

益方生物科技（上海）股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
申请文件第二轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二零二一年九月

上海证券交易所：

贵所于 2021 年 7 月 9 日出具的上证科审（审核）〔2021〕391 号《关于益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（简称“问询函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人、发行人律师及申报会计师对问询函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

保荐机构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）进行了逐项核查，确认并保证其真实、完整、准确。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

黑体：	问询函所列问题
宋体：	对问询函所列问题的回复
楷体：	对招股说明书的引用
楷体加粗：	对招股说明书的修改，对 2021 年 1-6 月财务数据补充更新

目录

1、关于涉及实控人认定的股权变动.....	4
2、关于发行人与雅本化学的关系.....	32
3、关于 BPI-D0316 产品权属及收入确认	48
4、关于专利纠纷和商业秘密纠纷.....	109
5、关于礼进生物.....	116
6、关于发明专利.....	124
7、关于股份支付.....	136
8、关于研发费用.....	144
9、关于行业监管政策.....	150
10、关于其他问题.....	172

1、关于涉及实控人认定的股权变动

根据问询回复,发行人系雅本化学的实控人汪新芽投资设立。2015年至2016年期间,汪新芽对外转让部分股权,变动完成后,王耀林和代星合计持股63%并取得公司控制权,汪新芽及其他雅本化学人员合计持股37%。上述股权转让价格区间为0.12元-1元/股,参考公司净资产定价。2017年,公司搭建境外红筹架构过程中,雅本化学员工江岳恒作为共同实控人以0.0001美元/股价格间接取得发行人8.46%的股权,交易交款为331.9714美元;其他雅本化学人员将所持股份全部原价转回给汪新芽。对于上述股权变动,转让方未督促受让方履行支付义务,除江岳恒认购益方开曼于2018年12月付款外,相关人员迟至本次申报前才支付交易价款;同时,王耀林和代星资金来源于亲属借款,二人2020年薪酬分别为660.09万元和399.90万元。

2016年7月,苏州礼泰等股东增资入股发行人的价格为4.33元/股。

对于王耀林、汪新芽和其他雅本化学人员等人之间的股权变动,请发行人进一步补充说明:(1)相关股权变动协议的签署情况和主要约定内容;(2)股权转让均参考净资产定价的原因,与苏州礼泰等股东入股价格差异较大的合理性;(3)相关交易均延迟支付价款的原因,是否真实支付;上述人员之间是否存在直接或间接资金往来,如有,请说明是否用于支付交易价款;(4)其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽的合理性,交易的真实性,是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形;(5)江岳恒作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制的合理性,其后长期未入职发行人的原因,是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形;(6)王耀林和代星资金收入较高仍借款支付的真实性和合理性,王耀林亲属出售房产的情况、价格公允性、交易对方与上述主体之间是否存在关联关系;(7)若王耀林和代星新设公司所需时间,受让发行人股权进行创业的合理性,是否与他人之间存在代持情形或其他利益安排;(8)发行人是否满足共同控制的条件,共同控制的真实性、合理性和稳定性,共同控制结构中持股比例最高的股东是否发生变更;(9)结合前述情况,充分说明股权转让的真实性,受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰,最近2年实际控制人是否发生变更,是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

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

回复：

一、相关股权变动协议的签署情况和主要约定内容

王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳相关股权变动协议中不存在股东之间特殊权利安排的情形，相关协议签署情况和主要约定内容如下：

股权变动事项	协议签署时间	股权变动内容具体情况	协议主要约定内容	协议情况与实际情况是否存在差异及涉税情况说明
2015年8月 益方有限 股权转让	2015年 8月	新余科盈将8.50%的股权作价255万元转让给汪新芽，将6.96%的股权作价208.8万元转让给刘伟，将5.31%的股权作价159.3万元转让给王卓颖，将5.31%的股权作价159.3万元转让给毛海峰，将5.31%的股权作价159.3万元转让给马立凡，将2.72%的股权作价81.6万元转让给李航，将2.06%的股权作价61.8万元转让给韩雪，将1.03%的股权作价30.9万元转让给朱佩芳。	1、新余科盈同意向汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳分别转让其所持有益方有限的8.50%、6.96%、5.31%、5.31%、5.31%、2.72%、2.06%和1.03%股权； 2、各方同意按照益方有限股权的原始出资额确定本次股权转让价款，同时股权转让价款应于协议签署日当日支付完毕； 3、协议签署后，各方应尽快办理益方有限股权相关工商变更登记手续，自本协议项下的股权转让完成工商变更登记之日起，本协议项下的益方有限股权的所有相关权利和义务即由受让方享有和承担； 4、与本协议及本次股权转让涉及文件的谈判、起草、签署和执行的所有相关成本和税费等，均由双方按适用的法律法规之规定各自承担；有关股权变更的工商变更登记等费用由益方有限自行承担。	1、受让方于2020年4月支付完毕股权转让价款，由于股权转让方及受让方合作多年，基于信任，没有及时支付，2016年末刘伟、王卓颖等人考虑退出并转回股权予汪新芽，原计划一并结算，因此有所延迟； 2、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。
2015年11月 益方有限 股权转让	2015年 11月	新余科盈将34.00%的股权作价616.47万元转让给王耀林，将13.80%的股权作价250.22万元转让给蔡彤，将7.00%的股权作价126.92万元转让给代星；江致勤将8.00%的股权作价145.05万元转让给王耀林。	1、新余科盈同意向王耀林、蔡彤和代星分别转让其所持有益方有限的34.00%、13.80%和7.00%股权；江致勤同意向王耀林转让其所持有益方有限的8.00%股权； 2、各方同意按照目标股权的资产评估结果确定本次股权转让价款共计为人民币1,813.16万元，王耀林应向新余科盈支付616.47万元，蔡彤应向新余科盈支付250.22万元，代星应向新余科盈支付126.92万元，王耀林应向江致勤支付145.05万元； 3、本协议项下的股权转让经有关审批机关批准并办理完毕工商变更手续之后，股权受让方应自益方有限外商投资企业营业执照颁发之日起三个月内向股权转让方支付全部股权转让款；	1、股权转让协议中存在一处笔误，误将净资产评估结果1,813.16万元写为股权转让价款的合计金额，根据股权转让协议中按照评估结果进行定价的原则，以及各受让方应支付的转让价款金额的约定，该次股权转让价款的合计金额应为1,138.66万元； 2、王耀林、代星分别于2020年8月、2020年11月支付完毕股权转让价款，股权转让方考虑到王耀林、代星个人资金周转、回国工作时间较短等原因，允许延迟支付；

股权变动事项	协议签署时间	股权变动内容具体情况	协议主要约定内容	协议情况与实际情况是否存在差异及涉税情况说明
			4、协议签署后，各方应尽快办理益方有限股权相关工商变更登记手续，自本协议项下的股权转让完成工商变更登记之日起，本协议项下的益方有限股权的所有相关权利和义务即由受让方享有和承担。	3、蔡彤于 2020 年 4 月支付完毕股权转让价款，新余科盈为蔡彤配偶汪新芽的全资子公司，属于家庭内部调整持股方式，支付有所延迟； 4、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。
2016年4月 益方有限 股权转让	2016年 4月	蔡彤将 1%的股权作价 3.49 万元转让给代星，将 2.79%的股权作价 9.73 万元转让给王耀林；汪新芽将 2.33%的股权作价 8.13 万元转让给王耀林；刘伟将 1.91%的股权作价 6.66 万元转让给王耀林；王卓颖将 1.46%的股权作价 5.09 万元转让给王耀林；毛海峰将 1.46%的股权作价 5.09 万元转让给王耀林；马立凡将 1.46%的股权作价 5.09 万元转让给王耀林；李航将 0.75%的股权作价 2.62 万元转让给王耀林；韩雪将 0.57%的股权作价 1.99 万元转让给王耀林；朱佩芳将 0.27%的股权作价 0.94 万元转让给王耀林。	1、蔡彤同意将其持有益方有限 1%的股权转让给代星，蔡彤、汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳同意将其合计持有益方有限 13%的股权转让给王耀林； 2、各方同意按照 2016 年 1 月 31 日益方有限净资产值 348.71 万元为依据确定本次股权转让价款共计人民币 48.82 万元，代星应向蔡彤支付 3.49 万元，王耀林应向蔡彤支付 9.73 万元，王耀林应向汪新芽支付 8.13 万元，王耀林应向刘伟支付 6.66 万元，王耀林应向王卓颖支付 5.09 万元，王耀林应向毛海峰支付 5.09 万元，王耀林应向马立凡支付 5.09 万元，王耀林应向李航支付 2.62 万元，王耀林应向韩雪支付 1.99 万元，王耀林应向朱佩芳支付 0.94 万元； 3、股权转让经有关审批机关批准并办理完毕工商变更手续之后六个月内，股权受让方应向股权转让方指定账户支付股权转让价款； 4、协议签署后，各方应尽快办理益方有限股权相关工商变更登记手续，自本协议项下的股权转让完成工商变更登记之日起，本协议项下的益方有限股权的所有相关权利和义务即由受让方享有和承担。	1、王耀林、代星分别于 2020 年 8 月、2020 年 11 月支付完毕股权转让价款，股权转让方考虑到王耀林、代星个人资金周转、回国工作时间较短等原因，允许延迟支付； 2、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。

股权变动事项	协议签署时间	股权变动内容具体情况	协议主要约定内容	协议情况与实际情况是否存在差异及涉税情况说明
2016年12月至2017年3月江岳恒认购开曼益方股份	2016年12月； 2017年3月	2016年12月至2017年3月，江岳恒的全资子公司 Synbridge 合计以 331.9714 美元认购开曼益方 3,319,714 股普通股，占当时开曼益方已发行股份的 11.07%。	开曼益方董事会与江岳恒签署《APPLICATION FOR SHARE(S)》，同意江岳恒以 0.0001 美元/股认购合计 3,319,714 股普通股。	1、江岳恒于 2018 年 12 月支付完毕股份认购款； 2、此次股份认购不涉及所得税缴纳。
2017年1月汪新芽间接受让益方有限股权	2017年1月	汪新芽间接受让蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳合计持有益方有限 23.57% 的股权。	1、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳以分别将其持有的益方有限 7.66%、3.86%、2.94%、2.94%、2.94%、1.51%、1.14% 和 0.58% 股权转让给汪新芽，由汪新芽个人独资公司 Inno-Bio 认购开曼益方股份； 2、各方同意本次股权转让价款为股权转让方的实际出资额（即投资成本）； 3、股权受让方于协议签署后 60 日内支付给股权转让方股权转让款。	1、汪新芽于 2021 年 3 月支付完毕股权转让价款，由于股权转让方及受让方各方合作多年，基于信任，且因刘伟、王卓颖等 8 人延迟支付 2015 年 8 月入股益方有限时的股权转让款，汪新芽同步延迟支付相关款项； 2、此次股权转让不产生利得，不涉及所得税缴纳。

二、股权转让均参考净资产定价的原因，与苏州礼泰等股东入股价格差异较大的合理性

（一）王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让股权均参考净资产定价的原因

1、2015年11月益方有限股权转让参考净资产定价的原因

2015年11月以前，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）尚未加入发行人核心研发团队，发行人当时由汪新芽主导运营管理工作。由于汪新芽缺乏生物医药专业背景及相关从业经验，发行人当时在新药研发业务上的探索性研究主要通过委托第三方研发服务机构进行开展，尚未招聘全职的研发人员。

2015年11月益方有限股权转让的目的，系为引入王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）作为发行人的核心研发团队并主导发行人的新药研发工作，经各股东协商一致，决定通过转让股权予王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）的方式以激励其持续为发行人的新药研发业务贡献，帮助企业实现稳定发展的长期目标。因此，各方经协商一致，同意按照2015年9月30日益方有限股权经评估的净资产值确定本次股权转让价款，即0.6元/1元注册资本，具有合理性。

此外，新余科盈作为汪新芽的全资子公司，其转让股权予配偶蔡彤系家庭内部持股形式的变化，经协商在此次股权转让中亦参考净资产定价，具有合理性。

2、2016年4月益方有限股权转让参考净资产定价的原因

2016年4月益方有限股权转让的目的，系因各股东认可王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）加入发行人核心研发团队后为发行人做出的贡献，经各股东协商一致，决定通过进一步提高王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）持有发行人的股权比例，激励其持续为发行人的新药研发业务做出贡献，帮助企业实现稳定发展的长期目标。因此，各方经协商一致，同意按照2016年1月31日益方有限净资产值确定本次股权转让价款，即0.116元/1元注册资本，具有合理性。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅股权转让相关协议、资金支付凭证等文件，确认王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让股权均参考

净资产定价的主要原因系原股东为引入二人作为核心研发团队，经协商一致，转让价格参照净资产定价。

（二）与苏州礼泰等股东入股价格差异较大的合理性

2015年11月和2016年4月的股权转让的目的，系为引入王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）作为发行人核心研发团队以达到激励效果，而2016年7月引入的苏州礼泰等股东，系因发行人的融资需求而作为外部财务投资者增资入股，入股目的完全不同。

自2015年王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）加入发行人作为核心研发团队后，主导发行人的新药研发业务，确定了拟重点开发的药物靶点，明确了产品管线的研发方向并取得了一定成果。考虑到未来持续开展创新药物的研发活动需要进一步投入大量资金，因此发行人通过增资扩股的形式于2016年7月引入苏州礼泰等外部财务投资者。此次增资入股价格系经各股东协商一致，以发行人当时投后估值1.7亿元作为定价依据，确定此次增资入股价格为4.33元/1元注册资本。

综上所述，2015年11月和2016年4月的股权转让的目的，系为引入王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）作为发行人核心研发团队，与2016年7月苏州礼泰等股东入股的目的完全不同，因此苏州礼泰等股东作为外部财务投资者入股价格相对较高，具备合理性。

三、相关交易均延迟支付价款的原因，是否真实支付；上述人员之间是否存在直接或间接资金往来，如有，请说明是否用于支付交易价款

（一）王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让取得益方有限股权

1、相关交易均延迟支付价款的原因，是否真实支付

关于2015年11月和2016年4月股权转让，股权受让方王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）分别于2020年8月和2020年11月支付完毕股权转让款。存在延迟支付的主要原因，一方面系王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）于2015年回国创业，此前二人长期于境外工作和生活，其主要收入及资产积累均位于境外，且相关境外收入和资产主要用于家庭支出和子女抚养，截至此次股权转让时，两人并未能于境内拥有太多资产积累；另一方面，此次股权转让的目的

并非股权转让方急于出售股权回笼资金，而是为了引入两人作为公司的核心研发团队，使得益方有限能有更好的发展前景。因此股权转让方理解两人境内资金周转不便的情况并未督促股权转让款的支付，股权转让款延迟支付具备合理性。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）银行账户流水情况、股权转让相关协议、资金支付凭证等文件，确认王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）受让取得益方有限股权延迟支付价款原因系二人境内资产积累有限且股权转让方未督促付款，且二人已分别于2020年8月和2020年11月完成支付，资金支付真实。

2、上述人员之间是否存在直接或间接资金往来，如有，请说明是否用于支付交易价款

2019年7月，王耀林（Yaolin Wang）收到汪新芽银行转账10.00万元，该笔款项系因个人私事往来，涉及金额较小，不存在用于支付益方有限股权转让交易价款的情形。

除该笔往来以外，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）与汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在其他直接或间接资金往来。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）银行账户流水情况，确认除王耀林（Yaolin Wang）与汪新芽存在一笔10.00万元的往来以外，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）与汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在其他直接或间接资金往来。

（二）蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳受让和转让益方有限股权

1、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳之间的关系梳理情况

汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳均曾任或现任雅本化学股东、董事、监事、高级管理人员等，各方共事多年且在阿拉山口市雅本创业投资有限公司（以下简称“雅本投资”）、苏州鲲鹏投资咨询有限公司（以下简称“鲲鹏投资”）等公司已存在合作关系，经查阅相关人员个人履历，梳理合作关系如下：

姓名	个人履历	合作关系梳理
汪新芽	汪新芽，中国国籍，拥有中国香港永久居留权，1973年生，博士。 <u>历任</u> 上海浦东发展银行固定收益部交易员，德国商业银行副总裁，Fortis 银行董事，瑞信集团董事， 雅本化学董事，雅本投资监事 。现任新余科盈总经理，上海美丽境界股权投资管理有限公司董事长、总经理。	<p>1、在雅本化学层面存在长期合作</p> <p>(1) 蔡彤、毛海峰、王卓颖、马立凡为雅本化学创办人；汪新芽为蔡彤配偶；</p> <p>(2) 汪新芽为新余科盈唯一股东，新余科盈为雅本化学上市时第二大股东；</p> <p>(3) 蔡彤、毛海峰、王卓颖、马立凡、刘伟、李航为雅本投资股东，雅本投资为雅本化学上市时控股股东；</p> <p>(4) 王卓颖、马立凡、朱佩芳为鲲鹏投资股东，鲲鹏投资为雅本化学上市时第四大股东。</p> <p>2、均为曾任或现任雅本化学董事、监事、高级管理人员等</p> <p>(1) 曾任或现任董事：汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航；</p> <p>(2) 曾任或现任监事：李航、韩雪；</p> <p>(3) 曾任或现任高级管理人员：蔡彤、马立凡、李航；</p> <p>(4) 现任证券事务代表：朱佩芳。</p>
蔡彤	蔡彤，中国香港籍，1970年生，硕士。历任广东省石油化学工业总公司科员，东方国际（集团）有限公司科长，上海荣恒医药有限公司副总经理。 现任上海雅本化学有限公司董事长、总经理，雅本投资董事长，雅本化学董事长、总经理、代董事会秘书。	
刘伟	刘伟，中国国籍，无永久境外居留权，1973年生，本科。历任江都市规划设计院公司供应科，江都市龙腾建设工程有限公司执行董事兼总经理。 现任雅本化学董事 ，江苏龙腾坤鑫科技集团有限公司执行董事兼总经理。	
王卓颖	王卓颖，中国国籍，无永久境外居留权，1976年生，硕士。历任东方国际集团荣恒国际贸易有限公司外销员，上海子能高科股份有限公司市场部副经理，上海雅本化学有限公司市场部经理。 现任上海雅本化学有限公司董事，雅本投资董事，雅本化学董事、副总经理。	
毛海峰	毛海峰，中国国籍，无永久境外居留权，1975年生，本科。历任永信药品工业（昆山）有限公司，苏州天马医药集团，苏州天吉生物制药有限公司总经理。 现任上海雅本化学有限公司董事，雅本化学董事。	
马立凡	马立凡，中国国籍，无永久境外居留权，1974年生，硕士。历任东方国际集团荣恒国际贸易有限公司外销员，上海雅本化学有限公司市场部副经理，雅本化学财务总监。 现任上海雅本化学有限公司董事，雅本投资董事，雅本化学董事、副总经理。	
李航	李航，中国国籍，无永久境外居留权，1981年生，博士。 <u>历任</u> 上海交通大学助理研究员、上海芯超生物科技有限公司国际市场部总监， 雅本化学监事 。现任上海雅本化学有限公司技术总监， 雅本化学董事。	
韩雪	韩雪，中国国籍，无永久境外居留权，1987年生，硕士。 <u>历任</u> 德勤会计师事务所咨询顾问， <u>上海雅本化学有限公司咨询顾问</u> 。现任拜耳医药保健有限公司咨询顾问， 现任雅本化学监事。	
朱佩芳	朱佩芳，中国国籍，无永久境外居留权，1979年生，硕士。历任上海雅本化学有限公司办公室主任， 现任雅本化学证券事务代表。	

2、相关交易均延迟支付价款的原因，是否真实支付

(1) 2015年8月，汪新芽介绍创新药投资机会予刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，基于各方信任关系，汪新芽未督促付款

2015年8月，恰逢发行人考虑引入核心研发团队，若成功引入相关核心研发团队后预计未来发展前景较好，基于各方多年的合作关系，汪新芽将对益方有限的股权投资机会介绍给刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等人，刘伟、王卓颖等人看好创新药行业未来的发展前景，亦有参与创新药行业股权投资的意愿，经各方协商一致，刘伟、王卓颖等人以1元/1元注册资本的价格受让汪新芽持有益方有限的股权。

基于汪新芽、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳为长期合作伙伴和信任，股权转让方汪新芽未督促股权受让方及时支付转让价款，因此股权转让款延迟支付。

(2) 2017年1月，汪新芽延迟支付价款系因刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳尚未支付2015年8月的股权转让款，因此同步延迟

自2015年8月受让股权至2016年末转让股权期间，发行人产品管线的研发进度尚处于临床前研究阶段，尚没有一款产品申报进入临床试验阶段。刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳经反复考虑，认为创新药的研发周期较长，产品研发存在较大不确定性，且当时未盈利生物医药企业的上市路径较为单一，投资退出途径相对有限，因此于2016年末与汪新芽达成转让发行人股权的决定。

由于刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳等人尚未支付其2015年8月入股益方有限时的股权转让款，因此在向汪新芽转让益方有限的股权时，汪新芽同步延迟支付了股权转让价款，具有合理性。

经访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳，查阅股权转让相关协议、资金支付凭证等文件，确认蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳受让和转让益方有限股权延迟支付价款原因系各方基于多年合作关系，汪新芽未督促股权受让方支付2015年8月股权转让价款，刘伟、王卓颖等人于2020年4月完成上述股权转让款支付，因此汪新芽同步延迟支付2017年1月股权转让价款，汪新芽于2021年3月完成股权转让款支付，上述资金支付真实。

综上所述，汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪和朱佩芳之间关于股权转让的资金支付真实，股权权属清晰，各方对股权权属不存在纠纷或潜在纠纷。

3、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳之间存在资金往来，与交易无关

汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳存在多年合作关系，各方之间存在一定直接或间接资金往来。经汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳出具的确认文件，各方之间的直接或间接资金往来不存在用于支付益方有限股权转让交易价款的情形。

四、其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽的合理性，交易的真实性，是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

（一）其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽的合理性，交易的真实性

1、2015年8月，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳入股系因汪新芽介绍投资机会且有意愿参与创新药股权投资

2015年8月，恰逢发行人考虑引入核心研发团队，若成功引入相关核心研发团队后预计未来发展前景较好，基于各方多年的合作关系，汪新芽将对益方有限的股权投资机会介绍给刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等人，刘伟、王卓颖等人看好创新药行业未来的发展前景，亦有参与创新药行业股权投资的意愿，经各方协商一致，刘伟、王卓颖等人以1元/1元注册资本的价格受让汪新芽持有益方有限的股权。

2、2016年末，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳因创新药研发的周期较长、当时投资退出途径有限、风险承受能力较弱等因素而决定退出投资

刘伟、王卓颖等人在2016年末的时点考虑到以下因素，决定退出投资：（1）创新药的研发周期较长，自2015年8月取得股份至2016年末，发行人的产品尚处于临床前研究阶段，没有一款产品申报进入临床试验阶段，创新药研发后续仍

需持续大量资金投入，产品研发存在较大不确定性；（2）当时未盈利生物医药企业的上市路径较为单一，当时港股 18A 新规、科创板等允许未盈利生物医药企业上市的政策尚未出台，投资退出途径较为有限；（3）苏州礼泰等股权投资基金希望通过增资来增厚发行人资金实力，推动产品研发进度，没有意愿受让小股东所持股权；（4）个人投资者相较于苏州礼泰等股权投资基金，风险承受能力相对较弱，发行人的产品研发存在不确定性，长期持有股权不一定可以最终获益。因此刘伟、王卓颖等人经过反复考虑，决定退出投资。因此于 2016 年末与汪新芽达成转让发行人股权的决定。

3、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳退出投资时考虑到持有股权时间较短且当初是汪新芽介绍投资机会并受让其股权、各方长期的合作关系、当初投资入股股权转让款尚未支付等因素，因此以原价转回汪新芽

由于刘伟、王卓颖等人于 2015 年 8 月投资入股来自于汪新芽介绍的投资机会，并通过受让汪新芽益方有限股权完成入股，考虑到以下因素，决定以原价将所持发行人股权以原价转回汪新芽：（1）截至此次退出投资时，刘伟、王卓颖等人入股时间较短，约 16 个月左右；（2）当初刘伟、王卓颖等人受让股权的来源于汪新芽，且刘伟、王卓颖等人尚未支付股权转让款；（3）各方已形成了长期的合作关系。因此经各方协商一致，刘伟、王卓颖等人将所持发行人股权以原价转回汪新芽，具备合理性。

经访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳等人并取得其出具的确认函，查阅相关股权变动协议、资金支付凭证等，确认相关资金已支付，交易真实，相关股权转让交易均为各方意思真实表示。

（二）刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

经取得刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳出具的书面确认函，查验相关股权转让协议及资金支付凭证，刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳确认转让发行人的股权是其真实意思表示，转让款均已交割完毕，与汪新芽关于发行人的股权不存在纠纷或潜在纠纷，不存在为汪新芽代持发行人股权，汪新芽代其持有发行人股权或其他利益安排的情形。

五、江岳恒作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制的合理性，其后长期未入职发行人的原因，是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

（一）江岳恒作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制的合理性

2014 年至 2016 年期间，发行人曾向雅本化学采购研发服务，主要内容为：根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，江岳恒（Yueheng Jiang）为该服务的项目负责人。

自 2015 年 11 月起，发行人确定了以王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）为核心的研发团队，发行人的研发体系、团队等趋于完善和成熟。雅本化学为发行人提供研发服务期间，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）对江岳恒（Yueheng Jiang）在新药研发方面的能力和经验表示认可，邀请其加入公司。同时，江岳恒（Yueheng Jiang）亦有意于投资和参与发行人的新药研发业务并成为核心研发团队的一员。因此，江岳恒（Yueheng Jiang）于 2017 年通过认购开曼益方的股份间接持有发行人的股权并成为发行人的股东，并承诺将全职加入发行人。江岳恒（Yueheng Jiang）于 2018 年自雅本化学辞任高管并离职后，全职加入发行人从事新药研发工作。

综上所述，江岳恒（Yueheng Jiang）作为雅本化学员工低价入股发行人，系受发行人核心研发团队王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）的邀请加入，与江岳恒（Yueheng Jiang）个人意愿匹配，因此其承诺未来会加入发行人核心研发团队并认购开曼益方的股份，具备合理性。

（二）其后长期未入职发行人的原因，是否存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

1、江岳恒（Yueheng Jiang）于 2017 年初入股开曼益方，于 2018 年 12 月入职发行人的原因

江岳恒（Yueheng Jiang）在雅本化学工作期间，作为雅本化学副总经理曾负责雅本化学以下工作内容：（1）农药及医药中间体 CDMO 产品化学工艺研发、实验室小试、工厂中试生产验证业务；（2）为新药研发公司提供化学合成研发 FTE 服务；（3）医药中间体产品的开发及专利申请；（4）负责欧美主要客户的业务开拓、维护及交流等工作。

由于江岳恒（Yueheng Jiang）负责的工作内容较多，虽江岳恒（Yueheng Jiang）于 2017 年初已向雅本化学实际控制人蔡彤沟通离职事宜；蔡彤尊重江岳恒（Yueheng Jiang）的意愿，但是仍希望其在既有工作岗位上为雅本化学继续服务，待实现其工作内容的稳步过渡后再离开雅本化学。因此，江岳恒（Yueheng Jiang）逐步交接手上工作后，于 2018 年 4 月辞任雅本化学副总经理，于 2018 年 12 月全职加入发行人。

因江岳恒（Yueheng Jiang）负责雅本化学的相关工作交接需要一定时间，因此江岳恒（Yueheng Jiang）未立即从雅本化学辞职并加入发行人，具有合理性。

2、江岳恒（Yueheng Jiang）不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

（1）海外红筹架构搭建前后，江岳恒（Yueheng Jiang）在开曼益方的股份来源于王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）核心研发团队的股权内部调整

发行人在海外红筹架构搭建前后，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）股权的一一对应关系及所持股权比例的变动情况如下：

益方有限层面		开曼益方面		
股东名称	搭建海外红筹架构前在益方有限持股比例	股东名称	在开曼益方的持股比例	穿透至益方有限的持股比例
王耀林（Yaolin Wang）	42.0588%	Aargletschers	43.9357%	33.5979%
江岳恒（Yueheng Jiang）	-	Synbridge	11.0657%	8.4620%
代星（Xing Dai）	6.1176%	Domahegan	7.9986%	6.1166%
小计	48.1764%	小计	63.0000%	48.1764%

由上表可知，江岳恒（Yueheng Jiang）于开曼益方认购的股份比例来源于王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）的股权内部调整。王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）认可江岳恒（Yueheng Jiang）在新药研发业务的经验和能力并邀请其加入发行人核心研发团队，为更好地激励其未来为发行人新药研发做出更大贡献，在完成海外红筹架构搭建时，部分开曼益方股份由江岳恒（Yueheng Jiang）认购。因此，江岳恒（Yueheng Jiang）认购开曼益方股份与汪新芽不存在任何关系，亦不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形。

（2）经访谈各方确认，江岳恒（Yueheng Jiang）不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形

经访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）及汪新芽，查阅王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）的银行账户流水及江岳恒（Yueheng Jiang）认购开曼益方股份的资金支付凭证等，确认江岳恒（Yueheng Jiang）与汪新芽不存在股权相关的纠纷或潜在纠纷，不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形。

六、王耀林和代星资金收入较高仍借款支付的真实性和合理性，王耀林亲属出售房产的情况、价格公允性、交易对方与上述主体之间是否存在关联关系

（一）王耀林和代星资金收入较高仍借款支付的真实性和合理性

王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）二人自毕业工作以来，长期于境外工作和生活，回国创业之前的主要收入及资产积累均位于境外，且该等境外收入和资产主要用于家庭支出和子女抚养，境内资产积累相对有限。

在二人加入发行人初期，发行人发放予其的薪酬水平并不高，且给予二人的薪酬大部分留存于境外用于家庭支出和子女抚养，境内收入主要用于个人生活支出，无法覆盖相应股权转让价款。经核查王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）二人报告期内的境内银行账户余额，二人账户资金结余较少。因此王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）二人分别通过向各自亲属借款筹集境内资金用于支付股权转让价款，具备真实性、合理性。

（二）王耀林亲属出售房产的情况、价格公允性、交易对方与上述主体之间是否存在关联关系

王耀林（Yaolin Wang）支付股权转让款的资金来源系其向堂妹王颖的借款，王颖的资金来自其出售房产所得，具体情况如下：

卖售人	买受人	房屋地点	房屋建筑面积	交易价格
王颖、吴**	郭**、顾**	上海市静安区武定西路 11**弄*号*室	94.44 m ²	837.00 万元

注：吴**为王颖儿子。

经查询安居客上海市二手房价格（<https://shanghai.anjike.com/>）等公开信息平台，王颖出售该房产时上海市静安区武定西路 11**弄周边二手房交易单价约为 8.65 万元/m²-9.10 万元/m²，王颖出售房产的交易单价 8.86 万元/m²落于上述价格区间内，价格公允。

经房屋买受人书面确认：郭**、顾**购买上海市静安区武定西路 11**弄*号*室的房产交易为市场化行为，交易价格公允，房产交易已完成交割，其与王颖、吴**、王耀林、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳不存在任何关联关系，不存在通过买卖房产向王颖、吴**提供资金的情况。

七、若王耀林和代星新设公司所需时间，受让发行人股权进行创业的合理性，是否与他人之间存在代持情形或其他利益安排

王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）通过受让股权的形式加入发行人进行创业而非新设公司的原因，主要系考虑到发行人自成立以来，已在新药研发方面进行了一定尝试和探索，包括对许多靶点药物已经进行了探索性的临床前研究、筛选出部分候选化合物并逐步开始申请相关专利等基础成果，且当时的股东已投入一定资金，继续使用该经营主体能够快速推进新药研发、人才招聘、办公场所租赁、接洽供应商等方面的工作。

因此，王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）考虑到当时页岩科技已在新药研发业务有相对初步的探索性研究成果，为快速投入到新药研发相关工作中，采取受让股权进行创业而非新设公司创业，具备合理性。

经访谈王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）以及发行人所有历史股东、现任股东，取得所有历史股东、现任股东签署的调查表及承诺函，查阅王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）银行账户流水，确认王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）股权均为其真实持有，不存在为他人代持或其他利益安排的情形。

八、发行人是否满足共同控制的条件，共同控制的真实性、合理性和稳定性，共同控制结构中持股比例最高的股东是否发生变更

（一）发行人满足共同控制的条件

根据《证券期货法律适用意见第 1 号——〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用》（以下简称“《适用意见第 1 号》”）的规定，发行人将自身实际情况与“多人共同拥有公司控制权”应当符合的条件进行了严格比对，具体情况如下：

《适用意见第1号》 相关规定	发行人实际情况	是否符合
每人都必须直接持有公司股份和/或者间接支配公司股份的表决权	王耀林（Yaolin Wang）通过香港益方、YAOLIN WANG LLC 控制发行人合计 24.7564% 股份，江岳恒（Yueheng Jiang）通过 YUEHENG JIANG LLC 控制发行人 5.8316% 股份，代星（Xing Dai）通过 XING DAI LLC 控制发行人 4.4457% 股份。	符合
发行人公司治理结构健全、运行良好，多人共同拥有公司控制权的情况不影响发行人的规范运作	<p>1、发行人根据《公司法》《证券法》《上市公司章程指引》等相关法律法规的要求，逐步建立健全了由股东大会、董事会、独立董事、监事会和高级管理层组成的治理结构。发行人建立了符合上市公司治理规范性要求的《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《关联交易决策制度》《对外担保管理办法》《总经理工作细则》《董事会秘书工作细则》《对外投资管理办法》等制度，并建立了战略决策委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会等董事会下属委员会。</p> <p>2、发行人组织机构职责分工明确，相互配合，健全清晰，制衡机制有效运作。</p>	符合
多人共同拥有公司控制权的情况，一般应当通过公司章程、协议或者其他安排予以明确，有关章程、协议及安排必须合法有效、权利义务清晰、责任明确，该情况在最近 3 年内且在首发后的可预期期限内是稳定、有效存在的，共同拥有公司控制权的多人没有出现重大变更	<p>1、2020 年 10 月，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）、张灵（Ling Zhang）、香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC、LING ZHANG LLC 共同签署了《一致行动协议》；YAOLIN WANG LLC 于 2021 年 6 月签署了《一致行动协议之补充协议》。上述协议明确：自 2018 年 1 月 1 日至本协议签署之日，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）即充分协商沟通，并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式，实施并取得对公司的共同控制，因此王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）为公司的实际控制人；因此王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）共同拥有公司控制权的情况已通过一致行动协议予以明确，共同拥有公司控制权的多人没有出现重大变更，合法有效；</p> <p>2、《一致行动协议》约定了协议有效期，自本协议签署之日起至公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六（36）个月届满之日不得解除。因此王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）共同拥有公司控制权的情况在最近 3 年内且在首发后的可预期期限内是稳定、有效存在的；</p> <p>3、《一致行动协议》亦对一致行动安排、分歧解决机制、违约责任等方面进行了明确约定，权利义务清晰，责任明确；</p> <p>4、共同实际控制人出具股份锁定承诺：自公司本次发行及上市之日起三十六个月内，不转让或者委托他人管理本人于本次发行及上市前已直接或间接持有的公司股份，也不提议由公司回购该部分股份。</p>	符合

《适用意见第 1 号》 相关规定	发行人实际情况	是否符合
发行审核部门根据发行人的具体情况认为发行人应该符合的其他条件	不适用	不适用

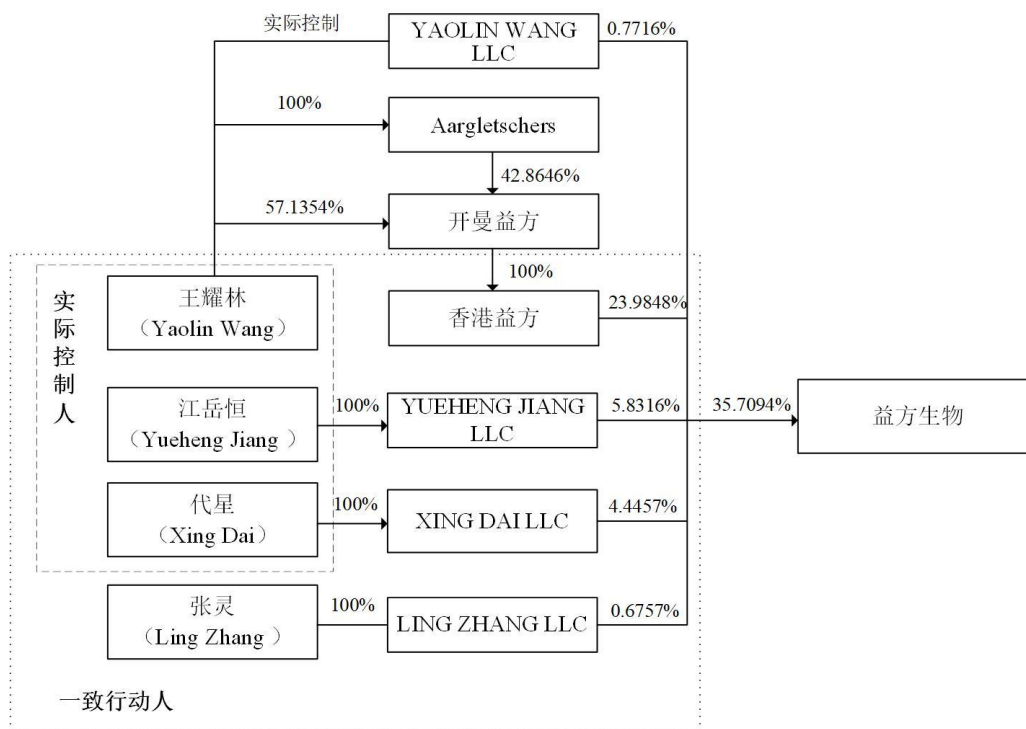
综上所述，发行人满足《适用意见第 1 号》中关于“多人共同拥有公司控制权”的认定条件，王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)、江岳恒(Yueheng Jiang)为发行人的共同实际控制人。

(二) 发行人共同控制具备真实性、合理性和稳定性

1、发行人共同控制的结构认定具备真实性、合理性

(1) 王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 处于控股地位

截至本回复报告出具日，王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 控制发行人股份情况如下：



王耀林 (Yaolin Wang) 通过香港益方、YAOLIN WANG LLC 控制发行人合计 24.7564% 股份，江岳恒 (Yueheng Jiang) 通过 YUEHENG JIANG LLC 控制发行人 5.8316% 股份，代星 (Xing Dai) 通过 XING DAI LLC 控制发行人 4.4457% 股份。王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 合

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

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

报告期内，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）充分协商沟通，并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式，实施并取得对公司的共同控制。2020 年 10 月，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）、张灵（Ling Zhang）、香港益方、XING DAI LLC、YUEHENG JIANG LLC、LING ZHANG LLC 共同签署了《一致行动协议》；YAOLIN WANG LLC 于 2021 年 6 月签署了《一致行动协议之补充协议》。上述协议的主要内容如下：

事项	约定内容
历史一致行动关系确认	1)自 2018 年 1 月 1 日至本协议签署之日，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）即充分协商沟通，并通过在公司历次的股东会上以及各自自行担任董事或委派董事在公司的历次董事会上采取相同意思表示的方式，实施并取得对公司的共同控制，因此王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）为公司的实际控制人； 2) 各方确认，自张灵（Ling Zhang）入股公司之日起，其均按照与实际控制人相同的意思表示参与公司的股东会的表决，在公司历次股东会决策时，均与实际控制人的意思表示保持一致。
一致行动安排	1) 实际控制人应当共同向公司董事会或共同通过控股股东向股东（大）会提出议案，任何一名实际控制人均不得单独或联合非实际控制人向公司董事会或共同通过控股股东向股东（大）会提出未经实际控制人充分协商并达成一致意见的议案；对于非由实际控制人（或通过控股股东）提出的议案，实际控制人和控股股东应当在董事会或股东（大）会召开前，对该议案充分协商并达成一致意见，并按协商一致的意见行使表决权； 2) LING ZHANG LLC 及张灵（Ling Zhang）在向公司董事会或股东（大）会提出议案前（如适用），应当取得实际控制人的一致同意，不得擅自单方向公司董事会或股东（大）会提案。LING ZHANG LLC 及张灵（Ling Zhang）应当在公司董事会或股东（大）会中与实际控制人保持一致行动，并以实际控制人的最终共同意见为准行使表决权等其他相关权利； 3) 各方需要委托他人出席公司董事会、股东（大）会及行使表决权的，亦应按前项所述经实际控制人充分共同协商达成一致的意见作为所委托之表决意见。
分歧解决机制	实际控制人就提案事宜无法达成一致意见时，为提高公司决策效率，应以王耀林（Yaolin Wang）的意见作为实际控制人的最终共同意见。
违约责任	如任何一方违反本协议项下所作的任何一项约定，或未履行本协议项下的任何一项义务，即构成本协议项下的违约，守约方有权要求违约方在合理期限内补正或采取补救措施。如违约方在合理期限内或在其他方书面通知违

事项	约定内容
	约方并提出补正要求后十（10）天内仍未补正或采取补救措施的，守约方有权要求违约方给予损害赔偿。
协议有效期	1) 本协议自各方签署之日起生效。自本协议生效之日起至公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六（36）个月届满之日止，有效期届满前任何一方未提出到期解除的，协议自动续期五年，以此类推。 2) 各方在协议期限内应完全履行本协议义务，非经各方协商一致并采取书面形式本协议不得随意变更。自公司在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六（36）个月起，在本协议有效期内，经各方协商，本协议可提前终止。

上述《一致行动协议》合法有效、权利义务清晰、责任明确，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）在发行人的管理和决策中保持一致意见的情形在报告期内且在本次公开发行后的可预期期限内是稳定、有效存在的，三人共同拥有发行人控制权的情形没有出现重大变更。

发行人共同实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）和代星（Xing Dai）合计控制发行人 35.0337% 股份，实际支配发行人股份表决权超过 30%；且发行人其他股东均已出具确认函表示“王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自 2018 年 1 月 1 日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议”。因此发行人共同控制具备真实性、合理性。

2、发行人共同控制的结构认定具备稳定性

《一致行动协议》已对协议有效期进行了明确约定，发行人共同控制结构自发行人在证券交易所首次公开发行股票并上市之日起的三十六个月内是不可解除的；共同实际控制人亦出具了股份锁定承诺，明确其持有发行人的股份自股票发行及上市之日起三十六个月内，不转让或者委托他人管理。因此发行人共同控制具备稳定性。

综上所述，发行人共同控制具备真实性、合理性和稳定性。

（三）共同控制结构中持股比例最高的股东未发生变更

报告期内，发行人共同控制结构中持股比例最高的股东始终为王耀林（Yaolin Wang），未发生变更。

1、报告期初，益方有限控股股东为香港益方，香港益方为开曼益方全资子公司，共同实际控制人通过控制开曼益方实现对益方有限控制，王耀林（Yaolin Wang）于开曼益方持股比例最高

报告期期初，益方有限的股权结构如下：

股东名称	出资额（万元）	出资比例
香港益方	4,783.2167	82.5241%
LAV Bio	364.3731	6.2865%
Lilly Asia	182.1854	3.1432%
苏州礼泰	235.5990	4.0648%
国药创新	228.4843	3.9420%
圣众投资	2.2849	0.0394%
合计	5,796.1434	100.0000%

报告期期初，王耀林（Yaolin Wang）于开曼益方持股比例最高，具体情况如下：

股东名称	持有股份数（万股）	股权比例
Aargletschers（王耀林全资子公司）	1,318.0714	27.5562%
Synbridge（江岳恒全资子公司）	331.9714	6.9403%
Domahegan（代星全资子公司）	239.9572	5.0166%

注：股权比例的计算包含预留的开曼益方员工股权激励计划

2、报告期内开曼益方经过多轮融资，王耀林（Yaolin Wang）持股比例始终为共同控制结构中最高者

报告期内，开曼益方经过多轮融资，在历次融资期间共同实际控制人均未参与认购相关股份或对其持有的员工期权进行行权。因此共同实际控制人在开曼益方持股比例虽被动稀释，但王耀林（Yaolin Wang）持股比例始终为共同控制结构中最高者。

2020年7月，开曼益方新发行1,630.4343万股用于员工股权激励计划；同时，王耀林（Yaolin Wang）、江岳恒（Yueheng Jiang）、代星（Xing Dai）和张灵（Ling Zhang）将所持有开曼益方的员工期权全部加速行权。在前述主体行权完成后，开曼益方终止其余尚未行权的员工期权。

本次行权后，共同实际控制人持有开曼益方股份情况如下：

股东名称	持有股份数（万股）	股权比例
Aargletschers	1,318.0714	13.8474%
王耀林（Yaolin Wang）	1,756.8901	18.4575%
王耀林（Yaolin Wang）合计控制	3,074.9615	32.3049%
Synbridge	331.9714	3.4876%
江岳恒（Yueheng Jiang）	452.2027	4.7507%
江岳恒（Yueheng Jiang）合计控制	784.1741	8.2383%
Domahegan	239.9572	2.5209%
代星（Xing Dai）	366.8410	3.8540%
代星（Xing Dai）合计控制	606.7982	6.3749%

2020年7月，开曼益方层面对共同实际控制人及张灵（Ling Zhang）的员工期权加速行权后，王耀林（Yaolin Wang）持股比例仍为共同控制结构中最高者。

