



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  
的审核中心意见落实函的回复

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 2021 年 1 月 18 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的审核中心意见落实函》（上证科审（审核）[2021]46 号）（以下简称“意见落实函”）已收悉，上海谊众药业股份有限公司（以下简称“上海谊众”或“发行人”）与国金证券股份有限公司（以下简称“国金证券”或“保荐机构”）和上海市锦天城律师事务所（以下简称“发行人律师”）等相关方对意见落实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，本意见落实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（上会稿）》中的释义相同。

二、本回复报告中的字体代表以下含义：

意见落实函所列问题	黑体（不加粗）
意见落实函所列问题答复	宋体（不加粗）
引用原招股说明书内容	楷体（不加粗）
对意见落实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

问题一.....	3
问题二.....	4
问题三.....	22
问题四.....	26
问题五.....	31
附：保荐机构关于发行人回复的总体意见.....	42

## 问题一

请发行人按照《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》的规定，全面梳理“重大事项提示”和“风险因素”的各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，按重要性进行排序，并补充、完善以下内容：（1）研发管线单一的风险；（2）扣除股份支付后，报告期内研发投入较低；（3）实际控制人持股比例较低的相关风险。

### 回复：

发行人已按照《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》的规定，全面梳理“重大事项提示”各项内容，突出重大性，增强针对性，强化风险导向，删除冗余表述，并按重要性进行排序的原则进行了相应的修订披露：

一、为突出重点，删除冗余表述，将“重大事项提示”中“二、发行人是一家拟采用第五套标准上市的生物医药行业企业”之“（二）发行人核心产品上市存在不确定性”删除。

### 二、新增“研发管线相对单一的风险”，披露如下：

#### （四）研发管线相对单一的风险

截至本招股说明书签署日，发行人研发管线中，已提交注册上市申请的在研产品为紫杉醇胶束，适应症为非小细胞肺癌；处于临床前研究阶段的在研产品为多西他赛胶束、卡巴他赛胶束；未来三年发行人将开展紫杉醇胶束扩大适应症的 III 期临床研究。相较同行业可比公司，发行人研发管线相对单一，如未来发行人不能顺利推进新产品研发计划，可能导致未来一段时间产品丰富程度不高，不利于在业务经营中建立良好的抗风险能力。

三、新增“扣除股份支付后，报告期内研发投入较低的风险”，披露如下：

#### （五）扣除股份支付后，报告期内研发投入较低的风险

报告期内，发行人研发投入相对较少，分别为 1,350.76 万元、1,677.94

万元（扣除股份支付金额）、1,789.31 万元，低于可比公司水平。发行人报告期内研发投入较低与改良型新药研发投入低、在研产品数量少及紫杉醇胶束研发阶段处于后期有关。根据发行人未来三年研发计划，将进行紫杉醇胶束扩大适应症的临床研究以及多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发，研发投入将持续增加。如果发行人未来研发工作没有按照计划实施，可能对发行人竞争能力带来不利影响。

#### 四、新增“实际控制人控股权比例较低的风险”，披露如下：

##### （七）实际控制人控股权比例较低的风险

截至本招股说明书签署日，实际控制人周劲松先生对发行人的控股权比例为 29.15%，按本次公开发行 25%新股计，本次发行后，周劲松先生对发行人的控股权比例将进一步下降为 21.86%。由于股权较为分散，实际控制人控股权比例较低，发行人存在上市后被潜在投资者收购控制权的可能性，从而导致实际控制人控制地位不稳定，对公司经营管理或业务发展带来不利影响。

#### 问题二

请发行人进一步说明：（1）结合国家重大科技专项、重大新药创制的相关规定，说明发行人“紫杉醇胶束”的III期临床研究课题属于国家重大科技专项的依据是否充分，发行人及相关人员参与该课题的具体情况，课题的验收情况，招股说明书相关披露是否准确；（2）未来三年研发投入计划是否有实际项目、是否具备可行性、是否有客观依据；（3）结合上述问题，以及报告期内研发投入较低和实际科技创新情况，进一步说明公司科技创新能力是否突出，科创属性是否符合《暂行规定》第 5 条相关规定，未来是否具有持续科技创新能力。

请提供发行人参与国家重大科技专项的相关文件。

请保荐机构核查并发表明确意见。

回复：

## 一、发行人的说明

(一) 结合国家重大科技专项、重大新药创制的相关规定，说明发行人“紫杉醇胶束”的Ⅲ期临床研究课题属于国家重大科技专项的依据是否充分，发行人及相关人员参与该课题的具体情况，课题的验收情况，招股说明书相关披露是否准确

1、发行人“紫杉醇胶束”的Ⅲ期临床研究课题属于国家重大科技专项的依据充分

(1) 《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020年）》将“重大新药创制”列为科技重大专项之一

按照《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020年）》（以下简称“规划纲要”），我国设立了16个科技重大专项。根据《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020年）》，“重大专项是为了实现国家目标，通过核心技术突破和资源集成，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，是我国科技的重中之重”。规划纲要公布了16个科技重大专项的13个。

我国16个科技重大专项：

序号	科技重大专项	归口	主管部门
1	核心电子器件、高端通用芯片及基础软件	民口	科技部
2	极大规模集成电路制造技术及成套工艺	民口	科技部
3	新一代宽带无线移动通信	民口	科技部
4	高档数控机床及基础制造技术	民口	科技部
5	大型油气田及煤层气开发	民口	科技部
6	大型先进压水堆及高温气冷堆核电站	军口	总装技术局
7	水体污染控制与治理	民口	科技部
8	转基因生物品质培育	民口	科技部
9	重大新药创制	民口	科技部
10	艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治	民口	科技部
11	大型飞机	军口	总装技术局
12	高分辨率对地观测系统	军口	总装技术局
13	载人航天与登月工程	军口	总装技术局

序号	科技重大专项	归口	主管部门
14	惯性约束聚变点火工程	军口	总装技术局
15	新一代卫星导航系统	军口	总装技术局
16	高超声飞行器	军口	总装技术局

根据上述规划纲要，我国于 2008 年启动实施了“重大新药创制”科技重大专项。2008 年至 2020 年，按照三个五年计划分阶段落实。

## **(2) 科技部、国家卫生计生委等部级联席会议确定“重大新药创制”课题的承担单位**

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。

根据《国家科技重大专项（民口）管理规定》（国科发专[2017]145 号），“重大专项项目（课题）的具体管理工作原则上委托专业机构承担。三部门会同牵头组织单位等提出备选专业机构建议，由部际联席会议审议确定。专业机构接受部际联席会议办公室与牵头组织单位的共同委托，负责对重大专项项目（课题）的具体管理工作，具体包括：

（一）负责制订本重大专项项目（课题）实施管理细则、保密工作和档案管理方案等规章制度；

（二）参与制订本重大专项阶段实施计划和年度指南，提出年度计划建议；

（三）负责组织受理重大专项项目（课题）申请，遴选项目（课题）承担单位，按批复下达立项通知并与项目（课题）承担单位签订任务合同书（含预算书，下同），落实资金安排；

（四）组织对本重大专项项目（课题）的督促、检查；

- (五) 组织对本重大专项项目（课题）的验收等；
- (六) 研究提出本重大专项组织管理、配套政策等建议；
- (七) 根据有关规定和实际需要对项目（课题）进行任务调整或预算调剂；
- (八) 根据需要提出调整实施方案、阶段实施计划、年度计划的建议；
- (九) 定期报告本重大专项的实施进展情况；
- (十) 负责项目（课题）的档案和保密工作的管理、监督和检查等。”

### **(3) 发行人“改良型抗肿瘤新药‘注射用紫杉醇胶束’的III期临床研究”课题入选“重大新药创制”专项**

2016年，发行人依据科技部发布的《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》进行了“重大新药创制”课题申报；2016年12月，重大新药创制科技重大专项实施办公室专项实施管理办公室下发《关于“重大新药创制”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），根据“重大新药创制”科技重大专项领导小组《关于重大新药创制科技重大专项（民口部分）“十三五”第一批项目立项的批复》，上海谊众生物技术有限公司的“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））”已获得立项支持，实施期限为2016年1月至2019年12月。

综上，“重大新药创制”为国家16项重大科技专项之一，发行人的“紫杉醇胶束”的III期临床研究课题为“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批课题立项项目，属于国家重大科技专项的依据充分。

## **2、发行人及相关人员参与该课题的具体情况，课题的验收情况，招股说明书相关披露是否准确**

### **(1) 发行人及相关人员参与课题具体情况**

发行人作为“重大新药创制”科技重大专项——“改良型抗肿瘤新药‘注射用紫杉醇胶束’的III期临床研究”的责任单位，是课题研究的主体责任，主导并组织实施课题研究，享有课题研究成果。发行人在重大新药创制项目中具

体承担了紫杉醇胶束III期临床研究的临床试验方案设计、组织实施工作，提供具有自主知识产权的试验药品；自主研发完成了紫杉醇胶束的商业化生产工艺及建立产品质量标准；发行人完整地享有紫杉醇胶束III期临床研究成果，并作为紫杉醇胶束的上市持有人注册申报新药证书。因此，发行人作为“重大新药创制”科技重大专项的责任单位和实施完成单位，能够反映发行人的科研创新能力。

