



关于力品药业（厦门）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

保荐机构（主承销商）



（上海市广东路 689 号）

上海证券交易所：

贵所于 2022 年 9 月 21 日出具的上证科审（审核）（2022）404 号《关于力品药业（厦门）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。力品药业（厦门）股份有限公司（以下简称“力品药业”、“发行人”或“公司”）与海通证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、北京市中伦律师事务所（以下简称“发行人律师”）、普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）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，并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，除特别说明者外，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（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

问题 1.关于发行人主要产品的市场空间	3
问题 2.关于发行人改良型新药核心技术	46
问题 3.关于无形资产与开发支出	54
问题 4.关于资产减值	70
问题 5.关于收入确认	101
问题 6.关于成本及研发费用	116
问题 7.关于其他	122

问题 1.关于发行人主要产品的市场空间

1.1

根据首轮问询回复：1) 化疗包括住院化疗、门诊化疗和居家化疗，口颊膜剂型主要在居家化疗场景具有优势。居家化疗的需求日益凸显，预计使用比例将继续提高。2) 多塞平平片个体差异大，在疗效方面不稳定，限制了患者的使用。口颊膜剂量合理、生物利用度高等特点可以满足患者关于安全性的需求。3) 阿立哌唑口溶膜能够在患者舌上迅速溶解，具有无需吞药的特点，可以解决精神分裂症患者不受自主控制、不能主动吞药等问题。除口溶膜外，口崩片也具有无需吞服的特点。目前已有多款口崩片上市，且已纳入集采。4) 相比于参比试剂，帕洛诺司琼口颊膜 AUC 相似但 Cmax 偏低，PK 行为发生变化，因此需开展 III 期临床研究。多塞平口颊膜和阿立哌唑口溶膜已有的研究结果表明其与参比试剂生物等效，因此豁免 II 期和 III 期临床试验。5) 2020 年，中美两国化疗止吐药市场规模分别为 43.0 亿元和 7.7 亿美元。其中第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂的市场份额占比均超过 70%。帕洛诺司琼分别于 2003 年和 2005 年在美国和中国获批。发行人认为，帕洛诺司琼上市时间较晚且剂型较为有限，因此市场扩容需要时间。多塞平目前尚未在国内获批用于治疗睡眠维持困难，2020 年美国失眠药物市场规模为 7.7 亿美元，其中多塞平的市场占有率约为 7.8%。中美两国精神分裂症药物市场规模分别为 72.7 亿元和 10 亿美元，其中阿立哌唑的市场占有率分别为 13.9%和 8.3%。化疗止吐、睡眠维持困难以及精神分裂症药物市场已有数量众多的已上市品种。如阿立哌唑中国已上市 12 款产品，美国已上市 7 款产品。6) 发行人相关产品的治疗费用预计远高于竞品。发行人披露阿立哌唑相关竞品已纳入集采。公开信息显示，帕洛诺司琼口颊膜及多塞平口颊膜部分竞品目前亦有被纳入集采。

请发行人说明：（1）住院、门诊和居家化疗在化疗治疗中的地位和占比情况，居家化疗的需求日益凸显、使用比例将继续提高的具体体现。居家化疗情形下，呕吐程度、呕吐风险和治疗需求相对于住院和门诊化疗是否明显较低；口颊膜在居家化疗场景面对的市场竞争情况，相对于其他剂型是否有明显优势及其体现；（2）第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂仍占有较大市场的原因和合理性，不同代际 5-HT₃ 受体拮抗剂的疗效和安全性是否有较大差异；（3）帕洛诺司琼口

颊膜相比于参比试剂 AUC 相似但 Cmax 偏低的具体含义，对其有效性和安全性以及后续市场拓展的影响；（4）多塞平口颊膜改良及其效果主要体现在有效性、安全性还是依从性，相关改良是否仅针对多塞平片自身的缺陷，在失眠症整体市场中相对于其他治疗药物是否具有明显优势及其体现；（5）精神分裂症患者的用药时间和方式，是否在不自主控制、不能主动吞药的发病时点才服用药物；结合患者的实际用药需求，说明口溶膜在依从性方面相对传统口服剂型或口崩片等新剂型是否具有明显优势及其体现；（6）多塞平口颊膜和阿立哌唑口溶膜与其参比试剂生物等效，则其在有效性或安全性方面相对于原有药品是否具有优势及依据；（7）结合公司主要改良型产品对应的原有药品存在的不足，公司相关药品在有效性、安全性或依从性方面进行改良的具体成果，目标患者对于相关改良的实际需求，以及改良后相关药品相对整体目标市场中其他类型竞品的优劣势，进一步说明公司主要改良型药品在整体目标市场中是否具有明显临床优势和市场竞争能力；（8）结合公司相关产品的临床优势和市场竞争能力、产品价格以及目标市场的市场规模、竞争情况等因素，分析说明公司相关产品的市场空间；（9）清晰列示目前公司主要在研改良型新药目标市场规模以及主要竞品的销售情况，说明中美两国具有代表性的改良型口腔膜剂新药销售情况；（10）未开展 II 期或 III 期临床试验的改良型新药研发取得阶段性成果的体现。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）住院、门诊和居家化疗在化疗治疗中的地位和占比情况，居家化疗的需求日益凸显、使用比例将继续提高的具体体现。居家化疗情形下，呕吐程度、呕吐风险和治疗需求相对于住院和门诊化疗是否明显较低；口颊膜在居家化疗场景面对的市场竞争情况，相对于其他剂型是否有明显优势及其体现

1、住院、门诊目前在院内化疗中占主要地位，其中门诊比例不断提高；居家化疗作为更为灵活、方便、友好的院外化疗方式，应用需求日益凸显，使用比例呈上升趋势，并预计进一步提高

（1）住院、门诊和居家化疗在化疗治疗中的地位及占比

化疗作为适用多个癌种（消化道的肝癌，胆囊癌，胰腺癌，胃癌，肠癌等，

以及非消化道恶性淋巴瘤、小细胞性肺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤等），覆盖治疗期广、普适度较高的常规性疗法，一直是肿瘤治疗方案的重要组成部分。临床医生根据病人的情况制定相应化疗方案，再根据化疗方案的特点分别采取住院、门诊和居家化疗的方式。

目前化疗药主要通过注射给药，药物直接由静脉进入病人体内，快速代谢循环，对病人机体总体上都有较强的致吐性，多为中高度致吐风险，例如顺铂，应用于治疗卵巢癌、鼻咽癌等，致吐风险超过 30%；且注射给药对于操作人员、设施、环境、副反应干预均有较高要求。基于上述特点，住院、门诊等院内化疗目前仍占主要地位，居家化疗方案受限。但近年来，随着治疗技术提高、治疗理念更新、医院资源日趋集约化使用，门诊比例快速提高，而门诊化疗通常还需要患者在居家后继续化疗，因此居家化疗的比例开始呈上升态势。

根据《Cost Differences for Oncology Medicines Based on Site of Treatment》，2004 年-2014 年，美国院内化疗中的住院比例从 94% 大幅降至 57%，患者化疗受到的限制降低，治疗体验的友好度上升，口服化疗药的增加又进一步优化了此情况。根据《Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer》，临床上 77% 的肿瘤患者更倾向接受口服化疗方案，61.7% 的患者担心注射化疗带来的疼痛、血管损伤，63.1% 的患者不满于在院等待时间太长。临床据此充分考虑患者实际需要，在以注射化疗为基础的情况下，尽可能增加口服药物的参与程度，并匹配相应的化疗止吐方案，提高了居家化疗可行性、可及性，对院内化疗方案形成了有益的补充、延伸和丰富。

（2）居家化疗的需求日益凸显、使用比例将继续提高的具体体现

居家化疗具有更好的灵活性、便捷性、友好性，其需求天然存在于患者和临床医生群体，但长期受限于化疗技术、治疗理念、止吐药物的发展水平，一直未被充分发掘和满足。近年来，随着化疗药物和治疗理念的快速发展、CINV 药物的相应发展，居家化疗方案面临的技术应用瓶颈逐步突破，已能够进行给药和止吐。例如，在化疗 21 天疗程内，每 1 天或 2 天口服中度致吐的化疗药物+中度 CINV 药物防吐，可在非院内环境下维持治疗。总体上，居家化疗发挥的作用日益提高，居家治疗的需求持续得到发掘。具体如下：

根据 2014 年《肿瘤患者口服化疗药物的研究进展》，随着卡培他滨、易瑞沙等口服化疗药物的广泛应用，很多肿瘤患者实现了居家治疗，减少了就医次数和医疗费用，避免了静脉化疗中央静脉置管的并发症；根据 2015 年《Safe Chemotherapy in The Home Environment》，基于患者偏好、医疗保健服务的成本效益和对肿瘤治疗需求的发展，在家中口服和静脉化疗已成为治疗癌症患者的常见干预措施；根据 2018 年《Safety and Feasibility of Home-Based Chemotherapy》，对于 2007-2010 年接受结肠癌根治性手术且有资格接受卡培他滨和奥沙利铂辅助治疗的患者进行分组研究后，结果显示在 145 个周期(99.3%)中，患者对于居家化疗感到安全，表明居家化疗的可行性和安全性；根据 2021 年《癌症患者居家口服化疗用药安全管理的研究进展》，口服化疗的优势在于居家治疗可减轻对日常工作和生活的影响，通常作为患者优选。

化疗药物开发数量也体现了非院内化疗的趋势，根据 NCCN 指南，2017 年中高致吐性口服化疗药为 16 个，注射化疗药为 36 个，2022 年口服化疗药增加至 28 个，增加 42.9%，注射化疗药增加至 43 个，增加 16.3%。口服化疗药数量的快速增长，有助于居家化疗场景的深化。

2、主流化疗方案下，居家化疗与住院、门诊在呕吐程度、呕吐风险和治疗需求方面的对比情况

伴随化疗的 CINV 程度从轻度-低度-中度-高度不等；化疗药物的方案与致吐风险紧密相关，并决定了止吐需求的程度、阶段、持续周期，最终决定了临床上对于 CINV 药物方案的考虑设计。

总体上，具有以下特点：1、出于对治疗效果、安全性及患者躯体情况的综合考虑，大部分化疗为在院内（住院、门诊）的注射给药，致吐性风险多覆盖轻度-中度-高度级别；2、居家化疗考虑患者的实际需要和客观条件（耐受性、安全性、生活质量等），多采用轻微-低度-中度致吐风险的口服化疗药物；3、随着化疗方案进一步丰富、灵活，CINV 药物亦需要满足多种场景（院内及居家）、多个阶段（早期-晚期）的止吐需求。

具体如下：

（1）化疗方案的设计原则

化疗方案首要考虑对于癌细胞的杀伤抑制能力，因此，临床上一般同时给予多种化疗药物（联合化疗），而非依托单个药物的作用；癌症的类型则决定了应用哪种药物、哪种联合方案，以及多大剂量。

1) 胃癌方面，一线化疗方案以氟尿嘧啶类药物为基础，联合铂类和（或）紫杉类组成两药或三药化疗方案，疗程间隔 14 天或 21 天或 28 天、持续时间 4-6 个月；2) 肺癌方面，一线化疗方案为标准的含铂两药方案，联合铂类和紫杉醇或长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛、单抗药物（卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗等）等进行两药化疗，疗程间隔 21 天、持续时间 4-6 个周期；3) 肝癌方面，一线治疗包括：阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗、多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、FOLFOX4 方案系统化疗。以 FOLFOX4 方案系统化疗为例，疗程间隔 14 天，持续时间 6 个月；4) 乳腺癌方面，HER-2 阳性乳腺癌一线化疗方案为多西他赛联合卡铂两种化疗药物，配合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗的双靶治疗，疗程间隔 21 天、持续 6 个周期，或多西他赛联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗化疗，疗程间隔 21 天、持续 4-6 个周期；三阴性乳腺癌一线化疗方案为多西他赛联合多柔比星、环磷酰胺化疗，疗程间隔 21 天、持续 6 个周期。

化疗方案亦涵盖了不同场景、不同阶段下的用药。化疗的用药目标，决定其首先需要在院内通过注射给药，一般发生在每个疗程的开始阶段；疗程内的居家时间，则可以口服化疗药物继续获得治疗。目前，80%的癌症治疗方案都包含了口服化疗药居家服用的情况。例如，在胃肠道癌症的治疗方案中，超 90% 都会涉及到居家使用的口服化疗药卡培他滨等。

（2）化疗方案的致吐情况

化疗方案对应高度、中度、低度和轻微 4 个致吐风险等级。其中，住院和门诊化疗应用的注射剂化疗药物多为轻微-低度-中度-高度致吐风险，例如顺铂，应用于卵巢癌、鼻咽癌等；居家场景使用的口服化疗药物多为轻微-低度-中度致吐风险，例如卡培他滨，应用于结直肠癌、乳腺癌、胃癌等癌种。

虽然注射剂化疗药物中中高风险止吐药物较口服化疗药物更多，但口服化疗药物引起的呕吐（即便较为轻微）同样需引起重视，系因为肿瘤患者本身健康状

况差，若居家发生呕吐，很容易出现水、电解质紊乱的相关并发症，导致自理能力下降、营养缺乏、厌食、体力下降、伤口裂开及食管黏膜撕裂等不良后果，并对患者心理造成不利影响，因此止吐仍然是十分必要的。

随着适合居家使用的口服化疗药物的增加，以及 CINV 药物的创新，化疗方案日益丰富、灵活，能够覆盖更多的场景，并良好应对各类止吐需求。

3、5-HT3 受体拮抗剂是多个指南推荐的基础 CINV 药物，亦是主流化疗止吐用药方案中的基础性药物，其口颊膜剂型具有全周期、多场景、便利性等使用特点，在院内情形下，是现有化疗止吐方案的良好丰富和拓展；在居家场景下，口颊膜剂型相对于其他剂型具有明显优势，具有较强市场竞争力

根据 ASCO、NCCN、CSCO 指南及肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识，对于注射和口服化疗方案，均推荐应用 5-HT3 受体拮抗剂和/或 NK-1RA 和/或激素的联合用药进行预防和治疗，包括高度致吐性化疗止吐方案（NK-1RA+5-HT3RA+激素）、含卡铂的中度致吐性化疗止吐方案（NK-1RA+5-HT3RA+激素）、不含卡铂的低度致吐性化疗止吐方案（5-HT3RA+激素）、LEC 方案（5-HT3RA 或激素），5-HT3 受体拮抗剂是指南推荐的各种不同致吐风险化疗方案止吐都需要用到的基础止吐用药。

基于 Dranitsaris 评分系统调整 CINV 用药

	HEC 方案		含卡铂的 MEC 方案		不含卡铂的 MEC 方案		LEC 方案		无致吐药物方案	
ESMO-MASCC 指南推荐	三联止吐方案 (NK-1 RA +5-HT ₃ RA+激素)		三联止吐方案 (NK-1 RA+5-HT ₃ RA+激素)		二联止吐方案 (5-HT ₃ RA+激素)		5-HT ₃ RA 或激素		无	
Dranitsaris 评分	≥16	<16	≥16	<16	≥16	<16	≥16	<16	≥16	<16
	极高风险	高风险	中风险 (含卡铂)	中风险 (不含卡铂)	中风险 (不含卡铂)	中风险 (不含卡铂)	低风险	低风险	低风险	无风险
依据评分所做的后续 CINV 预防推荐	四联止吐方案 (奥氮平 +NK-1 RA+5-HT ₃ RA+激素)	三联止吐方案 (NK-1 RA+5-HT ₃ RA+激素)	三联止吐方案 (NK-1 RA+5-HT ₃ RA+激素)	二联止吐方案 (5-HT ₃ RA+激素)	二联止吐方案 (5-HT ₃ RA+激素)	二联止吐方案 (5-HT ₃ RA+激素)	5-HT ₃ RA 或激素	5-HT ₃ RA 或激素	5-HT ₃ RA 或激素	无

资料来源：ESMO-MASCC 指南；《化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识（2018 年版）》

NK-1 拮抗剂的止吐机理与 5-HT3 受体拮抗剂不同，在应对呕吐各阶段上具有协同互补效应，故临床上常采用两者联合用药方案。因此，公司产品盐酸帕洛诺司琼口颊膜主要与其他 5-HT3 受体拮抗剂竞争，如盐酸帕洛诺司琼胶囊，昂丹司琼口溶膜，格拉司琼透皮贴剂以及奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊等。盐酸

帕洛诺司琼口颊膜的优势具体如下：

A. 与盐酸帕洛诺司琼胶囊相比，盐酸帕洛诺司琼口颊膜避免了吞咽困难、胃肠道刺激或不适合给药等情况，依从性显著提高。

B. 与昂丹司琼口溶膜相比，盐酸帕洛诺司琼口颊膜用于化疗急性和延迟性止吐治疗的疗效和安全性总体更优，且不经过胃肠道，避免相关刺激。

C. 与格拉司琼透皮贴剂相比，盐酸帕洛诺司琼口颊膜 PK 参数个体变异度小（范围为 19-27%），而格拉司琼透皮贴的 PK 参数个体变异度非常大（范围为 170%-173%）。格拉司琼透皮贴剂需提前 24 小时用药，且长期贴皮，使用便利性差，口颊膜提前 1 小时用药且若干分钟即吸收完毕，使用便利性强。

D. 与奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊相比，从制剂来看，奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊是复方制剂，每粒硬胶囊含奈妥匹坦 0.3g（0.1g/片×3 片）和盐酸帕洛诺司琼 0.5mg（以 $C_{19}H_{24}N_2O$ 计，软胶囊 1 粒），因此，该复方制剂实际为盐酸帕洛诺司琼与奈妥匹坦联合用药。盐酸帕洛诺司琼口颊膜与奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊相比，优势如下：

a) 避免了口服剂型因呕吐出胃肠道而降低药效、依从性低的情况。适用人群更广泛，使用更便捷，患者依从性更高。

b) 奈妥匹坦是一种 CYP3A4 的中度抑制剂，可使属于 CYP3A4 底物的化疗药物多西他赛和依托泊苷的暴露量分别增加 37% 和 21%，可能会导致 CYP3A4 底物的化疗药物多西他赛、伊立替康、依托泊苷等在患者中的毒性增加，还可能影响须通过 CYP3A4 代谢活化的化疗药物的效果，在一定程度上限制了奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊的普适性。盐酸帕洛诺司琼口颊膜无上述使用限制。

c) 说明书显示，奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊在头痛、虚弱、疲劳、消化不良、便秘、皮肤红斑方面的不良反应发生率较帕洛诺司琼更高。

（二）第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂仍占有较大市场的原因和合理性，不同代际 5-HT₃ 受体拮抗剂的疗效和安全性是否有较大差异

1、第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂上市早、药物类型及剂型均较为丰富、商业化时间长，已积累较好的市场接受度和医院使用惯性；第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂

目前仅盐酸帕洛诺司琼，其主要的注射剂型已取得较好的市场渗透，胶囊剂的使用情况逐步增加，相关创新剂型正在临床开发中

第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂上市早、药物类型及剂型丰富，例如 FDA 分别于 1992 年、1993 年、1997 年批准昂丹司琼注射剂（ZOFRAN/葛兰素史克）、格拉司琼注射剂（KYTRIL/罗氏制药）、甲磺酸多拉司琼注射剂（ANZEMET/US PHARM HOLDINGS）上市，国内方面于 2003 年批准昂丹司琼注射剂（葛兰素史克）、格拉司琼注射剂（罗氏制药）上市。第一代药物商业化时间长，制药厂商综合实力雄厚，已积累较好的市场接受度和医院使用惯性。

第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂目前仅帕洛诺司琼，其注射剂原研药（ALOXI/瑞士生物制药集团赫尔森集团）于 2003 年获 FDA 批准上市，国内注射剂（齐鲁制药）于 2008 年获得批件。此后，胶囊剂于 2008 年在美国上市，2015 年在中国上市，目前口腔膜创新剂型由发行人在中美申报研发。

鉴于 5-HT₃ 受体拮抗剂是指南推荐的 CINV 药物，也是多种主流化疗方案搭配的止吐药物方案，因此整体市场占有率将具有相当的优势。而在第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂种类少、上市时间晚的情况下，基于 5-HT₃ 受体拮抗剂的代际划分，第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂的市场占比目前较大，系具有合理性。而从药物单品而言，2020 年的米内网样本医院帕洛诺司琼市占率排名第二，充分体现了竞争优势。

2、不同代际 5-HT₃ 受体拮抗剂在作用靶点机制上相同，但第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂亲和力更好、半衰期更长，化合物的药物机制更优；具体的疗效及安全性，亦与剂量、剂型相关

第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂帕洛诺司琼比第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂如格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼，具有更强的 5-HT₃ 受体结合力（大约为 30-100 倍），体内半衰期更长（大约 40 小时），对化疗后的急性呕吐和延迟性呕吐的疗效均优于第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂，同时副作用更少，化合物的药物机制更优。

文献《Recent advances in antiemetics: new formulations of 5HT₃-receptor antagonists》显示，盐酸帕洛诺司琼预防 CINV 的急性期（给予抗肿瘤药物 0-24 小时）完全缓解率（CR）约为 70.4%-81.0%，高于第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂格

拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼（52.9%-73.3%）；盐酸帕洛诺司琼预防 CINV 的延迟期（给予抗肿瘤药物 24-120 小时）及全程（给予抗肿瘤药物 0-120 小时）CR 分别约为 62.5%-65.4%，58.8%-59.3%，同样均显著优于第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼（分别为 38.7-44.5% 和 33-38.1%），表明盐酸帕洛诺司琼在 CINV 急性、延迟性、全程的预防和治疗方面，疗效均优于第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂。

5-HT₃RA 疗效比较汇总

		第二代 5-HT ₃ RA	第一代 5-HT ₃ RA		
药物		帕洛诺司琼	昂丹司琼	格拉司琼	多拉司琼
半衰期 (h)		40	3.5-5.5	9	7.3
IC ₅₀		31.6 nM	4.90 nM	1.44 nM	20.0 nM
5-HT ₃ 受体亲和力		强	弱	弱	弱
疗效 ¹	急性期 CR	81.0%	57%	73.3%	52.9%
	延迟期 CR	65.4%	38.9%	44.5%	38.7%
	全程 CR	59.3%	33%	38.1%	34%

注：来源于原研药临床试验数据

副反应方面，第一代 5-HT₃RA 昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼存在较多常见不良反应，包括头痛、便秘、腹泻、嗜睡、衰弱、AST/ALT 升高等，不良反应发生率较高，例如均有较高概率导致头痛（发生率 14%-16%）。此外，第一代 5-HT₃RA 较易导致 QTc 间期延长（心脏复极延迟，反映了心电异常，通常与心律失常敏感性增高密切相关），FDA 曾因此停用了昂丹司琼 16mg 以上剂量，撤回了对多拉司琼注射剂用于预防和治疗 CINV 的批准。

第二代 5-HT₃RA 盐酸帕洛诺司琼不良反应更少，主要为头痛和便秘，发生率更低；且盐酸帕洛诺司琼相比第一代 5-HT₃RA，对心脏 QTc 间期影响更小。

因此，盐酸帕洛诺司琼具有显著的安全性优势。

（三）帕洛诺司琼口颊膜相比于参比试剂 AUC 相似但 C_{max} 偏低的具体含义，对其有效性和安全性以及后续市场拓展的影响

1、AUC 相似但 C_{max} 偏低的含义

AUC 和 C_{max} 是重要的药物动力学 (PK) 参数。其中, AUC 是血药浓度-时间曲线下面积, 代表药物在人体中吸收利用的程度和暴露特性; C_{max} 是给药后的血药浓度最高值, 反映药物在体内吸收快慢和吸收程度。

参考国家药品审评中心发布的电子刊物文献《生物等效性试验和等效性判定标准》记载, 如果循环系统的药物暴露差别在 20% 以内, 将不会对临床治疗效果产生显著影响, 且 FDA、NMPA、EMA、日本厚生省和世卫组织都以 AUC 和 C_{max} 90% CI 介于 80.00%~125.00% 范围作为的等效性判定标准。参考以上等效性标准, 改良型新药关键药代(PK)参数 AUC 和 C_{max} 比值范围在 80.00-125.00%, 可认为两者 PK 参数相似, 即达到等效。

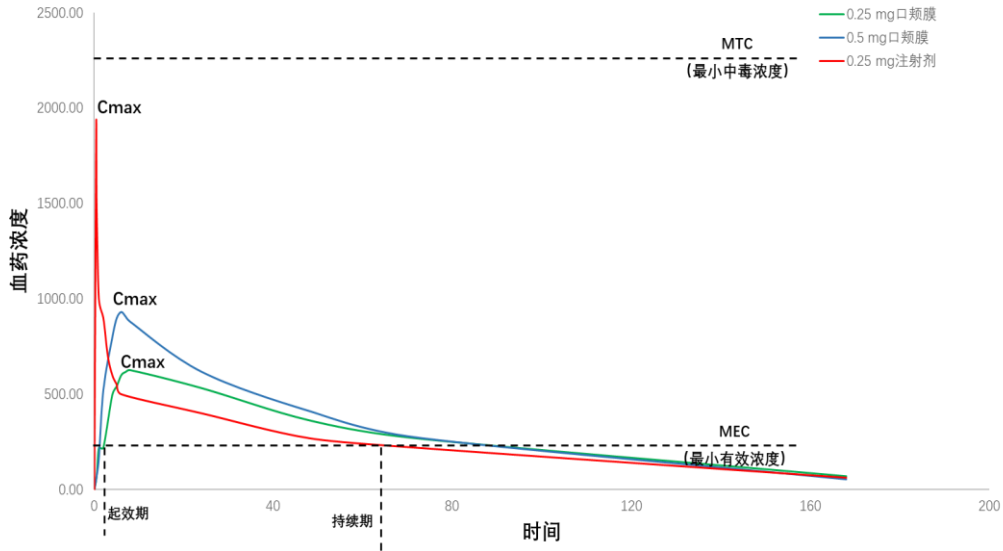
发行人盐酸帕洛诺司琼口颊膜 II 期临床试验 PK 数据显示, 0.25mg、0.5mg 盐酸帕洛诺司琼口颊膜和参比制剂 0.25mg 盐酸帕洛诺司琼注射剂的 AUC 分别为 44625.30h*pg/mL, 49094.12h*pg/mL 和 41921.37h*pg/mL, C_{max} 分别为 647.13pg/mL, 946.96pg/mL 和 2375.72pg/mL, 计算可得, 0.25mg 和 0.5mg 口颊膜相比参比制剂 0.25mg 注射剂的 AUC 比值分别为 106.45% 和 117.11%, C_{max} 比值分别为 27.24% 和 39.86%。因此, AUC 相似, C_{max} 偏低。

2、对其有效性和安全性以及后续市场拓展的影响

(1) 盐酸帕洛诺司琼口颊膜与注射剂具有相似的疗效

根据 FDA《药物暴露量-效应关系研究指导原则》, 暴露量-效应数据可作为支持疗效的初步依据。据此, 口颊膜与注射剂 AUC 相似, 表明体内药物暴露量相似, 可推测与原研药注射剂具有相似的疗效。

C_{max} 方面, 根据 PK 数据, 帕洛诺司琼口颊膜在用药后 1 小时血药浓度达到 488pg/mL, 5-HT₃RO 可达到 90%, 与注射剂用药后 30 分钟血药浓度 667.37pg/mL 相似, 且帕洛诺司琼口颊膜给药后 1 小时-96 小时, 血药浓度维持在 188pg/mL 以上, 仍在有效浓度范围内。因此, 虽然帕洛诺司琼口颊膜相比于参比试剂 C_{max} 偏低, 但不影响帕洛诺司琼口颊膜的疗效。



II 期临床试验有效性结果显示，0.25mg 和 0.5mg 盐酸帕洛诺司琼口颊膜与 0.25mg 盐酸帕洛诺司琼注射剂的主要疗效终点指标急性期 CR（完全缓解率，化疗后无呕吐，且无需补救治疗的患者/全部患者*100%）分别为 57.1%、50.0%和 60.0%，根据 FDA 公布的原研药临床数据，盐酸帕洛诺司琼注射剂 CR 范围在 40-63%均属于有效，由此可表明 0.25mg 和 0.5mg 盐酸帕洛诺司琼口颊膜与 0.25mg 盐酸帕洛诺司琼注射剂具有相似的疗效。

（2）盐酸帕洛诺司琼口颊膜安全性更高

从药时曲线可知，注射剂 C_{max} 更高，更接近中毒浓度，可推测盐酸帕洛诺司琼口颊膜相比盐酸帕洛诺司琼原研药注射剂具有安全性优势。II 期试验安全性结果也显示，盐酸帕洛诺司琼口颊膜安全性和耐受性良好，与注射剂相比，降低了 QTc 间期延长的心血管安全性风险。证明盐酸帕洛诺司琼口颊膜相比于注射剂具有更好的安全性。

参考（Mitigation of Adverse Clinical Events of a Narrow Target Therapeutic Index Compound through Modified Release Formulation Design: An in Vitro, in Vivo, in Silico, and Clinical Pharmacokinetic Analysis），调释制剂最重要的应用是保持平稳的血药浓度，以消除由血药浓度波动引起的不良事件，硝苯地平和奥昔布宁缓释制剂正是使用该策略改善安全性的典型示例。BMS-914392 也是因过高的 C_{max} 可能会导致产生临床不良反应，且该不良反应与高 C_{max} 呈相关性，BMS 公司为此开发了调释制剂降低 C_{max} 并保持总暴露量，以消除不良反应并推动了进

一步的临床试验的开发。

(3) 基于良好的有效性及安全性，口颊膜能够依托突出的依从性优势，形成较强的市场竞争力

在已显示的与注射剂相似的疗效、更好的安全性的基础上，口颊膜在依从性方面具有突出的临床优势，具体包括：院内和居家的广泛应用场景、便捷无创的使用方式、更加广泛的适用人群等。该等优势双向优化了医生和患者的使用，摆脱了使用条件的限制，集约了院端资源效率，提升了化疗病人体验，且能够实现化疗方案向居家端延伸，带来较大的实际获益，提高市场竞争力。

(四) 多塞平口颊膜改良及其效果主要体现在有效性、安全性还是依从性，相关改良是否仅针对多塞平片自身的缺陷，在失眠症整体市场中相对于其他治疗药物是否具有明显优势及其体现

1、多塞平口颊膜改良系依托于多塞平的药物综合优势，针对原有药物片剂的缺陷进行改良，以优化多塞平药物的依从性、安全性、疗效的稳定性

多塞平化合物在应对失眠症上具有药物方面的综合优势，但目前尚无特别好的剂型以发挥其临床优势，其在美国上市的原研药盐酸多塞平为片剂，存在生物利用度低、疗效稳定性在个体间差异大、服药时间条件苛刻（进食 3h 后才能服药）等缺陷，对实际应用造成了诸多限制。

公司基于多塞平药物分子方面的优势，判断其在失眠症领域将具备较大的剂型创新价值和必要性，经研究后选择改良为口颊膜。该产品能避免首过效应、降低肝脏毒性、避免胃肠道不良反应及个体间吸收差异引致的疗效不稳定、不受进食时间限制，大幅提高了依从性、安全性和疗效稳定性。

2、在失眠症整体市场中相对于其他治疗药物具有明显优势

在失眠症整体市场中，盐酸多塞平口颊膜产品与主流竞品类型（右佐匹克隆片、苏沃雷生片、唑吡坦片等）相比，在依从性、安全性、疗效稳定性方面具有明显优势，具体见本题“（七）/2/（4）与主要竞品相比的优劣势”。

(五) 精神分裂症患者的用药时间和方式，是否在不自主控制、不能主动吞药的发病时点才服用药物；结合患者的实际用药需求，说明口溶膜在依从

性方面相对传统口服剂型或口崩片等新剂型是否具有明显优势及其体现

1、精神分裂症是终生伴随的疾病，需要长期、定期用药，并非有症状或急性发作时才干预；该疾病以精神活动和环境不协调为主要特征，患者通常意识清晰，智能尚好，并非不能自控或不能主动吞药，其治疗重点在于高度贴合疾病特点，对患者进行给药方式上的“哄骗”

（1）精神分裂症的主要特点、症状

精神分裂症是一种进展性、慢性迁延的重型精神障碍，以精神活动和环境不协调为特征。患者具有思维、情感、行为等多方面的障碍，但多数意识清晰，智能尚好，部分病人可出现认知功能损害。该疾病多起病于青壮年时期，常缓慢起病，病程迁延，有慢性化倾向和终身伴随的可能，需要长期治疗。

