

重庆智翔金泰生物制药股份有限公司

Chongqing Genrix Biopharmaceutical Co., Ltd.

(重庆市巴南区麻柳大道 699 号 2 号楼 A 区)

**智翔金泰**  
**GENRIX BIO**

关于重庆智翔金泰生物制药股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

申请文件的审核问询函

的回复

保荐人（主承销商）



海通证券股份有限公司  
HAITONG SECURITIES CO., LTD.

上海市广东路 689 号

**上海证券交易所：**

贵所于 2022 年 7 月 9 日印发的上证科审（审核）[2022]278 号《关于重庆智翔金泰生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉。按照贵所要求，重庆智翔金泰生物制药股份有限公司与海通证券股份有限公司、上海市锦天城律师事务所、信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）等相关方已就问询函中提到的问题进行了逐项落实并回复，对申请文件进行了相应的补充。本问询函回复中所使用的术语、名称、缩略语，除特别说明之外，与其在招股说明书中的含义相同。

类别	字体
问询函所列问题	黑体（不加粗）
问询函问题回复、中介机构核查意见	宋体（不加粗）
招股说明书补充、修订披露内容	楷体（加粗）

## 目录

目录.....	2
1.关于技术先进性 .....	3
2.关于技术来源及研发团队 .....	37
3.关于临床研发 .....	50
4.关于市场空间 .....	70
5.关于生产及商业化安排 .....	117
6.关于研发资金需求 .....	120
7.关于终止项目 .....	125
8.关于同业竞争 .....	139
9.关于关联交易及独立性 .....	156
10.关于资产重组 .....	177
11.关于股份支付.....	202
12.关于研发费用 .....	221
13.关于抵押 .....	238
14.关于其他 .....	243
附：保荐机构关于发行人回复的总体意见 .....	254

## 1. 关于技术先进性

根据招股说明书：1) 发行人建立了基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台、双特异性抗体药物发现技术平台等五个技术平台；2) 基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台解决抗体库构建效率问题，系公司抗体发现最底层的核心技术平台，公司于 2018 年获得相关发明专利授权；3) 发行人 2016 年启动建立了双特异性抗体药物发现技术平台，其中共同轻链双抗（Fab+Fab）的开发具有比较高的技术门槛，发行人的共同轻链双抗用于肿瘤和哮喘等疾病的治疗处于临床 1 期或尚未开展临床研究；4) 发行人 2020 年启动建立的单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台较为前沿，相关产品仍处于临床前研究阶段。

请发行人在招股书中列表披露各技术平台对应的在研产品及知识产权情况。

请发行人说明：（1）各研发平台对应的主要技术在全球范围内的药物开发应用情况、研发主体、研发进展等情况；发行人短时间内建立多个研发平台并取得阶段性成果的原因及合理性、是否符合研发规律及行业技术的研发周期；（2）发行人部分技术平台对应的在研产品处于临床早期阶段，技术应用的可行性尚未得到验证，将其披露为核心技术平台是否合理、相关信息披露是否准确、客观；（3）发行人的技术平台是否为抗体等大分子生物药物研发的基础技术或行业通用技术平台，核心技术先进性的具体体现；（4）目前抗体筛选的主流技术类型，发行人新型噬菌体抗体库技术与同行业噬菌体抗体库技术及其他筛选技术在单抗或多抗发现领域的比较优劣势，发行人开发的该平台是否主要基于与其他技术平台的关联协同性；（5）双抗成药性面临的主要障碍、解决方法，境内外双抗领域主流技术方法以及对应产品的研发进展，以及与发行人共同轻链双抗相似的技术对应产品的最新进展、临床研究、产品基本情况等；结合上述情况分析发行人双抗技术的特点及核心竞争力，具备较高技术门槛的依据是否客观、充分。

请保荐机构核查并发表明确核查意见。

【回复】

## （一）补充披露

发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“五、发行人技术先进性、研发技术产业化情况以及未来发展战略”之“（一）技术先进性”中补充披露如下：

“发行人是一家创新驱动型生物制药公司，以新型噬菌体呈现技术作为抗体发现的底层技术，在抗体药物结构拓展上开发了双特异性抗体药物发现技术平台、单域抗体药物发现技术平台和新结构重组蛋白药物发现技术平台，在抗体药物靶点拓展上开发了 TCRm 药物发现技术平台，其中：基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台和双特异性抗体药物发现技术平台成熟度较高，均有产品完成或进入 III 期临床试验，单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台和新结构重组蛋白药物发现技术平台均处于完成技术体系建立后的第一代药物开发过程中，对应药物仍处于临床前研究阶段，其技术应用的可行性尚未得到验证，利用该技术开发的药物存在不能成药的风险；公司在药物开发环节建立了高效的重组抗体药物工艺开发平台。

发行人各技术平台对应的在研产品及授权专利情况如下表所示：

技术平台	在研产品	技术平台专利
基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台	GR1501、GR1603、GR1802、GR2001、GR2201、GR1801、GR1803、GR1901、GR2002、WM1R3、WM202	双载体系统及其用途 (中国：201810041670.6)
双特异性抗体药物发现技术平台	GR1801、GR1803、GR1901、GR2002、WM1R3、WM202	双载体系统及其用途 (中国：201810041670.6)
单域抗体（VHH）药物发现技术平台	WM215、WM202	-
TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台	WM202	-
新结构重组蛋白药物发现技术平台	WM215	-

注：“双载体系统及其用途专利”是“基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台”的一个关键技术，除 WM202 和 WM215 外，公司所有在研产品的分子发现均使用该专利技术；“双载体系统及其用途专利”同时也是公司“双特异性抗体药物发现技术平台”中开发共同轻链的关键技术，除 GR1801 和 WM202 外，其他双抗品种均采用共同轻链结构，均使用该专利技术进行了共同轻链的开发。

……”

(二) 各研发平台对应的主要技术在全球范围内的药物开发应用情况、研发主体、研发进展等情况；发行人短时间内建立多个研发平台并取得阶段性成果的原因及合理性、是否符合研发规律及行业技术的研发周期；

20 世纪 70 年代的重组 DNA 技术和杂交瘤技术奠定了现代抗体药物蓬勃发展的基础，抗体技术经历了鼠抗体、人鼠嵌合抗体、人源化抗体和全人抗体的发展，目前抗体发现技术主要包括：杂交瘤技术、抗体库技术和单 B 细胞技术。随着抗体技术日趋成熟，抗体药物的竞争也逐渐激烈，目前抗体药物开发领域有两个比较明显的发展趋势：一是抗体药物结构的拓展，从经典单抗结构拓展到双特异抗体、单域抗体、抗体/其它蛋白分子的融合蛋白、六聚体抗体等；二是抗体药物靶点的拓展，从结构简单容易制备的靶点（如细胞因子等）拓展到结构复杂的靶点（如多次跨膜蛋白、细胞膜上的 MHC/肽复合物等）。智翔金泰的技术演进路线与抗体药物发展趋势相吻合，智翔金泰以新型噬菌体呈现技术作为抗体发现的底层技术，在抗体药物结构拓展上开发了双特异性抗体药物发现技术平台、单域抗体药物发现技术平台和新结构重组蛋白药物发现技术平台，在抗体药物靶点拓展上开发了 TCRm 药物发现技术平台。

发行人建立的双特异性抗体药物发现技术平台、单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm 药物发现技术平台和新结构重组蛋白药物发现技术平台均以基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台为基础，发行人技术平台的演进符合研发规律及行业技术的研发周期。

具体情况如下：

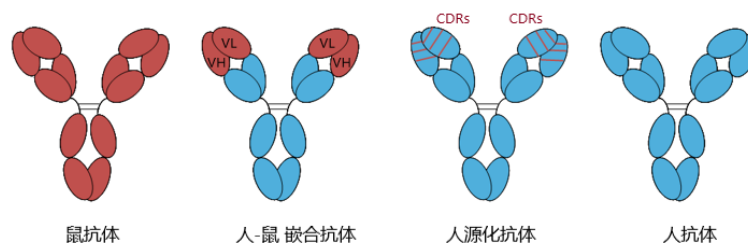
### 1、抗体药物发展趋势及公司技术平台的演进逻辑

抗体是一种由 B 细胞识别抗原并活化增殖后分泌的一类能够与相应的抗原发生特异性结合的免疫球蛋白分子（immunoglobulin,Ig）。抗体从结构上可以分为两部分（图 1-1），其中抗体可变区（VH/VL）是识别和结合抗原的主要结构，而抗体恒定区（Fc）主要介导抗体的一些生物学功能，包括体内长达 20 天的半衰期、抗体依赖的细胞毒性（ADCC）、补体依赖的细胞毒性（CDC）等。

1975 年建立的小鼠杂交瘤技术是开发抗体药物的第一种技术平台。但基于杂交瘤技术开发的单抗都是鼠抗体，而鼠抗体在人体内存在较强的免疫原性，导

致人抗鼠抗体反应（HAMA）等严重副作用。因而在抗体药物发展的这一阶段，主要是围绕降低鼠抗体的免疫原性，陆续建立了一系列的抗体药物开发相关的技术平台（图 1-1），包括：（1）人-鼠嵌合抗体技术，即将鼠抗体可变区（VH/VL）和人抗体的恒定区（Fc）进行拼接，构建成一个只包含部分鼠抗体序列（VH/VL）的嵌合抗体分子；（2）CDRs 移植技术（人源化抗体），即将鼠抗体可变区（VH/VL）中负责与抗原结合的关键序列（CDRs）移植到选定的人抗体分子上，以进一步减少鼠抗体序列；（3）人单克隆抗体开发技术，包括：噬菌体呈现人抗体库技术，转人抗体基因小鼠+杂交瘤技术，以及单 B 细胞技术等。

图 1-1 降低鼠单抗免疫原性的技术发展示意图



与其它类型药物开发不同，抗体药物开发还有一个特点：针对同一个靶点，利用上述不同的单抗开发技术（如杂交瘤技术、噬菌体呈现抗体库技术或者单 B 细胞技术等）通常都可以获得生物活性和临床疗效类似的抗体药物分子，但这些单抗分子的序列都不相同，都拥有独立的知识产权。这些技术平台的差异一般体现为项目成功率和效率（开发周期）。在近 20 年中，随着上述单抗开发相关技术平台的建立和逐步完善，国内外的制药公司都积极涌入抗体药物开发赛道，进而导致当前针对市场前景比较好的药物靶点的单抗药物竞争激烈，如：针对 PD-（L）1 靶点的单抗在肿瘤的免疫治疗中显示出较好的疗效，国内已有 14 个抗 PD-（L）1 创新单抗药物上市（包括进口品种），而且还有更多抗 PD-（L）1 药物处于临床研究阶段。

目前抗体药物开发领域有两个比较明显的发展趋势：

（1）抗体药物结构的拓展：从经典单抗结构拓展到双特异抗体、单域抗体、抗体/其它蛋白分子的融合蛋白、六聚体抗体等（图 1-2）。抗体药物结构的拓展，能够赋予抗体药物新的生物学功能，如：双特异性抗体可以招募免疫细胞杀伤肿

瘤细胞，这是单抗或者两个单抗联用所不能实现的；抗体-细胞因子融合蛋白可以利用抗体的靶向作用将细胞因子定位在肿瘤组织从而减少细胞因子单用时容易出现的系统性毒副作用等。这些结构拓展的抗体药物也为开发差异化的抗体药物提供了广泛的机会。

图 1-2 抗体药物结构的拓展示意图



(2) 抗体药物靶点的拓展：从结构简单容易制备的靶点（如细胞因子等）拓展到结构复杂的靶点（如多次跨膜蛋白、细胞膜上的 MHC/肽复合物等，图 1-3）。由于利用上述各种主流技术进行单抗开发时，都需要利用高质量的抗原（靶点蛋白）来进行抗体药物候选分子的筛选和鉴定，因而早期上市的多种抗体药物都是针对结构简单容易制备的靶点（如分泌性表达的细胞因子，单次跨膜蛋白等，图 1-3）。如：2021 年销售额第一的单抗药物修美乐(Humira)的靶点蛋白就是 TNF- $\alpha$ ，TNF- $\alpha$  是一种分泌性的细胞因子，其结构简单，可以利用原核表达系统、酵母表达系统或者哺乳动物细胞表达系统等制备。当前，如 TNF- $\alpha$  等结构简单、容易制备且有临床开发前景的靶点基本都已有抗体药物上市；而大量的结构比较复杂、与多种疾病相关、有较好临床开发前景的靶点，由于抗原制备比较困难导致针对这些靶点的抗体药物开发进展缓慢。建立针对复杂结构的抗原制备、抗体筛选和鉴定相关的新技术，将有助于发行人开发出针对复杂靶点的创新抗体药物，进一步满足临床需求。

图 1-3 结构复杂度不同的靶点示意图





公司专注于抗体药物的开发，基于研发团队在噬菌体呈现抗体库技术方面的多年实践和经验积累，针对传统噬菌体呈现抗体库技术在实际应用中的一些问题，经过充分探索和优化，建立了基于新型噬菌体呈现抗体库技术的单抗发现技术平台。该单抗发现技术平台是在经典的基于单载体的噬菌体呈现系统基础上，建立了基于双载体的噬菌体呈现系统，并引入了基于  $\lambda$  噬菌体重组酶 ( $\lambda$ -integrase) 的高效重组系统。这些新技术的引入可以提高公司单抗药物候选分子的发现效率，将候选分子发现周期缩短至 6-9 个月。

基于单抗药物开发竞争日益激烈的现状，公司结合抗体药物开发的发展趋势，以公司已建立的单抗发现技术平台为基础，在抗体结构和抗体靶点两个方面进行的拓展，并初步形成了公司后续四个新的技术平台，其中双抗药物发现技术平台、VHH 药物发现技术平台和新结构重组蛋白药物发现技术平台是针对抗体结构拓展而建立的新技术平台，TCRm 药物发现技术平台是针对复杂靶点（源自胞内肿瘤抗原的 MHC/肽复合物）拓展而建立的新技术平台。

## 2、各研发平台对应的主要技术在全球范围内的药物开发应用情况、研发主体、研发进展等情况

### (1) 基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台

经典的噬菌体呈现抗体库技术在上世纪 90 年代初建立并成功用于抗体药物的发现，该技术首先利用基因工程技术构建一个大容量抗体库，然后将抗体库中的每一个抗体都分别展现在不同的噬菌体的表面；用选定的抗原对抗体库经过多轮的富集，然后筛选出能够结合抗原的噬菌体，并从噬菌体中确认抗体的基因。噬菌体呈现抗体库技术是当前抗体发现的主流技术之一，也是目前国内外各制药公司在开发抗体药物时广泛使用、商业化最成功的抗体发现技术之一。国内外已有多款利用该技术开发的抗体药物上市销售。在 2021 年全球销售额前 20 的抗体药物中，有 5 个抗体药物的早期发现过程中使用了噬菌体呈现抗体库技术，包括销售额排名第一的阿达木单抗 (Adalimumab)。具体如下：

表 1-1 2021 年全球销售额前 20 名抗体药物中噬菌体呈现抗体库技术运用情况

销售额排序	抗体药物	研发公司	主要适应症	2021 年销售额 <sup>1</sup>	发现技术	技术信息来源
1	阿达木单抗 (Adalimumab)	艾伯维	类风湿关节炎；强直性脊柱炎；银屑病	206.94 亿美元	噬菌体呈现抗体库	IMGT 网站 <sup>2</sup>

销售额排序	抗体药物	研发公司	主要适应症	2021年销售额 <sup>1</sup>	发现技术	技术信息来源
9	艾美赛珠单抗 (Emicizumab)	罗氏 中外制药	A 型血友病	30.22 亿瑞士法郎 1,558 亿日元	杂交瘤 + 噬菌体呈现抗体库	US_2010_0003254_A1
14	阿特珠单抗 (Atezolizumab)	罗氏	三阴性乳腺癌、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肝癌	33.15 亿瑞士法郎	噬菌体呈现抗体库	IMGT 网站
15	雷珠单抗 (Ranibizumab)	罗氏 诺华	早产儿视网膜病变；糖尿病视网膜病变；湿性年龄相关性黄斑变性；视网膜静脉阻塞后的黄斑水肿；糖尿病黄斑水肿；和脉络膜新生血管疾病	13.53 亿瑞士法郎 21.60 亿美元	杂交瘤 + 噬菌体呈现抗体库	US_7169_901_B2
18	贝伐珠单抗 (Bevacizumab)	罗氏	转移性结直肠癌；非鳞状细胞非小细胞肺癌；复发性胶质母细胞瘤；肝癌；难治宫颈癌；	30.56 亿瑞士法郎	杂交瘤 + 噬菌体呈现抗体库	US_6884_879_B1

注 1：销售额数据来源于上市公司定期报告、药智网数据库

注 2：IMGT 网址：<http://www.imgt.org>

公司的新型噬菌体呈现抗体库技术是在经典的噬菌体呈现抗体库技术的基础上，针对其在实际应用中的一些问题，对两个技术环节进行了优化（表 1-2）。相对经典的噬菌体呈现抗体库技术，在不改变抗体候选分子成药性的前提下，可以提高获得抗体候选分子的效率和成功率。

表 1-2 发行人新型噬菌体呈现抗体库技术的技术优化环节

技术优化环节	技术优化内容		技术优化效果
抗体重链和轻链基因的克隆	经典噬菌体呈现抗体库技术（传统技术）	抗体的重链基因和轻链基因克隆在同一个质粒上	可以独立操作抗体的重链基因或者轻链基因，避免反复构建人抗体重链库或者轻链库，提高分子改造效率。
	新型噬菌体呈现抗体库技术（发行人双载体系统）	抗体的重链基因和轻链基因分别克隆在两个可以在大肠杆菌中兼容的质粒上	
抗体库的构建	经典噬菌体呈现抗体库技术（传统技术）	利用常规的电击转化方法构建抗体库	可以将 Fab 抗体库的构建效率提高 10 倍
	新型噬菌体呈现抗体库技术（发行人 λ 噬菌体的重组酶系统）	结合噬菌体高效感染能力和 λ-integrase 在细菌胞内高效重组能力构建抗体库	

综上，经典噬菌体呈现抗体库技术非常成熟，是商业化最成功的抗体发现技术之一，国内外基于该技术平台的多个产品已经上市，且市场销售情况良好。发行人的新型噬菌体呈现抗体库技术的基本原理与经典噬菌体呈现抗体库技术相同，发行人针对经典噬菌体呈现抗体库技术在实际应用中的一些问题，对两个技

术环节进行了优化，加快了抗体药物发现速度，利用该技术平台开发的 GR1501 产品和 GR1801 产品的临床 II 期数据符合预期，截至本问询函回复签署日 GR1501 已达到 III 期临床试验终点，GR1801 已进入 III 期临床试验阶段。

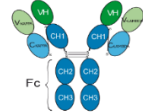

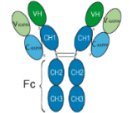
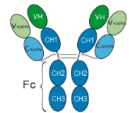
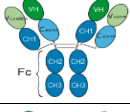
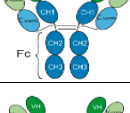
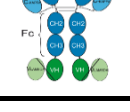
## (2) 双特异性抗体药物发现技术平台

双特异性抗体 (Bispecific Antibody, BsAb) 是指可以与两个不同抗原或同一抗原的两个不同表位结合的抗体。双抗药物开发的初衷是满足单抗或者两个单抗联用不能满足的临床需求，在生物学机制上实现 1+1>2 的效果。截至 2022 年 6 月，已有 7 种双抗获批上市 (表 1-3)。这 7 种双抗的生物学机制可以大致分为三类：①招募免疫细胞杀伤肿瘤细胞；②介导蛋白复合物的形成；③同时抑制两个信号通路并体现协同效应等。当前，在单抗药物竞争日趋激烈的情况下，双特异抗体已经成为抗体药物开发领域最重要的赛道之一。与单抗药物比较，双特异抗体是对两个靶点的组合，提供了更多的探索 (或者实现) 不同生物学机制的可能性。

双特异抗体在设计和制备过程中主要需要解决重链错配和轻链错配等技术问题，当前双特异性抗体解决上述问题的主要底层技术包括：以 BITE 为代表的小分子抗体结构、KIH (knob-into-hole) 技术、scFv 融合技术、共同轻链技术、Duobody 体外组装技术、串联 Fab 技术等。

截至 2022 年 6 月，全球已上市双特异性抗体药物及其技术路径如下：

表 1-3 全球已批准上市的 7 种双特异性抗体药物

序号	双抗药物	适应症	研发公司	上市日期	双抗结构	作用机制	重链错配解决方案	轻链错配解决方案	备注
1	卡妥索单抗 (Catumaxomab)	EpCAM 阳性 肿瘤所致的恶 性腹水	Trion	2009.4		招募免疫细胞杀 伤肿瘤细胞	利用大鼠和 小鼠的种属 差异	利用大鼠和小 鼠的种属差异	鼠源抗体，2017 年退市
2	博纳吐单抗 (Blinatumomab)	B 细胞急性淋 巴细胞白血病	安进	2014.12		招募免疫细胞杀 伤肿瘤细胞	无重链恒定 区	无轻链恒定区	小分子结构，体内 半衰期短，一般需 要配合输注泵连续 给药
3	艾美赛珠单抗 (Emicizumab)	A 型血友病	罗氏	2017.11		介导蛋白复合物的 形成	KIH	共同轻链	
4	埃万妥单抗 (Amivantamab)	非小细胞肺癌	杨森制药	2021.5		同时抑制两个信 号通路体现协同 效应	Duobody 体 外组装	Duobody 体 外组装	
5	Faricimab	湿性年龄相关 黄斑变性	罗氏	2022.1		同时抑制两个信 号通路体现协同 效应	KIH	Crossmab	
6	Mosunetuzumab	滤泡性淋巴瘤	罗氏	2022.6		招募免疫细胞杀 伤肿瘤细胞	KIH	体外组装	
7	卡度尼利单抗 (Cadonilimab)	宫颈癌	康方生物	2022.6		同时抑制两个信 号通路体现协同 效应	无需	scFv 融合	唯一的一个双功 能四价双抗分子， 其余双抗都为双 功能二价

公司的双抗技术平台采用经典的 KIH (knob-into-hole) 技术解决重链错配问题；解决轻链错配问题则采用了两种技术方案，一种是 scFv 融合技术，一种是共同轻链技术。KIH、scFv 融合和共同轻链技术在双特异性抗体药物领域应用多年，技术路线比较成熟，且已有药物成功上市（见表 1-3）。

KIH 技术和 scFv 融合技术都是在上世纪 90 年代建立的成熟技术，公司的 KIH 技术和 scFv 融合技术与业内通用技术差异不大；公司共同轻链技术则是基于公司双载体噬菌体呈现抗体库技术开发，提高了共同轻链的发现效率和成功率。公司利用 KIH 技术和 scFv 融合技术开发的 GR1801 产品的临床 II 期数据符合预期，截至本问询函回复签署日已进入 III 期临床试验阶段；公司利用 KIH 技术和共同轻链技术开发的 GR1803、GR1901、GR2002 和 WM1R3 分别处于临床 I 期和临床前研究阶段，公司共同轻链双抗技术平台产生的药物分子尚未获得临床数据的验证，该技术平台尚未完成最终验证。

### (3) 单域抗体药物发现技术平台

单域抗体 (VHH) 仅有一个重链可变区结构域，能够高亲和力且特异性地结合特定抗原。与经典的单抗相比，单域抗体具有分子小且结构稳定等优势，不仅可以用于开发单抗药物，而且特别适合作为构建双特异性抗体或者多功能融合蛋白的结构单元。

单域抗体的发现技术为噬菌体呈现抗体库技术（杂交瘤技术及单 B 细胞技术一般不适用于单域抗体的发现），截至 2022 年 6 月，全球药物监管机构已批准 2 种单域抗体药物上市（表 1-4），该技术路线已经获得商业化应用，成熟度较高。

表 1-4 全球已批准上市单域抗体药物

序号	单域抗体药物	适应症	研发公司	上市日期
1	Caplacizumab	成人获得性血栓性血小板紫癜	赛诺菲/Ablynx	2018.8
2	Envafolimab (恩沃利单抗)	微卫星高度不稳定 (MSI-H) 晚期结直肠癌和 MSI-H 晚期胃癌	康宁杰瑞	2021.11

智翔金泰的单域抗体开发技术与业内开发单域抗体的技术路线类似：收集免疫骆驼的 B 细胞，扩增 B 细胞的 VHH 基因并构建 VHH 抗体库，通过高通量筛选噬菌体呈现的 VHH 抗体库，选择其中的功能性 VHH 进行人源化改造后获得

有临床开发潜力的 VHH 药物候选分子。

公司在建立和优化 VHH 发现技术平台过程中，改进了单域抗体发现中的两个重要环节，具体包括：（1）通过收集最新的骆驼/羊驼的单域抗体基因数据库，优化了 VHH 基因扩增所需的引物组，提高了 VHH 抗体库的多样性；（2）结合公司在抗体突变库设计方面的优势，将突变抗体库技术应用于 VHH 的人源化改造，提高 VHH 人源化的成功率和效率。

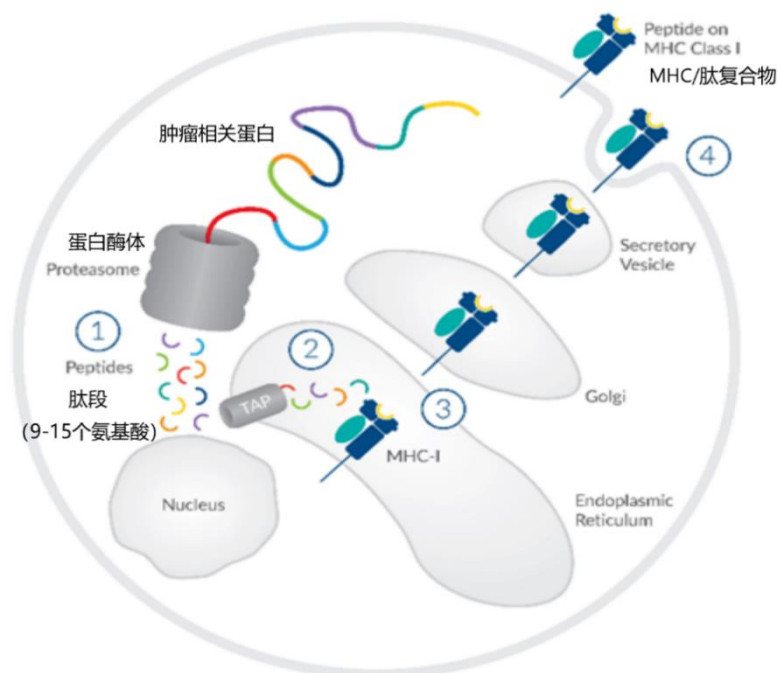
公司利用该技术平台开发了 WM215 产品（VHH/细胞因子融合蛋白）和 WM202 产品（抗 CD3/MAGE-A4 双抗）中所需的两种单域抗体，而且基于开发的两种 VHH 分别构建了 VHH/细胞因子融合蛋白（WM215）和 CD3/VHH 双抗（WM202），目前已经完成了 WM215 和 WM202 在小鼠肿瘤模型的评价，结果显示 WM215 和 WM202 具有预期的肿瘤治疗效果。目前 WM215 和 WM202 尚处于临床前研究阶段，该技术平台产生的药物分子尚未获得临床数据的验证，该技术平台尚未完成最终验证，公司单域抗体药物发现技术平台尚不成熟，存在不能成药的风险。

#### （4）TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台

当机体的细胞被病毒感染或者出现突变蛋白时，细胞会利用蛋白酶体将细胞内的非正常蛋白（如：病毒蛋白、细胞自身的突变蛋白/肿瘤相关蛋白等）降解成为 9-15 个氨基酸的小肽，然后再利用 MHC 分子特异结合其中的某些小肽形成 MHC/肽复合物，并最终将这些 MHC/肽复合物转运至细胞表面（图 1-4）。在正常情况下，这些 MHC/肽复合物能够被体内的 T 细胞表面的 TCR 识别，并激活体内的 T 细胞，进而引发后续的免疫反应，最终清除病毒感染细胞或者肿瘤细胞。

TCRm（TCR mimic，TCR 类似物）特指一类单抗，其功能类似 T 细胞的 TCR，能够特异性识别肿瘤胞内抗原经加工后递呈在肿瘤细胞表面的 MHC/肽复合物，因而 TCRm 可以有效靶向胞内蛋白，极大地拓展了传统抗体的应用范围。TCRm 开发也是当前抗体药物开发从结构简单靶点向结构复杂靶点拓展的一个主要方向，是目前抗体药物开发领域的一个新兴热点。

图 1-4 MHC/肽复合物形成和递呈至细胞表面示意图



截至 2021 年 12 月，基于公开信息，已有两个 TCRm 药物（都为 TCRm+CD3 双抗）启动临床研究（表 1-5），全球尚无 TCRm 药物获批上市，TCRm 药物发现技术平台产生的药物分子尚未获得临床数据的验证，TCRm 药物的技术路线尚未完成最终验证。

表 1-5 全球在开展临床研究的 TCRm 药物

序号	TCRm 药物	研发公司	临床阶段	适应症
1	RG6007	罗氏	I 期	急性髓系白血病
2	RG6129	罗氏	I 期	实体瘤

TCRm 本质上是一种抗体，在结构形式上可以是经典的单抗，也可以是单域抗体（VHH）。公司利用上述单域抗体（VHH）开发技术平台来制备 VHH 结构形式的 TCRm。为建立 TCRm 开发技术平台，公司建立和完善了多个开发 TCRm 所需的专业技术，其中部分技术与业内通用技术的比较情况见表 1-6。

公司利用 TCRm 药物发现平台开发的抗 MAGE-A4 靶点的 TCRm(WM202) 已经完成了分子发现、CD3+TCRm 双抗的设计和制备，并在小鼠肿瘤模型证实该双抗能够明确抑制肿瘤生长。目前，WM202 尚处于临床前开发阶段，公司 TCRm 药物发现平台存在技术路线不成熟，开发的药物无法成药的风险。

表 1-6 智翔金泰 TCRm 技术平台的相关技术与行业类似技术情况的对比

技术名称		技术特点	优点	缺点
TCRm 结构	行业通用	经典的抗体结构，一般来自小鼠免疫库或者天然人抗体库	匹配经典的噬菌体呈现抗体库技术	获得高亲和力 TCRm 概率较低
	智翔金泰	单域抗体 (VHH), 来自骆驼免疫库	骆驼免疫库的多样性丰富, 获得高亲和力 TCRm 的概率高	需要匹配单域抗体 (VHH) 发现技术
MHC/肽复合物的制备	行业通用	利用原核表达复合物的多个亚基, 然后体外组装 MHC/肽复合物	技术相对成熟	制备过程繁琐, 效率低
	智翔金泰	利用哺乳动物细胞表达系统直接制备 MHC-肽融合蛋白	制备周期短且效率高	存在与天然结构有细微差异的风险
MHC 亚型和胞内抗原双阳性细胞株的获得	行业通用	筛选已有的各种肿瘤细胞系发现 MHC 亚型和胞内抗原双阳性细胞	无需额外的细胞株构建工作	有可能筛选不到所需要的双阳性细胞
	智翔金泰	基于 MHC 亚型或者胞内抗原单阳性细胞, 通过转基因的方式构建双阳性细胞株	确保可以获得双阳性细胞	增加了改造细胞株等工作量

#### (5) 新结构重组蛋白药物发现技术平台

基于 Fc 段构建重组蛋白药物, 一直是大分子药物开发的一个重要方向。早期开发基于 Fc 段的重组蛋白药物的策略比较简单, 主要是通过融合抗体 Fc 段来实现体内的长效性。但近年来, Fc 融合蛋白的开发出现了一些新的变化, 主要是在保持长效的同时, 增加了多功能策略。

截至 2022 年 6 月, 据公开信息, 全球已经批准至少 13 个包含 Fc 段的重组蛋白药物 (表 1-7) 上市。其中, 2022 年批准上市的 Tebentafusp 是一个 CD3 抗体/TCR/Fc 融合蛋白, 具有长效和双功能的特点, 用于转移性葡萄膜黑色素瘤的治疗。

发行人的新结构重组蛋白药物发现技术平台是在 Fc 融合的基础上, 引入双抗开发技术平台中建立的 KIH 技术等, 基于公司开发的单域抗体 (VHH) 或者 scFv 等小分子结构抗体, 融合人细胞因子或者功能性受体等, 构建具有新结构的双功能或者多功能的融合蛋白。公司利用新结构重组蛋白药物发现平台开发的 VHH/细胞因子/Fc 双功能融合蛋白 (WM215) 已经完成了分子发现, 并在小鼠肿瘤模型证实该双功能融合蛋白能够明确抑制肿瘤生长。目前, WM215 尚处于临床前开发阶段, 公司新结构重组蛋白药物发现平台存在技术路线不成熟, 开发



的药物无法成药的风险。

表 1-7 全球已上市的 Fc 融合蛋白药物

序号	Fc 融合蛋白	研发公司	上市日期	适应症
1	依那西普 (Etanercept)	辉瑞	1998.11	类风湿性关节炎；多关节型青少年特发性关节炎；银屑病关节炎；强直性脊柱炎；斑块状银屑病
2	阿法西普 (Alefcept)	安斯泰来	2003.1	银屑病（2011 年退市）
3	阿巴西普 (Abatacept)	百时美施贵宝	2005.12	成人类风湿性关节炎；多关节型青少年特发性关节炎；成人银屑病关节炎；急性移植物抗宿主病预防治疗
4	利纳西普 (Riloncept)	再生元	2008.2	冷炎素相关周期综合征（家族性寒冷型自身炎症综合征和 Muckle-Wells 综合征）；IL-1 受体拮抗剂缺乏；复发性心包炎
5	罗米司亭 (Romiplostim)	安进	2008.8	免疫学血小板减少症；急性放射综合征引起的骨髓抑制
6	贝拉西普 (Belatacept)	百时美施贵宝	2011.6	肾移植受试者预防治疗
7	阿柏西普 (Aflibercept)	再生元	2012.9	新生血管性（湿性）年龄相关性黄斑变性；视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿；糖尿病性黄斑水肿；糖尿病性视网膜病变
8	康柏西普 (Conbercept)	康弘药业	2013.12	新生血管性（湿性）年龄相关性黄斑变性；继发于病理性近视的脉络膜新生血管引起的视力损伤；治疗糖尿病性黄斑水肿引起的视力损害
9	Eftrenonacog alfa	渤健	2014.3	B 型血友病
10	Efmoroctocog alfa	渤健	2014.6	A 型血友病
11	罗特西普 (Luspatercept)	新基	2019.11	β 地中海贫血；骨髓增生异常综合征伴环形铁粒幼细胞、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤伴环形铁粒幼细胞、血小板增多症相关贫血
12	泰它西普 (Telitacicept)	荣昌生物	2021.3	成人系统性红斑狼疮
13	Tebentafusp	Immunocore	2022.1	成人葡萄膜黑色素瘤

3、发行人短时间内建立多个研发平台并取得阶段性成果的原因及合理性、是否符合研发规律及行业技术的研发周期；

(1) 单抗发现技术平台（基于新型噬菌体呈现系统）为公司多个研发平台的基石

发行人的研发团队在噬菌体呈现抗体库技术领域有多年的研发经验，针对经

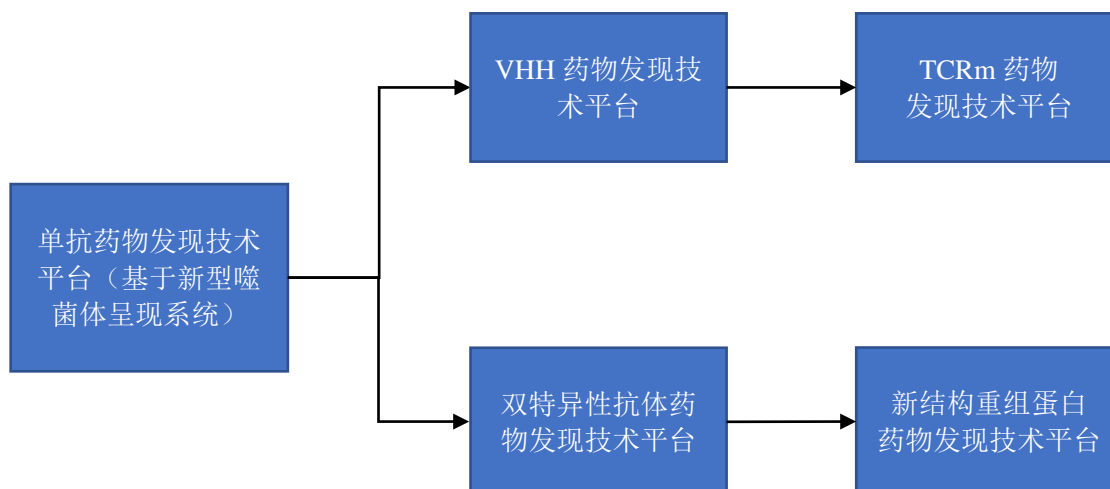
经典的噬菌体呈现抗体库技术在实际应用中的问题（包括：大容量抗体库的构建效率低、抗体先导分子改造效率低等），结合分子生物学领域的研究进展，在充分探索的基础上，建立了两个独特的噬菌体呈现抗体库相关的新技术：其一为基于双载体的噬菌体呈现技术，该技术将抗体的重链可变区（VH）和轻链可变区（VL）基因分别克隆在两个可以在大肠杆菌中共存的质粒上，可以独立操作抗体的重链和轻链基因，避免了抗体改造过程中反复构建抗体突变库，提高了抗体改造的效率；其二为基于  $\lambda$  噬菌体重组酶（ $\lambda$ -integrase）的细菌胞内高效重组技术，该技术将噬菌体高效感染大肠杆菌的特点和  $\lambda$ -integrase 高效重组的特点结合起来，可以将抗体库的构建效率提高 10 倍。

公司的双载体噬菌体呈现抗体库技术已经获得发明专利授权，专利名称为《双载体系统及其用途》，专利号 201810041670.6，专利到期日为 2035 年 3 月。公司的基于  $\lambda$ -integrase 的细菌胞内高效重组技术也在 2022 年 7 月提交了发明专利申请（专利申请号：202210871809.6）。

与经典的噬菌体呈现抗体库技术比较，上述新型噬菌体呈现抗体库技术提高了先导分子发现和先导分子改造的效率和成功率，可以将单抗药物候选分子的发现周期缩短至 6-9 个月。

发行人以上述单抗技术平台为基础，以抗体结构拓展为导向，分别建立了双抗和 VHH 发现技术平台。然后以 VHH 技术平台为基础，建立了以抗体靶点拓展为导向的 TCRm 技术平台，主要开发 VHH 结构形式的 TCRm。此外，以双抗技术平台中的 KIH 技术、Fc 融合技术和 scFv 融合技术为基础，建立了公司的新结构重组蛋白药物技术平台（图 1-5）。

图 1-5 公司技术平台的演进关系图



(2) 发行人技术的多个技术平台间共享多项关键技术

鉴于上述发行人多个技术平台间的演进关系，单抗发现技术平台（基于新型噬菌体呈现抗体库技术）是后续四个技术平台的基础，是技术演进的起点。后续建立的四个技术平台都共享了该技术平台中的多种技术。其中比较典型的的就是公司拥有知识产权的双载体噬菌体呈现技术，该技术既是单抗技术平台中先导分子改造时用到的一个关键技术，也是双抗技术平台中开发共同轻链的关键技术。而且后续的多个技术平台间也存在一些共享技术，如：公司的 TCRm 技术平台主要是针对结构复杂抗原（MHC/肽）开发抗体药物，由于公司主要开发 VHH 结构的 TCRm，因而 TCRm 技术平台和 VHH 技术平台共享所有的单域抗体开发相关的技术，但相较于 VHH 技术平台，TCRm 技术平台中还包括一些 TCRm 开发相关的独有技术。公司五个技术平台间的技术共享关系见表 1-8。

表 1-8 发行人的五个技术平台间共享关键技术

技术平台	各技术平台 专属技术	部分技术平台 共享技术	所有技术平台 共享技术
TCRm 药物发现技术平台	1、MHC/肽复合物制备技术； 2、基于转基因小鼠确认胞内抗原可递呈肽技术； 3、MHC 亚型和胞内抗原双阳性细胞构建技术； 4、TCRm 结合肽段中关键氨基酸确认技术。	1、VHH 基因扩增技术； 2、VHH 人源化技术。	1、经典的单载体噬菌体呈现技术； 2、抗体突变库设计和构建技术； 3、噬菌体呈现抗体库高通量筛选技术；
单域抗体（VHH）药物发现技术平台			
单抗药物发现技术			

技术平台	各技术平台 专属技术	部分技术平台 共享技术	所有技术平台 共享技术
平台(基于新型噬菌体呈现系统)		1、双载体噬菌体呈现抗体库技术; 2、基于λ-integrase的重组技术。	4、哺乳动物细胞瞬时表达技术;
双特异性抗体药物发现技术平台	1、双抗表达载体设计技术; 2、双抗的双功能鉴定技术。	1、KIH 技术; 2、scFv 融合技术; 3、Fc 融合技术。	5、哺乳动物细胞稳定表达细胞株构建技术。
新结构重组蛋白药物发现技术平台	1、细胞因子(受体)突变库设计和筛选技术; 2、双功能蛋白鉴定技术。		

### (3) 发行人各技术平台的演进历程

发行人最初的技术平台是单抗药物发现技术平台(基于新型噬菌体呈现系统), 发行人利用该技术进行了早期的多个单抗品种的开发; 随后为顺应抗体药物在结构和靶点拓展的发展趋势, 发行人以单抗药物发现技术平台为基础, 分批次分别建立和优化了多种细分领域的专门技术, 并陆续建立了四个新的技术平台, 这些技术平台的演进过程如下:

表 1-9 发行人各技术平台的演进历程

平台	底层技术储备阶段	技术体系建立及技术迭代	当前技术平台发展情况
单抗药物发现技术平台(基于新型噬菌体呈现系统)	该平台早期的技术储备可追溯至发行人全资子公司智仁美博的原股东百特美博。发行人首席科学官刘志刚博士凭借在抗体药物早期发现研究方面深厚的技术积淀, 于 2014 年 3 月设立百特美博, 启动了双载体系统的构建, 并开展了抗 IL-17A、PCSK9 和 IFNAR1 单抗的早期发现研究。2015 年智仁美博成立时, 百特美博又将其研发项目和相关技术作为出资投入了智仁美博。	1) 技术体系建立: 建立了双载体噬菌体呈现技术平台, 可以有效提高抗体先导分子的体外亲和力和成熟的效率。在此基础上于 2014 年 12 月完成 GR1501 的候选分子发现, 标志着该平台的技术体系建立。 2) 技术迭代: 技术平台验证完成之后, 公司又以双载体噬菌体呈现技术为基础, 结合 λ 噬菌体重组酶(λ-integrase)的细菌胞内高效重组特性, 实现了大容量(>10 <sup>11</sup> )抗体库的快速构建, 提高了抗体药物先导分子的发现效率和成功率, 实现了技术迭代, 目前该技术成熟稳定, 可以将单抗的发现周期缩短至 6-9 个月。	该技术平台已获授权一项发明专利(双载体系统及其用途, 专利申请号为 201810041670.6), 此外, 基于 λ 噬菌体重组酶(λ-integrase)的细菌胞内高效重组技术也于 2022 年 7 月提交了发明专利申请。经过持续不断的技术迭代和优化, 该技术平台成熟稳定, 不仅已经为公司的产品线贡献了 5 个单抗品种, 而且公司开发的 6 个双抗品种中有 5 个双抗所使用的单抗分子也是源自该平台, 已具备产生批量分子的技术能力。
双特异性抗体药物发现技术平台	2016 年 1 月启动 Knob-into-Hole 技术的测试以解决双抗构建中的重链错	1) 技术体系建立: 建立 Knob-into-Hole 技术解决了双抗构建中的重链错配问题, 结合 Fab+scFv 非对称结构解决了轻	建立了两类结构双特异性抗体的开发平台, 技术平台成熟稳定, 目前完成了公司产品线中 6 个双抗分

平台	底层技术储备阶段	技术体系建立及技术迭代	当前技术平台发展情况
	配问题。	链错配问题,在此基础上于 2017 年 12 月完成 GR1801 的候选分子发现,标志着该平台的技术体系建立。 2) 技术迭代: 技术平台体系建立之后,公司又基于双载体噬菌体呈现技术建立了共同轻链双抗 (Fab+Fab) 技术平台,并通过完成 GR1803、GR1901、GR2002 和 WM1R3 候选分子发现从而实现了该平台的技术迭代,目前该技术成熟稳定。基于该平台开发的 GR1803、GR1901 已完成临床前研究,已进入临床研究阶段。	子的开发,后续可批量产生新分子。
单域抗体 (VHH) 药物发现技术平台	2020 年启动单域抗体药物发现技术平台的探索,包括骆驼的免疫方案、淋巴细胞的分离、骆驼 VHH 基因的扩增,VHH 的人源化等。	1) 技术体系建立: 以噬菌体呈现抗体库技术为基础,完成了骆驼 VHH 基因扩增条件优化和抗体库构建以及 VHH 人源化等技术积累,在此基础上于 2021 年 10 月完成 WM215 项目中抗 TIGIT 单域抗体的发现,标志着该平台的技术体系建立。 2) 技术迭代: 目前,公司正在进行基于新策略探索 VHH 人源化等方面的优化,技术不断迭代,持续完善。	技术平台已经基本稳定,正运用于多个早期项目的单域抗体开发,后续仍需不断进行技术迭代。
TCRm 药物发现技术平台	2020 年启动 TCRm 发现技术平台的探索,包括利用哺乳动物细胞制备高纯度重组 MHC/肽复合物;基于人源化小鼠确认能够被 MHC 天然递呈的特定肽段;TCRm 结合肽段中关键氨基酸的确认;MHC 亚型和靶蛋白双阳性细胞 (靶细胞) 的构建、筛选和鉴定等。	1) 技术体系建立: 基于单域抗体发现技术平台,完成了高纯度重组 MHC/肽复合物制备,以及 MHC 天然递呈的特定肽段的确认等技术积累,在此基础上于 2022 年 3 月完成 WM202 项目中抗 MAGE-A4 靶点的 TCRm 开发,标志着该平台的技术体系建立。 2) 技术迭代: 目前,公司正在进行 TCRm 特异性鉴定,双表位 TCRm 构建等多个方面的优化,技术不断迭代,持续完善。	技术平台已经基本稳定,正应用于多个胞内肿瘤抗原项目的 TCRm 开发,后续仍需不断进行技术迭代。
新结构重组蛋白药物发现技术平台	2019 年 7 月启动新结构重组蛋白药物 (抗体/细胞因子/Fc) 的探索,包括细胞因子、靶点 (抗体) 以及结构的选择和优化等。	1) 技术体系建立: 基于公司双抗技术平台中的 Knob-into-Hole 技术,在完成了不同结构融合蛋白的功能比较和测试后于 2022 年 1 月完成 WM215 项目 (VHH/细胞因子/Fc) 融合蛋白的开发,标志着该平台的技术体系建立。	技术平台已经基本稳定,可用于开发长效多功能融合蛋白,并应用于新结构融合蛋白的构建,后续仍需不断进行技术迭代。

平台	底层技术储备阶段	技术体系建立及技术迭代	当前技术平台发展情况
		2) 技术迭代：目前，公司正在基于公司的突变库技术进行细胞因子（或者受体）等功能性结构域的改造等方面的优化，用于开发新序列/结构的重组蛋白药物。	

#### (4) 发行人多个技术平台的建立符合抗体药物研发趋势

近十多年来，全球抗体药物的开发进入了密集爆发期，以传统抗体或天然抗体为主要形式的单克隆抗体类药物占据了市场主流，是目前技术发展最成熟、商业化最成功的抗体药物。我国抗体药物的发展虽然起步较晚，但巨大的市场需求和国家产业政策支持为我国生物制药行业带来很好的发展机遇。近年来，我国生物制药行业飞速发展，众多生物制药企业和生物技术公司竞相涌入抗体药物研发领域，一定程度上也造成了同质化竞争。

近年来，随着免疫学、医学基础研究、基因工程技术和蛋白质工程技术的不断发展，抗体药物研发领域逐渐向新结构方向拓展（例如：双/多特异性抗体、Fc 融合蛋白以及单域抗体等）和新靶点方向拓展（如 TCRm 等）。

发行人着眼于抗体药物的行业发展趋势，制定了差异化的战略布局，并进行了技术平台的演进和拓展。发行人以单抗技术平台作为技术演进的起点，分两个批次建立了后续四个技术平台（图 1-5）。首先是为抗体结构拓展而建立的双抗和 VHH 发现技术平台。然后再以 VHH 发现技术平台为基础，建立了针对复杂靶点开发抗体药物的 TCRm 药物发现技术平台；同时，以双抗技术平台中的 KIH 技术、Fc 融合技术和 scFv 融合技术为基础，建立了公司的新结构重组蛋白药物发现技术平台。后续建立的四个技术平台都共享了最初的双抗发现技术平台中的多项关键技术，而且后续建立的四个新技术平台间也存在一些关键技术的共享（表 1-8）。发行人新技术平台的建立都是以前序技术平台为基础，只需要建立和优化新技术平台所需的专门技术。这种技术平台演进和拓展模式既保持了技术演进的连续性，又减少了开发新技术平台所需要的时间、人力和物力投入。

综上所述，发行人在 7 年左右的时间建立多个研发平台并取得阶段性成果符合研发规律及行业技术的研发周期，上述技术平台为公司开发差异化的创新抗体药物品种提供有力的技术保障。

(三) 发行人部分技术平台对应的在研产品处于临床早期阶段，技术应用的可行性尚未得到验证，将其披露为核心技术平台是否合理、相关信息披露是否准确、客观；

### 1、发行人核心技术平台分处不同阶段

发行人历经多年技术积累和持续创新，逐步建立了多个高效研发技术平台并形成了较为完整的抗体药物研发和产业化体系。其中，基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台和双特异性抗体药物发现技术平台均已经过多次技术迭代，技术成熟稳定，平台相对完善，对应药物已经进入 III 期临床试验阶段；而单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm 药物发现技术平台及新结构重组蛋白药物发现技术平台则处于完成技术体系建立后的第一代药物开发过程中，对应药物项目 WM215 和 WM202 仍处于临床前研究阶段（表 1-10），其技术应用的可行性尚未得到验证，利用该技术开发的药物存在不能成药的风险。

表 1-10 VHH/TCRm/新结构重组蛋白药物技术平台相关项目的研究进展

产品	项目相关技术平台	研究进展				
		蛋白水平验证	细胞学水平验证	动物模型验证	高表达细胞株制备	中试工艺开发
WM215	VHH/新结构重组蛋白	√	√	√	√	
WM202	VHH/TCRm	√	√	√		

### 2、差异化布局是公司制定的总体战略规划

近十多年来，全球抗体药物处于高速发展的黄金时期。以传统抗体或天然抗体为主要形式的单克隆抗体类药物凭借其较强的靶向性、较好的疗效和较小的副作用，为自身免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤等重点疾病领域的临床治疗提供了更优的选择，成为了目前技术发展最成熟、商业化最成功的抗体药物。近年来，随着抗体工程技术和蛋白质工程技术的不断发展以及单抗药物的竞争日趋激烈，抗体药物开发领域出现的抗体结构拓展（例如：双/多特异性抗体、Fc 融合蛋白以及单域抗体等）和抗体靶点拓展（针对复杂的多次跨膜蛋白或者 MHC/肽复合物等）逐步成为了抗体药物研发的热点。其中双抗药物是在抗体药物研究领域启动最早的一个结构拓展方向，也是最早迎来收获期的赛道。截至 2022 年 6 月，全球的药物监管机构共批准 7 个双抗药物上市（其中一个在 2017 年退市，表 1-3），而其中 3 个双抗药物是 2022 年上半年获批的，占到在售双抗药物的 50%。IMGT

网站显示，当前至少有 90 种双抗药物在开展临床研究，相信在未来几年将会出现双抗药物的上市潮。

公司密切关注抗体药物研发的发展趋势，制定了差异化布局的战略规划，在已有的比较成熟的单抗和双抗开发技术平台基础上，构建了单域抗体（VHH）药物发现、TCRm 药物发现及新结构重组蛋白药物发现三个重要的技术平台。上述三个技术平台是公司目前重点投入的研发方向，除已经披露进入管线的几个产品外，三个技术平台还在进行更多的分子发现研究及底层技术积累，经过持续不断的技术迭代后，在未来将为公司持续提供有竞争力且差异化的抗体药物分子。

综上所述，发行人将单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm 药物发现技术平台及新结构重组蛋白药物发现技术平台披露为核心技术平台具备合理性，相关信息披露准确、客观。

由于单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm 药物发现技术平台及新结构重组蛋白药物发现技术平台开发的药物尚未进入临床试验阶段，其技术应用的可行性尚未得到验证，利用该技术开发的药物存在不能成药的风险。发行人已在招股说明书“第四节 风险因素”之“二、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”中补充披露相关技术平台的风险，内容如下：

### “3、公司在研产品不能获准注册上市的风险

取得药品注册证书是药品上市的最后一道门槛，由于药物研发具有长周期特征，在研发过程中伴随着国家药事管理制度的不断调整，审评标准的不断提高，同类新产品的不断涌现，公司在研产品存在不能获准注册上市的风险。

### 4、公司部分核心技术平台技术应用的可行性尚未得到验证

公司核心技术平台中的单域抗体（VHH）药物发现技术平台、TCRm 药物发现技术平台及新结构重组蛋白药物发现技术平台均已完成药物候选分子的发现，但其对应的产品仍处于临床前研究阶段，尚未进入临床试验阶段，亦未获得临床数据支持。上述三个核心技术平台技术应用的可行性尚未得到验证，利用该技术开发的药物存在不能成药的风险。”



(四) 发行人的技术平台是否为抗体等大分子生物药物研发的基础技术或行业通用技术平台，核心技术先进性的具体体现；

发行人核心技术平台都是源自行业通用技术。事实上，抗体药物研发相关的大部分技术都可以追溯至早期在科研机构进行的实验室探索研究。但发行人在建立这些技术平台的过程中，针对通用技术中的一些问题，结合公司的技术优势和最新的行业相关研究进展，对通用技术中的一些环节进行了优化和改造，形成具有自身特色或者优势的技术平台，通常可以提高项目的开发效率和成功率。表 1-11 总结了发行人的技术平台与行业通用技术平台之间的差异以及核心技术的先进性，详见本问询函答复“问题 1、(二) 2、各研发平台对应的主要技术在全球范围内的药物开发应用情况、研发主体、研发进展等情况”的部分。

表 1-11 发行人核心技术平台与行业通用技术平台对比情况

发行人核心技术平台	行业通用技术平台概述	核心技术平台的专利布局	发行人核心技术平台特点、对比优势及先进性体现
基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台	将抗体的重链和轻链基因克隆在同一个质粒上（单载体系统）构建抗体库，然后将抗体呈现在噬菌体的表面，通过目的抗原的多轮富集和筛选，获得结合目的抗原的抗体。	双载体系统及其用途（201810041670.6，已授权）；用于表达 Fab 片段库的重组系统（202210871809.6，初步审查中）	1、高效构建大容量抗体库：大容量抗体库是基于抗体库技术开发抗体药物的基础，库容量越大，获得有开发潜力的抗体分子的概率就越高。公司结合双载体噬菌体呈现技术和 $\lambda$ 噬菌体重组酶（ $\lambda$ -integrase）的高效重组能力，可以在 2-3 周内完成库容量超过 $10^{11}$ 的重组抗体库构建，较常规的抗体库构建效率提高 10 倍以上，可有效提高获得有开发潜力的抗体先导分子的成功率； 2、提高单抗先导分子改造的效率：基于双载体的噬菌体呈现系统，将抗体的重链基因和轻链基因分别克隆在两个可以兼容的质粒上，解除了单质粒系统中抗体重、轻链间的偶联，可以独立操作抗体的轻链或者重链基因，相较于经典的噬菌体呈现抗体库技术，提高了单抗先导分子改造的效率和成功率。
双特异性抗体药物发现技术平台	双抗的制备在技术上需要解决重链错配和轻链错配问题。当前双特异性抗体解决上述问题的主要底层技术包括：BiTE 小分子结构、KIH（knob-into-hole）、scFv 融合、共同轻链、Duobody 技术体外组装、串联 Fab 等。	双载体系统及其用途（201810041670.6，已授权）；新型双特异性抗体及其用途（202210655873.0，初步审查中）	1、以共同轻链设计解决双抗的轻链错配问题，共同轻链双抗可借鉴单抗的纯化制备工艺，免疫原性更低； 2、借助于拥有自主知识产权的双载体系统实现高通量的轻链置换，快速筛选到两个选定重链的共同轻链，形成一个稳定、高效的共同轻链双抗开发平台，大幅缩短共同轻链双抗分子开发的周期并提升成功率。

发行人核心技术平台	行业通用技术平台概述	核心技术平台的专利布局	发行人核心技术平台特点、对比优势及先进性体现
单域抗体 (VHH) 药物发现技术平台	首先免疫骆驼, 收集 B 细胞, 扩增 VHH 构建抗体库, 然后利用噬菌体呈现技术进行高通量筛选获得结合免疫抗原的单域抗体。	-	1.优化了 VHH 基因扩增所需的引物组, 提高了 VHH 抗体库的多样性; 2.突变抗体库技术应用于 VHH 的人源化改造, 提高 VHH 人源化的成功率和效率。
TCRm 药物发现技术平台	利用制备的 MHC/肽复合物免疫小鼠, 然后构建小鼠免疫库 (也可以直接用大容量人抗体库), 利用噬菌体呈现抗体库技术实现高通量筛选获得结合 MHC/肽复合物的 TCRm。	-	1、借助于单域抗体发现技术平台, 通过构建和筛选骆驼免疫库开发 VHH 结构的 TCRm, 相较于小鼠, 骆驼抗体库的多样性更丰富, 获得高亲和力 TCRm 的成功率更高; 2. 利用哺乳动物细胞表达系统制备 MHC-肽融合蛋白, 制备效率更高; 3.VHH 形式的 TCRm, 其结构更简单 (没有轻链) 且稳定性好, 便于后续构建双抗或者多功能融合蛋白。
新结构重组蛋白药物发现技术平台	常规的基于 Fc 融合的重组蛋白药物, 是将某个蛋白 (如细胞因子或者受体等) 的功能性结构域与人抗体的 Fc 段进行融合, 构建单功能双价的融合蛋白药物。	-	1、在常规的 Fc 融合技术基础上, 引入双特异性抗体开发过程中建立的 Knob-into-Hole 技术, 实现将两种或者多种不同功能的分子, 包括: (1) 不同形式的抗体分子 (如 VHH、scFv 或者 Fab 等); (2) 细胞因子; (3) 受体等与抗体的 Fc 段融合, 用于开发长效的双 (多) 功能重组蛋白药物; 2、基于丰富的大分子蛋白突变库设计、构建和筛选等相关经验, 实现细胞因子或者受体的改造, 构建新序列、新结构的重组蛋白药物。

综上所述, 发行人核心技术平台是对行业通用技术的优化, 是公司专有的应用技术平台, 不属于基础技术和行业通用技术平台, 核心技术具备先进性。

**(五) 目前抗体筛选的主流技术类型, 发行人新型噬菌体抗体库技术与同行业噬菌体抗体库技术及其他筛选技术在单抗或多抗发现领域的比较优劣势, 发行人开发的该技术平台是否主要基于与其他技术平台的关联协同性;**

单抗药物候选分子的发现过程一般可以分为两个相对独立的阶段: 第一个阶段是通过大规模的筛选获得有特定生物学功能的先导分子 (lead molecules, leads); 先导分子大规模筛选阶段的主流技术包括杂交瘤技术、抗体库技术和单 B 细胞技术。第二个阶段是对先导分子进行一些必要的改造以提高其成药性。常见的改造目的包括人源化, 提高亲和力, 提高组织特异性, 提高表达量, 提高稳定性, 调节等电点等。而先导分子改造有多种方法, 包括: ①基于已知的蛋白结构和功

能之间的关系直接进行定点突变；②设计并构建先导分子的突变库，通过合适的筛选策略获得成药性改善的突变体。

杂交瘤技术是在上世纪 70 年代建立和初步完善的一种单抗发现技术，是最早建立的一种抗体发现技术。杂交瘤技术是在体细胞融合技术基础上发展起来的。该技术首先利用选定的抗原免疫小鼠，然后将可以连续传代的大鼠骨髓瘤细胞（sp2/0）与免疫小鼠的脾细胞（包含可产生抗体的 B 细胞）融合，获得的杂交瘤细胞既具有肿瘤细胞无限繁殖的特性，又具有 B 细胞分泌特异性抗体的能力；最后利用选定的抗原对单个杂交瘤细胞进行筛选和鉴定，就可以获得结合抗原的单抗。

噬菌体呈现抗体库技术是在上世纪 90 年代建立和初步完善的一种单抗发现技术。该技术首先利用基因工程技术构建一个大容量抗体库，然后将抗体库中的每一个抗体都分别展现在不同的噬菌体的表面；用选定的抗原对抗体库进行多轮的富集，然后筛选出能够结合抗原的噬菌体，最后从噬菌体中确认抗体的基因。

单 B 细胞技术则是在近 10 年才初步建立和完善的一种单抗发现技术。该技术首先利用抗原免疫动物，从免疫动物淋巴组织或外周血中分离抗原特异性 B 细胞；基于每一个 B 细胞只产生一种特异性抗体的特性，通过单细胞 PCR 技术从单个 B 细胞中扩增抗体可变区基因，然后制备重组的抗体进行筛选和验证。

三种主流抗体发现技术对比情况如下表 1-12：

表 1-12 三种主流抗体发现技术对比

技术名称	主要优势	主要劣势	技术特色
经典的噬菌体呈现抗体库技术	1.可以进行高通量筛选，在 1-2 周内完成大容量（ $10^{10-11}$ ）抗体库的筛选和鉴定，快速获得结合抗原的单抗分子； 2.一个预先构建的高质量大容量抗体库可以应用于所有抗体开发项目的单抗发现工作。	1.需要构建大容量抗体库（至少 $>10^{10}$ ），而大容量抗体库的构建通常费时费力； 2.从抗体库中获得的抗体先导分子的亲和力通常较低，需要进行改造以提高其成药性。	1.可以不依赖于动物免疫，利用预先构建的通用性大容量人抗体库，直接获得人抗体分子； 2.也可以用选定抗原免疫小鼠或者骆驼，然后构建免疫抗体库，快速获得免疫抗原的高亲和力鼠单抗和骆驼单域抗体（VHH）； 3.目前单域抗体（VHH）的开发都是依赖于抗体库技术开发，其它两种技术都不能用于 VHH 开发。

技术名称	主要优势	主要劣势	技术特色
杂交瘤技术	1.技术成熟，建立该技术平台的门槛低； 2.抗体在免疫过程中经过体内的亲和力成熟过程，获得高亲和力单抗概率高。	1.不适用于免疫原性弱以及有毒有害的靶点； 2.杂交瘤筛选工作量大，单抗的开发周期比较长； 3.基于普通小鼠获得的鼠单抗需要进行人源化改造； 4.人抗体基因改造的小鼠需要昂贵的授权费，可及性差。	1.结合人抗体基因改造的小鼠，可以直接获得亲和力高的人抗体。
单B细胞技术	1.抗体在免疫过程中经过体内的亲和力成熟过程，获得高亲和力单抗概率高； 2.单抗发现周期比较短（一般4-6个月）。	1.不适用于免疫原性弱以及有毒有害的靶点； 2.其中单B细胞分离等关键环节依赖特定进口设备，其购置、使用和维护成本高； 3.基于普通小鼠获得的鼠单抗需要进行人源化改造； 4.人抗体基因改造的小鼠需要昂贵的授权费，可及性差。	1.利用来自康复病人的外周血B细胞，特别适合快速开发针对突发传染病的抗体药物（如抗新冠病毒抗体等）。

公司的单抗发现技术平台是基于新型噬菌体呈现抗体库技术。基于噬菌体呈现抗体库技术开发单抗药物时，同样存在上述两个阶段。在抗体药物先导分子发现阶段，抗体库的库容量是决定成功率的一个关键因素。库容量越大，获得功能性抗体先导分子（leads）的概率越大。一般认为，抗体库的库容量需要超过  $10^{10}$  才有较高的应用价值。常规的抗体库构建方法是将抗体基因通过电击转化的方式导入到大肠杆菌中。但该方法效率低（ $<10^8$ /周·人），构建大容量抗体库需要耗费大量的人力和时间。在第二个阶段对先导分子进行改造时，也需要构建先导分子的突变库。由于抗体的重链可变区（VH）和轻链可变区（VL）都参与抗原的结合，因而需要分别设计并构建重链和轻链两类突变库。

发行人针对经典的噬菌体呈现抗体库技术在实际应用中的问题（包括：大容量抗体库的构建效率低、抗体先导分子改造效率低等），结合分子生物学领域的研究进展，在充分探索的基础上，建立了两个独特的噬菌体呈现抗体库相关的新技术。其一为基于双载体的噬菌体呈现技术，该技术将抗体的重链可变区（VH）和轻链可变区（VL）基因分别克隆在两个可以在大肠杆菌中共存的质粒上（图1-6），可以独立操作抗体的重链和轻链基因，避免了抗体改造过程中反复构建抗

体突变库；提高了抗体改造的效率。其二为基于重组酶（ $\lambda$ -integrase）的细菌胞内高效重组技术，该技术将噬菌体高效感染大肠杆菌的特点和  $\lambda$ -integrase 高效重组的特点结合起来（图 1-7），可以将抗体库的构建效率提高 10 倍。

公司的双载体噬菌体呈现抗体库技术已经获得发明专利授权，专利名称为《双载体系统及其用途》，专利号 201810041670.6，专利到期日为 2035 年 3 月。公司的基于  $\lambda$ -integrase 的细菌胞内高效重组技术也在 2022 年 7 月提交了发明专利申请（专利申请号：202210871809.6）。

与经典的噬菌体呈现抗体库技术比较，上述新型噬菌体呈现抗体库技术提高了第一阶段先导分子的发现效率和第二阶段先导分子改造的效率，可以将单抗药物候选分子的发现周期缩短至 6-9 个月。

图 1-6 单载体和双载体噬菌体呈现系统结构示意图

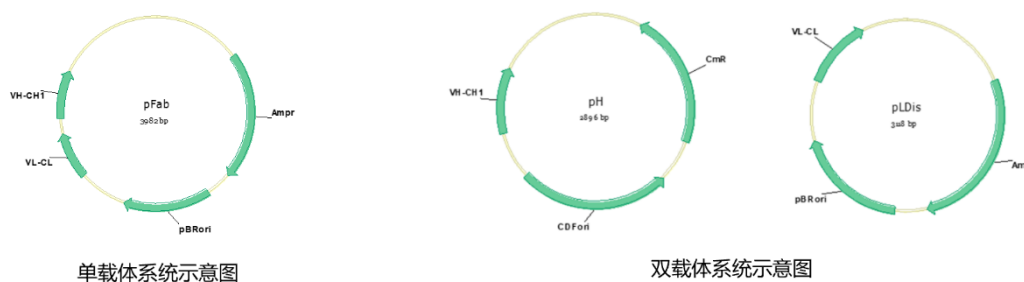
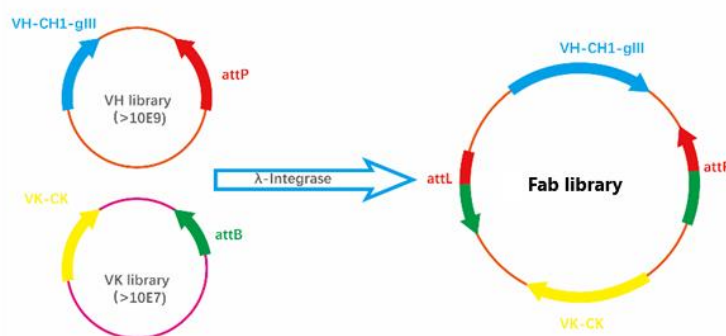