3、拆除海外红筹架构后，王耀林（Yaolin Wang）持股比例仍为共同控制结构中最高者

2020年7月，发行人拆除海外红筹架构后，发行人进行了一次股权转让及两次增资。上述股权变动的股权结构情况，发行人已于招股说明书“第五节 发行人的基本情况”之“二、发行人设立情况”之“（二）最近三年股本变化情况及股份公司设立情况”之“7、2020年7月股权转让”、“8、2020年9月增资及股权转让”、“9、2020年10月增资”进行了详细披露。王耀林（Yaolin Wang）通过香港益方、YAOLIN WANG LLC持有发行人股份，其合计持有股份比例始终为共同控制结构中最高者。

综上所述，报告期内共同控制结构中持股比例最高的股东始终为王耀林（Yaolin Wang），未发生变更。

九、结合前述情况，充分说明股权转让的真实性，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰，最近2年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

（一）充分说明股权转让的真实性，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份是否权属清晰

1、股权转让的真实性

(1)2015年11月和2016年4月益方有限股权转让,系为引入王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)作为核心研发团队,股权转让真实

2015年11月和2016年4月益方有限股权转让的目的,系为引入王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)作为发行人的核心研发团队并主导发行人的新药研发工作,以激励其为发行人做出贡献。因此经各方协商一致,该等两次股权转让均以净资产作为定价依据,具备合理性。

由于二人长期于境外工作和生活,其主要收入及资产积累均位于境外,境内资产积累有限,且股权转让方此次转让股权,系为引入二人作为发行人核心研发团队,非急于出售股权获得收益回笼资金,因此股权转让方理解两人境内资金周转不便的情况并未督促股权转让款的支付,股权转让款延迟支付具备合理性。

(2)2015年8月和2017年1月益方有限的股权转让,系汪新芽介绍投资机会予刘伟、王卓颖等其他雅本化学人员,后因该等人员认为创新药股权投资风险较大而退出投资,股权转让真实

2015年8月,基于各方多年的合作关系,汪新芽将对益方有限的股权投资机会介绍给刘伟、王卓颖等其他雅本化学人员,股权受让方当时看好创新药行业未来的发展前景,亦有参与创新药行业股权投资的意愿,因此受让汪新芽持有益方有限的股权。股权转让方基于各方长期合作关系,并未督促付款,具备合理性。

2016年末,刘伟、王卓颖等其他雅本化学人员经反复考虑,认为创新药企业未来仍存在较大的不确定性,且在其持股期间,发行人产品均未进入临床试验阶段,其认为发行人产品研发耗时较长且研发进度存在不确定性,上述人员首次涉足创新药股权投资领域,较为谨慎,风险承受能力不如苏州礼泰等股权投资基金,因此与汪新芽协商后,基于各方长期合作关系、其他雅本化学人员持股时间较短且前次入股转让款尚未支付等原因,其他雅本化学人员以原价将股权转让回予汪新芽,且汪新芽同步延迟支付此次股权转让款,具备合理性。

经访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳、王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)各方,查阅此次股权转让相关协议、资金支付凭证、王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)银行账户流水及核查其亲属的资金来源等,确认相关股权转让均为各方真实意思的表示,各方就

股权不存在纠纷或潜在纠纷，亦不存在代持、回购或其他利益安排，相关股权转让款已真实支付，股权转让真实。

2、受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）通过受让股权的形式加入发行人，江岳恒（Yueheng Jiang）于发行人搭建海外红筹架构时通过认购开曼益方股份的形式加入发行人。

（1）江岳恒（Yueheng Jiang）入股开曼益方时虽为雅本化学员工，不会对实际控制人认定造成影响

从股东会层面来看，发行人海外红筹架构搭建完成时（2017年3月），江岳恒（Yueheng Jiang）通过认购开曼益方股份加入发行人，当时王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）合计持有的开曼益方股份比例已超过50%，即使不考虑江岳恒（Yueheng Jiang）的持股情况，王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）已控制开曼益方的多数股份，从而控制益方有限的多数股份。汪新芽持有开曼益方的股份比例远低于王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）之和。此外，根据开曼益方的章程等文件，汪新芽的全资子公司 Inno-Bio 于开曼益方持股期间不存在单独对开曼益方重大事项的特殊约定，因此汪新芽在持股比例层面不具备控制开曼益方的条件，汪新芽不是发行人的实际控制人。

从董事会层面来看，①王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）于红筹架构搭建完成时（2017年3月）至拆除完成（2020年7月）期间担任开曼益方董事，江岳恒（Yueheng Jiang）从未担任过开曼益方董事。在汪新芽担任开曼益方董事期间，开曼益方董事会人数为5-7人，汪新芽仅为其中1名董事，其余董事由王耀林、代星及其他投资人委派代表担任；②汪新芽自2017年3月至2020年10月曾担任益方有限董事，江岳恒在2020年10月前没有担任过益方有限的董事，在汪新芽担任益方有限董事期间，益方有限董事会人数为3-7人，汪新芽仅为其中1名董事，其余董事由王耀林、代星及其他投资人委派代表担任。根据开曼益方、益方有限的章程等文件，汪新芽担任开曼益方或益方有限董事期间，其不存在单独对开曼益方或益方有限重大事项的特殊约定，因此，自2017年3月

至今，汪新芽不具备在董事会层面控制开曼益方和益方有限的条件，汪新芽不是发行人的实际控制人。

(2) 王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 不存在为汪新芽代持的情形

经访谈王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 和汪新芽，确认王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang)、代星 (Xing Dai) 与汪新芽之间不存在关于发行人股权的代持、回购或其他利益安排等特殊情形。

因此，江岳恒 (Yueheng Jiang) 入股开曼益方时仍为雅本化学员工对实际控制人认定不会造成影响，汪新芽在股东会和董事会层面均不具备控制开曼益方及益方有限的条件，汪新芽不是发行人的实际控制人。

(3) 受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

经访谈王耀林 (Yaolin Wang)、江岳恒 (Yueheng Jiang) 和代星 (Xing Dai) 以及与其取得股份相关的股权转让方，查阅相关股权转让及增资的价款支付凭证，确认相关股权转让及增资均为各方真实意思表示，相关股权变动真实有效，股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

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

因此，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

(二) 最近 2 年实际控制人是否发生变更，是否存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷

王耀林 (Yaolin Wang)、代星 (Xing Dai) 于 2015 年 11 月通过受让股权的形式加入并入职发行人，江岳恒 (Yueheng Jiang) 于 2017 年 3 月起发行人搭建

海外红筹架构时通过认购开曼益方股份的形式加入发行人并于2018年12月入职发行人。因此，最近2年，共同实际控制人王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang）均持有发行人股权且已入职发行人。

最近2年，发行人共同实际控制人为王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）和江岳恒（Yueheng Jiang），符合《适用意见第1号》相关规定，共同控制具备真实性、合理性和稳定性，且共同控制结构中持股比例最高者始终为王耀林（Yaolin Wang），未发生变更。

获取发行人各股东出具确认函确认：对王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）自2018年1月1日至今作为公司的实际控制人知晓并无异议。并通过核查发行人工商档案资料、历次三会资料，对发行人历史及现在全体股东访谈，并取得全体股东签署确认的调查表，查阅了历次股权转让及增资的价款支付凭证，确认历次股权转让及增资均为各方真实意思表示，相关股权变动真实有效，股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

因此，最近2年发行人实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

综上所述，发行人历次股权转让均为股权转让相关方真实意思表示，具备真实性；受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰；最近2年实际控制人不存在变更的情形；亦不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

十、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

1、取得并审阅发行人的工商登记档案、发行人历次股权转让、增资所涉及的《股权转让协议》、《增资协议》、价款支付凭证等；

2、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解相关股权转让的背景、定价依据以及股权转让款存在延迟支付的原因；

3、取得并核查王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）的银行账户流水，核查是否存在与汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、

朱佩芳等雅本化学人员存在直接或间接资金往来，了解往来发生的原因并确认是否与股权转让交易相关；访谈上述雅本化学人员，确认雅本化学人员之间的资金往来与发行人的股权转让交易无关；

4、访谈汪新芽、蔡彤、刘伟、王卓颖、毛海峰、马立凡、李航、韩雪、朱佩芳，了解雅本化学相关人员于 2015 年 8 月入股发行人及 2017 年 1 月退出发行人投资的原因以及入股、退股价格的定价依据，了解上述雅本化学相关人员之间的合作关系；

5、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）、江岳恒（Yueheng Jiang）及汪新芽，了解江岳恒（Yueheng Jiang）于 2017 年初通过认购开曼益方股份并承诺未来将加入发行人核心研发团队的背景及原因；核查江岳恒（Yueheng Jiang）银行账户流水，确认上述人员是否存在为他人代持或存在股份回购等其他利益安排的情形；

6、了解王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）境内资产及境内取得收入情况；通过公开信息渠道查询上海市二手房交易价格，确认王耀林亲属出售房产的价格公允；并访谈房产卖售人、买受人，了解其与发行人现任股东及历史股东是否存在关联关系；

7、访谈王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai），了解其通过受让发行人股权进行创业而非新设公司的原因；查阅发行人当时已有的部分新药研发业务基础成果，包括专利申请、供应商合同等；

8、查阅《证券期货法律适用意见第 1 号——〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条“实际控制人没有发生变更”的理解和适用》，与发行人实际情况进行逐条对比，确认发行人是否符合共同控制的认定条件；

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

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

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、2015年11月和2016年4月的股权转让的目的与2016年7月苏州礼泰等股东作为外部财务投资者投资入股不同，因此苏州礼泰等股东入股价格相对较高，具备合理性；

2、相关股权转让价款虽延迟支付，但均已真实支付；

3、股权转让相关方存在一定直接或间接资金往来，但经核查及确认，相关往来不存在用于支付股权转让交易价款的情形；

4、其他雅本化学人员以明显低于苏州礼泰入股价格将所持股份全部原价转回给汪新芽具有合理性，交易真实，不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形；

5、江岳恒（Yueheng Jiang）作为雅本化学员工低价入股发行人并实施控制具有合理性，江岳恒（Yueheng Jiang）不存在为汪新芽代持或其他利益安排的情形；

6、王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）资金收入较高仍借款支付具备真实性、合理性，王耀林亲属出售房产价格公允，交易对方与股权转让相关主体之间不存在关联关系；

7、王耀林（Yaolin Wang）和代星（Xing Dai）受让发行人股权进行创业具备合理性，不存在与他人之间存在代持情形或其他利益安排；

8、发行人满足共同控制的条件，共同控制真实、合理、稳定，共同控制结构中持股比例最高股东未发生变更；

9、发行人历次股权转让真实，受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近2年实际控制人未发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。因此，满足《科创板首次公开发行股票注册管理办法》第十二条的相关规定。

2、关于发行人与雅本化学的关系

根据问询回复，公司与雅本化学存在以下情形：1) 发行人系雅本化学的实控人汪新芽投资设立；2) 公司成立后向雅本化学采购研发服务，由员工江岳恒作为项目负责人，公司共拥有 9 项境内专利，申请专利时间较早，且江岳恒均是发明人；3) 江岳恒于 2017 年 1 月成为发行人的共同实控人，2018 年 11 月入职发行人；截至 2018 年底，公司 27 名员工中 7 名来自雅本化学，占比为 25.93%，截至 2020 年底占比为 11.43%；4) 报告期内，公司租用雅本化学房屋作为主要生产经用房，与雅本化学存在办公地点相同的情形。

请发行人补充说明：(1) 发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发，江岳恒作为发行人所有境内专利发明人的合理性；(2) 结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员；重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题 (1) 充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形；(3) 发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施；(4) 发行人与雅本化学关联交易的必要性、合理性，价格是否公允；(5) 雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，是否存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，是否存在处罚风险以及是否构成重大违法违规。

请保荐机构和发行人律师对上述事项进行核查，并对问题 (1) - (4) 发表明确意见。

回复：

一、发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发，江岳恒作为发行人部分境内专利发明人的合理性

(一) 发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，是否涉及发行人现有产品管线的研发

1、发行人向雅本化学采购研发服务的背景

2015 年以前，王耀林（Yaolin Wang）、代星（Xing Dai）尚未加入发行人核心研发团队，发行人由汪新芽负责整体管理工作。由于汪新芽缺乏生物医药专业背景及相关从业经验，发行人当时在新药研发业务上的探索性研究主要通过委托第三方研发服务机构进行开展，尚未招聘全职的研发人员。雅本化学为当时的其中一家第三方研发服务机构。雅本化学主营业务为农药及医药中间体的研发、生产和销售，当时由于江岳恒（Yueheng Jiang）拥有丰富的新药研发工作经验，雅本化学亦对外提供化学合成研发 FTE 服务。基于上述背景，发行人向雅本化学采购研发服务。

除雅本化学以外，发行人当时与包括康龙化成（北京）新药技术股份有限公司、辉源生物科技（上海）有限公司在内的多家第三方研发服务机构开展合作。具体情况如下：

CRO 供应商名称	合作起始时间	主要负责内容
康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	2013 年 6 月起	发行人曾采购其 FTE 服务，根据发行人的要求完成针对 EGFR、URAT1、CDK4/6 等靶点的化合物合成服务；亦向其采购关于 URAT1 靶点药物的生物活性测试及药代动力学 PK 测试等服务
辉源生物科技（上海）有限公司	2014 年 3 月起	发行人曾采购其关于 EGFR、CDK4/6 等靶点药物的体外细胞活性检测服务
上海睿智化学研究有限公司	2014 年 7 月起	发行人曾采购其关于 EGFR、URAT1、CDK4/6 等靶点药物的安全性评估测试、生物活性测试及药代动力学 PK 测试等服务

2、发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容

发行人曾于 2014 至 2016 年期间委托雅本化学提供部分研发服务并签署相关《委托协议》，根据合同约定，雅本化学需根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，具体内容为针对 EGFR、URAT1、CDK4/6、LAMA、LABA 等靶点设计并合成小分子化合物。江岳恒（Yueheng Jiang）当时作为雅本化学向发行人提供研发服务的项目负责人，主要负责 EGFR、URAT1 靶点的候选化合物结构设计，以及负责管理、指导并验收相应化合物的合成工作；发行人在完成核心研发团队搭建后，对合成的一系列候选化合物进行了包括体外生物活性评价、动物体内药代动力学和药效评价、

毒理实验等临床前研究工作，从而最终确定了 D-0120 和 BPI-D0316 作为具体的化合物进入临床试验。

3、雅本化学服务内容涉及发行人现有产品管线的部分研发环节，相关知识产权属于发行人，权属清晰

雅本化学在相关合同履行期间通过 FTE 团队服务的形式为发行人提供了针对 URAT1、EGFR、CDK4/6 等靶点设计并合成小分子化合物等服务内容，涉及发行人部分产品管线 D-0120、BPI-D0316 的研发工作。

在雅本化学为发行人提供服务的 FTE 团队中，江岳恒（Yueheng Jiang）作为当时雅本化学提供 FTE 服务的项目负责人，主要负责根据相关靶点进行一系列小分子抑制剂的候选化合物结构设计等核心工作；其余的 FTE 团队成员根据设计出的候选化合物执行实验室化学合成等工作，属于非核心协助类工作。发行人与雅本化学在相关研发合同中对知识产权归属进行了明确约定，相关知识产权属于发行人，权属清晰。

经访谈雅本化学并取得其出具的确认函，确认江岳恒（Yueheng Jiang）于雅本化学任职期间作为发明人根据《委托协议》形成的各知识产权，并不属于职务发明创造，雅本化学和江岳恒（Yueheng Jiang）、发行人就该等知识产权不存在权属纠纷或潜在权属纠纷。

（二）江岳恒作为发行人部分境内专利发明人的合理性

1、江岳恒（Yueheng Jiang）2014 年至 2016 年曾作为雅本化学为发行人提供研发服务的项目负责人，因此作为境内其中 8 项专利的发明人，具备合理性

2014 年至 2016 年期间，发行人曾向雅本化学采购研发服务，主要内容为：根据发行人发出靶标及其有关的化学合成研发服务要求，提供化合物设计、合成等研发技术服务，江岳恒（Yueheng Jiang）为该服务的项目负责人。

根据雅本化学与发行人签署的化学研发服务合同，明确约定：①发行人对于委托雅本化学合成的化合物、中间体、结构以及覆盖这些结构、化合物、数据、发现、技术和发明的全部知识产权，拥有全部的权利；②雅本化学人员如果对研发的专利有独立的设计与创新，将按中国专利法规定列为发明人，也将作为有关科学论文的著作者。

在上述研发服务过程中，发行人对于设计和合成出的一系列候选化合物申请了发明专利，由于江岳恒（Yueheng Jiang）当时任职于雅本化学且作为向发行人提供研发服务团队的负责人，参与了相关靶点的候选化合物结构设计等核心工作，对上述研发的专利有独立的设计与创新贡献，因此将江岳恒（Yueheng Jiang）作为相关专利的发明人；而其他 FTE 团队成员根据设计出的候选化合物执行实验室化学合成等工作，属于非核心协助类工作，因此未被作为发明人。江岳恒（Yueheng Jiang）作为发明人的具体专利情况如下：

序号	专利权人	专利名称	专利号	发明人	取得方式
1	发行人	羧酸化合物及其制备方法和用途	201410398333.4	江岳恒	独立取得
2	发行人	5-甲基-2-(吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮化合物	201410548970.5	江岳恒	独立取得
3	发行人、贝达药业	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	201510152615.0	江岳恒	独立取得，后为双方共有
4	发行人、贝达药业	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	201510654436.7	江岳恒	独立取得，后为双方共有
5	发行人	羧酸化合物及其制备方法和用途	201580043042.6	江岳恒	独立取得
6	发行人	苯并噁嗪化合物及其制备方法和用途	201610143504.8	代星、江岳恒、王耀林	独立取得
7	发行人	苯乙醇胺衍生物及其制备方法和用途	201610143552.7	代星、江岳恒、王耀林	独立取得
8	发行人	奎宁环衍生物及其制备方法和用途	201610158082.1	代星、江岳恒、王耀林	独立取得

在生物医药行业中，以医药研发、生产外包服务的龙头企业药明康德（603259.SH/2359.HK）为例，其提供一体化新药研发服务时，其国内新药研发服务部门（DDSU, Domestic Discovery Service Unit）受客户委托提供相关服务时，其人员作为相关发明专利的发明人属于常见现象。

综上所述，发行人作为专利权人拥有上述发明专利，而江岳恒（Yueheng Jiang）当时任职于雅本化学且作为向发行人提供研发服务团队的负责人，对上述研发的

专利有独立的设计与创新贡献，因此其作为上述 8 项发明专利的发明人，符合行业惯例，具有合理性。

2、发行人境内专利“选择性雌激素受体降解物及其用途”的发明人系代星（Xing Dai）、王耀林（Yaolin Wang），不涉及江岳恒（Yueheng Jiang）

发行人境内专利“选择性雌激素受体降解物及其用途”的发明人系代星（Xing Dai）、王耀林（Yaolin Wang），该专利系 D-0502 产品管线相关技术，主要工作由代星（Xing Dai）、王耀林（Yaolin Wang）完成，因此江岳恒（Yueheng Jiang）未作为发明人之一。

二、结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员；重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形

（一）结合实际履职和领薪情况，说明发行人自成立至今员工是否主要来自雅本化学以及合理性，相关人员是否属于发行人核心技术人员

1、发行人部分人员来自于雅本化学的原因及具体情况

发行人自成立至今，总共聘用了 8 名曾任职于雅本化学的员工，相关人员均系与发行人签署劳动合同后才为发行人提供相应的职能服务，不存在雅本化学员工尚未从雅本化学离职而直接为发行人提供职能服务的情形。

截至 2020 年 12 月 31 日，发行人共有员工 70 人，其中来自于雅本化学的人员共有 8 名，占比为 11.43%；截至 2021 年 6 月 30 日，发行人共有员工 131 人，且一名来自雅本化学的员工离职，占比下降至 5.34%。具体情况如下：

姓名	在雅本化学曾任职务	自雅本化学离职时间	加入发行人时间	现任发行人职务	主要承担工作
江岳恒 (Yueheng Jiang)	雅本化学股份有限公司副总经理	2018 年 11 月	2018 年 11 月	董事、副总经理、董事会秘书	作为 CMC 负责人，领导和参与了 D-0120、BPI-D0316、D-0502 及 D-1553 的研发、原料药工艺和制剂开发、生产等工作

姓名	在雅本化学曾任职务	自雅本化学离职时间	加入发行人时间	现任发行人职务	主要承担工作
王振武	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2017年7月	2017年7月	化学研究员	主要参与新药研发小分子化合物的实验室合成工作
韩自省 ^注	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2017年6月	2017年7月	化学研究员	主要参与新药研发小分子化合物的实验室合成工作
段加龙	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2018年2月	2018年3月	化学研究员	主要参与新药研发小分子化合物的实验室合成工作
刘艳琴	上海雅本化学有限公司研发部总监	2018年3月	2018年4月	研发高级总监	管理原料药的合成工艺开发、优化、GMP生产、质量研究和控制、对接CRO/CMO服务商及审阅CMC申报资料等
郭威	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2019年2月	2020年9月	化学研究员	主要参与临床化合物起始物料、中间体和原料药的合成工艺开发
陈霄霄	上海雅本化学有限公司研发部合成服务研究员	2017年6月	2017年7月	化学研究员	主要参与临床化合物起始物料、中间体和原料药的合成工艺开发
吴园园	上海雅本化学有限公司行政专员	2015年9月	2015年9月	行政经理	主要负责行政事务相关工作

注：韩自省于2021年5月离职。

（1）江岳恒（Yueheng Jiang）加入发行人的原因

自2015年11月起，发行人确定了以王耀林(Yaolin Wang)和代星(Xing Dai)为核心的研发团队，发行人的研发体系、团队等趋于完善和成熟。雅本化学为发行人提供研发服务期间，王耀林(Yaolin Wang)、代星(Xing Dai)对江岳恒(Yueheng Jiang)在新药研发方面的能力和经验表示认可，邀请其加入公司，共同参与开曼益方的设立。同时江岳恒(Yueheng Jiang)亦有意于投资和参与发行人的新药研发业务并成为核心研发团队的一员。因此，江岳恒(Yueheng Jiang)

于 2017 年通过认购开曼益方的股份间接持有发行人的股权并成为发行人的股东，并承诺未来会全职加入发行人。江岳恒（Yueheng Jiang）于 2018 年自雅本化学辞任高管并离职后，全职加入发行人从事新药研发工作。

（2）其余人员加入发行人的原因

王振武、韩自省、段加龙、刘艳琴、郭威、陈霄霄曾任职于上海雅本化学有限公司，上述人员当时在上海雅本化学有限公司主要负责小分子化合物的实验室合成、医药中间体产品的工艺开发和优化、中试规模放大、杂质研究等工作。由于化学合成、工艺开发等精细化工领域工作在新药研发中存在应用，发行人对该领域人才存在需求，上述人员均系基于自身意愿及职业发展选择，经面试合格后，自愿更换工作单位于 2017 至 2020 年陆续加入发行人，具备合理性。

吴园园原为上海雅本化学有限公司行政专员，主要负责行政事务相关工作，其基于个人工作意愿选择，2015 年 9 月于上海雅本化学有限公司离职并加入发行人，不参与发行人研发活动。

经取得雅本化学出具的确认函，确认上述人员系基于其自身意愿及职业发展选择而从雅本化学离职，上述人员与雅本化学不存在劳动纠纷或争议，亦不存在职务发明创造等知识产权权属纠纷或争议。

2、除江岳恒（Yueheng Jiang）外，其余人员均不属于发行人核心技术人员

江岳恒（Yueheng Jiang）作为公司 CMC 负责人，领导和参与了 D-0120、BPI-D0316、D-0502、D-1553 的研发、原料药工艺和制剂开发、生产等工作，对公司研发贡献大，因此被认定为发行人的核心技术人员。

其余人员目前主要参与发行人的化学合成相关工作，包括小分子化合物实验室合成工作，原料药的起始物料、中间体和最终原料药的化学工艺开发及优化、原料药 GMP 生产、质量研究及杂质控制等内容，上述工作内容主要涉及化学合成、工艺开发等方面工作，属于精细化工行业中的常见工作内容。因此，相关人员属于精细化工领域的通用型人才，未担任发行人研发或技术负责人，亦不是主要知识产权或非专利技术的发明人，对发行人的新药研发业务不具有不可替代作用，不满足发行人对核心技术人员的认定标准，且该等人员的薪酬水平属于行业

平均水平，不存在异常偏高的情形，因此，其余人员均不属于发行人的核心技术人员。

（二）重新梳理发行人业务和技术形成脉络，并结合问题（1）充分论述发行人核心技术、产品、业务是否存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发是否准确，是否存在资产来自上市公司的情形

1、发行人与雅本化学主营业务完全不同

发行人是一家创新型药物研发企业，核心工作内容包括药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理药效及转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发和临床试验等环节。产品管线包含肿瘤及代谢等多种疾病领域靶向治疗的小分子候选药物，临床开发的产品项目进度跨越 I 期到新药上市申请（NDA）等多个阶段，临床开发进度位居全球或中国前列。

雅本化学主营业务为农药及医药中间体的研发、生产和销售，与发行人的主营业务明显不同，发行人与雅本化学在核心技术、产品及业务等方面存在显著差异。

2、发行人业务和技术不存在来源于雅本化学的情形，发行人核心技术均为自主研发描述准确，不存在资产来自上市公司的情形

发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，逐渐形成了以下核心技术：药物靶点精准筛选技术、药物分子设计技术、药理药效及转化医学技术、化学合成工艺及制剂开发技术和临床方案设计及开发技术。该等核心技术均系自主研发形成，有效地提升了公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

发行人在研产品仅 BPI-D0316 为合作开发（原系发行人自主研发，在后期临床阶段与贝达药业达成合作），其余在研产品均为发行人自主研发。

发行人曾于 2014 至 2016 年期间采购雅本化学研发服务，雅本化学主营业务为农药及医药中间体的研发、生产和销售，因江岳恒（Yueheng Jiang）拥有丰富的新药研发工作经验，雅本化学亦曾对外提供化学合成研发 FTE 服务，其服务客户包括日本住友化学、海和药物等。当时江岳恒（Yueheng Jiang）作为雅本化学的相关项目负责人，曾负责并参与了 D-0120、BPI-D0316、COPD、CDK4/6 等项目的小分子化合物设计及实验室合成等工作，因对参与的部分项目研发过程

中形成的专利有独立的设计与创新，根据发行人与雅本化学签署的相关《委托协议》，江岳恒（Yueheng Jiang）列示为发明人，具备合理性。相关知识产权权属均属于发行人，权属清晰，不涉及核心技术、产品、业务来源于雅本化学的情形，发行人核心技术均为自主研发描述准确。

经雅本化学书面确认：雅本化学与发行人在知识产权、技术成果、商业秘密等方面不存在纠纷或潜在纠纷，在资产、业务、人员、财务、组织机构等各方面均保持独立，不存在混同情形，亦不存在发行人资产来自上市公司的情形。

综上所述，发行人业务和技术不存在来源于雅本化学的情形，发行人核心技术均为自主研发描述准确，不存在资产来自上市公司的情形。

三、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施

（一）发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性

1、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性

发行人向雅本化学租赁房屋，主要原因系发行人在上海市浦东新区张江片区存在租赁合适办公、研发场所的需求，而雅本化学拥有符合条件的空余场所并对外出租，因此发行人向雅本化学租赁相关房屋并作为主要生产经营用房，具备合理性。

此外，随着发行人经营规模不断扩大，对办公、研发场所的租赁面积需求亦不断扩大，发行人已租赁位于上海市浦东新区张衡路 1000 弄 63 号及 65 号、蔡伦路 720 弄 2 号、张衡路 1227 号等多处房产用于实验室研发及办公。截至 2021 年 6 月 30 日，发行人向雅本化学租赁面积占总租赁面积比仅为 22.43%，对发行人的独立性不存在重大不利影响。

2、租赁价格公允性

报告期内，发行人根据研发活动的需要，向雅本化学租赁了研发实验室，报告期各期分别发生租赁费用 46.35 万元、94.22 万元、167.61 万元和 **99.46 万元**。

上述实验室租赁价格与可比交易的对比情况如下：

租赁内容	发行人租赁价格	同时期可比市场公允价格	同时期雅本化学向无关第三方的租赁价格
上海市李冰路 67 弄 4 号	租金（包含物业费）： 4.03 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.05-3.68 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.50 元/平米/天
上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼	租金（包含物业费）： 3.83 元/平米/天	租金（包含物业费）： 3.05-3.68 元/平米/天	租金（包含物业费）： 4.50 元/平米/天

经对比发行人租赁价格与同时期可比市场公允价格、同时期雅本化学向无关第三方的租赁价格，整体处于同一水平，定价公允，不存在利益输送的情况。

（二）发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形

发行人与雅本化学不存在任何人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，具体分析如下：

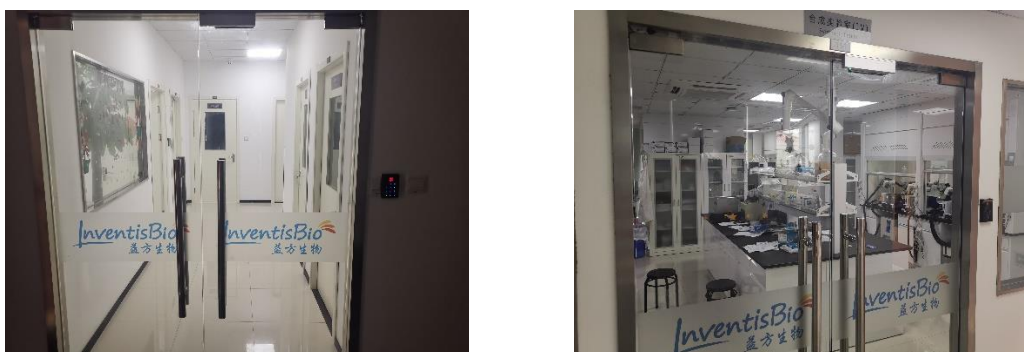
1、人员方面

发行人董事、监事及高级管理人员严格按照《公司法》《公司章程》等相关法律和规定选举产生，不存在违规兼职情况。发行人的员工均由自身独立招聘，雅本化学的员工亦由其独立招聘，不存在发行人与雅本化学员工交叉任职的情形，因此不存在发行人人员与雅本化学人员实质混同的情形。

2、场所方面

发行人独立拥有或使用与发行人生产经营相关的经营场所。报告期内，发行人存在向雅本化学租赁位于上海市李冰路 67 弄 4 号和 6 号楼的部分办公场所的情形，在该地点，雅本化学留有约 700 平方米的自用场所，包括位于 1 楼层的对外提供分析服务的一台核磁分析仪器、2 楼层的若干办公室以及 3 楼层配套的若干分析人员办公室，雅本化学员工约 10 人在此办公。

李冰路租赁场所门禁系统示意图



经现场查验发行人租赁雅本化学房屋的实际使用情况，发行人在其所租赁房屋的每间办公室及实验室场所均安装了自有的门禁系统并给员工配发门禁卡，与位于同一地点的雅本化学人员实现物理隔离，雅本化学人员无权限进入发行人租赁场所。此外，发行人在租赁房屋外部的醒目位置处张贴了清晰可辨别的公司标识对自身使用的租赁房屋进行了明确区分。经访谈雅本化学确认，雅本化学在自用场所主要使用核磁分析仪器对外提供检测服务，雅本化学自用场所与发行人的租赁场所存在明显区分，发行人租赁场所均由发行人自身员工用于研发和办公。因此，不存在发行人场所与雅本化学场所实质混同的情形。

3、资产方面

发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施，具有独立的服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用，因此不存在发行人资产与雅本化学资产实质混同的情形。

4、业务方面

发行人拥有经营所需的独立完整的技术研发、原料采购等业务经营体系，发行人目前主要产品均在研发阶段，尚未开展商业化销售。雅本化学主营业务为农药中间体的生产、研发及销售，与发行人从事创新药物研发完全不同，因此不存在发行人业务与雅本化学业务实质混同的情形。

5、财务方面

发行人设立了独立的财务部门，配备了专职财务人员，发行人实行独立核算，独立进行财务决策，建立了规范的财务会计制度和管理制度，建立了各项内部控

制制度。发行人设立了独立银行账户，不存在与其他任何单位共用银行账户的情形。发行人作为独立纳税人，依法独立进行纳税申报和履行缴纳义务，不存在与其他单位混合纳税的情况。因此不存在发行人财务与雅本化学财务实质混同的情形。

此外，根据雅本化学公开披露的 2018 年-2020 年年度报告，“公司严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和《公司章程》的要求规范运作，在业务、人员、资产、机构和财务等方面相互独立，拥有独立完整的业务体系”，雅本化学作为深圳证券交易所创业板上市公司，符合上市公司独立性要求。

经访谈雅本化学确认，雅本化学与发行人不存在人员交叉、共用办公系统、财务系统等情况；取得了雅本化学出具的确认函，确认雅本化学及其子公司与发行人在资产、业务、人员、财务、组织机构等各方面均保持独立，不存在混同情形。

经参照（1）《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》之“问题 7”、（2）《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条以及（3）《首发业务若干问题解答》之“问题 14、资产完整性”等审核问答的相关要求，从人员、场所、资产、业务、财务各方面逐一核查，发行人运作规范，拥有独立完整的业务体系，在人员、场所、资产、业务、财务等方面与控股股东、实际控制人及其他关联方相互独立。综上所述，发行人与雅本化学不存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形。

（三）保障发行人独立性的措施

发行人严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定规范运作，建立健全了法人治理结构。发行人在人员、场所、资产、业务和财务等方面保持独立，具有完整的业务体系及面向市场独立经营的能力。保障发行人独立性的具体措施如下：

独立性方面	具体措施
人员	1、发行人已与全体在册员工签署劳动合同，建立独立、完善的劳动人事管理制度，发行人劳动、人事及工资等管理事务独立于其他任何用人单位； 2、发行人未来将继续独立招聘和建设研发、采购、管理及其他职能部门员工，在所有员工的社会保障和工薪报酬等方面保持独立管理。

独立性方面	具体措施
场所	1、发行人在其所租赁房屋的每间办公室及实验室场所均安装了自有的门禁系统并给员工配发门禁卡，与位于同一地点的雅本化学人员实现物理隔离，雅本化学人员无权限进入发行人租赁场所。此外，发行人在租赁房屋外部的醒目位置处张贴了清晰可辨别的公司标识对自身使用的租赁房屋进行了明确区分； 2、发行人与相关场所的出租方均签署了《房屋租赁合同》，合同中对租赁具体位置、面积、期限、费用、违约责任等方面进行了详细约定，发行人据此拥有相应租赁场所的独立使用权利。
资产	1、发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施，具有独立的服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用； 2、发行人将按照公司治理准则、公司章程等要求，防范影响公司资产独立性行为发生，保障公司资产的独立性。
业务	1、发行人拥有经营所需的独立完整的技术研发、原料采购等业务经营体系，发行人目前主要产品均在研发阶段，尚未开展商业化销售； 2、研发活动中，发行人独立建设研发实验室，研发设备由公司独立自主采购或租赁，采购或租赁行为严格遵守《临床项目管理 SOP》《采购管理规范》《供应商管理规范》《关联交易管理制度》等相关制度；发行人妥善保存研发项目的相关数据资料，非研发项目成员或其他单位人员不得查阅研发项目数据资料。
财务	1、发行人已建立了独立的财务核算体系，设有独立的财务会计部门，配备了专职的财务会计人员，使用独立的财务电算化系统，能够独立作出财务决策，具有规范的财务会计制度和对分子公司的财务管理制度；发行人已依法独立开立银行账户，不存在与其他任何单位共用银行账户的情况；发行人依法办理税务登记，独立纳税； 2、发行人制定了完善的《财务管理制度》《货币资金管理制度》《关联交易管理制度》等制度，并充分发挥独立董事对公司的监督作用，进一步完善内控体系，提升公司治理水平和规范运作程度； 3、发行人将继续独立开展财务工作和进行财务决策，在所有重大方面继续按照企业会计准则规定，继续保持在经营管理过程中规范的财务行为和财务独立运作。

四、发行人与雅本化学关联交易的必要性、合理性，价格是否公允

（一）发行人向雅本化学租赁房产的必要性、合理性及公允性

详见本题回复之“三、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性，并进一步说明发行人与雅本化学是否存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形，以及保障发行人独立性的措施”之“（一）发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房的合理性，租赁价格公允性”相关回复，上述关联交易具有必要性、合理性，定价公允。

（二）发行人向雅本化学采购分析检测服务的必要性、合理性及公允性

报告期内，发行人根据研发项目以及研发团队的需要，向雅本化学采购了分析检测服务，采购分析检测服务费用分别为 0 元、29.54 万元、15.83 万元和 6.08

万元。雅本化学该分析检测服务平台系对外公开报价并提供相应服务，并非单独为发行人所提供，因此发行人采购分析检测服务具有必要性及合理性。

报告期内，发行人向雅本化学采购了多项分析检测服务，服务报价范围在15元/样品至500元/样品。主要检测分析项目（单价在200元/样本以上的）的报价表与雅本化学对外发布的报价表的对比情况如下表所示：

检测项目	雅本化学对外报价 (元/样品)	发行人合同价格 (元/样品)	与对外报价对比 百分比
二维空间相关（NOESY）	200	200	0.00%
二维空间相关（ROESY）	200	200	0.00%
二维碳氢远程相关（HMBC）	200	200	0.00%
核磁内标定量检测	400	400	0.00%
炽灼残渣	200	200	0.00%
干燥失重（烘干法）	200	200	0.00%
水分测定	350	350	0.00%
热分析（DSC）	200	200	0.00%
反应过程放热（ARSST）	500	500	0.00%
滴定定量	300	300	0.00%

经对比雅本化学对外公开报价与发行人采购价格，雅本化学向发行人提供样本分析检测服务的报价与可比交易价格处于同一水平，定价公允。

五、雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，是否存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，是否存在处罚风险以及是否构成重大违法违规

根据雅本化学出具的确认函，确认雅本化学实控人、董事、高管历史上曾设立和控制发行人，该等情形不存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，雅本化学亦未曾因存在上述情形而被监管部门处罚。

经查询雅本化学公开披露信息及其他公开信息查询渠道，雅本化学未曾收到与雅本化学实控人、董事、高管历史上曾设立和控制发行人事项相关的行政处罚。

此外，雅本化学历年年报中均将发行人（包括其前身益方有限及页岩科技）披露为其关联方，并完整披露雅本化学及发行人之间的关联交易及关联交易相关审议程序。雅本化学与发行人之间交易均已通过必要的审议程序并完成必要披露。

经核查雅本化学的历年年报，其年报中“同业竞争情况”均勾选为“不适用”，在“承诺事项履行情况”中，关于雅本化学实际控制人的《避免同业竞争承诺》，亦披露为严格履行。

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

综上所述，雅本化学实控人、董事、高管历史上在体外设立和控制发行人，不存在违反《公司法》第六章以及上市公司同业竞争、独立性相关规定的情形，截至本回复报告出具日，未曾因上述事项受到处罚，亦不构成重大违法违规。

六、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

1、查阅发行人与雅本化学签署的《委托化学研发服务合同》，并访谈雅本化学及江岳恒（Yueheng Jiang），了解发行人向雅本化学采购研发服务的具体内容，并审阅合同中对于委托研发过程中形成的知识产权的归属及发明人署名等相关规定；

2、取得发行人来自雅本化学的员工的劳动合同及个人简历，了解其曾在雅本化学及现在发行人担任的职务及负责的具体工作；

3、访谈雅本化学并取得其出具的确认函，确认发行人不存在资产来自雅本化学的情形；

4、实地察看发行人向雅本化学租赁的办公场所，查看发行人在其所租赁的每间办公室及实验室场所是否安装了自有的门禁系统并给员工配发门禁卡、雅本化学人员是否有权限进入发行人租赁场所、是否用清晰可辨认的发行人标识作明显区分、是否存在发行人与雅本化学员工人员混同办公的情形；

5、查阅发行人《公司章程》《员工管理制度》《临床项目管理 SOP》《采购管理规范》《财务管理制度》等文件，了解发行人的人员、财务、业务、资产、场所各方面保持独立性的措施；

6、查阅发行人与雅本化学签署的《房屋租赁合同》，查阅关于租赁面积、期限、费用、违约责任等关键条款；

7、查询发行人向雅本化学租赁用房的同时期可比市场公允价格、同时期雅本化学向无关联第三方的租赁价格，核查发行人与雅本化学的租赁定价是否公允。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、发行人向雅本化学采购研发服务内容涉及发行人现有产品管线的非核心研发环节，属于行业惯例；江岳恒（Yueheng Jiang）作为发行人部分境内专利的发明人，具备合理性；

2、发行人自成立至今员工并非主要来自雅本化学，来自雅本化学的员工仅江岳恒（Yueheng Jiang）属于发行人核心技术人员；发行人核心技术、产品、业务不存在来源于雅本化学的情形，核心技术均为自主研发描述准确，不存在资产来自上市公司的情形；

3、发行人租赁雅本化学房屋作为主要生产经营用房具备合理性且价格公允，发行人已采取保障独立性的相关措施，发行人与雅本化学不存在人员、场所、资产、业务、财务实质混同的情形；

4、发行人与雅本化学关联交易具有必要性及合理性，价格具备公允性。

3、关于 BPI-D0316 产品权属及收入确认

3.1 根据问询回复，在发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 产的合作中，贝达药业为新药上市申请人。贝达药业在港股募集资金材料以及创业板再融资材料中，均将该产品列为在研管线。

请发行人进一步说明：（1）BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验实质是否由贝达药业主导或独立完成，首轮回复关于双方工作分配相关内容是否取得贝达药业确认；（2）发行人申报材料与贝达药业公开披露资料是否存在矛盾或明显差异，如有，请具体列示并说明原因；（3）由贝达药业作为新药上市申请人的合理性，BPI-D0316 产品权属是否实际归属于贝达药业，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确；（4）结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。

请保荐机构和发行人律师对照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》和《科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》相关规定充分核查并发表明确意见。

回复：

一、BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验实质是否由贝达药业主导或独立完成，首轮回复关于双方工作分配相关内容是否取得贝达药业确认

（一）BPI-D0316 的临床试验、上市申请并非由贝达药业主导或独立完成

1、BPI-D0316 的研发过程

发行人于 2014 年启动了 BPI-D0316 项目的研发工作，于 2014 年起进行了多项 BPI-D0316 产品核心化合物的专利申请，并于 2018 年起陆续获得了 BPI-D0316 产品核心化合物的多个国家的专利授权。BPI-D0316 项目于 2017 年启动 I 期临床试验，于 2018 年 9 月获准开展二线治疗的 II 期临床试验。在与贝达药业合作之前，BPI-D0316 产品的核心化合物的设计、临床前研究、IND 申报、I 期临床试验等事宜均由发行人独立完成。

2、发行人和贝达药业实现合作后，临床试验、上市申请的开展情况

在与贝达药业达成合作前，发行人已完成了二线治疗 II 期临床试验的方案设计和一线治疗 II/III 期临床试验的初步方案设计，启动了二线治疗的 II 期临床试验，与监管部门就 BPI-D0316 的注册性临床试验开展了初步沟通工作。在与贝达药业达成合作后，双方共同完善了一线治疗 II/III 期临床试验的方案设计，与监管部门确认了二线治疗和一线治疗临床试验的可注册性。作为 BPI-D0316 的上市申请人和主要资金投入方，在达成合作后，贝达药业主要主导了相关临床试验和上市申请（NDA）的执行工作，发行人全程参与了该等工作。

阶段	时间线	具体合作情况	发行人主要承担工作	贝达药业主要承担工作	是否由贝达药业主导或独立完成
二线治疗 II 期临床试验	于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿；于 2018 年 9 月获批开展试验；于 2019 年 3 月，第一例病人入组	发行人为申办方，贝达药业进行临床试验的管理	临床方案设计，监管部门的沟通，组长单位的选择和启动前工作，试验进展中讨论试验设计和调整，协助解决试验运营中的问题，审阅最终试验报告	方案设计修订、监管部门沟通、研究中心的补充筛选、病例入组、数据清理锁定和统计分析、医学资料撰写	合作前，发行人完成了试验方案设计，启动了临床试验；合作后，双方与 CDE 确认了二线治疗的注册性研究方案的可注册性；贝达药业主导临床试验的执行
一线治疗 II/III 期临床试验	于 2018 年 8 月完成试验方案设计初稿；于 2019 年 6 月获批开展试验；于 2019 年 12 月，第一例病人入组	发行人作为申办方发起试验，贝达药业进行临床试验的管理	临床方案初始设计，组长单位的选择和启动前工作以及与监管部门的沟通	方案设计修订、监管部门沟通、研究中心的补充筛选、病例入组、数据清理锁定和统计分析、医学资料撰写	合作前，发行人进行了试验方案的初步设计；合作后，双方完善了试验方案设计，与 CDE 确认了一线治疗的注册性研究方案的可注册性；贝达药业主导了临床试验的执行
二线治疗新药上市申请（NDA）	于 2021 年 2 月递交 NDA 申请	贝达药业作为申办方进行申请，发行人协助	协助和监管部门的沟通，审阅最终报告，针对监管部门的意见，搜索资料，研究产品特性，并提供回复	NDA 递交的运营和管理工作	贝达药业主导了 NDA 递交的运营及管理工作；发行人参与了 NDA 的申报工作

3、二线治疗的 II 期临床试验

在与贝达药业达成合作前，发行人完成了二线治疗的 II 期临床试验的方案设计，启动了该临床试验，2018 年 12 月双方达成合作后，双方与监管部门确认了将此试验作为注册性临床试验的可行性，贝达药业主导了临床试验的执行工作。