精神分裂症多隐匿性起病，急性起病情况较少。疾病发展分为前驱期、发展期及慢性阶段。前驱期症状主要包括：抑郁、焦虑、易激惹、社交退缩、睡眠和食欲改变、身体疼痛、消化道症状等；进入发展期后，患者会出现明显的感觉和知觉方面的障碍（如幻觉、错觉等）、思维障碍如妄想、情感障碍如淡漠、激惹等。该阶段患者通常认识不到这些精神症状是不正常的，常否认其患病事实并拒绝治疗；急性发展期后，一旦未经充分的系统治疗，病情就开始常态化、慢性化，继而出现外界印象中的常见精神分裂症症状，比如呆滞、语言混乱、情绪默然、失去自理能力、生活功能严重受扰。

虽然大众对于精神分裂症的了解主要停留在慢性阶段，但疾病实际发展时间要远早于此，而患者在隐匿期也仍然具有清晰的意识和认知，能够自我控制。因此，在较早时期即应该医学干预，给予合适的药物治疗，以达到更好效果并帮助病人最大限度克服精神障碍，维持正常人生活。

（2）精神分裂症的用药策略

鉴于精神分裂症患者具有配合性差的特点，因此在用药设计、给药策略上需要充分考虑依从性。具体而言：

1) **精神分裂症患者的用药时间**：精神分裂症复发率、致残率都较高，药物治疗是其首选的医学干预措施。药物治疗应系统而规范，强调早期、足量、足疗

程，注意单一用药原则和个体化用药原则，通常要求终生使用药物治疗。

精神分裂症用药目前以第二代抗精神分裂症药物为主。第一代抗精神分裂药物由于过度镇静、心血管和自主神经、迟发性运动障碍等方面的不良反应，会降低患者耐受程度，以致影响服药依从性并增加复发率，不适合作为长期药物。第二代抗精神病药物一般不影响患者的认知功能，不良反应相对较小，在依从性上优于第一代药物，是精神分裂症的一线药物。

另一方面，第二代抗精神病药物虽然不良反应优于第一代，但仍会引起高泌乳素血症，氯氮平则容易引起抗胆碱能作用，氯氮平、奥氮平易引起体重、血糖及血脂异常。阿立哌唑属于疗效、副作用平衡较好的第二代药物。

2) 精神分裂症患者的用药方式：精神分裂症治疗分为急性期、巩固期、维持期 3 个治疗阶段，通常采取差异化的药物治疗措施。急性期间，口服药是治疗的首选剂型，在特殊情况下配合其他剂型使用；巩固期或维持期用药在医护或监护人监督下，由患者自行服下，并由医护/监护人监督。鉴于藏药、拒绝吞药等患者常见行为，以及监护人员的局限性，需要合适的药物让藏药难以实现或能够“哄骗”患者吞服。

3) 规律性、长期性用药是重点，并非在症状发作和不受控制时才服药。大多数情况下，患者意识清醒，能够自控和自主吞服药物，只是由于疾病影响倾向于拒绝服药，且经常吐药、藏药，导致实际服药量 \leq 处方药量的 75%。据统计，患者不依从服药的比率为 20%~89%，平均约 50%，依从性随着时间推延逐渐降低，而低依从性与精神分裂症患者复发、再入院、自杀风险的升高显著相关。因此，药物设计的一大重点在于引导患者规律性、长期性用药。

2、结合患者的实际用药需求，说明口溶膜在依从性方面相对传统口服剂型或口崩片等新剂型是否具有明显优势及其体现

目前精神卫生服务主要集中在医院内，精神康复资源尚十分匮乏，90%以上的精神分裂症患者居住在家中，在长期带病过程中需要自己及其监护人对疾病进行管理，因此在疾病诊断比率、针对性的药物开发、看护资源、康养环境等方面面临诸多的实际临床需求。

就药物而言，医生需要更贴合疾病特点（如藏药、拒绝服药、吐药行为、病情舆论压力等）而开发的药物，以切实提高患者对药物的依从性，提升疗效。换言之，鉴于患者特定行为的不可避免性，药物剂型的创新，需从客观上减少、对冲乃至消除上述行为的影响，患者将不容易在口中藏药，在看护人监督服药的有限时间内，药物即快速溶解；同时，服药需具有隐蔽性，无需借助太多其他资源（如饮水）即可完成溶解吸收，降低患者心理压力。

基于上述目标，口溶膜药物给药后立即粘附于给药部位，与唾液接触后在约30秒内溶解，无需饮水等额外动作，监督期内患者难以欺骗性服药、吐药，相对于其他片剂具有明显优势；与口崩片相比，均有较短的溶解/崩解时间，但膜剂剂型使得其吐药难度更大，携带便利性更好。具体如下：

1) 发病期（急性期、巩固期）：服用片剂或口崩片时，即便在有医护/监护人监督患者服药，并检查是否吞服的情况下，仍普遍存在欺骗性服药的情况，如药物含在嘴里面不下咽，或偷偷吐药。口溶膜能够迅速粘附并溶解，难以直接吐出，易于观察服药情况，可大幅改善患者用药依从性；片剂需要吞咽且在口中异物感的时间比较长，容易被吐出，加剧患者的不配合。口崩片虽崩解速度快，但其作为固体片剂仍可能在崩解前吐出，且有易碎风险。

2) 维持期：此阶段患者可自主控制，但仍存在服药主动性差的问题，口溶膜除前述有着更好的隐蔽性，且相比于需用水吞服的片剂和易碎、便携性差的口崩片，口溶膜具有更优的用药体验和便携性，从而提高患者用药依从性。

（六）多塞平口颊膜和阿立哌唑口溶膜与其参比制剂生物等效，则其在有效性或安全性方面相对于原有药品是否具有优势及依据

1、盐酸多塞平口颊膜

1) 与其参比制剂生物等效，但个体差异更小，表明疗效的稳定性更好

发行人已完成盐酸多塞平口颊膜与原研盐酸多塞平片的I期生物利用度研究，I期结果推算可知0.8mg和1.6mg盐酸多塞平口颊膜的AUC和 C_{max} 与3mg和6mg盐酸多塞平片的比值在80-125%范围内，达到药代动力学上的生物等效，即预期0.8mg和1.6mg盐酸多塞平口颊膜可分别达到美国已获批的3mg、6mg盐酸多塞

平片用于治疗睡眠维持困难失眠患者的疗效。

根据原研药片剂上市前的 I 期 PK 数据，其最大血药浓度 C_{max} 个体间的差异在为 43.7%-79.3%，AUC 的个体间差异为 63.0%-91.7%，均未落在 80-125% 范围内，提示原研片剂存在较大的个体间差异。

发行人产品的 I 期临床试验数据显示，盐酸多塞平口颊膜的最大血药浓度 C_{max} 个体间的差异在为 30.62%，AUC 的个体间差异为 23.44%，服用盐酸多塞平口颊膜的 12 例受试者血药浓度全部（100%）达到药物有效浓度范围（560-1950pg/mL），片剂 25% 低于最低有效浓度（560pg/mL），盐酸多塞平口颊膜个体吸收浓度差异小，且 100% 的受试者达到药物有效浓度，因此，预计盐酸多塞平口颊膜具有更稳定的疗效。

2) 避免肝脏的首过效应，则对肝脏和胃肠道的安全性更高

根据一项盐酸多塞平的回顾性分析《Efficacy and Safety of Low-Dose Doxepin in Depressed Patients Suffering From Insomnia: A Retrospective, Naturalistic Case Series Analysis》，3 名患者在服用盐酸多塞平片后出现肝酶升高，表明盐酸多塞平对肝脏的影响；原研药盐酸多塞平片剂上市前安全性数据提示，失眠患者服用片剂出现恶心的概率为 2%；公司 I 期临床试验显示，参比的盐酸多塞平片剂发生呕吐不良事件概率为 8.3%。

因此，盐酸多塞平口颊膜基于给药方式，从递送机制和现有试验结果上，相比片剂的安全性更好。

2、阿立哌唑口溶膜

公司阿立哌唑口溶膜与参比制剂阿立哌唑片达到生物等效，表明药物在体内药物代谢情况相似，但鉴于精神分裂症的特点，首先需提高患者的有效服药概率才能够发挥药效，基于此，口溶膜相对于片剂具有依从性的明显优势，依从性又提高了有效治疗的概率和安全性，能够保证精神分裂症患者“全病程治疗”的效果，提高患者治疗的临床获益。

（七）结合公司主要改良型产品对应的原有药品存在的不足，公司相关药品在有效性、安全性或依从性方面进行改良的具体成果，目标患者对于相关改

良的实际需求，以及改良后相关药品相对整体目标市场中其他类型竞品的优劣势，进一步说明公司主要改良型药品在整体目标市场中是否具有明显临床优势和市场竞争能力

1、盐酸帕洛诺司琼口颊膜

(1) 原研药及现有剂型的不足

公司盐酸帕洛诺司琼口颊膜所对应的原研药品是盐酸帕洛诺司琼注射剂（ALOXI[®]/瑞士赫尔森）。原研药的不足在于注射剂需要在医院由医护人员操作，患者无法自行用药，使用场景有限，且根据原研药说明书，盐酸帕洛诺司琼的注射剂型临床常见不良反应包括心脏 QTc 间期延长。

市场上现有的帕洛诺司琼胶囊、昂丹司琼口溶膜、格拉司琼透皮贴剂、奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊等其他种类 CINV 药物，亦存在各种未能满足的临床需求领域，具体参见本题第（4）问。

因此，公司针对现有市场痛点开发的口颊膜剂型，具有较大的需求潜力。

(2) 发行人产品相比原有药物，在安全性、依从性上均有提高

现有临床数据显示，盐酸帕洛诺司琼口颊膜与原有药品注射剂疗效相似，安全性更好，依从性更好，主要表现在：1) II 期临床试验显示，在 0.25mg 和 0.5mg 口颊膜与 0.25mg 注射剂（ALOXI[®]）主要疗效终点指标化疗后 24 小时内 CR（完全缓解率）结果相似；2) 口颊膜安全性和耐受性良好。注射剂组 33.3% 患者用药后显示心脏 QTc 间期延长的趋势，口颊膜组用药后未见心脏 QTc 间期延长的趋势，QTc 间期延长的心血管安全性风险更低。

盐酸帕洛诺司琼口颊膜使用场景灵活，无创给药，依从性更好，临床满意度高。I 期临床试验结果显示，90% 以上受试者对口颊膜的味道、口感、使用后的残留味道等均表示满意；100% 受试者对使用部位的不适感、刺激或疼痛表示满意；100% 受试者对口颊膜的临床使用便利性表示满意；100% 受试患者的给药部位评估未见异常，给药后口腔黏膜均正常，不会产生不适感。

(3) 目标患者对于相关改良的实际需求

改良的实际需求即围绕现有主要的痛点，具体包括：

1) 满足住院化疗患者更加便利和更好体验的止吐需求。院内化疗目前占主要市场，且覆盖轻度-中度-高度致吐风险，注射剂作为主流剂型，治疗的便利性 & 患者体验较差，使用场景有限；

2) 满足门诊/居家化疗患者全程预防和治疗呕吐的需求。根据《A retrospective review of treatment patterns of antiemetic agents for chemotherapy-induced nausea and vomiting》，在门诊环境下接受化疗的病人也有很大的 CINV 风险。而随着门诊化疗及止吐需求的增加，居家场景的需求也在提高，通常回家后仍需继续使用口服化疗药治疗。化疗场景的多样性决定了对更优 CINV 药物的需求；

3) 满足非急性期 CINV 与多日化疗导致的 CINV 控制的需求

根据《Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends》，临床上对于化疗患者非急性期 CINV（如延迟性 CINV、预期性 CINV）、以及多日化疗方案的 CINV 预防需求存在较大的医疗缺口，对于此类的 CINV 管理尚不充分。根据 ASCO、NCCN 指南，盐酸帕洛诺司琼相比较其他一代 5HT₃ 受体拮抗剂，对延迟性 CINV 的控制具有显著的优越性，可以有效满足患者延迟性 CINV 的治疗需求。而对于多日化疗的方案，指南也推荐使用盐酸帕洛诺司琼进行 CINV 的预防和治疗。盐酸帕洛诺司琼口腔颊膜能够灵活使用的特性，可以有效满足非急性期 CINV 与多日化疗导致的 CINV 控制的需求。

4) 特定人群的需要。吞咽困难、消化道不适合、有持续性呕吐症状的患者等人群。

(4) 与主要竞品相比的优劣势

盐酸帕洛诺司琼口腔颊膜与主要竞品比较如下：

对比维度	盐酸帕洛诺司琼口腔颊膜	盐酸帕洛诺司琼注射液	昂丹司琼口腔溶膜	昂丹司琼口服胶囊	昂丹司琼注射液	格拉司琼透皮贴	奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊	甲磺酸多拉司琼注射液	盐酸托烷司琼注射液	优劣势分析
给药途径	敷贴于	注射	口服	口服	注射	敷贴	口服	注射	注射	优于注射剂，服用

	口腔									方便
药物吸收	口腔粘膜	静脉	胃肠道	胃肠道	静脉	皮肤	胃肠道	静脉	静脉	优于胃肠道吸收，不受胃肠道影响
首过效应	无	有	有	有	无	无	有	无	无	与注射剂相当，无首过效应
用药时间	化疗前 1h	化疗前 30 min	化疗前 30 min	化疗前 30 min	化疗前 30 min	化疗前 24-48 h	化疗前 1h	化疗前 30 min	化疗前 30 min	优于格拉司琼透皮贴，与奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊相同
剂量	0.5 mg	0.25mg	4 mg/8 mg	8mg	4mg	34.3 mg	0.3g/0.5 mg	100mg	5mg	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品，用药剂量小
5-HT3 受体亲和力	31.6 nM	31.6 nM	4.9 nM	4.9 nM	4.9 nM	2.1 nM	31.6 nM	20.03nM	11nM	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品，亲和力强
受体作用方式	多位点结合	多位点结合	单位点结合	单位点结合	单位点结合	单位点结合	多位点结合	单位点结合	单位点结合	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品
半衰期	40 h	40 h	3.2-4 h	3.2-4 h	3.2-4 h	40.5±21.0 h	88h/40 h	7.3~30.3h	7.3~30.3h	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品，半衰期长
生物利用度	97%	100%	60%	60%	100%	60%	60%/97%	100%	100%	优于口服和贴剂，生物利用度高
给药是否受胃肠道反应影响	否	否	是	是	否	否	是	否	否	优于口服剂型，不受胃肠道影响
急性恶心呕吐完全缓解率	57.1% ^[1]	81.0%	58.0%~61.0%	无急性止吐作用	61.4%~75.1%	60.2%	88.4%	44%~57%	55.3%	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品
延迟性恶心呕吐完全缓解率	42.9% ^[1]	74.0%	无延迟性止吐作用	未报道	无延迟止吐作用	49.8%	74.3%	无延迟性止吐作用	47.4%	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品
对有效性的影响	与注射剂相同	无	与昂丹司琼普通片相同	与昂丹司琼普通片相同	与昂丹司琼普通片相同	与格拉司琼普通片相同	比帕洛诺司琼胶囊高	与昂丹司琼注射剂相同	与昂丹司琼注射剂相同	优于第一代 5-HT3 受体拮抗剂产品
对依从性的影响	适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，方便居家	适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，只适用于	适用于吞咽困难患者，方便居家化疗患者	不适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，依从性	适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，只适用于	适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，方便居家化疗患者，但需要提前 24 小时用药，临床应用	不适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，依从性	适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，只适用于	适用于胃肠道障碍，吞咽困难患者，只适用于住院	优于其他药物，应用场景更广泛，更方便

	化疗患者，提高了依从性	住院患者		较差	住院患者	方便性受限	较差	住院患者	患者	
禁忌	5-HT3受体拮抗剂过敏者	5-HT3受体拮抗剂过敏者	5-HT3受体拮抗剂过敏者；胃肠道梗阻者。	5-HT3受体拮抗剂过敏者；胃肠道梗阻者	5-HT3受体拮抗剂过敏者；胃肠道梗阻者	5-HT3受体拮抗剂过敏者	5-HT3受体拮抗剂和奈妥匹坦过敏者 孕妇禁用	5-HT3受体拮抗剂过敏者	对盐酸托烷司琼过敏者及孕妇禁用	优于口服剂型

(5) 具有明显临床优势和市场竞争力

综上，公司盐酸帕洛诺司琼口颊膜与主要的 CINV 药物相比，在多维度上均具有明显的临床优势，市场竞争力突出。此外，公司产品作为 2 类改良型新药及 505(b)(2)途径的药物，获批后按新药方式定价，受到更少的政策限制，同时参考市场产品价格，最终合理定价，基于产品优势和定价空间，公司产品预计可以获得较大的市场销售潜力。

2、盐酸多塞平口颊膜

(1) 原研药及现有剂型的不足

公司产品主要针对原片剂自身的缺陷进行改良。FDA 于 2010 年批准了适应症为睡眠维持困难盐酸多塞平片剂（Silenor/Somaxon Pharmaceuticals），中国目前还未获批用于抗失眠的盐酸多塞平片剂产品。

盐酸多塞平片剂受首过效应影响，生物利用度仅 29%；受主要代谢酶 CYP2D6 基因多态性影响，片剂吸收个体差异性大，在部分患者中难以达到一致的有效血药浓度；根据一项盐酸多塞平的回顾性分析《Efficacy and Safety of Low-Dose Doxepin in Depressed Patients Suffering From Insomnia: A Retrospective, Naturalistic Case Series Analysis》显示，盐酸多塞平对肝脏有一定的影响；且片剂通过胃肠道吸收，易出现消化系统的不良事件；同时，片剂吸收受食物的影响，限制患者在餐后 3 小时后才服用，限制了临床应用。

(2) 发行人产品的改良重点在于提升安全性、依从性和疗效的稳定性

针对盐酸多塞平片自身的缺陷，口颊膜通过口腔颊黏膜快速吸收进入静脉血管，较普通片剂，预计可实现更小的个体差异达到更稳定的疗效；同时，还可避免盐酸多塞平吸收受食物影响，无须限制患者在餐后 3 小时后才可服用，显著提高了患者临床用药的依从性。I 期临床研究结果显示，1.4mg 盐酸多塞平口颊膜与 6mg 盐酸多塞平片的生物利用度相似，盐酸多塞平口颊膜的用药剂量可降低至片剂剂量的 1/3.75，还可降低肝脏负担和肝脏毒性风险，相较于盐酸多塞平片无胃肠道不良反应，大大提高了产品的安全性。

(3) 目标患者对于相关改良的实际需求

在中国，根据《2006 年中国 6 城市普通人群失眠状况调查报告》显示，2005 年中国内地成人有失眠症状者约占 57%，根据中国睡眠研究会发布的《2021 运动与睡眠白皮书》，结合文献研究以及弗若斯特沙利文分析，患有慢性失眠障碍平均占比约为 38%，同时根据中国三甲医院精神科专家访谈以及弗若斯特沙利文分析，失眠呈慢性化病程，近半数严重失眠可持续 10 年以上。在美国，根据学术文献以及弗若斯特沙利文分析，在美国约 30%-40% 的成年人曾报告过失眠症状，且失眠症的发病率呈逐年上升趋势，其中约 50% 的患者为慢性病程。

睡眠障碍常会伴随药物滥用而出现，不论是药物滥用后带来的不良反应，或是停药导致的戒断综合征，都会对药物滥用者的睡眠质量带来恶性影响，因此要加强对药物滥用者睡眠障碍的重视，积极开展针对性治疗。

目前市场上已上市的抗失眠药物，苯二氮草类受体激动剂存在依赖和成瘾性风险。研究发现，患者服用苯二氮类药物时间越长其睡眠质量越差、出现药物依赖的可能性越大，患者服药后往往会出现头晕、头痛等不良反应。非苯二氮类药物可以产生较小的不良反应，但仍具有一定的依赖性和耐受性。唑吡坦是一种典型的非苯二氮类药物，经证实长期服用唑吡坦有对其产生依赖的风险，且依赖的风险与使用剂量和治疗时间呈正相关。

多塞平无成瘾性，属于非管制类药品，可及性强，临床安全性优势明显，避免了药物滥用、药物成瘾和戒断反应。盐酸多塞平口颊膜针对片剂进行改良，可以解决片剂生物利用度低及个体吸收差异，疗效不稳定的问题，且使用不受食物影响，可按需随时用药，可满足失眠患者的临床应用。

(4) 与主要竞品相比的优劣势

公司产品比于盐酸多塞平片剂具有更好的市场竞争力，在目标市场中与其他类型的竞品相比，也具有明确的临床优势和市场竞争力，具体如下：

对比维度	盐酸多塞平口颊膜	右佐匹克隆片	苏沃雷生片	酒石酸唑吡坦片	盐酸多塞平片	优劣势分析
作用机制	高度选择性组胺 H1 受体拮抗剂	非苯二氮草类药物 (non-BZDs)	阻断食欲素受体	非苯二氮草类药物 (non-BZDs)	高度选择性组胺 H1 受体拮抗剂	机制不同，盐酸多塞平口颊膜和盐酸多塞平片用于睡眠维持困难
剂量	0.8-1.6mg	2-3mg	5-20mg	5-10mg	3-6mg	盐酸多塞平口颊膜具备优势，给药剂量更小
药物依赖性	无成瘾性，无药物滥用风险	长期使用有药物依赖性，存在药物滥用风险	具有药物依赖性的风险	长期使用有药物依赖性，存在药物滥用风险	无成瘾性，无药物滥用风险	盐酸多塞平口颊膜和盐酸多塞平片具备优势，无依赖性
药物管控	非管控药物	被纳入第二类精神药品从严监管	为管制药品，美国缉毒局管制分类为 C-IV	被纳入第二类精神药品从严监管/为管制药品，美国缉毒局管制分类为 C-IV	非管控药物	盐酸多塞平口颊膜和盐酸多塞平片具备优势，非管控药
安全性	无严重不良反应出现，小剂量使用多塞平几乎没有三环类抗抑郁药的不良反应。经口颊粘膜吸收，不经胃肠道，降低肝脏的负担和肝脏毒性的风险	具有胃肠道的不良反应，服用右佐匹克隆片会出现口干、口苦、食欲不振、消化不良、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等症状。长期服用右佐匹克隆片会产生依赖性，还会出现神经性不良反应，主要表现为焦虑、抑郁、精神紧张、性欲减退、记忆力衰退等症状，有些病人甚至会出现幻觉。	最常见的不良反应是日间嗜睡，FDA 警告服用 20mg 的患者次日勿从事驾驶或任何需要警觉的活动。该药物还可能导致 FDA 所称的“睡眠驾驶和其他在没有完全觉醒的状态下的复杂行为”，包括做饭和饮食、打电话或性行为。	可能引起睡眠综合症行为，包括驾车梦游、梦游做饭和吃东西等潜在危险行为。可能出现的神经异常包括嗜睡、头痛、头昏、失眠症加剧、顺行性遗忘（遗忘反应可能引起不适当的行为）。	无严重不良反应出现，最常见的不良反应是在 2% 的受治疗患者中出现嗜睡/镇静、恶心和上呼吸道感染。	盐酸多塞平口颊膜具备优势，不良反应轻微，安全性更好。
食物影响	不经胃肠道吸收，吸收不受食物影响	吸收受食物影响，餐后服用降低睡眠潜伏期的作用效果	吸收受食物影响，疗效延迟	吸收受食物影响，不能与餐或餐后服用	吸收受食物影响，不能在餐后 3 小时内服用	盐酸多塞平口颊膜具备优势，不受食物影响，无需服用前控制饮食

(5) 具有明显临床优势和市场竞争力

综上，公司盐酸多塞平口颊膜与主要的失眠症药物相比，在多维度上均具有明显的临床优势，市场竞争力突出。此外，公司产品作为 2 类改良型新药及 505(b)(2)途径的药物，获批后按新药方式定价，受到更少的政策限制，同时参考市场产品价格，最终合理定价，基于产品优势和定价空间，公司产品预计可以获得较大的市场销售潜力。

3、阿立哌唑口溶膜

(1) 原研药及现有剂型的不足

阿立哌唑口溶膜所对应的原研药为阿立哌唑口服片剂（ABILIFY/大冢制药）。目前市场上还存口崩片剂型。片剂或口崩片，即便在有医护/监护人监督患者服药，仍普遍存在患者欺骗性服药的情况（如药物含在嘴里面不下咽，或者具备偷偷吐药的条件），大幅减损服药的规律性、长期性。

(2) 发行人产品的改良重点在于提升依从性

依从性是治疗精神分裂症药物需要解决的重点难题。已完成的 I 期临床试验结果表明，公司开发的阿立哌唑口溶膜与阿立哌唑片达到生物等效，通过口溶膜剂型，使得药物直接黏附于给药部位，30 秒内即可完全溶解，有助于防止欺骗性服药、吐药等现有药物难以良好解决的临床痛点。

(3) 目标患者对于相关改良的实际需求

由于精神分裂症疾病的特点，精神病人自我接受和配合治疗的意愿差，需由医护及家属监督患者服药治疗。即便如此，在现有药物的口服剂型下，虽然医院/家属协助监督并检查患者是否已按医嘱实际服用药品，但仍不能很好解决抗拒服药、藏药、欺骗性服药的问题；若采用注射剂，一方面需要院内给药，且给精神分裂症患者注射难度通常更大。前述情况多和药物剂型相关，因此在提高依从性方面，市场对于合适的新剂型存在较大需求。

(4) 与主要竞品相比的优劣势

阿立哌唑口溶膜相对于阿立哌唑片，奥氮平片、喹硫平片口服制剂具有剂型的优势，详见下表：

优势对比	阿立哌唑口溶膜	阿立哌唑片	奥氮平片	喹硫平片	优劣势分析
作用机制	部分激动 D2、D3 受体， 阻断 5 HT2A 受体	部分激动 D2、D3 受体， 阻断 5 HT2A 受体	二苯二氮卓类药物，拮抗多巴胺受体和 5 羟色胺 2 (5-HT2) 受体	二苯二氮卓类药物，拮抗 D2 多巴胺受体和 5 羟色胺 2 (5-HT2) 受体	阿立哌唑具备优势，具有稳定 DA 系统的作用
复发率控制	口服阿立哌唑治疗的复发率为 7.76%	口服阿立哌唑治疗的复发率为 7.76%	喹硫平复发率 22.2%	奥氮平复发率 28.6%	阿立哌唑口溶膜和阿立哌唑片具备优势，复发率较低
治疗精神分裂症的有效性和患者耐受性	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，患者在坚持治疗时间上，阿立哌唑组最长	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，患者在坚持治疗时间上，阿立哌唑组最长	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，奥氮平治疗组时间次于阿立哌唑组	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，喹硫平治疗组时间次于阿立哌唑组	阿立哌唑口溶膜和阿立哌唑片具备优势，耐受性更好
产品依从性	由于精神分裂症患者有拒绝服药、呕吐、吞咽困难的情况出现，口溶膜不需饮水，给药后直接黏附于给药部位，无法吐出，黏附性好，没有堵塞喉咙的危险，有效提高患者依从性，避免患者吐药、藏药	患者不配合，给药困难，容易吐药、藏药影响治疗效果	常规剂型为片剂，当患者出现呕吐、吞咽困难时，较难服药	常规剂型为片剂，当患者出现呕吐、吞咽困难时，较难服药	阿立哌唑口溶膜依从性更优

(5) 具有明显临床优势和市场竞争力

综上，公司阿立哌唑口溶膜与主要的精神分裂药物相比，在多维度上均具有明显的临床优势，且作为 2 类改良型新药及 505(b)(2)途径的药物，获批后按新药方式定价，受到更少的政策限制，同时参考市场产品价格，最终合理定价，基于产品优势和定价空间，公司产品预计可以获得较大的市场销售潜力。

(八) 结合公司相关产品的临床优势和市场竞争力、产品价格以及目标市场的市场规模、竞争情况等因素，分析说明公司相关产品的市场空间

1、盐酸帕洛诺司琼口颊膜

(1) 临床优势和市场竞争力

盐酸帕洛诺司琼口腔膜临床优势、市场竞争力具体参见本题（七）回复。

（2）目标市场规模

盐酸帕洛诺司琼口腔膜所针对的是所有进行化疗治疗的肿瘤患者。根据弗若斯特沙利文，中国有化疗止吐需求的癌症患者数 2020 年约有 317 万人，2025 年预计有 357 万人，使用口服止吐药的癌症化疗患者数 2020 年约有 47 万人，2025 年预计有 74 万人，市场规模 2020 年 43.0 亿人民币，预计到 2025 年可达到 68.5 亿人民币；美国有化疗止吐需求的癌症患者数 2020 年约有 146.4 万人，2025 年预计有 163 万人。美国使用口服止吐药的癌症化疗患者数 2020 年约有 57.3 万人，2025 年预计有 72.3 万人。2020 年美国化疗止吐药物市场规模 7.7 亿美元，预计到 2025 年达到 10.5 亿美元，到 2030 年达到 13.4 亿美元。

综上所述，目标市场空间规模广阔，公司产品基于临床优势和市场竞争态势，预计将在上市后获得长期向好的销售情况。

（3）产品定价及市场竞争情况

中美地区不同化合物的产品销售价格相差较大，但可发现在相同剂型和规格的情况下，由于第二代 5-HT₃RA 帕洛诺司琼产品具有更好的临床优势，其产品的价格普遍高于第一代 5-HT₃RA 类产品。在同一化合物不同剂型的对比下，可发现如盐酸昂丹司琼口服膜价格远高于盐酸昂丹司琼注射液或片剂的情况，表现出口腔膜剂产品可凭借其剂型优势获得更高的市场定价并被市场所认可。公司盐酸帕洛诺司琼口腔膜具有安全性、有效性以及依从性好、多场景情况下能充分满足患者的止吐需求的临床优势和竞争力。

改良型新药在中美属于新药范畴，目前定价策略和创新药一致。集采政府定价方面，目前七批国家集采也并未发现改良型新药被集采的案例。美国的创新类药物零售价格主要是由制药企业自主定价，在保险支付价形成方面采用谈判的方式和第三方谈判集团形成新的定价。此外，美国的药企采用动态调整机制来对支付价格进行进一步调整，因此在美国的市场中药企被赋予的定价权和议价权。

公司盐酸帕洛诺司琼口腔膜产品获批上市后将采用创新药的定价方式并在预测产品上市后的价格水平时参考帕洛诺司琼注射剂和口服制剂价格。国内竞品

帕洛诺司琼口服胶囊剂的中标价价格区间约为 139-736 元/盒，注射剂的中标价价格区间约为 5-150 元/支；国外竞品帕洛诺司琼口服胶囊剂的零售价价格区间约为 91-127 美元/盒，注射剂的零售价价格区间约为 16-146 美元/支。公司产品上市后，将参考帕洛诺司琼注射剂和口服制剂价格，考虑到盐酸帕洛诺司琼口颊膜相比于传统剂型的市场竞争力，采用创新药的定价方式进行定价。

盐酸帕洛诺司琼口颊膜相较于第二代 5-HT₃RA 帕洛诺司琼注射剂的竞品具有剂型上使用方便、依从性更好的优势，对于第一代 5-HT₃RA 药物竞品具有受体亲和力更高、半衰期更长、作用机理上更好的优势，因此在目前的市场空间公司盐酸帕洛诺司琼口颊膜可以和其他竞品充分竞争，有较大市场空间。

综上所述，公司产品具有明确的临床优势和市场竞争力，在进行了符合市场逻辑的定价后，预计将在上市后获得一定市场份额。

2、盐酸多塞平口颊膜

（1）临床优势和市场竞争力

盐酸多塞平口颊膜临床优势、市场竞争力具体参见本题（七）回复。

（2）目标市场的市场规模

盐酸多塞平口颊膜所针对的是所有接受治疗的睡眠维持困难型患者。根据弗若斯特沙利文估计，中国需接受治疗的睡眠维持困难型患者数 2020 年约有 9027.7 万人，2025 年预计约有 12202.3 万人。市场规模 2020 年为 117.0 亿元，预计到 2025 年将达到 151.2 亿元，到 2030 年将增长至 211.9 亿元。

美国需接受治疗的睡眠维持困难型患者数 2020 年约有 2239.7 万人，2025 年预计约有 2944.5 万人。市场规模 2020 年为 7.7 亿美元，预计 2025 年可达到 10.2 亿美元，至 2030 年将达到 13.4 亿美元。

（3）产品定价及市场竞争情况

盐酸多塞平口颊膜具有安全性高、有效性好、起效快、生物利用度高的临床优势和市场竞争力。同时多塞平不属于精神管控药物，不会如竞品右佐匹克隆片及酒石酸唑吡坦片，在药物销售时受到限制。

改良型新药在中美属于新药范畴，目前定价策略和创新药一致。集采政府定价方面，目前七批国家集采也并未发现改良型新药被集采的案例。美国的创新类药品零售价格主要是由制药企业自主定价，在保险支付价形成方面采用谈判的方式和第三方谈判集团形成新的定价。此外，美国的药企采用动态调整机制来对支付价格进行进一步调整，因此在美国的市场中药企被赋予的强大定价权和议价权。