图 1-7 基于双载体和  $\lambda$ -integrase 系统的抗体库构建技术示意图



公司的技术平台与当前三种主流的单抗发现技术的比较如下：

表 1-13 四种抗体发现技术平台的对比情况

对比项	杂交瘤技术	单 B 细胞技术	经典的噬菌体呈现抗体库技术	公司新型噬菌体呈现抗体库技术
单抗开发成本	低	高	低	低

对比项	杂交瘤技术	单 B 细胞技术	经典的噬菌体呈现抗体库技术	公司新型噬菌体呈现抗体库技术
动物免疫	需要	需要	非必须	非必须
人源化改造	需要	非必须	非必须	非必须
亲和力成熟	通常需要	非必须	通常需要	非必须
单抗发现周期	9-12 个月	4-6 个月	9-12 个月	6-9 个月
共同轻链双抗开发中的应用	不适用	不适用	不适用	适用
VHH 开发中的应用	不适用	不适用	适用	适用
三种技术间的协同性	可能需要噬菌体呈现抗体库技术协助	可能需要噬菌体呈现抗体库技术协助	不依赖其它抗体发现技术的协助	不依赖其它抗体发现技术的协助

由上表可知，公司的新型噬菌体呈现抗体库技术平台可以独立用于抗体药物候选分子的发现，不依赖于杂交瘤技术和单 B 细胞技术。此外，公司的新型噬菌体呈现抗体库技术也可以完全覆盖双抗、VHH 和 TCRm 等当前热点领域抗体药物分子发现过程。

（六）双抗成药性面临的主要障碍、解决方法，境内外双抗领域主流技术方法以及对应产品的研发进展，以及与发行人共同轻链双抗相似的技术对应产品的最新进展、临床研究、产品基本情况等；结合上述情况分析发行人双抗技术的特点及核心竞争力，具备较高技术门槛的依据是否客观、充分。

### 1、双抗成药性面临的主要障碍、解决方法

双抗成药性面临的主要障碍有两个：一是靶点选择；二是结构设计。

#### （1）靶点选择

双抗药物开发的初衷是解决临床上单抗或者两个单抗联用不能满足的临床需求。双抗对应的靶点决定了双抗的生物学机制，以及可能满足的临床需求。

目前已经获得临床验证的三种双抗生物学机制包括：（1）双抗桥联免疫细胞与肿瘤细胞，从而招募和激活免疫细胞以杀伤肿瘤细胞，用于多种肿瘤的治疗。此类双抗的代表就是 Amgen 开发的博纳吐单抗（Blinatumomab）；此类双抗的两个靶点基本限定在 T 细胞表面的激活靶点（通常是 CD3）和肿瘤特异靶点；（2）双抗介导蛋白复合物形成，发挥生物学效应，此类双抗的代表就是 Roche 开发的艾美赛珠单抗（Emicizumab）；（3）双抗抑制或激活多个信号通路，发挥协同效

应（synergistic effect），此类双抗的代表就是 Janssen 开发的埃万妥单抗（Amivantamab）。

靶点选择的解决方案主要包括两类：

1) 借鉴上述临床上已经获得验证的生物学机制，挑选有类似生物学机制的靶点开发双抗。目前国内外正在开展临床研究的双抗大部分都是借鉴第一种或者第三种生物学机制而选择的靶点。公司获得临床批准的两个双抗产品（GR1803 和 GR1901）和临床前阶段的 WM202 的生物学机制也是利用双抗桥联免疫细胞与肿瘤细胞，从而招募和激活免疫细胞以杀伤肿瘤细胞，用于肿瘤的治疗。

2) 结合临床需求，探索新的靶点组合方案，进而开发成为具有新的生物学机制的双抗。目前临床上正在测试的新生物学机制包括：利用双抗靶向同一抗原的两个表位以提高亲和力和生物学活性（靶向 Her2 的两个表位，NCT04521179）。在进行临床前测试的靶点组合包括：利用双抗跨越血脑屏障，方便颅内疾病的抗体治疗。









公司的第一个双抗产品（GR1801，重组全人源抗狂犬病病毒 G 蛋白双特异性抗体）则是在尝试双抗代替两种单抗，降低制造成本，提高抗体药物的可及性。这类双抗在预防或者治疗病毒感染方面有比较好的应用前景。由于病毒（如狂犬病病毒，新冠病毒等）的变异特性，病毒感染类疾病的治疗或者预防需要两个以上的单抗联用，而且两个单抗通常是 1:1 混合。当前已经批准的抗狂犬和抗新冠的两种单抗混合物制剂比例都是 1:1。在此应用场景下，利用双抗代替两个单抗，在达到相同临床疗效的同时可以有效降低制造成本，提高药物的可及性。此外，公司产品线中的 GR2002 则是在尝试双抗靶向同一抗原的两个表位以提高亲和力及生物学活性这一新的生物学机制；公司的 WM1R3 双抗项目是探索双抗靶向细胞因子的双受体以实现对细胞因子相关信号通路的更好阻断。

## （2）结构设计

双抗结构设计的主要目的是解决双抗在制备中的两个技术问题：重链错配和轻链错配。受益于 2000 年以来分子生物学的发展和抗体高表达技术的进步，双抗的设计和制备技术实现了飞速发展。2017 年 Ulrich Brinkmann 等人在一篇综述文献（The making of bispecific antibodies., mAbs, 2017;9（2）:182-212）中就报道

了超过 70 种含有 Fc 段的双抗结构，而且有超过 17 种不同结构的双抗（包括含 Fc 段大分子双抗和不包含 Fc 段的小分子双抗）进入临床研究。这些不同的双抗结构应用了不同的技术解决重链错配和轻链错配的问题，其中部分比较主流的解决方案总结如表 1-14。

表 1-14 解决双抗设计中重链错配和轻链错配问题的主流技术方案

问题	解决方案	结构示意图
重链错配	小分子双抗结构	
	Duobody 体外组装技术	
	Knob-into-hole 技术	
轻链错配	小分子双抗结构	
	Duobody 体外组装技术	
	共同轻链技术	
	Crossmab 技术	
	scFv 或者 VHH 融合技术	

2、境内外双抗领域主流技术方法以及对应产品的研发进展，以及与发行人共同轻链双抗相似的技术对应产品的最新进展、临床研究、产品基本情况等；

目前，随着多种不同生物学机制的双抗在临床获得成功，同时双抗的设计和制备技术高速发展，国内外双抗的开发在近 10 年呈现出井喷的态势。

目前在研的双抗从结构上大致可以分为两大类。第一类为不包含抗体 Fc 段的小分子双抗；第二类为包含 Fc 段的大分子双抗。目前比较主流的双抗基本都为第二类，上市的 7 个双抗品种中的 6 个双抗都为包含 Fc 段的大分子双抗（见表 1-3），因为包含 Fc 段的双抗有至少两个比较明确的优点：（1）体内半衰期比较长；（2）Fc 段有利于双抗的纯化制备。文献报道的包含 Fc 段的双抗结构就有超过 70 种，而且 2018 年的一篇关于双抗专利的综述文献（Therapeutic bispecific antibody formats: a patent applications review（1994-2017），Expert Opin Ther Pat. 2018 Mar;28（3）:251-276）显示，有专利保护且包含 Fc 段的大分子双抗结构就超过 20 种。



目前上市的双抗品种只有 7 个，且上市的 7 个双抗品种的结构和制备技术都不完全相同（见表 1-3）。因而现阶段尚未有明确的双抗的主流结构。考虑到双抗在本质上是一类抗体药物，在功能类似的前提下，其结构与单抗的相似度越高，其在体内引发免疫原性问题的可能性就越小，临床开发的收益/风险比就越高。基于双抗/单抗结构相似度的考虑，有两类双抗结构更值得关注，分别为：基于共同轻链的双抗和基于 Duobody 技术开发的双抗（图 1-8）。两种结构的双抗都有品种上市，也都有品种在开展 III 期临床研究。

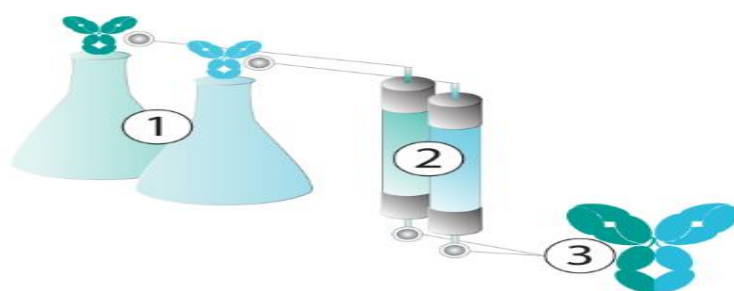
图 1-8 共同轻链双抗和 Duobody 双抗结构示意图



抗体的重链和轻链都参与抗原的结合，因而在正常情况下，不同的抗体具有不同的抗体重链和轻链。共同轻链是解决双抗构建中轻链错配的一个很好的策略，但获得能够保持两个不同抗体生物学功能的共同轻链是一个高度技术依赖的过程。目前可以通过抗体库技术筛选共同轻链或者用特定的转基因小鼠实现（Merus 公司等）。

而 Genmab 公司开发的 Duobody 抗体技术则是分别制备两种单抗，然后在体外利用特定技术实现两个抗体间的 Fab 交换（Fab-exchange），从而形成 Duobody 双抗（图 1-9）。Genmab 利用 Duobody 技术合作开发了多个进入临床研究的双抗品种，其中授权给杨森制药开发的三款产品中，Teclistamab 处于 III 期临床试验阶段，埃万妥单抗（Amivantamab）已于 2021 年上市。

图 1-9 Duobody 双抗制备示意图



据不完全统计，共同轻链双抗和 Duobody 双抗的临床研究进展情况如下表 1-15:

表 1-15 共同轻链双抗和 Duobody 双抗的临床研究进展

双抗类型	双抗	开发公司	靶点	适应症	临床进展
共同轻链双抗	Emicizumab	Chugai/Roche	FIXa/FX	A 型血友病	2017 年上市
	KN026	康宁杰瑞	Her2 双表位	胃癌	III
	MCLA-128	Merus	Her2/Her3	实体瘤	II
	REGN1979	Regeneron	CD3/CD20	B-NHL	II
	MCLA-117	Merus	CD3/CLEC12A	AML	I
	MCLA-158	Merus	EGFR/LGR5	CRC	I
	MCLA-145	Merus	CD137/PD-L1	实体瘤	I
	MCLA-129	Merus	EGFR/c-Met	实体瘤	I
	ONO-4685	Merus/ONO pharma	PD-1/CD3	T 细胞淋巴瘤	I
	GR1803	智翔金泰	CD3/BCMA	MM	I
GR1901	智翔金泰	CD3/CD123	AML	<b>IND 获批</b>	
Duobody 双抗	Amivantamab	杨森制药	EGFR/c-Met	NSCLC	2021 年上市
	Teclistamab	杨森制药	CD3/BCMA	MM	III
	Talquetamab	杨森制药	CD3/GPRC5D	MM	II
	Epcoritamab	Genmab/艾伯维	CD3/CD20	DLBCL	III
	GEN1046	Genmab/BioNTech	PD-L1/4-1BB	NSCLC	II
	GEN1042	Genmab/BioNTech	CD40/4-1BB	实体瘤	I/II
	GEN1047	Genmab	CD3/B7H4	实体瘤	I

据公开信息，目前形成平台化开发共同轻链的技术只有两类：一类是基于专利的转人抗体基因小鼠（如 Merus 公司开发的 MeMo<sup>®</sup>小鼠，或者国内百奥赛图公司开发的 Renlite<sup>®</sup>小鼠）开发共同轻链双抗。由于该类小鼠体内只有唯一的人

抗体轻链基因，因而基于该类小鼠开发的单抗都具有相同的轻链，特别适合开发共同轻链双抗。Merus 公司开发了六个进入临床阶段的共同轻链双抗，目前还未见百奥赛图公司开发的共同轻链双抗进入临床研究的报道。

另一类共同轻链开发技术就是基于抗体库技术开发共同轻链。发行人利用拥有自主知识产权的双载体噬菌体呈现系统开发共同轻链。基于该双载体系统，一个预先构建的大容量抗体轻链库，可以方便应用于所有项目的共同轻链筛选，避免了费时费力的抗体库构建过程，形成一个稳定、高效的共同轻链双抗开发平台。两种开发共同轻链发现技术平台比较见表 1-16。

表 1-16 共同轻链开发技术比较

技术名称		优点	缺点
共同轻链发现技术	基于转人抗体基因小鼠	1、该小鼠只有唯一的人抗体轻链基因，利用该小鼠制备的所有抗体都有相同的轻链。	1、此类小鼠需要高昂的授权费用，可及性差； 2、轻链基因固定且唯一，可能无法获得某些靶点的功能性抗体。
	基于双载体的噬菌体呈现抗体库技术	1、同一个抗体轻链库可以用于几乎所有项目的共同轻链筛选，开发成本低且效率高。	1、某些单抗的结合活性高度依赖抗体的轻链，可能不适合利用抗体库技术开发共同轻链。

**3、结合上述情况分析发行人双抗技术的特点及核心竞争力，具备较高技术门槛的依据是否客观、充分。**

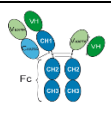
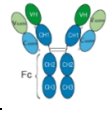
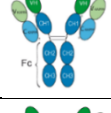
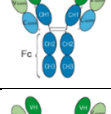
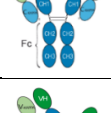
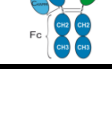
综上所述，双抗药物目前是国内外抗体药物研发领域中快速发展的主流方向，近 10 年来已初步确认了三种能够满足临床需求的双抗生物学机制，且有 7 个双抗药物获批上市，而且 IMGT 网站信息显示当前超过 90 种不同的双抗（超过 20 种不同结构）在开展临床研究。双抗的开发呈现出百舸争流的竞争态势。

双抗开发的竞争体现在多个层面，包括双抗靶点的选择（或者探索）和双抗结构的选择等。发行人已有六个在研的双抗品种（表 1-17），在生物学机制上，这些品种既有基于已验证生物学机制的品种（GR1803，GR1901，WM202），也有对新生物学机制的探索（GR1801，GR2002，WM1R3）。在双抗结构上也建立了重链和轻链错配的多种解决方案，其中共同轻链双抗与天然单抗的结构高度相似，不仅可以便捷地借鉴单抗的纯化制备工艺，而且其在体内出现免疫原性的概率更低，与靶点/适应症类似的其它结构双抗比较，在临床开发中有更高的收益/

风险比。

发行人基于其专利的双载体噬菌体呈现系统，建立了一个稳定高效的共同轻链开发技术平台，已经为公司产品管线贡献了四个品种，其中 GR1803 和 GR1901 已经或获准进入临床试验阶段，GR2002 已经在 2022 年 9 月初提交 Pre-IND，WM1R3 处于临床前研究阶段。另外还有多个品种处于早期研发阶段，有望持续不断为发行人贡献差异化的双抗品种。

表 1-17 发行人在研双抗品种

双抗品种	预期适应症	双抗结构	生物学机制	重链错配解决方案	轻链错配解决方案
GR1801	狂犬病被动免疫		抗病毒双抗代替两种 1:1 混合的单抗	KIH	scFv 融合
GR1803	多发性骨髓瘤		招募免疫细胞杀伤肿瘤细胞	KIH	共同轻链
GR1901	急性髓系白血病		招募免疫细胞杀伤肿瘤细胞	KIH	共同轻链
GR2002	哮喘		双表位结合增强生物学活性	KIH	共同轻链
WM1R3	自身免疫性疾病		双受体阻断增强生物学活性	KIH	共同轻链
WM202	肿瘤		招募免疫细胞杀伤肿瘤细胞	KIH	VHH 融合

## (七) 保荐机构核查

### 1、核查程序

(1) 访谈了公司核心技术人员，了解公司核心技术平台的形成过程、主要在研项目情况及对应的专利技术布局；

(2) 查阅发行人及其子公司的专利证书、国家知识产权局出具的专利权属证明，并对发行人及其子公司已获授和申请中的专利情况进行了网络查询；

(3) 检索 IMGT 等医药行业专业数据库、查阅行业相关科研文献、公开技术文档、同行业上市公司招股书、定期报告等公开信息资料，了解公司各研发平台对应的主要技术在境内外的药物开发应用情况；

(4) 获取并查阅发行人核心技术人员的简历，了解技术人员专业背景及任职经历。

## 2、核查结论

经核查，保荐机构认为：

(1) 抗体发现技术是近年来生物制药领域发展最快的技术之一，发行人短时间内建立多个研发平台并取得阶段性成果主要得益于发行人核心技术团队在抗体药物早期发现研究领域多年来的技术积淀以及近年来抗体药物领域各项技术的不断突破，具备合理性，符合研发规律及行业技术的研发周期；

(2) 发行人将“双特异性抗体药物发现技术平台”等技术平台披露为核心技术平台具备合理性、相关信息披露准确、客观；

(3) 发行人的新型噬菌体呈现发现技术平台主要基于公司核心技术团队的长期自主创新及研发积累，是公司的特有技术，不属于抗体等大分子生物药物研发的基础技术或行业通用技术平台；发行人新型噬菌体呈现发现技术平台可以高效便捷地建立大容量抗体库，提升了抗体药物候选分子发现的效率和成功率，核心技术具有先进性；

(4) 发行人已补充说明抗体筛选的主流技术类型，发行人新型噬菌体呈现技术与同行业噬菌体抗体库技术及其他筛选技术在单抗或多抗发现领域的比较优劣势；

(5) 发行人凭借双载体噬菌体呈现系统能够实现两个选定单抗的共同轻链的快速筛选，从而构建了其高效、稳定的共同轻链双抗开发平台，具备较强的核心竞争力，发行人双抗技术平台具备较高技术门槛的依据客观、充分。

## 2. 关于技术来源及研发团队

根据招股说明书：1) 公司成立于 2015 年，建立了五大技术平台；核心技术人员 7 人，来自多家医药企业；2) 核心技术人员单继宽任公司董事长，其曾与发行人控股股东共同投资上海智翔；公司首席科学官、核心技术人员刘志刚曾与控股股东共同投资智仁美博；3) 部分董事、核心技术人员在医药公司兼职。

请发行人说明：（1）研发团队的组建过程、部分核心技术人员与实际控制人共同投资企业的背景；公司核心技术平台及各研发管线的来源、是否系发行人自主研发；（2）核心技术人员入职发行人前在抗体药物方面的研发经验及研发成果，在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果，分析发行人现有核心技术、专利及产品是否来自上述人员原任职单位；（3）结合研发团队在同行业公司的任职情况，说明是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在纠纷或潜在纠纷；（4）发行人部分核心技术人员、董事对外任职的企业是否与发行人经营同类业务，是否与发行人存在利益冲突、是否影响董事任职资格。

请保荐机构、发行人律师核查以下事项，说明核查过程、方式和依据，并发表明确核查意见：（1）发行人的核心技术、主要产品是否系自主研发，相关知识产权是否存在权属纠纷或潜在纠纷；（2）发行人的董事、高管是否存在违反《公司法》第 148 条相关规定情形。

回复：

（一）研发团队的组建过程、部分核心技术人员与实际控制人共同投资企业的背景；公司核心技术平台及各研发管线的来源、是否系发行人自主研发

1、研发团队的组建过程、部分核心技术人员与实际控制人共同投资企业的背景

（1）研发团队的组建过程

发行人研发团队主要由核心技术人员构成，核心技术人员对发行人的研发活动进行统筹规划，并负责核心研发工作。发行人研发团队成员入职发行人及其子公司的过程如下：

表 2-1 发行人研发团队成员入职发行人及其子公司的过程

时间	研发团队成员	研发团队成员变化说明
2014.06	单继宽	2014年6月，单继宽与实际控制人蒋仁生共同投资设立上海智翔并统筹上海智翔的研发工作，上海智翔从事抗体药物的工艺开发、质量研究及部分临床研究业务。
2014.08-09	单继宽、常志远、钱军华、王威	2014年8月-9月，常志远、钱军华、王威先后入职上海智翔。常志远主要负责研发项目临床前研究、注册临床研究等工作；钱军华主要负责研发生产工艺研究及开发工作；王威主要负责项目中试阶段开发及研究。
2015.05	单继宽、常志远、钱军华、王威、刘志刚	2015年5月，百特美博与智睿投资共同投资设立智仁美博从事抗体药物的早期发现工作，刘志刚加入智仁美博，负责科学研究、新分子靶点发现工作。2020年12月，为构建完整抗体药物研发生产流程，发行人进行同一控制下的重组，将智仁美博归入发行人体系。
2016.11	单继宽、常志远、钱军华、王威、刘志刚、戴力	2016年11月，发行人引进了核心技术人员戴力，戴力主要负责生产技术转移与产业化生产验证等研究工作。
2018.03	单继宽、常志远、钱军华、王威、刘志刚、戴力、王炜	2018年3月，因主要产品即将陆续进入临床试验阶段，上海智翔引进核心技术人员王炜，王炜主要负责医学药物警戒、临床研究工作。
至今	无变化	-

(2) 部分核心技术人员与实际控制人共同投资企业的背景

核心技术人员单继宽与实际控制人蒋仁生共同投资企业的背景，系蒋仁生看好抗体药物的市场前景，并希望进入抗体药物领域。同时，单继宽具备抗体药物领域相关经验，遂决定共同投资设立上海智翔，从抗体药物的工艺开发、质量研究及部分临床研究等环节切入创新抗体药物产业。

核心技术人员刘志刚与实际控制人蒋仁生共同设立智仁美博的背景，系刘志刚在创新型抗体的发现环节具备丰富经验并已组建成熟的技术团队，而蒋仁生希望引入刘志刚团队增强其抗体药物源头创新能力，故双方于2015年4月确定共同投资意向后，通过各自控制的主体设立智仁美博从事抗体药物的靶点发现和分子发现研究。

**2、核心技术平台及各研发管线的来源均系发行人自主研发**

发行人的核心技术平台及各研发管线的来源均系发行人自主研发，具体情况如下：

表 2-2 发行人的核心技术平台及各研发管线的来源

序号	核心技术平台名称	对应的主要产品管线	来源	来源认定依据
1	基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台	GR1501、GR1603、GR1802、GR2001、GR2201、GR1801、GR1803、GR1901、GR2002、WM1R3、WM202	自主研发	该技术平台在百特美博启动研发，在此基础上完成 GR1501 候选分子发现，完成了第一次分子验证；智仁美博成立时，百特美博将本平台及相关技术作为出资投入智仁美博。智仁美博在此基础上，结合 $\lambda$ 噬菌体重组酶的细菌胞内的高效重组特性，实现了大容量 ( $>10^{11}$ ) 抗体库的快速构建，提高了抗体药物先导分子的发现效率和成功率，进行了技术迭代。该平台主要包括基于 $\lambda$ 重组系统的抗体库构建技术、双载体噬菌体呈现抗体库技术（专利号：201810041670.6），该平台主要用于创新分子的发现。
2	双特异性抗体药物发现技术平台	GR1801、GR1803、GR1901、GR2002、WM1R3、WM202	自主研发	子公司智仁美博 2016 年启动该技术平台的建设和优化，目前已经建立两种结构的双特异性抗体开发技术平台。第一种为比较经典的 Fab+scFv 双抗结构，第二种为基于共同轻链的 Fab+Fab 双抗结构。主要用于双特异性抗体药物分子设计。
3	单域抗体（VHH）药物发现技术平台	WM215、WM202	自主研发	子公司智仁美博 2020 年启动了单域抗体发现技术平台的调研、建设和优化，可以方便地实现从免疫的骆驼中分离到选定靶点的 VHH。
4	TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台	WM202	自主研发	2020 年，子公司智仁美博以噬菌体呈现抗体库技术平台为基础，启动了 TCRm 药物发现技术平台的建设和优化。
5	新结构重组蛋白药物发现技术平台	WM215	自主研发	在多年的抗体药物开发过程中，公司开发和完善了多种蛋白质工程相关的方法和技术平台，这些方法和技术平台为开发新结构重组蛋白药物奠定了基础。
6	重组抗体药物工艺开发平台	GR1501、GR1603、GR1801、GR1802、GR1803、GR1901、GR2001、GR2002	自主研发	子公司上海智翔设立之初即致力于重组抗体药物工艺开发平台的建设，2019 年智翔金泰产业化基地一期建成并获得《药品生产许可证》，智翔金泰以该平台为基础推动工艺放大研究、工艺表征研究、工艺验证研究等。

（二）核心技术人员入职发行人前在抗体药物方面的研发经验及研发成果，在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果，分析发行人现有核心技术、专利及产品是否来自上述人员原任职单位

核心技术人员入职发行人前在抗体药物方面的研发经验及研发成果，在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果如下：



表 2-3 核心技术人员入职发行人前的研发经验及入职后的研发成果

姓名	原任职单位	入职发行人前的研发经验及研发成果	在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果	原任职单位工作与智翔金泰核心技术、核心专利及主要产品关系
单继宽	上海众合医药科技股份有限公司（2015 年被君实生物吸收合并）	参与众合医药阿达木单抗生物类似药项目、EGFR 单抗等项目的组织实施。参与众合医药自永卓博济引进 EGFR 单抗项目。	负责公司的整体战略规划、明确公司药物创新发展方向，整合资源建立并推进公司的多项产品管线；负责核心的技术团队的组建，领导公司整合了包括发现研究、工艺开发、临床前研究、临床研究、产业化生产的单克隆抗体药物的完整产业链。	智翔金泰不从事阿达木单抗生物类似药的开发。智翔金泰核心技术、核心专利与单继宽原任职单位没有关系。智翔金泰已终止了自众合医药引进的 GR1401（抗 EGFR 单抗）项目，智翔金泰其他主要产品与单继宽原任职单位没有关系。
常志远	上海泽润生物科技有限公司	负责完成了甲型肝炎灭活疫苗、重组人乳头瘤病毒疫苗、重组 HPV 16 型治疗用疫苗等药物的临床前、临床研究及注册申报等工作。	负责组建并管理项目技术开发、临床前研究、注册以及产业化生产等技术团队，负责研发项目管理体系的搭建和管理，负责项目从小试、中试直至技术转移和商业化生产的生命周期管理。	智翔金泰不从事甲型肝炎灭活疫苗、重组人乳头瘤病毒疫苗、重组 HPV 16 型治疗用疫苗的开发。智翔金泰核心技术、核心专利及主要产品与常志远原任职单位没有关系。
刘志刚	北京百特美博生物科技有限公司	从事抗体药物候选分子的发现研究。负责抗 IL-17A、PCSK9 和 IFNAR1 单抗的早期发现研究。	负责抗体药物的前期开发工作，包括抗体药物的立项、抗体药物候选分子的发现和概念验证，以及抗体药物开发相关的新型技术平台的探索和优化等。	智仁美博成立时，百特美博以其研发项目和相关技术进行出资，故 IL-17A、PCSK9 和 IFNAR1 三个项目及相关技术已作为出资转移至智仁美博。
钱军华	上海众合医药科技股份有限公司（2015 年被君实生物吸收合并）	负责众合医药的阿达木单抗生物类似药、EGFR 单抗等项目的细胞株筛选、细胞培养工艺开发/大规模培养、下游纯化工艺开发等工作。	主导搭建公司抗体研发工艺平台，主导完成公司所有在研项目的临床前研究及工艺开发，主导技术转移工作及商业化生产。	智翔金泰不从事阿达木单抗的开发。智翔金泰核心技术、核心专利与钱军华原任职单位没有关系。智翔金泰已终止了自众合医药引进的 GR1401（抗 EGFR 单抗）项目，智翔金泰其他主要产品与钱军华原任职单位没有关系。
王炜	上海复旦张江生物医药股份有限公司	负责脂质体阿霉素、重组人肿瘤坏死因子融合蛋白、淋巴毒素、CD30-DM1、多替泊芬、淡糖片等项目的临床研究工作；参与海姆泊芬、盐酸氨酮	负责新药临床试验项目开发策略的制定；负责临床试验的组织实施、医学支持以及监管部门的临床沟通；负责药物警戒工作。	智翔金泰不从事脂质体阿霉素、重组人肿瘤坏死因子融合蛋白、淋巴毒素、CD30-DM1、多替泊芬、淡糖片等药品的开发。智翔金泰核心技术、核心专利及主要产品与王炜原任职单位没有关系。

姓名	原任职单位	入职发行人前的研发经验及研发成果	在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果	原任职单位工作与智翔金泰核心技术、核心专利及主要产品关系
		戊酸散、奥贝胆酸等项目的临床研究工作;参与多个项目的注册申报工作。		
戴力	上海赛金生物医药有限公司	负责注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白项目的产业化制剂工作,负责产业化平台扩产项目建设和运营。	负责公司产业化项目的建设和运营,负责相关平台和队伍的搭建,承担抗体药物产品的放大转移和产业化生产及研究工作。	智翔金泰不从事注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白项目的开发。智翔金泰核心技术、核心专利及主要产品与戴力原任职单位没有关系。
王威	上海众合医药科技股份有限公司 (2015 年被君实生物吸收合并)	参与众合医药阿达木单抗生物类似药项目的组织实施。	负责公司工艺开发技术平台的搭建,负责在研项目的工艺开发、临床申报和技术转移。	智翔金泰不从事阿达木单抗生物类似药的开发。智翔金泰核心技术、核心专利与王威原任职单位没有关系。智翔金泰已终止了自众合医药引进的 GR1401(抗 EGFR 单抗)项目,智翔金泰其他主要产品与王威原任职单位没有关系。

除 GR1401（抗 EGFR 单抗）产品之外，各核心研发人员入职前从事的研发项目均与公司现有产品不同，公司主要产品与核心研发人员原任职单位无关。公司现有核心技术、核心专利及主要产品均系核心技术人员入职发行人后执行发行人工作任务或者利用发行人设备等物质技术条件所取得的自主研发成果，不存在来自原任职单位情况。

GR1401 项目为上海智翔于 2014 年与众合医药、永卓博济签订全人源抗 EGFR 抗体的技术转让协议，由上海智翔承担开发所需的全部投入，众合医药和永卓博济向上海智翔让渡其拥有的对全人抗 EGFR 抗体的合法权益。截至本问询函回复签署日，该项目已经终止。

**（三）结合研发团队在同行业公司的任职情况，说明是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在纠纷或潜在纠纷**

根据发行人的研发团队成员填写的调查表及其书面确认，该等人员入职发行人或其子公司前 2 年内在同行业公司的任职情况如下：

表 2-4 研发团队成员入职发行人前 2 年内在同行业公司的任职情况

姓名	入职发行人或其子公司的时间	入职发行人或其子公司前两年内的工作经历		是否存在竞业禁止协议/条款	是否存在其作为发明人的归属于原单位的职务发明
		工作单位	任职期间		
单继宽	2014.06	众合医药	2012.05-2014.05	否	否
常志远	2014.08	上海泽润生物科技有限公司	2006.05-2014.08	否	否
刘志刚 <sup>注</sup>	2015.05	百特美博	2014.06-2021.04	否	否
		百泰生物药业有限公司	2012.11-2014.05	否	否
钱军华	2014.08	众合医药	2012.05-2014.07	否	否
王炜	2018.03	上海复旦张江生物医药股份有限公司	2004.09-2018.03	否	否
戴力	2016.11	上海赛金生物医药有限公司	2012.10-2016.11	是	否
王威	2014.09	众合医药	2013.03-2014.08	否	否
		嘉和生物药业有限公司	2006.04-2013.02	否	否

注：2015 年 5 月，刘志刚控制的百特美博以其抗体库及相关技术出资，与控股股东智睿投资共同投资设立智仁美博，后智仁美博于 2020 年 12 月的企业重组后成为发行人的子公

司，故核查刘志刚入职百特美博前 2 年内的相关情况。

(1) 不存在竞业禁止情况

根据《劳动合同法》第 24 条的规定，在解除或者终止劳动合同后，相关人员到与本单位生产或者经营同类产品、从事同类业务的有竞争关系的其他用人单位，或者自己开业生产或者经营同类产品、从事同类业务的竞业限制期限，不得超过二年。

除戴力外，其他研发团队成员均未与其前任职单位签署竞业禁止相关的协议或条款。戴力在原任职单位研发的项目与在公司研发产品存在较大差别，原任职单位产品与公司产品不具有竞争关系。同时，戴力虽与其前任职单位存在关于竞业限制的约定，但其前任职单位自其离职后未给付相应经济补偿。根据《劳动合同法》及《最高人民法院关于审理劳动争议案件适用法律问题的解释（一）》的有关规定，劳动者履行竞业限制义务的前提是用人单位支付竞业限制补偿金。用人单位 3 个月未支付经济补偿的，劳动者可解除竞业限制约定。因此，戴力亦无需履行其与前任职单位之间关于竞业限制的约定。

因此，研发团队不存在竞业禁止情况。

(2) 不存在职务发明等情形

根据《中华人民共和国专利法实施细则》第十二条第一款第（三）项的规定，退休、调离原单位后或者劳动、人事关系终止后 1 年内作出的与其在原单位承担的本职工作或者原单位分配的任务有关的发明创造属于执行本单位的任务所完成的职务发明创造。

入职公司 1 年内，核心技术人员作为发明人申请的公司专利如下：

表 2-5 核心技术人员入职公司 1 年内作为发明人的公司专利

序号	专利权人	专利名称	专利类型	申请国家	申请号	申请日	对应产品	发明人	是否为其作为发明人的归属于原单位的职务发明
1	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	抗人 PCSK9 单克隆抗体	发明	中国	2015106972 60.3	2015.10.26	无	刘志刚、 刘玉兰、 郭晶晶、 郝小勃	否

序号	专利权人	专利名称	专利类型	申请国家	申请号	申请日	对应产品	发明人	是否为其作为发明人的归属于原单位的职务发明
2	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	Anti-Human IL-17 Monoclonal Antibody And Use Thereof 抗人 IL-17 单克隆抗体及其用途	发明	英国	16758458.0	2016.02.29	GR1501	刘志刚、沈世杰、刘玉兰、郭晶晶、郝小勃	否
3	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	Anti-Human IL-17 Monoclonal Antibody And Use Thereof 抗人 IL-17 单克隆抗体及其用途	发明	德国	6020160194 96.1	2016.02.29	GR1501	刘志刚、沈世杰、刘玉兰、郭晶晶、郝小勃	否
4	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	Anticorps Monoclonal Anti-IL-17 Humain Et Son Utilisation 抗人 IL-17 单克隆抗体及其用途	发明	法国	16758458.0	2016.02.29	GR1501	刘志刚、沈世杰、刘玉兰、郭晶晶、郝小勃	否
5	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ЧЕЛОВЕЧЕСКОМУ IL-17 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ 抗人 IL-17 单克隆抗体及其用途	发明	俄罗斯联邦	2017123752	2016.02.29	GR1501	刘志刚、沈世杰、刘玉兰、郭晶晶、郝小勃	否
6	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	Anti-Human IL-17 Monoclonal Antibodies And Use Thereof 抗人 IL-17 单克隆抗体及其用途	发明	南非	2017/01920	2016.02.29	GR1501	刘志刚、沈世杰、刘玉兰、郭晶晶、郝小勃	否
7	智仁美博 上海智翔 智翔金泰	Anti-Human IL-17 Monoclonal Antibodies And Use Thereof 抗人 IL-17 单克隆抗体及其用途	发明	美国	15/510,655	2016.02.29	GR1501	刘志刚、沈世杰、刘玉兰、郭晶晶、郝小勃	否

结合本问询函回复问题 2、“（二）核心技术人员入职发行人前在抗体药物方面的研发经验及研发成果，在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果，分析发行人现有核心技术、专利及产品是否来自上述人员原任职单位”部分回复内容，公司研发团队在智翔金泰未从事与原任职单位相同工作，故智翔金泰研发团队不存在原任职单位的职务发明。

### （3）不存在侵犯技术秘密等情形

结合本问询函回复问题 2、“（二）核心技术人员入职发行人前在抗体药物

方面的研发经验及研发成果，在发行人药物研发中起的具体作用及取得的研发成果，分析发行人现有核心技术、专利及产品是否来自上述人员原任职单位”部分回复内容，公司研发团队在智翔金泰未从事与原任职单位相同工作，故智翔金泰研发团队不存在侵犯原任职单位技术秘密的情形。

经各研发团队确认并经查询中国裁判文书网(<https://wenshu.court.gov.cn>，下同)、中国执行信息公开网(<http://zxgk.court.gov.cn>，下同)、人民法院公告网(<https://rmfygg.court.gov.cn>，下同)及人民检察院案件信息公开网(<https://www.12309.gov.cn/12309/ajxxgk/>，下同)等公开网站，各研发团队不存在侵犯其前任职单位技术秘密的情形，不存在该侵权事项相关的纠纷或潜在纠纷。

综上，发行人的研发团队在发行人处任职不涉及违反对前任职单位的竞业禁止义务，亦不存在侵犯其在前任职单位的职务发明或侵犯前任职单位的技术秘密的情形，与前任职单位间不存在纠纷或潜在纠纷。

**(四) 发行人部分核心技术人员、董事对外任职的企业是否与发行人经营同类业务，是否与发行人存在利益冲突、是否影响董事任职资格**

根据发行人董事、核心技术人员的调查表及相关企业的说明函、营业执照、公司章程或合伙协议等材料并查询国家企业信用信息公示系统(<http://www.gsxt.gov.cn/index.html>，下同)，截至本问询函回复签署日，发行人核心技术人员、董事对外任职的企业及其经营业务情况如下：

表 2-6 发行人核心技术人员、董事对外任职的企业及其经营业务情况

序号	企业名称	任职情况	实际经营业务	是否与发行人经营同类业务
1	重庆智飞生物制品股份有限公司	蒋仁生担任该企业的董事长、总经理	疫苗生物制品的研发、生产、销售	否
2	重庆智仁生物技术有限公司	蒋仁生担任该企业的总经理	批发生物制品，进出口代理，药品进出口	否
3	峨眉山世纪阳光大酒店有限责任公司	蒋仁生担任该企业的董事长	住宿餐饮	否
4	重庆微生投资有限公司	蒋仁生担任该企业的执行董事	股权投资	否
5	安徽智飞龙科马生物制药有限公司	蒋仁生担任该企业的董事	疫苗的研发、生产、销售	否
6	重庆精准生物技术有限公司	蒋仁生担任该企业的董事	CAR-T 等细胞治疗技术的研究	否

序号	企业名称	任职情况	实际经营业务	是否与发行人经营同类业务
7	永卓博济	单继宽担任该企业的董事	未实际经营	否
8	汇智鑫	单继宽担任该企业的执行事务合伙人	发行人的员工持股平台	否
9	众智信	常志远担任该企业的执行事务合伙人	发行人的员工持股平台	否
10	启智兴	刘志刚担任该企业的执行事务合伙人	发行人的员工持股平台	否
11	华东理工大学鲁华生物技术研究所	魏东芝担任所长	大学	否
12	山东佰安瑞生物药业有限公司	魏东芝担任监事	食品、保健品、医药中间体研发、生产与销售	否
13	上海行亘达科技有限公司	魏东芝担任监事	科技推广和应用服务	否
14	重庆工商大学	陈利担任副教授	大学	否
15	西南政法大学	胡耘通任教授	大学	否
16	重庆坤源衡泰律师事务所	胡耘通任律师	律师事务所	否
17	重庆康田置业（集团）有限公司	胡耘通任董事	房地产业务	否
18	重庆长江造型材料（集团）股份有限公司	胡耘通任独立董事	铸造材料业务	否
19	金科地产集团股份有限公司	胡耘通任独立董事	房地产业务	否
20	共青城麦之投资管理有限公司	胡耘通任监事	财务咨询	否
21	上海筱派科技有限公司	钱军华担任该企业的执行董事	未实际经营	否

由上表可知，发行人核心技术人员、董事对外任职的企业中，蒋仁生对外任职企业与发行人不存在重大不利影响的同业竞争（具体详见本问询函回复之“8. 关于同业竞争”部分），其余企业的实际经营业务与发行人的主营业务均差异较大。

发行人报告期内存在的各项关联交易均履行相关审议程序并经股东大会确认。此外，在发行人或其子公司担任具体职务的董事及核心技术人员均与发行人签署了竞业禁止协议，发行人的实际控制人蒋仁生亦出具了关于避免同业竞争的承诺函。因此，发行人董事、核心技术人员对外任职企业不存在与发行人经营同类业务的情形，与发行人不存在利益冲突。

根据发行人董事调查表、承诺函、个人征信报告、无犯罪记录证明及重庆证

监局出具的人员诚信信息报告，并通过中国裁判文书网、中国执行信息公开网、人民法院公告网、人民检察院案件信息公开网、中国证监会证券期货市场失信记录查询平台（<https://neris.csrc.gov.cn/shixinchaxun/>，下同）、上海证券交易所网站（<http://www.sse.com.cn>，下同）及深圳证券交易所网站（<http://www.szse.cn>，下同）等网站查询，发行人的董事不存在《公司法》及其他相关法律法规规定的不得担任公司董事的情形。

**（五）请保荐机构、发行人律师核查以下事项，说明核查过程、方式和依据，并发表明确核查意见：（1）发行人的核心技术、主要产品是否系自主研发，相关知识产权是否存在权属纠纷或潜在纠纷；（2）发行人的董事、高管是否存在违反《公司法》第 148 条相关规定情形**

### **1、核查程序**

（1）获取并查验发行人及其子公司的专利证书、专利代理机构出具的确认函、发行人书面确认等，访谈核心技术人员，并查询中国及多国专利审查信息查询网站及相关境外专利信息公示网站，了解发行人核心技术、主要产品的来源及相关知识产权的权属情况；

（2）获取并查验发行人书面确认和专利代理机构出具的确认函，查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、人民法院公告网、人民检察院案件信息公开网、中国及多国专利审查信息查询网站及相关境外专利信息公示网站等网站，查询发行人的核心技术、主要产品的相关知识产权是否存在权属纠纷或潜在纠纷。

（3）获取并查验董事、高级管理人员的调查表，并查询国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，就其任职、投资、控制的或其关系密切的近亲属控制、任职的企业进行核查；

（4）获取并查验董事、高级管理人员的调查表、承诺函、报告期内的银行流水及发行人的会议文件、重大合同、关联交易合同及相关凭证，了解发行人报告期内的关联交易、资金拆借的具体情况；

（5）获取并查验发行人书面确认及董事、高级管理人员调查表、承诺函、无犯罪记录证明、个人征信报告，并查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、人民法院公告网、人民检察院案件信息公开网等公开网站，了解发行人董事、高



级管理人员、核心技术人员的涉诉情况。

(6) 公司董事、高管符合公司法第 148 条规定如下：

“董事、高级管理人员不得有下列行为：

(一) 挪用公司资金；

(二) 将公司资金以其个人名义或者以其他个人名义开立账户存储；

(三) 违反公司章程的规定，未经股东会、股东大会或者董事会同意，将公司资金借贷给他人或者以公司财产为他人提供担保；

(四) 违反公司章程的规定或者未经股东会、股东大会同意，与本公司订立合同或者进行交易；

(五) 未经股东会或者股东大会同意，利用职务便利为自己或者他人谋取属于公司的商业机会，自营或者为他人经营与所任职公司同类的业务；

(六) 接受他人与公司交易的佣金归为己有；

(七) 擅自披露公司秘密；

(八) 违反对公司忠实义务的其他行为。

董事、高级管理人员违反前款规定所得的收入应当归公司所有。”

根据发行人的会议文件、重大合同和关联交易合同、发行人书面确认及发行人董事、高级管理人员的调查表、承诺函、无犯罪记录、个人征信报告、银行流水、访谈发行人董事和高级管理人员、检索相关网站的公开信息等，公司董事、高管是否存在违反公司法第 148 条情况如下：

表 2-7 公司董事、高管是否存在违反公司法第 148 条情况

姓名	职务	是否存在违反《公司法》第 148 条相关规定情形							
		(一)	(二)	(三)	(四)	(五)	(六)	(七)	(八)
蒋仁生	董事	否	否	否	否	否	否	否	否
单继宽	董事长	否	否	否	否	否	否	否	否
常志远	董事、总经理	否	否	否	否	否	否	否	否
刘志刚	董事、首席科学官	否	否	否	否	否	否	否	否
李春生	董事、董事会秘书	否	否	否	否	否	否	否	否

姓名	职务	是否存在违反《公司法》第 148 条相关规定情形							
		(一)	(二)	(三)	(四)	(五)	(六)	(七)	(八)
刘力文	董事、财务总监	否	否	否	否	否	否	否	否
魏东芝	独立董事	否	否	否	否	否	否	否	否
陈利	独立董事	否	否	否	否	否	否	否	否
胡耘通	独立董事	否	否	否	否	否	否	否	否
钱军华	首席技术官	否	否	否	否	否	否	否	否
王炜	副总经理	否	否	否	否	否	否	否	否
戴力	副总经理	否	否	否	否	否	否	否	否
王威	副总经理	否	否	否	否	否	否	否	否

上述董事、高管除在公司员工持股平台持股外，对外投资及对外任职情况：

①蒋仁生对外投资微生投资、智睿投资、智飞生物、峨眉山世纪阳光大酒店有限责任公司，在微生投资、智飞生物、峨眉山世纪阳光大酒店有限责任公司、智飞龙科马、精准生物、重庆智仁生物技术有限公司处担任董事长、总经理、执行董事、董事等职务；②单继宽对外投资永卓博济，在永卓博济任董事；③魏东芝对外投资山东佰安瑞生物药业有限公司、上海行亘达科技有限公司，在华东理工大学鲁华生物技术研究担任所长，在山东佰安瑞生物药业有限公司、上海行亘达科技有限公司担任监事；④陈利在重庆工商大学担任副教授；⑤胡耘通对外投资重庆麦之财务咨询有限公司，在西南政法大学担任教授，在重庆坤源衡泰律师事务所担任律师，在重庆康田置业（集团）有限公司、重庆长江造型材料（集团）股份有限公司、金科地产集团股份有限公司、共青城麦之投资管理有限公司担任董事、独立董事、监事等职务；⑥钱军华对外投资上海筱派科技有限公司，在上海筱派科技有限公司任执行董事。上述对外投资及任职不存在违反公司法第 148 条的情况。

## 2、核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

(1) 发行人的核心技术、主要产品均系自主研发，相关知识产权不存在权属纠纷或潜在纠纷；

(2) 发行人的董事、高级管理人员不存在违反《公司法》第 148 条相关规定的行为。

### 3. 关于临床研究

#### 3.1 关于临床开发公司策略

根据招股说明书，公司形成完整的创新药物发现、工艺开发、临床研究和商业化生产的产业链布局，大部分产品仍处于临床早期阶段。

请发行人说明：（1）国内针对同一靶点以生物创新药和生物类似药进行研发和上市申报在临床研发要求、评审要求、评审过程以及后续商业化的差异及优劣势比较；（2）发行人选择以生物创新药开发同一靶点药物的研发策略的主要考虑因素，相关商业化的影响，相关风险揭示是否充分；（3）针对发行人大部分产品仍处在临床早期阶段，充分向投资者揭示研发进度较为靠前、不确定较大的风险。

#### 【回复】

（一）国内针对同一靶点以生物创新药和生物类似药进行研发和上市申报在临床研发要求、评审要求、评审过程以及后续商业化的差异及优劣势比较

##### 1、国内对生物创新药和生物类似药的监管情况

###### （1）临床研究方面

2015年2月，国家食品药品监督管理总局发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，定义生物类似药为在质量、安全性和有效性方面与已获准上市的参照药具有相似性的治疗用生物制品，并从研发和评价的基本原则、药学研究与评价、非临床研究和评价、临床研究与评价、药物说明书及药物警戒等方面提出了总体方针和基本原则。

2021年2月，为进一步规范和指导生物类似药的研发和评价，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，强调了生物类似药不能自动外推参照药的全部适应症，适应症外推需建立在候选药和参照药整体相似的基础上，并充分论证候选药和参照药在未经直接研究的适应症人群中，是否存在作用机制、PK、PD、有效性、安全性及免疫原性的差异。如不存在以上差异，则可支持将生物类似药用于未经研究的适应症人群。

2022年2月，为进一步指导生物类似药临床药理学研究，国家药品监督管

理局药品审评中心发布了《生物类似药临床药理学研究技术指导原则》，从 PK/PD 研究（包括研究总体设计、评价指标、统计分析和接受标准）、临床药理学研究的安全性和免疫原性考虑，以及申报资料要求等方面阐述了生物类似药临床药理学研究的具体内容及相关要求。

此外，我国针对不同的生物类似药在通用指导原则的基础上还细化了不同治疗领域的指导原则，进一步适配临床研究的要求。如：《贝伐珠单抗注射液生物类似药临床试验指导原则》《注射用奥马珠单抗生物类似药临床试验指导原则（试行）》《阿达木单抗注射液生物类似药临床试验指导原则》等。

对于生物类似药，临床研究方面一般需要通过药代动力学比对研究和随机对照临床比对研究进行临床相似性的研究和评价。生物类似物不能自动外推参照药的全部适应症，需要充分论证候选药与参照药在未经直接研究的适应症人群中，是否存在作用机制、药代动力学、药效动力学、有效性、安全性及免疫原性的差异。如不存在以上差异，方可支持将候选药外推用于参照药在中国获批的其他适应症。

对于生物创新药：我国主要以《药物临床试验的一般考虑指导原则》和 2020 年《药品注册管理办法》作为总的原则，并结合不同治疗领域的临床试验指导原则开展 I 期、II 期、III 期临床试验。临床试验需要在药代动力学、量效关系、安全性（包括长期安全性）、适应症对象的选择等方面开展充分的探索研究。一般需要与现有标准疗法或安慰剂进行临床对比试验。

## （2）新药审评方面

在新药审评政策方面，为鼓励创新，在 2020 年 1 月公布的《药品注册管理办法》中指出，国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。对防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序提升审评审批速度。此外，对生物制品注册分类进行了调整，包含生物制品创新药、生物制品改良型新药、已上市生物制品（含生物类似药）等注册分类。而对于生物类似药、非创新药物或改良型新药，一般不适

用于突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。

## 2、生物创新药和生物类似药在临床研发要求、评审要求、评审过程以及后续商业化的差异及优劣势的对比如下表所示：

表 3-1-1 生物创新药与生物类似药的差异及优劣势

对比项	差异及优劣势	
	生物创新药	生物类似药
临床研发要求	根据其不同的治疗领域和药品分类，其临床试验需要在国家食品药品监督管理局发布的《药物临床试验的一般考虑指导原则》框架下和不同治疗领域的临床试验指导原则下进行，通常需要在每一个适应症中都进行常规的注册临床试验，探索疗效和安全性。	根据《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，生物类似药的研发和评价应遵循比对、逐步递进、一致性和相似性评价四大原则，从生物制品分子结构、生物活性、动物毒理、人体药代动力学/药效动力学、临床有效性、安全性及免疫原性等方面证实其与原研药的相似性。通过完整的相似性评价体系获批上市的生物类似药不需要再投入巨大的成本去重复过去的临床研究，可以直接共享原研药的临床研究数据。此外，根据《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》，当候选药与参照药整体相似，且直接比对临床试验证明候选药在至少一个适应症上与参照药临床相似的，则可通过拟外推适应症相关的研究数据和信息的科学论证，支持候选药直接用于参照药在国内获批的其他未经直接研究的适应症；故对于在国内获批的多适应症靶点药物，可以降低生物类似药的研发费用、缩短其他适应症上市时间。
评审要求	生物创新药的评审要求是探索和证明新的分子在特定患者人群中的疗效和安全性，其评价主要基于关键临床研究提供的疗效和安全性证据，临床研究是关键，药学和非临床数据作为支持性证据。	生物类似药的评审要求则是确证其质量、疗效和安全性与原研药不存在临床意义的差别。生物类似药的评价主要基于整体相似性评价结果，由全面的比对试验实现，药学研究数据是相似性评价的基础。
评审过程	生物创新药根据 2020 年发布的《药品注册管理办法》《生物制品注册分类及申报资料要求》对治疗用生物制品和预防用生物制品注册进行分类，并按《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》整理申报资料进行申报。全新分子的生物创新药按照治疗用生物制品 1 类（境内外均未上市的治疗用生物制品）、预防用生物制品 1 类（境内外均未上市的疫苗）进行申报。根据适应症、临床结果、临床需求	2020 年 7 月起实施的《药品注册管理办法》和《生物制品注册分类及申报资料要求》对治疗用生物制品的注册分类进行了调整，包括创新型生物制品、改良型生物制品、境内或境外已上市生物制品，其中生物类似药的注册分类为“3.3 生物类似药”。

对比项	差异及优劣势	
	生物创新药	生物类似药
	等方面，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序以提升审评审批效率。	
后续商业化	生物创新药后续商业化过程相对复杂且推广成本较高。生物创新药的推广需要药企构建完善的商业运营体系，采用多种策略进行广泛而持续的市场教育，在获得市场认可后，可凭借其在市场独占期内的先发优势，短时间内获取高额回报。此外，生物创新药通常需要经过国家医保局的谈判并达成一致意见后方可进入医保目录。	生物类似药上市时，其原研药已历经较长时间的市场推广，拥有较高的市场接受度，故无需花费较多成本进行市场教育，推广成本相对较低。另一方面，由于生物类似药研发成本低于原研药，可通过低价销售获取一定市场份额。但通常也因为竞品众多而面临激烈的市场竞争，收益显著低于原研药。此外，如原研药已进入医保目录，生物类似药可凭借相同的通用名自动进入医保目录。

(二) 发行人选择以生物创新药开发同一靶点药物的研发策略的主要考虑因素，相关商业化的影响，相关风险揭示是否充分

1、发行人选择以生物创新药开发同一靶点药物的研究策略的主要考虑因素及相关商业化影响

发行人选择以生物创新药研究策略的主要考虑因素为：

表 3-1-2 发行人选择生物创新药研究策略的主要考虑因素

研发环节	生物类似药	生物创新药	公司优势	研发策略
研发立项时间	需要在原研药物已获批上市，且在专利到期前一段时间进行立项研究。	可以在同靶点药物未进入临床阶段、处于早期临床、进入确证性临床、已上市的多个阶段进行项目立项开发。	公司建有完善的研发产业链，可以进行创新药物的早期立项，根据不同靶点特色、适应症及外部环境情况，选择在不同阶段（如：进入确证性临床、处于早期临床、未进入临床阶段）立项开发。	选择生物创新药
靶点确证	由于原研药物的有效性、安全性以及市场销售情况都已经确认，靶点为成熟靶点，靶点确证难度低。	如果有同靶点的创新药上市，不需要靶点验证。如果无同靶点药物上市，需要开展靶点确认相关研究。	公司具有较高的靶点确证能力，可以在同靶点药物处于临床阶段或临床前阶段，甚至概念验证时，即进行靶点确证研究和研发立项。	选择生物创新药
分子发现	原研药物的专利已经公开，需要与原研药物的氨基酸一级序列相同。不能进行新分子创新。	需要进行新分子发现，可以进行差异化的创新，选择更优的亚型等。	公司具有较强的分子发现能力和分子改造能力，可以快速发现和优化创新生物药的分子。	选择生物创新药
非临床研究	产品属性和质量需要和原研药保持高度一致甚至完全一致，因此对 CMC 有很高的要求，质量很难控制，生产规模不容易放大；通常采用和原研药相一致的表达体系。	和原研药有相同的靶点或靶分子，但创新药是一个全新的药物分子；在满足安全性和药效的前提下，可以选择更好的表达体系和 CMC，获得更大的产量来降低成本。	公司具有强大的创新药分子发现平台，可以快速地完成新分子的筛选和优化。同时具有十多个创新药分子的 CMC 开发经验，可以迅速地完成工艺开发，临床样品支持和生产规模技术转移，产品质量稳定、可控，生产规模可放大性好。公司开发了具有自主知识产权的定制培养基，有效地保证了物料的供货周期和成本控制，极大地降低了生产成本。	选择生物创新药
临床研究	需要开展药代动力学比对研究（I 期）和随机对照临床比对研究（III 期），并同步开展免疫原性考察。	需要开展 I 期临床试验作为初步安全性和药代动力学研究、II 期量效关系研究、III 期大规模确证性研究。	医学团队来自于临床医生及产业界，拥有丰富的医学、注册经验，对临床需求以及治疗学的价值有清晰认知；	选择生物创新药

研发环节	生物类似药	生物创新药	公司优势	研发策略
	I 期、III 期试验均需要采用原研药物开展头对头对比研究。	可以根据目前的诊疗指南、治疗现状，选择合适的对照药物（可以是同类药物或安慰剂或其他标准疗法），有利于显示产品差异化及今后市场推广。	可以根据产品的适应症立项调研工作设计出符合产品特点的临床开发策略和临床方案。同时团队成员既往有多个创新药物适应症获批的成功案例。	
适应症选择	生物类似药不能获批原研药物未获批的适应症。	临床研究的适应症选择可以根据中国患者的流行病学、诊疗指南、治疗现状制定更符合中国临床实际的开发策略。 生物创新药可以在早期即积极跟进国外同靶点药物临床研究进展，及早布局潜在适应症领域。 有机会争取突破性治疗药物、附条件批准等审批机会。	公司相关部门定期更新国内外同靶点药物临床研究进展，关注新适应症领域的治疗进展。结合国内外流行病学差异，优化适应症选择。	选择生物创新药
药物评价	生物类似药的治疗效果、安全性、免疫原性、药代动力学必须相似。疗效既不能优于原研药物，也不能差于原研药物。临床研究目的单一，围绕公认的终点指标、适应症开展。	生物创新药根据早期分子构建差异化的设计，结合临床试验设计及评价体系体现临床优势。临床研究目的可以多样化，可以充分探索不同暴露人群、适应症领域、生物基因水平，有利于产品特征及潜在人群的挖掘。	公司聚焦于临床需求。结合产品的特点以及治疗学地位，选择合适药物评价方法，有利于产品的优势区分。	选择生物创新药
上市时间	原研药专利期结束后方能上市销售。	不受同靶点其他药物专利影响，完成药物审批即可上市，一般早于同靶点生物类似药。	公司建立了完整的抗体药物产业链，覆盖抗体新药开发全流程（早期研发、中试、临床前、临床和大规模生产），创新药的开发进度和上市时间相对可控。	选择生物创新药
商业化	生物类似药与原研药物通用名相同，如果原研药物已经进入医保，则生物类似药自动进入医保，同样由于原研药物市场推广多年，生物类似药的市场推广相对容易，但生物类似药定价一般低于原研药物。	创新药需要根据研发情况进行市场推广，创新药定价比较灵活。创新药符合条件可以进行医保谈判纳入医保。尤其在新适应症、相同适应症的差异化上具有更大的商业化价值。	公司将结合创新药的适应症以及特点组建专业的商业化团队。创新药物的差异化特点可吸引更加优秀的商业团队加盟。	选择生物创新药



## 2、相关风险揭示是否充分

(1) 发行人已在招股说明书“重大事项提示 二、(三) GR1501、GR1801 和 GR1802 的市场竞争风险”和“第四节 一、(一) GR1501、GR1801 和 GR1802 的市场竞争风险”补充公司主要产品以生物创新药申报上市的商业化相关风险如下：

“……

发行人上述主要在研产品均为生物创新药，与生物类似药相比，生物创新药为全新通用名的药物，医生和患者熟悉和接受药物需要一定的时间。若公司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，从而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。”

(2) 发行人已在招股说明书“重大事项提示 二、(七) 产品未能进入国家医保目录风险”和“第四节 一、(五) 产品未能进入国家医保目录风险”中补充生物创新药需单独申请进入医保的相关风险如下：

“国家医保局 2020 年发布《基本医疗保险用药管理暂行办法》，医保目录将建立完善动态调整机制，原则上每年调整 1 次。列入国家医保目录的药品可由社保支付全部或部分费用，较同类未进入医保目录的产品更具市场竞争力。公司主要在研产品均为生物创新药，与生物类似药相比，生物创新药不能享受相同通用名下生物类似药自动进入医保等优惠政策，需每年单独申请列入医保目录。由于国家医保目录会不定期根据治疗需要、药品使用频率、疗效及价格等因素进行调整，如公司开发出的新产品或新适应症在获批上市后的较长时间内未能成功被列入医保目录，则可能导致相关产品的销售额不能快速增长或者出现下降，从而对公司的持续盈利能力产生不利影响。”

**(三) 针对发行人大部分产品仍处在临床早期阶段，充分向投资者揭示研发进度较为靠前、不确定较大的风险**

发行人已在招股说明书“重大事项提示 二、(五) 其他产品的研发风险”和“第四节 一、(三) 其他产品的研发风险”中补充提示相关风险如下：

“公司 GR1603 和 GR1803 处于 I 期临床试验阶段，GR1901 已启动 I 期临床

试验，均为热门靶点快速跟进的创新药，且在国内均尚无同类产品获批上市，不确定性较大，存在较大的临床试验失败风险。

GR2001 IND 申请已获受理，GR2002 和 GR2201 已经完成中试研究，WM215 已经完成细胞株构建，WM1R3 处于构建细胞株阶段，WM202 已经完成小鼠肿瘤模型评价。上述产品中，GR2001 在国内仅有一项同类产品进入临床研究阶段，其余产品尚无同类产品在国内获批进入临床研究阶段，上述产品在国内研发进度较为靠前，不确定性更高，有着更高的失败风险”。

### 3.2 关于 GR1501

根据招股说明书，GR1501 中重度斑块状银屑病正在进行 III 期临床试验，并于 2021 年 7 月完成全部受试者入组，公司预计 2022 年 9 月完成全部受试者的随访。

请发行人说明：（1）新冠疫情对临床试验进度的影响，是否影响发行人对受试者的随访工作；各适应症预期获批上市时间是否具有客观依据；（2）结合发行人与药品主管部门就现有临床结果的沟通情况，说明现有临床结果是否符合预期，后续上市申请是否存在实质性障碍；（3）发行人关于 GR1501 研发风险揭示是否充分。

请保荐机构对 GR1501 的临床研究情况以及相关信息披露进行核查，并发表明确核查意见。请发行人将与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

#### 【回复】

（一）新冠疫情对临床试验进度的影响，是否影响发行人对受试者的随访工作；各适应症预期获批上市时间是否具有客观依据

#### 1、新冠疫情对临床试验进度的影响，是否影响发行人对受试者的随访工作

发行人 GR1501 中重度斑块状银屑病的 III 期临床试验于 2021 年 3 月完成首例入组，于 2021 年 7 月完成全部受试者的入组，在主要终点（12 周）指标的随访期间，国内新冠疫情控制良好，发行人主要终点（12 周）指标的随访工作未

受到新冠疫情的明显影响；2022年5月至9月，III期临床试验进入受试者长期用药（60周）指标的随访阶段（以2022年三季度为主），2022年二、三季度，国内新冠疫情有所反复。为保证上述随访工作如期完成，发行人已采取加大人力物力投入、开展院外随访、安排受试者提前至研究中心定点观察后随访等措施积极应对。截至本问询函回复签署日，新冠疫情未对发行人受试者随访工作的进度产生明显影响，发行人已完成GR1501中重度斑块状银屑病全部受试者的治疗随访工作，达到主要临床终点，其中FAS集下第12周达到PASI75、PGA（0~1）的受试者比例分别为90.7%、74.4%；第24周达到PASI75、PGA（0~1）的受试者比例分别为98.6%、84.4%；GR1501长期随访的临床试验数据尚在数据清理中，预计2022年12月获取初步数据。

## 2、各适应症预期获批上市时间是否具有客观依据

发行人预计，GR1501注射液中重度斑块状银屑病适应症预计在2024年初获批上市，放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症预计在2025年获批上市。上述预计上市时间系发行人结合相关法规规定及研发人员同类工作经验而预计，各阶段所对应的工作内容、时间计划及具体依据如下：

### （1）中重度斑块状银屑病适应症

表 3-2-1 GR1501 中重度斑块状银屑病适应症项目进度预测及依据

时间	预计完成工作	预测的具体依据
本问询函回复签署日	已于2022年09月22日完成全部受试者的治疗随访工作，目前正在数据清理中。	-
2022年三季度	发行人已于2022年08月16日完成Pre-NDA药学部分问题的沟通申请，并获回复。已于2022年10月12日发起Pre-NDA临床、药物警戒部分问题的沟通申请，等待回复。	根据发行人临床研发人员的历史经验，获得相关数据后约3个月可以完成准备。
2022年三季度	已于2022年09月22日完成全部受试者的治疗随访工作。	受试者长期用药、随访周期为60周，发行人于2021年7月完成全部受试者入组，故2022年3季度可以完成随访。
2023年一季度	递交NDA申请。	根据发行人临床研发人员的历史经验，完成数据清理、统计分析、CSR撰写以及注册流程等工作时间约为6个月。
2024年初	获批上市。	根据《药品注册管理办法》第七章第九十六条第二款规定：“药品上市许可申请审评时限为二百日”。

(2) 放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症

表 3-2-2 GR1501 放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症项目进度预测及依据

时间	预计完成工作	预测的具体依据
本问询函回复签署日	截至 2022 年 9 月 30 日，全国共启动 36 家临床中心，累计已入组 245 例。	-
2023 年 3 月	完成受试者入组。	根据发行人前期临床试验的历史经验，预计 III 期临床试验入组周期约 10 个月。
2024 年三季度	完成 III 期临床试验并递交 NDA 申请。	根据发行人临床研发人员的历史经验，完成数据清理、统计分析、CSR 撰写以及注册流程等工作时间约为 6 个月。
2025 年三季度	获批上市。	根据《药品注册管理办法》第七章第九十六条第二款规定：“药品上市许可申请审评时限为二百日”。

(二) 结合发行人与药品主管部门就现有临床结果的沟通情况，说明现有临床结果是否符合预期，后续上市申请是否存在实质性障碍

1、发行人与药品主管部门就现有临床结果的沟通情况

截至本问询函回复签署日，GR1501 注射液已完成 III 期临床试验的随访，目前已经获得主要终点数据（12 周），达到临床终点（试验组 Vs 对照组，达到 PASI75 的受试者比例、PGA（0~1）的受试者比例 P 值均<0.001），且 24 周疗效数据显示长期用药可持续提高治疗效果。

发行人在 GR1501 中重度斑块状银屑病适应症 III 期临床试验开始前，于 2020 年 8 月 31 日向 CDE 提交了 GR1501 注射液进入关键临床试验的沟通交流申请（EOP2 沟通申请），并于 2020 年 12 月向 CDE 提交了一般性技术问题沟通，就 GR1501 中重度斑块状银屑病适应症 II 期临床试验的结果及 III 期临床试验的方案进行了沟通，具体沟通内容及 CDE 回复情况如下：

表 3-2-3 GR1501 中重度斑块状银屑病适应症临床试验的 CDE 沟通情况

发行人与 CDE 沟通交流时间	沟通内容	
	临床部分	药学部分
2020 年 8 月向 CDE 提交了 GR1501 注射液进入关键临床试验的沟通交流申请	结合 II 期临床试验初步结果，主要就 III 期临床试验设计中对照药物的选择、样本量及随机比例、研究时限主要终点指标、支持上市的暴露人群例数/暴露时间、剂量选择、终点指标等问题进行了沟通。	结合 II 期临床试验初步结果，主要就 III 期临床试验能否采用商业化规模下制备的样品与 CDE 进行沟通，并获得了 CDE 的认可。

发行人与 CDE 沟通交流时间	沟通内容	
	临床部分	药学部分
2020 年 12 月向 CDE 提交了一般性技术问题沟通	主要针对 EOP2 沟通中 CDE 的意见进行了回复，CDE 认可发行人 III 期临床试验的采用安慰剂对照设计以及建议增加了共同主要终点指标，即采用 PASI75、PGA（0-1）指标等。发行人对上述建议表示接受。	-
2022 年 8 月发起 pre-NDA 就药学部分问题向 CDE 提出了沟通交流申请	-	公司已完成工艺验证批生产及相关药学研究工作，拟沟通本品的现有药学研究内容是否满足上市许可申请要求。CDE 反馈意见：药学资料的组成逻辑基本完整，审评结论将基于实际申报资料确定。
2022 年 10 月 12 日发起 Pre-NDA 就临床、药物警戒部分问题向 CDE 提出沟通交流申请	等待回复中	-

