

中国国际金融股份有限公司  
关于上海恒润达生生物科技股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市的

上市保荐书

保荐机构



(北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层)

2022年10月

## 声明

中国国际金融股份有限公司（以下简称“保荐机构”、“保荐人”及“中金公司”）及其保荐代表人已根据《中华人民共和国公司法》（以下简称“《公司法》”）、《中华人民共和国证券法》（以下简称“《证券法》”）等法律法规和中国证监会及上海证券交易所的有关规定，诚实守信，勤勉尽责，严格按照依法制定的业务规则和行业自律规范出具《中国国际金融股份有限公司关于上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的上市保荐书》（以下简称“本上市保荐书”），并保证所出具文件真实、准确、完整。

如无特别说明，本上市保荐书相关用语具有与《上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》（申报稿）中相同的含义。

## 目录

声明 .....	1
目录 .....	2
一、发行人概况 .....	3
(一) 发行人基本资料.....	3
(二) 主要财务数据及指标.....	3
(三) 主营业务经营情况.....	4
(四) 核心技术情况.....	5
(五) 发行人的研发水平.....	14
(六) 发行人存在的主要风险.....	16
二、申请上市股票的发行情况 .....	29
三、本次证券发行上市的保荐代表人、协办人及项目组其他成员情况 .....	31
(一) 具体负责本次推荐的保荐代表人.....	31
(二) 项目协办人及其他项目组成员.....	31
四、保荐机构是否存在可能影响其公正履行保荐职责的情形的说明 .....	32
五、保荐机构承诺事项 .....	33
六、发行人就本次证券发行上市履行的决策程序 .....	34
七、保荐机构关于发行人符合科创板定位要求的核查意见 .....	35
(一) 核查过程和依据.....	35
(二) 核查意见.....	36
八、保荐机构对发行人是否符合科创板上市条件的说明 .....	36
九、保荐机构对发行人持续督导工作的安排 .....	37
十、保荐机构和相关保荐代表人的联系地址、电话和其他通讯方式 .....	38
十一、保荐机构认为应当说明的其他事项 .....	39
十二、保荐机构对本次股票上市的推荐结论 .....	39

## 一、发行人概况

### （一）发行人基本资料

发行人名称	上海恒润达生生物科技股份有限公司	成立日期	2015年7月20日（2021年6月23日整体变更为股份有限公司）
注册资本	15,000万元	法定代表人	李国顺
注册地址	中国（上海）自由贸易试验区张江路1238弄1号楼1楼D座	主要生产经营地址	中国（上海）自由贸易试验区张江路1238弄1号楼
控股股东	李国顺	实际控制人	李国顺
行业分类	C27-医药制造业	在其他交易场所（申请）挂牌或上市的情况	无
经营范围	一般项目：生物科技领域内的技术服务、技术开发、技术转让、技术咨询，一、二类医疗器械、实验室试剂（除危险品）及耗材的销售，仪器仪表、化工原料及产品（除危险化学品、监控化学品、民用爆炸物品、易制毒化学品）的销售，从事货物及技术的进出口业务。（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）		

### （二）主要财务数据及指标

报告期内，发行人合并财务报表主要财务数据（经审计）及财务指标如下：

项目	2022年 6月30日	2021年 12月31日	2020年 12月31日	2019年 12月31日
资产总额（万元）	71,066.14	82,739.34	29,594.56	16,811.55
归属于母公司所有者权益（万元）	59,654.44	70,647.50	22,398.87	14,154.71
资产负债率（母公司）	7.60%	6.74%	13.18%	9.36%
资产负债率（合并）	16.06%	14.61%	24.31%	15.80%
项目	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
营业收入（万元）	-	-	-	19.47
净利润（万元）	-11,654.49	-19,262.94	-10,250.25	-11,672.25
归属于母公司所有者的净利润（万元）	-11,654.49	-19,262.94	-10,250.25	-11,672.25
扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润（万元）	-12,510.70	-20,779.59	-11,710.94	-12,013.54
基本每股收益（元）	-0.78	-1.28	不适用	不适用
稀释每股收益（元）	-0.78	-1.28	不适用	不适用
加权平均净资产收益率	-17.89%	-33.51%	-74.13%	-333.54%
经营活动产生的现金流量	-8,086.82	-16,625.05	-6,340.70	-8,792.16

项目	2022年 6月30日	2021年 12月31日	2020年 12月31日	2019年 12月31日
净额（万元）				
现金分红（万元）	-	-	-	-
研发投入占营业收入的比例（%）	不适用	不适用	不适用	不适用

注：发行人于2021年6月整体变更设立股份有限公司，2019年度、2020年度每股收益计算不适用；发行人在报告期内未实现主营业务收入，只有小额偶发收入，研发投入占营业收入的比例计算不适用

### （三）主营业务经营情况

恒润达生是一家专注于突破性免疫细胞治疗产品研发与生产的创新生物医药公司，主要聚焦恶性血液病和实体肿瘤等治疗领域。以 CAR-T 为代表的肿瘤免疫细胞治疗是国际前沿的肿瘤治疗方向，目前被认为是最有希望治愈癌症的治疗方法之一，尤其是对末线复发、难治性的肿瘤患者在其他疗法无效的情况下仍显示卓越的疗效。发行人以 CAR-T 细胞治疗产品自主研发为先导，同步布局 CAR-NK 等国际前沿技术的产品开发管线，旨在开发安全、有效、成本可控、惠及更多患者的免疫细胞治疗产品。作为国内首批按 1 类创新型生物制品获得 CAR-T 注册临床批件的企业，发行人以“通达生命奥妙，守护人类健康”为使命，致力于打造“中国领先、世界一流”的免疫细胞治疗企业。

经过多年发展，发行人建立了完整的自主创新核心技术平台支持细胞治疗产品全流程的研发与生产，涵盖抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台及质量检验放行平台等多个核心技术平台，具备自主推进各项免疫细胞治疗产品从早期研发到商业化生产的持续研发和转化能力。发行人布局了全面且差异化的包括 CAR-T、CAR-NK 等技术在内的 10 个主要产品对应的 11 个在研管线，其中 2 个处于 II 期注册临床试验（确证性临床试验）阶段，2 个处于 I 期注册临床试验（早期临床试验）阶段。根据 2017 年 12 月国家药监局发布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》以及 CDE 对其对应的解读，细胞治疗产品一般按研究进度分为早期临床试验阶段和确证性临床试验阶段两部分。发行人已处于 II 期注册临床试验阶段的 HR001 治疗复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（r/r B-NHL）适应症被纳入 CDE “优先审评审批程序”，预计于 2023 年提交 NDA；HR003 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（r/r MM）适应症被纳入 CDE “突破性治疗药物程序”。

发行人组建了一支在免疫细胞治疗领域具有国际视野和丰富药物研发经验的研发团队，包括分子生物学、细胞生物学、免疫学、药学和临床医学等各领域的科学家。截至 2022 年 6 月 30 日，发行人及其子公司已取得 33 项已授权境内专利，其中包括 17 项发明专利以及 16 项实用新型专利。发行人主要主持/参与国家级、省级科研项目 7 项，其中，发行人独立承担了国家工业和信息化部为推进制造业高质量发展而设立的国家级高质量发展专项（短缺药）项目，发行人作为合作单位参与了国家自然科学基金委员会“光敏纳米颗粒远程激活 CAR-T 细胞免疫应答规避脱靶效应研究”项目。

#### （四）核心技术情况

发行人核心技术平台主要包括抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台及质量检验放行平台等自主创新核心技术平台。发行人的核心技术平台系自主研发形成，来源于发行人多年科研探索和经验沉淀。发行人独立搭建完善了涵盖研发到生产各个环节的全流程研发生产体系，并在此基础上布局了丰富的研发管线，形成了自主知识产权的核心专利。

抗体筛选和验证平台具备自主筛选及验证抗体序列的能力，已成功筛选了近百条抗体并进一步应用于在研管线；CAR 结构设计平台在成熟的传统 CAR 结构设计技术的基础上，进一步开发了 Dualstim CAR<sup>®</sup>技术、Thunderball CAR 技术及 EIEBS 等技术，已应用于发行人 CAR-T、CAR-NK 等细胞治疗产品，有望提高其扩增能力、生物活性、安全性及其临床疗效；病毒载体规模化生产平台可实现批次间稳定、规模化、封闭化的病毒载体制备，基于该平台，发行人独立承担了国家工业和信息化部为推进制造业高质量发展而设立的国家级高质量发展专项（短缺药）项目；细胞治疗产品规模化生产平台可实现细胞制备过程中的封闭操作，既最大限度降低了开放操作引入污染的风险，又有效解决了采用全自动一体化制备系统面临的产能低下、设备耗材成本高等问题；质量检验放行平台建立了全面规范的质量控制和管理体系，可自主完成产品核心放行指标的检测，尤其是发行人自主开发的可复制性病毒检测方法可实现自主检测，无需第三方专业检测机构的支持。

发行人核心技术平台的先进性及具体表征如下：

##### 1、抗体筛选和验证平台

###### （1）抗体筛选和验证平台概述

CAR-T 细胞表面表达识别恶性肿瘤细胞特异性抗原的 CAR 分子，能引导 CAR-T 细胞与肿瘤细胞结合并启动 T 细胞杀伤功能。因此，CAR 分子与肿瘤细胞表面抗原的亲合力及 CAR 分子特异性辨识抗原的能力是决定 CAR-T 细胞治疗有效性的关键因素，而 CAR 分子亲合力及特异性主要由 CAR 重组蛋白结构中的 scFv 决定，筛选出最佳的 scFv 序列是 CAR-T 细胞治疗产品研发中的最关键环节之一。

凭借抗体筛选和验证平台并通过研发团队多年的研发积累与科学探索，发行人建立了以抗体库构建技术、抗体功能验证评价体系及 CAR-T 细胞体外功能验证体系等为基础的抗体筛选和验证平台，可实现新靶点发现、CAR-T 及 CAR-NK 等多类型免疫细胞治疗产品的抗体筛选和验证。发行人目前已成功筛选了近百条抗体序列，并进一步应用于在研管线。凭借该平台取得的成果，发行人正在探索更多创新性的免疫细胞治疗产品在研管线。

## （2）抗体筛选和验证平台的先进性及具体表征

1) 开发了大容量、高效率的抗体库构建技术，实现了稳定性好及特异性强的抗体高效筛选

基于大容量、高效率的抗体库构建技术，发行人建立了  $10^9$ - $10^{11}$  库容的全人源抗体库及纳米抗体库，可对人或其他动物的 B 细胞抗体进行体外建库筛选，具有筛选容量大、可发酵大量生产、可最大限度覆盖抗体序列等特点。