发行人及主要临床机构、相关人员参与“改良型抗肿瘤新药‘注射用紫杉醇胶束’的III期临床研究”课题的具体情况：

项目	任务内容	主要机构	主要参与人	主要机构的角色定位	所起作用
课题任务一	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	发行人	周劲松、李端、孙菁、张文明、潘若鋈、球谊、刘刚等发行人员工	①临床药品的研发者； ②临床方案的设计者； ③临床方案的报批者； ④临床过程的组织者； ⑤临床执行情况的把控者； ⑥临床数据的分析者； ⑦临床总结报告的出具者； ⑧临床成果的所有者	作为III期临床研究的责任单位，在临床研究中起主导作用：向临床医院提供自研新药，基于I期临床研究设计并报批临床方案，组织临床医院具体实施临床方案，监督各临床医院的实施情况，及时剔除偏离既定方案的临床病例，对最终的临床数据进行专业分析，形成临床试验总结报告，并享有临床成果
		广东省人民医院、上海市胸科医院、江苏省肿瘤医院等临床医院	吴一龙、韩宝惠、史美祺等临床医生	临床受试人员给药及给药后情况的记录者	按照发行人制定的临床方案，向临床受试者给药，并诊断、记录受试者给药后的病情发展情况
课题任务二	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、制剂生产线及中心质检实验室的建设，达到年产100万支制剂的生产规模，获得药品生产许可证	发行人	周劲松、李端、孙菁、张文明、潘若鋈、球谊、刘刚等发行人员工	①生产线及中心质检实验室的建设者和所有者； ②紫杉醇胶束生产原辅材料选型的设计者； ③生产工艺开发者； ④生产过程质量控制者	发行人已按《药品生产质量管理规范》要求完成了年产100万支紫杉醇胶束冻干粉针生产线和专用药用辅料合成生产线的建设；取得了《药品生产许可证》；基于产品规模化生产要求，严格选型原辅材料；并设计出成熟可靠的产品生产工艺；发行人已建立紫杉醇胶束的生产质量管理标准
课题任务三	形成申报资料，向CFDA申报新药证书和药品生产批准文号	发行人	周劲松、李端、孙菁、张文明、潘若鋈、球谊、刘刚等发行人员工	①新药证书和药品生产批准文号的申请者和权益人； ②接受国家药品监督管理局药品审评的责任人	发行人作为责任人，整合临床成果，制作专业报告，进行新药注册的申请工作，新药申请已于2019年7月获国家药品监督管理局药品审评中心受理；并已完成临床、药理毒理、统计与临床药理等的专业审评；2020年4-8月通过中检院的药品注册检验及质量标准复核；于2020年5-6月完成国家药品监督管理局核查中心药物临床试验数据的现场核查

## (2) 课题验收情况

2020年12月25日，科技发展中心下发《关于下发重大新药创制科技重大专项2019年结题课题综合绩效评价结论的通知》（卫科专项函[2020]821号），发行人的改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇胶束”的III期临床研究综合绩效评价结论为通过，综合绩效评价专家组对项目执行情况的总体评价意见为：本课题已按计划完成全部考核指标。注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂较紫杉醇注射液联合顺铂有更优的疗效和安全性。

### （3）招股说明书相关披露情况

为更准确地披露相关情况，发行人在招股说明书修订披露了发行人承担的重大新药创制项目中的其他单位参与情况，并补充披露了紫杉醇胶束的III期临床研究课题验收情况，具体内容见本回复问题之“二、发行人的披露”。

### （二）未来三年研发投入计划是否有实际项目、是否具备可行性、是否有客观依据

发行人未来三年研发投入主要在紫杉醇胶束的扩大适应症临床研究及在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发。

序号	研发项目	研发内容	计划开展时间	预计研发投入 (万元)
1	紫杉醇胶束扩大适应症临床研究	晚期小细胞肺癌	2021年-2022年	3,960
2		晚期乳腺癌	2021年-2022年	3,960
3		晚期胰腺癌	2022年-2023年	4,645
4		晚期胃癌	2022年-2023年	3,960
5		晚期卵巢癌	2022年-2023年	4,035
6	在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束研发	优化药用辅料的核心处方，探索放大工艺，开展临床前动物实验、临床试验申报	2021年-2024年	1,000

#### 1、紫杉醇胶束扩大适应症临床研究的可行性及客观依据

发行人未来三年研发投入主要在紫杉醇胶束的扩大适应症临床研究。紫杉醇是一种作用机制独特的抗癌药，具有广谱抗肿瘤作用，是肿瘤化疗的基础药物。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。发行人已完成紫杉醇胶束联合顺铂一线治疗非小细

胞肺癌的III期临床试验，试验结果表明紫杉醇胶束耐受剂量高、疗效显著、安全性好，为充分发挥紫杉醇胶束的产品优势，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。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。发行人的紫杉醇胶束扩大适应症研发具有必要性、可行性，也符合新药研发的特点。

### (1) 紫杉醇胶束扩大适应症研发的必要性、可行性

#### ①紫杉醇胶束的小细胞肺癌III期临床研究

方案名称	紫杉醇胶束与拓泊替康单药对比，用于晚期小细胞肺癌随机对照试验
目的	有效性、安全性、PFS、OS
样本量	试验组200例，对照组200例。考虑脱落，计划入组数量约440例
用药	试验组：紫杉醇胶束300mg/m <sup>2</sup> ,6周期； 对照组：拓泊替康1.2mg/m <sup>2</sup> /天,每周连续5天，6周期；
必要性	国家癌症中心2019年发布数据显示：肺癌发病率及死亡率均为恶性肿瘤之首，2015年我国新发肺癌病例为78.7万例，发病率为57.26/10万，占所有癌症病例20.03%，2015年我国肺癌死亡病例63.1万例，死亡率为45.87/10万，占所有癌症死亡病例的26.99%。小细胞肺癌每年占新发肺癌病例数的15%左右。 男性肺癌2015年发病例数为52万例，占男性肿瘤发病例数的24.17%；女性肺癌发病率位居第二位，2015年为26.7万例，占女性肿瘤发病例数的15.02%。男性肺癌死亡病例43.3万例，占男性肿瘤死亡病例的29.26%；女性肺癌死亡病例19.7万例，占死亡病例的22.96%。
可行性	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。 发行人已完成紫杉醇胶束联合顺铂一线治疗非小细胞肺癌的III期临床试验，试验显示耐受剂量高、疗效显著、安全性好，可探索其对小细胞肺癌的治疗效果。

#### ②紫杉醇胶束的乳腺癌III期临床研究

方案名称	紫杉醇胶束与普通紫杉醇对比用于晚期乳腺癌随机对照临床试验
------	------------------------------

方案名称	紫杉醇胶束与普通紫杉醇对比用于晚期乳腺癌随机对照临床试验
目的	有效性、安全性、PFS、OS
样本量	试验组 200 例，对照组 200 例。考虑脱落，计划入组数量约 440 例
用药	试验组：紫杉醇胶束 300mg/m <sup>2</sup> ,6 周期； 对照组：普通紫杉醇 175mg/m <sup>2</sup> ,6 周期；
必要性	乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，发病率一直高居女性恶性肿瘤发病率首位，国家癌症中心 2019 年发布数据显示：2015 年统计，女性乳腺癌肿瘤发病例数为 30.4 万例，占女性肿瘤发病例数的 17.1%；死亡 7 万例，占女性肿瘤死亡病例的 8.16%，位居女性死亡病例数第五，严重危害女性身心健康、生命安全。但乳腺癌通过综合治疗效果总体优于其他实体瘤，生存期较长。
可行性	根据中国抗癌协会乳腺癌专业委员会发布的《乳腺癌诊治指南与规范》，乳腺癌的治疗有多种联合或单药方案，紫杉醇为临床治疗乳腺癌主要药物，通过辅助化疗、联合化疗或序贯化疗方案，对治疗乳腺癌，延长生存期都有着明确疗效。已上市紫杉醇制剂如普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇都有乳腺癌适应症。根据紫杉醇制剂在乳腺癌临床的应用情况，开展紫杉醇胶束治疗乳腺癌的临床研究，可以进一步发挥紫杉醇胶束的优势，带来治疗的新选择。

### ③紫杉醇胶束的胰腺癌III期临床研究

方案名称	紫杉醇胶束+吉西他滨对比于吉西他滨在治疗转移性胰腺癌随机对照临床研究
目的	有效性、安全性、PFS、OS
样本量	试验组 200 例，对照组 200 例。考虑脱落，计划入组数量约 440 例
用药	试验组：每 4 周一周期，每周期的第 1、8、15 天给与 150mg/m <sup>2</sup> 的紫杉醇胶束+1000mg/m <sup>2</sup> 的吉西他滨，试验组治疗总时间为 4 个月； 对照组：第 1 周期每周使用 1000mg/m <sup>2</sup> 的吉西他滨，持续 7 周。随后的每周期为 4 周,在第 1、8、15 天给与吉西他滨 1000mg/m <sup>2</sup> ，对照组治疗总时间为 3 个月；
必要性	国家癌症中心 2019 年发布数据显示：2015 年我国新发胰腺癌病例为 9.5 万例，发病率为 6.92/10 万，占有所有癌症病例 2.42%，位居恶性肿瘤发病率第十位；2015 年我国胰腺癌死亡病例 8.5 万例，死亡率为 6.16/10 万，占有所有癌症死亡病例的 3.64%，位居恶性肿瘤死亡第六位。 因为胰腺位置隐蔽、宽度小，周围血管丰富，胰腺本身神经不丰富，导致胰腺癌有“难发现、易转移”的特点。临床上发现的胰腺癌患者有 80%已经到了晚期，不少病人出现了肿瘤转移扩散。在病人获得诊断之时，仅有 10-20%获得外科手术切除的机会。该部分病人术后平均生存时长为 16.9-20.2 月，若接受术后辅助治疗生存时间可延长至 20.1-23.6 月。局部晚期不可切除的胰腺癌，生存时长通常只有 6-11 月，若接受新辅助治疗后成功完成手术切除，生存时间可达 20.5 月。转移性胰腺癌平均生存 5-9 月。
可行性	根据中国抗癌协会胰腺癌专业委员会发布的《胰腺癌综合诊治指南》，目前临床化疗主要药物是吉西他滨联合铂类或联合紫杉醇。发行人已完成紫杉醇胶束联合顺铂一线治疗非小细胞肺癌的III期临床试验，试验显示耐受剂量高、疗效显著、安全性好，作为广谱化疗药物以及肿瘤化疗的基础药物，紫杉醇胶束可探索其对胰腺癌的治疗效果。

