# 关于北京华昊中天生物医药股份有限公司
# 首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的
# 审核问询函的回复

保荐机构（主承销商）

北京市朝阳区建国门外大街 1 号国贸大厦 2 座 27 层及 28 层

**上海证券交易所：**

贵所于 2022 年 7 月 24 日出具的《关于北京华昊中天生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）[2022]335 号）（以下简称“问询函”）已收悉。北京华昊中天生物医药股份有限公司（简称“华昊中天”、“公司”、“发行人”）与保荐机构中国国际金融股份有限公司（简称“保荐机构”）、发行人律师北京德恒律师事务所（简称“发行人律师”）和申报会计师毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙）（简称“会计师”、“申报会计师”）等相关各方对审核问询函所列问题进行了逐项落实、核查，现回复如下（以下简称“本回复”），请予审核。

除另有说明外，本回复中的简称或名词的释义与《北京华昊中天生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》（申报稿）（以下简称“招股说明书”）中的含义相同。

| | |
|---|---|
| 审核问询函所列问题 | **黑体（加粗）** |
| 对问询函所列问题的回复 | 宋体 |
| 对招股说明书的修改、补充 | **楷体（加粗）** |

在本问询函回复中，若合计数与各分项数值相加之和在尾数上存在差异，均为四舍五入所致。

# 目录

目录 ..... 2
问题 1. 关于核心产品优替德隆注射液 ..... 3
问题 2. 关于优替德隆适应症拓展和新剂型研发 ..... 37
问题 3. 关于核心技术先进性 ..... 47
问题 4. 关于核心技术来源 ..... 62
问题 5. 关于收入 ..... 76
问题 6. 关于控制权 ..... 101
问题 7. 关于历史沿革和主要人员变动 ..... 130
问题 8. 关于生产与存货 ..... 151
问题 9. 关于采购和成本 ..... 168
问题 10. 关于北京北进缘 ..... 182
问题 11. 关于股份支付 ..... 191
问题 12. 关于研发活动和研发费用 ..... 209
问题 13. 关于期间费用 ..... 228
问题 14. 关于尚未盈利 ..... 241
保荐机构关于发行人回复的总体意见 ..... 253

**问题 1. 关于核心产品优替德隆注射液**

**根据招股说明书和公开信息，1）发行人核心产品优替德隆注射液已于 2021 年 3 月获批上市，联合卡培他滨用于治疗既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物；2）根据卫健委乳腺癌诊疗指南，与优替德隆并列的药物包括蒽环类、紫杉类、抗代谢药以及非紫杉类微管形成抑制剂等类型在内的十多种药物；3）优替德隆注射液属于微管类抑制剂。微管抑制剂临床使用中需要预处理，以避免过敏反应，因此普遍存在安全性、便利性和患者依从性较差的问题；4）主管部门 2018 年 3 月受理优替德隆上市申请；5）发行人数项化合物及其制备方法和用途专利目前即将到期，发行人未说明产品与专利之间的对应关系；6）优替德隆具有能够通过血脑屏障的优点，对防治脑转移和原发性脑肿瘤可能具有良好的效果。**

**请发行人说明：（1）结合乳腺癌不同分型、分期情况，说明优替德隆注射液在中美两国乳腺癌治疗路径中的定位，处于同一治疗定位已上市和在研药品情况，包括但不限于名称、数量、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用、销售情况，并阐述不同治疗方法的运用情况和市场竞争格局；（2）卡培他滨，以及蒽环类或紫杉类药物在乳腺癌治疗中的运用情况，是否属于乳腺癌临床治疗中广泛运用、可及性较高的药物，对优替德隆注射液临床运用的影响；（3）抗体偶联物、抗体类药物等新疗法上市对优替德隆商业开拓的影响；（4）优替德隆注射液的使用方法，是否需要进行预处理，相对于其他疗法在便利性、安全性和患者依从性方面的差异；（5）优替德隆注射液的药品审评情况，审评时间较长的背景和原因，主管部门对优替德隆的主要审评意见；（6）优替德隆注射液对应的专利情况，是否存在化合物等主要专利即将到期的情形，上述专利到期后其他专利对优替德隆注射液的保护范围和保护力度，短期内是否面临仿制药上市的情形；（7）优替德隆具有能够通过血脑屏障等优点是否具有充分明确的临床研究依据；（8）结合上述问题，进一步说明优替德隆注射液相对竞品的优劣势、潜在临床需求和市场空间，并根据实际情况充分揭示相关风险。**

**请保荐机构对发行人主要业务或产品市场空间大以及相关信息披露等进行审慎核查，并发表明确意见**

**回复：**

一、请发行人说明

**（一）结合乳腺癌不同分型、分期情况，说明优替德隆注射液在中美两国乳腺癌治疗路径中的定位，处于同一治疗定位已上市和在研药品情况，包括但不限于名称、数量、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用、销售情况，并阐述不同治疗方法的运用情况和市场竞争格局**

**1、结合乳腺癌不同分型、分期情况，说明优替德隆注射液在中美两国乳腺癌治疗路径中的定位**

（1）乳腺癌治疗分期介绍

根据中美权威乳腺癌诊疗指南（《CSCO 乳腺癌诊疗指南 2022》（以下简称“CSCO 指南”）和《NCCN 乳腺癌临床实践指南 2022》（以下简称“NCCN 指南”）），乳腺癌治疗分期情况如下：

1）中美两国临床实践中对于乳腺癌的临床分期均基于美国癌症联合委员会（AJCC）的《AJCC 癌症分期手册》，对乳腺癌初诊及术后患者根据 T（肿瘤大小）、N（局部淋巴结转移）、M（远处转移）三个因素的情况，进行临床或病理系统评估和分期；

2）按照临床或病理系统评估和分期的综合情况，乳腺癌总体可划分为 0、I、II、III、IV 期。其中 IV 期主要根据有无癌症远处转移情况（即 M 因素）而划分，IV 期与复发性乳腺癌可合称为晚期乳腺癌。早中期阶段（0 期至 III 期）治疗以手术为核心，晚期乳腺癌治疗以全身系统性治疗为核心手段。

（2）乳腺癌治疗分子分型介绍

中美两国的乳腺癌治疗分子分型的划分方式基本一致，都以人类表皮生长因子受体 2（HER2）和激素受体（HR，包括雌激素受体（ER）及孕激素受体（PR））两类分子表型（阴性或阳性）进行分子分型，主要可分为四类：1）ER/PR 阳性，HER2 阴性；2）ER/PR 阳性，HER2 阳性；3）ER/PR 阴性，HER2 阳性；4）ER/PR 阴性，HER2 阴性。

（3）优替德隆注射液在中美两国乳腺癌治疗路径中的定位

中美两国乳腺癌治疗路径均结合分期及分子分型设定，差异主要体现在治疗路径的逻辑组织架构（例如，CSCO 指南将 HER2 阳性的方案作为一类，而 NCCN 指南直接以 HR 和 HER2 是否阳性进行组合得到 4 种分子分型）及临床获批推荐药品选择上。中

美两国乳腺癌临床治疗路径的情况如下：

1）早中期阶段乳腺癌治疗路径及优替德隆注射液治疗定位

早中期阶段乳腺癌（0、I、II、III 期）以手术治疗为核心治疗手段，通常会先后运用新辅助药物治疗、手术或放疗、辅助药物治疗等方法，并根据分子分型选择不同用药方案，具体如下：