发行人建立了大容量的全人源 Fab、scFv 和半合成文库，可直接筛选用于免疫细胞治疗产品的全人源抗体序列，经筛选得到的全人源抗体具有免疫原性低的特点。发行人通过优化混合抗原免疫羊驼得到高效价的免疫血清，建立了可高效筛选出目标抗体的纳米抗体库，经筛选得到的纳米抗体具有特异性强、亲合力好且对人的免疫原性弱等特点。凭借纳米抗体库，发行人已发现可靶向多种抗原的数十条纳米抗体序列，并应用于免疫细胞治疗产品研发的早期探索阶段。发行人的抗体库构建技术可高效获得具有亲合力适中、稳定性好及特异性强等优良性能的抗体序列，提高靶点发现与验证效率，为发行人进行创新性的免疫细胞治疗产品开发奠定基础。

2) 建立了精确、灵敏的抗体功能验证评价体系，可高效地完成抗体的亲合力及特异性验证

抗体功能验证评价体系主要包括抗体的亲合力验证与抗体的特异性验证。发行人利

用基于生物膜干涉技术的生物分子相互作用研究平台,在无需荧光标记的情况下可将生物反应转化为信号,并能准确地测定抗体的亲和力大小。发行人结合酶联免疫吸附法、CRISPR/Cas9 等技术建立了多方法、高效率的抗体特异性验证体系,灵敏度已达 pg 级,可快速完成对大量抗体的特异性验证,确保其不会产生脱靶毒性。通过抗体功能验证评价体系,发行人已经筛选、验证及分析了 CD70、CD276 等多个亲和力好、特异性强、具有自主知识产权的抗体序列,并用于后续在研管线的开发。

③建立了 CAR-T 细胞体外功能验证体系,自主开发的细胞系可高效、可靠地筛选最优抗体序列

发行人开发了多个体外功能验证细胞系或验证方法,用于准确高效地评价抗体序列在 CAR-T 细胞治疗产品中的功能。其中,发行人构建的 Jurkat-Nur77-GFP 等细胞系用于 Tonic Signal 检测,高效筛选出可避免因抗原非特异性扩增而导致 T 细胞耗竭的抗体序列,有助于延长 CAR-T 细胞治疗产品在体内的存续时间,进而增强产品疗效;发行人构建的 BxPC3 luc-GFP、U251 luc-GFP 等肿瘤细胞系用于 CAR-T 细胞的体外杀伤效率评价,具有高效、特异性好的特点;发行人基于流式细胞术优化开发的细胞因子检测方法用于 CAR-T 细胞杀伤功能相关细胞因子的检测,在少量样本条件下(25-50 $\mu$ l),可同时检测 30 个细胞因子,具有效率高及精准度好的优势。综上,发行人自主建立的 CAR-T 细胞体外功能验证体系可通过验证 CAR-T 细胞的靶向性、杀伤功能、存续性等功能,进一步对抗体序列进行验证和筛选,为选择最有潜力的 CAR-T 细胞治疗产品提供支持。

## 2、CAR 结构设计平台

### (1) CAR 结构设计平台概述

CAR 结构包括三个主要部分:胞外结合域、跨膜结构域和胞内结构域。胞外结构域由抗原结合域(通常是单链可变片段 scFv)和铰链区构成。跨膜结构域连接 CAR 的胞外结构域和胞内结构域。胞内结构域由共刺激结构域和信号转导结构域构成。CAR 结构的不同设计将影响 CAR-T、CAR-NK 等细胞治疗产品的扩增能力、生物活性、安全性及其临床疗效。基于多年的实验研究及国际前沿学术跟踪,发行人已建立高效的 CAR 结构设计平台,可设计不同结构的 CAR 分子,包括:含有不同共刺激因子组合的 CAR;分泌不同功能调控因子的 CAR;二价串联的双靶点 CAR;可同时识别肿瘤不同

抗原的双特异性 Dualstim CAR<sup>®</sup>；整合序列优化的免疫调控因子的 Thunderball CAR；应用工程化免疫细胞扩增刹车系统（EIEBS）的 CAR 等。

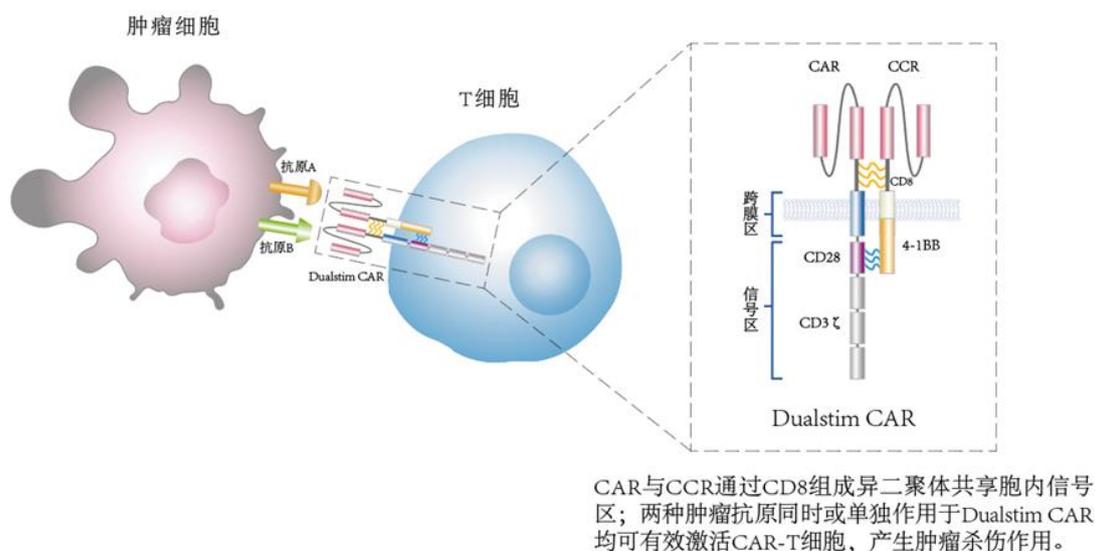
## 2) CAR 结构设计平台的先进性及具体表征

发行人掌握了成熟的传统 CAR 结构设计技术，形成了 HR001、HR003 及 HR004 等进入注册临床试验阶段的在研管线。在此基础上，发行人进一步开发了 Dualstim CAR<sup>®</sup> 技术、Thunderball CAR 技术及 EIEBS 等技术，具体如下：

①Dualstim CAR<sup>®</sup> 技术使 T 细胞受体相关的信号分子在体内持续激活，增强并延长了 CAR-T 细胞在体内抗肿瘤效果

在肿瘤治疗中抗原丢失是导致肿瘤复发的原因之一。Dualstim CAR<sup>®</sup> 技术是发行人为解决 CAR-T 细胞治疗在实体肿瘤中面临的挑战，自主研发的创新解决方案之一，可进一步提高 CAR-T 细胞针对肿瘤细胞的特异性，通过增加靶抗原的数量从而扩大 CAR-T 细胞的杀伤范围，从而减少肿瘤复发的可能。Dualstim CAR<sup>®</sup> 的设计使得 T 细胞受体相关的信号分子在体内呈现持续激活，细胞表现出更强的增殖能力和更长的续存特性，从而增强并延长了 CAR-T 细胞在体内抗肿瘤作用，对于抗原表达水平低的肿瘤也有较好的控制作用。发行人基于自主开发的 Dualstim CAR<sup>®</sup> 技术，已成功开发了多种具有可同时识别肿瘤不同抗原且协同刺激的 Dualstim CAR<sup>®</sup>-T 细胞，有望进一步提高 CAR-T 细胞治疗产品在肿瘤治疗过程中的反应率，具备潜在的强效抗肿瘤作用。

### Dualstim CAR<sup>®</sup> 的作用机制

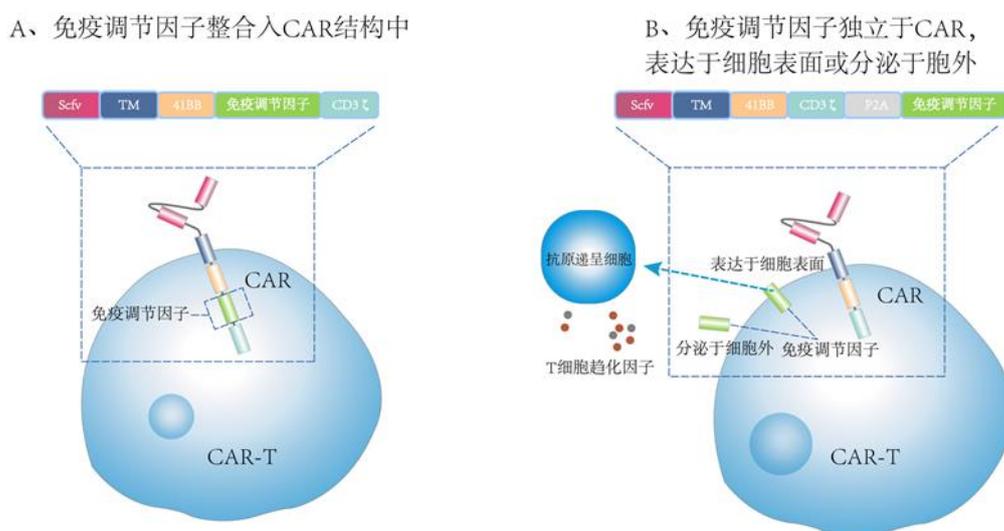


信息来源：发行人资料；灼识咨询

②Thunderball CAR 技术改善肿瘤微环境，增强 CAR-T 细胞治疗产品对实体肿瘤的疗效

如何改善肿瘤免疫抑制微环境从而提高 CAR-T 细胞治疗产品对实体肿瘤的疗效是当前 CAR-T 免疫细胞治疗产品研发的重要方向。发行人凭借对 CAR-T 细胞治疗产品及肿瘤免疫抑制微环境的研究和理解，自主研发了 Thunderball CAR 技术，将序列优化的免疫调控因子整合入 CAR 结构中（下图 A）或与 CAR 并列表达（下图 B），从而改善肿瘤免疫抑制微环境中的抗原递呈细胞功能并促进其分泌 T 细胞趋化因子，增强 T 细胞的扩增、存活和效应功能，促进记忆 T 细胞的形成，有效募集 CAR-T 细胞和体内免疫效应细胞，激活机体针对肿瘤新抗原的免疫应答，增加 CAR-T 细胞治疗疗效并防止肿瘤复发，为发行人研究开发针对实体肿瘤的 CAR-T 细胞治疗产品提供了有力的技术支持。

### Thunderball CAR 的作用机制



信息来源：发行人资料；灼识咨询

③工程化免疫细胞扩增刹车系统（EIEBS）可体内阻断 CAR-T 细胞不良反应的发生，提高产品安全性

CAR-T 细胞通过表达嵌合抗原受体（CAR），识别并结合癌细胞表面的蛋白，激活免疫反应，攻击肿瘤细胞。一旦注入患者体内，它们可在数周至数月内在患者体内增殖并杀死肿瘤细胞。然而，在某些情况下，CAR-T 细胞不受控制地增殖，会引起严重的