公司盐酸多塞平口颊膜获批上市后将采用创新药的定价方式并在预测产品上市后的价格水平时参考美国已上市多塞平片剂的价格，同时也会充分参考其他化合物竞争产品的常规剂型以及创新剂型价格。目前国内暂无用于治疗对应失眠症适应症的多塞平竞品；国外竞品多塞平片的零售价价格区间约为 17-449 美元/标准单位。公司产品上市后，将考虑到盐酸多塞平口颊膜相比于传统剂型的市场竞争力，采用创新药的定价方式进行定价。

盐酸多塞平口颊膜与其他治疗失眠症的苯二氮卓类药物以及非苯二氮卓类药物相比具有安全性更高、有效性好的优势，可以满足患者治疗失眠症的临床需求。由于中国目前没有获批用于治疗失眠症适应症的多塞平竞品，预计在中国市场，公司盐酸多塞平口颊膜上市后有较大市场空间。

综上所述，公司盐酸多塞平口颊膜具有明确的临床优势和市场竞争力，在进行了符合市场逻辑的定价后，预计将在上市后获得一定市场份额。

3、阿立哌唑口溶膜

(1) 临床优势和市场竞争力

阿立哌唑临床优势、市场竞争力具体参见本题（七）回复。

(2) 目标市场的市场规模

阿立哌唑口溶膜所针对的是精神分裂症患者，根据弗若斯特沙利文估计，中国精神分裂症患者人数 2020 年约有 678.4 万人，2025 年预计约有 689 万人。市场规模将快速增长，2020 年为 72.7 亿元，预计到 2025 年将达到 99.8 亿元，到 2030 年将增长至 159.1 亿元。

美国精神分裂症患者人数 2020 年约有 205.5 万人，2025 年预计约有 212.4 万人。美国精神分裂症药物市场增至 2020 年为 10.7 亿美元，预计到 2025 年将

达到 14.5 亿美元，到 2030 年将增长至 19.8 亿美元。

综上所述，公司阿立哌唑口溶膜具有明确的临床优势和市场竞争力，在进行符合市场逻辑的定价后，预计将在上市后获得一定市场份额。

（3）产品定价及市场竞争情况

在中美市场中，在相同剂型的情况下可发现阿立哌唑类产品的定价普遍高于奥氮平等竞品。在同一化合物中，可发现新型制剂的价格普遍高于常规片剂，例如奥氮平口溶膜产品价格远高于奥氮平片剂。

改良型新药在中美属于新药范畴，目前定价策略和创新药一致。集采政府定价方面，目前七批国家集采也并未发现改良型新药被集采的案例。美国的创新类药物零售价格主要是由制药企业自主定价，在保险支付价形成方面采用谈判的方式和第三方谈判集团形成新的定价。此外，美国的药企采用动态调整机制来对支付价格进行进一步调整，因此在美国的市场中药企被赋予的定价权和议价权。

公司阿立哌唑口溶膜获批上市后将采用创新药的定价方式并在预测产品上市后的价格水平时参考中美已上市阿立哌唑片剂的价格进行定价。阿立哌唑口溶膜相较于阿立哌唑传统口服剂型具有更高的依从性优势，避免患者藏药、吐药，相对于其他抗精神病药物具有安全性、有效性更好的优势，因此在目前的市场空间公司阿立哌唑口溶膜可以和其他竞品充分竞争，有较大市场空间。

综上所述，公司阿立哌唑口溶膜具有明确的临床优势和市场竞争力，在进行符合市场逻辑的定价后，预计将在上市后获得一定市场份额。

（九）清晰列示目前公司主要在研改良型新药目标市场规模以及主要竞品的销售情况，说明中美两国具有代表性的改良型口腔膜剂新药销售情况

1、清晰列示目前公司主要在研改良型新药目标市场规模以及主要竞品的销售情况

（1）盐酸帕洛诺司琼口颊膜

1) 目标市场规模

产品目标市场为化疗止吐的预防。根据弗若斯特沙利文，中国方面，市场规

模从 2016 年的 35.3 亿人民币增长至 2020 年的 43.0 亿人民币，预计到 2025 年市场规模可达到 68.5 亿人民币，2030 年将达到 119.8 亿人民币。2016-2020 年、2020-2025 年、2025-2030 年的 CAGR 分别为 5.1%、9.8%、11.8%；

美国方面的市场规模从 6.2 亿美元增长至 7.7 亿美元，预计到 2025 年达到 10.5 亿美元，到 2030 年达到 13.4 亿美元。2016-2020 年、2020-2025 年、2025-2030 年的 CAGR 分别为 5.7%、6.4%、5.0%。

2) 主要竞品销售情况

①中国 CINV 药物市场主要竞品

中国 CINV 药物主要包括 5-HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂，均可预防中高度致吐化疗引起的呕吐。其中 5-HT₃ 受体拮抗剂最早获批，品类最多，占据着绝大部分的市场。代表性 5-HT₃ 拮抗剂——多拉司琼、帕洛诺司琼、托烷司琼、昂丹司琼，代表性的 NK-1 拮抗剂——阿瑞匹坦。其在 2020 年的市场占有率分别为 31.0%、27.4%、18.4%、11.3%和 5.2%。

5-HT₃ 受体拮抗剂与 NK-1 受体拮抗剂作用机制不同。简单而言，前者针对药物刺激引起的呕吐（外周神经通路），主要发生在急性期；后者针对 P 物质引起的呕吐（中枢神经通路），主要发生在延迟期。因此，两种拮抗剂的直接竞争性较低，互补性较高。临床上，常开具两种受体拮抗剂的联合用药方案，以应对患者不同阶段、不同诱因的呕吐。例如，根据 ASCO、CSCO、NCCN 等化疗止吐指南，高度和中度 CINV 采用 5-HT₃ 受体拮抗剂为基础，联合 NK-1 受体拮抗剂和/或地塞米松的三联或二联方案。

CINV 药物以注射剂为主，其他剂型主要有昂丹司琼口溶膜、格拉司琼透皮贴剂、奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊。但随着化疗方案、患者止吐需求的迭代演变，上述药物在代谢及起效、用药依从性、使用场景、不良反应上仍存在较多、较为明显的未满足的临床需求，市场上亦需要更优越的止吐药物剂型。

盐酸帕洛诺司琼口颊膜基于良好的疗效、安全性和突出的依从性优势，预期将在各类剂型的 5-HT₃ 受体拮抗剂市场中展现竞争力。在国内市场中，公司产品潜在主要竞品的销售情况如下：

中国市场主要竞品的米内网样本医院销售情况（2016-2020）

单位：万元

年份	2016	2017	2018	2019	2020
盐酸帕洛诺司琼注射液—杭州九源基因	69.1	392.4	4,512.4	9,319.7	11,851.4
盐酸帕洛诺司琼胶囊—正大天晴药业集团	116.8	514.0	1,357.1	1,956.5	3,334.0
盐酸帕洛诺司琼注射液—正大天晴药业集团	19,196.7	13,989.4	6,711.0	5,975.2	5,595.2
甲磺酸多拉司琼注射液—辽宁海思科制药	13,937.6	20,310.1	41,610.0	62,650.3	56,168.0
盐酸托烷司琼注射液—西南药业	10,284.9	9,886.6	9,405.1	8,541.7	6,830.5
盐酸托烷司琼注射液—齐鲁制药	8,181.1	7,138.6	6,066.8	4,319.6	2,502.4

注：除帕洛诺司琼成分产品外，所列竞品为根据米内网全国样本医院销售额排名前3的其他5-HT3受体拮抗剂产品。

②美国 CINV 药物市场主要竞品

美国盐酸帕洛诺司琼产品主要为注射液剂型，主要生产厂家有 Northstar Rx、Fresenius Kabi Usa、Teva Parenteral Me、Helsinn Therapeuti 等。其中 helsinn Therapeuti 的产品在 2017 年以前占据市场主要份额，2018 年随着多家盐酸帕洛诺司琼注射液获批上市，其市场份额逐渐降低，目前市场中未出现一家独大的情况，市场占比前三的产品的市场份额都约为 14%。

美国市场主要竞品的样本医院销售情况（2017-2020）

单位：万美元

年份	2017	2018	2019	2020
帕洛诺司琼注射液-HELSSINN THERAPEUTI	43,944.4	12,237.2	563.7	410.4
帕洛诺司琼注射液-TEVA PARENTERAL ME	-	2,739.1	1,727.4	706.5
帕洛诺司琼注射液-FRESENIUSKABI USA	-	510.5	875.4	723.8
帕洛诺司琼注射液-NORTHSTAR RX	-	708.9	1,879.1	765.4
格拉司琼透皮贴片-CUMBERLAND PHARM-	3,082.1	3,104.6	2,999.3	2,459.2
昂丹司琼注射液-HIKMA PHARMACEUT	1,450.4	1,289.8	1,547.5	1,045.2
昂丹司琼口服胶囊-VIATRIS	1,563.3	1,425.0	17.1	418.4

注：除帕洛诺司琼成分产品外的所列竞品为根据 IMSHealth 美国样本医院销售额排名前3的其他5-HT3受体拮抗剂产品

公司的盐酸帕洛诺司琼口服膜产品为创新制剂改良型新药，具有剂型和 API 分子的综合优势，具备较高的剂型稀缺性，根据目前的市场价格规律，预计能够支撑较高的定价，最终支撑未来的收入预测。

(2) 盐酸多塞平口服膜

1) 目标市场规模

产品目标市场为失眠症治疗。根据弗若斯特沙利文，中国方面，市场规模从 2016 年的 98.4 亿元增至 2020 年的 117.0 亿元，预计到 2025 年将达到 151.2 亿元，到 2030 年将增长至 211.9 亿元。2016-2020 年、2020 年-2025 年、2025-2030 年 CAGR 分别达到 4.4%、5.3% 和 7.0%；

美国方面的市场规模从 2016 年的 6.2 亿美元增至 2020 年的 7.7 亿美元，预计 2025 年可达到 10.2 亿美元，至 2030 年将达到 13.4 亿美元，2016-2020 年、2020 年-2025 年、2025-2030 年 CAGR 分别达到 5.6%、5.9% 和 5.6%。

2) 主要竞品销售情况

①中国失眠药物市场主要竞品

截至目前尚无多塞平药物获批用于治疗失眠症。国内市场在售药物主要为唑吡坦、右佐匹克隆、佐匹克隆、艾司唑仑、咪达唑仑等类别，以片剂、胶囊剂为主，2020 年市场占有率分别为 35.2%、27.8%、17.7%、15.7%、2.5%。

主要竞品药物为赛诺菲（杭州）制药有限公司的酒石酸唑吡坦片、江苏天士力帝益药业有限公司的右佐匹克隆片、成都康弘药业集团股份有限公司的右佐匹克隆片。根据米内网数据，其销售规模如下：

中国治疗失眠症非注射剂药物米内网样本医院销售情况（2016-2020）

单位：万元

年份	2016	2017	2018	2019	2020
右佐匹克隆片-成都康弘药业集团股份有限公司	1,313.1	1,616.9	2,238.8	2,996.9	3,174.3
右佐匹克隆片-江苏天士力帝益药业自限公司	2,155.3	2,396.1	3,249.1	4,356.4	4,573.6

酒石酸唑吡坦片-赛诺菲（杭州）制药有限公司	5,281.1	6,248.3	7,337.8	8,268.2	9,612.1
-----------------------	---------	---------	---------	---------	---------

②美国失眠药物市场主要竞品

美国治疗失眠症药物市场中，目前主要有苏沃雷生、唑吡坦、多塞平、右佐匹克隆、替马西洋，2020 年的市场占有率分别为 39.6%、24.2%、7.8%、6.2%、6.0%。具体到公司产品，其在美国市场的竞品主要为苏沃雷生（Merck & Company）、唑吡坦（Torrent Pharm）以及多塞平（Archis Pharma Llc），销售情况如下：

美国治疗失眠症的药物主要竞品样本医院销售情况（2017-2020）

单位：亿美元

年份	2017	2018	2019	2020
BEL SOMRA-MERCK & COMPANY	1.5	1.9	1.8	1.8
ZOLPIDEM TART-TORRENT PHARM	0.1	0.1	0.1	0.1
DOXEPIN HCL-ARCHIS PHARMA LLC	0.0	0.0	0.0	0.2
BEL SOMRA-MERCK & COMPANY	1.5	1.9	1.8	1.8

（3）阿立哌唑口溶膜

1) 目标市场规模

产品目标市场为精神分裂症治疗。根据弗若斯特沙利文，中国方面，市场规模将从 2016 年的 64.1 亿元增至 2020 年的 72.7 亿元，预计到 2025 年将达到 99.8 亿元，到 2030 年将增长至 159.1 亿元。2016-2020 年、2020 年-2025 年、2025-2030 年 CAGR 分别达到 3.2%、6.5% 和 9.8%；

美国方面，市场规模从 2016 年的 9.5 亿美元增至 2020 年的 10.7 亿美元，预计到 2025 年将达到 14.5 亿美元，到 2030 年将增长至 19.8 亿美元。2016-2020 年、2020 年-2025 年、2025-2030 年 CAGR 分别达到 3.0%、6.2% 和 6.5%。

2) 主要竞品销售情况

①中国精神分裂治疗市场主要竞品

公司产品的主要竞品为上海上药中西制药有限公司的阿立哌唑胶囊、成都康弘药业集团股份有限公司的阿立哌唑片、浙江大冢制药有限公司的阿立哌唑片。同时也列举出了该领域中竞品奥氮平片剂的主要竞品的销售情况，但奥氮平适应症较广，包括精神分裂症，中，重度躁狂发作，还可用于预防双向情感障碍的复发，因此其销售来自多种不同适应症的驱动。

中国相关竞品米内网样本医院销售情况（2016-2020）

单位：万元

年份	2016	2017	2018	2019	2020
阿立哌唑片-上海上药中西制药有限公司	1,913.9	2,174.1	2,090.1	1,651.9	1,651.6
阿立哌唑片-成都康弘药业集团股份有限公司	5,075.0	4,834.1	5,284.3	5,709.2	5,056.1
阿立哌唑片-浙江大冢制药有限公司	6,398.4	6,958.6	8,151.6	7,746.5	8,221.1
奥氮平片—礼来	19,566.1	19,266.1	18,887.5	14,240.3	8,533.6
奥氮平片—江苏豪森药业集团	16,097.7	17,182.7	19,517.8	21,151.4	10,175.3
奥氮平片—印度瑞迪博士实验室	3,495.4	4,785.3	6,731.4	5,296.8	6,433.4

②美国精神分裂治疗市场主要竞品

在美国治疗精神分裂症药物市场的相关竞品领域中，占据主要份额的竞争药品情况如下：

美国相关竞品样本医院销售情况（2017-2020）

单位：万美元

年份	2017	2018	2019	2020
阿立哌唑片-NORTH STAR RX	-	727.1	2,011.6	592.1
阿立哌唑片-DRREDDYS LAB	2,725.1	1,475.1	1,601.5	1,634.5
阿立哌唑片-AMNEALPHARM	3,892.0	2,524.0	2,445.5	1,777.1
阿立哌唑片-OTSUKA AMERICA PH	121,935.1	125,776.4	104,171.5	87,964.0
奥氮平片—礼来 LILLY	5,188.9	4,916.2	4,842.8	4,163.7
奥氮平片—印度瑞迪博士实验室 DR REDDYS LAB	1,772.1	1,836.9	1,748.4	1,306.3
奥氮平片—山德士 SANDOZ	617.3	771.3	705.9	1,113.6

2、说明中美两国具有代表性的改良型口腔膜剂新药销售情况

(1) 中国代表性改良型口腔膜剂

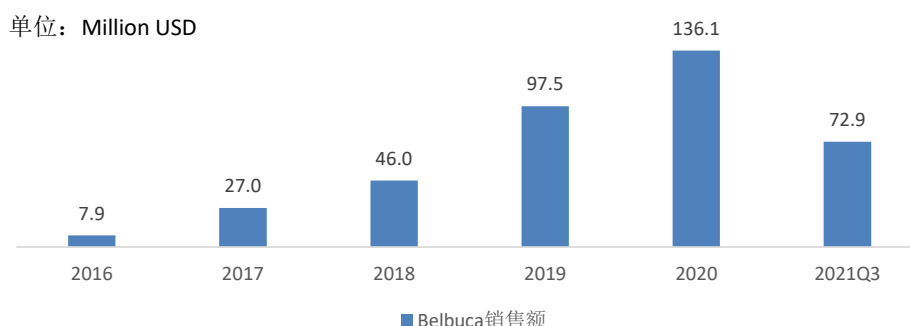
中国改良型口腔膜剂新药较多为近两年内上市产品，销售处于快速上升期，尚未达到销售生命周期的峰值水平。例如：

1) 齐鲁制药的奥氮平口溶膜。2021年1月获NMPA批准上市，用于治疗精神分裂症和双相情感障碍的躁狂发作，根据IQVIA MIDAS数据库，2021年Q2至Q4，该奥氮平口溶膜的销售总额总计41.3万美元；2022年Q1至Q2，该奥氮平口溶膜的销售总额总计107.3万美元。近五个季度复合增长率为61.5%。虽然仍处于上市初期，但该产品的销售额已呈现较快的季度增速。

(2) 美国代表性改良型口腔膜剂

1) BioDelivery Sciences 公司的 Belbuca（丁丙诺啡口颊膜）。2015年获FDA批准上市，是一种强处方止痛药，用于管理严重到需要每天、全天候、长期用阿片类药物治疗的疼痛。2016年至2020年，Belbuca 销售额从790万美元增长到了1.36亿美元，年复合增长率为103.7%。2021年前三个季度，虽然受到新冠疫情影响，销售额仍保持增长趋势（相对2020年前三季度增长了6.3%），达到7,290万美元。其销售情况如下所示：

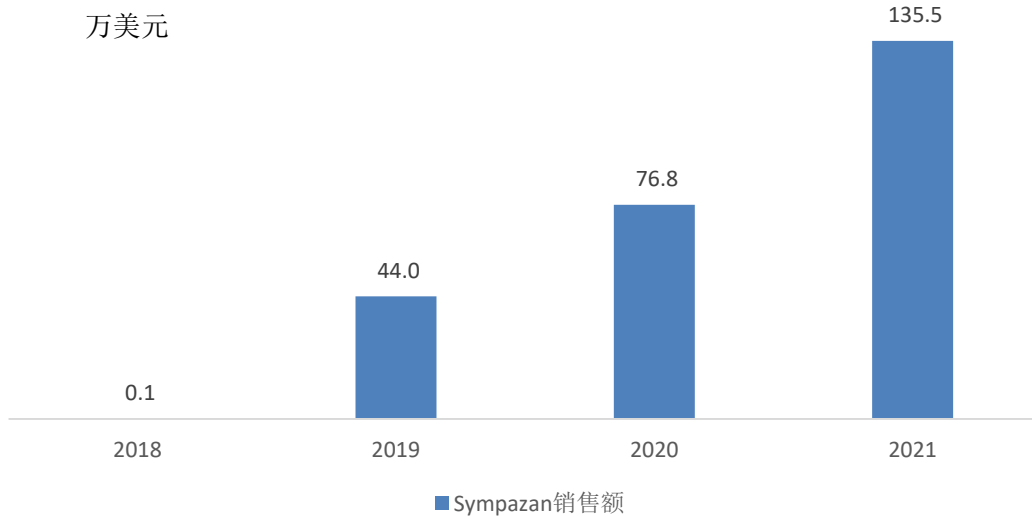
BioDelivery Sciences 公司 Belbuca 销售额（2016-2020）



2) 美国 Aquestive 公司的口溶膜剂产品 Sympazan（氯巴占）于2018年获FDA批准上市，用于治疗与Lennox-Gastaut综合征相关的癫痫发作，其销售情

况如下所示：

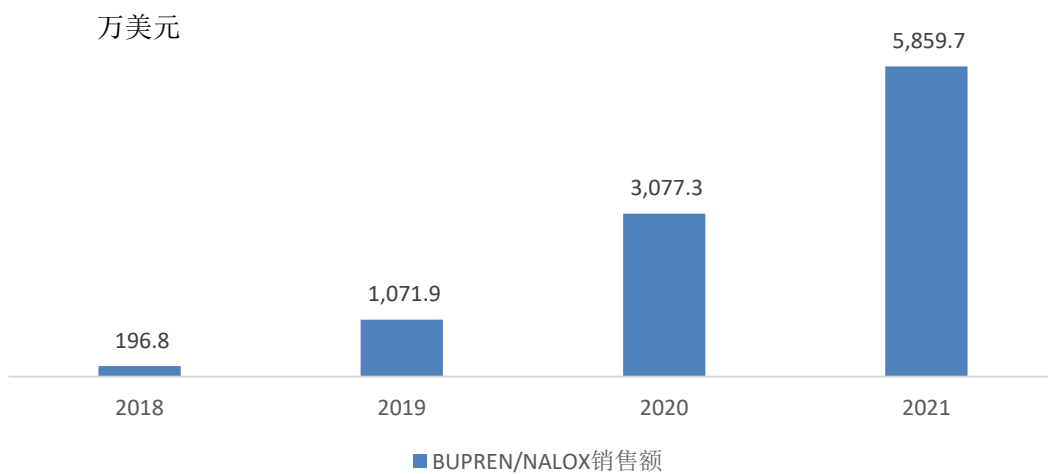
美国 Aquestive 公司的 Sympazan 样本医院销售额（2018-2021）



资料来源：IMS Health

3) 美国 DR REDDYS LAB 公司的口颊膜剂产品 BUPREN/NALOX（丁丙诺啡和纳洛酮）于 2018 年获 FDA 批准上市，用于治疗阿片类药物成瘾，其销售情况如下所示：

美国 DR REDDYS LAB 公司的 BUPREN/NALOX 样本医院销售额（2018-2021）



资料来源：IMS Health

(十)未开展 II 期或 III 期临床试验的改良型新药研发取得阶段性成果的现状

发行人 4 个核心产品中，未开展 II 期和 III 期临床试验的改良型新药为阿立哌唑口溶膜。该产品的中国管线处于 NDA 审评环节，目前已完成注册现场核查；美国管线于 2022 年 9 月获 FDA 的 NDA 受理，正在进行审评。

1.2

根据首轮问询回复：1) 全氟丙烷人血白蛋白微球目前已获批用于心脏超声造影，未来拟用于子宫输卵管和甲状腺超声造影。2) 2022 年上半年，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球实现收入约 830 万元。对于 2022 年全年预计的销售额，在市场空间相关问题部分，发行人预计全年可实现收入约 3800 万元，但在商誉减值相关问题部分，发行人预计 2022 年全年可实现收入约 2200 万元。3) 报告期内，全氟丙烷人血白蛋白微球主要通过药店进行销售，患者通过医生处方单在院边药店完成采购后，回到医院完成注射。4) 除超声造影外，还有多种检测方法可用于心血管、子宫输卵管和甲状腺诊断。其中，在甲状腺诊断领域，超声造影相对常规超声并无明显优势。目前，除心脏超声造影增强剂领域有两个在售产品外，子宫输卵管和甲状腺领域均无其他在售和在研产品。

请发行人说明：（1）全氟丙烷人血白蛋白微球 2022 年预计可实现的销售收入情况，相关预测前后不一致的原因，市场空间相关测算是否谨慎客观；（2）全氟丙烷人血白蛋白微球目前主要通过药店销售的原因，相关竞品是否也主要采用此种销售方式，通过药店进行销售对公司产品竞争力的影响，纳入医保后开拓医院渠道的进展和成果；（3）心血管、子宫输卵管和甲状腺领域不同诊断方法的市场份额情况，目前相关领域造影增强剂在售和在研产品较少的背景，是否有实际临床需求。

请保荐机构对发行人改良型新药的市场空间进行审慎核查，并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）全氟丙烷人血白蛋白微球 2022 年预计可实现的销售收入情况，相关预测前后不一致的原因，市场空间相关测算是否谨慎客观

1、差异原因

在市场空间部分与商誉减值相关问题部分存在差异，系由于二者的预测基准时点及相关基础假设不同。

1) 市场空间预测部分

在市场空间部分的预测，系以 2021 年末为预测的基准时点，对 2022 年及未来年份的收入进行预测，相关基础假设充分考虑了相关产品适应症的流行病学特征、相关产品及主要竞品的临床开发进度、产品竞争优劣势、竞品销售价格、医保谈判降价幅度、产品正常状态下的商业推广计划、承接订单相应的增长（即从市场渗透率角度，考虑公司可以获得的订单并假设能够相应扩产以满足产能需求，而不以当前微球产品产能为承接限制）等因素的影响。

相关数据主要来源于政府部门、国内公立医疗机构、国际知名咨询公司、专业学术杂志、国内知名医疗产业数据库、申报给国家药品监管部门的临床试验资料等，相应底层数据及数据来源具有权威性和客观性，且相关参数假设谨慎，市场空间测算谨慎客观。

2) 商誉减值预测部分

在商誉减值部分，出于谨慎性原则，各项条件的假设值均以发行人当前实际能力和状态为基础，且随经营状态的变化进行动态调整。2022 上半年，新冠疫情频发，多点疫情反扑，波及 28 个省份，包括上海在内的多地封城，造成了医院药事会召开推迟，医院拜访困难，药品物流运输受阻，对产品进院销售造成较大困难。在新冠疫情的巨大冲击下，该产品实际销售与预期存在一定差距，因此在商誉减值方面，结合 2022 年上半年的期后情况，对于全氟丙烷人血白蛋白微球销售预测进行谨慎重新评估。

2、预测的市场空间

公司产品注射用全氟丙烷人血白蛋白微球在 2019 年已获批适应症范围为心脏超声造影，并预计于 2024 年公司市场空间基础假设涉及的相应底层数据及假设参数具有权威性和客观性，市场空间测算谨慎客观。

(1) 产品测算除目前心脏超声造影适应症外，还包含了未来将获批的子宫输卵管超声造影和甲状腺造影适应症带来的预测收入

根据“Ultrasound contrast agents”(Andre et al., 2016)，在心脏病学中，超声造影剂被用来改善困难的超声心动图，困难超声心动图的频率被认为是大约 30%。根据《中国心血管超声造影增强检查专家共识》，在美国，心血管系统超声造影增强是心血管病临床诊断和治疗广泛采用的重要超声诊断技术。而在中国，超声造影临床工作无论在数量和技术成熟度等方面与国外应用现状相比较具有较大差距。根据弗若斯特沙利文预测，近年来，超声造影在我国超声心动图临床实践中逐步得到重视以及未来随着中国心血管疾病的患病率持续增长，中国超声造影剂运用有望得到大幅度提升。

公司注射用全氟丙烷人血白蛋白微球，于 2019 年获批适应症范围为心脏超声造影，2021 年 12 月进入国家医保目录，在获得医保目录覆盖后，医保将为药品的快速渗透提供有力支持。

公司预计将于 2024 年获批用于子宫输卵管超声造影和甲状腺造影。目前中国已获批上市和临床在研的超声造影剂中，产品适应症范围均不包括子宫输卵管超声造影和甲状腺超声造影。

我国不孕不育患病率约为 12.5%-15%，预计 2030 年不孕不育夫妻人数将达到 5560 万人。根据中国三甲医院超声科专家访谈，我国有生育需求的夫妻比例约为 39.5%，通过对《子宫输卵管造影专家共识》文献分析，子宫输卵管超声造影具有无创、安全、操作简便、费用低等优势，预计 2030 年中国子宫输卵管超声造影剂市场空间达到 23.1 亿人民币。

根据《中国卫生健康统计年鉴》和美年大健康年报，预测 2030 年中国体检人次约可达到 6.0 亿人次。通过中国三甲医院超声科专家访谈，我国甲状腺结节

发病率较高，目前甲状腺超声检查在体检中覆盖率约为 99.0%，预计 2030 年中国甲状腺超声造影剂市场空间达到约 13.6 亿人民币。

（2）已考虑竞品可能集采造成的间接影响

至 2025 年，考虑到可能会有其他同应用范围产品获批上市以及集采因素，考虑到公司产品具有先发优势，同时在影像科内市场教育方面，相同影像科医生依然会有自身使用喜好倾向，因此当公司一个适用范围获批后，在其他适用范围同样获批条件下可进一步获得医生使用倾向。

综上，两处预测存在差异的原因合理；关于市场空间的产品预测收入，相关假设依据充分，总体谨慎客观。

（二）全氟丙烷人血白蛋白微球目前主要通过药店销售的原因，相关竞品是否也主要采用此种销售方式，通过药店进行销售对公司产品竞争力的影响，纳入医保后开拓医院渠道的进展和成果

1、该药品目前主要通过医院销售，2021 年由于上市时间较短，尚未完成充分的进院流程，故暂时通过药店销售，其竞品也主要通过医院销售

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球于 2021 年实现销售收入，当年 12 月进入医保目录后，2022 年 1-6 月，实现销售收入 830.75 万元，其中医院占绝对比例，目前已完成多数医院的进院流程，未来销售也将以医院为主。2021 年销售收入 45.88 万元中药店渠道的占比较大，系由于产品进入医保目录前尚未完成充分的进院流程，暂时通过药店销售。米内网样本数据显示注射用全氟丙烷人血白蛋白微球竞品销售额医院渠道的占比超过 99%，基本通过医院销售。

2、纳入医保后开拓医院渠道的进展和成果

2021 年 12 月，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球纳入国家医保目录，受 2022 年新冠疫情频发导致的医院拜访困难、医院药事会召开推迟、物流运输受阻等多方面因素的影响，该产品医院开拓相比原定计划滞后。截至 2022 年 6 月，已实现全国 31 个省市自治区二级以上医院的开发准入，包括首都医科大学附属北京安贞医院，中山大学附属第一医院，南方医科大学南方医院，山东省立医院、中国人民解放军南京军区南京总医院等知名医院；产品入院后，也得到积极的临床

使用反馈，即在提高安全性的同时，有助于提升临床精准诊断水平。

(三) 心血管、子宫输卵管和甲状腺领域不同诊断方法的市场份额情况，目前相关领域造影增强剂在售和在研产品较少的背景，是否有实际临床需求

1、心血管、子宫输卵管和甲状腺领域不同诊断方法的市场份额情况

(1) 心血管领域不同诊断方法的市场份额

根据《无创性心血管影像：循证医学证据的总结与探索》，心脏影像学检查方面，胸片与超声是最基本的检查方法，通过超声可初步了解心腔大小、室壁厚度、血流与心功能；胸片可以提示肺循环变化，评估肺充血、肺淤血以及肺动脉高压和肺动脉狭窄等。根据不同的心脏病类型，采取不同的增强影像诊断方法包括超声造影、CT 及 MRI 进行进一步详细诊断。其中，根据影像科专家访谈，超声使用比例最高，超声、CT 和核磁共振分别占比约为 60%、37%、3%。