## 2、现有临床结果是否符合预期

截至本问询函回复签署日，GR1501 注射液 III 期临床试验最新随访总结数据如下：

**主要终点指标(FAS 集)：**第 12 周达到 PASI75 的受试者比例试验组为 90.7%，安慰剂对照组为 8.6%；第 12 周达到 PGA（0~1）的受试者比例试验组为 74.4%，安慰剂对照组为 3.6%。达到主要临床终点（P<0.001）。

**24 周疗效数据：**试验组采用 GR1501 注射液 200mg Q4W（每四周给药一次）维持治疗，第 24 周达到 PASI75 的受试者比例为 98.6%、第 24 周达到 PGA（0~1）的受试者比例为 84.4%。24 周疗效数据表明，继续用药可以持续提高治疗效果。

**52 周长期疗效数据：**2022 年 9 月 22 日完成全部受试者随访，目前长期随访的临床试验数据尚在数据清理中，预计 2022 年 12 月获取长期疗效数据。

发行人已取得 GR1501 注射液中重度斑块状银屑病适应症 II 期临床试验病例扩展研究阶段 60 周的临床试验总结报告。结果显示：

GR1501-001（病例扩展研究阶段，II 期）临床试验共入组 199 例受试者。

（1）GR1501 注射液 12 周治疗有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每

四周给药一次治疗，在第 52 周 PASI75 应答率达到 98.8%；对于 12 周治疗无效/部分有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周时 PASI75 应答率达到 82.4%；上述结果提示：对于短期治疗效果不满意的受试者持续用药仍可以显著提高治疗效果；同时对于治疗有效的受试者长期用药也可以维持良好的治疗效果。

（2）安全性方面：治疗随访至 60 周，入组 199 例受试者，大多数不良事件严重程度均为 1-2 级。共报告 8 例次严重不良事件，其中：12 周内共报告 4 例次严重不良事件（其中安慰剂组报告 1 例（1/49）、试验组报告 3 例（3/150），均判断与药物无关；GR1501 注射液长期用药随访期间（12-60 周）共新增 4 例次严重不良事件报告，其中 1 例经中心研究者判断与药物有关（经主要研究者和申办方结合既往病史判断与药物无关）、3 例判断与药物无关。

上述结果提示 GR1501 注射液长期用药安全性好、治疗效果良好。综上，GR1501 注射液 II 期和 III 期临床试验结果符合预期。

### 3、后续上市申请是否存在实质性障碍

根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》和《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》等法律、法规要求，我国生物创新药上市申请的主要审批流程如下：

（1）递交上市许可申请前，申请人应完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备；

（2）完成支持药品上市的临床试验后，申请人应向 CDE 申请召开新药上市许可申请前会议，探讨现有研究数据是否满足药品上市许可的技术要求；

（3）申请人就上市许可申请前会议中参会专家提出的各项意见、建议提交书面回复；

（4）申请人向 CDE 递交新药上市申请，并提交该药品辅料、直接接触药品的包装材料和容器、药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书等资料，由 CDE 一并审评、核准；

(5) 相关药品通用名未列入国家药品标准或者药品注册标准的，申请人应同时提出通用名称核准申请，由 CDE 转药典委审核；

(6) CDE 根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等，对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评；

(7) CDE 视情况组织专业机构进行药品注册现场核查及药品注册检验；

(8) CDE 在 200 日内完成上述审评流程，并反馈审评结果。

截至本问询函回复签署日，GR1501 注射液 III 期临床试验**已完成临床试验受试者的随访**。III 期临床试验开始前，发行人已就临床试验方案中对照药的选择、试验周期、试验样本数量、主要及次要临床试验终点的选择等问题与 CDE 进行书面沟通，并得到了认可。此外，发行人已根据《药品注册管理办法》、相应指导原则以及该品种临床批件的要求，完成 GR1501 注射液药理毒理学相关研究，并根据相关法规要求完成多个批次的商业化规模验证生产、产品质量一致性研究和稳定性研究等药学研究工作，并已开展新药注册申请资料的撰写工作，预计 2023 年 1 季度将正式递交新药注册申请。

综上，截至本问询函回复签署日，发行人已根据相应法规和指导原则的要求，以及 EOP2 沟通中的技术要求，完成 GR1501 注射液申请上市所需的各项非临床和药学研究工作，且 GR1501 注射液临床试验进展顺利，已公布的临床试验结果均达到主要预设终点，发行人预计 GR1501 注射液后续上市申请不存在实质性障碍。

### (三) 发行人关于 GR1501 研发风险揭示是否充分

1、发行人已在招股说明书“第四节 二、(一) 1、核心产品临床试验结果不及预期的风险”中就 GR1501 研发结果的风险补充披露如下：

“GR1501 中重度斑块状银屑病适应症 III 期临床试验目前已经获得主要终点数据(12 周)，达到临床终点(试验组 Vs 对照组，达到 PASI75 的受试者比例、PGA (0~1) 的受试者比例 P 值均<0.001)，且 24 周疗效数据显示长期用药可持续提高治疗效果，预计 2022 年 12 月获取长期疗效数据。GR1501 放射学阳性中轴型脊柱炎的 III 期临床试验尚未取得试验结果数据。若上述 III 期临床试验结果不及预期，或无法得到相关主管部门的认可，可能导致 GR1501 无法按照原计划

递交上市申请及获批上市，进而可能对公司的后续经营产生较大不利影响。  
GR1501 存在临床试验结果不及预期进而导致产品无法获批上市的风险。”

**2、发行人已在招股说明书“第四节 二、（一）2、公司在研产品临床试验进展不及预期的风险”中补充披露如下：**

“临床试验的完成进度取决于研究中心的筛选、伦理审查、遗传资源的审查、研究中心的启动、受试者的招募、临床方案的执行、统计分析、与监管机构沟通等各阶段相关事项的进展，任何政策的变动、临床方案的调整、临床合作机构的调整等都可能对公司在研产品的临床试验如期完成造成不利影响。目前，国内新型冠状病毒疫情有所反复，公司正在开展的临床试验的受试者入组、随访等工作可能会受疫情影响而无法如期完成。”

**3、发行人已在招股说明书“第六节 一、（二）1、（1）4）GR1501 中重度斑块状银屑病适应症的临床研究情况”中补充 GR1501 注射液 II 期临床试验 60 周临床试验总结报告结果如下：**

“④II 期临床试验（GR1501-001 病例扩展研究阶段）终期分析总结报告主要结果如下：

GR1501-001（病例扩展研究阶段，II 期）临床试验共入组 199 例受试者。GR1501 注射液 12 周治疗有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周 PASI75 应答率达到 98.8%；对于 12 周治疗无效/部分有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周时 PASI75 应答率达到 82.4%。上述结果提示：对于短期治疗效果不满意的受试者持续用药仍可以显著提高治疗效果；同时对于治疗有效的受试者长期用药也可以维持良好的治疗效果。

安全性方面：治疗随访至 60 周，入组 199 例受试者，大多数不良事件严重程度均为 1-2 级。共报告 8 例次严重不良事件，其中：12 周内共报告 4 例次严重不良事件（其中安慰剂组报告 1 例（1/49）、试验组报告 3 例（3/150），均判断与药物无关；GR1501 注射液长期用药随访期间（12-60 周）共新增 4 例次严重不良事件报告，其中 1 例经中心研究者判断与药物有关（经主要研究者和申办方结合既往病史判断与药物无关）、3 例判断与药物无关。



上述结果提示 GR1501 注射液长期用药安全性好、治疗效果良好。GR1501 注射液 II 期临床试验结果符合预期。”

#### （四）保荐机构核查

##### 1、核查程序

（1）查阅发行人针对 GR1501 中重度斑块状银屑病适应症临床研究及监管部门历次沟通的提交资料及回复意见；

（2）查阅 GR1501 中重度斑块状银屑病 II 期临床试验病例扩展研究阶段 60 周的临床试验总结报告，查阅了中重度斑块状银屑病 III 期临床试验的临床研究报告（12 周）、统计疗效报告表（24 周）；

（3）查阅了 GR1501 放射学阳性中轴型脊柱关节炎 III 期临床试验伦理批件以及入组证明信息；

（4）查阅《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》和《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》等法律法规及相应指导原则；

（5）与发行人临床研发负责人进行访谈，了解发行人为应对新冠疫情对受试者随访工作的不利影响所采取的措施，以及对临床试验及新药上市申请进度预计的依据。

##### 2、核查结论

经核查，保荐机构认为：

（1）新冠疫情对发行人临床试验的受试者随访工作产生一定不利影响，发行人已积极采取措施消除上述影响，预计受试者随访工作能如期完成；

（2）发行人对 GR1501 产品各项适应症获批上市时间的预计具有客观依据，预计合理；

（3）GR1501 针对中重度斑块状银屑病适应症已于 2022 年 9 月完成 III 期临床试验的随访，达到主要临床终点（试验组 Vs 对照组，12 周达到 PASI75 的受试者比例、PGA（0~1）的受试者比例 P 值均<0.001），且 24 周疗效数据显示长期用药可持续提高治疗效果，预计 2022 年 12 月获取长期疗效数据，GR1501 注射液放射学阳性中轴型脊柱关节炎 III 期临床试验尚未取得临床试验结果，

GR1501 的 II 期和 III 期临床试验（中重度斑块状银屑病）结果符合预期；

（4）发行人后续上市审批能否顺利推进，主要取决于 III 期临床试验是否能达到预设终点，不存在其他制度等客观因素方面的实质性障碍；

（5）发行人已在招股说明书第四节充分揭示 GR1501 的研发风险。

（五）请发行人将与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

发行人已于提交本问询函回复同时提交与主管部门历次沟通纪要。

### 3.3 关于 GR1801

根据招股说明书：1）发行人正在进行疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫适应症的 II 期临床试验，临床试验方案与狂犬病疫苗联用在健康志愿者探索有效性和安全性剂量，主要临床终点为安全性评价指标；2022 年 4 月公司已申请 EOP2 沟通，预计 2022 年三季度 GR1801 启动 III 期临床试验；2）狂犬病人免疫球蛋白是目前临床上主要使用的被动免疫制剂，华北制药研发的奥木替韦单抗于 2022 年 1 月获批上市；3）根据《抗狂犬病病毒单克隆抗体新药临床试验技术指导原则》，狂犬病单抗确证性试验的受试者应选择狂犬病毒暴露且需要应用被动免疫制剂者。

请发行人说明：（1）GR1801 的主要临床数据与人免疫球蛋白、已经获批上市和在研抗狂犬病毒单抗药物的对比情况，是否影响发行人后续临床试验开展；

（2）新冠疫情对临床试验进度的影响，发行人临床试验推进是否符合预期；（3）EOP2 沟通情况、主管部门对现有临床结果的反馈情况，现有临床结果是否符合预期，后续临床推进是否存在实质性障碍；（4）GR1801 临床开发的最新进展、后续临床阶段的时间节点和预计周期；（5）发行人关于 GR1801 研发风险揭示是否充分。

请保荐机构对 GR1801 的临床研究情况以及相关信息披露进行核查，并发表明确核查意见。请发行人将与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

【回复】

**（一）GR1801 的主要临床数据与人免疫球蛋白、已经获批上市和在研抗狂犬病毒单抗药物的对比情况，是否影响发行人后续临床试验开展**

发行人开展的 GR1801 与人用狂犬病疫苗联用在健康志愿者中的有效性和安全性剂量探索以及药物相互作用研究的 II 期临床试验（GR1801-002）**已完成数据库锁定，正在开展统计分析报告及临床总结报告的撰写工作。**

初步试验数据显示，GR1801 注射液在 0.1mg/kg、0.05mg/kg 剂量组用药 7 天内的狂犬病毒中和抗体（RVNA）滴度水平显著优于人免疫球蛋白（HRIG）对照组（ $P<0.005$ ）；两个剂量组和 HRIG 对照组在用药后第 7 天的狂犬病毒中和抗体（RVNA）阳性率均相当，但 GR1801 注射液在两剂量组用药后第 1 天的狂犬病毒中和抗体阳性率显著优于 HRIG 对照组（ $P<0.005$ ）。

已批准上市的奥木替韦单抗注射液 III 期临床试验报告显示：用药后第 7 天狂犬病毒中和抗体（RVNA）滴度水平试验组与人免疫球蛋白（HRIG）对照组分别为 0.60IU/mL、0.59IU/ml（组间没有统计学差异）。而其他在研品种尚无中国临床试验数据的公开报告。由于未与奥木替韦单抗注射液和其他在研单抗药物做对比试验，暂无法取得对比结论。

现有临床试验数据显示 GR1801 注射液具备良好的保护效力，同时发行人就 III 期临床试验的开展完成了与监管部门的沟通申请，已获准开展 III 期临床试验，上述信息支持发行人继续开展后续临床试验。

**（二）新冠疫情对临床试验进度的影响，发行人临床试验推进是否符合预期**

GR1801-002 临床试验**已完成数据库锁定，正在开展统计分析报告及临床总结报告的撰写工作；III 期临床试验已于 2022 年 10 月签署首例知情同意书，新冠疫情暂未对现阶段临床试验进度造成影响，发行人临床试验进度符合预期。**

此外，考虑到 III 期临床试验受试者入组时间和随访周期较长，预计局部突发、散发的新冠疫情可能会对后续工作产生一定程度影响。为保证 III 期临床试验入组、随访工作如期完成，发行人将在临床试验期间制定较为完善的疫情管理措施，争取按原计划完成 III 期临床试验。

**(三) EOP2 沟通情况、主管部门对现有临床结果的反馈情况，现有临床结果是否符合预期，后续临床推进是否存在实质性障碍**

发行人于 2022 年 4 月申请 EOP2 沟通，7 月已获得 CDE 沟通意见。CDE 就 III 期临床试验 GR1801 注射液剂量的选择、样本量的估算、感染源病毒学检测要求、主要指标和关键次要指标的设定等问题给出了反馈意见。

EOP2 沟通情况、主管部门对现有临床结果的反馈情况如下表所示：

表 3-3-1 GR1801 临床试验的 CDE 沟通情况

发行人与 CDE 沟通交流时间	沟通内容		
	临床	药学	统计
2022 年 4 月 7 日向 CDE 提交了 GR1801 注射液进入关键注册临床试验（III 期）的沟通交流申请，并于 2022 年 7 月获得 CDE 沟通意见。	CDE 建议：①根据前期研究结果，III 期临床试验的剂量采用 0.05mg/kg 剂量更为合理；②应当具有感染源病毒学检测结果并具备一定样本量；③按照技术指导原则的相关要求，III 期临床试验采用临床结局+客观指标的共同终点，临床结局应为 1 年期狂犬病保护率。取得以上数据后用以支持 NDA 申报。发行人对上述建议均表示接受。	CDE 汇总意见：药学研究数据初步支持以工艺 2(商业化平台生产工艺)生产的产品开展临床，应以补充申请的实际资料审评为准。 发行人已于 2022 年 7 月获得补充申请批复：同意产品生产场地变更及其关联变更等。	CDE 统计与临床药理学(统计)部门提出：请申请人确保拟定的主要疗效指标及其非劣效界值符合《人用狂犬病疫苗临床研究技术指导原则》的要求，并确保拟定的样本量有足够把握度可以满足有效性和安全性评价的要求。发行人对上述建议均表示接受。

现有临床试验结果显示 GR1801 注射液具备良好的安全性和有效性，EOP2 沟通已完成，截至本问询函回复签署日，GR1801 已进入 III 期临床试验阶段，临床试验进展符合发行人预期，后续临床推进不存在实质性障碍。

**(四) GR1801 临床开发的最新进展、后续临床阶段的时间节点和预计周期**

GR1801 注射液 II 期临床试验 (GR1801-002) 已完成数据库锁定，正在开展统计分析报告及临床总结报告的撰写工作。发行人于 2022 年 4 月申请 EOP2 沟通，7 月已获得 CDE 反馈意见，已获准开展 GR1801 注射液 III 期临床试验，截至本问询函回复签署日，GR1801 已进入 III 期临床试验阶段。后续临床阶段的预计周期约为 21 个月，具体的时间节点如下表所示：

表 3-3-2 GR1801 后续临床试验的时间节点

时间	临床试验的时间节点
2022 年 3 季度	完成 III 期临床试验伦理申请
2022 年 4 季度	首例受试者完成入组
2023 年 2 季度	全部受试者完成入组
2024 年 2 季度	完成全部受试者随访
2024 年 3 季度至 4 季度	完成数据整理后提交 NDA 申请

### （五）发行人关于 GR1801 研发风险揭示是否充分

发行人已于 2022 年 7 月获得 EOP2 沟通意见，获准开展 GR1801 注射液 III 期临床试验。前期临床试验结果符合发行人预期，目前暂未发现重大安全性问题及研究进度不及预期的情况。

发行人已在招股说明书“第四节 二、（一）1、核心产品临床试验结果不及预期的风险”中就 GR1801 研发结果的风险补充披露如下：

“核心产品 GR1801（抗狂犬病病毒 G 蛋白双特异性抗体）针对疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫适应症 II 期临床试验达到了主要临床终点，**同时 GR1801 已进入 III 期临床试验阶段。**GR1801 前期临床试验结果显示了良好的安全性和治疗效果，但药物的成功上市有赖于进一步的临床试验，后续临床研究中仍可能存在多种无法预期的事件，如：临床试验结果不及预期、临床试验进度不及预期等，可能导致 GR1801 研发进度放缓，乃至研发失败的风险。

核心产品 GR1802（抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体）针对中重度哮喘适应症和中、重度特应性皮炎适应症正在开展 II 期临床试验。”

### （六）保荐机构核查

#### 1、核查程序

（1）获取并查阅了发行人关于 GR1801 在研项目的项目资料和研发进展情况、研发人员构成情况、核心技术人员背景情况、研发投入情况及未来研发计划情况的相关资料及书面说明；访谈了研发负责人，了解了发行人 GR1801 项目研发过程、阶段性研发成果、研发进展等事项；并对发行人 GR1801 项目的研发进度、预期效果及未来临床研究安排进行了重点分析；

(2)获取并查阅了 GR1801 项目 EOP2 沟通纪要、III 期临床试验伦理批件、III 期临床试验的首例知情同意书，与发行人就 CDE 的反馈意见中提出的对 III 期临床试验的指导和建议进行了充分沟通和详细分析。

## 2、核查结论

经核查，保荐机构认为：

(1) 发行人 GR1801 注射液在 II 期临床试验中展现出优于人免疫球蛋白的治疗作用，由于未与奥木替韦单抗注射液和在研单抗药物做对比试验，暂无法取得关于药物安全性和有效性方面的直接对比结论。根据现有临床数据显示，GR1801 注射液具备良好的安全性和有效性，支持开展后续临床试验；

(2) GR1801 项目 II 期临床试验结果符合预期，后续临床推进不存在实质性障碍；

(3) 发行人 GR1801 项目已已进入 III 期临床试验阶段，新冠疫情暂未对临床试验进度造成影响，发行人临床试验进度符合预期；

(4) 发行人已补充说明 GR1801 项目临床开发的最新进展、后续临床阶段的时间节点和预计周期；

(5) 发行人已在招股说明书第四节充分揭示 GR1801 项目的研发风险。

(七) 请发行人将与主管部门的沟通纪要作为本问询回复附件一并提交。

发行人已于提交本问询函回复同时提交与主管部门历次沟通纪要。

#### 4. 关于市场空间

##### 4.1 关于 GR1501

根据招股说明书：1) GR1501 的适应症为慢性中、重度斑块状银屑病患者和放射学阳性中轴型脊柱关节炎患者；2) IL-17 靶点抗体药物是目前斑块状银屑病最好的治疗药物之一；3) GR1501 III 期临床试验方案以安慰剂作为对照；4) 国内已上市的 IL-17 靶点抗体药物为司库奇尤单抗、依奇珠单抗和布罗利尤单抗，其中司库奇尤单抗、依奇珠单抗均已进入医保。

请发行人说明：（1）全面分析国内银屑病、中轴型脊柱关节炎的治疗方式，不同治疗方式的特点、年治疗费用、纳入医保情况、适应症人群；（2）中、重度斑块状银屑病及放射学阳性中轴型脊柱关节炎存在哪些未被满足的临床需求；（3）结合不同靶点的作用机制、各靶点对应上市药品的临床数据等，说明“IL-17 靶点系目前斑块状银屑病最好的治疗药物之一”的具体依据，不同靶点的单抗药物是否在满足临床需求上存在重大差异；（4）GR1501 临床试验方案对照药选取安慰剂，对后续产品上市后的市场拓展的影响；（5）国内已上市竞品（包括生物类似药）的销售情况、用药成本的变化情况；GR1501 与国内已上市同类竞品在作用机制、用药方式、主要临床数据、药物安全性及有效性等方面的比较情况；在研竞品（包括生物类似药）的研发进展；（6）在适应症领域已有多款单抗上市及在研情况下，发行人产品的研发进度以及药效的竞争优势，主要满足的患者需求的方面，进一步说明产品是否满足市场空间大的要求。

请保荐机构核查并发表明确意见。

#### 【回复】

（一）全面分析国内银屑病、中轴型脊柱关节炎的治疗方式，不同治疗方式的特点、年治疗费用、纳入医保情况、适应症人群；

1、国内银屑病的治疗方式，不同治疗方式的特点、年治疗费用、纳入医保情况、适应症人群

（1）国内银屑病的治疗方式

斑块状银屑病现有的治疗方案主要包括局部治疗、系统性治疗、物理治疗（光

照疗法) 以及生物制剂治疗四大类。

## (2) 不同治疗方式的特点

### 1) 局部治疗

轻度斑块状银屑病以局部外用药物治疗为主, 大多能有效控制病情。常用的外用制剂包括维生素 D3 衍生物、糖皮质激素、维 A 酸类药物及钙调磷酸酶抑制剂等。

①外用维生素 D3 衍生物: 包括卡泊三醇、骨化三醇等, 一般首选此类药物, 虽临床起效较外用糖皮质激素慢, 但不良反应相对较少, 皮损消退后不易反弹。对于难治性顽固皮损, 可联合糖皮质激素外用治疗, 或采用序贯疗法。也可采用复方制剂如卡泊三醇倍他米松软膏等。

②糖皮质激素: 糖皮质激素尤其是超强效糖皮质激素效果最好, 但长期使用会导致皮肤萎缩、毛细血管扩张等不良反应, 停药后皮损极易复发。为减少不良反应, 强效和超强效糖皮质激素连续使用一般不应超过 2 周, 病情控制后降低用药频率, 或使用其他外用制剂如卡泊三醇等代替。

③维 A 酸类药物: 包括他扎罗汀等, 此类药物起效较慢, 易产生皮肤刺激症状, 如灼热、皮肤刺痛等。为提高疗效、减少不良反应, 可与糖皮质激素、维生素 D3 衍生物或其他外用制剂交替或联合使用。

④钙调磷酸酶抑制剂: 用于面部或间擦部位, 除他卡西醇外, 可外用他克莫司或吡美莫司。

⑤多种药物交替或联合: 对单一外用药物不良反应明显或效果不好的患者, 可选择两种或多种药物交替或联合治疗, 以提高疗效, 降低不良反应。常见的联合用药方案包括: 维生素 D3 衍生物+钙调磷酸酶抑制剂、糖皮质激素+维生素 D3 衍生物、糖皮质激素+维 A 酸类药物等。此外, 应选用润肤剂、保湿剂, 有助于患者表皮屏障功能修复, 促进药物吸收, 提高疗效, 减少不良反应。

⑥局部光疗: 治疗顽固性病变的有效方法之一, 可选用 NB-UVB 或 308nm 光。



## 2) 系统性治疗

大部分中重度患者需要系统性治疗，旨在控制炎症，改善患者生活质量，促进皮损清除，减少复发。常用的药物包括改善病情抗风湿药（DMARDs）。

系统性药物治疗：①维 A 酸类药物，临床上最常用的为阿维 A，需较长时间持续用药，一般联合外用制剂如卡泊三醇等治疗；②甲氨蝶呤，采取间断性低剂量治疗方案，皮损清除后逐渐减少药物剂量至停用，防止病情反跳；③环孢素，药物起效快，通常 4 周内可观察到疗效，停药后较易复发；④雷公藤多苷，疗效与阿维 A 相似，可有效清除皮损；⑤其他免疫抑制剂，当不能使用上述系统疗法时，可选用羟基脲、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤和他克莫司等。

其他小分子药物，如：磷酸二酯酶（PDE）4 抑制剂-阿普米斯特片，需要每日 2 次长期口服使用。

## 3) 物理治疗（光照疗法）

皮损广泛者可采用 UVB 光疗法，也可应用 PUVA。病情顽固患者可采用光联合疗法。但光疗受限于设备，多数医院无法普及。此外光疗治疗后的复发较快，患者使用的长期满意度低。

## 4) 生物制剂治疗

生物制剂治疗是中重度斑块状银屑病的一线治疗方案，生物制剂治疗银屑病起效快，具有很好的短期和长期疗效，且耐受性良好。随机临床试验报道，生物制剂疗效优于甲氨蝶呤。目前，在国内上市的生物制剂主要包括 TNF- $\alpha$  拮抗剂（阿达木单抗）、IL-12/23 拮抗剂（乌司奴单抗、古塞奇尤单抗）和 IL-17A 拮抗剂（司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗）等。深入分子水平的基础研究表明，IL-17A、IL-12/23 等白介素类细胞因子在银屑病发病机制中扮演关键角色，因而成为多种药物的作用靶点。

相对 TNF- $\alpha$  拮抗剂，《中国银屑病生物制剂治疗指南（2021）》指出，对于有罹患结核病、乙型肝炎、心衰的高风险因素或有既往病史者，IL-17A 拮抗剂和 IL-12/23 拮抗剂的安全性优于 TNF- $\alpha$  拮抗剂。尤其对于中国系乙型肝炎病毒（HBV）、结核感染高发国家，以及心血管事件快速上升的国家，有特别重要的临床价值。

## (3) 不同治疗方式的年治疗费用及纳入医保情况

表 4-1-1 银屑病疾病负担

治疗方案	代表药品名称&规格	用药频次[注 1]	最低中标价[注 2]	年费用	是否纳入医保[注 3]
维 D 衍生物	卡泊三醇软膏 (15g)	少量涂于患处皮肤, 每日两次, 适当时可减少为每日一次给药。全年用药, 按每 6 周 4 支量计算。	52.00 元/支	约 0.18 万元	是
强效皮质类固醇外用制剂	丙酸氯倍他索乳膏 (10g)	薄薄一层均匀涂于患处, 一日两次。不可长期大面积用药。一般连续用药不超过 2 周。按 1 周 5 支量计算。	2.60 元/支	约 0.07 万元	是
维 A 酸类	阿维 A 胶囊 (10mg)	初始治疗, 每天 25-30mg, 有效后维持治疗每天 25-50mg, 全年用药。	1.38 元/粒	约 0.13 万元	是
免疫抑制剂	环孢素软胶囊 (25mg)	为缓解病情, 推荐的初始剂量为 2.5 毫克/公斤/天, 分两次口服。若治疗 4 周后病情无改善, 可逐步每月增加 0.5-1.0 毫克/公斤, 但不应超过 5 毫克/公斤/天。5 毫克/公斤/天的剂量使用 4 周后仍不能改善皮损, 或有效剂量不符合安全指南, 则均应停药。对某些需快速改善病情的病例, 可将初始剂量调整至 5 毫克/公斤/天。为了维持疗效, 各患者的剂量应分别调整至最小有效量, 但不应超过 5 毫克/公斤/天。如果症状持续缓解 6 个月以上, 应停用本品, 尽管停药后复发可能增加。	3.00 元/粒	约 1.10 万元	是
抗叶酸类药物	甲氨蝶呤片 (2.5mg)	一天一次, 一次 5-10mg, 每周 1-2 次。	1.80 元/片	约 0.07 万元	是
免疫抑制剂类 (生物制剂)	司库奇尤单抗注射液 (1ml:150mg)	第 0、1、2、3、4 周进行皮下注射初始给药 300mg, 随后维持该剂量每 4 周给药一次。	1,188.00 元/支	约 4.04 万元	是
	乌司奴单抗注射液 (0.5ml: 45mg)	首次 45 mg 皮下注射, 4 周后及之后每 12 周给予一次相同剂量。全年用药约 6 支。	4,318.00 元/支	约 2.59 万元	是
	阿达木单抗注射液 (0.8ml: 40mg)	首次皮下注射 80mg, 然后自首次给药后一周开始每两周皮下注射 40mg。	799.00 元/支	约 2.24 万元	是
	古塞奇尤单抗注射液 (1mL: 100mg)	第 0 周和第 4 周时皮下给药 100 mg, 之后每 8 周接受一次相同剂量维持。	28,000.00 元/支	约 22.40 万元	否
其他小分子药物	阿普米司特 (10、20、30mg/片, 60 片/瓶)	第 1 天早晨服用 10mg, 第 2 天早晚各服用 10mg, 第 3 天早晨服用 10mg 晚上服用 20mg, 第 4 天早晚各服用 20mg, 第 5 天早晨服用 20mg 晚上服用 30mg, 第 6 天及以后早晚各服用 30mg。	3,500 元/瓶	约 4.22 万元	否

注 1: 用药频次来源于各产品说明书;

注 2: 中标价来源于全国 31 个省自治区直辖市的药品招标信息, 为该产品 2022 年最新中标价;

注 3：医保信息来源于国家医保（2021 版）；

注 4：本维莫德主要用于轻至中度稳定性寻常型银屑病，因此未纳入比较。

#### （4）适应症人群

表 4-1-2 银屑病主要药物的适应症人群

治疗方案	药品名称	适应症
维 D 衍生物	卡泊三醇	用于寻常型银屑病的局部治疗。
强效皮质类固醇外用制剂	氯倍他索	适用于慢性湿疹、银屑病、扁平苔藓、盘状红斑狼疮、神经性皮炎、掌跖脓疱病等皮质类固醇外用治疗有效的皮肤病短期治疗。
维 A 酸类	阿维 A	严重银屑病患者包括，红皮性银屑病、局部性或全身性脓疱银屑病。
免疫抑制剂	环孢素	银屑病交替疗法无效或不适用的严重病例。
抗叶酸类药物	甲氨蝶呤	可用于治疗对常规疗法不敏感的严重、顽固、致残性银屑病。但因使用时有较大危险，应在经过活检和/或皮肤科医生会诊明确诊断后使用。
免疫抑制剂类（生物制剂）	司库奇尤单抗	用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者，用于治疗符合系统治疗或光疗指征的体重≥50kg 的 6 岁及以上中度至重度斑块状银屑病儿童患者。
	乌司奴单抗	适用于对环孢素、甲氨蝶呤（MTX）或 PUVA（补骨脂素和紫外线 A）等其他系统性治疗不应答、有禁忌或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者。
	阿达木单抗	适用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者。本品应只给予将会被密切检测并由医师定期随访的患者。
	古塞奇尤单抗	适用于适合系统性治疗的中重度斑块状银屑病成人患者。
其他小分子药物	阿普米司特	用于治疗符合接受光疗或系统治疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成人患者。

## 2、国内中轴型脊柱关节炎的治疗方式，不同治疗方式的特点、年治疗费用、纳入医保情况、适应症人群

### （1）国内中轴型脊柱关节炎（ax-SpA）的治疗方式

根据《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识》，ax-SpA 治疗的主要目标是使发病的肌肉骨骼部位（关节炎、指 / 趾炎、附着点炎、中轴性疾病）和关节外表现的临床缓解、或使疾病处于不活动状态。ax-SpA 的主要治疗方式包括非手术治疗及手术治疗。非手术治疗包括：非药物治疗（功能锻炼、物理治疗等）及药物治疗。药物治疗包括非甾体类抗炎镇痛药物治疗、生物制剂（TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-17A 拮抗剂等）治疗等。此外特殊情况的附加治疗药物包括：DMARDs、皮质类固醇药物、其他镇痛药物、抗生素等。

目前，各国和地区指南中均推荐生物制剂（TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-17A 拮抗剂等）作为中轴型脊柱炎治疗管理中的重要环节，以预防疾病进展，但是需要注意的是在进行治疗前需要进行基线风险/获益评估和风险管理。从应用的安全性考虑，对于有罹患结核病、乙型肝炎、心衰的高风险患者或有既往病史者，IL-17A 拮抗剂安全性优于 TNF- $\alpha$  拮抗剂。

## （2）不同治疗方式的特点

### 1) 非手术治疗

根据《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识》，非手术治疗主要包括非药物治疗、非甾体类抗炎镇痛药（NSAIDs）治疗、改善病情抗风湿类药物（DMARDs）药物治疗、皮质类固醇药物治疗、肿瘤坏死因子  $\alpha$  拮抗剂（TNF- $\alpha$  拮抗剂）治疗以及其他靶点生物型 DMARDs 药物治疗。

①非药物治疗，主要根据患者自身的具体发病情况及所在病程阶段，制定个体化的康复治疗手段。

②非甾体类抗炎镇痛药（NSAIDs）治疗，患者如果出现疼痛或僵硬的症状，可以使用 NSAIDs 药物治疗。近期研究发现，NSAIDs 药物可以缓解患者症状，但对于疾病的活动度、炎症水平及放射学改善效果不佳。在使用 NSAIDs 药物时，还应考虑患者的依从性和安全性问题。

③改善病情抗风湿类药物（DMARDs）药物治疗，DMARDs 药物对于合并外周关节炎的 ax-SpA 患者有一定的益处，但对于大多数 ax-SpA 患者疗效存在争议。患有外周关节炎、银屑病型 SpA、虹膜睫状体炎、炎症性肠病的患者，可考虑使用 DMARDs 药物。DMARDs 药物可以和 NSAIDs 药物共同使用来控制症状，如果使用 3 个月效果不明显，可考虑更换另一种 DMARDs 药物，必要时使用生物型 DMARDs 药物来控制病情。

④皮质类固醇药物治疗，不推荐长期大量使用全身性皮质类固醇来治疗 ax-SpA，对于合并外周关节炎的患者，可考虑局部注射治疗。

⑤肿瘤坏死因子  $\alpha$  拮抗剂（TNF- $\alpha$  拮抗剂）治疗，ax-SpA 的早期有效治疗是抑制其进展的关键。TNF- $\alpha$  拮抗剂可有效改善患者症状、降低炎症水平及抑制疾病进展。国外研究报道，ax-SpA 患者使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂联合蔡普生作为起始

治疗，其疗效显著优于单独使用 NSAIDs 药物。因此，在综合评估患者的疼痛、僵硬及炎症病情，结合患者意愿及经济情况的基础上，可有条件地推荐 TNF- $\alpha$  拮抗剂作为 ax-SpA 治疗的一线用药。

⑥其他靶点生物型 DMARDs 药物，对于 NSAIDs 和 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗效果不佳的患者，可以使用生物型 DMARD 药物，例如司库奇尤单抗，其通过抑制 IL-17A 来治疗 SpA。使用司库奇尤单抗 16 周后需评估患者的反应，只有明确有效才能继续使用，其有效标准和使用的有关问题与 TNF- $\alpha$  拮抗剂相同。

## 2) 手术治疗

手术治疗主要包括：颈胸段矫形、胸腰段矫形和人工关节置换。根据《中轴型脊柱关节炎诊断和治疗的专家共识》，对于严重的 ax-SpA 患者，通过手术治疗可以有效改善患者的生活质量。由于其疾病的特殊性，为获得良好的手术效果，临床医生应正确把握手术适应症和禁忌症。只有功能受限或畸形显著影响患者生活质量，且充分的非手术治疗不能有效缓解病情及发展的情况下，才考虑进行手术治疗。

## (3) 不同治疗方式的年治疗费用及纳入医保情况

表 4-1-3 中轴型脊柱关节炎疾病负担

治疗方案	药品名称&规格	用药频次[注 1]	最低中标价[注 2]	年费用	是否纳入医保[注 3]
NSAIDs	塞来昔布胶囊 (0.2g)	每日 200mg，单次服用（每日一次）或分次服用（每日两次）。如服用 6 周后未见效，可尝试每日 400mg。如每日 400mg 服用 6 周后仍未见效，应考虑选择其他治疗方法。	4.55 元/粒	约 0.17 万元	是
抗风湿药	柳氮磺吡啶肠溶片 (0.25g)	每日 3-4g，分 3-4 次给药	0.30 元/片	约 0.18 万元	是
TNF- $\alpha$ 拮抗剂	阿达木单抗注射液 (0.8ml: 40mg)	建议用量为 40mg，每两周皮下注射单剂量给药。	799.00 元/支	约 2.16 万元	是
IL-17A 拮抗剂	司库奇尤单抗注射液 (1ml:150mg)	每次 150mg，分别在第 0、1、2、3、4 周进行皮下注射初始给药，随后维持该剂量每 4 周给药一次	1,188.00 元/支	约 2.02 万元	是

注 1：用药频次来源于各产品说明书；

注 2：中标价来源于全国 31 个省自治区直辖市的药品招标信息，为该产品 2022 年最新中标价；

注 3：医保信息来源于国家医保（2021 版）。

#### （4）适应症人群

表 4-1-4 中轴型脊柱关节炎主要药物适应症人群

治疗方案	药品名称	适应症
NSAIDs	塞来昔布胶囊 (0.2g)	用于缓解强直性脊柱炎的症状和体征。
抗风湿药	柳氮磺吡啶肠溶片 (0.25g)	药品说明书一般注明可以用于类风湿性关节炎的治疗，未注明中轴型脊柱关节炎适应症，临床实践中，也用于中轴型脊柱关节炎的治疗。
TNF- $\alpha$ 拮抗剂	阿达木单抗注射液 (0.8ml: 40mg)	用于常规治疗效果不佳的成年重度活动性强直性脊柱炎患者。
IL-17A 拮抗剂	司库奇尤单抗注射液 (1ml:150mg)	用于常规治疗疗效欠佳的强直性脊柱炎的成年患者。

（二）中、重度斑块状银屑病及放射学阳性中轴型脊柱关节炎存在哪些未被满足的临床需求；

#### 1、中、重度斑块状银屑病的临床需求

北京大学医学管理国际研究中心于 2018 年 10 月发布了《中国银屑病疾病负担和患者生存质量调研》，该调研共募集符合入排标准的银屑病患者 497 名，平均年龄为 36 岁，40% 女性和 60% 男性。调查结果显示：

表 4-1-5 银屑病的临床需求

治疗满意度	不满意	基本满意	非常满意
	62%	28%	10%
最大的治疗需求 (前三)	快速修复皮肤	正常参与社会活动或工作	降低治疗费用
	35%	22%	18%
患者年总支出分布 (前三)	$\geq 10,000$ 元	1,000-5,000 元	5,000-10,000 元
	39%	26%	21%

根据《中国银屑病疾病负担和患者生存质量调研》，62% 的患者对银屑病治疗结果不满意，主要临床需求包括：

#### （1）快速修复皮肤的临床需求

##### 1) 银屑病患者存在巨大的快速修复皮肤的临床需求

快速修复皮肤是银屑病患者最主要的临床需求。传统治疗方式如维 A 酸类药物、甲氨蝶呤及糖皮质激素的治疗，对于中、重度斑块状银屑病存在未达到良

好的治疗效果、起效速度慢、安全性不理想等问题。以近期批准进口药物的磷酸二酯酶（PDE）4 抑制剂阿普米司特为例，16 周时达到 PASI75 的受试者比例也仅为 31.7%。

近年来，以致病因子作为治疗靶点的生物制剂以其效果良好、不良反应较少的优势在银屑病的治疗中逐渐占据了重要地位。我国批准上市并已经用于银屑病临床治疗的生物制剂，包括：①肿瘤坏死因子  $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）拮抗剂；②白细胞介素 12/23（IL-12/23）拮抗剂；③白细胞介素 17A（IL-17A）拮抗剂。由于生物制剂相对价格较高，渗透率低，银屑病患者仍存在巨大的快速修复皮肤的临床需求。

2)以 IL-17A 拮抗剂、IL-12/23 拮抗剂为代表的生物制剂可以快速修复皮肤，且可以维持长期治疗效果。

结合前文，以致病因子作为治疗靶点的生物制剂以其效果良好、不良反应较少的优势在银屑病的治疗中逐渐占据了重要地位，我国已上市主要银屑病生物制品及小分子药物快速修复皮肤的疗效对比情况如下：

表 4-1-6 银屑病生物制品及小分子药物有效性数据对比表

药品	有效性
阿达木单抗 (TNF- $\alpha$ 拮抗剂)	适用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者，可与 TNF- $\alpha$ 特异性结合，阻断 TNF- $\alpha$ 与 p55 和 p75 细胞表面的 TNF 受体的相互作用。16 周时 70.9-79.6% 的患者达到 PASI75 的疗效。
乌司奴单抗 (IL-12/23 拮抗剂)	适用于对环孢素、甲氨蝶呤或 PUVA（补骨脂素和紫外线 A）等其他系统性治疗不应答、有禁忌或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者，12 周时 67%（45mg）和 66-76%（90mg）的银屑病患者达到 PASI75 的疗效。
司库奇尤单抗 (IL-17A 拮抗剂)	适用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者，PASI75 第 12 周时疗效为 97.7%、52 周时高达 95.4%。
古塞奇尤单抗 (IL-23 拮抗剂)	VOYAGE 1 研究结果显示，古塞奇尤单抗相对于阿达木单抗 16 周时 PASI75 为 91.2% Vs 73.1%，24 周时 PASI75 为 91.2% Vs 72.2%，48 周时 PASI75 为 87.8% Vs 62.6%；ECLIPSE 研究结果显示，古塞奇尤单抗相对于司库奇尤单抗：12 周的 PASI75 为 89.3% Vs 91.6%，12 周的 PASI90 为 69.1% Vs 76.1%，12 周和 48 周的 PASI75 为 84.6% Vs 80.2%，48 周的 PASI90 为 84.5% Vs 70.0%，48 周的 PASI100 为 58.2% Vs 48.4%。
阿普米司特	16 周达到 PASI75 的受试者比例为 31.7%。

数据来源：药品说明书，药智咨询整理

注 1: PASI75、90 和 100 分别是指银屑病皮损面积与严重性评分下降 75%、90% 和 100%；

注 2: 阿达木单抗、乌司奴、司库奇尤单抗、阿普米司特药品说明书的数据非头对头研究数据，数据之间不能做简单比较；

注 3: 古塞奇尤单抗药品说明书的数据为头对头研究数据，数据显示：12 周和 48 周 PASI75 应答率，古塞奇尤单抗与司库奇尤单抗相当；12 周 PASI90 应答率，司库奇尤单抗略高于古塞奇尤单抗；48 周 PASI90 应答率，古塞奇尤单抗高于司库奇尤单抗，48 周 PASI100

应答率，古塞奇尤单抗高于司库奇尤单抗。

### 3) IL-17A 拮抗剂存在巨大的临床需求

2019年4月，我国批准了第一个进口 IL-17A 拮抗剂司库奇尤单抗，2020年和2021年，司库奇尤单抗在中国境内分别实现约5亿元和15亿元销售额，市场增长迅速。以司库奇尤单抗4.04万元的年治疗费用计算，2021年约3万多名患者足疗程接受司库奇尤单抗治疗，司库奇尤单抗的市场渗透率不足1%。

2019年8月和2020年6月，我国批准了两个进口 IL-17A 拮抗剂，分别为依奇珠单抗和布罗利尤单抗，未查询到上述两个药品在中国地区的销售额。

综上，IL-17A 拮抗剂由于上市时间较晚、销售价格较高，目前市场渗透率较低，IL-17A 拮抗剂存在巨大的临床需求。

#### (2) 银屑病患者社交（正常参与社会活动或工作）的需求

根据《中国银屑病疾病负担和患者生存质量调研》，有37%的被调查者因患有银屑病而失业，在313名未失业的银屑病患者中，73%的患者因患有银屑病而导致工作效率降低；调查显示，在调查报告发布的过去一年内，有78%的银屑病患者有遭受歧视经历，其中中重度患者有歧视经历占比明显高于轻度患者（91% VS 55%），因此银屑病患者普遍感受到精神压力；调查同时显示，在调查报告发布的过去一年内，34%的银屑病患者因患此病有自杀倾向；中重度患者相对轻度患者自杀倾向更高，曾有7%的患者实施自杀行为。

上述调查结果显示，中重度银屑病给患者带来了巨大的社交障碍（参与社会活动或工作），银屑病尤其是中重度银屑病有着迫切的治疗需求。由于银屑病目前尚无法根治，长期规范性治疗可以减轻症状和控制病情发展，减少复发，提高患者的生活质量，满足患者正常参与社会活动或工作的需求。因此，以 IL-17A 拮抗剂为代表的银屑病治疗药物存在长期使用的需求。

#### (3) 降低治疗费用

##### 1) 银屑病治疗药物单价较高，医保负担较重

2021年3月司库奇尤单抗进入中国国家医保，销售单价为1,188元/支，2022年1月，依奇珠单抗进入中国国家医保，销售单价为1,218元/支。公司未能获得布罗利尤单抗的中国销售价格。除 IL-17A 拮抗剂外，TNF- $\alpha$  拮抗剂和 IL-12/23



拮抗剂的年治疗费用也在 2.24 万元至 22.40 万元之间。

以司库奇尤单抗为例，其为医保乙类药品，年治疗费用约为 4.04 万元，假设医保报销 70-80%，则医保承担 2.83-3.23 万元/年，患者承担 0.81-1.21 万元/年，医保及患者负担较重。

## 2) 进口 IL-17A 拮抗剂未来价格下降空间较小

为进入中国医保，司库奇尤单抗和依奇珠单抗均大幅降价，目前其价格仅约为美国价格的 3%，司库奇尤单抗和依奇珠单抗后续价格下降空间较小。

表 4-1-7 IL-17A 靶点抗体药物单价

药品名称	中国价格（人民币/支）	美国价格（美元/支）[注 1]
司库奇尤单抗（1ml:150mg）	1,188.00	6,471.27
依奇珠单抗（1ml:80mg）	1,218.00	6,272.80

注 1：司库奇尤单抗的美国价格来源于其官方网站 <https://www.cosentyx.com/treatment-cost>，依奇珠单抗的美国价格来源于其官方网站 <https://www.lillypricinginfo.com/taltz>。

## 2、放射学阳性中轴型脊柱关节炎的临床需求

### （1）中轴型脊柱关节炎症状指征缓解率亟须提高

#### 1) 中轴型脊柱关节炎症状指征缓解评价标准

中轴型脊柱关节炎是一种临床表现复杂多样的系统性、全身性疾病。其最常见的早期症状包括腰背痛、晨僵和疲劳；随着时间推移和病情发展，症状可能恶化，疼痛和僵硬由骶髂关节逐渐上升或呈跳跃式累及腰椎、胸椎和/或颈椎，致使活动受限、功能障碍；及至晚期，可致脊柱变形、甚至残疾。

中轴型脊柱关节炎临床表现的异质性强、症状表现不一，这为临床的诊断和评估带来了极大挑战。同时，症状指征的缓解也是中轴型脊柱关节炎治疗过程中最首要、最急迫的需求。在科学研究和临床实践中，综合评估指标可为医患提供有关疾病活动更多的可靠信息，能够反映不同疾病症状改善效果。因此基于上述需求，ASAS 反应标准被建立并用作中轴型脊柱关节炎症状指征。

#### 2) ASAS 反应标准

ASAS 反应标准是由 ASAS 工作组所建立的一套特殊复合标准，被推荐用于评估 AS 患者的症状控制效果。

ASAS 反应标准中包括评估 AS 患者体征和症状改善的 4 项重要指标：i) 患者对疾病活动的整体评估；ii) 躯体功能；iii) 总脊柱疼痛；iv) 炎症（晨僵）。

在临床研究和实践中，经常使用 ASAS20 和 ASAS40。ASAS20 的定义是：患者 4 项指标中至少有 3 项指标改善 $\geq 20\%$ 且改善 $\geq 1$  分绝对值，其余指标没有恶化 $\geq 20\%$ 或加重 $\geq 1$  分绝对值。ASAS40 的定义是：患者 4 项指标中至少有 3 项指标改善 $\geq 40\%$ 且改善 $\geq 2$  分绝对值，且其余指标无恶化。

3) 中轴型脊柱关节炎主要治疗目标是有效和长期缓解、避免晚期脊柱关节畸形残疾

在过去几年中，中轴型脊柱关节炎治疗的主要目标是使发病的肌肉骨骼部位（关节炎、指 / 趾炎、附着点炎、中轴性疾病）和关节外表现的临床缓解、或使疾病处于不活动状态。规范地早期诊断和有效治疗，是促使病情有效和长期缓解、抑制疾病进展、避免晚期脊柱关节畸形残疾的关键。

综上，评价中轴型脊柱关节炎治疗效果主要为 ASAS20 和 ASAS40 的标准。

4) 中轴型脊柱关节炎症状指征缓解率亟须提高

根据现有文献，非甾体类抗炎镇痛药（NSAIDs）缓解患者症状，但对于疾病的活动度、炎症水平及放射学改善效果不佳；改善病情抗风湿类药物（DMARDs）对于合并外周关节炎的 ax-SpA 患者有一定的益处，但对于大多数 ax-SpA 患者疗效存在争议；皮质类固醇药物不推荐长期大量使用。目前，各国和地区指南中均推荐生物制剂（TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-17A 拮抗剂等）作为中轴型脊柱关节炎治疗药物。TNF- $\alpha$  拮抗剂和 IL-17A 拮抗剂的症状指征缓解率情况如下：

表 4-1-8 TNF- $\alpha$  拮抗剂和 IL-17A 靶点抗体药物的症状指征缓解率表

种类	有效性
<b>TNF-<math>\alpha</math> 拮抗剂</b>	TNF- $\alpha$ 拮抗剂可有效改善患者症状、降低炎症水平及抑制疾病进展，以阿达木单抗（TNF- $\alpha$ ）为例，针对强直性脊柱炎大样本研究，ASAS20 第 2 周为 42%（v.s, 安慰剂 16%），第 12 周为 58%（v.s, 安慰剂 21%）；第 24 周为 51%（v.s, 安慰剂 19%）。
<b>IL-17A 拮抗剂</b>	以司库奇尤单抗为例，第 16 周 ASAS20 为 58.4%（v.s, 安慰剂 36.6%）；ASAS40 为 43.9%（v.s, 安慰剂 17%）。

数据来源：药品说明书，药智咨询整理

注：上述数据非头对头研究数据，数据之间不能做简单比较。据检索公开资料，针对中轴型脊柱关节炎开展的涉及 IL-17A 靶点生物药物的头对头临床试验仅有一项，临床设计仅分别做了安慰剂的对比，互相之间没有描述统计学差异，故不在本问询函回复展示。

从上表可以看出,IL-17A 拮抗剂对中轴型脊柱关节炎有着良好的治疗效果,同时考虑到有 20-40%的患者对 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗应答不佳或不耐受,需要提供另一类生物制剂满足临床需求。

## (2) 生物制剂渗透率低, 市场空间大

目前,各国和地区指南中均推荐生物制剂(TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-17A 拮抗剂等)作为中轴型脊柱关节炎治疗药物。以 TNF- $\alpha$  拮抗剂阿达木单抗和 IL-17A 拮抗剂司库奇尤单抗为例,上述药品价格较高、渗透率较低,中轴型脊柱关节炎的治疗领域仍存在巨大的临床需求。

表 4-1-9 TNF- $\alpha$  拮抗剂和 IL-17A 拮抗剂药物单价

药品名称	中国价格 (人民币/支)	美国价格 (美元/支) [注 1]
阿达木单抗 (0.4ml: 40mg)	1,290.00	6,409.83
司库奇尤单抗 (1ml:150mg)	1,188.00	6,471.27

注 1: 司库奇尤单抗的美国价格来源于其官方网站 <https://www.cosentyx.com/treatment-cost>, 阿达木单抗的美国价格来源于其官方网站 <https://www.humira.com/cost>。

以中国价格测算,阿达木单抗(修美乐<sup>®</sup>)和司库奇尤单抗(可善挺<sup>®</sup>)的年治疗费用分别为 2.16 万元和 2.02 万元,后续价格下降空间较小。

综上,生物制剂价格较高、渗透率较低,中轴型脊柱关节炎的治疗领域仍存在巨大的临床需求。

(三) 结合不同靶点的作用机制、各靶点对应上市药品的临床数据等,说明“IL-17 靶点系目前斑块状银屑病最好的治疗药物之一”的具体依据,不同靶点的单抗药物是否在满足临床需求上存在重大差异;

### 1、“IL-17 靶点系目前斑块状银屑病最好的治疗药物之一”的具体依据

银屑病的主要疗效表现为快速修复皮肤。传统治疗方式如维 A 酸类药物、甲氨蝶呤及糖皮质激素治疗,未达到良好的治疗效果且安全性不理想。例如,甲氨蝶呤有多个黑框警告,其中一些涉及死亡风险。其他传统口服药物如口服维甲酸和环孢素也有其他严重不良反应的黑框警告。近年来,以致病因子作为治疗靶点的生物制剂以其效果良好、不良反应较少的优势在银屑病的治疗中逐渐占据了重要地位。我国批准上市并已经用于银屑病临床治疗的生物制剂,包括①肿瘤坏

死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 拮抗剂；②白细胞介素 12/23 (IL-12/23) 拮抗剂；③白细胞介素 17A (IL-17A) 拮抗剂。

我国已上市主要银屑病生物制品药物的有效性情况详见表 4-1-6，我国已上市 IL-17A 靶点药物与其他靶点药物在海外完成的头对头阳性对照临床试验（银屑病适应症）结果如下：

表 4-1-10 IL-17A 靶点药物与其他靶点药物的阳性对照临床试验结果  
(银屑病适应症)

不同靶点比较	研究代号	治疗药物 (靶点)	短期访视 (周)	PASI75	长期访视 (周)	PASI75	
IL-17A 拮抗剂 Vs IL-12/23 拮抗剂	AMAGINE-2[1]	布罗利尤单抗 210mg (IL-17RA)	12	86	52	80*	
		乌司奴单抗 45/90mg (IL-12/23)	12	70	52	62	
	AMAGINE-3[1]	布罗利尤单抗 210mg (IL-17RA)	12	85*	52	80*	
		乌司奴单抗 45/90mg (IL-12/23)	12	69	52	63	
	CLARITY[2] [3]	司库奇尤单抗 300mg(IL-17A)	12	88*	52	89*	
		乌司奴单抗 45/90mg (IL-12/23)	12	74	52	82	
	CLEAR[4][5]	司库奇尤单抗 300mg(IL-17A)	16	93*	52	93*	
		乌司奴单抗 45/90mg (IL-12/23)	16	83	52	80	
	IXORA-S[6]	依奇珠单抗 80mg (IL-17 A)	16	88*	52	88*	
		乌司奴单抗 45/90mg (IL-12/23)	16	69	52	76	
	ECLIPSE[7]	司库奇尤单抗 300mg(IL-17A)	12	92	48	80	
		古塞奇尤单抗 100mg (IL-23)	12	89	48	85	
	IL-17A 拮抗剂 Vs TNF- $\alpha$ 拮抗剂	FIXTURE[8] [9]	司库奇尤单抗 300mg(IL-17A)	12	77*	52	79*
			依那西普 50mgBIW (TNF- $\alpha$ )	12	44	52	55

不同靶点比较	研究代号	治疗药物 (靶点)	短期访视 (周)	PASI75	长期访视 (周)	PASI75
	RHAZ、RHBA、RHBC 汇总 [10]	依奇珠单抗 80mg (IL-17A)	12	88.7*	-	-
		依那西普 50mgBIW (TNF-α)	12	47.7	-	-
IL-23 拮抗剂 Vs TNF-α 拮抗剂	VOYAGE-1[11]	古塞奇尤单抗 100mg (IL-23)	16	91*	48	88*
		阿达木单抗 40mg (TNF-α)	16	73	48	63

注 1: \*表示临床数据具有统计学差异。

注 2: 根据古塞奇尤单抗药品说明书(头对头研究)显示: 12 周和 48 周 PASI75 应答率, 古塞奇尤单抗与司库奇尤单抗相当; 12 周 PASI90 应答率, 司库奇尤单抗略高于古塞奇尤单抗; 48 周 PASI90 应答率, 古塞奇尤单抗高于司库奇尤单抗, 48 周 PASI100 应答率, 古塞奇尤单抗高于司库奇尤单抗。

资料来源: [1] Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373 (14):1318–28.

[2] Bagel J, Blauvelt A, Nia J, Hashim P, Patekar M, de Vera A, et al. Secukinumab maintains superiority over ustekinumab in clearing skin and improving quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a doubleblind phase 3b trial (CLARITY). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2021;35 (1):135–42

[3] Bagel J, Nia J, Hashim P W, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results) [J]. *Dermatology and Therapy*, 2018.

[4] Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76 (1):60-9 e9.

[5] Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Kristian et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73: 400-9.

[6] Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, Puig L, Dutronc Y, Hennege C, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80 (1):70-9 e3.

[7] Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394 (10201):831–9.

[8] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371 (4):326–38.

[9] Secukinumab EMEA SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.

[10] 依奇珠单抗注射液申请上市技术审评报告, 中国 CDE, 2022 年 6 月

[11] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, doubleblinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76 (3):405–17.

研究结果显示, 司库奇尤单抗 (IL-17 拮抗剂) 优于乌司奴单抗 (IL-12/23 拮抗剂), 古塞奇尤单抗 (IL-23 拮抗剂) 优于司库奇尤单抗 (IL-17A 拮抗剂)。

发行人已经在招股说明书“第六节 一、(二) 1、(1) GR1501”部分修订披

露如下：

“1、自身免疫性疾病领域

(1) GR1501

.....

9) GR1501 的目标市场及竞争格局

.....

③临床需求及市场容量

i、IL-17 靶点抗体药物对斑块状银屑病有着良好的治疗效果

银屑病的治疗目的以控制症状、改善患者生活质量为主。银屑病的治疗方案应根据患者症状确定，轻度以外用治疗为主，中重度可使用系统治疗，对传统系统性药物治疗效果欠佳的患者可适当选择靶向生物制剂治疗。外用治疗药物主要包括：维生素 D3 衍生物和糖皮质激素等；传统系统性药物主要包括：阿维 A、甲氨蝶呤和环孢素等；生物制品主要包括：阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗等。国内已经上市的银屑病药物治疗效果对比情况如下：

种类	药品	有效性	安全性
外用药物	卡泊三醇	维生素 D3 衍生物。卡泊三醇能抑制皮肤细胞（角朊细胞）增生和诱导其分化，从而使银屑病皮损的增生分化异常得以纠正。	皮肤反应。
	氯倍他索	强效皮质类固醇外用制剂。具有较强的毛细血管收缩作用，其抗炎作用为氢化可的松的 112.5 倍，倍他米松磷酸钠的 2.3 倍，氟轻松的 18.7 倍。	用药部位产生红斑、灼热、瘙痒等刺激症状。
传统系统药物	阿维 A	在对银屑病和角化异常性疾病进行的临床试验证实，阿维 A 可使表皮细胞增生、分裂以及角质形成等正常化。	维生素 A 过多症的表现如嘴唇干燥。
	环孢素	免疫抑制剂，可选择性阻滞免疫活性淋巴细胞的细胞周期，使其停留在 G0 期或 G1 期，主要阻滞辅助型 T 淋巴细胞，还可抑制淋巴因子的产生和释放，不影响吞噬细胞的功能，不产生骨髓抑制作用。	肾功能不全、震颤、多毛症、高血压、腹泻、厌食、恶心和呕吐。
	甲氨蝶呤	在治疗银屑病时，甲氨蝶呤仅限用于对其它治疗方式疗效不明显的严重、顽固和致残性病例，并且只能在组织活检和/或适当会诊明确诊断后使用。	骨髓抑制和粘膜损伤，主要表现为溃疡性口腔黏膜炎、白细胞减少、恶心和其它胃肠道异常。

种类	药品	有效性	安全性
生物制品	阿达木单抗 (TNF- $\alpha$ 拮抗剂)	适用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者，可与 TNF- $\alpha$ 特异性结合，阻断 TNF- $\alpha$ 与 p55 和 p75 细胞表面的 TNF 受体的相互作用。16 周时 70.9-79.6% 的患者达到 PASI75 的疗效。	感染、注射部位反应、头痛和骨骼肌肉疼痛。
	乌司奴单抗 (IL-12/23 拮抗剂)	适用于对环孢素、甲氨喋呤或 PUVA（补骨脂素和紫外线 A）等其他系统性治疗不应答、有禁忌或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者，12 周时 67%（45mg）和 66-76%（90mg）的银屑病患者达到 PASI75 的疗效。	鼻咽炎和头痛。
	司库奇尤单抗 (IL-17A 拮抗剂)	适用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者，52 周时 85.0%（150mg）和 95.4%（300mg）的患者达到 PASI75 的疗效。	上呼吸道感染（最常见的是鼻咽炎、鼻炎）。
	古塞奇尤单抗 (IL-23 拮抗剂)	VOYAGE 1 研究结果显示，古塞奇尤单抗相对于阿达木单抗 16 周时 PASI75 为 91.2%Vs73.1%，24 周时 PASI75 为 91.2%Vs72.2%，48 周时 PASI75 为 87.8%Vs62.6%；ECLIPSE 研究结果显示，古塞奇尤单抗相对于司库奇尤单抗：12 周的 PASI75 为 89.3%Vs91.6%，12 周的 PASI90 为 69.1%Vs76.1%，12 周和 48 周的 PASI75 为 84.6%Vs80.2%，48 周的 PASI90 为 84.5%Vs70.0%，48 周时 PASI100 为 58.2%Vs48.4%。	最常见的药物不良反应（ADR）是呼吸道感染。
其他小分子药物	阿普米司特	16 周达到 PASI75 的受试者比例为 31.7%。	腹泻、恶心、头痛（包括紧张性头痛）和 URTI，通常为轻度或中度，往往在受试者继续接受阿普米司特期间消退。

数据来源：药品说明书，药智咨询整理

注：阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗和阿普米司特药品说明书的数据非头对头研究数据，数据之间不能做简单比较；

注：古塞奇尤单抗说明书药品说明书的数据为头对头研究数据，数据显示：12 周和 48 周 PASI75 应答率，古塞奇尤单抗与司库奇尤单抗相当；12 周 PASI90 应答率，司库奇尤单抗略高于古塞奇尤单抗；48 周 PASI90 应答率，古塞奇尤单抗高于司库奇尤单抗，48 周 PASI100 应答率，古塞奇尤单抗高于司库奇尤单抗。

目前已经上市药品中，IL-17 靶点抗体药物对银屑病有着良好的治疗效果。2019 年以来，IL-17 靶点抗体药物司库奇尤单抗、依奇珠单抗和布罗利尤单抗陆续在国内上市，IL-17 靶点抗体药物治疗效果较好。由于 IL-17 靶点抗体药物价格较高、渗透率较低，银屑病的治疗领域仍存在巨大的临床需求。

.....”

发行人已经在招股说明书“重大事项提示 二、（三）GR1501、GR1801 和

GR1802 的市场竞争风险”部分修订披露如下：

### “（三）GR1501、GR1801 和 GR1802 的市场竞争风险

公司进展最快的产品 GR1501 注射液为一款重组全人源抗 IL-17A 单克隆抗体，主要适应症为中重度斑块状银屑病和中轴型脊柱关节炎等，其中中重度斑块状银屑病适应症预计在 2024 年初获批上市，中轴型脊柱关节炎适应症预计在 2025 年获批上市。截至本招股说明书签署日，已有三款进口 IL-17（R）靶点单克隆抗体注射液药物在国内获批上市销售，并有多个同类药物处于不同的临床研究阶段。上述三款进口药物均为跨国公司生产并销售，其中司库奇尤单抗注射液强直性脊柱炎、中重度斑块状银屑病适应症已经纳入医保，依奇珠单抗注射液中重度斑块状银屑病适应症已经纳入医保。GR1501 获批上市销售后，将面临与上述产品的直接竞争。

GR1501 获批上市后，除与同靶点药物销售竞争外，还将与 TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-12/23 拮抗剂及小分子药物展开竞争。IL-23 拮抗剂古塞奇尤单抗已经于 2019 年 12 月在中国获批上市，古塞奇尤单抗在海外的临床数据显示其 48 周 PASI90 的应答率高于司库奇尤单抗，国内有三款 IL-23 拮抗剂处于 II 期临床或 I 期临床阶段，目前古塞奇尤单抗定价较高，尚未进入医保，未来若古塞奇尤单抗降低药价或进入医保，或国产 IL-23 拮抗剂上市，都将对 GR1501 的销售产生不利影响，GR1501 存在因市场竞争激烈，销售收入无法达到预期的风险。

GR1801 注射液为一款抗狂犬病病毒 G 蛋白双特异性抗体，主要适应症为疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫，预计在 2025 年获批上市。截至本招股说明书签署日，狂犬病病毒暴露后的被动免疫制剂包括马抗狂犬病血清、狂犬病人免疫球蛋白和重组人源抗狂犬病病毒单克隆抗体，其中马抗狂犬病血清和狂犬病人免疫球蛋白已经在临床应用多年，我国首款重组人源抗狂犬病病毒单克隆抗体奥木替韦单抗注射液已于 2022 年 2 月上市。GR1801 获批上市销售后，将面临与上述产品的直接竞争。

GR1802 注射液为一款抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体，主要适应症为中重度特应性皮炎、哮喘和慢性鼻窦炎伴鼻息肉，其中中重度特应性皮炎适应症预计在 2026 年获批上市，哮喘适应症预计在 2027 年获批上市。截至本招股说明书签署日，已有一款进口抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体度普利尤单抗注射液的中重度特应性皮炎适应



症已在国内获批上市销售并已纳入医保，同时国内有多个同类药物处于不同的临床研究阶段。GR1802 获批上市销售后，将面临与上述产品的直接竞争。

发行人上述主要在研产品均为生物创新药，与生物类似药相比，生物创新药为全新通用名的药物，医生和患者熟悉和接受药物需要一定的时间。若公司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，从而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。”

## 2、不同靶点的单抗药物是否在满足临床需求上存在重大差异

就银屑病适应症而言，不同靶点的单抗药物在满足临床需求上的差异主要是有效性和安全性。不同靶点的单抗药物的有效性差异详见表 4-1-6 银屑病生物制品有效性数据对比表和“第 4.1 题（一）1、（2）4）生物制剂治疗”中关于安全性的相关内容。

**（四）GR1501 临床试验方案对照药选取安慰剂，对后续产品上市后的市场拓展的影响；**

### 1、GR1501 临床试验的目标及安慰剂选择的理由

#### （1）GR1501 临床试验的目标

GR1501 的临床 III 期试验为“一项评价 GR1501 注射液治疗慢性中、重度斑块状银屑病患者有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究”。主要临床终点为：1) 达到 PASI75 的受试者比例（第 12 周）；2) 达到 PGA (0-1) 的受试者比例（第 12 周）。临床试验的目标为：确证 GR1501 产品的有效性和安全性。

#### （2）选择安慰剂的理由

##### 1) 选择安慰剂进行双盲对照的原因

药物临床试验中使用安慰剂对照具有重要的意义，具体如下：

首先，可以克服研究者、受试者以及其他工作人员等由于各种心理因素所导致的偏倚。

其次，由于银屑病存在季节性和个体特征波动，可以消除疾病自然进展或转

归的影响，能够观察到由试验药物所引起的真正的不良反应，更加客观地记录在试验条件下试验药物和安慰剂之间的差别，从而验证某种治疗或致病措施是否真正有效。

最后，能够保证科研试验结论的客观性，增强试验结果的可信度。

国外如欧洲药品管理局“银屑病治疗的临床研究指导原则”推荐确证性试验采用安慰剂对照。

综上，临床试验采用安慰剂对照，能够保证临床试验结论的客观性，增强试验结果的可信度，银屑病一般采用安慰剂对照的临床方案。

2) 国内已上市和处于 III 期临床的 IL-17A 靶点创新药均采用安慰剂对照的临床试验方案

表 4-1-11 国内已上市及 III 期 IL-17A 靶点创新药的临床试验对照组方案

序号	药品名称	临床 III 期试验名称	对照组
1	司库奇尤单抗 (2019 年上市)	在中重度银屑病受试者中评估 AIN457 十二周治疗的有效性及一年的安全性、耐受性和长期有效性的三期研究	安慰剂对照
2	依奇珠单抗 (2019 年上市)	LY2439821 治疗中国中重度斑块型银屑病患者 的多中心随机双盲安慰剂对照研究	安慰剂对照
3	布罗利尤单抗 (2020 年上市)	未在中国开展注册临床试验	-
4	GR1501 (临床 III 期)	一项评价 GR1501 注射液治疗慢性中、重度斑块 状银屑病患者有效性和安全性的随机、双盲、 安慰剂对照、多中心临床研究	安慰剂对照
5	SHR-1314 (临床 III 期)	SHR-1314 在中重度慢性斑块型银屑病患者中的 疗效、安全性及药代动力学研究	安慰剂对照

目前，国内已经上市和进入临床 III 期的 IL-17A 靶点创新药均采用安慰剂对照的临床研究方案。国外已上市品种开展的确证性临床试验对照组为安慰剂或阳性对照（依那西普），具体情况如下：

表 4-1-12 国外已上市 IL-17A 靶点创新药的确证性临床试验对照组方案

序号	药品名称	临床 III 期试验名称	对照组
1	比美吉珠单抗 (Bimekizumab)	一项评估比美吉珠单抗在成人中到重度慢性斑块 状银屑病患者中的疗效和安全性的随机、双盲、 安慰剂对照、多中心 III 期临床试验	安慰剂对照
		一项评估比美吉珠单抗在成人中到重度慢性斑块 状银屑病患者中疗效和安全性的随机、双盲、安 慰剂和阳性药物对照、多中心 3 期临床试验	阳性药物（依 那西普）或安 慰剂

序号	药品名称	临床 III 期试验名称	对照组
2	Netakimab	一项评估 BCD-085 (JSC BIOCAD, Russia) 两种剂量下对中重度斑块状银屑病患者有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、国际多中心临床试验	安慰剂对照
3	依奇珠单抗 (Ixekizumab)	一项评估 LY2439821 在中到重度斑块状银屑病患者中疗效和安全性的随机、双盲、依那西普和安慰剂对照、多中心临床试验	阳性药物 (依那西普) 或安慰剂对照
		一项评估 LY2439821 治疗 12 周及长期给药在中到重度斑块状银屑病患者中疗效和安全性的随机、双盲、依那西普和安慰剂对照、多中心临床试验	阳性药物 (依那西普) 或安慰剂对照
		一项评估 LY2439821 导入剂量后维持剂量长期给药在中到重度斑块状银屑病患者中疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验	安慰剂对照
4	司库奇尤单抗 (Secukinumab)	一项评估皮下注射司库奇尤单抗治疗中到重度斑块状银屑病 12 周及 1 年安全性、耐受性和有效性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验	安慰剂对照
		一项评估皮下注射司库奇尤单抗治疗中到重度斑块状银屑病 12 周及 1 年安全性、耐受性和有效性的随机、双盲双模拟、安慰剂和依那西普对照、多中心临床试验	阳性药物 (依那西普) 或安慰剂对照

资料来源: ClinicalTrials.