炎性反应，危及生命。发行人自主研发工程化免疫细胞扩增刹车系统（EIEBS）通过在 CAR 结构中引入 tEGFR 结构作为 CAR-T 细胞的“安全开关”，可以在 CAR-T 细胞过量增殖导致发生不良反应时，通过注射靶向 tEGFR 的抗体药物，使 CAR-T 细胞失活，从而阻断不良反应的发生，提高产品的安全性。另一方面，EIEBS 作为 CAR-T 细胞的标签之一，可以示踪 CAR-T 细胞在体内的分布情况，为研究 CAR-T 细胞的药代动力学特性提供便利，以提高研发效率。

### EIEBS 的作用机制



信息来源：发行人资料；灼识咨询

## 3、病毒载体规模化生产平台

### （1）病毒载体规模化生产平台概述

病毒载体是 CAR-T 细胞生产的重要原料之一，其稳定的质量对细胞免疫治疗产品的生产至关重要。目前已上市 CAR-T 细胞治疗产品价格昂贵，病毒载体成本较高是主要原因之一。如何实现大规模、低成本的病毒载体生产已经成为免疫细胞治疗领域亟需解决的痛点。发行人建立的病毒载体规模化生产平台包括单克隆稳转细胞株构建体系、符合 GMP 要求的稳定转染技术的细胞株建库病毒载体生产系统（Stable Cell Line Based Viral Secrete System, SCLBVSS）和 3D 多层矩阵式制备系统（3D Multi-layer Matrix Manufacturing System, 3DMMMS）。该平台可提高病毒载体批次间稳定性和均一性，年产能可满足 10,000 例以上细胞治疗产品的生产需求，具有工艺流程简单、自动化封闭化、容易进行产业化工艺放大、批次间稳定性好等特点，可以有效解决行业痛点，为未

来拓展产品商业化空间提供有力支持。病毒载体规模化生产平台已经支持发行人完成了 3 个 CAR-T 细胞治疗产品 4 项在研管线的 IND 申报，并且全部获得 NMPA 的注册临床批件。

## (2) 病毒载体规模化生产平台的核心技术先进性及具体表征

### 1) 单克隆稳转细胞株构建体系：可提高病毒载体批次间稳定性和均一性

稳定转染技术将病毒载体组装必需元件的编码基因以及目的基因（如 CAR 基因）整合到宿主细胞自身的基因组上，通过筛选得到可包装出目的病毒载体的稳转细胞株。

通过多年的自主研发经验及技术积累，发行人自主建立的稳转细胞株构建、筛选及质控体系可对细胞株进行高效的单克隆筛选、评价和检定，从而获得病毒载体包装能力高、稳定性好、病毒载体感染效率高的单克隆细胞株。发行人已经构建了多个分别包含 CD19、BCMA 及 CD19-CD22 等 CAR 基因的单克隆稳转细胞株，并已应用于 HR001、HR003 及 HR004 等免疫细胞治疗产品中。

### 2) SCLBVSS：三级细胞库生产潜力大，工艺流程短、批次间稳定性好

发行人筛选出单克隆稳转细胞株，通过放大培养形成三级细胞库，分别为种子细胞库（Seed Cell Bank, SCB）、主细胞库（Master Cell Bank, MCB）和工作细胞库（Work Cell Bank, WCB）。理论上，上述细胞库建成后可以支持  $10^6$  规模的产品商业化制备需求。每批次的病毒载体生产只需要从 WCB 里取一份细胞，在 3D 多层矩阵式制备系统中进行扩大培养，收获细胞培养上清液中的病毒载体。上述过程无需瞬转工艺流程中用到的质粒转染以及后续过量质粒的去除操作，因此工艺流程短，操作简单。由于每批次的病毒生产都是用了同一个细胞库里同一源头的稳转细胞株，每批生产出的病毒的滴度等指标会均一度高，病毒产品的批次间稳定性好。

### 3) 3DMMMS：实现符合 GMP 要求的自动化、封闭化及规模化生产工艺

3DMMMS 将细胞、培养基等物料及病毒液通过无菌接管进行封闭导入、导出，并对流速、温度等关键工艺参数进行自动化控制，可实现全流程物料导入、产品灌装等过程的自动化和封闭化。在生产阶段，病毒载体的生产规模可能需要放大至百升规模，常规的二维培养容器无法满足大规模生产的需要，3DMMMS 的三维多层矩阵式培养空间的设计极大增加了容器的培养表面积，可以为更大规模的细胞生长提供空间，从而可以极大提高单位容积的病毒载体密度，在实现大规模病毒载体制备的同时还可以增加病毒

载体滴度。

#### 4、细胞治疗产品规模化生产平台

##### (1) 细胞治疗产品规模化生产平台概述

作为非终端灭菌的个性化治疗产品，自体 CAR-T 细胞治疗产品的产品制备只能做单批次放行，无菌保障以及防止批次间流程交叉和样品混淆，是保障患者用药安全的基本要求，也是对企业商业化生产阶段产品质量的基本要求。因此，发行人不仅重视符合 GMP 规范的生产平台搭建，也很重视进一步降低细胞治疗产品制备中污染的风险、产品交叉混淆的风险以及提高产品质量的工艺开发。发行人开发了可实现细胞制备过程封闭操作的全流程模块式细胞制备系统（Whole Process Modular Cell Manufacturing System, WPMCMS），为临床及商业化生产阶段的 CAR-T 细胞治疗产品质量提供有力保障。

WPMCMS 包含了封闭化制备、信息化追溯、互不交叉的空气净化系统、规模化细胞样品存储等子系统，从人、机、料、法、环几个维度保障细胞制备流程合规、顺畅、工艺稳定以及无交叉污染。发行人已验证 CAR-T 细胞制造过程的质量稳定性，并在工艺研究和临床样品制备期间积累了丰富的生产经验。

##### (2) 细胞治疗产品规模化生产平台的核心技术先进性及具体表征

###### 1) 封闭化制备系统降低 CAR-T 细胞治疗产品制备中引入污染的风险

作为静脉输注的无菌制剂，确保产品无菌是 CAR-T 生产制备的核心重点。然而，由于 CAR-T 细胞治疗产品是非终端灭菌的无菌制剂，终端产品无法进行过滤、灭活除菌操作，如何确保生产全流程的无菌化成为了产品制备质量控制的巨大挑战。发行人发展了 CAR-T 生产的模块化封闭培养操作工艺，生产过程中的操作按模块进行，每个模块都可以实现全封闭化操作；所有的物料、中间品、废弃物以及产品的加注、去除和转移都通过无菌接管技术实现，避免开放操作，降低引入污染的风险。

###### 2) 互不交叉的空气净化系统和信息化追溯系统防止产品制备过程中的交叉和混淆

定制化的 CAR-T 细胞治疗产品只能自体使用，在制备环节中出现的任何交叉或混淆，可能给患者带来免疫排斥的临床风险，严重的有可能危及生命。因此，发行人搭建了各细胞制备单元互不交叉的空气净化系统，在生产场所严格执行人流、物流单向流管

控；同时，建立了信息化追溯系统，对所有重要样品、物料和试剂耗材进行管控，有效降低生产过程中出现的交叉和混淆的风险，确保临床期间和未来产品上市后用药的安全。

### 3) 规模化细胞样品存储系统保证高通量临床样品和产品的有序管理

与很多常规药品不同，细胞治疗产品需要通过液氮低温保存才能较长时间维持其质量稳定性。CAR-T 细胞的生产中，作为原料的患者 PBMC 样品以及放行后的终端产品都需要在低温下存储。可靠的存储系统直接影响样品和产品的质量稳定性，在细胞制备流程中至关重要。发行人经过多年工艺研究和临床实践，积累了丰富的细胞样品和产品存储及管控经验，已经建立了初具规模的细胞样品和产品存储系统，支持了 4 个注册临床项目的细胞存储，保障了临床试验顺利有序推进，为未来产品商业化的存储奠定了坚实的基础。

## 5、质量检验放行平台

### (1) 质量检验放行平台概述

针对免疫细胞治疗产品，发行人建立了质量检验放行平台，并独立开发了可复制性逆转录病毒（RCR）培养法和快检法的检测方法，从而在全流程关键指标检测中摆脱委托依赖。发行人围绕 CAR-T 生产流程涉及的重要生产物料、病毒载体、中控样品和产品，制定了严格的内控质量标准，并进行了检验方法的全面深入研究和方法学验证。发行人已具备对重要生产物料、中控样品和产品的自主检验放行能力。

### (2) 质量检验放行平台的核心技术先进性及具体表征

#### 1) 覆盖产品全流程的质量体系保障产品制备的规范性和质量稳定性

发行人基于质量源于设计（Quality by Design, QbD）的理念以及根据国内外各项指导原则，建立了涵盖 CAR-T 细胞治疗产品等产品研发、IND 注册申报以及临床注册产品生产的全面质量管理体系，全面保障物料和产品研究方法的建立、方法学验证以及相关物料和产品的检验放行，形成了近 1,000 个质量管理文件，对生产中的关键过程控制及终端产品检验放行进行了规范，全面保障产品的质量稳定。

#### 2) 完整的检验放行体系保障 IND 申报样品顺利通过权威机构复核检验

作为国内第一批递交 IND 注册申报资料的 CAR-T 企业，发行人 HR001 的 3 批 IND 注册申报样品全部顺利通过中国食品药品检定研究院复核检验。发行人自主探索建立了

完整的 CAR-T 细胞治疗产品检验放行体系，针对接受 CAR-T 细胞治疗的患者治疗时间窗口短的限制问题，参照监管要求及国际标准，独立建立了针对 CAR-T 细胞治疗产品的无菌、支原体、病毒复制性的快速检验方法，有力地支持了 4 个在研管线的注册临床研究。

### 3) 独立开发的可复制性病毒的检测方法实现核心检验放行无需委托依赖

FDA 最新版指导原则指出，细胞治疗公司须对其所使用的稳转细胞株、病毒载体及 CAR-T 细胞治疗产品、回输后临床患者样本进行相关检验，并达到一定的灵敏性要求，最大限度保证临床回输的细胞治疗产品无可复制性病毒引入的风险，CDE 亦在细胞治疗产品注册临床过程中要求进行可复制性病毒检测。因此病毒可复制性是病毒载体原料和 CAR-T 细胞治疗产品放行的关键指标之一。发行人自主开发的可复制性病毒检测方法可实现自主检测，无需第三方专业检测机构的支持。该方法达到了与 FDA 一致的灵敏性要求，广泛应用于发行人在研管线的研发，且以该检测方法检测放行的多个在研管线已通过 CDE 审核，进入注册临床试验阶段。

### 4) 自主掌握关键检验放行方法有望大幅降低商业化阶段的检验成本

发行人已建成标准化的质量检验平台，可以满足商业化规模生产的产品检验放行需求。由于自体 CAR-T 细胞治疗产品只能进行单批次检验放行，检验成本无法规模化摊薄，检验成本较高。发行人通过不断的技术进步和方法优化，有望提高检验通量并降低检验成本，从而为市场提供有价格竞争力的产品，惠及更多患者。