<table>
<tr><th>治疗步骤</th><th>治疗路径</th><th colspan="2">治疗分类</th><th>治疗方案</th><th>治疗用药选择</th></tr>
<tr><td rowspan="4">1</td><td rowspan="4">新辅助治疗</td><td colspan="2">HER2 阳性患者</td><td>抗 HER2 靶向治疗联合化疗</td><td>以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案与 HER2 单抗联用</td></tr>
<tr><td rowspan="2">HER2 阴性且 ER/PR 阳性患者</td><td>适用新辅助化疗患者</td><td>含蒽环类和紫杉类药物的联合化疗方案</td><td>以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案；其他化疗方案</td></tr>
<tr><td>新辅助化疗不适合或不敏感、暂时不适合手术或无须即刻手术的激素依赖型患者</td><td>内分泌治疗</td><td>芳香化酶抑制剂等</td></tr>
<tr><td colspan="2">ER/PR 及 HER2 均为阴性患者</td><td>联合化疗</td><td>以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案；其他化疗方案</td></tr>
<tr><td>2</td><td>手术、放疗</td><td colspan="4">手术治疗是指主要通过切除体内的肿瘤治疗癌症的方法<br>放射疗法是指利用高能射线照射来杀灭癌细胞的癌症治疗方法</td></tr>
<tr><td rowspan="3">3</td><td rowspan="3">辅助治疗</td><td colspan="2">HER2 阳性患者</td><td>抗 HER2 靶向治疗联合化疗</td><td>以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案与 HER2 单抗联用</td></tr>
<tr><td colspan="2">HER2 阴性且 ER/PR 阳性患者</td><td>内分泌治疗或内分泌治疗联合化疗</td><td>芳香化酶抑制剂等内分泌治疗药物或联合化疗方案</td></tr>
<tr><td colspan="2">ER/PR 及 HER2 均为阴性患者</td><td>联合化疗</td><td>以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案；其他化疗方案</td></tr>
</table>

注：中美临床指南中，具体治疗用药选择因药物可及性（受上市时间及价格等因素影响）存在差异
资料来源：中国临床肿瘤协会（CSCO）、美国国立综合癌症网络（NCCN）、弗若斯特沙利文分析

新辅助治疗是指在根治性外科治疗之前使用的全身性治疗，以期实现肿瘤降期，提升治疗效果。对于可手术的早中期乳腺癌患者，新辅助治疗具有较大的临床需求。中美两国对乳腺癌新辅助治疗路径的划分方式相似。由上表可知，蒽环类、紫杉类等化疗药物的单药和联用方案是乳腺癌新辅助治疗的重要治疗手段。

辅助治疗是指手术治疗后的全身系统性治疗。根据肿瘤病理学特征，采用辅助治疗能够降低肿瘤复发概率，进一步提升癌症患者治疗效果。

发行人已获得境内临床试验批件，正在开展 HER2 阴性乳腺癌患者新辅助治疗的 III 期临床试验，若后续上市申请能成功获批，优替德隆注射液将能够适用于境内该分子分

型乳腺癌患者早中期阶段的治疗中。

2）晚期乳腺癌治疗路径及优替德隆注射液治疗定位

晚期（复发及 IV 期）乳腺癌使用全身系统性治疗为核心手段，根据分子分型分别选择系统的用药方案，涵盖化疗、靶向、免疫等治疗方法。对于中美不同分子分型晚期乳腺癌患者的推荐用药方案及优替德隆治疗定位概括如下：

| 分子分型 | 推荐用药方案[注1] | | | 推荐用药方案中优替德隆治疗定位[注2] |
|---|---|---|---|---|
| ER/PR 阳性，HER2 阴性 | 内分泌+靶向+化疗 | 一线治疗 | 单用：内分泌治疗<br>联用：细胞周期靶向治疗+内分泌治疗 | 未进入推荐用药方案 |
| | | 二线及后线治疗 | 其他内分泌治疗+靶向治疗，后线解救化疗方案主要包括蒽环类、微管类及抗代谢类 | 可在获批适应症下用于化疗方案 |
| ER/PR 阳性，HER2 阳性 | 内分泌+靶向+化疗 | 一线治疗 | 单用：内分泌治疗<br>联用：内分泌治疗+HER2 靶向治疗 | 未进入推荐用药方案 |
| | | 二线及后线治疗 | 其他内分泌治疗+靶向治疗，后线解救化疗方案主要包括蒽环类、微管类及抗代谢类 | 可在获批适应症下用于化疗方案 |
| ER/PR 阴性，HER2 阳性 | 靶向治疗+化疗 | 一线治疗 | HER2 靶向治疗+微管类/抗代谢类/其他化疗 | 可在获批适应症下用于化疗方案 |
| | | 二线及后线治疗 | HER2 靶向治疗+抗代谢类、TKI 靶向药+化疗 | 可在获批适应症下用于化疗方案 |
| ER/PR 阴性，HER2 阴性 | 化疗及联合用药方案 | 一线治疗 | 单用：蒽环类、微管类、抗代谢类<br>联用：微管类与抗代谢类、铂类等联用 | 可在获批适应症下用于化疗方案 |
| | | 二线治疗 | 单用：抗代谢类、微管类<br>联用：含铂+其他化疗、化疗+抗血管靶向药、微管类+其他化疗 | 可在获批适应症下用于化疗方案 |

注 1：具体治疗用药选择因药物可及性存在差异

注 2：优替德隆获批适应症为“联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物”，未限定患者分子分型及治疗阶段，可用于晚期乳腺癌患者一线、二线及后线化疗方案，此处仅结合推荐用药指南标注推荐使用阶段，不代表实际临床使用情况

资料来源：中国临床肿瘤协会、美国国立综合癌症网络、弗若斯特沙利文分析

中美晚期乳腺癌患者治疗路径中，化疗是各分子分型晚期乳腺癌患者的前线或后线治疗选择，常用蒽环类、微管类及抗代谢类等化疗药物。然而，化疗药物长期用药后患者往往会对这些药物产生耐药或不耐受，从而进入晚期或后线化疗，临床治疗中对耐药性弱、疗效好、安全性高的化疗药物存在较大需求。

优替德隆注射液属微管抑制剂类化疗药物，在中美晚期乳腺癌治疗路径中，境内晚期乳腺癌适应症已获批，后续若美国临床试验成功开展并获批上市，将可用于中美晚期乳腺癌患者的化疗用药方案。根据获批适应症，优替德隆注射液在晚期乳腺癌患者的治

疗中可用于各分子分型既往接受过蒽环类或紫杉类治疗的晚期乳腺癌患者的一线、二线及后线化疗：若患者在早中期治疗中曾用过蒽环类或紫杉类药物，则可以在晚期阶段的一线及后线化疗中直接使用；若患者在晚期阶段之前未使用过蒽环类或紫杉类药物，则优替德隆注射液需于患者使用蒽环类或紫杉类药物后，用于二线及后线化疗。临床用药时，除已获批适应症外，亦将结合推荐用药指南对不同治疗方法进行用药顺序的调整。

**2、处于同一治疗定位已上市和在研药品情况，包括但不限于名称、数量、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用、销售情况，并阐述不同治疗方法的运用情况和市场竞争格局**

（1）处于同一治疗定位已上市药品的名称、靶点、上市时间、纳入医保情况及年治疗费用、销售情况

1）中国市场处于同一治疗定位已上市药品情况

境内已获批上市治疗乳腺癌的与优替德隆注射液处于同一治疗定位的主要化疗药物情况如下：

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别[注2] | 是否可用于新辅助治疗 | 首次上市时间[注3] | 国家医保目录 | 规格 | 2022年价格（元，含税）[注4] | 用法用量 | 年治疗费用（万元）[注5] | 2021年销售额（亿元，含税）[注6] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 多西他赛注射液 | 原研 | 赛诺菲 | 微管抑制剂 | 是 | 1997 | 乙类 | 0.5ml:20mg | 910-1,300 | 75mg/m$^2$，每三周一次 | 4.37-6.24 | ~30 |
| | 仿制 | 江苏恒瑞 | | | 2002 | | 1ml:20mg 等规格 | 23-980 | | 0.11-4.70 | |
| | | 齐鲁制药 | | | 2003 | | | | | | |
| | | 奥赛康药业 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 北京东方协和 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 深圳万乐 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 上海医药 | | | 2008 | | | | | | |
| | | 辰欣药业 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 北京协和药厂 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 深圳海王 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 扬子江药业 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 湘北威尔曼 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 太极集团 | | | 2010 | | | | | | |
| | | 上海创诺 | | | 2011 | | | | | | |

