



关于首药控股（北京）股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
发行注册环节二次反馈意见落实函之回复

保荐机构（主承销商）



二〇二二年一月

上海证券交易所：

2021年12月22日，首药控股（北京）股份有限公司（以下简称“首药控股”、“公司”或“发行人”）收到贵所《发行注册环节反馈意见落实函》（以下简称“落实函”）。公司会同保荐机构中信建投证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”或“保荐人”）、发行人律师北京市竞天公诚律师事务所（以下简称“发行人律师”）、申报会计师天健会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”），本着勤勉尽责、诚实守信的原则，对落实函进行了认真核查、讨论，具体问题回复如下。

关于回复内容释义、格式及补充更新披露等事项的说明：

1、如无特殊说明，本回复中使用的简称或名词释义与《首药控股（北京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》一致；

2、本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致；

本回复的内容按如下字体列示：

落实函所列问题	黑体（加粗）
对问题的回答	宋体（不加粗）
对招股说明书内容的修改、补充	楷体（加粗）

目 录

问题一.....	4
问题二.....	24

问题一 关于凯美隆、赛林泰关系及持续研发能力

根据申报材料：（1）赛林泰重要管线 SY-707 发现时间为 2011 年 7 月，项目负责人为刘希杰，主要发明人为许新合、杨利民等人。赛林泰发明专利“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”申请日分别为 2010 年 11 月、2011 年 1 月，主要研发人员为许新合、刘希杰等人。（2）李文军、李明、韩永信共同调研及构思，形成非专利技术“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”，2010 年 11 月以李明的名义以该非专利技术对赛林泰出资 2,100 万元，该非专利技术是赛林泰发展初期核心技术之一。就韩永信应持有的权益部分，2010 年 12 月起由韩永信亲属刘培嫦持有。（3）发行人董事罗鸿、高管许新合、刘希杰、孙颖慧、杨利民、王亚杰、张英利、前员工韩永信等人曾在凯美隆任职，上述员工 2010 年被凯美隆遣散后，由赛林泰正式聘用。（4）韩永信、校登明、彭勇等参与核心管线研究的员工已从公司离职。

请发行人补充说明（1）相关人员自凯美隆离职、入职赛林泰的具体时间，相关人员涉及管线、专利的研发过程，非专利技术“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”具体内容、用途和形成过程，调研构思形成价值 2,100 万元非专利技术的可能性，相关人员入职赛林泰较短时间成立管线、申请专利、形成非专利技术的可能性，相关管线、专利、技术是否与在凯美隆任职期间从事的工作和接触的项目有关，是否存在产权纠纷或潜在纠纷，韩永信股份由亲属刘培嫦持有的原因，本人直接持股是否存在障碍。（2）韩永信、校登明、彭勇等离职人员在产品管线中承担的工作、工作重要性、离职时间，离职后相关产品管线的具体进展，离职是否对产品管线和发行人持续研发能力造成重大不利影响，公司现有研发人员入职和工作年限分布情况，是否具备丰富研发经验，是否能够保障发行人持续研发能力。

请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、相关人员自凯美隆离职、入职赛林泰的具体时间，相关人员涉及管线、专利的研发过程，非专利技术“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”具体内容、用途和形成过程，调研构思形成价值 2,100 万元非专利技术的可能性，相关人员入职赛林泰较短时间成立管线、申请专利、形成非专利技术的可能性，相关管线、专利、技术是否与在凯美隆任职期间从事的工作和接触的项目有关，是否存在产权纠纷或潜在纠纷，韩永信股份由亲属刘培嫦持有的原因，本人直接持股是否存在障碍

（一）相关人员自凯美隆离职、入职赛林泰的具体时间，相关人员涉及管线、专利的研发过程

1、相关人员自凯美隆离职、入职赛林泰的具体时间

2010 年上半年，凯美隆经营不善资金周转出现困难，无法及时发放员工工资。凯美隆为韩国光学魔术株式会社在中国的全资子公司，时任董事长、法定代表人为安东尼·皮斯考比，在出现资金及经营困难后，凯美隆开会宣布公司关闭并遣散了员工，于 2010 年 7 月正式停止经营。凯美隆停止经营后，出现房租、供应商款项等纠纷及员工被遣散情形，由于早前李明与李文军拟创业并开展创新药研发业务（李明曾从事医药化工中间体合成、高分子材料合成业务，系李文军亲属），在李明及凯美隆所在园区的邀请下，李文军对赛林泰进行增资，并通过赛林泰开展业务，出于吸纳优秀员工及维持园区社会稳定考虑，赛林泰一方面准备聘用部分前凯美隆的优秀员工，另一方面面向社会招聘相关专业人员。

2010 年 7 月凯美隆停止经营，于 2010 年 7 月 31 日向 HONG LUO（罗鸿）、校登明、彭勇出具了离职证明，于 2010 年 8 月 2 日向杨利民、刘希杰、孙颖慧、朱岩、张英利、许新合出具了离职证明。出于双方自愿原则，经赛林泰公司人事考核后，HONG LUO（罗鸿）、杨利民、刘希杰、孙颖慧、朱岩、张英利、许新合、校登明于 2010 年 8 月 2 日入职赛林泰，彭勇于 2010 年 8 月 16 日入职赛林泰。王亚杰于 2010 年 9 月 14 日入职赛林泰，韩永信于 2010 年 12 月 10 日入职赛林泰（经访谈，其于 2010 年 7 月自凯美隆离职），王大可于 2011 年 6 月 4 日入职赛林泰。上述人员中，韩永信（已离职）未提供离职证明，王亚杰（现任财务总监）因时间久远未能提供相关离职证明，王大可（现任副总经理，负责行政及人力资源）自凯美隆离职后未直接加入赛林泰，故未能提供凯美隆离职证明。

上述人员变动系凯美隆业务停止后各相关人员根据自主意愿及合法劳动程

序离职入职，同时亦有大部分人员未加入赛林泰；凯美隆为韩国企业下属全资子公司，其董事长及法定代表人系外籍人士，其关闭系其自身业务经营及资金困难所致，且发生于上述人员离职之前，与赛林泰人员入职及业务开展不存在关联。

2、相关人员涉及管线、专利的研发过程

上述人员中，王亚杰自入职赛林泰至今担任公司的财务总监；王大可自入职赛林泰至今担任公司的人力资源与行政部总监；张英利自入职赛林泰至2020年8月在公司担任助理研究员并同时负责公司部分综合行政事务，2020年8月至今担任公司董事会秘书。王亚杰、王大可及张英利目前均不属于公司的研发人员。

HONG LUO（罗鸿）、孙颖慧、刘希杰、朱岩、杨利民、许新合现为公司的核心技术人员，其自入职赛林泰至今均负责公司的研发工作。其中，HONG LUO（罗鸿）为公司国际事务首席代表兼药代药动部高级总监；孙颖慧为副总经理兼生物部总监；刘希杰为副总经理兼药化一部总监；朱岩为副总经理兼药化二部总监；杨利民为副总经理兼分析制剂工艺部总监；许新合为公司董事兼药化部高级经理。已离职员工韩永信担任赛林泰总经理，彭勇历任赛林泰生物部高级总监、公司副总经理，校登明曾任赛林泰药化部高级总监。

上述人员涉及公司的核心管线及其专利的研发过程如下表所示：

管线名称	涉及主要相关人员名单 (不含离职人员, 离职人员参与情况详见后文)	研发过程		
		实验室首次发现日期	化合物专利申请日期	研发过程具体内容
SY-707	孙颖慧、HONG LUO（罗鸿）、刘希杰、许新合、杨利民	2011.07.21	2012.01.07	2010年9月，项目立项，2011年7月，刘希杰、许新合团队在实验室首次发现化合物分子，2012年1月申请了化合物专利，2012年至2014年之间，孙颖慧、杨利民、HONG LUO（罗鸿）开展了规范化的临床前研究和临床申报，2015年取得了临床批件，孙颖慧、HONG LUO（罗鸿）后续参与进一步的临床试验，杨利民负责临床用药的工艺开发及生产
SY-1530	孙颖慧、HONG LUO（罗鸿）、杨利民	2013.06.27	2014.05.07	2012年2月，项目立项，2013年6月，化合物分子在实验室被首次发现，2014年5月申请了化合物专利，2014年至2015年之间，孙颖慧、杨利民、HONG