## (五) 发行人的研发水平

### 1、发行人核心技术的科研实力

发行人成立于 2015 年，经过多年发展，发行人搭建了完整的免疫细胞治疗研发生产体系，涵盖抗体筛选和验证平台、CAR 结构设计平台、病毒载体规模化生产平台、细胞治疗产品规模化生产平台及质量检验放行平台等自主创新核心技术平台。截至 2022 年 6 月 30 日，发行人 17 项发明专利已获得授权。

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人拥有研发人员 187 人，占员工总数的 71.92%，研发人员中具有本科及以上学历的研发人员共计 150 人，占研发人员的 80.21%，其中，47 人拥有硕士学位、15 人拥有博士学位。

发行人为研发驱动型企业，报告期各期，研发费用分别为 8,436.79 万元、8,459.53 万元、16,033.28 万元及 9,964.31 万元，处于较高水平。

## 2、科研成果

发行人核心技术具有较强的科研实力，截至报告期末，发行人主要主持/参与国家级、省级的科研项目 7 项，其中独立承担国家级重大产业化项目 1 项，具体情况如下：

序号	项目级别	项目名称	主管机构	发行人项目角色
1	国家级	用于免疫细胞治疗、基因治疗的病毒载体产业化制备技术的开发及工程平台建设	国家工业和信息化部	承担单位
2	国家级	光敏纳米颗粒远程激活 CAR-T 细胞免疫应答规避脱靶效应研究	国家自然科学基金委员会	合作单位
3	省级	针对恶性肿瘤的创新免疫治疗 CAR-T 细胞制剂的技术研发项目	上海市发展和改革委员会、上海市经济和信息化委员会	承担单位
4	省级	抗人 BCMA CAR-T 细胞注射液治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床前研发进行高效基因修饰的工艺研究	上海市科学技术委员会	承担单位
5	省级	抗人 CD19T 细胞注射液临床前安全性评价和快速放行检测研究	上海市科学技术委员会	承担单位
6	省级	抗人 CD19T 细胞注射液治疗复发/难治性 CD19 阳性 B 细胞急性淋巴细胞白血病的 I 期临床研究	上海市科学技术委员会	承担单位
7	省级	抗人 CD19-CD22 双靶点 T 细胞注射液治疗急性 B 淋巴细胞白血病的临床前研发	上海市科学技术委员会	承担单位

## 3、发行人核心技术的保护措施

发行人通过该等核心技术平台，当前主要围绕 CAR-T 细胞治疗方法开展研发工作，已研发 HR001、HR003、HR004 等产品。主要产品的核心技术均为发行人自主研发。

发行人主要在研产品对应的专利、技术来源如下表所示：

产品名称	专利名称	专利号/申请号	专利状态	技术来源
HR001	靶向 CD19 的嵌合抗原受体及其用途	ZL201610377871.4	授权	自主研发
	靶向 CD19-CD28-tEGFR 的嵌合抗原受体及其用途	ZL201611026631.6	授权	
	一种混合 CART 细胞的制备方法和应用	ZL201611202661.8	授权	

产品名称	专利名称	专利号/申请号	专利状态	技术来源
HR003	靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	ZL201610932365.7	授权	自主研发
HR004	靶向 CD19 和 CD22 嵌合抗原受体及其用途	CN201810503222.3	申请中	自主研发
HR010	抗 CD70 纳米抗体及其用途	CN202210682312.X	申请中	自主研发
	抗 CD70 纳米抗体及其用途	PCT/CN2022/098843	申请中	自主研发
HR011	一种特异性结合 CD276 的抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	ZL202111178993.8	授权	自主研发
	一种特异性结合 CD276 的抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	PCT/CN2022/098406	申请中	自主研发
HR012	基于全人源及鼠源单链抗体的靶向 BCMA 的嵌合抗原受体及其用途	CN202110912161.8	申请中	自主研发
HR016	一种快速制备 T 细胞的方法	CN202210705608.9	申请中	自主研发
	一种快速制备 T 细胞的方法	PCT/CN2022/098878	申请中	自主研发
HR017	一种快速制备 T 细胞的方法	CN202210705608.9	申请中	自主研发
	一种快速制备 T 细胞的方法	PCT/CN2022/098878	申请中	自主研发
HR018	一种特异性结合 CD276 的抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	ZL202111178993.8	授权	自主研发
	一种特异性结合 CD276 的抗体或其抗原结合片段及其制备方法和应用	PCT/CN2022/098406	申请中	自主研发

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人及其子公司已取得 33 项已授权境内专利，其中包括 17 项发明专利以及 16 项实用新型专利。

## （六）发行人存在的主要风险

### 1、技术风险

#### （1）免疫细胞治疗产品研发风险

发行人在研管线主要聚焦于恶性血液病和实体肿瘤等重大疾病领域的细胞治疗产品。截至本上市保荐书出具之日，发行人已建立包含 10 个产品的 11 个研发管线，涉及 2 种细胞类型产品体系。其中，2 项在研项目已处于 II 期注册临床试验阶段，2 项在研项目处于 I 期注册临床试验阶段，以及多项应用了 CAR-NK、DASH CAR-T 等技术开发的在研管线处于临床前研究阶段。

主流肿瘤免疫细胞治疗的核心机制是对肿瘤患者或健康供者来源的免疫细胞进行体外改造，赋予其肿瘤靶向性识别和杀伤能力，经体外扩增后将其回输患者体内，对肿瘤发起精准、高效的攻击，并可激活自身免疫系统对肿瘤的免疫应答。肿瘤免疫细胞治疗是近年来的肿瘤新兴疗法，属于创新生物制品药物。由于创新生物制品药物的研发技术要求高、开发难度大、研发周期长且成本高昂，研发过程中常伴随着较大失败风险，主要包括：

### 1) 在研细胞治疗产品 CAR 序列的成药性风险

发行人新布局处于临床前研究阶段的 CAR 序列的成药性具有不确定性。为了增加及补充发行人在研管线或覆盖的适应症，发行人需要筛选可以成功识别目标靶点的候选 CAR 序列。发行人无法保证所使用的方法及流程能够成功识别及筛选具有临床价值的 CAR 序列，从而影响在研细胞治疗产品的发现与筛选，而发行人筛选出的在研细胞治疗产品亦可能因产生严重的有害副作用或者未能达到预定效果等而无后续开发潜力。若发行人将其精力及资源过多投入最终可能被证明无后续开发潜力的在研细胞治疗产品或其他潜在项目，可能会对发行人的业务造成不利影响。

### 2) 实体瘤项目研发不及预期或研发失败的风险

目前，发行人已有 HR010、HR011 及 HR018 等在研项目拟针对实体瘤适应症，但全球范围内尚无实体瘤适应症的 CAR-T 细胞治疗产品获批上市。尽管发行人实体瘤适应症的细胞治疗产品项目上已积累了 CAR 序列抗体筛选、病毒载体构建、CMC 工艺开发等经验，但若针对实体瘤适应症的细胞治疗存在尚未被发现的固有技术缺陷、技术路线未获监管机构认可、临床试验结果不达预期等情况，可能导致发行人实体瘤适应症的细胞治疗在研管线研发进展不及预期甚至是研发失败的风险。

### 3) CAR-NK 项目研发不及预期或研发失败的风险

CAR-NK 技术是目前国际前沿的细胞治疗技术，目前全球范围内尚无获批上市的 CAR-NK 细胞治疗产品。尽管发行人在上述技术上已积累了抗体筛选与验证、病毒转导、细胞扩增、CMC 工艺开发等经验，但若 CAR-NK 技术存在尚未被发现的固有技术缺陷、技术路线未获监管机构认可、临床试验结果不达预期等情况，可能导致发行人 CAR-NK 细胞治疗产品在研管线研发进展不及预期甚至是研发失败的风险。

## (2) 免疫细胞治疗产品生产风险

发行人的生产设施须接受监管机构的持续监督和检查，并确保符合现行的 GMP 标准。由于细胞治疗产品的生产工艺复杂，对生产人员技术能力要求较高，以及未来在生产过程中可能出现的设备设施故障、缺乏重要原材料或其他因素，发行人可能无法提供足够符合监管机构标准的产品来满足临床需求。若发行人未能严格遵循相关监管标准或其他监管要求并记录发行人的执行情况，在研药品的临床前研究、临床试验及未来的商业化可能出现重大延迟，可能导致临床试验终止或暂停，或有可能导致发行人在研药品无法获得临床试验或商业化的批准，进而对发行人的业务及经营业绩产生重大不利影响。

### （3）在研管线临床试验进展不及预期的风险

新药研发临床试验进展受到多重因素的共同影响，其完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度。任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长等，都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。此外，即使在研药物的临床前研究及初期临床试验取得进展，但其在临床试验后期可能无法显示出理想的安全性及有效性，进而可能在临床开发中遭遇重大挫折。因此，若发行人未来的临床试验结果不如预期，可能对发行人业务造成不利影响。

发行人正在开展多项临床试验，且未来随着在研管线研究进程的推进，预计将会有更多产品进入临床试验阶段。发行人临床试验在招募患者和确定临床试验机构时，可能因入组患者的人数、入排标准、竞争对手同期开展类似临床试验等因素而遇到困难，从而阻碍临床试验的如期完成。发行人在临床试验进展过程中可能遇到多种不可预见事件从而推迟临床进度并妨碍在研管线上市申请获得监管批准，上述因素均可能对发行人业务造成重大不利影响。

### （4）在研管线临床试验患者出现严重不良反应的风险

目前，同行业公司开展的 CAR-T 临床试验最显著的不良反应包括被认为与细胞因子释放综合征（CRS）相关的症状，例如发烧、低血压及呼吸困难等，此外部分患者亦可能出现神经毒性相关的不良反应，由 CAR-T 引起的最严重不良反应可能危及生命。与其他 CAR-T 临床试验类似，发行人的在研管线临床试验中，亦出现了与其他公司及学术机构 CAR-T 临床试验相似的不良反应。此外，发行人目前的在研 CAR-T 细胞治疗

产品主要针对于末线的肿瘤患者，临床试验中患者的病情较重且健康状况差，容易出现使用临床用药、自身病情过重或其他与临床用药无关的因素导致的严重不良反应。

若发行人在研管线引起严重不良反应，可能导致伦理委员会、NMPA 或其他监管机构出于各类原因延迟、暂停、搁置或终止临床试验，甚至使得发行人在研管线的上市申请失败，或导致市场出现不利舆论从而使得产品上市时难以获得市场认可。上述情况的发生可能对发行人业务及持续经营能力造成不利影响。