（1）临床试验方案的设计

在与贝达药业达成合作前，发行人完成了二线治疗 II 期临床试验的设计工作并独立启动了该临床试验。2018 年 9 月，BPI-D0316 产品的二线治疗 II 期临床试验获准开展，2019 年 3 月二线治疗 II 期临床试验的第一例患者入组。与贝达药业达成合作后，发行人与贝达药业根据临床 I 期试验进展的实际情况，对方案进行了修订，主要是增加了独立疗效评估委员会评估疗效，增加了颅内疗效作为次要终点，并为了加快临床试验进展增加了研究中心数量等。药物临床试验登记与信息公示平台显示 BPI-D0316 二线治疗 II 期临床试的登记时间为 2019 年 2 月，临床试验的申办方为发行人。

（2）监管部门的沟通

发行人与监管部门就二线治疗的 II 期临床试验沟通情况如下：

时间	主要内容	参与方
2018 年 2 月	就 BPI-D0316 的二线治疗的 II 期临床试验方案的合理性、二线治疗有条件批准的可能性及一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计和 CDE 进行了初步的沟通	发行人
2019 年 1 月	就 BPI-D0316 的二线治疗方案能否以单臂研究设计支持注册性临床研究及与 CDE 进行了沟通	发行人、贝达药业
2019 年 8 月	就 BPI-D0316 的二线治疗设计方案、样本量及主要终点与 CDE 进行了进一步沟通，CDE 同意将 II 期单臂临床研究作为支持 BPI-D0316 产品二线治疗适应症上市的注册性临床研究	发行人、贝达药业

4、一线治疗的 II/III 期临床试验

在与贝达药业达成合作前，发行人完成了一线治疗 II/III 期临床试验的初步方案设计，与监管部门开展了初步沟通工作。双方达成合作后，双方完善了一线治疗 II/III 期临床试验的方案设计，与监管部门确认了将此试验作为注册性临床试验的可行性，贝达药业主导了临床试验的执行工作。

（1）临床试验方案的设计

发行人于 2018 年 8 月完成了临床试验方案设计的初稿。2018 年双方达成合作后，贝达药业根据试验进展的实际情况及与 CDE 的沟通情况，对方案进行了修订，主要是将对照药物从吉非替尼更换为埃克替尼，重新计算样本量，增加了颅内疗效作为次要终点等，发行人对贝达药业的临床试验方案修改进行了审阅。一线治疗的 II/III 期临床试验于 2019 年 6 月获准开展，于 2019 年 12 月完成第一例患者入组。药物临床试验登记与信息公示平台显示 BPI-D0316 一线治疗 II/III 期临床试的登记时间为 2019 年 12 月，临床试验的申办方为发行人。

（2）监管部门的沟通

发行人与监管部门就一线治疗的 II/III 期临床试验沟通情况如下：

时间	主要内容	参与方
2018 年 2 月	就 BPI-D0316 的二线治疗的 II 期临床试验方案的合理性、二线治疗有条件批准的可能性及一线治疗的注册性临床试验的临床试验方案与设计 and CDE 进行了初步的沟通。	发行人
2019 年 10 月	就 BPI-D0316 的一线治疗的 II/III 期临床试验方案的研究设计与 CDE 进行了沟通，同意开展随机、开放、与埃克替尼平行对照的一线注册性研究	发行人、贝达药业

5、上市申请

发行人参与了 BPI-D0316 的上市申请（NDA）的申报工作，具体情况如下：

	主要工作	发行人具体参与情况
CMC 部门	工艺重现、补充粒度、杂质、基因毒杂质、晶型、盐型等研究	1、对 API 的盐型进行补充研究； 2、对于 API 的粒度控制提出了建议和意见； 3、对杂质的控制，以及对杂质去向和相应的毒性评估提出建议
	起始物料、中间体、成品质量研究，分析方法验证、质量标准简历、样品检测等	提供了质量标准，以及历史批次的稳定性数据
	制剂补充物料特性研究、处方筛选、工艺参数研究等	1、提供产品开发的处方研究报告； 2、撰写并提供临床 II 期试验样品的批处方，生产工艺和关键工艺参数
	补充药理、药代、毒理研究，安全性评价研究等	负责完成 6 个月大鼠和 9 个月犬长期毒理试验
	API 预验证和工艺预验证	参与 API 及工艺预验证的技术讨论
	制剂预验证和工艺预验证	-

主要工作		发行人具体参与情况
	临床样品生产和供应	1、提供部分临床样品：批记录审核，参与临床样品的生产过程，临床样品的运输，审核产品放行记录和分析报告，审核产品的稳定性报告； 2、负责 25mg 的临床样品的供货； 3、统计用于临床试验的样品批次和库存量
	制剂质量标准建立、成品质量研究、样品检测、分析方法验证等研究	1、提供临床试验阶段产品的质量标准，质量标准的建立依据，成品的分析方法验证方案和报告，样品检测方法等详细、系统研究资料； 2、提供分析方法转移和优化过程中需要的部分辅料； 3、提供分析方法转移和优化过程中需要代表性批次的临床产品
临床部门	国内一期总结、二期临床研究，撰写临床部分 NDA 资料	完成 I 期临床试验，共同完成临床 II 期试验，参与临床试验总结报告和 NDA 资料撰写
	Pre-NDA 沟通交流会	针对 CDE 的意见，搜索资料，研究产品特性并提供回复
其他工作	资料撰写、整理、审核、申报	1、审核临床 I 期、II 期试验的有关数据； 2、与 CRO 公司持续沟通，审核临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中的不同批次的临床样品的稳定性数据提供支持； 3、撰写了制剂开发、剂型及工艺选择的开发总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据； 4、审核制剂申报资料

6、双方合作后，贝达药业主导 BPI-D0316 临床试验执行工作的合法合规性

（1）监管部门并未对临床试验的主要临床试验执行者变更有明确规定

根据《药品注册管理办法》第 29 条规定：“药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。”

因此，在药物临床试验期间，如果发生不影响受试者安全的变化，则申办者可以直接实施并进行报告；如果发生可能增加受试者安全性风险的变化，则申办者应当提出补充申请。《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提

出要求，对临床试验的主要临床试验执行者变更没有明确规定。BPI-D0316 的相关试验主要由临床执行团队或 CRO 团队按照 GCP 的要求进行临床试验，不影响受试者安全。

(2) 监管部门获悉了贝达药业负责 BPI-D0316 产品的临床试验执行工作

2019 年 1 月，发行人与贝达药业已就 BPI-D0316 的二线治疗方案与监管部门进行了沟通。此后，发行人与贝达药业于 2019 年 8 月、2019 年 10 月，多次就一线治疗及二线治疗的临床方案设计等与监管部门展开沟通。监管部门已获悉了贝达药业具体负责临床试验执行的情况。

(3) BPI-D0316 产品的 NDA 审评工作在正常推进中

贝达药业作为 BPI-D0316 产品的 NDA 申请人，向 CDE 提交了 BPI-D0316 产品的新药上市申请并获得受理。截至本回复报告出具日，BPI-D0316 上市申请涉及审评审批各事项均按 CDE 药品审批法定程序正常推进中，未出现审评暂停或其它导致不能获批的情形。

(4) 同类型市场案例

科创板在审企业北京盛诺基医药科技股份有限公司对临床试验批件申请变更等事项向 CDE 和国家药品监督管理局进行了咨询，具体情况如下：

咨询部门	咨询问题	答复
CDE	SNG1005 临床试验阶段申请人变更等事项	《药品注册管理办法》未就临床试验批件/通知的转让或变更程序进行明确规定；根据该办法第 29 条的规定，在临床试验期间，仅就影响受试者安全的情况才可以向 CDE 提出补充申请，其他不影响受试者安全的变更内容可以直接实施；受限于上述规定，实践中就临床试验批件转让的申请不会被 CDE 受理；在临床试验完成后、向 CDE 递交新药注册申请时，可根据商业安排由具有实际商业权利的主体提出申请。
国家药品监督管理局	香港坤奥基与香港欣诺康协议安排相关问题：（1）上述转让协议签署后，临床试验的申办者是否可以办理相关变更手续；（2）若无法办理上述变更手续，是否按照双方协议约定，不会影响香港坤奥基在新药注册阶段直接作为新药注册申请人，并成为 SNG1005 新药的最终权利人。	（1）新《药品注册管理办法》仅对临床试验过程中的责任主体提出要求，尚未有法律或者法规设定临床试验转让的许可；（2）根据现行《药品注册管理办法》规定和工作实际，提出上市许可申请的为申请人，申请人在药品注册申请批准获得药品注册证书后，即成为药品上市许可持有人。

资料来源：关于北京盛诺基医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告。

综上所述，双方合作后，贝达药业具体负责了临床试验执行，后续贝达药业作为 BPI-D0316 产品的 NDA 申请人，向 CDE 提交了 BPI-D0316 产品的新药上市申请并获得受理。双方合作后，贝达药业主导 BPI-D0316 临床试验执行工作合法合规。

7、总结

综上所述，在与贝达药业达成合作前，发行人已完成了二线治疗 II 期临床试验、一线治疗 II/III 期临床试验的部分工作，双方实现合作后，发行人全程参与了相关临床试验、上市申请的核心工作。因此，BPI-D0316 产品二线治疗 II 期临床试验、上市申请以及一线治疗 II/III 期临床试验并非由贝达药业主导或独立完成。

（二）关于双方工作分配的内容已获得贝达药业的确认

首轮回复中关于双方工作分配的相关内容已取得贝达药业的确认。

贝达药业确认 BPI-D0316 产品在合作区域内的权益由益方生物和贝达药业共有，贝达药业对益方生物将 BPI-D0316 披露为其核心产品无异议。

贝达药业确认，根据合作协议，发行人和贝达药业共同制定了产品开发计划，发行人在产品开发计划中的具体参与情况如下：

阶段名称	主要工作	发行人是否参与	具体参与情况
项目对接、资料收集研读	列出各部需要资料目录	否	-
	列出益方生物已完成工作，尚需完成的研究计划、预算、各模块负责人	是	根据贝达药业需求，提供相关资料文件
	制定项目书、建立财务 OA 通道	否	-
NDA 申报	工艺重现、补充粒度、杂质、基因毒杂质、晶型、盐型等研究	是	1、对 API 的盐型进行补充研究； 2、对于 API 的粒度控制提出了建议和意见； 3、对杂质的控制，以及对杂质去向和相应的毒性评估提出建议
	起始物料、中间体、成品质量研究，分析方法验证、质量标准简历、样品检测等	是	提供了质量标准，以及历史批次的稳定性数据

阶段名称	主要工作	发行人是否参与	具体参与情况
	制剂补充物料特性研究、处方筛选、工艺参数研究等	是	1、提供产品开发的处方研究报告； 2、撰写并提供临床 II 期试验样品的批处方，生产工艺和关键工艺参数
	补充药理、药代、毒理研究，安全性评价研究等	是	负责完成 6 个月大鼠和 9 个月犬长期毒理试验
	API 预验证和工艺预验证	是	参与 API 及工艺预验证的技术讨论
	制剂预验证和工艺预验证	否	-
	临床样品生产和供应	是	1、提供部分临床样品：批记录审核，参与临床样品的生产过程，临床样品的运输，审核产品放行记录和分析报告，审核产品的稳定性报告； 2、负责 25mg 的临床样品的供货； 3、统计用于临床试验的样品批次和库存量
	制剂质量标准建立、成品质量研究、样品检测、分析方法验证等研究	是	1、提供临床试验阶段产品的质量标准，质量标准的建立依据，成品的分析方法验证方案和报告，样品检测方法等详细、系统研究资料； 2、提供分析方法转移和优化过程中需要的部分辅料； 3、提供分析方法转移和优化过程中需要代表性批次的临床产品
	国内一期总结、二期临床研究，撰写临床部分 NDA 资料	是	完成 I 期临床试验，共同完成临床 II 期试验，参与临床试验总结报告和 NDA 资料撰写
	Pre-NDA 沟通交流会	是	针对 CDE 的意见，搜索资料，研究产品特性并提供回复
	资料撰写、整理、审核、申报	是	1、审核临床 I 期、II 期试验的有关数据； 2、与 CRO 公司持续沟通，审核临床样品的稳定性数据和相关报告，为 NDA 申报资料中的不同批次的临床样品的稳定性数据提供支持； 3、撰写了制剂开发、剂型及工艺选择的开发总结报告，提供了剂型和工艺选择的依据； 4、审核制剂申报资料
NDA 获批	CDE 发补	-	尚未开展
	简单问题回复	-	尚未开展
	补充研究	-	尚未开展

综上所述，首轮回复中关于双方工作分配的相关内容已取得贝达药业的确认。

二、发行人申报材料与贝达药业公开披露资料是否存在矛盾或明显差异，如有，请具体列示并说明原因

(一) 发行人申报材料与贝达药业 A 股公开披露的材料不存在矛盾或明显差异

1、发行人申报材料与贝达药业 A 股公告不存在矛盾或明显差异

发行人申报材料与贝达药业 A 股公告不存在矛盾或明显差异，具体如下：

事项	贝达药业公告中对 BPI-D316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在矛盾或明显差异
BPI-D0316 合作概况	<p>益方生物转让其拥有的 D-0316 相关的合作区域内（包含中国大陆，香港和台湾）专利及专利申请权和专有技术，并由贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利，来开发、制造、商业化 D-0316 及产品。《贝达药业股份有限公司关于与益方生物就 D-0316 项目进行合作的公告》</p>	<p>发行人将 BPI-D0316 相关专利及专利申请权转让给贝达药业，使得发行人与贝达药业在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）共同拥有该等专利。</p> <p>发行人将 BPI-D0316 相关专有技术转让给贝达药业在区域内来研究、开发、制造、商业化 BPI-D0316 及产品，发行人将专有技术相关资料、信息移交给贝达药业。发行人保留在约定区域以外相关专利和专有技术所有的权利。</p>	不存在
BPI-D0316 合作的财务条款	<p>(1) 首付款和研发里程碑款项</p> <p>贝达药业将在合作协议生效后向益方生物支付首付款，并根据项目研发的进展情况，在重大节点安排研发里程碑付款，贝达药业将向益方生物合计支付 23,000 万元。各重大节点包括：D-0316 化合物中国专利获得授权、针对非小细胞肺癌二线治疗上市申请获得监管机构批准、针对非小细胞肺癌一线治疗适应症拓展上市申请获得监管机构批准。</p> <p>(2) 销售里程碑款项和销售提成费</p> <p>当 D-0316 产品上市后，该产品年净销售额首次超过协议约定标准，贝达药业向益方生物一次性支付销售里程碑款项。同时，</p>	<p>贝达药业将在合作协议生效后向发行人支付技术入门费，并根据项目研发的进展情况，在重大节点安排研发里程碑付款，上述款项合计 23,000 万元。</p> <p>各重大节点包括：(1) BPI-D0316 化合物中国专利获得授权、针对非小细胞肺癌二线治疗上市申请获得监管机构批准、针对非小细胞肺癌一线治疗适应症拓展上市申请获得监管机构批准。</p> <p>(2) 当 BPI-D0316 产品上市后，该产品年净销售额首次超过协议约定的特定金额标准时，贝达药业分别向发行人支付一定数额的销售里程碑款项，上述款项合计 25,000 万元。</p>	不存在

事项	贝达药业公告中 对 BPI-D316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在 矛盾或明 显差异
	<p>在针对合作区域内 D-0316 的年净销售额，贝达药业将向益方生物支付约定比率的销售提成费。 （《贝达药业股份有限公司关于与益方生物就 D-0316 项目进行合作的公告》）</p>	<p>（3）在针对合作区域内 BPI-D0316 的年净销售额，贝达药业将向发行人支付约定比率的销售提成费，直至发行人与贝达药业在合作区域内的最后一个 BPI-D0316 产品的相关化合物专利的有效权利请求到期为止，但可根据合作协议进一步延长。</p>	
BPI-D0316 的 II 期临床试验情况	<p>本研究为多中心、开放、单臂 II 期临床研究，290 例受试者纳入研究，数据截止日期为 2020 年 10 月 18 日。研究结果显示 BPI-D0316 胶囊 75-100mg 治疗既往使用 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者，经独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为 64.8%，疾病控制率（DCR）为 95.2%。颅内客观缓解率（iORR）为 52.9%，颅内疾病控制率（iDCR）为 97.1%，提示 BPI-D0316 胶囊对颅内病灶同样具有较好的疗效。从数值上看，BPI-D0316 胶囊的整体疗效和颅内疗效均与其他三代 EGFR-TKI 基本一致。无进展生存期（PFS）数据尚未成熟。</p> <p>安全性方面，BPI-D0316 胶囊用于 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者安全耐受性良好，尽管大部分患者均会发生不良反应，但大多为 1 级或 2 级，最常见的不良反应为血小板减少症、头痛、白细胞计数降低等。最常见的 3 级及以上不良反应为血小板减少症，不良反应经暂停用药和/或对症治疗等可恢复或缓解，提示 BPI-D0316 胶囊的不良反应可耐受可控、转归良好。（《贝达药业股份有限公司关于 BPI-D0316 胶囊取得药品注册 II 期临床试验总结报告的提示性公告》）</p>	<p>BPI-D0316 二线治疗的 II 期注册临床试验是一项多中心、开放、单臂的试验，试验的主要目的是研究 BPI-D0316 在既往临床使用第一代或第二代 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌受试者中的疗效，独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为主要终点指标。</p> <p>本试验共有 290 例受试者纳入研究，根据 BPI-D0316 产品 2021 年 1 月向 CDE 提交的 II 期临床研究总结报告，研究结果显示，截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品 75-100mg 治疗既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者，经独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为 64.8%，疾病控制率（DCR）为 95.2%。颅内客观缓解率（iORR）为 52.9%，颅内疾病控制率（iDCR）为 97.1%，提示 BPI-D0316 对颅内病灶同样具有较好的疗效。从数值上看，BPI-D0316 产品的整体疗效和颅内疗效均与其他三代 EGFR 抑制剂基本一致。BPI-D0316 产品的无进展生存期（PFS）数据尚未成熟。</p> <p>安全性方面，根据 2021 年 1 月向 CDE 提交的 II 期临床研究总结报告，截至 2020</p>	不存在

事项	贝达药业公告中对 BPI-D316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在矛盾或明显差异
		年 10 月 18 日, BPI-D0316 产品用于 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者安全耐受性良好, 尽管大部分患者均会发生不良反应, 但大多为 1 级或 2 级, 最常见的不良反应为血小板减少症、头痛、白细胞计数降低等。最常见的 3 级及以上不良反应为血小板减少症, 不良反应经暂停用药和/或对症治疗等可恢复或缓解, 提示 BPI-D0316 产品的不良反应可耐受可控、转归良好。	
BPI-D0316 的 NDA 情况	贝达药业股份有限公司收到国家药品监督管理局签发的《受理通知书》(受理号: CXHS2100008 国、CXHS2100009 国), 公司申报的甲磺酸贝福替尼 (BPI-D0316) 胶囊拟用于既往使用 EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌治疗的上市许可申请已获得国家药品监督管理局受理。(《贝达药业股份有限公司关于甲磺酸贝福替尼胶囊药品注册申请获得受理的公告》)	截至本招股说明书签署日, BPI-D0316 已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验, 新药上市申请 (NDA) 已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局 (NMPA) 受理, 目前在国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 审评中, 预计 2022 年获得上市批准; BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组, 临床试验尚在进行之中。	不存在

2、发行人申报材料与贝达药业 A 股再融资相关材料不存在矛盾或明显差异

除发行人申报文件中根据实际情况对产品研发进度进行了更新之外, 发行人申报文件中的披露与贝达药业在再融资申报材料中对 BPI-D0316 产品的披露不存在矛盾或明显差异, 具体如下:

事项	贝达药业创业板再融资公告中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
BPI-D0316 的合作内容	公司通过与益方生物合作, 受让第三代药 D-0316, 用于临床开发。 D-0316 是由益方生物科技 (上海) 有限公司自主研发的全新第三代 EGFR 抑制剂。2018 年 12 月公司与益方生物科技 (上海) 有限公司签订《合	2018 年 12 月, 发行人与贝达药业签订合作协议, 约定发行人与贝达药业在合作区域内 (包括中国内地和香港台湾地区) 共同拥有 BPI-D0316 产品的中国专利及专利申请权; 贝达药业在合作区域内独家实施共同拥有的专利, 针对应用领域进行研	不存在

事项	贝达药业创业板再融资公告中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
	<p>作协议》，受让 D-0316 项目中国权益（包括中国大陆、香港和台湾）并独家在约定区域内进行 D-0316 产品的开发及商业化。（《贝达药业股份有限公司向特定对象发行股票并在创业板上市募集说明书》、《贝达药业股份有限公司创业板非公开发行 A 股股票申请文件反馈意见之回复报告》）</p>	<p>究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。</p>	
BPI-D0316 的试验进展	<p>目前正在进行二线治疗 II 期临床试验和一线治疗 II/III 期临床试验。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 用于使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的 NSCLC 治疗处于临床 II 期患者入组阶段。尚需完成的工作为完成 II 期临床试验，申报 NDA 并审批通过。预计获得上市许可时间为 2022 年。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 用于 EGFR 阳性的 NSCLC 一线治疗处于临床 II/III 期患者入组阶段。尚需完成的工作为完成 II/III 期临床试验，申报 NDA 并审批通过。预计获得上市许可时间为 2023 年。（《贝达药业股份有限公司向特定对象发行股票并在创业板上市募集说明书》）</p>	<p>BPI-D0316 的二线治疗适应症为既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的晚期非小细胞肺癌；BPI-D0316 的一线治疗适应症为既往未经治疗的 EGFR 敏感突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌</p> <p>.....</p> <p>第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验。</p> <p>.....</p> <p>发行人在研产品 BPI-D0316 的新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在药品审评中心（CDE）审评中，预计于 2022 年可获得上市批准。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。</p>	<p>发行人申报文件更新了产品研发进度</p>
BPI-D0316 的竞争情况	<p>国内已上市的第三代 EGFR 靶点药物包括阿斯利康的奥希替尼和瀚森的阿美替尼。其他研发进展较快的第三代 EGFR-TKI 新药有：艾力斯的艾弗替尼、贝达药业的 D-0316、奥赛康的 ASK120067。（《贝达药业股份有限公司创业板非公开发行 A 股股票申请文件反馈意见之回复报告》）</p>	<p>目前中国第三代 EGFR 抑制剂竞争格局如下所示：阿斯利康的奥希替尼于 2017 年 3 月获批上市；江苏豪森的阿美替尼于 2020 年 3 月获批上市；艾力斯的伏美替尼于 2021 年 3 月获批上市。</p>	<p>发行人申报文件更新了产品研发进度</p>

（二）发行人申报材料与贝达药业 H 股公开披露的材料不存在矛盾或明显差异

贝达药业在 H 股公开披露的材料中对 BPI-D0316 产品的披露与发行人申报文件中的披露不存在矛盾或明显差异，具体如下：

事项	贝达药业 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
BPI-D0316 产品简介	<p>BPI-D0316 是一款第三代 EGFR-TKI，有望用于治疗具有 T790M 突变及其他突变的 EGFR 阳性肺癌患者。T790M 突变相信是引起患者对第一或二代 EGFR-TKI 产生耐药性的主要原因。</p>	<p>BPI-D0316 的二线治疗适应症为既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的晚期非小细胞肺癌；BPI-D0316 的一线治疗适应症为既往未经治疗的 EGFR 敏感突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌。</p> <p>.....</p> <p>第一代或第二代 EGFR 抑制剂的主要耐药机制包括 T790M 突变以及其他突变如 MET 扩增等。</p>	不存在
BPI-D0316 的合作情况	<p>2018 年 12 月，本公司与益方生物达成合作，以收购其于大中华区（包括香港、澳门及台湾）有关 BPI-D0316（三代 EGFR-TKI）的所有知识产权，并取得在大中华区开发、生产及商业化的独家权利。</p> <p>.....</p> <p>根据我们与益方生物订立的合作安排，我们可以享有 BPI-D0316 在中国内地、香港及台湾以外销售的一定比例经济权的分成。</p> <p>.....</p> <p>益方生物于日后达至若干预先规定的监管及销售里程碑后，有资格获得总计最高为人民币 230.0 百万元的前期付款及里程碑付款以及 BPI-D0316 在许可地区规定特许权使用期间年度净销售额的分级特许权使用费，特许权使用期将于益方生物的综合专利（包括于该地区就该产品的最后无效申索）届满时（按逐个地区及逐项产品基准）届满，惟可根据协议进一步延长。与此同时，我们亦可享有 BPI-D0316 在大中华区以外的销售额百分比的</p>	<p>2018 年 12 月，发行人与贝达药业签订合作协议，约定发行人与贝达药业在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）共同拥有 BPI-D0316 产品的中国专利及专利申请权；贝达药业在合作区域内独家实施共同拥有的专利，针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。</p> <p>.....</p> <p>贝达药业将向发行人支付首付款以及后续研发里程碑款项合计 2.3 亿元，以及产品上市后的销售里程碑款项及约定比率的销售提成费，直至发行人与贝达药业在合作区域内的最后一个 BPI-D0316 产品的相关化合物专利的有效权利请求到期为止。</p> <p>.....</p> <p>对于合作区域外市场，无论发行人自行还是授权第三方进行研究、开发、制造和商业化 BPI-D0316，贝达药业有权获得一定比例的净收益。</p> <p>.....</p> <p>若发生以下任一情形，发行</p>	不存在

事项	贝达药业 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
	<p>经济权利。</p> <p>.....</p> <p>除非提前终止，否则协议将按逐个地区基准于我们于所有地区全部许可产品的付款义务终止时届满，及于我们于最后一个地区的最后一个商业化产品的付款义务终止时全部达成。协议可 (i) 由任何一方重大违反合约而另一方未能纠正时终止；(ii) 由益方生物终止，倘我们放弃开发 BPI-D0136，而开发其他 EGFR-T790M 靶向药物或持续三个月未能进行有关 BPI-D0316 临床试验的主要活动；或 (iii) 由我们终止，倘若干 BPI-D0316 化合物未能获得专利或该专利于其后无效。</p>	<p>人一经通知贝达药业即有权单方终止本协议，并收回依据本协议转让并授予贝达药业的一切权利，贝达药业应将 BPI-D0316 相关所有专利权（包括申请权）及专有技术返还给发行人：（1）贝达药业停止开发 BPI-D0316。若贝达药业开发其他 EGFR-T790M 的靶向药物，视为贝达药业停止开发 BPI-D0316；（2）连续 3 个月贝达药业未开展临床试验相关实质性活动。</p> <p>若发生以下任一情形，贝达药业有权在下述事项发生之后 90 日内一经通知发行人即可单方终止本协议：（1）BPI-D0316 化合物专利未获授权；（2）BPI-D0316 晶型专利未获授权；（3）BPI-D0316 化合物专利或晶型专利授权后被无效。</p> <p>若一方重大违约且在一定期限内未补救其违约行为，则另一方解除本协议。</p>	
BPI-D0316 的研发进度	<p>BPI-D0316 是一款在注册类临床试验阶段的第三代 EGFR-TKI。我们已于 2021 年第一季度就 BPI-D0316 单一疗法作为局部晚期/转移性 NSCLC 患者二线治疗提交首个 NDA。</p> <p>.....</p> <p>除 BPI-D0316 作为单一药物对前期使用 EGFR-TKI 治疗后出现疾病进展且其肿瘤为 T790M 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者的 II 期试验外，我们亦正在进行 BPI-D0316 作为治疗局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线疗法的 II/III 期试验。</p>	<p>第三代 EGFR 抑制剂 BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。</p>	不存在
BPI-D0316 的 II 期临床试验情况	<p>BPI-D0316 作为第三代 EGFR-TKI，被认为有望克服前代 EGFR-TKI 的限制及显著改善采用 TKI 疗法因 T790M 突变出现疾病进展的患者的治疗选择。BPI-D0316 在临床试验中已表现出令人鼓舞的疗效。在对前期使用 EGFR-TKI 治疗后</p>	<p>研究结果显示，截至 2020 年 10 月 18 日，BPI-D0316 产品 75-100mg 治疗既往使用 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者，经独立评审委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）为 64.8%，疾病控制率</p>	不存在

事项	贝达药业 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露	发行人对 BPI-D0316 产品的披露	是否存在明显差异
	<p>出现疾病进展且其肿瘤为 T790M 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者的 II 期临床试验中，观察到的 ORR 为 64.8% 及 DCR 为 95.2%，包括 188 例 PR 及 88 例 SD。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 的临床数据表明 BPI-D0316 对患者的耐受性良好及具有良好的安全性。在对前期使用 EGFR-TKI 治疗后出现疾病进展且其肿瘤为 T790M 突变阳性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者的 II 期临床试验中，大多数不良事件为 1 或 2 级。最常见的不良事件为血小板减少症（57.2%）、头痛（27.6%）、白细胞减少症（23.4%）、贫血（22.1%）及皮疹（20.7%）。</p>	<p>（DCR）为 95.2%。</p> <p>.....</p> <p>BPI-D0316 产品用于 EGFR 抑制剂耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者安全耐受性良好，尽管大部分患者均会发生不良反应，但大多为 1 级或 2 级，最常见的不良反应为血小板减少症、头痛、白细胞计数降低等。</p>	

贝达药业在 H 股招股文件中对 BPI-D0316 产品的披露与发行人申报文件中对 BPI-D0316 产品披露不存在矛盾或明显差异。

综上所述，发行人申报材料与贝达药业公开披露资料在关于 BPI-D0316 产品的披露方面不存在矛盾或明显差异。

三、由贝达药业作为新药上市申请人的合理性，BPI-D0316 产品权属是否实际归属于贝达药业，发行人将该产品披露为公司核心在研产品是否准确

（一）关于贝达药业作为新药上市申请人的合理性

1、CDE 的相关规定

根据《药品注册管理办法》，药品注册申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人。药品批准上市后，持有人应当按照国家药品监督管理局核准的生产工艺和质量标准生产药品，并按照药品生产质量管理规范要求进行细化和实施。

根据 2020 年 4 月 CDE 于官网发布的《药审中心关于药品上市注册申请确认持有人有关事宜的通知》，“一、新修订的《药品管理法》实施前受理的注册申请，涉及两个或两个以上共同申请人的，在批准药品注册申请时应根据所有申请人签

署同意的确认文件确定其中一个主体为该注册申请批准后的上市许可持有人。二、新修订的《药品管理法》实施后提出的药品注册申请，不再受理两个和两个以上主体共同作为上市注册申请人的上市注册申请，上市注册申请批准后，该注册申请人自然成为上市许可持有人。如已经受理的，按照第一条原则执行。”

BPI-D0316 产品于 2021 年 2 月进行 NDA 的申报，并于 2021 年 3 月获得 CDE 的 NDA 受理。BPI-D0316 产品进行 NDA 申报之时，CDE 已不受理两个和两个以上主体共同作为上市注册申请人的上市注册申请。

2、协议的相关约定

根据《药品注册管理办法》，药品注册申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人。药品上市许可人需承担药品生产、商业化的相关责任。根据发行人与贝达药业签订的合作协议，贝达药业需承担相关责任，发行人及贝达药业在新药申请、药品生产、商业化等相关事务方面的约定如下：

条款	具体内容
共同共有专利的实施	双方约定，由贝达在合作区域内独家实施共同共有专利，来开发、制造、商业化 BPI-D0316 及产品，即由贝达药业在约定区域内针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广及销售 BPI-D0316 及产品。
商业化	贝达药业负责并尽其商业合理努力来实施产品在约定区域内的商业化、市场化及市场推广。自行承担商业化成本。
管理当局相关事务	贝达药业将自行承担费用，在合作区域内进行产品开发和商业化所需各类申请、获得批准并维持该等批准持续有效，包括但不限于新药上市申请（NDA）、产品定价以及医保相关政府事务。此过程应与 JDC 充分协商进行。除非当地法律法规有特殊规定，否则上述所有申请应以贝达药业名义进行。 任何一方获得合作区域内监管当局出具的实质性文件、信息或函件时，应立即向对方提供上述文件副本。应一方的要求，另一方应向对方提供关于 BPI-D0316 及产品相关的提交至监管当局或监管当局下发的所有文件、信息及函件。发行人有权参与监管当局召开的关于产品的沟通会议。
监管当局相关申请文件	任何一方为享有本协议下的权利或履行本协议下的义务，应许可对方获得、向对方提供充分的权利，使对方可以参考或使用其所有的，或其关联人的，为获得产品在合作区域内的新药上市批准或其他批准相关的所有数据、监管当局申请文件、监管当局沟通。

协议约定了贝达药业将负责新药上市申请（NDA）等相关政府事务，相关过程需与 JDC 充分协商进行。同时，由于贝达药业需履行其对 BPI-D0316 产品开发和商业化的相关责任，作为 BPI-D0316 产品的新药上市申请人贝达药业在上

市注册申请批准后将为产品的上市许可持有人，符合协议约定的由贝达药业负责产品商业化的安排。

3、贝达药业作为新药上市申请人有利于产品的后续开发

在发行人与贝达药业达成合作之前，发行人已独立完成了 BPI-D0316（即原 D-0316）化合物设计、申请化合物相关专利、完成支持 IND 申报的临床前研究，完成 IND 申报和 I 期临床试验并获准开展 II 期临床试验。作为一家处于创新型药物临床研发阶段的企业，发行人尚未有产品获批上市。

贝达药业拥有中国首个 1 类创新药埃克替尼（第一代 EGFR 抑制剂），在非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，结合国内第三代 EGFR 抑制剂的市场竞争激烈程度和 BPI-D0316 的研发进度，预计该产品上市后对于企业的商业化能力要求较高。贝达药业作为新药上市申请人，可借助其在非小细胞肺癌领域拥有的丰富产品开发、销售渠道和商业化经验，有利于 BPI-D0316 上市后的快速市场渗透，进而实现产品商业价值最大化。

因此，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。贝达药业作为新药上市申请人有利于开发 BPI-D0316 在国内市场的商业价值，以实现互利共赢的战略目标。

综上所述，从法规规定、协议约定及商业实质等角度而言，贝达药业作为新药上市申请人具备合理性。

（二）发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316

1、BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作

发行人于 2014 年启动了 BPI-D0316 项目的研发工作，于 2014 年起进行了多项 BPI-D0316 产品核心化合物的专利申请，并于 2018 年起陆续获得了 BPI-D0316 产品核心化合物的多个国家的专利授权。BPI-D0316 项目于 2017 年启动 I 期临床试验，于 2018 年 9 月获准开展二线治疗的 II 期临床试验。在与贝达药业合作之前，BPI-D0316 产品的核心化合物的设计、临床前研究、IND 申报、I 期临床试验等事宜均由发行人独立完成。因此，BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作。

2、授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排

授权合作是创新药领域常用的商业化模式。作为一家处于创新型药物临床研发阶段的企业，发行人尚未有产品上市，尚无法通过产品销售产生支持公司发展的现金流。发行人主要通过外部融资的方式获得资金，并结合公司发展战略，在拥有良好的外部合作机会时，通过产品权益转让或授权等模式可于产品研发阶段即产生收益和现金流，同时降低公司研发和经营风险，这也符合研发型医药创新企业的客观发展规律。在欧美等生物医药较为领先的市场，授权合作模式已经得到了较多的应用并为众多创新药公司带来了稳定持续的收入。纳斯达克上市的再生元（REGN.O）、安进公司（AMGN.O）、百济神州（BGNE.O/6160.HK）等生物科技公司均存在授权合作业务，其中再生元 2020 年度来自 Sanofi 和 Bayer 的合作收入达 23.73 亿美元，占全年收入的比重达到 27.92%。

发行人与贝达药业在 BPI-D0316 产品上的合作高度符合双方的利益诉求。贝达药业拥有非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，考虑其第一代 EGFR 抑制剂埃克替尼的竞品已过专利保护期，仿制药上市加剧了市场竞争，同时第三代 EGFR 抑制剂已在一线治疗领域展现出显著疗效优势并在临床应用中第一代产品体现出加速替代的趋势，因此，其本身具有在非小细胞肺癌领域进行管线升级的需求。结合国内第三代 EGFR 抑制剂的市场竞争激烈程度和 BPI-D0316 的研发进度，预计该产品上市后对于企业的商业化能力要求较高。在合理的利益安排基础上，借助贝达药业在非小细胞肺癌领域拥有的丰富产品开发、销售渠道和商业化经验，发行人有望推动产品上市后的快速市场渗透，进而实现产品商业价值最大化，是发行人在该产品商业化策略上的最佳选择，同时该合作模式有利于发行人减少研发支出，并在产品上市销售前实现一定的现金流入，降低经营风险。

因此，发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。通过此次合作，双方有望充分开发 BPI-D0316 在国内市场的商业价值，以实现互利共赢的战略目标。

3、发行人拥有 BPI-D0316 的境内权益

(1) 发行人与贝达药业共同拥有合作区域内的专利权

《合作协议》中约定发行人与贝达药业在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）共同拥有该等专利。

专利能够保护发行人产品的化合物、晶型、制剂、制备方法等。由于药品的本质是化合物，化合物是所有药品的源头，因此，能够保护化合物本身的一个或数个核心专利可以对药品的开发、上市、销售及其整个链条进行控制。

因此，从专利权角度出发，在合作区域内，发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权，在合作区域外，发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权，是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的直接体现。

(2) 发行人通过 JDC 等机制充分参与 BPI-D0316 的研发活动

《合作协议》中约定了成立联合开发委员会等机制，对产品开发、数据及专有技术交换、监管当局事务等事宜进行了具体约定，具体情况如下：

事项	具体内容
联合开发委员会 (JDC)	发行人和贝达药业成立联合开发委员会 (JDC)，双方各委派 3 名成员组成 JDC，主要职责包括审核、协调、讨论、批准产品在约定区域内开发和上市批准相关事宜的总体策略，促进双方就产品开发和上市批准相关事项的沟通和信息交换，审核和讨论产品开发计划及其任何修改建议，监督产品开发计划的实施，审核和讨论产品开发活动等。
产品开发计划	发行人和贝达药业将制作一份双方认可的书面的产品开发计划。JDC 应根据不断变化的实际情况对产品方案进行审核，JDC 可以对产品开发计划提出修改建议。
数据及专有技术的交换	在本协议有效期间，发行人和贝达药业数据共享。基于一方的要求，另一方应立即向其提供所有本方控制的，且并未向对方提供过的所有 BPI-D0316 专有技术。双方将对彼此专有技术的有序及合理交换进行合作及达成合理合意。上述贝达药业交换给发行人的数据，发行人有权在约定区域外，用于产品研究、开发、权益转让、注册、上市等目的。 基于 JDC 的要求，任何一方应在 5 日内向 JDC 提交其实施产品开发计划而获得的所有资料的总结。
监管当局相关事务	贝达药业将自行承担费用，在合作区域内进行产品开发和商业化所需各类申请、获得批准并维持该等批准持续有效，包括但不限于新药上市申请 (NDA)、产品定价以及医保相关政府事务。此过程应与 JDC 充分协商进行。除非当地法律法规有特殊规定，否则上述所有申请应以贝达药业名义进行。 任何一方获得合作区域内监管当局出具的实质性文件、信息或函件时，应立即向对方提供上述文件副本。应一方的要求，另一方应向对方提供关于 BPI-D0316 及产品相关的提交至监管当局或监管当局下发的所有文件、信息及函件。发行人有权参与监管当局召开的关于产品的沟通会议。

事项	具体内容
监管当局相关申请文件	任何一方为享有本协议下的权利或履行本协议下的义务，应许可对方获得、向对方提供充分的权利，使对方可以参考或使用其所有的，或其关联人的，为获得产品在合作区域内的新药上市批准或其他批准相关的所有数据、监管当局申请文件、监管当局沟通。

在与贝达药业达成合作之前，BPI-D0316 为发行人自主研发产品，发行人独立完成了化合物设计、申请化合物相关专利、临床前研究，IND 申报，并推进至 II 期临床试验。根据发行人与贝达药业的协议约定和实际执行情况，自双方合作以来，双方共同制定了 BPI-D0316 的产品开发计划，通过联合开发委员会（JDC）等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换。因此，发行人通过 JDC 等机制充分参与了 BPI-D0316 的开发活动。

（3）发行人对 BPI-D0316 的商业化活动享有可变收益

根据双方的约定，贝达药业将主要实施 BPI-D0316 的商业化活动，包括提交上市申请（NDA）、产品生产、销售、市场推广等。贝达药业研发并上市了首个国产 EGFR 抑制剂埃克替尼。自埃克替尼于 2011 年上市以来，贝达药业已经在 EGFR 抑制剂的商业化销售方面积累了丰富的营销渠道和学术推广经验，该产品于 2020 年实现销售收入 18.13 亿元，已经超越同类进口产品，在国内市场实现了较高的市场占有率，2020 年埃克替尼销售额约占第一代 EGFR 抑制剂国产产品销售额的 83%，约占第一代 EGFR 抑制剂整体市场销售额的 54%。正是基于对贝达药业在 EGFR 抑制剂领域深厚的研发和销售能力，发行人选择与其合作来最大化地实现 BPI-D0316 的商业化价值。

作为 EGFR 阳性突变非小细胞肺癌的主要治疗手段，第三代 EGFR 抑制剂拥有良好的疗效，以及较大的临床需求和市场空间，并有望逐步替代第一代产品成为首选治疗手段。经过双方的协议，发行人和贝达药业都将不会自己、通过或与第三方开发其他第三代 EGFR 抑制剂，并将尽其商业合理努力来实施 BPI-D0316 在合作区域内的研发和商业化。

因此，从商业化活动的结果来看，第三代 EGFR 抑制剂领域，双方不会开发其他类似产品，将 BPI-D0316 作为唯一产品进行研发和商业化，贝达药业将向发行人支付技术入门费、研发和销售里程碑款项以及销售提成费，发行人将从 BPI-D0316 中获取可变收益，是发行人对 BPI-D0316 拥有权益的直接体现。

(4) 发行人对 BPI-D0316 拥有合理的救济措施

事项	具体内容
排他性	<p>发行人保证，在本协议约定区域内，没有授予任何第三方开发和商业化第三代 EGFR T790M 突变化合物相关权益。发行人承诺，本协议签署生效后，在合作区域内不会保留，不会自己、通过或与任何第三方（包括通过授予任何第三方许可）探索、研究、开发和/或商业化第三代 EGFR T790M 突变的酪氨酸激酶抑制剂相关产品。</p> <p>贝达药业保证，本协议签署生效后，在合作区域内，不会自己、通过或与任何第三方（包括通过授予任何第三方许可）探索、研究、开发、和/或商业化第三代 EGFR T790M 突变的酪氨酸激酶抑制剂相关产品。</p>
勤奋努力条款	<p>贝达应 a) 根据产品开发计划，尽其最大努力开发、开始产品在本协议约定区域内的 II、III 期临床研究。b) 此后，尽其商业合理努力开发，在本协议约定区域内获得上市批准进行销售。贝达将尽其商业合理努力达到里程碑付款的条件。</p>
协议终止权	<p>若发生以下任一情形，发行人一经通知贝达药业即有权单方终止本协议，并收回依据本协议转让并授予贝达药业的一切权利，贝达药业应将 BPI-D0316 相关所有专利权（包括申请权）及专有技术返还给发行人：（1）贝达药业停止开发 BPI-D0316。若贝达药业开发其他 EGFR-T790M 的靶向药物，视为贝达药业停止开发 BPI-D0316；（2）连续 3 个月贝达药业未开展临床试验相关实质性活动。</p> <p>若发生以下任一情形，贝达药业有权在下述事项发生之后 90 日内一经通知发行人即可单方终止本协议：（1）BPI-D0316 化合物专利未获授权；（2）BPI-D0316 晶型专利未获授权；（3）BPI-D0316 化合物专利或晶型专利授权后被无效。</p> <p>若一方重大违约且在一定期限内未补救其违约行为，则另一方可解除本协议。</p>

为充分保障在 BPI-D0316 产品上所拥有的权益，发行人在与贝达药业的合作协议中设置了一定的救济措施，包括排他性条款、勤奋努力条款、协议终止权等。排他性条款保证了双方在第三代 EGFR 抑制剂领域仅能开发 BPI-D0316 一项产品；勤奋努力条款保证了贝达药业将尽其商业合理努力达到里程碑付款的条件；协议终止权约定了如贝达药业出现停止或暂停开发 BPI-D0316 等情况，发行人有权收回授予给贝达药业的一切权利。

这些救济措施约束了贝达药业研发其他第三代 EGFR 抑制剂的可能性，减少了贝达药业在临床或商业化阶段不尽其商业合理努力的可能性，对潜在可能发生的研发停止或暂停情形进行了约定，充分体现了发行人对 BPI-D0316 所拥有的权益。

4、发行人拥有 BPI-D0316 的境外权益

在合作区域外，发行人拥有 BPI-D0316 相关专利和专有技术的所有权，可自行决定采用何种形式（自主、授权第三方等）来研发、制造、商业化该产品。

在同类竞品方面，翰森制药（3692.HK）于2020年7月向美国EQRx公司授予了在中国境外的研究、开发、生产和商业化阿美替尼的权利，根据约定翰森制药有权收取1亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。

艾力斯（688578.SH）于2021年6月向美国ArriVent公司授予了在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发伏美替尼的权利，根据约定伏美替尼将获得4,000万美元的首付款，累计不超过7.65亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件）、销售提成费，以及ArriVent一定比例的股份。