### 3) GR1501 采用安慰剂对照的临床试验方案获得 CDE 认可

根据与 CDE 的沟通纪要, GR1501 采用安慰剂对照的临床 III 期试验方案获得 CDE 认可。

## 2、对后续产品上市后的市场拓展的影响

影响创新药上市后市场开拓的核心因素是: 临床价值、竞争格局和学术推广。

### (1) 巨大的临床需求及 GR1501 的临床价值

#### 1) 巨大的临床需求

北京大学医学管理国际研究中心于 2018 年 10 月发布了《中国银屑病疾病负担和患者生存质量调研》, 中重度银屑病给患者带来了巨大的社交障碍 (参与社会活动或工作), 银屑病尤其是中重度银屑病有着迫切的治疗需求。中国中重度银屑病的治疗存在巨大的临床需求。详见本题“(二) 1、中、重度斑块状银屑病的临床需求”部分论述。

## 2) GR1501 的临床价值

临床价值是创新药市场竞争的核心。GR1501 与同靶点竞品临床试验的有效性和安全性情况如下：

表 4-1-13 GR1501 及竞品临床试验的有效性和安全性情况

药品	有效性	安全性
GR1501 [注 1]	<p>在 100mg-200mg 剂量组第 12 周时 GR1501 注射液 PASI75 应答率 (FAS) 达到 86.0%-89.8%，而同期安慰剂 PASI75 应答率仅为 2.0%。</p> <p>GR1501 注射液 12 周治疗有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周 PASI75 应答率达到 98.8%；对于 12 周治疗无效/部分有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周时 PASI75 应答率达到 82.4%。</p>	<p>在多次给药期（前 12 周）GR1501 注射液（n=150）发生率≥5%的 AE 包括：高脂血症 14.0%，上呼吸道感染 10.0%，注射部位反应 10.0%；安慰剂组（n=49）发生率≥5%的 AE 包括：高脂血症 14.3%，注射部位反应 6.1%，瘙痒症 10.1%，口咽疼痛 6.1%。</p> <p>AE 的严重程度多为 1-2 级。</p>
司库奇尤单抗 [注 2]	<p>中国患者参加的关键性临床研究研究 CAIN457A2318 总共纳入 543 名（441 名来自中国）中至重度斑块状银屑病患者，随机至 3 个治疗组：司库奇尤单抗 150 mg（n=136，110 名来自中国）、司库奇尤单抗 300 mg（n=272，221 名来自中国）和安慰剂（n=135，110 名来自中国）。16 周治疗的数据显示，根据第 12 周关键有效性终点（PASI 75、PASI 90、PASI 100、IGA 0/1），150 mg 和 300 mg 两个给药方案在中至重度斑块状银屑患者中的疗效均优效于安慰剂，且具有统计学显著意义。具体表现为，300 mg 治疗组患者 PASI 75、PASI 90 和 IGA mod 2011 0/1 的应答率（分别为 93.4%、77.1%和 78.3%）均明显高于安慰剂组（分别为 4.2%、1.6%和 3.1%），并且皆高于 150 mg 治疗组的患者（分别为 82.7%、63.3%和 67.6%）。第 16 周的关键终点结果与之保持一致。</p>	<p>司库奇尤单抗在治疗斑块状银屑病的 4 项全球关键 III 期安慰剂对照研究中共对 2,076 例患者进行了评价。其中被分类为非常常见或常见的药物不良反应（ADRs）包括上呼吸道感染（鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻炎和咽炎）、口腔疱疹、流涕、腹泻和荨麻疹。本品与安慰剂在不良事件（AE）总数上的差异主要是感染所致，且以非严重的上呼吸道感染为主。</p> <p>在研究 CAIN457A2318 的 441 例中国患者人群中，未出现死亡病例，最常报告的 AE 为高尿酸血症、高脂血症和上呼吸道感染。多数 AE 的严重程度为轻度（司库奇尤单抗 150 mg 组：69.1%；300 mg 组：63.3%，安慰剂组：49.1%）。所有治疗组中重度 AE 的发生率均较低（司库奇尤单抗 150 mg 组：1 名患者，0.9%；300 mg 组：1 名患者，0.5%；安慰剂组：1 名患者，0.9%）。</p>
依奇珠单抗 [注 3]	<p>在各项关键性 III 期研究中，达到诱导给药期的共同主要目的以及所有重要的次要目的（所有比较的 p 均&lt;0.001）。12 周治疗后的有效性分析，Ixekizumab 治疗组的共同主要终点 sPGA（0，1）和 PASI 75 均优于安慰剂组（合并分析：Q2W 81.8%、Q4W 75.0%、安慰剂 3.9%；Q2W 88.7%、Q4W 81.6%、安慰剂 4.4%）。</p>	<p>Ixekizumab 的重要安全性考虑因素包括：Ixekizumab 治疗的最常见感染为鼻咽炎和上呼吸道感染，大多数的严重程度为轻度。任何感染的发生率（包括严重感染）随时间下降。Ixekizumab Q2W 治疗组的口腔念珠菌病感染频率高于安慰剂组。这些感染是可治疗的，不导致研究治疗提前终止。在维持给药期内，Q2W 诱导治疗相较于 Q4W 诱导治疗，口腔念珠菌病风险未增加。</p>

药品	有效性	安全性
		<p>Ixekizumab 治疗组的非过敏性变态反应/超敏反应 TEAE 的发生频率高于安慰剂组。尽管 Ixekizumab 治疗的炎性肠病发生率相较于安慰剂未增加,但发生率与 secukinumab 相似,如要确认或排除 IL-17 拮抗剂存在新发炎性肠病或炎性肠病恶化风险,需要使用长期数据。</p> <p>Ixekizumab 治疗未增加高级别中性粒细胞减少、恶性肿瘤、肝损伤、抑郁或自杀/自伤风险或增加 MACE 报告率。没有经证实的结核病或乙肝再活化病例。与破坏肉芽肿稳定的 TNF-<math>\alpha</math> 拮抗剂不同的是,到目前为止,IL-17A 靶向治疗的抗炎作用尚未伴有任何结核病再活化的临床证据。</p>
<p>布罗利尤单抗 [注 4]</p>	<p>在 3 项临床试验中,试验药对照安慰剂治疗第 12 周的 PASI75 有效结果分别为: 83%、3%; 86%、8%; 85%、6%; 均优于安慰剂。</p>	<p>在全球共计 4,802 例安全性评价对象试验汇总中,不良反应(包括临床检查值异常在内)的发生例为 1,711 例(35.6%)。主要不良反应(1.5%以上)为: 上呼吸道感染(5.1%)、鼻咽炎(3.7%)、头痛(2.1%)、关节疼痛(2.1%)、瘙痒症(1.9%)、疲劳(1.7%)、口腔念珠菌病(1.6%)。严重不良反应: 严重感染(0.8%),嗜中性粒细胞数降低(0.7%),重度过敏症(0.02%)。</p>

注 1: GR1501 数据来自“在斑块状银屑病患者中的耐受性、药代动力学、免疫原性、剂量递增的安全性、初步疗效评价临床研究”II 期临床试验总结报告;

注 2: 司库奇尤单抗数据来自技术审评报告披露的“CAIN457A2318 研究”中的中国人有效性和安全性数据;

注 3: 依奇珠单抗数据来自技术审评报告披露的“RHAZ、RHBA、RHBC3 项关键的 III 期研究”有效性和安全性数据;

注 4: 布罗利尤单抗数据来自技术审评报告披露的“试验 1、试验 2、试验 3”有效性和安全性数据;

注 5: 上述数据非头对头研究,不能简单得出各产品有效性和安全性的优劣。

综上,GR1501 项目的 II 期临床试验与同类竞品技术审评报告披露的数据相近。GR1501 良好的临床价值为 GR1501 上市之后的销售奠定了坚实基础。

### 3) 安慰剂对照的 III 期临床试验不会对 GR1501 的销售带来不利影响

目前已经在国内上市的 3 家竞品中 2 家在中国注册临床试验均采用安慰剂平行对照(另一家布罗利尤单抗在中国未开展注册临床试验),其他处于临床 III 期的创新药均采用安慰剂对照的方案,即未来 5 年国内上市的全部 IL-17A 拮抗剂药物均不存在头对头优效的确证性临床数据。鉴于中重度银屑病治疗存在巨大的临床需求,GR1501 项目的临床试验数据良好,提示 GR1501 注射液的有效性、

安全性与已上市竞品不存在显著临床差异。因此，安慰剂对照的临床方案不会对 GR1501 的产品销售造成不利影响。

## (2) 竞争格局

### 1) GR1501 银屑病适应症主要竞品的临床进度

预计 2024 年初，GR1501 产品将获批中重度银屑病适应症上市。治疗中重度银屑病适应症的主要竞品的竞争格局如下：

表 4-1-14 国内中重度银屑病适应症的主要竞品的竞争格局

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	三生国健	TNF- $\alpha$	18岁及18岁以上成人中度至重度斑块状银屑病	上市	2005
依那西普	辉瑞/惠氏	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2010
英夫利西单抗	强生	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2006
英夫利昔单抗生物类似药	海正药业	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	百迈博	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	嘉和生物	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2022
阿达木单抗	艾伯维	TNF- $\alpha$	中重度斑块状银屑病	上市	2010
阿达木单抗生物类似药	百奥泰	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	海正药业	TNF- $\alpha$	成年中重度慢性斑块状银屑病患者	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	复宏汉霖	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	信达	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	正大天晴	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2022
阿达木单抗生物类似药	迈威	TNF- $\alpha$	银屑病	上市	2022
乌司奴单抗	杨森制药	IL-23; IL-12	中重度银屑病	上市	2017
古塞奇尤单抗	杨森制药	IL-23A	中重度斑块状银屑病	上市	2019
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	上市	2019
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	中度至重度斑块型银屑病	上市	2019
布罗利尤单抗	协和麒麟	IL-17RA	中度至重度斑块型银屑病	上市	2020
阿普米司特	安进	PDE4抑制剂	中度至重度斑块状银屑病的成人患者	上市	2021.08

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
GR1501	智翔金泰	IL-17A	中重度斑块状银屑病	III	2021.03
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	中重度慢性斑块型银屑病	III	2021.04
QX001S	荃信生物	IL-23; IL-12	成年中重度斑块状银屑病	III	2021.05
AK101	康方生物	IL-23; IL-12	中、重度斑块型银屑病	III	2021.10
<b>BAT2206</b>	<b>百奥泰</b>	<b>IL-23; IL-12</b>	<b>中、重度斑块型银屑病</b>	<b>III</b>	<b>2021.06</b>
BAT2306	百奥泰	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	III	2022.07
JS005	君实生物	IL-17A	中重度斑块状银屑病	Ib/II	2020.12
AK111	康方生物	IL-17A	斑块型银屑病	II	2021.03
608	三生国健	IL-17A	中重度斑块状银屑病	II	2021.04
IBI112	信达生物	IL-23	中重度斑块状银屑病	II	2021.08
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	斑块型银屑病	Ib/II	2021.04
NBL-012	新石生物	IL-23	银屑病	I	2021.06
HB0017	华奥泰	IL-17A	中或重度斑块状银屑病	II	2022.08
QX004N	荃信生物	IL-23	银屑病	I	2021.09

注：百奥泰的 BAT2306、BAT2206 和荃信生物的 QX001S 为按照生物类似药申报临床试验，其余药品为按照创新药申报临床试验。

## 2) 研发成功率及未来竞争格局

GR1501 主要竞品为：TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-12/23 拮抗剂、其它 IL-17A 拮抗剂以及小分子药物阿普米司特。海外头对头临床数据显示：司库奇尤单抗（IL-17A 拮抗剂）优于乌斯奴单抗（IL-12/23 拮抗剂），古塞奇尤单抗（IL-23 拮抗剂）长期疗效 PASI90、PASI100 优于司库奇尤单抗（IL-17A 拮抗剂）。结合主要药物的临床价值及药品价格，合理预计 IL-17A 拮抗剂药物的市场渗透率。

中国已有 3 款 IL-17A 拮抗剂药物银屑病适应症获批上市，预计未来 5-10 年，在考虑研发成功率的前提下，中国市场还将有 4-5 个产品上市，则国内预计届时会有 7-8 个同靶点同适应症的生物制剂新药上市，GR1501 注射液预计排在第 4 位，且为第一个国产 IL-17A 单克隆抗体药物。具体研发成功率及未来竞争格局的计算过程详见本题“4.3 关于市场空间测算”的回复内容。

3) 全球已上市 IL-17 产品销售飞速增长，提示国产 IL-17A 产品市场空间广阔

未来 5-10 年，IL-17A 产品竞争格局较为缓和，目前，全球已上市 IL-17A 产品销售情况良好，IL-17A 产品市场空间广阔，预计 GR1501 有着良好的商业化前景。全球已上市 IL-17A 产品销售情况如下：

表 4-1-15 全球已上市 IL-17A 拮抗剂产品的销售情况

产品	通用名	全球销售额（亿美元）			中国销售额（亿元人民币）		
		上市时间	2020 年	2021 年	上市时间	2020 年	2021 年
IL-17A 拮抗剂	司库奇尤单抗	2015 年	39.95	47.18	2019 年	≈5.00	≈15.00
	依奇珠单抗	2016 年	17.89	22.13	2019 年	未获得	
	布罗利尤单抗	2017 年	未获得	未获得	2020 年	未获得	
	Bimekizumab	2021 年	未上市	0.04[注 1]	未上市		

注 1：2021 年 Bimekizumab 在德国、英国、瑞典和荷兰共实现 400 万欧元的销售收入。

### （3）学术推广

GR1501 上市后，公司将建立专业的学术营销团队进行推广。

综上，GR1501 的 III 期临床采用安慰剂对照，对 GR1501 上市后的市场拓展不存在不利影响。

（五）国内已上市竞品（包括生物类似药）的销售情况、用药成本的变化情况；GR1501 与国内已上市同类竞品在作用机制、用药方式、主要临床数据、药物安全性及有效性等方面的比较情况；在研竞品（包括生物类似药）的研发进展；

### 1、国内已上市竞品（包括生物类似药）的销售情况、用药成本的变化情况

表 4-1-16 GR1501 国内已上市竞品的中国区域销售额及用药成本情况

药品			销售额（亿元）		年治疗费用（万元）	
靶点	通用名	商品名	2020 年	2021 年	2020 年	2021 年
抗 IL-17A	司库奇尤单抗	可善挺®	≈5.00	≈15.00	8.98	4.04
	依奇珠单抗	拓咨®	NA	NA	7.56	2.19
	布罗利尤单抗 [注 1]	立美芙®	NA	NA	NA	NA
抗 IL-12/23[注 2]	乌司奴单抗	喜达诺®	NA	NA	14.68	2.59
抗 IL-23[注 2]	古塞奇尤单抗	特诺雅®	NA	NA	22.40	22.40
抗 TNF-α[注 2]	阿达木单抗	修美乐®	7.20	8.20	3.23	3.23
	阿达木单抗	格乐立®	1.83	4.99	2.88	2.88



药品			销售额（亿元）		年治疗费用（万元）	
靶点	通用名	商品名	2020年	2021年	2020年	2021年
	阿达木单抗	君迈康 <sup>®</sup>	未上市	未上市	未上市	未上市
	阿达木单抗	安健宁 <sup>®</sup>	NA	NA	3.11	3.11
	阿达木单抗	汉达远 <sup>®</sup>	0.01	0.22	2.43	2.43
	阿达木单抗	泰博维 <sup>®</sup>	未上市	未上市	未上市	未上市
	阿达木单抗	苏立信 <sup>®</sup>	NA	NA	3.11	3.11
	重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普 <sup>®</sup>	6.15	7.89	3.33	3.29
	依那西普	恩利 <sup>®</sup>	NA	NA	4.78	1.99
	英夫利西单抗	类克 <sup>®</sup>	NA	NA	4.82	4.82
	英夫利西单抗	安佰特 <sup>®</sup>	未上市	NA	未上市	3.07
	英夫利西单抗	类停 <sup>®</sup>	未上市	0.02	未上市	3.04
	英夫利西单抗	佳佑健 <sup>®</sup>	未上市	未上市	未上市	未上市
磷酸二酯酶 4 (PDE4)	阿普米司特	欧泰乐 <sup>®</sup>	未上市	NA	未上市	4.22

注 1：布罗利尤单抗暂无国内中标销售数据；

注 2：数据来源于药智咨询及上市公司年报。

古塞奇尤单抗、阿普米司特尚未进入国家医保，年治疗费用较高。其余银屑病生物制剂药物进入医保之后，年治疗费用区间在 1.99 万元至 4.82 万元之间。

## 2、GR1501 与国内已上市同类竞品在作用机制、用药方式、主要临床数据、药物安全性及有效性等方面的比较情况

因为同靶点药物作用机制、安全性和有效性类似，所以本题对不同靶点竞品进行对比分析。

### (1) GR1501 与国内已上市同类竞品作用机制比较

表 4-1-17 GR1501 与国内已上市同类竞品的作用机制比较

药品	作用机理
抗 IL-17	通过抗体特异性结合血清中的 IL-17A 蛋白，阻断 IL-17A 与 IL-17RA 的结合，抑制炎症的发生和发展，从而对 IL-17A 过表达的斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎等自身免疫性疾病达到治疗效果。
抗 IL-12/23	IL-12 和 IL-23 是 2 种天然存在的蛋白质，被认为在免疫介导的炎症性疾病中发挥了关键作用，而单抗通过与 IL-12 和 IL-23 所共有的 p40 亚单位相结合，阻止其与细胞表面的受体 IL-12β1 相结合，来抑制这 2 种前炎性细胞因子，从而达到治疗银屑病的目的。

药品	作用机理
抗 TNF- $\alpha$	作用机制为抗体与 TNF- $\alpha$ 结合，降低 TNF- $\alpha$ 激活的免疫应答，从而抑制炎症反应的发生。大量临床应用证明针对 TNF- $\alpha$ 靶点的抗体或受体融合蛋白可对类风湿关节炎、银屑病、克罗恩病、强直性脊柱炎等多种自身免疫性疾病实现有效的治疗。
抗 IL-23	选择性结合白介素 23 (IL-23) 的 p19 亚单位并抑制其与 IL-23 受体的相互作用。IL-23 是一种天然存在的细胞因子，参与正常的炎症和免疫反应。抑制促炎细胞因子和趋化因子的释放。基于药效学标记物的探索性分析，相对于治疗前水平，可降低银屑病受试者的血清 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 水平。这类药效学标记物与药物发挥临床效应的机制之间的关系尚未完全清楚。

目前国内已经上市的银屑病治疗生物制剂主要为 TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-12/23 拮抗剂、IL-17A 拮抗剂，三类药物分别阻断不同的信号通路来治疗银屑病。

### (2) GR1501 与国内已上市同类竞品用药方式比较

表 4-1-18 GR1501 与国内已上市同类竞品用药方式比较

药品	用药方式
抗 IL-17A	皮下注射
抗 IL-12/23	皮下注射
抗 TNF- $\alpha$	皮下注射
抗 IL-23	皮下注射

GR1501 与国内已上市同类竞品用药方式相同。

### (3) GR1501 与国内已上市同类竞品主要临床数据 (药物安全性及有效性)

表 4-1-19 GR1501 与国内已上市同类竞品主要临床数据

药品	主要临床数据	
	有效性	安全性
抗 IL-17A (GR1501)	GR1501-001 (剂量递增研究/II 期临床试验) 报告: 12 周时 GR1501 注射液 100-200mg 剂量组 PASI75 应答率达到 86.0%-89.8%; 安慰剂 PASI75 应答率仅为 2.0%。根据 GR1501 注射液中重度斑块状银屑病适应症 II 期临床试验病例扩展研究阶段 60 周的临床试验总结报告, GR1501 注射液 12 周治疗有效的受试者, 12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗, 在第 52 周 PASI75 应答率达到 98.8%; 对于 12 周治疗无效/部分有效的受试者, 12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗, 在第 52 周时 PASI75 应答率达到 82.4%。	主要报告为高脂血症、上呼吸道感染、注射部位反应。
抗 IL-12/23 (乌司奴单抗)	全球 2 个关键临床试验结果报告: 12 周时 PASI75 应答率分别为 67%、67% (45mg 组), 66%、76% (90mg 组); 安慰剂组 2 个试验报告 PASI75 应答率分别为 3%、4%。	鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛和疲乏。

药品	主要临床数据	
	有效性	安全性
抗 TNF- $\alpha$ (阿达木单抗/修美乐 <sup>®</sup> )	阿达木单抗在中国开展的注册临床试验 (M13-606) 报告: 12 周 PASI75 应答率为 77.8%; 安慰剂组: 11.5%。 24 周 PASI75 应答率为 87.7%。	鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、鼻窦炎和关节痛是最常报告的事件。
抗 IL-23 (古塞奇尤单抗)	VOYAGE 1 研究结果显示, 古塞奇尤单抗相对于阿达木单抗 16 周的 PASI75 应答率为 91.2% Vs 73.1%, 24 周的 PASI75 应答率为 91.2% Vs 72.2%, 48 周的 PASI75 应答率为 87.8% Vs 62.6%; ECLIPSE 研究结果显示, 古塞奇尤单抗相对于司库奇尤单抗: 12 周的 PASI75 应答率为 89.3% Vs 91.6%, 12 周的 PASI90 应答率为 69.1% Vs 76.1%, 12 周和 48 周的 PASI75 应答率为 84.6% Vs 80.2%, 48 周的 PASI90 应答率为 84.5% Vs 70.0%, 48 周的 PASI100 应答率为 58.2% Vs 48.4%。	最常见的药物不良反应 (ADR) 是呼吸道感染。

数据来源: 乌司奴单抗 FDA 说明书、修美乐中国 CDE 审批报告、古塞奇尤单抗药品说明书。

PASI75 应答率是衡量银屑病治疗效果的通用标准, PASI75 应答率是指银屑病皮损面积与严重性评分下降 75% 的受试者比例。从公开数据看, IL-17A 抗体对银屑病有着良好的治疗效果。

### 3、在研竞品 (包括生物类似药) 的研发进展

截至 2022 年 8 月, GR1501 国内在研竞品的研发进展如下:

表 4-1-20 GR1501 国内在研竞品的研发进展

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
Bimekizumab	UCB	IL-17A/F	强直性脊柱炎, 放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	III	2019.10
GR1501	智翔金泰	IL-17A	中重度斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎	III	2021.03
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	中重度慢性斑块型银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、狼疮性肾炎、Graves 眼病	III	2021.04
QX001S	荃信生物	IL-23; IL-12	成年中重度斑块状银屑病	III	2021.05
AK101	康方生物	IL-23; IL-12	斑块型银屑病	III	2021.10
BAT2206	百奥泰	IL-23; IL-12	中、重度斑块型银屑病	III	2021.06
BAT2306	百奥泰	IL-17A	中度至重度斑块状银屑病	III	2022.07
JS005	君实生物	IL-17A	中重度斑块状银屑病、强直性脊柱炎、放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	Ib/II	2020.12
AK111	康方生物	IL-17A	斑块型银屑病、中轴型脊柱关节炎	II	2021.03

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
608	三生国健	IL-17A	中重度斑块状银屑病	II	2021.04
IBI112	信达生物	IL-23	中重度斑块状银屑病	II	2021.08
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	斑块型银屑病、强直性脊柱炎	Ib/II	2021.04
HB0017	华奥泰	IL-17A	强直性脊柱炎、银屑病关节炎、中或重度斑块状银屑病	II	2022.08
ABY-035	Affibody AB/英脉生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	2021.09
QX002N	荃信生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	2021.10
NBL-012	新石生物	IL-23	银屑病	I	2021.06
QX004N	荃信生物	IL-23	银屑病	I	2021.09

注：百奥泰的 BAT2306、BAT2206 和荃信生物的 QX001S 为按照生物类似药申报临床试验，其余药品为按照创新药申报临床试验。

数据来源：CDE 药物临床试验登记与信息公示平台，药智咨询。

（六）在适应症领域已有多款单抗上市及在研情况下，发行人产品的研发进度以及药效的竞争优劣势，主要满足的患者需求的方面，进一步说明产品是否满足市场空间大的要求。

### 1、发行人产品的研发进度以及药效的竞争优劣势

#### 1) 发行人产品的研发进度

发行人 GR1501 产品是国内企业第一家进入 III 期临床研究的 IL-17A 抗体药物。《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》（国办发〔2016〕11 号）支持国产药品进入政府采购，GR1501 产品上市后，将会在国产 IL-17 抗体药物中形成先发优势。

#### 2) 发行人药效的竞争优势

根据 GR1501 注射液中重度斑块状银屑病适应症 II 期临床试验病例扩展研究阶段 60 周的临床试验总结报告，GR1501 注射液 12 周治疗有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周 PASI75 应答率达到 98.8%；对于 12 周治疗无效/部分有效的受试者，12 周后采用 200mg 剂量每四周给药一次治疗，在第 52 周时 PASI75 应答率达到 82.4%。上述数据提示：GR1501 产品对中重度银屑病治疗效果良好，为 GR1501 产品上市后快速开拓市场奠定了良好的基础。

## 2、GR1501 产品上市后将极大满足中重度银屑病患者临床需求

### (1) 满足中重度银屑病患者快速修复皮肤的临床需求

根据 GR1501 注射液中重度斑块状银屑病适应症 II 期临床试验病例扩展研究阶段 60 周的临床试验总结报告，GR1501 上市后，能够满足中重度银屑病患者快速修复皮肤的临床需求。

### (2) 助力中重度银屑病患者正常社交（正常参与社会活动或工作）的需求

GR1501 产品快速修复中重度银屑病患者皮肤后，可通过长期规范性治疗减轻症状和控制病情发展，减少复发，提高患者的生活质量，满足患者正常参与社会活动或工作的需求。

### (3) 降低中重度银屑病治疗费用

相比于跨国公司的同类药品，GR1501 产品为国产银屑病治疗药品，产品定价更加灵活，GR1501 产品上市后，有望进一步降低中重度银屑病的治疗费用。

## 3、发行人产品满足市场空间大的要求

### (1) 国家政策支持国产药品进入政府采购

《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》（国办发〔2016〕11 号）第十三条：健全政府采购机制。……严格落实《中华人民共和国政府采购法》规定，国产药品和医疗器械能够满足要求的，政府采购项目原则上须采购国产产品，逐步提高公立医疗机构国产设备配置水平。

### (2) GR1501 符合国家医保谈判标准

《2021 年国家医保药品目录调整工作方案》规定：符合《基本医疗保险用药管理暂行办法》第七条、第八条规定，且具备以下情形之一的目录外药品，可以纳入 2021 年药品目录评审范围：①2016 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日（含，下同）期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品；②2016 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日期间，经国家药监部门批准，适应症或功能主治发生重大变化的药品；③与新冠肺炎相关的呼吸系统疾病治疗用药；④纳入《国家基本药物目录（2018 年版）》的药品。符合上述条件的目录外西药和中成药，一律由企业按程序申报，经审核通过后纳入评审范围。独家药品认定的截止日期为 2021 年 6

月 30 日。

参考《2021 年国家医保药品目录调整工作方案》，假设 GR1501 产品在 2024 年第一季度上市，GR1501 为经国家药监部门批准上市的新通用名药品，将符合 2024 年国家医保谈判资格。

### （3）GR1501 产品能够满足中重度银屑病治疗的临床需求

根据 GR1501 注射液中重度斑块状银屑病适应症 II 期临床试验病例扩展研究阶段 60 周的临床试验总结报告，GR1501 产品对中重度银屑病治疗效果良好，GR1501 产品上市后，能够满足中重度银屑病患者快速修复皮肤的临床需求，助力患者恢复正常的社交生活，GR1501 产品定价更加灵活，有望能有效降低中重度银屑病的治疗费用。

### （4）银屑病患者人数众多，市场空间大，生物制剂渗透率低

根据流行病学数据，我国有斑块状银屑病患者约 570 万人，IL-17A 靶点抗体药物对银屑病有着良好的治疗效果，2019 年 4 月司库奇尤单抗在中国获批上市，2020 年和 2021 年中国销售额分别约 5 亿元和 15 亿元。以司库奇尤单抗 4.04 万元的年治疗费用计算，约 3 万多名患者足疗程接受司库奇尤单抗治疗，司库奇尤单抗的市场渗透率不足 1%。随着 IL-17A 靶点抗体药物渗透率的提高，预计 IL-17A 靶点抗体药物市场空间巨大。

### （5）GR1501 产品测算经风险调整的峰值收入高

GR1501 中重度银屑病适应症预计 2024 年初上市，预计 2028 年达到销售峰值。公司预测 2028 年研发风险调整后 GR1501 中重度银屑病适应症销售额为 22.58 亿元。具体计算过程详见问题 4.3 回复之“（一）2、（6）研发风险调整后的年销售额假设及模型”部分内容。

综上，国家政策支持国产药品进入政府采购，GR1501 在 II 期临床中表现了良好的治疗效果，能够满足中重度银屑病治疗的临床需求，银屑病患者人数众多，市场空间大，生物制剂渗透率低，GR1501 产品测算经风险调整的峰值收入高，产品满足市场空间大的要求。

(七) 请保荐机构核查并发表明确意见。

## 1、核查程序

(1) 访谈智翔金泰高级管理人员；

(2) 查阅了司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗、乌司奴单抗、阿达木单抗、古塞奇尤单抗、阿维 A 胶囊、甲氨蝶呤片、卡泊三醇软膏、柳氮磺吡啶肠溶片、塞来昔布胶囊、丙酸氯倍他索乳膏、环孢素软胶囊等药品的药品说明书；

(3) 查阅了诺华、礼来、UCB 等公司的年报和半年报；

(4) 查阅了 CDE 临床试验登记平台和 ClinicalTrials；

(5) 查阅了全国 31 个省自治区直辖市的药品招标信息；

(6) 查阅了国家医保目录（2021 版）。

## 2、核查结论

经核查，保荐机构认为，发行人 GR1501 产品满足市场空间大的要求。

### 4.2 关于 GR1801

根据招股说明书：1) GR1801 用于与人用狂犬病疫苗联用的狂犬病被动免疫，是全球首个用于狂犬病被动免疫的双特异性抗体。GR1801 同时靶向 G 蛋白位点 I 和 III，分子设计采用针对不同抗原位点的多株单抗组合成“鸡尾酒式”组合制剂，以保证对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性；2) 狂犬病预防的被动免疫制剂包括马抗狂犬病血清、狂犬病人免疫球蛋白和重组抗狂犬病病毒单克隆抗体；3) 目前全球范围内尚无狂犬病被动免疫的双特异性抗体上市，华北制药研发的奥木替韦单抗系国内唯一获批上市单抗。

请发行人说明：（1）结合人免疫球蛋白与单抗、双抗在狂犬病被动免疫领域作用机制、产品特点、保护效果、安全性、用药成本、医保支付等方面的对比情况，分析双抗产品用于狂犬病被动免疫的优劣势；（2）狂犬病被动免疫领域尚未满足的临床需求，患者对不同病毒株或病毒的不同基因型有效免疫的实际需求，对未来市场空间的影响；（3）国内抗狂犬病被动免疫领域单抗、双抗

的最新研发进展、临床阶段，是否存在竞争激烈的风险；（4）国内已上市竞品的销售情况；GR1801 与国内已上市同类竞品在用药方式、主要临床数据、药物安全性及有效性、用药成本等方面的比较情况；（5）结合上述问题分析产品是否满足市场空间大的要求。

请保荐机构核查并发表明确意见。

### 【回复】

（一）结合人免疫球蛋白与单抗、双抗在狂犬病被动免疫领域作用机制、产品特点、保护效果、安全性、用药成本、医保支付等方面的对比情况，分析双抗产品用于狂犬病被动免疫的优劣势；

#### 1、人免疫球蛋白与单抗、双抗在狂犬病被动免疫领域的对比情况

人免疫球蛋白与单抗、双抗在狂犬病被动免疫领域的主要对比情况如下：

表 4-2-1 人免疫球蛋白、单抗、双抗在狂犬病被动免疫领域的对比情况

项目	狂犬病人免疫球蛋白	狂犬单抗	狂犬双抗
作用机制	在机体狂犬病毒暴露后，在伤口周边部位注射，为机体提供能够中和多种不同 G 蛋白表位的狂犬病特异性抗体，中和处理伤口时残留在伤口内部的病毒，发挥快速保护的作用	在机体狂犬病毒暴露后，在伤口周边部位注射，为机体提供能够中和一种 G 蛋白表位（表位 I）的狂犬病特异性抗体，中和处理伤口时残留在伤口内部的病毒，发挥快速保护的作用	在机体狂犬病毒暴露后，在伤口周边部位注射，为机体提供能够中和两种 G 蛋白表位（表位 I 和 III）的狂犬病特异性抗体，中和处理伤口时残留在伤口内部的病毒，发挥快速保护的作用
生产过程	由供浆员接种狂犬病疫苗，待其血液抗体水平 $\geq 10$ IU/ml 时捐献血浆，经提取而成。技术成熟但生物原材料来源受限，且存在潜在的血制品安全性风险	通过细胞培养，分离、纯化获得抗体原液，在此基础上制备制剂。技术成熟，且不受生物原材料限制，可以批量生产，均一性良好，无血制品安全性风险	通过细胞培养，分离、纯化获得抗体原液，在此基础上制备制剂。技术成熟，且不受生物原材料限制，可以批量生产，均一性良好，无血制品安全性风险
产品特点	为多抗制品，包含多种能够中和狂犬病毒 G 蛋白不同表位的抗体	为单抗制品。只包含一种能够中和狂犬病毒 G 蛋白的抗体	为双抗制品，包含两种能够中和狂犬病毒 G 蛋白的抗体（类似鸡尾酒疗法）
保护效果	为高效价的狂犬病病毒抗体，能特异地中和狂犬病病毒，起到被动免疫作用	重组人源抗狂犬病毒单抗注射液联合狂犬病疫苗非劣效于狂犬病人免疫球蛋白联合狂犬病疫苗	联合疫苗 7 天内的抗体滴度水平显著优于狂犬病人免疫球蛋白联合狂犬病疫苗（标准疗法）



项目	狂犬病人免疫球蛋白	狂犬单抗	狂犬双抗
安全性	少数人在注射部位有红肿、疼痛感，无需特殊处理，可自行恢复。尽管经过筛检及灭活病毒处理，仍不能完全排除含有病毒等未知病原体引起血源性疾病传播的可能	国内上市的奥木替韦单抗说明书显示其安全性尚可，不良反应主要为注射部位肿胀和红斑，且发生率低于对照组	发行人开发的 GR1801 试验组安全性良好，不良事件发生率与对照组相当
用药成本 <sup>1</sup>	单次治疗费用为约 1,050-1,218 元	单次治疗费用为约 3,588 元	未上市
医保支付	医保乙类	尚未进入医保	尚未上市

注：狂犬病人免疫球蛋白和狂犬单抗（奥木替韦单抗）的药品价格来自于广州药品集团采购平台 2022 年 1-6 月挂网价格公示。

## 2、双抗产品用于狂犬病被动免疫的优劣势

结合上文分析，狂犬双抗用于狂犬病被动免疫的优势在于：

（1）相对于狂犬病人免疫球蛋白，不存在血源性疾病传播的潜在风险，安全性良好；

（2）狂犬病人免疫球蛋白来源于供浆员供浆，受生物原料来源限制，狂犬病人免疫球蛋白产量有限，市场经常面临缺货情形。相对于狂犬病人免疫球蛋白，GR1801 不受生物原材料限制，可以批量生产，且产品均一性良好；

（3）WHO 推荐使用至少包含抗狂犬病病毒的两种抗体混合物的单克隆抗体“鸡尾酒”，作为狂犬病免疫球蛋白的替代品用于暴露后预防，以保证单抗制剂对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性。相对于狂犬单抗只能中和一个狂犬病毒 G 蛋白表位，GR1801 双抗能够中和两个狂犬病毒 G 蛋白表位，减少了狂犬病毒因 G 蛋白变异而出现逃逸的风险，也更符合 WHO 的推荐原则。

狂犬双抗用于狂犬病被动免疫的劣势在于：

（1）狂犬病人免疫球蛋白临床应用多年，已经被医生和患者所熟悉，狂犬双抗需要通过学术营销打开销路；

（2）狂犬病人免疫球蛋白价格较低，且已经进入医保，患者负担较小，狂

<sup>1</sup> 狂犬病被动免疫的推荐剂量为每公斤体重 20 个国际单位（20 IU/kg）。以成年人 60kg 作为平均体重计算，按照广州药品集团采购平台 2022 年 4 月挂网公示价格，奥木替韦单抗 598 元/200IU 计算，奥木替韦单抗的单次治疗费用为 3,588 元；按照广州药品集团采购平台 2022 年 1-6 月挂网公示价格，狂犬病人免疫球蛋白 175-203 元/200IU 计算，狂犬病人免疫球蛋白的单次治疗费用为 1,050-1,218 元。

犬双抗上市后，需要快速提高产量，降低药品价格，满足临床需求。

(二) 狂犬病被动免疫领域尚未满足的临床需求，患者对不同病毒株或病毒的不同基因型有效免疫的实际需求，对未来市场空间的影响；

### 1、狂犬病病毒及其表位

狂犬病毒属于弹状病毒科狂犬病毒属。外形呈弹状，核衣壳呈螺旋对称，表面具有包膜，内含有单链 RNA。狂犬病是由狂犬病毒引起的人畜共患的传染病。

病毒含有 5 种主要蛋白（L、N、G、M1 和 M2）和 2 种微小蛋白（P40 和 P43）。L 蛋白呈现转录作用；N 蛋白是组成病毒粒子的主要核蛋白，是诱导狂犬病细胞免疫的主要成分，常用于狂犬病病毒的诊断、分类和流行病学研究；G 蛋白是构成病毒表面纤突的糖蛋白，具有凝集红细胞的特性，是狂犬病病毒与细胞受体结合的结构，在狂犬病病毒致病与免疫中起着关键作用；M1 蛋白为特异性抗原，并与 M2 构成细胞表面抗原。因此，只要能够高效结合 G 蛋白上与其感染细胞相关的关键抗原表位就可以阻断狂犬病毒感染细胞，预防狂犬病。

现有研究文献显示：狂犬病毒 G 蛋白上至少存在 5 个中和表位，分别为 I、II、III、IV 和 mini a。针对这些表位的中和抗体都能有效中和狂犬病毒标准株（如 CVS-11 等）。因而针对这些表位的中和抗体都可能开发为狂犬病毒的被动免疫制剂，我国上市或者在研的不同狂犬病抗体药物的表位选择如下：

表 4-2-2 我国已上市/在研狂犬病抗体药物的表位选择情况

产品名称	公司	表位	适应症	阶段	日期
奥木替韦单抗	华北制药	表位 I	用于狂犬病毒暴露患者的被动免疫	上市	2022.01
SYN023	兴盟生物（南新制药）/深圳龙瑞药业	表位 III、未知表位	SYN023 与狂犬病疫苗联用，用于疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫治疗	NDA	2022.05
GR1801	智翔金泰	表位 I、III	用于疑似狂犬病毒暴露患者的被动免疫	III 期	2022.09
NM57S/NC08	华北制药	表位 I、II	用于狂犬病毒暴露患者的被动免疫	I/II 期	2020.09

### 2、患者对不同病毒株或病毒的不同基因型有效免疫的实际需求

虽然针对上述 5 个中和表位的单抗都能有效中和实验室保存的狂犬病毒标准株，但在实际研究中发现，针对这些中和表位开发的中和抗体对少数的狂犬病毒野生株或者不同基因型的狂犬病毒株的中和能力有明显的下降，这其中一个是

较重要的原因：在不同的狂犬病毒野生株或者不同基因型的狂犬病毒株中，狂犬病毒 G 蛋白的某一个中和表位的序列出现了变异，这些变异可能会导致针对该表位单抗的中和能力下降，存在病毒逃逸的可能性。因此，WHO 推荐使用至少包含抗狂犬病病毒的两种抗体混合物的单克隆抗体“鸡尾酒”，作为狂犬病人免疫球蛋白的替代品用于暴露后预防，以保证单抗制剂对不同病毒株或病毒的不同基因型的有效性。

智翔金泰的 GR1801 是双特异性抗体，可以同时靶向结合狂犬病毒 G 蛋白的表位 I、III，另外，GR1801-002 初步临床试验也显示：GR1801 不同剂量（0.05mg/kg、0.1mg/kg）下联合疫苗 7 天内的抗体滴度水平显著优于狂犬病人免疫球蛋白（HRIG）联合疫苗（标准疗法）。上述研究结果提示：GR1801 可以满足患者对不同病毒株或病毒的不同基因型有效免疫的实际需求。

### 3、狂犬病被动免疫领域尚未满足的临床需求

（1）我国狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多

根据《狂犬病预防控制技术指南》，中国每年疑似狂犬病病毒暴露（即被狗等咬伤的患者）约为 4,000 万人。90% 以上的暴露就诊人群为 II 级和 III 级暴露，其中 III 级暴露约 40%。由此测算，II 级暴露人数为 2,000 万人，III 级暴露人数为 1,600 万人。根据《狂犬病暴露预防处置专家共识（2019）》，狂犬病病毒 III 级暴露需要使用狂犬病被动免疫制剂，当判断病例存在严重免疫功能缺陷等影响疫苗免疫效果的因素时，II 级暴露者也应该给予狂犬病被动免疫制剂。

综上，我国狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多，至少超过 1,600 万人。

（2）我国狂犬病人免疫球蛋白供给有限

狂犬病人免疫球蛋白由供浆员接种狂犬病疫苗，待其血液抗体水平 $\geq 10\text{IU/ml}$ 时捐献血浆，经提取而成。受生物原材料来源（供浆员捐献血浆）受限，我国狂犬病人免疫球蛋白供给有限。2020 年和 2021 年，中检院批签发的狂犬病人免疫球蛋白数据如下：

表 4-2-3 中检院狂犬病人免疫球蛋白批签发数据

项目	2020 年		2021 年	
	批次	万瓶	批次	万瓶
狂犬病人免疫球蛋白	169	1,208	158	NA

注：中检院在 2021 年 5 月之后仅公布狂犬病人免疫球蛋白批签发的批次，不再公布狂犬病人免疫球蛋白的批签发瓶数。

### (3) 市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求

在血液制品行业发展早期过程中，由于世界范围内陆续发生血液制品安全事件，所以各国政府逐渐加强了监管，促进了血液制品行业技术的快速提升，加速了企业间的兼并重组，血液制品行业集中度得到大幅提升。我国对血液制品管理严格，对每一批血液制品执行批签发制度，我国血液制品安全性良好。尽管血液制品生产工艺要求较高，血液制品经过筛检及灭活病毒处理，但仍不能完全排除含有病毒等未知病原体引起血源性疾病传播的可能。狂犬病人免疫球蛋白属于血液制品，市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求。

### (4) 我国狂犬病人免疫球蛋白实际使用比例低

高发省份的监测数据显示，我国 90% 以上的狂犬病毒暴露就诊人群为 II 和 III 级暴露，其中 III 级暴露约 40%。III 级暴露者中，仅 15% 左右使用被动免疫制剂，市场存在对狂犬病被动免疫制剂的需求。

## 4、对未来市场空间的影响

随着人民生活水平的提高以及安全意识的增强，狂犬病被动免疫制剂重要性逐步在医生和患者中得到充分认知，GR1801 产品作为有效性和安全性良好的抗狂犬病毒双特异性抗体，预计未来市场空间广阔。

**(三) 国内抗狂犬病被动免疫领域单抗、双抗的最新研发进展、临床阶段，是否存在竞争激烈的风险；**

国内抗狂犬病被动免疫领域上市及临床的抗体产品共有 4 个。其中，华北制药的奥木替韦单抗 2022 年 1 月获批上市，兴盟生物的单抗产品 SYN023 于 2022 年 5 月获得 NDA 受理，智翔金泰的双抗产品 GR1801 和华北制药的单抗产品 NM57S/NC08 处于临床阶段。国内抗狂犬病被动免疫领域不存在竞争激烈的风险。

(四) 国内已上市竞品的销售情况；GR1801 与国内已上市同类竞品在用药方式、主要临床数据、药物安全性及有效性、用药成本等方面的比较情况；

### 1、国内已上市竞品的销售情况

公司 GR1801 产品的抗体药物竞品为华北制药生产的奥木替韦单抗，该产品于 2022 年 1 月获批上市，暂未有销售数据。

公司 GR1801 产品的狂犬病人免疫球蛋白的竞品约包含 10 多家厂商，其 2020 年批签发数量为 1,208 万瓶。

### 2、GR1801 与国内已上市同类竞品的比较情况

GR1801 与国内已上市同类竞品的比较情况如下：

表 4-2-4 GR1801 与国内已上市同类竞品的比较情况

项目	狂犬病人免疫球蛋白	狂犬单抗	狂犬双抗
用药方式	及时彻底清创后，于受伤部位用本品总剂量的 1/2 作皮下浸润注射，余下 1/2 进行肌内注射（头部咬伤者可注射于背部肌肉）。	判定为Ⅲ级狂犬病毒暴露者及按照Ⅲ级狂犬病毒暴露处置者，应当立即处理伤口并在暴露部位注射本品，且应联合使用狂犬病疫苗。 按照 20IU/kg 的剂量、依据暴露者体重计算注射剂量，一次足量使用。 如果注射部位解剖学结构允许，应当按照计算剂量将本品全部浸润注射到伤口周围，所有伤口无论大小均应当进行浸润注射。对于不易发现或不易检查到的伤口，如果解剖学结构允许，应将本品尽可能靠近假定伤口进行肌肉注射。对于黏膜暴露，如果解剖学结构允许，仍建议进行局部或周围浸润注射或尽可能靠近假定暴露部位进行肌肉注射。	及时彻底清创后，于受伤部位用本品总剂量的 1/2 作皮下浸润注射，余下 1/2 进行肌内注射（头部咬伤者可注射于背部肌肉）。
临床数据（有效性）	主要用于被狂犬或其他携带狂犬病毒动物咬伤、抓伤患者的被动免疫，效价标准为不低于 100IU/mL。	在Ⅲ级疑似狂犬病毒暴露人群中注射后第 7 天狂犬病毒中和抗体几何平均浓度（GMC）比较结果显示，重组人源抗狂犬病毒单抗注射液联合狂犬病疫苗非劣效于狂犬病人免疫球蛋白（HRIG）联合狂犬病疫苗。	GR1801 不同剂量下联合疫苗 7 天内的抗体滴度水平显著优于 HRIG 联合疫苗（标准疗法）

项目	狂犬病人免疫球蛋白	狂犬单抗	狂犬双抗
临床数据 (安全性)	无明显不良反应	II期临床试验受试者总体耐受性好，无因不良反应而退出试验。III期临床试验受试者总体安全性良好。	试验组安全性良好，不良事件发生率与对照组相当。
用药成本	单次治疗费用为约1,050-1,218元。	单次治疗费用为约3,588元。	未上市

上述对比提示：GR1801 与竞品的使用方法一致；GR1801 不同剂量下联合疫苗 7 天内的抗体滴度水平显著优于 HRIG 联合疫苗（标准疗法），GR1801 药物效果良好；GR1801 安全性与对照组相当，GR1801 药物安全性良好；狂犬单抗定价显著高于狂犬病人免疫球蛋白提示公司 GR1801 上市后有望获得较好的市场销售单价。

#### （五）结合上述问题分析产品是否满足市场空间大的要求。

结合上述分析，公司产品 GR1801 满足市场空间大的要求，理由如下：

##### 1、潜在患者人数众多

根据《狂犬病预防控制技术指南》，我国狂犬病病毒暴露后需要给予狂犬病被动免疫制剂的患者人数众多，至少超过 1,600 万人/年。

##### 2、市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求

尽管血液制品生产工艺要求较高，血液制品经过筛检及灭活病毒处理，但仍不能完全排除含有病毒等未知病原体引起血源性疾病传播的可能。狂犬病人免疫球蛋白属于血液制品，市场存在对非血液制品狂犬病被动免疫制剂的需求。

##### 3、市场规模大且现有产品供给有限

高发省份的监测数据显示，我国 90% 以上的狂犬病毒暴露就诊人群为 II 和 III 级暴露，其中 III 级暴露约 40%。III 级暴露者中，仅 15% 左右使用被动免疫制剂。以狂犬病人免疫球蛋白销售单价测算，15% 左右使用被动免疫制剂的销售规模约为 21.14-24.52 亿元。狂犬病被动免疫制剂市场规模大且现有产品供给有限。

##### 4、狂犬单抗及双抗上市将提升市场规模

由于狂犬病人免疫球蛋白供应紧张且民众存在对血液制品潜在安全性的担

忧，狂犬病人免疫球蛋白渗透率较低。狂犬单抗生产稳定、产品均一，且不存在血液制品潜在的安全性问题，狂犬双抗在狂犬单抗优点的基础上，可以同时提供两个表位的保护，已经上市的奥木替韦单抗定价远高于狂犬病人免疫球蛋白。预计狂犬单抗及双抗上市将提升市场规模。

#### **（六）请保荐机构核查并发表明确意见。**

##### **1、核查程序**

（1）访谈智翔金泰高级管理人员；

（2）查阅了狂犬病人免疫球蛋白、狂犬单抗奥木替韦单抗的产品说明书以及奥木替韦单抗注射液（CXSS2000039）申请上市技术审评报告；

（3）查阅了广州药品集团采购平台（<https://gpo.gzggzy.cn/>）2022年1-6月狂犬病人免疫球蛋白和2022年4月单抗奥木替韦单抗的挂网价格；

（4）查阅了券商研究报告，查阅了中检院公开的狂犬病人免疫球蛋白批签发数据；

（5）查阅了CDE临床试验登记平台；

（6）查阅了狂犬病预防控制技术指南（2016版）。

##### **2、核查结论**

经核查，保荐机构认为，发行人GR1801产品满足市场空间大的要求。

#### **4.3 关于市场空间测算**

**根据保荐工作报告，公司产品立足于未被满足临床需求，具备市场空间大的特点。**

**请发行人说明：（1）市场空间测算过程及依据，相关数据来源是否权威客观，假设、模型等是否谨慎；（2）是否存在与公司主要核心产品适应症相同、作用机理相同或类似的竞品，但其销售情况较差的情形，若存在，说明公司自身产品市场空间优于竞品的其他明确、可靠证据。**

**请保荐机构对发行人主要核心产品市场空间测算的数据、假设等来源的客**

观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在明显夸大情形进行核查，说明核查结论，并就发行人是否符合“市场空间大”的上市条件发表明确意见。

**【回复】**

（一）市场空间测算过程及依据，相关数据来源是否权威客观，假设、模型等是否谨慎；

**1、市场空间测算过程及依据、相关数据来源**

发行人主要核心产品市场空间测算过程及依据、相关数据来源情况如下：

表 4-3-1 市场空间计算公式及数据来源

序号	参数	计算公式	数据来源
(1)	年总人口数预测	-	中国人口信息网, 疾病负担研究 (GBD) 统计及预测数据
(2)	A 适应症的患病率	-	流行病学数据来自公开文献、诊疗指南等
(3)	A 适应症目标患者人群	= (1) × (2)	-
(4)	竞品及本品上市渗透率	结合本品及竞品上市进度, 合理预计本品及竞品渗透率。	类似药品的销售额来自公开发表的券商研究报告或上市公司年报
(5)	同靶点药物渗透率合计	= 竞品及本品上市渗透率合计	-
(6)	本品占同靶点药物市场比例 (乐观)	= (4) 项中本品渗透率 ÷ (5)	-
(7)	本品占同靶点药物市场比例 (保守)	= (6) × 50%	-
(8)	本品预计 A 适应症年治疗费用	参考已上市竞品的平均年治疗费用, 考虑本品上市时间, 给予一定的价格折扣, 后续每年降价 5%。	竞品的平均年治疗费用采用公开获得竞品单价乘以年使用量
(9)	本品预计 A 适应症年销售额 (乐观)	= (1) × (2) × (5) × (6) × (8)	-
(10)	本品预计 A 适应症年销售额 (保守)	= (1) × (2) × (5) × (7) × (8)	-
(11)	本品预计 A 适应症年销售额	= ((9) + (10)) ÷ 2	-
.....	.....	.....	.....
(22)	本品预计 B 适应症年销售额	计算公式同 A 适应症	-
(23)	本品预计年销售额	= (11) + (22)	-



序号	参数	计算公式	数据来源
(24)	研发成功率	结合全球及中国药品市场研发情况，利用全球及中国数据，采用插入法计算研发成功率。	《Clinical Development Success Rates 2006-2015》 《中国医药研发 40 年大数据》
(25)	研发成功率调整后年销售额	= (23) × (24)	-

## 2、假设及模型是否谨慎

### (1) A 适应症目标患者人群估算的假设及模型

A 适应症目标患者人群=年总人口数预测×A 适应症的患病率

年总人口数预测来自中国人口信息网及疾病负担研究（GBD）统计及预测数据；A 适应症的患病率来自公开文献或诊疗指南。

以 GR1501 银屑病适应症为例：2028 年（峰值收入年份）总人口数预测为 14.27 亿人；银屑病患病率为 0.50%，其中斑块状银屑病占比为 80%，数据来自《中国银屑病诊疗指南（2018 完整版）》。由此计算，2028 年斑块状银屑病适应症目标患者人群为 570.95 万人。

综上，A 适应症目标患者人群估算的假设及模型严谨，数据来源权威客观。

### (2) 竞品及本品上市渗透率的假设及模型

结合本品及竞品上市进度，合理预计本品及竞品渗透率。

以 GR1501 银屑病适应症为例：

#### 1) 抗 IL-17A 单克隆抗体药物渗透率预计

抗 IL-17A 单克隆抗体的主要竞品为：TNF- $\alpha$  拮抗剂、IL-12/23 拮抗剂和小分子药物阿普米司特。海外头对头临床数据显示：IL-17A 拮抗剂优于 TNF- $\alpha$  拮抗剂和 IL-12/23 拮抗剂，IL-23 拮抗剂优于 IL-17A 拮抗剂。结合主要药物的临床价值及药品价格，合理预计抗 IL-17A 单克隆抗体药物的市场渗透率。预计抗 IL-17A 单克隆抗体药物 2028 年的市场渗透率 18.93%。

#### 2) GR1501 在抗 IL-17A 单克隆抗体药物中的占有率预计

中国已有 3 款抗 IL-17A 单克隆抗体药物上市，GR1501 为第一个进入 III 期

临床试验阶段的中重度银屑病适应症在研药物<sup>2</sup>。假设 GR1501 注射液上市的未来 5-10 年，在考虑研发成功率的前提下，预计有 4 个新产品上市，则国内预计届时会有 7 个同靶点同适应症的生物制剂新药上市，GR1501 注射液预计排在第 4 位，且为第一个国产抗 IL-17A 单克隆抗体药物。预计成功上市品种计算过程如下：

表 4-3-2 预计成功上市品种的计算过程

单位：个

临床分期	I 期	II 期	III 期	合计
药品数量（银屑病适应症）	1	4	3	8
研发成功率	42.90%	46.50%	68.17%	-
预计成功上市品种	0.43	1.86	2.05	4

注：药品数量来源为 CDE 登记的临床试验数量。

预计 GR1501 排名在 4 位，在 GR1501 上市时，市场上已有 3 个产品上市，其按照上市时间先后进行放大，设定不同竞品的阶段渗透率，同时后续会陆续有临床前和国外产品（后进者）进入市场，竞争市场份额。IL-17A 拮抗剂渗透率为所有上市 IL-17A 拮抗剂药品渗透率之和，GR1501 所占市场份额为当年 GR1501 渗透率占 IL-17A 拮抗剂渗透率的百分比。预计 GR1501 在 2024 年一季度上市，预计 2028 年销售达峰。综合测算后，预计 2028 年 IL-17A 拮抗剂药物的市场渗透率为 18.93%，乐观预计 2028 年 GR1501 占 IL-17A 拮抗剂药物市场份额的 21.12%，保守估计占市场份额的 10.56%。

综上，竞品及本品上市渗透率的假设及模型严谨，数据来源权威客观。

### （3）本品年治疗费用的假设及模型

参考已上市竞品的年治疗费用，考虑本品上市时间，给予一定的价格折扣，后续每年降价 5%。

以 GR1501 银屑病适应症为例：竞品司库奇尤单抗 2022 年价格为 1,188 元/支（进入医保后），按一年治疗期限统计，则年治疗用量为 34 支，年治疗费用为 4.04 万元。公司预计 2024 年 GR1501 上市首年的年治疗费用为 2.46 万元，并在 2028 年下降至 2.01 万元。

<sup>2</sup> Bimekizumab 未在中国登记银屑病适应症的 III 期临床，因此智翔金泰的 GR1501 为第一个进入 III 期临床试验阶段的中重度银屑病适应症在研药物。

综上，本品年治疗费用的假设及模型严谨，数据来源权威客观。

#### （4）本品预计年销售额的假设及模型

本品预计 A 适应症年销售额=（目标患者人数×同靶点药物渗透率×本品市场比例（乐观）×年治疗费用+目标患者人数×同靶点药物渗透率×本品市场比例（保守）×年治疗费用）÷2。

以 GR1501 银屑病适应症为例：2028 年预计年销售额=（570.95×18.93%×21.12%×2.01+570.95×18.93%×10.56%×2.01）÷2=33.16 亿元。

#### （5）研发成功率的假设及模型

根据《Clinical Development Success Rates 2006-2015》，全球药物 2006 年至 2015 年 I 期临床到获批成功率为 9.6%，其中 I 期到 II 期成功率为 63.2%，II 期到 III 期为 30.7%，III 期到 NDA/BLA 为 58.1%，NDA/BLA 到获批为 85.3%；根据《中国医药研发 40 年大数据》援引 Pharmaprojects 的统计数据，中国整体临床通过率约为 34%，其中生物制品约为 42.9%。主要原因有两方面：①国内新药更多是做“me-too”“me-better”，即在跟随已经上市或将要上市的药物寻找新分子药物进行研发；②监管部门出于扶持民族创新药企，迫使进口原研药品降价的目的，对自主研发药企有一定政策倾斜。基于以上两点，参考全球新药研发成功率并辅以中国研发成功率的历史经验，计算得出 I 期临床产品研发成功上市的概率为 42.9%，II 期临床产品研发成功上市的概率为 46.50%，III 期产品研发成功上市的概率为 68.17%，NDA/BLA 阶段产品研发成功上市的概率为 90.71%。

综上，研发成功率的假设及模型严谨，数据来源权威客观。

#### （6）研发风险调整后的年销售额假设及模型

研发风险调整后的年销售额=年销售额×研发成功率

以 GR1501 中重度银屑病适应症为例：2028 年研发风险调整后 GR1501 中重度银屑病适应症销售额预计为：33.16×68.17%=22.61 亿元。

综上，研发风险调整后的年销售额假设及模型严谨，数据来源权威客观。

(二) 是否存在与公司主要核心产品适应症相同、作用机理相同或类似的竞品，但其销售情况较差的情形，若存在，说明公司自身产品市场空间优于竞品的其他明确、可靠证据。

公司进入 II 期及 III 期临床的主要核心产品为 GR1501、GR1801 和 GR1802。上述品种适应症相同、作用机理相同的类似竞品销售情况如下：

表 4-3-3 GR1501、GR1801 和 GR1802 作用机理相同的竞品销售情况

产品	类似竞品	全球销售额（亿美元）			中国销售额（亿元人民币）		
		上市时间	2020 年	2021 年	上市时间	2020 年	2021 年
GR1501	司库奇尤单抗	2015 年	39.95	47.18	2019 年	≈5.00	≈15.00
	依奇珠单抗	2016 年	17.89	22.13	2019 年	NA	NA
	布罗利尤单抗	2017 年	NA	NA	2020 年	NA	NA
	Bimekizumab	2021 年	未上市	0.04 [注 1]	未上市	未上市	未上市
GR1801	奥木替韦单抗	未上市	未上市	未上市	2022 年	未上市	未上市
GR1802	度普利尤单抗 [注 2]	2017 年	35.34	52.49	2020 年	NA	≈6.00

注 1：2021 年 Bimekizumab 在德国、英国、瑞典和荷兰共实现 400 万欧元的销售收入。

注 2：度普利尤单抗全球销售额数据的单位为亿欧元。

GR1501 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为司库奇尤单抗、依奇珠单抗、布罗利尤单抗和 Bimekizumab，根据公开信息，仅获得司库奇尤单抗和依奇珠单抗的全球销售数据以及司库奇尤单抗的中国区销售数据，司库奇尤单抗和依奇珠单抗销售情况良好，销售收入快速增长。

GR1801 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为奥木替韦单抗，于 2022 年 1 月于中国获批上市，暂无销售数据。

GR1802 适应症相同、作用机理相同的类似竞品为度普利尤单抗，度普利尤单抗全球及中国销售情况良好，销售收入快速增长。

综上，不存在与公司主要核心产品适应症相同、作用机理相同或类似竞品，但其销售情况较差的情形。

(三) 请保荐机构对发行人主要核心产品市场空间测算的数据、假设等来源的客观性和权威性，测算过程是否谨慎合理，测算结果是否存在明显夸大情形进行核查，说明核查结论，并就发行人是否符合“市场空间大”的上市条件发表明确意见。

## 1、核查程序

(1) 访谈智翔金泰高级管理人员；

(2) 复核市场空间测算的假设及模型，并对其合理性和严谨性进行复核；

(3) 复核市场空间测算的全部数据来源，并重复计算；

(4) 获得了《中国银屑病诊疗指南（2018 完整版）》《狂犬病暴露后预防处置中被动免疫制剂的规范使用》《Clinical Development Success Rates 2006-2015》《中国医药研发 40 年大数据》等文献，对上述数据进行了复核；

(5) 获得了《康诺亚生物（2162 HK）：首次覆盖：自免赛道前景广阔，研发进度全球领先（海通国际）》、诺华公司年报、礼来公司、赛诺菲公司年报等公开研究报告或年报，对司库奇尤单抗、依奇珠单抗、度普利尤单抗等境内外销售数据进行复核；

(6) 查询了广东药品和医用耗材采购平台（<https://gpo.gzggzy.cn/>），对公司主要产品的竞品价格进行复核。

## 2、核查结论

经核查，保荐机构认为，发行人主要核心产品市场空间测算的数据、假设等来源客观，具有权威性，测算过程谨慎合理，测算结果不存在明显夸大情形，发行人符合“市场空间大”的上市条件。

## 5. 关于生产及商业化安排

根据招股说明书，发行人核心产品仍处于研发阶段，已启动专业销售团队的组建工作。

请发行人披露：目前以及未来商业化以及规模化生产的安排，并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示。

请保荐机构核查并发表明确核查意见。

### 【回复】

（一）请发行人披露：目前以及未来商业化以及规模化生产的安排，并就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示；

发行人已在招股说明书“第六节 一、（四）主要经营模式”中补充披露如下内容：

#### “3、商业化及生产模式

截至本招股说明书签署日，发行人产品仍处于研发阶段，目前所生产的样品仅用于临床研究和前期研究，并未实现自有产品的商业化大规模生产。

在后续新药生产准备方面，发行人在研产品的临床研究样品均为自主生产。截至本招股说明书签署日，公司已经建成 4,200L（2\*2,000L 和 200L）抗体原液生产规模和两条制剂生产线，预充针灌装生产线产能为 182 万支/年；西林瓶灌装生产线的产能为 500 万支/年。

为进一步夯实产能，公司将快速完成抗体产业化基地项目一期改扩建建设，新增 20,000L 的生物发酵产能，一期改扩建项目采用一次性生物反应器结合不锈钢配储液系统，建成后将快速实现 GR1501、GR1603 和 GR1802 等产品的大规模商业化生产，提高新产品的工艺放大研究和临床样品制备能力。

公司亦将尽快启动抗体产业化基地项目二期建设，二期项目第一阶段建设预计在 2025 年完成，将新增 30,000L 的生物发酵产能，二期项目拟采用不锈钢生物反应器结合不锈钢配储液系统，建成后将为 GR1802、GR1803、GR1901、GR2001、GR2102 等产品的商业化生产提供充足的产能保证，进一步降低生产成本，实现规模效益。二期项目第二阶段建设预计在 2028 年完成。二期项目建设

完成后，公司抗体生产能力有望在国内处于同类公司前列。

抗体产业化基地项目一期项目、一期改扩建和二期项目的建设均按照中国 GMP、美国 cGMP 和欧盟 GMP 的标准开展，建成后将符合中国 GMP 的要求，也可开展欧美发达国家临床样品制备；在完成生产设施建设的同时，公司将加强工艺开发能力，提高单位产能，提升药品生产能力，进一步降低抗体药物生产成本，提高公司产品的竞争力。

