Dai LLC、Yueheng Jiang LLC、发行人的实际控制人 Yaolin Wang（王耀林）、Xing Dai（代星）、Yueheng Jiang（江岳恒）已分别出具《关于避免同业竞争的承诺函》，具体内容详见《律师工作报告》第九章“关联交易和同业竞争”之“（五）同业竞争及避免同业竞争的措施”。

经本所律师核查，上述书面承诺真实、合法、有效。发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业已经采取措施防止因同业竞争可能对发行人造成的不利影响。

（四）发行人对有关关联交易和同业竞争事项的披露

经本所律师核查，发行人在本次发行及上市的《招股说明书》中已对发行人之主要关联方、关联关系和重大关联交易及避免同业竞争的承诺或措施予以了充分的披露，不存在重大遗漏或重大隐瞒。

十、发行人的主要财产

（一）发行人的分支机构

根据发行人提供的文件、所作的说明并经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人不存在分公司。

（二）发行人的控股子公司

根据发行人提供的文件、所作的说明并经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人拥有 1 家境内全资子公司、2 家境外全资子公司，均系依法设立并有效存续的公司。

（三）房产

1、自有物业

经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人及其控股子公司在中国境内不存在自有物业。

根据境外律师出具的法律意见书，发行人及其控股子公司在中国境外不存在自有物业。

2、租赁房产

经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人及其控股子公司向第三方租赁的位于中国大陆境内的房产用于生产经营场所共计 7 处，均未办理租赁备案登记手续。根据《中华人民共和国合同法》《最高人民法院关于审理城镇房屋租赁合同纠纷案件具体应用法律若干问题的解释》等有关规定，未办理房屋租赁登记备案手续不影响房屋租赁合同的法律效力，不影响发行人及其控股子公司依据租赁合同使用相应房屋。据此，本所律师认为，上述房屋租赁的出租方均为房屋所有权人，有权出租该等房屋，发行人及其控股子公司的位于中国大陆境内的房屋租赁合法有效。

根据境外律师出具的法律意见书及发行人所作确认，InventisBio LLC 向第三方租赁 1 处房产用于生产经营。根据发行人提供的文件和所作的说明，出租方系从房屋所有权人处租赁该处房产并转租给 InventisBio LLC 使用，出租方尚需就其转租行为获得房屋所有权人的同意。目前出租方和 InventisBio LLC 正在就

该房屋转租行为与房屋所有权人协商。根据美国牧城出具的境外法律意见书，在取得房屋所有权人的同意后，InventisBio LLC 与出租方所签署的租赁协议为可执行的协议。

（四）软件著作权、商标专用权、专利、域名等无形资产

1、知识产权

报告期内，发行人及其控股子公司已取得 3 项境内注册商标、7 项境内专利、13 项境外专利、6 项域名。

（五）主要生产经营设备

根据《审计报告》及发行人的确认，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人拥有主要生产经营设备（固定资产）账面价值共计为 508.10 万元，包括账面价值为 499.21 万元的专用设备、账面价值为 8.89 万元的办公及电子设备。

（六）在建工程

根据发行人所作的说明并经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人及其控股子公司不拥有在建工程。

（七）上述财产不存在产权纠纷或潜在纠纷

根据发行人所作的说明、境外法律意见书、境外专利意见书并经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，除《律师工作报告》第二十章“诉讼、仲裁或行政处罚”已披露的诉讼，发行人及其控股子公司拥有的上述自有房产、土地使用权、知识产权为发行人及其控股子公司实际合法拥有，不存在产权纠纷或潜在纠纷。

（八）主要财产的所有权或使用权的权利限制情况

根据发行人所作的说明、境外法律意见书、境外专利意见书并经本所律师核查，截至本法律意见书出具日，发行人及其控股子公司拥有的上述知识产权不存在抵押或其他权利限制的情况。

十一、发行人的重大债权债务

（一）重大合同

本所律师核查了发行人提供的公司及其控股子公司正在履行或履行完毕的重大合同（以下简称“**重大合同**”）。重大合同详见《律师工作报告》第十一章“发行人的重大债权债务”之“（一）重大合同”。

经本所律师核查，发行人上述重大合同中适用中国法律的公司，其形式和内容不违反中国法律的规定，均为合法、有效。根据发行人的确认以及本所律师的核查，截至本法律意见书出具日，上述重大合同均在正常履行中或已履行完毕。

（二）重大侵权之债

报告期内发行人不存在因环境保护、产品质量、劳动安全等原因产生的重大侵权之债。

（三）发行人与关联方的重大债权债务关系及担保情况

截至 2020 年 12 月 31 日，除《律师工作报告》第九章“关联交易和同业竞争”之“（二）重大关联交易”所述的关联交易之外，发行人与其关联方之间不存在其他尚未履行完毕的重大债权债务关系及担保情况。

（四）发行人金额较大的其他应收款、其他应付款的合法性

截至 2020 年 12 月 31 日，发行人金额较大的其他应收款、其他应付款合法有效。

十二、发行人的重大资产变化及收购兼并

发行人（包括其前身益方有限）的历次增资扩股符合当时法律、法规和规范性文件的规定，已履行必要的法律手续。发行人（包括其前身益方有限）设立至今未发生吸收合并和减少注册资本的情况。

益方有限于 2020 年通过境外投资的方式收购了 InventisBio LLC 的 100% 的股份。本次境外投资已履行了必要的法律程序，符合法律、法规的规定，合法有效。

除本次发行及上市外，发行人不存在拟进行的合并、分立、减少注册资本、增资扩股以及其他资产置换、资产剥离、资产出售或收购的安排或计划。

十三、发行人公司章程的制定与修改

经本所律师核查，发行人章程的制定已履行必要的法定程序，发行人现行的《公司章程》的内容符合现行法律、法规和规范性文件的规定。

发行人制定的公司本次发行及上市后适用的《益方生物科技（上海）股份有限公司章程（草案）》的内容，符合《公司法》《上市规则》《上市公司章程指引》《上市公司治理准则》及其他有关法律、法规和规范性文件的规定。

十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

发行人设立了股东大会、董事会及董事会下属审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会和战略决策委员会等四个专门委员会、监事会和总经理、副总经理等组织机构，各组织机构的人员及职责明确，并具有规范的运行制度。据此，发行人具有健全的组织机构，符合《公司法》《上市公司章程指引》《上市公司治理准则》等法律、法规和规范性文件的有关规定。

发行人股东大会、董事会、监事会的议事规则的内容符合《上市公司章程指引》《上市公司股东大会规则》《上市公司治理准则》《上市规则》等相关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定。

发行人历次股东大会、董事会、监事会的召开、决议内容及签署符合相关法律、法规及发行人《公司章程》的规定，合法、合规、真实、有效。

发行人股东大会或董事会历次重大授权或决策系根据发行人之《公司章程》及中国法律的规定做出，已履行必要的程序，合法、合规、真实、有效。

十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化

截至本法律意见书出具日，发行人董事、监事和高级管理人员不存在《公司法》第一百四十六条规定的情形和《公司章程》规定不得担任发行人董事、监事

和高级管理人员的其他情形。发行人董事、监事及高级管理人员的任职资格符合法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定。

发行人董事、监事和高级管理人员近两年的任职变更均已履行必要的法律程序，符合《公司法》等法律、法规和规范性文件的规定。发行人最近两年董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化。

发行人独立董事的任职资格符合《公司法》《关于在上市公司建立独立董事制度的指导意见》的规定，发行人独立董事职权范围符合《关于在上市公司建立独立董事制度的指导意见》的规定。据此，发行人已建立独立董事制度，独立董事任职资格和职权范围符合有关法律、法规和规范性文件的规定。

十六、发行人的税务

发行人及其境内控股子公司适用的主要税种和税率符合现行法律、法规和规范性文件的要求。发行人及其境内控股子公司享受的主要税收优惠合法、合规、有效。发行人及其境内控股子公司获得的主要财政补助不存在违反国家法律、法规的情形。发行人及其境内控股子公司近三年依法纳税，不存在被税务部门处罚的情形。

十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

发行人近三年不存在因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件的规定而受到行政处罚的情形。

发行人近三年不存在因违反有关质量和技术监督方面的法律、法规和规范性文件的规定而受到行政处罚的情形。

十八、发行人募集资金的运用

根据发行人 2021 年第一次临时股东大会决议，发行人本次发行及上市的募集资金扣除发行费用后，将投资以下项目（以下简称“募投项目”）：

序号	项目名称	总投资（万元）	本次以募集资金投入（万元）
1	新药研发项目	189,976	189,976
2	总部基地建设项目	50,960	50,960
合计		240,936	240,936

发行人本次发行及上市募集资金用途已经获得发行人股东大会的批准；募投项目在有关政府主管部门完成备案并已取得有关环评批复文件（如适用）。发行人募集资金将用于主营业务，并有明确的用途。募投项目实施后，不会产生同业竞争或者对发行人的独立性产生不利影响。

十九、发行人的业务发展目标

发行人在报告期内的主营业务为肿瘤、代谢疾病等领域的创新药物研发，发行人的业务发展目标与其主营业务一致。

发行人业务发展目标符合国家产业政策及现行法律、法规和规范性文件的有关规定，不存在潜在法律风险。

二十、诉讼、仲裁或行政处罚

本法律意见书所称的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件，系指可能产生重大影响以及单笔争议标的金额在 30 万元以上的，发生在中国境内且适用中国法律的诉讼、仲裁和行政处罚案件。

截至本法律意见书出具日，除《律师工作报告》第二十章“诉讼、仲裁或行政处罚”之“（一）发行人及其控股子公司、持有发行人 5%以上股份的股东、发行人实际控制人涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况”已披露的诉讼外，发行人及其控股子公司、持有发行人 5%以上股份的股东、发行人实际控制人、董事长、总经理不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

本所律师对已经存在的诉讼、仲裁以及行政处罚的调查和了解受到下列因素的限制：1、本所律师的结论是基于确信上述各方所作出的确认以及有关陈述和说明是基于诚实和信用的原则作出的；2、根据《中华人民共和国民事诉讼法》

的有关规定，受到目前中国法院、仲裁机构的案件受理程序和公告机制以及行政处罚程序和公开机制的限制，本所律师对于发行人及其控股子公司、持有发行人5%以上股份的股东、发行人实际控制人以及发行人董事长、总经理已经存在的重大法律诉讼、仲裁及行政处罚案件情况的核查尚无法穷尽。

二十一、发行人招股说明书法律风险的评价

本所律师未参与《招股说明书》的编制和讨论，但对其进行了总括性的审阅，对《招股说明书》中引用《律师工作报告》相关内容作了审查。本所认为，《招股说明书》不会因引用《律师工作报告》的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

二十三、结论意见

综上所述，发行人本次发行及上市符合《公司法》《证券法》《首发办法》及《上市规则》规定的相关条件，不存在影响本次发行及上市的重大违法违规行为。

本法律意见书正本四份，经本所经办律师签字并加盖本所公章后生效。

（以下无正文）

君合律师事务所

(本页无正文, 为《北京市君合律师事务所关于益方生物科技(上海)股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的法律意见书》的签署页)

北京市君合律师事务所



负责人: 华晓军

经办律师: 李辰亮

经办律师: 牛元栋

经办律师: 王珏玮

2021 年 4 月 8 日

北京市君合律师事务所

关于

益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的

补充法律意见书

中国.北京
建国门北大街 8 号
华润大厦 20 层邮编:100005
电话:(010)85191300 传真:(010)85191350

目录

问题 1: 关于历史沿革	6
问题 2: 关于共同控制	45
问题 3: 关于红筹架构	61
问题 4: 关于发行人股东	81
问题 5: 关于员工持股计划	92
问题 6: 关于股份支付	105
问题 7: 关于对赌协议	114
问题 8: 关于核心技术来源	130
问题 9.2	147
问题 11: 关于资产重组	151
问题 13: 关于 BPI-D0316 权属	159
问题 15: 关于市场空间	167
问题 21: 关于同业竞争	170
问题 22: 关于雅本化学	177
问题 25: 关于专利纠纷和商业秘密纠纷	182
问题 27.2	188



北京市君合律师事务所
关于益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的
补充法律意见书

益方生物科技（上海）股份有限公司：

北京市君合律师事务所（以下简称“**本所**”）为具有从事法律业务资格的律师事务所。本所根据与发行人签订的《法律服务协议》，委派律师以特聘法律顾问的身份，就发行人申请首次公开发行人民币普通股股票（A 股）并在上海证券交易所科创板上市事宜，于 2021 年 4 月 8 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的律师工作报告》（以下简称“**《原律师工作报告》**”）以及《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的法律意见书》（以下简称“**《原法律意见书》**”，与《原律师工作报告》以下合称“**已出具律师文件**”）。

鉴于上交所于 2021 年 5 月 7 日下发了《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）（2021）264 号）（以下简称“**《问询问题》**”），本所律师现就《问询问题》，以及自《原法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日期间发行人本次发行及上市相关情况变化涉及的法律问题，特出具《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书》（以下简称“**本补充法律意见书**”）。

本补充法律意见书是《原律师工作报告》、《原法律意见书》不可分割的一部分。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的术语、定义和简称与《原律师工作报告》、《原法律意见书》中使用的术语、定义和简称具有相同的含义。本所在《原律师工作报告》、《原法律意见书》中所作出的所有假设、前提、和声明同样适用于本补充法律意见书。

本补充法律意见书系根据《公司法》《证券法》《编报规则 12 号》《首发办法》《上市规则》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等中国现行有效的法律、法规及规范性文件的有关规定就本补充法律意见书出具日之前已发生并存在的事实发表法律意见，并不对境外法律事项发表法律意见，本补充法律意见书中涉及发行人境外机构、境外股东有关事宜均有赖于境外律师提供的法律意见或境外机构、境外股东的确认、说明，本所不具备对境外法律事项发表意见的资格和能力。同时，本补充法律意见书仅就与本次发行及上市有关的法律问题发表意见，并不对会计、审计、资产评估、投资决策、市值预估等事宜发表意见。在本补充法律意见书中对有关审计报告、验资报告、资产评估报告、内部控制审核报告、预计市值的分析报告等专业报告中某些数据和结论的引述，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或默示保证，本所并不具备核查并评价该等数据、结论的适当资格和能力，对此本所律师依赖具备资质的专业机构的意见。

为出具本补充法律意见书之目的，本所按照中国有关法律、法规和规范性文件的有关规定，在已出具律师文件所依据的事实的基础上，就出具本补充法律意见书所涉及的事实进行了补充调查，并就有关事项向发行人的董事、监事及高级管理人员作了询问并进行了必要的讨论，取得了由发行人获取并向本所提供的证明和文件。

为出具本补充法律意见书，本所审查了发行人提供的有关文件及其复印件，并基于发行人向本所作出的如下保证：发行人已提供了出具本补充法律意见书所必须的、真实、完整的原始书面材料、副本材料、复印件或口头证言，不存在任何遗漏或隐瞒；其所提供的副本材料或复印件与正本材料或原件完全一致，各文件的原件的效力在其有效期内均未被有关政府部门撤销，且于本补充法律意见书出具日均由

其各自的合法持有人持有；其所提供的文件及文件上的签名和印章均是真实的；其所提供的文件及所述事实均为真实、准确和完整。所有已签署或将签署文件的各方，均依法存续并取得了适当授权以签署该等文件。

对于出具本补充法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、发行人或其他有关单位、企业出具的证明、承诺、确认、说明等文件并假设上述各方所作出的证明、承诺、确认、说明等文件是基于诚实和信用原则作出且不存在虚假记载、误导性陈述或遗漏，且本所基于本所律师具有的法律专业知识所能作出的合理理解和判断并受制于本所基于中国法律及公开信息渠道所能采取的必要且合理的核查手段而出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书仅供发行人本次发行及上市之目的使用，不得用作任何其他目的。本所同意发行人将本补充法律意见书作为其申请本次发行及上市的申请材料的组成部分，并对本补充法律意见书承担相应责任。本所同意发行人部分或全部在有关本次发行及上市的《招股说明书》中自行引用或按照上交所及中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的有关内容，但该引用不应采取任何可能导致对本所意见的理解出现偏差的方式进行。

本所根据《公司法》《证券法》和《首发办法》的要求，按照《编报规则 12 号》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》的相关规定以及中国律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对因出具本补充法律意见书而由发行人提供的文件及有关事实进行审查和验证，并在此基础上出具本补充法律意见书如下：

问题 1：关于历史沿革

1.1 根据申报材料，发行人前身页岩科技成立于 2013 年系雅本化学（300261.SZ）实控人之一汪新芽间接控制的企业。2015 年 8 月，雅本化学的实控人、股东及高管等 8 人受让取得页岩科技 37.2%的股份，转让价格为 1 元/1 注册资本；11 月，蔡彤（汪新芽的配偶，雅本化学共同实控人之一）、王耀林、代星受让取得页岩科技其余股份，转让价格为 0.6 元/1 注册资本。2016 年 4 月，除王耀林、代星以外的其他股东均将部分股份转让给二人，王耀林持股比例上升至 55%、代星持股比例上升至 8%，转让价格为 0.12 元/1 注册资本。2016 年 7 月，页岩科技通过增资引入苏州礼泰等 5 名外部股东，增资价格为 4.33 元/1 注册资本。

对于上述股权转让，王耀林和代星因个人资金周转、回国工作时间较短等原因，直至本次申报前才支付股权转让款，资金来源于亲属借款。截至 2021 年 2 月末，王耀林已偿还借款 20 万元，代星尚未开始偿还借款。

另外，公开资料显示，截至 2016 年底，雅本化学仍将页岩科技列为其实控人控制的企业。

请发行人说明：（1）在苏州礼泰等 5 名外部股东入股前，页岩科技股权转让发生的背景、协议签署情况及主要约定条款、转让价格定价依据、价款支付时间和支付方式、资金最终来源；（2）2016 年 4 月前页岩科技股权转让价格在短期内大幅下降的原因和合理性，2016 年两笔转让时间相近但价格差异巨大的原因和合理性；（3）结合王耀林和代星的收入和资产情况，说明二人在受让股权后长期未支付股权转让款的原因和合理性，转让方是否曾督促二人依照约定履行付款义务；（4）王耀林和代星付款最终资金来源于亲属借款的真实性和合理性，还款约定的合理性，是否存在资金来源于汪新芽等雅本化学相关人员的情形；（5）在王耀林成为第一大股东后，页岩科技在 2016 年依然被认定为雅本化学实控人控制的企业的原因和合理性；（6）上述股权转让是否存在纠纷或潜在纠纷，是否依法及时履行税收缴纳义务；（7）结合前述情况，充分说明上述股权转让的真实性，是否存在回购、代持或其他利益安排。

回复：

一、在苏州礼泰等 5 名外部股东入股前，页岩科技股权转让发生的背景、协议签署情况及主要约定条款、转让价格定价依据、价款支付时间和支付方式、资金最终来源

在苏州礼泰等 5 名外部股东入股前，发行人历次股权转让发生的背景、协议签署情况及主要约定条款、转让价格定价依据、价款支付时间和支付方式、资金最终来源等情况如下：

序号	事项	背景	股权转让协议主要约定条款	股权转让价格	定价依据	价款支付时间	价款支付方式	资金来源
1	2015年8月股权转让	受让方看好公司发展前景	新余科盈将8.5%的股权作价255万元转让给汪新芽,将6.96%的股权作价208.8万元转让给刘伟,将5.31%的股权作价159.3万元转让给王卓颖,将5.31%的股权作价159.3万元转让给毛海峰,将5.31%的股权作价159.3万元转让给马立凡,将2.72%的股权作价81.6万元转让给李航,将2.06%的股权作价61.8万元转让给韩雪,将1.03%的股权作价30.9万元转让给朱佩芳。	1元/1元注册资本	目标股权原始出资额	2020年4月支付完毕	银行转账	自有资金
2	2015年11月股权转让	确定王耀林、代星为核心研发团队,向其转让股权;蔡彤和汪新芽为配偶关系,家庭内部持股调整	新余科盈将34%的股权作价616.47万元转让给王耀林,将13.8%的股权作价250.22万元转让给蔡彤,将7%的股权作价126.92万元转让给代星;江致勤将8%的股权作价145.05万元转让给王耀林。	0.6元/1元注册资本	根据《评估报告》(银信评报字(2015)沪第1224号),以2015年9月30日为评估基准日,公司净资产评估值为1,813.16万元。当时公司注册资本为3,000万元,各方据此确定转让价格为0.6元/1元注册资本。	2020年4月和2020年11月支付完毕	银行转账	王耀林和代星系自筹资金,来源于亲属借款;蔡彤系自有资金
3	2016年4月股权转让	增加核心研发团队对公司的持股比例	蔡彤将1%的股权作价3.49万元转让给代星,将2.79%的股权作价9.73万元转让给王耀林;汪新芽将2.33%的股权作价8.13万元转让给王耀林;刘伟将1.91%的股权作价6.66万元	0.116元/1元注册资本	2016年1月31日,公司净资产值为348.71万元;当时公司注册资本为3,000万元,各方	2020年8月和2020年11月支付完毕	银行转账	自筹资金,来源于亲属借款

序号	事项	背景	股权转让协议主要约定条款	股权转让价格	定价依据	价款支付时间	价款支付方式	资金来源
			<p>转让给王耀林；王卓颖将 1.46%的股权作价 5.09 万元转让给王耀林；毛海峰将 1.46%的股权作价 5.09 万元转让给王耀林；马立凡将 1.46%的股权作价 5.09 万元转让给王耀林；李航将 0.75%的股权作价 2.62 万元转让给王耀林；韩雪将 0.57%的股权作价 1.99 万元转让给王耀林；朱佩芳将 0.27%的股权作价 0.94 万元转让给王耀林。</p>		<p>据此确定转让价格为 0.116 元/1 元注册资本。</p>			

二、2016年4月前页岩科技股权转让价格在短期内大幅下降的原因和合理性，2016年两笔转让时间相近但价格差异巨大的原因和合理性

2015年11月前，汪新芽担任页岩科技的法定代表人和总经理，发行人尚处于新药研发工作的尝试和探索阶段，未组建自有的研发体系和团队，大部分研发工作委托康龙化成、睿智化学、中美冠科、雅本化学等第三方研发合同外包服务机构（CRO）开展实施。2016年4月前，页岩科技发生的两笔股权转让是为了引入王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）作为公司的核心研发团队，并由王耀林和代星主导页岩科技的新药研发工作。为了激励核心研发团队，两次股权转让均按照股权转让时公司的净资产来确定转让价格。两次股权转让价格在短期内大幅下降的主要原因为：（1）两次股权转让的发生时间分别为2015年11月和2016年4月，间隔近半年；（2）2015年11月至2016年4月期间，基于创新药物研发企业前期需要大量资金投入的特点，发行人在此期间持续开展创新药物的探索性研究等前期研发活动，使得净资产规模下降较多，因此股权转让价格短期内下降较多。

（一）两次股权转让的发生时间为2015年11月和2016年4月

2015年11月，各相关方签署《股权转让协议》，就该次股权转让相关事宜达成一致。该《股权转让协议》签署之时，发行人系一家内资企业。由于本次股权转让的受让方王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）等为境外人士，适用《关于外国投资者并购境内企业的规定》相关规定，需提交包括境外投资者经公证和认证的身份证明文件、资信证明文件等耗时较长的文件。因此，该次股权转让于2016年3月完成工商变更。

2016年4月，各相关方签署《股权转让协议》，同意该次股权转让相关事宜。该《股权转让协议》签署之时，发行人已变更为一家中外合资企业，适用《自由贸易试验区外商投资备案管理办法（试行）》相关规定，且该次股权转让并未涉及任何新增股东，备案流程不涉及耗时较长的资料。发行人于2016年4月向中国（上海）自由贸易试验区管理委员会提交外资变更备案申请后，于同月取得《中国（上海）自由贸易试验区外商投资企业备案证明》，该次股权转让于2016年4月完成工商变更。

因此，上述两次股权转让的签署时间分别为 2015 年 11 月和 2016 年 4 月，实际间隔时间长于工商变更登记所显示的时间间隔。

（二）自 2015 年 11 月至 2016 年 4 月，发行人处于持续研发和持续支出状态，致使作为定价依据的净资产金额有所下降，价格差异具有合理性

发行人 2015 年 11 月的股权转让价格系根据《评估报告》（银信评报字（2015）沪第 1224 号）的净资产评估值确定。截至评估基准日（2015 年 9 月 30 日），发行人净资产评估值为 1,813.16 万元。结合发行人当时的注册资本 3,000 万元，该次股权转让以 0.6 元/1 元注册资本定价具有合理性。

2015 年 11 月至 2016 年 4 月期间，发行人持续投入资金用于新药研发活动，在此期间，发行人并未产生任何营业收入，亦未开展融资活动。有鉴于此，该期间持续的研发支出使得发行人净资产金额持续下降。该等研发活动和资金投入情况在生物医药公司中较为常见。

股权转让各相关方基于发行人当时的经营情况，综合考虑净资产持续下降的实际状况，经协商，2016 年 4 月股权转让价格系根据公司 2016 年 1 月末的净资产确定。截至 2016 年 1 月末，发行人的净资产值为 348.71 万元。结合发行人当时的注册资本 3,000 万元，该次股权转让以 0.116 元/1 元注册资本定价具有合理性。

有鉴于此，2015 年 11 月和 2016 年 4 月两次股权转让定价存在差异主要系由于此期间研发活动支出引起的净资产规模下降，具有合理性。

（三）2015 年 11 月和 2016 年 4 月两次股权转让系为引入王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）作为核心研发团队

1、王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让发行人股权的背景情况

2015 年，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）分别从美国回国决定创业，创业方向为创新药物的研发，汪新芽等人对该创业方向具有投资意愿，且当时已投资设立了上海页岩科技有限公司（益方有限的曾用名，以下简称“页岩科技”）。由于当时页岩科技尚未组建核心研发团队，业务经营处于早期探索阶段。

基于各方开展新药研发业务的意愿，经协商一致，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）决定加入发行人，并通过受让方式取得股权。

王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）并未新设公司而通过加入页岩科技从事创新药物研发工作，主要考虑以下因素：（1）新设公司的流程至少包括履行申请名称预核准、完成设立登记、刻制印章、开立银行账户、申请纳税登记等相关程序和手续，耗时较长；（2）页岩科技已在新药研发方面进行了一定尝试和探索，股东已投入一定资金，使用该经营主体能够快速推进新药研发、人才招聘、办公场所租赁、接洽供应商等方面的工作。

综上所述，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）加入发行人从事新药研发业务，并通过受让方式取得发行人股权具备合理性。

2、原股东参考净资产作为定价依据向王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）转让股权能有效激励核心研发团队，有利于公司发展，具有合理性

2015年11月和2016年4月，新余科盈等原股东合计向王耀林（Yaolin Wang）转让55%的股权，向代星（Xing Dai）转让8%的股权。

由于当时发行人业务仍处于早期探索阶段，尚未明确未来拟重点开发的药物靶点及确定相应的化合物，也没有形成具体的产品管线。基于王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）在新药研发领域丰富的从业经验，为引入核心研发团队以尽快形成具备竞争力的研发体系，经协商一致，原股东按照净资产为定价依据向王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）进行了股权转让。

综上，2015年11月和2016年4月股权转让系为引入核心研发团队而进行的股权结构调整，定价依据为发行人的净资产价值，具有合理性。

三、结合王耀林和代星的收入和资产情况，说明二人在受让股权后长期未支付股权转让款的原因和合理性，转让方是否曾督促二人依照约定履行付款义务

王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）自毕业工作以来，长期于境外工作和生活，其主要收入及资产积累均位于境外，且该等境外收入和资产主要用于家庭支出和子女抚养。两位于2015年自原任职单位辞职后回国创业，截至2016

年仍处于创业初期，在此期间两人并未能于境内拥有太多资产积累。因此，王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）在受让股权后的一段时间内无法很便利地迅速完成股权转让价款的支付。

根据相关股权转让方的确认，各转让方理解王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）处于创业初期，考虑到王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）作为核心研发团队对于发行人业务经营的重要性，并且两人在境内外资金周转并不方便的实际情况，为了让两人尽快专注于新药研发工作，因此各转让方并未督促各受让方及时支付股权转让款。

综上，基于王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）对于公司的重要作用和资金周转等原因，相关股权转让方未督促两人及时支付转让款项，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）在受让股权后长期未支付股权转让款具有合理性。

四、王耀林和代星付款最终资金来源于亲属借款的真实性和合理性，还款约定的合理性，是否存在资金来源于汪新芽等雅本化学相关人员的情形

（一）亲属借款资金来源为自有资金，且已约定合理的利息，具有合理性

根据王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）及相关贷款方签署的借款协议，各相关方就借款用途、借款期限、借款利率、借款清偿安排等进行了明确约定，具体情况如下：

借款方	王耀林（Yaolin Wang）	代星（Xing Dai）
贷款方	王颖	黎昭艳
贷款方资金来源	出售房产所得资金	理财产品赎回资金
借贷双方关系	堂妹	兄嫂
借款金额	800 万元	130 万元
借款期限	自合同签署日（2020 年 8 月 25 日）至 2024 年 8 月 24 日	自合同签署日（2020 年 10 月 10 日）至 2022 年 10 月 9 日
借款利率及计息方式	年化 6%，单利计算	年化 6%，单利计算
还款安排	借款期限届满归还借款本金，如要求提前还款，借款人应提前十天提出申请，征得同意后，方可办理有关还款手续	借款期限届满归还借款本金，如要求提前还款，借款人应提前十天提出申请，征得同意后，方可办理有关还款手续

综上所述，王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）的借款合同均已约定还款期限，约定的借款利息略高于同期银行贷款利率，经对王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）亲属的访谈确认，上述借款事宜与协议约定一致无误，上述借款事宜具有真实性和合理性。

（二）借款资金不存在来源于汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的情形

经核查贷款方的个人资金流水和资产情况，上述借款的资金来源分别来自王颖出售房产所得资金以及黎昭艳理财产品赎回资金，均为两人各自的自有资金，不存在资金来源于汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的情形。

根据对汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的访谈确认，上述借款的最终资金不存在来源于汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的情形。

五、在王耀林成为第一大股东后，页岩科技在 2016 年依然被认定为雅本化学实控人控制的企业的原因和合理性

（一）雅本化学的实控人在页岩科技的控制权变化

雅本化学的实际控制人汪新芽、蔡彤于发行人的持股和控制权变化情况如下：

序号	时间	汪新芽、蔡彤持有发行人股权的变化情况	汪新芽、蔡彤是否为实际控制人
1	2013 年 1 月 公司设立	公司设立后，汪新芽通过其全资子公司新余科盈持有公司 92% 的股权	是
2	2013 年 6 月 增资	此次增资后，汪新芽通过其全资子公司新余科盈持有公司 92% 的股权	是
3	2015 年 8 月 增资	此次增资后，汪新芽通过其全资子公司新余科盈持有公司 92% 的股权	是
4	2015 年 8 月 股权转让	此次股权转让后，汪新芽通过其全资子公司新余科盈持有公司 54.80% 的股权；汪新芽直接持有公司 8.50% 的股权，合计持有公司 63.30% 的股权	是
5	2015 年 11 月 股权转让	此次股权转让后，汪新芽不再为公司第一大股东，所持公司股权降至 8.50%，汪新芽配偶蔡彤持有公司 13.80% 股权，合计持有公司 22.30% 股权	否
6	2016 年 4 月 股权转让	此次股权转让后，汪新芽所持公司股权降至 6.17%，蔡彤所持公司股权降至 10.01%，合计持股 16.18%	否

序号	时间	汪新芽、蔡彤持有发行人股权的变化情况	汪新芽、蔡彤是否为实际控制人
7	2016年5月增资	此次增资后，汪新芽所持公司股权降至4.72%，蔡彤所持公司股权降至7.66%，合计持有公司12.38%股权	否
8	2017年1月股权转让 2017年3月Inno Bio认购开曼益方股份	此次股权转让和认购后，汪新芽通过其全资子公司Inno-Bio间接持有公司28.29%股权	否
9	2017年4月、12月和2018年1月增资	前述增资后，汪新芽通过其全资子公司Inno-Bio间接持有公司18.98%股权	否
10	2018年11月、12月股权转让 2019年1月开曼益方增发新股	此次股权转让和增发新股后，汪新芽通过其全资子公司Inno-Bio间接持有公司13.77%股权	否
11	2020年7月股权转让	此次股权转让后，汪新芽通过其全资子公司ABA-Bio间接持有公司11.66%股权	否
12	2020年9月增资及股权转让	此次增资及股权转让后，汪新芽通过其全资子公司ABA-Bio间接持有公司7.42%股权	否
13	2020年10月增资	此次增资后，汪新芽通过其全资子公司ABA-Bio间接持有公司7.16%股权	否

综上，雅本化学的实际控制人汪新芽、蔡彤自2015年11月股权转让后（该次转让于2016年3月完成工商变更）不再对发行人实施控制。

（二）认定雅本化学的实际控制人汪新芽、蔡彤自2016年3月起不再控制页岩科技符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》关于实际控制人认定的要求

1、关于实际控制人认定的规定

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》，关于实际控制人认定的要求如下：

（1）在确定公司控制权归属时，应当本着实事求是的原则，尊重企业的实际情况，以发行人自身的认定为主，由发行人股东予以确认；

(2) 保荐机构、发行人律师应通过对公司章程、协议或其他安排以及发行人股东大会（股东出席会议情况、表决过程、审议结果、董事提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、监事会及发行人经营管理的实际运作情况的核查对实际控制人认定发表明确意见。

2、雅本化学的实际控制人汪新芽、蔡彤根据上述实际控制人认定标准，自2016年3月完成工商变更登记后即不再控制页岩科技

(1) 自2015年11月股权转让完成后（2016年3月完成工商变更后），汪新芽、蔡彤单独或合计持有发行人的股权比例均不再为最高占比，不再持有发行人的相对多数股权，不应视为发行人的实际控制人

2016年3月起，发行人法定代表人由汪新芽变更为王耀林（Yaolin Wang）；2016年3月至2020年10月期间，虽然汪新芽仍然担任发行人的董事，但是在该段期间，发行人的董事会由3名以上董事组成，汪新芽仅为其中1名董事，无法单独对董事会的决策内容产生决定性作用。

(2) 根据发行人股东出具的确认函、承诺函以及调查表等资料并经访谈相关股东、查询国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网等网络公示平台，发行人各股东所持发行人的股权（股份）不存在质押、冻结或其他权利受限的情形，权属不存在纠纷或潜在纠纷，不存在代持或其他利益安排

综上所述，雅本化学的实际控制人汪新芽、蔡彤自2016年3月后不再控制发行人，该认定符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》关于实际控制人认定的要求。

（三）雅本化学与发行人关联关系的变更情况

根据雅本化学的确认，其认可发行人关于控制权变更的认定，确认雅本化学的实际控制人汪新芽、蔡彤自2016年3月起不再控制发行人。因考虑到在2020年10月前，汪新芽担任发行人董事，发行人属于雅本化学的关联方，但是由于雅本化学的年报披露沿用了前期年报的文本描述，相关年报中对其与发行人关联关系的认定理由描述存在笔误。

综上所述，2016年3月后，发行人不属于雅本化学实际控制人控制的企业。

六、上述股权转让不存在纠纷或潜在纠纷，依法及时履行了税收缴纳义务

(一) 股权转让方已出具确认，股权转让不存在纠纷或潜在纠纷

经核查，上述股权转让的协议签署情况、价款支付情况及涉诉情况如下：

序号	事项	文件签署	价款支付方式	是否涉诉
1	2015年8月股权转让	2015年8月签署股权转让协议	银行转账	否
2	2015年11月股权转让	2015年11月签署股权转让协议	银行转账	否
3	2016年4月股权转让	2016年4月签署股权转让协议	银行转账	否

上述股权转让方新余科盈、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳已出具确认文件，上述股权转让的款项已支付完毕，股权转让方对发行人的股权权属不存在纠纷或潜在纠纷，亦不存在相关争议、诉讼或仲裁的情形。

(二) 股权转让未产生利得，未产生纳税义务

在苏州礼泰等5名外部股东入股前，各相关方关于页岩科技股权的取得和转让情况如下表所示：

1、2015年8月股权转让

单位：万元

转让方	受让方	转让价款	转让方取得股权的出资额	转让是否产生利得
新余科盈	汪新芽	255.00	255.00	否
新余科盈	刘伟	208.80	208.80	否
新余科盈	王卓颖	159.30	159.30	否
新余科盈	毛海峰	159.30	159.30	否
新余科盈	马立凡	159.30	159.30	否
新余科盈	李航	81.60	81.60	否
新余科盈	韩雪	61.80	61.80	否
新余科盈	朱佩芳	30.90	30.90	否

2、2015年11月股权转让

单位：万元

转让方	受让方	转让价款	转让方取得股权的出资额	转让是否产生利得
新余科盈	王耀林	616.47	1,020.00	否
新余科盈	蔡彤	250.22	414.00	否
新余科盈	代星	126.92	210.00	否
江致勤	王耀林	145.05	240.00	否

3、2016年4月股权转让

单位：万元

转让方	受让方	转让价款	转让方取得股权的出资额	转让是否产生利得
蔡彤	代星	3.49	30.00	否
蔡彤	王耀林	9.73	83.70	否
汪新芽	王耀林	8.13	69.90	否
刘伟	王耀林	6.66	57.30	否
王卓颖	王耀林	5.09	43.80	否
毛海峰	王耀林	5.09	43.80	否
马立凡	王耀林	5.09	43.80	否
李航	王耀林	2.62	22.50	否
韩雪	王耀林	1.99	17.10	否
朱佩芳	王耀林	0.94	8.10	否

综上，在苏州礼泰等5名外部股东入股前，发行人历次股权转让的转让方在转让股权时均未产生利得，各转让方据此未产生纳税义务。

七、结合前述情况，充分说明上述股权转让的真实性，是否存在回购、代持或其他利益安排。

综上所述，考虑到：1、2015年11月和2016年4月两次股权转让均根据转让时公司实际情况确认定价依据，价格公允合理。价格差异主要由于此期间研发活动支出引起的公司净资产规模下降所致；2、各受让方延迟支付股权转让款存在合理理由，与实际情况一致；3、王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）借款以支付股权转让款具有真实性和合理性，且该等资金不存在来源于汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的情况；4、包括雅本化学及其实际控制人在内的各方均认可汪新芽、蔡彤自2016年3月起不再

控制发行人；5、经对转让各方访谈确认，股权转让价款已交割完毕，不存在纠纷或潜在纠纷。因此，上述股权转让具有真实性，且不存在回购、代持或其他利益安排。

八、核查意见

（一）核查程序

1、取得并审阅发行人的工商登记档案、2015年至2016年相关股权转让所涉及的《股权转让协议》、价款支付凭证等；

2、访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解页岩科技股权转让发生的背景、转让价格定价依据、价款支付时间、支付方式以及资金最终来源情况；

3、取得并审阅《评估报告》（银信评报字〔2015〕沪第1224号）和2016年1月末的财务报表；

4、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让股权后未及时支付股权转让款的原因；

5、取得并审阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）与其亲属签署的《借款协议》，并核查贷款方的资金来源和资产情况，访谈相关贷款方确认借款相关事宜；

6、获取发行人全体股东出具的确认函、承诺函以及股东调查表等资料，并经访谈全体股东确认股权权属是否存在纠纷或潜在纠纷，是否存在代持或其他利益安排；

7、登录国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网等网站对发行人报告期内股权转让方是否存在争议进行公开检索，以核实发行人股权是否存在质押、冻结或其他权利受限的情形；

8、查阅雅本化学公开披露信息，并取得雅本化学出具的确认函，了解其2016年年报中对其与发行人关联关系的描述存在笔误的原因；

9、查阅《深圳证券交易所股票上市规则》对关联方的定义和规定及《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》关于实际控制人认定的相关规定；

10、查阅包括《外资并购规定》《自贸区外资备案管理办法》在内的关于外商投资审批和备案的相关规定。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、2015年11月和2016年4月两次股权转让定价依据均为净资产金额，两次定价存在差异主要系由于此期间研发活动支出引起发行人的净资产规模下降所致，具有合理性；

2、王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）股权转让款延迟支付主要原因系其处于创业初期且境内外资金周转不便，转让方理解该等情况未督促其付款，具有合理性；

3、经查验王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）与各自亲属签署的《借款协议》及贷款方资金流水，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）的股权转让款来源于亲属借款真实，具有合理性；还款约定合理，且不存在该等资金源于汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的情形；

4、2016年3月后，发行人并非为雅本化学实控人控制的企业，该认定符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》关于实际控制人认定的要求；

5、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳的股权转让真实，不存在纠纷或潜在纠纷；

6、上述股权转让具有真实性，不存在回购、代持或其他利益安排。

1.2 根据律师工作报告，发行人为进行境外融资曾搭建海外红筹架构，主要方案为：王耀林、代星和雅本化学的员工江岳恒共同设立益方开曼，由益方开曼设立益方香港，益方香港收购益方有限股权，从而实现股权外翻。2017年1月，除苏州礼泰等5名外部股东以外的其他股东均将合计所持页岩科技76.47%的股份全部转让给益方香港，转让价格为0.01元/1注册资本。其后，益方开曼进行了第一次增资，由汪新芽设立并100%持股的Inno-Bio认购益方开A-1类优先股。然而，根据保荐工作报告，蔡彤、刘伟等雅本化学相关股东于2017年3月将所持全部股权转让给了汪新芽，汪新芽于2021年3月已支付股权转让款。

截至目前，汪新芽通过其控制的ABA-Bio持有发行人7.1609%的股份。

请发行人说明：（1）雅本化学的员工江岳恒在未持有益方有限股权的情况下，共同参与设立益方开曼的原因和合理性；（2）江岳恒在发行人的持股变动过程，说明历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间和支付方式、资金最终来源；（3）重新梳理雅本化学相关股东股权变动情况，说明相关人员历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间及延迟支付的原因、支付方式、资金最终来源，说明除汪新芽以外的雅本化学相关股东在红筹架构调整后不再持有发行人股份的原因和合理性；（4）益方开曼不同类别优先股的主要差异；（5）发行人是否存在资产来自上市公司的情形；（6）结合前述情况和问题1.1，进一步说明雅本化学相关股东、发行人实控人股权变动的真实性，是否存在回购、代持或其他利益安排，是否存在规避上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形。

回复：

一、基于江岳恒在新药研发方面的能力和经验，王耀林和代星邀请其加入公司，共同参与开曼益方的设立

2015年11月之前，汪新芽担任发行人的法定代表人和总经理，发行人尚处于新药研发工作的尝试和探索阶段，大部分研发工作委托康龙化成、睿智化学、中美冠科、雅本化学等第三方研发合同外包服务机构（CRO）开展实施。考虑到江岳恒（Yueheng Jiang）在新药研发方面的经验，发行人向雅本化学采购了研发服务。2014年至2016年期间，雅本化学为发行人提供研发服务的主要工作内容

为：根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，江岳恒（Yueheng Jiang）为该服务的项目负责人。

自 2015 年 11 月起，发行人确定了以王耀林（Yaolin Wang）等为核心的研发团队，并由王耀林（Yaolin Wang）担任发行人的法定代表人和总经理，发行人的研发体系、团队等趋于完善和成熟。王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）亦较为认可江岳恒（Yueheng Jiang）在新药研发方面的能力和经验，邀请其加入公司，共同参与开曼益方的设立。同时，基于江岳恒（Yueheng Jiang）个人的志向和意愿，其有意于投资和参与发行人的新药研发业务并成为核心研发团队的一员。因此，江岳恒（Yueheng Jiang）于 2017 年通过认购开曼益方的股份间接持有发行人的股权并成为发行人的股东，于 2018 年自雅本化学辞任高管并离职后，全职加入发行人从事新药研发工作。

有鉴于此，江岳恒（Yueheng Jiang）在未持有益方有限股权的情况下，基于其在新药研发方面的能力和经验，且承诺未来会全职加入发行人的基础上，共同参与设立开曼益方具有合理性。

二、江岳恒在发行人的持股变动过程，说明历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间和支付方式、资金最终来源

江岳恒（Yueheng Jiang）在发行人的持股变动过程，历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间和支付方式、资金最终来源如下：

序号	事项及背景	股权变动主要内容	取得价格	定价依据	价款支付时间	价款支付方式	资金来源
1	2016年12月至2017年3月，发行人搭建红筹架构，江岳恒认购开曼益方股份	<p>(1) 2016年12月至2017年3月，江岳恒的全资子公司 Synbridge 合计以 331.9714 美元认购开曼益方 3,319,714 股普通股，占当时开曼益方已发行股份的 11.07%；</p> <p>(2) 开曼益方的全资子公司香港益方于 2017 年 3 月收购益方有限 76.47%的股权。江岳恒据此间接持有益方有限约 8.46%的股权。</p>	0.0001 美元/股	开曼益方的股份的面票价值	2018 年 12 月支付完毕	银行转账	自有资金
2	2017年3月至2020年7月，开曼益方历次融资，江岳恒所持股份被稀释；同期，开曼益方授予江岳恒期权	<p>(1) 2017年3月起，江岳恒通过 Synbridge 所持开曼益方的股份数保持 3,319,714 股普通股不变，但开曼益方经历了多轮融资，其于开曼益方的持股比例发生了多次稀释。截至 2020 年 7 月股票期权加速行权前，江岳恒间接持有益方有限完全稀释后 4.11%的股权（考虑开曼益方已预留但未行权的股票期权）；</p> <p>(2) 2017 年 7 月至 2020 年 7 月，开曼益方分批授予江岳恒合计 4,522,027 股期权；截至 2020 年 7 月，江岳恒并未行权。</p>	-	-	-	-	-
3	2020年7月，江岳恒加速行权其所持股票期权	2020 年 7 月，开曼益方通过股东会 and 董事会决议，同意包括江岳恒在内的 4 位员工对历史上被授予的所有股票期权加速行权，江岳恒据此以合计 1,723,187 美元行权价取得开曼益方 4,522,027 股普通股，合计持有开曼益方 7,841,741 股普通股，间接持有益方有限约 8.24%股权。	<p>(1) 2017 年 11 月至 2018 年 6 月授予的期权：行权价格 0.13 美元/股；</p> <p>(2) 2019 年 6 月授予的期权：行权价格 0.39 美元/股；</p>	期权行权价格参考开曼益方普通股公允价值，并经公司股东会	2020 年 8 月支付完毕	银行转账	自有资金

序号	事项及背景	股权变动主要内容	取得价格	定价依据	价款支付时间	价款支付方式	资金来源
4	2020年7月，发行人为境内上市拆除红筹架构并开展境内外重组，开曼益方回购各开曼益方股东所持股份；香港益方向各开曼益方股东或其关联方转让益方有限股权	2020年7月26日，开曼益方向江岳恒回购4,522,027股普通股，向Synbridge回购3,319,714股普通股，合计7,841,741股，回购价格合计人民币29,658,600元。 同日，香港益方向江岳恒全资子公司YUEHENG JIANG LLC转让公司8.24%的股权（即公司12,934,537元注册资本），股权转让对价为人民币29,658,600元。	(3) 2020年6月至7月授予的期权：行权价格0.41美元/股 人民币2.29元/1元注册资本	参考香港益方对益方有限的历史出资总额3.6亿元确定	2020年7月支付完毕	通过签署Promissory Note和债权债务抵销协议的方式进行抵销	不适用
5	2020年9月，江岳恒对外转让少量股份；同时，外部投资者认购益方有限新增注册资本	(1) 2020年9月，YUEHENG JIANG LLC向LAV Apex HK转让0.0415%的股权，股权转让价229,756美元；向LAV Alpha HK转让0.0208%的股权，股权转让价114,879美元；向LAV Inventis转让0.2491%的股权，股权转让价1,378,533美元；向OAP转让0.1514%的股权，股权转让价837,700美元；向HH SPR-XIV HK转让0.3518%的股权，股权转让价人民币13,820,000元。 (2) 同日，外部投资者认购益方有限新增注册资本3,577.5203万元。 上述转让和增资完成后，江岳恒通过YUEHENG JIANG LLC持有益方有限注册资本降至11,655,537	人民币25.02元/1元注册资本（约3.52美元/1元注册资本）	与外部投资者协商确定	2020年9月支付完毕	银行转账	自有资金

序号	事项及背景	股权变动主要内容	取得价格	定价依据	价款支付时间	价款支付方式	资金来源
		元，对益方有限 6.05% 的股权。					
6	2020 年 10 月，员工持股平台认购益方有限新增注册资本	<p>(1) 2020 年 10 月，上海益喜、上海益穆和 YAOLIN WANG LLC 三个员工持股平台认购益方有限新增注册资本 7,088,638 元。</p> <p>(2) 江岳恒通过 YUEHENG JIANG LLC 持有益方有限注册资本保持 11,655,537 元未变，但持股比例被稀释至 5.83%。</p>	-	-	-	-	-
7	2021 年 2 月，境外员工持股平台向外籍员工授予激励份额	<p>(1) 2020 年 12 月，发行人整体变更设立股份有限公司，益方有限按 1: 0.4842 的比例折股 4.6 亿股；江岳恒通过 YUEHENG JIANG LLC 持有发行人 26,825,520 股股份。</p> <p>(2) 2021 年 2 月，发行人境外员工持股平台 YAOLIN WANG LLC 向公司所有外籍员工发出激励份额，其中，江岳恒取得 98,333 股激励份额，占所有激励份额的 6.38%。</p> <p>授予份额后，江岳恒通过 YUEHENG JIANG LLC 和 YAOLIN WANG LLC 合计享有发行人 5.8808% 股权对应的分红权。</p>	0.15 美元（约人民币 1 元）/1 股激励份额	与激励对象协商确定	2021 年 3 月支付完毕	银行转账	自有资金

三、重新梳理雅本化学相关股东股权变动情况，说明相关人员历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间及延迟支付的原因、支付方式、资金最终来源，说明除汪新芽以外的雅本化学相关股东在红筹架构调整后不再持有发行人股份的原因和合理性

(一) 历次股权变动情况

雅本化学相关股东股权变动情况，相关人员历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间及延迟支付的原因、支付方式、资金最终来源如下：

序号	事项	原因	股权变动主要内容	定价依据	价款支付方式	价款支付时间及延迟支付的原因	资金来源
1	2013年1月公司设立	设立公司	新余科盈（汪新芽独资公司）和江致勤共同出资设立益方有限，其中新余科盈出资46万元，江致勤出资4万元。	1元/1元注册资本	银行转账	2012年12月支付完毕，不存在延迟支付。	自有资金
2	2013年6月增资	股东增资	江致勤、新余科盈对益方有限进行增资，江致勤认缴益方有限新增注册资本76万元，新余科盈认缴益方有限新增注册资本874万元。	1元/1元注册资本	银行转账	2013年8月支付完毕，不存在延迟支付。	自有资金
3	2015年8月增资	股东增资	江致勤、新余科盈对益方有限进行增资，江致勤认缴益方有限新增注册资本160万元，新余科盈认缴益方有限新增注册资本1,840万元。	1元/1元注册资本	银行转账	2015年8月支付完毕，不存在延迟支付。	自有资金
4	2015年8月股权转让	受让方看好公司发展前景	新余科盈将37.2%股权分别转让给汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳。	经协商一致以1元/1元注册资本定价	银行转账	2020年4月支付完毕。双方合作多年，基于信任，没有及时支付；2016年末受让方考虑退出并转回股权，原计划一并结算，因此有所延迟。	自有资金
5	2015年11月股权转让	确定王耀林、代星为核心研发团队，向其转让股权；蔡彤和汪新芽为配偶关系，调整持股方式	新余科盈将34%的股权转让给王耀林，将13.8%的股权转让给蔡彤，将7%的股权转让给代星；江致勤将8%的股权转让给王耀林。	根据公司2015年9月末经评估净资产1,813.16万元确定为0.6元/1元注册资本	银行转账	2020年8月、11月支付完毕。股权转让方考虑到王耀林、代星个人资金周转、回国工作期间较短等原因，允许延迟支付。	王耀林和代星系自筹资金，来源于亲属借款；蔡彤系自筹资金

序号	事项	原因	股权变动主要内容	定价依据	价款支付方式	价款支付时间及延迟支付的原因	资金来源
6	2016年4月股权转让	增加核心研发团队对公司的持股比例	蔡彤、汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳合计将13%股权转让给王耀林；蔡彤将1%股权转让给代星。	根据公司2016年1月末净资产348.71万元确定为0.116元/1元注册资本	银行转账	2020年8月、11月支付完毕，股权转让方考虑到王耀林、代星个人资金周转、回国工作期间较短等原因，同意延迟支付。	自有资金，来源于亲属借款
7	2017年1月益方有限股权转让，开曼益方向汪新芽发行股份	益方有限在搭建境外架构准备境外上市，汪新芽向香港益方转让股权后再通过开曼益方间接持股，蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳向香港益方转让股权，不再通过开曼益方持股，退出投资	1、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳合计将其持有的公司合计28.29%的股权转让给香港益方； 2、（1）刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳考虑到创新药企未来存在较大不确定性，决定退出投资，向香港益方转让了股权，不再在开曼层面间接持有股份；（2）蔡彤为汪新芽配偶，向香港益方转让了股权，转由汪新芽在开曼层面间接持有股权； 3、汪新芽个人独资公司Inno-Bio认购开曼益方股份，间接受让了蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳所持的股权。	1、香港益方受让股权：2016年末公司净资产为-301.58万元，经各股东协商一致，确定股权转让价格为0.01元/1元注册资本 2、汪新芽受让股权：经协商一致以1元/1元注册资本定价 3、汪新芽认购开曼益方股份：经协商一致以0.004美元/股定价	银行转账	1、香港益方受让股权的价款于2019年7月支付完毕。此次转让价款金额较小，未及时支付。 2、汪新芽受让股权的价款于2021年3月支付完毕。各方合作多年，基于信任，且因刘伟、王卓颖等8人延迟支付入股益方有限时的股权转让款，汪新芽同步延迟支付相关款项。 3、汪新芽认购开曼益方股份的价款于2019年1月支付完毕。	自有资金

序号	事项	原因	股权变动主要内容	定价依据	价款支付方式	价款支付时间及延迟支付的原因	资金来源
8	2020年7月 股权转让	益方有限为境内上市拆除红筹架构，境外股东通过股权转让落回境内持股	香港益方向 ABA-Bio 转让其持有的公司 11.66% 的股权。 汪新芽持有 Inno-Bio 100% 的股权，Inno-Bio 持有 ABA-Bio 100% 的股权。汪新芽通过上述主体间接持有发行人的股份。	参照香港益方对益方有限出资总额 3.6 亿元人民币确定为 2.29 元/1 元注册资本	通过签署 Promissory Note、债权债务抵销协议的方方式进行应收应付抵销	2020 年 7 月支付完毕，不存在延迟支付。	-
9	2020年9月 股权转让	汪新芽出售少量老股获取收益	ABA-Bio 向 HH SPR-XIV HK 转让其持有的公司 2.5455% 的股权。	根据公司 D 轮融资的估值确定 25.02 元/1 元注册资本	银行转账	2020 年 9 月支付完毕，不存在延迟支付。	自有资金

（二）蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不再持有发行人股份的原因及合理性

1、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳入股和退出发行人的原因

雅本化学相关股东包括汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，其中汪新芽、蔡彤为夫妻关系。上述人员均曾任或现任雅本化学股东、董事、监事、高级管理人员或员工，各方认识并合作多年。

2015年8月，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳因看好发行人发展前景而受让新余科盈持有益方有限的37.2%股权。各方合作多年，基于各方之间的信任，上述股权受让方未及时支付新余科盈股权转让款项。

2016年末，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳经反复考虑，认为创新药企业未来仍存在较大的不确定性，因此与汪新芽协商退出对发行人的投资事宜。经过各方协商一致，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳将益方有限相关股权转让回予汪新芽。在具体决定实施签署转让方案时，恰逢益方有限决定完成境内外重组并搭建红筹架构，各方经协商将转让方案与红筹架构搭建及境内权益外翻相结合。在益方有限搭建海外红筹架构实现境内股权外翻后，汪新芽通过其独资公司Inno-bio在开曼益方层面持股，完成新余科盈持有的益方有限股权外翻的同时接受让了刘伟、王卓颖等人持有益方有限的股权，刘伟、王卓颖等人不再直接或间接持有任何益方有限股权。

2、相关股权转让款延迟支付的原因

由于在两次股权转让中，刘伟、王卓颖等人的交易对手方均为汪新芽或其全资子公司，分别作为转让方和受让方，定价均为原始出资额。由于刘伟、王卓颖等人没有及时支付2015年入股益方有限的股权转让款，汪新芽2017年1月受让退出股份时亦未及时支付相关款项。随着发行人上市筹备各项工作的推进，经对历次股权转让进行梳理后，上述两次股权转让的相关方分别对股权转让款项进行了支付。

3、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不再持有发行人股份的合理性

拥有巨大发展前景和业务发展的不确定性较大是创新药业务的显著特征，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳因对创新药业务的巨大发展前景而入股，又因业务发展的较大不确定性而退出，是创新药产业投资特征的具体表现，具备商业合理性。由于刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳入股时间（2015年8月）及退出时间（2017年1月）间隔较短，经各股东协商一致，确定上述股东退出投资的价格为1元/1元出资额。

经对汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳、进行访谈确认，查验了相关股权转让的交割凭证，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳入股和退出发行人的行为均为其真实意思表示，相关股权转让款均已支付，不存在纠纷或潜在纠纷。因此，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不再持有发行人股份具备合理性。

四、益方开曼不同类别优先股的主要差异

（一）开曼益方优先股的情况

基于各轮融资，开曼益方曾发行A-1类、A-2类（A-1和A-2类合称A类）、B类、C类优先股份。发行人拆除海外红筹架构前，发行人普通股和优先股的情况如下：

序号	股东	股份数（股）	股份类型	股份比例
1	Aargletschers	13,180,714	普通股	13.85%
2	Synbridge	3,319,714	普通股	3.49%
3	Domahegan	2,399,572	普通股	2.52%
4	王耀林（Yaolin Wang）	17,568,901	普通股	18.46%
5	代星（Xing Dai）	3,668,410	普通股	3.85%
6	江岳恒（Yueheng Jiang）	4,522,027	普通股	4.75%
7	张灵（Ling Zhang）	908,727	普通股	0.95%
8	Inno-Bio	11,100,000	A-1类优先股	11.66%

序号	股东	股份数（股）	股份类型	股份比例
9	LAV Apex	3,643,731	A-2 类优先股	3.83%
		3,556,554	B 类优先股	3.74%
		932,784	C 类优先股	0.98%
10	LAV Alpha	1,821,854	A-2 类优先股	1.91%
		1,778,277	B 类优先股	1.87%
		466,392	C 类优先股	0.49%
11	Advantech	766,433	A-2 类优先股	0.81%
		4,906,910	C 类优先股	5.16%
12	CMBI	766,433	A-2 类优先股	0.81%
		4,906,910	C 类优先股	5.16%
13	LAV Brassicanapus	1,799,511	A-2 类优先股	1.89%
		1,422,622	B 类优先股	1.49%
14	OrbiMed	432,807	A-2 类优先股	0.45%
		7,508,281	B 类优先股	7.89%
		1,009,647	C 类优先股	1.06%
15	SPIC	1,399,176	C 类优先股	1.47%
16	FC Inbio	1,399,176	C 类优先股	1.47%
合计		95,185,563		100.00%

（二）不同类别优先股享有的优先权利不同

根据各相关方签署的股东协议，开曼益方不同类别优先股的主要差异如下：

序号	特殊条款	基本内容 ¹
1	股权转让限制	公司合格上市之前，或投资人不再直接或间接持有公司任何注册资本权益（以较早发生的日期为准）之前，未经开曼公司三分之二（2/3）以上的 B 类优先股的投资者和开曼公司 50% 以上的 C 类优先股的投资者的事先同意，创始人（为免疑义，《C 轮股东协议》所称“创始人”指王耀林、江岳恒和代星）不得转让其各自直接或间接持有的公司股权（“创始人股权”），或对创始人股权设定质权、担保、选择权或其他第三方权利负担。任何违反前述规定处置股权的行为均

¹ “公司”在《B 轮融资合同》中指益方有限，在《B 轮境外股东协议》中指开曼益方

序号	特殊条款	基本内容 ¹
		<p>属自始无效。 A 类优先股股东不享有该权利。</p>
2	拖带出售权	<p>如果以下任一事件发生： （1）首次交割后 3 年内公司后没有合格上市； （2）在合格上市前公司有重大违反交易文件的行为； （3）公司上市存在重大技术障碍； （4）赎回需求无法得到充分满足。 如果公司在此拖带出售下的估值不少于某特定数值之时，经开曼公司 50% 以上的 C 类优先股的投资人同意，可以以交易价格转让其公司股份给任何第三方。 A、B 类优先股股东不享有该权利。</p>
3	清算优先权	<p>若在合格上市前公司发生清算、解散或结束营业及视为清算、解散或结束营业的情形，在依据法律规定支付完清算费用、职工工资、社会保险费用和法定补偿金、所欠税款后仍有可分配财产，届时在法律允许的情况下， （1）C 轮投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 C 轮投资人实际支付的投资款的资产加上一定数值的比例以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“C 轮优先清算额”）； （2）在 C 轮投资人获得 C 轮优先清算额后，B 轮投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 B 轮投资人实际支付的投资款的资产加上一定数值的比例以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“B 轮优先清算额”）； （3）在 B 轮投资人获得 B 轮优先清算额后，A 轮投资人及原始投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 A 轮投资人和原始投资人实际支付的投资款的资产以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“天使轮及 A 轮优先清算额”）； （4）在 B 轮投资人获得 B 轮优先清算额、A 轮投资人及原始投资人获得天使轮及 A 轮优先清算额后，所有公司股东同时按照股权比例对公司的剩余财产进行分配，但前提是各 B 轮投资人最终直接和间接获得的累积分配财产不得超过其各自在公司（及其关联方）总投资额的四（4）倍。</p>
4	赎回权	<p>1、A+B 轮赎回 在不损害 C 轮赎回权的前提下，如果以下任一事件发生： （1）任何集团公司和创始方对交易文件的任何重大违反； （2）任何集团公司和创始方违反适用法律的行为，导致集团公司的主要业务无法运营的； （3）公司收到任何 C 轮赎回通知，但须遵守本条相关规定，A 轮优先股和 B 轮优先股的每位持有人均有权要求公司赎回其全部或任何较小部分的优先股(A+B 轮赎回)，方法是向公司提供书面通知，指明要赎回的 A 轮优先股和 B 轮优先股(A+B 轮赎回通知)。 在收到该等持有人的赎回通知后，公司应立即就每位要赎回的优先股向每位赎回成员支付适用赎回价格的金额。公司应在赎回通知之日(A+B 轮赎回价格支付日起)之日起三个月内支付适用的赎回价格。 2、C 轮赎回，如果以下任一事件发生：</p>

序号	特殊条款	基本内容 ¹
		<p>(1) 公司在 2021 年 12 月 31 日之前尚未完成合格的 IPO;</p> <p>(2) 任何集团公司或创始方均严重违反任何交易文件;</p> <p>(3) 任何集团公司及创始方违反适用法律, 导致集团公司的主要业务无法运营;</p> <p>(4) 任何集团公司的控制权发生改变;</p> <p>(5) 公司收到任何 A+B 轮赎回通知。</p> <p>然后, 在获得 Advantech 或 CMBI 的事先书面同意后, C 轮优先股的每位持有人均有权要求本公司通过 C 轮赎回通知赎回其 C 轮优先股的全部或任何较小部分, 如果发生任何 A+B 轮赎回, A+B 赎回通知或 A+B 赎回的开始将自动触发 C 轮赎回, 并且本公司应被视为已在收到 A+B 轮赎回通知的同一天收到所有 C 轮优先股持有人的 C 轮赎回通知。在收到此类持有人的赎回通知后, 公司应立即向要赎回的每个 C 轮优先股的赎回持有人支付相当于要赎回的每个 C 轮优先股的金额。公司应在 C 轮赎回通知之日(“C 轮赎回价格支付日”)起三个月内支付适用的赎回价格。</p> <p>3、赎回价格</p> <p>(1)A 轮优先股和 B 轮优先股的赎回价格(A+B 轮赎回价格)应为适用发行价的百分之一百再加上自适用发行日期起按 10% 的复合年利率计算的利息, 再加上直至赎回之日为止的所有已宣告或应计但未支付的股息(包括在任何部分年度的比例份额), 按比例进行调整, 以适应任何股份拆分, 股利分配, 合并, 资产重组或类似交易;</p> <p>(2)每股 C 轮优先股的赎回价格(C 轮赎回价格)应为适用的 C 轮发行价的百分之一百加上自适用发行日期起的利息 的年复合增长率为 8%, 加上截至赎回之日的所有已宣告或应计但未支付的股息(包括在任何部分年度中的比例股份), 并按比例对任何股份分割, 股息, 合并, 注资或类似交易进行调整。</p>

五、发行人不存在资产来自上市公司的情形

根据对发行人和雅本化学的访谈确认, 并经核查雅本化学公告文件, 发行人不存在资产来自雅本化学的情形。

六、结合前述情况和问题 1.1, 进一步说明雅本化学相关股东、发行人实控人股权变动的真实性, 是否存在回购、代持或其他利益安排, 是否存在规避上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形。

(一) 雅本化学相关股东、发行人实控人股权变动的真实性

雅本化学相关股东汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳已出具确认文件, 关于发行人历次股权转让的款项均已支付完毕,

各方对发行人的股权权属不存在纠纷或潜在纠纷，亦不存在相关争议、诉讼或仲裁的情形，也不存在回购、代持或其他利益安排等情形。

经访谈发行人实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）确认，发行人实际控制人控制发行人的股权均为其真实持有，不存在为汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳代持或其他利益安排的情形。

综合上述确认情况，并经访谈发行人历史上全体股东、取得全体股东关于股权变动真实性以及不存在纠纷或潜在纠纷的确认、查验相关增资及股权转让资金支付凭证等，发行人报告期内历次股权变动真实，不存在回购、代持或其他利益安排，发行人股权结构清晰，发行人实控人股权均为其真实持有。

（二）同业竞争及独立性

1、报告期内，发行人的实际控制人始终为王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）

报告期内，发行人的实际控制人始终为王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）。汪新芽目前通过其个人独资公司持有发行人7.1609%的股份，并非发行人的实际控制人。此外，发行人的控股股东、实际控制人也并未持有雅本化学的任何股份，雅本化学并非发行人的控股股东、实际控制人，也不属于发行人的控股股东、实际控制人所控制的企业。

2、发行人与雅本化学的主营业务并不相同

根据雅本化学公开披露的材料，雅本化学主要专注于为农药中间体和医药中间体的研发、生产和销售；与发行人主要从事的小分子创新型靶向药物属于创新药的两大不同领域。

3、发行人具备独立经营能力

自成立以来，发行人严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定规范运作，建立健全了法人治理结构。发行人

在业务、资产、人员、机构、财务等方面具有完整的业务体系及面向市场独立经营的能力。

综上，考虑到：1、雅本化学及汪新芽、蔡彤并非发行人控股股东或实际控制人，并非《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条所要求核查的是否存在同业竞争的范围；2、发行人与雅本化学主营业务并不相同，并不构成同业竞争情形；3、发行人具备独立经营能力。因此，发行人不存在规避上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形。

七、核查意见

（一）核查程序

1、取得并审阅发行人的工商登记档案、江岳恒（Yueheng Jiang）在开曼益方及发行人层面相关股权变动所涉及的《股权转让协议》、《增资协议》、价款支付凭证等；

2、访谈相关股东，了解江岳恒（Yueheng Jiang）在开曼益方及发行人层面相关股权变动的的原因、定价依据及资金最终来源；

3、访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解相关人员历次股权变动发生的原因、定价依据、价款支付时间及延迟支付的原因、支付方式、资金最终来源；

4、访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解相关人员在红筹架构调整后不再持有发行人股份的原因；

5、取得并审阅 A、B、C 类优先股份额持有人认购对应类别优先股份额所签署或取得的增资协议、认股权证、股权转让协议、股东协议、公司章程等交易文件；

6、取得并审阅发行人为搭建红筹结构而准备的《备忘录》及各方于搭建红筹结构前签署的《框架协议》；

7、取得并审阅申报会计师出具的《内部控制鉴证报告》。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、基于江岳恒（Yucheng Jiang）个人的志向和意愿，其有意于投资和参与发行人的新药研发业务并有意成为核心研发团队的一员，经与发行人主要股东协商一致，江岳恒（Yucheng Jiang）参与设立开曼益方，具有合理性；

2、江岳恒（Yucheng Jiang）在发行人的持股变动真实，定价依据具有合理性，价款支付方式为银行转账且均已支付，资金最终来源为自有资金；

3、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳于2016年末考虑到创新药企业未来仍存在较大不确定性，决定退出投资，并将益方有限相关股权转让予汪新芽。在益方有限搭建海外红筹架构实现境内股权外翻后，汪新芽通过其独资公司 Inno-bio 在开曼益方层面持股，完成新余科盈持有的益方有限股权外翻的同时接受让了刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳持有益方有限的股权，上述股权转让真实，具有合理性；

4、发行人不存在资产来自上市公司的情形；

5、雅本化学相关股东（汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳）、发行人实际控制人股权变动真实存在，不存在回购、代持或其他利益安排，不存在规避上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形。

1.3 根据申报材料,2017至2020年期间,益方香港对发行人多次进行增资,原因系根据实际资金使用规模调配资金。同时,存在相近时间增资价格差异较大,且明显低于其他股东增资价格的情形。

请发行人说明:(1)益方香港根据实际资金使用规模调配资金的原因和具体过程;(2)益方香港增资价格的定价依据,相近时间增资价格差异较大的原因和合理性;(3)益方香港增资价格低于其他股东增资价格是否按照章程规定履行审议程序,是否存在争议或潜在争议。

请保荐机构和发行人律师对上述问题进行核查,并对发行人股权结构是否清晰且无争议发表明确意见。同时,请按照《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》及相关要求,结合上述问题,进一步补充完善专项核查报告。

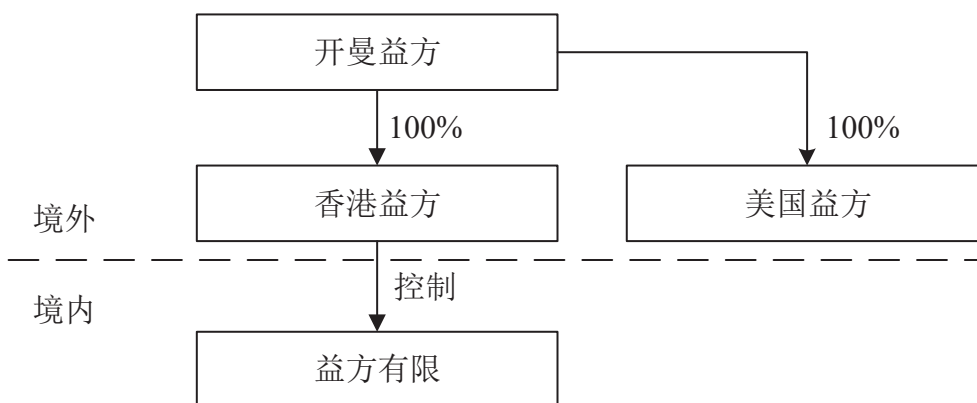
回复:

一、香港益方根据实际资金使用规模调配资金的原因和具体过程

(一)香港益方根据实际资金使用规模调配资金的原因

1、发行人海外红筹架构存续期间,相关主体的控制关系

2017年3月至2020年9月期间,发行人曾搭建海外红筹架构,开曼益方为海外红筹架构下的控股主体,香港益方和美国益方为开曼益方的全资子公司,益方有限为香港益方的控股子公司。自2017年3月以后,发行人进行了数次股权融资活动。同时,香港益方逐步收购了益方有限其他股东所持有的股权,益方有限成为香港益方的全资子公司。发行人海外红筹架构存续期间,相关主体的控制关系如下:



2、海外红筹架构存续期间，香港益方向发行人增资的原因

红筹架构存续期间内，发行人各个主体主要承担职责情况如下：

公司名称	海外红筹架构下的控制关系	主要职责
开曼益方	海外红筹下的控股主体	1、对外融资主体，以增资或借款方式向香港益方、美国益方提供资金，以借款方式向益方有限提供资金 2、开展境外新药研发业务，包括支付研发费用、员工薪酬，申请专利等
香港益方	开曼益方的全资子公司，直接持有益方有限股权	接收开曼益方的出资或借款，对益方有限进行出资
美国益方	开曼益方的全资子公司	开展境外新药研发业务，包括支付研发费用、员工薪酬等
益方有限	香港益方的控股子公司	开展境内新药研发业务，包括支付研发费用、员工薪酬、申请专利等

2017年至2020年期间，融资方面，开曼益方作为海外红筹架构下的控股公司，是发行人主要的对外融资主体，大部分的融资取得的资金留存于开曼益方的银行账户内。业务经营方面，开曼益方与其全资子公司美国益方曾开展境外的新药研发业务，包括支付研发费用、员工薪酬、申请专利等。益方有限一直系发行人境内研发业务开展的主要实体，开展境内的新药研发活动，具体包括支付研发费用、员工薪酬、申请专利等。

因此，基于海外红筹架构期间的架构设置和融资安排，考虑到发行人在境外和境内展研发活动所需要的资金规模，开曼益方以增资或借款方式向香港益方提供资金，香港益方再以增资方式对益方有限进行出资。

(二) 具体过程

香港益方对发行人的历次增资情况如下：

序号	时间	取得出资 (万元)	入股价格(每1元 注册资本)	资金来源	定价依据
1	2017年4月	1,017.62	0.3 美元	自有资金	协商确定
2	2017年12月	765.60	0.3 美元	自有资金	协商确定
3	2019年7月	5,362.80	1.00 元人民币	自有资金	单一股东决定
4	2020年5月	4,489.00	2.70 元人民币	自有资金	单一股东决定

1、2017年4月增资

2017年4月5日，苏州礼泰、香港益方与益方有限及其原股东签署了《增资协议》；各方同意，苏州礼泰以等值于119.67万美元的人民币认购益方有限新增注册资本89.85万元，香港益方以310.19万美元认购益方有限新增注册资本1,017.62万元。

2017年4月5日，益方有限作出董事会决议，同意苏州礼泰及香港益方的上述增资事宜；其他股东放弃优先认购权。

2017年4月5日，中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具了《外商投资企业变更备案回执》（ZJ201700246），同意上述变更事项。

2017年6月2日，香港益方的增资款已实缴到位。

2、2017年12月增资

2017年12月18日，香港益方与益方有限及其原股东签署了《增资协议》，各方同意香港益方以233.37万美元认购益方有限新增注册资本765.60万元。

2017年12月18日，益方有限作出董事会决议，同意香港益方上述增资事宜；其他股东放弃优先认购权。

2017年12月18日，中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具了《外商投资企业变更备案回执》（ZJ201701222），同意上述变更事项。

2018年2月6日，香港益方的增资款已实缴到位。

3、2019年7月增资

2019年7月11日，香港益方作出股东决定，同意对益方有限增资，以等值于人民币5,362.80万元的美元现汇认缴新增注册资本5,362.80万元。

2019年7月11日，中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具了《外商投资企业变更备案回执》（ZJ201900703），同意上述变更事项。

2020年4月26日，香港益方的增资款已实缴到位。

4、2020年5月增资

2020年5月27日，香港益方作出股东决定，同意对益方有限增资，以等值于人民币12,121.00万元的美元现汇认缴新增注册资本4,489.00万元。

2020年6月23日，香港益方的增资款已实缴到位。

二、香港益方增资价格的定价依据，相近时间增资价格差异较大的原因和合理性

（一）香港益方增资价格的定价依据

2018年12月以前，除香港益方外，益方有限尚存在其他小股东。香港益方2017年4月、2017年12月对益方有限增资的主要目的，系根据开曼益方的融资情况调整香港益方对益方有限的持股比例，并将部分融资款增资至益方有限以满足益方有限业务经营的资金需求，具体增资价格经协商一致后确定。

2018年12月，益方有限成为香港益方的全资子公司。香港益方于2019年7月、2020年5月向益方有限增资的主要目的，系将部分融资款增资至益方有限以满足益方有限业务经营的资金需求，具体增资价格由单一股东决定。

（二）相近时间增资价格差异较大的原因和合理性

发行人2017至2020年期间的历次增资情况如下：

股东名称	时间	取得出资 (万元)	入股价格(每1元注 册资本)	资金来源	定价依据
苏州礼泰	2017年4月	89.85	1.33 美元	自有资金	协商确定
香港益方		1,017.62	0.3 美元	自有资金	
香港益方	2017年12月	765.60	0.3 美元	自有资金	协商确定
苏州礼泰	2018年1月	52.41	1.33 美元	自有资金	协商确定
香港益方	2019年7月	5,362.80	1.00	自有资金	单一股东决定
香港益方	2020年5月	4,489.00	2.70	自有资金	单一股东决定

根据发行人的历次增资情况，香港益方于2017年4月和2017年12月的增资价格明显低于相近时间其他股东的增资价格。

1、苏州礼泰2017年4月和2018年1月对益方有限的增资定价依据

2017年3月，开曼益方、香港益方、益方有限与投资机构（包含苏州礼泰）、其他相关方就融资事宜签署了《框架协议》。根据《框架协议》，此次融资在境内主体益方有限和境外主体开曼益方同时开展，境内和境外的融资估值保持一致。

境外投资机构对开曼益方的增资情况如下：

增资方名称	交割时间	取得股份数量 (万股)	增资款 (万美元)	入股价格(每1元 注册资本)
OrbiMed	2017年5月	474.21	631.58	1.33 美元
	2017年11月	276.62	368.42	
LAV Alpha	2017年5月	112.31	149.58	1.33 美元
	2017年11月	65.52	87.26	
LAV Apex	2017年5月	224.62	299.17	1.33 美元
	2017年11月	131.03	174.52	

境内投资机构苏州礼泰于2017年4月、2018年1月对益方有限的增资价格均为1.33美元/1元注册资本，与境外投资机构的增资入股价格保持一致。

2、香港益方2017年4月和2017年12月对益方有限的增资定价依据

香港益方对益方有限增资的主要目的，系根据开曼益方的融资情况调整香港益方对益方有限的持股比例，并将部分融资款增资至益方有限，以满足益方有限业务经营的资金需求，具体增资价格经协商一致后确定。

3、香港益方与相近时间苏州礼泰的增资价格存在差异的原因及合理性

2017年至2020年期间，开曼益方作为海外红筹架构下的控股公司，曾开展新药研发业务，开曼益方在完成境外融资后，需在境外留存适当数量的资金以供业务经营使用，因此香港益方于2017年4月和2017年12月对益方有限增资时的价格低于相近时间其他股东的增资价格，具备合理性。

三、香港益方增资价格低于其他股东增资价格是否按照章程规定履行审议程序，是否存在争议或潜在争议

根据益方有限《章程》，公司增资属于《章程》规定的重大事项，应由出席董事会的董事一致同意通过。香港益方对益方有限的历次增资均经过益方有限董事会一致同意通过。因此，益方有限已按照章程规定履行审议程序，不存在争议或潜在争议。

此外，开曼益方在境外的历次增资均通过董事会决议及股东会决议一致同意，已按照开曼公司章程履行了审议程序，不存在争议或潜在争议。

四、核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅发行人的工商档案、公司章程及相关董事会决议；
- 2、查阅香港益方、苏州礼泰对益方有限的增资协议；
- 3、查阅开曼益方的相关融资协议；
- 4、查阅香港益方、苏州礼泰的增资凭证及相关《验资报告》；
- 5、查阅香港益方的境外法律意见书。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

- 1、香港益方根据实际资金使用规模调配资金的原因系香港益方通过增资将开曼益方部分融资款增资至益方有限，以满足益方有限业务经营的资金需求；具

体过程包括向中国（上海）自由贸易试验区管理委员会办理外商投资企业变更备案、履行内部决策程序董事会决议等，相关增资款已按时足额缴纳；

2、香港益方与苏州礼泰的增资价格存在差异的原因，系开曼益方作为海外红筹架构下的控股公司，曾开展新药研发业务，开曼益方在完成境外融资后，需在境外留存适当数量的资金以供业务经营使用。因此，香港益方于 2017 年 4 月和 2017 年 12 月对益方有限增资时的价格低于相近时间其他股东的增资价格，具备合理性；

3、对于香港益方的历次增资，发行人均按照章程规定履行了审议程序，不存在争议或潜在争议；

4、发行人的股权结构清晰，不存在争议或潜在争议。

五、按照《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》及相关要求，结合上述问题，进一步补充完善专项核查报告

本所律师已按照《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》及相关要求，并结合上述问题对专项核查报告进行了补充完善，详见《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司股东信息披露专项核查报告》。

问题 2：关于共同控制

招股说明书披露，公司共同实控人为王耀林、代星、江岳恒，控股股东为三人分别控制的益方香港、XINGDAILLC、YUEHENGJIANGLLC。2020 年 10 月，上述主体与张灵及其控制的 LINGZHANGLLC 共同签署了《一致行动协议》。该协议确认，王耀林、代星、江岳恒自 2018 年起为公司共同实控人，张灵自入股公司之日起，在股东会决策时均与实控人保持意思一致。此外，四人在益方开曼持股类型相同，均为普通股。

根据贝达药业公告，益方有限截至 2018 年底控股股东仍为益方香港。

请发行人说明：（1）张灵取得发行人股份的过程，入股价格合理性、价款支付情况及资金来源；（2）实控人和控股股东持股比例较高，与张灵及其控制的 LINGZHANGLLC 签署《一致行动协议》的主要考虑；（3）发行人对于当前共同控制结构的认定依据，最近两年张灵是否实施并取得了对公司的共同控制，未将张灵认定为共同实控人的原因和合理性，是否存在规避《科创板首次公开发行股票注册管理办法》及审核问答相关要求的情形；（4）YAOLINWANGLLC 的设立和股权变动情况，各合伙人最近五年工作履历，未将其纳入一致行动关系的原因和合理性；（5）梳理公司自设立以来控制权变动过程，充分说明发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰，最近 2 年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

请保荐机构和发行人律师对上述问题进行核查，并对发行人是否满足《科创板首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的相关规定发表明确意见。

回复：

一、张灵取得发行人股份的过程，入股价格合理性、价款支付情况及资金来源

张灵（Ling Zhang）取得发行人股份的过程，入股价格合理性、价款支付情况及资金来源具体情况如下：

序号	事项	取得股份过程	定价依据及合理性	入股价格	支付情况及资金来源
1	2020年7月，张灵对其所持股票期权加速行权	2020年7月，开曼益方通过股东会决议和董事会决议，同意包括张灵在内的4名员工对其历史上被授予的所有股票期权加速行权，张灵据此取得的开曼益方908,727股股份，从而间接持有发行人0.95%的股权。	该行权价格参考开曼益方普通股股份公允价值，并经公司股东会及董事会通过，具有合理性	2018年4月授予期权行权价格为0.13美元/股 2019年6月授予期权行权价格为0.39美元/股 2020年7月授予期权行权价格为0.41美元/股	2020年8月支付，自有资金
2	2020年7月，发行人为拆除海外红筹架构，开曼益方回购各股东所持股份；香港益方向开曼益方各股东或其关联方转让益方有限股权	2020年7月，开曼益方回购张灵所持股份，同时，香港益方向张灵的全资子公司LINGZHANG LLC转让益方有限1,498,897元注册资本，对应公司0.95%的股权	参考香港益方对益方有限的历史出资总额3.6亿元，具有合理性	2.29元/1元注册资本	通过签署Promissory Note和债权债务抵销协议的方式进行抵销
3	2021年2月，境外员工持股平台向外籍员工授予激励份额	2021年2月，员工持股平台YAOLIN WANG LLC向张灵授予98,333股份，占所有激励份额的6.3770%。张灵通过LINGZHANG LLC和YAOLIN WANG LLC合计持有发行人0.7249%股权对应的分红权	与激励对象协商确定，具有合理性	0.15美元（约人民币1元）/1股激励份额	2021年3月支付，自有资金

二、实控人和控股股东持股比例较高，与张灵及其控制的 LINGZHANGLLC 签署《一致行动协议》的主要考虑

张灵（Ling Zhang）作为发行人的首席医学官、副总经理、核心技术人员，自入职发行人以来，始终保持对王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）三位共同实际控制人的充分信任，认可实际控制人对发行人的发展战略及经营方针等重大事项的决策，认可实际控制人的决策符合发行人、股东、员工等各方的利益，并引领发行人取得了较好的发展成果，符合公司长远的利益发展；张灵（Ling Zhang）自身也有意愿在发行人长期工作，自愿在股东大会相关决策上与实际控制人、控股股东保持一致行动关系，发行人亦对张灵（Ling Zhang）在业务方面的贡献高度认可。因此，经各方协商一致，张灵（Ling

Zhang) 及其控制的 LING ZHANG LLC 自愿签署《一致行动协议》，与实际控制人、控股股东保持一致行动关系。

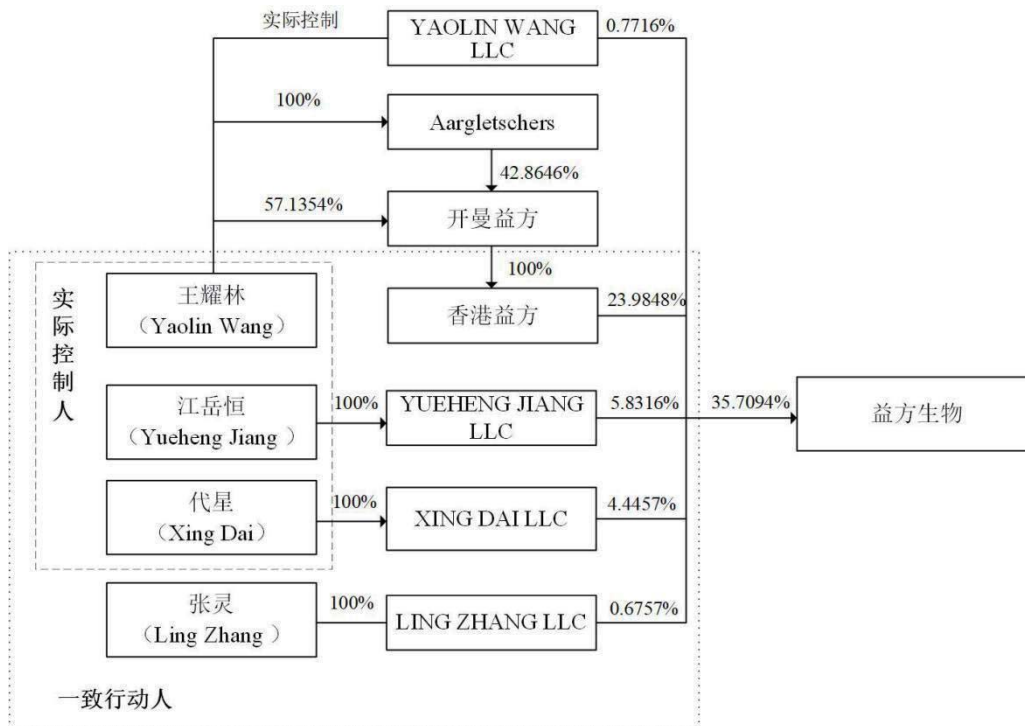
此外，王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 及代星 (Xing Dai) 三人合计控制公司的股份比例已达到 35.0337%，处于控股地位，张灵 (Ling Zhang) 控制发行人的股份比例仅约为 0.6757%，因此，张灵 (Ling Zhang) 及 LING ZHANG LLC 签署《一致行动协议》并不会大幅提升实际控制人的控制权比例，并非以扩大控制股份比例为目的。

三、发行人对于当前共同控制结构的认定依据，最近两年张灵是否实施并取得了对公司的共同控制，未将张灵认定为共同实控人的原因和合理性，是否存在规避《科创板首次公开发行股票注册管理办法》及审核问答相关要求的情形

(一) 发行人对于当前共同控制结构的认定依据

1、王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 处于控股地位，为公司共同实际控制人

截至本补充法律意见书出具日，王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 控制发行人股份情况如下：



王耀林 (Yaolin Wang) 通过香港益方、YAOLIN WANG LLC 控制发行人合计 24.7564% 股份，江岳恒 (Yueheng Jiang) 通过 YUEHENG JIANG LLC 控制发行人 5.8316% 股份，代星 (Xing Dai) 通过 XING DAI LLC 控制发行人 4.4457% 股份。王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 合计控制发行人 35.0337% 股份，实际支配发行人股份表决权超过 30%。王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 能够通过股东大会对发行人实施控制，决定和实质影响发行人的经营方针、决策和管理层的任免。

同时，王耀林 (Yaolin Wang) 控制的香港益方为发行人第一大股东且王耀林 (Yaolin Wang) 担任发行人的董事长，代星 (Xing Dai) 及江岳恒 (Yueheng Jiang) 均担任发行人董事，三人能够对发行人的董事会决议产生重大影响。

2、王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 事实上形成一致行动关系并共同控制发行人

报告期内，王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和江岳恒 (Yueheng Jiang) 充分协商沟通，并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式，实施并取得对公司的共同控制。2020 年 10 月，王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、

张灵 (Ling Zhang)、香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC、LING ZHANG LLC 共同签署了《一致行动协议》；YAOLIN WANG LLC 于 2021 年 6 月签署了《一致行动协议之补充协议》。上述协议的主要内容如下：

事项	约定内容
历史一致行动关系确认	<p>1)自 2018 年 1 月 1 日至《一致行动协议》签署之日,王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)和江岳恒(Yueheng Jiang)即充分协商沟通,并通过在公司历次的股东会上以及各自自行承担董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式,实施并取得对公司的共同控制,因此王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)和江岳恒(Yueheng Jiang)为公司的实际控制人;</p> <p>2)各方确认,自张灵(Ling Zhang)入股公司之日起,其均按照与实际控制人相同的意思表示参与公司的股东会的表决,在公司历次股东会决策时,均与实际控制人的意思表示保持一致。</p>
一致行动安排	<p>1)实际控制人应当共同向公司董事会或共同通过控股股东向股东(大)会提出议案,任何一名实际控制人均不得单独或联合非实际控制人向公司董事会或共同通过控股股东向股东(大)会提出未经实际控制人充分协商并达成一致意见的议案;对于实际控制人共同提出的议案的审议,各方均应投赞成票,对于非由实际控制人(或通过控股股东)提出的议案,实际控制人和控股股东应当在董事会或股东(大)会召开前,对该议案充分协商并达成一致意见,并按协商一致的意见行使表决权;</p> <p>2) LING ZHANG LLC 及张灵(Ling Zhang)在向公司董事会或股东(大)会提出议案前(如适用),应当取得实际控制人的一致同意,不得擅自单方向公司董事会或股东(大)会提案。LING ZHANG LLC 及张灵(Ling Zhang)应当在公司董事会或股东(大)会中与实际控制人保持一致行动,并以实际控制人的最终共同意见为准行使表决权等其他相关权利;</p> <p>3)各方需要委托他人出席公司董事会、股东(大)会及行使表决权的,亦应按前项所述经实际控制人充分共同协商达成一致的意见作为所委托之表决意见。</p>
分歧解决机制	<p>实际控制人就提案事宜无法达成一致意见时,为提高公司决策效率,应以王耀林(Yaolin Wang)的意见作为实际控制人的最终共同意见。</p>
违约责任	<p>如任一方违反本协议项下所作的任何一项约定,或未履行本协议项下的任何一项义务,即构成本协议项下的违约,守约方有权要求违约方在合理期限内补正或采取补救措施。如违约方在合理期限内或在其他方书面通知违约方并提出补正要求后十(10)天内仍未补正或采取补救措施的,守约方有权要求违约方给予损害赔偿。</p>
协议有效期	<p>1)本协议自各方签署之日起生效。自本协议生效之日起至公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六(36)个月届满之日止,有效期届满前任何一方未提出到期解除的,协议自动续期五年,以此类推。</p> <p>2)各方在协议期限内应完全履行本协议义务,非经各方协商一致并采取书面形式本协议,不得随意变更。自公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六(36)个月起,在本协议有效期内,经各方协商,本协议可提前终止。</p>

上述《一致行动协议》合法有效、权利义务清晰、责任明确,王耀林(Yaolin Wang)、江岳恒(Yueheng Jiang)和代星(Xing Dai)在发行人的管理和决策中

保持一致意见的情形在报告期内及在本次公开发行后的可预期期限内是稳定、有效存在的，三人共同拥有发行人控制权的情形没有出现重大变更。

综上所述，发行人认定王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）为发行人的共同实际控制人依据充分。

（二）最近两年张灵是否实施并取得了对公司的共同控制，未将张灵认定为共同实控人的原因和合理性

考虑到：（1）张灵（Ling Zhang）主客观上均未与王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）共同控制发行人，尤其考虑到张灵自始未担任发行人董事；符合实际情况；（2）张灵（Ling Zhang）主观上不谋求公司控制权；（3）张灵（Ling Zhang）并非发行人第一大股东；（4）张灵（Ling Zhang）并非王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）或江岳恒（Yueheng Jiang）的直系亲属，因此，未将张灵（Ling Zhang）认定为共同实控人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的规定；符合实际情况，具有合理性。具体分析如下：

1、实际控制人与张灵（Ling Zhang）在发行人的角色、作用和影响不同，客观未形成共同控制的情况

（1）实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）的主要角色

根据《一致行动协议》及发行人股东大会、董事会的实际运作情况：

1）实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）合计控制发行人 35.0337%股份，实际支配发行人股份表决权超过 30%，能通过股东大会对发行人实施控制；

2）实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）均为发行人董事，可以决定和实质影响发行人的经营方针、决策和管理层的任免；

3) 报告期内，实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）在与各投资人的交易文件中被共同认定为创始人，共同承担对投资人的各项义务，是各股东认可的管理核心。

（2）张灵（Ling Zhang）的主要角色

1) 张灵（Ling Zhang）自入职发行人起即担任发行人的首席医学官，重点工作内容为发行人的临床试验相关工作，不参与公司的整体运营和管理，仅在其被授权范围内履行职责；

2) 张灵（Ling Zhang）并未担任公司的董事，对公司日常经营管理的重大事项并不拥有最终审批和决定权；

3) 根据《一致行动协议》，LING ZHANG LLC 及张灵（Ling Zhang）在向公司董事会或股东（大）会提出议案前（如适用），应当取得实际控制人的一致同意，不得擅自单方面向公司董事会或股东（大）会提案。LING ZHANG LLC 及张灵（Ling Zhang）应当在公司董事会或股东（大）会中与实际控制人保持一致行动，并以实际控制人的最终共同意见为准行使表决权等其他相关权利，因此无法对股东大会、董事会形成有效控制或施加重大影响。

因此，张灵（Ling Zhang）的角色、作用和影响区别于实际控制人，未对发行人股东大会、董事会形成有效控制或施加重大影响。

2、张灵（Ling Zhang）本身不谋求控制权，并无共同控制发行人的主观意愿

根据与张灵（Ling Zhang）访谈确认，其自身并不谋求对发行人的控制权。此外，张灵（Ling Zhang）已签署《不谋求控制权承诺函》，承诺自成为公司股东之日起未曾通过任何形式谋求公司控制权，且不会通过任何方式谋求对公司的控制权。

3、张灵（Ling Zhang）持股比例较低，并非发行人第一大股东

王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）及代星（Xing Dai）三人合计控制公司的股份比例已达到 35.0337%，处于控股地位。

张灵（Ling Zhang）控制发行人的股份比例仅约为 0.6757%，并非发行人第一大股东；因此，张灵（Ling Zhang）及 LING ZHANG LLC 签署《一致行动协议》并不会大幅提升实际控制人的控制权比例，其签署《一致行动协议》并非为扩大控制股份比例的目的。

4、张灵（Ling Zhang）并非王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）或代星（Xing Dai）的直系亲属，不应被认定为共同控制人

根据对实际控制人及张灵（Ling Zhang）的访谈确认，经核查，张灵（Ling Zhang）并非王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）或代星（Xing Dai）的直系亲属；因此，尽管张灵（Ling Zhang）于发行人担任副总经理，亦不应被认定为发行人的共同控制人。

5、未认定张灵（Ling Zhang）为共同实控人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》规定

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第 5 问（二）：

1、法定或约定形成的一致行动关系并不必然导致多人共同拥有公司控制权的情况，发行人及中介机构不应为扩大履行实际控制人义务的主体范围或满足发行条件而作出违背事实的认定；

2、通过一致行动协议主张共同控制的，无正当理由的（如第一大股东为纯财务投资人），一般不能排除第一大股东为共同控制人；

3、实际控制人的配偶、直系亲属，如其持有公司股份达到 5%以上或者虽未超过 5%但是担任公司董事、高级管理人员并在公司经营决策中发挥重要作用，除非有相反证据，原则上应认定为共同实际控制人。

