



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  
申请文件的第二轮审核问询函的回复

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 10 月 23 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第二轮审核问询函》（上证科审（审核）[2020]835 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

问题 1.关于三类股东.....	3
问题 2.关于与歌佰德的关系.....	13
问题 2.1 .....	13
问题 2.2 .....	22
问题 2.3 .....	30
问题 3.关于发行人技术.....	57
问题 3.1 .....	57
问题 3.2 .....	65
问题 4.关于业务.....	68
问题 5.关于市场空间测算.....	77
问题 5.1 .....	77
问题 5.2 .....	80
问题 6.关于股东借款.....	89
问题 7.关于存货.....	93
问题 8.关于可比公司选择.....	96
问题 9.关于其他.....	99
问题 9.1 .....	99
问题 9.2 .....	103
附：保荐机构关于发行人回复的总体意见.....	106

## 问题 1.关于三类股东

根据首轮问询回复，圣多金基代奉贤创新发展基金登记为股东，奉贤创新发展基金为封闭式契约基金。

请发行人说明：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”，是否符合相关监管要求，若不符合，采取的解决措施。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

### 一、发行人的说明

#### （一）圣多金基代奉贤创新发展基金登记为股东不符合相关监管要求

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	奉贤生科技园	400.00	30.77

序号	投资人名称/姓名	基金份额（万元）	持有比例（%）
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		<b>1,300.00</b>	<b>100.00</b>

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	张威一	1,000.00	28.57
合计		<b>3,500.00</b>	<b>100.00</b>

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。

## （二）奉贤创新发展基金采取的解决措施

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之日，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 <sup>注</sup>	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		<b>1,176.47</b>	<b>100.00</b>	<b>1,176.47</b>	<b>100.00</b>

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：

(1) 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；

(2) 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；

（3）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。

（4）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。

（5）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。

（1）截至本回复报告出具之日，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。

(2) 截至本回复报告出具之日，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。

(3) 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。

(4) 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。

综上，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 万股股权清晰，不存在争议和潜在纠纷，解决了奉贤创新发展基金非挂牌期间形成“三类股东”的问题。

## 二、发行人的披露

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“三类股东”解决情况，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 <sup>注</sup>	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

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
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。”

### 三、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、方法：

- 1、查阅圣多金基股东会决议、公司章程及工商变更登记文件；
- 2、查阅圣多金基及其股东、奉贤创新发展基金投资人签署的《圣多金基（上海）资产管理有限公司入股协议》；
- 3、查阅奉贤区国资委无偿划转批准文件、资产划转清单及《国有产权无偿划转协议》；
- 4、查阅奉贤创新发展基金的基金合同，奉贤创新发展基金基金份额持有人大会决议；
- 5、查阅圣多金基本次股权转让的资金转账；
- 6、取得圣多金基、奉贤创新发展基金投资人出具的声明及承诺。

#### （二）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。

## 问题 2.关于与歌佰德的关系

### 问题 2.1

2.1 根据招股说明书及问询回复，凯宝药业持有歌佰德 25%的股权，爱珀尔持有 20.25%的股权，彩缘投资持有 16.875%的股权。发行人实际控制人周劲松持有爱珀尔 62.44%的股权，为爱珀尔的控股股东。彩缘投资所持股权系受让自德缘医药，张立高持有德缘医药 50%的股权且为其监事，张立高同时为发行人创始股东，目前通过上海宜美持有发行人 4.36%的股份，并担任发行人董事，彩缘投资和张立高及其亲属控制的企业存在多项共同投资的情形。

2012 年 2 月至 2016 年 11 月期间，爱珀尔为歌佰德第一大股东。周劲松担任歌佰德主要在研项目度拉纳明的负责人。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。

请发行人说明：（1）历史上歌佰德实际控制人的变动情况及依据，请结合持股比例、公司治理（董监高提名、两会决议）、日常经营、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域是否有重大影响等予以分析，周劲松是否实际控制歌佰德；（2）德缘医药将其所持有的歌佰德股权转让给彩缘投资的原因，并结合双方存在的共同投资情形，分析说明德缘医药及其股东与彩缘投资及其股东之间是否存在关联关系、代持、委托持股或其他安排，张立高是否能实际控制彩缘投资；（3）歌佰德的直接、间接股东之间，是否存在一致行动协议、关联关系、代持、委托持股或其他安排等情形，周劲松、上海凯宝或其他方是否能实际控制歌佰德或施加重大影响，认为歌佰德无实际控制人的依据是否充分，是否与公开信息披露存在差异。

请保荐机构、发行人律师对上述事项进行核查并发表明确意见，并说明相关意见是否审慎、客观。

回复：

## 一、发行人的说明

(一) 历史上歌佰德实际控制人的变动情况及依据，请结合持股比例、公司治理（董监高提名、两会决议）、日常经营、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域是否有重大影响等予以分析，周劲松是否实际控制歌佰德

1、2016年之前，周劲松对歌佰德具有重大影响，但不实际控制歌佰德

(1) 根据歌佰德的股权比例，周劲松无法控制股东会决策

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。

2016年之前，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	1,620.000	27.0
2	上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）	1,350.000	22.5
3	上海宇斯投资咨询有限公司	1,350.000	22.5
4	上海浦轩投资管理有限公司	1,080.000	18.0
5	上海乔源生物制药有限公司	600.000	10.0
合计		<b>6,000.000</b>	<b>100.000</b>

2012年2月至2012年6月期间，爱珀尔为歌佰德第一大股东，股权比例为30%；2012年7月至2016年11月期间，爱珀尔为歌佰德第一大股东，股权比例为27%；2016年12月至今，上海凯宝成为第一大股东，爱珀尔为歌佰德第二大股东，股权比例为20.25%。爱珀尔为歌佰德第一大股东及第二大股东所持股权比例均无法决定股东会决议事项的通过，也无法“一票否定”股东会三分之二以上表决事项。

根据爱珀尔、上海德缘医药企业管理有限公司、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、上海浦轩投资管理有限公司、上海乔源生物制药有限公司的说明，各股东之间不存在一致行动协议、代持、委托持

股及其他安排，各股东独立行使股东权利。因此，周劲松无法控制公司。

(2) 歌佰德的公司治理（董监高提名、两会决议）、日常经营、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域，周劲松没有施加控制的情形

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。执行董事一般由大股东提名，股东会聘任。

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 <b>2016年6月</b>	爱珀尔：30%	孙菁	沈安鑫
<b>2016年7月</b> 至2016年11月	爱珀尔：27%	张立高	沈安鑫

注：沈安鑫为上海浦轩投资管理有限公司的控股股东，2020年8月，上海浦轩投资管理有限公司的控股股东变更为其儿子沈宇浩。

2016年之前，歌佰德的执行董事为孙菁、张立高，监事一直为沈安鑫。

根据歌佰德的公司章程，执行董事对股东会负责，行使下列职权：

- (一) 召集股东会会议，并向股东会报告工作；
- (二) 执行股东会的决议；
- (三) 决定公司的经营计划和投资方案；
- (四) 制订公司的年度财务预算方案、决算方案；
- (五) 制订公司的利润分配方案和弥补亏损方案；
- (六) 制订公司增加或者减少注册资本及以及发行公司债券的方案；
- (七) 制订公司合并、分立、解散或变更公司形式的方案；
- (八) 决定公司内部管理机构的设置；
- (九) 根据经理的提名决定聘任或解聘副经理、财务负责人及其报酬事项；
- (十) 制定公司的基本管理制度。

根据歌佰德公司章程的规定，执行董事对前款所列事项作出决定时，应当采用书面形式，并由执行董事签名后制备于公司。查询歌佰德备存的执行董事决定，歌佰德内部部门设置、主管人员任命及内部管理制度签发均由届时在任



的执行董事签署。

2016 年之前，歌佰德主要从事的经营活动为申报新药注册以及生产线建设，未有其他新产品研发等经营活动。查询歌佰德历次股东会决议，均为股权变更、修改公司章程等决议事项；查询歌佰德内部管理制度，主要包括《内部会计控制制度》、《固定资产管理制度》、《财务报销制度》等，日常经营活动均按照内部管理制度执行；重大金额合同由执行董事谈判、签署。

周劲松于 2012 年 1 月至 2014 年 12 月任职于歌佰德。在此期间，歌佰德的经营活动主要是申报新药注册以及生产线建设。周劲松承担的主要是项目推进、沟通职责。因此，周劲松承担的主要是项目推进、沟通职责，没有在公司治理、日常经营、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域施加控制的情形。

2015 年后，周劲松不再负责歌佰德任何具体工作，2015 年底，孙菁、刘刚、球谊等均不再具体负责、参与歌佰德开展的 III 期补充临床研究。自此以后至今，周劲松及研发团队未再参与过歌佰德的临床研发、日常运营等事项，发行人与歌佰德各自保持了独立性。

## 2、2016 年之后，上海凯宝成为歌佰德的大股东，能够施加重大影响

2016 年 5 月，上海凯宝开始和歌佰德股东洽谈合作事宜，2016 年 8 月，上海凯宝与歌佰德的股东、歌佰德签署《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》，上海凯宝成为歌佰德的大股东，派出执行董事、研发、生产、质检负责人及 20 余名员工入职歌佰德，并招聘了临床研究 CRA 等人员，承担了歌佰德的日常经营、技术研发、财务管理等工作。

截至本回复报告出具日，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
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

序号	股东名称/姓名	出资额（万元）	出资比例（%）
6	上海乔源生物制药有限公司	600.000	7.500
	合计	8,000.000	100.000

根据歌佰德的股权结构，上海凯宝持有 25%的股权。根据歌佰德公司章程及歌佰德各股东的说明，上海凯宝持有 25%的股权无法决定股东会决议事项的通过，也无法“一票否定”股东会三分之二以上表决事项。经查询历次股东会决议，有关歌佰德的重要决策、战略定位等重大事项由股东商议或按照公司章程履行股东会决议程序。

上海凯宝基于上市公司规范管理对外投资及内控要求，对歌佰德的财务、业务、人员、资产都按照规范的上市公司治理准则进行，保证了歌佰德的独立性。

综上，根据歌佰德的股权结构及公司章程，以及公司治理、日常运行，2016 年之前，周劲松对歌佰德能够施加重大影响，2016 年之后至今，上海凯宝对歌佰德能够施加重大影响，并承担了歌佰德的日常经营管理。周劲松及部分人员未再参与歌佰德的项目研发、日常经营等活动，发行人与歌佰德保持了各自独立性。

（二）德缘医药将其所持有的歌佰德股权转让给彩缘投资的原因，并结合双方存在的共同投资情形，分析说明德缘医药及其股东与彩缘投资及其股东之间是否存在关联关系、代持、委托持股或其他安排，张立高是否能实际控制彩缘投资

1、德缘医药将其所持有的歌佰德股权转让给彩缘投资的原因

2014 年 11 月，德缘医药的股东吴道远将所持股权转让给郑勇，本次股权转让后，德缘医药的股东由吴道远、张立高变更为郑勇、张立高。2016 年 12 月，张立高拟转让通过德缘医药对歌佰德的投资，郑勇拟承接，因考虑到有限合伙企业形式更便于投资管理，故将德缘医药所持歌佰德股权转让给彩缘投资。

2、并结合双方存在的共同投资情形，分析说明德缘医药及其股东与彩缘投资及其股东之间是否存在关联关系、代持、委托持股或其他安排，张立高是否

## 能实际控制彩缘投资

## (1) 德缘医药的基本情况

企业名称	上海德缘医药企业管理有限公司		
成立日期	2006年9月12日	法定代表人	郑勇
注册资本	500.00万元	实收资本	500.00万元
注册地	上海市奉贤区庄行镇南亭公路1180号253室		
经营范围	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。【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】		
股权结构	张立高 郑勇	出资比例 50% 出资比例 50%	

## (2) 彩缘投资的基本情况

企业名称	上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）		
成立日期	2015年11月20日	执行事务合伙人	郑勇
注册资本	5000万元	实收资本	-
注册地	上海市奉贤区岚丰路1150号1幢1122室		
经营范围	实业投资，投资管理，投资信息咨询，企业管理咨询，企业登记代理，商务信息咨询，市场营销策划，企业形象策划，财务咨询，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），公关活动策划，会务服务，展览展示服务。【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】		
出资人构成	姜玉芳 郑勇	出资比例 60.0% 出资比例 40.0%	

## (3) 张立高、郑勇其他共同投资情况如下：

序号	被投资企业名称	张立高	郑勇
1	上海倍康信息技术有限公司	通过上海羨缘持股 20%	通过彩缘投资持股 80%
2	达莱健康科技（上海）有限公司	通过上海羨缘持股 51%	通过彩缘投资持股 49%
3	上海德和缘健康管理有限公司	通过上海羨缘持股 50%，通过上海宜羨持股 40%	通过彩缘投资持股 10%
4	上海达莱浦荷蔬果有限公司	通过达莱健康科技（上海）有限公司持股 0.56%	通过彩缘投资持股 0.56%

张立高目前主要从事生物医药领域相关服务业务及投资，郑勇主要从事医

药技术相关业务及投资，两人为业务合作伙伴，共同合资或投资一些企业。

根据张立高、郑勇、姜玉芳的确认，张立高与郑勇、姜玉芳无关联关系，德缘医药及其股东与彩缘投资及其股东之间不存在代持、委托持股或其他安排。姜玉芳、郑勇均真实持有持有彩缘投资的出资，不存在代持情形，张立高不是彩缘投资的实际控制人。

**（三）歌佰德的直接、间接股东之间，是否存在一致行动协议、关联关系、代持、委托持股或其他安排等情形，周劲松、上海凯宝或其他方是否能实际控制歌佰德或施加重大影响，认为歌佰德无实际控制人的依据是否充分，是否与公开信息披露存在差异**

1、歌佰德的直接、间接股东之间是否存在一致行动协议、关联关系、代持、委托持股或其他安排等情形

歌佰德的直接及间接股东见下表：

序号	直接股东	间接股东	备注
1	上海凯宝	穆竞伟	上海凯宝实际控制人
2	爱珀尔	周劲松	发行人的实际控制人
3		孙菁	发行人的董事、高管
4		陈雅萍	发行人的财务总监
5		潘若鋆	发行人的监事
6		上海谊众	
7		上海彩缘投资合伙企业（有限合伙）	姜玉芳
8	郑勇		
9	上海宇斯投资咨询有限公司	饶宁妹	香港注册公司远东领富投资有限公司持有宇斯投资 100%的股权，远东领富投资有限公司的股东为 5 名自然人
		吕小鹏	
		吕颖绮	
		吕嘉龙	
		吕成杰	
10	上海浦轩投资管理有限公司	沈宇浩	
11		邹宏建	
12	上海乔源生物制药有限公司	上海生物医药科技产业促进中心	事业单位

根据上海凯宝、爱珀尔、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、上海浦轩投资管理有限公司、上海乔源生物制药有限公司的说明，歌佰德的直接股东上海凯宝、爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资之间无关联关系，各间接自然人股东之间无亲属关系及其他关联关系，各直接、间接股东之间不存在一致行动协议、代持、委托持股及其他安排，各股东独立行使股东权利，歌佰德股东会决议事项及决议按照公司章程约定进行，不存在其他安排。

## 2、周劲松、上海凯宝或其他方是否能实际控制歌佰德或施加重大影响

结合持股比例、公司治理（董监高提名、两会决议）、日常经营、重要决策等分析，歌佰德无实际控制人，周劲松、上海凯宝能够对歌佰德施加重大影响。具体说明见本回复之本问题之上一问题回复。

## 3、认为歌佰德无实际控制人的依据是否充分，是否与公开信息披露存在差异

查询上海凯宝 2016 年报、2017 年报、2018 年报、2019 年报，披露的会计政策“长期股权投资”对重大影响的判断标准为：对一个企业的财务和经营决策有参与决策的权力，但并不能够控制或者与其他方一起共同控制这些政策的制定。本公司能够对被投资单位施加重大影响的，被投资单位为本公司联营企业。根据上海凯宝 2016 年报、2017 年报、2018 年报、2019 年报，均将歌佰德在长期股权投资的联营企业核算。发行人认为歌佰德无实际控制人，上海凯宝自 2016 年起对歌佰德能够施加重大影响，与公开信息披露无差异。

综上，发行人依据歌佰德的股权结构、公司章程以及公司治理、日常经营、业务状况等状况，并根据各股东的声明，与上海凯宝公开信息披露相印证，认定歌佰德无实际控制人的依据充分，上海凯宝目前能够对歌佰德施加重大影响。

## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了如下核查程序：

1、查阅歌佰德的工商登记资料，了解股权演变情况；

- 2、查阅歌佰德的各股东工商登记资料；
- 3、查阅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2016 年报、2017 年报、2018 年报、2019 年报，了解歌佰德股权演变及控制权演变情况；
- 4、查阅歌佰德各股东出具的说明，访谈周劲松等；
- 5、查阅歌佰德内部管理制度，抽查重大合同，查看重大合同执行的决策程序；
- 6、梳理歌佰德注射用度拉纳明的研发历程，访谈周劲松、孙菁、刘刚、球谊等人员，了解其在各阶段的职责、作用；
- 7、访谈歌佰德主要负责人、财务人员，了解歌佰德于 2016 年后生产、质检、III期临床补充研究的人员、业务开展情况，了解财务控制情况；
- 8、查阅张立高出具的说明，访谈郑勇、姜玉芳，了解其关联关系；
- 9、通过企业信用信息公示系统、企查查等公开信息，了解张立高、郑勇共同投资情况。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、鉴于歌佰德的单一大股东无法控制股东会决议，歌佰德自成立以来主要经营活动是推进注射用度拉纳明的新药申报及生产线建设。周劲松于 2012 年 1 月至 2014 年 12 月期间承担的主要是项目推进职责，没有在公司治理、日常经营、重要决策、技术研发、战略定位等关键领域施加控制的情形，对歌佰德不构成实际控制；2016 年之后，上海凯宝成为歌佰德的大股东，派出执行董事、研发、生产、质检负责人及招聘临床 CRA 人员，承担了歌佰德的日常经营、技术研发、财务管理等经营管理工作，上海凯宝目前能够对歌佰德施加重大影响；

2、根据张立高、郑勇、姜玉芳的说明及审慎核查，德缘医药及其股东与彩缘投资及其股东之间不存在关联关系、代持、委托持股或其他安排，德缘医药

将其所持有的歌佰德股权转让给彩缘投资为各方的真实意思表示，张立高不是彩缘投资的实际控制人；

3、根据歌佰德股东的说明及审慎核查，歌佰德的直接、间接股东之间（除发行人之外）不存在一致行动协议、关联关系、代持、委托持股或其他安排等情形；歌佰德的股权结构、公司章程以及公司治理、日常经营、业务状况等状况，并根据各股东的声明，与上海凯宝公开信息披露相印证，认定歌佰德无实际控制人的依据充分，上海凯宝目前能够对歌佰德施加重大影响。

4、保荐机构、发行人律师已进行了充分的核查，发表的核查意见是审慎、客观的。

## 问题 2.2

2.2 关于上海凯宝增资入股歌佰德，及后续产生纠纷。增资协议约定歌佰德后期研发资金短缺时，全体股东将按持股比例增资。2020 年 7 月，诉讼事项达成和解后，上海凯宝协调其他企业向歌佰德提供借款，用于归还歌佰德对空调安装公司、模具制造厂的欠款。

请发行人说明：（1）入股发行人和歌佰德的背景和原因，对两家企业的投资是否为整体安排；（2）上海凯宝对歌佰德增资协议的主要内容，除“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”外，是否还存在其他安排；（3）爱珀尔、上海彩缘、上海浦轩、上海宇斯起诉上海凯宝，上述企业是否为一致行动关系；（4）用列表的方式说明上海凯宝历次向歌佰德增资或提供借款的情况，包括时间、金额、用途等，是否与增资协议等的约定相符，不相符的原因；（5）诉讼、纠纷和撤诉等的具体原因，起诉事由的解决情况，后续影响，撤诉后是否存在其他安排。