## ④紫杉醇胶束的胃癌III期临床研究

方案名称	紫杉醇胶束与普通紫杉醇对比用于晚期胃癌随机对照临床试验
目的	有效性、安全性、PFS、OS
样本量	试验组 200 例，对照组 200 例，考虑脱落，计划入组数量约 440 例
用药	试验组：紫杉醇胶束 300mg/m <sup>2</sup> ,6 周期； 对照组：普通紫杉醇 175mg/m <sup>2</sup> ,6 周期；
必要性	国家癌症中心 2019 年发布数据显示：2015 年我国新发胃癌病例为 40.3 万例，发病率为 29.31/10 万，占有癌症病例 10.26%，位居恶性肿瘤发病率第二位；2015 年我国胃癌死亡病例 29.1 万例，死亡率为 21.16/10 万，占有癌症死亡病例的 12.45%。 男性胃癌发病率仅次于肺癌，排第二位，2015 年发病例数为 28.1 万例，占男性肿瘤发病例数的 13.06%；女性胃癌发病率位居第 5 位，2015 年为 12.2 万例，占女性肿瘤发病例数的 6.86%。男性胃癌死亡病例仅次于肺癌和肝癌，占男性肿瘤死亡病例的 13.59%，位居死亡病例数第三；女性占死亡病例的 10.49%，位居女性死亡病例数第二。
可行性	化疗是胃癌治疗的主要手段之一，化疗药物常用以补充手术疗法，根据中国临床肿瘤学会（CSCO）发布的《胃癌诊疗指南》，临床使用的主要化疗药物有：氟尿嘧啶类（5-Fu、卡培他滨、S-1）、铂类（顺铂、草酸铂）、紫杉醇类（紫杉醇、多西他赛）、蒽环类（阿霉素、表阿霉素）、伊立替康、靶向药物等。 发行人研发的紫杉醇胶束已在非小细胞肺癌适应症上证明了其临床价值，并具有更加良好的安全性。紫杉醇聚合物胶束具有耐受剂量高、疗效显著、安全性好等优点，通过新增胃癌适应症的临床试验，可以探索其在治疗胃癌方面的效果。

## ⑤紫杉醇胶束的卵巢癌III期临床研究

方案名称	紫杉醇胶束联合卡铂与普通紫杉醇联合卡铂对比用于晚期卵巢癌随机对照临床试验
目的	有效性、安全性、PFS、OS
样本量	试验组 200 例，对照组 200 例，考虑脱落，计划入组数量约 440 例
用药	试验组：紫杉醇胶束 300mg/m <sup>2</sup> ,卡铂 300mg/m <sup>2</sup> ，6 周期； 对照组：普通紫杉醇 175mg/m <sup>2</sup> ,卡铂 300mg/m <sup>2</sup> ，6 周期；
必要性	在我国，卵巢癌年发病率居女性生殖系统肿瘤第 3 位，位于宫颈癌和子宫体恶性肿瘤之后，呈逐年上升的趋势，死亡率也很高。国家癌症中心 2019 年发布数据显示：2015 年统计，女性卵巢癌死亡病例为 2.5 万例，占女性肿瘤死亡病例的 2.91%，是严重威胁女性健康的恶性肿瘤。
可行性	根据中国临床肿瘤学会（CSCO）发布的《卵巢癌诊疗指南》，紫杉醇联合铂类化疗是目前临床治疗卵巢癌的主流治疗方式之一。已上市紫杉醇制剂中的普通紫杉醇注射液和紫杉醇脂质体适应症均包括卵巢癌。发行人研发的紫杉醇胶束已在非小细胞肺癌适应症上证明了其临床价值，并具有更加良好的安全性，开展对卵巢癌的适应症的研究，可以进一步发挥紫杉醇胶束的优势，给治疗带来新的选择。

## (2) 扩大适应症研发为新药研发的通常规律

一款新药研发成功后，会进行进一步的研发，主要包括扩大适应症、升级

治疗、联合用药等，可以增大新药的价值，减少研发投入风险。科创板可比公司也普遍将新药扩大适应症临床研发作为研发投入的方向。

可比公司扩大适应症临床研发项目情况如下：

序号	可比公司	扩大适应症临床研发	研发投入预算
1	泽璟制药	甲苯磺酸多纳非尼肝癌适应症III期开发	25,600 万元
		甲苯磺酸多纳非尼结直肠癌适应症III期开发	8,980 万元
		甲苯磺酸多纳非尼甲状腺癌适应症III期开发	6,500 万元
2	君实生物	JS001III期非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管癌等适应症开发	123,053.44 万元
3	百奥泰	BAT8001 治疗 HER2 阳性的晚期乳腺癌的临床试验	6,942 万元
		BAT1706 治疗非鳞状非小细胞肺癌的临床试验	16,174 万元
		BAT8001 联合 BAT1306 治疗 HER2 阳性晚期实体瘤的临床试验	15,116 万元
4	神州细胞	SCT2000: 结直肠癌三线治疗	17,833 万元
		SCT2000: 标准化治疗失败的晚期实体瘤治疗	3,527 万元
		SCT2000: 头颈癌二线治疗	3,267 万元
		SCT-110A: 标准化疗失败的晚期实体瘤及淋巴瘤治疗	6,660 万元
		SCT-110A: 复发头颈癌二线治疗	3,960 万元
		SCT-110A: 晚期实体瘤一线或二线治疗	6,300 万元
		SCT-110A: 头颈癌一线治疗	12,250 万元
		SCT-110A: 胆道癌一线治疗	12,250 万元
		SCT-110A: 胃癌二线治疗	19,250 万元
		SCT-110A: 鳞状非小细胞肺癌二线治疗	14,630 万元

### (3) 药物扩大适应症研发为法律法规所支持、鼓励

《药品注册管理办法》（2020 年版）第二十七条规定：获准上市的药品增加适应症（或者功能主治）需要开展药物临床试验的，应当提出新的药物临床试验申请。CDE 还发布有《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》、《已上市抗肿瘤药物增加新适应症指导原则》等，对药物增加新适应症的临床试验方案有具体的指导、沟通规定，有利于药物研发企业更好地开展药物扩大适应症研发工作。

### 2、在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发可行性及客观依据

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，研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是发行人发展战略的要求，即致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发，丰富产品线，不断提升公司聚合物合成技术和纳米给药系统的技术进步。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。

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、卡巴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，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。

**（三）结合上述问题，以及报告期内研发投入较低和实际科技创新情况，进一步说明公司科技创新能力是否突出，科创属性是否符合《暂行规定》第 5 条相关规定，未来是否具有持续科技创新能力**

发行人自成立以来主要从事抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，主要研发产品为紫杉醇胶束、多西他赛胶束、卡巴他赛胶束。紫杉醇胶束由发行人自主研发，已完成了紫杉醇胶束的临床前、I 期临床试验、III 期临床试验及商业化生产工艺及质量体系的研发工作，目前正在进行新药注册审评；多西他赛胶束、卡巴他赛胶束目前正在进行临床前研究。报告期内，紫杉醇胶束 III 期临床进入后期，入组病例较少，且 2019 年以后主要是新药申报注册，因此报告期内研发投入较低；根据公开数据，美国 FDA505(b)(2) 赛道（改良型新药申报）

的产品平均销售峰值 2 亿美元，平均研发成本 1,500 万美元，相比之下，2017 年新药的销售峰值平均值为 9 亿美元，中位值 5 亿美元，但平均研发投入 10 亿美元。所以改良型新药研发具有研发投入少、研发成功概率高的特点。因为改良型新药研发特点是研发投入少，多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的临床前研发投入较少，总体导致发行人报告期内研发投入较低。报告期内研发投入较低主要和发行人改良型新药研发特点及主要产品研发阶段相关。虽然研发投入低，但是发行人自主研发的紫杉醇胶束通过剂型优化，其客观缓解率（ORR）显著提高并转化为生存获益，具备明确的疗效和安全性优势，将是国内首个上市的紫杉醇胶束产品；发行人通过自主研发紫杉醇胶束掌握了较为先进的聚合物胶束合成技术，建立了先进的纳米给药系统平台，并已筛选出精准匹配在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的关键辅料，突破同类产品研发的关键技术难题；均充分反映了发行人科技创新能力突出，未来具有持续科技创新能力。具体说明如下：

### **1、发行人自主研发的紫杉醇胶束突出的临床疗效和安全性优势，充分表明发行人的新药创新研发能力突出**

紫杉醇胶束为改良型新药。根据 CDE 发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》，改良型新药是在已知活性成分的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，具有明显临床优势的药品。

《药品注册管理办法（2020 年版）》规定化学药注册按照化学药创新药、化学药改良型新药、仿制药等进行分类；根据该办法的相关规定，明确了以临床价值为导向的创新药和改良型新药的研发科创属性。发行人自主研发的紫杉醇胶束预计将成为国内首个上市的紫杉醇胶束产品，从已经完成的紫杉醇胶束 I 期、III 期临床数据看，紫杉醇胶束与目前已上市的紫杉醇制剂相比，达到了第三代含铂类联合化疗在晚期非小细胞肺癌一线治疗中疗效的新高度，将成为抗肿瘤化疗的新选择，也是化疗药物的一个重要突破。

紫杉醇胶束的 I 期临床研究显示，最大的限制性毒性剂量(DLT)为  $435\text{mg}/\text{m}^2$ ，最高耐受剂量（MTD）确定为  $390\text{mg}/\text{m}^2$ ，为紫杉烷类药物最高；紫杉醇胶束在较高的最大耐受剂量下，且没有额外的毒性，不必使用特殊输液装置和抗过敏药来预防聚乙氧基蓖麻油(CrEL)相关的超敏反应。