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别[注2] | 是否可用于新辅助治疗 | 首次上市时间[注3] | 国家医保目录 | 规格 | 2022年价格（元，含税）[注4] | 用法用量 | 年治疗费用（万元）[注5] | 2021年销售额（亿元，含税）[注6] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 丹东医创 | | | 2011 | | | | | | |
| | | 美大康佳乐 | | | 2012 | | | | | | |
| | | 哈尔滨莱博通 | | | 2015 | | | | | | |
| | | 北京双鹭 | | | 2016 | | | | | | |
| | | 广东星昊 | | | 2017 | | | | | | |
| | | 正大天晴 | | | 2018 | | | | | | |
| | | 四川汇宇 | | | 2019 | | | | | | |
| 紫杉醇注射液 | 原研 | 百时美施贵宝 | | 是 | 1996 | 甲类 | 5ml:30mg 等规格 | 489-680 | 175mg/$m^2$，每三周一次 | 3.91-5.44 | ~10 |
| | 仿制 | 赫升瑞 | | | 1998 | | | 320-639 | | 2.39-5.04 | |
| | | 海口市制药厂 | | | 1998 | | | 30-169 | | 0.24-1.36 | |
| | | 北京协和药厂 | | | 1998 | | | | | | |
| | | 太极集团 | | | 1999 | | | | | | |
| | | 上海医药 | | | 2002 | | | | | | |
| | | 奥赛康药业 | | | 2004 | | | | | | |
| | | 深圳海王 | | | 2004 | | | | | | |
| | | 山西振东 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 深圳万乐 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 重庆莱美 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 辰欣药业 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 哈药集团 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 哈尔滨三联 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 山西普德 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 贵州汉方 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 扬子江药业 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 瀚晖制药 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 海南卓泰 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 湘北威尔曼 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 海南紫杉园 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 悦康药业 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 通辽市华邦药业 | | | 2006 | | | | | | |

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别[注2] | 是否可用于新辅助治疗 | 首次上市时间[注3] | 国家医保目录 | 规格 | 2022年价格（元，含税）[注4] | 用法用量 | 年治疗费用（万元）[注5] | 2021年销售额（亿元，含税）[注6] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 海口奇力 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 黑龙江福和制药 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 北京双鹭 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 海南新世通 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 无锡紫杉药业 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 海南全星 | | | 2008 | | | | | | |
| | | 上海创诺 | | | 2010 | | | | | | |
| | | 上海上药新亚 | | | 2011 | | | | | | |
| | | 四川汇宇 | | | 2020 | | | | | | |
| 酒石酸长春瑞滨注射液 | 原研 | 皮尔法伯 | | 否 | 2000 | 乙类 | 1ml:10mg 等规格 | 284 | 25-30mg/$m^2$，在第1、8天各给药一次，21天为一周期 | 3.40 | ~4 |
| | 仿制 | 翰森制药 | | | 2004 | | | 55-148 | | 0.66-1.77 | |
| | | 山西普德 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 杭州民生 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 云南植物 | | | 2005 | | | | | | |
| | | 广州白云山 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 北京双鹭 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 江苏恒瑞 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 齐鲁制药 | | | 2004 | | | | | | |
| 酒石酸长春瑞滨软胶囊 | 原研 | 皮尔法伯 | | | 2014 | | 20mg | 773-850 | 80mg/$m^2$，每周一次，三周一疗程 | 12.98-14.28 | |
| | 仿制 | 江苏恒瑞 | | | 2006 | | | 140-167 | | 2.35-2.81 | |
| 注射用紫杉醇脂质体 | 原研 | 南京绿叶 | | 是 | 2003 | 乙类 | 30mg | 228 | 135-175 mg/$m^2$，每三周一次 | 1.64 | ~10 |
| 注射用紫杉醇（白蛋白结合型） | 原研 | 新基医药/百济神州 | | 是 | 2008 | 乙类 | 0.1g | NA[注7] | 260mg/$m^2$，每三周一次 | NA | ~50 |
| | 仿制 | 石药集团 | | | 2018 | | | 115-780 | | 0.46-3.12 | |
| | | 江苏恒瑞 | | | 2018 | | | | | | |
| | | 齐鲁制药 | | | 2019 | | | | | | |
| | | 湖南科伦 | | | 2020 | | | | | | |
| | | 浙江海正 | | | 2021 | | | | | | |
| | | 江苏康禾 | | | 2022 | | | | | | |

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别[注2] | 是否可用于新辅助治疗 | 首次上市时间[注3] | 国家医保目录 | 规格 | 2022年价格（元，含税）[注4] | 用法用量 | 年治疗费用（万元）[注5] | 2021年销售额（亿元，含税）[注6] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 甲磺酸艾立布林注射液 | 原研 | 卫材 | | 否 | 2019 | 乙类 | 2ml:1mg | 726 | 1.4mg/m$^2$，在第1、8天各一次，21天一个周期 | 3.48 | ~1 |
| 优替德隆注射液 | 原研 | 华昊中天 | | 否 | 2021 | 否 | 5ml:50mg | 2,960 | 30mg/m$^2$，每天一次，连续5天，21天为一周期 | 11.84 | ~0.8 |
| 卡培他滨片 | 原研 | 罗氏 | 抗代谢物 | 否 | 2000 | 乙类 | 0.5g* 12片等规格 | 264-330 | 1,250mg/m$^2$，每日2次，2周后停药一周 | 1.97-2.46 | ~15 |
| | 仿制 | 齐鲁制药 | | | 2012 | | | 23-65 | | 0.17-0.48 | |
| | | 江苏恒瑞 | | | 2013 | | | | | | |
| | | 正大天晴 | | | 2014 | | | | | | |
| | | 成都苑东 | | | 2020 | | | | | | |

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别[注2] | 是否可用于新辅助治疗 | 首次上市时间[注3] | 国家医保目录 | 规格 | 2022 年价格（元，含税）[注4] | 用法用量 | 年治疗费用（万元）[注5] | 2021 年销售额（亿元，含税）[注6] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 注射用盐酸吉西他滨 | 原研 | 礼来 | | | 1999 | | | 187-341 | | 2.99-5.45 | |
| | 仿制 | 江苏恒瑞 | | | 2002 | | | | | | |
| | | 山西普德 | | | 2002 | | | | | | |
| | | 哈尔滨誉衡 | | | 2006 | | | | | | |
| | | 湖北一半天 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 奥赛康药业 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 正大天晴 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 浙江海正 | | | 2009 | | | | | | |
| | | 辰欣药业 | | | 2011 | | | | | | |
| | | 哈药集团 | | 否 | 2011 | 乙类 | 0.2g 等规格 | 2-241 | 1,250mg/$m^2$，在第 1、8 天各一次，21 天一个周期 | 0.04-3.85 | ~20 |
| | | 齐鲁制药 | | | 2011 | | | | | | |
| | | 山东罗欣 | | | 2012 | | | | | | |
| | | 连云港杰瑞 | | | 2012 | | | | | | |
| | | 远大医药 | | | 2013 | | | | | | |
| | | 海南锦瑞 | | | 2016 | | | | | | |
| | | 山东新时代 | | | 2016 | | | | | | |
| | | 扬子江药业 | | | 2018 | | | | | | |
| | | 海南全星 | | | 2020 | | | | | | |
| | | 仁合熙德隆 | | | 2021 | | | | | | |

注 1：选取截至 2022 年 12 月 31 日相关产品已获得上市许可的主要公司列示
注 2：化疗药物不存在特异性靶点，以药物类别进行区分，下同
注 3：部分产品上市时间较早，此处为可追溯的最早获批时间
注 4：不同厂家各省市不同批次中标价差异较大，此处列示主要中标价区间范围；对于同一产品的的不同规格，已按照列示规格的单品有效成分含量对价格进行等比例换算
注 5：年治疗费用按患者平均体表面积 1.6$m^2$，每年 8 个治疗周期，不考虑赠药政策所测算
注 6：2021 年销售额为通用名下原研和仿制药的所有适应症销售额总和，系公开数据及市场调研测算，不局限于乳腺癌适应症
注 7：新基医药生产的原研注射用紫杉醇（白蛋白结合型）已被暂停进口销售
数据来源：NMPA，药智网，弗若斯特沙利文分析