请发行人律师核查上述问题并发表明确意见。

请提供《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》。

回复：

## 一、发行人的说明

### (一) 入股发行人和歌佰德的背景和原因，对两家企业的投资是否为整体安排

#### 1、入股发行人的背景与原因

2015年初，上海凯宝看好并关注抗肿瘤药物的发展，为了积极布局现代生物医药领域，拟投资上海谊众。双方经协商，于2015年12月23日签署了《上海凯宝药业股份有限公司投资上海谊众生物技术有限公司增资协议书》，上海凯宝拟使用资金13,130万元向上海谊众增资，增资后持有20%股权。

上海凯宝分二次增资入股上海谊众，于2016年6月完成增资，上海凯宝共计出资13,130万元，持有发行人20%股权。

#### 2、入股歌佰德的背景与原因

上海凯宝因布局现代生物医药领域、丰富公司产品线的需要，拟投资歌佰德。2016年8月，上海凯宝与歌佰德协商，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》，上海凯宝拟使用自有资金人民币2,000万元向歌佰德增资，增资完成后，歌佰德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注册资本的25%。根据协议约定，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51%以上的股权，届时歌佰德初步预估价值为4.80亿元，实际仍以届时资产评估结果为准。

2016年12月，上海凯宝完成对歌佰德的增资，持有歌佰德25%的股权，成为歌佰德第一大股东。

#### 3、对两家企业的投资是否为整体安排

根据上海凯宝的说明，以及访谈周劲松、歌佰德负责人，上海凯宝对发行人和歌佰德的投资是根据发行人、歌佰德研发的新药分别作出的投资决定，并非整体安排。



**（二）上海凯宝对歌佰德增资协议的主要内容，除“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”外，是否还存在其他安排**

根据上海凯宝的说明，《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》目前仍有效。根据《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》，“第四条 未来安排”的内容如下：

“双方同意，增资完成后，乙方（上海凯宝）成为歌佰德生物的第一大股东，歌佰德生物的董事长（或执行董事）、法定代表人由乙方代表担任，财务总监由乙方委派。甲方（歌佰德）后续研发资金短缺时，歌佰德生物全体股东按出资比例增资。

双方同意，在甲方‘注射用度拉纳明’新药完成III期临床试验并取得生产批文后，乙方将在履行内部决策程序后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。

如甲方新药注射用度拉纳明未获得生产批文，乙方则仅以本次增资缴纳的 2000 万元注册资本为限承担有限责任。”

上海凯宝同时承诺“上海歌佰德生物技术有限公司独家研发拥有自主知识产权的注射用度拉纳明，产品上市前出现资金短缺问题，上海凯宝药业股份有限公司承诺以股东借款形式负责解决。”

除以上安排外，上海凯宝对歌佰德增资不存在其他安排。

**（三）爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资起诉上海凯宝，上述企业是否为一一致行动关系**

爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资的股东/合伙人如下：

序号	企业名称	股东/合伙人名称/姓名
1	爱珀尔	上海谊众、周劲松、陈雅萍、潘若璿、孙菁
2	彩缘投资	姜玉芳、郑勇

序号	企业名称	股东/合伙人名称/姓名
3	浦轩投资	沈宇浩、邹宏建
4	宇斯投资	(香港) 远东领富投资有限公司

根据爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资的说明，上述企业基于自身的利益诉求，作为歌佰德的股东起诉上海凯宝，不存在关联关系，不存在一致行动关系、代持、委托持股及其他安排，各股东独立行使股东权利，歌佰德股东会审议事项均按照公司章程约定进行，不存在其他安排。

(四) 用列表的方式说明上海凯宝历次向歌佰德增资或提供借款的情况，包括时间、金额、用途等，是否与增资协议等的约定相符，不相符的原因

上海凯宝历次向歌佰德增资、借款情况如下：

序号	企业名称	时间	方式	金额	用途
1	上海凯宝	2016年12月	增资	2000万元	注射用度拉纳明III期临床补充研究
2	河南省联谊制药有限公司(上海凯宝关联企业)	2018年4月	借款	100万元	日常运营
3	河南省联谊制药有限公司(上海凯宝关联企业)	2020年7月	借款	700万元	支付上海东富龙德惠净化空调安装工程有限公司工程欠款、上海德惠工模具制造厂房租欠款

注：河南省联谊制药有限公司为上海凯宝实际控制人穆竟伟控制的企业

上海凯宝向歌佰德增资事项包括金额、用途等与《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》的约定相符。

上海凯宝关联企业向歌佰德提供两次借款，借款的金额、实际用途与约定的金额、用途均相符。具体情况如下：

1、2018年4月，歌佰德向上海凯宝关联企业借款100万元用于日常运营，双方签署了《协议书》，约定了借款的金额、期限（2018年4月23日至2018年7月22日）及利率（年息12%）等；

2、2020年7月，歌佰德召开股东会，形成股东会决议，因歌佰德拖欠上海东富龙德惠净化空调安装工程有限公司工程款和上海德惠工模具制造厂房租而被申请强制执行，为避免设备因上述案件执行被拍卖，上海凯宝协调其他企业向歌佰德提供700万元借款；双方签署了《借款协议》，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%。

### （五）诉讼、纠纷和撤诉等的具体原因，起诉事由的解决情况，后续影响，撤诉后是否存在其他安排

#### 1、爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资起诉上海凯宝

##### （1）诉讼、纠纷和撤诉等的具体原因

2019年1月，爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资分别向上海市奉贤区人民法院起诉上海凯宝，案号分别为（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，上海凯宝承诺在资金短缺时提供股东借款。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，但在2018年4月提供100万元借款以后，一直未再提供相应借款，歌佰德因资金短缺停业至今。

历史上歌佰德股东提供借款情况如下：

序号	股东	时间	金额（万元）
1	上海凯宝关联企业	2018年4月、2020年9月	800.00
2	爱珀尔	2015年	480.00
3	上海宇斯及其股东个人	2013年、2014年、2015年	388.90
4	浦轩投资	2014年、2015年	202.50
5	德缘医药、上海德苾医疗用品有限公司（德缘医药关联企业）	2014年、2015年	475.00

2019年9月，上海市奉贤区人民法院裁定，准许爱珀尔、浦轩投资、彩缘投资、宇斯投资撤回诉讼。

根据爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资的说明，上述案件经两次开庭，各方初步达成一致，拟通过协商方式解决诉讼涉及的上海凯宝提供借款问

题，故撤回诉讼。

## （2）起诉事由的解决情况，后续影响，撤诉后是否存在其他安排

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有限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，避免歌佰德的设备因上述案件执行被拍卖。支付上述欠款之后的剩余资金应于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之日，上海凯宝已按照约定协调关联企业提供了借款，歌佰德已与上海东富龙德惠净化空调安装工程有限公司和上海德惠工模具厂达成执行和解，并支付执行款。

根据爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资、上海凯宝的说明，上述案件撤诉后，除于2020年7月24日歌佰德股东会决议事项外，各方不存在其他安排。

## 2、上海凯宝诉歌佰德

### （1）诉讼、纠纷和撤诉等的具体原因

2019年10月28日，歌佰德召开了股东会，通过决议。股东会决议的内容为：（1）第1项，根据预算完成注射用度拉纳明III期临床试验所需资金不少于1亿元人民币，应尽快启动完成注射用度拉纳明的临床研究；（2）第2项，资金缺口要求股东上海凯宝药业股份有限公司履行其在2016年10月12日作出的借款承诺；依据商业计划书载明的资金需求及时到位，以确保歌佰德III期临床试验的正常进行。鉴于公司目前因资金问题导致停滞状态，现要求上海凯宝药业股份有限公司自会议结束10日内作出行动，实际向歌佰德支付借款1亿元人民币（利息12%，期限至公司有实际还款能力止），以确保公司正常运营。

2020年2月6日，上海凯宝起诉歌佰德，请求确认歌佰德于2019年10月28日的股东会决议的第一项决议不成立；撤销第二项决议。在案件审理过程中，上海凯宝变更第二项诉讼请求，请求确认股东会第二项决议无效。

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，歌佰德以双方已自行和解为由申请撤回上诉。2020年9月24日，上海市第一中级人民法院出具（2020）沪01民终8542号民事裁定书，准许歌佰德撤回上诉。

（2）起诉事由的解决情况，后续影响，撤诉后是否存在其他安排

因歌佰德申请撤回上诉，现一审判决已生效。后上海凯宝协调其他企业向歌佰德提供了借款，用于归还上海东富龙德惠净化空调安装工程有限公司和上海德惠工模具制造厂欠款，具体情况详见“爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资起诉上海凯宝”。

**二、请提供《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》**

发行人已提供《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》，具体见本次回复材料8-4-3。

### 三、中介机构核查情况

#### （一）核查程序

针对上述事项，发行人律师执行了如下核查程序：

1、查阅2015年、2016年谊众有限的工商登记资料、上海凯宝入股发行人的增资协议、验资报告等，并对上海凯宝投资部负责人、发行人法定代表人进行访谈，了解上海凯宝入股发行人及歌佰德的背景和原因和取得发行人股权的情况；

2、查阅爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资的工商登记资料，通过国家企业信用信息公示系统等网络方式进行检索，取得爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资出具的说明，了解上述企业是否存在关联关系，是否签署一致

行动协议，是否存在一致行动关系；

3、查阅上海凯宝 2016 年-2019 年年报，并对上海凯宝的相关负责人进行访谈，了解上海凯宝历次向歌佰德增资或提供借款的情况；

4、对歌佰德的相关负责人进行访谈，了解上海凯宝对歌佰德 2000 万元增资款的用途；

5、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）、歌佰德上诉状及撤诉申请书、歌佰德股东会决议，并对爱珀尔、彩缘投资法定代表人及代理律师进行访谈，了解诉讼、纠纷和撤诉等的具体原因，起诉事由的解决情况，后续影响，撤诉后是否存在其他安排。

## （二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、上海凯宝因布局现代生物医药、丰富公司产品线的需要，入股发行人和歌佰德；上海凯宝入股发行人和歌佰德是基于对两公司产品的研判独立作出的决定，并非整体安排；

2、上海凯宝对歌佰德的增资协议经各方签署，并公开信息披露，不存在其他安排；

3、根据爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资的说明并审慎核查，爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资起诉上海凯宝均是基于自身诉求之需要，不存在一致行动关系；

4、上海凯宝于 2016 年向歌佰德的增资实际履行情况与增资协议相符；上海凯宝关联企业于 2020 年向歌佰德提供的借款按照借款协议执行，均不存在不符情况；

5、爱珀尔、彩缘投资、浦轩投资、宇斯投资分别起诉上海凯宝，上海凯宝起诉歌佰德，均源于股东提供借款未达成一致、存在争议所致。目前上海凯宝已经协调关联企业向歌佰德提供借款 700 万元，各方目前不存在未了结的诉讼，后续不存在其他安排。

### 问题 2.3

2.3 根据招股说明书和首轮问询问题 14、问题 4.2 的回复，周劲松为发行人实际控制人，凯宝药业持有发行人 17.33%的股权，为发行人第二大股东。同时，凯宝药业持有歌佰德 25%的股权，发行人实际控制人周劲松通过爱珀尔持有 20.25%的股权，分别为歌佰德第一、第二大股东。

发行人董监高张立高、孙菁、潘若鋈、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。歌佰德的拥有的注射用度拉纳明 2 项发明专利系自上海恰尔拍卖取得。2006 年至 2010 年周劲松曾任职上海恰尔的董事、总经理，并在上海恰尔负责注射用重组人凋亡 2 配体 I 期、II 期、III 期临床试验，并作为发明人之一申请发明专利。2012 年至 2014 年周劲松在歌佰德负责重大新药创制项目“1 类新药重组人凋亡 2 配体 III 期临床研究”。

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，2016 年 3 月，因 III 期临床试验的样品生产场地与商业化生产场地不一致，应原国家药监局要求，进行度拉纳明III期临床试验补充研究。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资金短缺。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。

报告期内，歌佰德向发行人提供蒸汽和污水处理服务；上海佰弈仅为发行人提供服务。

请发行人说明：（1）重新梳理歌佰德的技术来源及周劲松、核心技术人员任职情况，进一步说明歌佰德的技术与周劲松的关系，是否实质为周劲松及发行人研发团队的研发成果，如后续歌佰德继续推进度拉纳明项目是否依赖于周劲松或发行人的研发团队；（2）歌佰德长期停业而未予注销的原因；（3）歌佰德停业后仍可向发行人提供蒸汽和污水处理服务的原因，歌佰德是否存在环保或其他处罚的情形，发行人与歌佰德是否在位置上相邻、相近，发行人和歌佰德之间是否存在共用设备的情形，相关服务价格的公允性，并结合存在相同供应商的情形，分析是否存在为发行人承担成本费用、输送利益的情形；（4）报告期内，歌佰德的董监高、研发人员、核心技术人员、业务开展和设备等资

产情况，与发行人上述人员的重合情况，研发人员、管理层、设备等是否共通共用，发行人的资产、人员、财务、机构和业务是否独立于歌佰德；（5）歌佰德停业后，其人员去向和设备等资产情况，是否为发行人所使用；（6）度拉纳明临床试验的进展情况，后续重新开始临床试验所需的条件，上市所需的环节，歌佰德资金短缺问题的具体情况，解决安排或规划，解决进展，预计解决资金问题和恢复营业（继续临床试验）的时间；（7）歌佰德后续业务开展的规划，周劲松、上海凯宝等歌佰德股东或其他方对歌佰德未来业务发展、股权变动等的计划或安排情况，上海凯宝是否将按增资协议的约定继续增持歌佰德股权，歌佰德后续是否将继续推进度拉纳明的临床试验；（8）结合前述问题，以及大股东相同、发行人董事监事高级管理人员和核心技术人员大多曾于歌佰德任职、产品适应症相同、地理位置相邻等情形，分析说明若歌佰德继续推进度拉纳明的临床试验，发行人与其的业务是否相同或类似，是否存在替代性、竞争性和利益冲突，是否存在潜在的同业竞争等，若存在，避免利益冲突的措施，如何保障上述措施的持续实施；（9）上海佰弈仅为发行人提供服务的原因，后续发行人不再与其发生交易，其业务规划情况。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题并发表明确意见，重点说明：（1）发行人的独立性；（2）发行人与歌佰德之间是否存在潜在的同业竞争等利益冲突，措施是否充分。

回复：

## 一、发行人的说明

（一）重新梳理歌佰德的技术来源及周劲松、核心技术人员任职情况，进一步说明歌佰德的技术与周劲松的关系，是否实质为周劲松及发行人研发团队的研发成果，如后续歌佰德继续推进度拉纳明项目是否依赖于周劲松或发行人的研发团队

### 1、歌佰德的技术来源

歌佰德的技术主要是注射用度拉纳明（原名为注射用重组人凋亡素 2 配体，现已被国家药典委员会将通用名正式命名为“注射用度拉纳明”，以下统称注射用度拉纳明）的临床试验及相关的技术。



歌佰德的临床试验批文情况如下：

药物名称	批件号	颁发机关	批准事项	剂型	取得日期	取得方式
重组人凋亡素 2 配体	2005L01491	国家食品药品监督管理局	临床试验I期	注射剂	2005年5月8日	受让
重组人凋亡素 2 配体	2006L04719	国家食品药品监督管理局	临床试验II期	注射剂	2006年12月15日	受让
重组人凋亡素 2 配体	2009L07690	国家食品药品监督管理局	临床试验III期	注射剂	2009年7月13日	受让

歌佰德 2 项发明专利的具体情况如下：

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	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	王梁华、周劲松、张国钧	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	沈亚领、魏东芝、孙爱友、汤亚南、周文瑜	2005年10月10日起20年	受让

上述技术的形成情况如下：

(1) 2001年6月，浙江医药、上海华隆生物科技有限公司、清华紫光科技创新投资有限公司签署《合资组建“上海恰尔生物科技有限公司”协议书》。协议约定上海华隆生物科技有限公司以凋亡素配体-2 现有技术及其专利获得情况下的独家许可权、实施权和处置权作价 600 万元投入，浙江医药、清华紫光科技创新投资有限公司分别以现金投入 675 万元、225 万元，合计出资 1,500 万元注册成立上海恰尔。2001年6月，上海恰尔注册成立，注册资本 1,500 万元，其中无形资产出资 600 万元。

根据《合资组建“上海恰尔生物科技有限公司”协议书》，凋亡素配体-2 技术研发方为第二军医大学，第二军医大学与上海华隆生物科技有限公司签署了《关于肿瘤坏死因子相关凋亡素诱导配体（TRAIL）的实验室成果转让及委托进行临床研究协议书》，上海华隆生物科技有限公司取得凋亡素配体-2 现有技术及其专利获得情况下的独家许可权、实施权和处置权。

(2) 2005年5月，上海恰尔取得注射用度拉纳明 I 期临床试验批文

(2005L01491)，2005年9月至2006年6月，完成I期临床试验；2006年12月，上海恰尔取得注射用度拉纳明II期临床试验批件(2006L04719)，2007年3月至2009年，上海恰尔完成II期临床试验；2009年7月，上海恰尔取得注射用度拉纳明III期临床试验批件(2009L07690)，开始III期临床试验。

(3) 2011年4月，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，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，歌佰德以人民币3,070万元的最高价竞得，2011年12月，上海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。

(4) 2012年2月，上海市长宁区人民法院向国家工商行政管理总局商标局下达协助执行通知书((2011)长执字第1645号)，将上海恰尔的注册商标“恰尔”(注册号/申请号4332146)的商标专用权转移至上海歌佰德生物技术有限公司名下。

(5) 2012年2月，上海市长宁区人民法院向国家知识产权局下达协助执行通知书((2011)长执字第1645号)，将上海恰尔生物技术有限公司名下的以下专利过户至上海歌佰德生物技术有限公司名下：

①专利名称：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备法和用途，授权号：ZL200310108083.8

②专利名称：一种分批补料培养大肠杆菌的方法，授权号：ZL200510028037.6(现已失效)

③专利名称：一种表达可溶性TRAIL蛋白的方法，授权号：ZL200510030356.0

④申请专利：重组TRALL包涵体蛋白的工业化提取、复性及纯化方法，

申请号：03141811.2，公开号：CN1473843A。

(6) 2012年2月，上海市长宁区人民法院向国家食品药品监督管理局下达协助执行通知书（（2011）长执字第1645号），上海恰尔名下的临床试验批件过户转移至上海歌佰德生物技术有限公司名下：

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

综上，歌佰德的注射用度拉纳明及专利技术来源于上海恰尔，通过法院拍卖方式，歌佰德购买了注射用度拉纳明及专利技术。歌佰德取得注射用度拉纳明及专利技术时，上海恰尔正在进行III期临床试验，歌佰德承继后继续进行，于2012年10月完成了注射用度拉纳明III期临床试验，并于2012年11月向原国家食品药品监督管理局提交了注射用度拉纳明新药注册上市申请；2016年6月，根据与国家药监局沟通，歌佰德进行注射用度拉纳明III期临床试验补充研究。

## 2、周劲松、核心技术人员在上海恰尔、歌佰德的任职情况

上海恰尔的技术来源于股东出资，发行人核心技术人员在上海恰尔、歌佰德任职及主要工作情况如下：

姓名	上海恰尔		歌佰德	
	时间	主要工作	时间	主要工作
周劲松	2003年6月至2010年12月	董事、总经理 主持注射用度拉纳明临床前及临床试验等工作	2012年1月至2014年12月	项目负责人 主持注射用度拉纳明申报、商业化生产线建设等
李端	-	-	-	-
孙菁	2002年7月至2011年12月	技术部经理 负责注射用度拉纳明临床研究、商业化生产线建设等	2012年1月至2015年12月	<b>执行董事</b> 、总经理 负责注射用度拉纳明申报、生产工艺、质量标准研究
张文明	-	-	-	-
刘刚	-	-	2011年9月至2015年12月	车间主任 负责生产工艺研究、药物稳定性研究

球谊	-	-	2011年6月至 2015年12月	质检经理 负责注射用度拉纳明 药品质量检测
潘若鋈	2008年9月至 2012年1月	办公室主任 注射用度拉纳明III 期临床试验监察工 作	2012年2月至 2017年7月	办公室主任 注射用度拉纳明注册 申报、III期临床补充 研究监察工作