#### （5）细胞治疗产品注册审批风险

发行人研发进展较快/较接近商业化的产品主要是 CAR-T 细胞治疗产品。截至本上市保荐书出具之日，发行人并无获批准或商业化生产任何产品。我国根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等规定严格实行药品注册制，禁止生产、销售未经批准的药品。药品注册流程程序复杂、耗时长、不确定性大，且近年来药品审批注册的政策不断发生变化，注册要求也不断提高。在提交新药注册申请后，监管部门可能会不认可临床试验相关数据的完整性、有效性以及临床试验的执行过程等；审批政策要求可能会出现变化导致研究结果不足以支持相关药品获批上市；监管部门对新药注册的审评力度和审批速度可能存在不确定性等。由于 CAR-T 细胞治疗是用于肿瘤治疗的新兴手段，国内监管机构可能发布针对细胞治疗产品的法律法规，若发行人无法满足国内监管机构未来可能制定的监管要求或发行人在研药品在申请上市阶段因各种可能的原因导致无法按照预期时间通过审评审批甚至无法通过审评审批，从而影响发行人在研药品实现商业化的进度及预期，对发行人业务造成不利影响。

#### （6）核心产品上市不确定性风险

截至本上市保荐书出具之日，发行人在研管线 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症、HR003 治疗 r/r MM 适应症已处于 II 期注册临床试验阶段。由于后续临床试验和新药审评审批环节存在不确定性，发行人距离提交新药上市申请仍需一定时间，且上市前仍需取得监管机构的批准。如发行人在研药品出现后续临床试验和获批时间较发行人预期有较大延迟、在研药品无法获得新药上市批准、该等批准包含重大限制、被撤销附条件上市批准或存在由于安全性问题或生产经营过程中因违反法律法规等情形导致药品上市批准被撤销等情形，则将对发行人的业务经营造成重大不利影响。

#### （7）知识产权保护风险

### 1) 知识产权受到侵害的风险

发行人主营业务属于创新药物细胞治疗研发领域，其知识产权保护涉及多方面。虽然发行人已经寻求通过在提交专利申请以及结合使用商业秘密等方法来保护具有商业重要性的在研药品及技术，但不排除发行人知识产权仍存在可能被侵害或保护不充分的风险。若发行人无法为在研药品取得及维持知识产权保护，或所取得的知识产权保护范围不够全面，第三方可能通过不侵权的方式开发与发行人相似或相同的产品及技术并直接与发行人竞争，从而对发行人产品成功实现商业化的能力造成不利影响。

此外，由于发明专利申请程序耗时长且复杂、各国家（地区）专利审核政策不同、审查时间存在差异，以及相关专利的新颖性和创造性、实用性能否被审核认可等原因，发行人正在申请的发明专利可能无法获得授权或无法按期获得授权，相关技术可能无法从专利角度获得有效保护。

### 2) 侵犯第三方知识产权的风险

创新药物研发企业较易涉及专利及其他知识产权方面的诉讼、索赔等法律程序，发行人一直积极通过申请专利的方式对发行人主要产品涉及的相关技术进行保护，但由于专利申请及专利公开之间间隔时间较长，因此可能存在发行人目前并不知悉的在先专利申请，从而造成潜在侵犯第三方知识产权的风险。此外，如发行人研发人员涉及知识产权纠纷，可能导致相关人员作为专利发明人的已授权专利产生侵权风险。若发生第三方对发行人提起知识产权侵权索赔、申诉等，可能对发行人药物研发以及产品未来上市后的生产、销售造成不利影响，进而可能会对发行人在市场上的竞争能力产生不利影响。

### (8) 核心技术人员流失风险

技术人才储备是生物医药研发和经营的核心竞争力之一，发行人高度重视核心技术人员发掘培养，形成了专业、高效且富有行业经验的核心技术团队。为了吸引及稳定人才队伍，发行人可能需要提供更高薪酬、进行股权激励及其他福利，有可能对发行人短期内的财务状况及经营业绩产生一定不利影响。此外，目前企业间技术人才的争夺十分激烈，如果发行人的核心人员出现流失以及相关技术泄密可能对发行人研发及商业化目标的实现造成不利影响，从而可能对发行人的生产经营和业务战略产生不利影响。

## 2、经营风险

### (1) 免疫细胞治疗行业政策相关风险

生物医药产业是我国重点发展的行业之一，与人民生命健康高度相关。生物医药产业亦因此长期处于强监管状态，其监管部门包括国家及各级市场监督管理部门和卫生部门，其在各自的权限范围内，制订相关的政策法规，对医药行业实施严格监管。在此基础上，免疫细胞治疗作为“活”的药物，其生产体系及临床用药方案较传统药物差异显著，为此，自《细胞治疗产品的研究与评价技术指导原则》发布以来，国家药监局逐步发布了多项政策法规，为细胞治疗产品的药学研究、非临床研究和临床研究等方面提供指导原则并作出相关要求。

随着中国医疗卫生体制改革的逐步推进、社会医疗保障体制的不断完善，医药行业政策亦将不断调整、优化，医疗卫生市场政策亦可能发生重大变化。此外，由于免疫细胞治疗行业的快速发展，以及免疫细胞治疗产品的生产制备、运输、使用等与传统药物存在显著区别，我国免疫细胞治疗行业的监管体系也随之逐步完善。如发行人不能及时调整经营策略以适应医疗体制政策、医药行业监管规则以及免疫细胞治疗行业监管体系的变化，将对发行人经营产生不利影响。

## （2）药品质量控制风险

CAR-T 等细胞治疗产品是“活”的细胞生物制品，其制备工艺和质量控制与传统药物有较大差异。细胞治疗产品的质量和最终疗效取决于原材料采购、转导载体的制备及质量控制、细胞供体筛选及检测、工艺过程控制、细胞治疗产品质量控制、细胞药物生产、运输、贮存和使用等多个环节，任一环节的疏漏都有可能对药品质量产生不利影响。若发生重大的质量安全事故，发行人将面临主管部门的处罚并导致发行人声誉严重受损，进而对发行人的持续经营能力造成重大不利影响。

## （3）市场竞争风险

发行人在肿瘤免疫细胞治疗产品领域面临多方面的竞争，部分竞争对手可能拥有更雄厚的财务、研究及其他资源，更强的技术实力，更灵活的定价，更易受到市场接受的营销策略，更高的品牌知名度以及成功将药物商业化的经验，并可能通过提高其产品品质或降低产品成本以更快适应新技术或客户需求的变化。

发行人进展最快的在研项目为 HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症及 HR003 治疗 r/r MM 适应症，已处于 II 期注册临床试验阶段。截至本上市保荐书出具之日，国内已有针对 r/r B-NHL 的同类药物获批上市销售，已有针对 r/r MM 的同类药物提交 NDA，且有多

个同类药物处于不同的临床试验阶段。HR001、HR003 未来获批上市销售后，不仅面临与上述品种的直接竞争，还将与同适应症的其他药物展开竞争。相比 HR001 和 HR003，已上市产品在市场推广、权威目录指南、医生用药习惯等方面的竞争优势，可能将加大发行人产品面临的市场竞争难度。除 HR001 和 HR003 外，发行人其他在研药品亦存在临床试验进度比发行人更快或相当的潜在竞争产品。若发行人重要在研药品临床进展和审批进度不及预期，或发行人无法建立有效的商业化销售团队或委托专业的商业化团队进行销售，产品的销售收入可能无法达到预期，从而对发行人的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

#### （4）产品商业化风险

##### 1) 在研产品推广风险

###### ①在研产品可能无法被市场认可的风险

免疫细胞治疗是一种创新性的治疗方法，研发成功后，需要经历市场开拓及学术推广等过程才能实现最终的产品上市销售。截至本上市保荐书出具之日，发行人的免疫细胞治疗产品有 4 个在研项目尚处于临床试验阶段，尚未实现产品上市销售。

在产品推向市场的过程中，若发行人的商业化团队不能紧跟政策动向，把握市场竞争态势，或商业化团队的市场推广能力不达预期，未来获准上市药物的医生培训、患者教育未能发挥预想效果，医生及患者未能全面认识发行人产品的疗效与安全性情况，或未能对免疫细胞治疗产品的作用机理充分认知；发行人产品未能被纳入相关监管部门或权威机构发布的疾病治疗指南或专家共识，从而发行人产品未能在医生、患者、医院或医疗领域其他各方取得市场认可，将对发行人实现产品商业化并获得经济效益造成不利影响。

###### ②商业化经验不足的风险

截至本上市保荐书出具之日，发行人尚无商业化销售产品的经验，尚未组建完整的商业化团队。现阶段发行人规模较小，存在销售团队招募进度不及预期以及入职后短期内流失的风险，从而对产品的商业化推广带来一定不利影响。

##### 2) CAR-T 细胞治疗产品价格无法被市场接受或面临价格管控的风险

根据《中华人民共和国药品管理法》规定，依法实行市场调节价的药品，药品的生

产企业、经营企业和医疗机构应当按照公平、合理和诚实信用、质价相符的原则制定价格，为用药者提供价格合理的药品。根据《关于印发推进药品价格改革意见的通知》（发改价格[2015]904号）规定，除麻醉药品和第一类精神药品外，取消药品政府定价，完善药品采购机制，发挥医保控费作用，药品实际交易价格主要由市场竞争形成。这一通知虽然取消了发改委价格司对药品制定最高零售限价的职能，但药品价格仍受到多种因素限制，包括患者临床需求、医生认知程度、医保支付标准、国家或地方政府招标采购机制及包括商业保险在内的第三方支付标准等，未来药品价格形成机制可能会出现进一步改革，最终格局尚存在不确定性。

因研发周期长、研发难度大、制备成本高等因素，目前已获批上市的细胞治疗产品价格均较昂贵，未来发行人产品上市时产品定价将综合考虑过往研发投入、生产成本及同类产品定价等因素，过高的销售价格可能无法被市场接受或面临相关价格控制措施。此外，若竞争产品陆续上市、出现更多可供医院及患者选择的细胞治疗产品，发行人可能被迫降低销售价格。若发行人产品价格定价不及预期，发行人未来收益将会降低，从而对发行人的业务及经营业绩产生重大不利影响。

### 3) CAR-T 细胞治疗产品在商业化阶段无法实现大规模产业化的风险

CAR-T 细胞治疗的流程通常包括从患者身上分离 T 细胞，对患者 T 细胞进行改造及体外扩增，最后将 CAR-T 细胞治疗产品回输入患者体内。从患者采血至回输通常需要 3-4 周，整个过程高度定制化、制备周期长、技术流程复杂、质量控制难度高。同时，由于 CAR-T 细胞治疗的流程复杂，对医疗设施设备、医生及医护人员素质等治疗条件的要求较高，患者需前往医疗综合能力强、专业度高且具备相关资质的医院接受治疗，以及 CAR-T 细胞治疗产品在冷链物流及医院端管控要求高，全流程达到药品监管要求技术难度大，导致大规模产业化应用面临巨大技术挑战。因此，尽管 CAR-T 细胞治疗产品的疗效显著，但是按照药品要求实现商业化应用的技术难度大，如发行人未来难以应对上述挑战，未来产品获批上市后，可能无法实现商业化预期，从而对发行人经营业绩造成不利影响。