2）美国市场处于同一治疗定位已上市药品情况

美国已获批上市治疗乳腺癌的与优替德隆注射液处于同一治疗定位的主要化疗药物情况如下：

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别 | 首次上市时间[注2] | 规格 | 2022 年价格（美元）[注3] | 用法用量 | 年治疗费用（万美元）[注3] | 2021 年销售额（亿美元） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 酒石酸长春瑞滨注射液 | 原研 | 皮尔法伯 | 微管抑制剂 | 1994 | 1ml:10mg | 41 | 25-30mg/m$^2$，在第 1、8 天各给药一次，21 天为一周期 | 0.49 | 未披露 |
| | 仿制 | Hikma | | 2003 | | 28 | | 0.33 | |
| | | Actavis Totwa | | 2009 | | | | | |
| | | 翰森 | | 2012 | | | | | |
| | | Dr. Reddy's | | 2013 | | | | | |
| 多西他赛注射液 | 原研 | 赛诺菲 | | 1996 | 1ml:20mg 等规格 | 610 | 75mg/m$^2$，每三周一次 | 2.93 | 未披露 |
| | 仿制 | Hospira | | 2011 | | 32 | | 0.15 | |
| | | Sun Pharm | | 2011 | | | | | |
| | | Accord Healthcare | | 2011 | | | | | |
| | | Sandoz | | 2011 | | | | | |
| | | Actavis | | 2013 | | | | | |
| | | Dr. Reddy's | | 2014 | | | | | |
| | | Shilpa | | 2015 | | | | | |
| | | 恒瑞 | | 2017 | | | | | |
| | | Ingenus | | 2017 | | | | | |
| | | Mylan Labs | | 2018 | | | | | |
| | | Meitheal | | 2018 | | | | | |
| | | Amneal | | 2018 | | | | | |
| | | Gland | | 2021 | | | | | |
| | | Eugia | | 2021 | | | | | |
| | | Hikma | | 2021 | | | | | |
| | | Meridian Labs | | 2022 | | | | | |
| 紫杉醇注射液 | 原研 | 百时美施贵宝 | | 1992 | 5ml:30mg 等规格 | 未披露 | 175mg/m$^2$，每三周一次 | NA | 未披露 |
| | 仿制 | Teva | | 2002 | | 18 | | 0.14 | |
| | | Hikma | | 2002 | | | | | |
| | | Hospira | | 2002 | | | | | |
| | | Fresenius Kabi USA | | 2006 | | | | | |
| | | Actavis Totowa | | 2009 | | | | | |
| | | Gland Pharma | | 2016 | | | | | |
| | | Accord Healthcare | | 2018 | | | | | |
| | | MSN | | 2020 | | | | | |

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别 | 首次上市时间[注2] | 规格 | 2022 年价格（美元）[注3] | 用法用量 | 年治疗费用（万美元）[注3] | 2021 年销售额（亿美元） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HBT Labs | | 2022 | | | | | |
| | | Alembic Pharmaceutical | | 2022 | | | | | |
| 注射用紫杉醇（白蛋白结合型） | 原研 | 新基 | | 2005 | 0.1g | 1,673 | 260mg/m$^2$，每三周一次 | 6.69 | 8.98 |
| 伊沙匹隆注射液 | 原研 | 百时美施贵宝 | | 2007 | 15mg 等规格 | 1,789 | 40mg/m$^2$，每三周一次 | 7.16 | 未披露 |
| 甲磺酸艾立布林注射液 | 原研 | 卫材 | | 2010 | 2ml:1mg | 1,374 | 1.4mg/m$^2$，在第 1、8 天各一次，21 天一个周期 | 6.60 | 美洲销售额约 1.23 亿美元[注5] |
| 卡培他滨片 | 原研 | 罗氏 | 抗代谢物 | 1998 | 0.5g*120 片等规格 | 5,719 | 1,250mg/m$^2$，每日 2 次，2 周后停药一周 | 4.27 | 未披露 |
| | 仿制 | Teva | | 2013 | | 578 | | 0.43 | |
| | | Rising | | 2014 | | | | | |
| | | Accord Healthcare | | 2015 | | | | | |
| | | Hikma | | 2016 | | | | | |
| | | Shilpa | | 2016 | | | | | |
| | | Alkem Labs | | 2017 | | | | | |
| | | MSN | | 2018 | | | | | |
| | | Eugia | | 2018 | | | | | |
| | | Sun Pharm | | 2019 | | | | | |
| | | Dr. Reddy's | | 2020 | | | | | |
| | | Reliance Life | | 2020 | | | | | |
| 注射用盐酸吉西他滨 | 原研 | 礼来 | | 1996 | 0.2g 等规格 | 164 | 1,250mg/m$^2$，在第 1、8 天各一次，21 天一个周期 | 2.63 | 未披露 |
| | 仿制 | Hospira | | 2010 | | 17 | | 0.28 | |
| | | Sun Pharm | | 2011 | | | | | |
| | | Teyro Labs | | 2011 | | | | | |
| | | Fresenius Kabi USA | | 2011 | | | | | |
| | | Dr. Reddy's | | 2011 | | | | | |
| | | Accord Healthcare | | 2011 | | | | | |
| | | Jiangsu Hansoh | | 2013 | | | | | |
| | | Gland Pharma | | 2016 | | | | | |
| | | Mylan Labs | | 2017 | | | | | |

| 通用名 | 原研/仿制 | 公司名[注1] | 类别 | 首次上市时间[注2] | 规格 | 2022 年价格（美元）[注3] | 用法用量 | 年治疗费用（万美元）[注3] | 2021 年销售额（亿美元） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Sagent Pharms | | 2018 | | | | | |
| | | Shilpa | | 2019 | | | | | |
| | | Meitheal | | 2020 | | | | | |
| | | Hikma | | 2021 | | | | | |

注 1：选取截至 2022 年 12 月 31 日相关产品上市许可证仍在存续期内的主要公司
注 2：部分产品上市时间较早，此处为可追溯的最早获批时间
注 3：价格选用 www.drugs.com 网站下所查询通用名价格
注 4：年治疗费用按患者平均体表面积 1.6m$^2$，每年 8 个治疗周期测算
注 5：卫材未披露艾立布林美国区域销售额，仅披露美洲地区 2022 年销售额，按照汇率换算后约为 1.23 亿美元
数据来源：FDA，弗若斯特沙利文分析

（2）处于同一治疗定位在研药品的名称、靶点、临床进展情况

1）中国处于同一治疗定位在研药品情况

新型分子结构的化疗药物研发难度较大，截至 2022 年 6 月 30 日，暂无乳腺癌适应症在研的具有新型分子结构的化疗药物在 NMPA 网站上公示，与优替德隆注射液处于同一治疗定位的境内在研产品主要为剂型改良型微管抑制剂，情况如下：

| 类别[注1] | 剂型 | 通用名/研究代码 | 公司 | 临床阶段 | 首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|---|
| 紫杉类 | 口服 | RMX3001/DHP107 | 海和药物[注2] | III | 2019/3/12 |
| | 注射 | 注射用紫杉肽 | 源生生物 | II | 2014/2/21 |
| | 注射 | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 万乐天翼 | II | 2015/5/11 |
| | 注射 | 注射用紫杉醇脂质体 | 上海天汇 | I | 2014/4/2 |
| | 注射 | 注射用多西他赛脂质体 | 金远药业 | I | 2018/10/17 |
| | 注射 | 注射用多西他赛聚合物胶束 | 凯茂生物 | I | 2019/3/25 |
| 长春花生物碱类 | 注射 | 注射用酒石酸长春氟宁浓溶液 | 皮尔法伯 | III | 2013/11/15 |
| | 注射 | 重酒石酸长春瑞滨注射用乳剂 | 北京扬新 | I | 2013/10/18 |
| | 注射 | 注射用硫酸长春新碱脂质体 | 思科药业 | I | 2014/1/13 |
| | 注射 | 注射用酒石酸长春瑞滨胶束 | 天方药业 | I | 2020/7/2 |