因此，参考同类竞品的案例，BPI-D0316的海外权益对发行人具有较大的商业价值，为发行人的核心资产。

5、同行业可比授权合作项目中产品权益归属的披露情况

无论在欧美国家还是中国，创新药研发领域的授权合作情况均较为常见。与BPI-D0316的合作机制和具体约定较为类似案例的相关情况如下所示：

药物名称	被授权方	授权方	被授权方是否列为核心产品	授权方是否列为核心产品	授权合作区域	是否提交新药上市申请 ¹	新药上市申请人是否为被授权方 ¹
Aflibercept (阿柏西普)	拜耳公司 (BAYN.DF)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是
Dupilumab (度普利尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国和其他国家	是	是
Alirocumab (阿利西尤单抗)	赛诺菲 (SNY.O)	再生元 (REGN.O)	是	是	美国以外的国家和地区	是	是
Niraparib (尼拉帕利)	再鼎药业 (ZLAB.O/ 9688.HK)	葛兰素史克 (GSK.N)	是	是	中国、香港及澳门	是	是
KN035 (恩沃利单抗)	思路迪 ²	康宁杰瑞 (9966.HK)	是	是	全球	是	是
替雷利珠单抗	诺华 (NVS.N)	百济神州 ² (BGNE.O/ 6160.HK)	是	是	美国、加拿大、欧盟、英国、日本等	-	-

注1：上述新药上市申请及新药上市申请人主要指在中国大陆的相关情况。

注2：思路迪已向香港交易所提交上市申请，百济神州已通过科创板上市委会议。

综上所述，BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，于临床试验的后期阶段与贝达药业达成合作。授权合作是创新药领域常用的商业模式，发行人与贝达药业的合作是一种高效、互利、共赢的产品开发和商业化安排。BPI-D0316 在合作区域内的权益由发行人和贝达药业共同拥有，发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益。在合作区域外，发行人保留了相关专利和专有技术的所有权。

四、结合前述情况进一步论述发行人是否具备持续盈利能力，是否满足“市场空间大”等上市条件及其依据；若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人是否继续满足第五套上市标准和科创属性相关要求。

（一）发行人具备持续盈利能力，满足“市场空间大”等上市条件及依据

1、发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益

（1）发行人拥有 BPI-D0316 产品的相关专利权

在合作区域内，发行人和贝达药业共同拥有 BPI-D0316 的专利权，在合作区域外，发行人单独拥有 BPI-D0316 的专利权。

（2）发行人参与 BPI-D0316 产品的研发活动

BPI-D0316 来源于发行人的自主研发，发行人与贝达药业在临床试验阶段达成合作，双方共同制定了 BPI-D0316 的产品开发计划，通过联合开发委员会（JDC）等机制实现了数据、技术资料、监管当局信息等的充分共享和交换。在与贝达药业合作前后，发行人均参与 BPI-D0316 的研发活动。

（3）发行人对 BPI-D0316 的商业化活动享有可变收益

如前文所述，贝达药业拥有中国首个 1 类创新药埃克替尼（第一代 EGFR 抑制剂），在非小细胞肺癌市场多年的创新药临床开发及商业推广经验，在肺癌领域尤其是 EGFR 抑制剂的销售领域具有较强的能力。因此，发行人与贝达药业进行研发及商业化合作，由贝达药业作为上市许可持有人负责 BPI-D0316 产品的商业化，发行人将获得销售里程碑款项及销售提成费等收益，就 BPI-D0316 产品，发行人预计将拥有持续盈利能力。

（4）发行人预计长期获得 BPI-D0316 相关营业收入

发行人在一轮反馈问询的问题 15 中已对 BPI-D0316 产品的销售规模情况进行了测算。根据发行人对销售规模的测算¹及发行人预计可获得的研发里程碑、销售里程碑款项及销售提成费，发行人对预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入进行了进一步测算，测算表明发行人具备持续盈利能力，具体如下所示：

测算项目	2018A	2019A	2020A	2021E	2022E	2023E	2024E
BPI-D0316 预计销售规模合计（亿元）	-	-	-	-	3.94	10.57	19.08
发行人预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入（亿元）注 ¹	-	-	-	-	0.85	3.09	4.39

注 1：发行人预计获得的 BPI-D0316 相关营业收入包括研发里程碑、销售里程碑款项及销售提成费。

根据该测算，发行人将在 2022 年至 2024 年获得合计约 8.33 亿元的收益，随着产品的持续销售及 BPI-D0316 产品一线治疗适应症的获批，发行人预计在 BPI-D0316 产品专利到期之前持续获得稳定的销售提成收入。

如前所述，发行人无论在 BPI-D0316 的专利权、研发活动和商业化活动中都拥有充分的权益。在 BPI-D0316 产品上，发行人预计将拥有持续盈利能力。

2、发行人拥有持续研发能力

发行人专注于肿瘤、代谢疾病等重大疾病领域创新型药物的研发。发行人的核心竞争力在于创新药物的研发能力，发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

发行人与贝达药业关于 BPI-D0316 的合作没有导致发行人核心研发团队人员的流失，发行人开展业务所需的资质、设备、设施、服务及材料采购系统等没有因此受到缺失或受限，发行人仍然具备完善的研发体系以持续开展业务经营。

¹ 该部分测算不构成公司对于未来经营的预测，亦不构成对股东的业绩承诺。

3、除 BPI-D0316 产品外，发行人产品管线丰富

除 BPI-D0316 产品外，发行人拥有多个进入临床试验阶段的产品，其中针对高尿酸血症及痛风的 URAT1 抑制剂 D-0120 正处于临床 II 期阶段，针对乳腺癌的口服 SERD 靶向药 D-0502 正处于临床 Ib 期阶段，针对于非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症的 KRAS G12C 抑制剂正处于临床 I/II 期阶段。发行人目前的 4 个主要产品聚焦全球前三大癌种，均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度大的项目。

发行人产品研发进度不断推进，D-0120 产品预计将于 2022 年在美国进入临床 II 期；D-0502 产品预计 2021 年下半年在中国启动 II 期临床试验；D-1553 产品 II 期临床试验预计于 2021 年第四季度开始患者入组。上述产品管线获批后，发行人将获得稳定的收入。

综上所述，发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益，拥有持续的研发能力和丰富的产品管线，发行人具备持续盈利能力。

4、发行人产品市场空间大

BPI-D0316 是发行人距离商业化最近的产品，预计 2022 年获批上市。根据弗若斯特沙利文分析，中国 EGFR 小分子靶向药物市场从 2016 年的 22 亿元增长到 2020 年的 108 亿元。受到 EGFR 检测方法的不断完善，患者能更早、更准确地检测 EGFR 突变及更多 EGFR 靶向药物获批的有利因素影响，预期到 2025 年，中国 EGFR 小分子靶向药物市场规模将达到 368 亿元，2020 年到 2025 年复合年增长率预计为 27.7%。预期到 2030 年，中国 EGFR 小分子靶向药物市场规模将达到 602.0 亿元，2025 年到 2030 年复合年增长率预计为 10.4%。

目前市场上存在三代 EGFR 抑制剂，其中第一代 EGFR 抑制剂在使用约 9 到 14 个月后会产耐药性；第二代 EGFR 抑制剂存在严重的毒副作用。第一、二代 EGFR 抑制剂的耐药性限制了患者进行成功的长期治疗。50%-60% 的 EGFR 抑制剂耐药是由于 T790M 基因突变导致的，第三代 EGFR 抑制剂能克服 T790M 耐药突变，大幅提高对肿瘤细胞的抑制作用，因此第三代 EGFR 抑制剂相比第一、二代产品，适应症更加广阔。第三代药物可作为晚期非小细胞肺癌患者的一线用药，亦可用于经第一代或第二代 EGFR 抑制剂治疗后出现 T790M 耐药突变的患

者的二线治疗。二线治疗为第一、二代 EGFR 抑制剂不具备的适应症，因此第三代 EGFR 抑制剂具有第一、二代产品的非可替代性。第三代 EGFR 抑制剂体现出显著优于前两代产品的临床优势，并在临床应用中呈现出加速渗透的趋势。各项研究结果显示，第三代 EGFR 抑制剂相比于第一代 EGFR 抑制剂治疗组展现出显著的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）优势。

由此可见，基于上述庞大的患者基数背景和第三代 EGFR 抑制剂显著的治疗效果和地位，发行人第三代 EGFR 抑制剂产品 BPI-D0316 面临较为广阔的市场空间。

截至本回复报告出具日，国内第三代 EGFR 抑制剂市场已获批产品为阿斯利康的奥希替尼、豪森药业的阿美替尼及艾力斯的伏美替尼。发行人的 BPI-D0316 二线治疗适应症已提交上市申请，产品疗效及安全性良好，目前在 CDE 审评中，预计将于 2022 年内获批上市，有望成为第三个获批的国产第三代 EGFR 抑制剂产品。

综上所述，发行人 BPI-D0316 产品潜在目标治疗患者人数较多、药物临床治疗地位突出、疗效和安全性良好。BPI-D0316 的研发已取得阶段性成果，二线治疗已向国家药品监督管理局提交新药上市申请并获得受理，具备良好的竞争优势。因此，发行人主要产品满足“市场空间大”等上市条件。

（二）若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人继续持续满足第五套上市标准

1、预计市值不低于人民币 40 亿元

2018年12月，发行人与贝达药业就BPI-D0316产品达成一系列合作。该等合作发生之后的2020年9月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后的估值达到48.24亿元。本轮投资由高瓴资本、启明创投、经纬资本、招银国际等众多知名投资机构投资入股，估值为市场化行为。

新一轮融资完成之后，发行人主要产品D-1553在澳大利亚、美国、中国、中国台湾、韩国等国家及地区启动了I/II期临床试验，截至本回复报告出具日，D-1553产品是中国第一个进入临床试验阶段的KRAS G12C抑制剂。发行人各项在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

2、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大

（1）发行人在研管线丰富，产品研发进度领先

除 BPI-D0316 外，发行人仍拥有丰富的在研产品管线。

发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂 D-0120 已在中国和美国进行了多个临床试验。D-0120 产品目前在国内已经进入临床 II 期，产品临床进度在国内产品中位居前列。

发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验。D-0502 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 靶向药，产品临床进度在国内产品中位列第一。

发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，II 期临床试验预计于 2021 年第四季度开始患者入组，是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。

（2）主要产品对应的市场空间大

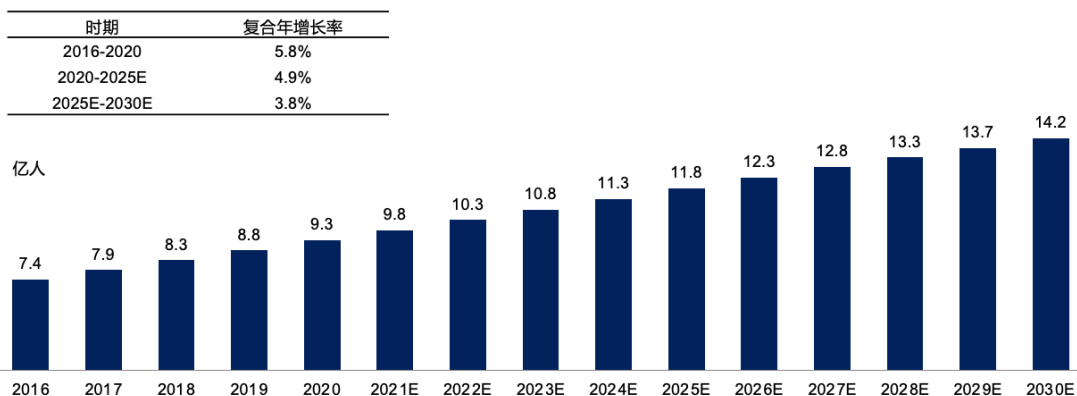
1) D-0120

D-0120 是发行人自主研发的尿酸盐转运体 1（URAT1）抑制剂，用于治疗高尿酸血症及痛风。

① 适应症人数

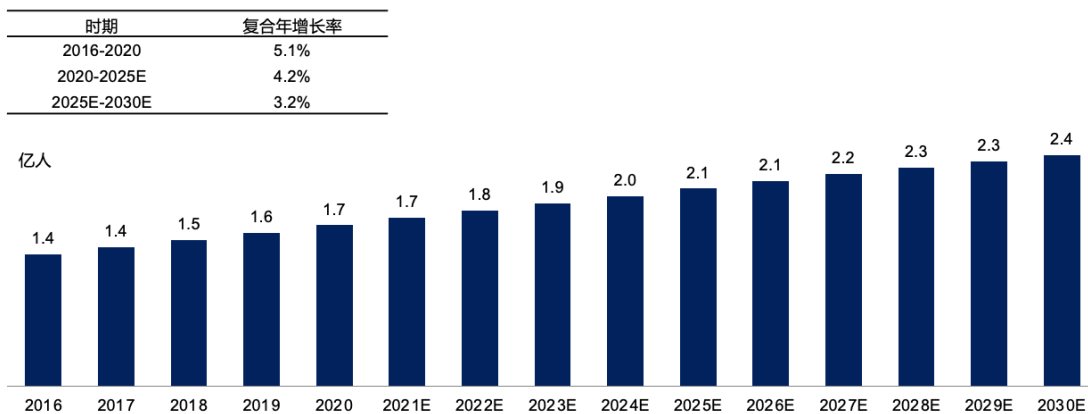
全球范围内，高尿酸血症及痛风的患病人数呈逐年上升趋势，预计全球高尿酸血症及痛风患病人数将在 2030 年达到 14.2 亿人。考虑到中国未来的人口增长趋势和患病率的升高，预计中国的高尿酸血症及痛风患病人数会在 2030 年达到 2.4 亿人。

全球高尿酸血症及痛风患病人数（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国高尿酸血症及痛风患病人数（2016-2030E）

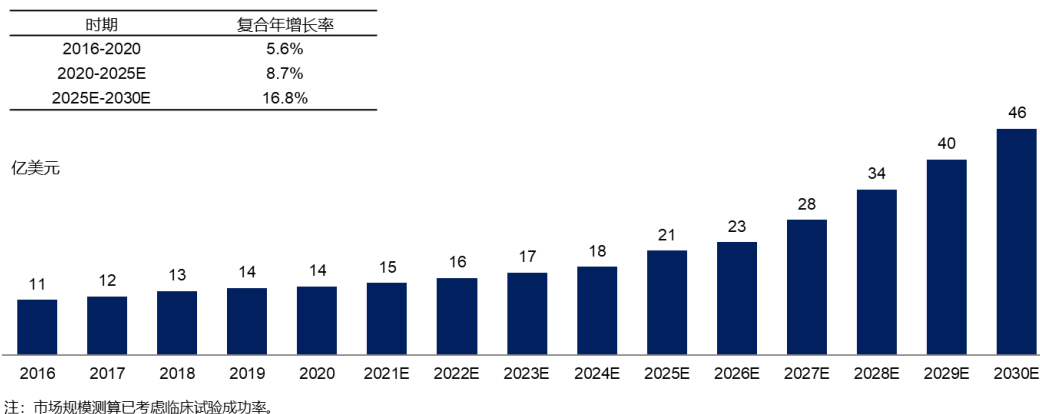


数据来源：弗若斯特沙利文分析

② 市场规模

痛风在全球的患病率和患病人数逐年上升，全球痛风药物市场规模整体呈上升趋势。由于 2020 年整体受新冠疫情影响，新冠以外的医疗服务需求和供应均受到一定影响，但预计之后将继续稳步上升。全球 URAT1 药物市场规模预计在 2030 年达到 46 亿美元。

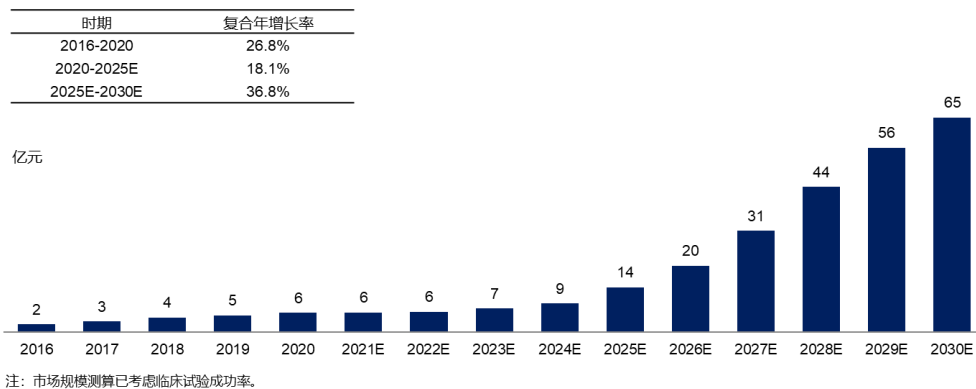
全球 URAT1 药物市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

由于生活水平的提高和饮食习惯变化，痛风在中国的发病率呈快速上升趋势，因此中国痛风患病人群逐年上升，对应药品市场规模呈上升趋势。尤其在新型尿酸盐转运体 1（URAT1）药物上市后，中国 URAT1 药物市场将快速增长，预计该市场规模将在 2030 年增至 65 亿元。

全国 URAT1 药物市场规模（2016-2030E）



目前，国内尚未有新一代 URAT1 抑制剂获批，发行人 D-0120 产品处于临床 II 期阶段，产品研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

③ D-0120 预计市场空间的测算

A. URAT1 抑制剂市场规模预测

a. 中国市场

目前，国内已上市的 URAT1 抑制剂主要为苯溴马隆，根据弗若斯特沙利文分析，2020 年的国内市场规模约为 5.9 亿元。由于苯溴马隆存在较大的肝毒性问

题，限制了其在临床上的大规模应用和市场前景，以发行人 D-0120 为代表的新型 URAT1 抑制剂预计将在用药安全性方面有显著改善，从而逐步释放未被满足的临床需求。随着国内在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和获批上市，URAT1 抑制剂市场将进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，中国 URAT1 药物市场规模将达到 20 亿元，到 2030 年增长至 65 亿元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比苯溴马隆的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85~95%。

b. 美国市场

由于之前已上市的 URAT1 抑制剂雷西纳德因安全性问题于 2019 年 2 月在美国终止销售，因此目前美国市场处于销售阶段的 URAT1 抑制剂主要为丙磺舒。随着全球在研新型 URAT1 抑制剂的研发推进和陆续获批上市，URAT1 抑制剂市场将重新进入快速增长阶段。根据弗若斯特沙利文分析，预计到 2026 年，美国 URAT1 药物市场规模将达到 10.3 亿美元，到 2030 年增长至 19.4 亿美元。其中，由于新型 URAT1 抑制剂在疗效、特别是安全性方面相比丙磺舒的显著优势，预计将在 URAT1 抑制剂市场逐步占据绝大多数市场份额，预计到 2030 年，新型 URAT1 抑制剂占比可达 85-95%。

B. D-0120 产品峰值市场份额预测

a. 中国市场

药物研发领域国际顶尖综述期刊 *Nature Reviews Drug Discovery*² 分析了 1998 至 2009 年，由美国 FDA 标准审查获批上市的 50 个药品（包括 29 个同类第二、13 个同类第三和 8 个同类第四）的美国市场份额峰值情况，统计数据显示同类第二平均市场份额峰值为 34%。

考虑到国内尚未有充分权威的借鉴数据，参考上述美国市场的统计数据，综合考虑当前在研产品临床进度情况和未来市场竞争格局，预测 D-0120 有望成为国内市场 URAT1 抑制剂领域第二个上市的创新药，参考上述同类第二的平均市

² Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

场份额峰值情况，保守预测 D-0120 在国产 URAT1 抑制剂市场中的峰值市场份额可达到 25%-35%。

b. 美国市场

根据前述所引用的 Nature Reviews Drug Discovery 中文献³的分析，同类第四个上市产品的平均市场份额峰值约为 12%。综合考虑当前在研产品在美国临床进度情况和未来市场竞争格局（部分竞争产品实际已停止在美国的临床研发），预测 D-0120 有望成为美国市场 URAT1 抑制剂领域第四个上市的创新药，参考上述同类第四的平均市场份额峰值情况，保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%。

C. D-0120 产品达到峰值销售的时间预测

根据美国医药研发领域专业咨询公司 Pharmagellan 发表在 Nature Reviews Drug Discovery 的分析论文⁴，该文章统计了 61 款美国上市药物在上市后达到销售峰值的时间分布情况，发现不管是首创药物、me-too 类药物、化学药或生物药，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5-6 年，其中首创药物的销售达峰时间约为 5 年。D-0120 预计于 2025 年在中国和美国分别提交 NDA，并于 2026 年获批上市，因此假设 D-0120 项目于 2030 年可达到销售峰值。

D. D-0120 产品市场空间测算

根据上述分析，以 D-0120 产品为代表的新型 URAT1 抑制剂预计在疗效、特别是安全性上将显著超越现有 URAT1 抑制剂，对于前述 D-0120 市场空间测算的核心假设总结如下：

a. 在中国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；在美国市场，到 2030 年，预计新型 URAT1 抑制剂药物占据 URAT1 抑制剂整体市场的份额分别为 85%-95%；

b. 在中国市场，D-0120 的峰值市场份额预计可达 25%-35%；在美国市场，D-0120 的预计峰值市场份额为 8%-12%；

c. 在中国和美国市场，D-0120 预计于 2030 年达到峰值销售规模。

³ Regnier, S., Ridley, D. Forecasting market share in the US pharmaceutical market. *Nature Reviews Drug Discovery*

⁴ Robey, S., David, F. Drug launch curves in the modern era. *Nature Reviews Drug Discovery*

在上述预测区间内对于发行人 D-0120 产品的市场空间按照乐观、中性和谨慎情景进行预测，D-0120 合计在 2030 年间有望在中国和美国市场合计达到 22.5-36.2 亿元的峰值销售规模，符合“市场空间大”的要求。

D-0120 的具体测算情况如下表所示。

预测达到峰值销售规模的年份		2030			预测依据
预测情景		谨慎	中性	乐观	市场份额分乐观、中性、谨慎情况预测区间
D-0120 中国市场空间测算：					
A1	中国 URAT1 抑制剂市场规模（亿元）	65.5			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B1	新型 URAT1 抑制剂占据中国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂苯溴马隆，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C1	D-0120 占中国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	25%	30%	35%	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第二药物平均市场份额 34%，D-0120 有望为中国第二个获批的 URAT1 抑制剂，保守预计峰值市场份额可达 25%-35%
D1=A1*B1*C1	D-0120 在中国市场的预计峰值销售规模（亿元）	13.9	17.7	21.8	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在国内 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
D-0120 美国市场空间测算：					
A2	美国 URAT1 抑制剂市场规模（亿美元）	19.4			弗若斯特沙利文市场分析预测数据
B2	新型 URAT1 抑制剂占据美国 URAT1 抑制剂市场规模的比例	85%	90%	95%	新型 URAT1 抑制剂在有效性和安全性上均优于已有 URAT1 抑制剂丙磺舒，预计新型 URAT1 抑制剂将逐步占据绝大多数市场份额，到 2030 年预测新型 URAT1 抑制剂占据 85%-95% 的市场份额
C2	D-0120 占美国新型 URAT1 抑制剂的市场份额（%）	8%	10%	12%	D-0120 有望为美国第四获批的新型 URAT1 抑制剂，根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，同类第四个上市产品的平均市场份额为 12%。保守预计 D-0120 在美国峰值市场份额可达 8%-12%
D2=A2*B2*C2	D-0120 在美国市场的预计峰值销售规模（亿美元）	1.3	1.7	2.2	根据 Nature Reviews Drug Discovery 统计，首创药物销售额达峰时间的平均值大约是上市后的 5 年，D-0120 产品预计在美国 2026 年获批上市，可在 2030 年达到峰值销售
D2'=D2*人民币兑美元汇率	D-0120 在美国市场的预计峰值销售规模（亿元）	8.6	11.4	14.4	人民币兑美元汇率选取 2020 年全年平均汇率水平，为 6.5249
D-0120 整体市场空间：					
D-0120 整体市场空间合计 =D1+D2'	D-0120 峰值销售规模（亿元）	22.5	29.1	36.2	预计 D-0120 产品在 2030 年达到峰值销售时中国和美国市场空间合计可达 22.5-36.2 亿元

注：上述预测性信息为发行人管理层基于发行人的经营状况及市场情况作出的预测，受到上述多重因素的影响，该等预测性信息与未来的实际情况可能存在一定的偏差。发行人提醒投资者注意，相关假设的数据基础及相关预测具有重大不确定性，投资者在进行投资决策时应谨慎使用。

2) D-0502

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂（SERD），用于治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的乳腺癌。

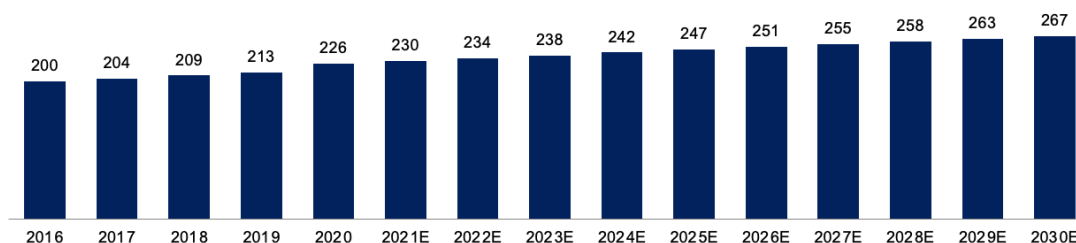
① 适应症人数

根据弗若斯特沙利文统计，全球乳腺癌患病率呈现出逐年上升趋势。全球乳腺癌新发患者从 2016 年的 200 万人增长到 2020 年的 226 万人，期间的复合年增长率为 3.1%。预计将在 2025 年达到 247 万人，并保持稳定增长，预计至 2030 年达到 267 万人。

全球乳腺癌新发患者人数（2016-2030E）

时期	复合年增长率
2016-2020	3.1%
2020-2025E	1.8%
2025E-2030E	1.6%

万人



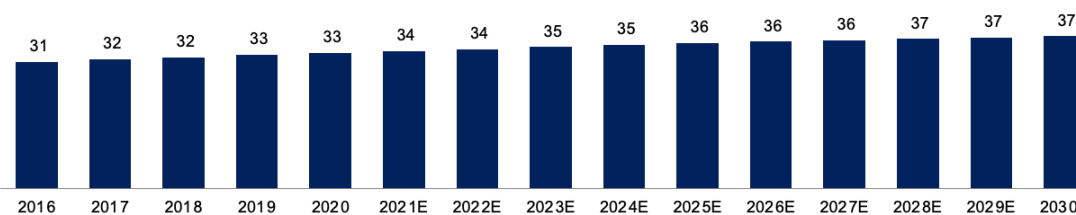
数据来源：弗若斯特沙利文分析

根据国家癌症中心发布的数据，中国乳腺癌新发患者从 2016 年的 31 万人增长到 2020 年的 34 万人。随着乳腺癌早诊早筛的推行，预期未来乳腺癌新发患者人数会持续增加，预计在 2025 年达到 36 万人，并在 2030 年达到 37 万人。

中国乳腺癌新发患者人数（2016-2030E）

时期	复合年增长率
2016-2020	1.7%
2020-2025E	1.4%
2025E-2030E	0.9%

万人



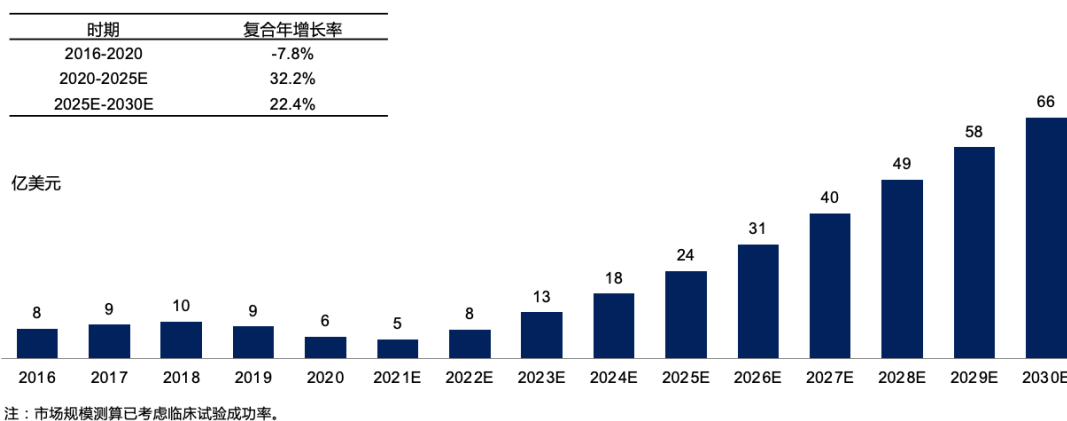
数据来源：弗若斯特沙利文分析

根据弗若斯特沙利文提供的数据，在乳腺癌患者中，ER阳性、HER2阴性的患者约占乳腺癌患者总数的75%。据《中国临床肿瘤协会（CSCO）乳腺癌诊疗指南（2020版）》及《美国国立综合癌症网络（NCCN）临床实践指南（2020版）》数据显示，ER阳性晚期乳腺癌患者通常采用内分泌治疗方法，一线内分泌治疗包括芳香化酶抑制剂（AI）和SERD的单独使用或与CDK4/6抑制剂联用。

② 市场规模

目前全球 SERD 靶向药市场规模主要为氟维司群的销售规模。考虑到未来口服 SERD 靶向药逐渐上市，并可能会展现出更好的临床疗效和患者依从性，预期未来全球 SERD 靶向药市场规模会开始扩大，预计在 2025 年达到 24 亿美元，并在 2030 年达到 66 亿美元。

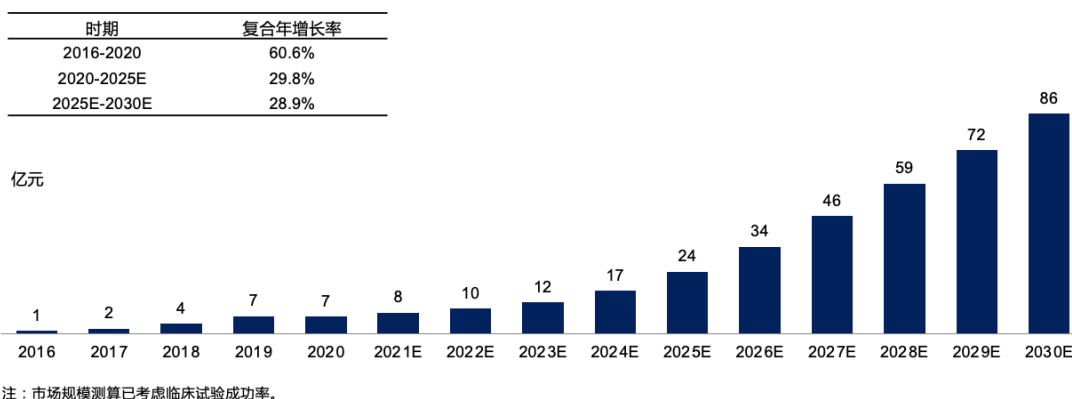
全球 SERD 靶向药市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

中国 SERD 靶向药市场规模增长迅速，从 2016 年的 1 亿元增长到 2020 年的 7 亿元，期间复合年增长率为 60.6%。预期未来中国 SERD 靶向药市场规模会持续扩大，预计在 2025 年达到 24 亿元，并在 2030 年达到 86 亿元。

中国 SERD 靶向药市场规模（2016-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批，发行人 D-0120 产品处于临床 Ib 期阶段，研发进度在全球或全国前列，预计产品上市后市场空间大。

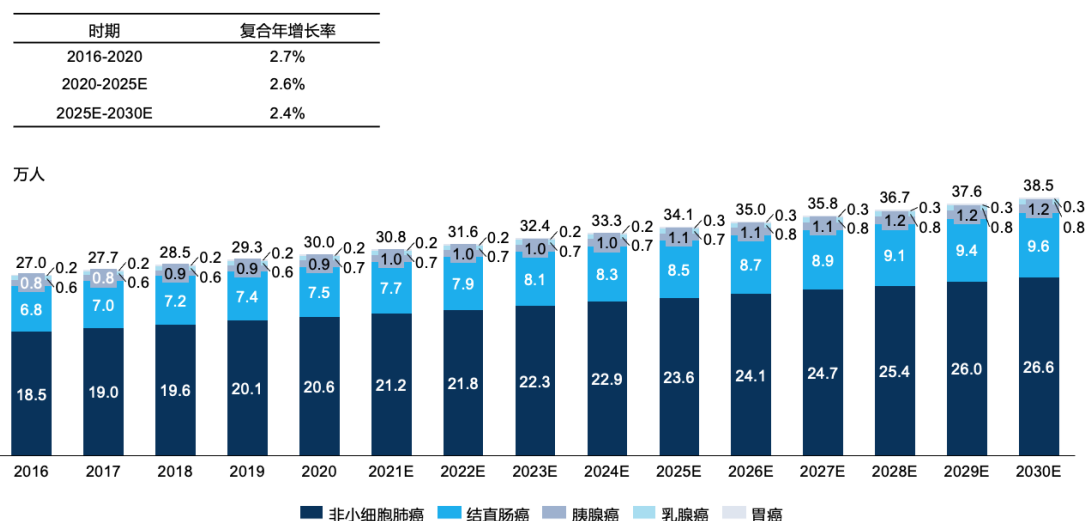
3) D-1553

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。

① 适应症人数

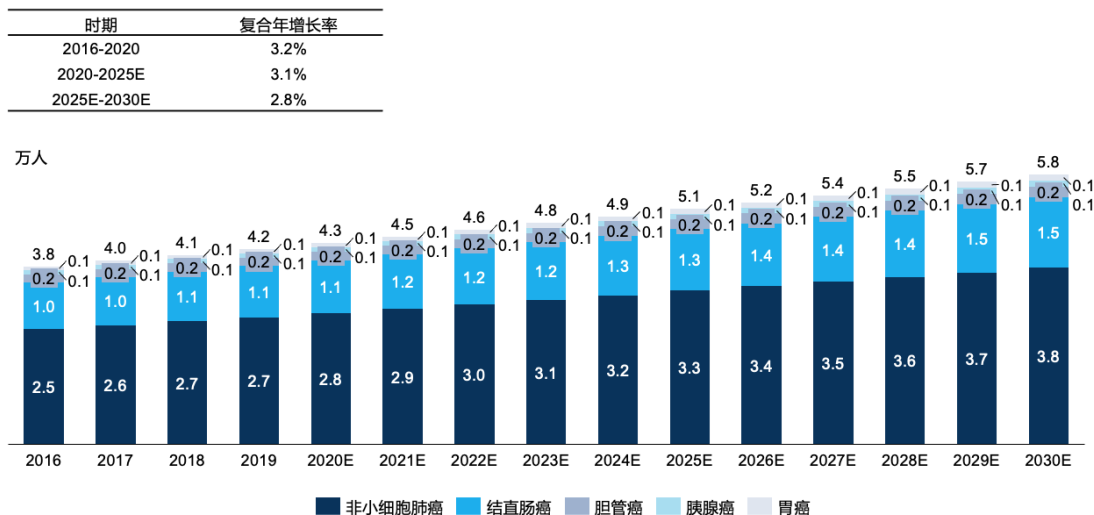
KRAS G12C 突变阳性在肺癌、结直肠癌、胰腺癌及胆管癌中较为常见。根据弗若斯特沙利文的数据，2016 年至 2020 年，全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数从 27.0 万人增长至 30.0 万人，并预计于 2025 年增长至 34.1 万人，于 2030 年增长至 38.5 万人。

全球主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数，2016-2030E



自 2016 至 2020 年，中国主要 KRAS G12C 突变癌种的发病人数从 3.8 万人增长至 4.3 万人，并预计于 2025 年达到 5.1 万人，于 2030 年达到 5.8 万人。

中国主要 KRAS G12C 突变阳性癌症的发病人数，2016-2030E

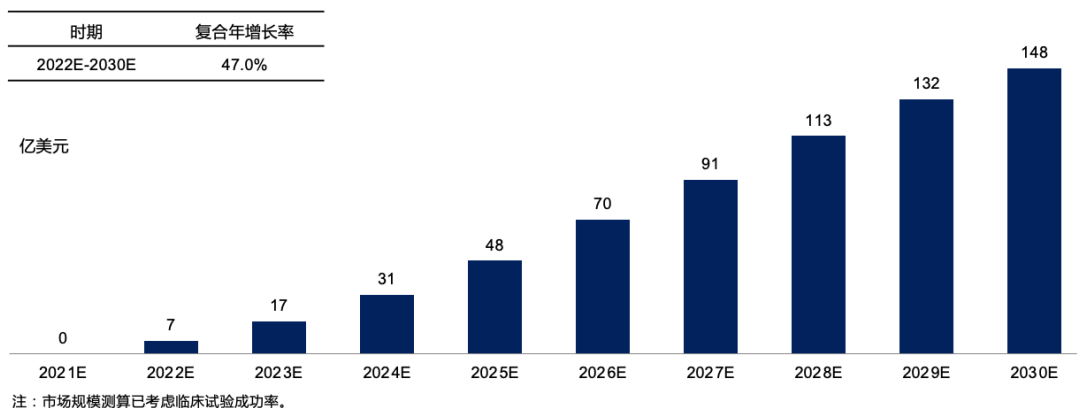


数据来源：弗若斯特沙利文分析

② 市场规模

由于 KRAS G12C 靶点具有广泛适用性（包括非小细胞肺癌、结直肠癌等），预计在获批后，全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场将快速增长，从 2022 年的 48 亿美元增长到 2030 年的 148 亿美元，期间复合年增长率为 47.0%。

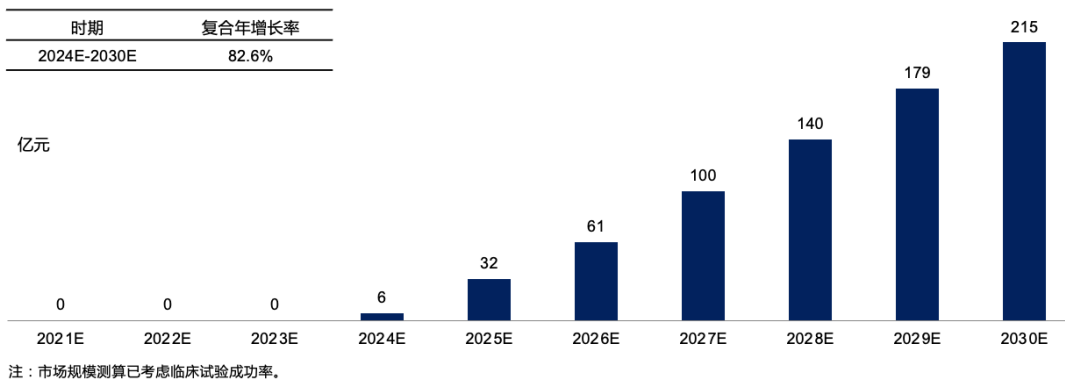
全球 KRAS G12C 突变阳性药物市场规模（2021-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

预计中国 KRAS G12C 突变阳性药物市场在药物获批后将快速增长，从 2024 年的 6 亿元增长到 2030 年的 215 亿元，期间复合年增长率为 82.6%。

中国 KRAS G12C 药物市场（2021-2030E）



数据来源：弗若斯特沙利文分析

目前，全国尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批，发行人 D-1553 产品处于临床 I/II 期阶段，研发进度在全球前列，是国内首个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，预计产品上市后市场空间大。

（3）发行人主要产品的竞争优势

1) D-0120产品

①D-0120产品的竞争优势

高尿酸血症及痛风领域现有药物普遍存在安全性问题，患者对安全、有效的产品需求较高。目前国内尚未有新一代URAT1抑制剂上市。

体外试验结果显示，D-0120对URAT1的选择性远高于其他阴离子转运体。临床数据显示，D-0120在单药使用中可以达到很好的降尿酸效果，在联用中受试者平均血尿酸最高降幅达到近70%。同时，从安全性的角度而言，D-0120的单剂量从5mg到40mg给药在人体内安全性耐受性较好，无2级以上不良反应，提示治疗剂量窗口大。

②D-0120产品的研发进度

截至本回复报告出具日，按照进入试验分期的时间排序，发行人的 URAT1 抑制剂研发进度位居前列。URAT1 抑制剂的全球研发情况如下：

全球 URAT1 抑制剂在研管线

药物名称	公司名称	试验分期	试验区域	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	中国、澳大利亚	2019 年 7 月

药物名称	公司名称	试验分期	试验区域	首次公示日期
Verinurad	阿斯利康	临床 II 期	美国、加拿大等	2013 年 8 月
URC-102	JW Pharmaceutical	临床 II 期	韩国	2015 年 9 月
D-0120	益方生物	临床 Ib/IIa 期	中国、美国	2019 年 5 月
SAP-001	上海珊顿	临床 II 期	美国	2019 年 8 月
AR-882	Arthrosi Therapeutics	临床 II 期	新西兰、美国、 澳大利亚	2019 年 11 月
ABP-671	江苏新元素	临床 II 期	美国、澳大利亚	2020 年 11 月
XNW-3009	苏州信诺维	临床 II 期	中国、澳大利亚	2021 年 3 月

资料来源：弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

注：不包括仅在中国开展临床试验的产品，在多个国家进行临床试验的按照最高临床开发阶段披露。

D-0120 产品于 2019 年进入 II 期临床，按照进入试验分期的时间排序，发行人的临床进度在国内产品中进度位居前列，全国 URAT1 靶向药的研发情况如下：

中国在研 URAT1 抑制剂进度排名

药物名称	公司名称	试验分期	首次公示日期
SHR4640	江苏恒瑞	临床 III 期	2019 年 7 月
D-0120	益方生物	临床 I/II 期	2019 年 5 月
YL-90148	上海瓊黎	临床 II 期	2020 年 8 月
HP501	成都海创	临床 II 期	2020 年 8 月
XNW3009	苏州信诺维	临床 II 期	2021 年 3 月
泰宁纳德	天津药物研究院	临床 I 期	2020 年 4 月
FCN-207	重庆复创医药	临床 I 期	2020 年 9 月
SIM1909-13 (URC-102)	江苏先声药业	临床 I 期	2020 年 12 月
ABP-671 片	江苏新元素	临床 I 期	2021 年 7 月

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年 7 月 31 日

2) D-0502 产品

①D-0502产品的竞争优势

目前全球尚未有口服SERD靶向药获批，发行人产品与哌柏西利（CDK4/6 抑制剂）联用有望成为乳腺癌内分泌治疗的一线治疗方案。

临床试验显示，与现有市场上需要肌肉注射的SERD靶向药氟维司群相比，发行人产品的生物利用度高，且口服给药便捷性更高。临床试验同时显示，发行

人D-0120产品的临床受益率（CBR）在同类竞品中表现优异，单用和联用试验中均出现部分缓解（PR）案例，联用试验出现一例完全缓解（CR）案例，其中200mg联用试验组的结果显示CBR为100%。在有效性良好的同时，发行人D-0502产品患者耐受性良好，组合疗法不存在叠加毒性，安全性较好。

②D-0502产品的研发进度

发行人在中国及美国同步开展 D-0502 产品的国际多中心的 Ib 期临床试验。截至本回复报告出具日，全球尚未有口服 SERD 靶向药上市。全球口服 SERD 的研发情况如下：

全球口服 SERD 靶向药竞争概览

产品名称	公司名称	开发阶段	首次公示日期
RAD1901/Elacestrant	Radius	临床 III 期	2018 年 12 月
SAR-439859/Amcenestrant	赛诺菲	临床 III 期	2020 年 7 月
GDC-9545/RG-6171/Giredestrant	基因泰克（罗氏）	临床 III 期	2020 年 9 月
AZD-9833	阿斯利康	临床 III 期	2021 年 1 月
LY3484356	礼来	临床 III 期	2021 年 7 月
D-0502	益方生物	临床 I 期	2018 年 3 月
ZN-c5	Zentalis	临床 I/II 期	2018 年 6 月
ARV-471	Arvinas	临床 I/II 期	2019 年 8 月
OP-1250	Olema	临床 I/II 期	2020 年 8 月
ZB716	EnhancedBio	临床 I/II 期	2020 年 12 月
G1T48/rintodestrant	G1 Therapeutics	临床 I 期	2018 年 3 月

资料来源：ClinicalTrials.gov，弗若斯特沙利文分析，截至日期 2021 年 7 月 31 日

注：全球靶向药竞争概览剔除仅在中国大陆境内开展临床试验的情况

D-0502 是国产产品中进展最快的口服 SERD 靶向药，也是在中美均进行临床试验的新药企业中，研发进度最快的产品。中国口服 SERD 靶向药竞争概览如下：

中国口服 SERD 靶向药竞争概览

产品名称	公司名称	开发阶段	首次公示日期
SAR439859/Amcenestrant	赛诺菲	临床 III 期	2021 年 2 月
GDC-9545/Giredestrant	罗氏	临床 III 期	2021 年 5 月
D-0502	益方生物	临床 I 期	2019 年 4 月

产品名称	公司名称	开发阶段	首次公示日期
LX-039	山东罗欣药业	临床 I 期	2019 年 8 月
HS234	浙江海正	临床 I 期	2020 年 8 月
ZN-c5	Zentalis/正腾康生物科技	临床 I 期	2021 年 4 月

资料来源：CDE，弗若斯特沙利文分析，截至日期 2021 年 7 月 31 日

3) D-1553 产品

①D-1553 产品的竞争优势

发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。D-1553 产品的体内与体外实验均显示产品对多种实体肿瘤具有良好的抑制效果；临床前研究已证明与多种药物联用均有良好的抗肿瘤效果；且与同类药物相比，D-1553 生物利用度较高，血浆蛋白结合率低，预计在同样剂量下 D-1553 的人体血液中游离药物暴露量更高，实现更好的临床效果。

②D-1553 产品的研发进度

截至本回复报告出具日，全球尚仅有安进公司的 AMG510 一个 KRAS G12C 抑制剂于 2021 年 5 月获批上市。发行人的 D-1553 产品是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。其在全球研发进度排名第四、在全国研发进度排名第一。具体情况如下：