管线名称	涉及主要相关人员名单 (不含离职人员, 离职人员参与情况详见后文)	研发过程		
		实验室首次发现日期	化合物专利申请日期	研发过程具体内容
				LUO (罗鸿) 开展了规范化的临床前研究, 2016年取得了临床批件, 孙颖慧、HONG LUO (罗鸿) 后续参与进一步的临床试验, 杨利民负责临床用药的工艺开发及生产
SY-3505	HONG LUO (罗鸿)、许新合、刘希杰、孙颖慧、杨利民	2016.10.19	2017.01.06	2016年10月, 项目立项, 刘希杰、许新合团队在实验室首次设计并合成出化合物分子, 2017年1月申请了化合物专利, 2017年至2019年之间, 孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿) 开展了规范化的临床前研究, 2019年取得了临床批件, 孙颖慧、HONG LUO (罗鸿) 后续参与进一步的临床试验, 杨利民负责临床用药的工艺开发及生产
SY-4798	刘希杰、孙颖慧、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2019.01.31	2020.03.06	2019年1月, 刘希杰团队在实验室首次发现化合物分子, 2019年5月, 项目立项, 2020年3月申请了化合物专利, 2019年至2020年之间, 孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿) 开展了规范化的临床前研究, 2021年取得了临床批件, 孙颖慧、HONG LUO (罗鸿) 后续参与进一步的临床试验, 杨利民负责临床用药的工艺开发及生产
SY-4835	朱岩、孙颖慧、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2019.02.18	2020.03.20	2018年1月, 项目立项, 2019年2月, 朱岩团队在实验室首次发现化合物分子, 2020年3月申请了化合物专利, 2019年至2021年之间, 孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿) 开展了规范化的临床前研究, 2021年取得了临床批件, 孙颖慧、HONG LUO (罗鸿) 后续参与进一步的临床试验, 杨利民负责临床用药的工艺开发及生产

管线名称	涉及主要相关人员名单 (不含离职人员, 离职人员参与情况详见后文)	研发过程		
		实验室首次发现日期	化合物专利申请日期	研发过程具体内容
SY-5007	刘希杰、孙颖慧、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2019.04.01	2020.07.10	2018年9月, 项目立项, 2019年4月, 刘希杰团队在实验室首次发现化合物分子, 2020年7月申请了化合物专利, 2019年至2021年之间, 孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿) 开展了规范化的临床前研究, 2021年取得了临床批件, 孙颖慧、HONG LUO (罗鸿) 后续参与进一步的临床试验, 杨利民负责临床用药的工艺开发及生产
KRAS G12C抑制剂	孙颖慧、朱岩、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2020.06.22	2021.02.22	2018年12月, 项目立项, 2020年6月, 朱岩团队在实验室首次发现化合物分子, 2021年1月申请了化合物专利, 2020年至今, 孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿) 开展了规范化的临床前研究
SHP2抑制剂	许新合、刘希杰、孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿)	2019.05 (立项时间)	2020.12.18	2019年5月, 许新合、刘希杰、孙颖慧、杨利民、HONG LUO (罗鸿) 经立项调研后启动项目, 刘希杰、许新合团队负责化合物结构的优化, 于2020年12月申请了先导化合物专利
LMP7抑制剂	孙颖慧、朱岩、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2019.12 (立项时间)	2021.02.07	2019年12月, 朱岩、孙颖慧、HONG LUO (罗鸿)、杨利民经立项调研后启动项目, 朱岩团队负责化合物结构的优化, 于2021年2月申请了先导化合物专利
USP7抑制剂	孙颖慧、刘希杰、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2019.07 (立项时间)	2020.09.02	2019年7月, 孙颖慧、刘希杰、HONG LUO (罗鸿)、杨利民经立项调研后启动项目, 刘希杰团队负责化合物结构的优化, 于2020年9月申请了先导化合物专利
DNA-PK抑制剂	孙颖慧、刘希杰、HONG LUO (罗鸿)、杨利民	2020.04 (立项时间)	2021.07.20	2020年4月, 孙颖慧、刘希杰、HONG LUO (罗鸿)、杨利民经立项调研后启动项目, 刘希杰团队负责化合物结构的优化, 于2021

管线名称	涉及主要相关人员名单 (不含离职人员, 离职人员参与情况详见后文)	研发过程		
		实验室首次发现日期	化合物专利申请日期	研发过程具体内容
				年7月申请了先导化合物专利

注1: 各在研管线的实验室首次发现日期以原始实验记录手册中记录的日期为准;

注2: SHP2抑制剂、USP7抑制剂、LMP7抑制剂和DNA-PK抑制剂尚未最终确定候选药物, 因此为立项时间。

由上可见, 上述相关人员从凯美隆离职之后, 在赛林泰任职期间开展了一系列的研发工作, 并形成了公司核心在研管线。相关人员持续深度参与或主导了立项、化合物发现、规范化临床前研究、临床申报、临床试验以及药品生产等重要工作。通过开展新药研发项目, 打造出了以上述相关人员为首的核心技术团队, 使公司具有可持续的新药研发能力。

(二) 非专利技术“抗癌药 204——粘着斑激酶(FAK)抑制剂”具体内容、用途和形成过程, 调研构思形成价值 2,100 万元非专利技术的可能性

1、“抗癌药 204——粘着斑激酶(FAK)抑制剂”的具体内容及用途

“抗癌药 204——粘着斑激酶(FAK)抑制剂”主要为以 FAK 为靶标、参考目前在研化合物化学结构, 拟以计算机辅助药物设计为工具, 设计合成一类具有 FAK 抑制活性化合物的研发方案及思路, 在此基础上研发人员尚需进一步研究以形成具体化合物。FAK 作为一个激酶抑制剂靶标, 不仅能够抑制肿瘤细胞侵袭转移发生和癌症细胞的过度增生, 而且能够促进癌细胞凋亡的发生, 因而有潜力成为治愈癌症的靶标。因此, FAK 是当时主流制药公司和生物技术公司最受认可的抗肿瘤治疗靶点之一。根据有关研究发现, 在 FAK 被抑制后, PYK2 会产生过度表达以弥补 FAK 被抑制的信号损失, 因而要达到治愈癌症的目的, 必须同时有效地抑制 FAK 和 PYK2。“抗癌药 204——粘着斑激酶(FAK)抑制剂”通过 FAK 和 PYK2 的晶体结构分析、计算机辅助设计、基于结构的药物设计方法, 提出设计新的 FAK 抑制剂的构想, 预测通过体外酶学抑制方法和细胞功能分析方法研究, 使得新的 FAK 抑制剂能够同时高度特异性地抑制 FAK 和 PYK2。若此类抑制剂能够成功上市, 将成为潜在的有效治愈特定癌症的创新药物。

在此研发方向及思路基础上, 公司持续进行研发, 优化结构设计并于 2011 年 7 月筛选出了 SY-707 候选药物, 公司核心产品 SY-707 最初是以 FAK 靶点作为主要方向进行设计的, 对 FAK 靶点具有良好的抑制作用, 但由于 FAK 与其他

激酶靶点的蛋白质结构存在一定的相似性，在后来的研究中发现 SY-707 同时还可以抑制 ALK 等其他几个靶点。后续随着肿瘤生物学的不断发展，公司在全面评估了 SY-707 对于 ALK 靶点的抑制能力后，决定在先前研究的基础之上，将 SY-707 首次人体试验的临床适应症选择为 ALK 阳性的非小细胞肺癌，明确了 SY-707 作为二代 ALK 靶点抑制剂的市场定位。

2、“抗癌药 204—粘着斑激酶(FAK)抑制剂”的形成过程和可能性

研发流程上，新药研发通常包括靶点筛选、化合物发现、规范化临床前研究、临床研究、申请药品上市等阶段，知识产权“抗癌药 204——粘着斑激酶 (FAK) 抑制剂”系研究如何阻断 FAK 活性功能从而达到抑制癌细胞增殖的方向性论证，属于靶点筛选、临床前候选化合物筛选的方向论证与开发阶段。

2010 年 7 月，李明、李文军拟进行创业，鉴于李明已注册并控制北京古屯科技有限公司（当年更名为“北京赛林泰医药技术有限公司”），且李文军与李明系亲属关系，经商议，决定以赛林泰作为创业经营主体。经李文军组织联系，并与业内专业人士、知名药企等进行了多次沟通与咨询，并在当地园区及李明邀请下，最终确定以创新药研发作为创业方向，并逐步对赛林泰进行投资。在赛林泰明确创业方向后，因赛林泰前期资本规模较小，为便于业务开展及引进外部资本，赛林泰拟考虑进一步扩大注册资本，当时中关村地区实行先行先试原则，鼓励技术出资，李文军、李明经过组织对 FAK 靶点的市场及科学调研（韩永信在此期间自凯美隆离职并主要在美国，尚未加入赛林泰，远程提供部分技术方向支持），与业内专业人员、知名药企等咨询交流，认为 FAK 靶点抑制剂具有良好的市场前景并具有可行性，选择针对肿瘤转移过程的 FAK 靶点作为具体研发方向，从而形成上述以 FAK 为靶点的研发方案“抗癌药 204——粘着斑激酶 (FAK) 抑制剂”，并于 2010 年 11 月由李明以此作为非专利技术对赛林泰进行出资，后续根据相关贡献及角色安排对上述出资股权分配进行明确。根据对韩永信（已离职）的访谈，其于 2010 年 7 月自凯美隆离职，“抗癌药 204——粘着斑激酶 (FAK) 抑制剂”非专利技术不涉及其在凯美隆的职务发明。