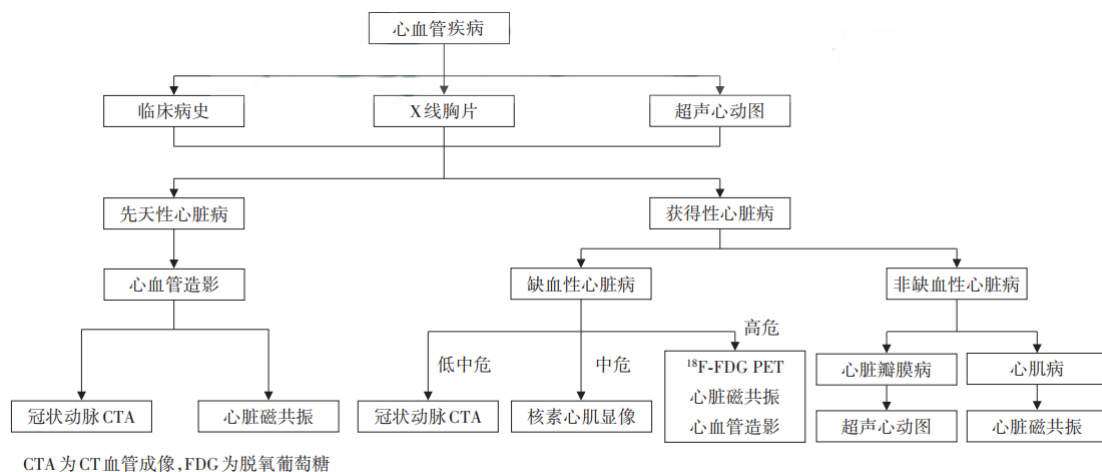


图1 心血管疾病常见影像学方法检查流程

资料来源：《无创性心血管影像：循证医学证据的总结与探索》

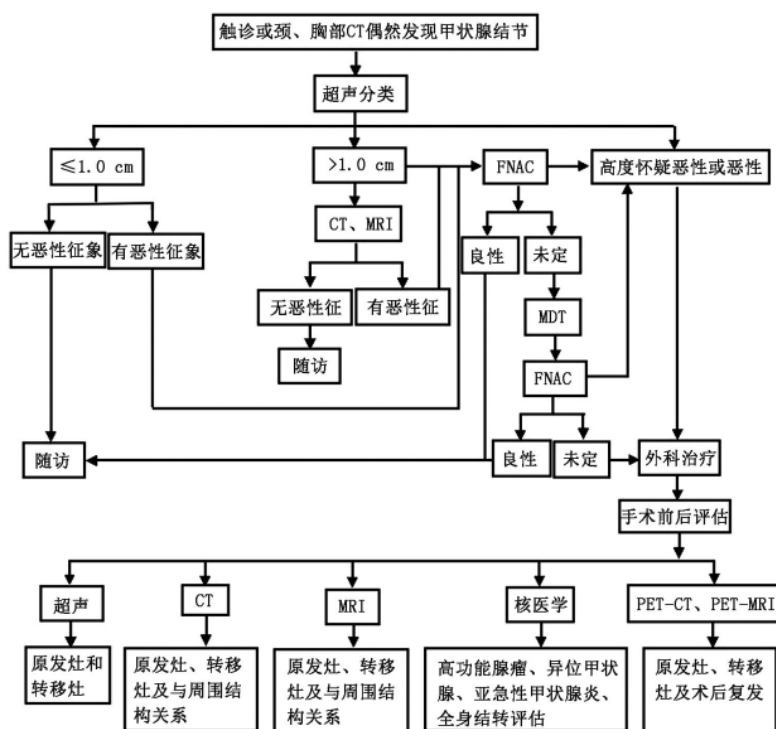
(2) 子宫输卵管领域不同诊断方法的市场份额

临床常见的输卵管性不孕诊断方式主要有：X线子宫输卵管造影、子宫输卵管超声造影、腹腔镜下输卵管通液术及宫腔镜下插管通液术。X线造影使用的碘油可能发生过敏反应，且具有放射线辐射污染；腹腔镜下亚甲蓝通液和宫腔镜下插管通液由于是有创操作、费用昂贵、需住院治疗，患者使用意愿低，临床上宫腹腔镜也不作为输卵管通畅度的首选初筛检查，通常推荐进行常规子宫输卵管造影术检查输卵管通畅性，在有指征的情况下选择性进行宫腹腔镜手术；子宫输卵

管超声造影具有实时、直观、安全、简便等优点，可重复性强并且无过敏、无辐射，对受孕时间无限制，能多指标多元化评估子宫、输卵管、盆腔等病变，诊断准确率高，具有非常好的应用前景。以上诊断方法在各大数据库中未能调研到确切的市场份额占比。

(3) 甲状腺领域不同诊断方法的市场份额

目前超声是甲状腺结节的首选影像学检查手段。发现甲状腺结节后，都需要使用超声对甲状腺结节进行分类。当超声发现甲状腺结节最大径 $>1.0\text{ cm}$ 或有风险因素的结节，建议行超声引导下细针穿刺细胞学检查（FNAC）检查，同时进一步行CT、MRI检查。我国《甲状腺癌诊疗规范（2018）》中也推荐所有临床初诊或机会性筛查时发现甲状腺结节的患者接受高分辨率超声检查，评估结节性质。以上诊断方法在各大数据库中未能调研到确切的市场份额占比。



FNAC:超声引导下细针穿刺细胞学检查;MDT:多学科协作讨论

资料来源：《甲状腺结节影像检查流程专家共识》

2、目前相关领域造影增强剂在售和在研产品较少的背景，是否有实际临床需求

目前相关领域造影增强剂在售和在研产品较少，主要系由于国内造影剂技术

发展的限制，以及超声造影诊断的普及度尚需提高。

A. 心脏超声造影实际临床应用需求

中国心血管疾病负担日渐加重，已成为重大的公共卫生问题。根据《2020年中国心血管健康与疾病报告》中国心血管疾病患病率处于持续上升阶段，推算心血管疾病现患病人数为3.3亿人。心血管超声检查是目前筛查和诊断心血管系统疾病最常用且最简便的影像学检查，近年来取得了较快发展。

常规超声用于心血管疾病检查具有局限性。受胸部骨骼和肺内空气影响，探查部位和方向有限，不能全程追踪血管走行，图像分辨率和信噪较低，在对心底部大血管、冠状动脉、难以判断方位的复杂畸形以及非粘液性心脏肿瘤的诊断方面，有明显局限性。临床上需要利用超声造影增强剂准确测定左室功能，必须清晰显示左室内膜，准确测量左室径大小，观察心室壁运动，心腔内血流状况，对心腔内异常结构，心尖部室壁厚度，心室壁结构等进行判断，才能提供较全面的进行心脏结构及功能的超声检查结果。根据2015年中华医学会超声医学分会发布的《中国心血管超声造影增强检查专家共识》，目前在常规超声心动图及血管超声检查基础上使用超声造影剂增强技术已经对临床心血管疾病的精确诊断和治疗产生了巨大影响。专家共识明确了超声造影技术能够清晰显示心腔内膜边界，提高心血管疾病诊断的准确性。

根据专家访谈，对于心脏超声造影，针对不同适应症，造影剂有多种临床需求。急性心梗患者需要应用造影剂判断心肌坏死的面积；血栓和肿块的鉴别使用造影剂临床效果较好；由于中国肥胖人群增多，肥胖患者的超声穿透力差，因此临床更推荐使用造影剂，从而使成像效果更好，有利于观察；先天性的卵圆孔未闭患者可以通过造影剂来观察心脏中血管的流动情况从而进行诊断；使用心脏支架的患者通过造影剂可以更清晰的进行术前和术后的评估。

因此，临床上对于超声造影增强剂具有实际的临床需求。

B. 子宫输卵管超声造影实际临床应用需求

目前我国育龄女性不孕症发病率为7%-10%，其中，输卵管疾病导致的不孕

症占女性不孕症的 30%-50%。评估输卵管的通畅性成为诊断和治疗不孕症极为重要的步骤之一。子宫输卵管超声造影是一种耐受性良好的检查手段，与其他检查方法比较，其具有准确、安全、易操作、伤害小、可重复性强等优点，具备实际的临床需求。

与子宫输卵管碘油造影相比，碘油造影操作中患者常暴露在 X 线下，容易损伤性腺，并且长期大剂量接触放射线会进一步加重患者的生育障碍；同时碘油造影剂亦可导致过敏反应，可刺激宫腔、盆腔及输卵管，可能导致宫腔及输卵管周围肉芽组织增生及盆腔粘连；更重要的是碘油造影后需要避孕 3 个月后才能试孕。超声造影较碘油造影图像更为直观、生动，因为超声造影可以动态显示输卵管通畅情况，使之可以观察造影剂在宫腔内充盈的全过程，使临床医生可以清楚观察输卵管的通畅情况，且无 X 线对人体的影响，造影后仅需避孕 1 周，具有碘油造影无法比拟的优势，正在不孕症等妇科疾病的检查中得到越来越广泛的应用。

C. 甲状腺超声造影实际临床应用需求

目前国内甲状腺结节比例达 19%~67%，其中恶性肿瘤占 5%~15%。早期发现和准确鉴别良恶性结节，提高射频消融的靶向治疗效果，具有重要的临床意义。

甲状腺超声造影可提供常规超声不能反映的微血管信息，精准显示微血管水平的灌注情况，填补了常规超声及彩色多普勒对血流不敏感的缺陷，鉴别良恶性结节具有良好的敏感性和特异性，准确度高。目前甲状腺超声造影已常规应用于穿刺活检之前进行鉴别诊断，避免不必要的穿刺活检；并可应用于穿刺活检定位及结节激光消融中，除定位准确外，还可用于判断肿瘤是否残留、复发，这是常规超声所不具备的优势。

因此，临床上虽尚无超声造影剂正式获批用于甲状腺超声造影，但基于超声造影的临床应用优势，已采用一些用于心血管超声造影的造影剂进行超适应症用药，具有显著的临床应用需求。

二、中介机构核查程序及结论：

（一）请保荐机构对发行人改良型新药的市场空间进行审慎核查，并发表

明确意见

1、核查过程

保荐机构执行了以下核查程序，1) 查阅研究报告、市场分析报告、医学文献、竞品药物相关信息、CDE 及 FDA 网站等；2) 向发行人、咨询机构、临床工作人员了解产品具体优势、竞品比较、下游应用前景、定价特点等情况。

2、核查意见

经核查，保荐机构认为发行人核心改良型新药产品的市场空间广阔。

问题 2.关于发行人改良型新药核心技术

根据首轮问询回复：1) 剂型改良类药品的核心技术在于递送系统研究、制剂设计和工艺开发，其中部分工艺需对生产设备进行定制改进。2) 发行人主要在研的口腔膜剂和气体微球等改良型新药产品，均已在符合要求的 GMP 车间中完成拟定的商业化规模的工艺放大研究和多批次样品的生产，因此发行人已具备相关产品的商业化生产技术。历史上，全氟丙烷人血白蛋白微球于 2008 年取得新药证书，至 2019 年方完成产业化生产，取得药品生产批件。3) 目前，全球范围内共有 21 个口腔膜剂申报或处于临床试验中，其中近半数为发行人产品。

请发行人说明：（1）生产设备、辅料在剂型改良类药品研发、生产过程中的作用，通过配方研究、特定辅料和生产设备等分别实现的改良药品功能的情况；公司在相关生产设备定制改进中发挥的作用，是否依赖特定供应商提供的生产设备或辅料；（2）公司现有的生产技术工艺方法，与商业化规模生产所使用的工艺方法，在所能实现的生产规模、生产质量和批间稳定性等方面是否存在差异，公司已具备相关产品的商业化生产技术的具体依据；主管部门在药品注册前是否会考察公司对特定药品的商业化规模生产能力，商业化生产能力是否为公司产品注册上市的前提条件；（3）胶囊、片剂以及口崩片、口溶膜和口颊膜等在技术壁垒、药品特性等方面的比较情况；（4）口腔膜剂的发展情况，目前已上市和在研产品较少的原因。

问题回复：

一、发行人说明：

(一) 生产设备、辅料在剂型改良类药品研发、生产过程中的作用，通过配方研究、特定辅料和生产设备等分别实现的改良药品功能的情况；公司在相关生产设备定制改进中发挥的作用，是否依赖特定供应商提供的生产设备或辅料

1、生产设备、辅料在剂型改良类药品研发、生产过程中的作用

在制药工业中，生产设备属于执行生产工艺的硬件设备，与辅料同属于生产药物所需的组成设施和物料，上游市场供应多元、广泛，根据制药企业的药物工艺设计路线及原辅料搭配来进行采购或定制；在缺乏药物设计与合适工艺、质控分析方法的情况下，仅依靠硬件及辅料无法完成药物的生产。

具体而言，生产设备的作用在于实施制药工艺流程，完成规模性量产；辅料的作用在于提高制剂的成型性、药物稳定性、有效性、安全性等方面，常通过物理化学等相互作用以达到改良类药品的临床需求。

2、通过配方研究、特定辅料和生产设备等分别实现的改良药品功能的情况

(1) 通过配方研究、特定辅料分别实现改良药品功能的情况

药物制剂的配方研究设计过程是依据药物特性与剂型的要求，科学筛选优化辅料的过程。药物制剂由活性药物成分和辅料组成，合适的辅料类型及配方组成对于药品功能至关重要。发行人在配方研究、科学筛选优化辅料开发过程中遵循质量源于设计（QbD）的理念，根据产品开发的目標质量属性要求，深入分析剂型物理空间结构的设计因素、辅料本身的功能特性及辅料与原料之间相互的物理、化学作用关系等，筛选合适的药用辅料类型、型号、用量，实现产品在体内按照临床需求通过设计的途径、在临床需要的部位、按照设计的速率进行释放、吸收、分布、代谢，最终达到预防或治疗疾病的目的。

例如：为解决药物自身溶解性、稳定性、生物利用度等不足导致的剂型设计及安全、有效性问题，可以将药物与辅料制备成包合物、共晶、分散体、磷脂复合物、微粒给药系统等剂型。药物制剂常用辅料包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂、增塑剂、稳定剂、增溶剂等，口颊膜剂为经口腔黏膜给药，为

了实现该给药途径，口腔膜配方还应包含确保成膜性的成膜材料、提高黏膜渗透性的促渗透剂、提高黏膜粘附性的粘附剂、提高药物理化性质的稳定剂、提高口腔用药顺应性的掩味剂等关键辅料。

盐酸帕洛诺司琼非注射给药途径仅有胶囊剂，且因盐酸帕洛诺司琼在颊黏膜的低渗透性，现有剂型无法实现经口腔黏膜给药。发行人开发的盐酸帕洛诺司琼口腔膜配方中的阴离子促渗剂能够扰乱双分子层亲疏水特性，并通过与帕洛诺司琼分子结合，带动其从致密的细胞磷脂层穿过；阴离子粘附剂通过与细胞表面糖蛋白形成氢键，再与帕洛诺司琼结合，增强粘附力和时间，实现了盐酸帕洛诺司琼口腔膜经口腔内黏膜给药途径吸收的功能。

(2) 通过生产设备实现的改良药品功能的情况

生产设备是剂型改良药品生产的工具，在新剂型产品开发中，根据所开发产品的工艺需求，选择或定制满足新产品制剂生产工艺需求的设备。

例如：口腔膜剂的生产设备，主要包括配液系统、涂布干燥机和切割包装机。配液系统的功能为按照配液工艺将原辅料配置成均一的成膜液，该工序生产设备标准化程度较高，难度较低；涂布干燥机的功能为将成膜液涂布并干燥成目标厚度的含量均一的干燥药膜，根据不同产品该工序工艺实现的需求差异化较大；切割包装机的功能为将干燥药膜切割成目标尺寸药膜并包装到铝塑复合袋中，该工序生产设备行业标准化程度较高，难度较低。

发行人开发的盐酸多塞平口腔膜含厚度仅约 $10\ \mu\text{m}$ 的掩味背衬层，其厚度准确性和精度将直接影响掩味效果和含药层药物释放速率，若过薄将起不到理想的掩味效果，若过厚将影响载药层的药物释放速率。发行人通过定制优质轴承用于涂布机的涂布棍实现盐酸多塞平口腔膜超薄背衬层厚度精度控制。

3、公司基于药物设计的目标和实验情况，对所需定制化设备的参数、规格、功能等提出具体技术要求，由设备供应商进行开发。过程中，公司与供应商紧密技术沟通并提供改进建议

发行人开发的盐酸多塞平口腔膜的掩味背衬层仅约 $10\ \mu\text{m}$ ，首先通过优化背衬层成膜液处方，实现背衬层成膜液在 $120\ \mu\text{m}$ 涂布厚度下，干燥成膜后形成约

10 μm 厚的背衬层，为了实现产品背衬层厚度偏差 $\leq\pm 3.0\%$ ，涂布过程中涂布机的涂布辊的跳动需要控制在 $\pm 3\ \mu\text{m}$ 限度内。而常规涂布机涂布辊所选用的主流轴承能实现的跳动限度范围为 $\pm 8\ \mu\text{m}$ ，无法满足盐酸多塞平口颊膜背衬层的涂布精度要求。

发行人要求涂布机设备供应商选用优质轴承和涂布棍，以达到涂布过程中辊面跳动 $<\pm 3\ \mu\text{m}$ 的需求。供应商根据发行人所提技术要求，通过选用优质的涂布辊轴承和涂布棍，满足了发行人在盐酸多塞平口颊膜背衬层涂布过程中 $\pm 3\ \mu\text{m}$ 的涂布厚度精度控制，实现最终干燥后背衬层的厚度偏差 $\leq\pm 3.0\%$ 。

4、制药产业发展成熟，上游供应充足、多元，发行人采购定制化设备及药物原辅料时，不依赖特定供应商

涂布机供应商供应的涂布机通常为选用主流精度的涂布辊轴承和涂布棍，无法满足发行人对于超薄背衬层的涂布工艺需求，为满足超薄背衬层涂布精度，涂布机上对于涂布棍和涂布辊轴承的精度定制需求为设备配件精度选用的定制需求，主流涂布机厂商均可以满足，不依赖特定涂布机供应商。其它生产设备均为常规商业化设备、整体标准化程度高、供应多元，不依赖特定涂布机供应商。

按照发行人公司的原辅料采购制度要求，产品研发、生产相关原辅料均需要有至少 3 家备选的拥有法规要求登记号的合格供应商，目前开发过程中所优选的辅料有多家供应商可以供应、满足相关研发、生产的使用需求，不依赖特定供应商提供。

（二）公司现有的生产技术工艺方法，与商业化规模生产所使用的工艺方法，在所能实现的生产规模、生产质量和批间稳定性等方面是否存在差异，公司已具备相关产品的商业化生产技术的具体依据；主管部门在药品注册前是否会考察公司对特定药品的商业化规模生产能力，商业化生产能力是否为公司产品注册上市的前提条件

1、公司现有的生产技术工艺方法，与商业化规模生产所使用的工艺方法，在所能实现的生产规模、生产质量和批间稳定性等方面是否存在差异，公司已具备相关产品的商业化生产技术的具体依据

公司在研改良型新药产品运用的生产技术工艺方法主要包括口腔膜剂生产技术工艺和气体微球生产技术工艺。气体微球生产技术已经实现商业化，产品注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已上市销售。

公司口腔膜剂生产技术已经覆盖了小试，小试放大，中试和商业化批量，各阶段的生产均采用相同制备技术原理，在放大过程中对关键工艺参数如涂布厚度、涂布速度、干燥温度、分切精准度等进行了 DOE 研究。现有的技术可以实现的生产规模和商业批一致、生产质量符合质量标准和批间稳定，与商业化规模生产所使用的工艺方法相同。公司已具备相关产品的商业化生产技术，具体依据见下表。

生产技术工艺	生产规模	生产质量	批间稳定性
公司现有口腔膜剂生产技术工艺方法	盐酸帕洛诺司琼口腔膜 III 期临床样品生产，批量和商业化规模生产一致。 盐酸多塞平口腔膜 II 期临床临床样品生产，批量和商业化规模生产一致。 阿立哌唑口服膜临床批、注册批、工艺验证批和动态核查批样品生产，批量和商业化规模生产一致。	盐酸帕洛诺司琼口腔膜 4 批，盐酸多塞平口腔膜 5 批商业化批量的产品质量标准； 与商业化规模一致。 阿立哌唑口服膜 14 批次产品，商业化批量的质量标准与商业批一致。	盐酸帕洛诺司琼口腔膜 4 批次间； 盐酸多塞平口腔膜 5 批次间； 阿立哌唑口服膜 14 批次间； 商业化批量产品批间稳定，均符合质量标准。
商业化规模生产技术工艺方法	不低于 100,000 片/批。	符合产品质量标准。	符合产品质量标准，批间无超出趋势结果。

2、新药注册前，药监主管部门会考察申办人是否具备该药品的商业化规模生产能力；具备商业化生产能力亦是取得产品注册证书的前提条件

药物研发企业完成必要的临床前研究、临床试验后，向药监部门提交注册申请。该过程中，药监部门一般会基于临床试验情况，对药物安全性、有效性、稳定性、商业化规模生产工艺和质控等进行审查，通过后即发给注册证书。大规模生产工艺作为常规审查的项目，主要为确保药物获批后，能够以可放大、稳定安全的工艺来量产药物以满足市场需求。对于药企而言，也只有达到商业化 GMP 生产能力时，或药企通过 MAH 制度合作的药物生产商达到商业化 GMP 条件时才可取得药物注册证书。中国和美国的相关规定如下：

规定	NDA
中国	1.申请药品上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证。《药品注册管理办法》 2.商业规模生产工艺验证批次和必要的现场核查动态生产批次，应当在拟定的商业化生产线上按照药品生产质量管理规范的要求组织生产；其批量原则上应当与拟定的商业化生产批量一致。《药品注册核查工作程序（试行）》
美国	1.注册批样品应当在符合 cGMP 车间生产。 2.确定工厂是否有质量体系，以实现对设施和商业制造运营的充分控制，达到商业化制造就绪能力。《FDA 检查员指导手册》

（三）胶囊、片剂以及口崩片、口溶膜和口颊膜等在技术壁垒、药品特性等方面的比较情况

1、技术壁垒比较

胶囊剂、片剂为最常见的给药方式，相对于新型制剂的壁垒较低，其未来发展的方向包括准确控制溶出度，降低首过效应、提高生物利用度；

口崩片于口腔中迅速崩解或溶解，掩味技术、崩解颗粒度的降低、片剂硬度保障储存、崩解时间控制为主要技术壁垒。

口溶膜是粘附于口腔中的剂型，膜剂的单剂量重量远低于胶囊、片剂，在极少量辅料用量的情况下，同时需满足包括无毒、无刺激性、良好的润湿性和延展性、良好的溶化时限和口味，同时还要具备合适的耐折性和抗拉伸强度等质量要求，此外还要防止晶型转化使药物溶解度和生物利用度变化的情况。因此，其口腔膜剂的崩解时限、成膜性和掩味技术壁垒高。

口颊膜相对口溶膜技术壁垒更高，相当于对口溶膜的进一步技术升级。由于口腔黏膜上皮组织细胞的磷脂双分子层极大阻隔了药物的渗透吸收，使得药物难以直接通过口腔黏膜屏障。因此，如何使得药物穿透磷脂双分子层内部的疏水区，以达到有效的药物渗透剂量构成了一项壁垒。此外，如何精准控制粘附剂与药物和黏膜之间的结合力的强弱，使得既不影响药物的释放吸收，也不会导致药物轻易脱落吞咽至胃肠道也是口腔黏膜给药制剂技术的一大壁垒。

技术壁垒比较维度	口颊膜	口溶膜	口崩片	片剂	胶囊剂
----------	-----	-----	-----	----	-----

崩解时限	高	高	高	低	低
溶出度	中	中	中	中	中
掩味	高	高	中	低	低
成膜性	高	高	不适用	不适用	不适用
渗透性	高	低	不适用	不适用	不适用
黏膜粘附性	高	低	不适用	不适用	不适用
结晶度控制	高	高	低	低	低

2、特性比较

随着新型填充剂、崩解剂等辅料技术的发展，口崩片的开发解决了儿童、老年等吞咽困难患者的服药问题，但生物利用度等问题依然未得到满足。

口腔膜剂如口溶膜和口颊膜，是一种具有释药迅速、给药方便、患者顺应好、生物利用度高和用药安全等优势的新型固体制剂。其药品特性与传统口服制剂如胶囊、片剂以及口崩片有一定的可比性，具体区别如下：

药品特性比较维度	口颊膜	口溶膜	口崩片	片剂	胶囊剂
代谢途径	颊黏膜吸收，直接进入体循环	胃肠道吸收，经首过效应后进入体循环	胃肠道吸收，经首过效应后进入体循环	胃肠道吸收，经首过效应后进入体循环	胃肠道吸收，经首过效应后进入体循环
作用时间	起效最快	起效较快	起效较快	起效较慢	起效较慢
使用方法	贴于口颊膜上，无需吞咽	置于舌上，溶化后吞咽	置于舌上，通过唾液崩解后吞咽	用水吞服	用水吞服
临床优势	无需用水，满足吞咽困难患者需求；不受食物影响；携带和服用方便；私密性好；不宜吐出；剂量灵活；更优的安全性和有效性	无需用水，入口即化，满足吞咽困难患者需求；携带和服用方便；私密性好；不宜吐出；剂量灵活；无堵塞喉咙风险	无需用水，满足吞咽困难患者用药需求	传统剂型，患者接受度好	传统剂型，患者接受度好
适用场景	可代替注射剂满足院外用药需求；需要快速起效的急救药	相比于口崩片更适合老年、儿童及精神类患者用药需求	适合老年、儿童患者用药需求	满足一般患者用药需求	满足一般患者用药需求

（四）口腔膜剂的发展情况，目前已上市和在研产品较少的原因

1、口腔膜剂行业发展主要由技术变革和临床需求驱动，包含多种剂型，相关药物的研发及商业化具有代际化的特征

口腔膜剂制剂技术在制剂发展历史上起步较晚。近十年来，口腔膜剂在全世界加快发展，越来越多产品开展临床研究和批准上市。口腔膜剂根据给药途径细分为口溶膜，舌下膜和口颊膜。2006 年在日本上市了第一个口溶膜剂产品——急救药品工业株式会社开发的伏格列波糖口溶膜。

随着黏膜促渗透、生物粘附等与黏膜吸收的相关技术的发展，口颊膜、舌下膜产品陆续开发成功，该产品通过口腔黏膜吸收直接进入循环系统，避免了胃肠道酶和酸的降解作用及肝脏的首过代谢作用。2009 年，BioDelivery 开发了美国第一个上市的口颊膜产品芬太尼口颊膜 Onsolis，用于缓解爆发性癌痛的治疗。2010 年 INDIVIOR INC 开发了美国第一个上市的舌下膜产品盐酸丁丙诺啡/盐酸纳洛酮舌下膜 Suboxone，用于阿片类药物成瘾的治疗。

2、口腔膜剂相对其他剂型的数量较少，主要系由于口腔膜剂的开发具有较高的技术壁垒，以及新型药物递送技术从理论转化为临床产品并进一步渗透市场需要培育时间

(1) 口腔膜剂的开发具有较高的技术壁垒

例如口颊膜，需克服的壁垒包括：1) 口腔黏膜细胞层数、排列、亲疏水特性、渗透性等；2) 口腔黏膜表层有的持续分泌物；3) 药物分子无定型状态在聚合物中不稳定，晶型状态的选择及保持；4) 兼顾掩味、渗透性的掩味技术。胃肠道吸收的口溶膜，也存在口腔中快速溶解的技术壁垒。这些技术壁垒是目前已上市和在研产品较少的主要原因。

(2) 新型药物递送技术转化为临床产品并进一步渗透需要时间

口腔膜剂发展时间较短是目前已上市和在研产品较少的原因之一，开发一款新药一般需要 7-10 年。越来越多企业开始口腔膜剂产品的开发，有些产品已经进入临床申报阶段，临床阶段，申报上市阶段和已经上市阶段，更多产品正在研发阶段，随着项目推进，将会有更多的口腔膜剂获批上市。

3、各类口腔膜剂中，口溶膜发展较早，目前已在国内外众多大型药企得到布局，在研及上市的产品相对丰富；口颊膜技术新，行业发展较晚，目前上市及研发产品处于成长扩容阶段

2006 年日本上市了第一个口溶膜剂伏格列波糖口腔膜，目前，国际上已上市多种口溶膜剂，包括利培酮、西地那非、奥氮平等。境内外药企已经布局口溶膜剂，国内企业包括齐鲁制药、恒瑞医药、豪森药业、四川科伦药业等企业；国外企业包括 Strative Ltd、Hexal Inc.、IntelGenx Corp Inc.、Viartis Inc、Renantos Pharma co., Ltd、Enorama Pharma Inc.、Sandoz Ltd、Norgine co, Ltd NV/SA、Quadriga Biosciences, Inc.、Insignis Therapeutics, Inc.、CURE Pharmaceutical Holding Corp.、急救药品工业株式会社等。

对于技术壁垒更高的口颊膜领域，也有越来越多的先进药物递送系统药企开始涉足，包括 BioDelivery Sciences International, Inc., Lohmann Therapy Systems, Corporation (LTS) 和 InterGenx 公司等，系列产品已经在上市或正在临床开发中，如芬太尼口颊膜 Onsolis, 盐酸丁丙诺啡和盐酸纳洛酮的复方颊膜片 Bunavai, 丁丙诺啡口颊膜 Belbuca，预计未来口腔膜剂产品将会不断增长。

问题 3.关于无形资产与开发支出

根据首轮问询回复：1) 发行人将注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的相关投入资本化计入开发支出，2021 年末该项开发支出的账面价值为 493.73 万元、预计未来将持续投入 950 万元。2) 发行人非专利技术中同时存在达泊西汀成药技术和盐酸达泊西汀片，其中达泊西汀成药技术系收购力卓药业时辨认的无形资产；达泊西汀成药技术的摊销费用在报告期内同时在研发费用、开发支出、药品研发服务成本和管理费用中归集。3) 于收购日，力卓药业其他产品管线包括辛伐他汀胶囊、氨磺必利片及左氧氟沙星片等，发行人认为其非主线产品，并未辨认为无形资产；但报告期内辛伐他汀胶囊、氨磺必利片产生一定收入，且根据商誉减值测试，发行人预计 2022 年氨磺必利片、左氧氟沙星片将产生 3,578.33 万元的销售收入。

请发行人说明：（1）注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的主要内容，相关开发支出的构成情况，发行人将相关投入资本化与现行会计政策是否一致，产量扩大研究费用资本化开始时点和结束时点，资本化的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例；（2）达泊西汀成药技术是

否仅与盐酸达泊西汀片相关，用于研发其他药品或形成业务收入的情况，在盐酸达泊西汀片获批后仍持续确认的原因及合理性，两项无形资产摊销费用在各科目中归集的具体方法；（3）左氧氟沙星片、氨磺必利片等其他来自于力卓药业的产品管线在收购日的研发进展和销售情况（如有），相关产品技术未识别为无形资产或开发支出的原因，发行人会计政策是否得到一贯执行；（4）发行人各项无形资产摊销年限及其确定依据，测算无形资产摊销对发行人未来财务数据的影响。

请保荐机构、申报会计师核查发行人无形资产及开发支出相关会计处理的准确性、一贯性，与同行业可比公司会计处理是否存在较大差异，并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的主要内容，相关开发支出的构成情况，发行人将相关投入资本化与现行会计政策是否一致，产量扩大研究费用资本化开始时点和结束时点，资本化的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例

1、注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的主要内容，相关开发支出的构成情况，发行人将相关投入资本化与现行会计政策是否一致，产量扩大研究费用资本化开始时点和结束时点

（1）注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的主要内容：

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究是指：发行人在取得注射用全氟丙烷人血白蛋白微球药品补充申请批件并实现商业化生产以后，对于原产品的拓展研究和工艺改进。主要研究内容包括：在原辅料配比不变的情况下，解决放大过程中注射用全氟丙烷人血白蛋白微球由液体转变为冻干剂型的质量、工艺问题，发行人需要通过大量批次的研究以调整冻干温度、时间等工艺参数，最终经过三批次工艺验证确保变更后的生产工艺能稳定支持生产批量的放大，符合已批准的质量标准要求。单批次产量扩大研究最终将实现单批产量的翻倍。

发行人在收购福满药业股权时，福满药业已经取得了注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的新药证书。发行人在取得福满药业的该品种后，完成了从实验室生产工艺到注射剂车间批量生产工艺的商业化生产研发工作，并首次实现了产量放大。发行人于 2019 年取得了注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的药品补充申请批件。

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球商业化的核心难点在于控制微球浓度和粒径均一性，在上述商业化生产研发过程中，发行人已经通过微球高包封率技术和微球粒径分布控制技术解决了前述核心难点。后续的产量扩大研究不会对微球浓度和粒径均一性产生改变，该研究的主要目的是在已有工艺参数的基础上对可能受到影响的工艺参数（如冻干工艺参数）进行研究和必要的调整，从而确保扩大产量后的产品质量符合已批准的质量标准要求。

整体而言，产量扩大研究是在不影响核心技术难点的同时，通过生产工艺的改良，以达到显著提升产量和生产效率、降低单位生产成本目的的研究。产量扩大研究无需进行临床试验，亦无需重新获得新药证书，整体研发难度低于首次取得药品补充申请批件的难度。根据药融云数据，1 类新药药品补充申请批件获批成功率为 84.31%，远高于实质性开展 III 期临床试验后的 1 类新药药品注册证书申请获批成功率 38.22%，因此，产量扩大研究的药品补充申请批件获批成功率更高。

(2) 相关开发支出的构成：

单位：万元

项目	截至 2022 年 6 月 30 日
职工薪酬费用	216.58
折旧与摊销费用	158.63
耗用的原材料和低值易耗品	93.00
检修校准费	50.49
能源动力费	48.19
其他	16.38
合计	583.28

由于注射用全氟丙烷人血白蛋白微球为发行人重点研发的新药，考虑到该款药物市场竞争小，未来市场前景广阔，因此开展产量扩大研究。由于注射用全氟

丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究是原产品的拓展研究和工艺改进，不涉及进行临床试验，因此相关开发支出主要以人工成本、机器设备折旧摊销和原辅料投入为主。

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球于 2020 年 1 月通过 GMP 检查，由于发行人看好该产品的未来市场前景，因此立项并随即开展注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大开发工作，两个项目时间线如下：

研发项目	研发立项时间	研发结束时间
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	2017 年 4 月	2020 年 1 月
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究	2020 年 2 月	尚未研发完成

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究与注射用全氟丙烷人血白蛋白微球为独立立项的两项研发工作。研发时间线不重合，因此不存在相关成本费用在两项研发项目之间进行分配或者混计的情况。