国际在研 KRAS G12C 抑制剂进度排名

药物名称	公司	适应症	开发阶段	首次公开日期
MRTX-849	Mirati Therapeutics	晚期癌症	临床 III 期	2020 年 12 月
D-1553	益方生物	晚期实体瘤，非小细胞肺癌，结直肠癌	临床 I/II 期	2020 年 10 月
JDQ443	诺华	晚期实体瘤，非小细胞肺癌，直肠癌，肺癌	临床 I/II 期	2021 年 1 月
GDC-6036	罗氏	晚期实体瘤，非小细胞肺癌，结直肠癌	临床 I 期	2020 年 6 月

数据来源：弗若斯特沙利文，截至日期 2021 年 7 月 31 日

发行人 D-1553 产品是国内最早进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂。截至本回复报告出具日，国内尚未已获批上市的 KRAS G12C 抑制剂。中国 KRAS G12C 抑制剂的研发情况如下：

中国在研 KRAS G12C 抑制剂管线

药物名称	公司	适应症	开发阶段	首次公开日期
D-1553	益方生物	晚期实体瘤，非小细胞肺癌，结直肠癌	临床 I 期	2021 年 4 月

资料来源：弗若斯特沙利文分析，截至日期 2021 年 7 月 31 日

注：仅包括患者已入组的临床试验

（4）核心产品的技术先进性及所获认可

1) 发行人的主要产品均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度大的项目

发行人主要产品均为 1 类新药，产品临床急需，药物靶点成熟但开发难度较大。发行人的核心竞争力在于创新药物的研发能力，发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队，能够在药物靶点精准筛选、药物分子设计、药理及转化医学、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升公司在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

① D-0120

高尿酸血症及痛风领域现有药物普遍存在安全性问题。目前在全球范围内获批使用的 URAT1 抑制剂主要包括苯溴马隆、丙磺舒和雷西纳德。苯溴马隆在美国未获 FDA 批准上市，在欧洲上市后因肝脏毒性被撤市；丙磺舒在患者服用初期会显著肾脏中尿酸含量，增加肾结石和其他肾脏疾病的风险；雷西纳德 2015 年 FDA 获批上市后由于肾脏毒性被黑框警告，并于 2019 年撤市。痛风患者对新型安全的促尿酸排泄药物有强烈的需求。

D-0120 作为新型的 URAT1 抑制剂产品，临床数据显示了良好的安全性和较强的降尿酸效果，有望提供一种高效、安全的高尿酸血症及痛风治疗方案。D-0120 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的 URAT1 抑制剂，产品目前国内已经进入临床 II 期，产品临床进度在国内产品中位居前列。

② D-0502

目前唯一获批上市的 SERD 靶向药氟维司群（Fulvestrant）需肌肉注射，虽然氟维司群的临床效果明显，但是肌肉注射的给药路径和较低的生物利用度使其在应用中受到限制，因此口服和有更高生物利用度的 SERD 靶向药会带来更好的患者体验、依从性和临床效果，全球市场对新型口服 SERD 靶向药有着明显需求。

目前全球尚未有口服 SERD 靶向药获批。发行人自主研发的口服 SERD 靶向药 D-0502 在临床前研究和临床试验显示出优异的抗肿瘤活性及安全性，为口服 SERD 靶向药领域的有力竞争者。D-0502 是中国公司中第一个在美国进入临床试验阶段的口服 SERD 靶向药，产品临床进度在国内产品中位列第一。

③ D-1553

KRAS G12C 研发难度较大，多年来被认为是“不可成药”的靶点。目前全球范围内获批上市的 KRAS G12C 抑制剂药物仅有安进公司的 AMG510 于 2021 年 5 月获美国 FDA 批准使用上市。

D-1553 是中国公司中第一个在中国及美国进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。

2) 发行人的产品已与国际知名药企展开合作

①与辉瑞公司CDK4/6抑制剂联合用药

发行人 D-0502 产品正在美国、中国同时进行与辉瑞公司 CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合用药的 Ib 期临床试验。基于发行人 D-0502 产品优异的临床前及临床数据，2018 年 8 月，发行人与辉瑞公司签署了临床试验合作及供应合同，辉瑞公司免费向发行人提供 CDK4/6 抑制剂哌柏西利供发行人进行 D-0502 和哌柏西利的联合用药试验。辉瑞公司的哌柏西利作为全球首创 (First-in-class) 的 CDK4/6 抑制剂，2020 年全球销售额近 54 亿美元。

②与默沙东公司PD-1帕博利珠单抗联合用药

发行人D-1553产品正在美国、澳大利亚、韩国等国家和地区进行与默沙东公司PD-1帕博利珠单抗联合用药的I期临床试验。基于发行人D-1553产品优异的临床前及临床数据，2021年4月，发行人与默沙东公司签署了临床试验合作及供应合同等一系列协议，默沙东公司免费向发行人提供PD-1帕博利珠单抗供发行人进行D-1553和帕博利珠单抗的联合用药试验。默沙东公司的帕博利珠单抗(商品名: Keytruda, 俗称“K药”)是全球首个获批上市的PD-1药物，2020年全球销售额为143.80亿美元，位居2020年全球药品销售额第二名。

(5) 本次发行募投项目与主要产品的匹配性

发行人本次公开发行股票募集资金（扣除发行费用后）将用于发行人主营业务相关项目，具体投资项目情况如下：

单位：万元

编号	项目名称	项目总投资	拟投入募集资金
1	新药研发项目	189,976.00	189,976.00
2	总部基地建设项目	50,960.00	50,960.00
合计		240,936.00	240,936.00

其中，新药研发项目全部用于D-0120、D-0502、D-1553三个主要产品的临床试验相关费用，本次发行募投项目与主要产品具有匹配关系，具体如下：

单位：万元

产品	2021-2025 分年投资额					总投资额	占比
	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年		
D-0120	2,822.50	3,077.26	17,929.54	26,452.26	25,237.92	75,519.48	39.75%
D-0502	10,927.83	6,216.00	8,583.40	13,042.34	12,502.53	51,272.11	26.99%
D-1553	10,735.95	7,531.42	11,258.42	11,288.85	22,369.80	63,184.41	33.26%
总计	24,486.28	16,824.68	37,771.36	50,783.45	60,110.25	189,976.00	100.00%

注：上述临床研究项目的募投项目投入资金仅考虑了未来五年的项目投入。

发行人将本次募集资金用于 D-0120、D-0502 及 D-1553 产品的中国及境外的后续临床试验，有助于加快主要产品的临床研究进程、推进主要产品在国内和国际范围内的临床研究及药品注册工作，帮助发行人尽早实现该产品在国内和国际范围内的上市。

3、目前已取得阶段性成果，医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

(1) 发行人针对治疗高尿酸血症及痛风的靶向药，尿酸盐转运体1 (URAT1) 抑制剂D-0120正在中国进行IIa期临床试验。

(2) 发行人针对治疗非小细胞肺癌的靶向药，第三代EGFR抑制剂BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）为发行人独立自主研发至获准开展II期临床试验后对外授权的产品，BPI-D0316产品已完成了二线治疗的II期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于2021年3月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，

目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计2022年获得上市批准；BPI-D0316一线治疗的II/III期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。

(3) 发行人针对治疗乳腺癌的靶向药，口服选择性雌激素受体降解剂（SERD）D-0502正在中国和美国同步开展国际多中心的Ib期临床试验，预计2021年下半年在中国启动II期临床试验。

(4) 发行人针对治疗非小细胞肺癌、结直肠癌等其他多种癌症的靶向药，KRAS G12C抑制剂D-1553已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心I/II期临床试验，II期临床试验预计于2021年第四季度开始患者入组。

综上所述，若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人依然继续满足第五套上市标准。

（三）剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人依旧满足科创属性相关需求

发行人行业领域归类和科创属性符合科创板定位要求，符合《科创属性评价指引（试行）》和《申报及推荐暂行规定》的相关规定。

1、剔除 BPI-D0316 产品的研发投入及股份支付费用后，发行人**报告期内**研发投入分别为 **13,710.83 万元**、18,519.49 万元、9,899.82 万元、6,033.87 万元，最近三年研发投入金额累计超过 6,000 万元，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第一款的规定；

2、截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其全资子公司研发人员共 116 名，研发人员占当年员工总数的比例为 **88.55%**。发行人未有单独从事研发 BPI-D0316 单个产品的研发的研发人员，发行人符合《申报及推荐暂行规定》第五条第二款的规定；

3、截至本回复报告出具日，剔除 BPI-D0316 的相关专利，发行人及其全资子公司已取得 **23** 项发明专利授权，与主要产品相关的发明专利 **18** 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定；

4、发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《申报及推荐暂行规定》第五条第四款的规定。

综上所述，若剔除 BPI-D0316 产品计算，发行人依然继续满足科创属性相关要求。

五、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

- 1、查询了发行人临床产品的临床批件；
- 2、采用 DCF 现金流量折现法测算，并对 WACC 值和永续增长率进行合理区间的敏感性分析，对发行人进行估值；
- 3、核查了发行人核心技术对应专利的专利证书；
- 4、查阅了发行人在国家知识产权局专利的专利档案资料；
- 5、通过中国及多国专利审查信息查询系统检索的公开信息；
- 6、开曼益方和美国益方签署的知识产权转让协议；
- 7、查阅了发行人会计师出具的《审计报告》，对发行人研发费用进行了分析。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

- 1、发行人拥有 BPI-D0316 的产品权益，具备持续盈利能力，主要产品满足“市场空间大”等上市条件。
- 2、发行人符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》的相关要求

（1）发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易；

（2）发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近 2 年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化；控

股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近2年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；

(3) 发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项。

3、发行人符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》的相关要求

(1) 发行人最近三年研发投入金额累计超过 6,000 万元，符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第一款的规定；

(2) **截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其全资子公司研发人员共 116 名，研发人员占当年员工总数的比例为 88.55%。**符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第二款的规定；

(3) **截至本招股说明书签署日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 23 项，**符合《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定；

(4) 发行人系采用《上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准申报科创板发行上市的企业，不适用《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》第五条第四款的规定；

(5) 即使剔除 BPI-D0316 计算，发行人仍满足《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》的相关要求。

3.2 根据首轮问询回复，2019 年，贝达药业应承担的发行人已支付的临床 II 期费用 530 万元、技术入门费 2,500 万元及研发达到 BPI-D0316 化合物中国专利获得授权的里程碑时贝达药业应支付的 2,500 万元，根据相关会计政策已满足收入确认条件，发行人确认相关收入共计 5,530 万元。未来发行人与贝达药业将根据项目研发及商业化的实际进展情况，在相应里程碑达成后安排对应款项的结算。发行人尚未确认的研发里程碑相关收入合计 18,000 万元。

发行人和贝达药业成立联合开发委员会（JDC），双方各委派 3 名成员组成 JDC，主要职责包括审核、协调、讨论、批准产品在约定区域内开发和上市批准相关事宜的总体策略，促进双方就产品开发和上市批准相关事项的沟通和信息交换，审核和讨论产品开发计划及其任何修改建议，监督产品开发计划的实施，审核和讨论产品开发活动等。

《企业会计准则第 14 号-收入》规定，本准则所称客户，是指与企业订立合同以向该企业购买其日常活动产出的商品并支付对价的一方。如果合同对方与企业订立合同的目的是共同参与一项活动（如合作开发一项资产），合同对方和企业一起分担（或分享）该活动产生的风险（或收益）而不是获取企业日常活动产出的商品，则该合同对方不是企业的客户，企业与其签订的该份合同也不属于本准则规范范围。

请发行人说明：（1）结合合作开发过程中双方承担的具体工作、资金投入、合作开发风险和收益承担情况、研发成果归属等，说明贝达药业是否满足《企业会计准则第 14 号-收入》对于客户的定义；（2）对于研发达到 BPI-D0316 化合物中国专利获得授权的里程碑时贝达药业支付的 2,500 万元是否符合收入确认的条件；（3）发行人与贝达药业成立联合开发委员会（JDC）是否符合合营安排的特征，结合《企业会计准则-合营安排》中对合营安排的认定说明公司与贝达药业的合作是否属于合营安排或不构成合营安排的认定依据，并结合发行人对于上述合作业务实质的认定情况，说明发行人向合作方收取的款项、合作开发过程中的实际开发支出及与合作相关资产的会计处理是否符合企业会计准则的规定；结合同行业可比公司的情况，说明上述认定与行业惯例是否一致；（4）合同中约定的具体里程碑开发活动中，发行人按照向贝达药业收取的里程碑款

项是否全额确认收入，以及开发过程中的成本费用的会计处理是否符合企业会计准则的规定。

请申报会计师核查上述事项，并对公司会计处理是否符合《企业会计准则》相关规定发表明确核查意见。

回复：

一、结合合作开发过程中双方承担的具体工作、资金投入、合作开发风险和收益承担情况、研发成果归属等，说明贝达药业是否满足《企业会计准则第14号-收入》对于客户的定义

（一）《企业会计准则第14号-收入》的相关规定

根据《企业会计准则第14号-收入》（2017修订）及《企业会计准则第14号-收入》应用指南的规定：收入，是指企业在日常活动中形成的、会导致所有者权益增加的、与所有者投入资本无关的经济利益的总流入。其中，日常活动，是指企业为完成其经营目标所从事的经常性活动以及与之相关的活动。

收入准则所称客户，是指与企业订立合同以向该企业购买其日常活动产出的商品并支付对价的一方。如果合同对方与企业订立合同的目的是共同参与一项活动（如合作开发一项资产），合同对方和企业一起分担（或分享）该活动产生的风险（或收益），而不是获取企业日常活动产出的商品，则该合同对方不是企业的客户，企业与其签订的该份合同也不属于本准则规范范围。

2006年发布的《企业会计准则第14号-收入》及《企业会计准则第14号-收入》应用指南中对收入的定义与2017年修订后的收入准则一致。

（二）发行人与贝达药业合作协议的安排

根据合作协议约定，发行人将约定的专利及专用技术转让给贝达药业，使得发行人和贝达药业在区域内共同共有专利。发行人从贝达药业取得技术入门费、研发里程碑款项和销售里程碑款项。此外，发行人与贝达药业于合同中还约定了销售提成费，将在产品上市后根据年销售净额阶梯式收取销售提成费。

1、双方承担的具体工作

根据合作协议约定，发行人与贝达药业各自承担的具体工作如下：

贝达药业	发行人
合作协议 2.2 贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利，来开发、制造商业化 BPI-D0316 及产品，即由贝达药业在约定区域内针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。	合作协议 2.4 益方生物继续开发 BPI-D0316 盐型和晶型
协议签署后 90 天内，双方制作一份双方认可的书面的产品开发计划	
合作协议 4.2a 产品开发活动的实施。贝达药业将以其出资，尽其商业合理努力来实施为获得产品在本协议约定区域及领域内获得上市批准而需要的所有临床研究及其他活动。贝达药业将根据相应的法律法规规定，在本协议约定区域内开展临床试验，并根据届时有效的产品开发计划和本协议条款来完成上述活动。	合作协议 4.2b 贝达药业在本协议约定的区域及领域内对产品进行研发时，发行人将会和贝达药业指定的其他第三方进行合作。
合作协议 4.6a 贝达药业将自行承担费用，在约定区域内进行产品开发和商业化所需各类申请、获得批准并维持该等批准持续有效，包括但不限于新药上市申请（NDA）以及产品定价以及医保相关政府事务。此过程应与 JDC 充分协商进行。除非当地法律有特殊规定，否则上述所有申请应以贝达药业的名义进行。	合作协议 4.6b 益方生物有权参加与监管当局召开的关于产品的沟通会议

2、双方的资金投入

发行人与贝达药业实现合作前，发行人独立开展 BPI-D0316 的研发活动。

2018 年 12 月，发行人与贝达药业签署合作协议。根据合作协议约定，贝达药业应以其出资承担实施产品开发，并进行相应的申请。发行人以其资金完成合作协议约定的义务，参与研发实施。双方约定临床 I 期结束前的费用由发行人承担，临床 I 期扩展产生的费用（应不超过 86 万元）由贝达药业承担。发行人已支付的临床 II 期费用（530 万元）由贝达药业以技术转让费形式支付给发行人。根据合作协议，贝达药业负责实施 II 期及 III 期的临床试验及其他实施活动，发行人配合贝达药业完成研发工作，研发投入下降。

报告期内，发行人与贝达药业对 BPI-D0316 的项目的研发投入汇总如下：

单位：万元

供应商	预算总额	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
发行人	5,000.00	128.32	523.96	351.36	2,521.40
贝达药业	32,355.35	4,442.59	11,113.84	6,277.77	-

3、合作协议约定的风险和收益承担情况

根据合作协议约定，贝达药业在合作区域内独家实施共同共有专利，即研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品。合作协议签署后，贝达药业以其出资实施相关的研究及开发活动，其研发投入预算及实际投入远高于发行人。发行人虽然面临在研药品无法获得上市批准，进而无法取得里程碑收入或销售提成收入的风险，但不存在开展合作后的新增投入无法收回的显著下行风险。

合作协议中的财务条款约定了发行人能够取得的收益，包括研发里程碑 2.3 亿元，销售里程碑 2.5 亿元，以及约定比例的阶梯销售提成。贝达药业作为 BPI-D0316 的上市申请人能够通过商业化、制造以及销售相应的产品取得收益。

4、合作协议约定的研发成果归属

根据合作协议的约定，与本协议相关的贝达药业人员在开发 BPI-D0316 及产品中独立做出的发明及其他知识产权，所有权归属贝达药业，与本协议相关的由发行人人员独自做出的发明及其他知识产权归属发行人，与本协议相关的双方共同做出的发明及其他知识产权的所有权归双方共同拥有；除非当地法律法规有特殊规定，BPI-D0316 的新药上市申请（NDA）、产品定价以及医保相关政府事务等的申请应以贝达药业的名义进行。

（三）贝达药业满足《企业会计准则第 14 号-收入》对于客户的定义

根据发行人与贝达药业签订的合作协议，发行人向贝达药业转让专利及专用技术后，配合贝达药业完成共同共有专利的实施，在后续研究及开发活动中的投入有限。发行人的实际投入及投入预算显著低于贝达药业。因此，该项合同安排不符合分担该研发活动产生的风险的特征，贝达药业不属于 2018 年发布的《企业会计准则第 14 号-收入》应用指南中提及的合同对方不是企业客户的情形。

发行人主要从事肿瘤、代谢疾病等领域的创新药物研发，其为完成经营目标所从事的经常性活动即创新药物的研究和开发。新药相关的专利及专用技术是其日常活动中形成的产出。贝达药业与发行人订立合同，以向发行人购买其研发活动中形成的专利及专用技术，并向发行人支付对价。此后，贝达药业根据合同安排在合作区域内独家实施共同共有专利。根据《企业会计准则第 14 号-收入》，

客户是指与企业订立合同以向该企业购买其日常活动产出的商品并支付对价的一方。因此，贝达药业符合收入准则对客户的定义。

同时，《企业会计准则第 14 号-收入》（2017 修订）第三十六和第三十七条以及应用指南也明确规范了企业向客户授予知识产权许可时的收入核算方法，并对按客户实际销售或使用情况（如按照客户的销售额）收取特许权使用费收入确认时点进行了详细约定。因此，发行人与贝达药业就专利及专用技术授权许可的安排适用收入准则。

综上所述，贝达药业满足《企业会计准则第 14 号-收入》对于客户的定义。

二、对于研发达到 **BPI-D0316** 化合物中国专利获得授权的里程碑时贝达药业支付的 **2,500** 万元是否符合收入确认的条件

（一）企业会计准则的相关规定

2019 年 12 月 31 日前，发行人适用财政部于 2006 年发布的《企业会计准则第 14 号-收入》。与交易相关的经济利益很可能流入发行人，相关的收入能够可靠计量且满足下列经营活动的特定收入确认标准时，确认相关的收入：专利及专用技术转让的收入于合同约定的执行条款完成时确认为收入。

根据《企业会计准则第 14 号-收入》（2006）第四章：

第十六条：“让渡资产使用权收入包括利息收入、使用费收入等”；第十七条：“让渡资产使用权收入同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）相关的经济利益很可能流入企业；（二）收入的金额能够可靠地计量。”；第十八条：“企业应当分别下列情况确定让渡资产使用权收入金额：（一）使用费收入金额，按照有关合同或协议约定的收费时间和方法计算确定。”

根据《企业会计准则第 14 号-收入》（2017 修订）第五章：

第三十六条：“企业向客户授予知识产权许可的，应当按照本准则第九条和第十条规定评估该知识产权许可是否构成单项履约义务，构成单项履约义务的，应当进一步确定其是在某一时段内履行还是在某一时点履行。企业向客户授予知识产权许可，同时满足下列条件时，应当作为在某一时段内履行的履约义务确认相关收入；否则，应当作为在某一时点履行的履约义务确认相关收入：（一）合

同要求或客户能够合理预期企业将从事对该项知识产权有重大影响的活动；（二）该活动对客户将产生有利或不利影响；（三）该活动不会导致向客户转让某项商品。”

第三十七条：“企业向客户授予知识产权许可，并约定按客户实际销售或使用情况收取特许权使用费的，应当在下列两项孰晚的时点确认收入：（一）客户后续销售或使用行为实际发生；（二）企业履行相关履约义务。”

（二）研发达到 **BPI-D0316** 化合物中国专利获得授权的里程碑时贝达药业支付的 2,500 万元符合收入确认的条件

根据发行人与贝达药业订立的合同，发行人向贝达药业转让专利及专用技术，转让完成后合同约定的专利及专用技术为发行人与贝达药业双方共有。该交易属于让渡资产使用权，相关的收入应在合同约定的执行条款完成时确认为收入。

根据合同“第二条 专利转让与独家实施”的约定，发行人应：1、将约定的专利及专利申请权转让给贝达药业，使得益方和贝达药业在区域内共同共有该等专利；2、将约定的专有技术转让给贝达药业在区域内来研究、开发、制造、商业化 **BPI-D0316** 及产品，益方将专有技术相关资料、信息移交贝达药业。因此，上述约定构成转让专利及专用技术的一项单独履约义务。

合作协议“第六条 财务条款”中对研发里程碑约定“**BPI-D0316** 化合物中国专利获得授权之日（以国家知识产权局网站公示日期为准）贝达药业向发行人支付人民币 2,500 万元，于专利授权之日起 15 个工作日内支付”。2019 年 3 月，发行人已经完成了向贝达药业转让专利及专利申请权，并移交了专有技术相关资料、信息，因此发行人已经完成了专利及专用技术转让，合同约定的条款已完成，收入确认时点已达成。

达到该里程碑后，根据合同条款贝达药业应向发行人支付里程碑款项。因此，此项专利及专用技术相关的利益很可能流入发行人，且相应的金额能够可靠计量，符合收入确认的条件。

发行人在授予贝达药业专利及专用技术后，发行人并没有义务需要从事对已经授予的专利及专用技术产生实质性影响的活动。因此不符合企业会计准则中对

某一时段内履行的履约义务规定。发行人转让专利及专用技术使用权应在某一时点即专利及专用技术转让完成时确认收入。

综上，该笔研发里程碑收款对应的专利及专用技术转让经济利益很可能流入发行人，且相应的金额能够可靠计量，发行人已经完成了合同约定的条款达到了专利及专用技术收入的确认条件，因此符合收入确认条件。

三、发行人与贝达药业成立联合开发委员会（JDC）是否符合合营安排的特征，结合《企业会计准则-合营安排》中对合营安排的认定说明公司与贝达药业的合作是否属于合营安排或不构成合营安排的认定依据，并结合发行人对于上述合作业务实质的认定情况，说明发行人向合作方收取的款项、合作开发过程中的实际开发支出及与合作相关资产的会计处理是否符合企业会计准则的规定；结合同行业可比公司的情况，说明上述认定与行业惯例是否一致

（一）《企业会计准则-合营安排》的相关规定

根据财政部于 2014 年度颁布的《企业会计准则第 40 号-合营安排》及《企业会计准则第 40 号-合营安排》应用指南：

“合营安排，是指一项由两个或两个以上的参与方共同控制的安排。合营安排具有下列特征：（一）各参与方均受到该安排的约束；（二）两个或两个以上的参与方对该安排实施共同控制。任何一个参与方都不能够单独控制该安排，对该安排具有共同控制的任何一个参与方均能够阻止其他参与方或参与方组合单独控制该安排。”

“共同控制，是指按照相关约定对某项安排所共有的控制，并且该安排的相关活动必须经过分享控制权的参与方一致同意后才能决策。在判断是否存在共同控制时，应当按照本准则，首先判断是否由所有参与方或参与方组合集体控制该安排，其次再判断该安排相关活动的决策是否必须经过这些参与方一致同意。相关活动是指对某项安排的回报产生重大影响的活动。某项安排的相关活动应当根据具体情况进行判断，通常包括商品或劳务的销售和购买、金融资产的管理、资产的购买和处置、研究与开发活动以及融资活动等。”

“主体应当在确定是由参与方组合集体控制该安排，而不是某一参与方单独控制该安排后，再判断这些集体控制该安排的参与方是否共同控制该安排。当且

仅当相关活动的决策要求集体控制该安排的参与方一致同意时，才存在共同控制。存在共同控制时，有关合营安排相关活动的重大决策必须经分享控制权的各方一致同意。一致同意的规定保证了对合营安排具有共同控制的任何一个参与方均可以阻止其他参与方在未经其同意的情况下就相关活动单方面做出决策。”

综上，根据企业会计准则的规定，是否存在共同控制是判断一项安排是否为合营安排的关键，仅在对相关活动（即对该安排的回报具有重大影响的活动）的决策要求分享控制权的参与方一致同意时才存在。

（二）发行人与贝达药业的合作不构成合营安排

根据发行人与贝达药业的《合作协议》，双方合作的目的是为实现 BPI-D0316 的开发、上市及商业化。对该安排回报产生重大影响的活动包括研究与开发活动、商品或劳务的销售和购买、资产的购买和处置、融资活动等。对各项活动的决策是否必须经过这些参与方一致同意，就合作协议中的相关约定具体分析如下：

序号	合营安排的考量	是否满足	合同具体约定	分析及判断
1	各参与方均受到该安排的约束	是		《合作协议》中约定了发行人与贝达药业各自的权利与义务，发行人与贝达药业均受到该安排的约束。
2	两个或两个以上的参与方对该安排实施共同控制			
2-1	是否由所有参与方或参与方组合集体控制该安排	否	贝达药业在合作区域内独家实施共同拥有的专利，针对应用领域进行研究、开发、商业化、制造、使用、市场推广以及销售 BPI-D0316 及产品	在合作区域内的，贝达药业对于 BPI-D0316 具有独家实施的权利，除如下对相关活动的具体分析的项目外，贝达药业能够控制该安排的主要活动。
2-2	安排相关活动的决策是否必须经过这些参与方一致同意，相关活动是指对某项安排的回报产生重大影响的活动			
2-2-1	研究与开发活动	否	发行人和贝达药业成立联合开发委员会（JDC），双方各委派 3 名成员组成 JDC，主要职责包括审核、协调、讨论、批准产品在约定区域内开发和上市批准相关事宜的总体策略，促进双方就产品开发和上市批准相关事项的沟通和信息交换，审核和讨论产品开发计划及其任何修改建议，监督产品开发计划的实施，审核和讨论产品开发活动等。发行人和贝达药业将制作一份双方认可的书面的产品开发计划。JDC 应根据不断变化的实际情况对产品方案进行审核，JDC 可以对产品开发计划提出修改建议。	产品的开发计划在发行人与贝达药业签署协议时已经确认，之后未进行重大修改。研发活动的主要资金投入和实施执行由贝达药业主导。JDC 可以对产品开发计划提出修改建议，JDC 成立后未出现过发行人与贝达药业的分歧而导致无法完成决策的情形。

序号	合营安排的考量	是否满足	合同具体约定	分析及判断
2-2-2	商品或劳务的销售和购买	否	<p>贝达药业以其出资，尽其商业合理努力来实施为获得产品在合作区域及领域内获得上市批准而需要的所有临床研究及其他活动。发行人将和贝达药业指定的其他第三方合作。</p> <p>贝达药业拥有在合作区域内为销售而生产 BPI-D0316 原料药及产品的独家排他权利。贝达药业有权选择一个或多个第三方生产商来实施其生产产品（包括原料药）的权利。贝达药业负责并尽其商业合力努力来实施 BPI-D0316 产品在合作区域内的商业化、市场化及市场推广，自行承担相关商业化成本。</p>	<p>在产品研发阶段，商品或劳务的采购主要包括采购临床前实验及临床试验服务、临床用药、生产验证相关用药等的采购；在总体研究与开发策略经过双方认可的前提下，贝达药业应尽其商业努力获得产品上市批准。双方各自根据公司内部流程决定必要的商品或劳务采购，相关决策无需发行人与贝达药业一致同意。</p> <p>在产品上市后，商品的销售即 BPI-D0316 对应商业化产品的销售，商品或劳务的采购主要包括销售环节的物流、推广服务和生产环节的物料采购及加工服务采购。如合同约定，贝达药业有权决定商品的采购，并负责产品的商业化实施。相关决策无需发行人与贝达药业一致同意。</p>
2-2-3	资产的购买和处置	否		<p>资产包括研发及商业化过程中所需的物业场所、研发设备、办公设备等，合同未作出明确约定。贝达药业及益方生物根据其业务需要自行决定购买或处置，相关决策无需发行人与贝达药业一致同意。</p>
2-2-4	融资活动	否	<p>贝达药业以其出资，尽其商业合理努力来实施为获得产品在合作区域及领域内获得上市批准而需要的所有临床研究及其他活动。发行人将和贝达药业指定的其他第三方合作。</p>	<p>根据合同约定，贝达药业以其出资取得产品的上市批准。实际操作中，贝达药业与益方生物各自以自有或自筹资金投入该必要的研发活动。融资活动无需发行人与贝达药业一致同意。2020年6月，贝达药业非公开发行A股股票募资，其中约2.8亿元募集资金拟用于BPI-D0316新药研发II期及II/III期临床试验。</p>

综上，发行人与贝达药业的合作安排中，多项对该安排回报产生重大影响的活动无需双方一致同意时才能够决策，不符合企业会计准则中对共同控制的定义。发行人与贝达药业的合作不符合合营安排的特征。

（三）发行人与贝达药业的合作属于专利及专用技术转让收入，收取的款项及合作开发过程中的支出符合企业会计准则的规定

根据上述分析，发行人与贝达药业的合作不属于《企业会计准则第 40 号-合营安排》规范合同权利和义务，适用《企业会计准则第 14 号-收入》的有关规定。

发行人主要从事肿瘤、代谢疾病等领域的创新药物研发，其为完成经营目标所从事的经常性活动即创新药物的研究和开发。新药相关的专利及专用技术是其日常活动中形成的产出。发行人通过转让专利及专用技术取得收益，使所有者权益增加，且该流入与所有者投入资本无关。因此，益方生物转让专利及专用技术取得的经济利益流入符合收入的定义，应遵循收入准则进行相应的会计处理。发行人向合作方收取的款项为转让专利及专用技术取得的销售收入，于合同约定的执行条款完成时确认为收入。

合作协议约定的发行人需承担的 BPI-D0316 产品临床 I 期试验结束前相关支出为发行人完成专利及专用技术转让的履约条件之一，相关支出合计 780.71 万元计入发行人主营业务成本。除合作协议中约定的临床前及临床 I 期试验费用外，发行人为 BPI-D0316 产品研究及开发投入的人工成本及外购研发服务于实际接受劳务时计入研发费用。

合作相关资产主要为专利及专用技术对应的无形资产。由于发行人在取得相应的专利及专用技术时，尚无法证明发行人有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产，因此未达到资本化条件，会计上未形成相关资产。因此，发行人不涉及合作相关资产的会计处理。

综上，发行人与贝达药业的合作属于专利及专用技术转让收入，收取的款项、合作开发过程中的支出会计处理符合企业会计准则的规定。

（四）上述认定与行业惯例一致

发行人转让 BPI-D0316 产品权益，采用的是医药行业常见的“技术入门费+里程碑收入+销售提成”模式。在合同签署生效后，贝达药业向发行人支付技术入门费，里程碑款项为实现产品研发或销售里程碑事件后向发行人支付的费用。

发行人同行业可比公司中，对类似合同安排的认定与发行人比对情况汇总如下：

可比公司	双方权利义务	里程碑和销售提成约定	是否适用收入准则	是否符合合营安排
百济神州 (6160.HK)	与默克公司在全球范围内共同开发和商业化 lifirafenib (BGB-283) (1)百济神州有权保留中国大陆的 BGB-283 的研发, 生产和商业化的独家授权; (2)默克公司有权保留中国大陆以外地区的 BGB-283 的研发, 生产和商业化的独家授权; (3)百济神州向默克提供 BGB-283 境内外的第一阶段的临床研发服务成果。	(1) 默克公司初始一次性付款 1,000 万美元; (2) 默克公司临床一阶段服务费 800 万美元, 于合同开始时和达到合同约定的里程碑条件满足时支付; (3) 研发以及销售里程碑总金额为 20.5 亿美元, 默克公司将于达到各约定里程碑节点时支付; (4) 百济神州有权收取中国大陆以外地区的未来销售收入的一定比例的分级特许权使用费; 默克公司有权获得中国大陆未来销售收入的一定比例的分级特许权使用费	是	否
百济神州 (6160.HK)	与默克公司在全球范围内共同开发和商业化帕米帕利 (BGB-290) (1)百济神州有权保留中国大陆的 BGB-290 的研发, 生产和商业化的独家授权; (2)默克公司有权保留中国大陆以外地区的 BGB-290 的研发, 生产和商业化的独家授权; (3) 百济神州向默克公司提供 BGB-290 境内外的第一阶段的临床研发服务成果。	(1) 默克公司初始一次性付款 500 万美元, 在合同签订时点支付; (2) 默克公司临床一阶段服务费 1,000 万元美元, 分别在合同开始时和达到合同约定的里程碑条件满足时支付; (3) 研发以及销售里程碑总金额为 19.8 亿美元, 默克公司将于达到各约定里程碑节点时支付; (4) 百济神州有权收取中国大陆以外地区的未来销售收入的一定比例的分级特许权使用费; 默克公司有权获得中国大陆未来销售收入的一定比例的分级特许权使用费	是	否
百济神州 (6160.HK)	与新基公司在全球范围内共同开发和商业化替雷利珠单抗 (BGB-A317) (1) 新基公司有权在美国, 欧洲, 日本以及除亚洲以外的世界其他地区对 BGB-A317 进行开发和商业化; (2)百济神州保留在亚洲除日本以外其他地区对 BGB-A317 进行开发和商业化; (3) 双方将对 BGB-A317 的五到八项特定适应症进行合作研发。新基公司有权选择参与该计划, 并根据选择参与时项目所处的开发阶段约定的成本加成倍数, 乘以实际研发成本作为支付给发行人的对价。	(1) 初始一次性付款: 新基公司向百济神州支付一次性的不可退还的首付款 2.5 亿美元; (2) 包括研发里程碑、上市许可里程碑、销售里程碑在内的总额最高达 9.8 亿美元的里程碑付款, 于达到各约定里程碑节点时支付; (3) 百济神州有权收取新基公司授权区域内的未来销售收入的一定比例的分级特许权使用费。	是	否

同行业可比公司及生物医药行业对类似合同安排相应的会计政策披露列举如下:

公司名称	会计政策披露
百济神州 (6160.HK)	<p>科创板申报文件披露：</p> <p>2018年1月1日前适用：</p> <p>收入在经济利益很可能流入发行人、且金额能够可靠计量，并同时满足下列条件时予以确认。（1）销售商品：公司已将商品所有权上的主要风险和报酬转移给购货方，并不再对该商品保留通常与所有权相联系的继续管理权和实施有效控制，且相关的已发生或将发生的成本能够可靠地计量，确认为收入的实现。（2）提供劳务收入：于资产负债表日，在提供劳务交易的结果能够可靠估计的情况下，按完工百分比法确认提供劳务收入；否则按已经发生并预计能够得到补偿的劳务成本金额确认收入。</p> <p>2018年1月1日起适用：</p> <p>合作安排：公司与其他公司的合作安排合同可能包括一项或多项履约义务，包括授予知识产权许可，提供研发服务及交付其他商品的协议安排。于合同开始日，公司对合同进行评估，识别该合同所包含的各单项履约义务。公司需判断并确定合同中各项履约义务的单独售价，并按照各单项履约义务所承诺商品的单独售价的相对比例，将交易价格分摊至各单项履约义务。在确定履约义务的单独售价时，公司考虑竞争对手对类似或相同产品的定价、产品的市场认可度及知名度、产品的预期使用寿命及当前市场趋势。对于各单项履约义务，公司分别判断其是在某一时段内履行，还是在某一时点履行，然后在履行了各单项履约义务时分别确认收入，但仅限于不受限制的对价。在满足所有有关收入确认条件之前，收到的不可退还的合同款须列报为合同负债。</p> <p>授予知识产权许可：公司于合同开始日评估授予知识产权许可是否是一项可区别于合作安排中其他履约义务的单项履约义务。授予客户的知识产权许可构成单项履约义务的，同时满足下列三项条件的，应当作为在某一时段内履行的履约义务确认相关收入：</p> <p>（1）合同要求或客户能够合理预期公司将从事对该项知识产权有重大影响的活动；</p> <p>（2）该活动对客户将产生有利或不利影响；</p> <p>（3）该活动不会导致向客户转让某项商品。否则应当作为在某一时点履行的履约义务确认相关收入，在当许可证转让给被许可方且被许可方能够使用并从中受益时确认为收入。</p>
康方生物 (9926.HK)	<p>于各许可合约开始时，评估预付款及未来临床开发里程碑付款是否被视为可达到及估计使用最可能金额方法计入交易价格的金额。累计收益重大拨回不可能发生，则相关里程碑价值会计入交易价格。非公司所能控制的预付款及未来临床开发里程碑付款达成该等里程碑方会被视为可达到。于各其后报告期末，公司重新评估达到所有里程碑限制的可能性及在必要时调整对整体交易价格的估计。任何该等调整按累计弥补基准入账，将会影响调整期间的收益及盈利。</p>
GlaxoSmithKline (NYSE: GSK)	<p>其他业务收入、特许权使用费收入：</p> <p>GSK 与其他方开展开发、市场合作，并将本集团的化合物或产品授权给合作方。此类安排包括可变或固定的首付款、开发里程碑、销售里程碑和特许权使用费。与开发里程碑相关的收入于累计已确认收入的金额很可能不会发生重大转回时确认，一般是在里程碑事件发生时。与销售里程碑相关的收入于销售里程碑很可能达到时确认。根据销售额比例确定的特许权使用费在相关产品实现销售时确认。</p>
Sanofi-aventis (XPAR: SAN)	<p>其他业务收入主要包括向第三方授予知识产权许可收取的特许权使用费。在授权许可安排下取得的特许权使用费随着相应销售的实际发生在一段时间内确认。</p>
Novartis (NYSE: NVS)	<p>其他收入包括与合作方的利润共享安排收入，以及知识产权许可安排中的特许权使用费收入和里程碑收入。特许权使用费收入在相应销售发生时确认。里程碑收入在相关里程碑事件极有可能发生且已确认的收入转回风险很小的时点确认。</p>

综上，同行业可比公司及其他医药行业均将类似合同安排中的里程碑收款及特许权使用费交易披露为与客户的合同收入，并依据收入准则进行相应的会计处理。发行人对相关安排的认定及会计处理与同行业可比公司一致，符合行业惯例。

因此，上述认定与同行业可比公司的惯例一致。

四、合同中约定的具体里程碑开发活动中，发行人按照向贝达药业收取的里程碑款项是否全额确认收入，以及开发过程中的成本费用的会计处理是否符合企业会计准则的规定

发行人与贝达药业的合作协议中，发行人的履约义务为专利及专用技术转让。发行人已经于第一个研发里程碑“BPI-D0316 化合物中国专利获得授权”时完成了这一履约义务，并将很有可能流入发行人并能够可靠计量的经济利益，即根据合同约定已经或已经能够向贝达药业收取的款项全额确认收入。且发行人后续执行的活动及需履行的义务不会对已经转让的专利及专用技术产生影响。因此，对于已经达到里程碑的款项，发行人全额确认收入。

其他里程碑主要包括剩余研发里程碑和销售里程碑。贝达药业将根据项目研发的进展情况，在重大节点安排研发里程碑付款。由于后续里程碑的达成涉及两项上市申请的监管机构批准以及后续产品销售相关情况，且其达成是未来的不确定事项。因此，根据企业会计准则的有关规定，在后续里程碑达成前，不应确认或有资产及相关收入。

发行人 2019 年确认的主营业务成本 780.71 万元，是发行人与贝达药业签署合作协议中约定的发行人需承担的 BPI-D0316 产品临床 I 期试验结束前相关支出。发行人与贝达药业在签署合作协议时签署了《重大合同及其交接后处理意见备忘》（以下简称“备忘”），约定 34 个临床前及临床 I 期重大合同均由发行人继续履行合同项下义务，全部费用由发行人支付，贝达药业共同参与、决定合同交付成果的确定。上述合同的执行作为技术转让的履约条件之一，发行人继续履行合同项下义务预计未来需承担的费用即专利及专用技术转让的完成对应的成本。上述备忘中涉及的 34 个重大合同，未来预计发生的费用合计约 780.71 万元，随着专利及专用技术转让完成结转成本。

除上述 34 个临床前及临床 I 期合同外，发行人对 BPI-D0316 项目仍有少量研发投入，包括人工、外购的研发服务等。相应的费用于服务实际发生当期计入研发费用。

综上，发行人按照已经达成的并能够向贝达药业收取的里程碑款项全额确认收入。开发过程中成本费用的会计处理符合企业会计准则的规定。

五、申报会计师核查意见

（一）核查程序

1、获取收入相关的合同及凭证，如发行人与贝达药业的相关交易协议、贝达药业向发行人支付交易款项的水单及结算文件等支持性文件，检查合同关键条款以及合同实际执行情况等，确认发行人的收入确认会计政策是否符合《企业会计准则》的规定以及是否与合同约定及实际执行情况相匹配；

2、实地走访了贝达药业并查询贝达药业的公开信息披露，与贝达药业就合作的背景、具体情况及合同约定等进行了确认和访谈；

3、对贝达药业发放函证，验证所有的收入交易金额与相关往来余额；

4、查询同行业可比公司的收入类型及相关会计政策，分析发行人与同行业可比公司会计政策的可比性；

5、查阅《企业会计准则》中对合营安排的相关规定；

6、获取成本入账的明细，通过抽样检查的方式将发生的明细核对至合同，检查成本归集的口径是否与合作协议约定一致；并通过检查结算单据、发票等支持性文件，了解并核对实际执行情况，重新计算成本的发生额；

7、获取费用入账的明细，通过抽样检查的方式将发生的明细核对至合同，复核合同关键条款，检查费用归集的口径；并通过检查结算单据、发票等支持性文件，了解并核对实际执行情况，重新计算成本的发生额，并通过函证方式对进度及费用发生情况进行验证；

（二）核查意见

基于对申报财务报表所执行的审计工作及所执行的核查程序，申报会计师认为：

1、贝达药业满足《企业会计准则第 14 号-收入》对于客户的定义；

2、发行人对于研发达到 BPI-D0316 化合物中国专利获得授权的里程碑时贝达药业支付的 2,500 万元符合收入确认的条件；

3、发行人与贝达药业成立联合开发委员会（JDC）不符合合营安排的特征；

4、发行人与贝达药业的合作不构成合营安排；

5、发行人向合作方收取的款项、合作开发过程中的实际开发支出的会计处理符合企业会计准则的规定；

6、发行人对里程碑款项以及开发过程中的成本费用的会计处理符合企业会计准则的规定。

4、关于专利纠纷和商业秘密纠纷

根据问询回复，2018年12月，发行人与贝达药业就 BPI-D0316 产品在合作区域内（包括中国内地和香港台湾地区）的商业化达成合作。本次申报前，发行人、江岳恒和贝达药业因专利纠纷和商业秘密纠纷被上海倍而达和美国倍而达起诉，发行人认为相关纠纷不会对发行人的相关在研产品的上市和销售以及生产经营产生重大不利影响。

请发行人进一步说明：（1）认为相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响的依据是否充分；（2）BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售是否会受到相关诉讼结果的影响；（3）保障发行人利益不受损害的具体措施；（4）就相关事项补充完善重大事项提示。

请保荐机构和发行人律师对相关纠纷是否会对发行人产生重大不利影响以及是否会对本次发行上市构成障碍发表明确意见。

回复：

一、上海倍而达及美国倍而达案件所涉及的争议专利申请与 BPI-D0316 产品相关专利申请的权利要求保护范围不同，认为相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响的依据充分

（一）发行人已取得 BPI-D0316 产品对应专利的授权

发行人的 BPI-D0316 产品专利于境内及境外多国和地区分别获授权，并得到了保护，具体如下：

1、境内专利

序号	专利权人	相关产品	专利名称	专利号
1	发行人、贝达药业	BPI-D0316	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	201510152615.0
2	发行人、贝达药业	BPI-D0316	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	201510654436.7

2、境外专利

序号	专利权人	相关产品	专利名称	专利号	申请国家
1	发行人	BPI-D0316	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	10,179,784	美国
2	发行人	BPI-D0316	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	6637058	日本
3	发行人	BPI-D0316	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	3216786	欧盟

3、发行人在研产品均不存在侵犯第三方知识产权的情形

发行人进入临床试验阶段的在研产品包括 D-0120、BPI-D0316、D-0502 和 D-1553。君合律师事务所上海分所对发行人的上述在研产品进行了知识产权尽职调查，并出具了《益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》（以下简称“《FTO 报告》”），具体情况如下：