由于张灵（Ling Zhang）主客观上未共同控制发行人，符合实际情况；且张灵（Ling Zhang）主观上不谋求公司控制权，并非为发行人第一大股东，也并非王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）或江岳恒（Yueheng Jiang）的直系亲属，因此，未将张灵（Ling Zhang）认定为共同实控人符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的相关规定，符合实际情况，具有合理性。

(三) 是否存在规避《科创板首次公开发行股票注册管理办法》及审核问答相关要求的情形

1、张灵 (Ling Zhang) 已比照实际控制人签署相关承诺

作为实际控制人的一致行动人, 张灵 (Ling Zhang)、LING ZHANG LLC 已比照实际控制人在股份锁定、同业竞争、关联交易、减持意向、避免资金占用、未履行承诺之约束措施等事项作出与实际控制人内容一致的承诺, 不存在通过实际控制人认定规避实际控制人相关义务的情况。

2、张灵 (Ling Zhang) 不存在不适合担任实际控制人的情况

经查询人民法院公开信息及查询企查查 (<https://www.qcc.com>)、天眼查 (<https://www.tianyancha.com>)、国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn>)、信用中国 (<https://www.creditchina.gov.cn>)、中国裁判文书网 (<http://wenshu.court.gov.cn>)、人民法院公告网 (<https://rmfygg.court.gov.cn>)、12309 中国检察网 (<https://www.12309.gov.cn>)、上海法院网 (<http://shfy.chinacourt.gov.cn>)、浦东新区人民法院网 (<http://www.pdfy.gov.cn/>)、上海检察网 (<https://www.sh.jcy.gov.cn/>)、上海市浦东新区人民检察院网 (<http://www.shpudong.jcy.gov.cn/>) 和“百度”搜索引擎 (<https://www.baidu.com>), 以及浦东新区公证处出具的《公证书》, 张灵 (Ling Zhang) 最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪, 也不存在不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为。

综上所述, 未将张灵 (Ling Zhang) 认定为共同实控人系基于企业的实际情况进行认定, 具备合理性, 不存在规避《科创板首次公开发行股票注册管理办法》及审核问答相关要求的情形。

四、YAOLIN WANG LLC 的设立和股权变动情况, 各合伙人最近五年工作经历, 未将其纳入一致行动关系的原因和合理性

(一) YAOLIN WANG LLC 的设立和股权变动情况

根据 MagStone Law, LLP 出具的境外法律意见书, YAOLIN WANG LLC 是一家根据美国特拉华州法律合法设立并有效存续的公司, 其成立日期为 2020 年 5 月 26 日。

其设立至今的股本结构变化如下:

1、2020 年 5 月至 2021 年 2 月

王耀林 (Yaolin Wang) 为 YAOLIN WANG LLC 的唯一股东。

2、2021 年 2 月至今

姓名	股份类别	股份数 (股)	持股比例
王耀林	管理份额	1	管理股 100%
江岳恒	激励份额	98,333	激励股 6.3770%
代星	激励份额	98,334	激励股 6.3770%
张灵	激励份额	98,333	激励股 6.3770%
Hong Mei	激励份额	165,000	激励股 10.7004%
Kathryn Stazzone	激励份额	80,000	激励股 5.1881%
Xianhai Huang	激励份额	165,000	激励股 10.7004%
Xiaojun Wang	激励份额	482,000	激励股 31.2581%
Diana Dongmei Qiang	激励份额	275,000	激励股 17.8340%
Younong Yu	激励份额	80,000	激励股 5.1881%

(二) YAOLIN WANG LLC 各合伙人最近五年工作经历

YAOLIN WANG LLC 的各合伙人最近五年的工作经历如下:

1、王耀林 (Yaolin Wang): 2016 年至今, 任发行人总经理; 2017 年至今, 任发行人董事长。

2、江岳恒 (Yucheng Jiang): 2016 年至 2018 年, 于雅本化学股份有限公司任副总经理; 2018 年至 2020 年, 任发行人资深副总裁; 2020 年至今, 任发行人董事、副总经理、董事会秘书。

3、代星 (Xing Dai): 2016 年至 2020 年, 历任发行人副总裁、资深副总裁; 2017 年至今, 任发行人董事; 2020 年至今, 任发行人副总经理。

4、张灵（Ling Zhang）：2016年至2018年，于美国第一三共制药公司任高级总监；2018年至今，任发行人首席医学官；2020年至今，任发行人副总经理。

5、Hong Mei：2016年至2019年，于美国默沙东公司任主任科学家；2019年至今，任发行人研发执行总监。

6、Kathryn Stazzone：2016年至2019年，于 Syneos Health 任高级项目经理；2019年至今，任发行人临床研究员。

7、Xianhai Huang：2016年至2018年，于默沙东公司研究实验室的任助理主任科学家；2018年至2020年，于 Schrodinger, Inc.任高级主任科学家；2020年至今，任发行人研发执行总监。

8、Xiaojun Wang：2016年至2021年，任勃林格殷格翰任杰出研究员；2021年至今，任发行人研发副总裁。

9、Dongmei Qiang：2016年至2018年，于美国辉瑞公司任主任科学家；2018年至2021年，于 Assembly Biosciences, Inc 历任高级总监、执行总监；2021年至今，任发行人研发副总裁。

10、Younong Yu：2016年至2021年，任美国默沙东公司助理主任科学家；2021年至今，任发行人研发高级总监。

（三）YAOLIN WANG LLC 未签署《一致行动协议》的原因和合理性

根据各方协商一致，YAOLIN WANG LLC 于2021年6月补充签署了《一致行动协议之补充协议》，各原《一致行动协议》的签署方同意 YAOLIN WANG LLC 作为签署方加入原《一致行动协议》，履行原《一致行动协议》中各方的义务。除加入 YAOLIN WANG LLC 作为签署方以外，原《一致行动协议》的签署方在原《一致行动协议》项下权利义务未发生其他变更。

五、梳理公司自设立以来控制权变动过程，充分说明发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰，最近2年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

（一）公司自设立以来控制权变动过程

公司自设立以来控制权变化情况如下表所示：

序号	时间	公司控制权情况	控股股东和实际控制人
1	2013年1月 公司设立	公司设立后，汪新芽通过全资子公司新余科盈持有公司92%的股权	控股股东：新余科盈 实际控制人：汪新芽
2	2013年6月 增资	此次增资后，汪新芽通过全资子公司新余科盈持有公司92%的股权	控股股东：新余科盈 实际控制人：汪新芽
3	2015年8月 增资	此次增资后，汪新芽通过全资子公司新余科盈持有公司92%的股权	控股股东：新余科盈 实际控制人：汪新芽
4	2015年8月 股权转让	此次股权转让后，汪新芽通过全资子公司新余科盈持有公司54.8%的股权；汪新芽直接持有公司8.5%的股权，其合计持有公司63.3%的股权	控股股东：新余科盈 实际控制人：汪新芽
5	2015年11月 股权转让	此次股权转让后，王耀林持有公司42%的股权且为第一大股东，代星持有公司7%的股权	控股股东：王耀林、代星 实际控制人：王耀林、代星
6	2016年4月 股权转让	此次股权转让后，王耀林持有公司55%的股权且为第一大股东，代星持有公司8%的股权	控股股东：王耀林、代星 实际控制人：王耀林、代星
7	2016年5月 增资	此次增资后，王耀林持有公司42.06%的股权且为第一大股东，代星持有公司6.12%的股权	控股股东：王耀林、代星 实际控制人：王耀林、代星
8	2017年1月 股权转让	此次股权转让后，香港益方持有公司76.47%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
9	2017年4月 增资	此次增资后，香港益方持有公司79.86%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
10	2017年12月 增资	此次增资后，香港益方持有公司82.52%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
11	2018年1月 增资	此次增资后，香港益方持有公司81.78%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
12	2018年11月 股权转让	此次股权转让后，香港益方持有公司91.13%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
13	2018年12月 股权转让	此次股权转让后，香港益方持有公司100%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
14	2019年7月 增资	此次增资后，香港益方持有公司100%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒

序号	时间	公司控制权情况	控股股东和实际控制人
		江岳恒控制的公司	
15	2020年5月增资	此次增资后，香港益方持有公司100%的股权；香港益方为开曼益方持股100%的子公司，开曼益方为王耀林、代星、江岳恒控制的公司	控股股东：香港益方 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
16	2020年7月股权转让	此次股权转让后，王耀林通过香港益方持有公司32.30%股权；代星通过XING DAI LLC持有公司6.37%股权；江岳恒通过YUEHENG JIANG LLC持有公司8.24%股权，三人合计共同控制公司46.91%	控股股东：香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
17	2020年9月增资及股权转让	此次增资及股权转让，王耀林通过香港益方持有公司24.87%股权；代星通过XING DAI LLC持有公司4.61%股权；江岳恒通过YUEHENG JIANG LLC持有公司6.05%股权，三人合计共同控制公司35.53%	控股股东：香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
18	2020年10月增资	王耀林通过香港益方和YAOLIN WANG LLC合计控制发行人24.76%的股权，代星通过XING DAI LLC控制发行人4.45%的股权，江岳恒通过YUEHENG JIANG LLC控制发行人5.83%的股权，三人合计共同控制35.03%的股权	控股股东：香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒
19	2020年11月股改	王耀林通过香港益方和YAOLIN WANG LLC合计控制发行人24.76%的股份，代星通过XING DAI LLC控制发行人4.45%的股份，江岳恒通过YUEHENG JIANG LLC控制发行人5.83%的股份，三人合计共同控制35.03%的股份	控股股东：香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC 实际控制人：王耀林、代星、江岳恒

（二）发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰

经核查发行人工商档案资料、历次三会资料，对发行人历史及现在全体股东访谈，并取得全体股东签署确认的调查表，查阅了历次股权转让及增资的价款支付凭证，确认历次股权转让及增资均为各方真实意思表示，相关股权变动真实有效，股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

根据发行人股东出具的确认函、承诺函以及调查表等资料并经访谈相关股东、查询国家企业信用信息公示系统、裁判文书网等网络公示平台，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份不存在质押、冻结或其

他权利受限的情形，权属不存在纠纷或潜在纠纷，不存在代持或其他利益安排，各股东于确认函中进一步确认如下：对王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自 2018 年 1 月 1 日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议。

据此，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰。

（三）最近 2 年实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

根据前述发行人自设立以来控制权变动过程，最近 2 年，发行人实际控制人为王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang），未发生变更。此外，发行人全体股东亦签署确认函确认对王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自 2018 年 1 月 1 日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议。

根据发行人股东出具的确认函、承诺函以及调查表等资料并经访谈相关股东、查询国家企业信用信息公示系统、裁判文书网等网络公示平台，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份发行人股份不存在质押、冻结或其他权利受限的情形，权属不存在纠纷或潜在纠纷，不存在代持或其他利益安排。因此发行人不存在控制权可能变更的重大权属纠纷。

综上所述，发行人满足《科创板首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的相关规定，即控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

六、核查意见

（一）核查程序

1、取得并审阅发行人的工商登记材料、开曼益方的注册文件、授予期权及行权相关文件、YAOLIN WANG LLC 员工持股平台授予其激励份额等资料，访

谈张灵（Ling Zhang）了解其取得发行人股份的过程、是否曾实施并取得对公司的共同控制及签署《一致行动协议》的考虑因素；

2、取得并审阅张灵（Ling Zhang）行权购买开曼益方股票的价款支付凭证、拆除海外红筹架构下翻时签署的 Promissory Note、债权债务抵销协议、YAOLIN WANG LLC 授予激励份额等相关文件；取得并审阅 LING ZHANG LLC 签署确认的调查表，了解其资金来源；

3、取得并审阅《一致行动协议》，了解协议中的主要条款；

4、查询人民法院公开信息及查询企查查（<https://www.qcc.com>）、天眼查（<https://www.tianyancha.com>）、国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn>）、信用中国（<https://www.creditchina.gov.cn>）、中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn>）、人民法院公告网（<https://rmfygg.court.gov.cn>）、12309 中国检察网（<https://www.12309.gov.cn>）、上海法院网（<http://shfy.chinacourt.gov.cn>）、浦东新区人民法院网（<http://www.pdfy.gov.cn/>）、上海检察网（<https://www.sh.jcy.gov.cn/>）、上海市浦东新区人民检察院网（<http://www.shpudong.jcy.gov.cn/>）和“百度”搜索引擎（<https://www.baidu.com>），核查张灵（Ling Zhang）是否存在不适合担任实际控制人的情况；

5、取得并审阅浦东新区公证处出具的《公证书》；

6、取得并审阅发行人历史上签署的所有轮次融资的交易文件、价款支付凭证；

7、取得并审阅发行人全体股东签署确认的调查表，访谈了发行人全体股东，了解其持有发行人的股份是否存在权属纠纷或潜在纠纷、质押、冻结或其他权利受限情形、委托持股、信托持股等代持股份情形；

8、取得并审阅境外律师出具的法律意见书；

9、取得并审阅 YAOLIN WANG LLC 各合伙人的简历；

10、登录中国裁判文书网（<https://wenshu.court.gov.cn>）等，通过公开信息查询对发行人报告期内的股权转让方、增资方是否存在争议。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、张灵（Ling Zhang）取得公司股份的入股价格具有合理性，价款均已支付，资金来源为自有资金；

2、张灵（Ling Zhang）签署《一致行动协议》系因其保持对王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）三位共同实际控制人的充分信任，认可实际控制人对发行人的发展战略及经营方针等重大事项的决策，认为实际控制人的决策符合发行人、股东、员工等各方的利益，所以张灵（Ling Zhang）自愿签署《一致行动协议》；

3、最近两年张灵（Ling Zhang）未曾实施并取得了对公司的共同控制，张灵（Ling Zhang）并非为共同实控人，不存在规避《科创板首次公开发行股票注册管理办法》及审核问答相关要求的情形；

4、由于 YAOLIN WANG LLC 系实际控制人王耀林（Yaolin Wang）的法定一致行动人，因此未签署《一致行动协议》；

5、发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年实际控制人一直为王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang），未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的相关规定。

问题 3：关于红筹架构

根据招股说明书，发行人曾于 2016 年 12 月开始搭建海外红筹架构，在本次申报前拆除红筹架构。2020 年 7 月，益方开曼回购除王耀林以外的所有股东（以下简称红筹回归股东）所持有的益方开曼股份，益方香港向红筹回归股东或关联主体转让益方有限的相应股权。上述调整完成后，益方开曼、香港开曼以及共同实控人在益方开曼的持股主体 Aargletschers、Synbridge、Domahegan 依然存续。

请发行人说明：（1）发行人搭建红筹架构的原因，发行人所属行业是否存在外资准入的限制，红筹架构拆除后境内外相关主体是否注销，红筹架构拆除是否符合法律法规有关规定，各方之间是否存在纠纷及潜在纠纷；（2）历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动情况，是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续；（3）红筹架构搭建时境内股东将其持有的相应权益平移至境外的过程、交易金额及款项支付情况，红筹架构拆除时境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程、交易金额及款项支付情况，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因；（4）红筹架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费是否已依法缴纳，涉及的商务部审批程序是否已履行，是否符合我国有关税收管理、外汇管理的法律法规，发行人及子公司是否存在税收及外汇合规性风险；（5）益方开曼未回购王耀林所持股份以及设置此类架构的原因、合法性和合理、持股真实性、是否存在委托持股、信托持股、是否有影响控制权的约定、股东出资来源，说明发行人控股股东和受控股股东、实控人支配的股东所持发行人股份权属是否清晰，以及发行人如何确保其公司治理和内控有效性；相关是否从事与发行人同类或相似业务，是否存在为发行人承担成本和费用的情形；（6）红筹架构搭建及调整过程是否涉及股权质押及解除情况；（7）益方开曼期权加速到期及取消的程序是否合规。

请保荐机构和发行人律师对红筹架构搭建、运行及拆除过程中有关外汇管理、税收管理事项，红筹架构拆除是否符合法律法规有关规定进行核查，并发表明确意见；请保荐机构和发行人律师按照《科创板股票发行上市审核问答》

第 5 问的要求进行核查并发表明确意见。请申报会计师对存续主体是否为发行人承担成本和费用发表明确核查意见。

回复：

一、发行人搭建红筹架构的原因，发行人所属行业是否存在外资准入的限制，红筹架构拆除后境内外相关主体是否注销，红筹架构拆除是否符合法律法规有关规定，各方之间是否存在纠纷及潜在纠纷

（一）发行人搭建红筹架构的原因

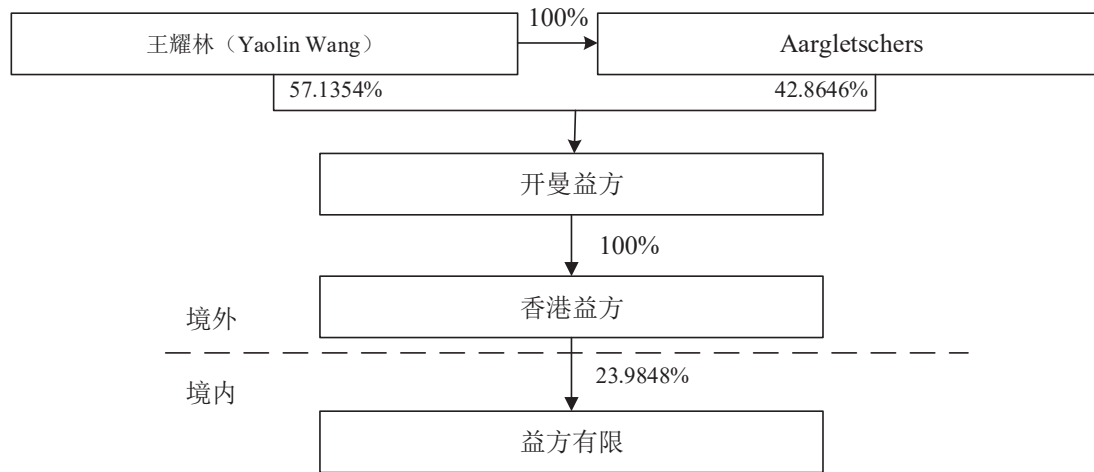
2016 年 12 月，发行人为进行境外融资开始搭建海外红筹架构。通过设立开曼益方和香港益方、香港益方收购益方有限股权等方式，发行人搭建了海外红筹架构。

（二）发行人所属行业不存在外资准入的限制

发行人主要从事创新型药物的研发，根据中国证监会发布的《上市公司行业分类指引》（2012 年修订），发行人所处行业属于医药制造业（分类代码为 C27）。经核查发行人红筹架构搭建以来历版《外商投资准入特别管理措施（负面清单）》的相关规定，发行人所处行业和从业务均不属于限制或禁止外商投资的负面清单类型，因此不存在外资准入的限制。

（三）红筹架构拆除后境内外相关主体并未注销

红筹架构拆除后，境内外相关主体并未注销。截至本补充法律意见书出具日，发行人境内外相关主体的控制结构如下：



根据上述控制结构图，发行人的境外架构控制权结构清晰，因此并未对境外相关主体开曼益方、Aargletschers 进行注销。

（四）红筹架构拆除符合法律法规有关规定，各方之间不存在纠纷及潜在纠纷

2020 年 7 月，益方有限当时的全体股东通过股权转让的方式将其通过境外主体持有的相应权益平移至境内，具体过程详见招股说明书之“第五节 发行人基本情况”之“四、海外红筹架构搭建及拆除情况”之“（三）拆除海外红筹架构”，益方有限已就相关股权转让事项完成工商变更登记。

截至本补充法律意见书出具日，发行人未因前述股权转让及增资事项受到工商行政管理方面的行政处罚。前述股权转让过程中涉及的税收及外汇管理方面的合规性情况详见本题回复之“四、红筹架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费是否已依法缴纳，涉及的商务部审批程序是否已履行，是否符合我国有关税收管理、外汇管理的法律法规，发行人及子公司是否存在税收及外汇合规性风险”。

根据 Harney Westwood & Riegels 对开曼益方和 Aargletschers 出具的境外法律意见书、Jun He Law Offices 对香港益方出具的境外法律意见书，并访谈红筹架构存续期间及拆除红筹后的相关股东，查阅其填写的调查表，发行人的红筹架构已拆除，各方股东之间不存在纠纷或潜在纠纷。

综上所述，红筹架构拆除符合法律法规有关规定，各方之间不存在纠纷及潜在纠纷。

二、历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动情况，是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续

(一) 历次境外融资、股权转让、分红的外汇资金跨境调动情况

1、历次境外融资情况

(1) 2016 年 12 月设立

2016 年 12 月，Aargletschers、Synbridge 和 Domahegan 共同设立开曼益方。Aargletschers 认购 69,739 股普通股，Synbridge 认购 17,565 股普通股，Domahegan 认购 12,696 股普通股。

Aargletschers、Synbridge 和 Domahegan 分别为境外人士王耀林(Yaolin Wang)、江岳恒(Yueheng Jiang)和代星(Xing Dai)设立于 BVI 的全资子公司，其利用境外自有资金进行认购不涉及外汇资金跨境调动情况，亦无需办理中国法律项下的外汇登记。

(2) 2017 年 3 月增资

此次增资目的是为将王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)、汪新芽持有的益方有限股权外翻至开曼益方层面，同时对王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)、江岳恒(Yueheng Jiang)的持股数量和持股比例进行同步调整。Aargletschers 认购 13,110,975 股普通股，Synbridge 认购 3,302,149 股普通股，Domahegan 认购 2,386,876 股普通股，Inno-Bio 认购 11,100,000 股 A-1 类优先股。

Inno-Bio 为汪新芽设立于 BVI 的全资子公司，汪新芽为境内人士，同时拥有香港永久居留权，根据《国家外汇管理局关于进一步简化和改进直接投资外汇管理政策的通知》(汇发[2015]13 号)之附件 1 第 2.5 条：“对于同时持有境内合法身份证件和境外(含港澳台)合法身份证件的，视同境外个人管理。对于境外个人以其境外资产或权益向境外特殊目的公司出资的，不纳入境内居民个人特殊目的公司外汇(补)登记范围。”因此，汪新芽应视同境外个人管理，其利用境外自有资金进行认购不涉及外汇资金跨境调动情况，无需办理返程投资外汇登记。

(3) 2017 年 5 月和 2017 年 11 月，发行 B 类优先股

2017年5月和11月，开曼益方分别作出股东会决议，同意开曼益方向OrbiMed、LAV Apex和LAV Alpha合计发行12,843,112股B类优先股。

OrbiMed、LAV Apex和LAV Alpha系境外主体，其投资于开曼益方的资金系境外自有资金，不存在外汇资金跨境调动情况，亦无需办理中国法律项下的外汇登记。

(4) 2018年11月和2019年1月，发行A-2类优先股

2018年11月和2019年1月，开曼益方作出股东会决议，同意开曼益方向LAV Apex和LAV Alpha合计发行5,465,585股A-2类优先股。

LAV Bio、Lilly Asia、LAV Apex和LAV Alpha均为境外投资主体，LAV Apex和LAV Alpha本次认购开曼益方股份，以及LAV Bio和Lilly Asia向香港益方转让所持益方有限股权的对价以签署Promissory Note和债权债务抵销协议的方式进行抵销，未涉及资金跨境调动，无需办理中国法律项下的外汇登记。

(5) 2019年1月和2019年4月，发行C类、A-2类和B类股份

2019年1月，开曼益方分别作出股东会决议，同意开曼益方向Advantech、CMBI、OrbiMed、LAV Apex、LAV Alpha、SPIC、FC Inbio合计发行15,020,995股C类优先股。

同时，国药创新、圣众投资、苏州礼泰决定退出对益方有限的投资，向香港益方转让益方有限的股权。同时，境外受让人认购了开曼公司新发行股份。2019年4月，开曼益方向Advantech、CMBI、OrbiMed、LAV Brassicanapus合计发行3,765,184股A-2类优先股；向LAV Brassicanapus发行1,422,622股B类优先股。

Advantech、CMBI、OrbiMed、LAV Apex、LAV Alpha、LAV Brassicanapus、SPIC、FC Inbio均系境外主体，其投资于开曼益方的资金系境外自有资金，不存在外汇资金跨境调动情况，亦无需办理中国法律项下的外汇登记。

(6) 2020年7月，加速行权员工激励期权

2020年7月，开曼益方通过股东会和董事会决议，同意王耀林(Yaolin Wang)、江岳恒(Yueheng Jiang)、代星(Xing Dai)、张灵(Ling Zhang)4位员工对其

历史上被授予的所有股票期权加速行权，同意开曼益方向王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）合计发行 26,668,065 股普通股。

王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）均为境外人士，其利用境外自有资金进行认购不涉及外汇资金跨境调动情况，亦无需办理中国法律项下的外汇登记。

2、历次股权转让情况

红筹架构存续期间，开曼益方仅在拆除红筹架构时，涉及一次股份回购。

2020 年 7 月，开曼益方回购除 Aargletschers、王耀林（Yaolin Wang）以外的所有股东所持有的开曼益方股份。

海外红筹架构拆除前，开曼益方的股本结构如下：

序号	股东	股份数（股）	股份类型	股份比例
1	Aargletschers	13,180,714	普通股	13.85%
2	Synbridge	3,319,714	普通股	3.49%
3	Domahegan	2,399,572	普通股	2.52%
4	王耀林（Yaolin Wang）	17,568,901	普通股	18.46%
5	代星（Xing Dai）	3,668,410	普通股	3.85%
6	江岳恒（Yueheng Jiang）	4,522,027	普通股	4.75%
7	张灵（Ling Zhang）	908,727	普通股	0.95%
8	Inno-Bio	11,100,000	A-1 类优先股	11.66%
9	LAV Apex	3,643,731	A-2 类优先股	3.83%
		3,556,554	B 类优先股	3.74%
		932,784	C 类优先股	0.98%
10	LAV Alpha	1,821,854	A-2 类优先股	1.91%
		1,778,277	B 类优先股	1.87%
		466,392	C 类优先股	0.49%
11	Advantech	766,433	A-2 类优先股	0.81%
		4,906,910	C 类优先股	5.16%
12	CMBI	766,433	A-2 类优先股	0.81%
		4,906,910	C 类优先股	5.16%

序号	股东	股份数（股）	股份类型	股份比例
13	LAV Brassicanapus	1,799,511	A-2 类优先股	1.89%
		1,422,622	B 类优先股	1.49%
14	OrbiMed	432,807	A-2 类优先股	0.45%
		7,508,281	B 类优先股	7.89%
		1,009,647	C 类优先股	1.06%
15	SPIC	1,399,176	C 类优先股	1.47%
16	FC Inbio	1,399,176	C 类优先股	1.47%
合计		95,185,563		100.00%

海外红筹架构拆除后，开曼益方的股本结构如下：

序号	股东名称	持有股份数（万股）	持股比例
1	Aargletschers	1,318.0714	42.8646%
2	王耀林（Yaolin Wang）	1,756.8901	57.1354%
合计		3,074.9615	100.0000%

上述参与股份回购的股东均为境外人士或境外主体，开曼公司向其回购股份不涉及外汇资金跨境调动情况，亦无需办理中国法律项下的外汇登记。

3、历次分红情况

红筹架构搭建、存续至拆除过程中，开曼益方不存在分红。

4、其他

2018 年，香港益方向发行人提供 1,372.63 万元无息借款，就该笔借款，发行人已完成外债登记。截至 2020 年 6 月末，发行人已向香港益方偿还了该笔借款，并于 2020 年 8 月完成外债账户注销登记。

（二）是否属于返程投资并办理外汇登记及变更登记等必备手续

根据国家外汇管理局于 2014 年出台的《国家外汇管理局关于境内居民通过特殊目的公司境外投融资及返程投资外汇管理有关问题的通知》（汇发[2014]37 号）（以下简称“37 号文”）的规定，“返程投资”，是指境内居民直接或间接通过特殊目的公司对境内开展的直接投资活动，即通过新设、并购等方式在境内设立外商投资企业或项目，并取得所有权、控制权、经营管理权等权益的行为。

由于王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）及张灵（Ling Zhang）均为境外人士而非境内居民，无需办理返程投资外汇登记手续。开曼益方历次融资、股权转让中涉及的相关方均为境外主体，其对开曼益方的投资不符合 37 号文对“返程投资”的定义，不属于返程投资，无需办理关于返程投资的外汇登记手续。

汪新芽为境内人士，同时拥有香港永久居留权，根据《国家外汇管理局关于进一步简化和改进直接投资外汇管理政策的通知》（汇发[2015]13 号）之附件 1 第 2.5 条：“对于同时持有境内合法身份证件和境外（含港澳台）合法身份证件的，视同境外个人管理。对于境外个人以其境外资产或权益向境外特殊目的公司出资的，不纳入境内居民个人特殊目的公司外汇（补）登记范围。”因此，汪新芽应视同境外个人管理，其利用境外自有资金进行认购不涉及外汇资金跨境调动情况，无需办理 37 号文登记。

三、红筹架构搭建时境内股东将其持有的相应权益平移至境外的过程、交易金额及款项支付情况，红筹架构拆除时境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程、交易金额及款项支付情况，平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因

（一）红筹架构搭建时的情况

1、红筹架构搭建时境内股东将其持有的相应权益平移至境外的过程、交易金额及款项支付情况

（1）境内益方有限层面

2017 年 1 月，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳和香港益方签署股权转让协议，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）等人将其持有的益方有限合计 76.47%的股权（对应实缴出资额人民币 3,000 万元）转让给香港益方，转让价格为 0.01 元/1 元注册资本。2017 年 1 月，益方有限召开董事会会议并作出决议，同意上述股权转让。

（2）境外开曼益方层面

2016年12月和2017年3月，Aargletschers 认购开曼益方 13,180,714 股普通股，Synbridge 认购开曼益方 3,319,714 股普通股，Domahegan 认购开曼益方 2,399,572 股普通股，认购金额均为 0.0001 美元/股；Inno-Bio 认购开曼益方 11,100,000 股 A-1 类优先股，认购金额为 0.0040 美元/股。

上述益方有限股权转让款、开曼益方认购增资款均已完成支付。

2、平移后相关股权的一一对应关系，所持股权比例的变动情况，如存在差异，请说明原因

海外红筹架构搭建前后，相关股权的一一对应关系及所持股权比例的变动情况如下：

益方有限层面		开曼益方层面		
股东名称	搭建海外红筹架构前在益方有限持股比例	股东名称	在开曼益方的持股比例	穿透至益方有限的持股比例
王耀林 (Yaolin Wang)	42.0588%	Aargletschers	43.9357%	33.5979%
江岳恒 (Yucheng Jiang)	-	Synbridge	11.0657%	8.4620%
代星 (Xing Dai)	6.1176%	Domahegan	7.9986%	6.1166%
小计	48.1764%	小计	63.0000%	48.1764%
汪新芽	4.7182%	Inno-Bio	37.0000%	28.2941%
蔡彤	7.6547%			
刘伟	3.8618%			
王卓颖	2.9441%			
毛海峰	2.9441%			
马立凡	2.9441%			
李航	1.5065%			
韩雪	1.1394%			
朱佩芳	0.5812%			
小计	28.2941%			
向香港益方转让股权 股东合计	76.4706%	开曼益方层面 合计	100.0000%	76.4706%
LAV Bio	9.2879%	-	-	-
Lilly Asia	4.6439%	-	-	-
苏州礼泰	3.7152%	-	-	-

益方有限层面		开曼益方层面		
股东名称	搭建海外红筹架构前在益方有限持股比例	股东名称	在开曼益方的持股比例	穿透至益方有限的持股比例
国药创新	5.8241%	-	-	-
圣众投资	0.0582%	-	-	-
益方有限层面合计	100.0000%²	-	-	-

由上表可知，红筹架构搭建时境内股东将其持有的相应权益平移至境外后，益方有限股东主体及其对应开曼益方股东主体各自在益方有限和开曼益方的持股比例有所变化，主要原因如下：

(1) 引入江岳恒 (Yueheng Jiang) 为发行人股东

基于江岳恒 (Yueheng Jiang) 个人的志向和意愿，其有意于投资和参与发行人的新药研发业务并有意成为核心研发团队的一员，经与发行人主要股东协商一致，于 2017 年通过认购开曼益方的股份成为发行人的股东。江岳恒 (Yueheng Jiang) 取得的股份来源于王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 的内部调整，王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和江岳恒 (Yueheng Jiang) 合计在益方有限的持股比例在海外红筹架构搭建前后没有发生变化。

(2) LAV Bio、Lilly Asia、苏州礼泰、国药创新、圣众投资未上翻至开曼益方层面持股

LAV Bio、Lilly Asia、苏州礼泰、国药创新、圣众投资，因考虑发行人未来上市地点尚未确定，为保留股权结构的灵活性及其自身投资布局的考虑，2017 年 3 月并没有一同上翻至开曼益方实现间接持股。

(3) 刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳、蔡彤向汪新芽转让所持股份

2016 年末，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳经反复考虑，认为创新药企业未来仍存在较大的不确定性，因此与汪新芽协商退出对发行人的投资事宜。经过各方协商一致，刘伟、王卓颖等人将益方有限相关股权转让

² LAV Bio、Lilly Asia、苏州礼泰、国药创新和圣众投资于红筹架构搭建时仍在益方有限持有股权，并未完成股权外翻。

让予汪新芽。考虑到益方有限同时正在搭建海外红筹架构，境内股权正在逐步外翻，该等股份的转让以向香港益方转让益方有限股权，同时由开曼益方向汪新芽的全资子公司 Inno-Bio 发行股份的方式完成。蔡彤与汪新芽为夫妻关系，蔡彤将其持有益方有限股权转让予汪新芽持有，蔡彤不再直接或间接持有益方有限股权。

（二）红筹架构拆除时的情况

1、红筹架构拆除时境外股东将其持有的相应权益平移至境内的过程、交易金额及款项支付情况

（1）境外开曼益方层面

2020年7月，开曼益方回购除 Aargletschers、王耀林（Yaolin Wang）以外的所有股东所持有的开曼益方股份，交易对价与香港益方向前述股东或股东的关联主体转让益方有限的相应股权的股权转让价格一致。

（2）境内益方有限层面

2020年7月，香港益方与 YUEHENG JIANG LLC、XING DAI LLC、LING ZHANG LLC、ABA-Bio、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、Sunflower Light HK、OAP、Box Hill、Quick Win、SPIC 和上海丰端签署了《股权转让协议》。本次股权转让的具体情况如下：

单位：万元

转让方	受让方	转让价款	转让比例	对应出资额	转让价格
香港益方	YUEHENG JIANG LLC	2,965.8600	8.2384%	1,293.4537	2.29元/1元 注册资本
	XING DAI LLC	2,294.9640	6.3749%	1,000.8816	
	LING ZHANG LLC	343.6920	0.9547%	149.8897	
	ABA-Bio	4,198.1040	11.6614%	1,830.8864	
	LAV Apex HK	3,075.9840	8.5444%	1,341.5068	
	LAV Alpha HK	1,537.9920	4.2722%	670.7515	
	Sunflower Light HK	1,218.6360	3.3851%	531.4738	
	OAP	3,385.2600	9.4035%	1,476.3764	
	Box Hill	2,145.7080	5.9603%	935.7880	
	Quick Win	2,145.7080	5.9603%	935.7880	
	SPIC	529.1640	1.4699%	230.7867	

转让方	受让方	转让价款	转让比例	对应出资额	转让价格
	上海丰端	529.1640	1.4699%	230.7867	
合计		24,370.2360	67.6950%	10,628.3693	-

除上海丰端及其关联方 FC Inbio 外,开曼益方各股东应自开曼益方取得的股份回购款,以及该等股东或其关联方受让香港益方所持有的益方有限股权的股权受让款,由各方签署 Promissory Note 和债权债务抵销协议的方式互相抵免。上海丰端已向香港益方支付了股权转让价款,开曼益方亦已向 FC Inbio 支付了股份回购款。

2、平移后相关股权的一一对应关系,所持股权比例的变动情况,如存在差异,请说明原因

海外红筹架构拆除前后,相关股权的一一对应关系及所持股权比例的变动情况如下:

开曼益方股东名称	拆除海外红筹架构前在开曼益方的持股比例	益方有限股东名称	拆除海外红筹架构后在益方有限的持股比例
Aargletschers	13.8474%	香港益方	32.3049%
王耀林 (Yaolin Wang)	18.4575%		
Synbridge	3.4876%	YUEHENG JIANG LLC	8.2384%
江岳恒 (Yueheng Jiang)	4.7507%		
Domahegan	2.5209%	XING DAI LLC	6.3749%
代星 (Xing Dai)	3.8540%		
张灵 (Ling Zhang)	0.9547%	LING ZHANG LLC	0.9547%
Inno-Bio	11.6614%	ABA-Bio	11.6614%
OrbiMed	9.4035%	OAP	9.4035%
LAV Apex	8.5444%	LAV Apex HK	8.5444%
LAV Alpha	4.2722%	LAV Alpha HK	4.2722%
LAV Brassicanapus	3.3851%	Sunflower Light HK	3.3851%
Advantech	5.9603%	Box Hill	5.9603%
CMBI	5.9603%	Quick Win	5.9603%
SPIC	1.4699%	SPIC	1.4699%
FC Inbio	1.4699%	上海丰端	1.4699%
合计	100.0000%	合计	100.0000%

由上表可见，在红筹拆除过程中，开曼益方回购开曼益方股东股份的比例与该等股东相应的承接主体对应受让发行人的注册资本比例一一对应，实现了股权结构从境外向境内的镜像平移。

四、红筹架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费是否已依法缴纳，涉及的商务部审批程序是否已履行，是否符合我国有关税收管理、外汇管理的法律法规，发行人及子公司是否存在税收及外汇合规性风险

(一) 红筹架构搭建、运行及拆除过程税务合规性

序号	时间	事项	纳税情况
1	2017年1月	王耀林、代星等11个自然人将所持有的发行人股权转让给香港益方。	股权转让方的股权转让价格低于其投资入股价格，不产生利得，故不涉及税收。
2	2018年11月	LAV Bio及Lilly Asia将所持有的发行人股权转让给香港益方。	LAV Bio、Lilly Asia股权转让价格低于其投资入股价格，不产生利得，故不涉及税收。
3	2018年12月	国药创新、圣众投资、将所持有的发行人股权转让给香港益方。	本次股权转让涉及的税费已经缴纳。
4	2020年7月	香港益方将所持有的67.7%发行人股权转让给YUEHENG JIANG LLC、XING DAI LLC、LING ZHANG LLC、ABA-Bio、OAP、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、Sunflower Light HK、Box Hill、Quick Win、SPIC和上海丰端。	(1) 本次股权转让价格依据本次股权转让系为拆除海外红筹架构，参考香港益方对于发行人的历史投资总额3.6亿元确定价格为2.29元/1元注册资本； (2) 不产生利得 因本次股权转让价格等于香港益方历史投资成本，不产生利得，故不涉及税收。

根据国家税务总局上海市浦东新区税务局出具的证明，“益方生物科技（上海）股份有限公司系我局所管辖的企业，已依法在我局办理了税务登记，在2018年1月1日至2020年12月31日期间，能按税法的规定按期办理纳税申报，暂未发现有欠税、偷逃税款和重大违反税收管理法规的情形，特此证明。”

根据国家税务总局北京市朝阳区税务局第一税务所出具的证明，“益发生物科技（北京）有限公司，经查询税收征管信息系统，截至2021年1月1日，未发现欠税情形，特此证明。”

综上所述，发行人红筹架构搭建、运行及拆除过程中涉及的相关税费已依法缴纳，符合中国有关税收管理法律法规，发行人及子公司不存在税收风险。

（二）红筹架构搭建、运行及拆除过程商务及外汇合规性

发行人主要从事生物医药研发业务，根据《关于外商投资企业境内投资的暂行规定》《中华人民共和国外商投资法》《中华人民共和国外商投资法实施条例》，不属于《外商投资准入特别管理措施（负面清单）（2020年版）》中限制或禁止的业务类型，亦不属于关系国家经济安全特殊敏感行业，就发行人的股权变更的注册资本金变更可以直接向被投资公司所在地公司登记机关提出申请，完成工商登记即可，不需要向商务主管部门提出申请。

序号	时间	事项	外汇、商务部门审批事宜
1	2017年1月	王耀林、代星等11个自然人将所持有的发行人股权转让给香港益方。	本次股权转让所涉及的跨境资金收付已经完成外汇核准/登记手续。发行人已就本次股权转让取得中国（上海）自由贸易试验区管理委员会核发的变更备案回执。
2	2018年11月	LAV Bio 及 Lilly Asia 将所持有的发行人股权转让给香港益方。	本次股权转让不涉及境内收付汇。发行人已经就本次股权转让取得中国（上海）自由贸易试验区管理委员会核发的外商投资企业变更备案回执。
3	2018年12月	国药创新、圣众投资、将所持有的发行人股权转让给香港益方。	本次股权转让所涉及的跨境资金收付已经完成外汇核准/登记手续。发行人已就本次股权转让取得中国（上海）自由贸易试验区管理委员会核发的外商投资企业变更备案回执。
4	2020年7月	香港益方将所持有的67.7%发行人股权转让给 YUEHENG JIANG LLC、XING DAI LLC、LING ZHANG LLC、ABA-Bio、OAP、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、Sunflower Light HK、Box Hill、Quick Win、SPIC 和上海丰端。	本次股权转让所涉及的跨境资金收付已经完成外汇核准/登记手续 ^注 。

注：根据《关于外商投资信息报告有关事项的公告》（商务部公告2019年第62号），2020年1月1日起设立或发生变更的外商投资企业，无需办理外商投资企业设立或变更备案，故发行人2020年起的股权变更不再涉及外商投资企业变更备案回执。

根据上海市市场监督管理局出具的证明，“益方生物科技（上海）股份有限公司（社会信用代码913101150609007219）自2018年01月01日至2020年12月31日，未发现上海市市场监督管理部门作出的行政处罚记录。”

根据北京市朝阳区市场监督局出具的证明，“经查询，益发生物科技（北京）

有限公司（自 2020 年 8 月 28 日成立至 2021 年 1 月 20 日）无违反原工商行政管理法律、法规受到我局行政处罚的案件记录。”

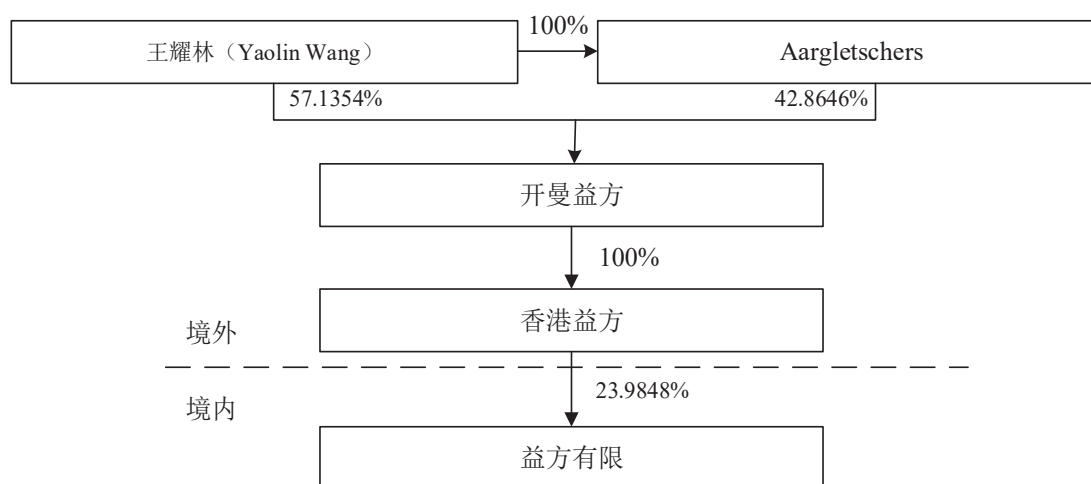
通过中华人民共和国商务部官方网站（<http://search.mofcom.gov.cn>）、上海市商务委员会官方网站（<https://sww.sh.gov.cn/>）、北京市商委局（<http://sw.beijing.gov.cn/>）、国家外汇管理局官方网站（<http://www.safe.gov.cn/>）、国家外汇管理局上海市分局（<https://www.safe.gov.cn/shanghai/>）、国家外汇管理局北京外汇管理部（<http://www.safe.gov.cn/beijing/>）等网站进行公开检索，发行人不存在违反外汇、商务相关法律、法规而受到行政处罚的情形。

综上所述，发行人红筹架构搭建、运行及拆除过程中涉及的商务部审批程序已履行，符合我国外汇管理的法律法规的规定，发行人及子公司不存在相关的外汇合规性风险。

五、益方开曼未回购王耀林所持股份以及设置此类架构的原因、合法性和合理、持股真实性、是否存在委托持股、信托持股、是否有影响控制权的约定、股东出资来源，说明发行人控股股东和受控股股东、实控人支配的股东所持发行人股份权属是否清晰，以及发行人如何确保其公司治理和内控有效性；相关是否从事与发行人同类或相似业务，是否存在为发行人承担成本和费用的情形

（一）益方开曼未回购王耀林所持股份以及设置此类架构的原因、合法性和合理、持股真实性、是否存在委托持股、信托持股、是否有影响控制权的约定、股东出资来源

截至本补充法律意见书出具日，发行人境内外相关主体的控制结构如下：



根据上述控制结构图，发行人的境外架构控制权结构清晰，开曼益方股东为王耀林（Yaolin Wang）及其全资持有的 Aargletschers，因此开曼益方未对王耀林（Yaolin Wang）所持股份进行回购，具备合理性。

发行人形成此类架构的原因是发行人曾在境外融资而搭建红筹架构，开曼益方作为境外红筹架构的控股主体，后来在拆除红筹架构时开曼益方回购了除王耀林（Yaolin Wang）及 Aargletschers 以外的股东持有的开曼益方股份而形成，而非公司主动设置而形成该架构。

开曼益方未回购王耀林（Yaolin Wang）所持股份系基于商业惯例并结合其外籍身份情况，以便其在中国境内投资所做的考虑。同时保留了较为常见的开曼益方（开曼公司）、Aargletschers（BVI 公司）及香港益方（香港公司）的境外投资架构，以尽可能地享受境外不同司法辖区差异化优势的营商环境。

综上所述，鉴于王耀林（Yaolin Wang）对发行人的境外架构控制链条清晰以及其本人存在保留境外投资架构的客观需求，开曼益方未回购王耀林（Yaolin Wang）所持股份，具有合理性。

根据 Harney Westwood & Riegels 对开曼益方和 Aargletschers 出具的境外法律意见书、Jun He Law Offices 对香港益方出具的境外法律意见书，上述境外架构涉及的主体股权结构清晰，股份不存在质押、冻结或其他权利受限情形，不存在受到当地政府部门行政处罚的情形，因此境外架构在设立、运行及拆除的过程中合法合规。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）及取得其签署确认的调查表，其通过境外架构持股真实，不存在委托持股、信托持股的情形，也不存在有影响控制权的约定，其对开曼益方和 Aargletschers 的出资来源均为其自有资金。

（二）发行人控股股东和受控股股东、实控人支配的股东所持发行人股份权属是否清晰，以及发行人如何确保其公司治理和内控有效性

1、发行人控股股东和受控股股东、实控人支配的股东所持发行人股份权属清晰

发行人的境外架构控制权结构清晰，发行人实际控制人之一王耀林（Yaolin Wang）及其全资持有的 Aargletschers 合计控制开曼益方 100%股权，开曼益方全资持有香港益方，故香港益方作为王耀林（Yaolin Wang）的持股平台，也是发行人的控股股东之一。前述股权架构中不存在股权质押、冻结或其他权利受限情形，亦不存在委托持股、信托持股及其他影响控制权的约定，其对开曼益方和 Aargletschers 的出资来源均为其自有资金，因此该架构下的持股真实。

经核查发行人工商档案资料、历次三会资料，对发行人历史及现在全体股东访谈，并取得全体股东签署确认的调查表，查阅了历次股权转让及增资的价款支付凭证，确认历次股权转让及增资均为各方真实意思表示，相关股权变动真实有效，股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

根据发行人股东出具的确认函、承诺函以及调查表等资料并经访谈相关股东、查询国家企业信用信息公示系统、裁判文书网等网络公示平台，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份发行人股份不存在质押、冻结或其他权利受限的情形，权属不存在纠纷或潜在纠纷，不存在代持或其他利益安排，各股东于确认函中进一步确认如下：对王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自 2018 年 1 月 1 日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议。

据此，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰。

2、发行人公司治理结构完善，内控有效

发行人根据《公司法》《证券法》《上市公司章程指引》等相关法律法规的要求，逐步建立健全了由股东大会、董事会、独立董事、监事会和高级管理层组成的治理结构。发行人建立了符合上市公司治理规范性要求的《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《关联交易决策制度》《对外担保管理办法》《总经理工作细则》《董事会秘书工作细则》《对外投资管理办法》等制度，并建立了战略决策委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会等董事会下属委员会。

普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）出具了《内部控制审核报告》（普华永道中天特审字（2021）第 0004 号），对发行人内部控制制度的结论性评价意见为：益方生物科技（上海）股份有限公司于 2020 年 12 月 31 日按照《企业内部控制基本规范》在所有重大方面保持了有效的财务报表内部控制。

综上所述，发行人通过建立健全的公司治理结构，有效地保证了公司治理和内控的有效性。

六、红筹架构搭建及调整过程是否涉及股权质押及解除情况

根据 Harney Westwood & Riegel 对开曼益方和 Aargletschers 出具的境外法律意见书、Jun He Law Offices 对香港益方出具的境外法律意见书，红筹架构搭建及调整过程中不涉及股权质押及解除情况。

七、益方开曼期权加速到期及取消的程序是否合规

根据开曼益方的章程、股东协议及员工股权激励计划，开曼益方按照员工股权激励计划执行期权的相关程序，经董事会及股东会批准后可通过与员工激励计划相关的（包括期权的加速到期及取消）流程。开曼益方于 2020 年 7 月和 11 月分别通过股东会决议及董事会决议，同意开曼益方期权加速到期及取消部分预留份额，符合开曼益方内部决策程序的规定。

除王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）和张灵（Ling Zhang）外，曾在开曼益方期权激励协议项下被授予期权的员工，均已签署确认函确认：（1）本人曾被授予的全部期权尚未行权，自愿自确认函签署之日起无条件终止期权激励协议以及被授予的全部期权，期权激励协议不再履

行；（2）本人与开曼益方、发行人及其股东就期权激励协议的签署、授予、履行及终止不存在任何纠纷或潜在纠纷，期权激励协议终止后，本人不会以任何理由主张期权激励协议项下的任何权利或要求开曼益方、发行人及其股东履行期权激励协议项下的任何义务。

综上所述，益方开曼期权加速到期及取消的程序合规。

八、核查意见

（一）核查程序

- 1、取得并审阅发行人的工商登记材料；
- 2、取得并审阅发行人历史上签署的所有轮次融资的交易文件、价款支付凭证；
- 3、取得并审阅开曼益方员工期权计划相关文件，关于部分员工所持期权加速行权的决议；
- 4、登录中国裁判文书网（<https://wenshu.court.gov.cn>）对发行人报告期内的股权转让方、增资方是否存在争议进行了公开检索；
- 5、查阅了开曼益方的章程、员工股权激励计划等文件；
- 6、取得并查阅了发行人历次融资的重组备忘录及境外律师出具的法律意见书；
- 7、取得历史上被授予期权的除王耀林(Yaolin Wang)、江岳恒(Yueheng Jiang)、代星(Xing Dai)和张灵(Ling Zhang)以外的其他员工签署的《确认函》；
- 8、取得并审阅政府主管部门向发行人及其子公司出具的合规函；
- 9、取得了公司相关股东出具的调查表。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、发行人红筹架构搭建、运行及拆除过程中有关外汇管理、税收管理事项符合法律法规有关规定；

2、红筹结构拆除后，仍未注销的境外架构股权清晰稳定，不存在委托持股、信托持股等情况，不存在影响控制权的约定，符合《科创板股票发行上市审核问答》第 5 问的相关规定。

问题 4：关于发行人股东

4.1 招股说明书披露，2020 年 9 月，发行人同批引入 20 名投资者，包括王水表、张敬伟、史陆伟、吴园园、裘安琪、王晓凤等多名自然人股东。其中，史陆伟、裘安琪、吴园园、王晓凤等人为发行人员工，史陆伟、裘安琪等同时通过员工持股平台持有发行人股份。

请发行人说明：（1）上述自然人股东的基本情况和最近五年工作经历，价款支付时间和支付方式、资金最终来源；（2）上述自然人股东与发行人其他股东、董监高、供应商、客户、监管机构或本次中介机构及相关人员是否存在关联关系，是否存在股份代持情况或其他利益安排的情形。

请保荐机构和发行人律师按照《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 2 问的要求进行核查，并就新增股东是否存在代持或其他利益安排进行核查并发表明确意见。

回复：

一、上述自然人股东的基本情况和最近五年工作经历，价款支付时间和支付方式、资金最终来源

2020 年 9 月，发行人同批引入的投资者中，共存在 6 名自然人股东，其基本情况和最近五年工作经历具体如下：

王水表，1968 年生，中国国籍，无境外永久居留权，身份证号码为 3306221968*****。2003 年至今，王水表任上海舜叠贸易有限公司总经理。

张敬伟，1955 年生，中国国籍，无境外永久居留权，身份证号码为 3101021955*****。2015 年至今，张敬伟处于退休状态。1972 年至 2015 年，张敬伟曾历任中国电建集团上海能源装备有限公司（原上海电力修造总厂有限公司）销售部副部长、上海电力修造给水泵服务中心有限公司总经理及上海电力修造物资经销有限公司董事长等职务。

史陆伟，1985 年生，中国国籍，无境外永久居留权，身份证号码为 3101021985*****。2015 年至今，史陆伟任发行人财务总监；2020 年至今，

任发行人董事。

吴园园，1989年生，中国国籍，无境外永久居留权，身份证号码为3206831989*****。2015年至今，吴园园任发行人行政经理。

裘安琪，1992年生，中国国籍，无境外永久居留权，身份证号码为3101051992*****。2014年至2018年，裘安琪任霍尼韦尔（中国）有限公司培训专员；2018年至2019年，任中国阳光投资（集团）有限公司培训主管；2019年至今，任发行人人事经理。

王晓凤，1992年生，中国国籍，无境外永久居留权，身份证号码为3411021992*****。2016年至今，王晓凤任发行人财务助理经理。

上述自然人股东的价款支付时间、支付方式及资金最终来源具体如下：

序号	姓名	价款支付时间	投资金额（万元）	支付方式	资金最终来源
1	王水表	2020年9月	2,000.00	银行转账	自有资金
2	张敬伟	2020年9月	474.00	银行转账	自有资金
3	史陆伟	2020年9月	1.00	银行转账	自有资金
4	吴园园	2020年9月	1.00	银行转账	自有资金
5	裘安琪	2020年9月	1.00	银行转账	自有资金
6	王晓凤	2020年9月	1.00	银行转账	自有资金

二、上述自然人股东与发行人其他股东、董监高、供应商、客户、监管机构或本次中介机构及相关人员是否存在关联关系，是否存在股份代持情况或其他利益安排的情形

除史陆伟担任发行人董事、财务总监，并担任发行人股东上海益喜的执行事务合伙人外，发行人其余自然人股东与发行人其他股东、董监高、供应商、客户、监管机构或本次中介机构及相关人员均不存在关联关系。

根据发行人自然人股东出具的确认函，发行人自然人股东均不存在股份代持情况或其他利益安排。

三、按照《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 2 问的要求的核查情况

（一）披露情况

1、发行人已在招股说明书“第五节 发行人的基本情况”之“八、发行人股本情况”之“（四）发行人最近一年新增股东情况”充分披露了发行人最近一年新增股东的基本情况、新增股东的产生原因、股权转让的价格及定价依据。

2、发行人已在招股说明书“第五节 发行人的基本情况”之“八、发行人股本情况”之“（五）本次发行前发行人各股东间的关联关系、股东与董事、监事、高级管理人员的关联关系及关联股东的各自持股比例”充分披露了发行人新增股东与发行人的其他股东、董事、监事、高级管理人员的关联关系。

发行人已在招股说明书中“第十节 投资者保护”之“六、与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”之“（一）股份流通限制及锁定的承诺”充分披露了新增股东出具的股份锁定承诺。

（二）核查程序

- 1、查阅新增股东的工商登记信息、营业执照等文件；
- 2、取得自然人股东的身份证明、资产证明文件；
- 3、取得新增股东签署确认的调查表，了解其任职经历、对外投资、资金来源、近亲属人员等情况；
- 4、取得新增股东签署的承诺函，确认其与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构负责人及其签字人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，并将新增股东名单与前述主体及发行人关联方名单进行比对；
- 5、获取并查阅新股东签署的股权转让协议、增资协议、股权转让价款支付凭证、增资价款支付凭证以及相应的工商变更登记文件，并对股权转让双方股东及增资的股东进行访谈，询问并记录新股东关于股权转让或增资是否为真实的意思表示、是否存在争议或潜在纠纷；

6、查阅了《公务员法》等法律法规关于禁止和限制投资入股的相关规定，并结合该等规定查阅了新增股东的工商档案、营业执照、自然人股东身份证明文件及其关联关系调查表，并对新增股东进行访谈，核实新股东的基本情况；

7、查阅中介机构签署的专项承诺，确认发行人与发行人新增股东与中介机构的负责人、高级管理人员及相关经办人员不存在关联关系，亦不存在委托持股、信托持股、利益输送或其他不当利益输送的特殊安排；

8、查阅新增股东出具的股份锁定承诺并比照《科创板股票发行上市审核问答（二）》《监管规则适用指引—关于申请首发上市企业股东信息披露》的要求，核查新增股东出具的股份锁定承诺是否符合监管要求；

9、通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/>）、企查查（<https://www.qcc.com/>）、天眼查（<https://www.tianyancha.com/>）等网站核查发行人新增机构股东的工商登记信息、存续状态等信息。

（三）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、发行人已在招股说明书中充分披露了发行人最近一年新增股东的基本情况、新增股东的产生原因、股权转让的价格及定价依据、发行人新增股东与发行人的其他股东、董事、监事、高级管理人员的关联关系、新增股东出具的股份锁定承诺；

2、发行人最近一年新增股东具备法律法规规定的担任股份公司股东的资格。发行人申报前一年新增股东原因合理，增资及股权转让的定价合理，有关股权变动均为各方真实意思表示，不存在争议或潜在纠纷；

3、除招股说明书中已披露的发行人股东间、股东与董事、监事、高级管理人员的关联关系外，最近一年新增股东与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、为本次发行上市聘请的中介机构负责人及其签字人员均不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排；

4、发行人不存在最近一年末资产负债表日后增资扩股引入新股东的情况；

5、发行人最近一年新增股东关于股份锁定的承诺符合《上海证券交易所科创板发行上市审核问答（二）》《监管规则适用指引—关于申请首发上市企业股东信息披露》的要求。

4.2 招股说明书披露，发行人股东 Sunflower 由 LAV Brassicanapus100%持股，实控人为肖远。而根据律师工作报告，该股东由 Lilly Asia100%持股，与股东 LAV Inventis 股权结构相同。此外，LAV Apex、LAV Alpha、LAV Inventis 等股东实控人均为 YI SHI。苏州礼康最终控制人为陈飞，陈飞和 YISHI 均为礼来亚洲基金管理合伙人。

请发行人说明：（1）Sunflower 的股权结构，是否属于 YI SHI 控制的企业；（2）发行人上述股东取得股份的过程，是否存在资金来源于礼来亚洲及其关联方的情形，是否由礼来亚洲控制；（3）发行人上述股东是否构成一致行动关系，招股书信息和申报材料相关内容是否准确。

请发行人律师对上述问题进行核查，并就发行人上述股东的控制权归属发表明确意见。

回复：

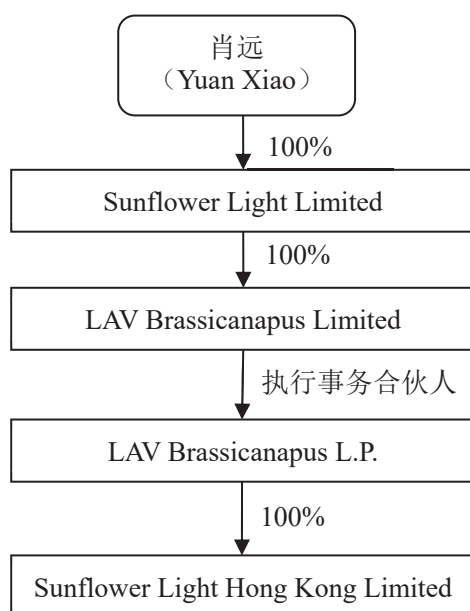
一、Sunflower 的股权结构，是否属于 YI SHI 控制的企业

《原律师工作报告》关于 Sunflower 的股权结构的披露不清晰，根据发行人提供的文件及本所核查，Sunflower 不属于 YI SHI 控制的企业，系肖远(Yuan Xiao)控制的企业。

截至本补充法律意见书出具日，Sunflower 持有发行人 2.6591%股份，其基本情况如下：

公司名称	Sunflower Light Hong Kong Limited
成立日期	2020 年 6 月 11 日
注册地	UNIT 417.4/F LIPPO CTR TOWER, TWO NO 89 QUEENSWAY ADMIRALTY, HONG KONG
股本总额	1 港币
股权结构	LAV Brassicanapus 持股 100%
实际控制人	肖远 (Yuan Xiao)
主营业务及其与发行人主营业务关系	股权投资，与发行人主营业务无关

Sunflower 的股权结构如下图所示：



根据 Sunflower 出具的确认函、股权结构图、股东名册等文件，LAV Brassicanapus Limited 为 LAV Brassicanapus L.P.的执行事务合伙人，并持有 LAV Brassicanapus L.P. 1%的合伙份额，其余有限合伙人合计持有 LAV Brassicanapus L.P. 99%的合伙份额。

LAV Brassicanapus L.P. 设立于 2019 年 1 月，设立时其执行事务合伙人为 LAV Brassicanapus Limited。LAV Brassicanapus Limited 设立于 2018 年 7 月，设立时唯一股东为礼来亚洲基金的关联方 Brassicanapus Limited。2020 年 5 月，Brassicanapus Limited 将其持有的 LAV Brassicanapus Limited 100%股权转让予肖远（Yuan Xiao）设立的全资子公司 Sunflower Light Limited。上述转让完成后，肖远（Yuan Xiao）未及时对 LAV Brassicanapus Limited 和 LAV Brassicanapus L.P. 的名称进行变更，因此仍保留了礼来亚洲基金投资主体惯常的命名规则。

经 Sunflower、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 及苏州礼康的确认，LAV Brassicanapus Limited 系由自然人肖远（Yuan Xiao）实际控制，不属于 YI SHI 控制的企业，肖远（Yuan Xiao）、LAV Brassicanapus 与礼来亚洲基金不存在任何关联关系。

二、发行人上述股东取得股份的过程，是否存在资金来源于礼来亚洲及其关联方的情形，是否由礼来亚洲控制

1、上述股东取得股份过程

发行人股东 Sunflower、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康取得公司股份的过程如下：

股东名称	事项	转让价款	转让比例	对应出资额	转让价格
Sunflower	2020年7月自香港益方受让益方有限股权	1,218.6360 万元	3.3851%	531.4738 万元	2.29 元/1 元注册资本
LAV Apex HK	2020年7月自香港益方受让益方有限股权	3,075.9840 万元	8.5444%	1,341.5068 万元	2.29 元/1 元注册资本
	2020年9月自香港益方受让益方有限股权	87.6769 万美元	0.1585%	24.8791 万元	3.52 美元/1 元注册资本
	2020年9月自XING DAI LLC 受让益方有限股权	18.0030 万美元	0.0325%	5.1085 万元	
	2020年9月自YUEHENG JIANG LLC 受让益方有限股权	22.9756 万美元	0.0415%	6.5195 万元	
	2020年9月自LING ZHANG LLC 受让益方有限股权	4.6776 万美元	0.0085%	1.3273 万元	
LAV Alpha	2020年7月自香港益方受让益方有限股权	1,537.9920 万元	4.2722%	670.7515 万元	2.29 元/每1 元注册资本
	2020年9月自香港益方受让益方有限股权	43.8386 万美元	0.0792%	12.4396 万元	3.52 美元/1 元注册资本
	2020年9月自XING DAI LLC 受让益方有限股权	9.0017 万美元	0.0163%	2.5543 万元	
	2020年9月自YUEHENG JIANG LLC 受让益方有限股权	11.4879 万美元	0.0208%	3.2598 万元	
	2020年9月自LING ZHANG LLC 受让益方有限股权	2.3388 万美元	0.0042%	0.6637 万元	
LAV Inventis	2020年9月自香港益方受让益方有限股权	526.0621 万美元	0.9508%	149.2748 万元	3.52 美元/1 元注册资本
	2020年9月自XING DAI LLC 受让益方有限股	108.0192 万美元	0.1952%	30.6514 万元	

股东名称	事项	转让价款	转让比例	对应出资额	转让价格
	权				
	2020年9月自YUEHENG JIANG LLC 受让益方有限股权	137.8533 万美元	0.2491%	39.1171 万元	
	2020年9月自LINGZHANG LLC 受让益方有限股权	28.0654 万美元	0.0507%	7.9638 万元	
苏州礼康	2020年9月向益方有限增资	3,400 万元	0.7049%	135.8845 万元	25.05 元/1 元注册资本

2、上述股东资金来源

(1) Sunflower

Sunflower 于 2020 年 9 月受让香港益方股权时系发行人为拆除红筹架构所作调整，其股权转让款以签署 Promissory Note 及债权债务抵销协议的方式与开曼益方回购 LAV Brassicanapus L.P. 的股份回购款互相抵销，并未实际产生资金流水。

根据发行人、Sunflower 及 LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 及苏州礼康的确认，Sunflower 受让香港益方股权时，不存在资金来源于礼来亚洲基金及其关联方的情形，Sunflower 与 LAV Brassicanapus L.P. 并非由礼来亚洲基金控制。Sunflower 的股东 LAV Brassicanapus L.P. 认购开曼益方股份时（彼时 Sunflower 并未成立），资金来源系 LAV Brassicanapus L.P. 的有限合伙人对其出资，该等有限合伙人与礼来亚洲基金不存在任何关联关系，亦不存在资金来源于礼来亚洲基金的情况。

(2) LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康

LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康均为礼来亚洲基金管理的基金，其上述股权转让或增资相关资金来源均来源于前述基金的自有资金。

三、发行人上述股东是否构成一致行动关系，招股书信息和申报材料相关内容是否准确

根据发行人、Sunflower 及礼来亚洲基金所提供的相关资料，经核查相关主体的股权结构，并经 Sunflower 及礼来亚洲基金的确认，Sunflower 与 LAV Apex

HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康不存在关联关系或其他关系，不构成一致行动关系。

根据发行人提供的文件并经本所核查，《原律师工作报告》的披露不清晰，因此《原律师工作报告》对 Sunflower 基本情况所载的 Sunflower 基本情况更正如下：

“

公司名称	Sunflower Light Hong Kong Limited
注册地址及主要营业地址	Unit 417, 4th Floor, Lippo Centre, Tower Two, No. 89 Queensway, Admiralty, Hong Kong
成立日期	2020 年 6 月 11 日
股东情况	LAV Brassicanapus L.P.
董事	XIAO Yuan (肖遠)
股份	已发行股本为 1 股，由其唯一股东 LAV Brassicanapus L.P. 持有

”

四、核查意见

（一）核查程序

- 1、取得并审阅发行人的工商登记材料；
- 2、取得并审阅 Sunflower、LAV Apex HK、LAV Alpha HK 和 LAV Inventis 设立注册文件、章程、股东名册、股东调查表等相关文件；
- 3、取得并审阅 LAV Brassicanapus 认购开曼益方股份的股份认购协议、支付凭证；
- 4、取得并审阅 Sunflower、LAV Apex HK、LAV Alpha HK 于 2020 年 7 月签署的《股权转让协议》、Promissory Note、债权债务抵销协议；
- 5、取得并审阅 LAV Apex HK、LAV Alpha HK 和 LAV Inventis 于 2020 年 9 月签署的《股权转让协议》、支付凭证；
- 6、取得并审阅苏州礼康于 2020 年 9 月签署的增资协议、支付凭证；

7、取得 Sunflower、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康的股东调查表；

8、访谈 Sunflower、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康；

9、取得 LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 和苏州礼康关于与 Sunflower 无关联关系的书面确认。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、Sunflower 不属于 YI SHI 控制的企业；

2、Sunflower 取得发行人股份的资金来源并非来源于礼来亚洲及其关联方，Sunflower 不受礼来亚洲控制；

3、LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 构成一致行动关系；Sunflower 与 LAV Apex HK、LAV Alpha HK、LAV Inventis 并不构成一致行动关系，招股书信息和申报材料相关内容准确。

问题 5：关于员工持股计划

5.1 招股说明书披露，上海益喜、上海益穆、Yaolin Wang LLC 为发行人的员工持股平台，根据《证券法》及《首发业务若干问题解答》关于员工持股计划计算股东人数的相关规定，三个持股平台各按一名股东计算。史陆伟、王飞、裘安琪存在向江岳恒借款情形。史陆伟、王飞、裘安琪等人同时在两个平台持有份额。

请发行人说明：（1）史陆伟、王飞、裘安琪向江岳恒借款的时间、原因、金额、主要约定及偿还情况，借款是否用于取得平台份额；（2）史陆伟、裘安琪等人同时直接持股以及通过员工持股平台持股的原因和合理性，同时在两个平台持有份额的原因和合理性；（3）员工持股平台合伙人的入股价格、价款缴纳情况及资金最终来源，资金是否存在来自于发行人实控人、控股股东及其关联方的情形，是否存在委托持股或其他利益安排；（4）员工持股计划是否满足《科创板股票发行上市审核问答》第 11 问相关实施要求，是否履行了相应信息披露义务，并择要在招股说明书中补充披露。

请发行人提交合伙协议作为附件备查。

请发行人律师按照《科创板股票发行上市审核问答》第 11 问的要求进行核查并发表明确意见。

回复：

一、史陆伟、王飞、裘安琪向江岳恒借款的时间、原因、金额、主要约定及偿还情况，借款是否用于取得平台份额

发行人员工史陆伟、王飞及裘安琪因个人资金周转，一次性使用自有资金足额缴付员工持股平台出资份额存在一定困难。上述员工于 2020 年 10 月分别与江岳恒（Yueheng Jiang）签署了《个人借款合同》；根据《个人借款合同》约定，江岳恒（Yueheng Jiang）为上述员工提供借款用于缴付员工持股平台的出资份额。上述员工认购员工持股平台的出资份额及《个人借款合同》的主要约定情况如下：

借款人	史陆伟	王飞	裘安琪
认购员工持股平台出资份额	1,310,321	1,245,745	928,572

(元)			
借款合同主要约定			
借款金额(元)	910,000	1,050,000	780,000
借款期限	2020年10月26日(以实际出借日为准)至2022年10月25日		
借款利率	年利率6%		
借款清偿安排	<p>1、借款人应于借款期限届满归还借款本金,如未按合同约定按期归还借款本金,出借方按有关对逾期欠款(或逾期欠款本息)在逾期区间按合同约定的借款利率上浮50%计收逾期利息;员工如要求提前归还欠款,应提前十天向出借方提出申请,征得同意后,方可办理有关还款手续。</p> <p>2、借款期限届满后,员工减持其间接持有的公司股票所得款项应优先用于清偿上述借款本金及所涉债务,出借方有权直接扣划等额于借款本金及所涉债务部分的减持所得资金。如员工减持股票所获资金不足以清偿上述借款本金及所涉债务,员工应于借款期限届满后三个月内以自有资金清偿剩余未偿还借款本金及所涉债务。</p>		

根据史陆伟、王飞及裘安琪的银行流水及其向员工持股平台出资的支付凭证,上述员工取得借款后,均用于认购发行人员工持股平台的出资份额。

二、史陆伟、裘安琪等人同时直接持股以及通过员工持股平台持股的原因和合理性,同时在两个平台持有份额的原因和合理性

(一) 史陆伟、裘安琪等人同时直接持股以及通过员工持股平台持股的原因和合理性

《公司法》第七十八条规定,设立股份有限公司,须有半数以上的发起人在中国境内有住所。为满足上述《公司法》关于股份有限公司发起人住所的要求,发行人在2020年9月增资时,引入史陆伟、裘安琪、王晓凤和吴园园4名发行人员工直接持有发行人股份,上述4名员工持股比例均为0.0002%,持股比例较低。而上述员工通过员工持股平台持股的原因系发行人给予其股权激励,因此史陆伟、裘安琪等人同时直接持股以及通过员工持股平台持股具备合理性。

(二) 史陆伟、裘安琪等人同时在两个平台持有份额的原因和合理性

截至本补充法律意见书出具日,同时在多个平台持股的发行人员工具体情况如下:

序号	姓名	持股平台名称	出资额(万元)	出资比例
1	史陆伟	上海益喜	113.4156	34.4407%
		上海益穆	14.9665	6.6412%

序号	姓名	持股平台名称	出资额（万元）	出资比例
2	王飞	上海益喜	66.8438	20.2983%
		上海益穆	57.7307	25.6174%
3	裘安琪	上海益喜	38.2974	11.6297%
		上海益穆	54.5598	24.2104%

史陆伟自 2015 年至今担任发行人财务总监，2020 年至今担任发行人董事。史陆伟在发行人任职时间较长，全面负责发行人的财务工作，具有较丰富的管理能力和经验，故发行人通过上海益穆、上海益喜授予其股权激励，并由其担任上海益喜的普通合伙人。

王飞自 2018 年至今担任发行人商务拓展总监，在加入发行人前曾历任北京奇虎科技有限公司华东销售总监、法国 M.E.I. Group 公司商务发展副总裁，具备较丰富的商务拓展及管理经验。王飞主要工作职责包括协助制定整体发展战略、搭建及开拓与合作单位的沟通平台、与合作单位、行业专家的日常联络和关系维护、宣传推广工作、公共事务的战略规划等，对发行人的发展具有重要意义，故发行人通过上海益穆、上海益喜给予其股权激励，并由其担任上海益穆的普通合伙人。

裘安琪自 2019 年至今担任发行人人事经理，在加入发行人前曾历任霍尼韦尔（中国）有限公司培训专员、中国阳光投资（集团）有限公司培训主管，具备较丰富的人力资源管理经验。基于目前的经营规模和组织架构，发行人尚未设置人力资源总监等岗位，裘安琪实质负责人力资源的整体管理工作，包括组织制定人力资源发展规划、指导及监督各项计划的实施、建立并完善人力资源管理制度和体系、招聘优秀管理团队、实施人才发展储备计划等，对发行人的发展具有重要意义，故发行人通过上海益穆、上海益喜给予其股权激励。

三、员工持股平台合伙人的入股价格、价款缴纳情况及资金最终来源，资金是否存在来自于发行人实控人、控股股东及其关联方的情形，是否存在委托持股或其他利益安排

截至本补充法律意见书出具日，发行人共设立三个员工持股平台上海益喜、上海益穆及 YAOLIN WANG LLC，上述员工持股平台合伙人的入股价格均为 1 元/出资额，相关价款均已缴纳完毕。

根据员工持股平台全部合伙人出具的确认函及其对员工持股平台的出资凭证，除史陆伟、王飞及裘安琪的部分入股资金来源于实际控制人江岳恒（Yueheng Jiang）提供的借款外，其余员工持股平台合伙人的入股资金均为自有资金，不存在资金来自于发行人、控股股东及其关联方的情形，不存在委托持有、代持或信托持有等特殊权益安排。

四、请发行人提交合伙协议作为附件备查

发行人已提交合伙协议作为附件备查。

五、员工持股计划是否满足《科创板股票发行上市审核问答》第 11 问相关实施要求，是否履行了相应信息披露义务，并择要在招股说明书中补充披露

（一）关于首发申报前实施员工持股计划是否符合《科创板股票发行上市审核问答》第 11 问的要求

发行人实施的员工持股计划符合《科创板股票发行上市审核问答》规定的有关要求，具体情况如下：

1、根据发行人员工持股平台历次变更涉及的工商登记文件、合伙协议、合伙企业决议及发行人员工持股平台合伙人出具的确认函，发行人员工持股计划实施主体上海益穆、上海益喜及 YAOLIN WANG LLC 的设立、变更以及相关合伙人的组成，均已按照合伙协议及公司设立协议的规定，由员工持股平台作出合伙人会议决议或董事决定履行决策程序；

2、根据发行人员工持股平台合伙人出具的确认函，发行人的股权激励系根据发行人的发展情况由发行人自主决定，发行人员工遵循自愿参加的原则，不存

在以摊派、强行分配等方式强制实施员工持股计划的情形；

3、根据发行人的公司章程及发行人员工持股平台入股发行人时签署的增资协议、股东协议，发行人员工持股平台与其他投资者同股同权，盈亏自负，风险自担，并无特殊或优先权利，也不存在侵害其他投资者合法权益的情形；

4、根据发行人向员工持股平台出资的出资凭证及发行人员工持股平台合伙人出具的确认函，除史陆伟、王飞及裘安琪部分出资资金来自于江岳恒（Yueheng Jiang）提供的借款外，其余合伙人的入股资金来源均为自有资金，以货币形式支付，出资形式和资金来源符合适用法律规定及所签署的相关法律文件的要求，合伙人已全部按期缴纳了出资；

5、根据发行人员工持股平台的合伙协议、公司设立协议及历次变更的工商登记文件，发行人已建立健全的持股平台内部的流转、退出机制以及股权管理机制，参与持股计划的员工因离职、退休、死亡等原因离开公司的，其间接所持股份权益将按照员工持股计划的相关协议约定的方式进行处置。

（二）员工持股计划遵循新《证券法》及《首发业务若干问题解答》问题 24 等相关规定

根据新《证券法》及《首发业务若干问题解答》问题 24 关于员工持股计划的相关规定：“（1）依法以公司制企业、合伙制企业、资产管理计划等持股平台实施的员工持股计划，在计算公司股东人数时，按一名股东计算；（2）参与员工持股计划时为公司员工，离职后按照员工持股计划章程或协议约定等仍持有员工持股计划权益的人员，可不视为外部人员；（3）新《证券法》施行之前（即 2020 年 3 月 1 日之前）设立的员工持股计划，参与人包括少量外部人员的，可不作清理，在计算公司股东人数时，公司员工部分按照一名股东计算，外部人员按实际人数穿透计算”。

员工持股平台上海益喜、上海益穆、YAOLIN WANG LLC 均为合伙制企业或公司制企业，上述员工持股平台激励对象均为发行人员工。故在计算公司股东人数时，上海益喜、上海益穆、YAOLIN WANG LLC 应各按一名股东计算。

（三）关于员工持股计划的信息披露

经核查，发行人已在《招股说明书》“第五节 公司基本情况”之“十六、本次公开发行申报前已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“（二）境内主体益方生物层面”披露了员工持股计划的人员构成、符合《证券法》及《首发业务若干问题解答》关于员工持股计划计算股东人数的相关规定、员工离职后的股份处理、登记备案程序的履行情况及股份锁定期。

综上，上述事项及相关信息披露符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 11 问的要求。

六、核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅发行人员工持股平台合伙人的出资凭证；
- 2、查阅江岳恒（Yucheng Jiang）与史陆伟、王飞及裘安琪签署的个人借款合同及银行流水记录；
- 3、查阅发行人员工持股平台的工商档案、注册证书等文件；
- 4、查阅发行人的员工花名册，对比员工持股平台中的出资人是否均为发行人员工；
- 5、查阅员工持股平台员工的劳动合同；
- 6、查阅上海益喜、上海益穆与全体合伙人签署的《入伙协议》《合伙协议》《合伙份额转让协议》及 YAOLIN WANG LLC 全体股东签署的《公司设立协议》《授予份额协议》等文件；
- 7、查阅发行人设立员工持股平台的决策文件；
- 8、查阅发行人员工持股平台出具的关于股份流通限制及锁定的承诺；
- 9、查阅发行人员工持股平台入股发行人所签署的增资协议、股东协议；
- 10、查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn>）关于上海益喜、上海益穆的行政处罚信息；
- 11、查阅发行人员工持股平台合伙人出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、员工持股平台上海益穆、上海益喜及 YAOLIN WANG LLC 的设立、变更以及相关合伙人的组成，均已按照合伙协议及公司设立协议的约定，由员工持股平台作出合伙人会议决议或董事决定履行决策程序；

2、发行人的股权激励系根据发行人发展情况由发行人自主决定，发行人员工遵循自愿参加的原则，不存在以摊派、强行分配等方式强制实施员工持股计划的情形；

3、发行人员工持股平台与其他投资者同股同权，盈亏自负，风险自担，并无特殊或优先权利，也不存在侵害其他投资者合法权益的情形；

4、除史陆伟、王飞及裘安琪部分出资资金来自于江岳恒（Yueheng Jiang）提供的借款外，其余合伙人的入股资金来源均为自有资金，以货币形式支付，出资形式和资金来源符合适用法律规定及所签署的相关法律文件的要求，合伙人已全部按期足额缴纳了出资；

5、发行人已建立健全的持股平台内部的流转、退出机制以及股权管理机制，参与持股计划的员工因离职、退休、死亡等原因离开公司的，其间接所持股份权益将按照员工持股计划的相关协议约定的方式处置。

5.2 根据招股说明书，2020年10月，发行人实施员工持股计划，三个持股平台共涉及80名发行人员工。而报告期末，发行人及下属子公司共有员工70人。

请发行人说明：（1）报告期末，公司员工与持股平台人员的具体差异情况，存在差异的原因；（2）员工持股计划实施后是否存在较多员工离职的情形，如有，请说明离职原因、股权激励协议针对员工离职的约定、离职人员继续持股的合规性和合理性，并分析是否对公司生产经营产生重大不利影响；（3）进一步说明在持股平台设立时相关人员是否均为公司员工，是否存在利益输送情形。

请发行人律师对上述事项核查并对员工持股平台的设立是否存在利益输送情形发表明确意见。

回复：

一、报告期末，公司员工与持股平台人员的具体差异情况，存在差异的原因

1、公司员工与持股平台人员数量存在差异的原因

截至2020年12月31日，发行人员工人数为70人，其中员工持股平台激励对象共涉及50名员工。截至招股说明书（申报稿）的签署日（2021年4月8日），发行人员工人数为107人，其中员工持股平台激励对象共涉及80名员工。

上述员工人数和持股平台人数的差异是因不同时间节点的统计数据所致。由于员工持股平台在2021年一季度向部分新入职员工授予了出资份额，导致截至2021年4月8日的员工持股平台的总人数超过了2020年末的员工总人数。

2、公司员工与持股平台人员数量的具体差异情况

发行人部分员工于2021年一季度被授予员工持股平台激励份额，具体情况如下：

员工持股平台激励对象增加情况			
序号	员工姓名	所在持股平台	变化说明
1	李琳	上海益穆	2021年2月，史陆伟将

员工持股平台激励对象增加情况			
序号	员工姓名	所在持股平台	变化说明
2	谢秀军	上海益穆	其所持有的上海益穆 10.25 万元出资额分别转让给发行人员工李琳、谢秀军等 22 名员工；员工王呈林将其持有的上海益穆 0.75 万元出资额转让给员工徐玲
3	雷煜	上海益穆	
4	王桂明	上海益穆	
5	彭析焱	上海益穆	
6	彭维圣	上海益穆	
7	王珊珊	上海益穆	
8	童晨骅	上海益穆	
9	李涛	上海益穆	
10	李巍	上海益穆	
11	翁燕	上海益穆	
12	陈凯丽	上海益穆	
13	刘荣峰	上海益穆	
14	谢伟胜	上海益穆	
15	张志雄	上海益穆	
16	吕雪娇	上海益穆	
17	徐玲	上海益穆	
18	李佃淳	上海益穆	
19	李文倩	上海益穆	
20	何子剑	上海益穆	
21	房芸	上海益穆	
22	张招建	上海益穆	
23	江岳恒 (Yueheng Jiang)	YAOLIN WANG LLC	
24	代星 (Xing Dai)	YAOLIN WANG LLC	
25	张灵 (Ling Zhang)	YAOLIN WANG LLC	
26	Hong Mei	YAOLIN WANG LLC	
27	Kathryn Stazzone	YAOLIN WANG LLC	
28	Xianhai Huang	YAOLIN WANG LLC	
29	Xiaojun Wang	YAOLIN WANG LLC	
30	Dongmei Qiang	YAOLIN WANG LLC	
31	Younong Yu	YAOLIN WANG LLC	
员工持股平台激励对象减少情况			

员工持股平台激励对象增加情况			
序号	员工姓名	所在持股平台	变化说明
1	王呈林	上海益穆	2021年2月，王呈林因离职将其持有的0.75万元出资份额转让给徐玲

根据发行人员工持股平台的工商登记文件及注册文件，截至报告期末（2020年12月31日），员工持股平台激励对象共涉及50名员工。2021年1月1日至2021年4月8日之间，员工持股平台上海益穆和YAOLIN WANG LLC激励对象发生变化，新增激励对象员工31人，减少激励对象员工1人，故截至前次报送招股说明书签署日（2021年4月8日）共涉及50+31-1=80人。

二、员工持股计划实施后是否存在较多员工离职的情形，如有，请说明离职原因、股权激励协议针对员工离职的约定、离职人员继续持股的合规性和合理性，并分析是否对公司生产经营产生重大不利影响

自发行人开始实施员工持股计划至本补充法律意见书出具日，发行人共有4名员工离职，具体情况如下：

序号	姓名	曾任职务	入职时间	离职时间	离职原因	出资份额变动情况
1	彭栢焱	化学研究员	2020年11月	2021年4月	个人原因	原持有上海益穆0.1万元出资额，现该等份额已转让给员工史陆伟
2	童晨骅	化学研究员	2021年1月	2021年4月	个人原因	原持有上海益穆0.5万元出资额，现该等份额已转让给员工史陆伟
3	王呈林	临床监查员	2018年10月	2021年5月	个人原因	原持有上海益穆0.75万元出资额，现该等份额已转让给员工徐玲
4	韩自省	化学研究员	2017年7月	2021年5月	个人原因	原持有上海益喜7万元出资额，现该等份额已转让给员

序号	姓名	曾任职务	入职时间	离职时间	离职原因	出资份额变动情况
						工史陆伟

发行人员工持股平台的合伙协议及公司设立协议对于员工离职的主要约定如下：

员工持股平台	协议内容
上海益穆	合伙人自公司或其附属子公司离职的，合伙人持有的未解除限售部分的出资份额转让予执行事务合伙人或执行事务合伙人指定的第三人。该合伙人应根据执行事务合伙人的要求配合办理相关转让手续，如果该合伙人未能配合办理转让手续，则执行事务合伙人或执行合伙人指定的第三人有权不支付转让价款。转让价格以如下方式确定： （1）在公司完成上市前或在公司完成上市但合伙企业所持公司股票锁定期届满前，转让价格为转让方对合伙企业的原始出资额； （2）在公司完成上市且合伙企业所持公司股票锁定期届满后，合伙人所持有的合伙企业出资份额按本协议规定解除限售条件的，出资份额的转让价格可以参考二级市场交易价格； （3）执行事务合伙人对前述转让价格的确认和调整享有最终决定权和解释权。
上海益喜	
YAOLIN WANG LLC	如员工离职，则公司对其离职之日起所有尚未解除限售的激励份额具有转让选择权，除公司以书面形式拒绝行使其转让选择权，否则该等转让自员工离职之日起九十（90）日内自动行使。尽管有上述规定，如因本公司资产不足以履行其义务或因其他原因（包括但不限于违反任何适用法律），则转让选择权不应被视为已自动行使，而应被视为截至该时间暂时不可行使。一旦转让权的行使不会导致违反适用法律，则转让选择权应再次被视为可行使（或如上文视为已行使）。转让价格以其原始出资价格确定。

员工持股平台已根据合伙协议约定由指定对象受让前述离职员工持有的员工持股平台出资份额，因此，发行人不存在离职人员继续持股的情况。此外，前述离职员工数量较少，且不涉及发行人核心技术人员，未造成发行人人员的集中流失，不会对发行人核心技术及经营活动的开展造成重大不利影响。

三、进一步说明在持股平台设立时相关人员是否均为公司员工，是否存在利益输送情形

发行人员工持股平台上海益穆、上海益喜设立时的合伙人为史陆伟、王飞，YAOLIN WANG LLC 设立时的唯一股东为王耀林（Yaolin Wang）。其中，史陆

伟为发行人董事、财务总监，王飞为发行人商务拓展总监，王耀林（Yaolin Wang）为发行人董事长、总经理，上述人员均为发行人员工。

经查验员工持股平台历次授予股权激励相关的合伙协议、授予协议及工商登记变更等相关资料，并比对发行人的花名册及获取员工持股平台受激励对象的劳动合同，发行人三个员工持股平台历史上及目前的合伙人在授予激励份额时均为发行人员工。

根据员工持股平台合伙人出具的书面确认，发行人员工持股平台合伙人所持有的财产份额不存在委托持有、代持或信托持有等特殊权益安排，不存在利益输送情形。

四、核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅发行人员工持股平台合伙人的出资凭证；
- 2、查阅发行人员工持股平台历次变更的工商档案、注册证书等文件；
- 3、查阅发行人的员工花名册，对比员工持股平台中的出资人是否均为发行人员工；
- 4、查阅员工持股平台员工的劳动合同；
- 5、查阅上海益喜、上海益穆全体合伙人签署的《合伙协议》及 YAOLIN WANG LLC 全体股东签署的《公司设立协议》；
- 6、查阅韩自省等员工的离职申请单并访谈发行人人事经理，对已离职员工的离职原因进行核实；
- 7、查阅发行人员工持股平台合伙人出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

- 1、报告期末发行人员工人数与截至前次报送招股说明书签署日的涉及持股平台人员数量差异主要系不同时间截止节点且不同口径的统计数据导致；

2、发行人已建立健全的持股平台内部的流转、退出机制以及股权管理机制，参与持股计划的员工因个人发展原因离职的，其所持有的员工持股平台出资份额均已按照合伙协议约定的方式转让予执行事务合伙人或执行事务合伙人指定的第三人，不存在离职员工持有员工持股平台出资份额的情况；

3、发行人员工持股平台合伙人所持有的财产份额权属清晰，不存在委托持有、代持或信托持有等特殊权益安排，故不存在利益输送情形。

问题 6：关于股份支付

根据招股说明书，1) 2017 年至 2020 年期间，发行人曾在开曼益方层面向员工发放了股票期权；2) 2020 年 7 月，王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 和张灵 (Ling Zhang) 将其被授予的 26,668,065 份股票期权全部加速行权，开曼益方其余 827,491 份尚未行使的股票期权被全部取消；3) 上海益喜、上海益穆及 YAOLIN WANG LLC 为发行人在本次公开发行申报前成立并成为发行人股东的员工持股平台。

请发行人说明：(1) 发行人期权激励对象情况，是否为发行人员工；(2) 结合股票期权公允价值的确定依据、行权条件、服务期、等待期等，说明分摊确认的股份支付费用的具体计算过程，列表说明各批次股票期权每年确认的股份支付金额以及和研发费用、管理费用的匹配性；(3) 上述相关股票期权加速行权以及取消的原因，是否符合会计准则的相关规定；(4) 员工持股平台股权激励对象是否已实缴出资，是否存在发行人及控股股东、实际控制人或第三方为激励对象参加持股提供奖励、资助、补贴等安排；(5) 员工持股平台的内部决策机制，各员工持股平台实施股权激励履行的决策程序，员工持股平台实际运行情况及人员变动情况，是否存在股份代持情形；(6) 报告期员工持股平台涉及的股份支付金额，具体参数选取依据及合理性，未来各年对此项股权激励计划分摊确认的股份支付费用；(7) 请提交股权激励协议。

请保荐机构及发行人律师就上述事项及《科创板股票发行上市审核问答》第 11 问、12 问进行核查并发表明确意见，并就员工持股平台、期权激励计划的设置、信息披露、核查是否符合相关规定发表明确意见。

请保荐机构及申报会计师对股份支付相关会计处理是否符合会计准则的相关规定进行核查发表明确意见。

回复：

一、发行人期权激励对象情况，是否为发行人员工

2017 年至 2020 年期间，发行人在开曼层面的期权激励对象在授予时均为发行人员工，具体情况如下：

姓名	授予期权总量（股）	授予时间	授予期权数量（股）
王耀林 (Yaolin Wang)	17,568,901	2017年11月	2,050,921
		2018年9月	397,715
		2019年6月	1,631,640
		2020年6月	11,801,920
		2020年7月	1,686,705
代星 (Xing Dai)	3,668,410	2017年11月	631,638
		2018年9月	72,367
		2019年6月	469,112
		2020年6月	2,149,188
		2020年7月	346,105
江岳恒 (Yueheng Jiang)	4,522,027	2017年11月	258,286
		2018年9月	100,126
		2018年6月	87,728
		2019年6月	297,284
		2020年6月	3,338,050
		2020年7月	440,553
张灵 (Ling Zhang)	908,727	2018年4月	584,858
		2019年6月	233,944
		2020年7月	89,925
史喆	334,991	2017年11月	214,474
		2018年9月	20,000
		2019年6月	100,517
翁吉芳	20,000	2019年6月	20,000
史陆伟	76,500	2017年11月	50,000
		2018年9月	5,000
		2019年6月	21,500
王晓梅	70,000	2018年4月	10,000
		2018年9月	10,000
		2019年6月	20,000
		2020年3月	30,000
吴园园	65,000	2017年11月	40,000
		2018年9月	5,000

姓名	授予期权总量（股）	授予时间	授予期权数量（股）
		2019年6月	20,000
刘艳琴	40,000	2018年4月	10,000
		2018年9月	10,000
		2019年6月	20,000
王飞	40,000	2018年9月	20,000
		2019年6月	20,000
牛浩涛	20,000	2019年6月	20,000
杨红	20,000	2020年3月	20,000
韩自省 ^注	16,000	2018年6月	3,000
		2018年9月	3,000
		2019年6月	10,000
陶良山	16,000	2018年6月	3,000
		2018年9月	3,000
		2019年6月	10,000
王振武	16,000	2018年6月	3,000
		2018年9月	3,000
		2019年6月	10,000
荣肖达	10,000	2020年3月	10,000
张强	10,000	2020年3月	10,000
王晓凤	8,000	2018年9月	3,000
		2019年6月	5,000
曹飞 ^注	5,000	2019年6月	5,000
陈霄霄	5,000	2019年6月	5,000
程阳	5,000	2019年6月	5,000
段加龙	5,000	2019年6月	5,000
樊虢翀	5,000	2019年6月	5,000
李玉婷	5,000	2019年6月	5,000
梁越	5,000	2019年6月	5,000
马崇聪 ^注	5,000	2019年6月	5,000
裘安琪	5,000	2019年6月	5,000
时鹏	5,000	2019年6月	5,000
王呈林 ^注	5,000	2019年6月	5,000
张元元	5,000	2019年6月	5,000

姓名	授予期权总量（股）	授予时间	授予期权数量（股）
朱清清	5,000	2019年6月	5,000
沈瞳 ^注	10,000	2019年6月	10,000
刘飞艳 ^注	13,000	2018年6月	5,000
		2018年9月	3,000
		2019年6月	5,000

注：韩自省于2021年5月离职；曹飞于2020年9月离职；马崇聪于2020年8月离职；王呈林于2021年5月离职；张元元于2020年11月离职；沈瞳于2020年1月离职；刘飞艳于2019年12月离职。

二、员工持股平台股权激励对象是否已实缴出资，是否存在发行人及控股股东、实际控制人或第三方为激励对象参加持股提供奖励、资助、补贴等安排

根据员工持股平台合伙人出资凭证及确认函，员工持股平台股权激励对象均已实缴出资，除史陆伟、王飞、裘安琪的部分出资来源来自向江岳恒（Yueheng Jiang）的借款以外，其余员工的出资来源均为自有资金；根据员工持股平台合伙人确认函及查验发行人及控股股东、实际控制人的银行流水，确认不存在发行人及控股股东、实际控制人或第三方为激励对象参加持股提供奖励、资助、补贴等安排。

三、员工持股平台的内部决策机制，各员工持股平台实施股权激励履行的决策程序，员工持股平台实际运行情况及人员变动情况，是否存在股份代持情形

（一）员工持股平台的内部决策机制

根据发行人员工持股平台的合伙协议及公司设立协议，各员工持股平台的内部决策机制具体如下：

员工持股平台	内部决策机制	
上海益喜、上海益穆	执行事务合伙人决定事项	1、管理和决定合伙企业日常事务，办理合伙企业经营过程中相关事务和手续，代表合伙企业对外签订合同和其他文件； 2、召集合伙人大会并执行合伙人大会决议； 3、决定合伙企业增加或减少出资总额； 4、代表合伙企业行使公司股东的权利；就合伙企业持有的公司股份的购买、持有、转让、处置等作出决定，并代表合伙企业签订与该等购买、持有、转让或