紫杉醇胶束的III期临床研究显示，紫杉醇胶束联合顺铂一线治疗晚期非小细胞肺癌的总体客观缓解率（ORR）得到明显提高；亚组分析显示肺鳞癌患者的客观缓解率（ORR）获益更明显，独立评价（IRC）和研究者评价（INV）分别为 58.6% 和 60.9%，非鳞癌试验组 44.2% 和 45.4%。中位 PFS 的差异也达到了具有统计学意义的延长（6.4 月对 5.3 月）。

发行人自主研发的紫杉醇胶束较为突出的临床疗效和安全性优势，充分表明发行人的新药创新研发能力突出。

## **2、发行人自主研发建立的纳米给药系统平台，奠定了发行人未来持续研发能力的基础**

发行人通过自主研发紫杉醇胶束掌握了较为先进的聚合物胶束合成技术，建立了先进的纳米给药系统平台，自上世纪 90 年代首个纳米给药系统阿霉素脂质体获批到最新的 mRNA 新冠疫苗，纳米给药系统因具有长循环、靶向、缓释的特点，可克服现有药物制剂生物利用率低、稳定性差、药物作用时间短、不良反应严重等缺陷，一直是医药行业的研发热点之一。2021 年 4 月，为了更科学地引导药物研发，探索建立纳米药物监管标准，国家药监局药审中心在中国药品监管科学行动计划首批重点项目“纳米类药物安全性评价及质量控制研究”的研究中，通过前期广泛调研，撰写并发布了《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》、《纳米药物非临床安全性研究技术指导原则（试行）》和《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》等征求意见稿，对纳米药物的技术研发、质量标准提出指导意见，进一步确立了聚合物载体类药物较传统药物在组成、结构、理化性质、制备工艺、质量控制等方面的差异和技术特征。发行人在紫杉醇胶束研发过程中，逐步建立了先进的纳米给药系统平台，除已研发完成的紫杉醇胶束外，发行人正在利用该技术进行多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的临床前研发。

发行人的纳米给药系统平台不仅能针对特定化合物筛选精准匹配的药用辅料，并通过工艺探索使之产业化；还能对药用辅料进行进一步开发升级——在胶束体系引入特定功能的官能团，使胶束体系具备预期的靶向功能，更好的发挥治疗作用。目前市场上多西他赛胶束、卡巴他赛胶束研发相对缓慢，不同于部分其他企业通过寻找两亲嵌段共聚物代替安全性实际已经较高的药用辅料吐

温-80 的做法；发行人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。因二硫键的断裂主要受还原性谷胱甘肽在人体血液、正常细胞、肿瘤细胞等不同浓度影响，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。发行人将独家靶向的官能团引入胶束体系，充分体现了发行人的技术创新。

### **3、紫杉醇胶束扩大适应症研发将进一步增强发行人的药物研发能力**

发行人自主研发的紫杉醇胶束通过剂型优化，具备明确的临床价值，为发挥紫杉醇胶束的产品优势，发行人未来将进行紫杉醇胶束在小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌等适应症的临床研究。上述适应症中，小细胞肺癌可供选择的治疗方案较少，过去近 30 年治疗效果没有明显改善，目前紫杉醇仅用于其二线治疗，基于紫杉醇胶束在非小细胞肺癌的临床数据，其针对小细胞肺癌的临床研究可能明显改善治疗效果。紫杉醇制剂已经获批用于乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、胃癌的一线治疗，虽然白蛋白紫杉醇提升了部分适应症的疗效，但转移性乳腺癌、胃癌患者仍然缺乏较好的治疗手段，由于紫杉醇胶束针对非小细胞肺癌 III 期临床研究中显示出较的疗效及安全性，如果在后续临床研究中明显提升治疗效果，将为上述肿瘤患者提供新的化疗选择。紫杉醇胶束扩大适应症的临床研究可行性高，同时可以进一步增强发行人的药物临床研发能力。

### **4、发行人建立的紫杉醇胶束质量标准体系将填补空白**

药品的安全、有效、质量可控性是药品研发和药品评价所遵循的基本原则。纳米药物质量的深入研究和有效控制，对保证纳米药物的有效和安全性非常重要。发行人的紫杉醇胶束是国内首个申报生产的胶束，国内目前尚未制定胶束制剂领域相关的质量标准。紫杉醇胶束冻干粉针作为注射剂的一类，有严格的质量要求，除应有制剂的一般要求外，还必须符合下列各项质量要求：无菌、无热源、安全、等渗、PH 值、稳定等。监管部门为保证行业健康发展，在首次建立行业质量标准时将严格把关，发行人已建立紫杉醇胶束质量标准，并通过中检院的质量标准复核，首个上市的紫杉醇胶束质量标准将填补空白。

### **5、高水平的研发队伍、完备的研发体系和保障机制是发行人未来可持续**

## 研发能力的保障

发行人自成立以来，致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发，通过完整地经历紫杉醇胶束的研发过程，发行人建设了一支知识结构完善，实践能力丰富，年龄梯队合理的高水平研发团队。研发团队专业结构涵盖药学、微生物、生物化学与分子生物学、生物工程等专业；并完成研发团队“老中青”梯队化架构的建设，核心技术人员中包括享受国务院特殊津贴的高水平专家。

发行人研发部门具备新药研发的技术平台，拥有化学合成、辅料筛选、中试放大、制剂开发和质量研究实验室，可以完成从改良制剂的设计、合成、药理学、药代动力学、毒理学评价、制剂的工艺开发和优化、质量控制、药学研究到 IND 申请的全部工作。

发行人通过紫杉醇胶束的完整研发历程，拥有开展新药临床试验的业务能力和实践经验，临床研究工作涵盖试验设计、临床专家的选择、交流和培训、试验开展的运营和管理、安全性的医学监察、数据收集和管理、数据分析和总结，以及试验报告的撰写；完成药品的注册报批工作，包括编写申报资料、药品注册过程中的现场核查、样品注册检验等工作。

发行人还建设了利于技术创新的保障机制，奖励员工的技术创新贡献，核心技术人员均持有发行人股份，充分激发技术创新积极性。

综上所述，报告期内研发投入较低真实地反映了公司改良型新药研发特点及研发阶段；发行人自主研发的紫杉醇胶束将是国内首个上市的紫杉醇胶束产品，通过剂型优化，其客观缓解率（ORR）显著提高并转化为生存获益，具备明确的疗效和安全性优势；发行人通过自主研发紫杉醇胶束掌握了较为先进的聚合物胶束合成技术，建立了先进的纳米给药系统平台，并突破同类产品研发的关键技术难题；均充分反映了发行人科技创新能力突出，未来具有持续科技创新能力。发行人承担了主营业务和核心技术相关的国家重大科技专项项目，符合《暂行规定》第六条的规定。

### （四）请提供发行人参与国家重大科技专项的相关文件。

发行人参与国家重大科技专项的相关文件详见 8-4-2。

## 二、发行人的披露

发行人在招股说明书“第二节 概览”之“六、发行人科创属性符合科创板定位的说明”之“（一）发行人的行业领域属于《科创属性评价指引（试行）》（以下简称《指引》）和《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》（以下简称《暂行规定》）所列行业领域”补充披露如下：

发行人为一家专注于抗肿瘤药物改良型新药研发及产业化的企业，主要产品为紫杉醇胶束。发行人的紫杉醇胶束通过剂型优化，其客观缓解率（ORR）显著提高并转化为生存获益，具备明确的疗效优势，预计将是国内首个上市的紫杉醇胶束，为化学改良型新药，属于《暂行规定》第四条“（六）生物医药领域，主要包括生物制品、高端化学药、高端医疗设备与器械及相关服务等”中的高端化学药。

发行人在招股说明书“第二节 概览”之“六、发行人科创属性符合科创板定位的说明”之“（二）发行人科创属性指标符合《指引》和《暂行规定》的规定”补充披露如下：

### 1、发行人科技创新能力突出

发行人的紫杉醇胶束通过剂型优化，其客观缓解率（ORR）显著提高并转化为生存获益，具备明确的疗效和安全性优势，将是国内首个上市的紫杉醇胶束产品；发行人通过自主研发紫杉醇胶束掌握了较为先进的聚合物胶束合成技术，建立了先进的纳米给药系统平台，并已筛选出精准匹配在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的关键辅料，突破同类产品研发的关键技术难题。发行人科技创新能力突出。

### 2、发行人承担了一项“重大新药创制”科技重大专项

2016年12月，发行人的改良型抗肿瘤新药紫杉醇胶束III期临床研究课题（编号：2016ZX09101022）获得“重大新药创制”科技专项立项（国卫科药专项管办[2016]28-10号）；课题起止：2016年1月至2019年12月，课题责任单位：上海谊众生物技术有限公司。

本重大新药创制课题主要研究目标是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。

2020年12月25日，国家卫生健康委卫生科技发展中心下发《关于下发重大新药创制科技重大专项2019年结题课题综合绩效评价结论的通知》（卫科专项函[2020]821号），发行人的改良型抗肿瘤新药“注射用紫杉醇胶束”的III期临床研究综合绩效评价结论为通过，综合绩效评价专家组对项目执行情况的总体评价意见为：本课题已按计划完成全部考核指标。注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂较紫杉醇注射液联合顺铂有更优的疗效和安全性。

发行人作为课题责任单位，独立承担了紫杉醇胶束III期临床研究及产业化，能够获重大新药创制支持并验收通过，综合反映了发行人的科研创新能力。发行人符合《暂行规定》第六条及《指引》第二条“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。

发行人在招股说明书之“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”修订披露如下：

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：注射用紫杉醇聚合物的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	发行人	周劲松	临床 试验 机构	完成紫杉醇胶束的III期临床研究，形成临床试	发行人	否