#### 4、销售模式

公司是一家创新驱动型生物制药企业，截至本招股说明书签署日，公司产品仍处于研发阶段，尚未开展商业化销售业务，发行人的在研产品 GR1501、GR1801 预计将在未来三年内陆续上市，发行人根据在研产品目前的临床进展及上市审评进度，已启动专业销售团队的组建工作，未来随着产品获批上市，发行人计划通过自有销售团队和寻求合作伙伴的方式进行产品销售。

销售准备方面，公司正在启动组建一支高素质、专业化的营销团队，营销团队将负责产品准入、学术推广、市场拓展等。公司将引进具备相关领域丰富专业知识和较强市场开拓能力的人才，负责产品在全国各省市的开拓，同时公司将通过参加国内外学术会议、各类展会及学术活动等形式对产品进行推广。公司将根据产品上市计划时间表，确保各团队人员在产品上市前到位，同时制定好团队管理系统和考核系统，为产品上市做好充分准备。

公司将制定明确的、可落地的市场战略。在产品上市之前，公司将进行深入的市场研究，充分了解市场上竞争对手的情况，并制定差异化策略。此外，公司会根据产品和区域特点选择与具有成熟专业推广能力的企业进行合作，加速实现新药的市场渗透，最大限度地实现药物的可及性。在产品定价方面，公司将根据国内和国际市场特点及竞争对手的价格，同时结合支付方式、医疗保险等政策，制定具有竞争力的价格策略，切实减轻患者负担。”

已经在招股说明书“第四节 一、经营风险”中补充披露：

##### “（七）药品生产风险

公司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。药品生产过程环节复杂，流程繁多，随着公司未来产品逐步商业化

生产，可能会出现原材料缺乏、生产过程未能严格遵循相关监管标准或其他监管要求等情形，从而导致未来的商业化出现重大延迟，进而对公司的业务及经营业绩产生重大不利影响。

#### （八）市场推广及销售不及预期的风险

创新药物研发成功后，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。截至本招股说明书签署日，公司尚未有产品获准上市销售，公司并无商业化销售产品的经验。公司预计招聘销售团队，启动销售准备工作，但公司存在销售团队招募进度不及预期，从而对药品的商业化推广带来一定的不利影响。此外，药品获批上市到销售放量，需要经过医院招标、医保准入等一系列环节。若公司销售团队的市场推广能力不达预期，未来获准上市的药物未能在医生、患者、医院或医疗领域其他各方取得市场认可，将对公司实现产品商业化并获得经济效益造成不利影响。

#### （九）生物制品集中带量采购的风险

生物制品研发费用高，制造难度大，行业的进入门槛高，生物制品的销售单价也较高。若未来公司的产品参加集中带量采购，将降低品种的销售价格及毛利率，降低企业的盈利能力。”

### （二）请保荐机构核查并发表明确核查意见；

#### 1、核查程序

（1）访谈发行人高级管理人员，了解发行人目前以及未来商业化以及规模化生产的安排，了解发行人后续新药生产和销售准备情况；

（2）查阅公司董事会相关决议，查阅董事会决议中关于未来发展战略的叙述。

#### 2、核查意见

发行人已在招股说明书中就其后续新药生产和销售准备情况进行充分的信息披露并作相应的风险揭示。



## 6. 关于研发资金需求

根据招股说明书，公司尚未盈利且存在大额累计亏损，发行人多款药物进入临床研究阶段并新建相关生产基地，资金需求持续增加，最近一期长期借款金额为 5.36 亿。

请发行人说明：（1）目前及未来研发活动、基地建设、日常经营及银行借款的归还等资金需求情况；现有资金储备、融资渠道、融资能力是否足以支持发行人开展经营活动；公司如何应对资金需求，资金管理及内部控制是否有效，是否存在重大流动性风险；（2）达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平。

请保荐机构核查并发表核查意见。

### 【回复】

（一）目前及未来研发活动、基地建设、日常经营及银行借款的归还等资金需求情况；现有资金储备、融资渠道、融资能力是否足以支持发行人开展经营活动；公司如何应对资金需求，资金管理及内部控制是否有效，是否存在重大流动性风险

#### 1、发行人目前及未来研发活动、基地建设、日常经营及银行借款的归还等资金需求情况

发行人是一家创新驱动型生物制药公司，主要经营活动包括创新生物药的研发和产业化，现已立项开发了多款单克隆抗体药物和双特异性抗体药物。为尽快实现在研产品的商业化，公司需要在临床开发、市场推广等诸多方面投入大量资金，因此在未来较长时间内仍具有较大的资金需求。

结合公司的银行贷款余额、在研项目预算及基地建设规划，发行人未来五年的资金需求如下：

单位：万元

类别	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度
研发资金需求[注 1]	30,594.10	35,487.54	42,787.36	32,486.65	16,671.88
基地建设资金需求	9,323.85	13,426.28	44,664.01	60,256.78	37,035.64
贷款本金及利息还款计划[注 2]	3,732.66	6,509.21	13,257.24	18,690.36	20,390.97

类别	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度
其他资金需求[注 3]	11,933.03	13,126.33	14,438.97	15,882.86	17,471.15
<b>合计资金需求</b>	<b>55,583.64</b>	<b>68,549.36</b>	<b>115,147.58</b>	<b>127,316.65</b>	<b>91,569.64</b>

注 1：研发资金需求包含研发相关的研发和中试、药理毒理、临床、样品生产等相关费用；

注 2：未来各期贷款利息的测算中假设利率水平为 4.94%，该利率为公司根据 2022 年 7 月贷款利率换算的年化利率；

注 3：其他资金需求主要为人力成本、运营成本等支出。

## 2、发行人现有资金储备、融资渠道、融资能力以及在研品种的商业化可以支持发行人开展经营活动

发行人是一家创新驱动型生物制药公司，在研品种均为创新药，且尚无产品获批上市，发行人仍将面临持续、大额的研发投入，发行人的短期发展仍将主要依赖于外部融资，长期发展则依赖于在研品种的商业化。

凭借良好的市场声誉和富有竞争力的创新药研发实力，发行人已于 2021 年 9 月完成了一轮私募股权融资，由深圳富海等 14 家投资机构入股，融资规模 6.00 亿元。发行人还具有便捷的信贷融资渠道，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人已在重庆农村商业银行取得合计 10.00 亿元的最高额授信，尚有未使用授信余额 3.57 亿元。此外，发行人银行信用良好，具备新申请银行贷款的融资能力，2022 年 8 月，招商银行重庆分行已同公司签订战略合作协议，拟向公司提供 5 亿元贷款额度；重庆农村商业银行巴南支行同公司签订战略合作协议，新增不超过 10 亿元的授信额度。在资金储备方面，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人账面货币资金和银行理财产品余额合计 4.05 亿元。发行人的现有账面资金储备和银行贷款可以支持发行人短期内开展经营活动。

截至本问询函回复签署日，发行人在研品种 GR1501 为国内企业首家进入 III 期临床试验的抗 IL-17 单克隆抗体，中重度斑块状银屑病适应症预计 2024 年获批上市，放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症预计 2025 年上市；GR1801 疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫预计 2025 年上市；GR1802 中重度特应性皮炎适应症预计 2026 年上市。上述产品陆续商业化产生的现金流将逐步缓解发行人的资金压力。

综上所述，发行人现有资金储备、融资渠道、融资能力以及在研品种的商业化可以支持发行人开展经营活动。

### 3、发行人可通过新申请银行贷款、对外提供技术服务等方式应对资金需求，发行人的资金管理及内部控制有效，短期内不存在重大流动性风险

发行人为应对资金需求，已提前开展银行贷款的沟通工作。2022年8月，招商银行重庆分行已同公司签订战略合作协议，拟向公司提供5亿元贷款额度；重庆农村商业银行巴南支行同公司签订战略合作协议，新增不超过10亿元的授信额度。公司将综合考虑本次IPO的推进速度、贷款的资金成本和公司的短期资金需求等因素，择机申请银行贷款。此外，公司可依托自身技术，在不影响产品管线开发进度的前提下，通过对外提供技术服务、积极申请各类政府基金/补助等多种方式应对资金需求。

为加强财务会计核算，强化财务监督作用，确保公司资产安全完整、提高企业经济效益，公司以《会计法》《公司法》《企业会计准则》等法律法规为依据，结合公司的具体情况，依据所处行业环境和自身经营特点，制定了《财务管理制度》《固定资产管理制度》《药品研发项目管理制度》《知识产权管理制度》《采购管理制度》《合同管理制度》《对外投资管理制度》《对外担保管理制度》《关联交易管理制度》等内部管理制度，并严格按照上述管理制度的要求对货币资金有关事项进行管理，确保与资金管理相关的内部控制制度建立健全并获得有效执行。

根据信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）出具的《内部控制鉴证报告》（XYZH/2022BJAA11B003号），公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于2022年6月30日在所有重大方面保持了与财务报表相关的有效内部控制。综上所述，发行人可通过新申请银行贷款等方式应对资金需求，发行人在资金管理和内部控制方面有效，短期内不存在重大流动性风险。

鉴于发行人自设立以来专注于药品研发，连续数年发生较大的研发费用支出，且尚无产品获批上市，如若在研品种的商业化进展不及预期，则发行人存在资金不足的风险，具体内容详见发行人招股说明书“第四节 四、（一）资金不足的风险”部分相关内容。

#### （二）达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平

公司未来几年上市的核心品种为GR1501、GR1801和GR1802。

GR1501针对中重度斑块状银屑病适应症的III期临床试验已于2021年7月

完成全部受试者入组，并于 2022 年 9 月完成全部受试者的随访，计划在完成数据清理统计后提交新药上市申请，预计 2024 年初获批上市；GR1501 针对放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症的 III 期临床试验计划 2023 年 3 月完成入组，2024 年二季度完成 III 期临床试验并提交上市申请。

GR1801 已于 2022 年 10 月进入疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫适应症的 III 期临床试验。

GR1802 针对中重度特应性皮炎适应症的 II 期临床试验已于 2022 年 8 月签署首例知情同意书；针对慢性鼻窦炎伴鼻息肉适应症的 II 期临床试验预计于 2022 年第三季度正式启动。

结合上述研发进度，公司研发进度最快的 GR1501 产品将于 2024 年产生收入，GR1801 产品将于 2025 年产生收入，GR1802 产品将于 2026 年产生收入。公司预计 2026 年至 2027 年可实现盈亏平衡。现就经营发展趋势、经营要素等前瞻性信息分析如下：

1、主营业务所处产业环境持续向好。医药制造行业受到《国家创新驱动发展战略纲要》等国家战略和政策的支持和鼓励。

2、产品管线布局趋于成熟。截至本问询函回复签署日，发行人 6 个产品（涵盖 9 个适应症）已进入临床研究阶段，临床适应症涵盖中重度斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎、系统性红斑狼疮、特应性皮炎、哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、狂犬病被动免疫、多发性骨髓瘤和急性髓系白血病等多个治疗领域。此外公司还有 1 个产品已提交 IND 申请，5 个品种处于临床前研究阶段，上述各项产品研发进展顺利。

3、GR1501、GR1801 和 GR1802 产品研发进度符合预期，有望在 2024 年至 2026 年陆续上市，市场空间广阔。

4、研发费用保持一定规模。公司根据业务发展需求、流动资金管理情况以及未来产品销售可能产生的现金流预测等多方面因素，加快推进临床前及已进入临床阶段的产品的开发，预计将保持较高的研发投入。

5、资本性支出方面，随着进入临床的在研品种不断增加，发行人将持续对产业化基地等生产、研发设施进行资本性投入，预计未来资本性投入将保持较高

水平。

6、销售费用方面，发行人目前尚未建成销售体系，未来，随着 GR1501 递交上市申请，公司销售人员薪酬、市场推广等费用将逐步增长，销售费用占收入比例亦将随之提升。

7、管理费用方面，公司根据经营业务发展实际需要配备合理的人员，随着公司规模的扩大，管理费用将保持一定幅度的增长。

综上所述，若上述假设条件及前瞻性信息均能实现或符合预期，公司预计 2026 年至 2027 年将实现盈亏平衡且实现正的经营活动现金净流量。

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，受该预测的假设条件所限，该预测性信息与公司未来的实际情况可能存在一定的偏差。

### **（三）核查过程及核查结论**

#### **1、核查程序**

（1）了解发行人未来研发活动、基地建设规划、日常经营情况及银行借款的归还等资金需求情况；

（2）了解发行人的财务状况、融资渠道、融资能力、发行人的资金管理及内部控制情况，分析发行人的资金状况；

（3）查阅了公司与招商银行重庆分行、重庆农村商业银行巴南支行签订的战略合作协议；

（4）查阅了发行人关于产品销售收入、毛利率、期间费用等财务数据的测算表，与发行人报告期内相应的财务数据进行了比对，对发行人实现盈亏平衡的主要经营要素水平进行了复核。

#### **2、核查结论**

经核查，保荐机构认为，发行人现有资金储备、融资渠道、融资能力以及在研品种的商业化可以支持发行人开展经营活动，发行人具备通过新申请银行贷款应对资金需求的能力，发行人资金管理及内部控制有效，不存在重大流动性风险；基于发行人假设的主要经营要素水平，发行人可在 2026 年至 2027 年实现盈亏平衡。

## 7. 关于终止项目

根据招股说明书：1) 2022年3月，公司终止了GR1405和GR1401项目的研发，GR1401项目累计投入为5,310.04万元，GR1405项目累计投入为15,906.74万元；2) GR1405为抗PD-L1单克隆抗体药物，项目终止原因为竞争激烈；GR1401为全人源抗EGFR单克隆抗体注射液，系2014年7月上海智翔与众合医药（被君实生物吸收合并）、永卓博济合作研发项目，其终止原因为GR1401研发策略调整为与GR1405联合用药，因GR1405终止研发而终止该项目；3) 核心技术人员单继宽、钱军华曾在众合医药任职，单继宽现任永卓博济（上海）生物医药技术有限公司董事，并持有永卓博济20%股权。

根据保荐工作报告：1) 永卓博济主要从事单抗研发，人源化CD20单抗转让给上海医药；永卓博济2011年取得人源抗EGFR单抗的专利，转让给君实生物，后转让给智翔金泰；2) 单继宽系永卓博济的创始股东，其作为董事、股东，不负责具体业务；3) 永卓博济承诺不再从事任何其他与生物医药相关的研发、生产和销售活动，未来不会发生导致单继宽发生任何违反竞业禁止协议的行为。

请发行人说明：（1）上海智翔与众合医药、永卓博济合作研发涉及的权利义务划分约定以及费用承担情况；终止项目相关专利及临床研究成果的后续处理、是否存在纠纷或潜在纠纷；（2）人源抗EGFR单抗的研发及专利取得过程、转让给发行人的原因及背景，发行人取得相关专利后采取三方研发模式的原因，上述转让交易价格及确定依据以及合作期间的费用承担情况，是否存在关联方利益输送；（3）永卓博济的主要股东背景、实际控制人，单继宽在永卓博济和发行人处承担的具体工作内容，结合永卓博济从事抗体药物研发及单继宽的任职情况，说明报告期内永卓博济与发行人是否存在利益冲突、单继宽是否实际违反竞业禁止或董事相关义务；（4）发行人的研发管线及合作方的选取及是否审慎、是否履行相关程序；目前在研产品是否面临类似的市场竞争激烈、无法达到优效治疗进而终止项目的风险。

请保荐机构、发行人律师进行核查，说明核查过程、方式、依据并发表明确核查意见。

【回复】

(一) 上海智翔与众合医药、永卓博济合作研发涉及的权利义务划分约定以及费用承担情况；终止项目相关专利及临床研究成果的后续处理、是否存在纠纷或潜在纠纷；

## 1、上海智翔与众合医药、永卓博济合作研发涉及的权利义务划分约定以及费用承担情况

上海智翔与众合医药（2015 年被君实生物吸收合并）、永卓博济于 2014 年 7 月 21 日签订《技术转让合同》（以下简称“原合同”、“原协议”），上海智翔决定在众合医药、永卓博济已获得的全人源抗 EGFR 抗体（产品代码为：GR1401）阶段性成果的基础上与众合医药、永卓博济联合开发以获得该品种的药物临床研究批件乃至新药证书并进行商业化，最终实现该品种的上市销售，三方就合作研发的主要权利义务约定如下：（1）上海智翔通过向众合医药、永卓博济分别支付该项目的技术转让费，以取得该项目的现有研究成果及相关专利的独占使用权；（2）上海智翔承担联合开发所需要的全部投入，众合医药、永卓博济依据项目完成情况分阶段向上海智翔让渡其所拥有的全人源抗 EGFR 抗体的合法权益；（3）在进入合同约定的第 3 阶段（II 期研究）后，除非其他两方违反保密约定，上海智翔不得单方终止合同；（4）上海智翔单方面拥有决定合同是否继续履行的权利且不承担任何违约、赔偿责任，若上海智翔根据分阶段开发工作的进展和结果，决定在某一阶段终止开发，则上海智翔在书面通知其他方后，合同自上海智翔通知之日终止。

上海智翔已承担自《技术转让合同》签订之日起，全人源抗 EGFR 抗体项目的后续研发费用。

## 2、终止项目相关专利及临床研究成果的后续处理、是否存在纠纷或潜在纠纷

### (1) GR1401 产品

2022 年 7 月，上海智翔、君实生物和永卓博济签署了《技术转让合同之补充协议》（以下简称“补充协议”），对 GR1401 项目终止之后各方的权利义务进行了约定。补充协议的主要内容如下：

## “一、知识产权归属

### 1、分子序列和用途专利

分子序列和用途专利归丙方（永卓博济）所有，甲方（上海智翔）乙方（君实生物）丙方三方在签署补充协议 2 个月内，协助丙方完成分子序列和用途专利的权利人变更，变更后，丙方为该分子序列和用途专利的唯一权利人。

### 2、乙丙方提供的技术情报、技术资料和细胞株

原协议签署后，乙丙方已经将其从事的全人源抗 EGFR 抗体药物研究所形成的技术情报和资料移交给甲方，已经将全人源抗 EGFR 抗体药物的细胞株交付给甲方。

补充协议签署后，甲方将从乙丙方接收到的相关技术资料归还丙方。甲乙丙三方同意，上述技术资料的知识产权归属于丙方。

补充协议签署后，甲方将从乙丙方接收到的细胞株归还丙方。甲乙丙三方同意，上述细胞株的所有权和知识产权归属于丙方。

### 3、GR1401 产品非临床研究、临床试验批件及临床研究知识产权及数据

原协议签署后，甲方在乙丙方前期技术积累的基础上，完成了全人源抗 EGFR 抗体药物的剩余非临床研究，获得了临床试验批件，并于 2017 年开展了 GR1401 产品的 I 期临床研究。

补充协议签署后，甲乙丙三方同意，甲方独立进行研究的 GR1401 产品的所有知识产权和数据归属于甲方，临床试验批件归属于甲方。

## 二、权利义务终止

### 1、原合同权利义务终止

补充协议签署之后，原合同约定的各方权利义务终止。

### 2、原合同履行确认

甲乙丙各方确认，截至补充协议签署日，各方都已经完整履行了原合同约定的权利义务，甲方已经完整履行了原合同约定的全部义务（包括但不限于截至原合同终止之日对应阶段的付款义务）。



### 三、后续开发的约定

甲乙丙三方确认，全人源抗 EGFR 抗体药物处于原合同约定的第 2 阶段（第 2 阶段：I 期临床研究。该阶段包括的工作内容有：I 期临床样品的制备，生产工艺的优化，临床方案的拟定，临床研究工作的组织和实施，临床研究工作的总结）。

补充协议签署后，甲乙丙三方均可以独立或合作寻求对外许可全人源抗 EGFR 抗体药物，甲乙丙三方的对外许可收益分成如下：

#### 1、对第三方许可的知识产权及收益分成

甲乙丙三方一致同意对第三方许可三方拥有的全人源抗 EGFR 抗体药物的全部知识产权、细胞株所有权、临床试验批件和相关数据，甲乙丙三方的权益分成比例为：50:15:35；即甲方获得收益的 50%，乙方获得收益的 15%，丙方获得收益的 35%。

#### 2、善意原则

甲乙丙各方均善意处理对外许可全人源抗 EGFR 抗体药物（产品代码为：GR1401）事宜，甲乙丙各方均有义务相互配合完成对第三方的产品许可。

#### 3、对第三方许可协议的签署

对第三方许可协议需由甲乙丙三方共同与第三方签署。”

#### （2）GR1405 产品

上海智翔与无锡药明康德生物技术有限公司于 2014 年 12 月签署了《技术开发合同》，上海智翔（委托方）采取委托开发的模式委托药明生物（受托方）进行抗 PD-L1 靶点人源化创新抗体药的发现项目。

根据《技术开发合同》，受托方同意，就候选化合物的分子结构氨基酸序列申请相关 PCT 专利后，将中国大陆专利申请人变更为委托方，使委托方成为该专利（专利申请）在中国大陆地区的唯一合法拥有者并且享受独占使用权，以及获得基于此专利基础上的相关创新药物在中国大陆区域内的独家生产营销权。

委托方向受托方支付“PD-L1 新抗体药的发现研究”研究开发费用总额为人民币 3,400 万元整。款项分六期支付，其中前四期（2,150 万元）已经支付，第五期付款条件（委托方拟启动 III 期临床研究，在 II 期临床试验并获得总结报告

之后 10 个工作日内向受托方支付该项目研究开发经费的 630 万元整) 和第六期款项的付款条件 (即上海智翔获得“抗 PD-L1 人源化创新抗体药”CFDA 新药证书) 尚未成就, 智翔金泰无需支付第五期和第六期款项。

根据《技术开发合同》约定, “任何一方可在以下情形提前终止本合同: (a) 一方向另一方发出提前 3 个月的终止通知, ……”。

根据《技术开发合同》约定: “如本合同提前终止, 委托方应向受托方支付截止合同终止日时受托方已开展的项目以及已履行的所有不可撤销的义务应收取的研究开发费用。受托方应根据本合同规定的应属于委托方的知识产权或者权利 (包括但不限于独占知识产权、共享知识产权、独占使用权、非独占使用权、独占经营生产权、专利权等), 将受托方已开展的项目以及已履行的所有不可撤销的义务所产生的研究成果的属于委托方或委托方有权拥有、持有或使用的部分移交或授权给委托方。”

综上, 本协议的性质为委托开发协议, 上海智翔作为委托方享有抗 PD-L1 靶点人源化创新抗体药的发现项目中国大陆地区的专利权, 根据协议约定, 上海智翔向药明生物提前 3 个月发出终止通知, 即终止本协议, 本协议终止后, 本项目中国大陆地区的知识产权归属上海智翔。

上海智翔已经于 2022 年 5 月向药明生物发出终止通知, 因此无需与药明生物另行签署终止协议或补充协议。

**(二) 人源抗 EGFR 单抗的研发及专利取得过程、转让给发行人的原因及背景, 发行人取得相关专利后采取三方研发模式的原因, 上述转让交易价格及确定依据以及合作期间的费用承担情况, 是否存在关联方利益输送;**

### **1、全人源抗 EGFR 抗体的研发及专利取得过程**

全人源抗 EGFR 抗体系永卓博济自主研发取得的新型候选药物分子, 2012 年 3 月, 永卓博济与众合医药签订《新型全人抗 EGFR 抗体的联合开发》技术转让合同, 约定双方共同开发该项目; 2014 年 7 月, 上海智翔与众合医药、永卓博济签订《技术转让合同》, 约定三方联合开发全人源抗 EGFR 抗体。全人源抗 EGFR 抗体的研发及专利取得过程如下:

表 7-1 全人源抗 EGFR 单抗的研发及专利取得过程

时间	实施主体	研发过程	专利取得过程
2012 年 3 月以前	永卓博济	分子发现阶段：永卓博济独立完成全人源抗 EGFR 抗体分子及分子评价工作。	2011 年 12 月永卓博济提交发明专利申请
2012 年 3 月至 2014 年 7 月	众合医药	部分非临床研究：完成了细胞株构建，完成了动物药效评价等临床前研究。	2013 年 6 月发明专利申请公布
2014 年 7 月至今	上海智翔	部分非临床研究：进一步完成了成药性研究、细胞库构建、工艺开发，生产临床试验用药，并获得临床试验批件。 临床研究：开展 I 期临床研究。	2015 年 5 月实质审查生效； 2018 年 4 月发明专利权授予

## 2、转让给发行人的原因及背景

### (1) 新型全人源抗 EGFR 抗体项目情况及其价值

截至 2014 年，国外已经上市的抗 EGFR 抗体药物有两个，分别是：

1) 西妥昔单抗（爱必妥<sup>®</sup>），适应症为二线或三线治疗结直肠癌，FDA 批准与伊立替康联用二线治疗伊立替康单用无效的 EGFR 高表达的病人，或者单用治疗伊立替康不能耐受的 EGFR 高表达的病人；与放疗联用二线治疗头颈部鳞状细胞癌；在欧洲批准用于转移性结直肠癌的一线治疗，头颈部鳞状细胞癌的一线治疗。2004 年在美国上市，2006 年在中国上市，2013 年全球销售额 8.82 亿欧元。

2) 帕尼单抗（Vectibix<sup>®</sup>），FDA 批准用于三线单用治疗 EGFR 高表达的转移性结直肠癌（mCRC），欧洲批准单用治疗氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康失败后的 EGFR 高表达、无 KRAS 突变的 mCRC 病人。2006 年上市，2013 年全球销售额为 3.89 亿美元。

上海智翔引进的新型全人源抗 EGFR 抗体是针对已经上市的安进公司的帕尼单抗（Vectibix<sup>®</sup>），利用抗体工程技术平台，改变抗体亚型，由 IgG2 亚型改变成为 IgG1 亚型，并进行框架区序列优化从而形成全新序列的抗 EGFR 全人源抗体分子，该抗体分子具有与帕尼单抗相同的靶点结合特性，同时由于抗体亚型不同，该抗体分子有更强的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）生物学活性；由于适当降低了亲和力，该抗体分子可能具有更好的安全性。

预期新型全人源抗 EGFR 抗体有着更高的安全性，新型全人源抗 EGFR 抗体项目具有较高的价值。

## (2) 众合医药将项目转让给上海智翔的原因

众合医药将项目转让给上海智翔的原因是：截至 2014 年 6 月末，众合医药账面货币资金及交易性金融资产合计约 1.65 亿元，众合医药彼时立项研发的单抗项目共有 6 个，进度最快的重组人源抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体注射液（UBP1211，阿达木单抗生物类似药）已经递交临床试验申请，众合医药的研发资金不足以支持全部 6 个项目的后期研发开支，因此寻求将新型全人源抗 EGFR 抗体对外转让后合作开发。

## (3) 上海智翔受让新型全人源抗 EGFR 抗体的原因

上海智翔受让新型全人源抗 EGFR 抗体的原因是：①上海智翔刚刚设立，需要通过项目的快速引进，建立完整的研发体系；②上海智翔看好新型全人源抗 EGFR 抗体的市场前景。

## 3、发行人取得相关专利后采取三方研发模式的原因

新型全人源抗 EGFR 抗体项目的历史背景：2012 年 3 月 12 日，众合医药和永卓博济签署的《技术转让合同》就新型全人源抗 EGFR 抗体的联合开发进行了约定：本项目在永卓博济所拥有的专利基础上，由众合医药出资进行联合开发。联合研发分为三个阶段实施，第一阶段为临床前研究，第二阶段为临床研究，第三阶段为生产和上市销售。双方约定，在众合医药进行实质性研究后引入第三方共同实施本合同，则双方所享有的收益按照引入第三方时所处的不同阶段采用不同比例进行分配，其中：①如果引入第三方时处于第 1 阶段中，则众合医药分享收益的 30%，永卓博济分享收益的 70%；②如果引入第三方时处于第 2 阶段中，则众合医药分享收益的 50%，永卓博济分享收益的 50%；③如果引入第三方时处于第 3 阶段中，则众合医药分享收益的 70%，永卓博济分享收益的 30%。

此外，该合作研发并共同分享未来收益的模式亦为创新药研发领域常见的业务模式，符合行业惯例。就该新型全人源抗 EGFR 抗体项目而言，永卓博济完成了分子发现阶段工作后，由众合医药负责完成了部分非临床研究，发行人在前述研究成果的基础上继续进行部分非临床研究并在获得临床试验批件后开展 I 期临床研究，后续三方根据研发贡献及合同约定共享收益。

基于上述历史背景，当新型全人源抗 EGFR 抗体项目引入上海智翔进行开发

时，各方选择了三方合作研发的模式。

#### 4、上述转让交易价格及确定依据以及合作期间的费用承担情况，是否存在关联方利益输送

新型全人源抗 EGFR 抗体项目的交易价格采用创新药合作项目中常见的首付款+里程碑付款+销售提成的定价模式。转让价格由上海智翔、众合医药和永卓博济协商确定，具体条款约定及付款情况如下：

表 7-2 全人源抗 EGFR 抗体项目转让交易价格

阶段	条款约定	付款金额 (万元)
首付款	总计 660 万元，其中合同签订一周支付 160 万元，验证合格支付 500 万元。	660.00
里程碑付款	第 1 阶段验收完成	500.00
	第 3 阶段验收完成	500.00
	第 4 阶段验收完成	500.00
	第 5 阶段验收完成	500.00
	<b>里程碑合计</b>	<b>2,000.00</b>
销售提成	年销售额在 1 亿元以内部分，提成比例为 3%；年销售额在 1 亿元至 5 亿元之间部分，提成比例为 4%；年销售额大于 5 亿元部分，提成比例为 5%。	-

上海智翔支付的费用包括永卓博济、众合医药前期研究费用的技术补偿金、专利独占实施许可费、专利转让费等，转让后上海智翔拥有全人源抗 EGFR 抗体的现有研发成果和中国区域内的专利独占使用权。

上述交易价格系综合考虑前期研发支出、研发成果和交易的合理商业利润之后经三方协商确定，具备合理性，不存在关联方利益输送；合作期间的研发费用均由上海智翔依据合作协议约定全额承担，不存在关联方利益输送的情形。

上述交易价格与市场类似交易价格相近，具有合理性，具体情况如下：

表 7-3 市场类似转让项目的交易价格

单位：万元

药物名称	EGFR	PD-L1	CD20	CE-磷苯妥英钠注射液[注 1]
许可方	众合医药、永卓博济	药明生物	永卓博济	Sedor
被许可方	上海智翔	上海智翔	上海医药	新通药物
首付款	660	440	100	-

药物名称	EGFR	PD-L1	CD20	CE-磷苯妥英钠注射液[注 1]
开发里程碑付款	2,000	2,960	3,460	310 万美元
销售里程碑	0	0	0	-
销售提成	3%-5%	3%-5%	3%-5%	-

注 1：资料来源于《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之申请文件审核问询函的回复》。

综上，新型全人源抗 EGFR 抗体项目的交易价格与市场类似交易价格相近，具有合理性，不存在关联方利益输送的情形。

(三) 永卓博济的主要股东背景、实际控制人，单继宽在永卓博济和发行人处承担的具体工作内容，结合永卓博济从事抗体药物研发及单继宽的任职情况，说明报告期内永卓博济与发行人是否存在利益冲突、单继宽是否实际违反竞业禁止或董事相关义务；

#### 1、永卓博济的主要股东背景、实际控制人

永卓博济的股权结构如下：

表 7-4 永卓博济股权结构

序号	股东名称	出资额（万元）	股权比例
1	张卓兵	50.00	50.00%
2	JIE LIU	30.00	30.00%
3	单继宽	20.00	20.00%
合计		100.00	100.00%

永卓博济的控股股东及实际控制人为张卓兵，其个人简历如下：张卓兵先生于 1988 年 7 月获得新疆大学生物学学士学位；1995 年 7 月毕业于清华大学，获得生物化学系硕士学位。张卓兵先生于 1997 年 1 月至 2004 年 5 月，担任烟台麦得津生物医药有限公司部门经理；2005 年 5 月至 2008 年 10 月，担任加拿大 Viron Therapeutics Inc. 科研人员；2008 年 11 月至 2011 年 9 月，担任南京先声药物研究院生物药物研究所副所长；2011 年 11 月至 2015 年 11 月，担任众合医药董事兼副总经理；2011 年 2 月至今，担任永卓博济的董事长；2016 年 5 月至今，担任君实生物副总经理；2016 年 12 月至今，担任君实生物执行董事。

永卓博济的第二大股东 JIE LIU 为美国斯坦福大学干细胞生物再生医学研究所蛋白质工程与分子免疫学主任。

永卓博济的第三大股东为单继宽，现任智翔金泰董事长。

## 2、单继宽在永卓博济和发行人处承担的具体工作内容

表 7-5 单继宽在永卓博济和发行人处承担的工作内容

时间区间	关联单位	具体工作内容
2011.2 至今	永卓博济	担任永卓博济董事，在董事会层面对永卓博济的发展规划及项目选择等进行决策，未担任永卓博济管理人员，未与永卓博济建立劳动合同关系。
2012.5-2014.5	众合医药	董事、副总经理，参与众合医药阿达木单抗生物类似药项目的组织实施。
2014.6 至今	发行人及上海智翔	董事长，负责制定公司的经营计划和投资方案，主持企业的重大决策等。

## 3、结合永卓博济从事抗体药物研发及单继宽的任职情况，说明报告期内永卓博济与发行人是否存在利益冲突、单继宽是否实际违反竞业禁止或董事相关义务

### (1) 永卓博济从事抗体药物研发及单继宽的任职情况

永卓博济在 2011 年 2 月至 2011 年 11 月期间从事抗体药物研发，在永卓博济实际控制人张卓兵的带领下，共研发两个项目，分别为 CD20 和 EGFR，其中 CD20 项目已经许可给上海医药进行后续开发，EGFR 项目在 2012 年许可给众合医药进行开发，后在 2014 年引入上海智翔共同开发。2011 年 11 月，张卓兵加入众合医药，自 2011 年 11 月之后，永卓博济未再从事新的抗体药物研发项目。

2011 年 2 月永卓博济成立至今，单继宽在永卓博济担任董事职务，在董事会层面对永卓博济的发展规划及项目选择等进行决策，未担任永卓博济管理人员，未与永卓博济建立劳动合同关系。

### (2) 报告期内永卓博济与发行人是否存在利益冲突

报告期内，永卓博济未从事任何药物的研发活动，与发行人不存在利益冲突。

### (3) 单继宽是否实际违反竞业禁止或董事相关义务

单继宽仅在永卓博济担任董事职务，未担任永卓博济管理人员，未与永卓博济建立劳动合同关系，永卓博济及发行人对单继宽的任职情况均无异议，且永卓博济在 2011 年 11 月之后，不再从事药物研发活动。因此，单继宽持有永卓博济 20% 股权并担任永卓博济董事的行为未违反竞业禁止或董事相关义务。

(四) 发行人的研发管线及合作方的选取及是否审慎、是否履行相关程序；目前在研产品是否面临类似的市场竞争激烈、无法达到优效治疗进而终止项目的风险。

#### 1、发行人的研发管线及合作方的选取及是否审慎、是否履行相关程序

发行人的研发管线仅 GR1401 项目和 GR1405 项目涉及合作方情况，且均已终止，发行人的其他在研管线均不涉及合作研发情形。

##### (1) 终止研发项目

发行人已终止项目 GR1401 和 GR1405 均为引进开发品种，上海智翔为引入该等品种进行了系统的科学决策，既履行了产品可行性分析、候选品种的技术指标分析等商业和研发维度的决策程序，还执行了重大合作项目审批等公司治理层面的内部控制决策程序，其中发行人从永卓博济购买 GR1401 品种的交易因涉及重大关联交易，已于交易前获得上海智翔股东会的审议通过，符合上海智翔的公司治理要求。

GR1401 和 GR1405 的研发立项在当时具有合理性，上海智翔设立于国内生物医药产业早期发展时期，由于当时的国内生物医药研发公司尚未建立完整的创新药研发体系，缺乏完整的技术创新平台，导致同时期开发的品种主要为国外已获批上市重磅药品的快速跟进，GR1401 和 GR1405 即为此类情形，其立项开发符合国内药物发展的行业背景，具有合理性。

##### (2) 在研项目

随着发行人在源头创新方面逐渐建立了基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台、双特异性抗体药物发现技术平台等五个技术平台，发行人已形成完整的创新药物发现、工艺开发、临床研究和商业化生产的完整药品研发生产体系。秉承为患者持续提供可信赖、可负担的生物技术药物，满足人民群众临床需求的发展方针，发行人逐步建立了完全自主研发的创新药研发管线，因此现有管线具有合理性。

公司在研发管线选取方面建立了系统的决策程序，涵盖公司发展战略、项目立项程序、产品可行性分析、产品市场空间预测以及内部审批决策等多个维度，所有在研管线均经系统的科学决策而实施，具有合理性。



## 2、目前在研产品是否面临类似的市场竞争激烈、无法达到优效治疗进而终止项目的风险

公司在研产品 GR1501 和 GR1801 相对竞品进度较快，其中 GR1501 为国内企业首家进入 III 期临床试验的抗 IL-17 单克隆抗体，GR1801 是国内首家进入临床的抗狂犬病病毒 G 蛋白双特异性抗体，已进入 III 期临床试验阶段。GR1802 用于中重度哮喘和中重度特应性皮炎处于 II 期临床试验阶段、慢性鼻窦炎伴鼻息肉适应症处于 I 期临床试验阶段。上述在研品种的国内竞争情况如下：

表 7-6 GR1501、GR1801 和 GR1802 的国内市场竞争情况

药品名称	目标适应症	研发进度	国内市场竞争情况					
			上市		NDA	III 期临床	II 期临床	I 期临床
			进口	国产				
GR1501	中重度斑块状银屑病	III 期	3	0	0	4	7	0
	中轴型脊柱关节炎	III 期						
	狼疮性肾炎	IND 获批						
GR1801	疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫	III 期	0	1	1	1	1	0
GR1802	哮喘	II 期	1	0	0	1	7	1
	中重度特应性皮炎	II 期						
	慢性鼻窦炎伴鼻息肉	I 期						
	慢性自发性荨麻疹	IND 申报获受理						

截至本问询函回复签署日，GR1501、GR1801 和 GR1802 的临床进展顺利，临床结果符合公司预期，并且已上市的同靶点药物较少，对应的市场仍存在巨大的临床需求，故不存在因市场竞争激烈、无法达到优效治疗而终止的风险。关于前述进度较快品种的竞争风险，发行人已在招股说明书风险因素章节提示相关风险，具体参见“第四节 一、（一）GR1501、GR1801 和 GR1802 的市场竞争风险”部分内容。

对于公司的其他早期在研品种，由于仍处于早期临床阶段或临床前研究阶段，因此存在较高的失败风险，具体参见招股说明书“第四节 一、（三）其他产品的研发风险”部分内容。

## （五）核查过程和核查意见

### 1、核查程序

就上述事项，保荐机构及发行人律师履行了以下核查程序：

（1）查阅上海智翔与众合医药、永卓博济签订的《技术转让合同》及《技术转让合同之补充协议》及上海智翔、药明生物签订的《技术开发合同》，查询药物临床试验登记与信息公示平台，并访谈君实生物、永卓博济的相关人员，了解新型全人源抗 EGFR 抗体项目和抗 PD-（L）1 单克隆抗体项目的合作背景、主要约定、定价方式及目前进展情况；

（2）获取并查验与上海智翔所签合作协议类似的合同，查询相关公开披露信息，了解创新药研发领域的合作模式和交易定价；

（3）查询中国及多国专利审查信息查询网站并访谈永卓博济实际控制人及君实生物高级管理人员，了解全人源抗 EGFR 单抗的研发及专利取得的过程；

（4）获取并查验新型全人源抗 EGFR 抗体（GR1401）项目和抗 PD-（L）1 单克隆抗体项目的合作协议及款项支付凭证，查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、人民法院公告网、人民检察院案件信息公开网等网站，了解上海智翔的履约情况和涉诉情况；

（5）获取并查验公司产品决策相关的内部审批资料，了解上海智翔选取研发管线及合作方所履行的内部决策程序；

（6）获取并查验永卓博济的企业档案资料、财务报表、相关业务合同及其书面说明，并访谈永卓博济的实际控制人，了解永卓博济的工商登记情况和实际经营情况；

（7）获取并查验永卓博济的企业档案资料、发行人及其子公司的工商资料、会议文件及单继宽的调查表、劳动手册、离职证明，了解单继宽于永卓博济和发行人及其子公司处的任职情况；

（8）查阅发行人说明文件，并查询药物临床试验登记与信息公示平台，了解公司在研产品相关的研发进展。

## 2、核查意见

经核查，保荐机构及发行人律师认为：上海智翔系根据与合作方之间的约定终止 GR1401 和 GR1405 项目，不存在纠纷或潜在纠纷；全人源抗 EGFR 抗体的转让交易价格系综合考虑前期研发支出、研发成果和交易的合理商业利润等因素后经三方协商确定，具备合理性，发行人承担了合作期间的费用，不存在关联方利益输送的情形；报告期内永卓博济与发行人不存在利益冲突，单继宽不存在实际违反竞业禁止或董事相关义务的情形；发行人的研发管线及合作方的选取审慎并履行了内部相关决策程序；目前发行人的在研产品均为创新药，存在巨大的临床需求，不存在因市场竞争激烈、无法达到优效治疗进而终止的风险，但是早期在研品种存在研发失败的风险。

## 8. 关于同业竞争

根据招股说明书：1) 控股股东、实际控制人控制的其他企业共有 9 家主营业务涉及医药领域，其中宸安生物从事重组多肽药物研发及产业化，精准生物及子公司从事 CAR-T 细胞治疗技术的研究，智飞生物及其子公司从事疫苗的研发、生产及销售；2) 实际控制人控制的 9 家医药企业产品定位、技术领域等均存在区别，产品临床需求也不同。

根据保荐工作报告：1) 发行人 GR1801 与智飞生物的狂犬病疫苗分别属于被动免疫制剂和主动免疫制剂，为互补关系，不能相互替代。此外，发行人在研破伤风、水痘带状疱疹等多款产品，而智飞生物存在破伤风疫苗、灭活水痘带状疱疹疫苗、重组带状疱疹疫苗等产品；2) 在多发性骨髓瘤和急性髓系白血病适应症领域，发行人在研的双抗产品与精准生物的 CAR-T 产品适应症相同，但产品类型及特点存在差异。

请发行人说明：（1）公司在研产品破伤风、水痘带状疱疹等与智飞生物不构成同业竞争的具体依据及合理性；（2）精准生物的主要在研管线布局及适应症领域，结合精准生物相关产品的适应症及覆盖患者人群，说明与发行人在研产品是否构成同业竞争，实际控制人及其控制企业关于避免同业竞争的承诺是否充分、具体；（3）实际控制人近亲属控制的企业是否涉及医药领域、是否与发行人存在同业竞争情形；控股股东、实际控人及其近亲属关于医药产业的布局及主要考虑，相关业务划分是否清晰、是否存在潜在同业竞争或利益冲突风险。

请保荐机构、发行人律师核查，说明核查过程、方式、依据，并发表明确核查意见。

### 【回复】

医药企业有两个重要特点：一是创新驱动，技术壁垒是医药企业的核心壁垒，技术决定了医药企业的竞争格局；二是临床需求，临床需求决定了具体药品是否直接竞争。

基于以上特点，我们从四个层次论证同业竞争。第一个层次是宏观层次，即从产品及技术上对发行人与关联方的业务进行分类，梳理不同企业及产品类型之

间的技术壁垒，确定宏观层次的同业竞争；第二层次是微观层次，即从临床需求的角度逐一对发行人产品（包括在研产品）与关联方产品（包括在研产品）是否相同科室、相同适应症、相同患者群体进行分析，确定微观层次的同业竞争；第三层次是未来发展规划，即从不同业务板块的研发方向技术储备分析，确定是否存在同业竞争；第四层次是在上述分析的基础上，实际控制人出具避免同业竞争的承诺函，从宏观层次和微观层次承诺不构成重大不利影响的同业竞争。

### （一）公司在研产品破伤风、水痘带状疱疹等与智飞生物不构成同业竞争的具体依据及合理性

#### 1、宏观层次（产品和技术）不构成重大不利影响同业竞争的依据

发行人与智飞生物的产品定位、核心技术团队和核心技术存在较大差异，两家企业的主要业务、技术、人员、资产等均独立形成。具体情况如下：

表 8-1 发行人与智飞生物的差异比较情况

项目	发行人及子公司	智飞生物及子公司	比较结果
产品定位	治疗用生物制品，以单克隆抗体、双特异性抗体为主，属于抗体药物。	预防用生物制品，含病毒性疫苗、细菌类疫苗、结核类生物制品。	产品种类存在明显差异
核心技术团队	单继宽、刘志刚、常志远等	杜琳、杨世龙、蒲江等	团队成员彼此独立，不存在交叉
主要技术	基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台；双特异抗体药物发现技术平台；单域抗体（VHH）药物发现技术平台；TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台；新结构重组蛋白药物发现技术平台；重组抗体药物工艺开发平台。	多糖和多糖蛋白结合疫苗技术平台、组分技术平台、灭活疫苗技术平台、基因重组技术平台、mRNA 疫苗技术平台、腺病毒载体疫苗技术平台、人二倍体细胞株技术平台、新型多联多价技术平台、新型佐剂技术平台等。	主要技术存在明显区别
历史沿革	不同业务板块的业务、技术、资产、人员、研发、采购、制造、销售均独立形成。		独立形成

#### 2、微观层次（临床需求）不构成重大不利影响同业竞争的依据

发行人与智飞生物的产品在科室、适应症和适用患者的区别如下：

表 8-2 发行人与智飞生物的产品在科室、适应症和适用患者的区别

科室	适应症	适用患者	发行人		智飞生物	
			阶段	名称	阶段	名称
皮肤科	中重度斑块状银屑病	银屑病患者	III	GR1501		
	银屑病	银屑病患者	临床前	WM1R3		
	特应性皮炎	特应性皮炎患者	II	GR1802		
	治疗 VZV 感染	带状疱疹患者	临床前	GR2201		
风湿免疫科	中轴型脊柱关节炎	中轴型脊柱关节炎患者	III	GR1501		
	系统性红斑狼疮	红斑狼疮患者	I	GR1603		
肾内科/风湿免疫科	狼疮性肾炎	狼疮性肾炎患者	IND 获批	GR1501		
呼吸科	哮喘	哮喘患者	II	GR1802		
	哮喘, COPD	哮喘及慢阻肺患者	临床前	GR2002		
消化内科	肠道炎症性疾病	肠道炎症患者	临床前	WM1R3		
耳鼻喉科	慢性鼻窦炎伴鼻息肉	鼻窦炎伴鼻息肉患者	I	GR1802		
疾控中心 (结防科门诊)、胸 科医院、慢 病医院、结 核病定点 (专科医院)、社区 卫生服务 中心、乡镇 卫生院	狂犬病被动免疫	狂犬病毒 III 级暴露	III	GR1801		
	预防狂犬病	狂犬病毒暴露			III	冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)
	预防狂犬病病毒 (RABV,Rabies virus) 感染引起的相关疾病	狂犬病毒暴露			完成临 床试验	冻干人用狂犬病疫苗 (MRC-5 细胞)
	破伤风被动免疫	破伤风杆菌暴露	临床前	GR2001		
	预防百日咳、白喉和破 伤风杆菌引起的疾病	健康人			I	吸附无细胞百白破(组 份)联合疫苗
	预防百日咳、白喉和破 伤风杆菌引起的疾病	健康人			临床前	百白破基础联合疫苗
	预防水痘	健康人			临床前	灭活水痘带状疱疹疫苗
	预防带状疱疹	健康人			临床前	重组带状疱疹疫苗 (CHO 细胞)
	预防因高危 HPV16/18 型所致下列疾病: 宫颈 癌, 2 级、3 级宫颈上皮 内瘤样病变 (CIN2/3) 和宫颈原位腺癌 (AIS), 1 级宫颈上皮内瘤样病 变 (CIN1)	健康人			上市	四价人乳头瘤病毒疫苗 (酿酒酵母) (进口代理)
	预防由本品所含的 HPV 型别引起的下列疾病: HPV16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的宫颈癌。 以及由 HPV6 型、11 型、	健康人			上市	九价人乳头瘤病毒疫苗 (酿酒酵母) (进口代理)

科室	适应症	适用患者	发行人		智飞生物	
			阶段	名称	阶段	名称
	16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的下列癌前病变或不典型病变：宫颈上皮内瘤样病变(CIN)2/3 级，以及宫颈原位腺癌(AIS)。宫颈上皮内瘤样病变(CIN)1 级。以及 HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的持续感染					
	预防血清型 G1、G2、G3、G4、G9 导致的婴幼儿轮状病毒胃肠炎	健康人			上市	口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗 (Vero 细胞) (进口代理)
	预防该疫苗所含 23 种肺炎球菌血清型 (1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F) 导致的肺炎球菌感染性疾病	健康人			上市	23 价肺炎球菌多糖疫苗 (进口代理)
	预防甲型肝炎病毒引起的疾病	健康人			上市	甲型肝炎纯化灭活疫苗 (人二倍体细胞) (进口代理)
	预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病；也可作为联合用药，用于结核病化疗的辅助治疗	结核潜伏感染人群、结核患者			上市	注射用母牛分枝杆菌
	结核杆菌感染诊断，皮试结果不受卡介苗 (BCG) 接种的影响，也可用于辅助结核病的临床诊断	健康人			上市	重组结核杆菌融合蛋白 (EC)
	预防新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染所致的疾病 (COVID-19)	健康人			附条件上市	重组新型冠状病毒蛋白疫苗 (CHO 细胞)
	预防 A、C、Y、W <sub>135</sub> 群脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎	健康人			上市	ACYW <sub>135</sub> 群脑膜炎球菌多糖疫苗
	预防 A 群、C 群脑膜炎球菌引起的感染性疾病	健康人			上市	A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗
	预防 A 群和 C 群脑膜炎球菌引起的流行性脑脊髓膜炎	健康人			上市	A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗

科室	适应症	适用患者	发行人		智飞生物	
			阶段	名称	阶段	名称
	预防由 b 型流感嗜血杆菌引起的侵袭性感染	健康人			上市	B 型流感嗜血杆菌结合疫苗
	预防本株病毒引起的流行性感	健康人			完成临床试验	流感病毒裂解疫苗
	预防本株病毒引起的流行性感	健康人			完成临床试验	四价流感病毒裂解疫苗
	预防诺如病毒感染引起的急性胃肠炎	健康人			II	四价重组诺如病毒疫苗(毕赤酵母)
	预防 MERS 病毒引起的相关疾病	健康人			临床前	重组 MERS 病毒疫苗
	预防由轮状病毒引起的腹泻	健康人			临床前	双价重组轮状病毒疫苗(毕赤酵母)
	预防乙型肝炎	健康人			临床前	重组乙型肝炎疫苗(汉逊酵母)
	预防乙型脑炎	健康人			临床前	乙型脑炎灭活疫苗
	出生 3 个月以内的婴儿或 3 个月以上用 5IU PPD 皮试试验阴性者预防结核病	健康人			I	皮内注射用卡介苗
	结核病的临床辅助诊断、结核病流行病学调查及卡介苗 (BCG) 接种后机体免疫反应的监测。与鉴别用体内诊断试剂 (重组结核杆菌融合蛋白 (EC), TB-RD1 区蛋白) 联用, 可用于鉴别未接种 BCG 或 BCG 接种后转阴, 且未感染结核杆菌人群、BCG 接种后维持阳性人群、结核杆菌感染人群	健康人			I	卡介苗纯蛋白衍生物
	预防结核分枝杆菌潜伏感染人群结核病发病	健康人			II	冻干重组结核疫苗
	治疗和预防原发性或复发性膀胱原位癌; 预防处于 Ta 或 T1 期的膀胱乳头状瘤行经尿道切除后的肿瘤复发。	肿瘤康复患者			临床前	治疗用卡介苗
	预防肺炎链球菌引起的感染性疾病	健康人			申报上市	23 价肺炎球菌多糖疫苗
	预防肺炎链球菌引起的感染性疾病	健康人			III	15 价肺炎球菌结合疫苗
	预防由疫苗覆盖血清型肺炎球菌引起的侵袭性疾病	健康人			临床前	多价肺炎球菌结合疫苗



科室	适应症	适用患者	发行人		智飞生物	
			阶段	名称	阶段	名称
	预防志贺氏菌引起的传染性疾	健康人			III	福氏宋内氏痢疾双价结合疫苗
	预防脑膜炎球菌引起的感染性疾	健康人			III	ACYW <sub>135</sub> 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗
	预防 EV71 感染引起的疾	健康人			II	肠道病毒 71 型灭活疫苗
	预防呼吸道合胞病毒引起的感染性疾	健康人			临床前	呼吸道合胞病毒 (RSV) 疫苗
	预防轮状病毒引起的腹	健康人			I	灭活轮状病毒疫苗
	预防 EV71、CA16 感染所致的手足口病	健康人			临床前	双价手足口病疫苗
	预防由疫苗覆盖血清群脑膜炎球菌引起的侵袭性感染	健康人			临床前	流脑五联苗
	预防 B 群脑膜炎球菌引起的侵袭性感染	健康人			临床前	重组 B 群脑膜炎球菌疫苗
血液内科	多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤患者	I	GR1803		
	急性髓系白血病	急性髓系白血病患者	启动 I 期临床	GR1901		
肿瘤科	MAGE-A4 阳性的黑色素瘤	黑色素瘤患者	临床前	WM202		
	头颈部鳞癌	头颈部鳞癌患者	临床前	WM215		

综上，发行人产品与智飞生物产品在防疫站 / 疾控中心 / 感染科 / 免疫接种科 / 皮肤科具有相同/相似的适应症，情况如下：

表 8-3 发行人与智飞生物具有相同/相似的适应症产品情况

适应症	患者	发行人	阶段	智飞生物	阶段
狂犬病被动免疫	狂犬病毒 III 级暴露	GR1801	II		
狂犬病主动免疫	狂犬病毒暴露			冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)	III
狂犬病主动免疫	狂犬病毒暴露			冻干人用狂犬病疫苗 (MRC-5 细胞)	完成临床试验
破伤风被动免疫	破伤风杆菌暴露	GR2001	临床前		
预防百日咳、白喉和破伤风杆菌引起的疾	健康人			吸附无细胞百白破 (组份) 联合疫苗	I
预防百日咳、白喉和破伤风杆菌引起的疾	健康人			百白破基础联合疫苗	临床前
治疗 VZV 感染	带状疱疹患者	GR2201	临床前		
预防水痘	健康人			灭活水痘带状疱疹疫苗	临床前
预防带状疱疹	健康人			重组带状疱疹疫苗 (CHO 细胞)	临床前

发行人产品与智飞生物产品相互之间不能替代，不存在竞争关系。具体情况如下：

(i) 狂犬病

表 8-4 发行人与智飞生物涉及狂犬病的品种对比情况

项目	发行人	智飞生物		比对
	GR1801	冻干人用狂犬病疫苗（Vero 细胞）	冻干人用狂犬病疫苗（MRC-5 细胞）	
研究阶段	III 期临床试验	III 期临床试验	完成临床试验	/
产品类型	双特异性抗体（被动免疫）	疫苗（主动免疫）		产品类型不同
产品特点	起效快、保护时间短	起效慢、保护时间长	起效慢、保护时间长	产品特点不同
适应症	疑似狂犬病毒暴露后的被动免疫	确认或可疑狂犬病毒暴露；存在狂犬病病毒暴露风险者	确认或可疑狂犬病毒暴露；存在狂犬病病毒暴露风险者	适应症不同
适用患者	判定为 III 级暴露者	预防型、II 级暴露者、III 级暴露者		适用患者存在差异
用药场所	医院、疾控中心、防疫站、免疫接种科、社区卫生服务中心			用药场所无较大差异

发行人 GR1801 与智飞生物的狂犬病疫苗的适应症不同、患者相近，二者的应用场景差异明显，具体如下：

智飞生物的狂犬病疫苗：属于主动免疫制剂，被疑似动物抓伤或咬伤后，必须接种狂犬病疫苗，最佳接种时间是在受伤后的 24 小时内，最好不要超过 48 小时。狂犬病疫苗是抗原，抗原进入机体后还要经过一系列的免疫反应，使机体生成抗体，才能发挥保护机体不受狂犬病毒侵害的作用，从而有效地预防狂犬病的发生，这一过程需要 2 周左右的时间。

发行人的 GR1801（重组全人源抗狂犬病病毒 G 蛋白双特异性抗体）：属于被动免疫制剂，是一种单克隆抗体药物，注射到人体以后可以迅速发挥保护作用，清除体内入侵的狂犬病毒，通常仅用于出现狂犬病 III 级暴露的伤者，且必须在使用被动免疫制剂的基础上联合主动免疫使用。

综上，智飞生物的狂犬病疫苗与智翔金泰的狂犬病被动免疫制剂为互补关系，不存在替代性、竞争性或利益冲突，同时，两者的用药场景也有区别，因此发行人的 GR1801 和智飞生物的狂犬病疫苗不存在竞争关系，不构成同业竞争。

(ii) 破伤风

表 8-5 发行人与智飞生物涉及破伤风的品种对比情况

项目	发行人	智飞生物		对比
	GR2001	百白破基础联合疫苗	吸附无细胞百白破(组份)联合疫苗	
研究阶段	IND 申请已获受理	临床前	I 期临床试验	均处于前期阶段
产品类型	单克隆抗体 (被动免疫)	疫苗 (主动免疫)		产品类型不同
产品特点	起效快、保护时间短	起效慢、保护时间长		产品特点不同
适应症	破伤风被动免疫	用于预防百日咳、白喉、破伤风		适应症不同
适用人群	受伤后需紧急对抗破伤风的人群	儿童和婴幼儿等需预防百日咳、白喉、破伤风的人群		适用人群不同
用药场所	医院感染科、急诊外科为主	疾控中心、防疫站、免疫接种科、社区卫生服务中心		用药场所有区别

根据国家卫健委《非新生儿破伤风诊疗规范-2019 年版》以及指导原则、专家共识均提示：在非全程免疫或免疫史不详，且伤口为不洁或污染伤口的情况，必须被动免疫制剂联合破伤风疫苗全程免疫使用；其余情形下，均无需使用被动免疫制剂。智飞生物的百白破疫苗与智翔金泰的破伤风被动免疫制剂在产品特点、适用人群、用药场所有明显区分，不存在替代性、竞争性或利益冲突，不构成同业竞争。

(iii) 水痘带状疱疹

表 8-6 发行人与智飞生物涉及水痘带状疱疹的品种对比情况

项目	发行人	智飞生物		比对
	GR2201	灭活水痘带状疱疹疫苗	重组带状疱疹疫苗(CHO 细胞)	
研究阶段	临床前	临床前	临床前	/
产品类型	单克隆抗体 (被动免疫)	疫苗 (主动免疫)		产品类型不同
适应症	用于带状疱疹患者的治疗，加快康复，减轻病症	用于预防水痘	预防带状疱疹	适应症不同
适用患者	带状疱疹患者	健康人		适用患者不同
用药场所	医院皮肤科	疾控中心、防疫站、免疫接种科、社区卫生服务中心		用药场所有差异

发行人的 GR2201 与智飞生物的灭活水痘带状疱疹疫苗、重组带状疱疹疫苗(CHO 细胞)产品类型不同、适应症不同、适用患者不同、用药场所不同，不存在同业竞争。

(二) 精准生物的主要在研管线布局及适应症领域，结合精准生物相关产品的适应症及覆盖患者人群，说明与发行人在研产品是否构成同业竞争，实际控制人及其控制企业关于避免同业竞争的承诺是否充分、具体

1、精准生物的主要在研管线布局及适应症领域，结合精准生物相关产品的适应症及覆盖患者人群，说明与发行人在研产品是否构成同业竞争

(1) 宏观层次（产品和技术）不构成重大不利影响同业竞争的依据

发行人与精准生物的产品定位、核心技术团队和核心技术存在较大差异，两家企业的主要业务、技术、人员、资产等均独立形成。具体情况如下：

表 8-7 发行人与精准生物的差异比较情况

项目	发行人及子公司	精准生物及子公司	比较结果
产品定位	治疗用生物制品，以单克隆抗体、双特异性抗体为主，属于抗体药物。	治疗用生物制品，以改造的免疫细胞作为治疗药物(CAR-T 药物)，属于细胞治疗药物。	产品种类存在明显差异
核心技术团队	单继宽、刘志刚、常志远等	QIAN YE CHENG、杨智、沈俊杰等	团队成员彼此独立，不存在交叉
主要技术	基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台；双特异抗体药物发现技术平台；单域抗体（VHH）药物发现技术平台；TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台；新结构重组蛋白药物发现技术平台；重组抗体药物工艺开发平台。	载体设计平台、抗体设计及开发平台、多靶点平台、CAR 信号筛选平台、通用型细胞治疗平台、肿瘤微环境改造平台、mRNA 技术平台、CAR-T 产品相关的检测服务平台。	主要技术存在明显区别
历史沿革	不同业务板块的业务、技术、资产、人员、研发、采购、制造、销售均独立形成。		独立形成

(2) 微观层次（临床需求）不构成重大不利影响同业竞争的依据

发行人与精准生物的产品在科室、适应症和适用患者的区别如下：

表 8-8 发行人与精准生物的产品在科室、适应症和适用患者的区别

科室	适应症	适用患者	发行人		精准生物	
			阶段	名称	阶段	名称
皮肤科	中重度斑块状银屑病	银屑病患者	III	GR1501		
	银屑病	银屑病患者	临床前	WM1R3		
	特应性皮炎	特应性皮炎患者	II	GR1802		
	治疗 VZV 感染	带状疱疹患者	临床前	GR2201		

科室	适应症	适用患者	发行人		精准生物	
			阶段	名称	阶段	名称
风湿免疫科	中轴型脊柱炎	中轴型脊柱炎患者	III	GR1501		
	系统性红斑狼疮	红斑狼疮患者	I	GR1603		
肾内科/风湿免疫科	狼疮性肾炎	狼疮性肾炎患者	IND 获批	GR1501		
呼吸科	哮喘	哮喘患者	II	GR1802		
	哮喘, COPD	哮喘及慢阻肺患者	临床前	GR2002		
消化内科	肠道炎症性疾病	肠道炎症患者	临床前	WM1R3		
耳鼻喉科	慢性鼻窦炎伴鼻息肉	鼻窦炎伴鼻息肉患者	I	GR1802		
防疫站 / 疾控中心 / 感染科 / 免疫接种科 / 急诊外科	狂犬病被动免疫	狂犬病毒 III 级暴露	III	GR1801		
	破伤风被动免疫	破伤风杆菌暴露	临床前	GR2001		
血液内科	多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤患者	I	GR1803		
	治疗≥18 周岁患有复发/难治性多发性骨髓瘤患者	多发性骨髓瘤患者			I	C-4-29
	急性髓系白血病	急性髓系白血病患者	启动 I 期临床	GR1901	临床前	C-2-X
	3-21 岁患有 CD19 阳性复发难治性急性淋巴细胞白血病	急性淋巴细胞白血病患者			II	pCAR-19B
	22-70 岁患有 CD19 阳性复发/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	急性淋巴细胞白血病患者			I	pCAR-19B
	淋巴瘤	淋巴瘤患者			I	pCAR-19B
	急性淋巴细胞白血病及 B 细胞相关疾病	急性淋巴细胞白血病及 B 细胞相关疾病患者			临床前	D-2-X
	非霍奇金淋巴瘤及 B 细胞相关疾病	非霍奇金淋巴瘤及 B 细胞相关疾病患者			临床前	D-2-X
	急性淋巴细胞白血病及 B 细胞相关疾病	急性淋巴细胞白血病及 B 细胞相关疾病患者			临床前	C-1-144
	CD7 阳性的 T 细胞淋巴瘤及 T 细胞相关疾病	T 细胞淋巴瘤及 T 细胞相关疾病患者			临床前	C-49-X
	CD5 阳性的 T 细胞淋巴瘤及 T 细胞相关疾病	T 细胞淋巴瘤及 T 细胞相关疾病患者			临床前	C-50-X
CD19 阳性的 B 细胞相关疾病	T 细胞相关疾病患者			临床前	C-1-X	
肿瘤科	MAGE-A4 阳性的黑色素瘤	黑色素瘤患者	临床前	WM202		
	头颈部鳞癌	头颈部鳞癌患者	临床前	WM215		
	CD70 表达阳性的晚期肾细胞癌	肾癌患者			I	C-4-29
	CEA 阳性的消化系统、泌尿生殖系统肿瘤	消化系统、泌尿生殖系统肿瘤患者			临床前	C-13-60
	CEA 阳性的消化系统、泌尿生殖系统肿瘤	消化系统、泌尿生殖系统肿瘤患者			临床前	C-13-X

科室	适应症	适用患者	发行人		精准生物	
			阶段	名称	阶段	名称
	PSCA 阳性的消化系统、泌尿生殖系统肿瘤	消化系统、泌尿生殖系统肿瘤患者			临床前	C-15-X
	Claudin18.2 阳性的消化系统、泌尿生殖系统肿瘤	消化系统、泌尿生殖系统肿瘤患者			临床前	C-40-X

综上，发行人两个在研品种与精准生物产品具有相同/相似的适应症，详细情况如下：

表 8-9 发行人与精准生物具有相同/相似的适应症产品情况

适应症	患者	发行人	阶段	精准生物	阶段
多发性骨髓瘤	多发性骨髓瘤患者	GR1803	I 期	C-4-29	I 期
急性髓系白血病	急性髓系白血病患者	GR1901	启动 I 期临床	C-2-X	临床前

在多发性骨髓瘤和急性髓系白血病适应症，公司在研产品与精准生物在研产品适应症相同，但产品类型及特点存在差异，同时，多发性骨髓瘤和急性髓系白血病患者人数相对公司核心产品 GR1501、GR1801、GR1802 等自身免疫疾病、感染性疾病的患者人数较少，多发性骨髓瘤和急性髓系白血病药物 GR1803 和 GR1901 市场空间相对 GR1501、GR1801、GR1802 等较小，公司与精准生物不存在重大不利影响的同业竞争。具体论证过程如下：

(i) 多发性骨髓瘤

表 8-10 发行人与精准生物有关多发性骨髓瘤的品种对比情况

项目	发行人	精准生物	对比
	GR1803	C-4-29 细胞制剂	
研究阶段	I 期临床试验	I 期临床试验	均处于前期阶段
产品类型	双特异性抗体	CAR-T 产品	产品类型不同
靶点	BCMA×CD3	BCMA×CD70	靶点相近
适应症	多发性骨髓瘤	治疗≥18 周岁患有复发/难治性多发性骨髓瘤患者	适应症相近
适用人群	多发性骨髓瘤患者	≥18 周岁患有复发/难治性多发性骨髓瘤患者	患者相近
用药场所	医院血液科		相同

针对多发性骨髓瘤适应症，智翔金泰的 GR1803 与精准生物的 C-4-29 细胞制剂在适用人群方面相近，适应症相近，但二者产品存在较大差别。

精准生物的 C-4-29 为 CAR-T 产品，在体外将免疫 T 细胞经过基因工程技术改造后回输患者体内以攻击肿瘤细胞，其与智翔金泰的 GR1803 双特异性抗体药物在药物设计、分子特性、药品制备过程等均存在显著差异，GR1803 和 C-4-29 目前均定位三线疗法，在用药频次上存在部分差异。具体情况如下：