(3) 发行人将相关投入资本化与现行会计政策是否一致，产量扩大研究费用资本化开始时点和结束时点

1) 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以获得新药证书作为资本化阶段的起点，并于达到预定用途之日作为资本化阶段的结束点

发行人针对注射用全氟丙烷人血白蛋白微球开发支出资本化政策为：以获得药品监管机构颁发的药品注册证书（新药证书）作为开发阶段的起点，在满足企业会计准则规定的资本化条件时予以资本化。已资本化的开发阶段的支出在资产负债表上列示为开发支出，自该项目达到预定用途之日停止资本化并结转为无形资产。达到预定用途的条件为：在中国注册申报的药品，于取得药品注册证书或药品补充申请批件且通过 GMP 检查或取得 GMP 符合性检查结果通知时，可进行商业化生产及销售，即达到预定用途条件；在美国注册申报的药品，于取得 FDA 颁布的药品上市批准函时，可进行商业化生产和销售，即达到预定用途条件。

2) 单批次产量扩大研究是注射用全氟丙烷人血白蛋白微球取得新药证书并上市后的拓展研究，产量扩大研究费用资本化开始时点和结束时点

单批次产量扩大研究与注射用全氟丙烷人血白蛋白微球研究是两个独立的项目，分别进行立项和开发。资本化开始时点以及结束时点的会计政策的选择与研发的药品类型直接相关，即治疗用生物制品。

研发项目	研发立项时间	资本化开始时点	资本化结束时点	研发结束时间
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	2017年4月	2017年4月 (已获得新药证书)	获得药品批件且取得 GMP 符合性检查结果通知	2020年1月
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究	2020年2月	2020年2月 (已获得新药证书)	获得批件且取得 GMP 符合性检查结果通知	尚未开发完成

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究属于该药品在取得新药证书并上市后的拓展研究和工艺改进，因此资本化时点与注射用全氟丙烷人血白蛋白微球一致，由于发行人收购力卓药业前，力卓药业针对注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已经获得了新药证书，因此资本化开始时点为研发立项。由于产量扩大研究不用重新执行临床试验等研究工作以及重新获取新药证书，仅为获取药品补充申请批件，发行人以产量扩大研究产生投入时点作为开始资本化时点，并以获得药品补充申请批件且取得 GMP 符合性检查结果通知作为资本化结束时点的资本化会计处理与治疗用生物制品的会计政策一致。

产量扩大研究的主要内容涉及生产工艺等重大变更，根据药品注册办法的规定要向国家药监局取得补充批件，该批件取得后表明注射用全氟丙烷人血白蛋白微球允许按照放大后的批量进行生产销售。注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的放大批生产工作仍然由原先的产线执行，由于 GMP 符合性检查主要目的是查看药品生产过程、生产条件是否符合 GMP 的相关规定，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的产线已经在 2020 年通过了 GMP 检查，后续放大批的生产时该检查结果依然有效，后续只需接受不定期日常检查，并满足 GMP 的要求即可。因此，资本化结束时点为获得批件。

2、注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究资本化的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例

(1) 发行人将药品上市后预期能带来显著经济利益的重大变更相关的研发

支出予以资本化

根据《药品注册管理办法》规定，药品批准上市后，若发生药品生产过程中的重大变更、药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更等情况需以补充申请的方式进行申报。

发行人将在药品批准上市后发生重大变更，且该变更完成后与原药品注册证书相比能为企业带来的经济利益显著增加的研发活动作为该药品的上市后拓展研究，在满足企业会计准则规定的资本化条件时，开始资本化。

(2) 产量扩大研究的资本化会计处理符合《企业会计准则》的相关规定

根据《企业会计准则第6号——无形资产》第七条规定：“企业内部研究开发项目的支出，应当区分研究阶段和开发阶段支出。研究是指为获取并理解新的科学或技术知识而进行的独创性的有计划的投资。开发是指在进行商业性生产或使用前，将研究成果或其他知识应用于某项计划或设计，以生产出新的或具有**实质性改进**的材料、装置或产品等。”

发行人在取得药品注册证书后，可能会对药品进行进一步的研发，包括杂质研究、更换原辅料研究、放大批研究、扩大适应证研究等。但并非每一项研究都能给药品带来实质性的改进。对已上市注射用全氟丙烷人血白蛋白微球进行的单批次产量扩大研究是在已有工艺参数的基础上对可能受到影响的工艺参数（如冻干工艺参数）进行研究和必要的调整，确保产品质量符合已批准的质量标准要求前提下，提升单批次产量，研究成果可提升产量和生产效率、降低单位生产成本，在固定资产有限投入的情况下，可以显著提高发行人的实际产能，充分利用该款新药的未來市场空间，为发行人带来显著经济利益，属于**实质性改进**的成果，满足开发阶段支出的定义。因此，将注射用全氟丙烷人血白蛋白微球上市后变更视同一项新的研发，根据企业会计准则中自研形成的无形资产的资本化条件判断是否可以资本化。

发行人注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的研发支出资本化政策符合《企业会计准则》关于资本化的五个条件，具体如下：

会计准则规定	判断依据
--------	------

<p>条件 1: 完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性</p>	<p>发行人注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已取得新药证书并通过 GMP 检查, 发行人已经通过微球高包封率技术和微球粒径分布控制技术解决了控制微球浓度和粒径均一性的核心难点, 实现了技术突破。进行的产量扩大研究企业需要攻克的重点在于在已有工艺参数的基础上对可能受到影响的工艺参数(如冻干工艺参数)进行研究和必要的调整, 从而确保产品质量符合原批准的质量标准要求, 无需进行临床试验以及获取新药证书, 整体研发难度相对较低, 成功率高。</p>
<p>条件 2: 管理层具有完成该无形资产并使用或出售的意图</p>	<p>注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已获批上市并实现产业化落地, 单批次产量扩大研究研发成功后, 发行人能够在现有设备和产线而不增加固定资产投资, 且生产批次频率和周期不变的情况下, 显著提升产品产能。该研究完成后, 公司现有产能可从 20 万支/每年提高至 40 万支/每年, 从而有效降低单位成本且满足后期不断增长的市场需求。发行人为满足注射用全氟丙烷人血白蛋白微球未来的市场需求, 充分实现该款药品的市场价值, 具有完成注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的意图。发行人预计将于 2023 年完成开发工作并获批。</p>
<p>条件 3: 能够证明该无形资产将如何产生经济利益</p>	<p>注射用全氟丙烷人血白蛋白微球属于新药产品, 市场竞争者少, 结合第三方机构的预测数据, 并基于目前可实现的技术及产能水平, 在无重大固定资产投资的前提下, 发行人注射用全氟丙烷人血白蛋白微球-心脏超声造影销量将于 2025 年突破 20 万支/年, 在 2027 年将达到 40 万支/年的销量, 即单批次产量扩大研究成果将可用于实现 20 万支/年以上部分的产能, 满足市场需求并带来显著增加的现金流入。经测算, 在降低单位成本及提高年产能的综合作用下, 单批次放大研究成果的应用可使得该款产品于 2022-2031 年的销售现金流累计增长超过 60%, 将带来显著的经济利益流入。</p>
<p>条件 4: 有足够的技术、财务资源和其他资源支持, 以完成该无形资产的开发, 并有能力使用或出售该无形资产</p>	<p>1) 技术资源: 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的单批次产量扩大研究是该药品取得新药证书并上市后的拓展研究和工艺改进, 包括质量工艺研究、产品稳定性研究等, 产量扩大研究基于现有生产工艺进行调整。发行人在 2019 年取得药品补充申请批件时, 已完成了从实验室生产工艺到注射剂车间批量生产工艺的商业化生产研发工作, 并首次实现了产量放大。发行人对单批次产量提升过程中的参数把控及调整具有丰富的研究经验, 具有足够的技术完成该项无形资产的开发。</p> <p>2) 财务资源: 发行人目前已有产品成功上市销售并预计产生逐年稳定递增的现金; 发行人可通过股权融资获得充足的现金, 具有足够的财务资源来支撑临床试验阶段所需的资金投入;</p>

	3)其他资源:注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已于 2021 年 12 月正式进入医保国谈目录,且发行人已构建注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的销售团队,积极拓展销售渠道。
条件 5: 归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量	发行人建立了系统的研发支出核算管理制度并遵照执行,可以准确归集和计量研发项目支出。

因此,产量扩大研究的资本化会计处理符合《企业会计准则》的相关规定。

(4) 产量扩大研究的资本化会计处理与行业内公司比较情况

可比公司	会计处理	是否涉及重大变更	是否带来显著经济利益	可比公司与发行人政策比较
复旦张江	药品名称: 盐酸氨酮戊酸外用散(“艾拉”); 药品类别: 化学药 2.4 类; 艾拉项目为对已上市药品艾拉中的相关辅料、注册标准等进行研发及变更发生的相关费用,由于艾拉为公司已研发成功上市的产品,研发结果具有较大确定性,因此公司将发生的相关费用均予以资本化。 公司产品艾拉上市后研究可实质性改进药品性能,为企业带来经济利益流入,故公司将艾拉上市后的研发费用进行了资本化处理。	是	是	与发行人政策一致

注:复旦张江的披露信息来源于招股说明书及申报会计师关于审核中心意见落实函的回复。

公司	资本化/费用化的原值(万元)	占资产比例	占净资产比例
发行人	583.28	0.74%	0.89%
复旦张江	237.41	0.16%	0.25%

注 1: 发行人的相关药品资本化原值为截至 2022 年 6 月 30 日的累计资本化金额,计算各项比例所采用的总资产和净资产金额取自 2022 年 6 月 30 日合并资产负债表的相关数据;

注 2: 复旦张江相关药品资本化原值为该项目资本化的总金额(数据取自招股说明书),计算各项比例所采用的总资产和净资产金额取自开发支出转入无形资产当年的合并财务报表的相关数据(数据取自招股意向书)。

复旦张江对已上市艾拉产品的杂质补充研究在一定程度上会提高药品质量、增加药品销售或延长医药企业生产该技术的经济寿命,为实质性改进的成果,满足开发阶段支出的定义,因此,将艾拉上市后变更,视同一项新的研发进行资本化。与发行人的情况相似,由于后续的开发工作能够给企业增加收入、带来额外

的经济利益流入，因此将其视为一项新的研发项目进行了资本化处理。

发行人注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究，属于该药品在取得新药证书并上市后的拓展研究和工艺改进，研究成果可提升产量和生产效率、降低单位生产成本，在固定资产有限投入的情况下，可以显著提高发行人的实际产能，充分利用该款新药的未来市场空间，预期能为企业带来显著经济利益，符合企业会计准则中关于资本化的五个条件，因此将其视为一项新的研发项目进行了资本化处理。

目前市场上可比案例有限，除复旦张江以外，没有找到其他与发行人事实情况可比的案例。发行人的实际情况与复旦张江类似，会计处理与复旦张江一致。

（二）达泊西汀成药技术是否仅与盐酸达泊西汀片相关，用于研发其他药品或形成业务收入的情况，在盐酸达泊西汀片获批后仍持续确认的原因及合理性，两项无形资产摊销费用在各科目中归集的具体方法

1、达泊西汀成药技术是否仅与盐酸达泊西汀片相关，用于研发其他药品或形成业务收入的情况

达泊西汀成药技术可用于盐酸达泊西汀片的研发，即发行人既可利用该技术自行研发盐酸达泊西汀片，获得药品注册证书后进行生产和销售；同时也可以利用该项技术对外提供药品研发服务。报告期内，发行人自研的盐酸达泊西汀片对外销售收入以及对外提供研发达泊西汀片的药品研发服务产生的收入情况如下：

单位：万元

项目	2019年	2020年	2021年	2022年1-6月
药品销售收入	-	-	1,446.38	687.05
药品研发服务收入	-	249.06	456.60	-
合计	-	249.06	1,902.98	687.05

2、在盐酸达泊西汀片获批后仍持续确认的原因及合理性

由于达泊西汀成药技术能够给发行人带来的收益方式有两种，其一为自研的盐酸达泊西汀片的药品销售收入，其二为对外提供盐酸达泊西汀片的药品研发服务收入。达泊西汀成药技术在盐酸达泊西汀片获批后仍可持续确认，一方面由于相关技术被盐酸达泊西汀片药品生产所利用，相关药品商业化生产的实现与达泊

西汀成药技术具有关联，其价值需相应体现在所出售药品的营业成本中；另一方面，盐酸达泊西汀片获批后，同款药品的对外药品研发服务仍在进行中，达泊西汀成药技术持续对药品研发服务具有技术贡献，其价值需相应体现在药品研发服务成本中。如果发行人后续与其他公司签订盐酸达泊西汀片的研发服务合同，上述技术仍可持续产生经济效益。

达泊西汀成药技术对发行人自研的盐酸达泊西汀片的研发工作和生产工作具有贡献，且亦用于对外提供相关药品研发服务，因此，该技术在盐酸达泊西汀片获批后仍持续确认具有合理性。

3、两项无形资产摊销费用在各科目中归集的具体方法

两项无形资产摊销费用在各科目中归集的具体方法如下：

项目	自研研发阶段			大规模商业化生产阶段	
	自研管线		药品研发服务	自研管线	药品研发服务
	达到资本化时点前	达到资本化时点后		生产阶段	
达泊西汀成药技术	研发费用	开发支出	存货/营业成本	存货/营业成本	存货/营业成本
盐酸达泊西汀片	不适用			存货/营业成本	不适用

达泊西汀成药技术应用于发行人的盐酸达泊西汀片的研发和生产工作，亦应用于对外提供相关药品的研发服务。在盐酸达泊西汀片的研发阶段，根据发行人的资本化会计政策分别计入研发费用和开发支出；在盐酸达泊西汀片的大规模商业化生产阶段，相关的摊销金额计入存货/营业成本。此外，在对外提供相关药品的研发服务时，该非专利技术亦需摊销至药品研发服务成本，当自研项目和药品研发服务同时开展时，按照均分原则分别摊销至研发投入和药品研发服务成本。

（三）左氧氟沙星片、氨磺必利片等其他来自于力卓药业的产品管线在收购日的研发进展和销售情况（如有），相关产品技术未识别为无形资产或开发支出的原因，发行人会计政策是否得到一贯执行

1、左氧氟沙星片、氨磺必利片等其他来自于力卓药业的产品管线在收购日的研发进展和销售情况（如有）

于收购日，力卓药业（原福满药业）的自有产品管线研发进展和销售情况如

下：

(1) 左氧氟沙星片、氨磺必利片等其他产品于收购日的具体情况

发行人收购福满药业时，力卓药业尚未对左氧氟沙星片及氨磺必利片进行立项。

2017 年度相关产品销售情况如下：

单位：万元

项目	2017 年度（未经审计）
辛伐他汀胶囊	822.51
小儿清热止咳口服液	90.34
玉屏风丸	84.78
盐酸左氧氟沙星片	31.40
通脉口服液	1.94
合计	1,030.98

注：力卓药业原有的盐酸左氧氟沙星片与发行人后续自研的左氧氟沙星片非同一产品。

力卓药业自有产品管线以辛伐他汀胶囊销售为主。

(2) 收购日力卓药业自有研发管线的进展

于收购日，力卓药业的自有研发管线包括注射用全氟丙烷人血白蛋白微球和盐酸达泊西汀片。注射用全氟丙烷人血白蛋白微球系自南方医科大学南方医院收购取得，该产品已经于 2006 年取得新药证书，但尚未实现商业化生产；盐酸达泊西汀片已经完成临床前研究并于 2013 年取得临床试验批件，截至收购日尚未完成临床试验。

2、相关产品技术未识别为无形资产或开发支出的原因

于收购日，已存在而未识别为无形资产或开发支出的管线包括辛伐他汀胶囊、玉屏风丸及小儿清热止咳口服液等产品。前述产品非发行人未来核心产品管线，在技术层面，发行人未计划就该等产品管线进行进一步的新适应症研究或剂型改良开发；在销售层面，发行人除延续该等产品在福满药业的原销售渠道外，未进一步组建销售团队并制定专项的商业推广计划，且该等产品技术含量较低，市场竞争较为激烈，相关产品很难带来相对稳定和可持续的未来利润贡献。

于收购日，除达泊西汀成药技术和注射用全氟丙烷人血白蛋白微球外的其他产品管线未识别为无形资产或开发支出的具体原因如下：

（1）辛伐他汀胶囊

于收购日，由于原福满药业的辛伐他汀胶囊没有原研药，因此无法执行仿制药一致性评价，在目前国家药品监管政策下，未通过仿制药一致性评价的药物销售是否可持续尚不明朗，部分省份已逐步限制未通过一致性评价的仿制药的销售。因此，发行人认为该款药物的未来市场情况难以预计，现金流实现不可持续。

同时，发行人于报告期内销售的辛伐他汀胶囊实现总毛利 782.92 万元，平均毛利率为 26%，在考虑为实现该款药品生产及销售而必要发生的管理费用及销售费用等成本后，其现金流折现价值对发行人不具有财务重大性。

（2）左氧氟沙星片

发行人自研的左氧氟沙星片与力卓药业原有的盐酸左氧氟沙星片非同一产品，为收购后开始的研发项目，因此于收购时点，未识别为一项无形资产或开发支出。

（3）氨磺必利片

于收购日，被收购的子公司福满药业（现力卓药业）未立项氨磺必利片相关研发或生产业务。该项目为发行人力品药业于 2017 年接受深圳市泛谷药业股份有限公司（以下简称“泛谷药业”）的委托，提供氨磺必利片的研发服务。研发完成后，泛谷药业作为 MAH 持有人，拥有该款药物的药品注册批件，并于 2020 年委托发行人子公司力卓药业执行生产工作，因此力卓药业于 2020 年才开始发生氨磺必利片相关生产销售业务。因此，于收购时点，氨磺必利片未识别为一项无形资产或开发支出。

（4）其他产品

力卓药业原有的其他产品对收入的贡献较少，均为负毛利，且技术含量较低，市场竞争较为激烈，预期不会带来持续稳定的经济利益流入。

3、发行人会计政策是否得到一贯执行

于收购日，发行人确认无形资产及开发支出重点考虑该产品管线是否能为发行人带来持续的经济利益流入，相关的会计政策得到一贯执行。

（四）发行人各项无形资产摊销年限及其确定依据，测算无形资产摊销对发行人未来财务数据的影响

1、发行人各项无形资产摊销年限及其确定依据

（1）发行人无形资产—非专利技术摊销年限的确定遵循如下原则：

药品通过自研方式形成的非专利技术，中国注册申报药品根据药品注册证书中规定的证书有效期 5 年确认摊销年限，美国注册申报药品无政策限制药品可销售年限，因此根据药品预计受益年限确认摊销年限为 10 年。

收购获得的达泊西汀成药技术，根据其预计受益期限确定无形资产摊销年限为 10 年，受益年限考虑因素包括药品研发期、药品生产销售期以及药品研发服务收入实现期。

（2）发行人报告期的无形资产摊销年限具体为：

项目	摊销年限	申报类型	原则
非专利技术			/
达泊西汀成药技术	10 年	/	研发、生产、服务等受益期
盐酸可乐定缓释片（美国）	10 年	美国申报	预计药品受益期
盐酸普拉克索缓释片（美国）	10 年	美国申报	预计药品受益期
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	5 年	中国申报	药证有效期
辛伐他汀片	5 年	中国申报	药证有效期
盐酸达泊西汀片	5 年	中国申报	药证有效期
左氧氟沙星片	5 年	中国申报	药证有效期
盐酸可乐定缓释片（中国）	5 年	中国申报	药证有效期
盐酸普拉克索缓释片（中国）	5 年	中国申报	药证有效期
土地使用权	30-50 年	/	土地使用权证约定期限/ 通过非同一控制下企业合并 获得的土地使用权以收购日 至土地使用权证到期日为摊 销期间
软件及其他无形资产	3-5 年	/	受益年限

(3) 发行人对于无形资产年限的确认符合相关会计准则的规定

根据《企业会计准则第 06 号》，企业应当于取得无形资产时分析判断其使用寿命。使用寿命有限的无形资产，其应摊销金额应当在使用寿命内系统合理摊销。同时结合《企业会计准则讲解 2010》的相关规定，无形资产的使用寿命包括法定寿命和经济寿命两个方面，有些无形资产的使用寿命受法律、规章或合同的限制，称为法定寿命。经济寿命是指无形资产可以为企业带来经济利益的年限。源自合同性权利或其他法定权利取得的无形资产，其使用寿命不应超过合同性权利或其他法定权利的期限。

发行人无形资产—土地使用权的摊销期为根据其法定寿命，即土地使用权证约定的期限；无形资产—非专利技术，如果相关药品注册证书规定了限制年限，则以药品注册证书规定的期限作为无形资产的使用寿命，若无明确规定，则以预计受益年限作为无形资产的使用寿命；其他无形资产，则根据其预估的可以为企业带来经济利益的年限作为无形资产的使用寿命。

综上，发行人无形资产的摊销年限的确定，不长于其预估的可以为企业带来经济利益的年限，符合企业会计准则的相关规定。

2、测算无形资产摊销对发行人未来财务数据的影响

发行人的无形资产包括土地使用权、非专利技术以及软件及其他无形资产。

土地使用权的摊销根据土地使用目的分别归集至管理费用及营业成本，工程在建阶段的土地使用权摊销计入在建工程成本。

非专利技术-药品注册证书的摊销在实现大规模商业化生产前计入管理费用，实现大规模商业化生产后计入存货/营业成本。

非专利技术-达泊西汀成药技术应用于发行人的盐酸达泊西汀片的研发和生产工作，亦应用于对外提供相关药品的研发服务。在盐酸达泊西汀片的研发阶段，根据发行人的资本化会计政策分别计入研发费用和开发支出；在盐酸达泊西汀片的大规模商业化生产阶段，计入存货/营业成本。此外，在对外提供相关药品的研发服务时，该非专利技术亦需摊销至药品研发服务成本。

软件及其他无形资产的摊销费用在管理费用中归集。

发行人根据上述原则对无形资产摊销进行归集，并将其对未来各年度成本费用的综合影响汇总如下：

单位：万元

年份	2022年 7-12月	2023年	2024年	2025年	2026年	2027年	2028年	2029年	2030年	2031年 及以后
非专利技术摊销对成本费用的影响总额	833.45	1,666.90	1,666.90	882.60	510.67	186.22	37.70	37.70	31.43	-
土地使用权摊销对成本费用的影响总额	104.91	209.83	209.83	209.83	209.83	209.83	209.83	209.83	209.83	5,506.31
软件及其他无形资产摊销对成本费用的影响总额	6.61	10.92	6.27	1.96	0.88	-	-	-	-	-
合计	944.97	1,887.65	1,883.00	1,094.39	721.38	396.05	247.53	247.53	241.26	5,506.31

二、中介机构核查程序及结论：

（一）请保荐机构、申报会计师核查发行人无形资产及开发支出相关会计处理的准确性、一贯性，与同行业可比公司会计处理是否存在较大差异，并发表明确意见

1、核查过程

发行人保荐机构和申报会计师执行的核查程序包括：

（1）针对注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究资本化会计处理的准确性、一贯性以及同行业的可比性，核查程序包括：

- 1) 访谈发行人，了解相关项目的研发内容、研发难度及研发进展；
- 2) 参考发行人以往成功的开发项目经验，评估发行人是否具有完成该项目并出售该药品的意图，发行人对于技术可行性的判断是否恰当；
- 3) 复核发行人对于注射用全氟丙烷人血白蛋白微球（包含单批次产量扩大研究）的销量预测，包括评估所使用模型的恰当性，预测关键数据合理性，并对预测用关键数据进行敏感性分析，以验证发行人对该无形资产将如何产生经济利益的判断；
- 4) 取得并检查研发项目立项文件及研发投入明细，抽样检查合同、付款单据、发票、折旧和摊销费用的分摊、职工薪酬的归集及分配等相关支持性文件，

检查开发支出是否与开发活动相关；

5) 从公开渠道查阅发行人同行业可比公司研发支出资本化的会计政策，检查发行人与同行业比较的信息的真实性，评价发行人的比较分析的准确性。

(2) 针对达泊西汀成药技术的后续计量及达泊西汀成药技术及盐酸达泊西汀片非专利技术摊销费用的会计处理的核查程序：

1) 访谈发行人，了解达泊西汀成药技术与盐酸达泊西汀片药品的技术相关性，及达泊西汀成药技术对药品研发服务的技术关联性；

2) 复核发行人对于盐酸达泊西汀片的销量现金流预测，包括评估所使用模型的恰当性，预测关键数据合理性，并对预测用关键数据进行敏感性分析，以验证相关非专利技术账面价值的可实现价值是否公允；

3) 取得达泊西汀成药技术及盐酸达泊西汀片非专利技术摊销明细，对摊销年限的合理性进行分析，并对摊销金额准确性进行重新计算，检查摊销费用归集科目是否符合发行人会计政策，复核摊销费用的归集是否与相关非专利技术的受益方式相符。

(3) 针对左氧氟沙星片等其他来自于力卓药业的产品管线在收购日未识别为无形资产或开发支出的会计处理是否符合发行人资本化会计政策的核查程序包括：

1) 访谈发行人，了解力卓药业收购时点各项在研及在售药品的项目进展，技术及市场竞争情况、未来市场前景及预计销售实现情况；

2) 取得资产收购时点的收购对价分摊评估报告，评估发行人聘请的第三方估值机构的胜任能力、专业素质和客观性，评估第三方估值机构使用的估值方法、模型以及关键参数的合理性，以确定评估结果是否公允；

3) 复核左氧氟沙星片、氨磺必利片等非主线产品的研发进度，确认其在收购日的研发状态；测试报告期内非主线产品的销售收入及毛利水平，验证发行人预计相关药品的经济利益流入的合理性。

(4) 针对发行人各项无形资产摊销年限及其确定依据的会计处理的准确性、

一惯性的核查程序：

1) 取得截至报告期各期末的各项无形资产明细及相应摊销年限；

2) 验证摊销年限确认的相关文件，包括药品注册证书、FDA 颁发的上市批准函及土地使用权证，检查相关文件中列示的药品注册证书有效期或土地使用权剩余使用年限是否与摊销年限相符；

3) 对于按照收益期确认摊销年限的无形资产，验证收益期是否符合行业普遍水平，是否与相关资产的预计经济利益流入年限匹配。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人无形资产及开发支出相关会计处理准确且一贯执行，与同行业可比公司会计处理不存在较大差异。

问题 4.关于资产减值

根据首轮问询回复：1) 力卓药业原对达泊西汀拟开展 I-III 期临床试验，且已开展部分早期临床；收购后盐酸达泊西汀原研药已上市，发行人通过仿制药一致性评价进行注册申报。2) 发行人认为截至报告期末，无形资产中非专利技术相关产品不存在减值迹象，无需进行减值测试，但 2019 年、2020 年发行人商誉/无形资产减值评估中对部分产品管线的预估销售收入均远高于发行人实际销售额；非专利技术中辛伐他汀片账面价值为 803.75 万元，目前辛伐他汀片在市场上竞品数量有 93 家，2021 年发行人销售收入为 30.11 万元。3) 发行人同一时间节点无形资产/开发支出减值测试与商誉减值测试中相同管线的销售收入、成本及销售费用等关键参数存在多处差异。

请发行人说明：（1）辛伐他汀等仿制药产品报告期内实现销售额较低或远不如预期，达泊西汀成药技术收购后临床研发和申报注册方案产生较大变更，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性；结合各项非专利技术报告期内的销售及毛利情况、市场竞争格局、预期销售等因素，说明非专利技术减值计提的充分性；（2）列表对比说明报告期各期末商誉减值测试、无形资产/开发支出减值测试中对各产品管线关键参数的预测情况及发行人实际经

营情况，并逐项说明同一时点下减值测试中同一参数存在差异的具体原因及合理性，减值测试中相关参数与实际经营情况差异较大的合理性；（3）结合上述问题，进一步说明力卓药业是否存在《会计监管风险提示第8号-商誉减值》中的特定减值迹象，商誉减值计提的充分性。

请保荐机构、申报会计师核查发行人无形资产及商誉减值计提的充分性，减值测试是否符合《会计监管风险提示第8号-商誉减值》的规定，并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）辛伐他汀等仿制药产品报告期内实现销售额较低或远不如预期，达泊西汀成药技术收购后临床研发和申报注册方案产生较大变更，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性；结合各项非专利技术报告期内的销售及毛利情况、市场竞争格局、预期销售等因素，说明非专利技术减值计提的充分性

1、辛伐他汀等仿制药产品报告期内实现销售额较低或远不如预期，达泊西汀成药技术收购后临床研发和申报注册方案产生较大变更，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性

针对各项无形资产-非专利技术在达到预定可使用状态前，即在开发支出核算在研的产品，发行人每年末均进行减值测试。转入无形资产后，每年末会对存在减值迹象的非专利技术执行减值测试。发行人在判断无形资产—非专利技术是否存在减值迹象时，会将该无形资产最后一次执行减值测试时的预测数据与实际数据进行比较，如果发现资产所创造的净现金流量金额与预测金额存在重大下滑，且市场环境发生重大改变，导致该业绩下滑为持续性的，则认为存在减值迹象，会执行减值测试。

（1）辛伐他汀片等仿制药产品报告期内销售收入不及预期，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性

报告期内，仿制药非专利技术于各期末余额及预计可实现未来现金流现值如

下：

单位：万元

非专利技术—无形资产	无形资产/开发支出余额				预计现金流现值			
	2022.6.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31	2022.6.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
达泊西汀成药技术	1,200.58	1,326.95	1,579.71	1,832.46	9,916.83	9,041.80	11,922.95	9,401.53
盐酸达泊西汀片	555.81	631.61	725.04	479.83				
辛伐他汀片	702.58	803.75	1,006.07	922.03	1,282.51	1,239.08	1,077.59	1,031.74
盐酸可乐定缓释片-中国	650.21	615.80	394.88	117.03	9,077.03	15,819.16	13,640.34	10,619.78
盐酸可乐定缓释片-美国	177.94	193.90	225.85	257.13	/	/	/	/
盐酸普拉克索缓释片-美国	314.19	333.05	370.75	221.13	524.59	529.31	646.11	472.35
盐酸普拉克索缓释片-中国	181.82	207.19	226.97	221.13	1,479.57	1,356.09	1,589.28	1,388.31
左氧氟沙星片	123.58	137.57	109.05	44.36	793.57	718.89	526.10	136.88

*各年/期末现金流现值的波动主要由于发行人对预测数据进行更新调整导致，其中：
 盐酸可乐定缓释片-中国于 2022 年 6 月 30 日的预计现金流现值金额下降较大主要由于受到疫情的影响，发行人的该款药物的上市获批时间推迟，因此，发行人调整了现金流实现的时间起点，同时将 2023 年收入年化增长率 64% 调整为 0%。

各款仿制药产品报告期内实现销售额与预期对比情况：

1) 盐酸达泊西汀片

单位：万元

盐酸达泊西汀片收入	2021 年度	2022 年度			
2019 年开发支出减值测试预测数据	3,044.25	3,653.10			
2020 年开发支出减值测试预测数据	3,044.25	3,653.10			
2021 年无形资产减值测试预测数据	/	1,844.69			
2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试预测数据	/	1,850.00			
实际销售情况	2021 年度	1-6 月 实际收入	7-10 月实际收入 (未经审计)	11-12 月 预计收入	合计(预计)
	1,446.38	687.05	622.74	540.21	1,850.00

2021 年实现销售收入低于 2020 年末预测数据主要由于受疫情影响，该款药物的市场推广进度低于预期。在 2021 年底，发行人根据与经销商签订的最新合作协议对销售预测进行了调整，调整后的数据充分考虑了疫情对市场需求及市场推广的持续影响，调整后的资产净现金流现值仍高于该项资产的账面价值，无形

资产不存在减值的情况。

2022 年上半年，盐酸达泊西汀片的薄膜包衣预混剂辅料供应商受疫情影响，于 3-4 月未能如期供货，对发行人排产和订单交付产生了影响，因此 2022 年上半年销量略低于全年预测平均水平。但疫情对供应商供货端的影响已解除，2022 年 7-10 月累计已实现销售收入 622.74 万元（未经审计），截至 2022 年 11 月初，已签约尚未发货的订单共计 615.31 万元，预计可超额完成 2022 年预算收入。

结合 2022 年已经实现的销售收入以及已有订单但尚未完成销售的情况，发行人认为 2022 年可以实现 2021 年底及 2022 年 6 月 30 日末的减值测试中的预测数据具有合理性。在计算上述现金流现值时，发行人仅考虑了药品销售所产生的现金流入，除此之外发行人针对盐酸达泊西汀片已获得 400 万元的政府产业化补贴（其中 300 万元于报告期内获得，100 万元于 2022 年 8 月获得），另外与第三方签订了药品研发服务合同，合同总对价（不含税）830.19 万元。报告期内，盐酸达泊西汀片相关无形资产未识别减值风险。