员工持股平台	内部决策机制	
		处置相关的协议和文件； 5、代表合伙企业与公司的实际控制人签署一致行动协议； 6、代表合伙企业处理、解决合伙企业涉及的各种争议和纠纷； 7、根据合伙协议等的约定，批准合伙人出资份额的转让或减少； 8、根据合伙协议等的约定，决定有限合伙人入伙、退伙（包括公司及其附属子公司员工以外的人员的入伙及退伙），并签署相应的文件； 9、除根据合伙协议规定必须由合伙人大会批准修改的合伙协议条款外，修改合伙协议的其他条款并签署更新后的合伙协议或合伙协议的补充协议； 10、在合伙协议规定的权限范围内，代表全体或任一合伙人及合伙企业签署合伙人决议、变更登记申请书、变更决定书、出资确认书、合伙协议或修订后的合伙协议或合伙协议的补充协议等相关法律文书； 11、合伙人大会或合伙协议授权的其它事项； 12、其他合伙协议中未明确规定必须由合伙人大会决定的事项。
	合伙人大会审议事项	1、合伙企业清算及解散方案； 2、变更合伙协议中有关利润分配原则的条款； 3、普通合伙人转变为有限合伙人，或者有限合伙人转变为普通合伙人； 4、普通合伙人的入伙和退伙； 5、合伙企业对外举债或为任何第三方提供任何形式的担保； 6、批准合伙人和合伙企业的交易； 7、《合伙企业法》和其他法律法规规定的必须由合伙人大会审议的事项。
YAOLIN WANG LLC	王耀林（Yaolin Wang）系 YAOLIN WANG LLC 唯一的管理份额（Managing Unit）持有人和唯一的管理股股东（Managing Member），拥有 YAOLIN WANG LLC 全部的投票权，YAOLIN WANG LLC 全部管理事务由王耀林（Yaolin Wang）决定、管理和执行。	

（二）员工持股平台实施股权激励履行的决策程序

发行人员工持股平台实施股权激励履行的决策程序具体情况如下：

1、发行人相关决策程序

2020年10月，益方有限作出股东会决议，同意以下事项：

(1) 益方有限注册资本由 19,277.8761 万元变更为 19,986.7399 万元，其中上海益喜以 329.3068 万元认缴新增注册资本 329.3068 万元，上海益穆以 225.3570 万元认缴新增注册资本 225.3570 万元，YAOLIN WANG LLC 以等值于人民币 154.2000 万元的美元现汇认缴新增注册资本 154.2000 万元；增资价格均为 1 元/1 元注册资本。其他股东就本次增资均放弃优先认购权；

(2) 通过修改后的《公司章程》；

(3) 同意就本次增资事宜相关方签署《增资协议》。

2、员工持股平台相关决策程序

(1) 上海益喜

2020 年 7 月，上海益喜设立，设立时合伙人为史陆伟、王飞，其中史陆伟为普通合伙人，财产总额为 10 万元。

2020 年 11 月，上海益喜通过合伙人会议决议，同意上海益喜财产总额由 10 万元增至 329.3068 万元，并新增牛浩涛、王振武等 36 名新合伙人；所有合伙人签署《入伙协议》《合伙协议》。2020 年 12 月，此次工商变更登记完成。

2021 年 5 月，上海益喜通过合伙人会议决议，同意原合伙人韩自省将其持有的上海益喜 7.00 万元出资额转让给史陆伟，并签署《合伙份额转让协议》，所有合伙人签署《合伙协议》。2021 年 5 月，此次工商变更登记完成。

(2) 上海益穆

2020 年 7 月，上海益穆设立，设立时合伙人为王飞、史陆伟，其中王飞为普通合伙人，财产总额为 10 万元。

2020 年 11 月，上海益穆通过合伙人会议决议，同意上海益穆财产总额由 10 万元增至 225.357000 万元，并新增史喆、裘安琪等 13 名新合伙人；所有合伙人签署《入伙协议》《合伙协议》。2020 年 12 月，此次工商变更登记完成。

2021 年 2 月，上海益穆通过合伙人会议决议，同意合伙人史陆伟将其持有的上海益穆 10.25 万元出资额转让给李琳、谢秀军等 22 位新合伙人，合伙人王

呈林将其持有上海益穆 0.75 万元出资额转让给徐玲；所有合伙人签署《入伙协议》、《合伙协议》。2021 年 2 月，此次工商变更登记完成。

2021 年 5 月，上海益穆通过合伙人会议决议，同意合伙人童晨骅、彭栢焱合计将其持有的上海益穆合计 0.60 万元出资额转让给合伙人史陆伟，并签署《合伙份额转让协议》，所有合伙人签署《合伙协议》。2021 年 5 月，此次工商变更登记完成。

(3) YAOLIN WANG LLC

2020 年 5 月，YAOLIN WANG LLC 由王耀林（Yaolin Wang）出资设立。

2021 年 2 月，YAOLIN WANG LLC 签署 Amended and restated limited liability company agreement，同意由王耀林（Yaolin Wang）持有 1 股管理层份额，授予江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）等 9 位员工激励份额。

(三) 员工持股平台实际运行情况及人员变动情况

上海益喜、上海益穆、YAOLIN WANG LLC 成为发行人股东以来，一直作为员工持股平台运行，作为发行人股东持有股权和行使股东权利，并根据股权激励需要按照合伙企业的决策程序完成合伙人增资、入伙、退伙及相应修改合伙协议等事宜。

上海益喜、上海益穆、YAOLIN WANG LLC 设立以来的人员变动情况如下：

员工持股平台名称	变动时间	变动情况
上海益穆	2020 年 7 月	员工史陆伟、王飞出资设立上海益穆
	2020 年 11 月	史陆伟等 15 名员工认缴上海益穆新增出资额 215.3570 万元
	2021 年 2 月	员工史陆伟将其持有的 10.25 万元出资份额转让予李琳等 22 名员工； 员工王呈林因离职将其持有的出资份额 0.75 万元全部转让给员工徐玲
	2021 年 5 月	员工彭栢焱、童晨骅因离职分别将其持有的出资份额 0.10 万元、0.50 万元全部转让给员工史陆伟
上海益喜	2020 年 7 月	员工史陆伟、王飞出资设立上海益喜
	2020 年 11 月	史陆伟等 38 名员工认缴上海益喜新增出资额 319.3068 万元

员工持股平台名称	变动时间	变动情况
	2021年5月	员工韩自省因离职将其持有的出资份额7.00万元全部转让给员工史陆伟
YAOLIN WANG LLC	2020年5月	王耀林（Yaolin Wang）出资设立 YAOLIN WANG LLC
	2021年2月	江岳恒（Yueheng Jiang）等9名员工被授予 YAOLIN WANG LLC 100%权益份额

根据员工持股平台合伙人出具的书面确认，发行人员工持股平台合伙人所持有的财产份额不存在委托持有、代持或信托持有等特殊权益安排，不存在利益输送情形。

四、核查意见

（一）核查程序

1、获取发行人股权激励相关的董事会及股东会决议文件，检查了授予股票期权及限制性股票的条款和行权条件；

2、查阅上海益喜、上海益穆全体合伙人签署的《入伙协议》《合伙协议》《合伙份额转让协议》及 YAOLIN WANG LLC 全体股东签署的《公司设立协议》《授予份额协议》等文件；

3、取得员工持股平台股权激励对象的价款出资凭证及确认函，确认不存在发行人及控股股东、实际控制人或第三方为激励对象参加持股提供奖励、资助、补贴等安排的情形。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、开曼益方层面曾授予期权激励的对象在授予时均为发行人员工；

2、员工持股平台股权激励对象均已实缴出资，不存在发行人及控股股东、实际控制人或第三方为激励对象参加持股提供奖励、资助、补贴等安排；

3、员工持股平台的内部决策机制有效运行，各员工持股平台实施股权激励时均履行了相应的决策程序，员工持股平台相关激励份额持有人均不存在股份代持情形；

4、发行人员持股平台的设置、信息披露符合《科创板股票发行上市审核问答》第 11 问的相关规定；

5、发行人曾在海外红筹架构的控股主体开曼益方实施期权激励计划，该期权激励计划在申报前已终止，不属于《科创板股票发行上市审核问答》第 12 问中“发行人存在首发申报前制定的期权激励计划，并准备在上市后实施的”情形。

问题 7：关于对赌协议

根据申报材料，发行人历史上曾进行数轮融资，存在发行人、控股股东及实际控制人与外部投资者约定对赌条款及其他特殊权利安排的情形。

请发行人说明：（1）对赌协议等特殊协议或安排的签订过程、责任主体、主要权利义务条款、违约责任等，相关条款或安排是否违反法律法规禁止性规定或损害其他股东利益；（2）对赌协议等特殊协议或安排截至目前的履行情况，是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）对赌协议是否均已清理完毕，是否存在自动恢复相关条款，是否符合《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 10 问的要求；（4）发行人直接或间接控股股东签发的认股权证是否均已行权或终止，是否存在纠纷或潜在纠纷。

请发行人将对赌协议等特殊协议或安排文件提交备查。

请发行人律师按照《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 10 问的要求进行核查并发表明确意见。

回复：

一、对赌协议等特殊协议或安排的签订过程、责任主体、主要权利义务条款、违约责任等，相关条款或安排是否违反法律法规禁止性规定或损害其他股东利益

（一）对赌协议等特殊协议或安排的签订过程、责任主体、主要权利义务条款、违约责任等

发行人在历次融资时曾在股东协议中设置了特殊条款，根据各轮次股东协议的约定，各轮次新签署的股东协议已取代前轮次股东协议相关规定。公司历次融资股东协议中特殊条款的具体情况如下：

1、A 轮融资的特殊协议

2016 年 7 月，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳、LAV Bio、Lilly Asia、苏州礼泰、国药创新、圣众投资签署了《关于上海页岩科技有限公司合资企业合

同》(以下简称“《A 轮融资合同》”)。为《A 轮融资合同》之目的,王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)合称为“创始人”,LAV Bio、Lilly Asia、苏州礼泰、国药创新、圣众投资合称为“增资人”或“A 轮投资人”,其他签署方为“原始投资股东”。

《A 轮融资合同》中包含发行人、发行人的实际控制人王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)与当时公司的其他股东约定的部分特殊条款,主要包括:

序号	特殊条款	基本内容
1	股权转让限制和优先受让权	<p>(1) 股权转让限制 在公司合格上市之前或增资人、原始投资股东不再持有公司任何注册资本权益(以较早发生的日期为准)之前,未经公司董事会(包括增资人委派的董事和原始投资股东委派的董事)同意,创始人不得向第三方转让其各自直接或间接持有的公司股权,或对其持有的公司股权设定质权、担保、选择权或其他第三方权利负担。任何违反前述规定处置股权的行为均属自始无效,对该等处置,公司不予以办理工商变更登记手续。</p> <p>(2) 优先受让权 投资完成后,创始人拟进行股权转让的,在同等价格和条件下,投资方享有优先受让权。</p>
2	共同出售权	在满足股权转让限制的情况下,如果任何公司股东获得来自公司股东以外的受让人一个真实收购的要约,则在增资人和/或原始投资股东(此时合称为“共售人”)发出共同出售通知的情况下,共售人有权但无义务要求转让人或受让人以转让通知中载明的价格和其它条款和条件向共售人购买一定数量的公司股权。
3	注册资本优先认购权	公司若进行后续股权融资(增资或新增股份及任何其他证券,包括但不限于认股权证、期权、可转换债权等),在同等条件下,增资人、原始投资股东有权优先于公司其他股东及外部投资者按照下文规定的程序以及相同的条款和条件享有优先认购权。
4	拖带出售权	如果有购买方(公司股东以外的第三方)愿意对公司进行整体并购,同时公司的整体估值不低于某特定数值之时,并且如果增资人和原始投资股东均决定接受该等收购要约,经公司董事会三分之二以上(含三分之二)的董事同意,公司有权要求各股东将其股权出售给任何董事会确认的受让方(“收购”);则其他股东均应同意采取一切措施和签署一切必要的文件使得收购交易得以实现。尽管有前述规定,在相同估值条件下,增资人与原股东有权优于第三方购买公司各股东持有的公司全部股权。
5	清算优先权	本次增资交割后,若在合格上市前公司发生清算、解散或结束营业及视为清算、解散或结束营业的情形,在依据法律规定支付完清算费用、职工工资、社会保险费用和法定补偿金、所欠税款后仍有可分配财产,届时在法律允许的情况下,则增资人、原始投资股东可优先于公司其他股东获得相当于增

序号	特殊条款	基本内容
		资人实际支付的投资款、原始投资股东实际支付的全部投资款的资产以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“优先清算额”）；在增资人、原始投资股东获得优先清算额后，所有公司股东（包括增资人、原始投资股东）同时按照股权比例对公司的剩余财产进行分配。为避免疑义，如果可分配财产无法全额支付增资人和原始投资股东的优先清算额，则增资人、原始投资股东应按其实际支付的投资款的相对比例对可分配财产进行分配。
6	赎回权	在本次增资完成后，如公司或创始人发生重大违法或对交易文件的重大违约，则增资人、原始投资股东有权要求创始人和公司（以下合称“赎回方”）按本条约定的赎回方式和程序购买其所持的全部或部分公司股权（“赎回权”）。 增资人赎回价格=增资人实际支付的投资款*（1+10%）N-增资人已获得的分红金额（注：N=自增资款支付之日起至回购付款日的天数/365）； 原始投资股东赎回价格=原始投资股东实际支付的投资款*（1+10%）N-原始投资股东已获得的分红金额（注：N=自投资款支付之日起至回购付款日的天数/365）； 公司和创始人之间就本条回购义务向增资人和原始投资股东共同承担责任。
7	反稀释和最惠待遇	如公司在未来以低于增资人本次增资的价格（“新融资价格”）对外融资（包括但不限于增发新股、发行可转换债或认股权等各种法律形式），增资人有权要求根据该新发行价格所确定的公司估值调整其在公司中所占的股权比例。但为（i）符合增资协议和合资合同相关规定并经董事会批准的员工期权计划；以及（ii）经增资人批准的、各方之外的第三方以股份认购公司新增注册资本的情形以外。 创始人和公司承诺，本次增资完成后至公司首次合格上市前，任何投资者（但不包括增资人和原始投资股东）之投资权利不得优于本次增资相关交易文件中的约定，如果该等投资者的权利优于增资人和/或原始投资股东的权利，则增资人和原始投资股东自动享有该等权利，并和其他股东的权利一同体现在未来的股东协议和章程等相关文件中。
8	优先分红权	各方同意本次增资完成后，若公司董事会决定进行股息红利的分配，则增资人和原始投资股东有权按照各自持有的公司股权比例优先获得股息红利的分配。

2、B轮融资的特殊协议

B轮融资之前，发行人搭建海外红筹架构。2017年5月，开曼益方、香港益方、益方有限、实际控制人、Inno-Bio（以下简称“原始投资人”）、A轮投资人和LAV Apex、LAV Alpha、OrbiMed（以下合称“B轮投资人”）签署了《合资企业合同之补充协议》（以下简称“《B轮合资合同》”）和开曼益方的《股东协议》（以下简称“《B轮境外股东协议》”，与《B轮合资合同》合称“《B轮股东协议》”）。B轮投资人分别于开曼益方及益方有限投资。

《B 轮股东协议》中存在发行人、实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）与当时公司的其他直接或间接股东约定的部分特殊条款，主要包括：

序号	特殊条款	基本内容 ³
1	股权转让限制和优先受让权	<p>(1) 股权转让限制</p> <p>在公司合格上市之前，或投资人不再直接或间接持有公司任何注册资本权益（以较早发生的日期为准）之前，未经公司董事会批准（必须包括 B 轮董事同意），创始人（为免疑义，《B 轮股东合同》所称“创始人”指王耀林、江岳恒和代星）不得转让其各自直接或间接持有的公司股权（“创始人股权”），或对创始人股权设定质权、担保、选择权或其他第三方权利负担。任何违反前述规定处置股权的行为均属自始无效，对该等处置，公司不予以办理工商变更登记手续。</p> <p>(2) 优先受让权</p> <p>投资完成后，创始人拟进行股权转让的，在同等价格和条件下，投资方享有优先受让权。</p>
2	共同出售权	<p>在满足股权转让限制的情况下，如果转让人转让或通过香港公司出售、转让任何创始人股权，未行使优先购买权的投资人（“共售人”）在发出共同出售通知的情况下，有权但无义务要求受让人以转让通知中载明的价格和其它条款和条件向该共售人购买一定数量的公司股权</p>
3	注册资本优先认购权	<p>公司若进行后续股权融资（增资或新增股份及任何其他证券，包括但不限于认股权证、期权、可转换债权等），在同等条件下，投资人有权优先于创始人及外部投资者按照相同的条款和条件享有优先认购权。优先认购权在以下情况下不得行使：</p> <p>(1) 合格上市；</p> <p>(2) 作为公司整体购买或吸收合并其它企业的对价而发行的证券，且已经董事会批准（含投资人董事批准）；</p> <p>(3) 公司股权激励计划，且已经董事会批准（含投资人董事批准）。</p>
4	拖带出售权	<p>如果有购买方（公司股东以外的第三方）愿意对公司进行整体并购，同时公司的整体估值不低于某特定数值之时，并且如果持有开曼益方过半数 A 类优先股的投资者、持有开曼公司三分之二（2/3）以上的 B 类优先股的投资者（包括持有 B 类优先股相关权证的投资者）及持有开曼公司过半数普通股的股东（合称“拖售权人”）均接受该等收购要约，公司有权要求各股东将其股权出售给任何董事会确认的受让方（“收购”）；则其他股东均应同意采取一切措施和签署一切必要的文件使得收购交易得以实现。</p>
5	清算优先权	<p>若在合格上市前公司发生清算、解散或结束营业及视为清算、解散或结束营业的情形，在依据法律规定支付完清算费用、职工工资、社会保险费用和法定补偿金、所欠税款后仍有可分配财产，届时在法律允许的情况下：</p> <p>(1) B 轮投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 B 轮</p>

³ “公司”在《B 轮合资合同》中指益方有限，在《B 轮境外股东协议》中指开曼益方

序号	特殊条款	基本内容 ³
		<p>投资人实际支付的投资款的资产以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“B 轮优先清算额”）；</p> <p>（2）在 B 轮投资人获得 B 轮优先清算额后，A 轮投资人及原始投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 A 轮投资人和原始投资人实际支付的投资款的资产以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“天使轮及 A 轮优先清算额”）；</p> <p>（3）在 B 轮投资人获得 B 轮优先清算额、A 轮投资人及原始投资人获得天使轮及 A 轮优先清算额后，所有公司股东同时按照股权比例对公司的剩余财产进行分配，但前提是各 B 轮投资人最终直接和间接获得的累积分配财产不得超过其各自在公司（及其关联方）总投资额的四（4）倍。</p>
6	赎回权	<p>如（1）公司及/或创始人发生重大违法或对 B 轮交易合同的重大违约，或（2）公司及/或创始人违反适用法律致使公司失去主营业务的经营能力，则投资人有权要求公司（下称“赎回方”）购买其所持的全部或部分公司股权。</p> <p>投资人赎回价格 = 该投资人实际支付给公司或开曼公司的投资款 * (1+10%)^N + 已宣布但未向该投资人分配的分红金额（注：N=自投资款支付之日起至回购付款日的天数/365）</p>
7	反稀释	<p>如公司在未来以低于任何投资人直接或间接投资的价格（“新融资价格”）对外融资（包括但不限于增发新股、发行可转换债或认股权等各种法律形式），该投资人有权要求根据该新发行价格所确定的公司估值调整其在公司中所占的股权比例。但为（i）符合相关规定并经董事会批准（含投资人董事批准）的员工期权计划；以及（ii）经董事会批准（含投资人董事批准）、各方之外的第三方以股份认购公司新增注册资本的情形以外。</p>
8	优先分红权	<p>各方同意本次增资完成后，若公司董事会决定进行股息红利的分配（含投资人董事批准），则 B 轮投资人有权优先于公司其他直接或间接股东获得每年某一比例的单利计算的非累积优先股息红利；在 B 轮投资人收到该等优先股息红利款项后，公司全部直接和间接股东（含 B 轮投资人在内）有权按照各自直接和间接持有的公司股权比例优先获得股息红利的分配。就境外 B 轮投资人按照上述规则应当获得的红利分配，香港公司获得的公司分红应支付给开曼公司，由开曼公司按上述规则计算得出的境外 B 轮投资人应获分红金额向境外 B 轮投资人支付分红。</p>

3、C 轮融资的特殊协议

2018 年 11 月至 12 月，发行人进一步完成境内外重组，部分 A 轮投资人退出，部分 A 轮投资人完成股权外翻，益方有限变更为一家由香港益方 100%持股的外商独资企业。发行人各直接或间接股东均通过持有开曼益方的股份间接持有发行人的股权。2019 年 1 月，开曼益方、香港益方、益方有限、实际控制人、原始投资人、LAV Apex、LAV Alpha、LAV Brassicanapus、Advantech、CMBI、

OrbiMed(前述六个主体以下合称“A轮投资人”)、B轮投资人、Advantech、CMBI、OrbiMed、SPIC、LAV Apex、LAV Alpha(前述六个主体以下合称“C轮原投资人”)签署了一份《股东协议》(以下简称“《C轮境外股东协议》”),2019年3月,FC Inbio(和C轮原投资人合称“C轮投资人”)与开曼益方签署了一份《加入协议》。根据《加入协议》,FC Inbio同意加入《C轮境外股东协议》;同日开曼益方通过了一份更新的公司章程(与《C轮境外股东协议》、《加入协议》合称“《C轮股东协议》”)。

《C轮股东协议》中存在发行人、控股股东、实际控制人与当时公司其他的直接或间接股东约定的部分特殊条款,主要包括:

序号	特殊条款	基本内容 ⁴
1	股权转让限制和优先受让权	<p>(1) 股权转让限制 在公司合格上市之前,或投资人不再直接或间接持有公司任何注册资本权益(以较早发生的日期为准)之前,未经多开曼公司三分之二(2/3)以上的B类优先股的投资人和开曼公司50%以上的C类优先股的投资人的事先同意,创始人(为免疑义,《C轮股东协议》所称“创始人”指王耀林、江岳恒和代星)不得转让其各自直接或间接持有的公司股权(“创始人股权”),或对创始人股权设定质权、担保、选择权或其他第三方权利负担。任何违反前述规定处置股权的行为均属自始无效。</p> <p>(2) 优先受让权 投资完成后,创始人拟进行股权转让的,在同等价格和条件下,投资方享有优先受让权。</p>
2	共同出售权	在满足股权转让限制的情况下,如果转让人出售、转让任何创始人股权,未行使优先购买权的投资人(“共售人”)在发出共同出售通知的情况下,有权但无义务要求受让人以转让通知中载明的价格和其它条款和条件向该共售人购买一定数量的公司股权。
3	优先认购权	<p>公司若进行后续股权融资,在同等条件下,投资人有权优先于创始人及外部投资者按照相同的条款和条件享有优先认购权。优先认购权在以下情况下不得行使:</p> <p>(1) 截至协议签署日为优先股转换而新发股份;</p> <p>(2) 为C轮融资新发的股份;</p> <p>(3) 因拆股、发股息或类似事件(优先股持有人应有权作为参与方等比例享有相应权利)而发出的股份;</p> <p>(4) 公司已批准的股权激励计划</p> <p>(5) 作为公司整体购买或吸收合并其它企业的对价而发行的证券,且已经董事会批准(含投资人董事批准)。</p>
4	拖带出售权	<p>如果以下任一事件发生:</p> <p>(1) 首次交割后3年内公司后没有合格上市;</p> <p>(2) 在合格上市前公司有重大违反交易文件的行为;</p>

⁴ “公司”指开曼益方

序号	特殊条款	基本内容 ⁴
		<p>(3) 公司上市存在重大技术障碍；</p> <p>(4) 基于公司章程 的投资者赎回需求无法得到充分满足；则，如果公司在此拖带出售下的估值不少于某特定数值之时，大部分 C 轮优先股持有者可以以交易价格转让其公司股份给任何第三方。</p>
5	清算优先权	<p>若在合格上市前公司发生清算、解散或结束营业及视为清算、解散或结束营业的情形，在依据法律规定支付完清算费用、职工工资、社会保险费用和法定补偿金、所欠税款后仍有可分配财产，届时在法律允许的情况下：</p> <p>(1) C 轮投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 C 轮投资人实际支付的投资款的资产加上一定数值的比例以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“C 轮优先清算额”）；</p> <p>(2) 在 C 轮投资人获得 C 轮优先清算额后，B 轮投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 B 轮投资人实际支付的投资款的资产加上一定数值的比例以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“B 轮优先清算额”）；</p> <p>(3) 在 B 轮投资人获得 B 轮优先清算额后，A 轮投资人及原始投资人应当优先于公司其他股东获得相当于 A 轮投资人和原始投资人实际支付的投资款的资产以及公司应当向其分配但尚未支付的红利（下称“天使轮及 A 轮优先清算额”）；</p> <p>(4) 在 B 轮投资人获得 B 轮优先清算额、A 轮投资人及原始投资人获得天使轮及 A 轮优先清算额后，所有公司股东同时按照股权比例对公司的剩余财产进行分配，但前提是各 B 轮投资人最终直接和间接获得的累积分配财产不得超过其各自在公司（及其关联方）总投资额的四（4）倍。</p>
6	赎回权	<p>(1) A+B 轮赎回</p> <p>在不损害 C 轮赎回权的前提下：</p> <p>1) 任何集团公司和创始方对交易文件的任何重大违反；</p> <p>2) 任何集团公司和创始方违反适用法律的行为，导致集团公司的主要业务无法运营的；</p> <p>3) 公司收到任何 C 轮赎回通知，但须遵守本 8.4 条的规定，A 轮优先股和 B 轮优先股的每位持有人均有权要求公司赎回其全部或任何较小部分的优先股 (A+B 轮赎回)，方法是向公司提供书面通知，指明要赎回的 A 轮优先股和 B 轮优先股(A + B 轮赎回通知)。在收到该等持有人的赎回通知后，公司应立即就每位要赎回的优先股向每位赎回成员支付适用赎回价格的金额。公司应在赎回通知之日(A+B 轮赎回价格支付日起)之日起三个月内支付适用的赎回价格。</p> <p>(2) C 轮赎回</p> <p>1) 公司在 2021 年 12 月 31 日之前尚未完成合格的 IPO；</p> <p>2) 任何集团公司或创始方均严重违反任何交易文件；</p> <p>3) 任何集团公司及创始方违反适用法律，导致集团公司的主要业务无法运营；</p> <p>4) 任何集团公司的控制权发生改变；</p> <p>5) 公司收到任何 A + B 轮赎回通知。</p> <p>然后，在获得 Advantech 或 CMBI 的事先书面同意后，C 轮优先股的每位持有人均有权要求本公司通过 C 轮赎回通知</p>

序号	特殊条款	基本内容 ⁴
		<p>赎回其 C 轮优先股的全部或任何较小部分, 如果发生任何 A+B 轮赎回, A+B 赎回通知或 A + B 赎回的开始将自动触发 C 轮赎回, 并且本公司应被视为已在收到 A + B 轮赎回通知的同一天收到所有 C 轮优先股持有人的 C 轮赎回通知。在收到此类持有人的轮赎回通知后, 公司应立即向要赎回的每个 C 轮优先股的赎回持有人支付相当于要赎回的每个 C 轮优先股的金额。公司应在 C 轮赎回通知之日(“C 轮赎回价格支付日”)起三个月内支付适用的赎回价格。</p> <p>(3) 赎回价格</p> <p>1) A 轮优先股和 B 轮优先股的赎回价格(A+B 轮赎回价格)应为适用发行价的百分之一百再加上自适用发行日期起按 10% 的复合年利率计算的利息, 再加上直至赎回之日为止的所有已宣告或应计但未支付的股息(包括在任何部分年度的比例份额), 按比例进行调整, 以适应任何股份拆分, 股利分配, 合并, 资本重组或类似交易。</p> <p>2) 每股 C 轮优先股的赎回价格(C 轮赎回价格)应为适用的 C 轮发行价的百分之一百加上自适用发行日期起的利息 的年复合增长率为 8%, 加上截至赎回之日的的所有已宣告或应计但未支付的股息(包括在任何部分年度中的比例股份), 并按比例对任何股份分割, 股息, 合并, 注资或类似交易进行调整。</p>
7	反稀释	<p>如公司在未来以低于任何投资人直接或间接投资的价格 (“新融资价格”) 对外融资 (包括但不限于增发新股、发行可转换债或认股权等各种法律形式), 该投资人有权要求根据该新发行价格所确定的公司估值调整其在公司中所占的股权比例。但为 (i) 符合相关规定并经董事会批准 (含投资人董事批准) 的员工期权计划; 以及 (ii) 经董事会批准 (含投资人董事批准)、各方之外的第三方以股份认购公司新增注册资本的情形以外。</p>
8	优先分红权	<p>各方同意本次增资完成后, 若公司董事会决定进行股息红利的分配 (含投资人董事批准), 则各优先股持有人有权优先于公司其他直接或间接股东获得每年某一比例的单利计算的非累积优先股息红利; 在优先股持有人收到该等优先股息红利款项后, 公司全部股东有权按照各自直接和间接持有的公司股权比例优先获得股息红利的分配。</p>

4、D 轮融资的特殊协议

2020 年 9 月, 各发行人现有股东签署了《D 轮股东协议》等文件。

《D 轮股东协议》中存在实际控制人王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和公司其他股东约定的部分特殊条款, 主要包括:

序号	特殊条款	基本内容 ⁵
1	优先认购权	在公司合格首次公开发行前, 若公司计划新增注册资本 (“拟

⁵ “公司” 指益方有限

序号	特殊条款	基本内容 ⁵
		议发行”），各股东（“优先认购权人”）有权根据其各自届时在公司的持股比例以与拟议发行相同的条款和条件按照本条的规定优先认购全部或部分新增注册资本（“优先认购权”）
2	优先购买权	<p>在公司合格首次公开发行或清算事件前，若任何限制转让人（“转让方”）拟向任何非转让方之关联方的第三方（“受让方”）转让公司股权（“拟售股权”），且受让方已经出具有法律约束力的要约，投资人（“优先购买权人”）有权按转让方计划出售的同样条款和条件优先于其他方购买转让方拟向受让方出售或以其他方式处置的全部或部分权益（“优先购买权”）</p> <p>优先购买权人应在收到转让通知后二十（20）个工作日（“购买期限”）内书面通知转让方其是否行使优先购买权以及行使优先购买权的股权数量。如果优先购买权人没有在该等购买期限内通知转让方其将行使优先购买权，优先购买权人应被视为同意该等转让且已经同意放弃优先购买权。</p>
3	共同出售权	<p>如果任何投资人未就转让方拟售股权行使其优先购买权，则该投资人（“共同出售权人”）有权（但没有义务）按照受让方提出的相同的价格和条款条件，并在符合规定的前提下，与转让方一同向受让方转让其持有的公司股权（“共同出售权”）。共同出售权人有权在收到转让通知后的三十（30）日内，向转让方递交书面通知，行使其共同出售权，通知中应列明共同出售权人希望向受让方转让的股权数额。共同出售权人未在上述规定期限内发出书面通知，视为共同出售权人放弃行使共同出售权。</p> <p>尽管有前述规定，限制转股股东的以下转让不受限制：</p> <p>（1）为集团公司重组、税务筹划或财产规划之目的转让给限制转股股东的全资子公司或其他关联方或受托人，但是该等转让不得影响公司首次公开发行时实际控制人的认定；</p> <p>（2）按照本协议的规定经批准的员工股权激励计划下，为员工股权激励之目的而转让其直接或间接持有的公司股权。</p>
4	领售权	<p>若(i)公司未在2024年12月31日前完成合格首次公开发行；或(ii)公司在合格首次公开发行前对交易文件有重大违反；或(iii)公司合格首次公开发行存在重大实质性障碍；且(iv)在前述(i)、(ii)和(iii)的情况下，投资人未要求公司或创始股东回购其持有的公司股权或投资人根据本协议的规定提出回购要求但是公司或创始股东无法满足回购要求的，在D轮领售权人及多数创始股东（多数创始股东与D轮领售权人合称“领售权人”）均同意向第三方整体出售且根据该整体出售价格所计算的届时公司价值不低某一数值的前提下（“合格出售”），公司其他所有股东届时应该同意并参与合格出售并对该合格出售予以配合。如任何公司股东或其提名的董事不同意该合格出售，则其应按照第三方提出的价格等其他条件收购批准合格出售的股东所持全部或部分股权，不收购的视为同意。</p>
5	反稀释权	<p>公司合格首次公开发行前，未经多数投资人书面同意，公司不得以低于任何投资人的每单位认购价格发行股票或股权类证券（但基于已实施的现有员工股权激励计划、其他</p>

序号	特殊条款	基本内容 ⁵
		经批准的员工股权激励计划下的股票或股权类证券发行除外)
6	赎回权	<p>发生以下任一触发事件（“D 轮回购情形”）的，D 轮投资人（“D 轮回购权利人”）有权书面通知公司，要求公司按照本条的规定回购该 D 轮回购权利人持有的公司全部或部分股权（“D 轮投资人回购权”）：</p> <p>（1）公司未能在 2024 年 12 月 31 完成合格首次公开发行；</p> <p>（2）公司和/或创始股东出现严重违反交易文件的行为；</p> <p>（3）公司和/或创始人违反适用法律致使公司失去主营业务的经营能力；</p> <p>（4）公司的控制权发生变更。</p> <p>就任何 D 轮投资人而言，公司应向其支付的回购价款（“D 轮回购价款”）=该 D 轮投资人实际支付的 D 轮投资款*（1+8%）^N+已宣布分配但未向该投资人支付分红金额（注：N=自 D 轮投资款支付之日起至 D 轮回购价款支付日的天数/365）。为免疑义，如在回购之前公司已向该 D 轮投资人支付任何红利或分红，则回购价款应相应扣除前述红利或分红。</p> <p>如果 D 轮投资人仅要求回购就其实际支付的 D 轮投资款对应的公司股权的一部分（而非全部），则其 D 轮回购价款应按照其要求回购的该等部分股权占其持有的就其实际支付的全部 D 轮投资款对应的全部公司股权的比例折算。</p> <p>发生以下任一触发事件（“C 轮回购情形”）的，C 轮投资人（“C 轮回购权利人”）有权书面通知公司，要求公司按照本条的规定回购该 C 轮投资人持有的公司全部或部分股权：</p> <p>（1）公司未能在 2024 年 12 月 31 完成合格首次公开发行；</p> <p>（2）公司和/或创始股东出现严重违反交易文件的行为；</p> <p>（3）公司和/或创始人违反适用法律致使公司失去主营业务的经营能力；</p> <p>（4）公司的控制权发生变更；</p> <p>（5）公司收到 A 轮投资人和 B 轮投资人发出的回购通知。</p> <p>就任何 C 轮投资人而言，公司应向其支付的回购价款（“C 轮回购价款”）=该 C 轮投资人实际支付的 C 轮投资款*（1+8%）^N+已宣布分配但未向该投资人支付的分红金额（注：N=自 C 投资款支付之日起至 C 轮回购价款支付日的天数/365）。为免疑义，如在回购之前公司已向该 C 轮投资人支付任何红利或分红，则 C 轮回购价款应相应扣除前述红利或分红。</p> <p>如果 C 轮投资人仅要求回购就其实际支付的 C 轮投资款对应的公司股权的一部分（而非全部），则其 C 轮回购价款应按照其要求回购的该等部分股权占其持有的就其实际支付的全部 C 轮投资款对应的全部公司股权的比例折算。</p> <p>发生以下任一触发事件（“A+B 轮回购情形”，与 C 轮回购情形和 D 轮回购情形合称“回购情形”）的，任一 A 轮投资人或 B 轮投资人（“A+B 轮回购权利人”，与 C 轮回购权利</p>

序号	特殊条款	基本内容 ⁵
		<p>人和 D 轮回购权利人合称“回购权利人”) 有权 (而非义务) 书面通知公司, 要求公司按照本条的规定回购该 A 轮投资人或 B 轮投资人持有的公司全部或部分股权:</p> <p>(1) 公司和/或创始人出现严重违反交易文件的行为;</p> <p>(2) 公司和/或创始人违反适用法律致使公司失去主营业务的经营能力;</p> <p>(3) 公司收到 C 轮投资人发出的回购通知。</p> <p>就任何 B 轮投资人而言, 公司应向其支付的回购价款 (“B 轮回购价款”) = 该 B 轮投资人实际支付的 B 轮投资款 * (1+10%)^N + 已宣布分配但未向该投资人支付的分红金额 (注: N=自 B 轮投资款支付之日起至 B 轮回购价款支付日的天数/365)。为免疑义, 如在回购之前公司已向该 B 轮投资人支付任何红利或分红, 则回购价款应相应扣除前述红利或分红。</p> <p>如果 B 轮投资人仅要求回购就其实际支付的 B 轮投资款对应的公司股权的一部分 (而非全部), 则其 B 轮回购价款应按照其要求回购的该等部分股权占其持有的就其实际支付的全部 B 轮投资款对应的全部公司股权的比例折算。</p> <p>就任何 A 轮投资人而言, 公司应向其支付的回购价款 (“A 轮回购价款”) = 该 A 轮投资人实际支付的 A 轮投资款 * (1+10%)^N + 已宣布但未向该投资人分配的分红金额 (注: N=自 A 轮投资款支付之日起至 A 轮回购价款支付日的天数/365)。为免疑义, 如在回购之前公司已向该 A 轮回购权利人支付任何红利或分红, 则 A 轮回购价款应相应扣除前述红利或分红。</p> <p>如果 A 轮投资人仅要求回购就其实际支付的 A 轮投资款对应的公司股权的一部分 (而非全部), 则其 A 轮回购价款应按照其要求回购的该等部分股权占其持有的就其实际支付的全部 A 轮投资款对应的全部公司股权的比例折算。</p>
7	优先清算权	<p>若公司发生清算事件, 在公司根据适用法律支付了清算费用、职工工资、社会保险费用和法定补偿金, 缴纳所欠税款, 清偿公司债务后, 在适用法律允许的情况下, 本协议各方同意, 清算事件所产生的剩余财产 (“公司可分配财产”) 应在完全摊薄的基础上按照如下原则和顺位进行分配:</p> <p>D 轮投资人有权优先于公司其他股东获得(i)其向集团公司实际支付的 D 轮投资款金额的 100%加每年的利息; 及(ii)公司应向 D 轮投资人支付的、已经经董事会决议批准分派但尚未支付的所有红利 (“D 轮优先清算额”)。公司可分配财产不足按本条进行分配的, 则 D 轮投资人应按其各自应获得的 D 轮优先清算额的相对比例对公司可分配财产进行分配;</p> <p>按照上述分配后仍有剩余的, C 轮投资人有权优先于其他股东获得(i)相当于其向集团公司实际支付的 C 轮投资款金额的 100%加每年的利息; 及(ii)公司应向 C 轮投资人支付的、已经经董事会决议批准分派但尚未支付的所有红利 (“C 轮优先清算额”)。公司可分配财产不足按本条进行分配的,</p>

序号	特殊条款	基本内容 ⁵
		<p>则 C 轮投资人应按其各自应获得的 C 轮优先清算额的相对比例对公司可分配财产进行分配；</p> <p>按照上述分配后仍有剩余的，B 轮投资人有权优先于其他股东获得 (i)相当于其向集团公司实际支付的 B 轮投资款金额的 100%；及(ii)公司应向 B 轮投资人支付的、已经经董事会决议批准分派但尚未支付的所有红利(“B 轮优先清算额”)。公司可分配财产不足按本条进行分配的，则 B 轮投资人应按其各自应获得的 B 轮优先清算额的相对比例对公司可分配财产进行分配；</p> <p>按照上述分配后仍有剩余的，A 轮投资人有权优先于其他股东获得 (i)相当于其向集团公司实际支付的 A 轮投资款金额的 100%；及(ii)公司应向 A 轮投资人支付的、已经经董事会决议批准分派但尚未支付的所有红利(“A 轮优先清算额”)。公司可分配财产不足按本条进行分配的，则 A 轮投资人应按其各自应获得的 A 轮优先清算额的相对比例对公司可分配财产进行分配；</p> <p>按照上述分配后仍有剩余的，由各股东按其届时在公司的持股比例进行分配。</p>

5、违约责任和其他

上述各轮次的协议均规定了惯常的违约责任条款，即一方违约给其他方造成损失的应予以赔偿。

(二) 相关条款或安排是否违反法律法规禁止性规定或损害其他股东利益

1、未违反法律法规禁止性规定

根据公司 B 轮和 C 轮融资交易交割时 WALKERS 出具的境外法律意见书，签署上述协议并不违反开曼群岛的法律、公共规则或法规，也并未违反开曼益方的章程。

经核查，相关方就 A 轮和 B 轮、C 轮和 D 轮融资所签署的境内交易文件并未违反中国法律法规的禁止性规定，亦未违反发行人的章程。

2、经内部程序批准签署

上述各文件的签署均经开曼益方、益方有限的股东会、董事会会议一致通过，不存在损害其他股东利益的情况，符合开曼益方、益方有限的公司章程的规定。

综上，公司各轮次融资交易文件中约定的特殊权利均为同类交易中常见的商业条款，根据相关境外律师出具的境外法律意见书以及本所律师的核查，上述条

款或安排不存在违反相关管辖地法律法规禁止性规定或损害其他股东利益的情况。

二、对赌协议等特殊协议或安排截至目前的履行情况，是否存在纠纷或潜在纠纷

经核查，根据各股东填写的调查表、各方签署的《股东协议》并经访谈各方股东确认，各特殊协议或安排已于股改基准日（即 2020 年 10 月 31 日）或上市申报日的前一日自始至终，各股东之间不存在纠纷或潜在纠纷。

三、对赌协议是否均已清理完毕，是否存在自动恢复相关条款，是否符合《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 10 问的要求

公司各股东于 2020 年 10 月签署的《股东协议》已对所有特殊条款进行清理，具体情况如下：

序号	协议条款主要内容
1	（1）公司在本协议第六条（反稀释权）和第七条（回购权）项下向投资人承担的责任和义务以及投资人根据第八条（优先清算权）享受的权利于公司股改基准日自动自始失效；
2	除前述第（1）项规定的情形外，本协议项下投资人的任何其他特殊权利、优先权或类似权利安排（包括但不限于优先认购权、优先购买权、共同出售权、领售权、除公司以外的主体在本协议第六条（反稀释权）和第七条（回购权）向投资人承担的责任和义务等）以及任何其他可能构成公司合格首次公开发行股票并上市的法律障碍或对公司上市进程造成任何不利影响的条款于公司进行合格首次公开发行的上市申报日前一日自动失效。各方届时应无条件配合公司签署并促使其委派的董事（如有）在相关时点无条件签署终止上述权利确认文件。各方同意，为配合公司顺利推动合格首次公开发行申请的提交及审核，各方应无条件配合公司在公司规定的时间内签署相关文件（如有）或提供必要资料；
3	《股东协议》不存在自动恢复条款。

上述《股东协议》另行约定，该协议各方取代此前关于 D 轮投资所达成的任何协议、投资意向书、谅解备忘录、陈述或其他义务均已包含在该协议中，该协议系包含了各方就该协议项下事项的唯一和全部协议。除该协议列明的由各股东享有的各项特殊权利、优先权或类似权利安排外，公司和/或创始股东（作为一方）和任何公司股东（作为另一方）之间无其他关于公司股东享有任何特殊权利、优先权或类似权利安排的其他约定。

在上述《股东协议》签署后，各股东间并未签署其他约束股东间权利义务的协议。有鉴于此，上述《股东协议》为各股东间唯一约定权利义务的文件，各股东根据该《股东协议》执行该《股东协议》项下的各项规定。

因此，截至上市申报日前一日，上述特殊权利均已自动失效，且不存在自动恢复条款，对赌协议已在申报前完成清理，符合《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 10 问的要求。

四、发行人直接或间接控股股东签发的认股权证是否均已行权或终止，是否存在纠纷或潜在纠纷

发行人搭建海外红筹架构时，部分股东未将股权上翻至开曼益方层面，为保障该等股东的权益，开曼益方曾签发的认股权证具体情况如下：

序号	权证持有人	股份类型	行权后可认购开曼益方的股数
1	国药创新	A-2 类优先股	2,284,843
2	圣众投资	A-2 类优先股	22,849
3	LAV Bio	A-2 类优先股	3,643,731
4	Lilly Asia	A-2 类优先股	1,821,854
5	苏州礼泰	A-2 类优先股	1,457,492
6	苏州礼泰	B 类优先股	898,498
7	苏州礼泰	B 类优先股	524,124
合计			10,653,391

（一）关于 LAV Bio、Lilly Asia 的认股权证

根据开曼益方、香港益方、益方有限与 LAV Apex、LAV Alpha 及其他相关方于 2018 年 11 月签署的股份认购协议（以下简称“《LAV 股份认购协议》”），LAV Apex、LAV Alpha 作为 LAV Bio 和 Lilly Asia 的关联方，分别认购开曼益方 3,643,731 股和 1,821,854 股 A-2 类优先股，对价为 2,330,177.24 美元和 1,165,842.41 美元。

2018 年 11 月，LAV Bio、Lilly Asia、香港益方、益方有限及其他相关方签署了一份《股权转让协议》（以下简称“《LAV 股权转让协议》”）；根据《LAV 股权转让协议》，LAV Bio 向香港益方转让其所持有的益方有限 6.23% 的股权（对

应出资额人民币 364.3731 万元)；就该项股权转让，香港益方应向 LAV Bio 支付 2,330,177.24 美元的股权转让对价；Lilly Asia 向香港益方转让其持有的益方有限 3.12% 的股权（对应出资额人民币 182.1854 万元）；就该项股权转让，香港益方应向 Lilly Asia 支付 1,165,842.41 美元的股权转让对价。

根据《LAV 股份认购协议》及《LAV 股权转让协议》，LAV Bio 及 Lilly Asia 的认股权证已行权完毕。

(二) 关于国药创新、圣众投资和苏州礼泰的认股权证

根据上海国药创新股权投资基金合伙企业（有限合伙）与开曼益方于 2018 年 12 月签署的《国药创新认股权证终止协议》、上海圣众投资管理合伙企业（有限合伙）与开曼益方于 2018 年 12 月签署的《圣众投资认股权证终止协议》及苏州礼泰创业投资中心（有限合伙）与开曼益方于 2019 年 1 月签署的《苏州礼泰认股权证终止协议》，签发给国药创新、圣众投资和苏州礼泰的认股权证均已终止。

根据对 LAV Bio、Lilly Asia、苏州礼泰、国药创新及圣众投资的访谈或确认，前述认股权证的持有人均确认上述认股权证已行权完毕或已终止，且不存在纠纷或潜在纠纷。

五、请发行人将对赌协议等特殊协议或安排文件提交备查。

发行人已将将对赌协议等特殊协议或安排文件提交备查。

六、核查意见

(一) 核查程序

1、取得并审阅发行人历史上签署的所有轮次融资的交易文件、认股权证的签发、行权及终止的相关文件；

2、取得并审阅发行人的工商登记材料；

3、取得并查阅发行人的内部决策文件；

4、取得并查阅发行人历次融资的重组备忘录及境外律师出具的法律意见书；

5、查阅《公司法》及其他相关法律法规的相关规定；

6、访谈国药创新、圣众投资、LAV Bio、Lilly Asia 和苏州礼泰，对认股权证的签发、行权及终止的相关事宜进行确认；

7、取得了公司相关股东出具的调查表。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、截至上市申报日前一日，发行人历史上签署的特殊权利均已自动失效，且不存在自动恢复条款，符合《科创板股票发行上市审核问答（二）》第 10 问的要求；

2、发行人直接或间接控股股东签发的认股权证均已行权或终止，不存在纠纷或潜在纠纷。

问题 8：关于核心技术来源

8.1 根据申报材料，发行人核心技术人员曾任职于先灵葆雅公司、默沙东公司、新基医药公司等同行业公司。此外，发行人部分技术人员在以前任职单位签署过保密条款。

请发行人说明：（1）发行人及其控股子公司各自所有或使用的专利、非专利技术、商业性权利的形成或取得的详细过程及有关专利的发明人，是否为独立取得、合作取得或第三方转让或授权，形成或取得过程是否合法合规，与相关人员的任职经历是否相关，是否涉及职务发明；（2）发行人技术人员竞业禁止、保密条款的签署情况，发行人及其技术人员是否存在违反保密条款、侵犯知识产权或商业秘密的情况，是否存在相关的诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷；（3）发行人在研产品是否存在第三方专利期内的产品，发行人研发、制造相关产品是否符合《专利法》的相关规定。

请保荐机构、发行人律师对发行人的技术来源进行全面核查，并就核心技术是否权属清晰，是否存在知识产权相关风险、技术来源纠纷或潜在纠纷发表明确意见。

一、发行人及其控股子公司各自所有或使用的专利、非专利技术、商业性权利的形成或取得的详细过程及有关专利的发明人，是否为独立取得、合作取得或第三方转让或授权，形成或取得过程是否合法合规，与相关人员的任职经历是否相关，是否涉及职务发明

（一）发行人及其控股子公司各自所有或使用的专利、非专利技术、商业性权利的形成或取得的详细过程及有关专利的发明人，是否为独立取得、合作取得或第三方转让或授权

1、专利

（1）境内专利整体情况

截至本回复报告出具日，发行人及其控股子公司拥有共计 9 项境内专利，均为发明专利。其中下述序号第 2、3、4、5 项专利属于发行人针对 CDK4/6、COPD

靶点进行探索性研究形成的专利,目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作。

具体情况如下:

序号	专利权人	专利名称	专利号	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
1	发行人	羧酸化合物及其制备方法和用途	201410398333.4	江岳恒	独立取得	此专利为 D-0120 及其衍生物相关专利。利用药物分子设计的核心技术,发行人利用已建立起的药代动力学和早期毒理学评估平台,通过综合分析已上市及在研 URAT1 抑制剂的构效关系、ADME 等,通过自主研发设计了一系列分子,最终设计出目标化合物 D-0120,其细胞内活性是雷西纳德的 50~100 倍,而且具有更好的选择性
2	发行人	5-甲基-2-(吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮化合物	201410548970.5	江岳恒	独立取得	本专利系针对 CDK4/6 靶点的一系列小分子抑制剂相关专利,利用药物分子设计的核心技术,发行人以哌柏西利 (Palcociclib) 为先导化合物进行设计,最终自主研发设计了一系列分子,获得了优异的动物体内与体外有效性数据
3	发行人	苯并噁嗪化合物及其制备方法和用途	201610143504.8	代星、江岳恒、王耀林	独立取得	发行人针对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 开发的选择性速效、长效 β_2 -肾上腺能受体激动剂 (LABA) 苯并噁嗪化合物系列,相对于药物 Vilanterol 和 Olodaterol 具有更佳或相似的 EC50 值,并具有更高的人类肝脏微粒体内代谢速率
4	发行人	苯乙醇胺衍生物及其制备方法和用途	201610143552.7	代星、江岳恒、王耀林	独立取得	发行人针对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 开发的选择性速效、长效 β_2 -肾上腺能受体激动剂 (LABA) 苯乙醇胺衍生物系列,并具有更高的人类肝脏微粒体内代谢速率
5	发行人	奎宁环衍生物及其制备方法和用途	201610158082.1	代星、江岳恒、王耀林	独立取得	发行人针对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 开发的长效毒蕈碱拮抗剂 (LAMA) 奎宁环衍生物,具有相对于现有药物 Umeclidinium 具有更佳或相似的 IC50 值,并具有更高的人类肝脏微粒体内代谢速率
6	发行人、贝达药业	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途 ^注	201510152615.0	江岳恒	独立取得,后为双方共有	本专利系 BPI-D0316 相关专利。发行人通过持续的研发投入,基于发行人自身核心研发团队的丰富经验和敏锐眼光,针对性分析 EGFR 靶点的难点,制定相应的研发战略和突破方案,以减少或杜绝毒性代谢物的产生,并保持较好的临床效果,最终优化出目标化合物 BPI-D0316
7	发行人、贝达药	氘代嘧啶类化合物、其制备	201510654436.7	江岳恒	独立取得,后为双方	本专利系 BPI-D0316 相关专利,形成或取得的详细过程同序号 6 专利:

序号	专利权人	专利名称	专利号	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
	业	方法、药物组合物和用途 ^注			共有	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途
8	发行人	选择性雌激素受体降解物及其用途	201780008535.5	代星、王耀林	独立取得	本专利系 D-0502 相关技术。由发行人通过持续的研发投入,依托自主核心研发平台自主设计研发得到,包括通过对蛋白与小分子共晶结构的充分论证找到有效增加活性的研发方向、借助计算机辅助药物设计的平台和药代动力学模型、通过量子力学和分子动力学的计算、推算出导致 SERD 小分子在人体内代谢较快的可能位点等方式优化出目标化合物 D-0502
9	发行人	羧酸化合物及其制备方法和用途	201580043042.6	江岳恒	独立取得	保护 D-0120 类似化合物的专利申请

注：2018 年 12 月，发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）的商业化达成合作，专利“嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途”、“氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途”与发行人第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316 相关，由双方共同拥有。

(2) 部分境内专利申请时间较早且发明人为江岳恒 (Yueheng Jiang) 的原因

江岳恒 (Yueheng Jiang) 作为发行人部分专利的发明人，部分专利申请时间早于其入职发行人的时间，系因 2014 年-2016 年江岳恒 (Yueheng Jiang) 作为雅本化学的项目负责人为发行人提供了研发服务。根据相关协议，发行人拥有相关知识产权的归属，而江岳恒 (Yueheng Jiang) 作为发明人。在新药研发活动中，出于及时保护知识产权的考虑，当针对某靶点筛选出一系列候选化合物后，权利方会立即通过申请专利的方式对候选化合物进行权利保护，该等做法为新药研发行业的惯例。因此，江岳恒 (Yueheng Jiang) 作为发明人的部分专利的申请时间早于其入职发行人的时间。

此外，江岳恒在雅本化学工作期间，江岳恒作为发明人且雅本化学及其子公司作为专利权人的已授权专利数量，截至目前约为 52 项。经检索相关专利并经江岳恒 (Yueheng Jiang)、雅本化学确认，相关专利与发行人的在研产品不存在任何关系。

(3) 境外专利整体情况

截至本补充法律意见书出具日，发行人及其控股子公司拥有共计 16 项境外授权专利，均为发明专利。其中下述序号第 16 项专利为发行人针对 IDO 靶点进行探索性研究形成的专利，目前暂未对该靶点药物开展进一步研发工作。具体情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	申请国家	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
1	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	10,647,724	美国	代星、王耀林	独立取得	本专利 D-0502 相关技术，形成或取得的详细过程同境内序号 8 专利：选择性雌激素受体降解物及其用途
2	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	3411034	欧盟			
3	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	2734501	俄罗斯			
4	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	2018/05573	南非			
5	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	11,014,936	美国			
6	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	10,179,784	美国	江岳恒	独立取得	本专利 BPI-D0316 相关技术，形成或取得的详细过程同境内序号 6 专利：嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途
7	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	6637058	日本			
8	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	3216786	欧盟			
9	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	9,809,580	美国	江岳恒	独立取得	本专利 D-0120 相关技术，形成或取得的详细过程同境内序号 1 专利：羧酸化合物及其制备方法和用途
10	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	9,856,239	美国			
11	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION	201530359 7	澳大利亚			

序号	专利权人	专利名称	专利号	申请国家	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
		THEREOF, AND USE THEREOF					
12	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	250524	以色列			
13	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	344182	印度			
14	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	6568929	日本			
15	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	2017/01388	南非			
16	美国益方	INHIBITOR OF INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE (IDO)	10,980,807	美国	代星、王耀林	独立取得	本专利系一种吡啶胺 2,3-双加氧酶(IDO) 通路的抑制剂相关专利, 发行人通过持续的研发投入, 自主设计研发出比当时已进入临床三期产品 INCB024360(Epacadostat) 的体外生物活性更高、人类肝脏微粒体内代谢速率更慢以及动物体内药物暴露量更高的一系列小分子化合物, 系该专利在其他国家取得授权

2、非专利技术

(1) 基本情况

发行人的非专利技术主要体现为核心技术平台的具体应用, 包括靶点精准筛选技术与靶点分析成药技术、计算机辅助药物设计平台及技术等、药理药效评价平台及转化医学技术、盐型和晶型开发技术等以及临床设计和开发平台及技术。

(2) 非专利技术的形成或取得的详细过程

1) 靶点精准筛选技术与靶点分析成药技术

发行人充分利用了自身核心研发团队的丰富经验, 凭借对疾病作用机理的深入研究和理解, 选择具有潜力的药物靶点, 如药物靶点成熟但开发难度大的项目, 在研发过程中逐渐发展形成了靶点精准筛选技术; 同时, 针对性分析每个靶点的难点, 找到切入口, 制定对应的研发战略和突破方案, 在研发过程中逐渐发展形成了靶点分析成药技术。

2) 计算机辅助药物设计平台及技术、高通量药物设计和筛选平台及技术和药代动力学和早期毒理学评估平台及技术

①计算机辅助药物设计平台及技术: 在理化特性设计方面拥有最新的量子力学、分子动力学和水分子地图等独特技术; 可利用自由能摄动技术精准预测化合物的药效, 从而提高化合物的成药性。

②高通量药物设计和筛选平台及技术: 拥有高通量筛选和虚拟筛选技术, 且能熟练运用 DNA 编码化合物库、高通量定量合成、以及晚期官能团化等最新技术。该平台极大地提高了发行人的独特和高价值的化合物筛选能力。

③药代动力学和早期毒理学评估平台及技术: 发行人不仅积累了大批化合物的药代动力学数据, 而且利用人工智能平台, 例如分子手印的大数据分析, 对化合物的药代动力学进行预测, 从而协助化合物的筛选工作。发行人拥有独特的人体有效剂量预测和药物毒性评估系统以帮助快速并高效地筛选临床候选化合物。

发行人在研发过程中逐渐发展形成了上述非专利技术, 为发行人的科学决策提供依据。

3) 药理药效评价平台及转化医学技术

①药理药效评价平台: 通过体内体外模型, 在临床前对药理药效进行评估。

②转化医学技术: 从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化, 从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究。

药理药效是评价药物分子活性的金标准, 也是连接临床应用的重要纽带。发行人通过建立自有的药理药效评价平台, 实现了临床前的药理药效评估; 并通过

转化医学技术,实现了从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化以及从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究。

发行人在研发过程中逐渐发展形成了上述非专利技术,为发行人的科学决策提供依据。

4) 盐型和晶型开发技术、化学合成工艺优化技术和制剂开发技术

①盐型和晶型开发技术:选择生物利用度高的盐型,以及最稳定的晶型,为后期处方开发奠定基础。

②化学合成工艺优化技术:设计出最佳的原料药合成路线,优化合成步骤和反应条件。

③制剂开发技术:采用增容、微粉技术、固体分散体等技术,提升药物的溶解度和溶出速率,开发最优的制剂实现充分的药物暴露量,从而保障优异的药效。

化学合成工艺直接影响候选药物生产成本及产品的质量,制剂开发则会影响药物在人体中的药代、药效和安全性,两者直接影响新药开发的整体进度。发行人的化学合成工艺和制剂开发团队由一批有着多年跨国药企经验的资深科学家组成,凭借对产品规格和质量要求的深入理解,力求设计出最佳的合成路线,减少开支和缩短进程,开发出最优的制剂以实现充分的药物暴露量,从而保障优异的药效,发行人由此逐渐形成了化学合成工艺及制剂开发核心技术。

5) 临床设计和开发平台及技术

发行人的临床团队根据在研药物的作用机理和分子特性,疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求,借鉴同类靶标或同类适应症的临床数据,特异性地针对受试患者制定临床方案,合理地选择入排标准与试验终点,高质量完成患者招募并推进临床试验,实现较高的临床开发效率。基于此,发行人逐渐形成了临床方案设计及开发核心技术。

(二) 形成或取得过程是否合法合规,与相关人员的任职经历是否相关,是否涉及职务发明

1、发行人具备完善的新药研发体系

发行人已建立起涵盖整个新药研发全流程的研发体系，包括药物化学、计算机辅助设计、药理药效、药物代谢、CMC、临床研究、注册法规等各个职能，覆盖整个研究开发阶段。发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。在研发活动开展过程中形成的专利、非专利技术及商业性权利等研发成果权属清晰，形成或取得相关专利、非专利技术及商业性权利的过程合法合规。

2、专利、非专利技术、商业性权利的形成或取得不存在涉及核心技术人员以前任职单位的职务发明的情形

(1) 发行人专利、非专利技术及商业性权利的形成过程不存在涉及核心技术人员以前任职单位的职务发明的情形

经发行人核心技术人员王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和张灵 (Ling Zhang) 确认，其在发行人专利形成期间与以前任职单位的工作内容没有相关性，发行人专利的研发工作不属于其以前任职单位交付的本职工作之外的任务，发行人专利的研发过程亦未使用过其以前任职单位的资金、设备、原材料、不对外公开的技术资料等物质条件，发行人专利的技术内容与其以前任职单位的任何研发项目在技术内容上不具有相同或相似之处。

经查询国家知识产权局 (<https://www.cnipa.gov.cn/>)、欧洲专利局 (<https://worldwide.espacenet.com>) 等公开查询平台对核心技术人员王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和张灵 (Ling Zhang) 于前任雇主任职期间作为发明人所申请的各境内外专利，未检索到其作为发明人且前任雇主作为申请人的专利中存在与发行人产品管线相关的专利，也未检索到其作为申请人或发明人的与发行人产品管线相关的专利。

通过网络公开信息检索，核心技术人员王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和张灵 (Ling Zhang) 与前任雇主亦不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。上述核心技术人员加入发行人的时间较早，均已从前任雇主离职较长时间，前任雇主未曾对上述核心技术人员关于其职务发明提起诉讼、仲裁等情形，亦说

明了上述核心技术人员在发行人任职过程中形成的专利、非专利技术、商业性权利过程中不存在与前任雇主相关的职务发明。

综上所述，发行人专利、非专利技术及商业性权利的形成过程不存在涉及核心技术人员以前任职单位的职务发明的情形。

(2) 发行人曾于 2014-2016 年委托雅本化学提供部分研发服务的情况说明

发行人曾于 2014-2016 年委托雅本化学提供部分研发服务并签署《委托协议》，江岳恒（Yueheng Jiang）系当时雅本化学负责提供研发服务的项目负责人。江岳恒（Yueheng Jiang）于雅本化学任职期间作为发明人根据《委托协议》形成了以下专利权：

序号	专利名称	申请国家	专利权人	发明人
1	羧酸化合物及其制备方法和用途	中国	发行人	江岳恒
2	5-甲基-2-(吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮化合物		发行人	
3	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途		发行人、贝达药业	
4	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途		发行人、贝达药业	
5	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	美国、日本、欧盟	发行人	
6	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	美国、澳大利亚、以色列、印度、日本、南非	发行人	

经发行人核心技术人员江岳恒（Yueheng Jiang）及其雅本化学确认，并根据《委托协议》的相关约定，上述专利的发明人为江岳恒（Yueheng Jiang），而专利所有权人为发行人，江岳恒（Yueheng Jiang）与雅本化学就该等知识产权不存在权属纠纷或潜在权属纠纷；江岳恒（Yueheng Jiang）与雅本化学未签署过竞业禁止协议/条款、竞业限制协议/条款；江岳恒（Yueheng Jiang）曾作为雅本化学及其控股子公司部分专利的发明人，经检索相关专利并经江岳恒（Yueheng Jiang）、雅本化学确认，相关专利与发行人的在研产品不存在任何关系；江岳恒（Yueheng Jiang）与雅本化学在任何劳动、知识产权、竞业禁止、竞业限制、保密等方面不存在任何争议及纠纷。

3、发行人的境内外专利权属清晰

根据国家知识产权局出具的《证明》以及《发明专利证书》相关文件，发行人所持境内专利的专利权状态合法有效。根据境外法律意见书，发行人在境外取得的专利系由其申请取得或受让取得，权属清晰。

4、发行人与核心技术人员以前任职单位存在业务合作

2021年4月，发行人与默沙东公司就D-1553和帕博利珠单抗联合用药的临床试验达成业务合作。默沙东公司与发行人之间的业务合作，从一定程度上反映了默沙东公司作为部分核心技术人员的前任雇主，对发行人自主研发的产品管线及自主知识产权的认可。

综上所述，发行人的专利、非专利技术及商业性权利形成或取得过程合法合规，不存在涉及相关人员职务发明的情形。

二、发行人技术人员竞业禁止、保密条款的签署情况，发行人及其技术人员是否存在违反保密条款、侵犯知识产权或商业秘密的情况，是否存在相关的诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷

（一）王耀林（Yaolin Wang）

王耀林（Yaolin Wang）自1997年至2009年，于美国先灵葆雅公司任主任科学家；2009年至2015年，于美国默沙东公司任主任科学家。2015年至今，任发行人总经理，2017年至今，任发行人董事长。

根据王耀林（Yaolin Wang）签署的《无竞业禁止、保密义务、知识产权纠纷承诺》，其在先灵葆雅及默沙东期间研究的药物靶点与益方生物研究的药物靶点不同。王耀林（Yaolin Wang）未签署过竞业禁止协议，未获得竞业禁止相关的补偿金。王耀林（Yaolin Wang）在先灵葆雅和默沙东工作时期签署过保密条款，未违反相关的保密条款。王耀林（Yaolin Wang）与原任职单位在任何劳动、知识产品、竞业禁止、竞业限制、保密等方面不存在任何争议及纠纷。在发行人工作期间，王耀林（Yaolin Wang）未用到原有单位的保密技术或专利、不存在侵害原任职单位知识产权、技术成果或商业秘密的情况，不存在其他知识产权侵

权方面的重大法律风险。王耀林（Yaolin Wang）与前任雇主不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。

经核查王耀林（Yaolin Wang）离职证明相关文件并经王耀林（Yaolin Wang）书面确认，王耀林（Yaolin Wang）于 2015 年 5 月自前任雇主默沙东离职。经查询国家知识产权局（<https://www.cnipa.gov.cn/>）、欧洲专利局（<https://worldwide.espacenet.com>）等公开查询平台对王耀林（Yaolin Wang）于前任雇主任职期间作为发明人所申请的各境内外专利，未检索到其作为发明人且前任雇主作为申请人的专利中存在与发行人产品管线相关的专利，也未检索到其作为申请人或发明人的与发行人产品管线相关的专利。

经核查王耀林（Yaolin Wang）银行账户资金流水，其未曾取得前任雇主支付的竞业限制经济补偿金；通过网络公开信息检索，王耀林（Yaolin Wang）与前任雇主亦不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷；根据国家知识产权局出具的《发明专利证书》及境外专利法律意见书，王耀林（Yaolin Wang）作为发行人相关专利的发明人，相关专利有效，权属清晰。

（二）江岳恒（Yueheng Jiang）

江岳恒（Yueheng Jiang）自 1996 年至 2009 年，于美国先灵葆雅公司任 I 级科学家；2009 年至 2011 年，于美国默沙东公司任 II 级科学家；2011 年至 2012 年，于雅恒医药科技（上海）有限公司任总经理；2012 年至 2018 年，于雅本化学股份有限公司任副总经理；2018 年至 2020 年，任发行人资深副总裁；2020 年至今，任发行人董事、副总经理、董事会秘书。

根据江岳恒（Yueheng Jiang）签署的《无竞业禁止、保密义务、知识产权纠纷承诺》，其在先灵葆雅及默沙东期间主要负责药物化学部的结构修饰部分的工作。在雅本化学期间，主要负责工艺开发等工作，也为一些新药研发企业提供 FTE 服务。其在先灵葆雅、默沙东及雅本化学期间的研发方向与在益方生物期间不同。江岳恒（Yueheng Jiang）未签署过竞业禁止协议，未获得竞业禁止相关的补偿金。江岳恒（Yueheng Jiang）在先灵葆雅、默沙东及雅本化学签署过保密条款，未违反相关的保密条款。江岳恒（Yueheng Jiang）与原任职单位在任何劳动、知识产品、竞业禁止、竞业限制、保密等方面不存在任何争议及纠纷。在发行人

工作期间，江岳恒（Yueheng Jiang）未用到原有单位的保密技术或专利、不存在侵害原任职单位知识产权、技术成果或商业秘密的情况，不存在其他知识产权侵权方面的重大法律风险。江岳恒（Yueheng Jiang）与前任雇主不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。

根据雅本化学出具的《确认函》，雅本化学及其子公司上海雅本确认如下：

1) 截至确认函出具之日，就 Yueheng Jiang（江岳恒）于雅本化学任职期间作为发明人根据《委托协议》形成的各知识产权（包括但不限于专利号为 201610143504.8，名称为“苯并噁嗪化合物及其制备方法和用途”的专利及其相关的知识产权），并不属于职务发明创造，Yueheng Jiang（江岳恒）和雅本化学就该等知识产权不存在权属纠纷或潜在权属纠纷；

2) Yueheng Jiang（江岳恒）与雅本化学未签署过竞业禁止协议/条款、竞业限制协议/条款；

3) Yueheng Jiang（江岳恒）与雅本化学在任何劳动、知识产权、竞业禁止、竞业限制、保密等方面不存在任何争议及纠纷。

经核查江岳恒（Yueheng Jiang）离职证明相关文件并经江岳恒（Yueheng Jiang）书面确认，江岳恒（Yueheng Jiang）于 2011 年 2 月自默沙东离职，于 2018 年 4 月自前任雇主雅本化学离职。经查询国家知识产权局(<https://www.cnipa.gov.cn/>)、欧洲专利局(<https://worldwide.espacenet.com>)等公开查询平台对江岳恒（Yueheng Jiang）于前任雇主任职期间作为发明人所申请的各境内外专利，未检索到其作为发明人且前任雇主作为申请人的专利中存在与发行人产品管线相关的专利，也未检索到其作为申请人或发明人的与发行人产品管线相关的专利。

经核查江岳恒（Yueheng Jiang）银行账户资金流水，其未曾取得前任雇主支付的竞业限制经济补偿金；通过网络公开信息检索，江岳恒（Yueheng Jiang）与前任雇主亦不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷；根据国家知识产权局出具的《发明专利证书》及境外专利法律意见书，江岳恒（Yueheng Jiang）作为发行人相关专利的发明人，相关专利有效，权属清晰。

此外，江岳恒（Yueheng Jiang）涉及一起商业秘密纠纷案，具体情况已于招股说明书之“第十一节 其他重要事项”之“三、重大诉讼、仲裁或其他事项”之“（一）发行人重大诉讼或仲裁事项”之“2、美国倍而达商业秘密纠纷”进行了披露。

（三）代星（Xing Dai）

代星（Xing Dai）自 2008 年至 2009 年，于美国先灵葆雅公司任资深科学家；2009 年至 2015 年，于美国默沙东公司历任资深科学家、副主任科学家、项目主管；2015 年至 2020 年，历任发行人副总裁、资深副总裁；2017 年至今，任发行人董事；2020 年至今，任发行人副总经理。

根据代星（Xing Dai）签署的《无竞业禁止、保密义务、知识产权纠纷承诺》，其在先灵葆雅及美国默沙东工作期间，未进行发行人相关药物靶点的化学设计，研发方向与益方生物的产品管线无关。代星（Xing Dai）未签署过竞业禁止协议，未获得竞业禁止相关的补偿金。代星（Xing Dai）在先灵葆雅和默沙东工作期间签署过保密条款，未违反相关的保密条款。代星（Xing Dai）与原任职单位在任何劳动、知识产品、竞业禁止、竞业限制、保密等方面不存在任何争议及纠纷。在发行人工作期间，代星（Xing Dai）未用到原有单位的保密技术或专利、不存在侵害原任职单位知识产权、技术成果或商业秘密的情况，不存在其他知识产权侵权方面的重大法律风险。代星（Xing Dai）与前任雇主不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。

经核查代星（Xing Dai）离职证明相关文件并经代星（Xing Dai）书面确认，代星（Xing Dai）于 2015 年 8 月自前任雇主默沙东离职。经查询国家知识产权局（<https://www.cnipa.gov.cn/>）、欧洲专利局（<https://worldwide.espacenet.com>）等公开查询平台对代星（Xing Dai）于前任雇主任职期间作为发明人所申请的各项国内外专利，未检索到其作为发明人且前任雇主作为申请人的专利中存在与发行人产品管线相关的专利，也未检索到其作为申请人或发明人的与发行人产品管线相关的专利。

经核查代星（Xing Dai）银行账户资金流水，其未曾取得前任雇主支付的竞业限制经济补偿金；通过网络公开信息检索，代星（Xing Dai）与前任雇主亦不

存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷；根据国家知识产权局出具的《发明专利证书》及境外专利法律意见书，代星（Xing Dai）作为发行人相关专利的发明人，相关专利有效，权属清晰。

（四）张灵（Ling Zhang）

张灵（Ling Zhang）自 1999 年至 2001 年，于美国葛兰素史克公司任高级科学家；2001 年至 2004 年，于美国强生公司任副总监；2004 年至 2005 年，于美国赛诺菲-安万特公司任总监；2005 年至 2013 年，于美国默沙东公司任总监；2013 年，于美国新基医药公司任高级总监；2014 年至 2018 年，于美国第一三共制药公司任高级总监；2018 年至今，任发行人首席医学官；2020 年至今，任发行人副总经理。

根据张灵（Ling Zhang）的签署的《无竞业禁止、保密义务、知识产权纠纷承诺》，从产品的药物机制及适应症来说，其在前任职单位处理的临床药物与在益方生物时期不同。张灵（Ling Zhang）从事临床开发，在原任职单位未申报过专利。张灵（Ling Zhang）未签署过竞业禁止协议，未获得竞业禁止相关的补偿金。张灵（Ling Zhang）在前任职单位签署过保密条款，未违反相关的保密条款。张灵（Ling Zhang）与原任职单位在任何劳动、知识产品、竞业禁止、竞业限制、保密等方面不存在任何争议及纠纷。在发行人工作期间张灵（Ling Zhang）未用到原有单位的保密技术或专利、不存在侵害原任职单位知识产权、技术成果或商业秘密的情况，不存在其他知识产权侵权方面的重大法律风险。张灵（Ling Zhang）与前任雇主不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。

经核查，张灵（Ling Zhang）并未记载为发行人任何专利和专利申请的发明人或申请人。

经核查张灵（Ling Zhang）银行账户资金流水，其未曾取得前任雇主支付的竞业限制经济补偿金；通过网络公开信息检索，张灵（Ling Zhang）与前任雇主亦不存在诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。

综上所述，发行人核心技术人员未曾与前任雇主签署竞业禁止协议但曾签署保密条款，不存在违反相关的保密条款、侵犯知识产权或商业秘密的情况；与前任雇主均不存在相关的诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷。

三、发行人在研产品是否存在第三方专利期内的产品，发行人研发、制造相关产品是否符合《专利法》的相关规定

（一）发行人在研产品不存在第三方专利期内的产品

发行人建立了健全有效的研发相关内部控制制度，在开展创新药物研究及开发活动前，发行人研发等职能部门会通过专利检索、跟踪行业信息动态变化、紧密跟踪研发动态等方式，对候选化合物的结构、功能及在研适应症等信息进行全面检索，避免侵犯第三方的合法权益。

发行人进入临床试验阶段的在研产品包括 BPI-D0316、D-0502、D-0120 和 D-1553。君合律师事务所上海分所对发行人的上述在研产品进行了知识产权尽职调查，并出具了《益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》（以下简称“《FTO 报告》”），具体情况如下：

在研产品名称	《FTO 报告》相关结论
BPI-D0316	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 BPI-D0316 在中国的自由实施的第三方的授权中国专利。” ^注
D-0502	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-0502 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”
D-0120	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-0120 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”
D-1553	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-1553 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”

注：发行人目前尚未在美国开展 BPI-D0316 临床试验，因此 FTO 报告中未包含美国。

根据前述《FTO 报告》相关结论及发行人确认，发行人在研产品不存在第三方专利期内的产品。

（二）发行人研发、制造相关产品符合《专利法》的相关规定

发行人的核心在研产品包括 BPI-D0316、D-0502、D-0120、D-1553。根据君合律师事务所上海分所出具的《FTO 报告》及发行人确认，上述产品不存在第三方专利期内的产品。

发行人目前尚未有产品上市销售，不存在产品制造环节。就发行人合作研发的 BPI-D0316，发行人为相关专利的共同专利权人。根据君合律师事务所上海分所出具的《FTO 报告》，该等专利不存在侵犯第三方权利的情况；就发行人自主研发的 D-0502、D-0120、D-1553，公司申请的相关专利均系自主研发形成，公司拥有完整的自主知识产权，且根据君合律师事务所上海分所出具的《FTO 报告》，不存在侵犯或者依赖第三方专利的情况。

此外，根据现行《专利法》第六十九条第（四）项的规定，“专为科学研究和实验而使用有关专利的”不视为侵权；根据北京市高级人民法院《专利侵权判定指南（2017）》第 135 条，“专为科学研究和实验而使用有关专利，不视为侵犯专利权。专为科学研究和实验，是指专门针对专利技术本身进行的科学研究和实验，其目的是研究、验证、改进他人专利技术，在已有专利技术的基础上产生新的技术成果。本条第一款中的使用有关专利的行为，包括该研究实验者自行制造、使用、进口有关专利产品或使用专利方法的行为，也包括他人为该研究试验者制造、进口有关专利产品的行为”。因此，发行人自主研发相关产品，不存在违反《专利法》相关规定的情形。

综上所述，发行人研发、制造相关产品符合《专利法》的相关规定。

四、核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅国家知识产权局出具的《发明专利证书》及境外专利法律意见书；
- 2、访谈发行人管理层，了解发行人及其控股子公司所有或使用的专利、非专利技术、商业性权利的形成或取得的详细过程；
- 3、取得发行人核心技术人员的确认函以及调查表，了解其竞业禁止、保密条款的签署情况，是否存在违反保密条款、侵犯知识产权或商业秘密的情况；了解发行人的相关专利、非专利技术和商业性权利的形成或取得过程是否涉及核心技术人员的职务发明；
- 4、查阅发行人核心技术人员的银行流水，确认其不存在取得竞业禁止相关的补偿金的情形；

5、查阅发行人核心技术人员与前任雇主的劳动合同、保密协议或离职证明等文件（如适用），确认其未曾签署竞业禁止协议以及是否有关于知识产权的约定；

6、通过公开信息查询，了解发行人及其核心技术人员是否存在相关的诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷；

7、取得君合律师事务所上海分所出具的《益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》；

8、访谈发行人管理层，了解发行人研发活动的流程，研发相关内控制度是否有效执行，在研产品及研发活动中是否涉及第三方专利期内的产品。

9、查阅上海仲裁委员会出具的《涉仲案件查询回执》，了解发行人在上海仲裁委员会未有在办或已结的涉仲案件；

10、通过公开信息查询，了解发行人是否存在涉及专利法相关的诉讼、仲裁等纠纷或潜在纠纷情况。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：发行人核心技术权属清晰，不存在知识产权相关风险、技术来源纠纷或潜在纠纷。

问题 9.2 根据申报材料，发行人 D-0316 产品对阿斯利康公司的奥希替尼产品进行了结构改造。

请发行人说明：（1）上述结构改造的具体情况，结合境内外专利情况，发行人产品是否存在侵犯奥希替尼相关知识产权和商业秘密的情形，是否存在纠纷或潜在纠纷的可能；如有，请论述相关事项可能对发行人产品研发和上市的影响，是否会构成本次发行上市的障碍；（2）结合问题 8 和 9 重新梳理 BPI-D0316 产品研发过程、发行人核心技术的形成过程，并择要披露。

请发行人律师就发行人产品对奥希替尼结构改造情况进行核查并就是否存在侵权及相应影响发表明确意见。

回复：

一、上述结构改造的具体情况，结合境内外专利情况，发行人产品是否存在侵犯奥希替尼相关知识产权和商业秘密的情形，是否存在纠纷或潜在纠纷的可能；如有，请论述相关事项可能对发行人产品研发和上市的影响，是否会构成本次发行上市的障碍

（一）上述结构改造的具体情况

1、以已上市药物作为先导化合物进行结构改造是新药研究重要和实用的途径之一

先导化合物是通过各种途径和手段得到的具有某种生物活性和化学结构的化合物，用于进一步的结构改造和修饰，是现代新药研究的出发点。化学结构改造是指通过先进的有机合成结合计算机辅助设计的方法，优化其靶标特异性、选择性、药代动力学和安全性等特性，同时保持其有利特征，进而得到具备最好性质的临床前候选化合物。

将临床或上市药物分子结构作为先导化合物，对其进行结构改造从而改变药物分子的理化性质，获得活性更强、毒性更低以及更优的药代动力学性质的候选新药物分子，并且突破已有化合物专利保护从而具有完全自主知识产权。这种药物化学技术是新药研究重要和实用的途径之一。对于初创时期的新药研发企业而

言，将已经过临床前或临床验证的药物作为先导化合物，可以减少其在新药研发的早期阶段资金和时间的投入，提高研发效率，更可提高候选药物成药的概率。

2、已上市的多个第三代 EGFR 抑制剂均以 ZD9291 化合物作为先导化合物进行结构改造后成药

以第三代 EGFR 抑制剂为例，第一个临床化合物奥希替尼（AZD9291）专利的首次公开日为 2013 年 1 月，之后全球多家生物医药研发公司以公开专利中阿斯利康临床化合物 AZD9291 为先导化合物进行结构改造。已上市的多个第三代 EGFR 抑制剂，包括已在中国获批上市的阿美替尼、伏美替尼等都是以 AZD9291 化合物作为先导化合物进行结构改造后成药的。具体情况如下：

公司	阿斯利康	江苏豪森	上海艾力斯
化合物代号	AZD9291	HS-10296	AST2818
化合物结构			
产品名称	奥希替尼	阿美替尼	伏美替尼
项目进展	已上市	已上市	已上市

3、BPI-D0316 的研发过程

BPI-D0316 产品为发行人自主研发并拥有自主知识产权的 1.1 类创新药，发行人以公开专利中阿斯利康临床化合物 AZD9291 为先导化合物进行分子设计及结构改造，分子设计在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，与奥希替尼相比减少或杜绝了低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，同时增强了药物的生物利用度。在计算机辅助药物设计平台和药代动力学模型的助力下，发行人高效地筛选出了目标化合物 BPI-D0316。

综上所述，BPI-D0316 产品为发行人自主研发并拥有自主知识产权的创新药物，发行人以公开专利中阿斯利康临床化合物 AZD9291 为先导化合物进行分子设计及结构改造，这种药物化学技术是新药研究重要和实用的途径之一。

(二) 结合境内外专利情况，发行人产品不存在侵犯奥希替尼相关知识产权和商业秘密的情形

发行人已获得的 BPI-D0316 的中国相关专利如下：

专利权人	专利名称	专利号	专利申请日	授权公告日	取得方式
发行人、贝达药业	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	201510152615.0	2015.4.1	2019.3.1	申请取得
发行人、贝达药业	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	201510654436.7	2015.10.10	2018.6.5	申请取得

发行人已获得的 BPI-D0316 的境外相关专利如下：

专利名称	专利类型	专利号	专利权人	有效期限	申请国家
PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	发明专利	10,179,784	发行人	2019.1.15.-2035.11.5.	美国
PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	发明专利	6637058	发行人	2019.12.27.-2035.11.5.	日本
PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	发明专利	3216786	发行人	2021.05.12-2035.11.05	欧盟

根据君合律师事务所上海分所于 2021 年 3 月 23 日出具的《关于益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》，阿斯利康（瑞典）有限公司（以下简称“阿斯利康”）的 EGFR 抑制剂化合物 AZD9291（Osimertinib）与化合物 BPI-D0316 具有不相同的化学结构。对于 AZD9291 的化学结构，阿斯利康拥有一个专利家族（专利家族 1-WO2013014448）包括 7 个

授权的中国专利和 3 个授权的美国专利,保护了覆盖 AZD9291 的通式、AZD9291 本身、AZD9291 的甲磺酸盐的晶型、制备 AZD9291 的中间体等。首先,这些中国和美国专利的权利要求在字面上不覆盖化合物 BPI-D0316 (化合物 BPI-D0316 的吡啶 N 上具有三氟乙基取代基,而专利家族 1 中相关化合物及 AZD9291 在相应位置处的取代基为甲基)。其次,化合物 BPI-D0316 与 AZD9291 被解读为等同的可能性较小。基于以上,阿斯利康的上述专利家族影响化合物 BPI-D0316 在中国和美国的自由实施的可能性较小。

综上,发行人产品不存在侵犯奥希替尼相关知识产权和商业秘密的情形,不存在纠纷或潜在纠纷的可能,不会对发行人本次发行上市构成重大障碍。

三、核查意见

(一) 核查程序

- 1、获取并查阅发行人持有的境内及境外专利权属证书;
- 2、审阅君合律师事务所上海分所于 2021 年 3 月 23 日出具的《关于益方生物科技(上海)股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》。

(二) 核查意见

经核查,本所律师认为:

发行人产品不存在侵犯奥希替尼相关知识产权和商业秘密的情形,不存在纠纷或潜在纠纷的可能,不会对发行人本次发行上市构成重大障碍。

问题 11：关于资产重组

根据申报材料，2020 年 4 月，美国益方通过承接人员劳动关系、业务合同、专利权的方式取得了益方开曼的新药研发业务，其后发行人子公司新美国益方以 10 万美元购买了美国益方 100% 股权。截至 2021 年 3 月 1 日，美国、欧盟及俄罗斯的专利转让工作已经完成，发行人尚在办理南非的专利权人变更手续。

请发行人说明：（1）新美国益方收购美国益方时，美国益方前一个会计年度末的资产总额、资产净额，以及前一个会计年度的营业收入、利润总额，并分析标的资产的以上财务指标占发行人前一个会计年度相应指标的比例情况；

（2）美国益方主营业务以及同发行人业务之间的关系、业务之间是否为上下游关系以及业务协同性；（3）结合收购前美国益方从事具体业务的情况，分析标的资产是否构成一项业务，发行人收购标的是否构成一项业务重组；（4）美国益方自益方开曼承接的具体内容，协议主要约定，是否已全部交割完毕，益方开曼是否仍掌握新药研发业务相关要素，是否还存在其他未尽责任或义务；（5）益方开曼新药研发业务、技术、专利的来源，上述业务承接对发行人业务、核心技术形成的具体影响，发行人核心技术是否存在来源于第三方的情形；（6）南非的专利权人变更进展，尚未办理完毕的原因，是否存在无法转让的情形或风险；请删除尚未取得的专利；（7）上述业务重组程序是否符合开曼、美国相关法律，定价是否公允，是否已依法纳税；（8）业务重组后，开曼益方仍然支付了部分 CRO 的费用，请说明原因以及财务处理方式，本次申报文件是否已完整反映所有业务，关于研发费用的核算是否完整。

请保荐机构、申报会计师对问题（1）-（3）（8）进行核查，重点核查相关财务指标的占比情况，是否涉及运行期要求，并对相关会计处理是否合规发表明确意见。请保荐机构、发行人律师对问题（3）-（7）核查并发表明确意见。

回复：

一、结合收购前美国益方从事具体业务的情况，分析标的资产是否构成一项业务，发行人收购标的是否构成一项业务重组

根据《企业会计准则第 20 号——企业合并》应用指南及《企业会计准则解释第 13 号》的相关规定：

“业务是指企业内部某些生产经营活动或资产的组合，该组合一般具有投入、加工处理过程和产出能力，能够独立计算其成本费用或所产生的收入，但不构成独立法人资格的部分。”

“合并方在合并中取得的生产经营活动或资产的组合（以下简称组合）构成业务，通常应具有下列三个要素：

1、投入，指原材料、人工、必要的生产技术等无形资产以及构成产出能力的机器设备等其他长期资产的投入。

2、加工处理过程，指具有一定的管理能力、运营过程，能够组织投入形成产出能力的系统、标准、协议、惯例或规则。

3、产出，包括为客户提供的产品或服务、为投资者或债权人提供的股利或利息等投资收益，以及企业日常活动产生的其他的收益。”

“合并方在合并中取得的组合应当至少同时具有一项投入和一项实质性加工处理过程，且二者相结合对产出能力有显著贡献，该组合才构成业务。合并方在合并中取得的组合是否有实际产出并不是判断其构成业务的必要条件。”

美国益方作为发行人的境外研发平台，人工成本支出、供应商服务采购等构成其业务的主要投入。美国益方的员工具备新药研发领域必备的专业知识及管理能力，主要从事包括靶点选择、化合物设计、临床前开发及临床试验等在内的各项研发工作；研发业务的流程完备，构成实质的加工处理过程；经营活动形成的实验/试验数据、专利等研发成果，构成业务活动的产出。

综上，收购前美国益方具有投入、加工处理过程和产出能力，构成一项业务。发行人对美国益方的收购构成一项业务重组。

二、美国益方自益方开曼承接的具体内容，协议主要约定，是否已全部交割完毕，益方开曼是否仍掌握新药研发业务相关要素，是否还存在其他未尽责任或义务

2020年4月，经开曼益方董事会和股东会会议批准，开曼益方向美国益方转让其新药研发业务，具体内容包括专利权、业务合同、劳动关系等。

（一）专利权

根据美国益方与开曼益方签署的《知识产权转让协议》，开曼益方将其拥有或控制的已注册与未注册的知识产权以及资产方面的所有权利、所有权和权益（以下简称“拟转让知识产权”）转让予美国益方，包括：①协议附件所列的已注册知识产权；②使用或开发上述知识产权的任何权利；③著作人身权、拟转让知识产权方面的所有注册与申请以及诉讼赔偿权等。

（二）业务合同

根据开曼益方的股东会决议，开曼益方将其与境外研发业务的服务供应商已签署的研发合同转让至美国益方。根据开曼益方、美国益方与上述服务供应商签署的协议，具体的转让方式主要包括：

- 1、三方签署合作协议，约定美国益方拥有后续合同的完全权利和义务；
- 2、三方签署变更协议，约定美国益方承接原开曼益方相关合同的权利和义务，由美国益方支付原应由开曼益方向供应商支付的款项；
- 3、三方签署变更/签转协议，约定开曼益方历史上已签署所有合同的签署方变更为美国益方。

（三）人员劳动关系

在向美国益方转让新药研发业务前，开曼益方曾作为发行人境外研发业务开展的主要实体。相关员工主要负责境外研发业务和供应商对接等工作，开曼益方向上述员工支付相应薪酬。自美国益方设立以来，上述员工先后接受美国益方的聘用成为美国益方的员工，并由美国益方承担并发放上述人员境外研发业务的相关薪酬。

根据开曼益方关于批准重组方案的股东会决议，确认原开曼益方人员劳动关系已转移至美国益方名下，相关薪酬已由美国益方进行支付。

综上，美国益方受让开曼益方新药研发业务具体包括专利权、业务合同以及人员劳动关系，已全部交割完毕，开曼益方不再掌握新药研发业务相关要素，不存在其他未尽责任或义务。

三、益方开曼新药研发业务、技术、专利的来源，上述业务承接对发行人业务、核心技术形成的具体影响，发行人核心技术是否存在来源于第三方的情形

（一）开曼益方历史上曾系发行人开展境外研发业务的主要实体，相关技术与专利均来源于核心技术人员的自主研发

2020年4月以前，发行人曾搭建海外红筹架构，以开曼益方为海外红筹架构下的控股公司。历史上开曼益方曾经作为发行人开展境外研发业务的主要实体，是境外员工劳动关系、境外研发合同签署以及境外专利权归属的主体，实际承担研发职能。2020年4月，发行人决定拆除红筹架构，通过同一控制下的业务重组将原归属开曼益方的新药研发业务转入境外子公司美国益方，上述业务承接实质上为发行人境外研发业务载体的转移。

开曼益方向美国益方转让的专利权均为发行人相关员工于任职期间开展研发活动的成果，开曼益方向美国益方转让的业务合同均与发行人产品管线相关。因此，开曼益方的新药研发业务、技术、专利均来源于发行人的自主研发活动。

（二）上述业务承接没有对发行人业务以及核心技术形成产生不利影响

在上述业务承接前后，发行人均自主开展新药研发活动。通过与境外研发服务供应商签署合作协议/变更协议/签转协议等形式，发行人研发活动相关业务合同项下的权利和义务已完整交接和平稳过渡，未对发行人日常经营产生不利影响。开曼益方已授权以及申请中专利的相关权利均已由美国益方拥有，未对发行人核心技术的形成产生不利影响。

（三）发行人的核心技术不存在来源于第三方的情况

发行人的核心技术来源于自主研发，不存在通过与第三方合作、引进等方式形成核心技术，或者通过业务重组获取第三方核心技术的情形。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“六、发行人的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术的情况”之“3、核心技术在主营业务及产品中的应用和贡献情况”中对核心技术对应的专利及专有技术，形成过程及权属情况进行了补充披露。

四、南非的专利权人变更进展，尚未办理完毕的原因，是否存在无法转让的情形或风险；请删除尚未取得的专利

2020年4月，开曼益方和美国益方签署协议，同意将其所拥有的已授权和申请中的专利权转让给美国益方，但由于境外知识产权的相关申请变更登记程序耗时较长且复杂，且由于各国家及地区的知识产权代理机构及知识产权主管部门的日常工作受全球新型冠状病毒肺炎疫情影响，导致相关变更登记的进展不及预期。

2021年1月，美国益方与开曼益方就专利号为“2018/05573”的南非专利签署专利权转让协议，将专利权人由开曼益方变更为美国益方，并将协议及相关文件提交南非专利局审核。受到疫情影响，发行人境外专利律师直到2021年4月才收到南非专利局关于上述专利权属变更完成的确认文件。综上，该等南非专利权属变更已办理完毕，相关权利已完整转入发行人子公司名下，不存在无法转让的情形或风险。

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“五、与发行人业务相关的资产及资质情况”之“（二）无形资产”之“2、专利权”中对上述专利变更的进展进行了补充更新。

五、上述业务重组程序是否符合开曼、美国相关法律，定价是否公允，是否已依法纳税

（一）上述业务重组程序符合开曼、美国相关法律规定

1、开曼益方系依法设立且存续状态良好

根据 Harney Westwood & Riegels 出具的境外法律意见书，开曼益方于 2016 年 12 月依法成立；截至 2021 年 3 月 5 日，开曼益方处于良好存续状态，其股份由 Aargletschers 和王耀林（Yaolin Wang）持有；自开曼益方成立至 2021 年 3 月 9 日期间，开曼益方不存在任何行政处罚或诉讼记录。

2、发行人设立新美国益方已履行必备审批程序

发行人已于 2020 年 6 月取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会出具的《境外投资项目备案通知书》（沪自贸管扩境外备[2020]101 号），并于同月取得了中国（上海）自由贸易试验区管理委员会颁发的《企业境外投资证书》（境外投资证第 N3100202000423 号），就设立新美国益方相关事宜履行了必要的审批程序。

根据 MagStone Law, LLP 出具的境外法律意见书，新美国益方是根据特拉华州法律正式注册成立的，信誉良好并具有合法的公司法人主体，其设立过程符合注册地法律法规的要求。

3、新美国益方收购美国益方符合法律、法规的规定

根据境外律师 Sidley 的确认，新美国益方收购美国益方 100% 股权的过程无需履行注册地政府机构的审批注册程序。

根据境外律师 LimNexus LLP 的确认，由于本次收购过程不涉及关键技术和敏感个人信息，无需向美国外资投资委员会（CFIUS）履行强制性声明或者自愿通知义务。

根据境外律师 MagStone Law, LLP 的确认，发行人红筹架构拆除中所涉及的各项交易符合当地法律法规的规定。

综上，上述业务重组履行了必备的审批程序，符合开曼、美国相关法律规定。

（二）业务重组交易定价公允，相关处理符合当地的税收政策

在本次资产重组前，美国益方和新美国益方均为开曼益方下属全资子公司，开曼益方向美国益方转让新药研发业务，以及新美国益方收购美国益方股权的交易均为同一控制下的资产重组。其中，美国益方承接开曼益方境外研发合同以及

人员劳动关系不涉及交易定价，开曼益方向美国益方转让相关专利权系参照评估值定价，新美国益方收购美国益方股权系参照名义价格定价，相关交易定价公允。

经咨询发行人的税务顾问，其关于本次业务重组涉及的税务分析如下：①由于开曼益方专利权的出资对象美国益方是当时开曼益方的全资子公司，因此属于美国国内税收法（Internal Revenue Code）Section 368（a）（1）（D）规定的免税情形；②就受让方新美国公司而言，其以名义对价（10 万美元）收购开曼益方持有的美国益方股权不形成资本利得，不存在纳税义务；③就出让方开曼益方而言，其以名义对价 10 万美元自新美国益方获取的现金，由于低于其在美国益方的初始投资成本，不形成资本利得，属于 IRC Sec.361（b）（1）（A）规定的免税情形。

综上，上述同一控制下资产重组定价公允，相关处理符合当地的税收政策。

六、保荐机构、发行人律师及申报会计师核查意见

（一）核查程序

- 1、取得并审阅开曼益方、美国益方签署的与重组相关的交易文件；
- 2、取得并审阅开曼益方、美国益方重组前后的章程、股东名册、股东协议等文件；
- 3、取得并查阅发行人的内部决策文件；
- 4、取得并审阅发行人及其子公司、开曼益方的专利证书、专利权转让证书等文件；
- 5、取得并审阅发行人及其子公司就境外业务开展签署了业务合同；
- 6、取得并查阅发行人重组备忘录及境外律师出具的法律意见书；
- 7、向税务顾问就重组所涉及税务问题咨询意见；

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、收购前美国益方具有投入、加工处理过程和产出能力，构成一项业务。
发行人对美国益方的收购构成一项业务重组；

2、美国益方受让开曼益方新药研发业务具体包括专利权、业务合同以及人员劳动关系，已全部交割完毕，不存在其他未尽责任或义务；

3、开曼益方历史上系发行人开展境外研发业务的主要实体，相关技术与专利均来源于核心技术人员的自主研发，上述业务承接未对发行人业务以及核心技术形成产生不利影响，发行人的核心技术不存在来源于第三方的情况；

4、发行人南非专利权属变更已办理完毕，相关权利已完整转入发行人子公司名下，不存在无法转让的情形或风险；

5、上述业务重组程序符合开曼、美国相关法律规定，业务重组交易定价公允，相关处理符合当地的税收政策。

问题 13：关于 BPI-D0316 权属

根据申报材料，发行人将 D-0316 相关专利、专利申请权、专有技术转让给贝达药业，并承诺协议生效后不会在约定区域内探索、研究、开发和/或商业化相关产品。协议生效后，发行人将相关资料和信息移交给贝达药业。

此外，公开资料显示，甲磺酸贝福替尼（BPI-D0316）胶囊的新药上市申请人为贝达药业。此外，贝达药业在港股募集资金材料以及创业板再融资材料中，均将该产品列为在研管线。

请发行人补充披露：（1）在招股说明书中充分披露与贝达药业的合作情况，主要约定内容，以及对发行人生产经营的影响；（2）BPI-D0316 的产品名称，贝达药业作为新药上市申请人的主要原因及对发行人相关权益的影响，避免误导投资者。

请发行人说明：（1）结合双方主要约定内容和执行情况，说明 BPI-D0316 及 D-0316 相关专利、专利申请权、专有技术在约定区域内是否由贝达药业独家享有，发行人将相关资料和信息移交给贝达药业是否符合商业惯例；（2）BPI-D0316 及 D-0316 产品的主要差异，协议生效后发行人对该产品的研发是否仅限于盐型和晶型的继续开发，主要研发活动是否主要由贝达药业完成；（3）协议签署后，发行人对该产品相关权利、技术及研发活动的具体受限情况；（4）结合前述事项及问题 12 充分说明发行人与贝达药业的业务合作实质；（5）BPI-D0316 及 D-0316 产品相关权益的实际归属，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确，发行人是否满足资产完整性的相关要求；（6）贝达药业在 2020 年再融资方案中就该产品计划投入资金超过双方约定的里程碑付款金额，双方是否存在里程碑付款以外的其他付款约定或研发计划。

请保荐机构和发行人律师充分核查并就 BPI-D0316 权属情况、发行人是否满足资产完整性相关要求、发行人信息披露是否准确发表明确意见。

回复：

一、BPI-D0316 及 D-0316 产品相关权益的实际归属，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确，发行人是否满足资产完整性的相关要求

1、BPI-D0316 在合作区域内的实际权益由发行人和贝达药业共同拥有，发行人将 BPI-D0316 披露为核心产品表述准确

(1) 专利权

由于药品的本质是化合物，化合物是所有药品的源头，因此，能够保护化合物本身的一个或数个核心专利可以对药品的开发、上市、销售及其整个链条进行控制。在化合物专利的基础上，为了延长对药品所有权的控制，权利人还可以进一步提出晶型、制剂、制备方法等专利，以持续维护其权益。当一个创新药的核心化合物专利过期后，该药品的仿制药或生物类似药将被获批上市销售。

因此，从专利权角度出发，在合作区域内，发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权，在合作区域外，发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权。

(2) 研发活动

在与贝达药业达成合作之前，BPI-D0136 为发行人自主研发产品，发行人独立完成了化合物设计、申请化合物相关专利、临床前研究、IND 申报，并推进至 II 期临床试验。根据发行人与贝达药业的协议约定和实际执行情况，自双方合作以来，BPI-D0316 的开发计划和具体执行主要由双方共同制定和开展，双方通过联合开发委员会（JDC）等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换。

因此，BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人与贝达药业在临床试验阶段达成合作，共同开展 BPI-D0316 的研发活动。在与贝达药业合作前后，发行人均参与在 BPI-D0316 的研发活动中并拥有决策权，具有不可替代的作用。

(3) 商业化活动

根据双方的约定，贝达药业将主要实施 BPI-D0316 的商业化活动，包括提交上市申请（NDA），产品生产，销售，市场推广等。贝达药业研发并上市了

首个国产 EGFR 抑制剂埃克替尼。自埃克替尼于 2011 年上市以来，贝达药业已经在 EGFR 抑制剂的商业化销售方面积累了丰富的营销渠道和学术推广经验，该产品于 2020 年实现销售收入 18.13 亿元，已经超越同类进口产品，在国内市场实现了较高的市场占有率，2020 年埃克替尼销售额约占第一代 EGFR 抑制剂国产产品销售额的 83%，约占第一代 EGFR 抑制剂整体市场销售额的 54%。正是基于贝达药业在 EGFR 抑制剂领域深厚的研发和销售能力，发行人选择与其合作来最大化地实现 BPI-D0316 的商业化价值。

作为 EGFR 阳性突变非小细胞肺癌的主要治疗手段，第三代 EGFR 抑制剂拥有良好的疗效，以及较大的临床需求和市场空间，并有望逐步替代第一代产品成为首选治疗手段。经过双方的协议，发行人和贝达药业都将不会自己、通过或与第三方开发其他第三代 EGFR 抑制剂，并将尽其商业合理努力来实施 BPI-D0316 在合作区域内的研发和商业化。

因此，从商业化活动的结果来看，在第三代 EGFR 抑制剂领域，双方不会开发其他类似产品，并将 BPI-D0316 作为唯一产品进行研发和商业化；发行人将通过里程碑款项、销售提成费等机制以保证享有合理的商业化收益。

（4）合作区域外的产品权益情况

在合作区域外，发行人保留了 BPI-D0316 相关专利和专有技术的所有权利，可自行决定采用何种形式（自主、授权第三方等）来研发、制造、商业化该产品。同类竞品方面，翰森制药（3692.HK）于 2020 年 7 月向美国 EQRx 公司授予了阿美替尼在中国境外的研究、开发、生产和商业化的权利，根据约定，翰森制药有权收取 1 亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。因此，参考同类竞品的案例，BPI-D0316 的海外权益对发行人具有较大的商业价值，为发行人的核心资产。

（5）同行业可比授权合作项目中产品权益归属的披露情况

无论在欧美国家还是中国，创新药研发领域的授权合作情况均较为常见。与 BPI-D0316 的合作机制和具体约定较为类似案例的相关情况如下表所示：

药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请	新药上市申请人是否为被授权方
Aflibercept (阿柏西普)	拜耳公司	再生元	是	是	美国以外的国家和地区	是	是
Dupilumab (度普利尤单抗)	赛诺菲	再生元	是	是	美国和其他国家	是	是
Alirocumab (阿利西尤单抗)	赛诺菲	再生元	是	是	美国以外的国家和地区	是	是
Niraparib (尼拉帕利)	再鼎药业	葛兰素史克	是	是	中国、香港及澳门	是	是
MIL60 (贝伐珠单抗)	贝达药业	天广实	是	是	中国	是	是

注：上述新药上市申请及新药上市申请人主要指在中国大陆的相关情况。

综上所述，BPI-D0316 在合作区域内的权益由发行人和贝达药业共同拥有，发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益。在合作区域外，发行人保留了相关专利和专有技术的所有权利。发行人将 BPI-D0316 披露为核心产品的信息披露准确。

2、发行人满足资产完整性相关要求

(1) 发行人具备与经营有关的业务体系及主要相关资产

根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板招股说明书》第六十二条的规定：

“第六十二条 发行人应分析披露其具有直接面向市场独立持续经营的能力：

(一) 资产完整方面。生产型企业具备与生产经营有关的主要生产系统、辅助生产系统和配套设施，合法拥有与生产经营有关的主要土地、厂房、机器设备以及商标、专利、非专利技术的所有权或者使用权，具有独立的原料采购和产品销售系统；非生产型企业具备与经营有关的业务体系及主要相关资产；

.....”