表 8-11 发行人与精准生物有关多发性骨髓瘤的品种在药学方面对比情况

项目	发行人	精准生物	对比
	GR1803	C-4-29 细胞制剂	
药物设计	在一个分子上能够结合两种不同表位的单抗。药物设计思路是：利用双抗招募 T 细胞杀伤肿瘤细胞。	将肿瘤靶点的抗原受体嵌合到 T 细胞上，改造过的 T 细胞可以识别肿瘤细胞，杀伤肿瘤。药物设计思路是：嵌合抗原受体 T 细胞。	存在较大差异
分子特性	将两个抗体的结构域融合在一起，做成融合分子。	抗原结合的结构域与免疫细胞激活的结构域融合做成融合分子。	存在较大差异
药品制备	哺乳动物细胞表达，分离纯化。	质粒制备、T 细胞制备、转染成细胞治疗药物。	存在较大差异
标准化程度	标准化产品	利用患者的细胞制备，为个性化产品	存在较大差异
使用阶段	目前均为三线疗法	目前均为三线疗法	相同
用药频率	目前为多次用药	目前为单次给药	存在差异

由于 BCMA×CD3 靶点双抗产品和 BCMA×CD70 靶点 CAR-T 产品均属于前沿药物，包括智翔金泰和精准生物在内的生物技术公司都在努力探索这些前沿药物的临床应用。一般来说，医生根据病人既往使用的药物及治疗效果，制定不同治疗方案，以使患者最大获益。

综上，发行人的 GR1803 和精准生物的 C-4-29 细胞制剂主要为产品类型差别，如果二者均获批上市，二者存在一定的竞争关系。目前，GR1803 正处于临床 I 期。根据公司预测，GR1803 产品将于 2030 年上市，届时 GR1803 的收入占公司整体收入比例较小，不会对发行人造成重大不利影响。

(ii) 急性髓系白血病

表 8-12 发行人与精准生物有关急性髓系白血病的品种对比情况

项目	发行人	精准生物	对比
	GR1901	C-2-X 细胞制剂	
研究阶段	启动 I 期临床	临床前	均处于前期阶段

项目	发行人	精准生物	对比
	GR1901	C-2-X 细胞制剂	
产品类型	双特异性抗体	CAR-NK 产品	产品类型不同
靶点	CD123×CD3	CD123	靶点相近
适应症	急性髓系白血病	急性髓系白血病	适应症相同
适用人群	急性髓系白血病患者	急性髓系白血病患者	患者相近
用药场所	医院血液科		相同

针对急性髓系白血病适应症，智翔金泰的 GR1901 与精准生物的 C-2-X 细胞制剂适用人群相近，适应症相同，但二者在产品类型存在较大差别。

精准生物的 C-2-X 为 CAR-NK 产品，在体外将 NK 免疫细胞经过基因工程技术改造后回输患者体内以攻击肿瘤细胞，其与智翔金泰的 GR1901 双特异性抗体药物在药物设计、分子特性、药品制备过程、作用机制等均存在显著差异，GR1901 和 C-2-X 目前均定位三线疗法，在用药频次上存在部分差异。具体情况如下：

表 8-13 发行人与精准生物有关急性髓系白血病的品种在药学方面对比情况

项目	发行人	精准生物	对比
	GR1901	C-2-X 细胞制剂	
药物设计	在一个分子上能够结合两种不同表位的单抗。药物设计思路是：利用双抗招募 T 细胞杀伤肿瘤细胞。	将肿瘤靶点的抗原受体嵌合到 NK 细胞上，改造过的 NK 细胞可以识别并杀伤肿瘤细胞。药物设计思路是：嵌合抗原受体 NK 细胞。	存在较大差异
分子特性	将两个抗体的结构域融合在一起，做成融合分子。	抗原结合的结构域与免疫细胞激活的结构域融合做成融合分子。	存在较大差异
药品制备	哺乳动物细胞表达，分离纯化。	质粒制备、NK 细胞制备、转染成细胞治疗药物。	存在较大差异
作用机制	招募并激活 T 细胞杀伤肿瘤细胞。	利用改造后的 NK 细胞来杀伤肿瘤细胞。	存在较大差异
标准化程度	标准化产品	利用第三方细胞制备，为通用型产品	存在差异
使用阶段	目前为三线疗法	目前为三线疗法	相似
用药频率	目前为多次用药	目前为单次或多次用药	两者存在差异

由于 CD123×CD3 靶点双抗产品和 CD123 靶点 CAR-NK 产品均属于前沿药物，包括智翔金泰和精准生物在内的生物技术公司都在努力探索这些前沿药物的临床应用，一般来说，医生将根据病人既往使用的药物及治疗效果，制定不同治



疗方案,以使患者最大获益。同时考虑 GR1901 是通过激活 T 细胞杀伤肿瘤细胞,而 C-2-X 是通过 NK 细胞杀伤肿瘤细胞,所以理论上可以存在治疗失败相互补充的情形。

发行人的 GR1901 和精准生物的 C-2-X 细胞制剂主要为产品类型差别,如果二者均获批上市,二者存在一定的竞争关系。目前,GR1901 已经获得临床默示许可。预计 GR1901 产品将于 2030 年以后上市,届时 GR1901 的收入占公司整体收入比例较小,不会对发行人造成重大不利影响。

综上,发行人向实际控制人控制的精准生物提供了全部研发管线,并获得了精准生物的全部研发管线,经对比分析:在多发性骨髓瘤和急性髓系白血病适应症领域,公司在研产品与精准生物在研产品适应症相同或相近,但不存在重大不利影响的同业竞争。

## 2、实际控制人及其控制企业关于避免同业竞争的承诺是否充分、具体

为避免与发行人产生同业竞争的情形,发行人控股股东智睿投资、实际控制人蒋仁生分别就避免与发行人及其控制的企业产生同业竞争之事宜做出承诺,承诺函中对竞争业务的范围进行明确定义,关于避免同业竞争的承诺充分、具体。具体承诺如下:

“(1) 截至本承诺函签署日,除公司及其控股子公司外,承诺人及承诺人直接或间接控股或实际控制的其他企业(以下简称‘承诺人控制的其他企业’)没有以任何方式在中国境内外直接或间接经营管理任何对公司主营业务产生重大不利影响的同业竞争或潜在同业竞争业务(以下简称‘竞争业务’)。

竞争业务具体指:

1) 抗体药物(主要包括单克隆抗体、双特异性抗体等)的研发、生产与销售;或

2) 与公司产品适应症相同且适用患者无法区分导致存在直接的替代、竞争和利益冲突的药物的商业化。

是否直接替代、竞争和利益冲突,将遵循实质重于形式原则,按照适应症、适用患者、竞争业务的收入与毛利占比等进行综合判断。

(2) 发行人从事的抗体药物板块与承诺人控制的其他药物板块保持独立，承诺人控制的其他药物板块不在中国境内外直接或间接经营管理抗体药物板块业务。

(3) 如承诺人控制的其他企业存在从事竞争业务的，本承诺人将敦促相关企业按照以下程序处置竞争业务：

1) 如公司或承诺人发现承诺人控制的其他企业存在从事竞争业务的情形，承诺人应在 3 个月内制定《防止潜在利益冲突及避免同业竞争解决方案》，并提交公司董事会和股东大会审议；

2) 如公司股东大会认为构成重大不利影响的同业竞争，公司应在股东大会审议通过后通知承诺人 12 个月内向无关联第三方转让该等竞争业务的商业化权益；

3) 如承诺人未能在 12 个月内转让该等竞争业务的商业化权益，则终止该等竞争业务的推进。

(4) 承诺人将严格依照《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》《上海证券交易所科创板股票上市规则》等相关法律法规及本承诺函的相关内容合理行使股东权利，不采取任何限制或损害公司权益、影响公司正常经营的行为。

(5) 如承诺人违反上述承诺内容，承诺人将：

1) 在公司认可的指定媒体公开道歉；

2) 承诺人及承诺人控制的其他企业因此取得的收益均无偿归属公司所有，承诺人将无条件予以配合；

3) 赔偿公司及公司股东因此遭到的所有损失。

(6) 本承诺在承诺人作为公司实际控制人/控股股东期间持续有效。”

(三) 实际控制人近亲属控制的企业是否涉及医药领域、是否与发行人存在同业竞争情形；控股股东、实际控制人及其近亲属关于医药产业的布局及主要考虑，相关业务划分是否清晰、是否存在潜在同业竞争或利益冲突风险

**1、实际控制人近亲属控制的企业是否涉及医药领域、是否与发行人存在同业竞争情形**

实际控制人近亲属控制的企业如下：

表 8-14 实际控制人近亲属控制的企业

近亲属姓名	与实际控制人关系	控制的企业	是否涉及医药领域	状态
蒋凌峰	父子	广东九州万康医疗科技有限公司	是	2022 年 6 月已注销

广东九州万康医疗科技有限公司自成立以来无实际经营业务，已于 2022 年 6 月注销，与发行人不存在同业竞争情形。

**2、控股股东、实际控制人及其近亲属关于医药产业的布局及主要考虑，相关业务划分是否清晰、是否存在潜在同业竞争或利益冲突风险**

智飞生物以疫苗为主要研发方向，重点发展领域为结核产品、狂犬病疫苗、呼吸道病毒疫苗、肺炎疫苗、肠道疾病疫苗、脑膜炎疫苗等。对比发行人的研发规划，智飞生物未来 5 年内不会新增与智翔金泰现有研发管线构成同业竞争（相同适应症、相同适用患者）的药品研发，未来 10 年内不会新增与智翔金泰现有研发管线构成同业竞争（相同适应症、相同适用患者）的药品上市

精准生物以细胞治疗技术的研究为主要研发方向，除已有管线 C-4-29 和 C-2-X 外，未来 5 年内不会新增与智翔金泰现有研发管线构成同业竞争（相同适应症、相同适用患者）的药品研发，未来 10 年内不会新增与智翔金泰现有研发管线构成同业竞争（相同适应症、相同适用患者）的药品上市。

宸安生物以糖尿病治疗药物为主要研发方向，主要聚焦长效、超长效糖尿病治疗药物，未来将拓展肥胖适应症，未来 5 年内不会新增与智翔金泰现有研发管线构成同业竞争（相同适应症、相同适用患者）的药品研发，未来 10 年内不会新增与智翔金泰现有研发管线构成同业竞争（相同适应症、相同适用患者）的药品上市。

上述公司在产品定位、具体业务开展情况和未来业务开展计划等方面均与发行人存在差异，控股股东、实际控制人及其近亲属关于医药产业的布局清晰，存在潜在同业竞争或利益冲突的风险较小；此外，相关主体已出具具体、全面、可执行的承诺，能够有效防范潜在同业竞争和利益冲突。

**（四）请保荐机构、发行人律师核查，说明核查过程、方式、依据，并发表明确核查意见。**

### **1、核查程序**

（1）获取并查验智飞生物、精准生物对产品技术的区别出具的确认文件，并访谈发行人高级管理人员，了解公司产品技术及产品定位，了解公司产品与关联方智飞生物、精准生物的区别；

（2）获得并查阅实际控制人的调查表，通过国家企业信用信息公示系统、企查查等公开网站进行查询，并获取企业的营业执照、企业档案资料、财务报表，核对实际控制人及其近亲属控制的企业及该等企业的经营业务；

（3）访谈了实际控制人蒋仁生，询问其关于医药产业的布局及主要考虑，并获取访谈记录；

（4）获取并查验控股股东、实际控制人出具的关于避免同业竞争的承诺函及相关关联方出具的承诺文件，了解相关承诺文件的内容和有效性。

### **2、核查结论**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

（1）发行人控股股东及其控制的其他企业与发行人之间不存在重大不利影响的同业竞争，实际控制人及其控制企业关于避免同业竞争的承诺充分、具体；

（2）实际控制人近亲属控制的企业未涉及医药领域，与发行人之间不存在同业竞争情形；控股股东、实际控人及其近亲属关于医药产业的布局清晰，存在潜在同业竞争或利益冲突的风险较小，且相关主体已出具具体、全面、可执行的承诺，能够有效防范潜在同业竞争和利益冲突。

## 9. 关于关联交易及独立性

根据招股说明书：1) 2021 年公司及子公司向智飞龙科马提供新冠疫苗关键物料国产化替代研究及 CHOZNGS 商业许可的转授权，涉及关联交易金额 3,900 万元。公司主要在研产品均采用 CHOZNGS 细胞系表达，智飞龙科马的重组新冠疫苗亦采用 CHOZNGS 细胞系；2) 发行人曾经的董事李振敬担任前述多家关联企业的董事；报告期内，发行人多家关联方注销；3) 发行人与智睿投资、宸安生物、蒋仁生存在多笔金额拆入，与蒋仁生、常志远、钱军华存在多笔金额拆出，截至 2021 年 12 月 31 日，公司与关联方无资金拆借情况。

根据保荐工作报告：公司向智飞龙科马转授权 CHOZNGS 商业许可，按照 50 万美元进行定价，与上海智翔与西格玛奥德里奇签署协议中约定的向第三方转授权需要向西格玛奥德里奇支付的费用一致。

请发行人说明：（1）公司的抗体发现及优化技术与智飞生物的基因重组、重组蛋白表达等技术是否可以通用，逐项说明发行的技术平台与智飞生物是否存在相似性、双方能否拓展对方相关领域、是否面临障碍；发行人的核心技术是否来自智飞生物或对智飞生物有重大依赖；（2）发行人在无形资产、研发人员、设备等方面是否独立于智飞生物，核心产品 GR1801 上市后是否会依赖智飞生物的销售渠道；（3）对于国产替代研究技术服务、转授权 CHOZNGS 收入确认的时点及依据；国产替代研究技术服务的定价方式，定价公允性，毛利率与同行业可比公司的比较情况；（4）与智飞龙科马的上述交易是否具有偶发性，收入是否应当计入非经常性损益；（5）李振敬控制的企业及从事的业务类型，李振敬 2022 年 2 月卸任发行人董事的原因、离职后的去向、在发行人处是否负责研发相关工作、是否形成技术成果，其目前担任发行人多家关联方董事的原因；（6）报告期关联方注销的原因、是否涉及重大违法违规、是否影响发行人董事及高管的任职资格；（7）发行人归还关联方资金的来源；结合整改措施及其有效性、关联方资金拆借情况说明发行人财务、机构是否独立，资金管理制度是否健全并有效执行。

请保荐机构、发行人律师对发行人是否存在独立面向市场的经营能力、是否存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易进行核查，说明核查过程、方

式、依据，并发表明确核查意见。

请保荐机构及申报会计师核查（3）（4）（7）事项，并对下列事项发表核查意见：（1）与智飞龙科马交易定价是否公允，该收入确认是否符合《企业会计准则》、是否应当计入非经常性损益；（2）公司资金管理控制措施是否健全有效。

**【回复】**

（一）公司的抗体发现及优化技术与智飞生物的基因重组、重组蛋白表达等技术是否可以通用，逐项说明发行人的技术平台与智飞生物是否存在相似性、双方能否拓展对方相关领域、是否面临障碍；发行人的核心技术是否来自智飞生物或对智飞生物有重大依赖

1、公司的抗体发现及优化技术与智飞生物的基因重组、重组蛋白表达等技术是否可以通用，逐项说明发行人的技术平台与智飞生物是否存在相似性、双方能否拓展对方相关领域、是否面临障碍

基因重组和重组蛋白表达技术是分子生物学研究中较为常见的技术，该技术广泛应用于生物制药研究领域，包括基因治疗药物、部分细胞治疗药物、疫苗以及治疗性重组蛋白药物、治疗性抗体药物等。但在不同的研究领域，由于基因重组和重组蛋白表达技术的目的不同、利用的载体和宿主细胞等不同，通常不具有通用性。

发行人的基因重组技术，主要为哺乳动物细胞表达载体、噬菌体呈现载体技术等。发行人针对抗体开发的独特性，设计了各种哺乳动物细胞表达载体和噬菌体呈现载体，这些经特别设计的载体适合抗体基因在噬菌体表面的呈现，或适合抗体基因在真核细胞中的表达，但并不通用于疫苗等其他类型生物制品。类似地，发行人利用重组蛋白表达技术时，也基于其特别设计的哺乳动物细胞表达载体，并结合选定的特定宿主细胞，方可实现重组抗体的瞬时表达或者稳定表达，以此制备足量的重组抗体用于体内外的生物活性研究。

智飞生物的基因重组技术，主要适用于大肠埃希菌、酵母细胞、昆虫细胞、CHO 细胞表达系统用的各种载体，或者对商品化的载体进行改造。一种方式为改变重组菌种筛选方式，另一种方式是通过对各种表达调控元件的组合自主设计表达载体，根据重组蛋白的表达情况，判断设计载体的优劣。

智飞生物的产品以疫苗为主，利用其独特的疫苗开发技术平台（包括多糖和多糖蛋白结合疫苗技术平台、组分技术平台、灭活疫苗技术平台等），实现各种疫苗品种的开发。对智飞生物的疫苗开发技术平台具体分析如下：

表 9-1 智飞生物的疫苗开发技术平台

序号	智飞生物技术平台	技术来源	智飞生物技术平台原理	与发行人的技术路线的分析	是否通用、是否相似、能否拓展到对方领域
1	多糖和多糖蛋白结合疫苗技术平台	自主研发	多糖疫苗技术平台是指将病原菌发酵培养后，提取纯化病原菌特异性保护抗原物质多糖，制备成多糖疫苗。多糖蛋白结合疫苗技术平台是将上述提取纯化的病原菌的多糖采用特定的结合手段，共价连接至蛋白载体上，通常选择含有多个抗原表位的毒素类蛋白作为载体，主要包括白喉类毒素和破伤风类毒素等，将多糖蛋白结合物经纯化，吸附配制成多糖蛋白结合疫苗。	该技术平台适用于多糖疫苗及多糖蛋白结合疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
2	组分技术平台	自主研发	组分疫苗技术平台是将病原菌发酵培养后，通过适宜的方法，分别提取细菌的特定成分蛋白质，经纯化并精确定量混合配制成多组分疫苗。	该技术平台适用于组分疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
3	灭活疫苗技术平台	自主研发	灭活疫苗技术平台是将病毒进行培养后，通过物理或化学的处理方式将其灭活，经纯化，佐剂吸附配制等步骤制备成无感染活性的疫苗。	该技术平台适用于灭活疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
4	基因重组技术平台	自主研发	基因重组技术平台是利用基因重组技术，选择将特定病原体部分抗原片段在宿主细胞（如大肠埃希菌、酵母、昆虫细胞或 CHO 细胞等）中表达、纯化获得的重组亚单位抗原，经佐剂吸附配制制备成重组蛋白疫苗。	该技术平台适用于重组蛋白疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
5	mRNA 疫苗技术平台	自主研发	mRNA 疫苗技术平台，是通过筛选目标病原体的特异性抗原蛋白基因序列，合成并克隆至 DNA 模板质粒中，在体外转录成 mRNA，经过加帽加尾等修饰，纯化去除污染物，并将 mRNA 包裹至纳米脂质体，形成脂质纳米颗粒（LNP），经透析、超滤或过滤等步骤制备成 mRNA 疫苗。	该技术平台适用于 mRNA 疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
6	腺病毒载体疫苗	自主研发	以腺病毒作为载体，将保护性抗原基因重组到腺病毒基因组中，使其能表达保护性抗原基因的重组腺病毒制成的疫苗。	该技术平台适用于腺病毒疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
7	人二倍体细胞技术平台	自主研发	人二倍体细胞技术平台，是指建立人二倍体细胞株，采用该细胞株，进行病毒培养的病毒疫苗制备技术。	该技术平台适用于病毒类疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否

序号	智飞生物技术平台	技术来源	智飞生物技术平台原理	与发行人的技术路线的分析	是否通用、是否相似、能否拓展到对方领域
8	新型多联多价技术平台	自主研发	新型多联多价技术平台，是将含有二个或多个活的、灭活的生物体或者提纯的抗原，联合配制而成，用于预防多种疾病或由同一生物体的不同种或不同血清型引起的疾病。	该技术平台适用于多联多价疫苗的开发，不适用于抗体药物的开发。	否
9	新型佐剂技术平台	自主研发	新型佐剂技术平台是指采用新型技术手段制备的铝佐剂，或采用脂类、乳剂类、皂苷、核苷酸和细胞因子等物质制备的新型疫苗佐剂。通过建立新型佐剂技术体系，提高特异性抗原的免疫应答效应。	该技术平台仅适用于疫苗产品开发，不适用于抗体药物的开发。	否

发行人开发各种治疗性抗体药物时，依赖其 6 个核心技术平台实现各种抗体药物的开发，具体分析如下：

表 9-2 发行人核心技术平台与智飞生物技术路线的差异情况

序号	发行人技术平台	技术来源	发行人技术平台原理	与智飞生物的技术路线的分析	是否通用、是否相似、能否拓展到对方领域
1	基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台	自主研发	利用基因工程技术构建大容量抗体库并将抗体库呈现在噬菌体的表面，通过高通量筛选获得单抗药物候选分子。	该技术平台适用于单抗的发现，不适用于疫苗产品的开发。	否
2	双特异性抗体药物发现技术平台	自主研发	利用 KIH 技术解决双抗构建中的重链错配问题，利用共同轻链或者 scFv+Fab 非对称结构解决双抗构建中的轻链错配问题。	该技术平台适用于双特异性抗体的开发，不适用于疫苗产品的开发。	否
3	单域抗体（VHH）药物发现技术平台	自主研发	利用基因工程技术构建源自骆驼的单域抗体（VHH）库并将单域抗体库呈现在噬菌体的表面，通过高通量筛选获得单域抗体药物候选分子。	该技术平台适用于单域抗体的发现，不适用于疫苗产品的开发。	否
4	TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台	自主研发	针对特殊的 MHC/肽复合物抗原，构建大容量的抗体库并将抗体库呈现在噬菌体的表面，通过高通量筛选获得 TCRm 药物候选分子。	该技术平台适用于 TCRm 的发现，不适用于疫苗产品的开发。	否
5	新结构重组蛋白药物发现技术平台	自主研发	基于常规的 Fc 融合技术，公司引入 Knob-into-Hole 技术，主要开发长效的双功能重组蛋白药物。	该技术平台适用于开发长效的重组蛋白治疗性药物，而重组蛋白疫苗系使用基因重组技术表达的重组亚单位抗原，经佐剂吸附配制备成重组蛋白疫苗，两者不能通用。	否



序号	发行人技术平台	技术来源	发行人技术平台原理	与智飞生物的技术路线的分析	是否通用、是否相似、能否拓展到对方领域
6	重组抗体药物工艺开发平台	自主研发	该平台包括稳定高表达 CHO 细胞株筛选、细胞培养、蛋白纯化以及制剂开发等重组抗体（蛋白）治疗药物开发相关的工艺开发技术。	该技术平台适用于重组抗体药物的工艺开发，需要符合治疗性生物制品的相关要求。重组蛋白疫苗系预防用生物制品，且其工艺开发包括制剂、佐剂开发等特殊环节，两者不能通用。	否

智飞生物与发行人均需依赖各自的核心技术进行产品开发：智飞生物依赖其技术平台（包括多糖和多糖蛋白结合疫苗技术平台、组分技术平台、灭活疫苗技术平台等）开发各类疫苗产品；发行人亦依赖其技术平台（基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台、双特异性抗体药物发现技术平台、单域抗体（VHH）药物发现技术平台等）开发各种抗体药物。智飞生物与发行人的核心技术均服务于各自的产品（疫苗或抗体药物），双方的技术平台不能通用，双方不能直接拓展到对方相关领域。

## 2、发行人的核心技术是否来自智飞生物或对智飞生物有重大依赖

公司的核心技术均为发行人自主研发，具体情况如下：

表 9-3 发行人核心技术的来源

序号	名称	技术来源	技术来源认定依据	争议纠纷情况
1	基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台	自主研发	子公司智仁美博设立即建构该技术平台，主要包括基于 $\lambda$ 重组系统的抗体库构建技术、双载体噬菌体呈现抗体库技术（专利号：ZL201810041670.6），该技术平台主要用于创新分子的发现，对应管线 GR1501、GR1603、GR1802、GR2001、GR2201、GR1801、GR1803、GR1901、GR2002、WM1R3、WM202。	否
2	双特异性抗体药物发现技术平台	自主研发	子公司智仁美博 2016 年启动该技术平台的建设和优化，目前已经建立两种结构的双特异性抗体开发技术平台。第一种为比较经典的 scFv+Fab 双抗结构，第二种为基于共同轻链（common light chain）的 Fab+Fab 双抗结构。主要用于双特异性抗体药物分子设计，对应管线 GR1801、GR1803、GR1901、GR2002、WM1R3、WM202。	否

序号	名称	技术来源	技术来源认定依据	争议纠纷情况
3	单域抗体（VHH）药物发现技术平台	自主研发	子公司智仁美博 2020 年启动了单域抗体开发技术平台的调研、建设和优化，可以很方便地实现从免疫的骆驼中分离到选定靶点的 VHH。对应管线 WM215、WM202。	否
4	TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台	自主研发	在 2020 年，子公司智仁美博以噬菌体呈现抗体库技术平台为基础，启动了 TCRm 药物发现技术平台的建设和优化。对应管线 WM202。	否
5	新结构重组蛋白药物发现技术平台	自主研发	在多年的抗体药物开发过程中，开发和完善了多种蛋白质工程相关的方法和技术平台，这些方法和技术平台为开发新结构重组蛋白药物奠定了基础。对应管线 WM215。	否
6	重组抗体药物工艺开发平台	自主研发	子公司上海智翔设立之初即致力于重组抗体药物工艺开发平台的建设，2019 年智翔金泰产业化基地一期建成并获得《药品生产许可证》，智翔金泰以该平台为基础推动工艺放大研究、工艺表征研究、工艺验证研究等。对应管线 GR1501、GR1603、GR1801、GR1802、GR1803、GR1901、GR2001、GR2002。	否

综上，发行人的核心技术均为自主研发，对智飞生物不存在依赖。

**（二）发行人在无形资产、研发人员、设备等方面是否独立于智飞生物，核心产品 GR1801 上市后是否会依赖智飞生物的销售渠道**

**1、发行人在无形资产、研发人员、设备等方面是否独立于智飞生物**

**1) 无形资产**

发行人及子公司的无形资产主要包括土地使用权、专利和商标等，发行人及子公司合法拥有以上资产且与智飞生物之间不存在相互占用资产的情况，不存在混同或依赖关系。

**2) 研发人员**

发行人及子公司拥有独立、完整的人事管理体系，公司董事、监事、高级管理人员均严格按照《公司法》、公司章程等法规及内部制度规定的程序选举或聘任产生，高级管理人员、核心技术人员、财务人员均已与任职公司签订了劳动合同，均在发行人体系内公司领取薪酬，不存在人员混同或依赖的情形。

### 3) 设备

发行人及子公司的设备主要包括生产研发设备等。发行人及子公司合法拥有设备资产且与智飞生物之间不存在相互占用资产的情况，不存在混同或依赖关系。

## 2、核心产品 GR1801 上市后是否会依赖智飞生物的销售渠道

核心产品 GR1801 上市后不会依赖智飞生物的销售渠道，理由如下：

(1) 科室有所不同。一般情况下，狂犬病病毒暴露需要先到医院进行伤口清理，并在伤口清理完成后注射狂犬病病毒被动免疫制剂；被动免疫的注射一般在医院或社区服务中心犬伤门诊。狂犬病病毒主动免疫（即疫苗）于暴露当天、第 3、5、7、14 天各一针（五针法）或暴露当天 2 针，第 7、14 天各一针（四针法）。目前，智飞生物的产品主要为疫苗制品，其销售科室为疾控中心，因此 GR1801 无法依赖智飞生物的销售渠道进行销售。

(2) 渠道销售有所不同。GR1801 产品为药品，适用“两票制”，主要销售渠道为从药厂销售到一级经销商开一次发票，经销商销售到医院再开一次发票；智飞生物的产品主要为疫苗，疫苗产品适用“一票制”，县区级疾控中心在省级公共资源交易平台上下单采购，生产企业根据平台的订单需求，将产品配送至疾控中心并开票。“两票制”和“一票制”下，销售渠道的管理存在较大差别，因此 GR1801 无法依赖智飞的销售渠道进行销售。

(3) 智飞生物未就狂犬疫苗组建专门的销售团队。智飞生物疫苗推广销售团队主要是按照产品上市进度及年度销售目标执行销售推广计划，鉴于其狂犬疫苗尚处于临床阶段，不存在针对狂犬疫苗的专门的推广销售团队，GR1801 上市后无法依赖智飞生物的销售团队。

(4) 发行人感染性疾病多条研发管线对自建营销团队存在巨大的现实需要。发行人感染性疾病有多条研发管线，除 GR1801 外，GR2001 破伤风被动免疫的主要用药场所也是医院感染科，GR2201 治疗带状疱疹病毒感染的主要用药场所为医院的皮肤科，发行人感染性疾病多条研发管线的主要终端销售科室与智飞生物疫苗的终端销售科室存在较大差异，发行人自建针对医院渠道的营销团队有着巨大的现实需求。

(三) 对于国产替代研究技术服务、转授权 CHOZNGS 收入确认的时点及依据；国产替代研究技术服务的定价方式，定价公允性，毛利率与同行业可比公司的比较情况

1、对于国产替代研究技术服务、转授权 CHOZNGS 收入确认的时点及依据

表 9-4 发行人对于国产替代研究技术服务、转授权 CHOZNGS 收入确认的时点及依据

服务内容	收入确认的时点	收入确认的依据
国产替代研究技术服务	交付总结报告资料并经其验收后	公司向智飞龙科马交付报告资料并经其验收后，公司享有现时收款权利，且公司已将服务的主要风险和报酬转移给客户，因此应将其确认为控制转移时点。
转 授 权 CHOZNGS	细胞株的转移与授权合同签订孰晚时点	商业化许可应该以细胞株的转移为前提，因此该项义务的收入确认时点应为细胞株的转移与授权合同签订孰晚时点。

综上，公司收入确认方法及时点恰当、依据充分，符合《企业会计准则》相关规定。

2、国产替代研究技术服务的定价方式，定价公允性，毛利率与同行业可比公司的比较情况

(1) 国产替代研究技术服务的定价方式

公司提供国产替代研究技术服务的定价采用成本加合理利润的方式，参考同类服务市场价格并考虑服务内容等因素后协商确定。提供的技术服务交易价格主要参考市场同类或相似技术服务价格定价。

(2) 定价公允性，毛利率与同行业可比公司的比较情况

国产替代研究技术服务收入为 3,573.08 万元，对应成本总额为 1,914.95 万元，毛利率为 46.41%，与同行业 CRO 公司毛利率相近。具体成本构成为：

表 9-5 国产替代研究技术服务的具体成本构成

项目	金额（万元）
材料费	872.16
人员人工	325.14
折旧及摊销	468.89
燃料动力费	117.45

项目	金额（万元）
污水处理费	4.49
进项税额转出[注]	126.82
<b>合计</b>	<b>1,914.95</b>

注：根据《营业税改征增值税试点过渡政策的规定》的免征增值税的条目“（二十六）纳税人提供技术转让、技术开发和与之相关的技术咨询、技术服务”，与智飞龙科马的委托技术开发满足本条免征增值税的条件，公司已进行税务备案，不缴纳增值税。因此，与之相关原料的进项税也不可抵扣，需转出计入成本。

与同类生物医药公司的成本构成及毛利率对比如下：

表 9-6 同类生物医药公司的成本构成及毛利率

类别	2021 年			智翔金泰 2021 年 智飞龙科马项目 [注]
	药明康德	南模生物	成都先导	
直接材料	32.00%	18.95%	12.97%	48.78%
直接人工	44.00%	25.93%	51.16%	18.18%
制造费用	24.00%	55.12%	35.86%	33.04%
<b>合计</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>
毛利率	36.28%	60.85%	47.02%	46.41%

注：公司的制造费用主要包括生产部门的折旧及摊销、燃料动力费、污水处理费等；为准确反映成本构成，此处比例暂不考虑进项税额转出。

公司与同类公司存在差异原因为：1) 产品结构不同导致成本构成存在差异；2) 本项目主要为服务验证，即验证生产过程中的国产原材料是否可以替代进口原材料，所以直接材料占比相对较高；3) 此项目毛利率在同行业公司毛利率区间范围内，与同行业可比公司相比不存在重大差异，具有公允性。

综上所述，国产替代研究技术服务定价公允，毛利率与同行业可比公司相比，不存在重大差异。

**（四）与智飞龙科马的上述交易是否具有偶发性，收入是否应当计入非经常性损益；**

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》的规定，非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益。

### 1、公司为智飞龙科马提供的技术服务属于公司研发能力的具体应用

公司已经建立分子发现、技术研发、临床研究到产业化实施的全链条平台，基于此平台，公司对智飞龙科马提供国产替代研究技术服务属于公司研发能力的应用，与正常经营业务相关。

### 2、2020年和2021年均为智飞龙科马提供服务

基于公司及子公司的研发能力，公司及子公司于2020年为智飞龙科马提供CHO细胞构建服务；2021年为智飞龙科马提供国产替代研究技术服务，由此可知，公司为智飞龙科马提供服务基于公司研究技术，不具有性质特殊或偶发性特点。

### 3、不属于《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益（2008）》列示的非经常性损益范围

《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益（2008）》中列举的非经常性损益项目如下：

表 9-7 智飞龙科马技术服务是否涉及非经常性损益项目的核对情况

非经常性损益项目	智飞龙科马技术服务是否涉及
(一) 非流动性资产处置损益，包括已计提资产减值准备的冲销部分	否
(二) 越权审批，或无正式批准文件，或偶发性的税收返还、减免	否
(三) 计入当期损益的政府补助，但与公司正常经营业务密切相关，符合国家政策规定、按照一定标准定额或定量持续享受的政府补助除外	否
(四) 计入当期损益的对非金融企业收取的资金占用费	否
(五) 企业取得子公司、联营企业及合营企业的投资成本小于取得投资时应享有被投资单位可辨认净资产公允价值产生的收益	否
(六) 非货币性资产交换损益	否
(七) 委托他人投资或管理资产的损益	否
(八) 因不可抗力因素，如遭受自然灾害而计提的各项资产减值准备	否
(九) 债务重组损益	否
(十) 企业重组费用，如安置职工的支出、整合费用等	否
(十一) 交易价格显失公允的交易产生的超过公允价值部分的损益	否
(十二) 同一控制下企业合并产生的子公司期初至合并日的当期净损益	否
(十三) 与公司正常经营业务无关的或有事项产生的损益	否

非经常性损益项目	智飞龙科马技术服务是否涉及
(十四) 除同公司正常经营业务相关的有效套期保值业务外，持有交易性金融资产、交易性金融负债产生的公允价值变动损益，以及处置交易性金融资产、交易性金融负债和可供出售金融资产取得的投资收益	否
(十五) 单独进行减值测试的应收款项减值准备转回	否
(十六) 对外委托贷款取得的损益	否
(十七) 采用公允价值模式进行后续计量的投资性房地产公允价值变动产生的损益	否
(十八) 根据税收、会计等法律、法规的要求对当期损益进行一次性调整对当期损益的影响	否
(十九) 受托经营取得的托管费收入	否
(二十) 除上述各项之外的其他营业外收入和支出	否
(二十一) 其他符合非经常性损益定义的损益项目	否

4、公司将上述交易作为经常性损益在财务报告中披露，不影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力的判断

公司目前处于研发阶段，尚未有产品上市，公司依靠自身研发能力提供技术服务获得收入，故公司将上述交易作为其他业务收入进行列示，用以区分未来产品销售收入。此列示方法可对产品销售收入与技术服务收入进行清晰地区分，不影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力的判断。

综上，公司与智飞龙科马的上述交易是基于公司研发能力的应用，不具有偶发性，收入计入经常性损益符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益（2008）》的规定。

**（五）李振敬控制的企业及从事的业务类型，李振敬 2022 年 2 月卸任发行人董事的原因、离职后的去向、在发行人处是否负责研发相关工作、是否形成技术成果，其目前担任发行人多家关联方董事的原因。**

#### 1、李振敬控制的企业及从事的业务类型

表 9-8 李振敬控制的企业

企业名称	持股比例	认定控制依据	业务类型
新起宸（重庆）企业管理合伙企业（有限合伙）	5.4545%	李振敬担任执行事务合伙人	股权投资

## 2、李振敬 2022 年 2 月卸任发行人董事的原因、离职后的去向、在发行人处是否负责研发相关工作、是否形成技术成果

李振敬从事管理工作多年，有着丰富的相关经验，受发行人实际控制人邀请，李振敬于 2021 年至 2022 年短暂担任公司董事，考虑到工作繁忙，不能投入太多时间到发行人，故于 2022 年 2 月辞去董事职务。

除曾在发行人处担任董事外，李振敬自 2014 年起任职于发行人关联方智飞生物，历任风险控制部总监等职务，现担任智飞生物董事、副总经理、财务总监。

李振敬在发行人担任董事期间，未负责研发相关工作，未形成技术成果。

## 3、其目前担任发行人多家关联方董事的原因

李振敬目前担任董事情况如下：

表 9-9 李振敬担任董事情况

公司	职位	是否为关联方
智飞生物	董事，副总经理，财务总监	是
重庆万家燕健康产业集团有限公司	董事	是
重庆熙科医疗科技有限公司	董事	是
重庆精准生物技术有限公司	董事	是
重庆智仁生物技术有限公司	执行董事	是

李振敬从事管理工作多年，有着丰富的相关经验，受实控人蒋仁生邀请，在多家实控人控制或共同控制企业中担任董事等职位，履行相关职责。

## （六）报告期关联方注销的原因、是否涉及重大违法违规、是否影响发行人董事及高管的任职资格。

报告期及过去十二个月内注销的关联方如下：

表 9-10 报告期及过去十二个月内注销的关联方情况

序号	关联方名称	关联关系	注销原因	是否涉及重大违法违规	是否影响发行人董事及高管的任职资格
1	北京百特美博生物科技有限公司	发行人董事、首席科学官刘志刚曾持股 56.5%并担任执行董事，其配偶徐英担任总经理；该企业已于 2021 年 4 月注销	公司业务规模较小，股东不再经营，决定注销。	否	否



序号	关联方名称	关联关系	注销原因	是否涉及重大违法违规	是否影响发行人董事及高管的任职资格
2	北京智飞睿竹生物制药有限公司	智飞生物曾持股 100%，系发行人实际控制人蒋仁生控制的企业；发行人控股股东智睿投资的执行董事蒋凌峰曾担任执行董事兼经理；该企业已于 2020 年 8 月注销	根据战略优化调整注销	否	否
3	重庆中科智飞生物医药研究有限公司	智飞生物曾持股 51%，系发行人实际控制人蒋仁生控制的企业；发行人实际控制人蒋仁生曾担任该企业的董事长；该企业已于 2018 年 5 月注销	根据战略优化调整注销	否	否
4	科蒂亚（新乡）生物技术有限公司	重庆微生投资有限公司曾持股 32.31%，系其第一大股东；李振敬曾担任该企业的董事；该企业已于 2021 年 2 月注销	根据战略优化调整注销	否	否
5	重庆万家燕鱼嘴医院有限公司	重庆市万家燕医院管理有限公司曾持有该企业 100% 股权；该企业已于 2019 年 3 月注销	根据战略优化调整注销	否	否
6	重庆万家燕整形外科医院有限公司	重庆市万家燕医院管理有限公司曾持股 100%；该企业已于 2021 年 1 月注销	根据战略优化调整注销	否	否
7	重庆万家燕鸿新医院有限公司	重庆市万家燕医院管理有限公司曾持股 100%；该企业已于 2020 年 8 月注销	根据战略优化调整注销	否	否
8	广东九州万康医疗科技有限公司	智睿投资执行董事蒋凌峰曾持股 60% 并担任其执行董事；该企业已于 2022 年 6 月注销	根据战略优化调整注销	否	否

经国家税务总局重大税收违法案件信息公布栏、信用中国、国家企业信用信息公示系统、证券期货市场失信记录查询平台、中国执行信息公开网等网站查询，上述注销或转让的关联方不存在失信记录或受到行政处罚的情况，不存在影响发行人董事、高级管理人员的任职资格的情况。

**（七）发行人归还关联方资金的来源；结合整改措施及其有效性、关联方资金拆借情况说明发行人财务、机构是否独立，资金管理制度是否健全并有效执行**

### 1、发行人归还关联方资金的来源

截至 2021 年 12 月 31 日，发行人已归还关联方资金拆借款，归还资金来源主要为股权融资款。

## 2、结合整改措施及其有效性、关联方资金拆借情况说明发行人财务、机构是否独立，资金管理制度是否健全并有效执行

针对公司报告期内的资金拆借情况，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人报告期内与关联方的资金拆借已全部清偿，且后续未新增资金拆借。发行人进行了一系列整改措施，保证发行人财务、机构的独立性，具体如下：

### （1）建立健全了相关内控制度

发行人在其《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《关联交易管理制度》《独立董事工作制度》等公司制度中对关联交易的决策程序等事项做出了明确规定，发行人按照相关规定对关联交易进行审批，从而保证财务、机构的独立性，保证资金管理制度的有效执行。

### （2）发行人董事会和股东大会对报告期内资金拆借的确认

2022 年 5 月 18 日召开的第一届董事会第四次会议审议通过了《关于确认公司 2019 年度、2020 年度、2021 年度关联交易情况的议案》，对发行人报告期内与关联方的关联交易情况进行了确认，认为上述关联交易遵循自愿、有偿、公平的商业原则，履行了相关决策程序，交易定价公允合理，不存在损害公司及股东利益的情形。2022 年 6 月 2 日，发行人召开 2022 年第二次临时股东大会，审议通过了上述议案。

2022 年 5 月 18 日召开的第一届董事会第四次会议上，公司独立董事对《关于确认公司 2019 年度、2020 年度、2021 年度关联交易情况的议案》均发表了同意的独立意见。

公司董事会、股东大会在对上述议案进行表决时，关联董事、关联股东均回避表决。

### （3）完善了公司治理架构和内部组织结构，保证财务、机构独立

发行人根据《公司法》《公司章程》等有关规定，建立了包括股东大会、董事会、监事会和经营管理层在内的完整的公司治理架构，设立了内部审计部门、董事会专门委员会、监事会，聘任了独立董事，选举了职工代表监事，相关主体依法运作，充分发挥监督职能。

发行人已建立独立的财务核算体系，能够独立做出财务决策，具有规范的财务会计制度；发行人设立了独立的财务部门，配备了专职财务人员。发行人作为独立的纳税人，依法独立纳税，未与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业共用银行账户；发行人已建立健全内部经营管理机构、独立行使经营管理职权，与控股股东和实际控制人及其控制的其他企业间不存在机构混同的情形。以此保证财务、机构的独立性，保证资金管理制度的有效执行。

(4) 信永中和会计师事务所(特殊普通合伙)出具了《内部控制鉴证报告》

信永中和会计师事务所(特殊普通合伙)出具了 XYZH/2022BJAA11B003 号《内部控制鉴证报告》，认为：公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于 2022 年 6 月 30 日在所有重大方面保持了与财务报表相关的有效的内部控制。

综上，发行人针对资金管理相关制度及整改措施已有效执行，发行人财务独立、机构独立。

(八) 请保荐机构、发行人律师对发行人是否存在独立面向市场的经营能力、是否存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易进行核查，说明核查过程、方式、依据，并发表明确核查意见

### 1、发行人具有独立面向市场的经营能力

#### (1) 发行人资产完整

发行人及其子公司名下的主要资产权属清晰，并由发行人及其子公司实际占有、使用，租赁房屋亦交付予承租人；发行人及其子公司合法拥有包括土地使用权、专利和商标等无形资产以及相应的试验用仪器和生产设备；

#### (2) 发行人的业务及人员、财务、机构独立

##### ①发行人的业务独立

发行人拥有完整的产品研发、原材料采购、产品生产系统；公司现已启动专业销售团队的组建工作，发行人在研产品涵盖自身免疫性疾病、感染性疾病和肿瘤等，未来随着产品陆续获批上市，发行人将通过自有销售团队和寻求合作伙伴的方式进行产品销售，未来将自主获取业务机会，销售渠道不存在对智飞生物依赖的情形；发行人拥有独立的决策和执行机构，独立对外签署合同。

## ②发行人的人员独立

发行人及子公司拥有独立、完整的人事管理体系，公司董事、监事、高级管理人员均严格按照《公司法》、公司章程等法规及内部制度规定的程序选举或聘任产生，发行人的高级管理人员目前均未在发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业中担任除董事、监事以外的其他职务，且均未在发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业处领薪；发行人的财务人员也未在发行人的控股股东、实际控制人及其控制的其他企业中兼职。

## ③发行人的财务独立

发行人已设立独立的财务部门，建立了独立的财务核算体系；发行人具有规范的财务会计制度和对子公司的财务管理制度，能够独立作出财务决策；发行人独立设立银行账户，不存在与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业共用银行账户的情形。

## ④发行人的机构独立

发行人已依法建立股东大会、董事会、监事会及董事会专门委员会并根据发行人内设的职能部门，发行人已聘任总经理、副总经理、首席科学官、首席技术官、财务总监和董事会秘书等高级管理人员；该等机构和职能部门的设立符合法律法规的相关规定和发行人自身的经营需要，具有相应的议事规则，能够规范运作并独立行使经营管理职权。发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业不存在机构混同的情形。

综上，发行人的业务及人员、财务、机构独立。

(3) 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

根据本问询函回复第八题相关回复内容，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。

根据本问询函回复本题之“(八)2、发行人不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易”部分所述，发行人不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易。

(4) 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,发行人主营业务为抗体药物的研发、生产和销售,未发生变化;最近 2 年内,发行人的董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化,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。

(5) 发行人的资产完整,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,不存在对持续经营有重大不利影响的事项

发行人不存在涉及主要资产、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,不存在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。

## 2、发行人不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易

报告期内,发行人的关联交易及其定价公允性详见招股说明书“第七节 九、(三)报告期内的关联交易”部分所述。发行人报告期内的关联交易及其定价方式如下所示:

交易类型	关联方	交易内容	定价方式
关联采购	智飞绿竹	采购材料	参考成本价格及合理毛利率定价
		购买技术服务	参考市场价格
	百特美博	购买技术服务	参考市场价格
	美莱德生物	购买技术服务	参考市场价格
关联销售	宸安生物	提供技术服务	参考成本及合理毛利率确定
	智飞龙科马	提供技术服务	参考工作量按照成本及合理毛利率协商定价
		CHOZN GS 商业许可转授权	按照上海智翔与西格玛奥德里奇签署协议中约定的向第三方转授权需要向西格玛奥德里奇支付的费用定价
		提供国产替代研究技术服务	参考同类服务市场价格并考虑服务内容、周期长短等因素后协商确定
关联租赁及相关服务	智睿投资	租金及水电费	租金参考附近公寓、办公楼租赁价格分别定价;水电费参考所在地区水电费均价确定
	智飞绿竹	租金、租赁汽车费用	房屋租赁价格按照附近可比第三方办公楼的租赁价格确定;水电费参考所在地区水电费均价确定;汽车租赁价格为含保险费租赁价格,为双方根据每年汽车折旧金额加当年保险费确定
	美莱德生物	提供租赁	参考附近土地租赁价格定价

交易类型	关联方	交易内容	定价方式
关联方薪酬	关键管理人员	支付关键管理人员薪酬	根据劳动合同确定
购买固定资产	智飞生物	购买二手汽车	根据评估报告定价
关联方股权转让	单继宽	上海智翔转让公司 13.13% 股份给单继宽	以《重组协议》为基础，各方协商定价
	常志远	上海智翔转让公司 5.63% 股份给常志远	
	刘志刚	上海智翔转让公司 6.25% 股份给刘志刚	
	百特美博	公司从百特美博收购智仁美博 44.98% 股权	
	智睿投资	公司从智睿投资收购智仁美博 55.02% 股权	
	单继宽	公司从单继宽收购上海智翔 20.00% 股权	
	智睿投资	公司从智睿投资收购上海智翔 80.00% 股权	
关联方资金拆借	智睿投资	资金拆借	公司与关联方约定无须就前述资金拆借支付利息，实际亦未支付利息。为公允地反映公司经营成果，公司根据同期银行贷款基准利率一年以内（含一年）4.35% 确定的利率，对上述净拆入金额计提财务费用，并贷记资本公积。
	宸安生物		
	蒋仁生		
	常志远		
	钱军华		
关联担保	蒋仁生、廖晓明	保证担保	无偿担保
	智睿投资		
	蒋仁生	股票质押担保	

就上述关联交易，发行人第一届董事会第四次会议和 2022 年第二次临时股东大会已经分别审议通过《关于确认公司 2019 年度、2020 年度、2021 年度关联交易情况的议案》对 2019 年度至 2021 年度发生的关联交易进行确认，发行人独立董事亦对此发表了独立意见；发行人第一届董事会第五次会议和 2021 年年度股东大会已经分别审议通过《关于预计公司 2022 年度关联交易的议案》，对公司 2022 年度的日常性关联交易进行了预计。发行人独立董事对此亦发表了独立

意见，认为预计的公司 2022 年度日常关联交易不存在影响公司经营活动资金的需求和使用的情形，没有对公司实际经营产生不利影响，不存在损害公司、公司全体股东特别是中小股东利益及公司债权人利益的情形，符合有关法律、法规和公司章程、制度的规定。发行人报告期内的关联交易均履行了相应的决策、批准程序，符合有关法律、法规、规范性文件以及《公司章程》《关联交易管理制度》的有关规定，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易。该等关联交易不存在严重影响发行人独立性或显失公平情形，也不存在损害公司或其他股东利益的情形。

同时，为进一步减少和规范关联交易，发行人已在《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《独立董事工作制度》《关联交易管理制度》《对外担保管理制度》《对外投资管理制度》等内部控制制度中对关联交易事项进行了进一步规范，明确规定了关联交易的决策程序；发行人亦按照上市公司治理的规范性要求制定了上市后适用的各项公司治理制度；发行人的控股股东、实际控制人已出具《关于减少和规范关联交易承诺函》，发行人的控股股东、实际控制人、董事、监事及高级管理人员均出具了《关于不占用公司资金的承诺函》。经查验，该等关联交易管理制度符合法律法规的有关规定，相关承诺真实有效。

综上，发行人不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易。

### 3、核查程序

(1) 获取并查验发行人及其子公司的资产清单、不动产权证书、专利证明、商标证明、主管部门出具的证明文件及相关交易合同和交易凭证，核对发行人及其子公司的资产权属情况；

(2) 获取并查验发行人的主要业务资质、重大业务合同、相关人员的调查表、劳动合同、社会保险缴纳材料、《审计报告》《内部控制鉴证报告》《公司章程》、各部门规章制度和工作细则、会议文件，以及发行人及其子公司、控股股东、实际控制人报告期内的银行流水，并访谈发行人的高级管理人员，核查发行人是否与控股股东、实际控制人控制的其他企业存在混同的情形；

(3) 获取并查验发行人及其子公司的工商登记材料、控股股东的工商登记材料、发行人历次变更的《营业执照》《公司章程》及股东（大）会、董事会、

监事会决议文件，核查发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员是否稳定；

（4）获取并查验发行人的资产权属文件、银行贷款合同及还款凭证、政府部门出具的合规证明，查阅相关行业研究资料、行业分析报告、行业主管部门制定的行业发展规划等材料，查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、全国法院被执行人信息查询系统、人民法院公告网等公开网站，核查发行人的纠纷或潜在纠纷情况并了解是否存在对发行人持续经营有重大不利影响的事项；

（5）获取并查验发行人所有关联交易的合同、发票、支付凭证、交接单、可参考交易价格等资料，查看相关协议条款，了解具体业务内容、定价方式、结算方式等，核对其真实性和合理性；

（6）访谈发行人相关负责人，了解发行人报告期内发生的关联交易的背景原因、定价方式及其合理性；

（7）获取并查验发行人的《公司章程》及各项内部管理制度，查阅相关的董事会、股东大会决议及独立董事发表的独立意见，核查关联交易管理制度的完备性及合规性，并确认公司是否履行了公司章程及关联交易管理制度规定的决策程序；

（8）获取并查验控股股东、实际控制人、董事、监事和高级管理人员出具的承诺函，确认相关承诺的合法性和真实性；

#### **4、核查结论**

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

发行人具备独立面向市场的经营能力，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易。



(九) 请保荐机构及申报会计师核查(3)(4)(7)事项,并对下列事项发表核查意见:(1)与智飞龙科马交易定价是否公允,该收入确认是否符合《企业会计准则》、是否应当计入非经常性损益;(2)公司资金管理控制措施是否健全有效

## 1、核查程序

(1) 获取智飞龙科马交易相关的合同、发票、流水、交接单等资料,查看相关协议条款,了解具体业务内容、结算方式等,核对其真实性;获取与智飞龙科马交易的成本明细,对物料领用进行抽样,获得对应领料单等资料;获取同行业 CRO 公司的毛利率情况,分析智飞龙科马项目毛利率的合理性;

(2) 对照《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益(2008)》的规定,对智飞龙科马收入进行分析,分析其是否应当归属于经常性损益;

(3) 了解各项内部控制制度,评价其设计是否有效,并测试内部控制运行的有效性;查阅了《公司章程》等与财务管理、关联交易、资金管理相关的内部控制制度;查阅了关联交易相关的董事会、股东大会决议及独立董事发表的独立意见,确认公司是否履行了公司章程及关联交易管理制度规定的决策程序。

## 2、核查意见

经核查,保荐机构及申报会计师认为:

(1) 与智飞龙科马交易定价公允,收入确认符合《企业会计准则第 14 号-收入》,不应当计入非经常性损益;

(2) 公司资金管理控制措施健全有效。

## 10. 关于资产重组

根据招股说明书：1) 上海智翔、智仁美博与发行人的成立时间较为接近，且均为蒋仁生控制的企业。2020年11月，相关方签署重组协议以智翔有限为上市主体，收购前一会计年度末上海智翔的净资产为-17,428.33万元；2) 智翔有限收购上海智翔100%股权交易价格按照历史成本定价，智翔有限收购智仁美博100%股权参照智仁美博业务价值占上海智翔业务价值的比例确定，本次收购构成重大资产重组；3) 上海智翔将智翔有限5,000万元出资转让给单继宽、常志远和刘志刚，总体作价1,333.33万元；4) 2015年智仁美博成立时，其原股东百特美博以无形资产“抗体库及相关技术”出资，根据评估报告，IL-17A和IFNAR1对应出资额2,098万元，PCSK9对应出资金额355万元，PCSK9未能进入后续开发流程被视为未出资；5) 发行人董事、首席科学官刘志刚曾持有百特美博56.5%的股份，并担任执行董事，其配偶徐英任百特美博总经理，该公司已于2021年4月注销；6) 为补偿单继宽和刘志刚原持有上海智翔及智仁美博的股权，也为了奖励单继宽、刘志刚及常志远对公司的贡献，同意其以合理价格直接持有智翔有限股权，且其直接持有部分不设置限售期或其他限制条款。

根据保荐工作报告，百特美博用于出资的新型抗IL-17单抗药物经发行人持续开发，形成管线中的GR1501产品；新型抗IFNAR1单抗形成管线中的GR1603产品。

请发行人说明：(1) 上海智翔、智仁美博的简要历史沿革，包括成立背景、股东及出资方式、主要资产、核心技术和产品、研发人员，主要业务开展情况，蒋仁生短期内成立多家企业从事类似业务的考虑；上海智翔净资产为负数的原因，是否存在较大金额负债或纠纷；(2) 重组前，三方的业务安排及协同性，是否系同一研发团队、是否存在共用技术、资产或人员的情形；重组后，上海智翔、智仁美博原有资产、技术及人员的处置安排，是否存在纠纷或潜在纠纷；(3) 收购上海智翔、智仁美博的资金来源、购买日认定及股权转让完成时间，收购完成后运行时间是否符合相关规定；(4) 收购上海智翔的定价显著高于其净资产，该笔交易是否经过第三方评估；收购智仁美博股权的交易价格按照两家公司（智仁美博、上海智翔）实际耗用的股东出资及借款额的比例进行换算，采用该定价方式的合理性，能否真实反映智仁美博与上海智翔的公允价值差异；

上海智翔转让智翔有限出资的定价方式，与智翔有限按照历史成本（每注册资本 1 元）收购上海智翔的价格存在较大差异的合理性；上述三笔收购交易定价差异的依据是否充分，定价是否公允，是否存在对单继宽、刘志刚、常志远等人的利益输送；本次重组是否存在税务合规风险；（5）IL-17A 和 IFNAR1 的技术来源及研发过程，百特美博出资后智仁美博开展的具体研发工作及取得的成果；重组时与 IL-17A 和 IFNAR1 相关的技术、资产及研发团队是否全部置入发行人，发行人收购后开展的具体研发工作及取得的成果，招股书关于发行人核心产品系自主研发的表述是否准确；（6）重组未直接收购资产而采取股权收购方式的主要考虑，未选择上海智翔、智仁美博两家企业作为上市主体的原因及合理性，其经营中是否存在重大违法违规情形，是否影响发行人现有董事、高管的任职资格。

请保荐机构、发行人律师对（1）（2）（5）（6）进行核查，请保荐机构、申报会计师对（3）（4）进行对应核查，请说明核查过程、方式、依据并发表明确核查意见。

#### 【回复】

（一）上海智翔、智仁美博的简要历史沿革，包括成立背景、股东及出资方式、主要资产、核心技术和产品、研发人员，主要业务开展情况，蒋仁生短期内成立多家企业从事类似业务的考虑；上海智翔净资产为负数的原因，是否存在较大金额负债或纠纷；

1、上海智翔、智仁美博的简要历史沿革，包括成立背景、股东及出资方式、主要资产、核心技术和产品、研发人员，主要业务开展情况，蒋仁生短期内成立多家企业从事类似业务的考虑

（1）上海智翔简要历史沿革，包括成立背景、股东及出资方式、主要资产、核心技术和产品、研发人员，主要业务开展情况

##### ①上海智翔成立及成立背景

2014 年，实际控制人蒋仁生为实现抗体药物的产业布局，与单继宽等人共同投资成立上海智翔，开始进入抗体药物领域。

2014 年 6 月 17 日，蒋仁生、龚藩森、单继宽共同成立上海智翔。上海智翔

注册资本为 2,000 万元，其中蒋仁生以货币认缴出资 780 万元，龚藩森以货币认缴出资 820 万元，单继宽以货币认缴出资 400 万元。

2014 年 6 月 23 日，上海智翔获得了上海市浦东新区市场监督管理局颁发的《营业执照》。上海智翔设立时，股权结构如下：

表 10-1 上海智翔设立时的股权结构

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例	出资方式
1	龚藩森	820.00	41.00%	货币
2	蒋仁生	780.00	39.00%	货币
3	单继宽	400.00	20.00%	货币
合计		<b>2,000.00</b>	<b>100.00%</b>	

②上海智翔第一次股权转让及第一次增资

2015 年 1 月 30 日，上海智翔召开股东会，全体股东一致同意：龚藩森将其持有的上海智翔 820 万元出资额（占注册资本的 41%）以 820 万元的价格转让给智睿投资，同意蒋仁生将其持有的上海智翔 780 万元出资额（占注册资本的 39%）以 780 万元的价格转让给智睿投资。本次股权转让中，股东单继宽自愿放弃优先受让权。同时，本次股东会还通过增资决议，同意公司注册资本从 2,000 万元增加至 5,000 万元，其中智睿投资以货币认缴新增的 2,400 万元注册资本，单继宽以货币认缴新增的 600 万元注册资本。

2015 年 2 月 15 日，上海智翔取得了上海市浦东新区市场监督管理局换发的《营业执照》。

本次股权转让后，上海智翔的股权结构如下：

表 10-2 上海智翔第一次股权转让及第一次增资后的股权结构

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例	出资方式
1	智睿投资	4,000.00	80.00%	货币
2	单继宽	1,000.00	20.00%	货币
合计		<b>5,000.00</b>	<b>100.00%</b>	

③发行人收购上海智翔

2020 年 12 月 22 日，上海智翔作出股东决定，同意智睿投资将其持有的上

海智翔 4,000 万元出资额（占注册资本的 80%）以 4,000 万元的价格转让给智翔有限；同意单继宽将其持有的上海智翔 1,000 万元出资额（占注册资本的 20%）以 1,000 万元的价格转让给智翔有限。

2020 年 12 月 28 日，上海智翔在中国（上海）自由贸易试验区市场监督管理局办理了本次股权转让的工商变更登记手续。

本次股权转让后，上海智翔的股权结构如下：

表 10-3 上海智翔被收购后的股权结构

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例	出资方式
1	智翔有限	5,000.00	100.00%	货币
合计		<b>5,000.00</b>	<b>100.00%</b>	

#### ④主要资产、核心技术和产品、研发人员及主要业务开展情况

上海智翔成立后，在上海张江设立了研发实验室，并迅速建立了涵盖抗体药物研发各个功能模块的技术团队，聚焦于抗体药物开发，开展了工艺开发、质量研究和药理毒理研究等研发工作，并与智翔有限联合申请获得多项临床批件并开展临床试验。截至 2021 年 12 月 31 日，上海智翔拥有生物反应器 14 台、液相色谱仪 13 套、毛细管电泳仪 3 台、层析系统 3 套、全视野细胞扫描分析仪 1 台等设备，满足相关研发需求。

截至 2021 年 12 月 31 日，上海智翔共有 94 名研发人员，其中硕士及以上学历研发人员 25 名。

上海智翔自设立至今，主要从事药物研发中的工艺开发与质量研究、部分临床研究工作，能够完成从重组细胞株构建、小试工艺开发、中试工艺开发、质量表征分析和质量标准研究、药理毒理研究、临床试验申请和部分临床研究工作。上海智翔的主要业务未发生变化。

（2）智仁美博简要历史沿革及业务开展情况，包括成立背景、股东及出资方式、主要资产、核心技术和产品、研发人员，主要业务开展情况

#### ①智仁美博设立及成立背景

2015 年，实际控制人蒋仁生为实现抗体药物的全产业链布局，通过智睿投

资与刘志刚控制的百特美博共同成立智仁美博，构建了抗体药物产业链中的上游板块（新分子发现和验证）。

2015年4月1日，智睿投资与百特美博签署投资协议，约定以货币和无形资产共同投资设立智仁美博，注册资本为人民币5,453万元，其中智睿投资以货币形式出资3,000万元，百特美博以拥有的专有技术出资，作价2,453万元。2015年5月21日，智仁美博取得了北京市工商行政管理局颁发的《营业执照》。设立时，智仁美博的股权结构如下：

表 10-4 智仁美博设立时的股权结构

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例	出资方式
1	智睿投资	3,000.00	55.02%	货币
2	百特美博	2,453.00	44.98%	专有技术
合计		<b>5,453.00</b>	<b>100.00%</b>	

2015年10月31日，北京德通资产评估有限责任公司出具了“德评报字(2015)第086号”《资产评估报告书》，以2015年4月30日为评估基准日，确认了百特美博出资的无形资产-专有技术“抗体库及相关技术”的评估值为人民币2,688万元。

## ②发行人收购智仁美博

2020年12月22日，智仁美博作出股东决定，同意智睿投资将其持有的智仁美博3,000万元出资额转让给智翔有限，同意百特美博将其持有的智仁美博2,453万元出资额转让给智翔有限。同日，智睿投资、百特美博分别与智翔有限签署了股权转让协议，由智翔有限以476.64万元的价格受让智睿投资持有的智仁美博3,000万元出资额，由智翔有限以333.33万元的价格受让百特美博持有的智仁美博2,098万元出资额，由智翔有限以0元的价格受让百特美博持有的智仁美博355万元出资额。

智翔有限以0元的价格受让百特美博持有的智仁美博355万元出资额（占注册资本的6.51%）的原因为：百特美博以一项价值355万元的项目专有技术（PCSK9）进行出资，但其未进入开发流程且已全额计提减值，故该部分转让定价为0。

2020年12月23日，智仁美博取得了北京经济技术开发区市场监督管理局核发的《营业执照》。

本次股权转让后，智仁美博的股权结构如下：

表 10-5 智仁美博被收购后的股权结构

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例
1	智翔有限	5,453.00	100.00%
	合计	<b>5,453.00</b>	<b>100.00%</b>

### ③主要资产、核心技术和产品、研发人员及主要业务开展情况

智仁美博专注于抗体药物的早期发现研究，其核心技术主要包括与抗体药物发现相关的多项技术平台：（1）基于新型噬菌体呈现系统的单抗药物发现技术平台；（2）双特异性抗体药物发现技术平台；（3）单域抗体（VHH）药物发现技术平台；（4）TCRm（TCR mimic）药物发现技术平台；（5）新结构重组蛋白药物发现技术平台。截至2021年12月31日，智仁美博共有生物分子相互作用分析仪2套、流式细胞仪2台、液相色谱仪3台、发酵罐1台、离心机10台等，可以满足相应研发需求。

智仁美博的产品主要为有成药潜力的新型抗体药物候选分子，涵盖了目前发行人产品管线中全部12个在研抗体药物品种的抗体药物候选分子。

截至2021年12月31日，智仁美博共有33名研发人员，其中硕士及以上学历研发人员9名。

智仁美博自设立至今，主要从事药物研发中的早期发现研究。智仁美博的主要业务未发生变化。

#### （3）蒋仁生短期内成立多家企业从事类似业务的考虑

蒋仁生通过构建完整抗体药物产业链的思路，设立智仁美博、上海智翔和智翔有限，分别对分子发现阶段研究、中试及临床研究、工艺研究与商业化生产放大研究等领域进行布局，进而形成完整的抗体药物产业链。

## 2、上海智翔净资产为负数的原因，是否存在较大金额负债或纠纷

作为发行人研发产业链的重要组成部分，上海智翔主要负责创新大分子药物

的工艺开发与质量研究等工作，包括小试和中试规模生产工艺开发、技术转移和支持，临床前药理、药效、药代和毒理研究，分析检测方法的开发、建立、验证和转移等重要环节，会持续产生较高金额的研发投入。

研发过程中，上海智翔主要依靠股东投入和母公司借款满足资金需求。在项目完成工艺开发与质量研究，移交至智翔金泰继续开展工艺放大与验证研究和临床研究时，智翔金泰将与上海智翔进行费用结算。按照成本加成的定价模式，智翔金泰向上海智翔支付工艺开发与质量研究相关技术服务费。

2020年12月，发行人收购了上海智翔全部股权，根据重组协议，发行人是未来抗体药物的商业化主体，是未来的MAH持证人。2021年，发行人与上海智翔签署协议，上海智翔将已经进入临床研究阶段项目的研发成果转让给发行人，上海智翔当年实现净利润25,153.43万元。截至2021年12月31日，上海智翔净资产为-2,373.53万元，主要由于上海智翔有多个在研产品尚未达到向发行人技术转让的节点，随着在研品种的逐步推进，上海智翔预计将逐步与发行人结算相关技术服务费，上海智翔净资产将逐渐增加。截至2021年12月31日，上海智翔的负债主要为研发和经营活动产生的负债，其中金额300万元以上的较大金额负债共计3笔，分别为与母公司智翔金泰之间的往来款及经营活动中发生的房屋租赁费用、商业授权费，且均处于正常履行中，上述债务不存在纠纷。

综上，随着母公司与上海智翔间结算相关服务费用，上海智翔的净资产将逐渐增加，且上海智翔的资金需求能通过母公司借款等方式有效得到满足，不存在较大负债、纠纷等风险。因此，上海智翔净资产为负的情况不会导致其存在持续经营风险和其他法律风险。

**（二）重组前，三方的业务安排及协同性，是否系同一研发团队、是否存在共用技术、资产或人员的情形；重组后，上海智翔、智仁美博原有资产、技术及人员的处置安排，是否存在纠纷或潜在纠纷；**

**1、重组前，三方的业务安排及协同性，是否系同一研发团队、是否存在共用技术、资产或人员的情形**

重组前，智仁美博负责分子发现阶段研究，上海智翔负责中试及部分临床研究，智翔有限负责部分临床研究及工艺放大研究。三方的业务属于抗体产业链上



中下游的合作关系，三方相辅相成，共同推动抗体药物的分子发现、临床研究和工艺放大研究的全生命周期研究。

三方均为独立法人主体，技术团队相对独立，在产品开发不同阶段三方或两方共同参与。三方处于同一产业链的上中下游，且三方之间需对抗体分子、研究成果进行移交，并在前一工序的基础上进行下一环节的研究，故三方之间存在紧密的研发合作关系，并在合作过程中，共同申请了多项专利。

