



关于上海谊众药业股份有限公司
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的回复

保荐人（主承销商）



（成都市青羊区东城根上街 95 号）

上海证券交易所：

贵所于 2020 年 9 月 8 日出具的《关于上海谊众药业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）[2020]671 号）（以下简称“问询函”）已收悉，上海谊众药业股份有限公司（以下简称“发行人”、“上海谊众”）与国金证券股份有限公司（以下简称“国金证券”或“保荐机构”）、上海市锦天城律师事务所（以下简称“发行人律师”）、容诚会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”或“容诚会计师”）等相关方对问询函所列问题进行了逐项核查，现回复如下，请予审核。

说明：

一、如无特别说明，本问询函回复使用的简称与《上海谊众药业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）》中的释义相同。

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

| | |
|--------------------|---------|
| 审核问询函所列问题 | 黑体（不加粗） |
| 审核问询函所列问题答复 | 宋体（不加粗） |
| 引用原招股说明书内容 | 楷体（不加粗） |
| 对审核问询函所列问题答复的修改与补充 | 楷体（加粗） |
| 对招股说明书的修改与补充 | 楷体（加粗） |

目 录

| | |
|-----------------------------------|------------|
| 一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况 | 4 |
| 问题 1.关于发行人股东 | 4 |
| 问题 1.1 | 4 |
| 问题 1.2 | 12 |
| 问题 1.3 | 41 |
| 问题 2.关于实际控制人持股 | 57 |
| 问题 3.关于员工持股平台 | 63 |
| 问题 4.关于核心技术人员及董监高 | 70 |
| 问题 4.1 | 70 |
| 问题 4.2 | 85 |
| 问题 5.关于子公司 | 95 |
| 二、关于发行人技术 | 105 |
| 问题 6.关于技术先进性 | 105 |
| 问题 7.关于专利权 | 111 |
| 问题 8.关于科研项目 | 127 |
| 问题 8.1 | 127 |
| 问题 8.2 | 132 |
| 三、关于发行人业务 | 135 |
| 问题 9.关于临床试验 | 135 |
| 问题 9.1 | 135 |
| 问题 9.2 | 142 |
| 问题 10.关于商业化安排 | 145 |
| 问题 11.关于市场竞争情况及市场空间 | 148 |
| 问题 11.1 | 148 |
| 问题 11.2 | 161 |
| 问题 11.3 | 182 |
| 问题 12.关于供应商 | 187 |
| 问题 12.1 | 187 |
| 问题 12.2 | 192 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| 问题 13.关于研发外包..... | 195 |
| 四、关于公司治理与独立性 | 204 |
| 问题 14.关于爱珀尔与歌佰德..... | 204 |
| 问题 15.关于关联采购..... | 223 |
| 问题 15.1 | 223 |
| 问题 15.2 | 237 |
| 问题 16.关于股东借款..... | 242 |
| 五、关于财务会计信息与管理层分析 | 249 |
| 问题 17.关于研发费用..... | 249 |
| 问题 18.关于激励计划、股份支付..... | 258 |
| 问题 19.关于政府补助..... | 265 |
| 问题 20.关于流动资产..... | 270 |
| 问题 21.关于非流动资产..... | 278 |
| 问题 22.关于可比公司选择..... | 282 |
| 六、关于其他事项 | 286 |
| 问题 23.关于风险因素..... | 286 |
| 问题 23.1 | 286 |
| 问题 23.2 | 292 |
| 问题 24.关于信息披露..... | 293 |
| 问题 24.1 | 293 |
| 问题 24.2 | 295 |
| 问题 24.3 | 295 |
| 问题 24.4 | 296 |
| 问题 25.关于估值情况..... | 296 |
| 问题 26.关于合规问题..... | 302 |
| 问题 26.1 | 302 |
| 问题 26.2 | 306 |
| 问题 26.3 | 308 |
| 问题 27.关于募集资金..... | 309 |
| 附：保荐机构关于发行人回复的总体意见 | 312 |

一、关于发行人股权结构、董监高等基本情况

问题 1.关于发行人股东

问题 1.1

1.1 招股说明书披露：（1）周劲松为发行人的实际控制人、核心创始人，曾任职浙江医药股份有限公司。2009 年 9 月，发行人前身谊众有限成立时，周劲松未持有谊众有限份额，2010 年 12 月李端、刘斌、张立高和曾美桦四名股东将所持有的合计 22%的谊众有限出资转让给周劲松。（2）2017 年 7 月，自然人李端将所持 225 万元出资转让给上海建信康颖，其中包含张立高借用的 50 万元出资。根据双方签署的协议，李端将本次 50 万元出资对应的转让价款 545.265 万元（扣除税后）支付给张立高。2019 年 11 月，张立高控制的上海宜羨将所持有的上海谊众 50 万元出资无偿转让给李端。

请发行人说明：（1）谊众有限设立时的实际控制人、2010 年谊众有限的发起人进行出资转让的原因及合理性，结合周劲松 2009 年至 2010 年的任职经历，分析其是否具备股东资格、有无对外投资或持股受限等情形、是否违反竞业禁止等相关规定、是否涉及职务发明或侵权等情形、与原任职单位有无纠纷或争议；（2）张立高通过借用方式而未直接转让出资额的原因及合理性，结合 2017 年 7 月和 2019 年 11 月发行人对应的估值情况，对比 50 万元出资对应的估值变化情况、偿还出资份额的对价是否合理、股东之间借用及偿还出资是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让是否涉及股份代持、股权转让是否真实有效、税款缴纳情况、有无纠纷或潜在纠纷、发行人实际控制人及股东所持股份是否清晰。

请发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、方法及依据，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）谊众有限设立时的实际控制人、2010 年谊众有限的发起人进行出资转让的原因及合理性，结合周劲松 2009 年至 2010 年的任职经历，分析其是否

具备股东资格、有无对外投资或持股受限等情形、是否违反竞业禁止等相关规定、是否涉及职务发明或侵权等情形、与原任职单位有无纠纷或争议

1、谊众有限设立时的实际控制人、2010年谊众有限的发起人进行出资转让的原因及合理性

2009年5月，周劲松、李端商议拟研发紫杉醇胶束，并提议共同设立公司；2009年6月，周劲松、李端、孙菁、张立高、曾美桦、蒋新国、沈亚领、刘斌商议确定了拟设立公司的名称、注册资本及股权比例设置。因周劲松资金周转问题，为使公司尽快注册成立，2009年8月，李端、张立高、曾美桦、蒋新国、沈亚领、刘斌申请设立谊众有限，公司设立时的注册资本200万元，实缴注册资本60万元。

2010年10月，谊众有限的研发工作需要进一步资金投入，各股东认缴的资本需实缴到位。2010年12月，周劲松、孙菁与其他股东商量后，周劲松从李端、刘斌、张立高、曾美桦分别受让8%、11%、1.5%和1.5%的股权；孙菁从沈亚领、蒋新国分别受让1%、1%的股权。本次股权转让并缴纳出资后，周劲松和李端出资比例均为22%，并列第一大股东。

根据《公司法》第二百一十六条的规定，“控股股东，是指其出资额占有限责任公司资本总额百分之五十以上或者其持有的股份占股份有限公司股本总额百分之五十以上的股东；出资额或者持有股份的比例虽然不足百分之五十，但依其出资额或者持有的股份所享有的表决权已足以对股东会、股东大会的决议产生重大影响的股东”，“实际控制人，是指虽不是公司的股东，但通过投资关系、协议或者其他安排，能够实际支配公司行为的人”。

谊众有限设立时的股权结构较为分散，各单一股东的持股比例均不构成《公司法》第二百一十六条关于有限责任公司控股股东的标准，均无法通过行使股东表决权单独控制股东会或对股东会决议产生决定性影响，亦不存在可以单独决定谊众有限执行董事选任并能够实际支配谊众有限行为的人，故谊众有限设立时不存在实际控制人。

2010年谊众有限的发起人进行出资转让的主要原因系谊众有限的创始股东之间的协商安排，真实、合理。

2、周劲松具备股东资格，不存在对外投资或持股受限、涉及职务发明或侵权等情形，无违反竞业禁止等相关规定，与原任职单位无纠纷或争议

2009 年至 2010 年间，周劲松任职浙江医药股份有限公司（以下简称“浙江医药”）投资部负责人、上海恰尔生物技术有限公司（以下简称“上海恰尔”）董事、总经理。

截至 2020 年 12 月 31 日，浙江医药为 A 股上市公司，股票代码为 600216，其基本情况如下：

| | | | |
|------|--|-------|--------------|
| 企业名称 | 浙江医药股份有限公司 | | |
| 成立日期 | 1997 年 5 月 16 日 | 法定代表人 | 李春波 |
| 注册资本 | 96,512.80 万元 | 实收资本 | 96,512.80 万元 |
| 注册地 | 绍兴滨海新城致远中大道 168 号 | | |
| 经营范围 | 主营业务为生命营养品、医药制造类产品及医药商业 | | |
| 股份结构 | 新昌县昌欣投资发展有限公司 21.57% 国投高科技投资有限公司 15.66% 其他流通股 62.77% | | |

周劲松担任浙江医药投资部负责人，不从事研发工作，未与浙江医药签署《竞业禁止协议》等有关对外投资或持股限制的协议。

2001 年 6 月，浙江医药投资设立上海恰尔，周劲松作为浙江医药投资部负责人，同时兼任上海恰尔总经理。周劲松于 2006 年 3 月受让股权成为上海恰尔的股东，担任上海恰尔董事、总经理。上海恰尔的基本情况如下：

| | | | |
|------|---|-------|-------------|
| 企业名称 | 上海恰尔生物技术有限公司 | | |
| 成立日期 | 2001 年 6 月 1 日 | 法定代表人 | 金彪 |
| 注册资本 | 1,500.00 万元 | 实收资本 | 1,500.00 万元 |
| 注册地 | 中国（上海）自由贸易试验区张江路 625 号 708-A 室 | | |
| 经营范围 | 生物工程、生化制剂制品、医疗保健专业领域的“四技”服务及相关产品开发（上述涉及许可经营的凭许可证经营） | | |
| 股权结构 | 杭州爱大制药有限公司 出资比例 77.5% 喻林美 出资比例 10% 叶军 出资比例 5% 周劲松 出资比例 5% 寿幼青 出资比例 2.5% | | |

查询上海恰尔章程，以及股权转让协议，均无股东及董事对外投资或持股的限制条款。周劲松亦未与上海恰尔签署《竞业禁止协议》或其他限制对外投

资或持股的协议。

周劲松系完全民事行为能力人，不存在《中华人民共和国公务员法》、《关于严禁党政机关和党政干部经商、办企业的决定》等法律法规及《公司章程》规定的不能成为或不适宜担任股东的情况，无对外投资或持股受限等情形，具备股东资格。

上海恰尔在设立时，由股东以无形资产作价入股方式获得重组人凋亡素 2 配体的技术和专利。上海恰尔设立后，主要从事重组人凋亡素 2 配体（rh-Apo2L）的临床试验，未进行其他药品的研发工作。谊众有限设立后，开始自主研发紫杉醇胶束。重组人凋亡素 2 配体为生物制药，与紫杉醇胶束的技术路线不同，谊众有限研发紫杉醇胶束不存在利用、使用上海恰尔的重组人凋亡素 2 配体技术及相关条件的情形。

综上，谊众有限设立时不存在实际控制人；周劲松具备股东资格，不存在对外投资或持股受限等情形，不存在违反竞业禁止等相关规定，不涉及职务发明或侵权等情形，与原任职单位不存在纠纷或争议。

（二）张立高通过借用方式而未直接转让出资额的原因及合理性，结合 2017 年 7 月和 2019 年 11 月发行人对应的估值情况，对比 50 万元出资对应的估值变化情况、偿还出资份额的对价是否合理、股东之间借用及偿还出资是否存在纠纷或潜在纠纷

1、张立高通过借用方式而未直接转让出资额的原因及合理性

2017 年 7 月，张立高与上海宜羨签署《股权转让协议》，张立高将持有的谊众有限 5.7571%股权转让给上海宜羨。同时，李端与上海建信康颖协商谈判，拟将部分股权转让给上海建信康颖。张立高也拟出让部分出资，但当时正在办理张立高与上海宜羨的股权变更手续，因此，张立高与李端协商，借用李端的 50 万元出资出售给上海建信康颖，并签订了书面协议。根据协议，李端将谊众有限 225 万出资给上海建信康颖，每元出资价格为 13.39 元。其中，50 万元出资系代为张立高出售，转让金额扣除税费后交付张立高。

2、无偿偿还 50 万元出资份额的合理性

根据 2017 年 7 月李端与上海建信康颖签署的《上海谊众生物技术有限公司

之股权转让协议》及 2019 年 11 月股份支付的公允价值，50 万元出资在 2017 年 7 月、2019 年 11 月的对应估值如下：

| | 2017 年 7 月 | 2019 年 11 月 |
|---------------|-------------|------------------------|
| 发行人估值 | 13.39 元/元出资 | 46.21 元/股（参照股份支付的公允价值） |
| 对应 50 万元出资的估值 | 669.5 万元 | 2,310.5 万元 |

因上海谊众估值的变化，50 万元出资的估值已由 2017 年 7 月的 669.5 万元增加到 2019 年 11 月的 2,310.5 万元，较 2017 年 7 月升值 245%。

根据双方签署的协议，张立高系借用李端 50 万元出资，因此 2019 年 11 月上海宜羨以无偿转让的形式将 50 万元出资归还给李端，对价合理。

3、股东之间借用及偿还出资不存在纠纷或潜在纠纷

李端、张立高、上海宜羨已确认借用 50 万元出资事宜已履行完毕，偿还 50 万元出资的对价合理，系其真实意思表示；借用及偿还 50 万元出资事宜已履行完毕，不存在纠纷或潜在纠纷。

（三）谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让是否涉及股份代持、股权转让是否真实有效、税款缴纳情况、有无纠纷或潜在纠纷、发行人实际控制人及股东所持股份是否清晰

1、谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让及税款缴纳情况

谊众有限设立及报告期内的股权转让及税款缴纳情况如下表：

| 序号 | 时间 | 转出股东 | 受让股东 | 转让数量 | 转让价格 | 税款缴纳 |
|----|------------|------|--------|----------|-------------|----------------------|
| 1 | 2011 年 1 月 | 李端 | 周劲松 | 16 万元 | 认缴出资转让，零对价 | 不涉及 |
| | 2011 年 1 月 | 张立高 | | 3 万元 | | |
| | 2011 年 1 月 | 刘斌 | | 22 万元 | | |
| | 2011 年 1 月 | 曾美桦 | | 3 万元 | | |
| | 2011 年 1 月 | 蒋新国 | 孙菁 | 2 万元 | 认缴出资转让，零对价 | 不涉及 |
| | 2011 年 1 月 | 沈亚领 | | 2 万元 | | 不涉及 |
| 2 | 2017 年 8 月 | 张立高 | 上海宜羨 | 395.8 万元 | 1 元/元出资 | 平价转让 |
| 3 | 2017 年 9 月 | 李端 | 上海建信康颖 | 225 万元 | 13.39 元/元出资 | 已申报缴纳 557.55 万元个人所得税 |

| 序号 | 时间 | 转出股东 | 受让股东 | 转让数量 | 转让价格 | 税款缴纳 |
|----|----------|------|------|-------|-------------------|-----------------|
| 4 | 2018年11月 | 赵豫生 | 圣多金基 | 35万元 | 17元/元出资 | 已申报缴纳112万元个人所得税 |
| 5 | 2019年11月 | 周劲松 | 上海杉元 | 500万元 | 1元/元出资 | 平价转让 |
| | 2019年11月 | 李端 | 李峰 | 360万元 | 直系亲属间无偿转让 | 不涉及 |
| | 2019年11月 | 李端 | 李循 | 350万元 | | 不涉及 |
| | 2019年11月 | 李端 | 许越香 | 200万元 | | 不涉及 |
| | 2019年11月 | 上海宜羨 | 李端 | 50万元 | 张立高偿还李端50万元出资，零对价 | 不涉及 |

(1) 上述股权转让中，历次溢价股权转让，相关转让方均已缴清相关所得税税费。

(2) 上述股权转让均真实有效，不存在纠纷或潜在纠纷。具体说明如下：

① 2011年1月，谊众有限发起人股东向周劲松、孙菁转让认缴出资的情况参见本题之（一）的说明。

② 2017年8月，张立高将所持398.5万元出资转让给上海宜羨。上海宜羨由张立高和其配偶赵洁共同控制，其时上海宜羨的出资人为：赵洁，出资份额86.58%；张立高，出资份额13.42%。该次转让系转换持股平台，转让作价为平价转让。

③ 2017年9月，李端向上海建信康颖转让225万元股权。上海建信康颖为投资机构，双方协商谈判定价，李端已经该次股权转让缴纳了个人所得税。

④ 2018年11月，赵豫生向圣多金基转让35万元出资。圣多金基为奉贤创新基金的基金管理人，双方协商谈判定价，赵豫生已经该次股权转让缴纳了个人所得税。

⑤ 2019年11月，周劲松向上海杉元转让500万元出资。其时上海杉元为周劲松与其配偶袁漫春共同设立，出资人构成为：周劲松，出资份额90%；袁漫春，出资份额10%。该次转让系转换持股平台，转让作价为平价转让。该次转让的目的是明晰上海久堃、上海贤呈对上海谊众的投资，可参见本回复报告之1.3的说明。

⑥ 2019年11月，李端向配偶、子女转让股权，该次转让系直系亲属之间

的转让。因李端已经 80 岁高龄，该次转让系家庭内部分配。

2、谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让是否涉及股份代持、股权转让是否真实有效、有无纠纷或潜在纠纷、发行人实际控制人及股东所持股份是否清晰

截至本回复报告出具日，奉贤创新发展基金不再持有发行人的任何权益，圣多金基成为持有发行人 55 万股股份的股东，解决了奉贤创新发展基金作为非挂牌期间形成的“三类股东”问题。

蒋永梅持有的发行人 70 万股股份于 2020 年 9 月 18 日被上海市奉贤区人民法院冻结。

谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让不涉及股份代持，股权转让真实有效，不存在纠纷或潜在纠纷，发行人实际控制人及股东所持股份清晰。

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅谊众有限的工商登记资料、设立时的公司章程、验资报告等，就谊众有限设立时的股权结构、董事选任等情况进行核查；

2、查阅 2010 年谊众有限出资转让的工商登记资料、转让协议、验资报告等，取得了发行人出具的说明，并对发行人股东进行访谈，了解谊众有限成立的背景、2010 年出资转让的具体原因；

3、查阅周劲松填写的股东调查表、其原任职单位的工商登记资料，并通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）、天眼查（<https://std.tianyancha.com/home>）等网络方式进行检索，对周劲松 2009 年至 2010 年的任职经历、股东资格进行核查；

4、查阅周劲松出具的说明文件，核查周劲松与原任职单位是否签署过竞业限制协议，是否违反竞业禁止等相关规定；

5、查阅发行人、周劲松分别出具的说明文件，了解发行人核心技术的研发过程、周劲松在原任职单位的工作内容、是否存在原任职单位的职务发明；

6、查阅周劲松出具的说明文件，并通过“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/>）等网络方式进行检索，核查周劲松与原任职单位有无关于技术侵权及其他方面的纠纷或争议等；

7、对李端、张立高进行访谈，了解张立高通过借用方式而未直接转让出资额的原因；

8、查阅发行人的工商登记资料、股权转让协议、转让价款支付凭证、验资报告等，核查2017年7月和2019年11月发行人对应的估值情况，以及50万元出资对应的估值变化情况；

9、查阅李端、张立高、上海宜羨填写的调查表，对李端、张立高、赵洁进行访谈，并通过“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/>）等网络方式进行检索，核查股东之间借用及偿还出资是否存在纠纷或潜在纠纷；

10、查阅发行人的工商登记资料、股权转让协议、转让价款支付凭证、税款缴纳凭证、股东调查表及相关声明文件，并对发行人股东进行访谈，核查谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让是否涉及股份代持、股权转让是否真实有效、税款缴纳情况、有无纠纷或潜在纠纷、发行人实际控制人及股东所持股份是否清晰；

11、查阅圣多金基的工商登记资料、股权转让协议、股权转让价款支付凭证、奉贤国资委批复文件、股东会决议、公司章程等，奉贤中小创新基金的投资人出具的声明。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、谊众有限设立时的股权结构较为分散，不存在实际控制人；2010年谊众有限的发起人进行出资转让的主要原因是谊众有限的创始股东之间的协商安排，真实、合理；周劲松具备股东资格，不存在对外投资或持股受限等情形，不存在违反竞业禁止等相关规定，不涉及职务发明或侵权等情形，与原任职单位不存在纠纷或争议；

2、张立高通过借用方式而未直接转让出资额系为便于办理股权转让手续；张立高向李端借用的系谊众有限 50 万元出资，并非与 2017 年 7 月谊众有限 50 万元出资对应估值，故上海宜羨于 2019 年 11 月向李端偿还 50 万元出资合理，亦为各方的真实意思表示；李端、张立高、上海宜羨之间借用及偿还出资不存在纠纷或潜在纠纷；

3、蒋永梅持有的发行人 70 万股股份，占发行人总股本的 0.8822%，其股份被冻结不影响发行人控制权的稳定；

4、谊众有限设立及发行人报告期内的股权转让不涉及股份代持，股权转让均真实有效，股权溢价转让纳税义务方已经缴纳个人所得税，不存在纠纷或潜在纠纷，发行人实际控制人及股东所持股份清晰。

问题 1.2

1.2 根据申报材料，发行人股东圣多金基为奉贤中小企业创新发展基金（以下简称奉贤创新发展基金）的管理人。2018 年 8 月，圣多金基认购谊众有限 20 万元出资，通过奉贤创新发展基金托管账户划入 320 万元，并标注圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金投资款。2018 年 10 月，圣多金基从赵豫生处受让 35 万元股权，并通过奉贤创新发展基金托管账户支付股权转让款 595 万元。根据圣多金基的说明，其所持发行人的股权实际权益人为奉贤创新发展基金。奉贤创新发展基金为封闭式契约基金，其追溯到终极持有人为 1 个机构、7 个自然人，其中机构为奉贤区国有资产监督管理委员会。

请发行人律师核查以下事项，说明核查过程、方法及依据，并发表明确意见：（1）圣多金基的入股背景、是否实际代奉贤创新发展基金持有发行人股份、奉贤创新发展基金的存续期、相关股份锁定承诺是否符合相关规定；（2）发行人的实际权益人为封闭式契约基金是否符合相关规定、相关股东是否具备法定资格、是否涉及整改及相关整改情况；（3）全面核查发行人的股东中是否存在国有股东，是否履行国有股东评估、批复、备案等程序，国有股东投资入股过程中是否涉及程序瑕疵、对国有股东进行标记管理的相关情况。

请发行人视回复情况修改招股说明书相关信息披露内容。

回复：

一、请发行人视回复情况修改招股说明书相关信息披露内容

（一）发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“二、发行人设立情况”之“（四）报告期内的股本及股东变化情况”之“1、2018年8月20日，报告期内第一次增资至注册资本7,045万元”中，补充披露的具体内容如下：

“2018年8月13日，谊众有限召开股东会，一致同意公司注册资本由6,875万元增加至7,045万元，由新股东江苏毅达认缴出资150万元；新股东圣多金基认缴出资20万元。本次增资价格为每元出资16元。圣多金基为奉贤中小企业创新发展私募投资基金的管理人，因奉贤中小创新基金系契约型基金，工商登记部门无法将其登记为股东，故由基金管理人圣多金基与谊众有限签署增资协议、担任奉贤中小创新基金增资入股谊众有限的工商登记主体并签署变更登记的法律文件。出资谊众有限的320万元由奉贤中小企业创新发展私募投资基金托管账户划入，根据圣多金基的说明，其所持谊众有限出资的实际权益人为奉贤中小企业创新基金，具体过程如下：

2018年7月，圣多金基、奉贤中小创新基金与谊众有限签署《关于上海谊众生物技术有限公司之增资协议》，约定向谊众有限增资320万元，其中增加注册资本20万元，其余300万元计入资本公积。

2018年8月21日，圣多金基向托管机构上海浦东发展银行上海分行签发《划款指令》，申请向谊众有限划付320万元款项，完成了增资款项的支付，付款名为“圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金”。

（二）发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“二、发行人设立情况”之“（四）报告期内的股本及股东变化情况”之“2、2018年11月1日，报告期内第三次出资转让”中，补充披露的具体内容如下：

“2018年9月18日，谊众有限召开股东会，同意赵豫生将所持公司35万元出资转让给圣多金基，转让价格为每元出资17元。转让后，赵豫生仍持有公司出资217万元。因奉贤中小创新基金系契约型基金，工商登记部门无法将其登记为股东，故由基金管理人圣多金基与赵豫生签署股权转让协议、担任奉贤

中小创新基金受让谊众有限股权的工商登记主体并签署变更登记的法律文件，奉贤中小企业创新发展私募投资基金托管账户转账给赵豫生 595 万元，根据圣多金基的说明，其所持谊众有限出资的实际权益人为奉贤中小企业创新基金。赵豫生已经就本次出资转让履行了个人所得税缴纳义务。具体过程如下：

2018 年 1 月 4 日，圣多金基与赵豫生签署《股权转让协议》，约定赵豫生向圣多金基转让谊众有限 80 万元出资额，转让价格为 17 元/元出资；上述转让的总价格 1,360 万元，在签署《股权转让协议》后 3 个工作日内支付首期股权款定金 200 万元。

2018 年 1 月 4 日，圣多金基向托管机构上海浦东发展银行上海分行签发《划款指令》，申请向赵豫生划付 200 万元款项，完成了首期股权款定金的支付，付款名为“圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金”。

2018 年 9 月 27 日，圣多金基与赵豫生签署了《补充协议》，赵豫生向圣多金基转让谊众有限股权由原 80 万元出资额调整为 35 万元出资额。

2018 年 10 月 8 日，圣多金基向托管机构上海浦东发展银行上海分行签发《划款指令》，申请向赵豫生划付 395 万元款项，完成了剩余股权转让款的支付，付款名为“圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金”。

（三）发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“二、发行人设立情况”之“（四）报告期内的股本及股东变化情况”，补充披露了奉贤创新发展基金的整改情况，具体内容如下：

“6、2020 年 11 月，非挂牌期间形成“三类股东”整改情况

2020 年 11 月，经奉贤创新发展基金投资人与圣多金基及其股东上海金融产业服务基地管理有限公司（以下简称“金融服务基地公司”）、上海圣高投资管理有限公司（以下简称“圣高投资”）、上海洋大实业有限公司（以下简称“洋大实业”）、沈惠强、上海新好装潢有限公司（以下简称“新好装潢”）协商，奉贤创新发展基金将持有发行人的 55 万股股份权益转至圣多金基，不再持有发行人的任何权益，圣多金基持有发行人 55 万股股份，基金投资人通过股权转让方式入股圣多金基，通过持有圣多金基的股权间接享有发行人 55 万股股份的权益。具体过程如下：

(1) 2020年11月13日，奉贤创新发展基金召开基金份额持有人大会，审议通过了《关于基金将持有的上海谊众股份权益变更为圣多金基实际持有的议案》、《关于调整基金总份额及投资者份额明细的议案》、《关于持有基金份额所对应的上海谊众权益的重组方案》等议案，全体投资人同意奉贤创新发展基金所享有的发行人55万股股份实际权益全部转至圣多金基，投资人通过股权转让方式成为圣多金基的股东，通过持有圣多金基股权间接享有发行人55万股股份的权益。

(2) 圣多金基以股权转让的方式吸收奉贤创新发展基金投资人成为圣多金基的股东。2020年11月13日，圣多金基召开股东会，全体股东同意金融服务基地公司将所持圣多金基的10%股权无偿转让给奉贤生科园；同意洋大实业将所持有的合计10%股权分别转让给费军峰、上海萃奕投资管理有限公司、卫玉华、彭国兴、万石龙，股权转让价格为每元出资1.43元；其他股东放弃优先权。同日，奉贤创新发展基金投资人与圣多金基及其原股东共同签署了《圣多金基（上海）资产管理有限公司入股协议》（以下简称“《入股协议》”）。

2020年11月13日，圣多金基的原股东金融服务基地公司向奉贤生科园无偿转让圣多金基10%的股权，双方签署了《国有产权无偿划转协议》；2020年11月25日，奉贤区国资委（奉国资委批[2020]110号）批准了上述股权无偿划转事宜。

(3) 2020年11月23日，圣多金基完成股权转让的变更登记手续，取得上海市奉贤区市场监督管理局换发的《营业执照》。圣多金基的股权结构变更如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|------------------|----------|---------|
| 1 | 上海圣高投资管理有限公司 | 340.00 | 28.90 |
| 2 | 上海金融产业服务基地管理有限公司 | 232.353 | 19.75 |
| 3 | 上海洋大实业有限公司 | 192.353 | 16.35 |
| 4 | 上海奉贤生物科技园区开发有限公司 | 117.6470 | 10.00 |
| 5 | 沈惠强 ^注 | 117.6470 | 10.00 |
| 6 | 上海新好装潢有限公司 | 58.8230 | 5.00 |
| 7 | 费军峰 | 39.20 | 3.332 |

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|--------------|----------|---------|
| 8 | 万石龙 | 19.61175 | 1.667 |
| 9 | 上海萃奕投资管理有限公司 | 19.61175 | 1.667 |
| 10 | 卫玉华 | 19.61175 | 1.667 |
| 11 | 彭国兴 | 19.61175 | 1.667 |
| | 合计 | 1,176.47 | 100.00 |

注：基金投资人沈惠强已经为圣多金基股东，故不需要进行股权转让。

(4) 奉贤创新发展基金合同、托管合同约定，基金管理人圣多金基按对应基金份额的净值增长部分提取业绩报酬，提取比例为20%。按照该约定，如果圣多金基持有发行人的55万股股份产生净收益，奉贤创新基金投资人享有80%，圣多金基享有20%。为确保奉贤创新发展基金投资人原享有的发行人55万股股份权益不变，全体投资人、圣多金基原股东、圣多金基共同签署《入股协议》、圣多金基《公司章程》等法律文件，对圣多金基的利润分配及其他股东权利作出明确约定和安排，具体如下：

□ 圣多金基持有上海谊众55万股股份（包括因上海谊众实施利润分配转增股本、送股等形成的新增股份）取得的收益应首先按照规定缴纳企业所得税及该收益相关的其他税费；

□ 圣多金基持有的上海谊众55万股股份（包括因上海谊众实施利润分配转增股本、送股等形成的新增股份）取得的税后收益（包括但不限于现金分红、股权售卖等）的80%及投资成本915万元由奉贤创新发展基金投资人根据相关法律、法规依法可以分配的金额，按照各自在奉贤创新发展基金中的出资比例享有，因上述收益分配需要承担的税收成本也由奉贤创新发展基金投资人承担，具体分配及承担明细情况如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|--------------|---------|---------|
| 1 | 奉贤生科园 | 400.00 | 30.77 |
| 2 | 沈惠强 | 300.00 | 23.08 |
| 3 | 费军峰 | 200.00 | 15.38 |
| 4 | 上海萃奕投资管理有限公司 | 100.00 | 7.69 |
| 5 | 卫玉华 | 100.00 | 7.69 |
| 6 | 彭国兴 | 100.00 | 7.69 |

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------|----------|---------|
| 7 | 万石龙 | 100.00 | 7.69 |
| | 合计 | 1,300.00 | 100.00 |

□ 圣多金基持有上海谊众55万股股份（包括因上海谊众实施利润分配转增股本、送股等形成的新增股份）取得的税后收益（包括但不限于分红、股权售卖等）的20%，由股权转让后的圣多金基全体股东按照持有圣多金基的股权比例分配。

□ 圣多金基除持有上海谊众55万股股份之外的其他投资或经营取得的收益，由股权转让后圣多金基全体股东按照持有圣多金基的股权比例分配。

□ 奉贤生科园、金融服务基地公司在圣多金基合计出资比例为29.75%。鉴于奉贤生科园及金融服务基地公司均为奉贤区国资委直接或间接持股100%的国有企业，双方商定，上海谊众55万股取得的税后净收益的20%及圣多金基其他投资或经营取得的收益仍由金融服务基地公司享有，奉贤生科园均不享有。

截至本招股说明书签署日，圣多金基持有发行人55万股股份，奉贤创新发展基金不再持有发行人的任何权益，解决了发行人非全国股转系统挂牌期间形成的直接持股层面的“三类股东”问题。圣多金基所持发行人的股权权属清晰，奉贤创新发展基金投资人、圣多金基及其股东之间不存在争议、纠纷或潜在的争议、纠纷。”

（四）因奉贤创新发展基金作为发行人非挂牌期间的“三类股东”不符合监管要求，已在2020年11月进行整改，整改完成后，奉贤创新发展基金不再持有发行人的任何权益，因此，发行人删去了招股说明书“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）本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份承诺”之奉贤创新发展基金投资人的承诺相关内容、圣多金基承诺相关内容。

二、发行人律师核查情况

（一）圣多金基的入股背景、是否实际代奉贤创新发展基金持有发行人股份、奉贤创新发展基金的存续期、相关股份锁定承诺是否符合相关规定。

1、基本情况

(1) 圣多金基入股背景、是否实际代奉贤创新发展基金持有发行人股份

① 2018年8月，增资入股谊众有限

2018年7月，鉴于经营发展的需要，谊众有限拟引入投资者进行融资；奉贤创新发展基金认可谊众有限及其所从事行业的发展前景，拟通过增资的形式对谊众有限进行投资。因奉贤创新发展基金系契约型基金，工商登记部门无法将其登记为股东，故由基金管理人圣多金基与谊众有限签署增资协议、担任奉贤创新发展基金增资入股谊众有限的工商登记主体并签署变更登记的法律文件。

2018年7月，圣多金基（代表奉贤创新发展基金）与谊众有限签署《关于上海谊众生物技术有限公司之增资协议》，约定奉贤创新发展基金向谊众有限增资320万元，其中增加注册资本20万元，其余300万元计入资本公积，奉贤创新发展基金应在谊众有限办理完毕本次增资的工商变更登记后3日内将增资款项一次性支付至谊众有限指定的专用账户。

2018年8月20日，上海市奉贤区市场监督管理局就本次增资予以备案，将圣多金基登记为股东。

2018年8月21日，圣多金基向托管机构上海浦东发展银行上海分行签发《划款指令》，申请向谊众有限划付320万元款项，完成了增资款项的支付，付款名为“圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金”。

② 2018年10月，受让赵豫生股权

2018年1月，因个人资金需要，赵豫生拟转让其对谊众有限的部分投资；奉贤创新发展基金认可谊众有限及其所从事行业的发展前景，拟通过受让赵豫生股权的方式向谊众有限进行投资。因奉贤创新发展基金系契约型基金，工商登记部门无法将其登记为股东，故由基金管理人圣多金基与赵豫生签署股权转让协议、担任奉贤创新发展基金受让谊众有限股权的工商登记主体并签署变更登记的法律文件。

2018年1月4日，圣多金基与赵豫生签署《股权转让协议》，约定赵豫生向圣多金基转让谊众有限80万元出资额，转让价格为17元/元注册资本；上述转让的总价格1,360万元，在签署《股权转让协议》后3个工作日内支付首期

股权款定金 200 万元。

2018 年 1 月 4 日，圣多金基向托管机构上海浦东发展银行上海分行签发《划款指令》，申请向赵豫生划付 200 万元款项，完成了首期股权款定金的支付，付款名为“圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金”。

2018 年 9 月 27 日，圣多金基与赵豫生签署了《补充协议》，赵豫生向圣多金基转让谊众有限股权由原 80 万出资额修改为 35 万出资额。

2018 年 10 月 8 日，圣多金基向托管机构上海浦东发展银行上海分行签发《划款指令》，申请向赵豫生划付 395 万元款项，完成了剩余股权转让款的支付，付款名为“圣多金基-上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金”。

2018 年 11 月 1 日，上海市奉贤区市场监督管理局就本次股权转让予以备案，变更圣多金基名下的出资额及出资比例。

根据相关人员的访谈及确认，奉贤创新发展基金的投资者持有奉贤创新发展基金的基金份额，因奉贤创新发展基金系契约型基金，工商登记部门无法将其登记为股东，故由管理人圣多金基签署投资协议、担任奉贤创新发展基金投资谊众有限的工商登记主体并签署变更登记的法律文件，圣多金基及奉贤创新发展基金的投资者均认可上述安排，不存在任何争议及纠纷。

(2) 奉贤创新发展基金的存续期

根据奉贤创新发展基金合同，并经查询中国证券投资基金业协会 (<https://www.amac.org.cn/>)，奉贤创新发展基金于 2016 年 7 月 12 日成立，于 2016 年 7 月 21 日完成基金备案登记，基金存续期为自基金成立之日起 5 年，合同期满前 1 个月，经管理人决定基金可延期，但延期最长不得超过 1 年。

根据奉贤创新发展基金合同，基金份额持有人可召开基金份额持有人大会，并经参加大会的基金份额持有人或其代理人所持表决权的 50%以上（含 50%）通过后，延长基金合同的期限。

(3) 相关股份锁定承诺是否符合相关规定

圣多金基出具的股份锁定承诺及声明如下：

“本公司承诺，自发行人股票在上海证券交易所上市交易之日起十二个月

内，不转让或者委托他人管理本公司持有的发行人股份，也不由发行人回购该部分股份。”

2、核查程序

就上述事项，发行人律师执行了包括但不限于如下核查程序：

(1) 查阅发行人的工商登记资料、奉贤创新发展基金合同、奉贤创新发展基金在中国证券投资基金业协会的备案信息、圣多金基入股时的增资协议、股权转让协议、验资报告、价款支付凭证、以及发行人、圣多金基分别出具的说明文件等，并对圣多金基相关人员、赵豫生进行访谈，了解圣多金基的入股背景及取得发行人股权的情况；

(2) 查阅奉贤创新发展基金合同、奉贤创新发展基金在中国证券投资基金业协会的备案填报信息，核查奉贤创新发展基金的存续期；

(3) 查阅圣多金基出具的股份锁定承诺及声明文件，核查相关股份锁定安排是否符合相关规定；

(4) 查阅发行人及圣多金基的工商登记资料、发行人控股股东、实际控制人，董事、监事、高级管理人员、圣多金基填写的调查表、奉贤创新发展基金在中国证券投资基金业协会的备案信息、圣多金基确认的基金投资者信息及合格投资者相关材料、圣多金基及奉贤创新发展基金的投资者分别出具的声明文件，通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）等网络方式进行检索，并对圣多金基相关人员进行访谈，核查发行人的实际权益人为封闭式契约基金是否符合相关规定、相关股东是否具备法定资格、是否涉及整改及相关整改情况；

(5) 查阅发行人及股东的工商登记资料、股东在指定信息披露媒体的公告、国有资产管理部门出具的备案及确认文件，并通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）等网络方式进行检索，核查发行人的股东中是否存在国有股东，以及相关评估、批复、备案、标记管理等相关情况。

3、核查意见

经核查，发行人律师认为：

(1) 奉贤创新发展基金入股发行人的背景系其认可谊众有限及其所从事行业的发展前景；奉贤创新发展基金为契约型基金，无法登记为发行人股东，故由圣多金基担任奉贤创新发展基金投资谊众有限的工商登记主体，上述安排具有合理原因，且已经相关方的认可，不存在任何争议及纠纷；

(2) 截至本回复报告出具之日，奉贤创新发展基金实际享有发行人 55 万股股份权益的情况已进行整改；奉贤中小创新基金不再持有上海谊众的任何权益，圣多金基持有发行人 55 万股股份，圣多金基所持上海谊众的股权权属清晰，符合相关监管的要求；

(3) 圣多金基作为持有发行人 55 万股股份的股东，已就股份锁定期作出承诺，相关股份锁定承诺符合相关规定。

(二) 发行人的实际权益人为封闭式契约基金是否符合相关规定、相关股东是否具备法定资格、是否涉及整改及相关整改情况

1、奉贤创新发展基金为实际权益人不符合相关规定

2018 年，奉贤创新发展基金合计出资 915 万元取得了谊众有限 55 万元出资额，因其无法作为股东办理工商登记，故上述 55 万元出资额均登记在了基金管理人圣多金基名下。

经查询中国证券投资基金业协会（<https://www.amac.org.cn/>），奉贤创新发展基金的基本情况如下：

| | |
|---------|--------------------|
| 基金名称 | 上海奉贤中小企业创新发展私募投资基金 |
| 基金编号 | SL1682 |
| 成立时间 | 2016 年 7 月 12 日 |
| 备案时间 | 2016 年 7 月 21 日 |
| 基金备案阶段 | 暂行办法实施后成立的基金 |
| 基金类型 | 股权投资基金 |
| 币种 | 人民币现钞 |
| 基金管理人名称 | 圣多金基（上海）资产管理有限公司 |
| 管理类型 | 受托管理 |
| 托管人名称 | 上海浦东发展银行股份有限公司 |

| | |
|------|------|
| 运作状态 | 正在运作 |
|------|------|

根据圣多金基的确认，奉贤创新发展基金成立时投资人及出资情况如下：

| 序号 | 投资人名称/姓名 | 基金份额（万元） | 持有比例（%） |
|----|--------------|-----------------|---------------|
| 1 | 奉贤生科园 | 400.00 | 30.77 |
| 2 | 沈惠强 | 300.00 | 23.08 |
| 3 | 费军峰 | 200.00 | 15.38 |
| 4 | 上海萃奕投资管理有限公司 | 100.00 | 7.69 |
| 5 | 卫玉华 | 100.00 | 7.69 |
| 6 | 彭国兴 | 100.00 | 7.69 |
| 7 | 万石龙 | 100.00 | 7.69 |
| 合计 | | 1,300.00 | 100.00 |

截至本回复报告出具之日，奉贤国资委持有奉贤生科园 100%股权。

截至本回复报告出具之日，上海萃奕投资管理有限公司的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------|-----------------|---------------|
| 1 | 戚时明 | 2,500.00 | 71.43 |
| 2 | 张戚一 | 1,000.00 | 28.57 |
| 合计 | | 3,500.00 | 100.00 |

奉贤创新发展基金为契约型基金，已按照《中华人民共和国证券投资基金法》和《私募投资基金监督管理暂行办法》等法律、法规的规定，办理了私募基金备案，基金编号为 SL1682；奉贤创新发展基金的基金管理人圣多金基已按规定办理了私募基金管理人登记，登记编号为 P1014337，登记时间为 2015 年 5 月 28 日。

《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》规定了发行人在全国股份转让系统挂牌期间形成契约型基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”的相关信息核查和披露要求。发行人未在全国股转系统挂牌，奉贤创新发展基金并非发行人在全国股转系统挂牌期间形成的“三类股东”，不符合上述要求。

2、截至本回复报告出具日，奉贤创新发展基金不符合监管要求，已进行整改，整改情况如下：

经圣多金基及其股东上海金融产业服务基地管理有限公司（以下简称“金融服务基地公司”）、上海圣高投资管理有限公司（以下简称“圣高投资”）、上海洋大实业有限公司（以下简称“洋大实业”）、沈惠强、上海新好装潢有限公司（以下简称“新好装潢”）、奉贤创新发展基金投资人协商，对奉贤创新发展基金实际享有发行人 55 万股股份权益的问题进行了整改（以下简称“本次整改”）。

本次整改完成后，奉贤创新发展基金不再持有发行人的任何权益，圣多金基持有发行人 55 万股股份。奉贤创新发展基金投资人通过股权转让方式成为圣多金基的股东，通过持有圣多金基股权间接享有 55 万股股份的权益。本次整改的具体过程如下：

（1）已履行的程序

① 2020 年 11 月 13 日，奉贤创新发展基金召开基金份额持有人大会，审议通过了《关于基金将持有的上海谊众股份权益变更为圣多金基实际持有的议案》、《关于调整基金总份额及投资者份额明细的议案》、《关于持有基金份额所对应的上海谊众权益的重组方案》等议案。全体投资人同意奉贤创新发展基金所享有的发行人 55 万股股份实际权益全部转至圣多金基，投资人通过股权转让方式成为圣多金基的股东，通过持有圣多金基股权间接享有发行人 55 万股股份的权益。

② 2020 年 11 月 13 日，圣多金基召开股东会，全体股东同意金融服务基地公司将所持圣多金基的 10%股权无偿转让给奉贤生科技园；同意洋大实业将所持有的合计 10%股权分别转让给费军峰、上海萃奕投资管理有限公司、卫玉华、彭国兴、万石龙，转让价格为每元出资 1.43 元；其他股东放弃优先权。同日，奉贤创新发展基金投资人、圣多金基及其原股东共同签署了《圣多金基（上海）资产管理有限公司入股协议》（以下简称“《入股协议》”）。

③ 2020 年 11 月 13 日，金融服务基地公司与奉贤生科技园签署了《国有产权无偿划转协议》；2020 年 11 月 25 日，奉贤区国资委（奉国资委批（2020）110 号）批准了上述无偿划转事宜。

④ 2020 年 11 月 23 日，圣多金基完成股权转让变更登记手续，取得上海市奉贤区市场监督管理局换发的《营业执照》。

截至本回复报告出具日，圣多金基股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 股权转让前 | | 股权转让后 | |
|----|------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | | 出资额 (万元) | 出资比例 (%) | 出资额 (万元) | 出资比例 (%) |
| 1 | 上海金融产业服务基地管理有限公司 | 350.00 | 29.75 | 232.353 | 19.75 |
| 2 | 上海圣高投资管理有限公司 | 340.00 | 28.90 | 340.00 | 28.90 |
| 3 | 上海洋大实业有限公司 | 310.00 | 26.35 | 192.353 | 16.35 |
| 4 | 上海新好装潢有限公司 | 58.8230 | 5.00 | 58.8230 | 5.00 |
| 5 | 沈惠强 ^注 | 117.6470 | 10.00 | 117.6470 | 10.00 |
| 6 | 上海奉贤生物科技园区开发有限公司 | - | - | 117.6470 | 10.00 |
| 7 | 费军峰 | - | - | 39.20 | 3.332 |
| 8 | 万石龙 | - | - | 19.61175 | 1.667 |
| 9 | 上海萃奕投资管理有限公司 | - | - | 19.61175 | 1.667 |
| 10 | 卫玉华 | - | - | 19.61175 | 1.667 |
| 11 | 彭国兴 | - | - | 19.61175 | 1.667 |
| 合计 | | 1,176.47 | 100.00 | 1,176.47 | 100.00 |

注：基金投资人沈惠强已经为圣多金基股东，故不需要进行股权转让。

(2) 相关权益的约定及安排

奉贤创新发展基金合同、托管合同约定，基金管理人圣多金基按对应基金份额的净值增长部分提取业绩报酬，提取比例为 20%。按照该约定，如果圣多金基持有发行人的 55 万股股份产生净收益，奉贤创新基金投资人享有 80%，圣多金基享有 20%。为确保奉贤创新发展基金投资人原享有的发行人 55 万股股份权益不变，全体投资人、圣多金基原股东、圣多金基共同签署《入股协议》、圣多金基《公司章程》等法律文件，对圣多金基的利润分配及其他股东权利作出明确约定和安排，具体如下：

□ 圣多金基持有上海谊众 55 万股股份（包括因上海谊众实施利润分配转增股本、送股等形成的新增股份）取得的收益应首先按照规定缴纳企业所得税及该收益相关的其他税费；

□ 圣多金基持有的上海谊众 55 万股股份（包括因上海谊众实施利润分配转增股本、送股等形成的新增股份）取得的税后收益（包括但不限于现金分红、股权售卖等）的 80%及投资成本 915 万元由奉贤创新发展基金投资人根据相关

法律、法规依法可以分配的金额，按照各自在奉贤创新发展基金中的出资比例享有，具体如下：

| 序号 | 投资人名称/姓名 | 分配比例 (%) |
|-----------|------------------|---------------|
| 1 | 上海奉贤生物科技园区开发有限公司 | 30.77 |
| 2 | 沈惠强 | 23.08 |
| 3 | 费军峰 | 15.38 |
| 4 | 上海萃奕投资管理有限公司 | 7.69 |
| 5 | 卫玉华 | 7.69 |
| 6 | 彭国兴 | 7.69 |
| 7 | 万石龙 | 7.69 |
| 合计 | | 100.00 |

因上述收益分配需要承担的税收成本由奉贤创新发展基金投资人按照其份额比例承担；

□ 圣多金基持有上海谊众股份 55 万股股份（包括因上海谊众实施利润分配转增股本、送股等形成的新增股份）取得的税后收益（包括但不限于分红、股权售卖等）的 20%，由股权转让后圣多金基全体股东按照持有圣多金基的股权比例分配。

□ 圣多金基除持有上海谊众 55 万股股份之外的其他投资或经营取得的收益，由股权转让后圣多金基全体股东按照持有圣多金基的股权比例分配。

□ 圣多金基股权转让后，奉贤生科园及金融服务基地公司在圣多金基合计持股比例仍为 29.75%，鉴于奉贤生科园及金融服务基地公司均为奉贤区国资委直接或间接持股 100%的国有企业。双方商定，圣多金基持有上海谊众 55 万股股份取得的税后收益的 20%及圣多金基其他投资或经营取得的收益由金融服务基地公司享有，奉贤生科园不享有。

（3）声明与承诺

本次整改过程中，奉贤创新发展基金投资人、圣多金基及原股东等各方充分协商，对圣多金基持有发行人 55 万股股份的权益进行了明确的约定，相关安排符合法律法规规定，各方声明不存在争议、纠纷或潜在争议、纠纷。

□ 截至本回复报告出具日，金融服务基地公司的股权结构为：上海东方金融小镇开发有限公司出资比例 51%、上海奉贤农业发展有限公司出资比例

49%，上海奉贤农业发展有限公司为奉贤生科园的全资子公司，上海东方金融小镇开发有限公司、奉贤生科园均为奉贤区国资委 100%出资的国有独资公司。金融服务基地公司将持圣多金基 10%的股权无偿划转给奉贤生科园，并经奉贤区国资委批准，符合《企业国有产权无偿划转管理暂行办法》等国资管理规定。

□截至本回复报告出具日，圣多金基的股东圣高投资、洋大实业、新好装潢合计持有股权 50.25%，圣高投资、洋大实业、新好装潢的最终控制人为朱闻，圣多金基的实际控制人为朱闻，合计控制股权比例 50.26%。圣多金基的股东通过《入股协议》、《公司章程》等法律文件对相关收益分配进行约定和安排，符合股东各方真实意思表示，符合《公司法》等相关法律法规规定。

□奉贤创新发展基金全体投资人出具声明，确认：（1）基金将不再持有上海谊众的任何权益，将在其他已投项目退出后依法合规清算。（2）圣多金基将持有上海谊众 55 万股股份，并享有完整的股东权利，不存在代持、信托持股、委托持股或其他输送利益安排，本人/本公司将通过持有圣多金基的股权间接持有上海谊众的股份，股权关系明晰，不存在纠纷。（3）本人/本公司为圣多金基的实际持有人和实际受益人，所持有的圣多金基股权为自身真实持有，不存在代持、委托持股、信托持股等情形。

□圣多金基出具声明，确认：（1）本公司同意将基金份额由 1300 万元调整为 385 万元，退出基金份额的投资人将通过股权转让和无偿划转方式成为本公司的股东，通过持有本公司的股权间接享有上海谊众的股权；（2）上述基金份额调整及股权转让完成后，奉贤创新发展基金所持上海谊众 55 万股股份将由本公司实际持有，其不再持有上海谊众的任何权益，本公司将享有上海谊众完整的股东权利，不存在代持、信托持股、委托持股或其他输送利益安排，股权关系明晰，不存在纠纷；（3）本公司承诺，基金将不再持有上海谊众的任何权益，将在其他已投项目退出后依法合规清算；（4）本公司所持有的上海谊众股份不存在被质押、冻结或查封的情形，不涉及诉讼、仲裁，亦不存在争议和潜在纠纷的情况。

2、相关股东具备法定资格

根据圣多金基的工商登记文件，并经查询国家企业信用信息公示系统

(<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>)，圣多金基的基本信息如下：

| | |
|----------|--|
| 企业名称 | 圣多金基（上海）资产管理有限公司 |
| 统一社会信用代码 | 91310120091848188W |
| 住所 | 上海市奉贤区望园路 2165 弄 17 号 255 室 |
| 法定代表人 | 翁磊钢 |
| 注册资本 | 1,176.47 万人民币 |
| 公司类型 | 其他有限责任公司 |
| 经营范围 | 资产管理，商务信息咨询，企业管理咨询，投资管理。【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】 |
| 成立日期 | 2014 年 1 月 30 日 |
| 营业期限 | 2014 年 1 月 30 日至 2034 年 1 月 29 日 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，圣多金基不存在营业期限届满、股东会决议解散、因合并或分立而解散、依法被吊销营业执照、责令关闭或者被撤销等情形，具有法律、行政法规和规范性文件规定的担任股东的资格。

2、发行人律师的核查过程、方法和依据

具体可参见本题之（一）的回复。

3、核查意见

经核查，发行人律师认为：

（1）圣多金基为合法存续的有限责任公司，具备股东资格，其持有发行人 55 万股股份权属清晰，解决了上海谊众非全国股转系统挂牌期间形成的直接持股层面的“三类股东”问题。

（2）圣多金基持有上海谊众 55 万股股份已经履行的程序包括圣多金基股东会决议、奉贤区国资委批准以及圣多金基全体股东和奉贤创新发展基金全体投资人一致同意，合法有效；奉贤创新发展基金投资人、圣多金基原股东之间对相关权益安排明确，并由各方签署书面协议和声明确认，不存在争议、纠纷或潜在的争议、纠纷。

(三) 全面核查发行人的股东中是否存在国有股东，是否履行国有股东评估、批复、备案等程序，国有股东投资入股过程中是否涉及程序瑕疵、对国有股东进行标记管理的相关情况

1、核查的基本情况

(1) 发行人的股东中是否存在国有股东，对国有股东进行标记管理的相关情况

经核查，截至本回复报告出具之日，发行人共有 25 名股东，包括 17 名自然人股东、2 名法人股东、6 名合伙企业股东。

1) 法人股东

根据《上市公司国有股权监督管理办法》的相关规定，发行人现有法人股东包括上海凯宝、圣多金基，均不属于国有股东，不存在应被标记为国有股东的情形，具体情况如下：

① 上海凯宝

经查询国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>)，上海凯宝的基本信息如下：

| | |
|----------|---|
| 企业名称 | 上海凯宝药业股份有限公司 |
| 统一社会信用代码 | 91310000630948912G |
| 住所 | 上海市工业综合开发区程普路 88 号 |
| 法定代表人 | 穆竟伟 |
| 注册资本 | 104,600.00 万人民币 |
| 公司类型 | 股份有限公司（上市、自然人投资或控股） |
| 经营范围 | 药品生产（小容量注射剂、片剂、硬胶囊剂、颗粒剂、合剂、糖浆剂、丸剂（滴丸）、中药提取车间），农副产品收购。 |
| 成立日期 | 2000 年 4 月 12 日 |
| 营业期限 | 2000 年 4 月 12 日至无固定期限 |
| 登记机关 | 上海市市场监督管理局 |

经核查，上海凯宝系上市公司，股票代码为 300039，截至 2020 年 12 月 31 日，上海凯宝前十大股东持股情况如下：

| 序号 | 股东姓名/名称 | 持股数量（股） | 持股比例（%） |
|----|---------|---------|---------|
|----|---------|---------|---------|

| 序号 | 股东姓名/名称 | 持股数量（股） | 持股比例（%） |
|----|----------------|-------------|---------|
| 1 | 穆竟伟 | 167,831,370 | 16.05 |
| 2 | 张艳琪 | 160,790,370 | 15.37 |
| 3 | 新乡市凯谊实业有限公司 | 88,470,019 | 8.46 |
| 4 | 中央汇金资产管理有限责任公司 | 31,053,880 | 2.97 |
| 5 | 穆竟男 | 8,211,182 | 0.79 |
| 6 | 张海涛 | 4,228,700 | 0.40 |
| 7 | 李承一 | 3,838,658 | 0.37 |
| 8 | 陈丽娟 | 3,644,928 | 0.35 |
| 9 | 苗增全 | 3,387,043 | 0.32 |
| 10 | 新乡县中兴贸易有限公司 | 2,757,207 | 0.26 |

《上市公司国有股权监督管理办法》第三条规定：“本办法所称国有股东是指符合以下情形之一的企业和单位，其证券账户标注“SS”：（一）政府部门、机构、事业单位、境内国有独资或全资企业；（二）第一款中所述单位或企业独家持股比例超过 50%，或合计持股比例超过 50%，且其中之一为第一大股东的境内企业；（三）第二款中所述企业直接或间接持股的各级境内独资或全资企业。”

根据上海凯宝的上述股权结构，上海凯宝不属于政府部门、机构、事业单位，不属于国有独资或全资企业，因此上海凯宝不符合《上市公司国有股权监督管理办法》第三条第一款和第三款的规定。

上海凯宝前十大股东中，国有成分为中央汇金资产管理有限责任公司、中国证券金融股份有限公司，前述股东合计持有上海凯宝的持股比例未超过 50%，且均非上海凯宝的第一大股东，因此上海凯宝不符合《上市公司国有股权监督管理办法》第三条第二款的规定。

② 圣多金基

根据圣多金基的工商登记资料，并经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），圣多金基的基本信息如下：

| | |
|----------|--------------------|
| 企业名称 | 圣多金基（上海）资产管理有限公司 |
| 统一社会信用代码 | 91310120091848188W |

| | |
|-------|--|
| 住所 | 上海市奉贤区望园路 2165 弄 17 号 255 室 |
| 法定代表人 | 翁磊钢 |
| 注册资本 | 1,176.47 万人民币 |
| 公司类型 | 其他有限责任公司 |
| 经营范围 | 资产管理，商务信息咨询，企业管理咨询，投资管理。【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】 |
| 成立日期 | 2014 年 1 月 30 日 |
| 营业期限 | 2014 年 1 月 30 日至 2034 年 1 月 29 日 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，圣多金基的股权结构如下：

| 序号 | 股东姓名/名称 | 出资金额（万元） | 出资比例（%） |
|----|------------------|-----------------|---------------|
| 1 | 上海圣高投资管理有限公司 | 340.00 | 28.90 |
| 2 | 上海金融产业服务基地管理有限公司 | 232.353 | 19.75 |
| 3 | 上海洋大实业有限公司 | 192.353 | 16.35 |
| 4 | 上海奉贤生物科技园区开发有限公司 | 117.6470 | 10.00 |
| 5 | 沈惠强 | 117.6470 | 10.00 |
| 6 | 上海新好装潢有限公司 | 58.8230 | 5.00 |
| 7 | 费军峰 | 39.20 | 3.332 |
| 8 | 万石龙 | 19.61175 | 1.667 |
| 9 | 上海萃奕投资管理有限公司 | 19.61175 | 1.667 |
| 10 | 卫玉华 | 19.61175 | 1.667 |
| 11 | 彭国兴 | 19.61175 | 1.667 |
| 合计 | | 1,176.47 | 100.00 |

《上市公司国有股权监督管理办法》第三条规定：“本办法所称国有股东是指符合以下情形之一的企业和单位，其证券账户标注“SS”：（一）政府部门、机构、事业单位、境内国有独资或全资企业；（二）第一款中所述单位或企业独家持股比例超过 50%，或合计持股比例超过 50%，且其中之一为第一大股东的境内企业；（三）第二款中所述企业直接或间接持股的各级境内独资或全资企业。”

根据圣多金基的上述股权结构，圣多金基不属于政府部门、机构、事业单位，不属于国有独资或全资企业，因此圣多金基不符合《上市公司国有股权监督管理办法》第三条第一款和第三款的规定。

圣多金基的股东中，国有成分为上海金融产业服务基地管理有限公司、上海奉贤生物科技园区开发有限公司，合计持有圣多金基的股权比例未超过50%，因此圣多金基不符合《上市公司国有股权监督管理办法》第三条第二款的规定。

2) 合伙企业股东

根据《企业国有资产交易监督管理办法》的相关规定，发行人现有合伙企业股东包括上海杉元、上海贤昱、上海宜羨、上海谊兴、上海建信康颖、江苏毅达，均不属于国有及国有控股企业、国有实际控制企业。同时，根据《上市公司国有股权监督管理办法》的相关规定，国有出资的有限合伙企业不作国有股东认定，无需标记为国有股东。发行人的合伙企业股东具体情况如下：

① 上海杉元

根据上海杉元的工商登记资料，并经查询国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>)，上海杉元的基本信息如下：

| | |
|----------|---|
| 企业名称 | 上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙） |
| 统一社会信用代码 | 91310120MA1HTYE39M |
| 主要经营场所 | 上海市奉贤区金海公路 6055 号 28 幢 1 层 |
| 执行事务合伙人 | 周劲松 |
| 经营范围 | 企业管理咨询，商务信息咨询，展览展示服务，会务服务，市场营销策划，从事计算机科技、网络科技领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让，办公用品、电子产品、纸制品的批发、零售，电子商务（不得从事金融业务） |
| 成立日期 | 2019 年 10 月 23 日 |
| 合伙期限 | 2019 年 10 月 23 日至 2049 年 10 月 22 日 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，上海杉元合伙人的出资情况如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人姓名/名称 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|-------|----------|---------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 周劲松 | 116.60 | 23.32 |
| 2 | 有限合伙人 | 久堇投资 | 166.70 | 33.34 |
| 3 | | 贤呈投资 | 166.70 | 33.34 |
| 4 | | 袁漫春 | 50.00 | 10.00 |
| 合计 | | | 500.00 | 100.00 |

经核查，久垄投资的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 股权比例（%） |
|----|------------------|------------------|---------------|
| 1 | 奉贤生科园 | 11,092.50 | 51.00 |
| 2 | 上海海潮投资管理（集团）有限公司 | 10,657.50 | 49.00 |
| 合计 | | 21,750.00 | 100.00 |

经核查，贤呈投资的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 股权比例（%） |
|----|----------------|---------------|---------------|
| 1 | 奉贤生科园 | 70.00 | 70.00 |
| 2 | 上海华钜投资集团有限公司 | 10.00 | 10.00 |
| 3 | 上海华昌企业（集团）有限公司 | 10.00 | 10.00 |
| 4 | 上海奉贤畜牧水产实业有限公司 | 5.00 | 5.00 |
| 5 | 上海奉贤水利建设有限公司 | 5.00 | 5.00 |
| 合计 | | 100.00 | 100.00 |

《企业国有资产交易监督管理办法》第四条规定：“本办法所称国有及国有控股企业、国有实际控制企业包括：（一）政府部门、机构、事业单位出资设立的国有独资企业（公司），以及上述单位、企业直接或间接合计持股为100%的国有全资企业；（二）本条第（一）款所列单位、企业单独或共同出资，合计拥有产（股）权比例超过50%，且其中之一为最大股东的企业；（三）本条第（一）、（二）款所列企业对外出资，拥有股权比例超过50%的各级子企业；（四）政府部门、机构、事业单位、单一国有及国有控股企业直接或间接持股比例未超过50%，但为第一大股东，并且通过股东协议、公司章程、董事会决议或者其他协议安排能够对其实际支配的企业。”

根据上海杉元的上述出资结构，上海杉元不属于国有独资或全资企业，不符合《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第一款和第三款的规定。

上海杉元的合伙人中，国有成分为久垄投资、贤呈投资，上述合伙人均非国有独资或全资企业，因此上海杉元不符合《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第二款的规定。

根据《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》，上海杉元由普通合伙人周劲松执行合伙事务，不存在《企业国有资产交易监督管理办法》

第四条第（四）款的规定。

② 上海贤昱

根据上海贤昱的工商登记资料，并经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），上海贤昱的基本信息如下：

| | |
|----------|----------------------------------|
| 企业名称 | 上海贤昱投资中心（有限合伙） |
| 统一社会信用代码 | 913101203421114807 |
| 主要经营场所 | 上海市奉贤区金齐路 868 号 5480 室 |
| 执行事务合伙人 | 季藕英 |
| 经营范围 | 实业投资，投资信息咨询，投资管理，资产管理 |
| 成立日期 | 2015 年 6 月 25 日 |
| 合伙期限 | 2015 年 6 月 25 日至 2035 年 6 月 24 日 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，上海贤昱合伙人的出资情况如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额（万元） | 份额比例（%） |
|----|-------|----------|---------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 季藕英 | 10.00 | 2.00 |
| 2 | 有限合伙人 | 李明 | 50.00 | 10.00 |
| 3 | | 丁杰 | 50.00 | 10.00 |
| 4 | | 朱诚晓 | 50.00 | 10.00 |
| 5 | | 陆月明 | 50.00 | 10.00 |
| 6 | | 宋品仙 | 50.00 | 10.00 |
| 7 | | 张海荣 | 50.00 | 10.00 |
| 8 | | 王小芳 | 50.00 | 10.00 |
| 9 | | 蒋月花 | 50.00 | 10.00 |
| 10 | | 杨玉珍 | 40.00 | 8.00 |
| 11 | | 王文华 | 30.00 | 6.00 |
| 12 | | 钱玉龙 | 10.00 | 2.00 |
| 13 | | 陆慧 | 10.00 | 2.00 |
| 合计 | | | 500.00 | 100.00 |

注：张海荣已去世，正在办理相关手续。

根据上述出资结构，上海贤昱的合伙人均为自然人，不存在国有成分。

③ 上海宜羨

根据上海宜羨的工商登记资料，并经查询国家企业信用信息公示系统 (<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>)，上海宜羨的基本信息如下：

| | |
|----------|--|
| 企业名称 | 上海宜羨健康管理咨询中心（有限合伙） |
| 统一社会信用代码 | 91310230MA1JY0J539 |
| 主要经营场所 | 上海市崇明区城桥镇秀山路8号3幢一层G区1086室（上海市崇明工业园区） |
| 执行事务合伙人 | 上海瞥见健康管理中心（有限合伙） |
| 经营范围 | 营养健康咨询服务，企业管理、咨询，商务咨询，企业形象策划，市场营销策划，电子商务（不得从事增值电信、金融业务）。【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】 |
| 成立日期 | 2017年1月13日 |
| 合伙期限 | 2017年1月13日至不约定期限 |
| 登记机关 | 上海市崇明区市场监督管理局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，上海宜羨合伙人的出资情况如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|------------------------|-----------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 上海瞥见健康管理中心 (有限合伙) | 775.00 | 13.42 |
| 2 | 有限合伙人 | 上海羨缘健康管理咨询中 心(有限合伙) | 5,000.00 | 86.58 |
| 合计 | | | 5,775.00 | 100.00 |

经核查，上海瞥见健康管理中心（有限合伙）的出资结构如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|----------|-----------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 赵洁 | 3,300.00 | 66.00 |
| 2 | 有限合伙人 | 张子豪 | 1,700.00 | 34.00 |
| 合计 | | | 5,000.00 | 100.00 |

经核查，上海羨缘健康管理咨询中心（有限合伙）的出资结构如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|----------------------|-----------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 张立高 | 1,500.00 | 30.00 |
| 2 | 有限合伙人 | 上海瞥见健康管理中心 (有限合伙) | 3,500.00 | 70.00 |
| 合计 | | | 5,000.00 | 100.00 |

根据上述出资结构，上海宜羨的最终出资人均为自然人，不存在国有成分。

④ 上海谊兴

根据上海谊兴的工商登记资料，并经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），上海谊兴的基本信息如下：

| | |
|----------|---|
| 企业名称 | 上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙） |
| 统一社会信用代码 | 91310120MA1HTYDU36 |
| 主要经营场所 | 上海市奉贤区金海公路 6055 号 28 幢 1 层 |
| 执行事务合伙人 | 周劲松 |
| 经营范围 | 企业管理咨询，商务信息咨询，展览展示服务，会务服务，市场营销策划，从事计算机科技、网络科技领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让，办公用品、电子产品、纸制品的批发、零售，电子商务（不得从事金融业务）。【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。】 |
| 成立日期 | 2019 年 10 月 23 日 |
| 合伙期限 | 2019 年 10 月 23 日至不约定期限 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，上海谊兴合伙人的出资情况如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额（万元） | 份额比例（%） |
|----|-------|----------|---------|---------|
| 1 | 普通合伙人 | 周劲松 | 242.00 | 24.20 |
| 2 | 有限合伙人 | 崔阳 | 112.00 | 11.20 |
| 3 | | 孙菁 | 80.00 | 8.00 |
| 4 | | 陈雅萍 | 80.00 | 8.00 |
| 5 | | 赵豫生 | 80.00 | 8.00 |
| 6 | | 张文明 | 66.00 | 6.60 |
| 7 | | 球谊 | 40.00 | 4.00 |
| 8 | | 潘若鋈 | 32.00 | 3.20 |
| 9 | | 方舟 | 32.00 | 3.20 |
| 10 | | 刘刚 | 32.00 | 3.20 |
| 11 | | 武斌 | 32.00 | 3.20 |
| 12 | | 漆定庆 | 20.00 | 2.00 |
| 13 | | 卢明东 | 18.00 | 1.80 |

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额（万元） | 份额比例（%） |
|-----------|-------|----------|-----------------|---------------|
| 14 | | 张芷源 | 16.00 | 1.60 |
| 15 | | 尹会民 | 12.00 | 1.20 |
| 16 | | 徐新颖 | 12.00 | 1.20 |
| 17 | | 阮天一 | 10.00 | 1.00 |
| 18 | | 周若文 | 8.00 | 0.80 |
| 19 | | 孟心然 | 8.00 | 0.80 |
| 20 | | 李敏 | 8.00 | 0.80 |
| 21 | | 汤怀志 | 6.00 | 0.60 |
| 22 | | 郁平 | 6.00 | 0.60 |
| 23 | | 刘德晶 | 4.00 | 0.40 |
| 24 | | 朱玲红 | 4.00 | 0.40 |
| 25 | | 费梅 | 4.00 | 0.40 |
| 26 | | 靳云娇 | 4.00 | 0.40 |
| 27 | | 张运凯 | 4.00 | 0.40 |
| 28 | | 张燕婷 | 4.00 | 0.40 |
| 29 | | 张梦丽 | 4.00 | 0.40 |
| 30 | | 余方云 | 2.00 | 0.20 |
| 31 | | 刘兴豪 | 2.00 | 0.20 |
| 32 | | 岳双 | 2.00 | 0.20 |
| 33 | | 郝建 | 2.00 | 0.20 |
| 34 | | 李英花 | 2.00 | 0.20 |
| 35 | | 薛吉晨 | 2.00 | 0.20 |
| 36 | | 冯磊 | 2.00 | 0.20 |
| 37 | | 崔俊楠 | 2.00 | 0.20 |
| 38 | | 费锋 | 1.00 | 0.10 |
| 39 | | 金嘉庆 | 1.00 | 0.10 |
| 40 | | 魏素敏 | 1.00 | 0.10 |
| 41 | | 胡强 | 1.00 | 0.10 |
| 合计 | | | 1,000.00 | 100.00 |

注：张燕婷、郝建已离职，正在办理变更手续。

根据上述出资结构，上海谊兴的合伙人均为自然人，不存在国有成分。

⑤ 上海建信康颖

根据上海建信康颖的工商登记资料，并经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），上海建信康颖的基本信息如下：

| | |
|----------|--|
| 企业名称 | 上海建信康颖创业投资合伙企业（有限合伙） |
| 统一社会信用代码 | 91310114076447714Y |
| 主要经营场所 | 上海市嘉定区嘉戩公路 328 号 7 幢 7 层 J5369 室 |
| 执行事务合伙人 | 上海建信康颖创业投资管理有限公司（委派代表：方朝阳） |
| 经营范围 | 创业投资，投资咨询（除金融、证券）。【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】 |
| 成立日期 | 2013 年 8 月 22 日 |
| 合伙期限 | 2013 年 8 月 22 日至 2021 年 8 月 21 日 |
| 登记机关 | 上海市嘉定区市场监督管理局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，上海建信康颖的合伙人的出资情况如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|------------------|-------------|-------------|
| 1 | 普通合伙人 | 上海建信康颖创业投资管理有限公司 | 4.4700 | 0.04 |
| 2 | 有限合伙人 | 上海定镁企业管理中心 | 1,880.4594 | 18.00 |
| 3 | | 上海创业投资有限公司 | 1,741.1661 | 16.67 |
| 4 | | 国投高科技投资有限公司 | 1,741.1661 | 16.67 |
| 5 | | 上海定锰企业管理中心 | 1671.5195 | 16.00 |
| 6 | | 上海定锌企业管理中心 | 1671.5195 | 16.00 |
| 7 | | 上海嘉定创业投资管理有限公司 | 1,044.6997 | 10.00 |
| 8 | | 陈志贤 | 348.2333 | 3.33 |
| 9 | | 中建信控股集团有限公司 | 243.7631 | 2.33 |
| 10 | | 上海定钛企业管理中心 | 100.0000 | 0.96 |
| 合计 | | | 10,446.9967 | 100.00 |

《企业国有资产交易监督管理办法》第四条规定：“本办法所称国有及国有控股企业、国有实际控制企业包括：（一）政府部门、机构、事业单位出资设立的国有独资企业（公司），以及上述单位、企业直接或间接合计持股为 100% 的国有全资企业；（二）本条第（一）款所列单位、企业单独或共同出资，合计拥有产（股）权比例超过 50%，且其中之一为最大股东的企业；（三）本条第（一）、（二）款所列企业对外出资，拥有股权比例超过 50% 的

各级子企业；（四）政府部门、机构、事业单位、单一国有及国有控股企业直接或间接持股比例未超过 50%，但为第一大股东，并且通过股东协议、公司章程、董事会决议或者其他协议安排能够对其实际支配的企业。”

根据上述出资结构，上海建信康颖不属于国有独资或全资企业，不符合《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第一款和第三款的规定。

经核查，上海建信康颖的合伙人中，国有成分为国投高科技投资有限公司、上海创业投资有限公司、上海嘉定创业投资管理有限公司，前述合伙人合计持有上海建信康颖的出资比例未超过 50%，且均非持有上海建信康颖出资份额最多的合伙人，因此上海建信康颖不符合《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第二款的规定。

经核查，上海建信康颖系依法设立并已在中国证券投资基金业协会备案的私募投资基金，由普通合伙人、基金管理人上海建信康颖创业投资管理有限公司执行合伙事业、负责基金运作，不存在《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第（四）款的规定。

⑥ 江苏毅达

经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），江苏毅达的基本信息如下：

| | |
|----------|--|
| 企业名称 | 江苏毅达成果创新创业投资基金（有限合伙） |
| 统一社会信用代码 | 91320000339007367F |
| 主要经营场所 | 中国（江苏）自由贸易试验区南京片区滨江大道 396 号扬子江新金融创意街区 5 号楼 1-402 室 |
| 执行事务合伙人 | 史云中 |
| 经营范围 | 创业投资。（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） |
| 成立日期 | 2015 年 5 月 19 日 |
| 合伙期限 | 2015 年 5 月 19 日至 2022 年 5 月 18 日 |
| 登记机关 | 南京市江北新区管理委员会行政审批局 |

经核查，截至本回复报告出具之日，江苏毅达的合伙人的出资情况如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|----------|-------------|-------------|
|----|-------|----------|-------------|-------------|

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|------------------|-------------|-------------|
| 1 | 普通合伙人 | 江苏毅达股权投资基金管理有限公司 | 1,000.00 | 1.00 |
| 2 | 有限合伙人 | 江苏高科技投资集团有限公司 | 29,000.00 | 29.00 |
| 3 | | 国家科技风险开发事业中心 | 20,000.00 | 20.00 |
| 4 | | 潘中 | 8,000.00 | 8.00 |
| 5 | | 南京高科新创投资有限公司 | 5,000.00 | 5.00 |
| 6 | | 苏州工业园区凌志软件股份有限公司 | 2,000.00 | 2.00 |
| 7 | | 江苏远锦投资集团有限公司 | 2,000.00 | 2.00 |
| 8 | | 江苏金太阳投资控股集团有限公司 | 2,000.00 | 2.00 |
| 9 | | 扬州市金海科技小额贷款有限公司 | 2,000.00 | 2.00 |
| 10 | | 张卫 | 2,000.00 | 2.00 |
| 11 | | 郑子进 | 2,000.00 | 2.00 |
| 12 | | 符冠华 | 2,000.00 | 2.00 |
| 13 | | 谷俊 | 2,000.00 | 2.00 |
| 14 | | 林敏 | 2,000.00 | 2.00 |
| 15 | | 江苏青和投资管理有限公司 | 1,000.00 | 1.00 |
| 16 | | 陈文智 | 1,000.00 | 1.00 |
| 17 | | 杜宇红 | 1,000.00 | 1.00 |
| 18 | | 姜红辉 | 1,000.00 | 1.00 |
| 19 | | 余格林 | 1,000.00 | 1.00 |
| 20 | | 张平 | 1,000.00 | 1.00 |
| 21 | | 宿迁市新星投资有限公司 | 500.00 | 0.50 |
| 22 | | 南京衡德投资管理有限公司 | 500.00 | 0.50 |
| 23 | | 陈亚峰 | 500.00 | 0.50 |
| 24 | | 倪振宇 | 500.00 | 0.50 |
| 25 | | 童俊峰 | 500.00 | 0.50 |
| 26 | | 邓西海 | 500.00 | 0.50 |
| 27 | | 万丽华 | 500.00 | 0.50 |
| 28 | | 殷凤山 | 500.00 | 0.50 |
| 29 | | 业云 | 500.00 | 0.50 |
| 30 | | 张红月 | 500.00 | 0.50 |
| 31 | | 查娟华 | 500.00 | 0.50 |

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额 (万元) | 份额比例 (%) |
|----|-------|----------|-------------------|---------------|
| 32 | | 陈军 | 500.00 | 0.50 |
| 33 | | 从舒凯 | 500.00 | 0.50 |
| 34 | | 丁熙 | 500.00 | 0.50 |
| 35 | | 高凤霞 | 500.00 | 0.50 |
| 36 | | 葛东升 | 500.00 | 0.50 |
| 37 | | 胡小梅 | 500.00 | 0.50 |
| 38 | | 吉项建 | 500.00 | 0.50 |
| 39 | | 徐进 | 500.00 | 0.50 |
| 40 | | 薛爱军 | 500.00 | 0.50 |
| 41 | | 杨巧龙 | 500.00 | 0.50 |
| 42 | | 姚维生 | 500.00 | 0.50 |
| 43 | | 于雪梅 | 500.00 | 0.50 |
| 44 | | 钟梅 | 500.00 | 0.50 |
| 45 | | 周广法 | 500.00 | 0.50 |
| 46 | | 庄建霞 | 500.00 | 0.50 |
| 合计 | | | 100,000.00 | 100.00 |

《企业国有资产交易监督管理办法》第四条规定：“本办法所称国有及国有控股企业、国有实际控制企业包括：（一）政府部门、机构、事业单位出资设立的国有独资企业（公司），以及上述单位、企业直接或间接合计持股为100%的国有全资企业；（二）本条第（一）款所列单位、企业单独或共同出资，合计拥有产（股）权比例超过50%，且其中之一为最大股东的企业；（三）本条第（一）、（二）款所列企业对外出资，拥有股权比例超过50%的各级子企业；（四）政府部门、机构、事业单位、单一国有及国有控股企业直接或间接持股比例未超过50%，但为第一大股东，并且通过股东协议、公司章程、董事会决议或者其他协议安排能够对其实际支配的企业。”

根据上述出资结构，江苏毅达不属于国有独资或全资企业，不符合《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第一款和第三款的规定。

经核查，江苏毅达的合伙人中，纯国有成分（国有独资或全资企业）为江苏高科技投资集团有限公司，其持有江苏毅达的出资比例未超过50%，因此江苏毅达不符合《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第二款的规定。

经核查，江苏毅达系依法设立并已在中国证券投资基金业协会备案的私募投资基金，由普通合伙人、基金管理人江苏毅达股权投资基金管理有限公司执行合伙事业、负责基金运作，不存在《企业国有资产交易监督管理办法》第四条第（四）款的规定。

（2）是否履行国有股东评估、批复、备案等程序，国有股东投资入股过程中是否涉及程序瑕疵。

经核查，发行人的直接股东中无国有股东。久垄投资、南郊担保于 2014 年投资谊众有限，并于 2019 年通过持有上海杉元的合伙份额间接持有发行人的股份情况，其履行国有股东评估、批复、备案等程序情况详见本回复报告之问题 1.3 的回复。

2、核查意见

经核查，发行人律师认为：

（1）发行人的股东中不存在国有股东，无需进行国有股东标记管理；

（2）久垄投资、贤呈投资对发行人的投资虽然未履行资产评估程序，但久垄投资、南郊担保、贤呈投资对上海谊众的投资及股权明晰过程已经国有资产管理部门的确认，未损害国有权益；贤呈投资、久垄投资持有上海杉元份额并间接持有上海谊众股份真实、合法、有效，相关程序瑕疵不会对发行人本次发行上市构成法律障碍。