发行人主要从事肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新型药物的研发。发行人具备与经营有关的业务体系及主要资产，独立于实际控制人、控股股东或其他关联方的业务体系及主要资产。发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施，具有独立的服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用，发行人不存在资产被实际控制人占用的情形。

(2) BPI-D0316 的授权合作没有对发行人的业务体系和主要资产造成重大不利影响

1) 业务体系

发行人专注于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新型药物的研发。发行人的核心竞争力在于创新药物的研发能力，发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作没有导致发行人核心研发团队人员的流失，发行人开展业务所需的资质、设备、设施、服务及材料采购系统等没有因此受到缺失或受限，发行人仍然具备完善的研发体系以持续开展业务经营。

2) 主要资产

①BPI-D0316 的授权合作对发行人主要资产的影响

根据发行人和贝达药业的约定，发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品在合作区域内的研究、开发、商业化、制造、销售等进行了详细约定，发行人对产品相关权利、技术及研发活动的受限情况主要体现在以下方面：

序号	受限领域	具体受限情况
1	排他性	发行人保证，在本协议约定区域内，没有授予任何第三方开发和商业化第三代 EGFR T790M 突变化合物相关权益。发行人承诺，本协议签署生效后，在合作区域内不会保留，不会自己、通过或与任何第三方（包括通过授予任何第三方许可）探索、研究、开发、和/或商业化第三代 EGFR-T790M 突变的酪氨酸激酶抑制剂相关产品。

序号	受限领域	具体受限情况
2	监管当局相关事务	贝达药业将承担费用,在合作区域内进行产品开发和商业化所需各类申请、获得批准并维持该等批准持续有效,包括但不限于新药上市申请(NDA)、产品定价以及医保相关政府事务。除非当地法律法规有特殊规定,否则上述所有申请应以贝达药业名义进行。
3	生产及供货	贝达药业拥有在合作区域内为销售而生产 BPI-D0316 原料药及产品的独家排他权利。贝达药业有权选择一个或多个第三方生产商来实施其生产产品(包括原料药)的权利。
4	商业化	贝达药业负责并尽其商业合力努力来实施 BPI-D0316 产品在合作区域内的商业化、市场化及市场推广,自行承担相关商业化成本。

基于本小题第一部分的分析,尽管相关合作导致了发行人的部分权利受限,但是从合作条款的分析来看,发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益保障,发行人在合作区域内仍然拥有 BPI-D0316 的权益。

②BPI-D0316 满足会计上构成资产的各项条件

《企业会计准则——基本准则》第二十条的规定:“资产是指企业过去的交易或者事项形成的、由企业拥有或者控制的、预期会给企业带来经济利益的资源。

前款所指的企业过去的交易或者事项包括购买、生产、建造行为或其他交易或者事项。预期在未来发生的交易或者事项不形成资产。

由企业拥有或者控制,是指企业享有某项资源的所有权,或者虽然不享有某项资源的所有权,但该资源能被企业所控制。

预期会给企业带来经济利益,是指直接或者间接导致现金和现金等价物流入企业的潜力。”

在与贝达药业达成合作后,发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益与构成资产的各项条件的对比情况如下:

企业会计准则规定的条件	BPI-D0316 的匹配情况	是否满足
过去的交易或者事项形成	BPI-D0316 由发行人自主研发所取得	是
由企业拥有或者控制	发行人拥有 BPI-D0316 相关的专利权、专有技术等的所有权	是

企业会计准则规定的条件	BPI-D0316 的匹配情况	是否满足
预期会给企业带来经济利益	BPI-D0316 历史上已经并预计未来亦能够给发行人直接带来现金流入	是

由上表可知，与贝达药业达成合作后，BPI-D0316 对发行人来说仍然满足构成资产的各项条件。发行人与贝达药业的授权合作是对产品开发和商业化的一种合理安排，发行人并不因为该等安排而失去核心资产。

(3) 发行人满足资产完整性的相关要求

基于上述对发行人和贝达药业合作机制的分析，发行人在合作区域内无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排，相关合作具有合理性和必要性。发行人专注于创新型药物的研发，具备与经营有关的业务体系及主要相关资产，BPI-D0316 的对外合作没有对发行人的业务体系和主要资产造成重大不利影响。

综上所述，发行人满足资产完整性的相关要求。

二、核查意见

(一) 核查程序

1、查验国家药典委员会下发《关于甲磺酸贝福替尼胶囊通用名称的函》（药典化函[2021]173 号）；

2、查阅发行人与贝达药业就 BPI-D0316 签署的合作协议，梳理协议核心条款和内容，厘清双方在合作协议下的权利与义务，查阅双方共同制定的产品开发计划，评估对发行人生产经营的影响情况；

3、访谈发行人研发团队主要负责人，了解发行人在 BPI-D0316 后续研发中的主要参与情况、工作计划、工作内容、完成情况等，查验发行人与 CDE 关于 BPI-D0316 的历次沟通交流记录，登录药物临床试验登记与信息公示平台（<http://www.chinadrugtrials.org.cn>）查验 BPI-D0316 临床试验登记信息；

4、对贝达药业的相关负责人进行访谈，了解 BPI-D0316 合作研发和商业化的具体情况，包括但不限于合作机制，产品代号，产品开发计划的制定和执行，发行人的主要工作内容，技术资料交换，监管当局沟通，产品定价，业务合作实质的界定，产品权益归属等情况，取得贝达药业对相关情况的确认函；

5、查阅国家知识产权局出具的 BPI-D0316 相关专利证明文件，并通过公开渠道核实相关专利、专利申请权的变更情况；

6、通过公开渠道查询创新药行业授权合作案例，梳理案例合作模式、产品权益归属、申报 NDA、交易细约定等情况，评估发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品达成的合作是否符合行业惯例；

7、查阅《企业会计准则》中有关资产的定义、特征、确认资产的条件等规定；

8、查阅贝达药业信息披露资料，查询有关 BPI-D0316 信息披露内容，再融资方案中就 BPI-D0316 投入等信息。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、BPI-D0316 在合作区域内的权益由发行人和贝达药业共同拥有；

2、BPI-D0316 的对外授权合作不影响发行人的资产完整性，发行人满足资产完整性相关要求；

3、发行人将 BPI-D0316 披露为核心产品的信息披露准确。

问题 15：关于市场空间

根据招股说明书，1) 第三代 EGFR 抑制剂同类药物奥希替尼已进入国家医保目录，适应症为非小细胞肺癌的一线及二线治疗；第三代 EGFR 抑制剂同类药物阿美替尼于 2020 年 3 月获批上市，已进入国家医保目录，适应症为二线治疗；第三代 EGFR 抑制剂同类药物伏美替尼已于 2021 年 3 月获批上市，适应症为二线治疗，在国内多款药物开展相关临床试验。2) 发行人目前只有 BPI-D0316 申请 NDA 且已将相关权益转让给贝达药业，其他在研管线均处于较早研究阶段。

请发行人：（1）在重大事项提示和风险揭示部分，列表补充披露 BPI-D0316 一线治疗、二线治疗，国内国外的竞争情况、获批上市（研发）的最新进展；（2）补充披露国内非小细胞肺癌小分子靶向药一线治疗、二线治疗各自的市场。

请发行人说明：（1）生物药在整体非小细胞肺癌及 EGFR 基因突变型非小细胞肺癌领域的研发、上市情况，结合非小细胞肺癌市场生物药近几年的市场发展情况、趋势，进一步说明是否存在生物药对小分子靶向药整体市场的进一步抢占情形；（2）结合当前已有竞品的市场占有情况，按照一线、二线治疗的分类重新预测测算发行人自身产品 BPI-D0316 上市后可能占有的市场份额及其带来的营业收入，并说明测算依据、过程，测算所参考的数据是否客观、权威；（3）中国市场进入商业化阶段的一线、二线治疗产品的具体情况，包括但不限于定价、用法用量、医保报销、月治疗费用、PAP 方案、PAP 后价格等，进一步说明 BPI-D0316 的商业化前景、市场定位及市场竞争力；（4）其他发行人认为有助于投资者理解发行人主要业务或产品市场空间大的证据，分析发行人主要产品在非小细胞肺癌领域可能获取的市场空间；（5）结合上述测算情况、非小细胞肺癌的整体市场竞争情况、发行人产品的研发状态及其竞争优势，说明公司是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；（6）若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。

请保荐机构和发行人律师对照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》和《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》相关规定充分核查并发表明确意见。

本所律师对照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》和《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》相关规定，充分核查后认为：

1、发行人符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》的相关要求

（1）发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易；

（2）发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近 2 年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；

（3）发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项。

2、发行人符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》的相关要求

（1）发行人最近三年研发投入金额累计超过 6,000 万元，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第一款的规定；

（2）截至 2020 年报告期末，发行人研发人员人数为 65 人，员工总数为 70 人，研发人员占当年员工总数的比例为 92.86%，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第二款的规定；

（3）截至 2020 年 12 月 31 日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 16 项，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定；

（4）发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第四款的规定。

综上，发行人符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》及《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》的相关规定。

问题 21：关于同业竞争

根据申报材料，报告期内，发行人董事和高管王耀林、张灵、史陆伟等人在礼进生物存在持股、任职、授予股票期权、领取报酬等情形。创始股东汪新芽在礼进生物、Lyvgen 及担任董事。

请发行人说明：（1）礼进生物的股权结构，发行人董事和高管存在持股、任职、授予股票期权、领取报酬等情形的过程、原因和合理性；（2）发行人在无房产的情况下租赁给礼进生物房屋的原因、合理性和价格公允性；（3）除租赁房屋外，发行人与礼进生物是否还发生过其他业务往来，发行人实际控制人及员工与礼进生物是否还发生过业务往来，如是，请说明具体情况，并说明交易的原因，是否存在利益输送情况；（4）结合前述情况充分说明礼进生物是否为公司实控人在发行人体外运营的同类业务公司，股权转让是否真实，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

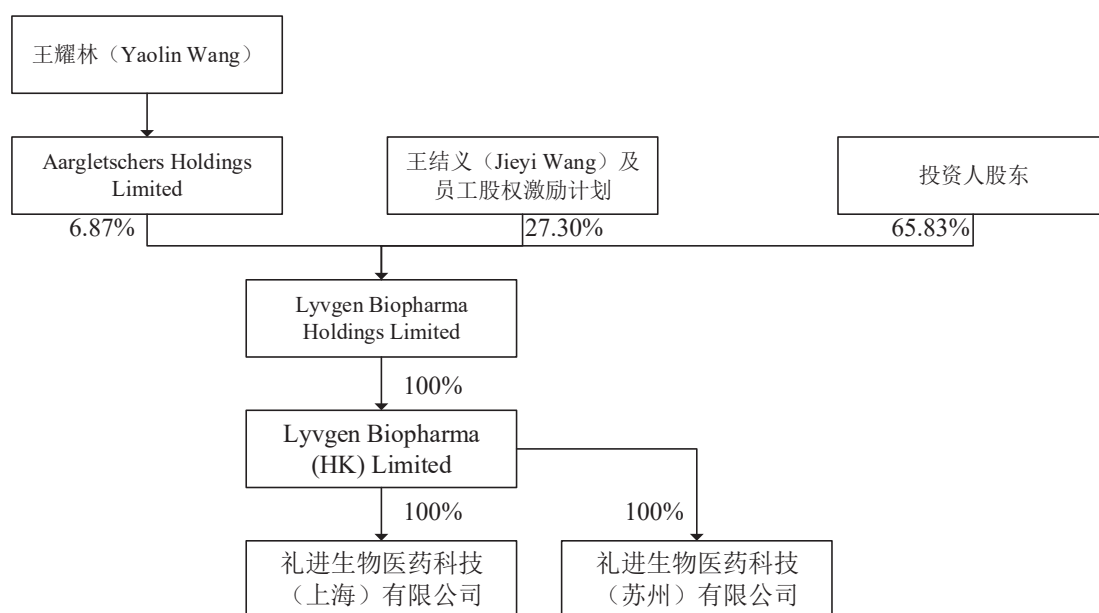
请保荐机构和发行人律师对上述问题进行核查，并就发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争发表明确意见。

回复：

一、礼进生物的股权结构，发行人董事和高管存在持股、任职、授予股票期权、领取报酬等情形的过程、原因和合理性

（一）礼进生物的股权结构

礼进生物的股权结构图如下：



截至本回复报告出具日，发行人实际控制人、董事长及总经理王耀林（Yaolin Wang）通过其个人独资企业 Aargletschers Holdings Limited 间接持有礼进生物医药科技（上海）有限公司（以下简称“礼进生物”）6.87%的股权。

礼进生物董事长王结义（Jieyi Wang）及员工股权激励计划合计持有礼进生物 27.30%股权，持股比例较高，也远高于王耀林（Yaolin Wang）间接持股比例；其余礼进生物的投资人股东合计持有礼进生物 65.83%股权但持股比例较为分散。

（二）发行人董事和高管存在持股、任职、授予股票期权、领取报酬等情形的过程、原因和合理性

1、发行人董事长、总经理王耀林（Yaolin Wang）

王耀林（Yaolin Wang）因看好创新肿瘤抗体类药物的研发方向和发展前景，于 2016 年 5 月与王结义和上海礼进投资中心（有限合伙）出资设立了礼进生物，并担任董事，但未曾参与礼进生物的研发、运营等实际经营或管理工作。

2017 年 2 月，因礼进生物搭建海外红筹架构，王耀林（Yaolin Wang）向 Lyvgen Biopharma (HK) Limited（以下简称“香港礼进”）转让了其持有礼进生物的股权，王耀林（Yaolin Wang）随后于 Lyvgen Biopharma Holdings Limited（以下简称“开曼礼进”）层面间接持有礼进生物的股权。同时，经礼进生物股东会会议

同意，王耀林（Yaolin Wang）不再担任礼进生物的董事。礼进生物自 2017 年至今进行了多次股权融资，截至本补充法律意见书出具日，王耀林（Yaolin Wang）持有开曼礼进 6.87% 的股权。

综上所述，王耀林（Yaolin Wang）系基于看好创新肿瘤抗体类药物的研发方向和发展前景从而间接持有礼进生物股权并曾担任其董事，具备合理性。

2、发行人董事、财务总监史陆伟

史陆伟曾为礼进生物提供兼职服务，主要系在礼进生物初创时期，其财务人员招募尚未到位的情况下，史陆伟曾为其提供会计制度设立、代理记账、财务报表编制及报税等财务兼职服务。史陆伟自 2019 年 1 月起，不再继续为礼进生物提供兼职服务。相关交易情况如下：

单位：万元

交易对象	交易时间	交易金额	交易具体内容
史陆伟	2018 年 2 月至 2019 年 2 月	22.24	为礼进生物提供会计制度设立、代理记账、财务报表编制及报税等兼职服务而取得的报酬
史陆伟	2019 年 12 月	7.07	因兼职曾于 2017 年 8 月授予礼进生物期权，后于 2019 年 10 月该期权取消折现为现金补偿

史陆伟曾为礼进生物提供兼职服务，故曾被授予股票期权（后取消并折现）及领取兼职报酬，具备合理性。

3、发行人副总经理张灵（Ling Zhang）

张灵（Ling Zhang）曾为礼进生物提供兼职服务，主要系礼进生物基于张灵（Ling Zhang）拥有丰富的临床管理经验，曾委托其为礼进生物在研产品在美国开展临床试验提供 CRO 供应商筛选和临床试验设计等方面的建议，张灵（Ling Zhang）自 2019 年 3 月起，不再继续为礼进生物提供兼职服务。相关交易情况如下：

单位：万元

交易对象	交易时间	交易金额	交易具体内容
张灵（Ling Zhang）	2018 年 11 月、2019	16.14	为礼进生物提供临床试

交易对象	交易时间	交易金额	交易具体内容
	年 4 月		验方面的建议等兼职服务而取得的报酬

张灵（Ling Zhang）分别于 2018 年 11 月和 2019 年 4 月收到礼进生物的款项系其作为外部顾问获取的报酬。

张灵（Ling Zhang）曾为礼进生物提供兼职服务，故曾于礼进生物领取兼职报酬，具备合理性。

4、发行人员工吴园园

发行人员工吴园园曾为礼进生物提供兼职服务，主要系在礼进生物初创时期，其行政人员招募尚未到位的情况下，吴园园曾为其负责工商登记变更、员工入职及相关档案整理等基础行政事务兼职服务。吴园园自 2018 年 1 月起，不再继续为礼进生物提供兼职服务。相关交易情况如下：

单位：万元

交易对象	交易时间	交易金额	交易具体内容
吴园园	2019 年 12 月	7.07	因兼职曾于 2017 年 8 月授予礼进生物期权，后于 2019 年 10 月该期权取消折现为现金补偿

吴园园曾为礼进生物提供兼职服务，故曾被授予股票期权（后取消并折现）及领取兼职报酬，具备合理性。

二、发行人在无房产的情况下租赁给礼进生物房屋的原因、合理性和价格公允性

2018 年 10 月至 2020 年 9 月，由于礼进生物存在对动物实验技术服务的需求，故礼进生物与发行人签署了《动物房技术服务合同》，合同主要内容系发行人为礼进生物提供动物实验服务项目的技术服务，主要包括提供相应的饲养场所、适宜的环境、日常饲养及料理等服务，具备合理性。

发行人与礼进生物的业务往来实质是代收代付技术服务费。报告期内，发行人向上海中药创新研究中心采购动物实验技术服务，因发行人的动物实验场所有一定富余而礼进生物存在相应需求，故发行人将该等富余的动物实验场所及相

应服务提供予礼进生物，定价系经双方协商一致后确定。发行人向礼进生物提供相应场所及服务的定价与上海中药创新研究中心向发行人提供相应场所及服务的定价一致，具备公允性。

三、除租赁房屋外，发行人与礼进生物是否还发生过其他业务往来，发行人实际控制人及员工与礼进生物是否还发生过业务往来，如是，请说明具体情况，并说明交易的原因，是否存在利益输送情况

礼进生物除与发行人存在代收代付技术服务费情形，及前述发行人董事、高管及员工于礼进生物存在持股、任职、曾被授予股票期权及领取报酬情形外，发行人实际控制人及员工与礼进生物不存在业务往来，不存在利益输送的情形。

四、结合前述情况充分说明礼进生物是否为公司实控人在发行人体外运营的同类业务公司，股权转让是否真实，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争

（一）礼进生物并非公司实控人在发行人体外运营的同类业务公司，股权转让真实

根据礼进生物提供的股权结构，礼进生物实际控制人为王结义(Jieyi Wang)。礼进生物主要专注于创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发，与发行人主要从事的小分子创新型靶向药物属于创新药的两大不同领域，因此礼进生物与发行人的细分业务领域不同。

2017年2月，因礼进生物搭建海外红筹架构，王耀林(Yaolin Wang)向香港礼进转让了其持有礼进生物的股权。王耀林(Yaolin Wang)随后于开曼礼进层面间接持有礼进生物的股权，该等股权转让真实。

截至本补充法律意见书出具日，发行人实际控制人王耀林(Yaolin Wang)间接持有礼进生物6.87%股权，持股比例较低，且王耀林(Yaolin Wang)未参与过礼进生物的研发、运营等实际经营工作，亦不在礼进生物领取薪酬，礼进生物不属于实际控制人王耀林(Yaolin Wang)全资或控股的企业。因此，礼进生物不是发行人实际控制人在发行人体外运营的同类业务公司。

(二) 发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争

除发行人及其全资子公司外，控股股东、实际控制人及其控制的其他企业基本情况如下表所示：

序号	公司名称	股权结构	主营业务
1	香港益方	开曼益方持股 100%	对外投资
2	开曼益方	Aargletschers 持股 42.86%；王耀林（Yaolin Wang）持股 57.14%	对外投资
3	YAOLIN WANG LLC	王耀林（Yaolin Wang）持有 100% 管理层份额	员工持股平台
4	Aargletschers	王耀林（Yaolin Wang）持股 100%	对外投资
5	YUEHENG JIANG LLC	江岳恒（Yueheng Jiang）持股 100%	对外投资
6	Synbridge	江岳恒（Yueheng Jiang）持股 100%	对外投资
7	XING DAI LLC	代星（Xing Dai）持股 100%	对外投资
8	Domahegan	代星（Xing Dai）持股 100%	对外投资

控股股东、实际控制人及其控制的其他企业与发行人不存在从事相同、相似业务的情况，不存在同业竞争情形。因此，发行人业务独立于控股股东、实际控制人或其控制的其他企业，与控股股东、实际控制人或其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

发行人控股股东、实际控制人亦已作出关于避免新增同业竞争的承诺。

五、核查意见

(一) 核查程序

1、获取礼进生物提供的股权结构图、股权认购协议、公司章程等文件，了解王耀林（Yaolin Wang）在礼进生物的持股变动情况；

2、访谈礼进生物的实际控制人王结义（Jieyi Wang），了解发行人董事、高管及员工曾在礼进生物存在持股、任职、授予股票期权或领取报酬等事项的过程、原因和合理性；

3、检查上述与礼进生物存在业务往来的发行人董事、高管及员工的银行流水；

4、访谈礼进生物的管理层，了解代收代付动物房技术服务费的业务往来实质，核查除代收代付动物房技术服务费、部分发行人董事、高管及员工曾为礼进生物提供兼职服务外，发行人与礼进生物是否存在其他业务往来，是否存在利益输送情形；

5、查阅发行人与上海中药创新研究中心签署的《动物实验技术服务协议》、发行人与礼进生物签署的《动物房技术服务合同》，并查阅了相关资金支付凭证；

6、通过公开信息查询礼进生物的股权结构、经营范围等基本情况，并访谈礼进生物管理层，了解礼进生物的业务领域；

7、取得王耀林（Yaolin Wang）填写的调查表及银行流水，确认其是否曾在礼进生物兼职及领取薪酬。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、发行人董事长及总经理王耀林（Yaolin Wang）系基于看好创新肿瘤抗体类药物的研发方向和发展前景从而间接持有礼进生物股权并曾担任其董事，具备合理性；发行人部分高管和员工曾为礼进生物提供兼职服务而被授予股票期权或领取兼职报酬，具备合理性。

2、报告期内，因礼进生物对动物房相关场所和服务存在需求，故发行人将部分自身采购的动物试验技术服务提供予礼进生物，具备合理性且定价公允；

3、礼进生物除与发行人存在代收代付技术服务费及发行人董事、高管及员工于礼进生物存在持股、任职、曾授予股票期权及领取报酬情形外，发行人实际控制人及员工与礼进生物不存在业务往来，不存在利益输送的情形；

4、礼进生物不属于发行人实际控制人在发行人体外运营的同类业务公司，发行人实际控制人王耀林（Yaolin Wang）关于礼进生物的股权转让真实；

5、发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

问题 22：关于雅本化学

根据申报文件及公开资料，1) 2013 年，发行人前身实际控制人为汪新芽，雅本化学系汪新芽控制的企业；2) 发行人共同实际控制人之一江岳恒（YuehengJiang）2012 年至 2018 年于雅本化学股份有限公司任副总经理，BPI-D0316 产品相关专利发明人为江岳恒；3) 发行人及其子公司向雅本化学采购样本检测服务和租赁房屋。

请发行人说明：（1）江岳恒（YuehengJiang）任职发行人的具体时间，BPI-D0316 产品相关专利发明的形成过程及其发挥的主要作用；（2）针对发行人现有员工，请说明来源于雅本化学的人数及占比，相关人员承担的工作，是否影响发行人业务开展的独立性，发行人与雅本化学是否存在职务发明或其他纠纷或潜在纠纷；（3）租赁用房的具体用途、是否为发行人主要生产经营用房，说明发行人主要生产经营用房通过租赁取得是否会影响公司的持续经营，是否影响发行人资产完整性；（4）租赁价格公允性，是否存在利益输送的情况。

请发行人律师对上述事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、江岳恒（YuehengJiang）任职发行人的具体时间，BPI-D0316 产品相关专利发明的形成过程及其发挥的主要作用

（一）江岳恒（YuehengJiang）任职发行人的具体时间

根据江岳恒（Yueheng Jiang）所填写的调查表及其与发行人签署的合同，江岳恒（Yueheng Jiang）于 2018 年 11 月起入职发行人。

（二）BPI-D0316 产品相关专利发明的形成过程及其发挥的主要作用

2014 年-2016 年期间，考虑到江岳恒（Yueheng Jiang）博士在新药研发方面的经验，发行人向雅本化学采购了研发服务。雅本化学为发行人提供研发服务的主要工作内容为：根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，江岳恒（Yueheng Jiang）为该服务的项目负

责人。在此期间内，江岳恒(Yueheng Jiang)主要参与了发行人 BPI-D0316、D-0120、COPD、CDK4/6 等产品的部分研发工作。

根据雅本化学与发行人签署的化学研发服务合同：①发行人对于委托雅本化学合成的化合物、中间体、结构以及覆盖这些结构、化合物、数据、发现、技术和发明的全部知识产权，拥有全部的权利；②雅本化学人员如果对研发的专利有独立的设计与创新，将按中国专利法规定列为发明人，也将作为有关科学论文的著作者。

根据上述合同约定，发行人拥有上述发明专利，而江岳恒(Yueheng Jiang)当时任职于雅本化学且为向发行人提供研发服务团队的负责人，其作为上述发明专利的发明人，具有合理性。

二、针对发行人现有员工，请说明来源于雅本化学的人数及占比，相关人员承担的工作，是否影响发行人业务开展的独立性，发行人与雅本化学是否存在职务发明或其他纠纷或潜在纠纷

截至 2020 年 12 月 31 日，发行人共有员工 70 人，其中来自于雅本化学的人员共有 8 名，占比为 11.43%，具体情况如下：

姓名	在雅本化学曾任职务	自雅本化学离职时间	加入发行人时间	现任发行人职务	主要承担工作
江岳恒 (Yueheng Jiang)	雅本化学股份有限公司、上海雅本化学有限公司	2018 年 11 月	2018 年 11 月	董事、副总经理、董事会秘书	作为 CMC 负责人，领导和参与了 BPI-D0316、D-0502、D-0120、D-1553 的研发、原料药工艺和制剂开发、生产等工作
王振武	上海雅本化学有限公司	2017 年 7 月	2017 年 7 月	化学研究员	主要参与小分子化合物的合成工作
韩自省 ^注	上海雅本化学有限公司	2017 年 6 月	2017 年 7 月	化学研究员	主要参与小分子化合物的合成工作
段加龙	上海雅本化学有限公司	2018 年 2 月	2018 年 3 月	化学研究员	主要参与小分子化合物的合成工作
刘艳琴	上海雅本化学有限公司	2018 年 3 月	2018 年 4 月	研发高级总监	主要负责临床备选小分子化合物的化学合成工艺开发设计、项目管理等工作
郭威	上海雅本化学有限公司	2019 年 2 月	2020 年 9 月	化学研究员	主要参与临床备选小分子化合物的化学合成工艺研发工作
陈霄霄	上海雅本化学有限公司	2017 年 6 月	2017 年 7 月	化学研究员	主要参与临床备选小分子化合物的化学合成工艺研发工作
吴园园	上海雅本化学有限公司	2015 年 9 月	2015 年 9 月	行政经理	主要负责行政事务相关工作

注：韩自省于 2021 年 5 月离职。

经对发行人管理层访谈确认，发行人员工不存在同时在发行人、雅本化学及其关联方交叉任职的情形。

经对上海雅本化学有限公司技术总监、雅本化学股份有限公司监事阙利民访谈确认，雅本化学与发行人不存在人员交叉、共用办公系统、财务系统等情况。

综上所述，发行人存在部分员工来源于雅本化学的情况不影响发行人业务开展的独立性。

根据雅本化学出具的确认函，雅本化学与发行人不存在与知识产权、技术成果、商业秘密相关的争议及纠纷。

三、租赁用房的具体用途、是否为发行人主要生产经营用房，说明发行人主要生产经营用房通过租赁取得是否会影响公司的持续经营，是否影响发行人资产完整性

(一) 发行人向雅本化学租赁用房的具体用途、是否为发行人主要生产经营用房

序号	承租物业	出租方	面积 (平方米)	用途	租赁期限	是否为主要生产经营用房
1	上海市李冰路 67 弄 4 号楼 4 楼层	上海雅本化学有限公司	315	实验室及办公	2018.1.1-2018.12.31	是
2	上海市李冰路 67 弄 4 号楼 4 楼层	上海雅本化学有限公司	315	实验室及办公	2019.1.1-2019.12.31	是
3	上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼	上海雅本化学有限公司	1,277	实验室及办公	2019.6.1-2022.8.31	是
4	上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼	上海雅本化学有限公司	48	实验室及办公	2020.7.1-2022.8.31	是

由上表可知，发行人向雅本化学租赁用房的具体用途均为实验室及办公，该等房屋属于发行人的主要生产经营用房。根据本题目之“四、租赁价格公允性，是否存在利益输送的情况”相关回复，发行人向雅本化学的租入价格公允。

除向发行人出租的房屋外，雅本化学于上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼留有约 700 平米的场所自用，主要是位于 1 楼层的对外提供分析服务的一台核磁分析仪器、2 楼层的若干办公室以及 3 楼层配套的若干分析人员办公室，雅本化学员在此工作的人数约 10 人。经现场查验发行人租赁房屋的实际使用情况，并经访谈雅本化学确认，雅本化学在自用场所主要使用核磁分析仪器对外提供检测服

务，雅本化学自用场所与发行人的租赁场所存在明显区分，发行人租赁场所均由发行人员工用于研发和办公，不存在与雅本化学人员、场所混同的情形。

（二）发行人主要经营用房通过租赁不会影响公司的持续经营，不影响发行人资产完整性

发行人主要从事创新型药物的研发，对房屋功能设计并无特殊要求，同类型的房屋也较为常见；且发行人租赁用房所在地的基础设施良好且周边可租赁物业的资源丰富，因此具有较高可替代性。发行人目前开展经营活动中所应用的机器设备均不属于不可拆卸的大型设备，即使发行人后续无法向雅本化学续租相关用房，亦能够在较短时间内完成搬迁并在较短时间内恢复正常运行，不会对发行人正常生产经营造成重大不利影响。

根据发行人与上海雅本化学有限公司（以下简称“上海雅本”）签订的《办公楼租赁合同》，在租赁合同期满前 3 个月，发行人有权单方面延长租期 24 个月，并书面通知上海雅本签署新的书面协议。此外，对于上述向上海雅本租赁的房产，发行人均按照租赁合同的约定正常使用并按期缴纳房租，不存在违约的情形，出租方未要求终止续租，不存在不能续租风险。

因此，发行人主要经营用房通过租赁取得不会影响发行人的持续经营，亦不影响发行人资产完整性。

四、租赁价格公允性，是否存在利益输送的情况

报告期内，发行人根据研发活动的需要，向雅本化学租赁了研发实验室，报告期各期分别发生租赁费用 46.35 万元、94.22 万元和 167.61 万元。

上述实验室租赁价格与可比交易的对比情况如下：

租赁内容	发行人租赁价格	同时期可比市场公允价格	同时期雅本化学向无关联第三方的租赁价格
上海市李冰路 67 弄 4 号	租金（包含物业费）： 4.03 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.05-3.68 元/平米/天	租金（包含物业费）：3.50 元/平米/天
上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼	租金（包含物业费）： 3.83 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.05-3.68 元/平米/天	租金（包含物业费）：4.50 元/平米/天

从以上数据可知，发行人的租赁价格与可比市场公允价格以及雅本化学向无关联第三方的租赁价格整体处于同一水平，定价较为公允，不存在利益输送的情况。

五、核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅发行人与雅本化学签署的《委托化学研发服务合同》；
- 2、查阅江岳恒（Yucheng Jiang）填写的调查表及劳动合同，并对其进行访谈，了解其在 BPI-D0316 产品相关专利发明的形成过程中发挥的主要作用；
- 3、访谈发行人的管理层，了解发行人员工是否存在同时在发行人、雅本化学及其关联方交叉任职的情形；
- 4、访谈上海雅本化学有限公司技术总监、雅本化学股份有限公司监事阙利民，确认雅本化学与发行人是否存在人员交叉、共用办公系统、财务系统等情况；
- 5、取得雅本化学出具的关于与发行人不存在与知识产权、技术成果、商业秘密相关的争议及纠纷的确认函；
- 6、访谈发行人管理层，了解向上海雅本租赁用房的具体用途；
- 7、查询发行人向上海雅本租赁用房的可比市场公允价格以及雅本化学向无关联第三方的租赁价格，核查发行人与上海雅本的租赁定价是否公允。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

- 1、发行人共有 8 名员工来源于雅本化学，相关人员主要负责或参与研发工作，该等情形不影响发行人业务开展的独立性，发行人与雅本化学不存在职务发明或其他纠纷或潜在纠纷；
- 2、发行人向上海雅本租赁用房的具体用途为实验室及办公，属于发行人主要生产经用房，发行人向上海雅本租赁用房不会影响发行人的持续经营，亦不会影响发行人资产的完整性；

3、发行人的租赁价格与可比市场公允价格以及雅本化学向无关联第三方的租赁价格整体处于同一水平，定价较为公允，不存在利益输送的情况。

问题 25：关于专利纠纷和商业秘密纠纷

本次申报前，发行人、江岳恒和贝达药业因专利纠纷和商业秘密纠纷被上海倍而达和美国倍而达起诉。

请发行人说明：（1）上述专利纠纷和商业秘密纠纷的最新进展；（2）结合贝达医药历史上存在的相关纠纷，充分论述上述纠纷对发行人相关产品及生产经营的可能影响，是否会构成本次发行上市的障碍，并按重要性原则完善重大事项提示。

请发行人律师对上述问题核查，并就相关纠纷是否会构成本次发行上市的障碍发表明确意见。

回复：

一、上述专利纠纷和商业秘密纠纷的最新进展

（一）上海倍而达案件最新进展

上海知识产权法院已于 2021 年 4 月 12 日召开庭前会议，各方已当庭交换部分证据，上海知识产权法院将择期开庭。

（二）美国倍而达案件最新进展

目前本案在等待新泽西地区法院排期开庭，发行人和江岳恒（Yueheng Jiang）正在准备证据积极应诉。

二、结合贝达医药历史上存在的相关纠纷，充分论述上述纠纷对发行人相关产品及生产经营的可能影响，是否会构成本次发行上市的障碍，并按重要性原则完善重大事项提示。

（一）贝达药业历史上存在的相关纠纷

经查询贝达药业的公开披露文件、查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、信用中国等公开信息披露，贝达药业与上海倍而达或美国倍而达存在数起纠

纷，相关纠纷与发行人的涉诉案件的诉由、争议对象均不相同，不涉及发行人的在研产品，该等纠纷对发行人不存在任何影响。相关纠纷的具体情况如下：

时间	诉讼/仲裁相对方	起因和请求	案件当前情况
2019年7月	<p>原告：贝达药业股份有限公司 被告一：Beta Pharma, Inc.（以下简称“美国倍而达”） 被告二：上海倍而达药业有限公司（以下简称“上海倍而达”） 被告三：Don Xiaodong Zhang</p>	<p>贝达药业的股东美国倍而达于2014年向贝达药业出具了避免同业竞争的承诺函。美国倍而达唯一股东暨实际控制人 Don Xiaodong Zhang，其控制的上海倍而达研发与贝达药业相互竞争的产品，2016年4月该产品的临床申请获中国药品监督管理部门受理。贝达药业得知后一直努力提醒、劝说未果，鉴于被告共同侵害了贝达药业的利益，故贝达药业向杭州市中级人民法院提出以下诉讼请求：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、请求判令被告一、被告二、被告三停止侵权，即停止研发同业竞争产品 BPI-7711，并就该情况对外发布公告； 2、请求判令被告一、被告二、被告三赔偿损失，即赔偿因其同业竞争行为对原告造成的经济损失10亿元人民币； 3、请求判令被告一、被告二、被告三对上述债务承担连带责任； 4、请求判令被告一、被告二、被告三承担本案诉讼费、财产保全费和律师费。 	<p>2019年10月，杭州市中级人民法院就贝达药业提出的财产保全申请做出裁定，冻结被告银行账户存款人民币10亿元或查封、扣押其他相应价值财产。截至目前，上述裁定已经执行。</p> <p>2020年9月，贝达药业收到最高人民法院送达的《民事裁定书》（（2020）最高法民辖51号）；最高人民法院裁定本案由最高人民法院第二国际商事法庭审理，待开庭审理</p>
2020年2月	<p>原告：美国倍而达 被告：贝达药业的控股子公司 Xcovery Holdings, Inc.（以下简称“Xcovery”）</p>	<p>美国倍而达诉称 Xcovery 使用美国倍而达的标语、发现 Xcovery 将该“Better Medicine Better Life”标语用在科学会议、行业展会以及 Xcovery 的网站上，可能造成公众混淆、误认，侵犯原告的“Better Medicine Better Life”这一服务商标权。</p> <p>美国倍而达的诉讼请求包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、裁定、发布初步和永久禁令，禁止 Xcovery 在药物研发服务方面或以可能导致对服务提供者、赞助关系以及和 Xcovery 提供服务事项造成困惑、误认的任何其它形式使用“Better Medicine Better Life”； 	<p>双方达成《和解协议》，法院裁定驳回起诉。Xcovery 停止使用该标识或其任何变体或采纳容易造成混淆误认的近似标识作为商标或服务商标、公司标识、标语；美国倍而达在《和解协</p>

时间	诉讼/仲裁相对方	起因和请求	案件当前情况
2020年8月	<p>申请人：美国倍而达 被申请人：贝达药业</p>	<p>2、判令被告赔偿原告补偿性损失，包括但不限于（i）美国倍而达丢失的利润；（ii）Xcovery 非法所得（利润和收入）；（iii）美国倍而达名誉减损、丢失客户、丢失客户关系、丢失收入、商誉损失以及其它所导致的损失；</p> <p>3、判令被告赔偿原告因被告故意侵权导致的实际损失至三倍；</p> <p>4、判令被告赔偿原告惩罚性损失；</p> <p>5、判令被告赔偿原告利息、成本、律师费、专家费；</p> <p>6、判令原告获衡平法救济，以颁布禁令、强行使用法定信托、会计和没收非法所得等形式；</p> <p>7、裁定、发布诉前财产保全，扣押 Xcovery 资产；</p> <p>8、其它法院认为合适的救济措施。</p> <p>美国倍而达称其 2013 年 6 月向贝达药业转让注册号为 3876765 的注册商标“贝达”（以下简称“3876765 注册商标”）的事项构成赠与，因贝达药业严重侵害其合法财产权，故向香港国际仲裁中心做出以下请求：</p> <p>1、请求裁决撤销申请人美国倍而达对被申请人贝达药业 2013 年 6 月签署的《商标转让协议》中 3876765 注册商标的赠与；</p> <p>2、请求裁决被申请人贝达药业立即办理 2013 年 6 月签署的《商标转让协议》中注册号为 3876765 注册商标的过户登记手续，使所涉商标恢复登记于申请人美国倍而达名下；</p> <p>3、请求裁决本案与仲裁有关的所有费用及律师费用由被申请人贝达药业承担。</p>	<p>议》生效后的 10 日内向法院提交撤诉申请，本次诉讼发生的费用（包括律师费）由各方自行承担。</p>
			<p>该仲裁事项尚未开庭审理</p>

（二）对发行人相关产品及生产经营的可能影响，是否会构成本次发行上市的障碍

就上海倍而达案件，根据发行人聘请的境内诉讼律师出具的情况说明，涉案专利申请涉及一种可以对 EGFR 蛋白酶的变异形态产生抑制作用的化合物。虽然益方生物拟上市的临床产品包括一种 EGFR-T790M 酪氨酸激酶抑制剂（益方生物项目编号 D-0316），但该临床产品并不落入涉案专利申请的权利要求保护范围。因此，即使法院支持上海倍而达的诉讼请求，确认涉案专利申请归上海倍而达所有，不应影响益方生物的上述临床产品的上市和销售，亦不应对益方生物的生产经营产生重大不利影响。

就美国倍而达案件，根据 Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP 出具的境外法律意见书，该美国律所认为，根据其掌握的事实情况和该美国律所对适用法律的分析，发行人和江岳恒（Yueheng Jiang）于美国倍而达声称的对于 BPI-7711 化合物的构思之前就已经知悉该化合物，因此：（i）适当知情的陪审团或法官不应认定发行人或江岳恒（Yueheng Jiang）对《联邦保护商业秘密法》和《新泽西州商业秘密法》项下的商业秘密盗窃负有责任；（ii）由于美国倍而达的其他诉讼请求均以前述商业秘密盗窃属实为前提，适当知情的陪审团或法官不应认定江岳恒（Yueheng Jiang）对美国倍而达针对其提起的其他诉讼请求负有责任；（iii）适当知情的陪审团或法官不应支持美国倍而达在起诉文件中提起的任何诉讼请求。

上述案件的背景情况简述如下：根据发行人提供的相关材料，上海倍而达及美国倍而达案件所涉及的争议专利申请（以下简称“涉案专利申请”）系基于发行人自主研发的技术方案。相对于上海倍而达和美国倍而达涉及相同技术方案的专利申请（以下简称“倍而达专利申请”），涉案专利申请具有更早的优先权，因此倍而达专利申请在中美两地的专利局均未获得授权。在被上海倍而达和美国倍而达起诉之前，发行人曾接收到上海倍而达及相关方的要约，请求发行人授权上海倍而达使用涉案专利申请的技术方案。

有鉴于此，结合贝达药业历史上存在的相关纠纷对发行人不存在任何影响，发行人与上海倍而达和美国倍而达的纠纷不会对发行人的相关在研产品的上市和销售以及生产经营产生重大不利影响，也不会构成对本次发行上市的重大障碍。

（三）重大事项

发行人根据重要性原则完善了重大事项提示，已在招股说明书之“重大事项提示”之“二、尚未了结诉讼的风险”进行补充披露如下：

“二、尚未了结诉讼的风险

截至本招股说明书签署日，发行人存在一起专利申请权纠纷案和一起商业秘密纠纷案，相关诉讼的具体情况详见本招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“三、重大诉讼、仲裁或其他事项”之“（一）发行人重大诉讼或仲裁事项”的相关内容。

虽然上述两起诉讼均不涉及发行人的核心在研产品，不应影响发行人核心在研产品的上市和销售，亦不应对发行人的生产经营产生重大不利影响，**不会对发行人本次上市发行构成实质性障碍**。但是发行人仍然可能因为败诉、诉讼长时间无法得到了结或者因诉讼间接导致的声誉损害等情形，而持续受到一定程度的不利影响。”

三、发行人律师核查意见

（一）核查程序

- 1、取得并查阅发行人提供的相关诉讼案件的诉讼文书、并了解案件具体情况；
- 2、与发行人就案件聘请的诉讼律师了解案件最新进展，取得并查阅关于案件相关分析的书面确认；
- 3、取得并审阅 Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP 就美国倍而达案件出具的境外法律意见书；
- 4、取得并审阅《关于益方生物科技(上海)股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》，以确认发行人各管线产品的自由实施情况；

5、查询信用中国、国家企业信用信息公示系统、企查查、“中国裁判文书网”（<http://www.court.gov.cn/zgcpwsw/>）、“中国执行信息公开网”（<http://zxgk.court.gov.cn/>）等公开查询网站；

6、查阅贝达药业的公告。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为，发行人与上海倍而达和美国倍而达的纠纷不会对发行人的管线产品和生产经营产生重大不利影响，也不会构成对本次发行上市的重大障碍。

问题 27.2 根据招股说明书，史艺宾、吕东、陈文等多位董事存在在其他生物医药公司任职或持股的情形。请发行人说明：是否符合《公司法》第 148 条关于勤勉任职等相关规定，相关企业是否与发行人存在利益冲突。请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、是否符合《公司法》第 148 条关于勤勉任职等相关规定，相关企业是否与发行人存在利益冲突

（一）史艺宾、吕东、陈文等多位董事在其他生物医药公司任职或持股的情况

截至本补充法律意见书出具日，史艺宾、吕东、陈文（Wen Chen）等多位董事在其他生物医药公司任职情况（在发行人及下属公司的任职除外）如下：

姓名	其他任职单位	任职职务	兼职原因
史艺宾	杭州奕世生物科技有限公司	执行董事、总经理	控股股东的委派代表
史艺宾	北京明济生物科技有限公司	董事	该企业股东的委派代表
史艺宾	上海熙华检测技术服务股份有限公司	董事	该企业股东的委派代表
史艺宾	北京罕友医药科技有限公司	董事	该企业股东的委派代表
史艺宾	广州麓鹏制药有限公司	董事	该企业股东的委派代表
史艺宾	杭州奕安济世生物药业有限公司	监事	该企业股东的委派代表
吕东	上海轩耘生物医药科技有限公司	监事	该企业股东的委派代表

姓名	其他任职单位	任职职务	兼职原因
吕东	安济盛生物医药技术（广州）有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	成都迈科康生物科技有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	深圳市亦诺微医药科技有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	杭州多禧生物科技有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	上海爱科百发生物医药技术股份有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	百力司康生物医药（杭州）有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	康诺亚生物医药科技（成都）有限公司	董事	该企业股东的委派代表
吕东	南京驯鹿医疗技术有限公司	董事	该企业股东的委派代表
陈文（Wen Chen）	上海英诺伟医疗器械有限公司	董事	该企业股东的委派代表
陈文（Wen Chen）	安济盛生物医药技术（广州）有限公司	董事	该企业股东的委派代表
陈文（Wen Chen）	苏州铨通医疗科技有限公司	董事长	该企业股东的委派代表
陈文（Wen Chen）	苏州舒通医疗科技有限公司	董事长	该企业股东的委派代表

截至本补充法律意见书出具日，史艺宾、吕东、陈文等多位董事对外其他持股情况（在发行人及下属公司的持股情况除外）如下：

姓名	企业名称	出资额（万元）	出资比例
史艺宾	杭州奕世生物科技有限公司	1.00	100.00%
吕东	上海轩耘生物医药科技有限公司	200.00	40.00%
吕东	深圳福沃药业有限公司	1.20	0.40%

（二）是否符合《公司法》第 148 条关于勤勉任职的规定，相关企业是否与发行人存在利益冲突

1、《公司法》关于勤勉任职的相关规定

《公司法》	具体内容
第 147 条	董事、监事、高级管理人员应当遵守法律、行政法规和公司章程，对公司负有忠实义务和勤勉义务。 董事、监事、高级管理人员不得利用职权收受贿赂或者其他非法收入，不得侵占公司的财产。
第 148 条	董事、高级管理人员不得有下列行为： （一）挪用公司资金； （二）将公司资金以其个人名义或者以其他个人名义开立账户存储；

《公司法》	具体内容
	(三) 违反公司章程的规定, 未经股东会、股东大会或者董事会同意, 将公司资金借贷给他人或者以公司财产为他人提供担保; (四) 违反公司章程的规定或者未经股东会、股东大会同意, 与本公司订立合同或者进行交易; (五) 未经股东会或者股东大会同意, 利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会, 自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务; (六) 接受他人与公司交易的佣金归为己有; (七) 擅自披露公司秘密; (八) 违反对公司忠实义务的其他行为。 董事、高级管理人员违反前款规定所得的收入应当归公司所有。

2、相关企业是否与发行人存在利益冲突

(1) 发行人上述董事的各项兼职不会影响其在发行人处履职, 亦不存在利益冲突的情况

发行人部分董事兼职的原因为: 发行人上述董事系由发行人的财务投资者提名或委派而担任相关企业的董事或监事, 担任该等职务是为了更好地保障委派股东对相关企业所享有的知情权、决策权等权利, 完善该兼职企业的治理结构。发行人上述董事不参与兼职企业的日常经营管理。该等安排符合商业惯例, 具有合理性。

此外, 发行人董事史艺宾为杭州奕世生物科技有限公司执行董事兼总经理, 该企业为史艺宾的全资子公司, 但并未实际开展业务, 目前仅其作为对外投资的主体, 故其担任执行董事兼总经理, 具有合理性。

报告期内, 发行人部分董事虽在其他企业兼职, 但是履行了其作为发行人董事应有职责, 出席了报告期内发行人全部董事会会议并行使了表决权或发表了独立董事的独立意见, 不存在缺席董事会会议的情形。发行人董事兼职的情况未影响其履行作为发行人董事的职责, 发行人董事史艺宾、吕东、陈文(Wen Chen)满足其对发行人负有的勤勉尽责义务, 符合《公司法》关于董事勤勉任职等相关规定。

(2) 发行人的上述董事在上述企业的持股不会影响其在发行人处履职, 亦不存在利益冲突的情况

根据对各相关董事的访谈或书面确认, 发行人的上述董事在上述企业的持股不会影响其在发行人处履职, 亦不存在利益冲突的情况, 具体原因如下:

1) 史艺宾 100%持有的杭州奕世生物科技有限公司并未实际开展业务，目前仅作为对外投资的主体，不存在与发行人开展相同或相似业务的情形；

2) 吕东持有 40%的股权的上海轩耘生物医药科技有限公司并未实际开展业务，该公司目前仅作为对外投资的主体，不存在与发行人开展相同或相似业务的情形；

3) 吕东仅持有深圳福沃药业有限公司 0.43%的股权，持股比例较低，吕东不在该企业担任任何职务，不参与该企业的日常经营管理，因此不会影响其在发行人处履职，亦不会因此存在利益冲突。

4) 根据对发行人董事的访谈及确认，并经查询“中国裁判文书网”（<http://www.court.gov.cn/zgcpwsw/>）、“中国执行信息公开网”（<http://zxgk.court.gov.cn/>）等公开信息，发行人的董事不存在违反《公司法》第 148 条相关规定的情形，与发行人并未存在利益冲突。

综上所述，发行人部分董事在其他生物医药企业兼职，主要系其所在投资机构提名或委派其担任被投企业的董事或监事，相关董事在其他生物医药企业任职或持股的情形不影响其在发行人处履职，相关企业与发行人亦不存在利益冲突，符合《公司法》第 148 条关于董事勤勉任职等相关规定。

二、核查意见

（一）核查程序

就本问题，发行人律师履行了以下核查程序：

1、取得公司相关董事出具的调查表；

2、查询信用中国、国家企业信用信息公示系统、企查查、“中国裁判文书网”（<http://www.court.gov.cn/zgcpwsw/>）、“中国执行信息公开网”（<http://zxgk.court.gov.cn/>）等网站；

3、查阅《公司法》相关规定；

4、访谈相关董事并了解其兼职或持股的具体情况背景；

5、取得并查阅发行人报告期内的董事会决议等文件。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

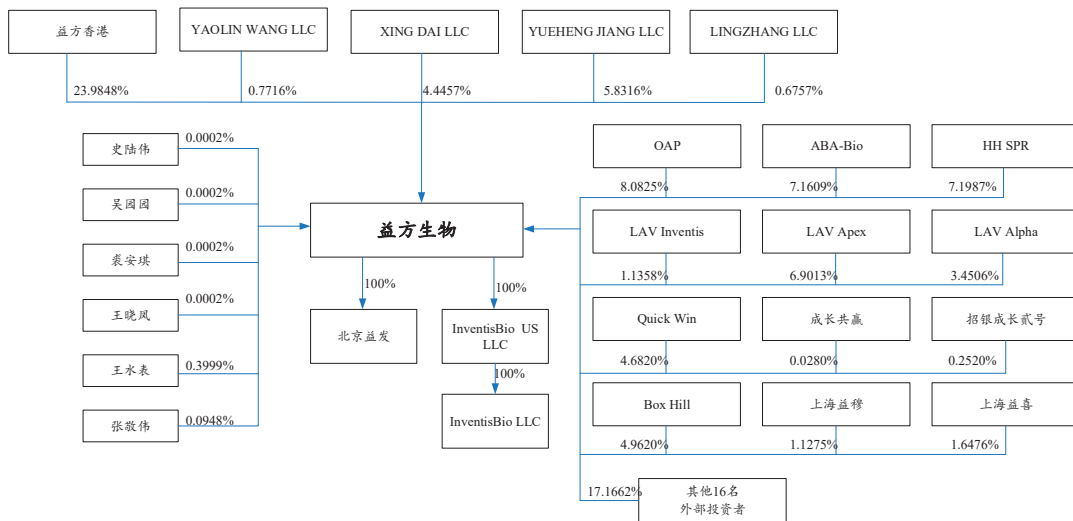
1、发行人董事存在在其他生物医药公司任职或持股的情形符合商业惯例，具有合理性；

2、上述董事于其他生物医药公司任职或持股的情形不会影响其履行作为发行人董事的职责，符合《公司法》第 148 条关于勤勉任职等相关规定，与发行人并未存在利益冲突。

问题 27.3 请发行人律师确认律师工作报告第 68 页子公司股权结构图是否正确，如否，请更正。

回复：

根据发行人提供的材料并经本所律师核查，已对《原律师工作报告》第 68 页的子公司股权结构图更正如下：



(本页无正文，为《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书》的签署页)

北京市君合律师事务所



负责人：华晓军

经办律师：李辰亮

经办律师：牛元栋

经办律师：王瑀瑛

2021年6月21日

北京市君合律师事务所

关于

益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的

补充法律意见书（二）

中国.北京
建国门北大街 8 号
华润大厦 20 层邮编:100005
电话:(010)85191300 传真:(010)85191350

目录

1、关于涉及实控人认定的股权变动	6
2、关于发行人与雅本化学的关系	34
3、关于 BPI-D0316 产品权属及收入确认	50
4、关于专利纠纷和商业秘密纠纷	96
5、关于礼进生物	103
6、关于发明专利	112



北京市君合律师事务所
关于益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的
补充法律意见书（二）

益方生物科技（上海）股份有限公司：

北京市君合律师事务所（以下简称“本所”）为具有从事法律业务资格的律师事务所。本所根据与发行人签订的《法律服务协议》，委派律师以特聘法律顾问的身份，就发行人申请首次公开发行人民币普通股股票（A 股）并在上海证券交易所科创板上市事宜，于 2021 年 4 月 8 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的律师工作报告》（以下简称“《原律师工作报告》”）以及《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的法律意见书》（以下简称“《原法律意见书》”），于 2021 年 6 月 21 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书》（以下简称“《补充法律意见书》”，与签署《原律师工作报告》、《原法律意见书》以下合称“已出具律师文件”）。

鉴于上交所于 2021 年 7 月 9 日下发了《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（上证科审（审核）〔2021〕391 号）（以下简称“《问询问题（二）》”），本所律师现就《问询问题（二）》，出具《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限

公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（二）》（以下简称“**本补充法律意见书**”）。

本补充法律意见书是《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》不可分割的一部分。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的术语、定义和简称与《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》中使用的术语、定义和简称具有相同的含义。本所在《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》中所作出的所有假设、前提、和声明同样适用于本补充法律意见书。

本补充法律意见书系根据《公司法》《证券法》《编报规则 12 号》《首发办法》《上市规则》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等中国现行有效的法律、法规及规范性文件的有关规定就本补充法律意见书出具日之前已发生并存在的事实发表法律意见，并不对境外法律事项发表法律意见，本补充法律意见书中涉及发行人境外机构、境外股东有关事宜均有赖于境外律师提供的法律意见或境外机构、境外股东的确认、说明，本所不具备对境外法律事项发表意见的资格和能力。同时，本补充法律意见书仅就与本次发行及上市有关的法律问题发表意见，并不对会计、审计、资产评估、投资决策、市值预估等事宜发表意见。在本补充法律意见书中对有关审计报告、验资报告、资产评估报告、内部控制审核报告、预计市值的分析报告等专业报告中某些数据和结论的引述，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或默示保证，本所并不具备核查并评价该等数据、结论的适当资格和能力，对此本所律师依赖具备资质的专业机构的意见。

为出具本补充法律意见书之目的，本所按照中国有关法律、法规和规范性文件的有关规定，在已出具律师文件所依据的事实的基础上，就出具本补充法律意见书所涉及的事实进行了补充调查，并就有关事项向发行人的董事、监事及高级管理人员作了询问并进行了必要的讨论，取得了由发行人获取并向本所提供的证明和文件。

为出具本补充法律意见书，本所审查了发行人提供的有关文件及其复印件，并基于发行人向本所作出的如下保证：发行人已提供了出具本补充法律意见书所必须

的、真实、完整的原始书面材料、副本材料、复印件或口头证言，不存在任何遗漏或隐瞒；其所提供的副本材料或复印件与正本材料或原件完全一致，各文件的原件的效力在其有效期内均未被有关政府部门撤销，且于本补充法律意见书出具日均由其各自的合法持有人持有；其所提供的文件及文件上的签名和印章均是真实的；其所提供的文件及所述事实均为真实、准确和完整。所有已签署或将签署文件的各方，均依法存续并取得了适当授权以签署该等文件。

对于出具本补充法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、发行人或其他有关单位、企业出具的证明、承诺、确认、说明等文件并假设上述各方所作出的证明、承诺、确认、说明等文件是基于诚实和信用原则作出且不存在虚假记载、误导性陈述或遗漏，且本所基于本所律师具有的法律专业知识所能作出的合理理解和判断并受制于本所基于中国法律及公开信息渠道所能采取的必要且合理的核查手段而出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书仅供发行人本次发行及上市之目的使用，不得用作任何其他目的。本所同意发行人将本补充法律意见书作为其申请本次发行及上市的申请材料的组成部分，并对本补充法律意见书承担相应责任。本所同意发行人部分或全部在有关本次发行及上市的《招股说明书》中自行引用或按照上交所及中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的有关内容，但该引用不应采取任何可能导致对本所意见的理解出现偏差的方式进行。

本所根据《公司法》《证券法》和《首发办法》的要求，按照《编报规则 12 号》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》的相关规定以及中国律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对因出具本补充法律意见书而由发行人提供的文件及有关事实进行审查和验证，并在此基础上出具本补充法律意见书如下：

1、关于涉及实控人认定的股权变动

根据问询回复,发行人系雅本化学的实控人汪新芽投资设立。2015年至2016年期间,汪新芽对外转让部分股权,变动完成后,王耀林和代星合计持股63%并取得公司控制权,汪新芽及其他雅本化学人员合计持股37%。上述股权转让价格区间为0.12元-1元/股,参考公司净资产定价。2017年,公司搭建境外红筹架构过程中,雅本化学员工江岳恒作为共同实控人以0.0001美元/股价格间接取得发行人8.46%的股权,交易交款为331.9714美元;其他雅本化学人员将所持股份全部原价转回给汪新芽。对于上述股权变动,转让方未督促受让方履行支付义务,除江岳恒认购益方开曼于2018年12月付款外,相关人员迟至本次申报前才支付交易价款;同时,王耀林和代星资金来源于亲属借款,二人2020年薪酬分别为660.09万元和399.90万元。

2016年7月,苏州礼泰等股东增资入股发行人的价格为4.33元/股。

对于王耀林、汪新芽和其他雅本化学人员等人之间的股权变动,请发行人进一步补充说明:(1)相关股权变动协议的签署情况和主要约定内容;(2)股权转让均参考净资产定价的原因,与苏州礼泰等股东入股价格差异较大的合理性;(3)相关交易均延迟支付价款的原因,是否真实支付;上述人员之间是否存在直接或间接资金往来,如有,请说明是否用于支付交易价款;(4)其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽的合理性,交易的真实性,是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形;(5)江岳恒作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制的合理性,其后长期未入职发行人的原因,是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形;(6)王耀林和代星资金收入较高仍借款支付的真实性和合理性,王耀林亲属出售房产的情况、价格公允性、交易对方与上述主体之间是否存在关联关系;(7)若王耀林和代星新设公司所需时间,受让发行人股权进行创业的合理性,是否与他人之间存在代持情形或其他利益安排;(8)发行人是否满足共同控制的条件,共同控制的真实性、合理性和稳定性,共同控制结构中持股比例最高的股东是否发生变更;(9)结合前述情况,充分说明股权转让的真实性,受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰,最近2年实际控制人是否发生变更,是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并对发行人是否满足《科创板首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的相关规定发表明确意见。

回复：

一、相关股权变动协议的签署情况和主要约定内容

王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yucheng Jiang）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳相关股权变动协议中不存在股东之间特殊权利安排的情形，相关协议签署情况和主要约定内容如下：

股权变动事项	协议签署时间	股权变动内容具体情况	协议主要内容	协议情况与实际情况是否存在差异及涉税情况说明
2015年8月 益方有限 股权转让	2015年 8月	新余科盈将8.50%的股权作价255万元转让给汪新芽,将6.96%的股权作价208.8万元转让给刘伟,将5.31%的股权作价159.3万元转让给王卓颖,将5.31%的股权作价159.3万元转让给王海峰,将5.31%的股权作价159.3万元转让给马立凡,将2.72%的股权作价81.6万元转让给李航,将2.06%的股权作价61.8万元转让给韩雪,将1.03%的股权作价30.9万元转让给朱佩芳。	1、新余科盈同意向汪新芽、刘伟、王卓颖、王海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳分别转让其所持益方有限的8.50%、6.96%、5.31%、5.31%、5.31%、2.72%、2.06%和1.03%股权; 2、各方同意按照益方有限股权的原始出资额确定本次股权转让价款,同时股权转让价款应于协议签署日当日支付完毕; 3、协议签署后,各方应尽快办理益方有限股权转让工商变更登记手续,自本协议项下的股权转让完成工商变更登记之日起,本协议项下的益方有限股权的所有相关权利和义务即由受让方享有和承担; 4、与本协议及本次股权转让涉及文件的谈判、起草、签署和执行的所有相关成本和税费等,均由双方按适用的法律法规之规定各自承担;有关股权转让的工商变更登记等费用由益方有限自行承担。	1、受让方于2020年4月支付完毕股权转让价款,由于股权转让方及受让方合作多年,基于信任,没有及时支付,2016年末刘伟、王卓颖等人考虑退出并转回股权予汪新芽,原计划一并结算,因此有所延迟; 2、此次股权转让不产生利得,不涉及所得税缴纳。
2015年11月 益方有限 股权转让	2015年 11月	新余科盈将34.00%的股权作价616.47万元转让给王耀林,将13.80%的股权作价250.22万元转让给蔡彤,将7.00%的股权作价126.92万元转让给代星;江致勤将8.00%的股权作价145.05万元转让给王耀林。	1、新余科盈同意向王耀林、蔡彤和代星分别转让其所持益方有限的34.00%、13.80%和7.00%股权;江致勤同意向王耀林转让其所持益方有限的8.00%股权; 2、各方同意按照目标股权的资产评估结果确定本次股权转让价款共计为人民币1,813.16万元,王耀林应向新余科盈支付616.47万元,蔡彤应向新余科盈支付250.22万元,代星应向新余科盈支付126.92万元,王耀林应向江致勤支付145.05万元; 3、本协议项下的股权转让经有关审批机关批准并办理完毕工商变更手续之后,股权转让方应自益方有限外商投资企业营业执照颁发之日起三个月内向股权转让方支付全部股权转让款;	1、股权转让协议中存在一处笔误,误将净资产评估结果1,813.16万元写为股权转让价款的合计金额,根据股权转让协议中按照评估结果进行定价的原则,以及各受让方应支付的转让价款金额的约定,该次股权转让价款的合计金额应为1,138.66万元; 2、王耀林、代星分别于2020年8月、2020年11月支付完毕股权转让价款,股权转让方考虑到王耀林、代星个人资金周转、回国工作时间较短等原因,允许延迟支付;

股权变动事项	协议签署时间	股权变动内容具体情况	协议主要内容	协议情况与实际情况是否存在差异及涉税情况说明
2016年4月 益方有限 股权转让	2016年 4月	蔡彤将1%的股权作价3.49万元转让给代星，将2.79%的股权作价9.73万元转让给王耀林；汪新芽将2.33%的股权作价8.13万元转让给王耀林；刘伟将1.91%的股权作价6.66万元转让给王耀林；王卓颖将1.46%的股权作价5.09万元转让给王耀林；毛海峰将1.46%的股权作价5.09万元转让给王耀林；马立凡将1.46%的股权作价5.09万元转让给王耀林；李航将0.75%的股权作价2.62万元转让给王耀林；韩雪将0.57%的股权作价1.99万元转让给王耀林；朱佩芳将0.27%的股权作价0.94万元转让给王耀林。	4、协议签署后，各方应尽快办理益方有限股权转让相关工商变更登记手续，自本协议项下的股权转让完成工商变更登记之日起，本协议项下的益方有限股权的所有相关权利和义务即由受让方享有和承担。	3、蔡彤于2020年4月支付完毕股权转让价款，新余科盈为蔡彤配偶汪新芽的全资子公司，属于家庭内部调整持股方式，支付有所延迟； 4、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。
			1、蔡彤同意将其持有益方有限1%的股权转让给代星，蔡彤、汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳同意将其合计持有益方有限13%的股权转让给王耀林； 2、各方同意按照2016年1月31日益方有限净资产值348.71万元为依据确定本次股权转让价款共计人民币48.82万元，代星应向蔡彤支付3.49万元，王耀林应向蔡彤支付9.73万元，王耀林应向汪新芽支付8.13万元，王耀林应向刘伟支付6.66万元，王耀林应向王卓颖支付5.09万元，王耀林应向毛海峰支付5.09万元，王耀林应向马立凡支付5.09万元，王耀林应向李航支付2.62万元，王耀林应向韩雪支付1.99万元，王耀林应向朱佩芳支付0.94万元； 3、股权转让经有关审批机关批准并办理完毕工商变更手续之后六个月内，股权受让方应向股权转让方指定账户支付股权转让价款； 4、协议签署后，各方应尽快办理益方有限股权转让相关工商变更登记手续，自本协议项下的股权转让完成工商变更登记之日起，本协议项下的益方有限股权的所有相关权利和义务即由受让方享有和承担。	1、王耀林、代星分别于2020年8月、2020年11月支付完毕股权转让价款，股权转让方考虑到王耀林、代星个人资金周转、回国工作时间较短等原因，允许延迟支付； 2、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。

股权变动事项	协议签署时间	股权变动内容具体情况	协议主要内容	协议情况与实际情况及涉税情况说明
2016年12月至2017年3月江岳恒认购开曼益方股份	2016年12月； 2017年3月	2016年12月至2017年3月，江岳恒的全资子公司 Synbridge 合计以331.9714 美元认购开曼益方 3,319,714 股普通股，占当时开曼益方已发行股份的 11.07%。	开曼益方董事会与江岳恒签署《APPLICATION FOR SHARE(S)》，同意江岳恒以 0.0001 美元/股认购合计 3,319,714 股普通股。	1、江岳恒于 2018 年 12 月支付完毕股份认购款； 2、此次股份认购不涉及所得税缴纳。
2017年1月汪新芽间接受让益方有限公司股权	2017年1月	汪新芽间接受让蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳合计持有益方有限 23.57% 的股权。	1、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳分别将其持有的益方有限 7.66%、3.86%、2.94%、2.94%、2.94%、1.51%、1.14% 和 0.58% 股权转让给汪新芽，由汪新芽个人独资公司 Inno-Bio 认购开曼益方股份； 2、各方同意本次股权转让价款为股权转让方的实际出资额（即投资成本）； 3、股权受让方于协议签署后 60 日内支付给股权转让方股权转让款。	1、汪新芽于 2021 年 3 月支付完毕股权转让价款，由于股权转让方及受让方各方合作多年，基于信任，且因刘伟、王卓颖等 8 人延迟支付 2015 年 8 月入股益方有限时的股权转让款，汪新芽同步延迟支付相关款项； 2、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。

二、股权转让均参考净资产定价的原因，与苏州礼泰等股东入股价格差异较大的合理性

(一) 王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 受让股权均参考净资产定价的原因

1、2015 年 11 月益方有限股权转让参考净资产定价的原因

2015 年 11 月以前，王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 尚未加入发行人核心研发团队，发行人当时由汪新芽主导运营管理工作。由于汪新芽缺乏生物医药专业背景及相关从业经验，发行人当时在新药研发业务上的探索性研究主要通过委托第三方研发服务机构进行开展，尚未招聘全职的研发人员。

2015 年 11 月益方有限股权转让的目的，系为引入王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 作为发行人的核心研发团队并主导发行人的新药研发工作，经各股东协商一致，决定通过转让股权予王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 的方式以激励其持续为发行人的新药研发业务贡献，帮助企业实现稳定发展的长期目标。因此，各方经协商一致，同意按照 2015 年 9 月 30 日益方有限股权经评估的净资产值确定本次股权转让价款，即 0.6 元/1 元注册资本，具有合理性。

此外，新余科盈作为汪新芽的全资子公司，其转让股权予配偶蔡彤系家庭内部持股形式的变化，经协商在此次股权转让中亦参考净资产定价，具有合理性。

2、2016 年 4 月益方有限股权转让参考净资产定价的原因

2016 年 4 月益方有限股权转让的目的，系因各股东认可王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 加入发行人核心研发团队后为发行人做出的贡献，经各股东协商一致，决定通过进一步提高王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 持有发行人的股权比例，激励其持续为发行人的新药研发业务做出贡献，帮助企业实现稳定发展的长期目标。因此，各方经协商一致，同意按照 2016 年 1 月 31 日益方有限净资产值确定本次股权转让价款，即 0.116 元/1 元注册资本，具有合理性。

经访谈王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai)、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅股权转让相关协议、资金支付凭证等文件，确认王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 受让股权均参

考净资产定价的主要原因系原股东为引入二人作为核心研发团队，经协商一致，转让价格参照净资产定价。

（二）与苏州礼泰等股东入股价格差异较大的合理性

2015年11月和2016年4月的股权转让的目的，系为引入王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）作为发行人核心研发团队以达到激励效果，而2016年7月引入的苏州礼泰等股东，系因发行人的融资需求而作为外部财务投资者增资入股，入股目的完全不同。

自2015年王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）加入发行人作为核心研发团队后，主导发行人的新药研发业务，确定了拟重点开发的药物靶点，明确了产品管线的研发方向并取得了一定成果。考虑到未来持续开展创新药物的研发活动需要进一步投入大量资金，因此发行人通过增资扩股的形式于2016年7月引入苏州礼泰等外部财务投资者。此次增资入股价格系经各股东协商一致，以发行人当时投后估值1.7亿元作为定价依据，确定此次增资入股价格为4.33元/1元注册资本。

综上所述，2015年11月和2016年4月的股权转让的目的，系为引入王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）作为发行人核心研发团队，与2016年7月苏州礼泰等股东入股的目的完全不同，因此苏州礼泰等股东作为外部财务投资者入股价格相对较高，具备合理性。

三、相关交易均延迟支付价款的原因，是否真实支付；上述人员之间是否存在直接或间接资金往来，如有，请说明是否用于支付交易价款

（一）王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让取得益方有限股权

1、相关交易均延迟支付价款的原因，是否真实支付

关于2015年11月和2016年4月股权转让，股权受让方王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）分别于2020年8月和2020年11月支付完毕股权转让款。存在延迟支付的主要原因，一方面系王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）于2015年回国创业，此前二人长期于境外工作和生活，其主要收入及资产积累均位于境外，且相关境外收入和资产主要用于家庭支出和子女抚养，截至此次股权转让时，两人并未能于境内拥有太多资产积累；另一方面，此次股权转让的目的

并非股权转让方急于出售股权回笼资金，而是为了引入两人作为公司的核心研发团队，使得益方有限能有更好的发展前景。因此股权转让方理解两人境内资金周转不便的情况并未督促股权转让款的支付，股权转让款延迟支付具备合理性。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）银行账户流水情况、股权转让相关协议、资金支付凭证等文件，确认王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让取得益方有限股权延迟支付价款原因系二人境内资产积累有限且股权转让方未督促付款，且二人已分别于2020年8月和2020年11月完成支付，资金支付真实。

2、上述人员之间是否存在直接或间接资金往来，如有，请说明是否用于支付交易价款

2019年7月，王耀林（Yaolin Wang）收到汪新芽银行转账10.00万元，该笔款项系因个人私事往来，涉及金额较小，不存在用于支付益方有限股权转让交易价款的情形。

除该笔往来以外，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）与汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在其他直接或间接资金往来。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）银行账户流水情况，确认除王耀林（Yaolin Wang）与汪新芽存在一笔10.00万元的往来以外，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）与汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在其他直接或间接资金往来。

（二）蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳受让和转让益方有限股权

1、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳之间的关系梳理情况

汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳均曾任或现任雅本化学股东、董事、监事、高级管理人员等，各方共事多年且在阿拉山口市雅本创业投资有限公司（以下简称“雅本投资”）、苏州鲲鹏投资咨询有限公司（以下简称“鲲鹏投资”）等公司已存在合作关系，经查阅相关人员个人简历，梳理合作关系如下：

姓名	个人简历	合作关系梳理
汪新芽	汪新芽，中国国籍，拥有中国香港永久居留权，1973年生，博士。 <u>历任</u> 上海浦东发展银行固定收益部交易员，德国商业银行副总裁，Fortis 银行董事，瑞信集团董事， 雅本化学董事，雅本投资监事 。现任新余科盈总经理，上海美丽境界股权投资管理有限公司董事长、总经理。	<p>1、在雅本化学层面存在长期合作</p> <p>(1) 蔡彤、毛海峰、王卓颖、马立凡为雅本化学创办人；汪新芽为蔡彤配偶；</p> <p>(2) 汪新芽为新余科盈唯一股东，新余科盈为雅本化学上市时第二大股东；</p> <p>(3) 蔡彤、毛海峰、王卓颖、马立凡、刘伟、李航为雅本投资股东，雅本投资为雅本化学上市时控股股东；</p> <p>(4) 王卓颖、马立凡、朱佩芳为鲲鹏投资股东，鲲鹏投资为雅本化学上市时第四大股东。</p> <p>2、均为曾任或现任雅本化学董事、监事、高级管理人员等</p> <p>(1) 曾任或现任董事：汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航；</p> <p>(2) 曾任或现任监事：李航、韩雪；</p> <p>(3) 曾任或现任高级管理人员：蔡彤、马立凡、李航；</p> <p>(4) 现任证券事务代表：朱佩芳。</p>
蔡彤	蔡彤，中国香港籍，1970年生，硕士。历任广东省石油化学工业总公司科员，东方国际（集团）有限公司科长，上海荣恒医药有限公司副总经理。 <u>现任上海雅本化学有限公司董事长、总经理，雅本投资董事长，雅本化学董事长、总经理、代董事会秘书。</u>	
刘伟	刘伟，中国国籍，无永久境外居留权，1973年生，本科。历任江都市规划设计院公司供应科，江都市龙腾建设工程有限公司执行董事兼总经理。 <u>现任雅本化学董事</u> ，江苏龙腾坤鑫科技集团有限公司执行董事兼总经理。	
王卓颖	王卓颖，中国国籍，无永久境外居留权，1976年生，硕士。历任东方国际集团荣恒国际贸易有限公司外销员，上海子能高科股份有限公司市场部副经理，上海雅本化学有限公司市场部经理。 <u>现任上海雅本化学有限公司董事，雅本投资董事，雅本化学董事、副总经理。</u>	
毛海峰	毛海峰，中国国籍，无永久境外居留权，1975年生，本科。历任永信药品工业（昆山）有限公司，苏州天马医药集团，苏州天吉生物制药有限公司总经理。 <u>现任上海雅本化学有限公司董事，雅本化学董事。</u>	
马立凡	马立凡，中国国籍，无永久境外居留权，1974年生，硕士。历任东方国际集团荣恒国际贸易有限公司外销员，上海雅本化学有限公司市场部副经理，雅本化学财务总监。 <u>现任上海雅本化学有限公司董事，雅本投资董事，雅本化学董事、副总经理。</u>	
李航	李航，中国国籍，无永久境外居留权，1981年生，博士。 <u>历任</u> 上海交通大学助理研究员、上海芯超生物科技有限公司国际市场部总监， 雅本化学监事 。 <u>现任上海雅本化学有限公司技术总监，雅本化学董事。</u>	
韩雪	韩雪，中国国籍，无永久境外居留权，1987年生，硕士。 <u>历任</u> 德勤会计师事务所咨询顾问， <u>上海雅本化学有限公司咨询顾问</u> 。现任拜耳医药保健有限公司咨询顾问， <u>现任雅本化学监事</u> 。	
朱佩芳	朱佩芳，中国国籍，无永久境外居留权，1979年生，硕士。历任上海雅本化学有限公司办公室主任， <u>现任雅本化学证券事务代表。</u>	

2、相关交易均延迟支付价款的原因，是否真实支付

(1) 2015年8月，汪新芽介绍创新药投资机会予刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，基于各方信任关系，汪新芽未督促付款

2015年8月，恰逢发行人考虑引入核心研发团队，若成功引入相关核心研发团队后预计未来发展前景较好，基于各方多年的合作关系，汪新芽将对益方有限的股权投资机会介绍给刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等人，刘伟、王卓颖等人看好创新药行业未来的发展前景，亦有参与创新药行业股权投资的意愿，经各方协商一致，刘伟、王卓颖等人以1元/1元注册资本的价格受让汪新芽持有益方有限的股权。

基于汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳为长期合作伙伴和信任，股权转让方汪新芽未督促股权受让方及时支付转让价款，因此股权转让款延迟支付。

(2) 2017年1月，汪新芽延迟支付价款系因刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳尚未支付2015年8月的股权转让款，因此同步延迟

自2015年8月受让股权至2016年末转让股权期间，发行人产品管线的研发进度尚处于临床前研究阶段，尚没有一款产品申报进入临床试验阶段。刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳经反复考虑，认为创新药的研发周期较长，产品研发存在较大不确定性，且当时未盈利生物医药企业的上市路径较为单一，投资退出途径相对有限，因此于2016年末与汪新芽达成转让发行人股权的决定。

由于刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳等人尚未支付其2015年8月入股益方有限时的股权转让款，因此在向汪新芽转让益方有限的股权时，汪新芽同步延迟支付了股权转让价款，具有合理性。

经访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅股权转让相关协议、资金支付凭证等文件，确认蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳受让和转让益方有限股权延迟支付价款原因系各方基于多年合作关系，汪新芽未督促股权受让方支付2015年8月股权转让价款，刘伟、王卓颖等人于2020年4月完成上述股权转让款支付，因此汪新芽同步延迟支付2017年1月股权转让价款，汪新芽于2021年3月完成股权转让款支付，上述资金支付真实。

综上所述，汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳之间关于股权转让的资金支付真实，股权权属清晰，各方对股权权属不存在纠纷或潜在纠纷。

3、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳之间存在资金往来，与交易无关

汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳存在多年合作关系，各方之间存在一定直接或间接资金往来。经汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳出具的确认文件，各方之间的直接或间接资金往来不存在用于支付益方有限股权转让交易价款的情形。

四、其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽的合理性，交易的真实性，是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

(一) 其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽的合理性，交易的真实性

1、2015年8月，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳入股系因汪新芽介绍投资机会且有意愿参与创新药股权投资

2015年8月，恰逢发行人考虑引入核心研发团队，若成功引入相关核心研发团队后预计未来发展前景较好，基于各方多年的合作关系，汪新芽将对益方有限的股权投资机会介绍给刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等人，刘伟、王卓颖等人看好创新药行业未来的发展前景，亦有参与创新药行业股权投资的意愿，经各方协商一致，刘伟、王卓颖等人以1元/1元注册资本的价格受让汪新芽持有益方有限的股权。

2、2016年末，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳因创新药研发的周期较长、当时投资退出途径有限、风险承受能力较弱等因素而决定退出投资

刘伟、王卓颖等人在2016年末的时点考虑到以下因素，决定退出投资：（1）创新药的研发周期较长，自2015年8月取得股份至2016年末，发行人的产品尚处于临床前研究阶段，没有一款产品申报进入临床试验阶段，创新药研发后续仍

需持续大量资金投入，产品研发存在较大不确定性；（2）当时未盈利生物医药企业的上市路径较为单一，当时港股 18A 新规、科创板等允许未盈利生物医药企业上市的政策尚未出台，投资退出途径较为有限；（3）苏州礼泰等股权投资基金希望通过增资来增厚发行人资金实力，推动产品研发进度，没有意愿受让小股东所持股权；（4）个人投资者相较于苏州礼泰等股权投资基金，风险承受能力相对较弱，发行人的产品研发存在不确定性，长期持有股权不一定可以最终获益。因此刘伟、王卓颖等人经过反复考虑，决定退出投资。因此于 2016 年末与汪新芽达成转让发行人股权的决定。

3、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳退出投资时考虑到持有股权时间较短且当初是汪新芽介绍投资机会并受让其股权、各方长期的合作关系、当初投资入股股权转让款尚未支付等因素，因此以原价转回汪新芽

由于刘伟、王卓颖等人于 2015 年 8 月投资入股来自于汪新芽介绍的投资机会，并通过受让汪新芽益方有限股权完成入股，考虑到以下因素，决定以原价将所持发行人股权以原价转回汪新芽：（1）截至此次退出投资时，刘伟、王卓颖等人入股时间较短，约 16 个月左右；（2）当初刘伟、王卓颖等人受让股权的来源于汪新芽，且刘伟、王卓颖等人尚未支付股权转让款；（3）各方已形成了长期的合作关系。因此经各方协商一致，刘伟、王卓颖等人将所持发行人股权以原价转回汪新芽，具备合理性。

经访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等人并取得其出具的确认函，查阅相关股权变动协议、资金支付凭证等，确认相关资金已支付，交易真实，相关股权转让交易均为各方意思真实表示。

（二）刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

经取得刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳出具的书面确认函，查验相关股权转让协议及资金支付凭证，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳确认转让发行人的股权是其真实意思表示，转让款均已交割完毕，与汪新芽关于发行人的股权不存在纠纷或潜在纠纷，不存在为汪新芽代持发行人股权，汪新芽代其持有发行人股权或其他利益安排的情形。

五、江岳恒作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制的合理性，其后长期未入职发行人的原因，是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

（一）江岳恒作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制的合理性

2014年至2016年期间，发行人曾向雅本化学采购研发服务，主要内容为：根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，江岳恒（Yueheng Jiang）为该服务的项目负责人。

自2015年11月起，发行人确定了以王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）为核心的研发团队，发行人的研发体系、团队等趋于完善和成熟。雅本化学为发行人提供研发服务期间，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）对江岳恒（Yueheng Jiang）在新药研发方面的能力和经验表示认可，邀请其加入公司。同时，江岳恒（Yueheng Jiang）亦有意于投资和参与发行人的新药研发业务并成为核心研发团队的一员。因此，江岳恒（Yueheng Jiang）于2017年通过认购开曼益方的股份间接持有发行人的股权并成为发行人的股东，并承诺将全职加入发行人。江岳恒（Yueheng Jiang）于2018年自雅本化学辞任高管并离职后，全职加入发行人从事新药研发工作。

综上所述，江岳恒（Yueheng Jiang）作为雅本化学员工低价入股发行人，系受发行人核心研发团队王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）的邀请加入，与江岳恒（Yueheng Jiang）个人意愿匹配，因此其承诺未来会加入发行人核心研发团队并认购开曼益方的股份，具备合理性。

（二）其后长期未入职发行人的原因，是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

1、江岳恒（Yueheng Jiang）于2017年初入股开曼益方，于2018年12月入职发行人的原因

江岳恒（Yueheng Jiang）在雅本化学工作期间，作为雅本化学副总经理曾负责雅本化学以下工作内容：（1）农药及医药中间体 CDMO 产品化学工艺研发、实验室小试、工厂中试生产验证业务；（2）为新药研发公司提供化学合成研发 FTE 服务；（3）医药中间体产品的开发及专利申请；（4）负责欧美主要客户的业务开拓、维护及交流等工作。

由于江岳恒 (Yueheng Jiang) 负责的工作内容较多, 虽江岳恒 (Yueheng Jiang) 于 2017 年初已向雅本化学实际控制人蔡彤沟通离职事宜; 蔡彤尊重江岳恒 (Yueheng Jiang) 的意愿, 但是仍希望其在既有工作岗位上为雅本化学继续服务, 待实现其工作内容的稳步过渡后再离开雅本化学。因此, 江岳恒 (Yueheng Jiang) 逐步交接手上工作后, 于 2018 年 4 月辞任雅本化学副总经理, 于 2018 年 12 月全职加入发行人。

因江岳恒 (Yueheng Jiang) 负责雅本化学的相关工作交接需要一定时间, 因此江岳恒 (Yueheng Jiang) 未立即从雅本化学辞职并加入发行人, 具有合理性。

2、江岳恒 (Yueheng Jiang) 不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

(1) 海外红筹架构搭建前后, 江岳恒 (Yueheng Jiang) 在开曼益方的股份来源于王耀林 (Yaolin Wang) 和代星 (Xing Dai) 核心研发团队的股权内部调整

发行人在海外红筹架构搭建前后, 王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和江岳恒 (Yueheng Jiang) 股权的一一对应关系及所持股权比例的变动情况如下:

益方有限层面		开曼益方面		
股东名称	搭建海外红筹架构前在益方有限持股比例	股东名称	在开曼益方的持股比例	穿透至益方有限的持股比例
王耀林 (Yaolin Wang)	42.0588%	Aargletschers	43.9357%	33.5979%
江岳恒 (Yueheng Jiang)	-	Synbridge	11.0657%	8.4620%
代星 (Xing Dai)	6.1176%	Domahegan	7.9986%	6.1166%
小计	48.1764%	小计	63.0000%	48.1764%

由上表可知, 江岳恒 (Yueheng Jiang) 于开曼益方认购的股份比例来源于王耀林 (Yaolin Wang) 和代星 (Xing Dai) 的股权内部调整。王耀林 (Yaolin Wang) 和代星 (Xing Dai) 认可江岳恒 (Yueheng Jiang) 在新药研发业务的经验和能力并邀请其加入发行人核心研发团队, 为更好地激励其未来为发行人新药研发做出更大贡献, 在完成海外红筹架构搭建时, 部分开曼益方股份由江岳恒 (Yueheng Jiang) 认购。因此, 江岳恒 (Yueheng Jiang) 认购开曼益方股份与汪新芽不存在任何关系, 亦不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形。

(2) 经访谈各方确认, 江岳恒 (Yueheng Jiang) 不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）及汪新芽，查阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）的银行账户流水及江岳恒（Yueheng Jiang）认购开曼益方股份的资金支付凭证等，确认江岳恒（Yueheng Jiang）与汪新芽不存在股权相关的纠纷或潜在纠纷，不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形。

六、王耀林和代星资金收入较高仍借款支付的真实性和合理性，王耀林亲属出售房产的情况、价格公允性、交易对方与上述主体之间是否存在关联关系

（一）王耀林和代星资金收入较高仍借款支付的真实性和合理性

王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）二人自毕业工作以来，长期于境外工作和生活，回国创业之前的主要收入及资产积累均位于境外，且该等境外收入和资产主要用于家庭支出和子女抚养，境内资产积累相对有限。

在二人加入发行人初期，发行人发放予其的薪酬水平并不高，且给予二人的薪酬大部分留存于境外用于家庭支出和子女抚养，境内收入主要用于个人生活支出，无法覆盖相应股权转让价款。经核查王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）二人报告期内的境内银行账户余额，二人账户资金结余较少。因此王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）二人分别通过向各自亲属借款筹集境内资金用于支付股权转让价款，具备真实性、合理性。

（二）王耀林亲属出售房产的情况、价格公允性、交易对方与上述主体之间是否存在关联关系

王耀林（Yaolin Wang）支付股权转让款的资金来源系其向堂妹王颖的借款，王颖的资金来自其出售房产所得，具体情况如下：

卖售人	买受人	房屋地点	房屋建筑面积	交易价格
王颖、吴**	郭**、顾**	上海市静安区武定西路 11**弄*号*室	94.44 m ²	837.00 万元

注：吴**为王颖儿子。

经查询安居客上海市二手房价格（<https://shanghai.anjike.com/>）等公开信息平台，王颖出售该房产时上海市静安区武定西路 11**弄周边二手房交易单价约为 8.65 万元/m²-9.10 万元/m²，王颖出售房产的交易单价 8.86 万元/m²落于上述价格区间内，价格公允。

经房屋买受人书面确认：郭**、顾**购买上海市静安区武定西路 11**弄*号*室的房产交易为市场化行为，交易价格公允，房产交易已完成交割，其与王颖、吴**、王耀林、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在任何关联关系，不存在通过买卖房产向王颖、吴**提供资金的情况。

七、若王耀林和代星新设公司所需时间，受让发行人股权进行创业的合理性，是否与他人之间存在代持情形或其他利益安排

王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）通过受让股权的形式加入发行人进行创业而非新设公司的原因，主要系考虑到发行人自成立以来，已在新药研发方面进行了一定尝试和探索，包括对许多靶点药物已经进行了探索性的临床前研究、筛选出部分候选化合物并逐步开始申请相关专利等基础成果，且当时的股东已投入一定资金，继续使用该经营主体能够快速推进新药研发、人才招聘、办公场所租赁、接洽供应商等方面的工作。

