

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
申请文件的第二轮审核问询函
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 9 月 22 日印发的上证科审（审核）[2022]407 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第二轮审核问询函》（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.关于核心技术平台	3
2.关于在研管线的进度	14
3.关于市场空间	23
4.关于重组定价及股份支付	45
5.关于研发投入	65
附：保荐机构关于发行人回复的总体意见	74

1. 关于核心技术平台

根据首轮问询回复：（1）发行人以单抗发现技术平台为基础建立后续四个技术平台，全球范围内已批准上市的单域抗体药物仅 2 种，尚无 TCRm 药物获批上市；（2）公司拥有知识产权的双载体噬菌体呈现技术是开发共同轻链的关键技术，应用共同轻链技术的双抗产品均处于临床早期阶段，第一个双抗产品 GR1801 应用行业成熟的 scFv 融合技术解决轻链错配问题；（3）智仁美博原系实际控制人控制的其他企业，被发行人收购前，智仁美博已申请专利“双载体系统及其用途”（专利申请号：201810041670.6），并开展 GR1501 临床二期工作。

请发行人：（1）说明在 GR1801 研发过程中，发行人未应用共同轻链核心技术的原因及合理性，招股书将 GR1801 产品披露为双抗技术对应产品是否会引发误导，请修改相关信息披露内容；（2）结合智仁美博在成为发行人子公司之前已经研发双载体噬菌体技术并申请核心专利等情形，进一步说明核心技术、核心产品均系发行人自主研发的表述是否准确、是否符合实际情况；进一步完善招股书核心技术来源的内容；（3）结合部分技术平台无知识产权、对应的在研产品数量较少且处于临床早期阶段，进一步说明将其披露为技术平台是否具备合理性；（4）针对发行人双抗技术平台的共同轻链技术尚未获得临床验证，部分核心技术平台在全球范围内仍处于早期阶段、技术应用尚存在较大风险等事项，在招股书中进行充分地风险揭示。

请保荐机构督促发行人完善招股书信息披露相关内容，充分提示风险。

【回复】

（一）说明在 GR1801 研发过程中，发行人未应用共同轻链核心技术的原因及合理性，招股书将 GR1801 产品披露为双抗技术对应产品是否会引发误导，请修改相关信息披露内容；

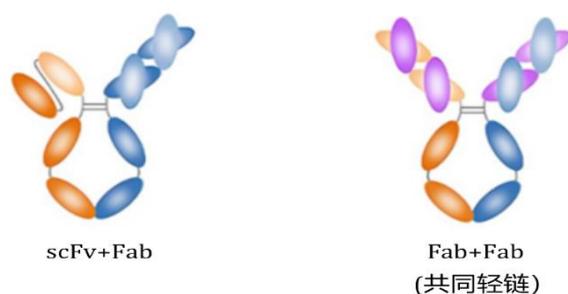
1、发行人双抗技术平台的演进历程

发行人在建立相对成熟的单抗技术平台后，为顺应当时国内外抗体药物开发的主流趋势，于 2016 年启动了双抗技术平台的探索研究。双特异性抗体在设计和制备过程中主要存在重链错配和轻链错配等技术问题，为解决重链错配问题，

发行人开发了 KIH (knob-into-hole) 技术；为解决轻链错配问题，发行人首先开发了 scFv 融合技术，并基于此建立了第一代双抗技术平台(scFv+Fab 双抗结构，图 1-1)，随后在第一代双抗技术平台的基础上，结合发行人的双载体噬菌体呈现抗体库技术，开发了共同轻链技术，并基于此建立了第二代双抗技术平台 (Fab+Fab 双抗结构，图 1-1)。

两种结构双抗的各自特点如下：scFv+Fab 双抗的技术开发成功率相对较高，但其结构与天然抗体有明显的差异，可能导致免疫原性问题，因而更适用于开发单次给药的双抗药物；共同轻链双抗的技术开发难度相对较高，但其结构与天然单抗高度类似，在体内引发免疫原性问题的可能性更小，因而更适用于开发需要多次给药的双抗药物。

图 1-1：发行人开发的两种结构双抗示意图



2、GR1801 未应用共同轻链核心技术的原因及合理性

在药物开发实践中，新技术平台的建立与新产品的开发通常同步进行，新产品的开发需要借助新技术平台来实现，而新技术平台的建立需要通过新产品的开发获得验证。

发行人在建立第一代 scFv+Fab 双抗技术平台时，选择了 GR1801 作为第一个双抗项目进行开发，主要是由于：（1）scFv+Fab 双抗具有结构相对简单、工艺开发成功率高、产品易于制备的优点，使用该技术能够高效推进 GR1801 的研发进度；（2）虽然 scFv+Fab 双抗与天然抗体的结构有一定的差异，但鉴于 GR1801 拟用于与人用狂犬病疫苗联用的狂犬病被动免疫，在临床上通常是一次性肌肉注射给药，因而其结构与天然抗体的差异导致临床风险的可能性相对较低。目前 GR1801 已经完成 II 期临床试验，表现出较好的安全性和有效性，并于 2022 年 10 月签署了 III 期临床试验的首例受试者知情同意书。上述对技术路线的分析和

临床实践表明，scFv+Fab 双抗技术平台能够保证 GR1801 产品的安全性、有效性和质量稳定性。因此，发行人使用 scFv+Fab 双抗技术平台开发 GR1801 产品具有合理性，同时符合发行人双抗技术平台的发展背景。

发行人在建立第一代 scFv+Fab 结构双抗技术平台后，启动了第二代基于共同轻链的 Fab+Fab 结构双抗技术平台的开发，并基于此开发了第一个 Fab+Fab 结构的双抗品种 GR1803。GR1803 的两个靶点分别是 T 细胞表面的 CD3 和多发性骨髓瘤细胞表面的 BCMA，拟用于开发治疗多发性骨髓瘤的药物，临床上需要多次给药，而共同轻链双抗结构的设计能够有效降低 GR1803 产品的免疫原性。随后，发行人又陆续开发了多个基于共同轻链的双抗品种，包括用于急性髓系白血病治疗的 GR1901，用于哮喘治疗的 GR2002，用于自身免疫性疾病治疗的 WM1R3 等。

3、招股说明书相关信息披露内容的修改

综上所述，GR1801 产品是一款使用 KIH 技术和 scFv 融合技术开发的双特异性抗体。为了避免可能产生的误导，发行人对招股说明书“第六节 业务与技术”之“一、（二）2、（1）GR1801”之“1）产品概述”中 GR1801 项目的相关信息披露内容进行了修改，具体修改内容如下：

“2、感染性疾病

（1）GR1801

1) 产品概述

GR1801 是一款由公司自主研发的重组全人源抗狂犬病病毒（Rabies Virus, RABV）双特异性抗体，注册分类为治疗用生物制品 1 类，已获得抗体分子结构专利，作用靶点为 RABV 的包膜糖蛋白（Glycoprotein, G 蛋白）的表位 I 和 III。**GR1801 是基于 scFv+Fab 结构的双抗，使用 KIH 技术解决重链错配问题，使用 scFv 融合技术解决轻链错配问题。**GR1801 于 2020 年 9 月获得国家药品监督管理局的药物临床试验批准通知书，同意开展疑似狂犬病病毒暴露后的被动免疫适应症的临床研究。”

(二) 结合智仁美博在成为发行人子公司之前已经研发双载体噬菌体技术并申请核心专利等情形，进一步说明核心技术、核心产品均系发行人自主研发的表述是否准确、是否符合实际情况；进一步完善招股书核心技术来源的内容；

智仁美博系经过 2020 年 12 月的重组成为发行人子公司。在成为发行人子公司之前，智仁美博自主研发了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，开发了 GR1501、GR1801 等核心产品，同时完成上述技术平台对应的核心专利“双载体系统及其用途”的申请工作。

发行人控股股东智睿投资及实际控制人蒋仁生为实现其控制的抗体药物相关企业的整合，于 2020 年 12 月实施了涉及智仁美博、上海智翔和发行人的重组，重组后智仁美博和上海智翔成为发行人全资子公司。重组前后，三家公司的资产、技术和人员等保持稳定。重组后，发行人以智翔有限为母公司，形成了从分子发现、工艺开发与质量研究、临床研究到商业化生产的完整抗体药物研发生产流程。因此，智仁美博系同一控制下的企业合并成为发行人全资子公司，将重组前智仁美博自主研发的核心技术和产品表述为“系发行人自主研发”符合实际情况。

针对发行人部分核心技术和产品系重组前由智仁美博自主研发的情况，发行人在招股说明书“第六节 业务与技术”之“九、发行人核心技术及研发情况”之“（一）主要产品及服务的核心技术”中对核心技术来源的披露内容进行了完善，具体如下：

“发行人是一家创新驱动型生物制药公司，在源头创新方面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和双特异性抗体药物发现技术平台两个技术平台，发行人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单域抗体药物发现技术和新结构重组蛋白药物发现技术，在抗体药物靶点拓展上开发了 TCRm 药物发现技术，公司新开发的 VHH/TCRm/新结构重组蛋白药物发现技术均处于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主要系子公司智仁美博在 2020 年重组成为发行人子公司之前自

主研发形成。鉴于涉及发行人及智仁美博的重组事项系同一控制下的企业合并，重组后智仁美博为发行人全资子公司，且重组前后发行人和智仁美博的资产、技术和人员等保持稳定，因此上述两个研发平台均为发行人自主研发形成。”

(三) 结合部分技术平台无知识产权、对应的在研产品数量较少且处于临床早期阶段，进一步说明将其披露为技术平台是否具备合理性；

1、发行人技术处于不同的成熟阶段

发行人已建立的技术平台中，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，对应药物已经或获准进入 III 期临床试验阶段，因此上述两个技术平台构成了发行人的核心技术平台。单域抗体（VHH）药物发现技术、TCRm 药物发现技术及新结构重组蛋白药物发现技术是发行人正在研发的技术，三个技术目前处于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。

2、发行人建立多个不同成熟度的技术符合抗体药物研发趋势，是推进差异化战略布局的重要举措

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。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（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（如 TCRm 等）拓展。因此，发行人着眼于抗体药物的行业发展趋势，进行了技术平台的演进和拓展，以单抗技术平台为基础，逐步建立多个不同成熟度的技术平台。

发行人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，在已有的单抗和双抗发现技术平台基础上，研发构建了单域抗体（VHH）药物发现、TCRm 药物发现及新结构重组蛋白药物发现等三个新兴的技术。单抗和双抗发现技术平台为发行人持续贡献产品管线，为公司研发产业化奠定管线基础；三个新兴的技术是公司目前重点投入的研发方向，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。

3、发行人将单域抗体（VHH）药物发现、TCRm 药物发现及新结构重组蛋白药物发现技术披露为“公司抗体发现技术的拓展”

综上所述，发行人单域抗体（VHH）药物发现、TCRm 药物发现及新结构重组蛋白药物发现技术的建立是公司顺应药物研发趋势、推进差异化战略布局的重要举措。上述三项技术均已完成候选分子发现，对应药物目前处于临床前研究阶段，同时三项技术不断迭代并持续完善。因此，发行人将其披露为抗体发现技术的拓展。发行人已在招股说明书“第六节 九、（一）主要产品及服务的核心技术”中更正披露如下：

“（一）主要产品及服务的核心技术

发行人是一家创新驱动型生物制药公司，在源头创新方面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和双特异性抗体药物发现技术平台两个技术平台，发行人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单域抗体药物发现技术和新结构重组蛋白药物发现技术，在抗体药物靶点拓展上开发了 TCRm 药物发现技术，公司新开发的 VHH/TCRm/新结构重组蛋白药物发现技术均处于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主要系子公司智仁美博在 2020 年重组成为发行人子公司之前自主研发形成。鉴于涉及发行人及智仁美博的重组事项系同一控制下的企业合并，重组后智仁美博为发行人全资子公司，且重组前后发行人和智仁美博的资产、技术和人员等保持稳定，因此上述两个研发平台均为发行人自主研发形成。

.....

3、公司抗体发现技术的拓展

发行人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单域抗体药物发现技术和新结构重组蛋白药物发现技术，在抗体药物靶点拓展上开发了 TCRm 药物发现技术，上述技术均处于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。

(1) 单域抗体 (VHH) 药物发现技术

单域抗体 (Variable domain of heavy chain of heavy-chain antibody, VHH) 最初于 1993 年发现于骆驼科动物的血清中, VHH 仅有一个重链可变区结构域, 但能够高亲和力且特异地结合特定抗原。与传统的大分子抗体 (分子量约为 150kDa) 相比, 单域抗体有着独特的理化性质。主要包括: (1) 单域抗体是已知最小的抗原结合单元 (分子量 15kDa)。(2) 单域抗体具有更好的溶解度和稳定性。

(3) 单域抗体可以结合抗原凹状的隐藏表位, 例如病毒的隐藏表位和酶/受体蛋白分子的激活位点等。(4) VHH 特别适合于构建双特异性抗体和多功能融合蛋白。

截至 2022 年 9 月, 公司已经先后启动多个靶点的 VHH 的前期探索和开发工作。其中 WM215 已经完成筛选、鉴定、人源化改造和体内活性的测试, 将用于免疫因子 (单域抗体-细胞因子融合蛋白) 的开发。此外, 多个项目已经获得选定靶点的高亲和力和高特异性的 VHH, 正在开展生物活性分析, 以及人源化等后续研究。这些 VHH 将有望在未来 1-2 年为公司的单抗药物或者双抗药物管线贡献新的产品。

发行人利用单域抗体 (VHH) 药物发现技术开发的产品尚处于临床前研究阶段, 该技术产生的药物分子尚未获得临床验证, 该技术尚未完成最终验证, 公司单域抗体药物发现技术尚不成熟, 存在不能成药的风险。