序号	项目名称	申请人	主要负责人	主要参与单位	发行人承担的具體工作及作用	知识产权归属	是否涉及共有知识产权
	五”第一批项目》				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，主要合作方为临床试验机构，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。根据相关协议，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、中介机构核查情况

#### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构履行了如下核查程序：

- 1、核查了发行人的临床试验方案、临床试验批件、新药注册申请材料受理通知书等；
- 2、将发行人主要产品与《国民经济行业分类》（GB/T 4754—2017）、《上市公司行业分类指引》（2012年修订）的行业分类进行比对，并核查与可比公司的行业领域归类是否存在显著差异；
- 3、查阅发行人的重大新药创制立项通知、发行人临床试验结果、专利证书、科技项目立项文件等；查阅发行人的科学技术成果鉴定证书、专利证书、科技项目立项证书、公开发表的论文等；
- 4、查询公开资料，核查发行人重大新药创制立项通知是否符合国家重大科技专项的政策、文件、规则、通知等规定。
- 5、查阅发行人“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）文件、课题验收文件等；

6、检索国家重大科技专项网站，查询重大专项介绍以及重大新药创制的介绍；查阅有关重大科技专项的政策文件：《科技部 发展改革委 财政部关于印发〈国家科技重大专项（民口）管理规定〉的通知》（国科发专〔2017〕145号）、《财政部 科技部 发展改革委关于印发国家科技重大专项（民口）资金管理暂行办法的通知》（财科教〔2017〕74号）、《科技部关于印发国家科技重大专项（民口）档案管理规定的通知》（国科发专〔2017〕348号）、《科技部 发展改革委 财政部关于印发国家科技重大专项（民口）验收管理办法的通知》（国科发专〔2018〕37号）；

7、访谈发行人业务负责人，核查发行人的主要产品研发情况、临床试验情况、新药注册申请情况，检索国家食品药品监督管理局审评中心网站；

8、查阅发行人紫杉醇胶束扩大适应症临床研究项目可行性分析报告、在研产品研发报告等；

9、查阅改良型新药论文、行业研究资料、可比公司公开信息披露文件等；

10、查阅发行人的发明专利文件，核查发明专利的技术特点和技术优势；

11、核查发行人研发队伍的资质、学历、专业背景，并核查研发队伍的年龄结构。

## （二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、“重大新药创制”为国家 16 项重大科技专项之一，发行人的“紫杉醇胶束”的Ⅲ期临床研究课题为“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批课题立项项目，属于国家重大科技专项的依据充分。

2、发行人未来三年研发投入主要在紫杉醇胶束的扩大适应症临床研究及在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的研发。发行人开展紫杉醇胶束在小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌的临床研究，具有必要性、可行性，也符合同业公司新药研发的特点。研发多西他赛胶束、卡巴他赛胶束是发行人发展战略的要求，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，多西他赛胶束、卡巴他赛胶束研发已突破技术关

键，具有可行性和客观依据。

3、报告期内研发投入较低主要和发行人主要产品研发阶段相关，虽然研发投入低，但是发行人自主研发的紫杉醇胶束通过剂型优化，其客观缓解率（ORR）显著提高并转化为生存获益，具备明确的疗效和安全性优势，将是国内首个上市的紫杉醇胶束产品；发行人通过自主研发紫杉醇胶束掌握了较为先进的聚合物胶束合成技术，建立了先进的纳米给药系统平台，并已筛选出精准匹配在研产品多西他赛胶束、卡巴他赛胶束的关键辅料，突破同类产品研发的关键技术难题；均充分反映了发行人科技创新能力突出，科创属性符合《暂行规定》第6条相关规定，未来具有持续科技创新能力。

### 问题三

请发行人补充披露：（1）发行人紫杉醇胶束注册的最新进展情况，尚需履行的程序，是否存在实质性障碍；（2）结合最新医保谈判结果，分析靶向治疗、免疫治疗等对紫杉醇胶束的市场影响。

#### 一、发行人的披露

（一）发行人紫杉醇胶束注册的最新进展情况，尚需履行的程序，是否存在实质性障碍

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“（7）新药注册申请上市计划及进展”中补充披露了发行人紫杉醇胶束注册的最新进展情况及尚需履行的程序，不存在实质性障碍，具体内容如下：

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“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，国家药监局核查

中心已对发行人进行了注册生产现场核查，发行人的紫杉醇胶束注册审评不存在实质性障碍。

## （二）结合最新医保谈判结果，分析靶向治疗、免疫治疗等对紫杉醇胶束的市场影响

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”及“（六）所处行业的竞争状况”之“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”补充披露了如下内容：

国家医保局 2020 年 12 月 28 日发布了《国家医疗保障局、人力资源社会保障部印发 2020 年国家医保药品目录》，其中贝伐珠单抗等抗肿瘤单抗药物、奥希替尼等小分子靶向药、卡瑞利珠单抗（含非小细胞肺癌适应症）、特瑞普利单抗（不含非小细胞肺癌适应症）、信迪利单抗（不含非小细胞肺癌适应症）均被纳入医保。

（1）针对非小细胞肺癌适应症，发行人紫杉醇胶束联合铂类治疗方案与各免疫制剂、靶向制剂治疗方案的对比情况如下：

公司	发行人		恒瑞医药		君实生物		百济神州	信达生物	阿斯利康	罗氏
产品	紫杉醇胶束		卡瑞利珠单抗		特瑞普利单抗		百泽安单抗	信迪利单抗	奥希替尼	贝伐珠单抗注射液
适应症	鳞癌	非鳞癌	鳞癌	非鳞癌	鳞癌	非鳞癌	鳞癌	非鳞癌	EGFR 突变晚期非小细胞肺癌	非鳞癌
临床方案	紫杉醇胶束联合顺铂对照普通紫杉醇注射液联合顺铂		卡瑞利珠单抗或安慰剂联合紫杉醇和卡铂	卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞对照卡铂和培美曲塞	特瑞普利单抗/安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇+卡铂治疗	特瑞普利单抗/安慰剂联合培美曲塞+顺铂/卡铂	百泽安联合紫杉醇与卡铂、百泽安联合白蛋白紫杉醇与卡铂、仅用紫杉醇与卡铂的疗效和安全性	达伯舒或安慰剂联合培美曲塞和铂类	单药化疗	联合紫杉醇和卡铂
入组人数	190	258	360	419	220	245	360	397	NA	NA

ORR	60.9 4%	45.3 5%	NA	60.5 0%	NA	NA	75%	51.90%	62.70%	NA
mOS	18		NA	27.9	NA	NA	未达到	NA	33.1	24.3
mPFS	6.4		NA	11.3	NA	NA	7.6	8.9	18.9	9.2
全周期 (或年) 治疗费用 (万元)	13.09		NA	8.20	NA	NA	13.03	12.33	18.60	10.29
PAP 或医 保报销后 患者自付 金额(万 元)			NA	2.13	NA	NA	11.16	3.70	3.72	2.06

注：1、部分产品调入医保目录后，价格尚未公布，部分引用了媒体报道的价格；

2、疗程数量按照临床试验最大的疗程数量计算；

3、乙类医保按 20% 自付比例；

4、PAP: Patient Aitace Program, 患者援助项目, 通常指通过慈善赠药等形式对患者的援助；

5、各治疗方案用药周期存在差异, 为保证口径一致, 统一按最大用药疗程或最长用药时间折算成年治疗费用；

6、针对非小细胞肺癌适应症, 君实生物的特瑞普利单抗 III 期临床试验到达终点、信达生物的信迪利单抗已经完成临床试验, 正在申请中；

7、PD-1 单抗获批数量较多, 此处仅列举国内产品；

8、主要临床指标均为试验组数据。

## (2) 靶向治疗、免疫治疗等进入医保对发行人紫杉醇胶束的市场影响

### ① 紫杉醇仍是晚期非小细胞肺癌的基础化疗药物

目前非小细胞肺癌治疗方法呈现多样化, 不同阶段、不同病理分型的患者需要采取不同的治疗方式, 根据中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写的《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, 早期阶段即 I、II 期 NSCLC 主要采用放疗、化疗疗法, 有基因驱动的 NSCLC 主要采用靶向药物, 剩余病症中, 紫杉醇是一线推荐最多的治疗方案, 紫杉醇仍是晚期 NSCLC 化疗的基础药物。

② 靶向治疗、免疫治疗仍在不断探索和发展之中, 目前出现免疫+化疗、靶向+化疗的趋势, 并已取得良好的临床试验效果, 进一步体现了化疗药物的临床价值

目前卡瑞利珠单抗等 4 种免疫制剂针对非小细胞肺癌的治疗方案均是与化疗联合治疗, 并且在已经公开的 6 种免疫+化疗联合疗法中, 3 种选择了紫杉醇制剂, 3 种选择了培美曲塞, 免疫治疗呈现与化疗药物联合的趋势, 免疫治疗

与化疗不是竞争性的替代关系，而是联合治疗的关系。免疫制剂进入医保可以降低相关病人的治疗费用，提升免疫治疗的渗透率，也会相应带动化疗药物的使用。

非小细胞肺癌的靶向治疗药物主要针对有特定基因突变患者人群，与发行人紫杉醇胶束的目标人群不一致，因此靶向治疗药物进入医保后对发行人紫杉醇胶束影响较小。此外，靶向+化疗也是未来的趋势之一，靶向治疗可以抑制细胞因子所介导的生存信号，促进细胞凋亡，从而恢复或提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性；同时，靶向治疗存在耐药问题，后续需要采取化疗进行维持治疗。

因此，针对非小细胞肺癌治疗的特点和发展趋势，尽管部分免疫、靶向药物进入医保，但对该适应症的化疗药物需求不会产生重大不利影响。发行人的紫杉醇胶束作为最新的紫杉醇改良剂型，具有安全性和疗效优势，用药前无需任何抗过敏及防呕吐预处理，也无需特殊输液装置，具备了与免疫类药物联合用药的良好条件，也是靶向治疗患者联合治疗及后续维持治疗的新选择。