问题 1.3

1.3 根据申报材料：（1）2014 年 1 月和 4 月，周劲松与久垄投资、南郊担保签订《股份转让协议》，分别以 2 元/元注册资本和 3 元/元注册资本的价格向久垄投资、南郊担保转让其持有的谊众有限 100 万元出资，并约定待谊众有限股改时办理出资转让的工商变更登记手续。2014 年 8 月，谊众有限增资时久垄投资按 2 元/元注册资本、南郊担保按 3 元/元注册资本的价格分别向周劲松购买其持有的谊众有限 66.7 万元出资额。久垄投资共计向周劲松支付价款 333.4 万元获得谊众有限 166.7 万元的出资额。南郊担保共计向周劲松支付价款 500.1 万元获得谊众有限 166.7 万元的出资额。（2）2019 年 11 月，南郊担保将对谊众

有限的投资转让给贤呈投资，久垄投资、贤呈投资通过受让周劲松持有的上海杉元出资份额的方式，履行完成 2014 年投资谊众有限的协议。（3）2019 年 11 月，周劲松将其持有的发行人 500 万元出资以 1 元/元出资的价格转让给上海杉元，此后向久垄投资、贤呈投资分别转让其持有的上海杉元出资份额 166.7 万元（出资比例 33.34%）。份额转让完成后，久垄投资、贤呈投资通过上海杉元分别间接持有发行人 2.1008%的股份。（4）久垄投资、南郊管理、贤呈投资为国有控股企业，其主管部门为上海奉贤生物科技园开发有限公司。2020 年 4 月，上海市奉贤区国有资产监督管理委员会出具备案通知书，就贤呈投资协议受让南郊担保持有上海谊众 2.10%股权和久垄投资、贤呈投资通过上海杉元实现对上海谊众的 2.10%股权确权事宜予以备案。2020 年 6 月，奉贤区国有资产监督管理委员会出文确认久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人的股权真实、合法、有效。（5）根据公开信息，上海奉贤生物科技园开发有限公司为上海市奉贤区国有资产监督管理委员会 100%持股的公司。

请发行人说明：（1）2014 年久垄投资、南郊担保按照不同价格受让股权及增资的原因及合理性、股权转让的真实性，久垄投资、南郊担保是否实际支付对应价款、股权转让交易是否完成、投资入股履行的国有评估、批复及备案程序，股权转让涉及的税款缴纳情况；（2）未办理股权变更登记的原因、是否影响股权转让的合法性和有效性、是否面临行政处罚风险，未变更登记期间周劲松是否构成代持行为、实际控制人控制的股权是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）南郊担保将投资转让给贤呈投资的原因、履行的相关国有审批程序，久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人股份而非直接持股的原因及合理性、是否存在股东资格受限的情形，周劲松通过转让上海杉元份额间接转让发行人股份是否规避纳税义务、该等交易方案是否面临被税务机关处罚的风险；（4）上海杉元自成立以来的出资人及出资份额变动、实际控制人的变动情况，以 1 元/元出资的价格受让发行人股份的原因及合理性、转让价格的定价依据及公允性、上海杉元的锁定期是否符合相关规定；（5）穿透至久垄投资、南郊管理、贤呈投资的最终权益人，并论证说明久垄投资、南郊管理、贤呈投资的主管部门为上海奉贤生物科技园开发有限公司而非奉贤区国资委的依据及合理性是否充分；（6）奉贤区国资委是否属于对国资入股事项进行备案

的有权机关，其出具的相关文件证明效力是否充分。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，对发行人历史沿革中相关国有股东入股过程的合法合规性、履行程序的完备性、是否存在代持行为、股东及实际控制人所持股权的清晰性、税收缴纳合规性、是否面临被工商、税务等部门行政处罚的风险、是否存在重大违法行为及本次发行上市的法律障碍等发表明确核查意见，并说明核查过程、方法及依据。

回复：

一、发行人的说明

（一）2014 年久垄投资、南郊担保按照不同价格受让股权及增资的原因及合理性、股权转让的真实性，久垄投资、南郊担保是否实际支付对应价款、股权转让交易是否完成、投资入股履行的国有评估、批复及备案程序，股权转让涉及的税款缴纳情况

1、2014 年久垄投资、南郊担保按照不同价格受让股权及增资的原因及合理性、股权转让的真实性

2014 年 1 月、4 月，周劲松分别与久垄投资、南郊担保签订了《股份转让协议》，周劲松分别以 2 元/元注册资本、3 元/元注册资本的价格向久垄投资、南郊担保分别转让上海谊众 100 万元出资。根据上述《股份转让协议》的约定，待谊众有限股改时，办理股权转让的工商变更登记手续。

2014 年 8 月，谊众有限拟将注册资本由 3,000 万元增加至 5,000 万元。2014 年 8 月 24 日，久垄投资按 2 元/元注册资本的价格支付 133.4 万元向周劲松购买其拥有的谊众有限 66.7 万元出资。2014 年 9 月 8 日，南郊担保按 3 元/元注册资本的价格支付 200.1 万元向周劲松购买其拥有的谊众有限 66.7 万元出资。

根据对发行人股东的访谈及确认，上述股权转让及增资真实有效，不存在争议；2014 年周劲松与久垄投资、南郊担保是分别协商谈判确定价格的，协议签署时间不同，股权转让价格不同是协商的结果，系当时各方的真实意思表示。

奉贤国资委已于 2020 年 9 月 17 日向发行人出具《关于上海谊众药业股份有限公司相关国有权益的确认函》，确认“2014 年，上海南郊融资担保有限责

任公司（以下简称“南郊担保”）和久垄公司分别以 3 元/元出资、2 元/元出资的价格受让周劲松持有的上海谊众 166.7 万元出资。久垄公司、南郊担保、贤呈投资受让取得上海谊众股权，及久垄公司、贤呈投资通过上海杉元间接持有上海谊众股份真实、合法、有效。”

2、久垄投资、南郊担保是否实际支付对应价款、股权转让交易是否完成

（1）久垄投资、南郊担保已实际支付对应价款

久垄投资已于 2014 年 1 月 17 日向周劲松转账支付 200 万元，于 2014 年 8 月 24 日向周劲松支付 133.4 万元，共计向周劲松支付价款 333.4 万元获得谊众有限 166.7 万元出资。

南郊担保已于 2014 年 4 月 22 日向周劲松转账支付 300 万元，于 2014 年 9 月 24 日向周劲松支付 200.1 万元，共计向周劲松支付价款 500.1 万元获得谊众有限 166.7 万元出资。

（2）股权转让交易已经完成

根据 2014 年周劲松与久垄投资、周劲松与南郊担保签署的《股权转让协议》，待上海谊众股改时办理工商手续。

2019 年 11 月，谊众有限拟改制为股份有限公司，久垄投资、南郊管理（南郊担保已变更为“南郊管理”）对谊众有限的投资需要明晰股权。经各方协商，并经久垄投资、南郊管理的国有控股股东审议同意，南郊管理将对谊众有限的投资转让给贤呈投资，久垄投资、贤呈投资通过受让周劲松持有的上海杉元出资份额的方式，履行完成 2014 年投资谊众有限的协议。

2019 年 12 月 17 日，南郊管理和贤呈投资分别召开股东会，审议通过了南郊管理将对谊众有限的投资转让给贤呈投资的事宜。

2019 年 12 月，周劲松分别与久垄投资、贤呈投资签署《关于上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）份额转让协议》，周劲松分别向久垄投资、贤呈投资转让上海杉元 166.7 万元份额。

2020 年 1 月，上海杉元完成了份额转让及出资人变更的工商变更登记手续。本次份额转让完成后，贤呈投资、久垄投资分别持有上海杉元 166.7 万元出资份额，对应间接持有上海谊众 2.1%的股份。

至此，久垄投资、南郊担保的股权转让交易完成。

3、投资入股履行的国有评估、批复及备案程序

2014年1月、4月，久垄投资、南郊担保受让周劲松持有的谊众有限股权时，未履行国有评估、批复及备案程序。

2020年4月29日，奉贤国资委出具编号为“202014”的备案通知书，就贤呈投资协议受让南郊管理持有的上海谊众2.1%股权事宜予以备案。

2020年4月29日，奉贤国资委出具编号为“202013”的备案通知书，就久垄投资、贤呈投资通过上海杉元实现对上海谊众的2.1%股权确权事宜予以备案。

2020年9月17日，奉贤国资委向发行人出具《关于上海谊众药业股份有限公司相关国有权益的确认函》，久垄投资、南郊担保、贤呈投资入股上海谊众未评估事宜，确认“久垄投资、南郊担保、贤呈投资受让上海谊众股权，及久垄投资、贤呈投资持有上海杉元份额并间接持有上海谊众股份真实、合法、有效。”

4、股权转让涉及的税款缴纳情况

2019年12月18日，周劲松与久垄投资签署《关于上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）份额转让协议》，周劲松将持有的上海杉元出资份额166.7万元（出资比例33.34%）以333.4万元的价格转让给久垄投资。

2019年12月20日，周劲松与贤呈投资签署《关于上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）份额转让协议》，周劲松将持有的上海杉元出资份额166.7万元（出资比例33.34%）以500.1万元的价格转让给贤呈投资。

根据相关转账凭证、电子缴款凭证及《中华人民共和国税收完税证明》，2020年3月，周劲松已就向久垄投资、贤呈投资转让持有上海杉元份额实缴了个人所得税100.2万元、印花税2,083.80元。

（二）未办理股权变更登记的原因、是否影响股权转让的合法性和有效性、是否面临行政处罚风险，未变更登记期间周劲松是否构成代持行为、实际控制人控制的股权是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷

1、未办理股权变更登记的原因、是否影响股权转让的合法性和有效性、

是否面临行政处罚风险

根据周劲松分别与久垄投资、南郊担保签订的《股份转让协议》，考虑到谊众有限即将办理股改等事宜，待谊众有限股改时，由谊众有限按照《股份转让协议》约定依法办理公司股东、股权、章程修改等相关变更登记手续，各方应给与积极协助或配合。

因此，未办理股权变更登记系按照股权转让协议约定履行，为各方的真实意思表示；《股份转让协议》不存在《中华人民共和国合同法》第五十二条规定的合同无效情形，交易过程及结果已经国有资产管理部门的备案及确认，未办理股权变更登记不影响股权转让的合法性和有效性。

2020年9月17日，上海市奉贤区市场监督管理局出具《证明》：“上海谊众药业股份有限公司历史沿革中，周劲松与上海久垄投资管理有限公司、周劲松与上海贤呈投资有限公司转让股权的工商变更登记事宜，鉴于2014年未及时处理变更登记系按照协议约定执行，有关各方不存在争议。目前上海久垄投资管理有限公司、上海贤呈投资有限公司已通过受让上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）的合伙份额的方式，间接持有上海谊众药业股份有限公司的股权，上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）已完成上述转让的投资人变更手续。我局不会因此对上海谊众药业股份有限公司及周劲松等有关各方予以行政处罚。”

2、未变更登记期间周劲松是否构成代持行为、实际控制人控制的股权是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷

根据周劲松分别与久垄投资、南郊担保签订的《股份转让协议》，《股份转让协议》生效后久垄投资、南郊担保即获得股东身份，考虑到谊众有限即将办理股改等事宜，各方同意该股份暂由周劲松代持。

2019年11月，谊众有限拟改制为股份有限公司，久垄投资、南郊管理（南郊担保已变更为“南郊管理”）对谊众有限的投资需要明晰股权。经各方协商，并经久垄投资、南郊管理的国有控股股东审议同意，南郊管理将对谊众有限的投资转让给贤呈投资，久垄投资、贤呈投资通过受让周劲松持有的上海杉元出资份额的方式，履行完成2014年投资谊众有限的协议。

2020年1月，上海杉元完成了份额转让及出资人变更的工商变更登记手

续。本次份额转让完成后，贤呈投资、久垄投资分别持有上海杉元 166.7 万元出资份额，对应间接持有上海谊众 2.1%的股份。

至此，《股份转让协议》所约定的股权交易已完成，各方股权已明晰。

根据发行人及其股东的工商登记资料、股权转让协议、转让价款支付凭证、税款缴纳凭证等，以及对发行人股东的访谈和确认，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/>），周劲松与久垄投资、贤呈投资的股权转让已履行完毕，相关股权已经明晰，有关各方不存在纠纷或潜在纠纷，发行人实际控制人持有的股权清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

（三）南郊担保将投资转让给贤呈投资的原因、履行的相关国有审批程序，久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人股份而非直接持股的原因及合理性、是否存在股东资格受限的情形，周劲松通过转让上海杉元份额间接转让发行人股份是否规避纳税义务、该等交易方案是否面临被税务机关处罚的风险

1、南郊担保将投资转让给贤呈投资的原因、履行的相关国有审批程序

南郊管理、贤呈投资均为上海奉贤生物科技园区开发有限公司（以下简称“奉贤生科园”）控股的公司；其中，奉贤生科园间接持有南郊管理 70%的股权，直接持有贤呈公司 70%的股权；南郊管理、贤呈投资的其他股东及持股比例完全相同。因南郊担保（现更名为“南郊管理”）目前业务已经停顿，不适宜持有和管理长期股权投资，奉贤生科园提议由贤呈投资协议受让南郊管理持有的投资，以将相关股权明晰。

2019年12月2日，南郊管理、贤呈投资分别召开领导班子决策会，同意南郊管理将其持有的上海谊众 166.7 万元的出资协议转让给贤呈公司，协议转让价格为原投资成本 500.1 万元。同日，贤呈投资领导班子决策会同意贤呈投资受让周劲松持有的上海杉元 166.7 万元出资份额。

2019年12月18日，奉贤生科园召开董事会，审议通过了贤呈投资协议受让南郊管理持有的上海谊众 2.1%的股权，对应股权转让金额为 500.1 万元；并同意贤呈投资受让周劲松持有的上海杉元 33.4%出资份额（166.7 万元），以对

贤呈投资持有的上海谊众 2.1%股权确权。

2019 年 12 月 27 日，南郊管理和贤呈投资分别召开股东会，通过对上海谊众的 166.7 万元出资协议转让事宜。

2020 年 4 月 29 日，奉贤国资委出具备案通知书（202014），就贤呈投资协议受让南郊管理持有上海谊众 2.1%股权事宜予以备案。

2、久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人股份而非直接持股的原因及合理性、是否存在股东资格受限的情形

久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人股份而非直接持股，系为使谊众有限顺利股改而由各方协商一致后确定，并已经奉贤国资委备案（202013）。

（1）久垄投资

经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），久垄投资的基本信息如下：

| | |
|----------|--|
| 企业名称 | 上海久垄投资管理有限公司 |
| 统一社会信用代码 | 91310120568093203N |
| 住所 | 上海市奉贤区金海公路 5885 号 3518 室 |
| 法定代表人 | 朱豪君 |
| 注册资本 | 21,750.00 万人民币 |
| 公司类型 | 其他有限责任公司 |
| 经营范围 | 投资管理，实业投资，资产管理，物业管理，投资信息咨询（除经纪），商务信息咨询，企业管理咨询，市场营销策划，房地产开发、经营。【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】 |
| 成立日期 | 2011 年 1 月 26 日 |
| 营业期限 | 2011 年 1 月 26 日至无固定期限 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，久垄投资不存在营业期限届满、股东会决议解散、因合并或分立而解散、依法被吊销营业执照、责令关闭或者被撤销等情形，具有法律、行政法规和规范性文件规定的担任股东的资格。

（2）贤呈投资

经查询国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>），贤呈投资的基本信息如下：

| | |
|----------|---|
| 企业名称 | 上海贤呈投资有限公司 |
| 统一社会信用代码 | 91310120332808137H |
| 住所 | 上海市奉贤区金齐路 868 号 5188 室 |
| 法定代表人 | 吴昊 |
| 注册资本 | 100.00 万人民币 |
| 公司类型 | 其他有限责任公司 |
| 经营范围 | 实业投资，投资信息咨询（除经纪），投资管理，资产管理，企业管理咨询，商务信息咨询，财务咨询，金融信息服务（金融业务除外）。【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】 |
| 成立日期 | 2015 年 2 月 28 日 |
| 营业期限 | 2015 年 2 月 28 日至 2035 年 2 月 27 日 |
| 登记机关 | 上海市奉贤区市场监督管理局 |

经核查，贤呈投资不存在营业期限届满、股东会决议解散、因合并或分立而解散、依法被吊销营业执照、责令关闭或者被撤销等情形，具有法律、行政法规和规范性文件规定的担任股东的资格。

3、周劲松通过转让上海杉元份额间接转让发行人股份是否规避纳税义务、该等交易方案是否面临被税务机关处罚的风险

周劲松通过转让上海杉元份额间接转让发行人股份是为使谊众有限顺利股改而由各方协商一致后确定，已经奉贤国资委备案（202013），并经奉贤区国资委确认，主要目的是为了明晰股权，不存在规避纳税义务的情形。

2020 年 9 月 10 日，国家税务总局上海市奉贤区税务局出具《证明》，确认周劲松已经申报履行上述所得税缴纳义务，无相关被处罚的情形。

（四）上海杉元自成立以来的出资人及出资份额变动、实际控制人的变动情况，以 1 元/元出资的价格受让发行人股份的原因及合理性、转让价格的定价依据及公允性、上海杉元的锁定期是否符合相关规定

1、上海杉元自成立以来的出资人及出资份额变动、实际控制人的变动情况

（1）2019 年 10 月，上海杉元设立

2019年10月11日，周劲松与袁漫春签署《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》，同意由周劲松认缴出资450万元，袁漫春认缴出资50万元设立上海杉元。其中，袁漫春系周劲松的配偶。

2019年10月23日，经上海市奉贤区市场监督管理局核准，上海杉元取得统一社会信用代码为91310120MA1HTYE39M的《营业执照》。

上海杉元设立时的合伙人及出资比例如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人名称/姓名 | 出资额（万元） | 份额比例（%） |
|----|-------|----------|---------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 周劲松 | 450.00 | 90.00 |
| 2 | 有限合伙人 | 袁漫春 | 50.00 | 10.00 |
| 合计 | | | 500.00 | 100.00 |

《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第十三条规定：“除本协议规定或者全体合伙人另有约定外，合伙企业事务应当由合伙人会议通过。合伙人会议应经过半数普通合伙人及占总有限合伙人出资额过半数的有限合伙人通过，但合伙企业的部分重大事项应当经全体普通合伙人及占有有限合伙人总出资额超过2/3的有限合伙人同意后方可实施。”

因此，上海杉元设立时，周劲松与袁漫春构成一致行动关系，由其组成的合伙人会议有权决定上海杉元的合伙企业事务，可以认定周劲松与袁漫春为上海杉元的共同控制人。

（2）2020年1月，上海杉元合伙份额转让

2019年12月18日，周劲松与久堇投资签署《关于上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）份额转让协议》，周劲松将持有的上海杉元出资份额166.7万元（出资比例33.34%）以333.4万元的价格转让给久堇投资。

2019年12月20日，周劲松与贤呈投资签署《关于上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）份额转让协议》，周劲松将持有的上海杉元出资份额166.7万元（出资比例33.34%）以500.1万元的价格转让给贤呈投资。

2020年1月13日，经上海市奉贤区市场监督管理局核准，上海杉元取得换发后的统一社会信用代码为91310120MA1HTYE39M的《营业执照》。

本次合伙份额转让后，上海杉元的合伙人及出资比例如下：

| 序号 | 合伙人性质 | 合伙人姓名/名称 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|-------|----------|---------------|---------------|
| 1 | 普通合伙人 | 周劲松 | 116.60 | 23.32 |
| 2 | 有限合伙人 | 久垄投资 | 166.70 | 33.34 |
| 3 | | 贤呈投资 | 166.70 | 33.34 |
| 4 | | 袁漫春 | 50.00 | 10.00 |
| 合计 | | | 500.00 | 100.00 |

本次变更主要是为履行 2014 年股权转让协议，上海杉元明确为持有发行人股份的持股平台，周劲松、袁漫春、久垄投资、贤呈投资经协商修改了《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》，以使上海杉元的目的、定位更清晰、准确。具体情况如下：

第三条规定：合伙目的：本企业以全体合伙人的出资专项投资于上海谊众生物技术有限公司，不从事实业经营。亦不进行包括但不限于抵押、质押、担保等经济行为。

第十五条规定：“除本协议规定或全体合伙人另有约定外，合伙企业事务应当由合伙人会议通过。合伙人会议应经普通合伙人和占有有限合伙份额比例三分之二以上通过。”

上述规定明确了上海杉元的设立及存续的目的，仅作为投资人持有发行人的股份；同时，根据上海杉元的投资人及出资比例，合伙企业事务须经周劲松、袁漫春、久垄投资、贤呈投资一致同意后方可执行，任何一名合伙人均无法单独控制合伙人决议，因此，可以认定上海杉元无实际控制人。

2、以 1 元/元出资的价格受让发行人股份的原因及合理性、转让价格的定价依据及公允性、上海杉元的锁定期是否符合相关规定

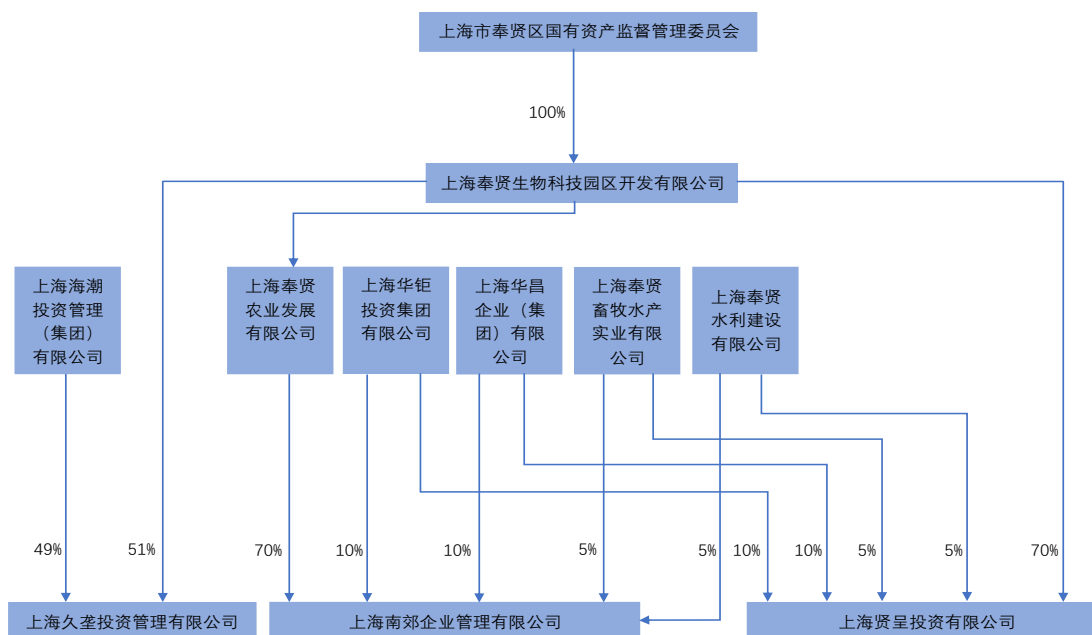
为解决久垄投资、南郊担保 2014 年向谊众有限的投资确权事宜，周劲松及其配偶袁漫春于 2019 年 10 月设立上海杉元。上海杉元为周劲松及其配偶持有全部份额的合伙企业，周劲松向上海杉元转让 500 万元出资额系同一控制下不同持股主体的转让，按照 1 元/元出资的价格转让，定价公允。

上海杉元已出具股份锁定承诺，承诺自上海谊众股票在上交所上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理其直接或间接持有的发行人股份，也不由发行人回购该部分股份。

上海杉元的上述股份锁定承诺，由上海杉元根据法律法规、各出资人确认，自愿作出，符合科创板上市的有关规定。

（五）穿透至久垄投资、南郊管理、贤呈投资的最终权益人，并论证说明久垄投资、南郊管理、贤呈投资的主管部门为上海奉贤生物科技园区开发有限公司而非奉贤区国资委的依据及合理性是否充分

截至本回复报告出具日，久垄投资、南郊管理、贤呈投资的股权结构及穿透的最终权益人情况如下：



久垄投资、南郊管理、贤呈投资直接或间接的控股股东均为上海奉贤生物科技园区开发有限公司（以下简称“奉贤生科园”），奉贤生科园是奉贤国资委持股 100%的国有独资公司，因此，久垄投资、南郊管理、贤呈投资的实际控制人均为奉贤国资委，最终权益人为奉贤国资委及其他自然人股东。

久垄投资、南郊管理、贤呈投资作为奉贤生科园的控股子公司，其对外投资应按照规定由奉贤国资委进行事后备案或核准，故久垄投资、南郊管理、贤呈投资对外投资项目的主管部门为奉贤国资委。

（六）奉贤区国资委是否属于对国资入股事项进行备案的有权机关，其出具的相关文件证明效力是否充分

根据上海市奉贤区人民政府网站（www.fengxian.gov.cn），奉贤国资委的主要职责为“根据区政府授权，依照《中华人民共和国公司法》、《中华人民

《中华人民共和国企业国有资产法》等法律和法规，履行出资人职责，对所出资企业国有（集体）资产进行监督管理。”

根据《奉贤区区属国有企业投资监督管理办法》，奉贤国资委根据“单项投资额”及“是否为主业投资项目”，对奉贤国资委履行出资人职责的区属国有企业及其子公司的投资项目进行事后备案或核准；其中，“单项投资额在1,000万元以下（不含1,000万元）的非主业投资项目”及“单项投资额在5,000万元以下（不含5,000万元）的主业项目”为“事后备案项目”，“单项投资额在1,000万元以上（含1,000万元）的非主业投资项目”及“单项投资额在5,000万元以上（含5,000万元）的主业项目”为“核准项目”。

久垄投资、南郊管理、贤呈投资对发行人的投资均未超过1,000万元，属于“事后备案项目”；奉贤国资委属于对国资入股事项进行备案的有权机关，其出具的相关文件证明效力充分。

二、中介机构核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅2014年久垄投资、南郊担保受让股权及增资的相关决策文件及协议，以及国有资产管理部门出具的确认文件，并对发行人股东进行访谈，了解2014年久垄投资、南郊担保按照不同价格受让股权及增资的原因，核查股权转让的真实性；

2、查阅发行人、上海杉元的工商登记资料、相关决策文件及转让协议、价款支付凭证、国有资产管理部门出具的备案及确认文件等，核查久垄担保、南郊担保是否实际支付对应价款、股权转让交易是否完成、投资入股履行的国有评估、批复及备案程序；

3、查阅转账凭证、缴款凭证、完税证明等，核查股权转让涉及的税款缴纳情况；

4、查阅股份转让协议、工商主管部门出具的证明、国有资产管理部门出具的备案及确认文件等，了解未办理股权变更登记的原因，核查是否影响股权转让的合法性和有效性、是否面临行政处罚风险；

5、查阅发行人及其股东的工商登记资料、股权转让协议、转让价款支付凭证、税款缴纳凭证、股东调查表及相关声明文件、国有资产管理部门出具的备案及确认文件等，并对发行人股东进行访谈，核查未变更登记期间周劲松是否构成代持行为、实际控制人控制的股权是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷；

6、查阅相关决策文件及转让协议、国有资产管理部门出具的备案及确认文件等，了解南郊担保将投资转让给贤呈投资的原因，核查已履行的相关审批程序；

7、查阅相关决策文件及转让协议，通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）等网络方式进行检索，并对发行人股东进行访谈，了解久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人股份而非直接持股的原因及合理性，核查是否存在股东资格受限的情形；

8、查阅转账凭证、缴款凭证、完税证明、税务主管部门出具的证明等，核查周劲松通过转让上海杉元份额间接转让发行人股份是否规避纳税义务、该等交易方案是否面临被税务机关处罚的风险；

9、查阅上海杉元的工商登记资料、转让协议、合伙协议等，核查上海杉元自成立以来的出资人及出资份额变动、实际控制人的变动情况；

10、查阅上海杉元出具的股份锁定承诺，对发行人股东进行访谈，了解上海杉元以 1 元/元出资的价格受让发行人股份的原因及合理性、转让价格的定价依据及公允性，核查上海杉元的锁定期是否符合相关规定；

11、查阅久垄投资、贤呈投资的公司章程、工商登记资料，通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）等网络方式进行检索，核查久垄投资、南郊管理、贤呈投资的最终权益人；

12、查阅《奉贤区区属国有企业投资监督管理办法》，核查奉贤国资委是否属于对久垄投资、南郊管理、贤呈投资入股事项进行备案的有权机关，其出具的相关文件证明效力是否充分。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、关于 2014 年股权转让的核查意见

（1）2014 年久垄投资、南郊担保按照不同价格受让股权及增资系由各方协商一致后确定，为当时各方的真实意思表示，具有合理性，本次股权转让已履行久垄投资、南郊担保的内部决策程序，并已经国有资产管理部门的确认，真实有效；

（2）久垄投资、南郊担保已实际支付对应价款、股权转让交易已经完成；

（3）久垄投资、贤呈投资对发行人的投资虽然未履行资产评估程序，但久垄投资、南郊担保、贤呈投资对上海谊众的投资及股权明晰过程已经国有资产管理部门的确认，未损害国有权益；贤呈投资、久垄投资持有上海杉元份额并间接持有上海谊众股份真实、合法、有效，相关程序瑕疵不会对发行人本次发行上市构成法律障碍；

（4）周劲松已就本次转让缴纳了税款；

（5）未办理股权变更登记系考虑到谊众有限即将办理股改等事宜，各方共同决定待谊众有限股改时办理股权变更登记，为各方的真实意思表示，不影响股权转让的合法性和有效性；工商主管部门已确认不会对未及时办理变更登记予以行政处罚，发行人及实际控制人不存在被行政处罚的风险；

（6）久垄投资、贤呈投资已通过受让上海杉元份额的方式完成了 2014 年的股权转让交易，相关股份已明晰；实际控制人控制的股权清晰、不存在纠纷或潜在纠纷。

2、关于南郊担保协议转让贤呈投资的核查意见

（1）南郊担保将投资转让给贤呈投资系因南郊担保业务已经停顿，不适宜持有和管理长期股权投资；上述转让已履行了相关决策程序，并已经国有资产管理部门的确认；

（2）久垄投资、贤呈投资通过上海杉元间接持有发行人股份而非直接持股，系为使谊众有限顺利股改而由各方协商一致后确定，为当时各方的真实意

思表示，不存在股东资格受限的情形；

(3) 周劲松已就本次转让缴纳了税款，不存在规避纳税义务的情形；税务主管部门已确认周劲松申报履行了纳税义务，无相关被处罚的情形。

3、关于上海杉元的核查意见

(1) 上海杉元设立时，周劲松及其配偶袁漫春为上海杉元的共同控制人；自上海杉元成立之日起至今，上海杉元仅发生过一次出资人及出资份额变动；该次变动完成后，上海杉元无实际控制人；

(2) 上海杉元以 1 元/元出资的价格受让发行人股份合理、转让价格公允；上海杉元无实际控制人，其自愿承诺就所持发行人股份锁定 36 个月，符合《上市规则》等相关规定。

4、关于有权机关的核查意见

根据上海市国资监管有关规定及奉贤区区属国有企业投资监督管理办法，奉贤区国资委属于对国资入股事项进行备案的有权机关，其出具的相关文件证明效力充分。

5、关于发行人历史沿革中相关国有股东入股过程的合法合规性、履行程序的完备性、是否存在代持行为、股东及实际控制人所持股权的清晰性、税收缴纳合规性、是否面临被工商、税务等部门行政处罚的风险、是否存在重大违法行为及本次发行上市的法律障碍之核查意见

(1) 久垄投资、贤呈投资对发行人的投资入股虽然未履行资产评估程序，但久垄投资、南郊担保、贤呈投资对上海谊众的投资及股权明晰过程已经奉贤区国有资产管理部门的确认，未损害国有权益；贤呈投资、久垄投资持有上海杉元份额并间接持有上海谊众股份真实、合法、有效，相关程序瑕疵不会对发行人本次发行上市构成法律障碍；

(2) 久垄投资、贤呈投资已通过受让上海杉元份额的方式完成了久垄投资、南郊担保 2014 年的股权转让交易，相关股份不再由周劲松代为持有，相关股权已明晰，股东及实际控制人所持股权清晰、不存在纠纷或潜在纠纷；

(3) 税务主管部门已证明周劲松申报履行了纳税义务，无相关被处罚的情

形；工商主管部门已确认不会对未及时办理变更登记予以行政处罚；久垄投资、贤呈投资、南郊担保对发行人的投资及股权明晰过程不存在重大违法行为，不会对本次发行上市造成法律障碍。

问题 2.关于实际控制人持股

招股说明书披露，周劲松直接持有发行人 2,063.30 万股股份，占发行人股本比例为 26.00%。同时周劲松通过上海杉元持有发行人 1.47%的股份，通过上海谊兴持有发行人 0.76%的股份，合计持有发行人 28.23%的股份，为发行人的控股股东和实际控制人。周劲松持有上海杉元、上海谊兴的权益分别为 23.32%、24.20%，且为上海杉元和上海谊兴的普通合伙人、执行事务合伙人。招股说明书在披露控股股东、实际控制人控制的其他企业时，仅将上海谊兴列为周劲松控制的企业，未列示上海杉元。

请发行人补充披露：周劲松通过持股平台间接支配的发行人股份，合并计算实际控制人实际控制的表决权比例，并相应修改实际控制人在锁定期、减持等承诺中关于持股比例的相关内容。

请发行人：结合上海杉元的出资人及出资份额变动情况、合伙协议主要约定、周劲松在上海杉元的出资及任职情况、合伙企业内部决策机制、主要人员的提名及任免情况、收益分配等内容，说明周劲松是否实际控制上海杉元、关于实际控制人控制的企业信息披露是否完整、实际控制人控制的表决权计算是否准确。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、方法及依据，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的披露

(一) 周劲松通过持股平台间接支配的发行人股份，合并计算实际控制人实际控制的表决权比例，并相应修改实际控制人在锁定期、减持等承诺中关于持股比例的相关内容

1、周劲松通过持股平台间接支配的发行人股份，合并计算实际控制人实际控制的表决权比例

发行人已在招股说明书“第五节发行人基本情况”之“七、持有发行人 5% 以上股份的主要股东及实际控制人基本情况”之“(一) 控股股东、实际控制人”中，补充披露的具体内容如下：

“截至本招股说明书签署日，周劲松先生直接持有发行人 2,063.30 万股股份，占发行人股本比例为 26.00%。同时周劲松先生通过上海杉元持有发行人 1.47% 的股份，通过上海谊兴持有发行人 0.76% 的股份，周劲松先生合计持有发行人 28.23% 的股份。周劲松先生通过上海谊兴间接控制发行人 3.15% 的股份，周劲松先生控制发行人的表决权比例合计占本次发行前发行人总股本的 29.15%，为发行人的控股股东和实际控制人。”

2、实际控制人在锁定期承诺中关于持股比例的相关内容

发行人已在招股说明书“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) 本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份承诺”之“1、发行人控股股东、实际控制人周劲松的承诺”中，补充披露的具体内容如下：

“作为公司的控股股东、实际控制人，周劲松先生直接持有发行人 2,063.30 万股股份，占发行人股本比例为 26.00%。同时周劲松先生通过上海杉元持有发行人 1.47% 的股份，通过上海谊兴持有发行人 0.76% 的股份，周劲松先生合计持有发行人 28.23% 的股份。周劲松先生通过上海谊兴间接控制发行人 3.15% 的股份，周劲松控制发行人的表决权比例合计占本次发行前发行人总股本的 29.15%，周劲松先生承诺：

(1) ……”

3、实际控制人在减持承诺中关于持股比例的相关内容

发行人已在招股说明书“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“（二）股东持股及减持意向承诺”之“1、控股股东、实际控制人周劲松先生持股及减持意向承诺”中，补充披露的具体内容如下：

“作为公司的控股股东、实际控制人，周劲松先生直接持有发行人 2,063.30 万股股份，占发行人股本比例为 26.00%。同时周劲松先生通过上海杉元持有发行人 1.47%的股份，通过上海谊兴持有发行人 0.76%的股份，周劲松先生合计持有发行人 28.23%的股份。周劲松先生通过上海谊兴间接控制发行人 3.15%的股份，周劲松控制发行人的表决权比例合计占本次发行前发行人总股本的 29.15%，周劲松先生承诺：

(1) ……”

二、发行人的说明

（一）上海杉元的出资及出资份额变动情况、周劲松在上海杉元的出资及任职情况

截至本回复报告出具之日，周劲松持有上海杉元 116.60 万元出资份额，并担任上海杉元的执行事务合伙人。

关于上海杉元的出资及出资份额变动情况可参见本回复报告之问题 1.3 之（4）的回复。

（二）合伙协议主要约定、合伙企业内部决策机制、主要人员的提名及任免情况、收益分配等

1、合伙协议主要约定

（1）合伙目的

本企业以全体合伙人的出资专项投资于上海谊众生物技术有限公司，不从事实业经营，亦不进行包括但不限于抵押、质押、担保等经济行为。

（2）合伙事务执行

经全体合伙人决定，可以委托一个或者数个合伙人对外代表合伙企业，执行合伙事务。执行事务合伙人应为本企业普通合伙人并具有相应的专业知识和

能力。执行事务合伙人对外代表合伙企业，对全体合伙人负责：a. 负责召集合伙人会议，并向合伙人报告工作；b. 执行全体合伙人的决议；c. 主持本合伙企业的年度财政预算方案、决算方案 d. 制定本合伙企业的规章制度；e. 全体合伙人委托的其他事务。全体合伙人一致同意周劲松为本企业执行合伙事务的合伙人。

执行事务合伙人应当定期向其他合伙人报告事务执行情况以及合伙企业的经营和财务状况，其执行合伙事务所产生的收益归合伙企业，所产生的费用和亏损由合伙企业承担。

不执行合伙事务的合伙人有权监督执行事务合伙人执行合伙事务的情况。合伙人了解合伙企业的经营情况和财务状况，有权查阅合伙企业会计账簿等财务资料。

执行事务合伙人不得有下列行为：a. 未经全体合伙人同意，禁止执行事务合伙人私自以合伙企业名义进行业务活动；如其业务获得利益归合伙企业，造成的损失按实际损失进行赔偿；b. 除合伙协议另有约定或者经全体合伙人同意外，执行事务合伙人不得同本合伙企业交易；c. 执行事务合伙人不得从事损害本合伙企业利益的活动。如执行事务合伙人违反上述各条，应按合伙企业实际损失赔偿。若发生上述情形的，执行事务合伙人应予以改正，未改正的，可由全体合伙人决定除名。

受委托执行合伙事务的合伙人不按照合伙协议的决定执行事务的，其他合伙人可以撤销该委托。

(3) 合伙人会议

除本协议规定或全体合伙人另有约定外，合伙企业事务应当由合伙人会议通过。合伙人会议应经普通合伙人和占有有限合伙份额比例三分之二以上通过。

合伙企业的下列事项应当经全体合伙人一致同意：a. 改变合伙企业的名称；b. 改变合伙企业的经营范围、主要经营场所地点；c. 处分合伙企业的不动产；d. 转让或者处分合伙企业的知识产权；e. 以合伙企业名义为他人提供担保；f. 聘任合伙人以外的人担任合伙企业的经营人员。

2、合伙企业内部决策机制

除合伙协议规定或全体合伙人另有约定外，合伙企业事务应当由合伙人会议通过。合伙人会议应经普通合伙人和占有有限合伙份额比例三分之二以上通过，对于部分重大事项应当经全体合伙人一致同意。

3、主要人员的提名及任免情况

2019年12月，全体合伙人签署《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）执行事务合伙人委托书》，一致同意委托周劲松担任上海杉元执行事务合伙人。

4、收益分配

收益分配的原则为按各自认缴的出资比例分配利润。

（三）周劲松是否实际控制上海杉元

根据《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》，除合伙协议规定或全体合伙人另有约定外，合伙企业事务应当由合伙人会议通过；合伙人会议应经普通合伙人和占有有限合伙份额比例三分之二以上通过。

截至本回复报告出具之日，周劲松、久垄投资、贤呈投资及袁漫春分别持有上海杉元 23.32%、33.34%、33.34%及 10.00%的出资份额，任何一名合伙人均无法单独控制合伙人决议；根据上海杉元的出资结构，结合《上海杉元企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》的约定，上海杉元合伙企业事务须经周劲松、久垄投资、贤呈投资一致同意后方可执行。

据此，结合上海杉元的设立及存续目的以及上海杉元的内部决策机制安排，上海杉元任何一名合伙人均无法单独对上海杉元形成控制，上海杉元无实际控制人。

（四）关于实际控制人控制的企业信息披露是否完整、实际控制人控制的表决权计算是否准确

实际控制人周劲松控制的除发行人以外的企业包括员工持股平台上海谊兴及爱珀尔投资。

周劲松直接持有发行人 2,063.30 万股股份，占发行人股本比例为 26.00%。同时，周劲松通过上海杉元持有发行人 1.47%的股份，通过上海谊兴持有发行

人 0.76%的股份，周劲松合计持有发行人 28.23%的股份。

周劲松通过上海谊兴间接控制发行人 3.15%的股份，周劲松控制发行人的表决权比例合计占本次发行前发行人总股本的 29.15%。

经核查，发行人已经完整披露实际控制人控制的企业信息，发行人补充披露的实际控制人周劲松控制的表决权比例计算准确。

三、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅上海杉元的工商登记资料、设立时的合伙协议、营业执照等材料，就上海杉元设立时的股权结构等情况进行核查；

2、查阅上海杉元的工商登记资料、转让协议、合伙协议等材料，并对发行人股东周劲松进行访谈，了解出资转让的具体情况；

3、查阅上海杉元的合伙协议，对合伙协议关于收益分配和亏损分担、合伙事务执行、合伙人会议等内容的具体约定进行核查；

4、查阅周劲松填写的股东调查表、其控制的企业工商登记资料等，并通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）、天眼查（<https://std.tianyancha.com/home>）等网络方式进行检索，对周劲松控制的企业进行核查。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、结合上海杉元的设立及存续目的以及上海杉元的内部决策机制安排，上海杉元任何一名合伙人均无法单独对上海杉元形成控制，上海杉元无实际控制人；

2、发行人已经完整披露了实际控制人控制的企业情况；

3、发行人已经补充披露了周劲松控制上海谊兴的股权比例。

问题 3.关于员工持股平台

根据招股说明书，上海谊兴系发行人员工持股平台股东，其于 2019 年 10 月通过增资方式持有发行人股份。

请发行人按照《审核问答》问题 11 的相关要求，在招股书中补充披露员工持股计划履行的审批程序、锁定期等内容。

请保荐机构、发行人律师对员工持股计划的运行及备案情况进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的披露

（一）员工持股计划履行的审批程序

发行人已在招股说明书“第五节发行人基本情况”之“十六、本次公开发行前已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“（一）本次公开发行前已经制定或实施的股权激励及相关安排”中，补充披露的具体内容如下：

“2019 年 10 月 12 日，周劲松与赵豫生签署《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》，约定由周劲松出资 120 万元，赵豫生出资 880 万元设立有限合伙企业。2019 年 10 月 23 日，经上海市奉贤区市场监督管理局核准，上海谊兴取得统一社会信用代码为 91310120MA1HTYDU36 的《营业执照》。

2019 年 10 月 16 日，上海谊众召开股东会，全体股东一致通过《上海谊众生物技术有限公司员工持股计划》，由周劲松、李端、上海谊兴分别以现金增资认缴 300 万元、150 万元、250 万元，增资价格为 4 元/元出资。股东会并授权董事会决定员工持股名单及份额，办理员工持股计划的具体实施。

2019 年 10 月 22 日，上海谊众召开董事会，全体董事审议通过《关于公司核心员工持股名单及份额的议案》，确定了上海谊众核心员工名单及份额。

2019 年 10 月 24 日，赵豫生与周劲松、崔阳等 42 名员工签署《上海谊兴企业管理合伙企业财产份额转让协议》，约定赵豫生将其持有的部分上海谊兴的合伙份额分别转让给周劲松、崔阳等 42 名员工。同日，周劲松等 43 名员工共同签署《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》。2019 年 11

月 14 日，周劲松、李端、上海谊兴增资认缴出资到位，经上海市奉贤区市场监督管理局核准，上海谊兴取得统一社会信用代码为 91310120MA1HTYDU36 的《营业执照》。由此，发行人相关员工作为上海谊兴工商登记的有限合伙人实现对发行人的间接持股。”

（二）员工持股计划履行的锁定期

发行人已在招股说明书“第五节发行人基本情况”之“十六、本次公开发行前已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“（一）本次公开发行前已经制定或实施的股权激励及相关安排”中，补充披露的具体内容如下：

“截至本招股说明书签署日，除上述已实施完毕的员工持股计划，发行人本次公开发行前不存在其他已经制定或实施的股权激励及相关安排。

上海谊兴就本次发行前所持发行人股份的锁定事宜承诺如下：

本企业承诺自上海谊众股票在上海证券交易所科创板上市之日起 36 个月内，不转让或者委托他人管理本企业直接或间接持有的发行人股份，也不由发行人回购该部分股份。

发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员因持有上海谊兴的锁定期详见本招股说明书“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）本次发行前股东所持股份的限售安排、自愿锁定股份承诺”。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅发行人的工商登记资料、设立时的合伙协议等，就上海谊兴的设立情况进行核查；

2、查阅发行人于 2019 年 10 月 16 日召开的股东会会议文件、发行人的工商登记资料、验资报告等，并对发行人股东进行访谈，了解上海谊兴增资入股发行人的具体情况；

3、查阅发行人于 2019 年 10 月 22 日召开的董事会会议文件等，对员工持

股计划的决策程序进行核查；

4、查阅 2019 年 10 月上海谊兴出资份额转让的工商登记资料、转让协议等，了解上述出资转让的具体情况；

5、查阅发行人的工商登记资料及其出具的确认文件，就上海谊兴的决策程序进行核查；

6、查阅上海谊兴的合伙协议、持股员工对上海谊兴的出资凭证等，就持股员工的出资情况进行核查；

7、查阅上海谊兴的合伙协议，就持股员工的权益进行核查；

8、查阅发行人于 2019 年 10 月 16 日召开的股东会会议文件、上海谊兴的合伙协议等，就员工所持份额在平台内部的流转、退出机制及股份管理机制进行核查；

9、查阅 2020 年 4 月、2020 年 6 月上海谊兴出资份额转让的工商登记资料、转让协议等，了解上述出资转让的具体情况；

10、查阅上海谊兴的合伙协议、持股员工对上海谊兴的出资凭证等，就上海谊兴是否需要履行登记备案程序进行核查。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、员工持股计划的运行情况

（1）员工持股计划的决策程序

2019 年 10 月 12 日，周劲松与赵豫生签署《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》，约定由周劲松出资 120 万元，赵豫生出资 880 万元设立有限合伙企业。2019 年 10 月 23 日，经上海市奉贤区市场监督管理局核准，上海谊兴取得统一社会信用代码为 91310120MA1HTYDU36 的《营业执照》。

2019 年 10 月 16 日，发行人召开股东会，全体股东一致通过《上海谊众生物技术有限公司员工持股计划》，由周劲松、李端、上海谊兴分别以现金增资

认缴 300 万元、150 万元、250 万元，增资价格为 4 元/元出资。股东会并授权董事会决定持股名单及份额，并办理员工持股计划实施的具体工作。

2019 年 10 月 22 日，发行人召开董事会，全体董事审议通过《关于公司核心员工持股名单及份额的议案》，确定了发行人核心员工名单及份额。

2019 年 10 月 24 日，赵豫生与周劲松、崔阳等 42 名员工签署《上海谊兴企业管理合伙企业财产份额转让协议》，约定赵豫生将其持有的部分上海谊兴的合伙份额分别转让给周劲松、崔阳等 42 名员工。同日，周劲松等 43 名员工共同签署《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》。2019 年 11 月 14 日，经上海市奉贤区市场监督管理局核准，上海谊兴取得统一社会信用代码为 91310120MA1HTYDU36 的《营业执照》。由此，发行人相关员工作为上海谊兴工商登记的有限合伙人实现对发行人的间接持股。

上海谊兴的设立及合伙人组成、合伙事务的执行均按照相关法律规定及合伙协议的约定履行决策程序。发行人以合法、合规、公平、公正、公开、自愿为原则实施员工持股计划。发行人员工自愿参与员工持股计划，认购上海谊兴出资份额系其自身真实意思表示，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。

（2）持股员工的出资及权益

① 持股员工的出资情况

根据发行人股东会于 2019 年 10 月 16 日审议通过的《关于公司员工持股计划的议案》，核心员工、创始人（周劲松先生、李端先生）实际出资的资金均由员工、创始人自筹，按照有限合伙协议、章程约定实缴到位，公司不提供任何财务资助和贷款担保。

周劲松、李端、上海谊兴的合伙人已完成实缴出资，均以货币出资，资金来源均为自有或自筹资金，来源合法，发行人未提供财务资助。

② 持股员工的权益

合伙企业的利润分配及亏损分担方法：①企业的利润和亏损，由合伙人依照投资比例分配和分担。②合伙企业存续期间，合伙人依据合伙协议的约定或

者经全体合伙人决定，可以增加对合伙企业的出资，用于扩大经营规模或者弥补亏损。③企业年度的或者一定时期的利润分配或亏损分担的具体方案，由全体合伙人协商决定或者按照合伙协议约定的办法决定。

持股员工系通过上海谊兴间接持有发行人股份。上海谊兴作为发行人股东，依据《公司法》及《公司章程》与发行人其他股东享有相同的股东权利，持股员工盈亏自负，风险自担，不存在利用知悉公司相关信息的优势，侵害其他股东合法权益的情形。

（3）员工所持份额在平台内部的流转、退出机制及股份管理机制

根据发行人股东会于 2019 年 10 月 16 日审议通过的《关于公司员工持股计划的议案》，员工持股计划关于转让和退出的内容如下：

① 上海谊兴、本次员工持股计划的创始人所持股权自公司上市之日起届满 36 个月内，不得转让其持有的出资份额，激励对象所持有有限合伙企业份额除非离职、退休、死亡等原因，在锁定期内不得转让；

② 本员工持股计划只针对员工，在公司上市前及上市后的锁定期内，员工所持相关权益拟转让退出的，只能向员工持股计划内员工或其他符合条件的员工转让；

③ 激励对象通过签订有限合伙企业协议，建立员工持股在有限合伙企业内部的流转、退出机制；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按照员工持股计划的章程或相关协议约定的方式处置。

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第八章“入伙、退伙、除名及转让”对上海谊兴的流转、退出机制作出了具体约定。

综上，发行人已建立健全员工所持份额在平台内部的流转、退出机制及股份管理机制。

（4）参与持股计划员工出资份额的转让对象和进度

① 2020 年 3 月 9 日，徐盼盼离职，其与卢明东签订了《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）财产份额转让协议》，徐盼盼将其持有的上海谊兴 0.1%

出资份额转让给卢明东。

② 2020年5月11日，何晓敏离职，其与周劲松签订《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）财产份额转让协议》，何晓敏将其持有的上海谊兴0.2%出资份额转让给周劲松。

截至本回复报告出具之日，该次转让事宜已完成投资人变更登记。

2021年3月，张燕婷离职，其与周劲松签订了《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）财产份额转让协议》，张燕婷将其所持有的上海谊兴出资份额4万元转让给周劲松。

2021年3月，郝建离职，其与郑克晓签订了《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）财产份额转让协议》，郝建将其所持有的上海谊兴出资份额2万元转让给郑克晓。

截至本回复报告出具之日，该次转让事宜正在办理投资人变更登记手续。

经核查，参与持股计划的员工因离职等原因离开公司的，其间接所持股份权益已按照《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》约定的方式处置。

（5）员工持股计划的运行是否遵循“闭环原则”

① 锁定期

上海谊兴已出具《关于遵守相关股份锁定期规定的承诺》，承诺自发行人股票在上交所科创板上市之日起36个月内，不转让或者委托他人管理其直接或间接持有的发行人股份，也不由发行人回购该部分股份。

② 转让退出机制

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第二十一条规定：“在合伙企业存续期间内，未经全体合伙人同意，各合伙人不得向合伙人之外的第三方转让其在合伙企业中的财产份额，如果合伙人通过证券市场公开交易转让合伙份额，须通知普通合伙人并征求其同意，并做退伙处理。”

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第二十二条规定：“若任一有限合伙人出现以下任意一项规定的情形，合伙企业有权要求其将所

持有的全部出资份额转让给其他合伙人。

A. 合伙人因违反 a~c 所约定的竞业及保密义务，普通合伙人或其指定方收购该合伙人出资份额的价格为该合伙人购置出资份额的实际出资价。

a. 合伙人在发行人任职期间，合伙人不得在与发行人及其控制的公司存在竞争关系的其他任何单位工作或兼职，不得兼任发行人安排职务以外的其他任何职务；

b. 未经发行人许可，合伙人不得从事或参与任何与发行人及其控制的公司业务经营有竞争性的活动，或为其他单位谋取有损发行人及其控制的公司利益；不得从事任何有损发行人及其控制的公司声誉、形象和经济利益的活动；

c. 合伙人应保守发行人及其控制的公司商业秘密。包括但不限于不得向任何第三人透露、披露、告知、交付、传递发行人及其控制的公司商业秘密；未经发行人许可，不得以任何形式使之公开（包括发表、网上发布、申请专利等）；非以该合伙人职务的正常需要亦不得擅自使用。

B. 合伙人因有损发行人及其控制的公司利益或禁止行为而被发行人解聘，或本协议其他未列明的原因与发行人解除劳动关系，普通合伙人或其指定方收购该合伙人出资份额的价格为该合伙人购置出资份额的实际出资价。

C. 合伙人与发行人解除劳动合同且合伙人未受过处分，转让价格按照发行人上一年度经审计净资产值确定，如净资产值低于实际出资价格，则按实际出资价格确定。”

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第二十三条规定：“合伙人因退休、病退、丧失行为能力等原因与发行人解除劳动关系，该合伙人可保留出资份额。”

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第二十四条规定：“合伙人因在发行人任职期间离婚，其配偶无权取得合伙企业的合伙资格（如配偶亦为发行人员工除外）。该合伙人及其配偶需对该合伙人所持出资份额进行分割时，该合伙人仅能先将其应分割给配偶的出资份额转让给普通合伙人或其指定方，该合伙人配偶只能获得出资份额转让所得。”

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第二十五条规定：“合伙人因在发行人任职期间与其他人/组织发生债务纠纷，若需要处置该合伙人持有的出资份额时，该合伙人仅能先将其需处置的出资份额转让给普通合伙人或其指定方，该合伙人将出资份额转让所得用于偿还债务。”

《上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）合伙协议》第二十六条规定：“任一有限合伙人出现本协议上述任意一项规定情形之日起的任意时间点，普通合伙人或其指定方均有权收回该合伙人持有的所有出资份额，如普通合伙人或其指定方与违约合伙人无签订其他书面协议，本协议将作为执行普通合伙人或其指定方与违约合伙人的出资份额转让协议，据此办理工商变更登记手续等。”

发行人现有员工持股计划符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》关于“闭环原则”的规定。

2、是否履行登记备案程序

上海谊兴系发行人的员工持股平台，除直接持有发行人股份外，并无投资或参与经营其他经营性实体的情形，其投资资金均来自全体合伙人的自有或自筹资金，不存在非公开向他人募集资金的情形，也不存在委托私募基金管理人管理或出资或接受委托管理其他投资人出资的情形，不属于《私募投资基金监督管理办法》、《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》规定的私募投资基金，且上海谊兴的运行已遵循“闭环原则”，无需履行相应的登记备案程序。

经过核查，保荐机构、发行人律师认为，发行人员工持股计划的运行符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问题 11 的规定，无需履行相应的登记备案程序。

问题 4.关于核心技术人员及董监高

问题 4.1

4.1 招股说明书披露：（1）发行人前身谊众有限设立时，张立高、沈亚领均为创始股东，改制完成前，谊众有限的董事为周劲松、李端、沈亚领。改制

之后，沈亚领不再担任发行人董事，张立高为新增董事。（2）2017年8月，张立高将其持有的395.8万元发行人的出资份额转让给上海宜羨，转让价格为1元/元出资，转让后张立高不再持有公司股权，上海宜羨为张立高及直系亲属共同设立的有限合伙企业。同时，张立高对外投资、任职或实际控制多家企业，主要为生物技术、医药科技领域，其中部分企业与发行人在报告期内存在关联交易。（3）报告期内，沈亚领曾向发行人子公司联峥科技借款7万元。（4）招股说明书未披露发行人董事、监事的提名人。

请发行人披露：（1）按照科创板招股说明书格式准则的要求，完整披露实际控制人周劲松及其他董事、监事、高管及核心技术人员的简历信息；（2）董事、监事的具体提名人。

请发行人说明：（1）说明张立高转让出资份额的原因及合理性、股权转让的完税情况；（2）说明张立高任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业中，是否存在与发行人经营相同或类似业务的企业、是否与发行人存在利益冲突、张立高是否参与发行人的研发工作，请结合关联交易有关情况，说明张立高是否履行董事的忠实、勤勉义务，是否符合董事任职资格；（3）沈亚领在发行人前身的生产经营中所起的作用、是否实际参与发行人的研发工作及核心技术形成过程、改制后不再担任发行人董事的原因、是否会对发行人经营管理产生不利影响、沈亚领目前的任职及对外投资情况、借款用途及还款情况。

请发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、方法及依据，并对发行人的董事、高管是否存在违反《公司法》第148条相关规定的情形发表明确意见。

回复：

一、发行人的披露

（一）按照科创板招股说明书格式准则的要求，完整披露实际控制人周劲松及其他董事、监事、高管及核心技术人员的简历信息

发行人在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简要情况”之“（一）董事”、“（二）监事”、“（三）高级管理人员”补充披露了周劲松、孙菁、潘若鋆的工作简

历信息：

“周劲松先生，1968年12月出生，中国国籍，中共党员，无境外永久居留权，研究生学历，经济师。1986年9月至1990年7月就读于哈尔滨工业大学动力工程学院，获学士学位；1990年9月至1992年，任职新昌制药厂；1992年至1994年，任职于杭州锅炉厂；1995年9月至1998年3月就读于浙江大学管理工程学院，获硕士学位。1997年9月至2012年1月，任职浙江医药股份有限公司投资部负责人；2003年6月至2010年12月，任职上海怡尔董事、总经理；2009年9月创办上海谊众，2011年8月至今担任董事、总经理；2011年12月至今，担任爱珀尔执行董事；2012年1月至2014年12月，担任歌佰德项目负责人；现任发行人董事长、总经理。作为公司核心创始人，主持开展多项国家及上海市重大科技攻关项目，其中国家重大新药创制项目2项，上海市市级科技项目5项，申请并获授权发明专利2项。2013年获上海市奉贤区人才工作领导小组授予“滨海贤人——领军人才”荣誉称号。

...

孙菁女士，1977年11月出生，中国国籍，无境外永久居留权，研究生学历，中级工程师。1995年9月至2002年6月，就读中国药科大学微生物与生化药学专业，获得硕士学位。2002年7月至2011年12月，任职上海怡尔技术部经理；2009年9月至2019年12月，华东理工大学生物化工专业，博士研究生在读；2009年10月起，担任上海谊众研发经理；2011年5月至2016年6月，任职歌佰德执行董事，其中2012年1月至2015年12月，任职歌佰德总经理；2016年至今任职上海谊众副总经理；现任发行人董事、副总经理。

...

潘若鋆女士，1981年6月出生，中国国籍，无境外永久居留权，博士研究生学历。1999年9月至2008年10月，就读华东理工大学，博士研究生毕业；2008年9月至2012年1月，任职上海怡尔办公室主任；2012年2月至2017年7月，任职歌佰德办公室主任，2017年8月至今任职于上海谊众，曾担任医学市场部经理，现任发行人监事会主席、总经理助理。

武斌先生，1963年7月出生，中国国籍，无境外永久居留权，大专学历，

工程师。1983年9月至1997年5月，任职上海电力安装第二工程公司；1997年6月至2012年10月，任职上海乔源生物制药有限公司工程设备部经理；2012年11月至2018年6月，任职歌佰德工程设备部经理；2018年7月至今任职上海谊众。现任发行人监事、工程管理部经理。

孟心然女士，1993年6月出生，中国国籍，无境外永久居留权，研究生学历。2012年9月至2016年6月，就读中南民族大学汉语言文学专业；2017年6月至2018年12月，就读英国贝尔法斯特女王大学人力资源管理专业，获得硕士学位；2019年5月入职上海谊众，现任发行人职工监事、人力资源部副经理。

...

陈雅萍女士，1962年9月出生，中国国籍，无境外永久居留权，大专学历，会计师。1982年7月至1998年5月，任职上海电子器材厂技术科；1998年6月至2004年9月，任职上海神通电信有限公司出纳、会计；2004年10月至2013年2月，任职上海威宁整形制品有限公司财务经理；2013年3月至2018年4月，任职歌佰德财务经理；2018年5月至今任职上海谊众副总经理、财务总监。现任发行人财务总监。”

（二）董事、监事的具体提名人

发行人已在招股说明书“第五节发行人基本情况”之“九、发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简要情况”之“（七）董事、监事的提名和选聘情况”中，补充披露的具体内容如下：

“1、董事的提名和选聘情况

本届董事会由发行人创立大会选举产生。产生程序是由发起人股东提名董事候选人，提交创立大会选举。控股股东周劲松提名周劲松、李端、孙菁、张立高、熊焰初、胡改蓉、孙春萌为董事候选人，上海凯宝提名杜学航、江苏毅达提名薛轶为董事候选人。

2、监事的提名和选聘情况

本届监事会非由职工代表出任监事由发行人创立大会选举产生。产生程序

是由发起人股东提名监事候选人，提交创立大会选举。控股股东周劲松提名潘若鋆、武斌为监事候选人。”

二、发行人的说明

（一）说明张立高转让出资份额的原因及合理性、股权转让的完税情况

2017年7月10日，张立高与上海宜羨签署《股权转让协议》，张立高将持有的谊众有限5.7571%股权转让给上海宜羨。

根据对张立高的访谈，上述股权转让的主要原因系张立高为了方便管理对外投资，决定将其持有发行人股份的方式由直接持股变更为间接持股。

同时，本次股权转让的受让方系张立高及其配偶共同控制的上海宜羨，价格为1元/元注册资本，系平价转让，未产生应纳税所得。

（二）说明张立高任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业中，是否存在与发行人经营相同或类似业务的企业、是否与发行人存在利益冲突、张立高是否参与发行人的研发工作，请结合关联交易有关情况，说明张立高是否履行董事的忠实、勤勉义务，是否符合董事任职资格

1、张立高任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业中，是否存在与发行人经营相同或类似业务的企业，是否与发行人存在利益冲突

根据张立高提供的调查表及说明、张立高任职、投资、控制及其直系亲属控制企业的营业执照、公司章程、合伙协议，截至本回复报告出具日，张立高任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业中，不存在与发行人经营相同或类似业务的企业，与发行人不存在利益冲突。

| 序号 | 企业名称 | 关联关系 | 经营范围 | 实际开展业务情况 | 是否经营相同或类似业务 |
|----|---------------|---|--|----------|-------------|
| 1 | 上海德和缘健康管理有限公司 | 张立高任职执行董事；赵洁通过持有上海羨缘健康管理咨询中心（有限合伙）股份50%间接 | 许可项目：国营贸易管理货物的进出口；食品经营。 一般项目：健康咨询服务（不含诊疗服务）；信息咨询服务（不含许可类信息咨询服务）；技术服务、技术开发、技术咨询、技术交流、技术转让、技术推广；化妆品批发；化妆品零售；包装材料及制品 | 未实际经营 | 否 |

| 序号 | 企业名称 | 关联关系 | 经营范围 | 实际开展业务情况 | 是否经营相同或类似业务 |
|----|--------------------|---|--|----------|-------------|
| | | 控制上海德和缘健康管理有限公司 | 销售；文具用品批发；文具用品零售；电子办公设备零售；办公设备销售；机械设备销售；仪器仪表批发；体育用品及器材批发；计算机软硬件及辅助设备批发；计算机软硬件及辅助设备零售；第一类医疗器械销售；会议及展览服务；市场调查（不得从事社会调查、社会调研、民意调查、民意测验）；市场营销策划；品牌管理；软件开发；数据处理和存储支持服务；广告设计、代理；广告发布（非广播电台、电视台、报刊出版单位）；食用农产品零售；食用农产品批发；消毒剂销售（不含危险化学品）；化工产品销售（不含许可类化工产品）；技术进出口；货物进出口。 | | |
| 2 | 上海羨缘健康管理咨询中心（有限合伙） | 张立高持有30%份额并任职执行事务合伙人；张立高配偶赵洁通过上海瞥见健康管理中心（有限合伙）持有70%份额 | 营养健康咨询服务，企业管理咨询，商务咨询，经济信息咨询，会务服务，市场营销策划，医药科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务，计算机软件开发，数据处理及储存服务，包装材料、文化办公用品、工艺礼品（象牙及其制品除外）、机械设备、实验室设备及耗材、化工原料及产品（除危险化学品、监控化学品、烟花爆竹、民用爆炸物品、易制毒化学品）的销售。 | 对外投资 | 否 |
| 3 | 上海杏缘企业管理合伙企业（有限合伙） | 张立高任职执行事务合伙人委派代表 | 企业管理，企业管理咨询，市场信息咨询与调查（不得从事社会调查、社会调研、民意调查、民意测验），企业形象策划，企业营销策划，展览展示服务，会务服务，创意服务。 | 对外投资 | 否 |
| 4 | 达菜健康科技（上海）有限公司 | 张立高任职董事长；张立高配偶赵洁通过羨缘健康持有达菜健康51%份额间接控制 | 蔬菜、瓜果的种植及销售、食用农产品销售，农业及健康科技技术领域的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务。 | 未经营 | 否 |
| 5 | 上海倍康信息技术有限公司 | 张立高任职监事 | 从事信息科技、生物科技、医药科技、医疗科技领域内的技术开发、技术服务、技术转让、技术咨询， | 软件开发 | 否 |

| 序号 | 企业名称 | 关联关系 | 经营范围 | 实际开展业务情况 | 是否经营相同或类似业务 |
|----|------------------|---------------------------|--|----------|-------------|
| | | | 计算机软硬件、日用百货、劳防用品、工艺礼品（象牙及其制品除外）、珠宝首饰、化妆品、酒店用品，化工产品（除危险化学品、监控化学品、烟花爆竹、民用爆炸物品、易制毒化学品）的销售，商务信息咨询，投资管理，企业管理咨询，物业管理，图文设计制作。 | | |
| 6 | 上海安集协康生物技术股份有限公司 | 张立高任 董事 | 生物技术与细胞工程及细胞存储科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务，化妆品、医疗器械（限 I 类、II 类）的销售，医疗行业投资，投资咨询，从事货物及技术的进出口业务，展会服务，计算机软件开发，数据处理服务。 | 干细胞研究 | 否 |
| 7 | 上海德缘医药企业管理有限公司 | 张立高持股 50.00% 并任 职监事 | 医药企业管理，投资管理，企业形象设计，会务服务，市场营销策划，经济信息咨询，设计、制作各类广告，利用自有媒体发布广告，医药生物领域内的技术开发，包装材料、文化用品、办公用品、工艺礼品、实验器械、机械设备、化学试剂（除危险化学品、监控化学品、烟花爆竹、民用爆炸物品、易制毒化学品）、化工原料及产品（除危险化学品、监控化学品、烟花爆竹、民用爆炸物品、易制毒化学品）批发、零售。 | 市场咨询服务 | 否 |
| 8 | 上海科特医疗用品有限公司 | 张立高持股 35.00% | 五金交电、仪器仪表批发零售；III、II 类：植入材料和人工器官、医用高分子材料及制品（一次性使用无菌医疗器械重点监管产品除外）；II 类：医用卫生材料及敷料。 | 医疗器械销售 | 否 |

| 序号 | 企业名称 | 关联关系 | 经营范围 | 实际开展业务情况 | 是否经营相同或类似业务 |
|----|---------------------|----------------------------|---|----------|-------------|
| 9 | 上海九脉信息技术有限公司 | 张立高持股 21.11% | 从事计算机信息技术领域内技术开发、技术咨询、技术服务，计算机网络工程，网站设计，设计制作各类广告，文化艺术交流策划咨询，商务咨询，企业形象策划，会务服务，计算机、软件及辅助设备，工艺礼品，文化办公用品，电子产品，机电设备，通讯器材销售，自有汽车租赁，保险专业代理，互联网上网服务，电子商务（不得从事增值电信业务、金融业务），电信业务。 | 车联网软件开发 | 否 |
| 10 | 上海景宇股权投资中心（有限合伙） | 张立高持股 20.77% | 股权投资，实业投资，投资咨询。 | 对外投资 | 否 |
| 11 | 上海亨帝投资中心（有限合伙） | 张立高持股 17.47% | 投资咨询，投资管理，实业投资。 | 对外投资 | 否 |
| 12 | 上海鼎东投资中心（有限合伙） | 张立高持股 13.74% | 创业投资，实业投资，投资管理，投资咨询（不得从事经纪）。 | 对外投资 | 否 |
| 13 | 上海赋民农业科技股份有限公司 | 张立高持股 8.73% | 农业科技技术领域的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务，蔬菜、瓜果的种植，花卉、林木、种苗的种植、销售，食用农产品的销售，温室工程的设计及施工，钢结构建设工程。 | 蔬菜种植 | 否 |
| 14 | 上海紫玖投资管理合伙企业（有限合伙） | 张立高持股 5.00% | 投资管理，投资咨询（除金融、证券），实业投资，创业投资，企业管理咨询，商务咨询，市场营销策划。 | 对外投资 | 否 |
| 15 | 上海鼎玺投资中心（有限合伙） | 上海美缘健康管理咨询中心（有限合伙）持股 4.38% | 实业投资，投资管理（以上两项不得从事银行、证券、保险业务）。 | 对外投资 | 否 |
| 16 | 上海鼎杉投资中心（有限合伙） | 张立高持股 4.02% | 创业投资，实业投资，投资管理，投资咨询（不得从事经纪）。 | 对外投资 | 否 |
| 17 | 宁波梅山保税港区得禾缘投资管理有限公司 | 张立高持股 1.00% | 投资管理、资产管理。（未经金融等监管部门批准，不得从事向公众融资存款、融资担保、代客理财等金融服务）。 | 对外投资 | 否 |

| 序号 | 企业名称 | 关联关系 | 经营范围 | 实际开展业务情况 | 是否经营相同或类似业务 |
|----|-------------------------|---|--|----------|-------------|
| 18 | 宁波梅山保税港区得明缘投资合伙企业（有限合伙） | 张立高持股 | 实业投资、投资管理、投资咨询。 | 对外投资 | 否 |
| 19 | 宁波梅山保税港区得英缘投资合伙企业（有限合伙） | 张立高持股 | 实业投资、投资管理、投资咨询。（未经金融等监管部门批准不得从事吸收存款、融资担保、代客理财、向社会公众集（融）资等金融业务） | 对外投资 | 否 |
| 20 | 上海鼎屹投资发展中心（有限合伙） | 张立高持股 | 投资管理，企业管理咨询（以上咨询均除经纪），财务咨询（不得从事代理记账）。 | 对外投资 | 否 |
| 21 | 天津红杉资本投资中心（有限合伙） | 张立高持股 | 从事非证券类股权投资活动及相关的咨询服务 | 对外投资 | 否 |
| 22 | 上海瞥见健康管理中心（有限合伙） | 张立高配偶赵洁持股66%并任职执行事务合伙人 | 营养健康咨询服务，企业管理咨询，商务咨询，经济信息咨询，会务服务，展览展示服务，营销策划，健康、计算机科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询和技术服务，计算机系统集成，计算机软硬件的开发与销售。 | 对外投资 | 否 |
| 23 | 上海宜羨健康管理咨询中心（有限合伙） | 张立高配偶赵洁通过瞥见健康持有宜羨健康股份13.42%，且羨缘健康持有宜羨健康股份86.58%间接控制宜羨健康 | 营养健康咨询服务，企业管理、咨询，商务咨询，企业形象策划，市场营销策划，电子商务（不得从事增值电信业务、金融业务）。 | 对外投资 | 否 |
| 24 | 上海德康源医药科技有限公司 | 张立高的岳母王金芳持股100% | 医药用计算机软件程序开发、销售，医药专业领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让，市场策划、经济信息咨询、会务服务、工艺美术品的销售。 | 咨询 | 否 |

2、张立高是否参与发行人的研发工作

根据对张立高的访谈及确认、发行人的说明，张立高在上海谊众早期参与研发“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”专利技术，张立高

参与技术成果分析，承担一些具体事务性工作。之后未再参与发行人的研发工作。

张立高作为发明人参与“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”的研发，不存在违反保密协议或竞业禁止，不存在侵犯原单位知识产权，与发行人、原单位不存在纠纷或潜在纠纷。具体可参见本回复报告之问题 4.2 之（1）的回复。

3、结合关联交易有关情况，说明张立高是否履行董事的忠实、勤勉义务，是否符合董事任职资格

（1）关联交易有关情况

2017 年，发行人与上海德康源医药科技有限公司（以下简称“德康源”）及上海安集协康生物技术股份有限公司（以下简称“安集协康”）存在关联交易，其中德康源系张立高岳母王金芳持有 100%股权的企业，安集协康系张立高担任董事的企业。发行人与德康源、安集协康发生的关联交易具体如下：

| 交易主体 | 关联方名称 | 交易内容 | 交易时间 | 交易金额/元 | 资金结算 |
|------|-------|------|------------|------------|------|
| 发行人 | 德康源 | 技术服务 | 2017 年 6 月 | 235,000.00 | 结清 |
| 发行人 | 安集协康 | 技术服务 | 2017 年 8 月 | 496,226.42 | 结清 |

2017 年 6 月，发行人与德康源签署《委托调研合同》，委托德康源就紫杉醇剂型用于治疗非小细胞肺癌患者化疗用药的市场调研为发行人提供技术服务，合同金额为 23.50 万元。

2017 年 1 月，发行人与安集协康签署《合作协议》，约定由安集协康为发行人提供技术服务，合同金额为 52.6 万元。

发行人于 2020 年 6 月 7 日召开第一届董事会第三次会议审议通过《关于确认上海谊众药业股份有限公司 2017 年度、2018 年度、2019 年度及 2020 年 1-3 月关联交易的议案》，对包括上述交易在内的关联交易进行了确认，张立高回避表决；发行人于 2020 年 6 月 22 日召开 2020 年第一次临时股东大会审议通过《关于确认上海谊众药业股份有限公司 2017 年度、2018 年度、2019 年度及 2020 年 1-3 月关联交易的议案》，确认了上述关联交易，上海宜羨回避表决，并且本次股东大会参会主体已经包括了上述关联交易发生时谊众有限的全部股

东，因此该事项已经得到当时全体股东的认可。

发行人独立董事亦对包括上述交易在内的关联交易发表独立意见：“公司2017年1月1日至2020年9月30日发生的关联交易有其实际必要性，其定价遵循了市场规律，按照公开、公平、公正的原则确定，不存在损害发行人及其股东利益的情形，发行人及非关联股东的利益能够得到有效保护。该事项涉及关联交易，在公司董事会对该事项进行表决时，关联董事依法回避表决。股东大会就关联交易进行表决时，任何与该关联交易有利害关系的关联人在股东大会上应当放弃对该议案的投票权。”

因此，发行人按照《公司章程》、《关联交易关联制度》等有关规定，对上述关联交易履行了必要的程序。

（2）张立高不存在违反董事忠实、勤勉义务的行为

《公司法》第一百四十七条规定：“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。”

《公司法》第一百四十八条规定：“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；（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。”

根据张立高的调查表及说明，张立高不存在利用职权收受贿赂或者其他非法收入、侵占公司的财产的情形。张立高担任发行人董事期间，不存在挪用公司资金、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的情形；

不存在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的情形；不存在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的情形；不存在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的情形；不存在接受他人与公司交易的佣金归为己有的情形；不存在擅自披露公司秘密的行为；亦不存在违反对公司忠实义务的其他行为。张立高担任发行人董事之前，其担任董事或其近亲属控制的企业与发行人存在关联交易，但已经过发行人股东大会的审议确认。

（3）张立高符合董事任职资格

《公司法》第一百四十六条规定：“担任公司董事不得存在下列情形：

（一）无民事行为能力或者限制民事行为能力；（二）因贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序，被判处刑罚，执行期满未逾五年，或者因犯罪被剥夺政治权利，执行期满未逾五年；（三）担任破产清算的公司、企业的董事或者厂长、经理，对该公司、企业的破产负有个人责任的，自该公司、企业破产清算完结之日起未逾三年；（四）担任因违法被吊销营业执照、责令关闭的公司、企业的法定代表人，并负有个人责任的，自该公司、企业被吊销营业执照之日起未逾三年；（五）个人所负数额较大的债务到期未清偿。公司违反前款规定选举、委派董事、监事或者聘任高级管理人员的，该选举、委派或者聘任无效。”

根据对发行人董事张立高的访谈及确认，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/>)，张立高不存在《公司法》及其他相关法律法规规定的不符合董事任职资格的情形。

(三) 沈亚领在发行人前身的生产经营中所起的作用、是否实际参与发行人的研发工作及核心技术形成过程、改制后未再担任发行人董事的原因、是否会对发行人经营管理产生不利影响、沈亚领目前的任职及对外投资情况、借款用途及还款情况

1、沈亚领在发行人前身的生产经营中所起的作用

自谊众有限设立至 2017 年 3 月，沈亚领担任执行董事（或董事长）、法定代表人；自 2017 年 3 月至 2020 年 3 月，沈亚领担任董事。

沈亚领为发行人的创始股东，在公司设立早期就和李端、周劲松组成董事会。沈亚领在公司的生产经营中以董事身份参与公司一些重大事项决策。谊众有限的经营管理主要由总经理周劲松、副总经理李端等管理团队进行。

2、沈亚领在发行人的研发工作及核心技术形成过程中的实际作用

沈亚领为华东理工大学生物工程学院教授、博士生导师。沈亚领的研究方向主要是生物发酵、微生物学、生物医药，偏重于食品、保健品领域，其在发行人紫杉醇胶束的研发及核心技术形成过程中，主要为研发提供理论指导，未深入参与具体研发工作。具体可参见本回复报告之问题 7 之（2）的回复。

3、改制后未担任董事的原因及对发行人的影响

为了完善股份公司法人治理结构，设立股份公司董事会时增加了独立董事、外部董事的比例，在选择外部董事时，优先考虑专业投资机构等工作背景的人员。同时沈亚领本人也提出不再担任董事，因此沈亚领未担任股份公司的董事。通过公开查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、中国证监会市场证券期货市场失信记录查询平台等及沈亚领的确认，沈亚领不存在不适宜担任董事的违法违规情形。

沈亚领不担任董事对发行人经营管理不会带来不利影响。沈亚领在担任发行人前身的董事期间，以董事身份参与公司一些重大事项的决策，公司经营管理以周劲松、李端等管理团队为主，沈亚领不担任董事不会使发行人的董事、高级管理人员、核心技术人员发生重大变化，不会对发行人经营管理带来不利影响。

4、沈亚领目前的任职情况及对外投资情况

目前，沈亚领在华东理工大学任教。

截至本回复报告出具日，沈亚领持有上海谊众 221.7 万元股份、股份比例 2.79%。除此之外，沈亚领不存在其他对外投资。

5、借款用途及还款时间

因个人资金需要，沈亚领曾向联峥科技借款 7 万元，于 2017 年 2 月 11 日归还。根据沈亚领的说明，资金主要用于归还借款及个人消费。

（四）发行人的董事、高管是否存在违反《公司法》第 148 条相关规定的情形

根据对发行人董事、高级管理人员的访谈及确认，并经查询董事、高级管理人员的个人无犯罪证明，“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/>），发行人的董事、高级管理人员不存在违反《公司法》第一百四十八条相关规定的情形。

三、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了包括但不限于如下核查程序：

- 1、查阅发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员填写的调查表，并经访谈；
- 2、查阅发行人创立大会暨首次股东大会文件；
- 3、查阅张立高转让出资份额的工商登记资料、转让协议，并对张立高进行访谈，了解张立高转让出资份额的原因，核查股权转让的完税情况；
- 4、查阅张立高的调查表及说明，并通过国家企业信用信息公示系统（<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>）、天眼查（<https://std.tianyancha.com/home>）等网络方式进行检索，就其任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业进行核查；
- 5、查阅张立高任职、投资、控制及其直系亲属控制企业的营业执照、公司

章程、合伙协议，就其任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业进行核查；

6、查阅发行人的工商登记资料及说明、张立高填写的调查表，对张立高是否参与发行人研发工作进行核查；

7、查阅《审计报告》、相关交易协议、张立高的调查表及说明，对发行人与张立高的关联方所发生的关联交易进行核查；

8、查阅发行人第一届董事会第三次会议会议文件、第一次临时股东大会审议会议文件、独立董事发表的意见等，对发行人上述关联交易所履行的程序进行核查；

9、对张立高进行访谈，并通过中国裁判文书网(<https://wenshu.court.gov.cn/>)、中国执行信息公开网(<http://zxgk.court.gov.cn/>)等网络方式进行检索，对张立高及发行人其他董事、高级管理人员的任职资格进行核查；

10、取得了沈亚领出具的说明文件，了解沈亚领在发行人前身的生产经营中所起的作用，及改制后未在担任发行人董事的原因；

11、查阅发行人的研发项目申报资料、发明专利证书等，访谈了解沈亚领在研发工作及核心专利形成过程的职责和作用；

12、通过公开查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、中国证监会市场证券期货市场失信记录查询平台等及沈亚领的确认，沈亚领不存在不适宜担任董事的违法违规情形；