(2) TCRm (TCR mimic) 药物发现技术

目前, 抗体药物 (包括单抗、双抗和 ADC 等) 在各种疾病的治疗中显示出临床有效性。然而, 其靶标范围仅限于细胞膜蛋白或者分泌性蛋白, 因为抗体作为大分子, 无法有效跨越细胞膜结合胞内蛋白。但是人类蛋白质组中的大多数蛋白质是细胞内的, 而且其中很多胞内蛋白已经证明为肿瘤相关抗原 (TAA) 或者肿瘤特异性抗原 (TSA), 是合适的肿瘤靶向治疗的靶点。这些胞内蛋白的某些肽段 (一般长度为 8-12 个氨基酸) 可以与胞内广泛表达的 MHC I 类 (MHC-I) 分子形成 MHC/肽复合物, 并被递呈到细胞 (肿瘤细胞) 的表面, 而且这些 MHC/肽复合物能被 CD8⁺T 细胞表面的 T 细胞受体 (TCR) 识别, 使其成为癌症免疫

治疗的潜在靶点。

截至 2022 年 9 月，公司已经先后启动了多个与 TCRm 开发相关的项目，其中 WM202 项目已经成功筛选并鉴定出针对选定靶点蛋白（MHC/肽复合物）的高亲和力 TCRm。后续将基于这些 TCRm 开发能够高特异性靶向胞内肿瘤特异性抗原（TSA）的 CD3+TCRm 双抗药物。这些创新项目将有望在未来 1-2 年中为公司的肿瘤治疗管线提供有竞争力且高度差异化的新产品。

全球尚无 TCRm 药物获批上市，TCRm 药物发现技术产生的药物分子尚未获得临床验证，TCRm 药物的技术路线尚未完成最终验证。公司利用 TCRm(TCR mimic) 药物发现技术开发的产品处于临床前研究阶段，公司 TCRm 药物发现存在技术路线不成熟，开发的药物无法成药的风险。

(3) 新结构重组蛋白药物发现技术

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，为开发新结构重组蛋白药物奠定了基础。公司建立了基于抗体 Fc 的融合蛋白构建和开发技术。抗体 Fc 片段具有多种独特的生物学特性，包括与人 FcRn 受体的结合介导其在人体内的超长半衰期（21 天），其与 ProteinA 的结合方便了抗体类药物的纯化等。截至 2021 年，已有超过 10 种基于 Fc 融合的重组蛋白药物成功上市，包括 Enbrel（TNFR-Fc）和 Eylea（VEGF-Fc）等。公司的 Fc 融合蛋白技术，引入了双特异性抗体开发过程建立的 Knob-into-Hole 技术，主要开发长效的双（多）功能重组蛋白药物。

上述基于蛋白质工程的新结构重组蛋白药物发现技术，为公司开发新型重组蛋白药物提供了技术支撑，拓展了公司的研发领域，将在未来为公司打造差异化产品线奠定基础。

发行人利用新结构重组蛋白药物发现技术开发的产品尚处于临床前研究阶段，公司新结构重组蛋白药物发现技术存在技术路线不成熟，开发的药物无法成药的风险。”

(四) 针对发行人双抗技术平台的共同轻链技术尚未获得临床验证, 部分核心技术平台在全球范围内仍处于早期阶段、技术应用尚存在较大风险等事项, 在招股书中进行充分地风险揭示。

发行人双抗技术平台的共同轻链技术尚未获得临床验证, 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等三个技术开发的药物数量较少且处于临床早期阶段, 上述技术应用尚存在较大风险。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”中补充披露相关新技术应用的风险, 内容如下:

“4、公司部分新技术应用的可行性尚未得到验证

公司双抗技术平台的共同轻链技术尚未获得临床验证, 公司正在开发的单域抗体 (VHH) 药物发现技术、TCRm 药物发现技术及新结构重组蛋白药物发现技术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。发行人部分新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“第六节 九、(一) 主要产品及服务的核心技术”中补充披露如下:

“ (一) 主要产品及服务的核心技术

……

3、公司抗体发现技术的拓展

发行人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单域抗体药物发现技术和新结构重组蛋白药物发现技术, 在抗体药物靶点拓展上开发了 TCRm 药物发现技术, 上述技术均处于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。

(1) 单域抗体 (VHH) 药物发现技术

……

截至 2022 年 9 月, 公司已经先后启动多个靶点的 VHH 的前期探索和开发

工作。其中 WM215 已经完成筛选、鉴定、人源化改造和体内活性的测试，将用于免疫因子（单域抗体-细胞因子融合蛋白）的开发。此外，多个项目已经获得选定靶点的高亲和力和高特异性的 VHH，正在开展生物活性分析，以及人源化等后续研究。这些 VHH 将有望在未来 1-2 年为公司的单抗药物或者双抗药物管线贡献新的产品。

发行人利用单域抗体（VHH）药物发现技术开发的产品尚处于临床前研究阶段，该技术产生的药物分子尚未获得临床验证，该技术尚未完成最终验证，公司单域抗体药物发现技术尚不成熟，存在不能成药的风险。

(2) TCRm (TCR mimic) 药物发现技术

.....

截至 2022 年 9 月，公司已经先后启动了多个与 TCRm 开发相关的项目，其中 WM202 项目已经成功筛选并鉴定出针对选定靶点蛋白（MHC/肽复合物）的高亲和力 TCRm。后续将基于这些 TCRm 开发能够高特异性靶向胞内肿瘤特异性抗原（TSA）的 CD3+TCRm 双抗药物。这些创新项目将有望在未来 1-2 年中为公司的肿瘤治疗管线提供有竞争力且高度差异化的新产品。

全球尚无 TCRm 药物获批上市，TCRm 药物发现技术产生的药物分子尚未获得临床验证，TCRm 药物的技术路线尚未完成最终验证。公司利用 TCRm (TCR mimic) 药物发现技术开发的产品处于临床前研究阶段，公司 TCRm 药物发现技术存在技术路线不成熟，开发的药物无法成药的风险。

(3) 新结构重组蛋白药物发现技术

.....

上述基于蛋白质工程的新结构重组蛋白药物发现技术，为公司开发新型重组蛋白药物提供了技术支撑，拓展了公司的研发领域，将在未来为公司打造差异化产品线奠定基础。

发行人利用新结构重组蛋白药物发现技术开发的产品尚处于临床前研究阶段，公司新结构重组蛋白药物发现技术存在技术路线不成熟，开发的药物无法成药的风险。

.....”

（五）请保荐机构督促发行人完善招股书信息披露相关内容，充分提示风险。

保荐机构已督促发行人完善招股书信息披露相关内容并充分提示风险，具体完善内容及风险提示内容详见本问题之（一）、（二）、（四）的回复。

2. 关于在研管线的进度

根据首轮问询回复：（1）发行人预计于 2022 年 9 月如期完成 GR1501 中重度斑块状银屑病 III 期临床试验受试者的随访工作；（2）发行人就 GR1801 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。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。

请发行人说明：（1）根据 GR1501 产品的最新随访总结数据,说明是否达到临床终点、与 CDE 就随访结果进行沟通的情况,并提交沟通记录；（2）GR1801 的临床试验中心、受试者选取标准及选取方式、受试者数量、受试者入组进展等,临床推进是否符合预期、是否存在重大障碍；（3）其他在研管线的临床进展情况,是否存在终止项目或发生重大不利变化等情形；（4）结合发行人临床进展、主管部门审批时间等,说明发行人核心在研产品的预计上市时间是否合理、谨慎,相关依据是否充分。

【回复】

（一）根据 GR1501 产品的最新随访总结数据,说明是否达到临床终点、与 CDE 就随访结果进行沟通的情况,并提交沟通记录

1、GR1501 产品的最新随访总结数据

（1）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（ $P<0.001$ ）。

（2）24 周疗效数据：试验组采用 GR1501 注射液 200mg Q4W 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。

GR1501 与同适应症生物制剂的 24 周疗效数据对比情况如下：

药物	PASI75	PASI90	PASI100	PGA（0~1）
GR1501（300mg）	98.6%	87.0%	52.5%	84.4%

药物	PASI75	PASI90	PASI100	PGA (0~1)
司库奇尤单抗 (300mg)	91.5% *1	86.4% *1	79.9% *1	-
	79.3% *2	60.0% *2	41.4% *2	-
依奇珠单抗 (80mg) *3	91.2%	83.1%	49.3%	-
古塞奇尤单抗 (100mg) *4	91.2%	80.2%	44.4%	84.2%
布罗利尤单抗 (210mg) *5	81%	65.7%	40.0%	-
乌司奴单抗 (45 or 90mg 依据体重) *3	81.9%	59.0%	23.5%	-

注：上述数据除依奇珠单抗与乌司奴单抗为头对头研究数据外，其余均非头对头研究数据，数据之间不能做简单比较。

资料来源：

[1] Zhao Y, Cai L, Liu XY, Zhang H, Zhang JZ. Efficacy and safety of secukinumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-life cohort study. Chin Med J (Engl) . 2021;134 (11) :1324-1328. Published 2021 May 4. doi:10.1097/CM9.0000000000001510. (中国人 真实世界研究 55 例研究)

[2] Fujita H, Ohtsuki M, Morita A, et al. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. J Dermatol. 2021;48 (2) :175-183. doi:10.1111/1346-8138.15655. (日本人 真实世界研究 250 例研究)

[3] Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017;177 (4) :1014-1023. doi:10.1111/bjd.15666.

[4] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, 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, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76 (3) :405-417. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.041.

[5] Pinter A, Hoffmann M, Reich K, et al. A phase 4, randomized, head-to-head trial comparing the efficacy of subcutaneous injections of brodalumab to oral administrations of fumaric acid esters in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis (CHANGE) . J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35 (3) :701-711. doi:10.1111/jdv.16932.

(3) 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。

2、说明是否达到临床终点、与 CDE 就随访结果进行沟通的情况

(1) 达到临床终点

根据 2020 年 9 月发行人与 CDE 的 EOP2 沟通，GR1501 “中重度斑块状银屑病”适应症 III 期临床试验的主要终点为 12 周达到 PASI75 的受试者比例及 PGA (0~1) 的受试者比例，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。

(2) 与 CDE 就随访结果进行沟通的情况

公司已于 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，回复意见认为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。公司已于 2022 年 10 月 12 日向 CDE 提交 Pre-NDA 临床、药物警戒部分问题的沟通申请，目前尚未获得 CDE 的反馈意见。

发行人已将与 CDE 的沟通记录作为备查文件提交。

(二)GR1801 的临床试验中心、受试者选取标准及选取方式、受试者数量、受试者入组进展等，临床推进是否符合预期、是否存在重大障碍

1、GR1801 的临床试验中心

GR1801 注射液 III 期临床试验（项目编号：GR1801-003）委托云南省疾病预防控制中心下属的 7 家现场疾控中心开展。云南省疾病预防控制中心同时也是云南省疾病预防控制中心及公共卫生技术管理指导中心，承担云南省疾病预防与控制、突发公共卫生事件应急处置、疫情报告及健康相关因素信息管理、健康危害因素监测与干预、实验室检测分析与评价、健康教育与健康促进、技术管理与应用研究指导。

该中心先后获得省（部）级以上资质 31 个，包括世界卫生组织认证或认可的合格脊髓灰质炎实验室、流感检测实验室、麻疹检测实验室，国家“两认”实验室、生物安全三级实验室、高致病性病原微生物实验室、食品安全定点检测机构、职业卫生技术服务机构甲级资质等国家认证实验室及资质。云南省疾病预防控制中心牵头完成了多项国际、国内疫苗相关的临床研究，包括狂犬病疫苗、免疫球蛋白、抗体等多项 III 期临床试验，具备相应临床试验能力。

2、受试者选取标准及选取方式

(1) 受试者选取标准：疑似狂犬病病毒 III 级暴露（单处或多处皮肤的咬伤或抓伤；破损的皮肤或开放性伤口/粘膜被温血动物（犬、猫等）唾液污染或咬伤）者。

(2) 受试者选取方式：由各现场疾控与现场所在地区具有相关资质的医疗单位（卫生院、社区医院、综合医院等）进行合作，由合作单位在临床试验现场

内外告示栏张贴、电话平台、报纸、刊物、易拉宝平台、微信、QQ 及公众号等形式进行宣传。同时，医疗单位与前来就诊的疑似狂犬病病毒 III 级暴露者进行当面沟通宣传，在获得就诊人同意后推荐其至现场疾控参加试验。现场疾控中心在确认就诊人完成知情同意书签署且符合入组条件后，将其纳入临床受试者范围并进行随机给药。

3、受试者入组进展

该 III 期临床试验计划入组 1,200 例受试者。2022 年 08 月 25 日，III 期临床试验方案已获云南省疾病预防控制中心伦理批准，目前已通过科技部遗传办审核，并完成 CDE 平台登记（登记号：CTR20222502）、中心启动，截至本问询函回复签署日，已完成首例受试者知情同意书的签署。

4、临床推进是否符合预期、是否存在重大障碍

临床推进符合预期，临床推进不存在重大障碍。

（三）其他在研管线的临床进展情况，是否存在终止项目或发生重大不利变化等情形

1、GR1501 注射液

1) 放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症

GR1501“放射学阳性中轴型脊柱关节炎”适应症 III 期临床试验（项目编号：GR1501-007）已在全国 36 家临床中心启动，计划入组 465 例受试者，截至 2022 年 09 月 30 日，累计已入组 245 例受试者。

2) 狼疮性肾炎适应症

2022 年 08 月，GR1501“狼疮性肾炎”适应症获得国家药品监督管理局药物临床试验批准通知书（通知书编号：2022LP01216）。截至本问询函回复签署日，公司正在根据通知书意见完善临床方案，预计近期将提交研究中心伦理审查。

3) 放射学阴性中轴型脊柱关节炎适应症

2022 年 08 月 19 日，公司就“放射学阴性中轴型脊柱关节炎”适应症向 CDE 提交沟通申请，申请开展“放射学阴性中轴型脊柱关节炎”适应症的临床试验（项目编号：GR1501-008），截至本问询函回复签署日，尚未收到 CDE 正式意见。

2、GR1802 注射液

1) 特应性皮炎适应症

截至 2022 年 09 月 30 日：GR1802 “特应性皮炎” 适应症 Ib 期临床试验（项目编号：GR1802-002Ib 期）已完成全部受试者随访；GR1802 特应性皮炎适应症 II 期临床试验（项目编号：GR1802-002 II 期）截至 2022 年 9 月 30 日已在全国 24 家临床中心启动，累计已入组 12 例受试者。