在研产品名称	《FTO 报告》相关结论
D-0120	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-0120 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”
BPI-D0316	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 BPI-D0316 在中国的自由实施的第三方的授权中国专利。” ^注
D-0502	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-0502 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”
D-1553	“基于我们的检索，我们没有发现可以影响化合物 D-1553 在中国和美国的自由实施的第三方的授权的中国或者美国专利。”

注：发行人目前尚未在美国开展 BPI-D0316 临床试验，因此 FTO 报告中未包含美国。

根据前述《FTO 报告》相关结论及发行人确认，发行人在研产品均不存在侵犯第三方知识产权的情形。

（二）相关纠纷所争议的专利申请与 BPI-D0316 产品的专利申请并非同一项专利，并且相关纠纷所争议的专利申请也不覆盖 BPI-D0316 产品

1、上海倍而达案

（1）案件背景介绍

就上海倍而达案，上海倍而达要求法院判决将发行人名下的中国专利申请 CN201910491253.6（以下简称“536 专利申请”）变更至上海倍而达名下。

根据公开查询信息：1)美国倍而达于 2014 年 12 月提交美国临时专利申请，而发行人于 2014 年 11 月已提交相关化合物的中国专利申请；2) 美国专利与商标局于 2018 年 3 月针对美国倍而达专利申请 US15/534,838 公开的审查意见中，提及“…与发行人的中国专利申请的优先权（CN 201410619334.7）及美国同族专利申请（US 2017/0355696 A1）相比，美国倍而达的权利要求 1-10,13-17,29-31,35-43 不具有新颖性，根据《美国法典》第 35 卷第 102(a)(2) 节的规定，上述权利要求被驳回…”，而且审查意见中特别明确地指出，美国倍而达的权利要求不具有新颖性是因为发行人已经在专利中公开了涉诉化合物（见下图 2）。因此，根据以上信息可知，美国倍而达最晚于 2018 年 3 月即已知晓：发行人的专利申请时间早于美国倍而达就涉案技术的专利申请。

上海知识产权法院于 2021 年 4 月进行了庭前会议，原告上海倍而达、被告发行人及贝达药业均已向法院提交证据材料并当庭相互阅看。发行人已向上海知识产权法院提供了包括实验记录、邮件往来记录、前期准备资料等证据材料，证明发行人独立研发了涉案技术。发行人已基于相关证据请求上海知识产权法院依法驳回原告的各项诉讼请求。

（2）案件影响分析

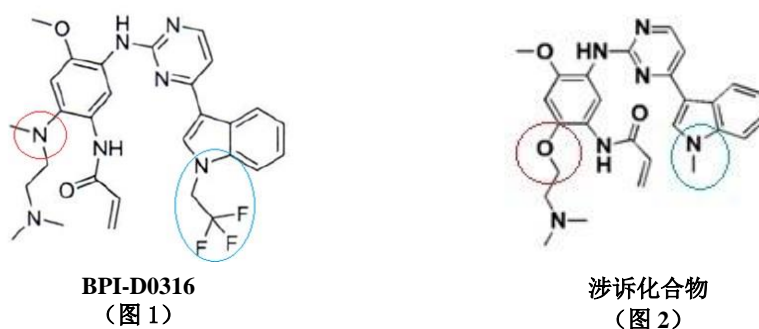
根据发行人已取得的授权专利，发行人的 BPI-D0316 产品专利 ZL201510152615.0 已获授权，并得到了保护。ZL201510152615.0 专利与上海倍而达案中涉及的 536 专利申请是两个不同的专利，所以上海倍而达案中涉及的 536 专利申请不包含 BPI-D0316 产品。因此，上海倍而达案不应影响 BPI-D0316 的上市和销售。

专利号/申请号	公告日/公开日	保护化合物	专利是否授权
ZL201510152615.0	2019 年 3 月 1 日	BPI-D0316（图 1）	已得到中国专利局授权
CN201910491253.6	2019 年 7 月 26 日	涉诉化合物（图 2）	在中国专利局审查中

536 专利申请的当前权利要求保护如下图 2 所示的化合物、该化合物药学上可接受的盐、包含该化合物或盐的药物组合物以及该化合物或盐的用途。

BPI-D0316 产品的化学结构见图 1。对比两者可知，536 专利申请所要求保护的化合物与发行人的 BPI-D0316 产品的化学结构不同，具体如下图 1（BPI-D0316 产品）和图 2（涉诉化合物）中红圈和蓝圈标记所示。

BPI-D0316 与涉诉化合物对比图



因此，如图 1 和图 2 中红圈所示，536 专利申请所要求保护的化合物在苯环上连接的是 O 原子，而 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在苯环上连接的是带有甲基修饰的 N 原子；如图 1 和图 2 中蓝圈所示，536 专利申请所要求保护的化合物在吡啶上的取代基为甲基，而 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在吡啶上的取代基为三氟乙基。

根据《最高人民法院关于审理侵犯专利权纠纷案件应用法律若干问题的解释》（法释〔2009〕21 号）之第七条“……被诉侵权技术方案的技术特征与权利要求记载的全部技术特征相比，缺少权利要求记载的一个以上的技术特征，或者有一个以上技术特征不相同也不等同的，人民法院应当认定其没有落入专利权的保护范围……”，536 专利申请所要求保护的化合物与 BPI-D0316 产品所涉及的化合物在分子结构上存在显著不同，所以 BPI-D0316 产品不包括 536 专利申请所要求保护的化合物的全部技术特征。因此，BPI-D0316 产品不落入 536 专利申请当前权利要求的保护范围。

基于上述原因，即使上海知识产权法院支持上海倍而达的诉讼请求，确认 536 专利申请归上海倍而达所有，该等结论也不应影响 BPI-D0316 的上市和销售，亦不对发行人的生产经营产生重大不利影响。

2、美国倍而达案

美国倍而达案同上海倍而达案中所涉及的情况相类似，美国倍而达提出争议的 rezivertinib⁵（即 536 专利申请对应的涉诉化合物，图 2）与 BPI-D0316 产品（图 1）是两种不同的化合物。

另外，BPI-D0316 产品已经在发行人所拥有的授权美国专利 US10179784B2 中获得了专利保护。美国倍而达案件中并不涉及到 BPI-D0316 产品，也不涉及到保护该产品的授权专利 US10179784B2。

因此，美国倍而达案件的结果并不直接影响 BPI-D0316 产品在美国及其他合作区域外的研发、生产与销售。

综上所述，上海倍而达和美国倍而达案不会对发行人产生重大不利影响的依据充分。

二、BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售是否会受到相关诉讼结果的影响

如上文所述，1）发行人已于境内及境外多个国家和地区（包括美国、欧盟和日本）取得了 BPI-D0316 产品对应的专利授权；且 2）相关纠纷所争议的专利申请与 BPI-D0316 产品的专利申请并非同一项专利，并且相关纠纷所争议的专利申请也不覆盖 BPI-D0316 产品，因此，相关诉讼结果不会对 BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售产生重大不利影响。

三、保障发行人利益不受损害的具体措施

对于上述专利诉讼和商业秘密纠纷，发行人实际控制人已作出承诺：就发行人在本次发行上市前的未决诉讼及相关专利无效宣告等请求，其将积极推动发行人应诉、专利无效抗辩及采取其他应对措施；如果发行人在上述专利和商业秘密纠纷中败诉，且诉讼结果严重影响 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售并因此对发行人产生重大不利影响，发行人实际控制人将承担发行人因 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售受到严重影响而遭受的全部损失。

⁵ 美国倍而达案的问题涉及 rezivertinib 的研发。发行人针对该化合物已于 2014 年 11 月 5 日提交了编号为 201410619334.7 的中国专利申请，披露了 96 个示例化合物中的化合物 rezivertinib（即图 2 所示化合物）、其合成及其液相色谱-质谱和质子核磁共振表征。

综上所述，上海倍而达案与美国倍而达案相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成障碍。

四、就相关事项补充完善重大事项提示

发行人已在招股说明书“重大事项提示”及“第四节 风险因素”中针对上述专利纠纷和商业秘密纠纷做了风险提示，具体如下：

“

截至本招股说明书签署日，发行人存在一起专利申请权纠纷案和一起商业秘密纠纷案，相关诉讼的具体情况详见本招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“三、重大诉讼、仲裁或其他事项”之“（一）发行人重大诉讼或仲裁事项”的相关内容。上述诉讼所涉及的争议专利申请与发行人产品 BPI-D0316 的专利申请的权利要求保护范围不同，因此 BPI-D0316 并不落入涉案专利申请的权利要求保护范围，相关诉讼不会对发行人产生重大不利影响。

此外，发行人实际控制人已作出承诺：就发行人在本次发行上市前的未决诉讼及相关专利无效宣告等请求，其将积极推动发行人的应诉、专利无效抗辩及相关应对措施；如果发行人在上述诉讼败诉从而严重影响 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售或因此对发行人产生重大不利影响，其将承担发行人因 BPI-D0316 产品的研发、生产与销售受到严重影响而遭受的全部损失，确保不会因此给发行人的生产经营造成重大不利影响。

虽然上述两起诉讼均不涉及发行人的主要在研产品，不应影响发行人主要在研产品的上市和销售，亦不应对发行人的生产经营产生重大不利影响，不会对发行人本次上市发行构成实质性障碍。但是发行人仍然可能因为败诉、诉讼长时间无法得到了结或者因诉讼间接导致的声誉损害等情形，而持续受到一定程度的不利影响。

”

五、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

1、取得并查阅发行人提供的相关诉讼案件的诉讼文书、并了解案件具体情况，并核查涉案专利相关化合物结构；

2、与发行人就案件聘请的诉讼律师了解案件最新进展，取得并查阅关于案件相关分析的书面确认；

3、取得并审阅 Lerner, David, Littenberg, Krumholz & Mentlik, LLP 就美国倍而达案件出具的境外法律意见书，以核查境外诉讼相关事实及美国法律据此的相关分析；

4、取得并审阅发行人提供的专利证书，以核查发行人就相关产品已取得授权的专利，并核查 BPI-D0316 相关产品所涉及化合物结构；

5、取得并审阅《关于益方生物科技（上海）股份有限公司的相关产品之知识产权尽职调查报告》，以确认发行人各管线产品的自由实施情况以及 BPI-D0316 相关产品所涉及化合物结构。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、认为相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响的依据充分；

2、BPI-D0316 产品在合作区域外的研发、生产与销售不应受到相关诉讼结果的影响；

3、发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害；

4、相关纠纷不会对发行人产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成障碍。

5、关于礼进生物

根据问询回复，礼进生物是由公司实控人王耀林与王结义、上海礼进投资中心（有限合伙）共同出资设立在，主要从事创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发。截至目前，礼进生物实控人王结义及员工股权激励计划合计持有礼进生物 27.30% 股权，王耀林持股比例为 6.87%，其余股东持股比例较为分散。报告期内，发行人董事和高管王耀林、张灵、史陆伟、吴园园等人在礼进生物存在持股、任职、授予股票期权、领取报酬等情形。请发行人说明：（1）王结义在礼进生物的持股比例，能否控制员工持股计划，将其认定为实控人的依据是否充分；公司员工在礼进生物持股、任职的合理性，礼进生物是否实际为王耀林控制企业；（2）礼进生物是否与发行人从事相同或相似业务，收入和毛利与发行人对比情况，是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形；（3）报告期内发行人与礼进生物是否存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人是否保持独立。

请保荐机构和发行人律师对上述问题进行核查，并就发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争发表明确意见。

回复：

一、根据礼进生物股权结构，王耀林（Yaolin Wang）仅为持股 6.87% 的小股东，也不是礼进生物董事，对经营类重大事项不拥有决定权，因此王耀林（Yaolin Wang）不是礼进生物的实际控制人

（一）礼进生物的股权结构及员工持股计划

Lyvgen Biopharma Holdings Limited（以下简称“礼进生物”）为一家海外红筹架构的企业。

礼进生物的员工持股计划（ESOP）按国际惯例为用于员工激励的预留股份。根据礼进生物的确证，该员工持股计划（ESOP）采用股票期权方式向员工进行授予，具体授予对象和授予数量由 CEO 及管理团队提出，经礼进生物董事会批准后实施。

根据与礼进生物及王结义的访谈确认，王耀林（Yaolin Wang）并非礼进生物的实际控制人。

（二）王耀林（Yaolin Wang）为礼进生物持股 6.87%的小股东

王耀林（Yaolin Wang）系看好王结义博士领导的礼进生物在肿瘤免疫抗体类创新药物的研发方向和发展前景从而持有礼进生物部分 6.87%股份，具有合理性。

王耀林（Yaolin Wang）于礼进生物的持股比例仅为 6.87%，不存在被授予过员工持股计划（ESOP）对应的股票期权的情形，不拥有一票否决权等股东特殊权利。除王结义博士外，礼进生物还有三位其他投资人股东持股比例高于王耀林（Yaolin Wang），王耀林（Yaolin Wang）与礼进生物的其他股东均不存在关联关系或一致行动安排。

因此，王耀林（Yaolin Wang）为礼进生物持股 6.87%的小股东，不存在在股东会层面拥有控制权的情形。

（三）王耀林（Yaolin Wang）不是礼进生物董事或管理团队人员

礼进生物现有五位董事，根据礼进生物的《股东协议》及公司章程，礼进生物通过年度预算、收购、借款、对外投资在内等经营类重大事项，必须事先获得董事会超 3/4 的有权投票的董事同意；礼进生物的其他非重大事项，亦需获得董事会超 2/3 的有权投票的董事同意。

经访谈礼进生物确认，2017 年 2 月至今，王耀林（Yaolin Wang）未曾担任过礼进生物董事，也不是管理团队人员。因此，王耀林（Yaolin Wang）不存在在董事会层面对礼进生物经营类重大事项拥有决定权的情形。

（四）王耀林（Yaolin Wang）与王结义并不存在亲属关系

根据对王耀林（Yaolin Wang）与王结义的访谈确认，经核查，王耀林（Yaolin Wang）并非王结义的直系亲属，两人不存在亲属关系。

（五）王耀林（Yaolin Wang）于礼进生物不存在任何股东特殊权利

经访谈礼进生物确认、查阅礼进生物的《股东协议》及公司章程，王耀林（Yaolin Wang）不存在任何股东特殊权利。

（六）发行人员工曾经在礼进生物兼职和被授予股票期权的情况

1、兼职情况

礼进生物在设立初期，人员招聘尚未到位时，因王结义博士的提议，作为相互结识的朋友，发行人曾有少量员工在礼进生物兼职，具体情况如下：

姓名	兼职工作内容	兼职原因	兼职期间	目前是否仍在礼进生物兼职
史陆伟	会计制度设立、代理记账、财务报表编制及报税等财务事务	礼进生物初创时期，人员未招募到位；发行人少量员工在个别岗位为礼进生物提供少量协助	2016年5月至2018年12月	否
吴园园	工商变更登记、员工入职、相关档案整理等基础行政事务		2016年5月至2017年12月	否
张灵（Ling Zhang）	为礼进生物在研产品在美国开展临床试验提供CRO供应商筛选和临床试验设计等方面的建议		2018年11月、2019年4月	否

上述兼职事项主要按具体需求展开，兼职时间主要集中于发行人的报告期之前或报告期初，且兼职集中于辅助性、可替代性的事项。礼进生物人员招聘基本到位后，发行人员工已不存在于礼进生物兼职的情况。

2、授予股票期权的情况

基于史陆伟和吴园园在礼进生物设立初期提供的兼职服务，礼进生物曾于2017年8月向两人授予了少量股票期权。由于史陆伟和吴园园仅为曾经的兼职人员，不符合礼进生物员工持股计划（ESOP）的宗旨，礼进生物董事会于2019年10月取消两人所持的股票期权予以规范。

经查阅礼进生物的股东名册、《股东协议》、公司章程、股东会决议、董事会决议等文件，除王耀林（Yaolin Wang）于礼进生物持有6.87%股份外，不存在其他发行人员工在礼进生物持股的情况。

（七）礼进生物不是王耀林（Yaolin Wang）实际控制的企业

综上所述，王耀林（Yaolin Wang）在礼进生物的持股比例较低，未曾担任过礼进生物的董事，不存在在礼进生物任职、领取报酬等情形，对礼进生物的经

营类重大事项不拥有决定权。发行人员曾因王结义博士的提议向礼进生物提供兼职服务，并曾经被授予股票期权，该等兼职服务和授予股票期权的事项已经于2019年底予以整改规范。

因此，礼进生物不是王耀林（Yaolin Wang）实际控制的企业。

二、礼进生物是否与发行人从事相同或相似业务，收入和毛利与发行人对比情况，是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形

（一）礼进生物主要从事创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发，不存在与发行人从事相同或相似业务的情况，亦不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形

经核查，发行人与礼进生物所从事业务在研究方向、产品类型、作用机理、生产工艺、靶点、适应症等方面存在区别，具体如下：

1、小分子化学药和大分子生物药在诸多方面存在显著差别

发行人与礼进生物分别深耕小分子化学药和大分子生物药细分领域，该两者在主要研究方向、产品类型、作用机理和生产工艺方面的差别如下表所示：

公司	主要研究方向	产品类型	作用机理	生产工艺
发行人	小分子创新型靶向药物	小分子化学药	1、靶向突变的肿瘤基因蛋白，抑制信号传导，能够特异性地阻断癌细胞生长、增殖过程中所必需的信号传导通路，从而达到治疗的目的； 2、小分子的药物多通过口服给药。	小分子原料药生产工艺是将化学原料主要经过化学反应转变为原料药，之后大多数被开发成口服固体制剂。口服固体制剂生产工艺主要包括湿法制粒或干法制粒，总混，压片包衣或胶囊填充，瓶装或铝塑包装等工艺。
礼进生物	创新肿瘤抗体类药物	大分子生物药	1、通过大分子生物药（抗体）调控机体免疫系统，增强机体免疫细胞识别、杀伤肿瘤细胞的活性，从而达到利用机体免疫系统治疗肿瘤的目的； 2、大分子药物多数通过注射治疗（静脉或皮下）。	大分子生物药生产主要对工程细胞/菌通过发酵及纯化后获得。之后主要被开发成注射液或冻干粉针剂。制剂生产工艺主要包括原液融解，无菌罐装，（冷冻干燥），轧盖等。

2、发行人和礼进生物现有管线产品选择的靶点以及适应症不同

发行人及礼进生物已进入临床阶段的管线产品所选择的靶点并不相同，适应症也存在差异，具体如下表所示：

公司名称	已进入临床的管线产品	临床阶段 (最快进展)	靶点	适应症
发行人	D-0120	临床 II 期	URAT1	高尿酸血症及痛风
	BPI-D0316	NDA	EGFR	非小细胞肺癌
	D-0502	临床 Ib 期	ER+/HER2-	乳腺癌
	D-1553	临床 I/II 期	KRAS G12C	非小细胞肺癌、结直肠癌等
礼进生物	LVGN6051	临床 I 期	CD-137	局部晚期或转移性恶性肿瘤 (临床初期阶段尚未确定具体适应症)
	LVGN7409	临床 I 期	CD-40	恶性肿瘤(临床初期阶段尚未确定具体适应症)
	LVGN3616	临床 I 期	PD-1	晚期或转移性肿瘤(临床初期阶段尚未确定具体适应症)

综上所述，考虑到发行人与礼进生物在主要研究方向、产品类型、作用机理方面存在显著差别，两者现有管线产品选择的靶点以及适应症不同，因此，礼进生物不存在与发行人从事相同或相似业务的情况，亦不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形。

(二) 礼进生物的收入和毛利与发行人的对比情况

礼进生物目前尚未有产品获批上市销售，其收入来源为产品权益对外授权。与发行人业务收入不存在关系，且礼进生物不属于实际控制人或控股股东控制的公司，不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形。

三、报告期内发行人与礼进生物是否存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人是否保持独立

经核查，报告期内发行人与礼进生物不存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情况，具体如下：

(一) 人员独立性

礼进生物在设立初期，人员招聘尚未到位时，因王结义博士的提议，作为相互结识的朋友，发行人曾有少量员工在礼进生物兼职，具体情况详见本题回复之“一、根据礼进生物股权结构，王耀林(Yaolin Wang)仅为持股 6.87% 的小股东，也不是礼进生物董事，对经营类重大事项不拥有决定权，因此王耀林(Yaolin

Wang)不是礼进生物的实际控制人”之“(六)发行人员工曾经在礼进生物兼职和被授予股票期权的情况”。发行人员工自2019年4月起已不存在于礼进生物兼职的情况。

因此,以上少量发行人员工曾于礼进生物短暂兼职对发行人的人员独立性不构成重大不利影响。

发行人董事、监事及高级管理人员严格按照《公司法》《公司章程》等相关法律和规定选举产生,不存在违规兼职情况。发行人的员工均由自身独立招聘,礼进生物的员工亦由其独立招聘,不存在发行人与礼进生物员工交叉任职的情形,因此发行人人员与礼进生物人员不存在混同或共用的情形,发行人人员具备独立性。

(二) 财务独立性

发行人设立了独立银行账户,不存在与其他任何单位或人士共用银行账户的情形。发行人作为独立纳税人,依法独立进行纳税申报和履行缴纳义务,不存在与其他任何单位混合纳税的情况。因此发行人财务与礼进生物财务不存在混同或共用的情形,发行人财务具备独立性。

(三) 机构独立性

发行人的组织机构独立于控股股东和礼进生物等其他关联方。发行人具有健全的内部经营管理机构,该等机构独立行使职权,不受控股股东和其他关联方的干预,亦未存在与发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业机构或礼进生物等其他关联方混同的情况。因此发行人机构与礼进生物机构不存在混同或共用的情形,发行人机构具备独立性。

(四) 资产独立性

发行人具有开展业务所需的资质、设备、设施,具有独立的服务及材料采购系统。发行人全部资产均由发行人合法拥有和使用,主要资产权利不存在产权归属纠纷或潜在的相关纠纷。因此发行人资产与礼进生物资产不存在混同或共用的情形,发行人资产具备独立性。

(五) 业务独立性

发行人拥有经营所需的独立完整的技术研发、原料采购等业务经营体系，发行人目前主要产品均在研发阶段，尚未开展商业化销售。礼进生物主营业务为创新肿瘤抗体类药物（大分子生物药）的研发，与发行人从事小分子靶向化学药属于完全不同的细分领域，因此发行人业务与礼进生物业务不存在混同或共用的情形，发行人业务具备独立性。

经访谈礼进生物确认，礼进生物具备直接面向市场独立持续经营的能力，与发行人在资产、业务、人员、财务、组织机构等方面均保持独立，不存在混同情形。

综上所述，报告期内发行人与礼进生物不存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人保持独立。

四、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

1、获取礼进生物提供的股权结构图、股权认购协议、股东协议公司章程等文件，了解王耀林（Yaolin Wang）在礼进生物的持股变动情况以及礼进生物公司治理主要安排；

2、访谈礼进生物，了解发行人董事、高管及员工曾在礼进生物存在持股、兼职的情况及原因；

3、访谈发行人董事、监事及高管，核查大分子生物药及小分子化学药业务的主要区别；

4、核查礼进生物官方主页、药物临床试验登记与信息公示平台(chinadrugtrials.org.cn)，了解礼进生物主要产品，其靶点、适应症等情况；

5、取得并审阅礼进生物最近三年未经审计的财务报表，了解礼进生物最近三年的收入及毛利情况；

6、通过公开信息查询礼进生物的股权结构、经营范围等基本情况，并访谈礼进生物管理层，了解礼进生物的业务领域；

7、取得王耀林（Yaolin Wang）填写的调查表及银行流水，确认其是否曾在礼进生物兼职及领取薪酬。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

- 1、礼进生物并非实际为王耀林（Yaolin Wang）控制企业；
- 2、公司员工在礼进生物持股、兼职系因礼进生物经营初期，相关人员尚未到岗，在王结义博士的建议下而部分员工提供了兼职服务，具有合理性；
- 3、礼进生物未与发行人从事相同或相似业务，不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争情形；
- 4、报告期内发行人与礼进生物不存在人员、机构、资产、业务、财务混同或共用的情形，发行人保持独立；
- 5、发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

6、关于发明专利

根据问询回复，发行人共拥有 9 项境内发明专利，其中 4 项专利目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作，序号 9 专利系序号 1 专利的分案授权；发行人共 16 项境外发明专利，其中 1 项专利目前暂未对相关靶点药物开展进一步研发工作，其余专利的形成或取得的详细过程与境内对应专利相同。请发行人进一步说明：（1）发行人该项分案授权专利的形成原因，是否与母专利实质属于同一专利；（2）境内外专利之间的映射关系，有无实质差异，是否仅为不同国别专利；（3）结合前述情况充分论述发行人是否满足科创属性关于专利数量的相关要求。

请保荐机构和发行人律师对发行人是否符合科创属性关于专利数量的相关要求进行检查并发表明确意见。

回复：

一、发行人该项分案授权专利的形成原因，是否与母专利实质属于同一专利

（一）发行人两项 D-0120 中国发明专利的形成原因

发行人两项 D-0120 中国发明专利的形成过程如下所述：

项目	专利名称	专利号/ PCT 申请号	简称	申请时间	优先权日	授权时间	保护范围
序号 1 中国专利	羧酸化合物及其制备方法和用途	201410398333.4	334 专利	2014 年 8 月	/	2018 年 2 月	一系列具体化合物，其中包括 D-0120 核心化合物
<p>根据《专利法》第二十九条第二款“申请人自发明或者实用新型在中国第一次提出专利申请之日起十二个月内，或者自外观设计在中国第一次提出专利申请之日起六个月内，又向国务院专利行政部门就相同主题提出专利申请的，可以享有优先权。”</p> <p>为进一步保护 D-0120 核心化合物及与其相类似的一些具体化合物，发行人递交了一项 PCT 专利申请。根据专利法的相关规定，由于 PCT 专利与 334 专利为相同主题，PCT 专利可享有 334 专利的优先权。</p>							
PCT 专利	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	PCT/CN2015/086605	PCT 专利	2015 年 8 月	2014 年 8 月	/	一系列具体化合物，其中包括 D-0120 核心化合物

项目	专利名称	专利号/ PCT 申请号	简称	申请时间	优先权日	授权时间	保护范围
PCT 专利申请是指根据《专利合作条约》实施的国际专利申请方式，缔约国的居民均有权递交 PCT 专利申请。PCT 专利申请分为国际申请阶段和国家申请阶段。PCT 专利的国际申请程序并不对申请专利进行任何实质性审查和授权，仅为专利的国际申请提供优先权保护，最终由各国的专利审查机构确定是否对技术成果授予专利保护以及技术成果的专利保护范围。							
发行人通过 PCT 专利向多个国家进行专利申请，426 专利为该 PCT 专利进入中国国家阶段的中国专利申请。							
序号 9 中国专利	羧酸化合物及其制备方法和用途”	201580043042.6	426 专利	2015 年 8 月	2014 年 8 月	2021 年 2 月	与 D-0120 相类似的一些具体化合物（不包括 D-0120 核心化合物）

如上所述，334 专利与 426 专利系发行人为了保护 D-0120 及其相关化合物申请的两个不同专利，两个专利属于同族专利，这两项专利具有不同的申请时间，拥有不同的保护范围。

（二）两项 D-0120 的相关专利不属于同一专利

1、专利权不能重复授予

相关法律法规	具体内容
中华人民共和国专利法（自 2021 年 6 月 1 日起施行）	第九条 同样的发明创造只能授予一项专利权。
	第六十四条 发明或者实用新型专利权的保护范围以其权利要求的内容为准，说明书及附图可以用于解释权利要求的内容
专利审查指南	第二部分 第三章 第 6 节 对于发明或实用新型，专利法第九条或专利法实施细则第四十一条中所述的“同样的发明创造”是指两件或两件以上申请(或专利)中存在的保护范围相同的权利要求。

上述条款规定了权利要求书确定专利权的保护范围，是专利权的核心部分。相同的发明创造（即具有相同的保护范围的权利要求）不能重复授予专利权。因此，从专利权不能重复授予的角度上来讲，两项 D-0120 的相关专利不属于同一专利。

2、D-0120 相关的两项专利保护了不同的化合物

D-0120 的两项专利属于同族专利，但权利要求的保护范围不同，不属于同一专利。具体而言，334 专利的权利要求书保护的是一系列具体化合物，其中包含 D-0120 核心化合物，而 426 专利的权利要求书保护的是与 D-0120 核心化合物相类似的其他一些具体化合物。换言之，334 专利与 426 专利属于同一专利家族的两个成员，具有不同的权利要求，即不同的保护范围。两项 D-0120 相关专利

实质上不属于同一专利，334 专利保护了 D-0120 的化合物，426 专利对于 D-0120 的竞争对手，具有一定的抵御作用。

二、境内外专利之间的映射关系，有无实质差异，是否仅为不同国别专利

（一）发行人境外发明专利与境内发明专利不具有一一对应的映射关系，部分专利在专利授权的范围上具有实质差异

1、由于境内外各国具有不同的专利审查标准，对各项专利的技术特征存在不同的认定方法或角度，因此发行人授权专利在不同国家授权的通式化合物或具体化合物存在部分差异

为保护发行人的知识产权，发行人递交了多项 PCT 申请。PCT 专利申请分为国际申请阶段和国家申请阶段。PCT 专利的国际申请程序并不对申请专利进行任何实质性审查和授权，仅为专利的国际申请提供优先权保护，所以 PCT 通常系一项较为复杂且涵盖多项专有技术的技术包。

待 PCT 专利进入国家申请阶段后，发行人可以根据各个国家的专利法对专利申请进行修改，并最终由各国的专利审查机构根据各个国家的专利申请法规确定是否对技术成果授予专利保护以及技术成果的专利保护范围。

因此，同一专利家族的境外申请和境内申请涉及相同或类似的化合物及/或技术原理，但是由于境内外各国具有不同的专利审查标准，对各项专利的技术特征存在不同的认定方法或角度，因此发行人已授权的中国境内与境外各国的发明专利在授权的权利要求的具体保护范围上存在一定差异，具体体现在授权专利在不同国家授权的通式化合物或具体化合物存在部分差异，故而发行人境外发明专利与境内发明专利不具有一一对应的映射关系，部分专利在专利授权的范围上具有实质差异。

2、发行人境内外专利授权保护的通式化合物或具体化合物的差异情况

截至本回复报告出具日，发行人境内外专利的对应情况具体如下，以下对应的专利属于同族专利，但在不同国家授权的通式化合物或具体化合物存在部分差异，具体情况如下：

序号	相关产品	专利名称	PCT 申请	已获授权国家	授权专利号	授权保护范围的具体差异情况
1	D-0120 及/或类似化合物	羧酸化合物及其制备方法和用途	/	中国	201410398333.4	该专利保护了 D-0120 化合物及一系列类似化合物
2		羧酸化合物及其制备方法和用途 CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	WO2016023460	中国	201580043042.6	1、201580043042.6 中国专利保护了一系列 D-0120 类似化合物，其他各国已授权专利均保护了 D-0120 化合物及一系列类似化合物 2、中国授权专利的化合物独立权利要求包含 13 种化合物；美国两项授权专利的化合物独立权利要求合计包含 1 个通式化合物及 9 种化合物；澳大利亚授权专利的化合物独立权利要求包含 4 个通式化合物；以色列、印度及南非授权专利的化合物独立权利要求包含 2 个通式化合物；日本授权专利的化合物独立权利要求包含 24 种化合物
3				美国	9,809,580	
4				美国	9,856,239	
5				澳大利亚	2015303597	
6				以色列	250524	
7				印度	344182	
8				日本	6568929	
9				南非	2017/01388	
10	D-0502 化合物及/或类似化合物	选择性雌激素受体降解物及其用途 SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	WO2017136688	中国	201780008535.5	
11				美国	10,647,724	
12				欧盟	3411034	
13				俄罗斯	2734501	
14				南非	2018/05573	
15				以色列	260789	
16				日本	6905539	
17	美国	11,014,936				
18	D-1553	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	PCT/CN2020/091274	美国	11,091,481	美国专利已授权，其他专利尚在申请之中
19	BPI-D0316 化合物及	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	/	中国	201510654436.7	该专利保护了一系列 BPI-D0316 的类似化合物

序号	相关产品	专利名称	PCT 申请	已获授权国家	授权专利号	授权保护范围的具体差异情况
20	/ 或类似化合物	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途 PYRIMIDINE OR PYRIMIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF	WO2016070816	中国	201510152615.0	1、该系列专利保护了 B PI-D0316 化合物及/或类似化合物 2、欧盟、日本及美国授权专利的化合物独立权利要求仅包含一种化合物及其盐型，中国授权专利的化合物独立权利要求包含 2 种化合物及其盐型
21				美国	10,179,784	
22				欧盟	3216786	
23				日本	6637058	

（二）新药研发行业申请多国专利的必要性

新药研发行业对知识产权的依存度高，新药研发企业对产品知识产权的保护贯穿整个产品的研究与开发全过程。新药研发企业需布局专利保护策略、专利保护的范围及国家，才能通过专利的排他权来实现产品的盈利。

由于化学创新药的核心是化合物，因此能够保护化合物本身的一个或数个核心专利对于控制药品的开发、上市、销售及其整个链条至关重要。在化合物专利的基础上，权利人还可以进一步提出化合物的晶型、制剂、制备方法等专利申请，以构筑从不同的方面保护产品的专利组合，更有效地维护自身权益，阻碍竞争对手。

1、专利权具有地域性

专利具有地域性，通常一个国家或一个地区根据该国家或地区法律所授予和保护的专利权仅在该国或该地区的范围内有效，对其他国家或地区不具有法律效力，在其他国家或地区其专利权是不被确认与保护的。根据《专利法》第三条“国务院专利行政部门负责管理全国的专利工作；统一受理和审查专利申请，依法授予专利权。省、自治区、直辖市人民政府管理专利工作的部门负责本行政区域内的专利管理工作。”因此，需要在不同的国家和地区分别申请专利并获得授权，以便在这些国家和地区都获得专利保护。

2、发行人在多个国家开展临床试验

发行人在多个国家开展临床试验，其中发行人 D-0502 产品在中国和美国同步开展国际多中心临床试验，发行人 D-0120 产品在中国和美国进行了多项试验，

发行人 D-1553 产品已在中国、美国、澳大利亚、韩国及中国台湾等多个国家及地区开展国际多中心临床试验。为了保护公司核心技术在境外的知识产权，公司已向境外多个国家提交了相关技术的发明专利申请，截止本回复报告出具日，公司拥有的主要产品已获得 18 项境外授权发明专利。

3、有利于发行人未来的商业化权利

发行人可采取授权合作模式，授权具有临床开发经验及销售能力、有行业实力的海外药企开拓发行人不自主开展临床试验的海外市场，发行人享受相应的收益，并通过开拓更为广阔的海外市场，加快产品管线全球布局的步伐，提升发行人的盈利能力和影响力。

例如，发行人 BPI-D0316 产品的同类竞品阿美替尼及伏美替尼的专利权人通过授权合作模式，均获得了高额的许可费收入。

翰森制药（3692.HK）于 2020 年 7 月向美国 EQRx 公司授予了在中国境外的研究、开发、生产和商业化阿美替尼的权利，根据约定翰森制药有权收取 1 亿美元的首付款和研发里程碑款项（不包括商业里程碑和销售分成）。

艾力斯（688578.SH）于 2021 年 6 月向美国 ArriVent 公司授予了在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发伏美替尼的权利，根据约定伏美替尼将获得 4,000 万美元的首付款，累计不超过 7.65 亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件），销售提成费，以及 ArriVent 一定比例的股份。

综上所述，发行人的同一家族的境外发明专利与境内发明专利的授权权利要求不具有一一对应的映射关系，部分专利保护范围具有实质差异。专利权具有地域性的特征，发行人实际在多个国家及地区开展临床试验，境外专利能够更有效地保护发行人的境外权益，具有较大的商业价值。

三、结合前述情况充分论述发行人是否满足科创属性关于专利数量的相关要求

根据 2021 年 4 月修订的《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定》之第五条“支持和鼓励科创板定位规定的相关行业领域中，同时符合下列 4 项指标的企业申报科创板发行上市”中关于专利数量的要求为“（三）形成主营业务收入的发明专利（含国防专利）5 项以上，软件企业除外”。

结合上述回复，发行人的 D-0120 的两个授权专利不属于同一专利，发行人的境内与境外专利属于同族专利，但部分专利的授权权利要求保护范围不同，无法一一对应。

截至本回复报告出具日，发行人的主要在研产品拥有 5 项境内授权专利，具体情况如下所示：

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	专利申请日	授权公告日	取得方式
1	嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途	BPI-D0316	201510152615.0	发行人、贝达药业	2015.4.1	2019.3.1	申请取得
2	氘代嘧啶类化合物、其制备方法、药物组合物和用途	BPI-D0316	201510654436.7	发行人、贝达药业	2015.10.10	2018.6.5	申请取得
3	羧酸化合物及其制备方法和用途	D-0120	201410398333.4	发行人	2014.8.13	2018.02.02	申请取得
4	羧酸化合物及其制备方法和用途	D-0120	201580043042.6	发行人	2015.8.11	2021.2.5	申请取得
5	选择性雌激素受体降解物及其用途	D-0502	201780008535.5	发行人	2017.2.3	2021.3.19	申请取得

截至本回复报告出具日，发行人主要在研产品拥有 18 项境外授权专利，具体情况如下所示：

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	授权日	专利到期日	取得方式	申请国家
1	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	10,647,724	美国益方	2020. 5. 12	2037. 2. 3	继受取得	美国
2	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	3411034	美国益方	2020. 11. 25	2037. 2. 3	继受取得	欧盟
3	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	2734501	美国益方	2020. 10. 19	2037. 2. 3	继受取得	俄罗斯
4	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	2018/05573	美国益方	2020. 12. 23	2037. 2. 3	继受取得	南非
5	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	11,014,936	美国益方	2021. 5. 25	2037. 2. 3	继受取得	美国
6	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	260789	美国益方	2021. 6. 26	2037. 2. 3	继受取得	以色列

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	授权日	专利到期日	取得方式	申请国家
7	SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS AND USES THEREOF	D-0502	6905539	美国益方	2021. 6. 29	2037. 2. 3	继受取得	日本
8	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTIC AL USES THEREOF	BPI-D0316	10,179,784	发行人	2019. 1. 15	2035. 11. 5	申请取得	美国
9	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTIC AL USES THEREOF	BPI-D0316	6637058	发行人	2019. 12. 27	2035. 11. 5	申请取得	日本
10	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTIC AL USES THEREOF	BPI-D0316	3216786	发行人	2021. 5. 12	2035. 11. 5	申请取得	欧盟
11	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	9,809,580	发行人	2017. 11. 7	2035. 8. 11	申请取得	美国
12	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	9,856,239	发行人	2018. 1. 2-	2035. 8. 11	申请取得	美国
13	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	2015303597	发行人	2020. 1. 2	2035. 8. 11	申请取得	澳大利亚
14	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	250524	发行人	2020. 10. 31	2035. 8. 11	申请取得	以色列
15	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	344182	发行人	2020. 8. 14	2035. 8. 11	申请取得	印度
16	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	6568929	发行人	2019. 8. 9	2035. 8. 11	申请取得	日本

序号	专利名称	相关产品	专利号	专利权人	授权日	专利到期日	取得方式	申请国家
17	CARBOXYLIC ACID COMPOUND, METHOD FOR PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF	D-0120	2017/01388	发行人	2018. 7. 25	2035. 8. 11	申请取得	南非
18	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	D-1553	11,091,481	美国益方	2021. 8. 17	2040. 5. 20	继受取得	美国

注：本表格中第 1 项至第 7 项专利及第 18、19 项专利为开曼益方原始取得，2020 年 4 月 30 日，开曼益方与美国益方签署了《专利转让协议》，该等授权专利转让手续均已经完成。

除已授权专利外，发行人有 3 个境外专利处于已获得核准通知书的状态，具体情况如下：

序号	专利名称	对应产品	专利申请号	专利权人	有效期限	申请国家
1	NOVEL SALTS OF SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR DEGRADRS	D-0502 晶型盐型	16/796,448	发行人	已获得核准通知书	美国
2	PYRIMIDINE OR PYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTIC AL USES THEREOF	BPI-D0316 化合物	252036	发行人	已获得核准通知书	以色列
3	HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF	D-1553 晶型盐型	17/172,984	发行人	已获得核准通知书	美国

综上所述，截至本回复报告出具日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 23 项，其中境内专利 5 项，境外专利 18 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定。此外，发行人另有 3 项专利已获得核准通知书的状态，即将取得专利证书。

四、保荐机构及发行人律师核查意见

（一）核查程序

- 1、查阅了发行人的专利证书；
- 2、申请并取得国家知识产权局关于发行人境内专利的档案副本；
- 3、查询世界知识产权组织（World Intellectual Property Organization）官网；
- 4、查阅了国家知识产权局官网，查阅了 PCT 相应公开文件的信息；
- 5、查阅了《专利法》及《专利法实施细则》等相关法规；
- 6、与发行人专利人员访谈，了解了发行人两项 D-0120 相关专利的形成的原因，了解发行人境内外专利的差异情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

截至本回复报告出具日，发行人及其全资子公司与主要产品相关的发明专利 23 项，符合《申报及推荐暂行规定》第五条第三款的规定，发行人符合科创属性关于专利数量的相关要求。

7、关于股份支付

根据申报材料，发行人从 2017 年到 2020 年在开曼益方层面授予员工股票期权，发行人按照二叉树模型估计股份支付公允价值；发行人将授予研发人员股票期权或限制性股票产生的费用计入研发费用，占研发费用比例较大。请发行人说明：（1）股份支付的公允价值按照二叉树模型进行估计，无风险利率具体选取的标准，报告期大幅变动的原因，其他参数设定及确定依据是否合理；（2）发行人各批次期权行权价格差异较大，在确定公允价值时，是否合理考虑行权时间阶段、外部投资者的入股价格、业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点及市盈率与市净率等因素的影响；（3）2017 年 11 月授予的期权当年摊销金额较大的原因，计算的准确性；（4）报告期内，研发费用和管理费用中股份支付费用归集的依据。

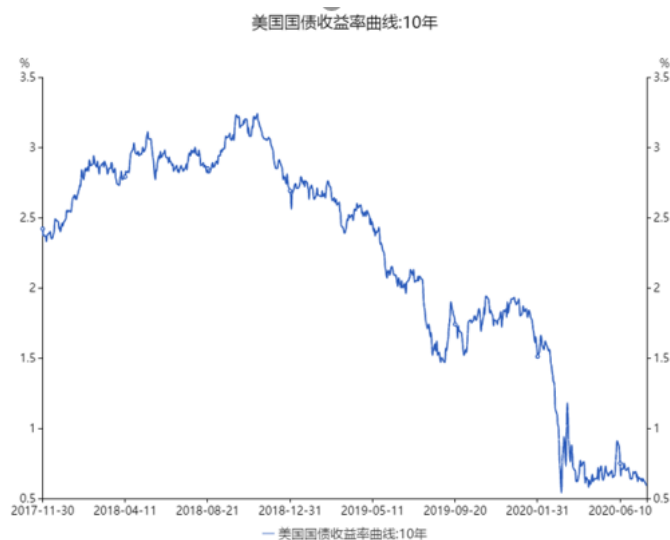
请保荐机构及申报会计师核查上述事项并对股份支付相关权益工具公允价值的计量方法及结果是否合理发表明确意见。

回复：

一、股份支付的公允价值按照二叉树模型进行估计，无风险利率具体选取的标准，报告期大幅变动的原因，其他参数设定及确定依据是否合理

发行人按照二叉树模型估计股份支付的公允价值。二叉树模型是将时间离散化，假设股票价格的两种状态，模拟期权价值变动的树形结构。二叉树模型建立在风险中性假设的大前提下，假设股票价格运动的方向有两种可能，即上涨或者下跌，并将期权的期限细分成若干更小的时间段，随着期间细分的增加，二叉树模型分布函数更倾向于正态分布，在拥有更多限制条件的期权定价中更有优势且更直观。模型中的最优值就是期权的价值，是由期权持有人的最佳选择对应的价值确定的。

由于发行人期权行权价用美元结算，因此采用了与行权期限相匹配的同期美国国债收益率作为无风险利率的选取标准。根据美联储最新公布的国债收益率数据⁶，2017年-2020年美国十年期国债收益率的波动情况如下表所示：



从上图可以看到，由于2017年-2020年美国十年期国债收益率波动较为明显，因此报告期内发行人二叉树期权定价模型选取的无风险利率变动幅度较大具有合理性。

除无风险利率以外，发行人二叉树期权定价模型的主要参数和假设的确定依据及合理性分析如下：

主要参数和假设	确定依据及合理性分析
股价预计波动率	(1) 系根据5家可比公司历史股票价格日均收益率，并结合行权期限的匹配性进行计算。 (2) 股价预计波动率的估计，采用可比公司历史股价估计预期股价波动率对非上市公司股价波动率进行模拟的做法，符合一般评估惯例。
股票期权有效期	股票期权有效期均为10年，与股权激励计划文件中的具体条款规定一致。
预计股息率	考虑发行人目前尚无药品上市销售，处于持续亏损的状态，历史期间从未进行过分红，且在授予日也未有分红安排。

⁶ 美联储公布的国债收益率数据数据来源网址：

<https://www.federalreserve.gov/datadownload/Output.aspx?rel=H15&series=bf17364827e38702b42a58cf8eaa3f78&lastobs=&from=&to=&filetype=csv&label=include&layout=seriescolumn&type=package>

二、发行人各批次期权行权价格差异较大，在确定公允价值时，是否合理考虑行权时间阶段、外部投资者的入股价格、业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点及市盈率与市净率等因素的影响