13、通过中国裁判文书网(<http://wenshu.court.gov.cn/>)、中国执行信息公开网(<http://zxgk.court.gov.cn/>)等公开网站，查阅上海市奉贤区人民法院的证明，对沈亚领是否存在因违反保密义务或竞业禁止义务涉及诉讼的情形进行了查询；

14、查阅沈亚领相关还款凭证，了解其借款用途、归还情况及其真实性，获取沈亚领出具的说明。

(二) 核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、张立高任职、投资、控制或其直系亲属控制的企业中，不存在与发行人经营相同或类似业务的企业、与发行人不存在利益冲突；

2、张立高在早期参与研发“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”专利技术，之后未再参与发行人的研发工作；

3、张立高作为发行人的董事，不存在违反董事忠实、勤勉义务的行为，不存在《公司法》第一百四十六条规定的情形，符合董事任职资格；

4、沈亚领为华东理工大学生物工程学院教授、博士生导师；沈亚领不担任董事对发行人经营管理不会带来不利影响；

5、根据对发行人董事、高级管理人员的访谈及确认，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/>），发行人的董事、高级管理人员不存在违反《公司法》第一百四十八条相关规定的情形。

问题 4.2

4.2 招股说明书披露，（1）李端系发行人创始人之一，并任发行人董事、副总经理、核心技术人员，2013 年至 2015 年，作为主要发明人之一并获授权发明专利 3 项。（2）周劲松曾就读哈尔滨工业大学动力工程学院、浙江大学管理工程学院，其主持开展多项国家及上海市重大科技攻关项目，其中国家重大新药创制项目 2 项，上海市市级科技项目 5 项，申请并获授权发明专利 2 项。

（3）核心技术人员刘刚和球谊曾任职浙江医药股份有限公司，目前分别任职发行人的生产管理部经理、质量管理部经理，张文明任职发行人医学市场部经理。

请发行人补充披露：核心技术人员的认定依据、对发行人经营及研发的实际作用及贡献、相关专利发明情况，并结合相关人员的岗位及作用说明将其认定为核心技术人员的合理性

请发行人说明：（1）全面梳理核心技术人员在发行人处的研发项目、专利申请情况，说明是否与原工作内容有关，是否违反保密协议或竞业禁止，是否侵犯原单位知识产权，是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）李端和周劲松主持或参

与项目的名称、具体作用或指责、其他参与单位、对应形成的知识产权及其权利归属情况、是否应用于发行人的主营业务；（3）李端和周劲松申请专利的具体情况，包括专利名称、权利人、是否涉及共有专利等，两人在发行人处的具体工作职责及主要作用、发行人核心技术的形成是主要依靠个人还是团队研究；（4）进一步分析周劲松的研发能力与其教育背景及专业能力的匹配性，说明发行人对李端个人是否存在重大依赖、发行人防范技术人员流失的应对措施是否充分。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、方法及依据并发表明确意见。

回复：

一、发行人的披露

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“六、发行人的核心技术与研发情况”之“（五）核心技术人员及研发人员情况”补充披露如下：

“3、核心技术人员的认定依据

发行人根据人员所在岗位、对公司经营及研发的实际作用及贡献来认定核心技术人员。周劲松、李端、孙菁、刘刚、张文明、球谊、潘若鋈在公司核心产品紫杉醇胶束的研发及产业化方面具有重要贡献，将其认定为核心技术人员具有合理性。

发行人核心技术人员在紫杉醇胶束产品的研发及产业化的实际作用和贡献情况如下：

| 姓名 | 对发行人核心技术的具体贡献 | 申请专利情况 |
|-----|--|---|
| 周劲松 | 1、确定了抗肿瘤改良型新药为公司的研发产品方向和纳米制剂平台为公司技术研发方向； 2、领导研发了公司核心产品紫杉醇胶束，全面负责紫杉醇胶束的关键辅料合成、处方筛选，试验动物的药理、毒理和药代动力学研究，I期临床试验、III期临床试验，制剂工艺及产业化，新药注册申请等； 3、领导了公司纳米制剂技术平台的研发，包括适用于紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛的胶束专用辅料，为公司抗肿瘤改良型新药研发奠定了扎实的技术基础。 | 1、发明专利“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”（专利号：ZL201110105540.2）的发明人之一 2、发明专利“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法”（专利号：ZL201110063785.3）的发明人之一 |

| 姓名 | 对发行人核心技术的具体贡献 | 申请专利情况 |
|-----|---|---|
| 李端 | 1、全面参与紫杉醇胶束的研发工作，包括紫杉醇胶束的关键辅料合成、处方筛选，试验动物的药理、毒理和药代动力学研究，I期临床试验、III期临床试验，制剂工艺及产业化，新药注册申请等，是紫杉醇胶束专利技术的主要发明人之一； 2、指导研发团队进行纳米制剂技术平台的建设、优化、完善。 | 1、发明专利“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”（专利号：ZL201110105540.2）的发明人之一 2、发明专利“聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法”（专利号：ZL201010217546.4）的发明人之一 3、发明专利“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法”（专利号：ZL201110063785.3）的发明人之一 |
| 孙菁 | 1、全面参与紫杉醇胶束的研发工作，为紫杉醇胶束专利技术的主要发明人之一。 2、负责完成了紫杉醇胶束的实验动物的毒理、病理和药代动力学研究； 3、带领团队设计、优化紫杉醇胶束的生产工艺路线，完成了紫杉醇胶束冻干粉针生产线和专用聚合物辅料合成生产线的建设； 4、带领团队建立了紫杉醇胶束的生产质量标准，为公司临床试验和注册检验提供了合乎质量标准的药品。 | 1、发明专利“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”（专利号：ZL201110105540.2）的发明人之一 2、发明专利“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法”（专利号：ZL201110063785.3）的发明人之一 |
| 刘刚 | 1、负责生产工艺研究、药物稳定性研究、药品质量检测； 2、参与了紫杉醇胶束冻干粉针生产线和专用聚合物辅料合成生产线的建设； 3、负责紫杉醇胶束新药注册申请材料的生产工艺部分。 | - |
| 张文明 | 1、主持开展了紫杉醇胶束III期临床试验研究， 2、优化紫杉醇聚合物制备工艺，完善产品质量标准； 3、负责紫杉醇胶束新药注册申请材料的临床试验部分。 | - |
| 球谊 | 1、负责紫杉醇胶束的生产质量标准； 2、参与了紫杉醇胶束新药注册申请材料、注册检验等 | - |
| 潘若鋈 | 1、负责紫杉醇胶束新药注册申请材料准备 2、负责紫杉醇胶束III期临床试验的临床联系与 监查 | - |

”

二、发行人的说明

（一）全面梳理核心技术人员在发行人处的研发项目、专利申请情况，说

明是否与原工作内容有关，是否违反保密协议或竞业禁止，是否侵犯原单位知识产权，是否存在纠纷或潜在纠纷

截至本回复报告出具日，发行人的核心技术人员情况如下：

| 序号 | 核心技术人员 | 入职时间 | 在发行人任职 | 研发项目 | 专利申请 | 是否与原工作内容有关 | 是否违反保密协议或竞业禁止 | 是否侵犯原单位知识产权 |
|----|--------|------------------------------------|---------|---|--------|------------|---------------|-------------|
| 1 | 周劲松 | 2009年创办上海谊众，2011年8月至今任董事、总经理 | 董事长、总经理 | 1、科技部中小创新项目-紫杉醇胶束I、II期临床研究 2、上海科委培育项目-紫杉醇胶束I、II期临床研究 | 2项发明专利 | 否 | 否 | 否 |
| 2 | 李端 | 2009年9月 | 董事、副总经理 | 3、上海科委科研项目-紫杉醇胶束I、II期临床研究 4、上海张江自主创新专项-紫杉醇胶束产业化项目 | 3项发明专利 | 否 | 否 | 否 |
| 3 | 孙菁 | 2009年10月起负责上海谊众研发工作，2016年1月至今任副总经理 | 董事、副总经理 | 5、上海科委-紫杉醇胶束III期临床研究 6、重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究 | 2项发明专利 | 否 | 否 | 否 |
| 4 | 张文明 | 2016年6月 | 医学市场部经理 | 1、上海张江自主创新专项-紫杉醇胶束产业化项目 2、上海科委-紫杉醇胶束III期临床研究 3、重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究 | 无 | 否 | 否 | 否 |
| 5 | 球谊 | 2016年1月 | 质量管理部经理 | 1、上海张江自主创新专项-紫杉醇胶束产业化项目 2、上海科委-紫杉醇胶束III期临床研究 3、重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究 | 无 | 否 | 否 | 否 |

| 序号 | 核心技术 人员 | 入职 时间 | 在发行 人任职 | 研发项目 | 专利 申请 | 是否 与原 工作 内容 有关 | 是否违 反保密 协议或 竞业禁 止 | 是否侵 犯原单 位知识 产权 |
|----|------------|----------|------------------|---|----------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 6 | 潘若 鋈 | 2017年8月 | 监事、 总经理 助理 | 1、上海张江自主创新专项-紫杉醇胶束产业化项目 2、上海科委-紫杉醇胶束III期临床研究 3、重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究 | 无 | 否 | 否 | 否 |
| 7 | 刘刚 | 2016年1月 | 生产管 理部经 理 | 1、上海张江自主创新专项-紫杉醇胶束产业化项目 2、上海科委-紫杉醇胶束III期临床研究 3、重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究 | 无 | 否 | 否 | 否 |

注：1、科技部中小创新项目-紫杉醇胶束I、II期临床研究指科技部科技型中心企业技术创新基建管理中心《科技型中小企业技术创新项目》；2、上海科委培育项目-紫杉醇胶束I、II期临床研究指上海市科学技术委员会《科技企业培育项目》；3、上海科委科研项目-紫杉醇胶束I、II期临床研究指上海市科学技术委员会《科研计划项目》；4、上海张江自主创新专项-紫杉醇胶束产业化项目指上海张江国家自主创新示范区《专项发展资金重点项目》；5、上海科委-紫杉醇胶束III期临床研究指上海市科学技术委员会《科研计划项目》；6、重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究指“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批项目。

周劲松、孙菁的情况说明参见本回复报告之问题7之（2）、（3）的回复。

刘刚、球谊、潘若鋈等原任职单位为歌佰德，歌佰德在拍卖获得重组人凋亡素2配体项目权利后，主要开展重组人凋亡素2配体项目的注册申请，与发行人的科研项目无关。张文明原任职单位为上海凯宝药业股份有限公司，经公开查询并访谈张文明，其参与的发行人科研项目与上海凯宝药业股份公司工作内容无关。通过中国国家知识产权局(<http://www.cnipa.gov.cn/>)网站的公开查询，根据刘刚、张文明、球谊、潘若鋈的说明，其在发行人的研发工作与原任职单位工作内容不相关，不存在违反保密协议或竞业禁止义务的情形，没有侵犯原单位知识产权，不存在纠纷或潜在纠纷。经查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网以及取得奉贤区法院的证明，刘刚、张文明、球谊、潘若鋈没有

作为一方当事人的诉讼、仲裁。

(二) 李端和周劲松主持或参与项目的名称、具体作用或职责、其他参与单位、对应形成的知识产权及其权利归属情况、是否应用于发行人的主营业务

作为公司的创始股东，李端和周劲松主持或参与发行人的全部项目，具体情况如下：

| 序号 | 项目类别 | 项目名称 | 参与单位 | 周劲松相应职责 | 李端相应职责 | 知识产权 |
|----|-------------------------------------|------------------------------------|------|-------------------------------------|--------------------------|---|
| 1 | 上海市科学技术委员会《科技企业培育项目》 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇聚合物胶束的I、II期临床研究（2014年） | 发行人 | 项目负责人、技术负责人；项目总负责、组织协调、技术问题审定与决策 | 技术骨干；技术方案实施的指导与咨询 | 遵照《关于国家科研计划项目研究成果知识产权管理的若干规定》、《上海市科学技术委员会科研计划项目知识产权管理办法》，项目对应形成的知识产权归发行人所有。 |
| 2 | 上海市科学技术委员会《科研计划项目》 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇聚合物胶束的I、II期临床研究（2014年） | 发行人 | 项目负责人组织与协调 | 项目高级研究人员 临床药代动力学研究与指导 | |
| 3 | 科技部科技型中心企业技术创新基建管理中心《科技型中小企业技术创新项目》 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇聚合物胶束的I、II期临床研究（2014年） | 发行人 | 项目负责人、技术负责人 项目总负责、组织协调、技术问题审定与决策 | 技术骨干 技术方案实施的指导与咨询 | |
| 4 | 上海张江国家自主创新示范区《专项发展资金重点项目》 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇聚合物胶束的产业化（2015年） | 联峥科技 | 项目责任人组织协调 | 项目成员协调、指导与咨询 | 归发行人、联峥科技所有 |
| 5 | 上海市科学技术委员会《科研计划项目》 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇聚合物胶束的III期临床研究（2016年） | 发行人 | 项目高级研究人员组织与协调 | 项目高级研究人员 临床指导 | 归发行人所有 |
| 6 | 《“重大新药创制”科技重大专项“十三 | 改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇聚合物胶束”的III期 | 发行人 | 课题总负责人 项目总负责；组织与协调 | 课题技术顾问 方案指导与咨询 | 归发行人所有 |

| 序号 | 项目类别 | 项目名称 | 参与单位 | 周劲松相应职责 | 李端相应职责 | 知识产权 |
|----|----------|-----------------|------|---------|--------|------|
| | 五”第一批项目》 | 临床研究 (2016年) | | | | |

上述项目均为紫杉醇胶束的临床试验研究及产业化，均应用于发行人的主营业务。

(三) 李端和周劲松申请专利的具体情况，包括专利名称、权利人、是否涉及共有专利等，两人在发行人处的具体工作职责及主要作用、发行人核心技术的形成是主要依靠个人还是团队研究

1、李端、周劲松申请专利的具体情况

通过中国国家知识产权局(<http://www.cnipa.gov.cn/>)网站的公开查询及根据李端、周劲松的确认，李端、周劲松作为权利人名下无专利，以李端、周劲松为发明人申请获授权的专利情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利类别 | 专利权人 | 发明人 | 是否共有 |
|----|---------------------------------|------|---------------|-----------------------|------|
| 1 | 一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂 | 发明专利 | 上海谊众药业股份有限公司 | 孙菁、蒋新国、李端、周劲松、张立高、沈亚领 | 否 |
| 2 | 聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法 | 发明专利 | 上海谊众药业股份有限公司 | 李端、何毓嘉、蒋新国、刘斌、卢璐、沈亚领 | 否 |
| 3 | 一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法 | 发明专利 | 上海谊众药业股份有限公司 | 龚飞荣、孙菁、李端、周劲松、沈亚领 | 否 |
| 4 | 钙网蛋白-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的融合蛋白及其制法和用途 | 发明专利 | 上海歌佰德生物技术有限公司 | 王梁华、周劲松、张国钧 | 否 |

2、李端、周劲松在发行人处的具体工作职责及主要作用

周劲松担任公司董事长、总经理，全面负责公司经营活动。发行人的紫杉醇胶束从产品开发、技术路线成型，到临床试验开展、生产工艺、质量标准制定，周劲松一直为主要组织者、参与者和决策者。凡涉及本产品所有相关技术问题均由周劲松亲自参与审定并决策，主导了该产品的最终定型。李端分管综合办公室，协助周劲松分管研发。

3、发行人核心技术的形成主要依靠团队研究

发行人核心技术的形成主要依靠团队。发行人的紫杉醇胶束研发经历专用辅料研发、制剂研发、临床前研究、处方筛选、临床试验、批量生产、质量标准制定等过程，涉及到药学、医学、化学、材料、生物化工等专业及各专业的融合性学科，需要各领域人员的协同合作。发行人的研发团队人员包含药学、生物化工、生物工程等专业，在研发中发挥各自专业优势，共同完成紫杉醇胶束的研发及产业化，对核心技术的形成均具有重要贡献。

（四）进一步分析周劲松的研发能力与其教育背景及专业能力的匹配性，说明发行人对李端个人是否存在重大依赖、发行人防范技术人员流失的应对措施是否充分

1、周劲松的研发能力与其教育背景及专业能力的匹配性

周劲松的本科、研究生教育背景虽然与生物医药行业关联性不大，但其主要工作经历、创业经历均与生物医药相关。周劲松的本科、研究生教育背景为其提供了扎实的知识结构以及较强的学习、科研能力，在进入浙江医药工作、介入医药行业以后，周劲松开始了解并熟悉医院行业，也确立了从事新药研发的个人事业规划。2003年6月，周劲松参与到浙江医药下属公司上海恰尔，周劲松负责了注射用重组人凋亡素2配体（rh-Apo2L）I期、II期、III期临床试验，并作为发明人之一申请了1项发明专利，同时作为项目负责人承担国家重大新药创制项目“1类新药重组人凋亡素2配体的III期临床研究”；2009年9月，周劲松创办上海谊众，组织研发团队自主研发了紫杉醇胶束及聚合物胶束技术。周劲松在上述药品研发过程中，既是组织者，也是技术团队的主要研发人员之一，经过十余年在抗肿瘤医药研发的工作经历，周劲松具备医药研发的相应能力。

周劲松主要的生物医药从业经历：

| 时间 | 任职单位 | 主要工作/研发经历 | 形成的科研成果 |
|-------------|------------|--|---------|
| 1997年至2012年 | 浙江医药股份有限公司 | 1、投资部负责人； 2、负责对医药企业、医药项目的投资、并购工作，主要负责了浙江医药兼并收购浙江昂利康制药厂等项目，开始了解并熟悉医药 | - |

| 时间 | 任职单位 | 主要工作/研发经历 | 形成的科研成果 |
|------------------|---------------|--|--|
| | | 行业。 | |
| 2003年至2010年 | 上海恰尔生物技术有限公司 | 1、任职总经理、董事； 2、参与注射用重组人凋亡素 2 配体 (rh-Apo2L) I期临床试验、II期临床试验； 3、2010年1月，负责注射用重组人凋亡素 2 配体 (rh-Apo2L) 联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌 III期临床研究。 | 1、重大新药创制项目“1类新药重组人凋亡素 2 配体的III期临床研究”课题负责人； 2、作为发明人之一申请了“钙网蛋白-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的融合蛋白及其制法和用途”发明专利。 |
| 2012年1月至2014年12月 | 上海歌佰德生物技术有限公司 | 重大新药创制项目“1类新药重组人凋亡素 2 配体的III期临床研究”课题负责人 | -- |
| 2009年至今 | 上海谊众 | 1、创办上海谊众，2011年8月至今担任公司董事、总经理； 2、组织紫杉醇胶束的研发及产业化。 | 1、重大新药创制项目“注射用紫杉醇聚合物胶束 III 期临床研究”课题负责人； 2、作为发明人之一申请了 2 项发明专利，分别是“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”、“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法” 3、主持开展 1 项国家、4 项上海科委科研项目。 |

2、发行人对李端个人不存在重大依赖

李端为发行人的创始人之一，在发行人的研发过程中主要作用是指导、把关、协调。发行人的紫杉醇胶束研发经历专用辅料研发、制剂研发、临床前研究、临床试验、产业化等过程，涉及到药学、医学、化学、材料、生物化工等专业及各专业的融合性及交叉，依靠的是研发团队的共同努力和协作，李端作为核心技术人员在其中发挥了重要作用，但不构成发行人对李端个人的重大依赖。

3、发行人防范技术人员流失的应对措施

自成立以来，发行人主要从事紫杉醇胶束的研发，发行人的研发人员一直

较为稳定，流失率低；核心技术人员都长期共事，保持了较好的团队稳定性。随着发行人的紫杉醇胶束批准上市，发行人将扩充研发队伍，研发人员将趋于多元化、年轻化，发行人需要加强研发机制的有效性，以吸引、稳定研发人员。

(1) 发行人制定了较为健全的研发管理制度，对公司研发工作的日常管理、研发项目申报、设计和开发做出了明确的规范，保障了研发工作的规范化、流程化、高效化。

(2) 发行人已经实施员工持股计划，对核心技术人员、核心岗位人员进行股权激励，形成利益捆绑、共享共担的分配机制。

(3) 发行人鼓励、支持研发人员的再学习、再深造，对于研发人员的提高学历教育费用，公司承担部分，并在学习时间、学习条件上予以照顾；协助核心研发人员在业内权威期刊发表论文，提高公司与个人的行业地位，加强技术人员对企业的依存度。

(4) 发行人购买了一栋公租房，为研发人员提供住宿、生活方面的优惠待遇，免除研发人员生活后顾之忧。

三、中介机构的核查情况

(一) 核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅了核心技术人员的调查表，取得了关于不违反对原任职单位的保密义务、未与前任单位签署竞业禁止协议、不侵犯原单位知识产权、不存在职务发明入职发行人情形、不存在纠纷或潜在纠纷的确认函；

2、查阅发行人的研发项目申报资料、发明专利证书等，访谈了解周劲松、李端及其他核心技术人员在研发项目的职责和作用；

3、检索国家知识产权局网站、知网等公开网站，查询周劲松、李端及其他核心技术人员名下专利情况、发表论文情况；

4、通过中国裁判文书网 (<http://wenshu.court.gov.cn/>)、中国执行信息公开网 (<http://zxgk.court.gov.cn/>) 等公开网站，查阅上海市奉贤区人民法院的证

明，对发行人核心技术人员是否存在因违反保密义务或竞业禁止义务涉及诉讼的情形进行了查询；

5、查阅核心技术人员的访谈记录，了解其在研发项目、专利形成中的职责、作用；

6、查阅发行人的研发制度和研发人员花名册，访谈了周劲松、李端、孙菁等高级管理人员，了解发行人技术人员的流失情况、原因及措施。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人根据对公司经营及研发的实际作用及贡献认定核心技术人员，依据充分，认定合理；

2、发行人的核心技术人员不存在违反对原任职单位保密义务的情形，不存在与原任职单位签署竞业禁止协议的情形，不存在侵犯原单位知识产权，不存在将原单位职务发明入职发行人的情形，上述人员不存在因违反保密协议、竞业禁止协议涉及相关诉讼的情形，不存在纠纷或潜在纠纷；

3、李端、周劲松主持或参与的发行人的项目对应形成的知识产权及其权利归属于发行人，李端、周劲松在发行人的经营及研发中发挥主要作用，是公司的创办人；

4、发行人核心技术的形成依靠团队研发，发行人对李端个人不存在重大依赖；

5、发行人为防范技术人员流失的应对措施充分。

问题 5.关于子公司

根据申报材料：（1）2013年4月殷敏、李如明设立联峥科技，2013年11月，殷敏、李如明分别将持有的联峥科技60%、40%股权转让给谊众有限、周劲松。2016年12月，周劲松将持有的联峥科技40%股权转让给谊众有限，转让完成后，联峥科技成为发行人全资子公司。（2）自2017年起，联峥科技将其所有的10373.89平方米的房屋租赁给发行人，联峥科技目前的主要资产为发

行人正在使用的土地、厂房，除向发行人收取物业租金外，未从事生产经营。

(3) 报告期内，发行人持股 60% 的子公司香港谊众制药有限公司注销，香港谊众自成立以来一直未从事经营活动。

请发行人说明：(1) 殷敏、李如明的简要背景、主要从业经历、与发行人及其实际控制人是否存在关联关系或其他利益关系，成立联峥科技并在短期内对外转让全部股权的原因及合理性；(2) 联峥科技取得上述土地和房屋的具体过程、土地性质及用途、土地及房屋的取得和使用是否符合相关规定，是否存在权属瑕疵；(3) 联峥科技转让前的经营情况及主要财务数据，转让后技术、资产、人员等的去向及安排，转让过程是否存在纠纷或潜在纠纷；(4) 发行人及周劲松收购联峥科技股权的价格、收购及后续增资的资金来源、收购是否履行评估手续、作价公允性；(5) 自联峥科技租赁的房屋在发行人生产经营中的具体作用，租赁房屋的价格是否公允、是否履行关联交易的相应程序，2017 年前发行人如何解决厂房或办公地，发行人是否依赖联峥科技开展生产经营；(6) 香港谊众制药有限公司成立的背景、成立后未实际开展经营的原因、注销是否涉及合规性问题、注销境外子公司对发行人未来经营业务的影响。

请发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、方法及依据并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 殷敏、李如明的简要背景、主要从业经历、与发行人及其实际控制人是否存在关联关系或其他利益关系，成立联峥科技并在短期内对外转让全部股权的原因及合理性

殷敏、李如明的简要背景及主要从业经历如下：

| 序号 | 姓名 | 简要背景 | 主要从业经历 |
|----|----|-----------------------------------|---|
| 1 | 殷敏 | 男，1960 年 4 月 15 日出生，中国国籍，无境外永久居留权 | 2000 年 1 月-2006 年 12 月，任上海德惠净化空调工程安装有限公司项目经理； 2007 年 1 月-2020 年 3 月，任上海德惠空调设备有限公司后勤管理部经理 |

| 序号 | 姓名 | 简要背景 | 主要从业经历 |
|----|-----|-------------------------------|---|
| 2 | 李如明 | 男，1970年11月18日出生，中国国籍，无境外永久居留权 | 2008年1月-2009年12月，任上海新亿阳建设开发有限公司项目负责人； 2010年1月-2018年12月，任上海德惠净化空调工程安装有限公司项目经理； 2019年至今，自由职业者 |

殷敏、李如明与发行人及其实际控制人不存在关联关系或其他利益关系。

殷敏、李如明成立联峥科技及对外转让股权的原因如下：

(1) 殷敏、李如明因看好医药行业的发展而设立联峥科技，拟从事长效胰岛素类似物注射剂、人胰高血糖素样肽类似物的产业化项目；联峥科技于2013年7月15日通过土地招拍挂的方式取得了国有建设用地使用权，后因项目资金问题无法继续推进该项目；

(2) 由于上海奉贤经济开发区生物科技园区对园区内的土地已有既定的产业规划，联峥科技取得的上述土地使用权不能用作除生物医药以外的其他用途；因此，殷敏、李如明将其所持有的联峥科技全部股权转让给谊众有限及周劲松。

(二) 联峥科技取得上述土地和房屋的具体过程、土地性质及用途、土地及房屋的取得和使用是否符合相关规定，是否存在权属瑕疵

1、联峥科技取得上述土地和房屋的具体过程、土地性质及用途

经核查，联峥科技通过招拍挂的方式取得了土地使用权，通过自建的方式取得了房屋所有权，联峥科技取得土地使用权和房屋所有权履行的程序及过程如下：

①2013年7月12日，联峥科技通过上海市土地交易事务中心取得了编号为201312202001的《竞买资格证书》，具备参加“奉贤区现代农业园区23-02-A号”地块国有建设用地使用权出让活动的竞买资格。

②2013年7月15日，联峥科技在南桥镇南亭公路1号举办的国有建设用地使用权挂牌出让活动中，以1,048万元的成交总价竞得“奉贤区现代农业园区23-02-A号”地块（地块公告号：201312202）的国有建设用地使用权，并取得了编号为“沪上海市奉贤区规划和土地管理局挂字201312202”的《成交确认

书》。

③2013年7月15日，联峥科技与上海市奉贤区规划和土地管理局签署了“沪奉规土（2013）出让合同第67号”《上海市国有建设用地使用权出让合同》，合同项下出让宗地编号为201216260763431814，宗地总面积为1,5780.00 m²，其中出让宗地面积为15,113.30 m²，出让宗地坐落于金海社区（沪奉府土[2013]172号），出让宗地的用途为“工业用地”，出让年限为50年，出让价款为1,048万元，每平方米693.43元，宗地建设项目在2014年8月2日之前开工，在2016年8月1日之前竣工。

④2013年7月17日，联峥科技缴纳了宗地定金209.60万元，并取得了编号为1104320003的《非税收入一般缴款书（收据）》。

⑤2013年8月16日，联峥科技缴纳了剩余土地出让价款838.40万元，并取得了编号为1104320003的《非税收入一般缴款书（收据）》。

⑥2013年9月2日，联峥科技与上海市奉贤区规划和土地管理局签署了《奉贤区规划和土地管理局国有建设用地使用权出让交地确认书》，确认上海市奉贤区规划和土地管理局于2013年9月2日将宗地编号为201216260763431814的出让宗地交付给联峥科技，土地使用年限自确认书签订之日起算。

⑦2014年1月10日，联峥科技取得了上海市奉贤区规划和土地管理局核发的“沪奉地（2014）EA31012020144026”《建设用地规划许可证》，用地项目名称为“办公质检楼、食堂、注射用紫杉醇胶束冻干制剂车间、实验楼、试剂库、泵房消防水池、门卫、围墙”，用地面积为15,113.3平方米，建设规模为30,227平方米（以审定的规划设计方案为准）。

⑧2014年7月29日，联峥科技与上海市奉贤区规划和土地管理局签署了“沪奉规土（2014）出让合同补字第36号”《补充合同》，根据联峥科技延迟开工的申请及上海市奉贤经济开发区生物科技园区的意见，上海奉贤区规划和土地管理局同意联峥科技将宗地建设项目开工日期延期至2015年2月2日之前，竣工日期延期至2017年2月1日之前。

⑨2014年10月30日，联峥科技取得了上海市奉贤区规划和土地管理局核

发的“沪奉建（2014）FA31012020145483”《建设工程规划许可证》，建设项目名称为“新建厂房（办公、食堂及质检楼）、注射用紫杉醇胶束冻干制剂车间、实验车间、试剂库、泵房消防水池及污水池、应急池、门卫、围墙”，建设规模为10,395.45平方米。

⑩2014年11月19日，联峥科技取得了上海市奉贤区建设和交通委员会核发的编号为1402FX0094D01310120201404143419《建筑工程施工许可证》，工程名称为“紫杉醇胶束产业化项目（一期）”，建设规模为10,465.35平方米。

⑪2016年7月12日，联峥科技取得了上海市奉贤区城建档案室核发的编号为2016200089号《建设项目（工程）档案验收合格证》，建设项目（工程）档案符合验收标准。

⑫2016年8月5日，联峥科技取得了上海市奉贤区规划和土地管理局核发的“沪奉竣（2016）JA31012020165058”《建设工程竣工规划验收合格证》，建设工程经城乡规划管理部门验收，符合要求。

⑬2016年11月30日，联峥科技取得了上海市奉贤区建设和管理委员会核发的《建设工程竣工验收备案证书》，报建编号为1402FX0094，备案编号为2016FX0151。

⑭2017年1月19日，联峥科技取得了编号为“沪（2017）奉字不动产权第001673号”的《不动产权证书》，土地权利类型为“国有建设用地使用权”，权利性质为“出让”，土地用途为“工业用地”，宗地面积为15,113.30 m²；房屋建筑面积为10,373.89 m²，用途为“厂房”。

2、土地及房屋的取得和使用是否符合相关规定，是否存在权属瑕疵

根据联峥科技的书面确认、不动产登记部门出具的《上海市不动产登记簿》，并经查询上海市奉贤区规划和自然资源局网站（<https://www.fengxian.gov.cn/gtj/>）、上海市奉贤区住房保障和房屋管理局网站（<https://www.fengxian.gov.cn/fgj/>），联峥科技取得并使用土地及房屋合法合规，不存在违反国家土地、城乡规划、房屋管理等方面的法律法规而受到行政处罚的记录，土地及房屋不存在设定抵押或其他权利受到限制的情形，不存在权属瑕疵。

(三) 联峥科技转让前的经营情况及主要财务数据，转让后技术、资产、人员等的去向及安排，转让过程是否存在纠纷或潜在纠纷

1、联峥科技转让前的经营情况及主要财务数据

根据联峥科技出具的说明及其提供的财务报表，联峥科技 2013 年 11 月股权转让前通过招拍挂方式取得了一项土地使用权，未实际开展生产经营活动；截至 2013 年 11 月 30 日，联峥科技的主要财务数据如下：

| 项目（金额单位：元） | 2013 年 11 月 30 日 |
|-------------|----------------------|
| 现金 | 570.00 |
| 银行存款 | 837.70 |
| 其他应收款 | 515,000.00 |
| 无形资产 | 10,482,616.00 |
| 长期待摊费用 | 976.30 |
| 资产小计 | 11,000,000.00 |
| 其他应付款 | 9,000,000.00 |
| 负债小计 | 9,000,000.00 |
| 实收资本 | 2,000,000.00 |
| 权益小计 | 2,000,000.00 |

2、转让后技术、资产、人员等的去向及安排，转让过程是否存在纠纷或潜在纠纷

联峥科技 2013 年 11 月股权转让前未取得任何专利、商标等技术，未有人员在职，不涉及转让后技术、人员等的去向及安排问题。

根据联峥科技、殷敏、李如明分别出具的说明，殷敏、李如明将其所持有的联峥科技全部股权转让给谊众有限、周劲松，上述股权转让完成后，联峥科技仍为独立存续的法人主体，其主要资产土地使用权仍归联峥科技所有，不涉及资产的去向及安排问题。

联峥科技的股权转让过程不存在纠纷或潜在纠纷。

(四) 发行人及周劲松收购联峥科技股权的价格、收购及后续增资的资金来源、收购是否履行评估手续、作价公允性

谊众有限、周劲松收购联峥科技股权的价格为 1 元/元出资。谊众有限及周

劲松收购联峥科技股权及后续增资的资金来源均为其自有资金。按 1 元/元出资价格转让股权系各方协商一致后确定，未履行评估手续，截至 2013 年 11 月 30 日，联峥科技的净资产为 200 万元，作价公允。

（五）自联峥科技租赁的房屋在发行人生产经营中的具体作用，租赁房屋的价格是否公允、是否履行关联交易的相应程序，2017 年前发行人如何解决厂房或办公地，发行人是否依赖联峥科技开展生产经营

1、自联峥科技租赁的房屋在发行人生产经营中的具体作用

截至本问询回复出具日，联峥科技拥有的房产情况如下：

| 权证号 | 权利人 | 坐落 | 建筑面积 (m ²) | 用途 | 取得方式 | 他项权利 |
|-------------------------|------|-------------|---------------------------|----|------|------|
| 沪（2017）奉字不动产权第 001673 号 | 联峥科技 | 奉贤区仁齐路 79 号 | 10,373.89 | 厂房 | 原始取得 | — |

上述房产包括一栋六层办公楼、一栋三层车间及一间辅料车间，用于发行人的办公、研发、生产。上海谊众自身无房产、土地，其生产经营需要的厂房、办公用房均从联峥科技租用。

2、租赁房屋的价格公允、履行了相应程序

（1）租赁房屋价格公允

报告期内，发行人与联峥科技签署《房屋租赁合同》，约定发行人租赁价格为 2,371,843.91 元/年（含税），即租赁单价为 0.63 元/平方米/天。

通过网络公开信息查询，发行人相近地段的厂房/写字楼租赁情况大致如下：

| 序号 | 出租房地段/情况 | 承租方 | 租赁单价 (元/平方米/天) | 数据来源 |
|----|----------------------|--------------|-------------------|-------|
| 1 | 航南公路与环城东路交叉口 | 未知 | 0.70 | 58 同城 |
| 2 | 沪杭公路环城北路厂房 | 未知 | 0.68 | 58 同城 |
| 3 | 奉贤南桥望园路厂房 | 未知 | 0.50 | 58 同城 |
| 4 | 南桥楼上 200 平带货梯 104 板块 | 上海库缘网络科技有限公司 | 0.65 | 58 同城 |
| 5 | 碧桂园写字楼 | 未知 | 0.88 | 58 同城 |
| 6 | 创意园整层共享办公室写字楼 | 上海游冠生物医药有限公司 | 0.88 | 58 同城 |

| 序号 | 出租房地段/情况 | 承租方 | 租赁单价 (元/平方米/天) | 数据来源 |
|----|----------|-----|-------------------|------|
| | 平均值 | | 0.72 | - |

通过对比可知，发行人的租赁价格处于邻近地区平均租赁市场价格区间范围内，无明显偏高或偏低的情形。发行人向联峥科技租赁的房产价格合理、公允。

(2) 租赁房屋已履行关联交易的相应程序

报告期内，联峥科技为发行人的全资子公司，发行人在 2017 年初租赁联峥科技的房屋时，按照内部决策流程履行了董事会决议等相关程序。

3、2017 年前发行人厂房或办公地的解决方式，发行人不依赖联峥科技开展生产经营

2013 年 7 月，联峥科技与上海市奉贤区规划和土地管理局签订《国有建设用地使用权出让合同》，取得了“沪（2017）奉字不动产权第 001673 号”地块（即现仁齐路 79 号相应地块）不动产权证，联峥科技开始建设厂房、办公楼。2015 年，厂房及办公房建好后，发行人开始启用厂房、办公用房。2017 年，为了规范房产使用，发行人与联峥科技签订租赁协议，并支付租金。因此，发行人 2017 年前厂房及办公用地主要使用的是现有联峥科技的土地、厂房。

联峥科技的主要资产为土地、厂房，但自身不开展生产经营，经营所得主要是向发行人收取的房产租金；发行人名下无土地、厂房等资产，目前的办公、研发以及未来募投项目扩建都在现有联峥科技的土地、房产上进行。鉴于联峥科技为发行人的全资子公司，联峥科技的土地、房产权属清晰，无权利受限情形，发行人使用上述房产、土地不存在限制，与联峥科技不构成依赖。

(六) 香港谊众制药有限公司成立的背景、成立后未实际开展经营的原因、注销是否涉及合规性问题、注销境外子公司对发行人未来经营业务的影响

2014 年 11 月，发行人紫杉醇胶束顺利完成国内 I 期临床试验，考虑到紫杉醇胶束较好的市场潜力，发行人计划推动该产品在国际市场的临床研究商业化，故于 2015 年 3 月 30 日成立香港谊众制药有限公司，拟以香港谊众为平台，推动紫杉醇胶束在海外市场的注册申报及商业合作事项。

2015年5月起，发行人正式开展紫杉醇胶束的国内III期临床试验，鉴于该临床试验系多中心、大样本量的临床试验，涉及到国内多家临床机构的沟通，多名临床患者的招募，需要投入较大规模的临床试验费用，而发行人彼时尚处于创业初期，人员、资金等资源方面较为有限，如果当时将大量资源配置到国际市场可能会影响到国内市场的研发进度，因此香港谊众成立后未实际开展经营。

子公司香港谊众制药有限公司设立后未投入资金，无任何经营，并于2020年3月注销完毕，注销不涉及合规性问题，注销该公司不影响发行人未来经营业务。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了以下核查程序：

- 1、查阅了发行人和联峥科技的公司内档，核查办公场所变更情况；
- 2、查阅了发行人与联峥科技签订的租赁合同，核查房屋面积、租赁期、租赁价格等；查阅了租金支付的相关会计凭证，银行流水；查阅了联峥科技的房产权属证书；查阅了发行人内部相关决议；
- 3、通过网络检索了相关网站公布的相同区域可比房屋租赁价格，将其与发行人租赁房屋的价格进行了对比，发行人租赁价格与查询价格基本相当，定价符合市场价格水平，租赁价格公允；
- 4、访谈了发行人财务总监，核查租赁房屋在发行人生产经营中的作用为日常办公，了解发行人2017年前厂或办公地的解决途径；
- 5、查阅了香港谊众的注册文件、注销文件、年度报税文件，访谈了经办人员，公开查询了香港注册中心等网站，了解、核查香港谊众注册、注销情况。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

- 1、殷敏、李如明与发行人及其实际控制人不存在关联关系或其他利益关系；殷敏、李如明成立联峥科技并在短期内对外转让全部股权的原因在于其无

法继续推进原项目；

2、联峥科技的土地性质及用途、土地使用权及房屋的取得和使用符合相关规定，不存在权属瑕疵；

3、联峥科技转让前未取得任何专利、商标等技术，未有人员在职，不涉及转让后技术、人员等的去向及安排问题，转让过程不存在纠纷或潜在纠纷；

4、发行人及周劲松收购联峥科技股权的价格、收购及后续增资的资金主要来自于其自有资金，收购未履行评估手续，价格公允；

5、自联峥科技租赁的房屋用于发行人生产、办公，租赁房屋价格公允、并履行了相应程序；鉴于联峥科技为发行人的全资子公司，发行人对联峥科技不够成依赖；

6、香港谊众制药有限公司于 2020 年 3 月注销完毕，注销不涉及合规性问题，注销该公司不影响发行人未来经营业务。

二、关于发行人技术

问题 6.关于技术先进性

招股说明书披露：（1）发行人自主拥有纳米技术和高分子药用辅料制备的核心技术，可以针对临床疗效确切、广泛使用的经典药物精准筛选合适分子量的高分子辅料。紫杉醇聚合物胶束是以 1.1 类药用辅料甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物（mPEG-PDLLA53/47）为载体的、采用了纳米技术将紫杉醇与 mPEG-PDLLA 结合制成的紫杉醇创新型制剂。（2）聚合物胶束的核心技术是药用辅料的精准筛选。影响胶束制备的核心问题是聚合物辅料两嵌段比例的精确控制。（3）发行人已经筛选出适合于多西他赛、卡巴他赛不同分子量的高分子药用辅料，正在进行多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的临床前研究。

请发行人说明：（1）药用辅料筛选过程中涉及的关键衡量指标、主要技术壁垒、是否为行业成熟的技术，发行人的技术及平台推广到其他筛选物是否存在障碍；（2）纳米技术应用的具体过程，1.1 类药用辅料的具体含义，其是外购的原料还是发行人自产、是否为市场通用的药用辅料。如涉及外购，请说明发行人在外购原料后的加工或筛选过程及其发挥的主要作用、相关供应商及供货的稳定性等；如为自产，请说明相关工艺或专利保护情况、生产过程是否合法合规。

请发行人律师对药用辅料相关问题进行核查，说明核查过程、方法及依据，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）药用辅料筛选过程中涉及的关键衡量指标、主要技术壁垒、是否为行业成熟的技术，发行人的技术及平台推广到其他筛选物是否存在障碍

1、药用辅料筛选过程中涉及的关键衡量指标

发行人药用辅料是甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物（mPEG-PDLLA 53/47）。对于特定的药物而言，药用辅料筛选的关键衡量指标是：聚合物辅料的平均分子量以及分子量分布系数。

两亲嵌段共聚物溶解于水的过程中会自动组装形成胶束，胶束结构的稳定性主要受平均分子量影响，针对发行人药用辅料，平均分子量主要体现药用辅料的亲水亲油比例。当疏水链段过短时，由于疏水链段之间作用力很弱，难以形成稳定的疏水性内核，胶束结构很容易破坏而呈现不稳定性。而当疏水链段过长时，聚合物的水溶性明显下降，在水溶液中分子链段运动能力显著降低，难以充分调整链段取向形成具有完善结构的胶束，这样的胶束容易团聚，无法形成理想的胶束体系；且疏水链段过长会影响代谢过程，降低生物利用度。制备紫杉醇胶束过程中，如果聚合物辅料具有理想的亲水亲油比例，则聚合物既具有良好的水溶性，可充分调整链段取向形成完善的胶束结构，同时疏水链段可以和疏水性的紫杉醇充分作用，形成稳定的胶束内核。由于药物分子结构上的差异，不同药物和辅料之间最理想的药脂比均不相同，必须针对性的加以精确控制。

分子量分布系数则体现药用辅料分子量的离散程度以及聚合物的纯度。由于药用辅料中高分子量和低分子量的组分均会导致紫杉醇胶束稳定性的下降，而分子量分布系数的增大意味着上述组分在辅料中的占比增加。因此，为保证紫杉醇胶束的质量，必须对药用辅料的分子量分布系数加以严格控制。以 mPEG 引发丙交酯开环聚合制备 mPEG-PDLLA 嵌段共聚物属于活性聚合反应，需要精准的工艺控制保证纯净的引发体系，聚合物分子量具有极窄的分布系数，引发体系纯净度不够导致分散系数变大，意味着药用辅料的纯度降低。由于高分子材料的纯度难以直接表征，药用辅料分子量的分布系数是一个重要衡量指标。

发行人采用具有专利技术的生产工艺和特定的生产设备，生产的 mPEG-PDLLA 嵌段共聚物辅料具有精准控制的分子量和极窄的分布系数。

| 关键衡量指标 | 指标解释 | 指标意义 |
|---------|-------------------------|-------------------------------|
| 平均分子量 | 对发行人而言，主要体现是药用辅料的亲水亲油比例 | 需要根据特定药物活性成分筛选与之精准匹配的聚合物分子量 |
| 分子量分布系数 | 体现药用辅料分子量的离散程度以及聚合物的纯度 | 为保证紫杉醇胶束的质量，聚合物分子量需要具有极窄的分布系数 |

2、主要技术壁垒

不同成分、不同结构、不同分子量、不同嵌段比的药用辅料物理、化学、

生物特性均不同，需要根据不同药物活性成分，以理想的体内代谢过程为目标设计相应精准的纳米载体药用辅料，是形成胶束制剂的核心关键。主要的技术壁垒为：1、与特定药物活性成分精准匹配的分子量；2、极窄的药用辅料分子量分布系数。

3、是否为行业成熟的技术

形成稳定可靠胶束制剂的关键核心处方是药用辅料，针对特定活性成分研发精准适配的药用辅料技术难度高，药用辅料的差异会影响制剂的稳定性，从而影响临床疗效，目前胶束制剂技术尚未成熟。

4、发行人的技术及平台推广到其他筛选物是否存在障碍

发行人当前针对核心品种紫杉醇胶束的药物辅料无法直接应用于卡巴他赛、多西他赛等候选品种，但发行人可以利用该技术和平台针对经典药物精准筛选药用辅料，形成纳米颗粒药物，提高其临床价值；还可以设计出针对新分子实体的纳米药物，使其对肿瘤治疗有更准确的靶向性。

（二）纳米技术应用的具体过程，1.1 类药用辅料的具体含义，其是外购的原料还是发行人自产、是否为市场通用的药用辅料。如涉及外购，请说明发行人在外购原料后的加工或筛选过程及其发挥的主要作用、相关供应商及供货的稳定性等；如为自产，请说明相关工艺或专利保护情况、生产过程是否合法合规

1、纳米技术应用的具体过程

纳米药物载体是一类粒径在 10-1,000nm 之间的新型载体，通常由天然或合成的高分子材料制成，由于其粒径远远小于毛细血管通路，可以用于药物的靶向输送。纳米药物可以延长抗肿瘤药物的半衰期，提高制剂的载药量，且靶向性强、生物安全性好。相对于正常组织，一些特定的大分子物质在实体瘤血管丰富、血管壁间隙较大和肿瘤淋巴循环缺失的条件下，更容易渗透进入肿瘤组织并长期滞留，这一现象被称为实体瘤的“高渗透长滞留效应”（enhanced permeability and retention effect, EPR），纳米药物可以通过 EPR 效应促进其在肿瘤组织中的渗透与滞留。此外，纳米药物还可以通过选择性识别肿瘤细胞中高表达的受体和抗原，从而实现了对肿瘤细胞的主动靶向作用。这些优势使纳米

载体技术被广泛应用于抗肿瘤药物领域。

发行人的紫杉醇胶束是纳米技术应用的产品。紫杉醇胶束是以创新药用辅料甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物（mPEG-PDLLA 53/47）为载体的、采用了纳米技术将紫杉醇与 mPEG-PDLLA 结合制成的紫杉醇创新制剂。共聚物在水中自发形成胶束，其疏水端向内，亲水端向外，呈典型的核-壳结构，其疏水性内核能增溶疏水性药物紫杉醇，该药用辅料能使难溶性紫杉醇转变为水溶性药物。mPEG-PDLLA 是一种生物可降解辅料，安全性好；胶束制剂的粒径小（约 20nm，相当于千分之二红细胞），作为一种纳米药物，发行人的紫杉醇胶束通过精确释放、增强通透性和滞留效应，大幅增强抗肿瘤作用，减少非肿瘤组织的副作用。使用时只需加入注射用生理盐水溶解，即可用于静脉给药。临床数据显示，紫杉醇胶束作为新型纳米制剂，相比普通紫杉醇注射液具有明确的临床价值。

2、1.1 类药用辅料的具体含义

根据《中国药典》（2015 版），药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，包括那些具有控制药物释放、传递功能的物质和可能在制剂工艺过程中加入但标明要求去除的物质；是除活性成分或前体以外，在安全性方面已经进行了合理的评估，并且包含在药物制剂中的物质。在一定的情况下，某些药用辅料可以成为活性成分，此时应符合药物要求。在作为非活性物质时，药用辅料除了赋形、充当载体、提高稳定性外，还具有增溶、助溶、缓控释等重要功能，是可能会影响到制剂的质量、安全性和有效性的重要成分。

2012 年 8 月，国家食品药品监督管理总局发布《关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知》（国食药监办[2012]212 号），规定对药用辅料实施分类管理，对新的药用辅料和安全风险较高的药用辅料实行许可管理。发行人的药用辅料为自主创新研发的新辅料，在国内外均未有同样的辅料上市，2013 年 11 月，发行人取得药用辅料临床试验批件。2016 年 8 月，根据国家食品药品监督管理总局发布的《关于药包材药用辅料与药品关联评审审批有关事项的公告》（2016 年第 134 号）的指导原则，辅料只进行关联评审，不再单独注册。因此药用辅料不再分类管理，1.1 类药用辅料表述不准确，应该为“药用辅料”。

3、发行人的药用辅料自主生产

紫杉醇胶束药用辅料是甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物（mPEG-PDLLA 53/47），由发行人自主研发筛选、合成、生产，由特定材料、特定结构、特定分子量、特定嵌段比例构成，与紫杉醇精准匹配，并已被临床数据充分证明具有显著优势的药用辅料。该药用辅料由发行人自己生产，并非市场通用的药用辅料。

发行人合成紫杉醇胶束药用辅料的关键起始物料为甲氧基聚乙二醇 2000、丙交酯。相关物料均来自于西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司（Sigma-Aldrich）、普拉克（Purac）等知名公司，来源可靠稳定。

发行人已将药用辅料相关制备方法申请了专利，具体情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利类别 | 专利号 | 专利权人 | 有效期 | 取得方式 |
|----|--------------------------|------|------------------|------|----------------|------|
| 1 | 聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法 | 发明专利 | ZL201010217546.4 | 发行人 | 2010年6月30日起20年 | 原始取得 |
| 2 | 一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法 | 发明专利 | ZL201110063785.3 | 发行人 | 2011年3月11日起20年 | 原始取得 |

4、药用辅料生产过程合法合规

发行人的药用辅料生产采用稳定的生产工艺，主要生产工序为聚合反应、溶解、混合沉淀、过滤和真空干燥等，生产过程中使用的物料主要为甲氧基聚乙二醇 2000、丙交酯，以及催化剂辛酸亚锡、溶剂乙腈等，发行人已申领药品生产许可证（沪 20160188），许可范围包括冻干粉针剂（抗肿瘤药）、药用辅料。

发行人药用辅料生产中产生废气 G1 NMHC(含二氯甲烷、乙醚)、回收的有机溶液（二氯甲烷和乙醚）。辅料车间配置了树脂柱吸附装置处理废气，废弃的滤膜、回收的有机溶液由发行人委托有相应运营资质的危险废物处理单位进行集中处理。发行人现有生产线已经完成环评验收，取得排污许可证（91310120694192165H001V）。

截至本回复报告出具日，发行人仍处于产品研发阶段，尚未开展规模化的生产。经核查奉贤区应急管理局出具的证明文件、上海市生态环境局网站，发

行人未受到相关处罚，生产过程合法合规。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了以下核查程序：

1、访谈研发部门核心人员，了解发行人药用辅料研发历史、主要节点、核心处方筛选过程、工艺优化过程、辅料生产过程、质量控制过程、药用辅料通用性等相关信息；

2、访谈采购部门负责人，核查采购台账，与原料供应商签订的采购合同，了解发行人采购的原材料、供应商相关情况；

3、查阅《药物新剂型与新技术》等书籍，确认发行人处方筛选过程、工艺优化过程、辅料生产工艺是在行业主流技术方向上深化、升级，不是行业成熟的技术，具备技术壁垒；

4、查阅《PCL-b-PEG-b-PCL 聚合物载药体系的构建和抗肿瘤药研究》等文献，确认发行人核心药用辅料的关键衡量指标；

5、查阅发行人药用辅料相关专利，确认发行人核心药用辅料获得专利保护；

6、查阅《关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知》（国食药监办[2012]212号）及《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》（2016年第134号）等文件；

7、查阅奉贤区应急管理局出具的证明文件、上海市生态环境局网站，确认发行人生产过程合法合规。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

发行人药用辅料系发行人自行研发生产，为非通用型药用辅料；药用辅料生产需要的起始物料来源稳定可靠；药用辅料核心药物辅料相关制备方法已取得专利权；发行人药用辅料生产已经取得生产许可，未受到生产质量、环保、

安全等方面的处罚，生产过程合法合规。

问题 7.关于专利权

根据申报材料，发行人拥有“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”“聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法”“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法”三项发明专利的使用权，专利的申请时间集中在 2010 年至 2011 年。

请发行人说明：（1）三项专利的发明人及权利人、是否为共有专利，是否存在专利转让、许可使用、收益分成等情形，发行人是否仅拥有使用权而未拥有专利所有权，专利使用权的具体期限及到期安排，发行人的专利资产及核心技术权属是否清晰、完整、独立；（2）在相关专利形成过程中，各发明人所起的作用，特别是在技术方面起重要作用的发明人，其目前在发行人处的任职情况、是否被认定为核心技术人员及原因；（3）上述专利发明人是否存在违反保密协议或竞业禁止，是否侵犯原单位知识产权，是否存在将职务发明投入发行人等情形，是否存在纠纷或潜在纠纷，尤其结合发行人副总经理孙菁 2016 年入职发行人的时间，发行人专利及招股说明书所列举的论文的发表时间，说明其是否存在上述问题；（4）从化合物、晶型、制剂、方法/生产工艺、用途等方面，说明发行人围绕主要产品紫杉醇胶束取得的专利情况，若存在未取得类型，请说明具体原因及对后续注册上市、生产销售的影响，发行人的应对措施，发行人目前拥有的专利权利对主要在研产品的保护力度是否足够；（5）三项专利在发行人主要产品紫杉醇胶束研发过程中的具体应用情况、与发行人核心技术的对应关系、发行人是否能够持续投入研发经费、发行人发明专利数量较少，且近几年未能形成发明专利的原因，结合细分领域的最新技术及研发成果，分析专利申请时间较早是否导致技术迭代风险；（6）客观、准确分析发行人的研发能力与其在研项目布局是否匹配，对发行人专利数量少、申请时间较早、技术迭代等事项进行风险提示，并相应修改招股说明书相关内容。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，说明核查过程、方法及依据并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 三项专利的发明人及权利人、是否为共有专利，是否存在专利转让、许可使用、收益分成等情形，发行人是否仅拥有使用权而未拥有专利所有权，专利使用权的具体期限及到期安排，发行人的专利资产及核心技术权属是否清晰、完整、独立

1、三项专利的权属情况及专利转让、许可、收益分成情况

发行人拥有的 3 项发明专利权属情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利类别 | 专利号 | 专利权人 | 发明人 | 有效期 | 取得方式 |
|----|--------------------------|------|------------------|------|--------------------------------------|--------------------------|------|
| 1 | 一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂 | 发明专利 | ZL201110105540.2 | 上海谊众 | 孙菁 蒋新国 李端 周劲松 张立高 沈亚领 | 2011 年 4 月 22 日起 20 年 | 原始取得 |
| 2 | 聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法 | 发明专利 | ZL201010217546.4 | 上海谊众 | 李端 何毓嘉 蒋新国 刘斌 卢璐 沈亚领 | 2010 年 6 月 30 日起 20 年 | 原始取得 |
| 3 | 一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法 | 发明专利 | ZL201110063785.3 | 上海谊众 | 龚飞荣 孙菁 李端 周劲松 沈亚领 | 2011 年 3 月 11 日起 20 年 | 原始取得 |

上述 3 项发明专利的权利人均为发行人，不存在权利共有人。

2、发行人拥有专利所有权，专利使用权的具体期限及到期安排

上述 3 项发明专利由发行人自主研发取得，不存在专利购买或受让获得情形。从专利授权至今，发行人未许可过他人使用上述 3 项专利，也不存在与他人进行专利使用许可收益分成的协议、安排等。发行人为 3 项专利的权利人，专利使用权自申请之日起 20 年，不存在专利使用权的期限及到期安排。

3、发行人的专利资产及核心技术权属清晰、完整、独立

发行人的 3 项专利已取得权利证书，专利权人为发行人。根据中国国家知

识产权局出具的《证明》以及发行人的确认，发行人的 3 项专利仍在有效状态，专利权人未发生过变更，权属清晰。发行人的 3 项专利技术覆盖了紫杉醇胶束制备的药用辅料、剂型、工艺制备等关键技术，发行人完整拥有紫杉醇胶束的专利技术，不存在与他人共有或许可使用情形。发行人已经完成了紫杉醇胶束的临床试验并申请新药注册上市，持有临床试验许可批件、药品生产许可证、新药注册上市申请受理文件。根据国家药监局、国家药监局审评中心、中国裁判文书网、中国执行信息公开网的公开查询以及取得奉贤区人民法院的证明、发行人的确认，发行人未发生过诉讼、仲裁，发行人的专利资产及核心技术权属明晰、完整、独立。

（二）在相关专利形成过程中，各发明人所起的作用，特别是在技术方面起重要作用的发明人，其目前在发行人处的任职情况、是否被认定为核心技术人员及原因

1、三项专利形成过程中，各发明人所起的作用

（1）发行人的专利：聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法主要用于辅料制备工艺，发明人为李端、何毓嘉、蒋新国、刘斌、卢璐、沈亚领。

上述专利的发明人所起作用情况如下：

| 发明人 | 主要职责 | 主要作用 | 与发行人关系 | 研发当时工作单位 |
|-----|--|--------------------------------|--------|-------------|
| 李端 | 1、查阅文献，确定技术方向 2、设计研发方案 3、组织项目实施 4、研发过程的分析、论证、优化 5、研发成果的专利申请、审核意见答复 | 确定技术方向和方案，全面负责研发项目的立项、实施及成果申报。 | 创始人之一 | 上海谊众 |
| 何毓嘉 | 1、查阅文献 2、负责试验及提交试验报告 3、参与项目研发技术分析、审核意见答复等 | 负责执行研发方案，具体承担试验、报告工作。 | - | 已退休、上海谊众返聘 |
| 蒋新国 | 1、解答研发过程中的技术咨询 2、参与项目研发技术分析等 | 提供药剂方面理论指导 | 创始股东 | 复旦大学药学院 |
| 刘斌 | 1、查阅专利文献，收集相关资料，避免侵犯他人知识产权 2、协助专利申请工作 | 协助专利申请 | 创始股东 | 浙江天册律师事务所律师 |

| 发明人 | 主要职责 | 主要作用 | 与发行人关系 | 研发当时工作单位 |
|-----|---------------------------------|----------|---------|--------------|
| 卢瓏 | 1、查阅文献 2、协助试验工作 | 协助试验 | - | 华东理工大学在校学生 |
| 沈亚领 | 1、解答研发过程中的技术咨询 2、参与项目研发技术分析等 | 提供技术理论指导 | 创始股东、董事 | 华东理工大学生物工程学院 |

(2) 发行人的专利：一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法主要为辅料合成的关键技术，发明人为龚飞荣、孙菁、李端、周劲松、沈亚领。

上述专利的发明人所起作用情况如下：

| 发明人 | 任务 | 作用 | 与发行人关系 | 研发当时工作单位 |
|-----|--|---|---------|-------------------------------|
| 周劲松 | 1、确定技术方向 2、参与设计试验方案 3、组织项目实施 4、牵头研发过程的分析、论证、优化 5、负责研发项目的科研申报、评审、答辩等 | 领导技术研发，全面负责技术研发的立项、实施、优化及结果 | 创始人之一 | 上海谊众 上海恰尔 |
| 李端 | 1、查阅文献、参与设计研发方案 2、参与研发过程的分析、论证、优化 3、直接参与研发项目的科研申报、评审、答辩等 | 协助研发试验，提供药学部分技术研发的指导 | 创始人之一 | 上海谊众 |
| 孙菁 | 1、查阅文献、设计研发方案 2、协助试验、结果分析 3、负责中间体试验、处方筛选与应用结果分析 4、负责检验、稳定性研究 5、负责研发成果的专利申请、科研奖项申报等 | 主导研发试验，负责药学部分技术研发，执行研发项目的全过程，改进了聚合工艺。 | 创始股东 | 上海谊众 上海恰尔 华东理工大学全日制博士在读 |
| 龚飞荣 | 1、查阅文献、协助设计研发方案 2、负责合成试验、结果分析 3、提交试验、结果分析 | 负责合成技术研发，具体承担试验、报告工作，确定了共聚物分子量及聚醚和内脂的投料比控制。 | - | 华东理工大学研究生在读 |
| 沈亚领 | 1、解答研发过程中的技术咨询 2、参与项目研发技术分析等 | 提供技术理论指导 | 创始股东、董事 | 华东理工大学生物工程学院 |

(3) 发行人的专利：一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂主要用于紫杉醇胶束的制备关键技术，发明人为孙菁、蒋新国、李端、周劲松、张立高、沈亚领。

上述专利的发明人所起作用情况如下：

| 发明人 | 任务 | 作用 | 与发行人关系 | 研发当时工作单位 |
|-----|--|---|-------------|-------------------------------|
| 周劲松 | 1、组织项目实施 2、参与设计试验方案 3、牵头研发过程的分析、论证、优化 4、负责研发项目的科研申报等 | 领导技术研发，全面负责技术研发的立项、实施、优化及结果 | 核心创始人 | 上海谊众 上海恰尔 |
| 李端 | 1、查阅文献、参与设计研发方案 2、参与研发过程的分析、论证、优化 3、审核研发过程形成的技术文件 4、负责研发项目的科研申报等 | 为研发试验提供药学技术支持，参与试验结果分析，优化 | 创始人之一 | 上海谊众 |
| 孙菁 | 1、查阅文献、设计研发方案 2、负责实施研发试验、结果分析 3、负责制剂筛选、质量检验、药学研究等 4、负责研发成果的专利申请、科研奖项申报等 | 主导研发试验，负责实施试验，执行研发项目的全过程，确定了制备方法、两亲嵌段共聚物关键指标。 | 创始股东 | 上海谊众 上海恰尔 华东理工大学全日制博士在读 |
| 蒋新国 | 1、解答研发过程中的技术咨询 2、指导制剂筛选、质量检验等 | 提供药剂方面理论指导，参与试验结果分析 | 创始股东 | 复旦大学 药学院 |
| 张立高 | 1、参与项目研发技术分析会等 2、协助研发项目的科研申报等 | 参与技术成果分析，承担一些具体事务 | 创始股东 | 上海德和 缘健康管理 有限公司 |
| 沈亚领 | 1、解答研发过程中的技术咨询 2、参与项目研发技术分析会等 | 提供技术理论指导 | 创始股东、 董事 | 华东理工 大学生物 工程学院 |

2、在 3 项专利形成中起重要作用的发明人目前在发行人的任职情况，及被认定为核心技术人员的原因

在 3 项发明专利形成中起重要作用的发明人是李端、孙菁、周劲松。李端目前任职发行人董事、副总经理，孙菁目前任职发行人董事、副总经理，周劲松目前任职发行人董事长、总经理。

上述 3 人均为公司核心技术人员。上述 3 人均为公司创始股东，在公司核心产品紫杉醇胶束的研发工作中均作出主要贡献，目前在公司核心岗位任职，继续为公司的技术研发作出贡献，基于上述客观事实和理由，上述 3 人被认定为核心技术人员。

| 姓名 | 医药行业从业经历 | 技术研发能力 | 对发行人核心技术的具体贡献 |
|-----|--|---|--|
| 周劲松 | <p>1、1997年9月至2012年1月，浙江医药股份有限公司投资部负责人，主要从事医药项目投资；</p> <p>2、2003年6月至2010年12月，上海怡尔董事、总经理；</p> <p>3、2009年，创办上海谊众，2011年8月至今担任董事、总经理，从事紫杉醇胶束研发；</p> <p>4、2012年至2014年，负责歌佰德的重组人凋亡素2配体项目。</p> | <p>1、2010年至2012年，主持了重大新药创制项目一重组人凋亡素2配体III期临床研究；2016年至2019年，主持了重大新药创制项目-紫杉醇胶束III期临床研究；</p> <p>2、2013年至2015年，作为主要发明人之一并获授权紫杉醇胶束相关发明专利2项；2003年至2005年，作为主要发明人之一并获授权凋亡诱导配体相关发明专利1项；</p> <p>3、作为作者之一，在国内《中国新药与临床杂志》、《工业微生物》等期刊公开发表过新药相关论文9篇、国外《Invest New Drugs》1篇；</p> <p>4、作为主要贡献者之一，紫杉醇胶束III期临床试验数据《A randomized phase III study of Cisplatin-polymeric micelle paclitaxel vs Cisplatin-solvent-based paclitaxel in first line advanced NSCLC》在2019年世界肺癌大会汇报并被收入论文集。</p> | <p>1、确定了抗肿瘤改良剂型新药为公司的研发产品方向和纳米制剂平台为公司技术研发方向；</p> <p>2、领导研发了公司核心产品紫杉醇胶束，全面负责紫杉醇胶束的关键辅料合成、处方筛选，试验动物的药理、毒理和药代动力学研究，I期临床试验、III期临床试验，制剂工艺及产业化，新药注册申请等；</p> <p>3、领导了公司纳米制剂技术平台的研发，包括适用于紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛的胶束专用辅料，为公司抗肿瘤改良型新药研发奠定了扎实的技术基础。</p> |
| 李端 | <p>1、1964年9月至2007年1月，在上海第一医学院（现为复旦大学药学院）作药理教学，教授，享受国务院特殊津贴；</p> <p>2、2009年至今，作为创始人之一创办上海谊众，从事紫杉醇胶束的研发。</p> | <p>1、1997年，研制的“国家2类新药-非甾体口服抗雄激素药物氟他胺”获卫生部医药卫生科技进步三等奖；</p> <p>2、在教授药理学期间，合作主编的教材《临床药理学》获国家教委优秀教材二等奖；主编的全国高等医药院校药学专业卫生部规划教材“药理学”获卫生部优秀教材二等奖；主编的《药理专业的建立与发展》获上海市教学成果三等奖；</p> <p>3、2013年至2015年，作为主要发明人之一并获授权紫杉醇胶束相关发明专利3项。</p> | <p>1、全面参与紫杉醇胶束的研发工作，包括紫杉醇胶束的关键辅料合成、处方筛选，试验动物的药理、毒理和药代动力学研究，I期临床试验、III期临床试验，制剂工艺及产业化，新药注册申请等，是紫杉醇胶束专利技术的主要发明人之一；</p> <p>2、指导研发团队进行纳米制剂技术平台的建设、优化、完善。</p> |

| 姓名 | 医药行业从业经历 | 技术研发能力 | 对发行人核心技术的具体贡献 |
|----|--|--|--|
| 孙菁 | <p>1、1995年9月至2002年6月，中国药科大学生物制药本科、微生物与生化药学专业硕士研究生学习；</p> <p>2、2002年7月至2011年12月，上海恰尔技术部经理，主要从事重组人凋亡素2配体临床研究；</p> <p>3、2009年至2019年，华东理工大学生物化工专业，博士研究生在读。同时任职上海谊众研发经理，从事紫杉醇胶束研发；2016年至今任发行人副总经理；</p> <p>4、2012年1月至2015年12月，任职歌佰德执行董事、总经理。</p> | <p>1、2006年至2008年，作为课题负责人，获得上海市科委启明星人才计划—重组人凋亡素2配体的临床研究（06QB14013）项目支持；</p> <p>2、2013年至2015年，作为主要发明人之一并获授权紫杉醇胶束相关发明专利2项；</p> <p>3、作为作者之一，在国内《中国新药与临床杂志》等期刊公开发表过新药相关论文7篇、国外《Invest New Drugs》1篇。</p> | <p>1、全面参与紫杉醇胶束的研发工作，为紫杉醇胶束专利技术的主要发明人之一；</p> <p>2、负责完成了紫杉醇胶束的实验动物的毒理、病理和药代动力学研究；</p> <p>3、带领团队设计、优化紫杉醇胶束的生产工艺路线，完成了紫杉醇胶束冻干粉针生产线和专用聚合物辅料合成生产线的建设；</p> <p>4、带领团队建立了紫杉醇胶束的生产质量标准，为公司临床试验和注册检验提供了合乎质量标准的药品。</p> |

（三）上述专利发明人是否存在违反保密协议或竞业禁止，是否侵犯原单位知识产权，是否存在将职务发明投入发行人等情形，是否存在纠纷或潜在纠纷，尤其结合发行人副总经理孙菁2016年入职发行人的时间，发行人专利及招股说明书所列举的论文的发表时间，说明其是否存在上述问题

如本题（一）之回复，上述专利发明人在专利技术研发当时在其他单位任职或工作的是周劲松、孙菁、蒋新国、沈亚领、刘斌、张立高。

1、根据周劲松的确认，其与浙江医药、上海恰尔未签署竞业禁止协议。其在浙江医药不从事研发工作，上海恰尔主要研发重组人凋亡素2配体，与发行人的紫杉醇胶束技术属于不同的技术路线，不存在将职务发明投入发行人的情况，不存在侵犯上海恰尔知识产权的情形，与浙江医药、上海恰尔未发生过纠纷，不存在潜在纠纷。

通过中国国家知识产权局（<http://www.cnipa.gov.cn/>）网站的公开查询，周劲松未拥有与发行人核心产品相关的知识产权或技术成果，浙江医药、上海恰尔没有与发行人核心产品相关的知识产品或技术成果，不存在周劲松将职务发明投入发行人的情况。经查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网以及取得

奉贤区人民法院的证明，周劲松没有作为一方当事人的诉讼、仲裁。

2、根据孙菁的确认，其与上海恰尔未签署竞业禁止协议。上海恰尔主要研发重组人凋亡素 2 配体，与发行人的紫杉醇胶束技术属于不同的技术路线，不存在将职务发明投入发行人的情形，不存在侵犯上海恰尔知识产权的情形，与上海恰尔未发生过纠纷，不存在潜在纠纷。

通过中国国家知识产权局（<http://www.cnipa.gov.cn/>）网站的公开查询，孙菁未拥有与发行人核心产品相关的知识产权或技术成果，上海恰尔没有与发行人核心产品相关的知识产品或技术成果，不存在孙菁将职务发明投入发行人的情况。经查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网以及取得奉贤区人民法院的证明，孙菁没有作为一方当事人的诉讼、仲裁。

3、蒋新国当时在复旦大学药学院任教。通过中国国家知识产权局（<http://www.cnipa.gov.cn/>）网站、蒋新国公开发表论文的公开查询及蒋新国的确认，蒋新国的专业方向是新型药物制剂的研制及其体内外评价，蒋新国作为发明人申请的其他专利共 21 项，未拥有与上海谊众核心知识产品相关的专利，其在上海谊众聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法、一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂等专利技术研究中只起理论指导作用，不涉及职务发明，其本人及学校与发行人不存在知识产权方面的纠纷或潜在纠纷。

经查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网以及取得奉贤区法院的证明，蒋新国没有作为一方当事人的诉讼、仲裁。

4、沈亚领当时在华东理工大学生物工程学院任教。通过中国国家知识产权局（<http://www.cnipa.gov.cn/>）网站、沈亚领公开发表论文的公开查询及沈亚领的确认，沈亚领的研究方向主要是生物发酵、微生物学，沈亚领作为发明人申请的其他专利共 3 项，该 3 项专利主要涉及食品、保健品，与上海谊众的紫杉醇胶束属于不同领域、不同行业，未拥有与上海谊众核心知识产品相关的专利，其在上海谊众紫杉醇胶束专利技术研究中只起理论指导作用，不涉及职务发明，其本人及学校与发行人不存在知识产权方面的纠纷或潜在纠纷。

经查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网，沈亚领没有作为一方当事

人的诉讼、仲裁。

5、通过查询中国国家知识产权局（<http://www.cnipa.gov.cn/>）网站、中国裁判文书网、中国执行信息公开网，取得奉贤区人民法院的证明及张立高的确认，其任职单位不从事药品研发，其未与任职单位签署保密协议、竞业禁止协议，不存在侵犯任职单位知识产权问题，不存在将职务发明投入发行人等情形，其本人及任职单位与发行人不存在纠纷或潜在纠纷。

6、通过查询中国国家知识产权局（<http://www.cnipa.gov.cn/>）网站、中国裁判文书网、中国执行信息公开网及刘斌的确认，刘斌任职的律师事务所为法律服务机构，不从事药品研发业务，其未与任职单位签署保密协议、竞业禁止协议，不存在侵犯任职单位的知识产权问题，不存在将职务发明投入发行人等情形，其本人及任职单位与发行人不存在纠纷或潜在纠纷。

（四）从化合物、晶型、制剂、方法/生产工艺、用途等方面，说明发行人围绕主要产品紫杉醇胶束取得的专利情况，若存在未取得类型，请说明具体原因及对后续注册上市、生产销售的影响，发行人的应对措施，发行人目前拥有的专利权利对主要在研产品的保护力度是否足够

从化合物、晶型、制剂、方法/生产工艺、用途等方面，发行人的紫杉醇胶束取得的3项发明专利与之对应关系如下：

| | 发行人取得的专利 | 具体说明 |
|-----|--|---|
| 化合物 | 无 | 不涉及 |
| 晶型 | 无 | 不涉及 |
| 制剂 | 1、发明专利：一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂，专利号：ZL201110105540.2 | 该专利提供了一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂，是紫杉醇胶束的核心专利。本发明专利利用可生物降解且具有良好生物相容性的两亲嵌段共聚物通过分子自组装形成胶束，包载难溶性肿瘤药物于聚酯形成的疏水性内核中，可大大提高难溶性药物的溶解度，改善并提高药物的安全性和有效性；制得的胶束冻干制剂具有包封率高、粒径小、分散度窄、稳定性好等特点，可用于制备治疗肺癌、肠癌、乳腺癌、卵巢癌等的药物。 在权利要求书中对在研产品紫杉醇胶束的剂型组成形式，所用关键共聚物辅料的分子量及嵌段组成，制备方法等进行了权利要求。 |

| | 发行人取得的专利 | 具体说明 |
|-------------|--|--|
| 方法/ 生产工艺 | <p>1、发明专利：一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂，专利号：ZL201110105540.2</p> <p>2、发明专利：聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法，专利号：ZL201010217546.4</p> <p>3、发明专利：一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法，专利号：ZL201110063785.3</p> | <p>1、专利“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法”是发行人紫杉醇胶束产品所用关键药用辅料的制备方法专利，该方法在克服原有技术不足与缺陷点的基础上，通过改进聚合工艺，提供了一种新的生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法。该发明中聚醚与聚酯嵌段共聚物的制备方法具有聚合过程的引发体系唯一，反应活性高，反应条件易控，环化副产物少的特点。所得共聚物结构稳定，分子量均一性好(PDI<1.2)，质量可控，满足紫杉醇胶束生产需要。</p> <p>2、专利“聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法”是发行人紫杉醇胶束产品所用关键药用辅料的一种补充制备方法，不同于本领域常规的采用甲苯为溶剂的方法，提供了一种可使用异丙苯、二甲苯、苯甲醚、二甲基甲酰胺、二甲亚砜等较安全溶剂的制备方法，并采用创新性的石油醚-二氧化碳干冰或无水乙醚-二氧化碳干冰的混合物进行反应产物的提纯处理。</p> <p>3、专利“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”是在研产品紫杉醇胶束的核心专利。在该专利权利说明书中明确了聚合物胶束冻干制剂的共聚物辅料组成、药物成分、分子量范围、药脂比范围、制备方法及制剂特性，对产品进行了全面的保护。</p> |
| 用途 | <p>1、发明专利：一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂，专利号：ZL201110105540.2</p> <p>2、发明专利：聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法，专利号：ZL201010217546.4</p> <p>3、发明专利：一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法，专利号：ZL201110063785.3</p> | <p>由双亲嵌段共聚物在水溶液中自组装形成的纳米胶束载体系统已成为一种新型的具有巨大应用前景的药物载体。专利“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法”及“聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法”均提供了独特的聚醚/聚酯嵌段共聚物制备方法。专利“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂”具体涉及一种包载紫杉烷类难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂及制备方法和用途。该专利所述聚合物胶束可作为难溶性药物的递送载体，对于经典抗肿瘤药物进行剂型改良，提高药物的治疗剂量，增加药物的靶向性，进而改善药物的安全性和有效性。</p> |

发行人的核心产品紫杉醇胶束为剂型改良型新药，不涉及化合物、晶型，无需在化合物、晶型方面取得专利。

发行人的上述 3 项专利在产品紫杉醇胶束的剂型组成形式、所用关键共聚物辅料的分子量及嵌段组成、制备方法等进行了权利要求，明确了聚合物胶束

冻干制剂的共聚物辅料组成、药物成分、分子量范围、药脂比范围、制备方法
及制剂特性，能够对产品进行全面的保护，不存在未取得专利保护的类型。

（五）三项专利在发行人主要产品紫杉醇胶束研发过程中的具体应用情况、与发行人核心技术的对应关系、发行人是否能够持续投入研发经费、发行人发明专利数量较少，且近几年未能形成发明专利的原因，结合细分领域的最新技术及研发成果，分析专利申请时间较早是否导致技术迭代风险

1、三项专利在紫杉醇胶束研发过程中的具体应用情况

发行人的 3 项专利覆盖了紫杉醇胶束制备中药用辅料、剂型、工艺制备等制备的关键技术，具体应用情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 具体应用 |
|----|--------------------------|--|
| 1 | 一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法 | 发行人在研产品使用该专利制备方法进行甲氧基聚乙二醇聚丙交酯嵌段共聚物的生产。该专利是发行人在紫杉醇胶束产品开发过程中形成的专利。 通过控制聚醚和内酯种类和投料比，即可得到一系列不同亲水疏水比例的共聚物，将不同嵌段比例的共聚物制备成载药胶束，系统考察胶束的载药量、包封率、平均粒径、稳定性等成药特性，最终优选出合适嵌段比例的甲氧基聚乙二醇聚丙交酯嵌段共聚物用于紫杉醇胶束的制备，这是紫杉醇胶束制剂处方的核心关键。 该专利形成了聚合物胶束技术的核心技术，为发行人研发聚合物胶束剂型新药提供基本方法和技术路线。 |
| 2 | 一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂 | 该专利是发行人在紫杉醇胶束产品开发过程中形成的专利，是紫杉醇胶束的核心专利，主要用于紫杉醇胶束的制备。紫杉醇胶束产品的共聚物辅料组成、药物成分、分子量范围、药脂比范围、制备方法及制剂特性，均为该专利权利要求书中明确要求保护的内容。 该专利形成了聚合物胶束技术的核心技术，为发行人研发聚合物胶束剂型新药提供基本方法和技术路线。 |
| 3 | 聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法 | 该专利是发行人紫杉醇胶束产品所用关键药用辅料的一种补充制备方法 |

2、三项专利与发行人核心技术的对应关系

发行人自成立以来致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，着力建设聚合物胶束研发技术平台。聚合物胶束的研发和产业化平台是发行人创新剂型药物研发的基础，将临床需求大、疗效明确、但副作用明显的经典药物进行剂型改变，通过精确释放、增强通透性和滞留效应，增强抗肿瘤作用，减少非肿瘤组织的副作用，使传统药物焕发新的临床价值。

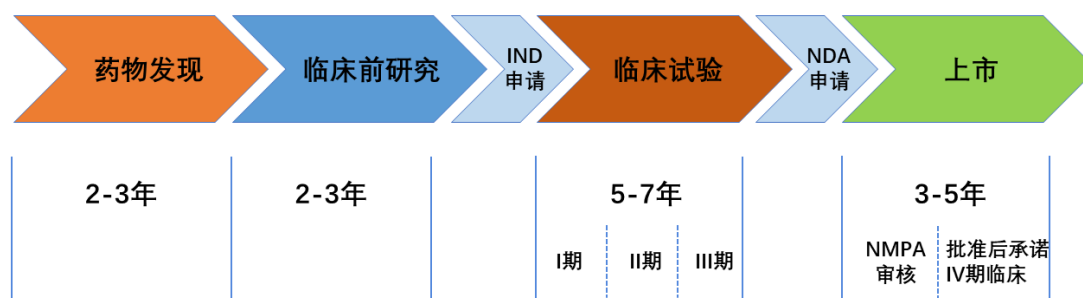
聚合物胶束的核心技术是药用辅料的精准筛选，要针对药物特性，选择合适分子量大小、精确的亲水亲油两嵌段比例的辅料。发行人的 3 项专利主要是紫杉醇胶束制备的核心技术，从已经完成的紫杉醇胶束Ⅲ期临床试验结果看，紫杉醇胶束的安全性和疗效均优于紫杉醇现有制剂，表明作为纳米颗粒药物，发行人的紫杉醇聚合物胶束制剂具有独特的临床优势，核心技术应用成功。