2) 哮喘适应症

截至 2022 年 09 月 30 日，GR1802 哮喘适应症 II 期临床试验（项目编号：GR1802-003）已在全国 23 家临床中心启动，累计已入组 6 例受试者。

3) 慢性鼻窦炎伴鼻息肉适应症

公司目前根据组长单位北京同仁医院意见，完善 GR1802 “慢性鼻窦炎伴鼻息肉” 适应症 II 期临床试验（项目编号：GR1802-005）方案，预计近期将提交临床中心伦理审查。

4) 慢性自发性荨麻疹适应症

2022 年 09 月 14 日，公司完成了 GR1802“慢性自发性荨麻疹”适应症的 IND 申报并获受理，截至本问询函回复签署日，尚未收到 CDE 正式审批意见。

3、GR1803 注射液

截至 2022 年 09 月 30 日，GR1803 注射液 I 期临床试验（项目编号：GR1803-001）已在全国 6 家临床中心启动，目前处于第三剂量组治疗随访中，累计已入组 4 例受试者。

4、GR1603 注射液

GR1603 注射液 Ib 期临床试验（项目编号：GR1603-002Ib）已完成全部 16 例受试者的入组，目前处于受试者随访中。

5、GR1901 注射液

2022 年 09 月 05 日，GR1901 注射液 I 期临床试验（项目编号：GR1901-001）获得组长单位中国医学科学院血液学研究所伦理批准，2022 年 09 月 26 日组长

单位启动，截至 2022 年 09 月 30 日尚无受试者入组。

6、GR2001 注射液

2022 年 08 月 19 日，公司获得 GR2001 注射液 Pre-IND 沟通意见，并于 2022 年 09 月 19 日向 CDE 提交 IND 申请，于 2022 年 09 月 26 日获得受理，截至本问询函回复签署日，尚未收到 CDE 正式审批意见。

7、GR2002 注射液

2022 年 09 月 02 日，公司就 GR2002 注射液向 CDE 提交 Pre-IND 沟通申请，截至本问询函回复签署日，尚未收到 CDE 正式意见。

上述在研管线均按计划推进，不存在终止项目或发生重大不利变化等情形。

(四) 结合发行人临床进展、主管部门审批时间等，说明发行人核心在研产品的预计上市时间是否合理、谨慎，相关依据是否充分

1、GR1501

(1) 中重度斑块状银屑病适应症

公司根据计划推进研发进度，与首轮问询函回复中预计的进度一致，具体如下：

时间	首轮问询函回复中预计完成工作	截至目前已完成工作情况	是否如期完成
首轮问询函回复签署日	正在开展受试者长期用药的随访。	已于 2022 年 09 月 22 日完成全部受试者 60 周的治疗随访工作，目前正在数据清理中。	是
2022 年三季度	完成 Pre-NDA 准备工作。	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，回复意见认为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。发行人已于 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。	是
2022 年三季度	完成受试者长期用药随访。	已于 2022 年 09 月 22 日完成全部受试者的 60 周治疗随访工作。	是

发行人已经完成 GR1501 “中重度斑块状银屑病” 适应症 III 期临床试验（项目编号：GR1501-004）全部受试者的随访工作，同时已经获得主要疗效数据（12

周)，以及 24 周疗效数据。2022 年 09 月 22 日，已完成长期治疗随访（60 周），目前正在开展相应的数据清理、统计分析工作。

根据上述临床进展及主管部门审批时间等，预计后续上市时间如下：

时间	预计完成工作	预测的具体依据
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”。根据统计，2022 年获批创新药的平均审批用时为 358 天。

（2）放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症

公司根据计划推进研发进度，与首轮问询函回复中预计的进度一致，具体如下：

时间	首轮问询函回复中预计完成工作	截至目前已完成工作情况	是否如期完成
首轮问询函回复签署日	已启动 III 期临床试验，截至 2022 年 7 月底已完成逾 60 例入组。	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。	是

GR1501 放射学阳性中轴型脊柱关节炎适应症 III 期临床试验（项目编号：GR1501-007）计划入组 465 例放射学阳性中轴型脊柱关节炎患者，截至 2022 年 9 月 30 日，共完成 245 例受试者入组，根据目前入组进度及既往历史经验，发行人可以在 2023 年 3 月完成全部受试者入组。

根据上述临床进展及主管部门审批时间等，预计后续上市时间如下：

时间	预计完成工作	预测的具体依据
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”。

2、GR1801

公司根据计划推进研发进度，与首轮问询函回复中预计的进度一致，具体如下：

时间	首轮问询函回复中预计完成工作	截至目前已完成工作情况	是否如期完成
2022年3季度	完成III期临床试验伦理申请	2022年08月25日III期临床试验方案获云南省疾病预防控制中心伦理批准。 2022年09月27日完成中心启动。	是
2022年4季度	首例受试者完成入组	已完成首例受试者知情同意书的签署。	是

GR1801-003 III期临床试验（项目编号：GR1801-003）计划入组1,200例疑似狂犬病病毒III级暴露受试者，公司已于2022年4月申请EOP2沟通，7月已获得CDE反馈意见，发行人目前已获得III期临床试验伦理批件，通过科技部遗传办审核，并完成CDE平台登记。2022年09月27日完成中心启动，截至本问询函回复签署日，已完成首例受试者知情同意书的签署。

根据上述临床进展及主管部门审批时间等，预计后续上市时间如下：

时间	预计完成工作	预测的具体依据
2022年四季度	首例受试者完成入组	发行人已经完成入组前准备工作，并于09月27日完成中心启动，根据经验第4季度可以完成受试者入组。
2023年二季度	全部受试者完成入组	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7-9个月。
2024年四季度	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年四季度	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”。

3、GR1802

(1) 哮喘适应症

GR1802已经完成健康受试者的I期临床试验（项目编号：GR1802-001），并已启动GR1802“中重度哮喘”适应症的II期临床试验（项目编号：GR1802-003），截至2022年09月30日，II期临床试验已在全国23家临床中心启动，累计已入组6例。本适应症秋冬季为疾病高发时间，预计入组速度将加快。

公司预计将在2024年一季度启动“中重度哮喘”适应症的III期临床试验，预计2027年获批上市。

2) 中重度特应性皮炎适应症

GR1802 已经完成健康受试者的 I 期临床试验（项目编号：GR1802-001）。2022 年 2 月，GR1802 “中重度特应性皮炎” 适应症临床试验完成 Ib 期受试者入组（项目编号：GR1802-002 Ib 期），目前已完成全部受试者随访工作，正在数据清理中。2022 年 08 月，GR1802 “中重度特应性皮炎” 适应症进入 II 期临床试验阶段（项目编号：GR1802-002 II 期），全国共 24 家临床中心启动。截至 2022 年 9 月 30 日，累计已入组 12 例，入组进度符合预期。

公司预计 2023 年三季度开展 GR1802 “中重度特应性皮炎” 适应症的 III 期临床试验，预计 2026 年 GR1802 “中重度特应性皮炎” 适应症获批上市。

3) 慢性鼻窦炎伴鼻息肉适应症

公司正在根据临床试验组长单位意见完善 GR1802 “慢性鼻窦炎伴鼻息肉” 适应症 II 期临床试验（项目编号：GR1802-005）方案，预计近期将提交研究中心伦理审查。

公司预计 2027 年 GR1802 “慢性鼻窦炎伴鼻息肉” 适应症获批上市。

综上，公司按照计划推进临床研究，与计划保持一致。同时，公司结合临床进展、主管部门审批时间等，审慎地对上市时间做出预计，预计上市时间合理、谨慎，相关依据充分。

3. 关于市场空间

根据首轮问询回复：（1）司库奇尤单抗是我国批准的第一个进口 IL-17A 拮抗剂，按照其 2021 年销售额计算，司库奇尤单抗国内市场渗透率不足 1%；（2）发行人预计 GR1501 中重度银屑病适应症 2028 年达到销售峰值，2028 年抗 IL-17A 单克隆抗体药物市场渗透率 18.93%；（3）根据海外头对头临床数据，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）；（4）在狂犬病被动免疫领域，发行人的竞品人免疫球蛋白上市多年、技术成熟，已纳入医保且治疗费用低；我国狂犬病毒 III 级暴露者中，仅 15%左右使用被动免疫制剂。

请发行人：（1）全面、完整披露 GR1501 市场竞争格局，避免仅披露同靶点竞品信息而遗漏部分竞品；（2）明确披露 GR1501 产品存在大量已上市竞品（包括生物类似药）、部分竞品已纳入医保目录、国内多个在研竞品与发行人临床进度接近，并针对该领域已实现充分的市场竞争、发行人产品无先发优势、同靶点治疗效果无明显优势等，进行充分地风险揭示；（3）结合人免疫球蛋白产品成熟、市场接受度高、费用低等特点，有针对性地提示 GR1801 的竞争劣势；（4）完善重大事项提示部分内容，清晰、准确地揭示发行人核心产品面临的市场竞争风险。

请发行人说明：（1）抗 IL-17A 单抗市场渗透率的测算依据及合理性，渗透率及其增长情况是否符合行业惯例、是否谨慎；（2）根据 GR1501 的市场竞争格局情况，对 GR1501 上市后至达到销售峰值的市场空间进行弹性分析测算；（3）我国 III 级暴露者较少使用被动免疫制剂的原因，患者需求是否会导致 GR1801 产品市场开拓及产品渗透面临障碍。

请保荐机构对发行人产品是否符合市场空间大进行核查并发表明确核查意见。

【回复】

（一）补充披露

1、全面、完整披露 GR1501 市场竞争格局，避免仅披露同靶点竞品信息而遗漏部分竞品

发行人已在招股说明书“第六节 一、（二）1、（1）9）GR1501 的目标市场及竞争格局”中补充披露如下：

“④竞争格局

截至本招股说明书签署日，GR1501 产品存在已上市竞品和临床进度接近的国内在研竞品，其中用于治疗中重度斑块状银屑病和中轴型脊柱关节炎的生物制剂市场竞争激烈，具体情况如下：

国内已上市及在研的银屑病生物制剂竞争格局如下：

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	三生国健	TNF- α	18岁及18岁以上成人中度至重度斑块状银屑病	上市	2007
依那西普	辉瑞/惠氏	TNF- α	银屑病	上市	2010
英夫利西单抗	强生	TNF- α	银屑病	上市	2006
英夫利昔单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	百迈博	TNF- α	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	嘉和生物	TNF- α	银屑病	上市	2022
阿达木单抗	艾伯维	TNF- α	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- α	银屑病	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	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- α	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	信达生物	TNF- α	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	正大天晴	TNF- α	银屑病	上市	2022

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
阿达木单抗生物类似药	迈威生物	TNF- α	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
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 (乌司奴单抗生物类似物)	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
BAT2206 (乌司奴单抗生物类似物)	百奥泰	IL-23; IL-12	中、重度斑块型银屑病	III	2021.06
BAT2306 (司库奇尤单抗生物类似药)	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
IB1112	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

国内已上市及在研的中轴型脊柱关节炎生物制剂竞争格局如下：

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
英夫利西单抗	强生	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2006
英夫利西单抗生物类似药	百迈博	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2021

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
英夫利昔单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	嘉和生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2022
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	三生国健	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2007
阿达木单抗	艾伯维	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2010
依那西普	辉瑞/惠氏	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2010
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	赛金生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2011
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	海正药业	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2015
戈利木单抗	杨森制药	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2017
阿达木单抗生物类似药	百奥泰	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	复宏汉霖	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	信达生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	正大天晴	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2022
阿达木单抗生物类似药	迈威生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2022
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2020
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2022
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	中轴型脊柱关节炎	III	2022.06
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	强直性脊柱炎	III	2021.04
JS005	君实生物	IL-17A	强直性脊柱炎、放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	II	2021.09
AK111	康方生物	IL-17A	中轴型脊柱关节炎	II	2021.05
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	强直性脊柱炎	II	2021.08
ABY-035	Affibody AB/英脉生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	2021.09

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
QX002N	荃信生物	IL-17A	强直性脊柱炎	II	2021.10

”

2、明确披露 GR1501 产品存在大量已上市竞品（包括生物类似药）、部分竞品已纳入医保目录、国内多个在研竞品与发行人临床进度接近，并针对该领域已实现充分的市场竞争、发行人产品无先发优势、同靶点治疗效果无明显优势等，进行充分地风险揭示

针对 GR1501 产品存在大量已上市竞品（包括生物类似药）、国内多个在研竞品与发行人临床进度接近，GR1501 产品领域已实现充分市场竞争的补充披露情况详见本题回复之“（一） 1、全面、完整披露 GR1501 市场竞争格局，避免仅披露同靶点竞品信息而遗漏部分竞品”部分内容。

针对 GR1501 产品部分竞品已纳入医保目录、同靶点治疗效果对比等情况，发行人已在招股说明书“第六节 一、（二） 1、（1） 9）GR1501 的目标市场及竞争格局”中补充披露如下：

“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。相对 TNF- α 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- α 拮抗剂。海外研究结果显示，司库奇尤单抗（IL-17 拮抗剂）优于依那西普（TNF- α 拮抗剂）和乌司奴单抗（IL-12/23 拮抗剂），古塞奇尤单抗（IL-23 拮抗剂）48 周 PASI90 应答率和 PASI100 应答率优于司库奇尤单抗（IL-17A 拮抗剂）。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(角质细胞)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。
系统性药物	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。
生物制品	阿达木单抗 (TNF- α 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- α 特异性结合,阻断 TNF- α 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。	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

种类	药品	有效性	安全性
			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。

上述不同治疗方式的年治疗费用及纳入医保情况如下：

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45mg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

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]
	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竞争格局

截至本招股说明书签署日, GR1501 产品存在已上市竞品和临床进度接近的国内在研竞品, 其中用于治疗中重度斑块状银屑病和中轴型脊柱关节炎的生物制剂市场竞争激烈, 具体情况如下:

国内已上市及在研的银屑病生物制剂竞争格局如下:

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	三生国健	TNF- α	18 岁及 18 岁以上成人中度至重度斑块状银屑病	上市	2007
依那西普	辉瑞/惠氏	TNF- α	银屑病	上市	2010
英夫利西单抗	强生	TNF- α	银屑病	上市	2006
英夫利昔单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	百迈博	TNF- α	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	嘉和生物	TNF- α	银屑病	上市	2022
阿达木单抗	艾伯维	TNF- α	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- α	银屑病	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	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- α	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	信达生物	TNF- α	银屑病	上市	2020

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
阿达木单抗生物类似药	正大天晴	TNF- α	银屑病	上市	2022
阿达木单抗生物类似药	迈威生物	TNF- α	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
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 (乌司奴单抗生物类似物)	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
BAT2206 (乌司奴单抗生物类似物)	百奥泰	IL-23; IL-12	中、重度斑块型银屑病	III	2021.06
BAT2306 (司库奇尤单抗生物类似药)	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

国内已上市及在研的中轴型脊柱关节炎生物制剂竞争格局如下：

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的中国获批/临床登记时间
英夫利西单抗	强生	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2006
英夫利西单抗生物类似药	百迈博	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2021
英夫利昔单抗生	海正药业	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2021

产品代码	公司	靶点	适应症	阶段	适应症的 中国获批 /临床登 记时间
物类似药					
英夫利西单抗生物类似药	嘉和生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2022
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	三生国健	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2007
阿达木单抗	艾伯维	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2010
依那西普	辉瑞/惠氏	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2010
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	赛金生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2011
重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	海正药业	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2015
戈利木单抗	杨森制药	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2017
阿达木单抗生物类似药	百奥泰	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	复宏汉霖	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	信达生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	正大天晴	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2022
阿达木单抗生物类似药	迈威生物	TNF- α	强直性脊柱炎	上市	2022
司库奇尤单抗	诺华	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2020
依奇珠单抗	礼来	IL-17A	强直性脊柱炎	上市	2022
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	中轴型脊柱关节炎	III	2022.06
SHR-1314	恒瑞医药	IL-17A	强直性脊柱炎	III	2021.04
JS005	君实生物	IL-17A	强直性脊柱炎、放射学阴性的中轴型脊柱关节炎	II	2021.09
AK111	康方生物	IL-17A	中轴型脊柱关节炎	II	2021.05
LZM012	丽珠集团	IL-17A/F	强直性脊柱炎	II	2021.08
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

以IL-17A拮抗剂来看，国内已有3个同靶点品种上市；以包含TNF- α 、IL-12/23和IL-17A靶点药物合计来看，国内已有19个该适应症领域的生物制品上市。中重度斑块状银屑病和中轴型脊柱关节炎适应症领域药品较多，且大部分药品都已经进入医保，该适应症领域市场成熟度高，市场已经充分竞争。同时，GR1501产品的III期临床试验为安慰剂对照的双盲试验，已经达到主要临床终点，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%。”

3、结合人免疫球蛋白产品成熟、市场接受度高、费用低等特点，有针对性地提示 GR1801 的竞争劣势

发行人已在招股说明书“第六节 一、（二）2、（1）6）GR1801 的产品特点”中补充披露如下：

“⑥GR1801的竞争劣势

GR1801产品的主要竞争品种为狂犬病人免疫球蛋白，该产品在临床已经应用几十年，产品成熟、市场接受度高，且该产品目前的销售价格低于国内第一个上市的狂犬单抗，具有费用低的优点。作为市场后来者，GR1801产品存在一定的竞争劣势。”

4、完善重大事项提示部分内容，清晰、准确地揭示发行人核心产品面临的市场竞争风险

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”中补充披露如下：

“（三）GR1501、GR1801 和 GR1802 的市场竞争风险

1、GR1501的市场竞争风险

（1）与同靶点药物竞争的风险

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。

(2) 与其他靶点生物制品竞争的风险

GR1501 获批上市后，除与同靶点药物销售竞争外，还将与 TNF- α 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。

(3) 与同靶点国产药品竞争的风险

IL-17A 拮抗剂领域研发竞争激烈，预计恒瑞医药的 SHR-1314 和发行人的 GR1501 为第一批国产上市的 IL-17A 拮抗剂。GR1501 获批上市后，还将面临与多款国产 IL-17A 拮抗剂的激烈竞争，国产药品竞争对手中恒瑞医药销售能力强，三生国健在自身免疫性疾病领域深耕多年，其他进入者也拥有不俗的实力，GR1501 存在因市场竞争激烈，销售收入无法达到预期的风险。

(4) 市场成熟度高、市场已充分竞争的风险

中重度斑块状银屑病和中轴型脊柱关节炎适应症领域药品较多，且大部分药品都已经进入医保，该适应症领域市场成熟度高，市场已经充分竞争。GR1501 产品上市后，存在无法有效打破市场格局，销售收入无法达到预期的风险。

2、GR1801 的市场竞争风险

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。

GR1801 产品的主要竞争品种为狂犬病人免疫球蛋白，该产品在临床已经应用几十年，产品成熟、市场接受度高，且该产品目前的销售价格低于国内第一个上市的狂犬单抗，具有费用低的优点。GR1801 产品上市后，存在不被医生和患者认同，销售收入无法达到预期的风险。

GR1801 产品上市后，还将面临生物制品奥木替韦单抗注射液和兴盟生物 SYN023 的激烈竞争。GR1801 产品存在上市时间较晚，市场开拓困难，销售收入无法达到预期的风险。

3、GR1802 的市场竞争风险

.....”

(二) 抗 IL-17A 单抗市场渗透率的测算依据及合理性，渗透率及其增长情况是否符合行业惯例、是否谨慎

1、抗 IL-17A 单抗市场渗透率的测算依据及合理性

(1) 测算方法

测算方法为可比产品的生命曲线模型。具体步骤包括以下几步：

- 1) 获得第一个上市产品的全球历史销售额、确定其全球主要专利到期年份；
- 2) 参考可比公司生命曲线预测本产品专利到期前的生命曲线；
- 3) 获得第一个上市产品的中国历史销售额、预测中国市场生命曲线；
- 4) 根据第一个上市产品的市占率文献数据预测该靶点药物的市场渗透率。

(2) 测算过程及参数依据

- 1) 获得司库奇尤单抗的全球历史销售额、确定其全球主要专利到期年份

①司库奇尤单抗的全球历史销售额

司库奇尤单抗于 2015 年 2 月上市，上市后的全球历史销售额如下：

单位：亿美元

年份	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
全球销售额	2.61	11.28	20.71	28.37	35.51	39.95	47.18
增长率	-	332.18%	83.60%	36.99%	25.17%	12.50%	18.10%

②司库奇尤单抗的全球主要专利到期年份

诺华公司对司库奇尤单抗申请了全方位的专利保护,包括:抗体序列、制剂、医药用途、给药方法、制备方法等。CN101001645B 专利保护了司库奇尤单抗重轻链可变区的 CDR 序列,分别为 SEQ ID NO:1-6。该专利在美国、澳大利亚、日本等 42 个国家或地区均有同族,其美国同族专利 US7807155B 由于存在专利期调整诉讼,专利保护期延长至 2029 年。司库奇尤单抗在全球主要市场尚有 8 年的专利保护期。

2) 选取可比公司生命曲线进行司库奇尤单抗全球市场生命曲线预计;

司库奇尤单抗的主要适应症为:银屑病、强直性脊柱炎等;与阿达木单抗的主要适应症相似,采用阿达木单抗的销售曲线对司库奇尤单抗全球销售收入进行全球市场生命曲线预计。

阿达木单抗(修美乐®)2002 年上市,其专利到期日为 2016 年,但阿达木单抗(修美乐®)的出品公司艾伯维公司通过各种方式将其专利延长至 2023 年,由于仅能获得阿达木单抗 2021 年之前的数据,因此采用阿达木单抗 2021 年之前 8 年的数据作为预测司库奇尤单抗专利到期前 8 年增长率的基础。

单位：亿美元

阿达木单抗	年份	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
	全球销售额	106.59	125.43	140.12	160.78	184.27	199.36	191.69	198.32	206.94
增长率	-	17.68%	11.71%	14.74%	14.61%	8.19%	-3.85%	3.46%	4.35%	

情形验证:阿达木单抗 2014 年销售收入增长比例与司库奇尤单抗 2021 年销售收入增长比例相近,提示:司库奇尤单抗 2021 年的销售曲线与阿达木单抗 2014 年所处销售阶段相近。

按照阿达木单抗 2014 年至 2021 年的销售增速预估司库奇尤单抗生命曲线。

单位：亿美元

年份	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E
----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

全球销售额	55.52	62.02	71.17	81.56	88.24	84.85	87.78	91.60
增长率预计	17.68%	11.71%	14.74%	14.61%	8.19%	-3.85%	3.46%	4.35%

3) 获得司库奇尤单抗的中国历史销售额、预测中国市场生命曲线

①司库奇尤单抗的中国历史销售额

司库奇尤单抗的中国历史销售额如下：

单位：亿元人民币

年份	2019	2020	2021
中国销售额	NA	≈5	≈15
增长率	-	-	≈200.00%

②预测中国市场生命曲线

司库奇尤单抗 2019 年在中国上市，2020 年为第一个完整销售年，2022 年至 2028 年销售增长率采用司库奇尤单抗全球上市第 3 年至 9 年销售增长率预估，则司库奇尤单抗中国销售金额预计情况为：

单位：亿元人民币

年份	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E
中国销售额	NA	≈5	≈15	27.54	37.73	47.16	53.05	62.65	73.73	82.36
增长率	-	-	200.00%	83.60%	36.99%	25.17%	12.50%	18.10%	17.68%	11.71%

情形验证：司库奇尤单抗 2028 年中国收入约为 82.36 亿元人民币，按照 2022 年 9 月 25 日美元汇率测算，司库奇尤单抗中国收入约占司库奇尤单抗全球收入的 13.16%，数据合理。

4) 根据司库奇尤单抗的市占率预测该抗 IL-17A 药物的市场渗透率；

①司库奇尤单抗 2028 年患者覆盖数量

预计 2028 年抗 IL-17A 抗体的人均年治疗费用约为 2.01 万元，则司库奇尤单抗 2028 年患者覆盖数量为 $82.36 \div 2.01 = 41.07$ 万人¹。

司库奇尤单抗 2019 年在中国上市，2020 年为第一个完整销售年，2022 年至 2028 年销售增长率采用司库奇尤单抗全球上市第 3 年至 9 年销售增长率预估，则司库奇尤单抗 2028 年中国销售金额预计情况为：82.36 亿元。

¹ 数据差异为四舍五入后计算的尾差所致，根据可比药物生命曲线模型，司库奇尤单抗 2028 年中国销售收入保留小数点后四位为 82.3624 亿元，公司预计的 2028 年抗 IL-17A 抗体的年治疗费用保留小数点后四位为 2.0055 万元。

②抗 IL-17A 抗体药物总体市场规模预测

根据麦肯锡的研究成果，第一个上市的药物（131 个样本）在上市第十年的平均市场占有率约为 40%²。2028 年是司库奇尤单抗中国上市的第 10 年，届时国内 7-8 个同靶点药物销售，考虑到国家对国产药品的支持，司库奇尤单抗在 2028 年的市占率预计为 38%，则抗 IL-17A 抗体药物全部渗透人数为： $41.07 \div 38\% = 108.07$ 万人。

2028 年中国人口预计为 14.27 亿人，根据流行病学数据，银屑病发病率为 0.5%，斑块状银屑病占比为 80%，潜在患者人数为 570.95 万人³。基于此，则抗 IL-17A 抗体药物市场渗透率为： $108.07 \div 570.95 = 18.93\%$ 。

2、渗透率及其增长情况是否符合行业惯例、是否谨慎

（1）渗透率及其增长情况符合行业惯例

1) 抗 IL-17A 单抗治疗效果好

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。临床证据显示，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- α 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。抗 IL-17A 单抗治疗效果好，预计在银屑病适应症的渗透率将快速提升。

2) IL-17A 拮抗剂司库奇尤单抗的生命曲线依据可比药物阿达木单抗进行预计

司库奇尤单抗与阿达木单抗具有较多相似点：在药物种类上，司库奇尤单抗与阿达木单抗均为单克隆抗体药物；在适应症上，司库奇尤单抗与阿达木单抗均为自身免疫类药物；在研发销售上，司库奇尤单抗与阿达木单抗均为跨国公司经

² 数据来源《Pharma's first-to-market advantage》，

<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/pharmas-first-to-market-advantage>；访问日期 2022 年 9 月 28 日。

³ 2028 年中国人口预计数保留小数点后四位为 14.2737 亿人，由此计算 2028 年潜在患者人数为 570.95 万人。

营药物；在销售金额上，阿达木单抗 2002 年上市，目前为 2021 年的全球药王，司库奇尤单抗 2015 年上市，目前为 2021 年全球销量排名前 30 的药物。因此，司库奇尤单抗的生命曲线依据阿达木单抗进行预计具有合理性。

(2) 渗透率及其增长的预计谨慎

- 1) 采用可比药物生命曲线模型进行预测符合医药行业的特征；
- 2) 可比药物生命曲线的全部数据来源权威公正。

综上，渗透率及其增长情况符合行业惯例，符合谨慎原则。

(三) 根据 GR1501 的市场竞争格局情况，对 GR1501 上市后至达到销售峰值的市场空间进行弹性分析测算

1、中国国内抗 IL-17A 抗体竞争格局

目前，中国国内治疗中重度银屑病适应症的主要竞品的竞争格局如下：

产品名称/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- α	18岁及18岁以上成人中度至重度斑块状银屑病	上市	2007
依那西普	辉瑞/惠氏	TNF- α	银屑病	上市	2010
英夫利西单抗	强生	TNF- α	银屑病	上市	2006
英夫利昔单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	百迈博	TNF- α	银屑病	上市	2021
英夫利西单抗生物类似药	嘉和生物	TNF- α	银屑病	上市	2022
阿达木单抗	艾伯维	TNF- α	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- α	银屑病	上市	2019
阿达木单抗生物类似药	海正药业	TNF- α	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- α	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	信达	TNF- α	银屑病	上市	2020
阿达木单抗生物类似药	正大天晴	TNF- α	银屑病	上市	2022
阿达木单抗生物类似药	迈威	TNF- α	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