周劲松主持了注射用度拉纳明的临床研究及生产线建设，孙菁、潘若鋈参与了注射用度拉纳明的临床试验研究，刘刚、球谊参与了注射用度拉纳明的生产线建设，其等在注射用度拉纳明相关技术研发中起到了重要作用。

### 3、周劲松、核心技术团队与歌佰德的技术关系

#### (1) 歌佰德专利技术的形成过程

截至本回复报告出具日，歌佰德拥有的有效专利权 2 项，均是购买自上海恰尔。上海恰尔的该 2 项专利均来源于与第二军医大及与华东理工大学的研发合作。具体情况如下：

序号	专利名称	专利类别	专利权人	说明	发明人	发明人主要作用
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	上海歌佰德技术有限公司	该专利包含钙网融合蛋白的 DNA 序列，含该 DNA 序列的载体，含该载体的宿主细胞，用基因工程制备该融合蛋白的方法，以及含该融合蛋白的药物组合物	王梁华	第二军医大学基础医学部副教授，为该专利的主要研制方。
					周劲松	上海恰尔 2003 年起总经理、董事，参与该专利的研发。
					张国钧	上海恰尔董事长，参与该专利研发。
2	一种表达可溶性 TRAIL 蛋白的方法	发明专利	华东理工大学上海歌佰德技术有限公司	包括将 TRAIL 胞外区基因克隆到含有 $\lambda$ 噬菌体 PL 启动子的表达载体中，转化 cI+ 宿主菌，采用低温诱导的方法表达重组 TRAIL 蛋白。在低温诱导的基础上，可进一步在诱导表达阶段向培	沈亚领	华东理工大学老师，为专利的主要研制方
					魏东芝	
					孙爱友	
					汤亚南	上海恰尔临床主管，参与该专利的研发

序号	专利名称	专利类别	专利权人	说明	发明人	发明人主要作用
				培养基中添加二价金属离子锌,或添加原核细胞蛋白合成抑制剂。	周文瑜	当时为华东理工大学学生,参与试验

上述第 1 项发明专利的钙网蛋白与注射用度拉纳明为不同化合物,后续没有形成相应的产品,上述第 2 项发明专利为注射用度拉纳明发酵工序前端的一个工艺改进方法,实践中也未采用。歌佰德的上述 2 项发明专利申请时间较早,已接近专利有效期到期。其中钙网蛋白-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(ZL200310108083.8)将于 2023 年 10 月 21 日到期,一种表达可溶性 TRAIL 蛋白的方法(ZL200510030356.0)将于 2025 年 10 月 9 日到期。

上述两项发明专利均不是歌佰德的注射用度拉纳明的核心专利,歌佰德的注射用度拉纳明 Apo2L 核心专利技术由第二军医大焦炳华教授团队研制,专利权属于第二军医大,上海恰尔、歌佰德仅拥有独家许可权、实施权和处置权。

序号	专利名称	专利类别	专利号	专利权人	发明人	专利有效期
1	新型肿瘤凋亡素 2 配体基因、其表达的肿瘤凋亡素及其制法	发明专利	021108803	中国人民解放军第二军医大学	王梁华、焦炳华	2015 年 10 月未缴年费终止失效

## (2) 注射用度拉纳明研发历程及周劲松、核心技术团队的作用

从歌佰德的技术来源及结合上海恰尔研发注射用度拉纳明的历程,周劲松在上海恰尔担任总经理、董事,主持了注射用度拉纳明的临床研究。上海恰尔因债务诉讼被拍卖时,为了能继续推进注射用度拉纳明的 III 期临床试验,周劲松联合其他投资者组建了歌佰德,通过法院竞拍购买了注射用度拉纳明相关的知识产权。原在上海恰尔工作的孙菁、潘若璿随项目进入歌佰德,周劲松继续负责注射用度拉纳明的后续工作,以便于顺利推进注射用度拉纳明的研发。

时间	注射用度拉纳明研发进度	歌佰德的大股东	歌佰德的实际控制人	项目/公司负责人	研发团队
2001 年 6	临床前研	-	-	张国钧(上海	第二军医大焦炳华团队

月至 2004 年	究			恰尔董事长)	转让了 Apo2L 相关实验室成果；华东理工大学沈亚领、魏东芝团队负责中试放大工艺研究
2005 年 9 月至 2006 年 6 月	I 期临床研究			周劲松 (2003 年 6 月至 2010 年 12 月任上海	汤亚南、孙菁、潘若鋈等
2007 年 3 月至 2009 年	II 期临床研究			恰尔总经理、董事)	汤亚南、孙菁、潘若鋈等
2009 年 7 月至 2012 年	III 期临床研究	爱珀尔：30%			周劲松、孙菁、潘若鋈等
2012 年 11 月	注册申请	爱珀尔：27%	自 2011 年 5 月，爱珀尔 (周劲松) 对歌佰德具有重大影响	周劲松 (2012 年 1 月至 2014 年 12 月担任项目负责人)	周劲松、孙菁、潘若鋈、刘刚、球谊等 (其中周劲松 2014 年 12 月、孙菁 2015 年 12 月、刘刚 2015 年 12 月、球谊 2015 年 12 月)
2012 年 11 月至 2015 年 12 月	注册申请审评	爱珀尔：27%			
2016 年 6 月至 2016 年 11 月	III 期临床补充研究	爱珀尔：27%	上海凯宝 2016 年后对歌佰德具有重大影响	王国明	刘秀立、李公克、袁元、杜习杰、周贵华、潘若鋈 (2017 年 7 月离职歌佰德) 等
2016 年 12 月至 2018 年 4 月		上海凯宝：25%			
2018 年 4 月至今	暂停				

注 1：股权变更以工商登记办结日期为准；

注 2：上表中时间为注射用度拉纳明研发进度节点时间，存在不连续。

综上，因注射用度拉纳明的核心技术来源于第二军医大学，生产工艺中试放大来自于上海恰尔与华东理工大学的合作研发，周劲松及孙菁、潘若鋈、刘刚、球谊主要参与了注射用度拉纳明的临床研究及生产工艺研发，在注射用度拉纳明的临床研究及生产工艺起到重要作用。截至本回复报告日，歌佰德的注射用度拉纳明 III 期临床研究处于暂停状态。

歌佰德如果继续推进注射用度拉纳明项目，将主要进行注射用度拉纳明 III 期临床研究、新药申报。2016 年后，上海凯宝成为歌佰德的大股东后，派出执行董事及生产管理经营的人员，并招聘了临床研究 CRA 等人员，承担了歌佰德的日常经营、技术研发、财务管理等工作。根据上海凯宝出具的声明，如果歌佰德继续推进注射用度拉纳明项目，将由上海凯宝及其他股东共同决定并与专业 CRO 等机构合作研发。因此，歌佰德继续推进注射用度拉纳明项目不会依赖

发行人的研发团队。

鉴于：（1）注射用度拉纳明的核心技术来源于第二军医大学的技术转让；（2）注射用度拉纳明的工艺中试放大、临床前研究主要为上海恰尔与华东理工大学的合作研发；（3）歌佰德唯一核心产品注射用度拉纳明的核心技术来源与周劲松及发行人研发团队均无关；（4）周劲松主持了注射用度拉纳明的 I 期、II 期、III 期临床研究及商业化生产线建设，孙菁、潘若鋈、刘刚、球谊作为研发成员参与了注射用度拉纳明的 I 期、II 期、III 期临床研究及商业化生产建设。2016 年 6 月，根据国家药监局审批意见通知件（批件号 2016L04204）要求，歌佰德需重新开展 III 期临床研究，截至本回复报告出具日，注射用度拉纳明 III 期临床补充研究处于暂停状态，不再开展任何研发活动；因此，注射用度拉纳明实质上不是周劲松及发行人研发团队的研发成果。

## （二）歌佰德长期停业而未予注销的原因

歌佰德自 2018 年 4 月停业至今。歌佰德停业前主要业务活动是从事注射用度拉纳明 III 期临床试验补充研究。因对补充临床研究的可行性及结果的不确定性以及所需大额资金来源的不确定性，致使歌佰德停业至今并未予注销。

（三）歌佰德停业后仍可向发行人提供蒸汽和污水处理服务的原因，歌佰德是否存在环保或其他处罚的情形，发行人与歌佰德是否在位置上相邻、相近，发行人和歌佰德之间是否存在共用设备的情形，相关服务价格的公允性，并结合存在相同供应商的情形，分析是否存在为发行人承担成本费用、输送利益的情形

### 1、歌佰德停业后仍可向发行人提供蒸汽和污水处理服务的原因

2013 年 4 月，奉贤区环境保护局审查通过《关于重组人凋亡素配体 2 产业化项目环境影响报告书》。

2013 年 5 月，歌佰德的国家 I 类新药重组人凋亡素 2 配体产业化项目经上海市奉贤区经济委员会备案（奉经技备 2013-007）。

经备案、审批，歌佰德于 2013 年建成了年产 100 万支重组人凋亡素配体 2 的生产线，配套建设了 1 台 4t/h 天然气锅炉、一座污水处理站。

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。歌佰德紧邻发行人，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。

目前，歌佰德因资金问题停业，其设备、生产线完好，燃气锅炉、污水处理站为配套设施，相对独立，建有独立的锅炉房、污水处理站，且均可以无人值守，歌佰德聘用劳务人员进行看管，可以为发行人提供蒸汽及污水处理服务。

## 2、歌佰德是否存在环保或其他处罚的情形

经查询行政执法部门违法违规信息公开网站以及歌佰德的说明，歌佰德无环保、税务、安全生产、市场监管等方面的处罚情形。

行政执法部门	网站	查询结果
奉贤区生态环境局	<a href="https://www.fengxian.gov.cn/hbj/bgt/003003/">https://www.fengxian.gov.cn/hbj/bgt/003003/</a>	无环保处罚
国家税务总局上海市税务局	<a href="http://shanghai.chinatax.gov.cn/fxtax/">http://shanghai.chinatax.gov.cn/fxtax/</a>	无税务处罚
奉贤区市场监督管理局	<a href="https://www.fengxian.gov.cn/scjg/001/001003/">https://www.fengxian.gov.cn/scjg/001/001003/</a>	无市场监管处罚
奉贤区应急管理局	<a href="https://www.fengxian.gov.cn/ajj/aqzt/005006/">https://www.fengxian.gov.cn/ajj/aqzt/005006/</a>	无安全生产处罚
奉贤区卫生健康委员会	<a href="https://www.fengxian.gov.cn/wjw/003/003002/">https://www.fengxian.gov.cn/wjw/003/003002/</a>	无职业安全处罚

3、发行人与歌佰德是否在位置上相邻、相近，发行人和歌佰德之间是否存在共用设备的情形

歌佰德与发行人间隔一条小河，位置相近。歌佰德的生产工艺为生物发酵法，主要设备为发酵反应及相应纯化、检测、分装、冻干设备等，发行人的生产工艺为化学聚合反应、薄膜水化法，主要设备为全自动配液系统、自动灌装系统等。由于生产工艺方法、路径不同，主要设备不能共用。

发行人、歌佰德各自建成独立、完整的生产线，因发行人的紫杉醇胶束与歌佰德的注射用度拉纳明分属不同的类别，紫杉醇胶束为化学药物，注射用度拉纳明为生物制品，生产工艺、质量控制、产品检测均不同，不存在设备共用、产线共用的情形。



蒸汽、污水处理站为配套设施。发行人 2014 年建设生产线时，所在地区无管道蒸汽资源，歌佰德已建成燃气锅炉室、污水处理站，发行人与歌佰德又相邻，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发行人的需要，因此，由歌佰德向发行人提供蒸汽和污水处理服务。

截至本回复意见日，发行人已与上海华电奉贤热电有限公司签订《工业蒸汽供应合同》，上海华电奉贤热电有限公司正在铺建通向发行人的管道，将提供管网蒸汽，发行人将不再向歌佰德采购蒸汽；发行人目前正在自建污水处理站，设计图纸已经出样，计划于年底开工。

综上，发行人的产品与歌佰德的产品分属不同类别，生产工艺、路径及方法不同，不存在公用设备情形。因客观历史原因，发行人向歌佰德采购蒸汽、污水处理服务。发行人目前正在自建污水处理站，**已与上海华电奉贤热电有限公司签订蒸汽供应合同**，发行人将不再采购歌佰德的蒸汽、污水处理服务。

#### 4、相关服务价格公允性

报告期内，发行人采购蒸汽、污水处理的价格情况如下：

	2020年度	2019年度	2018年度
蒸汽	300.27 元/m <sup>3</sup>	316.81 元/m <sup>3</sup>	-
污水处理	3.69 元/吨	3.69 元/吨	-

注：以上价格为不含税价格

发行人与歌佰德结算蒸汽价格按照成本加成 15%定价。发行人将向上海华电奉贤热电有限公司采购管网蒸汽，该管网蒸汽的基本价为 **330 元/吨**（含税价），与发行人向歌佰德采购的蒸汽价格基本接近；与发行人同处上海的生物医药公司泽生科技、昊海生科披露的蒸汽价格相比，发行人向歌佰德采购的蒸汽价格无重大差异，发行人采购蒸汽的价格公允。

	2019 年度	2018 年度	2017 年度
泽生科技（元/m <sup>3</sup> ）	342.26	321.37	257.68
昊海生科（元/吨）	246.72	242.33	224.31

注：无法获知昊海生科使用的蒸汽温度及压力，如果按照发行人采购的蒸汽指标折算，昊海生科采购蒸汽的价格分别为 320.4 元/m<sup>3</sup>、346.2 元/m<sup>3</sup>、352.4 元/m<sup>3</sup>。

发行人与歌佰德结算污水处理服务费的单价为 3.69 元/吨。因污水处理收费与污水含量、污水处理工艺、污水达标排放标准等相关，公开市场很难查询到同类污水处理价格。发行人采购污水处理服务费单价按照歌佰德的实际运行成本为基础定价，具有合理性，价格公允。

5、结合存在相同供应商的情形，分析是否存在为发行人承担成本费用、输送利益的情形

因发行人、歌佰德均从事III期临床试验，存在相同供应商情形，具体情况如下：

(1) 歌佰德于 2017 年 8 月与江苏省肿瘤医院签订《注射用度拉纳明治疗晚期非小细胞肺癌随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心III期临床研究合同》，委托冯继峰教授承担研究工作。2017 年结算相关款项 26.5 万元；2017 年 10 月，歌佰德与云南省肿瘤医院、昆明医科大学第三附属医院签订《注射用度拉纳明治疗晚期非小细胞肺癌随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心III期临床研究合同》，委托杨润祥教授承担研究工作。2017 年结算 0.32 万元。因歌佰德于 2018 年停止临床试验，未再发生相关的款项。

2015 年 7 月，发行人与江苏省肿瘤医院签署《注射用紫杉醇胶束临床研究合同》，委托史美祺教授承担研究工作。2019 年完成临床试验，2017 年、2018 年结算医院临床试验费分别为 120.34 万元、46.14 万元。

2015 年 5 月，发行人与云南省肿瘤医院签署《注射用紫杉醇胶束临床研究合同》，2018 年完成临床试验，2017 年结算临床试验费 20.71 万元。

南京葆斯达医药科技有限公司为专业的临床数据统计服务商，其客户包括恒瑞制药、康缘药业等医药企业。2017 年 12 月、2018 年 11 月，发行人就紫杉醇胶束III期临床试验数据管理和统计分析与南京葆斯达医药科技有限公司签订合同，合同金额分别为 45 万元、21 万元。2016 年 10 月，歌佰德与南京葆斯达医药科技有限公司签署《临床试验随机分组系统及 EDC 系统技术服务合同》，为注射用度拉纳明III期临床研发提供随机分组系统及 EDC 系统技术服务，合同金额 15 万元。

发行人、歌佰德与江苏省肿瘤医院、云南省肿瘤医院、南京葆斯达医药科

技有限公司的交易背景合理，交易情况真实，不存在为发行人承担成本费用、输送利益情形。

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

(2) 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。歌佰德 2018 年停业后不再采购相关产品，2017 年采购量很小。国药集团、默克化工技术（上海）有限公司、西格玛奥德里奇（上海）有限公司为发行人长期合作的供应商，主要采购试验、检测用化学品。

发行人、歌佰德与上述供应商的交易真实，不存在为发行人承担成本费用、输送利益情形。

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
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

(3) 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。2015 年 7 月，苏州中卫宝佳建设工程有限公司与歌佰德签订《抗肿瘤一类新药生产基地一期项目空调净化系统维修合同》，合同金额 22.971 万元。

上海东富龙科技股份有限公司及关联企业上海东富龙德惠净化空调工程安

装有限公司为生物医药企业提供设备。发行人、歌佰德的主要生产设备均采购自上海东富龙科技股份有限公司及关联企业。

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。

2019年9月，发行人与上海东富龙科技股份有限公司签署合同，由上海东富龙科技股份有限公司提供设备维护保养服务，合同金额23.3159万元；2019年10月，发行人与上海东富龙科技股份有限公司签署合同，由上海东富龙科技股份有限公司提供设备验证服务，合同金额27.5475万元。此外，发行人向上海东富龙科技股份有限公司的关联企业上海东富龙爱瑞思科技有限公司、东富龙包装技术（上海）有限公司采购一些零件。

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
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	-

综上所述，发行人与歌佰德不存在资产共用情形，发行人与歌佰德的关联交易价格公允，不存在为发行人承担成本费用、输送利益情形。

(四) 报告期内，歌佰德的董监高、研发人员、核心技术人员、业务开展和设备等资产情况，与发行人上述人员的重合情况，研发人员、管理层、设备等是否共通共用，发行人的资产、人员、财务、机构和业务是否独立于歌佰德

1、报告期内，歌佰德的董监高、核心技术人员及研发人员情况如下：

职务	人员	任职时间
执行董事	王国明	2016年12月5日至今
监事	沈安鑫	2011年5月至今
负责人	刘秀立	2016年12月至今
核心技术人员	刘秀立、李公克、袁元、杜习杰、周贵华等	2016年8月—2018年5月
研发人员	潘若鋆、刘兴豪等20多人	2016年8-12月—2018年5月

报告期内，歌佰德的执行董事、监事、总经理及核心技术人员与发行人上述人员均不重合，管理层不存在共通共用；研发人员中潘若鋆于2017年8月入职发行人，刘兴豪于2018年5月入职发行人，其余人员为上海凯宝派出人员入职歌佰德及歌佰德招聘临床人员，在2018年4月停业后又陆续离职回到上海凯宝。报告期内发行人部分研发人员曾任职歌佰德，不影响发行人人员独立性。

2、报告期内，歌佰德于2018年4月停业至今，无经营活动；2017年1月至2018年3月，主要从事注射用度拉纳明III期临床补充研究、生产工艺调试等，主要设备情况如下：

序号	设备名称	数量
1	全自动液相层析系统	1
2	300ML 发酵系统	1
3	空调冷冻及管道设备	1
4	杰汇冷水机组	2
5	冻干机	1
6	冻干机自动进出料系统	1
7	直线式灌装加塞机	1
8	配液设备及管道	1
9	纯化水制水设备	1
10	锅炉	1
11	1.5T 污水处理系统	1

歌佰德独立建有完整的生产线，与发行人不存在设备共用情形。

### 3、发行人的资产、人员、财务、机构和业务独立于歌佰德

发行人具有完整的业务系统及面向市场独立经营的能力，拥有完整的研发、采购、生产和销售系统。在资产、人员、财务、机构、业务等方面具有独立性。

(1) 发行人成立及此后历次增资，股东的出资均已足额到位。发行人拥有自身独立完整的经营资产，产权明确。发行人具备与生产经营有关的生产系统，合法拥有与生产经营有关的土地、厂房、机器设备、专利、商标等资产的所有权或使用权。发行人未以所属资产、权益为股东及其下属单位提供担保，截至本回复报告出具之日，发行人股东及其关联方不存在占用发行人的资金和其他资源的情形。