因此，王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）考虑到当时页岩科技已在新药研发业务有相对初步的探索性研究成果，为快速投入到新药研发相关工作中，采取受让股权进行创业而非新设公司创业，具备合理性。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）以及发行人所有历史股东、现任股东，取得所有历史股东、现任股东签署的调查表及承诺函，查阅王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）银行账户流水，确认王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）股权均为其真实持有，不存在为他人代持或其他利益安排的情形。

八、发行人是否满足共同控制的条件，共同控制的真实性、合理性和稳定性，共同控制结构中持股比例最高的股东是否发生变更

（一）发行人满足共同控制的条件

根据《证券期货法律适用意见第 1 号——〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用》（以下简称“《适用意见第 1 号》”）的规定，发行人将自身实际情况与“多人共同拥有公司控制权”应当符合的条件进行了严格比对，具体情况如下：

《适用意见第1号》 相关规定	发行人实际情况	是否符合
每人都必须直接持有公司股份和/或者间接支配公司股份的表决权	王耀林 (Yaolin Wang) 通过香港益方、YAOLIN WANG LLC 控制发行人合计 24.7564%股份, 江岳恒 (Yueheng Jiang) 通过 YUEHENG JIANG LLC 控制发行人 5.8316%股份, 代星 (Xing Dai) 通过 XING DAI LLC 控制发行人 4.4457%股份。	符合
发行人公司治理结构健全、运行良好, 多人共同拥有公司控制权的情况不影响发行人的规范运作	<p>1、发行人根据《公司法》《证券法》《上市公司章程指引》等相关法律法规的要求, 逐步建立健全了由股东大会、董事会、独立董事、监事会和高级管理层组成的治理结构。发行人建立了符合上市公司治理规范性要求的《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《关联交易决策制度》《对外担保管理办法》《总经理工作细则》《董事会秘书工作细则》《对外投资管理办法》等制度, 并建立了战略决策委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会等董事会下属委员会。</p> <p>2、发行人组织机构职责分工明确, 相互配合, 健全清晰, 制衡机制有效运作。</p>	符合
多人共同拥有公司控制权的情况, 一般应当通过公司章程、协议或者其他安排予以明确, 有关章程、协议及安排必须合法有效、权利义务清晰、责任明确, 该情况在最近 3 年内且在首发后的可预期期限内是稳定、有效存在的, 共同拥有公司控制权的多人没有出现重大变更	<p>1、2020 年 10 月, 王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、张灵 (Ling Zhang)、香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC、LING ZHANG LLC 共同签署了《一致行动协议》; YAOLIN WANG LLC 于 2021 年 6 月签署了《一致行动协议之补充协议》。上述协议明确: 自 2018 年 1 月 1 日至本协议签署之日, 王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和江岳恒 (Yueheng Jiang) 即充分协商沟通, 并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式, 实施并取得对公司的共同控制, 因此王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 和江岳恒 (Yueheng Jiang) 为公司的实际控制人; 因此王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 共同拥有公司控制权的情况已通过一致行动协议予以明确, 共同拥有公司控制权的多人没有出现重大变更, 合法有效;</p> <p>2、《一致行动协议》约定了协议有效期, 自本协议签署之日起至公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六 (36) 个月届满之日内不得解除。因此王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 共同拥有公司控制权的情况在最近 3 年内且在首发后的可预期期限内是稳定、有效存在的;</p> <p>3、《一致行动协议》亦对一致行动安排、分歧解决机制、违约责任等方面进行了明确约定, 权利义务清晰, 责任明确;</p> <p>4、共同实际控制人出具股份锁定承诺: 自公司本次发行及上市之日起三十六个月内, 不转让或者委托他人管理本人于本次发行及上市前已直接或间接持有的公司股份, 也不提议由公司回购该部分股份。</p>	符合

《适用意见第1号》 相关规定	发行人实际情况	是否符合
发行审核部门根据发行人的具体情况认为发行人应该符合的其他条件	不适用	不适用

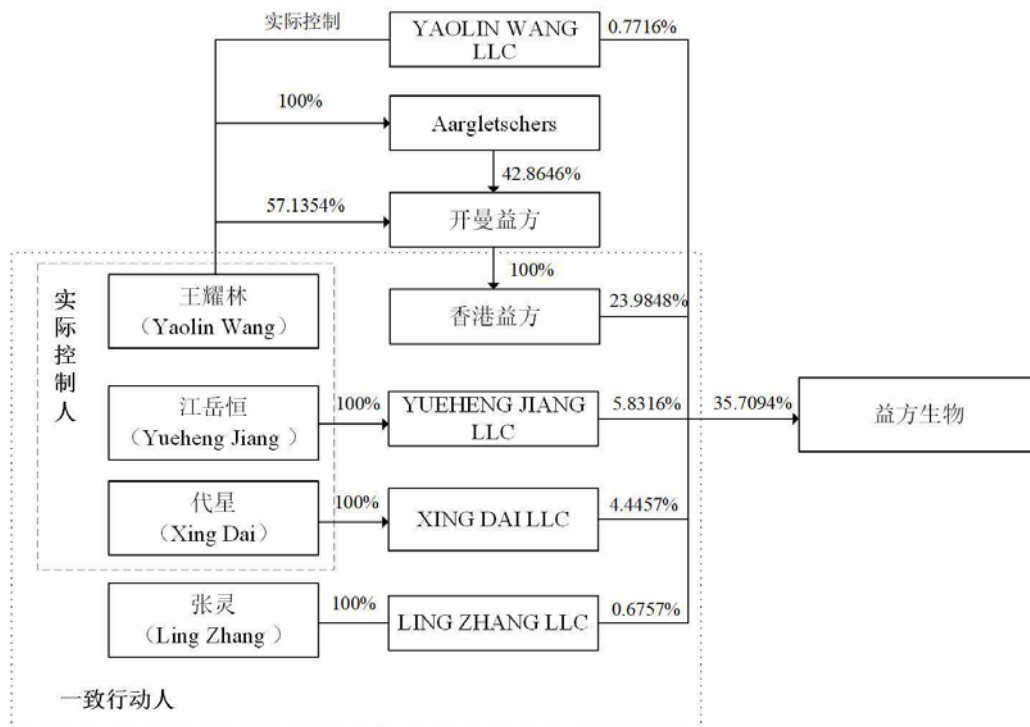
综上所述，发行人满足《适用意见第1号》中关于“多人共同拥有公司控制权”的认定条件，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）为发行人的共同实际控制人。

（二）发行人共同控制具备真实性、合理性和稳定性

1、发行人共同控制的结构认定具备真实性、合理性

（1）王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）处于控股地位

截至本补充法律意见书出具日，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）控制发行人股份情况如下：



王耀林（Yaolin Wang）通过香港益方、YAOLIN WANG LLC 控制发行人合计 24.7564%股份，江岳恒（Yueheng Jiang）通过 YUEHENG JIANG LLC 控制发行人 5.8316%股份，代星（Xing Dai）通过 XING DAI LLC 控制发行人 4.4457%股份。王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）合

计控制发行人 35.0337%股份，实际支配发行人股份表决权超过 30%。王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）能够通过股东大会对发行人实施控制，决定和实质影响发行人的经营方针、决策和管理层的任免。

（2）王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）事实上形成一致行动关系并共同控制发行人

报告期内，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）充分协商沟通，并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式，实施并取得对公司的共同控制。2020 年 10 月，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）、张灵（Ling Zhang）、香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC、LING ZHANG LLC 共同签署了《一致行动协议》；YAOLIN WANG LLC 于 2021 年 6 月签署了《一致行动协议之补充协议》。上述协议的主要内容如下：

事项	约定内容
历史一致行动关系确认	1) 自 2018 年 1 月 1 日至本协议签署之日，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）即充分协商沟通，并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式，实施并取得对公司的共同控制，因此王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）为公司的实际控制人； 2) 各方确认，自张灵（Ling Zhang）入股公司之日起，其均按照与实际控制人相同的意思表示参与公司的股东会的表决，在公司历次股东会决策时，均与实际控制人的意思表示保持一致。
一致行动安排	1) 实际控制人应当共同向公司董事会或共同通过控股股东向股东（大）会提出议案，任何一名实际控制人均不得单独或联合非实际控制人向公司董事会或共同通过控股股东向股东（大）会提出未经实际控制人充分协商并达成一致意见的议案；对于非由实际控制人（或通过控股股东）提出的议案，实际控制人和控股股东应当在董事会或股东（大）会召开前，对该议案充分协商并达成一致意见，并按协商一致的意见行使表决权； 2) LING ZHANG LLC 及张灵（Ling Zhang）在向公司董事会或股东（大）会提出议案前（如适用），应当取得实际控制人的一致同意，不得擅自单方面向公司董事会或股东（大）会提案。LING ZHANG LLC 及张灵（Ling Zhang）应当在公司董事会或股东（大）会中与实际控制人保持一致行动，并以实际控制人的最终共同意见为准行使表决权等其他相关权利； 3) 各方需要委托他人出席公司董事会、股东（大）会及行使表决权的，亦应按前项所述经实际控制人充分共同协商达成一致的意见作为所委托之表决意见。
分歧解决机制	实际控制人就提案事宜无法达成一致意见时，为提高公司决策效率，应以王耀林（Yaolin Wang）的意见作为实际控制人的最终共同意见。
违约责任	如任一方违反本协议项下所作的任何一项约定，或未履行本协议项下的任何一项义务，即构成本协议项下的违约，守约方有权要求违约方在合理期

事项	约定内容
	限内补正或采取补救措施。如违约方在合理期限内或在其他方书面通知违约方并提出补正要求后十（10）天内仍未补正或采取补救措施的，守约方有权要求违约方给予损害赔偿。
协议有效期	1) 本协议自各方签署之日起生效。自本协议生效之日起至公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六（36）个月届满之日止，有效期届满前任何一方未提出到期解除的，协议自动续期五年，以此类推。 2) 各方在协议期限内应完全履行本协议义务，非经各方协商一致并采取书面形式本协议不得随意变更。自公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六（36）个月起，在本协议有效期内，经各方协商，本协议可提前终止。

上述《一致行动协议》合法有效、权利义务清晰、责任明确，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）在发行人的管理和决策中保持一致意见的情形在报告期内且在本次公开发行后的可预期期限内是稳定、有效存在的，三人共同拥有发行人控制权的情形没有出现重大变更。

发行人共同实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）合计控制发行人 35.0337%股份，实际支配发行人股份表决权超过 30%；且发行人其他股东均已出具确认函表示“王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自 2018 年 1 月 1 日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议”。因此发行人共同控制具备真实性、合理性。

2、发行人共同控制的结构认定具备稳定性

《一致行动协议》已对协议有效期进行了明确约定，发行人共同控制结构自发行人在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六个月内是不可解除的；共同实际控制人亦出具了股份锁定承诺，明确其持有发行人的股份自股票发行及上市之日起三十六个月内，不转让或者委托他人管理。因此发行人共同控制具备稳定性。

综上所述，发行人共同控制具备真实性、合理性和稳定性。

（三）共同控制结构中持股比例最高的股东未发生变更

报告期内，发行人共同控制结构中持股比例最高的股东始终为王耀林（Yaolin Wang），未发生变更。

1、报告期初，益方有限控股股东为香港益方，香港益方为开曼益方全资子公司，共同实际控制人通过控制开曼益方实现对益方有限控制，王耀林（Yaolin Wang）于开曼益方持股比例最高

报告期期初，益方有限的股权结构如下：

股东名称	出资额（万元）	出资比例
香港益方	4,783.2167	82.5241%
LAV Bio	364.3731	6.2865%
Lilly Asia	182.1854	3.1432%
苏州礼泰	235.5990	4.0648%
国药创新	228.4843	3.9420%
圣众投资	2.2849	0.0394%
合计	5,796.1434	100.0000%

报告期期初，王耀林（Yaolin Wang）于开曼益方持股比例最高，具体情况如下：

股东名称	持有股份数（万股）	股权比例
Aargletschers（王耀林全资子公司）	1,318.0714	27.5562%
Synbridge（江岳恒全资子公司）	331.9714	6.9403%
Domahegan（代星全资子公司）	239.9572	5.0166%

注：股权比例的计算包含预留的开曼益方员工股权激励计划

2、报告期内开曼益方经过多轮融资，王耀林（Yaolin Wang）持股比例始终为共同控制结构中最高者

报告期内，开曼益方经过多轮融资，在历次融资期间共同实际控制人均未参与认购相关股份或对其持有的员工期权进行行权。因此共同实际控制人在开曼益方持股比例虽被动稀释，但王耀林（Yaolin Wang）持股比例始终为共同控制结构中最高者。

2020年7月，开曼益方新发行1,630.4343万股用于员工股权激励计划；同时，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）将所持有开曼益方的员工期权全部加速行权。在前述主体行权完成后，开曼益方终止其余尚未行权的员工期权。

本次行权后，共同实际控制人持有开曼益方股份情况如下：

股东名称	持有股份数（万股）	股权比例
Aargletschers	1,318.0714	13.8474%
王耀林（Yaolin Wang）	1,756.8901	18.4575%
王耀林（Yaolin Wang）合计控制	3,074.9615	32.3049%
Synbridge	331.9714	3.4876%
江岳恒（Yueheng Jiang）	452.2027	4.7507%
江岳恒（Yueheng Jiang）合计控制	784.1741	8.2383%
Domahegan	239.9572	2.5209%
代星（Xing Dai）	366.8410	3.8540%
代星（Xing Dai）合计控制	606.7982	6.3749%

2020年7月，开曼益方层面对共同实际控制人及张灵（Ling Zhang）的员工期权加速行权后，王耀林（Yaolin Wang）持股比例仍为共同控制结构中最高者。

3、拆除海外红筹架构后，王耀林（Yaolin Wang）持股比例仍为共同控制结构中最高者

2020年7月，发行人拆除海外红筹架构后，发行人进行了一次股权转让及两次增资。上述股权变动的股权结构情况，发行人已于招股说明书“第五节 发行人的基本情况”之“二、发行人设立情况”之“（二）最近三年股本变化情况及股份公司设立情况”之“7、2020年7月股权转让”、“8、2020年9月增资及股权转让”、“9、2020年10月增资”进行了详细披露。王耀林（Yaolin Wang）通过香港益方、YAOLIN WANG LLC持有发行人股份，其合计持有股份比例始终为共同控制结构中最高者。

综上所述，报告期内共同控制结构中持股比例最高的股东始终为王耀林（Yaolin Wang），未发生变更。

九、结合前述情况，充分说明股权转让的真实性，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰，最近2年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

（一）充分说明股权转让的真实性，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰

1、股权转让的真实性

(1)2015年11月和2016年4月益方有限股权转让,系为引入王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)作为核心研发团队,股权转让真实

2015年11月和2016年4月益方有限股权转让的目的,系为引入王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)作为发行人的核心研发团队并主导发行人的新药研发工作,以激励其为发行人做出贡献。因此经各方协商一致,该等两次股权转让均以净资产作为定价依据,具备合理性。

由于二人长期于境外工作和生活,其主要收入及资产积累均位于境外,境内资产积累有限,且股权转让方此次转让股权,系为引入二人作为发行人核心研发团队,非急于出售股权获得收益回笼资金,因此股权转让方理解两人境内资金周转不便的情况并未督促股权转让款的支付,股权转让款延迟支付具备合理性。

(2)2015年8月和2017年1月益方有限的股权转让,系汪新芽介绍投资机会予刘伟、王卓颖等其他雅本化学人员,后因该等人员认为创新药股权投资风险较大而退出投资,股权转让真实

2015年8月,基于各方多年的合作关系,汪新芽将对益方有限的股权投资机会介绍给刘伟、王卓颖等其他雅本化学人员,股权受让方当时看好创新药行业未来的发展前景,亦有参与创新药行业股权投资的意愿,因此受让汪新芽持有益方有限的股权。股权转让方基于各方长期合作关系,并未督促付款,具备合理性。

2016年末,刘伟、王卓颖等其他雅本化学人员经反复考虑,认为创新药企业未来仍存在较大的不确定性,且在其持股期间,发行人产品均未进入临床试验阶段,其认为发行人产品研发耗时较长且研发进度存在不确定性,上述人员首次涉足创新药股权投资领域,较为谨慎,风险承受能力不如苏州礼泰等股权投资基金,因此与汪新芽协商后,基于各方长期合作关系、其他雅本化学人员持股时间较短且前次入股转让款尚未支付等原因,其他雅本化学人员以原价将股权转让回予汪新芽,且汪新芽同步延迟支付此次股权转让款,具备合理性。

经访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳、王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)各方,查阅此次股权转让相关协议、资金支付凭证、王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)银行账户流水及核查其亲属的资金来源等,确认相关股权转让均为各方真实意思的表示,各方就

股权不存在纠纷或潜在纠纷，亦不存在代持、回购或其他利益安排，相关股权转让款已真实支付，股权转让真实。

2、受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）通过受让股权的形式加入发行人，江岳恒（Yueheng Jiang）于发行人搭建海外红筹架构时通过认购开曼益方股份的形式加入发行人。

（1）江岳恒（Yueheng Jiang）入股开曼益方时虽为雅本化学员工，不会对实际控制人认定造成影响

从股东会层面来看，发行人海外红筹架构搭建完成时（2017年3月），江岳恒（Yueheng Jiang）通过认购开曼益方股份加入发行人，当时王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）合计持有的开曼益方股份比例已超过50%，即使不考虑江岳恒（Yueheng Jiang）的持股情况，王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）已控制开曼益方的多数股份，从而控制益方有限的多数股份。汪新芽持有开曼益方的股份比例远低于王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）之和。此外，根据开曼益方的章程等文件，汪新芽的全资子公司 Inno-Bio 于开曼益方持股期间不存在单独对开曼益方重大事项的特殊约定，因此汪新芽在持股比例层面不具备控制开曼益方的条件，汪新芽不是发行人的实际控制人。

从董事会层面来看，①王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）于红筹架构搭建完成时（2017年3月）至拆除完成（2020年7月）期间担任开曼益方董事，江岳恒（Yueheng Jiang）从未担任过开曼益方董事。在汪新芽担任开曼益方董事期间，开曼益方董事会人数为5-7人，汪新芽仅为其中1名董事，其余董事由王耀林、代星及其他投资人委派代表担任；②汪新芽自2017年3月至2020年10月曾担任益方有限董事，江岳恒在2020年10月前没有担任过益方有限的董事，在汪新芽担任益方有限董事期间，益方有限董事会人数为3-7人，汪新芽仅为其中1名董事，其余董事由王耀林、代星及其他投资人委派代表担任。根据开曼益方、益方有限的章程等文件，汪新芽担任开曼益方或益方有限董事期间，其不存在单独对开曼益方或益方有限重大事项的特殊约定，因此，自2017年3月

至今，汪新芽不具备在董事会层面控制开曼益方和益方有限的条件，汪新芽不是发行人的实际控制人。

(2) 王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 不存在为汪新芽代持的情形

经访谈王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 和汪新芽，确认王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 与汪新芽之间不存在关于发行人股权的代持、回购或其他利益安排等特殊情形。

因此，江岳恒 (Yueheng Jiang) 入股开曼益方时仍为雅本化学员工对实际控制人认定不会造成影响，汪新芽在股东会和董事会层面均不具备控制开曼益方及益方有限的条件，汪新芽不是发行人的实际控制人。

(3) 受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

经访谈王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 以及与其取得股份相关的股权转让方，查阅相关股权转让及增资的价款支付凭证，确认相关股权转让及增资均为各方真实意思表示，相关股权变动真实有效，股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

此外，获取发行人股东出具的确认函、承诺函以及调查表等资料并经访谈相关股东、查询国家企业信用信息公示系统、裁判文书网等网络公示平台，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份不存在质押、冻结或其他权利受限的情形，权属不存在纠纷或潜在纠纷，不存在代持或其他利益安排。

因此，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

(二) 最近 2 年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）于 2015 年 11 月通过受让股权的形式加入并入职发行人，江岳恒（Yueheng Jiang）于 2017 年 3 月起发行人搭建海外红筹架构时通过认购开曼益方股份的形式加入发行人并于 2018 年 12 月入职发行人。因此，最近 2 年，共同实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）均持有发行人股权且已入职发行人。

最近 2 年，发行人共同实际控制人为王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang），符合《适用意见第 1 号》相关规定，共同控制具备真实性、合理性和稳定性，且共同控制结构中持股比例最高者始终为王耀林（Yaolin Wang），未发生变更。

获取发行人各股东出具确认函确认：对王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自 2018 年 1 月 1 日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议。并通过核查发行人工商档案资料、历次三会资料，对发行人历史及现在全体股东访谈，并取得全体股东签署确认的调查表，查阅了历次股权转让及增资的价款支付凭证，确认历次股权转让及增资均为各方真实意思表示，相关股权变动真实有效，股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

因此，最近 2 年发行人实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

综上所述，发行人历次股权转让均为股权转让相关方真实意思表示，具备真实性；受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰；最近 2 年实际控制人不存在变更的情形；亦不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

十、核查意见

（一）核查程序

1、取得并审阅发行人的工商登记档案、发行人历次股权转让、增资所涉及的《股权转让协议》、《增资协议》、价款支付凭证等；

2、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解相关股权转让的背景、定价依据以及股权转让款存在延迟支付的原因；

3、取得并核查王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）的银行账户流水，核查是否存在与汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等雅本化学人员存在直接或间接资金往来，了解往来发生的原因并确认是否与股权转让交易相关；访谈上述雅本化学人员，确认雅本化学人员之间的资金往来与发行人的股权转让交易无关；

4、访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解雅本化学相关人员于2015年8月入股发行人及2017年1月退出发行人投资的原因以及入股、退股价格的定价依据，了解上述雅本化学相关人员之间的合作关系；

5、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）及汪新芽，了解江岳恒（Yueheng Jiang）于2017年初通过认购开曼益方股份并承诺未来将加入发行人核心研发团队的背景及原因；核查江岳恒（Yueheng Jiang）银行账户流水，确认上述人员是否存在为他人代持或存在股份回购等其他利益安排的情形；

6、了解王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）境内资产及境内取得收入情况；通过公开信息渠道查询上海市二手房交易价格，确认王耀林亲属出售房产的价格公允；并访谈房产卖售人、买受人，了解其与发行人现任股东及历史股东是否存在关联关系；

7、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai），了解其通过受让发行人股权进行创业而非新设公司的原因；查阅发行人当时已有的部分新药研发业务基础成果，包括专利申请、供应商合同等；

8、查阅《证券期货法律适用意见第1号——〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用》，与发行人实际情况进行逐条对比，确认发行人是否符合共同控制的认定条件；

9、获取发行人全体股东出具的确认函、承诺函以及股东调查表等资料，并经访谈全体股东确认股权权属是否存在纠纷或潜在纠纷，是否存在代持或其他利益安排；

10、登录国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网等网站对发行人报告期内股权转让方是否存在争议进行公开检索；以核实发行人股权是否存在质押、冻结或其他权利受限的情形。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、2015年11月和2016年4月的股权转让的目的与2016年7月苏州礼泰等股东作为外部财务投资者投资入股不同，因此苏州礼泰等股东入股价格相对较高，具备合理性；

2、相关股权转让价款虽延迟支付，但均已真实支付；

3、股权转让相关方存在一定直接或间接资金往来，但经核查及确认，相关往来不存在用于支付股权转让交易价款的情形；

4、其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽具有合理性，交易真实，不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形；

5、江岳恒（Yueheng Jiang）作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制具有合理性，江岳恒（Yueheng Jiang）不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形；

6、王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）资金收入较高仍借款支付具备真实性、合理性，王耀林亲属出售房产价格公允，交易对方与股权转让相关主体之间不存在关联关系；

7、王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）受让发行人股权进行创业具备合理性，不存在与他人之间存在代持情形或其他利益安排；

8、发行人满足共同控制的条件，共同控制真实、合理、稳定，共同控制结构中持股比例最高股东未发生变更；

9、发行人历次股权转让真实，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近2年实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。因此，满足《科创板首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的相关规定。

2、关于发行人与雅本化学的关系

根据问询回复，公司与雅本化学存在以下情形：1) 发行人系雅本化学的实控人汪新芽投资设立；2) 公司成立后向雅本化学采购研发服务，由员工江岳恒作为项目负责人，公司共拥有 9 项境内专利，申请专利时间较早，且江岳恒均是发明人；3) 江岳恒于 2017 年 1 月成为发行人的共同实控人，2018 年 11 月入职发行人；截至 2018 年底，公司 27 名员工中 7 名来自雅本化学，占比为 25.93%，截至 2020 年底占比为 11.43%；4) 报告期内，公司租用雅本化学房屋作为主要生产经用房，与雅本化学存在办公地点相同的情形。

请发行人补充说明：（1）发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发，江岳恒作为发行人所有境内专利发明人的合理性；（2）结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员；重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形；（3）发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施；（4）发行人与雅本化学关联交易的必要性、合理性，价格是否公允；（5）雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，是否存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，是否存在处罚风险以及是否构成重大违法违规。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并对问题（1）-（4）发表明确意见。

回复：

一、发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发，江岳恒作为发行人部分境内专利发明人的合理性

（一）发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发

1、发行人向雅本化学采购研发服务的背景

2015 年以前，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）尚未加入发行人核心研发团队，发行人由汪新芽负责整体管理工作。由于汪新芽缺乏生物医药专业背景及相关从业经验，发行人当时在新药研发业务上的探索性研究主要通过委托第三方研发服务机构进行开展，尚未招聘全职的研发人员。雅本化学为当时的其中一家第三方研发服务机构。雅本化学主营业务为农药及医药中间体的研发、生产和销售，当时由于江岳恒（Yucheng Jiang）拥有丰富的新药研发工作经验，雅本化学亦对外提供化学合成研发 FTE 服务。基于上述背景，发行人向雅本化学采购研发服务。

除雅本化学以外，发行人当时与包括康龙化成（北京）新药技术股份有限公司、辉源生物科技（上海）有限公司在内的多家第三方研发服务机构开展合作。具体情况如下：

CRO 供应商名称	合作起始时间	主要负责内容
康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	2013 年 6 月起	发行人曾采购其 FTE 服务，根据发行人的要求完成针对 EGFR、URAT1、CDK4/6 等靶点的化合物合成服务；亦向其采购关于 URAT1 靶点药物的生物活性测试及药代动力学 PK 测试等服务
辉源生物科技（上海）有限公司	2014 年 3 月起	发行人曾采购其关于 EGFR、CDK4/6 等靶点药物的体外细胞活性检测服务
上海睿智化学研究有限公司	2014 年 7 月起	发行人曾采购其关于 EGFR、URAT1、CDK4/6 等靶点药物的安全性评估测试、生物活性测试及药代动力学 PK 测试等服务

2、发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容

发行人曾于 2014 至 2016 年期间委托雅本化学提供部分研发服务并签署相关《委托协议》，根据合同约定，雅本化学需根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，具体内容为针对 EGFR、URAT1、CDK4/6、LAMA、LABA 等靶点设计并合成小分子化合物。江岳恒（Yucheng Jiang）当时作为雅本化学向发行人提供研发服务的项目负责人，主要负责 EGFR、URAT1 靶点的候选化合物结构设计，以及负责管理、指导并验收相应化合物的合成工作；发行人在完成核心研发团队搭建后，对合成的一系列候选化合物进行了包括体外生物活性评价、动物体内药代动力学和药效评价、

毒理实验等临床前研究工作，从而最终确定了 BPI-D0316 和 D-0120 作为具体的化合物进入临床试验。

3、雅本化学服务内容涉及发行人现有产品管线的部分研发环节，相关知识产权属于发行人，权属清晰

雅本化学在相关合同履行期间通过 FTE 团队服务的形式为发行人提供了针对 EGFR、URAT1、CDK4/6 等靶点设计并合成小分子化合物等服务内容，涉及发行人部分产品管线 BPI-D0316、D-0120 的研发工作。

在雅本化学为发行人提供服务的 FTE 团队中，江岳恒（Yueheng Jiang）作为当时雅本化学提供 FTE 服务的项目负责人，主要负责根据相关靶点进行一系列小分子抑制剂的候选化合物结构设计等核心工作；其余的 FTE 团队成员根据设计出的候选化合物执行实验室化学合成等工作，属于非核心协助类工作。发行人与雅本化学在相关研发合同中对知识产权归属进行了明确约定，相关知识产权属于发行人，权属清晰。

经访谈雅本化学并取得其出具的确认函，确认江岳恒（Yueheng Jiang）于雅本化学任职期间作为发明人根据《委托协议》形成的各知识产权，并不属于职务发明创造，雅本化学和江岳恒（Yueheng Jiang）、发行人就该等知识产权不存在权属纠纷或潜在权属纠纷。

（二）江岳恒作为发行人部分境内专利发明人的合理性

1、江岳恒（Yueheng Jiang）2014 年至 2016 年曾作为雅本化学为发行人提供研发服务的项目负责人，因此作为境内其中 8 项专利的发明人，具备合理性

2014 年至 2016 年期间，发行人曾向雅本化学采购研发服务，主要内容为：根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，江岳恒（Yueheng Jiang）为该服务的项目负责人。

根据雅本化学与发行人签署的化学研发服务合同，明确约定：①发行人对于委托雅本化学合成的化合物、中间体、结构以及覆盖这些结构、化合物、数据、发现、技术和发明的全部知识产权，拥有全部的权利；②雅本化学人员如果对研发的专利有独立的设计与创新，将按中国专利法规定列为发明人，也将作为有关科学论文的著作者。

在上述研发服务过程中，发行人对于设计和合成出的一系列候选化合物申请了发明专利，由于江岳恒（Yueheng Jiang）当时任职于雅本化学且作为向发行人提供研发服务团队的负责人，参与了相关靶点的候选化合物结构设计等核心工作，对上述研发的专利有独立的设计与创新贡献，因此将江岳恒（Yueheng Jiang）作为相关专利的发明人；而其他 FTE 团队成员根据设计出的候选化合物执行实验室化学合成等工作，属于非核心协助类工作，因此未被作为发明人。江岳恒（Yueheng Jiang）作为发明人的具体专利情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	发明人	取得方式
1	发行人	羧酸化合物及其制备方法和用途	201410398333.4	江岳恒	独立取得
2	发行人	5-甲基-2-(吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮化合物	201410548970.5	江岳恒	独立取得
3	发行人、贝达药业	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	201510152615.0	江岳恒	独立取得，后为双方共有
4	发行人、贝达药业	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	201510654436.7	江岳恒	独立取得，后为双方共有
5	发行人	羧酸化合物及其制备方法和用途	201580043042.6	江岳恒	独立取得
6	发行人	苯并噁嗪化合物及其制备方法和用途	201610143504.8	代星、江岳恒、王耀林	独立取得
7	发行人	苯乙醇胺衍生物及其制备方法和用途	201610143552.7	代星、江岳恒、王耀林	独立取得
8	发行人	奎宁环衍生物及其制备方法和用途	201610158082.1	代星、江岳恒、王耀林	独立取得

在生物医药行业中，以医药研发、生产外包服务的龙头企业药明康德（603259.SH/2359.HK）为例，其提供一体化新药研发服务时，其国内新药研发服务部门（DDSU, Domestic Discovery Service Unit）受客户委托提供相关服务时，其人员作为相关发明专利的发明人属于常见现象。

综上所述，发行人作为专利权人拥有上述发明专利，而江岳恒（Yueheng Jiang）当时任职于雅本化学且作为向发行人提供研发服务团队的负责人，对上述

研发的专利有独立的设计与创新贡献，因此其作为上述 8 项发明专利的发明人，符合行业惯例，具有合理性。

2、发行人境内专利“选择性雌激素受体降解物及其用途”的发明人系代星（Xing Dai）、王耀林（Yaolin Wang），不涉及江岳恒（Yueheng Jiang）

发行人境内专利“选择性雌激素受体降解物及其用途”的发明人系代星（Xing Dai）、王耀林（Yaolin Wang），该专利系 D-0502 产品管线相关技术，主要工作由代星（Xing Dai）、王耀林（Yaolin Wang）完成，因此江岳恒（Yueheng Jiang）未作为发明人之一。

二、结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员；重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形

（一）结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员

1、发行人部分人员来自于雅本化学的原因及具体情况

发行人自成立至今，总共聘用了 8 名曾任职于雅本化学的员工，相关人员均系与发行人签署劳动合同后才为发行人提供相应的职能服务，不存在雅本化学员工尚未从雅本化学离职而直接为发行人提供职能服务的情形。

截至 2020 年 12 月 31 日，发行人共有员工 70 人，其中来自于雅本化学的人员共有 8 名，占比为 11.43%；截至 2021 年 6 月 30 日，发行人共有员工 131 人，且一名来自雅本化学的员工离职，占比下降至 5.34%。具体情况如下：

姓名	在雅本化学曾任职务	自雅本化学离职时间	加入发行人时间	现任发行人职务	主要承担工作	入职发行人以来平均年薪（万元）
江岳恒（Yueheng Jiang）	雅本化学股份有限公司副总经理	2018 年 11 月	2018 年 11 月	董事、副总经理、董事会秘书	作为 CMC 负责人，领导和参与了 BPI-D0316、D-0502、D-0120、D-1553 的研发、原料药工艺和制剂开发、生产等工作	383.15

姓名	在雅本化学曾任职务	自雅本化学离职时间	加入发行人时间	现任发行人职务	主要承担工作	入职发行人以来平均年薪(万元)
王振武	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2017年7月	2017年7月	化学研究员	主要参与新药研发小分子化合物的实验室合成工作	30.44
韩自省 ^注	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2017年6月	2017年7月	化学研究员	主要参与新药研发小分子化合物的实验室合成工作	27.86
段加龙	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2018年2月	2018年3月	化学研究员	主要参与新药研发小分子化合物的实验室合成工作	19.38
刘艳琴	上海雅本化学有限公司研发部总监	2018年3月	2018年4月	研发高级总监	管理原料药的合成工艺开发、优化、GMP生产、质量研究和控制、对接CRO/CMO服务商及审阅CMC申报资料等	62.10
郭威	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2019年2月	2020年9月	化学研究员	主要参与临床化合物起始物料、中间体和原料药的合成工艺开发	37.60
陈霄霄	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2017年6月	2017年7月	化学研究员	主要参与临床化合物起始物料、中间体和原料药的合成工艺开发	20.28
吴园园	上海雅本化学有限公司行政专员	2015年9月	2015年9月	行政经理	主要负责行政事务相关工作	17.07

注：韩自省于2021年5月离职。

(1) 江岳恒 (Yueheng Jiang) 加入发行人的原因

自2015年11月起,发行人确定了以王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)为核心的研发团队,发行人的研发体系、团队等趋于完善和成熟。雅本化学为发行人提供研发服务期间,王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)对江岳恒(Yueheng Jiang)在新药研发方面的能力和经验表示认可,邀请其加入公司,共同参与开曼益方的设立。同时江岳恒(Yueheng Jiang)亦有意于投资和参与发行人的新药研发业务并成为核心研发团队的一员。因此,江岳恒(Yueheng Jiang)于2017年通过认购开曼益方的股份间接持有发行人的股权并成为发行人的股东,并承诺未来会全职加入发行人。江岳恒(Yueheng Jiang)于2018年自雅本化学辞任高管并离职后,全职加入发行人从事新药研发工作。

(2) 其余人员加入发行人的原因

王振武、韩自省、段加龙、刘艳琴、郭威、陈霄霄曾任职于上海雅本化学有限公司，上述人员当时在上海雅本化学有限公司主要负责小分子化合物的实验室合成、医药中间体产品的工艺开发和优化、中试规模放大、杂质研究等工作。由于化学合成、工艺开发等精细化工领域工作在新药研发中存在应用，发行人对该领域人才存在需求，上述人员均系基于自身意愿及职业发展选择，经面试合格后，自愿更换工作单位于 2017 至 2020 年陆续加入发行人，具备合理性。

吴园园原为上海雅本化学有限公司行政专员，主要负责行政事务相关工作，其基于个人工作意愿选择，2015 年 9 月于上海雅本化学有限公司离职并加入发行人，不参与发行人研发活动。

经取得雅本化学出具的确认函，确认上述人员系基于其自身意愿及职业发展选择而从雅本化学离职，上述人员与雅本化学不存在劳动纠纷或争议，亦不存在职务发明创造等知识产权权属纠纷或争议。

2、除江岳恒（Yueheng Jiang）外，其余人员均不属于发行人核心技术人员

江岳恒（Yueheng Jiang）作为公司 CMC 负责人，领导和参与了 BPI-D0316、D-0502、D-0120、D-1553 的研发、原料药工艺和制剂开发、生产等工作，对公司研发贡献大，因此被认定为发行人的核心技术人员。

其余人员目前主要参与发行人的化学合成相关工作，包括小分子化合物实验室合成工作，原料药的起始物料、中间体和最终原料药的化学工艺开发及优化、原料药 GMP 生产、质量研究及杂质控制等内容，上述工作内容主要涉及化学合成、工艺开发等方面工作，属于精细化工行业中的常见工作内容。因此，相关人员属于精细化工领域的通用型人才，未担任发行人研发或技术负责人，亦不是主要知识产权或非专利技术的发明人，对发行人的新药研发业务不具有不可替代作用，不满足发行人对核心技术人员的认定标准，且该等人员的薪酬水平属于行业平均水平，不存在异常偏高情形，因此，其余人员均不属于发行人的核心技术人员。

(二) 重新梳理发行人业务和技术形成脉络, 并结合问题(1)充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形, 核心技术均为自主研发是否准确, 是否存在资产来自上市公司的情形

1、发行人与雅本化学主营业务完全不同

发行人是一家创新型药物研发企业, 核心工作内容包括药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发和临床试验等环节。产品管线包含肿瘤及代谢等多种疾病领域靶向治疗的小分子候选药物, 四个进入临床的核心产品项目进度跨越 I 期到新药上市申请(NDA)等多个阶段, 临床开发进度位居全球或中国前列。

雅本化学主营业务为农药及医药中间体的研发、生产和销售, 与发行人的主营业务明显不同, 发行人与雅本化学在核心技术、产品及业务等方面存在显著差异。

2、发行人业务和技术不存在来源于雅本化学的情形, 发行人核心技术均为自主研发描述准确, 不存在资产来自上市公司的情形

发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队, 逐渐形成了以下核心技术: 药物靶点精准筛选技术、药物分子设计技术、药理药效及转化医学技术、化学合成工艺及制剂开发技术和临床方案设计及开发技术。该等核心技术均系自主研发形成, 有效地提升了公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

发行人在研产品仅 BPI-D0316 为合作开发(原系发行人自主研发, 在后期临床阶段与贝达药业达成合作), 其余在研产品均为发行人自主研发。

发行人曾于 2014 至 2016 年期间采购雅本化学研发服务, 雅本化学主营业务为农药及医药中间体的研发、生产和销售, 因江岳恒(Yueheng Jiang)拥有丰富的新药研发工作经验, 雅本化学亦曾对外提供化学合成研发 FTE 服务, 其服务客户包括日本住友化学、海和药物等。当时江岳恒(Yueheng Jiang)作为雅本化学的相关项目负责人, 曾负责并参与了 BPI-D0316、D-0120、COPD、CDK4/6 等项目的小分子化合物设计及实验室合成等工作, 因对参与的部分项目研发过程中形成的专利有独立的设计与创新, 根据发行人与雅本化学签署的相关《委托协议》, 江岳恒(Yueheng Jiang)列示为发明人, 具备合理性。相关知识产权权属

均属于发行人，权属清晰，不涉及核心技术、产品、业务来源于雅本化学的情形，发行人核心技术均为自主研发描述准确。

经雅本化学书面确认：雅本化学与发行人在知识产权、技术成果、商业秘密等方面不存在纠纷或潜在纠纷，在资产、业务、人员、财务、组织机构等各方面均保持独立，不存在混同情形，亦不存在发行人资产来自上市公司的情形。

综上所述，发行人业务和技术不存在来源于雅本化学的情形，发行人核心技术均为自主研发描述准确，不存在资产来自上市公司的情形。

三、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施

（一）发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性

1、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性

发行人向雅本化学租赁房屋，主要原因系发行人在上海市浦东新区张江片区存在租赁合适办公、研发场所的需求，而雅本化学拥有符合条件的空余场所并对外出租，因此发行人向雅本化学租赁相关房屋并作为主要生产经营用房，具备合理性。

此外，随着发行人经营规模不断扩大，对办公、研发场所的租赁面积需求亦不断扩大，发行人已租赁位于上海市浦东新区张衡路 1000 弄 63 号及 65 号、蔡伦路 720 弄 2 号、张衡路 1227 号等多处房产用于实验室研发及办公。截至 2021 年 6 月 30 日，发行人向雅本化学租赁面积占总租赁面积比仅为 22.43%，对发行人的独立性不存在重大不利影响。

2、租赁价格公允性

报告期内，发行人根据研发活动的需要，向雅本化学租赁了研发实验室，报告期各期分别发生租赁费用 46.35 万元、94.22 万元和 167.61 万元。

上述实验室租赁价格与可比交易的对比情况如下：

租赁内容	发行人租赁价格	同时期可比市场公允价格	同时期雅本化学向无关联第三方的租赁价格
上海市李冰路 67 弄 4 号	租金（包含物业费）： 4.03 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.05-3.68 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.50 元/平米/天
上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼	租金（包含物业费）： 3.83 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.05-3.68 元/平米/天	租金（包含物业费）： 4.50 元/平米/天

经对比发行人租赁价格与同时期可比市场公允价格、同时期雅本化学向无关联第三方的租赁价格，整体处于同一水平，定价公允，不存在利益输送的情况。

（二）发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形

发行人与雅本化学不存在任何人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，具体分析如下：

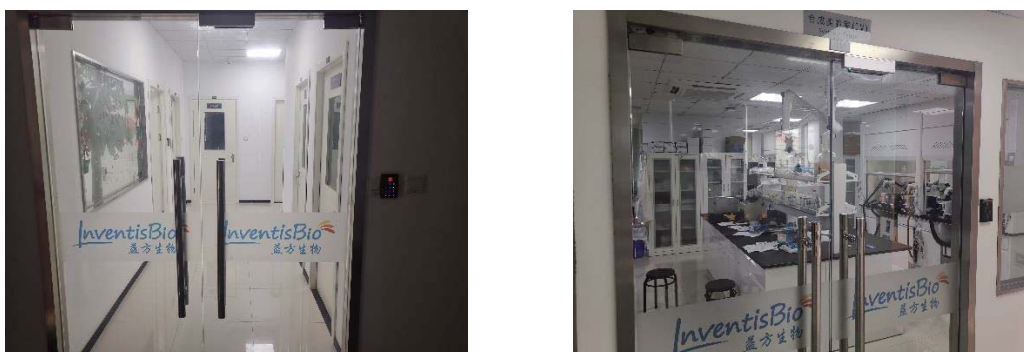
1、人员方面

发行人董事、监事及高级管理人员严格按照《公司法》《公司章程》等相关法律和规定选举产生，不存在违规兼职情况。发行人的员工均由自身独立招聘，雅本化学的员工亦由其独立招聘，不存在发行人与雅本化学员工交叉任职的情形，因此不存在发行人人员与雅本化学人员实质混同的情形。

2、场所方面

发行人独立拥有或使用与发行人生产经营相关的经营场所。报告期内，发行人存在向雅本化学租赁位于上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼的部分办公场所的情形，在该地点，雅本化学留有约 700 平方米的自用场所，包括位于 1 楼层的对外提供分析服务的一台核磁分析仪器、2 楼层的若干办公室以及 3 楼层配套的若干分析人员办公室，雅本化学员工约 10 人在此办公。

李冰路租赁场所门禁系统示意图



经现场查验发行人租赁雅本化学房屋的实际使用情况，发行人在其所租赁房屋的每间办公室及实验室场所均安装了自有的门禁系统并给员工配发门禁卡，与位于同一地点的雅本化学人员实现物理隔离，雅本化学人员无权限进入发行人租赁场所。此外，发行人在租赁房屋外部的醒目位置处张贴了清晰可辨别的公司标识对自身使用的租赁房屋进行了明确区分。经访谈雅本化学确认，雅本化学在自用场所主要使用核磁分析仪器对外提供检测服务，雅本化学自用场所与发行人的租赁场所存在明显区分，发行人租赁场所均由发行人自身员工用于研发和办公。因此，不存在发行人场所与雅本化学场所实质混同的情形。

3、资产方面

发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施，具有独立的服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用，因此不存在发行人资产与雅本化学资产实质混同的情形。

4、业务方面

发行人拥有经营所需的独立完整的技术研发、原料采购等业务经营体系，发行人目前主要产品均在研发阶段，尚未开展商业化销售。雅本化学主营业务为农药中间体的生产、研发及销售，与发行人从事创新药物研发完全不同，因此不存在发行人业务与雅本化学业务实质混同的情形。

5、财务方面

发行人设立了独立的财务部门，配备了专职财务人员，发行人实行独立核算，独立进行财务决策，建立了规范的财务会计制度和管理制度，建立了各项内部控

制制度。发行人设立了独立银行账户，不存在与其他任何单位共用银行账户的情形。发行人作为独立纳税人，依法独立进行纳税申报和履行缴纳义务，不存在与其他单位混合纳税的情况。因此不存在发行人财务与雅本化学财务实质混同的情形。

此外，根据雅本化学公开披露的 2018 年-2020 年年度报告，“公司严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和《公司章程》的要求规范运作，在业务、人员、资产、机构和财务等方面相互独立，拥有独立完整的业务体系”，雅本化学作为深圳证券交易所创业板上市公司，符合上市公司独立性要求。

经访谈雅本化学确认，雅本化学与发行人不存在人员交叉、共用办公系统、财务系统等情况；取得了雅本化学出具的确认函，确认雅本化学及其子公司与发行人在资产、业务、人员、财务、组织机构等各方面均保持独立，不存在混同情形。

经参照（1）《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》之“问题 7”、（2）《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条以及（3）《首发业务若干问题解答》之“问题 14、资产完整性”等审核问答的相关要求，从人员、场所、资产、业务、财务各方面逐一核查，发行人运作规范，拥有独立完整的业务体系，在人员、场所、资产、业务、财务等方面与控股股东、实际控制人及其他关联方相互独立。综上所述，发行人与雅本化学不存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形。

（三）保障发行人独立性的措施

发行人严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定规范运作，建立健全了法人治理结构。发行人在人员、场所、资产、业务和财务等方面保持独立，具有完整的业务体系及面向市场独立经营的能力。保障发行人独立性的具体措施如下：

独立性方面	具体措施
人员	1、发行人已与全体在册员工签署劳动合同，建立独立、完善的劳动人事管理制度，发行人劳动、人事及工资等管理事务独立于其他任何用人单位； 2、发行人未来将继续独立招聘和建设研发、采购、管理及其他职能部门员工，在所有员工的社会保障和工薪报酬等方面保持独立管理。

场所	<p>1、发行人在其所租赁房屋的每间办公室及实验室场所均安装了自有的门禁系统并给员工配发门禁卡，与位于同一地点的雅本化学人员实现物理隔离，雅本化学人员无权限进入发行人租赁场所。此外，发行人在租赁房屋外部的醒目位置处张贴了清晰可辨别的公司标识对自身使用的租赁房屋进行了明确区分；</p> <p>2、发行人与相关场所的出租方均签署了《房屋租赁合同》，合同中对租赁具体位置、面积、期限、费用、违约责任等方面进行了详细约定，发行人据此拥有相应租赁场所的独立使用权利。</p>
资产	<p>1、发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施，具有独立的及服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用；</p> <p>2、发行人将按照公司治理准则、公司章程等要求，防范影响公司资产独立性行为发生，保障公司资产的独立性。</p>
业务	<p>1、发行人拥有经营所需的独立完整的技术研发、原料采购等业务经营体系，发行人目前主要产品均在研发阶段，尚未开展商业化销售；</p> <p>2、研发活动中，发行人独立建设研发实验室，研发设备由公司独立自主采购或租赁，采购或租赁行为严格遵守《临床项目管理 SOP》《采购管理规范》《供应商管理规范》《关联交易管理制度》等相关制度；发行人妥善保存研发项目的相关数据资料，非研发项目成员或其他单位人员不得查阅研发项目数据资料。</p>
财务	<p>1、发行人已建立了独立的财务核算体系，设有独立的财务会计部门，配备了专职的财务会计人员，使用独立的财务电算化系统，能够独立作出财务决策，具有规范的财务会计制度和对分子公司的财务管理制度；发行人已依法独立开立银行账户，不存在与其他任何单位共用银行账户的情况；发行人依法办理税务登记，独立纳税；</p> <p>2、发行人制定了完善的《财务管理制度》《货币资金管理制度》《关联交易管理制度》等制度，并充分发挥独立董事对公司的监督作用，进一步完善内控体系，提升公司治理水平和规范运作程度；</p> <p>3、发行人将继续独立开展财务工作和进行财务决策，在所有重大方面继续按照企业会计准则规定，继续保持在经营管理过程中规范的财务行为和财务独立运作。</p>

四、发行人与雅本化学关联交易的必要性、合理性，价格是否公允

（一）发行人向雅本化学租赁房产的必要性、合理性及公允性

详见本题回复之“三、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施”之“（一）发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性”相关回复，上述关联交易具有必要性、合理性，定价公允。

（二）发行人向雅本化学采购分析检测服务的必要性、合理性及公允性

报告期内，发行人根据研发项目以及研发团队的需要，向雅本化学采购了分析检测服务，采购分析检测服务费用分别为 0 元、29.54 万元和 15.83 万元。雅

本化学该分析检测服务平台系对外公开报价并提供相应服务，并非单独为发行人所提供，因此发行人采购分析检测服务具有必要性及合理性。

报告期内，发行人向雅本化学采购了多项分析检测服务，服务报价范围在15元/样品至500元/样品。主要检测分析项目（单价在200元/样品以上的）的报价表与雅本化学对外发布的报价表的对比情况如下表所示：

检测项目	雅本化学对外报价 (元/样品)	发行人合同价格 (元/样品)	与对外报价对比 百分比
二维空间相关（NOESY）	200	200	0.00%
二维空间相关（ROESY）	200	200	0.00%
二维碳氢远程相关（HMBC）	200	200	0.00%
核磁内标定量检测	400	400	0.00%
炽灼残渣	200	200	0.00%
干燥失重（烘干法）	200	200	0.00%
水分测定	350	350	0.00%
热分析（DSC）	200	200	0.00%
反应过程放热（ARSST）	500	500	0.00%
滴定定量	300	300	0.00%

经对比雅本化学对外公开报价与发行人采购价格，雅本化学向发行人提供样本分析检测服务的报价与可比交易价格处于同一水平，定价公允。

五、雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，是否存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，是否存在处罚风险以及是否构成重大违法违规

根据雅本化学出具的确认函，确认雅本化学实控人、董事、高管历史上曾设立和控制发行人，该等情形不存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，雅本化学亦未曾因存在上述情形而被监管部门处罚。

经查询雅本化学公开披露信息及其他公开信息查询渠道，雅本化学未曾收到与雅本化学实控人、董事、高管历史上曾设立和控制发行人事项相关的行政处罚。

此外，雅本化学历年年报中均将发行人（包括其前身益方有限及页岩科技）披露为其关联方，并完整披露雅本化学及发行人之间的关联交易及关联交易相关

审议程序。雅本化学与发行人之间交易均已通过必要的审议程序并完成必要披露。

经核查雅本化学的历年年报，其年报中“同业竞争情况”均勾选为“不适用”，在“承诺事项履行情况”中，关于雅本化学实际控制人的《避免同业竞争承诺》，亦披露为严格履行。

根据雅本化学公开披露的材料，雅本化学主要专注于为农药中间体和医药中间体的研发、生产和销售；与发行人主要从事的小分子创新型靶向药物属于创新药的两大不同领域。

综上所述，雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，不存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，截至本补充法律意见书出具日，未曾因上述事项受到处罚，亦不构成重大违法违规。

六、核查意见

（一）核查程序

1、查阅发行人与雅本化学签署的《委托化学研发服务合同》，并访谈雅本化学及江岳恒（Yueheng Jiang），了解发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，并审阅合同中对于委托研发过程中形成的知识产权的归属及发明人署名等相关规定；

2、取得发行人来自雅本化学的员工的劳动合同及个人简历，了解其曾在雅本化学及现在发行人担任的职务及负责的具体工作；

3、访谈雅本化学并取得其出具的确认函，确认发行人不存在资产来自雅本化学的情形；

4、实地察看发行人向雅本化学租赁的办公场所，查看发行人在其所租赁的每间办公室及实验室场所是否安装了自有的门禁系统并给员工配发门禁卡、雅本化学人员是否有权限进入发行人租赁场所、是否用清晰可辨认的发行人标识作明显区分、是否存在发行人与雅本化学员工人员混同办公的情形；

5、查阅发行人《公司章程》《员工管理制度》《临床项目管理 SOP》《采购管理规范》《财务管理制度》等文件，了解发行人的人员、财务、业务、资产、场所各方面保持独立性的措施；

6、查阅发行人与雅本化学签署的《房屋租赁合同》，查阅关于租赁面积、期限、费用、违约责任等关键条款；

7、查询发行人向雅本化学租赁用房的同时期可比市场公允价格、同时期雅本化学向无关联第三方的租赁价格，核查发行人与雅本化学的租赁定价是否公允。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、发行人向雅本化学采购研发服务内容涉及发行人现有产品管线的非核心研发环节，属于行业惯例；江岳恒（Yueheng Jiang）作为发行人部分境内专利的发明人，具备合理性；

2、发行人自成立至今员工并非主要来自雅本化学，来自雅本化学的员工仅江岳恒（Yueheng Jiang）属于发行人核心技术人员；发行人核心技术、产品、业务不存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发描述准确，不存在资产来自上市公司的情形；

3、发行人租赁雅本化学房屋作为主要经营用房具备合理性且价格公允，发行人已采取保障独立性的相关措施，发行人与雅本化学不存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形；

4、发行人与雅本化学关联交易具有必要性及合理性，价格具备公允性。

3、关于 BPI-D0316 产品权属及收入确认

3.1 根据问询回复，在发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产的合作中，贝达药业为新药上市申请人。贝达药业在港股募集资金材料以及创业板再融资材料中，均将该产品列为在研管线。

请发行人进一步说明：（1）BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验实质是否由贝达药业主导或独立完成，首轮回复关于双方工作分配相关内容是否取得贝达药业确认；（2）发行人申报材料与贝达药业公开披露资料是否存在矛盾或明显差异，如有，请具体列示并说明原因；（3）由贝达药业作为新药上市申请人的合理性，BPI-D0316 产品权属是否实际归属于贝达药业，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确；

（4）结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。

请保荐机构和发行人律师对照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》和《科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》相关规定充分核查并发表明确意见。

回复：

一、BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验实质是否由贝达药业主导或独立完成，首轮回复关于双方工作分配相关内容是否取得贝达药业确认

（一）BPI-D0316 的临床试验、上市申请并非由贝达药业主导或独立完成

1、BPI-D0316 的研发过程

发行人于 2014 年启动了 BPI-D0316 项目的研发工作，于 2014 年起进行了多项 BPI-D0316 产品核心化合物的专利申请，并于 2018 年起陆续获得了 BPI-D0316 产品核心化合物的多个国家的专利授权。BPI-D0316 项目于 2017 年启动 I 期临床试验，于 2018 年 9 月获准开展二线治疗的 II 期临床试验。在与贝达药业合作之前，BPI-D0316 产品的核心化合物的设计、临床前研究、IND 申报、I 期临床试验等事宜均由发行人独立完成。

2、发行人和贝达药业实现合作后，临床试验、上市申请的开展情况

在与贝达药业达成合作前，发行人已完成了二线治疗 II 期临床试验的方案设计和一线治疗 II/III 期临床试验的初步方案设计，启动了二线治疗的 II 期临床试验，与监管部门就 BPI-D0316 的注册性临床试验开展了初步沟通工作。在与贝达药业达成合作后，双方共同完善了一线治疗 II/III 期临床试验的方案设计，与监管部门确认了二线治疗和一线治疗临床试验的可注册性。作为 BPI-D0316 的上市申请人和主要资金投入方，在达成合作后，贝达药业主要主导了相关临床试验和上市申请（NDA）的执行工作，发行人全程参与了该等工作。

阶段	时间线	具体合作情况	发行人主要承担工作	贝达药业主要承担工作	是否由贝达药业主导或独立完成
二线治疗 II 期临床试验	于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿；于 2018 年 9 月获批开展试验；于 2019 年 3 月，第一例病人入组	发行人为申办方，贝达药业进行临床试验的管理	临床方案设计，监管部门的沟通，组长单位的选择和启动前工作，试验进展中讨论试验设计和调整，协助解决试验运营中的问题，审阅最终试验报告	方案设计修订、监管部门沟通、研究中心的补充筛选、病例入组、数据清理锁定和统计分析、医学资料撰写	合作前，发行人完成了试验方案设计，启动了临床试验；合作后，双方与 CDE 确认了二线治疗的注册性研究方案的可注册性；贝达药业主导临床试验的执行
一线治疗 II/III 期临床试验	于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿；于 2019 年 6 月获批开展试验；于 2019 年 12 月，第一例病人入组	发行人作为申办方发起试验，贝达药业进行临床试验的管理	临床方案初始设计，组长单位的选择和启动前工作以及与监管部门的沟通	方案设计修订、监管部门沟通、研究中心的补充筛选、病例入组、数据清理锁定和统计分析、医学资料撰写	合作前，发行人进行了试验方案的初步设计；合作后，双方完善了试验方案设计，与 CDE 确认了一线治疗的注册性研究方案的可注册性；贝达药业主导了临床试验的执行
二线治疗新药上市申请（NDA）	于 2021 年 2 月递交 NDA 申请	贝达药业作为申办方进行申请，发行人协助	协助和监管部门的沟通，审阅最终报告，针对监管部门的意见，搜索资料，研究产品特性，并提供回复	NDA 递交的运营和管理工作	贝达药业主导了 NDA 递交的运营及管理工作；发行人参与了 NDA 的申报工作

3、二线治疗的 II 期临床试验

在与贝达药业达成合作前，发行人完成了二线治疗的 II 期临床试验的方案设计，启动了该临床试验，2018 年 12 月双方达成合作后，双方与监管部门确认了将此试验作为注册性临床试验的可行性，贝达药业主导了临床试验的执行工作。

(1) 临床试验方案的设计

在与贝达药业达成合作前，发行人完成了二线治疗 II 期临床试验的设计工作并独立启动了该临床试验。2018 年 9 月，BPI-D0316 产品的二线治疗 II 期临床试验获准开展，2019 年 3 月二线治疗 II 期临床试验的第一例患者入组。与贝达药业达成合作后，发行人与贝达药业根据临床 I 期试验进展的实际情况，对方案进行了修订，主要是增加了独立疗效评估委员会评估疗效，增加了颅内疗效作为次要终点，并为了加快临床试验进展增加了研究中心数量等。药物临床试验登记与信息公示平台显示 BPI-D0316 二线治疗 II 期临床试的登记时间为 2019 年 2 月，临床试验的申办方为发行人。

(2) 监管部门的沟通

发行人与监管部门就二线治疗的 II 期临床试验沟通情况如下：

时间	主要内容	参与方
2018 年 2 月	就 BPI-D0316 的二线治疗的 II 期临床试验方案的合理性、二线治疗有条件批准的可能性及一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通	发行人
2019 年 1 月	就 BPI-D0316 的二线治疗方案能否以单臂研究设计支持注册性临床研究与 CDE 进行了沟通	发行人、贝达药业
2019 年 8 月	就 BPI-D0316 的二线治疗设计方案、样本量及主要终点与 CDE 进行了进一步沟通，CDE 同意将 II 期单臂临床研究作为支持 BPI-D0316 产品二线治疗适应症上市的注册性临床研究	发行人、贝达药业

4、一线治疗的 II/III 期临床试验

在与贝达药业达成合作前，发行人完成了一线治疗 II/III 期临床试验的初步方案设计，与监管部门开展了初步沟通工作。双方达成合作后，双方完善了一线治疗 II/III 期临床试验的方案设计，与监管部门确认了将此试验作为注册性临床试验的可行性，贝达药业主导了临床试验的执行工作。

(1) 临床试验方案的设计

发行人于 2018 年 8 月完成了临床试验方案设计的初稿。2018 年双方达成合作后，贝达药业根据试验进展的实际情况及与 CDE 的沟通情况，对方案进行了修订，主要是将对照药物从吉非替尼更换为埃克替尼，重新计算样本量，增加了颅内疗效作为次要终点等，发行人对贝达药业的临床试验方案修改进行了审阅。一线治疗的 II/III 期临床试验于 2019 年 6 月获准开展，于 2019 年 12 月完成第一例患者入组。药物临床试验登记与信息公示平台显示 BPI-D0316 一线治疗 II/III 期临床试的登记时间为 2019 年 12 月，临床试验的申办方为发行人。

(2) 监管部门的沟通

发行人与监管部门就一线治疗的 II/III 期临床试验沟通情况如下：

时间	主要内容	参与方
2018 年 2 月	就 BPI-D0316 的二线治疗的 II 期临床试验方案的合理性、二线治疗有条件批准的可能性及一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通。	发行人
2019 年 10 月	就 BPI-D0316 的一线治疗的 II/III 期临床试验方案的研究设计与 CDE 进行了沟通，同意开展随机、开放、与埃克替尼平行对照的一线注册性研究	发行人、贝达药业

5、上市申请

发行人参与了 BPI-D0316 的上市申请（NDA）的申报工作，具体情况如下：

	主要工作	发行人具体参与情况
CMC 部门	工艺重现、补充粒度、杂质、基因毒杂质、晶型、盐型等研究	1、对 API 的盐型进行补充研究； 2、对于 API 的粒度控制提出了建议和意见； 3、对杂质的控制，以及对杂质去向和相应的毒性评估提出建议
	起始物料、中间体、成品质量研究，分析方法验证、质量标准简历、样品检测等	提供了质量标准，以及历史批次的稳定性数据
	制剂补充物料特性研究、处方筛选、工艺参数研究等	1、提供产品开发的处方研究报告； 2、撰写并提供临床 II 期试验样品的批处方，生产工艺和关键工艺参数
	补充药理、药代、毒理研究，安全性评价研究等	负责完成 6 个月大鼠和 9 个月犬长期毒理试验
	API 预验证和工艺预验证	参与 API 及工艺预验证的技术讨论
	制剂预验证和工艺预验证	-

主要工作		发行人具体参与情况
	临床样品生产和供应	1、提供部分临床样品：批记录审核，参与临床样品的生产过程，临床样品的运输，审核产品放行记录和分析报告，审核产品的稳定性报告； 2、负责 25mg 的临床样品的供货； 3、统计用于临床试验的样品批次和库存量
	制剂质量标准建立、成品质量研究、样品检测、分析方法验证等研究	1、提供临床试验阶段产品的质量标准，质量标准的建立依据，成品的分析方法验证方案和报告，样品检测方法等详细、系统研究资料； 2、提供分析方法转移和优化过程中需要的部分辅料； 3、提供分析方法转移和优化过程中需要代表性批次的临床产品
临床部门	国内一期总结、二期临床研究，撰写临床部分 NDA 资料	完成 I 期临床试验，共同完成临床 II 期试验，参与临床试验总结报告和 NDA 资料撰写
	Pre-NDA 沟通交流会	针对 CDE 的意见，搜索资料，研究产品特性并提供回复
其他工作	资料撰写、整理、审核、申报	1、审核临床 I 期、II 期试验的有关数据； 2、与 CRO 公司持续沟通，审核临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中的不同批次的临床样品的稳定性数据提供支持； 3、撰写了制剂开发、剂型及工艺选择的开发总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据； 4、审核制剂申报资料

6、双方合作后，贝达药业主导 BPI-D0316 临床试验执行工作的合法合规性

(1) 监管部门并未对临床试验的主要临床试验执行者变更有明确规定

根据《药品注册管理办法》第 29 条规定：“药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。”

因此，在药物临床试验期间，如果发生不影响受试者安全的变化，则申办者可以直接实施并进行报告；如果发生可能增加受试者安全性风险的变化，则申办者应当提出补充申请。《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提

出要求，对临床试验的主要临床试验执行者变更没有明确规定。BPI-D0316 的相关试验主要由临床执行团队或 CRO 团队按照 GCP 的要求进行临床试验，不影响受试者安全。

(2) 监管部门获悉了贝达药业负责 BPI-D0316 产品的临床试验执行工作

2019 年 1 月，发行人与贝达药业已就 BPI-D0316 的二线治疗方案与监管部门进行了沟通。此后，发行人与贝达药业于 2019 年 8 月、2019 年 10 月，多次就一线治疗及二线治疗的临床方案设计等与监管部门展开沟通。监管部门已获悉了贝达药业具体负责临床试验执行的情况。

(3) BPI-D0316 产品的 NDA 审评工作在正常推进中

贝达药业作为 BPI-D0316 产品的 NDA 申请人，向 CDE 提交了 BPI-D0316 产品的新药上市申请并获得受理。截至本回复报告出具日，BPI-D0316 上市申请涉及审评审批各事项均按 CDE 药品审批法定程序正常推进中，未出现审评暂停或其它导致不能获批的情形。

(4) 同类型市场案例

科创板在审企业北京盛诺基医药科技股份有限公司对临床试验批件申请变更等事项向 CDE 和国家药品监督管理局进行了咨询，具体情况如下：

咨询部门	咨询问题	答复
CDE	SNG1005 临床试验阶段申请人变更等事项	《药品注册管理办法》未就临床试验批件/通知的转让或变更程序进行明确规定；根据该办法第 29 条的规定，在临床试验期间，仅就影响受试者安全的情况才可以向 CDE 提出补充申请，其他不影响受试者安全的变更内容可以直接实施；受限于上述规定，实践中就临床试验批件转让的申请不会被 CDE 受理；在临床试验完成后、向 CDE 递交新药注册申请时，可根据商业安排由具有实际商业权利的主体提出申请。
国家药品监督管理局	香港坤奥基与香港欣诺康协议安排相关问题：（1）上述转让协议签署后，临床试验的申办者是否可以办理相关变更手续；（2）若无法办理上述变更手续，是否按照双方协议约定，不会影响香港坤奥基在新药注册阶段直接作为新药注册申请人，并成为 SNG1005 新药的最终权利人。	（1）新《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提出要求，尚未有法律或者法规设定临床试验转让的许可；（2）根据现行《药品注册管理办法》规定和工作实际，提出上市许可申请的为申请人，申请人在药品注册申请批准获得药品注册证书后，即成为药品上市许可持有人。

资料来源:关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告。

综上所述,双方合作后,贝达药业具体负责了临床试验执行,后续贝达药业作为 BPI-D0316 产品的 NDA 申请人,向 CDE 提交了 BPI-D0316 产品的新药上市申请并获得受理。双方合作后,贝达药业主导 BPI-D0316 临床试验执行工作合法合规。

7、总结

综上所述,在与贝达药业达成合作前,发行人已完成了二线治疗 II 期临床试验、一线治疗 II/III 期临床试验的部分工作,双方实现合作后,发行人全程参与了相关临床试验、上市申请的核心工作。因此,BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验并非由贝达药业主导或独立完成。

(二) 关于双方工作分配的内容已获得贝达药业的确认

首轮回复中关于双方工作分配的相关内容已取得贝达药业的确认。

贝达药业确认 BPI-D0316 产品在合作区域内的权益由益方生物和贝达药业共有,贝达药业对益方生物将 BPI-D0316 披露为其核心产品无异议。

贝达药业确认,根据合作协议,发行人和贝达药业共同制定了产品开发计划,发行人在产品开发计划中的具体参与情况如下:

阶段名称	主要工作	发行人是否参与	具体参与情况
项目对接、资料收集研读	列出各部需要资料目录	否	-
	列出益方生物已完成工作,尚需完成的研究计划、预算、各模块负责人	是	根据贝达药业需求,提供相关资料文件
	制定项目书、建立财务 OA 通道	否	-
NDA 申报	工艺重现、补充粒度、杂质、基因毒杂质、晶型、盐型等研究	是	1、对 API 的盐型进行补充研究; 2、对于 API 的粒度控制提出了建议和意见; 3、对杂质的控制,以及对杂质去向和相应的毒性评估提出建议
	起始物料、中间体、成品质量研究,分析方法验证、质量标准简历、样品检测等	是	提供了质量标准,以及历史批次的稳定性数据

阶段名称	主要工作	发行人是否参与	具体参与情况
	制剂补充物料特性研究、处方筛选、工艺参数研究等	是	1、提供产品开发的处方研究报告； 2、撰写并提供临床 II 期试验样品的批处方，生产工艺和关键工艺参数
	补充药理、药代、毒理研究，安全性评价研究等	是	负责完成 6 个月大鼠和 9 个月犬长期毒理试验
	API 预验证和工艺预验证	是	参与 API 及工艺预验证的技术讨论
	制剂预验证和工艺预验证	否	-
	临床样品生产和供应	是	1、提供部分临床样品：批记录审核，参与临床样品的生产过程，临床样品的运输，审核产品放行记录和分析报告，审核产品的稳定性报告； 2、负责 25mg 的临床样品的供货； 3、统计用于临床试验的样品批次和库存量
	制剂质量标准建立、成品质量研究、样品检测、分析方法验证等研究	是	1、提供临床试验阶段产品的质量标准，质量标准的建立依据，成品的分析方法验证方案和报告，样品检测方法等详细、系统研究资料； 2、提供分析方法转移和优化过程中需要的部分辅料； 3、提供分析方法转移和优化过程中需要代表性批次的临床产品
	国内一期总结、二期临床研究，撰写临床部分 NDA 资料	是	完成 I 期临床试验，共同完成临床 II 期试验，参与临床试验总结报告和 NDA 资料撰写
	Pre-NDA 沟通交流会	是	针对 CDE 的意见，搜索资料，研究产品特性并提供回复
	资料撰写、整理、审核、申报	是	1、审核临床 I 期、II 期试验的有关数据； 2、与 CRO 公司持续沟通，审核临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中的不同批次的临床样品的稳定性数据提供支持； 3、撰写了制剂开发、剂型及工艺选择的开发总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据； 4、审核制剂申报资料
NDA 获批	CDE 发补	-	尚未开展
	简单问题回复	-	尚未开展
	补充研究	-	尚未开展

综上所述，首轮回复中关于双方工作分配的相关内容已取得贝达药业的确认。

二、发行人申报材料与贝达药业公开披露资料是否存在矛盾或明显差异，如有，请具体列示并说明原因

(一) 发行人申报材料与贝达药业 A 股公开披露的材料不存在矛盾或明显差异

1、发行人申报材料与贝达药业 A 股公告不存在矛盾或明显差异

发行人申报材料与贝达药业 A 股公告不存在矛盾或明显差异，具体如下：

事项	贝达药业公告中对 BPI-D316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在矛盾或明显差异
BPI-D0316 合作概况	<p>益方生物转让其拥有的 D-0316 相关的合作区域内（包含中国大陆，香港和台湾）专利及专利申请权和专有技术，并由贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利，来开发、制造、商业化 D-0316 及产品。（《贝达药业股份有限公司关于与益方生物就 D-0316 项目进行合作的公告》）</p>	<p>发行人将 BPI-D0316 相关专利及专利申请权转让给贝达药业，使得发行人与贝达药业在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）共同拥有该等专利。</p> <p>发行人将 BPI-D0316 相关专有技术转让给贝达药业在区域内来研究、开发、制造、商业化 BPI-D0316 及产品，发行人将专有技术相关资料、信息移交给贝达药业。发行人保留在约定区域以外相关专利和专有技术所有的权利。</p>	不存在
BPI-D0316 合作的财务条款	<p>(1) 首付款和研发里程碑款项</p> <p>贝达药业将在合作协议生效后向益方生物支付首付款，并根据项目研发的进展情况，在重大节点安排研发里程碑付款，贝达药业将向益方生物合计支付 23,000 万元。各重大节点包括：D-0316 化合物中国专利获得授权、针对非小细胞肺癌二线治疗上市申请获得监管机构批准、针对非小细胞肺癌一线治疗适应症拓展上市申请获得监管机构批准。</p> <p>(2) 销售里程碑款项和销售提成费</p> <p>当 D-0316 产品上市后，该产品年净销售额首次超过协议约定标准，贝达药业向益方生物一次性支付销售里程碑款项。同时，</p>	<p>贝达药业将在合作协议生效后向发行人支付技术入门费，并根据项目研发的进展情况，在重大节点安排研发里程碑付款，上述款项合计 23,000 万元。</p> <p>各重大节点包括：(1) BPI-D0316 化合物中国专利获得授权、针对非小细胞肺癌二线治疗上市申请获得监管机构批准、针对非小细胞肺癌一线治疗适应症拓展上市申请获得监管机构批准。</p> <p>(2) 当 BPI-D0316 产品上市后，该产品年净销售额首次超过协议约定的特定金额标准时，贝达药业分别向发行人支付一定数额的销售里程碑款项，上述款项合计 25,000 万元。</p>	不存在

事项	贝达药业公告中 对 BPI-D316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在 矛盾或明 显差异
	<p>在针对合作区域内 D-0316 的年净销售额，贝达药业将向益方生物支付约定比率的销售提成费。 （《贝达药业股份有限公司关于与益方生物就 D-0316 项目进行合作的公告》）</p>	<p>（3）在针对合作区域内 BPI-D0316 的年净销售额，贝达药业将向发行人支付约定比率的销售提成费，直至发行人与贝达药业在合作区域内的最后一个 BPI-D0316 产品的相关化合物专利的有效权利请求到期为止，但可根据合作协议进一步延长。</p>	
<p>BPI-D0316 的 II 期临床试验情况</p>	<p>本研究为多中心、开放、单臂 II 期临床研究，290 例受试者纳入研究，数据截止日期为 2020 年 10 月 18 日。研究结果显示 BPI-D0316 胶囊 75-100mg 治疗既往使用 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者，经独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为 64.8%，疾病控制率（DCR）为 95.2%。颅内客观缓解率（iORR）为 52.9%，颅内疾病控制率（iDCR）为 97.1%，提示 BPI-D0316 胶囊对颅内病灶同样具有较好的疗效。从数值上看，BPI-D0316 胶囊的整体疗效和颅内疗效均与其他三代 EGFR-TKI 基本一致。无进展生存期（PFS）数据尚未成熟。</p> <p>安全性方面，BPI-D0316 胶囊用于 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者安全耐受性良好，尽管大部分患者均会发生不良反应，但大多为 1 级或 2 级，最常见的不良反应为血小板减少症、头痛、白细胞计数降低等。最常见的 3 级及以上不良反应为血小板减少症，不良反应经暂停用药和/或对症治疗等可恢复或缓解，提示 BPI-D0316 胶囊的不良反应可耐受可控、转归良好。（《贝达药业股份有限公司关于 BPI-D0316 胶囊取得药品注册 II 期临床试验总结报告的提示性公告》）</p>	<p>BPI-D0316 二线治疗的 II 期注册临床试验是一项多中心、开放、单臂的试验，试验的主要目的是研究 BPI-D0316 在既往临床使用第一代或第二代 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌受试者中的疗效，独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为主要终点指标。</p> <p>本试验共有 290 例受试者纳入研究，根据 BPI-D0316 产品 2021 年 1 月向 CDE 提交的 II 期临床研究总结报告，研究结果显示，截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品 75-100mg 治疗既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者，经独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为 64.8%，疾病控制率（DCR）为 95.2%。颅内客观缓解率（iORR）为 52.9%，颅内疾病控制率（iDCR）为 97.1%，提示 BPI-D0316 对颅内病灶同样具有较好的疗效。从数值上看，BPI-D0316 产品的整体疗效和颅内疗效均与其他三代 EGFR 抑制剂基本一致。BPI-D0316 产品的无进展生存期（PFS）数据尚未成熟。</p> <p>安全性方面，根据 2021 年 1 月向 CDE 提交的 II 期临床研究总结报告，截至 2020</p>	<p>不存在</p>

事项	贝达药业公告中对 BPI-D316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在矛盾或明显差异
		年 10 月 18 日, BPI-D0316 产品用于 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者安全耐受性良好, 尽管大部分患者均会发生不良反应, 但大多为 1 级或 2 级, 最常见的不良反应为血小板减少症、头痛、白细胞计数降低等。最常见的 3 级及以上不良反应为血小板减少症, 不良反应经暂停用药和/或对症治疗等可恢复或缓解, 提示 BPI-D0316 产品的不良反应可耐受可控、转归良好。	
BPI-D0316 的 NDA 情况	贝达药业股份有限公司收到国家药品监督管理局签发的《受理通知书》(受理号: CXHS2100008 国、CXHS2100009 国), 公司申报的甲磺酸贝福替尼(BPI-D0316)胶囊拟用于既往使用 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌治疗的上市许可申请已获得国家药品监督管理局受理。(《贝达药业股份有限公司关于甲磺酸贝福替尼胶囊药品注册申请获得受理的公告》)	截至本招股说明书签署日, BPI-D0316 已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验, 新药上市申请(NDA)已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局(NMPA)受理, 目前在国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)审评中, 预计 2022 年获得上市批准; BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组, 临床试验尚在进行之中。	不存在

2、发行人申报材料与贝达药业 A 股再融资相关材料不存在矛盾或明显差异

除发行人申报文件中根据实际情况对产品研发进度进行了更新之外, 发行人申报文件中的披露与贝达药业在再融资申报材料中对 BPI-D0316 产品的披露不存在矛盾或明显差异, 具体如下:

事项	贝达药业创业板再融资公告中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
BPI-D0316 的合作内容	公司通过与益方生物合作, 受让第三代药 D-0316, 用于临床开发。 D-0316 是由益方生物科技(上海)有限公司自主研发的全新第三代 EGFR 抑制剂。2018 年 12 月公司与益方生物科技(上海)有限公司签订《合	2018 年 12 月, 发行人与贝达药业签订合作协议, 约定发行人与贝达药业在合作区域内(包括中国内地和香港台湾地区)共同拥有 BPI-D0316 产品的中国专利及专利申请权; 贝达药业在合作区域内独家实施共同拥有的专利, 针对应用领域进行研	不存在

事项	贝达药业创业板再融资公告中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
	<p>作协议》，受让 D-0316 项目中国权益（包括中国大陆、香港和台湾）并独家在约定区域内进行 D-0316 产品的开发及商业化。（《贝达药业股份有限公司向特定对象发行股票并在创业板上市募集说明书》、《贝达药业股份有限公司创业板非公开发行 A 股股票申请文件反馈意见之回复报告》）</p>	<p>究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。</p>	
BPI-D0316 的试验进展	<p>目前正在进行二线治疗 II 期临床试验和一线治疗 II/III 期临床试验。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 用于使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的 NSCLC 治疗处于临床 II 期患者入组阶段。尚需完成的工作为完成 II 期临床试验，申报 NDA 并审批通过。预计获得上市许可时间为 2022 年。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 用于 EGFR 阳性的 NSCLC 一线治疗处于临床 II/III 期患者入组阶段。尚需完成的工作为完成 II/III 期临床试验，申报 NDA 并审批通过。预计获得上市许可时间为 2023 年。（《贝达药业股份有限公司向特定对象发行股票并在创业板上市募集说明书》）</p>	<p>BPI-D0316 的二线治疗适应症为既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的晚期非小细胞肺癌；BPI-D0316 的一线治疗适应症为既往未经治疗的 EGFR 敏感突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌</p> <p>.....</p> <p>第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验。</p> <p>.....</p> <p>发行人核心在研产品 BPI-D0316 的新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在药品审评中心（CDE）审评中，预计于 2022 年可获得上市批准。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。</p>	<p>发行人申报文件更新了产品研发进度</p>
BPI-D0316 的竞争情况	<p>国内已上市的第三代 EGFR 靶点药物包括阿斯利康的奥希替尼和瀚森的阿美替尼。其他研发进展较快的第三代 EGFR-TKI 新药有：艾力斯的艾弗替尼、贝达药业的 D-0316、奥赛康的 ASK120067。（《贝达药业股份有限公司创业板非公开发行 A 股股票申请文件反馈意见之回复报告》）</p>	<p>目前中国第三代 EGFR 抑制剂竞争格局如下所示：阿斯利康的奥希替尼于 2017 年 3 月获批上市；江苏豪森的阿美替尼于 2020 年 3 月获批上市；艾力斯的伏美替尼于 2021 年 3 月获批上市。</p>	<p>发行人申报文件更新了产品研发进度</p>

(二) 发行人申报材料与贝达药业 H 股公开披露的材料不存在矛盾或明显差异

贝达药业在 H 股公开披露的材料中对 BPI-D0316 产品的披露与发行人申报文件中的披露不存在矛盾或明显差异，具体如下：

事项	贝达药业 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
BPI-D0316 产品简介	<p>BPI-D0316 是一款第三代 EGFR-TKI, 有望用于治疗具有 T790M 突变及其他突变的 EGFR 阳性肺癌患者。T790M 突变相信是引起患者对第一或二代 EGFR-TKI 产生耐药性的主要原因。</p>	<p>BPI-D0316 的二线治疗适应症为既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的晚期非小细胞肺癌；BPI-D0316 的一线治疗适应症为既往未经治疗的 EGFR 敏感突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌。</p> <p>.....</p> <p>第一代或第二代 EGFR 抑制剂的主要耐药机制包括 T790M 突变以及其他突变如 MET 扩增等。</p>	不存在
BPI-D0316 的合作情况	<p>2018 年 12 月，本公司与益方生物达成合作，以收购其于大中华区（包括香港、澳门及台湾）有关 BPI-D0316（三代 EGFR-TKI）的所有知识产权，并取得在大中华区开发、生产及商业化的独家权利。</p> <p>.....</p> <p>根据我们与益方生物订立的合作安排，我们可以享有 BPI-D0316 在中国内地、香港及台湾以外销售的一定比例经济权的分成。</p> <p>.....</p> <p>益方生物于日后达至若干预先规定的监管及销售里程碑后，有资格获得总计最高为人民币 230.0 百万元的前期付款及里程碑付款以及 BPI-D0316 在许可地区规定特许权使用期间年度净销售额的分级特许权使用费，特许权使用期将于益方生物的综合专利（包括于该地区就该产品的最后无效申索）届满时（按逐个地区及逐项产品基准）届满，惟可根据协议进一步延长。与此同时，我们亦可享有 BPI-D0316 在大中华区以外的销售额百分比的</p>	<p>2018 年 12 月，发行人与贝达药业签订合作协议，约定发行人与贝达药业在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）共同拥有 BPI-D0316 产品的中国专利及专利申请权；贝达药业在合作区域内独家实施共同拥有的专利，针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。</p> <p>.....</p> <p>贝达药业将向发行人支付首付款以及后续研发里程碑款项合计 2.3 亿元，以及产品上市后的销售里程碑款项及约定比率的销售提成费，直至发行人与贝达药业在合作区域内的最后一个 BPI-D0316 产品的相关化合物专利的有效权利请求到期为止。</p> <p>.....</p> <p>对于合作区域外市场，无论发行人自行还是授权第三方进行研究、开发、制造和商业化 BPI-D0316，贝达药业有权获得一定比例的净收益。</p> <p>.....</p> <p>若发生以下任一情形，发行</p>	不存在

事项	贝达药业 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
	<p>经济权利。</p> <p>.....</p> <p>除非提前终止，否则协议将按逐个地区基准于我们于所有地区全部许可产品的付款义务终止时届满，及于我们于最后一个地区的最后一个商业化产品的付款义务终止时全部达成。协议可 (i) 由任何一方重大违反合约而另一方未能纠正时终止；(ii) 由益方生物终止，倘我们放弃开发 BPI-D0136，而开发其他 EGFR-T790M 靶向药物或持续三个月未能进行有关 BPI-D0316 临床试验的主要活动；或 (iii) 由我们终止，倘若若干 BPI-D0316 化合物未能获得专利或该专利于其后无效。</p>	<p>人一经通知贝达药业即有权单方终止本协议，并收回依据本协议转让并授予贝达药业的一切权利，贝达药业应将 BPI-D0316 相关所有专利权（包括申请权）及专有技术返还给发行人：（1）贝达药业停止开发 BPI-D0316。若贝达药业开发其他 EGFR-T790M 的靶向药物，视为贝达药业停止开发 BPI-D0316；（2）连续 3 个月贝达药业未开展临床试验相关实质性活动。</p> <p>若发生以下任一情形，贝达药业有权在下述事项发生之后 90 日内一经通知发行人即可单方终止本协议：（1）BPI-D0316 化合物专利未获授权；（2）BPI-D0316 晶型专利未获授权；（3）BPI-D0316 化合物专利或晶型专利授权后被无效。</p> <p>若一方重大违约且在一定期限内未补救其违约行为，则另一方即可解除本协议。</p>	
BPI-D0316 的研发进度	<p>BPI-D0316 是一款在注册类临床试验阶段的第三代 EGFR-TKI。我们已于 2021 年第一季度就 BPI-D0316 单一疗法作为局部晚期/转移性 NSCLC 患者二线治疗提交首个 NDA。</p> <p>.....</p> <p>除 BPI-D0316 作为单一药物对前期使用 EGFR-TKI 治疗后出现疾病进展且其肿瘤为 T790M 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者的 II 期试验外，我们亦正在进行 BPI-D0316 作为治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线疗法的 II/III 期试验。</p>	<p>第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。</p>	不存在
BPI-D0316 的 II 期临床试验情况	<p>BPI-D0316 作为第三代 EGFR-TKI，被认为有望克服前代 EGFR-TKI 的限制及显著改善采用 TKI 疗法因 T790M 突变出现疾病进展的患者的治疗选择。BPI-D0316 在临床试验中已表现出令人鼓舞的疗效。在对前期使用 EGFR-TKI 治疗后</p>	<p>研究结果显示，截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品 75-100mg 治疗既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者，经独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为 64.8%，疾病控制率</p>	不存在

事项	贝达药业 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
	<p>出现疾病进展且其肿瘤为 T790M 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者的 II 期临床试验中，观察到的 ORR 为 64.8%及 DCR 为 95.2%，包括 188 例 PR 及 88 例 SD。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 的临床数据表明 BPI-D0316 对患者的耐受性良好及具有良好的安全性。在对前期使用 EGFR-TKI 治疗后出现疾病进展且其肿瘤为 T790M 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者的 II 期临床试验中，大多数不良事件为 1 或 2 级。最常见的不良事件为血小板减少症（57.2%）、头痛（27.6%）、白细胞减少症（23.4%）、贫血（22.1%）及皮疹（20.7%）。</p>	<p>（DCR）为 95.2%。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 产品用于 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者安全耐受性良好，尽管大部分患者均会发生不良反应，但大多为 1 级或 2 级，最常见的不良反应为血小板减少症、头痛、白细胞计数降低等。</p>	

贝达药业在 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露与发行人申报文件中对 BPI-D0316 产品披露不存在矛盾或明显差异。

综上所述，发行人申报材料与贝达药业公开披露资料在关于 BPI-D0316 产品的披露方面不存在矛盾或明显差异。

三、由贝达药业作为新药上市申请人的合理性，BPI-D0316 产品权属是否实际归属于贝达药业，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确

（一）关于贝达药业作为新药上市申请人的合理性

1、CDE 的相关规定

根据《药品注册管理办法》，药品注册申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人。药品批准上市后，持有人应当按照国家药品监督管理局核准的生产工艺和质量标准生产药品，并按照药品生产质量管理规范要求进行细化和实施。

根据 2020 年 4 月 CDE 于官网发布的《药审中心关于药品上市注册申请确认持有人有关事宜的通知》，“一、新修订的《药品管理法》实施前受理的注册申请，涉及两个或两个以上共同申请人的，在批准药品注册申请时应根据所有申请

人签署同意的确认文件确定其中一个主体为该注册申请批准后的上市许可持有人。二、新修订的《药品管理法》实施后提出的药品注册申请，不再受理两个和两个以上主体共同作为上市注册申请人的上市注册申请，上市注册申请批准后，该注册申请人自然成为上市许可持有人。如已经受理的，按照第一条原则执行。”

BPI-D0316 产品于 2021 年 2 月进行 NDA 的申报，并于 2021 年 3 月获得 CDE 的 NDA 受理。BPI-D0316 产品进行 NDA 申报之时，CDE 已不受理两个和两个以上主体共同作为上市注册申请人的上市注册申请。

2、协议的相关约定

根据《药品注册管理办法》，药品注册申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人。药品上市许可人需承担药品生产、商业化的相关责任。根据发行人与贝达药业签订的合作协议，贝达药业需承担相关责任，发行人及贝达药业在新药申请、药品生产、商业化等相关事务方面的约定如下：

条款	具体内容
共同共有专利的实施	双方约定，由贝达在合作区域内独家实施共同共有专利，来开发、制造、商业化 BPI-D0316 及产品，即由贝达药业在约定区域内针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广及销售 BPI-D0316 及产品。
商业化	贝达药业负责并尽其商业合理努力来实施产品在约定区域内的商业化、市场化及市场推广。自行承担商业化成本。
管理当局相关事务	贝达药业将自行承担费用，在合作区域内进行产品开发和商业化所需各类申请、获得批准并维持该等批准持续有效，包括但不限于新药上市申请（NDA）、产品定价以及医保相关政府事务。此过程应与 JDC 充分协商进行。除非当地法律法规有特殊规定，否则上述所有申请应以贝达药业名义进行。 任何一方获得合作区域内监管当局出具的实质性文件、信息或函件时，应立即向对方提供上述文件副本。应一方的要求，另一方应向对方提供关于 BPI-D0316 及产品相关的提交至监管当局或监管当局下发的所有文件、信息及函件。发行人有权参与监管当局召开的关于产品的沟通会议。
监管当局相关申请文件	任何一方为享有本协议下的权利或履行本协议下的义务，应许可对方获得、向对方提供充分的权利，使对方可以参考或使用其所有的，或其关联人的，为获得产品在合作区域内的新药上市批准或其他批准相关的所有数据、监管当局申请文件、监管当局沟通。

协议约定了贝达药业将负责新药上市申请（NDA）等相关政府事务，相关过程需与 JDC 充分协商进行。同时，由于贝达药业需履行其对 BPI-D0316 产品开发和商业化的相关责任，作为 BPI-D0316 产品的新药上市申请人贝达药业在上

市注册申请批准后将为产品的上市许可持有人，符合协议约定的由贝达药业负责产品商业化的安排。

3、贝达药业作为新药上市申请人有利于产品的后续开发

在发行人与贝达药业达成合作之前，发行人已独立完成了 BPI-D0316（即原 D-0316）化合物设计、申请化合物相关专利、完成支持 IND 申报的临床前研究，完成 IND 申报和 I 期临床试验并获准开展 II 期临床试验。作为一家处于创新型药物临床研发阶段的企业，发行人尚未有产品获批上市。

贝达药业拥有中国首个 1 类创新药埃克替尼（第一代 EGFR 抑制剂），在非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，结合国内第三代 EGFR 抑制剂的市场竞争激烈程度和 BPI-D0316 的研发进度，预计该产品上市后对于企业的商业化能力要求较高。贝达药业作为新药上市申请人，可借助其在非小细胞肺癌领域拥有的丰富产品开发、销售渠道和商业化经验，有利于 BPI-D0316 上市后的快速市场渗透，进而实现产品商业价值最大化。

因此，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。贝达药业作为新药上市申请人有利于开发 BPI-D0316 在国内市场的商业价值，以实现互利共赢的战略目标。

综上所述，从法规规定、协议约定及商业实质等角度而言，贝达药业作为新药上市申请人具备合理性。

（二）发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316，发行人将该产品披露为公司核心在研产品准确

1、BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作

发行人于 2014 年启动了 BPI-D0316 项目的研发工作，于 2014 年起进行了多项 BPI-D0316 产品核心化合物的专利申请，并于 2018 年起陆续获得了 BPI-D0316 产品核心化合物的多个国家的专利授权。BPI-D0316 项目于 2017 年启动 I 期临床试验，于 2018 年 9 月获准开展二线治疗的 II 期临床试验。在与贝达药业合作之前，BPI-D0316 产品的核心化合物的设计、临床前研究、IND 申报、I 期临床

试验等事宜均由发行人独立完成。因此，BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作。

2、授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排

授权合作是创新药领域常用的商业化模式。作为一家处于创新型药物临床研发阶段的企业，发行人尚未有产品上市，尚无法通过产品销售产生支持公司发展的现金流。发行人主要通过外部融资的方式获得资金，并结合公司发展战略，在拥有良好的外部合作机会时，通过产品权益转让或授权等模式可于产品研发阶段即产生收益和现金流，同时降低公司研发和经营风险，这也符合研发型医药创新企业的客观发展规律。在欧美等生物医药较为领先的市场，授权合作模式已经得到了较多的应用并为众多创新药公司带来了稳定持续的收入。纳斯达克上市的再生元（REGN.O）、安进公司（AMGN.O）、百济神州（BGNE.O/6160.HK）等生物科技公司均存在授权合作业务，其中再生元 2020 年度来自 Sanofi 和 Bayer 的合作收入达 23.73 亿美元，占全年收入的比重达到 27.92%。

发行人与贝达药业在 BPI-D0316 产品上的合作高度符合双方的利益诉求。贝达药业拥有非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，考虑其第一代 EGFR 抑制剂埃克替尼的竞品已过专利保护期，仿制药上市加剧了市场竞争，同时第三代 EGFR 抑制剂已在一线治疗领域展现出显著疗效优势并在临床应用中第一代产品体现出加速替代的趋势，因此，其本身具有在非小细胞肺癌领域进行管线升级的需求。结合国内第三代 EGFR 抑制剂的市场竞争激烈程度和 BPI-D0316 的研发进度，预计该产品上市后对于企业的商业化能力要求较高。在合理的利益安排基础上，借助贝达药业在非小细胞肺癌领域拥有的丰富产品开发、销售渠道和商业化经验，发行人有望推动产品上市后的快速市场渗透，进而实现产品商业价值最大化，是发行人在该产品商业化策略上的最佳选择，同时该合作模式有利于发行人减少研发支出，并在产品上市销售前实现一定的现金流入，降低经营风险。

因此，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。通过此次合作，双方有望充分开发 BPI-D0316 在国内市场的商业价值，以实现互利共赢的战略目标。

3、发行人拥有 BPI-D0316 的境内权益

(1) 发行人与贝达药业共同拥有合作区域内的专利权

《合作协议》中约定发行人与贝达药业在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）共同拥有该等专利。

专利能够保护发行人产品的化合物、晶型、制剂、制备方法等。由于药品的本质是化合物，化合物是所有药品的源头，因此，能够保护化合物本身的一个或数个核心专利可以对药品的开发、上市、销售及其整个链条进行控制。

因此，从专利权角度出发，在合作区域内，发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权，在合作区域外，发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权，是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的直接体现。

(2) 发行人通过 JDC 等机制充分参与 BPI-D0316 的研发活动

《合作协议》中约定了成立联合开发委员会等机制，对产品开发、数据及专有技术交换、监管当局事务等事宜进行了具体约定，具体情况如下：

事项	具体内容
联合开发委员会 (JDC)	发行人和贝达药业成立联合开发委员会 (JDC)，双方各委派 3 名成员组成 JDC，主要职责包括审核、协调、讨论、批准产品在约定区域内开发和上市批准相关事宜的总体策略，促进双方就产品开发和上市批准相关事项的沟通和信息交换，审核和讨论产品开发计划及其任何修改建议，监督产品开发计划的实施，审核和讨论产品开发活动等。
产品开发计划	发行人和贝达药业将制作一份双方认可的书面的产品开发计划。JDC 应根据不断变化的实际情况对产品方案进行审核，JDC 可以对产品开发计划提出修改建议。
数据及专有技术的交换	在本协议有效期间，发行人和贝达药业数据共享。基于一方的要求，另一方应立即向其提供所有本方控制的，且并未向对方提供过的所有 BPI-D0316 专有技术。双方将对彼此专有技术的有序及合理交换进行合作及达成合理合意。上述贝达药业交换给发行人的数据，发行人有权在约定区域外，用于产品研究、开发、权益转让、注册、上市等目的。 基于 JDC 的要求，任何一方应在 5 日内向 JDC 提交其实施产品开发计划而获得的所有资料的总结。
监管当局相关事务	贝达药业将自行承担费用，在合作区域内进行产品开发和商业化所需各类申请、获得批准并维持该等批准持续有效，包括但不限于新药上市申请 (NDA)、产品定价以及医保相关政府事务。此过程应与 JDC 充分协商进行。除非当地法律法规有特殊规定，否则上述所有申请应以贝达药业名义进行。 任何一方获得合作区域内监管当局出具的实质性文件、信息或函件时，应立即向对方提供上述文件副本。应一方的要求，另一方应向对方提供关于 BPI-D0316 及产品相关的提交至监管当局或监管当局下发的所有文件、信息及函件。发行人有权参与监管当局召开的关于产品的沟通会议。