## **2、重组后，上海智翔、智仁美博原有资产、技术及人员的处置安排，是否存在纠纷或潜在纠纷**

重组后，三方定位与重组前一致，三方业务未发生变化。发行人根据股权转让协议收购了上海智翔和智仁美博 100% 股权，完整接收了其全部资产和相关权利，未对上海智翔和智仁美博原有资产、技术及人员等进行处置，重组后核心技术人员均在原公司任职，公司技术人员稳定。不存在纠纷或潜在纠纷。

### **（三）收购上海智翔、智仁美博的资金来源、购买日认定及股权转让完成时间，收购完成后运行时间是否符合相关规定**

#### **1、收购上海智翔、智仁美博的资金来源、购买日认定及股权转让完成时间**

公司收购上海智翔、智仁美博的资金来源为自有资金。

根据《企业会计准则第 20 号——企业合并》应用指南同时满足下列条件的，通常可认为实现了控制权的转移：①企业合并合同或协议已获股东大会等通过；②企业合并事项需要经过国家有关主管部门审批的，已获得批准；③参与合并各方已办理了必要的财产权转移手续；④合并方或购买方已支付了合并价款的大部分（一般应超过 50%），并且有能力、有计划支付剩余款项；⑤合并方或购买方实际上已经控制了被合并方或被购买方的财务和经营政策，并享有相应的利益、承担相应的风险。

公司收购上海智翔、智仁美博购买日认定及股权转让完成时间如下：

表 10-6 公司收购上海智翔、智仁美博的购买日认定及股权转让完成时间

收购主体	购买日时间	认定依据	股权转让时间
上海智翔	2020.12.22	依据：①2020.12.22 已获得股东会通过；②2020.12.22 已签订股权转让协议；③2020.12.28 支付转让款；④2020.12.28 完成工商变更，取得营业执照	2020.12.22
智仁美博	2020.12.22	依据：①2020.12.22 已获得股东会通过；②2020.12.22 已签订股权转让协议；③2020.12.25 支付转让款；④2020.12.23 完成工商变更，取得营业执照	2020.12.22

## 2、收购完成后运行时间是否符合相关规定

### (1) 符合科创板发行条件，重组不构成主营业务变更

根据《〈首次公开发行股票并上市管理办法〉第十二条发行人最近 3 年内主营业务没有发生重大变化的适用意见——证券期货法律适用意见第 3 号》（以下简称《证券期货法律适用意见第 3 号》）第二条规定：发行人报告期内存在对同一公司控制权人下相同、类似或相关业务进行重组情况的，如同时符合下列条件，视为主营业务没有发生重大变化：（一）被重组方应当自报告期期初起即与发行人受同一公司控制权人控制，如果被重组方是在报告期内新设立的，应当自成立之日即与发行人受同一公司控制权人控制；（二）被重组进入发行人的业务与发行人重组前的业务具有相关性（相同、类似行业或同一产业链的上下游）。

被收购主体重组前的实控人、经营业务情况如下：

表 10-7 被收购主体重组前的实控人、经营业务情况

被重组方	重组前实际控制人情况	重组前的实际经营业务	与发行人的业务相关性
上海智翔	自 2015 年起，控股股东为智睿投资，实际控制人为蒋仁生	药物研发中的工艺开发与质量研究、部分临床研究	相同行业，具有相关性
智仁美博	自 2015 年起，控股股东为智睿投资，实际控制人为蒋仁生	药物研发中的早期发现研究	

被重组方自 2015 年起与发行人受同一公司控制权人控制，且被重组方与发行人重组前的业务具有相关性。依据《证券期货法律适用意见第 3 号》，本事项未导致发行人主营业务发生重大变化。

依据《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》，2020 年、2021 年发行人主营业务未发生重大变化，符合发行条件要求。

(2) 符合《证券期货法律适用意见第3号》运行时间要求

根据《证券期货法律适用意见第3号》的规定：“被重组方重组前一个会计年度末的资产总额或前一个会计年度的营业收入或利润总额达到或超过重组前发行人相应项目100%的，为便于投资者了解重组后的整体运营情况，发行人重组后运行一个会计年度后方可申请发行”。

发行人收购上海智翔100%股权及智仁美博100%股权均于2020年完成。发行人收购上海智翔、智仁美博前一个会计年度（即2019年度），发行人、上海智翔及智仁美博的资产总额、资产净额、营业收入、利润总额情况如下：

表 10-8 发行人、上海智翔及智仁美博 2019 年度的主要财务指标

单位：万元

公司名称	资产总额	净资产	营业收入	利润总额
上海智翔	19,867.81	-17,428.33	2.36	-6,896.02
智仁美博	2,840.49	134.08	-	-1,770.42
<b>小计</b>	<b>22,708.30</b>	<b>-17,294.25</b>	<b>2.36</b>	<b>-8,666.44</b>
发行人	36,924.30	-4,380.20	0.75	-7,057.40
<b>占比</b>	<b>61.50%</b>	<b>394.83%</b>	<b>312.50%</b>	<b>122.80%</b>

被重组方上海智翔和智仁美博在重组前一个会计年度的营业收入和利润总额均超过重组前发行人相应项目100%。截至发行人本次申请在科创板上市并首次公开发行文件受理日，发行人重组后已运行一个会计年度，符合《证券期货法律适用意见第3号》要求。

综上，收购完成后运行时间符合相关规定。

(四) 收购上海智翔的定价显著高于其净资产，该笔交易是否经过第三方评估；收购智仁美博股权的交易价格按照两家公司（智仁美博、上海智翔）实际耗用的股东出资及借款额的比例进行换算，采用该定价方式的合理性，能否真实反映智仁美博与上海智翔的公允价值差异；上海智翔转让智翔有限出资的定价方式，与智翔有限按照历史成本（每注册资本1元）收购上海智翔的价格存在较大差异的合理性；上述三笔收购交易定价差异的依据是否充分，定价是否公允，是否存在对单继宽、刘志刚、常志远等人的利益输送；本次重组是否存在税务合规风险

收购上海智翔和智仁美博均为协商定价，2022年9月，发行人委托具有证券从业资质的评估机构对上海智翔和智仁美博的股权价值进行了追溯评估，本次交易的股权出让方单继宽、百特美博和智睿投资按照追溯评估值进行了纳税自查补申报，本次重组不存在税务合规风险。具体情况如下：

### 1、一揽子协议的约定

2020年11月，实际控制人蒋仁生、控股股东智睿投资与单继宽、常志远、刘志刚、百特美博、上海智翔、智仁美博、智翔有限签署了一揽子安排的协议，该协议约定了关于公司重组和股权激励的安排。

根据一揽子安排，公司重组后，发行人将成为母公司，上海智翔和智仁美博为发行人全资子公司。同时，该协议亦对单继宽、刘志刚和常志远的股权激励，以及重组后的员工持股平台的股权激励进行了约定，并对各步骤交易价格进行了约定。

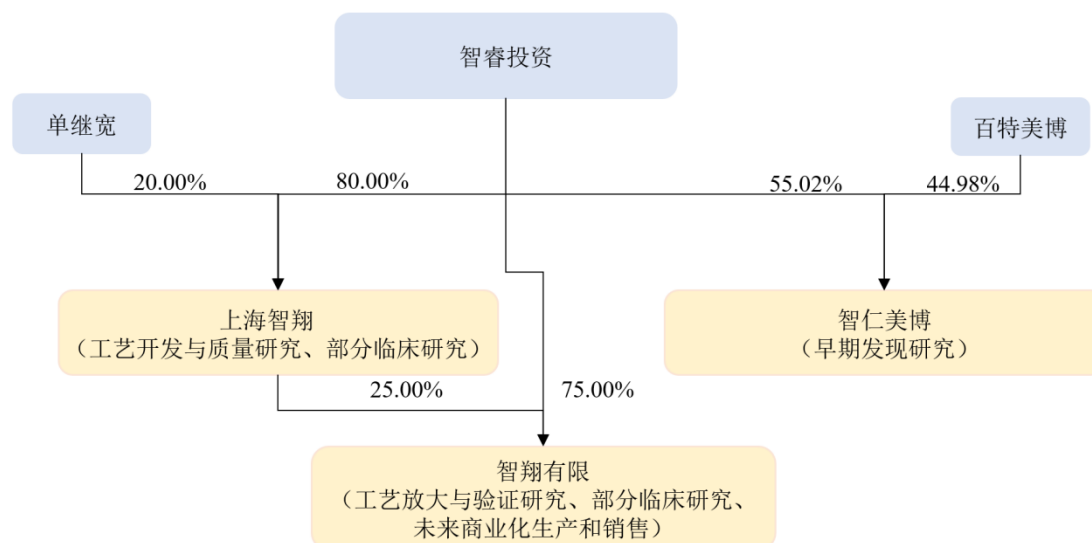
根据协议，发行人于2020年末完成了重组事项，并根据协议落实了相关股权激励的安排。

### 2、重组的实施

根据一揽子协议的安排，公司进行重组，具体步骤为：

#### (1) 重组实施前的股权结构

图 10-1 重组实施前的股权结构



## (2) 发行人收购上海智翔

2020年12月22日，上海智翔作出股东决定，同意智睿投资将其持有的上海智翔4,000万元出资额（占注册资本的80%）以4,000万元的价格转让给智翔有限；同意单继宽将其持有的上海智翔1,000万元出资额（占注册资本的20%）以1,000万元的价格转让给智翔有限。同日，智睿投资、单继宽与智翔有限签署了《股权转让协议》。本次转让后，智翔有限成为上海智翔的唯一股东。

## (3) 发行人收购智仁美博

2020年12月22日，智仁美博作出股东决定，同意智睿投资将其持有的智仁美博3,000万元出资额转让给智翔有限，同意百特美博将其持有的智仁美博2,453万元出资额转让给智翔有限。同日，智睿投资与百特美博分别与智翔有限签署了股权转让协议，由智翔有限以476.64万元的价格受让智睿投资持有的智仁美博3,000万元出资额，以333.33万元的价格受让百特美博持有的智仁美博2,098万元出资额，以0元的价格受让百特美博持有的智仁美博355万元出资额。

智翔有限以0元的价格受让百特美博持有的智仁美博355万元出资额（占注册资本的6.51%）的原因为：百特美博以一项价值355万元的项目专有技术进行出资，但其未进入开发期且已全额计提减值，故该部分转让定价为零。

本次转让后，智翔有限成为智仁美博的唯一股东。

## (4) 上海智翔将智翔有限的出资额转让给单继宽、常志远、刘志刚

2020年12月19日，智翔有限召开股东会，同意上海智翔将其持有的公司2,625万元出资额以700万元的价格转让给单继宽；同意上海智翔将其持有的1,125万元出资额以300万元的价格转让给常志远；同意上海智翔将其持有的1,250万元出资额以333.33万元的价格转让给刘志刚。

## 3、股权激励的实施

根据一揽子协议的安排，公司实施股权激励，具体步骤为：

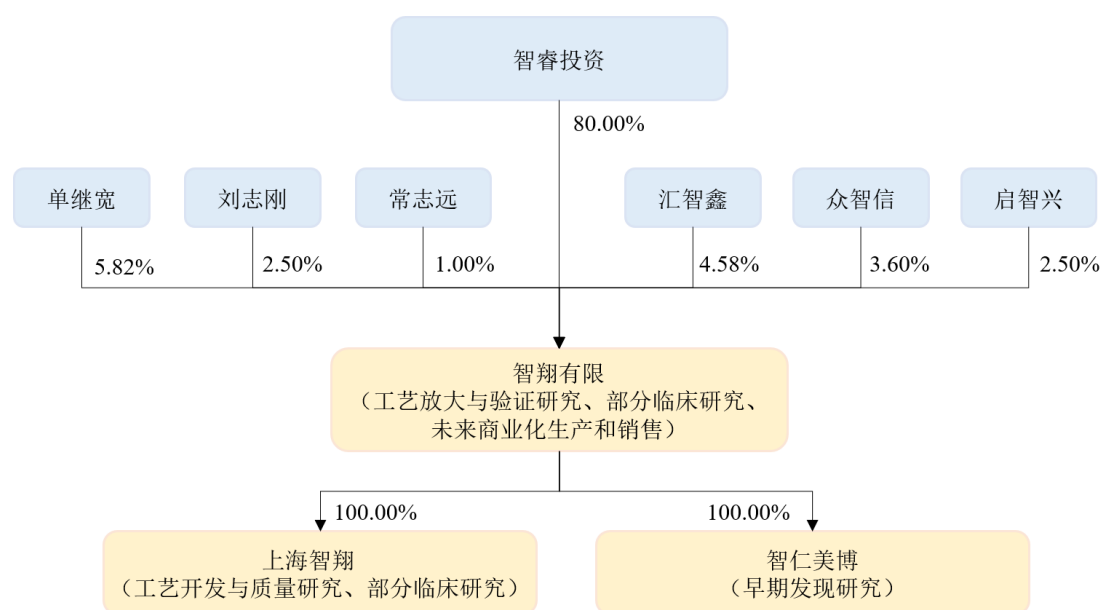
### (1) 单继宽、常志远、刘志刚将智翔有限的注册资本平价转让给持股平台

2021年5月17日，智翔有限召开股东会，全体股东一致同意：（1）单继宽将其持有的1,146万元出资额以305.60万元的价格转让给汇智鑫；（2）单继宽将

其持有的 25 万元出资额以 6.67 万元的价格转让给众智信；（3）刘志刚将其持有的 625 万元出资额以 166.67 万元的价格转让给启智兴；（4）常志远将其持有的 875 万元出资额以 233.33 万元的价格转让给众智信。

本次转让为平价转让，按照单继宽、常志远、刘志刚前次受让智翔有限出资额的价格进行转让。本次股权调整后，公司股权结构如下：

图 10-2 重组实施后的股权结构



## （2）员工持股平台股权激励的实施

2022 年 1 月 24 日，智翔金泰召开董事会，审议通过《重庆智翔金泰生物制药股份有限公司 2022 年股权激励计划》的议案。2022 年 2 月 8 日，智翔金泰召开 2022 年第一次临时股东大会，通过了《重庆智翔金泰生物制药股份有限公司 2022 年股权激励计划》的议案。2022 年 3 月 22 日召开董事会，确定授予日为 2022 年 3 月 22 日。

### 4、收购上海智翔的定价显著高于其净资产，该笔交易是否经过第三方评估；

智翔有限收购上海智翔 100% 股权的交易按照历史成本（即原始出资额）作价，未经过第三方评估。

2022 年 9 月，发行人聘请具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司，对重组前上海智翔的价值进行追溯评估，评估机构出具万隆评咨字（2022）第 60148 号追溯估值报告。根据估值报告，2020 年 11 月 30 日上海智翔的估值

为 20,074.37 万元。

评估值与管理层定价的差异情况如下：

单位：万元

序号	交易事项	评估值	管理层定价
1	智睿投资持有上海智翔 4,000 万元出资转让给智翔有限	16,059.50	4,000.00
2	单继宽持有上海智翔 1,000 万元出资转让给智翔有限	4,014.87	1,000.00

5、收购智仁美博股权的交易价格按照两家公司（智仁美博、上海智翔）实际耗用的股东出资及借款额的比例进行换算，采用该定价方式的合理性，能否真实反映智仁美博与上海智翔的公允价值差异；

2022 年 9 月，发行人聘请具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司，对重组前智仁美博的价值进行追溯评估，评估机构出具万隆评咨字（2022）第 60149 号追溯估值报告。根据估值报告，2020 年 11 月 30 日智仁美博的估值为 3,717.90 万元。

评估值与管理层定价的差异情况如下：

单位：万元

序号	交易事项	评估值	管理层定价
1	智睿投资持有智仁美博 3,000 万元出资转让给智翔有限	2,045.59	476.64
2	百特美博持有智仁美博 2,098 万元出资转让给智翔有限	1,430.28	333.33
3	百特美博持有智仁美博 355 万元（PCSK9）出资转让给智翔有限	百特美博用于出资的 PCSK9 未能进入开发流程，各方视为百特美博的 PCSK9 无形资产未出资	

6、上海智翔转让智翔有限出资的定价方式，与智翔有限按照历史成本（每注册资本 1 元）收购上海智翔的价格存在较大差异的合理性；

上海智翔转让智翔有限出资的定价是由重组一揽子协议约定的，该定价可以分拆为两部分，一部分的实质是换股，即单继宽和百特美博原股东换股持有智翔有限的出资份额，另一部分为对单继宽、刘志刚、常志远以及公司核心员工的股权激励。2022 年 9 月发行人聘请具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司，对重组前上海智翔和智仁美博的价值进行追溯评估。根据评估报告调整了原管理层认定的单继宽、刘志刚和常志远换股数量和股权激励数量，调整前后的情况如下：

序号	股东姓名	管理层原认定		根据评估值认定	
		换股部分	股权激励部分	换股部分	股权激励部分
1	单继宽	1,000.00	454.00	501.86	952.14
2	刘志刚	188.33	436.67	101.01	523.99
3	常志远	0.00	250.00	0.00	250.00

单继宽换股和刘志刚换股数量的计算方式如下：

1) 单继宽换股与股权激励的计算

单继宽持有 20%上海智翔出资，根据追溯评估结果，上述股权价值为 4,014.87 万元，根据 2020 年末智翔有限股权的公允价值（8 元/股），单继宽换股数量为 501.86 万股。

因重组安排结束后，单继宽直接持股 1,454 万股。按照上述计算过程，直接持股中的 501.86 万股可作为原持有上海智翔 20%股权的换股，其余 952.14 万股为股权激励。

2) 刘志刚换股与股权激励的计算

刘志刚直接持有 56.50%百特美博股权，百特美博持有智仁美博 38.47%<sup>3</sup>出资，根据追溯评估结果，刘志刚间接持有的智仁美博股权价值为 808.11 万元，根据 2020 年末智翔有限股权的公允价值(8 元/股)，刘志刚换股数量为 101.01 万股。

重组安排结束后，刘志刚直接持股 625 万股。按照上述计算过程，直接持股中的 101.01 万股可作为原持有智仁美博股份的换股，其余 523.99 万股为股权激励。

3) 常志远股权激励的计算

常志远在本次重组前不持有上海智翔或智仁美博股份，故将重组后直接持有 250 万智翔有限出资额全部认定为股权激励。

7、上述三笔收购交易定价差异的依据是否充分，定价是否公允，是否存在对单继宽、刘志刚、常志远等人的利益输送；

上述三笔收购交易定价依据如下：

<sup>3</sup> 百特美博出资到智仁美博的 PCSK9 无形资产未进入开发流程，交易各方视为百特美博未出资，本处计算未予考虑。



表 10-10 上述三笔收购交易的定价依据

交易	原始作价依据	追溯评估
收购上海智翔股权	历史出资	已经根据追溯评估进行调整
收购智仁美博股权	智仁美博相对于上海智翔价值	已经根据追溯评估进行调整
单继宽、刘志刚、常志远受让智翔有限股权	换股及股权激励	已经根据追溯评估进行调整

上述交易定价在各方签署的一揽子协议中进行了明确安排，已经各方认可。单继宽、刘志刚、常志远受让智翔有限的股权属于一揽子交易的一环，符合商业逻辑。根据追溯评估的结果，调整了换股数量以及股权激励数量的认定，调整后股权激励部分已经确认股份支付费用，公司对增加的股份支付金额进行了会计差错更正。因此，不存在对单继宽、刘志刚、常志远等人的利益输送。

#### 8、本次重组是否存在税务合规风险

股权转让各方按照追溯评估值对股权转让行为进行了纳税自查补申报。

##### (1) 单继宽纳税自查补申报情况

2020年12月，单继宽将持有上海智翔20%出资以1,000万元价格转让给发行人智翔金泰。2022年10月，单继宽参考本次评估结果，进行了纳税自查补申报，具体情况如下：

单位：万元

上海智翔评估值	单继宽部分	税务已申报	差额	税率	补缴个人所得税	滞纳金
20,074.37	4,014.87	1,000.00	3,014.87	20%	602.97	140.79

##### (2) 百特美博及百特美博原股东补缴税款

2020年12月，百特美博将持有智仁美博44.98%出资以333.33万元价格转让给发行人智翔金泰。2022年10月，百特美博及百特美博原股东参考本次评估结果，纳税自查补申报情况如下：

单位：万元

智仁美博评估值	百特美博部分	目前税务申报	差额	企业所得税税率	补缴企业所得税	滞纳金
3,717.90	1,430.28	333.33	1,096.95	25%	274.23	73.25
				个人所得税税率	补缴个人所得税	滞纳金

				20%	164.54	43.93
--	--	--	--	-----	--------	-------

### (3) 智睿投资补税

2020年12月，智睿投资将持有上海智翔80%出资以4,000万元价格转让给发行人；2020年12月，百特美博将持有智仁美博55.02%出资以476.64万元价格转让给发行人。2022年10月，智睿投资纳税自查补申报情况如下：

单位：万元

智仁美博评估值	智睿投资部分	目前税务申报	差额	税率	合并申报补缴企业所得税
3,717.90	2,045.59	476.64	1,568.95	25%	智睿投资2020年末可结转以后年度弥补的亏损额为6,483.47万元，补亏后缴纳企业所得税，本次自查补申报补缴税款1,786.24万元及滞纳金445.67万元。
上海智翔评估值	智睿投资部分	目前税务申报	差额	税率	
20,074.37	16,059.50	4,000.00	12,059.50	25%	

综上，本次交易的各方已经按照追溯评估值对股权转让事宜进行了纳税自查补申报。已经获得税务机关出具的完税证明，股权转让不存在税务合规风险。

(五) IL-17A 和 IFNAR1 的技术来源及研发过程，百特美博出资后智仁美博开展的具体研发工作及取得的成果；重组时与 IL-17A 和 IFNAR1 相关的技术、资产及研发团队是否全部置入发行人，发行人收购后开展的具体研发工作及取得的成果，招股书关于发行人核心产品系自主研发的表述是否准确；

1、IL-17A 和 IFNAR1 的技术来源及研发过程，百特美博出资后智仁美博开展的具体研发工作及取得的成果

2015年4月1日，智睿投资与百特美博约定以货币和无形资产共同投资设立北京智仁美博生物科技有限公司，注册资本为人民币5,453万元，其中智睿投资以货币形式出资3,000万元，百特美博以无形资产出资2,453万元。百特美博出资无形资产的名称为“抗体库及相关技术”，无形资产能带来显著持续的可辨识经济利益的方式为：向医疗机构出售用于临床多种不同疾病治疗的重组抗体药物，包括新型抗IL-17单抗药物、新型抗PCSK9单抗药物和新型抗IFNAR1单抗。根据《资产评估报告书》中三个产品预计毛利的占比，智仁美博确定无形资产的入账价值分别为：新型抗IL-17单抗药物入账价值1,743万元，新型抗PCSK9单抗药物入账价值355万元，新型抗IFNAR1单抗入账价值355万元。由于PCSK9

未能进入后续开发流程被视为未出资。

对于 IL-17A 和 IFNAR 的技术来源及研发过程,百特美博出资后智仁美博开展的具体研发工作及取得的成果如下:

表 10-11 IL-17A、IFNAR 的技术来源、研发过程及百特美博出资后智仁美博开展的具体研发工作及取得的成果

名称	出资智仁美博前（2015.4.1 前）		出资智仁美博后、发行人收购前（2015.4.1-2020.12.23）	
	技术来源	研发过程	具体研发工作	取得的成果
IL-17A (GR1501)	百特美博自主研发	<p>1、哺乳动物的白细胞介素 17 (IL-17) 家族有 6 个成员，分别命名为 IL-17A~F，他们在宿主免疫防御和慢性炎症疾病中起着重要的作用。研究发现 IL-17A, IL-17E 和 IL-17F 是重要的促炎因子，其中 IL-17A 在患有斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎等自身免疫性疾病的患者体内大量表达；</p> <p>2、百特美博利用其抗体库技术筛选出抗 IL-17A 单抗药物候选分子，并在蛋白质水平和细胞学水平分析单抗药物候选分子的生物学活性，选出候选分子。</p>	<p>由于在出资智仁美博前即已完成候选分子的验证，故出资智仁美博后，由上海智翔完成 CHO 高表达细胞株构建、小试中试工艺开发、临床前药理毒理研究等工作，由上海智翔和智翔有限联合进行临床申报并开展临床研究。</p>	<p>1、药学研究方面成果：</p> <p>①2016 年 3 月，完成三级库构建；</p> <p>②2016 年 7 月，获得首批 200L 中试规模生产、符合质量标准的 GR1501 注射液；</p> <p>③2017 年 6 月，完成 13 周食蟹猴重复给药毒性实验；</p> <p>④2018 年 9 月，启动上海智翔向智翔有限的工艺转移工作；</p> <p>⑤2019 年 9 月，启动商业化规模生产；</p> <p>⑥2019 年 10 月，完成 26 周食蟹猴重复给药毒性实验；</p> <p>⑦2020 年 1 月，完成首批 2,000L 商业化规模生产的 GR1501 注射液；</p> <p>2、临床研究方面成果：</p> <p>①2017 年 6 月，完成 IND 申请的递交，并获受理；</p> <p>②2018 年 4 月，获得斑块状银屑病《药物临床试验批件》；</p> <p>③2018 年 9 月，斑块状银屑病适应症 I 期临床试验（GR1501-001 剂量递增研究）首例受试者入组，2019 年 9 月完成 I 期临床试验；</p> <p>④2019 年 8 月，斑块状银屑病适应症 II 期临床试验（GR1501-001 病例扩展研究）首例受试者入组；</p>

名称	出资智仁美博前（2015.4.1 前）		出资智仁美博后、发行人收购前（2015.4.1-2020.12.23）	
	技术来源	研发过程	具体研发工作	取得的成果
				⑤2019 年 12 月，获得中轴型脊柱关节炎适应症临床试验通知书； ⑥2020 年 9 月，活动性中轴型脊柱关节炎适应症 II 期临床试验首例受试者入组。
IFNAR1 (GR1603)	百特美博自主研发	1、IFNAR 包括 IFNAR1 和 IFNAR2，是 I 型干扰素共有的受体。近些年研究预示 I 型 IFN/IFNAR 信号通路的过度激活与系统性红斑狼疮（SLE）的发病密切相关； 2、百特美博利用噬菌体抗体库技术筛选抗 IFNAR1 单抗药物候选分子。	出资智仁美博后，智仁美博继续其抗体分子的研究工作，并由上海智翔和智翔有限完成后续开发开展临床研究，具体为： 1、智仁美博：①在蛋白质水平和细胞学水平分析单抗候选药物的生物学活性；②单抗药物候选分子的 CHO 稳定高表达细胞株构建； 2、上海智翔和智翔有限：小试中试工艺开发、临床前药理毒理研究和临床申报以及临床研究。	1、药学研究方面成果： ①2017 年 4 月，完成三级库构建； ②2017 年 9 月，获得首批 200L 中试规模生产的，符合质量标准的 GR1603 注射液； ③2018 年 8 月，完成 13 周食蟹猴重复给药毒性实验； ④2020 年 1 月，向 CDE 提交 Pre-IND 申请； 2、临床研究方面成果： ①2020 年 10 月，完成 IND 申请的递交，并获受理； ②2020 年 12 月，获得系统性红斑狼疮适应症的药物临床试验批准通知书。

2、重组时与 IL-17A 和 IFNAR1 相关的技术、资产及研发团队是否全部置入发行人，发行人收购后开展的具体研发工作及取得的成果，招股书关于发行人核心产品系自主研发的表述是否准确

发行人根据股权转让协议收购了智仁美博 100% 股权，完整接收了其全部资产和相关权利，未对智仁美博相关的技术、资产及研发团队等进行处置，智仁美博在重组前后业务未发生变化。

发行人收购后开展的具体研发工作及取得的成果如下：

表 10-12 发行人收购智仁美博后开展的具体研发工作及取得的成果

名称	发行人收购后（2020.12.23 至今）	
	具体研发工作	取得的成果
IL-17A (GR1501)	1、完成活动性中轴型脊柱关节炎适应症 II 期临床试验，并启动放射学阳性中轴型脊柱关节炎 III 期临床试验； 2、继续开展斑块状银屑病 II 期临床试验，并启动斑块状银屑病 III 期临床试验。	1、药学研究方面成果： ①2021 年 5 月，启动对 2,000L 生产工艺的表征实验； ②2021 年 11 月，启动首批工艺验证批 GR1501 注射液生产； ③2022 年 1 月，完成连续三批工艺验证批 GR1501 注射液生产。 2、临床研究方面成果： ①2021 年 1 月，通过 EOP 2 获得 CDE 关于开展斑块状银屑病的关键临床试验的认可； ②2021 年 11 月活动性中轴型脊柱关节炎适应症 II 期临床试验完成，达到试验终点； ③2021 年 3 月斑块状银屑病 III 期临床试验首例受试者入组； ④2021 年 8 月斑块状银屑病适应症 II 期临床试验（GR1501-001 病例扩展研究）完成，并获得首个国产 IL-17 类抗体药物在斑块状银屑病患者中长期（52 周）应用的疗效数据； ⑤2022 年 6 月放射学阳性中轴型脊柱关节炎 III 期临床试验首例受试者入组
IFNAR1 (GR1603)	1、启动健康人 I 期临床试验； 2、启动系统性红斑狼疮受试者 Ib/II 期临床试验。	1、药学研究方面成果： 2021 年 8 月，启动上海智翔到智翔有限的工艺转移工作； 2、临床研究方面成果： ①2021 年 4 月系统性红斑狼疮适应症 I 期首例受试者入组，目前已经完成随访，处于数据整理阶段； ②2022 年 3 月系统性红斑狼疮适应症 Ib/II 期首例受试者入组，2022 年 7 月完成 Ib 期临床试验受试者入组。

发行人于 2020 年进行重组，将智仁美博整合至发行人体系内。该重组系同

一控制下企业合并，相关财务数据追溯合并至报告期初。重组后，发行人收购智仁美博全部股权并对其控制，未对智仁美博的业务情况、研发人员、资产等进行调整，重组前后智仁美博业务情况、研发人员、资产等均未发生变化，业务具有连续性和一贯性。因此，根据实质重于形式的原则，公司核心产品均为智仁美博、上海智翔及发行人共同研发，且获得相关专利，均系自主研发，招股说明书中相关表述准确。

**（六）重组未直接收购资产而采取股权收购方式的主要考虑，未选择上海智翔、智仁美博两家企业作为上市主体的原因及合理性，其经营中是否存在重大违法违规情形，是否影响发行人现有董事、高管的任职资格；**

### **1、重组未直接收购资产而采取股权收购方式的主要考虑**

发行人实际控制人在布局抗体药物产业之初，即设想按照抗体药物研发的不同环节，分别设立不同公司，以此达到分工明确、独立经营、提高效率的目的。据此，实际控制人分别设立智仁美博、上海智翔和智翔有限，分别对应抗体药物研发的早期发现研究、工艺与质量研究、工艺放大及商业化生产销售。

通过股权收购的方式，实际控制人可以快速地完成抗体药物研发全产业链的整合，并保证子公司业务、人员稳定，使得研发活动连贯运行。

### **2、未选择上海智翔、智仁美博两家企业作为上市主体的原因及合理性**

智仁美博、上海智翔两家企业的职能分别为早期发现研究和临床前工艺研究，处于药品研发的前中端环节，未达到生产或商业化环节。由于该环节需要有经验的研发人员并保持研发效率，故将其设置于北京和上海，有利于吸引研发人员，提高研发效率。

发行人的职能为工艺放大、商业化生产和市场销售，为药品研发的后端环节，作为上市许可持有人，将成为公司的商业化主体。同时，发行人与当地银行等金融机构保持了良好的业务往来，可提供良好的融资渠道。发行人于 2017 年启动抗体药物产业化基地建设，2019 年完成一期工程的第一阶段建设并获得《药品生产许可证》。因此选择发行人作为上市主体。

### 3、经营中是否存在重大违法违规情形，是否影响发行人现有董事、高管的任职资格

根据发行人及子公司开具的合规证明及董事、高级管理人员的信用报告、无犯罪记录证明并通过主管政府部门网站等公开渠道查询，报告期内，上海智翔、智仁美博和发行人在经营中不存在重大违法违规情形，不存在影响发行人现有董事、高管的任职资格的情形。

**（七）请保荐机构、发行人律师对（1）（2）（5）（6）进行核查，请保荐机构、申报会计师对（3）（4）进行对应核查，请说明核查过程、方式、依据并发表明确核查意见。**

#### 1、核查程序

对问题（1）（2）（5）（6），保荐机构、发行人律师执行了如下核查：

（1）获取并查验上海智翔、智仁美博的企业档案资料、股权转让协议、增资协议、评估文件及相关支付凭证，核对其历次股权变动情况；

（2）获取并查验重组相关的股东会决议、股权转让协议、股权转让流水凭证、《审计报告》、固定资产明细、重大设备购置合同和支付凭证、员工花名册、重组办理后的营业执照等，访谈发行人高级管理人员，并实地走访上海智翔、智仁美博，核查各方就重组事项的具体约定及实施情况；

（3）访谈了实际控制人，询问其成立上海智翔、智仁美博、智翔有限的考虑，以及三个企业的业务安排情况，并获得访谈记录；访谈了发行人高管，询问上海智翔、智仁美博、智翔有限在重组前后业务开展情况，询问关于重组时的定价依据，询问确定重组方式及上市主体的原因，并获得访谈记录；

（4）获取并查验上海智翔的资产负债表和往来明细，访谈发行人的高级管理人员，了解上海智翔的负债情况及产生的背景原因；

（5）取得发行人及子公司的合规证明及董事、高管的信用报告、无犯罪记录证明等，并查询主管政府部门网站等公开网站，核查发行人及其子公司、现有董事、高级管理人员的违法违规情况。

对问题（3）（4），保荐机构、申报会计师执行了如下核查：



(1) 取得了重组相关的股东会决议、股权转让协议、股权转让流水凭证以及重组办理后的营业执照等；获得 2019 年上海智翔、智仁美博、智翔有限相关财务数据，分析其是否满足《证券期货法律适用意见第 3 号》要求；

(2) 访谈了发行人高管，询问上海智翔、智仁美博、智翔有限在重组前后业务开展情况，询问关于重组时的定价依据，询问确定重组方式及上市主体的原因，并获得访谈记录；取得发行人及子公司的税务合规证明等，取得单继宽、刘志刚和智睿投资的关于重组事宜的承诺。

## 2、核查意见

对问题（1）（2）（5）（6），保荐机构、发行人律师认为：

(1) 实控人蒋仁生为构建完整抗体药物产业链而成立多家企业，具有商业合理性；上海智翔净资产为负数系多个产品未进入结算节点，不会导致其存在持续经营风险和其他法律风险；

(2) 重组前，三方的业务分工明确，智仁美博负责分子发现阶段研究，上海智翔负责中试及部分临床研究，智翔金泰负责部分临床研究及工艺放大研究。三方的业务属于抗体产业链上中下游的合作关系，三方相辅相成。三方均系独立公司，拥有独立的研发团队、核心技术、资产及人员。重组后，发行人根据股权转让协议收购了上海智翔和智仁美博 100% 股权，完整接收了其全部资产和相关权利，未对上海智翔和智仁美博原有资产、技术及人员等进行处置，重组后核心技术人员均在原公司任职，公司技术人员稳定。不存在纠纷或潜在纠纷；

(3) 重组时发行人收购了智仁美博的股权，完整接收了其全部资产和相关权利，未对与 IL-17A 和 IFNAR1 相关的技术、资产及研发团队进行处置，智仁美博在重组前后业务未发生变化，招股说明书中关于发行人核心产品系自主研发的表述准确；

(4) 重组采取股权收购方式，可以快速地进行整合，并保证子公司业务、人员稳定，使得研发活动连贯运行；未选择上海智翔、智仁美博两家企业作为上市主体系考虑到智翔有限为上市许可持有人、未来的商业化主体，具有合理性；发行人及其子公司在其经营中不存在重大违法违规情形，不存在影响发行人现有董事、高管的任职资格情形。

对问题（3）（4），保荐机构、申报会计师认为：

（1）公司收购上海智翔、智仁美博的资金来源为自有资金；上海智翔收购日为 2020.12.22，智仁美博购买日为 2020.12.22，收购完成后运行时间符合相关规定；

（2）重组相关的定价由管理层协商确定，2022 年 9 月，发行人聘请具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司进行追溯评估，并按照追溯估值进行会计处理及税务自查补申报，本次重组不存在对单继宽、刘志刚、常志远等人的利益输送，本次重组不存在税务违规情况。

## 11. 关于股份支付

根据招股说明书，公司实施了股权激励计划，授予方式分别为直接授予公司股权和通过授予持股平台份额间接进行股权激励。发行人：1) 一次性直接授予激励对象为单继宽、刘志刚、常志远三人，发行人于 2020 年度一次性确认相关股份支付费用 9,125.33 万元；2) 员工持股平台分为汇智鑫、启智兴、众智信三个，将在 2022 年至 2024 年间分摊确认股份支付费用。

根据保荐工作报告：1) 一次性直接授予采用 2020 年 11 月《重组协议》约定的智睿投资以 8 元/注册资本的增资价格，作为股份支付的公允价值，但 2021 年 9 月 8 日外部私募股权基金以 24 元/注册资本进行增资；2) 单继宽、刘志刚因在调整架构前，分别持有上海智翔或智仁美博的股份（单继宽直接持有上海智翔股份，刘志刚通过百特美博持有智仁美博的股份），故可在原持股价值范围内，参照换股处理，换股部分不计股份支付；3) 根据股权激励协议，员工以增资平台的形式入伙，并取得对应平台份额，待锁定期届满退出时，员工入伙支付的金额将返还给员工；4) 2016 年和 2018 年，上海智翔、单继宽与累计 33 名员工分别签订限制性股权授予协议书，限制期内，上海智翔未对上述股权激励进行会计处理，未计提相应费用。

请发行人说明：（1）结合员工离职回购权限、回购价格等事项的股权协议安排，说明一次性被授予的股份是否存在限制条件或隐含服务期、等待期；（2）智睿投资为公司控股股东，以其对公司增资价格作为股份支付的公允价值是否合理，未采用 2021 年 9 月外部私募机构入股价格作为公允价值的原因，公司是否评估权益公允价值，估值结果与 8 元/注册资本是否存在较大差异；（3）单继宽、刘志刚参照换股处理未计入股份支付的部分股数的计算方式，该处理是否符合《企业会计准则》相关规定；（4）股权激励设置后，各员工持股平台是否存在人员离职或变动的情形，对应股份及股份支付如何处理；（5）详细说明“待锁定期届满退出时，员工入伙支付的金额将返还给员工”的具体含义，详细说明返还主体、返还金额、对应会计处理；进一步说明员工增资持股平台成本价格的确定依据；（6）上述各类股权激励各激励对象的出资来源、支付是否完成、是否存在变相代持；（7）说明上海智翔原有股权激励计划的人员、入股价格、公允价格、等待期等具体安排，相关员工离职后股份处理方式，放弃激励计划

是否应作为加速行权处理，上海智翔未对自身股权激励进行会计处理的依据，分析对发行人财务报表的影响；（8）详细说明上述各类股权激励股份支付的计算过程，股份支付计量、非经常性损益认定是否准确；测算股份支付对未来业绩影响。

请保荐机构、申报会计师核查，并对（1）各类股权激励的股份支付是否符合《企业会计准则》相关规定；（2）激励对象是否存在股份代持发表明确核查意见。

### 【回复】

（一）结合员工离职回购权限、回购价格等事项的股权协议安排，说明一次性被授予的股份是否存在限制条件或隐含服务期、等待期

公司对单继宽、刘志刚、常志远三人一次性直接授予系重组环节的一环，一次性被授予的股份未设置员工离职回购条款，未约定回购价格等事项，亦未约定服务期、行权条件。不存在限制条件或隐含服务期、等待期。

（二）智睿投资为公司控股股东，以其对公司增资价格作为股份支付的公允价值是否合理，未采用 2021 年 9 月外部私募机构入股价格作为公允价值的原因，公司是否评估权益公允价值，估值结果与 8 元/注册资本是否存在较大差异

1、智睿投资为公司控股股东，以其对公司增资价格作为股份支付的公允价值是否合理

采用 2020 年 11 月《重组协议》约定的智睿投资以 8 元/注册资本的增资价格，作为股份支付的公允价值具有合理性。原因：（1）8 元/注册资本增资为一揽子架构调整中的一环，具有商业合理性；（2）2020 年末在制定重组安排时，公司未有自主研发项目进入 III 期临床试验，故其估值相对较低；（3）根据具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司出具的万隆评咨字（2022）第 60120 号估值报告，2020 年 11 月 30 日公司每股价值为 7.63 元/注册资本，与 8 元/注册资本不存在较大差异。

2、未采用 2021 年 9 月外部私募机构入股价格作为公允价值的原因

公司的重组及股权激励发生于 2020 年末，当时公司未有产品进入 III 期，而

2021年9月外部私募机构入股价格为公司有产品进入III期后的价格，公司于两个时间点的产品进度和公司估值存在较大差异。因此未采用2021年9月外部私募机构入股价格作为公允价值。

### **3、公司是否评估权益公允价值，估值结果与8元/注册资本是否存在较大差异**

具有证券从业资格的万隆(上海)资产评估有限公司已出具万隆评咨字(2022)第60120号估值报告，根据估值报告，2020年11月30日公司每股价值为7.63元/注册资本，与8元/注册资本不存在较大差异。

### **4、2020年11月约定增资价格为8元/注册资本与2021年9月私募融资增资价格为24元/注册资本的合理性**

影响公司股权价值的主要因素为公司项目研发进度。(1)2020年11月，GR1501进入II期临床，GR1801进入I期临床，可以进行现金流预测，故按照8元/注册资本进行增资，增资前估值为16亿元；(2)2021年9月，GR1501的“中重度斑块状银屑病”适应症进入III期临床试验，GR1801进入临床II期，GR1603进入临床I期，GR1802进入临床I期，估值有了较大提升，协商确定融资价格为24元/注册资本，增资前估值为60亿元。

2022年6月，具有证券从业资格的万隆(上海)资产评估有限公司对智翔金泰在2020年11月和2021年9月两个时间点进行了追溯评估，评估结果分别为15.25亿元和61.59亿元，对应7.63元/注册资本和24.64元/注册资本，上述评估结果与两个时间点的增资价格相近。

两份估值报告的评估假设完全相同，研发成功率模型相同，产品销售现金流预测相同，影响评估值的最大因素为研发成功率，即2021年9月由于智翔金泰主要产品的临床进度进展顺利及更多产品进入临床，2021年9月估值大幅提升。具体情况如下：

#### **(1) 研发成功率假设**

1) 根据《Clinical Development Success Rates 2006-2015》，全球药物2006年至2015年I期临床到获批成功率为9.6%，其中I期到II期成功率63.2%，II期到III期为30.7%，III期到NDA/BLA为58.1%，NDA/BLA到获批为85.3%；

2) 根据《中国医药研发 40 年大数据》援引 Pharmaprojects 的统计数据，中国整体临床通过率约为 34%，其中生物制品约为 42.9%。主要原因有两方面：①国内新药更多是做“me-too”“me-better”，即在跟随已经上市或将要上市的药物寻找新分子药物进行研发；②监管部门出于扶持民族创新药企，迫使进口原研药品降价的目的，对自主研发药企有一定政策倾斜；

3) 基于以上两点，我们参考全球新药研发成功率并附以中国研发成功率的历史经验，计算得出 I 期临床产品研发成功上市的概率为 42.9%，II 期临床产品研发成功上市的概率为 46.50%，III 期临床产品研发成功上市的概率为 68.17%，NDA/BLA 阶段产品研发成功上市的概率为 90.71%；

4) 临床前品种未给予研发成功率，在 DCF 估值模型中不考虑临床前品种。主要原因为，临床前品种由于无公开数据统计，无法获得临床前品种的研发成功率。

2020 年 11 月基准日评估和 2021 年 9 月基准日评估采用相同的研发成功率假设模型。

## (2) 折现率

折现率选择加权平均资金成本 (WACC)，计算公式如下：

$$WACC = K_e \times \frac{E}{E+D} + K_d \times (1-T) \times \frac{D}{E+D}$$

式中：K<sub>e</sub>：权益资本成本；

K<sub>d</sub>：付息债务资本成本；

E：权益的市场价值；

D：付息债务的市场价值；

T：所得税率。

其中，权益资本成本采用资本资产定价模型 (CAPM) 计算。计算公式如下：

$$\begin{aligned} K_e &= R_f + \beta L \times (R_m - R_f) + R_c \\ &= R_f + \beta L \times MRP + R_c \end{aligned}$$

式中：K<sub>e</sub>：权益资本成本；

Rf: 目前的无风险利率;  
 $\beta$ L: 权益的系统风险系数;  
Rm: 市场预期收益率;  
MRP: 市场风险溢价;  
Rc: 企业特定风险调整系数。

2020 年 11 月基准日评估和 2021 年 9 月基准日评估采用相同的加权平均资金成本计算公式。

### (3) 主要产品现金流预计

产品现金流=患者人数×本产品渗透率×年治疗费用

患者人数=年总人口数预测×适应症的患病率

本产品渗透率: 结合本品及竞品上市进度, 合理预计本品及竞品渗透率。

年治疗费用: 参考已上市竞品的年治疗费用, 考虑本品上市时间, 给予一定的价格折扣, 后续每年一定幅度降价。

2020 年 11 月基准日评估和 2021 年 9 月基准日评估采用相同的主要产品现金流预计模型, 且 2020 年 11 月和 2021 年 9 月, 相同产品的预计现金流相同。

### (4) 两次评估时点公司管线情况及对应的研发成功率

表 11-1: 2020.11 和 2021.09 公司管线情况及对应的研发成功率

品种	2020.11	2021.09
GR1501	II 期入组, 成功率 46.50%	III 入组完成, 成功率 68.17%
GR1801	I 期临床, 成功率 42.90%	II 期临床, 成功率 46.50%
GR1603	递交 IND 申请	I 期临床, 成功率 42.90%
GR1802	临床前	I 期临床, 成功率 42.90%
GR1803	临床前	临床前
GR1901	临床前	临床前
GR2002	临床前	临床前
WM1R3	临床前	临床前
GR2001	临床前	临床前
GR2102	临床前	临床前
WM202	临床前	临床前

### （5）评估结论

2022年6月，具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司出具估值报告，2020年11月智翔金泰的评估值为15.25亿元，对应7.63元/注册资本；2021年8月31日智翔金泰的评估值为61.59亿元，对应24.64元/注册资本。

两份估值报告的评估假设完全相同，研发成功率模型相同，产品销售现金流预测相同，影响评估值的最大因素为研发成功率，即2021年9月由于智翔金泰主要产品的临床进度进展顺利及更多产品进入临床，2021年9月估值大幅提升。

综上，2020年11月约定增资价格为8元/注册资本与2021年9月私募融资增资价格24元/注册资本均为合理价格。

（三）单继宽、刘志刚参照换股处理未计入股份支付的部分股数的计算方式，该处理是否符合《企业会计准则》相关规定

#### 1、单继宽、刘志刚参照换股处理未计入股份支付的部分股数的计算方式

单继宽换股和刘志刚换股数量的计算方式如下：

##### 1) 单继宽换股与股权激励的计算

单继宽持有20%上海智翔出资，根据追溯评估结果，上述股权价值为4,014.87万元，根据2020年末智翔有限股权的公允价值（8元/股），单继宽换股数量为501.86万股。

因重组安排结束后，单继宽直接持股1,454万股。按照上述计算过程，直接持股中的501.86万股可作为原持有上海智翔20%股权的换股，其余952.14万股为股权激励。

##### 2) 刘志刚换股与股权激励的计算

刘志刚直接持有56.50%百特美博股权，百特美博持有智仁美博38.47%<sup>4</sup>出资，根据追溯评估结果，刘志刚间接持有的智仁美博股权价值为808.11万元，根据2020年末智翔有限股权的公允价值（8元/股），刘志刚换股数量为101.01万股。

重组安排结束后，刘志刚直接持股625万股。按照上述计算过程，直接持

---

<sup>4</sup> 百特美博出资到智仁美博的PCSK9无形资产未进入开发流程，交易各方视为百特美博未出资，本处计算未予考虑。



股中的 101.01 万股可作为原持有智仁美博股份的换股，其余 523.99 万股为股权激励。

## 2、该处理是否符合《企业会计准则》相关规定

2022 年 9 月，发行人聘请具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司，对重组前上海智翔和智仁美博的价值进行追溯评估，评估机构分别出具万隆评咨字（2022）第 60148 号追溯估值报告和万隆评咨字（2022）第 60149 号追溯估值报告。

根据该追溯评估，公司重新认定了单继宽和刘志刚换股的数量，单继宽和刘志刚重新认定后的换股数量分别为 501.86 万股和 101.01 万股，换股付出的对价为公允价值，无需计提股份支付。

重新认定后，单继宽需增加认定 498.14 万股按照股权激励进行账务处理，应更正补充确认 3,985.13 万元为股份支付。刘志刚需增加认定 87.32 万股应按照股权激励进行账务处理，应更正补充确认 698.56 万元为股份支付。

发行人已经进行会计差错更正。

（四）股权激励设置后，各员工持股平台是否存在人员离职或变动的情形，对应股份及股份支付如何处理

2022 年 9 月，汇智鑫平台有一名员工离职（该员工通过持股平台间接持有发行人 1.8 万股股份）。因该员工尚未达到股权激励计划约定的解锁条件，其持有的股份均为限制性股份，根据股权激励计划的约定，汇智鑫执行事务合伙人单继宽以离职员工实际出资受让其在平台份额。根据公司董事会决议，对于离职员工收回的股权激励，公司董事会将择机召开会议审议通过后，再次激励予其他符合激励条件的员工。

受激励员工离职时，公司在其离职当期将前期已确认的股份支付费用转回，冲减离职当期的股份支付费用。待经公司董事会再次授予给其他符合激励条件的员工时，再进行股份支付的计提。

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》应用指南规定，“等待期内每个资产负债表日，企业应当根据最新取得的可行权职工人数变动等后续信息作

出最佳估计，修正预计可行权的权益工具数量。根据上述权益工具的公允价值和预计可行权的权益工具数量，计算截至当期累计应确认的成本费用金额，再减去前期累计已确认金额，作为当期应确认的成本费用金额。”受激励员工离职，属于未满足提前设定的可行权条件，公司修正后离职员工的预计可行权的权益工具数量为 0，计算截至当期累计应确认的成本费用金额为 0，减去前期累计已确认金额，当期应确认的成本费用金额即为应当转回的前期已确认的股份支付费用金额。公司的上述会计处理符合《企业会计准则第 11 号——股份支付》应用指南相关规定。

除上述一名员工离职外，截至本问询函回复签署日，各员工持股平台不存在人员离职、变动的情形。

（五）详细说明“待锁定期届满退出时，员工入伙支付的金额将返还给员工”的具体含义，详细说明返还主体、返还金额、对应会计处理；进一步说明员工增资持股平台成本价格的确定依据；

1、详细说明“待锁定期届满退出时，员工入伙支付的金额将返还给员工”的具体含义

待锁定期届满时，员工可根据自身需求向平台申请出售已解锁部分的股份，并同时退出自己在平台中享有的对应份额。员工退出自己在平台中享有的份额时，将获得卖出对应发行人股份扣除税费后的金额，也将收到其对应份额的入伙金。通过该约定，员工实质上以零成本获得股权激励股份。

2、详细说明返还主体、返还金额、对应会计处理

汇智鑫、启智兴、众智信三家持股平台作为返还主体，员工在退出对应份额时，若不考虑相关税费，收到的返还金额包括：1）持股平台处置发行人股份获得的现金；2）员工入伙时投入对应份额的投资款。

借：实收资本

    投资收益

    贷：银行存款

举例说明，以授予员工 A 在汇智鑫平台间接持有 10 万股发行人股份为例。根据汇智鑫出资情况，员工 A 需要缴纳 2.57 万元，并取得 0.87% 的平台出资份

额（对应 2.57 万元注册资本）。平台记账分录：

借：银行存款 25,659.30

贷：实收资本 25,659.30

假设员工 A 在发行人股票价格为 30 元/股时，卖出其通过平台持有的公司股份并退出平台。平台出售其对应股份，并获得  $30 \times 10 = 300$  万元，若不考虑相关税费，此时公司将需将收入  $30 \times 10 = 300$  万元的收益给员工 A，并退还员工的出资额 2.57 万元。平台记账分录：

借：实收资本 25,659.30

投资收益 3,000,000.00

贷：银行存款 3,025,659.30

### 3、进一步说明员工增资持股平台成本价格的确定依据

公司建立汇智鑫、启智兴和众智信三个合伙企业作为员工持股平台。汇智鑫、启智兴和众智信直接持有智翔金泰股份，股权激励对象通过三个持股平台间接持有公司股份。三个持股平台持有公司股份情况如下：

表 11-2：三个持股平台持有公司股份情况

序号	员工持股平台名称	平台持有智翔金泰股份（万股）
1	重庆汇智鑫商务信息咨询合伙企业（有限合伙）	1,146.00
2	重庆启智兴商务信息咨询合伙企业（有限合伙）	625.00
3	重庆众智信商务信息咨询合伙企业（有限合伙）	900.00
	合计	2,671.00

三个持股平台成立时，认缴出资均为 100 万元，且每个平台实缴出资均为 90 万元，分别由各个平台执行事务合伙人单继宽、刘志刚、常志远进行实缴；员工以对平台增资的方式获得对应平台的份额；公司确定平台股权激励方案后，按照已出资执行事务合伙人最终持有平台份额以及已出资的 90 万元出资为基础，结合每个员工在平台中确定的份额，计算出每个员工需缴纳的出资款；员工缴纳出资款获得平台对应份额，并间接地取得发行人股份；待锁定期届满退出时，平台将员工出资款全额返还给员工。因此，员工实际以零元出资获得平台份额，员工取得股权激励股份的对价为零元。

(六) 上述各类股权激励各激励对象的出资来源、支付是否完成、是否存在变相代持

上述各类股权激励，各激励对象的出资来源均为自有资金，支付均已完成，不存在变相代持情况。

(七) 说明上海智翔原有股权激励计划的人员、入股价格、公允价格、等待期等具体安排，相关员工离职后股份处理方式，放弃激励计划是否应作为加速行权处理，上海智翔未对自身股权激励进行会计处理的依据，分析对发行人财务报表的影响

1、说明上海智翔原有股权激励计划的人员、入股价格、公允价格、等待期等具体安排

上海智翔原有股权激励计划的人员、股权数量及对应解锁期、离职情况及目前状态如下：

表 11-3：上海智翔原有股权激励计划的人员、股权数量及对应解锁期、离职情况及目前状态

单位：万股

序号	姓名	部门	股权数量及对应的解锁期			限制期到期日	合计	是否在职	离职日期	目前状态
			2016.6.30	2017.6.30	2018.6.30					
1	杨佳倩	药理毒理部	5.00	5.00	5.00	2020.6.30	15.00	是	-	签署补充协议，放弃原股权激励，接受 2022 年智翔金泰员工持股平台股权激励
2	龚藩森	企业管理部	2.00	2.00	1.00	2020.6.30	5.00	是	-	
3	常志远	企业管理部	25.00	25.00	25.00	2020.6.30	75.00	是	-	
4	钱军华	企业管理部	25.00	25.00	25.00	2020.6.30	75.00	是	-	
5	周素平	企业管理部	1.00	0.60	0.40	2020.6.30	2.00	是	-	
6	王威	纯化制剂部	12.00	8.00	5.00	2020.6.30	25.00	是	-	
7	薛敏	企业管理部	2.00	3.00	5.00	2020.6.30	10.00	是	-	
8	孙双双	纯化制剂部	0.40	0.60	1.00	2020.6.30	2.00	是	-	
9	周锦	纯化制剂部	0.60	0.90	1.50	2020.6.30	3.00	是	-	
10	张鑫	质量分析部	5.00	5.00	5.00	2020.6.30	15.00	是	-	
11	邓奉娥	质量分析部	0.40	0.60	1.00	2020.6.30	2.00	是	-	
12	吴磊	纯化制剂部	0.60	0.90	1.50	2020.6.30	3.00	是	-	
13	彭秀华	行政部	0.50	0.30	0.20	2020.6.30	1.00	是	-	
14	胡婷珍	细胞工艺部	0.40	0.60	1.00	2020.6.30	2.00	否	2017.04.30	根据“授予协议书”，在限制期内离职，其股权激励份额自动无条件失效
15	孔令华	助理工程师	0.20	0.30	0.50	2020.6.30	1.00	否	2017.11.30	
16	储成亮	细胞工艺部	12.00	8.00	5.00	2020.6.30	25.00	否	2019.03.29	

17	孔峰	细胞工艺部	0.60	0.90	1.50	2020.6.30	3.00	否	2020.09.04	签署限制性股权补充协议，放弃股权激励
18	吴倩	质量分析部	0.40	0.60	1.00	2020.6.30	2.00	否	2020.09.18	
序号	姓名	部门	股权数量及对应的解锁期			限制期到期日	合计	是否在职	离职日期	目前状态
			2016.12.31	2017.12.31	2018.12.31					
19	林桂真	细胞工艺部	0.60	0.90	1.50	2020.12.31	3.00	是	-	签署补充协议，放弃原股权激励，接受2022年智翔金泰员工持股平台股权激励
20	边琳	质量分析部	1.20	1.80	3.00	2020.12.31	6.00	是	-	
21	林一帆	质量分析部	0.40	0.60	1.00	2020.12.31	2.00	是	-	
22	陈俊雅	质量分析部	0.60	0.90	1.50	2020.12.31	3.00	是	-	
23	陈汉胜	细胞工艺部	0.40	0.60	1.00	2020.12.31	2.00	是	-	
24	孙燕	细胞工艺部	0.60	0.90	1.50	2020.12.31	3.00	是	-	
25	陈燕	企业管理部	0.40	0.60	1.00	2020.12.31	2.00	是	-	
26	张胜利	细胞工艺部	0.40	0.60	1.00	2020.12.31	2.00	是	-	
27	邹志通	质量分析部	0.60	0.90	1.50	2020.12.31	3.00	是	-	
28	郑园园	质量分析部	0.40	0.60	1.00	2020.12.31	2.00	否	2017.05.31	根据“授予协议书”，在限制期内离职，其股权激励份额自动无条件失效
29	何帅英	企业管理部	0.20	0.30	0.50	2020.12.31	1.00	否	2017.03.06	
30	王静	细胞工艺部	1.20	1.80	3.00	2020.12.31	6.00	否	2019.05.05	
31	戴小萌	细胞工艺部	0.40	0.60	1.00	2020.12.31	2.00	否	2019.07.05	
32	胡丽	分子克隆部	0.20	0.30	0.50	2020.12.31	1.00	否	2019.03.29	

序号	姓名	部门	股权数量及对应的解锁期		限制期到期日	合计	是否在职	离职日期	目前状态	
				2018.3.30						2019.3.30
33	王炜	企业管理部		25.00	25.00	2021.3.30	50.00	是	-	签署补充协议，放弃原股权激励，接受 2022 年智翔金泰员工持股平台股权激励

根据《授予协议书》的规定，授予价格为激励对象无偿获得。因上海智翔负责中试及部分临床研究，无法形成完整产业链，较难对其公允价值进行评判，故未对公允价值进行单独评估。

## 2、相关员工离职后股份处理方式，放弃激励计划是否应作为加速行权处理

上海智翔自授予至今，23名员工目前在职，10名员工已离职。对于离职的10名员工，其中8名员工在限制期内离职，根据授予协议书，其份额自动无条件失效；另有2名员工在限制期外离职，该2名员工均签署了《智翔（上海）医药科技有限公司限制性股权补充协议（II）》，协议约定其在离职后放弃授予协议书中全部股权，并不再享有该部分股权对应的任何收益。

2022年9月，发行人聘请具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司，对上海智翔2016年6月30日、2016年12月31日和2018年3月31日价值进行追溯评估，评估机构出具万隆评咨字（2022）第60148号追溯估值报告。根据追溯估值报告，2016年6月30日上海智翔的估值为5,824.90万元，2016年12月31日上海智翔的估值为6,725.68万元，2018年3月31日上海智翔的估值为9,694.00万元。股权激励约定的份额为上海智翔注册资本为1亿元时的股本数额，据此计算上海智翔股权激励各年应计提的股份支付金额如下：

单位：万元

确认股份支付金额					
2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
5.86	20.21	47.15	74.14	52.18	5.05

上海智翔已经按照会计差错更正对自身股权激励确认股份支付。

## 3、上海智翔未对自身股权激励进行会计处理的依据，分析对发行人财务报表的影响

（1）上海智翔未对自身股权激励进行会计处理的依据

上海智翔已经按照会计差错更正对自身股权激励确认股份支付。

（2）对发行人财务报表的影响

上海智翔股权激励的差错更正对报告期财务报表影响如下：



### 1) 合并资产负债表

单位：万元

期间	受影响的报表项目	原报表金额	上海智翔股权激励调整金额	调整后报表金额	变动比例
2021年12月31日	资本公积	23,093.32	204.59	23,297.91	0.89%
	未分配利润	-19,395.67	-204.59	-19,600.26	1.05%
	净资产	31,197.65	-	31,197.65	-
2020年12月31日	资本公积	20,114.88	199.54	20,314.42	0.99%
	未分配利润	-77,620.37	-199.54	-77,819.91	0.26%
	净资产	-37,505.49	-	-37,505.49	-
2019年12月31日	资本公积	8,943.57	147.36	9,090.93	1.65%
	未分配利润	-40,618.03	-147.36	-40,765.39	0.36%
	净资产	-26,674.45	-	-26,674.45	-

### 2) 合并利润表

单位：万元

期间	受影响的报表项目	原报表金额	上海智翔股权激励调整金额	调整后报表金额	变动比例
2021年度	管理费用	2,421.67	-	2,421.67	-
	研发费用	29,526.83	5.05	29,531.88	0.02%
	净利润	-32,208.22	-5.05	-32,213.27	0.02%
2020年度	管理费用	7,457.54	10.30	7,467.84	0.14%
	研发费用	22,846.06	41.88	22,887.94	0.18%
	净利润	-32,525.69	-52.18	-32,577.88	0.16%
2019年度	管理费用	1,389.38	20.07	1,409.45	1.44%
	研发费用	12,466.19	54.07	12,520.26	0.43%
	净利润	-15,723.84	-74.14	-15,797.99	0.47%

通过上表可知，上海智翔股权激励的差错更正对报告期财务报表影响较小。

(八) 详细说明上述各类股权激励股份支付的计算过程, 股份支付计量、非经常性损益认定是否准确; 测算股份支付对未来业绩影响

### 1、2020 年一次性授予股份支付

#### (1) 计算过程

##### ①股份支付股数的确认

根据本问询函回复本题的第三问的论述, 单继宽持有的 **952.14** 万股认定为股份支付, 刘志刚持有的 **523.99** 万股份认定为股份支付。因常志远在重组前未持有公司或子公司股份, 故认定其直接持有的 250 万股份全部为股份支付。

##### ②公允价值的确定

根据本问询函回复本题的第二问的论述, 采用 8 元/注册资本作为股份支付的公允价值。

##### ③股份支付的计算过程

表 11-4: 股份支付的计算过程

激励对象	授予时点	授予股份数量 (万股)	成本价	公允价格 (元/注册资本)	股份支付费用 (万元)
单继宽	2020 年 12 月	<b>952.14</b>	-	8.00	<b>7,617.13</b>
刘志刚	2020 年 12 月	<b>523.99</b>	-	8.00	<b>4,191.89</b>
常志远	2020 年 12 月	250.00	-	8.00	2,000.00
	小计	<b>1,726.13</b>			<b>13,809.02</b>

#### (2) 股份支付计量、非经常性损益认定是否准确

2020 年一次性授予股份支付按照上述方法确认股数及公允价值, 计量准确。

根据中国证监会《首发业务若干问题解答(2020 年 6 月修订)》问题 26 中关于股份支付计量方式的要求: “确认股份支付费用时, 对增资或受让的股份立即授予或转让完成且没有明确约定服务期等限制条件的, 原则上应当一次性计入发生当期, 并作为偶发事项计入非经常性损益。” 公司 2020 年度的股权激励未约定服务期及行权条件, 属于授予后立即可行权的股份支付, 股份支付应当确认为非经常性损益, 认定准确。

### (3) 测算股份支付对未来业绩影响

针对一次性授予股份支付，公司已于 2020 年度一次性确认相关股份支付费用 13,809.02 万元，不会对未来业绩产生影响。

## 2、员工持股平台股权激励

### (1) 计算过程

#### ①授予日的确定

2022 年 2 月 8 日召开 2022 年第一次临时股东大会，通过了股权激励计划。2022 年 3 月 22 日召开董事会，确定授予日为 2022 年 3 月 22 日。

#### ②各期解锁股份的确认

公司通过员工持股平台，向员工授予合计 2,671.00 万公司股份。

根据授予股权激励计划的规定，本计划项下的激励对象服务期为授予日至 2024 年 12 月 31 日。具体解锁比例安排如下：

表 11-5：各期解锁比例及安排

考核期间	考核通过条件	考核期对应的激励股份解锁比例
2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日	自激励对象取得激励股份之日起服务期满 12 个月，且 2022 年度个人考核达到合格及以上	激励对象取得的激励股份的 20%
2023 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日	自激励对象取得激励股份之日起服务期满 12 个月，且 2023 年度个人考核达到合格及以上	激励对象取得的激励股份的 20%
2024 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日	自激励对象取得激励股份之日起服务期满 12 个月，且 2024 年度个人考核达到合格及以上	激励对象取得的激励股份的 60%

#### ③取得对价及公允价值的确认

根据授予协议，员工以增资的形式取得平台份额。待锁定期届满退出时，员工入伙支付的金额将返还给员工。此安排等同员工以 0 元获得了员工持股平台份额，故以 0 元作为取得对价。

限制性股权激励的授予日为 2022 年 3 月 22 日，根据具有证券从业资格的万隆（上海）资产评估有限公司出具的万隆评咨字（2022）第 60210 号估值报告，公司于 2022 年 2 月 28 日每股公允价值为 26.75 元，并以此作为每股的公允价值。

#### ④股份支付的计算过程

发行人根据授予股数及公允价格，在服务期内平均摊销确认股份支付金额。

考虑已离职员工情况且假设在职员工均可以完成考核,未来各年股权激励费用如下:

表 11-6: 未来股权激励费用

解锁期	解锁期限	当年计入股权激励费用(万元)			合计
		2022年	2023年	2024年	
第一期	授予日 2022.3.22 至 2023.3.22	11,111.18	3,169.04	-	14,280.22
第二期	授予日 2022.3.22 至 2023.12.31	6,248.97	8,031.25	-	14,280.22
第三期	授予日 2022.3.22 至 2024.12.31	11,986.94	15,405.75	15,447.96	42,840.66
合计		29,347.10	26,606.04	15,447.96	71,401.10

(2) 股份支付计量、非经常性损益认定是否准确

员工持股平台的股份支付计量准确,计入经常性损益认定准确。

根据中国证监会《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第1号——非经常性损益》(2008)及《首发业务若干问题解答(2020年6月修订)》问题26中关于股份支付计量方式的要求,公司2022年度的股权激励约定了服务期及行权条件,不属于授予后立即可行权的股份支付,不应作为偶发事项计入非经常性损益,股份支付费用不确认为非经常性损益的依据充分。

(3) 测算股份支付对未来业绩影响

针对授予持股平台股权的股权激励,考虑已离职员工情况且假设在职员工均可以完成考核,公司将在2022年至2024年间分摊确认股份支付费用合计金额71,401.10万元。预计相应股权激励所进行的股份支付处理对发行人未来净利润存在一定程度的影响。