2) 辛伐他汀片

单位：万元

辛伐他汀片收入	2021 年度	2022 年度			
2019 年开发支出减值测试预测数据	246.94	412.39			
2020 年无形资产减值测试预测数据	120.08	69.03			
2021 年无形资产减值测试预测数据	/	69.03			
2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试预测数据	/	80.22			
实际销售情况	2021 年度	1-6 月 实际收入	7-10 月实际收入 (未经审计)	11-12 月 预计收入	合计 (预计)
	30.11	4.62	0.21	75.39	80.22

2019 年末，发行人预计辛伐他汀片于 2021 年上市后第一年可产生销售收入 246.94 万元，主要基于原有在销产品辛伐他汀胶囊的销售情况参考。发行人的辛伐他汀片与原研药剂型一致，且通过一致性评价，可以作为原产品辛伐他汀胶囊的同效替代产品，可充分利用原有渠道的销售能力，以推广片剂而逐步替代胶囊剂的销量。辛伐他汀胶囊在 2021 年实现的销售收入为 280.45 万元。

于 2020 年末，发行人调低对该款药品的销售预测主要考虑该款药品于 2020 年 12 月正式取得药品注册证书，未能进入第二批国家集采目录（2020 年 1 月）

且根据与最新经销商的沟通进展相应调减销售预测。2021年4月发行人与九州通医药集团股份有限公司（以下简称“九州通”）签订保底销量经销合同，销售20mg片剂剂型。但由于九州通内部架构调整，销售团队发生变化等原因，未能如期实现2021年保底销量及收入。

于2021年末，发行人预测2022年该款药品实现收入69.03万元，主要基于2021年的实际销售情况，并预计2022年下半年与潜在经销商达成一致并签署新的合作意向。

于2022年6月30日，发行人预测2022年的销量主要基于已签署的经销商合同。于2022年10月8日，发行人已与江西仁和中方药业股份有限公司（以下简称“仁和中方”）签订经销协议，合作销售的片剂类型确定为10mg片剂类型，协议约定的销售任务为，自收到第一批货物之日起，协议签订的第一年采购额为278.57万元（含税），第二年采购额为325.00万元（含税），第三年采购额为371.43万元（含税）。仁和中方确认第一批订单已于2022年11月9日下达发行人，货值为86.19万元（含税），发行人已于2022年12月送抵指定收货方。因此发行人预计2022年下半年可完成预测收入75.60万元是合理的，与仁和中方的首批订单一致。同时，仁和中方会利用原辛伐他汀胶囊已经形成的现有销售渠道进行辛伐他汀片的销售，可以实现将辛伐他汀片迅速的推向市场，实现终端销售。

同时，于2022年6月30日，发行人对辛伐他汀片未来收入实现亦考虑进入集采所带来的收入增加。辛伐他汀片是2020年1月国家第二批集采目录品种，采购协议期3年即将到期，预计将于2023年上半年进行集采开标。发行人拟参加目标15省的此轮集采招标，并预计可实现一定的中标量。

发行人对集采中标量的估计基于历史上进入集采目录的成功经验。截至2022年10月，发行人共参与过2次集采招标，分别为盐酸普拉克索缓释片及来氟米特片，两款药品均成功入围集采目录。因此，发行人预计可于2023年的集采招标中获得一定省份的份额具有合理性。发行人针对辛伐他汀片的预测单价处于上一轮该款药品国家集采中标价格0.11元/片-0.17元/片之间。发行人已在预测中充分考虑集采及市场竞争等因素对价格的影响，预测单价合理且与市场可比。

于 2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试中，辛伐他汀片预测期年收入最高为 1,772.93 万（2030 年），基于 2021 年降血脂用药市场容量 140-150 亿元，预测收入占市场容量占比约为 0.1%，预测较为谨慎。在计算上述现金流现值时，发行人仅考虑了药品销售所产生的现金流入，除此之外发行人针对辛伐他汀片，已获得 300 万元政府补助。因此，于报告期内，辛伐他汀片相关无形资产未识别减值风险。

（3）盐酸可乐定缓释片-中国

单位：万元

盐酸可乐定缓释片-中国	2022 年度			
2019 年开发支出减值测试预测数据	1,410.35			
2020 年开发支出减值测试预测数据	1,410.35			
2021 年开发支出减值测试预测数据	1,410.35			
2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试预测数据	333.19			
实际销售情况	1-6 月实际收入	7-10 月实际收入（未经审计）	11-12 月预计收入	合计（预计）
	-	27.58	305.61	333.19

发行人于 2022 年 6 月 30 日取得盐酸可乐定缓释片药品注册证书，受到疫情等各方面因素的影响，较 2021 年底预计取得药品证书的时间有所推迟，因此 2022 年上半年未能实现销售收入。发行人于 2022 年 6 月 30 日更新无形资产减值测试的销售预测数据，预计 2022 年实现收入 333.19 万元。截至 2022 年 11 月初，发行人已与国药控股股份有限公司、山东省人民药业有限公司等十一家经销商签定了销售订单，累计订单金额为 462.02 万元（不含税），并将于 2022 年生产并实现销售，预计将超额完成 2022 年预测金额。

盐酸可乐定缓释片为国内首仿，发行人对该款药物进行了验证性临床试验，根据国家政策规定，相关数据具有 6 年的保护期限。盐酸可乐定缓释片属于国内独家产品，是国内唯一获批 α 2-去甲肾上腺素能受体激动剂，对于改善 ADHD 患者注意缺陷、多动、冲动等核心症状的疗效显著；该款药品也是国内唯一获批的可联合兴奋剂类药物应用的非兴奋剂药物，无成瘾性，不受管控；0.1mg 极低用药剂量缓释剂型，血药浓度平稳，安全性好；无需根据体重调整剂量，患儿服药方便。综上，虽然发行人取得药品证书的时间有所推迟，由于该产品市场竞争

力较强，其经济利益的实现未受影响。在计算上述现金流现值时，发行人仅考虑了药品销售所产生的现金流入，除此之外发行人针对盐酸可乐定缓释片已获得600万元政府补助。因此，于报告期内，盐酸可乐定缓释片相关无形资产未识别减值风险。

(4) 盐酸可乐定缓释片-美国

单位：万元

盐酸可乐定缓释片-美国	2019年	2020年	2021年	2022年1-6月
产品销售收入	174.79	106.67	121.05	236.37
产品销售毛利 (不含无形资产摊销)	125.71	64.21	38.57	69.04
非专利技术摊销额	32.82	32.82	32.82	16.41

盐酸可乐定缓释片-美国区域于2017年取得药品销售许可，并与美国华海签订经销协议，于报告期内药品销售均为正毛利，即药品销售实现的现金流入均大于无形资产摊销金额。且2022年起，美国华海继续推广下游销售渠道，在原有基础上与美国地区的2家新药店建立合作关系，因此2022年上半年实现销售上涨。于报告期内，盐酸可乐定缓释片-美国相关无形资产未识别减值风险。

(5) 盐酸普拉克索缓释片—美国

单位：万元

盐酸普拉克索缓释片-美国	2021年度	2022年度			
2019年开发支出减值测试预测数据	45.25	357.32			
2020年无形资产减值测试预测数据	45.25	357.32			
2021年无形资产减值测试预测数据	/	68.37			
2022年6月30日无形资产减值测试预测数据	/	127.87			
实际销售情况	2021年度	1-6月 实际收入	7-10月 实际收入(未 经审计)	11-12月 预计收入	合计 (预计)
-药品销售	45.25	-	-	-	-
-利润分成	-	68.37	24.37	35.13	127.87

盐酸普拉克索缓释片-美国地区销售主要由经销商 Vitruvius Therapeutics, Inc. (以下简称“VT”) 独家销售，2021年11月首批货物运达对方并开始铺排销售，2021年末发行人根据与经销商沟通最新终端销售实现情况而对

未来订单量预测进行更新，发行人预计 2022 年实现收入 127.87 万元，主要为利润分成收入，其中 2022 年 1-3 季度已取得利润分成实际结算文件，共结算利润分成收入共计 92.74 万元。同时，发行人于 2022 年 8 月已收到 Vitruvius Therapeutics, Inc. 下达的采购订单 6.91 万美元，预计 2023 年初发货。VT 预计未来 5 年从发行人的采购量基本保持稳定，且利润分成金额占收入的比例亦维持稳定。发行人的销售预测仅考虑了与现有经销商 VT 合作而能够实现的收入，没有考虑其他新客户的补充。

VT 是一家专门从事药品经销的美国企业，在该领域积累了丰富的市场经验，且 VT 目前已经优化了该款药品的销售策略，在美国市场拥有较高的毛利水平且该款药物在美国的市场前景较好。于报告期内，盐酸普拉克索缓释片-美国相关无形资产未识别减值风险。

(6) 盐酸普拉克索缓释片—中国

单位：万元

盐酸普拉克索缓释片-中国	2021 年度		2022 年度		
2019 年开发支出减值测试预测数据	850.78		1,062.80		
2020 年开发支出减值测试预测数据	691.48		1,062.80		
2021 年无形资产减值测试预测数据	/		1,062.80		
2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试预测数据	/		1,062.80		
实际销售情况	2021 年度	1-6 月 实际收入	7-10 月 实际收入(未经 审计)	11-12 月 预计收入	合计 (预计)
	670.78	418.70	368.91	275.19	1,062.80

盐酸普拉克索缓释片-中国地区已于 2021 年进入集采目录，并顺利开展销售，2021 年实现销售收入 670.78 万元，基本符合药品上市前最后一次预测数据，且 2022 年上半年已完成销售收入 418.70 万元，7-10 月已出库并实现收入 368.91 万元，截至 2022 年 11 月初已获取订单但尚未实现销售收入的金额为 186.23 万元，预计 2022 年可完成预测收入 1,062.80 万元。在计算上述现金流现值时，发行人仅考虑了药品销售所产生的现金流入，除此之外发行人针对盐酸普拉克索缓释片已获得 300 万元政府补助。于报告期内，盐酸普拉克索缓释片-中国相关无形资产未识别减值风险。

(7) 左氧氟沙星片

单位：万元

左氧氟沙星片	2022 年度			
2019 年开发支出减值测试预测数据	103.54			
2020 年开发支出减值测试预测数据	71.90			
2021 年无形资产减值测试预测数据	71.90			
2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试预测数据	71.90			
实际销售情况	1-6 月实际收入	7-10 月实际收入（未经审计）	11-12 月预计收入	合计（预计）
	0.53	33.55	37.82	71.90

针对左氧氟沙星片，发行人于 2022 年 6 月 1 日与江西和力药业有限公司（以下简称“江西和力”）签订销售协议，约定自收到第一批货物之日起，15 个月（包含 3 个月市场启动期）内实现销售任务量 810 万元（含税）。2022 年 7-10 月已出库并实现收入 33.55 万元，截至 11 月初在手订单已达到 42.76 万元，综合预计 2022 年可超额完成预测收入 71.90 万元。

左氧氟沙星片的减值测试中所使用的含税销售单价处于最新集采中标价格区间 0.52 元/片-2.89 元/片，发行人已在预测中充分考虑集采及市场竞争等因素对价格的影响，预测单价合理且与市场可比。同时，预测期年收入最高为 1,387.17 万元（2031 年），基于 2021 年抗生素抗菌药市场容量 200-220 亿元，预测收入占市场容量占比低于 0.07%，预测较为谨慎。于报告期内，左氧氟沙星片相关无形资产未识别减值风险。

发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象具有合理性。

(2) 达泊西汀成药技术收购后临床研发和申报注册方案产生较大变更，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性

达泊西汀成药技术在收购后临床研发和申报注册方案发生了变更，该变更系由仿制药相关法规和研发成本效益推动。发行人收购福满药业后，盐酸达泊西汀片研发路径发生变化，发行人可将国内上市的原研药列作参比制剂，通过一致性评价后即可进行注册申报（而非原先的 I-III 期临床试验），变更后的方案预期能降低研发投入。因此，前述变更非因研发失败所致，发行人仍通过借鉴福满药

业对原料药的粒度研究结论、晶型研究结果、关键性辅料的研究结果以及质量分析方法验证结果，完成了临床前研究。

达泊西汀成药技术经济利益的主要实现方式包括对外销售发行人自研的盐酸达泊西汀片及提供药品研发服务收入。发行人在判断达泊西汀成药技术是否存在减值迹象时，首先考虑自研盐酸达泊西汀片的现金流入，以盐酸达泊西汀片的市场情况作为主要判断依据。发行人就盐酸达泊西汀片已与多家合作商签订销售协议，且 2021 年度和 2022 年上半年分别实现销售收入 1,446.38 万元和 687.05 万元，该产品具有较好的销售表现。同时，根据发行人对盐酸达泊西汀片的药品销售现金流预测，该药品的销售现金流折现现值高于达泊西汀成药技术及盐酸达泊西汀片两款无形资产-非专利技术的账面余额，未见减值迹象。

此外，达泊西汀成药技术亦用于向江西制药有限责任公司提供达泊西汀片的研发服务，报告期内已实现研发服务收入 705.66 万元，且预计该研发服务累积实现收入 830.19 万元，预计该研发服务累计现金净流入 544.17 万元。

综上，发行人认为达泊西汀成药技术不存在减值迹象具有合理性。

2、结合各项非专利技术报告期内的销售及毛利情况、市场竞争格局、预期销售等因素，说明非专利技术减值计提的充分性

报告期内，发行人非专利技术相关产品的销售和毛利率情况如下：

单位：万元

项目	2022年1-6月		2021年度		2020年度		2019年度	
	收入	毛利率	收入	毛利率	收入	毛利率	收入	毛利率
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	830.75	51.61%	45.88	52.18%	96.97	53.50%	-	-
盐酸达泊西汀片	687.05	52.88%	1,446.38	56.37%	-	-	-	-
盐酸普拉克索缓释片（美国）	68.37	91.13%	45.25	39.46%	-	-	-	-
盐酸普拉克索缓释片（中国）	418.70	69.25%	670.78	43.57%	-	-	-	-
盐酸可乐定缓释片（美国）	236.37	22.27%	121.05	4.75%	106.67	29.42%	174.79	53.14%
盐酸可乐定缓释片（中国）	-	-	-	-	-	-	-	-
辛伐他汀片	4.62	1.03%	30.11	0.07%	-	-	-	-
左氧氟沙星片	0.53	10.28%	-	-	-	-	-	-

注：盐酸可乐定缓释片（中国）于 2022 年 6 月 30 日取得药品注册证书，于报告期内尚未形成销售收入。

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球于 2021 年 12 月入选国家医保目录,于 2022 年 1-6 月,相关产品的销售收入显著增加。目前国内造影增强剂市场由进口产品声诺维(注射用六氟化硫微泡)占据绝大部分的市场份额,发行人的产品相较于声诺维而言的优势包括:产品成分安全性高、不良反应低;产品微球浓度高、显影效率高。此外,发行人的产品医保中标价格与声诺维接近,因此发行人预期注射用全氟丙烷人血白蛋白微球具有较强的市场竞争力,随着商业推广活动和入院程序的逐步推进,预期该产品未来销售收入将持续增长。注射用全氟丙烷人血白蛋白微球于报告期各期末的开发支出/无形资产账面余额及预计现金流现值如下:

单位:万元

	注射用全氟丙烷人血白蛋白微球开发支出/无形资产余额	注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究开发支出余额	预计现金流现值(不含单批次产量扩大研究)	预计现金流现值(含单批次产量扩大研究)
2019 年末	3,893.71	-	6,672.58	-
2020 年末	3,114.97	350.73	/	4,189.53
2021 年末	2,336.23	493.73	7,259.89	11,628.05
2022 年 6 月 30 日	1,946.86	583.28	7,107.32	12,035.29

注:于 2020 年末,发行人与扬子江药业集团有限公司(以下简称“扬子江”)签署合作协议,协议规定扬子江自发行人采购注射用全氟丙烷人血白蛋白微球,且发行人需将上市许可证及单批次产量扩大补充批件一并转让予扬子江,发行人将获取药品销售现金流入及非专利技术转让现金流入。2020 的现金流现值预测基于上述合同安排进行预测。

报告期各期预测收入以及与实际收入对比情况:

单位:万元

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	2020 年度	2021 年度	2022 年度			
2019 年开发支出减值测试预测数据	82.52	1,831.30	2,686.50			
2020 年无形资产减值测试预测数据	/	1,640.97	2,228.29			
2021 年无形资产减值测试预测数据	/	/	2,739.01			
2022 年 6 月 30 日无形资产减值测试预测数据	/	/	2,200.00			
实际销售情况	96.97	45.88	1-6 月实际收入	7-10 月实际收入(未经审计)	11-12 月预计收入	合计(预计)
			830.75	525.97	843.28	2,200

2021 年度预测数据未能实现,主要系与扬子江的商业化合作未达预期。发行人于 2020 年 3 月与扬子江签署《技术转让合同》,约定将注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的上市许可证转让予扬子江(转让对价 4,888.00 万元),同时发行人作为扬子江的受托生产方,双方约定扬子江以保底价格在合作期内采购不少于

60 万支，具体按照 MAH 制度执行。

但由于 MAH 变更进展缓慢，而发行人看好注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的市场前景，希望尽快实现该款药物的商业价值，经协商双方于 2021 年终止合作。在合作期间，发行人仅为早期推广之目的少量生产和销售该产品，双方于 2021 年终止合作后，发行人于 2021 年下半年起铺排销售渠道。

发行人于每期末对预测数据进行更新。2022 年 6 月 30 日，发行人更新预计 2022 年全年实现销售收入 2,200 万元，截至 2022 年 10 月底，累计实现的销售收入 1,356.72 万元（未经审计），截至 2022 年 11 月初，已经签订的订单并预计于 2022 年内实现的销售收入 526.11 万元。因此，管理层预计 2022 年全年将实现销售收入约 2,200.00 万元具有合理性。

发行人于各期末/年末对注射用全氟丙烷人血白蛋白微球预计可实现现金流进行测算，折现现值均大幅高于账面价值，在计算上述现金流现值时，发行人仅考虑了药品销售所产生的现金流入，除此之外发行人针对注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已获得了 500 万元政府补助。因此，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球不存在减值迹象。

除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球，其余非专利技术减值评估预计现金流现值情况请参见“问题 4、/一、/1、/（1）辛伐他汀片等仿制药产品报告期内销售收入不及预期，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性”。

盐酸达泊西汀片于 2021 年 3 月上市，并取得较好的市场表现。目前国内盐酸达泊西汀片由山东华铂凯盛生物、德国柏林化学和四川科伦药业占据大部分的市场份额，发行人的产品在城市实体药店该品类市场份额排名靠前，并逐步开始拓展公立医院市场，随着商业推广活动和入院程序的逐步推进，预期该产品未来销售收入将持续增长。因此，盐酸达泊西汀片不存在减值迹象。

盐酸普拉克索缓释片（美国）于 2021 年在美国上市，根据 IQVIA MIDAS 数据库信息，相关药品 70% 美国市场份额由 DR.Reddy's、McCleod's、Boehringer Ingelheim 占据，VT 所销售的发行人产品约占 4% 的美国市场份额。盐酸普拉克索缓释片的终端销售价格较高，除向 VT 收取药品销售款外，发行人亦可收取可观的利润分成收入，VT 在美国市场具有较强的院端销售能力，在预期后续市场

份额稳定的情况下，该产品在国外市场能产生较好的现金流。因此，盐酸普拉克索缓释片（美国）不存在减值风险。

盐酸普拉克索缓释片（中国）于 2021 年 2 月国内上市，属于国家第四批集采中标品种，报告期内产品的销售收入显著增加。目前国内盐酸普拉克索缓释片由勃林格殷格翰、浙江京新药业和石药欧意药业占据大部分的市场份额。发行人的产品属于集采产品，覆盖率和品牌力得到提升，随着商业推广活动和入院程序的逐步推进，预期该产品未来销售收入将持续增长。因此，盐酸普拉克索缓释片（中国）不存在减值迹象。

盐酸可乐定缓释片（美国）于 2018 年在美国市场上市，根据 IQVIA MIDAS 数据库信息，相关药品 55% 美国市场份额由 Lupin、Teva、Ajanta 占据，美国华海所销售的发行人产品约占 7% 的美国市场份额。报告期前期，盐酸可乐定缓释片经过了较为激烈的美国市场竞争，利润分成收入亦有所减少。随着市场竞争环境逐步稳定，于 2022 年 1-6 月，发行人相关产品销售收入和利润分成收入较去年同期均有所提升，且预期相关产品在美国市场将保持稳中有升的市场趋势。因此，盐酸可乐定缓释片（美国）不存在减值风险。

盐酸可乐定缓释片（中国）于 2022 年 6 月获批上市，属于国内首仿的独家产品。目前国内儿童多动症主要治疗药物为专注达和择思达，占据绝大部分的市场份额。发行人的产品相较竞品而言的优势包括：无成瘾性、安全性高、不良反应发生率低及依从性好等。此外，发行人的产品日服用价格与竞品接近，发行人预期盐酸可乐定缓释片具有较强的市场竞争力，随着商业推广活动和入院程序的逐步推进，预期该产品未来销售收入将持续增长。因此，盐酸可乐定缓释片（中国）不存在减值迹象。

辛伐他汀片和左氧氟沙星片分别属于降血脂药和抗感染药品，竞品较多，市场集中度低。发行人相关产品目前销售规模较小，因此产品毛利率偏低。相关产品已分别与仁和中方及江西和力签订销售协议，前述经销商具有同类产品广阔的销售渠道和丰富的销售经验，相关产品随着各销售渠道的逐步拓展，预期产品未来销售收入将持续增长，预测期年收入最高将至 1,772.93 万元和 1,387.17 万元。具体在手合同和预测收入情况参见“问题 4、/一、/1、/（1）辛伐他汀片等仿制

药产品报告期内销售收入不及预期，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性”。因此，辛伐他汀片和左氧氟沙星片不存在减值迹象。

(二) 列表对比说明报告期各期末商誉减值测试、无形资产/开发支出减值测试中对各产品管线关键参数的预测情况及发行人实际经营情况，并逐项说明同一时点下减值测试中同一参数存在差异的具体原因及合理性，减值测试中相关参数与实际经营情况差异较大的合理性

(1) 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球

单位：万元

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球		2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
收入								
2019 年	商誉减值评估预测数据	82.52	1,831.30	2,686.50	5,365.73	6,335.55	7,235.56	/
	开发支出减值测试预测数据	82.52	1,831.30	2,686.50	4,365.73	6,835.55	7,735.56	8,320.90
2020 年	商誉减值评估预测数据 -药品销售	/	640.97	940.29	1,859.41	1,956.61	3,534.76	/
	-技术转让	/	-	-	-	-	4,888.00	/
	无形资产减值测试预测数据 -药品销售	/	640.97	940.29	1,859.41	1,956.61	3,534.76	/
	-技术转让	/	1,000.00	1,288.00	395.50	204.50	-	/
2021 年	商誉减值评估预测数据	/	/	2,166.99	4,290.64	6,371.60	8,158.84	9,000.83
	无形资产减值测试预测数据	/	/	2,739.01	4,827.11	7,627.37	9,534.38	9,391.36
2022 年 6 月 30 日	商誉减值评估预测数据	/	/	2,200.00	4,827.11	7,627.37	9,534.38	9,391.36
	无形资产减值测试预测数据	/	/	2,200.00	4,827.11	7,627.37	9,534.38	9,391.36
实际销售情况		96.97	45.88	830.75	/	/	/	/
销售费用率								

2019年	商誉减值评估预测数据	50%	50%	50%	45%	45%	45%	-
	开发支出减值测试预测数据	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
2020年	商誉减值评估预测数据	/	-	-	-	-	-	/
	无形资产减值测试预测数据	/	-	-	-	-	-	/
2021年	商誉减值评估预测数据	/	/	40%	40%	40%	40%	40%
	无形资产减值测试预测数据	/	/	40%	40%	40%	40%	40%
2022年6月30日	商誉减值评估预测数据	/	/	40%	40%	40%	40%	40%
	无形资产减值测试预测数据	/	/	40%	40%	40%	40%	40%
实际销售费用率		-	-	32%	/	/	/	/

注 1：2022 年的实际数据为 2022 年 1-6 月的数据。

注 2：2019 年末商誉减值的预测数据包括 1 年的研发周期以及未来 5 年的管理层详细预测期数据。

1) 同一时点下减值测试中同一参数存在差异的具体原因及合理性

于 2019 年末，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球开发支出减值测试预测收入数据与同年商誉减值测试预测中该款药品的收入预测数据略有差异（即 2023 年-2025 年间，开发支出减值测试收入预测与商誉减值预测相比，分别低 1,000 万元、高 500 万元、高 500 万元，合计无差异），主要由于发行人先将商誉减值测试中的相关预测数据提供给外部评估师，而在随后进行的开发支出减值测试中结合了第三方机构提供的市场情况等因素对收入预测数据进行了细化。

于 2019 年末，开发支出减值测试中使用的销售费用率 40%与同年商誉减值测试中使用的销售费用率 45%-50%略有差异，主要由于在进行开发支出减值测试时，发行人根据市场信息进行更新预测，而商誉减值测试中使用的销售费用率较高，预测结果较为保守，因此未进行同步更新。

发行人采用同一时点预测中的最小收入以及最高的费用率对含商誉的资产组可收回金额以及开发支出预计未来现金流现值进行了重新计算，对原减值测算结果无影响。具体情况如下：

2019 年末重新计算后商誉减值资产组可回收金额为 19,077.91 万元，影响金额仅为 54 万元，包含整体商誉的资产组账面价值为 12,863.83 万元，因此不影响商誉减值测试的结果。

开发支出预计现金流现值为 5,352.07 万元，账面价值为 3,893.71 万元，因此不影响开发支出减值测试的结果。另外，该款药品于 2022 年上半年由发行人进行市场推广并实现销售时，实际销售费用率为 32%，低于发行人在开发支出以及商誉减值测试中预测的销售费用率。

于 2020 年末，对于注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的未来现金流预测，在注射用全氟丙烷人血白蛋白微球（包含单批次产量扩大研究）- 技术转让收入于开发支出测试及当年商誉减值测试中，均基于与扬子江签订的合作协议。协议规定扬子江采购不少于 60 万支注射用全氟丙烷人血白蛋白微球，且发行人需将上市许可证及单批次产量扩大补充批件一并转让予扬子江。因此于 2020 年末，发行人基于上述合同对现金流实现方式进行预测，发行人预计于 2021 年至 2025 年期间内完成 60 万支总销量，并将上市许可证及单批次产量扩大补充批件一并

转让予扬子江并获得技术转让收入。开发支出减值测试中，单批次产量扩大补充批件转让的收入金额以预计收款时点进行预测，而同年商誉减值测试中，以预计收入确认时点进行预测，并通过营运资本投资对收入确认时点与实际现金流入时点的差异进行调节。上述两种呈现方式对现金流的预测结果无影响。

于 2021 年末，对于注射用全氟丙烷人血白蛋白微球（包含单批次产量扩大研究）的未来现金流实现预测中，预测期收入略高于商誉减值中所使用的收入预测数据，主要由于发行人先将商誉减值测试中的相关预测数据提供给外部评估师，而在随后进行的开发支出减值测试中结合了市场情况等因素对收入预测数据进行了更新。发行人采用商誉减值预测中所使用的注射用全氟丙烷人血白蛋白微球预测数据对 2021 年末注射用全氟丙烷人血白蛋白微球及包含单批次产量扩大研究的无形资产及开发支出减值测试分别进行重新计算，经测算，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球现金流折现现值金额为 6,678.13 万元，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球包含单批次产量扩大研究的现金流折现现值金额为 9,246.15 万元，注射用全氟丙烷人血白蛋白微球账面价值 2,336.23 万元以及包含单批次产量扩大研究的无形资产与开发支出账面价值合计 2,829.96 万元，因此上述数据差异对减值测试结果无影响。

2) 减值测试中相关参数与实际经营情况差异较大的原因及合理性

2021 年度，发行人注射用全氟丙烷人血白蛋白微球实际销售收入小于预测数据，主要系与扬子江药业集团有限公司（以下简称“扬子江”）的商业化合作未达预期。发行人于 2020 年 3 月与扬子江签署《技术转让合同》，约定将注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的 MAH 转让予扬子江（转让对价 4,888.00 万元），同时发行人作为扬子江的受托生产方，双方约定扬子江以保底价格在合作期内采购不少于 60 万支。

但由于 MAH 变更进展缓慢，而发行人看好注射用全氟丙烷人血白蛋白微球的市场前景，希望尽快实现该款药物的商业价值，经协商双方于 2021 年终止合作。在合作期间，发行人仅为早期推广之目的少量生产和销售该产品，双方于 2021 年终止合作后，发行人于 2021 年下半年起铺排销售渠道。

注射用全氟丙烷人血白蛋白微球由发行人主导商业化运作后，于 2021 年 12

月通过国谈成功列入国家医保药品目录，纳入医保报销范围，该药品的销售渠道得以广泛拓展，产品加速放量。2022 年上半年注射用全氟丙烷人血白蛋白微球实现收入 830.75 万元，截至 2022 年 10 月底，累计实现的销售收入 1,356.72 万元（未经审计），已经签订的订单并预计于 2022 年内实现的销售收入 526.11 万元。因此，管理层预计 2022 年全年将实现销售收入约 2,200.00 万元具有合理性。与 2021 年末商誉减值测试预测数据以及开发支出减值测试重新计算的预测数据 2,166.99 万元保持同一水平。

(2) 盐酸达泊西汀片

单位：万元

盐酸达泊西汀片		2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
收入								
2019 年	商誉减值评估预测数据	/	3,044.25	3,653.10	4,201.06	4,621.17	4,852.23	/
	开发支出减值测试预测数据	/	3,044.25	3,653.10	4,201.06	4,621.17	4,852.23	5,591.61
2020 年	商誉减值评估预测数据	/	3,044.25	3,653.10	4,201.06	4,621.17	4,852.23	/
	开发支出减值测试预测数据	/	3,044.25	3,653.10	4,201.06	4,621.17	4,852.23	5,337.45
2021 年	商誉减值评估预测数据	/	/	1,844.69	2,767.04	3,521.68	3,773.23	3,961.89
	无形资产减值测试预测数据	/	/	1,844.69	2,767.04	3,521.68	3,773.23	3,961.89
2022 年 6 月 30 日	商誉减值评估预测数据	/	/	1,850.00	2,767.04	3,521.68	3,773.23	3,961.89
	无形资产减值测试预测数据	/	/	1,850.00	2,767.04	3,521.68	3,773.23	3,961.89
实际销售情况		/	1,446.38	687.05	/	/	/	/
销售费用率								
历年商誉减值及开发支出测试预测数据		/	-	-	-	-	-	-
实际销售费用率		/	-	-	/	/	/	/

注 1：2022 年的实际数据为 2022 年 1-6 月的数据。

注 2：商誉的预测数据仅包括未来 5 年的管理层详细预测期数据。

1) 同一时点下减值测试中同一参数的预测不存在差异

2) 减值测试中相关参数与实际经营情况差异较大的原因及合理性

减值测试中相关参数与实际经营情况差异参见“问题 4、/一、/1、/(1) 辛伐他汀片等仿制药产品报告期内销售收入不及预期，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性”。

(3) 左氧氟沙星片

单位：万元

左氧氟沙星片		2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
收入								
2019 年	开发支出减值测试预测数据	-	-	103.54	744.66	893.59	1,072.31	1,286.77
2020 年	开发支出减值测试预测数据	/	-	71.90	647.12	711.84	783.02	861.32
2021 年	无形资产减值测试预测数据	/	/	71.90	647.12	711.84	783.02	861.32
	商誉减值评估预测数据	/	/	1,808.42	2,170.11	2,604.13	3,124.96	3,437.45
2022 年 6 月 30 日	无形资产减值测试预测数据	/	/	71.90	647.12	711.84	783.02	861.32
	商誉减值评估预测数据	/	/	71.90	647.12	711.84	783.02	861.32
实际销售情况		/	/	0.53	/	/	/	/
销售费用率								
2019 年	开发支出减值测试预测数据	-	-	5%	5%	5%	5%	5%
2020 年	开发支出减值测试预测数据	/	-	5%	5%	5%	5%	5%
2021 年	无形资产减值测试预测数据	/	/	5%	5%	5%	5%	5%
	商誉减值评估预测数据	/	/	5%	5%	5%	5%	5%
2022 年 6 月 30 日	无形资产减值测试预测数据	/	/	0%	0%	5%	5%	5%
	商誉减值评估预测数据	/	/	0%	0%	5%	5%	5%
实际销售费用率		/	/	-	/	/	/	/