注 1：截至 2022 年 6 月 30 日
注 2：系从韩国大化制药引进
数据来源：NMPA，弗若斯特沙利文分析

2）美国处于同一治疗定位在研药品情况

截至 2022 年 6 月 30 日，美国与优替德隆注射液在乳腺癌适应症中处于同一治疗定位的化疗药物主要在研 III 期临床试验为已上市产品的剂型改良产品或类似物，具体情况如下：

| 类别[注1] | 剂型 | 通用名 | 公司 | 临床阶段 | 首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|---|
| 紫杉类 | 注射 | larotaxel | 赛诺菲 | III | 2004/4/22 |
| | 注射 | Genexol | Samyang | III | 2009/4/6 |
| | 注射 | SID530 | Sk Chemicals | III | 2009/7/2 |
| | 注射 | NK105 | 日本化药 | III | 2012/7/19 |
| | 口服 | Oraxol | Athenex | III | 2015/11/3 |
| | 注射 | EndoTAG-1 | SynCore | III | 2016/12/23 |
| | 口服 | Oral paclitaxel | 韩国大化 | II/III | 2017/10/20 |
| | 注射 | ANG1005 | AngioChem | III | 2018/8/3 |
| | 注射 | Nanosomal Docetaxel Lipid Suspension | Jina / Intas / Lambda | III | 2018/9/14 |
| | 注射 | Nanoxel M | Samyang | III | 2022/1/26 |
| 长春花生物碱类 | 注射 | 长春氟宁[注2] | 皮尔法伯 | III | 2010/3/23 |
| 拓扑酶抑制剂 | 注射 | NKTR-102 | Nektar | III | 2011/12/14 |

注 1：截至 2022 年 6 月 30 日
注 2：长春氟宁最早于 2009 年 EMA 获批治疗尿路上皮癌
数据来源：ClinicalTrials，弗若斯特沙利文分析

（3）阐述不同治疗方法的运用情况和市场竞争格局

在乳腺癌治疗领域，已上市化疗药物临床运用情况分析如下：

1）紫杉类、长春碱类和卡培他滨等化疗药物，均为获批上市和应用时间较早、可及性较高的临床常用化疗药物，基本已进入医保目录，广泛用于晚期乳腺癌一线及后线患者的单药治疗及联合用药方案中，是重要的化疗用药；其中，蒽环类、紫杉类药物的单药和联用方案亦是乳腺癌早中期阶段的重要治疗手段。此外，在紫杉醇注射液获批上市后，相继有紫杉醇脂质体、白蛋白紫杉醇等剂型改良型药物获批上市，丰富了患者对紫杉类药物的治疗选择；

2）为进一步提高乳腺癌患者的临床获益，应对耐药风险，具备新型分子结构的微管抑制剂化疗药物不断被研究和开发。伊沙匹隆注射液作为首个获批的埃坡霉素类抗肿瘤化疗药物，于 2007 年在美国获批上市，其临床试验中联合卡培他滨用药方案较卡培

他滨，表现出 PFS 获益（未表现出 OS 获益），但毒副作用较高，临床普及度不高，且未在中国获批；艾立布林具备新型分子结构，于 2010 年获批在美国上市，并于 2019 年在境内获批上市，适用于已使用过两种化疗方案（包括蒽环和紫杉类）的晚期乳腺癌患者，而临床试验中艾立布林单药治疗方案与卡培他滨比较，体现出非劣效的临床效果；

3）优替德隆注射液于 2021 年在境内上市，系境内首个获批的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，亦系艾立布林 2010 年于美国获批上市后中美唯一获批的具有新型分子结构的微管抑制剂类化疗药物；基于临床试验数据，优替德隆注射液联合卡培他滨治疗方案的 PFS 和 OS 体现出双获益，且安全性良好；基于联合用药及单药临床试验的研究文献，优替德隆注射液较伊沙匹隆、多西他赛、艾立布林及白蛋白紫杉醇等中美竞品表现出良好的疗效与安全性优势。优替德隆注射液获批适应症为“联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物”，由于蒽环类及紫杉类药物亦属乳腺癌新辅助治疗常见用药，故优替德隆注射液具备用于晚期乳腺癌患者一线化疗的潜力，但作为国内首个自主开发的具有新型分子结构的微管抑制剂类创新药，处于上市初期，临床认可度有待进一步提升。

根据弗若斯特沙利文的数据，紫杉类药物（包括多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇脂质体等）2021 年度在中国市场合计销售额（含乳腺癌等多种适应症）约 100 亿元；甲磺酸艾立布林注射液 2021 年度国内销售额约 1 亿元，随着 2022 年初正式进入医保目录，正逐步放量；其他传统化疗药物中，卡培他滨片销售额约 15 亿元，吉西他滨注射液销售额约 20 亿元，长春瑞滨注射液及改良剂型销售额约 4 亿元。优替德隆注射液于 2021 年 3 月获批上市，仍处于市场推广及销量爬坡期；发行人已积极申请进入医保目录，以期快速提升临床认可度，提升患者可及性，截至本回复出具之日，正处于医保谈判阶段，如后续审批顺利，将于 2023 年正式进入医保目录。

截至 2022 年 6 月 30 日，中美乳腺癌适应症主要在研化疗药物多为已上市产品的剂型改良产品或类似物，暂无具有新型分子结构的化疗药物进入 III 期临床试验阶段。

**（二）卡培他滨，以及蒽环类或紫杉类药物在乳腺癌治疗中的运用情况，是否属于乳腺癌临床治疗中广泛运用、可及性较高的药物，对优替德隆注射液临床运用的影响**

**1、卡培他滨，以及蒽环类或紫杉类药物在乳腺癌治疗中的运用情况，是否属于乳**

**腺癌临床治疗中广泛运用、可及性较高的药物**

蒽环类药物、紫杉类药物及卡培他滨都是乳腺癌临床治疗中的基础用药，除了在晚期乳腺癌治疗中的一二线化疗中应用外，在乳腺癌的新辅助治疗或辅助治疗中也得到了广泛应用，可及性较高。

蒽环类药物在晚期乳腺癌治疗阶段，主要应用于 HR 阳性后线联合化疗及 HER2 阴性一线化疗；在乳腺癌新辅助治疗阶段，主要应用于 HR 阳性和 HER2 阳性化疗方案。主要蒽环类药物（包括多柔比星、表柔比星、吡柔比星等）均已进入国家医保目录，在乳腺癌临床治疗中已得到广泛应用，可及性较高。

紫杉类药物广泛用于晚期乳腺癌和乳腺癌新辅助治疗的化疗方案中。紫杉醇注射液和多西他赛注射液是紫杉类药物中最早上市的产品，上市至今已二十余年，其上市后相继有紫杉醇脂质体、白蛋白结合型紫杉醇等剂型改良类药物先后获批上市并应用于乳腺癌患者的临床治疗，且均已进入国家医保目录。注射用多西他赛聚合物胶束等剂型改良项目亦已在境内进入临床试验阶段。紫杉类药物系乳腺癌临床治疗的基础用药，已在临床治疗中得到广泛运用，可及性较高。

卡培他滨属于抗代谢类抗肿瘤药物，在体内可代谢为 5-氟尿嘧啶（5-FU）并发挥抗肿瘤作用。5-FU 注射液于 1962 年获 FDA 批准上市，应用于肿瘤治疗；1998 年，可口服的 5-FU 前体药物卡培他滨片成功在美国获批上市，是晚期乳腺癌单药及联合用药治疗方案的重要用药。卡培他滨片在境内已被纳入国家医保目录（乙类），临床治疗中得到广泛应用，可及性较高。

综上所述，蒽环类药物、紫杉类药物及卡培他滨均属于乳腺癌临床治疗中广泛运用、可及性较高的药物。

**2、对优替德隆注射液临床运用的影响**

优替德隆已获批适应症为“联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物”，临床试验数据显示，优替德隆联合卡培他滨的治疗方法对于接受过这两类药物治疗后产生耐药性的晚期乳腺癌患者依然有良好的疗效。因此，蒽环类药物和紫杉类药物的广泛应用和高可及性，为优替德隆注射液已获批适应症的增长提供了充足空间。

III 期临床试验数据显示，优替德隆联合卡培他滨的治疗方案相较于卡培他滨的标

准治疗方案表现出 PFS 和 OS 的双获益，体现出联合治疗方案出色的临床价值，而卡培他滨的广泛应用与高可及性也为已获批联合治疗方案的应用提供了良好基础。

**（三）抗体偶联物、抗体类药物等新疗法上市对优替德隆商业开拓的影响**

抗体类药物是指由抗体物质组成的一类大分子生物药，主要针对相关靶点阳性的患者。乳腺癌治疗过程中的抗体类药物上市时间较早，早在 1998 年，HER2 抗体药物曲妥珠单抗（商品名赫赛汀）就已于美国获批上市，并于 2002 年在中国境内上市。根据中美乳腺癌诊疗指南，HER2 单抗主要用于 HER2 阳性患者的前线治疗联用方案。近年，PD-1、PD-L1 等抗体类药物新疗法兴起，目前境内仅默沙东研发的 PD-1 药物帕博利珠单抗于 2022 年 11 月获批上市，适用于三阴性乳腺癌患者，在新辅助治疗阶段联合化疗并在手术后继续单药治疗。