## 3、内控风险

### (1) 业务合规及管理风险

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人拥有 260 名员工。随着发行人规模不断扩大、商业

竞争环境持续规范，发行人的资源整合、技术开发、财务管理、市场开拓、激励考核等方面的能力将面临新的挑战。为实现发行人未来业务稳定增长，发行人管理层在业务合规及管理方面承担了重要责任，包括：1）选聘、招募及激励员工，并对发行人人力资源进行有效整合与维护；2）有效管理发行人的研发工作，包括为发行人的在研药物进行临床前研究、临床试验及履行符合监管机构要求的审查程序，同时遵守发行人对外部第三方的协议义务；3）对发行人的运营、财务、管理等方面进行改善等。如果发行人经营管理团队的决策水平、人才队伍的管理能力和组织结构的完善程度不能适应发行人规模扩张的需要，将对发行人的团队稳定、经营效率和盈利能力造成一定的负面影响。

## （2）实际控制人控制的风险

本次发行前，发行人实际控制人李国顺通过直接、间接持股和一致行动关系合计控制发行人 49.1798% 的股份。假设本次发行 5,000 万股，本次发行完成后，李国顺将合计控制发行人 36.8849% 的股份，仍拥有发行人的实际控制权。发行人已建立了《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》《关联交易管理制度》《对外担保管理制度》等一系列旨在保护中小投资者权益的制度，但若未来发行人实际控制人凭借其控股地位通过行使表决权对发行人经营决策、利润分配、对外投资等重大事项进行不当干预，将可能损害发行人其他股东的利益。

## 4、财务风险

### （1）发行人无法获得足够营运资金的风险

发行人目前有多个管线产品处于临床试验或更早期研发阶段。在管线产品未产生销售收入前，发行人需要完成临床前研究、临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。发行人自成立以来，持续进行研发投入，业务运营已耗费大量资金。报告期各期，发行人经营活动产生的现金流量净额分别为-8,792.16 万元、-6,340.70 万元、-16,625.05 万元及-8,086.82 万元。

发行人将在药物发现、推动在研药品的临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金，需要通过融资进一步取得资金。如果发行人未能及时获得足够资金，或虽获得融资但发行人筹措的资金未能按计划配置使用，或资金使用效率未能达到预期，可能给发行人带来流动性风险，并使得发行人被迫推迟、削减或取消发行人的研发项目或在研产品的商业化进度，影响发行人长远发展。

## （2）发行人可能无法保证长期持续获得较大金额政府补助的风险

报告期各期，发行人计入当期损益的政府补助金额分别为 342.74 万元、1,345.80 万元、879.80 万元及 163.47 万元。上述政府补助系政府对发行人的资金支持，鉴于相关政府补助的时间、金额、标准等均由政府有关部门决定，政府有关部门可能会因政策变化而减少或取消政府补助。此外，发行人的部分政府补助以项目为基础取得，必须在满足若干认定条件的情况下方可持续享有相关政府补助。发行人无法保证政府补助的持续性，若未来政府补助的相关政策有所调整或发行人无法继续满足特定补助项目的条件，发行人将面临政府补助减少的风险，从而将会对发行人未来经营产生不利影响。

## （3）发行人持续大规模研发投入对发行人未来业绩可能存在不利影响

报告期内，发行人投入大量资金用于在研药品的临床前研究、临床试验等。报告期各期，发行人的研发费用分别为 8,436.79 万元、8,459.53 万元、16,033.28 万元及 9,964.31 万元，主要包括职工薪酬费用、临床试验费、折旧与摊销费用、材料费用等。随着发行人在研管线研发进度的推进，未来仍需持续进行较大规模的研发投入，在可预见的未来将因此产生大量的经营亏损，对发行人未来业绩可能存在不利影响。

## （4）股权激励导致股份支付金额较大的风险

为进一步建立、健全发行人的激励机制，促使员工勤勉尽责地为发行人的长期发展服务，发行人设立了员工持股平台，并进行了股权激励。报告期各期，发行人股权激励费用分别为 1,316.07 万元、694.40 万元、1,786.17 万元及 661.43 万元。尽管股权激励有助于稳定人员结构以及留住核心人才，但可能导致股份支付金额较大，从而对当期及未来财务状况、发行人运营造成不利影响。

## 5、法律风险

### （1）安全生产风险

发行人专注于创新免疫细胞治疗产品的研发及生产，可能涉及使用有害、易燃易爆物质及原材料，包括化学品及生物材料。截至本上市保荐书出具之日，发行人未发生重大安全事故，但存在因设备及工艺不完善、物品保管及操作不当和自然灾害等原因而造成意外安全事故的潜在风险，亦可能因此被安全监督管理部门要求整改，或施以处罚并承担相应的赔偿责任，进而对发行人的正常生产经营活动产生不利影响。同时，尽管发行人已为员工缴纳社会保险，但该保险可能无法提供足够的赔偿以应对员工因使用或接

触危险物质而受伤的额外开支。此外，为适应不断提高的安全生产监管要求，发行人亦将面临合规成本不断上升的情况，进而将在一定程度上增加发行人的日常运营成本。

#### （2）资质证书无法取得、失效或续期风险

发行人所处行业受到较为严格的行业监管，包括批准、注册、生产、分销、运输、续证及环保等领域的法律和政府监管。根据《中华人民共和国药品管理法》《药品生产质量管理规范》等法律法规的规定，医药研究及制造企业从事药品研制活动须取得相应临床试验许可、药品生产许可、药品上市许可等资质，相关资质文件存在有效期限，且存在有效性维持的相关要求。若发行人无法根据法律法规或监管要求及时取得资质、维持资质有效性或未能及时续展资质有效期，可能将导致发行人无法进行相关研发活动、药品上市及生产工作，从而对发行人的业务造成不利影响。

#### （3）租赁房产未办理租赁登记备案和存在瑕疵的风险

截至本上市保荐书出具之日，发行人及子公司无自有土地、房屋，其经营办公所使用的主要场地为第三方租赁房屋，发行人所承租的部分租赁房屋存在未办理租赁登记备案及房屋权属瑕疵的情形。

根据相关法律法规，租赁协议未办理租赁登记备案不影响租赁协议的有效性，但当地房地产主管部门有权责令房屋租赁当事人在一定期限内完成租赁协议的登记备案，否则处以 1,000 元以上、10,000 元以下的罚款。故发行人存在受到前述行政处罚或处罚的风险，也可能因未办理租赁登记备案的情况而影响经营办公场所的正常、持续使用，存在因搬迁、换租等行为而造成相关费用或损失的风险。另外，发行人承租的部分楼层房屋所在的恒越国际大厦存在实际建设情况与房地产权证所载内容不一致的情况。发行人承租期间，可能存在因恒越国际大厦所有权人的房屋权属瑕疵，导致发行人无法正常使用租赁的部分房屋的风险。

如发生搬迁，发行人需就新的经营场地办理许可、备案或认证等资质变更，重新履行环评与环保验收等手续；如新搬迁的场所不能满足法律法规与主管部门的相关要求，则可能会影响发行人相关资质、认证证书的换证或变更手续，影响研发项目的进展，并可能对发行人的业务经营造成不利影响。

#### （4）环境保护风险

发行人主营业务涉及对固体废物、液体废物及试验废弃物的合理处置，其生产经营

受限于“三废”排放与综合治理的合规性要求。发行人的日常经营存在因违反环保法规造成环境污染的潜在风险，发行人可能因此被相关环境保护主管部门要求整改或施以处罚，进而影响发行人的持续正常生产经营。此外，若未来国家或地方政府颁布新的法律法规，进一步提高环保监管要求，将导致发行人环保支出增加，进而将造成发行人日常运营成本的增加。

## 6、发行失败风险

本次发行的结果将受到证券市场整体情况、投资者对发行人价值的判断、投资者对本次发行方案的认可程度等多种因素的影响。发行人股票发行价格确定后，如果发行人预计发行后总市值不满足其在招股说明书中明确选择的市值与财务指标上市标准等情形，或网下投资者申购数量低于网下初始发行量的，应当根据《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法（2021年修订）》的相关规定中止发行。中止发行后，在中国证监会同意注册决定的有效期内，且满足会后事项监管要求的前提下，发行人需经向上海证券交易所备案，才可重新启动发行。如果发行人未在中国证监会同意注册决定的有效期内完成发行，发行人将面临股票发行失败的风险。

## 7、存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险

发行人自成立以来持续进行细胞治疗产品的研发，截至报告期末尚未实现主营业务收入。2019年度、2020年度、2021年度及2022年1-6月，发行人归属于母公司所有者的净利润分别为-11,672.25万元、-10,250.25万元、-19,262.94万元及-11,654.49万元，扣除非经常性损益后归属于母公司所有者的净利润分别为-12,013.54万元、-11,710.94万元、-20,779.59万元及-12,510.70万元。截至2022年6月30日，发行人累计未分配利润为-27,557.23万元。

截至本上市保荐书出具之日，发行人产品尚处于研发阶段，研发支出较大。随着发行人在研管线研发进度的持续推进，更多在研管线将进入临床试验阶段，发行人未来的研发费用可能会持续增加。同时，发行人实施股权激励产生的股份支付费用也导致发行人累计亏损增加。未来一段时间，发行人将持续存在累计未弥补亏损及持续亏损，并将主要面临如下潜在风险：

### （1）发行人在未来一定期间可能无法盈利或无法进行利润分配的风险

截至本上市保荐书出具之日，发行人仍处于产品研发阶段，研发支出较大，尚未产

生主营业务收入。因此，发行人未来一定期间可能无法盈利或无法进行利润分配。如果发行人的在研管线未能完成临床试验或未能取得监管部门批准，或未能获得市场认可及商业化，发行人可能将长期无法盈利，即使能够盈利亦可能无法保持持续盈利。预计发行人在完成首次公开发行股票并上市后，发行人短期内无法进行现金分红，将对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。

(2) 发行人在资金状况、研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面可能受到限制或存在负面影响

如果发行人未来持续亏损、经营现金流紧张，该情形将对发行人的资金状况、产品研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面造成不利影响。报告期各期，发行人经营活动产生的现金流量净额分别为-8,792.16万元、-6,340.70万元、-16,625.05万元及-8,086.82万元，持续为负。同时，发行人在研管线的临床前研究、临床试验及商业化阶段均需要持续投入大量资金。发行人如果无法在未来一定期间内保持足够的营运资金，将对在研管线的研发和商业化推进形成障碍，并对发行人的业务前景、财务状况及经营业绩造成不利影响，详见本节之“4、财务风险”之“(1) 发行人无法获得足够营运资金的风险”。

(3) 发行人上市后触及终止上市标准的风险

发行人将在未来一定期间内持续进行大规模的研发投入，因此可能产生大量且不断增加的经营亏损。发行人上市后未盈利状态可能持续存在或累计未弥补亏损可能继续扩大。若发行人自上市之日起第4个完整会计年度触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》第12.4.2条的财务状况，即经审计扣除非经常性损益之前或者之后的净利润（含被追溯重述）为负且最近一个会计年度经审计营业收入（含被追溯重述）低于1亿元，或最近一个会计年度经审计的净资产（含被追溯重述）为负，则可能导致发行人触发退市条件。若上市后发行人的主要产品研发失败或者未能取得药品上市批准，且发行人无其他业务或者产品符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》第2.1.2条第五项规定要求，则亦可能导致发行人触发退市条件。根据《科创板上市公司持续监管办法(试行)》，发行人触及终止上市标准的，股票直接终止上市，不再适用暂停上市、恢复上市、重新上市程序。