发行人向关联方歌佰德采购蒸汽、污水处理服务，报告期内关联交易金额较小，交易定价公允，已经履行必要的股东大会决策程序，且发行人已经采取自建污水处理站，从第三方采购管网蒸汽等措施避免将来发生关联交易。发行人与歌佰德的关联交易不构成对歌佰德的依赖，不影响发行人资产独立性。

(2) 发行人董事、监事、高级管理人员的任职均符合《公司法》及中国证监会关于上市公司董事、监事和高级管理人员任职的有关规定。发行人总经理、副总经理、财务总监、董事会秘书等高级管理人员均专职在发行人工作并领取薪酬，未在控股股东、实际控制人控制的企业兼任除董事、监事以外的职务，未在与发行人业务相同或相似或与发行人有利害冲突的其他企业任职。

发行人遵守相关法律法规，建立了规范、健全的劳动、人事、工资及社保等人事管理制度，与员工均签订了劳动合同，员工工资单独造册、单独发放。截至本回复报告出具之日，发行人已在社会保障管理部门建立了员工的社保账户，为员工独立缴纳医疗、工伤、养老、失业等各项社会保险。

发行人的高级管理人员、部分核心技术人员曾在歌佰德任职，目前已经专职在发行人处工作并领薪，不影响发行人人员的独立性。

(3) 发行人设立了独立的财务部门，配备了专职财务人员，按《中华人民共和国会计法》等有关法规的要求建立了规范的财务规章制度，建立了独立、

完整的财务核算体系，并建立了相应的内部控制制度，独立进行财务决策，享有充分独立的资金调配权。

截至本回复报告出具之日，发行人财务独立，不存在与主要股东，控股股东、实际控制人及其控制的其他企业共用银行账户的情况；发行人根据发展规划，自主决定投资计划和资金安排，不存在公司股东、实际控制人干预公司财务决策、资金使用的情况；发行人作为独立的纳税人，依法独立纳税。

歌佰德有独立的财务部门，独立的银行账户，独立建账，独立纳税，不存在与发行人共用财务人员的情形。2016年后，上海凯宝成为歌佰德的大股东，委派财务人员，控制财务决策。发行人的财务独立于歌佰德。

(4) 发行人机构设置完整。按照建立规范法人治理结构的要求，设立了股东大会、董事会和监事会，聘请了行业、财务等方面的专家担任独立董事，实行董事会领导下的总经理负责制。发行人根据生产经营的需要设置了完整的内部组织机构，各部门职责明确、工作流程清晰。发行人组织机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业不存在合署办公、混合经营的情形，自设立以来未发生股东干预发行人正常生产经营活动的现象。

发行人与歌佰德不属于同一控制下的关联关系，法人治理结构互不相同，互为独立，发行人机构独立于歌佰德。

(5) 发行人拥有完整的独立自主的药品研发能力，拥有独立的研发设备和人员；发行人拥有完整的生产系统，按照 GMP 制定了一套严格的管理制度，规范药品生产、质量检验和存货管理、物流等各个环节；发行人独立面向市场采购并计划按照药品获得批准上市的进展建立独立的营销团队和销售业务体系。发行人具有独立完整的业务体系和面向市场独立开展业务的能力。

发行人与歌佰德不构成同业竞争及潜在的同业竞争，不存在严重影响独立性或显失公平的关联交易，与歌佰德不存在共用生产、研发情形，各自的知识产权权属清晰，发行人业务独立于歌佰德。

**(五) 歌佰德停业后，其人员去向和设备等资产情况，是否为发行人所使用**

截至 2017 年 12 月末，歌佰德在册员工 53 人，停业后其中 2 人留任（2018

年底离职）、16人离职、20人回到上海凯宝、15人入职发行人。入职发行人的15人中，行政人员10人、生产人员4人、临床人员1人，包含发行人财务总监陈雅萍、董事会秘书方舟、监事武斌。

歌佰德现有生产线建设于2013年，主要设备为发酵反应及相应纯化、检测、冻干设备。歌佰德建立了固定资产管理制度，对每台设备均建有卡片，标注资产名称、资产编码、责任部门、保养维修记录等，并有固定资产管理台账，可以追踪设备的状况，歌佰德的固定资产管理良好，实地查看产线完整，不存在发行人使用歌佰德设备情况。

**（六）度拉纳明临床试验的进展情况，后续重新开始临床试验所需的条件，上市所需的环节，歌佰德资金短缺问题的具体情况，解决安排或规划，解决进展，预计解决资金问题和恢复营业（继续临床试验）的时间**

1、度拉纳明临床试验的进展情况，后续重新开始临床试验所需的条件，上市所需的环节

2016年6月，根据国家药监局与歌佰德《注射用度拉纳明三期临床沟通交流会纪要》：①注射用度拉纳明（重组人凋亡素2配体，rh-Apo2L）属于治疗用生物制品注册分类1类，国家重大新药创制产品。通过肺癌一线患者三期临床研究，得到了以PFS值为目标的临床统计结果。现因企业厂地搬迁，结合当前肿瘤临床研究发展方向的变化，“药审中心”评审意见是：该产品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。

②申办方基于前期临床研究结果，参考既往临床研究数据，设计了新的III期临床研究方案，沟通会纪要基本同意该III期临床方案的整体框架。总体设计为随机、双盲、安慰剂平行对照（2:1）、多中心III期临床方案，旨在评估注射用度拉纳明对二线治疗失败的晚期（三线）非小细胞肺癌患者的有效性和安全性，主要疗效指标：总生存期（OS）。

歌佰德根据上述沟通纪要精神，进行注射用度拉纳明III期临床补充研究。截至本回复报告出具之日，歌佰德的注射用度拉纳明III期临床试验补充研究处于暂停阶段。如果启动临床试验，需要资金投入和招聘人员。

注射用度拉纳明申请新药上市，首先需要完成III期临床试验，且临床试验



结果与 CDE 沟通满足注册申报要求，预计需要至少 5 年时间，其次需要申请新药注册上市，预计需要 1-2 年时间。期间还需要完成注射用度拉纳明生产工艺、质量标准的优化确定。

2、歌佰德资金短缺问题的具体情况，解决安排或规划，解决进展，预计解决资金问题和恢复营业（继续临床试验）的时间

歌佰德在两个方面需要资金的投入，一是改造、升级现有生产线，歌佰德现有生产线建设于 2013 年，如果重新启用，需要对主要设备进行改造、验证等工作，预计投入 600 多万元；二是启动 III 期临床试验，需要与临床研究机构合作并招聘人员，预计投入约 6000 万元。

根据歌佰德的股东上海凯宝、爱珀尔、彩缘投资的说明，歌佰德的注射用度拉纳明要和其他化学药物联合使用，针对目前靶向、免疫或靶向、免疫与化疗联合治疗肿瘤的新趋势，注射用度拉纳明是否具有可比的临床价值存在很大的不确定性，使注射用度拉纳明的 III 期临床研究风险较大，且需要大量资金投入，各股东目前就资金来源尚没有解决方案及计划，暂无对歌佰德后续业务开展的规划。

关于歌佰德注射用度拉纳明未来不可能重新启动的情况见本问题之 7 回复：歌佰德后续是否继续推进注射用度拉纳明临床研究。

**（七）歌佰德后续业务开展的规划，周劲松、上海凯宝等歌佰德股东或其他方对歌佰德未来业务发展、股权变动等的计划或安排情况，上海凯宝是否将按增资协议的约定继续增持歌佰德股权，歌佰德后续是否将继续推进度拉纳明的临床试验**

1、歌佰德后续业务开展的规划，周劲松、上海凯宝等歌佰德股东或其他方对歌佰德未来业务发展、股权变动等的计划或安排情况

关于歌佰德后续业务开展的规划，见本问题之 7 回复：歌佰德后续是否继续推进注射用度拉纳明临床研究。

根据上海凯宝、爱珀尔等歌佰德的股东的说明，周劲松、上海凯宝等歌佰德股东或其他方目前没有对歌佰德未来业务发展、股权变动等的计划或安排，也无对歌佰德后续业务开展的规划。

## 2、上海凯宝是否将按增资协议的约定继续增持歌佰德股权

2016年8月，上海凯宝与歌佰德签署的《增资协议》约定，在甲方（歌佰德）新药注射用度拉纳明（重组人凋亡素2配体，rh-Apo2L）完成III期临床试验并取得生产批文后，乙方（上海凯宝）将在履行内部程序后以购买甲方（歌佰德）原股东股权或增资方式取得甲方（歌佰德）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。

根据上海凯宝的说明，因增资协议约定的条件没有满足，上海凯宝未进一步增持歌佰德股权。如果歌佰德能够取得度拉纳明新药上市许可，上海凯宝将按照届时具体情况决定增持、控股歌佰德。

## 3、歌佰德后续是否将继续推进度拉纳明的临床试验

(1) 2009年，上海怡尔开展了“重组人凋亡素2配体（度拉纳明）联合长春瑞滨+顺铂（NP）治疗晚期一线非小细胞肺癌多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照III期临床研究”，入组病例452例，临床研究取得了无进展生存期（PFS）的提高，但肿瘤评价的核心指标总生存期（OS）未获得统计学意义的提高。由于该临床试验开展时间早，周期跨度长，届时的NP方案还是一线化疗的基础方案。临床III期结束注册申报时，相较于其他经典化疗药（紫杉醇等），长春瑞滨由于疗效及安全性低，临床实践中已基本不使用，注射用度拉纳明+NP三药联合的临床效果相较于单纯的经典化疗药紫杉醇+顺铂也无临床优势。目前治疗一线非小细胞肺癌的药物日趋丰富，注射用度拉纳明作为生物制剂与目前的免疫、靶向、经典化疗药（紫杉醇等）已不具有临床可及性。加之注射用度拉纳明III期临床样品的生产产地与商业化产地不一致，提供的临床数据和资料尚不足以支持产品的注册申请，国家药监局于2016年6月下发了审批意见通知件（批件号2016L04304），需重新开展进一步的III期临床补充研究。

(2) 2016年，上海凯宝成为歌佰德的大股东，主导歌佰德的生产经营管理工作。通过与国家药监局CDE的沟通，鉴于当时治疗三线非小细胞肺癌尚无标准治疗药物，根据全新结构一类新药审评要求，确定了以总生存期（OS）为主要指标的临床研究方案，针对三线肺癌患者的随机、双盲、单药与安慰剂平行对照、多中心III期临床方案，2017年入组了20多例病例，初步临床结果表

明，与安慰剂对照的临床效果不明显。生物制剂单药使用效果差，通常需与化疗联合以增效，考虑到度拉纳明生物制剂的特征，及临床结果的巨大不确定性，加之完成后续临床试验需要大量资金投入的风险，上海凯宝及其他股东均无意愿再投入资金开展后续临床研究，歌佰德于 2018 年 4 月停业至今。

(3) 度拉纳明作为全新结构生物制剂，产品研发至今已近 20 年，目前国内外尚无同类产品获批上市，国外曾研发该品种，后在临床 II 期阶段停止。度拉纳明作为 1.1 类全新制剂获批上市面临的技术难度非常大。2017 年，正大天晴治疗三线非小细胞肺癌的安罗替尼药物获批上市，根据现行的新药注册上市规定，如果注射用度拉纳明继续开展非小细胞肺癌三线治疗的临床方案，需与安罗替尼单药头对头比较做非劣或优效设计。综合度拉纳明单药使用的疗效，获得预期临床结果获批上市的可能性较低。

综上，鉴于歌佰德已经停业近 3 年，注射用度拉纳明 III 期临床试验结果的巨大不确定性，及后续临床试验需要投入大量资金的风险，未来重新启动注射用 III 期临床研究的相关条件不具备，已不可能继续推进后续临床试验。

**(八) 结合前述问题，以及大股东相同、发行人董事监事高级管理人员和核心技术人员大多曾于歌佰德任职、产品适应症相同、地理位置相邻等情形，分析说明若歌佰德继续推进度拉纳明的临床试验，发行人与其的业务是否相同或类似，是否存在替代性、竞争性和利益冲突，是否存在潜在的同业竞争等，若存在，避免利益冲突的措施，如何保障上述措施的持续实施**

1、发行人与歌佰德目前不存在替代性、竞争性和利益冲突，不存在潜在的同业竞争。具体说明如下：

(1) 发行人与歌佰德不属于同一控制下的关系

2016 年至今，上海凯宝为歌佰德的第一大股东，歌佰德的执行董事、公司负责人等均由上海凯宝人员担任；2016 年至 2018 年 4 月停业前，歌佰德的经营活动主要是注射用度拉纳明的 III 期临床研究、生产工艺优化、质量标准确立，由上海凯宝派出管理人员、生产质检人员及招聘临床研究人员，承担了管理及运营歌佰德的具体经营活动，上海凯宝对歌佰德能够施加重大影响。

发行人的控股股东、实际控制人为周劲松，因此，发行人与歌佰德目前不

属于同一控制下的关系。

(2) 报告期内，发行人与歌佰德不存在人员混同情形

周劲松及孙菁、刘刚、球谊等核心技术人员于 2016 年后，均已专职在发行人处工作、领薪，不兼任歌佰德任何职务，也未参与歌佰德的 III 期临床研究；潘若鋈、武斌、陈雅萍、方舟等管理人员曾任职于歌佰德，在歌佰德 2018 年 4 月停业后，按照自愿选择的原则，入职发行人，并在发行人专职工作、领薪。

	发行人任职情况	歌佰德曾任职情况	任职歌佰德时间
周劲松	董事长、总经理	项目负责人	2012 年 1 月至 2014 年 12 月
孙菁	董事、副总经理	执行董事、 <b>总经理</b>	2012 年 1 月至 2015 年 12 月
潘若鋈	监事、总经理助理	办公室主任	2012 年 2 月至 2017 年 7 月
武斌	监事、工程部经理	工程设备部经理	2012 年 11 月至 2018 年 6 月
刘刚	生产管理部经理	车间主任	2011 年 9 月至 2015 年 12 月
球谊	质量管理部经理	质量经理	2011 年 6 月至 2015 年 12 月
陈雅萍	财务总监	财务经理	2013 年 3 月至 2018 年 4 月
方舟	董事会秘书	办公室副主任	2013 年 7 月至 2018 年 5 月

发行人整体变更为股份有限公司后，按照上市公司规范治理要求建立、健全“三会”运行制度、内部控制制度，保证了在资产、业务、人员、财务、机构方面的独立性。

(3) 发行人与歌佰德地理位置相邻，但两者之间不存在资产共用情形，发行人存在向歌佰德采购蒸汽、污水处理服务，报告期内采购量较少，采购价格公允，关联交易情况已经履行了发行人董事会、股东大会确认程序，对发行人的独立性不产生重要影响。

发行人已经与上海华电奉贤热电有限公司签订《工业蒸汽供应合同》，将使用管网蒸汽；发行人正在自建污水处理站，以后生产及募投项目投资建设新增产能均自行处理污水；届时，发行人与歌佰德的关联交易将减少。

(4) 鉴于注射用度拉纳明注册新药的可行性低、资金投入风险大，歌佰德继续推进注射用度拉纳明 III 期临床研究的相关条件不具备，已不可能继续推进后续临床试验，歌佰德的停业状态将持续，客观上与发行人不存在替代性、竞争性和利益冲突、潜在的同业竞争。具体见本问题之上一回复（7、歌佰德后续

是否将继续推进度拉纳明的临床试验)。

(5) 歌佰德的注射用度拉纳明与发行人紫杉醇胶束在患者目标人群、产品技术、产品进展的差异,客观上不会和发行人构成同业竞争及利益冲突。

歌佰德主要产品度拉纳明为生物制品,发行人主要产品紫杉醇胶束为化学药物,两者III期临床试验及拟上市注册的适应症均为非小细胞肺癌。

两者在生产工艺、作用机制等方面的差异情况如下:

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
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。
主要生产设备	旋转蒸发仪、自动配液系统、注射用水制备及分配系统、纯化水制备及分配系统、空调净化系统、冻干机	发酵反应罐、纯化系统、全自动液相层析系统、冷库、真空灭菌系统、冻干机
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》	《新型肿瘤凋亡素 2 配体基因、其表达的肿瘤凋亡素及其制法》(该专利权人为第二军医大,歌佰德拥有独家许可权、处置权)、《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

因为生产工艺不同,生产设备不能混用,产品技术的差异也使两者不存在互相借用、利用技术的情形。

从产品研发进展情况看,歌佰德注射用度拉纳明III期临床研究已经暂停近 3 年。发行人的紫杉醇胶束目前正在新药注册审评阶段,预计明年将开始销售。

歌佰德自 2018 年 4 月停业至今,未来不具备重新启动注射用度拉纳明III期临床研究的条件,即使重新启动,需要重新制定临床试验方案,从启动到注册新药上市批准预计至少需要 5 年以上时间,客观上歌佰德与发行人不存在同业竞争和利益冲突。

综上，从歌佰德的法人治理、停业状况及产品差异等情况分析，以及历史上存在的发行人部分董监高、核心技术人员曾任职歌佰德的情况已经解决，发行人按照规范上市公司规范要求建立、健全了法人治理制度、内部控制制度，具有独立性，发行人与歌佰德不构成同业竞争关系，不存在替代性、竞争性和利益冲突，不存在潜在的同业竞争。

## 2、为避免利益冲突采取的措施及措施的可实施性

歌佰德目前处于停业状态，已不可能重新启动注射用度拉纳明III期临床补充研究，发行人与歌佰德不存在替代性、竞争性和利益冲突，不存在潜在的同业竞争。为了避免将来与发行人发生利益冲突，发行人的实际控制人周劲松、歌佰德的主要股东爱珀尔出具承诺函，上海凯宝就避免潜在的同业竞争出具声明。

### (1) 发行人的实际控制人周劲松承诺：

本人承诺：目前及将来本人不会在歌佰德担任任何职务，除了以爱珀尔法定代表人参加歌佰德股东会外，不会以任何形式参与歌佰德技术研发、经营管理等。

本人承诺：目前及将来本人不会利用对发行人的控制权，要求发行人、发行人的员工以任何形式参与歌佰德的注射用度拉纳明项目，不会向歌佰德提供任何形式的资金、业务机会。

本人承诺：尽管歌佰德已于 2018 年初停业至今并不再继续开展度拉纳明项目的任何研究，如可能本人愿意将持有爱珀尔的股权以任何形式进行转让，以充分保证发行人的独立性及未来可能存在的任何潜在同业竞争。

本人将切实履行本承诺函，如未切实履行本承诺函，本人将赔偿由此给发行人造成的直接或间接的全部经济损失。

本承诺函自签署日起生效。

### (2) 爱珀尔承诺：

本公司承诺：本公司除作为股东参加歌佰德股东会外，目前及将来不会以任何形式参与歌佰德技术研发、经营管理等，不会向歌佰德提供任何形式的资金、业务机会。

歌佰德已于 2018 年初停业至今并不再继续开展度拉纳明项目的任何研究，本公

司承诺目前及将来均不会要求或支持歌佰德继续开展度拉纳明项目的任何研究。

本公司将切实履行本承诺函。如本公司未切实履行本承诺函，本公司将承担相应的责任。

本承诺函自签署日起生效。

### （3）上海凯宝声明：

在为上海歌佰德生物技术有限公司的第一大股东期间，上海凯宝目前无制定歌佰德的业务发展规划，如果未来制定歌佰德的业务发展规划时，将与其他股东共同避免上海歌佰德生物技术有限公司与上海谊众药业股份有限公司发生重大的替代性、竞争性、利益冲突和不利影响的同业竞争。

歌佰德自 2018 年 4 月停业至今，目前已不可能继续推进注射用度拉纳明III期临床研究，停业状态将持续，可有效地防范潜在的同业竞争；发行人实际控制人周劲松、歌佰德股东爱珀尔承诺可采取进一步措施，避免存在可能的潜在利益冲突，承诺是切实可行的，将保障承诺事项的落实。

### （九）上海佰弈仅为发行人提供服务的原因，后续发行人不再与其发生交易，其业务规划情况

上海佰弈的规模较小，与发行人的 CRC 服务为其首单业务，其为发行人提供服务于 2015 年 5 月开始至 2020 年 6 月结束。因规模及业务经历的不足，上海佰弈承接新业务的优势不强，难以开发新的业务，故其仅为发行人提供服务。