抗体偶联物（ADC）类药物是近年来乳腺癌治疗领域的新兴用药，由具有高特异性和亲和力的抗体通过高稳定性的连接子与高效的小分子细胞毒性化合物组成，其作用机制是抗体成分识别特定靶点并结合到细胞表面高度表达抗原的肿瘤细胞上，ADC 抗原复合物通过细胞内吞作用进入肿瘤细胞内，复合物在溶酶体的降解作用下，细胞毒性化合物释放，通过化疗药物的特性阻止肿瘤细胞分裂，从而起到杀死肿瘤细胞或使细胞凋亡的作用。截至本回复出具之日，境内共有 2 款 ADC 类药物获批上市应用于乳腺癌患者治疗，分别是 2020 年获批上市的罗氏的恩美曲妥珠单抗（适用于晚期 HER2 阳性乳腺癌患者治疗）和 2022 年获批上市的吉利德公司的戈沙妥珠单抗（适用于三阴性乳腺癌中 Trop2[1]阳性患者的二线及后线治疗）。

抗体类药物及抗体偶联物等新疗法的逐步上市将丰富特定分子分型患者的治疗选择，对乳腺癌适应症的治疗领域具有积极意义，预计短期内不会对优替德隆注射液的商业开拓带来重大不利影响，主要原因包括：

1、抗体类药物及抗体偶联物等新疗法均具有较强的患者人群选择性，而优替德隆注射液的获批适应症使其能够运用于各分子分型晚期乳腺癌患者的治疗中，且作为化疗药物，可用于部分晚期乳腺癌患者的前线治疗中，亦可用于内分泌或靶向治疗后患者的二线或后线治疗中，适用人群更加广泛，商业开拓的途径与方向较多；

2、对于 PD-1 及 PD-L1 等抗体类药物新疗法，与化疗药物的联用为目前重点研究

[1]Trop2 是一种在多种恶性肿瘤中过表达的膜蛋白，并且在肿瘤生长过程中起关键作用，是潜在的肿瘤治疗靶点之一

方向之一。截至本回复出具之日，根据 NMPA 网站公示，境内乳腺癌适应症共有 7 项 PD-1 相关 III 期临床试验正在进行，其中 6 项所采用的试验方案为与化疗药物联用，已获批上市的帕博利珠单抗亦需在新辅助治疗阶段联合化疗；7 项 PD-L1 相关 III 期临床试验正在进行，其中 3 项所采用的试验方案为与化疗药物联用。正在进行的一项研究者发起的临床试验中，采用伊尼妥单抗、卡瑞利珠单抗及优替德隆联用方案对既往接受过至少两种治疗方法的 20 名 HER2 阳性乳腺癌患者进行治疗，根据其于 2022 年公布在 ASCO 大会的初步结果显示，总体 ORR 为 30%，3 个月 PFS 达到 75%，达到预期研究评价指标。未来发行人将持续探索优替德隆与抗体类药物的联用临床方案，丰富核心产品的使用场景；

3、较优替德隆等化疗药物，抗体类药物及抗体偶联物等新疗法产品的治疗成本较高，以目前境内乳腺癌适应症获批的 PD-1 产品帕博利珠单抗为例，其暂未进入医保目录，含税参考价为 17,918 元/支，若按三周一个疗程，单次用药 2 瓶计算，则患者单疗程治疗费用约 3.8 万元；而优替德隆注射液目前尚未进入医保目录，单疗程治疗费用约 1.5 万元。新疗法产品较高的治疗成本可能会限制其患者使用人数，而优替德隆若于 2023 年成功进入医保目录，商业开拓重点在于提升产品在乳腺癌适应症的临床认可度及现有患者人群中的渗透率，惠及更多乳腺癌患者；

4、PD-1 及 PD-L1 等抗体类药物及抗体偶联物等新疗法的上市时间不长，临床治疗中的疗效及毒性反应等尚需相关在研厂商不断研究改进，从临床试验获批到在临床治疗中得到广泛优先运用也需时间积累。

综上所述，短期内优替德隆的商业开拓重点在于进一步提升产品在乳腺癌适应症的临床认可度及现有患者人群中的渗透率，惠及更多乳腺癌患者，预计抗体类药物及抗体偶联物新疗法的上市不会对优替德隆的商业开拓产生重大不利影响；长期来看，新疗法的逐步上市将不断丰富特定分子分型乳腺癌患者的治疗选择，对乳腺癌适应症的治疗领域具有积极意义，优替德隆亦可通过探索与抗体类药物的联用方案，丰富临床使用场景。

**（四）优替德隆注射液的使用方法，是否需要进行预处理，相对于其他疗法在便利性、安全性和患者依从性方面的差异**

**1、优替德隆注射液的使用方法，是否需要进行预处理**

优替德隆注射液的获批适应症为“联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗

方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物”。

根据产品说明书，优替德隆注射液的推荐剂量为 30mg/m$^2$，静脉滴注 1.5 小时左右，每天给药一次，连续给药 5 天，21 天为一个治疗周期；优替德隆注射液需与卡培他滨联用，卡培他滨的推荐剂量为 1,000mg/m$^2$，每日 2 次口服（早晚各 1 次，每日总剂量 2,000mg/m$^2$），在餐后 30 分钟内服用，连续服用 14 天休息 7 天，每 21 天为一个周期。

此外，优替德隆注射液在使用中需要进行预处理。为预防过敏反应，所有病人在接受优替德隆治疗前 30 至 60 分钟需肌注或口服苯海拉明 40mg，静脉注射地塞米松 10mg 和西米替丁 300 至 400mg 或雷尼替丁 50mg，次日给药时视患者实际情况可减半或不使用地塞米松和苯海拉明。

**2、相对于其他疗法在便利性、安全性和患者依从性方面的差异**

（1）便利性

乳腺癌适应症主要已上市化疗药物的给药方式及使用方法如下：

| 品种 | 是否需要预处理 | 给药方式 | 使用方法 |
|---|---|---|---|
| 紫杉醇注射液 | 是 | 注射 | 每3周1次 |
| 注射用紫杉醇脂质体 | 是 | 注射 | 每3周1次 |
| 注射用紫杉醇（白蛋白结合型） | 否 | 注射 | 每3周1次 |
| 多西他赛注射液 | 是 | 注射 | 每3周1次 |
| 酒石酸长春瑞滨软胶囊 | 否 | 口服 | 每周1次 |
| 酒石酸长春瑞滨注射液 | 否 | 注射 | 在第1、8天各一次，21天为一周期 |
| 卡培他滨片 | 否 | 口服 | 每日2次口服，治疗2周后停药1周 |
| 注射用盐酸吉西他滨 | 否 | 注射 | 在第1、8天各一次，21天为一周期 |
| 甲磺酸艾立布林注射液 | 否 | 注射 | 在第1、8天各一次，21天一个周期 |
| 伊沙匹隆注射液 | 是 | 注射 | 每3周1次 |
| 优替德隆注射液 | 是 | 注射 | 连续给药5天，每天给药一次，21天一个周期 |

数据来源：药物说明书，弗若斯特沙利文分析

除优替德隆注射液外，紫杉醇注射液、注射用紫杉醇脂质体、多西他赛注射液及伊沙匹隆注射液等已上市适用于晚期乳腺癌患者治疗的注射剂型化疗药物均需进行预处理；用法用量上，较其他口服剂型化疗药物、每周或每三周一次给药的注射剂型化疗药物，优替德隆连续五天的注射方式存在一定不便利性，在医院床位紧张或在患者难以连