注 1：2022 年的实际数据为 2022 年 1-6 月的数据。

注 2: 2019 及 2020 年商誉减值测试中, 未对左氧氟沙星片的现金流进行预测。

1) 同一时点下减值测试中同一参数存在差异的具体原因及合理性

2021 年末商誉减值测试中左氧氟沙星片的预测期销售收入与无形资产减值测试中使用的数据存在较大差异，主要因为发行人在进行商誉减值数据预测时，根据与潜在经销商进行意向沟通而预计达成的销量进行预测，因此商誉减值测试中使用的销售收入金额较大。由于商誉减值预测中，除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片以外其他药品对资产组可回收金额的影响均较小，发行人每年末都会在执行商誉价值测试的敏感性分析时，会将除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片外其他药品的现金流贡献剔除，包括其相应的收入、成本及费用，模拟测算资产组可回收金额。

经测试，商誉减值测试中剔除除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片外其他药品的现金流贡献后，2021 年底模拟测算的资产组可回收金额为 13,772.38 万元，包含商誉的资产组账面价值为 11,444.33 万元。因此左氧氟沙星片的预测情况不影响商誉减值测试结果。2019 年和 2020 年的实际商誉减值测试中，未对左氧氟沙星片的预测期销售收入进行预测。

而在进行无形资产减值测试时，由于销售合作意向能否最终实现存在一定的不确定性，且考虑到左氧氟沙星片为仿制药，同类竞品数量较多，市场竞争激烈，因此发行人采取了更保守的预测数据。

2) 减值测试中相关参数与实际经营情况差异较大的原因及合理性

减值测试中相关参数与实际经营情况差异参见“问题 4、/一、/1、/(1) 辛伐他汀片等仿制药产品报告期内销售收入不及预期，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性”。

(4) 辛伐他汀片

单位：万元

辛伐他汀片		2020 年度	2021 年度	2022 年度	2023 年度	2024 年度	2025 年度	2026 年度
收入								
2019 年	开发支出减值测试预测数据	/	246.94	412.39	577.35	808.28	1,131.60	1,471.08
	商誉减值评估预测数据	/	1,100.22	1,560.02	1,794.02	1,973.42	2,072.10	/
2020 年	无形资产减值测试预测数据	/	120.08	69.03	207.08	414.16	745.49	1,192.78
	商誉减值评估预测数据	/	1,100.22	1,560.02	1,794.02	1,973.42	2,072.10	/
2021 年	无形资产减值测试预测数据	/	/	69.03	207.08	414.16	745.49	1,192.78
	商誉减值评估预测数据	/	/	353.98	442.48	530.97	619.47	681.42
2022 年 6 月 30 日	无形资产减值测试预测数据	/	/	80.22	804.45	989.57	1,100.85	1,210.94
	商誉减值评估预测数据	/	/	80.22	804.45	989.57	1,100.85	1,210.94
实际销售情况		/	30.11	4.62	/	/	/	/
销售费用率								
2019 年	开发支出减值测试预测数据	/	5%	5%	5%	5%	5%	5%
	商誉减值评估预测数据	/	5%	5%	5%	5%	5%	/
2020 年	无形资产减值测试预测数据	/	5%	5%	5%	5%	5%	5%
	商誉减值评估预测数据	/	5%	5%	5%	5%	5%	/
2021 年	无形资产减值测试预测数据	/	/	5%	5%	5%	5%	5%

	商誉减值测试预测数据	/	/	5%	5%	5%	5%	5%
2022年6月30日	无形资产减值测试预测数据	/	/	0%	3.97%	3.55%	3.51%	3.51%
	商誉减值评估预测数据	/	/	0%	3.97%	3.55%	3.51%	3.51%
实际销售费用率		/	-	-	/	/	/	/

注 1：2022 年的实际数据为 2022 年 1-6 月的数据。

注 2：商誉的预测数据仅包括未来 5 年的管理层详细预测期数据。

1) 同一时点下减值测试中同一参数存在差异的具体原因及合理性

2019年及2020年末商誉减值测试中辛伐他汀片的预测期销售收入与开发支出减值测试和无形资产减值测试中使用的数据存在差异，主要因为发行人在进行商誉减值数据预测时，根据与潜在经销商进行意向沟通而预计达成的销量进行预测，因此商誉减值测试中使用的销售收入金额较大。由于商誉减值预测中，除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片以外其他药品对资产组可回收金额的影响均较小，发行人每年末都会在执行商誉减值测试的敏感性分析时，会将除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片外其他药品的现金流贡献剔除，包括其相应的收入、成本及费用，模拟测算资产组可回收金额。

经测试，商誉减值测试中剔除除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片外其他药品的现金流贡献后，2019-2021年模拟测算的资产组可回收金额，分别为15,558.96万元、19,651.11万元及13,772.38万元，包含商誉的资产组账面价值分别为12,863.83万元、12,512.43万元及11,444.33万元。因此辛伐他汀片的预测情况不影响商誉减值测试结果。

而在进行开发支出及无形资产减值测试时，由于销售合作意向能否最终实现存在一定的不确定性，且考虑到辛伐他汀片为仿制药，同类竞品数量较多，市场竞争激烈，因此发行人采取了更保守的预测数据。

2021年末商誉减值测试中辛伐他汀片的预测期销售收入与无形资产减值测试中使用的数据于商誉减值预测期内总数相等，但在每年的铺排节奏略有差异，主要由于发行人在无形资产减值测试中对销售实现进行细化，预测收入呈现前低后高的趋势，相关预测更加保守。

2) 减值测试中相关参数与实际经营情况差异较大的原因及合理性

减值测试中相关参数与实际经营情况差异参见“问题4、/一、/1、/(1)辛伐他汀片等仿制药产品报告期内销售收入不及预期，发行人认为相关非专利技术不存在减值迹象的原因及合理性”。

综上，分别采用上述四款药物在报告期内同一时点中保守的预测数据进行商誉减值测试以及无形资产减值测试，预计可收回金额均大于账面价值，因此商誉

和无形资产均不减值。

(三) 结合上述问题，进一步说明力卓药业是否存在《会计监管风险提示第8号-商誉减值》中的特定减值迹象，商誉减值计提的充分性

《会计监管风险提示第8号-商誉减值》中的特定减值迹象包括但不限于：

特定减值迹象	发行人情况
<p>(1) 现金流或经营利润持续恶化或明显低于形成商誉时的预期，特别是被收购方未实现承诺的业绩；</p>	<p>收购后，发行人销售药品所实现的现金流较形成商誉时的预期差异主要有几点原因导致：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 商誉形成时，即 2018 年初，盐酸达泊西片及注射用全氟丙烷人血白蛋白微球尚处于药品研发期，距离两款药品实现上市销售约有 2-3 年时间，导致预测数据实现的可变因素较多。 2) 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球 2021 年实际收入为 45.88 万元，小于收购时点预测金额 1,831.30 万元，主要由于发行人与扬子江的合作模式因 MAH 制度变更等原因未能如期实现，发行人需重新自行铺排市场渠道。针对于该款药物，发行人非专利技术相关产品已取得药品注册证书，通过 GMP 认证或取得 GMP 符合性检查结果通知，具备大规模商业化生产和销售的条件；相关产品的适应症所在市场容量较大，根据米内网数据统计，2021 年度相关适应症的市场容量均超过亿级水平；并且注射用全氟丙烷人血白蛋白微球已于 2021 年 12 月入选国家医保目录，该药品的销售渠道得以广泛拓展，产品加速放量。于 2022 年，发行人上半年实现收入 830.75 万元，预计下半年收入不低于 1,369.25 万元。上半年收入受 2022 年初疫情影响，医院终端消耗受限严重，且发行人无法正常入院进行相应的销售推广，导致上半年销售实现受限。2022 年 7-10 月，该药品实现销售收入 525.97 万元（未经审计），于 2022 年 11 月初，已收到订单额 526.11 万元，且将于 2022 年内实现销售收入。综上，发行人预计可实现商誉减值测试中的收入预测数据。 3) 盐酸达泊西汀片于 2021 年实际实现的销售收入为 1,446.38 万元小于收购时点预测 3,799.60 万元，但由于经销模式改变，2021 年实际销售时发行人无需承担销售费用，因此 2021 年实际实现的产品销售利润与收购时点预测的产品销售利润未见重大差异。于 2022 年，该药品原材料受疫情影响未能及时供应，影响了上半年的实际出货量，在此情况上，上半年完成的产品销售利润仍达到收购时点预测销售利润的 43.5%。发行人 2022 年 7-10 月实现销售收入共 622.74 万元（未经审计），于 2022 年 11 月初，已收到订单且将在 2022 年发货的订单金额共 615.31 万元，可实现 2022 年预测收入。发行人预计可实现商誉减值测试中的收入预测数据。即该款药品的现金流及经营利润无持续恶化或明显低于形成商

	<p>誉时预期金额的情况即该款药品的现金流及经营利润无持续恶化或明显低于形成商誉时预期金额的情况。</p> <p>4) 于收购时点,除上述两款药品外,其他在售药品均为发行人非主要管线产品,在收购日预测其现金流入贡献较小,对现金流实现无重大影响。发行人每年均会对商誉减值测试执行敏感性分析,其中包括剔除除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片以外的其他药品的现金流贡献,进行商誉减值测试,结果均为不减值。因此,相关药品于收购日后的实际现金流实现情况不影响商誉减值测试结果。</p> <p>综上,发行人在收购后实现的现金流或经营利润未出现持续恶化或明显低于形成商誉时预期数据的情况。</p> <p>关于福满药业收购,相关合同无业绩承诺的相关约定。</p>
(2) 所处行业产能过剩,相关产业政策、产品与服务的市场状况或市场竞争程度发生明显不利变化;	<p>发行人部分已上市药品竞品数量较多,市场竞争较为激烈。如辛伐他汀片和左氧氟沙星片。在商誉减值预测中,辛伐他汀片及左氧氟沙星片相关现金流入较小,对资产组可回收金额的影响亦较小。发行人在执行商誉减值测试的敏感性分析时,均会进行模拟,即不考虑除注射用全氟丙烷人血白蛋白微球以及盐酸达泊西汀片外其他药品的现金流贡献,测算资产组可回收金额。经测试,报告期内模拟测算的资产组可回收金额仍高于包含商誉的资产组账面价值。因此辛伐他汀片及左氧氟沙星片的预测情况不影响商誉减值测试结果。</p>
(3) 相关业务技术壁垒较低或技术快速进步,产品与服务易被模仿或已升级换代,盈利现状难以维持;	<p>发行人无此迹象。</p>
(4) 核心团队发生明显不利变化,且短期内难以恢复;	<p>发行人无此迹象。</p>
(5) 与特定行政许可、特许经营资格、特定合同项目等资质存在密切关联的商誉,相关资质的市场惯例已发生变化,如放开经营资质的行政许可、特许经营或特定合同到期无法接续等;	<p>发行人无此迹象。</p>
(6) 客观环境的变化导致市场投资报酬率在当期已经明显提高,且没有证据表明短期内会下降;	<p>发行人无此迹象。</p>
(7) 经营所处国家或地区的风险突出,如面临外汇管制、恶性通货膨胀、宏观经济恶化等。	<p>发行人无此迹象。</p>

因此,力卓药业不存在《会计监管风险提示第8号-商誉减值》中的特定减值迹象,发行人在每半年/年末执行商誉减值测试时,已经充分考虑现有合同以及市场变化等因素可能带来的影响,经测试,商誉在报告期内不存在减值。

二、中介机构核查程序及结论:

(一) 请保荐机构、申报会计师核查发行人无形资产及商誉减值计提的充分性,减值测试是否符合《会计监管风险提示第8号-商誉减值》的规定,并发表明确意见

1、核查过程

(1) 针对无形资产减值计提充分性的核查程序

1) 了解、评估并测试了发行人与无形资产减值测试相关的关键内部控制，通过考虑估计不确定性的程度和其他固有风险因素的水平，包括复杂性、主观性、变化和管理层倾向或舞弊的敏感性，评估了重大错报的固有风险；

2) 将实际业绩数据与发行人之前编制的预测数据进行比较，以评价发行人编制用以测试无形资产减值的未来现金流量的预测是否可靠；

3) 与发行人讨论无形资产减值测试过程中所使用的方法、关键假设的合理性，主要包括预测期增长率、毛利率、销售费用率及折现率等；将评估所采用的关键假设与历史期间实际数据进行比较；

4) 评价了发行人对预计未来现金流量的现值预测中采用的关键假设执行的敏感性分析的合理性，以评估假设的合理变化对可收回金额的影响以及是否存在任何管理层偏向迹象；

5) 检查了无形资产减值测试的计算准确性。

(2) 针对商誉减值计提的充分性，核查程序包括：

1) 了解、评估并测试了发行人与商誉减值测试相关的关键内部控制，通过考虑估计不确定性的程度和其他固有风险因素的水平，包括复杂性、主观性、变化和管理层倾向或舞弊的敏感性，评估了重大错报的固有风险；

2) 将相关资产组过去年度的实际业绩数据与发行人编制的预测数据进行比较，以评价发行人编制用以测试商誉减值的未来现金流量的预测是否可靠；

3) 评估发行人对商誉所属资产组的认定是否适当；

4) 对发行人聘用的外部评估机构的资格、专业胜任能力及独立性进行评估；

5) 与发行人及其聘请的外部评估机构专家讨论商誉减值测试过程中所使用的方法、关键假设的合理性，主要包括预测期增长率、稳定期增长率、毛利率及税前折现率等；将评估所采用的预测期增长率、毛利率等关键假设与历史期间实际数据、经发行人批准的年度预算和行业研究报告的数据进行了比较；通过参考

市场数据，对评估采用的方法、税前折现率以及稳定期增长率等关键假设的合理性进行了复核；

6) 评价发行人对预计未来现金流量的现值预测中采用的关键假设执行的敏感性分析的合理性，以评估假设的合理变化对可收回金额的影响以及是否存在任何管理层偏向迹象；

7) 检查了商誉减值测试的计算准确性。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人无形资产减值计提充分，发行人对商誉减值的测试充分且合理，商誉减值测试符合《会计监管风险提示第 8 号-商誉减值》的规定，商誉账面价值记录准确。

问题 5.关于收入确认

根据首轮问询回复及申报材料：1) 根据发行人与美国华海签订的利润分成条款，若任何一个季度美国华海的可分配利润出现亏损，发行人不确认利润分成损失，将该损失结转至随后的季度，直到该等损失金额被可分配利润完全吸收后，开始确认利润分成收入；若在合同终止时，产生未弥补亏损，双方需根据协议约定的利润分成比例共同承担该亏损。2) 费用明细表系药品研发服务合同报价及对价拆分的主要依据，该费用明细表会结合商业谈判结果做适当调整，确定最终各阶段的收费金额；3) 报告期内存在部分药品研发服务合同，因政策变化、客户要求、合同变更等原因而终止，发行人已收取的款项不予退还且能够覆盖已发生的相关成本，并且将已执行的研发成果交付给客户的情形。4) 报告期内发行人药品研发服务合同不同履约义务之间的毛利率存在较大差异，其中注册申报阶段毛利率最低、且部分合同为负。

请发行人说明：（1）针对利润分成收入，发行人是否存在因可分配利润为负导致的现时赔偿义务及前期确认收入转回的风险，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例；（2）各药品研发服务合同中是否明确约定了不同履约义务的收费情况，如未明确约定或在费用明细表基础上有所调整的情

况下，发行人如何确定各履约义务的对价及确定方法的合理性；（3）全面梳理终止合同的情形及终止原因、确认收入的金额及相关成本费用、已收取款项及研发成果分配方式，进一步说明药品研发服务是否符合某一时段内履行履约义务之“企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”的情形；（4）注册申报履约义务阶段毛利率较低甚至部分合同为负的原因及商业合理性。

请保荐机构、申报会计师核查发行人收入确认方法的准确性，并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）针对利润分成收入，发行人是否存在因可分配利润为负导致的现时赔偿义务及前期确认收入转回的风险，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例

根据《企业会计准则第 14 号—收入》第十六条的规定，“合同中存在可变对价的，企业应当按照期望值或最可能发生金额确定可变对价的最佳估计数，但包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额。”利润分成安排属于可变对价安排的一种形式。发行人在确认每笔产品销售收入时，均会根据企业会计准则上述有关可变对价的规定，就包含可变对价的交易价格进行最佳估计。具体而言，在按照合同规定将产品运输至客户指定地点，经验收并取得货物签收单后，发行人均会对未来利润分成情况，包括是否可能产生利润分成损失情况进行估计，并据此确认收入。

（1）针对利润分成收入出现亏损的可能性极小，前期已确认收入极可能不被转回

在报告期内，发行人与三个客户存在利润分成收入，分别为深圳市泛谷药业股份有限公司（以下简称“泛谷药业”）、美国华海以及 VT。其中与泛谷药业的合作如果出现利润分成损失，发行人均不存在向泛谷药业支付款项以弥补

对方损失的义务。与美国华海和 VT 的合同中约定，若出现利润分成损失，美国华海和 VT 均不会要求发行人支付相关损失，而是将该损失结转至随后的季度，直到该等损失金额被可分配利润完全吸收后，再开始向发行人支付利润分成收益，若在合同终止时，仍然为未弥补亏损，双方需根据协议约定的利润分成比例共同承担该亏损。

美国华海和 VT 作为美国较大的医药企业，对药品的市场前景的预测能力较强并拥有较为完善的内控管理体系，可以根据市场情况灵活调整向发行人的药品采购数量而有效避免出现经营亏损而为合作双方带来损失，且美国华海和 VT 会严格以销定采，不会出现大额压货的情况，从向发行人采购到实现终端销售周期较短，因此，发行人在销售产品时，均可以合理预计该笔产品销售在未来不会产生利润分成损失，产品销售收入在可预见的未来极有可能不会发生转回，所以满足收入确认的条件。而发行人的利润分成收入均根据客户提供的利润分成结算单据确认收入，因此这部分收入也不存在在未来可能发生转回的情形，亦满足收入确认的条件。

报告期内各期间均为利润分成收益，亦未发生过因利润分成损失而向美国华海和 VT 付款的情况。

(2) 极端不可预见的情况发生导致产生利润分成损失时，发行人的会计处理方法及支付方式

当极端不可预见的因素发生，比如政策突然变化等导致利润分成产生损失时，在产生亏损的当期冲减收入及应收账款，不确认为负债，只有在不存在应收账款或者应收账款不足冲减的时候才会确认为一项负债。同时发行人以及经销商会对该极端情况进行研判，确定其产生的影响是否可持续，如果是可持续的影响，那么会终止合同，将双方的损失降至最低；如果判断是临时性的影响，则会在市场情况发生转机后再继续向发行人进行采购。在合同终止前产生的利润分成损失，发行人均无需立即向客户进行支付，而是在合同终止时，仍存在未弥补的利润分成损失时，再进行结算。

(3) 相关会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例。

1) 相关会计处理符合《企业会计准则》的规定

利润分成收入为产品销售的可变对价，根据《企业会计准则第 14 号—收入》第十六条“合同中存在可变对价的，企业应当按照期望值或最可能发生金额确定可变对价的最佳估计数，但包含可变对价的交易价格，应当不超过在相关不确定性消除时累计已确认收入极可能不会发生重大转回的金额。企业在评估累计已确认收入是否极可能不会发生重大转回时，应当同时考虑收入转回的可能性及其比重。”

由于发行人的利润分成收入在确认时均已经得到了客户的相关确认，历史期间未产生利润分成损失，且发行人亦未向客户支付任何的利润分成损失。因此收入确认满足了“累计已确认收入极可能不会发生重大转回的条件”。

2) 相关会计处理与行业惯例一致

宣泰药业权益分成收入的确认方式如下：

①若权益分成收入的亏损是暂时的，在未来季度对亏损金额进行吸收

对于暂时性的亏损，如当期竞争对手进入导致大额货架调整，进而导致权益分成暂时性为负。而不考虑货架调整因素，单位净销售额与产品出口价格之间仍存在一定的价差，一般在下一季度，由于市场重新回归了稳态，权益分成依然会为正，从而吸收前期亏损。

②若权益分成收入的亏损是持续的，则双方有权根据协议终止合作

对于持续性的亏损，如市场萎靡，产品利润空间较低。在此情况下，发行人有权终止协议。

综上，发行人相关会计处理符合《企业会计准则》的规定及行业惯例。

(二) 各药品研发服务合同中是否明确约定了不同履约义务的收费情况，如未明确约定或在费用明细表基础上有所调整的情况下，发行人如何确定各履约义务的对价及确定方法的合理性

(1) 发行人药品研发服务合同定价是以经内部审批的费用明细表为基础

发行人在对所有药品研发服务合同进行外部报价前，均会针对该合同的服务内容编制和审批费用明细表。该费用明细表中包含各项技术节点及其时间安排，

费用明细表中对各履约义务的定价考虑了发行人针对该履约义务的成本投入及技术研发难度，同时结合市场参考价格进行分配。费用明细表的报价总额即是药品研发服务合同的定价。

(2) 发行人药品研发服务合同的各阶段的收费条款，基于费用明细表和双方商业谈判结果做调整

发行人与客户签订的药品研发服务合同中，部分合同中包含费用明细表，并据此作为合同各阶段的收费依据；而部分合同不包含费用明细表，仅规定客户付款节点及金额，发行人与该类客户经过商业谈判，以费用明细表为基准，对具体付款条件、时间及金额等付款条款进行调整，并在合同中体现相关付款条款。

(3) 经审批的费用明细表是确认收入的重要依据，在药品研发服务合同订立后，经审批的费用明细表不再调整（原合同发生变更除外）

无论研发合同中是否明确列示费用明细表，在研发服务合同签署后，经审批的费用明细表不再调整（原合同发生变更除外），发行人根据经审批的费用明细表中约定的各项履约义务的对价确认收入。

(4) 费用明细表中各项履约义务对价的确定方法及合理性

费用明细表中对各履约义务的定价考虑了发行人针对该履约义务的成本投入及技术研发难度，同时结合市场参考价格进行分配。各履约义务的对价占总额的比重与可比公司无显著差异，具体情况如下：

其中，一个合同中包含临床前研究、生物等效性试验、注册申报和药品评审三项履约义务，并于三项履约义务分别完成后确认收入的，发行人交易价格分摊结果和可比公司对比情况如下：

阶段	发行人	泰恩康	百诚医药
临床前研究	40%-48%	40%	40%-45%
生物等效性试验	45%-50%	55%	45%-50%
注册申报和药品评审	5%-15%	5%	5%-10%

注：百诚医药未直接披露其同一个合同中同时包含临床前研究、生物等效性试验、注册申报和药品评审三项履约义务的情况下，交易价格的分摊比例。上表的分摊比例系根据百诚医药提供“临床前研究+注册申报和药品评审”及“临床实验+注册申报和药品评审”合同的分摊比例换算而来。

其中，一个合同中包含临床前研究、注册申报和药品评审两项履约义务，并于两项履约义务分别完成后确认收入的，发行人交易价格分摊结果和可比公司对比情况如下：

阶段	发行人	泰恩康	华威医药	百诚医药
临床前研究	85%-95%	90%	95%	75%
注册申报和药品评审	5%-15%	10%	5%	25%

综上，发行人的药品研发服务合同并非均明确约定了不同履约义务的收费情况，未明确约定的合同以费用明细表为作价依据，药品研发服务的费用明细表中各履约义务对价主要依据市场调整法确定，且与可比公司不存在显著异常，因此，前述确定方法具有合理性。

(三) 全面梳理终止合同的情形及终止原因、确认收入的金额及相关成本费用、已收取款项及研发成果分配方式, 进一步说明药品研发服务是否符合某一时段内履行履约义务之“企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途, 且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”的情形

报告期内发行人存在以下药品研发服务合同的终止情况:

客户	合同终止原因	合同终止时发行人收款权		合同中其他影响收入确认的条款	终止合同后研发成果的归属	报告期内的财务影响 (万元)	
		由于客户原因终止合同	由于国家政策原因终止合同			收入	成本
广东中润药物研发有限公司	客户放弃研发	1.在客户支付研究开发费用总额的 10%的首付款后,发行人进行前期处方研究,通过体外溶出等研究确认规避原研制剂专利的可行性。如无法规避原研制剂专利,客户、发行人双方协商本项目开发方案及是否进行后续研究;同时客户有权单方面解除合同,不再开展后续研究工作,发行人已收款项不予退还,客户未支付款项不再继续支付; 2.若发行人按照约定完成了技术交接工作 24 个月内,由于客	未约定	里程碑式收款方式: 1.在合同签署盖章之日起 20 个工作日内支付合同费用总额的 10%, 即人民币 45 万元, 用于开展前期处方研究, 通过体外溶出等判断确认规避原研制剂专利的可行性; 2.甲、乙双方确认工艺可行后 10 个工作日内, 甲方再支付合同费用总额的 20%, 即人民币 90 万元; 3.在乙方完成中试研究, 中试处方工艺稳定, 适合放大商业化生产, 且中试连续三批次样品质量符合拟定质量标准要求, 质量不低于参比制剂质量, 三批自制中试样品体外溶出曲线与参比制剂四条溶出曲线一致, 经甲方确认后 10 个工作日内支付合同费用总额的 20%, 即人民币 90 万元; 4.在完成 BE 预试验, 甲乙双方确定根据 BE 预试验结果	除小试原始记录(包括制剂和质量研究)保留在发行人, 发行人将前期研究资料, 包括(1)项目调研评估报告;(2)可行性研究方案和报告;(3)技术开发方案;(4)项目研究汇总;(5)项目研究分析图谱;(6)物料交接清单, 交付给客户。且发行人不能使用小试原始记录作为继续研究的资料。	127.36	29.56

		<p>户原因未开展合作项目后续人体生物等效性试验或者注册申报等工作,客户应将未支付款项支付给发行人;</p> <p>3.因客户自身原因(例如:本项目可能侵犯原研药品企业的知识产权的、医保相关政策变化影响项目产品市场前景等),需要中途终止本项目合作的,客户须支付发行人相应里程碑款项,以及已发生但未达下一里程碑期间的款项。客户和发行人均有权使用已产生技术与第三方进行合作,但项目开发原始资料归属于客户。</p>	<p>预判正式试验等效之日起 10 个工作日内支付合同费用总额的 10%, 即人民币 45 万元;</p> <p>5.在乙方指导甲方完成合同品种连续三批注册批的样品生产,且产品符合质量标准,经甲方确认后 10 个工作日内支付合同费用总额的 10%, 即人民币 45 万元;</p> <p>6.在乙方完成正式 BE 试验备案全部资料,经甲方认可后 10 个工作日内支付合同费用总额的 5%, 即人民币 22.5 万;</p> <p>7.在完成人体生物等效性试验,试验结果显示与参比制剂等效,收到人体生物等效性试验研究报告并经甲方确认后 10 个工作日内支付合同费用总额的 10%, 即人民币 45 万元;</p> <p>8.在通过研制现场及生产现场检查后,经甲方确认后 10 个工作日内支付研究开发费用总额的 10%, 即人民币 45 万元;</p> <p>9.在甲方获得国家药品监督管理局下发的合同品种生产批件之日起 10 个工作日内支付研究开发费用总额的 5%, 即人民币 22.5 万元。</p> <p>发行人全额退款条款:</p> <p>1.在合同签订之日起三个月内完成本品原料药生产企业选择并负责进行质量检验;自合同签订并获得合格原料药之日起 2 个月内完成规避专利的处方研究并完成绕专利可行性评估报告;在绕专利可行性评估报告之日起 8</p>			
--	--	--	---	--	--	--

				个月内启动制剂中试工艺交接及指导客户制剂大生产；项目整个研发周期为 22 至 24 个月，因发行人原因造成项目未能按期完成，逾期三个月客户有权解除本合同，发行人退还全部已支付款项； 2.在客户分别一次性全部满足开展试验所需要的环境的前提下，各次工艺交接失败次数不应超过 2 次（总交接失败次数不应超过 3 次）否则视为交接失败。客户有权解除合同，并要求发行人退款。			
山东达因海洋生物制药股份有限公司	国家政策变化	客户应在合同签订六年内或临床试验启动四年内全额支付合同未付款	未约定	里程碑式收款方式： 1.合同签订生效后的十个工作日内，甲方向乙方指定帐户汇款人民币 216 万元(总金额的 30%)； 2.乙方完成该项目的技术交接，指导甲方按照申报工艺生产出三批质量合格的中试样品后十个工作日内，向乙方指定帐户汇款人民币 216 万元(总金额的 30%)； 3.乙方获得本项目“药物临床试验批件”并转让给甲方后十个工作日内，甲方向乙方指定帐户汇款人民币 252 万元(总金额的 35%)； 4.甲方获得本项目“新药证书”和“生产批件”后的十个工作日内，甲方向乙方指定帐户汇款人民币 36 万元(总金额的 5%)。	于原合同执行期间，发行人已将“药品临床试验批件”转让给客户。原合同终止时，无需移交任何资料。	132.08	113.19
乐清市康诺生物医药公共服务平台有限公司	乐清市康诺生物医药公共服务平台有限公司因经营不善，无力继	未约定	客户和发行人双方应按实际完成内容结算费用	里程碑式收款方式： 1.在合同签订后 1 周内，乙方向甲方提供项目实施计划及方案，经甲方审核书面通过后 2 周内向乙方支付首笔	签订终止协议时，发行人未向乐清市康诺生物医药公共服务平台有限公司转让技术资料。于整个合同	90.33	9.23

	<p>续履行合同中约定的义务，因此将合同的整体权益转让给了中科院南京生命健康高等研究院（更名前为中科院上海巴斯德研究所麒麟创新研究院）</p>			<p>款 40 万元；</p> <p>2.完成处方前研究、处方工艺研究、放大批次生产、原辅料、中控及制剂质量研究，甲方审核书面通过后 2 周内向乙方支付 25 万元；</p> <p>3.完成注册批分批生产，建立原辅料、包材、终产品及中控质量标准，完成全套分析方法验证报告完成原辅料、包材及最终产品的合格的检测报告，进行制剂两批非 GMP 批稳定性研究，甲方审核书面通过后 2 周内向乙方支付 25 万元；</p> <p>4.乙方完成注册批一批 GMP 批的生产，获得该 GMP 批次合格的检测报告，进行 GMP 批稳定性研究，经甲方审核书面通过后 2 周内向乙方支付 10 万元；</p> <p>5.完成药学申报资料撰写，甲方向乙方支付 10 万元；</p> <p>6.完成稳定性研究，甲方向乙方支付 10 万元；</p> <p>7.通过现场核查，获得临床批件，甲方向乙方支付 10 万元。</p>	<p>执行完毕后，发行人已将项目处方工艺开发报告、质量标准及分析方法、方法验证报告、稳定性研究报告及检验记录复印件移交至中科院南京生命健康高等研究院。</p>		
上海爱博医药科技有限公司	客户放弃生产	客户全额补偿给发行人造成的直接损失	未约定	<p>里程碑式收款方式：</p> <p>《ZN2007Na 复方片剂小试及临床批次样品的 GMP 生产技术服务》合同包含如下里程碑收款方式：</p> <p>1.双方合同签订之日起七日内，甲方支付乙方项目实验启动费 20 万元整人民币。乙方先进行 1 批小试，然后根据小试的结果讨论是否进行配方工艺的优化。如果需要配方工艺的优化，则根据优化后的配方工艺再安排生产 1 批小试片剂样品，直至甲方书面进行确认；</p>	<p>发行人将客户提供的相关资料、原材料返还至上海爱博医药科技有限公司。未形成技术成果。</p>	18.87	0.12

			<p>2.乙方提供小试片剂样品，甲方进行生物利用度试验，生物利用度试验完成达到合同要求并得到甲方书面确认的十日内，甲方向乙方支付费用人民币 10 万元整；</p> <p>3.完成分析方法确认，原辅料放行检验并得到甲方书面确认后，甲方应在七日内向乙方支付人民币 10 万元整；</p> <p>4.按计划完成几个批次的 GMP 生产，以及各批次有关的设备清洁验证(包括微生物检测验证)并得到甲方书面确认后七日内，甲方应向乙方支付人民币 40 万元整；</p> <p>5.乙方交付所有生产的 ZN2007Na 片剂及其与 ZN2007Na 片剂小试和 GMP 生产有关的中文版资料与文件，甲方书面确认无异议后七日内向乙方支付本项目尾款人民币 15 万元整。</p> <p>《ZN6168 片剂小试及临床批次样品的 GMP 生产技术服务》合同包含如下里程碑收款方式： 1.双方合同签订之日起七日内，甲方支付乙方项目实验启动费人民币 15 万元整。完成分析方法确认，原辅料放行检验后，乙方先进行 1 批小试，然后根据小试的结果讨论是否进行配方工艺的优化。如果需要配方工艺的优化，则根据优化后的配方工艺再安排生产 1 批小试片剂样品，直至甲方书面进行确认；</p> <p>2.乙方提供小试片剂样品，甲方进行生物利用度试验，生物利用度试验完成达到合同并得到甲方书面确认要求的十日内，甲方向乙方支付费用人民币 15 万元整；</p> <p>3.按计划完成几个批次的 GMP 生产，以及各批次有关</p>			
--	--	--	---	--	--	--