发行人已经成功筛选出适合多西他赛、卡巴他赛的高分子药用辅料，针对多西他赛、卡巴他赛胶束的研发，发行人将逐步形成关键辅料、剂型、制备的核心技术，拟申请相关专利。

3、发行人持续投入研发经费情况

新药研发具有过程复杂、长周期、高投入、高风险等特点。新药研发过程可以分为药物发现、临床前研究、临床试验申请、临床研究、新药上市申请、上市销售和上市后研究等阶段。发行人目前处于核心产品紫杉醇胶束新药上市申请阶段，仍在持续研发投入。如果紫杉醇胶束获准上市许可后，还需要进行上市后Ⅳ期临床研究以及扩大适应症的临床研究，研发投入将持续进行。

发行人已经开始新药多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发，已进入临床前研究阶段，随着研发进程的推进，发行人的研发投入将加大。



4、发行人发明专利数量较少，且近几年未能形成发明专利的原因

在专利申请中，技术的新颖性尤其重要。药物的研发是多学科合作的系统工程，药物临床研究需要经国家有关部门的审评和批准，需要提供完整的技术细节，同时，研发周期长，人员变动等诸多因素都给技术的保密带来困难。因此，通常在研发初期或临床试验前即申请相关专利，以防止泄密丧失新颖性。发行人的 3 项专利均是在最早时间申请。

发行人设立的宗旨就是致力于抗肿瘤改良型新药的研发及产业化，自设立以来主要进行紫杉醇胶束的研发。2009 年至 2013 年，主要进行紫杉醇胶束的辅料合成、制剂制备等研发，3 项发明专利主要涵盖紫杉醇胶束的药用辅料、剂型、工艺制备等关键技术。2013 年至今，发行人主要进行紫杉醇胶束的临床研究以及新药注册上市申请，仍处于研发阶段，发行人近几年没有形成新的发明专利。

5、发行人专利申请时间较早不会导致技术迭代风险

新药研发具有过程复杂、长周期、高投入、高风险等特点，发行人的紫杉醇胶束自专利申请以来至今，先后进行了临床前研究、临床试验研究、新药注册上市申请，目前仍处于新药上市审批阶段。发行人的紫杉醇胶束从研发到获批上市预计历时 10 年，符合新药研发通常的规律、特点。

发行人的紫杉醇胶束获批上市后，将是国内首个上市的紫杉醇胶束。通过公开查询国内其他紫杉醇胶束的研发进度情况，大都处于 I 期临床研究准备阶段，按照新药研发通常的规律、特点，与发行人相竞争的紫杉醇胶束上市，预计将需要 3-5 年以上的时间。紫杉醇胶束的最新研发技术及成果具体可参加本回复报告之问题 11.1 的回复。

发行人面临的技术迭代风险主要表现在肿瘤治疗领域出现有重大突破的新药，例如近几年发展迅速的免疫治疗、基因治疗等。但是，相当长时间内，将是传统药物、新型药物以及传统疗法、新型疗法同时并存的局面，因此，发行人紫杉醇胶束的专利申请时间较早不会导致技术迭代风险。

（六）客观、准确分析发行人的研发能力与其在研项目布局是否匹配，对发行人专利数量少、申请时间较早、技术迭代等事项进行风险提示，并相应修改招股说明书相关内容

1、发行人的研发能力与在研项目布局匹配

发行人未来三年将对紫杉醇胶束进行扩大适应症的 III 期临床研究。同时，发行人已利用独特的纳米技术和高分子药用辅料合成技术，筛选出适合于多西他赛、卡巴他赛不同分子量的高分子药用辅料，研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束，进行产品的扩充。

| 序号 | 研发项目 | 研发目标 | 研发进展 | 研发计划 | 研发安排 |
|----|-------------------------|-------|----------|---|---|
| 1 | 注射用紫杉醇聚合物胶束小细胞肺癌适应症三期临床 | 适应症获批 | III期临床准备 | 1、2021年至2022年，开展III期临床试验，每个适应症计划入组病例约440例； 2、2023年至2025年，适应症获批上市。 | 1、医学部负责。现有医学部主持完成了紫杉醇胶束非小细胞肺癌适应症的III期临床试验，具有经验和能力。在二年期间同时开展2个适应症的临床，无论人员规模、经验及能力都具有匹配性； 2、委托规模型CRO参与临床试验。随着临床试验专业服务的细化、深化，可以补充力量，提高临床试验效率，也符合行业通行惯例。 |
| 2 | 注射用紫杉醇聚合物胶束乳腺癌适应症三期临床 | 适应症获批 | III期临床准备 | | |
| 3 | 注射用紫杉醇聚合物胶束胃癌适应症三期临床 | 适应症获批 | III期临床准备 | 1、2022年至2023年，开展III期临床试验，每个适应症计划入组病例约440例； 2、2024年至2026年，适应症获批上市。 | 1、医学部负责。医学部在前面适应症III期临床试验基础上，陆续开始3个新适应症的III期临床试验，团队的经验、能力都不断提高，有助于相关临床试验的顺利开展； 2、委托规模型CRO参与临床试验。 |
| 4 | 注射用紫杉醇聚合物胶束卵巢癌适应症三期临床 | 适应症获批 | III期临床准备 | | |
| 5 | 注射用紫杉醇聚合物胶束胰腺癌适应症三期临床 | 适应症获批 | III期临床准备 | | |
| 6 | 多西他赛胶束 | 适应症获批 | 临床前 | 1、2021年至2022年，开展临床前研究并申请临床试验； 2、2023年至2024年，开展I期临床试验； 3、2024年至2027年，开展II、III期临床试验； 4、2027年以后，申请新药注册上市。 | 1、研发部负责临床前研究；并组织质量部、生产部进行药品质量标准、生产工艺研究； 2、医学部负责I期、II期、III期临床试验； 3、医学部负责新药上市申请。 |
| 7 | 卡巴他赛胶束 | 适应症获批 | 临床前 | 1、2021年至2022年，开展临床前研究并申请临床试验； 2、2023年至2024年，开展I期临床试验； 3、2024年至2027年，开展II、III期临床试验； | 1、研发部负责临床前研究；并组织质量部、生产部进行药品质量标准、生产工艺研究； 2、医学部负责I期、II期、III期临床试验； 3、医学部负责新药 |

| 序号 | 研发项目 | 研发目标 | 研发进展 | 研发计划 | 研发安排 |
|----|------|------|------|----------------------|-------|
| | | | | 4、2027 年以后，申请新药注册上市。 | 上市申请。 |

发行人上述在研项目中，紫杉醇胶束扩大新适应症主要是III期临床试验。发行人现有团队具备紫杉醇胶束III期临床试验的经验、能力，同时，还可以委托专业 CRO 等机构参与临床试验，进行有效的补充，所以，发行人现有研发能力与紫杉醇胶束扩大新适应症的研发相匹配。

发行人上述在研项目中，多西他赛胶束、卡巴他赛胶束已经完成关键辅料的研发，进入临床前研究阶段。因多西他赛、卡巴他赛与紫杉醇同属紫杉烷类，多西他赛胶束、卡巴他赛胶束在关键的专用辅料研发后，在产业化方面与紫杉醇胶束有很多共通性，发行人在此方面的研发有可资借鉴的基础，也具备有经验、有能力的研发人员，多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发将主要是临床试验、新药注册上市申请。

综上，发行人在研项目的研发产品均为剂型改良新药，发行人已经自主研发掌握了纳米技术，通过精确释放、增强通透性和滞留效应，增强抗肿瘤作用，减少非肿瘤组织的副作用，将传统经典药物进行剂型改良，焕发传统药物新的临床价值。从已经完成的紫杉醇胶束针对非小细胞肺癌III期临床试验结果看，紫杉醇胶束较其他紫杉醇产品有明显提高的安全性和疗效，其关键在于发行人的聚合物胶束纳米给药技术较为成功地改良了紫杉醇，同时因紫杉醇为广谱药物，普通紫杉醇获批的适应症包括乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等，紫杉醇胶束扩大适应症的研发可行性高，与发行人现有研发能力相匹配。多西他赛胶束、卡巴他赛胶束同样是发行人利用已有的聚合物胶束纳米给药技术进行剂型改良，且已经有核心关键技术的突破，多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发可行性较高，与发行人现有研发能力相匹配。

2、对发行人专利数量少、申请时间较早、技术迭代等的风险提示

发行人已在招股说明书“第四节风险因素”之“一、技术风险”补充披露了专利数量少及专利到期的风险，具体内容如下：

“专利数量少及专利申请时间早的风险

截至本招股说明书签署日，发行人就核心技术、核心产品紫杉醇胶束申请取得 3 项发明专利，且专利申请时间在 2010 年、2011 年。根据专利法的有关规定，发行人的“聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法（ZL201010217546.4）”将于 2030 年 6 月保护期到期，“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法（专利号：ZL201110063785.3）”将于 2031 年 3 月、“一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂（专利号：ZL201110105540.2）”将于 2031 年 4 月保护期到期。专利保护期到期后，发行人的紫杉醇胶束将面临仿制药物的竞争，独家产品的竞争优势减弱，发行人面临紫杉醇胶束销售和增长均会下降的风险。”

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅了发行人的 3 项发明专利证书、年缴费凭证，检索国家知识产权局网站，查询、验证发行人 3 项发明专利的权属情况、有效性；

2、查阅发行人的研发记录、发明专利证书等，与周劲松、李端、孙菁、蒋新国、沈亚领、龚飞荣等进行了确认，各发明人在专利形成过程中的作用；

3、取得了周劲松、李端、孙菁、蒋新国、沈亚领、龚飞荣、张立高、刘斌关于不违反对原任职单位的保密义务、未与前任单位签署竞业禁止协议、不侵犯原单位知识产权、不存在将职务发明投入发行人情形、不存在纠纷或潜在纠纷的确认函；

4、通过中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、中国执行信息公开网（<http://zxgk.court.gov.cn/>）等公开网站，查阅上海市奉贤区人民法院的证明，对 3 项专利的主要发明人是否存在因违反保密义务或竞业禁止义务涉及诉讼的情形进行了查询；

5、检索国家知识产权局网站、知网等公开网站，查询周劲松、李端等发行人 3 项发明专利的主要发明人名下专利情况、发表论文情况；

6、查阅了发行人紫杉醇胶束的 I 期、III 期临床试验申请、I 期、III 期临床

试验批件、紫杉醇胶束新药注册申报材料及受理文件；

7、访谈周劲松、李端、孙菁等高级管理人员，了解确认核心技术的形成、应用情况，发明专利的保护情况和核心技术的保护措施，发行人在研项目的进度、计划，以及发行人未来三年研发规划。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人的 3 项发明专利权利人均为发行人，不存在共有、专利转让、许可使用、收益分成等情形，发行人的专利资产及核心技术权属清晰、完整、独立；

2、发行人的 3 项发明专利的发明人不存在违反保密协议或竞业禁止，不存在侵犯原单位知识产权、将职务发明投入发行人等情形，不存在纠纷或潜在纠纷；

3、发行人的上述 3 项专利在产品紫杉醇胶束的剂型组成形式、所用关键共聚物辅料的分子量及嵌段组成、制备方法等提出了权利要求，明确了聚合物胶束冻干制剂的共聚物辅料组成、药物成分、分子量范围、药脂比范围、制备方法及其制剂特性，能够对产品进行全面的保护，不存在未取得专利保护的类型；

4、发行人发明专利申请时间早且发明专利数量少的原因符合新药研发的通行特点，不会导致技术迭代风险；

5、发行人的在研项目为紫杉醇胶束扩大适应症的临床试验研究、多西他赛胶束和卡巴他赛胶束的研发，与发行人现有研发能力相匹配。

问题 8.关于科研项目

问题 8.1

8.1 根据招股说明书，发行人承担了 1 项国家“重大新药创制”科技重大专项。发行人的紫杉醇胶束 III 期临床研究课题获得国家“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批课题立项，在科创属性上符合《指引》第二条及《暂行规定》第五条“独立或者牵头承担与主营业务和核心技术相关的‘国家重大科

技专项’项目”的规定。

请发行人进一步说明：参与“重大新药创制”科技重大专项项目的具体情况，包括但不限于：时间、任务、角色、主要职责、实际工作内容、取得的具体成果，合作方具体信息及其主要职责，如何通过参与国家重大专项项目反映发行人的核心技术实力。

回复：

一、发行人的说明

1、参与“重大新药创制”科技重大专项项目的具体情况

2016年12月30日，发行人的改良型抗肿瘤新药“紫杉醇胶束”的III期临床研究课题（编号：2016ZX09101022）获得“重大新药创制”科技重大专项立项（国卫科药专项管办[2016]28-10号），该项目的具体情况如下：

| | |
|-------------|--|
| 课题名称 | 改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇胶束”的III期临床研究 |
| 课题编号 | 2016ZX09101022 |
| 立项通过时间 | 2016年12月30日 |
| 项目实施期限 | 2016年1月至2019年12月 |
| 主要研究内容与目标 | 研究内容：通过本项目实施，完成注射用紫杉醇胶束的III期临床研究：比较注射用紫杉醇胶束联合顺铂和紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌病人的临床有效性及安全性，已确证该创新制剂可以去除传统制剂固有的致敏性等弊端，更具安全性和有效性。力争获得新药证书和药品生产批准文号。目标：1) 完成注射用紫杉醇胶束的III期临床研究，形成临床试验总结报告。2) 按照新药及生产文号申报要求，完善注射用紫杉醇胶束专属药用辅料生产线、制剂生产线及中心制检实验室的建设，达到年产100万支制剂的生产规模，获得药品生产许可证。3) 形成申报资料，向CFDA申报新药证书和药品生产批准文号。 |
| 实际工作内容 | 完成紫杉醇胶束的III期临床研究，形成临床试验总结报告。按照新药及生产文号申报要求，完善注射用紫杉醇胶束专属药用辅料生产线、制剂生产线及中心制检实验室的建设。 |
| 课题责任单位 | 上海谊众生物技术有限公司 |
| 课题组长 | 周劲松 |
| 合作方--资助单位 | 重大新药创制科技重大专项实施管理办公室；上海市财政局 |
| 合作方--临床试验机构 | 广东省人民医院、上海市胸科医院、江苏省肿瘤医院、福建省肿瘤医院、河南省肿瘤医院、云南省肿瘤医院（昆明医科大学第三附属医院）、天津市人民医院、山东大学齐鲁医院、青岛大学附属医院、安徽省立医院、江苏省人民医院、郑州大学第一附属医院、复旦大学附属肿瘤医院、浙江大学医学院附属第一医院、湖北省肿瘤医院、中国人民解放军总医院、上海市东方医院、苏州大学第一附属医院、浙江省肿瘤医 |

| | |
|--------------|---|
| | 院、汕头市中心医院、河南省胸科医院、复旦大学附属中山医院、濮阳市油田总医院、青海大学附属医院 |
| 合作方--数据统计 | 南京葆斯达医药科技有限公司 |
| 合作方--CRC | 上海佰弈医药科技有限公司 |
| 研发成果、知识产权的约定 | 项目（课题）研究过程中形成的知识产权与成果，由谊众负责管理和使用；合同未有特殊约定，授权谊众依法取得相关成果。 |
| 取得的具体成果 | 《注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂与含聚氧乙烯蓖麻油紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌随机、对照、开放、多中心临床研究报告》；注射用紫杉醇胶束专属药用辅料生产线、制剂生产线及中心制检实验室的建设；向 NMPA 提交了新药注册申请材料并获受理（目前正在审评审批中，已经通过了临床现场核查以及新药注册检验等审评程序）。 |

（1）发行人为紫杉醇胶束III期临床研究课题的责任单位。截至本回复报告出具日，发行人已经完成 III 期临床研究，形成临床试验总结报告，建好紫杉醇胶束专属药用辅料生产线、制剂生产线及中心制检实验室，提交并获受理紫杉醇胶束注册上市申请，目前正在新药注册审评审批中，已通过了临床现场核查以及新药注册检验等审评程序。如果发行人的紫杉醇胶束获批上市，该课题的研究目标均已实现。

（2）上述合作方为临床试验机构、CRC 企业、临床数据统计，均为III期临床试验研究中必要的、常规的合作机构，临床试验机构及研究者主要职责为实施临床试验并对临床试验质量及受试者安全负责；CRC 企业主要协助研究者进行非医学判断的事务性工作，包括协助受试者筛选、入组及随访工作，协助完成研究资料的收集、归档和管理工作；临床数据统计主要提供临床数据处理、数据核对、数据统计分析。根据发行人与临床试验医院、发行人与 CRC 企业、发行人与数据统计企业签订的合同，临床试验的相关成果归发行人所有，合同约定明确，权利归属清晰。

（3）上述合作方上海佰弈的基本信息可详见本回复报告之问题 15.1 之

（4）上海佰弈的简要历史沿革、经营业务等。

南京葆斯达医药科技有限公司的基本信息如下：

| | |
|-------|---------------|
| 公司名称 | 南京葆斯达医药科技有限公司 |
| 法定代表人 | 马美华 |
| 注册资本 | 500 万元 |

| | |
|-------|--|
| 主要经营地 | 南京市建邺区嘉陵江东街 50 号康缘智汇港 1 幢 10 层 1001 室 |
| 经营范围 | 医药产品技术研发、技术咨询、技术服务、技术转让；科技信息咨询；软件研发。（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） |

2、参与国家重大专项项目反映了发行人的研发实力

重大新药创制为国家十六个科技重大专项之一。根据《国家中长期科学技术发展规划纲要（2006-2020 年）》，重大专项是在一定时限内完成的重大战略产品、关键共性技术和重大工程，是我国科技发展的重中之重。

针对重大新药创制领域，根据科技部发布的《关于组织“重大新药创制”科技重大专项 2016 年度课题申报工作的通知》，“重大新药创制”科技重大专项（以下简称“新药专项”）已被列为重大专项管理改革试点之一，2016 年度课题组织立项工作将依托统一的国家科技计划管理信息平台，并委托国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心（以下简称科技发展中心）具体实施。

在申报内容上，对项目的适应症和创新属性有明确要求：针对严重危害我国人民健康的恶性肿瘤等 10 类（种）重大疾病，以临床试验阶段创新品种研发为主，同时带动与产业化密切相关的共性关键技术的突破。

在申报流程上，重大新药创制项目从初次填报材料到最后通过评审，有严格的筛选流程，其中专家评审、答辩环节需要专家组表决通过。根据《国家卫生健康委员会科技重大专项总体专家组工作规则》，专家组分别设技术总师 1 人，技术副总师 2-4 人。技术总师和技术副总师由专项牵头组织单位聘任，原则上从两院院士中产生，要求是本专项领域的战略科学家和领军人物，能够集中精力从事本重大专项的组织实施。技术总师全面负责总体专家组工作，技术副总师协助技术总师工作。总体专家组成员原则上不超过 20 人，由技术总师在国家卫生健康委员会、中央军委后勤保障部、国家发展和改革委员会、教育部、科技部、财政部、国家医疗保障局、国家药品监督管理局、国家知识产权局、国家中医药管理局、中国科学院、中国工程院分别推荐的基础上进行提名，由牵头组织单位批准后进行聘任。总体专家组成员要求是本专项相关领域技术、产业、管理和金融等方面的复合型优秀人才，能够将主要精力投入本专项的具体实施工作。总体专家组成员原则上不得承担重大专项项目（课题）。由此可见，专家组都是相关领域的领军人物，能通过他们的评审，能直接反映

公司的技术实力和研发能力得到专业的认可。



从部分申报企业的获批品种看，相关品种代表了细分领域最先进的研发和产业化技术。公司核心产品紫杉醇胶束能够通过重大新药创制立项，反映了公司产品的综合实力。

| 序号 | 药品名称 | 适应症 | 注册分类 | 批准时间 | 课题牵头单位 | 备注 |
|----|-------------|--------|-----------|---------|-------------------|--|
| 1 | 可利霉素片 | 上呼吸道感染 | 化药1类 | 2019.06 | 中国医学科学院生物研究所 | 我国利用合成生物学技术自主研发的第一个具有临床应用价值的抗感染药物 |
| 2 | 注射用卡瑞利珠单抗 | 霍奇金淋巴瘤 | 治疗用生物制品1类 | 2019.05 | 上海恒瑞医药有限公司 | 用于经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 |
| 3 | 聚乙二醇洛塞那肽注射液 | 2型糖尿病 | 化药1类 | 2019.05 | 江苏豪森药业股份有限公司 | 我国首个自主研发的长效胰高血糖素样肽1受体激动剂。全球首个聚乙二醇化长效降糖药物 |
| 4 | 本维莫得乳膏 | 银屑病 | 化药1类 | 2019.05 | 深圳天济药业有限公司 | 全球首个具有自主知识产权的芳香烃受体调节剂类药物 |
| 5 | 信迪利单抗注射液 | 霍奇金淋巴瘤 | 治疗用生物制品1类 | 2018.12 | 信达生物制药(苏州)有限公司 | 用于经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 |
| 6 | 特瑞普利单抗注射液 | 黑色素瘤 | 治疗用生物制品1类 | 2018.12 | 上海君实生物医药科技股份有限公司 | 我国首个国产以PO-1为靶点的重组人源化单抗药物 |
| 7 | 罗沙司他胶囊 | 慢性肾性贫血 | 化药1类 | 2018.12 | 珐博进(中国)医药技术开发有限公司 | 首个全球研发中国首发的1.1类新药 |
| 8 | 呋喹替尼胶囊 | 结直肠癌 | 化药1类 | 2018.08 | 和记黄埔医药(上海)有限公司 | 新型高选择性血管内皮生长因子受体喹唑啉类小分子抑制剂 |
| 9 | 马来酸咯替尼片 | 乳腺癌 | 化药1类 | 2018.08 | 上海恒瑞医药有限公司 | 双靶点的酪氨酸激酶抑制剂，与卡培他滨联合使用 |
| 10 | 达诺瑞伟钠片 | 丙肝 | 化药1类 | 2018.06 | 歌礼药业(浙江)有限公司 | 我国首个自主研发的口服用治疗慢性丙型肝炎的1类新药 |
| 11 | 注射用艾博韦泰 | 艾滋病 | 化药1类 | 2018.05 | 前沿生物药业(南京)股份有限公司 | 我国第一个原创抗艾滋病新药。是全球首个长效HIV融合抑制剂 |

| 序号 | 药品名称 | 适应症 | 注册分类 | 批准时间 | 课题牵头单位 | 备注 |
|----|-----------------|-----------------|-------------|---------|----------------|-------------------------------------|
| 12 | 盐酸安罗替尼胶囊 | 非小细胞肺癌 软组织内瘤 | 化药 1 类 | 2018.05 | 江苏正大天晴药业股份有限公司 | 小分子多靶点抗血管生成药物，作用靶点为肿瘤血管形成及细胞增殖相关的激酶 |
| 13 | 重组细胞因子基因衍生蛋白注射液 | 乙肝 | 治疗用生物制品 1 类 | 2018.04 | 杰华（北京）生物医药研究院 | 以免疫疗法为基础的 1.1 类原创蛋白质生物新药 |
| 14 | 重组埃博拉病毒病疫苗 | 抗埃博拉病毒 | 预防用生物制品 1 类 | 2017.11 | 军事医学研究院生物工程研究所 | 具有完全自主知识产权的全球首个 2014 基因型埃博拉疫苗 |

因此，“重大新药创制”科技重大专项的入选标准、申报、答辩流程及部分入选品种充分体现了科技重大专项标准高、要求严、创新属性强的特点，入选该项目可以反映发行人的核心技术实力。

问题 8.2

8.2 招股说明书披露，2014 年至 2016 年发行人承担了与紫杉醇聚合物胶束多项重大科研项目。

请发行人补充披露：科研项目的申请人及主要负责人、主要参与单位、发行人承担的具体工作、是否起主导作用、对应的知识产权归属情况、是否涉及共有知识产权，发行人是否对其他参与单位或人员存在技术依赖，是否具有独立的研发能力。

回复：

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“六、发行人的核心技术与研发情况”之“（二）发行人的科研实力和成果情况”补充披露以下内容：

“1、承担的重大科研项目

| 序号 | 项目类别 | 主管部门 | 项目名称 | 起止日期 |
|----|----------------------|------------|----------------------------|-----------------|
| 1 | 上海市科学技术委员会《科技企业培育项目》 | 上海市科学技术委员会 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 | 2014.01-2015.12 |
| 2 | 上海市科学技术委员会《科研计划项目》 | 上海市科学技术委员会 | 抗肿瘤药物注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 | 2014.07-2017.09 |

| 序号 | 项目类别 | 主管部门 | 项目名称 | 起止日期 |
|----|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|
| 3 | 科技部科技型中心企业技术创新基金管理中心《科技型中小企业技术创新项目》 | 科技部科技型中心企业技术创新基金管理中心 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 | 2014.07-2016.06 |
| 4 | 上海张江国家自主创新示范区《专项发展资金重点项目》 | 上海张江国家自主创新示范区 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇胶束的产业化 | 2015.01-2016.12 |
| 5 | 上海市科学技术委员会《科研计划项目》 | 上海市科学技术委员会 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 III 期临床研究 | 2016.07-2019.09 |
| 6 | 《“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批项目》 | “重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室 | 改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇胶束”的 III 期临床研究 | 2016.01-2019.12 |

发行人承担上述科研项目的具体情况如下：

| 序号 | 项目名称 | 申请人 | 主要负责人 | 主要参与单位 | 发行人承担的具体工作及作用 | 知识产权归属 | 是否涉及共有知识产权 |
|----|----------------------------|------|------------|--------------------------------------|---|--------|------------|
| 1 | 上海科委培育项目-紫杉醇胶束 I、II 期临床研究 | 发行人 | 周劲松 | 无 | 紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究、中试放大工艺研究 | 发行人 | 否 |
| 2 | 上海科委计划项目-紫杉醇胶束 I、II 期临床研究 | 发行人 | 周劲松 | 无 | 紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 | 发行人 | 否 |
| 3 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 | 发行人 | 周劲松 | 无 | 紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 | 发行人 | 否 |
| 4 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇胶束的产业化 | 联峥科技 | 周劲松 | 发行人 | 胶束辅料合成车间、胶束制剂生产线、质检中心建设 | 联峥科技 | 否 |
| 5 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 III 期临床研究 | 发行人 | 韩宝惠（临床 PI） | 无 | 紫杉醇胶束 III 期临床研究 | 发行人 | 否 |
| 6 | 《“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批项目》 | 发行人 | 周劲松 | 24 家临床试验机构 1 家合作 CRC 1 家合作数据统计 | 完成紫杉醇胶束的 III 期临床研究，形成临床试验总结报告；完善注射用紫杉醇胶束专属药用辅料生产线、制剂生产线及中心制 | 发行人 | 否 |

| 序号 | 项目名称 | 申请人 | 主要负责人 | 主要参与单位 | 发行人承担的具体工作及作用 | 知识产权归属 | 是否涉及共有知识产权 |
|----|------|-----|-------|--------|---------------|--------|------------|
| | | | | | 检实验室的建设。 | | |

发行人承担的科研项目均为申请人、主要责任单位，相关知识产权和成果归属发行人及联峥科技，均不涉及共有知识产权。

发行人承担的重大新药创制项目，合作方为临床试验机构、CRC 企业、临床数据统计企业，均为III期临床试验研究中必要的、常规的合作机构。临床试验机构及研究者主要职责为实施临床试验并对临床试验质量及受试者安全负责；CRC 企业主要协助研究者进行非医学判断的事务性工作，包括协助受试者筛选、入组及随访工作，协助完成研究资料的收集、归档和管理工作；临床数据统计企业主要提供临床数据处理、数据核对、数据统计分析。根据发行人与临床试验医院、发行人与 CRC 企业、发行人与临床数据统计企业签订的合同，临床试验的相关成果归发行人所有，合同约定明确，权利归属清晰。”

三、关于发行人业务

问题 9.关于临床试验

问题 9.1

9.1 发行人的紫杉醇胶束 III 期临床试验中，经筛选合格的IIIB/IV期非小细胞肺癌一线患者，按照 2:1 随机进入试验组和对照组。主要研究终点：比较紫杉醇胶束联合顺铂和普通紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗非小细胞肺癌的总体客观缓解率（ORR）（独立评审专家评估和研究者评估）；次要研究终点：评价无进展生存期（PFS）、观察总生存期（OS）、观察药物的安全性。

发行人披露了各紫杉醇剂型适应症、规格、剂量、相关临床使用对比表。普通紫杉醇的常用剂量是 135-175mg/m²，发行人的紫杉醇胶束常用剂量为 300mg/m²。目前白蛋白紫杉醇国内获批适应症为乳腺癌。

发行人对比了各紫杉醇剂型非小细胞肺癌临床数据，对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的 III 期临床试验数据，发行人紫杉醇胶束 III 临床试验数据的客观缓解率（ORR）显著提高。

请发行人说明：（1）选择普通紫杉醇注射液作为临床对照药的原因，是否有其他紫杉醇类制剂选择，比如紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等；（2）试验组和对照组的剂量是否一致，有效药物的含量是否一致，发行人对比紫杉醇胶束和对照药的临床结果是否客观；（3）白蛋白紫杉醇未来是否可能获批非小细胞肺癌等适应症，是否会与发行人的产品产生竞争；（4）发行人对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的 III 期临床试验数据的数据来源，所选取的病人群体是否存在差异，比较是否具有意义，是否设计随机双盲实验；（5）目前是否有设计临床试验对比紫杉醇胶束和白蛋白紫杉醇或其他紫杉醇类药物的疗效，是否有相关数据。

请发行人结合上述内容完善招股说明书相关内容的披露，并更新药品审批、管线研发进展的最新情况。

请发行人提交与药监部门历次沟通的会议纪要等相关文件。

回复：

一、发行人的说明

（一）选择普通紫杉醇注射液作为临床对照药的原因，是否有其他紫杉醇类制剂选择，比如紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等

发行人的紫杉醇胶束申报临床研究时，尚无对剂型改良型新药的临床试验及注册的明确规定，普遍的做法是选择原剂型作为对照药。紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇均是选择普通紫杉醇注射液作为对照药，发行人亦选择普通紫杉醇注射液作为临床试验对照药，并得到了 CDE 和临床试验机构伦理委员会的认可。2016 年 3 月，CDE 发布《关于化学药品注册分类改革工作方案的公告》（2016 第 51 号），明确了改良型新药为化学药 2 类，改良型新药注册要求比改良前具有明显的临床优势，发行人选择普通紫杉醇注射液组作为临床对照药有明确的依据。

（二）试验组和对照组的剂量是否一致，有效药物的含量是否一致，发行人对比紫杉醇胶束和对照药的临床结果是否客观

试验组和对照组剂量如下：

试验组（注射用紫杉醇聚合物胶束+顺铂）：

第 1 周期：注射用紫杉醇聚合物胶束 230mg/m²静脉滴注 3 小时，不做任何抗过敏和止吐预处理，也无需特别输液装置；然后顺铂（DDP）70mg/m²静脉滴注 2 小时。第 2 周期：如果第 1 周期时患者 ANC 最低点 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ，同时 PLT 最低点 $\geq 80 \times 10^9/L$ ，且未发生 2~4 级的非血液学毒性，则给予注射用紫杉醇聚合物胶束 300mg/m²静滴 3 小时，然后顺铂 70mg/m²静滴 2 小时。均为第 1 天给药，每 3 周为一个周期。

对照组（普通紫杉醇注射液+顺铂）：

普通紫杉醇注射液 175mg/m² 静脉滴注 3 小时，抗过敏预处理按紫杉醇注射液说明书要求操作；然后顺铂（DDP）：70mg/m²静脉滴注 2 小时。均为第 1 天给药。每 3 周为一个周期。

试验组和对照组的顺铂剂量相同，但是紫杉醇剂量不同，紫杉醇胶束第一周期用药量为 230mg/m²，后续周期为 300mg/m²；普通紫杉醇注射液剂量为

175mg/m²；试验组和对照组有效药物含量、剂量都不一致。

传统的抗肿瘤化学药物剂量越高，抗肿瘤的效果越明显，但毒副作用也越大，导致患者不耐受，限制临床使用剂量的提升。发行人通过自主研发的创新药用辅料对传统紫杉醇进行改良升级，形成了纳米颗粒药物，通过精确释放、增强通透性和滞留效应，实现了临床剂量的大幅提升，同时，在剂量大幅提升的前提下，安全性仍优于传统紫杉醇注射液，具备明确的临床价值；而普通紫杉醇注射液限于安全性原因，临床使用剂量无法有效提升。

发行人的紫杉醇胶束III期临床试验由广东省人民医院、上海市胸科医院、江苏省肿瘤医院担任研究负责单位，在国内 24 家三级医院开展，其中有 14 家是《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肺癌诊疗指南》（2020 版）顾问专家组成员所在单位，在国内肺癌领域拥有较高影响力。截至本回复报告签署日，紫杉醇胶束的注册申请已经通过国家药监局核查中心的临床试验数据现场核查、中国食品药品检定研究院的新药注册检验及质量标准复核等审评程序，发行人回复药品审评中心的发补资料已获受理并审评结束，已与国家药监局核查中心预约 2021 年 4 月进行注册生产现场核查，后续通过“三合一”综合审评后，可以取得新药注册上市许可。上述临床试验机构背景情况及前序审评流程的结果可以反映发行人紫杉醇胶束的 I 期、III 期临床试验结果是客观的。

从各紫杉醇制剂的III期临床试验数据看，对照组治疗方案均为普通紫杉醇注射液联合铂类化合物，对照组的 ORR 较接近，即普通紫杉醇注射液对照紫杉醇脂质体III期临床试验的 ORR 为 24%、普通紫杉醇注射液对照白蛋白紫杉醇III期临床试验的 ORR 为 25%、普通紫杉醇注射液对照紫杉醇胶束III期临床试验的 ORR 为 26.4%，印证发行人临床试验结果客观。

| | 紫杉醇脂质体 (LP) | 白蛋白紫杉醇 (nab-PC) | 紫杉醇聚合物胶束 (pm-Pac+Cis) |
|------|-----------------------------|------------------------------------|---|
| 治疗方案 | LP (n=50) VS TP (n=50) | nab-PC (n=521) VS sb-PC (n=531) | pm-Pac+Cis (n=300) VS sb-Pac+Cis (n=148) |
| ORR | 26% VS 24% (p=0.890) | 33% VS 25% (P=0.005) | 50.3% VS 26.4% (P<0.0001) |
| mPFS | 5.1 月 VS 4.2 月 (p=0.110) | 6.3 月 VS 5.8 月 (P=0.214) | 6.4 月 VS 5.3 月 (P=0.0006) |
| mOS | 9.0 月 VS 9.3 月 (p=0.342) | 12.1 月 VS 11.2 月 (P=0.271) | 18.0 月 VS 16.4 月 (P=0.1823) |

注：LP：紫杉醇脂质体联合顺铂方案；TP：普通紫杉醇注射液联合顺铂方案；nab-PC：白

蛋白紫杉醇联合卡铂方案；sb-PC：紫杉醇注射液联合卡铂方案；pm-Pac+Cis：紫杉醇胶束联合顺铂方案；sb-Pac+Cis：紫杉醇注射液联合顺铂方案。

（三）白蛋白紫杉醇未来是否可能获批非小细胞肺癌等适应症，是否会与发行人的产品产生竞争

公开资料显示，2017年7月24日，石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司申报了白蛋白紫杉醇联合卡铂治疗晚期或复发鳞状非小细胞肺癌的III期临床试验，试验机构为中山大学附属肿瘤医院，登记号为CTR20170814。

2017年6月26日，恒瑞医药公告，收到CFDA核准签发的《药物临床试验批件》，获准注射用紫杉醇（白蛋白结合型）增加非小细胞肺癌适应症（CXHB1600064），继续开展临床研究。

查询上述产品的产品说明书，其非小细胞肺癌适应症尚未获批，如果获批，将与发行人的产品产生竞争。

但白蛋白紫杉醇在国内是按仿制药获批，理论上讲，其疗效、安全性数据与原研药接近。对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的III期临床试验数据，发行人紫杉醇胶束III期临床试验数据的客观缓解率（ORR）显著提高，并且具有统计学意义的无进展生存期PFS延长（白蛋白紫杉醇的无进展生存期PFS延长没有统计学意义），发行人的紫杉醇胶束具有竞争优势。

（四）发行人对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的III期临床试验数据的数据来源，所选取的病人群体是否存在差异，比较是否具有意义，是否设计随机双盲实验

发行人对比白蛋白紫杉醇一线晚期非小细胞肺癌适应症的III期临床试验数据的数据来源于FDA批准Abraxis BioSciences的白蛋白紫杉醇与卡铂联合应用一线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌适应症的相关审评审批文件。

Abraxis BioSciences当年设计的白蛋白紫杉醇与卡铂联用一线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌的III期临床试验为国际多中心临床试验，病人群体覆盖白种人、黄种人，以白种人为主。发行人紫杉醇胶束III期临床试验全部是黄种人，病人群体存在一定差异。选择人群的差异是不同公司的商业计划不同。

| 国家 | 入组人数 | 中心数量 |
|------|------|------|
| 俄罗斯 | 473 | 29 |
| 乌克兰 | 252 | 16 |
| 日本 | 147 | 21 |
| 美国 | 126 | 25 |
| 加拿大 | 42 | 6 |
| 澳大利亚 | 11 | 5 |

注：目前可获得资料仅提供不同区域的入组患者比例，入组人数按该比例推算。

在没有紫杉醇胶束与白蛋白紫杉醇头对头临床试验的对比下，用两者的临床试验数据对比仍具有意义。首先，普通紫杉醇注射液作为经典的、广谱的、抗肿瘤化药上市已有近 30 年历史，其临床疗效得到各大指南的肯定和推荐，多国的临床使用经验证明普通紫杉醇注射液在不同人种群体间不存在显著差异。其次，3 种紫杉醇改良剂型药物的 III 期临床试验均以普通紫杉醇注射液联合铂类药物为对照方案，虽然不同时期、不同人种，但对照组普通紫杉醇注射液联合铂类方案的 ORR 值较为接近，说明普通紫杉醇注射液对不同人种的疗效结果相似，临床试验数据对比有意义。

查询 FDA 对 Abraxis BioSciences 的白蛋白紫杉醇一线治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌的审评审批文件，白蛋白紫杉醇 III 期临床试验为随机对照多中心试验，其中实验组 521 人，对照组 531 人。

（五）目前是否有设计临床试验对比紫杉醇胶束和白蛋白紫杉醇或其他紫杉醇类药物的疗效，是否有相关数据

目前国内没有设计临床试验对比紫杉醇胶束和白蛋白紫杉醇的疗效，国外有一例紫杉醇胶束和白蛋白紫杉醇的临床试验。具体情况如下：

2016 年《乳腺癌研究治疗》（《Breast Cancer Res Treat》）期刊发表 PICN（一种在印度上市销售的紫杉醇胶束）对照白蛋白紫杉醇针对乳腺癌的 II/III 期临床试验数据（《Paclitaxel injection concentrate for nanodispersion versus nab-paclitaxel in women with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, comparative phase II/III study》），概要如下：

| 分组 | 实验组 | | 对照组 |
|-------------------------|----------------|----------------|------|
| 剂量 (mg/m ²) | 260 | 295 | 260 |
| 患者人数 (人) | 64 | 58 | 58 |
| 注射频率 | 每周一次 | 每周一次 | 每周一次 |
| ORR | 35% (p=0.7613) | 49% (p=0.6233) | 43% |
| mPFS | 23 周 | 35 周 | 34 周 |
| 中性粒细胞减少症 | 12% | 24% | 21% |
| 神经毒性 | 8% | 21% | 17% |

注：95%CI；ORR 数据没有统计学意义。

二、发行人的披露

发行人已在招股说明中“第六节 业务和技术”之“一、发行人的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）发行人的主营业务情况”之“2、主要产品的情况”之“（7）新药注册申请上市计划及进展”中补充披露如下：

“（7）新药注册申请上市计划及进展

2019 年 7 月，发行人的紫杉醇胶束报送国家药监局审评中心新药申请并获受理，目前正在审评中。发行人的紫杉醇胶束为改良型新药。根据《药品注册管理办法》（2020 年版），发行人的紫杉醇胶束需要履行的注册审评审批程序包括国家药监局审评中心的技术审评、中检院承担的药品注册检验、国家药监局核查中心承担的药品注册现场核查等，以上三个方面均通过并经国家药品监督管理局行政审批，可获批准注册证书上市。

发行人的紫杉醇胶束注册上市审评审批进度表

| 序号 | 审评程序 | 进度 | 完成时间 | 审评部门 |
|----|-------------|---------|---|--------|
| 1 | 紫杉醇胶束申请注册上市 | 受理 | 2019 年 7 月 | 药品审评中心 |
| 2 | 专业审评 | 临床 | 2020 年 1 月 | 药品审评中心 |
| 3 | | 药学 | 2020 年 2 月（基于 10 月 28 日启动专家会议流程，再次进入审评程序） | |
| 4 | | 药理毒理 | 2020 年 1 月 | |
| 5 | | 统计与临床药理 | 2020 年 1 月 | |
| 6 | 药品注册检验 | 药品注册检验 | 2020 年 4-8 月 | 中检院 |

| 序号 | 审评程序 | 进度 | 完成时间 | 审评部门 |
|----|-----------|--------------------|--------------|-----------|
| 7 | | 质量标准复核 | 2020年4-8月 | |
| 8 | 药品注册核查 | 药物临床试验数据现场核查 | 2020年5-6月 | 国家药监局核查中心 |
| 9 | | 药品注册生产现场核查 | 已预约2021年4月进行 | |
| 10 | 书面发补 | 收到发补通知 | 2020年11月10日 | 药品审评中心 |
| 11 | | 回复发补 | 发补回复资料已审核结束 | |
| 12 | “三合一”综合审评 | 药品注册申报材料、核查结果、检验结果 | 待进行 | 药品审评中心 |
| 13 | 发放药品注册证书 | 待进行 | 待进行 | 国家药品监督管理局 |

2020年5-6月，国家药监局核查中心对紫杉醇胶束进行了临床试验数据现场核查；2020年4-8月，中检院承担了对紫杉醇胶束的抽样、样品检验及质量标准复核；截至本招股说明书签署日，发行人已通过了临床试验数据现场核查、注册样品检验及标准复核，与国家药监局核查中心**预约2021年4月进行注册生产现场核查**。

国家药监局审评中心的技术审评包括临床、药学、药理毒理、统计与临床药理4个专业，2020年2月，发行人紫杉醇胶束的4个专业审评结束；2020年11月10日，发行人收到国家药监局审评中心下发的补充资料通知。

截至本招股说明书签署日，发行人已递交回复资料，**发补回复资料已审核结束**，后续通过药品注册生产现场核查及“三合一”综合审评，并完成国家药监局的行政审批后，即可获批上市。

根据CDE补充资料通知要求，依照《药品注册管理办法》（2020年版）及新发布的相关指导原则要求，发行人补充完成了药品生产工艺组件相容性研究、包装材料密封性研究、给药器具相容性研究，以及有关物质研究、工艺参数确定和质量标准的修订等资料，相关实验结果良好；同时，发行人已经做好生产现场核查的准备工作，发行人的紫杉醇胶束注册审评不存在实质性障碍。

鉴于新药注册上市审评审批的不确定性，发行人的紫杉醇胶束注册上市审评审批进度面临的主要风险因素为：发行人如果不符合药品注册生产现场核查判定标准，不能顺利通过国家药监局核查中心组织的注册生产现场核查或不能在既定时间内完成上述核查，则存在药品无法正常获批上市或延迟上市的风

险。”

三、请发行人提交与药监部门历次沟通的会议纪要等相关文件。

发行人已提交新药注册申请时与药监部门二次沟通的会议纪要文件。会议纪要文件请见申报文件 8-4-4。

问题 9.2

9.2 招股说明书披露，2013 年 11 月发行人取得甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯（53/47）两嵌段共聚物的临床试验，剂型为药用辅料。

请发行人补充披露：取得批件后的临床试验进展情况、主要成果、是否需取得相关审批或注册、发行人是否已开展该药用辅料的生产、该药用辅料在发行人核心技术实现过程中所起的作用。

回复：

一、发行人的披露

（一）针对药用辅料取得批件后的临床试验进展情况、是否需要取得相关审批或注册等的信息披露，发行人已在招股说明中“第六节 业务和技术”之“一、发行人的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）发行人的主营业务情况”之“2、主要产品的情况”之“（5）临床试验”中补充披露如下：

“（5）临床试验

2011 年 5 月，发行人申报了紫杉醇胶束临床试验申请（原注册分类：化药 5）及甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯（53-47）两嵌段共聚物辅料申请（注册分类：药用辅料），并获得受理，受理号分别为 CXHL1100240 沪、CXFL1100004 沪。2013 年 10 月，发行人获得国家食品药品监督管理总局核发的药物临床试验批件（批件号分别为：2013L02054、2013L02394）。

2016 年 8 月，原药监局《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》（2016 第 134 号）要求，药包材、药用辅料应与药物临床试验或生产申请关联申报，发行人的药用辅料此前已单独申请获得临床试验批件，无需

重新申请，后续和紫杉醇胶束新药注册上市关联申请审评，亦无需单独申请。目前该产品已经完成了 I 期临床和针对非小细胞肺癌的 III 期临床试验（临床试验登记号分别为 CTR20130637 和 CTR20150217）。”

（二）针对药用辅料的主要成果、发行人是否已开展该药用辅料的生产、该药用辅料在发行人核心技术实现过程中所起的作用等的信息披露，发行人已在招股说明中“第六节 业务和技术”之“一、发行人的主营业务、主要产品或服务的的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）发行人的主营业务情况”之“2、主要产品的情况”之“（3）核心技术”中补充披露如下：

“（3）核心技术

紫杉醇胶束是剂型改良型新药，以创新药用辅料甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯两亲嵌段共聚物（mPEG-PDLLA 53/47）为载体，采用了纳米技术将紫杉醇与 mPEG-PDLLA 结合制成。药用辅料（聚合物辅料）是紫杉醇胶束关键的核心技术。该技术的难点为：1、与特定药物活性成分精准匹配的分子量；2、极窄的药用辅料分子量分布系数。

两亲嵌段共聚物溶解于水的过程中会自动组装形成胶束，胶束结构的稳定性主要受平均分子量影响，针对发行人药用辅料，平均分子量主要体现药用辅料的亲水亲油比例。当疏水链段过短时，由于疏水链段之间作用力很弱，难以形成稳定的疏水性内核，胶束结构很容易破坏而呈现不稳定性。而当疏水链段过长时，聚合物的水溶性明显下降，在水溶液中分子链段运动能力显著降低，难以充分调整链段取向形成具有完善结构的胶束，这样的胶束容易团聚，无法形成理想的胶束体系；且疏水链段过长会影响代谢过程，降低生物利用度。制备紫杉醇胶束过程中，如果聚合物辅料具有理想的亲水亲油比例，则聚合物既具有良好的水溶性，可充分调整链段取向形成完善的胶束结构，同时疏水链段可以和疏水性的紫杉醇充分作用，形成稳定的胶束内核。由于药物分子结构上的差异，不同药物和辅料之间最理想的药脂比均不相同，必须针对性的加以精确控制。

分子量分布系数则体现药用辅料分子量的离散程度以及药用辅料的纯度。由于药用辅料中高分子量和低分子量的组分均会导致紫杉醇胶束稳定性的下

降，而分子量分布系数的增大意味着上述组分在辅料中的占比增加。因此，为保证紫杉醇胶束的质量，必须对药用辅料的分子量分布系数加以严格控制。以 mPEG 引发丙交酯开环聚合制备 mPEG-PDLLA 嵌段共聚物属于活性聚合反应，需要精准的工艺控制保证纯净的引发体系，聚合物分子量具有极窄的分布系数，引发体系纯净度不够导致分散系数变大，意味着药用辅料的纯度降低。由于高分子材料的纯度难以直接表征，药用辅料分子量的分布系数是一个重要衡量指标。

发行人自主生产聚合物辅料，采用具有专利技术的生产工艺和特定的生产设备，生产的聚合物辅料具有精准控制的分子量和极窄的分布系数，从而保证了紫杉醇胶束制剂的稳定性；作为一种纳米颗粒药物，通过精确释放、增强通透性和滞留效应，大幅增强抗肿瘤作用，减少非肿瘤组织的副作用。未来发行人可利用拥有的纳米技术，除了利用现有经典药物作为有效载荷提高其临床价值外，还可以设计出针对新分子实体的纳米药物，使其对肿瘤治疗有更准确的靶向性。

2017 年 5 月，发行人取得药品生产许可证，许可范围包括：冻干粉针剂（抗肿瘤药）、药用辅料。发行人已就聚合物辅料的合成方法申请取得 2 项发明专利，分别是“一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法（专利号：201110063785.3）”和“聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸嵌段共聚物的制备方法（专利号：201010217546.4）”。

2020 年 8 月，中国食品药品检定研究院对发行人申请注册的紫杉醇胶束进行了样品检验和标准复核工作，出具注册检验报告。根据注册检验报告，发行人的紫杉醇胶束各项指标符合质量标准，主要指标检验结果如下：

| 主要指标 | 质量标准 | 检验结果 |
|---------|---------------|-------|
| 包封率 | 应不低于 90% | 98% |
| 残留溶剂 | 乙腈不得过 0.0050% | 未检出 |
| 丙交酯 | 不得过 0.5% | 未检出 |
| 乳酸 | 不得过 0.5% | 0.04% |
| 平均粒径及分布 | 平均粒径不得过 40nm | 20nm |
| | 多分散系数不得过 0.25 | 0.024 |

| 主要指标 | 质量标准 | 检验结果 |
|-------|---------------------------|--------|
| | D(5) ≥5nm | 14nm |
| | D(95) ≤75nm | 32nm |
| 细菌内毒素 | 每 1mg 紫杉醇中含内毒素的量小于 0.40EU | 符合规定 |
| 含量测定 | 含紫杉醇的量应为标示量的 90.0%~110.0% | 102.5% |

”

问题 10.关于商业化安排

报告期内，发行人尚未实际销售。

请发行人披露新药研发成功后的业务和经营模式，未来紫杉醇胶束产品获批后商业化安排和计划，包括营销计划、销售团队规模、经验、销售策略等，并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示；明确公司核心产品商业化的成本和预计时间表。

请保荐机构核查并督促发行人完善招股说明书披露内容。

回复：

一、发行人的披露

（一）发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“一、发行人的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（二）主要经营模式”之“4、营销及管理模式”中补充披露如下内容：

“报告期内，发行人尚未实际销售。发行人根据新药上市审评进度，目前已开始搭建市场营销团队，建立自有的销售渠道和队伍。待产品正式商业化销售后，公司将发挥产品临床优势，通过自营团队和渠道覆盖迅速产生销售收入，并基于市场竞争环境和竞争情形，不断调整营销策略，掌握市场竞争的主动权。

发行人的紫杉醇胶束获批后的商业化安排和计划如下：

（1）商业化准备

2019年9月，发行人决定成立销售中心，抽调8名具有丰富销售及管理经验的专职人员负责中心的组建。截至本招股说明书签署日，发行人已完成了紫

杉醇胶束的外包装设计，编制了学术推广资料，开展了市场调研，制订了三年营销计划。

(2) 销售策略

一是精准定位、合理定价。加强市场调研，充分了解紫杉醇类其他剂型的特点、定价及销售情况，综合考虑研发成本、其他剂型竞品价格及患者的经济承受能力等客观因素，锁定核心患者群体目标，制定合理的销售价格。二是分级组建学术团队开展学术推广活动，通过多层次、多回合的学术交流和典型病例疗效分析，进行精准、定点推广。三是阶段推进，差异化营销。紫杉醇胶束上市初期，以医院开处方、患者通过 DTP 药房自购为主；后续采取医院销售为主、DTP 药房销售为辅的营销模式。

(3) 商业化安排和计划

① 建立销售中心和八个营销大区、25 个办事处。销售中心总部设在公司总部，按地理位置下设华东一、华东二、华北、华中、华南、西南、东北、西北八个营销大区，大区下设省辖市、自治区 25 个办事处。

② 发行人将根据营销计划在三年内打造一个约 600 人的营销队伍。大区销售经理主要通过引进、招聘等方式，选聘有丰富医院营销经验和深厚从业经历的人员担任营销大区销售总监；按照重点区域优先的原则逐步将各办事处人员配备到位，并实行全员培训上岗。

③ 目前，已与国内 2 家药品物流配送商进行了初步接洽。计划紫杉醇胶束上市获批前，对配送商的全国网点分布情况、冷链运输条件、DTP 药店分布情况及商业信誉度进行调研，通过商业谈判从中优选出 2 家符合新版 GSP 要求的配送商，签订物流配送合同。

| | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 |
|------|----------------------|---|--|
| 营销组织 | 设立营销中心、八大大区 | 增设山东、安徽、江苏、上海、浙江、福建、北京+天津、河南、湖北、广东、云南、青海等 12 个办事处 | 增设江西、河北、山西、内蒙古、湖南、广西、海南、重庆+四川、贵州、吉林、辽宁、黑龙江、山西等 13 个办事处 |
| 营销人员 | 专业管理人员、大区经理、办事处经理、医药 | 专业管理人员、大区经理、办事处经理、医药 | 专业管理人员、大区经理、办事处经理、医药 |

| | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 |
|--------|---------------------------|---------------|---------------|
| | 代表共计 66 人 | 代表共计 380 人 | 代表共计 600 人 |
| 医院 | 参与紫杉醇胶束 III 期临床研究的 24 家医院 | 全国 600 余家三级医院 | 全国 600 余家三级医院 |
| DTP 药房 | 不超过 24 家 | 不超过 100 家 | 不超过 300 家 |

(4) 核心产品商业化的成本和预计时间表

发行人的紫杉醇胶束预计于 2021 年开始实际销售。紫杉醇胶束商业化的成本主要包括人员成本、办公场地租赁费用及折旧摊销费、学术推广费用、物流配送费用等。”

(二) 发行人已在招股说明书“重大事项提示”及“第四节 风险因素”之“紫杉醇胶束商业化不达预期的风险”中进行了修订并补充披露如下：

“紫杉醇胶束商业化不达预期的风险

发行人自主研发的紫杉醇胶束已提交新药注册上市申请。发行人自成立以来尚未有药品销售的经历，营销团队和渠道都要从头开始建设。截至目前发行人为紫杉醇胶束的商业化进行了前期准备工作，已经完成紫杉醇胶束的产品外包装设计，编制了学术推广资料，开展了市场调研，制定了三年营销计划，但对销售终端医院的谈判还未开始，因此，从获得新药注册上市批准到生产销售并产生收入还需要一定的时间，可能存在缺乏专业人员及销售推广经验不足的困难。如果发行人营销网络建设和营销措施不完备、不及时，人员招聘滞后或团队销售经验不足或执行力不足，将影响到发行人的商业化能力，造成产品的商业化进展不达预期。

发行人的新药获批上市后，需要经历学术推广、市场拓展等过程才能实现药品销售，同时其销售的快速增长可能会依赖于进入医院的覆盖面。如在市场拓展、学术推广、医院覆盖等方面的进展未达预期，未能有效获得医生或患者的认可或未能实现快速销售放量，则可能影响公司收入增长及盈利能力的提升。”

二、请保荐机构核查并督促发行人完善招股说明书披露内容。

(一) 核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅发行人的营销计划书，访谈发行人大区销售经理，了解已经开展的前期准备工作、营销计划的执行情况以及面临的困难、问题及风险、对策；

2、查看发行人产品设计包装、市场营销推广资料，访谈江苏省肿瘤医院、上海市胸科医院参与发行人III期临床试验的研究者，了解紫杉醇胶束的临床优势及其他紫杉醇剂型临床使用情况；

3、审阅了发行人关于商业化安排的说明，并核对了招股书相关的披露信息。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人的核心产品紫杉醇胶束商业化具体计划和安排合理，符合公司实际情况；

2、发行人已在招股说明书补充披露了商业化安排的相关内容，并在重大事项提示做了风险揭示，信息披露内容真实，风险揭示充分。

问题 11.关于市场竞争情况及市场空间

问题 11.1

11.1 招股说明书披露，在与普通紫杉醇注射液的临床试验对照研究，以及与其他剂型紫杉醇的临床数据对比分析中，发行人的紫杉醇胶束在安全性、疗效方面均具有优势。2005 年上市的白蛋白紫杉醇，也无需事先使用抗超敏反应药物，相较普通紫杉醇的临床使用剂量上升，疗效得到提高。

发行人已经筛选出适合于多西他赛、卡巴他赛不同分子量的高分子药用辅料。公开信息显示，多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药，比紫杉醇具有更强的活性，是乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等癌症的一线治疗用药，且为国家医保品种。目前市场上有多款紫杉醇、多西他赛胶束类在研产品。

请发行人说明：（1）胶束运用于紫杉烷类药物的情况；（2）目前国内外已上市或在研的紫杉醇胶束、多西他赛胶束和其他类似竞品的基本情况、研发机构、临床进展，发行人产品与其他胶束类产品的异同点、技术路线对比、优

劣势；（3）紫杉醇脂质体和白蛋白紫杉醇是否均涉及纳米载药体系，与发行人在技术路线和工艺难度方面的具体差异；（4）结合发行人产品在疗效、安全性、患者依从性、治疗费用（结合医保、带量采购）等指标方面与普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、多西他赛注射液和其他市场常见的紫杉烷类药物的对比情况，进一步说明发行人的紫杉醇胶束与其他紫杉烷类药物尤其是其他紫杉醇剂型相比的竞争优劣势，紫杉醇胶束是否具有明显竞争优势，其他药物上市时间较早是否导致市场竞争格局基本固定。请发行人择要披露上述内容，完善招股说明书关于业务和技术的披露。

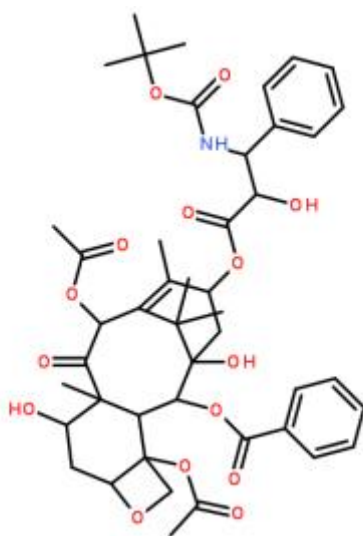
回复：

一、发行人的说明

（一）胶束运用于紫杉烷类药物的情况

紫杉烷类药物主要包括紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛以及具有紫杉烷骨架结构的衍生物。

多西他赛（Docetaxol）是由欧洲浆果紫杉的针叶中提取的化合物半合成的紫杉醇衍生物，由法国的 Rhone-Poulenc Rorer 公司开发并上市。其作用机理与紫杉醇类似，通过促进微管双聚体装配成微管，同时防止去多聚化过程而使微管稳定，阻滞细胞于 G2 和 M 期，抑制细胞进一步分裂，从而抑制癌细胞的有丝分裂和增殖。多西他赛抗瘤谱广、抗肿瘤作用强，对难治性的乳腺癌、非小细胞肺癌等的疗效均较突出，临床应用潜力较好。

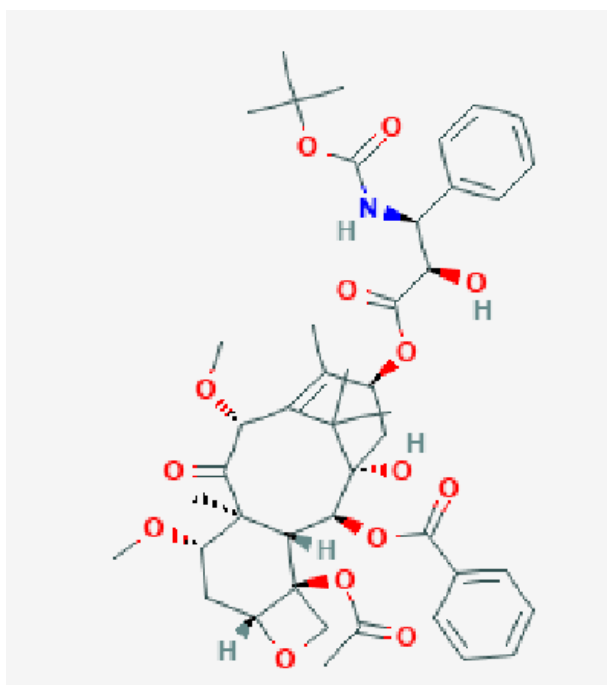


图：多西他赛分子式

多西他赛的水溶性好于紫杉醇，但在无增溶剂的条件下仍难满足临床使用的要求，注射液处方中用 TWEEN-80 作增溶剂，给药前用 0.9%生理盐水或的 5%葡萄糖溶液稀释为 0.3-0.9mg/ml。临床使用前须要使用抗组胺类药物和非甾体抗炎药物进行预处理，在上述处理后仍有 3%的患者会出现不同程度的过敏反应。

卡巴他赛（Cabazitaxel）是 Sanofi-aventis 公司研发的前列腺癌的二线药物，是一种化学半合成紫杉烷类小分子化合物。卡巴他赛为白色或类白色粉末，几乎不溶于水，溶于乙醇。卡巴他赛分子式为 $C_{45}H_{57}NO_{14}$ ，分子量为 835.93。卡巴他赛部分专利尚处于保护期中，对于一个继紫杉醇和多西他赛之后获批的紫杉醇类抗肿瘤药物品种，该品种对抗前列腺癌有较好效果，其适应症可能进一步扩大。

卡巴他赛的抗癌作用机制和特点与多西他赛相似，属于抗微管类药物。卡巴他赛通过与微管蛋白结合，促进其组装成微管，同时可阻止这些已组装好了的微管解体，使微管稳定，进而抑制细胞的有丝分裂和间期细胞功能的发挥。



图：卡巴他赛分子式

目前市售的卡巴他赛注射液是由赛诺菲安特公司生产，商品名为 Jevtana，

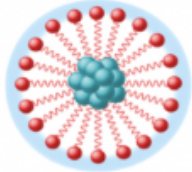

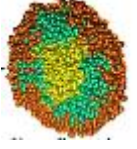

已于 2010 年 6 月获得美国食品和药物管理局（FDA）批准上市。临床上适用于与泼尼松联用治疗既往接受含多西他赛化疗转移难治性前列腺癌患者。该商品在临床应用中一方面由于药物在体内分布不均，如在肠道细胞中蓄积导致严重腹泻等胃肠道毒性，另一方面由于卡巴他赛的水溶性差，临床给药前需要用含有聚山梨酯的溶液稀释，容易产生超敏反应及其它副作用。这极大的限制了卡巴他赛的临床应用，因此目前仅作为二线部分适应症用药。

因此，与紫杉醇类似，多西他赛和卡巴他赛均属于疗效确切、具有通过剂型改良提升临床价值的潜力。胶束已经开始在紫杉烷类药物的改良剂型上逐渐应用，经查询中国临床试验注册中心、美国临床试验数据库等官方权威网站，以及国内上市公司公告，胶束运用于紫杉烷类药物情况如下：

| 厂商 | 适应症 | 药物 | 注册地点 | 开发阶段 |
|----------------------------------|------------------|--------------|------|------------|
| 上海谊众药业股份有限公司 | 晚期非小细胞肺癌 | 紫杉醇胶束 | 中国 | 新药上市审评审批 |
| Nippon Kayaku | 乳腺癌 | 紫杉醇（NK105）胶束 | 日本 | III 期临床 |
| 无锡朗慈生物科技有限公司（双鹭药业股份有限公司） | 抗肿瘤 | 紫杉醇胶束 | 中国 | II、III 期临床 |
| Samyang Biopharm | 胰腺癌 | 装载紫杉醇的聚合物胶束 | 美国 | II 期临床 |
| Samyang Biopharm | 肝癌 | 装载紫杉醇的聚合物胶束 | 美国 | II 期临床 |
| 南京泛太化工医药研究所/深圳市万乐天翼药物技术有限公司 | HER2 阴性复发或转移性乳腺癌 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | II 期临床 |
| 苏州海特比奥生物技术有限公司 | 恶性实体瘤 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 山东华铂凯盛生物科技有限公司（上海复星医药（集团）股份有限公司） | HER2 阴性的复发转移性乳腺癌 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 广东众生药业股份有限公司 | 晚期实体瘤 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 浙江海正药业股份有限公司 | 晚期乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌等 | 注射用紫杉醇胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 丽珠集团丽珠医药研究所 | 晚期实体瘤 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| Sorrento Therapeutics, Inc. | 转移性或局部复发性乳腺癌 | 紫杉醇胶束、白蛋白紫杉醇 | 美国 | BE 试验完成 |

| 厂商 | 适应症 | 药物 | 注册地点 | 开发阶段 |
|--|-----------------|-------------|------|--------|
| 广东众生药业股份有限公司 | 未公开 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| 健康元药业集团股份有限公司 | 未公开 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| 苏州雷纳药物研发有限公司 | 乳腺癌或转移性乳腺癌的二线治疗 | 注射用紫杉醇胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| SAMYANG Corporation Samyang Genex Corporation Daejeon Plant/上海大陆药业有限公司 | 未公开 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 申请临床批文 |

截至目前，全球已经获批上市的紫杉醇胶束制剂、多西他赛胶束制剂情况如下：

| 公司 | 产品结构 | 原辅料 | 产品名称 | 获批区域 | 适应症 | 获批时间 |
|-----------|---|------------------------|---|--------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Oasmia |  | 基于维生素 A 的赋形剂 XR17、紫杉醇 | Apealea [®] / Paclical [®] (paclitaxel) | 俄罗斯、哈萨克斯坦、欧盟 | 卵巢癌 | 2018 年 11 月（欧盟）、 2015 年 10 月（俄罗斯） |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯、紫杉醇 | Genexol [®] | 韩国 | 非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌 | 2007 年 1 月 |
| Sun Pharm |  | 聚乙烯聚吡咯烷酮、胆固醇硫酸盐、辛酸、紫杉醇 | PICN | 印度 | 乳腺癌 | 2014 年 5 月 |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯，多西他赛 | Nanoxel [®] | 韩国 | 乳腺癌，非小细胞肺癌，食道癌，卵巢癌，胃癌，前列腺癌 | 2016 年 |

资料来源：CNKI、各公司官网

（二）目前国内外已上市或在研的紫杉醇胶束、多西他赛胶束和其他类似竞品的基本情况、研发机构、临床进展，发行人产品与其他胶束类产品的异同点、技术路线对比、优劣势

1、目前国内外已上市或在研的紫杉醇胶束、多西他赛胶束和其它类似竞品的基本情况、研发机构、临床进展

紫杉醇胶束、多西他赛胶束和其他类似竞品的基本情况详见本问题之回复（1）。

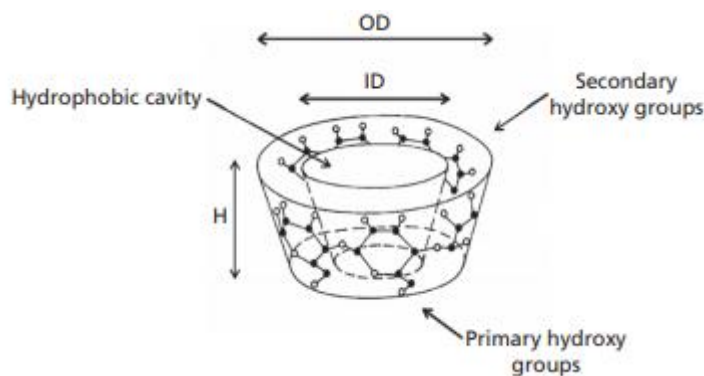
2、发行人产品与其他胶束类产品的异同点、技术路线对比、优劣势

紫杉醇胶束的研发目标均相同，即通过对核心药用辅料的筛选，提升紫杉醇制剂的疗效与安全性，不同点在各自的核心药用辅料不同，即药用辅料的所选两亲性嵌段化合物不同、嵌段比率不同、分子量、分布系数不同。

技术路线主要涉及两个环节，第一个是药用辅料的合成，第二个是胶束制剂的制备。

（1）药用辅料

Oasmia 采用的药用辅料是 XR-17 赋形剂，它本质上是一种糊精衍生物，拥有亲水性的外表和亲脂性的内核，通过对天然糊精部分位置基团的替换合成得到。



图：XR-17 结构

Samyang、Sun Pharm 与发行人的药用辅料均是嵌段共聚物，由亲水性高分子材料、疏水性高分子材料在一定催化条件下合成取得，方法原理无本质上差别。差别体现在所选两亲性嵌段化合物不同、嵌段比率不同、分子量、分布系数不同。

（2）胶束制剂制备方法

通过公开资料无法查询到其他已上市胶束制剂的制备方法详细信息。发行

人的紫杉醇胶束制备采用薄膜水化法，按照制剂处方配比，将药用辅料与紫杉醇溶于有机溶剂中，在特定温度下真空旋转蒸发得到混合药膜，经溶解、稀释、除菌过滤取得紫杉醇胶束溶液，最后按照冻干程序制成冻干粉剂。

不同成分、不同结构、不同分子量、不同嵌段比的药用辅料物理、化学、生物特性均不同，需要根据不同药物活性成分，以理想的体内代谢过程为目标设计相应精准的纳米载体药用辅料，为此各公司设计了不同药用辅料，各公司的胶束产品差异主要体现在药用辅料的的不同。

药用辅料的差异导致了胶束制剂的制备工艺与稳定性不同，进而影响了临床疗效。

| 公司 | 产品结构 | 原辅料 | 产品名称 | 适应症 | 粒径 | ORR | 剂量 (mg/m ²) |
|-----------|---|------------------------|---|----------------------------|---------|---------|----------------------------|
| Oasmia |  | 基于维生素A的赋形剂X17、紫杉醇 | Apealea [®] / Paclical [®] (paclitaxel) | 卵巢癌 | 20~60nm | 25.70% | 260 |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯、紫杉醇 | Genexol [®] | 非小细胞肺癌 | 25nm | 37.70% | 230~300 |
| | | | | 乳腺癌 | | 58.50% | 240~300 |
| | | | | 卵巢癌 | | 88% | 260 |
| Sun Pharm |  | 聚乙烯聚吡咯烷酮、胆固醇硫酸盐、辛酸、紫杉醇 | PICN | 乳腺癌 | 100nm | 49.00% | 290 |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯，多西他赛 | Nanoxel [®] | 乳腺癌，非小细胞肺癌，食道癌，卵巢癌，胃癌，前列腺癌 | 10~50nm | 与传统剂型类似 | 75~100 |
| 谊众 |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯，紫杉醇 | 紫晟 | 非小细胞肺癌 | 20nm | 50.33% | 300 |

资料来源：公开论文。注：紫杉醇胶束与上表中其他产品未做头对头临床试验，客观

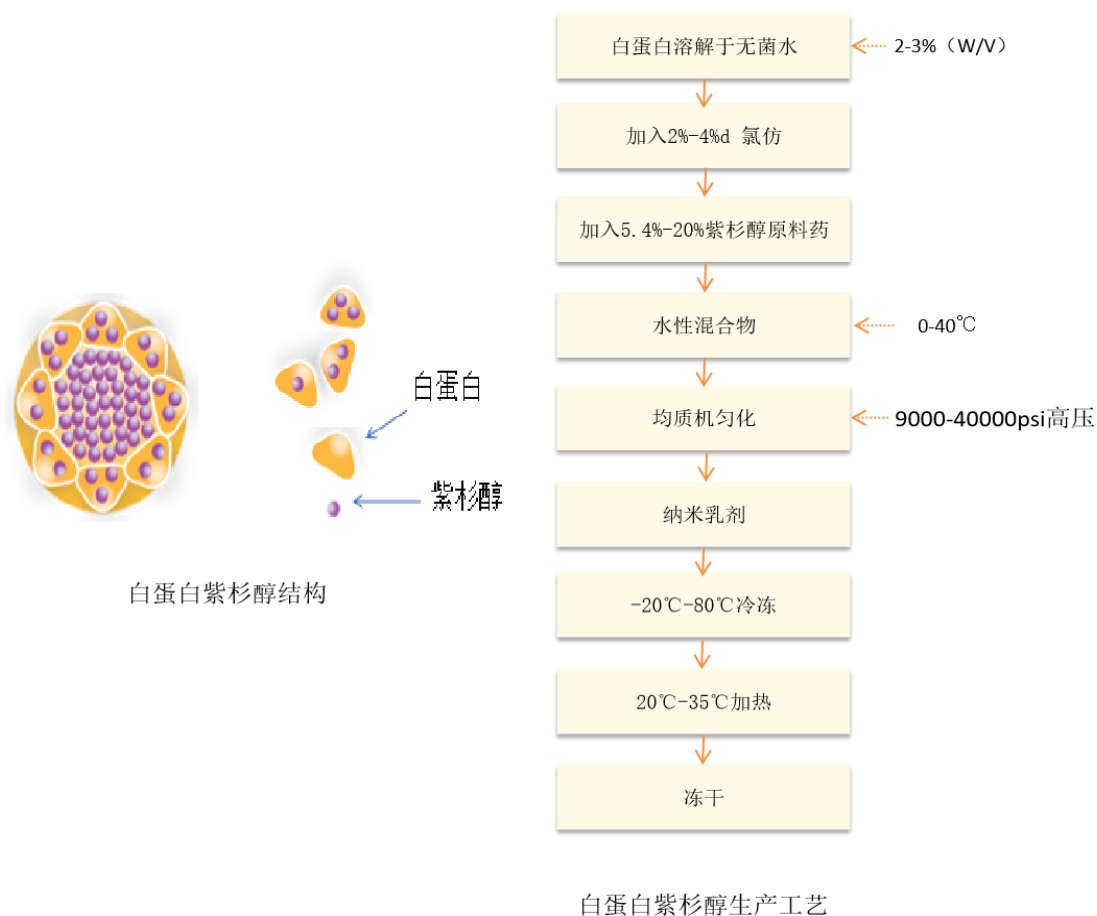
缓解率（ORR）不具有可比性，仅作参考。

发行人紫杉醇胶束粒径小，分布均匀；而其他公司胶束粒径较大，分布范围较广。与铂类化合物联用治疗非小细胞肺癌的临床使用剂量方面，发行人紫杉醇胶束临床使用剂量为 $300\text{mg}/\text{m}^2$ ，为最高；针对非小细胞肺癌适应症的疗效数据对比，发行人紫杉醇胶束的 ORR 指标最高。

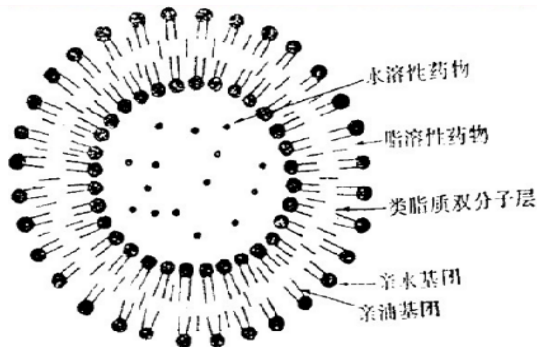
（三）紫杉醇脂质体和白蛋白紫杉醇是否均涉及纳米载药体系，与发行人在技术路线和工艺难度方面的具体差异

纳米药物载体是一类粒径在 $10\text{-}1,000\text{nm}$ 之间的新型载体，紫杉醇脂质体粒径约 400nm ，白蛋白紫杉醇的粒径约 130nm ，因此紫杉醇脂质体和白蛋白紫杉醇均属于纳米载药体系范畴。

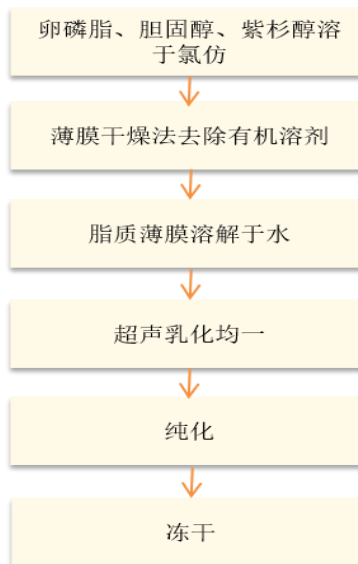
白蛋白与紫杉醇药物的结合以静电作用和疏水作用为主。白蛋白紫杉醇利用了白蛋白天然独特转运机制(gp60-窖蛋白-SPARC)，使紫杉醇更多分布于肿瘤组织，达到更高的肿瘤细胞内浓度。



脂质体(liposomes)是由脂质双分子层所形成的一种超微球制剂，是纳米载药系统的典型代表。当两性分子如磷脂分散于水相时，分子的疏水尾部（通常是脂肪酸链）聚集在一起，亲水头部（通常是磷酸骨架）暴露在水相，形成具有双分子层结构的封闭囊泡(vesicles)。

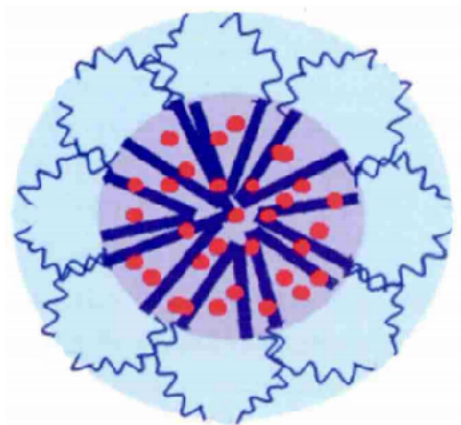


紫杉醇脂质体结构



紫杉醇脂质体生产工艺

发行人紫杉醇胶束技术路线：



紫杉醇胶束结构



紫杉醇胶束生产工艺

整体看，紫杉醇胶束、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇均是将紫杉醇原料药、药用辅料（药物载体）、有机溶剂按一定比例混合，让药用辅料充分包载紫杉醇，然后去除溶剂、杂质，做成制剂保存的过程。

具体技术路线看，紫杉醇胶束需要自行筛选、合成药用辅料，紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇可以利用天然、人体或已有合成的药用辅料；紫杉醇胶束溶剂为乙腈，紫杉醇脂质体和白蛋白紫杉醇为氯仿；紫杉醇胶束不需要匀化，紫杉醇脂质体和白蛋白紫杉醇需要匀化；溶剂去除方面，紫杉醇脂质体选择了薄膜干燥法，白蛋白紫杉醇选择了温度切换，紫杉醇胶束选择了旋转蒸发法；紫杉醇胶束选择过滤法去除多余投料，紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇相关资料未明确说明。从流程数量及控制参数等指标看，白蛋白紫杉醇和紫杉醇胶束工艺难度较大。

| 说明 | 紫杉醇脂质体 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇胶束 |
|------|---------|--------|------------------|
| 药物载体 | 卵磷脂、胆固醇 | 人血白蛋白 | 甲氧基聚乙二醇2000-聚丙交酯 |

| 说明 | 紫杉醇脂质体 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇胶束 |
|--------|--------|--------|-------|
| 载体来源 | 外购 | 外购 | 自行生产 |
| 溶剂 | 氯仿 | 氯仿 | 乙腈 |
| 是否需要匀化 | 超声机乳化 | 均质机匀化 | 否 |
| 溶剂去除 | 薄膜干燥法 | 温度切换 | 旋转蒸发法 |
| 剂型 | 冻干 | 冻干 | 冻干 |

注：以上资料来自相关公司的公开专利等资料。

（四）结合发行人产品在疗效、安全性、患者依从性、治疗费用（结合医保、带量采购）等指标方面与普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、多西他赛注射液和其他市场常见的紫杉烷类药物的对比情况，进一步说明发行人的紫杉醇胶束与其他紫杉烷类药物尤其是其他紫杉醇剂型相比的竞争优势劣势，紫杉醇胶束是否具有明显竞争优势，其他药物上市时间较早是否导致市场竞争格局基本固定。

1、发行人紫杉醇胶束与普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、多西他赛注射液和其他市场常见的紫杉烷类药物的对比情况及竞争优势劣势

发行人紫杉醇胶束产品在疗效、安全性、患者依从性、治疗费用（结合医保、带量采购）等指标方面与普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、多西他赛注射液对比情况如下：

| 类型 | 紫杉醇胶束 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇脂质体 | 普通紫杉醇 | 多西他赛 |
|---------|-----------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 商品名 | 紫晟 | 凯素（克艾力、艾越、齐鲁锐贝、科瑞菲） | 力扑素 | 泰素等 | 泰索帝、艾素等 |
| 制造商 | 发行人 | 新基（石药、恒瑞、齐鲁、科伦仿制） | 绿叶制药 | 百时美施贵宝 | 赛诺菲、恒瑞等 |
| 上市时间 | 2021年（预计） | 2010年（2018年、2019年、2019年、2020年） | 2003年 | 1992年（美） | 2002年（中国） |
| 国内获批适应症 | 非小细胞肺癌 | 乳腺癌 | 乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌 | 乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌 卡氏肉瘤 | 乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌 |
| 规格 | 30mg | 100mg | 30mg | 30mg; 60mg; 100mg | 80mg:2.0ml (0.5ml: 20mg、 |

| 类型 | 紫杉醇胶束 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇脂质体 | 普通紫杉醇 | 多西他赛 |
|------------------------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | | 1.5ml:60mg) |
| 常用剂量 (mg/m ²) | 300 | 260 | 135-175 | 135-175 | 75 |
| 滴注时间 | ≥3h | ≥30min | ≥3h | ≥3h | 1h |
| 是否需要超敏处理 | 不需要 | 不需要 | 需要 | 需要 | 需要 |
| 是否需要特殊输液器或装置 | 否 | 否 | 专用振荡器 | 含过滤器，不含聚氯乙烯 | 否 |
| 治疗费用 (单疗程) (元) | 26,183.52 | 3,900 | 6,496 | 5,920 | 2,582 |
| 单价 (元/支) | 1,636.47 | 780 | 812 | 740 | 1,291 |
| 疗程用量 (支) | 16 | 5(4.8) | 8 | 8 | 2(1.5) |
| 疗程数量 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 |
| 全疗程治疗费用 (万元) | 13.09 | 2.34 | 3.90 | 3.55 | 1.03 |
| ORR | 50.33% | 33% | 26% | 25% | 31.6% |
| OS (月) | 18 | 12.1 | 9 | 9.3 | 11.3 |
| 3/4级中性粒细胞减少发生率 | 68.67% | 47% | 47% | 37.95% | 59.2% |
| 严重神经毒性发生率 | 2% | 2% | 6% | 3.08% | 5.7% |
| 注射频率 | 每3周一 次，一次一 疗程 | 每周一次，3周 一疗程 | 每3周一 次，一次一 疗程 | 每3周一 次，一次一 疗程 | 每3周一 次，一次一 疗程 |
| 依从性 | 较好 | 较好 | 一般 | 较差 | 较差 |

注：1、白蛋白紫杉醇针对非小细胞肺癌的剂量为 100mg/m²，需要在第 1 天、8 天、15 天分别注射。

2、多西他赛价格为泰素帝价格；普通紫杉醇注射液是泰素价格；白蛋白价格为克艾力价格，治疗费用未考虑超敏处理药物。以非小细胞肺癌为适应症，因临床使用基本是联合用药，此处简化，治疗费用不考虑铂类药物成本。

3、假设患者身高 170cm，体重 50KG，体表面积 1.6m²。

4、脂质体紫杉醇剂量按 150mg/m² 计算。

5、发行人的产品未最终定价，未来会考虑赠药。

6、多西他赛临床数据为与顺铂联用方案的数据，OS 指标为中位生存期。

7、发行人紫杉醇胶束试验组中性粒细胞减少 3/4 级发生率较高的原因是研究方案规定必须出现 3 级发热性或 4 级中性粒细胞下降才允许打升白细胞干预所致。

8、疗程用量取整数支。

9、疗程数量来自各产品针对非小细胞肺癌的临床试验方案：白蛋白紫杉醇选用海外临床方案的中位疗程数量；紫杉醇脂质体为最大治疗周期；普通紫杉醇注射液为海外临床试验方案疗程数量；多西他赛为海外临床方案的中位疗程数量。

- 10、发行人紫杉醇胶束考虑赠药方案（初步方案为6疗程赠送1疗程）。
- 11、除普通紫杉醇外，紫杉醇胶束未与其他产品做头对头临床试验，疗效指标不具可比性，仅列示参考。

根据中国临床肿瘤学会（CSCO）发布的《非小细胞肺癌诊疗指南》（2020年版）相关资料，针对晚期非小细胞肺癌的各种情况，紫杉醇与多西他赛几乎处于同一推荐级别。中国临床肿瘤学会（CSCO）发布的《乳腺癌诊疗指南》（2018年版）相关资料，针对乳腺癌各类化疗药物的使用，紫杉醇与多西他赛几乎处于同一推荐级别。相对于竞争产品，发行人紫杉醇胶束最大的优势在于疗效及安全性。

发行人的紫杉醇胶束 III 期临床试验结果确证，对于晚期一线 NSCLS 患者，与普通紫杉醇注射液联合顺铂相比，紫杉醇胶束联合顺铂在客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）达到了显著的临床获益，并有总生存期（OS）延长的趋势，并在临床使用剂量大幅提升的情况下，具有相对更好的安全性。

对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的 III 期临床试验数据，发行人紫杉醇胶束 III 期临床试验数据的客观缓解率（ORR）显著提高，并且具有统计学意义的无进展生存期 PFS 延长（白蛋白紫杉醇的无进展生存期 PFS 延长没有统计学意义）。白蛋白紫杉醇在 III 期临床研究中，患者 6 个疗程用药后如果没有疾病进展，可以进行维持治疗直到进展。而发行人在 III 期临床研究中最多只能进行 6 个疗程的治疗，没有设计后续维持治疗，如果后续有维持治疗可能会有更长的无进展生存期（PFS），甚至能转化成更好的总生存期（OS）。

对比一线晚期非小细胞肺癌适应症多西他赛的 III 期临床试验数据，发行人的主要指标也有明显提升。

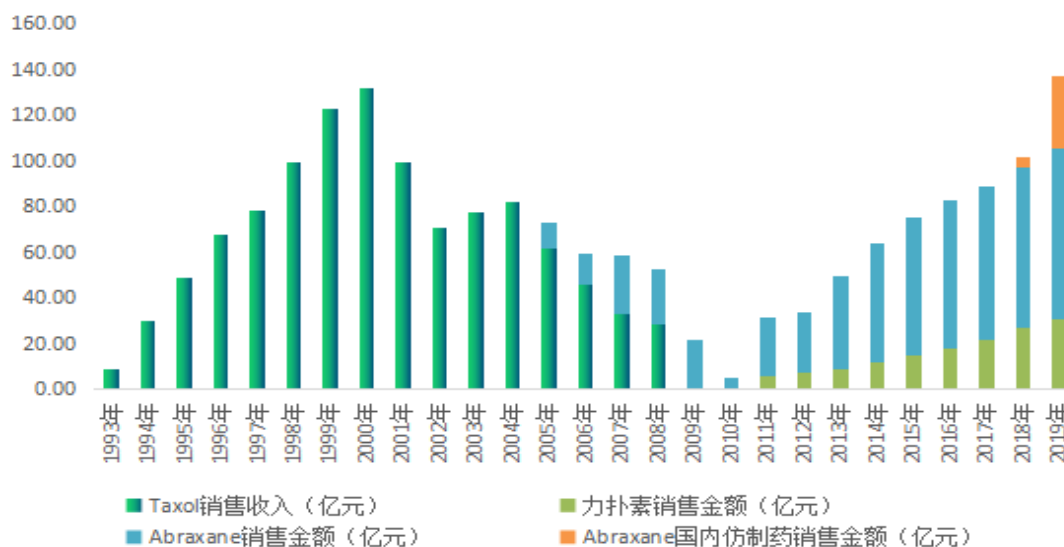
发行人的竞争劣势是作为即将上市的新药，在药品价格上可能居于不利地位。普通紫杉醇注射液上市已经近 30 年，其价格已经具有低价优势。白蛋白紫杉醇为仿制药物，根据上海阳光医药采购网发布的国家组织药品集中采购的相关情况，2020 年 1 月 17 日，石药集团、恒瑞医药、新基的白蛋白紫杉醇分别以 747 元/支，780 元/支，1,150 元/支入选采购目录，较集采前价格有较大下降。石药白蛋白紫杉醇单价从 2,500 元/支降至 747 元/支，降幅 70.12%；恒瑞白蛋白紫杉醇单价从 3,200 元/支降至 780 元/支，降幅 75.63%；新基白蛋白紫杉醇

单价从 3,660 元/支降至 1,150 元/支，降幅 68.57%。白蛋白紫杉醇已经进入仿制药时代，在集中采购持续推进的背景下，其价格可能会进一步下降。

发行人将综合考虑研发成本、其他剂型竞品价格及患者的经济承受能力等客观因素，制定合理的销售价格，并在营销推广前期采取赠药方式进一步惠及患者，扩大药品的接受程度。

2、紫杉醇胶束是否具有明显竞争优势，其他药物上市时间较早是否导致市场竞争格局基本固定

紫杉醇制剂在过去近 30 年中，不断有改良剂型上市，如白蛋白紫杉醇相对普通紫杉醇注射液和紫杉醇脂质体副作用更小，且安全性、有效性获得提升。不断提升的疗效和安全性使得相关紫杉醇制剂适应症范围和适用患者人群不断扩大，市场空间进一步扩大，产品的生命周期也进一步延长，对传统制剂的替代趋势非常明显。



资料来源：各公司年报

注：Taxol 后续年份不再披露销售金额；汇率以当年的年平均汇率为计算依据。

发行人的紫杉醇胶束在安全性和疗效上，与其他紫杉醇类产品具有明显的竞争优势，基于紫杉醇巨大的临床需求，作为最新一代改良制剂的紫杉醇胶束有望成为化疗的新选择，改变同类产品的竞争格局。

问题 11.2

11.2 招股说明书披露：（1）根据 PDB 数据及样本医院相关销售情况，推测 2019 年国内医院终端紫杉醇制剂的实际销售金额达到 210 亿元人民币。

（2）发行人列示的各紫杉醇剂型主要包括普通紫杉醇、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇和紫杉醇胶束。绿叶制药的紫杉醇脂质体 2019 年占据了 48.48% 的市场份额，石药集团、新基和恒瑞医药的白蛋白紫杉醇合计占据 37.27% 的市场份额。（3）目前在韩国、印度、俄罗斯和欧盟等地区全球共有 3 款紫杉醇胶束剂型获批上市；国内外已经有多家公司获得胶束的临床批件，但大多处于 I 期临床研究阶段。

请发行人说明：（1）在“所属行业近三年在新技术、新产业、新业态、新模式方面的发展情况”章节，补充披露国内外关于紫杉醇胶束、口服紫杉醇等紫杉烷类药物在剂型改良等方面的发展情况，说明其对发行人产品在可预见的未来的市场空间是否构成重大不利影响；（2）紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛之间的关系和代表性产品，紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛在癌症治疗的市场份额及变化趋势，是否存在多西他赛、卡巴他赛替代紫杉醇的情形或趋势；（3）是否完整披露已上市的紫杉醇产品类型，补充披露报告期内紫杉醇市场的整体规模、各剂型的市场占比及变化、国产及进口的占比情况，以非小细胞肺癌为适应症的紫杉醇产品名称、上市时间（含境内外上市）、报告期内的市场份额及变化情况；（4）全球已上市的紫杉醇胶束剂型的上市时间、适应症、销售情况，在当地紫杉醇或紫杉烷类药物市场的占比情况等，国内与发行人类似的紫杉醇胶束产品的临床试验进展、适应症情况，发行人是否面临较激烈的潜在竞争风险；（5）根据针对各种适应症的已上市紫杉醇销售情况，分析说明发行人关于紫杉醇不同适应症的在研项目布局是否领先、是否面临较激烈的市场竞争风险；（6）招股说明书（申报稿）第 108 页披露了行业内的主要企业，请说明同行业可比公司恒瑞医药、绿叶制药、石药集团等紫杉醇产品的收入规模；（7）题干及问询回复中数据来源的权威性和客观性；（8）样本医院的选择标准，样本医院能覆盖 14.20% 的住院药品收入，能否据此推断紫杉醇制剂的销售金额，逻辑是否严密。请发行人修改招股说明书关于市场空间的分析。请发行人择要披露上述内容，完善招股说明书关于业务和技术的披露。

请发行人结合上述问题 11.1-11.2，对市场竞争相关表述进行修改，全面、

准确、客观描述发行人的行业地位和竞争情况，并就市场竞争风险有针对性地进行重大事项提示和风险揭示。

回复：

一、发行人的说明

（一）在“所属行业近三年在新技术、新产业、新业态、新模式方面的发展情况”章节，补充披露国内外关于紫杉醇胶束、口服紫杉醇等紫杉烷类药物在剂型改良等方面的发展情况，说明其对发行人产品在可预见的未来的市场空间是否构成重大不利影响；

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（四）所属行业近三年的发展情况和未来发展趋势，发行人取得的科技成果与产业深度融合的具体情况”之“1、所属行业近三年在新技术、新产业、新业态、新模式方面的发展情况”中补充披露如下内容：

“1、所属行业近三年在新技术、新产业、新业态、新模式方面的发展情况
.....