续到院治疗时可能增加治疗方案有效执行的难度。

（2）安全性

基于研究文献，优替德隆、伊沙匹隆及多西他赛 III 期临床试验的安全性情况对比情况如下：

| **主要不良反应发生率（3-4 级）** | **优替德隆III期临床** | | **伊沙匹隆III期临床** | | **伊沙匹隆III期临床** | | **多西他赛III期临床** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验方案 | 优替德隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 伊沙匹隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 伊沙匹隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 卡培他滨+多西他赛 | 多西他赛 |
| 病例数，人 | 270 | 135 | 369 | 368 | 595 | 603 | 251 | 255 |
| 中性粒细胞减少 | 11.6% | 10.0% | 68.0% | 11.0% | 73.0% | 9.0% | 16.0%[注1] | 15.0%[注1] |
| 发热性粒细胞减少 | 0.0% | 0.0% | 4.8% | 0.5% | 7.0% | 0.6% | 16.0% | 21.0% |
| 白细胞减少 | 5.6% | 5.4% | 57.0% | 6.0% | 63.0% | 7.0% | N/A | N/A |
| 血小板减少 | 0.0% | 3.1% | 8.0% | 4.0% | 6.0% | 2.8% | N/A | N/A |
| 外周神经毒性 | 25.1% | 0.8% | 22.8% | 0.0% | 24.7% | 1.2% | N/A | N/A |
| 外周神经毒性中位恢复时间 | 3.1周 | N/A | 6周 | N/A | 6.2周 | N/A | N/A | N/A |
| 手足综合症 | 7.1% | 7.7% | 18.0% | 17.0% | 21.0% | 20.0% | 24.0% | 1.0% |

注 1：多西他赛临床试验设计中，该统计指标仅包括需要医疗干预的三/四级中性粒细胞减少患者，这部分患者不能自行恢复且需要医疗干预（如抗生素治疗、粒细胞刺激因子等）

注 2：本表的信息来自于相关药物临床试验已公开文献的数据总结，而不是头对头试验的数据结果，不具有直接可比性

基于研究文献，优替德隆与伊沙匹隆、艾立布林及白蛋白紫杉醇单药临床试验的安全性比较情况如下：

| **主要不良反应发生率（3-4 级）** | **优替德隆** | **伊沙匹隆** | **艾立布林** | **白蛋白紫杉醇** |
|---|---|---|---|---|
| 试验方案 | 单药 | 单药 | 单药 | 单药 |
| 病例数（人） | 70 | 126 | 103 | 229 |
| 中性粒细胞减少[注 1] | 7.1% | 54.0% | 64.0% | ~30.0% |
| 发热性粒细胞减少 | 0.0% | 3.2% | 4.0% | <2.0% |
| 白细胞减少 | 1.4% | 49.0% | 18.0% | <10.0% |
| 血小板减少 | 0.0% | 8.0% | 2.0% | N/A |
| 外周神经毒性 | 8.6% | 15.0% | 5.0% | 10.4% |

注 1：优替德隆单药临床试验的中性粒细胞减少最严重的仅 3 级不良反应，上表中其他几种药物的临床试验中出现了更严重的 4 级不良反应

注 2：本表的信息来自于相关药物临床试验已公开文献的数据总结，而不是头对头试验的数据结果，不具有直接可比性

临床试验数据显示，优替德隆联合卡培他滨治疗方案在安全性方面表现良好，血液毒性如中性粒细胞减少症、白细胞减少症和嗜热粒细胞减少症的发生率都较低，而血液毒性是紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨、艾立布林和伊沙匹隆等化疗药物在乳腺癌临床治疗中最常见的主要不良反应之一，影响了患者受益及长期使用。

优替德隆联合卡培他滨治疗方案存在紫杉类、艾立布林和伊沙匹隆等化疗药物常见的临床不良反应外周神经毒性。II 期临床试验数据显示，该不良反应主要体现为手足末梢麻木，中位恢复至 1 级或更好状态的时间在 3 周内，安全性良好；III 期临床试验数据显示，未发生 4 级外周神经毒性，发生 3 级外周神经毒性患者中 95.5%的患者可以缓解，中位恢复时间为 3.1 周，恢复期相对较短。

综上，优替德隆联合卡培他滨治疗方案在临床试验中体现出良好的安全性。

（3）患者依从性

优替德隆注射液用药前预处理与同类药物没有显著差异，但连续五天的给药方法会带来一定不便利性，从而对患者依从性产生一定不利影响。且在医疗资源紧张、患者难以连续到院就医时负面影响可能会被进一步放大。

同时，优替德隆的疗效及安全性优势将对患者依从性带来正面影响：

1）根据弗若斯特沙利文的调研与研究，紫杉类药物的临床治疗周期一般为 4 至 6 个周期。优替德隆联用方案在 III 期临床试验中表现出良好的治疗周期， 270 名受试者中，近 60%受试者接受了至少 6 个周期的治疗，约 30%受试者接受了至少 8 个周期的治疗，约 15%受试者接受了至少 12 个周期的治疗，治疗效果良好；

2）优替德隆联合卡培他滨的治疗方案在血液毒性、肝肾毒性和消化系统损伤方面表现良好，不良反应中发生率最高的外周神经毒性在 III 期临床试验中未发生 4 级不良反应，且绝大多数受试者可以缓解，恢复期相对较短。良好的安全性有利于患者长期执行治疗方案，从而提高患者的依从性。

综上所述，尽管优替德隆注射液的连续给药方式可能会对患者依从性带来一定负面影响，但良好的疗效及安全性为患者用药的依从性提供了良好保障。

**（五）优替德隆注射液的药品审评情况，审评时间较长的背景和原因，主管部门对优替德隆的主要审评意见**

**1、优替德隆注射液的药品审评情况，审评时间较长的背景和原因**

核心产品优替德隆注射液的注册审评环节主要时间节点及事项如下：

| 日期 | 注册审评事项 |
| --- | --- |
| 2018 年 3 月 22 日 | 收到《药品注册受理通知书》（受理号：CXHS1800005 国） |
| 2018 年 6 月 5 日 | 被纳入第 29 批优先审评程序药品注册申请公示名单 |
| 2018 年 11 月 21 日至 23 日 | 召开第一次专家咨询会（药审业发[2018]1326 号） |
| 2018 年 12 月 29 日 | 收到《补充资料通知》（药审补字[2018]第 3647 号） |
| 2019 年 3 月 21 日至 27 日 | 药监总局审核查验中心对 III 期临床试验数据完成现场检查 |
| 2019 年 4 月 25 日 | 完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》 |
| 2019 年 7 月 2 日 | 收到中检院《药品注册检验报告表》（中检化药[2019]705 号） |
| 2019 年 11 月 20 日和 21 日 | 召开第二次专家咨询会（药审业发[2019]876 号） |
| 2019 年 12 月 18 日 | 收到《第二次补充资料通知》（药审补字[2019]第 3350 号） |
| 2020 年 2 月 6 日 | 完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》 |
| 2020 年 7 月 24 日 | 收到《药审中心关于优替德隆注射液注册现场检查的通知》（检查通知编号：HG20200162） |
| 2020 年 9 月 15 日至 17 日 | 北京华昊药品注册现场检查（食药查四字[2020]530 号） |
| 2020 年 9 年 18 日至 23 日 | 成都华昊药品注册现场检查（食药查四字[2020]488 号） |
| 2020 年 9 年 19 日至 23 日 | 药品 GMP 现场检查（川食药审查药生函[2020]112 号） |
| 2021 年 1 月 5 日 | 收到中检院《药品注册检验报告表》（中检化药[2021]10 号） |
| 2021 年 3 月 11 日 | 收到《药品注册证书》（证书编号：2021S00233） |

自 2018 年 3 月收到《药品注册受理通知书》至获得《药品注册证书》正式上市，优替德隆注射液的审评时长近 3 年，主要包括药审中心专业技术审评、专家咨询会、注册资料补充、样品检验和标准复检、临床试验现场检查、研发现场检查、生产现场检查、GMP 符合性检查及行政审评等多项流程。审评时间跨度相对较长，主要背景和原因系：

（1）优替德隆注射液为国家 1 类创新药，且需与原料药进行关联审评审批。优替德隆注射液为具备创新分子结构的抗肿瘤创新药，其原料药来源于微生物粘细菌通过组合生物合成技术平台构建的基因工程菌生产的次级代谢物，系国内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，技术和工艺较为复杂，因此在技术审评中就生产工艺、质量标准