在上述过程中，李文军和李明发挥资源协调及组织的作用，韩永信作为科研管理人员在外部发挥了技术方向支持作用，与行业内专家进行调研咨询并充分讨论，鉴于上述非专利技术为 FAK 靶点抑制剂的研发方案及思路，尚需进一步研究开发，通过上述工作形成非专利技术具有可能性。上述非专利技术系不涉及发

行人出资，且于报告期前已摊销完毕，对公司不产生重要影响。

3、调研构思形成的非专利技术已经评估机构评估及复核，确认该非专利技术价值 2,100 万元

通常医药创新企业的研发方向对于企业发展及研发具有明显意义，由于“抗癌药 204——粘着斑激酶(FAK)抑制剂”对于后续产品研发具有明显的启发意义，因此具有合理的价值。在经评估机构评估后，赛林泰于 2010 年 11 月 17 日召开股东会，审议通过该非专利技术出资事项。北京海峡资产评估有限公司对该非专利技术进行评估并出具了《资产评估报告书》（海峡评报字[2010]第 102 号）；李明与赛林泰签署了《财产转移协议书》；北京中诚正信会计师事务所有限公司出具了《知识产权-非专利技术“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”转移专项审计报告》（中诚正信审字[2010]第 315 号）及《验资报告》（中诚正信验字[2010]第 316 号）；李明将该非专利技术的所有权转移至赛林泰，完成了本次无形资产出资，且履行了相应的决策、评估及验资程序。就本次无形资产出资事项，赛林泰已完成工商变更登记手续并取得北京市工商行政管理局海淀分局换发的营业执照。

就上述非专利技术出资事项，2020 年 12 月 7 日，中水致远出具《资产评估复核报告》（中水致远评咨字[2020]第 010047 号）对上述资产评估报告进行复核。中水致远认为，上述评估报告基本符合相关准则的要求，评估结论相对合理。

4、上述非专利技术出资取得其时赛林泰全体股东认可，且已于报告期初摊销完毕，不涉及对发行人的股权出资，且属于赛林泰早期的相关研发方案及思路，后续赛林泰核心管线化合物系 2011 年 7 月以后才于实验室逐步发现，上述非专利技术出资对发行人出资及财务报表不产生重大影响

上述非专利技术出资取得其时赛林泰全体股东认可，且形成于 2010 年，已于报告期初摊销完毕，对公司报告期财务报表不产生影响，同时不涉及对发行人的股权出资事宜，且属于赛林泰早期的相关研发方案及思路，后续赛林泰核心管线化合物系 2011 年 7 月以后才于实验室逐步发现，上述非专利技术出资对发行人出资及财务报表不产生重大影响。赛林泰上述非专利技术出资涉及股权已完成转让，转让时股权价值主要基于公司经营及研发情况，与该非专利技术出资不存在直接关系，截至目前上述股权转让不存在任何争议纠纷。因此，上述非专利技术出资对首药控股不产生重大影响。

综上，FAK 靶点在 2010 年出资时点属于热门的抗肿瘤靶点，该非专利技术系各方经过充分研究论证所形成，具有前瞻性和广阔的市场前景，对于公司后续研发工作起到了一定的积极作用。该非专利技术已经评估机构评估及复核，对其 2,100 万元的价值进行了确认。公司创始人组织调研及探索形成上述研发方案及思路，具有合理性。因该非专利技术于报告期初摊销完毕，亦不直接涉及发行人股权出资，对公司不产生重大影响。

(三) 相关人员入职赛林泰较短时间成立管线、申请专利、形成非专利技术的可能性

赛林泰在 2010 年、2011 年申请的专利为“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”、“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”两项发明专利，申请日分别为 2010 年 11 月、2011 年 1 月。其中“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”为 SY-707 项目相关专利，赛林泰核心管线 SY-707 发现时间为 2011 年 7 月，项目负责人为刘希杰，主要发明人为许新合、杨利民等人。上述管线、专利的情况如下所示：

1、SY-707 管线及“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”的专利技术的成立及形成系以“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”研发思路为研究起点，且项目研发团队具备研发管线新项目的快速立项及调研能力，上述管线及专利于较短时间内形成具有合理性

赛林泰发展初期，经调研讨论，根据当时最新肿瘤学、转化医学研究进展和潜在患者群体及市场规模，选择针对肿瘤转移过程的 FAK 靶点（即“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”非专利技术）作为公司的初期重点研发方向之一，并作为公司第一个研发项目进行立项。

公司研发团队具有较强的科学研究及化合物合成能力，在上述非专利技术的研究方向及前期调研基础上，经高效协作、共同研发，在较短的时间内确定了相关先导化合物范围，并申请专利名为“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”的发明专利（申请号为 2011100027763，申请时间为 2011 年 1 月），该专利属于项目初期的探索性专利，并非 SY-707 本身的化合物专利，因此申请时间较快。经对先导化合物范围开展进一步研究分析，赛林泰研发团队于 2011 年 7 月在实验室发现了候选化合物 SY-707，并于 2012 年 1 月申请了候选化合物 SY-707 的发明专利“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基

-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”（申请号为 2012800048211，申请时间为 2012 年 1 月）。

2、MEK 靶点当时系业内热门靶点，已有多个化合物专利公开，具有较好的研发基础，公司研发团队具有较强的学术研究及研发经验，上述管线及专利于较短时间内形成具有合理性，“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”化合物系在赛林泰实验室合成，且并非公司核心专利，该项目也非公司核心在研管线，对公司经营不产生重要影响

赛林泰开展创新药业务初期，除 FAK 靶点外，研发团队经过调研，启动了包括 MEK 抑制剂在内的一系列研发项目。MEK 是当时热门的抗肿瘤靶点，多家制药公司均开展了 MEK 抑制剂的抗肿瘤研发项目，例如阿斯利康、罗氏、葛兰素史克等。基于多个 MEK 相关的化合物专利已经公开，业内已进行较多的讨论研究，该靶点研发具有较好的研发基础。同时，鉴于同靶点项目竞争较为激烈，为尽早取得研发成果，赛林泰当时部分研发人员较早对该项目开展立项研究，具有相关靶点的前期研究经验，并投入较多的精力开展该项目具体研发，并在入职赛林泰后在赛林泰实验室合成了一系列相关化合物，于 2010 年 11 月申请了“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”专利技术。

上述“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”并非公司核心专利，公司当前核心在研管线亦不包括上述 MEK 靶点研发管线，上述“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”专利对公司经营不产生重要影响。

综上，FAK 项目作为公司首个项目，相关专利系在“抗癌药 204——粘着斑激酶（FAK）抑制剂”研究方向之上先形成了探索性专利，而后经过进一步研发形成了公司核心管线 SY-707。MEK 抑制剂项目基于市场竞争情况以及前期研发基础，公司研发人员进行快速研发，上述专利及管线为相关人员入职赛林泰之后取得，相关人员亦具备较强的医药研发知识及经验，因此 SY-707 管线在较短时间内开展，“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”、“作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物”在较短时间内申请具有合理性。

（四）相关管线、专利、技术是否与在凯美隆任职期间从事的工作和接触的项目有关，是否存在产权纠纷或潜在纠纷

1、相关人员在凯美隆、赛林泰的学术及研发经验具有相关性，符合行业普遍特点；根据相关人员访谈情况，上述相关管线、专利及技术成果与在凯美隆

任职期间从事的工作和接触的项目不存在直接关系

凯美隆成立于 2007 年 1 月，主营业务是医药研发领域的外包服务，如小分子化学中间体的定制合成服务（主要根据客户需求，合成相应的化学中间体）、小分子化合物的定制合成服务等。赛林泰自 2010 年成立以来，企业的定位就是集中于一类创新药的研发，公司从事业务与凯美隆主营业务存在明显差异。相关人员具备较好的学术学历背景，并在凯美隆工作期间，积累了较好的行业经验，在入职赛林泰之后，利用赛林泰的场地、资金及设备等资源发现并开展研究，陆续研发出 SY-707、SY-1530、SY-3505 等一系列核心产品管线，该等核心管线化合物系于 2011 年 7 月以后逐步发现，距凯美隆人员加入赛林泰间隔存在较长时间，且具有独立的知识产权及相关实验室合成记录。