国内外已经有多家公司获得紫杉醇胶束的临床批件，但大多处于 I 期临床研究阶段，发行人的紫杉醇胶束产品进展最快，预计将成为国内首个上市的紫杉醇胶束制剂。全球关于紫杉醇胶束、多西他赛胶束的研发进展情况详见本招股说明书之第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（三）发行人所处行业概况”之“3、聚合物胶束的产业化应用”。

国际上，口服紫杉醇进展最快的是韩国大化，乳腺癌、胃癌适应症已经在韩国获批上市。在国内，上海海和药物研究开发有限公司与韩国大化合作，目前正在进行口服紫杉醇针对乳腺癌、胃癌的 III 期临床研究。从韩国大化披露的文件看，针对胃癌临床试验方案如下：试验组在第 1、8、15 天每天两次口服 200mg/m² DHP107，每 4 周一疗程；对照组每 3 周进行一次 175mg/m² 的普通紫杉醇注射液注射。共入组了 236 名患者，试验组、对照组各 118 名。试验组 mPFS 为 3 个月，对照组为 2.6 个月（95%置信区间）。试验组中位 OS 为 9.7 个月，对照组中位 OS 为 8.9 个月。试验组 ORR 为 17.8%，对照组为 25.4%。由此可

见，相对普通紫杉醇注射液，虽然患者耐受剂量有了较大提升，但疗效却并没有明显改善，ORR 指标甚至下降。

其他口服紫杉醇的研发进展情况如下：

| 厂商 | 适应症 | 药物 | 注册地点 | 开发阶段 |
|------------------------|--------|-----------------------------------|------|---------|
| 上海海和药物研究开发有限公司 | 乳腺癌 | 口服紫杉醇 RMX3001 (DHP107/Liporaxel®) | 中国 | III 期临床 |
| 上海海和药物研究开发有限公司 | 胃癌 | 口服紫杉醇 RMX3001 (DHP107/Liporaxel®) | 中国 | III 期临床 |
| 韩国大化制药公司 | 乳腺癌、胃癌 | 口服紫杉醇 | 韩国 | 已上市 |
| 广州香雪制药股份有限公司 (Athenex) | 乳腺癌 | 口服紫杉醇 | 中国 | 临床前 |
| Athenex | 乳腺癌 | 口服紫杉醇 | 美国 | - |

注：广州香雪制药股份有限公司向 Athenex 购买了口服紫杉醇在国内的独家开发权。

2021 年 3 月，FDA 已经拒绝 Athenex 的转移性乳腺癌疗法——口服紫杉醇 +Encequidar 的新药上市申请 (NDA)，拒绝的主要原因是 FDA 担心相比静脉注射紫杉醇，口服紫杉醇可能会增加中性粒细胞减少相关后遗症的安全风险。

紫杉醇是当前国内使用最广泛的广谱、经典抗肿瘤化疗药物，也是国内抗肿瘤领域第一大用药品种。从紫杉醇制剂近 30 年的发展历程看，剂型改良使紫杉醇制剂产品的生命周期进一步延长，且紫杉醇制剂升级换代的趋势愈加明显，从临床试验结果看，紫杉醇胶束相比现有已上市的紫杉醇制剂具有安全性和疗效优势；从研发进度看，发行人的紫杉醇胶束进展最快，其他企业的紫杉醇胶束按照新药研发的通常规律至少需要 3-5 年以上的时间才能上市，其他紫杉醇制剂如口服紫杉醇进展最快的是上海海和药物开发有限公司，正在进行针对乳腺癌、胃癌的 III 期临床研究，口服紫杉醇虽然部分疗效指标较低，但口服剂型将极大地提升患者依从性，其上市后会与发行人扩大适应症中的胃癌、乳腺癌形成直接竞争，对发行人紫杉醇胶束有不利影响。”

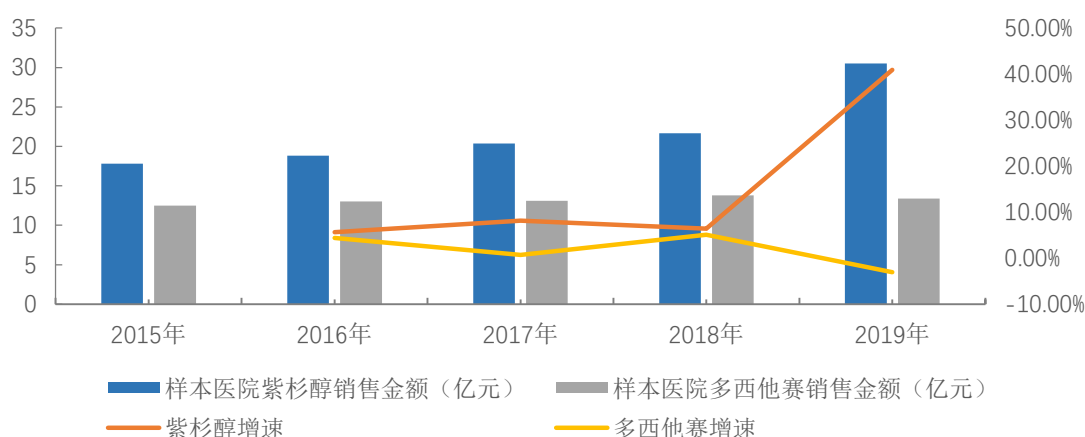
(二) 紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛之间的关系和代表性产品，紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛在癌症治疗的市场份额及变化趋势，是否存在多西他赛、卡巴他赛替代紫杉醇的情形或趋势

紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛都是紫杉烷类抗肿瘤药物，它们有着相同的抗肿瘤药机制，疗效确切，但均难溶于水，需要开发特殊的增溶剂解决其难溶性的问题，以紫杉醇为例，其剂型改良的过程基本是增溶剂（药用辅料）升级的过程。

| 紫杉烷类 | 代表产品 |
|------|------------------------------------|
| 紫杉醇 | 普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、紫杉醇胶束、口服紫杉醇 |
| 多西他赛 | 普通多西他赛注射液、在研多西他赛胶束、在研多西他赛脂质体 |
| 卡巴他赛 | 卡巴他赛注射液 |

2015年至2019年，PDB样本医院紫杉醇销售金额从2015年的17.83亿元增长到2019年的30.53亿元；同期，PDB样本医院多西他赛销售金额从12.48亿元增长到2019年的13.37亿元。紫杉醇制剂在新剂型的推动下增长迅速，而传统的多西他赛注射液限于当前剂型的限制，过去几年增长缓慢。卡巴他赛因为适应症仅有前列腺癌，非一线用药，且中国前列腺癌发病人数较少，预估销售金额较小，未有公开销售数据可查。

图：紫杉醇与多西他赛收入及增速对比

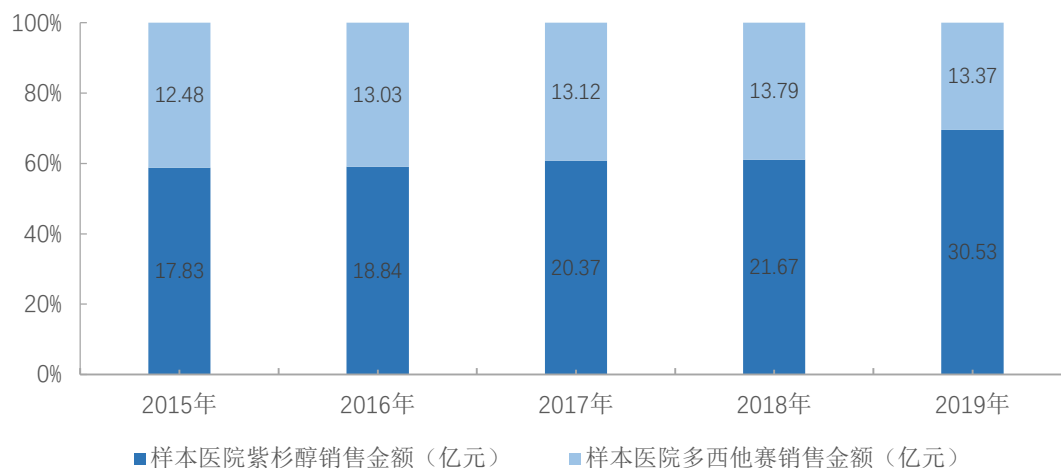


资料来源：PDB

对比紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛在癌症治疗的市场份额，紫杉醇市场份额从2015年的58.83%提升到2019年的70.34%，紫杉醇在新剂型上市销售的拉

动下，市场份额在提升；多西他赛限于剂型，市场销售增速缓慢，市场份额减少。从近五年的市场份额变化看，不存在多西他赛、卡巴他赛替代紫杉醇的趋势。

图：紫杉醇与多西他赛市场份额



资料来源：PDB

(三) 是否完整披露已上市的紫杉醇产品类型，补充披露报告期内紫杉醇市场的整体规模、各剂型的市场占比及变化、国产及进口的占比情况，以非小细胞肺癌为适应症的紫杉醇产品名称、上市时间（含境内外上市）、报告期内的市场份额及变化情况

1、是否完整披露已上市的紫杉醇产品类型

发行人的紫杉醇胶束预计将是国内首个上市的紫杉醇胶束产品，针对国内市场，发行人已在招股说明书完整披露了已上市的紫杉醇产品，包括普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇。针对国外市场，发行人已经披露了紫杉醇胶束、白蛋白紫杉醇、紫杉醇注射液，没有披露已上市的口服紫杉醇，发行人结合本次回复，已在招股说明书之“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况及其竞争状况”之“（四）所属行业近三年的发展情况和未来发展趋势，发行人取得的科技成果与产业深度融合的具体情况”之“1、所属行业近三年在新技术、新产业、新业态、新模式方面的发展情况”补充披露国外已上市的口服紫杉醇。

2、补充披露报告期内紫杉醇市场的整体规模、各剂型的市场占比及变化、国产及进口的占比情况，以非小细胞肺癌为适应症的紫杉醇产品名称、上市时间（含境内外上市）、报告期内的市场份额及变化情况

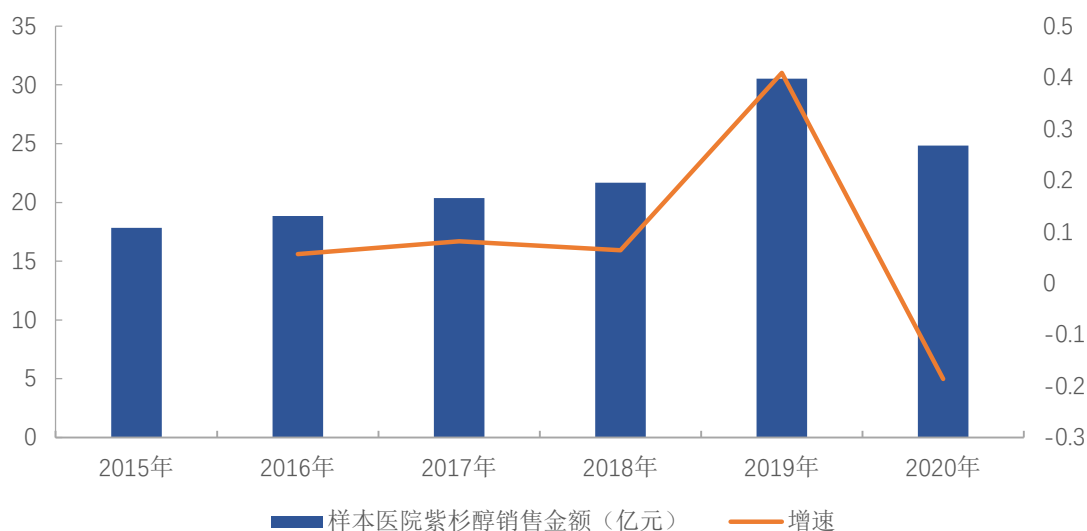
目前，紫杉醇产品已获批非小细胞肺癌适应症的为普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体，发行人针对报告期内各剂型的市场占比及变化、国产及进口的占比情况，已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”之“（三）发行人所处行业概况”之“2、紫杉醇产品分析”中补充披露如下内容：

“2、紫杉醇产品分析

.....

在国内，紫杉醇是销售金额排名第一的化学制剂，是抗肿瘤药领域用药金额最大的品种。根据 PDB 数据，样本医院紫杉醇销售金额从 2015 年的 17.83 亿元增长到 2019 年的 30.53 亿元，年均复合增速达到 11.36%，快于抗肿瘤药物的增长；2019 年紫杉醇市场的快速增长主要来自恒瑞医药及石药集团白蛋白紫杉醇新上市后的销售增长；2020 年紫杉醇销售金额 24.84 亿元，较 2019 年下降，主要是受“新冠”疫情影响，导致患者诊疗量的下降。

图：样本医院紫杉醇销售金额及增速

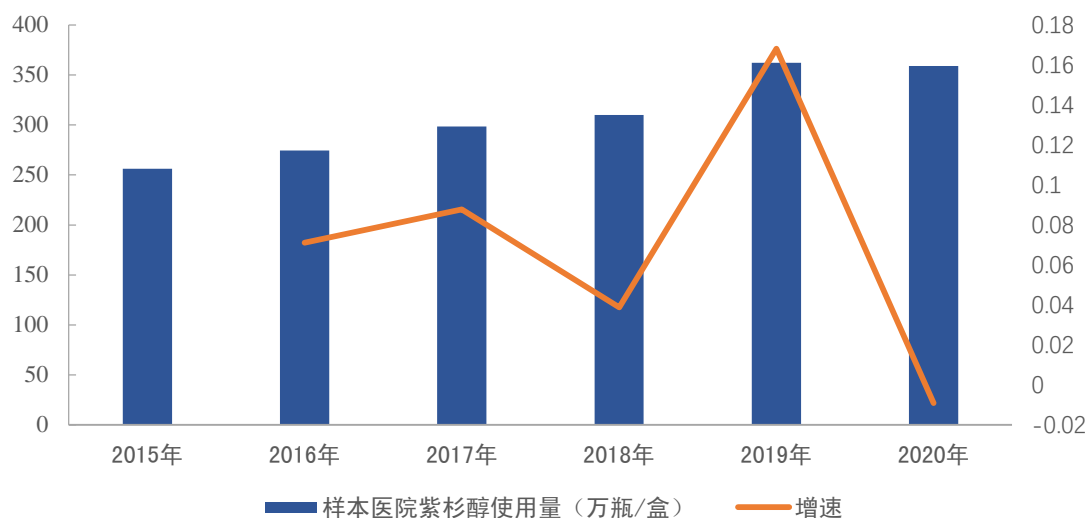


数据来源：PDB

从使用量看，样本医院紫杉醇使用量从 2015 年的 256.19 万（瓶/盒）增长

到 2020 年的 358.96 万（瓶/盒），年均复合增速为 6.98%。

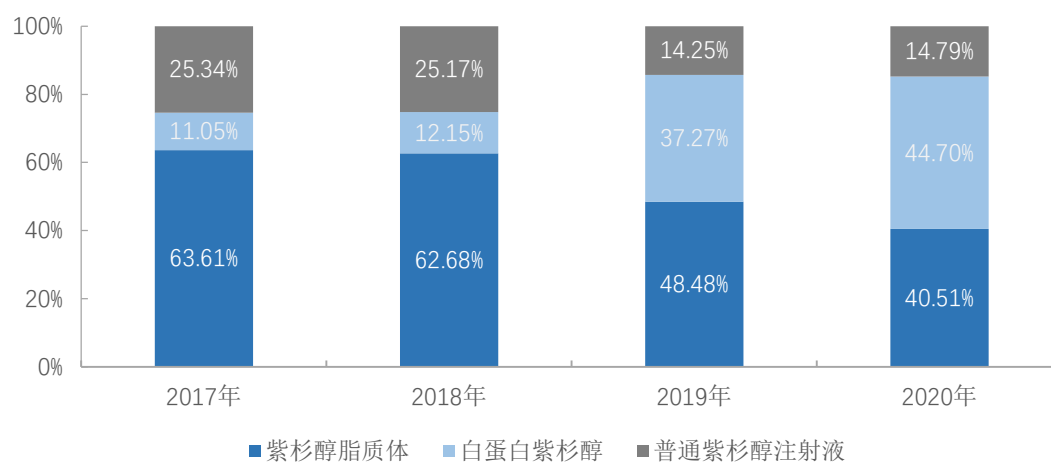
图：样本医院紫杉醇使用量及增速



数据来源：PDB

2017 年至 2019 年，紫杉醇脂质体因为国内独家品种市场份额始终最大，但增速下降，从 2017 年的 63.61% 下降到 2019 年的 48.48%，下降的主要原因是 2018 年、2019 年白蛋白紫杉醇仿制药上市销售（石药集团、恒瑞医药等），白蛋白紫杉醇市场份额从 11.05% 上升到 37.27%；2020 年紫杉醇脂质体市场份额进一步下降到 40.51%，白蛋白紫杉醇市场份额从 11.05% 上升到 44.70%，成为紫杉醇制剂市场份额最大的剂型；白蛋白紫杉醇上市后，普通紫杉醇注射液的市场份额也快速下降。

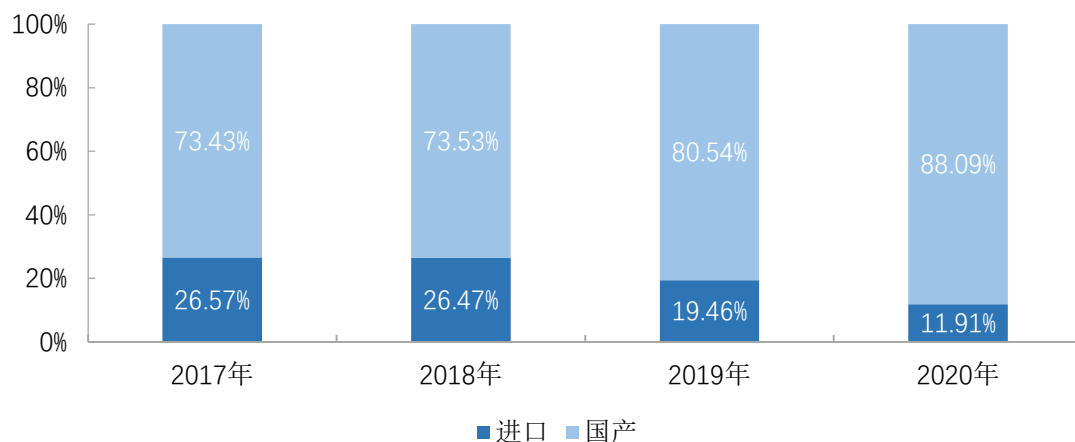
图：不同剂型紫杉醇制剂占比



数据来源：PDB

2017年至2020年，紫杉醇制剂市场一直是国产产品占据主导地位，白蛋白紫杉醇仿制药上市后，国产紫杉醇制剂的市场占有率进一步提升。

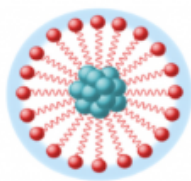

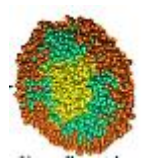
图：紫杉醇制剂国产、进口占比情况



数据来源：PDB

（四）全球已上市的紫杉醇胶束剂型的上市时间、适应症、销售情况，在当地紫杉醇或紫杉烷类药物市场的占比情况等，国内与发行人类似的紫杉醇胶束产品的临床试验进展、适应症情况，发行人是否面临较激烈的潜在竞争风险

全球已上市的紫杉醇胶束上市时间、适应症情况如下：

| 公司 | 产品结构 | 原辅料 | 产品名称 | 获批区域 | 适应症 | 获批时间 |
|-----------|---|------------------------|-----------------------------------|--------------|----------------|----------------------------|
| Oasmia |  | 基于维生素 A 的赋形剂 XR17、紫杉醇 | Apealea® / Paclical® (paclitaxel) | 俄罗斯、哈萨克斯坦、欧盟 | 卵巢癌 | 2018年11月（欧盟）、2015年10月（俄罗斯） |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯、紫杉醇 | Genexol® | 韩国 | 非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌 | 2007年1月 |
| Sun Pharm |  | 聚乙烯聚吡咯烷酮、胆固醇硫酸盐、辛酸、紫杉醇 | PICN | 印度 | 乳腺癌 | 2014年5月 |

资料来源：各公司网站

因 Samyang 和 SunPharm 均未单独披露紫杉醇胶束制剂的销售情况，无法

获得紫杉醇胶束在当地紫杉醇或紫杉烷类药物市场的占比情况。

Oasmia 紫杉醇胶束 2017 年至 2019 年的销售金额分别为 222.5 万瑞士克朗、170.5 万瑞士克朗、40.1 万瑞士克朗（包含授权费、分销费）。因为不同年份、不同区域的授权费与分销费有较大波动，因此销售金额变化较大。整体看，因为 Oasmia 早先上市的区域是俄罗斯、瑞典等国，且适应症只有卵巢癌，所以销售规模不大。

国内与发行人类似的紫杉醇胶束产品的临床试验进展、适应症情况可参见本回复报告之问题 11.1 之（一）胶束运用于紫杉烷类药物的情况之（1）胶束应用于紫杉烷类药物的情况。

国内与发行人类似的紫杉醇产品最快的处于 III 期临床，为上海海和药物研究开发有限公司的紫杉醇口服制剂，适应症为乳腺癌、胃癌，通过 III 期临床数据对比（适应症不同），发行人紫杉醇胶束疗效数据优于口服紫杉醇；国内其他紫杉醇胶束多在临床 I 期、临床前，从现有的新药研发临床试验到注册上市的通常时间看，尚需 3 年以上的时间。发行人将是首个紫杉醇胶束上市的企业，与上述紫杉醇胶束企业在可预见的未来不存在激烈的潜在竞争风险。

（五）根据针对各种适应症的已上市紫杉醇销售情况，分析说明发行人关于紫杉醇不同适应症的在研项目布局是否领先、是否面临较激烈的市场竞争风险

目前，国内已上市的紫杉醇剂型包括普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇，除白蛋白紫杉醇仅获批乳腺癌适应症外，普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体获批的适应症包括乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌。从已上市的紫杉醇产品近三年销售情况看，在紫杉醇销售总体增长情况下，普通紫杉醇份额 2019 年出现下降，白蛋白紫杉醇份额大幅提升，反映了紫杉醇产品升级替代趋势愈加明显。

| 紫杉醇制剂 | 主要企业 | 获批适应症 | 近三年销售金额（亿元） | | |
|--------|-------|----------------|-------------|--------|--------|
| | | | 2019 年 | 2018 年 | 2017 年 |
| 普通紫杉醇 | BMS 等 | 乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌 | 4.35 | 5.45 | 5.16 |
| 紫杉醇脂质体 | 绿叶制药 | 乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌 | 14.80 | 13.58 | 12.96 |

| 紫杉醇制剂 | 主要企业 | 获批适应症 | 近三年销售金额（亿元） | | |
|--------|--------------------|-------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 2019年 | 2018年 | 2017年 |
| 白蛋白紫杉醇 | 石药集团 恒瑞医药 新基 | 乳腺癌 | 11.38 | 2.63 | 2.25 |
| 合计 | | | 30.53 | 21.66 | 20.37 |

注：近三年（2017年至2019年）销售金额为样本医院数据，数据来源 PDB

从临床数据对比看，发行人的紫杉醇胶束相比其他紫杉醇产品具有优势，如发行人紫杉醇胶束在此背景下获批上市，会加快紫杉醇产品的升级替代趋势，获得相应的市场份额。从各公司的公开信息查询，紫杉醇胶束在胃癌、小细胞癌、胰腺癌适应症研发进度均处领先地位，紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇均无类似的适应症申请。

表：紫杉醇胶束适应症在研项目基本情况

| 适应症 | 非小细胞肺癌 | 小细胞肺癌 | 胃癌 | 乳腺癌 | 卵巢癌 | 胰腺癌 |
|-----------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 已上市的紫杉醇制剂 | 普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体 | 无 | 无 | 普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇 | 普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体 | 无 |
| 发行人在研计划 | 紫杉醇胶束目前处于新药注册上市审批阶段 | 紫杉醇胶束预计于2021年开始III期临床 | 紫杉醇胶束预计于2022年开始III期临床 | 紫杉醇胶束预计于2021年开始III期临床 | 紫杉醇胶束预计于2022年开始III期临床 | 紫杉醇胶束预计于2022年开始III期临床 |
| 发行人进度 | | 领先 | 领先 | | | 领先 |

注：根据恒瑞医药公告，其白蛋白紫杉醇申报了乳腺癌、胰腺癌、胃癌、非小细胞肺癌适应症，乳腺癌适应症已完成生物等效性试验获批上市，一项评估 PD-L1/TGF- β RII 抗体（SHR-1701）联合吉西他滨和白蛋白紫杉醇一线治疗晚期/转移性胰腺癌 Ib/II 期临床研究于2020年9月18日获批临床试验，其他适应症未见公告。

小细胞肺癌因倍增时间快，增殖比高和早期发生广泛转移而区别于非小细胞肺癌。大约 67%小细胞肺癌患者表现为明显的胸外转移病变，而另外的 33%表现为局限于胸内、单个照射包括的局限性疾病。小细胞肺癌具有独特的生物学特征，近 30 年来对其治疗没有明显改善。由于小细胞肺癌对化疗很敏感，化疗是治疗小细胞肺癌的主要方案之一，但可选择方案很少。根据中国临床肿瘤

学会（CSCO）发布的《原发性肺癌诊疗指南》，目前主要有 EP 方案（顺铂+依托泊苷）、EC 方案（卡铂+依托泊苷）和伊立替康+顺铂或卡铂方案，复发病人也可采用紫杉醇或多西他赛治疗，但疗效和生存期还有待提高。普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇说明书均未显示获批小细胞肺癌适应症。发行人紫杉醇胶束在该适应症的临床进度有优势。

胃癌方面，目前国内尚未有其他紫杉醇制剂获批该适应症，除了口服紫杉醇外，其他紫杉醇制剂也未推动胃癌适应症的临床研究。该适应症竞争格局较好，竞争品种少，发行人紫杉醇胶束在该适应症临床研发进度上有一定的优势。

胰腺癌方面，其他紫杉醇制剂均未获批该适应症。发行人在该适应症上的布局具备竞争优势。

综上，发行人紫杉醇胶束在扩大适应症上的布局较为领先，面临的市场竞争风险较小。

（六）请发行人择要披露上述内容，完善招股说明书关于业务和技术的披露

1、发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“二、发行人所处行业的基本情况”及“（三）发行人所处行业概况”之“3、聚合物胶束在医药领域的应用”中补充披露如下内容：

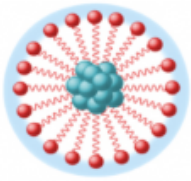



“③胶束的产业化应用

目前在韩国、印度、俄罗斯和欧盟等地区全球共有 3 款紫杉醇胶束剂型获批上市；国内外已经有多家公司获得胶束的临床批件，但大多处于 I 期临床研究阶段，发行人的紫杉醇胶束产品进展最快，预计将成为国内首个上市的紫杉醇胶束制剂。

■ 已获批上市紫杉烷类胶束产品

截至目前，全球已经获批上市的紫杉醇胶束、多西他赛胶束情况如下：

| 公司 | 产品结构 | 原辅料 | 产品名称 | 适应症 | 粒径 | ORR | 剂量 (mg/m ²) |
|----|------|-----|------|-----|----|-----|----------------------------|
| | | | | | | | |

| 公司 | 产品结构 | 原辅料 | 产品名称 | 适应症 | 粒径 | ORR | 剂量 (mg/m ²) |
|-----------|--|------------------------|---|---------------------------------|---------|---------|----------------------------|
| Oasmia |  | 基于维生素 A 的赋形剂 XR17、紫杉醇 | Apealea [®] / Paclical [®] (paclitaxel) | 卵巢癌 | 20-60nm | 25.70% | 260 |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯、紫杉醇 | Genexol [®] | 非小细胞肺癌 | 25nm | 37.70% | 230~300 |
| | | | | 乳腺癌 | | 58.50% | 240~300 |
| | | | | 卵巢癌 | | 88% | 260 |
| Sun Pharm |  | 聚乙烯聚吡咯烷酮、胆固醇硫酸盐、辛酸、紫杉醇 | PICN | 乳腺癌 | 100 nm | 49.00% | 290 |
| Samyang |  | 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯, 多西他赛 | Nanoxel [®] | 乳腺癌, 非小细胞肺癌, 食道癌, 卵巢癌, 胃癌, 前列腺癌 | 10-50nm | 与传统剂型类似 | 75~100 |

资料来源：CNKI、各公司官网

经公开信息查询，上述国外已获批上市的紫杉烷类胶束产品在国内均未有获批上市的记录。2009 年-2011 年，韩国 Samyang 公司在国内申报了紫杉醇胶束的临床试验，但未查询到该产品的后续招募患者及临床试验进展、申请 NDA 等情况。Samyang 的紫杉醇胶束在韩国仅完成 69 例患者的 II 期单臂临床试验就获批上市，在中国申报上市将需要重新完成 I 期、II 期、III 期完整的临床研究。如果 Samyang 在国内开始临床试验、申请上市等相关工作，根据现有审评审批程序，至少需要 3-5 年以上的时间，进度上与国内其他紫杉醇胶束研发进度相似。

| 核心指标 | 发行人 | Samyang |
|--------|--------------------|---------|
| 过敏预处理 | 不需要 | 需要 |
| 临床试验方案 | 随机、对照、开放、多中心 III 期 | 单臂 II 期 |
| 病例数量 | 448 例 | 69 例 |
| ORR | 50.33% | 37.70% |

■ 在研的紫杉烷类胶束产品进展

查询中国临床试验注册中心、美国临床试验数据库等网站，以及国内上市公司公告，全球在研的紫杉烷类胶束情况如下：

| 厂商 | 适应症 | 药物 | 注册地点 | 开发阶段 |
|--------------------------------------|------------------|----------------|------|------------|
| 上海谊众药业股份有限公司 | 晚期非小细胞肺癌 | 紫杉醇胶束 | 中国 | 新药上市审评审批 |
| 无锡朗慈生物科技有限公司 (双鹭药业股份有限公司) | 抗肿瘤 | 紫杉醇胶束 | 中国 | II、III 期临床 |
| 南京泛太化工医药研究所/ 深圳市万乐天翼药物技术有限公司 | HER2 阴性复发或转移性乳腺癌 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | II 期临床 |
| 浙江海正药业股份有限公司 | 晚期乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌等 | 注射用紫杉醇胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 丽珠集团丽珠医药研究所 | 晚期实体瘤 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| 广东众生药业股份有限公司 | 未公开 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| 健康元药业集团股份有限公司 | 未公开 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| 苏州雷纳药物研发有限公司 | 乳腺癌或转移性乳腺癌的二线治疗 | 注射用紫杉醇胶束 | 中国 | 获得临床批件 |
| 苏州海特比奥生物技术有限公司 | 恶性实体瘤 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 山东华铂凯盛生物科技有限公司 (上海复星医药(集团)股份有限公司) | HER2 阴性的复发转移性乳腺癌 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 中国 | I 期临床 |
| 广东众生药业股份有限公司 | 晚期实体瘤 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 中国 | I 期临床 |
| Nippon Kayaku | 乳腺癌 | 紫杉醇 (NK105) 胶束 | 日本 | III 期临床 |
| Samyang Biopharm | 胰腺癌 | 装载紫杉醇的聚合物胶束 | 美国 | II 期临床 |
| | 肝癌 | | | II 期临床 |
| Sorrento Therapeutics, Inc. | 转移性或局部复发性乳腺癌 | 紫杉醇胶束、白蛋白紫杉醇 | 美国 | BE 试验完成 |

国内除发行人的紫杉醇胶束外，其他紫杉醇胶束都处于 I 期、II 期临床研究阶段，目前尚无法直接对比这些产品与发行人的紫杉醇胶束的优劣势，发行人紫杉醇胶束作为首个上市的紫杉醇胶束将具有先发优势；国内有 3 家公司的多西他赛胶束进入 I 期临床研究，研发进度上领先于发行人的在研产品多西他赛胶束，如果上述公司多西他赛胶束研发进展顺利并获批上市，将会给发行人的后续研发产品带来不利影响。”

2、发行人已在招股说明书“第六节业务和技术”之“一、发行人的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）发行人的主营业务情况”之“2、主要产品的情况”之“（6）紫杉醇胶束的优势”中补充披露如下内容：

“（6）紫杉醇胶束的优势

①具有良好的安全性和耐受性

发行人的紫杉醇胶束避免了普通紫杉醇的致敏性问题，临床输注前无需进行任何抗过敏和止吐预处理，安全性良好。紫杉醇胶束 I 期临床试验剂量爬坡至 $435\text{mg}/\text{m}^2$ ，最大耐受剂量（MTD）确定为 $390\text{mg}/\text{m}^2$ ，是现有紫杉醇剂型中剂量最高的。紫杉醇胶束临床使用时不需要特殊输注装置。

表：紫杉烷类产品适应症、规格、剂量、相关临床使用对比表

| 类型 | 紫杉醇胶束 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇脂质体 | 普通紫杉醇 | 多西他赛 |
|--------------------------------|------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------------|---|
| 商品名 | 紫晟 | 凯素（克艾力、艾越、齐鲁锐贝、科瑞菲） | 力扑素 | 泰素等 | 泰索帝、艾素等 |
| 制造商 | 发行人 | 新基（石药、恒瑞、齐鲁、科伦仿制） | 绿叶制药 | 百时美施贵宝 | 赛诺菲、恒瑞等 |
| 上市时间 | 2021 年（预计） | 2010 年（2018 年、2019 年、2019 年、2020 年） | 2003 年 | 1992 年（美） | 2002 年（中国） |
| 国内获批适应症 | 非小细胞肺癌 | 乳腺癌 | 乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌 | 乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌 卡氏肉瘤 | 乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌 |
| 规格 | 30mg | 100mg | 30mg | 30mg； 60mg； 100mg | 80mg：2.0ml （0.5ml： 20mg、 1.5ml：60mg） |
| 常用剂量（ mg/m^2 ） | 300 | 260 | 135-175 | 135-175 | 75 |
| 滴注时间 | $\geq 3\text{h}$ | $\geq 30\text{min}$ | $\geq 3\text{h}$ | $\geq 3\text{h}$ | 1h |
| 是否需要超敏处理 | 不需要 | 不需要 | 需要 | 需要 | 需要 |
| 是否需要特殊输液器或装置 | 否 | 否 | 专用振荡器 | 含过滤器，不含聚氯乙烯 | 否 |

| 类型 | 紫杉醇胶束 | 白蛋白紫杉醇 | 紫杉醇脂质体 | 普通紫杉醇 | 多西他赛 |
|----------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 3/4级中性粒细胞减少发生率 | 68.67% | 47% | 47% | 37.95% | 59.2% |
| 严重神经毒性发生率 | 2% | 2% | 6% | 3.08% | 5.7% |
| 注射频率 | 每3周一 次，一次一 疗程 | 每周一次，3周 一疗程 | 每3周一 次，一次一 疗程 | 每3周一 次，一次一 疗程 | 每3周一 次，一次一 疗程 |
| 依从性 | 较好 | 较好 | 一般 | 较差 | 较差 |

注：1、白蛋白紫杉醇针对非小细胞肺癌的剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，需要在第1天、8天、15天分别注射。

2、发行人紫杉醇胶束试验组中性粒细胞减少3/4级发生率较高的原因是研究方案规定必须出现3级发热性或4级中性粒细胞下降才允许打升白细胞针干预所致。”

（七）招股说明书（申报稿）第108页披露了行业内的主要企业，请说明同行业可比公司恒瑞医药、绿叶制药、石药集团等紫杉醇产品的收入规模

绿叶制药的紫杉醇脂质体于2003年上市，已获批的适应症为乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等，石药集团的白蛋白紫杉醇于2018年3月获批上市，恒瑞医药的白蛋白紫杉醇于2018年9月获批上市，批准的适应症均为乳腺癌。经查询恒瑞医药、石药集团年报，绿叶制药研报，同行业可比公司的紫杉醇剂型产品销售规模如下：

| 公司 | 产品 | 2019年度 | 2018年度 |
|------|--------|------------|----------|
| 绿叶制药 | 紫杉醇脂质体 | 25.54亿港元 | 21.68亿港元 |
| 石药集团 | 白蛋白紫杉醇 | 16.36亿港元 | 3.73亿港元 |
| 恒瑞医药 | 白蛋白紫杉醇 | 16.19亿元人民币 | - |

注：恒瑞医药白蛋白紫杉醇收入系根据年报销量推算。

（八）题干及问询回复中数据来源的权威性和客观性

发行人在招股说明书披露的紫杉醇市场数据来源于中国医药工业信息中心（PDB）。PDB原名上海医药工业研究院信息中心，组建于1958年，曾先后隶属化工部、国家医药管理总局、国家经贸委、国家发改委，自2009年起承担“工业和信息化部医药工业信息中心”职能至今，工信部医药行业相关数据由其发布，数据来源于全国区域范围内的医院，因此数据来源较为权威。

PDB数据库选择的样本医院680家，PDB数据库信息包括药品名称、生产企业名称、年份、季度、剂型、规格、给药途径、销售金额、销售量（以药品

包装的最小可数单位为统计单位，例如片，粒，袋，支等）、城市、治疗类别，信息分类到底层数据。

1、PDB 样本医院的区域分布

PDB 样本医院覆盖全国省、直辖市、自治区 24 个，覆盖到全国境内 31 个省、直辖市、自治区的 77.42%；因全国各个地区医疗健康水平发展不平衡，地区差异较大，从区域卫生医疗支出来统计，PDB 样本医院的区域覆盖率 91.69%；PDB 样本医院的数据信息能够反映全国医药市场情况。

| | 境内地区 | 医疗支出总额 (亿元) |
|--------------------|---|----------------|
| PDB 医院分布地区 | 安徽省、北京市、福建省、广东省、贵州省、河北省、河南省、黑龙江省、湖北省、湖南省、吉林省、江苏省、辽宁省、内蒙古自治区、山东省、山西省、陕西省、上海市、四川省、天津市、新疆自治区、云南省、浙江省、重庆市 | 48,227.15 |
| PDB 医院未涵盖地区 | 江西省、甘肃省、青海省、宁夏回族自治区、西藏自治区、海南省、广西壮族自治区 | 4,371.13 |
| 覆盖率 | 77.42% | 91.69% |

资料来源：中国健康卫生统计年鉴 2019

根据国家癌症中心发布的最新一期统计数据，2015 年，城市地区新发病例数约为 235.2 万例，占全国新发病例的 59.86%。农村地区新发病例数约为 157.7 万例，占全国新发病例的 40.14%；城市地区恶性肿瘤死亡约为 133.1 万例，占全国死亡例数的 56.93%。农村地区恶性肿瘤死亡约为 100.6 万例，占全国死亡例数的 43.07%。肿瘤发病、死亡患者数量城乡差异较大，地区分布不均衡，PDB 样本医院覆盖的地区均集中于国内东部、中部城市比较发达地区，地区肿瘤发病率、死亡率与地区医疗支出总额的覆盖率趋势一致。

根据《中国健康卫生统计年鉴 2019》，2018 年我国各地区医院分科出院人数显示，PDB 样本医院覆盖的地区肿瘤科出院人数达到 8488997 例，占比 95.31%，PDB 样本医院覆盖地区能较好地反映肿瘤类药品的使用情况。

| | 2018 年肿瘤科出院人数 |
|--------------------|---------------|
| PDB 医院分布地区 | 8,488,997 |
| PDB 医院未涵盖地区 | 417,545 |
| 覆盖率 | 95.31% |

资料来源：中国健康卫生统计年鉴 2019

2、PDB 医院的分级分布

PDB 样本医院 680 家中，三级医院占比 75%，二级医院占比 25%。按照《医院分级管理标准》，依据医院功能、设施、技术力量等指标，不分医院背景、所有制性质，我国医院划分为三级、二级、一级，每级再划分为甲、乙、丙三等，其中三级医院增设特等，因此医院共分三级十等。

| 分级医院 | 分级标准 | 全国医院总数 | 医院收入总额 | | 住院西药收入 | |
|------|---|--------|--------------|--------|----------------|--------|
| | | | 平均每所医院收入(万元) | 占比 | 平均每所住院西药收入(万元) | 占比 |
| 三级医院 | 是向几个地区提供高水平专科性医疗卫生服务和执行高等教学、科研任务的区域性以上的医院，床位数通常大于 500 | 2,548 | 88,411.3 | 65.11% | 13,438.3 | 67.63% |
| 二级医院 | 是向多个社区提供综合医疗卫生服务和承担一定教学、科研任务的地区性医院，床位数通常为 100-500 | 9,017 | 13,105.8 | 34.15% | 1,789.3 | 31.88% |
| 一级医院 | 是直接面向一定人口的社区提供预防、医疗、保健、康复服务的基层医院、卫生院，通常床位数小于 100 | 10,831 | 1,384 | 0.73% | 137.1 | 0.49% |

数据资料来源：中国健康卫生统计年鉴 2019

根据《中国健康卫生统计年鉴 2019》的资料，2018 年，我国三级医院、二级医院的收入总额占到各级医院收入总额的 99.26%，如果按照 2018 年住院西药收入口径，我国三级医院、二级医院的住院西药收入总额占比达到 99.51%。因此，PDB 样本医院 75%三级医院、25%二级医院的分布，对医院终端药品销售有较好的代表性。

紫杉醇产品为抗肿瘤药品，一般在住院时使用，基本上在三级医院、二级医院销售，如果按照住院西药收入为指标来评价，三级、二级医院的占比会更高，因此，PDB 样本医院对紫杉醇类产品的销售终端有较好的代表性。

综上，PDB 样本医院的地区覆盖率较高，对肿瘤产品的销售终端有较好的代表性，数据来源客观。

（九）样本医院的选择标准，样本医院能覆盖 14.20%的住院药品收入，能否据此推断紫杉醇制剂的销售金额，逻辑是否严密。请发行人修改招股说明书关于市场空间的分析。

样本医院能覆盖 14.20%的计算过程：

| 指标 | 取值来源 | 计算公式 | 计算结果 |
|--------------------|----------------------|-------|------------------|
| 全国二、三级医院住院西药收入 (①) | 全国二、三级医院住院西药平均收入 (④) | ①=④×⑤ | 50,374,906.50 万元 |
| | 全国二、三级医院数量 (⑤) | | |
| 样本医院住院西药收入 (②) | 样本医院三级医院住院西药收入总额 (⑥) | ②=⑥+⑦ | 7,152,285.81 万元 |
| | 样本医院二级医院住院西药收入总额 (⑦) | | |
| 抽样比率 (③) | | ③=②÷① | 14.20% |

数据来源：中国卫生健康统计年鉴 2019、PDB

分层抽样是最重要的统计学基础方法之一，其基本原理是将总体单位按某种标志划分为不同的类（或层），然后从不同类中独立、随机地抽取样本。如果样本具有较好的代表性，计算数据来源是权威的，上述计算的逻辑是严密的，结算结果将是合理的、可靠的。

根据《中国卫生健康统计年鉴 2019》，截至 2018 年，中国共有三级医院 2,548 所、二级医院 9,017 所、一级医院 10,831 所，医院等级分类反映的是医院功能、设施、技术力量等方面资质指标，反映在不同等级、不同区域医院的门诊收入、住院收入均差异较大，用分层抽样统计方法来反映全国医院的整体状况，方法是合理的。

紫杉醇制剂是化疗药物，通常在住院治疗时使用，因此用医院住院西药收入为指标更合理，相应地 PDB 样本医院也同口径以西药住院收入为指标。医院住院西药收入来自《中国卫生健康统计年鉴 2019》，数据来源较为权威。PDB 样本医院的地区覆盖率较高，对肿瘤产品的终端销售有较好的代表性，数据来源客观。上述推算过程引用的数据可靠，样本医院有较好的代表性，采用抽样

统计方法推算，逻辑严密。在无法获得紫杉醇全市场销售数据情况下，以此方法推算紫杉醇市场销售数据，能较为可靠地反映紫杉醇市场销售情况。

为了更严谨地披露紫杉醇类产品的销售数据，发行人将招股说明书中类似表述删去：“因样本医院仅能覆盖 14.20%的住院药品收入，推算 2019 年国内医院终端紫杉醇制剂的实际销售金额达到 210 亿元人民币”，仅保留紫杉醇样本医院销售数据。

（十）请发行人择要披露上述内容，完善招股说明书关于业务和技术的披露

发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”补充披露了已上市的口服紫杉醇情况、紫杉醇及多西他赛市场份额、紫杉醇制剂国内和进口产品占比等情况。具体见本回复报告之问题 11.1 之一之（四）、问题 11.2 之（一）、（三）的回复。

二、请发行人结合上述问题 11.1-11.2 对市场竞争相关表述进行修改，全面、准确、客观地描述发行人的行业地位和竞争情况，并就市场竞争风险有针对性地进行重大事项提示和风险揭示。

（一）发行人已在招股说明书“重大事项提示”及“第四节 风险因素”补充披露了发行人主要产品进展情况、紫杉醇胶束市场竞争情况及相关风险以及在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束市场竞争情况及相关风险，具体内容如下：

“（一）发行人主要产品进展情况

截至本招股说明书签署日，发行人的研发产品包括紫杉醇胶束、多西他赛胶束、卡巴他赛胶束。紫杉醇胶束联合顺铂用于一线治疗晚期非小细胞肺癌的 III 期临床试验已经完成，正在新药注册上市审评审批中；发行人计划在紫杉醇胶束获批上市后，开展紫杉醇胶束扩大适应症研究，包括小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌等癌种。多西他赛胶束、卡巴他赛胶束处于临床前研究阶段，预计将于 2023 年-2024 年开展临床试验。

（二）紫杉醇胶束市场竞争情况及相关风险

发行人核心产品紫杉醇胶束为剂型改良型新药，拟申请获批的适应症为非

小细胞肺癌。截至本招股说明书签署日，已在国内获批上市销售的紫杉醇制剂情况如下：

| 药品名称 | 主要企业 | 获批适应症 | 上市时间 | 市场份额 | ORR |
|--------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|--------|-----|
| 普通紫杉醇 | 百时美施贵宝（原研） 其他众多企业 | 乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌 卡氏肉瘤 | 1992年 | 14.25% | 25% |
| 紫杉醇脂质体 | 绿叶制药 | 乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌 | 2003年 | 48.48% | 26% |
| 白蛋白紫杉醇 | 新基（原研） 石药集团、恒瑞制药、齐鲁制药、科伦药业 | 乳腺癌 | 2010年 2018年仿制药 | 37.27% | 33% |

注：市场份额为2019年数据数据来源PDB, ORR来自各紫杉醇剂型非小细胞肺癌临床数据。

普通紫杉醇、紫杉醇脂质体获批的适应症包括非小细胞肺癌，白蛋白紫杉醇申请获批非小细胞肺癌适应症的临床试验正在开展，发行人的紫杉醇胶束获批上市后，将面临与已上市紫杉醇剂型产品的直接竞争。紫杉醇脂质体已有多年的销售记录，因独家品种占有较为领先的市场份额；白蛋白紫杉醇仿制药上市后，因安全性及疗效的提高，市场份额快速提升，剂型改良的竞争优势明显。发行人的紫杉醇胶束上市后，**尽管具备明确临床价值，临床数据对比显示优于同类紫杉醇制剂，但如果没有顺利和有效地实施商业化计划，产品销售无法达到预期，可能对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。**

截至本招股说明书签署日，国内有多个紫杉醇胶束、口服紫杉醇处于不同的临床试验阶段，发行人的紫杉醇胶束获批上市后，未来还将与在研的紫杉醇胶束、口服紫杉醇展开竞争。如果发行人紫杉醇胶束的先发优势不能巩固、深化，则会在可预见的未来面临激烈的竞争，从而加剧公司单一产品依赖的风险。

（三）在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束市场竞争情况及相关风险

发行人的在研储备研发产品为多西他赛胶束、卡巴他赛胶束，目前处于临床前研发阶段。多西他赛胶束、卡巴他赛胶束均为剂型改良型新药，且多西他赛、卡巴他赛与紫杉醇同属紫杉烷类药物，均用于肿瘤治疗的化疗药物。截至

本招股说明书签署日，国内有多个多西他赛胶束处于临床试验阶段，研发进度上领先于发行人。如果发行人的在研产品进展不达预期，则可能在市场竞争中处于劣势，为发行人未来的产品研发及持续发展带来不利影响。

| 药品名称 | 主要企业 | 注册地 | 适应症 | 研发阶段 |
|--------------|----------------------------------|-----|------------------|-------|
| 注射用多西他赛聚合物胶束 | 苏州海特比奥生物技术有限公司 | 中国 | 恶性实体瘤 | I 期临床 |
| 注射用多西他赛聚合物胶束 | 山东华铂凯盛生物科技有限公司（上海复星医药（集团）股份有限公司） | 中国 | HER2 阴性的复发转移性乳腺癌 | I 期临床 |
| 注射用多西他赛聚合物胶束 | 广东众生药业股份有限公司 | 中国 | 晚期实体瘤 | I 期临床 |

根据 PDB 数据，2017 年至 2019 年，紫杉醇类产品销售金额增速分别为 8.12%、6.38%、40.89%，多西他赛产品销售金额增速分别为 0.69%、5.11%、-3.05%，波动较大。因剂型升级替代，紫杉醇类产品 2019 年销售增速较大，多西他赛增速下降。未来会不断出现紫杉烷类剂型改良型新药，加剧紫杉烷类药物的市场竞争，发行人可能面临紫杉醇胶束销售增速下降的风险。”

问题 11.3

11.3 招股说明书披露，推测 2019 年国内医院终端紫杉醇制剂的实际销售金额达到 210 亿元人民币。

请发行人：（1）结合发行人紫杉醇胶束的竞争优势、所在市场的竞争情况，以及紫杉醇胶束的患者数量、渗透率、销售价格等因素，测算紫杉醇胶束可预期的市场空间，并说明市场空间测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性，是否基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况进行测算；

（2）结合上述测算结果，以及发行人募投项目的规划产能情况，进一步说明募投项目年产能规划的必要性，发行人是否具有开发或消化募投项目新增产能的能力及具体措施。

请保荐机构对发行人市场空间测算的数据、假设等来源的客观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在明显夸大情形进行核查，并对

上述问题以及发行人紫杉醇胶束产品的市场空间发表明确核查意见。

回复：

一、发行人的说明

(一) 结合发行人紫杉醇胶束的竞争优劣势、所在市场的竞争情况，以及紫杉醇胶束的患者数量、渗透率、销售价格等因素，测算紫杉醇胶束可预期的市场空间，并说明市场空间测算所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性，是否基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况进行测算

1、患者数量

发行人的紫杉醇胶束拟获批的适应症为非小细胞肺癌。根据国家癌症中心发布的全国最新癌症数据，2015 年全国新发恶性肿瘤病例数约 392.9 万例，发病率为 285.83/10 万。肺癌位居发病首位，2015 年我国新发肺癌病例约 78.7 万例，发病率为 57.26/10 万，其中非小细胞肺癌占比约 85%。

统计 2010 年-2015 年肺癌新发病例，年均复合增速达到 4.45%。发行人按照每年新增 3 万例、约 3.75%的增速预测 2020 年至 2027 年肺癌新发病例。

经查询国内肺癌诊疗指南、公开论文及文献资料，发行人紫杉醇胶束的目标患者人群仅考虑新发非小细胞肺癌患者中无基因突变的人群，数量仅考虑无基因突变类型，约占 40%；考虑到紫杉醇胶束为经典的化疗药物，其与靶向药物、免疫制剂联合用药治疗非小细胞肺癌已经成为未来趋势，接受靶向治疗、免疫治疗的突变病人中有需要联合紫杉醇化疗的患者，此外接受靶向治疗、免疫治疗的突变病人在靶向治疗、免疫治疗耐药后需要紫杉醇维持二线治疗，假设上述需要使用紫杉醇制剂化疗的突变病人占全部突变病人的 20%，则该部分目标患者人群约占新发非小细胞肺癌患者数量的 12%。

2、销售价格

按照肿瘤病人平均 170cm 身高、50Kg 的体重计算，单个病人的体表面积约 1.6 平方米，单疗程用药量为每平方米 300mg，单疗程病人用药量为 480mg，公司产品规格为 30mg/支，单疗程剂量为 16 支（后续会实行慈善赠药，买 6 疗程

赠 1 疗程），以非小细胞肺癌为例，通常需要 6 疗程，公司产品单价为 1,636.47 元/支，单疗程费用为 26,183.52 元，6 疗程治疗费用为 13.09 万元。

| 指标 | 参数 |
|---------------------|-----------------------|
| 单个病人体表面积 | 1.6 (m ²) |
| 单疗程用药量 | 300mg/m ² |
| 单疗程单病人用药量 | 480mg |
| 规格 | 30mg/支 |
| 平均单疗程剂量 | 16 支 |
| 单价 | 1,636.47 元/支 |
| 单疗程费用 | 26,183.52 元 |
| 全疗程费用（6 疗程，考虑赠送一疗程） | 130,917.60 元 |

发行人紫杉醇胶束目前处于新药注册上市审批阶段。基于谨慎性原则，对发行人的产品价格按下行趋势预测，2021 年至 2024 年，紫杉醇胶束产品价格每年下降 5%，2025 年后每年下降 10%，到 2027 年紫杉醇胶束单价下降到 972 元左右，接近目前白蛋白紫杉醇集采价格水平。基于谨慎及合理原则，对紫杉醇胶束扩大适应症的收入预测从 2025 年开始少量销售，渗透率 0.04%，整体对收入预测影响不大。

3、紫杉醇胶束的市场空间测算

在患者数量及紫杉醇胶束疗程治疗费用的基础上，可以测算紫杉醇胶束的市场空间。计算公式：总收入=治疗费用×NSCLC 治疗患者数量+治疗费用×其他适应症治疗患者数量；患者渗透率=治疗患者数量÷适应症新发患者数量

| 年份 | 2020 年 | 2021 年 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 | 2027 年 |
|----------------|--------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| NSCLC 收入 (万元) | 0.00 | 37,310.78 | 76,798.01 | 140,304.06 | 218,593.73 | 239,919.94 | 231,474.76 | 200,553.88 |
| 患者渗透率 (%) | 0.00 | 0.74 | 1.55 | 2.89 | 4.59 | 5.44 | 5.66 | 5.30 |
| 其他适应症收入 (万元) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4,798 | 17,274 | 50,527 |
| 其他适应症患者渗透率 (%) | | | | | | 0.04 | 0.18 | 0.56 |
| 紫杉醇胶束收入预计 (万元) | 0.00 | 37,310.78 | 76,798.01 | 140,304.06 | 218,593.73 | 244,717.94 | 248,748.76 | 251,080.88 |

各癌种患者数量来自国家癌症中心的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》；

非小细胞肺癌的基因分型数据来自中国临床肿瘤学会的《非小细胞肺癌诊疗指南》；渗透率、销售价格是基于发行人商业战略、行业竞争格局的假设，其中紫杉醇胶束收入峰值的渗透率最高为 5.86%，是谨慎的。

发行人紫杉醇胶束治疗费用高主要是两个原因：1、使用剂量提升导致的疗程用量提升，对比 30mg 规格的紫杉醇脂质体、普通紫杉醇，发行人紫杉醇胶束使用剂量为 300mg/m²，是前者的两倍，使用剂量的提升导致紫杉醇胶束疗程用量达到了 16 支，是紫杉醇脂质体、普通紫杉醇的 2 倍；2、与其他已上市的紫杉醇改良剂型比较，发行人紫杉醇胶束拥有最好的临床疗效数据，在上市初期定价较高，与疗效相匹配。后续随着医生、患者对产品认知的提升，发行人将逐步降价，提高可及性，惠及更多的患者。

发行人的紫杉醇胶束治疗费用对市场空间测算不具有重大影响。从紫杉醇市场空间的敏感性分析看，仅在药品的价格下降幅度较大，且治疗人数没有较大规模增长的情况下，市场空间有一定下降，最大降幅为 25.01%，最小的市场空间预测仍有 18.83 亿元。

| | | 价格递减（向左）（万元） | | | | | |
|--------------------|------------------------------|--------------|---------|---------|---------|--------|----------|
| 治疗人数 增长（向 下） | 价格逐步递减 5%，治疗患者 人数增长 5% | -25.00% | -20.00% | -15.00% | -10.00% | -5.00% | 1,636.47 |
| | 0.00% | 18.83 | 20.09 | 21.34 | 22.60 | 23.85 | 25.11 |
| | 5.00% | 19.77 | 21.09 | 22.41 | 23.73 | 25.04 | 26.36 |
| | 10.00% | 20.71 | 22.10 | 23.48 | 24.86 | 26.24 | 27.62 |
| | 15.00% | 21.66 | 23.10 | 24.54 | 25.99 | 27.44 | 28.87 |
| | 20.00% | 22.60 | 24.10 | 25.61 | 27.12 | 28.62 | 30.13 |
| | 25.00% | 23.54 | 25.11 | 26.68 | 28.25 | 29.82 | 31.39 |

如果紫杉醇胶束产品价格下降较多，患者的相对支付能力将大幅提升，在紫杉醇胶束产品确证的临床疗效支持下，治疗患者数量不增长的概率极小。

（二）结合上述测算结果，以及发行人募投项目的规划产能情况，进一步说明募投项目年产能规划的必要性，发行人是否具有开发或消化募投项目新增产能的能力及具体措施

发行人为开发研制紫杉醇胶束，已建成设计生产能力为年产 100 万支 30mg 紫杉醇胶束生产线。该生产线主要是为产品的研制生产所建，生产线的技

术装备水平和自动化程度不高，已不能满足公司未来产品生产和市场销售的需要，需要尽快提升工艺技术装备水平，扩大产品生产能力。

按照上述收入预测，发行人现有 100 万支产能仅能满足 1 万名左右患者的用药，到 2023 年就不能满足产品销售扩大的需要。考虑到发行人的紫杉醇胶束扩大适应症在 2025 年前后陆续获批，发行人面向的潜在市场增大，也需要扩大产能来满足市场需求。

肺癌是全球最大的癌种，发病率、死亡率排名第一，肺癌的药物需求市场空间较大。紫杉醇为肿瘤化疗治疗的基础药物，自普通紫杉醇注射液上市以来的近 30 年间，因其优良的抗肿瘤疗效，以及通过剂型改良不断提高安全性和疗效，紫杉醇制剂已经成为国内肿瘤化疗最大品种，市场销售稳步上升。在肺癌治疗领域，虽然靶向药物、免疫制剂发展较快，但联合用药已是趋势，作为肿瘤化疗的基础药物，紫杉醇制剂在肺癌治疗领域的临床用量将不断提升。

紫杉醇为广谱抗肿瘤化疗药物，发行人的紫杉醇胶束在非小细胞肺癌适应症获批后，将进行扩大适应症的临床研究及后续的上市申请，如能成功获批，发行人的紫杉醇胶束适应症将扩大到小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌等。根据全国肿瘤登记中心最新数据显示，2015 年中国恶性肿瘤新发病例数 392.9 万例，其中肺癌 78.7 万例、胃癌 40.3 万例、乳腺癌 30.4 万例、胰腺癌 9.5 万例、卵巢癌 5.21 万例，发行人产品的市场空间在未来几年将得到进一步拓展。

发行人的核心产品紫杉醇胶束目前处于新药注册上市审批阶段。发行人正在组建具备扎实临床推广经验和丰富上市经验的核心营销团队，布局销售渠道，其中包括负责国家医保目录相关事务和市场准入事务的医学团队。发行人亦计划积极开展市场准入、市场教育与学术推广活动，逐步提升和扩大公司紫杉醇聚合物胶束的市场认可度，最终实现快速达到最大的销售目标。

发行人始终保持着和临床医生、专家的高度沟通，积极推广公司紫杉醇聚合物胶束的临床运用；发行人将结合国家支持、鼓励创新药的政策，致力在产品获批的 2-3 年内纳入国家医保目录，以惠及更多患者。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、访谈了高级管理人员，了解公司产品定价策略、管线布局、产品研发阶段、核心在研产品的潜在患者市场容量、当前已有竞品的市场占有情况；

2、查阅国家癌症中心发布的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》，了解发病人数及趋势；查阅中国临床肿瘤学会的《非小细胞肺癌诊疗指南》及其他相关指南，了解紫杉醇在各癌种中的治疗地位；

3、查阅 PDB 数据库样本医院紫杉醇的销售数据，了解紫杉醇的样本医院市场销售情况；查阅可比上市公司研究报告、招股说明书，了解市场空间的规模。

4、复核了发行人测算空间的数据、模型及测算过程、结果。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人对市场空间测算的数据、假设等来源为国家癌症中心发布的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》、中国临床肿瘤学会的《非小细胞肺癌诊疗指南》及其他相关指南，数据、假设等来源客观、权威。

2、发行人对市场空间测算的参数、底层数据、所依据的假设是谨慎合理的，紫杉醇胶束市场销售峰值的渗透率为 5.86%，相对发行人紫杉醇胶束当前的临床优势而言是保守、谨慎的，发行人对市场空间的测算不存在明显夸大情形。

问题 12.关于供应商

问题 12.1

12.1 招股说明书披露，发行人采购的原材料主要包括紫杉醇原料药、聚合物辅料合成用原料、检测用试剂等。在前五大供应商采购情况中，发行人分别

于 2018 年度向桂林晖昂生化药业有限公司采购原料药 203.88 万元、2020 年 1-3 月向南通登捷贸易有限公司采购原辅材料 17.79 万元。

请发行人说明：（1）报告期各类型原材料的前五大供应商名称、采购内容及交易金额，报告期内采购原料药、原辅材料的具体内容、各期采购原料药及原辅材料变动较大的原因、供应商是否稳定；（2）原料药、原辅材料等是否为核心原材料，定价模式及公允性、供应商是否与发行人及其主要股东存在关联关系或其他利益关系、供应商中是否有发行人前员工；（3）发行人产品上市后为保证核心原材料稳定供应拟采取的措施。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）报告期各类型原材料的前五大供应商名称、采购内容及交易金额，报告期内采购原料药、原辅材料的具体内容、各期采购原料药及原辅材料变动较大的原因、供应商是否稳定

1、报告期，发行人采购紫杉醇原料药的情况如下：

| 年度 | 序号 | 供应商名称 | 采购金额 (万元) | 采购内容 |
|--------|----|----------------|---------------|--------|
| 2018 年 | 1 | 桂林晖昂生化药业有限责任公司 | 203.88 | 紫杉醇原料药 |
| | 2 | 海南紫杉园制药有限公司 | 38.83 | 紫杉醇原料药 |
| | 合计 | | 242.71 | |

发行人的核心产品为紫杉醇胶束，采购的原料药为紫杉醇原料药，是紫杉醇胶束的药物成分。

2、报告期，发行人主要采购原辅材料的情况如下：

| 年度 | 序号 | 供应商名称 | 采购金额 (元) | 采购内容 |
|--------|----|--------------|-----------------|-------------|
| 2018 年 | 1 | 上海凌峰化学试剂有限公司 | 4,273.50 | 无水乙醚 AR |
| | 2 | 国药集团化学试剂有限公司 | 683.76 | 二氯甲烷 |
| | 3 | 北京华威锐科化工有限公司 | 460.00 | 二氯甲烷-超干带分子筛 |
| | 合计 | | 5,417.26 | |

| 年度 | 序号 | 供应商名称 | 采购金额 (元) | 采购内容 |
|-------|----|--------------------|-------------|----------------|
| 2019年 | - | - | - | - |
| 2020年 | 1 | 南通登捷贸易有限公司 | 177,876.10 | 丙交酯 |
| | 2 | 西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司 | 89,184.15 | 聚乙二醇甲醚 |
| | 3 | 上海凌峰化学试剂有限公司 | 58,584.07 | 无水乙醚 AR |
| | 4 | 国药集团化学试剂有限公司 | 7,164.60 | 二氯甲烷 |
| | 5 | 青岛高科技工业园海博生物技术有限公司 | 2,123.89 | 胰酪大豆胨液体培养基 TSB |
| | 合计 | | 334,932.81 | |

报告期，发行人采购的原辅料主要为丙交酯、二氯甲烷、聚乙二醇甲醚、无水乙醚 AR 等，用于合成聚合物专用辅料，用来生产紫杉醇胶束。2018 年，发行人采购原辅料主要是做研发试验用，2020 年，发行人采购原辅料大幅增加，是为试生产注册检验样品需要。

发行人采购的丙交酯来自于世界最大的聚乳酸生产商普拉克（Purac），上海殷源贸易有限公司、南通登捷贸易有限公司为 Purac 的国内代理商。

3、报告期，发行人主要采购试验试剂的情况如下：

| 年度 | 序号 | 供应商名称 | 采购金额 (元) | 采购内容 |
|-------|----|-------------------|-------------|----------------------|
| 2018年 | 1 | 上海跃胜贸易有限公司 | 13,159.34 | 甲醇、四氢呋喃、乙腈 |
| | 2 | 国药集团化学试剂有限公司 | 3,884.87 | 标准比色液、氢氧化钠滴定液等 |
| | 3 | 上海东方药品科技实业有限公司 | 2,958.39 | 金黄色葡萄球菌菌株、胰酪大豆胨液体培养基 |
| | 4 | 西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司 | 1,709.00 | 库伦法试液 |
| | 5 | 湛江安度斯生物有限公司 | 2,456.31 | 鲎试剂等 |
| | 合计 | | 24,167.91 | |
| 2019年 | 1 | 国药集团化学试剂有限公司 | 21,974.45 | 标准比色液、氢氧化钠滴定液等 |
| | 2 | 湛江安度斯生物有限公司 | 19,990.29 | 鲎试剂等 |
| | 3 | 上海东方药品科技实业有限公司 | 18,445.36 | 金黄色葡萄球菌菌株、胰酪大豆胨液体培养基 |
| | 4 | 上海创扬国际贸易有限公司 | 18,176.06 | 异丙醇、杀孢子剂 |
| | 5 | 上海跃胜贸易有限公司 | 17,002.45 | 甲醇、四氢呋喃、乙腈 |
| | 合计 | | 95,588.61 | |

| 年度 | 序号 | 供应商名称 | 采购金额 (元) | 采购内容 |
|-------|----|----------------|-------------|--|
| 2020年 | 1 | 上海跃胜贸易有限公司 | 53,469.03 | 甲醇、四氢呋喃等 |
| | 2 | 国药集团化学试剂有限公司 | 42,580.71 | 碱性碘化汞钾试液、无水乙醇、乳酸标准品、溴化钾、二甲基亚砷、氢氧化钠等 |
| | 3 | 湛江安度斯生物有限公司 | 26,932.04 | 鲎试剂、细菌内毒素工作标准品 |
| | 4 | 深圳大力水手生物科技有限公司 | 26,563.85 | 苯基异丝氨酸乙酯、7-乙酰基紫杉醇 |
| | 5 | 上海东方药品科技实业有限公司 | 23,089.838 | 金黄色葡萄球菌菌株、铜绿假单胞菌菌株、枯草芽孢杆菌菌株、白色念珠菌菌株等、紫杉醇杂质(三尖杉宁碱)等 |
| | 合计 | | 172,635.47 | |

2020年7月,《药品注册管理办法》(2020年版)实施,发行人的紫杉醇胶束注射制剂需要完善药液与生产组件(如硅胶管、密封件等)、给药器具的相容性研究以及包装系统密封性研究,发行人采购试剂量大幅增加。

4、紫杉醇原料药、原辅材料为生产紫杉醇胶束的主要原材料,报告期内,发行人的紫杉醇原料药、原辅材料采购量变动较大主要和是否生产有关。

2018年,因III期临床试验入组病例基本结束,发行人开始准备新药上市申报材料,提前采购了一批紫杉醇原料药;原辅材料在2017年和2018年为零星采购,主要是为试验研发使用。2019年7月,发行人申报紫杉醇胶束新药注册上市申请获受理,为了提供新药注册检验的样品,发行人从2019年10月开始,进行试生产调试,在2020年1-9月试生产了三批样品,为试生产的需要采购了原辅材料,从而原辅材料的采购量增加。

5、发行人的原料药、原辅材料供应商均为国内规模型企业,一些质量要求高的原辅材料通过国际生产厂商的国内代理商采购,供应商稳定。

(二)原料药、原辅材料等是否为核心原材料,定价模式及公允性、供应商是否与发行人及其主要股东存在关联关系或其他利益关系、供应商中是否有发行人前员工

原料药、原辅材料为核心原材料。发行人的紫杉醇原料药将主要采购自桂

林晖昂生化药业有限责任公司，双方将参照市场价格协商谈判，目前因发行人未规模化采购，价格谈判还在进行中。原辅材料在市场上有充足的供应，价格也比较透明，发行人随行就市采购，采购价格公允。

报告期内，发行人的供应商除歌佰德、上海佰奔之外，其他供应商与发行人及其主要股东不存在关联关系或其他利益关系，供应商中不存在发行人前员工开办的公司或控股的公司。

(三) 发行人产品上市后为保证核心原材料稳定供应拟采取的措施

发行人的聚合物药用辅料自主生产，用于生产聚合物药用辅料的原材料二氯甲烷、聚乙二醇甲醚等为一些大宗化学品，市场上供应充足，且发行人实际使用量不大，发行人可便利地从市场上采购；发行人采购的丙交酯为进口产品，通过经销商采购自世界最大的聚乳酸生产企业普拉克（Purac），可保证原辅材料的稳定供应。

发行人在提交紫杉醇胶束注册上市申请时，按照原料药关联审评审批要求，提交了桂林晖昂生化药业有限责任公司的授权使用书，发行人将持续稳定地从桂林晖昂生化药业有限责任公司采购紫杉醇原料药。为了降低对单一供应商的风险，发行人已经和海南紫杉园制药有限公司协商洽谈，拟新增一家紫杉醇原料药供应商。