(九) 请保荐机构、申报会计师核查,并对(1)各类股权激励的股份支付是否符合《企业会计准则》相关规定;(2)激励对象是否存在股份代持发表明确核查意见

1、核查程序

(1) 访谈发行人高级管理人员,各类股权激励的背景,了解成立持股平台的原因及确定激励对象的原则;

(2) 查阅发行人与股权激励相关的股东大会、董事会等会议文件，查阅发行人员工持股平台的股权激励计划、合伙协议、授予协议及出资流水等，获取了参与员工持股计划员工的承诺；

(3) 复核公司股份支付的处理方法，复核其计算过程是否正确；

(4) 查阅可比公司及其他 A 股案例、《企业会计准则第 11 号——股份支付》、《首发业务若干问题解答》等法规，分析此次股权转让是否符合行业惯例和《企业会计准则》的要求；

(5) 通过公开网站查询相关主体是否存在关于股权代持、股权转让的诉讼和纠纷。

## **2、核查意见**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

(1) 各类股权激励的股份支付符合《企业会计准则》相关规定；

(2) 激励对象不存在股份代持。

## 12. 关于研发费用

根据招股说明书，报告期内，公司研发费用金额分别为 12,466.19 万元、22,846.06 万元和 29,526.83 万元，其中临床试验费金额分别为 1,516.85 万元、3,725.04 万元、10,129.28 万元。报告期末公司技术研发人员 273 人，占比为 87.22%。公司向前五大研发服务供应商采购金额分别为 1,229.30 万元、2,113.45 万元、7,721.49 万元。

请发行人说明：（1）结合报告期临床试验服务提供商的临床研究服务支出与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性，说明临床试验费最近一年快速增长的合理性；（2）发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行，是否建立与研发项目相对应的人财物管理机制；是否已明确研发支出开支范围和标准，并得到有效执行；报告期内是否严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，是否存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形；是否建立研发支出审批程序；（3）研发服务供应商采购金额快速增长的原因，与研发进度的对应关系；主要研发供应商是否与发行人及其关联方存在关联关系；（4）研发服务供应商是否承担发行人在研管线的核心工作；发行人核心技术及研发能力对研发服务供应商是否存在依赖。

请保荐机构核查上述事项，请申报会计师核查上述（1）（2）（3）事项，并发表明确意见。

### 【回复】

（一）结合报告期临床试验服务提供商的临床研究服务支出与主要在研产品的研发进度、临床入组人数及入组费用的匹配性，说明临床试验费最近一年快速增长的合理性

#### 1、临床研究服务费用的主要类型

临床研发服务费用主要由两部分构成，一部分为临床中心费用，一部分为服务提供商费用。

##### （1）临床中心费用

临床中心费用确认的方法为：

- 1) 公司根据临床试验方案的随访期, 确定每位受试者每个季度的费用权重;
- 2) 公司实时获得临床入组信息, 并在公司内部更新临床进度;
- 3) 财务部根据受试者入组情况及随访进度确认临床中心费用, 并在试验完成时据实结算。

(2) 服务提供商费用

服务提供商费用确认的方法为:

- 1) 公司与服务提供商对账, 签署《进度确认单》;
- 2) 根据进度确认服务提供商费用。

**2、临床研究服务费用与研发进度、临床入组人数相匹配**

报告期内, 公司临床研究服务费用与研发进度、临床入组人数相匹配。

(1) 临床中心费用

报告期内, 临床中心费用按照在研项目分类情况如下:

表 12-1: 临床中心费用按在研项目分类

单位: 万元; 万元/人

项目	指标	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
GR1401	临床中心费用	7.17	31.12	75.94	98.42
	受试者人均费用	6.32	6.01	5.88	5.93
	项目进展	2019 年至 2022 年 3 月, 发行人持续开展 GR1401 针对实体瘤的 I 期临床试验。2022 年 3 月, 发行人终止了 GR1401 项目的开发。			
	变动原因	2022 年 3 月, 发行人终止 GR1401 项目开发, 仅针对已入组受试者按照入组协议完成后续给药和检测, 故产生费用较少, 导致总费用明显降低, 加权平均计算的人均费用基本持平。			
GR1405	临床中心费用	250.92	718.71	395.66	117.22
	受试者人均费用	8.94	8.54	9.09	8.27
	项目进展	GR1405 自 2018 年起开始开展针对晚期实体瘤或淋巴瘤的 I 期临床试验, 2019 年 11 月开始开展针对晚期实体肿瘤(鼻咽癌、头颈鳞癌为主)的 II 期临床试验, 2020 年 4 月开始开展针对三阴性乳腺癌的 Ib/II 期临床试验。2022 年 3 月, 发行人终止了 GR1405 项目的开发。			
	变动原因	2022 年 3 月, 发行人终止 GR1405 项目开发, 仅针对已入组受试者按照入组协议完成后续给药和检测, 故产生费用较少, 导致总费用明显降低, 加权平均计算的人均费用基本持平。			
GR1501	临床中心费用	915.04	1,863.95	1,439.49	589.75
	受试者人均费用	4.38	4.82	7.40	8.89

项目	指标	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
	项目进展	GR1501自2018年7月起开始开展针对斑块状银屑病适应症的I期临床试验（GR1501-001 剂量递增阶段），自2019年8月起同时开始开展针对斑块状银屑病的高剂量组I期临床试验（GR1501-003）以及针对斑块状银屑病适应症II期临床试验（GR1501-001 病例扩展阶段），自2020年8月起开始开展针对活动性中轴型脊柱关节炎适应症的II期临床试验（GR1501-002），自2021年2月起开始开展针对斑块状银屑病适应症的III期临床试验（GR1501-004），自2022年4月起开始开展针对放射学阳性中轴型脊柱关节炎的III期临床试验（GR1501-007）。			
	变动原因	因试验设计不同，斑块状银屑病II期临床试验单例成本小于I期，且中轴型脊柱关节炎适应症的II期单例成本显著低于II期斑块状银屑病的单例成本，导致2020年受试者人均费用低于2019年。 2021年发行人主要开展针对斑块状银屑病的III期临床试验和针对活动性中轴型脊柱关节炎适应症的II期临床试验，故2021年受试者人均费用较2020年有所下降。2022年1-6月，发行人主要开展针对斑块状银屑病的III期临床试验和针对放射学阳性中轴型脊柱关节炎的III期临床试验，2022年1-6月人均费用与2021年度基本持平。			
GR1603	临床中心费用	48.63	290.67		
	受试者人均费用	5.95	6.22		
	项目进展	2020年开始准备申报IND，并开展分析方法学建立和验证相关工作。于2020年12月获得系统性红斑狼疮适应症的药物临床试验批准通知书，于2021年4月开始开展I期临床试验，于2021年12月开始开展Ib/II期临床试验。			
	变动原因	2021年开始临床试验，2022年1-6月主要开展Ib期受试者入组，由于Ib期受试者人数减少，且已有I期试验基础作为支撑，需要针对受试者进行的检测相对较少，导致临床中心费用总额明显下降，人均费用略有减少。			
GR1801	临床中心费用	0.10	690.96	203.47	
	受试者人均费用	-	4.58	4.06	
	项目进展	2020年9月获得开展疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫适应症的药物临床试验批准通知书，2020年10月开始开展I期临床试验，2021年9月开始开展II期临床试验。			
	变动原因	2020年度及2021年度，受试者人均费用波动较小。2022年度，因已完成全部受试者在组观察，开始进行试验总结分析等工作，导致临床中心费用大幅减少。			
GR1802	临床中心费用	116.62	318.93	0.60	
	受试者人均费用	5.84	7.98	-	
	项目进展	2020年4月先后获得开展哮喘、中重度特应性皮炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉适应症的药物临床试验批准通知书，2021年7月开始开展I期临床试验，2021年10月开始开展针对中、重度特应性皮炎的Ib/II期临床试验。			
	变动原因	2020年度，发生开展临床试验前临床中心进行伦理评审的相关费用；2021年度开始正式开展GR1802的临床试验，其中I期临床试验于2021年度完成，Ib期临床试验由2021年10月进展至2022年6月。由于Ib期已有I期试验基础作为支撑，需要针对受试者进行的检测相对较少，导致2022年人均费用明显降低。			
GR1803	临床中心费用	3.44			
	受试者人均费用	13.77			



项目	指标	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
	项目进展	2022年1月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书，并于2022年2月登记开展I期临床试验，已完成首例受试者入组。			
	变动原因	2022年1-6月，GR1803主要开展入组的前期准备工作及受试者筛选工作，由于前期固定成本较高，且受试者尚未开始大规模入组，入组人数较少，导致人均费用较高。			

综上，临床中心费用与临床入组人数情况相匹配。

## (2) 服务提供商费用

报告期内，服务提供商费用变动情况如下：

表 12-2：服务提供商费用变动情况

单位：万元

项目	指标	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
GR1401	服务提供商费用	2.12	68.43	46.73	88.67
	项目进展	2019年至2022年3月，发行人持续开展GR1401针对实体瘤的I期临床试验。2022年3月，发行人终止了GR1401项目的开发。			
	变动原因	2019年度，服务提供商费用主要为根据受试者入组进度结算的招募费用，GR1401 I期临床试验于当年完成入组工作，导致招募费用较高。2020年度，主要为临床试验开展费用。2021年度，公司对前期临床数据开展数据清理、编码、分析等初步总结性工作，产生一定结题费用，导致费用较2020年度有所增长。2022年1-6月，由于发行人终止了GR1401项目的研发，导致服务提供商费用明显下降。			
GR1405	服务提供商费用	86.02	1,250.98	371.87	191.58
	项目进展	GR1405自2018年起开始开展针对晚期实体瘤或淋巴瘤的I期临床试验，2019年11月开始开展针对晚期实体肿瘤（鼻咽癌、头颈鳞癌为主）的II期临床试验，2020年4月开始开展针对三阴性乳腺癌的Ib/II期临床试验。2022年3月，发行人终止了GR1405项目的开发。			
	变动原因	2019年度主要为开展I期临床试验产生的费用，因I期试验规模较小，费用相对较低；2020年度，主要为开展II期临床试验的费用，由于试验规模较I期临床试验扩大、复杂程度提升，导致费用相应增加；2021年度，公司开始开展1405-003项目，由于该项目针对的适应症发病率较低，导致受试者招募、筛选费用高；同时，为保证项目质量和效率，公司于2021年度新委托第三方专业机构开展临床监查、医学警戒和医学监查、协作工作，进而导致2021年度临床服务提供商费用增幅明显。2022年1-6月，由于发行人终止了GR1405项目的研发，导致服务提供商费用明显下降。			
GR1501	服务提供商费用	697.07	3,988.98	1,040.71	430.32
	项目进展	GR1501自2018年7月起开始开展针对斑块状银屑病适应症的I期临床试验（GR1501-001 剂量递增阶段），自2019年8月起同时开始开展针对斑块状银屑病的高剂量组I期临床试验（GR1501-003）以及针对斑块状银屑病适应症II期临床试验（GR1501-001 病例扩展阶段），自2020年8月起开始开展针对活动性中轴型脊柱关节炎适应症的II期临床试验（GR1501-002），自2021年2月起开始开展针对斑块状银屑病适应症的III期临床试验（GR1501-004），自2022年4月起开始开展针对放射学阳性中轴型脊柱关节炎的III期临床试验（GR1501-007）。			
	变动原因	2019年度，发行人主要开展GR1501-001 I期试验；下半年因逐步开始GR1501-001 II期及GR1501-003两项临床试验，发生受试者招募、样本检测和数据管理与统计分析等相关费用。			

项目	指标	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
		<p>2020年度，发行人主要开展 GR1501-001 II期和 GR1501-002 两项临床试验，因研究中心增加、试验规模扩大，导致中心管理费用、监查费用以及与试验规模相关的样本检测费用等显著增加，因此 2020 年服务提供商费用较 2019 年有所增长。</p> <p>2021 年度，发行人主要开展 GR1501-002 和 GR1501-004 两项试验，由于生物制剂的普及，而临床试验需要排除使用过同类产品或近期使用过生物制剂的受试者，导致公司受试者招募难度增加，招募成本提升；同时，由于临床规模扩大，临床中心数量明显增加，导致临床中心管理、监查费用明显增长；同时，GR1501-002 和 GR1501-004 在本年处于受试者快速集中入组阶段，导致与相关服务商接受试者入组进度结算的费用金额较高，进而导致 GR1501 在 2021 年度临床服务提供商费用明显增长。<b>2022 年 1-6 月，由于 GR1501 已完成全部受试者入组，主要在开展受试者的随访、中期总结等工作，导致服务提供商费用减少明显。</b></p>			
GR1603	服务提供商费用	247.16	158.01	57.35	-
	项目进展	2020 年开始准备申报 IND，并开展分析方法学建立和验证相关工作。于 2020 年 12 月获得系统性红斑狼疮适应症的药物临床试验批准通知书，于 2021 年 4 月开始开展 I 期临床试验，于 2021 年 12 月开始开展 Ib/II 期临床试验。			
	变动原因	2020 年度，临床试验费为临床试验正式开展前所做的与临床相关的检测方法学开发、验证等准备工作费用；2021 年 1 月，GR1603 项目完成第一例受试者入组，并于当年逐步开展受试者入组及临床试验工作，因此 2021 年度 GR1603 样本检测费用等临床试验费相应上升。 <b>2022 年 3 月 GR1603 开始开展 Ib 期临床试验（GR1603-002），导致 2022 年 1-6 月项目的临床试验准备、中心启动、现场协调等相关费用增加。</b>			
GR1801	服务提供商费用	268.55	377.72	93.22	0.88
	项目进展	2020 年 9 月获得开展疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫适应症的药物临床试验批准通知书，2020 年 10 月开始开展 I 期临床试验，2021 年 9 月开始开展 II 期临床试验。			
	变动原因	GR1801 临床试验于 2020 年 10 月正式开始，持续至 2021 年中旬，故按照项目进展于 2020 年度确认的费用较少。同时，2021 年度由于 II 期临床试验新增多处临床试验中心，临床受试者人数较 I 期临床试验增多，导致 SMO 费用以及与受试者人数相关的样本检测费用增长明显。 <b>2022 年 1-6 月，主要发生费用为 II 期临床试验的样本检测费用。</b>			
GR1802	服务提供商费用	268.75	302.76	-	-
	项目进展	2020 年 4 月先后获得开展哮喘、中重度特应性皮炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉适应症的药物临床试验批准通知书，2021 年 7 月开始开展 I 期临床试验，2021 年 10 月开始开展针对中、重度特应性皮炎的 Ib/II 期临床试验。			
	变动原因	2021 年度主要费用为样本分析检测、数据管理与统计分析等费用。 <b>2022 年 1-6 月，主要费用为临床试验组织、现场协调及样本检测等费用。</b>			
GR1803	服务提供商费用	169.99	68.04	-	-
	项目进展	2022 年 1 月获得开展多发性骨髓瘤适应症的药物临床试验批准通知书，报告期内临床试验费主要为临床试验准备阶段临床试验正式开展前所做的与临床相关的检测方法学开发、验证、样本分析等准备工作费用。			
	变动原因	2021 年度，服务提供商费用为临床分析方法学建立、验证及相关的费用。			
GR1901	服务提供商费用	16.98	-	-	-
	项目进展	<b>2022 年 09 月，GR1901 注射液 I 期临床试验（GR1901-001）获得组长单位伦理批准，并已启动，等待受试者入组。</b>			
	变动原因	<b>2022 年 1-6 月，GR1901 项目尚未开展临床试验，发生费用主要系为项目临床试验方案提供给药剂量等参考依据而产生的转化 PK/PD 分析费用。</b>			

综上，服务提供商费用与研发进度相匹配。

(二) 发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行，是否建立与研发项目相对应的人财物管理机制；是否已明确研发支出开支范围和标准，并得到有效执行；报告期内是否严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，是否存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形；是否建立研发支出审批程序

**1、发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行，是否建立与研发项目相对应的人财物管理机制**

(1) 发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行

发行人已根据《企业内部控制基本规范》(财会[2008]7号)和《企业内部控制应用指引》第10号(财会[2010]11号)的要求，结合公司研发活动实际情况，制订了《研发项目管理制度》《全面预算管理制度》《研发支出核算管理办法》等制度，规定了研发项目从立项、项目预算的编制和审批、研发费用的支付和计量、研发费用的跟踪及分析等阶段与财务相关的内部控制流程的制度要求；另外，发行人也制订了质量控制、质量保证的内控制度，对于研发环节的质量做出了明确的制度要求。

综上，发行人通过上述内控制度控制研发活动中的财务风险，与研发相关的内控制度健全且有效执行。

(2) 是否建立与研发项目相对应的人财物管理机制

发行人建立了《全面预算管理制度》，由公司管理层每年对当年计划的研发项目和计划进度以及达到该进度需要的人、财、物进行预算，报董事会批准后按照批准的计划和预算对研发活动所需的人、财、物进行管理。

发行人制订《考勤休假管理办法》《加班管理规定》等制度，实现对研发项目人员的有效管理；制订《固定资产管理办法》等制度，对研发用设备采购、领用及使用实施管理和控制；制订《研发项目管理制度》《存货管理制度》《物料、物资采购规定》和《供应商管理规定》等制度，并严格编制研发台账，对研发项目的物料采购、物料评估及物料领用进行规范管理和控制；制订《财务管理制度》《资金支付管理办法》《财政专项资金管理办法》等制度，对研发项目费用支出进行有效管理。

发行人根据国家税务总局公告 2017 年第 40 号《国家税务总局关于研发费用税前加计扣除归集范围有关问题的公告》中就研发费用税前加计扣除归集范围规定的标准来界定研发人员：直接从事研发活动人员包括研究人员、技术人员、辅助人员。

报告期内，发行人对外提供的技术服务由发行人研发人员完成。发行人按照项目编号按月统计工时，并将每年投入至对外技术服务的总工时低于全年个人总工时 50%的员工认定为研发人员。

综上，发行人建立了与研发项目相对应的人、财、物管理机制，并严格执行，确保研发项目有序、高效开展，研发支出核算真实、准确。

## **2、是否已明确研发支出开支范围和标准，并得到有效执行**

发行人根据《企业会计准则》《企业内部控制基本规范》的有关规定，制订了《研发支出核算管理办法》《全面预算管理制度》和《资金支付管理办法》等制度，明确研发支出的核算范围：研发费用主要包括与研发活动直接相关的临床试验费、技术服务费、材料费、人员人工费、折旧摊销费、燃料动力费等费用。并通过上述制度，对研发费用预算编制、费用监控、费用审批与支付进行了规定。

综上所述，发行人通过制订并有效执行研发内控制度及措施，有效保证了研发支出核算的真实性、准确性、完整性。

## **3、报告期内是否严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，是否存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形**

发行人研发投入主要包括临床试验费、技术服务费、职工薪酬、材料费、折旧及摊销、燃料动力费及其他等。

(1) 临床试验费主要包括委托第三方服务机构提供临床试验相关管理、检测、招募等服务的费用及向医院临床试验中心支付的临床试验费；

(2) 技术服务费主要为各在研产品在临床前阶段委托第三方研究机构进行委托开发、检验检测等产生的费用；

(3) 职工薪酬为发行人为研发人员支付的薪酬工资，发行人严格按照所属部门以及从事工作性质对研发人员进行界定，研发支出中的职工薪酬归集准确；

(4) 材料费为各项研发实验所耗用的原材料成本，研发项目领取物料时，会在领料单上注明领料部门和具体研发项目名称，公司通过领料单及出库单核算开发支出中的研发材料费；

(5) 折旧及摊销为各项用于研发活动的长期资产的折旧或摊销，公司对长期资产用途进行区分，用于研发用途的固定资产可以计入研发支出，对于无法明确区分用途的长期资产，分别根据研发及管理部门占用的建筑面积比例，或研发及管理部门使用相关设备的工时分摊至研发支出及管理费用；

(6) 燃料动力费主要核算耗用的水、电、蒸汽等，能直接确定研发部门单独耗用的计入研发支出，不能直接确定的按照研发及管理部门占用建筑面积的比例分摊至研发支出及管理费用；

(7) 对于办公、交通、差旅和会议等研发费用，发行人制订了《费用报销管理办法》和《研发支出核算管理办法》，规定每张涉及研发的费用报销单，均要明确填报项目名称和代码，不能直接归集到具体项目的按照工时比率进行分配。

综上所述，发行人严格按照研发支出用途、性质据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，研发支出不存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

#### **4、是否建立研发支出审批程序**

公司通过制订《财务管理制度》《研发支出核算管理办法》《研发项目管理制度》《资金支付管理办法》《全面预算管理制度》等相关制度，对研发支出审批程序进行了规定。

针对研发费用预算的审批，公司研发部门根据次月研发计划，预计下月资金支付情况，并于每月末将下月资金支付计划报送财务部。财务部汇总形成完整的月度资金支付计划汇总表，并报送各部门分管领导、财务总监及公司总经理审批。

针对日常研发费用的付款，研发部门需严格执行财务制度中关于付款申请流程的相关规定，提交付款申请并经相关人员批准后，方可由财务部进行统一支付。

综上，发行人已建立研发支出审批程序。

(三) 研发服务供应商采购金额快速增长的原因，与研发进度的对应关系；  
主要研发供应商是否与发行人及其关联方存在关联关系

1、研发服务供应商采购金额快速增长的原因，与研发进度的对应关系

报告期内，发行人研发服务前五大供应商采购额及增长原因如下：

表 12-3：发行人研发服务前五大供应商采购额及增长原因

年份	供应商名称	采购内容	采购金额 (万元)	占当期研发 服务采购总 额的比例	采购增长原因
2022 年 1-6 月	南京希麦迪医药科技有限公司	临床试验的组织、管理和实施等服务	711.16	14.90%	2022 年 4 月，发行人开展 GR1501 产品针对放射学阳性中轴型脊柱关节炎的 III 期临床试验，并委托南京希麦迪医药科技有限公司进行临床试验综合组织、管理、临床试验中心选择等综合临床技术服务。2022 年 6 月，已经启动 5 个临床试验中心的受试者入组工作，导致当期采购额增加。
	博纳西亚（合肥）医药科技有限公司	临床试验的组织、管理和实施等服务	639.90	13.41%	2021 年，发行人开展 GR1501 产品针对中、重度斑块状银屑病的 III 期临床试验，并委托博纳西亚（合肥）医药科技有限公司进行临床试验综合组织、管理、临床试验中心选择等综合临床技术服务，并由博纳西亚与各临床中心结算相关费用。2022 年 1-6 月，随着 GR1501 产品 III 期临床试验的进行，临床试验及相关服务费用持续产生，但由于试验主要工作已于 2021 年度完成，2022 年 1-6 月产生的费用较 2021 年度有所下降。
	药明康德	临床研究协调员服务、样品病毒去除工艺验证服务等	447.73	9.38%	2022 年 1-6 月，发行人开展 GR1501 产品针对中、重度斑块状银屑病的 III 期临床试验及活动性中轴型脊柱关节炎 II 期临床试验，以及 GR1802 产品针对特应性皮炎适应症 II 期临床试验，向上海药明津石医药科技有限公司采购临床研究协调员服务，协助开展上述试验的受试者筛选、入组、随访等工作，并按照入组和随访进度确认费用。同时，委托苏州药明开展 GR1501 病毒清除工艺验证、单项合同金额较大。
	军科正源	临床受试者样本检测、动物试验样本检测等检测服务	355.56	7.45%	2022 年 1-6 月，GR1501、GR1801、GR1802 正在进行临床试验，发行人向军科正源采购临床受试者样本检测服务，按实际检测样本数量确认相关费用。因 GR2001 项目拟申报 IND，发行人委托军科正源对上述产品进行临床前动物药代动力学、毒代动力学、免疫原性等特性检测试验，并按照试验进度确认相关费用。
	苏州西山中科药物研究开发有限公司	临床前药物安全性评价及相关技术服务	184.72	3.87%	2022 年 1-6 月，发行人向苏州西山中科药物研究开发有限公司采购 GR1603 产品动物体内的药物毒性等试验，并按照试验完成情况确认相关费用。

年份	供应商名称	采购内容	采购金额 (万元)	占当期研发 服务采购总 额的比例	采购增长原因
	合计		2,339.07	49.02%	
2021 年度	博纳西亚（合肥）医药科技有限公司	临床试验的组织、管理和实施等服务	3,157.50	20.32%	2021年，发行人开展GR1501产品针对中、重度斑块状银屑病的III期临床试验，并委托博纳西亚（合肥）医药科技有限公司进行临床试验综合组织、管理、临床试验中心选择等综合临床技术服务，并由博纳西亚与各临床中心结算相关费用。2021年，上述临床试验完成40个临床试验中心的全部420名受试者入组，发行人根据临床试验进度与博纳西亚确认技术服务费及临床中心费用，导致当年采购额增加。
	军科正源	临床受试者样本检测、动物试验样本检测等检测服务	1,780.75	11.46%	2021年，GR1803、GR1901、GR2001、GR2002拟申报IND，GR1405、GR1501、GR1603、GR1802因不同阶段临床试验需求进行新的动物试验，发行人委托军科正源对上述产品进行临床前动物药代动力学、毒代动力学、免疫原性等特性检测试验，并按照试验进度确认相关费用；同年，GR1501、GR1801正在进行临床试验，发行人向军科正源采购临床受试者样本检测服务，按实际检测样本数量确认相关费用。由于2021发行人新申报IND产品数量较往年增加，且部分项目临床试验开展到一定阶段需要新的动物试验数据支持，试验数量增加且所用动物的费用较往年上涨较多，同时，GR1501等产品受试者人数增加，导致向军科正源的采购额增加。
	药明康德	临床研究协调员服务、样品病毒去除工艺验证服务等	1,086.60	6.99%	2021年度，发行人开展GR1501产品针对中、重度斑块状银屑病的III期临床试验及活动性中轴型脊柱关节炎II期临床试验，向药明康德关联方上海药明津石医药科技有限公司采购临床研究协调员服务，协助开展上述试验的受试者筛选、入组、随访等工作，并按照入组和随访进度确认费用。2021年度，GR1501产品中、重度斑块状银屑病的III期临床试验及活动性中轴型脊柱关节炎II期临床试验完成全部受试者入组并持续开展随访，导致相关费用明显增长。同时，委托苏州药明开展GR1501病毒清除工艺验证、单项合同金额较大。
	苏州华测生物技术有限公司	临床前药物安全性评价及相关技术服务	900.00	5.79%	2021年度，GR1803、GR2002拟申报IND，GR1501、GR1802因不同阶段临床试验需求进行新的动物试验，发行人向苏州华测生物技术有限公司采购



年份	供应商名称	采购内容	采购金额 (万元)	占当期研发 服务采购总 额的比例	采购增长原因
					GR1501、GR1802、GR1803、GR2002 等产品动物体内的药物毒性等试验，并按照试验完成情况确认相关费用。由于 2021 发行人新申报 IND 产品数量较往年增加，且部分项目临床试验开展到一定阶段需要新的动物试验数据支持，试验数量增加且所用动物的费用较往年上涨较多，导致当年试验服务费明显增长。
	苏州西山中科 药物研究开发 有限公司	临床前药物安全性评 价及相关技术服务	796.64	5.13%	2021 年度，GR1803 产品拟申报 IND，GR1603 在进入临床 II 期试验前需补充动物重复给药毒性试验，故发行人向苏州西山中科药物研究开发有限公司采购 GR1603、GR1803 等产品动物体内的药物毒性等试验，并按照试验完成情况确认相关费用。由于相关试验单价较高且所用动物费用较往年上涨较多，导致当年试验服务费明显增长。
	<b>合计</b>		<b>7,721.49</b>	<b>49.70%</b>	
2020 年度	军科正源	临床受试者样本检 测、动物试验样本检 测等检测服务	534.72	9.51%	2020 年度，GR1801、GR1802 拟申报 IND，发行人主要向军科正源采购 GR1801 和 GR1802 产品临床前的药代动力学、毒代动力学、伴随免疫原性等试验服务，并按照试验完成情况确认费用；以及 GR1405、GR1501、GR1801 等产品的临床试验样本检测服务，并按照检测样本数结算费用。2020 年度，相关临床前试验新增、动物费用增加以及随着临床试验开展导致检测样本增加，对应确认的相关费用随之增加。
	苏州华测生物 技术有限公司	临床前药物安全性评 价及相关技术服务	495.28	8.81%	2020 年度，因 IND 申报需要，发行人向苏州华测生物技术有限公司采购 GR1801、GR1802、GR1803 产品的临床前安全性评价服务；同时，GR1501 按照临床试验阶段要求开展新的动物试验。上述试验均按照试验完成进度确认相关费用。
	北京斯丹姆赛 尔技术有限责 任公司	临床试验的组织、管 理和实施等服务	491.98	8.75%	2020 年度，发行人开展 GR1501 产品针对活动性中轴型脊柱关节炎的 II 期临床试验，并委托北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司进行临床试验中心选择及协调、项目管理、临床监查、医学监查等工作。发行人于当期按照临床试验中心设立数及受试者入组及试验开展进度确认相关费用。
	北京大学人民	临床试验执行	325.33	5.79%	2020 年度，发行人持续开展 GR1501 产品 II 期临床试验（GR1501-001 病例

年份	供应商名称	采购内容	采购金额 (万元)	占当期研发 服务采购总 额的比例	采购增长原因
	医院				扩展阶段), 北京大学人民医院为该临床试验的负责单位。报告期内, 发行人按照受试者诊疗、随访进展确认相关费用。
	普蕊斯(上海)医药科技开发股份有限公司	临床试验现场管理服务、临床研究协调员服务等	266.13	4.74%	2020年度, 发行人开展 GR1405 项目 Ib/II 期临床试验, 并委托普蕊斯(上海)医药科技开发股份有限公司进行现场管理等工作。发行人按照受试者入组及随访进度确认相关费用。
	<b>合计</b>		<b>2,113.45</b>	<b>37.61%</b>	
2019 年度	苏州华测生物技术有限公司	临床前药物安全性检测及相关技术服务	353.02	10.54%	2019年度, 因 GR1801 拟申报 IND, GR1501 临床试验开展中需进一步完成动物体内试验, 发行人向苏州华测生物技术有限公司采购 GR1501 产品的 26 周重复给药毒性试验、GR1801 产品的临床前安全性评价服务, 并按照试验完成进度确认相关费用。
	军科正源	临床受试者样本检测、动物试验样本检测等检测服务	312.33	9.33%	2019年度, 发行人主要向军科正源采购 GR1405、GR1501、GR1801 产品临床前的药代动力学、毒代动力学、免疫原性等检测试验服务, 并按照试验完成情况确认费用; 以及 GR1401、GR1405、GR1501 等产品的临床试验样本检测服务, 并按照检测样本数结算费用。
	北京大学人民医院	临床试验执行	215.26	6.43%	2019年度, 发行人持续开展 GR1501 产品 I 期临床试验 (GR1501-001 剂量递增阶段), 北京大学人民医院为该临床试验的负责单位。报告期内, 发行人按照受试者诊疗、随访进展确认相关费用。
	武汉珈创生物技术股份有限公司	样品检测服务	200.70	5.99%	2019年度, 发行人 GR1801 产品完成 IND 申报批样品制备, 并按照申报要求委托武汉珈创生物技术股份有限公司对上述样品进行细胞检定, 并按照检测完成情况确认相关费用。
	北京博之音科技有限公司	临床试验盲法设计、实施及数据管理统计、药物警戒等技术服务	147.99	4.42%	2019年度, 发行人开展 GR1401、GR1405、GR1501 等产品临床试验过程中, 向北京博之音科技有限公司采购临床数据管理系统及数据统计分析等服务, 在取得数据库系统使用权时确认数据库系统费用, 并按照入组进度及数据统计分析完成情况确认数据统计、分析、药物警戒等相关费用。
	<b>合计</b>		<b>1,229.30</b>	<b>36.72%</b>	

综上，发行人研发服务供应商采购金额快速增长，主要由于：

(1) 公司临床研究项目的不断推进，开展临床试验的中心数量及受试者入组人数增长，导致临床试验技术服务费快速增长；

(2) 公司在研管线拓展，临床前研究项目进入动物试验阶段，试验规模及试验单价增长导致临床前费用快速增长。

## 2、主要研发供应商是否与发行人及其关联方存在关联关系

根据公开信息查询，发行人报告期各期前五大供应商的注册资本、实际控制人等基本信息如下：

表 12-4：前五大供应商的注册资本、实际控制人等基本信息

供应商名称	成立日期	注册地	注册资本	实际控制人	是否与公司及其关联方存在关联关系
博纳西亚（合肥）医药科技有限公司	2004 年	安徽省合肥市	1,154.61 万元	赵敏	否
军科正源	2015 年	北京市昌平区	2,333.33 万元	宋海峰	否
药明康德	2009 年	上海市黄浦区	500.00 万元	李革	否
苏州华测生物技术有限公司	2011 年	江苏省苏州市	6,000.00 万元	万峰	否
苏州西山中科药物研究开发有限公司	2008 年	江苏省苏州市	1,000.00 万元	宋宏宇	否
北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司	2005 年	北京市朝阳区	1,416.67 万元	曹铁军	否
北京大学人民医院	不适用	不适用	不适用	不适用	否
普蕊斯（上海）医药科技开发股份有限公司	2013 年	上海市黄浦区	6,000.00 万元	赖春宝	否
武汉珈创生物技术股份有限公司	2011 年	湖北省武汉市	4,000.00 万元	郑从义	否
北京博之音科技有限公司	2004 年	北京市丰台区	100.00 万元	郑晗	否
南京希麦迪医药科技有限公司	2017 年	江苏省南京市	8,000.00 万元	Boliang Lou、楼小强、郑北	否

注 1：军科正源包含军科正源（北京）药物研究有限责任公司、军科正源（天津）生物医药科技有限公司，此处相关公司信息为军科正源（北京）药物研究有限责任公司信息；

注 2：药明康德包含上海药明津石医药科技有限公司、苏州药明检测检验有限责任公司，此处相关公司信息为上海药明津石医药科技有限公司信息。

如上表所示，发行人及其关联方与报告期内主要研发服务供应商均不存在关联关系。

#### **（四）研发服务供应商是否承担发行人在研管线的核心工作；发行人核心技术及研发能力对研发服务供应商是否存在依赖**

##### **1、研发服务供应商是否承担发行人在研管线的核心工作**

报告期内，发行人采购的研发服务主要包括临床前阶段的药物毒性试验、药理学试验及临床阶段的临床数据统计、临床监查服务、临床研究协调服务等服务。上述研发服务均不涉及发行人在研管线的核心专利、核心技术及核心研发步骤，不涉及发行人的核心工作。

##### **2、发行人核心技术及研发能力对研发服务供应商是否存在依赖**

在研管线的研发过程中，发行人自主完成了抗体分子的发现、细胞株的筛选和优化、生产工艺研究、临床方案的制订等核心研发环节，并主导研发活动的全流程，委托并指导、监督研发服务供应商完成部分技术门槛较低，或具有专业资质要求的非核心研发工作。在研发过程中，公司始终处于主导地位，研发服务供应商主要发挥辅助作用，发行人对研发外包机构不存在重大依赖性。

目前，国内创新药研发服务已成为较为成熟的商业模式，发行人采购的各项研发服务在行业中均有多家机构可以完成；报告期内，发行人采购的研发服务来源于多家供应商，不存在严重依赖少数供应商的情况。

综上，发行人核心技术均通过自主研发取得，并主导了在研管线研发的全过程，具有独立完成各项研发活动的的能力，对研发服务供应商不存在依赖。

#### **（五）保荐机构及申报会计师核查**

##### **1、核查程序**

就问题（1）至问题（3），保荐机构及申报会计师履行了以下核查程序：

（1）了解、评价有关研发支出的内部控制，并对其是否有效运行进行测试；

（2）访谈发行人财务负责人，了解发行人研发投入归集和核算方法，获取并检查研发投入台账，及各项目研发投入的归集明细，评估其适当性，询问研发投入于报告期各期的波动原因及其合理性，关注是否存在将研发不相关的支出计

入研发投入的情况；

(3) 在抽样基础上，检查研发相关的合同、发票、付款单据等支持性文件，检查研发费用的准确性，是否严格区分其用途、性质据实列支，是否存在将研发无关的费用在研发支出中核算的情况；

(4) 针对大额的费用发生，核查对方单位的背景资料并选取一定的样本进行函证或访谈；检查对方单位提交的成果资料等，检查费用发生是否真实；执行截止性测试，分析是否存在未按照权责发生制计提研发费用的情况；

(5) 重新计算与临床中心、服务提供商之间的进度款，确认研发费用的准确性，复核账面研发支出的准确性；

(6) 通过公开渠道查询研发服务主要供应商的工商登记信息，确认主要供应商与发行人间的关联关系。

就问题（4），保荐机构履行了以下核查程序：

(1) 查阅发行人报告期内重大技术服务采购合同，了解研发服务供应商所提供服务的具体内容；

(2) 与发行人核心技术人员访谈，了解发行人核心技术取得过程；

(3) 查阅发行人员工与研发服务供应商就研发方案、服务内容等进行沟通的记录文件；

(4) 查阅发行人临床试验相关记录文件，了解发行人在临床试验中发挥的作用；

(5) 查阅发行人主要研发管线相关专利的申请文件。

## **2、核查结论**

经核查，保荐机构及申报会计师就问题（1）至问题（3）发表意见如下：

(1) 报告期内，发行人各年度临床试验费用与主要研发管线的临床试验进度及入组人数相匹配，最近一年临床试验费大幅度上升主要系发行人各项在研产品的临床试验不断推进，入组人数增加导致，具有合理性；

(2) 发行人研发相关内控制度健全且被有效执行；发行人已建立与研发项

目相对应的人、财、物管理机制，已明确研发支出开支范围和标准，已建立研发支出的审批程序，并得到有效执行；报告期内，发行人严格按照研发开支用途、性质据实列支研发支出，不存在将与研发无关的费用在研发支出中核算的情形；

（3）报告期内，发行人研发服务供应商采购金额快速增长主要系研发进度的不断推进及在研管线的不断拓展导致，与研发进度存在一致性；发行人主要研发供应商与发行人及其关联方不存在关联关系。

经核查，保荐机构就问题（4）发表意见如下：

发行人研发服务供应商未承担发行人在研管线的核心工作；发行人核心技术及研发能力对研发服务供应商不存在依赖。

### 13. 关于抵押

根据招股说明书，最近一期长期借款金额为 5.36 亿，长期借款资产抵押物为巴南区不动产权第 000394531 号土地使用权，该土地上的房屋所有权被视为一并抵押；被抵押土地、房产系发行人主要经营场所，且发行人本次募投项目抗体产业化基地项目一期、二期均位于前述地址。

请发行人说明：（1）资产抵押的背景、抵押到期时间、借款是否设置其他担保措施，上述土地、房产在发行人生产经营中的具体作用及重要程度；（2）抵押资产是否存在被强制执行的风险、是否影响发行人的资产完整性及持续经营能力，发行人拟采取的风险应对措施是否充分。

请保荐机构、发行人律师进行核查，说明核查过程、方式及依据，并发表意见。

#### 【回复】

（一）资产抵押的背景、抵押到期时间、借款是否设置其他担保措施，上述土地、房产在发行人生产经营中的具体作用及重要程度

#### 1、资产抵押的背景、抵押到期时间、借款是否设置其他担保措施

##### （1）资产抵押的背景、抵押到期时间

为满足发行人作为创新型药企的研发资金需求，发行人向重庆农村商业银行股份有限公司巴南支行申请银行贷款，并以其拥有的资产为该等贷款进行抵押担保。截至本问询函回复签署日，发行人的资产抵押具体情况如下：

表 13-1：发行人资产抵押情况

序号	抵押权人	抵押人	债务人	抵押物	抵押合同编号	抵押担保金额	主债权发生期间	抵押到期时间
1	重庆农村商业银行股份有限公司巴南支行	智翔金泰	智翔金泰	权证编号为“渝（2017）巴南区不动产权第 000394531 号”的土地使用权	巴南支行 2018 年高抵字第 1000002018300042 号	最高额 4,348.07 万元	2018.05.18-2028.05.17	抵押权与主债权存续期间相同
2					巴南支行 2020 年高抵字第 1000002020300122 号	最高额 75,000 万元	2020.05.28-2028.05.17	

注：根据相关法律规定，抵押人虽未就该项土地上的房屋所有权上设立抵押，但因该项土地使用权已抵押，该项土地上的房屋所有权应视为一并抵押。

(2) 借款设置的其他担保措施

发行人上述借款设置其他担保措施具体如下：

① 保证担保

表 13-2：发行人保证担保情况

序号	债权人	担保人	被担保人	保证合同编号	保证担保金额	主债权发生期间	担保方式
1	重庆农村商业银行股份有限公司巴南支行	蒋仁生、廖晓明	智翔金泰	巴南支行 2018 年高保字第 1000002018300042-1 号	最高额保证 75,000 万元	2018.5.18-2028.5.17	连带责任保证
2		智睿投资	智翔金泰	巴南支行 2018 年高保字第 1000002018300042-2 号	最高额保证 75,000 万元	2018.5.18-2028.5.17	连带责任保证

② 质押担保

表 13-3：发行人质押担保情况

序号	质权人	出质人	被担保人	出质物	质押合同编号	质押担保金额	主债权发生期间
1	重庆农村商业银行股份有限公司巴南支行	蒋仁生	智翔金泰	智飞生物 2,950 万股股票	巴南支行 2018 年高质字第 1000002018300042 号	最高额质押担保 90,152 万元	2018.5.18-2028.5.17
2				智飞生物 1,000 万股股票	巴南支行 2020 年高质字第 1000002020300088 号	最高额质押担保 61,450 万元	2020.7.18-2028.5.17
3				智飞生物 427 万股股票	巴南支行 2021 年高质字第 1000002021300023 号	最高额质押担保 75,160.54 万元	2021.6.29-2028.5.17

2、上述土地、房产在发行人生产经营中的具体作用及重要程度

发行人设立抵押的土地、房产为发行人位于重庆的商业化生产基地，系发行人主要生产经营场所，亦为发行人募投项目“抗体产业化基地项目一期改扩建”项目和“抗体产业化基地项目二期”项目的实施地点。截至本问询函回复签署日，设立抵押的土地上已建成房屋具体情况如下：

表 13-4：设立抵押土地上已建成房屋情况

序号	房屋产权证书编号	坐落	用途	建筑面积 (m <sup>2</sup> )	土地	实际用途
1	渝(2021)巴南区不动产权第 000000243 号	巴南区麻柳大道 699 号 1 号楼	工业	3,477.20	共有土地面积 111,489 m <sup>2</sup>	仓储
2	渝(2021)巴南区不动	巴南区麻柳大道	工业	8,675.26		生产、办公



序号	房屋产权证书编号	坐落	用途	建筑面积 (m <sup>2</sup> )	土地	实际用途
	产权第 000000563 号	699 号 2 号楼 A 区				
3	渝 (2021) 巴南区不动产权第 000000645 号	巴南区麻柳大道 699 号 2 号楼 B 区	工业	8,567.99		生产、办公
4	渝 (2021) 巴南区不动产权第 000000714 号	巴南区麻柳大道 699 号 2 号楼 C 区	工业	7,668.47		生产
5	渝 (2021) 巴南区不动产权第 000000790 号	巴南区麻柳大道 699 号 2 号楼 D 区	工业	7,964.59		生产
6	渝 (2021) 巴南区不动产权第 000049951 号	巴南区麻柳大道 699 号 3 号楼	其他用房	458.92		设备用房
7	渝 (2021) 巴南区不动产权第 000049731 号	巴南区麻柳大道 699 号 5 号楼	其他用房	649.66		配套用房

**(二) 抵押资产是否存在被强制执行的风险、是否影响发行人的资产完整性及持续经营能力，发行人拟采取的风险应对措施是否充分**

根据担保合同约定的抵押权实现的情形，如债务履行期限届满时，发行人未能如期偿还借款或发行人触及其他抵押权人有权行使抵押权的条款，重庆农村商业银行巴南支行可能会行使抵押权，要求发行人承担相应的担保责任。公司已在招股说明书“重大事项提示 三、财务风险”和“第四节 四、财务风险”中补充披露相关风险如下：

**“(三) 资产抵押风险**

截至本招股说明书签署日，公司以一项土地使用权为本公司银行贷款进行抵押担保，根据我国法律规定，该土地上的房屋所有权被视为一并抵押。上述抵押所涉及的土地及房屋是发行人重要的商业化生产基地，系发行人主要生产经营场所，亦为发行人募投项目“抗体产业化基地项目一期改扩建”项目和“抗体产业化基地项目二期”项目的实施地点，且短期内难以取得替代性场地。若公司发生无法偿还贷款等风险事件，可能导致抵押权人行使抵押权，进而导致公司主要生产经营场所受到限制，对公司正常生产经营及主要募投项目的建设产生不利影响。”

截至本问询函回复签署日，公司资信情况和各项财务指标良好、融资渠道通畅且准备了充分的风险应对措施。因此，上述抵押被强制执行的风险小，不会对发行人资产完整性及持续经营能力产生重大不利影响，具体分析如下：

### 1、公司资信情况良好，不存在到期未偿还银行贷款的情形或影响偿债能力的重大诉讼、仲裁

截至本问询函回复签署日，发行人未发生逾期偿还本息或其他违约情形、风险事件导致抵押权人、质押权人可能行使抵押权、质押权的情形。发行人不存在影响发行人偿债能力的尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁。

### 2、公司一直以来积极实行稳健的融资政策，逐步提升偿债能力，严控融资风险

2019 年度至 2022 年上半年，公司主要偿债能力指标情况如下：

表 13-5：发行人主要偿债能力指标情况

项目	2022.06.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
流动比率（倍）	5.60	6.15	0.22	0.17
速动比率（倍）	4.66	5.15	0.13	0.06
资产负债率（合并）	83.77%	68.89%	175.29%	157.61%

如上表数据所示，报告期各期末，公司流动比率和速动比率呈现逐年上升的趋势。随着公司股权融资的完成，公司资产结构得到改善，资产负债率显著降低。截至 2022 年 6 月 30 日，公司已获得长期贷款 6.43 亿元，公司账面货币资金和理财产品余额合计 4.05 亿元，货币资金和理财产品虽暂未完全覆盖银行贷款，但已足以覆盖短期内到期的借款金额，且假设公司本次成功发行上市，并能顺利募集资金，公司的货币资金储备将为公司持续经营奠定坚实的基础。

报告期内，公司结合自身业务发展和财务状况，制定资金使用计划，匹配相应的融资方式并进行动态管控，严控公司流动性风险。2021 年度，公司完成股权融资，偿债能力较上一年度已得到明显改善。

### 3、公司具备多种可行的融资途径

发行人资信状况良好，与经营地各金融机构保持了良好的业务往来。同时，公司作为创新药研发企业，主要在研产品研发进展顺利，创新研发能力得到了原股东及私募股权市场广大投资者的广泛认可。若公司发生上述风险，公司亦可通过取得其他银行授信、股东增资及私募股权融资等多种方式筹措资金进行应对。

综上，发行人具备持续经营能力，现金流量状况较好，出现无法偿还债务的

风险小。

### **(三) 保荐机构及发行人律师核查**

#### **1、核查程序**

针对上述事项，保荐机构及发行人律师执行了以下核查程序：

(1) 取得并查验发行人与银行签署的授信合同、借款合同、抵押合同、质押合同、保证合同、房地产抵押清单、出质权利清单、他项权证、不动产权证书等，了解发行人资产抵押的具体情况及其他担保措施；

(2) 取得并查验发行人相关不动产权利证书、不动产登记管理部门出具的不动产登记资料查询结果；

(3) 取得并查验发行人银行借款台账、报告期内发行人的融资合同、银行借款的发放及归还凭证、中国人民银行征信中心出具的《企业征信报告》、财务报表及审计报告等资料，核查发行人的融资情况及还款情况；

(4) 向银行函证确认发行人贷款情况；

(5) 查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、全国法院被执行人信息查询系统、人民法院公告网等网站，了解发行人的涉诉情况；

(6) 与发行人财务负责人进行访谈，了解其现有负债情况、偿债能力、融资政策和渠道。

#### **2、核查结论**

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

(1) 发行人以其资产为公司银行贷款进行抵押担保，抵押所涉及资产系发行人主要生产经营场所，亦为发行人募投项目的实施地点。发行人已在招股说明书中披露相关抵押情况及可能存在的风险；

(2) 发行人生产经营正常，涉及土地使用权、房屋所有权抵押的融资合同均正常履行，抵押资产被强制执行的风险小，不会对发行人资产完整性及持续经营能力构成重大不利影响，发行人拟采取的风险应对措施充分。

## 14. 关于其他

14.1 根据招股说明书，发行人股东海通创新持有发行人 0.91%的股份，海通创新是发行人保荐机构海通证券的全资子公司。

请保荐机构核查以下内容：（1）海通创新入股发行人的时间、保荐机构签署协议及实质开展业务的时间；（2）依据《证券发行上市保荐业务管理办法》相关规定履行的利益冲突审查程序，说明是否存在先保荐、后投资的情形，是否符合监管要求。

请发行人律师对以上内容核查并发表明确意见。

### 【回复】

#### （一）核查程序

就上述问题，保荐机构及发行人律师执行了以下核查程序：

1、登录中国证券业协会网站（<https://www.sac.net.cn>）查询证券公司另类投资子公司公示信息；

2、查阅《证券发行上市保荐业务管理办法》《监管规则适用指引——机构类第1号》《证券公司保荐业务规则》《证券公司另类投资子公司管理规范》等规定；

3、取得并查阅发行人的公司章程、企业档案资料及《增资协议》等相关文件，核对海通创新入股并持有发行人的具体时间；

4、取得并查阅海通证券与发行人签署的《保密协议》《辅导协议》《保荐协议》及海通证券关于发行人上市保荐项目的立项申请材料、合规审查意见、《招股说明书》等文件，核对海通证券各项协议签署的时间及实质开展业务的时间。

#### （二）核查结论

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

#### 1、海通创新入股发行人的时间、保荐机构签署协议及实质开展业务的时间

2021年9月8日，海通创新与智翔有限及其新老股东共同签署《增资协议》，认购智翔有限新增注册资本。2021年9月23日，海通创新向智翔有限支付了本次增资其应当支付的增资款。2021年9月27日，智翔有限完成本次增资的工商

变更登记手续。

2021年11月30日，海通证券与发行人签署《保密协议》，并实质开展工作；2021年12月24日，海通证券合规部门出具相关合规审核意见。2021年12月28日，海通证券召开保荐项目立项评审会议并通过关于发行人上市保荐项目的立项申请。2022年1月17日，海通证券作为保荐机构与发行人签署《首次公开发行股票并上市辅导协议》（以下简称“《辅导协议》”），并对发行人开始进行上市辅导；2022年6月15日，海通证券与发行人签署《首次公开发行股票并在科创板上市之保荐协议》（以下简称“《保荐协议》”）。

综上，海通创新取得发行人股份的时间是2021年9月；海通证券与发行人签署《保密协议》并实质开展业务的时间是2021年11月末，完成项目立项的时间是2021年12月，签署《辅导协议》的时间是2022年1月，签署《保荐协议》的时间是2022年6月。

## **2、依据《证券发行上市保荐业务管理办法》相关规定履行的利益冲突审查程序，说明是否存在先保荐、后投资的情形，是否符合监管要求**

### **（1）海通证券已履行利益冲突审查程序**

2021年12月24日，海通证券合规部门出具《利益冲突合规审核意见》，确认海通创新持有智翔金泰0.91%股份的情况不影响海通证券作为保荐机构公正履行保荐职责；除上述情形之外，该项目与海通证券其他业务和项目之间、业务人员与该项目之间也不存在其他利益冲突情况，海通证券担任该项目的保荐机构符合《证券发行上市保荐业务管理办法》等有关规定。

### **（2）海通证券作为发行人的保荐机构符合《证券发行上市保荐业务管理办法》的相关规定**

《证券发行上市保荐业务管理办法》第四十二条规定：“保荐机构及其控股股东、实际控制人、重要关联方持有发行人股份的，或者发行人持有、控制保荐机构股份的，保荐机构在推荐发行人证券发行上市时，应当进行利益冲突审查，出具合规审核意见，并按规定充分披露。通过披露仍不能消除影响的，保荐机构应联合1家无关联保荐机构共同履行保荐职责，且该无关联保荐机构为第一保荐机构。”根据《监管规则适用指引——机构类第1号》规定，上述“通过披露仍

不能消除影响”的执行标准为“发行人拟公开发行并在上海证券交易所和深圳证券交易所上市的，保荐机构及其控股股东、实际控制人、重要关联方持有发行人股份合计超过 7%，或者发行人持有、控制保荐机构股份超过 7%的，保荐机构在推荐发行人证券发行上市时，应联合 1 家无关联保荐机构共同履行保荐职责，且该无关联保荐机构为第一保荐机构。”

海通证券作为保荐机构已由其合规部门进行利益冲突审查并出具了《利益冲突合规审核意见》，且发行人已在《招股说明书》等文件中充分披露了其和海通创新的关联关系；同时，海通创新持有发行人股份未达 7%，无需联合 1 家无关联保荐机构共同履行保荐职责。

综上，海通证券作为发行人保荐机构为其提供保荐服务符合《证券发行上市保荐业务管理办法》的相关规定。

(3) 海通创新投资发行人符合《证券公司另类投资子公司管理规范》的相关规定

《证券公司另类投资子公司管理规范》第十七条规定：“证券公司担任拟上市企业首次公开发行股票辅导机构、财务顾问、保荐机构、主承销商或担任拟挂牌企业股票挂牌并公开转让的主办券商的，应当按照签订有关协议或者实质开展相关业务两个时点孰早的原则，在该时点后另类子公司不得对该企业进行投资”；第十八条规定：“另类子公司不得存在以拟投资企业聘请母公司或母公司的承销保荐子公司担任保荐机构或主办券商作为对企业进行投资前提的行为”。

海通创新系符合《证券公司另类投资子公司管理规范》规定的证券公司另类投资子公司。经查验发行人的公司章程、企业档案资料、《增资协议》及其与海通证券签署的各项协议，海通创新投资发行人的时间早于海通证券实质开展业务及签署各项协议的时间（详见本题回复“（二）1、海通创新入股发行人的时间、保荐机构签署协议及实质开展业务的时间”部分内容）。

海通创新与发行人之间不存在关于聘请保荐机构的任何约定，且海通创新作为发行人该轮融资的投资机构之一参与投资发行人后，仅持有发行人 0.91% 股份，无法对发行人聘请保荐机构的决策形成重大影响。因此，海通创新投资发行人符

合《证券公司另类投资子公司管理规范》的相关规定。

综上，海通证券已按照相关规定履行利益冲突审查程序并出具合规审核意见，且发行人已在《招股说明书》等文件中充分披露其与海通创新的关联关系，其子公司海通创新投资发行人的时间早于其实质开展业务及签署各项协议的时间，不存在先保荐、后投资的情形，符合《证券发行上市保荐业务管理办法（2020 修订）》等监管要求。

**14.2 根据招股说明书，报告期内，公司存货账面价值分别为 1,118.70 万元、1,585.01 万元和 3,366.00 万元。请发行人披露存货的库龄情况，是否存在库龄较长的原材料以及对应保管、使用、以及报废处理的处置方法。**

**请保荐机构及申报会计师结合同行业企业存货跌价准备的计提情况，对发行人存货跌价准备计提的充分性发表核查意见。**

**【回复】**

**（一）补充披露及说明**

**1、发行人补充披露**

发行人已在招股说明书“第八节 十、（二）7、存货”中补充披露如下：

“.....

发行人存货均为原材料，由于发行人尚未有产品上市，报告期内存货均为用于研发活动的培养基、一次性袋子、过滤器材、原辅料等原材料。2021 年末及**2022 年 6 月末**，公司为满足临床试验样品的制备需要，储备了较多的样本制备用原材料，导致 2021 年末及**2022 年 6 月末**原材料余额增长较大。

2019 年末、2020 年末、2021 年末和**2022 年 6 月末**，公司存货库龄分布情况如下：

单位：万元

2022.06.30				
原材料	存货账面余额	跌价准备	账面价值	账面价值占比
1 年以内	1,032.82	1.75	1,031.07	20.39%
1-2 年	3,679.38	6.11	3,673.27	72.63%

2-3 年	333.60	31.12	302.48	5.98%
3 年以上	52.52	2.07	50.45	1.00%
合计	5,098.31	41.04	5,057.27	100.00%
<b>2021.12.31</b>				
原材料	存货账面余额	跌价准备	账面价值	账面价值占比
1 年以内	2,691.57	0.41	2,691.16	79.95%
1-2 年	525.27	5.90	519.37	15.43%
2-3 年	181.07	26.07	155.00	4.60%
3 年以上	0.81	0.35	0.46	0.01%
合计	3,398.73	32.73	3,366.00	100.00%
<b>2020.12.31</b>				
原材料	存货账面余额	跌价准备	账面价值	账面价值占比
1 年以内	1,208.32	-	1,208.32	76.23%
1-2 年	380.77	5.96	374.81	23.65%
2-3 年	1.54	-	1.54	0.10%
3 年以上	0.35	-	0.35	0.02%
合计	1,590.97	5.96	1,585.01	100.00%
<b>2019.12.31</b>				
原材料	存货账面余额	跌价准备	账面价值	账面价值占比
1 年以内	1,127.68	16.19	1,111.49	99.36%
1-2 年	6.30	0.05	6.25	0.56%
2-3 年	1.11	0.15	0.96	0.09%
3 年以上	-	-	-	-
合计	1,135.08	16.38	1,118.70	100.00%

报告期各期末,公司存货库龄主要在 1 年以内,仅存在少量原材料库龄较长。

公司仓库管理部门定期巡检存货状况,并对长库龄存货进行定期统计,动态更新存货库龄状况并将库存信息报送各业务部门,提示其及时领用,并注意采购计划的合理性。

公司存货多用于进行研发试验,部分具有有效期限。根据类别不同,公司存货有效期主要为 1-5 年。效期内存货,公司可正常用于研发试验及 GMP 标准下的临床试验用药生产;超过效期的存货,公司将作为不合格品进行管理。

作为不合格品管理的存货,公司会粘贴《不合格证》,将其存放于单独的不



合格品区，并进行上锁管理。所有不合格品均会发起《不合格品处理单》流程，由运营 QA 研判后提交相关负责人及分管领导审批并提出处理意见，确实无法利用的，将执行销毁流程进行处理；如经风险评估并批准进行限制使用的（试机、试验研究、设备性能确认等），还需加贴《限制使用标签》。尚在进行有效期验证的存货仅悬挂“暂停使用”标识，待有效期确定后更新标签信息，撤下“暂停使用”标签。

各年末，公司对结存存货进行检查，对已超过效期的存货全额计提存货跌价准备。

公司按照存货与可变现净值孰低法对存货计提跌价准备，报告期各期末，发行人计提存货跌价准备金额分别为 16.38 万元、5.96 万元、32.73 万元和 41.04 万元，金额均较小。”

## 2、发行人说明

报告期各年末，发行人同行业部分上市公司存货跌价准备的计提情况如下：

表 14-1 发行人同行业公司存货跌价准备的计提情况

单位：万元

公司	2022.06.30			2021.12.31		
	存货账面价值	存货跌价准备	计提比例 (%)	存货账面价值	存货跌价准备	计提比例 (%)
百奥泰	13,264.73	16.75	0.13	9,010.32	30.01	0.33
君实生物	53,935.48	3,082.94	5.72	48,460.14	1,787.46	3.69
神州细胞	12,997.47		0.00	8,979.79		0.00
发行人	5,057.27	41.04	0.81	3,366.00	32.73	0.97

公司	2020.12.31			2019.12.31		
	存货账面价值	存货跌价准备	计提比例 (%)	存货账面价值	存货跌价准备	计提比例 (%)
百奥泰	4,592.92		0.00	4,358.11		0.00
君实生物	34,342.54	422.71	1.23	18,066.57		0.00
神州细胞	3,920.82		0.00	4,442.59		0.00
发行人	1,585.01	5.96	0.38	1,118.70	16.38	1.46

由上表可知，同行业可比公司存货跌价准备计提比例均较低。公司存货跌价

准备计提比例与上述同行业公司相比不存在明显差异。

## **(二) 保荐机构及申报会计师核查**

### **1、核查程序**

就上述问题，保荐机构及申报会计师执行如下核查程序：

(1) 取得报告期内各期末发行人存货明细表，结合发行人业务情况，分析发行人存货的变动是否存在异常情况；

(2) 了解报告期各期末存货的主要构成及对应的效期，检查是否存在过效期或近效期的存货，复核存货跌价准备计提依据、同行业可比公司存货跌价准备计提情况，评估发行人存货跌价准备计提是否充分；

(3) 获取存货盘点计划和盘点清单，对期末存货执行监盘，检查实际存货数量与账面存货数量是否存在重大差异；

(4) 在监盘过程中，观察是否存在损毁、变质及超过效期的存货；观察过效期存货是否进行明显标记并单独存放。

### **2、核查结论**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

报告期内，公司按照存货成本与可变现净值孰低法对存货计提跌价准备。公司存货多用于进行新药研发试验，部分具有生物活性和有效期限。根据类别不同，公司存货有效期主要为 1-5 年。各年末，公司对结存存货进行检查，对已超过效期的存货全额计提存货跌价准备。公司存货跌价准备计提比例与上述同行业公司相比不存在明显差异。

综上，发行人存货跌价准备计提充分，相关会计处理符合《企业会计准则》规定。

### **14.3 根据招股说明书，财务总监刘力文于 2021 年 11 月入职。**

**请发行人说明：报告期内发行人财务总监任职情况、是否存在职位缺失的情形，分析对发行人经营、财务核算及内控制度执行方面的影响。**

**请保荐机构及申报会计师核查并发表明确核查意见。**

**【回复】**

**（一）发行人说明**

**1、报告期内发行人财务总监任职情况、是否存在职位缺失的情形**

2019年1月至2021年10月，发行人未聘任财务总监。2021年11月，发行人聘任刘力文担任财务总监。

2019年1月至2021年10月，发行人未聘任财务总监期间，财务部的日常管理工作情况如下：

2019年1月至2020年12月，智翔有限由主办会计刁桂梅负责日常财务核算工作；上海智翔由主办会计顾燕青负责日常核算工作。在此期间，发行人多数在研产品在上海智翔开展临床前研究、中试生产和早期临床试验，转移至智翔有限进行工艺放大研究、工艺验证及临床样品商业化规模生产的产品主要为GR1405、GR1501。

2021年1月至2021年10月，发行人聘任揭小利担任财务部经理，负责财务管理工作，主办会计刁桂梅继续负责日常财务核算工作。在此期间，发行人GR1801、GR1802等产品也陆续由上海智翔转移至智翔有限，开展工艺放大研究、工艺验证及临床样品商业化规模生产等工作；同时，公司逐步在智翔有限设立临床研究、临床前研究相关部门，业务规模不断扩大。

上述期间，发行人的财务管理工作均由总经理常志远分管。主办会计刁桂梅、顾燕青在任职期间先后向总经理常志远、财务部经理揭小利汇报财务相关工作，财务部经理揭小利向总经理常志远汇报工作。

2021年11月，发行人聘任刘力文担任财务总监后，财务部的日常管理工作情况如下：

2021年11月，因发行人业务规模不断扩大，且重组后两家子公司纳入公司合并财务报表范围，发行人聘任刘力文为财务总监，统筹管理公司及各子公司财务工作。揭小利不再担任发行人财务部经理工作，转任发行人审计部经理并任职至今；主办会计刁桂梅、顾燕青在发行人财务部任职至今。

报告期内，发行人设立了独立的财务部门，具体执行财务管理和会计核算工作，具备独立的会计核算体系及规范，独立进行财务决策。财务部建立了岗位责任制，根据会计业务设置工作岗位，设置财务经理、主办会计、出纳等岗位。常志远报告期内担任发行人总经理，负责公司日常经营、管理工作，对公司的业务、研发活动熟悉且具有丰富的管理经验。

综上，报告期内，发行人不存在职位缺失的情形。

## 2、分析对发行人经营、财务核算及内控制度执行方面的影响

### （1）对业务经营的影响

公司根据《公司法》《证券法》等有关法律、法规、规范性文件和中国证监会的相关要求，建立健全了由股东（大）会、董事会、监事会和管理层组成的公司治理结构。报告期内，公司三会正常运作。

报告期内，公司管理团队稳定，建立了完善的组织架构，各项经营活动有序开展。

### （2）对财务核算的影响

报告期内，发行人建立了完善的财务管理制度和流程，设立了独立的财务部门；公司财务部门及其人员按照有关制度独立、规范、高效运作；聘任财务总监前后，公司财务管理工作能够有效衔接和延续，保证了财务报表编制工作的真实性和有效性。信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）对公司 2019 年度、2020 年度、2021 年度和 2022 年 1-6 月的财务报表出具了无保留意见的《审计报告》（XYZH/2022BJAA11B0002）。

综上，报告期内，公司财务核算与财务报表编制准确、规范，符合《企业会计准则》的规定。

### （3）对内部控制制度执行的影响

报告期内，公司根据《企业内部控制基本规范》的要求，建立了较为完善的内部控制体系，通过不相容职务分离控制、授权审批控制、会计系统控制、财产保护控制和预算控制等控制措施，保证了内部控制制度的有效执行。信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）出具了《内部控制鉴证报告》（XYZH/2022BJAA11B003），

认为：公司按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于**2022年6月30日**在所有重大方面保持了有效的内部控制。

综上，报告期内，公司业务经营稳定、财务核算准确、内部控制制度有效执行，2019年至2021年10月未聘任财务总监的情况，未对发行人报告期内的经营、财务核算及内部控制制度执行等造成不利影响。

## **(二) 保荐机构及申报会计师核查**

### **1、核查程序**

就上述问题，保荐机构及申报会计师执行了以下核查程序：

(1) 查阅发行人员工花名册、财务部门组织架构图，并对公司分管财务的高级管理人员进行访谈，了解其任职期间对发行人财务数据的评价及现在任职情况；

(2) 查阅发行人的会计凭证、会计账簿等会计资料，核查报告期内发行人财务会计报表的编制是否规范，会计档案的保管是否到位，会计机构内部的稽核工作是否合规、有效；

(3) 查阅信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）出具的《审计报告》（**XYZH/2022BJAA11B0002**）及发行人2019年、2020年、2021年和**2022年1-6月**的年度审计报告，核查报告期内发行人财务核算的准确性；

(4) 查阅发行人的公司治理制度、内部控制制度及信永中和会计师事务所（特殊普通合伙）出具的《内部控制鉴证报告》（**XYZH/2022BJAA11B003**），核查内部控制制度是否健全，执行内部控制测试，核查相关内部控制制度是否得到有效执行。

### **2、核查结论**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

(1) 2019年1月至2021年10月，发行人未聘任财务总监，上述财务总监空缺期间，公司财务管理工作由总经理常志远分管。报告期内，公司财务人员设置符合业务需要，不存在职位缺失的情形；

(2) 报告期内，发行人业务经营正常、稳定，财务核算规范，内部控制制

度有效执行，2019 年至 2021 年 10 月未聘任财务总监的情况，未对发行人报告  
期内的经营、财务核算及内部控制制度执行等造成不利影响。

## **附：保荐机构关于发行人回复的总体意见**

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

（此页无正文，为重庆智翔金泰生物制药股份有限公司《关于重庆智翔金泰生物制药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之盖章页）



重庆智翔金泰生物制药股份有限公司

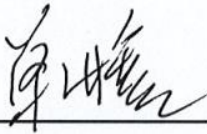
2022年10月30日



## 发行人董事长声明

本人已认真阅读重庆智翔金泰生物制药股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，确认审核问询函回复报告内容真实、准确、完整，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏。

董事长签名、盖章：



单继宽

重庆智翔金泰生物制药股份有限公司



2022年10月30日



## 声 明

本人已认真阅读重庆智翔金泰生物制药股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构董事长签名：



周 杰



2022年10月30日