发行人采用收益法及参考外部融资价格的方法对公司股东的全部权益进行评估，股份支付的公允价值按照二叉树模型进行估计。各授予时点行权价、普通股每股的公允价值、最近一次的外部融资价格、各授予日期权评估方法及对应的期权评估价值汇总如下：

授予日	行权价 (USD)	普通股每股公允价值 (USD)	最近一次融资价格	普通股每股公允价值的评估方法 ²	期权公允价值 (USD)
2017/11/30	0.13	1.33	2017年3月增资 -USD1.33/股	参考最近一轮融资价格	1.21
2018/4/13	0.13	2.15		收益法	2.03
2018/6/14	0.13	2.15		收益法	2.03
2018/9/18	0.13	2.15		收益法	2.03
2019/6/25	0.39	3.57	2019年1月增资 -USD3.57/股	参考最近一轮融资价格	3.21
2020/3/18	0.39	5.60	2020年9月增资 -USD5.85/股	收益法	5.22
2020/6/29	0.41	5.85 ¹		参考最近一轮融资价格	5.45
2020/7/23	0.41	5.85 ¹		参考最近一轮融资价格	5.45

注¹：由于2020年6月发行人已就新一轮融资计划开始与投资人进行洽谈，基本确定了该轮融资整体估值的区间范围；此外，在2020年6月和2020年7月两批次期权授予时点与2020年9月最新一轮融资完成时点之间，未发生导致公司估值发生重大变化的重要里程碑事件，因此上述两批次授予期权普通股每股公允价值系参照该轮融资估值进行确定；

注²：由于2018年4月、2018年6月、2018年9月、2020年3月期权授予时间点与对应最近一次融资完成时点相距较远，出于谨慎性考虑，该等批次授予期权普通股每股公允价值系通过收益法确定。

2017年11月、2019年6月、2020年6月及2020年7月在确定股份支付权益工具的公允价值时，由于发行人实施股权激励时为非上市公司，无公开市场估值，但鉴于接近时间点通过增资的方式引入了外部投资者，为更加准确、谨慎的反映上述权益工具的公允价值，在评估时均参考了最近一次外部投资者的入股价格。外部投资者入股系综合考虑了发行人业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点及市盈率与市净率等因素的影响后作出的独立判断，因此作为股份支付

权益工具的公允价值具有合理性，符合《企业会计准则—股份支付》及《首发业务若干问题解答（二）》中关于在确认股份支付费用公允价值时可优先参考熟悉情况并按公平原则自愿交易的各方最近达成的入股价格或相似股权价格确定公允价值，如近期合理的 PE 入股价的相关要求。

除上述 4 个时间点外的其他授予时间点，因距离外部增资的时点较远，因此采用收益法对企业价值进行评估。发行人根据当前的业绩基础与变动预期、市场变化、行业特点并同时结合外部投资者入股价格的变动趋势，对公司未来的业绩进行最佳预测。

综上，发行人在确定各批次期权公允价值时，已合理考虑行权时间阶段、外部投资者的入股价格、业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点及市盈率与市净率等因素的影响，各批次期权行权价格差异较大，具有合理性。

三、2017 年 11 月授予的期权当年摊销金额较大的原因，计算的准确性

根据开曼益方董事会及《员工期权计划》的约定，发行人授予期权持有者股票期权的等待期不超过 4 年，并约定从员工期权计划授权行权起始日起的第一年起行权 25%，剩余的期权将于剩余 36 个月内等额兑现。

2017 年 11 月，为激励运营初期的公司员工，发行人集中向员工授予 324 万份股票期权，该批期权行权起始日参考员工入职日期确定，因此该批次期权在实际授予日时点（2017 年 11 月）部分期权已完成解锁，从而导致 2017 年 11 月授予的期权当年摊销金额较大，具体数据汇总如下：

行权起始日	期权授予日	摊销截止日	授予数量 (份)	期权价值 (万元人民币)	截至 2017 年末 已解锁数量 (份)	截至 2017 年末 应摊销费用总额 (万元人民币)
2015 年 8 月	2017 年 11 月	2019 年 8 月	1,289,340	1,044.17	1,099,073	895.24
2015 年 12 月		2019 年 12 月	427,088	346.11	343,302	278.21
2016 年 1 月		2020 年 1 月	30,000	24.30	23,750	19.23
2016 年 5 月		2020 年 5 月	87,770	71.20	61,561	49.94
2016 年 9 月		2020 年 9 月	155,974	126.39	95,317	77.24
2016 年 11 月		2020 年 11 月	74,605	60.56	42,224	34.28
2017 年 8 月		2021 年 8 月	1,180,542	963.94	256,194	209.19

行权起始日	期权授予日	摊销截止日	授予数量 (份)	期权价值 (万元人民币)	截至 2017 年末 已解锁数量 (份)	截至 2017 年末 应摊销费用总额 (万元人民币)
合计			3,245,319	2,636.65	1,921,421	1,563.33

四、报告期内，研发费用和管理费用中股份支付费用归集的依据

根据股票期权激励对象所获股票期权数量乘以期权公允价值作为股份支付费用，按所属岗位性质将该股份支付费用分配至管理费用和研发费用，股份支付费用在各费用科目归集情况与享受股权激励的公司员工情况如下：

岗位性质	员工人数	占比	费用科目	股份支付费用 (万元)	占比
研发人员	29	87.88%	研发费用	87,156.56	99.76%
管理人员	4	12.12%	管理费用	205.66	0.24%
合计	33	100.00%	-	87,362.22	100.00%

其中，各批次授予股票期权股份支付费用按岗位类型在研发费用和管理费用归集的具体情况如下表所示：

批次	岗位性质	员工人数	相应授予份额	股份支付费用科目	每年股份支付费用（万元）			
					2017年度	2018年度	2019年度	2020年度
2017年11月	研发人员	4	3,155,319	研发费用	1,519.17	598.77	291.51	154.13
	管理人员	2	90,000	管理费用	44.16	16.86	8.30	3.77
2018年4月	研发人员	3	604,858	研发费用	-	246.33	312.06	277.84
	管理人员	-	-	管理费用	-	-	-	-
2018年6月	研发人员	5	101,728	研发费用	-	41.63	47.73	44.33
	管理人员	-	-	管理费用	-	-	-	-
2018年9月	研发人员	11	642,208	研发费用	-	150.20	383.43	354.79
	管理人员	3	13,000	管理费用	-	3.04	7.81	7.21
2019年6月	研发人员	27	2,937,497	研发费用	-	-	1,973.39	4,507.22
	管理人员	4	51,500	管理费用	-	-	38.77	75.74
2020年3月	研发人员	4	70,000	研发费用	-	-	-	256.91
	管理人员	-	-	管理费用	-	-	-	-
2020年6月	研发人员	3	17,289,158	研发费用	-	-	-	66,185.09
	管理人员	-	-	管理费用	-	-	-	-
2020年7月	研发人员	4	2,563,288	研发费用	-	-	-	9,812.03
	管理人员	-	-	管理费用	-	-	-	-

批次	岗位性质	员工人数	相应授予份额	股份支付费用科目	每年股份支付费用(万元)			
					2017年度	2018年度	2019年度	2020年度
小计	-	-	27,518,556		1,563.33	1,056.83	3,063.00	81,679.06

其中，管理类人员主要指承担综合管理职能的人员（含财务、人事以及行政管理等人员），研发类人员主要指承担研发具体职能的人员（含临床前研发、CMC、临床研发等人员）。就费用金额而言，发行人报告期内的研发人员股份支付费用占比较高，该费用比例与相应的职能人员占比相符，与发行人为研发驱动型的公司定位一致。

综上，发行人根据被激励对象所在的职能部门及承担的职能角色对股权激励费用进行分摊，分别计入管理费用和研发费用，相关人员的界定标准与股权激励计划的人员构成匹配，与各项费用的归集内容匹配，符合会计准则的相关要求。

五、保荐机构及申报会计师核查意见

（一）核查程序

1、查阅发行人报告期内聘请的评估机构银信资产评估有限公司对 2017 年度至 2020 年度发行人向员工授予的股票期权公允价值进行评估，并于 2020 年 11 月 24 日出具的“银信咨报字（2020）第 362 号”《估值报告》，核查各批次期权的公允价值；通过内部评估专家复核所使用的估值方法、估值模型及相关估值参数，并评估其合理性；

2、获取发行人股份支付方案和相关董事会及股东会决议，检查了授予股票期权的条款和行权条件；

3、获取各批次股权授予的员工名单，根据经评估的各批次期权的公允价值，测算股权支付金额；

4、通过获取发行人的员工花名册了解相关员工的工作岗位与部门，并核查其股份支付计入的费用类别和依据，是否符合相应的会计准则要求。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人报告期内的权益工具的公允价值按照二叉树模型进行估计，无风险利率及其他参数的设定，具备合理的确定依据；

2、发行人各批次期权在确定公允价值时，已合理考虑行权时间阶段、外部投资者的入股价格、业绩基础与变动预期、市场环境变化、行业特点及市盈率与市净率等因素的影响；

3、2017 年 11 月授予的期权，股份支付费用的摊销额的计算准确；

4、股份支付费用在研发费用和管理费用的分配具有合理的依据。

综上，发行人报告期内相关权益工具的公允价值的计量方法及结果均是合理的。

8、关于研发费用

根据首轮问询回复，发行人研发团队人数快速增长，员工薪酬按照工时在不同项目之间分摊。另，母公司报表研发费用金额与加计扣除存在较大差异，主要为不能归集到项目的临床前探索及实验材料费用。请发行人补充说明：（1）研发各部门中是否存在从事生产工作的人员，研发人员是否存在生产工作的情况，是否存在员工从非研发岗位调岗至研发部门的情形；（2）公司是否建立工时划分信息系统，相关内控措施及关键控制节点，内控运行是否有效；（3）不能归集到项目的临床前探索及实验材料费用核算的具体内容，计入研发费用的外部依据，核算是否准确，研发领料的内控措施。

请保荐机构、申报会计师核查以上情况，对发行人研发人员界定是否合理、研发费用中职工薪酬归集是否合理发表核查意见。

回复：

一、研发各部门中是否存在从事生产工作的人员，研发人员是否存在生产工作的情况，是否存在员工从非研发岗位调岗至研发部门的情形

（一）发行人尚未进入商业化生产阶段，不存在从事生产工作的人员

截至本回复报告出具日，发行人的产品管线有 1 个处于新药上市申请(NDA)阶段的产品，3 个处于临床试验阶段的产品和 5 个临床前在研项目，尚未进入商业化生产阶段，因此发行人目前不存在生产活动，也无员工（包括研发各部门人员）从事生产活动。

（二）发行人研发团队规模的扩充来源于外部招聘，并制定了严格的调岗审批控制流程，不存在员工从非研发岗位调岗至研发部门的情形

报告期内，发行人研发团队规模的扩充均来源于外部招聘。为了确保员工专业技能及背景与岗位职责匹配，发行人制定了严格的调岗审批控制流程，员工调岗首先需要由人事部按要求填写《员工转岗申请表》，并经调入、调出部门签署意见后，报董事长批准后，方可执行。人事部会将审批结果及时通知申请调入部门及调出部门，并办理相关手续。调岗员工在新岗位适应期为 3 个月，经评估若不能胜任新岗位要求则转回原岗位或安排其他合适岗位。

报告期内发行人员工中非研发人员均为管理人员，管理人员主要负责财务、人事和行政等事务。发行人研发部门与管理部相互独立运行，管理人员与研发人员工作内容差异较大，管理人员调入研发部门存在较高的专业技能壁垒。报告期内，发行人不存在员工从非研发岗位调至研发部门的情形。

二、公司是否建立工时划分信息系统，相关内控措施及关键控制节点，内控运行是否有效

发行人未建立工时划分信息系统。报告期内，发行人研发人员工时的计量通过以下系统性流程进行：（1）每位研发人员需每周根据考勤系统的工时记录填写《工时统计表》，并按实际工作内容将每周发生的工时在各项目之间进行分配；（2）交由归属的研发部门负责人进行审批。研发各部门负责人每月初按照项目进度情况预估研发人员本月工作内容和工时分配，并在月末参照预估情况和项目实际进度情况对研发人员提交的项目工时分配情况进行审核；（3）审核完毕后，研发各部门负责人将该月研发人员《工时统计汇总表》提交至人事部；（4）人事部根据考勤系统记录对每位员工的工时进行复核并提交管理层；（5）在管理层对每月的工时分摊情况进行最终审批确认后；（6）财务部根据“工时统计汇总表”中各项目人员投入时间的情况，将各个研发人员薪酬在各研发项目中进行分配，以在各研发项目间准确归集和分摊研发人员薪酬费用。

发行人以经审核的研发人员工时统计汇总表作为主要依据，将研发人员的薪酬费用归集到各个项目。发行人针对研发人员工时记录和工资费用归集制定了完整的控制流程并设立了有效的关键控制点。控制流程中涉及具体研发部门、人事部、财务部等多个部门以及公司管理层的审核确认，在每个流程环节均按照职责分离原则进行内部控制措施的实施，确保研发项目管理相关内部控制有效运行。

三、不能归集到项目的临床前探索及实验材料费用核算的具体内容，计入研发费用的外部依据，核算是否准确，研发领料的内控措施

报告期内，发行人母公司报表研发费用和母公司纳税申报表加计扣除数的差异明细中，不能归集到研发费用加计扣除项目的临床前探索及实验材料费用主要包括临床前探索性研究服务采购、无法归集到研发费用加计扣除项目的人员工资和实验试剂耗材及其他等。临床前探索项目由发行人核心技术人员确定并完成立

项，但由于具体研发内容涉及到发行人的核心技术和商业机密因此在税务申报时未披露立项情况，不参与研发费用加计扣除。具体金额如下：

单位：万元

项目	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度
临床前探索性研究服务采购	1,259.76	272.51	200.78	132.28
无法归集到研发费用加计扣除项目的人员工资	818.59	1,024.46	262.53	95.87
实验试剂耗材及其他	100.79	506.83	131.92	54.11
合计	2,179.14	1,803.79	595.23	282.25

（一）不能归集到项目的临床前探索及实验材料费用核算的具体内容，计入研发费用的外部依据，相关核算准确

项目类别	会计核算相关政策文件	发行人将其计入研发费用的合理性	税务加计扣除相关政策文件	发行人实际情况	是否能加计扣除
临床前探索性研究服务采购	《企业会计准则》《财政部关于企业加强研发费用财务管理的若干意见》（财企[2007]194号）	发行人根据“通过外包、合作研发等方式，委托其他单位、个人或者与之合作进行研发而支付的费用”条文规定，将相关合同产生的费用应计入研发费用，具备合理性。	《财政部、税务总局、科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税[2018]99号） 《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》（税务总局公告2015年第97号）	发行人按照研发项目设立台账归集核算研发费用，根据相关服务合同的约定，依据合同实际约定的履约义务的实际完成进度核算研发费用，研发费用的核算具备准确性。	否
临床前探索性研究人员工资		发行人根据“企业在职研发人员的工资、资金、津贴、补贴、社会保险费、住房公积金等人工费用以及外聘研发人员的劳务费用”条文规定，将相关人员工资薪金费用应计入研发费用，具备合理性。		发行人建立了严格的工时统计表相关内控流程，该内控流程得到有效执行。根据工时统计表的记录，发行人将研发人员的工资薪金费用依据其实际从事的研发活动，归属到不同的研发项目及临床前探索性研究活动中，研发费用按项目归集的核算具备准确性。	否

项目类别	会计核算相关政策文件	发行人将其计入研发费用使用的合理性	税务加计扣除相关政策文件	发行人实际情况	是否能加计扣除
实验试剂耗材及其他		发行人根据“研发活动直接消耗的材料、燃料和动力费用”条文，将相关实验材料费用应计入研发费用，具备合理性。		发行人制定了详细的实验试剂耗材的领用和财务核算内控措施，相关内控流程得到有效执行。发行人按照研发项目设立台账归集核算研发费用，研发费用按项目归集的核算具备准确性。	否

（二）采购实验试剂耗材及研发领料的内控措施

1、采购实验试剂耗材的内控措施

就实验试剂耗材的领用和财务核算，发行人制定了详细的内控措施，研发部门的人员根据需求提出实验材料的采购申请，采购部根据经审批的需求向供应商下单，在实际收到货且完成验收后，采购部门及研发部门人员将相关单据提交财务部，财务部会计根据经批准的采购申请单及验收单据，按照研发项目设立台账归集核算研发费用。

2、研发领料的内控措施

关于研发领料的内控措施，发行人制定了相关领料规章制度：研发物料到货后，由仓库管理员负责拆箱和入库登记。在实际领料时，由领料人填写领料单，并经所在研发小组组长及研发部门总监核对确认无误后签字，仓库管理员根据经签字的领料单发放物料，化学部总监每周复核库存情况及领料情况。

四、保荐机构及申报会计师核查意见

（一）核查程序

1、访谈发行人人事部负责人，了解发行人对研发人员和管理人员的界定标准以及报告期内员工调岗情况；取得发行人花名册，查阅其人员名单的所属部门；取得研发人员的工资明细表，与研发费用中的职工薪酬进行比较；

2、获取发行人员工花名册，抽样选取花名册中的研发人员进行访谈，了解研发人员背景资料及学历情况，结合其所从事的工作内容，分析发行人员的履历与其实际工作内容的匹配性；

3、查阅《财政部、税务总局、科技部关于提高研究开发费用税前加计扣除比例的通知》（财税[2018]99号）及《国家税务总局关于企业研究开发费用税前加计扣除政策有关问题的公告》（税务总局公告2015年第97号）等文件对研发费用加计扣除的相关规定，分析发行人对临床前服务采购费用、研发人员薪酬及实验材料费用等按项目归集的合理性；

4、访谈发行人财务负责人，了解发行人研发支出归集和核算方法，获取并检查研发支出明细账及各项目研发支出的归集明细项目，关注发行人对临床前服务采购费用、研发人员薪酬及实验材料费用等在研发项目中的分摊依据是否合理及计算过程是否正确；

5、复核发行人职工薪酬的分摊计算过程，并将计算结果与研发费用中职工薪酬的金额进行比较。

6、了解发行人研发采购及研发领料的相关内部控制，获取了采购流程及实验室物料领取的制度文件，评估了相关内控设计的合理性，对关键控制点执行有效性测试。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人研发人员界定合理，研发各部门不存在从事生产工作的人员，研发人员不存在生产工作的情况，不存在从员工从非研发岗位调岗至研发部门的情形；

2、发行人针对研发人员工时记录和工资费用归集制定了完整的控制流程并设立了有效的关键控制点，形成了研发费用按项目归集的分摊制度，形成了研发领料相关内控制度，相关内控措施运行有效，确保研发项目管理相关内部控制有效运行；

3、不能归集到项目的临床前探索及实验材料费用主要包括临床前探索性研究服务采购、临床前探索性研究工资费用以及实验试剂耗材及其他，计入研发费用具有合理性，核算准确；

4、发行人职工薪酬费用按照人员归属部门及从事的活动类型（管理或研发）进行分摊，研发费用中薪酬费用按工时记录进行项目划分，制定了完整的控制流程并设立了有效的关键控制点，归集分摊结果合理。

9、关于行业监管政策

2021年7月，国家药品监督管理局药品审评中心发布公开征求《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》意见的通知。请发行人说明：（1）结合《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》主要内容，分析对于发行人主要在研管线的影响，包括但不限于对照药的选择依据，是否能反映目标适应症患者的最佳用药情况，或为临床中的标准治疗方法，结合上前述情况，进一步说明公司主要管线产品如何满足临床中患者的实际需要，是否对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的影响，是否导致发行人主要管线产品市场空间受到限制等；（2）根据《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》中的共性问题及具体问题，分析发行人主要在研管线是否存在对应风险，是否会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响；（3）请视实际情况揭示相关风险。

请保荐机构核查上述事项，并对上述文件的实施是否会对发行人经营产生较大不利影响发表核查意见。

回复：

一、结合《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》主要内容，分析对于发行人主要在研管线的影响，包括但不限于对照药的选择依据，是否能反映目标适应症患者的最佳用药情况，或为临床中的标准治疗方法，结合上前述情况，进一步说明公司主要管线产品如何满足临床中患者的实际需要，是否对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的影响，是否导致发行人主要管线产品市场空间受到限制等

（一）《临床研发指导原则》的主要内容

2021年7月，CDE发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（以下简称“《临床研发指导原则》”）的征求意见稿，鼓励从“解决患者的需求”的角度出发，对抗肿瘤药物的临床试验设计提出建议，以期指导申请人在

研发过程中，落实以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念，从而促进抗肿瘤科学的有序开发。

《临床研发指导原则》建议加强机制研究、提高精准化治疗、关注治疗需求的动态变化、不断改善产品的安全性、改善治疗体验和便利性。同时，《临床研发指导原则》鼓励体现患者需求的临床试验设计，关注安全性风险。在早期临床阶段，鼓励采用灵活的试验设计，选择合适的试验对象，选择合适的剂量探索方式，鼓励用尽可能少的患者达到概念验证的目的。在关键研究阶段，需选择合适的试验设计，选择合适的临床终点及替代终点，并预设合理的中期分析。

市场较为关注的是《临床研发指导原则》表明，在对照药的选择中，“新药研发应以患者提供更优的治疗选择为最高目标，当选择非最优的治疗作为对照时，即使临床试验达到预设研究目标，也无法说明试验药物可满足临床中患者的实际需要，或无法证明该药物对患者的价值。”

（二）《临床研发指导原则》对 BPI-D0316 产品的影响

1、产品研发进展情况

BPI-D0316（甲磺酸贝福替尼）是发行人自主研发的第三代表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌。截至本回复报告出具日，BPI-D0316 已完成了二线治疗的 II 期注册临床试验，新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中，预计 2022 年获得上市批准；BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进之中。

2、对 BPI-D0316 产品临床试验的影响

BPI-D0316 产品的对照药的选择满足《临床研发指导原则》中对临床试验设计的具体要求，能反映目标适应症患者的最佳用药情况，或为临床中的标准治疗方法，具体分析如下：

（1）BPI-D0316 的二线治疗临床试验

BPI-D0316 二线治疗的注册性 II 期临床试验是一项单臂临床试验，在临床试验设计时，尚未有最优的标准治疗方案。2019 年 1 月，CDE 同意 BPI-D0316 以 II 期单臂研究作为 BPI-0316 国内“EGFR-TKI 耐药后产生 T790M 突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌”适应症上市的注册性临床研究。此时，全球首个第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼的二线治疗于 2017 年 3 月在国内附条件批准上市，尚未成为标准治疗方案。首个国产第三代 EGFR 抑制剂阿美替尼的二线治疗于 2020 年 3 月附条件批准上市。因此，在发行人开展 BPI-D0316 二线治疗的注册性临床研究时，BPI-D0316 在早期临床试验中表现出了非常突出的疗效，且奥希替尼用于二线治疗属于附条件批准上市，尚未得到完全批准。

BPI-D0316 二线治疗的注册性 II 期临床试验不存在对照药的情况，能满足《临床研发指导原则》中对临床试验设计的具体要求，能反映目标适应症患者的最佳用药情况。

（2）BPI-D0316 的一线治疗临床试验

BPI-D0316 的一线治疗的 III 期临床试验是一项随机对照试验，选择了试验设计时的最佳支持治疗方法为对照药。该试验方案于 2019 年 11 月获得 CDE 同意。根据当时的《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南》，EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌一线治疗的 I 级推荐用药为 EGFR 抑制剂（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼）。埃克替尼是晚期非小细胞肺癌一线治疗的最优治疗选择之一，发行人 BPI-D0316 一线治疗 III 期临床试验选择一代 EGFR 抑制剂埃克替尼作为对照药，满足《临床研发指导原则》的要求。全球首个第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼的一线治疗于 2019 年 8 月在国内获批上市，于 2020 年 5 月成为诊疗指南 I 级推荐。因此，在发行人开展 BPI-D0316 一线治疗 III 期临床试验时，奥希替尼尚未成为一线治疗的标准治疗方案，尚无国产第三代 EGFR 抑制剂获批用于一线治疗。

BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期临床试验的对照药为埃克替尼，为 CSCO 临床指南的 I 期推荐用药。发行人的试验方案及对照药的选择在该试验启动前已获得 CDE 同意，CDE 接受以一线治疗的 II/III 期临床试验作为注册性临床试验。

发行人 BPI-D0316 产品的一线治疗临床试验能满足《临床研发指导原则》中对临床试验设计的具体要求，能反映目标适应症患者的最佳用药情况。

3、对 BPI-D0316 产品未来上市的影响

(1) BPI-D0316 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值

BPI-D0316 产品为第三代 EGFR 抑制剂，主要针对于 EGFR 突变的非小细胞肺癌的一线治疗及 EGFR T790M 突变的非小细胞肺癌的二线治疗。根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南》，EGFR 抑制剂为非小细胞肺癌一线治疗及二线治疗的 I 级别推荐用药。

目前市场上存在三代 EGFR 抑制剂，其中第一代 EGFR 抑制剂在使用约 9 到 14 个月后会产生耐药性；第二代 EGFR 抑制剂存在严重的毒副作用。第一、二代 EGFR 抑制剂的耐药性限制了患者进行成功的长期治疗。50%-60% 的 EGFR 抑制剂耐药是由于 T790M 基因突变导致的，第三代 EGFR 抑制剂能克服 T790M 耐药突变，大幅提高对肿瘤细胞的抑制作用，因此第三代 EGFR 抑制剂相比第一、二代产品，适应症更加广阔。第三代药物可作为晚期非小细胞肺癌患者的一线用药，亦可用于经第一代或第二代 EGFR 抑制剂治疗后出现 T790M 耐药突变的患者的二线治疗。二线治疗为第一、二代 EGFR 抑制剂不具备的适应症，因此第三代 EGFR 抑制剂具有第一、二代产品的非可替代性。第三代 EGFR 抑制剂体现出显著优于前两代产品的临床优势，并在临床应用中呈现出加速渗透的趋势。各项研究结果显示，第三代 EGFR 抑制剂相比于第一代 EGFR 抑制剂治疗组展现出显著的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）优势。

国内第三代 EGFR 抑制剂市场已获批产品为阿斯利康的奥希替尼、豪森药业的阿美替尼及艾力斯的伏美替尼。发行人的 BPI-D0316 二线治疗适应症已提交上市申请，产品疗效及安全性良好，目前在 CDE 审评中，预计将于 2022 年内获批上市，有望成为第三个获批的国产第三代 EGFR 抑制剂产品。BPI-D0316 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值。

(2) 对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的影响

发行人满足《临床研发指导原则》的相关要求，该项政策的出台不会影响 BPI-D0316 产品一线治疗的临床进展，不会影响 BPI-D0316 产品二线治疗的 NDA 的审批流程，不会影响产品未来获批上市，对上市后产品竞争力不引起负面影响。

（3）不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制

发行人满足《临床研发指导原则》的相关要求，该项政策的出台不会使得 BPI-D0316 产品市场空间受到限制。

综上，BPI-D0316 的二线治疗及一线治疗方案均经 CDE 审核批准，满足《临床研发指导原则》的相关要求，BPI-D0316 产品能反映目标适应症患者的最佳用药情况，或为临床中的标准治疗方法，BPI-D0316 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的不构成重大影响，不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制。

（三）《临床研发指导原则》对 D-0502 产品的影响

1、产品研发进展情况

D-0502 是发行人自主研发的口服选择性雌激素受体降解剂（SERD），用于治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的乳腺癌。

截至本回复报告出具日，D-0502 正在中国和美国同步开展国际多中心的 Ib 期临床试验，预计 2021 年下半年启动 II 期临床试验。目前，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批。

2、临床试验的影响

目前 D-0502 产品尚未开展注册性临床试验，未来在临床设计中，发行人将根据《临床研发指导原则》中对临床试验设计的具体要求选择合适的试验设计。

截至本回复报告出具日，全球尚未有口服 SERD 靶向药获批上市，发行人的临床进展在全球或全国属于第一梯队。发行人将根据注册临床试验时，国内口服 SERD 靶向药的上市情况及监管部门的要求选择合适的对照药或进行单臂临床试验。

3、对 D-0502 产品未来上市的影响

(1) D-0502 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值

目前，全球尚未已获批的口服 SERD 靶向药，发行人的临床进展在全球或全国属于第一梯队。目前仅有的 SERD 药物氟维司群为注射剂，生物利用度低，且患者依从性较差。D-0502 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值。

(2) 对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的影响

发行人预计临床试验方案将满足《临床研发指导原则》的相关要求，该项政策的出台不会影响 D-0502 产品的研发进展，不会影响产品未来获批上市，对上市后产品竞争力不引起负面影响。

(3) 不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制

发行人预计临床试验方案将满足《临床研发指导原则》的相关要求，该项政策的出台不会使得 D-0502 产品的市场空间受到限制。

综上，D-0502 产品将根据《临床研发指导原则》的相关要求设计临床方案，发行人 D-0502 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的不构成重大影响，不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制。

(四)《临床研发指导原则》对 D-1553 产品的影响

1、产品研发进展情况

D-1553 是发行人自主研发的一款 KRAS G12C 抑制剂，用于治疗带有 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌、结直肠癌等多种癌症。发行人自主研发的 KRAS G12C 抑制剂 D-1553 已经在美国、澳大利亚、中国、韩国、中国台湾等国家及地区启动了国际多中心 I/II 期临床试验，II 期临床试验预计于 2021 年第四季度开始患者入组，是国内首个自主研发并进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。目前，国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批。

2、临床试验的影响

目前 D-1553 产品尚未开展注册性临床试验，未来在临床设计中，发行人将根据《临床研发指导原则》中对临床试验设计的具体要求选择合适的试验设计。

截至本回复报告出具日，国内尚未有 KRAS G12C 抑制剂获批上市，发行人研发的 D-1553 产品是国内首个进入临床试验阶段的 KRAS G12C 抑制剂。发行人将根据注册临床时，国内 KRAS G12C 抑制剂的产品上市情况及监管部门的要求选择合适的对照药或进行单臂临床试验。

3、对 D-1553 产品未来上市的影响

（1）D-1553 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值

目前，全国尚未有已获批的 KRAS G12C 抑制剂，发行人研发的 D-1553 是国内首个进入临床阶段的 KRAS G12C 抑制剂，D-1553 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值。

（2）对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的影响

发行人预计临床试验方案将满足《临床研发指导原则》的相关要求，该项政策的出台不会影响 D-1553 产品的研发进展，不会影响产品未来获批上市，对上市后产品竞争力不引起负面影响。

（3）不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制

发行人预计临床试验方案将满足《临床研发指导原则》的相关要求，该项政策的出台不会使得 D-1553 产品的市场空间受到限制。

综上，D-1553 产品将根据《临床研发指导原则》的相关要求设计临床方案，发行人 D-1553 产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品的竞争力的不构成重大影响，不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制。

（五）总结

根据《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的相关要求，发行人产品能反映目标适应症患者的最佳用药情况，或为临床中的标准治疗方法，发行人主要管线产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品的竞争力的不构成重大影响，不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制。

二、根据《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》中的共性问题及具体问题，分析发行人主要在研管线是否存在对应风险，是否会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响

（一）《药学共性问题技术要求》的主要内容

2021年7月，CDE发布了《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》（以下简称“《药学共性问题技术要求》”），该要求总结了化学药品新药上市申请前会议（Pre-NDA会议）中存在的主要药学共性问题及一般性要求，内容涉及原料药合成起始原料选择、原料药药学变更研究、原料药有关物质研究和控制、致突变杂质研究、制剂变更研究、制剂降解杂质研究等方面。相关技术要求适用于化学药品注册分类1、2的Pre-NDA会议。

新药上市申请前会议（Pre-NDA会议）是药品上市许可申请前的重要沟通交流会议，对后续顺利完成药品上市注册具有重要作用。申请人在进行Pre-NDA会议沟通交流时，需明确会议目的、提出具体的沟通交流问题、充分准备资料和研究数据，以解决NDA申报前存在的关键技术问题。为提高申请人和监管机构沟通交流的质量与效率，聚焦亟待解决的问题，该技术要求总结了化学药品Pre-NDA会议中存在的主要药学共性问题，提出一般性要求，以供申请人参考。

（二）《药学共性问题技术要求》对D-0120产品不存在对应风险，不会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响

1、比照分析

根据《药学共性问题技术要求》中的共性问题及具体问题，发行人D-0120产品是否符合相关要求的对照分析如下：

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
1	关于原料药合成起始原料选择	起始原料选择依据不充分。部分品种申报路线过短，起始原料选择不合理。	符合	D-0120 的合成路线有三个起始原料，均为稳定的、具有良好特征的化合物。D-0120 目前处于临床研发阶段，对于三个起始物料的分析方法和质量标准满足现阶段的要求。将来在申报上市前，会对三个起始物料进行详细研究。对应的分析方法也进一步的优化和验证，建立更加完善的质量标准。
2	关于原料药药学变更研究	未充分评估原料药生产场地、生产工艺等药学变更对产品质量的影响。	符合	在临床 I/II 期原料药的生产中，生产场地和生产工艺等药学变更对产品质量的影响已得到充分评估。在关键性临床之前会继续优化原料药的生产工艺，并用于关键性临床批的生产。
3	关于原料药有关物质研究和控制	原料药杂质谱分析不充分，原料药降解杂质研究不全面，如未对关键降解产物进行归属研究。有关物质分析方法检出能力、定量准确度等不足。杂质限度制定依据不充分。	符合	目前处于临床研究阶段，将来在申报上市前会对原料药的杂质进行研究，并开发相应分析方法。上市申报前会将相关工作全部完成。
4	关于致突变杂质研究	对原料药合成、精制和储存过程中实际存在的工艺杂质、降解杂质和潜在杂质致突变评估不全面。评估软件和专家解析不符合 ICH M7 要求。控制策略不完善。	符合	已对 D-0120 的中间体用 Derek 和 Sarah 软件进行毒性预测，预测结果均为阴性。将来在上市申报前，会结合工艺优化和杂质研究，对所有带有警示结构的杂质进行毒性预测，并根据预测结果，按照 ICH M7 和 S9 的要求进行分类和控制，相应的分析方法也将进行开发和验证。在上市申报前会将该部分工作全部完成。
5	关于原料药质量控制项目	原料药质量控制检测项目不全面。限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	D-0120 原料药的质量控制检测项目，涵盖了原料药的所有关键质量属性。目前 D-0120 处于临床研究阶段，后续商业化的质量标准将结合动物安全试验批、临床批、工艺验证批的数据，按照 ICH Q6A 要求进行制定。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
6	关于制剂变更研究	关键临床试验完成后对制剂处方、生产工艺、生产场地等进行变更且相关药学研究不充分。未充分评估变更对产品质量的影响。未进行必要的桥接研究。	符合	D-0120 片目前尚处于临床 II 期，尚未进入关键临床试验阶段。制剂的处方、生产工艺、产品的包装伴随临床试验进程及时开展处方优化和生产工艺放大研究，充分评估产品的质量，在关键临床批生产前完成相应的研究工作，关键临床批的生产将会在未来商业化生产线上进行生产，并进行商业规模的生产工艺验证工作。
7	关于制剂降解杂质研究	制剂降解途径及降解产物研究不充分，如未对关键降解产物进行归属研究。降解杂质分析方法检出能力、定量准确度等不足。限度制定依据不充分。	符合	D-0120 制剂对最终确定的制剂处方进行了酸、碱、氧化、高温、光照等极端条件下进行强制降解研究，考察制剂工艺过程对产品质量的影响，关注杂质的变化情况，最终通过加速稳定性试验和长期稳定性试验考察产品的稳定性，密切监测产品的质量情况，尤其是杂质的增长情况。 产品杂质限度的制定是基于毒理批次原料药的杂质限度和 ICH 指导原则中规定的杂质限度共同确定，制定依据充分。在 NDA 申报阶段，将会对杂质进一步研究。
8	关于制剂溶出、释放研究	溶出或释放试验条件建立依据不充分，未考察试验方法的区分力。溶出度或释放度限度制定不合理。	符合	参照 ICH Q6A、《口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》相关技术要求指定溶出度条件和限度。 在 D-0120 片处方工艺开发的早期，筛选了产品在不同溶出介质（模拟人体胃肠道的生理环境）中的溶出情况，初步确定了具有一定区分力的溶出条件，指导处方工艺开发。伴随临床试验进程，以及 NDA 申报阶段，将会进一步优化体外溶出条件。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
9	关于制剂质量控制项目	制剂质量控制检测项目研究不全面。质量控制项目限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	参考 ICH Q8、Q6A、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》、《化学药物杂质研究技术指导原则》、《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》建立质量标准。 D-0120 片质量标准的检测内容包括外观检测，鉴别，含量均匀度，含量，溶出度，有关物质，水分和微生物限度，所设立检测项目完全满足中国药典和美国药典等对口服固体制剂的质量检测要求。 质量标准中各检测项的限度制定是基于对 D-0120 产品质量进行充分研究的基础上，保证产品的质量和产品的安全性，符合 ICH 指导原则对于产品质量研究的要求。
10	其他制剂相关项目	其他。如元素杂质、注射剂生产中塑料组件相容性、包装系统密封性研究、洋葱伯克霍尔德菌等问题未进行研究或研究不充分；辅料、包材登记资料不全面。	符合	D-0120 产品剂型为片剂，属于口服固体制剂，不涉及注射剂研究中需要考虑的包材相容性及密封性研究问题；项目开发早期便很注重辅料和包材来源的选择，作为中美双报项目，关注 CDE 网站上的辅料、包材的登记情况，同时关注辅料包材的 DMF 号，选择能够满足中美双方申报法规要求的辅料和包材进行相关研究工作。

2、《药学共性问题技术要求》对发行人 D-0120 产品的影响

如上述对照分析可见，发行人 D-0120 目前满足《药学共性问题技术要求》的相关要求。截至本回复报告出具日，D-0120 尚处在临床 II 期试验阶段，发行人预计将视 D-0120 临床试验的开展进度持续在起始物料、杂质研究及控制等方面进行持续研究，至 Pre-NDA 沟通时，届时预计将满足《药学共性问题技术要求》的相关规定。

(三)《药学共性问题技术要求》对 BPI-D0316 产品不存在对应风险，不会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响

1、比照分析

根据《药学共性问题技术要求》中的共性问题及具体问题，发行人 BPI-D0316 产品是否符合相关要求的对照分析如下：

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
1	关于原料药合成起始原料选择	起始原料选择依据不充分。部分品种申报路线过短，起始原料选择不合理。	符合	BPI-D0316 的商业化合成路线有四个起始原料，这四种物料均为稳定的、具有良好特征的化合物。 发行人通过对四个起始原料进行研究，开发了对应的分析方法，并对分析方法进行了验证，建立了对应的质量标准，可以满足后续商业化生产出合格的产品。
2	关于原料药药学变更研究	未充分评估原料药生产场地、生产工艺等药学变更对产品质量的影响。	符合	从临床 I/II 期到关键临床，原料药生产场地和生产工艺等药学变更对产品质量的影响已得到充分评估。关键临床试验用的原料药是在商业化生产线上生产出来的，关键性临床试验完成后，生产工艺、生产场地没有发生变更，而且预计将来也不会变更。NDA 申报前已在相同的商业化生产线上完成商业规模生产工艺验证。
3	关于原料药有关物质研究和控制	原料药杂质谱分析不充分，原料药降解杂质研究不全面，如未对关键降解产物进行归属研究。有关物质分析方法检出能力、定量准确度等不足。杂质限度制定依据不充分。	符合	BPI-D0316 针对原料引入杂质和工艺杂质，进行了杂质鉴定、工艺去向，并采用掺入的方法对杂质的去除进行了详细的研究，并制定了相应的标准。对原料药在酸、碱、氧化条件下产生的降解杂质也进行了归属。对有关物质的检测开发了相应的分析方法，并根据 ICH Q3A 指导原则进行了分析方法的全验证。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
4	关于致突变杂质研究	对原料药合成、精制和储存过程中实际存在的工艺杂质、降解杂质和潜在杂质致突变评估不全面。评估软件和专家解析不符合 ICH M7 要求。控制策略不完善。	符合	BPI-D0316 原料药合成过程中涉及的含有警示结构的化合物进行了评估,采用软件 Derek 和 Sarah 进行毒性预测,结合细菌突变试验结果,按照 ICH M7 和 S9 要求对上述化合物进行分类和必要的限度控制。
5	关于原料药质量控制项目	原料药质量控制检测项目不全面。限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	BPI-D0316 原料药的质量控制项目涵盖了原料药的所有关键质量属性。质量标准是根据产品特点和合成工艺,结合动物安全试验批、临床批、工艺验证批的数据,按照 ICH Q6A 要求进行制定。
6	关于制剂变更研究	关键临床试验完成后对制剂处方、生产工艺、生产场地等进行变更且相关药理学研究不充分。未充分评估变更对产品质量的影响。未进行必要的桥接研究。	符合	从临床 I/II 期到关键临床,制剂处方、生产工艺、生产场地等变更对产品质量的影响已得到充分评估。关键临床试验用的临床样品是在商业化生产线上生产的,关键性临床试验完成后,制剂处方、生产工艺、生产场地没有发生变更,而且预计将来也不会变更。NDA 申报前已在相同的商业化生产线上完成商业规模生产工艺验证。
7	关于制剂降解杂质研究	制剂降解途径及降解产物研究不充分,如未对关键降解产物进行归属研究。降解杂质分析方法检出能力、定量准确度等不足。限度制定依据不充分。	符合	根据 ICH Q3B 指南要求进行研究。BPI-D0316 进行了原辅料相容性、强降解试验研究及多批次的稳定性研究,无临床期间处方工艺变更,无制剂特有杂质,杂质来源均来源于 API 合成工艺及其降解杂质,对于未知的杂质均控制在动物安全性批次杂质水平之内,杂质谱一致。
8	关于制剂溶出、释放研究	溶出或释放试验条件建立依据不充分,未考察试验方法的区分力。溶出度或释放度限度制定不合理。	符合	参照 ICH Q6A、《口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》相关技术要求指定溶出度条件和限度。BPI-D0316 产品对不同 pH 溶出介质中进行溶出度的研究,选择有一定区分力的溶出介质条件做为溶出介质。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
9	关于制剂质量控制项目	制剂质量控制检测项目研究不全面。质量控制项目限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	BPI-D0316 的质量标准是参考 ICH Q8、Q6A、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》《化学药物杂质研究技术指导原则》《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》《口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》等多个指导原则。 BPI-D0316 的质量标准中制定了全面的检测项目，并持续积累多批临床批次、工艺验证批次全检及稳定性研究数据，为质量标准及其限度的制定提供充分依据。
10	其他制剂相关项目	其他。如元素杂质、注射剂生产中塑料组件相容性、包装系统密封性研究、洋葱伯克霍尔德菌等问题未进行研究或研究不充分；辅料、包材登记资料不全面。	符合	BPI-D0316 剂型为胶囊剂，属于口服固体制剂，不涉及注射剂研究中需要考虑的包材相容性及密封性研究问题。 项目开发早期便很注重辅料和包材来源的选择，关注 CDE 网站上的辅料、包材的登记情况，选择符合申报法规要求的辅料和包材。

2、《药学共性问题技术要求》对发行人 BPI-D0316 产品的影响

如上述对照分析可见，发行人满足《药学共性问题技术要求》的相关要求，《药学共性问题技术要求》的出台不会对 BPI-D0316 产品的新药上市申请的审评造成不利影响。

截至本回复报告出具日，BPI-D0316 的二线治疗新药上市申请（NDA）已于 2021 年 3 月获得国家药品监督管理局（NMPA）受理，目前在国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）审评中。BPI-D0316 一线治疗的 II/III 期注册临床试验已完成患者入组，临床试验尚在进行之中。BPI-D0316 的一线治疗在正式申请 NDA 之前尚需通过 CDE 的 Pre-NDA 会议，但是鉴于 BPI-D0316 产品的二线治疗的 NDA 已获得受理，一线治疗及二线治疗患者所服用的药物在原料药及制剂方面应保持一致，发行人预计在 BPI-D0316 一线治疗 NDA 申报之时已完成药品商业规模生产，满足《药学共性问题技术要求》的相关规定。

（四）《药学共性问题技术要求》对 D-0502 产品不存在对应风险，不会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响