产品名称/代码	公司	靶点	适应症	阶段	时间
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
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
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	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。

中国银屑病适应症领域药物较多，市场竞争激烈。

2、2028 年 IL-17A 拮抗剂上市预计

中国已有 3 款 IL-17A 拮抗剂药物银屑病适应症获批上市，预计到 2028 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，届时国内预计有 7-8 个同靶点同适应症的 IL-17A 拮抗剂上市，GR1501 注射液预计排在第 4 位，预计为第一个国产 IL-17A 拮抗剂。

成功上市产品预测

临床分期	I 期	II 期	III 期	合计
药品数量	1	4	3	8
研发成功率	42.90%	46.43%	68.17%	

预计成功上市品种	0.43	1.86	2.05	4.34
----------	------	------	------	------

3、发行人 GR1501 产品 2028 年渗透率预计

根据对美国 2000-2002 年上市的 61 个药品的研究,生物药销售达峰时间为 5 年⁴。预计 GR1501 产品 2024 年上市,销售达峰时间为 2028 年。

公司预测 2028 年抗 IL-17A 抗体药物的银屑病渗透率约为 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%,中性市场份额预计为 15.84%。

交叉验证:根据麦肯锡的研究成果,第四个上市的药物(52 个样本)在上市第十年的平均市场占有率约为 13%⁵。考虑到公司 GR1501 预计为第一个国产 IL-17A 拮抗剂,发行人预计峰值收入时中性市场份额为 15.84%具有合理性。

5、GR1501 上市后至达到销售峰值的市场空间分析

公司预计,GR1501 上市后至达到销售峰值的市场空间如下:

年份	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年
患者人数 (A) (万人)	572.80	572.80	572.40	571.60	570.95
IL-17 靶点药物渗透率 (B)	6.69%	8.61%	11.73%	15.67%	18.93%
GR1501 在 IL-17 靶点药物的市占率 (乐观) (C)	5.26%	11.23%	14.95%	18.26%	21.12%
GR1501 预计年治疗费用 (万元) (D)	2.46	2.34	2.22	2.11	2.01
风险调整 (E) ⁶	68.17%	68.17%	68.17%	68.17%	68.17%
GR1501 风险调整后年销售额 (乐观) (亿元) (F=A*B*C*D*E)	3.38	8.83	15.20	23.53	31.20
GR1501 在 IL-17 靶点药物的市占率 (悲观) (G)	2.63%	5.61%	7.48%	9.13%	10.56%
GR1501 风险调整后年销售额 (悲观) (亿元) (H=A*B*G*D*E)	1.69	4.41	7.61	11.77	15.60
GR1501 风险调整后年销售额 (中性) (亿元) (I=(F+H)/2)	2.54	6.62	11.40	17.65	23.40

⁴ 数据来源:《创新药产业链研究培训框架》,中信建投证券研究所。

⁵ 数据来源《Pharma's first-to-market advantage》,

<https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/pharmas-first-to-market-advantage>; 访问日期 2022 年 9 月 28 日。

⁶ 风险调整系数为研发成功率。根据《Clinical Development Success Rates 2006-2015》和《中国医药研发 40 年大数据》,计算得出 III 期产品研发成功上市的概率为 68.17%。

综上,GR1501 产品的中重度斑块状银屑病适应症峰值收入约为 23.40 亿元⁷,产品预计市场空间大。

(四) 我国 III 级暴露者较少使用被动免疫制剂的原因, 患者需求是否会导致 GR1801 产品市场开拓及产品渗透面临障碍

1、我国 III 级暴露者较少使用被动免疫制剂的原因

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 级暴露约占 40%。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。III 级暴露者中,仅 15%左右使用被动免疫制剂。

根据对医务人员的访谈,我国 III 级暴露者较少使用被动免疫制剂的主要原因为:

(1) 狂犬病人免疫球蛋白产能受限于血液制品的供应量,产能扩展空间不足;

(2) 部分地区医务人员对于狂犬病分级暴露的分级标准掌握不够,对于 III 级暴露的判断比例偏低;

(3) 伤者对于被动免疫制剂的了解认识程度不够,对于疾病危害认识不清;

(4) 部分地区存在重男轻女的落后思想,女性 III 级暴露后被动免疫接种率明显低于男性;

(5) 价格较贵,部分患者存在侥幸心理不愿意使用。

上述 (1) 产生的原因是狂犬病人免疫球蛋白产品的客观局限;上述 (2)、

(3) 和 (4) 产生的原因是学术营销不足,医生和患者对疾病的认识不足;上述

⁷ 《发行人及保荐机构回复意见（第一轮问询）》问题 4.3 关于市场空间测算回复内容“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。……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”出现笔误，应为“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=34.32 亿元。……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：34.32×68.17%=23.40 亿元”。

(5) 产生的原因是社会经济发展水平。

2、患者需求是否会导致 GR1801 产品市场开拓及产品渗透面临障碍

狂犬病被动免疫制剂使用率较低的主要原因是学术营销不足和狂犬病人免疫球蛋白产品的客观局限，不存在导致 GR1801 产品市场开拓及产品渗透面临巨大障碍的客观情形。具体理由如下：

(1) 狂犬病人免疫球蛋白产品属于血液制品，技术成熟但生物原材料来源受限。受民众认知及国家政策的影响，我国长期以来，人均血浆量不足，2021 年中国采浆量约 9,400 吨、美国约 45,115 吨，故 2021 年中国人均血浆量约为 6.52L/1,000 人、美国人均血浆量约为 133.78L/1,000 人。而 GR1801 属于抗体药物，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，GR1801 产品技术成熟，且不受生物原材料限制，可以批量生产，均一性良好。

(2) GR1801 产品上市后，公司将加大学术教育和市场推广力度，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，兴盟生物预计：目前国内每年约 200 万人注射狂犬病被动免疫制剂，预计 2027 年国内约 700 万人-800 万人⁸注射狂犬病被动免疫制剂，预计注射狂犬病被动免疫制剂的患者将快速增长。

(3) 随着抗体药物产量的快速放大，抗体药物相对于狂犬免疫球蛋白的成本优势将逐步显现，同时随着人民生活水平的提高以及安全意识的增强，存在侥幸心理的患者将逐渐减少，预计注射狂犬病被动免疫制剂的患者将快速增长。

综上，不存在导致 GR1801 产品市场开拓及产品渗透面临巨大障碍的客观情形。

(五) 保荐机构对发行人产品是否符合市场空间大进行核查并发表明确核查意见

1、核查程序

(1) 查阅了诺华公司、艾伯维公司的年报；

⁸ 数据来源：《湖南南新制药股份有限公司发行股份及支付现金购买资产并募集配套资金暨关联交易预案（修订稿）》，http://static.sse.com.cn/disclosure/listedinfo/bulletin/star/c/688189_20201125_17.pdf，访问日期：2022 年 9 月 28 日。

(2) 查阅了智慧芽数据库，对司库奇尤单抗和阿达木单抗的专利进行了检索；

(3) 查阅了麦肯锡官网发布的研究报告，查阅了海通证券研究所和中信建投证券研究所出具的研究报告；

(4) 查阅了《湖南南新制药股份有限公司发行股份及支付现金购买资产并募集配套资金暨关联交易预案（修订稿）》；

(5) 访谈了从事犬伤诊疗的医生；

(6) 访谈智翔金泰高级管理人员；

(7) 复核了药品渗透率模型及未来市场空间估计模型。

2、核查结论

经核查，保荐机构认为，发行人 GR1501 产品和 GR1801 产品满足市场空间大的要求。

4. 关于重组定价及股份支付

根据问询回复：（1）智翔有限收购上海智翔股权、智仁美博股权，单继宽、刘志刚、常志远受让智翔有限股权的作价依据均为管理层定价；（2）重组安排结束后，单继宽直接持有发行人的股权中 1000 万股被认定为换股，未确认股份支付；刘志刚直接持有发行人的股权中 188.33 万股被认定为换股，未确认股份支付；（3）2021 年 5 月，单继宽、刘志刚、常志远将持有的部分智翔有限股权转让给汇智鑫、众智信、启智兴三大员工持股平台；发行人在 2022 年将该部分激励股份授予员工；（4）上海智翔未对自身股权激励进行会计处理，激励计划未作加速行权处理，未计提相应费用；（5）蒋仁生担任公司董事，并通过智睿投资间接持有发行人股份。

请发行人说明：（1）重组交易中，公司采用管理层定价的合理性，说明单继宽、刘志刚等将持有的上海智翔、智仁美博的股权置换为发行人股权时初始对价的公允性；股权转让是否存在税务合规风险，控股股东是否存在影响发行上市的重大违法违规风险；（2）公司收购单继宽、百特美博等少数股东权益和同一控制下企业合并的会计处理；（3）针对单继宽、刘志刚等未确认股份支付的初始换股股权，进一步分析换股比例确认是否合理，确认依据是否充分；对于单继宽、刘志刚和常志远转让给员工持股平台的股权，说明股份支付确认的时点及后续计量情况；（4）上海智翔对于自身股权激励计划的处理是否合理；（5）实际控制人蒋仁生重组前后持有发行人股权的变动情况，未作股份支付的原因。

请保荐机构、申报会计师核查上述事项，发表核查意见；并说明上述（2）（3）（4）（5）涉及的会计处理是否符合企业会计准则，计算是否准确。

【回复】

(一) 重组交易中，公司采用管理层定价的合理性，说明单继宽、刘志刚等将持有的上海智翔、智仁美博的股权置换为发行人股权时初始对价的公允性；股权转让是否存在税务合规风险，控股股东是否存在影响发行上市的重大违法违规风险

1、重组交易中，公司采用管理层定价的合理性

(1) 重组交易的定价原则

公司的重组交易系同一控制下的企业合并，公司采用管理层协商定价的方式确定交易对价。具体如下：

交易	定价方式	作价及作价依据
收购上海智翔股权	协商定价	智睿投资持有上海智翔 4,000 万元出资，定价 4,000 万元；作价依据为注册资本； 单继宽持有上海智翔 1,000 万元出资，定价 1,000 万元；作价依据为注册资本。
收购智仁美博股权	协商定价	智睿投资持有智仁美博 3,000 万元出资，定价 476.64 万元；作价依据为交易各方协商确定的智仁美博相对于上海智翔的价格； 百特美博持有智仁美博 2,098 万元出资，定价 333.33 万元；作价依据为交易各方协商确定的智仁美博相对于上海智翔的价格； 百特美博持有智仁美博 355 万元出资，定价 0 万元；作价依据为百特美博用于出资的 PCSK9 未能进入开发流程，交易各方视为百特美博的 PCSK9 无形资产未出资。

(2) 对重组交易进行追溯评估

上述重组交易的定价为同一控制下基于成本的相对定价方法，未进行评估。

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。根据估值报告，2020 年 11 月 30 日上海智翔的估值为 20,074.37 万元，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	智睿投资持有上海智翔 4,000 万元出资转让给智翔有限	16,059.50	4,000.00

序号	交易事项	评估值	管理层定价
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
3	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
4	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
5	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	

(3) 追溯评估方法及结论的合理性

1) 本次追溯评估报告采用资产基础法

依据资产评估准则的规定，企业价值评估可以采用收益法、市场法、资产基础法三种方法。

2020 年重组前，由于上海智翔和智仁美博各承担了产品研发管线中的一部分工作，未拥有产品研发管线的全部权益。因此，无法独立地获取未来收益，其未来收益难以合理预测，因而不适宜采用收益法和市场法对其估值。

同时，上海智翔和智仁美博资产产权清晰、财务资料完整，各项资产和负债都可以被识别。委估资产可根据财务资料和购建资料确定其数量，还可按资产再取得途径判断其价值，因此估值适用资产基础法。

2) 评估方法及核心参数的选取

科目	估值方法
货币资金	按清查核实后的账面值确定估值。
应收款项	在核实无误的基础上，根据每笔款项可能收回的数额确定估值。
预付款项	根据所能收回的相应货物或接受的劳务形成的资产或权利的价值确定估值。
存货	原材料根据清查核实后的数量乘以现行市场购买价，再加上合理费用确定估值。对其中失效、变质、残损、报废、无用的，根据其可变现收回的净收益确定估值。
其他流动资产	主要为待抵扣进项税，按清查核实后的账面值确定估值。
长期股权投资	首先对长期投资形成的原因、账面价值和实际状况进行了核实，并查阅被投资单位章程和有关会计记录等，以确定长期投资的真实性和完整性，并在此基础上对被投资单位进行估值。采用资产基础法计算股东全部权益，并乘以被估值单位对长期股权投资的持股比例，以获得其估值。
固定资产	①成本法估值，是指现时条件下重新构建一个与估值对象完全相同或基本类似的、全新状态的资产，并达到使用状态所需要的全部成本，减去已经发生的各类贬值，以确定委估资产价值的一种估值方法。具