				<p>的设备清洁验证(包括微生物检测验证)并得到甲方书面确认后七日内,甲方应向乙方支付人民币 35 万元整;</p> <p>4.乙方交付所有生产的 ZN6168 片剂及其与 ZN6168 片剂小试和 GMP 生产有关的中文版资料与文件(例如:每批生产和分析记录,仪器使用记录,试剂入库出库记录等),甲方书面确认无异议后七日内向乙方支付本项目尾款人民币 10 万元整。</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

根据《企业会计准则第14号应用指南-收入》的相关要求，有权就累计至今已完成的履约部分收取款项，是指在**由于客户或其他方原因终止合同**的情况下，在**整个合同期间内的任一时点**，企业有权就累计至今已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项，并且该权利具有**法律约束力**。企业在进行判断时，需注意：①企业有权收取的该款项应当大致相当于累计至今已经转移给客户的商品的售价，即该金额应当能够**补偿企业已经发生的成本和合理利润**。企业有权收取的款项为**保证金或仅是补偿企业已经发生的成本或可能损失的利润**的，不满足这一条件。②企业通常会在与客户的合同中约定，只有在达到某重要时点、某重要事项完成后或者整个合同完成之后，企业才拥有无条件的收取相应款项的权利。在这种情况下，企业在判断其是否有权就累计至今已完成的履约部分收取款项时，应当考虑，假设在发生由于客户或其他方原因导致合同在该重要时点、重要事项完成前或合同完成前终止时，企业是否有权主张该收款权利，即是否有权要求客户补偿其累计至今已完成的履约部分应收取的款项。

根据上述企业会计准则应用指南的相关要求，“有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”应该具有法律约束力。因此需要分析合同条款是否赋予了发行人法定权利。具体分析情况如下：

发行人与广东中润药物研发有限公司签订的仿制药研发合同中，明确约定了发行人需要在一定的时间内完成相关服务否则将全额退款。由于仿制药研发过程受到严格监管和制约，因此即使发行人正常履约，也很可能存在一些因素导致研发周期超过预期，从而触发全额退款条款。因此，不满足“在**整个合同期间内的任一时点**，企业有权就累计至今已完成的履约部分收取能够补偿其已发生成本和合理利润的款项”。

发行人与山东达因海洋生物制药股份有限公司（以下简称“山东达因”）于2015年签署了药品研发服务合同（以下简称“原合同”），正处于仿制药研发政策变更调整期间。原合同中**没有**由于国家政策变更原因导致合同终止的相关约定，而药品研发受到国家政策的严格监管，且预期国家政策很可能会调整，因此，根据指南的要求，不满足“有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”。同时，虽然原合同终止，并没有发生退款，但发行人已经实质性的履行完毕了原合同的

绝大部分责任义务，并收到了相应的对价684万元。由于国家政策原因原合同不再履行，双方于2019年5月签署了补充协议，根据该协议，发行人需要根据仿制药的研发要求为山东达因提供药品研发服务，但山东达因不再支付相关的服务费用，而是将原合同中已经支付的含税684万元中的544万元作为补充协议的対价。从实质角度来讲，针对原合同而言，相当于发行人将原合同已收到的对价544万元进行了退款。

发行人与乐清市康诺生物医药公共服务平台有限公司签订的合同中对由于客户原因终止合同的情况没有进行约定，因此不满足“有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”。

发行人与上海爱博医药科技有限公司签订的合同中约定，由于客户的原因终止合同，客户全额补偿给发行人造成的直接损失。属于上述指南中描述的“企业有权收取的款项仅是补偿企业已经发生的成本或可能损失的利润的”，因此，根据指南的要求，不满足“有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”。

另外，发行人签署的其他药品研发服务合同，关于由于客户原因导致合同终止的情况，还存在一类条款为“已收不退”，即合同终止时发行人已经收取的款项不退还。发行人合同约定的收款方式均为里程碑式的收款方式。即，只有在完成相应的里程碑后，发行人方有权利收取相关的款项。根据上述指南的要求“在这种情况下，应当考虑，假设在发生由于客户或其他方原因导致合同在该重要时点、重要事项**完成前**或合同完成前终止时，企业是否有权主张该收款权利”。因此，发行人的情况不满足“有权要求客户补偿其累计至今已完成的履约部分应收取的款项”。

综上所述，发行人药品研发服务合同的相关条款，不满足某一时段内履行履约义务之“企业履约过程中所产出的商品具有不可替代用途，且该企业在整个合同期间内有权就累计至今已完成的履约部分收取款项”的情形，因此采用在某一时点确认收入的方式。

（四）注册申报履约义务阶段毛利率较低甚至部分合同为负的原因及商业合理性

（1）注册申报和药品评审履约义务对应收入占合同总收入比重较低

药品研发服务注册申报和药品评审阶段内容通常包括：申报资料整理和提交、配合客户接受 NMPA 现场核查和考核及发补工作等。通常情况下，注册申报和药品评审阶段相较临床前研究和生物等效性试验阶段而言，工作量较少，因此发行人划定的该履约义务收入占合同总收入比重较低。

(2) 常规发补所需投入成本较低，特殊事项导致的发补内容及成本难以在签订合同时预估

发补工作非法规或指引规定的必要研发流程，根据发行人及行业经验，常规发补工作一般包括收紧质量标准及提供后续稳定性数据等，成本较小，发行人在药品研发服务合同中规定的注册申报和药品评审阶段的对价可以涵盖常规发补阶段的成本并实现收益。此外，还存在因为政策或法规变化导致的发补，该等发补工作的内容和复杂程度难以提前预计，因此，发行人的药品研发服务在进行报价时仅考虑常规发补工作的成本费用，而不对特定发补工作相关的内容和对价进行特别约定。

报告期内，注册申报和药品评审阶段出现负毛利的合同，均由于在向国家药品监督管理局提交申报材料后发生了政策或法规的变化所导致的需要补充进行生产工艺验证研究相关的发补工作相关成本全部或部分由发行人承担。

综上，由于注册申报和药品评审阶段的技术难度较低，因此毛利水平低于临床前研究及临床研究阶段。除由于政策或法规的变化而导致的重大发补试验以外，其他在该阶段可能发生的成本费用已在签订合同及进行对价分配时进行了充分的考虑，且发行人合同对价在各履约义务之间的分配情况与同行业可比。因此，发行人注册申报和药品评审阶段的履约义务的毛利率较低具有合理性，同时部分合同出现负毛利均为合同执行过程中的政策或法规的变化所导致。

二、中介机构核查程序及结论：

(一) 请保荐机构、申报会计师核查发行人收入确认方法的准确性，并发表明确意见

1、核查过程

(1) 利润分成收入

1) 取得相关合同并对识别利润分成条款，与报告期内涉及利润分成的三款药品经销商的管理层进行访谈，就利润分成相关合同条款、交易模式、利润分成计算方法、可分配利润为负时的承担方式及结算方式进行确认；

2) 复核利润分成结算单据，检查结算单据中销售数量合理性，与发行人就结算单据中销售单价、销售费用等信息进行访谈，分析其合理性；

3) 核查发行人的利润分成收入确认政策，判断发行人利润分成收入的会计处理是否符合企业会计准则的相关规定。

(2) 药品研发服务收入与技术转让收入

核查发行人的研发服务收入和技术转让收入确认政策，选取样本，通过以下核查方式，识别合同包含的履约义务、以及履约义务对价，判断发行人收入确认时点和金额是否符合发行人会计政策和企业会计准则的相关规定：

1) 检查合同的主要交易条款，包括付款安排、技术节点收费、合同终止条款等；

2) 检查发行人合同对应的费用明细表；

3) 询问发行人发生合同终止情形的原因，检查合同终止协议条款以及实际执行情况，包括已收款项的确认和退回，研发成果的归属。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

发行人收入确认方式符合《企业会计准则》相关规定，收入确认方法准确。

问题 6.关于成本及研发费用

根据首轮问询回复，发行人存在自有产品和其他业务重合的情形，当出现中美双报项目使用同一套药学和临床试验数据进行同步申报时，公摊的领料、药学和临床试验费用按照均分原则在自研和生产项目间分摊。

请发行人说明：（1）结合中美两国仿制药研发及申报阶段具体要求及成本

差异情况，说明中美双报项目下相关投入采用均分原则的合理性，自有产品和其他业务重合情形下相关投入会计处理方法是否符合行业惯例；（2）自有产品研发和其他业务的开展主体、人员和资产情况，是否存在交叉情形。

请保荐机构、申报会计师核查发行人自有产品和其他业务重合情况下成本与研发费用归集的准确性，并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）结合中美两国仿制药研发及申报阶段具体要求及成本差异情况，说明中美双报项目下相关投入采用均分原则的合理性，自有产品和其他业务重合情形下相关投入会计处理方法是否符合行业惯例

1、结合中美两国仿制药研发及申报阶段具体要求及成本差异情况，说明中美双报项目下相关投入采用均分原则的合理性

（1）中美两国仿制药研发及申报阶段具体要求和成本差异情况

中美两国仿制药研发及申报阶段的具体要求如下：

阶段	内容	一致性	具体要求	
临床前研究阶段	参比制剂的选择	中美基本一致	原则上中美都是选择具有完整安全有效性数据的原研药品作为参比制剂。中国参比制剂根据国家药品监督管理局有发布参比制剂目录进行确定，美国参比制剂根据 FDA 网站的药品橙皮书进行确定。	
	处方前研究	中美基本一致	对参比制剂成分、实现的工艺特点、溶出特征进行解析，对原料药晶型进行解析。	
	制剂研究	中美基本一致	对制剂处方进行研究，对生产工艺的参数进行研究。逐步放大生产工艺，确定最终的关键工艺参数。	
	质量研究	中美基本一致	通过建立原辅料质量标准、中间体质量标准和成品质量标准对产品质量进行控制。	
	注册三批生产	中美基本一致	完成连续的三批注册批生产，质量满足质量标准要求。	
	工艺验证	中国		要求在注册申报前完成工艺验证
		美国		不要求在注册申报前完成工艺验证，可在批准后进行。
稳定性研究	中美基本一致	进行加速和长期稳定性研究，多剂量包装的需要进行稳定性研究，通过稳定性研究确定产品有效期。		
临床试验阶段	临床试验设计	中美基本一致	1、仿制药通过生物等效性试验桥接原研药品的安全有效性数据，从而豁免其他临床研究。 2、仿制药一般通过设计生物等效性试验验证与原研药体内一致，以健康人群作为受试者。 3、生物等效性试验选择具有参比制剂地位的原研药作为对照。	

			4、生物等效性试验一般采用交叉和平行设计。 5、生物等效性试验一般不采用盲法，而采用开放设计。
	技术要求	中美基本一致	1、通过设计生物等效性试验桥接原研药品的安全有效性数据，豁免其他临床试验。 2、仿制药生物等效性试验要求受试制剂与参比制剂达到生物等效，即要求受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数在体内达到一致。
	效果评价	中美基本一致	与参比制剂达到生物等效，即受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数经对数转换后的比值的 90%置信区间介于 80.00-125.00%之间
注册阶段	考量因素	中美基本一致	要求仿制药与参比制剂质量和疗效一致
	审批流程	中国	申报资料形式审查→受理→注册检验→技术审评→补充资料→提交资料回复→回复资料审评→批准或不批准决定
		美国	申报资料形式审查→受理→技术审评→补充资料(IR(信息请求函)或 DRL(学科审评函))→提交资料回复→回复资料审评→批准或不批准决定
	审评周期	中国	标准时限 200 个工作日，优先审评 130 个工作日
美国		标准时限 10 个月，优先审评为 6 个月	

资料来源：NMPA、FDA、弗若斯特沙利文分析、专家访谈。

综上，中美两国仿制药研发的临床前研究阶段和临床试验阶段在研发内容和具体要求上基本一致。

(2) 发行人中美两地同步申报的仿制药项目特征和成本情况

仿制药有别于改良型新药和创新药，所选参比制剂在各地区的不同人种中已经具有充分的临床研究和临床科学依据，仅需通过一致性评价，达到与参比制剂的疗效一致即可。因此，发行人在仿制药项目推进过程中，若涉及中美双报品种，为提升两地研发效率节约研发时间，通常选择使用同一套药学和临床试验数据进行同步申报。

发行人为使得同一套数据能适应两地的申报规则，通常内部设定药学和临床方案时，参考两地申报规则中的孰严标准制定试验计划。由于中美两地申报的仿制药项目在临床前阶段和临床试验阶段的研究内容和具体要求基本一致，因此在同一标准下以同一套数据作为申报基础，不存在单独为中国或美国管线研究所发生的成本，相关阶段成本不存在差异；而注册阶段的流程、申报文件、时间等均存在差异，因此发行人需在两地单独准备申报文件并单独执行申报工作，相关成本存在差异。

(3) 中美双报项目下相关投入采用均分原则的合理性

报告期内，发行人存在中美双报项目下需要进行成本分配的为临床前研究和临床研究阶段的成本。发行人中美双报项目临床前研究阶段和临床试验阶段的领料和试验费用属于共线公摊费用，并采取均分的原则进行核算。由于中美两地使用同一套药学和临床试验数据进行同步申报，前述费用在两地申报过程中不存在针对某一地区的单项费用，两地申报的成本不存在差异，因此前述均分原则具有合理性。申报阶段由于中美要求差异较大，因此分别核算各自的成本。

2、自有产品和其他业务重合情形下相关投入会计处理方法是否符合行业惯例

(1) 发行人采用同一套数据在两地申报的仿制药项目，中美两地的管线分别视作不同项目进行核算，公摊的费用按照均分的原则进行会计处理

发行人存在自有产品和其他业务重合的中美双报管线，涉及产品包括盐酸美金刚缓释胶囊和托吡酯缓释胶囊。前述产品由发行人执行中美双报相关的研发工作，由客户向发行人支付服务对价，最终美方的药品上市批准函归属于发行人，而中方的药品注册证书归属于客户。前述产品采用同一套药学和临床试验数据在两地进行同步申报，因此公摊的领料、药学和临床试验费用按照均分原则在自研和生产项目间分摊。

发行人针对同一套药学和临床试验数据在两地申报的项目，发行人进行单独立项管理，即中、美视作两条研发管线进行核算。针对中美项目单独立项，在研发内容和要求上存在一致性，因此公摊部分费用采用均分原则。基于该原则核算的仿制药项目包括自研的盐酸普拉克索缓释片、盐酸可乐定缓释片、盐酸美金刚多奈哌齐缓释胶囊，以及自研和其他业务重合的盐酸美金刚缓释胶囊和托吡酯缓释胶囊。

(2) 发行人的会计处理方法与行业惯例存在差异

涉及同一产品在多地申报并形成多个研发管线和项目的情况，包括百济神州、益方生物、宣泰医药，由于在报告期内，上述公司涉及多地申报并形成多个研发管线的项目均未涉及资本化，因此没有对研发成本的核算方法以及分配进行披露，与发行人情况不可比。

发行人涉及同一产品在多地申报并形成多个研发管线项目在报告期内已经开始资本化且陆续结项并转入无形资产核算，同一款药物由于申报材料的准备、药品评审时间、发补试验等在中、美之间存在差异，导致转入无形资产核算的时间以及申报阶段的研发成本等存在差异，因此作为不同的项目分开核算具有合理性。且由于中、美项目未来实现收益的市场具有差异性，因此作为两个成本中心独立核算各自的成本费用并单独执行资产的减值测试，符合企业会计准则的相关规定。

同时涉及自研和对外提供药品研发服务的项目，相关的成本需要在自研项目和药品研发服务成本之间进行划分，而非统一进行成本核算，具有合理性。

(3) 基于发行人自身内控和成本费用核算的角度，均分的会计处理方法具有合理性

发行人在进行药品研发过程中，无论该款药品拟中美双报，还是仅在中国地区申报，为使得质量标准符合药品监管部门的要求，发行人内部设定药学和临床方案时，均会参考国内外申报规则中较严格的标准制定试验计划，因此针对同一款药品的研究内容及具体要求，中美两地申报的仿制药项目在临床前阶段和临床试验阶段基本一致。因此在同一标准下以同一套数据作为申报基础时，前述阶段存在公摊费用，且采用均分原则具有合理性。

发行人具有健全的内控体系，能够清晰准确核算管线推进过程中的领料、工时记录、间接费用等关键内容，能够准确识别研发过程中的公摊费用以及差异化费用。针对中美管线差异化部分，发行人单独建项分别核算，以真实反映实际成本；针对中美管线的公摊费用部分，由于初始标准和具体研发内容存在一致性，通过均分的原则进行核算，能更合理的反映中美管线的共同受益的情况。

综上，发行人自有产品和其他业务重合的情况下，相关会计处理方法亦能真实且准确反映研发支出和服务成本，同时更好的帮助发行人实现财务经营管理，均分原则的会计处理方法具有合理性。

(二) 自有产品研发和其他业务的开展主体、人员和资产情况，是否存在交叉情形

自有产品和其他业务重合的药品管线的开展以发行人作为主体进行，各子公司进行协助，人员和关键设备投入均存在交叉的情形。但发行人在财务核算时，单独立项、单独管理，发行人具有健全的内控体系，能够清晰准确核算管线推进过程中的领料、工时记录、间接费用等关键内容，因此不存在成本和研发混同的情形。

二、中介机构核查程序及结论：

（一）请保荐机构、申报会计师核查发行人自有产品和其他业务重合情况下成本与研发费用归集的准确性，并发表明确意见

1、核查过程

（1）检查了发行人与研发活动及药品研发服务活动相关的内部控制制度，了解、评估并测试了发行人对研发费用的确认和计量、对药品研发服务成本的确认和计量相关的关键内部控制的设计与执行有效性；

（2）检查了自研项目和药品研发服务项目的立项文件，并与发行人进行访谈，了解自研项目和药品研发服务项目的研发要求以及研发难度，将自有产品和其他业务的立项目的和进展，与相关临床服务进度相匹配。从而检查并测算临床试验费在自有产品与药品研发服务中分配的合理性；

（3）获取了各年度研发投入及药品研发服务成本明细账，将其核对至总分分类账；抽样检查明细账中费用的支持性文件，如合同、发票、付款单据，核对发生的研发费用和药品研发服务成本归集范围是否恰当，发生是否真实，是否与相关研发活动切实相关；

（4）对于可明确区分自研或药品研发服务成本的费用明细，检查研发费用中各项目的归集准确性，包括领用部门及领用项目的签署记录等；对于需按工时分摊确认的研发投入费用，检查按工时汇总表在自研、药品研发服务各项目之间分配的准确性；对于需要公摊的研发投入，检查费用性质，验证平均分配的项目是否均为收益项目，对平均分配的研发投入金额进行重新计算，以验证分配金额准确性。

2、核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

报告期内，发行人自有产品和其他业务重合情况下，成本与研发费用的归集准确。

问题 7.关于其他

7.1

根据首轮问询回复及申报材料，报告期内，发行人曾发生辛伐他汀胶囊产品召回事项，合计召回 10,009 盒产品。

请发行人说明：结合相关法律法规规定或其他客观依据，说明上述产品召回是否属于重大违法违规行为。

请发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

力卓药业于报告期内曾召回辛伐他汀胶囊药品，该事项不属于重大违法违规行为。具体如下：

（一）主动召回辛伐他汀胶囊（批号 190201）事项的相关情况

2019 年 11 月，因力卓药业在留样产品辛伐他汀胶囊（批号 190201）自查中发现有缺粒现象，本着对产品负责的原则，力卓药业对该批产品进行了主动召回。根据《辛伐他汀胶囊 190201 批召回情况总结》，该批次产品原计划应召回总数为 15,526 盒。召回过程中，力卓药业实际召回 10,009 盒该批次产品；剩余 5,517 盒已销售完毕的产品未召回，该等产品未发现存在质量问题，也未发生消费者的投诉情况，未对公司带来其他负面影响。根据力卓药业的退回产品处理意见表、退货产品台账、不合格品台账、危险废物台账记录表及发行人的说明，力卓药业该批次合计召回的 10,009 盒产品均予以销毁处理。根据《药品召回计划表》及福建省药品监督管理局厦门药品稽查办公室出具的说明，前述召回属于三级召回。

（二）相关法律法规的规定

1、科创板关于重大违法违规的规定

根据《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十三条的相关规定，最近3年内，发行人应不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为。

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（一）》第3问的相关规定，发行人在国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域，存在以下违法行为之一的，原则上视为重大违法行为：被处以罚款等处罚且情节严重；导致严重环境污染、重大人员伤亡、社会影响恶劣等。有以下情形之一且中介机构出具明确核查结论的，可以不认定为重大违法：违法行为显著轻微、罚款数额较小；相关规定或处罚决定未认定该行为属于情节严重；有权机关证明该行为不属于重大违法。但违法行为导致严重环境污染、重大人员伤亡、社会影响恶劣等并被处以罚款等处罚的，不适用上述情形。

2、药品召回相关法律法规的规定

《药品召回管理办法》第三条规定，药品召回是指：药品生产企业按照规定的程序收回已上市销售的存在安全隐患的药品。

《药品召回管理办法》第十四条规定，根据药品安全隐患的严重程度，药品召回分为：①一级召回：使用该药品可能引起严重健康危害的；②二级召回：使用该药品可能引起暂时的或者可逆的健康危害的；③三级召回：使用该药品一般不会引起健康危害，但由于其他原因需要收回的。

《药品召回管理办法》第二十九条规定，药品监督管理部门确认药品生产企业因违反法律、法规、规章规定造成上市药品存在安全隐患，依法应当给予行政处罚，但该企业已经采取召回措施主动消除或者减轻危害后果的，依照《行政处罚法》的规定从轻或者减轻处罚；违法行为轻微并及时纠正，没有造成危害后果的，不予处罚。

（三）力卓药业上述主动召回辛伐他汀胶囊药品的事项不属于重大违法违规行为

《药品召回管理办法》第十四条规定，三级召回属于使用该药品一般不会引起健康危害，但由于其他原因需要收回的情形。力卓药业主动召回辛伐他汀胶囊药品系因为在自查中发现有由于操作人员失误造成的缺粒现象，并非因为药品的质量问题。

2022年9月28日，福建省药品监督管理局厦门药品稽查办公室就力卓药业前述主动召回辛伐他汀胶囊药品事项出具说明如下：“经查，前述召回系三级召回，属于药品安全隐患严重程度最低的情况。力卓药业已对主动召回后的产品进行了销毁处理，并已按规定向我单位汇报相关情况。前述事件没有造成危害后果，力卓药业不存在重大违法违规行为，不会因前述事件被处以行政处罚。”

截至本回复意见出具之日，力卓药业未因前述产品召回事项发生任何诉讼纠纷。

综上所述，力卓药业报告期内曾主动召回辛伐他汀胶囊药品的事项不属于重大违法违规行为。

二、中介机构核查程序及结论：

（一）请发行人律师核查并发表明确意见

1、核查过程

（1）检索《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》等科创板有关重大违法行为认定的相关规定、《药品召回管理办法》等有关药品召回事项的相关法律法规；

（2）查阅力卓药业药品召回的召回报告；

（3）查阅召回产品的退回产品处理意见表、退货产品台账、不合格品台账、危险废物台账记录表等相关文件；

（4）查阅福建省药品监督管理局厦门药品稽查办公室出具的说明；

（5）查询中国裁判文书网、中国仲裁网、中国执行信息公开网、厦门法院

网；

(6) 查阅发行人出具的说明。

2、核查意见

经核查，发行人律师认为：

力卓药业报告期内曾主动召回辛伐他汀胶囊药品的事项不属于重大违法违规行为。

7.2

根据首轮问询回复，力卓药业尚未向南方医院支付完全氟丙烷人血白蛋白微球注射剂的全部技术转让费。

请发行人说明：尚未完全支付上述技术转让费的背景和原因，对公司相关产品和技术权利的影响，是否存在纠纷或潜在纠纷。

请发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

一、发行人说明：

(一) 尚未完全支付上述技术转让费的背景和原因

根据力卓药业与南方医院签署的《药品生产技术转让合同补充协议》以及南方医院出具的《说明函》，截至报告期末，力卓药业已累计支付技术转让费 658.83 万元，尚需支付的余款共计 1,709.17 万元应根据全氟丙烷人血白蛋白微球产品的销售量支付，按每销售一支该产品支付 17 元计算，每年结算两次；无论销售情况如何，力卓药业最晚应在 2023 年 12 月 31 日前向南方医院支付余款中的 909.17 万元，在 2024 年 12 月 31 日前支付余款中的 400 万元，在 2025 年 12 月 31 日前支付余款中的 400 万元。

力卓药业未完全支付技术转让费系由于尚未达到双方约定的完全支付技术转让费的节点；自与南方医院合作至今，力卓药业均按协议约定的节点按进度支

付相关技术转让费，不存在违约的情形。

（二）力卓药业未完全支付技术转让费对公司相关产品和技術权利的影响，发行人及其子公司与南方医院不存在纠纷或潜在纠纷

根据力卓药业与南方医院签署的关于全氟丙烷人血白蛋白微球产品及技术转让的相关协议以及南方医院出具的《说明函》，力卓药业有权就该新药产品的销售相关的非技术性转让事项进行对外合作，但在力卓药业支付完全部技术转让费后，力卓药业才有权将药品技术对外转让。因此，力卓药业未支付完全部技术转让费将限制力卓药业对外转让全氟丙烷人血白蛋白微球药品技术。

截至本回复意见出具之日，力卓药业没有将全氟丙烷人血白蛋白微球药品技术对外转让的计划。发行人及其子公司与南方医院不存在纠纷或潜在纠纷。

二、中介机构核查程序及结论：

（一）请发行人律师核查并发表明确意见

1、核查过程

（1）查阅力卓药业与南方医院签署的关于全氟丙烷人血白蛋白微球产品及技术转让的相关协议；

（2）查阅南方医院出具的《说明函》；

（3）查阅发行人出具的说明；

（4）查询中国裁判文书网、中国仲裁网、中国执行信息公开网、企查查等网站以及厦门市中级人民法院、福建省市场监督管理局（知识产权局）、厦门市市场监督管理局（知识产权局）等单位网站的公示信息。

2、核查意见

经核查，发行人律师认为：

力卓药业尚未支付全部技术转让费系由于尚未达到双方约定的完全支付技术转让费的节点，此事项导致的前述技术转让限制对发行人的生产经营不会造成实质性不利影响；截至本回复意见出具之日，发行人及其子公司与南方医院不存

在纠纷或潜在纠纷。

7.3

根据首轮问询回复及申报材料，发行人在 2015 年 3 月和 11 月存在资本公积转增股本的情形，转增股本的资本公积来源于前期股东以货币形式溢价投资，因为转增股本时未履行评估程序。

请发行人说明：（1）资本公积转增股本前，公司资本公积的具体构成以及是否履行验资程序；（2）转增股本前，公司的经营状况及留存收益，所有者权益的评估值是否大于账面值。

请保荐机构、发行人律师核查并说明核查程序、核查依据及核查结论。

问题回复：

一、发行人说明：

（一）资本公积转增股本前，公司资本公积的具体构成以及是否履行验资程序

2015 年 3 月，力品有限的实收资本由 337.08 万元增加至 1,000 万元，新增的实收资本 662.92 万元系以资本公积转增。

2015 年 11 月，力品有限的实收资本由 1,125 万元增加至 3,375 万元，其中，375 万元为货币出资，其余 1,875 万元系以资本公积转增。

力品有限上述用于转增实收资本的资本公积均来源于前期股东以货币形式对力品有限增资而形成的溢价，具体构成如下：

单位：万元

时间	2015 年 3 月转增实收资本	2015 年 11 月转增实收资本
资本溢价	762.92	1,975.00
其他资本公积	-	-
合计	762.92	1,975.00

力品有限设立之日起至 2015 年 11 月，根据历次增资验资机构出具的验资报

告，力品有限的资本公积—股本溢价的形成及演变情况如下：

单位：万元

项目	时间	认购的 增资款	计入实收 资本	计入资本 公积—股 本溢价	资本公积—股 本溢价余额	验资报告编号
公司设立	2012年11月	300.00	300.00	-	-	厦信贤会验字[2012]第131号、厦信贤会验字[2013]第071号、厦信贤会验字[2013]第138号
第一次增资	2014年5月	800.00	37.08	762.92	762.92	厦门永大所验字（2014）第AY033号
第二次增资 及第一次资本公 积转增实收资本	2015年3月	-	662.92	-	100.00	夏天琿会所（2015）变验 字第X018号
第三次增资	2015年9月	2,000.00	125.00	1,875.00	1,975.00	厦泓正所验YZ字[2015]第 0127号
第二次资本公积 转增实收资本	2015年11月	-	1,875.00	-	100.00	厦泓正所验YZ字（2015） 第0148号

综上所述，在2015年3月和11月转增实收资本的资本公积均来源于前期股东以货币形式对力品有限增资而形成的溢价，均履行了验资程序。

（二）转增股本前，公司的经营状况及留存收益，所有者权益的评估值是否大于账面值

资本公积转增实收资本前，力品有限正处于融资发展阶段，留存收益为负。

根据厦门天琿联合会计师事务所出具的夏天琿会所（2015）变验字第X018号《验资报告》和厦门泓正会计师事务所有限公司出具的厦泓正所验YZ字（2015）第0148号《验资报告》，力品有限2015年3月及11月两次资本公积转增实收资本前后，所有者权益变动情况如下：

单位：万元

所有者权益项目	2015年3月转增实收资本		2015年11月转增实收资本	
	变更前余额	变更后余额	变更前余额	变更后余额
实收资本	337.08	1,000.00	1,125.00	3,375.00
资本公积	762.92	100.00	1,975.00	100.00
盈余公积	0.00	0.00	6.94	6.94

未分配利润	-204.63	-204.63	-119.61	-119.61
所有者权益合计	895.37	895.37	2,987.33	3,362.33

2015年3月19日转增实收资本过程中,力品有限的所有者权益未发生变动;2015年11月3日转增实收资本过程中,所有者权益的增加来自于2015年11月Ying Ye的375万元货币出资。

根据当时适用的《中华人民共和国公司法》第二十七条的规定,股东可以用货币出资,也可以用非货币财产作价出资,但对作为出资的非货币财产应当评估作价。上述用于转增实收资本的资本公积均来源于前期股东以货币形式对公司投资而形成的溢价,力品有限上述资本公积转增实收资本时无需履行评估程序。

二、中介机构核查程序及结论:

(一) 请保荐机构、发行人律师核查并说明核查程序、核查依据及核查结论

1、核查过程

(1) 查阅力品有限资本公积转增实收资本前历次增资的记账凭证、验资报告;

(2) 查阅与资本公积转增实收资本有关的股东会决议文件、股东大会决议文件;

(3) 查阅有关资本公积转增实收资本的发行人工商档案;

(4) 查阅发行人的说明。

2、核查意见

经核查,保荐机构及发行人律师认为:

(1) 在2015年3月和11月资本公积转增实收资本前,公司资本公积均来源于公司历次货币增资形成的股本溢价,均履行了验资程序;

(2) 在2015年3月和11月资本公积转增实收资本前,力品有限正处于融资发展阶段,留存收益为负。上述用于转增实收资本的资本公积均来源于前期股

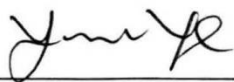
东以货币形式对公司投资而形成的溢价，力品有限上述资本公积转增实收资本时无需履行评估程序。

保荐机构总体核查意见：

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。

（本页无正文，为力品药业（厦门）股份有限公司《关于力品药业（厦门）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》之签章页）

董事长签字：



Ying Ye



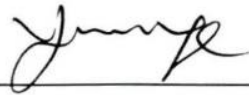
力品药业（厦门）股份有限公司

2023年 01 月 04 日

声明

本人已认真阅读力品药业(厦门)股份有限公司本次问询函回复的全部内容,确认回复内容真实、准确、完整,不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏,并承担相应法律责任。

董事长签字:



Ying Ye

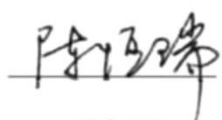


力品药业(厦门)股份有限公司

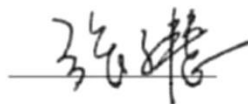
2023年01月04日

（本页无正文，为海通证券股份有限公司《关于力品药业（厦门）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》之签章页）

保荐代表人：



陈恒瑞



张子慧

保荐机构董事长签名：



周 杰



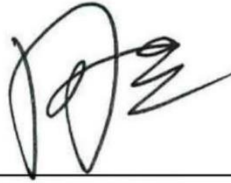
海通证券股份有限公司

2023年1月4日

声 明

本人已认真阅读力品药业（厦门）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



2023年1月4日