上述 MEK 等靶点研究属于国内外公开的研究成果，相关领域为业内所共同关注，行业人员在从业过程中会存在合理的研发经验积累，行业人员基于公共学术研究成果及自身积累的行业经验、能力开展新项目的研发在医药行业具有普遍性，对于创新药研发的核心成果在于具体专利化合物的形成。根据对凯美隆前员工、SY-707 项目负责人刘希杰（2010 年 8 月加入赛林泰，于 2011 年 7 月发现 SY-707 化合物）访谈，SY-707 系在赛林泰期间完全自主研发，与凯美隆相关项目不存在直接关系，其本人在凯美隆工作期间未从事上述相关靶点研究；根据对凯美隆前员工、“6-芳基氨基吡啶酮甲酰胺 MEK 抑制剂”项目负责人祝力（已离职）的访谈，祝力在凯美隆开展过 MEK 靶点的前期研究，在赛林泰期间的上述 MEK 抑制剂研究成果与前单位凯美隆的研究属于不同的分子系列，不存在直接关系。根据对前员工韩永信（曾任凯美隆总经理和赛林泰总经理，现已离职）的访谈，赛林泰上述项目研究成果与凯美隆不存在直接关系。

2、是否存在产权纠纷或潜在纠纷

截至本回复出具之日，发行人及赛林泰合计持有境内有效专利权共 50 项，经查验，发行人或赛林泰已合法有效取得了上述专利的专利权证书。根据北京市知识产权局于 2020 年 11 月 20 日出具的《证明》，在北京市知识产权局 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日已经处理的专利行政裁决案件中，赛林泰不存在专利侵权行为；根据北京市知识产权局于 2020 年 11 月 20 日出具的《证明》，在北京市知识产权局 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日已经处理的专利行政裁决案件中，首药控股不存在专利侵权行为。

根据孙颖慧、许新合、刘希杰、王大可、HONG LUO（罗鸿）、朱岩、王亚杰、杨利民、张英利分别出具的《说明及承诺》：自本人在首药控股及赛林泰任职至今，在本人参与的研发项目中，本人不存在使用凯美隆的任何职务发明、研发成果、知识产权或商业秘密的情形；本人与凯美隆、首药控股或赛林泰之间不存在包括知识产权纠纷在内的任何纠纷或潜在纠纷；若因本人与凯美隆之间的任何纠纷（包括但不限于本人与凯美隆之间的竞业禁止纠纷、保密义务纠纷、知识产权纠纷、或因本人使用归属于凯美隆的职务发明、知识产权或商业秘密等而引发的纠纷）而给首药控股或赛林泰造成任何损失，由本人承担全部责任。

此外，2010年7月凯美隆停止经营之后，原股东光学魔术株式会社已于2017年2月将其全部股权对外转让，股权受让方为香港金顺有限公司，同月，凯美隆的法定代表人由安东尼·皮斯考比变更为金相贤，董事亦进行更换，李文军不再担任凯美隆董事。李文军于2007年起曾担任凯美隆董事，主要原因为韩永信与李明为朋友关系，李明与李文军系亲属关系，在2007年凯美隆与当地园区相关人员就装修事宜出现争议时李文军给予协助支持，并通过李明推荐和经凯美隆董事长、法定代表人安东尼·皮斯考比认可，凯美隆于2007年将李文军列为其董事之一。根据对李文军本人的访谈，李文军未参与凯美隆经营管理及实质参与凯美隆董事会，亦未从凯美隆领薪，后凯美隆因于2010年停止经营，一直未进行董事变更的工商办理，李文军亦未对该事宜进行关注，直到2017年股权变更后新股东对董事调整并办理工商变更。经查询，在2017年股权变更时，凯美隆同步将其它董事、监事及高管（安东尼·皮斯考比、韩永信等人）进行工商变更。

上述股权受让方香港金顺有限公司与李文军及李明不存在关联关系，截至本回复出具之日，凯美隆未对公司提起任何诉讼及权利追索。

根据公开信息网络核查发行人报告期内存在的诉讼、仲裁及纠纷情况、公司出具的说明，截至本回复出具之日，公司及赛林泰相关管线、专利、技术不存在产权纠纷或潜在纠纷。

（五）韩永信股份由亲属刘培嫦持有的原因，本人直接持股是否存在障碍

经对李文军与李明访谈及查阅韩永信的亲属证明等资料，刘培嫦系韩永信配偶之母，为韩永信之岳母。韩永信要求刘培嫦持股时仅说明系其个人原因，但并未进一步明确具体原因，韩永信不属于国有企业党政领导、公务员及证券监管系统等相关人员，韩永信不属于禁止投资和持股的对象。

经对韩永信本人访谈，上述韩永信股份由亲属刘培嫦持有股权系其自主安排，截至目前，韩永信与首药控股、赛林泰及相关方不存在任何股权争议、纠纷。

二、韩永信、校登明、彭勇等离职人员在产品管线中承担的工作、工作重要性、离职时间，离职后相关产品管线的具体进展，离职是否对产品管线和发行人持续研发能力造成重大不利影响，公司现有研发人员入职和工作年限分布情况，是否具备丰富研发经验，是否能够保障发行人持续研发能力

（一）韩永信、校登明、彭勇等离职人员主要参与了 SY-707、SY-1530 的部分临床前研究及早期临床研究工作，上述两个项目在上述离职人员离职后取得了重要进展，其余核心在研管线主要由当前在职人员主导研发，上述离职人员的离职未对产品管线和发行人持续研发能力造成重大不利影响

韩永信、校登明、彭勇（以下简称“上述离职人员”）的离职时间分别为：2016年11月、2015年7月和2017年8月。公司主要在研管线中，SY-707和SY-1530涉及上述离职人员，其承担工作主要涉及化合物设计与优化、药理学研究、部分早期临床研究，在SY-707以及SY-1530的临床前研究中发挥了一定程度的重要作用。

上述离职人员离职后，后续关键性的临床研究均由在职人员主导进行，并取得了一系列显著进展，其中：SY-707完成临床I期试验，达到试验目的，于2018年获得CDE二期有条件批准上市资格，并于2018年及2019年启动注册性临床II/III期试验，于2021年联合特瑞普利单抗和吉西他滨治疗晚期胰腺癌适应症的临床试验申请已取得临床试验通知书；SY-1530已经完成临床I期试验并达到了主要试验目的，并于2020年7月开展II期临床试验。

此外，其余四个已进入临床阶段的核心管线SY-3505、SY-4798、SY-4835、SY-5007及其他临床前在研项目均为公司当前在职人员主导负责。其中SY-3505为公司完全自主研发的第三代ALK抑制剂，是国内第一个进行临床试验的国产三代ALK抑制剂；SY-5007是由公司完全自主研发的选择性RET抑制剂，也是首个进入临床研究的国产选择性RET抑制剂；SY-4835是临床试验进度处于第一梯队的国产WEE1抑制剂药物。

因此，结合上述一系列研发成果，上述离职人员的离职未对公司产品管线和持续研发能力造成重大不利影响，公司核心在研管线涉及的主要人员以及上述离职人员离职时在研管线进展情况及离职后所取得的重要进展情况如下：

在研管线名称	实验室首次发现日期	化合物专利申请日期	是否有上述离职人员参与	上述离职人员参与内容	上述离职人员离职时的在研管线进展情况	研发产品在主要离职人员离职后取得的重要进展
SY-707	2011.07.21	2012.01.07	是（离职人员：校登明、彭勇）	化合物设计与优化、药理学研究、部分早期临床研究	1、校登明于2015年7月离职时：SY-707完成了规范化的临床前研究，处于IND申报阶段 2、韩永信于2016年11月离职时：SY-707临床I期研究已启动，处于I期剂量爬坡阶段 3、彭勇于2017年8月离职时：SY-707处于临床I期剂量爬坡阶段 SY-707于2015年10月取得临床批件，2016年2月开展临床I期，2018年10月开展临床II期	完成临床I期试验，达到试验目的，于 2018年中旬 获得CDE同意在完成II期临床、达到预期结果后可申请二线用药有条件批准上市，并于 2018年及2019年 启动注册性临床II/III期试验，于 2021年 联合特瑞普利单抗和吉西他滨治疗晚期胰腺癌适应症的临床试验申请已取得临床批件
SY-1530	2013.06.27	2014.05.07	是（离职人员：韩永信、校登明、彭勇）	化合物设计与优化、药理学研究、部分早期临床研究	1、校登明于2015年7月离职时：SY-1530处于规范化的临床前研究阶段 2、韩永信于2016年11月离职时：SY-1530获得了临床试验批件 3、彭勇于2017年8月离职时：SY-1530处于临床I期剂量爬坡阶段 SY-1530于2016年8月取得临床批件；2017年1月开展临床I期；2020年7月开展临床II期	完成临床I期试验并达到了主要试验目的，并于 2020年7月 开展II期临床试验
SY-3505	2016.10.19	2017.01.06	否	-	-	2016年10月立项，2017年4月发现临床前候选化合物，目前进入I期临床研究