科目	估值方法
	<p>体公式为：评估值 = 重置全价 * 成新率，重置全价 = 历史成本 * 当前年份指数 / 基年指数，成新率 = 尚可使用年限 / (已使用年限 + 尚可使用年限) * 100%；</p> <p>②运输设备采用市场法估值。根据二手车市场同类车交易案例，对车价的各类影响因素进行比较调整，确定估值。</p>
无形资产-其他无形资产	<p>①上海智翔的其他无形资产主要为软件，对于估值基准日市场上有销售且无升级版的外购软件，按照同类软件估值基准日市场价格确认估值。对于目前市场上有销售但版本已经升级的外购软件，以现行市场价格扣减软件升级费用确定估值。对于已没有市场交易但仍可以按原用途继续使用的软件，参考企业原始购置成本并参照同类软件市场价格变化趋势确定贬值率，计算公允价值；</p> <p>②智仁美博的其他无形资产主要为与新型抗 IL-17 单克隆抗体药物（IL17a 单抗）、新型抗 PCSK9 单克隆抗体药物（PCSK9 单抗）和新型抗 IFNAR1 单抗药物（IFNAR1 单抗）相关的专有技术等。估值人员核查无形资产摊销明细表，考虑到上述无形资产尚处于研发阶段，其未来收入无法难以合理预测，故本次参考账面值计算价值。</p>
无形资产-账外无形资产	<p>对知识产权的估值采用成本法。成本法是根据现行条件下重新形成或取得该项无形资产所需的全部费用（含资金成本和合理利润）确定估值，扣除截止估值基准日无形资产的功能性贬值及经济性贬值因素，以确定委估无形资产价值的一种估值方法。具体公式为：评估值 = 无形资产重置成本 * (1 - 贬值率)，重置全价 = 直接成本 + 间接成本 + 资金成本 + 合理利润，因专利对应的新药均尚在研发、临床阶段，均尚未投入使用，故本次估值不考虑贬值率。</p>
长期待摊费用	<p>长期待摊费用按尚存资产或权利的价值确定估值。</p>
负债	<p>根据估值目的实现后的被估值单位实际需要承担的负债项目及审核后的金额确定估值。</p>

上海智翔与智仁美博采用相同的追溯估值方法和评估参数，估值过程中使用的成本费用利润率均为 Wind 数据中评估基准日当年（即 2020 年）相同可比公司（样本为 145 家 A 股医药类上市公司）的平均成本费用利润率，具有一致性和可比性。

3) 资产基础法评估结果

单位：万元

项目	上海智翔	智仁美博
基准日	2020.11.30	2020.11.30
账面价值	-21,703.00	-1,473.67
评估值	20,074.37	3,717.90
评估增值金额	41,777.38	5,191.57
其中：无形资产增值金额	40,105.00	5,149.00
其中：长期股权投资增值金额	1,643.03	-

评估增值部分主要为无形资产的增值，主要系账外无形资产的评估确认以及

长期股权投资增值金额。

上海智翔和智仁美博处于研发阶段，按照其直接和间接的研发投入，考虑资金成本与合理利润，确认为账外无形资产。

4) 追溯评估方法与结论具有合理性

评估机构充分考虑了上海智翔与智仁美博在评估基准日的经营状况，因而采用资产基础法作为评估方法，符合评估对象的实际情况。在评估过程中，对上海智翔和智仁美博选取相同的假设、相同的可比公司等，具有一致性和可比性。评估机构选取了合规且符合标的资产实际情况的评估方法，选用的参照数据、资料可靠，评估过程中的升值部分主要系无形资产的升值，符合真实情况。

综上，追溯评估方法选用恰当，评估结论合理。

2、单继宽、刘志刚等将持有的上海智翔、智仁美博的股权置换为发行人股权时初始对价的公允性

(1) 单继宽、刘志刚等将持有的上海智翔、智仁美博的股权置换为发行人股权时初始对价

2020年，智翔有限重组上海智翔和智仁美博的安排结束后，单继宽直接持股中的1,000万股为换股，初始作价为1,000万元。初始作价的依据为：2020年12月，单继宽将持有的上海智翔1,000万元出资转让给智翔有限；同时，上海智翔将持有的智翔有限1,000万元出资转让给单继宽，以实现单继宽在转让上海智翔股权后，获得智翔有限股权（即以交易方式实现换股）。

刘志刚直接持股中的188.33万股为换股，初始作价为188.33万元。初始作价的依据为：2020年12月，百特美博（刘志刚持股56.50%）将持有的智仁美博2,098万元出资转让给智翔有限；同时，上海智翔将持有的智翔有限188.33万元出资转让给刘志刚，以实现刘志刚在转让智仁美博股权后，获得智翔有限股权（即以交易方式实现换股）。

上述换股对价、单继宽转让上海智翔对价和百特美博转让智仁美博对价均为管理层的协商定价。

(2) 按照评估值重新认定单继宽、刘志刚等将持有的上海智翔、智仁美博

的股权置换为发行人股权时对价

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。根据估值报告，2020年11月30日上海智翔的估值为20,074.37万元，2020年11月30日智仁美博的估值为3,717.90万元。

按照评估值重新认定单继宽、刘志刚等将持有的上海智翔、智仁美博的股权置换为发行人股权时对价，按照评估值认定与管理层认定的差异情况如下：

单位：万元

序号	交易事项	评估值	管理层定价
1	单继宽换股持有智翔有限1,000万元出资的对价	4,014.87	1,000.00
2	刘志刚换股持有智仁美博188.33万元出资的对价	808.11	188.33

3、股权转让是否存在税务合规风险，控股股东是否存在影响发行上市的重大违法违规风险

（1）法律法规规定

《股权转让所得个人所得税管理办法（试行）》主要规定如下：

第四条 个人转让股权，以股权转让收入减除股权原值和合理费用后的余额为应纳税所得额，按“财产转让所得”缴纳个人所得税。合理费用是指股权转让时按照规定支付的有关税费。

第五条 个人股权转让所得个人所得税，以股权转让方为纳税人，以受让方为扣缴义务人。

第六条 扣缴义务人应于股权转让相关协议签订后5个工作日内，将股权转让的有关情况报告主管税务机关。被投资企业应当详细记录股东持有本企业股权的相关成本，如实向税务机关提供与股权转让有关的信息，协助税务机关依法执行公务。

第十一条 符合下列情形之一的，主管税务机关可以核定股权转让收入：（一）申报的股权转让收入明显偏低且无正当理由的；（二）未按照规定期限办理纳税

申报，经税务机关责令限期申报，逾期仍不申报的；（三）转让方无法提供或拒不提供股权转让收入的有关资料；（四）其他应核定股权转让收入的情形。

第十四条 主管税务机关应依次按照下列方法核定股权转让收入：（一）净资产核定法。股权转让收入按照每股净资产或股权对应的净资产份额核定。……。

《中华人民共和国企业所得税法》主要规定如下：

第五十三条 企业所得税按纳税年度计算。纳税年度自公历 1 月 1 日起至 12 月 31 日止。

（2）股权转让价格

法律对于股权转让价格未作强制性规定，允许交易各方协商定价。

根据《股权转让所得个人所得税管理办法（试行）》第十四条规定，如果交易各方申报的股权转让价格明显偏低且无正当理由，则税务机关有权核定股权转让价格，首选净资产核定法。2020 年重组交易中，交易各方确定的交易价格高于标的公司净资产，未违反税收相关法律法规的规定。

（3）税务备案流程

交易各方在完成重组交易后，自然人股东和法人股东均在标的公司的主管税务机关完成了税收备案，相关程序符合税收法律法规的要求，出售方单继宽股权转让未增值，不涉及个人所得税缴纳，出售方百特美博和智睿投资均按照企业所得税的相关规定进行了纳税申报，履行了纳税义务。2020 年重组交易的税务处理符合税收法律法规的规定。

（4）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

2020 年重组交易未履行评估流程。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，对上海智翔和智仁美博的股权公允价值进行了追溯评估，交易各方按照评估值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	补缴企业所得税及滞纳金
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%	

本次追溯评估仅供交易各方确认2020年重组交易的公允价值，交易各方不再根据追溯评估结果调整当时的交易价格。鉴于本次追溯评估值高于协商确定的交易价格，为避免潜在的税收风险，交易各方根据评估值进行了纳税自查补申报并补缴了税款及滞纳金，交易各方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。

(5) 控股股东是否存在影响发行上市的重大违法违规风险

2022年10月，智睿投资取得了其主管税务机关出具的税收合规证明。税务机关认定智睿投资的自查补申报行为不构成重大税收违法行为。控股股东不存在影响发行上市的重大违法违规风险。

（二）公司收购单继宽、百特美博等少数股东权益和同一控制下企业合并的会计处理

1、公司收购单继宽、百特美博等少数股东权益的会计处理

根据《企业会计准则第2号——长期股权投资》的相关规定，收购少数股东权益部分，属于以支付现金取得的长期股权投资，应当按照实际支付的购买价款作为初始投资成本。公司在单体报表层面会计处理为：

①公司向单继宽支付10,000,000.00元，收购上海智翔20%少数股权

借：长期股权投资	10,000,000.00
贷：银行存款	10,000,000.00

②公司向百特美博支付3,333,333.33元，收购北京智仁美博44.98%股权

借：长期股权投资	3,333,333.33
贷：银行存款	3,333,333.33

2、同一控制下企业合并的会计处理

（1）单体报表层面

2020年公司收购上海智翔、智仁美博时，上海智翔、智仁美博的净资产账面价值为负数。根据《企业会计准则第2号——长期股权投资》应用指南的相关规定，公司按照零确认长期股权投资成本，支付对价调整资本公积，资本公积不足冲减的，调整留存收益。公司在单体报表层面会计处理为：

①公司向智睿投资支付40,000,000.00元，收购上海智翔80%股权

借：长期股权投资	0.00
未分配利润	40,000,000.00
贷：银行存款	40,000,000.00

②公司向智睿投资支付 4,766,444.23 元，收购北京智仁美博 55.02% 股权

借：长期股权投资 0.00
 未分配利润 4,766,444.23
 贷：银行存款 4,766,444.23

(2) 合并报表层面

根据《企业会计准则第 20 号——企业合并》中同一控制下的企业合并的有关规定，合并方在企业合并中取得的资产和负债，应当按照合并日在被合并方的账面价值计量。合并方取得的净资产账面价值与支付的合并对价账面价值（或发行股份面值总额）的差额，应当调整资本公积；资本公积不足冲减的，调整留存收益。公司在合并报表层面会计处理为：

借：实收资本-上海智翔 50,000,000.00
 实收资本-智仁美博 54,530,000.00
 贷：长期股权投资 13,333,333.33
 未分配利润 36,666,666.67
 期初资本公积 54,530,000.00

(三) 针对单继宽、刘志刚等未确认股份支付的初始换股股权，进一步分析换股比例确认是否合理，确认依据是否充分；对于单继宽、刘志刚和常志远转让给员工持股平台的股权，说明股份支付确认的时点及后续计量情况

1、针对单继宽、刘志刚等未确认股份支付的初始换股股权，进一步分析换股比例确认是否合理，确认依据是否充分

根据原管理层认定，单继宽和刘志刚未确认股份支付的初始换股股权数量分别为 1,000 万股和 188.33 万股。

根据本题回复第一问，公司已对其原持有股权进行追溯估值。根据追溯估值报告，其取得换股股份的数量应该为其直接/间接持有股份对应的评估值 ÷ 换股公允价值，具体情况为：

	持有的原上海智翔/智仁美博价值（万元）	换股价格（元/股）	按公允价值的换股数量（万股）
--	---------------------	-----------	----------------

单继宽	4,014.87	8.00	501.86
刘志刚	808.11	8.00	101.01

综上，单继宽认定的初始换股股权应为 501.86 万股，其余 498.14 万股应按照股权激励进行账务处理；刘志刚认定的初始换股股权应为 101.01 万股，其余 87.32 万股应按照股权激励进行账务处理。

2、对于单继宽、刘志刚和常志远转让给员工持股平台的股权，说明股份支付确认的时点及后续计量情况

(1) 员工持股平台成立背景及流程

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重组协议，该协议约定了关于公司重组和股权激励的安排。根据重组协议对员工持股平台的约定如下：

“4、……因员工持股平台尚未成立，故由单继宽、常志远和刘志刚过渡性地持有员工持股平台股权，待成立员工持股平台后，将该部分股权转让给员工持股平台，并进行相应股权激励。单继宽、常志远和刘志刚过渡性地持有员工持股平台股权期间，不享有员工持股平台对应股权的表决权、收益权等股东权益。

5、重庆汇智鑫商务信息咨询合伙企业（有限合伙）（暂定名，最终以工商核准的名称为准）和重庆众智信商务信息咨询合伙企业（有限合伙）（暂定名，最终以工商核准的名称为准）为上海智翔及智翔金泰的核心员工持股平台，所持股份用于对上海智翔和智翔金泰核心员工进行股权激励；重庆启智兴商务信息咨询合伙企业（有限合伙）（暂定名，最终以工商核准的名称为准）为智仁美博核心员工及原百特美博股东的持股平台，所持股份用于对智仁美博核心员工进行股权激励以及原百特美博部分股东股权，股权激励方案由单继宽、常志远、刘志刚提出，经重组后的智翔金泰董事会和/或股东（大）会审议通过后实施……”

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 万元人民币出资额以 305.60 万元的价格转让给汇智鑫；（2）单继宽将其持有的 25 万元人民币出资额以 6.67 万元的价格转让给众智信；（3）刘志刚将其持有的 625 万元人民币出资额以 166.67 万元的价格转让给启智兴；

(4) 常志远将其持有的 875 万元人民币出资额以 233.33 万元的价格转让给众智信；(5) 智翔有限注册资本由 20,000 万元增至 25,000 万元，新增注册资本 5,000 万元由智睿投资以货币认缴出资，认缴价格为每 1.00 元注册资本出资 8.00 元；(6) 相应修订公司章程。

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。

由于上述事实表明单继宽、刘志刚、常志远三人未从受让股份中获得收益，仅以代持身份暂时持有受让股份，该交易不符合股份支付的定义，参照财政部《股份支付准则应用案例——实际控制人受让股份是否构成新的股份支付》的精神，单继宽、刘志刚、常志远三人过渡性持有股份，不构成股份支付。

(2) 说明股份支付确认的时点及后续计量情况

1) 授予日的确定

2022 年 2 月 8 日公司召开 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 日公司召开董事会，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：