### ③发行人未来也会采取更灵活的市场策略应对市场的变化

从治疗费用看，因为恒瑞医药的卡瑞利珠单抗肺癌适应症独家进入医保，因此患者自付比例较低。信达生物的信迪利单抗非小细胞肺癌适应症尚在注册中，但其 2019 年已被纳入医保，未来非小细胞肺癌适应症获批后，患者自付费用可能较低。百济神州的百泽安单抗相关适应症获批，但尚未进入医保，治疗费用与发行人紫杉醇胶束相当。特瑞普利单抗因治疗方案未公开，暂无法评估相关治疗费用。

免疫制剂纳入医保后价格大幅下降，发行人紫杉醇胶束将面临价格竞争压力。但区别于普通紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇，发行人的紫杉醇胶束具有明显的安全性和疗效优势，目前属于独家品种，未来需要发行人采取有效的市场推广工作和营销策略，加大专业学术推广力度、提高临床使用的渗透率；积极开展与免疫制剂联合使用的临床推广，并采取行业公司普通实行的 PAP 方式，提高患者对发行人紫杉醇胶束的接受程度；积极研究药品进入医保的相关政策和要求，为未来早日被纳入医保目录做好准备。

综上，近期针对非小细胞肺癌适应症的靶向治疗、免疫治疗药物进入国家医保体系，对发行人紫杉醇胶束市场不会产生重大不利影响。

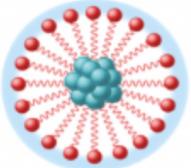
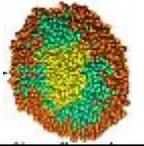
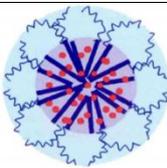
#### 问题四

请发行人进一步说明：是否存在侵犯境外已获批上市的紫杉烷类胶束产品专利等知识产权的情形。

请保荐机构、发行人律师核查并发表明确意见。

#### 一、发行人的说明

截至本回复报告出具日，境外已获批上市的紫杉烷类胶束产品情况如下：

公司	产品结构	原辅料	产品名称	适应症	粒径
Oasima		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
Samyang		甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯、紫杉醇	Genexol <sup>®</sup>	非小细胞肺癌 乳腺癌 卵巢癌	25nm
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
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
发行人		甲氧基聚乙二醇-聚丙交酯，紫杉醇	紫晟	非小细胞肺癌	20nm

注：为便于比较，发行人的紫杉醇胶束也列于表格内，发行人的紫杉醇胶束尚未获批上市。

1、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；与发行人紫杉醇胶束药用辅料合成起始物料、技术路线均不相同。经查询国家知识产权局网站，Oasima、Sun Pharm 均未搜索到在中国申请相关专利，因此发行人不存在

侵犯 Oasima、Sun Pharm 紫杉醇胶束专利等知识产权的情形。

2、Samyang 紫杉醇胶束及多西他赛胶束的药用辅料与发行人的紫杉醇胶束药用辅料的起始物料相同。查询发行人、Samyang 中国专利、公开文献等相关资料，发行人与 Samyang 在紫杉烷类胶束的专利情况如下：

发行人已就紫杉醇胶束申请并获授权发明专利 3 项，3 项发明专利的权利保护范围包括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、用途等，能够全面保护发行人紫杉醇胶束的知识产权。

序号	专利名称	专利类别	专利号	申请日	授权日	专利状态
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	2011-4-22	2014-7-2	有效
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	2010-6-30	2013-4-24	有效
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	2011-3-11	2015-2-25	有效

Samyang 在中国境内申请的紫杉烷类胶束相关专利情况如下：

序号	专利名称	专利类别	专利号/申请号	申请日	授权日	专利状态
1	含紫杉烷的两亲嵌段共聚物胶束组合物及其制备方法	发明专利	CN201410376919.0	2008-10-13	2014-11-12	有效
2	含紫杉烷的两亲嵌段共聚物胶束组合物及其制备方法	发明专利	CN200880123622.6	2008-10-13	2014-7-30	有效
3	胶束稳定性提升的两亲性嵌段共聚物组合物及包含其的化学组合物	发明专利	201780077769.5	2017-11-29		审查中

上述 Samyang 发明专利（CN201410376919.0）、（CN200880123622.6）均涉及含紫杉烷类的两亲嵌段共聚物胶束组合物制备方法，上述 Samyang 第 3 项在申请专利为一种两亲性嵌段共聚组合物的纯化方法。对比发行人紫杉醇胶束实际使用的辅料、工艺路线，和 Samyang 公司上述专利有明显差异，具体如下：

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)。
工艺路线	辅料合成前端控制，聚合前采用真空脱除游离水和原料部分水解去除结合水的方法；一次投料避免物料氧化；使聚合引发体系足够纯净，保证辅料具有高纯度。	辅料合成后续纯化：液/液相分离方法去除单体和非胶束聚合物，增加胶束的稳定性。
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 (区间)	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
分子质量分布系数	1.05~1.06	1.20

①发行人的药用辅料工艺路线与 Samyang 药用辅料合成工艺路线不同、方法不同。

②因合成工艺路线、方法不同，最终合成的聚合物药用辅料存在差异。一是聚合物药用辅料的分子量及分子量分布系数存在差异，发行人紫杉醇胶束的药用辅料分子量分布系数更窄；二是聚合物纯度差异较大，最终反映胶束制剂的质量和疗效数据差异较大。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，辅料中的核心杂质对制剂的性能具有显著影响，进而影响临床研究的结果。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。

因此，发行人紫杉醇胶束药用辅料与 Samyang 的胶束药用辅料在合成工艺路线与投料比不同，最终合成的聚合物辅料在分子量及分子量分布系数、产品纯度存在差异，发行人紫杉醇胶束药用辅料不存在侵犯 Samyang 紫杉烷胶束专利的情形。

3、根据发行人出具的说明，并经查询国家知识产权局网站（<https://www.cnipa.gov.cn/>）、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/>）等网站的公开信息，发行人不存在与境外已获批上市紫杉烷类胶束的知识产权纠纷。

根据发行人的专利证书、发行人出具的说明，通过中国及多国专利审查信息查询网站（<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>），检索发行人、境外已获批上市紫杉烷类胶束产品公司 Oasmia、Samyang 和 Sun Pharm 的中国专利信息及相关文献资料；发行人的专利资产及核心技术权属明晰、完整、独立，发行人的 3 项专利仍在有效状态，不存在归属纠纷；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。

综上，发行人紫杉醇胶束药用辅料不存在侵犯境外已获批上市紫杉烷胶束专利的情形。

## 二、中介机构核查情况

### （一）核查程序

针对上述事项，保荐机构、发行人律师履行了如下核查程序：

1、查询境外已获批上市的紫杉烷类胶束产品文章，了解产品相关核心技术信息。

公司名称	相关核心文章
Oasmia	Pharmaceutical applications of cyclodextrins:basic science and product development（《环糊精的药物应用：基础科学和产品开发》）
Samyang	Phase I and Pharmacokinetic Study of Genexol-PM, a Cremophor-Free, Polymeric Micelle-Formulated Paclitaxel,in Patients with Advanced Malignancies（《Genexol-PM（一种不含 Cremophor 的聚合物胶束配制的紫杉醇）在晚期恶性肿瘤中的 I 期和药代动力学研究》）
	In vivo evaluation of polymeric micellar paclitaxel formulation:toxicity and efficacy（《聚合物胶束紫杉醇制剂的体内评估：毒性和功效》）
	Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer（《一种新型的无 Cremophor 的紫杉醇聚合物胶束 Genexol-PM 联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者多中心 II 期临床试验》）

公司名称	相关核心文章
	Development of docetaxel-loaded intravenous formulation, Nanoxel-PM™ using polymer-based delivery system (《基于聚合物递送系统开发的多西他赛制剂 Nanoxel-PM™》)
Sun Pharm	Paclitaxel injection concentrate for nanodispersion versus nab-paclitaxel in women with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, comparative phase II/III study (《紫杉醇注射液对照纳米紫杉醇注射液用于女性转移性乳腺癌：一项多中心，随机，比较 II/III 期研究》)

2、中国及多国专利审查信息查询网站 (<http://cpquery.cnipa.gov.cn/>)，检索发行人、境外已获批上市紫杉烷类胶束产品公司 Oasmia Pharmaceutical AB、Samyang (株式会社三养生物制药) 和 Sun Pharmaceutical Industries limited (太阳医药研究有限公司) 的中国专利信息；

3、查阅发行人的 3 项发明专利、了解与 Samyang 在药用辅料合成工艺路线、分子量及分布系数等方面的差异；

4、查询国家知识产权局网站 (<http://reexam.cnipa.gov.cn>、中国裁判文书网 (<https://wenshu.court.gov.cn/>)，了解是否存在专利无效、诉讼等情形；

5、访谈发行人核心专利的主要发明人，了解发行人的药用辅料与 Samyang 的差异情况。

## (二) 核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

发行人的紫杉醇胶束已申请获授权了 3 项发明专利，不存在侵犯境外已获批上市的紫杉烷类专利等知识产权的情形。

## 问题五

请发行人补充披露：（1）发行人、上海凯宝、爱珀尔、通过爱珀尔间接持有歌佰德权益的发行人员工就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜所作相关承诺的内容；（2）梳理完善招股说明书“第一节 释义”相关内容，补充“顺铂”等相关专业词汇含义。

## 一、发行人的披露

### （一）发行人、上海凯宝、爱珀尔、通过爱珀尔间接持有歌佰德权益的发行人员工就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜所作相关承诺的内容

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“（八）避免同业竞争的承诺”中披露发行人、上海凯宝、爱珀尔、通过爱珀尔间接持有歌佰德权益的发行人员工就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜所作相关承诺，具体如下：