在研管线名称	实验室首次发现日期	化合物专利申请日期	是否有上述离职人员参与	上述离职人员参与内容	上述离职人员离职时的在研管线进展情况	研发产品在主要离职人员离职后取得的重要进展
SY-4798	2019.01.31	2020.03.06	否	-	-	2019年5月立项，目前进入I期临床研究
SY-4835	2019.02.18	2020.03.20	否	-	-	2018年1月立项，目前进入I期临床研究
SY-5007	2019.04.01	2020.07.10	否	-	-	2018年9月立项，目前进入I期临床研究
KRAS G12C抑制剂	2020.06.22	2021.02.22	否	-	-	2018年12月立项，目前处于临床前研究阶段，已申请先导化合物专利
SHP2抑制剂	2019.05 (立项时间)	2020.12.18	否	-	-	2019年5月立项，目前处于临床前研究阶段，已申请先导化合物专利
LMP7抑制剂	2019.12 (立项时间)	2021.02.07	否	-	-	2019年12月立项，目前处于临床前研究阶段，已申请先导化合物专利
USP7抑制剂	2019.07 (立项时间)	2020.09.02	否	-	-	2019年7月立项，目前处于临床前研究阶段，已申请先导化合物专利
DNA-PK抑制剂	2020.04 (立项时间)	2021.07.20	否	-	-	2020年4月立项，目前处于临床前研究阶段，已申请先导化合物专利

注1：各在研管线的实验室首次发现日期以原始实验记录手册中记录的日期为准；

注2：SHP2抑制剂、USP7抑制剂、LMP7抑制剂和DNA-PK抑制剂尚未最终确定候选药物，因此列示立项时间；

注3：SY-3505取得的重要进展中提及的临床前候选化合物是指：由科学委员会确定的、已经顺利通过药理学、毒理学、药代动力学、制剂和工艺开发等研究的且准备用于申报IND的化合物分子。

(二) 公司当前人员工作年限及入职年限分布情况：入职年限超过 10 年的员工超过 20 人，主要为公司中高层核心技术人员

截至 2021 年 12 月 31 日，公司共有研发人员 131 名，其中入职年限超过 10 年的员工超过 20 人，工作年限超过 10 年的员工超过 30 人，主要为公司当前中高层核心技术人员。近年来，随着创新药行业的快速发展及公司人员规模的扩张，公司不断吸引优秀的应届毕业生及具有行业经验的专业人士，壮大公司研发团队及研发实力，使得人员规模及入职年限 2 年以内占比提升。具体情况如下：

截至 2021 年 12 月 31 日研发人员入职年限结构

入职年限	人数	占比
10 年以上	21	16.03%
5-10 年	19	14.50%
2-5 年	31	23.66%
2 年以下	60	45.80%
合计	131	100.00%

截至 2021 年 12 月 31 日研发人员工作年限结构

工作年限	人数	占比
10 年以上	30	22.90%
5-10 年	21	16.03%
2-5 年	33	25.19%
2 年以下	47	35.88%
合计	131	100.00%

(三) 在上述离职人员离职时，公司已形成了经验丰富、稳定高效的研发团队，且公司现已形成以科学委员会为核心、七大部门组成的研发体系，可涵盖新药研发的各个关键模块，具备可持续的创新药研发能力

在上述离职人员离职时，公司已形成了以 HONG LUO (罗鸿)、孙颖慧、刘希杰、朱岩、杨利民、许新合等核心技术人员为代表的经验丰富、稳定高效的研发团队，涵盖药物靶点验证、药物分子设计及结构优化、体内外药效综合评估、药物代谢动力学及毒理研究、合成放大工艺及分析制剂工艺开发等临床前领域。在上述离职人员离职之后，公司进一步建立及强化了临床医学、注册、生产、质量管理及商业化等重要模块，建成了集研发、生产和商业化于一体的创新型药企。

另外，公司在发展过程中已形成科学的研发管理体系，公司科学委员会是最

高研发决策机构，科学委员会成员由各研发部门的负责人担任，进行研发项目立项调研、研发战略布局、重大研发问题讨论决策等相关工作。各部门分工协作，密切追踪研究文献和行业进展，选择成熟度不同的项目开展研发工作，搭建兼具长期、中期和短期布局的研发管线。在启动项目、确定候选化合物、进行 IND 申报、启动临床试验、进行 NDA 申报等关键节点进行讨论决策，并就研发过程中出现的重大问题进行讨论、研究，推动公司研发工作的全面进行。

（四）公司目前的核心研发团队稳定、高效、研发经验丰富，核心技术人员学术背景深厚，能够充分保障发行人的持续研发能力

截至 2021 年 12 月末，公司研发人员数量达 131 人，研发人员占比达 87.33%，其中硕士以上学历人员占比为 67.18%。公司研发团队中，1 人获评“北京市高创计划领军人才”和“北京市高聚工程领军人才”，1 人获评“北京市海聚工程”并被评北京市特聘专家，5 人获评“北京市科技新星”，4 人获评“北京市优秀青年工程师”、其中 1 人获评“北京市优秀青年工程师标兵”。

公司研发团队经验丰富，其主要研发人员具有深厚的学术背景，申请了多项发明专利，并参与过多项国家级基金项目及国家“重大新药创制”专项。截至本回复出具之日，公司研发团队累计发现并推出 22 个主要在研项目，均为 1 类新药，其中 SY-707、SY-1530、CT-1139、CT-383、CT-2426、CT-133 等六个在研管线分别获得国家“重大新药创制”专项认定。公司的 9 名核心技术人员中有 6 名获得了创新药研发相关专业的博士学位，有 6 名在公司从事创新药研发工作十余年。以下为 9 名核心技术人员的具体情况：

姓名	加入发行人时间	专业资质	专长领域	主要科研成果及奖项	对公司研发的具体贡献
HONG LUO (罗鸿)	2010年	药物代谢动力学, 博士	药物代谢, 药代动力学, 生物分析, 新药研发, 临床申报, 非临床毒理学	教授级高级工程师, 入选 2011 年度“北京市海外高层次人才聚集工程”并被评为北京市特聘专家, 拥有 20 余年创新药开发管理经验, 2011 年入选“北京市海外高层次人才聚集工程”。作为课题负责人, 完成国家“十二五”重大新药创制专项“FAK/Pyk2 抑制剂 CT-707 的临床研究及产业化”课题, 并参与其它 7 项国家“重大新药创制”专项。共发表论文 40 篇(其中 26 篇为第一作者)。已申请新药发明专利 10 项, 取得授权 6 项。	全面协调对外国际合作与交流, 组建了药代药动部和动物房, 分管新药的药代和毒理研究及其临床申请, 建立了 ADMET 特征快速预测平台, 大大提高了新药设计的准确性和成功率, 为公司的高效率新药研发作出了重要贡献。建立了规范化药代体系, 完成了 10 个新药的用于 IND 申请的全套药代研究。
孙颖慧	2010年	生物化学与分子生物学, 博士	具有多个疾病领域如肿瘤、糖尿病, NASH 等的新药研发经验, 全球新药研发趋势的把握, 临床前研究策略, 临床转化医学研究	正高级研究员, 入选 2016 年度“北京市科技新星”, 参与多项国家“重大新药创制”专项支持及北京市科技项目, 发表 5 篇 SCI 学术论文。研发了 SY-707, SY-1530, SY-3505, SY-4798, SY-5007 和 SY-4835 等项目。	科学委员会主席, 构建了公司的研发管线, 并对公司产品的研发策略和战略定位进行总体的规划布局。
刘希杰	2010年	化学工程与技术, 博士	生物医药发展趋势的把握, 小分子药物设计及合成, 计算机辅助药物设计	正高级研究员, 入选 2011 年度“北京市科技新星”。具有 13 年新药研发与管理经验, 负责的六项新药项目获得国家“重大新药创制”专项支持。参与公司新药研发项目 11 项(SY-707, SY-3505, SY-4798, SY-5007 和 7 项对外合作项目)。已申请新药发明专利 35 项, 取得授权 10 项。	帮助公司搭建起学科完整、技术融合的创新药研发平台, 带领公司新药研发团队, 专注于肿瘤和糖尿病创新药的开发。目前已开发出具有自主知识产权的创新药 11 项, 其中 2 个创新药已经进入 III 期临床研究, 1 个创新药已经进入 II 期临床研究, 6 个创新药进入 I 期临床研究。
朱岩	2010年	有机化学, 博士	小分子新药研发趋势把握; 癌症、糖尿病等疾病领域全新药物的研究和开发; 小分子药物的临床前研究; 知识	正高级研究员, 入选 2014 年度“北京市科技新星”; 申请专利 57 项, 授权 22 项; 作为课题负责人参与多项国家“重大新药创制”专项支持及北京市科技项目; SY-4835, CT-5933, CT-733, CT-1495, CT-2392, CT-3650, CT-4460 等项目的负责人。	领导公司的药物化学部门, 负责项目的立项调研、药物的设计合成及优化工作, 主导了 16 个靶向药物的前期研究工作, 三个项目进入临床研究阶段。