二、保荐机构、发行人律师的核查意见

(一) 核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

- 1、查阅发行人报告期原材料采购台账、与主要供应商的合同；
- 2、查阅发行人生产工艺流程图，实地现场了解生产过程；
- 3、检索慧聪网、中华试剂网、国药试剂网等公开网站，查询主要原材料价格；
- 4、查阅报告期各类型原材料的前五大供应商的工商登记资料，检索国家企业信用信息公示系统，核查验证报告期各类型原材料的前五大供应商与发行人及主要股东的关系；

5、实地走访了桂林晖昂生化药业有限责任公司、海南紫杉园制药有限公司、上海殷源贸易有限公司、南通登捷贸易有限公司；

6、查阅发行人及主要股东出具的确认函；

7、查阅发行人采购制度、采购流程，访谈采购部负责人了解拟采取的稳定原材料供应的措施。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人报告期采购原料药、原辅材料变动较大的原因在于发行人报告期内主要在临床试验阶段，尚未正式生产，发行人的供应商稳定；

2、原料药、原辅材料为发行人的核心原材料，核心原材料均有市场公开价格，发行人采购价格公允。报告期内核心原材料的供应商与发行人及其主要股东不存在关联关系或其他利益关系，也没有发行人前员工开办、控股的公司；

3、发行人已经拟定了稳定核心原材料供应的相关措施。

问题 12.2

问题 12.2. 发行人采购的原材料主要包括紫杉醇原料药、聚合物辅料合成用原料、检测用试剂、药品内包材、生产用耗材等。

请发行人补充说明：发行人主要产品的原料药、辅料和药品内包材的来源情况，是否符合关联评审制度对原辅包企业的要求，发行人产品的原辅包来源是否稳定，并结合主管部门关于化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批的相关规定或征求意见，补充完善重大事项提示和风险因素章节中关于药品生产风险、原材料供应风险的相关内容。

回复：

一、发行人主要产品的原料药、辅料和药品内包材的来源情况，是否符合关联评审制度对原辅包企业的要求

发行人主要产品的原料药、辅料和药品内包材的来源情况如下：

| 原辅包类别 | 物料名称 | 供应商 | 登记号 |
|----------|-------------------------|------------------------------------|--------------|
| 原料药 | 紫杉醇 | 桂林昂晖生化药业有限责任公司 | Y20190009589 |
| 药用辅料 | 磷酸氢二钠 | 湖南九典宏阳制药有限公司 | Y20190004641 |
| | 磷酸二氢钠 | 湖南九典宏阳制药有限公司 | Y20190004642 |
| 药用辅料合成原料 | 甲氧基聚乙二醇 2000 | 西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司 | NA |
| | 丙交酯 | 上海殷源贸易有限公司、南通登捷贸易有限公司 ^注 | NA |
| 内包材 | 中硼硅玻璃管制注射剂瓶 | 双峰格雷斯海姆医药包装（镇江）有限公司 | B20180000012 |
| | | 重庆正川永成医药材料有限公司（拟新增） | B20190007572 |
| | 注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（溴化） | 江苏华兰药用新材料股份有限公司 | B20190001973 |
| | 抗生素瓶用铝塑组合盖 | 上海久正医用包装材料有限公司 | B20190007584 |

注：发行人采购的丙交酯来自于世界最大的聚乳酸生产商普拉克（Purac），上海殷源贸易有限公司、南通登捷贸易有限公司为 Purac 的国内代理商。

2016 年 8 月，国家药监局《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的通知》（2016 第 134 号）下发，将直接接触药品的包装材料和容器（药包材）、药用辅料由单独审批改为在审批注册药品时一并审批。此前已受理药品、药包材和药用辅料注册申请继续按原规定审评审批。2013 年 10 月，发行人的药用辅料已获得国家食品药品监督管理总局核发的药物临床试验批件（批件号：2013L02394），按照此规定，发行人正在进行的紫杉醇胶束 III 期临床试验可以正常进行，无需提出关联临床试验申请。

2017 年 11 月，《关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》（2017 年第 146 号）下发，规定“药品制剂申请人仅供自用的原料药、药用辅料和药包材，或者专供特定药品上市许可持有人使用的原料药、药用辅料和药包材，可在药品制剂申请中同时提交原料药、药用辅料和药包材资料（资料要求参照本公告执行），不进行登记。”发行人的药用辅料自主研发并生产，全部自用，在提交紫杉醇胶束注册申请时一并提交药审中心进行关联技术审评。

2017 年第 146 号文同时规定：“药品制剂申请人可选用已有登记号的原料药、药用辅料和药包材进行研究，提出上市申请或者变更原料药、药用辅料和

药包材申请。药品制剂与原料药、药用辅料和药包材不是同一申请人的，药品制剂申请人应当在申报资料中提供原料药、药用辅料和药包材上市许可持有人或者企业的授权使用书。”发行人采购的原料药紫杉醇及所采用药品内包材均为已批准在上市制剂中使用的原料药和药包材，发行人在提交紫杉醇胶束注册申请时，已按照相关规定提供企业授权使用书，符合关联评审制度对原辅包企业的要求。

二、发行人产品的原辅包来源是否稳定

发行人的原料药及内包材供应商均为已经取得药用资质和许可的生产企业，产品质量可保证；桂林晖昂生化药业有限责任公司为国内主要的紫杉醇原料药企业之一，主要客户包括恒瑞医药、绿叶制药等，可保证公司紫杉醇原料药的供应。上海殷源贸易有限公司、南通登捷贸易有限公司为世界上最大的乳酸产品供应商普拉克（Purac）的国内代理商，发行人采购进口丙交酯，主要是为了保证产品质量；发行人采购的内包材主要为注射剂瓶及瓶盖、塞等，生产企业众多，产能充足，市场供应充分，发行人选用的供应商为国内上市公司、合资公司等规模型企业，供应能力较强。因此，发行人的原辅包供应稳定。

三、并结合主管部门关于化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批的相关规定或征求意见，补充完善重大事项提示和风险因素章节中关于药品生产风险、原材料供应风险的相关内容

关于化学原料药、辅料及药包材关联审评审批制度给发行人生产、原材料供应带来的风险，发行人已在招股说明书之“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（十一）原材料供应的风险”之“原材料供应风险”补充披露以下内容，并同步完善了重大事项提示：

“（十一）原材料供应的风险

发行人的紫杉醇胶束为化学药物，采购的原材料包括原料药紫杉醇、生产药用辅料的丙交酯和甲氧基聚乙二醇 2000、内包材等。目前，化学原料药、药用辅料及药包材实施关联审评审批制度，发行人在提交紫杉醇胶束注册申请时，选择已批准在上市制剂中使用的原料药和药包材供应商，并提供企业授权使用书。发行人提交备案的原料药供应商为桂林晖昂生化药业有限责任公司，

药包材供应商为双峰格雷海姆医药包装（镇江）有限公司、江苏华兰药用新材料股份有限公司、上海久正医用包装材料有限公司。发行人如变更原料药和药包材供应商，要按有关技术指导原则和标准就变更对制剂的影响进行评估，及时按相关要求向药审中心进行备案或提出补充申请。如果上述供应商出现经营困难、质量问题而必须变更，发行人需要选择新的供应商并履行备案手续，可能会出现原材料暂时的供应不足，将对生产经营产生不利影响。

发行人主要产品的原材料为紫杉醇，紫杉醇目前是从植物红豆杉的枝叶和树枝中提取。但紫杉醇产业链从种植、提取到制药涉及因素较多，如果遭遇恶劣天气、灾害事故，会造成红豆杉树受损及至紫杉醇含量降低，影响紫杉醇提取；紫杉醇的品质对发行人药品质量至关重要，如果紫杉醇提取、提纯工艺不稳定，影响紫杉醇品质稳定性，因原料药实施关联审评审批制度，发行人在提交紫杉醇胶束注册申请时备案的原料药供应商仅一家，如果该供应商出现上述问题，会对发行人采购原料药带来不利影响。”

问题 13.关于研发外包

根据招股说明书披露，报告期内，发行人开展临床试验需要向医院、第三方 CRO、CRC 等采购服务。

请发行人披露：（1）报告期各期 CRO、CRC 采购的具体金额、占研发支出的比例；（2）报告期各期前五大 CRO、CRC 供应商、金额、采购内容、对应的研发项目。

请发行人说明：（1）主要合作 CRO、CRC 的基本情况、背景和规模，发行人与 CRO、CRC 的合作是否稳定；（2）合作 CRO、CRC 企业的选择、确定及管理机制，如何评估研发外包机构提供的服务，包括衡量服务标准和结果的主要定量和定性指标；（3）公司对于研发外包机构是否存在依赖性，研发外包机构对储备产品研究的贡献程度；（4）公司是否有部分在研候选药品的知识产权归属研发外包机构，相应安排是否符合行业惯例；（5）合作的 CRO、CRC 企业是否具备相应资质，相关支出具体情况，是否与行业一般规律一致；（6）公司及合作的 CRO、CRC 企业进行相关项目的临床试验，是否符合相关法律法

规和规范要求，是否存在违反伦理道德等情况。

请发行人律师核查并发表明确意见。

一、发行人的补充披露

（一）报告期各期 CRO、CRC 采购的具体金额、占研发支出的比例

发行人已在招股说明书中“第六节 业务和技术”之“四、发行人采购情况和主要供应商”之“（一）采购主要原材料及能源的情况”补充披露如下内容：

“3、采购服务情况

报告期内，发行人开展临床试验需要向医院、第三方 CRO、CRC 等采购服务。采购临床试验服务主要是指发行人直接委托临床研究中心（医院）开展临床试验研究行为，包括患者的筛选入组、给药、观察检查、随访和数据录入等；技术服务主要是指发行人委托 CRC 协助临床研究中心（医院）开展临床试验研究，主要包括项目管理、监查、数据统计等。

发行人在 24 家医院开展紫杉醇胶束 III 期临床试验时，其中 11 家医院提出 CRC 服务需求，发行人委托上海佰弈为 11 家医院提供 CRC 服务，除此之外，发行人无委托其他 CRO、CRC 提供服务。报告期内，发行人采购 CRC 的情况如下：

单位：万元

| 年度 | 2020 年 | 2019 年 | 2018 年 |
|---------------|----------|-----------|----------|
| CRC 采购金额 | - | 83.88 | 112.96 |
| 研发费用 | 1,789.31 | 17,866.62 | 1,350.76 |
| CRC 采购占研发支出比例 | - | 0.47% | 8.36% |

除上述 CRC 服务外，上海佰弈还为发行人提供医院稽查服务、临床试验资料整理等服务，具体采购金额是 2018 年稽查服务费 33.02 万元，2019 年、2020 年的资料整理费分别为 67.96 万元、29.70 万元。以上均是为紫杉醇胶束 III 期临床试验及新药注册申请提供服务。”

（二）报告期各期前五大 CRO、CRC 供应商、金额、采购内容、对应的研发项目

因发行人仅向上海佰弈采购 CRC 服务，无其他 CRO/CRC 供应商，已一并在上述（一）披露。

二、发行人的说明

（一）主要合作 CRO、CRC 的基本情况、背景和规模，发行人与 CRO、CRC 的合作是否稳定

发行人在 24 家医院开展紫杉醇胶束III期临床试验时，其中 11 家医院提出 CRC 服务需求，发行人委托上海佰弈为该 11 家医院提供 CRC 服务，除此之外，发行人无委托其他 CRO、CRC 提供服务。

截至本回复出具日，上海佰弈的基本情况如下：

| | |
|-------|---|
| 公司名称 | 上海佰弈医药科技有限公司 |
| 法定代表人 | 刘秀立 |
| 注册资本 | 500 万元 |
| 主要经营地 | 上海市奉贤区茂园路 535 号 3005 室 |
| 经营范围 | 从事医药科技专业领域内技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让，医疗领域内的计算机数据处理业务，以承接服务外包方式从事计算机数据处理业务，计算机、软件及辅助设备（除计算机信息系统安全专用产品）、医药中间体（除药品）、生物制品（除食品、药品、血液制品）的批发、零售。【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】 |

截至本回复报告出具之日，上海佰弈的股权结构为汤赞栋持有 50%、歌佰德持有 40%和刘秀立持有 10%。

2013 年 10 月 28 日，由歌佰德为主要股东发起设立上海佰弈，拟从事临床试验 CRC 服务。公司设立的注册资本为 500 万元，歌佰德持有 40%，刘晓静、祝颖、周劲松和汤亚南分别持有 20%、20%、10%和 10%。

2015 年，发行人开展紫杉醇胶束III期临床试验时，11 家医院有 CRC 服务需求，发行人委托上海佰弈为医院提供服务，由医院、发行人、上海佰弈签署三方协议或授权书，明确具体服务内容。发行人III期临床试验从 2015 年 5 月开始到 2019 年 1 月结束，上海佰弈均按约提供服务，未发生中断、终止等情形，合作稳定。

（二）合作 CRO、CRC 企业的选择、确定及管理机制，如何评估研发外包机构提供的服务，包括衡量服务标准和结果的主要定量和定性指标

发行人专注于改良型抗肿瘤药物的研发及产业化，发行人的核心产品紫杉醇胶束及在研储备项目多西他赛胶束、卡巴他赛胶束均自主研发。研发过程中，专用辅料研发及制剂制备研发独立自主进行，不涉及研发外包；产品的临床试验研究将以自主研发为主，并采用新药临床研究通常的惯例，委托 CRO、CRC 等专业机构参与，具体根据临床试验研究的实际情况确定。因为紫杉醇胶束是公司第一个产品，发行人需要完整经历一个新药的研发过程以积累经验，紫杉醇胶束的临床试验以公司自主为主，应 III 期临床试验的部分临床医院要求，发行人委托上海佰弈提供了 CRC 服务。未来发行人同时开展紫杉醇胶束扩大适应症临床研究、在研项目 I 期临床研究等，将会选择与更多 CRO、CRC 合作。

1、合作 CRO、CRC 企业的选择和确定

按照内部采购控制制度要求，发行人制定了合作 CRO、CRC 企业遴选制度。主要内容如下：

（1）建立 CRO、CRC 供应商评价体系；主要从人员规模、从业经历、合作方评价等方面对 CRO、CRC 供应商进行评价；

（2）临床研究项目确定后，医学部牵头与两家以上候选 CRO、CRC 服务商沟通方案，完成需求的确立、细化以及确定工作；

（3）要求候选 CRO、CRC 服务商针对确定的服务需求提交方案报价书。公司内部召开议标会，综合供应商的资质、执行经验、专业能力、服务方案、服务价格、时间进度等因素，并考虑供应商执行同适应症经验等遴选确定最终供应商；

（4）确定供应商后，发行人与 CRO、CRC 供应商签订合同。

2、合作 CRO、CRC 企业的管理机制

为了确保 CRC 合理执行协议，医学市场部在项目启动初期与 CRC 企业一同制定并确认项目管理计划，确保 CRC 企业符合相关法律法规和项目质量要

求，保证研究结束时交付成果符合合同要求，发行人也根据《医学市场部临床监查员岗位职责》、《医学市场部临床临床试验助理岗位职责》，对于合作 CRC 供应商合作全流程进行规范化流程管理。

项目执行过程中，发行人医学市场部指派临床监查员对接医院与发行人的工作，处理临床研究中出现的各种问题，对临床试验管理的相关活动进行记录并存档，监督试验的进行情况，保证试验资料的完整性和正确性，并确保合作 CRC 临床试验服务按计划完成。通过电话、邮件、现场监查等方式，医学市场部临床监查员将合作 CRC 的项目实际进度与合同约定计划进度进行比对分析，定期或不定期地向医学市场部经理汇报。如发现项目进度滞后的情况，查明原因并提出解决方案；如项目进度严重滞后，除采用必要措施减少损失外，还应对项目做出重新评估并追究合作 CRC 责任。

CRC 交付阶段成果时，发行人医学市场部需进行验收，对合作 CRC 的临床试验结果进行评估和确认。对于发现重大质量问题的情况，追究合作 CRC 的责任。

（三）公司对于研发外包机构是否存在依赖性，研发外包机构对储备产品研发的贡献程度

发行人的核心产品紫杉醇胶束及在研储备项目多西他赛胶束、卡巴他赛胶束均为剂型改良型新药，研发重点在专用辅料及剂型制备，发行人已通过紫杉醇胶束的研发建立纳米技术和聚合物合成技术平台，发行人将利用此技术平台独立自主研发储备产品，不涉及与研发外包机构的合作，亦不存在对研发外包机构的依赖。

发行人的储备产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束已经筛选出适合多西他赛、卡巴他赛的高分子药用辅料，正在进行临床前研究。发行人独立自主进行专用辅料的研发，没有与研发外包机构合作。如果多西他赛胶束、卡巴他赛胶束进入下一阶段的研发，发行人将根据实际需要选择 CRO、CRC 企业作为自主研发的补充。

（四）公司是否有部分在研候选药品的知识产权归属研发外包机构，相应安排是否符合行业惯例

1、发行人的紫杉醇胶束已经完成III期临床试验研究，已经提交新药注册申请，临床试验研究阶段未将研发外包，有关紫杉醇胶束以及核心技术申请了 3 项发明专利，专利权属清晰，发行人不存在知识产权归属研发外包机构的情况。

2、发行人的在研候选药品为注射用多西他赛聚合物胶束、注射用卡巴他赛聚合物胶束，均为剂型改良新药，已经自主研发，筛选出适合多西他赛、卡巴他赛的高分子药用辅料，正在进行临床前研究，未委托研发外包机构合作研发，亦不存在知识产权归属研发外包机构的情况。

（五）合作的 CRO、CRC 企业是否具备相应资质，相关支出具体情况，是否与行业一般规律一致

1、合作的 CRO、CRC 企业是否具备相应资质

发行人合作的 CRC 企业为上海佰弈。截至目前，相关法律法规尚未对进行临床试验的 CRC 企业的经营资质作出规定，相关的 CRC 企业暂不需要取得专门的资质资格。

上海佰弈作为 CRC 企业，派出的 CRC 人员严格遵照《药品注册管理办法》、GCP 及临床试验方案的相关规定，具有相应的业务能力。

2、相关支出具体情况，是否与行业一般规律一致

发行人合作的 CRC 企业为上海佰弈。上海佰弈主要为发行人的紫杉醇胶束 III 期临床试验研究提供 CRC 服务、临床试验稽查服务及临床试验数据整理。上海佰弈提供的上述服务均为 CRO/CRC 企业在医药行业临床试验、新药注册申请中常规的服务内容，服务定价均参照行业水平协商定价，与行业一般规律一致。具体可参见本回复报告之问题 12.2 之（三）的回复。

（六）公司及合作的 CRO、CRC 企业进行相关项目的临床试验，是否符合相关法律法规和规范要求，是否存在违反伦理道德等情况

根据《药物临床试验质量管理规范》，在我国开展药物临床研究需获得国

家药品监督管理局颁发的药物临床试验批件。2013 年，发行人分别取得了紫杉醇胶束和和药用辅料（甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯（53/47）两嵌段共聚物）的临床试验批件，批件号分别为 2013L02054、2013L02394。

根据《药物临床试验质量管理规范》及《药物临床试验伦理审查工作指导原则》的要求，伦理委员会需要就临床试验的科学性和伦理性进行审查，对研究者的资格进行审查，并给出明确的意见；伦理委员会对正在实施的临床试验定期跟踪审查，有权暂停、终止未按照相关要求实施，或者受试者出现非预期严重损害的临床试验。发行人的紫杉醇胶束III期临床试验在 24 家医院开展，均已通过伦理委员会的审批，截至目前已经完成紫杉醇胶束III期临床试验，未出现因未按照相关要求实施而被伦理委员会要求暂停、终止的情形，发行人及合作的 CRC 进行的紫杉醇胶束III期临床试验符合法律法规规定，不存在违反伦理道德情况。

| 序号 | 医院 | 审查日期 | 批件号 | 审批结论 |
|----|-----------------------|------------------|------------------------|------|
| 1 | 广东省人民医院 | 2015 年 4 月 30 日 | 粤医伦理【2015】22-1 号 | 同意 |
| 2 | 上海市胸科医院 | 2015 年 3 月 18 日 | LS1503-复 1 | 同意 |
| 3 | 江苏省肿瘤医院 | 2015 年 8 月 6 日 | 2015KL-002 | 同意 |
| 4 | 福建省肿瘤医院 | 2015 年 7 月 1 日 | 2015-017-02 | 同意 |
| 5 | 河南省肿瘤医院 | 2015 年 10 月 29 日 | 2015039 | 同意 |
| 6 | 云南省肿瘤医院（昆明医科大学第三附属医院） | 2017 年 5 月 10 日 | [YW201708]号 | 同意 |
| 7 | 天津市人民医院 | 2015 年 12 月 4 日 | 2015 年伦审第 67 号 | 同意 |
| 8 | 山东大学齐鲁医院 | 2015 年 5 月 13 日 | 2015022 | 同意 |
| 9 | 青岛大学附属医院 | 2016 年 3 月 9 日 | 药临伦审 QYFYEC2016-007-01 | 同意 |
| 10 | 安徽省立医院 | 2016 年 9 月 7 日 | 2016 伦审第 99 号 | 同意 |
| 11 | 江苏省人民医院 | 2015 年 9 月 24 日 | 2015-MD-148 | 同意 |
| 12 | 郑州大学第一附属医院 | 2015 年 12 月 28 日 | 药-2015-53 | 同意 |
| 13 | 复旦大学附属肿瘤医院 | 2015 年 7 月 21 日 | 1505146-11 | 同意 |
| 14 | 浙江大学医学院附属第一医院 | 2015 年 4 月 30 日 | 2015 伦审第（44）号 | 同意 |
| 15 | 湖北省肿瘤医院 | 2017 年 8 月 31 日 | 【2017】第 23 号 | 同意 |
| 16 | 中国人民解放军总医院 | 2015 年 6 月 30 日 | 伦审药临第（C2015-028-01）号 | 同意 |
| 17 | 上海市东方医院 | 2015 年 5 月 15 日 | 【2015】临审第（015）号 | 同意 |

| 序号 | 医院 | 审查日期 | 批件号 | 审批结论 |
|----|------------|------------|--------------------|------|
| 18 | 苏州大学第一附属医院 | 2015年5月13日 | (2015)伦审批第032-1号 | 同意 |
| 19 | 浙江省肿瘤医院 | 2015年5月5日 | 伦理批件[2015]29号 | 同意 |
| 20 | 汕头市中心医院 | 2015年11月4日 | 2015035号 | 同意 |
| 21 | 河南省胸科医院 | 2017年7月19日 | IEC-C-008-A07-V1.0 | 同意 |
| 22 | 复旦大学附属中山医院 | 2015年5月7日 | 2015-36 | 同意 |
| 23 | 濮阳市油田总医院 | 2017年7月27日 | IEC-C-008-A07-V1.0 | 同意 |
| 24 | 青海大学附属医院 | 2017年7月26日 | 2017LLPJ-III-002 | 同意 |

三、中介机构的核查情况

(一) 核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了以下核查程序：

- 1、查阅了上海佰弈的工商资料；
- 2、获取了发行人与上海佰弈的相关合同，并查阅了发行人报告期内的采购台账；
- 3、访谈了发行人医学市场部经理，了解CRC行业惯例，了解发行人CRC的主要流程、服务内容及CRC采购的过程、对CRC供应商的筛选与管理情况；
- 4、获取了发行人报告期内临床试验取得的药物临床试验批件、伦理委员会审查批件；
- 5、获取了发行人临床试验的相关资料，核查发行人是否存在研发外包机构。
- 6、实地走访了上海胸科医院、江苏省肿瘤医院、广东省人民医院（视频）等6家医院，了解临床试验的规范性。

(二) 核查意见

经核查，发行人律师认为：

- 1、发行人已在招股说明书中：（1）补充披露了报告期各期CRC采购的具体金额、占研发支出的比例；（2）补充披露了报告期各期前五大CRC供应

商、金额、采购内容、对应的研发项目；

2、发行人为自主研发，不存在研发外包机构，不存在对研发外包机构的依赖；

3、发行人与 CRC 的合作稳定，针对合作 CRC 企业的选择、确定及管理机制有明确的部门制度和人员岗位职责要求；

4、所有在研候选药品的知识产权均归属发行人，相应安排符合行业惯例；

5、发行人合作的 CRC 上海佰弈具备相关业务能力，发行人相关支出与行业一般规律一致；

6、发行人及合作的 CRC 企业进行相关项目的临床试验，取得临床试验医院伦理委员会批准，符合相关法律法规和规范要求，不存在违反伦理道德等情况。

四、关于公司治理与独立性

问题 14.关于爱珀尔与歌佰德

根据申报材料：（1）上海爱珀尔投资管理有限公司成立于 2011 年，为发行人的实际控人周劲松持股 62.44%并担任执行董事的企业。2019 年 11 月，周劲松将其持有的爱珀尔 5.56%（100 万元出资）转让给谊众有限，股权转让对价为 0，原因系将周劲松代发行人持有的股权还原。爱珀尔的主要资产为持有上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称歌佰德）股权。（2）发行人第二大股东上海凯宝持有歌佰德 25%股权，爱珀尔持有歌佰德 20.25%股权，由于发行人股东上海凯宝能够对歌佰德施加重大影响，因此歌佰德为发行人的关联方。（3）发行人董监高孙菁、潘若鋆、武斌、陈雅萍、方舟，核心技术人员刘刚、球谊均曾任职于歌佰德。另根据公开信息：（4）歌佰德的法定代表人曾为发行人现任董事孙菁、张立高。（5）2019 年 1 月，上海凯宝曾因增资歌佰德涉及诉讼，原告为歌佰德原股东爱珀尔等，涉诉金额达 3.24 亿元，2019 年 9 月原告撤诉。

请发行人说明：（1）周劲松转让爱珀尔的股权是否真实、认定为股权代持还原的依据是否充分、股权转让是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）歌佰德的简要历史沿革、股权结构及变动情况、实际控制人、主营业务、主要资产及负债、在研或上市产品及产品应用领域、专利情况、核心技术形成过程、经营情况及主要财务数据；（3）结合歌佰德的历史沿革及股权结构，董事、高管的任免，董事会及股东会表决情况等，周劲松在歌佰德的职务和在“重组人调亡素 2 配体”项目中的角色，进一步说明周劲松是否能够实际控制歌佰德、发行人对歌佰德是否存在技术依赖、发行人的核心技术是否实际来源于歌佰德、歌佰德与发行人是否经营相同或类似业务、是否构成同业竞争关系、是否存在供应商或客户重叠等情形，相关人员的任职情况是否影响发行人的独立性；（4）上海凯宝增资入股歌佰德的具体情况，包括增资入股原因、入股价格及公允性、增资款项用途及所涉项目的进展情况，涉诉原因、是否已彻底解决、撤诉后是否存在其他利益安排，发行人及其实际控制人、爱珀尔、歌佰德、上海凯宝等主体之间是否存在资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷；（5）除爱珀尔和上海凯宝外，发行人和歌佰德是否还存在其他相同的直接或间接股东，或股东虽不相同但具有关联关系的情形。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查，全面梳理发行人的控股股东、实际控制人控制的其他企业，说明核查过程、方法及依据，并对发行人是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条相关规定发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）周劲松转让爱珀尔的股权是否真实、认定为股权代持还原的依据是否充分、股权转让是否存在纠纷或潜在纠纷

爱珀尔注册成立于 2011 年 12 月 27 日，爱珀尔注册成立时的股权结构为：

| 序号 | 股东姓名/名称 | 出资金额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------|---------------|---------------|
| 1 | 周劲松 | 60.00 | 60.00 |
| 2 | 陈雅萍 | 20.00 | 20.00 |
| 3 | 孙菁 | 20.00 | 20.00 |
| 合计 | | 100.00 | 100.00 |

2012 年 3 月 15 日，爱珀尔增加注册资本至 1,000 万元，股权结构为：

| 序号 | 股东姓名/名称 | 出资金额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------|-----------------|---------------|
| 1 | 周劲松 | 680.00 | 68.00 |
| 2 | 陈雅萍 | 167.00 | 16.70 |
| 3 | 潘若璿 | 120.00 | 12.00 |
| 4 | 孙菁 | 33.00 | 3.30 |
| 合计 | | 1,000.00 | 100.00 |

2011 年 12 月，谊众有限召开董事会，通过了向歌佰德投资 100 万元的决议。2012 年 3 月，谊众有限现金交付周劲松，周劲松现金缴付至爱珀尔作为出资。

爱珀尔注册成立的目的是投资歌佰德。2012 年 2 月、4 月，爱珀尔共向歌佰德投资 1,800 万元，其中 1,000 万元为爱珀尔股东的出资，800 万元为爱珀尔股东借款；2019 年 11 月，爱珀尔将股东借款 800 万元转为注册资本，爱珀尔的注册资本变更为 1,800 万元。

经查询爱珀尔、歌佰德的验资报告以及出资证明、公司章程，爱珀尔注册资本和实缴出资为 1,800 万元，爱珀尔向歌佰德出资 1,800 万元。爱珀尔的股东投入爱珀尔的资金已经全部投入歌佰德。因此，谊众有限通过周劲松持有歌佰德 100 万元出资情况属实，爱珀尔的股东周劲松、陈雅萍、孙菁、潘若璿均对此予以确认，并一致同意周劲松将所持爱珀尔 5.56%的股权零对价转让给发行人，以还原谊众有限实际持有爱珀尔 100 万元出资。

综上，周劲松转让爱珀尔 5.56%股权已得到爱珀尔全体股东同意，并已办理工商变更登记，转让股权情况真实；认定为股权代持还原的依据充分；股权转让不存在纠纷或潜在纠纷。

(二) 歌佰德的简要历史沿革、股权结构及变动情况、实际控制人、主营业务、主要资产及负债、在研或上市产品及产品应用领域、专利情况、核心技术形成过程、经营情况及主要财务数据

1、歌佰德的简要历史沿革、股权结构及变动情况

(1) 2011 年 5 月，歌佰德设立

2011 年 5 月 12 日，经上海工商行政管理局浦东新区分局核准，歌佰德设立。歌佰德设立时注册资本、实缴资本均为 500 万元，其股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------|---------|---------|
| 1 | 孙菁 | 150.00 | 30.00 |
| 2 | 张会兰 | 125.00 | 25.00 |
| 3 | 吕咏雪 | 125.00 | 25.00 |
| 4 | 沈安鑫 | 100.00 | 20.00 |
| 合计 | | 500.00 | 100.00 |

(2) 2011 年 12 月，第一次股权转让

2011 年 12 月 6 日，沈安鑫与上海浦轩投资管理有限公司（以下简称“浦轩投资”）签署《股权转让协议》，沈安鑫将其持有的歌佰德 20%股权（对应 100 万元出资额）以 100 万元的价格转让给浦轩投资。本次股权转让完成后，歌佰德的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|--------------|---------|---------|
| 1 | 孙菁 | 150.00 | 30.00 |
| 2 | 张会兰 | 125.00 | 25.00 |
| 3 | 吕咏雪 | 125.00 | 25.00 |
| 4 | 上海浦轩投资管理有限公司 | 100.00 | 20.00 |
| 合计 | | 500.00 | 100.00 |

（3）2012年2月，第二次股权转让

2012年2月13日，张会兰与上海德缘医药企业管理有限公司（以下简称“德缘医药”）、孙菁与爱珀尔、吕咏雪与上海宇斯投资咨询有限公司（以下简称“宇斯投资”）分别签署《股权转让协议》，张会兰、孙菁、吕咏雪分别将其持有的歌佰德25%、30%、25%股权转让给德缘医药、爱珀尔、宇斯投资。

本次股权转让完成后，歌佰德的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------------|---------|---------|
| 1 | 上海爱珀尔投资管理有限公司 | 150.00 | 30.00 |
| 2 | 上海德缘医药企业有限公司 | 125.00 | 25.00 |
| 3 | 上海宇斯投资咨询有限公司 | 125.00 | 25.00 |
| 4 | 上海浦轩投资管理有限公司 | 100.00 | 20.00 |
| 合计 | | 500.00 | 100.00 |

（4）2012年4月，注册资本增加至6,000万元

2012年3月6日，歌佰德召开股东会，公司注册资本增加至6,000万元，其中爱珀尔增资1,650万元、德缘医药增资1,375万元、宇斯投资增资1,375万元、浦轩投资增资1,100万元。

2012年4月12日，各股东第一次缴纳出资，公司实缴资本为3,600万元。2012年4月17日，歌佰德办理注册资本变更手续。

2012年4月27日，各股东第二次缴纳出资，注册资本6,000万元全部实缴到位。2012年5月8日，歌佰德办理注册资本变更手续。

本次增资完成后，歌佰德的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------------|----------------|---------------|
| 1 | 上海爱珀尔投资管理有限公司 | 1800.00 | 30.00 |
| 2 | 上海德缘医药企业有限公司 | 1500.00 | 25.00 |
| 3 | 上海宇斯投资咨询有限公司 | 1500.00 | 25.00 |
| 4 | 上海浦轩投资管理有限公司 | 1200.00 | 20.00 |
| 合计 | | 6000.00 | 100.00 |

(5) 2012年6月，第三次股权转让

2012年6月12日，上海乔源生物制药有限公司（以下称“乔源生物”）分别与宇斯投资、爱珀尔、德缘医药、浦轩投资签署《股权转让协议》，宇斯投资、爱珀尔、德缘医药和浦轩投资将其分别持有的歌佰德2.5%、3%、2.5%和2%股权转让给乔源生物。

本次股权转让完成后，歌佰德的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------------|----------------|---------------|
| 1 | 上海爱珀尔投资管理有限公司 | 1620.00 | 27.00 |
| 2 | 上海德缘医药企业有限公司 | 1350.00 | 22.50 |
| 3 | 上海宇斯投资咨询有限公司 | 1350.00 | 22.50 |
| 4 | 上海浦轩投资管理有限公司 | 1080.00 | 18.00 |
| 5 | 上海乔源生物制药有限公司 | 600.00 | 10.00 |
| 合计 | | 6000.00 | 100.00 |

(6) 2016年8月第二次增资及第四次股权转让

2016年8月19日，德缘医药与彩缘投资（以下简称“上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）”）签署《股权转让协议》，德缘医药将其持有的歌佰德22.5%股权作价1,350万元转让给彩缘投资。

2016年8月19日，歌佰德召开股东会，全体股东同意彩缘投资受让德缘医药持有的22.5%股权；同意上海凯宝增资2,000万元，公司注册资本增至8,000万元。本次增资及股权转让完成后，歌佰德的股权结构如下：

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|---------------|-----------|---------|
| 1 | 上海凯宝药业股份有限公司 | 2,000.000 | 25.000 |
| 2 | 上海爱珀尔投资管理有限公司 | 1,620.000 | 20.250 |

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资额（万元） | 出资比例（%） |
|----|----------------------|------------------|----------------|
| 3 | 上海彩缘投资合伙企业 （有限合伙） | 1,350.000 | 16.875 |
| 4 | 上海宇斯投资咨询有限公司 | 1,350.000 | 16.875 |
| 5 | 上海浦轩投资管理有限公司 | 1,080.000 | 13.500 |
| 6 | 上海乔源生物制药有限公司 | 600.000 | 7.500 |
| 合计 | | 8,000.000 | 100.000 |

2、歌佰德的实际控制人

截至本回复报告出具日，上海凯宝持有歌佰德 25%的股权，为第一大股东。

根据上海凯宝《关于使用自有资金增资上海歌佰德生物技术有限公司的公告》（公告编号 2016-046），以及上海凯宝与歌佰德原股东签署的增资协议，增资完成后，上海凯宝成为歌佰德第一大股东，歌佰德董事长(或执行董事)、法定代表人将由上海凯宝代表担任，财务总监由上海凯宝委派。在歌佰德“注射用度拉纳明”新药取得生产批文后，上海凯宝以购买歌佰德原股东股权或增资方式取得歌佰德生物 51%以上的股权。

歌佰德的《章程》约定：公司不设董事会，设执行董事一名，任期三年，由股东会聘任产生。执行董事任期届满，可以连任。2016年8月19日，歌佰德股东会选举王国明为执行董事。王国明为上海凯宝在职员工，担任歌佰德执行董事至今。

综上，歌佰德无实际控制人；上海凯宝增资歌佰德以控股为目的，其员工担任歌佰德执行董事和财务总监，能够对歌佰德施加重大影响。

3、主营业务

歌佰德成立后，通过法院拍卖方式获得了国家 1 类治疗用生物制品注射用度拉纳明的知识产权，于 2012 年 11 月向国家食品药品监督管理总局申请新药注册（受理号：CXSS1200022）并获得受理；2016 年 6 月，根据与原国家药监局的沟通，因厂地搬迁，结合当前肿瘤临床研究发展方向的变化，注射用度拉纳明目前提供的数据和资料尚不足以支持本品的注册申请，建议开展进一步的临床研究。截至 2018 年 4 月、歌佰德停业，注射用度拉纳明的 III 期临床补充研

究尚未完成，没有进入新药注册上市申请阶段。

4、在研产品及应用领域

在研产品为注射用度拉纳明，为国家 1 类治疗用生物制品新药，适应症为非小细胞肺癌。

5、专利情况及核心技术形成情况

歌佰德拥有注射用度拉纳明的 2 项发明专利，具体情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利类别 | 专利号 | 专利权人 | 有效期 | 取得方式 |
|----|---------------------------------|------|------------------|-------------------------|------------------------|------|
| 1 | 钙网蛋白-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的融合蛋白及其制法和用途 | 发明专利 | ZL200310108083.8 | 上海歌佰德生物技术有限公司 | 2003 年 10 月 22 日起 20 年 | 受让 |
| 2 | 一种表达可溶性 TRAIL 蛋白的方法 | 发明专利 | ZL200510030356.0 | 华东理工大学 上海歌佰德生物技术有限公司 | 2005 年 10 月 10 日起 20 年 | 受让 |

上述 2 项发明专利均由歌佰德拍卖而来。

2011 年 4 月 13 日，上海德缘医药企业管理有限公司诉上海恰尔、交通银行股份有限公司上海长宁支行借款合同一案，上海市长宁区人民法院作出“（2011）长民二（商）初字第 189 号”《民事调解书》；2011 年 7 月 13 日，上海市长宁区人民法院委托上海老城隍庙拍卖行有限公司拍卖上海恰尔名下 rh-Apo2L（注射用重组人凋亡素 2 配体）研究项目；2011 年 11 月 13 日，歌佰德以人民币 3,070 万元的最高价竞得，2011 年 12 月 14 日，上海市长宁区人民法院作出“（2011）长执字第 1645 号”《执行裁定书》，裁定 rh-Apo2L（注射用重组人凋亡素 2 配体）研究项目的所有权及相应的其他权利归买受人上海歌佰德生物技术有限公司所有，rh-Apo2L（注射用重组人凋亡素 2 配体）研究项目的财产权自本裁定送达上海歌佰德生物技术有限公司时起转移。

2012 年 2 月 14 日，上海市长宁区人民法院向国家食品药品监督管理局、国家知识产权局、国家工商行政管理总局商标局下达协助执行通知书，将上海恰尔 rh-Apo2L（注射用重组人凋亡素 2 配体）研究项目、专利和专利申请、商标转移至歌佰德名下。歌佰德据此办理了商标、2 项发明专利和 1 项在申请专利、rh-Apo2L（注射用重组人凋亡素 2 配体）I 期临床试验批件

(2005L01491)、II期临床试验批件(2006L04719)、III期临床试验批件(2009L07690)的权利转移,歌佰德完整地拥有了rh-Apo2L(注射用重组人凋亡素2配体)项目的所有权及知识产权。

6、经营情况及主要财务数据

2018年4月至今,歌佰德处于停业状态。歌佰德停业的主要原因是重新启动注射用度拉纳明的III期临床研究补充研究,需要大额资金,歌佰德因资金短缺停业至今。

歌佰德主要财务数据情况如下:

| 财务数据(万元) | 2020年12月31日 | 2019年12月31日 |
|----------|-------------|-------------|
| 流动资产 | 568.17 | 348.33 |
| 非流动资产 | 1,510.63 | 1,969.94 |
| 总资产 | 2,078.80 | 2,318.27 |
| 流动负债 | 3,903.85 | 3,386.53 |
| 总负债 | 3,903.85 | 3,386.53 |
| 净资产 | -1,825.05 | -1,068.25 |
| 财务数据(万元) | 2020年度 | 2019年度 |
| 营业收入 | 46.30 | 13.86 |
| 净利润 | -752.67 | -882.39 |

2019年及2020年,歌佰德亏损的主要原因是无形资产摊销、固定资产折旧及股东借款计提利息费用等。

(三)结合歌佰德的历史沿革及股权结构,董事、高管的任免,董事会及股东会表决情况等,周劲松在歌佰德的职务和在“重组人凋亡素2配体”项目中的角色,进一步说明周劲松是否能够实际控制歌佰德、发行人对歌佰德是否存在技术依赖、发行人的核心技术是否实际来源于歌佰德、歌佰德与发行人是否经营相同或类似业务、是否构成同业竞争关系、是否存在供应商或客户重叠等情形,相关人员的任职情况是否影响发行人的独立性

1、周劲松是否能够实际控制歌佰德

根据歌佰德《公司章程》,歌佰德不设董事会、监事会,设执行董事一名、监事一名。歌佰德自设立以来的大股东、董事、监事情况如下:

| 时间 | 大股东及股权比例 | 执行董事 | 监事 |
|------------------|----------|------|-----|
| 2011年5月至2012年1月 | 孙菁：30% | 孙菁 | 沈安鑫 |
| 2012年2月至2016年4月 | 爱珀尔：30% | 孙菁 | 沈安鑫 |
| 2016年5月至2016年11月 | 爱珀尔：27% | 张立高 | 沈安鑫 |
| 2016年12月至今 | 上海凯宝：25% | 王国明 | 沈安鑫 |

2012年2月至2016年11月期间，爱珀尔为第一大股东。周劲松因系国家重大新药创制-重组人调亡素2配体项目的负责人，在歌佰德继续担任项目负责人。

根据歌佰德《公司章程》规定，股东会是公司的权力机构，股东会会议由股东按照出资比例行使表决权。股东会会议作出修改公司章程、增加或减少注册资本的决议、以及公司合并、分立、解散或者变更公司形式的决议，必须经代表三分之二以上表决权的股东通过；除以上之外的需要股东会决议事项，必须经代表二分之一以上表决权的股东通过。

2012年2月至2016年11月期间，歌佰德的主要股东未发生变化。根据爱珀尔、上海德缘医药企业有限公司、上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）等说明，与爱珀尔、周劲松没有关联关系，独立行使股东权利，不存在代为持有、委托爱珀尔、周劲松行使表决权，以及与爱珀尔、周劲松签署一致行动协议的情形。

从股权比例看，爱珀尔持股比例原为30%后降低到27%，周劲松无法通过爱珀尔控制歌佰德；2016年12月，上海凯宝成为歌佰德的大股东后，周劲松不再具体参与歌佰德的日常经营。

2、发行人对歌佰德不存在技术依赖

歌佰德的注射用度拉那明（原名为重组人调亡素2配体）为重组细胞因子类抗肿瘤药物，它是由基因工程菌重组表达产生的一种体外能杀伤肿瘤细胞、体内能抗肿瘤的高活性蛋白质分子，经纯化、冻干而制成的冻干粉针。歌佰德的产品生产工艺主要为中试发酵工艺路线，包括注射用度拉那明蛋白纯化工艺及冻干成品的批量制备工艺。

发行人、歌佰德的产品、生产工艺、专利技术比较如下：

| | | |
|--------|---|---|
| 药品名称 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 注射用度拉纳明 |
| 注册分类 | 化药 2.2 类（改良新药） | 治疗用生物制品 1 类新药 |
| 主要成分 | 紫杉醇，辅料：甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯（53:47）共聚物、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠 | TRAIL 融合蛋白 |
| 作用机制 | 紫杉醇是一种抗微管剂，通过促进微管蛋白二聚体的聚合，并抑制微管解聚以稳定微管系统。这种稳定作用可干扰微管束的正常动力学再排列，从而阻滞关键的分裂间期和有丝分裂过程。另外，紫杉醇在整个细胞周期和细胞有丝分裂产生多发性星状体时可导致微管的异常排列或“簇集”，影响肿瘤细胞的分裂。 | TRAIL 通过启动细胞固有的凋亡程序，可有效地诱导肿瘤和转化细胞凋亡，而对正常细胞无影响 |
| 主要生产流程 | 通过处方筛选确定胶束辅料材料、分子量比例，优化制备工艺，使注射用紫杉醇聚合物胶束有较为理想的疗效、安全性。主要是物理反应、化学合成等技术。 | 建立 cDNA 文库，筛选得到 TRAIL 基因，构建 TRAIL 蛋白质表达载体，转染大肠杆菌，制备 TRAIL 重组蛋白。主要是生物工程相关技术。 |
| 专利技术 | 《一种包载难溶性抗肿瘤药物的聚合物胶束冻干制剂》、《聚乙二醇单甲醚-dl-聚乳酸段共聚物的制备方法》、《一种生物医用聚醚/聚酯嵌段共聚物的制备方法》 | 《一种表达可溶性 TRAIL 蛋白的方法》、《钙网蛋白-肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的融合蛋白及其制法和用途》 |
| 专利权人 | 发行人 | 歌佰德(《一种表达可溶性 TRAIL 蛋白的方法》与华东理工大学共有) |

上述歌佰德拥有的产品及技术均属于生物制药领域，发行人的注射用紫杉醇聚合物胶束属于化学制药领域，产品类别、生产工艺、核心技术均具有较大的差异。歌佰德、发行人拥有的专利均权属清晰，分属于不同的技术路线，不会出现可以互相借用的情形。发行人的核心技术自主研发而成，对歌佰德不构成依赖。

3、歌佰德与发行人不构成同业竞争关系

如上述回复，发行人的研发产品紫杉醇胶束与歌佰德的注射用度拉纳明除适应症相同外，在产品类别、生产工艺、核心技术方面均不同。且歌佰德自 2018 年 4 月以来一直处于停业状态，无实际研发、生产、销售活动，与发行人不构成同业竞争关系。

4、供应商或客户重叠情形

发行人、歌佰德均为新药研发企业，截至本回复报告出具日，发行人、歌

佰德均未实际销售，不存在客户重叠情形。

报告期内，发行人、歌佰德均处于新药研发的临床试验阶段，采购主要是临床试验费、材料费等，存在向同一供应商采购情况，具体情况如下：

| 供应商 | 上海谊众（单位：万元） | | | | 歌佰德（单位：万元） | | | |
|---------------------|-------------|-------|-------|--------|------------|-------|--------|-------|
| | 2020年 | 2019年 | 2018年 | 2017年 | 2020年 | 2019年 | 2018年 | 2017年 |
| 江苏省肿瘤医院 | - | - | 46.14 | 120.34 | - | - | - | 26.5 |
| 云南肿瘤 | - | - | - | 20.71 | - | - | - | 0.32 |
| 南京葆斯达医药科技有限公司 | - | 45.28 | 16.98 | - | - | - | - | 12.0 |
| 国药集团 | 5.15 | 3.26 | 0.90 | 0.65 | - | - | - | 3.72 |
| 默克化工技术（上海）有限公司 | 4.25 | 10.72 | - | 12.07 | - | - | - | 2.2 |
| 西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司 | 9.01 | 4.95 | 0.17 | 0.08 | - | - | - | 1.8 |
| 上海地昶净化科技有限公司 | 25.12 | 9.43 | - | - | - | - | - | 9.0 |
| 苏州中卫宝佳建设工程有限公司 | - | - | - | 85.0 | - | - | - | 22.97 |
| 上海东富龙科技有限公司 | 3.50 | 57.24 | - | - | - | - | - | - |
| 上海东富龙德惠净化空调工程安装有限公司 | - | - | - | - | 252.86 | - | 259.65 | - |

因临床试验主要委托医院进行，且适应症相同，歌佰德曾委托江苏省肿瘤医院、云南省肿瘤医院进行临床试验，该两家医院也是发行人紫杉醇胶束III期临床试验的医院；南京葆斯达医药科技有限公司主要为医药企业、医院等提供临床试验数据统计分析，发行人委托其进行III期临床试验数据统计分析，歌佰德委托其进行III期临床试验补充研究的试验数据统计分析。

国药集团为国内化学试剂、化学品的专业经销商，默克化工技术（上海）有限公司、西格玛奥德里奇（上海）有限公司为世界知名的化学品供应商，发

行人、歌佰德作为同属生物医药行业的企业，均需要采购一些医药行业通用的检测试剂、高纯化学品等。

上海地昶净化科技有限公司、苏州中卫宝佳建设工程有限公司为生物医药企业提供生产车间净化相关的设备、工程、服务等。2017年，苏州中卫宝佳建设工程有限公司为歌佰德提供空调净化系统维修服务，为发行人提供净化工程服务。上海地昶净化科技有限公司为歌佰德提供空调净化系统维修服务，为发行人提供净化设备验证服务。

发行人、歌佰德的生产设备均采购自上海东富龙科技股份有限公司，发行人、歌佰德存在向上海东富龙科技股份有限公司及关联企业采购设备、设备验证、设备维修及配件等情形。2019年上海东富龙科技股份有限公司为发行人提供设备验证服务。2012年11月，歌佰德与上海东富龙德惠净化空调工程安装有限公司签订《工程合同》，合同内容包括空调及空调通风设备、土建、安装等，合同金额850万元。因歌佰德未支付工程款，2017年，上海东富龙德惠净化空调工程安装有限公司起诉歌佰德，2018年1月，奉贤区法院作出民事调解书（2017）沪0120民初9877号民事调解书，歌佰德支付了259.65万元；2020年，上海东富龙德惠净化空调工程安装有限公司申请强制执行，歌佰德于2020年8月支付了2,528,559.06元，达成执行和解。

发行人、歌佰德与上述供应商均不存在关联关系。

5、相关人员的任职情况不影响发行人的独立性

发行人相关人员曾在歌佰德任职不影响发行人的独立性。报告期内，发行人的总经理、副总经理专职在发行人工作、领薪，未在除发行人及其所控股企业之外的其他企业担任董事、监事以外的职务；发行人的核心技术人员均专职在发行人工作、领薪，未在其他单位兼职、领薪，报告期内未发生变化；发行人的财务总监、董事会秘书目前在发行人专职工作二年以上，未在除发行人及控股企业之外的其他企业担任董事、监事以外的职务；发行人的员工均与公司签署劳动合同，按照国家法律法规及政策缴纳社会保险、住房公积金，发行人的人员独立。

（四）上海凯宝增资入股歌佰德的具体情况，包括增资入股原因、入股价格及公允性、增资款项用途及所涉项目的进展情况，涉诉原因、是否已彻底解决、撤诉后是否存在其他利益安排，发行人及其实际控制人、爱珀尔、歌佰德、上海凯宝等主体之间是否存在资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷

1、上海凯宝增资入股歌佰德的具体情况，包括增资入股原因、入股价格及公允性、增资款项用途及所涉项目的进展情况

根据上海凯宝《关于使用自有资金增资上海歌佰德生物技术有限公司的公告》（2016-046），为实现持续稳定发展，积极布局现代生物医药领域，经公司第三届董事会第十四次会议审议通过，公司与上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德生物”）于2016年08月19日签署《关于上海凯宝药业股份有限公司投资上海歌佰德生物技术有限公司增资协议书》。歌佰德生物研究开发的国家1类治疗用生物制品新药—注射用度拉纳明，正在进行III期临床试验补充研究。上海凯宝拟使用自有资金人民币2,000万元向歌佰德生物增资，增资完成后，歌佰德生物的注册资本由人民币6,000万元增至人民币8,000万元，公司占增资后歌佰德生物注册资本的25%。根据协议约定，双方同意在歌佰德生物“注射用度拉纳明”新药取得生产批文后，公司以购买歌佰德生物原股东股权或增资方式取得歌佰德生物51%以上的股权，双方预估届时歌佰德生物初步预估价值为4.80亿元，实际仍以届时资产评估结果为准。

上海凯宝增资歌佰德的主要原因是布局现代生物医药领域，增资总额2,000万元人民币，增资价格为每元出资1元。因当时歌佰德正在进行注射用度拉纳明的III期临床试验补充研究，增资资金主要用于歌佰德临床试验。同时协议约定了增资后的后续安排，本次增资价格公允。

截至本回复报告出具日，歌佰德的注射用度拉纳明III期临床试验补充研究处于停止状态。

2、涉诉原因及解决情况、撤诉后是否存在其他利益安排

（1）爱珀尔、上海彩缘、上海浦轩、上海宇斯起诉上海凯宝

2019年1月，爱珀尔、上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）、上海浦轩投

资产管理有限公司、上海宇斯投资咨询有限公司分别起诉上海凯宝，上海市奉贤区人民法院受理（（2019）沪 0120 民初 673 号、（2019）沪 0120 民初 674 号、（2019）沪 0120 民初 675 号、（2019）沪 0120 民初 676 号）。宇斯投资诉上海凯宝案原案号为（2019）沪 0120 民初 673 号，因宇斯投资未按期缴纳诉讼费，被裁定撤诉。2019 年 3 月，宇斯投资再次起诉上海凯宝，案号为（2019）沪 0120 民初 5144 号。

上述诉讼主要原因是上海凯宝未向歌佰德提供借款。在 2016 年 8 月歌佰德增资时，各股东签署的《关于上海凯宝药业股份有限公司投资上海歌佰德生物技术有限公司增资协议书》约定，歌佰德后期研发资金短缺时，歌佰德全体股东按出资比例进行增资。因歌佰德的注射用度拉纳明III期临床试验补充研究短缺资金，歌佰德原股东向歌佰德提供了股东借款，上海凯宝于 2016 年 10 月同意向歌佰德提供股东借款，但一直未提供相应借款。

2019 年 9 月 18 日，上海市奉贤区人民法院裁定（（2019）沪 0120 民初 674 号、（2019）沪 0120 民初 675 号、（2019）沪 0120 民初 676 号、（2019）沪 0120 民初 5144 号），准许上海爱珀尔投资管理有限公司、上海浦轩投资管理有限公司、上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）、上海宇斯投资咨询有限公司四原告撤诉。

（2）上海凯宝诉歌佰德

2020 年 2 月 6 日，上海市奉贤区人民法院受理了上海凯宝诉被告歌佰德公司决议效力确认纠纷一案，上海凯宝诉讼请求为：（1）请求确认被告歌佰德公司 2019 年 10 月 28 日的股东会决议中的第 1 项决议不成立；（2）请求撤销被告歌佰德公司 2019 年 10 月 28 日的股东会决议中的第 2 项决议。审理过程中，原告变更第（2）项诉讼请求为：请求确认歌佰德公司 2019 年 10 月 28 日的股东会决议的第 2 项无效。

2020 年 6 月 24 日，上海市奉贤区人民法院作出（（2020）沪 0120 民初 2442 号）民事判决：（1）确认被告歌佰德公司 2019 年 10 月 28 日的《公司股东会决议》第 1 项不成立；（2）确认歌佰德公司 2019 年 10 月 28 日的《公司股东会决议》第 2 项无效。

因不服一审判决书中作出的第二项判决，歌佰德于 2020 年 6 月 30 日向上海市第一中级人民法院提起上诉；2020 年 9 月 4 日，因双方已达成和解，歌佰德申请撤回上诉。现一审判决已生效。

上述二个诉讼主要都是围绕上海凯宝向歌佰德提供借款问题。2020 年 7 月 24 日，歌佰德召开股东会，形成决议如下：

由上海凯宝协调其他企业向歌佰德提供 700 万元借款（借款条件同现有股东借款条件，主要条件包括借款期限为 1 年，借款利率为年息 12%），用于归还上海东富龙德惠净化空调安装工程公司和上海德惠工模具制造厂欠款。并由上海凯宝协调歌佰德与上述公司的案件，避免设备因上述案件执行被拍卖；支付上述欠款后的剩余资金应于 2020 年 8 月 31 日前到位，用于歌佰德的日常运营。

截至本回复报告出具日，上海凯宝已按照约定协调其他企业提供了借款，歌佰德已与上海东富龙德惠净化空调安装工程公司和上海德惠工模具厂达成执行和解，并支付执行款。

3、发行人及其实际控制人、爱珀尔、歌佰德、上海凯宝等之间不存在资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷

（1）截至本回复报告出具日，发行人与爱珀尔、歌佰德、上海凯宝之间不存在资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷。

（2）根据发行人实际控制人、爱珀尔、歌佰德的说明，通过公开查询中国裁判文书网、上海凯宝历年年报、国家企业信用信息公示系统等，发行人实际控制人与发行人、爱珀尔、歌佰德、上海凯宝等之间不存在资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷。

（3）爱珀尔、歌佰德、上海凯宝之间曾存在诉讼，具体情况参见本回复之（2）涉诉原因及解决情况。除以上情况外，爱珀尔、歌佰德、上海凯宝之间不存在资金拆借、股权转让、担保等争议或纠纷。

(五) 除爱珀尔和上海凯宝外，发行人和歌佰德是否还存在其他相同的直接或间接股东，或股东虽不相同但具有关联关系的情形

截至本回复报告出具日，除爱珀尔和上海凯宝外，发行人、歌佰德不存在其他相同的直接或间接股东，除彩缘投资对外投资的部分企业与发行人存在关联关系外，发行人和歌佰德不存在其他股东虽不相同但具有关联关系的情形。

除爱珀尔、上海凯宝外，歌佰德的其他股东的股权结构情况如下：

1、上海彩缘投资合伙企业(有限合伙)的投资人构成及对外投资

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资比例 |
|----|---------|------|
| 1 | 姜玉芳 | 60% |
| 2 | 郑勇 | 40% |
| 合计 | | 100% |

除投资歌佰德外，上海彩缘投资合伙企业的其他对外投资及关联关系情况如下：

| 序号 | 被投资企业 | 出资比例 | 关联关系 |
|----|-------------------------|--------|-------------------------------------|
| 1 | 上海倍康信息技术有限公司 | 80.00% | 张立高及其配偶控制的上海羨缘健康管理咨询中心（有限合伙）持有20%股权 |
| 2 | 达莱健康科技(上海)有限公司 | 49.00% | 董事张立高及其配偶控制的公司，且张立高担任董事长 |
| 3 | 上海德和缘健康管理有限公司 | 10.00% | 董事张立高及其配偶控制的公司，且张立高担任执行董事 |
| 4 | 上海达莱浦荷蔬果有限公司 | 0.56% | 达莱健康科技(上海)有限公司持有0.56%股权 |
| 5 | 上海杏缘企业管理合伙企业(有限合伙) | 20.00% | 董事张立高担任其担任执行事务合伙人委派代表 |
| 6 | 宁波梅山保税港区得醴缘投资合伙企业(有限合伙) | 3.39% | — |

2、上海乔源生物制药有限公司的股权结构及对外投资

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资比例 |
|----|-----------------------------|------|
| 1 | 上海市生物医药科技产业促进中心（上海新药研究开发中心） | 100% |
| 合计 | | 100% |

除投资歌佰德外，上海乔源生物制药有限公司无其他对外投资。

3、上海宇斯投资咨询有限公司的股权结构及对外投资

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资比例 |
|----|------------|------|
| 1 | 远东领富投资有限公司 | 100% |
| 合计 | | 100% |

除投资歌佰德外，上海宇斯投资咨询有限公司无其他对外投资。

4、上海浦轩投资管理有限公司的股权结构及对外投资

| 序号 | 股东名称/姓名 | 出资比例 |
|----|---------|------|
| 1 | 沈宇浩 | 80% |
| 2 | 邹宏建 | 20% |
| 合计 | | 100% |

除投资歌佰德外，上海浦轩投资管理有限公司无其他对外投资。

上述企业、个人均不是发行人的股东，亦没有直接或间接持有发行人的股东的股权/出资。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

- 1、查阅爱珀尔、歌佰德的工商登记资料，了解股权演变情况；
- 2、查阅发行人受让周劲松持有的爱珀尔股权的谊众有限董事会决议、爱珀尔股东会决议、股权转让协议、支付凭证、财务报表；访谈发行人财务负责人、周劲松了解核实相关情况；取得爱珀尔及股东、发行人不存在纠纷及潜在纠纷的确认函；
- 3、查阅歌佰德歌佰德的历次股东会决议、验资报告、公司章程，查阅上海凯宝《关于使用自有资金增资上海歌佰德生物技术有限公司的公告》、上海凯宝历年年报，了解歌佰德股权演变及控制权演变情况；
- 4、查阅歌佰德的专利证书，查询国家知识产权局网站，验证歌佰德专利情况；查阅上海市长宁区人民法院执行裁定书（（2011）长执字第 1645 号）、协助执行裁定书（（2011）长执字第 1645 号）等，了解歌佰德专利技术的来源；

5、访谈发行人实际控制人，了解歌佰德的核心技术与发行人的差异；查询“重组人凋亡素 2 配体”相关的论文，对比分析与紫杉醇胶束的差异；

6、查阅上海凯宝关于重大事项的公告、歌佰德股东起诉上海凯宝的起诉书、撤回起诉申请、上海市奉贤区人民法院裁定书（（2019）沪 0120 民初 674 号、（2019）沪 0120 民初 675 号、（2019）沪 0120 民初 676 号、（2019）沪 0120 民初 5144 号）等，查阅上海凯宝起诉歌佰德的起诉书、上海市奉贤区人民法院一审判决书（（2020）沪 0120 民初 2442 号）、歌佰德上诉状及撤回上诉请求书、歌佰德股东会决议；

7、查阅歌佰德报告期内主要采购情况，查询国家企业信用信息公示系统，查验歌佰德的主要供应商股权结构、歌佰德股东的股权结构及对外投资；

8、取得周劲松、歌佰德、爱珀尔、发行人曾任职歌佰德的核心技术人员、高级管理人员关于不存在技术依赖、纠纷与潜在纠纷的确认函；

9、取得发行人、爱珀尔、歌佰德、上海凯宝等关于资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷的确认函；

10、对照分析《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条相关规定。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、周劲松转让爱珀尔 5.56%股权已得到爱珀尔全体股东同意，并已办理工商变更登记，转让股权情况真实；认定为股权代持还原的依据充分，股权转让不存在纠纷和潜在纠纷；

2、歌佰德的历史沿革过程清晰，股权权属明确，不存在潜在纠纷；

3、歌佰德不存在通过投资关系、协议或者其他安排，能够实际支配公司行为的人，不存在实际控制人；

4、歌佰德的主要业务为新药研发，现因资金原因已停止经营，不存在其他在研产品，未有产品上市；歌佰德主要持有两项发明专利并处于专利权维持状态；

- 5、周劲松不能实际控制歌佰德；
- 6、发行人的核心技术系自主研发而成，并非来源于歌佰德，对歌佰德不构成依赖；
- 7、发行人的研发产品紫杉醇胶束与歌佰德的注射用度拉纳明除适应症相同外，在产品类别、生产工艺、核心技术方面均不同；且歌佰德自 2018 年 4 月以来一直处于停业状态，无实际研发、生产、销售活动，与发行人不构成同业竞争关系；
- 8、歌佰德与发行人不存在客户重叠情形；存在向同一供应商采购情况，发行人、歌佰德与这些供应商均不存在关联关系；
- 9、发行人相关人员曾在歌佰德任职不影响发行人的独立性；
- 10、上海凯宝看好歌佰德及注射用度拉纳明项目的前景，决定增资入股歌佰德；入股价格为 1 元/元注册资本，入股价格是根据歌佰德的研发进展及上海凯宝与歌佰德的后续合作，经各方协商确定，价格公允；
- 11、上海凯宝增资入股歌佰德的增资用途主要用于歌佰德新药注射用度拉纳明（重组人凋亡素 2 配体，rh-Apo2L）III 期临床试验补充研究、注册申报等工作；该项目涉诉的原因是歌佰德股东爱珀尔、彩缘投资、宇斯投资、浦轩投资认为上海凯宝未向歌佰德提供借款，目前该诉讼已解决；
- 12、除上述诉讼外，发行人及其实际控制人、爱珀尔、歌佰德、上海凯宝等主体之间不存在资金拆借、股权转让、担保、诉讼等争议或纠纷；
- 13、除爱珀尔、上海凯宝外，发行人和歌佰德不存在其他相同的直接或间接股东；
- 14、除彩缘投资对外投资的部分企业与发行人存在关联关系外，发行人和歌佰德不存在其他股东虽不相同但具有关联关系的情形；
- 15、发行人符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条相关规定。

（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。

问题 15.关于关联采购

问题 15.1

15.1 根据申报材料，2017 年，发行人分别向关联方德康源、安集协康采购技术服务 23.5 万元、49.62 万元。其中德康源为发行人董事张立高岳母持股 100%的企业，安集协康为张立高任董事的企业。报告期内，歌佰德向发行人提供蒸汽和污水处理服务，发行人据此完成了项目立项和环评手续。歌佰德于 2018 年 4 月迄今处于停业状态。2020 年 6 月，发行人与上海华电奉贤热电有限公司签订合同，由其负责建设向发行人供应蒸汽的管网支线，供应管线建成后，上海华电奉贤热电有限公司向发行人供应蒸汽，发行人将不再向歌佰德采购蒸汽。报告期内，发行人向关联方上海佰奕采购临床 CRC 等服务，金额分别为 170.30 万元、112.96 万元、151.84 万元和 9.71 万元，随着发行人的紫杉醇聚合物胶束新药注册审评结束，发行人与上海佰奕将不再发生交易。上海佰奕曾为发行人实际控制人周劲松持股 60%的企业，且目前歌佰德持有其 40%股权。

请发行人说明：（1）德康源和安集协康的主要经营业务、技术服务的具体内容及实现方式，发行人向关联方德康源、安集协康、歌佰德和上海佰奕采购产品或服务的必要性、报告期内仅 2017 年向德康源、安集协康采购服务的原因；（2）歌佰德停业的具体原因、经营期间的合规性，停业后的资产、人员、技术、主要产品等安排，供应商停业对发行人生产经营的影响、是否影响发行

人相关项目立项及环评情况，自 2018 年歌佰德停业至 2020 年更换供应商期间，发行人的蒸汽资源解决方式、是否存在其他供应商；（3）全面梳理报告期内的关联交易，是否存在关联方仅为发行人提供服务、是否为发行人代垫成本或费用、发行人对歌佰德、上海佰奕等关联方是否存在业务依赖；（4）上海佰奕的简要历史沿革、经营业务、主要资产负债及人员构成、上海佰奕的其他股东及实际控制人变动情况，周劲松退出上海佰奕股东的具体时间及退出原因。上海佰奕历次股权转让的双方、转让价格、股权转让的真实性、股权转让双方是否存在关联关系或其他利益关系。结合上述情况，综合分析周劲松是否仍能实际控制上海佰奕、是否与发行人构成同业竞争关系。

回复：

一、发行人的说明

（一）德康源和安集协康的主要经营业务、技术服务的具体内容及实现方式，发行人向关联方德康源、安集协康、歌佰德和上海佰奕采购产品或服务的必要性、报告期内仅 2017 年向德康源、安集协康采购服务的原因

1、德康源和安集协康的主要经营业务

上海德康源医药科技有限公司成立于 2006 年 1 月，主要经营业务为医药专业领域内的技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让等。

上海安集协康生物技术股份有限公司成立于 2010 年 2 月，主要经营业务为生物技术与细胞工程及细胞存储科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务等。

2、德康源和安集协康技术服务的具体内容及实现方式

2017 年 2 月，发行人与安集协康签署《委托服务合同》，2017 年 6 月，发行人与德康源签署《委托调研合同》；上述合同约定德康源和安集协康技术服务的具体内容及实现方式如下：

| 名称 | 技术服务的具体内容 | | 实现方式 |
|------|--|--|---|
| | 项目名称/调研内容 | 质量标准 | |
| 德康源 | “注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、注射用紫杉醇脂质体同类产品市场占有率”项目 | 1、保证全样本调研，质量高，数据准确度≥90%； 2、德康源承诺向发行人提供的数据内容与合同要求完全一致； 3、数据均来自德康源亲自调研或国家权威机关 | 2017年9月，德康源出具了《2017年注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、注射用紫杉醇脂质体同类产品市场分析报告》 |
| 安集协康 | 1、紫杉醇类在国内样本医院的销售； 2、紫杉醇脂质体、白蛋白结合型紫杉醇针对肺癌、乳腺癌等适应症 III 期临床试验方案、实验结果分析报告； 3、紫杉醇胶束分析报告，包括但不限于临床试验、上市销售、技术水平、发展趋势等； 4、其他认为需要提供的內容。 | 1、保证全样本调研，质量高，数据准确度≥90%； 2、安集协康承诺向发行人提供的数据内容与合同要求完全一致； 3、数据均来自安集协康亲自调研或国内外权威机关、期刊等 | 2017年7月，安集协康提交了《紫杉醇类产品调研报告》 |

根据对发行人相关负责人员的访谈，上述合同项下的技术服务已履行完毕，德康源、安集协康已向发行人提交了分析报告。

3、发行人向关联方德康源和安集协康、歌佰德和上海佰弈采购产品或服务的必要性

（1）德康源和安集协康

2017年初，江苏恒瑞（600276.SH）和石药集团（01093.HK）的注射用紫杉醇（白蛋白结合型）仿制药开始评审，国内紫杉醇类产品的市场格局将发生重大变化，发行人较为关注紫杉醇类产品的市场竞争格局及演变趋势，拟对紫杉醇类产品的市场情况有个客观、全面的了解。德康源、安集协康均从事医药行业多年，对医药市场和医院均较为熟悉，委托他们对最终端市场进行调研，可以获得基础的、客观的数据信息，因此，发行人向德康源、安集协康采购调研服务具有必要性。

（2）歌佰德

发行人现有生产线开始规划建设时，所在地区无集中蒸汽供应资源。歌佰德经营所在地紧邻发行人，并已经建成燃气蒸汽锅炉和污水处理设施，因发行

人蒸汽用量和污水处理量相对较小，歌佰德蒸汽供应和污水处理能力可以同时满足自身及发行人的需要，经协商，由歌佰德向发行人提供蒸汽和污水处理服务，发行人也按此方案完成了项目立项和环评手续。

因此，发行人向歌佰德采购蒸汽和污水符合发行人生产经营的阶段性需要，具有必要性。

（3）上海佰弈

在发行人开始III期临床试验时，部分医院提出 CRC 服务的需求，发行人委托上海佰弈为广东省人民医院、上海市胸科医院、上海复旦大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院、浙江省肿瘤医院、天津市人民医院、福建省肿瘤医院、湖北省肿瘤医院、山东大学齐鲁医院、濮阳市油田总医院、青海大学附属医院共 11 家医院提供 CRC 服务。

2018 年，江苏省肿瘤医院、中国人民解放军总医院、青岛大学附属医院三家医院根据内部管理要求，要求外部机构对临床试验情况进行稽查，发行人委托上海佰弈对上述三家医院为发行人开展临床试验的项目进行了稽查并出具稽查报告。

2019 年，为协助发行人完成紫杉醇胶束的新药注册申报相关工作，发行人委托上海佰弈协助开展申报新药注册过程中相关试验数据复核、新药申报材料整理、协助现场核查等相关工作。2020 年，因《药品注册管理办法》（2020 年版）出台，CDE 要求提交基于 CDISC 标准格式（临床数据交换标准协会 Clinical Data Interchange Standards Consortium）的临床数据库，发行人需要重新整理紫杉醇胶束的临床研究数据，因上海佰弈参与临床数据整理工作，情况较为熟悉，发行人委托上海佰弈重新整理临床试验数据，协议金额 10 万元。

综上，临床研究 CRC 服务已成为较为成熟的临床试验业态，是新药研发生态系统的有机组成部分，发行人委托上海佰弈提供 CRC 服务、稽查、临床数据整理具有必要性。

4、报告期内仅 2017 年向德康源、安集协康采购服务的原因

发行人向德康源和安集协康采购的服务是调研、咨询服务，具有一次性和偶发性特点，发行人在有切实的需要时才会有相应的采购需求，2017 年因紫杉

醇类产品市场格局的变化，发行人有相关的需求，由此发生交易。

（二）歌佰德停业的具体原因、经营期间的合规性，停业后的资产、人员、技术、主要产品等安排，供应商停业对发行人生产经营的影响、是否影响发行人相关项目立项及环评情况，自 2018 年歌佰德停业至 2020 年更换供应商期间，发行人的蒸汽资源解决方式、是否存在其他供应商

1、歌佰德停业的具体原因、经营期间的合规性

歌佰德成立后，花费 3,070 万元购买取得了国家 1 类治疗用生物制品新药——注射用度拉纳明的知识产权，于 2012 年 11 月向国家食品药品监督管理局申请新药注册（受理号：CXSS1200022）并获得受理，2016 年 6 月，根据与原国家药监局的沟通，因厂地搬迁，结合当前肿瘤临床研究发展方向的变化，注射用度拉纳明目前提供的数据和资料尚不足以支持本品的注册申请，建议开展进一步的临床研究。2016 年 8 月，上海凯宝增资歌佰德 2000 万元，成为第一大股东，因歌佰德的资金主要来源于股东投入，歌佰德开展临床试验需要补充资金，歌佰德的股东因资金问题存在争议，未向歌佰德继续投入资金，导致歌佰德因缺乏资金于 2018 年 4 月停业至今。

经查询公开信息，歌佰德不存在因违反税务、劳动保障、安全、环保等法律法规而受到行政处罚的情形，歌佰德经营合法合规。

2、歌佰德停业后的资产、人员、技术、主要产品等安排

歌佰德停止业务后，员工陆续离职，资产、技术、主要产品均保留，未做处置、出售等。截至本回复报告出具日，歌佰德的车间、设备等均维持原状，2 项专利技术状态为有效，未发生变更，主要产品度拉纳明的临床试验停止。

3、供应商停业对发行人生产经营的影响、是否影响发行人相关项目立项及环评情况

（1）歌佰德停业对发行人生产经营的影响

发行人与歌佰德的交易主要是采购蒸汽和污水处理服务。发行人仅在生产时才需要蒸汽和污水处理，截至本回复报告出具日，发行人的产品仍处于研发、新药注册申请阶段，尚未进行规模生产，所发生的生产活动主要是试生产

注册检验样品，生产量很小，蒸汽用量和污水处理量相对较小。歌佰德虽然停业，但锅炉、污水处理设施均状态良好，可以正常运行，能够为发行人提供蒸汽及污水处理服务。

2020年12月，发行人与上海华电奉贤热电有限公司签署《工业蒸汽供应合同》。上海华电奉贤热电有限公司将按照发行人的需求供应蒸汽，能够保证后续规模生产的蒸汽供应。

发行人已经计划结合募投项目的建设自建污水处理站。截至本回复报告出具日，发行人已委托上海清宁环境规划设计有限公司出具《上海谊众药业股份有限公司废水处理工程方案设计》，拟先行开始土建，建立自有的污水处理站。

因此，目前歌佰德停业不影响发行人生产经营活动，未来随着发行人自有污水处理站的建成、管网蒸汽的开通，歌佰德停业不会影响发行人生产经营活动。

（2）歌佰德停业不会影响发行人相关项目立项及环评情况

发行人募投项目均由发行人及其子公司联峥科技独立建设和实施，发行人已经就该项目在奉贤区发改委备案（备案代码：2020-310120-27-03-005929、备案代码：2020-310120-27-03-005940），歌佰德停业对发行人募投项目立项无任何影响。

发行人结合募投项目年产500万支注射用紫杉醇聚合物胶束及配套设施建设，将自建污水处理站，将不再采购歌佰德的污水处理服务，歌佰德停业对发行人募投项目的环评没有影响。发行人已于2020年9月25日向上海市奉贤区生态环境局报批，截至目前，上海谊众已通过项目环评审批，批复文件号：奉环保许管[2020]801号；联峥科技已通过项目环评备案，备案号：202031012000002137。

因此，歌佰德停业不会影响发行人相关项目立项及环评。

4、自 2018 年歌佰德停业至 2020 年更换供应商期间，发行人的蒸汽解决方式、是否存在其他供应商

2019 年 8 月至 2020 年 12 月，发行人试生产三批次紫杉醇胶束的蒸汽仍采购自歌佰德，未向其他供应商采购蒸汽。2020 年 12 月，发行人与上海华电奉贤热电有限公司签署《工业蒸汽供应合同》。上海华电奉贤热电有限公司将按照发行人的需求供应蒸汽，能够保证后续规模生产的蒸汽供应。

(三) 全面梳理报告期内的关联交易，是否存在关联方仅为发行人提供服务、是否为发行人代垫成本或费用、发行人对歌佰德、上海佰奕等关联方是否存在业务依赖

报告期内，关联交易的梳理情况如下：

| 关联方 | 关联交易内容 | 是否仅为发行人提供服务 | 是否为发行人代垫成本或费用 |
|------|---------------------------|-------------|---------------|
| 歌佰德 | 提供蒸汽及污水处理服务 | 是 | 否 |
| 上海佰奕 | 提供临床 CRC、稽查、临床试验数据及文件整理服务 | 是 | 否 |

歌佰德、上海佰奕均存在仅为发行人提供服务的情形，出现该情况具有客观、现实的原因。查询发行人与歌佰德、上海佰奕的交易合同、资金划付凭证、发票等，上述交易均按照合同约定履行，发行人支付了款项，确认了费用，不存在为发行人代垫成本或费用情况。

1、与歌佰德关联交易的必要性及不对歌佰德产生业务依赖

发行人现有生产线开始规划建设时，所在地区无集中蒸汽供应资源。歌佰德经营所在地紧邻发行人，并已经建成燃气蒸汽锅炉和污水处理设施。因发行人、歌佰德均处于新药研发阶段，尚未开始规模生产，歌佰德的供应蒸汽能力和污水处理能力均能够同时满足自身及发行人的需要，经协商，由歌佰德向发行人提供蒸汽和污水处理服务，发行人也按此方案完成了项目立项和环评手续。

报告期内，因发行人仍处于新药研发阶段，对于蒸汽、污水处理的需求量不大，向歌佰德采购蒸汽和污水处理服务交易金额较小，占当期研发费用比重较低，与歌佰德的关联交易对发行人不构成重大影响。

单位：元

| 交易内容 | 2020年度 | | 2019年度 | | 2018年度 | |
|------|------------|----------|------------|----------|--------|----------|
| | 交易金额 | 占当期研发费用比 | 交易金额 | 占当期研发费用比 | 交易金额 | 占当期研发费用比 |
| 蒸汽 | 458,780.34 | 2.56% | 138,251.10 | 0.08% | - | - |
| 污水处理 | 4,231.32 | 0.024% | 192.00 | 0.0001% | - | - |

截至本回复报告出具日，发行人已与上海华电奉贤热电有限公司签定《工业蒸汽供应合同》，上海华电奉贤热电有限公司在2017年底前在发行人生产经营所在地建设完成了供热主管网，发行人将采购管网蒸汽，能够保证后续规模生产的蒸汽供应，将不再向歌佰德采购蒸汽。

发行人已经计划结合募投项目的建设自建污水处理站。截至本回复报告出具日，发行人已委托上海清宁环境规划设计有限公司出具《上海谊众药业股份有限公司废水处理工程方案设计》，拟先行开始土建，建立自有的污水处理站。

报告期内，发行人与歌佰德的关联交易金额较小，未来随着发行人自有污水处理站的建成、管网蒸汽的开通，发行人将不再向歌佰德采购蒸汽及污水处理服务，对歌佰德不产生业务依赖。

2、与上海佰弈关联交易的必要性及不对上海佰弈产生业务依赖

委托CRO、CRC、CRA从事临床试验服务是通行的做法，也是《药物临床试验质量管理规范》所倡导。CRC（Clinical Research coordinato）一般为常驻临床试验中心的协调员，采用CRC的主要目的是减轻研究者的工作负担，从而提高其积极性，提高试验的效率，降低出错概率。CRC一般可依据临床医院的要求配备，发行人在III期临床试验中，应临床医院及研究者要求，需要提供CRC服务。发行人、临床试验医院、上海佰弈签订三方协议，或者签署授权分工表，明确上海佰弈提供CRC服务的具体工作。上海佰弈为发行人提供服务的医院情况如下：

| 序号 | 医院 | 时间 | 是否签订三方协议 |
|----|---------|---------------|----------|
| 1 | 广东省人民医院 | 2015.5—2018.7 | 是 |
| 2 | 上海市胸科医院 | 2015.4—2018.7 | 是 |

| | | | |
|----|--------------|----------------|-------|
| 3 | 上海复旦大学附属肿瘤医院 | 2015.8—2016.9 | 授权分工表 |
| 4 | 福建省肿瘤医院 | 2015.8—2018.7 | 是 |
| 5 | 浙江省肿瘤医院 | 2015.7—2018.5 | 授权分工表 |
| 6 | 河南省肿瘤医院 | 2015.11—2018.6 | 是 |
| 7 | 山东大学齐鲁医院 | 2015.8—2018.6 | 授权分工表 |
| 8 | 天津市人民医院 | 2016.3—2018.2 | 授权分工表 |
| 9 | 濮阳市油田总医院 | 2017.8—2018.2 | 是 |
| 10 | 湖北省肿瘤医院 | 2017.9—2018.6 | 授权分工表 |
| 11 | 青海大学附属医院 | 2017.8—2018.5 | 是 |