基于业务规模难以拓展，上海佰弈后续将不再继续经营，拟申请注销。

## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师执行了如下核查程序：

- 1、查阅上海恰尔的工商登记资料，了解其技术来源情况；
- 2、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，查阅注射用度拉纳明的核心专利情况；

3、查阅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 2016 年报、2017 年报、2018 年报、2019 年报，了解上海凯宝入股歌佰德的原因及对歌佰德的公开信息披露内容；

4、查阅歌佰德的临床试验批件、重大新药创制合同、药监局沟通纪要、新药注册受理批件等，访谈周劲松、孙菁等，了解歌佰德的注射用度拉纳明的临床试验进展情况，以及注射用度拉纳明后续临床研究的可行性；

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、查阅歌佰德项目备案、环评批复文件，了解现有生产线建设情况；歌佰德固定资产清单，实地核查歌佰德生产设备状况；

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、查阅歌佰德花名册，了解停业后人员去向；

9、查询奉贤区行政执法部门网站，了解歌佰德有无受到处罚情况；

10、查阅 2017 年-2020 年发行人歌佰德同一供应商的合同，了解合同执行情况；

11、获取发行人采购蒸汽、污水处理服务的合同、结算单，复核报告期内发行人与歌佰德采购蒸汽、污水处理服务的交易量、交易价格，查询同地区同行业公司公开披露资料，比较分析发行人蒸汽价格、污水处理价格定价的公允性；

12、获取歌佰德各股东出具的说明，访谈上海凯宝、周劲松，获取上海凯宝出具的声明；

13、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、鉴于：（1）注射用度拉纳明的核心技术来源于第二军医大学的技术转让；（2）注射用度拉纳明的工艺中试放大、临床前研究主要为上海海尔及与华东理工大学的合作研发；（3）歌佰德唯一核心产品注射用度拉纳明的核心技术来源与周劲松及发行人研发团队均无关；（4）周劲松主持了注射用度拉纳明的 I 期、II 期、III 期临床研究及商业化生产线建设，孙菁、潘若鋈、刘刚、球谊作为研发成员参与了注射用度拉纳明的 I 期、II 期、III 期临床研究及商业化生产建设。2016 年 6 月，根据国家药监局审批意见通知件（批件号 2016L04204）要求，歌佰德需重新开展 III 期临床研究，截至本回复报告出具日，注射用度拉纳明 III 期临床补充研究处于暂停状态，不再开展任何研发活动；因此，注射用度拉纳明实质上不是周劲松及发行人研发团队的研发成果；

2、歌佰德自 2018 年 4 月停业来仍未注销的原因真实、合理；

3、经公开查询，歌佰德不存在环保或其他处罚的情形；发行人与歌佰德位置相邻、相近，各自独立建有完整的生产线，并有规范的资产管理控制制度，且生产工艺、路径、方法不同，发行人和歌佰德之间不存在共用设备的情形；发行人存在向歌佰德采购蒸汽、污水处理服务的关联交易，报告期内该等关联交易量较小，交易定价公允合理，履行了董事会、股东大会确认程序；未来发行人的该等关联交易将逐步减少，不会对发行人的规范运行产生不利影响。发行人、歌佰德存在同一供应商的情形，经审慎核查，发行人、歌佰德与该等供应商的交易真实、合理，不存在为发行人承担成本费用、输送利益的情形；

4、报告期内，歌佰德的董监高、核心技术人员与发行人均不重合；报告期内个别研发人员入职发行人，不影响发行人人员独立性；歌佰德自 2018 年 4 月停业至今，歌佰德的研发人员、管理层、设备等与发行人不存在共通共用，发行人的资产、人员、财务、机构和业务独立于歌佰德；

5、目前歌佰德的注射用度拉纳明 III 期临床研究处于暂停阶段，因开展注射用度拉纳明临床研究的相关条件不具备，不可能继续推进注射用度拉纳明 III 期临床研究；

6、（1）发行人建立了规范有效的内部控制制度，并通过法人治理机制约束、内部控制制度运行、检查、监督等措施，保证发行人规范运行，在资产、人员、机构、财务、业务具有独立性。发行人的部分高级管理人员和核心技术人员曾任职于歌佰德，目前均专职在发行人处工作并领薪，报告期内，发行人的董事会、管理层、核心技术人员保持稳定，人员与歌佰德不存在重合、共用情形，发行人的部分高级管理人员、核心技术人员曾任职歌佰德不影响发行人的人员独立性；发行人与歌佰德存在关联采购蒸汽、污水处理服务，该等关联交易发生额较小，定价公允，不对发行人的业务独立性产生不利影响；（2）2016年后，上海凯宝成为歌佰德的大股东，并派出执行董事、关键人员，承担了III期临床研究、生产工艺等运营管理工作，控制了财务管理，发行人与歌佰德在人员、设备、财务、业务方面相互独立，不构成同业竞争关系；歌佰德自2018年4月停业至今，因开展注射用度拉纳明临床研究的相关条件不具备，不可能继续推进注射用度拉纳明III期临床研究，歌佰德的停业状况将持续，客观上不会和发行人构成同业竞争、利益冲突及潜在的同业竞争。因此，歌佰德的主要产品注射用度拉纳明与发行人紫杉醇胶束产品适应症相同，不会与发行人产生同业竞争和利益冲突，不会对发行人的业务独立性产生不利影响。发行人与控股股东、实际控制人控制的其他企业之间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或显失公平的关联交易，不存在依赖于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业的情形，发行人的业务具有独立性；（3）为避免未来产生利益冲突及重大不利影响的同业竞争，发行人的实际控制人、歌佰德的主要股东已出具承诺，相关承诺措施是有效的、充分的且可实施的，可以保障相关措施持续有效；

7、上海佰弈因其业务特点及规模原因，仅为发行人提供服务具有合理性，发行人与上海佰弈将不再发生关联交易是真实、合理的。

### **问题 3.关于发行人技术**

#### **问题 3.1**

3.1 根据招股说明书披露，目前市场上有多种已上市或在研的紫杉醇、多西他赛胶束类产品。其中 Samyang 公司有两款产品，分别为紫杉醇聚乙二醇-聚

乳酸（PEG-PLA）胶束、多西他赛甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯胶束，其中多西他赛胶束和发行人紫杉醇胶束的辅料一样，均为甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯，Samyang 的两款产品适应症均包括非小细胞肺癌。

请发行人进一步说明：发行人的紫杉醇胶束和其他紫杉烷类胶束产品在所用辅料、粒径大小、技术路线、耐受剂量、临床结果等方面的差异，技术优劣势；发行人和 Samyang 均采用甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯作为辅料，发行人是否具有相关知识产权，技术路线和产品形态是否存在差异，耐受剂量差异较大的原因，Samyang 的产品是否有在中国开展临床试验或者获批上市的可能，是否对发行人产品构成竞争。请发行人结合前述问题的回答，修改完善招股说明书业务技术的披露内容。

回复：

#### 一、发行人的说明

（一）发行人的紫杉醇胶束和其他紫杉烷类胶束产品在所用辅料、粒径大小、技术路线、耐受剂量、临床结果等方面的差异，技术优劣势

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。Oasima 紫杉醇药用辅料来自对维生素 A 的糊精化改构；Sun Pharm 紫杉醇药用辅料合成自聚乙烯聚吡咯烷酮、胆固醇硫酸盐、辛酸；发行人紫杉醇胶束药用辅料与 Samyang 的胶束药用辅料起始物料化学组成相同，但最终合成的聚合物药用辅料的分子量及分子量分布系数有差异。


粒径指标方面，根据文献资料，小粒径（<20~30nm）纳米药物更利于纳米药物在致密的肿瘤组织内的渗透扩散。因此，同等情况下，小粒径纳米物理论上可以转化为更好的疗效。发行人紫杉醇胶束平均粒径为 20nm，比已经上市的胶束产品粒径小。



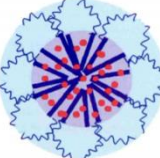
通过公开资料无法查询到其他已上市胶束制剂技术路线的详细信息。两亲嵌段共聚物溶解于水的过程中会自动组装形成胶束，胶束结构的稳定性主要受平均分子量影响，针对发行人药用辅料，平均分子量主要体现药用辅料的亲水

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。针对有效载荷药物紫杉醇形成的胶束制剂具有极佳的稳定性，临床使用剂量大幅提升，最大耐受剂量可达  $390\text{mg}/\text{m}^2$ 。

公司	产品结构	原辅料	产品名称	适应症	粒径	ORR	剂量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )
Oasmia		基于维生素 A 的赋形剂 X17、紫杉醇	Apealea <sup>®</sup> / Paclical <sup>®</sup> (paclitaxel)	卵巢癌	20~60nm	25.70%	260
Samyang		甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯、紫杉	Genexol <sup>®</sup>	非小细胞肺癌	25nm	37.70%	230~300
				乳腺癌		58.50%	240~300

公司	产品结构	原辅料	产品名称	适应症	粒径	ORR	剂量 (mg/m <sup>2</sup> )
		醇		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：公开论文未披露 Nanoxel 各适应症临床数据

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 300mg/m<sup>2</sup>，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。

发行人通过对紫杉醇胶束关键核心处方药用辅料的精准筛选，合成了理想的、适合紫杉醇的亲水亲油比例的高分子聚合物辅料，与天然紫杉醇溶解于水的过程中自动组装形成质量稳定可靠的胶束制剂，临床数据显示紫杉醇胶束拥有明显的临床优势。

(二) 发行人和 Samyang 均采用甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯作为辅料，发行人是否具有相关知识产权，技术路线和产品形态是否存在差异，耐受剂量差异较大的原因，Samyang 的产品是否有在中国开展临床试验或者获批上市的可能，是否对发行人产品构成竞争

#### 1、发行人具有药用辅料相关的发明专利

发行人通过自主研发申请取得的 3 项发明专利覆盖了制剂、药用辅料的制

备及方法：

序号	专利名称	专利类别	专利号	说明
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	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要求保护的内容。
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	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类剂型新药提供基本方法和技术路线。
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	关键药用辅料的一种补充制备方法

## 2、发行人和 Samyang 的差异比较

发行人紫杉醇胶束药用辅料与 Samyang 的胶束药用辅料起始物料化学组成相同，但最终合成的聚合物药用辅料的分子量及分子量分布系数有差异；对比发行人与 Samyang 胶束药用辅料的相关专利，工艺路线与投料比也均不相同。发行人通过对紫杉醇胶束关键核心处方药用辅料的精准筛选，合成了理想的、适合紫杉醇的亲水亲油比例的高分子聚合物辅料；对比 Samyang 胶束药用辅料，发行人紫杉醇胶束的药用辅料分子量分布系数更窄，聚合物纯度更高，胶束制剂质量更加稳定；对比发行人紫杉醇胶束与 Samyang 的紫杉醇胶束针对非小细胞肺癌的临床数据，发行人紫杉醇胶束在有效性及安全性方面均显示出明显的临床优势。

查询发行人、SAMYANG 中国专利、公开文献等相关资料，发行人与 Samyang 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯药用辅料、紫杉醇胶束制剂、非小细胞肺癌临床试验存在如下差异：

核心指标	发行人	SAMYANG
辅料成分	甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯 (PDLLA)	文献中辅料成分为：甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯 (PDLLA)；中国专利公布的成分为：亲水性材料为聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇，疏水性材料为聚乳酸 (PLA) 或聚乳酸和乙醇酸的共聚物 (PLGA)。
分子量/亲水亲油比	发行人经过严格处方筛选确定了理想的亲水亲油比例	专利覆盖的分子量范围较宽泛，文献给出的亲水亲油比仅是一个理论投料比

核心指标	发行人 (区间)	Samyang
分子质量分布系数	1.05~1.06	1.20
ORR	50.33%	37.70%
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	单臂
病例数量	448 例	69 例

### 3、耐受剂量差异较大的原因

(1) 多西他赛因本身结构与紫杉醇不同，耐受剂量差异较大，以普通紫杉醇注射液与多西他赛注射液为例，普通紫杉醇的使用剂量为 135-175mg/m<sup>2</sup>，多西他赛使用剂量仅为 75mg/m<sup>2</sup>。

(2) 甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯药用辅料是两亲性高分子化合物，涉及高分子材料合成，高分子材料合成需要精准的工艺控制保证纯净的引发体系，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，进而影响临床研究的结果。

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。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比重增加。因此，为保证紫杉醇胶束制剂的质量，必须对药用辅料的分子量及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。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。发行人的紫杉醇胶束分子量分布系数为 1.05~1.06，实际检测药用辅料的 GPC 曲线均为单峰，峰型呈明显的正态分布，分子量分布系数极窄且稳定，GPC 测试所使用的单分散性标样其分子量分布系数为 1.05，显示发行人药用辅料纯度极高，针对有效载荷药物紫杉醇形成的胶束制剂更加稳定。Samyang 紫杉醇胶束的分子质量分布系数较大，达到了 1.2，说明该胶束体系纯净度不高，影响紫杉醇胶束的稳定性，导致了临床使用中毒副作用增加，耐受剂量相对降低。

#### 4、Samyang 的紫杉醇胶束在国内的临床试验或上市进展情况

Samyang 的注射用紫杉醇聚合物胶束曾经在 2009-2011 年申报国内的临床试验，目前办理状态已经完成，无法查询其临床是否获批，但公开资料显示该产品未进行后续临床试验的登记与患者招募，推断该临床试验未推进。

受理号	注册分类	申请类型	承办日期	办理状态	状态开始日
JXHL1100279	化药	进口	2011/8/15	制证完毕—已发批件	2017/9/4
JXHL1100280	化药	进口	2011/8/15	制证完毕—已发批件	2017/9/4
JXHL0900053	化药	进口	2009/3/26	制证完毕—已发批件	2009/10/22
JXHL0900054	化药	进口	2009/3/2	制证完毕—已发批件	2009/10/22

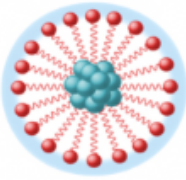

Samyang 的紫杉醇胶束在韩国仅完成 69 例患者的 II 期单臂临床试验就获批上市，在中国申报上市将需要重新完成 I 期、II 期、III 期完整的临床研究。如果 Samyang 在国内开始临床试验、申请上市等相关工作，根据现有审评审批程序，至少需要 3-5 年以上的时间，如果其紫杉醇胶束顺利获批上市，将与发行人紫杉醇胶束产生竞争。

## 二、发行人的披露



发行人在招股说明书“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”补充披露以下内容：

### “■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 <sup>2</sup> )
Oasmia		基于维生素 A 的赋形剂 X17、紫杉醇	Apealea <sup>®</sup> / Paclical <sup>®</sup> (paclitaxel)	卵巢癌	20-60nm	25.70%	260
Samyang		甲氧基聚乙二醇-聚乳酸、紫杉醇	Genexol <sup>®</sup>	非小细胞肺癌	25nm	37.70%	230~300
				乳腺癌		58.50%	240~300
				卵巢癌		88%	260



公司	产品结构	原辅料	产品名称	适应症	粒径	ORR	剂量 (mg/m <sup>2</sup> )
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 <sup>®</sup>	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：公开论文。注：公开论文未披露 Nanoxel 各适应症临床数据

经公开信息查询，上述境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	单臂
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

.....

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。”

### 问题 3.2

3.2 发行人已就核心技术研发了紫杉醇胶束，并筛选出适合多西他赛、卡巴他赛的高分子药用辅料，未来二到三年将主要研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束。发行人的募集资金投向不包括多西他赛、卡巴他赛等其他紫杉烷类药物。

请发行人说明：结合募集资金投向，说明多西他赛胶束、卡巴他赛胶束等的研发是否为发行人未来主要业务发展方向，并根据实际情况修改招股说明书相关表述。

回复：

#### 一、发行人的说明

##### 1、多西他赛胶束、卡巴他赛胶束为发行人未来业务发展方向

发行人未来三年发展规划明确提出，利用先发的纳米技术和高分子药用辅料合成技术优势，研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束，进行产品的扩充，丰富产品线和研发管线。多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是发行人未来主要的研发产品。

紫杉醇、多西他赛、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潜力的紫杉烷类抗肿瘤药物。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。根据中国临床肿瘤学会（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。紫杉醇因有新改良制剂白蛋白紫杉醇上市，近两年销售增长迅速；而传统的多西他赛注射液目前尚未有改良剂型上市，限于当前剂型的限制，过去几年增长缓慢。根据 PDB 数据，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，多西他赛销售金额从 12.48 亿元增长到

2019 年的 13.37 亿元。卡巴他赛因为适应症仅有前列腺癌，且中国前列腺癌发病人数较少，预估销售金额较小。

从发展趋势看，多西他赛、卡巴他赛的剂型改良空间较大。发行人已经通过紫杉醇胶束的研发，建立了纳米技术及药用聚合物合成技术研发平台，可以凭借技术优势研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束，丰富产品管线。基于对紫杉烷类药物的发展趋势、发展前景预判，以及充分发挥已有的技术优势，发行人将多西他赛胶束、卡巴他赛胶束作为未来主要业务发展方向之一。

## 2、发行人多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的临床前研发进度

多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是一种新型纳米给药系统的改良制剂，发行人已经筛选出创新的不含 TWEEN-80、适合于多西他赛、卡巴他赛的共聚物药用辅料，并采用独家的界面经高密度二硫键交联技术，使多西他赛胶束、卡巴他赛胶束同时具备了体内较高的稳定性和肿瘤组织控释药物的靶向功能。相比于普通紫杉醇注射液采用的毒性较大的增溶剂聚氧乙烯蓖麻油，多西他赛和卡巴他赛注射液采用的增溶剂 TWEEN-80 具有较高的安全性；因此，胶束化的多西他赛和卡巴他赛制剂要真正实现临床价值提升难度较紫杉醇胶束要高，而仅仅通过采用两亲嵌段共聚物替代制剂中的 TWEEN-80 来提高耐受剂量并提高疗效的可能性很低。从国外已获批或正在临床的产品看，相比于多西他赛注射液，已有报道的当前改良制剂均无法提升耐受剂量及改善疗效。目前国内多西他赛胶束尚处于临床早期阶段，是否能提升临床剂量、提高疗效无公开数据报道。

发行人不仅精准地筛选出适合于多西他赛、卡巴他赛的药用辅料，同时独创性开发了一种界面经高密度二硫键交联的自组装胶束载药系统，该胶束同时具备了体内超高的稳定性和肿瘤内药物释放的高敏感度。二硫键的断裂主要受人体内还原性谷胱甘肽浓度的影响：人体血液中谷胱甘肽的浓度大概在 1-10 $\mu$ M 之间，正常细胞内一般在 1-10mM 之间，而肿瘤细胞内的浓度比正常细胞高几十倍，耐药的肿瘤细胞则更高。因此，发行人选择将肿瘤内外谷胱甘肽浓度的差异作为调控药物控释速率的智能开关，可大幅降低药物的血液毒性。

临床前研究初步显示，发行人的多西他赛胶束有较好的临床价值，预计未

来可提升耐受剂量和疗效，但最终疗效尚需后续临床试验验证。改良型新药必须以提升临床价值为导向，发行人前期基础研究相对审慎，发行人的多西他赛胶束因采用新技术、制备工艺难度大导致研发进度相对落后。

按照后续研发计划，发行人将进一步对药用辅料的核心处方进行优化，探索放大工艺，开展临床前动物实验，临床试验申报等，临床前研究预计耗时 2 年，该部分支出相对较少。发行人计划在 2023 年-2024 年先后开始多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的 I 期临床研究，后续临床研究因为适应症较多、入组病人量较大，临床研究所需资金规模投入较大。

根据上述研发计划，在 2024 年前多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发投入将较小，预计 1000 万元的研发投入，发行人可以通过募投项目中补充流动资金和业务发展资金解决。2025 年后，发行人计划多西他赛胶束、卡巴他赛胶束进入后续临床研究，预计所需资金投入较大，因为后续临床研究在时间、投入等方面的不确定性较大，发行人计划用自有资金解决。