姓名	加入发行人时间	专业资质	专长领域	主要科研成果及奖项	对公司研发的具体贡献
			产权策略		
杨利民	2010年	应用化学，硕士	主要为药物药学研究，包括原料药合成工艺，制剂处方工艺，原料药及制剂的质量研究，熟悉药品注册法规。	高级工程师，作为主要负责人参与多项国家“重大新药创制”专项支持及北京市科技项目，申请国家发明专利30余项。2017年获得第二十三届“北京优秀青年工程师”称号。主要负责的核心项目有SY-707，SY-3505，SY-1530，SY-4798，SY-4835，SY-5007等。	负责公司所有项目的药学研究及团队的管理工作，构建新药研发质量管理体系，完成超过15个创新药的药学研究工作；负责药品注册工作，临床用药的GMP条件下生产及工厂建设和管理工作。
许新合	2010年	有机化学，博士	药物化学，药物分子的设计与合成	正高级研究员，12年新药研发经验，参与一项“国家新药创制重大专项”及一项北京市“高精尖”项目。以第一作者申请中国及国际发明专利9项，已授权5项。负责的公司CT-1139、CT-1954两个新药研发项目分别进入临床三期和一期试验。	先后负责了公司5项癌症及糖尿病一类新药的研发，其中两项已进入临床试验阶段，撰写多篇专利。还参与了其它11项新药研发项目。
王静晗	2017年	化学生物学，博士	药物分子设计与合成	入选2019年度“北京市科技新星”，以第一发明人申请国家发明专利2项，以第一作者及共同第一作者发表SCI论文4篇；主持公司高选择性FGFR4抑制剂SY-4798的设计与合成及选择性USP7抑制剂的设计与合成2个项目。	主持公司高选择性FGFR4抑制剂的设计与合成及选择性USP7抑制剂的设计与合成2个项目；发现具有良好体内抗肝癌活性的高选择性FGFR4抑制剂SY-4798。
王安娜	2020年	药物制剂，硕士研究生	药物临床研究，药物PK/BE研究，进口药品注册，药品/生物制品的注册申请，药物GCP核查	主管药师，以第一作者发表SCI论文2篇，第一、第二、第三作者发表核心期刊多篇。负责SY-4798、SY-5007和SY-4835的方案讨论、IND注册策略、临床相关资料的申报工作。	负责公司新药临床研究，协调医学和运营团队，共同推进临床试验项目快速高质量地进行。搭建起药物临床试验质量管理体系。
王婧璇	2021年	生药学，硕士研究生	药品注册相关的法律法规、政策研究，药物制剂研究	中级工程师，以第一作者发表核心期刊论文3篇，国家级期刊论文1篇。曾参与药品注册法规的起草修订工作，从事药物制剂研究期间申请发明专利2项，均已授权。	负责公司新药项目的申报和注册，制定药品注册策略。负责SY-707项目增加晚期胰腺癌联合用药的IND申报注册。

在上述离职人员离职之后，公司产品研发以临床价值和市场竞争品差异化为导向，基于稳定高效的研发团队、完善的研发架构及科学的管理机制，公司目前核心研发团队陆续孵化出了 SY-3505、SY-4798、SY-4835、SY-5007 等多项进入临床阶段的核心管线，2018 年之后公司新申请发明专利 100 余项。公司核心在研管线均由在职研发团队稳步主导推进，多个核心产品的研发和临床进度取得突破性进展，其中：公司核心产品 SY-707 完成临床 I 期试验，达到试验目的，于 2018 年中旬获得 CDE 同意在完成 II 期临床、达到预期结果后可申请二线用药有条件批准上市，并于 2018 年及 2019 年启动注册性临床 II/III 期试验，于 2021 年联合特瑞普利单抗和吉西他滨治疗晚期胰腺癌适应症的临床试验申请已取得临床试验通知书；SY-1530 已完成临床 I 期试验并达到了主要试验目的，并于 2020 年 7 月开展 II 期临床试验，SY-3505 于 2019 年 7 月进入 I 期临床试验，SY-4798、SY-5007、SY-4835 均已于 2021 年进入 I 期临床试验，KRAS G12C、SHP2、LMP7、USP7、DNA-PK 等多个临床前自主在研项目不断推进并于 2020 年至 2021 年陆续申请了先导化合物的专利。

由此可见，公司现有研发团队具有丰富研发经验，具备创新药持续研发能力，能够保障发行人持续进行研发创新。

三、中介机构核查意见

保荐机构和发行人律师履行了以下核查程序：

（一）核查程序

- 1、查阅并取得了相关人员的简历及调查表，对相关人员进行访谈；
- 2、查阅了赛林泰的员工花名册；
- 3、查阅了凯美隆向相关人员出具的离职证明及解雇通知；
- 4、查阅了公司相关核心管线的原始实验记录手册；
- 5、访谈了赛林泰创始股东李文军及李明；
- 6、查阅了非专利技术“抗癌药 204——粘着斑激酶(FAK)抑制剂”相关资料，包括资产评估报告、资产评估复核报告、专项审计报告、财产转移协议书、验资报告等；
- 7、调取并查阅了赛林泰及凯美隆的完整工商档案；
- 8、查阅了公司与正大天晴共同签署的合作开发项目相关协议文件等；
- 9、查阅了韩永信的相关亲属证明文件、身份证明文件等，网络检索了韩永

信个人情况，并对韩永信本人进行现场访谈；

10、取得了公司境内有效专利权证书，并在国家知识产权局网站对有关专利进行检索核对；

11、取得了北京市知识产权局出具的证明文件；

12、取得了孙颖慧、许新合、刘希杰、王大可、HONG LUO（罗鸿）、朱岩、王亚杰、杨利民、张英利出具的《说明及承诺》；

13、网络核查并检索了有关发行人及赛林泰诉讼、仲裁或其他知识产权争议纠纷情况；

14、取得了公司出具的说明文件；

15、查阅公司研发管线的专利发明人情况，了解各研发管线的主要研发人员和研发进展情况；访谈部分已离职人员，确认其对公司核心管线的参与情况；

16、查阅公司花名册、核心技术人员填写的调查表了解公司研发团队和核心技术人员的基本情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、赛林泰股东调研形成价值 2,100 万元非专利技术具有可能性，上述非专利技术不涉及发行人出资；相关人员入职赛林泰较短时间成立管线、申请专利具有合理性；公司核心管线、专利、技术与相关人员在凯美隆任职期间从事的工作和接触的项目不存在直接关系，不存在产权纠纷或潜在纠纷；韩永信股份由亲属刘培嫦持有主要为其个人原因，韩永信不属于禁止投资和持股的对象；

2、韩永信、校登明、彭勇等离职人员主要参与了 SY-707、SY-1530 的部分临床前研究及早期临床研究工作，上述两个项目在上述离职人员离职后取得了重要进展，其余在研管线主要由当前在职人员主导研发，上述离职人员的离职未对产品管线和发行人持续研发能力造成重大不利影响；