事项	具体内容
监管当局相关申请文件	任何一方为享有本协议下的权利或履行本协议下的义务，应许可对方获得、向对方提供充分的权利，使对方可以参考或使用其所有的，或其关联人的，为获得产品在合作区域内的新药上市批准或其他批准相关的所有数据、监管当局申请文件、监管当局沟通。

在与贝达药业达成合作之前，BPI-D0316 为发行人自主研发产品，发行人独立完成了化合物设计、申请化合物相关专利、临床前研究，IND 申报，并推进至 II 期临床试验。根据发行人与贝达药业的协议约定和实际执行情况，自双方合作以来，双方共同制定了 BPI-D0316 的产品开发计划，通过联合开发委员会（JDC）等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等充分共享和交换。因此，发行人通过 JDC 等机制充分参与了 BPI-D0316 的开发活动。

（3）发行人对 BPI-D0316 的商业化活动享有可变收益

根据双方的约定，贝达药业将主要实施 BPI-D0316 的商业化活动，包括提交上市申请（NDA）、产品生产、销售、市场推广等。贝达药业研发并上市了首个国产 EGFR 抑制剂埃克替尼。自埃克替尼于 2011 年上市以来，贝达药业已经在 EGFR 抑制剂的商业化销售方面积累了丰富的营销渠道和学术推广经验，该产品于 2020 年实现销售收入 18.13 亿元，已经超越同类进口产品，在国内市场实现了较高的市场占有率，2020 年埃克替尼销售额约占第一代 EGFR 抑制剂国产产品销售额的 83%，约占第一代 EGFR 抑制剂整体市场销售额的 54%。正是基于对贝达药业在 EGFR 抑制剂领域深厚的研发和销售能力，发行人选择与其合作来最大化地实现 BPI-D0316 的商业化价值。

作为 EGFR 阳性突变非小细胞肺癌的主要治疗手段，第三代 EGFR 抑制剂拥有良好的疗效，以及较大的临床需求和市场空间，并有望逐步替代第一代产品成为首选治疗手段。经过双方的协议，发行人和贝达药业都将不会自己、通过或与第三方开发其他第三代 EGFR 抑制剂，并将尽其商业合理努力来实施 BPI-D0316 在合作区域内的研发和商业化。

因此，从商业化活动的结果来看，第三代 EGFR 抑制剂领域，双方不会开发其他类似产品，将 BPI-D0316 作为唯一产品进行研发和商业化，贝达药业将向发行人支付技术入门费、研发和销售里程碑款项以及销售提成费，发行人将从 BPI-D0316 中获取可变收益，是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的直接体现。

(4) 发行人对 BPI-D0316 拥有合理的救济措施

事项	具体内容
排他性	发行人保证，在本协议约定区域内，没有授予任何第三方开发和商业化第三代 EGFR T790M 突变化合物相关权益。发行人承诺，本协议签署生效后，在合作区域内不会保留，不会自己、通过或与任何第三方（包括通过授予任何第三方许可）探索、研究、开发和/或商业化第三代 EGFR T790M 突变的酪氨酸激酶抑制剂相关产品。 贝达药业保证，本协议签署生效后，在合作区域内，不会自己、通过或与任何第三方（包括通过授予任何第三方许可）探索、研究、开发、和/或商业化第三代 EGFR T790M 突变的酪氨酸激酶抑制剂相关产品。
勤奋努力条款	贝达应 a) 根据产品开发计划，尽其最大努力开发、开始产品在本协议约定区域内的 II、III 期临床研究。b) 此后，尽其商业合理努力开发，在本协议约定区域内获得上市批准进行销售。贝达将尽其商业合理努力达到里程碑付款的条件。
协议终止权	若发生以下任一情形，发行人一经通知贝达药业即有权单方终止本协议，并收回依据本协议转让并授予贝达药业的一切权利，贝达药业应将 BPI-D0316 相关所有专利权（包括申请权）及专有技术返还给发行人：（1）贝达药业停止开发 BPI-D0316。若贝达药业开发其他 EGFR-T790M 的靶向药物，视为贝达药业停止开发 BPI-D0316；（2）连续 3 个月贝达药业未开展临床试验相关实质性活动。若发生以下任一情形，贝达药业有权在下述事项发生之后 90 日内一经通知发行人即可单方终止本协议：（1）BPI-D0316 化合物专利未获授权；（2）BPI-D0316 晶型专利未获授权；（3）BPI-D0316 化合物专利或晶型专利授权后被无效。若一方重大违约且在一定期限内未补救其违约行为，则另一方可解除本协议。

为充分保障在 BPI-D0316 产品上所拥有的权益，发行人在与贝达药业的合作协议中设置了一定的救济措施，包括排他性条款、勤奋努力条款、协议终止权等。排他性条款保证了双方在第三代 EGFR 抑制剂领域仅能开发 BPI-D0316 一项产品；勤奋努力条款保证了贝达药业将尽其商业合理努力达到里程碑付款的条件；协议终止权约定了如贝达药业出现停止或暂停开发 BPI-D0316 等情况，发行人有权收回授予给贝达药业的一切权利。

这些救济措施约束了贝达药业研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，减少了贝达药业在临床或商业化阶段不尽其商业合理努力的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定，充分体现了发行人对 BPI-D0316 所拥有的权益。

4、发行人拥有 BPI-D0316 的境外权益

在合作区域外，发行人拥有 BPI-D0316 相关专利和专有技术的所有权，可自行决定采用何种形式（自主、授权第三方等）来研发、制造、商业化该产品。

在同类竞品方面，翰森制药（3692.HK）于2020年7月向美国EQRx公司授予了在中国境外的研究、开发、生产和商业化阿美替尼的权利，根据约定翰森制药有权收取1亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。

艾力斯（688578.SH）于2021年6月向美国ArriVent公司授予了在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发伏美替尼的权利，根据约定伏美替尼将获得4,000万美元的首付款，累计不超过7.65亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件）、销售提成费，以及ArriVent一定比例的股份。

因此，参考同类竞品的案例，BPI-D0316的海外权益对发行人具有较大的商业价值，为发行人的核心资产。

5、同行业可比授权合作项目中产品权益归属的披露情况

无论在欧美国家还是中国，创新药研发领域的授权合作情况均较为常见。与BPI-D0316的合作机制和具体约定较为类似案例的相关情况如下所示：

药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请 ¹	新药上市申请人是否为被授权方 ¹
Aflibercept (阿柏西普)	拜耳公司 (BAYN.DF)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是
Dupilumab (度普利尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国和其他国家	是	是
Alirocumab (阿利西尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是
Niraparib (尼拉帕利)	再鼎药业 (ZLAB.O/9688.HK)	葛兰素史克(GSK.N)	是	是	中国、香港及澳门	是	是
MIL60 (贝伐珠单抗)	贝达药业 (300558.SZ)	天广实 ²	是	是	中国	是	是
KN035 (恩沃利单抗)	思路迪 ²	康宁杰瑞 (9966.HK)	是	是	全球	是	是
替雷利珠单抗	诺华 (NVS.N)	百济神州 ² (BGNE.O/6160.HK)	是	是	美国、加拿大、欧盟、英国、日本等	-	-

注1：上述新药上市申请及新药上市申请人主要指在中国大陆的相关情况。

注 2：天广实、思路迪已向香港交易所提交上市申请，百济神州已通过科创板上市委会议。

综上所述，BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作。授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。BPI-D0316 在合作区域内的权益由发行人和贝达药业共同拥有，发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益。在合作区域外，发行人保留了相关专利和专有技术的所有权。发行人将 BPI-D0316 披露为核心产品的信息披露准确。

四、结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。

（一）发行人具备持续盈利能力，满足“市场空间大”等上市条件及依据

1、发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益

（1）发行人拥有 BPI-D0316 产品的相关专利权

在合作区域内，发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权，在合作区域外，发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权。

（2）发行人参与 BPI-D0316 产品的研发活动

BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人与贝达药业在临床试验阶段达成合作，双方共同制定了 BPI-D0316 的产品开发计划，通过联合开发委员会（JDC）等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换。在与贝达药业合作前后，发行人均参与 BPI-D0316 的研发活动。

（3）发行人对 BPI-D0316 的商业化活动享有可变收益

如前文所述，贝达药业拥有中国首个 1 类创新药埃克替尼（第一代 EGFR 抑制剂），在非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，在肺癌领域尤其是 EGFR 抑制剂的销售领域具有较强的能力。因此，发行人与贝达药业进行研发及商业化合作，由贝达药业作为上市许可持有人负责 BPI-D0316 产品的商业化，发行人将获得销售里程碑款项及销售提成费等收益，就 BPI-D0316 产品，发行人预计将拥有持续盈利能力。

(4) 发行人预计长期获得 BPI-D0316 相关营业收入

发行人在一轮反馈问询的问题 15 中已对 BPI-D0316 产品的销售规模情况进行了测算。根据发行人对销售规模的测算¹及发行人预计可获得的研发里程碑、销售里程碑款项及销售提成费,发行人对预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入进行了进一步测算,测算表明发行人具备持续盈利能力,具体如下所示:

测算项目	2018A	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E	2024E
BPI-D0316 预计销售规模合计(亿元)	-	-	-	-	3.94	10.57	19.08
发行人预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入(亿元)注 ¹	-	-	-	-	0.85	3.09	5.29

注 1: 发行人预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入包括研发里程碑、销售里程碑款项及销售提成费。

根据该测算,发行人将在 2022 年至 2024 年获得合计约 9.23 亿元的收益,随着产品的持续销售及 BPI-D0316 产品一线治疗适应症的获批,发行人预计在 BPI-D0316 产品专利到期之前持续获得稳定的销售提成收入。

如前所述,发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益。在 BPI-D0316 产品上,发行人预计将拥有持续盈利能力。

2、发行人拥有持续研发能力

发行人专注于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新型药物的研发。发行人的核心竞争力在于创新药物的研发能力,发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队,能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作没有导致发行人核心研发团队人员的流失,发行人开展业务所需的资质、设备、设施、服务及材料采购系统等没有因此受到缺失或受限,发行人仍然具备完善的研发体系以持续开展业务经营。

¹ 该部分测算不构成公司对于未来经营的预测,亦不构成对股东的业绩承诺。

3、除 BPI-D0316 产品外，发行人产品管线丰富

除 BPI-D0316 产品外，发行人拥有多个进入临床试验阶段的产品，其中针对乳腺癌的口服 SERD 靶向药 D-0502 正处于临床 Ib 期阶段，针对高尿酸血症及痛风的 URAT1 抑制剂 D-0120 正处于临床 II 期阶段，针对于非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症的 KRAS G12C 抑制剂正处于临床 I/II 期阶段。发行人目前的 4 个核心产品聚焦全球前三大癌种，均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度大的项目。

发行人产品研发进度不断推进，D-0502 产品预计将于 2021 年在中国进入临床 II 期，预计 2022 年在美国进入临床 II 期；D-0120 产品预计将于 2022 年在美国进入临床 II 期，于 2023 年在中国进入临床 III 期；D-1553 产品预计在 2022 年在中国及美国进入临床 II 期。上述产品管线获批后，发行人将获得稳定的收入。

综上所述，发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益，拥有持续的研发能力和丰富的产品管线，发行人具备持续盈利能力。

4、发行人产品市场空间大

BPI-D0316 是发行人距离商业化最近的产品，预计 2022 年获批上市。根据弗若斯特沙利文分析，中国 EGFR 小分子靶向药物市场从 2016 年的 22 亿元增长到 2020 年的 108 亿元。受到 EGFR 检测方法的不断完善，患者能更早、更准确地检测 EGFR 突变及更多 EGFR 靶向药物获批的有利因素影响，预期到 2025 年，中国 EGFR 小分子靶向药物市场规模将达到 368 亿元，2020 年到 2025 年复合年增长率预计为 27.7%。预期到 2030 年，中国 EGFR 小分子靶向药物市场规模将达到 602.0 亿元，2025 年到 2030 年复合年增长率预计为 10.4%。

目前市场上存在三代 EGFR 抑制剂，其中第一代 EGFR 抑制剂在使用约 9 到 14 个月后会产生耐药性；第二代 EGFR 抑制剂存在严重的毒副作用。第一、二代 EGFR 抑制剂的耐药性限制了患者进行成功的长期治疗。50%-60%的 EGFR 抑制剂耐药是由于 T790M 基因突变导致的，第三代 EGFR 抑制剂能克服 T790M 耐药突变，大幅提高对肿瘤细胞的抑制作用，因此第三代 EGFR 抑制剂相比第一、二代产品，适应症更加广阔。第三代药物可作为晚期非小细胞肺癌患者的一线用药，亦可用于经第一代或第二代 EGFR 抑制剂治疗后出现 T790M 耐药突变的患

者的二线治疗。二线治疗为第一、二代 EGFR 抑制剂不具备的适应症，因此第三代 EGFR 抑制剂具有第一、二代产品的非可替代性。第三代 EGFR 抑制剂体现出显著优于前两代产品的临床优势，并在临床应用中呈现出加速渗透的趋势。各项研究结果显示，第三代 EGFR 抑制剂相比于第一代 EGFR 抑制剂治疗组展现出显著的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）优势。

由此可见，基于上述庞大的患者基数背景和第三代 EGFR 抑制剂显著的治疗效果和地位，发行人第三代 EGFR 抑制剂产品 BPI-D0316 面临较为广阔的市场空间。

截至本回复报告出具日，国内第三代 EGFR 抑制剂市场已获批产品为阿斯利康的奥希替尼、豪森药业的阿美替尼及艾力斯的伏美替尼。发行人的 BPI-D0316 二线治疗适应症已提交上市申请，产品疗效及安全性良好，目前在 CDE 审评中，预计将于 2022 年内获批上市，有望成为第三个获批的国产第三代 EGFR 抑制剂产品。

综上所述，发行人核心产品 BPI-D0316 潜在目标治疗患者人数较多、药物临床治疗地位突出、疗效和安全性良好。BPI-D0316 的研发已取得阶段性成果，二线治疗已向国家药品监督管理局提交新药上市申请并获得受理，具备良好的竞争优势。因此，发行人核心产品满足“市场空间大”等上市条件。

（二）若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人继续持续满足第五套上市标准

1、预计市值不低于人民币 40 亿元

2018年12月，发行人与贝达药业就BPI-D0316产品达成一系列合作。该等合作发生之后的2020年9月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到48.24亿元。本轮投资由高瓴资本、启明创投、经纬资本、招银国际等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。

新一轮融资完成之后，发行人核心产品D-1553在澳大利亚、美国、中国、中国台湾、韩国等国家及地区启动了I/II期临床试验，截至本回复报告出具日，D-1553产品是中国第一个进入临床试验阶段的KRAS G12C抑制剂。发行人各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

2、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大

(1) 发行人在研管线丰富，产品研发进度领先

除 BPI-D0316 外，发行人仍拥有丰富的在研产品管线。

发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1 (URAT1) 抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验。D-0120 产品目前在国内已经进入临床 II 期，产品临床进度在国内产品中位列第二。

发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂 (SERD) D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验。D-0502 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 靶向药，产品临床进度在国内产品中位列第一。

发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。

(2) 核心产品对应的市场空间大

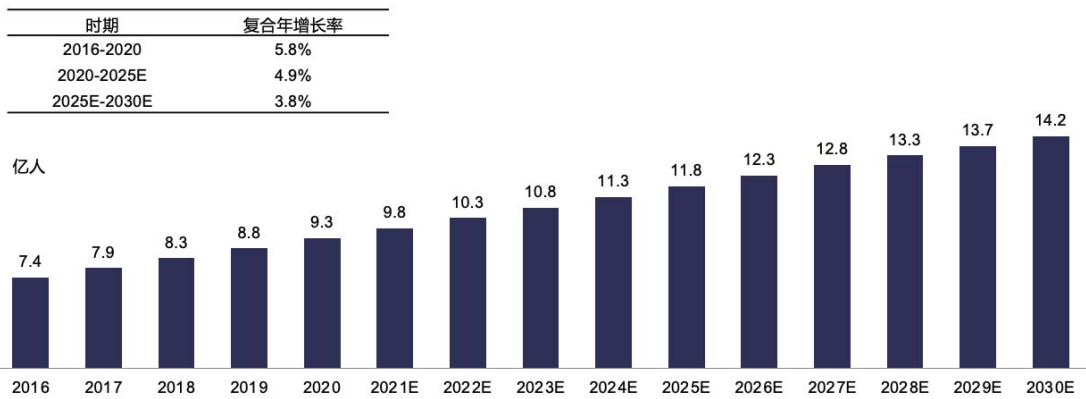
1) D-0120

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1 (URAT1) 抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风。

① 适应症人数

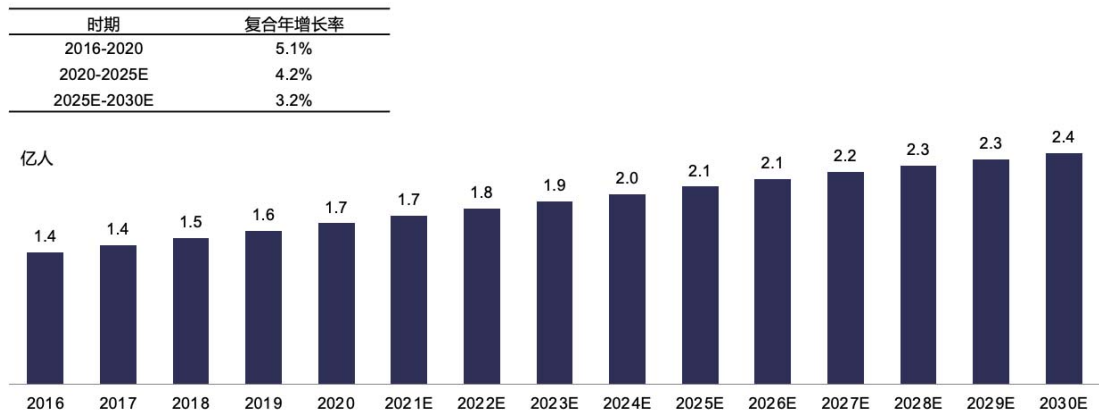
全球范围内，高尿酸血症及痛风的患病人数呈逐年上升趋势，预计全球高尿酸血症及痛风患病人数将在 2030 年达到 14.2 亿人。考虑到中国未来的人口增长趋势和患病率的升高，预计中国的高尿酸血症及痛风患病人数会在 2030 年达到 2.4 亿人。

全球高尿酸血症及痛风患病人数（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国高尿酸血症及痛风患病人数（2016-2030E）

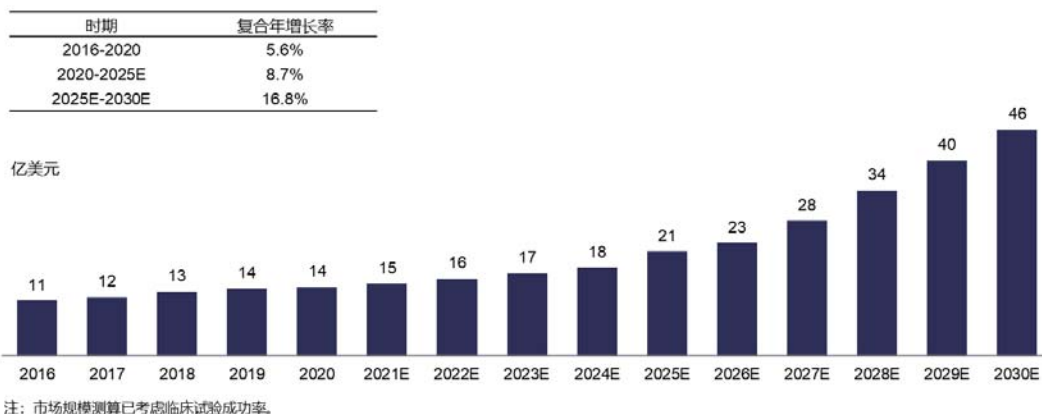


数据来源：弗若斯特沙利文分析

② 市场规模

痛风在全球的患病率和患病人数逐年上升，全球痛风药物市场规模整体呈上升趋势。由于 2020 年整体受新冠疫情影响，新冠以外的医疗服务需求和供应均受到一定影响，但预计之后将继续稳步上升。全球 URAT1 药物市场规模预计在 2030 年达到 46 亿美元。

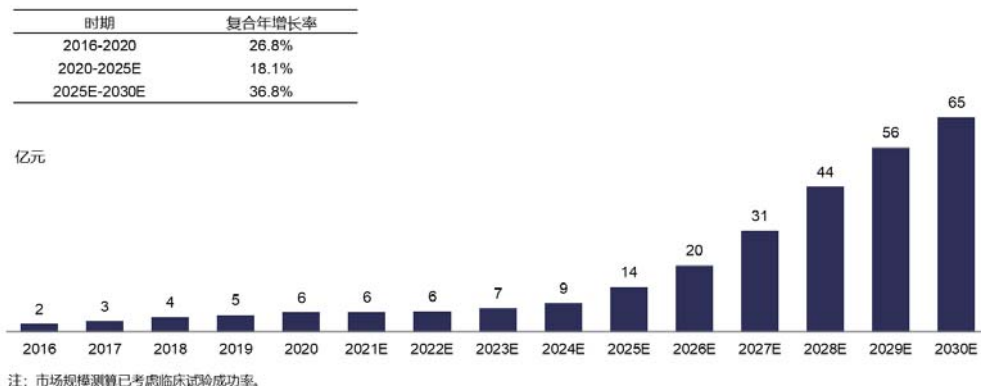
全球 URAT1 药物市场规模 (2016-2030E)



数据来源: 弗若斯特沙利文分析

由于生活水平的提高和饮食习惯变化, 痛风在中国的发病率呈快速上升趋势, 因此中国痛风患病人群逐年上升, 对应药品市场规模呈上升趋势。尤其在新型尿酸盐转运体 1 (URAT1) 药物上市后, 中国 URAT1 药物市场将快速增长, 预计该市场规模将在 2030 年增至 65 亿元。

全国 URAT1 药物市场规模 (2016-2030E)



目前, 国内尚未有新一代 URAT1 抑制剂获批, 发行人 D-0120 产品处于临床 II 期阶段, 产品研发进度在全球或全国前列, 预计产品上市后市场空间大。

③ D-0120 预计市场空间的测算

A. URAT1 抑制剂市场规模预测

a. 中国市场

目前, 国内已上市的 URAT1 抑制剂主要为苯溴马隆, 根据弗若斯特沙利文分析, 2020 年的国内市场规模约为 5.9 亿元。由于苯溴马隆存在较大的肝毒性问

题，限制了其在临床上的大规模应用和市场前景，以发行人 D-0120 为代表的新型 URAT1 抑制剂预计将在用药安全性方面有显著改善，从而逐步释放未被满足的临床需求。随着国内在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和获批上市，URAT1 抑制剂市场将进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，中国 URAT1 药物市场规模将达到 20 亿元，到 2030 年增长至 65 亿元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比苯溴马隆的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85~95%。

b. 美国市场

由于之前已上市的 URAT1 抑制剂雷西纳德因安全性问题于 2019 年 2 月在美国终止销售，因此目前美国市场处于销售阶段的 URAT1 抑制剂主要为丙磺舒。随着全球在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和陆续获批上市，URAT1 抑制剂市场将重新进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，美国 URAT1 药物市场规模将达到 10.3 亿美元，到 2030 年增长至 19.4 亿美元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比丙磺舒的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85-95%。

B. D-0120 产品峰值市场份额预测

a. 中国市场

药物研发领域国际顶尖综述期刊 *Nature Reviews Drug Discovery*² 分析了 1998 至 2009 年，由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第二平均市场份额峰值为 34%。

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，参考上述美国市场的统计数据，综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，预测 D-0120 有望成为国内市场 URAT1 抑制剂领域第二个上市的创新药，参考上述同类第二的平均市

² Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

市场份额峰值情况，保守预测 D-0120 在国产 URAT1 抑制剂市场中的峰值市场份额可达到 25%-35%。

b. 美国市场

根据前述所引用的 Nature Reviews Drug Discovery 中文献³的分析，同类第四个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%。综合考虑当前在研产品在美国临床进度情况和未来市场竞争格局（部分竞争产品实际已停止在美国的临床研发），预测 D-0120 有望成为美国市场 URAT1 抑制剂领域第四个上市的创新药，参考上述同类第四的平均市场份额峰值情况，保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%。

C. D-0120 产品达到峰值销售的时间预测

根据美国医药研发领域专业咨询公司 Pharmagellan 发表在 Nature Reviews Drug Discovery 的分析论文⁴，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现不管是首创药物、me-too 类药物、化学药或生物药，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，其中首创药物的销售达峰时间约为 5 年。D-0120 预计于 2025 年在中国和美国分别提交 NDA，并于 2026 年获批上市，因此假设 D-0120 项目于 2030 年可达到销售峰值。

D. D-0120 产品市场空间测算

根据上述分析，以 D-0120 产品为代表的新型 URAT1 抑制剂预计在疗效、特别是安全性上将显著超越现有 URAT1 抑制剂，对于前述 D-0120 市场空间测算的核心假设总结如下：

a. 在中国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；在美国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；

b. 在中国市场，D-0120 的峰值市场份额预计可达 25%-35%；在美国市场，D-0120 的预计峰值市场份额为 8%-12%；

c. 在中国和美国市场，D-0120 预计于 2030 年达到峰值销售规模。

³ Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

⁴ Robey, S., David, F. Drug launch curves in the modern era. *Nature Reviews Drug Discovery*

在上述预测区间内对于发行人 D-0120 产品的市场空间按照乐观、中性和谨慎情景进行预测，D-0120 合计在 2030 年间有望在中国和美国市场合计达到 22.5-36.2 亿元的峰值销售规模，符合“市场空间大”的要求。

D-0120 的具体测算情况如下表所示。

预测达到峰值销售规模的年份		2030			预测依据
预测情景		谨慎	中性	乐观	市场份额分乐观、中性、谨慎情况预测区间
D-0120 中国市场空间测算：					
A1	中国 URAT1 抑制剂市场规模（亿元）	65.5			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B1	新型 URAT1 抑制剂占据中国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂苯溴马隆，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C1	D-0120 占中国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	25%	30%	35%	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第二药物平均市场份额 34%，D-0120 有望为中国第二个获批的 URAT1 抑制剂，保守预计峰值市场份额可达 25%-35%
D1=A1*B1*C1	D-0120 在中国市场的预计峰值销售规模（亿元）	13.9	17.7	21.8	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在国内 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
D-0120 美国市场空间测算：					
A2	美国 URAT1 抑制剂市场规模（亿美元）	19.4			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B2	新型 URAT1 抑制剂占据美国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂丙磺舒，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C2	D-0120 占美国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	8%	10%	12%	D-0120 有望为美国第四获批的新型 URAT1 抑制剂，根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第四个上市产品的平均市场份额为 12%。保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%
D2=A2*B2*C2	D-0120 在美国市场的预计峰值销售规模（亿美元）	1.3	1.7	2.2	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，首创药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在美国 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
D2'=D2*人民币兑美元汇率	D-0120 在美国市场的预计峰值销售规模（亿元）	8.6	11.4	14.4	人民币兑美元汇率选取 2020 年全年平均汇率水平，为 6.5249
D-0120 整体市场空间：					
D-0120 整体市场空间合计 =D1+D2'	D-0120 峰值销售规模（亿元）	22.5	29.1	36.2	预计 D-0120 产品在 2030 年达到峰值销售时中国和美国市场空间合计可达 22.5-36.2 亿元

注：上述预测性信息为发行人管理层基于发行人的经营状况及市场情况作出的预测，受到上述多重因素的影响，该等预测性信息与未来的实际情况可能存在一定的偏差。发行人提醒投资者注意，相关假设的数据基础及相关预测具有重大不确定性，投资者在进行投资决策时应谨慎使用。

2) D-0502

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂（SERD），用于治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的乳腺癌。

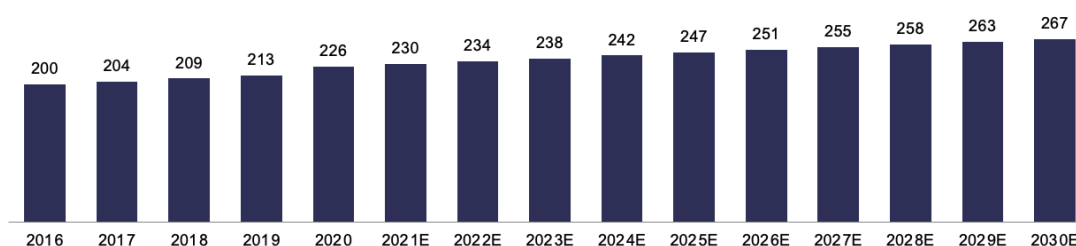
① 适应症人数

根据弗若斯特沙利文统计，全球乳腺癌患病率呈现出逐年上升趋势。全球乳腺癌新发患者从 2016 年的 200 万人增长到 2020 年的 226 万人，期间的复合年增长率为 3.1%。预计将在 2025 年达到 247 万人，并保持稳定增长，预计至 2030 年达到 267 万人。

全球乳腺癌新发患者人数（2016-2030E）

时期	复合年增长率
2016-2020	3.1%
2020-2025E	1.8%
2025E-2030E	1.6%

万人



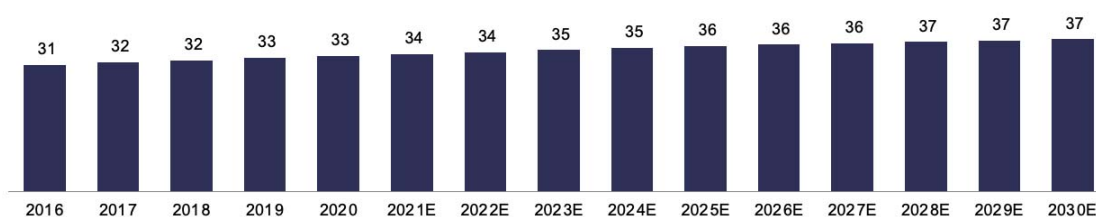
数据来源：弗若斯特沙利文分析

根据国家癌症中心发布的数据，中国乳腺癌新发患者从 2016 年的 31 万人增长到 2020 年的 34 万人。随着乳腺癌早诊早筛的推行，预期未来乳腺癌新发患者人数会持续增加，预计在 2025 年达到 36 万人，并在 2030 年达到 37 万人。

中国乳腺癌新发患者人数（2016-2030E）

时期	复合年增长率
2016-2020	1.7%
2020-2025E	1.4%
2025E-2030E	0.9%

万人



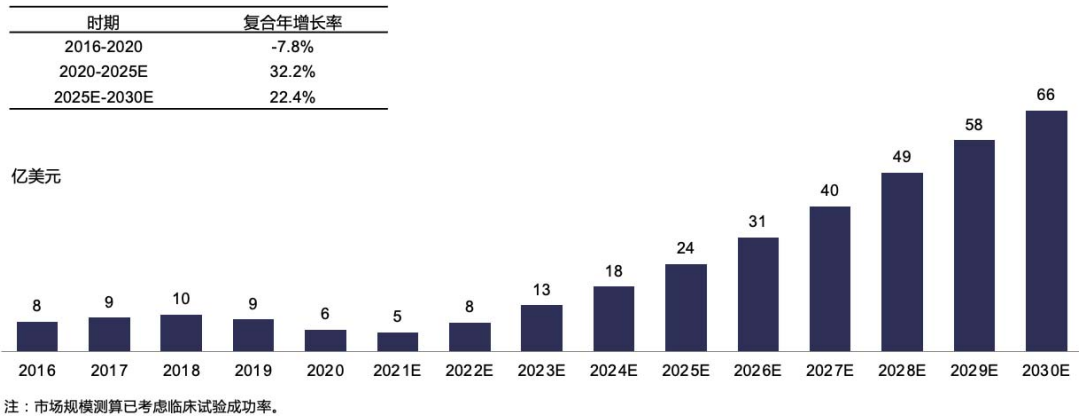
数据来源：弗若斯特沙利文分析

根据弗若斯特沙利文提供的数据，在乳腺癌患者中，ER阳性、HER2阴性的患者约占乳腺癌患者总数的75%。据《中国临床肿瘤协会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2020版）》及《美国国立综合癌症网络（NCCN）临床实践指南（2020版）》数据显示，ER阳性晚期乳腺癌患者通常采用内分泌治疗方法，一线内分泌治疗包括芳香化酶抑制剂（AI）和SERD的单独使用或与CDK4/6抑制剂联用。

② 市场规模

目前全球 SERD 靶向药市场规模主要为氟维司群的销售规模。考虑到未来口服 SERD 靶向药逐渐上市，并可能会展现出更好的临床疗效和患者依从性，预期未来全球 SERD 靶向药市场规模会开始扩大，预计在 2025 年达到 24 亿美元，并在 2030 年达到 66 亿美元。

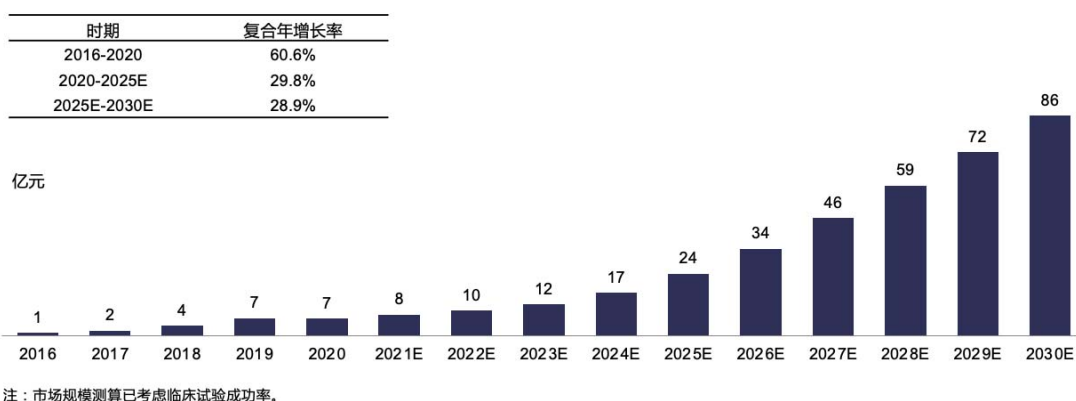
全球 SERD 靶向药市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国 SERD 靶向药市场规模增长迅速，从 2016 年的 1 亿元增长到 2020 年的 7 亿元，期间复合年增长率为 60.6%。预期未来中国 SERD 靶向药市场规模会持续扩大，预计在 2025 年达到 24 亿元，并在 2030 年达到 86 亿元。

中国 SERD 靶向药市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批，发行人 D-0120 产品处于临床 Ib 期阶段，研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

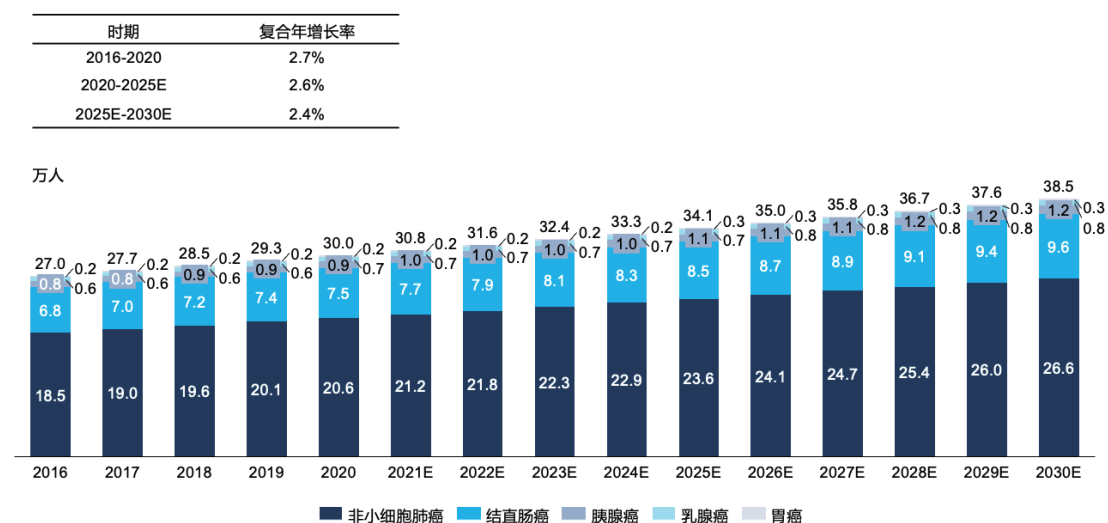
3) D-1553

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。

① 适应症人数

KRAS G12C 突变阳性在肺癌、结直肠癌、胰腺癌及胆管癌中较为常见。根据弗若斯特沙利文的数据，2016 年至 2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数从 27.0 万人增长至 30.0 万人，并预计于 2025 年增长至 34.1 万人，于 2030 年增长至 38.5 万人。

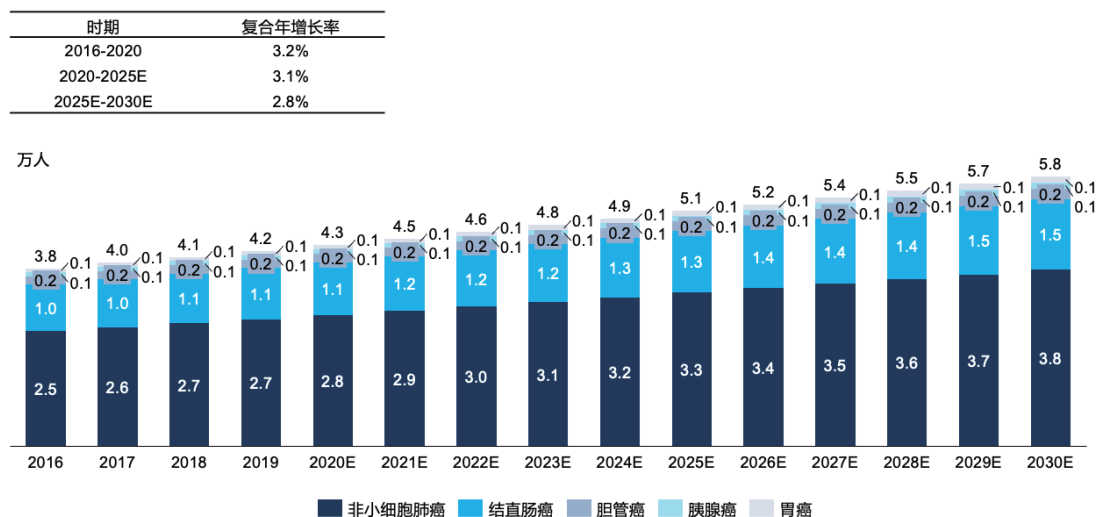
全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数，2016-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文分析

自 2016 至 2020 年，中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数从 3.8 万人增长至 4.3 万人，并预计于 2025 年达到 5.1 万人，于 2030 年达到 5.8 万人。

中国主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数，2016-2030E

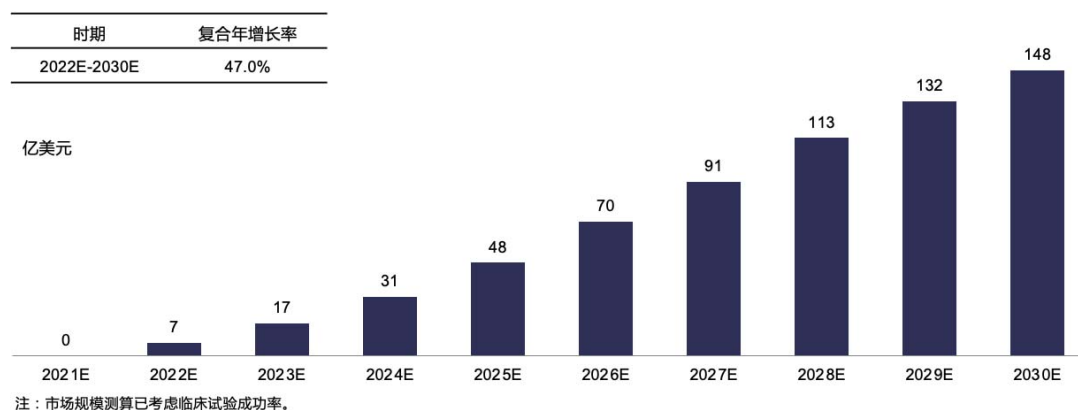


数据来源：弗若斯特沙利文分析

② 市场规模

由于 KRAS G12C 靶点具有广泛适用性（包括非小细胞肺癌、结直肠癌等），预计在获批后，全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场将快速增长，从 2022 年的 48 亿美元增长到 2030 年的 148 亿美元，期间复合年增长率为 47.0%。

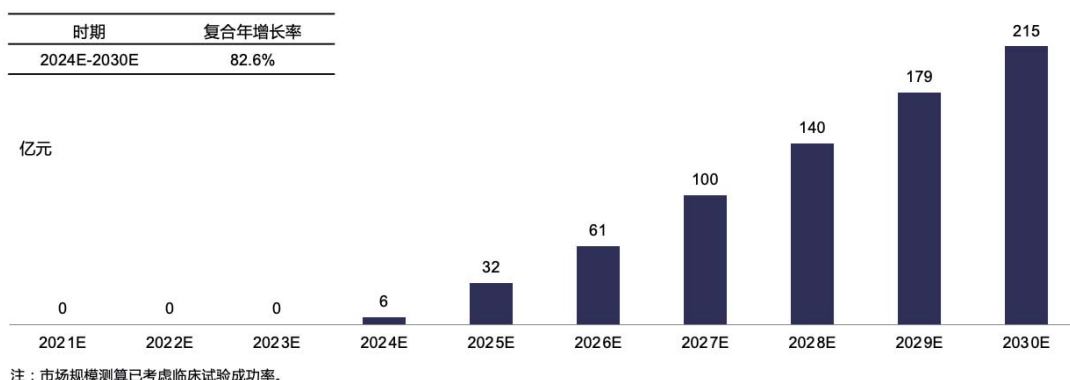
全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场规模（2021-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

预计中国 KRAS G12C 突变阳性药物市场在药物获批后将快速增长，从 2024 年的 6 亿元增长到 2030 年的 215 亿元，期间复合年增长率为 82.6%。

中国 KRAS G12C 药物市场 (2021-2030E)



数据来源：弗若斯特沙利文分析

目前，全国尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，发行人 D-1553 产品处于临床 I/II 期阶段，研发进度在全球前列，是国内首个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，预计产品上市后市场空间大。

(3) 发行人核心产品的竞争优势

1) D-0120产品

①D-0120产品的竞争优势

高尿酸血症及痛风领域现有药物普遍存在安全性问题，患者对安全、有效的产品需求较高。目前国内尚未有新一代URAT1抑制剂上市。

体外试验结果显示，D-0120对URAT1的选择性远高于其他阴离子转运体。临床数据显示，D-0120在单药使用中可以达到很好的降尿酸效果，在联用中受试者平均血尿酸最高降幅达到近70%。同时，从安全性的角度而言，D-0120的单剂量从5mg到40mg给药在人体内安全性耐受性较好，无2级以上不良反应，提示治疗剂量窗口大。

②D-0120产品的研发进度

截至本回复报告出具日，按照进入试验分期的时间排序，发行人的 URAT1 抑制剂研发进展排名全球第六。URAT1 抑制剂的全球研发情况如下：

全球在研 URAT1 抑制剂进度排名

药物名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
Verinurad	阿斯利康	临床 II 期	2013 年 8 月

药物名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
URC-102	JW Pharmaceutical	临床 II 期	2014 年 11 月
SAP-001	上海珊顿	临床 II 期	2019 年 8 月
AR-882	Arthrosi Therapeutics	临床 II 期	2019 年 11 月
ABP-671	江苏新元素	临床 II 期	2020 年 11 月
D-0120	益方生物	临床 I/II 期	2019 年 4 月
SHR4640	Atridia (江苏恒瑞)	临床 I 期	2017 年 1 月
XNW-3009	苏州信诺维	临床 I 期	2019 年 8 月

数据来源：弗若斯特沙利文

D-0120 产品于 2019 年进入 II 期临床，按照进入试验分期的时间排序，发行人的临床进度在国内产品中位列第二，全国 URAT1 靶向药的研发情况如下：

中国在研 URAT1 抑制剂进度排名

药物名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	2019 年 7 月
D-0120	益方生物	临床 I/II 期	2019 年 5 月
YL-90148	上海瓊黎	临床 II 期	2020 年 8 月
HP501	成都海创	临床 II 期	2020 年 8 月
XNW3009	苏州信诺维	临床 II 期	2021 年 3 月
泰宁纳德	天津药物研究院	临床 I 期	2020 年 4 月
FCN-207	重庆复创医药	临床 I 期	2020 年 9 月
SIM1909-13 (URC-102)	江苏先声药业	临床 I 期	2020 年 12 月
ABP-671 片	江苏新元素	临床 I 期	2021 年 7 月

数据来源：弗若斯特沙利文

2) D-0502 产品

①D-0502产品的竞争优势

目前全球尚未有口服SERD靶向药获批，发行人产品与哌柏西利（CDK4/6 抑制剂）联用有望成为乳腺癌内分泌治疗的一线治疗方案。

临床试验显示，与现有市场上需要肌肉注射的SERD靶向药氟维司群相比，发行人产品的生物利用度高，且口服给药便捷性更高。临床试验同时显示，发行人D-0120产品的临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中200mg

联用试验组的结果显示CBR为100%。在有效性良好的同时，发行人D-0502产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。

②D-0502产品的研发进度

发行人在中国及美国同步开展 D-0502 产品的国际多中心的 Ib 期临床试验。截至本回复报告出具日，全球尚未有口服 SERD 靶向药上市。全球口服 SERD 的研发情况如下：

全球口服 SERD 靶向药竞争概览

产品名称	公司名称	中国开发阶段	首次公示日期
RAD1901/Elacestrant	Radius	临床 III 期	2018 年 12 月
SAR-439859/Amcenestrant	赛诺菲	临床 III 期	2020 年 7 月
GDC-9545/RG-6171/Giredestrant	基因泰克 (罗氏)	临床 III 期	2020 年 9 月
AZD-9833	阿斯利康	临床 III 期	2021 年 1 月
LY3484356	礼来	临床 III 期	2021 年 7 月
D-0502	益方生物	临床 I 期	2018 年 3 月
ZN-c5	Zentalis	临床 I/II 期	2018 年 6 月
ARV-471	Arvinas	临床 I/II 期	2019 年 8 月
OP-1250	Olema	临床 I/II 期	2020 年 8 月
ZB716	EnhancedBio	临床 I/II 期	2020 年 12 月
G1T48/rintodestrant	G1 Therapeutics	临床 I 期	2018 年 3 月

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析

D-0502 是国产产品中进展最快的口服 SERD 靶向药，也是在中美均进行临床试验的新药企业中，研发进度最快的产品。中国口服 SERD 靶向药竞争概览如下：

中国在研口服 SERD 靶向药进度排名

产品名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
SAR439859/Amcenestrant	赛诺菲	临床 III 期	2021 年 2 月
GDC-9545/Giredestrant	罗氏	临床 III 期	2021 年 5 月
D-0502	益方生物	临床 I 期	2019 年 4 月
LX-039	山东罗欣药业	临床 I 期	2019 年 8 月
HS234	浙江海正	临床 I 期	2020 年 8 月
ZN-c5	Zentalis/正腾康生物科技	临床 I 期	2021 年 4 月

数据来源：弗若斯特沙利文

3) D-1553 产品

①D-1553产品的竞争优势

发行人的D-1553产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的KRAS G12C抑制剂。D-1553产品的体内与体外实验均显示产品对多种实体肿瘤具有良好的抑制效果；临床前研究已证明与多种药物联用均有良好的抗肿瘤效果；且与同类药物相比，D-1553生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下D-1553的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果。

②D-1553产品的研发进度

截至本回复报告出具日，全球尚仅有安进公司的 AMG510 一个 KRAS G12C 抑制剂于 2021 年 5 月获批上市。发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。其在全球研发进度排名第四、在全国研发进度排名第一。具体情况如下：

国际在研 KRAS G12C 抑制剂进度排名

产品名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
Sotorasib (AMG 510)	安进公司	2021 年 5 月已上市	不适用
Adagrasib (MRTX-849)	Mirati Therapeutics	临床 III 期	2020 年 12 月
GDC-6036	罗氏	临床 I 期	2020 年 6 月
D-1553	益方生物	临床 I/II 期	2020 年 10 月
JDQ443	诺华	临床 I/II 期	2021 年 1 月

数据来源：弗若斯特沙利文

发行人 D-1553 产品是国内最早进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂。截至本回复报告出具日，国内尚未已获批上市的 KRAS G12C 抑制剂。中国 KRAS G12C 抑制剂的研发情况如下：

中国在研 KRAS G12C 抑制剂进度排名

产品名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
D-1553	益方生物	临床 I/II 期	2021 年 4 月
JAB-21822	加科思	临床 I 期	2021 年 6 月
BPI-421286	贝达药业	临床 I 期	2021 年 7 月

数据来源：弗若斯特沙利文

(4) 核心产品的技术先进性及所获认可

1) 发行人的核心产品均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度大的项目

发行人核心产品均为 1 类新药，产品临床急需，药物靶点成熟但开发难度较大。发行人的核心竞争力在于创新药物的研发能力，发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

① D-0120

高尿酸血症及痛风领域现有药物普遍存在安全性问题。目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要包括苯溴马隆、丙磺舒和雷西纳德。苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市，在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市；丙磺舒在患者服用初期会显著肾脏中尿酸含量，增加肾结石和其他肾脏疾病的风险；雷西纳德 2015 年 FDA 获批上市后由于肾脏毒性被黑框警告，并于 2019 年撤市。痛风患者对新型安全的促尿酸排泄药物有强烈的需求。

D-0120 作为新型的 URAT1 抑制剂产品，临床数据展示了良好的安全性和较强的降尿酸效果，有望提供一种高效、安全的高尿酸血症及痛风治疗方案。D-0120 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的 URAT1 抑制剂，产品目前在国内已经进入临床 II 期，产品临床进度在国内产品中位列第二。

② D-0502

目前唯一获批上市的 SERD 靶向药氟维司群（Fulvestrant）需肌肉注射，虽然氟维司群的临床效果明显，但是肌肉注射的给药路径和较低的生物利用度使其在应用中受到限制，因此口服和有更高生物利用度的 SERD 靶向药会带来更好的患者体验、依从性和临床效果，全球市场对新型口服 SERD 靶向药有着明显需求。

目前全球尚未有口服 SERD 靶向药获批。发行人自主研发的口服 SERD 靶向药 D-0502 在临床前研究和临床试验显示出优异的抗肿瘤活性及安全性，为口服 SERD 靶向药领域的有力竞争者。D-0502 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 靶向药，产品临床进度在国内产品中位列第一。

③ D-1553

KRAS G12C 研发难度较大，多年来被认为是“不可成药”的靶点。目前全球范围内获批上市的 KRAS G12C 抑制剂药物仅有安进公司的 AMG510 于 2021 年 5 月获美国 FDA 批准使用上市。

D-1553 是中国公司中第一个在中国及美国进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。

2) 发行人的产品已与国际知名药企展开合作

①与辉瑞公司CDK4/6抑制剂联合用药

发行人 D-0502 产品正在美国、中国同时进行与辉瑞公司 CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合用药的 Ib 期临床试验。基于发行人 D-0502 产品优异的临床前及临床数据，2018 年 8 月，发行人与辉瑞公司签署了临床试验合作及供应合同，辉瑞公司免费向发行人提供 CDK4/6 抑制剂哌柏西利供发行人进行 D-0502 和哌柏西利的联合用药试验。辉瑞公司的哌柏西利作为全球首创(First-in-class)的 CDK4/6 抑制剂，2020 年全球销售额近 54 亿美元。

②与默沙东公司PD-1帕博利珠单抗联合用药

发行人D-1553产品正在美国、澳大利亚、韩国等国家和地区进行与默沙东公司PD-1帕博利珠单抗联合用药的I期临床试验。基于发行人D-1553产品优异的临床前及临床数据，2021年4月，发行人与默沙东公司签署了临床试验合作及供应合同等一系列协议，默沙东公司免费向发行人提供PD-1帕博利珠单抗供发行人进行D-1553和帕博利珠单抗的联合用药试验。默沙东公司的帕博利珠单抗(商品名：Keytruda，俗称“K药”)是全球首个获批上市的PD-1药物，2020年全球销售额为143.80亿美元，位居2020年全球药品销售额第二名。

(5) 本次发行募投项目与核心产品的匹配性

发行人本次公开发行股票募集资金(扣除发行费用后)将用于发行人主营业务相关项目，具体投资项目情况如下：

单位：万元

编号	项目名称	项目总投资	拟投入募集资金
1	新药研发项目	189,976.00	189,976.00
2	总部基地建设项目	50,960.00	50,960.00

编号	项目名称	项目总投资	拟投入募集资金
合计		240,936.00	240,936.00

其中，新药研发项目全部用于D-0502、D-0120、D-1553三个核心产品的临床试验相关费用，本次发行募投项目与核心产品具有匹配关系，具体如下：

单位：万元

产品	2021-2025 分年投资额					总投资额	占比
	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年		
D-0502	10,927.83	6,216.00	8,583.40	13,042.34	12,502.53	51,272.11	26.99%
D-0120	2,822.50	3,077.26	17,929.54	26,452.26	25,237.92	75,519.48	39.75%
D-1553	10,735.95	7,531.42	11,258.42	11,288.85	22,369.80	63,184.41	33.26%
总计	24,486.28	16,824.68	37,771.36	50,783.45	60,110.25	189,976.00	100.00%

注：上述临床研究项目的募投项目投入资金仅考虑了未来五年的项目投入。

发行人将本次募集资金用于 D-0502、D-0120 及 D-1553 产品的中国及境外的后续临床试验，有助于加快核心产品的临床研究进程、推进核心产品在国内和国际范围内的临床研究及药品注册工作，帮助发行人尽早实现该产品在国内和国际范围内的上市。

3、目前已取得阶段性成果，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

截至本回复报告出具日，剔除BPI-D0316产品，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体1（URAT1）抑制剂D-0120正在中国进行II期临床试验，预计2023年在中国、美国启动III期临床试验。发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502正在中国和美国同步开展国际多中心的Ib期临床试验，预计2021年下半年在中国启动II期临床试验。

剔除BPI-D0316产品，截至本回复报告出具日发行人有一项核心产品获准开展二期临床试验，预计到2021年下半年，发行人将有两项核心产品获准开展二期临床试验。

综上所述，若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人依然继续满足第五套上市标准。

（三）剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人依旧满足科创属性相关需求

发行人行业领域归类和科创属性符合科创板定位要求，符合《科创属性评价指引（试行）》和《申报及推荐暂行规定》的相关规定。

1、剔除 BPI-D0316 产品的研发投入及股份支付费用后，发行人 2018、2019 和 2020 年研发投入分别为 18,519.49 万元、9,899.82 万元和 6,033.87 万元，最近三年研发投入金额累计超过 6,000 万元，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第一款的规定；

2、截至 2020 年报告期末，发行人研发人员人数为 65 人，员工总数为 70 人，研发人员占当年员工总数的比例为 92.86%。发行人未有单独从事研发 BPI-D0316 单个产品的研发的研发人员，发行人符合《申报及推荐暂行规定》第五条第二款的规定；

3、截至 2020 年 12 月 31 日，剔除 BPI-D0316 的相关专利，发行人及其全资子公司已取得 16 项发明专利授权，与主要产品相关的发明专利 12 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定；

4、发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《申报及推荐暂行规定》第五条第四款的规定。

综上所述，若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人依然继续满足科创属性相关要求。

五、核查意见

（一）核查程序

- 1、查询了发行人核心产品的临床批件；
- 2、采用 DCF 现金流量折现法测算，并对 WACC 值和永续增长率进行合理区间的敏感性分析，对发行人进行估值；
- 3、核查了发行人核心技术对应专利的专利证书；
- 4、查阅了发行人在国家知识产权局专利的专利档案资料；

- 5、通过中国及多国专利审查信息查询系统检索的公开信息；
- 6、开曼益方和美国益方签署的知识产权转让协议；
- 7、查阅了发行人会计师出具的《审计报告》，对发行人研发费用进行了分析。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益，具备持续盈利能力，核心产品满足“市场空间大”等上市条件。

2、发行人符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》的相关要求

（1）发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易；

（2）发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近 2 年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；

（3）发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项。

3、发行人符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》的相关要求

（1）发行人最近三年研发投入金额累计超过 6,000 万元，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第一款的规定；

（2）截至 2020 年报告期末，发行人研发人员人数为 65 人，员工总数为 70 人，研发人员占当年员工总数的比例为 92.86%，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第二款的规定；

(3) 截至 2020 年 12 月 31 日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 16 项，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定；

(4) 发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第四款的规定；

(5) 即使剔除 BPI-D0316 计算，发行人仍满足《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》的相关要求。

4、关于专利纠纷和商业秘密纠纷

根据问询回复，2018年12月，发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）的商业化达成合作。本次申报前，发行人、江岳恒和贝达药业因专利纠纷和商业秘密纠纷被上海倍而达和美国倍而达起诉，发行人认为相关纠纷不会对发行人的相关在研产品的上市和销售以及生产经营产生重大不利影响。

请发行人进一步说明：（1）认为相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响的依据是否充分；（2）BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售是否会受到相关诉讼结果的影响；（3）保障发行人利益不受损害的具体措施；（4）就相关事项补充完善重大事项提示。

请保荐机构和发行人律师对相关纠纷是否会对对发行人产生重大不利影响以及是否会对本次发行上市构成障碍发表明确意见。

回复：

一、上海倍而达及美国倍而达案件所涉及的争议专利申请与 BPI-D0316 产品相关专利申请的权利要求保护范围不同，认为相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响的依据充分

（一）发行人已取得 BPI-D0316 产品对应专利的授权

发行人的 BPI-D0316 产品专利于境内及境外多国和地区分别获授权，并得到了保护，具体如下：

1、境内专利

序号	专利权人	相关产品	专利名称	专利号
1	发行人、贝达药业	BPI-D0316	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	201510152615.0
2	发行人、贝达药业	BPI-D0316	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	201510654436.7

2、境外专利

序号	专利权人	相关产品	专利名称	专利号	申请国家
1	发行人	BPI-D0316	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	10,179,784	美国
2	发行人	BPI-D0316	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	6637058	日本
3	发行人	BPI-D0316	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	3216786	欧盟

3、发行人在研产品均不存在侵犯第三方知识产权的情形

发行人进入临床试验阶段的在研产品包括 BPI-D0316、D-0502、D-0120 和 D-1553。君合律师事务所上海分所对发行人的上述在研产品进行了知识产权尽职调查，并出具了《益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》（以下简称“《FTO 报告》”），具体情况如下：

在研产品名称	《FTO 报告》相关结论
BPI-D0316	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 BPI-D0316 在中国的自由实施的第三方的授权中国专利。” ^注
D-0502	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-0502 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”
D-0120	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-0120 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”
D-1553	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-1553 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”

注：发行人目前尚未在美国开展 BPI-D0316 临床试验，因此 FTO 报告中未包含美国。

根据前述《FTO 报告》相关结论及发行人确认，发行人在研产品均不存在侵犯第三方知识产权的情形。

（二）相关纠纷所争议的专利申请与 BPI-D0316 产品的专利申请并非同一项专利，并且相关纠纷所争议的专利申请也不覆盖 BPI-D0316 产品

1、上海倍而达案

（1）案件背景介绍

就上海倍而达案，上海倍而达要求法院判决将发行人名下的中国专利申请 CN201910491253.6（以下简称“536 专利申请”）变更至上海倍而达名下。

根据公开查询信息：1) 美国倍而达于 2014 年 12 月提交美国临时专利申请，而发行人于 2014 年 11 月已提交相关化合物的中国专利申请；2) 美国专利与商标局于 2018 年 3 月针对美国倍而达专利申请 US15/534,838 公开的审查意见中，提及“…与发行人的中国专利申请的优先权（CN 201410619334.7）及美国同族专利申请（US 2017/0355696 A1）相比，美国倍而达的权利要求 1-10,13-17,29-31,35-43 不具有新颖性，根据《美国法典》第 35 卷第 102（a）（2）节的规定，上述权利要求被驳回…”，而且审查意见中特别明确地指出，美国倍而达的权利要求不具有新颖性是因为发行人已经在专利中公开了涉诉化合物（见下图 2）。因此，根据以上信息可知，美国倍而达最晚于 2018 年 3 月即已知晓：发行人的专利申请时间早于美国倍而达就涉案技术的专利申请。

上海知识产权法院于 2021 年 4 月进行了庭前会议，原告上海倍而达、被告发行人及贝达药业均已向法院提交证据材料并当庭相互阅看。发行人已向上海知识产权法院提供了包括实验记录、邮件往来记录、前期准备资料等证据材料，证明发行人独立研发了涉案技术。发行人已基于相关证据请求上海知识产权法院依法驳回原告的各项诉讼请求。

（2）案件影响分析

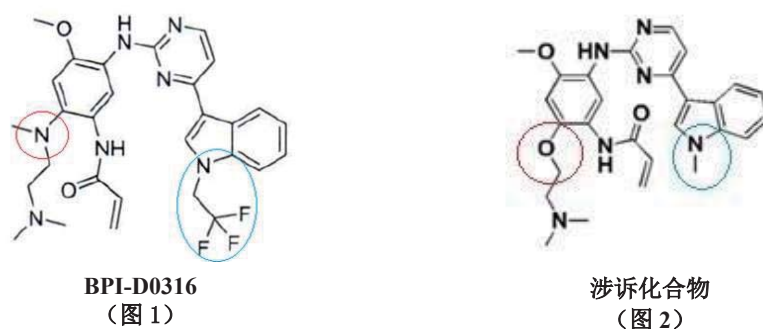
根据发行人已取得的授权专利，发行人的 BPI-D0316 产品专利 ZL201510152615.0 已获授权，并得到了保护。ZL201510152615.0 专利与上海倍而达案中涉及的 536 专利申请是两个不同的专利，所以上海倍而达案中涉及的 536 专利申请不包含 BPI-D0316 产品。因此，上海倍而达案不应影响 BPI-D0316 的上市和销售。

专利号/申请号	公告日/公开日	保护化合物	专利是否授权
ZL201510152615.0	2019 年 3 月 1 日	BPI-D0316（图 1）	已得到中国专利局授权
CN201910491253.6	2019 年 7 月 26 日	涉诉化合物（图 2）	在中国专利局审查中

536 专利申请的当前权利要求保护如下图 2 所示的化合物、该化合物药学上可接受的盐、包含该化合物或盐的药物组合物以及该化合物或盐的用途。

BPI-D0316 产品的化学结构见图 1。对比两者可知，536 专利申请所要求保护的化合物与发行人的 BPI-D0316 产品的化学结构不同，具体如下图 1（BPI-D0316 产品）和图 2（涉诉化合物）中红圈和蓝圈标记所示。

BPI-D0316 与涉诉化合物对比图



因此，如图 1 和图 2 中红圈所示，536 专利申请所要求保护的化合物在苯环上连接的是 O 原子，而 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在苯环上连接的是带有甲基修饰的 N 原子；如图 1 和图 2 中蓝圈所示，536 专利申请所要求保护的化合物在咪唑上的取代基为甲基，而 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在咪唑上的取代基为三氟乙基。

根据《最高人民法院关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释》（法释〔2009〕21 号）之第七条“……被诉侵权技术方案的技术特征与权利要求记载的全部技术特征相比，缺少权利要求记载的一个以上的技术特征，或者有一个以上技术特征不相同也不等同的，人民法院应当认定其没有落入专利权的保护范围……”，536 专利申请所要求保护的化合物与 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在分子结构上存在显著不同，所以 BPI-D0316 产品不包括 536 专利申请所要求保护的化合物的全部技术特征。因此，BPI-D0316 产品不落入 536 专利申请当前权利要求的保护范围。

基于上述原因，即使上海知识产权法院支持上海倍而达的诉讼请求，确认 536 专利申请归上海倍而达所有，该等结论也不应影响 BPI-D0316 的上市和销售，亦不对发行人的生产经营产生重大不利影响。

2、美国倍而达案

美国倍而达案同上海倍而达案中所涉及的情况相类似，美国倍而达提出争议的 rezivertinib⁵（即 536 专利申请对应的涉诉化合物，图 2）与 BPI-D0316 产品（图 1）是两种不同的化合物。

另外，BPI-D0316 产品已经在发行人所拥有的授权美国专利 US10179784B2 中获得了专利保护。美国倍而达案件中并不涉及到 BPI-D0316 产品，也不涉及到保护该产品的授权专利 US10179784B2。

因此，美国倍而达案件的结果并不直接影响 BPI-D0316 产品在美国及其他合作区域外的研发、生产与销售。

综上所述，上海倍而达和美国倍而达案不会对发行人产生重大不利影响的依据充分。

二、BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售是否会受到相关诉讼结果的影响

如上文所述，1）发行人已于境内及境外多个国家和地区（包括美国、欧盟和日本）取得了 BPI-D0316 产品对应的专利授权；且 2）相关纠纷所争议的专利申请与 BPI-D0316 产品的专利申请并非同一项专利，并且相关纠纷所争议的专利申请也不覆盖 BPI-D0316 产品，因此，相关诉讼结果不会对 BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售产生重大不利影响。

三、保障发行人利益不受损害的具体措施

对于上述专利诉讼和商业秘密纠纷，发行人实际控制人已作出承诺：就发行人在本次发行上市前的未决诉讼及相关专利无效宣告等请求，其将积极推动发行人应诉、专利无效抗辩及采取其他应对措施；如果发行人在上述专利和商业秘密纠纷中败诉，且诉讼结果严重影响 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售并因此对发行人产生重大不利影响，发行人实际控制人将承担发行人因 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售受到严重影响而遭受的全部损失。

综上所述，上海倍而达案与美国倍而达案相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成障碍。

⁵ 美国倍而达案的问题涉及 rezivertinib 的研发。发行人针对该化合物已于 2014 年 11 月 5 日提交了编号为 201410619334.7 的中国专利申请，披露了 96 个示例化合物中的化合物 rezivertinib（即图 2 所示化合物）、其合成及其液相色谱-质谱和质子核磁共振表征。

四、就相关事项补充完善重大事项提示

发行人已在招股说明书“重大事项提示”及“第四节 风险因素”中针对上述专利纠纷和商业秘密纠纷做了风险提示，具体如下：

“

截至本招股说明书签署日，发行人存在一起专利申请权纠纷案和一起商业秘密纠纷案，相关诉讼的具体情况详见本招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“三、重大诉讼、仲裁或其他事项”之“（一）发行人重大诉讼或仲裁事项”的相关内容。上述诉讼所涉及的争议专利申请与发行人产品 BPI-D0316 的专利申请的权利要求保护范围不同，因此 BPI-D0316 并不落入涉案专利申请的权利要求保护范围，相关诉讼不会对发行人产生重大不利影响。

此外，发行人实际控制人已作出承诺：就发行人在本次发行上市前的未决诉讼及相关专利无效宣告等请求，其将积极推动发行人的应诉、专利无效抗辩及相关应对措施；如果发行人在上述诉讼败诉从而严重影响 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售或因此对发行人产生重大不利影响，其将承担发行人因 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售受到严重影响而遭受的全部损失，确保不会因此给发行人的生产经营造成重大不利影响。

虽然上述两起诉讼均不涉及发行人的核心在研产品，不应影响发行人核心在研产品的上市和销售，亦不应对发行人的生产经营产生重大不利影响，不会对发行人本次上市发行构成实质性障碍。但是发行人仍然可能因为败诉、诉讼长时间无法得到了结或者因诉讼间接导致的声誉损害等情形，而持续受到一定程度的不利影响。

”

五、核查意见

（一）核查程序

1、取得并查阅发行人提供的相关诉讼案件的诉讼文书、并了解案件具体情况，并核查涉案专利相关化合物结构；

2、与发行人就案件聘请的诉讼律师了解案件最新进展，取得并查阅关于案件相关分析的书面确认；

3、取得并审阅 Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP 就美国倍而达案件出具的境外法律意见书，以核查境外诉讼相关事实及美国法律据此的相关分析；

4、取得并审阅发行人提供的专利证书，以核查发行人就相关产品已取得授权的专利，并核查 BPI-D0316 相关产品所涉及化合物结构；

5、取得并审阅《关于益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》，以确认发行人各管线产品的自由实施情况以及 BPI-D0316 相关产品所涉及化合物结构。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、认为相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响的依据充分；

2、BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售不应受到相关诉讼结果的影响；

3、发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害；

4、相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成障碍。

5、关于礼进生物

根据问询回复，礼进生物是由公司实控人王耀林与王结义、上海礼进投资中心（有限合伙）共同出资设立在，主要从事创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发。截至目前，礼进生物实控人王结义及员工股权激励计划合计持有礼进生物 27.30% 股权，王耀林持股比例为 6.87%，其余股东持股比例较为分散。报告期内，发行人董事和高管王耀林、张灵、史陆伟、吴园园等人在礼进生物存在持股、任职、授予股票期权、领取报酬等情形。请发行人说明：（1）王结义在礼进生物的持股比例，能否控制员工持股计划，将其认定为实控人的依据是否充分；公司员工在礼进生物持股、任职的合理性，礼进生物是否实际为王耀林控制企业；（2）礼进生物是否与发行人从事相同或相似业务，收入和毛利与发行人对比情况，是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形；（3）报告期内发行人与礼进生物是否存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人是否保持独立。

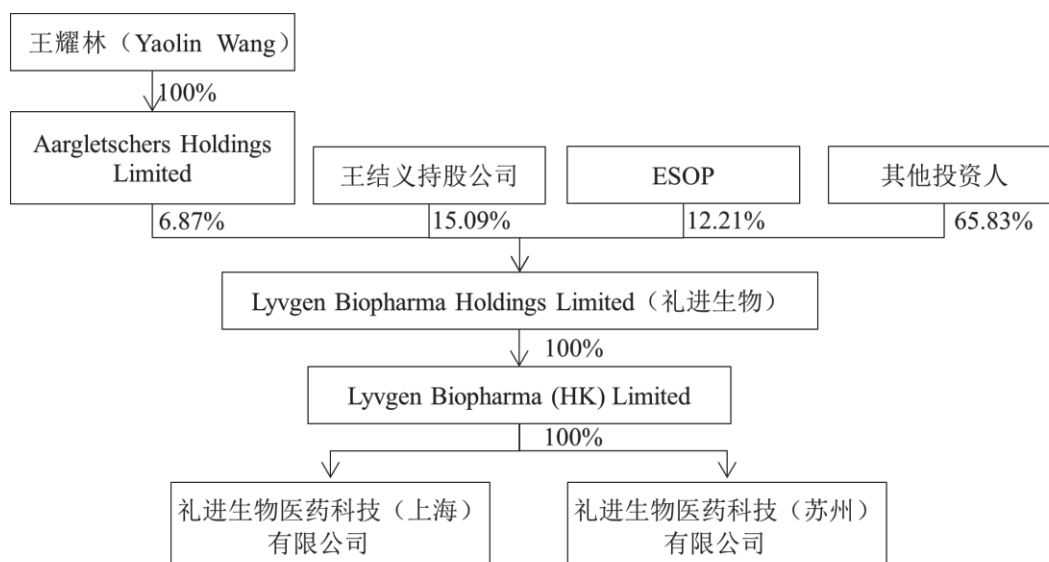
请保荐机构和发行人律师对上述问题进行核查，并就发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争发表明确意见。

回复：

一、根据礼进生物股权结构，王耀林（Yaolin Wang）仅为持股 6.87% 的小股东，也不是礼进生物董事，对经营类重大事项不拥有决定权，因此王耀林（Yaolin Wang）不是礼进生物的实际控制人

（一）礼进生物的股权结构及员工持股计划

Lyvgen Biopharma Holdings Limited（以下简称“礼进生物”）为一家海外红筹架构的企业，其股权结构如下图所示：



注：王耀林（Yaolin Wang）与其他投资人不存在关联关系；其他投资人中有 3 个投资人持股比例高于 6.87%。

礼进生物的员工持股计划（ESOP）按国际惯例为用于员工激励的预留股份。根据礼进生物确认，该员工持股计划（ESOP）采用股票期权方式向员工进行授予，具体授予对象和授予数量由 CEO 及管理团队提出，经礼进生物董事会批准后实施。

根据与礼进生物及王结义的访谈确认，王耀林（Yaolin Wang）并非礼进生物的实际控制人。

（二）王耀林（Yaolin Wang）为礼进生物持股 6.87% 的小股东

王耀林（Yaolin Wang）系看好王结义博士领导的礼进生物在肿瘤免疫抗体类创新药物的研发方向和发展前景从而持有礼进生物部分 6.87% 股份，具有合理性。

王耀林（Yaolin Wang）于礼进生物的持股比例仅为 6.87%，不存在被授予过员工持股计划（ESOP）对应的股票期权的情形，不拥有一票否决权等股东特殊权利。除王结义博士外，礼进生物还有三位其他投资人股东持股比例高于王耀林（Yaolin Wang），王耀林（Yaolin Wang）与礼进生物的其他股东均不存在关联关系或一致行动安排。

因此，王耀林（Yaolin Wang）为礼进生物持股 6.87% 的小股东，不存在在股东会层面拥有控制权的情形。

（三）王耀林（Yaolin Wang）不是礼进生物董事或管理团队成员

礼进生物现有五位董事，根据礼进生物的《股东协议》及公司章程，礼进生物通过年度预算、收购、借款、对外投资在内等经营类重大事项，必须事先获得董事会超 3/4 的有权投票的董事同意；礼进生物的其他非重大事项，亦需获得董事会超 2/3 的有权投票的董事同意。

经访谈礼进生物确认，2017 年 2 月至今，王耀林（Yaolin Wang）未曾担任过礼进生物董事，也不是管理团队成员。因此，王耀林（Yaolin Wang）不存在在董事会层面对礼进生物经营类重大事项拥有决定权的情形。

（四）王耀林（Yaolin Wang）与王结义并不存在亲属关系

根据对王耀林（Yaolin Wang）与王结义的访谈确认，经核查，王耀林（Yaolin Wang）并非王结义的直系亲属，两人不存在亲属关系。

（五）王耀林（Yaolin Wang）于礼进生物不存在任何股东特殊权利

经访谈礼进生物确认、查阅礼进生物的《股东协议》及公司章程，王耀林（Yaolin Wang）不存在任何股东特殊权利。

（六）发行人员工曾经在礼进生物兼职和被授予股票期权的情况

1、兼职情况

礼进生物在设立初期，人员招聘尚未到位时，因王结义博士的提议，作为相互结识的朋友，发行人曾有少量员工在礼进生物兼职，具体情况如下：

姓名	兼职工作内容	兼职原因	兼职期间	目前是否仍在礼进生物兼职
史陆伟	会计制度设立、代理记账、财务报表编制及报税等财务事务	礼进生物初创时期，人员未招募到位；发行人少量员工在个别岗位为礼进生物提供少量协助	2016 年 5 月至 2018 年 12 月	否
吴园园	工商变更登记、员工入职、相关档案整理等基础行政事务		2016 年 5 月至 2017 年 12 月	否

姓名	兼职工作内容	兼职原因	兼职期间	目前是否仍在礼进生物兼职
张灵 (Ling Zhang)	为礼进生物在研产品在美国开展临床试验提供CRO 供应商筛选和临床试验设计等方面的建议		2018 年 11 月、 2019 年 4 月	否

上述兼职事项主要按具体需求展开，兼职时间主要集中于发行人的报告期之前或报告期初，且兼职集中于辅助性、可替代性的事项。礼进生物人员招聘基本到位后，发行人员工已不存在于礼进生物兼职的情况。

2、授予股票期权的情况

基于史陆伟和吴园园在礼进生物设立初期提供的兼职服务，礼进生物曾于2017年8月向两人授予了少量股票期权。由于史陆伟和吴园园仅为曾经的兼职人员，不符合礼进生物员工持股计划（ESOP）的宗旨，礼进生物董事会于2019年10月取消两人所持的股票期权予以规范。

经查阅礼进生物的股东名册、《股东协议》、公司章程、股东会决议、董事会决议等文件，除王耀林（Yaolin Wang）于礼进生物持有6.87%股份外，不存在其他发行人员工在礼进生物持股的情况。

（七）礼进生物不是王耀林（Yaolin Wang）实际控制的企业

综上所述，王耀林（Yaolin Wang）在礼进生物的持股比例较低，未曾担任过礼进生物的董事，不存在在礼进生物任职、领取报酬等情形，对礼进生物的经营类重大事项不拥有决定权。发行人员工曾因王结义博士的提议向礼进生物提供兼职服务，并曾经被授予股票期权，该等兼职服务和授予股票期权的事项已经于2019年底前予以整改规范。

因此，礼进生物不是王耀林（Yaolin Wang）实际控制的企业。

二、礼进生物是否与发行人从事相同或相似业务，收入和毛利与发行人对比情况，是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形

（一）礼进生物主要从事创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发，不存在与发行人从事相同或相似业务的情况，亦不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形

经核查，发行人与礼进生物所从事业务在研究方向、产品类型、作用机理、生产工艺、靶点、适应症等方面存在区别，具体如下：

1、小分子化学药和大分子生物药在诸多方面存在显著差别

发行人与礼进生物分别深耕小分子化学药和大分子生物药细分领域，该两者在主要研究方向、产品类型、作用机理和生产工艺方面的差别如下表所示：

公司	主要研究方向	产品类型	作用机理	生产工艺
发行人	小分子创新型靶向药物	小分子化学药	1、靶向突变的肿瘤基因蛋白，抑制信号传导，能够特异性地阻断癌细胞生长、增殖过程中所必需的信号传导通路，从而达到治疗的目的； 2、小分子的药物多通过口服给药。	小分子原料药生产工艺是将化学原料主要经过化学反应转变为原料药，之后大多数被开发成口服固体制剂。口服固体制剂生产工艺主要包括湿法制粒或干法制粒，总混，压片包衣或胶囊填充，瓶装或铝塑包装等工艺。
礼进生物	创新肿瘤抗体类药物	大分子生物药	1、通过大分子生物药（抗体）调控机体免疫系统，增强机体免疫细胞识别、杀伤肿瘤细胞的活性，从而达到利用机体免疫系统治疗肿瘤的目的； 2、大分子药物多数通过注射治疗（静脉或皮下）。	大分子生物药生产主要对工程细胞/菌通过发酵及纯化后获得。之后主要被开发成注射液或冻干粉针剂。制剂生产工艺主要包括原液融解，无菌罐装，（冷冻干燥），轧盖等。

2、发行人和礼进生物现有管线产品选择的靶点以及适应症不同

发行人及礼进生物已进入临床阶段的管线产品所选择的靶点并不相同，适应症也存在差异，具体如下表所示：

公司名称	已进入临床的管线产品	临床阶段（最快进展）	靶点	适应症
发行人	BPI-D0316	NDA	EGFR	非小细胞肺癌
	D-0502	临床 Ib 期	ER+/HER2-	乳腺癌
	D-0120	临床 II 期	URAT1	高尿酸血症及痛风
	D-1553	临床 I/II 期	KRAS G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌等
礼进生物	LVGN6051	临床 I 期	CD-137	局部晚期或转移性恶性肿瘤（临床初期阶段尚未确定具体适应症）
	LVGN7409	临床 I 期	CD-40	恶性肿瘤（临床初期阶段尚未确定具体适应症）
	LVGN3616	临床 I 期	PD-1	晚期或转移性肿瘤（临床初期阶段尚未确定具体适应症）

综上所述，考虑到发行人与礼进生物在主要研究方向、产品类型、作用机理方面存在显著差别，两者现有管线产品选择的靶点以及适应症不同，因此，礼进生物不存在与发行人从事相同或相似业务的情况，亦不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形。

（二）礼进生物的收入和毛利与发行人的对比情况

发行人与礼进生物 2018 年至 2020 年的收入和毛利如下：

单位：万元

项目		发行人	礼进生物
2018 年度	收入	-	1,000.00
	毛利	-	1,000.00
2019 年度	收入	5,530.00	2,064.72
	毛利	4,749.39	2,064.72
2020 年度	收入	-	-
	毛利	-	-

数据来源：礼进生物未经审计财务报表、发行人审计报告

礼进生物目前尚未有产品获批上市销售，其收入来源为产品权益对外授权。与发行人业务收入不存在关系，且礼进生物不属于实际控制人或控股股东控制的公司，不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形。

三、报告期内发行人与礼进生物是否存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人是否保持独立

经核查，报告期内发行人与礼进生物不存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情况，具体如下：

（一）人员独立性

礼进生物在设立初期，人员招聘尚未到位时，因王结义博士的提议，作为相互结识的朋友，发行人曾有少量员工在礼进生物兼职，具体情况详见本题回复之“一、根据礼进生物股权结构，王耀林（Yaolin Wang）仅为持股 6.87% 的小股东，也不是礼进生物董事，对经营类重大事项不拥有决定权，因此王耀林（Yaolin Wang）不是礼进生物的实际控制人”之“（六）发行人员工曾经在礼进生物兼

职和被授予股票期权的情况”。发行人员自 2019 年 4 月起已不存在于礼进生物兼职的情况。

因此，以上少量发行人员曾于礼进生物短暂兼职对发行人的人员独立性不构成重大不利影响。

发行人董事、监事及高级管理人员严格按照《公司法》《公司章程》等相关法律和规定选举产生，不存在违规兼职情况。发行人的员工均由自身独立招聘，礼进生物的员工亦由其独立招聘，不存在发行人与礼进生物员工交叉任职的情形，因此发行人人员与礼进生物人员不存在混同或共用的情形，发行人人员具备独立性。

（二）财务独立性

发行人设立了独立银行账户，不存在与其他任何单位或人士共用银行账户的情形。发行人作为独立纳税人，依法独立进行纳税申报和履行缴纳义务，不存在与其他任何单位混合纳税的情况。因此发行人财务与礼进生物财务不存在混同或共用的情形，发行人财务具备独立性。

（三）机构独立性

发行人的组织机构独立于控股股东和礼进生物等其他关联方。发行人具有健全的内部经营管理机构，该等机构独立行使职权，不受控股股东和其他关联方的干预，亦未存在与发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业机构或礼进生物等其他关联方混同的情况。因此发行人机构与礼进生物机构不存在混同或共用的情形，发行人机构具备独立性。

（四）资产独立性

发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施，具有独立的服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用，主要资产权利不存在产权归属纠纷或潜在的相关纠纷。因此发行人资产与礼进生物资产不存在混同或共用的情形，发行人资产具备独立性。

（五）业务独立性

发行人拥有经营所需的独立完整的技术研发、原料采购等业务经营体系，发行人目前主要产品均在研发阶段，尚未开展商业化销售。礼进生物主营业务为创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发，与发行人从事小分子靶向化学药属于完全不同的细分领域，因此发行人业务与礼进生物业务不存在混同或共用的情形，发行人业务具备独立性。

经访谈礼进生物确认，礼进生物具备直接面向市场独立持续经营的能力，与发行人在资产、业务、人员、财务、组织机构等方面均保持独立，不存在混同情形。

综上所述，报告期内发行人与礼进生物不存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人保持独立。

四、核查意见

（一）核查程序

1、获取礼进生物提供的股权结构图、股权认购协议、股东协议公司章程等文件，了解王耀林（Yaolin Wang）在礼进生物的持股变动情况以及礼进生物公司治理主要安排；

2、访谈礼进生物，了解发行人董事、高管及员工曾在礼进生物存在持股、兼职的情况及原因；

3、访谈发行人董事、监事及高管，核查大分子生物药及小分子化学药业务的主要区别；

4、核查礼进生物官方主页、药物临床试验登记与信息公示平台(chinadrugtrials.org.cn)，了解礼进生物主要产品，其靶点、适应症等情况；

5、取得并审阅礼进生物最近三年未经审计的财务报表，了解礼进生物最近三年的收入及毛利情况；

6、通过公开信息查询礼进生物的股权结构、经营范围等基本情况，并访谈礼进生物管理层，了解礼进生物的业务领域；

7、取得王耀林（Yaolin Wang）填写的调查表及银行流水，确认其是否曾在礼进生物兼职及领取薪酬。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

- 1、礼进生物并非实际为王耀林（Yaolin Wang）控制企业；
- 2、公司员工在礼进生物持股、兼职系因礼进生物经营初期，相关人员尚未到岗，在王结义博士的建议下而部分员工提供了兼职服务，具有合理性；
- 3、礼进生物未与发行人从事相同或相似业务，不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形；
- 4、报告期内发行人与礼进生物不存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人保持独立；
- 5、发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

6、关于发明专利

根据问询回复，发行人共拥有 9 项境内发明专利，其中 4 项专利目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作，序号 9 专利系序号 1 专利的分案授权；发行人共 16 项境外发明专利，其中 1 项专利目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作，其余专利的形成或取得的详细过程与境内对应专利相同。请发行人进一步说明：（1）发行人该项分案授权专利的形成原因，是否与母专利实质属于同一专利；（2）境内外专利之间的映射关系，有无实质差异，是否仅为不同国别专利；（3）结合前述情况充分论述发行人是否满足科创属性关于专利数量的相关要求。

请保荐机构和发行人律师对发行人是否符合科创属性关于专利数量的相关要求进行检查并发表明确意见。

回复：

一、发行人该项分案授权专利的形成原因，是否与母专利实质属于同一专利

（一）发行人两项 D-0120 中国发明专利的形成原因

发行人两项 D-0120 中国发明专利的形成过程如下所述：

项目	专利名称	专利号/ PCT 申请号	简称	申请时间	优先权日	授权时间	保护范围
序号 1 中国专利	羧酸化合物及其制备方法和用途	201410398333.4	334 专利	2014 年 8 月	/	2018 年 2 月	一系列具体化合物，其中包括 D-0120 核心化合物
根据《专利法》第二十九条第二款“申请人自发明或者实用新型在中国第一次提出专利申请之日起十二个月内，或者自外观设计在中国第一次提出专利申请之日起六个月内，又向国务院专利行政部门就相同主题提出专利申请的，可以享有优先权。”							
为进一步保护 D-0120 核心化合物及与其相类似的一些具体化合物，发行人递交了一项 PCT 专利申请。根据专利法的相关规定，由于 PCT 专利与 334 专利为相同主题，PCT 专利可享有 334 专利的优先权。							
PCT 专利	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	PCT/CN2015/086605	PCT 专利	2015 年 8 月	2014 年 8 月	/	一系列具体化合物，其中包括 D-0120 核心化合物

项目	专利名称	专利号/ PCT 申请号	简称	申请时间	优先权日	授权时间	保护范围
PCT 专利申请是指根据《专利合作条约》实施的国际专利申请方式，缔约国的居民均有权递交 PCT 专利申请。PCT 专利申请分为国际申请阶段和国家申请阶段。PCT 专利的国际申请程序并不对申请专利进行任何实质性审查和授权，仅为专利的国际申请提供优先权保护，最终由各国的专利审查机构确定是否对技术成果授予专利保护以及技术成果的专利保护范围。							
发行人通过 PCT 专利向多个国家进行专利申请，426 专利为该 PCT 专利进入中国国家阶段的中国专利申请。							
序号 9 中国专利	羧酸化合物及其制备方法和用途”	201580043042.6	426 专利	2015 年 8 月	2014 年 8 月	2021 年 2 月	与 D-0120 相类似的一些具体化合物（不包括 D-0120 核心化合物）

如上所述，334 专利与 426 专利系发行人为了保护 D-0120 及其相关化合物申请的两个不同专利，两个专利属于同族专利，这两项专利具有不同的申请时间，拥有不同的保护范围。

（二）两项 D-0120 的相关专利不属于同一专利

1、专利权不能重复授予

相关法律法规	具体内容
中华人民共和国专利法（自 2021 年 6 月 1 日起施行）	第九条 同样的发明创造只能授予一项专利权。
	第六十四条 发明或者实用新型专利权的保护范围以其权利要求的内容为准，说明书及附图可以用于解释权利要求的内容
专利审查指南	第二部分 第三章 第 6 节 对于发明或实用新型，专利法第九条或专利法实施细则第四十一条中所述的“同样的发明创造”是指两件或两件以上申请(或专利)中存在的保护范围相同的权利要求。

上述条款规定了权利要求书确定专利权的保护范围，是专利权的核心部分。相同的发明创造（即具有相同的保护范围的权利要求）不能重复授予专利权。因此，从专利权不能重复授予的角度上来讲，两项 D-0120 的相关专利不属于同一专利。

2、D-0120 相关的两项专利保护了不同的化合物

D-0120 的两项专利属于同族专利，但权利要求的保护范围不同，不属于同一专利。具体而言，334 专利的权利要求书保护的是一系列具体化合物，其中包含 D-0120 核心化合物，而 426 专利的权利要求书保护的是与 D-0120 核心化合物相类似的其他一些具体化合物。换言之，334 专利与 426 专利属于同一专利家族的两个成员，具有不同的权利要求，即不同的保护范围。两项 D-0120 相关专利

实质上不属于同一专利，334 专利保护了 D-0120 的化合物，426 专利对于 D-0120 的竞争对手，具有一定的抵御作用。

二、境内外专利之间的映射关系，有无实质差异，是否仅为不同国别专利

（一）发行人境外发明专利与境内发明专利不具有一一对应的映射关系，部分专利在专利授权的范围上具有实质差异

1、由于境内外各国具有不同的专利审查标准，对各项专利的技术特征存在不同的认定方法或角度，因此发行人授权专利在不同国家授权的通式化合物或具体化合物存在部分差异

为保护发行人的知识产权，发行人递交了多项 PCT 申请。PCT 专利申请分为国际申请阶段和国家申请阶段。PCT 专利的国际申请程序并不对申请专利进行任何实质性审查和授权，仅为专利的国际申请提供优先权保护，所以 PCT 通常系一项较为复杂且涵盖多项专有技术的技术包。

待 PCT 专利进入国家申请阶段后，发行人可以根据各个国家的专利法对专利申请进行修改，并最终由各国的专利审查机构根据各个国家的专利申请法规确定是否对技术成果授予专利保护以及技术成果的专利保护范围。

因此，同一专利家族的境外申请和境内申请涉及相同或类似的化合物及/或技术原理，但是由于境内外各国具有不同的专利审查标准，对各项专利的技术特征存在不同的认定方法或角度，因此发行人已授权的中国境内与境外各国的发明专利在授权的权利要求的具体保护范围上存在一定差异，具体体现在授权专利在不同国家授权的通式化合物或具体化合物存在部分差异，故而发行人境外发明专利与境内发明专利不具有一一对应的映射关系，部分专利在专利授权的范围上具有实质差异。

2、发行人境内外专利授权保护的通式化合物或具体化合物的差异情况

截至本补充法律意见书出具日，发行人境内外专利的对应情况具体如下，以下对应的专利属于同族专利，但在不同国家授权的通式化合物或具体化合物存在部分差异，具体情况如下：

序号	相关产品	专利名称	PCT 申请	已获授权国家	授权专利号	授权保护范围的具体差异情况
1	BPI-D0316 化合物及/或类似化合物	呋代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	/	中国	201510654436.7	该专利保护了一系列 BPI-D0316 的类似化合物
2		嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途 PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	WO2016070816	中国	201510152615.0	1、该系列专利保护了 BPI-D0316 化合物及/或类似化合物 2、欧盟、日本及美国授权专利的化合物独立权利要求仅包含一种化合物及其盐型，中国授权专利的化合物独立权利要求包含 2 种化合物及其盐型
3				美国	10,179,784	
4				欧盟	3216786	
5				日本	6637058	
6	D-0502 化合物及/或类似化合物	选择性雌激素受体降解物及其用途 SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	WO2017136688	中国	201780008535.5	
7				美国	10,647,724	
8				欧盟	3411034	
9				俄罗斯	2734501	
10				南非	2018/05573	
11				以色列	260789	
12				日本	6905539	
13	美国	11,014,936				
14	D-0120 及/或类似化合物	羧酸化合物及其制备方法和用途	/	中国	201410398333.4	该专利保护了 D-0120 化合物及一系列类似化合物
15		羧酸化合物及其制备方法和用途 CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	WO2016023460	中国	201580043042.6	1、201580043042.6 中国专利保护了一系列 D-0120 类似化合物，其他各国已授权专利均保护了 D-0120 化合物及一系列类似化合物 2、中国授权专利的化合物独立权利要求包含 13 种化合物；美国两项授权专利的化合物独立权利要求合计包含 1 个通式化合物及 9 种化合物；澳大利亚授权专利的化合物独立权利要求包含 4 个通式化合

序号	相关产品	专利名称	PCT 申请	已获授权国家	授权专利号	授权保护范围的具体差异情况
						物；以色列、印度及南非授权专利的化合物独立权利要求包含 2 个通式化合物；日本授权专利的化合物独立权利要求包含 24 种化合物

(二) 新药研发行业申请多国专利的必要性

新药研发行业对知识产权的依存度高，新药研发企业对产品知识产权的保护贯穿整个产品的研究与开发全过程。新药研发企业需布局专利保护策略、专利保护的范围及国家，才能通过专利的排他权来实现产品的盈利。

由于化学创新药的核心是化合物，因此能够保护化合物本身的一个或数个核心专利对于控制药品的开发、上市、销售及其整个链条至关重要。在化合物专利的基础上，权利人还可以进一步提出化合物的晶型、制剂、制备方法等专利申请，以构筑从不同的方面保护产品的专利组合，更有效地维护自身权益，阻碍竞争对手。

1、专利权具有地域性

专利具有地域性，通常一个国家或一个地区根据该国家或地区法律所授予和保护的专利权仅在该国或该地区的范围内有效，对其他国家或地区不具有法律效力，在其他国家或地区其专利权是不被确认与保护的。根据《专利法》第三条“国务院专利行政部门负责管理全国的专利工作；统一受理和审查专利申请，依法授予专利权。省、自治区、直辖市人民政府管理专利工作的部门负责本行政区域内的专利管理工作。”因此，需要在不同的国家和地区分别申请专利并获得授权，以便在这些国家和地区都获得专利保护。

2、发行人在多个国家开展临床试验

发行人在多个国家开展临床试验，其中发行人 D-0502 产品在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，发行人 D-0120 产品在中国和美国进行了多项试验，发行人 D-1553 产品已在中国、美国、澳大利亚、韩国及中国台湾等多个国家及地区开展国际多中心临床试验。为了保护公司核心技术在境外的知识产权，公司

已向境外多个国家提交了相关技术的发明专利申请，截止本补充法律意见书出具日，公司拥有的核心在研产品已获得 17 项境外授权发明专利。

3、有利于发行人未来的商业化权利

发行人可采取授权合作模式，授权具有临床开发经验及销售能力、有行业实力的海外药企开拓发行人不自主开展临床试验的海外市场，发行人享受相应的收益，并通过开拓更为广阔的海外市场，加快产品管线全球布局的步伐，提升发行人的盈利能力和影响力。

例如，发行人 BPI-D0316 产品的同类竞品阿美替尼及伏美替尼的专利权人通过授权合作模式，均获得了高额的许可费收入。

翰森制药（3692.HK）于 2020 年 7 月向美国 EQRx 公司授予了在中国境外的研究、开发、生产和商业化阿美替尼的权利，根据约定翰森制药有权收取 1 亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。

艾力斯（688578.SH）于 2021 年 6 月向美国 ArriVent 公司授予了在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发伏美替尼的权利，根据约定伏美替尼将获得 4,000 万美元的首付款，累计不超过 7.65 亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件），销售提成费，以及 ArriVent 一定比例的股份。

综上所述，发行人的同一家族的境外发明专利与境内发明专利的授权权利要求不具有一一对应的映射关系，部分专利保护范围具有实质差异。专利权具有地域性的特征，发行人实际在多个国家及地区开展临床试验，境外专利能够更有效地保护发行人的境外权益，具有较大的商业价值。

三、结合前述情况充分论述发行人是否满足科创属性关于专利数量的相关要求

根据 2021 年 4 月修订的《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》之第五条“支持和鼓励科创板定位规定的相关行业领域中，同时符合下列 4 项指标的企业申报科创板发行上市”中关于专利数量的要求为“（三）形成主营业务收入的发明专利（含国防专利）5 项以上，软件企业除外”。

结合上述回复，发行人的 D-0120 的两个授权专利不属于同一专利，发行人

的境内与境外专利属于同族专利，但部分专利的授权权利要求保护范围不同，无法一一对应。

截至本补充法律意见书出具日，发行人的核心在研产品拥有 5 项境内授权专利，具体情况如下所示：

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	专利申请日	授权公告日	取得方式
1	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	BPI-D0316	201510152615.0	发行人、贝达药业	2015.4.1	2019.3.1	申请取得
2	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	BPI-D0316	201510654436.7	发行人、贝达药业	2015.10.10	2018.6.5	申请取得
3	羧酸化合物及其制备方法和用途	D-0120	201410398333.4	发行人	2014.8.13	2018.02.02	申请取得
4	羧酸化合物及其制备方法和用途	D-0120	201580043042.6	发行人	2015.8.11	2021.2.5	申请取得
5	选择性雌激素受体降解物及其用途	D-0502	201780008535.5	发行人	2017.2.3	2021.3.19	申请取得

截至本补充法律意见书出具日，发行人核心在研产品拥有 17 项境外授权专利，具体情况如下所示：

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	有效期限	申请国家/地区
1	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	10,647,724	美国益方	2020.5.12- 2037.2.3	美国
2	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	3411034	美国益方	2020.11.25- 2037.2.3	欧盟
3	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	2734501	美国益方	2020.10.19.-2037.2.3.	俄罗斯
4	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	2018/05573	美国益方	2020.12.23.-2037.2.3.	南非
5	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	11,014,936	美国益方	2021.5.25-2037.2.3	美国
6	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	260789	美国益方	2021.6.26-2037.2.3	以色列

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	有效期限	申请国家/地区
7	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	6905539	美国益方	2021.6.29-2037.2.3	日本
8	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316	10,179,784	发行人	2019.1.15.-2035.11.5.	美国
9	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316	3216786	发行人	2021.5.12-2035.11.5.	欧盟
10	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316	6637058	发行人	2019.12.27.-2035.11.5.	日本
11	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	9,809,580	发行人	2017.11.7.-2035.8.11.	美国
12	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	9,856,239	发行人	2018.1.2.-2035.8.11.	美国
13	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	2015303597	发行人	2020.1.2.-2035.8.11.	澳大利亚

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	有效期限	申请国家/地区
14	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	250524	发行人	2020.10.31.-2035.8.11.	以色列
15	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	344182	发行人	2020.8.14.-2035.8.11.	印度
16	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	6568929	发行人	2019.8.9.-2035.8.11.	日本
17	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	2017/01388	发行人	2018.7.25.-2035.8.11.	南非

除已授权专利外，发行人有 4 个境外专利处于已获得核准通知书或已缴纳授权费的状态，具体情况如下：

序号	专利名称	对应产品	专利申请号	专利权人	有效期限	申请国家
1	NOVEL SALTS OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADRS	D-0502 晶型盐型	16/796,448	发行人	已获得核准通知书	美国
2	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316 化合物	252036	发行人	已获得核准通知书	以色列
3	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	D-1553 化合物	17/172,988	发行人	已缴纳授权费	美国
4	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	D-1553 晶型盐型	17/172,984	发行人	已获得核准通知书	美国

综上所述，截至本补充法律意见书出具日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 22 项，其中境内专利 5 项，境外专利 17 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定。此外，发行人另有 4 项专利已获得核准通知书或已缴纳授权费的状态，即将取得专利证书。

四、核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅了发行人的专利证书；
- 2、申请并取得国家知识产权局关于发行人境内专利的档案副本；
- 3、查询世界知识产权组织（World Intellectual Property Organization）官网；
- 4、查阅了国家知识产权局官网，查阅了 PCT 相应公开文件的信息；
- 5、查阅了《专利法》及《专利法实施细则》等相关法规；
- 6、与发行人专利人员访谈，了解了发行人两项 D-0120 相关专利的形成的原因，了解发行人境内外专利的差异情况。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

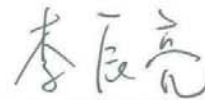
截至本补充法律意见书出具日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 22 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定，发行人符合科创属性关于专利数量的相关要求。

（本页无正文，为《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（二）》的签署页）

北京市君合律师事务所




负责人：华晓军



经办律师：李辰亮


经办律师：牛元栋


经办律师：王珏玮

2021年7月23日

北京市君合律师事务所

关于

益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的

补充法律意见书（三）

中国.北京
建国门北大街 8 号
华润大厦 20 层邮编:100005
电话:(010)85191300 传真:(010)85191350

目 录

第一部分：关于第三轮审核问询回复	7
第二部分：关于第一轮审核问询回复的更新	69
第三部分：关于第二轮审核问询回复的更新	73



君合律师事务所

北京市建国门北大街 8 号华润大厦 20 层

邮编：100005

电话：（86-10）85191300

传真：（86-10）85191350

junhebj@junhe.com

北京市君合律师事务所

关于益方生物科技（上海）股份有限公司 首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的 补充法律意见书（三）

益方生物科技（上海）股份有限公司：

北京市君合律师事务所（以下简称“**本所**”）为具有从事法律业务资格的律师事务所。本所根据与发行人签订的《法律服务协议》，委派律师以特聘法律顾问的身份，就发行人申请首次公开发行人民币普通股股票（A 股）并在上海证券交易所科创板上市事宜，于 2021 年 4 月 8 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的律师工作报告》（以下简称“**《原律师工作报告》**”）以及《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的法律意见书》（以下简称“**《原法律意见书》**”），于 2021 年 6 月 21 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书》（以下简称“**《补充法律意见书》**”），于 2021 年 7 月 23 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（二）》（以下简称“**《补充法律意见书（二）》**”），与前述《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》以下合称“**已出具律师文件**”）。

鉴于上交所于 2021 年 8 月 24 日下发了《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函》（上证科审（审核）〔2021〕527 号）（以下简称“《**问询问题（三）**》”），本所律师现就《**问询问题（三）**》，出具《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（三）》（以下简称“**本补充法律意见书**”）。

本补充法律意见书是《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》不可分割的一部分。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的术语、定义和简称与《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》中使用的术语、定义和简称具有相同的含义。本所在《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》中所作出的所有假设、前提、和声明同样适用于本补充法律意见书。

本补充法律意见书系根据《公司法》《证券法》《编报规则 12 号》《首发办法》《上市规则》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等中国现行有效的法律、法规及规范性文件的有关规定就本补充法律意见书出具日之前已发生并存在的事实发表法律意见，并不对境外法律事项发表法律意见，本补充法律意见书中涉及发行人境外机构、境外股东有关事宜均有赖于境外律师提供的法律意见或境外机构、境外股东的确认、说明，本所不具备对境外法律事项发表意见的资格和能力。同时，本补充法律意见书仅就与本次发行及上市有关的法律问题发表意见，并不对会计、审计、资产评估、投资决策、市值预估等事宜发表意见。在本补充法律意见书中对有关审计报告、验资报告、资产评估报告、内部控制审核报告、预计市值的分析报告等专业报告中某些数据和结论的引述，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或默示保证，本所并不具备核查并评价该等数据、结论的适当资格和能力，对此本所律师依赖具备资质的专业机构的意见。

为出具本补充法律意见书之目的，本所按照中国有关法律、法规和规范性文件的有关规定，在已出具律师文件所依据的事实的基础上，就出具本补充法律意见书所涉及的事实进行了补充调查，并就有关事项向发行人的董事、监事及高级管理人员作了询问并进行了必要的讨论，取得了由发行人获取并向本所提供的证明和文件。

为出具本补充法律意见书，本所审查了发行人提供的有关文件及其复印件，并基于发行人向本所作出的如下保证：发行人已提供了出具本补充法律意见书所必须的、真实、完整的原始书面材料、副本材料、复印件或口头证言，不存在任何遗漏或隐瞒；其所提供的副本材料或复印件与正本材料或原件完全一致，各文件的原件的效力在其有效期内均未被有关政府部门撤销，且于本补充法律意见书出具日均由其各自的合法持有人持有；其所提供的文件及文件上的签名和印章均是真实的；其所提供的文件及所述事实均为真实、准确和完整。所有已签署或将签署文件的各方，均依法存续并取得了适当授权以签署该等文件。

对于出具本补充法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、发行人或其他有关单位、企业出具的证明、承诺、确认、说明等文件并假设上述各方所作出的证明、承诺、确认、说明等文件是基于诚实和信用原则作出且不存在虚假记载、误导性陈述或遗漏，且本所基于本所律师具有的法律专业知识所能作出的合理理解和判断并受制于本所基于中国法律及公开信息渠道所能采取的必要且合理的核查手段而出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书仅供发行人本次发行及上市之目的使用，不得用作任何其他目的。本所同意发行人将本补充法律意见书作为其申请本次发行及上市的申请材料的组成部分，并对本补充法律意见书承担相应责任。本所同意发行人部分或全部在有关本次发行及上市的《招股说明书》中自行引用或按照上交所及中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的有关内容，但该引用不应采取任何可能导致对本所意见的理解出现偏差的方式进行。

除另有说明，本补充法律意见书就《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》中已回复问题的更新以**黑体字**体现。

本所根据《公司法》《证券法》和《首发办法》的要求，按照《编报规则 12 号》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》的相关规定以及中国律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对因出具本补充法律意见书而由发行人提供的文件及有关事实进行审查和验证，并在此基础上出具本补充法律意见书如下：

第一部分：关于第三轮审核问询回复

1、根据问询回复，发行人在BPI-D0316产品I期临床试验阶段开始与贝达药业达成合作，其后临床试验工作主要由贝达药业实施，并由贝达药业作为新药上市申请人，发行人将根据协议约定取得研发里程碑付款和销售分成。除BPI-D0316产品外，发行人仅拥有D-0120产品获准进入临床II期。

请发行人：（1）进一步说明将BPI-D0316产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分；（2）充分说明D-0120产品的研发不确定性风险；（3）结合研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等因素，充分论述发行人是否符合第五套上市标准相关要求。

请发行人根据前述问题完善招股说明书和相关申报材料。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并就发行人是否符合第五套上市标准相关要求发表明确意见。

回复：

一、进一步说明将 BPI-D0316 产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分

（一）BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人独立完成大部分核心研发工作，与贝达药业合作前已获准开展 II 期临床试验，于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作

创新药研发的流程主要包括药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发、临床方案设计及开发等多个步骤。BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人独立完成了大部分的核心研发工作，涵盖了从药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发到开展注册性 II 期临床试验的全部工作。发行人于 BPI-D0316 获准开展 II 期临床试验后与贝达药业达成合作，双方共同制定了开发计划，发行人全程参与了后续临床试验的执行和 NDA 申报工作。



1、发行人独立完成了 BPI-D0316 的药物分子设计工作

BPI-D0316 产品是发行人自主研发的 1 类创新药，发行人于 2014 年启动该项目，独立完成了核心化合物的设计与发现及相关临床前研究。

化学创新药物的本质是拥有自主知识产权和新颖性的化合物的发现，药物分子设计是实现新药创制的主要途径和手段。由于化学结构和药理活性之间有着直接的关系，因此药物的创新性与其分子结构息息相关¹。尽管新药研发的各个环节都至关重要，但核心技术要求高、风险难度最大的瓶颈主要集中在药物分子设计环节。化学结构创新能够改善直接影响患者预后的药物特性，如药物的疗效和毒性。发行人在进行第三代 EGFR 抑制剂分子设计时，希望在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，减少或杜绝低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，增强药物的生物利用度。基于上述考虑，发行人利用计算机辅助药物设计平台，预测吡啶上 N-取代基团的稳定性，同时结合利用药代动力学模型预测化合物分子的药物代谢情况，最终设计并合成出上百个具有自主知识产权的化合物。

药物分子设计及核心化合物的获得是新药研发过程中非常重要的环节，该环节决定了产品的临床有效性、安全性及是否可以最终获批上市。BPI-D0316 产品的药物分子设计和优化完全由发行人自主独立完成，截至目前的临床数据表明其有效性及安全性良好，充分体现了发行人药物分子设计核心技术的先进性。

化合物专利是创新药最为重要的保护手段，发行人于 2014 至 2015 年独立申请了包括核心化合物在内的多项国内外专利，并于 2018 年起陆续在中国、美国、日本、欧盟等国家及地区获得了 BPI-D0316 产品相关专利的专利授权，充分保护了发行人对 BPI-D0316 产品的权益。在与贝达药业合作后，发行人在中国国家专利局进行了合作区域内与贝达药业共同拥有与 BPI-D0316 产品相关专利权的变

¹ Wills, Todd & Lipkus, Alan. (2020). Structural Approach to Assessing the Innovativeness of New Drugs Finds Accelerating Rate of Innovation. ACS Medicinal Chemistry Letters. 11. 2114-2119.