(4) 整体变更前存在未弥补亏损且尚未消除的风险

发行人在有限责任公司整体变更为股份有限公司时存在未分配利润为负的情形，主要原因系发行人持续处于创新药研发阶段，尚未实现产品上市销售；报告期内发行人的研发支出金额较大，导致发行人存在较大的累计未弥补亏损。

截至本上市保荐书出具之日，发行人尚未盈利且未分配利润为负的情形尚未消除，若发行人未来持续盈利能力无法得到改善，经营业绩将持续亏损，存在未分配利润持续为负并无法分红的风险。

## 8、募集资金投资项目风险

### （1）募集资金投资项目研发失败的风险

肿瘤免疫细胞治疗是近年来的肿瘤新兴疗法，属于创新生物制品药物。由于创新药及生物制品药物的研发技术要求高、开发难度大、研发周期长且成本高昂，研发过程中常伴随着较大失败风险。相关风险的内容详见本节“1、技术风险”之“（1）免疫细胞治疗产品研发风险”。

### （2）募集资金投资项目的用地风险

发行人总部及产业化基地（一期）项目拟选址上海张江创新药产业基地。截至本上市保荐书出具之日，发行人尚未取得募投项目用地的国有土地使用权，已进入用地项目产业准入审批程序，上述项目的实施进度和实施效果存在一定的不确定性。上述项目在后续的投资进度可能受取得实施地土地使用权证的进度影响，从而造成募集资金投资项目的实施风险。

### （3）募集资金投资项目新增折旧及研发费用等影响发行人经营业绩的风险

发行人本次募集资金投资项目涉及较大规模的生产基地建设及其他资本性支出，新增的固定资产来源主要为厂房建设、机器设备采购等。募集资金投资项目实施完毕后，发行人的固定资产规模将有较大幅度的增长，固定资产年折旧费用也将有较大幅度的增加。本次募集资金投资项目新增的折旧和研发费用将进一步影响发行人的净利润和净资产收益率，对发行人整体的盈利能力产生一定的不利影响。

## 二、申请上市股票的发行情况

（一）本次发行的基本情况
--------------

股票种类	人民币普通股（A股）		
每股面值	1.00元		
发行股数	不超过5,000万股（含5,000万股，且不低于本次发行后发行人总股本的25%），超额配售部分不超过本次公开发行股票数量的15%	占发行后总股本比例	不低于25%
其中：发行新股数量	不超过5,000万股（含5,000万股，且不低于本次发行后发行人总股本的25%），超额配售部分不超过本次公开发行股票数量的15%	占发行后总股本比例	不低于25%
股东公开发售股份数量	不适用	占发行后总股本比例	不适用
发行后总股本	不超过20,000万股（未考虑发行人本次发行的超额配售选择权）		
每股发行价格	【】元		
发行市盈率	不适用		
发行前每股净资产	3.98元（以经审计的截至2022年6月30日归属于母公司所有者的净资产除以发行前总股本计算）	发行前每股收益	-1.28元（以经审计的2021年归属于母公司所有者的净利润除以发行前总股本计算）
发行后每股净资产	【】元	发行后每股收益	【】元
发行市净率	【】		
发行方式	本次发行将采用向参与网下配售的询价对象配售和网上向社会公众投资者按市值申购定价发行相结合的方式，或证券监管部门认可的其他方式（包括但不限于向战略投资者配售股票）		
发行对象	符合国家法律法规和监管机构规定条件的询价对象、战略投资者、在上海证券交易所开设人民币普通股（A股）股票账户的合格投资者及其他适格投资者（国家法律、法规和规范性文件禁止认购者除外），中国证券监督管理委员会或上海证券交易所等监管部门另有规定的，按其规定处理		
承销方式	余额包销		
拟公开发售股份股东名称	不适用		
发行费用的分摊原则	本次发行不涉及股东公开发售，不涉及发行费用分摊，发行费用全部由发行人承担		
募集资金总额	【】万元		
募集资金净额	【】万元		
募集资金投资项目	肿瘤免疫细胞治疗产品研发项目		
	总部及产业化基地（一期）项目		
	补充流动资金		
发行费用概算	本次发行费用总额为【】万元，其中：承销及保荐费用【】万元；		

	审计及验资费用【】万元； 评估费用【】万元； 律师费用【】万元； 信息披露费用【】万元； 发行手续费用及其他【】万元
<b>(二) 本次发行上市的重要日期</b>	
刊登发行公告日期	【】
开始询价推介日期	【】
刊登定价公告日期	【】
申购日期和缴款日期	【】
股票上市日期	【】

### 三、本次证券发行上市的保荐代表人、协办人及项目组其他成员情况

#### (一) 具体负责本次推荐的保荐代表人

李胤康：于 2020 年取得保荐代表人资格，曾经参与/执行苏州泽璟生物制药股份有限公司 2021 年度向特定对象发行 A 股股票项目、诺诚健华医药有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市项目、北京怡和嘉业医疗科技股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在创业板上市项目、华夏眼科医院集团股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在创业板上市项目、悦康药业集团股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市项目、大博医疗科技股份有限公司首次公开发行 A 股股票项目、山东步长制药股份有限公司首次公开发行 A 股股票项目、上海现代制药股份有限公司重大资产重组等项目，在保荐业务执业过程中严格遵守《证券发行上市保荐业务管理办法》等相关规定，执业记录良好。

潘宗辉：于 2022 年取得保荐代表人资格，曾参与/执行北京华昊中天生物医药股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市项目、北京怡和嘉业医疗科技股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在创业板上市项目、广东凯普生物科技股份有限公司创业板向特定对象发行 A 股股票项目、辽宁成大生物股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市项目，在保荐业务执业过程中严格遵守《证券发行上市保荐业务管理办法》等相关规定，执业记录良好。

#### (二) 项目协办人及其他项目组成员

项目协办人：张晶，于 2013 年取得证券从业资格，曾经参与/执行苏州泽璟生物制

药股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在科创板上市项目、上海透景生命科技股份有限公司首次公开发行 A 股股票并在创业板上市项目、苏州泽璟生物制药股份有限公司 2021 年度向特定对象发行 A 股股票项目等项目。

项目组其他成员：赵冀、高广伟、何源、杨德源、杨世龙、王澜舟、张天烨、李响。

#### 四、保荐机构是否存在可能影响其公正履行保荐职责的情形的说明

1、截至 2022 年 6 月 30 日，本机构及本机构下属子公司通过多层股权投资间接持有发行人直接股东红土医疗及择遇基金的少量股权，进而间接持有发行人股份，穿透后合计持股比例极低，该等间接投资发行人系相关股权投资主体所作出的独立投资决策，并非本机构自身及本机构下属子公司主动对发行人进行投资。截至 2022 年 6 月 30 日，本机构及本机构下属子公司除因直接或间接持有部分上市公司的股份而间接持有发行人少量股份外，发行人往上穿透至本机构自身或本机构下属子公司的持股情况主要如下：

发行人直接股东红土医疗持有发行人 202.9576 万股股份（占发行人总股本 1.3531%），持有红土医疗 1.8713% 份额的嘉兴顺东五号投资管理合伙企业（有限合伙）上层存在本机构子公司少量持股或担任执行事务合伙人的情形；发行人直接股东择遇基金持有发行人 67.6525 万股股份（占发行人总股本 0.4510%），持有择遇基金 49.5050% 份额的启迪科技服务有限公司上层存在本机构子公司少量持股或担任执行事务合伙人的情形；本机构相关主体通过前述持股路径合计间接持有发行人的股份比例不超过 0.01%。

根据《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法（2021 年修订）》《上海证券交易所科创板发行与承销规则适用指引第 1 号—首次公开发行股票（2021 年修订）》等相关法律、法规的规定，保荐机构将参与本次发行战略配售，并对获配股份设定限售期，具体认购数量、金额等内容在本次发行前确定并公告。

2、发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方不存在持有本机构及本机构下属子公司股份的情况。

3、本机构的保荐代表人及其配偶，董事、监事、高级管理人员，不存在持有发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方股份，以及在发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方任职等的情况。

4、中金公司控股股东为中央汇金投资有限责任公司（以下简称“中央汇金”或“上级股东单位”），截至 2022 年 6 月 30 日，中央汇金直接持有中金公司约 40.11%的股权，同时，中央汇金的下属子公司中国建银投资有限责任公司、建投投资有限责任公司、中国投资咨询有限责任公司共持有中金公司约 0.06%的股权。中央汇金为中国投资有限责任公司的全资子公司，中央汇金根据国务院授权，对国有重点金融企业进行股权投资，以出资额为限代表国家依法对国有重点金融企业行使出资人权利和履行出资人义务，实现国有金融资产保值增值。中央汇金不开展其他任何商业性经营活动，不干预其控股的国有重点金融企业的日常经营活动。根据发行人提供的资料及公开信息资料显示，中金公司上级股东单位与发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方之间不存在相互持股的情况，中金公司上级股东单位与发行人控股股东、实际控制人、重要关联方之间不存在相互提供担保或融资的情况。

5、本机构与发行人之间不存在其他影响保荐人独立性的关联关系。

本机构依据相关法律法规和公司章程，独立公正地履行保荐职责。项目组成员自主开展尽职调查工作进行核查，与发行人及其关联方不存在影响履行保荐职责的利害关系，亦不存在妨碍其进行独立专业判断的情形。本机构自身及本机构下属子公司通过多层股权投资间接持有发行人股份，穿透后合计持股比例极低，且该等间接投资发行人系相关股权投资主体所作出的独立投资决策，并非本机构自身及本机构下属子公司主动对发行人进行投资，不影响本机构公正履行保荐职责。

## 五、保荐机构承诺事项

（一）本保荐机构已按照法律法规和中国证监会及上海证券交易所的相关规定，对发行人及其控股股东、实际控制人进行了尽职调查、审慎核查，充分了解发行人经营状况及其面临的风险和问题，履行了相应的内部审核程序。

保荐人同意推荐上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在上海证券交易所科创板上市，相关结论具备相应的保荐工作底稿支持。

（二）根据《证券发行上市保荐业务管理办法》第二十九条的规定，中金公司作出如下承诺：

1、有充分理由确信发行人符合法律法规及中国证监会、上海证券交易所有关证券

发行上市的相关规定；

2、有充分理由确信发行人申请文件和信息披露资料不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏；

3、有充分理由确信发行人及其董事在申请文件和信息披露资料中表达意见的依据充分合理；

4、有充分理由确信申请文件和信息披露资料与证券服务机构发表的意见不存在实质性差异；

5、保证所指定的保荐代表人及本保荐机构的相关人员已勤勉尽责，对发行人申请文件和信息披露资料进行了尽职调查、审慎核查；

6、保证本上市保荐书、与履行保荐职责有关的其他文件不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏；