3、公司目前的核心研发团队稳定、高效、研发经验丰富，核心技术人员学术背景深厚，大部分在公司从事十余年的创新药研发工作，能够充分保障发行人的持续研发能力。

问题二 关于科研项目申请数据

请发行人补充说明是否采取客观、权威的核查手段验证赛林泰、发行人在

国家和北京市的科研项目申请中不存在数据造假情况。

请保荐机构和发行人律师核查并发表明确意见，并说明采取的核查方法以及是否具备相应核查能力。

回复：

一、发行人及赛林泰科研项目情况：发行人担任责任单位的国家级和北京市科研项目在完成后基本完成验收，较好地实现课题研究任务

公司及赛林泰成立至今累计执行 17 项国家级和北京市含科研数据的科研项目，其中作为课题主管单位的国家级和北京市科研课题共有 12 项，其中国家重大新药创制专项 4 项。具体情况如下：

编号	项目名称	申请时间	开题时间	结题时间	课题类型	验收结论	报告期内收到的科研经费（万元）
作为课题责任单位牵头的课题							
1	ALK/FAK/Pyk2 抑制剂 CT-707 的临床研究	2014 年	2015 年 1 月	2018 年 12 月	科技部重大新药专项	验收通过	100.00
2	BTK 激酶抑制剂 CT1232 作为治疗慢性淋巴细胞白血病的药物开发	2013 年	2014 年 1 月	2016 年 12 月		验收通过 ^{注1}	-
3	抗肿瘤与治疗糖尿病创新药物的研发	2011 年	2012 年 1 月	2015 年 12 月		验收通过	-
4	G 蛋白偶联受体靶向药物研发关键技术研究及应用	2011 年	2012 年 1 月	2015 年 12 月		验收通过	-
5	抗癌一类新药 MEK 抑制剂 CT-034 临床前研究	2011 年	2011 年 4 月	2013 年 12 月	北京市科研项目	验收通过	-
6	治疗哮喘和过敏性鼻炎靶向新药 CT-133 的临床前研究	2011 年	2011 年 7 月	2013 年 6 月		验收通过	-
7	治疗肿瘤靶向新药 CT-733 的临床前研究	2011 年	2012 年 7 月	2015 年 1 月主动申请终止 ^{注2}		同意课题终止 ^{注2}	-
8	抗癌新药——MEK 抑制剂	2011 年	2012 年 7 月	2014 年 7 月		验收通过	-
9	普适人群抗乳腺癌 1.1 类新药 CT-946 的临床前研究	2013 年	2014 年 1 月	2015 年 12 月		验收通过	-
10	临床前研究——抗癌 1 类创新药 Bcl-2 选择性抑制剂 CT-3120 的临床前研究	2016 年	2017 年 1 月	2020 年 3 月		验收通过	-
11	三代 ALK 抑制剂 CT-3505 治疗非小细胞肺癌的临床 I 期药物研究与开发	2018 年	2019 年 3 月	2020 年 3 月		验收通过	500.00
12	抗肿瘤新药 SY-5007 的临床前评价和 I 期临床研究	2020 年	2021 年 1 月	2024 年 3 月		验收通过	390.00
小计							990.00

编号	项目名称	申请时间	开题时间	结题时间	课题类型	验收结论	报告期内收到的科研经费（万元）
作为课题参与单位参与的课题							
1	ALK/c-Met 靶向抗肿瘤 1 类新药 TQ-B3139 的临床研究	项目由课题责任单位主导，公司作为课题参与单位协助完成，但不直接参与课题开题与结题			科技部重大新药专项	课题参与单位不直接参与课题验收	102.36
2	靶向抗肿瘤 1 类新药 IDH2 突变抑制剂 TQB3455 的临床研究	项目由课题责任单位主导，公司作为课题参与单位协助完成，但不直接参与课题开题与结题				课题参与单位不直接参与课题验收	101.46
3	治疗糖尿病 1 类新药 DPP-4 抑制剂 TQ-F3083 的临床研究	项目由课题责任单位主导，公司作为课题参与单位协助完成，但不直接参与课题开题与结题				课题参与单位不直接参与课题验收	227.45
4	抗哮喘和过敏性鼻炎的 CRTH2 受体拮抗剂候选药物研究	项目由课题责任单位主导，公司作为课题参与单位协助完成，但不直接参与课题开题与结题				课题参与单位不直接参与课题验收	-
5	抗肿瘤个体化小分子药物及其伴随诊断的研发	项目由课题责任单位主导，公司作为课题参与单位协助完成，但不直接参与课题开题与结题				课题参与单位不直接参与课题验收	300.00
小计							731.27
合计							1,721.27

注 1: BTK 激酶抑制剂 CT-1232 作为治疗慢性淋巴细胞白血病的药物开发项目前期以 CT-1232 作为研究候选化合物，后续因活性数据不及新发现的化合物 SY-1530，经与主管部门科技部重大新药专项办公室沟通，同意将研究对象调整为 SY-1530。

注 2: CT-733 为 bRAF 抑制剂，以 CT-733 的部分体外、体内活性、药代动力学参数和毒理参数申请了课题，课题开展之后在猴的规范化体内药代研究中发现，CT-733 存在代谢不稳定的问题。考虑人肝代谢谱与猴类接近，推断未来成药性风险较大，因此公司申请管线研究和课题同步终止。北京市科委组织五人专家组进行了终止讨论，专家意见“课题研究过程管理有序，进退有评估标准，在一定程度上控制了风险”、“专家组一致建议课题终止”。

注 3: 上述课题项目中，不涉及科研数据的平台型项目和人才型非科研项目未予以列入。

二、发行人聘请了独立第三方弗若斯特沙利文进行了科研课题数据核查

发行人聘请了弗若斯特沙利文作为独立行业咨询顾问进行了临床前及临床数据核查，弗若斯特沙利文是业内最具权威性和专业性的医疗咨询机构之一，其数据核查团队成员为生物学相关专业博士或拥有执业医师资格，具备多年肿瘤医生经验和临床开发经验，作为独立行业咨询顾问参与核查了泽璟生物、神州细胞、百奥泰、君实生物、迪哲医药等科创板项目，具备充分的核查能力和核查经验。

弗若斯特沙利文核查的范围如下：

核查项目	范围	具体核查内容
临床数据验证	自主研发临床管线	通过审阅所开展临床试验所需的核心文件和过程文件来判断所尽调公司开展临床试验的能力和临床试验实施过程的合规性；包括研究方案，CSR 报告，伦理批件，遗传办批件，IB 报告，SAE 事件总结，基地的情况和患者入组的情况； 查阅的资料包括临床部门核心员工履历和职位说明，公司内部临床试验流程及控制策略，临床部门组织架构，临床和医学部门的标准作业程序（SOP）体系和对应员工日常培训记录，这样可以掌握所尽调公司开展临床试验的能力和合规性。
临床及临床前数据验证	国家级、北京市科研项目	审阅国家级、北京市科研项目中涉及的临床及临床前数据和资料包，包括但不限于：课题申报书、课题验收申请书、课题自评估报告、结题报告、临床试验报告（如项目涉及临床内容）、研究者手册等。

弗若斯特沙利文的核查结论如下：

“申办方建立了质量管理体系，正在开展和已经完成的临床前和临床试验未发现因 SOP（标准作业程序）违背产生严重的数据真实性问题。

用于作为课题责任单位申请国家和北京市科研课题项目所提供的资料和课题期间所产生的核心数据已完成核对，其中当前自主在研管线涉及的科研课题及 2018 年以来科研课题数据已全部核对，未发生现真实性问题。

正在开展和已经完成的临床前和临床试验产生的临床数据和必需文件均由 CRO 公司提供或研究中心主要研究者认可提供，未发现真实性、准确性和完整性问题。

首药控股（北京）股份有限公司、北京赛林泰医药技术有限公司申办的正在开展和已经完成的临床试验操作符合 GCP、适用的当地法规和内部 SOP 的要求。

招股说明书（2021年8月20日）中的临床前数据、临床数据和临床开发计划的真实性和准确性已被核实。”

三、保荐机构和发行人律师对发行人国家和北京市的科研项目的关键数据及原始数据底稿的一致性的核查情况

保荐机构及发行人律师共同对上述科研项目开展核查工作，发行人配合提供原始实验底稿，保荐机构部分核查成员为生物医学背景博士，具备生物学、药学专业背景和核查能力，同时非生物医学背景成员多具有医药项目投行经验并具备核对数据一致性的能力。保荐机构和发行人律师核查了与国家级、北京市级科研项目和发行人在研管线相关的原始实验记录本，具体核查情况如下：