注：时间起点是签合同时间，时间终点是病人 EOS 时间

2018 年，发行人委托开展 III 期临床试验的 24 家医院中，江苏省肿瘤医院、中国人民解放军总医院、青岛大学附属医院三家医院根据内部管理要求，要求外部机构对临床试验情况进行稽查，发行人委托上海佰弈对上述三家医院为发行人开展临床试验的项目进行了稽查并出具稽查报告。

2019 年，为协助发行人完成紫杉醇胶束的新药注册申报相关工作，发行人委托上海佰弈协助开展申报新药注册过程中相关试验数据复核、新药申报材料整理、协助现场核查等相关工作。2020 年，因 CDE 要求提交基于 CDISC 标准格式的临床试验数据库，发行人委托上海佰弈重新整理紫杉醇胶束的临床试验数据，合同金额 10 万元。

因此，基于实际需求及客观需要，发行人委托上海佰弈进行了临床试验 CRC 服务、稽查及数据整理，交易真实。

单位：元

| 交易内容 | 2020年度 | | 2019年度 | | 2018年度 | |
|--------|------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| | 交易金额 | 占当期研发费用比 | 交易金额 | 占当期研发费用比 | 交易金额 | 占当期研发费用比 |
| CRC 服务 | - | - | 838,818.47 | 0.47% | 799,377.18 | 5.92% |
| 稽查 | - | - | - | - | 330,188.68 | 2.44% |
| 临床数据整理 | 297,029.70 | 1.66% | 679,611.65 | 0.38% | - | - |
| 合计 | 297,029.70 | 1.66% | 1,518,430.12 | 0.85% | 1,129,565.85 | 8.36% |

报告期内，发行人向上海佰弈采购服务的金额占当期研发费用比例分别为 8.36%、0.85%和 1.66%，逐步降低。因上述交易均服务于发行人的紫杉醇胶束

III期临床试验及新药注册申请，随着III期临床试验及新药注册审评结束，发行人与上海佰奕将不再发生交易。

经过近 20 年的发展，临床研究 CRO、CRC 服务已成为较为成熟的临床试验业态，是新药研发生态系统的有机组成部分。发行人未来如果开展临床试验，需要委外研究的环节或事项，将仍然采用行业通行的做法，委托外部 CRO 机构提供服务，因 CRO 行业发展较快，在行业内形成了多家规模型企业，发行人可选择的机构较多，每项服务的供应商选择均有可替代性，发行人对上海佰奕不存在业务依赖。

（四）上海佰奕的简要历史沿革、经营业务、主要资产负债及人员构成、上海佰奕的其他股东及实际控制人变动情况，周劲松退出上海佰奕股东的具体时间及退出原因。上海佰奕历次股权转让的双方、转让价格、股权转让的真实性、股权转让双方是否存在关联关系或其他利益关系。结合上述情况，综合分析周劲松是否仍能实际控制上海佰奕、是否与发行人构成同业竞争关系

1、上海佰奕的简要历史沿革、经营业务、主要资产负债及人员构成、上海佰奕的其他股东及实际控制人变动情况，周劲松退出上海佰奕股东的具体时间及退出原因

（1）上海佰奕的简要历史沿革

①2013 年 10 月，上海佰奕注册成立。注册资本为 500 万元，由各股东以货币出资，由歌佰德、刘晓静、祝颖、周劲松、汤亚南分别认缴，上海佰奕成立时的股权结构如下：

| 序号 | 股东姓名/名称 | 认缴出资（万元） | 出资占比（%） |
|----|---------|----------|---------|
| 1 | 歌佰德 | 200.0 | 40.0 |
| 2 | 刘晓静 | 100.0 | 20.0 |
| 3 | 祝颖 | 100.0 | 20.0 |
| 4 | 周劲松 | 50.0 | 10.0 |
| 5 | 汤亚南 | 50.0 | 10.0 |
| 合计 | | 500.00 | 100.0 |

②2016 年 5 月，汤亚南将持有的上海佰奕 10%股权转让给刘秀立。2017 年 10 月，周劲松、祝颖和刘晓静将所持有的全部股权转让给汤赞栋。

上海佰弈经过两次股权转让及目前的股权结构为：

| 序号 | 股东姓名/名称 | 认缴出资（万元） | 出资占比（%） |
|----|---------|---------------|---------------|
| 1 | 汤赞栋 | 250.00 | 50.00 |
| 2 | 歌佰德 | 200.00 | 40.00 |
| 3 | 刘秀立 | 50.00 | 10.00 |
| 合计 | | 500.00 | 100.00 |

(2) 经营业务、主要资产负债及人员构成

上海佰弈经登记的营业范围为：从事医药科技专业领域内技术开发、技术咨询、技术服务、技术转让，医疗领域内的计算机数据处理业务，以承接服务外包方式从事计算机数据处理业务，计算机、软件及辅助设备（除计算机信息系统安全专用产品）、医药中间体（除药品）、生物制品（除食品、药品、血液制品）的批发、零售。【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】。上海佰弈实际从事的业务是为临床试验提供 CRC 服务。

截至 2020 年末，上海佰弈的总资产为 101.18 万元，总负债为 8.08 万元；资产构成主要是货币资金、其他应收款，负债构成主要是应付职工薪酬。

| 财务数据（元） | 2020 年 12 月 31 日 | 2019 年 12 月 31 日 |
|---------|------------------|------------------|
| 流动资产 | 1,011,821.76 | 1,381,382.53 |
| 非流动资产 | 0 | 0 |
| 总资产 | 1,011,821.76 | 1,381,382.53 |
| 流动负债 | 80,771.44 | 220,031.99 |
| 总负债 | 80,771.44 | 220,031.99 |
| 净资产 | 931,050.32 | 1,161,350.54 |
| 财务数据（元） | 2020 年度 | 2019 年度 |
| 营业收入 | 297,029.70 | 2,046,601.94 |
| 净利润 | -230,300.22 | 564,881.35 |

截至 2019 年末，上海佰弈员工总数 7 人，其中 6 人通过 GCP 培训，取得结业证书。因上海佰弈主要为发行人提供临床试验 CRC 服务及新药注册申报资料整理工作，随着发行人临床试验的完成及新药注册申报审批进入后期，上海佰弈的业务逐渐减少，人员陆续离职，截至 2020 年末，上海佰弈员工总数 1 人。

(3) 上海佰弈的其他股东及实际控制人的变动情况

上海佰弈设立的股东为歌佰德、刘晓静、祝颖、周劲松、汤亚南，其中刘晓静、祝颖为外部股东，汤亚南为歌佰德员工。2016年5月，汤亚南将所持股权转让给刘秀立，刘秀立并选为执行董事，刘秀立为上海凯宝员工；2017年10月，刘晓静、祝颖、周劲松分别将所持股权转让给汤赞栋。截至本回复报告出具日，上海佰弈的股东为汤赞栋、歌佰德、刘秀立，其中汤赞栋持有50%，为上海佰弈的控股股东、实际控制人。

上海佰弈注册资本为500万元，实缴注册资本为100万元，其中歌佰德出资40万元，周劲松出资50万元，汤亚南出资10万元，从实际出资情况，周劲松占比50%，对上海佰弈形成实际控制。2017年10月，周劲松将所持股权转让给汤赞栋后，上海佰弈的控股股东、实际控制人变更为汤赞栋。

(4) 周劲松退出上海佰弈股东的具体时间及退出原因

2017年10月，周劲松将所持股权转让给汤赞栋，自此退出上海佰弈。

设立上海佰弈的初衷是借助医药行业专业化服务分工的发展趋势，拟投资发展CRO业务。随着上海佰弈业务的开展，周劲松认为CRO业务为服务行业，劳动密集，与其专注的改良型抗肿瘤新药研发不同，投入、产出意义不大，故改变了投资策略，完全退出上海佰弈。

2、上海佰弈历次股权转让的双方、转让价格、股权转让的真实性、股权转让双方是否存在关联关系或其他利益关系

自成立以来，上海佰弈经过2次股权转让，历次股权转让真实。股权转让简要情况如下：

| 序号 | 时间 | 转出股东 | 受让股东 | 转让出资额 | 转让价格 |
|----|----------|------|------|--------------------|------|
| 1 | 2016年5月 | 汤亚南 | 刘秀立 | 认缴50万元 (实缴10万元) | 10万元 |
| 2 | 2017年11月 | 周劲松 | 汤赞栋 | 认缴50万元 (实缴50万元) | 50万元 |
| | | 祝颖 | | 100万元 (实缴0万元) | 0元 |
| | | 刘晓静 | | 100万元 (实缴0万元) | 0元 |

上述股权转让中，因各股东未完全缴纳出资，股权转让价格按照实缴出资

金额转让。

股权转让双方均不存在关联关系，亦不存在其他利益关系。

3、结合上述情况，综合分析周劲松是否仍能实际控制上海佰弈、是否与发行人构成同业竞争关系

周劲松于 2015 年辞去上海佰弈的执行董事职务，不再担任上海佰弈的法定代表人，2017 年 11 月将所持股权全部转让给汤赞栋。目前汤赞栋持有上海佰弈 50%的股权，具体负责上海佰弈的运营。

周劲松不担任上海佰弈的任何职务，也不持有上海佰弈的股权。根据对汤赞栋的访谈及说明，其成为上海佰弈的大股东后，具体负责上海佰弈的运营，其对上海佰弈的运营没有受到周劲松的授权、委派或指使，其能通过控股权控制上海佰弈，周劲松没有参与上海佰弈的运营。

上海佰弈实际从事的业务为临床试验 CRC 业务，属于为医药企业服务的业务，与发行人的新药研发、生产、销售属于不同行业，与发行人不构成同业竞争。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、调取了上海佰弈、德康源、安集协康、歌佰德的工商内档，了解关联方的成立日期、股东情况、经营范围等；

2、查询了国家食品药品监督管理局颁布的《药物临床试验质量管理规范》等制度，了解临床试验中各方的职责分工；

3、查阅了发行人与德康源、安集协康签订的委托合同，明确技术服务的内容及实现方式；查阅了发行人与上海佰弈签订的 CRC、稽查合同；查阅了发行人与歌佰德签订的蒸汽、污水处理服务合同；

4、获取了发行人出具的《关于关联交易必要性、持续性、真实性的说明》；

5、查询了国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，获取歌佰德经营合规情况；

6、获取了发行人关于募投项目环评批复进展及拟取得时间等情况的说明；

7、关于关联方代垫成本和费用执行的核查：

（1）获取上述关联企业的财务报表等相关文件资料，在国家企业信用信息公示系统进行查询；

（2）走访发行人主要供应商，访谈确认其是否与发行人关联方存在业务或资金往来；

（3）核查发行人实际控制人、董事、监事和高级管理人员、主要财务人员的银行账户资金流水，获取大额资金往来情况的相关说明；

（4）核查关联交易采购的真实性和准确性，包括合同实际履行情况、验收结算情况、付款情况等。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人向关联方德康源、安集协康、歌佰德和上海佰弈采购产品或服务具有必要性。报告期内发行人仅 2017 年向德康源、安集协康采购服务具有合理性；

2、歌佰德因资金问题停业，歌佰德停业对发行人生产经营未构成重大影响，不影响发行人募投项目立项及环评手续的办理。自 2018 年歌佰德停业至 2020 年更换供应商期间，发行人的蒸汽仍由歌佰德提供，发行人不存在其他蒸汽处理供应商；

3、经过全面梳理报告期内的关联交易，歌佰德、上海佰弈存在关联方仅为发行人提供服务的情况，发行人与歌佰德、上海佰弈的关联交易具有必要性和合理性，上述交易均真实发生，不存在关联方为发行人垫付成本或费用的情况。发行人对歌佰德、上海佰弈等关联方不存在业务依赖；

4、上海佰弈历次股权转让均真实发生，股权转让双方不存在关联关系或其他利益关系。周劲松退出上海佰弈的原因合理，其退出上海佰弈是真实的，退

出后不存在实际控制上海佰弈的情况，上海佰弈与发行人不构成同业竞争关系；

5、发行人已依据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》、《公司法》、《科创板股票上市规则》、《企业会计准则 36 号——关联方披露》、《上市公司信息披露管理办法》和证券交易所颁布的相关业务规则中的有关规定，完整地披露了报告期内的关联方、关联关系及关联交易。

问题 15.2

15.2 报告期内，发行人向上海佰弈采购临床 CRC 等服务。在发行人委托开展III期临床试验的 24 家医院中，有 11 家要求同时安排 CRC 服务，发行人委托上海佰弈为 11 家医院提供 CRC 服务。2018 年，发行人委托开展III期临床试验的医院中，三家医院根据内部管理要求，要求外部机构对临床试验情况进行稽查，发行人委托上海佰弈对三家医院为发行人开展临床试验的项目进行了稽查并出具稽查报告。2019 年，为协助发行人完成紫杉醇胶束的新药注册申报相关工作，发行人委托上海佰弈协助开展申报新药注册过程中相关试验数据复核、新药申报材料整理、协助现场核查等相关工作。服务时间为签署之日起至新药申报现场核查结束。发行人与上海佰弈的临床试验 CRC 服务、稽查服务及数据整理服务参照同期市场价格，由双方协商确定。随着发行人的紫杉醇聚合物胶束新药注册审评结束，发行人与上海佰弈将不再发生交易。

2017 年、2018 年、2019 年和 2020 年 1-3 月，发行人与上海佰弈关联交易发生额分别为 1,702,973.08 元、1,129,565.85 元、1,518,430.12 元和 97,087.38 元。

请发行人说明：（1）医院根据内部管理要求，要求外部机构对临床试验情况进行稽查，发行人委托关联方进行稽查并出具稽查报告是否合规，是否影响报告的独立性；（2）上述上海佰弈为发行人提供服务的定价方式、服务工作量、同期市场价格的确定依据，进一步论述上述关联交易的公允性、关联方采购的必要性；（3）发行人未来申请紫杉醇聚合物胶束其他适应症，或开发新的

产品管线，是否仍将聘用上海佰弈开展临床服务，“发行人与上海佰弈将不再发生交易表述是否准确。

请保荐机构、发行人律师对上述问题 15.1-15.2 进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由，并就关联方、关联关系、关联交易相关信息披露的完整性、关联交易的必要性、合理性和公允性，是否存在严重影响独立性或显失公平的关联交易发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）医院根据内部管理要求，要求外部机构对临床试验情况进行稽查，发行人委托关联方进行稽查并出具稽查报告是否合规，是否影响报告的独立性

根据《药物临床试验质量管理规范》第五十二条规定，明确了临床试验的稽查独立性要求：“申办者选定独立于临床试验的人员担任稽查员，不能是监查人员兼任。稽查员应当经过相应的培训和具有稽查经验，能够有效履行稽查职责。”

上海佰弈主要从事临床试验 CRC 业务，相关人员均有专业背景，并经过 GCP 专业培训，获得结业证书，满足“稽查员应当经过相应的培训和具有稽查经验”的要求。发行人委托上海佰弈对江苏省肿瘤医院、中国人民解放军总医院、青岛大学附属医院进行稽查并出具稽查报告，上海佰弈没有向该三家医院提供临床 CRC 服务，也没有参与该三家医院的临床试验，符合“独立于临床试验”的要求。上海佰弈依据发行人的委托，对该三家医院的临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查，并出具稽查报告，上海佰弈对三家医院的稽查符合《药物临床试验质量管理规范》以及合同约定，发行人与上海佰弈的关联关系不影响稽查报告独立性。

（二）上述上海佰弈为发行人提供服务的定价方式、服务工作量、同期市场价格确定依据，进一步论述上述关联交易的公允性、关联方采购的必要性

报告期内，发行人向上海佰弈采购服务主要为临床试验 CRC 服务、稽查服务以及试验数据整理等相关技术服务三部分。

1、临床试验 CRC 服务

2015 年，发行人与上海佰弈签订《CRC 服务委托协议》，委托上海佰弈指派专人（CRC）为发行人的紫杉醇胶束III期临床研究项目提供临床试验助理服务，协议有效期自协议签署日起至临床试验结束。2016 年 1 月、2017 年 1 月，发行人与上海佰弈签署了补充协议。

根据《CRC 服务委托协议》及补充协议，上海佰弈收取的服务费分为基本费用和病例服务费。基本费用按照临床试验机构收取，每一个临床试验机构收取 3 万元基本服务费；服务费按照临床试验机构的受试病例数量收取，2015 年为 8,000 元/例，2016 年为 16,000 元/例，2017 年为 22,000 元/例。

发行人委托上海佰弈为 11 家临床试验机构提供了 CRC 服务，该 11 家临床试验机构入组病例共 249 例，服务时间从 2015 年 4 月开始至 2019 年 1 月所有入组病例出组、数据库锁定。**2017 年至 2020 年**，上海佰弈提供 CRC 服务的 11 家临床试验医院新签临床试验机构、入组病例及完成病例情况如下：

| | 2020年度 | 2019年度 | 2018年度 | 2017年度 |
|------|--------|--------|--------|--------|
| 临床机构 | - | - | - | 3 |
| 入组病例 | - | - | 5 | 132 |
| 完成病例 | - | - | 62 | 85 |

因发行人的紫杉醇胶束III期临床试验时间跨度长，临床试验质量规范要求越来越高，发行人与上海佰弈结算 CRC 费用总额为 464.9 万元（含税），病例数 249 人（含脱落 2 例），折算 CRC 单价为 1.86 万元/例（含税）。

临床 CRC 服务为非标准化产品，因此市场上无标准化定价。发行人与上海佰弈谈判价格时，向第三方 CRC 进行了询价，综合考虑市场价格、临床适应症、服务具体内容及时间要求等因素，协商谈判确定，价格公允。

根据公开查询资料，发行人向上海佰弈采购的 CRC 服务价格处于同类型服务的平均水平，定价合理。

| 试验名称 | 服务商 | CRC 服务合同价格（万元） | 病例数（例） | 折合 CRC 的服务费（万元/例） |
|--------------------------|--------------|----------------|--------|-------------------|
| 甲苯磺酸多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌的开放、随 | 杭州思默医药科技有限公司 | 600.07 | 373 | 1.61 |

| | | | | |
|--|-------------------------------------|--------|-----|-------------|
| 机、平行对照、多中心 II/III 期临床研究 | | | | |
| 评价甲苯磺酸多纳非尼片治疗局部晚期转移性 RAIR-DTC 有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 | 诺思格（北京）医药科技股份有限公司、圣兰格（北京）医药科技开发有限公司 | 664.65 | 204 | 3.26 |
| 甲苯磺酸多纳非尼片治疗晚期结直肠癌的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床研究 | 上海津石医药科技有限公司 | 719.16 | 536 | 1.34 |
| 甲苯磺酸多纳非尼片一线治疗晚期肝细胞癌的开放、随机、平行对照、多中心 II/III 期临床研究 | 上海津石医药科技有限公司 | 363.15 | 354 | 1.03 |
| 平均 | | | | 1.81 |

资料来源：泽璟制药反馈意见回复

2、临床试验稽查服务

2018 年，发行人与上海佰弈签署《稽查服务协议》，发行人委托上海佰弈对江苏省肿瘤医院、中国人民解放军总医院、青岛大学附属医院三家医院开展的紫杉醇胶束 III 期临床试验研究进行稽查并出具稽查报告；协议金额 35 万元。

临床试验的稽查服务也是定制化服务，市场上无公开参照价格。因稽查服务需要对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查，以评估确定临床试验相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程和相关法律法规的要求，一般按照一家医院为基本收费。发行人与上海佰弈协商谈判稽查收费时，向第三方做了询价及调研，参照市场普遍水平定价。江苏省肿瘤医院为发行人紫杉醇胶束 III 期临床试验的研究责任单位，入组病人多，工作量大，稽查收费相应提高，具有合理性，发行人与上海佰弈的稽查服务价格定价公允。

| 临床试验机构 | 入组病例（人） |
|------------|---------|
| 江苏省肿瘤医院 | 101 |
| 中国人民解放军总医院 | 7 |
| 青岛大学附属医院 | 15 |

3、临床试验资料整理

2019 年，发行人与上海佰弈签署《服务协议》，发行人委托上海佰弈协助

开展申报新药注册过程中相关试验数据复核、新药申报材料整理、协助现场核查等相关工作，协议金额 90 万元。2020 年，因《药品注册管理办法》（2020 年版）出台，CDE 要求提交基于 CDISC 标准格式（临床数据交换标准协会 Clinical Data Interchange Standards Consortium）的临床数据库，发行人需要重新整理紫杉醇胶束的临床研究数据，因上海佰弈参与临床数据整理工作，情况较为熟悉，发行人委托上海佰弈重新整理临床试验数据，协议金额 10 万元。

由于上海佰弈为发行人紫杉醇胶束 III 期临床试验的 11 家医院提供了 CRC 服务，对于临床资料较为熟悉，协助发行人整理临床试验资料，可以提高效率。因此，发行人委托上海佰弈参与新药注册资料整理工作。该项服务费用由发行人与上海佰弈协商谈判确定，依据工作量、时间进度等综合考虑，定价公允。

综上，发行人与上海佰弈的临床试验 CRC 服务、稽查服务及数据整理服务具有必要性，交易价格参照市场价格协商确定，定价公允，不存在利用关联交易输送利益、损害发行人及股东利益的情形。

（三）发行人未来申请紫杉醇聚合物胶束其他适应症，或开发新的产品管线，是否仍将聘用上海佰弈开展临床服务，“发行人与上海佰弈将不再发生交易”表述是否准确

未来三年内，发行人将开展紫杉醇胶束扩大适应症的临床研究，将通过招标等市场竞价方式选取第三方 CRO 服务。发行人基于减少关联交易、规范运行的需要，将不再与上海佰弈发生交易，“发行人与上海佰弈将不再发生交易”表述准确。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅了发行人与上海佰弈签订的《CRC 服务委托协议》、《稽查服务协议》和《技术服务协议》，了解上海佰弈的服务范围、服务内容、服务时间、服务费及支付方式、成果验收标准等；

2、实地走访了上海佰弈，调取了上海佰弈的工商内档，确认其工作职责是否在经营范围之内；

3、查阅了报告期内发行人支付给上海佰弈的银行回单、上海佰弈开具的发票等凭证，访谈发行人医学市场部负责人，了解关联交易发生的必要性及商业逻辑、定价依据等；

4、查询了科创板上市医药公司采购 CRO、CRC 公开披露信息；

5、查阅了发行人《公司章程》、《公司章程（草案）》、《关联交易管理制度》、《独立董事工作制度》、《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《监事会议事规则》，关注发行人内部控制是否健全；

6、查阅了发行人控股股东、实际控制人出具的《关于规范与减少关联交易的承诺函》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、医院根据内部管理要求，要求外部机构对临床试验情况进行稽查，发行人委托关联方进行稽查并出具稽查报告是合规的，不影响报告的独立性；

2、上海佰弈为发行人提供的服务主要为临床试验助理服务、稽查服务以及试验数据复核等相关技术服务。定价方式为协商定价，发行人与上海佰弈的交易具有公允性和必要性；

3、随着适应症临床试验的开展，发行人将采用竞标方式筛选确定临床试验服务供应商，发行人与上海佰弈将不再发生交易。

问题 16.关于股东借款

招股说明书披露，报告期内，发行人及子公司联峥科技向周劲松、李端、孙菁、沈亚领等自然人股东出借款项。目前上述股东已归还借款，并于 2019 年 11 月补提借款期间的利息。

请发行人说明：（1）上述借款的出借人、借款方、发生额、发生时间、还款时间、借款利率、支付利息、借款用途、发生原因，是否涉及资金占用或代

垫成本费用等情形、是否涉及关联方利益输送；（2）上述资金拆借履行的决策程序，是否影响发行人的独立性和规范运作，发行人资金管理制度及有效性，防范关联方资金占用的内控制度是否健全有效。

请保荐机构、发行人律师对上述问题进行核查并发表明确意见，说明核查过程、核查方式、核查结论及其依据、理由，并就关联方、关联关系、关联交易相关信息披露的完整性、关联交易的必要性、合理性和公允性，是否存在严重影响独立性或显失公平的关联交易发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）上述借款的出借人、借款方、发生额、发生时间、还款时间、借款利率、支付利息、借款用途、发生原因，是否涉及资金占用或代垫成本费用等情形、是否涉及关联方利益输送

| 出借人 | 借款方 | 发生额 (元) | 发生时间 | 还款时间 | 借款利率 | 同期银行贷款 利率 | 支付利息 (元) |
|------|-----|--------------|------------|------------|-------|--------------|-------------|
| 联峥科技 | 周劲松 | 2,750,000.00 | 2013/12 | 2017/2/14 | 6.40% | 三至五年 6.40% | 21,511.11 |
| 上海谊众 | 李端 | 15,063.8 | 2017/10/23 | 2017/10/24 | 4.35% | 6个月内 4.35% | 20,261.38 |
| 联峥科技 | | 2,590,000 | 2013/12 | 2017/2/14 | 6.40% | 三至五年 6.40% | |
| 上海谊众 | 孙菁 | 380,000.00 | 2014/10 | 2019/11/26 | 6.55% | 五年以上 6.55% | 113,179.31 |
| | | 200,000.00 | 2011/10 | | 7.05% | 五年以上 7.05% | |
| 联峥科技 | | 330,000.00 | 2013/12/20 | 2019/11/20 | 6.55% | 五年以上 6.55% | |
| 联峥科技 | 沈亚领 | 70,000.00 | 2013/12 | 2017/2/11 | 6.40% | 三至五年 6.4% | 510.22 |
| 上海谊众 | 赵豫生 | 260,000.00 | 2011/09 | 2017/2/13 | 7.05% | 三至五年 7.05% | 3,718.31 |
| | | 200,000.00 | 2014/10 | 2017/2/13 | 6.40% | 三至五年 6.40% | |
| 联峥科技 | | 380,000.00 | 2013/12 | 2017/2/11 | 6.40% | 三至五年 6.40% | |
| 上海谊众 | 蒋新国 | 59,200.00 | 2011/10 | 2017/2/14 | 7.05% | 五年以上 7.05% | 510.11 |
| 联峥科技 | | 60,000.00 | 2013/12 | 2017/2/15 | 6.40% | 三至五年 6.40% | 480.00 |

上述股东借款支付的利息均以借款当时的同期贷款利率确定。借款的原因均系个人因资金需要。周劲松、孙菁借款的用途是借款给爱珀尔；李端、赵豫

生是因个人购房的资金周转；蒋新国、沈亚领均系个人生活需要暂借的资金，上述股东均已经归还了借款，不涉及资金占用或代垫成本费用等情形，不存在利益输送。

报告期外的股东借款中，周劲松、李端、赵豫生、沈亚领、蒋新国在 2017 年 2 月归还了本金，孙菁于 2019 年 11 月归还了本金。发行人对上述股东借款从 2017 年 1 月 1 日开始计提利息，利息计提期间为 2017 年 1 月 1 日至本金还款日，借款利率按照借款发生时期的同期银行贷款利率计算，借款的利息计算金额准确。此外李端先生 2017 年 10 月 23 日借款 1.51 万元，系发行人暂为其代缴股权转让印花税，李端先生于次日向发行人归还资金，也已计算了利息。

发行人未计提 2017 年 1 月 1 日之前的利息。主要原因为上述借款发生时间较早，借款方均为公司股东，周劲松、李端、赵豫生、沈亚领、蒋新国在 2017 年 2 月已经归还了本金，2019 年 11 月，发行人启动股改，规范了孙菁的借款一直未还问题，并按照报告期内关联交易的规范要求让上述股东支付了借款利息，借款利息从 2017 年 1 月 1 日开始计算。

(二) 上述资金拆借履行的决策程序，是否影响发行人的独立性和规范运作，发行人资金管理制度及有效性，防范关联方资金占用的内控制度是否健全有效

1、上述资金拆借履行的决策程序，是否影响发行人的独立性和规范运作

(1) 上述自然人股东因借款发生时间较早，且均为股东，所以借款当时仅履行内部财务借款审批程序。

(2) 发行人的股东借款及支付报告期内的利息已经发行人第一届董事会第三次会议和 2020 年第一次临时股东大会确认，2020 年 6 月 7 日，发行人第一届董事会第三次会议对上述关联交易进行确认，关联董事回避表决；2020 年 6 月 22 日，发行人 2020 年第一次临时股东大会确认了上述关联交易，关联股东回避了表决。发行人按照《公司章程》、《关联交易关联制度》等有关规定，履行了必要的程序。

发行人独立董事亦发表独立意见，确认“公司 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日发生的关联交易有其实际必要性，其定价遵循了市场规律，按照公

开、公平、公正的原则确定，不存在损害发行人及其股东利益的情形，发行人及非关联股东的利益能够得到有效保护。该事项涉及关联交易，在公司董事会对该事项进行表决时，关联董事依法回避表决。股东大会就关联交易进行表决时，任何与该关联交易有利害关系的关联人在股东大会上应当放弃对该议案的投票权。”

(3) 2020年10月30日，发行人召开第一届董事会第四次会议，审议通过了《关于免除部分股东相关借款利息的议案》，对股东借款于借款日至2017年1月1日之前的利息免除；2020年11月15日，发行人召开2020年第二次临时股东大会，审议通过了《关于免除部分股东相关借款利息的议案》。发行人独立董事发表了独立意见，认为“鉴于周劲松、李端、孙菁、赵豫生、沈亚领、蒋新国于2017年前发生的资金占用，属于公司早期不规范行为，现已归还了本金，股东大会已经通过了免除2017年1月1日之前的利息，该等股东不支付2017年1月1日之前的借款利息不损害其他股东利益，不损害公司利益。”股东未支付报告期外的利息已经履行了必要的程序，未损害其他股东利益，亦不损害公司利益，不存在潜在的纠纷，不影响发行人的独立性和规范运作。

(4) 发行人在改制为股份有限公司后，建立并逐步完善三会治理结构，制定了《关联交易关联制度》、《现金管理制度》和《防范控股股东及关联方占用公司资金管理制度》等一系列内部管理制度，对关联交易、资金占用等可能出现情形作出规范，通过强化内控制度执行力度，设定交易金额分级审批权限等具体措施，发行人能够有效地防范关联方资金占用风险，确保其独立性和规范运作，发行人关于防范关联方资金占用的内控制度得到有效执行。

2、发行人资金管理制度及有效性，防范关联方资金占用的内控制度是否健全有效

发行人改制为股份有限公司后，建立和逐步完善三会治理结构，制定了《公司章程》、《股东大会议事规则》、《董事会议事规则》、《独立董事工作制度》、《关联交易管理制度》、《现金管理制度》、《对外投资管理制度》、《成本费用管理制度》、《防范控股股东及关联方占用公司资金管理制度》等一系列管理制度，强化了内控制度的执行力度，根据交易金额设定分级审批权限，防范关联方资金占用风险。

公司内部组织多次培训，加强了董事、监事、高级管理人员的教育学习，强化内控制度的执行力度。报告期内，发行人与关联方未发生资金拆借的情况，内控制度有效运行。

发行人控股股东、实际控制人针对资金占用、关联交易和同业竞争等事项出具了相关的承诺函，并承诺违反相关承诺，将承担相应的责任。

根据容诚会计师出具的容诚专字[2021]201Z0132号《关于上海谊众药业股份有限公司内部控制的鉴证报告》，上海谊众按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于2020年12月31日在所有重大方面保持了有效的内部控制。

综上所述，上述资金拆借履行了财务内部审批程序，未支付报告期外的借款利息已经股东大会决议通过，不损害股东和公司利益，不会影响发行人的独立性和规范运作，发行人已建立较为完善的资金管理制度并能够有效执行，防范关联方资金占用的内控制度健全有效。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、访谈了关联自然人借款的借款方，即自然人股东周劲松、李端、孙菁、沈亚领等，查阅相关还款凭证，了解上述借款人的借款用途、归还情况及其真实性；

2、查阅了相关收款凭证，确认上述借款人已归还借款，且按照借款同期银行贷款利率补提了借款期间利息的事实；

3、查阅了中国人民银行同期贷款基准利率，测算分析发行人关联方资金拆借利息，核查关联方资金拆借计提利息未损害公司及中小股东的利益；

4、取得并查阅了发行人《关联交易决策制度》、《防范大股东及其关联方资金占用制度》、《独立董事工作制度》等管理制度，核查发行人关于关联交易的内部控制措施及其内容是否符合相关法律法规的规定；

5、取得并查阅了发行人历次三会会议文件，核查关联方资金拆借是否按照公司章程等相关规定履行了必要的程序；

6、访谈了发行人高级管理人员，核查公司是否已建立完整的内部控制，人员、财务、资产与股东严格分开，核查关联方资金拆借是否对公司生产、经营独立性及资产完整性产生重大不利影响；

7、取得了发行人控股股东、实际控制人周劲松出具的《关于规范并减少关联交易的承诺》、《关于避免资金的承诺》，核查承诺的真实性与完整性；

8、查阅了容诚会计师出具的“容诚专字[2021]201Z0132号”《关于上海谊众药业股份有限公司内部控制的鉴证报告》，关注注册会计师对发行人内部控制的鉴证意见。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、周劲松、李端、孙菁、沈亚领、赵豫生、蒋新国 6 名自然人股东向发行人及子公司联峥科技借款系从 **2017 年 1 月 1 日** 开始计提利息，利息计提期间为 **2017 年 1 月 1 日** 至本金还款日，借款利率按照借款发生时期的同期银行贷款利率计算，借款的利息计算金额准确；

2、上述股东借款的本金及报告期内的利息均已支付，未支付 **2017 年 1 月 1 日之前的**利息。发行人召开了第一届董事会第四次会议和 2020 年第二次临时股东大会，对股东于借款日至 2017 年 1 月 1 日之前的借款利息免除进行了审议并通过相关议案，独立董事也发表了意见，股东未支付 **2017 年 1 月 1 日之前的**利息已经履行了必要的程序，未损害其他股东利益，未损害公司利益，不涉及资金占用或垫付成本费等情形，不涉及关联方利益输送；

3、除 2017 年 10 月 23 日发行人暂为李端先生代缴股权转让印花税 1.51 万元，李端先生于次日归还外，上述自然人股东向发行人及子公司借款发生在报告期之外，借款当时已履行了公司内部财务审批程序，报告期内未再发生新的股东借款。对于报告期内的股东借款及利息已经归还，利息定价公允，并经发行人董事会、股东大会等程序审议通过；发行人未对报告期外的借款期间计提利息的行为未损害其他股东的权利，不存在潜在纠纷。上述股东借款不影响发行人的独立性和规范运作；

4、发行人整体变更为股份有限公司后，公司制定并发布了《关联交易管理

制度》、《防范大股东及关联方占用公司资金管理制度》等规范关联方关联交易的制度，并强化了内控制度的执行力度，发行人防范关联方资金占用的内控制度健全有效。

5、发行人已依据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》、《公司法》、《科创板股票上市规则》、《企业会计准则 36 号——关联方披露》《上市公司信息披露管理办法》和证券交易所颁布的相关业务规则中的有关规定，完整地披露了报告期内的关联方、关联关系及关联交易；周劲松、李端、孙菁、沈亚领、赵豫生、蒋新国等向发行人及子公司借款情况真实，并按照同期银行贷款利率补提并支付了自 2017 年 1 月 1 日起至还款日的利息，上述关联交易合理、公允，且已经发行人董事会、股东大会确认，不存在严重影响独立性或显失公平的关联交易。

五、关于财务会计信息与管理层分析

问题 17.关于研发费用

招股说明书披露，2017 年度、2018 年度、2019 年度及 2020 年 1-3 月，发行人研发费用分别为 1,489.44 万元、1,350.76 万元、17,866.62 万元和 467.29 万元。扣除股份支付的影响，占比较高的分别是临床试验费、人工薪酬和折旧摊销费。

请发行人说明：（1）临床试验费、临床试验技术服务费报告期内支出金额较低的原因，结合发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况，说明发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性；（2）分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内研发投入情况，研发投入的归集是否恰当；（3）说明研发内控制度及执行情况，如何准确地划分和核算各项研发支出，是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形；（4）说明研发人员的平均薪资及合理性，与可比公司的比较情况。

请保荐机构和申报会计师：（1）对上述事项核查并发表明确意见；（2）并对报告期内发行人研发投入的归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）临床试验费、临床试验技术服务费报告期内支出金额较低的原因，结合发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况，说明发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性

1、临床试验费、临床试验技术服务费报告期内支出金额较低的原因

报告期内，发行人临床试验费包括委托临床试验医院进行临床研究以及委托专业机构进行临床数据统计分析、临床 CRC 等技术服务，具体构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2020 年度 | 2019 年度 | 2018 年度 |
|-----------|---------|---------|---------|
| 临床试验费 | - | - | 136.15 |
| 临床试验技术服务费 | 29.70 | 197.13 | 129.94 |
| 合计 | 29.70 | 197.13 | 266.09 |

报告期内，发行人主要进行紫杉醇胶束III期临床试验及新药注册申请，III期临床试验从 2015 年 5 月第一例入组病人开始，到 2019 年 1 月结束。各年度临床试验费的变动与完成临床试验人数相关，发行人III期临床试验各年度完成临床试验人数情况如下：

| 年度 | 2015 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 | 2019 年 | 合计 |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|
| 完成临床试验人数（人） | 36 | 130 | 170 | 112 | 0 | 448 |

发行人临床试验病例数主要集中在 2016 年和 2017 年，2019 年 1 月完成临床试验，因此 2018 年临床试验费较低、2019 年以后未发生临床试验费。

临床试验技术服务费包括委托专业机构进行临床 CRC 和临床数据统计分析、临床试验资料复核整理、注册药物申请材料准备及注册过程中现场核查服务等费用。报告期临床 CRC 服务费用也与临床试验工作开展情况有关。临床试验资料复核整理、注册药物申请材料准备及注册过程中现场核查服务等工作是临床试验基本完成后的汇总和分析工作，这些工作的费用一般占临床实验费用总额比重相对较低。

综上，发行人报告期临床试验费、临床试验技术服务费是与发行人研发项目数量及所处的阶段及工作性质有关，报告期内发行人只有一个新药研发项目，2018 年以后该项目已经处于研发的后阶段，所以报告期临床试验费用、临床试验技术服务费相对较低。

2、发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况

报告期发行人与可比公司研发支出情况如下：

单位：万元

| 公司 | 报告期内研发费用合计支出（不含股份支付） | 报告期内主要研发项目平均数量 | 单个研发项目支出金额 | 备注 |
|-------------------|----------------------|----------------|------------|----|
| 上海谊众 ^注 | 4,818.01 | 1.00 | 4,818.01 | |

| 公司 | 报告期内研发费用合计支出（不含股份支付） | 报告期内主要研发项目平均数量 | 单个研发项目支出金额 | 备注 |
|--------|----------------------|----------------|------------|----------|
| 泽璟制药 | 61,636.19 | 15.00 | 4,109.08 | |
| 百奥泰 | 173,222.98 | 20.00 | 8,661.15 | |
| 君实生物 | 322,878.95 | 9.00 | 35,875.44 | 匡算扣除股份支付 |
| 贝达药业 | 99,290.92 | 13.00 | 7,637.76 | |
| 神州细胞 | 136,140.27 | 8.00 | 17,017.53 | 匡算扣除股份支付 |
| 可比公司平均 | 158,633.86 | 13.00 | 14,660.19 | |

通过公开资料查询，可比公司研发产品众多，难于获取单一产品的准确研发投入金额。受企业规模、研发模式、研发方向、研发阶段、开展年份、试验方案设计等多方面因素影响，各公司研发支出差异比较大，如君实生物平均每个研发项目支出为 **35,875.44** 万元，而泽璟药业平均每个研发项目支出 **4,109.08** 万元。另外，新药研发投入和新药类别、研发阶段直接相关，生物制品相较于化学药投入大，I类新药较改良型新药研发投入大，各公司研发投入不具有可比性。公司自成立以来主要从事紫杉醇胶束的研发，报告期研发投入主要是III期临床试验费，且在 2018 年入组病例较少，临床试验费投入相应减少；2019 年至今，主要是新药注册申请，研发投入主要是人员工资；公司的研发投入与可比公司多产品、多阶段的研发投入差异较大，不具有比较意义。

3、发行人致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，通过自主研发紫杉醇胶束，发行人了建立有效的研发创新机制、纳米技术和聚合物合成技术平台，持续的研发投入能够保持公司的技术创新和技术先进性。

(1) 发行人的研发创新机制。为保持公司持续的技术创新能力和活力，发行人建立了研发管理制度，并采取有效的措施保障研发创新能够持续发展。根据员工在技术创新方面的贡献大小做出相应的嘉奖，激发员工持续参与技术创新的积极性；另外，在绩效考核和职级晋升方面，研发技术人员职级、薪酬等都直接与其科研成果及在研发团队中的贡献挂钩，充分调动研发人员的创新积极性；核心技术人员均持有股份，从激励机制上捆绑研发人员，保持长期有效的激励作用。

(2) 发行人着力建设聚合物胶束研发技术平台。聚合物胶束的研发和产业化平台是发行人创新剂型药物研发的基础，将临床需求较大、疗效明确、但副

作用明显的经典药物剂型改良，作为一种纳米药物，通过精确释放、增强通透性和滞留效应，增强抗肿瘤作用，减少非肿瘤组织的副作用，使传统药物焕发新的临床价值。发行人通过已经掌握的聚合物胶束技术，自主研发了紫杉醇聚合物胶束。从已经完成的紫杉醇胶束III期临床试验结果看，紫杉醇胶束的安全性和疗效优于现有紫杉醇剂型，表明聚合物胶束对紫杉醇的剂型改良达到效果。发行人充分发挥已有技术优势，成功筛选出适合多西他赛、卡巴他赛的高分子药用辅料，正在进行临床前研究。

(3) 发行人已经制定了路径清晰且具可行性的研发规划。发行人未来三年的研发规划主要是对发行人已有研发成果进行产品的拓展和延伸。一是紫杉醇胶束扩大适应症临床研究，开展小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌等适应症III期临床研发，发挥紫杉醇胶束在肿瘤药物的临床价值；二是发挥发行人自主研发创立的药用辅料合成技术和纳米胶束制备技术平台优势，研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束；三是开展紫杉醇胶束与靶向药物、免疫治疗药物的联合用药的研究，适应癌症治疗精准化、联合化的发展趋势。

发行人制定的研发方向主要是在自身技术优势的基础上进行进一步的拓展，有利于在已有投入和成果的基础上，通过增加相对较少的投入，获得较高的技术创新成功率，持续保持发行人的技术领先。发行人近期拟开展的紫杉醇聚合物胶束扩大适应症研发项目计划在三年内投入 20,560 万元，2021 年计划投入 3,920 万元，其他新的研发项目投入将根据实施和推进情况进行合理安排，发行人目前的资金实力和融资能力可以满足未来研发项目支出的需要。随着发行人新药注册工作完成，紫杉醇聚合物胶束商业化工作的推进，发行人的资金实力将会进一步加强，发行人的研发投入可以保证公司创新能力的持续性。

(二) 分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内研发投入情况，研发投入的归集是否恰当

报告期内，发行人主要进行紫杉醇胶束III期临床试验。2019 年 1 月，发行人紫杉醇胶束III期临床所有受试者出组、数据库锁定，进入紫杉醇胶束新药注册申请阶段，2019 年 7 月获受理，目前在审评中，报告期内研发阶段主要是III期临床试验、药证申请两个阶段，其中 2018 年、2019 年 1 月为临床III期阶段，2019 年 2-12 月、2020 年均处于药证申请阶段。

单位：万元

| 费用明细 | 2020 年度 | 2019 年度 | | 2018 年度 |
|-----------|----------|-----------|----------|----------|
| | 药证申请 | 药证申请 | 临床 III 期 | 临床 III 期 |
| 股权激励费用 | - | 16,188.68 | - | - |
| 临床试验费 | - | - | - | 136.15 |
| 临床试验技术服务费 | 29.70 | 113.25 | 83.88 | 129.94 |
| 材料费 | 269.98 | 63.27 | 0.13 | 11.75 |
| 职工薪酬 | 789.35 | 750.47 | 35.89 | 523.88 |
| 折旧摊销费 | 391.36 | 355.22 | 16.28 | 374.05 |
| 水电费 | 113.01 | 54.69 | 2.72 | 29.67 |
| 检验检测费 | 188.32 | 100.23 | | 30.54 |
| 其他费用 | 7.58 | 95.99 | 5.93 | 114.77 |
| 合计 | 1,789.31 | 17,721.80 | 144.83 | 1,350.76 |

发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发支出项目、研发阶段以及支出用途据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，研发投入归集恰当。

（三）说明研发内控制度及执行情况，如何准确地划分和核算各项研发支出，是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形

为了规范研发流程，及时、准确核算研发支出，发行人建立了《成本费用管理制度》、《研发项目管理制度》。研发部门、财务部门及其他相关部门逐级分工对研发支出进行研发项目支出的相关性、合理性和准确性进行审核，对经审核、审批通过的研发项目支出由财务部门按项目进行账务处理。

发行人的研发费用主要包括临床试验服务费、职工薪酬、材料费、折旧及摊销等，由研发部、财务部逐级对研发费用支出的原始凭证逐级审核，确定其共同研发项目的相关性、合理性及准确性，对经审核、审批通过的研发支出，核算为研发费用。按研发项目作为费用的归集对象，对于可直接归属于研发项目的费用开支，在财务系统中将不同研发项目的费用进行归类；无法直接归属于研发项目的其他费用，按照费用性质在财务系统中进行归类核算。

发行人自主研发的紫杉醇胶束研发包括了临床前研发、临床试验研究、新药注册申请及产业化，在紫杉醇胶束新药注册上市之前，生产、采购、质检等

资产、人员均是研发的一个重要部分，故应作为研发费用核算。

发行人自成立以来，主要从事紫杉醇胶束的研发及产业化，与紫杉醇胶束的研发与产业化相关的直接支出均归入研发费用，无法直接归属的费用，按照费用性质合理分摊归集研发费用。职工薪酬的归集以研发人员为依据，岗位兼职的在不同岗位之间合理进行分摊。折旧与摊销以研发用资产界限为分摊依据，获取药证之前的所有生产用资产折旧摊销均作为研发费用，获取药证之后生产销售和研发生产用资产混用的，以使用时间界限为分摊依据。材料领用时根据实际用途注明生产用、研发用或其他用途，并据此归集费用；水电费分摊参考折旧摊销分摊，差旅费及其他参考材料费用区分和核算。

发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发支出用途、性质据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，按项目合理划分和核算各项研发支出。报告期内执行情况良好，不存在应计入营业成本、管理费用等其他成本费用的支出计入研发费用的情形。

（四）说明研发人员的平均薪资及合理性，与可比公司的比较情况

单位：万元

| 公司 | 2020年度 | 2019年度 | 2018年度 | 年平均 |
|------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 上海谊众 | 13.30 | 18.29 | 17.18 | 16.26 |
| 泽璟制药 | 27.67 | 19.42 | 17.41 | 21.50 |
| 百奥泰 | 37.57 | 23.18 | 27.35 | 29.37 |
| 君实生物 | 46.22 | 34.86 | 41.08 | 40.72 |
| 贝达药业 | 20.05 | 21.30 | 22.28 | 21.21 |
| 神州细胞 | 19.63 | 18.12 | 15.76 | 17.83 |
| 案例平均 | 30.23 | 23.37 | 24.77 | 27.02 |

报告期公司研发人员平均薪资低于可比公司平均水平，主要原因系：

1、报告期内，公司研发人员的平均薪资逐步上升，主要系随着公司研发产品的研发进度，公司每年都提高研发人员的待遇，保持研发人员的稳定。**2020年**，研发人员平均薪资较低，主要是下半年来，公司招聘了毕业生入职，新入职员工的薪酬以基薪为主，另外，研发人员主要从事配合药证申请的工作，研发人员领取的大多是基本薪资，加班以及奖金绩效较往年少。

2、报告期内，公司研发人员平均薪资与神州细胞接近，远低于君实生物。原因是在行业内的研发人员薪资水平存在差异，其中神州细胞主要研发产品为生物类似药、抗肿瘤化学药物，君实生物主要研发产品为生物制品、免疫制剂。公司自 2009 年成立以来主要是紫杉醇胶束的研发，且为改良剂型新药，研发人员都是较早时期参与，入职公司时间较早，其入职薪资整体水平不高。公司在 2019 年 11 月对研发人员实施了持股计划，从股权层面对研发人员进行了激励。

随着发行人规模的扩大，为了吸引、引进优秀的研发人员，发行人将参照医药行业研发人员市场薪资平均水平制定更优厚的薪资待遇。目前，研发人员平均薪资水平符合发行人现状，具有合理性。

二、中介机构的核查情况

（一）对上述事项的核查并发表明确意见；

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构、容诚会计师执行了以下核查程序：

（1）查找和比较分析可比公司相关数据，对发行人管理层及研发部门进行访谈和了解。

（2）检查报告期内研发费用明细科目余额、明细账，抽查研发费用凭证，检查研发项目立项及研发进度相关资料。

（3）查阅了发行人研发相关内部制度，确认研发费用归集依据，穿行测试研发费用归集凭证及依据。

（4）检查研发相关的合同、发票、付款单据等；对重要供应商进行函证和访谈。

（5）了解研发费用中职工薪酬的归集内容，获取研发人员花名册，核对所属的部门及工作内容；获取研发人员工资表，对研发人员薪酬进行复核，对人数和人均薪酬的合理性进行分析，对研发人员薪酬的分配情况进行分析性复核。

（6）检查折旧、摊销计提的准确性，与研发项目的匹配情况。

(7) 对存货的期末结存实施监盘和抽盘，确认账实一致性，检查研发领料与研发项目的对应情况；

(8) 抽查各期末和期初大额研发费用支出，检查研发费用确认的完整性。

2、核查结论

经核查，保荐机构和容诚会计师认为：

(1) 发行人报告期临床试验费、临床试验技术服务费与发行人研发阶段匹配。发行人致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，通过自主研发紫杉醇胶束，发行人建立了有效的研发创新机制、纳米技术和聚合物合成技术平台，持续的研发投入能够保持发行人的技术创新和技术先进性；

(2) 发行人报告期内研发投入分项目、分阶段、分支出的归集恰当；

(3) 发行人的研发内控制度健全、完善，得到了有效执行。并能准确地划分和核算各项研发支出，不存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形；

(4) 发行人研发人员保持稳定，研发人员的平均薪资水平符合发行人现状，具有合理性。报告期内，发行人研发人员平均薪资低于可比公司平均水平，主要系研发产品线差异，不存在发行人故意压低人员薪酬增加利润的情形，发行人研发人员平均薪资水平低于可比公司平均水平具有合理性。

(二) 并对报告期内发行人研发投入的归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表明确意见。

1、核查程序

针对上述事项，保荐机构和容诚会计师执行了以下核查程序：

(1) 我们查阅了发行人研发相关内部制度，确认研发费用归集依据，穿行测试研发费用归集凭证及依据。

发行人的研发费用主要包括临床试验服务费、职工薪酬、材料费、折旧及摊销等，由研发部、财务部逐级对研发费用支出的原始凭证逐级审核，确定其共同研发项目的相关性、合理性及准确性，对经审核、审批通过的研发支出，核算为研发费用。按研发项目作为费用的归集对象，对于可直接归属于研发项目

的费用开支，在财务系统中将不同研发项目的费用进行归类；无法直接归属于研发项目的其他费用，按照费用性质在财务系统中进行归类核算。

(2) 检查报告期内研发费用明细科目余额、明细账，检查研发项目立项及研发进度相关资料。

发行人主要从事紫杉醇胶束的研发及产业化，所有研发费用均归集为紫杉醇胶束研发项目，产生的直接相关支出直接归集为研发费用，间接相关支出按照合理分摊依据进行分摊，计入研发费用。

发行人自主研发的紫杉醇胶束研发包括了临床前研发、临床试验研究、新药注册申请及产业化，在紫杉醇胶束新药注册上市之前，生产、采购、质检等资产、人员均是研发的一个重要部分，故应作为研发费用核算。折旧与摊销以研发用资产界限为分摊依据，获取药证之前的所有生产用资产折旧摊销均作为研发费用，获取药证之后生产销售和研发生产用资产混用的，以使用时间界限为分摊依据。

(3) 获取研发人员花名册，核对所属的部门及工作内容；获取研发人员工资表，对研发人员薪酬的归集和分摊进行复核，以确认研发费用-职工薪酬归集准确，数据来源和计算合规。

(4) 检查折旧、摊销计提的准确性，对管理用、研发用折旧摊销费用的分摊及归集进行检查，以确认研发费用-折旧摊销的数据来源和计算合规。

(5) 检查研发相关的合同、发票、凭证及付款单据等；对重要供应商进行函证和访谈，以确认核实临床试验服务费、检测检验费等研发费用的真实性和完整性。

(6) 对存货的期末结存实施监盘和抽盘，确认账实一致性，检查研发领料与研发项目的对应情况，材料领用时根据实际用途注明生产用、研发用或其他用途，并据此归集费用。

(7) 检查水电费分摊计算表及依据，水电费分摊参考折旧摊销分摊；检查差旅费及其他参考材料费用区分和核算。

(8) 抽查各期末和期初大额研发费用支出，检查研发费用确认的完整性。

2、核查结论

经核查，保荐机构和容诚会计师认为：

报告期内，发行人研发投入的归集准确、相关数据来源及计算合规。

问题 18.关于激励计划、股份支付

招股说明书披露，根据 2019 年 10 月 16 日临时股东会决议审议通过的《关于公司员工持股计划的议案》，一次性授予周劲松 300 万元、李端 150 万元、上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）250 万元计 700 万元新增注册资本的认股权，认股价格为每一元注册资本人民币 4 元，其中：上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）系由周劲松等 42 名公司员工组成的有限合伙企业（持股平台）。

新增注册资本 700 万元的认股权于 2019 年 11 月 27 日行权完毕，依据截至 2019 年 11 月 30 日止的估值报告，上海谊众药业整体估值 36.67 亿元，上海谊众药业 2019 年确认股份支付 295,490,863.26 元，其中：管理费用 133,604,083.17 元、研发费用 161,886,780.09 元。

请发行人说明：（1）《关于公司员工持股计划的议案》基本内容；（2）估值报告的基本内容，股票公允价值的估值方法、计算过程、估值结果、上海谊兴入股发行人价格的合理性；（3）各年度确认的股份支付费用的会计处理，是否存在服务期约定，股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，是否存在研发人员和管理人员兼职的情况，会计处理是否符合准则规定；（4）股份支付费用确认为经常性或非经常性损益的情况和相关依据。

请申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）《关于公司员工持股计划的议案》基本内容

2019 年 10 月 16 日，谊众有限股东会通过了《关于员工持股计划的议案》。基本内容如下：

成立上海谊兴企业管理合伙企业（有限合伙）（以下简称“谊兴合伙”），作为上海谊众生物技术有限公司（以下简称“上海谊众”）员工持股平台，谊兴合伙以每元出资 4 元的价格增资获得上海谊众 250 万股。周劲松、李端采取直接持股方式参与员工持股计划，周劲松直接持股 300 万股，李端直接持股 150 万股，员工持股计划总数为 700 万股。

（二）中瑞世联资产评估集团有限公司出具的截至 2019 年 11 月 30 日止公司的“中瑞咨报字[2020]第 000002 号”《估值报告》，估值报告基本内容如下：

1、股票公允价值估值方法

根据被估值单位所处行业，经营模式，资本结构、发展趋势等综合分析，“企业价值估值中的收益法是指将预期收益资本化或者折现，确定估值对象价值的估值方法。本次企业价值的估值方法采用收益法，即采用现金流量折现法，并采用企业自由现金流折现模型，该模型的计算公式如下：

股东全部权益价值=企业整体价值-付息债务价值”

2、计算过程

“1.收益期和预测期的确定

估值人员经过综合分析，预计上海谊众于 2027 年经营状况达到稳定状态，故确定估值基准日至 2027 年为预测期，2027 年以后为永续增长期。

2.营业收入预测

根据治疗患者人数及当年产品价格预测 2020 年-2027 年收入如下：23,400.00 万元，46,332.00 万元，82,563.62 万元，130,780.78 万元，181,262.16 万元，215,339.45 万元，234,504.66 万元，239,124.40 万元。

3.营业成本预测

报告期内公司无实际销售，无法分析报告期毛利率。选择恒瑞医药、贝达药业、微芯生物为可比公司，以可比公司 2016 年-2018 年年报、2019Q3 季报平均毛利率 92.75%作为上海谊众未来预测毛利率，以此推算未来营业成本。

4.税金及附加预测

合并范围内税金及附加主要包括企业所得税、城建税、教育附加费、地方教育费附加、房产税等。因公司尚未有销售收入，参照可比公司税金及附加率均 1.70%值预测上海谊众未来税金及附加。

5.期间费用预测

报告期内上海谊众无实际销售，以可比公司 2016 年-2018 年年报、2019Q3 季报平均销售费用率 36.11%作为上海谊众未来预测销售费用率，以此推算未来销售费用；以可比公司 2016 年-2018 年年报、2019Q3 季报平均管理费用率 14.94%作为上海谊众未来预测管理费用率，以此推算未来管理费用；以可比公司 2016 年-2018 年年报、2019Q3 季报平均研发费用率 20.11%作为上海谊众未来预测研发费用率，以此推算未来研发费用；报告期内上海谊众财务费用为理财净收入，未来上市成功获得募集资金后，短期不需要该方面的支出，暂不作考虑。

6.折旧与摊销的预测

预测期内存量资产按照 2018 年的金额进行摊销和折旧。新增固定资产折旧考虑了未来资本性支出；新增无形资产摊销考虑了未来无形资产。预测 2019 年 12 月，2020 年-2027 年折旧与摊销金额为 61.00 万元、732.00 万元、782.00 万元、782.00 万元、782.00 万元、782.00 万元、782.00 万元、782.00 万元、782.00 万元。

7.营运资金增加额的预测

公司产品尚未形成销售，报告期内营运资金参考性较弱，参照可比公司预测公司未来营运资金。可比公司运营资金占营业收入的平均比值为 52.93%，以此预测 2020 年-2027 年追加营运资金如下：12,592.94 万元，12,136.82 万元，19,175.68 万元，25,519.06 万元，26,717.40 万元，18,035.49 万元，10,143.24 万元，2,445.01 万元。

8.资本性支出预测

公司更新需要追加资本性支出为每年 732 万元，公司预计 2021 年初构建一条生产线，新增需要追加 500 万资本性支出，该生产线建设期为 1 年，折旧年限为 10 年，自 2022 年起每年更新需要追加资本性支出为 50 万元。预测 2019

年 12 月，2020 年-2027 年资本性支出如下：61 万元，732 万元，1282 万元，782 万元，782 万元，782 万元，782 万元，782 万元，782 万元。

9.折现率的确定

本估值报告的折现率采用加权资金成本 WACC，即期望的总投资收益率，为期望的股权收益率和所得税调整后的债权收益率的加权平均值，计算得到被估值单位加权平均收益率为 12.40%。

10.预测期后的价值确定

本次估值经分析，企业预测期末基本进入稳定期，因此，预测期后的现金流按预测期末年确定。

11.经营性估值测算结果

假设不考虑资产减值损失、投资收益、其他收益、资产处置损益、营业外收入、营业外支出，经营性资产具体测算结果如下表所示：

单位：万元

| 项目\年份 | 预测期 | | | | | | | | | 永续期 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2019年12月 | 2020年 | 2021年 | 2022年 | 2023年 | 2024年 | 2025年 | 2026年 | 2027年 | 以后年度 |
| 一、营业总收入 | - | 23,400.00 | 46,332.00 | 82,563.62 | 130,780.78 | 181,262.16 | 215,339.45 | 234,504.66 | 239,124.40 | 239,124.40 |
| 二、营业总成本 | 1,301.35 | 14,038.53 | 27,796.28 | 49,532.97 | 78,460.23 | 108,745.88 | 129,190.10 | 140,688.02 | 143,459.58 | 143,459.58 |
| 其中:营业成本 | - | 1,695.80 | 3,357.68 | 5,983.38 | 9,477.67 | 13,136.05 | 15,605.63 | 16,994.53 | 17,329.33 | 17,329.33 |
| 税金及附加 | 0.02 | 396.73 | 785.53 | 1,399.81 | 2,217.29 | 3,073.17 | 3,650.92 | 3,975.86 | 4,054.18 | 4,054.18 |
| 销售费用 | - | 8,450.11 | 16,731.22 | 29,815.03 | 47,227.01 | 65,456.64 | 77,762.49 | 84,683.35 | 86,351.61 | 86,351.61 |
| 管理费用 | 1,301.33 | 3,495.89 | 6,921.86 | 12,334.76 | 19,538.25 | 27,080.02 | 32,171.06 | 35,034.29 | 35,724.46 | 35,724.46 |
| 研发费用 | 1,663.16 | 4,706.61 | 9,319.08 | 16,606.60 | 26,304.85 | 36,458.52 | 43,312.72 | 47,167.56 | 48,096.76 | 48,096.76 |
| 三、营业利润 | -1,301.35 | 9,361.47 | 18,535.72 | 33,030.65 | 52,320.55 | 72,516.28 | 86,149.34 | 93,816.64 | 95,664.82 | 95,664.82 |
| 四、利润总额 | -1,301.35 | 9,361.47 | 18,535.72 | 33,030.65 | 52,320.55 | 72,516.28 | 86,149.34 | 93,816.64 | 95,664.82 | 95,664.82 |
| 所得税费用 | | 2,340.37 | 4,633.93 | 8,257.66 | 13,080.14 | 18,129.07 | 21,537.34 | 23,454.16 | 23,916.21 | 23,916.21 |
| 五、净利润 | -1,301.35 | 7,021.11 | 13,901.79 | 24,772.99 | 39,240.41 | 54,387.21 | 64,612.01 | 70,362.48 | 71,748.62 | 71,748.62 |
| 加：折旧和摊销 | 61.00 | 732.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 |
| 减：资本性支出 | 61.00 | 732.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 | 782.00 |
| 减：营运资本增加 | | 12,592.94 | 12,136.82 | 19,175.68 | 25,519.06 | 26,717.40 | 18,035.49 | 10,143.24 | 2,445.01 | 2,445.01 |
| 七、企业自由现金流 | -1,256.15 | -5,571.84 | 1,264.97 | 5,597.31 | 13,721.36 | 27,669.81 | 46,576.51 | 60,219.24 | 69,303.61 | 71,748.62 |

| 项目\年份 | 预测期 | | | | | | | | | 永续期 |
|-----------|------------|-----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 2019年12月 | 2020年 | 2021年 | 2022年 | 2023年 | 2024年 | 2025年 | 2026年 | 2027年 | 以后年度 |
| 折现率 | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% | 12.40% |
| 折现期(年) | 0.04 | 0.58 | 1.58 | 2.58 | 3.58 | 4.58 | 5.58 | 6.58 | 7.58 | |
| 折现系数 | 0.9951 | 0.9341 | 0.8310 | 0.7394 | 0.6578 | 0.5852 | 0.5207 | 0.4632 | 0.4121 | 3.3235 |
| 八、折现值 | -1,250.05 | -5,204.57 | 1,051.23 | 4,138.40 | 9,025.77 | 16,193.00 | 24,250.56 | 27,894.83 | 28,561.30 | 238,456.53 |
| 九、预测期现值合计 | 104,660.47 | | | | | | | | | |
| 十一、预测期后价值 | 238,456.53 | | | | | | | | | |
| 合计 | 343,117.00 | | | | | | | | | |

经测算，经营性资产价值估值为 343,117.00 万元。

12.收益法测算结果

经估值人员分析核实，企业在估值基准日无溢余资产。被评估单位估值基准日存在非经营性资产 17,656.03 万元，非经营性负债 204.98 万元，对于估值基准日非经营性资产及负债净值为 17,415.53 万元。经评估人员分析核实，被估值单位无付息债务。

中性预期条件下，采用现金流折现方法（DCF）对上海谊众价值进行了评估，在估值基准日，上海谊众股东全部权益价值为 360,532.00 万元。

乐观预期条件下，采用现金流折现方法（DCF）对上海谊众价值进行了评估，在估值基准日，上海谊众股东全部权益价值为 375,203.00 万元。”

（3）估值结果

截至 2019 年 11 月 30 日止，公司股东权益估值区间为 360,532.00 万元至 375,203.00 万元，公司取中间值偏下的 366,700 万元作为公司即时公允价值作为计量股份支付费用依据。

（4）上海谊兴入股发行人价格的合理性

上海谊兴作为员工股权激励持股平台入股价格为 4 元/元出资，高于最近一期净资产 3.32 元/1 元出资，低于发行人整体估值 46.21 元/元出资，上海谊兴增资是作为实施员工股权激励计划的安排，由发行人股东会决议通过实施，上海谊兴作为员工持股平台增资发行人的价格是合理的。

（三）各年度确认的股份支付费用的会计处理，是否存在服务期约定，股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，是否存在研发人员和管理人员兼职的情况，会计处理是否符合准则规定

发行人于 2019 年 11 月实施员工持股计划，受激励的员工均已实缴出资到位，相关的股权也经登记明晰到各人，且发行人没有和受激励对象签订额外的服务期约定，发行人于 2019 年一次性确认了股份支付费用。

发行人将受激励员工按照所在岗位性质划分为管理和研发两大类，再根据其出资比例计算管理类、研发类员工激励股权占比，以此作为股份支付费用在管理费用、研发费用等分摊的依据。发行人董事长、总经理周劲松既是公司管理人员，同时亦为公司核心技术人员，对其按照管理类、研发类各 50%作分摊，其他身兼高级管理人员和核心技术人员的李端、孙菁因主要从事研发，均直接归入研发费用。

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》第五条授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积。发行人 2019 年实施的股权激励不存在服务期约定，股份支付费用根据上述划分依据，分别确认管理费用、研发费用及资本公积，发行人会计处理符合《企业会计准则》及相关规定。

2019 年度确认股份支付费用分录为：

借：管理费用——股权激励费用（股份支付费用） 133,604,083.17

 研发费用——股权激励费用（股份支付费用） 161,886,780.09

 贷：资本公积——资本溢价 295,490,863.26

（四）股份支付费用确认为经常性或非经常性损益的情况和相关依据

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号》——非经常性损益（2008），非经常性损益是指与公司正常业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益。同时证监会《2018 年上市公司年报会计监管报告》中亦有明确规定，股权激励计划等待期内摊销确认的相

关费用应作为经常性损益披露，取消股权激励计划确认的加速行权费用应作为非经常性损益披露。发行人报告期内股份支付费用属于授予后立即可行权的股权激励产生的，无行权等待期或服务期约定，相比加速行权产生的股份支付费用更具性质特殊性和偶发性，故应作为非经常性损益披露。

发行人报告期内股份支付费用确认为非经常性损益情况：

单位：元

| 项目 | 2020 年度 | 2019 年度 | 2018 年度 |
|-------------|---------|-----------------|---------|
| 管理费用—股份支付 | - | 133,604,083.17 | - |
| 研发费用—股份支付 | - | 161,886,780.09 | - |
| 股份支付费用合计 | - | 295,490,863.26 | - |
| 确认为非经常性损益金额 | - | -295,490,863.26 | - |

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，容诚会计师执行了以下核查程序：

1、查阅员工持股计划相关的《股东决议》、《董事会决议》及《关于公司员工持股计划的议案》，并对股权激励方案的情况对发行人管理层进行了访谈；

2、查阅“中瑞咨报字[2020]第 000002 号”《估值报告》、“容诚验字[2020]201Z0004 号”《验资报告》及 2019 年 11 月 30 日财务报表；

3、查阅上海谊兴工商登记资料，核查上海谊兴、李端、周劲松银行资金划账流水、股份支付记账凭证、上海谊兴合伙协议、研发人员及管理人员持股清单，查阅《企业会计准则第 11 号——股份支付》；

4、查阅《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号》—非经常性损益（2008），同时参考证监会《2018 年上市公司年报会计监管报告》；

5、取得发行人股份支付金额的计算表并重新进行了计算，核查股份支付的授予日，复核权益工具公允价值的确定方法，获取并检查股份支付的明细变动表，根据授予情况、公允价值，重新计算股份支付金额的准确性，复核股份支付的相关会计处理是否符合《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其他相关规

定；取得发行人股份支付金额的计算表并重新计算。

（二）核查意见

鉴于：

1、《关于公司员工持股计划的议案》内容主要系确定被激励员工范围、激励股权数量及方式、实施方案及被激励员工持股数量，不存在服务期约定；

2、估值报告估值方法合理，估值假设依据充分，估值结果可靠；

3、上海谊兴增资发行人的价格按照入股前一年净资产值为基础，经股东会决议通过，定价合理；

4、发行人股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据合理，归集恰当；

5、发行人报告期内股份支付费用属于授予后立即可行权的股权激励产生的，无行权等待期或服务期约定，相比加速行权产生的股份支付费用更具特殊性和偶发性。

经核查，容诚会计师认为：

1、发行人股份支付费用的会计处理符合《企业会计准则》及相关规定；

2、发行人将股份支付费用作为非经常性损益披露，符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益》的规定。

问题 19.关于政府补助

报告期内发行人其他收益，包括与递延收益相关的政府补助当期摊销，及直接计入当期损益的政府补助。其中，发行人将“抗肿瘤药物-注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究 1402H161700、14C26213100947”等多项政府补助划分为与递延收益相关的政府补助，并在报告期内摊销。

请发行人：（1）结合报告期内各项政府补助等资金的内容、依据和到账时间，说明政府补助确认为资产相关或是收益相关，以及计入当期损益或递延收益的划分标准、依据；（2）招股说明书中列示的与递延收益相关的政府补助的

摊销方法、计算依据，是否符合准则规定；（3）说明政府补助计入非经常性损益的情况。

请申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）结合报告期内各项政府补助等资金的内容、依据和到账时间，说明政府补助确认为资产相关或是收益相关，以及计入当期损益或递延收益的划分标准、依据

1、各项政府补助等资金的内容、依据和到账时间

| 序号 | 补助内容 | 补贴依据 | 到账时间 | 到账金额 (万元) | 与资产相关/与 收益相关 |
|----|---------------------------------------|---|-------------|--------------|-----------------|
| 1 | 上海市奉贤区科学技术委员会 2019 年度奉贤区第一批上海市高新培育支持金 | 《关于加快本市高新技术企业发展的若干意见》（沪府发〔2018〕40 号）《上海市高新技术企业入库培育实施细则（试行）》《沪科规〔2018〕10 号》《上海市高新技术企业入库培育企业名单的通知》（沪科合〔2019〕34 号） | 2019 年 12 月 | 103.62 | 收益相关 |
| 2 | 稳岗补贴 | 《上海市人力资源和社会保障局等关于实施失业保险援企稳岗“护航行动”的通知》（沪人社规〔2018〕20 号） | 2020 年 11 月 | 0.06 | 收益相关 |
| | | | 2020 年 5 月 | 1.92 | |
| | | | 2019 年 9 月 | 1.3012 | |
| | | | 2018 年 8 月 | 0.7763 | |
| 3 | 税收扶持奖励 | 上海奉贤经济开发区生物科技园区和上海谊众生物技术有限公司于 2019 年 1 月 1 日签订的《扶持奖励协议书》 | 2019 年 8 月 | 11.2 | 收益相关 |
| 4 | 税收扶持奖励 | 上海奉贤经济开发区生物科技园区和上海谊众生物技术有限公司于 2017 年 9 月 1 日签订的《扶持奖励协议书》 | 2018 年 6 月 | 55.75 | 收益相关 |
| 5 | 人才交流学习会补贴 | 奉贤经济开发区生物科技企业活动申请表 | 2018 年 6 月 | 2 | 收益相关 |
| 6 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究项目 | 上海市科学技术委员会《科技企业培育项目合同》（项目编号 1402H1617000）、上海市科学技术委员会《科技型中小企业技术创新项目合同》（项目编号 14C26213100947） | 2014 年 6 月 | 10 | 同时和收益、 资产相关 |
| | | | 2014 年 11 月 | 200 | |
| | | | 2018 年 5 月 | 5 | |
| 7 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究项目拨款 | 上海市科学技术委员会《科研技术项目合同》（项目编号 14431908600） | 2014 年 6 月 | 80 | 同时和收益、 资产相关 |
| | | | 2018 年 7 月 | 20 | |

| 序号 | 补助内容 | 补贴依据 | 到账时间 | 到账金额 (万元) | 与资产相关/与 收益相关 |
|----|---|---|----------|--------------|-----------------|
| 8 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇胶束的产业化项目资金 | 上海市奉贤区科学技术委员会《项目管理合同书》(合同编号201501-FX-C104-005) | 2015年9月 | 260 | 同时和收益、 资产相关 |
| | | | 2016年11月 | 540 | |
| | | | 2018年9月 | 33 | |
| | | | 2018年11月 | 33 | |
| 9 | 抗肿瘤药物: 注射用紫杉醇胶束的III期临床研究项目拨款 | 上海市科学技术委员会《科研计划项目合同》(项目编号16431900400) | 2016年6月 | 200 | 同时和收益、 资产相关 |
| | | | 2020年8月 | 50 | |
| 10 | 改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇胶束”的III期临床研究(课题编号2016ZX09101022)补助 | 《关于“重大新药创新”科技重大专项“十三五”第一批课题立项的通知》(国卫科药专项管办[2016]28-10号) | 2017年11月 | 264.19 | 同时和收益、 资产相关 |
| | | | 2018年7月 | 127.83 | |
| | | | 2019年5月 | 18.06 | |
| 11 | 拟科创板上市股改及辅导验收补贴 | 《关于开展2020年上半年奉贤区企业上市挂牌补贴申报工作的通知》 | 2020年6月 | 28 | 收益相关 |
| | | | 2020年7月 | 72 | |

2、说明政府补助确认为资产相关或是收益相关，以及计入当期损益或递延收益的划分标准、依据

(1) 发行人依据《企业会计准则 16 号——政府补助》、发行人会计政策及政府补贴文件：“与收益相关的政府补助，用于补偿本公司已发生的相关成本费用或损失的，直接计入当期损益。”

单位：元

| 序号 | 政府补助内容 | 2020 年度 | 2019 年度 | 2018 年度 |
|----|---------------------------------------|--------------|--------------|------------|
| 1 | 上海市奉贤区科学技术委员会 2019 年度奉贤区第一批上海市高新培育支持金 | | 1,036,200.00 | |
| 2 | 稳岗补贴 | 19,800.00 | 13,012.00 | 7,763.00 |
| 3 | 税收扶持奖励 | | 112,000.00 | 557,500.00 |
| 4 | 人才交流学习会补贴 | | | 20,000.00 |
| 5 | 拟科创板上市股改及辅导验收补贴 | 1,000,000.00 | | |
| | 合计 | 1,019,800.00 | 1,161,212.00 | 585,263.00 |

(2) 发行人依据《企业会计准则 16 号——政府补助》、发行人会计政策及政府补贴文件：与资产相关的政府补助确认为递延收益，在相关资产使用期限内按照合理、系统的方法分期计入损益。与收益相关的政府补助，用于补偿本公司已发生的相关成本费用或损失的，直接计入当期损益。对于同时包含与资产相关部分和与收益相关部分的政府补助，区分不同部分分别进行会计处

理。发行人根据申请政府补贴的项目预算汇总表，计算资产支出和费用支出预算比例，并作为区分资产相关、收益相关政府补贴比例的依据。发行人在实际收到政府补贴时，按照预算比例计算属于收益相关部分的，且公司支出已发生，直接计入当期损益；属于资产相关部分的，对应相关资产的折旧年限平均分摊计入损益。

① 同时包含与资产相关部分和与收益相关部分的政府补助计算其资产支出占比情况：

单位：元

| 序号 | 政府补贴项目 | 资产支出预算/万元□ | 费用支出预算/万元□ | 资产相关占比%□=□/(□+□) |
|----|--|------------|------------|------------------|
| 1 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究项目 | 100.00 | 720.00 | 12.20% |
| 2 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 I、II 期临床研究项目拨款 | 1,332.70 | 6,867.30 | 16.25% |
| 3 | 抗肿瘤药物-注射用紫杉醇胶束的产业化项目资金 | 2,253.06 | 556.04 | 80.21% |
| 4 | 抗肿瘤药物：注射用紫杉醇胶束的 III 期临床研究项目拨款 | 142.00 | 9,858.00 | 1.42% |
| 5 | 改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇胶束”的 III 期临床研究（课题编号 2016ZX09101022）补助 | 177.00 | 1,642.10 | 9.73% |

② 报告期同时包含与资产相关部分和与收益相关的政府补贴，按照比例划分后作为收益相关计入当期损益及作为资产相关递延分摊计入当期损益：

单位：元

| 项目 | 2020 年度 | 2019 年度 | 2018 年度 | 备注 |
|------------------|-------------------|------------|--------------|----|
| 作为资产相关递延分摊计入当期损益 | 844,901.97 | 848,375.66 | 1,006,263.28 | |
| 作为收益相关直接计入当期损益 | 492,900.00 | 163,027.62 | 1,505,262.14 | |

（二）招股说明书中列示的与递延收益相关的政府补助的摊销方法、计算依据，是否符合准则规定

根据《企业会计准则第 16 号——政府补助》第八条：与资产相关的政府补助，应当冲减相关资产的账面价值或确认为递延收益。与资产相关的政府补助确认为递延收益的，应当在相关资产使用寿命内按照合理、系统的方法分期计入损益。第九条：与收益相关的政府补助，应当分情况按照以下规定进行会计处理：（一）用于补偿企业以后期间的相关成本费用或损失的，确认为递延收益，并在确认相关成本费用或损失的期间，计入当期损益或冲减相关成本。

招股说明书中列示的“与资产相关的政府补助，冲减相关资产的账面价值，或确认为递延收益并在相关资产使用寿命内按照合理、系统的方法分摊计入损益；与收益相关的政府补助，用于补偿以后期间的相关成本费用或损失的，确认为递延收益，并在确认相关成本费用或损失的期间，计入当期损益或冲减相关成本，”符合准则规定。

（三）说明政府补助计入非经常性损益的情况

发行人计入损益的政府补助（其他收益）均已计入非经常性损益，报告期内计入当期非经常性损益明细表情况如下：

单位：元

| 项目 | 2020年度 | 2019年度 | 2018年度 | 说明 |
|---|--------------|--------------|--------------|------|
| 计入当期损益的政府补助（与企业业务密切相关，按照国家统一标准定额或定量享受的政府补助除外） | 2,389,007.31 | 2,172,615.28 | 3,096,788.42 | 其他收益 |

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，容诚会计师执行了以下核查程序：

- 1、查阅《企业会计准则 16 号——政府补助》、报告期内所有政府补助文件（含项目预算书）；检查报告期内收到政府补助的所有进账单；
- 2、检查递延收益、其他收益科目余额表、明细账；检查递延收益分摊计算表；
- 3、检查招股说明书；
- 4、对与资产相关的政府补助的资产转固文件、折旧政策、折旧计算进行分析核查；
- 5、检查非经常性损益编制底稿。

（二）核查意见

经核查，容诚会计师认为：

- 1、发行人确认政府补助与资产相关或与收益相关，以及政府补助摊销方法及计算依据符合《企业会计准则 16 号——政府补助》的相关规定；

2、招股说明书中列示的与递延收益相关的政府补助的摊销方法、计算依据符合《企业会计准则 16 号——政府补助》的相关规定；

3、发行人计入损益的政府补助（其他收益）均已计入非经常性损益，符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益》的规定。

问题 20.关于流动资产

报告期各期末，公司结构性存款及理财产品余额分别为 9,961.00 万元、11,708.00 万元、13,037.89 万元和 12,314.82 万元。发行人存货金额分别为 28.38 万元、228.54 万元、273.01 万元、169.82 万元，发行人存货主要系试生产所需原材料。

请发行人：（1）结合货币资金配置情况，说明报告期内利息收入、投资收益与货币资金、其他流动资产、交易性金融资产余额的匹配关系及合理性；

（2）说明资金使用的相关内控制度，报告期是否存在大额资金支出的情况及原因；（3）结合发行人研发费用支出和其他日常经营支出情况及未来计划，说明本次发行上市前和上市后，公司的货币资金能否满足日常经营活动需求，是否有其他应急计划；（4）说明临床试验用药的会计处理，包含试验用药、对照药，是否作为存货，对应的存货余额。

请申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）结合货币资金配置情况，说明报告期内利息收入、投资收益与货币资金、其他流动资产、交易性金融资产余额的匹配关系及合理性

1、利息收入主要系发行人定期存款产生的利息收入，定期存款在报告期内分别核算为其他非流动资产、一年内到期的非流动资产，产生的利息核算为财务费用-利息收入，会计核算符合《企业会计准则》及相关规定，匹配合理。

（1）定期存款

单位：元

| 报表项目 | 2020年12月31日 | 2019年12月31日 | 2018年12月31日 |
|------------|----------------|---------------|---------------|
| 一年内到期非流动资产 | - | - | 43,141,273.97 |
| 其他非流动资产 | 103,481,343.03 | 40,000,000.00 | - |
| 其他流动资产 | 10,284,894.46 | 219,969.64 | - |

(2) 利息收入

单位：元

| 项目 | 2020年度 | 2019年度 | 2018年度 |
|----------|--------------|--------------|--------------|
| 定期存款利息收入 | 2,279,684.55 | 1,674,910.96 | 1,315,000.00 |