7、保证对发行人提供的专业服务和出具的专业意见符合法律、行政法规、中国证监会、上海证券交易所的规定和行业规范；

8、自愿接受中国证监会、上海证券交易所依照《证券发行上市保荐业务管理办法》采取的监管措施。

## 六、发行人就本次证券发行上市履行的决策程序

经核查，发行人已就本次证券发行履行了《公司法》《证券法》及中国证监会规定的决策程序，具体如下：

（一）2022年2月20日，发行人召开第一届董事会第三次会议，审议通过了《关于公司申请首次公开发行股票并在科创板上市的议案》。

（二）2022年3月23日，发行人召开2022年第一次临时股东大会，审议通过了《关于公司申请首次公开发行股票并在科创板上市的议案》。

## 七、保荐机构关于发行人符合科创板定位要求的核查意见

### （一）核查过程和依据

保荐机构围绕科创板的定位，结合发行人的实际情况，采用多种核查方式交叉验证发行人的技术先进性情况、符合科创板支持方向的情况、符合科创行业领域的情况、符合科创属性相关指标的情况等，以合理怀疑的态度执行各项核查程序，具体如下：

1、保荐机构查阅了发行人核心技术对应的知识产权清单及其与主营业务的关系，查阅了发行人核心技术平台的技术介绍资料，查阅了发行人研发项目文件、合作研发协议，查阅同行业可比公司招股说明书、定期报告等资料；

2、保荐机构查阅了相关行业政策，查阅了发行人获取资质和奖项的证明文件，查阅了发行人专利清单，查阅了发行人核心技术人员专业资质文件、获奖证明等；

3、保荐机构查阅了可比上市公司财务报告、招股说明书等公开资料，确认发行人与可比公司的行业领域归类情况不存在显著差异；

4、保荐机构查阅了发行人申报会计师出具的审计报告；报告期内发行人未实现主营业务收入，针对偶发收入保荐机构检查了对应客户的销售合同、出库单、收款单、发票等原始凭证是否真实完整，执行穿行测试；查阅同行业可比公司的收入确认时点，与发行人的收入确认时点进行对比分析；对客户进行走访、收入进行函证；查阅可比上市公司最近三年及一期累计研发投入情况，与发行人进行对比。发行人收入确认会计政策合理，收入真实、准确，研发投入归集合理、准确；

5、保荐机构访谈了发行人研发部门负责人，了解发行人研发部门组织架构情况、研发人员认定依据，查阅了研发人员信息表、研发工时表，抽查了发行人部分研发人员劳动合同。发行人研发人员认定合理，研发人员数量准确；

6、保荐机构现场查验发行人关于其所有知识产权的清单和专利证书；取得了国家知识产权局出具的关于发行人列报的发明专利与专利登记簿记载的数据一致，均处于“专利权维持”状态的证明。并经查询中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）、全国法院被执行人信息查询网站（<http://zhixing.court.gov.cn/search/>）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询网站（<http://shixin.court.gov.cn/index.html>）等公开信息，发行人列报的发明专利仍在有效期限，权利归属清晰，不存在权利受限或诉讼纠纷的情形。

## （二）核查意见

经上述核查，保荐机构认为：

1、发行人拥有和应用的技术具备先进性；

2、发行人属于支持国家科技创新战略、拥有关键核心技术、科技创新能力突出、科技成果转化能力突出、行业地位突出或者市场认可度高的科技创新企业，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（2021年4月修订）》第三条的规定；

3、发行人所属行业领域属于《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（2021年4月修订）》第四条规定的行业领域；

4、发行人满足《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（2021年4月修订）》第五条规定，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（2021年4月修订）》对科创属性相关指标的要求；

5、发行人科创属性认定的依据真实、客观、合理，发行人披露的科创属性信息真实、准确、完整，发行人符合科创板支持方向、科技创新行业领域和相关指标等科创属性要求。

## 八、保荐机构对发行人是否符合科创板上市条件的说明

上海恒润达生生物科技股份有限公司符合《公司法》、《证券法》和《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020年12月修订）》规定的上市条件：

（一）符合中国证监会规定的发行条件。

（二）发行后股本总额不少于人民币 3,000 万元。

（三）本次发行后发行人的股份总数 20,000 万股，其中本次公开发行的 A 股股份不超过 5,000 万股（含 5,000 万股），且公开发行股份占发行后股份总数的比例不低于 25%。

（四）根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则（2020年修订）》第二十二条第二款第（五）项规定的上市标准，发行人选择的上市标准为“预计市值不低于

人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

经核查，根据《关于上海恒润达生生物科技股份有限公司预计市值的分析报告》，结合发行人的报告期外部股权融资情况、可比公司估值情况，预计发行人市值不低于人民币 40 亿元。同时，发行人是一家专注于突破性免疫细胞治疗产品研发与生产的创新生物医药公司，主要聚焦恶性血液病和实体肿瘤等治疗领域。截至本上市保荐书出具之日，发行人形成了从早期研发阶段到成熟临床试验阶段的在研管线布局，正在开展包括 CAR-T、CAR-NK 等技术在内的 10 个主要产品对应的 11 个在研项目。其中，HR001 治疗 r/r B-NHL 适应症被纳入 CDE “优先审评审批程序”，已处于 II 期注册临床试验阶段（确证性临床试验），预计于 2023 年提交 NDA；HR003 治疗 r/r MM 适应症被纳入 CDE “突破性治疗药物程序”，已处于 II 期注册临床试验阶段（确证性临床试验）。发行人适用并符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项规定的上市标准：“预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。”

（五）上海证券交易所要求的其他条件。

## 九、保荐机构对发行人持续督导工作的安排

事项	安排
（一）持续督导事项	在本次发行结束当年的剩余时间以及以后 3 个完整会计年度内对发行人进行持续督导。
1、督导发行人有效执行并完善防止控股股东、实际控制人、其他关联方违规占用发行人资源的制度	1、督导发行人有效执行并进一步完善已有的防止控股股东、实际控制人、其他关联方违规占用发行人资源的制度； 2、与发行人建立经常性沟通机制，持续关注发行人上述制度的执行情况及履行信息披露义务的情况。
2、督导发行人有效执行并完善防止其董事、监事、高级管理人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度	1、督导发行人有效执行并进一步完善已有的防止董事、监事、高级管理人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度； 2、与发行人建立经常性沟通机制，持续关注发行人上述制度的执行情况及履行信息披露义务的情况。
3、督导发行人有效执行并完善保障关联交易公允性和合规性	1、督导发行人有效执行并进一步完善《公司章程》《关联交易决策制度》等保障关联交易公允性和合规性的制度，履行有关关联交易

事项	安排
的制度，并对关联交易发表意见	的信息披露制度； 2、督导发行人及时向保荐机构通报将进行的重大关联交易情况，并对关联交易发表意见。
4、督导发行人履行信息披露的义务，审阅信息披露文件及向中国证监会、证券交易所提交的其他文件	1、督导发行人严格按照《公司法》《证券法》《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020年12月修订）》等有关法律、法规及规范性文件的要求，履行信息披露义务； 2、在发行人发生须进行信息披露的事件后，审阅信息披露文件及向中国证监会、证券交易所提交的其他文件。
5、持续关注发行人募集资金的专户存储、投资项目的实施等承诺事项	1、督导发行人执行已制定的《募集资金管理制度》等制度，保证募集资金的安全性和专用性； 2、持续关注发行人募集资金的专户存储、投资项目的实施等承诺事项； 3、如发行人拟变更募集资金及投资项目等承诺事项，保荐机构要求发行人通知或咨询保荐机构，并督导其履行相关信息披露义务。
6、持续关注发行人为他人提供担保等事项，并发表意见	1、督导发行人执行已制定的《对外担保管理制度》等制度，规范对外担保行为； 2、持续关注发行人为他人提供担保等事项； 3、如发行人拟为他人提供担保，保荐机构要求发行人通知或咨询保荐机构，并督导其履行相关信息披露义务。
（二）保荐协议对保荐机构的权利、履行持续督导职责的其他主要约定	1、指派保荐代表人或其他保荐机构工作人员或保荐机构聘请的第三方机构列席发行人的股东大会、董事会和监事会会议，对上述会议的召开议程或会议议题发表独立的专业意见； 2、指派保荐代表人或保荐机构其他工作人员或聘请的第三方机构定期对发行人进行实地专项核查。
（三）发行人和其他中介机构配合保荐机构履行保荐职责的相关约定	1、发行人已在保荐协议中承诺全力支持、配合保荐机构做好持续督导工作，及时、全面提供保荐机构开展保荐工作、发表独立意见所需的文件和资料； 2、发行人应聘请律师事务所和其他证券服务机构并督促其协助保荐机构在持续督导期间做好保荐工作。
（四）其他安排	无

## 十、保荐机构和相关保荐代表人的联系地址、电话和其他通讯方式

保荐机构（主承销商）：中国国际金融股份有限公司

法定代表人：沈如军

保荐代表人：李胤康、潘宗辉

联系地址：北京市朝阳区建国门外大街1号国贸大厦2座27层及28层

邮编：100004

电话：（010）6505 1166

传真：（010）6505 1156

## 十一、保荐机构认为应当说明的其他事项

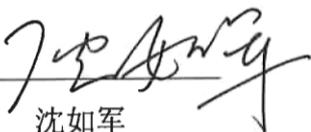
无其他应当说明的事项。

## 十二、保荐机构对本次股票上市的推荐结论

保荐机构中国国际金融股份有限公司认为，发行人上海恒润达生生物科技股份有限公司申请其股票上市符合《公司法》《证券法》及《上海证券交易所科创板股票上市规则（2020年12月修订）》等法律、法规的规定，发行人股票具备在上海证券交易所科创板上市的条件，同意推荐发行人在上海证券交易所科创板上市。

(本页无正文,为中国国际金融股份有限公司《关于上海恒润达生生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市的上市保荐书》之签章页)

董事长、法定代表人:

  
沈如军

2022年10月14日

首席执行官:

  
黄朝晖

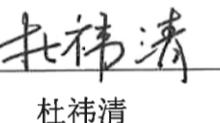
2022年10月14日

保荐业务负责人:

  
孙雷

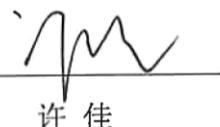
2022年10月14日

内核负责人:

  
杜祎清

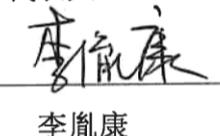
2022年10月14日

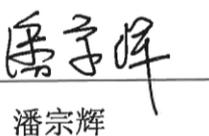
保荐业务部门负责人:

  
许佳

2022年10月14日

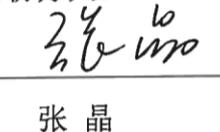
保荐代表人:

  
李胤康

  
潘宗辉

2022年10月14日

项目协办人:

  
张晶

2022年10月14日

保荐机构公章

中国国际金融股份有限公司



2022年10月14日