发行人、赛林泰作为课题责任单位累计申请了4项涉及申报数据的国家级科研项目和8项涉及申报数据的北京市属科研项目，其它作为课题参与单位的科研课题项目系由责任单位进行申报及验收。保荐机构重点核查了上述作为课题责任单位的科研项目申报材料所涉及实验数据和原始试验记录本的一致性。课题申请所用的实验数据主要通过图表格式进行呈现，保荐机构和律师对申报材料中呈现实验研究情况的图表数据进行了一一核查。经统计，上述科研项目中由公司内部完成的主要图表数据合计77张，其中73张的实验图表中的数据已与原始实验记录本进行了核对，通过对比核实确认了原始实验记录数据与申报材料中数据的一致性，原始实验记录核实比例达到95%。剩余图表主要涉及平台型项目及早期发现、未开展后续研究的化合物，部分为早期苗头化合物分子的模拟数据，因图表未清楚标注化合物导致无法溯源核对，部分因课题申报时间较早、早期化合物研究已终止、部分负责的科研人员离职变动以及资料室搬迁等原因，使得其相关原始资料无法查询到。上述含有未核实实验数据的科研项目不涉及发行人核心临床在研管线，亦不涉及报告期内存在递延收益及确认损益的责任课题项目，对发行人在研管线、主营业务及财务状况不产生重大不利影响。

在上述核查过程中，项目组对上述涉及当前自主核心研发管线、作为责任单位的科研课题资料及报告期内收到经费、存在递延收益及确认损益对应的、作为责任单位的科研课题研究项目资料数据进行全面核查，原始实验记录数据与申报材料中的数据一致。

四、公司上述国家及北京市科研项目顺利验收比例及项目临床转化比例高，取得了良好的研究成果，最终结果充分验证公司上述科研课题的研究质量

公司作为课题责任单位的国家及北京市科研项目共有 12 项，其中已完成 11 项，1 项正在进行中（未到项目结题时间）。在 11 项已完成项目中，除 1 项因化合物具备潜在的成药性风险，经与专家组讨论后同意终止外，其余 10 项均经由主管部门聘请的专家组完成验收并顺利结题。除《抗肿瘤与治疗糖尿病创新药物的研发》、《G 蛋白偶联受体靶向药物研发关键技术研究及应用》两个为平台型项目外，共有 8 个项目、7 个管线（含合作管线）成功取得临床批件、进入临床研究阶段，顺利验收比例达到 90.9%（10/11），项目临床转化比例达到 80%（8/10），较好地完成了课题任务。公司作为课题参与单位的国家及北京市科研项目均顺利完成，并全部转化为合作临床在研管线。上述项目验收及临床转化情况充分说明公司上述科研课题中影响研究效果的关键数据质量真实可靠。

五、发行人及赛林泰当前在临床 II 期及以上的自主研发核心管线 SY-707、SY-1530 经历了北京市药监局核查，并已对北京市药监局相关人员进行了访谈

公司当前处于临床 II 期及以上的产品管线为 SY-707、SY-1530，其临床试验申请均已通过北京药监局的真实性检查。

SY-707 作为发行人及赛林泰第一个进行临床试验申请的新药，北京市药监局于 2014 年赴赛林泰进行了现场核查，核查了公司原始数据的真实性。药监局聘请不同专业的专家组，分模块对 SY-707 临床申报材料中的所有模块进行了原始记录的核查，核查方式包括但不限于，比对原始记录本数据和申报数据，查验公司购买试剂的记录、使用情况及与试验记录本的比对等。

SY-1530 作为发行人及赛林泰第二个进行临床试验申请的新药，发行人及赛林泰员工将 SY-1530 的原始数据底稿运至北京市药监局进行了详细的原始数据真实性核查，药监局聘请不同专业的专家组，分模块对 SY-1530 临床申报材料中的所有模块都进行了原始记录的核查，核查方式包括但不限于，比对原始记录本数据和申报数据，查验公司购买试剂的记录、使用情况及与试验记录本的比对等。此外，药监局专家还对公司进行了现场问询和答辩。

经与北京市药监局核查人员访谈确认，经过上述严格的核查后，北京市药监局确认临床前数据不存在真实性问题，并上报国家药监局新药审批中心（CDE），由新药审评中心（CDE）向公司下发 SY-707、SY-1530 临床试验批件。

六、报告期内上述科研课题项目涉及政府经费较少，对公司经营不产生重大影响，公司实际控制人对上述事宜出具相关承诺函

上述国家及北京市科研课题在报告期内涉及的政府科研经费合计为1,721.27万元，其中公司作为课题责任单位的科研课题涉及经费合计为990.00万元（均已完成数据一致性核实），对公司生产经营及财务业绩不产生重大影响。

报告期内国家及北京科研课题项目递延收益及计入摊销情况

单位：万元

项目	期初递延收益	报告期内新增补助	报告期内计入摊销金额	期末递延收益
作为课题责任单位牵头的课题				
抗癌 1 类创新药 Bcl-2 选择性抑制剂 CT-3120 的临床前研究	16.67	-	16.67	-
抗肿瘤新药 SY-5007 的临床前研究	-	390.00	0.17	389.83
三代 ALK 抑制剂 CT-3505 治疗非小细胞肺癌的临床 I 期药物研究与开发	-	500.00	500.00	-
ALK/FAK/Pyk2 抑制剂 CT-707 的临床研究	256.55	100.00	355.92	-
小计	273.22	990.00	872.76	389.83
作为课题参与单位参与的课题				
治疗糖尿病 1 类新药 DPP-4 抑制剂 TQ-F3083 的临床研究	-	227.45	-	227.45
ALK/C-MET 靶向抗肿瘤 1 类新药 TQ-B3139 的临床研究	-	102.36	-	102.36
靶向抗肿瘤 1 类新药 IDH2 突变抑制剂 TQB3455 的临床研究	-	101.46	-	101.46
抗肿瘤个体化小分子药物及其伴随诊断的研发	-	300.00	-	300.00
小计	-	731.27	-	731.27
合计	273.22	1,721.27	872.76	1,121.10

同时，公司实际控制人李文军对上述事宜出具承诺函：“若发行人的临床在研管线和申请及提交的国家级、北京市科研项目因数据真实性问题导致国家科技部、北京市科委等课题主管部门或国家药监局、北京药监局等药品监管机构对发行人进行处罚或追缴科研项目补助资金，导致发行人遭受损失，本人承诺将及时、足额对发行人做出补偿，确保发行人不因此遭受损失。”

七、中介机构核查意见

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师履行了以下核查程序：

- 1、查阅了公司国家和北京市科研课题项目申请材料及原始数据底稿；

- 2、查阅了独立第三方弗若斯特沙利文出具的核查报告；
- 3、取得了公司及实际控制人出具的临床在研管线及报告期内申请及提交的科研项目的临床前及临床数据不存在数据造假的承诺函，以及实际控制人出具的关于如因此导致发行人产生损失进行补偿的承诺函；
- 4、访谈了北京药监局相关核查人员；
- 5、访谈了公司药化、生物、药代药动、工艺、临床业务负责人。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：发行人采取客观、权威的核查手段验证赛林泰、发行人在国家和北京市的科研项目数据情况；公司核心临床在研管线对应的国家和北京市科研项目和报告期内取得政府补助的国家和北京市科研项目的实验数据与原始实验数据一致，不存在科研数据造假情况；保荐机构、发行人律师及外部独立第三方核查机构共同开展相关核查，具备核查能力。

（本页无正文，为《首药控股（北京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市发行注册环节二次反馈意见落实函之回复》之签字盖章页）

首药控股（北京）股份有限公司



2022年10月17日

发行人董事长声明

本人已认真阅读首药控股（北京）股份有限公司本次发行注册环节反馈意见落实函回复报告的全部内容，确认发行注册环节反馈意见落实函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性承担相应法律责任。

董事长签名：




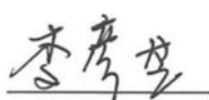
李文军

首药控股（北京）股份有限公司

2022年10月17日



(本页无正文，为《首药控股（北京）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市发行注册环节二次反馈意见落实函之回复》之签字盖章页)

保荐代表人签名： 
杨慧泽 李彦芝



关于本次发行注册环节反馈意见落实函回复报告的声明

本人作为首药控股（北京）股份有限公司保荐机构中信建投证券股份有限公司的董事长，现就本次发行注册环节反馈意见落实函回复报告郑重声明如下：

“本人已认真阅读首药控股（北京）股份有限公司本次发行注册环节反馈意见落实函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，发行注册环节反馈意见落实函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性承担相应法律责任。”

保荐机构董事长签名：



王常青

中信建投证券股份有限公司

2022年1月17日