更，但在合作区域以外，即在除中国大陆、香港和台湾以外的国家和地区，发行人依然独立拥有 BPI-D0316 产品的专利权。

2、发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学的研究工作

基于发行人对第三代 EGFR 抑制剂化合物的初步筛选结果，发行人进一步对 BPI-D0316 的药效、血浆稳定性以及化合物选择性/安全性等方面开展了评估工作，独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学研究工作。发行人开发了三种不同的非小细胞肺癌动物药效模型，包括携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 H1975 非小细胞肺癌动物模型、携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 CTC15063 非小细胞肺癌动物模型和携带 EGFR-exon 19 缺失的 HCC827 非小细胞肺癌动物模型。经过多次实验，验证了 BPI-D0316 在以上动物肺癌模型上都具有良好药效，进一步确认了 BPI-D0316 对不同突变种类肺癌的有效性。发行人检测了 BPI-D0316 在人血浆中的稳定性，为后续临床试验的药代动力学检测方法的建立打下了基础。发行人测试了 BPI-D0316 在 369 个激酶的抑制活性，确认了 BPI-D0316 是具有高度选择性的第三代 EGFR 抑制剂，验证了 BPI-D0316 能够解决对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性（on-target toxicity）。发行人也对 BPI-D0316 近百个与人体安全性相关的药理靶点（包括各种受体、转运蛋白和酶）进行了安全药理学筛选研究，未发现 BPI-D0316 对其他靶标有明显的特异性结合或活性的抑制作用，验证了 BPI-D0316 能够解决对其他已知 EGFR 抑制剂抑制的靶点（胰岛素样生长因子受体和胰岛素受体）所产生的高血糖症等副作用，进一步排除了其他可能的脱靶效应导致的毒副作用。发行人还分别在体外和动物实验中鉴定了 BPI-D0316 的潜在代谢物，确认了不产生已知的针对野生型 EGFR 的活性代谢物，避免其毒副作用风险。综合上述及其他有关临床前的各项研究，发行人确认了 BPI-D0316 为首选的临床化合物。

3、发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床药品生产及制剂开发的工作

在与贝达药业合作之前，发行人已经独立完成了 BPI-D0316 原料药合成路线和工艺路线开发及优化、杂质结构确证及杂质安全性的研究和公斤级放大批的生产。发行人也独立完成了 BPI-D0316 制剂处方及工艺的开发、分析方法和质量标准的建立、BPI-D0316 胶囊的稳定性研究、临床 I 期和临床 II 期所用的临床药品生产，并将上述工作成果全部交付给贝达药业。基于发行人在原料药、制剂和质

量研究方面进行的充分全面的研究工作，贝达药业在 NDA 申报过程中沿用了发行人先前平移的所有技术资料，并未对制剂处方及工艺开发等进行重大变更及调整。同时，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品在 NDA 申报阶段的原料药和制剂的工艺验证工作。截至目前，BPI-D0316 产品已经完成生产现场核查工作，进一步证明了发行人完全具备未来通过 MAH 的方式进行药品生产的能力。

4、发行人独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作

发行人独立完成了 BPI-D0316 项目临床试验阶段中的关键步骤和核心工作，最主要的贡献包括：发行人独立完成了 BPI-D0316 项目临床试验阶段中的关键步骤和核心工作，最主要的贡献包括：（1）独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验；（2）在临床方案设计方面，设计了 BPI-D0316 产品单臂注册性试验的二线治疗 II 期临床试验方案，缩短了产品临床开发的时间；设计了与一代 EGFR 药物头对头比较的一线治疗的注册性临床试验；（3）在监管部门沟通方面，经过与 CDE 的多轮沟通，确定了 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间；与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

（1）独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验

发行人于 2017 年 7 月获准开展 BPI-D0316 产品的临床试验，在独立完成 I 期临床试验后，发行人于 2018 年 9 月获准开展 BPI-D0316 产品二线治疗的 II 期临床试验。基于发行人 BPI-D0316 产品良好的 I 期临床试验数据，发行人于临床后期与贝达药业达成合作。

（2）临床试验方案设计

根据 CDE 于 2020 年发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则》，“临床试验设计是决定新药研发成功与否的重要因素之一，良好的试验设计不仅有助于达到试验目的，同时还能提高研发效率。”

在二线治疗临床试验方案方面，发行人基于对二线非小细胞肺癌标准治疗方案及对监管机构法规和指导原则的深入领会，自主设计了二线治疗的单臂注册性临床试验，二线治疗试验方案的初稿于 2018 年 8 月完成，发行人于 2018 年 9 月获批开展二线治疗的 II 期临床试验，在发行人与贝达药业合作前，发行人已经

独立启动了该临床试验。发行人的二线治疗方案设计可通过一个 II 期临床试验达到注册目的，大幅缩短了产品研发至注册上市申请的时间。双方合作后，发行人主导确认了二线治疗的单臂临床试验的可注册性。

在一线治疗临床试验方案方面，发行人于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿并通过了组长单位伦理委员会的批准。双方合作后，基于发行人对一线治疗方案的合理设计，双方仅对试验方案进行了一些细节修订和完善，保障了试验的快速执行推进。双方基于该试验方案与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

（3）与监管部门的沟通

在二线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月和 2019 年 1 月就二线治疗 II 期临床方案的单臂临床设计以及有条件批准的可能性进行了两次沟通（其中第二次沟通的主要材料在与贝达药业合作之前已经完成）；合作后，双方于 2019 年 8 月进一步与 CDE 确认了单臂临床试验方案的给药方式、剂量以及样本量。基于上述三次沟通，CDE 同意 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。

在一线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月就一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通；合作后，双方于 2019 年 10 月与 CDE 确认了一线治疗的 II/III 期临床试验方案，CDE 同意开展 BPI-D0316 产品随机、开放、与埃克替尼平行对照的一线注册性研究。

（4）发行人参与了临床试验阶段的大部分工作

在合作前，发行人完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作；在合作后，发行人作为临床试验的申办方全程参与了临床试验。二线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案设计、监管部门的沟通、组长单位的选择和启动前工作；合作后，发行人基于试验进展对试验设计进行了讨论及调整，协助解决试验运营中的问题，负责与各研究中心签署合作协议，并审阅了最终试验报告。一线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案初始设计，组长单位的选择和启动前工作以及与监管部门的沟通工作；合作后，发行人根据实际情况修订方案并

与监管部门确定了一线治疗 II/III 期临床试验的方案细节，参与了临床试验的启动、管理和资料分析。

综上所述，发行人独立推进 BPI-D0316 至获准开展临床 II 期试验，独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作并参与了 BPI-D0316 临床试验阶段的大部分工作。

5、发行人在 BPI-D0316 产品二线治疗新药上市申请（NDA）中的贡献

在合作后，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品二线治疗新药上市申请(NDA)的申报。在临床试验方面，发行人作为二线治疗临床试验的申办方，审核并签署了各研究中心的合作协议，在 NDA 阶段审核了临床 I 期、II 期试验的有关数据，参与了总结报告和申报资料的撰写以及与 CDE 的沟通工作。在 CMC 方面，发行人作为临床药品生产及制剂开发的主要研究者撰写了原料药工艺和制剂开发的总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据，审核了制剂申报资料，审核了临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中不同批次临床样品的稳定性数据提供了支持。

（二）发行人与贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的境内权益

1、发行人与贝达药业共同拥有合作区域内的专利权

（1）BPI-D0316 的专利均由发行人独立申请取得

专利能够保护发行人产品的化合物、晶型、制剂、制备方法等，由于新药研发的风险高、成功率低、研发周期长、专利数少的特征，对专利保护具有高度依赖性。化合物专利是创新药最为重要的保护手段，由于药品的本质是化合物，化合物是所有药品的源头，因此，能够保护化合物本身的一个或数个核心专利可以对药品的开发、上市、销售及其整个链条进行控制。

发行人于 2014 年起进行 BPI-D0316 项目的研发工作，并陆续独立申请并获得了 BPI-D0316 在不同国家和地区的核心化合物专利。

（2）合作后，发行人与贝达药业只共同拥有合作区域内的专利权；发行人仍单独拥有 BPI-D0316 产品在合作区域外的专利权

根据约定,发行人与贝达药业在合作区域内(包括中国内地和香港台湾地区)共同拥有 BPI-D0316 的专利,相关专利、专利申请权的权利人已变更为发行人和贝达药业。在合作区域外,发行人单独拥有 BPI-D0316 产品的专利权。

因此,从专利权角度出发,在合作区域内,发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权,在合作区域外,发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权,是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的直接体现。

2、发行人通过联合开发委员会(JDC)等机制充分参与 BPI-D0316 的研发活动

根据约定,发行人和贝达药业通过联合开发委员会(JDC)等机制,对产品开发、数据及专有技术交换、监管当局事务等事宜进行了具体约定。根据发行人与贝达药业的协议约定和实际执行情况,自双方合作以来,双方共同制定了 BPI-D0316 的产品开发计划,通过联合开发委员会(JDC)等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换。因此,发行人通过 JDC 等机制充分参与了 BPI-D0316 的研发活动。

3、BPI-D0316 临床试验、上市申请的开展情况

在与贝达药业合作前,发行人独立完成了 BPI-D0316 化合物设计及临床前研究等工作,独立完成了临床 I 期试验、二线治疗临床 II 期试验方案设计以及一线治疗临床 II/III 期试验的初步方案设计,并与 CDE 就二线治疗以 II 期临床试验申请附条件批准上市开展了数轮沟通。

在与贝达药业合作后,双方共同完善了一线治疗 II/III 期临床试验的方案设计,与 CDE 确认了二线治疗和一线治疗临床试验的可注册性。作为 BPI-D0316 的上市申请人和主要资金投入方,在达成合作后,贝达药业主要主导了相关临床试验和上市申请(NDA)的执行工作,发行人全程参与了该等工作。

4、发行人对 BPI-D0316 的商业化活动享有可变收益

作为 EGFR 阳性突变非小细胞肺癌的主要治疗手段,第三代 EGFR 抑制剂拥有良好的疗效,以及较大的临床需求和市场空间,并有望逐步替代第一代产品成为首选治疗手段。经过双方的协议,发行人和贝达药业都将不会自己、通过或与

第三方开发其他第三代 EGFR 抑制剂，并将尽其商业合理努力来实施 BPI-D0316 在合作区域内的研发和商业化。

因此，从商业化活动的结果来看，第三代 EGFR 抑制剂领域，双方不会开发其他类似产品，将 BPI-D0316 作为唯一产品进行研发和商业化，贝达药业将向发行人支付技术入门费、研发和销售里程碑款项以及销售提成费，发行人将从 BPI-D0316 中获取可变收益，是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的体现。

5、发行人对 BPI-D0316 拥有合理的救济措施

为充分保障在 BPI-D0316 产品上所拥有的权益，发行人在与贝达药业的合作协议中设置了一定的救济措施，包括排他性条款、勤奋努力条款、协议终止权等。排他性条款保证了双方在第三代 EGFR 抑制剂领域仅能开发 BPI-D0316 一项产品；勤奋努力条款保证了贝达药业将尽其商业合理努力达到里程碑付款的条件；协议终止权约定了如贝达药业出现停止或暂停开发 BPI-D0316 等情况，发行人有权收回授予给贝达药业的一切权利。

这些救济措施约束了贝达药业研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，减少了贝达药业在临床或商业化阶段不尽其商业合理努力的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定，体现了发行人对 BPI-D0316 所拥有的权益。

(三) BPI-D0316 上市后，发行人拥有净收益的测算

根据与贝达药业的约定，发行人将通过里程碑款项、销售提成费等机制以保证享有合理的商业化收益，并且发行人不会承担临床 II 期起的研发费用及产品商业化成本。因此，BPI-D0316 获批上市后，发行人自贝达药业取得的 BPI-D0316 收入为净收益。根据一轮反馈问询的问题 15 中对 BPI-D0316 销售规模的测算，BPI-D0316 获批上市后，发行人预计可获得的营业收入和净收益情况如下：

测算项目	2022E	2023E	2024E
BPI-D0316 预计销售规模合计（万元）	39,400	105,700	190,800
发行人预计获得的 BPI-D0316 相关的净收益（万元）	8,531	30,890	43,910

根据该测算，发行人将在 2022 年至 2024 年获得合计约 83,331 万元的收益，随着产品的持续销售及 BPI-D0316 产品一线治疗适应症的获批，发行人预计在

BPI-D0316 产品专利到期之前持续获得稳定的销售提成收入。该部分收益是发行人主营业务收入的重要组成部分，可以确保发行人具备持续的研发和经营能力。

（四）发行人拥有 BPI-D0316 的境外权益

在合作区域外，发行人拥有 BPI-D0316 相关专利和专有技术的所有权，可自行决定采用何种形式（自主、授权第三方等）来研发、制造、商业化该产品。

在同类竞品方面，翰森制药（3692.HK）于 2020 年 7 月向美国 EQRx 公司授予了在中国境外的研究、开发、生产和商业化阿美替尼的权利，根据约定翰森制药有权收取 1 亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。

艾力斯（688578.SH）于 2021 年 6 月向美国 ArriVent 公司授予了在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发伏美替尼的权利，根据约定伏美替尼将获得 4,000 万美元的首付款，累计不超过 7.65 亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件）、销售提成费，以及 ArriVent 一定比例的股份。

因此，参考同类竞品的案例，BPI-D0316 的海外权益对发行人具有较大的商业价值，为发行人的核心资产。

（五）同行业可比授权合作项目中产品归属的披露情况

1、授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排

授权合作是创新药领域常用的商业化模式。作为一家处于创新型药物临床研发阶段的企业，发行人尚未有产品上市，尚无法通过产品销售产生支持公司发展的现金流。发行人主要通过外部融资的方式获得资金，并结合公司发展战略，在拥有良好的外部合作机会时，通过产品权益转让或授权等模式可于产品研发阶段即产生收益和现金流，同时降低公司研发和经营风险，这也符合研发型医药创新企业的客观发展规律。在欧美等生物医药较为领先的市场，授权合作模式已经得到了较多的应用并为众多创新药公司带来了稳定持续的收入。纳斯达克上市的再生元（REGN.O）、安进公司（AMGN.O）、百济神州（BGNE.O/6160.HK）等生物科技公司均存在授权合作业务，其中再生元 2020 年度来自赛诺菲（Sanofi）和拜耳（Bayer）的合作收入达 23.73 亿美元，占全年收入的比重达到 27.92%。

生物医药公司的产品开发模式具有多样性。不论公司现阶段规模大小或者盈利能力如何，都可以通过专注于其擅长的一项或多项开发环节充分发挥自身比较优势。通过与大型药企的授权合作，生物医药公司可以将核心研发管线中的临床候选化合物或者早期临床产品快速推进至注册临床试验、NDA 以及商业化阶段，让临床急需药品惠及更多患者。这种商业模式已经获得了国内外医药监管部门和投资机构的广泛认可和大力支持。

发行人与贝达药业在 BPI-D0316 产品上的合作高度符合双方的利益诉求。贝达药业拥有非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，考虑其第一代 EGFR 抑制剂埃克替尼的竞品已过专利保护期，仿制药上市加剧了市场竞争，同时第三代 EGFR 抑制剂已在一线治疗领域展现出显著疗效优势并在临床应用中对第一代产品体现出加速替代的趋势，因此，其本身具有在非小细胞肺癌领域进行管线升级的需求。结合国内第三代 EGFR 抑制剂的市场竞争激烈程度和 BPI-D0316 的研发进度，预计该产品上市后对于企业的商业化能力要求较高。在合理的利益安排基础上，借助贝达药业在非小细胞肺癌领域拥有的丰富产品开发、销售渠道和商业化经验，发行人有望推动产品上市后的快速市场渗透，进而实现产品商业价值最大化，是发行人在该产品商业化策略上的最佳选择，同时该合作模式有利于发行人减少研发支出，并在产品上市销售前实现一定的现金流入，降低经营风险。

因此，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。通过此次合作，双方有望充分开发 BPI-D0316 在国内市场的商业价值，以实现互利共赢的战略目标。

2、同行业可比案例汇总

与 BPI-D0316 合作机制和核心条款约定较为类似的同行业可比案例中关于对外授权合作产品权益归属披露的具体情况如下表所示：

序号	药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请 ¹	新药上市申请人是否是被授权方 ¹	被授权方是否为新药上市申请的唯一申请人 ¹
1	Aflibercept (阿柏西普)	拜耳公司 (BAYN.DF)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是	是

序号	药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请 ¹	新药上市申请人是否为被授权方 ¹	被授权方是否为新药上市申请的唯一申请人 ¹
2	Dupilumab (度普利尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国和其他国家	是	是	是
3	Alirocumab (阿利西尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是	是
4	Niraparib (尼拉帕利)	再鼎药业 (ZLAB.O/9688.HK)	葛兰素史克 (GSK.N)	是	是	中国、香港及澳门	是	是	是
5	KN035 (恩沃利单抗)	思路迪 ²	康宁杰瑞 (9966.HK)	是	是	全球	是	是	是
6	替雷利珠单抗	诺华 (NVS.N)	百济神州 ² (BGNE.O/6160.HK)	是	是	美国、加拿大、欧盟、英国、日本等	N/A	N/A	N/A
7	BNT162b2 (一种 mRNA 新冠疫苗)	辉瑞公司 (PFE.N)	BioNTech (BNTX.O)	是	是	全球 (除中国、德国、土耳其等以外的地区)	是 ³	是	否
		复星医药 (600196.SH)		是	是	中国 (包括港澳台地区)	否	N/A	N/A

注 1: 除 BioNTech 与辉瑞授权合作的案例外, 上述新药上市申请及新药上市申请人主要适用于授权合作区域包含中国大陆的案例;

注 2: 思路迪已向香港联交所提交上市申请, 百济神州已通过科创板上市委会议;

注 3: 2021 年 8 月 23 日, 美国 FDA 正式授予辉瑞公司及其合作伙伴 BioNTech 的 mRNA 新冠疫苗全面批准。

在上述案例中, BioNTech (BNTX.O) 分别向辉瑞公司 (PFE.N) 和复星医药 (600196.SH) 在各自合作区域内授权开发 BNT162b2 产品 (一种 mRNA 新冠疫苗) 是近期授权合作领域比较有代表性的案例之一。

BioNTech 成立于 2008 年, 是一家致力于开创性研发癌症和其他重症的新型治疗药物的生物技术公司。BioNTech 于 2019 年 10 月在纳斯达克上市, 上市时市值约 34 亿美元。公司最初计划自主开发新冠病毒疫苗, 但考虑到分销方面的巨大挑战, 最后选择与大型医药企业合作。2020 年 3 月份, BioNTech 成功与美国医药巨头辉瑞公司和中国医药巨头复星医药达成合作。

在本次合作中, 辉瑞公司在除中国、德国、土耳其等以外的全球其他地区, 复星医药在中国 (包括港澳台地区) 分别获得了 BioNTech 授权就其专有的 mRNA 技术平台研发的、针对新冠病毒的疫苗产品开展临床试验、上市申请和商业化活动。辉瑞公司和复星医药将根据约定向 BioNTech 支付包括首付款、临床开发注册及销售里程碑款项等许可费用, 以及约定期间的提成费。在与辉瑞公司的合作

协议中，BioNTech 负责提供 mRNA 疫苗候选物，辉瑞公司则发挥其大药企的优势负责进行全球疫苗临床研发、监管注册、生产和分销渠道等方面的工作。

基于对外授权合作的商业模式，BioNTech 借助各方在合作区域内的专业化分工优势，实现了 BNT162b2 产品在全球范围内的快速推广和应用。在有效抗击新冠疫情、及时惠及全球人民的同时，也为 BioNTech 带来了持续可观的收益，进一步凸显了授权合作模式的社会和经济价值。同时，通过与国际医药巨头的战略合作，BioNTech 的市值从 2020 年 3 月对外授权合作公告前的约 70 亿美元一路快速上升。截至 2021 年 8 月 30 日，公司市值已经达到约 833 亿美元。

3、授权方和被授权方使用同一产品管线进行 IPO 上市申请的案例

KN035（通用名：恩沃利单抗注射液）是康宁杰瑞自主研发的 PD-L1 抗体，康宁杰瑞于 2016 年 2 月就该项目与思路迪订立合作开发协议。根据合作协议，双方关于 KN035 授权合作核心条款的具体安排如下表所示：

核心条款	授权合作的具体安排
专利权	思路迪与康宁杰瑞 共同拥有 PCT 申请及其多个国家阶段申请 （包括在中国及美国的申请）下涵盖 KN035 分子的专利权。
负责部分	康宁杰瑞自费完成 CMC 研究、临床前期研究及制造用于临床试验的 KN035 样品； 思路迪负责 自费设计、执行和监控临床试验以及试验数据、审查登记备案及执行 KN035 的全球商业化。
药品上市许可持有人及商业化	思路迪为药品上市许可持有人 ，并拥有 KN035 的全球独家商业化权利。
药品制造及 GMP 证书	康宁杰瑞有权申请并获得 GMP 证书以制造 KN035，并有义务为思路迪制造及供应 KN035。
预付款	康宁杰瑞有权获得 1,000 万元人民币的预付款（思路迪已于 2016 年 4 月支付该款项）。
销售分成	恩沃利单抗获批准及商业化后，思路迪将有权享有 51% 在中国销售 KN035 所产生的除税前溢利，康宁杰瑞将有权享有 49% 在中国销售 KN035 所产生的除税前溢利， 且康宁杰瑞将不会承担 KN035 商业化造成的经营亏损。
协议终止	①如果其中一订约方违反协议；②如果由于不可抗力而无法履行合作开发协议下的责任；③当事方未能履行与知识产权相关的义务。

康宁杰瑞（9966.HK）于 2019 年 12 月在香港联交所上市，根据其招股说明书披露，KN035 是公司的核心产品，是产品管线中研发进度最快的产品，处于关键性 II/III 期临床试验阶段。思路迪于 2021 年 6 月递交了香港联交所上市申请，根据其招股说明书披露，KN035 是公司的核心产品，是产品管线中研发进度最快的产品，处于 NDA 阶段。

（六）对外授权后，发行人拥有 BPI-D0316 产品权益的情况

BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，与贝达药业合作前已获准开展 II 期临床试验。授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。在与贝达药业实现合作后，发行人和贝达药业在合作区域内对 BPI-D0316 拥有权益的情况如下：

事项	发行人拥有权益	贝达药业拥有权益
专利权	共同拥有 BPI-D0316 在合作区域内的专利	共同拥有 BPI-D0316 在合作区域内的专利
研发活动	合作前，完成化合物设计、临床前研究、IND 申报、I 期临床试验，启动了 II 期临床试验，BPI-D0316 已获准开展 II 期临床试验；合作后，共同制定开发计划，全程参与临床试验和上市申请（NDA）的执行工作	合作后，共同制定开发计划，主导了相关临床试验和上市申请（NDA）的执行工作
研发成果	通过联合开发委员会（JDC）等机制实现数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换；贝达药业交换给发行人的数据，发行人有权在约定区域外，用于产品研究、开发、权益转让、注册、上市等目的。	通过联合开发委员会（JDC）等机制实现数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换
经济利益享有	通过技术入门费、研发和销售里程碑款项以及销售提成费享有可变收益，经测算，发行人可取得较大的经济利益流入	通过产品销售取得收入
救济措施	排他性、勤奋努力条款、协议终止权等救济措施约束了贝达药业研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，减少了贝达药业在临床或商业化阶段不尽其商业合理努力的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定	排他性、协议终止权等救济措施约束了发行人研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定

（七）招股说明书补充披露

1、基于发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产品的合作，发行人将有关 BPI-D0316 产品的表述调整为“发行人独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品”。

发行人在招股说明书“第二节 概览”、“第六节 业务与技术”等处补充披露如下：

“.....

发行人具备优秀的研发能力，目前的产品管线均为自主研发并拥有全球知识产权，已与贝达药业、辉瑞公司、默沙东公司等国内外知名医药企业实现业务合作。截至本招股说明书签署日，发行人的产品管线有 1 个处于新药上市申请(NDA)阶段的产品，3 个处于临床试验阶段的产品和 5 个临床前在研项目，临床开发的产品项目跨越 I 期到新药上市申请（NDA）等多个阶段，4 个主要产品的研发进度均位居全球或中国前列。

截至本招股说明书签署日，发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1 (URAT1) 抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验，中国临床试验已进入临床 II 期；发行人针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品，BPI-D0316 产品已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验；发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。同时，发行人依托独立的自主研发体系持续开发包括针对激酶、肿瘤驱动基因、肿瘤免疫、合成致死通路等一系列临床候选化合物，临床前研究管线布局丰富。

.....”

“截至本招股说明书签署日，发行人已进入临床试验阶段的产品情况如下表所示：.....

治疗领域	药品名称	靶点	适应症	发行人产品研发进度	产品特点	主要优势
独立推进的自主研发产品						
代谢	D-0120	URAT1	高尿酸血症及痛风	II 期临床 (中国)	<p>1、有效性: 临床数据显示, D-0120 在单药使用中可以达到很好的降尿酸效果, 在联用中受试者平均尿酸最高降幅达到近 70%;</p> <p>2、安全性: 单剂量从 5mg 到 40mg 给药在人体内安全性耐受性较好, 无 2 级以上不良反应, 提示治疗剂量窗口大;</p> <p>3、选择性: 体外试验结果显示, D-0120 对 URAT1 的选择性远高于其他阴离子转运体</p>	<p>1、高尿酸血症及痛风领域现有药物普遍存在安全性问题, 患者对安全、有效的产品需求较高;</p> <p>2、D-0120 安全性良好, 研发进度位居全球或中国前列;</p> <p>3、发行人在中国及美国开展多个临床试验;</p> <p>4、已获得中国、美国、日本等国家和地区专利授权</p>
抗肿瘤	D-0502	ER	乳腺癌	Ib 期临床 (中国、美国)	<p>1、临床试验显示, 与现有市场上需要肌肉注射的 SERD 靶向药氟维司群相比, 发行人产品的生物利用度高, 且口服给药便捷性更高;</p> <p>2、有效性: 临床受益率 (CBR) 在同类产品中表现优异, 单用和联用试验中均出现部分缓解 (PR) 案例, 联用试验出现一例完全缓解 (CR) 案例, 其中 200mg 联用试验组的结果显示 CBR 为 100%;</p> <p>3、安全性: 患者耐受性良好, 组合法不存在叠加毒性;</p> <p>4、在动物模型中表现出优异的脑组织暴露量</p>	<p>1、目前全球尚未有口服 SERD 靶向药获批, 发行人产品与哌柏西利 (CDK4/6 抑制剂) 联用有望成为乳腺癌内分泌治疗的一线治疗方案;</p> <p>2、D-0502 产品研发进度位居全球或中国前列, 辉瑞公司与发行人达成合作;</p> <p>3、发行人在中国及美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验;</p> <p>4、D-0502 已获得中国、美国、欧盟等国家和地区专利授权</p>

治疗领域	药品名称	靶点	适应症	发行人产品研发进度	产品特点	主要优势
抗肿瘤	D-1553	KRAS G12C	非小细胞肺癌、结肠直肠癌、结直肠癌等	I/II 期临床试验 (美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等)	<p>1、有效性：体内与体外实验均显示产品对多种实体肿瘤具有良好的抑制效果；</p> <p>2、临床前研究已证明与多种药物联用均有良好的抗肿瘤效果；</p> <p>3、与同类药物相比，D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下 D-1553 的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果</p>	<p>1、截至 2021 年 7 月 31 日，全球范围内的 KRAS-G12C 创新药物仅有安进的 Sotorasib (AMG510) 于 2021 年 5 月获美国 FDA 批准使用上市；</p> <p>2、D-1553 是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂；</p> <p>3、发行人在美国、澳大利亚、中国等国家和地区同步开展国际多中心 I/II 期临床试验</p>
独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品——授权贝达药业在中国内地和香港台湾地区开展研发、商业化等活动						
抗肿瘤	BPI-D0316 (甲磺酸贝福替尼)	EGFR	非小细胞肺癌	<p>二线治疗： NDA 审评中；</p> <p>一线治疗： II/III 期注册临床(中国)</p>	<p>1、有效性：多项临床及临床前研究显示 BPI-D0316 能有效抑制 EGFR 突变，截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品的注册临床试验结果显示其客观缓解率 (ORR) 为 64.8%，疾病控制率 (DCR) 为 95.2%，并且具有良好的药代动力学特性；</p> <p>2、安全性：BPI-D0316 在 25mg-150mg 剂量范围内安全性、耐受性良好，未发生严重的不良反应；</p> <p>3、选择性：靶点选择性高，无低选择性代谢产物，安全性及耐受度好，具有优良的血脑屏障穿透效果</p>	<p>1、BPI-D0316 已列入国家“重大新药创制”科技重大专项；</p> <p>2、BPI-D0316 作为临床急需药品，CDE 同意根据 II 期临床试验结果申请附条件批准上市；</p> <p>3、BPI-D0316 的二线治疗新药上市申请 (NDA) 已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局 (NMPA) 受理；一线治疗预计将于 2022 年递交新药上市申请 (NDA)；</p> <p>4、BPI-D0316 的化合物已获得中国、美国、日本等国家</p>






治疗领域	药品名称	靶点	适应症	发行人产品研发进度	产品特点	主要优势
						和地区专利授权

“截至本招股说明书签署日，发行人在研产品名称、所处研发阶段总结如下表所示：

药品	技术来源	作用靶点/机理	适应症	研发阶段						下一重要事件及节点 (预计)
				临床前研究	IND申请	I期临床	II期临床	III期临床	NDA申请	
独立推进的自主研发产品										
D-0120	自主研发	URAT1	高尿酸血症及痛风 (中国)							2023年进入III期临床
			高尿酸血症及痛风 (美国)							2022年进入II期临床
D-0502	自主研发	ER	乳腺癌 (中国)							2021年进入II期临床
			乳腺癌 (美国)							2022年进入II期临床
D-1553	自主研发	KRAS G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌等 癌症(美国, 澳大利亚、韩国、中国台湾等)							2021年进入II期临床
			非小细胞肺癌、结直肠癌等 癌症(中国)							2022年进入II期临床
独立自主研发至获准开展II期临床试验后对外授权的产品——授权贝达药业在中国内地和香港台湾地区开展研发、商业化等活动										
BPI-D0316 (甲磺酸贝福替尼)	合作开发	EGFR	非小细胞肺癌 (二线治疗) ²							2022年产品获批上市
			非小细胞肺癌 (一线治疗) ³							2022年提交NDA

² BPI-D0316 二线治疗的临床试验以II期注册临床试验结果申报NDA，故III期部分为虚线。

³ BPI-D0316 已经完成二线治疗的临床I期安全性试验验证，不需要单独的I期临床试验，故I期临床部分为虚线。

药品	技术来源	作用靶点/机理	适应症	研发阶段						下一重要事件及节点 (预计)
				临床前研究	IND申请	I期临床	II期临床	III期临床	NDA申请	
临床前产品										
临床前项目 1	自主研发	激酶	炎症及自身免疫疾病							2022 年提交 IND
临床前项目 2	自主研发	肿瘤驱动基因	特定基因突变的多种实体肿瘤							2023 年提交 IND
临床前项目 3	自主研发	肿瘤免疫	特定基因突变的多种实体肿瘤							2024 年提交 IND
临床前项目 4	自主研发	肿瘤驱动基因	特定基因突变的多种实体肿瘤							2023 年提交 IND
临床前项目 5	自主研发	合成致死通路	特定基因突变的多种实体肿瘤							2024 年提交 IND

.....”

2、发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”中补充披露如下：

“

3、独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品——BPI-D0316（第三代 EGFR 抑制剂）：治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌小分子靶向药

（1）基本情况

BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）是发行人自主研发的第三代表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌。发行人独立自主研发 BPI-0316 至获准开展临床 II 期试验后，与贝达药业就 BPI-D0316 产品在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）的研发和商业化达成合作，发行人和贝达药业在合作区域内共同拥有 BPI-D0316 的相关中国专利及专利申请权，贝达药业在合作区域内针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。D-0316 为发行人曾经使用的在研产品代号，BPI 为贝达药业的产品研发代号，在发行人与贝达药业达成合作后，双方一致同意将在研产品代号修改为 BPI-D0316。

.....

（7）发行人在产品研发过程中的贡献

创新药研发的流程主要包括药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发、临床方案设计及开发等多个步骤。BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人独立完成了大部分的核心研发工作，涵盖了从药物分子设计、临床前的药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发到开展注册性 II 期临床试验的全部工作。发行人于 BPI-D0316 获准开展 II 期临床试验后与贝达药业达成合作，双方共同制定了开发计划，发行人全程参与了后续临床试验的执行和 NDA 申报工作。



1) 发行人独立完成了 BPI-D0316 的药物分子设计工作

BPI-D0316 产品是发行人自主研发的 1 类创新药，发行人于 2014 年启动该项目，独立完成了核心化合物的设计与发现及相关临床前研究。

化学创新药物的本质是拥有自主知识产权和新颖性的化合物的发现，药物分子设计是实现新药创制的主要途径和手段。由于化学结构和药理活性之间有着直接的关系，因此药物的创新性与其分子结构息息相关⁴。尽管新药研发的各个环节都至关重要，但核心技术要求高、风险难度最大的瓶颈主要集中在药物分子设计环节。化学结构创新能够改善直接影响患者预后的药物特性，如药物的疗效和毒性。发行人在进行第三代 EGFR 抑制剂分子设计时，希望在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，减少或杜绝低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，增强药物的生物利用度。基于上述考虑，发行人利用计算机辅助药物设计平台，预测喹唑啉上 N-取代基团的稳定性，同时结合利用药代动力学模型预测化合物分子的药物代谢情况，最终设计并合成出上百个具有自主知识产权的化合物。

药物分子设计及核心化合物的获得是新药研发过程中非常重要的环节，该环节决定了产品的临床有效性、安全性及是否可以最终获批上市。BPI-D0316 产品的药物分子设计和优化完全由发行人自主独立完成，截至目前的临床数据表明其有效性及安全性良好，充分体现了发行人药物分子设计核心技术的先进性。

化合物专利是创新药最为重要的保护手段，发行人于 2014 至 2015 年独立申请了包括核心化合物在内的多项国内外专利，并于 2018 年起陆续在中国、美国、日本、欧盟等国家及地区获得了 BPI-D0316 产品相关专利的专利授权，充分保护了发行人对 BPI-D0316 产品的权益。在与贝达药业合作后，发行人在中

⁴ Wills, Todd & Lipkus, Alan. (2020). Structural Approach to Assessing the Innovativeness of New Drugs Finds Accelerating Rate of Innovation. ACS Medicinal Chemistry Letters. 11. 2114-2119.

国国家专利局进行了合作区域内与贝达药业共同拥有与 BPI-D0316 产品相关专利权的变更，但在合作区域以外，即在除中国大陆、香港和台湾以外的国家和地区，发行人依然独立拥有 BPI-D0316 产品的专利权。

2) 发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学的研究工作

基于发行人对第三代 EGFR 抑制剂化合物的初步筛选结果，发行人进一步对 BPI-D0316 的药效、血浆稳定性以及化合物选择性/安全性等方面开展了评估工作，独立完成了 BPI-D0316 的临床前药理药效及转化医学研究工作。发行人开发了三种不同的非小细胞肺癌动物药效模型，包括携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 H1975 非小细胞肺癌动物模型、携带 EGFR-L858R/T790M 突变的 CTC15063 非小细胞肺癌动物模型和携带 EGFR-exon 19 缺失的 HCC827 非小细胞肺癌动物模型。经过多次实验，验证了 BPI-D0316 在以上动物肺癌模型上都具有良好药效，进一步确认了 BPI-D0316 对不同突变种类肺癌的有效性。发行人检测了 BPI-D0316 在人血浆中的稳定性，为后续临床试验的药代动力学检测方法的建立打下了基础。发行人测试了 BPI-D0316 在 369 个激酶的抑制活性，确认了 BPI-D0316 是具有高度选择性的第三代 EGFR 抑制剂，验证了 BPI-D0316 能够解决对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性 (on-target toxicity)。发行人也对 BPI-D0316 近百个与人体安全性相关的药理靶点 (包括各种受体、转运蛋白和酶) 进行了安全药理学筛选研究，未发现 BPI-D0316 对其他靶标有明显的特异性结合或活性的抑制作用，验证了 BPI-D0316 能够解决对其他已知 EGFR 抑制剂抑制的靶点 (胰岛素样生长因子受体和胰岛素受体) 所产生的高血糖症等副作用，进一步排除了其他可能的脱靶效应导致的毒副作用。发行人还分别在体外和动物实验中鉴定了 BPI-D0316 的潜在代谢物，确认了不产生已知的针对野生型 EGFR 的活性代谢物，避免其毒副作用风险。综合上述及其他有关临床前的各项研究，发行人确认了 BPI-D0316 为首选的临床化合物。

3) 发行人独立完成了 BPI-D0316 的临床药品生产及制剂开发的工作

在与贝达药业合作之前，发行人已经独立完成了 BPI-D0316 原料药合成路线和工艺路线开发及优化、杂质结构确证及杂质安全性的研究和公斤级放大批的生产。发行人也独立完成了 BPI-D0316 制剂处方及工艺的开发、分析方法和

质量标准的建立、BPI-D0316 胶囊的稳定性研究、临床 I 期和临床 II 期所用的临床药品生产，并将上述工作成果全部交付给贝达药业。基于发行人在原料药、制剂和质量研究方面进行的充分全面的研究工作，贝达药业在 NDA 申报过程中沿用了发行人先前平移的所有技术资料，并未对制剂处方及工艺开发等进行重大变更及调整。同时，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品在 NDA 申报阶段的原料药和制剂的工艺验证工作。截至目前，BPI-D0316 产品已经完成生产现场核查工作，进一步证明了发行人完全具备未来通过 MAH 的方式进行药品生产的能力。

4) 发行人独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作

发行人独立完成了 BPI-D0316 项目临床试验阶段中的关键步骤和核心工作，最主要的贡献包括：①独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验；②在临床方案设计方面，设计了 BPI-D0316 产品单臂注册性试验的二线治疗 II 期临床试验方案，缩短了产品临床开发的时间；设计了与一代 EGFR 药物头对头比较的一线治疗的注册性临床试验；③在监管部门沟通方面，经过与 CDE 的多轮沟通，确定了 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间；与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

①独立完成了 I 期临床试验并获准开展二线治疗的 II 期临床试验

发行人于 2017 年 7 月获准开展 BPI-D0316 产品的临床试验，在独立完成 I 期临床试验后，发行人于 2018 年 9 月获准开展 BPI-D0316 产品二线治疗的 II 期临床试验。基于发行人 BPI-D0316 产品良好的 I 期临床试验数据，发行人于临床后期与贝达药业达成合作。

②临床试验方案设计

根据 CDE 于 2020 年发布的《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则》，“临床试验设计是决定新药研发成功与否的重要因素之一，良好的试验设计不仅有助于达到试验目的，同时还能提高研发效率。”

在二线治疗临床试验方案方面，发行人基于对二线非小细胞肺癌标准治疗方案及对监管机构法规和指导原则的深入领会，自主设计了二线治疗的单臂注

册性临床试验，二线治疗试验方案的初稿于 2018 年 8 月完成，发行人于 2018 年 9 月获批开展二线治疗的 II 期临床试验，在发行人与贝达药业合作前，发行人已经独立启动了该临床试验。发行人的二线治疗方案设计可通过一个 II 期临床试验达到注册目的，大幅缩短了产品研发至注册上市申请的时间。双方合作后，发行人主导确认了二线治疗的单臂临床试验的可注册性。

在一线治疗临床试验方案方面，发行人于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿并通过了组长单位伦理委员会的批准。双方合作后，基于发行人对一线治疗方案的合理设计，双方仅对试验方案进行了一些细节修订和完善，保障了试验的快速执行推进。双方基于该试验方案与监管部门沟通并确认了一线治疗临床试验的可注册性。

③与监管部门的沟通

在二线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月和 2019 年 1 月就二线治疗 II 期临床方案的单臂临床设计以及有条件批准的可能性进行了两次沟通（其中第二次沟通的主要材料在与贝达药业合作之前已经完成）；合作后，双方于 2019 年 8 月进一步与 CDE 确认了单臂临床试验方案的给药方式、剂量以及样本量。基于上述三次沟通，CDE 同意 BPI-D0316 二线治疗适应症以单臂设计的 II 期临床试验申请附条件批准上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。

在一线治疗的监管沟通方面，发行人与 CDE 于 2018 年 2 月就一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通；合作后，双方于 2019 年 10 月与 CDE 确认了一线治疗的 II/III 期临床试验方案，CDE 同意开展 BPI-D0316 产品随机、开放、与埃克替尼平行对照的一线注册性研究。

④发行人参与了临床试验阶段的大部分工作

在合作前，发行人完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作；在合作后，发行人作为临床试验的申办方全程参与了临床试验。二线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案设计、监管部门的沟通、组长单位的选择和启动前工作；合作后，发行人基于试验进展对试验设计进行了讨论及调整，协助解决试验运营中的问题，负责与各研究中心签署合作协议，并审阅了最终试验

报告。一线治疗方面，合作前，发行人进行了临床方案初始设计，组长单位的选择和启动前工作以及与监管部门的沟通工作；合作后，发行人根据实际情况修订方案并与监管部门确定了一线治疗 II/III 期临床试验的方案细节，参与了临床试验的启动、管理和资料分析。

综上所述，发行人独立推进 BPI-D0316 至获准开展临床 II 期试验，独立完成了 BPI-D0316 临床试验阶段的关键步骤和核心工作并参与了 BPI-D0316 临床试验阶段的大部分工作。

5) 发行人在相关临床试验和新药上市申请 (NDA) 中的贡献

在合作后，发行人全程参与了 BPI-D0316 产品二线治疗新药上市申请 (NDA) 的申报。在临床试验方面，发行人作为二线治疗临床试验的申办方，审核并签署了各研究中心的合作协议，在 NDA 阶段审核了临床 I 期、II 期试验的有关数据，参与了总结报告和申报资料的撰写以及与 CDE 的沟通工作。在 CMC 方面，发行人作为临床药品生产及制剂开发的主要研究者撰写了原料药工艺和制剂开发的总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据，审核了制剂申报资料，审核了临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中不同批次临床样品的稳定性数据提供了支持。

”

3、关于 BPI-D0316 产品的上市审批进展，发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“3、自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权产品——BPI-D0316（第三代 EGFR 抑制剂）：治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌小分子靶向药”之“（5）临床试验情况”中补充披露如下：

“7) BPI-D0316 产品目前的审批进展

截至本招股说明书签署日，BPI-D0316 产品已完成临床现场核查和生产现场核查等工作，目前 BPI-D0316 产品审评审批程序正在正常推进当中。”

二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险

(一) URAT1 靶点的可成药性及 URAT1 抑制剂的研究进展

1、URAT1 靶点已有已上市的产品

URAT1 是治疗高尿酸血症及痛风较为成熟的靶点,自上个世纪 70 年代以来,已经有多个 URAT1 靶点的抑制剂在全球上市。目前高尿酸血症及痛风主要的两种治疗手段为抑制尿酸的生成和促进尿酸排泄,根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》,一线治疗药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI)与 URAT1 抑制剂。

(1) 全球已上市的 URAT1 抑制剂

目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要有苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德和 Dotinurad。

苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市,在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市;丙磺舒在患者服用初期会显著增加肾脏中尿酸含量,增加肾结石和其他肾脏疾病的风险;雷西纳德 2015 年 FDA 获批上市后由于肾脏毒性被黑框警告,并因为商业原因于 2019 年在美国停止销售,雷西纳德未在中国获批上市。Dotinurad 是由富士药品和持田制药联合开发的新型 URAT1 抑制剂痛风药物,2020 年 1 月在日本获批上市,目前未在中国和美国获批上市。

全球已上市 URAT1 抑制剂

代表药物	苯溴马隆	丙磺舒	雷西纳德	Dotinurad
商品名	无	Benemid/Probalan	Zurampic(单用) Duzallo (别嘌醇复方)	Urece
原研企业	Labaz	Lederle Laboratories	阿斯利康/ Ironwood	富士药品/持田制 药
最早上市时间地点	1971, 德国 (已退市)	1979, 美国	2015, 美国	2020, 日本
美国审批状态	未获批	已获批	已获批, 停止销售	未申报
核心专利届满时间	已过期	已过期	2025	2030

数据来源:弗若斯特沙利文分析

(2) 中国上市的 URAT1 抑制剂

在国内获批 URAT1 抑制剂为苯溴马隆及丙磺舒。苯溴马隆是中国主要使用的 URAT1 抑制剂药物，中国痛风治疗指南推荐其作为一线治疗用药或根据患者情况与黄嘌呤氧化酶抑制剂（XOI）联合使用。

在中国医生的临床实践中，由于部分使用丙磺舒的患者会在服用后发生皮疹、发热、肠胃刺激、肾绞痛及激起急性发作等副作用，而苯溴马隆的副作用相对较小。因此，中国的医生在临床中主要使用的 URAT1 抑制剂为苯溴马隆。

国内已上市 URAT1 抑制剂

代表药物	苯溴马隆	丙磺舒
商品名	无	Benemid/Probalan
原研企业	Labaz	Lederle Laboratories
最早上市时间地点	1971, 德国	1979, 美国
中国上市时间	2004 (东阳光药)	原研药未上市, 2006 (天华制药)
中国医保状态	乙类	未入医保
核心专利届满时间	已过期	已过期
2020 年销售额	5.8 亿元	1,400 万元

数据来源：弗若斯特沙利文分析

2、URAT1 靶点的有效性是一项学术共识

尿酸是嘌呤代谢的产物，其水平升高会导致高尿酸血症，而尿酸在人体内的代谢水平与肾脏尿酸盐重吸收转运蛋白有关。尿酸盐重吸收转运蛋白包括尿酸盐转运体 1 (URAT1) 等。URAT1 位于近曲小管的管腔膜上，负责将尿酸盐从小管液（尿液）中重吸收到近曲小管细胞。URAT1 抑制剂可以通过抑制尿酸盐的重吸收，从而促进尿酸从体内的排泄并降低血尿酸水平。

同时，根据蔡文卿等研究者 2017 年在《结构化学》期刊上发表的关于 URAT1 抑制剂的综述⁵及 Danni Song 等研究者 2021 年在 European Journal of Pharmacology（欧洲药理学期刊）上发表的关于 URAT1 抑制剂的综述⁶，人体内

⁵ 蔡文卿;刘巍;刘长鹰;王建武;赵桂龙;. 用于痛风和高尿酸血症治疗的尿酸转运体 1 (URAT1)抑制剂的系统综述及其构效关系(SAR)的审视[J]. 结构化学, 2017, 36(6): 897-910.

⁶ Song D, Zhao X, Wang F, Wang G. A brief review of urate transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout: Current therapeutic options and potential applications. Eur J Pharmacol. 2021 Sep 15;907:174291. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174291. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34216576.

尿酸的排泄主要通过肾脏和肠道等排出体外，其中约有 70%的尿酸是经肾脏排泄的。而高尿酸血症及痛风患者中约有 90%是尿酸排泄障碍。人类尿酸盐转运体 1（URAT1，由 SLC22A12 编码）参与尿酸盐的重吸收，人类遗传研究发现 URAT1 的基因突变（缺失）导致 URAT1 功能的下降，从而引起血尿酸的降低。

综上所述，由于已有多个获批上市的 URAT1 抑制剂，因此 URAT1 靶点在治疗高尿酸血症及痛风疾病领域的成药性已被证明。苯溴马隆已进入我国高尿酸血症诊疗指南的一线治疗方案，URAT1 抑制剂治疗高尿酸血症及痛风的有效性已成为学术界共识，因此 URAT1 是一个治疗高尿酸血症及痛风的有效靶点。但同时，由于目前已获批的 URAT1 抑制剂大多存在安全性方面的问题，针对该靶点的药物仍有较大的改善空间。

3、URAT1 抑制剂的研发情况

虽然 URAT1 是治疗高尿酸血症及痛风的有效靶点，但目前已上市的 URAT1 抑制剂都有不同程度的肝肾毒性等副作用，市场亟需安全、有效和特异性的新型降尿酸药。目前，全球及中国市场的 URAT1 抑制剂的研发情况如下：

（1）全球在研的 URAT1 抑制剂

截至本补充法律意见书出具日，全球仅有恒瑞的 SHR4640 进入临床 III 期。在进入临床 II 期的在研产品中，阿斯利康及 JW Pharmaceutical 的 URAT1 抑制剂 II 期临床试验进行已逾 5 年，可能存在研发停滞的情况。发行人 D-0120 产品正在中国进行 Ib/IIa 期临床试验，预计将于 2022 年在美国开展临床 II 期试验，发行人 URAT1 抑制剂在全球的临床进度位居前列。

全球 URAT1 抑制剂在研管线

药物名称	公司名称	试验分期	试验区域	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	中国、澳大利亚	2019 年 7 月
Verinurad	阿斯利康	临床 II 期	美国、加拿大等	2013 年 8 月
URC-102	JW Pharmaceutical	临床 II 期	韩国	2015 年 9 月
D-0120	益方生物	临床 Ib/IIa 期	中国、美国	2019 年 5 月
SAP-001	上海珊顿	临床 II 期	美国	2019 年 8 月
AR-882	Arthrosi Therapeutics	临床 II 期	新西兰、美国、 澳大利亚	2019 年 11 月

药物名称	公司名称	试验分期	试验区域	首次公示日期
ABP-671	江苏新元素	临床 II 期	美国、澳大利亚	2020 年 11 月
XNW-3009	苏州信诺维	临床 II 期	中国、澳大利亚	2021 年 3 月

资料来源：弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

注：不包括仅在中国开展临床试验的产品，在多个国家进行临床试验的按照最高临床开发阶段披露。

(2) 中国在研的 URAT1 抑制剂

截至本补充法律意见书出具日，中国在研的 URAT1 抑制剂仅有江苏恒瑞的 SHR4640 进入临床 III 期，发行人 D-0120 产品预计于 2021 年 10 月完成 IIa 期临床试验所有患者的用药和观察期，发行人 URAT1 抑制剂在国内的临床进度位居前列。

全国 URAT1 抑制剂在研管线

药物名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	2019 年 7 月
D-0120	益方生物	临床 Ib/IIa 期	2019 年 5 月
YL-90148	上海瓊黎	临床 II 期	2020 年 8 月
HP501	成都海创	临床 II 期	2020 年 8 月
XNW3009	苏州信诺维	临床 II 期	2021 年 3 月
泰宁纳德	天津药物研究院	临床 I 期	2020 年 4 月
FCN-207	重庆复创医药	临床 I 期	2020 年 9 月
SIM1909-13 (URC-102)	江苏先声药业	临床 I 期	2020 年 12 月
ABP-671 片	江苏新元素	临床 I 期	2021 年 7 月

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

综上所述，D-0120 产品的研发进度位居全球及全国前列。

(二) 发行人 D-0120 产品的研发情况

截至本补充法律意见书出具日，发行人 D-0120 产品正在中国进行 Ib/IIa 期临床试验并已进展至 IIa 期阶段，已经完成在美国进行的 I 期单剂量及多剂量临床试验，目前发行人 D-0120 产品临床研究情况如下所示：

时间点	主要事件	临床研究目前进展
2017年7月	美国 I 期临床试验（单剂量）获准开展	已完成
2019年5月	中国 Ib 期临床试验入组	已经完成用药和观察期，已完成数据清理和软锁库
2019年8月	美国 I 期临床试验（多剂量）获准开展	已完成
2020年1月	中国 IIa 期临床试验入组	预计于 2021 年 10 月完成所有患者的用药和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，于 2022 年第一季度出具临床试验报告

1、中国 Ib/IIa 期临床试验

（1）中国 Ib/IIa 期临床试验方案

1) 试验方案设计

发行人 D-0120 产品在中国正在进行一项随机、双盲、安慰剂对照，多次递增剂量 Ib/IIa 期试验，旨在评估 D-0120 多次给药在健康志愿者和高尿酸血症（痛风或无症状）患者中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

D-0120 的 Ib/IIa 期临床研究分为 Ib 期和 IIa 期两个阶段。其中，Ib 期为针对健康受试者的研究，共 2 个队列，每个队列 8 例受试者，其中 D-0120 片用药 6 例，安慰剂 2 例，连续用药 7 天再观察 7 天。IIa 期为针对高尿酸血症患者的研究，共 3 个队列，每个队列 12 例，总计 36 个患者。其中每个队列 D-0120 片用药 10 例，安慰剂 2 例，连续用药 28 天再观察 14 天。发行人在 Ib 期研究阶段完成用药和观察期并进行数据清理和软锁库⁷后开始 IIa 期研究阶段，即先在健康受试者完成安全性、耐受性、PK 的评估后，再进行在高尿酸血症患者中的研究。

发行人于 Ib 期阶段最后一组队列完成用药及观察期后，根据盲态安全性数据及安全委员会（SRC）的建议，来决定后续 IIa 期的研究队列是否需要进行调整，Ib 期阶段与 IIa 期阶段存在先后关系。

2) Ib/IIa 期临床试验采用适应性设计的原因

根据 D-0120 产品的临床开发进程，在 Ib/IIa 期临床试验开始前 D-0120 已经完成了单次给药剂量递增在健康受试者中的评估，接下来需要评估多次给药剂量

⁷ 软锁库指非正式锁库，在软锁库情况下非必要较少对数据进行修改。

递增的安全性和耐受性，并进一步研究 D-0120 降低血尿酸的药效。由于在健康受试者中可以评估安全性和耐受性，但难以全面评估 D-0120 的药效，因此需要尽早进行在高尿酸患者中的研究，以获得 D-0120 在患者中的安全性、耐受性和疗效的数据，为后期临床开发打下基础。基于上述原因，发行人将 Ib/IIa 期临床试验设计为一项适应性无缝剂量选择的研究。

根据 CDE 于 2021 年 1 月发布的《药物临床试验适应性设计指导原则（试行）》，适应性无缝剂量选择的设计可将两个试验无缝衔接，在前期试验结束时做剂量选择，并将所选剂量用于后期试验。在 Ib/IIa 期临床试验中，Ib 期在健康受试者中评估了多个剂量组，经独立的第三方安全审查委员会审核后，将所选剂量用于 IIa 期试验，进行 D-0120 在高尿酸患者中的安全性、耐受性和药效的评估。这种无缝试验设计可以缩短通常由 I 期试验结束时到 II 期试验开始时的时间间隔、缩短试验的时长、减少试验的费用等。同时，可以根据盲态安全性数据及独立的安全审查委员会的建议，调整后续 IIa 期的研究队列，因此增加了在高尿酸患者中评估的可靠性，提高了试验的效率，符合 CDE 适应性设计指导原则的要求。

（2）中国 Ib/IIa 期临床试验进展及研究结果

1) Ib 期研究阶段

①临床研究进展

2019 年 5 月，D-0120 的中国 Ib/IIa 期临床试验的 Ib 期阶段开始受试者入组，截至本补充法律意见书出具日，Ib 期阶段已经完成全部受试者给药和观察期，并完成数据清理和软锁库。由于 Ib/IIa 期为一个试验方案的不同阶段，因此目前该试验尚待 IIa 期临床试验完成用药并进行数据清理和软锁库后，再正式锁库并进行 Ib/IIa 期最终报告的撰写。

②安全性数据

在接受 D-0120 治疗的健康志愿者中，研究期间没有报告死亡或研究药物相关的严重不良事件，绝大多数不良反应为 1 级和 2 级，所有不良反应均无需药物

治疗并自行恢复。在 2.5mg/天的健康人受试组中没有报告不良反应。综上所述，在健康受试者中，D-0120 的安全性及耐受性良好。

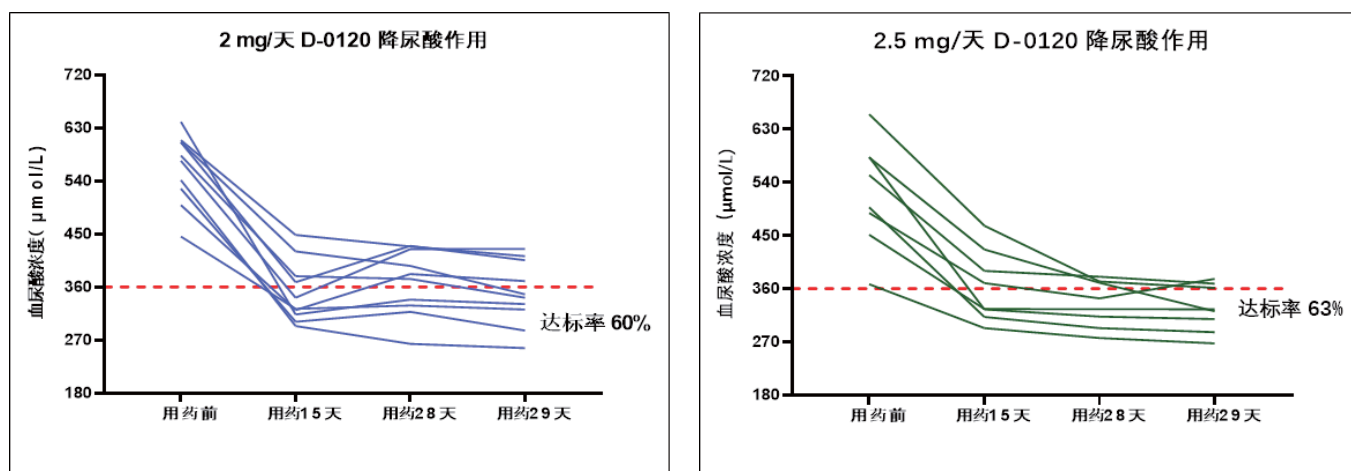
2) IIa 期研究阶段

①临床研究进展

在完成 Ib 期阶段的临床研究后，D-0120 产品已经于 2020 年 1 月启动了 IIa 研究阶段的受试者入组。截至本补充法律意见书出具日，发行人的 IIa 期研究阶段已经完成所有受试者入组，预计于 2021 年 10 月完成所有受试者的给药和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，2022 年第一季度出具 Ib/IIa 期临床试验报告。

②有效性数据

根据中心实验室的检查数据显示⁸，高尿酸血症患者每日口服 D-0120 后，血液尿酸浓度降低显著，其中 2mg/天和 2.5mg/天剂量组的血尿酸降低达标率分别为 60%和 63%。



发行人产品与同类已上市及在研产品的临床有效性数据初步对比如下：

产品名称	临床阶段	用药时长	每日剂量	血尿酸降低达标率
HP501	II 期	1 个月	40mg	32%
		1 个月	50mg	43%
雷西纳德	III 期	6 个月	400mg	29.9%
Verinurad	II 期	3 个月	10 mg	48.8%
			12.5 mg	56.8%

⁸ 该数据为盲态下剔除安慰剂后的数据，并非最终的统计数据，尚未形成最终报告。

产品名称	临床阶段	用药时长	每日剂量	血尿酸降低达标率
D-0120	IIa 期	1 个月	2mg	60%
		1 个月	2.5mg	63%

根据以上非头对头数据的比较，发行人 D-0120 产品在用药剂量较低的情况下，患者血尿酸降低达标率较高，提示发行人 D-0120 产品具有成为同类最佳产品的潜在可能性。

③安全性数据

在接受 D-0120 治疗的高尿酸血症患者中，研究期间没有报告死亡或严重不良事件，绝大多数不良反应为 1 级和 2 级，所有不良反应均无需药物治疗，自行恢复。综上所述，在高血尿酸患者中，D-0120 的安全性及耐受性良好。

2、美国 I 期临床试验

(1) 美国 I 期（多剂量）试验

1) 试验设计

发行人在美国已经完成了一项 I 期健康志愿者的研究。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多次递增剂量给药研究，旨在评估 D-0120 在健康志愿者中多次递增剂量给药的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征，以及非布司他和 D-0120 联用的安全性和作用。

2) 临床研究结果

①有效性数据

该试验显示，D-0120 单药的有效性较好，健康志愿者平均血尿酸最高降幅达到 50%-69%。D-0120 与非布司他联用的有效性较好，使用较低剂量的 D-0120 与非布司他联用，健康志愿者平均血尿酸最高降幅近 70%，D-0120 与非布司他片联用比单独用药显示出更好的药效，血液尿酸降低更多。

②安全性数据

本试验显示，在接受 D-0120 治疗的受试者中，在研究期间没有报告死亡或严重不良事件，所有不良事件均为 1 级和 2 级。在联合非布司他口服给药时，安全性、耐受性良好。

(2) 美国 I 期（单剂量）试验

1) 试验设计

发行人在美国已经完成了一项 I 期健康志愿者的研究。该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、单次递增剂量给药和食物影响研究，主要目的是评估 D-0120 在健康志愿者中单次剂量递增的安全性和耐受性；次要目的是确定 D-0120 的单剂量药代动力学（PK）特征以及食物对 D-0120 药代动力学（PK）的影响。

2) 临床研究结果

① 有效性数据

本试验显示，健康志愿者单次口服 D-0120 后，血液尿酸浓度呈现出显著的剂量相关性降低，最大降幅 65%。

② 安全性数据

本试验显示，在接受 D-0120 治疗的健康志愿者中，在研究期间没有报告死亡或严重不良事件，所有不良事件均为 1 级和 2 级。在空腹和餐后状态下，药物暴露量不存在显著差异。

3、D-0120 产品后续的临床试验计划

D-0120 的中国 Ib/IIa 期临床试验完成后，发行人将分别开展 IIb 期临床试验和 III 期临床试验，两项临床试验均将在高尿酸血症患者人群中进行。此外，发行人也将会与 CDE 探讨同时开展 IIb/III 期临床试验的可能性。

(三) D-0120 初步体现出良好的安全性及有效性，具有较高的成药可能性

综上所述，URAT1 是一个在高尿酸血症及痛风治疗领域成药性已被证明的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 抑制剂获批上市，该靶点的有效性已成为学术共识。然而，目前部分已上市的 URAT1 抑制剂依然存在一

定的安全性问题，如存在肝肾毒性等副作用，因此对于 URAT1 抑制剂而言，产品的安全性及在治疗窗口内产品的有效性尤为重要，针对 URAT1 靶点的药物仍有较大的改善空间。

在 D-0120 临床 Ib/IIa 期试验的开发中，发行人通过与其他竞品不同和差异化的临床试验设计，证明了在健康人及高尿酸血症患者中 D-0120 产品作为单药和联合用药的良好安全性，为产品未来的注册临床试验奠定了良好的基础。与此同时，发行人的初步有效性临床数据已展现出其具备成为该靶点潜在同类最佳药物的潜力。总体而言，D-0120 产品成药可能性较高。

（四）发行人已在招股说明书补充披露 D-0120 产品的研发不确定性风险

综上所述，发行人 D-0120 产品的有效性及安全性较好，成药可能性较高；D-0120 产品的研发进度位居全球及全国前列。但由于新药研发的不确定性，D-0120 产品存在研发失败的风险。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“一、发行人是一家拟采用第五套上市标准的生物医药行业公司”中补充披露 D-0120 产品的研发不确定性风险，具体如下：

“

（一）D-0120 产品的研发不确定性风险

除 BPI-D0316 外，D-0120 是发行人产品管线中研发进展最快的产品。截至本招股说明书签署日，正在国内开展 IIa 期临床试验，目前试验进展顺利，所有受试者已经入组完毕。发行人在健康人及高尿酸血症患者中的临床试验初期数据表明，D-0120 产品的有效性及安全性良好。但是，D-0120 最终能否获批仍需后续临床试验的进一步验证其有效性和安全性，发行人无法预测 D-0120 在后期临床试验的结果，且在后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研产品获得监管批准，进而对 D-0120 产品的研发及获批上市造成不利影响。因此，D-0120 产品存在研发进展或临床研究结果不达预期的风险，D-0120 产品的研发存在不确定性风险。

”

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”中补充披露 D-0120 产品的研发不确定性风险，具体如下：

1、D-0120 产品的研发不确定性风险

（1）后续临床试验进展不及预期的风险

截至本招股说明书签署日，发行人主要产品 D-0120 正在国内开展 IIa 期临床试验，是发行人目前产品管线中除 BPI-D0316 外研发进展最快的产品。发行人在 D-0120 的后期临床试验进展过程中可能存在多种不可预见事件，从而推迟该产品进入临床 III 期以及获得监管批准的时间。上述临床试验进展不及预期的风险可能会对 D-0120 产品的获批上市造成不利影响。

（2）后续临床数据结果不达预期的风险

D-0120 最终能否获批仍需在后续临床试验的进一步验证其有效性和安全性，发行人无法保证目前的临床研究数据能够准确预测后续临床试验的数据结果。此外，在某些情况下，由于临床方案所载试验程序的变化、患者群体的规模及类型的差异，同一候选药物的不同试验之间的安全性及/或有效性可能存在显著差异，因此后期临床试验结果可能有别于早期试验，未来亦可能出现不及预期的临床试验结果。如 D-0120 的临床试验的数据和结果不及预期，可能会延迟发行人取得药品注册批件的时间，甚至可能无法取得药品注册批件，并对发行人的经营业绩造成不利影响。

（3）D-0120 的安全性风险

目前已获批上市的部分 URAT1 抑制剂存在一定的安全性问题，如存在肝肾毒性、肾结石等副作用。发行人的 D-0120 产品可能同样存在上述安全性风险。尽管 D-0120 在目前的临床试验中初步体现出良好的安全性，但是在后续的临床试验中，随着受试者数目的不断增加，可能会发现更多的安全性问题，影响 D-0120 获益-风险的评估，导致临床试验的安全性不确定风险因素增加。

（4）III 期头对头临床试验的不确定性风险

D-0120 预计将在 II 期临床试验完成后开展 III 期头对头临床试验。头对头临床试验是以临床上已使用的治疗药物或治疗方法为对照的临床试验。D-0120 预计将在 III 期临床试验中选择现有标准治疗药物方案与之进行头对头比较。由于该类试验不仅需要考察药物的有效性与安全性，更重要的是观察比较两组试验药物的“临床获益的大小”。临床获益差别的评估深受样本量大小、人群分布情况、患者生活习惯和辅助治疗等因素的影响，存在不确定性风险。因此 D-0120 的 III 期头对头临床试验可能无法获得阳性的比较结果。

同时，发行人根据 D-0120 的产品研发最新进展情况，在招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（二）主要产品情况”之“2、独立推进的自主研发产品——D-0120（URAT1 抑制剂）：用于治疗高尿酸血症及痛风的小分子靶向药”之“（5）临床试验情况”中补充披露如下：

“

……

1) Ib/IIa 期试验

发行人正在中国正在进行一项随机、双盲、安慰剂对照，多次递增剂量 Ib/IIa 期试验，旨在评估 D-0120 多次给药在健康志愿者和高尿酸血症（痛风或无症状）患者中的安全性、耐受性、药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

①Ib 期试验

D-0120 的 Ib 期临床试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多次给药、多剂量爬坡的研究，主要目的是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在健康人中的安全性和耐受性；次要目标是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在健康人中的药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

2019 年 5 月，D-0120 的中国 Ib 期临床试验开始受试者入组，截至本招股说明书签署日，Ib 期临床试验已经完成用药和观察期，已完成数据清理和软锁库。

②IIa 期试验

D-0120 的 IIa 期临床试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多次给药、多剂量爬坡的研究，主要目的是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在高尿酸血症患者（痛风或无症状）中的安全性和耐受性；次要目标是评估 D-0120 片多次给药剂量递增在高尿酸血症患者（痛风或无症状）中的药代动力学（PK）和药效动力学（PD）特征。

D-0120 产品已经于 2020 年 1 月启动了 IIa 期临床试验的受试者入组。截至本招股说明书签署日，发行人的 IIa 期临床试验已经完成所有受试者入组，预计于 2021 年 10 月完成所有患者的用药和观察期，于 2021 年 11 月正式锁库，于 2022 年第一季度出具临床试验报告。

”

三、结合研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等因素，充分论述发行人是否符合第五套上市标准相关要求

（一）发行人拥有一个具有丰富的全球新药研发经验的团队，专业领域涵盖新药研发的各个环节，全面提升在研产品的成功率并且缩短药品研发周期

发行人拥有一个具有丰富的全球新药研发经验的团队，核心研发团队平均拥有超过 20 年跨国制药公司主持新药研发和团队管理的丰富经验，深耕肿瘤、代谢疾病的研究多年，对于相关领域的现状和发展方向有着深刻的理解和卓越的视野，其中：

王耀林（Yaolin Wang）博士毕业于美国纽约州立大学石溪分校药理学专业，1992 年至 1997 年于美国贝勒医学院进行了博士后研究，1997 年至 2009 年于美国先灵葆雅公司任主任科学家，2009 年至 2015 年于美国默沙东公司任主任科学家；

江岳恒（Yueheng Jiang）博士毕业于美国威斯康星大学麦迪逊分校有机化学专业，1996 年至 2009 年于美国先灵葆雅公司任 I 级科学家，2009 年至 2011 年于美国默沙东公司任 II 级科学家，2011 年至 2012 年于雅恒医药科技（上海）有限公司任总经理，2012 年至 2018 年于雅本化学股份有限公司任副总经理；

代星（Xing Dai）博士毕业于美国纽约州立大学布法罗分校有机化学专业，2006年至2008年于美国麻省理工学院进行博士后研究，2008年至2009年于美国先灵葆雅公司任资深科学家，2009年至2015年于美国默沙东公司历任资深科学家、副主任科学家、项目主管；

张灵（Ling Zhang）博士毕业于复旦大学上海医学院（原上海医科大学）临床医学专业和美国天普大学微生物与免疫学专业。1999年至2001年于美国葛兰素史克公司任高级科学家，2001年至2004年于美国强生公司任副总监，2004年至2005年于美国赛诺菲-安万特公司任总监，2005年至2013年于美国默沙东公司任总监，2013年于美国新基医药公司任高级总监，2014年至2018年于美国第一三共制药公司任高级总监。

发行人核心研发团队技术知识结构合理，专业领域涵盖新药研发的各个环节，包括疾病机理研究、靶点鉴别与确证、化合物筛选和结构优化、原料药和制剂工艺开发以及临床研究和注册。发行人充分利用自身核心研发团队的丰富经验，凭借对疾病作用机理的深入研究和理解，选择具有潜力的药物靶点，确保新药研发进程持续高效推进。

发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

（二）发行人核心技术均来源于自主研发并充分运用于各主要产品，充分展示了核心技术平台的产品创新能力以及强大的临床开发能力

发行人核心技术均来源于自主研发，是基于研发团队在新药研发领域的丰富经验，在产品研发过程中积累出的专有技术。发行人持续开发并推出创新药物进入临床阶段，主要产品的临床开发进度位居全球或中国前列，充分展示了核心技术平台的产品创新能力，以及强大的临床开发能力。

1、靶点精准筛选

发行人跟踪并采用国际最前沿的生物靶点，建立了多方位的评估筛选平台。发行人充分利用自身强大的科学团队的优势，在项目立项阶段充分考虑未来产品

的市场及临床价值、竞争优势、成药概率以及化合物专利创造性等因素，针对门槛较高、竞争对手较少的靶点选择开发难度大、但临床急需治疗药物的重大适应症，有利于未来产品的商业化空间。

2、药物分子设计

发行人核心化合物均为自主研发。与同类药物相比，发行人产品展现出较好的疗效及安全性。除了资深的药物设计团队，发行人还建立了综合全面的药物开发平台，包括计算机辅助药物设计的平台、高通量筛选（HTS）平台和药代动力学和早期毒理学评估平台。借助药物分子设计技术，发行人提高了药物分子设计的质量和成药性，进而减少了研发成本，缩短了药物研发的周期。

3、药理药效及转化医学

发行人核心化合物均进行了体外细胞活性测试，产品均找到或建立了正确评价化合物的动物药效模型。发行人已建立自有的药理药效平台，包括临床前的药理药效评估，以及从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化，从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究，能够更加准确的评价化合物的体外和体内活性，扩展临床不同适应症的范围，提高成药性，缩短药物研发的周期。

4、化学合成工艺及制剂开发

发行人核心化合物均找到了稳定的盐型和晶型，通过 CMC 的合成与开发技术帮助降低最终药品生产成本。发行人 CMC 核心团队拥有多年跨国公司经验，主持过多个药物的开发工作，并已建立自有的工艺研发和制剂开发团队。借助该核心技术，发行人得以设计出最佳的合成路线，开发最优的制剂实现充分的药物暴露量，从而保障优异的药效，同时缩短药物生产的周期，加快化合物进入临床的时间，并在保证合规性的前提下降低药物生产成本。

5、临床方案设计 & 开发

发行人针对不同产品或适应症采取差异性的临床试验方案及多个阶段融合的试验设计，快速推进临床试验进程。发行人临床团队在中美两地进行布局，核心成员拥有多个产品在中国及美国临床开发及注册上市的成功经验，多个主要在研产品已开展了国际多中心临床试验。发行人与全球化的 CRO 深度合作，熟悉

通晓 CDE 及 FDA 政策法规，有效优化试验设计，快速启动试验，确保临床试验的高效推进。

发行人核心技术的技术指标及衡量标准、技术创新及改进之处、竞争优势以及先进性的具体表征情况如下表所示：

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
靶点精准筛选	<p>1、发行人跟踪并采用国际最前沿的生物靶点</p> <p>2、针对开发难度大，但临床急需治疗药物的重大适应症</p> <p>3、与同靶点的在研产品竞争，发行人产品进入第一梯队或前列</p>	<p>充分利用自身强大的科学团队的优势，挑战市场需求大但难度大和门槛高的项目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 选择门槛较高、竞争对手较少的靶点，有利于未来产品的商业化空间 ● 难度大，对研发团队能力要求高 	<p>1、D-0120 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-0120 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的 URAT1 抑制剂，产品目前在国内已经进入临床 II 期，产品进度位居全国前列。 <p>2、BPI-D0316 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人于 2014 年启动 BPI-D0316 项目，发行人启动该项目时，尚未有第三代 EGFR 抑制剂获批上市。 <p>发行人预计成为国内企业中第三个获批上市的第三代 EGFR 抑制剂。</p> <p>3、D-0502 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人于 2015 年启动该项目，目前尚未有口服 SERD 抑制剂上市。 ● 口服 SERD 靶向药的研发难度较高，发行人通过对蛋白与小分子共晶结构的充分论证找到可以有效增加活性的研发方向，同时借助计算机辅助药物设计的平台和药代动力学模型，通过量子力学和分子动力学的计算，推算出导致 SERD 小分子在人体内代谢较快的可能位点，从而解决了口服 SERD 靶向药生物利用度较低的问题。 ● D-0502 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 抑制剂，产品临床进度在国内产品中位列第一。 <p>4、D-1553 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人于 2018 年启动该项目，发行人启动项目时，尚未有 KRAS G12C 抑制剂上市。 ● KRAS G12C 研发难度较大，多年来被认为是“不可成药”的靶点。 ● D-1553 是中国公司中第一个在中国及美国进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，目前是中国临床进展最快的 KRAS G12C 抑制剂。
药物分子设计	<p>1、发行人核心化合物均</p>	<p>除了资深的药物设计团队，发行人建立了</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 提高药物分子设计的质量和成药 	<p>1、D-0120 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 产品的核心化合物专利在中国、美国、日本、澳大利亚、印度、以色列、日本

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
药 理 药	<p>为自主研发，专利获得授权或在审查之中</p> <p>2、与同类药物相比，发行人产品展现出更好效果及安全性</p>	<p>综合全面的药物开发平台，包括 1) 计算机辅助药物设计的平台，涵盖蛋白与小分子的共晶、蛋白质结构嵌入式模拟、三维形状匹配和二维配体吻合设计等领域； 2) 高通量筛选（HTS）平台； 3) 药代动力学和早期毒理学评估平台</p>	<p>性</p> <ul style="list-style-type: none"> 缩短药物研发的周期 	<p>和南非已得到授权。</p> <ul style="list-style-type: none"> 临床前数据表明，D-0120 对尿酸盐转运体 1（URAT1）的抑制活性是同类药物雷西纳德的 50-100 倍，而且具有更好的选择性。 <p>2、BPI-D0316 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> 产品的核心化合物专利在中国、美国、欧洲和日本已得到授权。 该产品在药物分子设计上阻止了低选择性代谢物的生成，提高了药物的安全性。 截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品经独立评审委员会（IRC）评估的客户观缓解率（ORR）为 64.8%（95%CI: 59.0%，70.3%），疾病控制率（DCR）为 95.2%。 <p>由于分子设计上的特点，BPI-D0316 有效地降低了腹泻和皮疹的发生率，避免了同类其他产品可能发生的因腹泻和皮疹而耐受性差的问题。</p> <p>3、D-0502 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> 产品的核心化合物专利在中国、美国、欧洲、俄罗斯、以色列、南非和日本已得到授权。 临床数据表明，与氟维司群及同类在研药物 AZD9496 和 GDC9545 等相比，D-0502 的人体内暴露量是同类药物的 5-10 倍，在相同浓度下，D-0502 对靶点的有效作用比同类在研药物更强，意味着 D-0502 在人体内可以达到更好的药效；与同类在研药物 AZD9833 和 GDC9545 相比，D-0502 在临床试验中未发现 D-0502 具有心脏毒性。 <p>4、D-1553 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> 产品的核心化合物专利已在美国得到授权，其他地区的专利正在审核之中。 临床前数据表明，与同类药物 AMG510 头对头相比，D-1553 在动物药效模型上表现出更优的抑制肿瘤的效果。
药 理 药	1、发行人化	已建立自有的药理药	<ul style="list-style-type: none"> 更加准确的评价 	<p>1、D-0120 产品：</p>

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
效及转化医学	合物均进行了体外细胞活性测试 2、发行人产品均找到或建立了正确评价化合物的动物药效模型	效平台，包括临床前的药理药效评估，以及从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化，从临床结果再指导临床前药理药效及生物标记物的研究	化合物的体外和体内活性 ● 扩展临床不同适应症的范围 ● 提高成药性，缩短药物研发的周期	<p>发行人核心技术先进性的具体体现</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-0120 产品进行了高通量的 URAT1 筛选，并确认和进行更多脱靶筛选，提高了产品的安全性。D-0120 在大鼠体内的最大耐受剂量达到 500mg/kg，在狗体内的最大耐受剂量达到 1,000mg/kg，预示 D-0120 在临床上会有很大的安全窗口。 <p>2、BPI-D0316 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BPI-D0316 产品进行了高通量的 H1975 和 H2073 细胞活性筛选，通过 PK 进行低选择性代谢物的分析，并应用了三种不同非小细胞肺癌动物药效模型来全面评估临床候选化合物，包括 H1975 in NSCLC model with EGFR-L858R/T79、CTC15063 NSCLC PDX model with EGFR-L858R/T790M mutations 和 HCC827 NSCLC model with EGFR-exon 19 deletion。验证了 BPI-D0316 在以上动物肺癌模型上都具有良好药效，进一步确认 BPI-D0316 为临床化合物。 <p>3、D-0502 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-0502 产品进行了高通量的 MCF7 细胞活性筛选，并应用了三种不同乳腺癌动物药效模型来全面评估临床候选化合物，包括 MCF-7 Breast Cancer Model、PDX model ST941 with ESR-1Y537S Mutation、PDX Model ST2177 with ESR-1Y537S Mutation。发行人验证了 D-0502 在动物乳腺癌模型上的良好药效，同时也验证了 D-0502 与 CDK4/6 抑制剂联合用药具有很好的协同作用。该核心技术最终帮助确认 D-0502 为临床化合物。 <p>4、D-1553 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● D-1553 产品建立了高通量的 H358 细胞活性筛选，并建立了肺癌(H358)、直肠癌(SW837)、胰腺癌(MiaPaCa-2)动物药效模型。通过多个不同体内动物药效模型，发行人发现 D-1553 不仅单药对肺癌和直肠癌中有很好的抑制效果，同时还发现 D-1553 与 SHP2、MEK 等抑制剂分别组合具有协同作用，为临床方案的设计奠定基础，并缩短了产品临床前研究的时间。
化学合	1、发行人核	CMC 核心团队拥有	● 缩短药物生产的	1、D-0120 产品：

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
成工艺及制剂开发	心化合物均找到稳定的盐型和晶型 2、CMC的合成与开发技术帮助降低最终药品生产成本	多年跨国公司经验，主持过多个药物的开发工作，并已建立自有的工艺研发和制剂开发团队	周期，加快化合物进入临床 ● 降低药物生产成本 ● 保证 CMC 合规性	<p>● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 WO2019183835 和 WO2019184897。</p> <p>● 发行人经过反复开发、研究、设计，最终将 D-0120 产品的原料药（API）的生产成本逐步缩减到“三步合成”，较短的合成步骤可以降低药品的生产成本，为将来商业化的成本控制奠定了很好的基础。</p> <p>2、BPI-D0316 产品：</p> <p>● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 WO2020228807。发行人优化了原料药（API）合成当中一步关键步骤的合成工艺，从而大幅降低了固体废渣的产生，简化了生产操作。</p> <p>3、D-0502 产品：</p> <p>● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 WO2020132785。</p> <p>● 制剂开发采用了增溶技术，提高了产品在水中的溶解度，改进了体外溶出和体内生物利用度，最终提高了药物疗效。</p> <p>4、D-1553 产品：</p> <p>● 发行人开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利 PCT/CN2020/137276。</p> <p>● D-1553 的竞争产品含有手性轴的阻转异构体，由于阻转异构体的化学结构完全一样，仅仅由于键旋转受阻而产生的形状异构，因此分离纯化难度大，成本高。D-1553 在分子设计中避免了阻转异构体的产生，为原料药（API）的生产带来了很大的便利，避免了使用手性拆分技术来纯化分离并丢弃不需要的另外一半阻转异构体，大幅降低了药品的生产成本。</p>
临床试验方案设计及开发	1、发行人针对不同产品或适应症采取差异性的	临床团队在中美两地进行布局，核心成员有多个在中国及美国产品临床及注册上市	● 优化试验设计，缩短临床试验的时间 ● 快速启动试验、高	<p>1、D-0120 产品：</p> <p>● 试验设计中采用单剂量和多剂量快速评估的策略，避免了可能重复的药代药效临床试验，缩短了 I 期临床的时间。采用适应性设计，将 I 期和 II 期试验有效结合，高效的完成了多个队列的安全性 and 有效性评估。</p>

核心技术	技术指标及衡量标准	技术创新、改进之处	竞争优势	发行人核心技术先进性的具体体现
	<p>临床试验方案，及多个阶段融合的设计，临床试验快速推进</p> <p>2、与监管部门及 CRO 公司沟通的及时性</p> <p>3、多个核心在研产品已开展了国际多中心临床试验</p>	<p>的成功经验；与全球化的 CRO 深度合作，确保临床试验的高效进行</p>	<p>效进行临床开发及设计</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 利用 CDE 及 FDA 最新政策，快速进行产品申报 	<p>2、BPI-D0316 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通过与 CDE 的充分沟通，CDE 同意发行人以单臂 II 期试验的设计，直接申请二线治疗的附条件上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。 <p>3、D-0502 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人采用新型临床试验设计思路，在中国与美国进行国际多中心临床试验，其中美国与中国部分的无缝桥接迅速完成，显著缩短了临床试验的时间，也有助于 D-0502 产品未来全球申报，与国内在研口服 SERD 药物形成差异化竞争优势。 ● D-0502 产品在临床试验初期就采用单药与联合用药的多种给药的临床方案设计，为后续的临床适应症开发和扩展打下了良好的基础，也有利于未来的商业化布局。 <p>4、D-1553 产品：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 发行人根据产品特性和作用机理，经过和主要研究者的讨论，选择非小细胞肺癌作为首选适应症，快速设计出以主要适应症为目标人群的早期临床方案，在数月内启动了试验。 ● 通过与 CRO 公司有效合作，在签约后 2 个月就启动试验中心，开始第一例受试者的筛选，做到了临床试验的快速、高质量启动。 ● D-1553 产品是国际多中心试验，在中国、美国、澳大利亚等多地区进行临床试验，有助于 D-1553 产品未来全球申报，并且在临床试验初期就采用单药与联合用药的多种给药方案的设计，为后续的临床适应症开发和扩展打下了良好的基础，也有利于未来的商业化布局。

（三）发行人主要产品均为针对重大疾病领域的临床急需药物，市场空间大，靶点成熟且开发难度大，产品研发进度在全国或全球位居前列，具有较好竞争优势

1、D-0120

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风。

（1）D-0120 产品临床急需，市场空间大

①D-0120 产品临床急需

目前现有的高尿酸血症及痛风治疗药物普遍存在安全性问题。约有 0.4%的别嘌醇（黄嘌呤氧化酶抑制剂）新使用者中能够观察到与药物相关的皮肤严重不良反应，其中超敏综合征严重者可导致死亡；非布司他则存在心血管风险，大约 30%的痛风患者因潜在心血管疾病风险无法服用非布司他。除安全性不佳外，还有约 20-30%的高尿酸血症及痛风患者服用黄嘌呤氧化酶抑制剂后无响应。

目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要包括苯溴马隆、丙磺舒、雷西纳德等。苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市，在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市；丙磺舒在患者服用初期会显著肾脏中尿酸含量，增加肾结石和其他肾脏疾病的风险；雷西纳德 2015 年 FDA 获批上市后由于肾脏毒性被黑框警告，并于 2019 年撤市。痛风患者对新型安全的促尿酸排泄药物有强烈的需求。