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。

2022年3月22日公司召开董事会，确定授予日为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：

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

（四）上海智翔对于自身股权激励计划的处理是否合理

上海智翔曾经在2016年和2018年实施股权激励，股权激励方案约定的限制期分别为4年和3年。

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

上海智翔未对自身股权激励计划进行会计处理，应按照会计差错更正对自身

股权激励确认股份支付。

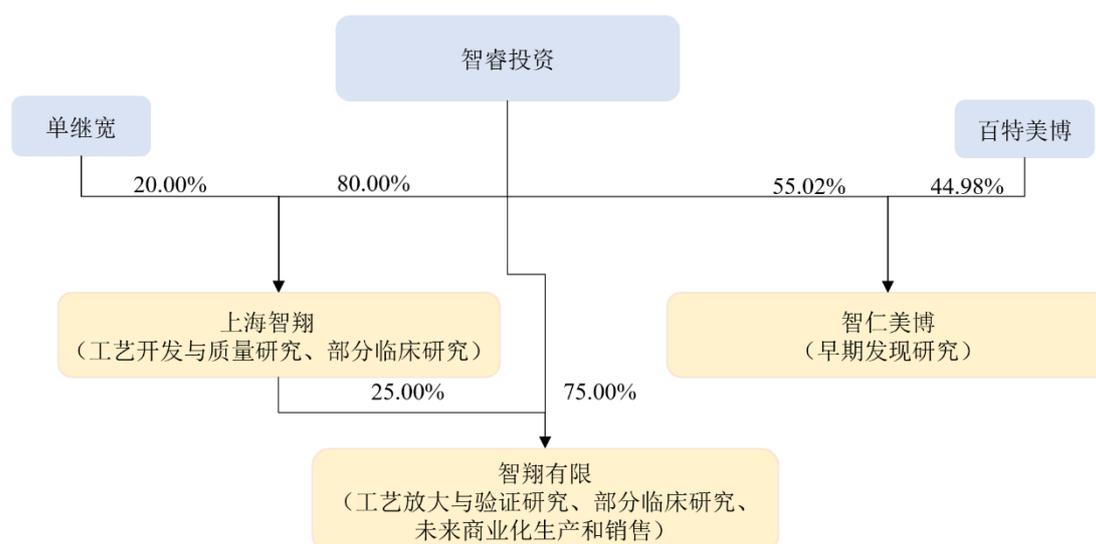
(五) 实际控制人蒋仁生重组前后持有发行人股权的变动情况，未作股份支付的原因

实际控制人蒋仁生通过智睿投资间接持有发行人股份，智睿投资的股权结构如下：

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例
1	蒋仁生	180,000.00	90.00%
2	智飞生物	20,000.00	10.00%
合计		200,000.00	100.00%

1、重组前后持有发行人股权的变动情况

1) 重组实施前的股权结构



此时发行人股权结构如下：

序号	股东名称	出资金额（万元）	出资比例
1	智睿投资	15,000.00	75.00%
2	上海智翔	5,000.00	25.00%
合计		20,000.00	100.00%

2) 重组过程

① 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。

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。

③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

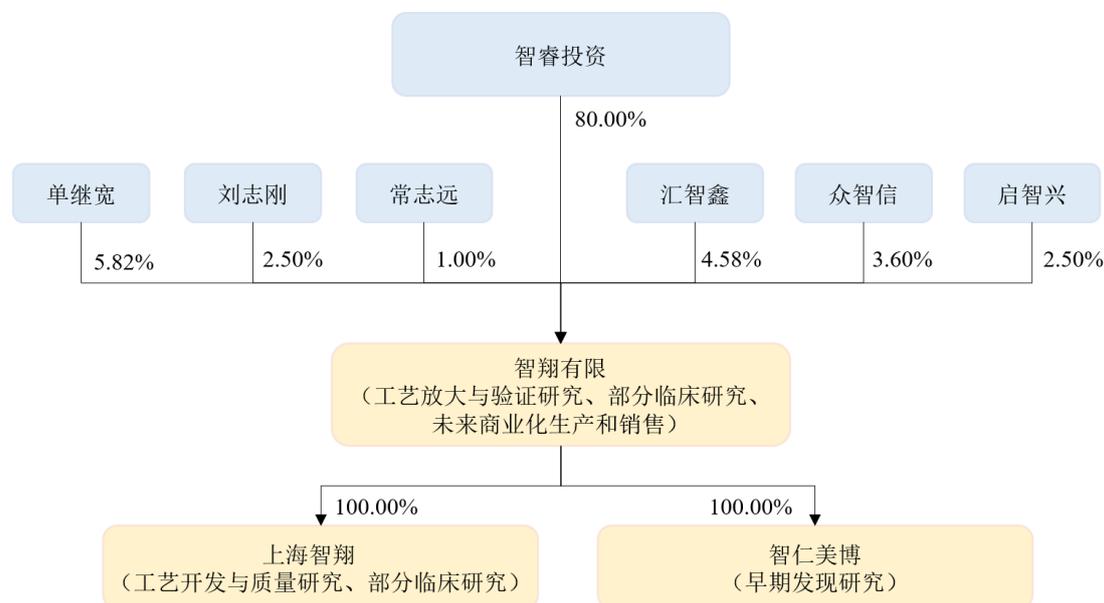
2020 年 12 月 19 日，智翔有限召开股东会，同意上海智翔将其持有的公司 2,625 万元出资额以 700 万元的价格转让给单继宽；同意上海智翔将其持有的 1,125 万元出资额以 300 万元的价格转让给常志远；同意上海智翔将其持有的 1,250 万元出资额以 333.33 万元的价格转让给刘志刚。

④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，同时智睿投资以 8 元/注册资本增资

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；（5）智翔有限注册资本由 20,000 万元增至 25,000 万元，新增注册资本 5,000 万元由智睿投资以货

币认缴出资，认缴价格为每 1.00 元注册资本出资 8.00 元；（6）相应修订公司章程。

3) 重组实施后的股权结构



此时发行人股权结构如下：

序号	股东姓名或名称	出资金额（万元）	出资比例
1	智睿投资	20,000.00	80.00%
2	单继宽	1,454.00	5.82%
3	汇智鑫	1,146.00	4.58%
4	众智信	900.00	3.60%
5	启智兴	625.00	2.50%
6	刘志刚	625.00	2.50%
7	常志远	250.00	1.00%
合计		25,000.00	100.00%

2、未作股份支付的原因

重组过程中，智睿投资以 8 元/注册资本对智翔有限进行增资。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。故智睿投资以公允价值对智翔有限进行增资，不存在低于公允价值入股情形，实际控制人蒋仁生亦不存在股份支付情形。

（六）会计差错更正情况

（1）对换股的计量，以及股份支付的会计差错更正

1) 单继宽换股价值及股份支付调整

原会计处理为：单继宽以上海智翔 1,000 万元出资换得发行人 1,000 万元出资，此交易按照换股处理，不确认股份支付。

更正后的会计处理为：单继宽付出的上海智翔 1,000 万元出资的公允价值为 4,014.87 万元，换股数量为 501.86 万股，其余 498.14 万股应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。

2) 刘志刚换股价值及股份支付调整

原会计处理为：刘志刚 188.33 万股部分按照换股处理，不确认股份支付。

更正后的会计处理为：刘志刚付出持有的智仁美博的价值为 808.11 万元的股权，换股数量应为 101.01 万股，其余 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。

（2）对上海智翔 2016 年和 2018 年实施的股权激励进行差错更正

根据本题回复之“（四）上海智翔对于自身股权激励计划的处理是否合理”部分内容，上海智翔应对自身股权激励进行会计差错更正，并在 2016 年至 2021 年确认股份支付，具体金额如下：

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

（3）差错更正对财务报表的影响

综上，上述事项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	调整金额	调整后报表金额	变动比例
2021 年 12	资本公积	23,093.32	4,888.28	27,981.59	21.17%

期间	受影响的报表项目	原报表金额	调整金额	调整后报表金额	变动比例
月 31 日	未分配利润	-19,395.67	-4,888.28	-24,283.94	25.20%
	净资产	31,197.65	-	31,197.65	-
2020 年 12 月 31 日	资本公积	20,114.88	4,883.23	24,998.11	24.28%
	未分配利润	-77,620.37	-4,883.23	-82,503.59	6.29%
	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	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	3,995.43	11,452.97	53.58%
	研发费用	22,846.06	740.44	23,586.50	3.24%
	净利润	-32,525.69	4,735.87	-37,261.56	14.56%
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%

(4) 差错更正对内部控制的影响

股份支付费用的计量属于特殊会计判断事项，本次股份支付会计差错更正主要系公司基于审慎原则，结合股份支付准则应用案例对股份支付费用金额进行更正，不属于故意遗漏或虚构交易、事项或者其他重要信息，滥用会计政策或者会计估计，操纵、伪造或篡改编制财务报表所依据的会计记录，会计基础工作薄弱和内控缺失等情形。上述会计差错更正，不会导致公司财务报表相关内部控制不健全，不构成公司在会计基础工作规范及相关内控方面不符合规范。会计差错更正后，发行人股份支付费用相关会计处理具有合规性。

(5) 差错更正的合规性

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第 16 题的相关要求：首发材料申报后，如发行人同一会计年度内因会计基础薄弱、内控不完善、必要的原始资料无法取得、审计疏漏等原因，除特殊会计判断事项外，导致会计差错更正累积净利润影响数达到当年净利润的 20% 以上（如为中期报表差错更正则以上一年度净利润为比较基准）或净资产影响数达到当年（期）末净资产的 20% 以上，以及滥用会计政策或者会计估计以及因恶意隐瞒或舞弊行为导致重大会计差错更正的，应视为发行人在会计基础工作规范及相关内控方面不符合发行条件。

发行人上述差错更正累积净利润影响数未达到当年净利润的 20%，且净资产影响数未达到当年末净资产的 20%，且上述差错非滥用会计政策或者会计估计以及因恶意隐瞒或舞弊行为导致，不构成公司在会计基础工作规范及相关内控方面不符合规范，满足审核问答的要求。

（七）请保荐机构、申报会计师核查上述事项，发表核查意见；并说明上述（2）（3）（4）（5）涉及的会计处理是否符合企业会计准则，计算是否准确

1、核查程序

（1）获取并查阅了评估机构出具的追溯估值报告，获取了评估机构对子公司的追溯评估价值；

（2）获取并查阅了重组各方补缴税款的证明文件，取得了当地税务主管部门开具的税务无违规证明；

（3）查阅了相关会计准则的要求，分析判断公司的更正的账务处理是否符合会计准则的要求；

（4）公司根据追溯估值报告的估值作价，对公司账务进行差错更正。保荐机构与申报会计师对差错更正进行复核；

（5）对重组前后实际控制人蒋仁生持股情况进行分析，分析其是否满足股份支付的要求。

2、核查结论

（1）重组交易中，公司通过管理层协商的方式确定交易价格；会计处理方

面，公司已进行会计差错更正，对单继宽、刘志刚等持有的上海智翔、智仁美博的股权，依照追溯评估价值置换为发行人股权，初始对价具有公允性；税务合规方面，交易各方已按照追溯评估价值缴纳税款，股权转让不存在税务合规风险，控股股东不存在影响发行上市的重大违法违规风险；

（2）公司收购单继宽、百特美博等少数股东权益和同一控制下企业合并的会计处理符合会计准则的要求；

（3）会计处理方面，公司已进行会计差错更正，对单继宽、刘志刚等持有的上海智翔、智仁美博的股权，依照评估价值置换为发行人股权，对超出原股权价值的部分作为股份支付，具有合理性，确认依据充分；员工持股平台股份支付的确认时点为授予日，符合会计准则的要求；

（4）公司已对上海智翔的股份支付进行会计差错更正，调整后的账务处理合理；

（5）实际控制人蒋仁生通过智睿投资间接持有发行人股权，重组过程中智睿投资以公允价格对发行人进行增资，不满足股份支付的条件，故未作股份支付；

（6）本题中（2）（3）（4）（5）涉及的会计处理符合企业会计准则，计算准确；

（7）股份支付费用的计量属于特殊会计判断事项，本次股份支付会计差错更正不属于故意遗漏或虚构交易、事项或者其他重要信息，滥用会计政策或者会计估计，操纵、伪造或篡改编制财务报表所依据的会计记录，会计基础工作薄弱和内控缺失等情形。上述会计差错更正，不会导致公司财务报表相关内部控制不健全，不构成公司在会计基础工作规范及相关内控方面不符合规范；

（8）发行人上述差错更正累积净利润影响数未达到当年净利润的 20%，且净资产影响数未达到当年末净资产的 20%，且上述差错非滥用会计政策或者会计估计以及因恶意隐瞒或舞弊行为导致，不构成公司在会计基础工作规范及相关内控方面不符合规范，满足审核问答的要求。

5. 关于研发投入

根据问询回复：（1）临床研发服务费用主要包括临床中心费用和服务提供商费用；（2）临床中心费中，GR1501 受试者人均费用报告期内分别为 8.89 万元、7.40 万元、4.82 万元；（3）公司预计自 2023 年起未来五年的资金需求主要包括研发资金需求、基地建设资金需求、贷款本金及利息还款、其他资金需求等。

请发行人说明：（1）结合具体支付对象、支付对象承担的主要工作等内容详细说明临床中心费用及服务提供商费用的区别；（2）分别说明斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎适应症不同临床阶段受试者人数、费用支出变动原因，进一步分析 GR1501 项目受试者人均费用下降较快的合理性；（3）区分主要研发管线详细说明未来研发资金投入计划；结合研发管线、基地建设、债务期限等情况，进一步分析公司目前货币资金是否能够满足持续扩大的资金需求，以及未来公司融资的具体方式和计划；公司账面资金是否存在受限的情形，公司是否存在较大流动性风险。