(3) 匹配关系

①2016年至2019年的三年定期存款，为到期一次性结算利息：

单位：元

| 本金 | 时间段 | 利率 | 报告期前利息 | 2018年利息 | 2019年利息 |
|---------------|---------------------|--------|--------------|--------------|------------|
| 20,000,000.00 | 2016/9/29-2019/9/29 | 3.575% | 897,178.08 | 715,000.00 | 532,821.92 |
| 10,000,000.00 | 2016/9/18-2019/9/18 | 3.000% | 385,479.45 | 300,000.00 | 214,520.55 |
| 8,000,000.00 | 2016/3/4-2019/3/4 | 3.000% | 439,232.88 | 240,000.00 | 40,767.12 |
| 2,000,000.00 | 2016/4/5-2019/4/5 | 3.000% | 104,383.56 | 60,000.00 | 15,616.44 |
| 合计 | | | 1,826,273.97 | 1,315,000.00 | 803,726.03 |

②2019年至2022年的三年定期存款，为季度结算利息：

单位：元

| 本金 | 时间段 | 利率 | 2019年利息 | 2020年利息 | 2019年利息合计 |
|---------------|-----------------------|-----------------|------------|--------------|--------------|
| 10,000,000.00 | 2019/03/05-2022/03/05 | 4.2509%-4.2625% | 352,678.08 | 436,673.52 | |
| 10,000,000.00 | 2019/09/18-2022/09/18 | 4.2509%-4.2625% | 121,452.05 | 873,347.06 | |
| 20,000,000.00 | 2019/7/15-2022/07/15 | 4.2509%-4.2625% | 397,054.79 | 436,673.52 | |
| 合计 | | | 871,184.93 | 1,746,694.10 | 1,674,910.96 |

③2020年至2023年三年定期存款，为到期一次性结算利息：

| 本金 | 时间段 | 利率 | 2020年 |
|---------------|-----------------------|---------|------------|
| 10,000,000.00 | 2020/09/02-2023/09/02 | 3.5750% | 118,189.89 |
| 10,000,000.00 | 2020/11/6-2023/11/6 | 3.6000% | 55,081.97 |
| 13,000,000.00 | 2020/10/19-2023/10/19 | 3.6000% | 94,622.95 |
| 20,000,000.00 | 2020/10/14-2023/10/14 | 3.8500% | 166,202.19 |

| | | | |
|---------------|-----------------------|---------|------------|
| 10,000,000.00 | 2020/11/17-2023/11/17 | 3.8500% | 47,336.07 |
| 合计 | | | 481,433.07 |

④ 2020 年至 2021 年一年定期存款，为到期一次性结算利息：

| 本金 | 时间段 | 利率 | 2020 年 | 2020 年利息合计 |
|---------------|-----------------------|---------|-----------|--------------|
| 10,000,000.00 | 2020/11/11-2021/11/11 | 3.7000% | 51,557.38 | |
| 合计 | | | | 2,279,684.55 |

⑤ 2016 年至 2019 年的三年定期存款，为到期一次性结算利息，故应收利息同本金核算为其他非流动资产，2018 年底核算为一年内到期的非流动资产；2019 年至 2022 年的三年定期存款，为季度结算利息，故将本金核算为其他非流动资产，应收利息核算为其他流动资产；2020 年至 2023 年的定期存款，为到期一次性结算利息，故应收利息同本金核算为其他非流动资产，匹配关系如下：

单位：元

| 项目 | 2020 度 | 2019 年度 | 2018 年度 |
|--------|----------------|---------------|---------------|
| 本金 | 103,000,000.00 | 40,000,000.00 | 40,000,000.00 |
| 前期应收利息 | | | 1,826,273.97 |
| 本期应收利息 | 481,343.03 | 219,969.64 | 1,315,000.00 |
| 合计 | 103,481,343.03 | 40,219,969.64 | 43,141,273.97 |

2、结构性存款及理财产品系公司为了既保持灵活的资金运用，又能获得一定收益，利用闲余资金购买和结算的银行结构性存款及银行其他类型理财产品，开放式理财产品随时可以结算变现，结构性存款结算变现时间最长 6 个月。结构性存款及理财产品余额根据新《金融工具准则第 22 号——金融工具确认和计量》及公司会计政策，自 2019 年 1 月 1 日起公司结构性存款及理财产品分类为以公允价值计量且其变动计入当期损益的金融资产，对于此类金融资产，采用公允价值进行后续计量，公允价值变动收益计入当期损益。

(1) 计算期末公允价值变动

① 2019 年 1 月 1 日

单位：元

| 产品代码 | 产品名称 | 持有份额 | 预计收益率 | 到期日期 | 未结算日 | 公允价值变动 |
|------|------|------|-------|------|------|--------|
|------|------|------|-------|------|------|--------|

| | | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------|-------|----------|----|-------------------|
| 0191090003 | 生息 365 | 250,000.00 | 2.90% | 开放式 | 14 | 278.08 |
| 2161181078 | 稳得利 91 天周期型 | 5,000,000.00 | 4.20% | 20190118 | 74 | 42,575.34 |
| 2161181219 | 稳得利 91 天周期型 | 3,000,000.00 | 3.90% | 20190222 | 39 | 12,501.37 |
| 2181181378 | 稳得利 SHTM91D | 4,000,000.00 | 4.15% | 20190129 | 63 | 28,652.05 |
| 2181181446 | 稳得利 SHTM91D | 15,000,000.00 | 4.00% | 20190214 | 47 | 77,260.27 |
| 2181181544 | 稳得利 SHTM91D | 24,000,000.00 | 3.90% | 20190306 | 27 | 69,238.35 |
| 2181181576 | 稳得利 SHTM91D | 46,000,000.00 | 4.00% | 20190312 | 21 | 105,863.01 |
| 2181181597 | 稳得利 SHTM14D | 1,000,000.00 | 3.50% | 20190104 | 11 | 1,054.80 |
| 2181181612 | 稳得利 SHTM91D | 17,000,000.00 | 4.15% | 20190322 | 11 | 21,261.64 |
| GKF12001 | 赢家易精灵 KF12001 期 | 1,830,000.00 | 3.20% | 开放式 | 14 | 2,246.16 |
| | 合计 | 117,080,000.00 | | | | 360,931.09 |

② 2019 年 12 月 31 日

单位：元

| 产品代码 | 产品名称 | 持有份额 | 预计收益率 | 到期日 | 未结算日期 | 公允价值变动 |
|------------|---------------------|-----------------------|-------|----------|-------|-------------------|
| 621180001 | 结构性存款 A 款 | 10,000,000.00 | 2.20% | 开放式 | 0 | - |
| 2699191241 | 结构性存款 6 个月 | 10,000,000.00 | 3.60% | 20200330 | 93 | 91,726.03 |
| 0191170072 | 现金添利(公司) | 150,000.00 | 3.36% | 开放式 | 6 | 82.85 |
| 2181191487 | 稳得利 SHTM91D | 18,000,000.00 | 3.60% | 20200227 | 34 | 60,361.64 |
| 2181191254 | 稳得利 SHTM91D | 7,000,000.00 | 3.55% | 20200109 | 83 | 56,508.22 |
| 2181191253 | 稳得利 SHTM91D | 18,000,000.00 | 3.55% | 20200108 | 84 | 147,057.54 |
| 0191180062 | 日申利(公司) | 4,150,000.00 | 3.55% | 开放式 | 15 | 6,054.45 |
| 2181191256 | 稳得利 SHTM91D | 10,000,000.00 | 3.55% | 20200113 | 81 | 78,780.82 |
| 2181191320 | 稳得利 SHTM91D | 30,500,000.00 | 3.50% | 20200121 | 71 | 207,650.68 |
| 2699192029 | 结构性存款 6 个月 | 10,000,000.00 | 3.62% | 20200605 | 26 | 25,786.30 |
| 2181191482 | 稳得利 SHTM63D | 10,000,000.00 | 3.55% | 20200131 | 34 | 33,068.49 |
| GKF12001 | 赢家易精灵 GKF12001 期 | 1,370,000.00 | 3.20% | 开放式 | 15 | 1,801.64 |
| 0191180062 | 日申利(公司) | 500,000.00 | 3.55% | 开放式 | | 金额小未计算 |
| | 合计 | 129,670,000.00 | | | | 708,878.67 |

③ 2020 年 12 月 31 日

单位：元

| 产品代码 | 产品名称 | 持有份额 | 预计收益率 | 到期日 | 未结算日期 | 公允价值变动 |
|------------|------|------------|-------|---------|-------|--------|
| 0191170072 | 现金添利 | 550,000.00 | 2.57% | 开放式, 无固 | 16 | 619.62 |

| | | | | 定到期日 | | |
|------------|------------------|---------------|-------|-------------|----|------------|
| 2161201109 | 稳得利 91 天周期型 | 10,000,000.00 | 3.15% | 2021/2/19 | 41 | 35,383.56 |
| 2161201136 | 稳得利 180 天 | 16,000,000.00 | 3.20% | 2021/5/25 | 35 | 49,095.89 |
| 2161201214 | 稳得利 180 天 | 10,000,000.00 | 3.10% | 2021/6/15 | 14 | 11,890.41 |
| 2161201074 | 稳得利 63 天周期型 | 2,000,000.00 | 3.10% | 2021/1/11 | 52 | 8,832.88 |
| GKF12001 | 赢家易精灵 GKF12001 期 | 2,000,000.00 | 2.70% | 开放式, 无固定到期日 | 16 | 2,367.12 |
| | 合计 | 40,550,000.00 | | | | 108,189.48 |

(2) 2019 年度、2020 年度结构性存款及理财产品采用公允价值后续计量，公允价值变动计入公允价值变动损益，实际结算收益时计入投资收益；2017 年度、2018 年度未采用公允价值计量，实际结算时计入投资收益。会计核算符合《企业会计准则》及相关规定，匹配合理。

单位：元

| 报表项目 | 2020 年 12 月 31 日 | 2019 年 12 月 31 日 | 2019 年 1 月 1 日 | 2018 年 12 月 31 日 |
|-----------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| 其他流动资产-本金 | | | | 117,080,000.00 |
| 期末公允价值计算 | 108,189.48 | 708,878.67 | 360,931.09 | - |
| 交易性金融资产-本金 | 40,550,000.00 | 129,670,000.00 | | |
| 交易性金融资产余额 | 40,658,189.48 | 130,378,878.67 | 117,440,931.09 | |
| 投资收益-实际结算收益 | 3,430,537.95 | 3,623,278.93 | | 4,861,590.30 |
| 2019 年度公允价值变动收益 | | 347,947.58 | | |
| 2020 年度公允价值变动收益 | -600,689.19 | | | |

3、截至 2020 年 12 月 31 日，货币资金、开放式理财产品及结构性存款合计金额 4,084.97 万元，其中货币资金 19.15 万元，开放式理财产品（可随时赎回）4,055.00 万元，配置合理，短期内不会产生资金短缺情况。交易性金融资产及其他流动资产中的结构性存款及理财产品同投资收益相匹配，利息收入同定期存款相匹配，会计核算符合《企业会计准则》及相关规定。

(二) 说明资金使用的相关内控制度，报告期是否存在大额资金支出的情况及原因

发行人报告期内除日常经营、购买结构性存款及银行理财产品外，无其他

大额资金支出，结构性存款及理财产品属于风险小、收益低而相对稳定的金融产品，可直接在公司网银账户中申购、赎回和结算。资金使用相关制度设计健全、完善，并得到了有效执行，风险可控。2020年5月25日，发行人年度股东大会审议通过《关于公司及子公司使用闲置自有资金进行现金管理的议案》，加强了董事会、股东大会对资金使用的内部控制和授权。发行人资金使用相关制度设计健全、完善，并得到了有效执行，风险可控。

1、对外大额付款的相关内控制度

发行人《采购结算管理制度》规定的审批流程及付款流程：

付款审批流程：采购负责人→正（副）总经理→应付会计→财务总监；此流程适用大额材料采购、固定资产采购、大额的施工工程合同；大额指金额30000元及以上；以及采购后的事后审批付款。

事前审批流程：大额材料采购，需事前提交申请，审批同意后方可进行采购；事前审批需提交合同、或预算明细、或协议明细等。

2、购买结构性存款及银行理财产品的管理制度

发行人《银行账户及资金管理制度》第二十六条，在保持公司合理流动资金的基础上，由财务总监在公司网银账户中操作申购、赎回和结算风险低有一定收益的结构性存款及银行理财产品，并在结构性存款、封闭式理财产品及开放式产品之间合理组合。财务总监根据闲余资金拟申购结构性存款及银行理财产品时，由董事长（或总经理）审核后，方可资金划转。结构性存款及封闭式理财产品到期自动结算，开放式理财产品由财务总监根据资金情况决定赎回和结算时点。

发行人《对外投资管理制度》第十三条、第十四条，公司短期投资的程序：1）公司财务部定期编制资金流量状况表；2）由公司总经理指定的有关部门或人员编制短期投资计划；3）短期投资计划按审批权限履行审批程序后实施。

（三）结合发行人研发费用支出和其他日常经营支出情况及未来计划，说明本次发行上市前和上市后，公司的货币资金能否满足日常经营活动需求，是否有其他应急计划

1、报告期内，公司研发费用和其他日常经营开支的资金支出金额最高年度系 2019 年 2,892.2 万元及 2020 年度 2,260.99 万元，约现金流出 5,153.19 万元。公司截至 2020 年 12 月 31 日货币资金、结构性存款及理财产品以及一年内到期的定期存款合计 5,084.97 万元，公司可以根据现金支出具体情况短期内变现结构性存款及理财产品（开放式理财产品或最长时间 6 个月结构性存款）。公司已建成设计产能为年 100 万支 30mg 注射用紫杉醇聚合物胶束生产线，故预计 2021 年 1-6 月（含生产销售流动资金，不含生产线投入）现金总支出分别为 6,000 万元，发行上市前公司的货币资金可以满足研发费用支出及其他日常经营支出。

2、如果发行人的紫杉醇胶束获准上市，根据发行人现有的紫杉醇胶束生产能力，预计增加生产、销售流动资金支出约年 11,987 万元，发行人现有货币资金可以满足营运资金的需要。发行人拟利用募集资金补充流动资金 30,000 万元，发行上市后发行人的货币资金可以满足研发费用支出及其他日常经营支出。

3、发行人准备的应急计划有：现公司未有任何资产抵押贷款，土地、厂房及设备抵押贷款预计可以获得银行贷款 8,000 万元，且已经获得招商银行等授信；定期存款 11,300.00 万元，亦可以通过定期存单质押贷款或提前变更为活期存款。

（四）说明临床试验用药的会计处理，包含试验用药、对照药，是否作为存货，对应的存货余额

发行人生产的试验用药根据相关法律法规不得对外销售，根据《企业会计准则第 1 号——存货》第四条：存货同时满足下列条件的，才能予以确认：

（一）与该存货有关的经济利益很可能流入企业；（二）该存货的成本能够可靠地计量。试验用药不会产生相关的经济利益流入，故未作为存货核算，直接作为研发费用核算，产成品发生额余额均为零；对照药属于外购药，采购入库时作为存货核算，待领用时作为存货发出，计入研发费用核算。

对照药存货余额：

单位：元

| 药品类别 | 2020年12月31日 | 2019年12月31日 | 2018年12月31日 | 2017年12月31日 |
|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照药余额 | - | - | - | 2,725.10 |

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，容诚会计师执行了以下核查程序：

1、检查发行人利息收入、投资收益、货币资金、其他流动资产、交易性金融资产等科目的科目余额表、明细账、利息计算表、公允价值变动结算表等；核对发行人报告期内每月末货币资金、结构性存款及理财产品的余额构成情况；查阅《金融工具准则第 22 号——金融工具确认和计量》及发行人会计政策；检查银行函证回函情况；

2、查阅发行人《采购结算管理制度》、《银行账户及资金管理制度》；穿行测试发行人大额支出凭证；询问及观察结构性存款及理财产品的操作，及检查理财产品的进出凭证；

3、通过对发行人管理层的访谈，检查发行人资金预算计划，检查财报中相关历史数据，检查发行人募集资金使用预算及可研报告等；

4、查阅《企业会计准则第 1 号——存货》；检查企业存货核算方式、存货余额表及明细账；检查存货盘点表；

5、检查采购合同、入库凭证、领用单据等。

（二）核查意见

经核查，容诚会计师认为：

1、结构性存款及理财产品同货币资金的资产组合合理，既保持流动性，又能有一定的收益。利息收入与定期存款逻辑关系勾稽匹配；投资收益与其他流动资产、交易性金融资产余额的逻辑关系勾稽相符，会计核算符合《企业会计准则》及相关规定；

2、发行人关于资金使用的相关制度健全、完善，且得到有效执行，风险可控；除日常经营、购买结构性存款及银行理财产品外，发行人无其他大额资金

支出；结构性存款及理财产品均属于风险小、收益低而相对稳定的金融产品；

3、发行人货币资金充裕，发行上市前和上市后的货币资金均可以满足研发费用支出及其他日常经营支出；

4、发行人试验用药直接计入研发费用科目，对照药购入时计入存货科目核算，实际领用时，计入研发费用科目核算，符合企业会计准则的相关规定。

问题 21.关于非流动资产

招股说明书披露，2019 年末，发行人固定资产较上年末增加 87.23%，主要系购买汇丰名都房屋所致。汇丰名都房屋（临港奉贤公共租赁住房）账面价值 4,359.71 万元，尚未办妥产权证书。报告期各期末，发行人未确认递延所得税资产分别为 4,284.60 万元、6,082.40 万元、8,864.27 万元、9,756.30 万元。发行人未确认递延所得税资产主要是未来预计可抵扣的亏损。

请发行人说明：（1）结合固定资产、在建工程、无形资产的变动情况，说明“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”与相关资产科目的勾稽关系；（2）可抵扣亏损未确认递延所得税资产的原因，报告期各期末余额的计算过程；（3）购买公共租赁住房的原因、购买时间、是否合规、产权证书办理进度、是否存在障碍。

请申报会计师进行核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人的说明

（一）结合固定资产、在建工程、无形资产的变动情况，说明“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”与相关资产科目的勾稽关系

发行人报告期内购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金=长期资产（指固定资产、在建工程、无形资产及长期待摊费用）原值外购增加+长期资产预付款增加+长期资产应付款减少+长期资产进项税增加，逻辑关系勾稽相符，具体数据如下：

单位：元

| 项目 | 2020 年度 | 2019 年度 | 2018 年度 |
|-------------------------|--------------|---------------|--------------|
| 固定资产原值外购增加金额 | 5,050,909.19 | 45,851,244.15 | 856,058.50 |
| 在建工程原值增加金额 | 533,284.00 | 40,300.89 | - |
| 无形资产原值增加金额 | | - | - |
| 长期待摊费用原值增加金额 | | | |
| 原值增加金额合计 | 5,584,193.19 | 45,891,545.04 | 856,058.50 |
| 进项税及长期资产往来变动 | -579,924.01 | 1,684,473.60 | 2,608,576.40 |
| 购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金 | 5,004,269.18 | 47,576,018.64 | 3,464,634.90 |

(二) 可抵扣亏损未确认递延所得税资产的原因，报告期各期末余额的计算过程

1、发行人可抵扣亏损未确认递延所得税资产的原因

根据《企业会计准则第 18 号——所得税》及发行人会计政策：资产负债表日，有确凿证据表明未来期间很可能获得足够的应纳税所得额用来抵扣可抵扣暂时性差异的，确认以前期间未确认的递延所得税资产。发行人处于申请药证过程中，药证申请成功与否及申请成功时间、商业化时间及业绩均有一定不确定性，资产负债表日还未有确凿证据表明未来期间很可能获得足够的应纳税所得额用来抵扣可抵扣暂时性差异，故本着谨慎性原则，暂不确认递延所得税资产。

2、发行人报告期各期末余额的计算过程系根据当年（期）审定会计利润总额，依据税收法律法规相关要求进行纳税调增调减、加计扣除得出当年产生的可抵扣亏损，并结合以前年度可抵扣亏损计算得出当年可抵扣亏损余额，经计算，公司未确认递延所得税资产（可抵扣亏损）分别为 5,997.71 万元、8,864.27 万元、11,819.63 万元。具体计算明细如下：

(1) 2018 年度

单位：元

| 项目 | 上海谊众 | 上海联峰 | 合计 | 备注 |
|-----------|----------------|------------|----------------|--------|
| 利润总额 | -12,903,811.07 | 314,787.93 | -12,589,023.14 | |
| 加：纳税调整增加额 | 1,687,871.89 | 69,764.98 | 1,757,636.87 | 业务招待费类 |
| 减：纳税调整减少额 | | | - | |

| 项目 | 上海谊众 | 上海联峥 | 合计 | 备注 |
|----------------|----------------|---------------|----------------|-----------|
| 减：免税、减计收入及加计扣除 | 7,771,527.89 | | 7,771,527.89 | 研发费用加计扣除等 |
| 减：弥补以前年度亏损 | | 384,552.91 | 384,552.91 | |
| 纳税调整后所得 | -18,987,467.07 | - | -18,987,467.07 | |
| 可抵扣亏损 | -18,987,467.07 | - | -18,987,467.07 | |
| 2014年可抵扣亏损 | -5,288,688.25 | - | -5,288,688.25 | |
| 2015年可抵扣亏损 | -3,391,252.77 | -84,310.19 | -3,475,562.96 | |
| 2016年可抵扣亏损 | -13,210,022.36 | -2,547,176.64 | -15,757,199.00 | |
| 2017年可抵扣亏损 | -16,462,918.71 | -5,233.03 | -16,468,151.74 | |
| 2018年年底可抵扣亏损余额 | -57,340,349.16 | -2,636,719.86 | -59,977,069.02 | |

(2) 2019年度

单位：元

| 项目 | 上海谊众 | 上海联峥 | 合计 | 备注 |
|----------------|-----------------|---------------|-------------------|-----------|
| 利润总额 | -315,393,882.57 | 169,495.35 | -315,224,387.22 | |
| 加：纳税调整增加额 | 296,620,172.81 | | 296,620,172.81 | 业务招待费类 |
| 减：纳税调整减少额 | 347,947.58 | | 347,947.58 | 减值损失类 |
| 减：免税、减计收入及加计扣除 | 15,002,170.46 | | 15,002,170.46 | 研发费用加计扣除等 |
| 减：弥补以前年度亏损 | | 169,495.35 | 169,495.35 | |
| 纳税调整后所得 | -34,123,827.80 | - | -34,123,827.80 | |
| 可抵扣亏损 | -34,123,827.80 | - | -34,123,827.80 | |
| 2015年可抵扣亏损 | -3,391,252.77 | | -3,391,252.77 | |
| 2016年可抵扣亏损 | -13,210,022.36 | -2,461,991.48 | -15,672,013.84 | |
| 2017年可抵扣亏损 | -16,462,918.71 | -5,233.03 | -16,468,151.74 | |
| 2018年可抵扣亏损 | -18,987,467.07 | - | -18,987,467.07 | |
| 2019年年底可抵扣亏损余额 | -86,175,488.71 | -2,467,224.51 | -88,642,713.22 | |

(3) 2020年

单位：元

| 项目 | 上海谊众 | 上海联峥 | 合并 | 备注 |
|----------------|----------------|------------|----------------|----|
| 利润总额 | -22,106,331.49 | 259,432.47 | -21,846,899.02 | |
| 加：纳税调整增加额 | 1,276,254.80 | | 1,276,254.80 | |
| 减：纳税调整减少额 | 261,968.52 | | 261,968.52 | |
| 减：免税、减计收入及加计扣除 | 12,112,265.85 | | 12,112,265.85 | |

| 项目 | 上海谊众 | 上海联峰 | 合并 | 备注 |
|----------------|-----------------|---------------|-----------------|----|
| 减：弥补以前年度亏损 | | 259,432.47 | 259,432.47 | |
| 纳税调整后所得 | -33,204,311.06 | | -33,204,311.06 | |
| 可抵扣亏损 | -33,204,311.06 | | -33,204,311.06 | |
| 2015年可抵扣亏损 | | | - | |
| 2016年可抵扣亏损 | -13,210,022.36 | -2,202,559.01 | -15,412,581.37 | |
| 2017年可抵扣亏损 | -16,462,918.71 | -5,233.03 | -16,468,151.74 | |
| 2018年可抵扣亏损 | -18,987,467.07 | | -18,987,467.07 | |
| 2019年可抵扣亏损 | -34,123,827.80 | | -34,123,827.80 | |
| 2020年年底可抵扣亏损余额 | -115,988,547.00 | -2,207,792.04 | -118,196,339.04 | |

（三）购买公共租赁住房的原因、购买时间、是否合规、产权证书办理进度、是否存在障碍

1、发行人购买公共租赁住房的原因系拟改善员工宿舍住宿条件，为吸引外地优秀人才提供住房保障。

2、发行人于2019年8月购买了公共租赁房。

3、发行人购买的公共租赁住房位于奉贤区西渡镇12街坊17/17丘地块。发行人购买的公共租赁房由上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司承建，是上海市“先租后售”公共租赁住房试点范围内项目。根据上海市住房保障领导小组办公室《关于‘先租后售’公共租赁住房试点工作的会议纪要》，‘先租后售’公共租赁住房试点范围内的公租房，50%以上住房由投资建设主体持有，按照公共租赁住房相关规定向上海奉贤生物科技园区、漕河泾科技绿洲南桥园区范围内企事业单位及其职工出租；剩余住房可按照‘成本加微利’，以门栋为最小单元向产业园区内企事业单位整体预（销）售，由购房单位按规定出租给本单位住房困难职工。根据上述规定，作为奉贤生物科技园区内的企业，发行人具有购买“先租后售”公共租赁住房的资格，因此，发行人购买公共租赁住房符合上海市住房保障领导小组办公室关于“先租后售”公共租赁住房试点相关意见的相关规定。

4、发行人已于2020年8月10日办妥“沪（2020）奉字不动产权第016308号”《不动产权证书》。

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，容诚会计师执行了以下核查程序：

1、检查现金流量表编制底稿及勾稽关系；

2、查阅《企业会计准则第 18 号——所得税》及发行人会计政策，了解和分析企业药证申请进程情况，并对发行人管理层进行访谈；检查可抵扣亏损计算表及勾稽关系，核对 2017 年-2019 年所得税汇算清缴申报表及 2020 年度所得税预申报表；

3、对发行人管理层访谈；查阅《上海市公共租赁住房整体预售合同》、付款凭证及房屋交接书；查阅《关于‘先租后售’公共租赁住房试点工作的会议纪要》；查阅“沪（2020）奉字不动产权第 016308 号”《不动产权证书》。

（二）核查意见

经核查，容诚会计师认为：

1、“购建固定资产、无形资产和其他长期资产支付的现金”同固定资产、在建工程、无形资产等相关资产科目逻辑关系勾稽相符；

2、发行人可抵扣亏损未确认递延所得税资产符合《企业会计准则第 18 号——所得税》及发行人会计政策；可抵扣亏损计算正确；

3、发行人购买公共租赁住房符合上海市住房保障领导小组办公室关于“先租后售”公共租赁住房试点相关意见，于 2020 年 8 月 10 日办妥“沪（2020）奉字不动产权第 016308 号”《不动产权证书》，合法合规。

问题 22.关于可比公司选择

请发行人结合公司规模、财务特征、产品或研发管线的丰富程度等角度，说明同行业可比公司的选择是否合理、与发行人是否具有可比性，选择依据是否充分，如否，请修改可比公司的选择。

回复：

一、发行人的说明

发行人按照产品类别相同或适应症相同和相似的原则选择的可比公司，为成熟的、规模型医药企业，与发行人在财务上不具有可比性，可比公司选择不具合理性。

发行人为创新药研发企业，尚未有产品上市销售。从公司规模、财务特征、产品或研发管线的丰富程度等角度，发行人选择同类型、同行业的科创板上市公司泽璟制药、百奥泰、君实生物、神州细胞为可比公司；贝达药业自主研发了我国第一个小分子靶向抗癌药——盐酸埃克替尼（商品名：凯美纳[®]），2011年6月获批上市，该产品与发行人紫杉醇胶束的适应症相同，近三年，贝达药业的凯美纳销售占比均在98%以上，贝达药业在规模、财务特征及产品的丰富程度与发行人也具有可比性。因此，发行人调整了可比公司的选择，选择泽璟制药、百奥泰、君实生物、神州细胞、贝达药业为可比上市公司。

二、发行人的补充披露

（一）发行人已在招股说明书之“第六节 业务和技术”之“二、发行人所处行业情况及竞争状况”之“（七）发行人与同行业可比公司的比较情况”修改完善了相关内容

发行人自成立以来致力于紫杉醇胶束的研发和产业化，目前新药上市申请正在审评中，尚无实际销售。发行人与同行业可比公司在业务规模、主要财务指标、产品或研发管线丰富程度等方面的比较情况如下：

1、主要财务指标

| 可比公司 ^{注1} | 2020年度(万元) | | | 截至2020年 12月31日 (万元) | 截至2020 年12月31 日(亿元) |
|--------------------|------------|-------------|------------|---------------------------|---------------------------|
| | 营业收入 | 净利润 | 研发费用 | 净资产 | 市值 |
| 泽璟制药 ^{注2} | 2,797.83 | -6,670.41 | 22,202.44 | 17,863.21 | 155.26 |
| 百奥泰 | 18,498.99 | -51,322.65 | 56,265.46 | 200,560.31 | 131.68 |
| 君实生物 | 159,489.66 | -166,860.73 | 177,802.30 | 582,780.51 | 707.59 |
| 神州细胞 | 32.82 | -71,405.84 | 61,030.68 | 58,836.43 | 198.30 |
| 贝达药业 | 187,026.63 | 60,108.57 | 36,285.00 | 414,419.50 | 443.61 |
| 发行人 | - | -2,184.69 | 1,789.31 | 24,350.63 | - |

注 1：数据来源为可比公司的公开信息披露文件、WIND

注 2：除市值外，泽璟制药的财务数据均为其 2020 年 1-9 月数据，来源于其公开披露的《2020 年第三季度报告》。

2、产品和研发管线^{注1}

| 可比公司 ^{注2} | 已上市产品 | 已提交上市申请 | III期临床 | II期临床 | I期临床 | 临床前 |
|--------------------|-------|---------|--------|-------|------|-----|
| 泽璟制药 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 | 5 |
| 百奥泰 | 1 | 2 | 3 | 2 | 5 | 8 |
| 君实生物 | 1 | 1 | 4 | 1 | 5 | 18 |
| 神州细胞 | 0 | 2 | 3 | 1 | 2 | 15 |
| 贝达药业 | 2 | 3 | 1 | 0 | 11 | 3 |
| 发行人 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |

注 1：数据截至 2021 年 3 月底，数据来源为可比公司的公开信息披露文件；

注 2：均不含扩大新适应症的临床研究；

注 3：同一产品有多个适应症的，以研发阶段最快的适应症作为该产品研发阶段。

(二) 发行人已在招股说明书之“第八节 管理层讨论与分析”之“十一、偿债能力、流动性与持续经营能力的分析”之“2、偿债能力指标与可比公司的比较”修改完善了相关内容。

2、偿债能力指标与可比公司的比较

| 项目 | 可比公司 | 2020 年末 | 2019 年末 | 2018 年末 |
|------|--------------------|---------|---------|---------|
| 流动比率 | 泽璟制药 ^{注1} | 13.53 | 0.68 | 2.96 |
| | 贝达药业 | 4.22 | 1.12 | 0.77 |
| | 君实生物 | 3.19 | 3.31 | 6.18 |
| | 百奥泰 | 3.81 | 0.47 | 1.02 |
| | 神州细胞 | 2.32 | 1.14 | 0.36 |
| | 可比公司平均值 | 5.41 | 1.34 | 2.26 |
| | 发行人 | 5.01 | 18.08 | 14.22 |
| 速动比率 | 泽璟制药 | 13.38 | 0.64 | 2.93 |
| | 贝达药业 | 3.79 | 0.93 | 0.57 |
| | 君实生物 | 2.96 | 2.99 | 6.07 |
| | 百奥泰 | 3.69 | 0.35 | 0.85 |
| | 神州细胞 | 2.23 | 0.92 | 0.27 |
| | 可比公司平均值 | 5.21 | 1.17 | 2.14 |
| | 发行人 | 4.89 | 17.73 | 14.02 |

| 项目 | 可比公司 | 2020 年末 | 2019 年末 | 2018 年末 |
|---------------|---------|---------|---------|---------|
| 资产负债率 (合并) | 泽璟制药 | 10.79% | 76.97% | 38.09% |
| | 贝达药业 | 20.75% | 40.26% | 36.37% |
| | 君实生物 | 27.13% | 32.50% | 22.03% |
| | 百奥泰 | 16.19% | 37.83% | 21.50% |
| | 神州细胞 | 64.63% | 95.69% | 104.42% |
| | 可比公司平均值 | 27.90% | 56.65% | 44.48% |
| | 发行人 | 5.91% | 4.42% | 7.48% |

注 1：本表中泽璟制药的数据为披露的截至 2020 年 9 月 30 日的的数据。

2018 年、2019 年，发行人流动比率、速动比率高于可比公司平均值，2020 年发行人流动比率、速动比率与可比公司平均值接近，报告期内的资产负债率则低于可比公司平均值。总体看来，发行人偿债能力较强。

六、关于其他事项

问题 23.关于风险因素

问题 23.1

23.1 发行人是一家拟采用第五套上市标准的研发型公司。请发行人逐项说明论证发行人符合第五套上市标准的理由和依据，并结合研发型公司的特点和信息披露、持续监管的特殊规定，更有针对性地揭示风险，并对重大事项提示和风险因素章节相关内容进行完善，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除风险因素中的风险对策、发行人竞争优势及类似表述，并按重要性进行排序。

请保荐机构对上述事项进行核查，发表明确意见，并督促发行人修改并完善招股说明书披露内容。

回复：

一、逐项说明论证发行人符合第五套上市标准的理由和依据

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项的规定，“（五）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。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展 II 期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

（一）预计市值不低于人民币 40 亿元

根据收益法和市场法测算，公司预计首次公开发行并上市时估值不低于 40 亿元。具体分析可参见本回复报告之问题 25 的回复。

（二）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。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展 II 期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件

1、核心产品符合“医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展 II 期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”的规定。

发行人为医药行业企业，致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，核心在研产品为紫杉醇胶束，为国家 2.2 类新药。2016 年 12 月，发行人的紫杉醇胶束 III 期临床试验研究课题获得国家“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批课题立项；2019 年 1 月，已经完成了紫杉醇胶束联合顺铂与含聚氧乙烯蓖麻油紫杉醇注射液联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的随机、对照、开放、多中心临床试验；2019 年 7 月，发行人的紫杉醇胶束新药注册申请已获得国家药品监督管理局审评中心受理，目前正在审评中。符合“医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展 II 期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”的规定。

2、核心产品符合“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。”

发行人的紫杉醇胶束拟批准的适应症为非小细胞肺癌，是 III B/IV 期非小细胞肺癌一线化疗药物。肺癌是中国发病率、死亡率最高的癌症种类，其中 NSCLC 是最常见的肺癌类型，约占肺癌发病人数的 85%。根据国家癌症中心发布的全国最新癌症数据，2015 年我国新发肺癌病例约 78.7 万例，发病率为 57.26/10 万，受吸烟和空气污染、生活压力增大等因素的影响，预计肺癌的新发病例数将继续增加。

根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肺癌诊疗指南》（2020 年版）相关专家共识，对肺癌进行诊治时，目前采用的标准疗法是基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗方法。早期阶段即 I、II 期 NSCLC 主要采用放疗、化疗疗法，III、IV 期 NSCLC 一线疗法多用化疗。

紫杉醇作为抗肿瘤化疗药物的基础药物，是针对多种类型癌症（非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、小细胞癌、胰腺癌）的一线或二线治疗、辅助治疗或新辅助治疗的主要选择，销售金额排名第一。根据 PDB 数据，样本医院紫杉醇销售金额从 2015 年的 17.83 亿元增长到 2019 年的 30.53 亿元，年均复合增速达到 11.36%，快于抗肿瘤药物的增长，且未来该品种仍有较大潜力。

综上所述，发行人预计市值不低于 40 亿元；核心产品市场规模较大并已取得阶段性进展，需经国家有关部门批准并已完成 III 期临床试验阶段。发行人符

合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》规定的第五套上市标准。

二、结合研发型公司的特点和信息披露、持续监管的特殊规定，更有针对性地揭示风险，并对重大事项提示和风险因素章节相关内容进行完善

（一）为突出重大性，增强针对性，强化风险导向，发行人补充了重大事项提示之“三、发行人主要产品进展情况、市场竞争情况及相应风险”、“四、发行人的核心产品尚未上市及上市面临的主要风险”披露，具体内容如下：

三、发行人主要产品进展情况、市场竞争情况及相应风险

（一）发行人主要产品进展情况

截至本招股说明书签署日，发行人的研发产品包括紫杉醇胶束、多西他赛胶束、卡巴他赛胶束。紫杉醇胶束联合顺铂用于一线治疗晚期非小细胞肺癌的III期临床试验已经完成，正在**新药**注册上市审评审批中；发行人计划在紫杉醇胶束获批上市后，开展紫杉醇胶束扩大适应症研究，包括小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌等癌种。多西他赛胶束、卡巴他赛胶束处于临床前研究阶段，预计将于2023年-2024年开展临床试验。

（二）紫杉醇胶束市场竞争情况及相关风险

……（具体见本回复报告问题11.2之回复）

（三）在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束市场竞争情况及相关风

……（具体见本回复报告问题11.2之回复）

四、发行人的核心产品尚未上市及上市面临的主要风险

（一）紫杉醇胶束获批上市存在不确定性

截至本招股说明书签署日，发行人的紫杉醇胶束注册上市审评审批已经完成了临床试验数据现场核查、注册检验；2020年11月10日，发行人收到药品审评中心下发的补充资料通知，发行人已递交回复资料，补充资料审核已结束，与国家药监局核查中心预约2021年4月进行药品注册生产现场核查，后续通过药品审评中心的“三合一”综合审评，经国家食品药品监督管理局行政审批后，发放新药上市批准证书。可能影响紫杉醇胶束审评审批进度及主要风

险因素包括：如果紫杉醇胶束不符合药品注册生产现场核查判定标准，不能顺利通过国家药监局核查中心组织的注册生产现场核查或不能在既定时间内完成上述核查，则存在药品无法正常获批上市或延迟上市的风险。

由于药品注册上市审评审批环节较多、周期较长、不确定性较大，如发行人紫杉醇胶束的新药注册上市审评审批进程受到较大程度的延迟或无法获得上市批准，则将对公司未来的业务及经营业绩造成较大不利影响。

(二) 单一产品依赖风险

.....

(三) 紫杉醇胶束商业化不达预期的风险

.....

(四) 原材料供应的风险

.....

(二) 针对发行人持续亏损、尚未盈利的研发型公司特点，发行人在风险因素中补充披露了“未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险”、“资金状况、研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面受限的风险”以及“直接退市的风险”，具体内容如下：

“七、尚未盈利或存在累计未弥补亏损的风险

.....

因新药研发及注册上市的不确定性，以及发行人的紫杉醇胶束商业化进展存在不确定性，发行人在未来一段时间内可能持续亏损且可能亏损加大，将带来如下风险：

(一) 未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险

截至本招股说明书签署日，发行人的紫杉醇胶束尚未获得新药上市许可，亦无任何药品销售收入。因此，预计发行人首次公开发行股票并上市后，短期内无法现金分红，将对股东的投资收益造成一定程度不利影响。

(二) 资金状况、研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面受限

的风险

发行人目前经营发展所需开支主要通过外部股权融资，如果无法实现盈利，发行人的融资能力将受到限制，将会对公司的资金状况造成压力。发行人进行上市药品的市场推广、在研产品的临床研究均需要大量资金投入，如发行人无法实现盈利以持续产生现金流或筹措到足够资金，公司将可能推迟、削减或取消研发项目、产品推广，从而对公司业务拓展、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

发行人的人才引进、团队稳定也受制于公司资金状况。如果发行人因资金压力不能持续向员工发放并提升薪酬，将影响公司现有员工队伍的稳定，发行人也无法引进公司发展急需的人才，从而可能会影响公司研发及商业化目标的实现。

（三）直接退市的风险

若上市后发行人的主要产品未能取得药品上市批准，发行人本次发行上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大。若发行人自上市之日起第 4 个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第 12.4.2 条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益前后的净利润（含被追溯重述）为负且营业收入（含被追溯重述）低于 1 亿元，或经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致公司触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，发行人触及终止上市条件的，股票直接终止上市。”

（三）发行人全面梳理了风险因素的内容，删除风险因素中的风险对策、发行人竞争优势及类似表述，具体情况如下：

“六、募集资金投资项目实施风险

发行人此次募集资金将主要用于紫杉醇胶束的生产、销售及扩大适应症研究等。涉及到药品临床试验和审评、药品生产、销售等，由于药物研发及产业化技术要求高、研发周期长且成本高昂，项目实施难度较大；项目实施也面临医药行业政策变化、市场环境变化、技术升级迭代等不确定性因素，可能会造成项目延期，或者影响项目的投资回报和预期收益。”

（四）为强化风险导向，增强针对性，发行人在风险因素补充披露了“专

利数量少及专利申请时间早的风险”、“原材料供应的风险”，具体可详见本回复报告之问题 7 之（6）、问题 12.2 之（三）的回复。

此外，发行人还补充披露了“（十二）丙交酯采购依赖单一供应商的风险”：

“（十二）丙交酯采购依赖单一供应商的风险

丙交酯为发行人生产紫杉醇胶束的药用辅料关键起始物料，发行人向 Corbion-Purac（科碧恩-普拉克）采购丙交酯。鉴于目前全球丙交酯及聚乳酸产能及供应格局，在一定时间内，发行人将主要采购自 Corbion-Purac（科碧恩-普拉克）。如果该供应商所在地区经济贸易政策采取限制出口的政策，或者该供应商出现经营困难、产能不足等供应短缺情形时，发行人将不能及时采购到需要的原材料，影响公司的生产经营活动。”

三、中介机构的核查情况

（一）核查程序

就上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅了发行人已取得的业务资质、药品临床试验批件、新药注册受理文件；查阅了发行人的 3 项发明专利证书、发行人参与的重大科研项目合同、评审资料等；

2、结合公司的实际情况，选取了收益法和市场法对发行人预计市值进行估值；

3、查阅了学术论坛、学术论文等公开信息，查阅了公开报告，查阅了相关行业研究报告和统计资料，了解市场规模等行业数据；

4、获取了发行人竞争对手公开信息，并进行审慎的调查分析和独立判断；

5、访谈了发行人管理层，了解审评进展、紫杉醇剂型市场销售、紫杉醇胶束竞争格局及竞争优势、紫杉醇胶束商业计划等情况；

6、核对了招股说明书“风险因素”章节，与发行人管理层讨论了面临的主要风险。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人的核心产品紫杉醇胶束已经完成III期临床试验，正在新药注册上市审评中，产品市场空间大，发行人预计市值 40 亿元以上，符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项的规定：

“（五）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。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展 II 期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。”；

2、发行人已经结合研发型公司的特点和信息披露要求，对重大事项提示和风险因素章节相关内容进行了修订、完善。

问题 23.2

23.2 根据申报材料，发行人的核心技术主要体现为聚合物胶束技术，通过该技术对化学制剂进行改良。发行人目前已完成紫杉醇胶束III期临床试验，并筛选出适合多西他赛、卡巴他赛的高分子药用辅料，正在进行临床前研究。公开信息显示，紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛均属于紫杉烷类药物。

请发行人结合目前在核心技术、核心技术运用的药物领域以及业务规划、研发布局的上述情况，进一步完善重大事项提示和风险因素章节中“单一产品依赖风险”的相关内容。

回复：

发行人已针对在核心技术、核心技术运用的药物领域以及业务规划、研发布局的情况，在重大事项提示和风险因素章节补充披露了“紫杉醇胶束市场竞争情况及相关风险”、“在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束市场竞争情况及相关风险”，具体内容详见本回复报告问题 11.2 之回复。

结合对紫杉醇胶束及紫杉烷类药物的市场竞争风险披露，修改了重大事项提示和风险因素章节中“单一产品依赖风险”，具体情况如下：

“（一）单一产品依赖风险

发行人的核心产品为紫杉醇胶束，现已就一线治疗非小细胞肺癌提交新药上市申请。该产品除了非小细胞肺癌适应症以外，发行人针对其他适应症扩展的III期临床研究还未开展。因此，在一段时期内，发行人将主要依赖于紫杉醇胶束获批上市后的非小细胞肺癌适应症的商业化拓展，公司的盈利能力将受到单一产品、单一适应症的限制。从非小细胞肺癌适应症的市场竞争格局看，近几年靶向药物、免疫制剂发展迅速，随着居民支付能力的增强、市场教育加深，靶向药物、免疫制剂的市场渗透会加速，医生、患者可以选择的药物增多，这给发行人拟上市的紫杉醇胶束带来营销推广压力。从紫杉醇产品的市场竞争格局看，紫杉醇脂质体因独家品种，其市场份额多年稳居第一且保持较为领先的份额，紫杉醇白蛋白仿制药在2018年获批上市以来，2019年已经迅速放量增长，发行人正在从研发型向生产、销售、研发一体化转型，前期可能面临营销经验不足的压力，可能使公司的产品商业化进展达不到预期，对公司盈利能力带来不利影响。”

问题 24.关于信息披露

问题 24.1

24.1 发行人紫杉醇胶束目前的最新注册进展情况。

回复：

2019年7月，发行人的紫杉醇胶束报送国家药监局审评中心新药申请并获受理，目前正在审评中。发行人的紫杉醇胶束为改良型新药。根据《药品注册管理办法》（2020年版），发行人的紫杉醇胶束需要履行的注册审评审批程序包括国家药监局审评中心的技术审评、中检院承担的药品注册检验、国家药监局核查中心承担的药品注册现场核查等，以上三个方面均通过并经国家药品监督管理局行政审批，可获批注册证书上市。

发行人的紫杉醇胶束注册上市审评审批进度表

| 序号 | 审评程序 | 进度 | 完成时间 | 审评部门 |
|----|------|----|------|------|
|----|------|----|------|------|

| 序号 | 审评程序 | 进度 | 完成时间 | 审评部门 |
|----|-------------|---------------------|------------------------------------|-----------|
| 1 | 紫杉醇胶束申请注册上市 | 受理 | 2019年7月 | 药品审评中心 |
| 2 | 专业审评 | 临床 | 2020年1月 | 药品审评中心 |
| 3 | | 药学 | 2020年2月（基于10月28日启动专家会议流程，再次进入审评程序） | |
| 4 | | 药理毒理 | 2020年1月 | |
| 5 | | 统计与临床药理 | 2020年1月 | |
| 6 | 药品注册检验 | 药品注册检验 | 2020年4-8月 | 中检院 |
| 7 | | 质量标准复核 | 2020年4-8月 | |
| 8 | 药品注册核查 | 药物临床试验数据现场核查 | 2020年5-6月 | 国家药监局核查中心 |
| 9 | | 药品注册生产现场核查 | 已预约2021年4月进行 | |
| 10 | 书面发补 | 收到发补通知 | 2020年11月10日 | 药品审评中心 |
| 11 | | 回复发补 | 发补回复资料已审核结束 | |
| 12 | “三合一”综合审评 | 药品注册申报资料、核查结果、检验结果 | 待进行 | 药品审评中心 |
| 13 | 发放药品注册证书 | 待进行 | 待进行 | 国家药品监督管理局 |

2020年5-6月，国家药监局核查中心对紫杉醇胶束进行了临床试验数据现场核查；2020年4-8月，中检院承担了对紫杉醇胶束的抽样、样品检验及质量标准复核；截至本招股说明书签署日，发行人已通过了临床试验数据现场核查、注册样品检验及标准复核，与国家药监局核查中心**预约2021年4月进行注册生产现场核查**。

国家药监局审评中心的技术审评包括临床、药学、药理毒理、统计与临床药理4个专业，2020年2月，发行人紫杉醇胶束的4个专业审评结束；2020年11月10日，发行人收到国家药监局审评中心下发的补充资料通知。

截至本回复报告出具日，发行人已递交回复资料，**发补回复资料已审核结束**，后续通过药品注册生产现场核查及“三合一”综合审评，并完成国家药监局的行政审批后，即可获批上市。

根据CDE补充资料通知要求，依照《药品注册管理办法》（2020年版）及新发布的相关指导原则要求，发行人补充完成了药品生产工艺组件相容性研

究、包装材料密封性研究、给药器具相容性研究，以及有关物质研究、工艺参数确定和质量标准的修订等资料，相关实验结果良好；同时，发行人已经做好生产现场核查的准备工作，发行人的紫杉醇胶束注册审评不存在实质性障碍。

鉴于新药注册上市审评审批的不确定性，发行人的紫杉醇胶束注册上市审评审批进度面临的主要风险因素为：发行人如果不符合药品注册生产现场核查判定标准，不能顺利通过国家药监局核查中心组织的注册生产现场核查或不能在既定时间内完成上述核查，则存在药品无法正常获批上市或延迟上市的风险。

问题 24.2

24.2 招股说明书（申报稿）第 75 页发行人主要产品研发进度管线图示不准确，请修改完善。

回复：

发行人已将招股说明（申报稿）第 75 页发行人主要产品研发进度管线图示修改如下：

| 药品 | 技术来源 | 适应症 | 临床前研究 | IND申请 | 临床I期 | 临床II期 | 临床III期 | NDA申请 |
|-------------|------|----------|-------|-------|------|-------|--------|-------|
| 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 自主研发 | 晚期非小细胞肺癌 | | | | | | |
| | | 晚期小细胞肺癌 | | | | | | |
| | | 晚期乳腺癌 | | | | | | |
| | | 晚期胃癌 | | | | | | |
| | | 晚期卵巢癌 | | | | | | |
| | | 晚期胰腺癌 | | | | | | |

注：根据现行药物临床试验审评审批相关规定，注射用紫杉醇聚合物胶束针对小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌适应症在经过临床试验申请备案后，可以直接开展 III 期临床。


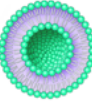
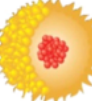

问题 24.3

24.3 发行人产品目前尚未获批上市，请修改招股说明书（申报稿）第 106 页图示，将发行人产品上市年份改为“预计 2020 年”。另请发行人全面核查招

股说明书相关信息披露，注意信息披露的准确性。

回复：

一、发行人已经修改了招股说明书（申报稿）第 106 页图示。

| 产品 | 平均粒径 | 辅料 | 最大用药剂量 (mg/m ²) | 建议用药剂量 (mg/m ²) | 上市年份、 区域 |
|---|---|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 泰素® 紫杉醇注射液 美国BMS |  | 聚氧乙烯蓖 麻油、乙醇 | 240 | 175 | 1992年/美国 |
| 力扑素® 注射用紫杉醇脂质体 绿叶制药 |  400 nm | 卵磷脂和胆 固醇 | — | 175 | 2003年/中国 |
| Abraxane® 注射用紫杉醇（白蛋白结 合型） 新基（石药、恒瑞、齐鲁） |  130nm | 人血清白蛋白 | 300 | 260 | 2005年/美国 2008年/中国 |
| 紫鼠® 紫杉醇聚合物胶束 上海谊众 |  20 nm | 甲基苯胺乙二 醇2000、聚丙 交酯 | 390 | 300 | 目前处于新药批 文注册审评中/ 中国 |

资料来源：ELSEVIER

二、发行人全面核查招股说明书信息披露，并作了更正。关于招股说明书更正说明已作为申报文件 8-4-1 提交。

问题 24.4

24.4 请发行人全面梳理报告期内和核心技术形成过程中是否存在合作研发的情形，如有，请按照《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》相关要求补充披露。

回复：

发行人梳理了报告期内所有合同，无与外部机构合作研发的合同；发行人全面梳理了专利发明、重大科研项目相关的合同、申报文件，亦无与外部机构合作研发的情况。

问题 25.关于估值情况

招股说明书披露，根据中瑞世联资产评估集团有限公司出具的估值报告，发行人截至 2019 年 11 月 30 日的公司整体估值在 36 亿元-37.5 亿元之间，发行人自我评估价值为 36.67 亿元。发行人适用第五套上市指标，预计市值不低于

人民币 40 亿元。请发行人说明估值报告关于公司整体估值的依据是否充分合理，并结合发行人最近一次外部融资的估值情况及估值依据、市场上同类标的资产并购重组估值情况等，说明发行人是否面临估值无法满足上市指标的风险，并有针对性地进行风险揭示。

请保荐机构结合发行人产品结构单一、市场竞争情况、同类产品竞争优劣势等，审慎评估并进一步论证发行人是否能达到第五套上市指标相关估值要求，是否满足市场空间大的规定，说明核查过程、方法及依据。

回复：

一、发行人的说明

发行人最近估值情况：

| 时间 | 估值 | 估值依据 | 发行人核心产品研发阶段 |
|----------|---------|---------|----------------------------------|
| 2019年6月 | 16.64亿元 | 投资人协商谈判 | 紫杉醇胶束III期临床完成 |
| 2019年11月 | 36.67亿元 | 收益法 | 紫杉醇胶束新药注册申请获受理 |
| 2020年8月 | 49.15亿元 | 收益法、市场法 | 紫杉醇胶束新药注册申请已通过临床试验数据现场核查、注册检验等程序 |

（一）最近一次外部融资是个人投资者因看好公司后续发展而入股，估值依据是双方协商定价，主要参照上一次投资者入股价格，本次估值较上一次投资者入股增幅 38.9%。

（二）2019 年 11 月，发行人因实施员工持股计划，要对公司的公允价值进行评估。发行人聘请的中瑞世联资产评估公司采用的估值方法是收益法，收益法是经典估值方法之一，也常用于创新药的估值。这次估值与发行人预计市值估值采用方法相同，底层数据、模型相同。主要差异是对产品研发进度及产品上市进度的假设，2019 年 11 月，发行人的紫杉醇胶束新药注册申请已获受理，当时预计 2020 年 6 月份能获批。因受疫情影响，2020 年以来发行人的紫杉醇胶束审评审批程序放慢，新药注册上市的最新审批进展详见本问询函回复之“24.1 发行人紫杉醇胶束目前的最新注册进展情况”的回复内容。

（三）发行人预计市值分析报告采用收益法的结果为 49.15 亿元。估值模型是根据非小细胞肺癌的发病人数、未来增速、结合基因分型筛选出目标患者

人群，结合市场竞争格局、紫杉醇胶束竞争的优势劣势、发行人的商业化战略，预测了发行人的收入，再根据自由现金流贴现模型计算了发行人的估值。估值过程及结果显示，估值结果的依据充分、合理。

（四）因市场法选用市场上紫杉醇新剂型的交易案例，能反映成熟市场对紫杉醇新剂型的价值评估，可对发行人的估值结果予以佐证。

Abraxane 是一种人血白蛋白结合型紫杉醇，由 AbraxisBioScience 研发。2005 年首次被美国 FDA 批准用于乳腺癌治疗，2012 年被批准用于不能进行化疗或治愈性治疗的转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗，2013 年被批准联合吉西他滨用于转移性胰腺癌的一线治疗。Celgene2009 年以 29 亿美元附加 6.5 亿美元的权利金收购 AbraxisBioScience，Abraxane 全球销售峰值超过 10 亿美元。

CynviloqTM 是韩国 Samyang 公司研发的紫杉醇胶束制剂，2007 年 1 月，CynviloqTM 在韩国上市，用于乳腺癌及 NSCLC，成为全球第一个上市的紫杉醇胶束。2015 年，原 Abraxane 发明者（NantPharma 控制人）以 9000 万美元加 12 亿美元里程碑付款买断了 CynviloqTM 在美国的市场权益。

| 买入方 | 转让方 | 药品 | 适应症 | 开发阶段 | 交易内容 | 交易方案 | | 交易时间 |
|------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------|---|----------|-----------|------------------------------|------------|
| | | | | | | 首付款 | 里程碑付款 | |
| NantPharma | Igdrasol (Sorrento 子公司) | 紫杉醇纳米粒聚合物胶束 (Cynviloq TM) | 乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌等 | Cynviloq TM 与 Abraxane 的关键性 BE 试验部分数据披露后 | 美国市场全部权益 | 9,000 万美元 | 6 亿美元的监管里程碑付款和 6 亿美元的销售里程碑付款 | 2015 年 5 月 |
| Celgene | AbraxisBioScience | Abraxane | 乳腺癌（非小细胞肺癌、胰腺癌等） | 产品上市 | 整体收购 | 29 亿美元 | 6.5 亿美元权利金 | 2009 年 7 月 |

综合上述情况，发行人预计市值能够满足 40 亿元以上的要求。

鉴于发行人选用第五套上市标准，发行人已经在招股说明书“第四节风险因素”章节披露了“未能达到预计市值上市条件的风险”，并作了重大事项提示。

二、请保荐机构结合发行人产品结构单一、市场竞争情况、同类产品竞争优势劣势等，审慎评估并进一步论证发行人是否能达到第五套上市指标相关估值

要求，是否满足市场空间大的规定，说明核查过程、方法及依据。

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅国家癌症中心发布的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》，了解肿瘤发病人数及趋势，包括肺癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌及卵巢癌等；查阅中国临床肿瘤学会的《非小细胞肺癌诊疗指南》及其相关指南，了解紫杉醇在各癌种中的治疗地位；

2、查阅《IV 期原发性肺癌中国治疗指南（2020 年版）》、《2005-2014 年中国肺癌的临床特征和医疗服务利用》及相关文献、论文，了解非小细胞肺癌的分型、分期患者比例；

3、统计、分析 PDB 数据库样本医院紫杉醇销售数据、可比公司销售数据；查阅可比上市公司年报、招股说明书、路演资料等公开信息，了解紫杉醇的市场空间及趋势；

4、查阅发行人紫杉醇胶束的临床试验报告，查阅紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇的临床试验数据，查阅境外已上市紫杉醇胶束、白蛋白紫杉醇、口服紫杉醇的临床试验数据、销售数据，了解分析发行人紫杉醇胶束的临床优势、劣势；

5、查阅公开发表的文献、论文及 PD-1 联合化疗紫杉醇的临床试验方案数据，了解紫杉醇联合免疫制剂、靶向药物的发展趋势；

6、访谈了发行人管理层，了解紫杉醇胶束的核心技术、商业化计划、新药注册进展、可比公司对紫杉醇胶束的评价、主要风险与措施；

7、实地走访发行人紫杉醇胶束III期临床试验的研究负责单位江苏省肿瘤医院、上海市胸科医院、广东省人民医院（视频），了解研究者对紫杉醇胶束的临床价值评价以及紫杉醇其他剂型的销售情况、价格、疗效等方面信息，了解紫杉醇联合化疗的情况；

8、核查、分析了发行人收益法估值的模型、参数选择、假设条件及计算过程、结果。

（二）核查结论

经核查，保荐机构认为：

1、发行人能够达到第五套上市标准“预计市值 40 亿元以上”的要求

预计市值分析报告运用了收益法和市场法两种方法评估发行人的整体价值。发行人的紫杉醇胶束已处于新药注册上市的审批阶段，具备使用收益法的条件，方法选用合理。紫杉醇胶束的收入预测根据获批适应症的发病人数，结合基因分型筛选出目标患者人群，市场渗透率在紫杉醇胶束预测收入峰值时仅 5.66%，收入预测的底层数据来源于权威机构，未来增速的预计均以保守和谨慎为原则。其他参数的选择均以行业可比公司为参照，参数预计具有合理的基础。总体来看，收益法估值是可靠的。

市场法选择了两个紫杉醇新剂型的交易案例，均为成熟市场上的公开交易，交易金额（35.5 亿美元、12.9 亿美元）充分显示紫杉醇新剂型的市场价值。虽然两个案例交易时间较早，产品研发进度不同，但因为一个是紫杉醇胶束，一个是白蛋白紫杉醇，对发行人具有参照价值。

因此，预计市值分析报告的估值结果是合理的，依据是充分的，发行人的预计市值能够达到 40 亿元以上。

2、发行人满足“市场空间大”的规定

（1）紫杉醇类产品为抗肿瘤药物领域的大品种，也是经典的化疗药物，随着癌症发病的逐年提升，市场容量保持增长。癌症是对人类健康威胁最大的疾病之一。2015 年全国新发恶性肿瘤病例数约 392.9 万例，发病率为 285.83/10 万。紫杉醇是经典的化疗基础药物，具备广谱抗肿瘤的特性，在肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等肿瘤治疗方面具有独特优势。紫杉醇自 1992 年上市以来已近 30 年，因其疗效确切、适应症广、临床需求大，围绕着紫杉醇的改良剂型研发持续进行，目前已经上市的紫杉醇剂型包括普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇，剂型改良使传统化合物不断焕发生命力，紫杉醇类产品目前是国内销售金额排名第一的化学制剂，也是抗肿瘤药物领域销售金额最大的品种。根据 PDB 数据，样本医院紫杉醇销售金额从 2015 年的 17.83 亿元增长到 2019 年的 30.53 亿元，年均复合增速达到 11.36%。

(2) 紫杉醇剂型的升级替代趋势明显，发行人的紫杉醇胶束作为最新一代的紫杉醇改良剂型，将具有市场优势。从市场竞争格局看，绿叶制药的紫杉醇脂质体因独家品种 2019 年占据了 48.48% 的市场份额，石药集团、新基和恒瑞医药的白蛋白紫杉醇合计占据 37.27% 的市场份额，相比 2015 年新基白蛋白紫杉醇占据的 12% 的市场份额，白蛋白紫杉醇市场份额正在快速提升。以 BMS 为代表的普通紫杉醇注射液市场份额进一步下降，从 2015 年近 34% 的市场份额下降到 2019 年的 14.25%。紫杉醇制剂剂型升级趋势明显。

紫杉醇胶束作为最新一代的紫杉醇改良剂型，在安全性、疗效方面均具有优势。在与普通紫杉醇注射液的临床试验对照研究，以及与其他剂型紫杉醇的临床数据对比分析中，发行人的紫杉醇胶束在安全性、疗效方面均具有优势。发行人的紫杉醇胶束 III 期临床试验结果确证，对于晚期一线 NSCLS 患者，与普通紫杉醇注射液联合顺铂相比，紫杉醇胶束联合顺铂在客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）达到了显著的临床获益，并有总生存期（OS）延长的趋势，并在临床使用剂量大幅提升的情况下，具有相对更好的安全性。

对比一线晚期非小细胞肺癌适应症白蛋白紫杉醇的 III 期临床试验数据，发行人紫杉醇胶束 III 期临床试验数据的客观缓解率（ORR）显著提高，并且具有统计学意义的无进展生存期 PFS 延长（白蛋白紫杉醇的无进展生存期 PFS 延长没有统计学意义）。白蛋白紫杉醇在 III 期临床研究中，患者 6 个疗程用药后如果没有疾病进展，可以进行维持治疗直到进展。而发行人在 III 期临床研究中最多只能进行 6 个疗程的治疗，没有设计后续维持治疗，如果后续有维持治疗可能会有更长的无进展生存期（PFS），甚至能转化成更好的总生存期（OS）。

(3) 产品升级及联合治疗趋势将使紫杉醇类产品市场维持增长。紫杉醇制剂在过去近 30 年中，不断有改良剂型上市，如白蛋白紫杉醇相对普通紫杉醇注射液和紫杉醇脂质体副作用更小，且安全性、有效性获得提升。不断提升的疗效和安全性使得相关紫杉醇制剂适应症范围和适用患者人群不断扩大，市场空间进一步扩大，产品的生命周期也进一步延长。随着肿瘤治疗手段的进一步丰富，靶向、免疫治疗作为新的治疗手段广泛应用于临床，临床实践证明，化疗联合靶向制剂或免疫制剂能发挥不同机制的抗肿瘤信号通路的协同作用，联

合治疗疗效优于单独使用化疗、靶向制剂、免疫制剂用药，化疗联合靶向、免疫制剂治疗已成为未来临床治疗的新趋势。紫杉醇作为化疗基石疗法，已经成为联合用药的化疗首选，目前已有多个紫杉醇联合靶向、免疫的疗法获批。

因此，紫杉醇类产品作为传统的基础化疗药物，具有较大的市场空间，随着技术进步，紫杉醇类产品升级换代，临床价值提高，仍将保持市场空间的增长，发行人的紫杉醇胶束满足“市场空间大”的规定。关于市场空间测算可参见本回复报告问题 11.3 之回复。

问题 26.关于合规问题

问题 26.1

26.1 招股说明书披露，报告期内发行人存在退休返聘人员，且发行人部分员工未缴纳社保、住房公积金的原因为退休返聘。

请发行人补充披露：（1）退休返聘原因、返聘人员的简要从业背景、返聘岗位及工作职责、是否涉及核心技术人员或研发人员、发行人对返聘人员是否存在重大依赖、发行人与退休返聘人员的协议约定是否清晰、是否因退休返聘存在纠纷或潜在纠纷；（2）报告期内是否存在应缴未缴社保、住房公积金的情况，如存在，请补充披露形成原因、补缴对发行人经营的影响、发行人是否面临被行政处罚的风险、是否构成重大违法行为，发行人控股股东及实际控制人是否已采取有效措施避免因未缴纳社保、公积金所面临的风险及处罚。

请保荐机构、发行人律师进行核查，说明核查过程、方法及依据，并发表明确意见。

回复：

一、发行人的补充披露

(一) 退休返聘原因、返聘人员的简要从业背景、返聘岗位及工作职责、是否涉及核心技术人员或研发人员、发行人对返聘人员是否存在重大依赖、发行人与退休返聘人员的协议约定是否清晰、是否因退休返聘存在纠纷或潜在纠纷

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十七、发行人员工情况”之“(三) 报告期内社会保险和住房公积金缴纳情况”中补充披露如下：

“截至 2020 年 12 月 31 日，除退休返聘员工无需缴纳住房公积金外，发行人已为在册员工全部缴纳住房公积，报告期内不存在应缴未缴公积金的情况。

报告期内，发行人聘用的退休人员均具有在专业领域长期工作的经历，具有丰富的工作经验，可以为发行人在相关领域继续发挥应有的作用。发行人与聘用的退休人员均签订聘用合同，明确双方的权利义务，未出现因退休返聘的纠纷或潜在纠纷。发行人聘用的退休人员基本情况如下：

| 人员 | 入职时间 | 简要从业背景 | 返聘岗位及工作职责 |
|-----|------------------------|--|---|
| 李端 | 2009 年至今 | 复旦大学药学院退休后，作为创始人之一创办上海谊众。 | 现任董事、副总经理 |
| 陈雅萍 | 2018 年 5 月至今 | 会计师 | 现任财务总监 |
| 崔阳 | 2016 年 1 月至今 | 曾任职山东省青岛医药站计划科科长、浙江医药股份有限公司山东区经理、青岛巴普拉克公司经理，长期从事医药销售、采购工作。 | 现任物流采购部经理 负责公司对外原材料的采购管理 |
| 郁平 | 2019 年 9 月至今 | 工程师，曾任职上海第三制药厂工艺员、上海新先锋药业有限公司车间副主任、上海复旦张江生物医药股份有限公司工程设备管理部经理，长期从事药企生产管理工作。 | 现任副总经理助理 协助分管生产副总经理工作，负责生产部门员工培训、生产调度等 |
| 许越香 | 2016 年 1 月至 2019 年 9 月 | 病理学教授，曾先后任职于上海第一医学院附属肿瘤医院（现名复旦大学附属肿瘤医院）病理科，一直从事于临床病理医疗诊断、教学与科研工作。 | 医学顾问 指导发行人 III 期临床试验 |
| 李明明 | 2016 年 1 月至 2019 年 9 月 | 药剂师，任职如东县第二人民医院药房，长期从事医院药方工作。 | 医学顾问 指导发行人 III 期临床试验 |

李端为发行人创始股东，自 2009 年至今，担任公司董事、副总经理，在发

行人核心技术及产品研发中起到重要作用。但是新药的研发是多学科合作的系统工程，同时又涉及到临床、审评等多个部门，依赖的是研发团队的合作，不存在对个人的重大依赖。其他返聘人员不涉及核心技术人员或研发人员，均是在相关专业岗位履行相应的职责，不存在重大依赖。

报告期内，发行人未发生过因违反劳动和社会保障法律、法规及规章的行为而受行政处罚的记录。”

（二）报告期内是否存在应缴未缴社保、住房公积金的情况，如存在，请补充披露形成原因、补缴对发行人经营的影响、发行人是否面临被行政处罚的风险、是否构成重大违法行为，发行人控股股东及实际控制人是否已采取有效措施避免因未缴纳社保、公积金所面临的风险及处罚

发行人已在招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“十七、发行人员工情况”之“（三）报告期内社会保险和住房公积金缴纳情况”中补充披露如下：

“1、报告期内发行人缴纳社会保险情况

| 项目 | 2020 年末 | 2019 年末 | 2018 年末 |
|-----------|---------|---------|---------|
| 缴纳人数（人） | 75 | 65 | 49 |
| 未缴纳人数（人） | 4 | 4 | 5 |
| 其中：退休返聘人员 | 4 | 4 | 5 |
| 缴纳人数比例 | 94.94% | 94.20% | 90.74% |

截至 2020 年 12 月 31 日，除退休返聘员工无需缴纳社保外，发行人已为在册员工全部缴纳社会保险，报告期内不存在应缴未缴社保的情况。

2、报告期内发行人缴纳住房公积金情况

| 项目 | 2020 年末 | 2019 年末 | 2018 年末 |
|-----------|---------|---------|---------|
| 缴纳人数（人） | 75 | 65 | 49 |
| 未缴纳人数（人） | 4 | 4 | 5 |
| 其中：退休返聘人员 | 4 | 4 | 5 |
| 缴纳人数比例 | 94.94% | 94.20% | 90.74% |

截至 2020 年 12 月 31 日，除退休返聘员工无需缴纳住房公积金外，发行人

已为在册员工全部缴纳住房公积金，报告期内不存在应缴未缴公积金的情况。”

二、中介机构的核查情况

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、获取了发行人报告期各期末的员工名册，查阅了报告期内发行人员工的入职档案，调取了发行人与员工签订的劳动合同；

2、查阅了发行人报告期各期末的社会保险和住房公积金缴纳明细、缴纳凭证等资料，了解发行人报告期各期末员工人员及社会保险、住房公积金缴纳情况；

3、访谈了发行人人力资源部副经理，并抽样访谈了发行人部分员工，了解发行人报告期内各期末员工人数与社会保险、住房公积金缴纳人数差异的原因；

4、获取了发行人退休返聘人员的简历和合同，简历包括但不限于个人情况、教育培训经历及工作履历等，了解退休返聘人员在岗位履行职责情况；

5、网络检索发行人住所地社会保险、住房公积金缴纳相关规定及政策文件；

6、查阅了发行人住所地劳动保障监察大队出具的无违规证明、上海市社会保险事业管理中心出具的参加城镇社会保险情况、上海市公积金管理中心出具的公积金缴存证明，了解发行人报告期内社会保险、住房公积金缴纳合规情况；

7、登录国家企业信用信息公示系统、信用中国、搜索引擎等公开检索平台以及发行人所在地社保以及公积金主管部门的官方网站，核查发行人是否存在因违反社会保险或住房公积金相关法律法规受到行政处罚的情形。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、报告期内发行人存在退休返聘人员，退休返聘原因主要系工作需要，退

休返聘人员的从业背景与返聘岗位要求相符，工作职责与返聘人员职业能力相匹配，除李端为发行人核心技术人员外，其他退休返聘人员均非核心技术人员或研发人员，发行人对返聘人员不存在重大依赖，发行人与退休返聘人员的协议约定清晰，不存在因退休返聘存在纠纷或潜在纠纷；

2、发行人报告期内不存在应缴未缴社保、住房公积金的情况。

问题 26.2

26.2 招股说明书披露，2019 年 6 月，发行人与上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司签订《上海市公共租赁住房整体预售合同》，向其购买汇丰西路 1399 弄 8 号汇丰名都小区共 18 层 36 套住房，用于员工宿舍。

请发行人补充披露：已交付但尚未办理产权登记的原因、办理登记的具体安排或进度，是否存在法律障碍；购买公租房是否符合相关规定、发行人相关资产的产权是否清晰、是否存在权属纠纷或瑕疵。

请发行人律师进行核查，说明核查过程、方法及依据，并发表明确意见。

回复：

一、补充披露情况

（一）已交付但尚未办理产权登记的原因、办理登记的具体安排或进度，是否存在法律障碍；购买公租房是否符合相关规定、发行人相关资产的产权是否清晰、是否存在权属纠纷或瑕疵

2020 年 8 月 10 日，发行人已办理汇丰名都房屋的产权登记，发行人已在招股说明书“第六节 业务和技术”之“五、发行人主要的固定资产、无形资产等资源要素”之“（一）主要固定资产”中补充披露如下：

“1、房屋及建筑物

截至本招股说明书签署日，发行人拥有的房产情况如下：

| 序号 | 证书 | 权利人 | 房产坐落 | 建筑面积 (m ²) | 房产用途 | 权利限制 |
|----|----------------|------|-------------|---------------------------|------|------|
| 1 | 沪(2017)奉字不动产权第 | 联峥科技 | 奉贤区仁齐路 79 号 | 10,373.89 | 厂房 | 无 |

| 序号 | 证书 | 权利人 | 房产坐落 | 建筑面积 (m ²) | 房产用途 | 权利限制 |
|----|-----------------------|-----|----------------|---------------------------|--------|------|
| | 001673号 | | | | | |
| 2 | 沪(2020)奉字不动产权第016308号 | 发行人 | 奉贤区汇丰西路1399弄8号 | 3,016.44 | 公共租赁住房 | 无 |

上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司通过土地使用权出让方式取得奉贤区西渡镇12街坊17/17丘地块土地使用权，并依法进行了土地使用权登记取得不动产权证，土地用途为公共租赁住房。上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司在该地块上投资建造汇丰名都公共租赁住房，已具备《上海市房地产转让办法》及相关规定明确的预售条件，经上海市奉贤区住房保障和房屋管理局批准可向上海奉贤生物科技园、漕河泾科技绿洲南桥园区企业预售。发行人购买公租房符合相关规定；发行人购买的公租房已取得沪(2020)奉字不动产权第016308号不动产权证，产权清晰，不存在权属纠纷或瑕疵。

”

二、发行人律师的核查情况

(一) 核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了以下核查程序：

- 1、现场走访了汇丰名都；
- 2、查阅了发行人所在地关于公共租赁住房的有关规定：

(1) 2010年9月，上海市人民政府办公厅《市政府办公厅关于切实推进本市公共租赁住房工作的通知》(沪府发〔2010〕40号)，明确提到各区县政府要尽快确定实施项目；要按照多渠道筹措房源的要求，结合实际条件，通过本辖区内积极挖潜、跨区域项目合作支持等办法，做好房源筹措的安排；

(2) 2014年6月，上海市住房保障领导小组办公室《关于“先租后售”公共租赁住房试点工作的会议纪要》，同意结合本市郊区产业园区发展，适当扩大“先租后售”公共租赁住房试点范围；

- 3、查阅了发行人购买汇丰名都公共租赁住房的相关批复：

(1) 2018年11月，上海市奉贤区住房保障和房屋管理局《关于同意上海

漕河泾开发区南桥园区“先租后售”公共租赁住房项目整体预售的批复》（沪奉房管〔2018〕145号），批复“汇丰名都”项目，地点为奉贤区金海社区汇丰西路1399弄，土地用途为公共租赁住房，本项目仅向上海漕河泾开发区南桥园区及上海奉贤生物科技园区内的企事业单位及分支机构按门栋号进行整体预售；

（2）2019年6月19日，发行人与上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司签订《上海市公共租赁住房整体预售合同》（上海市住房保障和房屋管理局制定），发行人向上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司购买汇丰西路1399弄8号共18层36套住房，政府批准的规划用途为公共租赁住房；

4、查阅了发行人购房款项的缴纳凭证；

5、访谈发行人高管，了解汇丰名都公共租赁住房的使用目的为员工宿舍。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司通过土地使用权出让方式取得奉贤区西渡镇12街坊17/17丘地块土地使用权，并依法进行了土地使用权登记取得房地产权证，土地用途为公共租赁住房。上海临港奉贤公共租赁住房运营有限公司在该地块上投资建造汇丰名都公共租赁住房，已具备《上海市房地产转让办法》及相关规定明确的预售条件，经上海市奉贤区住房保障和房屋管理局批准可向上海奉贤生物科技园区、漕河泾科技绿洲南桥园区企业单位预售。发行人购买公租房符合相关规定；

2、发行人已办理汇丰名都公共租赁住房的房产证，发行人相关资产的产权清晰；

3、发行人不存在转为对外销售、直接或变相从事房地产开发或销售的情形，不存在权属纠纷或瑕疵。

问题 26.3

26.3 请发行人修改关于欺诈发行回购股份的相关承诺。

回复：

发行人及其实际控制人、控股股东周劲松已根据《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》等相关规定的要求，就涉及欺诈发行上市出具的回购承诺进行了修改与完善。同时，发行人已在招股书“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“（五）对欺诈发行上市的股份购回承诺”进行了更新披露，具体情况如下：

“2、控股股东、实际控制人周劲松的承诺

（1）本人保证本次公开发行并在科创板上市的申请文件不存在任何虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，亦不存在任何不符合发行上市条件而欺诈发行注册的情形。

（2）如发行人不符合发行上市条件，以欺骗手段骗取发行注册并已经发行上市的，本人将在中国证监会等有权部门确认后 5 个工作日内购回本次公开发行的全部新股。”

问题 27.关于募集资金

招股说明书披露，发行人 2019 年度的资产总额为 27,761.70 万元；发行人本次拟募集资金 103,328 万元。

请发行人进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力。

回复：

发行人本次募集资金 103,328 万元虽高于公司现有资产规模，但募集资金规模和投资项目是根据发行人现有经营状况、业务发展需要进行规划和安排的，与发行人的业务发展和管理能力相适应。

一、本次募集资金将用于发行人研发的核心产品紫杉醇胶束的扩大生产能力、产品商业推广和销售网络建设、补充流动资金和业务发展资金及扩大紫杉醇胶束适应症临床试验项目

发行人研发的核心产品具有良好的临床试验效果，目前处于新药注册上市的审批环节，注册完成后就可以生产和销售，发行人目前已经开始进行生产销售的各项前期准备工作。发行人已建成设计生产能力为年产 100 万支 30mg 紫杉醇胶束生产线。按照肿瘤病人平均 170cm 身高，50Kg 的体重计算，单个病人的体表面积约 1.6 平方米，单疗程用药量为每平方米 300mg，单疗程病人用药量为 480mg 和一般需要治疗 6 个疗程测算，现有产能最大仅可以用于 1.04 万个患者的化疗治疗。发行人募投项目新增产能为 500 万支 30mg 紫杉醇胶束，项目全部达产后，新增产能最大也只用于 5.2 万个患者的化疗治疗。考虑我国目前每年新增肺癌患者达 80 万以上，其中非小细胞肺癌占比达 85%左右，且一经发现大多为晚期阶段，而化疗又是晚期肺癌患者的基本治疗手段之一。发行人扩大生产能力项目可以适应市场的需要，给更多的患者带来更好的治疗选择，该项目与发行人现有的技术和工艺一致，但在自动化程度、工艺装备水平和生产效率有很大提升，可以提高和保证发行人的产品质量。项目技术和市场均具可行性。

发行人已制定了产品的商业化运作计划，开始营销体系建立，通过相关营销体系的运作和补充流动资金可以满足发行人迅速推广销售产品和生产经营对资金周转的需要。

发行人计划开展紫杉醇胶束在小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌等病症的临床试验的项目，这些项目均为发行人利用已有的产品技术优势进行的拓展。这些癌症种类，特别是胃癌、乳腺癌均为我国主要癌症发病种类，每年新增胃癌患者达 40 万人以上、乳腺癌患者 30 万人以上。开展这些适应症的临床试验，可以进一步拓展发行人核心产品注射用紫杉醇聚合物胶束的应用市场规模，提升发行人产品的竞争能力。

因此发行人募集资金数量和投资项目均是根据发行人核心产品的生产经营需要进行规划设计的，与发行人的生产经营状况、技术水平和财务状况相适应。

二、发行人现有管理团队拥有多年的企业管理和运营经验，管理团队稳定，公司曾多次吸引外部投资者资金，资金管理使用状况良好。发行人具备完善、有效的内控制度，资金使用规范，内控体系执行情况完备。发行人已制定

《募集资金管理制度》，募集资金将实施专项账户集中管理，并按规定签订三方监管协议。这些都可以保证发行人对募集资金实施有效的管理。

综上所述，募集资金数额和投资项目与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人拥有具备运用和管理大额资金的条件和能力。

附：保荐机构关于发行人回复的总体意见

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

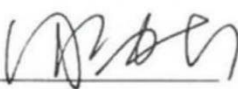
（本页无正文，为上海谊众药业股份有限公司关于《关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之签署页）



发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于上海谊众药业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的回复》的全部内容，本次审核问询函回复不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担个别和连带的法律责任。

发行人董事长：



周劲松

上海谊众药业股份有限公司

2021年4月27日



（本页无正文，为国金证券股份有限公司关于《关于上海谊众药业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的回复》之签署页）

保荐代表人：


朱玉华


都晨辉

保荐机构董事长：

（法定代表人）


冉云



国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读上海谊众药业股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：



冉云

国金证券股份有限公司

2024年4月27日

5101050023247