## 二、发行人的披露

发行人已在“第六节 业务与技术”之“一、发行人的主营业务、主要产品或服务的情况、主营业务收入的主要构成”之“（一）发行人的主营业务情况”补充披露如下：

### “3、在研产品情况

多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是一种新型纳米给药系统的改良制剂，发行人已经筛选出创新的不含 TWEEN-80、适合于多西他赛、卡巴他赛的共聚物药用辅料，并采用独家的界面经高密度二硫键交联技术，使多西他赛胶束、卡巴他赛胶束同时具备了体内较高的稳定性和肿瘤组织控释药物的靶向功能。相比于普通紫杉醇注射液采用的毒性较大的增溶剂聚氧乙烯蓖麻油，多西他赛和卡巴他赛注射液采用的增溶剂 TWEEN-80 具有较高的安全性；因此，胶束化的多西他赛和卡巴他赛制剂要真正实现临床价值提升难度较紫杉醇胶束要高，而仅仅通过采用两亲嵌段共聚物替代制剂中的 TWEEN-80 来提高耐受剂量并提高疗效的可能性很低。从国外已获批或正在临床的产品看，相比于多西他赛注射液，已有报道的当前改良制剂均无法提升耐受剂量及改善疗效。目前国内多西他赛胶束

尚处于临床早期阶段，是否能提升临床剂量、提高疗效无公开数据报道。

发行人不仅精准地筛选出适合于多西他赛、卡巴他赛的药用辅料，同时独创性开发了一种界面经高密度二硫键交联的自组装胶束载药系统，该胶束同时具备了体内超高的稳定性和肿瘤内药物释放的高敏感度。二硫键的断裂主要受人体内还原性谷胱甘肽浓度的影响：人体血液中谷胱甘肽的浓度大概在 1-10  $\mu$  M 之间，正常细胞内一般在 1-10mM 之间，而肿瘤细胞内的浓度比正常细胞高几十倍，耐药的肿瘤细胞则更高。因此，发行人选择将肿瘤内外谷胱甘肽浓度的差异作为调控药物控释速率的智能开关，可大幅降低药物的血液毒性。

临床前研究初步显示，发行人的多西他赛胶束有较好的临床价值，预计未来可提升耐受剂量和疗效，但最终疗效尚需后续临床试验验证。改良型新药必须以提升临床价值为导向，发行人前期基础研究相对审慎，发行人的多西他赛胶束因采用新技术、制备工艺难度大导致研发进度相对落后。

多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是发行人主要在研项目，按照后续研发计划，发行人将进一步对药用辅料的核心处方进行优化，探索放大工艺，开展临床前动物实验、临床试验申报等，预计 2023 年-2024 年开始临床试验，临床前研究预计需要 1,000 万元研发投入。”

#### 问题 4.关于业务

发行人根据首轮问询修改和补充了业务与技术章节相关内容。

请发行人在“业务与技术”章节继续补充和完善：（1）靶向疗法、免疫疗法和基因疗法等新兴治疗手段的影响分析；（2）紫杉烷类药物市场的竞争格局，多西他赛、卡巴他赛等相对于紫杉醇及其改良剂型的优劣势，紫杉烷类药物市场未来的发展趋势；（3）结合普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇和发行人的紫杉醇胶束在有效性、安全性、依从性和经济性等方面的优劣势，已有的市场格局及变化情况，相关厂商在市场地位、推广销售能力等方面的比较等，分析说明发行人紫杉醇胶束的市场前景和可能存在的障碍、风险；（4）口服紫杉醇、其他紫杉醇胶束产品的影响分析；（5）结合上述情况，完善重大事项提示和风险因素相关内容。

回复：

## 一、发行人的披露

（一）为完整呈现本问题所提及的（1）至（4）问题对发行人主要产品的影响，发行人在“第六节 业务与技术”之“二、发行人所处行业的基本情况 & 竞争状况”增设“（六）所处行业竞争状况”，补充披露内容如下：

### “（六）所处行业竞争状况”

发行人主要产品紫杉醇胶束为改良型新药，主要用于肿瘤治疗的化疗疗法，拟获批的适应症为非小细胞肺癌。

#### 1、靶向疗法、免疫疗法和基因疗法等新兴治疗手段的影响分析

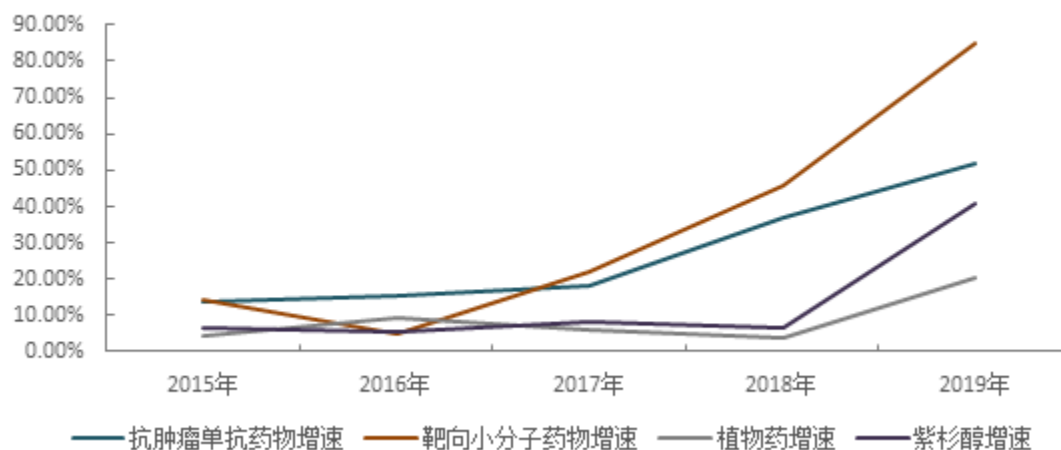
靶向疗法、免疫疗法、基因疗法等新兴治疗手段代表了肿瘤治疗的未来方向，是肿瘤治疗最新技术的应用。随着未来对肿瘤机制更加深入的探索和研究，肿瘤细胞异常繁殖的本质机理可能会清晰呈现，届时通过更加先进的药物或疗法的治疗，肿瘤可能真正成为可以治愈或可控制的慢性病，在可以预期的将来，随着基础研究推进，靶向治疗、免疫治疗、基因疗法领域会有更新的药物、疗法上市，将会持续改善肿瘤的治疗状态。

就目前来看，小分子靶向药物、免疫检查点单抗、单克隆抗体药物是肿瘤治疗热点，能针对符合特定病理特征（某些基因位点的突变）的患者给出相对个性化的治疗，大幅提升了临床治疗效果，延长了病人的存活时间。但不可否认的是，首先这些药物有着特定的目标人群，约有 40% 的患者当前并不适合这些药物的治疗，临床上仍需要化疗基础药物；其次，多数靶向药物使用一段时间后会产 生明显的耐药现象，需要更换治疗方案，需要基础化疗药物进行维持治疗。越来越多的临床研究也显示，靶向治疗、免疫治疗联合化疗会有更好的临床获益，优于单纯的靶向治疗、免疫治疗，联合治疗已经成为未来的治疗趋势。

根据 PDB 数据，2015 年-2019 年抗肿瘤单抗药物、靶向小分子药物、以紫杉醇制剂为代表的植物药销售收入增速均为正，虽然抗肿瘤单抗药物、靶向小分子药物收入增长较快，但联合用药已是趋势，作为肿瘤化疗的基础药物，紫杉醇制剂在肿瘤治疗领域的临床用量不断提升；发行人紫杉醇胶束具有良好的

安全性和显著的疗效，作为一种新型的抗肿瘤化疗药物，将成为抗肿瘤化疗的新选择。

图：抗肿瘤单抗药物、靶向小分子药物、植物药、紫杉醇销售增速



资料来源：PDB

## 2、紫杉烷类药物市场的竞争格局、发展趋势

紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛均属于紫杉烷类药物，对多种实体瘤有确切疗效。紫杉醇、多西他赛目前获批的适应症相似，卡巴他赛适应症仅为前列腺癌。目前紫杉醇制剂已有新剂型上市，多西他赛胶束仅在韩国上市，新剂型正在研发中，卡巴他赛还未见改良剂型研发的报道。

截至本招股说明书签署日，已获批上市的紫杉烷类药物包括紫杉醇注射液、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、卡巴他赛、多西他赛胶束，其中紫杉醇胶束、口服紫杉醇、多西他赛胶束均为在国外获批上市的产品，国内尚未有同类产品上市，发行人的紫杉醇胶束预计为国内首个上市的紫杉醇胶束。

产品	上市/研发阶段	理论适应症范围	实际适应症范围 (NMPA)	是否需要超敏处理	患者依从性	ORR
紫杉醇胶束 (发行人)	正在注册审评中	非小细胞肺癌 胰腺癌 乳腺癌 胃癌 小细胞肺癌 卵巢癌	非小细胞肺癌	不需要	较好	50.33%
普通紫杉醇	1992年	非小细胞肺癌 乳腺癌	乳腺癌 卵巢癌	需要	较差	25%

产品	上市/ 研发阶段	理论适应症范围	实际适应症范围 (NMPA)	是否需要超敏 处理	患者依 从性	ORR
		卵巢癌 卡氏肉瘤等	非小细胞 肺癌 卡氏肉瘤			
紫杉醇脂质体	2003年	非小细胞肺癌 乳腺癌 卵巢癌 卡氏肉瘤等	乳腺癌 卵巢癌 非小细胞肺癌	需要	一般	26%
白蛋白紫杉醇	2010年(原 研) 2018年(仿 制)	非小细胞肺癌 乳腺癌 卵巢癌 卡氏肉瘤 胃癌等	乳腺癌	不需要	较好	33%
紫杉醇胶束 (Samyang)	2007年	非小细胞肺癌 乳腺癌 卵巢癌 卡氏肉瘤 胃癌等	乳腺癌 胃癌	需要	一般	37.70%
口服紫杉醇	2016年	乳腺癌 胃癌等	乳腺癌 非小细胞肺癌 前列腺癌	不需要	较好	17.8%
多西他赛	1995年	多种实体瘤	乳腺癌 非小细胞肺癌 食道癌 卵巢癌 胃癌 前列腺癌	需要	差	31.6%
多西他赛胶束	2016年	多种实体瘤	乳腺癌 胃癌	需要	差	与传统 剂型接 近
卡巴他赛	2010年	多种实体瘤	前列腺癌	需要	差	NA
卡巴他赛剂型	无	-	-	-	-	NA

注：1、理论数据系根据公开文件整理；

2、卡巴他赛数据为海外前列腺癌临床数据，不能与其他产品非小细胞肺癌适应症直接对比，仅列示供参考；

3、口服紫杉醇、多西他赛胶束均是韩国获批产品；

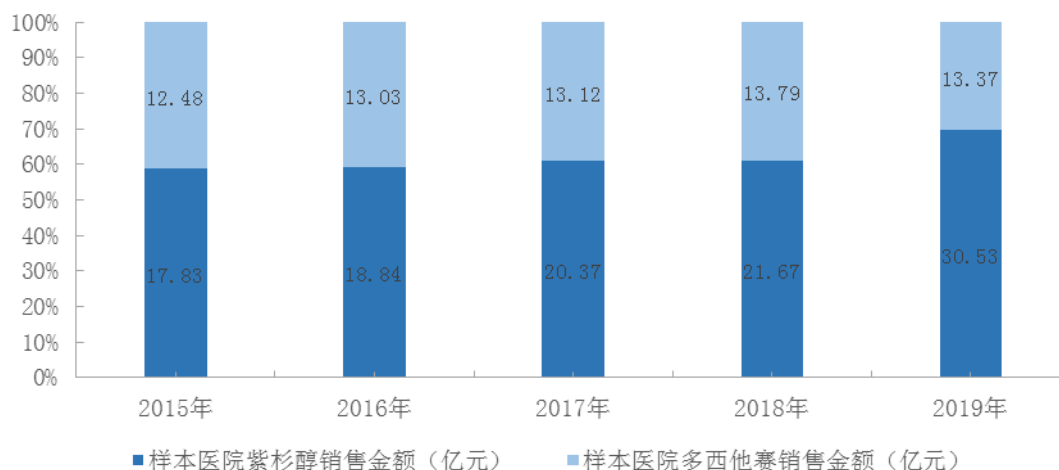
4、除口服紫杉醇、卡巴他赛外，其余客观缓解率（ORR）均来自非小细胞肺癌临床试验数据。除普通紫杉醇外，发行人的紫杉醇胶束未与其他产品做头对头临床试验，客观缓解率（ORR）不具有可比性，仅作参考。

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；多西他赛目前仅有普通剂型上市销售，改良剂型尚处于研发过程中，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，随着新的紫杉醇改良剂型（主要是石药集团、恒瑞医药的白蛋白紫杉醇）



上市，新紫杉醇改良制剂不仅对普通紫杉醇注射液及早期紫杉醇改良制剂进行替代升级，且一定程度上挤压了普通多西他赛注射液的市场份额。卡巴他赛因为适应症仅有前列腺癌，且中国前列腺癌发病人数较少，预估销售金额较小。

图：紫杉醇与多西他赛市场份额



资料来源：PDB

紫杉醇制剂保持市场销售的增长，表明化疗仍是肿瘤治疗的基础疗法，而紫杉烷类药物是基础化疗用药，临床使用较多，在未来发展中仍将保持基础药物的地位。从发展趋势看，剂型升级改良是紫杉烷类药物的主要趋势。以非小细胞肺癌为例，从临床数据对比看，多西他赛客观缓解率（ORR）为 31.70%，高于普通紫杉醇注射液的 25%及紫杉醇脂质体的 26%，但达不到白蛋白紫杉醇的 33%，远低于发行人紫杉醇胶束的 50.33%。

截至目前，国内已经有多个多西他赛胶束制剂在研，尚处于早期临床阶段，没有公开的临床数据，无法与紫杉醇改良剂型进行对比。发行人已经布局多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发，目前还处于临床前阶段。

厂商	适应症	药物	开发阶段	备注
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	I 期临床	全部权益转让 给先声药业
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	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	I 期临床	

资料来源：各公司公开信息披露文件

### 3、发行人紫杉醇胶束与已上市紫杉醇制剂的优劣势、市场前景分析

截至本招股说明书签署日，国内已获批上市的紫杉醇制剂包括普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇，紫杉醇胶束与其他紫杉醇制剂在有效性、安全性、依从性等方面的比较情况，可参见本章节之“一、发行人主营业务、主要产品情况”之“（一）主要产品情况”之“1、主要产品情况”。

发行人的紫杉醇胶束与其他紫杉醇制剂在市场份额、相关厂商市场地位等方面的比较情况如下：

剂型	紫杉醇胶束	白蛋白紫杉醇	紫杉醇脂质体	普通紫杉醇注射液
商品名	紫晟	凯素（克艾力、艾越、齐鲁锐贝）	力扑素	泰素等
制造商	发行人	新基（石药、恒瑞、齐鲁、科伦仿制）	绿叶制药	百时美施贵宝等
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
市场份额	NA	37.27%	48.48%	14.25%
变化趋势	NA	份额上升	份额下降	份额下降

注：市场份额数据为 2019 年度，数据来源 PDB

从样本医院口径看，紫杉醇制剂的市场规模仍在增长中，显示紫杉醇制剂作为临床基础化疗用药的市场地位没有改变，且白蛋白紫杉醇正在对普通紫杉醇和紫杉醇脂质体进行快速替代，紫杉醇改良剂型临床价值获得市场认可。从相关上市公司年报或研报等公开信息看，石药集团、恒瑞医药的白蛋白紫杉醇销售快速放量增长，印证了样本医院口径数据紫杉醇制剂领域改良剂型升级的趋势。

发行人紫杉醇胶束与顺铂联用一线治疗非小细胞肺癌的 III 期临床试验，确证了紫杉醇胶束有明确的临床价值；对比紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇与铂类化合物联用治疗非小细胞肺癌的临床数据，发行人紫杉醇胶束也有明显的临床优势；但作为全新剂型，发行人的紫杉醇胶束上市初期需要专业的学术推广。绿叶制药、恒瑞医药、石药集团等均为国内大型知名制药企业，肿瘤产品管线丰富，学术推广团队专业，营销经验深厚，发行人与他们相比存在较大的差距；但是对比已经上市的紫杉醇制剂临床数据，发行人的紫杉醇胶束具备明确

的临床价值，符合紫杉醇制剂改良升级的趋势；石药集团、恒瑞医药等公司的白蛋白紫杉醇非小细胞肺癌适应症尚未获批，短期与发行人紫杉醇胶束还不形成直接竞争；另外，发行人针对非小细胞肺癌的 III 期临床试验在国内 24 家医院开展，其中 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，发行人的紫杉醇胶束受到认可，已经具备市场推广的良好基础，预计发行人的紫杉醇胶束将因具备确切的临床价值占有一定的市场份额。

#### 4、口服紫杉醇、其他紫杉醇胶束的影响分析

比较发行人的紫杉醇胶束与已经上市的紫杉烷类产品在适应症、患者依从性、疗效方面的情况，其中口服紫杉醇为韩国大化、紫杉醇胶束及多西他赛胶束为韩国 Samyang 公司在韩国获批上市的产品。目前国内口服紫杉醇制剂研发进度最快的是与韩国大化合作的上海海和药物研究开发有限公司，正在进行口服紫杉醇针对乳腺癌、胃癌的 III 期临床研究。口服紫杉醇虽然极大地提高了患者依从性，但疗效指标较普通紫杉醇注射液没有提高，其竞争优势不明显。

截至本招股说明书签署日，紫杉醇胶束在国内研发进度最快的是发行人的紫杉醇胶束，已经进入新药注册审评审批阶段，其他紫杉醇胶束大多在临床 I、II 期阶段，一定时间内尚不会与发行人形成直接竞争，发行人的紫杉醇胶束在进度上具有先发优势。

厂商	适应症	药物	开发阶段	备注
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	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	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	I 期临床	正在进行
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	I 期临床	招募中
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	I 期临床	临床前准备
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	获得临床批件	临床前准备

厂商	适应症	药物	开发阶段	备注
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	获得临床批件	临床前准备
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	申请临床批文	临床前准备

资料来源：各公司公开信息、披露文件”

## （二）结合上述情况，完善重大事项提示和风险因素相关内容

发行人已经在招股说明书“重大事项提示”和“第四节 风险因素”之“二、经营风险”补充披露了“（二）发行人紫杉醇胶束的竞争风险”、“（三）发行人在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的竞争风险”，披露内容如下：

### “（一）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 （美国）	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	乳腺癌	2010年 2018年仿制药	37.27%	33%

注：市场份额为2019年数据，客观缓解率（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，将面临已上市紫杉醇制剂的直接竞争。紫杉醇脂质体已有多年的销售历史，因独家品种占有领先的市场份额；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，改良剂型的竞争优势明显。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计划，产品销售将无法达到预期，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现有的先发优势不能巩固、深化，则可能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。

## （二）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，均属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，给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%。因改良剂型白蛋白紫杉醇上市，紫杉醇类产品 2019 年销售增速提升，多西他赛增速下降，未来随着紫杉烷类药物新剂型的出现，将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 5.关于市场空间测算

### 问题 5.1

5.1 根据首轮问询回复，绿叶制药紫杉醇脂质体在 2018 年、2019 年在 PDB 样本医院的销售额分别为 13.58 亿元、14.80 亿元。根据绿叶制药披露的年报，2018、2019 年绿叶制药抗肿瘤药（即紫杉醇脂质体）销售额分别为 23.9 亿元、28.1 亿元。

根据招股说明书披露，样本医院能覆盖 14.20%的住院药品收入。发行人以此推算 2019 年国内医院终端抗肿瘤药物的实际销售金额达到 2,234.37 亿元人民币。

请发行人说明：绿叶制药的紫杉醇脂质体在样本医院的销售额占其年销售额超过 50%，与样本医院能覆盖 14.20%的住院药品收入是否存在矛盾，发行人关于抗肿瘤药物、紫杉醇药物及发行人产品市场空间的分析和测算是否合理审慎。请发行人结合该问题的回复，修改招股说明书披露和首轮问询回复相关内容。