②药物靶点成熟，产品成药性高

发行人 D-0120 产品针对的 URAT1 靶点是一个在高尿酸血症及痛风治疗领域成药性已被证明的靶点，自上个世纪 70 年代以来，已经有多个 URAT1 抑制剂获批上市，该靶点的有效性已成为学术共识。

在 D-0120 临床 Ib/IIa 期试验的开发中，发行人通过与其他竞品不同和差异化的临床试验设计，证明了在健康人及高尿酸血症患者中 D-0120 产品作为单药和联合用药的良好安全性，为产品未来的注册临床试验奠定了良好的基础。与此同时，发

行人的初步有效性临床数据已展现出其具备成为该靶点潜在同类最佳药物的潜力。总体而言，D-0120 产品成药可能性较高。

具体参见本题“二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险”之“（一）URAT1 靶点的可成药性及 URAT1 抑制剂的研究进展”及“（二）发行人 D-0120 产品的研发情况”。

③D-0120 药物开发难度大

已上市的 URAT1 抑制剂多存在安全性问题，开发难度较大。发行人在进行 D-0120 的分子设计时，基于 URAT1 的产品特性，进行了如下开发：1) 增加 URAT1 活性，提高选择性；2) 由于痛风是慢性病，优化了产品的安全性，候选化合物的毒理评估的窗口大；3) 控制了 API 和制剂的生产成本。

④D-0120 产品临床需求大、市场空间大

全球范围内，高尿酸血症及痛风的患病人数呈逐年上升趋势，预计全球高尿酸血症及痛风患病人数将在 2030 年达到 14.2 亿人。考虑到中国未来的人口增长趋势和患病率的升高，预计中国的高尿酸血症及痛风患病人数会在 2030 年达到 2.4 亿人。

由于痛风在全球的患病率和患病人数逐年上升，全球痛风药物市场规模整体呈上升趋势。由于 2020 年整体受新冠疫情影响，新冠以外的医疗服务需求和供应均受到一定影响，但预计之后将继续稳步上升。全球 URAT1 药物市场规模预计在 2030 年达到 46 亿美元。

由于生活水平的提高和饮食习惯变化，痛风在中国的发病率呈快速上升趋势，因此中国痛风患病人群逐年上升，对应药品市场规模呈上升趋势。尤其在新型尿酸盐转运体 1 (URAT1) 药物上市后，中国 URAT1 药物市场将快速增长，预计该市场规模将在 2030 年增至 65 亿元。

目前，国内尚未有新一代 URAT1 抑制剂获批，发行人 D-0120 产品处于临床 II 期阶段，产品研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

⑤D-0120 预计市场空间的测算

A. URAT1 抑制剂市场规模预测

a. 中国市场

目前，国内已上市的 URAT1 抑制剂主要为苯溴马隆，根据弗若斯特沙利文分析，2020 年的国内市场规模约为 5.9 亿元。由于苯溴马隆存在较大的肝毒性问题，限制了其在临床上的大规模应用和市场前景，以发行人 D-0120 为代表的新型 URAT1 抑制剂预计将在用药安全性方面有显著改善，从而逐步释放未被满足的临床需求。随着国内在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和获批上市，URAT1 抑制剂市场将进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，中国 URAT1 药物市场规模将达到 20 亿元，到 2030 年增长至 65 亿元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比苯溴马隆的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85-95%。

b. 美国市场

由于之前已上市的 URAT1 抑制剂雷西纳德因安全性问题于 2019 年 2 月在美国终止销售，因此目前美国市场处于销售阶段的 URAT1 抑制剂主要为丙磺舒。随着全球在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和陆续获批上市，URAT1 抑制剂市场将重新进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，美国 URAT1 药物市场规模将达到 10.3 亿美元，到 2030 年增长至 19.4 亿美元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比丙磺舒的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85-95%。

B. D-0120 产品峰值市场份额预测

a. 中国市场

药物研发领域国际顶尖综述期刊 Nature Reviews Drug Discovery[®]分析了 1998 至 2009 年，由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第二平均市场份额峰值为 34%。

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，参考上述美国市场的统计数据，综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，预测 D-0120 有望成为国内市场 URAT1 抑制剂领域第二个上市的创新药，参考上述同类第二的平均市场份额峰值情况，保守预测 D-0120 在国产 URAT1 抑制剂市场中的峰值市场份额可达到 25%-35%。

b. 美国市场

根据前述所引用的 Nature Reviews Drug Discovery 中文献[®]的分析，同类第四个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%。综合考虑当前在研产品在美国临床进度情况和未来市场竞争格局（部分竞争产品实际已停止在美国的临床研发），预测 D-0120 有望成为美国市场 URAT1 抑制剂领域第四个上市的创新药，参考上述同类第四的平均市场份额峰值情况，保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%。

C. D-0120 产品达到峰值销售的时间预测

根据美国医药研发领域专业咨询公司 Pharmagellan 发表在 Nature Reviews Drug Discovery 的分析论文¹¹，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现不管是首创药物、me-too 类药物、化学药或生物药，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，其中首创药物的销售达峰时间约为 5 年。D-0120 预计于 2025 年在中国和美国分别提交 NDA，并于 2026 年获批上市，因此假设 D-0120 项目于 2030 年可达到销售峰值。

D. D-0120 产品市场空间测算

[®] Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

[®] Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

¹¹ Robey, S., David, F. Drug launch curves in the modern era. *Nature Reviews Drug Discovery*

根据上述分析，以 D-0120 产品为代表的新型 URAT1 抑制剂预计在疗效、特别是安全性上将显著超越现有 URAT1 抑制剂，对于前述 D-0120 市场空间测算的核心假设总结如下：

a. 在中国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；在美国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；

b. 在中国市场，D-0120 的峰值市场份额预计可达 25%-35%；在美国市场，D-0120 的预计峰值市场份额为 8%-12%；

c. 在中国和美国市场，D-0120 预计于 2030 年达到峰值销售规模。

在上述预测区间内对于发行人 D-0120 产品的市场空间按照乐观、中性和谨慎情景进行预测，D-0120 合计在 2030 年间有望在中国和美国市场合计达到 22.5-36.2 亿元的峰值销售规模，符合“市场空间大”的要求。

D-0120 的具体测算情况如下表所示。

预测达到峰值销售规模的年份		2030			预测依据
预测情景		谨慎	中性	乐观	市场份额分乐观、中性、谨慎情况预测区间
D-0120 中国市场空间测算：					
A1	中国 URAT1 抑制剂市场规模（亿元）	65.5			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B1	新型 URAT1 抑制剂占据中国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂苯溴马隆，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C1	D-0120 占中国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	25%	30%	35%	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第二药物平均市场份额 34%，D-0120 有望为中国第二个获批的 URAT1 抑制剂，保守预计峰值市场份额可达 25%-35%
D1=A1*B1*C1	D-0120 在中国市场的预计峰值销售规模（亿元）	13.9	17.7	21.8	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在国内 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
D-0120 美国市场空间测算：					
A2	美国 URAT1 抑制剂市场规模（亿美元）	19.4			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B2	新型 URAT1 抑制剂占据美国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂丙磺舒，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额

C2	D-0120 占美国新型 URAT1 抑制剂的市 场份额 (%)	8%	10%	12%	D-0120 有望为美国第四获批的新型 URAT1 抑制剂, 根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计, 同类第四个上市产品的平均市场份额为 12%。保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%
D2=A2*B2*C2	D-0120 在美国市场的 预计峰值销售规 模 (亿美元)	1.3	1.7	2.2	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计, 首创药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年, D-0120 产品预计在美国 2026 年获批上市, 可在 2030 年达到峰值销售
D2'=D2*人民 币兑美元汇率	D-0120 在美国市场的 预计峰值销售规 模 (亿元)	8.6	11.4	14.4	人民币兑美元汇率选取 2020 年全年平均汇率水平, 为 6.5249
D-0120 整体市场空间:					
D-0120 整体市 场空间合计 =D1+D2'	D-0120 峰值销售规 模 (亿元)	22.5	29.1	36.2	预计 D-0120 产品在 2030 年达到峰值销售时中国和美国市场空间合计可达 22.5-36.2 亿元

注: 上述预测性信息为发行人管理层基于发行人的经营状况及市场情况作出的预测, 受到上述多重因素的影响, 该等预测性信息与未来的实际情况可能存在一定的偏差。发行人提醒投资者注意, 相关假设的数据基础及相关预测具有重大不确定性, 投资者在进行投资决策时应谨慎使用。

(2) D-0120 产品的竞争优势和研发进度

D-0120 的竞争优势和研发进度排名情况请参见本题“二、充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险”的相关内容。

2、BPI-D0316

BPI-D0316 是发行人自主研发的第三代表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 用于治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌, 为发行人独立自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品。

(1) BPI-D0316 产品市场急需, 市场空间大

①BPI-D0316 产品临床急需

EGFR 抑制剂是 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌的标准治疗方案。若使用第一、二代 EGFR 抑制剂进行一线治疗, 有约 50%-60% 的患者会在治疗后出现 EGFR T790M 基因突变导致治疗失败, 发行人自主研发的第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316 能克服 T790M 耐药突变, 可用于晚期非小细胞肺癌患者的一线及二线治疗。BPI-D0316 作为临床急需药品, 经与国家药品监督管理局沟通, CDE 同意根据 II 期临床试验结果申请附条件批准上市。

②EGFR 靶点成熟, 产品成药性高

EGFR 抑制剂是 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌的标准治疗方案，目前已有三代 EGFR 抑制剂获批上市，因此 EGFR 靶点成熟。发行人 BPI-D0316 产品的新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准。

③EGFR 药物开发难度大

EGFR 抑制剂的药物开发难度大，具体包括：①对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性（on-target toxicity）；②对其他靶点抑制所产生的副作用，主要为对胰岛素样生长因子受体（IGFR）和胰岛素受体抑制产生的高血糖症，对 hERG 抑制产生的心脏毒性等；③药物代谢过程中，活性代谢物的毒副作用。发行人 BPI-D0316 产品的分子设计在保持对 EGFR T790M 耐药突变的暴露活性和选择性的前提下，减少或杜绝低选择性代谢物的生成，以提高药物的安全性，同时也增强了药物的生物利用度。

④BPI-D0316 产品临床需求大、市场空间大

BPI-D0316 的预计销售规模和为发行人带来的收益情况请参见本题“一、进一步说明将 BPI-D0316 产品对外授权后仍披露为核心产品管线的理由是否充分”之“（三）BPI-D0316 上市后，发行人和贝达药业拥有净收益的测算”的相关内容。

作为发行人主要业务的组成部分，随着 BPI-D0316 的获批上市，发行人将持续取得较高的收益，该等收益将使得发行人具备持续的研发和经营能力。

（2）竞争优势和研发进度

①BPI-D0316 产品的研发进度较快

截至本补充法律意见书出具日，BPI-D0316 已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。发行人 BPI-D0316 产品预计成为全国第四个，国产第三个获批上市的第三代 EGFR 抑制剂。

②BPI-D0316 产品的临床数据具有较好的竞争优势

BPI-D0316 的临床数据显示，与其他同类三代产品相比，非头对头结果表明 BPI-D0316 产品在有效性上与其他第三代 EGFR 抑制剂没有明显差异，均能有效改善了第一代和第二代产品耐药性和不良反应的问题。在安全性方面，BPI-D0316 的安全性和其他第三代产品相类似，安全性耐受性良好，由于分子设计上的特点，BPI-D0316 有效地降低了腹泻和皮疹的发生率，避免了奥希替尼因腹泻和皮疹不能耐受治疗的问题。根据 BPI-D0316 产品 2021 年 1 月向 CDE 提交的 II 期临床研究总结报告，BPI-D0316 产品的客观缓解率（ORR）的表现已经达到临床试验设计目标，并且符合 CDE 的要求。其中位无进展生存期（mPFS）尽管数据尚未成熟，但是已显示出高于伏美替尼和奥希替尼的迹象，最终数据将优于这两款产品。

3、D-0502

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂（SERD），用于治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的乳腺癌。

（1）D-0502 产品临床急需，市场空间大

①D-0502 产品临床急需

国际癌症研究机构（IARC）发布 2020 年最新数据，乳腺癌在全球范围内已经超越肺癌成为第一大癌症。目前唯一获批上市的 SERD 靶向药氟维司群（Fulvestrant）临床效果明显，在 2019 年欧洲肿瘤内科学会发布的 III 期临床试验中¹²，作为晚期乳腺癌患者的一线内分泌治疗，氟维司群展现出了明显长于阿那曲唑（一种 AI）的无进展生存期（PFS，16.6 月 vs. 13.8 月）和高于阿那曲唑客观缓解率（ORR，46.1% vs. 44.9%）。但氟维司群肌肉注射的给药路径和较低的生物利用度使其在应用中受到限制，因此口服和有更高生物利用度的 SERD 靶向药会带来更好的患者体验、依从性和临床效果，全球市场对新型口服 SERD 靶向药有着明显需求。

②SERD 药物靶点成熟，产品成药性高

¹² 本 III 期临床指在 2019 年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会发布，CDK4/6 抑制剂和氟维司群的一系列 III 期研究中，该一线联合治疗为 ER⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者带来了最长的 PFS。

SERD 药物已有肌肉注射药物氟维司群上市，SERD 产品的靶点有效性以得到证实。发行人 D-0502 产品的 Ib 期临床数据显示，D-0502 产品的临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中 200mg 联用试验组的结果显示 CBR 为 100%。在有效性良好的同时，发行人 D-0502 产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。预计发行人 D-0502 产品的成药性较高。

③D-0502 的药物开发难度大

口服 SERD 靶向药的研发难度较高，在化合物的结构设计方面，由于雌激素受体是一个相对疏水的口袋，因此，与其结合的药物分子也必须是疏水性的。但从药物设计的角度来说，如果化合物的疏水性较强，通常会伴随产生溶解度差、体内代谢快等问题，从而导致生物利用度较低。

发行人利用药物分子设计的核心技术，通过靶点精准筛选、药代动力学和早期毒理学评估平台，结合丰富的药物研发经验，综合评价在研 SERD 靶向药的结构特点，进行了如下研究：①通过对蛋白与小分子共晶结构的充分论证找到可以有效增加活性的研发方向；②借助计算机辅助药物设计的平台和药代动力学模型，通过量子力学和分子动力学的计算，推算出导致 SERD 小分子在人体内代谢较快的可能位点。基于这两个主要的发现，发行人设计了一系列分子，最终优化出目标化合物 D-0502。

④D-0502 产品临床需求大、市场空间大

根据弗若斯特沙利文统计，全球乳腺癌患病率呈现出逐年上升趋势。全球乳腺癌新发患者从 2016 年的 200 万人增长到 2020 年的 226 万人，期间的复合年增长率为 3.1%。预计将在 2025 年达到 247 万人，并保持稳定增长，预计至 2030 年达到 267 万人。根据国家癌症中心发布的数据，中国乳腺癌新发患者从 2016 年的 31 万人增长到 2020 年的 34 万人。随着乳腺癌早诊早筛的推行，预期未来乳腺癌新发患者人数会持续增加，预计在 2025 年达到 36 万人，并在 2030 年达到 37 万人。

目前全球 SERD 靶向药市场规模主要为氟维司群的销售规模。考虑到未来口服 SERD 靶向药逐渐上市，并可能会展现出更好的临床疗效和患者依从性，预期未来全球 SERD 靶向药市场规模会开始扩大，预计在 2025 年达到 24 亿美元，并在 2030 年达到 66 亿美元。

中国 SERD 靶向药市场规模增长迅速，从 2016 年的 1 亿元增长到 2020 年的 7 亿元，期间复合年增长率为 60.6%。预期未来中国 SERD 靶向药市场规模会持续扩大，预计在 2025 年达到 24 亿元，并在 2030 年达到 86 亿元。

目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批，发行人 D-0502 产品处于临床 Ib 期阶段，研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

（2）竞争优势和研发进度

①竞争优势

目前全球尚未有口服SERD靶向药获批，发行人产品与哌柏西利（CDK4/6抑制剂）联用有望成为乳腺癌内分泌治疗的一线治疗方案。临床试验显示，与现有市场上需要肌肉注射的SERD靶向药氟维司群相比，发行人产品的生物利用度高，且口服给药便捷性更高。临床试验同时显示，发行人D-0502产品的临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中200mg联用试验组的结果显示CBR为100%。在有效性良好的同时，发行人D-0502产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。

②研发进度

截至本补充法律意见书出具日，D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验。目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药上市，D-0502 是国产产品中进展最快的口服 SERD 靶向药，也是在中美均进行临床试验的新药企业中，研发进度最快的产品。

（3）与国际知名药企的合作

发行人 D-0502 产品正在美国、中国同时进行与辉瑞公司 CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合用药的 Ib 期临床试验。基于发行人 D-0502 产品优异的临床前及临床数据，2018 年 8 月，发行人与辉瑞公司签署了临床试验合作及供应合同，辉瑞公司免费向发行人提供 CDK4/6 抑制剂哌柏西利供发行人进行 D-0502 和哌柏西利的联合用药试验。

4、D-1553

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。

(1) D-1553 产品临床急需，市场空间大

①D-1553 产品临床急需

目前国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，KRAS G12C 突变的实体瘤目前尚无标准治疗方案。2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数为 30 万人，中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数为 4.3 万人。在 KRAS G12C 抑制剂获批上市之前，这些患者的治疗方案包括化疗及免疫治疗等，但由于该类治疗不直接针对 KRAS G12C 靶点，治疗效果有限。晚期 KRAS G12C 突变的实体瘤患者对 KRAS G12C 抑制剂有着迫切需求。

②KRAS G12C 药物靶点成熟，产品成药性高

安进公司的 KRAS G12C 抑制剂已在美国获批，该产品的客观缓解率（ORR）达到 36%，疾病控制率（DCR）为 81%，中位缓解持续时间为 10 个月，58% 的患者缓解持续时间（DOR） \geq 6 个月，印证了 KRAS G12C 抑制剂的有效性。发行人 D-1553 的早期临床数据亦表明，D-1553 产品的有效性及安全性数据良好，产品成药性较高。

③KRAS G12C 药物开发难度大

KRAS G12C 研发难度较大，多年来被认为是“不可成药”的靶点。发行人于 2018 年启动了 KRAS G12C 靶点的相关项目。在 KRAS G12C 抑制剂研发中，最具

挑战性的两点为：（1）switch-II 口袋对于抑制剂结构的变化非常敏感，小分子抑制剂结构微小的变化就会失去活性；（2）KRAS G12C 小分子抑制剂的分子必须足够大才能结合 switch-II 口袋，而分子量高的小分子抑制剂通常溶解度低，渗透性差，从而导致生物利用度较低。针对 KRAS G12C 抑制剂开发的难点，为了能开发出成药性强的候选化合物，发行人充分利用自己强大的药物化学创新团队和计算机辅助的药物设计，设计出了拥有自主知识产权的一系列化合物，优化后得到 D-1553。

④D-1553 产品临床需求大、市场空间大

KRAS G12C 突变阳性在肺癌、结直肠癌、胰腺癌及胆管癌中较为常见。根据弗若斯特沙利文的数据，2016 年至 2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数从 27.0 万人增长至 30.0 万人，并预计于 2025 年增长至 34.1 万人，于 2030 年增长至 38.5 万人。自 2016 至 2020 年，中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数从 3.8 万人增长至 4.3 万人，并预计于 2025 年达到 5.1 万人，于 2030 年达到 5.8 万人。

由于 KRAS G12C 靶点具有广泛适用性（包括非小细胞肺癌、结直肠癌等），预计在获批后，全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场将快速增长，从 2022 年的 48 亿美元增长到 2030 年的 148 亿美元，期间复合年增长率为 47.0%。预计中国 KRAS G12C 突变阳性药物市场在药物获批后将快速增长，从 2024 年的 6 亿元增长到 2030 年的 215 亿元，期间复合年增长率为 82.6%。

目前，全国尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，发行人 D-1553 产品处于临床 I/II 期阶段，研发进度在全球前列，是国内首个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，预计产品上市后市场空间大。

（2）竞争优势和研发进度

①竞争优势

发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。D-1553 产品的体内与体外实验均显示产品对多种实体肿瘤具有良好的抑制效果；临床前研究已证明与多种药物联用均有良好的抗肿瘤效果；且与同类药物相

比，D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下 D-1553 的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果。

②研发进度

发行人自主研发的 KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，II 期临床试验预计于 2021 年第四季度开始患者入组。截至本补充法律意见书出具日，全球尚仅有安进公司的 AMG510 一个 KRAS G12C 抑制剂于 2021 年 5 月获批上市。发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂，在全球研发进度排名第四，在全国研发进度排名第一。

③D-1553 预计可以满足以单臂试验进入关键性临床试验及以单臂试验进行新药上市申请的要求

单臂试验是指在临床试验设计时，不设立平行对照组，并采用开放设计，不涉及随机与盲法的一种临床试验设计。这种试验设计加速了临床试验进程，显著缩短了药品的上市时间，使晚期恶性肿瘤患者更快获得治疗药物。

近年来，CDE 关于通过单臂试验进入关键临床或支持上市申请的相关法规如下所述：

发布时间	相关法规	单臂试验的适用性	D-1553 是否满足标准
2020 年 12 月	《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》	单臂试验适用于在严重危及生命且缺乏标准治疗手段的难治疾病背景下，疗效突出的单药治疗；将重点评估疗效是否具备显著优于现有治疗的潜力，值得采用单臂试验加速研发。	满足
2020 年 12 月	《单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则》		满足
2021 年 7 月	《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》	单臂试验只适合在无标准治疗可选择的末线患者中开展，同时，只有疗效突出的药物才适合采用单臂临床试验。	满足

发行人 D-1553 用于治疗 KRAS G12C 突变的实体瘤，是中国第一个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，D-1553 的 I 期临床试验受试者为无标准治疗可选择的末线患者，临床 I 期试验的初步数据显示其具有显著优于现有治疗的潜力，预计可以

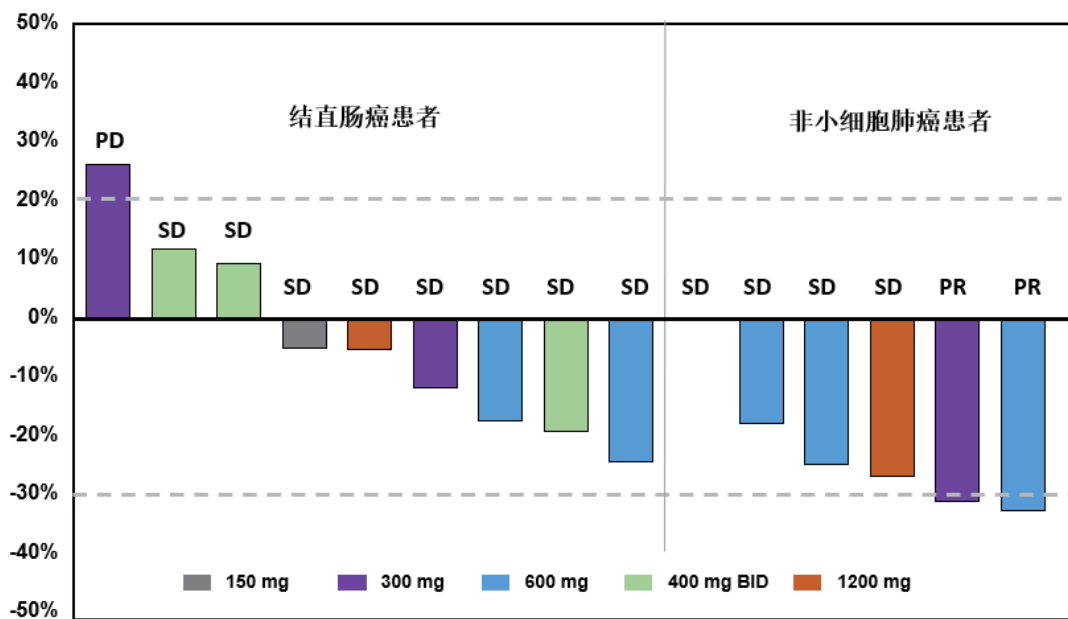
满足以单臂试验进入关键性临床试验及以单臂试验进行新药上市申请的要求。D-1553 产品预计可以通过单臂试验加快临床试验进程，缩短药品的上市时间，使 KRAS G12C 突变晚期实体瘤患者更快获得治疗药物。

(3) 临床 I 期试验初步数据

① 有效性数据

发行人 D-1553 产品的 I 期临床数据显示，截至 2021 年 8 月，已经有 15 例结直肠癌、非小细胞肺癌受试者完成两周期的用药并且进行了肿瘤评估，其中 2 例部分缓解，12 例受试者疾病得到控制（疾病稳定）。值得一提的是，在 15 例受试者中，11 例患者观察到肿瘤病灶缩小。在 6 例非小细胞肺癌队列中，5 例受试者观察到肿瘤病灶缩小，其中 2 例部分缓解。这些数据表明了 D-1553 对含有 KRAS G12C 突变的晚期实体瘤患者的有效性良好，D-1553 产品具有较好的可成药性。

患者经D-1553治疗后肿瘤靶病灶变化百分比及疗效反应图



数据来源：试验 EDC 数据库；截至时间：2021 年 8 月

② 安全性数据

D-1553 研究已经完成 6 个队列的入组，在各剂量水平均未观察到剂量限制性毒性（DLT），所有的不良反应均为 1 级到 2 级，说明 D-1553 在肿瘤患者中安全性及耐受性良好。

（4）与国际知名药企的合作

发行人D-1553产品正在美国、澳大利亚、韩国等国家和地区进行与默沙东公司PD-1帕博利珠单抗联合用药的I期临床试验。基于发行人D-1553产品优异的临床前及临床数据，2021年4月，发行人与默沙东公司签署了临床试验合作及供应合同等一系列协议，默沙东公司免费向发行人提供PD-1帕博利珠单抗供发行人进行D-1553和帕博利珠单抗的联合用药试验。

（四）关于发行人符合第五套上市标准相关要求的分析论证

1、预计市值不低于人民币 40 亿元

2018年12月，发行人与贝达药业就BPI-D0316产品达成一系列合作。该等合作发生之后的2020年9月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到48.24亿元。本轮投资由高瓴资本、启明创投、经纬资本、招银国际等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。新一轮融资完成之后，发行人各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

2、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大

关于发行人主要产品临床需求和市场规模的具体分析请参见本回复之“（三）发行人主要产品均为针对重大疾病领域的临床急需药物，市场空间大，具有较好竞争优势，产品研发进度在全国或全球位居前列”的相关内容。

3、目前已取得阶段性成果，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

（1）发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体1（URAT1）抑制剂D-0120正在中国进行IIa期临床试验。

(2) 发行人针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代EGFR抑制剂BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人独立自主研发至获准开展II期临床试验后对外授权的产品，BPI-D0316产品已完成了二线治疗的II期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于2021年3月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计2022年获得上市批准；BPI-D0316一线治疗的II/III期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。

(3) 发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502正在中国和美国同步开展国际多中心的Ib期临床试验，预计2021年下半年在中国启动II期临床试验。

(4) 发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C抑制剂D-1553已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心I/II期临床试验，II期临床试验预计于2021年第四季度开始患者入组。

综上所述，发行人符合第五套上市标准相关要求。

四、请发行人根据前述问题完善招股说明书和相关申报材料

发行人已根据前述问题完善了招股说明书和相关申报材料。

五、核查意见

（一）核查程序

1、查阅发行人与贝达药业就 BPI-D0316 签署的合作协议，梳理协议核心条款和约定，厘清双方在合作协议下的权利与义务，查阅双方共同制定的产品开发计划，评估对发行人生产经营的影响情况；

2、访谈发行人研发团队主要负责人，了解发行人在 BPI-D0316 后续研发中的主要参与情况、工作计划、工作内容、完成情况等，查验发行人与 CDE 关于 BPI-D0316 的历次沟通交流记录，登录药物临床试验登记与信息公示平台（<http://www.chinadrugtrials.org.cn>）查验 BPI-D0316 临床试验登记信息；

3、与贝达药业的相关负责人进行访谈，了解 BPI-D0316 合作研发和商业化的具体情况，包括但不限于合作机制，产品代号，产品开发计划的制定和执行，发行人的主要工作内容，技术资料交换，监管当局沟通，产品定价，业务合作实质的界定，产品权益归属等情况，取得贝达药业对相关情况的确认函；

4、通过公开渠道查询创新药行业授权合作案例，梳理案例合作模式、产品权益归属、申报 NDA、交易细约定等情况，评估发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品达成的合作是否符合行业惯例；

5、采用 DCF 现金流量折现法测算，并对 WACC 值和永续增长率进行合理区间的敏感性分析，对发行人进行估值；

6、对发行人研发负责人、临床部负责人进行访谈，了解公司 D-0120 产品特点及产品研发进度；

7、对比《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》等相关规定，核查发行人研发团队、核心技术的先进性、产品管线重要性等方面符合第五套上市标准相关要求。

（二）核查意见

经核查，本所律师认为：

1、基于发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产品的合作，发行人将有关 BPI-D0316 产品的表述调整为“发行人自主研发至获准开展 II 期临床试验后对外授权的产品”。

2、发行人已充分说明 D-0120 产品的研发不确定性风险。

3、发行人符合第五套上市标准相关要求。

第二部分：关于第一轮审核问询回复的更新

8.1 根据申报材料，发行人核心技术人员曾任职于先灵葆雅公司、默沙东公司、新基医药公司等同行业公司。此外，发行人部分技术人员在以前任职单位签署过保密条款。

请发行人说明：（1）发行人及其控股子公司各自所有或使用的专利、非专利技术、商业性权利的形成或取得的详细过程及有关专利的发明人，是否为独立取得、合作取得或第三方转让或授权，形成或取得过程是否合法合规，与相关人员的任职经历是否相关，是否涉及职务发明；（2）发行人技术人员竞业禁止、保密条款的签署情况，发行人及其技术人员是否存在违反保密条款、侵犯知识产权或商业秘密的情况，是否存在相关的诉讼、仲裁等争议纠纷或潜在纠纷；（3）发行人在研产品是否存在第三方专利期内的产品，发行人研发、制造相关产品是否符合《专利法》的相关规定。

请保荐机构、发行人律师对发行人的技术来源进行全面核查，并就核心技术是否权属清晰，是否存在知识产权相关风险、技术来源纠纷或潜在纠纷发表明确意见。

回复：

一、原第一部分之“三、发行人在研产品是否存在第三方专利期内的产品，发行人研发、制造相关产品是否符合《专利法》的相关规定”之“（一）发行人在研产品不存在第三方专利期内的产品”更新如下：

“

……

（3）境外专利整体情况

截至本补充法律意见书出具日，发行人及其控股子公司拥有共计 19 项境外授权专利，均为发明专利。其中下述序号第 19 项专利为发行人针对 IDO 靶点进行探索性研究形成的专利，目前暂未对该靶点药物开展进一步研发工作。具体情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	申请国家	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
1	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	10,647,724	美国	代星、王耀林	独立取得	本专利 D-0502 相关技术,形成或取得的详细过程同境内序号 8 专利:选择性雌激素受体降解物及其用途
2	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	3411034	欧盟			
3	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	2734501	俄罗斯			
4	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	2018/05573	南非			
5	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	11,014,936	美国			
6	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	260789	以色列			
7	美国益方	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	6905539	日本			
8	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	10,179,784	美国	江岳恒	独立取得	本专利 BPI-D0316 相关技术,形成或取得的详细过程同境内序号 6 专利:嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途
9	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	6637058	日本			
10	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	3216786	欧盟			
11	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	9,809,580	美国	江岳恒	独立取得	本专利 D-0120 相关技术,形成或取得的详细过程同境内序号 1 专利:羧酸化合物及其制备方法和用途
12	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	9,856,239	美国			

序号	专利权人	专利名称	专利号	申请国家	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
13	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	2015303597	澳大利亚			
14	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	250524	以色列			
15	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	344182	印度			
16	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	6568929	日本			
17	发行人	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	2017/01388	南非			
18	美国益方	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	11,091,481	美国	代星	独立取得	本专利系D-1553相关专利。发行人通过持续的研发投入,依托药物化学创新团队并利用计算机辅助的药物设计,从先导化合物入手,通过蛋白与小分子的共晶,结合蛋白质结构嵌入式模拟、三维形状匹配和二维配体吻合模拟,设计出一系列化合物,经优化后得到目标化合物D-1553。

序号	专利权人	专利名称	专利号	申请国家	发明人	取得方式	形成或取得的详细过程
19	美国益方	INHIBITOR OF INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE (IDO)	10,980,807	美国	代星、王耀林	独立取得	本专利系一种吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)通路的抑制剂相关专利,发行人通过持续的研发投入,自主设计研发出比当时已进入临床三期产品INCB024360(Epacadostat)的体外生物活性更高、人类肝脏微粒体内代谢速率更慢以及动物体内药物暴露量更高的一系列小分子化合物,系该专利在其他国家取得授权

”

第三部分：关于第二轮审核问询回复的更新

2、关于发行人与雅本化学的关系

根据问询回复，公司与雅本化学存在以下情形：1) 发行人系雅本化学的实控人汪新芽投资设立；2) 公司成立后向雅本化学采购研发服务，由员工江岳恒作为项目负责人，公司共拥有 9 项境内专利，申请专利时间较早，且江岳恒均是发明人；3) 江岳恒于 2017 年 1 月成为发行人的共同实控人，2018 年 11 月入职发行人；截至 2018 年底，公司 27 名员工中 7 名来自雅本化学，占比为 25.93%，截至 2020 年底占比为 11.43%；4) 报告期内，公司租用雅本化学房屋作为主要生产经营用房，与雅本化学存在办公地点相同的情形。

请发行人补充说明：（1）发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发，江岳恒作为发行人所有境内专利发明人的合理性；（2）结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员；重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形；（3）发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施；（4）发行人与雅本化学关联交易的必要性、合理性，价格是否公允；（5）雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，是否存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，是否存在处罚风险以及是否构成重大违法违规。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并对问题（1）-（4）发表明确意见。

回复：

一、原第二部分“二、结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员；重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技

术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形”之“（二）重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形”之“1、发行人与雅本化学主营业务完全不同”更新如下：

“

.....

发行人是一家创新型药物研发企业，核心工作内容包括药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发和临床试验等环节。产品管线包含肿瘤及代谢等多种疾病领域靶向治疗的小分子候选药物，**临床开发的产品项目**进度跨越 I 期到新药上市申请（NDA）等多个阶段，临床开发进度位居全球或中国前列。

”

3、关于 BPI-D0316 产品权属及收入确认

3.1 根据问询回复，在发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产的合作中，贝达药业为新药上市申请人。贝达药业在港股募集资金材料以及创业板再融资材料中，均将该产品列为在研管线。

请发行人进一步说明：（1）BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验实质是否由贝达药业主导或独立完成，首轮回复关于双方工作分配相关内容是否取得贝达药业确认；（2）发行人申报材料与贝达药业公开披露资料是否存在矛盾或明显差异，如有，请具体列示并说明原因；（3）由贝达药业作为新药上市申请人的合理性，BPI-D0316 产品权属是否实际归属于贝达药业，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确；（4）结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。

请保荐机构和发行人律师对照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》和《科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》相关规定充分核查并发表明确意见。

回复：

一、原第四部分“四、结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。”的之“（一）发行人具备持续盈利能力，满足“市场空间大”等上市条件及依据”之“1、发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益”之“（4）发行人预计长期获得 BPI-D0316 相关营业收入”更新如下：

发行人在一轮反馈问询的问题 15 中已对 BPI-D0316 产品的销售规模情况进行了测算。根据发行人对销售规模的测算¹³及发行人预计可获得的研发里程碑、销售里程碑款项及销售提成费，发行人对预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入进行了进一步测算，测算表明发行人具备持续盈利能力，具体如下所示：

¹³ 该部分测算不构成公司对于未来经营的预测，亦不构成对股东的业绩承诺。

测算项目	2018A	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E	2024E
BPI-D0316 预计销售规模合计 (亿元)	-	-	-	-	3.94	10.57	19.08
发行人预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入 (亿元) 注 ¹	-	-	-	-	0.85	3.09	4.39

注 1: 发行人预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入包括研发里程碑、销售里程碑款项及销售提成费。

根据该测算, 发行人将在 2022 年至 2024 年获得合计约 **8.33** 亿元的收益, 随着产品的持续销售及 BPI-D0316 产品一线治疗适应症的获批, 发行人预计在 BPI-D0316 产品专利到期之前持续获得稳定的销售提成收入。

如前所述, 发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益。在 BPI-D0316 产品上, 发行人预计将拥有持续盈利能力。

二、原第四部分“四、结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力, 是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据; 若剔除 BPI-D0316 产品计算, 发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。”的之“(一) 发行人具备持续盈利能力, 满足“市场空间大”等上市条件及依据”之“3、除 BPI-D0316 产品外, 发行人产品管线丰富”更新如下:

除 BPI-D0316 产品外, 发行人拥有多个进入临床试验阶段的产品, 其中针对乳腺癌的口服 SERD 靶向药 D-0502 正处于临床 Ib 期阶段, 针对高尿酸血症及痛风的 URAT1 抑制剂 D-0120 正处于临床 II 期阶段, 针对于非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症的 KRAS G12C 抑制剂正处于临床 I/II 期阶段。发行人目前的 4 个**主要**产品聚焦全球前三大癌种, 均为临床急需, 药物靶点成熟但开发难度大的项目。

发行人产品研发进度不断推进, D-0502 产品预计将于 2021 年在中国进入临床 II 期, 预计 2022 年在美国进入临床 II 期; D-0120 产品预计将于 2022 年在美国进入临床 II 期, 于 2023 年在中国进入临床 III 期; D-1553 产品预计在 2022 年在中国及美国进入临床 II 期。上述产品管线获批后, 发行人将获得稳定的收入。

综上所述, 发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益, 拥有持续的研发能力和丰富的产品管线, 发行人具备持续盈利能力。

三、原第四部分“四、结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能

力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。”的之“（一）发行人具备持续盈利能力，满足“市场空间大”等上市条件及依据”之“4、发行人产品市场空间大”更新如下：

“

.....

综上所述，发行人 **BPI-D0316** 产品潜在目标治疗患者人数较多、药物临床治疗地位突出、疗效和安全性良好。BPI-D0316 的研发已取得阶段性成果，二线治疗已向国家药品监督管理局提交新药上市申请并获得受理，具备良好的竞争优势。因此，发行人**主要**产品满足“市场空间大”等上市条件。

”

6、关于发明专利

根据问询回复，发行人共拥有 9 项境内发明专利，其中 4 项专利目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作，序号 9 专利系序号 1 专利的分案授权；发行人共 16 项境外发明专利，其中 1 项专利目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作，其余专利的形成或取得的详细过程与境内对应专利相同。请发行人进一步说明：（1）发行人该项分案授权专利的形成原因，是否与母专利实质属于同一专利；（2）境内外专利之间的映射关系，有无实质差异，是否仅为不同国别专利；（3）结合前述情况充分论述发行人是否满足科创属性关于专利数量的相关要求。

请保荐机构和发行人律师对发行人是否符合科创属性关于专利数量的相关要求~~进行核查~~并发表明确意见。

一、原第三部分“三、结合前述情况充分论述发行人是否满足科创属性关于专利数量的相关要求”更新如下：

根据 2021 年 4 月修订的《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》之第五条“支持和鼓励科创板定位规定的相关行业领域中，同时符合下列 4 项指标的企业申报科创板发行上市”中关于专利数量的要求为“（三）形成主营业务收入的发明专利（含国防专利）5 项以上，软件企业除外”。

结合上述回复，发行人的 D-0120 的两个授权专利不属于同一专利，发行人的境内与境外专利属于同族专利，但部分专利的授权权利要求保护范围不同，无法一一对应。

截至本补充法律意见书出具日，发行人的**主要**在研产品拥有 5 项境内授权专利，具体情况如下所示：

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	专利申请日	授权公告日	取得方式
1	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	BPI-D0316	201510152615.0	发行人、贝达药业	2015.4.1	2019.3.1	申请取得
2	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	BPI-D0316	201510654436.7	发行人、贝达药业	2015.10.10	2018.6.5	申请取得
3	羧酸化合物及其制备方法和用途	D-0120	201410398333.4	发行人	2014.8.13	2018.02.02	申请取得
4	羧酸化合物及其制备方法和用途	D-0120	201580043042.6	发行人	2015.8.11	2021.2.5	申请取得
5	选择性雌激素受体降解物及其用途	D-0502	201780008535.5	发行人	2017.2.3	2021.3.19	申请取得

截至本补充法律意见书出具日，发行人**主要**在研产品拥有**18**项境外授权专利，具体情况如下所示：

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	有效期限	申请国家/地区
1	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	10,647,724	美国益方	2020.5.12- 2037.2.3	美国
2	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	3411034	美国益方	2020.11.25- 2037.2.3	欧盟
3	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	2734501	美国益方	2020.10.19.-2037.2.3.	俄罗斯
4	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	2018/05573	美国益方	2020.12.23.-2037.2.3.	南非
5	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	11,014,936	美国益方	2021.5.25-2037.2.3	美国
6	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	260789	美国益方	2021.6.26-2037.2.3	以色列

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	有效期限	申请国家/地区
7	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	6905539	美国益方	2021.6.29-2037.2.3	日本
8	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316	10,179,784	发行人	2019.1.15.-2035.11.5.	美国
9	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316	3216786	发行人	2021.5.12-2035.11.5.	欧盟
10	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	BPI-D0316	6637058	发行人	2019.12.27.-2035.11.5.	日本
11	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	9,809,580	发行人	2017.11.7.-2035.8.11.	美国
12	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	9,856,239	发行人	2018.1.2.-2035.8.11.	美国
13	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	2015303597	发行人	2020.1.2.-2035.8.11.	澳大利亚

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	有效期限	申请国家/地区
14	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	250524	发行人	2020.10.31.-2035.8.11.	以色列
15	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	344182	发行人	2020.8.14.-2035.8.11.	印度
16	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	6568929	发行人	2019.8.9.-2035.8.11.	日本
17	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	2017/01388	发行人	2018.7.25.-2035.8.11.	南非
18	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	D-1553	11, 091, 481	发行人	2021. 8. 17-2040. 5. 20	美国

除已授权专利外，发行人有 3 个境外专利处于已获得核准通知书或已缴纳授权费的状态，具体情况如下：

序号	专利名称	对应产品	专利申请号	专利权人	有效期限	申请国家
1	NOVEL SALTS OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADRS	D-0502 晶型盐型	16/796,448	发行人	已获得核准通知书	美国
2	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTIC AL USES THEREOF	BPI-D0316 化合物	252036	发行人	已获得核准通知书	以色列
3	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	D-1553 晶型盐型	17/172,984	发行人	已获得核准通知书	美国

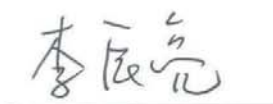
综上所述，截至本补充法律意见书出具日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 23 项，其中境内专利 5 项，境外专利 18 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定。此外，发行人另有 3 项专利已获得核准通知书或已缴纳授权费的状态，即将取得专利证书。


(本页无正文，为《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（三）》的签署页)

北京市君合律师事务所




负责人：华晓军


经办律师：李辰亮


经办律师：牛元栋


经办律师：王珏玮

2021年 9 月 22 日

北京市君合律师事务所

关于

益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的

补充法律意见书（四）

中国.北京
建国门北大街 8 号
华润大厦 20 层邮编:100005
电话:(010)85191300 传真:(010)85191350



北京市君合律师事务所
关于益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的
补充法律意见书（四）

益方生物科技（上海）股份有限公司：

北京市君合律师事务所（以下简称“本所”）为具有从事法律业务资格的律师事务所。本所根据与发行人签订的《法律服务协议》，委派律师以特聘法律顾问的身份，就发行人申请首次公开发行人民币普通股股票（A 股）并在上海证券交易所科创板上市事宜，于 2021 年 4 月 8 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的律师工作报告》（以下简称“《原律师工作报告》”）以及《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的法律意见书》（以下简称“《原法律意见书》”），于 2021 年 6 月 21 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书》（以下简称“《补充法律意见书》”），于 2021 年 7 月 23 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”），于 2021 年 9 月 22 日出具了《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（三）》（以下

简称“《补充法律意见书（三）》”，与前述《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》以下合称“**已出具律师文件**”）。

鉴于发行人会计师普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）对发行人截至 2021 年 6 月 30 日的近三年及一期财务报表进行审计并于 2021 年 9 月 18 日出具了《2018 年度、2019 年度、2020 年度及截至 2021 年 6 月 30 日止六个月期间财务报表及审计报告》（普华永道中天审字（2021）第 11045 号）（以下简称“《**更新后审计报告**》”）、于 2021 年 9 月 18 日出具了《内部控制审核报告》（特审字(2021)第 2828 号）（以下简称“《**更新后内部控制鉴证报告**》”）。根据《更新后审计报告》、《更新后内部控制鉴证报告》，以及发行人就本次发行及内部控制鉴证上市相关的会计报表报告期已变更为 2018 年度、2019 年度、2020 度、2021 年 1-6 月（以下简称“**报告期**”）的事实，以及本所律师在对发行人本次发行及上市的相关情况进一步查证的基础上，就已出具律师文件出具日至本补充法律意见书出具日期间，发行人本次发行及上市相关情况变化所涉及的法律问题，特出具本补充法律意见书（以下简称“**本补充法律意见书**”）。

本补充法律意见书是《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》不可分割的一部分。在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的术语、定义和简称与《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》中使用的术语、定义和简称具有相同的含义。本所在《原律师工作报告》《原法律意见书》《补充法律意见书》《补充法律意见书（二）》《补充法律意见书（三）》中所作出的所有假设、前提和声明同样适用于本补充法律意见书。

本补充法律意见书系根据《公司法》《证券法》《编报规则 12 号》《首发办法》《上市规则》《律师事务所从事证券法律业务管理办法》《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》等中国现行有效的法律、法规及规范性文件的有关规定就本补充法律意见书出具日之前已发生并存在的事实发表法律意见，并不对境外法律事项发表法律意见。本补充法律意见书中涉及发行人境外机构、境外股东有关事宜均有赖于境外律师提供的法律意见或境外机构、境外股东的确认、说明，本所不具备对境

外法律事项发表意见的资格和能力。同时，本补充法律意见书仅就与本次发行及上市有关的法律问题发表意见，并不对会计、审计、资产评估、投资决策、市值预估等事宜发表意见。在本补充法律意见书中对有关审计报告、验资报告、资产评估报告、内部控制审核报告、预计市值的分析报告等专业报告中某些数据和结论的引述，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或默示保证，本所并不具备核查并评价该等数据、结论的适当资格和能力，对此本所律师依赖具备资质的专业机构的意见。

为出具本补充法律意见书之目的，本所按照中国有关法律、法规和规范性文件的有关规定，在已出具律师文件所依据的事实的基础上，就出具本补充法律意见书所涉及的事实进行了补充调查，并就有关事项向发行人的董事、监事及高级管理人员作了询问并进行了必要的讨论，取得了由发行人获取并向本所提供的证明和文件。

为出具本补充法律意见书，本所审查了发行人提供的有关文件及其复印件，并基于发行人向本所作出的如下保证：发行人已提供了出具本补充法律意见书所必须的、真实、完整的原始书面材料、副本材料、复印件或口头证言，不存在任何遗漏或隐瞒；其所提供的副本材料或复印件与正本材料或原件完全一致，各文件的原件的效力在其有效期内均未被有关政府部门撤销，且于本补充法律意见书出具日均由其各自的合法持有人持有；其所提供的文件及文件上的签名和印章均是真实的；其所提供的文件及所述事实均为真实、准确和完整。所有已签署或将签署文件的各方，均依法存续并取得了适当授权以签署该等文件。

对于出具本补充法律意见书至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、发行人或其他有关单位、企业出具的证明、承诺、确认、说明等文件并假设上述各方所作出的证明、承诺、确认、说明等文件是基于诚实和信用原则作出且不存在虚假记载、误导性陈述或遗漏，且本所基于本所律师具有的法律专业知识所能作出的合理理解和判断，并受制于本所基于中国法律及公开信息渠道所能采取的必要且合理的核查手段而出具本补充法律意见书。

本补充法律意见书仅供发行人本次发行及上市之目的使用，不得用作任何其他目的。本所同意发行人将本补充法律意见书作为其申请本次发行及上市的申请材料

的组成部分，并对本补充法律意见书承担相应责任。本所同意发行人部分或全部在有关本次发行及上市的《招股说明书》中自行引用或按照上交所及中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的有关内容，但该引用不应采取任何可能导致对本所意见的理解出现偏差的方式进行。

本所根据《公司法》《证券法》和《首发办法》的要求，按照《编报规则 12 号》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》和《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》的相关规定以及中国律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，对因出具本补充法律意见书而由发行人提供的文件及有关事实进行审查和验证，并在此基础上出具本补充法律意见书如下：

第一部分：关于《原律师工作报告》及《原法律意见书》的更新及补充

一、“本次发行及上市的实质条件”章节的补充和更新

本所律师在已出具律师文件中发表法律意见确认了发行人符合《公司法》《证券法》《首发办法》《上市规则》等法律、法规和规范性文件规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件，尚需依法经上海证券交易所发行上市审核并报经中国证监会履行发行注册程序。根据《更新后审计报告》、《更新后内部控制鉴证报告》、发行人的确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人持续符合《公司法》《证券法》《首发办法》《上市规则》等法律、法规和规范性文件规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件。

二、“发起人和股东”章节的补充和更新

1、 厦门德屹的最新情况

根据发行人提供的厦门德屹现行有效的合伙协议并经本所律师在国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/>) 的核查，截至本补充法律意见书出具日，厦门德屹各合伙人的出资额及出资比例具体如下：

序号	合伙人姓名/名称	合伙人类别	出资额（万元）	出资比例
1	厦门德嵘投资合伙企业（有限合伙）	普通合伙人	1,600	1.0000%
2	厦门德利泓投资合伙企业（有限合伙）	有限合伙人	80,000	50.0000%
3	郑焯	有限合伙人	31,000	19.3750%
4	厦门市思明区产业投资有限公司	有限合伙人	18,000	11.2500%
5	厦门金圆投资集团有限公司	有限合伙人	18,000	11.2500%
6	贺静颖	有限合伙人	1,500	0.9375%
7	厦门高新科创天使创业投资有限公司	有限合伙人	4,000	2.5000%
8	杜锦豪	有限合伙人	5,900	3.6875%
	合计	-	160,000	100.00%

2、 北京经纬的最新情况

根据发行人提供的北京经纬现行有效的合伙协议并经本所律师在国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/>) 的核查, 截至本补充法律意见书出具日, 北京经纬各合伙人的出资额及出资比例具体如下:

序号	合伙人姓名/名称	合伙人类别	出资额 (万元)	出资比例
1	北京市科技创新基金 (有限合伙)	有限合伙人	49,000	18.0945%
2	招商财富资产管理有限公司	有限合伙人	31,000	11.4476%
3	芜湖经粼股权投资合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	24,393.6	9.0080%
4	芜湖经泓股权投资合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	21,792	8.0473%
5	宁波梅山保税港区陆新德智投资管理合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	21,200	7.8287%
6	芜湖经钥股权投资合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	20,832	7.6928%
7	上海科创中心一期股权投资基金合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	15,000	5.5391%
8	珠海嘉竺创业投资基金 (有限合伙)	有限合伙人	12,800	4.7267%
9	银河资本资产管理有限公司	有限合伙人	11,980	4.4239%
10	吉林市励志天翼投资中心 (有限合伙)	有限合伙人	7,000	2.5849%
11	宁波保税区明优投资合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	6,500	2.4003%
12	珠海嘉钦创业投资基金 (有限合伙)	有限合伙人	6,370	2.3523%
13	嘉兴陆新纬济股权投资合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	6,100	2.2526%
14	左凌烨	有限合伙人	5,524.4	2.0400%
15	许晓明	有限合伙人	5,200	1.9202%
16	晋江亿润慧德股权投资合伙企业 (有限合伙)	有限合伙人	5,000	1.8464%
17	珠海瑞聚鑫投资管理企业 (有限合伙)	有限合伙人	4,100	1.5140%
18	珠海恒天嘉睿股权投资基金 (有限合伙)	有限合伙人	3,500	1.2925%
19	南方资本管理有限公司	有限合伙人	3,300	1.2186%
20	北京经纬亿创投资管理合伙企业 (有限合伙)	普通合伙人	2,708	1.0000%
21	连德花	有限合伙人	2,000	0.7386%
22	邵亦文	有限合伙人	2,000	0.7386%

23	君实嘉云壹号（嘉兴）股权投资合伙企业（有限合伙）	有限合伙人	2,000	0.7386%
24	珠海金晟博信股权投资基金（有限合伙）	有限合伙人	1,500	0.5539%
合计			270,800	100.00%

3、上海益喜的最新情况

根据发行人提供的上海益喜现行有效的合伙协议并经本所律师在国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/>）的核查，截至本补充法律意见书出具日，上海益喜各合伙人的出资额及出资比例具体如下：

序号	合伙人姓名/名称	合伙人类别	出资额（万元）	出资比例
1	史陆伟	普通合伙人	113.415600	34.4407%
2	王飞	有限合伙人	66.8438	20.2983%
3	裘安琪	有限合伙人	38.2974	11.6297%
4	吴园园	有限合伙人	20	6.0734%
5	王晓梅	有限合伙人	17	5.1624%
6	刘艳琴	有限合伙人	13	3.9477%
7	牛浩涛	有限合伙人	8	2.4293%
8	王晓凤	有限合伙人	5	1.5183%
9	陶良山	有限合伙人	5	1.5183%
10	王振武	有限合伙人	4.5	1.3665%
11	翁吉芳	有限合伙人	4	1.2147%
12	杨红	有限合伙人	3.5	1.0628%
13	时鹏	有限合伙人	3	0.9110%
15	林菊芳	有限合伙人	2.5	0.7592%
16	陈霄霄	有限合伙人	2	0.6073%
17	段加龙	有限合伙人	2	0.6073%
18	梁越	有限合伙人	2	0.6073%
19	樊琥翀	有限合伙人	1.5	0.4555%
20	张强	有限合伙人	1.5	0.4555%
21	朱清清	有限合伙人	1.5	0.4555%
22	任丹丹	有限合伙人	1.5	0.4555%
23	宋红艳	有限合伙人	1	0.3037%
24	刘敏	有限合伙人	1	0.3037%
25	王丽葵	有限合伙人	1	0.3037%

26	袁燕蒙	有限合伙人	1	0.3037%
27	荣肖达	有限合伙人	1	0.3037%
28	郭威	有限合伙人	1	0.3037%
29	周立萍	有限合伙人	0.75	0.2278%
30	刘志朋	有限合伙人	0.75	0.2278%
31	李斌	有限合伙人	0.75	0.2278%
32	王仝伟	有限合伙人	0.75	0.2278%
33	胡仙鹤	有限合伙人	0.75	0.2278%
34	刘林燕	有限合伙人	0.75	0.2278%
35	张玉祖	有限合伙人	0.75	0.2278%
36	吴家家	有限合伙人	0.75	0.2278%
37	毛程圆	有限合伙人	0.75	0.2278%
38	魏东雪	有限合伙人	0.5	0.1518%
合计			329.3068	100.00%

4、上海益穆的最新情况

根据发行人提供的上海益穆现行有效的合伙协议并经本所律师在国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/>) 的核查, 截至本补充法律意见书出具日, 上海益穆各合伙人的出资额及出资比例具体如下:

序号	合伙人姓名/名称	合伙人类别	出资额 (万元)	出资比例
1	史喆	有限合伙人	70	31.0618%
2	王飞	普通合伙人	57.7307	25.6174%
3	裘安琪	有限合伙人	54.5598	24.2104%
4	史陆伟	有限合伙人	14.9665	6.6412%
5	尚振苹	有限合伙人	4	1.7750%
6	王雅婷	有限合伙人	3.2	1.4200%
7	李玉婷	有限合伙人	2	0.8875%
8	曾祥虎	有限合伙人	2	0.8875%
9	聂德波	有限合伙人	2	0.8875%
10	路蕾	有限合伙人	1.5	0.6656%
11	沙士琳	有限合伙人	1	0.4437%
12	郭艳	有限合伙人	0.75	0.3328%
13	程阳	有限合伙人	0.75	0.3328%
14	周晓雅	有限合伙人	0.5	0.2219%

15	李琳	有限合伙人	1.	0.4437%
16	谢秀军	有限合伙人	0.1	0.0444%
17	雷煜	有限合伙人	0.1	0.0444%
18	王桂明	有限合伙人	0.2	0.0887%
19	彭维圣	有限合伙人	0.1	0.0444%
20	王珊珊	有限合伙人	0.2	0.0887%
21	李涛	有限合伙人	0.3	0.1331%
22	李巍	有限合伙人	2	0.8875%
23	翁燕	有限合伙人	2	0.8875%
24	陈凯丽	有限合伙人	0.5	0.2219%
25	刘荣峰	有限合伙人	0.5	0.2219%
26	谢伟胜	有限合伙人	0.3	0.1331%
27	张志雄	有限合伙人	0.1	0.0444%
28	吕雪娇	有限合伙人	0.1	0.0444%
29	徐玲	有限合伙人	1	0.4437%
30	李佃淳	有限合伙人	1	0.4437%
31	李文倩	有限合伙人	0.3	0.1331%
32	何子剑	有限合伙人	0.4	0.1775%
33	张招建	有限合伙人	0.1	0.0444%
34	房芸	有限合伙人	0.1	0.0444%
合计			225.3570	100.00%

三、“关联交易和同业竞争”章节的补充和更新

（一）关联方

根据《首发办法》《上市规则》及《企业会计准则》第 36 号等规范性文件的有关规定及发行人的确认，截至本补充法律意见书出具日，发行人的关联方包括：

1、直接或者间接控制发行人的自然人、法人或其他组织

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	益方香港	发行人的控股股东，直接持有发行人 23.9848%的股份
2.	Yueheng Jiang LLC	发行人的控股股东，直接持有发行人 5.8316%的股份
3.	Xing Dai LLC	发行人的控股股东，直接持有发行人 4.4457%的股份
4.	王耀林（Yaolin Wang）	发行人的实际控制人，通过益方香港间接持有发行人 23.9848%的股份，通过 YAO LIN LLC 控制发行人 0.7716%的股份，合计控制发

		行人 24.7564%的股份
5.	江岳恒 (Yueheng Jiang)	发行人的实际控制人, 通过 YUEHENG JIANG LLC 间接持有发行人 5.8316%的股份
6.	代星 (Xing Dai)	发行人的实际控制人, 通过 XING DAI LLC 间接持有发行人 4.4457%的股份
7.	益方开曼	发行人的间接控股股东, 间接持有发行人 23.9848%的股份

2、直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、法人或其他组织

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	OAP III(HK)Limited	直接持有发行人 8.0825%的股份
2.	OrbiMed Asia Partners III, L.P	持有 OAP III(HK)Limited 100%的股份, 通过 OAP III(HK)Limited 间接持有发行人 8.0825%的股份
3.	HH SPR-XIV HK Holdings Limited	直接持有发行人 7.1987%的股份
4.	HH SPR-XIV CY Holdings Limited	持有 HH SPR-XIV HK Holdings Limited 100%的股份, 通过 HH SPR-XIV HK Holdings Limited 间接持有发行人 7.1987%的股份
5.	ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司)	直接持有发行人 7.1609%的股份
6.	Inno-Bio Holdings Limited	持有 ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司) 100%的股份, 通过 ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司) 间接持有发行人 7.1609%的股份
7.	Xinya Wang (汪新芽)	持有 Inno-Bio Holdings Limited 100%的股份, 通过 Inno-Bio Holdings Limited 和 ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司) 间接持有发行人 7.1609%的股份
8.	LAV Apex Hong Kong Limited	合计直接持有发行人 5%以上的股份
9.	LAV Alpha Hong Kong Limited	
10.	LAV Inventis Hong Kong Limited	
11.	苏州礼康股权投资中心 (有限合伙)	
12.	LAV Biosciences Fund III, L.P.	分别持有 LAV Apex Hong Kong Limited、LAV Alpha Hong Kong Limited 和 LAV Inventis Hong Kong Limited 100%的股份, 合计间接通过 LAV Apex Hong Kong Limited、LAV Alpha Hong Kong Limited 和 LAV Inventis Hong Kong Limited 持有发行人 5%以上的股份
13.	Lilly Asia Ventures Fund III, L.P.	
14.	LAV Biosciences Fund V, L.P.	

15.	Quick Win Ventures Limited	合计直接持有发行人 4.9620%的股份
16.	招银成长贰号投资(深圳)合伙企业(有限合伙)	
17.	Box Hill Investment Limited ^注	直接持有发行人 4.9620%的股份
18.	Advantech Capital Investment XI Limited	持有 Box Hill Investment Limited 100% 的股份，通过 Box Hill Investment Limited 间接持有发行人 4.9620%的股份
19.	Aargletschers Holdings Limited	间接持有发行人 5%以上的股份

注：Box Hill Investment Limited 直接持有发行人 4.96%股份，参照直接持有发行人 5%以上股份的股东进行披露；Quick Win Ventures Limited 及其一致行动人招银成长贰号投资(深圳)合伙企业(有限合伙)合计持有发行人 4.93%股份，参照直接持有发行人 5%以上股份的股东进行披露；Advantech Capital Investment XI Limited 间接持有发行人 4.96%股份，参照间接持有发行人 5%以上股份的股东进行披露。

3、直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、发行人的董事、监事、高级管理人员，以及由前述人员直接或间接控制或由前述人员（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织（发行人及其控股子公司除外）

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
1.	Yaolin Wang（王耀林）	发行人董事长兼总经理，通过益方香港间接持有发行人 23.9848%的股份，通过 Yaolin Wang LLC 控制发行人 0.7716%的股份，合计控制发行人 24.7564%的股份	Yaolin Wang LLC	发行人董事兼高级管理人员王耀林（Yaolin Wang）控制并担任董事的企业
			Aargletschers Holdings Limited	发行人董事兼高级管理人员王耀林（Yaolin Wang）控制并担任董事的企业
2.	Yueheng Jiang（江岳恒）	发行人董事兼高级管理人员，通过 Yyueheng Jiang LLC 间接持有发行人 5.8316%的股份	Synbridge Holdings Limited	发行人董事兼高级管理人员江岳恒（Yueheng Jiang）控制并担任董事的企业
3.	Xing Dai（代星）	发行人董事兼高级管理人员，通过 Xing Dai LLC 间接持有发行人 4.4457%的股份	Domahegan Holdings Limited	发行人董事代星（Xing Dai）控制并担任董事的企业

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
4.	汪新芽	持有 Inno-Bio Holdings Limited 100%的股份,通过 Inno-Bio Holdings Limited、ABA-Bio (Hong Kong) Limited (香港雅创有限公司) 间接持有发行人 7.1609% 的股份	雅本化学股份有限公司 (300261) 及下属子公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海元驹文化传播有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制并担任董事的企业
			上海全骏文化传播有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制并担任董事的企业
			新余科盈投资管理有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制且担任高级管理人员的企业
			苏州美丽境界投资管理有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海美丽境界股权投资管理有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制且担任董事兼高级管理人员的企业
			苏州雅航投资合伙企业 (有限合伙)	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海青典投资合伙企业 (有限合伙)	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			苏州境腾投资合伙企业 (有限合伙) (已注销)	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海魔敦企业管理合伙企业 (有限合伙)	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
上海境和企业管理合伙企业 (有限合伙)	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业			

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
			上海美丽境界实业有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海千格餐饮有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海旦格企业管理合伙企业（有限合伙）	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海物格企业管理合伙企业（有限合伙）	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海甸湛企业管理合伙企业（有限合伙）	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海报馆餐饮管理有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			上海报格餐饮管理有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制的企业
			大连阿拉丁启明信息技术咨询有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人担任董事的企业
			Lyvgen Biopharma (HK) Limited	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人担任董事的企业
			Lyvgen Biopharma Holdings Limited	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人担任董事的企业
			太仓市可丹生物材料有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人控制且担任董事兼高级管理人员的企业

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
			上海美丽境界企业管理有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人担任董事的企业
			礼进生物医药科技（上海）有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人担任董事的企业
			礼进生物医药科技（苏州）有限公司	间接持有发行人 5% 以上股份的自然人担任董事的企业
5.	史陆伟	发行人董事兼任高级管理人员，直接持有发行人 0.0002% 的股份，通过上海益喜企业管理中心（有限合伙）控制发行人 1.6476% 的股份，合计控制发行人 1.6478% 的股份	上海益喜企业管理中心（有限合伙）	发行人董事投资的企业
			上海益穆企业管理中心（有限合伙）	发行人董事控制的企业
6.	吕东	发行人董事	安济盛生物医药技术（广州）有限公司	发行人董事担任董事的企业
			康诺亚生物医药科技（成都）有限公司	发行人董事担任董事的企业
			深圳市亦诺微医药科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			上海爱科百发生物医药技术股份有限公司	发行人董事担任董事的企业
			百力司康生物医药（杭州）有限公司	发行人董事担任董事的企业
			成都依思康医药科技有限公司	发行人董事担任董事的企业

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
			华辉安健（北京）生物科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			成都迈科康生物科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			南京驯鹿医疗技术有限公司	发行人董事担任董事的企业
			IASO Biologics Inc.	发行人董事担任董事的企业
			Keymed Biosciences Inc.	发行人董事担任董事的企业
			RaibowFerry. Inc.	发行人董事担任董事的企业
			Huahui Healthcare Inc.	发行人董事担任董事的企业
			3D Medicines Inc.	发行人董事担任董事的企业
			Immivira Bioscience Inc.	发行人董事担任董事的企业
			Immivira Pharma Co., Limited	发行人董事担任董事的企业
			KBP Biosciences Co., Ltd.	发行人董事担任董事的企业

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
			Bioheng Therapeutics Limited	发行人董事担任董事的企业
			JACOBIO PHARMACEUTICALS GROUP CO., LTD.	发行人董事担任董事的企业
			CLOVER BIOPHARMACEUTICALS, LTD.	发行人董事担任董事的企业
7.	史艺宾	发行人董事	北京罕友医药科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			杭州奕世生物科技有限公司	发行人董事控制并担任董事、总经理的企业
			北京明济生物科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			上海熙华检测技术服务有限公司	发行人董事担任董事的企业
			广州麓鹏制药有限公司	发行人董事担任董事的企业
8.	Chen Wen (陈文)	发行人独立董事	上海英诺伟医疗器械有限公司	发行人董事担任董事的企业
			上海柯君医药科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			苏州铨通医疗科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			苏州舒通医疗科技有限公司	发行人董事担任董事的企业
			安济盛生物医药技术(广州)有限公司	发行人董事担任董事的企业
			苏州逻晟生物医药有限公司	发行人董事担任董事的企业
9.	戴欣苗	发行人独立董事	/	/
10.	严嘉	发行人独立董事	苏州股权投资基金管理有限公司	发行人董事担任董事的企业
11.	Ling Zhang (张灵)	发行人高级管理人员, 通过 Ling Zhang LLC 间接持有发行人 4.4457% 的股份	Ling Zhang LLC	发行人董事控制的企业

序号	关联自然人	关联关系说明	关联企业	关联关系说明
12.	翁吉芳	发行人监事	上海益喜企业管理中心(有限合伙)	发行人监事投资的企业
13.	任丹丹	发行人监事	上海益喜企业管理中心(有限合伙)	发行人监事投资的企业
14.	冯清华	发行人监事	上海美丽境界实业有限公司	发行人监事投资的企业
			苏州美丽境界投资管理有限公司	发行人监事投资并担任执行董事兼总经理的企业
			上海华巧商务服务中心(已注销)	发行人监事控制的企业

发行人的实际控制人，直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人，董事、监事或高级管理人员关系密切的家庭成员，包括配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母亦为发行人的关联方。

4、报告期内的主要关联方

(1) 报告期内曾任公司董事、监事及高级管理人员

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	JONATHAN JIAN WANG (王健)	2019 年 3 月至 2019 年 8 月曾任公司董事
2.	陈飞	2019 年 3 月至 2020 年 9 月曾任公司董事
3.	周可祥	2019 年 3 月至 2020 年 10 月曾任公司董事
4.	向晶	2019 年 3 月至 2020 年 10 月曾任公司董事
5.	汪新芽	2019 年 3 月至 2020 年 10 月曾任公司董事
6.	刘一夫	2019 年 8 月至 2020 年 10 月曾任公司董事
7.	韩超	2020 年 10 月至 2020 年 12 月曾任公司董事
8.	邓量	报告期初至 2019 年 3 月曾任公司监事
9.	韩雪	报告期初至 2020 年 12 月曾任公司监事

(2) 报告期内曾直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、法人或其他组织

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	LAV Bio	曾合计直接持有发行人 5%以上股份
2.	Lilly Asia	
3.	LAV Apex Limited	曾合计间接持有发行人 5%以上股份
4.	LAV Alpha Limited	
5.	上海国药创新股权投资基金合伙企业（有限合伙）	曾直接持有发行人 5%以上股份
6.	CMBI Private Equity Series SPC on behalf of and for the account of Biotechnology Fund III SP	曾间接持有发行人 5%以上股份

5、其他关联方

上述报告期内关联法人或关联自然人直接或者间接控制的，或者由关联自然人（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织亦为公司报告期内曾经关联方。

直接或间接持有发行人 5%以上股份的自然人、发行人董事、监事、高级管理人员的关系密切的家庭成员，其中“关系密切的家庭成员”包括配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母，上述人士均属于发行人的关联自然人，上述人士直接或间接控制的、或者上述人士（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的其他企业均属于发行人的关联企业。

在交易发生之日前 12 个月内，或相关交易协议生效或安排实施后 12 个月内，具有上述第 1-5 项所列情形之一的法人、其他组织或自然人，视同为公司的关联方。

6、发行人控股子公司

序号	关联方名称	关联关系说明
1.	益发生物科技（北京）有限公司	发行人全资子公司
2.	InventisBio US LLC	发行人全资子公司
3.	InventisBio LLC	发行人全资子公司

（二）重大关联交易

根据《更新后审计报告》及发行人的说明，发行人在报告期内的重大关联交易更新情况如下：

1、经常性关联交易

报告期内，发行人发生的经常性关联交易主要包括支付董事、监事、高级管理人员薪酬、向雅本化学采购样本检测服务和租赁房屋、向礼进生物代收代付动物房相关服务费等。发行人与各方按照市场公平原则协商确定关联交易价格，定价公允、合理。

(1) 支付报酬

报告期内，公司向董事、监事、高级管理人员支付薪酬的具体情况如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
工资薪金	1,056.98	2,043.60	1,050.70	672.03
股份支付费用	365.28	80,246.16	2,785.17	947.79
合计	1,422.26	82,289.76	3,835.87	1,619.82

(2) 购买商品及服务

报告期内，上海雅本化学有限公司^①为公司提供样本检测服务，具体情况如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月		2020年度		2019年度		2018年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
样本检测服务	6.08	100.00%	15.83	100.00%	29.54	100.00%	-	-

上述服务内容与发行人主营业务相关，预计未来可能继续产生该类关联交易。

(3) 房屋租赁

报告期内，发行人向上海雅本化学有限公司租赁其位于上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼等房屋作为实验室和办公使用，具体情况如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
----	-----------	--------	--------	--------

^① 上海雅本化学有限公司为汪新芽控制的雅本化学股份有限公司（300261）的全资子公司。

	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
房屋租赁	-	-	167.61	100.00%	94.22	100.00%	46.35	100.00%

2021年1-6月，因执行新租赁准则，发行人作为承租方当期增加的使用权资产为624.20万元，作为承租方当期承担的租赁负债利息支出为14.11万元。

在总部基地建设项目建成投入使用前，发行人预计将继续向雅本化学租赁上述房屋。

（4）代收代付服务费

报告期内，发行人向礼进生物医药科技（上海）有限公司代收代付动物房相关服务费，具体情况如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月		2020年度		2019年度		2018年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
代收代付服务费	-	-	18.87	100.00%	18.87	100.00%	19.42	100.00%

发行人与礼进生物的动物房服务合同已于2020年9月底到期终止，相关代收代付交易预计未来不再发生。

2、偶发性关联交易

（1）关联方代付费用

2020年4月以前，发行人曾搭建红筹架构，以益方开曼为红筹架构下的控股公司。2020年4月，发行人决定拆除红筹架构，实施了一系列同一控制下的资产重组。2020年4月，益方开曼将其新药研发业务转让予InventisBio LLC，发行人将益方开曼报告期内实际发生的研发费用纳入合并范围。此外，2018年和2019年，益方香港代InventisBio LLC支付了部分核心员工的差旅费，发行人将上述代垫差旅费纳入合并范围。报告期各期内，上述关联方代发行人支付费用的具体情况如下：

单位：万元

交易对象	项目	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
益方开曼	代付研发费用	-	1,585.31	5,733.74	3,417.72
益方香港	代垫差旅费	-	-	75.22	54.05

合计	-	-	1,585.31	5,808.96	3,471.77
----	---	---	----------	----------	----------

根据 InventisBio LLC 与益方开曼的约定，2018 年度、2019 年度及 2020 年度由益方开曼代发行人支付的研发费 3,417.72 万元、5,733.74 万元及 75.54 万元，InventisBio LLC 均无需支付，相应的款项作为债务豁免计入资本公积。除当年被豁免的 75.54 万元外，2020 年度剩余 1,509.77 万元代付研发费用已由 InventisBio LLC 全额支付给益方开曼。此外，2020 年度，益方香港豁免了 2018 年度及 2019 年度为 InventisBio LLC 代垫的款项，相应的款项作为债务豁免计入资本公积。

（2）关联方资金拆入

2018 年，益方香港向发行人提供 1,372.63 万元无息借款。2019 年和 2020 年，益方开曼分别向发行人子公司 InventisBio LLC 提供 1,484.55 万元和 2,952.17 万元无息借款。报告期内，关联方向发行人提供借款的具体情况如下表所示：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度
益方香港	-	-	-	1,372.63
益方开曼	-	2,952.17	1,484.55	-
合计	-	2,952.17	1,484.55	1,372.63

上述无息借款均发生于发行人红筹架构的存续期间，主要用于公司日常业务经营。截至 2020 年 6 月末，发行人已向关联方偿还了全部借款。

（3）关联方资金拆出

2020 年 8 月，益方开曼向发行人子公司 InventisBio LLC 借款 776.93 万元，按照同期银行贷款利率支付了利息 4.82 万元，上述借款主要用于短期资金周转。截至 2020 年 10 月末，益方开曼已全部足额清偿借款和相关利息。

（4）向关联方支付股权转让款

2020 年 6 月，益方有限的全资子公司 InventisBio US LLC 与益方开曼签署股权转让协议，约定 InventisBio US LLC 以 10.00 万美元（折合人民币 70.80 万元）购买益方开曼所持有的 InventisBio LLC 100% 股权。

3、关联方往来科目余额

单位：万元

项目名称	关联方	2021年 6月30日	2020年 12月31日	2019年 12月31日	2018年 12月31日
其他应收款	礼进生物	-	-	20.00	20.00
应付账款	雅本化学	6.80	12.43	3.19	-
租赁负债	雅本化学	591.67	-	-	-
其他应付款	益方开曼	-	-	1,483.92	-
	益方香港	-	-	1,530.29	1,428.55
	雅本化学	-	62.72	34.69	46.35
其他应付款小计	-	-	3,048.90	1,474.90	

4、报告期关联交易简易汇总表

报告期内，发行人发生的关联交易简易汇总表如下：

单位：万元

经常性关联交易					
交易关联方	交易事项	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
董事、监事、高级管理人员	薪酬费用	1,422.26	82,289.76	3,835.87	1,619.82
上海雅本化学有限公司	样本检测服务	6.08	15.83	29.54	-
	房屋租赁	-	167.61	94.22	46.35
礼进生物	代收代付服务费	-	18.87	18.87	19.42
偶发性关联交易					
交易关联方	交易事项	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
益方香港	向公司提供借款	-	-	-	1,372.63
	代 InventisBio LLC 支付差旅费	-	-	75.22	54.05
益方开曼	代支付研发费用	-	1,585.31	5,733.74	3,417.72
	向公司提供借款	-	2,952.17	1,484.55	-
	向 InventisBio LLC 借款	-	776.93	-	-
	向 InventisBio LLC 支付借款利息	-	4.82	-	-
	收购 InventisBio	-	70.80	-	-

	LLC100%股权				
--	-----------	--	--	--	--

注 1：公司向董事、监事、高级管理人员等自然人支付的薪酬中包含股份支付费用。

注 2：上述利息费用或收入不包含 6% 增值税。

注 3：2021 年 1-6 月，因执行新租赁准则，发行人作为承租方当期增加的使用权资产为 624.20 万元，作为承租方当期承担的租赁负债利息支出为 14.11 万元。

（三）关联交易的公允性

1、发行人股东大会对报告期内关联交易的确认

2021 年 1 月 10 日，发行人召开 2020 年度股东大会，会议审议通过了《关于审议益方生物科技（上海）股份有限公司 2018 年度、2019 年度、2020 年度关联交易情况的议案》。

2021 年 9 月 18 日，发行人向全体股东发出股东大会通知，拟于 2021 年 10 月 8 日召开益方生物 2021 年第二次临时股东大会，届时将审议《益方生物科技（上海）股份有限公司 2021 年 1 到 6 月的关联交易情况的议案》

据此，发行人股东大会已对 2018 年度、2019 年度、2020 年度内发行人与关联方之间发生的关联交易事项予以确认，并将于 2021 年 10 月 8 日审议确认截至 2021 年 1 到 6 月的关联交易事项。

2、全体独立董事对关联交易的审查意见

发行人的独立董事就发行人报告期内的关联交易核查后发表意见如下：“（1）该等关联交易事项，交易过程遵循了平等、自愿、等价、有偿的市场化定价原则，有关协议所确定的条款是公允的、合理的，关联交易的价格公平、合理，未偏离市场独立第三方的价格，不存在损害公司及其他非关联股东权益的情况。（2）公司在上述期间内关联方之间发生的关联交易履行了相应的法律程序，关联董事在审议相关关联交易议案时回避表决，关联交易的决策程序符合法律、法规和《公司章程》的规定。（3）公司已在《公司章程》《关联交易管理制度》及《独立董事工作制度》等各项治理规章制度中规定了关联交易公允的决策程序，为保护中小股东的利益、避免不公允交易提供了制度保障”。

3、全体监事对报告期内关联交易的审查意见


发行人全体监事就发行人报告期内的关联交易发表核查意见如下：“（1）该等关联交易事项，交易过程遵循了平等、自愿、等价、有偿的市场化定价原则，有关协议所确定的条款是公允的、合理的，关联交易的价格公平、合理，未偏离市场独立第三方的价格，不存在损害公司及其他非关联股东权益的情况。（2）公司在上述期间内关联方之间发生的关联交易履行了相应的法律程序，关联交易的决策程序符合法律、法规和《公司章程》的规定。（3）公司已在《公司章程》《关联交易管理制度》等各项治理规章制度中规定了关联交易公允的决策程序，为保护中小股东的利益、避免不公允交易提供了制度保障”。

除上述更新及补充外，《原法律意见书》第九章“关联交易和同业竞争”和《原律师工作报告》第九章“关联交易和同业竞争”中所披露的发行人关联交易和同业竞争的其他内容未发生重大变化。

四、“发行人的主要财产”章节的补充和更新

1、商标权最新情况

根据发行人提供的文件并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具日，发行人新增 1 项境内商标，具体情况如下：

序号	商标标识	所有权人	注册证号	核定服务项目	有效期限
1		发行人	43705149	样品散发；广告；通过邮购定单进行的广告宣传；为零售目的在通信媒体上展示商品；通过移动电话网络做广告；大众和专业出版物上的广告；计算机网络和网站的在线推广；市场营销；人员招收；药用制剂零售或批发服务	2021.7.7-2031.7.6

2、专利权最新情况

（1）境内专利

根据发行人提供的文件并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具日，发行人新增 2 项境内专利，为发明专利，具体情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	专利申请日	授权公告日	取得方式
1	发行人	选择性雌激素受体降解物及其用途	2017800085355	2017.2.3	2021.3.19	申请取得
2	发行人	羧酸化合物及其制备方法 and 用途	201580043042.6	2015.8.11	2021.2.5	申请取得

(2) 境外专利

根据 Nixon & Vanderhye P.C. 于 2021 年 9 月 26 日出具的境外法律意见书、美国牧城于 2021 年 9 月 17 日出具的境外法律意见书以及发行人的确认，发行人及其控股子公司新增 6 项境外授权专利，具体情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	授权日	专利到期日	取得方式	申请国家
1	InventisBio LLC	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	11,014,936	2021.5.25	2037.2.3	继受取得	美国
2	InventisBio LLC	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	260789	2021.6.26	2037.2.3	继受取得	以色列
3	InventisBio LLC	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	6905539	2021.6.29	2037.2.3	继受取得	日本
4	发行人	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	3216786	2021.5.12	2035.11.5	申请取得	欧盟
5	InventisBio LLC	INHIBITOR OF INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE (IDO)	10,980,807	2021.4.20	2037.2.8	继受取得	美国
6	InventisBio LLC	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	11,091,481	2021.8.17	2040.5.20	继受取得	美国

注：2020 年 4 月 30 日，益方开曼与 InventisBio LLC 签署了《专利转让协议》，截至 2021 年 4 月 12 日，该等授权专利转让手续均已经完成。

3、主要生产经营设备最新情况

根据《更新后审计报告》及发行人的确认，截至 2021 年 6 月 30 日，在合并财务报表范围内，发行人拥有主要生产经营设备（固定资产）账面价值共计为 1,093.77 万元，包括账面价值为 1,085.86 万元的专用设备、账面价值为 7.91 万元的办公及电子设备。

4、上述新增财产不存在产权纠纷或潜在纠纷

根据发行人出具的说明以及本所律师核查，截至本补充法律意见书出具日，发行人的上述新增财产为发行人合法拥有或租赁使用，不存在产权纠纷或潜在纠纷。除上述更新及补充外，《原法律意见书》第十章“发行人的主要财产”和《原律师工作报告》第十章“发行人的主要财产”中的其他内容未发生重大变化。

五、“发行人的重大债权债务”章节的补充和更新

（一）重大合同

根据发行人提供的文件、所作的确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具日，公司及控股子公司已履行完毕、已签署且正在履行或将要履行的重大合同包括：（1）金额在 500 万元以上或金额未达到 500 万元但对公司业务经营有重要影响的采购合同，或（2）其他对公司业务经营有重要影响的重大合同，具体类型包括贷款合同、合作研发合同、知识产权转让或许可使用合同及其他重要合同。

1、技术服务和原材料采购合同

截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其子公司正在履行和报告期内已经履行完毕的累计金额在 500 万元及以上（属于同一会计年度相同性质）的技术服务和原材料采购合同/协议情况如下：

单位：万元

序号	供应商	合同类型	合同名称/内容	合同金额	签署日期	履行情况
1	Pharmaron, Inc	主服务协议	-	-	2017.3	正在履行
2	天津凯莱英制药有限公司	订购合同	D-0502 原料药生产服务	538.41	2019.3	履行完毕
3		技术开发合同	D-0502 原料药研发服务	95.70	2019.3	履行完毕
4		订购合同	D-1553 原料药的生产服务	710.36	2020.7	履行完毕
5		技术开发合同	D-1553 原料药研发服务	55.62	2020.12	履行完毕
6		生产服务合同	D-1553 原料药的生产服务	1,823.38	2021.2	正在履行
7		苏州药明康德新药开发有限公司	技术开发合同	D-0502 临床前试验相关技术服务	522.55	2020.8
8	技术开发合同		D-1553 临床前试验相关技术服务	688.24	2019.7	履行完毕

序号	供应商	合同类型	合同名称/内容	合同金额	签署日期	履行情况
9		技术开发合同	D-1196 临床前试验相关技术服务	738.00	2019.7	履行完毕
10		技术开发合同	D-1553 临床前试验相关技术服务	597.82	2021.6	正在履行
11	合全药业香港有限公司	工作订单及补充协议	D-1553 制剂及临床样品生产服务	77.17 万美元	2020.2	履行完毕
12		工作订单	D-0502 工艺优化和确定、质量风险评估、中试生产、稳定性研究, NDA 申报材料准备等	525.01 万美元	2020.11	正在履行

2、临床服务采购合同

截至 2021 年 6 月 30 日, 发行人及其子公司正在履行和报告期内已经履行完毕的累计金额在 500 万元及以上(属于同一临床试验阶段)的临床服务采购合同/协议情况如下:

单位: 万元

序号	供应商	合同类型	合同名称/内容	合同金额	签署日期	履行情况
1	昆拓信诚医药研发(北京)有限公司	工作订单及补充协议	BPI-D0316 临床 I 期试验相关技术服务	750.93	2017.11	正在履行
2	INVENTIV HEALTH CLINICAL RESEARCH SERVICES, LLC	历次工作订单	D-0120 临床 I 期多剂量试验相关技术服务	36.80 万美元	2019.9	正在履行
3	SYNEOS HEALTH, LLC, SYNEOS HEALTH UK LIMITED	历次工作订单	D-0502 临床 I 期试验相关技术服务	1,505.66 万美元	2017.12	正在履行
4	COVANCE CLINICAL RESEARCH UNIT INC	工作订单	D-0120 临床 I 期单剂量试验相关技术服务	104.21 万美元	2017.9	履行完毕
5	COVANCE INC	临床服务协议及变更协议	D-0120 临床 Ib/IIa 期试验相关技术服务	321.01 万美元	2019.2	正在履行
6		工作订单	D-1553 临床 I/II 期试验相关技术服务	1,875.60 万美元	2020.9	正在履行
7	Pharmaron CPC, Inc	工作订单	D-0502 hADME 研究相关技术服务	115.97 万美元	2020.2	正在履行

序号	供应商	合同类型	合同名称/内容	合同金额	签署日期	履行情况
8	Q Squared Solutions LLC	服务协议	实验室相关服务	128.83 万美元	2020.9	正在履行

经本所律师核查，发行人上述重大合同中适用中国法律的公司，其形式和内容不违反中国法律的规定，均为合法、有效。

（二）重大侵权之债

根据发行人提供的文件、所作的确认及本所律师的核查，发行人报告期内不存在因环境保护、产品质量、劳动安全等原因产生的重大侵权之债。

（三）发行人与关联方的重大债权债务关系及担保情况

根据《更新后审计报告》、发行人的说明及本所律师的核查，截至 2021 年 6 月 30 日，除本补充法律意见书第一部分第三章“‘关联交易和同业竞争’章节的更新及补充”之“（二）重大关联交易”所述的关联交易之外，发行人与其关联方之间不存在其他尚未履行完毕的重大债权债务关系及担保情况。

根据发行人的说明及本所律师的核查，发行人截至 2019 年 6 月 30 日金额较大的其他应收款、其他应付款的性质合法有效。

六、“发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作”章节的更新及补充

根据发行人提供的历次会议文件，自《原法律意见书》出具日至本补充法律意见书出具日，发行人共新增召开 1 次董事会会议、1 次监事会会议。

根据发行人提供的上述董事会和监事会会议资料并经本所律师审核，发行人上述董事会、监事会的召开、决议内容及签署符合相关法律、法规及发行人《公司章程》的规定，合法、合规、真实、有效。

除上述更新和补充外，《原法律意见书》第十四章“发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作”及《原律师工作报告》第十四章“发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作”的其他内容未发生重大变化。

七、“发行人的税务”章节的更新及补充

（一）发行人及其境内控股子公司的主要税种、税率

根据《更新后审计报告》、发行人的说明以及本所律师的核查，截至本补充法律意见书出具日，发行人及其境内控股子公司适用的主要税种和税率如下：

税种	计税依据	税率
增值税	应纳税增值额	3%及 6%
企业所得税	应纳税所得额	15%， 21%及 25%
城市维护建设税	实际缴纳的增值税的税额	7%
教育费附加	实际缴纳的增值税的税额	3%
地方教育附加	实际缴纳的增值税的税额	2%

（二）发行人及其境内控股子公司近三年的纳税情况

1、发行人及其境内控股子公司的纳税情况

根据国家税务总局上海市浦东新区税务局于 2021 年 7 月 4 日出具的《税务证明》，发行人自 2021 年 1 月 1 日起至 2021 年 6 月 30 日，能按税法的规定按期办理纳税申报，暂未发现有欠税、偷逃税款和重大违反税收管理法规的情形。

根据国家税务总局北京市朝阳区税务局于 2021 年 7 月 5 日出具的《无欠税证明》，北京益发截至 2021 年 7 月 2 日，未发现有欠税情况。

2、发行人及其境内控股子公司在报告期内存在的税务违法事项

根据发行人的说明、发行人及其境内控股子公司主管税务部门出具的上述证明、并经本所律师核查，发行人及其境内控股子公司近三年依法纳税，不存在被税务部门处罚的情形。

除上述更新及补充外，《原法律意见书》第十六章“发行人的税务”及《原律师工作报告》第十六章“发行人的税务”中的其他内容未发生重大变化。

八、“发行人的环境保护和产品质量、技术等标准”章节的更新及补充

（一）合规证明

根据上海市浦东新区生态环境局于 2021 年 7 月 27 日出具的《证明》，发行人自 2021 年 1 月 1 日起至今在生产经营中遵守国家及地方有关环境保护方面的法律、法规及规范性文件，不存在违反环境保护方面的法律、法规及规范性文件的行为和记录。截至本证明出具之日，公司不存在因违反环境保护方面的法律、法规及规范性文件而受到处罚的情形。截至本证明出具之日，公司没有被投诉或举报的记录，与本局亦无任何现时或潜在的争议或纠纷。

根据发行人的确认及本所律师通过上海市生态环境局（<http://www.sepb.gov.cn/fa/cms/shhj/index.htm>）的查询，发行人不存在因违反环保法律、法规而被处罚的情形。

除上述更新和补充外，《原法律意见书》第十七章“发行人的环境保护和产品质量、技术等标准”及《原律师工作报告》第十七章“发行人的环境保护和产品质量、技术等标准”的其他内容未发生重大变化。

九、“诉讼、仲裁或行政处罚”章节的更新及补充

（一）发行人及其控股子公司、持有发行人 5%以上股份的股东、发行人实际控制人涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

根据发行人所作的确认以及本所律师的核查，截至本补充法律意见书出具之日，除以下拟议诉讼外，发行人及其控股子公司、持有发行人 5%以上股份的股东、发行人实际控制人在中国境内不存在任何尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁或行政处罚案件。

1、上海倍而达案

（1）案件背景介绍

就上海倍而达案，上海倍而达要求法院判决将发行人名下的中国专利申请 CN201910491253.6（以下简称“**536 专利申请**”）变更至上海倍而达名下。

根据公开查询信息：1）美国倍而达于 2014 年 12 月提交美国临时专利申请，而发行人于 2014 年 11 月已提交相关化合物的中国专利申请；2）美国专利与商标局于

2018 年 3 月针对美国倍而达专利申请 US15/534,838 公开的审查意见中，提及“…与发行人的中国专利申请的优先权（CN 201410619334.7）及美国同族专利申请（US 2017/0355696 A1）相比，美国倍而达的权利要求 1-10,13-17,29-31,35-43 不具有新颖性，根据《美国法典》第 35 卷第 102（a）（2）节的规定，上述权利要求被驳回…”，而且审查意见中明确地指出，美国倍而达的权利要求不具有新颖性是因为发行人已经在专利中公开了涉诉化合物（见下图 2）。因此，根据以上信息可知，美国倍而达最晚于 2018 年 3 月即已知晓：发行人的专利申请时间早于美国倍而达就涉案技术的专利申请。

上海知识产权法院于 2021 年 4 月进行了庭前会议，原告上海倍而达、被告发行人及贝达药业均已向法院提交证据材料并当庭相互阅看。发行人已向上海知识产权法院提供了包括实验记录、邮件往来记录、前期准备资料等证据材料，证明发行人独立研发了涉案技术。发行人已基于相关证据请求上海知识产权法院依法驳回原告的各项诉讼请求。

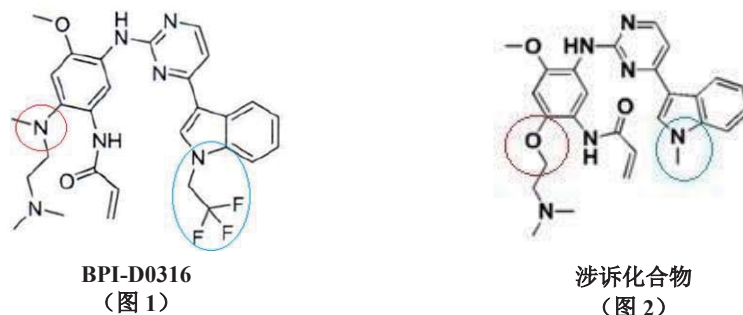
（2）案件影响分析

根据发行人已取得的授权专利，发行人的 BPI-D0316 产品专利 ZL201510152615.0 已获授权，并得到了保护。ZL201510152615.0 专利与上海倍而达案中涉及的 536 专利申请是两个不同的专利，所以上海倍而达案中涉及的 536 专利申请不包含 BPI-D0316 产品。因此，上海倍而达案不应影响 BPI-D0316 的上市和销售。

专利号/申请号	公告日/公开日	保护化合物	专利是否授权
ZL201510152615.0	2019 年 3 月 1 日	BPI-D0316（图 1）	已得到中国专利局授权
CN201910491253.6	2019 年 7 月 26 日	涉诉化合物（图 2）	在中国专利局审查中

536 专利申请的当前权利要求保护如下图 2 所示的化合物、该化合物药学上可接受的盐、包含该化合物或盐的药物组合物以及该化合物或盐的用途。BPI-D0316 产品的化学结构见图 1。对比两者可知，536 专利申请所要求保护的化合物与发行人的 BPI-D0316 产品的化学结构不同，具体如下图 1（BPI-D0316 产品）和图 2（涉诉化合物）中红圈和蓝圈标记所示。

BPI-D0316 与涉诉化合物对比图



因此，如图 1 和图 2 中红圈所示，536 专利申请所要求保护的化合物在苯环上连接的是 O 原子，而 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在苯环上连接的是带有甲基修饰的 N 原子；如图 1 和图 2 中蓝圈所示，536 专利申请所要求保护的化合物在吡唑上的取代基为甲基，而 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在吡唑上的取代基为三氟乙基。

根据《最高人民法院关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释》（法释〔2009〕21 号）之第七条“……被诉侵权技术方案的技术特征与权利要求记载的全部技术特征相比，缺少权利要求记载的一个以上的技术特征，或者有一个以上技术特征不相同也不等同的，人民法院应当认定其没有落入专利权的保护范围……”，536 专利申请所要求保护的化合物与 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在分子结构上存在显著不同，所以 BPI-D0316 产品不包括 536 专利申请所要求保护的化合物的全部技术特征。因此，BPI-D0316 产品不落入 536 专利申请当前权利要求的保护范围。

基于上述原因，即使上海知识产权法院支持上海倍而达的诉讼请求，确认 536 专利申请归上海倍而达所有，该等结论也不应影响 BPI-D0316 的上市和销售，亦不应对应发行人的生产经营产生重大不利影响。

2、美国倍而达案

美国倍而达案同上海倍而达案中所涉及的情况相类似，美国倍而达提出争议的 rezivertinib[®]（即 536 专利申请对应的涉诉化合物，图 2）与 BPI-D0316 产品（图 1）是两种不同的化合物。

另外，BPI-D0316 产品已经在发行人所拥有的授权美国专利 US10179784B2 中获得了专利保护。美国倍而达案件中并不涉及到 BPI-D0316 产品，也不涉及到保护该产品的授权专利 US10179784B2。

因此，美国倍而达案件的结果并不直接影响 BPI-D0316 产品在美国及其他合作区域外的研发、生产与销售。

除上述更新和补充外，《原法律意见书》第二十章“诉讼、仲裁或行政处罚”的其他内容未发生重大变化。

[®] 美国倍而达案的问题涉及 rezivertinib 的研发。发行人针对该化合物已于 2014 年 11 月 5 日提交了编号为 201410619334.7 的中国专利申请，披露了 96 个示例化合物中的化合物 rezivertinib（即图 2 所示化合物）、其合成及其液相色谱-质谱和质子核磁共振表征。

第二部分：关于第一轮、第二轮和第三轮审核问询回复的更新


本部分详见《补充法律意见书（三）》。

本补充法律意见书正本三份，副本若干，经本所经办律师签字并加盖本所公章后生效。

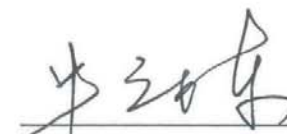
(本页无正文，为《北京市君合律师事务所关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市的补充法律意见书（四）》的签署页)

北京市君合律师事务所




负责人：华晓军


经办律师：李辰亮


经办律师：牛元栋


经办律师：王珏玮

2021年9月27日