请保荐机构及申报会计师核查上述事项，发表明确核查意见。

【回复】

一、发行人说明

(一) 结合具体支付对象、支付对象承担的主要工作内容详细说明临床中心费用及服务提供商费用的区别

临床中心费用及服务提供商费用的区别如下：

费用类型	临床中心费用	服务提供商费用
支付对象	开展产品临床试验的各临床试验机构，临床试验机构为通过国家药监局相关资格认定的医疗机构。如北京大学人民医院、中国人民解放军总医院、浙江大学医学院附属第一医院等。	以下服务提供商：提供临床试验的临床运营管理、医学监查、医学撰写等服务（CRO，如博纳西亚（合肥）医药科技有限公司）；协助临床试验机构进行临床试验具体操作现场的管理组织工作，包括受试者的管理、数据录入、研究文件管理、多方协调联络等（SMO，如上海药明津石医药科技有限公司）；临床试验生物样本分析方法学开发、验证，受试者生物样本分析检测、提供研究报告（如军科正源（北京）药物研究有限责任公司）；利用电子化数据管理系统进行数据化管理，提供随机化、药品编盲、数据管理、医学编码、统计分析、药代动力学分析等服务（如北京博之音科技有限公司）；以及协助受试者筛选并参加临床试验，提供受试者招募服务（如北京瑞杰思源医药科技有限公司）。
支付对象承担的主要工作	<ol style="list-style-type: none"> 1、与公司共同讨论制订临床试验方案； 2、向伦理委员会提出临床试验申请； 3、按照临床研究方案和药物临床试验质量管理规范（GCP）完成临床试验； 4、按照 GCP 要求保存原始试验资料供公司审查； 5、参加药品申报过程中的审评会议； 6、配合监查员完成临床监查工作； 7、在临床试验结束后提供申报用整套临床资料； 8、在临床试验过程中，若受试者发生与试验相关的损害，为受试者提供适当而及时的治疗，并按照规定上报药品监督管理局； 9、负责按照研究方案进行受试者知情、同意、筛选、给药、监护、检查、采样、随访等工作。 	<ol style="list-style-type: none"> 1、协助进行临床试验文档准备、审核及协助签署，包括临床试验方案、知情同意书、患者日志、受试者入选资格表格、伦理报告、遗传办报告及临床试验协议等文档； 2、临床试验启动：对临床试验中心进行可行性调研、筛选、立项，提交立项及伦理资料，召开项目启动会； 3、受试者招募及跟踪管理：开展受试者线上、线下招募，并协助医院及研究者从事非医学判断类的受试者筛选和入组、签署知情同意书、填写病例报告表、受试者定期访视等； 4、临床试验数据化管理：利用电子化数据管理系统进行数据化管理，进行随机化、药品编盲、数据管理、医学编码、统计分析、药代动力学分析，形成数据管理报告和统计分析报告； 5、样本检测分析：对检测分析方法进行开发、验证，对受试者样本进行检测、形成研究报告； 6、临床监查：包括研究中心启动访视、常规监查访视、远程监查、计划外访视、数据库清理访视、研究中心结束访视、质量控制访视等； 7、医学监查：包括制定医学监查计划、对方案偏离情况进行审核、临床医学问题咨询和回复、临床试验数据的医学评估；

费用类型	临床中心费用	服务提供商费用
		8、项目管理：协助管理 SMO、中心实验室、中心仓储、发药供应等，组织及参加研究者会议、定期项目例会、数据核查会议等，协助项目进度报告、TMF 创建及维护、研究中心跟踪、物资管理、沟通及访视、临床试验文档传送等； 9、临床试验药物管理：协助完成临床研究药物管理和计数、包括药物的接收、保存、分发、回收和归还等； 10、临床试验资料收集、整理及归档； 11、临床试验报告及总结撰写：完成中心小结、临床试验总结报告等。
费用确认依据	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。	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。

(二) 分别说明斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎适应症不同临床阶段受试者人数、费用支出变动原因，进一步分析 GR1501 项目受试者人均费用下降较快的合理性

GR1501 斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎适应症不同临床阶段试验方案及相关费用对比如下：

临床试验阶段	斑块状银屑病 I 期	斑块状银屑病 I 期 (高剂量组)	斑块状银屑病 II 期	中轴型脊柱关节炎 II 期	斑块状银屑病 III 期
入组人数	46	20	200	160	420
开展时间	2018 年 7 月至 2019 年 9 月	2019 年 9 月至 2020 年 5 月	2019 年 8 月至 2021 年 8 月	2020 年 8 月至 2021 年 11 月	2021 年 2 月至 2022 年 10 月
主要试验方案	预设 6 个试验剂量组：分别为 10mg（单次给药）、30mg（单次给药）、60mg	先入组 300mg 剂量组，受试者先接受单次给药，并完成至少 6 周随访后	接受连续 12 周的多次给药（多次给药期）。在完成第 12 周的疗效和安全	接受连续 12 周的多次给药。其中，前 4 周间隔 2 周给药一次，后续每间隔	接受连续 12 周的多次给药（多次给药期）。在完成第 12 周的疗效和安全

临床试验阶段	斑块状银屑病 I 期	斑块状银屑病 I 期 (高剂量组)	斑块状银屑病 II 期	中轴型脊柱关节炎 II 期	斑块状银屑病 III 期
	(单次给药+每 2 周一次给药)、100mg (单次给药+每 2 周一次给药)、150mg (单次给药+每 2 周一次给药)、200mg (单次给药)。受试者首先接受单次给药并观察 6 周 (单次给药期), 随后第三剂量组至第五剂量组受试者将继续接受连续 12 周的多次给药 (多次给药期), 给药方式为每 2 周一次, 12 周给药后观察 10 周 (追踪随访期)。	接受多次给药 (12 周, 每 2 周一次), 多次给药结束后观察 10 周 (即末次给药后随访 12 周)。200mg 仅接受多次给药, (12 周, 每 2 周一次), 多次给药结束后观察 10 周 (即末次给药后随访 12 周)。	性评价后, 经研究者同意, 受试者可以继续进入长期给药 (长期给药期, 40 周), 共计给药 52 周, 长期给药期结束进入追踪随访 (追踪随访期, 8 周)。	4 周给药一次。完成 16 周给药期后, 进入追踪随访期 (~24 周)。	性评价后, 经研究者同意, 受试者可以继续进入长期给药 (长期给药期, 40 周), 共计给药 52 周, 长期给药期结束进入追踪随访 (追踪随访期, 8 周)。
入组给药周期 (月)	1.5-7	5.5-7	15	6	15
给药频次 (次)	1-7	6-7	16	5	16
全周期生物样本分析 (次, 以采血为例)	仅单次给药剂量组 12 次, 其余 31 次。	300mg 剂量组 31 次, 200mg 剂量组 20 次。	最多 17 次。	8 次。	7 次。
临床试验中心费用金额 (万元/人)	9.66	7.87	7.86	3.51	5.46
临床试验中心费用变动原因	<p>斑块状银屑病适应症不同临床阶段费用支出变动原因:</p> <p>1、斑块状银屑病 I 期 (高剂量组) 临床试验系在原有 I 期临床试验按照预期上市后使用剂量进行的进一步研究试验, 由于已有 I 期临床试验数据作为支撑, 研究难度降低, 且为单中心临床试验项目, 管理成本低, 故该阶段临床试验中支付给临床研究者的劳务费用及支付给试验中心的管理费均明显下降。</p> <p>2、随着临床试验的开展, 斑块状银屑病 I 期、II 期、III 期临床试验中的采血次数呈现递减趋势, 导致人均临床费用中与采血次数相关的受试者交通费、受试者营养费、医院采血费、医院血液样本检测费等费用随采血次数减少而减少。</p> <p>中轴型脊柱关节炎适应症较斑块状银屑病适应症支出变动原因:</p>				

临床试验阶段	斑块状银屑病 I 期	斑块状银屑病 I 期 (高剂量组)	斑块状银屑病 II 期	中轴型脊柱关节炎 II 期	斑块状银屑病 III 期
	因已有斑块状银屑病适应症的 I 期临床试验结果供参考，故此适应症未再开展 I 期临床而直接开展 II 期临床；相比斑块状银屑病适应症 II 期临床试验观察周期 15 个月，中轴型脊柱关节炎适应症 II 期临床试验观察周期仅为 6 个月，故此适应症人均费用低于斑块状银屑病适应症 II 期临床。				

2019 年，发行人主要开展斑块状银屑病 I 期及 I 期高剂量组临床试验；2020 年度，发行人主要开展斑块状银屑病 II 期临床试验；2021 年度，发行人主要开展中轴型脊柱关节炎 II 期临床试验及斑块状银屑病 III 期临床试验；2022 年 1-6 月，发行人主要开展斑块状银屑病 III 期临床试验。综上，报告期内 GR1501 项目受试者人均费用下降较快，主要系 GR1501 项目各阶段临床试验的复杂程度及检测频次不同导致，具有合理性。

(三) 区分主要研发管线详细说明未来研发资金投入计划；结合研发管线、基地建设、债务期限等情况，进一步分析公司目前货币资金是否能够满足持续扩大的资金需求，以及未来公司融资的具体方式和计划；公司账面资金是否存在受限的情形，公司是否存在较大流动性风险。

1、区分主要研发管线详细说明未来研发资金投入计划

2023 年至 2027 年，发行人预计主要研发资金需求如下：

单位：万元

类别	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度
其中：GR1501	4,818.38	1,221.08	4,276.40	2,235.40	-
GR1803	1,882.77	2,379.66	6,270.56	4,360.00	2,250.00
GR1802	7,660.20	9,548.76	10,999.24	3,400.20	-
GR1603	2,876.96	5,938.66	4,393.15	2,710.00	692.96
GR1801	4,518.74	2,043.75	350.38	-	-
GR1901	2,250.56	3,760.46	3,822.44	4,368.90	4,343.92
GR2002	1,799.46	4,895.36	4,592.44	6,910.70	3,363.25
GR2001	1,449.46	2,048.86	4,223.24	4,234.70	819.22
其他临床前项目	3,337.57	3,650.95	3,859.51	4,266.75	5,202.53
研发资金需求合计[注]	30,594.10	35,487.54	42,787.36	32,486.65	16,671.88

注：预计研发资金需求包含研发相关的研发和中试、药理毒理、临床、样品生产等相关材料和技术服务费用，不含公司内部人员人工成本费用。

2、结合研发管线、基地建设、债务期限等情况，进一步分析公司目前货币资金是否能够满足持续扩大的资金需求；

单位：万元

类别	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度	2027 年度
预计研发资金需求[注 1]	30,594.10	35,487.54	42,787.36	32,486.65	16,671.88
预计基地建设资金需求	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
预计其他资金需求[注 3]	11,933.03	13,126.33	14,438.97	15,882.86	17,471.15
预计资金需求合计	55,583.64	68,549.36	115,147.58	127,316.65	91,569.64

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工成本、运营成本等支出；

未来五年，公司预计资金需求较大。公司将主要通过新增银行贷款、股权融资及在研品种的商业化来获得资金，以满足持续扩大的资金需求。具体情况如下：

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。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。上述账面资金储备和银行贷款预计可以满足发行人 2023 年末之前的研发管线、基地建设和营运资金。

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；2022 年 8 月，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。上述新增合作协议或授信额度预计可以满足发行人 2024 年至 2025 年年中之间的研发管线、基地建设和营运资金。

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，主要产品的商业化销售带来的现金流预计可以满足 2025 年下半年至 2027 年之间的研发管线、基地建设和营运资金。

此外，发行人正在申请在上海证券交易所科创板首次公开发行股票并上市，如果发行人顺利上市，也将通过资本市场融资补充公司资本金，用于支持公司研发管线、基地建设和营运资金。

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能够满足持续扩大的资金需求。

3、公司未来融资计划

发行人计划未来主要以股权融资和银行贷款作为主要融资渠道。

股权融资方面，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。发行人此次首次公开发行股票拟募集资金金额为 39.8 亿元，若上述募资计划能顺利实现，募集资金能够满足发行人未来几年的研发及产业化基地建设相关资金需求。若此次首次公开发行股票失败，发行人将继续寻求其他股权融资机会，以满足后续研发所需的资金需求。

银行贷款方面，发行人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。

4、公司账面资金是否存在受限的情形，公司是否存在较大流动性风险

截至本问询函回复签署日，发行人账面资金不存在被冻结等受限的情形。

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。未来一段时间，发行人主要依靠新增银行贷款及股权融资等方式获得运营资金。如公司未能如期获得银行贷款及股权融资，公司将面临重大的流动性风险。

就上述风险，发行人已进一步在招股说明书“第四节 四、（一）资金不足的风险”部分补充如下：

“在研产品产生销售收入前，公司需要在临床开发、市场推广等诸多方面投入大量资金。未来一段时间，公司主要依靠新增银行贷款及股权融资获得资金用于支持研发管线、基地建设和营运资金，若公司未能如期获得新增银行贷款，或本次发行失败、或发行募集资金金额远低于预期，公司将面临重大的流动性风险，公司将被迫推迟、削减或取消研发项目，影响在研产品的商业化进度。

因此，公司存在由于资金不足导致业务前景、财务状况及经营业绩受到重大不利影响的风险。”

（四）请保荐机构及申报会计师核查上述事项，发表明确核查意见。

1、核查程序

（1）查阅GR1501产品各阶段的临床试验方案及临床试验总结报告，了解试验具体内容和具体方案设计；

（2）查阅发行人与主要临床试验中心签署的《临床试验协议》，了解双方权利义务约定及费用约定；

(3) 与发行人临床部门负责人进行访谈，了解临床试验费用变动原因及试验方案差异原因；

(4) 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；

(5) 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 & 内部控制情况，分析发行人的资金状况；

(6) 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；

2、核查结论

(1) 公司临床中心费用为支付给开展产品临床试验的各临床机构费用；服务提供商费用为支付给 CRO、SMO 等第三方公司的费用；

(2) GR1501 产品斑块状银屑病、中轴型脊柱关节炎适应症不同临床阶段费用支出变动主要系研究难度不同、生物样本分析次数不同等原因导致，GR1501 项目受试者人均费用下降较快具有合理性；

(3) 公司账面资金不存在受限的情形；

(4) 未来一段时间，发行人主要依靠新增银行贷款及股权融资等方式获得运营资金。如公司未能如期获得银行贷款及股权融资，公司将面临重大的流动性风险，发行人已在招股说明书“第四节 四、（一）资金不足的风险”部分对相关风险进行充分提示。

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第二轮审核问询函的回复》之盖章页）

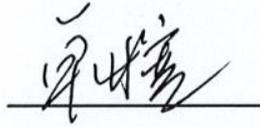


重庆智翔金泰生物制药股份有限公司
2022年10月30日

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

(此页无正文, 为海通证券股份有限公司《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第二轮审核问询函的回复》之签字盖章页)

保荐代表人签名: 王永杰 刘丹
王永杰 刘丹

保荐机构董事长签名: 周杰
周杰



海通证券股份有限公司
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