#### （八）避免同业竞争的承诺

##### 1、控股股东、实际控制人关于避免同业竞争的承诺

为避免今后与发行人之间出现同业竞争，维护公司的利益和保证公司的长期稳定发展，控股股东及实际控制人周劲松先生作出如下承诺：

（1）本人及本人控制的其他企业目前没有、将来也不从事与发行人及其控股或实际控制的子公司现有及将来的业务构成同业竞争且对发行人构成重大不利影响的业务。

（2）本人及本人控制的其他企业，将来面临或可能取得任何与发行人的业务构成同业竞争且对其构成重大不利影响的投资机会或其它商业机会，在同等条件下赋予发行人该等投资机会或商业机会之优先选择权。

（3）本承诺函在本人作为发行人的控股股东、实际控制人期间有效。

##### 2、就歌佰德未注销，相关主体关于防范潜在同业竞争或利益冲突的承诺

因歌佰德未注销，发行人、上海凯宝、爱珀尔、通过爱珀尔间接持有歌佰德权益的发行人员工就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜，已做出以下安排和承诺：

#### （1）发行人出具的承诺

“本公司持有上海爱珀尔投资管理有限公司（以下简称“爱珀尔”）5.56%股权，爱珀尔系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德 20.25%的股权。本公司就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰

德的后续安排事宜，不可撤销的承诺如下：

(1) 关于所持歌佰德股权

①如未来歌佰德股东会审议歌佰德解散、清算、注销、破产事宜，本公司将要求爱珀尔无条件投赞成票，并积极推进相关事项。

②如未来歌佰德股东会审议注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展，本公司将要求爱珀尔无条件做出歌佰德不再从事注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展的投票表决。

③如果歌佰德在其他股东或其他投资方的支持下，拟继续开展注射用度拉纳明研发或者其他药品的开发，本公司承诺就涉及继续开展注射用度拉纳明研发、其他药品的开发或其他经营事项，包括但不限于歌佰德购买或更新固定资产、受让或研发新专利、商标等无形资产和技术、申请新临床批文、申请《药品生产许可证》或其他公司运营事项等，本公司及爱珀尔不以任何形式支持、参与上述事项，同时本公司将要求爱珀尔向其他股东或其他投资方转让爱珀尔持有的歌佰德股权。

④本公司不会以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

⑤本公司不会以任何方式主动谋求增加直接或间接持有的歌佰德股权；如由于歌佰德送红股、转增等原因导致本公司间接持有的歌佰德股权数量增加的，新增股权亦遵守上述承诺；如因任何原因导致本公司间接持有歌佰德股权数量减少的，本公司持有的剩余股权将继续遵守上述承诺。

⑥本公司承诺不向本公司的关联方转让爱珀尔股权，并要求爱珀尔不向本公司的关联方转让歌佰德股权。

(2) 关于歌佰德业务

①本公司承诺本公司及本公司控制的企业不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、人员、技术、运营、业务机会等）的支持，不会以任何形式（包括但不限于合作、受托、托管、联营、收购、兼并等）参与歌佰德技术研发、经营管理、公司运作等事项。

②本公司承诺本公司及本公司控制的企业自本承诺出具之日起，不再与歌佰德新签署任何业务协议，如有已签署仍在有效期内的业务协议，到期后不再续签。

③如未来歌佰德进行资产处置或清算，本公司及本公司控制的企业承诺不以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。同意爱珀尔承诺放弃对歌佰德非现金资产的债务抵偿及剩余资产分配。

本承诺自出具日至本公司间接持有歌佰德股权之日持续有效。若本公司违反前述承诺，给本公司股东造成损失的，本公司将依法承担赔偿责任。”

## (2) 上海凯宝出具的说明

“本公司系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德 25%的股权。本公司现就与歌佰德的相关事宜说明如下：

1、因 2016 年 8 月本公司入股歌佰德之增资协议（以下简称“增资协议”）曾约定“增资完成后，乙方（本公司，下同）成为歌佰德生物第一大股东，歌佰德生物董事长（或执行董事）、法定代表人将由乙方代表担任，财务总监由乙方委派”，因而除上述情形外，自本说明签署之日起，本公司及本公司之关联方，不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、技术、运营、业务机会等）的支持；并不以任何形式参与注射用度拉纳明项目的研发。

2、如未来歌佰德进行资产处置或清算，本公司及本公司控制的企业不以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。

3、因增资协议也曾约定“甲方（歌佰德，下同）新药注射用度拉纳明（重组人凋亡素 2 配体，rh-Apo2L）完成三期临床试验并取得生产批文后，乙方将在履行内部程序后以购买甲方原股东股权或增资方式取得甲方 51%以上的股权”，因而除上述情形外，本公司不直接或间接增加对歌佰德的持股比例，不以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

4、本公司将切实履行本说明。”

(3) 爱珀尔出具的承诺

“本公司系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德 20.25%的股权。本公司就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜，不可撤销的承诺如下：

(1) 关于所持歌佰德股权

①如未来歌佰德股东会审议歌佰德解散、清算、注销、破产事宜，本公司将无条件投赞成票，并积极推进相关事项。

②如未来歌佰德股东会审议注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展，本公司将无条件做出歌佰德不再从事注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展的投票表决。

③如果歌佰德在其他股东或其他投资方的支持下，拟继续开展注射用度拉纳明研发或者其他药品的开发，本公司承诺就涉及继续开展注射用度拉纳明研发、其他药品的开发或其他经营事项，包括但不限于歌佰德购买或更新固定资产、受让或研发新专利、商标等无形资产和技术、申请新临床批文、申请《药品生产许可证》或其他公司运营事项等，本公司承诺不以任何形式支持、参与上述事项，同时本公司将要求向其他股东或其他投资方转让持有的歌佰德股权；如果未能转让本公司持有的歌佰德股权，若今后本公司自歌佰德取得任何利润分配或其他收益的，本公司承诺上述收益将全部归属上海谊众药业股份有限公司。

④本公司不会以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

⑤本公司不会以任何方式主动谋求增加直接或间接持有的歌佰德股权；如由于歌佰德送红股、转增等原因导致本公司持有的歌佰德股权数量增加的，新增股权亦遵守上述承诺；如因任何原因导致本公司持有歌佰德股权数量减少的，本公司持有的剩余股权将继续遵守上述承诺。

⑥本公司承诺不向本公司的关联方转让歌佰德股权。

## (2) 关于歌佰德业务

①本公司承诺本公司及本公司控制的企业不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、人员、技术、运营、业务机会等）的支持，除出席股东会外，不会参与歌佰德技术研发、经营管理、公司运作等事项。

②本公司承诺本公司及本公司控制的企业自本承诺出具之日起，不再与歌佰德新签署任何业务协议，如有已签署仍在有效期内的业务协议，到期后不再续签。

③如未来歌佰德进行资产处置或清算，本公司及本公司控制的企业承诺不得以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。本公司承诺放弃对歌佰德非现金资产的债务抵偿及剩余资产分配。

本承诺自出具日至本公司持有歌佰德股权之日持续有效。若本公司违反前述承诺，给上海谊众或上海谊众股东造成损失的，本公司将依法承担赔偿责任。”

## (4) 通过爱珀尔间接持有歌佰德权益的发行人员工出具的承诺

### 1) 周劲松出具的承诺

“本人（周劲松）持有上海爱珀尔投资管理有限公司（以下简称“爱珀尔”）62.44%股权，爱珀尔系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德 20.25%的股权。本人就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜，不可撤销的承诺如下：

### (1) 关于所持歌佰德股权

①如未来歌佰德股东会审议歌佰德解散、清算、注销、破产事宜，本人将确保爱珀尔无条件投赞成票，并积极推进相关事项。

②如未来歌佰德股东会审议注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展，本人将确保爱珀尔无条件做出歌佰德不再从事注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展的投票表决。

③如果歌佰德在其他股东或其他投资方的支持下，拟继续开展注射用度拉

纳明研发或者其他药品的开发，本人承诺就涉及继续开展注射用度拉纳明研发、其他药品的开发或其他经营事项，包括但不限于歌佰德购买或更新固定资产、受让或研发新专利、商标等无形资产和技术、申请新临床批文、申请《药品生产许可证》或其他公司运营事项等，本人及爱珀尔不以任何形式支持、参与上述事项，同时本人将要求爱珀尔向其他股东或其他投资方转让爱珀尔持有的歌佰德股权。

④本人不会以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

⑤本人不会以任何方式主动谋求增加直接或间接持有的歌佰德股权；如由于歌佰德送红股、转增等原因导致本人间接持有的歌佰德股权数量增加的，新增股权亦遵守上述承诺；如因任何原因导致本人间接持有歌佰德股权数量减少的，本人持有的剩余股权将继续遵守上述承诺。

⑥本人承诺不向本人的关联方转让爱珀尔股权，并保证爱珀尔不向本人的关联方转让歌佰德股权。

## (2) 关于歌佰德业务

①本人承诺本人及本人控制的企业不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、人员、技术、运营、业务机会等）的支持，本人将来也不会向歌佰德担任任何职务，不会以任何形式（包括但不限于合作、受托、托管、联营、收购、兼并等）参与歌佰德技术研发、经营管理、公司运作等事项。

②本人承诺本人及本人控制的企业自本承诺出具之日起，不再与歌佰德新签署任何业务协议，如有已签署仍在有效期内的业务协议，到期后不再续签。

③如未来歌佰德进行资产处置或清算，本人及本人控制的企业承诺不以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。同意爱珀尔承诺放弃对歌佰德非现金资产的债务抵偿及剩余资产分配。

本承诺自出具日至本人间接持有歌佰德股权之日持续有效。若本人违反前述承诺，给上海谊众或上海谊众股东造成损失的，本人将依法承担赔偿责任。

任。”