1、比照分析

根据《药学共性问题技术要求》中的共性问题及具体问题，发行人 D-0502 产品是否符合相关要求的对照分析如下：

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
1	关于原料药合成起始原料选择	起始原料选择依据不充分。部分品种申报路线过短，起始原料选择不合理。	符合	D-0502 的合成路线有四个起始原料，均为市售原料。这四种物料均为稳定的、具有良好特征的化合物。目前阶段正在对四个起始物料进行研究，对实际存在杂质，潜在杂质，潜在基因毒杂质进行识别和后续转化的加样实验。对应的分析方法也在开发和优化过程中，方法确定后会进行全面验证，建立了对应的质量标准。
2	关于原料药药学变更研究	未充分评估原料药生产场地、生产工艺等药学变更对产品质量的影响。	符合	在临床 I/II 期原料药的生产中，生产场地和生产工艺等药学变更对产品质量的影响已得到充分评估。关键性临床尚未开展，发行人预计将会于关键性临床开展之前锁定原料药的生产工艺，并用于关键性临床批的生产。
3	关于原料药有关物质研究和控制	原料药杂质谱分析不充分，原料药降解杂质研究不全面，如未对关键降解产物进行归属研究。有关物质分析方法检出能力、定量准确度等不足。杂质限度制定依据不充分。	符合	目前阶段正在对原料药的杂质进行研究，对杂质的来源，产生途径，工艺走向和清除途径进行逐一识别和研究。相应分析方法也在同步开发和优化。预计将在 Pre-NDA 之前完成该项工作。
4	关于致突变杂质研究	对原料药合成、精制和储存过程中实际存在的工艺杂质、降解杂质和潜在杂质致突变评估不全面。评估软件和专家解析不符合 ICH M7 要求。控制策略不完善。	符合	已对 D-0502 合成中带有警示结构的中间体或杂质，用 Derek 和 Sarah 软件进行毒性预测，并对预测结果显示为阳性的结构进行细菌突变实验或进行限度控制，同时相关的分析方法也在进行开发和优化。对于溶剂或试剂中可能存在的基因毒杂质，也在进行相关方法的开发。预计将在 Pre-NDA 之前完成该项工作。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
5	关于原料药质量控制项目	原料药质量控制检测项目不全面。限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	D-0502 原料药的质量控制检测项目，目前包括外观、鉴别、含量、有关物质、残留溶剂、水分、炽灼残渣、元素杂质、微生物、晶型、粒度等，涵盖了原料药的关键质量属性。目前 D-0502 处于临床研究阶段，后续商业化的质量标准将结合动物安全试验批、临床批、工艺验证批的数据，按照 ICH Q6A 要求进行制定。
6	关于制剂变更研究	关键临床试验完成后对制剂处方、生产工艺、生产场地等进行变更且相关药学研究不充分。未充分评估变更对产品质量的影响。未进行必要的桥接研究。	符合	D-0502 片目前尚处于临床 Ib 期阶段，尚未进入关键临床试验阶段。制剂的处方、生产工艺、产品的包装伴随临床试验进度及时开展处方优化和生产工艺放大研究，充分评估产品的质量，并进行相应的桥接研究，在关键临床批生产前完成相应的研究工作，关键临床批的生产已确定将在未来商业化生产线上进行生产，并进行商业规模的生产工艺验证工作。
7	关于制剂降解杂质研究	制剂降解途径及降解产物研究不充分，如未对关键降解产物进行归属研究。降解杂质分析方法检出能力、定量准确度等不足。限度制定依据不充分。	符合	根据 ICH Q3B 指南要求进行研究。 D-0502 制剂对最终确定的制剂处方进行了酸、碱、氧化、高温、光照等极端条件下进行强制降解研究，考察制剂工艺过程对产品质量的影响，关注杂质的变化情况，最终通过加速稳定性试验和长期稳定性试验考察产品的稳定性，密切监测产品的质量情况，尤其是杂质的增长情况。 产品杂质限度的制定是基于毒理批次原料药的杂质限度和 ICH 指导原则中规定的杂质限度共同确定，制定依据充分。 在 NDA 申报阶段，基于对 D-0502 产品的更深入的理解基础上，将会对杂质进一步研究。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
8	关于制剂溶出、释放研究	溶出或释放试验条件建立依据不充分，未考察试验方法的区分力。溶出度或释放限度制定不合理。	符合	参照 ICH Q6A、《口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》相关技术要求指定溶出度条件和限度。 在 D-0502 片处方工艺开发的早期，筛选了产品在不同溶出介质（模拟人体胃肠道的生理环境）中的溶出情况，考虑到 D-0502 难溶性药物的特性，也充分考察了在溶出介质中加入不同量的表面活性剂对溶出的影响，初步确定了具有一定区分力的溶出条件，指导处方工艺开发。伴随临床试验进程，以及 NDA 申报阶段，将会进一步优化体外溶出条件。
9	关于制剂质量控制项目	制剂质量控制检测项目研究不全面。质量控制项目限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	参考 ICHQ8、Q6A、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》建立质量标准。 D-0502 片质量标准的检测内容包括外观检测，鉴别，含量均匀度，含量，溶出度，有关物质，水分和微生物限度，所设立检测项目完全满足中国药典和美国药典等对口服固体制剂的质量检测要求。 质量标准中各检测项的限度制定是基于对 D-0502 产品质量进行充分研究的基础上，保证产品的质量和产品的安全性，符合 ICH 指导原则对于产品质量研究的要求。
10	其他制剂相关项目	其他。如元素杂质、注射剂生产中塑料组件相容性、包装系统密封性研究、洋葱伯克霍尔德菌等问题未进行研究或研究不充分；辅料、包材登记资料不全面。	符合	D-0502 产品剂型为片剂，属于口服固体制剂，不涉及注射剂研究中需要考虑的包材相容性及密封性研究问题； 项目开发早期便很注重辅料和包材来源的选择，作为中美双报项目，关注 CDE 网站上的辅料、包材的登记情况，同时关注辅料包材的 DMF 号，选择能够满足中美双方申报法规要求的辅料和包材进行相关研究工作。

2、《药学共性问题技术要求》对发行人 D-0502 产品的影响

如上述对照分析可见，发行人 D-0502 目前满足《药学共性问题技术要求》的相关要求。截至本回复报告出具日，D-0502 尚处于临床 Ib 期试验阶段，发行人预计将视 D-0502 临床试验的开展进度持续在起始物料、杂质研究及控制等方

面进行持续研究，至 Pre-NDA 沟通时，届时预计将满足《药学共性问题技术要求》的相关规定。

（五）《药学共性问题技术要求》对 D-1553 产品不存在对应风险，不会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响

1、比照分析

根据《药学共性问题技术要求》中的共性问题及具体问题，发行人 D-1553 产品是否符合相关要求的对照分析如下：

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
1	关于原料药合成起始原料选择	起始原料选择依据不充分。部分品种申报路线过短，起始原料选择不合理。	符合	D-1553 的合成路线有四个起始原料，生产工艺稳定可靠。这四种物料均为稳定的、具有良好特征的化合物。D-1553 目前处于临床研发阶段，对于四个起始物料的分析方法和质量标准满足现阶段的要求。将来在申报上市前，会对四个起始物料进行详细研究。对应的分析方法也进一步的优化和验证，建立更加完善的质量标准。
2	关于原料药药学变更研究	未充分评估原料药生产场地、生产工艺等药学变更对产品质量的影响。	符合	在临床 I/II 期原料药的生产中，生产场地和生产工艺等药学变更对产品质量的影响已得到充分评估。关键性临床尚未开展，在此之前会持续优化原料药的生产工艺，优化后的工艺将用于关键性临床批的生产。
3	关于原料药有关物质研究和控制	原料药杂质谱分析不充分，原料药降解杂质研究不全面，如未对关键降解产物进行归属研究。有关物质分析方法检出能力、定量准确度等不足。杂质限度制定依据不充分。	符合	D-1553 目前处于临床研究阶段，原料药的杂质控制满足目前阶段的要求。将来在申报上市前，会对原料药的杂质进行全面研究研究，对杂质的来源，产生途径，工艺走向和清除途径进行逐一识别和研究。相应分析方法也会同步开发和优化。预计将在 Pre-NDA 之前完成该项工作。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
4	关于致突变杂质研究	对原料药合成、精制和储存过程中实际存在的工艺杂质、降解杂质和潜在杂质致突变评估不全面。评估软件和专家解析不符合 ICH M7 要求。控制策略不完善。	符合	已对 D-1553 合成中带有警示结构的中间体或杂质,用 Derek 和 Sarah 软件进行毒性预测,结果均为阴性。将来在上市申报前,会结合工艺优化和杂质研究,对所有带有警示结构的杂质进行毒性预测,并根据预测结果,按照 ICH M7 的要求进行分类和控制,相应的分析方法也将进行开发和验证。预计将在 Pre-NDA 之前完成该项工作。
5	关于原料药质量控制项目	原料药质量控制检测项目不全面。限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	D-1553 原料药的质量控制检测项目涵盖了原料药的所有关键质量属性。目前 D-1553 处于临床研究阶段,后续商业化的质量标准将结合动物安全试验批、临床批,以及后续的工艺验证批的数据,按照 ICH Q6A 要求进行制定。
6	关于制剂变更研究	关键临床试验完成后对制剂处方、生产工艺、生产场地等进行变更且相关药学研究不充分。未充分评估变更对产品质量的影响。未进行必要的桥接研究。	符合	D-1553 片目前尚处于临床 I/II 期研究阶段,尚未进入关键临床试验阶段。制剂的处方、生产工艺伴随临床试验进程将及时开展处方优化和生产工艺放大研究,充分评估产品的质量,在关键临床批生产前完成相应的研究工作; 关键临床批的生产已确定将在未来商业化生产线上进行生产,并在 NDA 申报前进行商业规模的生产工艺验证工作。
7	关于制剂降解杂质研究	制剂降解途径及降解产物研究不充分,如未对关键降解产物进行归属研究。降解杂质分析方法检出能力、定量准确度等不足。限度制定依据不充分。	符合	根据 ICH Q3B 指南要求进行研究。 D-1553 制剂对最终确定的制剂处方进行了酸、碱、氧化、高温、光照等极端条件下进行强制降解研究,考察制剂工艺过程、辅料对产品质量的影响,关注杂质的变化情况,最终通过加速稳定性试验和长期稳定性试验考察产品的稳定性,密切监测产品的质量情况,尤其是杂质的增长情况。 产品杂质限度的制定是基于毒理批次原料药的杂质限度和 ICH 指导原则中规定的杂质限度共同确定,制定依据充分。 在 NDA 申报阶段,基于对 D-1553 产品的更深入的理解基础上,将会对杂质进一步研究。

序号	共性问题	具体问题	是否符合一般性要求	具体情况
8	关于制剂溶出、释放研究	溶出或释放试验条件建立依据不充分，未考察试验方法的区分力。溶出度或释放度限度制定不合理。	符合	<p>参照 ICH Q6A、《口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》相关技术要求指定溶出度条件和限度。</p> <p>在 D-1553 处方工艺开发的早期，筛选了产品在不同溶出介质（模拟人体胃肠道的生理环境）中的溶出情况，考虑到 D-1553 难溶性药物的特性，考察了在溶出介质中加入不同量的表面活性剂对溶出的影响，初步确定了具有一定区分力的溶出条件，指导处方工艺开发和对产品的质量检测。伴随临床试验进程，以及 NDA 申报阶段，将会进一步优化体外溶出条件。</p>
9	关于制剂质量控制项目	制剂质量控制检测项目研究不全面。质量控制项目限度制定不合理或限度制定依据不充分。	符合	<p>参考 ICH Q8、Q6A、《化学药物制剂研究基本技术指导原则》、《化学药物杂质研究技术指导原则》、《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》建立质量标准。</p> <p>D-1553 片质量标准的检测内容包括外观检测，鉴别，含量均匀度，含量，溶出度，有关物质，水分和微生物限度，所设立检测项目完全满足中国药典和美国药典等对口服固体制剂的质量检测要求。</p> <p>质量标准中各检测项的限度制定是基于对 D-1553 产品质量进行充分研究的基础上，保证产品的质量和产品的安全性，符合 ICH 指导原则对于产品质量研究的要求。</p>
10	其他制剂相关项目	其他。如元素杂质、注射剂生产中塑料组件相容性、包装系统密封性研究、洋葱伯克霍尔德菌等问题未进行研究或研究不充分；辅料、包材登记资料不全面。	符合	<p>D-1553 产品剂型为片剂，属于口服固体制剂，不涉及注射剂研究中需要考虑的包材相容性及密封性研究问题；</p> <p>项目开发早期便很注重辅料和包材来源的选择，作为中美双报项目，关注 CDE 网站上的辅料、包材的登记情况，同时关注辅料包材的 DMF 号，选择能够满足中美双方申报法规要求的辅料和包材进行相关研究工作。</p>

2、《药学共性问题技术要求》对发行人 D-1553 产品的影响

如上述对照分析可见，D-1553 目前满足《药学共性问题技术要求》的相关要求。截至本回复报告出具日，D-1553 尚在临床 I/II 期阶段，发行人预计将视 D-1553 临床试验的开展进度持续在起始物料、杂质研究及控制等方面进行持续

研究，至 Pre-NDA 沟通时，届时预计将满足《药学共性问题技术要求》的相关规定。

三、请视实际情况揭示相关风险

发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“(三) 医药行业政策相关风险”中补充披露如下：

“1、行业政策变动风险

药品是关系人民群众生命健康和安全的特殊消费品，医药行业受到国家及各级地方药品监督管理部门和卫生部门等监管部门的严格监管。随着国家医疗卫生体制改革的不断深入和社会医疗保障体制的逐步完善，行业政策环境可能面临重大变化。如果发行人不能及时调整经营策略以适应市场规则和监管政策的变化，将难以实现满足市场需求和适应行业政策的目标平衡，从而对发行人的经营产生不利影响。

2021年7月，CDE发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）及《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》（征求意见稿），发行人将根据监管机构的最新要求设置临床方案、进行药学研究。如果发行人不能根据《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的要求以临床价值为导向，以患者为核心的研发理念，促进抗肿瘤科学的有序开发；或不能根据《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》的要求在起始物料、杂质研究及控制等方面进行持续研究，可能无法满足监管部门的要求，从而对发行人的新药研发进度产生不利影响。

”

四、保荐机构核查意见

（一）核查程序

1、查阅了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》、《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求（征求意见稿）》等相关法规；

2、查阅了药物临床试验登记与信息公示平台（www.chinadrugtrials.org.cn/）及 Clinical Trials 平台（<https://clinicaltrials.gov/>），了解发行人的临床进展；

3、对发行人临床试验负责人及 CMC 负责人进行访谈，了解政策出台对发行人的影响，查验发行人比照《临床研发指导原则》及《药学共性问题技术要求》对主要在研产品填写的核查表；

4、查阅发行人就 BPI-D0316 产品与 CDE 的历次沟通纪要。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、根据《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的相关要求，发行人产品能反映目标适应症患者的最佳用药情况，或为临床中的标准治疗方法，发行人主要管线产品能满足临床中患者的实际需要，对患者具有实际价值，对未来获批上市，以及上市后产品竞争力的不构成重大影响，不会导致发行人主要管线产品市场空间受到限制。

2、根据《化学药品创新药上市申请前会议药学共性问题相关技术要求》中的共性问题及具体问题，发行人主要在研管线不存在对应风险，不会对在研管线新药上市申请的审评造成不利影响。

10、关于其他问题

10.1 根据问询回复，发行人说明了核心技术先进性的具体技术指标、衡量标准，包括跟踪前沿靶点、与 CDE 及时沟通等。请发行人说明：（1）“发行人跟踪并采用国际最前沿的生物靶点”能否体现发行人靶点精准筛选的技术先进性，进一步说明该项技术先进性的具体表征；（2）“与监管部门及 CRO 公司沟通的及时性”作为技术先进性指标的原因；（3）明确核心技术是否为行业通用技术，发行人相关技术与同行业竞争对手比较情况。

请保荐机构对表征发行人技术先进性的指标是否客观、能否表征发行人技术先进性发表明确意见。

回复：

一、“发行人跟踪并采用国际最前沿的生物靶点”能否体现发行人靶点精准筛选的技术先进性，进一步说明该项技术先进性的具体表征

生物靶点的种类主要包括受体、酶、离子通道和核酸，存在于机体靶器官细胞膜上或细胞浆内。生物靶点的验证旨在确保靶点与目标治疗领域之间有确切的联系，表明调节靶点可能对疾病具有治疗作用，还需要从体外研究到模拟病患的全动物模型的体内进行多次反复的验证，分析其对基因和蛋白表达等数据的影响，再到病患体内对于靶点调节的验证。研发机构通过多重验证能够显著提高对观察到的结果进行确证，但最终只有在开发出具有确切临床功效的药物后才能提供完整的目标验证。

发行人充分利用自身强大的科学团队的优势，根据世界前沿的生物靶点研究文献或国际会议发布的最新生物靶点研发进展等公开资讯，独立判断该生物靶点（1）在药物作用于靶点对疾病治疗的有效性；（2）中靶后引起的毒副作用反应；（3）靶点成药性等特征，筛选出市场需求大，但难度较大和门槛高的项目。目前发行人已成功开发出 4 个主要产品均为临床急需，药物靶点成熟但开发难度较大的项目。

（一）尿酸盐阴离子转运体 1（URAT1）

1、有效性

人体内尿酸的排泄主要通过肾脏和肠道等排出体外，其中约有 70%的尿酸是经肾脏排泄的。而高尿酸血症及痛风患者中约有 90%是尿酸排泄障碍。人类尿酸盐转运体 1（URAT1）参与尿酸盐的重吸收，人类遗传研究发现 URAT1 的基因突变（缺失）导致 URAT1 功能的下降，从而引起血尿酸的降低，因此 URAT1 是一个治疗高尿酸血症及痛风的有效靶点。

2、安全性

发行人充分调研了立项时现有及在研的促尿酸排泄药物都有不同程度的肝肾毒性等副作用，欧洲的一项研究证实，URAT1 靶点代表药物苯溴马隆的肝毒性发病风险为 1/17000 例，而日本也有研究表明东亚人的肝毒性发病风险概率更高，这是苯溴马隆未能在包括美国的多个国家上市的原因。市场亟需安全、有效和特异性的新型降尿酸药，发行人独立判断该靶点的一些毒副作用可通过改变药物分子解构后解决，故公司启动了 D-0120 项目。

3、成药性

发行人将该靶点确认作为开发目标时，第一款 URAT1 抑制剂苯溴马隆已获批上市多年，该产品的疗效虽好，但存在一定的肝损伤，发行人认为通过公司的研发团队开发新一代安全有效的 URAT1 抑制剂的成药性相对较高。

（二）表皮生长因子受体（EGFR）

1、有效性

EGFR 是治疗非小细胞肺癌最常用的生物靶点，作为具有酪氨酸激酶（TK）活性的表皮生长因子家族的细胞表面受体，与特异性配体如表皮生长因子（EGF）和转化生长因子 α （TGF- α ）等生长因子结合后形成同源二聚体。二聚体的形成使蛋白质构象发生改变，导致酪氨酸激酶（TK）激活及受体自动磷酸化，从而激活下游一系列信号传导通路（包括 PI3K、RAS、JAK 等），产生细胞增殖效应。EGFR 基因的突变会导致细胞过度增殖，形成肿瘤。EGFR 抑制剂可通过竞争性

结合 EGFR，阻断 EGFR 与三磷酸腺苷（ATP）的结合并抑制其活化，从而阻断下游的信号通路，并抑制肿瘤细胞增殖，因此该靶点的有效性已经得到充分验证。

2、安全性

发行人充分调研了立项时第三代 EGFR 抑制剂的研究状况，利用靶点精准筛选等核心技术，发现了在研的第三代 EGFR 抑制剂研发存在如下安全性问题，①对野生型 EGFR 抑制所产生的靶点毒性（on-target toxicity）；②对其他靶点抑制所产生的副作用，主要为对胰岛素样生长因子受体（IGFR）和胰岛素受体抑制产生的高血糖症，对 hERG 抑制产生的心脏毒性等；③药物代谢过程中，活性代谢物的毒副作用。发行人独立判断该靶点的一些毒副作用可通过改变药物分子解构后解决，市场亟需安全、有效的新一代治疗非小细胞肺癌的靶向药，并随后启动了 BPI-0316 项目。

3、成药性

发行人将该靶点确认作为开发目标时，已有第一代和第二代 EGFR 抑制剂获批上市，但是随着其在临床上的广泛应用，耐药问题日益突出。发行人发现 EGFR-T790M 突变约占临床耐药病人的 60% 以上，针对 T790M 突变的小分子抑制剂是克服这种耐药的潜在策略，发行人认为开发第三代 EGFR 抑制剂的成药性相对较高。

（三）雌激素受体（ER）

1、有效性

雌激素与其受体结合后，受体经历构象变化，形成二聚体；二聚体能够进入细胞核，并与靶基因启动子中的雌激素应答元件结合从而启动基因转录，并促进细胞增殖。SERD 可以与雌激素竞争结合雌激素受体，一方面通过阻止 ER 二聚体阻断和靶基因 ERE 结合；另一方面 SERD 和 ER 结合形成的不同的二聚体构象，从而被细胞内蛋白降解系统的泛素酶识别，加速 ER 蛋白的降解，降低了细胞内 ER 的浓度。SERD 靶向药具有克服内分泌治疗耐药性的潜力，是 ER 阳性晚期转移性乳腺癌的潜在有效治疗选择，该靶点的有效性已经得到充分验证。

2、安全性

在 2015 年该项目立项时，临床 I 期的口服选择性雌激素受体降解剂有 GDC-810 和 AZD9496，这两款药物临床上表现有各自的缺点。AZD9496 在接受过治疗的 ER+/HER2-晚期乳腺癌患者中具有延长疾病稳定时间的作用，然而生物利用度有限，最终临床效果不佳。GDC-810 有很好的生物利用度，然而耐受性及安全性表现不佳。在这种前提下，发行人决定研发下一代口服 SERD，既要有很好的生物利用度，同时具备良好的耐受性及安全性。

3、成药性

目前唯一批准用于 ER 阳性乳腺癌治疗的选择性雌激素受体降解剂为氟维司群，但其口服生物利用度极低，需每月肌肉注射给药，患者依从性较差。综合判断后发行人认为该靶点的口服靶向药具有很好的成药性，市场亟需安全、有效和依从性高的乳腺癌靶向药，启动了 D-0502 项目。

（四）KRAS G12C 突变蛋白

1、有效性

KRAS 基因是人类肿瘤中首批发现、最为常见的致癌基因之一，广泛存在于多个高致死率癌种中。KRAS 基因负责编码并合成 KRAS 蛋白，该蛋白负责将细胞外的信号传导至细胞核并导致细胞的生存、增殖和分化；当 KRAS 突变阳性导致蛋白持续被激活，其中活化后的 KRAS 可激活下游通路，促使细胞不断增殖，形成肿瘤。其中包括控制细胞生成的 PI3K-AKT 信号通路，控制细胞增殖的 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路以及 Ral GEF 信号通路。KRAS 抑制剂通过阻止 KRAS 的活化来切断下游信号通路，从而抑制细胞增殖，因此 KRAS 是一个潜在治疗多种癌症的有效靶点。

2、安全性

KRAS G12C 占有所有 KRAS 突变的 40%以上，因此一直是癌症药物研发人员攻坚的关键靶点。G12C 是一种单点突变，将甘氨酸取代为半胱氨酸，在肺癌中高度显性，约 12%~13%的肺腺癌由其引起。研究人员尝试用小分子靶向 KRAS G12C，但历史研究表明小分子都不具有选择性，会同时结合突变型 KRAS 和野

生型 KRAS。而野生型 KRAS 受到抑制，就会产生副作用，发行人认为该靶点的一些毒副作用可通过改变药物分子解构后解决。

3、成药性

由于 KRAS 无特征近乎球形的结构，光滑的表面也没有明显的结合位点供药物靶向，所以 30 多年来关于 KRAS 靶向药的研究进展缓慢，很多已经设计出的靶向药，也均未达到理想效果。2013 年发表在 Nature 上的一篇文章使 KRAS 靶向药物的研发迎来了转折，加州大学旧金山分校的化学生物学家 Kevan Shoka 团队发现 KRAS G12C 突变新引入的半胱氨酸很容易形成共价键，并设计出了能够选择性抑制 KRAS G12C 的共价小分子抑制剂。从那时起，KRAS G12C 靶向药物的研发进入了全新的发展时期。发行人在 KRAS G12C 靶点的竞争变成红海之前，前瞻性地启动了 KRAS G12C 靶点的相关项目。正是由于靶点的精准选择，发行人于 2020 年 9 月作为中国第一家公司将 KRAS G12C 抑制剂推进临床试验阶段。

综上所述，世界前沿的生物靶点相关信息繁多，发行人核心研发团队通过靶点的精准筛选核心技术，充分评估（1）在药物作用于靶点对疾病治疗的有效性；（2）中靶后引起的毒副作用反应；（3）靶点成药性等特征，快速选择安全有效且成药率高的生物靶点进行开发，使得发行人的 4 个主要产品均保持着一定的研发优势。

二、“与监管部门及 CRO 公司沟通的及时性”作为技术先进性指标的原因

发行人是一家新药研发企业，拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的全球临床团队，搭建了高效的临床设计和开发平台，具备在中国、美国、澳大利亚等地的国际多中心临床开发能力。发行人在临床方案设计及开发的技术先进性主要体现在根据研药物的作用机理和分子特性，疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求，借鉴同类靶标或同类适应症的临床数据，特异性地针对该靶向药的受试人群及适应症制定临床方案，利用生物标记物准确选择受试人群，合理地设计入排标准与试验终点，高质量完成受试者招募并加速推进临床试验，同时不断采用新型、高效的临床设计，充分利用现有与监管机构的沟通渠道和各种审评通道，实现较高的临床开发效率，推进产品早日获批上市。

发行人 4 个主要产品在 IND 申报、临床方案设计、临床执行、Pre-NDA 沟通会议等环节需要与各国和地区监管部门及 CRO 公司进行高效且专业的沟通，从而在现行法规下设计较优的临床开发策略，进一步提高发行人的研发效率及资金使用效率。

1、D-0120 项目

D-0120 项目通过与 CDE 的充分沟通，在中国开展的临床试验中将 I 期和 II 期试验有效结合，无缝衔接，高效的完成了多个队列的安全性和有效性评估，缩短了产品未来在中国预计上市的时间。

2、BPI-D0316 项目

BPI-D0316 项目通过与 CDE 的充分沟通，CDE 同意 BPI-D0316 项目以单臂试验的设计，以 II 期试验的 ORR 数据申请二线治疗的附条件申请上市，大幅缩短了产品预计上市的时间。

3、D-0502 项目

D-0502 项目通过与中美两地的监管部门及 CRO 公司的充分沟通，采取了中国与美国用同一个方案进行国际多中心临床试验，而中国跨越 Ia 期直接桥接进 Ib 期临床试验，节省了在中国的剂量探索时间，而且有助于 D-0502 产品未来在中国和美国的申报，与国内口服 SERD 药物进行差异化竞争。

4、D-1553 项目

KRAS 突变阳性广泛存在于多个高致死率癌种中，约有 30% 的非小细胞肺癌患者，约有 40%-50% 的结直肠癌患者及 80%-90% 的胰腺癌患者存在 KRAS 突变阳性。D-1553 作为中国企业中首个申报 KRAS G12C 抑制剂 IND 的项目，发行人通过和主要研究者的讨论，选择非小细胞肺癌作为首选适应症，并在和 CRO 充分沟通后，较快的设计出一个以非小细胞肺癌为主的早期临床方案，并在数月内启动了试验，缩短了产品预计上市的时间。

综上所述，发行人将与监管部门及 CRO 公司沟通的及时性作为技术先进性指标具有一定的合理性。但是出于谨慎性和准确性考虑，发行人已在招股说明书

中删除了关于“与监管部门及 CRO 公司沟通的及时性”作为技术先进性指标的相关表述。

三、明确核心技术是否为行业通用技术，发行人相关技术与同行业竞争对手比较情况

创新型药物的研发包含靶点筛选、药物分子设计、药理药效评估、转化医学研究、化学合成工艺及制剂开发、临床试验等环节，其中涉及的主要方法、策略等被广泛使用，发行人核心技术是基于研发团队在新药研发领域的丰富经验，在主要产品研发过程中积累出的专有技术，具有机密性、私有性等特点，并不属于行业通用技术。

结合公开资料，同行业主要可比公司核心技术均集中于药物研发的各个环节，与发行人披露方式基本一致，但是各可比公司在各个环节中所拥有或擅长的核心技术各有不同，发行人与同行业可比公司的核心技术平台及主要表征对比情况如下：

可比公司	核心技术名称	核心技术内容	核心技术主要表征
百济神州	分析化学研究平台	该平台汇集了来自业界的富有经验的高端人才,拥有先进的分析仪器和设备,不仅能够满足常规测试需求,还能针对较难的特殊要求提供解决方案。分析化学研究是药物研发链条中不可或缺的一环,强大的分析能力是其他各个平台的眼睛,数据的可靠性、准确性、灵敏性是科学判断的重要依据。	截至2021年6月,百济神州称已掌握的可应用于肿瘤学及其他领域的多种药物技术平台,搭建起一套完整的从抗肿瘤药物早期发现到商业化的全流程技术体系。在小分子、抗体类药物研发及新药物的生产等方面,百济神州已通过自主研发建立分析化学研究平台、化合物筛选平台、小分子激酶抑制剂优化平台等13个核心技术平台。目前商业化产品及临床阶段候选药物共有47款,包括8款商业化阶段药物、4款已申报候选药物和35款临床阶段候选药物。其中,共有3款自主研发药物正在上市销售,8款自主研发候选药物处于临床在研阶段、以及36款临床或商业化阶段合作产品;
	化合物筛选平台	该平台包含专项化合物库和化合物管理系统,可实现高通量筛选,为药物化学团队提供高质量的化合物优化起始点。	
	小分子激酶抑制剂优化平台	该平台能够高效地执行 Hit-Generation、Lead ID/OP 和临床前候选药物的选择,以及对激酶抑制剂的选择性进行优化。	
	工艺化学研究平台	该平台实现了工艺化学团队与药物化学团队的无缝衔接,极大缩短了由实验室的最初方案到工业规模的时间。公司的原创工艺研究和路线方案的提出是在平台上完成的,使得公司项目快速推进到临床阶段成为可能。	
	制剂工艺研究平台	该平台以口服固体制剂为核心,提供胶囊和片剂为主要剂型,同时按需求针对化合物的特性,采取常规微粉化或 Spray-Dry、HME、MBP 等固体分散剂技术开发出适当的制剂解决方案。在快速满足一期临床的需求的前提下,为关键临床的制剂方案奠定基础。	
	双(多)特异性抗体发现平台	该技术体系为定制化、自动化、一站化和智能化的双(多)特异性抗体研发平台。基于生物作用机理、抗体分子格式差异和抗体理化性质来设计双(多)特异性抗体,通过自动化高通量筛选和大数据分析确定候选抗体。	
	单 B 细胞抗体筛选平台	此平台使公司能够精准、高通量地筛选出分泌目标抗体分子的 B 细胞或带有 BCR 的 B 细胞,再结合单细胞测序技术,即可得到目标抗体序列。此平台可以提升抗体发现效率并缩短研发周期,为公司的创新治疗性抗体研发提供了基础。	
	噬菌体展示文库筛选双特异性抗体	该平台通过噬菌体文库展示技术筛选双特异性抗体,大大提高了双特异性抗体筛选与构建周期并同时可以获得更具有分子优势的双特异性抗体,大幅度简化抗体后期的纯化,分析与生产程序。	

	技术平台		
	抗体-药物偶联物(ADC)开发平台	该平台可基于多层组学数据整合分析和生物学实验室验证,发现并验证创新性ADC靶点。另外,利用定点偶联及亲水性连接器可提升ADC均一性及稳定性,使ADC有效性和耐受性的平衡达到最优化。	
	蛋白水解靶向嵌合分子技术平台	基于结构设计嵌合体双功能小分子化合物,以诱导蛋白质泛素化降解,从而靶向传统的不可成药靶点并有效克服传统小分子抑制剂耐药问题。该平台的建立为公司小分子药物的开发提供了新机遇和可能。	
	生物药化学成分生产和控制(CMC)开发平台	该平台包括以中国仓鼠卵巢(CHO)细胞为基础的细胞系建立、工艺开发、技术转移、中试及商业化生产,实现了生物药从开发到生产的完整体系。由此可提高研发效率,降低研发成本,进一步加速生物药研发进程。	
	生物药理化特性及功能表征分析平台	该平台包括一整套对生物药的理化性质、结构表征、生物学功能表征的分析设备及方法。可用于生物药的关键质量属性的建立,稳定性及降解通路的研究,及工艺可比性研究等CMC的不同开发阶段。	
	适合于单抗药表达平台和上游生产的化学成分确定的(CD)培养基研究	该CD培养基体系包括基础培养基(basal media)和补料培养基(feed media),适用于单抗生产细胞系(CHO-BG)和抗体表达载体系统。	
贝达药业	研发	研发平台聚焦肺癌领域开发了针对EGFR、KRAS、ALK、PD-1、VEGF等靶点的创新候选药物。公司的早期研发团队擅长发现及筛选有前景的靶向药,并且在设计具有优化化学特性的新型分子方面具有强大的能力,公司的临床开发团队在设计及有效执行适应性临床试验计划方面拥有丰富经验。	截至2021年5月,贝达药业主要在研药(产)品共计20项,除了2款已上市产品第一代EGFR抑制剂凯美纳和首个国

	商业化	商业化平台已涵盖两款成功的商业化产品及多款前景喜人的创新候选药物	产 ALK 抑制剂贝美纳, 管线中包含 5 款处于晚期临床研究或已递交上市申请的药物, 以及其他 20 余款临床早期或临床前候选药物;
	对外合作	对外合作方面公司已经与 Agenus、Merus、益方生物、天广实及 Meryx 等在內的多家知名医药企业在专利许可及/或转让、临床开发、市场推广等方面建立合作, 进一步丰富了公司产品线的战略布局, 与公司的自主研发形成了显著的协同效应	
泽璟制药	药物稳定技术	1) 氘代药物具有与非氘代母药非常相似的物理化学特性; 2) 同剂量下氘代药物比非氘代母药具有更高的血浆药物暴露量; 3) 延长药物作用时间, 减少给药频率, 从而提高患者对药物的依从性; 4) 减少毒性代谢物的产生, 从而提高药物的安全性; 5) 降低药物开发的风险和周期, 提高药物研发的成功率	截至 2021 年 4 月, 泽璟制药的产品管线拥有 13 个主要在研药品的 39 项在研项目, 其中 4 个在研药品分别处于 NDA (多纳非尼片) 和 III 期临床试验阶段 (杰克替尼片、外用重组人凝血酶和注射用重组人促甲状腺激素), 3 个处于 I 或 II 期临床试验阶段、6 个处于临床前研发阶段;
	复杂重组蛋白新药研发	通过自主研发的复杂重组蛋白核心技术, 已率先成功研发外用重组人凝血酶、注射用重组人促甲状腺激素等复杂重组蛋白药物	
康方生物	康方全方位探索平台 (「ACE 平台」)	ACE 平台涵盖了全面的药物研发和开发功能, 包括靶点验证、抗体药物的发现与开发、CMC 和符合 GMP 要求生产	截至 2021 年 4 月, 康方生物拥有 20 个以上用于治疗肿瘤、自身免疫、炎症、代谢疾病等重大疾病的创新药物产品管线。其中 13 个品种已进入临床阶段 (内部开发 10 个), 包括两个国际首创的双特异性抗体新药 (PD-1/CTLA-4 以及 PD-1/VEGF);
荣昌生物	抗体和融合蛋白平台	公司的抗体和融合蛋白平台主要用于新型单克隆抗体和融合蛋白药物的发现、开发等, 涉及包括生物信息学辅助蛋白质设计、蛋白质工程等专业知知识。建立了包括杂交瘤单克隆抗体平台、人源	截至 2021 年 4 月, 荣昌生物开发了拥有超过 10 种候选药物的

		抗体文库噬菌体展示平台、美洲驼纳米抗体噬菌体展示平台等原创性技术,用于筛选具有成药性潜力的单克隆抗体。	完善产品线。其中有6种处于临床开发阶段,正在针对17种适应症进行临床开发。2种临床阶段候选药物泰它西普(RC18)和disitamabvedotin(RC48)正于中国及美国进行针对6种适应症的注册性临床试验。泰它西普在中国用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)的新药申请(NDA)已于2019年11月被国家药品监督管理局接受,并于2021年3月获得上市批准。荣昌生物已在中国提交disitamabvedotin用于治疗胃癌(GC)的NDA,于2020年8月获中国药监局接纳并纳入优先审评。
	抗体药物偶联(ADC)平台	公司采用搭载了细胞毒素的靶向抗体,选择性地将细胞毒素精准载入到肿瘤细胞以发挥作用,从而实现对肿瘤细胞的最大杀伤力,同时有效降低对其余健康细胞的毒性以及全身毒性,主要用于ADC药物的发现、开发及生产等。	
	双功能抗体平台	公司的双功能抗体可以同时靶向两个不同的抗原或靶向同一个抗原的不同表位,以达到单一抗体结合中无法实现的双抗协同结合优势	
艾力斯	药物分子设计和发现技术	公司通过对疾病与细胞信号转导异常之间关系的分析和理解,确定可值得开发的药物靶点,然后基于对靶点蛋白的深入理解及拟开发适应症的要求,提出药物分子的设计目标	截至2021年6月,艾力斯核心产品伏美替尼已实现商业化,此外,针对KRAS G12C抑制剂、KRAS G12D抑制剂、第四代EGFR抑制剂、RET抑制剂和SOS1抑制剂的新药项目处于临床前研究阶段,上述新药均为其自主研发产品,计划于2022-2024年间提交上述研发
	基于代谢的药物设计与优化技术	公司经过多年的探索与实践,构建了评价药物分子代谢的技术平台,发展了基于代谢的药物设计与优化技术,包括对先导化合物的优化设计和前药设计	

			项目的 IND 申请。
发 行 人	靶点精准筛选	<p>1) 靶点精准筛选技术: 凭借对疾病作用机理的深入研究和理解, 选择具有潜力的药物靶点, 如靶点作用机理透彻, 对疾病成因有明显干预作用的蛋白或蛋白复合体。</p> <p>2) 靶点分析成药技术: 针对性分析每个蛋白靶点和先导分子的结构, 找到最佳切入口, 制定对应的药物合成方案, 结合其他平台技术, 提高药物设计的成药性。</p>	截至 2021 年 6 月, 发行人的产品管线有 1 个处于新药上市申请 (NDA) 阶段的产品, 3 个处于临床试验阶段的产品和 5 个临床前在研项目, 临床开发的产品项目跨越 I 期到新药上市申请 (NDA) 等多个阶段, 4 个主要产品的研发进度均位居全球或中国前列。
	药物分子设计	<p>1) 计算机辅助药物设计平台及技术: 在理化特性设计方面拥有最新的量子力学、分子动力学和水分子地图等独特技术; 可利用自由能摄动技术精准预测化合物的药效, 从而提高化合物的成药性。</p> <p>2) 高通量药物设计和筛选平台及技术: 拥有高通量筛选和虚拟筛选技术, 且能熟练运用 DNA 编码化合物库、高通量定量合成、以及晚期官能团化等最新技术。该平台极大地提高了发行人的独特和高价值的化合物筛选能力。</p> <p>3) 药代动力学和早期毒理学评估平台及技术: 发行人不仅积累了大批化合物的药代动力学数据, 而且利用人工智能平台, 例如分子手印的大数据分析, 对化合物的药代动力学进行预测, 从而协助化合物的筛选工作。发行人拥有独特的人体有效剂量预测和药物毒性评估系统以帮助快速并高效地筛选临床候选化合物。</p>	
	药理药效及转化医学	<p>1) 药理药效评价平台及技术: 通过体内、体外模型, 在临床前研发阶段进行药理药效评估。</p> <p>2) 转化医学技术: 从药理药效及生物标记物的实验到临床的转化, 从临床结果再进一步指导临床前药理药效及生物标记物的研究。</p>	
	化学合成工艺及制剂开发	<p>1) 化学合成工艺优化技术: 设计出最佳的原料药合成路线, 优化合成工艺, 反应步骤和条件, 以及原料药结晶工艺。</p> <p>2) 盐型和晶型开发技术: 选择溶解度高的盐型以及最稳定的晶型, 为后期处方开发奠定基础。</p> <p>3) 制剂开发技术: 开发难溶性药物增溶技术, 提高药物在水溶液中的溶解度和溶出速率, 促进并提高药物在体内的吸收, 开发最优的制剂处方, 得到质量稳定, 生物利用度高的制剂, 从而保障优异的药效并保证临床用药安全。</p>	
	临床方案设计	临床设计和开发平台及技术: 根据在研药物的作用机理和分子特性, 疾病的流行病学特点、临床	

	计及开发	诊疗情况和患者需求, 借鉴同类靶标或同类适应症的临床数据, 特异性地针对该靶向药的受试人群及适应症制定临床方案, 利用生物标记物准确选择受试人群, 合理地设计入排标准与试验终点, 高质量完成受试者招募并加速推进临床试验, 同时不断采用新型、高效的临床设计, 充分利用现有与监管机构的沟通渠道和各种审评通道, 实现较高的临床开发效率, 推进产品早日获批上市。	
--	------	--	--

综上所述，发行人拥有自主研发的核心技术且其核心技术实力已获证实，发行人与同行业可比公司均有可覆盖药物研发各环节的相关技术，但由于生物医药行业技术细分领域较多，受产品管线及药物研发所处阶段不同等因素影响，上述同行业公司均结合自身的产品管线及自身技术特点形成了各具特色的核心技术平台。鉴于各家公司的核心技术平台在方向与具体应用等方面存在较大差异，不具备严格可比性，因此发行人与可比公司在主要产品研发过程中积累出的专有技术并不属于行业通用技术。

四、保荐机构核查意见

（一）核查程序

1、查询了生物靶点研究的相关文献，了解发展趋势和技术、产品的发展情况；

2、查阅同行业公司临床产品信息，了解其公开的临床方案、临床进度、数据指标情况，并于公司产品进行对比；

3、对发行人研发负责人、临床部负责人进行访谈，了解公司技术、产品特点及产品研发进度；

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：发行人技术先进性的指标相对客观，可以体现发行人的技术先进性。

10.2 请发行人对招股说明书内容进行整理和精炼，提高招股说明书的可读性，并以投资者需求为导向优化精简招股说明书，为投资者作出价值判断和投资决策提供充分且必要的信息，保证相关信息的内容真实、准确、完整

回复：

发行人已对招股说明书内容进行整理和精炼，提高了招股说明书的可读性，并以投资者需求为导向优化精简招股说明书，为投资者作出价值判断和投资决策提供充分且必要的信息。发行人保证相关信息的内容真实、准确、完整。

10.3 请发行人说明：（1）报告期各期公司采购临床对照用药的金额、到货后的会计处理；（2）采购对照药的后续药品保存、领用、管理、盘点等内部控制措施。

回复：

一、报告期各期公司采购临床对照用药的金额、到货后的会计处理

报告期内发行人未发生临床对照用药的采购，使用临床药物的类型除了研究药物本身之外，主要包括 D-0502 产品临床试验涉及的联合用药哌柏西利以及 D-0120 产品临床试验涉及的伴随用药秋水仙碱、依托考昔和碳酸氢钠等。尽管报告期内未发生临床对照用药的采购，但对于包括临床对照用药在内的临床试验阶段可能涉及使用的各类药品，发行人已经制定了临床试验药物管理制度并严格遵守相关控制流程。发行人对外购临床试验用药的用途进行了严格限定，相关药物仅可用于自身的临床试验活动，不得对外销售。

由于发行人外购的临床试验用药仅能用于特定临床试验，不可对外销售、不具有通用性，因此在到货时不满足未来经济利益“很可能流入”的定义，因此不满足存货确认的条件。此外，由于外购临床试验用药会导致企业的经济利益流出，同时其成本能够可靠计量，因此发行人在临床试验用药到货后将相关费用计入当期损益（研发费用-材料费）。在临床试验用药经验收合格入库时，发行人的会计处理方式如下：

借：研发费用-材料费

借：应交税费-增值税-进项税额

贷：应付账款/预付账款

二、采购对照药的后续药品保存、领用、管理、盘点等内部控制措施

尽管报告期内未发生临床对照用药的采购，但发行人制定了相关管理制度对供应商选择以及临床用药（包括临床对照用药）的保存、领用、管理、盘点进行管控，发行人与临床用药相关的制度及流程具体如下：

（一）供应商选择

临床研发部门根据临床试验需求选定符合 GMP 要求的第三方企业提供临床用药的供应链服务，包括药品包装、存储和配送，并为临床试验在全球开展的任一国家提供本土化专业支持。

（二）药品保存

由于临床试验药品均储存在符合 GMP 要求的第三方企业，因此药品入库时，由第三方企业仓库管理员进行验收，发行人研发部门定期从第三方企业获取相关验收资料进行检查，对不同药品批次的品名、数量、单价以及所附带的产品检验书进行复核；对于已验收入库的药品，如有需要将由第三方企业进行重新贴标及封装工作，标明仅供临床试验使用，并由发行人临床研发部门人员根据临床试验方案要求对贴标情况进行复核与反馈，确保其符合监管要求。

（三）药品领用

当研究者发生用药需求时，研究者根据临床实际需求申请领料，经由临床部门审批后，第三方仓库按申请要求进行配送至研究中心药房，研究中心药房工作人员核实无误之后进入药房保存，之后按照试验安排将药物进行标识后分发给受试者，并填写分发记录；如研究过程中发现药物存在温度偏移或稳定性超出允许范围，研究者将及时向发行人临床研发部门进行反馈，发行人临床研发部门根据实际情况将协调研究者对药物进行退回或销毁处理。发行人临床研发部门定期对研究中心药房的各项记录进行实地核查。

（四）药品盘点及管理

第三方企业工作人员定期对仓库进行实地核查盘点并形成相应盘点记录，确保所有采购药物储存环境合格、封装质量达标、储存数量无误及储存状态良好，同时临床研发部门定期从第三方企业获取相应的药品分发、退回及销毁记录并进行复核。

保荐机构总体意见：

对本回复材料中发行人回复（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。

（此页无正文，为益方生物科技（上海）股份有限公司关于《益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第二轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）



益方生物科技（上海）股份有限公司

2021年9月27日

发行人董事长声明

本人承诺本回复报告不存在虚假记载、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。

董事长：



王耀林（Yaolin Wang）

益方生物科技（上海）股份有限公司（盖章）




2021年9月7日

（本页无正文，为中信证券股份有限公司关于《益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第二轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐代表人：



杨 沁



褚晓佳



中信证券股份有限公司

2024年9月27日

（此页无正文，为益方生物科技（上海）股份有限公司关于《益方生物科技（上海）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件第二轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页）

保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读益方生物科技（上海）股份有限公司本次审核问询函的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：


张佑君