回复：

#### 一、发行人的说明

**（一）绿叶制药的紫杉醇脂质体在样本医院的销售额占其年销售额超过 50%，与样本医院能覆盖 14.20%的住院药品收入是否存在矛盾**

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。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，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。用样本医院销售金额反映药品终端销售情况也是目前行业通用的做法，医药工业企业会通过样本医院销售情况观察终端销售趋势并制定相应的经营策略，证券分析师也会在其公开发表的研究报告中大量引用样本医院数据来分析相关品种的市场状态。

但针对不同医药制造企业来讲，既定范围样本医院数据反映的情况可能存在差异，主要原因如下：1、不同企业的优势市场地理区域不同，与样本医院分层抽样体现出来的区域权重不一致，可能导致个体企业样本医院市场销售金额覆盖率与整体品种样本医院销售金额覆盖率的偏差；2、不同企业的产品推广策略不同，是主打数量少、治疗金额高的三级医院，还是主打数量多、治疗金额相对少的二级医院，对于二、三级医院数量比重相对固定的样本医院来讲，也可能导致个体企业样本医院市场销售金额覆盖率与整体品种样本医院销售金额覆盖率的偏差；3、不同企业产品的推广进度不同，以绿叶制药紫杉醇脂质体为例，其产品上市销售已经有 15 年以上历史，终端医院覆盖可能较多，而石药集团、恒瑞医药的白蛋白紫杉醇产品在 2018 年才上市，预计对特定终端医院的进院销售还在推广中，对特定终端医院的销售金额也在持续增长中，可能导致个体企业样本医院市场销售金额覆盖率与整体品种样本医院销售金额覆盖率的偏差；以上原因均会导致个体企业样本医院市场销售金额覆盖率与整体品种样本医院销售金额覆盖率的偏差。发行人统计了过去两年主要紫杉醇制剂公司样本医院销售金额，公开资料披露的销售金额数据，不同公司、产品不同阶段甚至是同公司相同产品的样本医院口径覆盖年报口径比率相差较大；针对绿叶制药紫杉醇脂质体，样本医院口径覆盖年报口径比率确实超过 50%，但石药集团 2018 年、恒瑞医药 2019 年的白蛋白紫杉醇样本医院口径覆盖年报口径比率均与 14.20%接近。

因此，由于各企业存在经营情况方面的巨大差异，无法以特定企业特定品种的样本医院销售金额占其销售金额的比重去推算该产品的终端销售收入；而从样本医院销售金额占住院收入比重推算特定品种的销售数据，从整体角度考虑，可以摒弃各企业经营方面的差异，计算数据来源也是权威的，计算的逻辑是严密的，结算结果是合理的、可靠的。

综上，绿叶制药的紫杉醇脂质体在样本医院的销售额占其年销售额超过 50%，与样本医院能覆盖 14.20%的住院药品收入不存在矛盾。

公司	指标	2018 年	2019 年
绿叶制药	样本医院口径紫杉醇脂质体销售金额 (亿元)	13.57	14.71
	年报、研报紫杉醇脂质体口径销售金额	18.29	22.48

公司	指标	2018年	2019年
	(亿元)		
	样本医院口径覆盖年报口径比率	74.20%	65.44%
石药集团	样本医院口径白蛋白紫杉醇销售金额 (亿元)	0.61	5.74
	年报、研报口径白蛋白紫杉醇销售金额 (亿元)	3.15	14.40
	样本医院口径覆盖年报口径比率	19.39%	39.86%
恒瑞医药	样本医院口径白蛋白紫杉醇销售金额 (亿元)	NA	2.52
	年报口径白蛋白紫杉醇销售金额(亿 元)	NA	16.19
	样本医院口径覆盖年报口径比率	NA	15.57%

注：绿叶制药、石药集团年报、研报紫杉醇制剂收入以港元为单位，已经根据年均汇率调整成人民币。

## (二) 发行人关于抗肿瘤药物、紫杉醇药物及发行人产品市场空间的分析和测算是否合理审慎

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(万元) (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(万元) (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。

发行人紫杉醇产品市场空间分析和测算相关分析说明见：问题 5.2（1）清晰地说明发行人紫杉醇胶束市场空间的测算过程。

**（三）请发行人结合该问题的回复，修改招股说明书披露和首轮问询回复相关内容**

为了更严谨地披露抗肿瘤药物、紫杉醇类产品的销售数据，发行人将招股说明书、首轮问询中类似表述删去：“样本医院能覆盖 14.20%的住院药品收入。发行人以此推算 2019 年国内医院终端抗肿瘤药物的实际销售金额达到 2,234.37 亿元人民币”，仅保留抗肿瘤药物样本医院销售数据。

## 问题 5.2

5.2 首轮问询回复在患者数量及紫杉醇胶束疗程治疗费用的基础上，测算紫杉醇胶束的市场空间。根据回复，发行人紫杉醇胶束的治疗费用远高于其他紫杉醇竞品。发行人认为，紫杉醇胶束市场销售峰值的渗透率为 5.86%。

请发行人说明：（1）清晰地说明发行人紫杉醇胶束市场空间的测算过程；（2）患者渗透率数据是否谨慎；（3）治疗费用高对发行人紫杉醇胶束市场空间的影响。请发行人结合该问题的回复，修改招股说明书披露和首轮问询回复相关内容。

回复：

## 一、发行人的说明

### (一) 清晰地说明发行人紫杉醇胶束市场空间的测算过程

#### 1、治疗费用的计算公式、计算过程

治疗费用=单疗程费用×疗程数量

单疗程费用=平均单疗程用量×单价

平均单疗程用量=单个病人体表面积×单疗程用药剂量

单个病人体表面积=0.0061×身高（cm）+0.0128×体重（Kg）-0.1529

注：体表面积计算公式来自《新方法----按人体体表面积计算用量》

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，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（已考虑赠送一疗程）。

指标	参数
单个病人体表面积	1.6 (m <sup>2</sup> )
单疗程用药量	300mg/m <sup>2</sup>
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，已考虑赠送一疗程）	130,917.60 元

#### 2、市场空间测算

总收入=治疗费用×NSCLC 治疗病人数量+治疗费用×其他适应症治疗病人数量

在患者数量及紫杉醇胶束疗程治疗费用的基础上，考虑了产品销售价格逐年下降因素，测算紫杉醇胶束的市场空间。

年份	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年
治疗费用 (万元)	13.09	12.44	11.82	11.22	10.66	9.60	8.64	7.77
治疗病人数量 (人)	0	3,000	6,500	12,500	20,500	25,000	26,800	25,800
非小细胞肺癌病人数量 (人)	739,500	765,000	790,500	816,000	841,500	867,000	892,500	918,000
无突变病人及靶向联合、二线用药病人数量 (人)	392,231	405,756	419,281	432,806	446,332	459,857	473,382	486,907
患者渗透率 (%)	0.00%	0.74%	1.55%	2.89%	4.59%	5.44%	5.66%	5.30%
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
其他适应症病人数量 (万人)	1,042,500	1,059,000	1,075,500	1,092,000	1,108,500	1,125,000	1,141,500	1,158,000
治疗患者数量 (人)						500	2,000	6,500
患者渗透率 (%)						0.04%	0.18%	0.56%
其他适应症收入 (万元)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4,798.40	17,274.24	50,527.14
总收入(万元)	0.00	37,310.78	76,798.01	140,304.06	218,593.73	244,718.34	248,749.00	251,081.02

## (二) 患者渗透率数据是否谨慎

发行人测算市场空间的非小细胞肺癌适应症的患者渗透率自 2021 年起预计分别为 0.74%、1.55%、2.89%、4.59%、5.44%、5.66%和 5.30%，峰值市场空间的患者渗透率为 5.44%；发行人测算市场空间的其他适应症患者渗透率自 2025 年起预计分别为 0.04%、0.18%、0.56%，对渗透率的贡献较小。

发行人的紫杉醇胶束销售峰值对应的渗透率为 5.86%，计算过程如下：

**患者渗透率 (5.86%) = NSCLC 治疗病人数量 (25,800 人) ÷ NSCLC 无突变病人及靶向联合、二线用药病人数量 (486,907 人) + 其他适应症患者治疗数量 (6,500 人) ÷ 其他适应症患者数量 (1,158,000 人)。**

1、非小细胞肺癌病人数量、其他适应症病人数量以国家癌症中心发布的《历年恶性肿瘤发病和死亡分析》数据为基础。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，该增长率低于 2010 年-2015 年肺癌新发病例的年均复合增速 4.45%。考虑到发行人的紫杉醇束上市后

的竞争影响及专业学术推广过程，首年即 2021 年预计非小细胞肺癌患者治疗人数 3000 人，后续年度逐渐放量增长。

2、根据《非小细胞肺癌诊疗指南》及其他肿瘤诊疗相关指南，紫杉醇作为经典的化疗药物，是针对多种实体瘤的一线或二线治疗、辅助治疗或新辅助治疗的方法。发行人的紫杉醇胶束目标患者包括：① 非小细胞肺癌患者中的非基因突变病人，非小细胞肺癌患者中非基因突变的患者约占非小细胞肺癌患者人数的 41.30%。② 突变患者中需要联合紫杉醇胶束化疗治疗的靶向、免疫治疗病人以及突变患者中靶向治疗、免疫治疗耐药后需要紫杉醇胶束二线维持治疗的病人，非小细胞肺癌中基因突变的患者约占 58.7%。假设突变病人中需要联合紫杉醇胶束化疗的靶向治疗、免疫治疗病人，以及突变病人中靶向治疗、免疫治疗耐药后需要紫杉醇胶束二线维持治疗的病人，合计占全部突变病人的 20%，即占非小细胞肺癌患者人数的 11.74%。合并计算紫杉醇胶束的目标患者约占非小细胞肺癌患者数量的 53.04%，已经剔除了 46.96%的采取其他方式的非小细胞肺癌患者。

3、紫杉醇胶束扩大小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌适应症上市销售尚需时日，并未针对基因分型筛选目标人群，治疗人数从 2025 年 500 人增长到 2027 年 6,500 人，治疗人数占总发病人数的最高渗透率为 0.56%，治疗患者人数 6500 人，该渗透率较低，是谨慎的。

4、假设发行人紫杉醇胶束在商业化进展悲观、中性、乐观三种情形下的市场空间测算，假设非小细胞肺癌患者数量、治疗费用、非小细胞肺癌基因分型预测不变，乐观情形下峰值市场空间 28.93 亿元，患者渗透率为 7.08%；悲观情形下峰值市场空间为 21.59 亿元，患者渗透率为 4.89%。

		2020 年	2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年
悲观	NSCLC 收入 (万元)	0.00	35,445.24	72,958.11	133,288.86	207,664.04	215,927.95	208,327.28	186,515.11
	患者渗透率	0.00%	0.70%	1.47%	2.74%	4.36%	4.89%	5.10%	4.93%
中性	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%
乐观	NSCLC 收入 (万元)	0.00	41,041.85	84,477.81	154,334.47	251,382.78	287,903.93	289,343.45	230,636.96
	患者渗透率	0.00%	0.81%	1.71%	3.18%	5.28%	6.52%	7.08%	6.09%

注：因扩大适应症在市场空间测算中影响较小，上表仅测算非小细胞肺癌适应症的市场空间。

综上，发行人紫杉醇胶束的渗透率考虑了各紫杉醇制剂的临床试验数据、销售数据，充分对比了各产品的优势、劣势；预测治疗非小细胞肺癌患者数量从 2021 年的 3,000 人，逐步增加到 2026 年的峰值治疗人数 26,800 人，5.66% 的渗透率相对当前紫杉醇脂质体占据近 50% 市场份额，数据是谨慎的。预测发行人紫杉醇胶束针对非小细胞肺癌适应症的目标患者人数约占非小细胞肺癌患者数量的 53.04%，未纳入适合免疫治疗、靶向治疗的患者，仅考虑了其中 20% 适合联合治疗的患者，患者渗透率数据是谨慎的。

### （三）治疗费用高对发行人紫杉醇胶束市场空间的影响

#### 1、紫杉醇胶束的治疗费用较高的原因

治疗费用、治疗疗效与患者使用数量具有辩证的逻辑关系。如果治疗疗效好，治疗费用高会抑制一部分患者使用，患者渗透率下降，但治疗费用高抵减了患者渗透率下降对收入的影响；如果治疗费用低，药物可及性高，患者使用数量增加，也能抵减治疗费用降低对收入的影响。所以，发行人综合考虑紫杉醇胶束的疗效、市场品牌推广、销售策略及研发投入等因素，对紫杉醇胶束合理定价。

发行人紫杉醇胶束上市初期，发行人拟制定较高的终端销售价，在此背景下仅有拥有一定经济基础的非小细胞肺癌患者有能力支付治疗费用，该部分患者人群人数较少，但是其经济基础足够支持其购买疗效更好的治疗产品，追求更好的治疗效果；因此，发行人紫杉醇胶束上市初期治疗费用高，治疗人数少，以 2021 年为例，发行人单疗程治疗费用为 2.49 万元，治疗患者数量 3,000 人，目标患者人群的渗透率仅 0.74%，预测全年收入 3.73 亿元。后续年份，发行人紫杉醇胶束产品价格将逐步下降，渗透率也将逐步提升，预测期末年最高的渗透率为 5.86%，预测期末年发行人紫杉醇价格将降至当前紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇类似水平，在临床疗效和安全性优势下，该治疗费用已经具备足够竞争力。

此外，发行人也会通过慈善赠药，寻求纳入医保进一步提高公司药品的可

及性。

发行人对比了各紫杉醇制剂未来临床使用的情况：

药品	紫杉醇脂质体	普通紫杉醇	白蛋白紫杉醇	紫杉醇胶束
代表企业	绿叶制药	BMS 等	新基、石药集团、恒瑞医药、齐鲁制药、科伦药业	上海谊众
竞争格局	1 家	10 家以上	4 家	1 家
常用剂量 (mg/m <sup>2</sup> )	135-175	135-175	260	300
规格	30mg	30mg;60mg;100mg	100mg	30mg
疗程用量 (支)	8	8	5	16
单价 (元/支)	812	740	780	1,636.47
单疗程费用 (元)	6,496	5,920	3,900	26,184
疗程数量	6	6	6	6
全疗程(年)费用	3.90	3.55	2.34	13.09
ORR	26%	25%	33%	50.33%
OS (月)	9	9.3	12.1	18

注：1、白蛋白紫杉醇针对非小细胞肺癌的剂量为 100mg/m<sup>2</sup>，需要在第 1 天、8 天、15 天分别注射。

2、普通紫杉醇注射液是泰素价格；紫杉醇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 1.6 m<sup>2</sup>。

4、紫杉醇脂质体剂量按 150mg/m<sup>2</sup> 计算。

5、发行人的产品未最终定价，未来会考虑赠药。

6、疗程用量取整数支。

7、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。

8、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）。

按照全疗程费用比较，发行人的紫杉醇胶束治疗费用高于紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇、紫杉醇注射液。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/m<sup>2</sup>，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较好

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。

## 2、靶向治疗、免疫治疗对紫杉醇胶束的市场影响

发行人测算市场空间时按照 1 个患者治疗 6 个疗程计算，并已考虑了赠送一个疗程，疗程费用等同于年治疗费用。发行人的紫杉醇胶束治疗费用与目前主流靶向药物、单抗药物的比较情况如下：

药品通用名	紫杉醇胶束	埃克替尼	奥希替尼	特瑞普利单抗注射液	帕博利珠单抗注射液	贝伐珠单抗注射液
商品名	紫晟	凯美纳	泰瑞沙	拓益	派姆单抗	安维汀
分类	改良型化疗	小分子靶向药	小分子靶向药	单抗药物	单抗药物	单抗药物
公司	发行人	贝达药业	阿斯利康	君实生物	默沙东	罗氏（原研）
全疗程/年治疗费用（万元）	13.09	5.8	18.6	12.50	26.37	10.29
ORR	50.33%	62.10%	62.70%	50%	78.50%	NA
mOS(月)	18	20.9	33.1	NA	17.3	24.3（OS）
mPFS	6.4	7.8	18.9	7.0	8.3	9.2（PFS）
实验组方案	与顺铂联用	单药化疗	单药化疗	特瑞普利单抗和化疗药物培美曲塞、卡铂	与卡铂+紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇联用	联合紫杉醇和卡铂
备注	一线治疗	一线治疗	一线治疗	二线治疗	一线治疗	一线治疗

注：1、小分子靶向药物用药周期不确定，奥希替尼、埃克替尼年治疗费用引用自国联证券研报《贝达药业---肺癌靶向药物标杆，一类新药延续》，奥希替尼 mPFS 数据来自 III 期 FLAURA 研究，mOS 数据来自 ESMO 会议上发布的针对中国人群数据，ORR 数据来自艾力斯招股说明书，埃克替尼 ORR 数据来自 EGFR 组病人数据。

2、特瑞普利针对非小细胞肺癌的临床研究尚在进行，治疗费用系根据君实生物招股说明书披露的拓益治疗黑色素瘤年治疗费用加上培美曲塞费用进行的预估，疗效数据来自其二期临床试验的报道。

3、帕博利珠单抗的治疗费用系根据艾力斯招股说明书帕博利珠单抗年治疗费用（体重等基础假设调整至与发行人市场空间预测一致），联合用药的紫杉醇选择了国产白蛋白紫杉醇，6 疗程用药；疗效数据为针对中国人群的数据。

4、贝伐珠单抗的治疗费用系根据当前贝伐珠单抗（罗氏）价格，紫杉醇价格（泰素），在发行人市场预测的假设基础上计算的 6 疗程费用，疗效数据为针对中国人群的数据。

从治疗费用看，除埃克替尼经过医保谈判大幅降价后，发行人的紫杉醇胶束年治疗费用高于贝达药业的埃克替尼，与其他靶向药物、单抗药物较为接

近。考虑到靶向治疗、免疫治疗为当前最新疗法，且疗效数据较优，发行人的紫杉醇胶束不具有价格竞争优势。

发行人的紫杉醇胶束治疗费用高对市场空间的测算影响较小。一是因为发行人的紫杉醇胶束主要目标患者人群是不适合采取靶向、免疫治疗的人群；针对靶向治疗、免疫治疗病人，仅考虑了突变病人中需要联合紫杉醇胶束化疗的，以及突变病人中靶向治疗、免疫治疗耐药后需要紫杉醇胶束二线维持治疗的病人，合计占全部突变病人的 20%，即占非小细胞肺癌患者人数的 11.74%。虽然不具有价格优势，但如贝伐珠单抗联合紫杉醇、卡铂一线治疗非小细胞肺癌方案、帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇联用一线治疗非小细胞肺癌方案获批显示，靶向药物、免疫药物与紫杉醇联用已经成为非小细胞肺癌新的治疗方式，发行人的紫杉醇胶束因疗效较好将成为联合用药的化疗新选择。二是发行人紫杉醇胶束产品随着市场推广会进一步降价，预测期末年发行人紫杉醇价格将降至当前紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇类似水平，相比当前主流靶向药物、免疫药物的治疗费用将具备竞争力。

### 3、紫杉醇胶束治疗费用对市场空间的敏感性分析

发行人就治疗费用高对紫杉醇胶束市场空间（销售峰值）做了敏感性分析，假设以原先预测的销售价格和治疗患者数量为基础，价格以 5%为梯度递减，治疗人数以 5%为梯度递增，原先预测的买 6 疗程赠 1 疗程的慈善赠药政策保持不变。

对紫杉醇市场空间的敏感性分析结果表明，仅在价格下降幅度较大，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%，最小的市场仍有 18.83 亿元。

		价格递减（向左）					
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	<b>25.11</b>
	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。

#### （四）请发行人结合该问题的回复，修改招股说明书披露和首轮问询回复相关内容

结合上述回复内容，发行人在首轮问询回复之问题“11.3（1）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”之回复补充披露以下内容：

“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/m<sup>2</sup>，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%，最小的市场仍有 18.83 亿元。

		价格递减（向左）					
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。”