## 2) 孙菁出具的承诺

“本人（孙菁）持有上海爱珀尔投资管理有限公司（以下简称“爱珀尔”）3.30%股权，爱珀尔系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德20.25%的股权。本人就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜，不可撤销的承诺如下：

### (1) 关于所持歌佰德股权

①如未来歌佰德股东会审议歌佰德解散、清算、注销、破产事宜，本人将要求爱珀尔无条件投赞成票，并积极推进相关事项。

②如未来歌佰德股东会审议注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展，本人将要求爱珀尔无条件做出歌佰德不再从事注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展的投票表决。

③如果歌佰德在其他股东或其他投资方的支持下，拟继续开展注射用度拉纳明研发或者其他药品的开发，本人承诺就涉及继续开展注射用度拉纳明研发、其他药品的开发或其他经营事项，包括但不限于歌佰德购买或更新固定资产、受让或研发新专利、商标等无形资产和技术、申请新临床批文、申请《药品生产许可证》或其他公司运营事项等，本人及爱珀尔不以任何形式支持、参与上述事项，同时本人将要求爱珀尔向其他股东或其他投资方转让爱珀尔持有的歌佰德股权。

④本人不会以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

⑤本人不会以任何方式主动谋求增加直接或间接持有的歌佰德股权；如由于歌佰德送红股、转增等原因导致本人间接持有的歌佰德股权数量增加的，新增股权亦遵守上述承诺；如因任何原因导致本人间接持有歌佰德股权数量减少的，本人持有的剩余股权将继续遵守上述承诺。

⑥本人承诺不向本人的关联方转让爱珀尔股权，并要求爱珀尔不向本人的关联方转让歌佰德股权。

## (2) 关于歌佰德业务

①本人承诺本人及本人控制的企业不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、人员、技术、运营、业务机会等）的支持，本人将来也不会向歌佰德担任任何职务，不会以任何形式（包括但不限于合作、受托、托管、联营、收购、兼并等）参与歌佰德技术研发、经营管理、公司运作等事项。

②本人承诺本人及本人控制的企业自本承诺出具之日起，不再与歌佰德新签署任何业务协议，如有已签署仍在有效期内的业务协议，到期后不再续签。

③如未来歌佰德进行资产处置或清算，本人及本人控制的企业承诺不以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。同意爱珀尔承诺放弃对歌佰德非现金资产的债务抵偿及剩余资产分配。

本承诺自出具日至本人间接持有歌佰德股权之日持续有效。若本人违反前述承诺，给上海谊众或上海谊众股东造成损失的，本人将依法承担赔偿责任。”

## 3) 陈雅萍出具的承诺

“本人（陈雅萍）持有上海爱珀尔投资管理有限公司（以下简称“爱珀尔”）16.70%股权，爱珀尔系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德 20.25%的股权。本人就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜，不可撤销的承诺如下：

### (1) 关于所持歌佰德股权

①如未来歌佰德股东会审议歌佰德解散、清算、注销、破产事宜，本人将要求爱珀尔无条件投赞成票，并积极推进相关事项。

②如未来歌佰德股东会审议注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展，本人将要求爱珀尔无条件做出歌佰德不再从事注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展的投票表决。

③如果歌佰德在其他股东或其他投资方的支持下，拟继续开展注射用度拉纳明研发或者其他药品的开发，本人承诺就涉及继续开展注射用度拉纳明研

发、其他药品的开发或其他经营事项，包括但不限于歌佰德购买或更新固定资产、受让或研发新专利、商标等无形资产和技术、申请新临床批文、申请《药品生产许可证》或其他公司运营事项等，本人及爱珀尔不以任何形式支持、参与上述事项，同时本人将要求爱珀尔向其他股东或其他投资方转让爱珀尔持有的歌佰德股权。

④本人不会以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

⑤本人不会以任何方式主动谋求增加直接或间接持有的歌佰德股权；如由于歌佰德送红股、转增等原因导致本人间接持有的歌佰德股权数量增加的，新增股权亦遵守上述承诺；如因任何原因导致本人间接持有歌佰德股权数量减少的，本人持有的剩余股权将继续遵守上述承诺。

⑥本人承诺不向本人的关联方转让爱珀尔股权，并要求爱珀尔不向本人的关联方转让歌佰德股权。

## （2）关于歌佰德业务

①本人承诺本人及本人控制的企业不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、人员、技术、运营、业务机会等）的支持，本人将来也不会向歌佰德担任任何职务，不会以任何形式（包括但不限于合作、受托、托管、联营、收购、兼并等）参与歌佰德技术研发、经营管理、公司运作等事项。

②本人承诺本人及本人控制的企业自本承诺出具之日起，不再与歌佰德新签署任何业务协议，如有已签署仍在有效期内的业务协议，到期后不再续签。

③如未来歌佰德进行资产处置或清算，本人及本人控制的企业承诺不以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。同意爱珀尔承诺放弃对歌佰德非现金资产的债务抵偿及剩余资产分配。

本承诺自出具日至本人间接持有歌佰德股权之日持续有效。若本人违反前述承诺，给上海谊众或上海谊众股东造成损失的，本人将依法承担赔偿责任。”

#### 4) 潘若鋈出具的承诺

“本人（潘若鋈）持有上海爱珀尔投资管理有限公司（以下简称“爱珀尔”）12.00%股权，爱珀尔系上海歌佰德生物技术有限公司（以下简称“歌佰德”）的股东，持有歌佰德 20.25%的股权。本人就防范潜在同业竞争或利益冲突及歌佰德的后续安排事宜，不可撤销的承诺如下：

##### （1）关于所持歌佰德股权

①如未来歌佰德股东会审议歌佰德解散、清算、注销、破产事宜，本人将要求爱珀尔无条件投赞成票，并积极推进相关事项。

②如未来歌佰德股东会审议注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展，本人将要求爱珀尔无条件做出歌佰德不再从事注射用度拉纳明及其他任何医药项目研发和业务开展的投票表决。

③如果歌佰德在其他股东或其他投资方的支持下，拟继续开展注射用度拉纳明研发或者其他药品的开发，本人承诺就涉及继续开展注射用度拉纳明研发、其他药品的开发或其他经营事项，包括但不限于歌佰德购买或更新固定资产、受让或研发新专利、商标等无形资产和技术、申请新临床批文、申请《药品生产许可证》或其他公司运营事项等，本人及爱珀尔不以任何形式支持、参与上述事项，同时本人将要求爱珀尔向其他股东或其他投资方转让爱珀尔持有的歌佰德股权。

④本人不会以委托、协议、联合其他股东以及其他任何方式单独或共同谋求对歌佰德的实际控制权。

⑤本人不会以任何方式主动谋求增加直接或间接持有的歌佰德股权；如由于歌佰德送红股、转增等原因导致本人间接持有的歌佰德股权数量增加的，新增股权亦遵守上述承诺；如因任何原因导致本人间接持有歌佰德股权数量减少的，本人持有的剩余股权将继续遵守上述承诺。

⑥本人承诺不向本人的关联方转让爱珀尔股权，并要求爱珀尔不向本人的关联方转让歌佰德股权。

##### （2）关于歌佰德业务

①本人承诺本人及本人控制的企业不向歌佰德提供任何形式（包括但不限于资金、设备、场地、人员、技术、运营、业务机会等）的支持，本人将来也不会向歌佰德担任任何职务，不会以任何形式（包括但不限于合作、受托、托管、联营、收购、兼并等）参与歌佰德技术研发、经营管理、公司运作等事项。

②本人承诺本人及本人控制的企业自本承诺出具之日起，不再与歌佰德新签署任何业务协议，如有已签署仍在有效期内的业务协议，到期后不再续签。

③如未来歌佰德进行资产处置或清算，本人及本人控制的企业承诺不以任何形式承接任何与注射用度拉纳明相关的专利、技术、临床批文、已有的临床试验结果、商标等无形资产和技术。同意爱珀尔承诺放弃对歌佰德非现金资产的债务抵偿及剩余资产分配。

本承诺自出具日至本人间接持有歌佰德股权之日持续有效。若本人违反前述承诺，给上海谊众或上海谊众股东造成损失的，本人将依法承担赔偿责任。”

## （二）梳理完善招股说明书“第一节 释义”相关内容，补充“顺铂”等相关专业词汇含义

发行人已梳理招股说明书“第一节 释义”相关内容，并补充披露“顺铂”等相关专业词汇含义，具体如下：

顺铂	指	一种金属铂类络合物，属周期非特异性抗肿瘤药，具有细胞毒性，可抑制癌细胞的 DNA 复制过程，并损伤其细胞膜上结构，具有抗癌谱广、对厌氧细胞有效的特点，临床上用于多种癌症的治疗。
卡铂	指	为周期非特异性抗肿瘤药，具有与顺铂同样的生化特性，主要引起 DNA 链间交叉联结而影响其合成以抑制癌细胞，临床上用于多种癌症的治疗。
PD-1	指	Programmed cell death protein-1，程序性细胞死亡蛋白-1，活化 T 淋巴细胞表面受体，一种重要的免疫抑制分子，为肿瘤治疗药物的靶点。
EGFR	指	Epidermal Growth Factor Receptor，表皮生长因子受体，其参与细胞增殖和信号传导过程。

### 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。

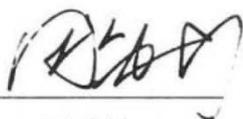
（本页无正文，为上海谊众药业股份有限公司关于《关于上海谊众药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的审核中心意见落实函的回复》之签署页）



## 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的审核中心意见落实函的回复》的全部内容，本次审核中心意见落实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

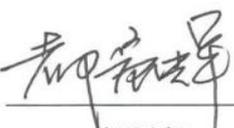
2021年6月4日



（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的审核中心意见落实函的回复》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中心意见落实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，本次审核中心意见落实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