## 问题 6.关于股东借款

首轮问询回复中发行人列示了报告期内发行人向股东借出款项的发生额、发生时间、还款时间、借款利率、支付利息等。其中支付利息金额与借款时间和借款利率不匹配。发行人认为，股东已按公允借款利息支付了借款利息；保荐机构、发行人律师经核查认为，上述股东已支付借款利息，且履行了董事会、股东大会的决策程序予以确认。

请发行人进一步说明：借款利息的计算过程、金额是否准确，报告期外是否未计利息，发行人的回复内容是否完整、准确，是否影响发行人的独立性和规范运作，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、发行人律师就上述问题重新发表意见。

回复：

### 一、发行人的说明

#### （一）借款利息的计算过程、金额是否准确，报告期外是否未计利息

股东借款的利息计算过程如下：

出借人	借款方	借款本金			借款利息			
		本金（元）	借款时间	还款时间	利息计提期间	借款利率	计提利息（元）	利息支付时间
		①	-	-	②	③	$\text{④}=\text{①}\times\text{②}\times\text{③}\div 360$	-
联峥科技	周劲松	2,750,000.00	2013/12	2017/2/14	2017/1/1 至 2017/2/14	6.40%	21,511.11	2019/11/26
上海谊众	李端	15,063.80	2017/10/23	2017/10/24	2017/10/23 至 2017/10/24	4.35%	1.81	2019/11/19
联峥科技		2,590,000	2013/12	2017/2/14	2017/1/1 至 2017/2/14	6.40%	20,259.56	2019/11/19

出借人	借款方	借款本金			借款利息			
		本金(元)	借款时间	还款时间	利息计提期间	借款利率	计提利息(元)	利息支付时间
		①	-	-	②	③	④=①×②×③÷360	-
联峥科技	沈亚领	70,000.00	2013/12	2017/2/11	2017/1/1 至 2017/2/11	6.40%	510.22	2019/11/20
上海谊众	赵豫生	260,000.00	2011/09	2017/2/13	2017/1/1 至 2017/2/13	7.05%	2,189.42	2019/11/20
		200,000.00	2014/10			6.40%	1,528.89	
联峥科技		380,000.00	2013/12	2017/2/11	2017/1/1 至 2017/2/11	6.40%	2,769.78	2019/11/20
上海谊众	蒋新国	59,200.00	2011/10	2017/2/14	2017/1/1 至 2017/2/14	7.05%	510.11	2019/11/20
联峥科技			60,000.00	2013/12	2017/2/15	2017/1/1 至 2017/2/15	6.40%	480.00
上海谊众	孙菁	380,000.00	2014/10	2019/11/26	2017/1/1 至 2019/11/26	6.55%	72,250.14 <sup>注</sup>	2019/11/26
		200,000.00	2011/10		2017/1/1 至 2019/11/26	7.05%	40,929.17 <sup>注</sup>	
联峥科技		330,000.00	2013/12/20	2019/11/20	2017/1/1 至 2019/11/20	6.55%	62,383.29	2019/11/20
合计							<b>225,323.50</b>	<b>225,323.50</b>

注：招股说明书披露的金额均为不含税

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。

发行人未计提报告期外的利息。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) 发行人的回复内容是否完整、准确，是否影响发行人的独立性和规范运作，防范关联方资金占用的内控制度是否健全有效**

对于股东借款，发行人已经完整、准确地披露了借款时间、借款本金、还款时间、借款利率、利息计算期间、支付利息时间和未支付 2017 年 1 月 1 日之

前的借款利息等情况，以及发行人履行的决策程序。发行人的股东未支付 2017 年 1 月 1 日之前的借款利息，不影响发行人的独立性和规范运作，发行人防范关联方资金占用的内控制度健全有效。

1、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。

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，履行了必要的程序。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。

## 二、中介机构核查意见

### （一）中介机构的核查程序、方法

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、查阅了发行人相关收款凭证、银行流水，核查股东还款的真实性；

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

借利息是否准确；

4、查阅股东借款的内部财务审批流程，查阅了发行人股东大会、董事会关于报告期股东借款关联交易确认及免除**2017年1月1日之前**支付利息的决议，查阅了独立董事发表的独立意见；

5、取得并查阅了发行人《关联交易管理制度》、《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；

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、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》，关注发行人会计师对发行人内部控制的鉴证意见。

## （二）中介机构的核查意见

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**2017年1月1日**之后的利息均已支付，在**2017年1月1日之前**未计提利息。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，对股东借款于借款日至 2017 年 1 月 1 日之前的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**2017年1月1日之前**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。

## 问题 7.关于存货

根据首轮问询回复，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。2017 年末，发行人对照药存货余额 2,725.10 元。

请发行人说明：（1）原材料的采购、领用及试验用药的生产和领用的完整的账务处理；（2）试验用药和对照药均用于发行人临床试验，采用不同的会计处理是否存在合理性。

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）原材料的采购、领用及试验用药的生产和领用的完整的账务处理

发行人在报告期采购的原材料包括紫杉醇原料药（试验用药之原料）、紫杉醇注射液（对照药）及中性硼硅玻璃管制注射剂瓶等辅助材料，试验用药系

注射用紫杉醇聚合物胶束，对照药包括普通紫杉醇注射液、顺铂注射液等，用于紫杉醇胶束III期临床试验。原材料的采购、领用及试验用药的生产和领用的完整的账务处理如下：

1、原材料采购时

借：原材料（含对照药）

应交税金-应交增值税-进项税

贷：应付账款或银行存款

2、对照药领用时

借：研发费用-材料费

贷：原材料

3、试验用药生产领用紫杉醇原料药及其他辅料等原材料时

借：研发费用-材料费

贷：原材料

4、试验用药领用时不做会计处理

**（二）试验用药和对照药均用于发行人临床试验，采用不同的会计处理是否存在合理性**

1、试验用药的会计处理符合会计准则的规定

发行人自产用于临床试验用的试验用药，主要原材料包括紫杉醇原料药、辅料的起始物料等，于生产领用时计入研发费用，故试验用药期末账面无库存。发行人虽然对试验用药未做存货核算，但对试验用药的检测、生产及领用制定了严格的《药物发放、交接标准操作规程》，以确保试验用药的实物安全管理。

2、临床对照要药的会计处理符合会计准则的规定

发行人根据临床研究需要对外采购对照药，按照临床试验进度需要领用对照药。采购对照药时计入存货，研发领用时计入研发费用。发行人一般根据临床试验进度采购对照药，因而对照药从采购到领用的时间不长，发行人报告期

内期末库存量很小，2017年末为2,725.10元，其余年度末均无库存。

发行人采购对照药用于研发活动，外购的临床对照药与其他研发活动过程中领用的试剂和耗材类似，在研发活动过程中实际领用以支持、研发活动，预期药品研发成果很可能会给发行人带来直接或间接的经济利益，且未来临床用药实际领用时会减少发行人未来现金的流出，同时外购临床用药的成本能够可靠地计量，因此发行人将临床用药确认为存货。

临床对照用药严格限定用途，仅用于临床试验使用，需要能够准确记录及追踪对照用药的流向，发行人针对临床用药的采购、入库、领用及管理制订了严格的管理流程，会计核算上为准确反映临床对照药的管控、耗用情况，按权责发生制原则进行会计处理是谨慎的。

同行业可比公司关于临床对照药的会计处理情况：

可比公司	对照药的会计处理	是否与发行人一致
百奥泰	在临床对照药到货时，一次性计入当期损益，即确认为研发费用。基于谨慎性的考虑，临床对照药到货后采取直接计入损益的账务处理方式，符合相关会计准则的要求。	否
君实生物	发行人采购临床用药用于研发活动，研发活动为发行人生产经营过程的重要环节，发行人持有以备研发活动耗用的材料、物料属于发行人存货，预期研发活动会给发行人带来直接或间接的经济利益流入（药品研发成果很可能会给发行人带来直接或间接的经济利益，且未来临床用药实际领用时会减少发行人未来现金的流出），同时外购临床用药的成本能够可靠地计量，因此发行人将临床用药确认为存货。	是
神州细胞	为SCT200、SCT400、SCT800等临床试验的试验药、样品药计入存货核算，在领用时结转至研发费用。外购的临床对照药与其他研发活动过程中领用的试剂和耗材类似，在研发活动过程中实际领用以支持研发活动，且预期其研发活动会给公司带来直接或间接的经济利益流入，即药品研发成果很可能会给公司带来直接或间接的经济利益，同时未来临床对照药实际领用时会减少公司未来现金的流出，外购临床对照药的成本能够可靠地计量，因此神州细胞将临床对照药确认为存货。	是

上述同行业可比公司中君实生物、神州细胞对临床对照用药的会计处理与发行人一致，发行人根据自身业务情况对临床对照用药的采购、耗用等进行了谨慎、合理的会计处理，符合《企业会计准则》的相关规定。

综上，发行人对试验用药和对照药采用不同的会计处理符合其自身情况，是合理的。



## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

针对上述事项，发行人会计师执行了如下核查程序：

- 1、检查原材料采购（含对照药）的合同、入库单、领用单等支持性文件，复核发行人原材料（含对照药）的采购、领用、结存情况；
- 2、检查并核对试验药申请单、领用单等支持性文件，复核发行人试验药的生产、领用、结存情况；
- 3、检查对照药（原材料）的采购、领用的会计处理；
- 4、检查紫杉醇原料药等原材料的采购、领用及试验用药的生产和领用的会计处理。
- 5、查阅同行业可比公司关于临床对照药的会计处理，检查发行人与同行公司会计处理是否一致。

### （二）核查意见

经核查，发行人会计师认为：

发行人根据自身业务情况，发行人对试验用药和对照药两种药物采用不同的会计处理是恰当的，符合《企业会计准则》的相关规定。

## 问题 8.关于可比公司选择

根据首轮问询回复，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可比公司。

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、与发行人在财务上是否具有可比性，选择依据是否充分。如否，请修改可比公司的选择，并修改完善招股说明书管理层讨论与分析等相关章节的披露内容。

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<sup>®</sup>），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“（六）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 <sup>注1</sup>	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 <sup>注2</sup>	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<sup>注1</sup>

可比公司 <sup>注2</sup>	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	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。总体来看，发行人偿债能力较强。”

(三) 因可比上市公司选择的调整，发行人已修改了首轮问询回复之问题 17 之回复，具体参见《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（2020 年年度财务数据更新及修订版）》。

## 问题 9.关于其他

### 问题 9.1

9.1 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）。请发行人说明：发行人对普拉克是否存在依赖，普拉克的基本情况，其所在地经济贸易政策情况，是否存在停供的风险。

回复：

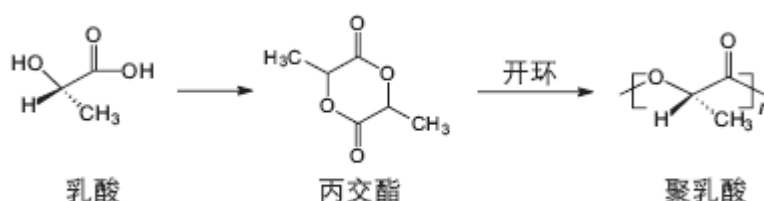
#### 一、发行人的说明

##### (一) 发行人对普拉克是否存在依赖

发行人向普拉克采购丙交酯，用于生产紫杉醇胶束的药用辅料。报告期内，发行人采购丙交酯的金额分别为 1.01 万元、0 万元、0.11 万元和 17.83 万元。因发行人尚未规模化生产，采购丙交酯主要为研发及试生产用，采购量

小。普拉克为世界上最大的天然乳酸、乳酸衍生物和丙交酯制造厂商，因其产品质量优良且稳定，发行人选择向普拉克采购丙交酯。

工业上获得分子量和微观结构均可调的聚乳酸，主要采用丙交酯开环聚合，以丙交酯为合成聚丙交酯（聚乳酸）的原料。主要步骤如下：先以来源充分、可再生的玉米、木薯等原料发酵成乳酸；乳酸在催化剂的作用下，脱水缩聚成二聚体——丙交酯；丙交酯在一定条件下开环聚合成聚丙交酯。



根据公开资料查询，目前全球乳酸-丙交酯-聚乳酸产能情况如下：

序号	公司名称	基本情况	所在地区
1	Corbion-Purac（科碧恩-普拉克）	公司是世界上最大的乳酸及其衍生物、丙交酯生产企业，乳酸及其衍生物、丙交酯、聚乳酸的产能为37.5万吨/年，工厂分布于荷兰、西班牙、美国、巴西、泰国（其中西班牙、泰国工厂生产丙交酯）。	荷兰
2	Cargill（嘉吉）	嘉吉公司是第二大乳酸生产商，乳酸产能约20万吨/年。嘉吉在美国乳酸工厂的产出主要供给 NatureWorks LLC 的 PLA 生产。	美国
3	Nature Works	NatureWorks 是嘉吉公司和泰国 PTT Global Chemical Pcl 的合资企业，是美国和世界上最大的聚乳酸生产商，产能约为15万吨/年，7万吨/年产能在建。嘉吉公司在其附近的一家工厂生产乳酸，为其丙交酯和 PLA 的生产提供原料；其丙交酯主要用于内部生产，少量对外销售。	美国
4	河南金丹乳酸科技股份有限公司	主要产品包括 L-乳酸、乳酸钙、乳酸钠等多个产品，产能12.8万吨/年；建设了年产1万吨丙交酯联产聚乳酸工程项目，目前生产线正处于调试过程中	中国
5	百盛科技有限公司	4万吨/年乳酸、乳酸盐生产能力	中国
6	中粮科技股份有限公司	3万吨/年聚乳酸及制品生产能力已经量产	中国
7	山东富欣生物科技股份有限公司	3万吨/年乳酸产能	中国
8	武汉三江航天固德生物科技有限公司	2万吨/年乳酸、乳酸盐生产能力	中国

序号	公司名称	基本情况	所在地区
9	武汉三江航天固德生物科技有限公司	2万吨/年乳酸、乳酸盐生产能力	中国
10	浙江海正生物材料股份有限公司	1.5万吨/年乳酸生产能力，且有一条年产6万吨的生产线正在建设中，是目前国内产业化规模最大的聚乳酸企业	中国
11	日本武藏野化学（中国）有限公司	1.5万吨/年乳酸生产能力	中国
12	马鞍山同杰良生物材料有限公司	1万吨/年乳酸生产能力	中国
13	江苏森达生物工程有 限公司	1万吨/年乳酸生产能力	中国
14	山东寿光巨能金玉米 开发公司	1万吨/年乳酸生产能力	中国
15	江西科院生物新材料 有限公司	自主拥有国际领先的非粮生物质-乳酸-聚乳酸绿色产业链的核心技术，产品包括聚乳酸系列、丙交酯系列、乳酸系列和定制系列。2017年末首期工程千吨级示范线与二期万吨级基础设施的建设均已建成并顺利投产。	中国
16	深圳光华伟业股份有 限公司	0.5万吨/年丙交酯生产能力	中国

注：乳酸产品系列仅统计了产能1万吨以上的公司（丙交酯除外），不包括产能未公开的企业和在建产能。大部分企业未对具体产品产能作进一步披露。

资料来源：《国内外生物降解塑料产业发展现状》、《Lactic Acid, Its Salts, and Esters》

乳酸脱水缩聚成丙交酯对催化剂有较高的要求，丙交酯后续开环聚合对丙交酯的纯度要求比较高，此前相关核心技术主要掌握在科碧恩-普拉克、Nature Works 等海外公司手中，国内公司难以生产出高纯度的丙交酯。经过近几年国内院校、企业的技术攻关，已经先后有多家公司突破技术壁垒实现高纯度丙交酯的量产，包括金丹科技、江西科院生物、深圳光华伟业等公司，未来随着技术普及及产能提升，国内丙交酯供应将十分充足。

科碧恩-普拉克是全球最大规模的丙交酯、聚乳酸生产商，产品质量受到行业认可，发行人为保证紫杉醇胶束主要技术指标稳定，未来规模生产仍优先向普拉克采购丙交酯，存在一定的依赖，不会对发行人的生产经营带来重大不利影响，主要原因为：

（1）根据发行人紫杉醇胶束的生产工艺，估算年产100万支紫杉醇胶束约需要丙交酯130-150公斤，发行人对丙交酯的需求量较小，占普拉克现有产能及正在扩产的产能（合计在15万吨以上）比例极小。

（2）近几年，随着国内企业的技术突破，国内高纯度丙交酯的产能已经开

始增加，能满足发行人的使用需求，发行人可以选择的潜在供应商数量增多，减少了发行人对单一供应商的依赖。

## （二）普拉克的基本情况，其所在地经济贸易政策情况，是否存在停供的风险

### 1、普拉克的基本情况

查询 <http://www.corbion.com/>网站，普拉克（Corbin-Purac）隶属于 Corbin 集团，总部在荷兰，在美国、巴西、西班牙、泰国和荷兰都设有工厂，是世界上最大的天然乳酸、乳酸衍生物和丙交酯制造厂商，在全球的聚乳酸年产量为 37.5 万吨，丙交酯年产量约 15 万吨，并拥有一个全球性的销售网络。从荷兰对全球出口的产品整体情况看，机电产品、化工产品和矿产品是荷兰的前三大类出口商品，在化工产品上，化学工业是荷兰领先的工业之一，Purac 是荷兰领先的化学企业之一。

### 2、所在地经济贸易政策

荷兰是欧盟创始国之一，在对外贸易中遵循欧盟共同的法律法规。欧盟制定的与中国贸易政策法规有《中国与欧盟长期关系政策》、《欧盟对华经贸政策》、《欧盟对华战略新文件》等。荷兰与中国还有《中国与荷兰经济》。

荷兰总体实行自由贸易政策，对大部分进出口商品不加限制。进行出口管制的主要是战略性产品（包括军用产品和军民两用产品）及相关技术服务、部分尖端科技产品、特定化学品、某些指定产品和一些享受欧盟出口退税的农产品。丙交酯不属于荷兰及欧盟出口管制的特定化学品。

### 3、普拉克出现停供的风险较小

普拉克成立于 1935 年，是世界上最有经验的天然乳酸、乳酸衍生物和丙交酯制造厂商，其产能目前是全球最大，仍在继续扩充产能中。根据 Corbin-Purac 2019 年年报，Corbion 在 2020 年 1 月开始建设一条新的乳酸生产线，预计在 2023 年完工投产，该生产线建设在泰国，建成后将使泰国的乳酸生产产能世界第一。因化学品存在运输、物流半径问题，泰国距离中国相对较近，泰国产能的进一步扩大利于向中国出口丙交酯、聚乳酸等产品。

普拉克为荷兰领先的化学企业之一，荷兰奉行自由贸易政策，丙交酯不属于荷兰及欧盟出口管制的化学品，普拉克出现停供的风险较小。

## 二、发行人的披露

发行人在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”补充披露“丙交酯采购依赖单一供应商的风险”，具体内容如下：

### “（十）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。”

## 问题 9.2

9.2 请发行人补充披露紫杉醇胶束最新的审评进展，后续所需的环节，是否存在实质性障碍。

回复：

### 一、发行人的说明

2020年11月10日，发行人收到国家药监局审评中心（CDE）下发的资料补充通知。本次发补资料涉及到《药品注册管理办法（2020年版）》施行以后，药品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，发行人已经与相关单位签订了委托合同，上述实验预计需要1-2个月完成。根据发行人与CDE的沟通，在发行人递交回复资料后，可与国家药监局核查中心沟通药品注册生产现场核查时间，因此预计注册生产现场核查时间会在**2021年**进行，发行人的紫杉醇胶束新药注册审评审批时间会延迟到**2021年**。为了更客观、严谨地反映新药上市进程，发行人删去招股说明书中“预计于2020年内上市”的表述，并在招股说明



书补充披露了最新审核进度及可能存在的风险。

## 二、发行人的补充披露

发行人在招股说明书“第六章 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“（7）新药注册申请上市计划及进展”补充披露如下：

“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
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。”

**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第二轮审核问询函的回复》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

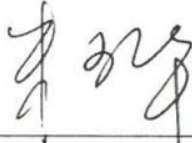
上海谊众药业股份有限公司

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第二轮审核问询函的回复》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


2024年4月27日



## 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

2021年4月27日