等需要更多技术论证及与专家的充分沟通；

（2）优替德隆原料药具有工艺特殊性及复杂性，国家药品监督管理局审评中心要求补充进一步的工艺及质量研究内容。为此，发行人在审评期间共开展了多个不同生产规模下的生产、工艺控制和质量研究；此外，因优替德隆原料药单批次生产时间较长，导致补充资料的准备时间也相对较长；

（3）在优替德隆注射液的上市注册申请期间，我国正式成为 ICH（国际人用药品注册技术协调会）管理委员会成员，多项审评审批制度逐步与国际接轨，对创新药申报资料的格式、质量研究的内容、工艺研究的内容等提出了新的资料要求；此外，审评机构也需就创新药的生产工艺评价、质量标准及临床获益与专家、申请人进行充分沟通；

（4）优替德隆注射液现有临床药理学研究开展时间较早，因此需要就研究情况和数据与主管部门进行沟通与资料补充；

（5）2020 年 1 月起新冠疫情爆发，对主管部门拟开展的生产与研发现场检查、GMP 现场检查以及整体注册审评进程造成了一定程度影响。

优替德隆注射液的审评流程充分论证了其生产工艺的稳定性和质量的可靠性，临床试验数据显示了其良好的获益风险比。最终，经国家药品监督管理局审评中心综合评价，授予发行人优替德隆注射液国家 1 类新药《药品注册证书》。

**2、主管部门对优替德隆的主要审评意见**

国家药品监督管理局药品审评中心出具的《优替德隆注射液（CXHS180005）申请上市技术审评报告》中，主管部门对优替德隆注射液的主要审评意见如下：

“（一）技术结论

经风险获益评估，同意基于现有研究数据支持此次上市申请：本品联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者。既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物。

（二）上市后要求

1、开展以下上市后研究：（1）开展人体物质平衡研究，以获得本品代谢物谱、代谢物体内暴露、药物消除途径以及相关安全性等信息。若同位素标记确有困难，可以考虑选择非同位素标记的方法。（2）开展人体药物相互作用研究，评价本品与卡培他滨

联合用药的PK相互作用，以支持本品与卡培他滨在所申请用法用量下的药物联用。（3）本品现有临床药理学研究开展时间较早，研究质量和数据质量存在一定问题。在开展上述人体物质平衡和药物相互作用研究时，优化试验设计，获得本品完整和准确的人体PK特征，进一步完善现有PK数据。（4）开展一种相关动物的生殖毒性试验研究，确认本品的生殖毒性风险信息。

2、请严格执行本品的上市后风险管理计划，递交年度的安全性更新报告，针对严重非预期不良事件应及时上报，应有详细的病历信息及药物相关性判断。

3、请根据本品的研究数据更新情况，及时提出说明书修订申请。”

**（六）优替德隆注射液对应的专利情况，是否存在化合物等主要专利即将到期的情形，上述专利到期后其他专利对优替德隆注射液的保护范围和保护力度，短期内是否面临仿制药上市的情形**

**1、优替德隆注射液对应的专利情况，是否存在化合物等主要专利即将到期的情形**

优替德隆注射液系发行人基于组合生物合成技术平台和微生物发酵生产技术平台两大核心技术平台成功开发的具有新型分子结构的微管抑制剂类抗肿瘤药物，其开发、生产及应用步骤主要包括：（1）对目标化合物的生物合成机制进行研究，设计具有高成药性的目标药物分子结构；（2）对生物合成相关基因簇、宿主系统等进行定向改造，在同源宿主系统中产生一系列新型的代谢产物，并将这些代谢产物通过宿主系统外的修饰优化获得更具有特殊功能的活性化合物；（3）基于对合成生物机制的研究以及菌种生长动力学曲线的分析，通过多项关键工艺步骤及控制生产参数等方法，突破埃坡霉素类产品工业化生产瓶颈，实现产品稳定、高效的生产；（4）将优替德隆原料药制作为注射液及正在开发的口服剂型、纳米剂型等产品，并应用于已获批适应症患者的治疗中。

由于优替德隆注射液具有独特的制备及生产技术路径，故可以从以下多个维度进行专利保护：（1）化合物结构；（2）新型专有高产工程菌（即改造后宿主系统）；（3）化合物晶型形态及制备方法；（4）注射液的制备方法及应用范围；（5）正在开发的新剂型产品的制备方法及应用范围。

截至本回复出具之日，发行人已获得授予的优替德隆注射液相关发明专利共10项，具体情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利类型 | 专利权人 | 申请国家 | 专利号/申请号 | 申请日 | 有效期限 | 与优替德隆注射液的相关性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用 | 发明专利 | 华昊中天、成都华昊中天 | 中国 | ZL201780010021.3 | 2017.02.06 | 2037.02.06 | 保护优替德隆注射液制剂的制备方法及在包括单独用药及联合用药等用于晚期乳腺癌患者治疗的应用 |
| 2 | 新型环氧噻酮化合物及其制备方法和用途 | 发明专利 | 成都华昊中天 | 中国 | ZL200910259234.7 | 2009.12.17 | 2029.12.17 | 保护与优替德隆同类埃坡霉素类化合物的生产制备方法及应用，降低对手通过开发相似结构产品参与竞争的风险 |
| 3 | 15 环噻酮衍生物及其制备方法与应用 | 发明专利 | 华昊中天 | 中国 | ZL200810082360.5 | 2008.02.29 | 2028.02.29 | |
| 4 | 治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃坡霉素 | 发明专利 | 华昊中天 | 中国 | ZL200410056654.2 | 2004.08.13 | 2024.08.13 | 早期研发技术成果，包括优替德隆及新型埃坡霉素类化合物的生产制备方法及应用 |
| 5 | 一类新型埃坡霉素化合物及其制备方法和用途 | 发明专利 | 华昊中天 | 中国 | ZL03103031.9 | 2003.01.28 | 2023.01.28 | |
| 6 | 一类新型埃坡霉素化合物及其制备方法和用途 | 发明专利 | 华昊中天 | 中国 | ZL200710199560.4 | 2003.01.28 | 2023.01.28 | |
| **序号** | **专利名称** | **专利类型** | **专利权人** | **申请国家** | **专利号/申请号** | **专利授权日** | **有效期限** | **与优替德隆注射液的相关性** |
| 7 | DE-EPOXIDIZED EPOTHILONE DERIVATIVE PREPARATION, PREPARATION OF SAME AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF TUMOUR | 发明专利 | 华昊中天、成都华昊中天 | 美国 | US10980782B2 | 2021.04.20 | 2037.02.06 | 保护优替德隆注射液制剂的制备方法及在多瘤种患者治疗的应用 |
| 8 | EPOTHILONE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF | 发明专利 | 华昊中天 | 美国 | US8895590B2 | 2014.11.25 | 2030.12.17 | 保护与优替德隆同类埃坡霉素类化合物的生产制备方法及应用，降低对手通过开发相似结构产 |
| 9 | EPOTHILONE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND | 发明专利 | 华昊中天 | 欧洲 | EP2514752B1 | 2018.01.31 | 2030.12.17 | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USE THEREOF | | | | | | | 品参与竞争的风险 |
| 10 | EPOTHILONE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF | 发明专利 | 华昊中天 | 日本 | 特许第 5839328 号 | 2015.11.20 | 2030.12.17 | |

发行人已获得授予的优替德隆注射液相关发明专利中，8 项专利与优替德隆及同类埃坡霉素类化合物的结构、早期研发菌种及应用相关，2 项专利与优替德隆注射液的制备方法及应用相关。截至本回复出具之日，共 3 项专利（专利号 ZL200710199560.4 及专利号 ZL03103031.9 将于 2023 年 1 月 28 日到期，专利号 ZL200410056654.2 将于 2024 年 8 月 13 日到期）面临未来两年即将到期的情形。

**2、上述专利到期后其他专利对优替德隆注射液的保护范围和保护力度，短期内是否面临仿制药上市的情形**

上述专利到期后，发行人将通过现有专利、在申请的其他专利及技术秘密专有保护措施等对优替德隆注射液进行保护，具体措施如下：

（1）化合物结构的保护。发行人通过现有专利对多个优替德隆同类埃坡霉素化合物的结构、研发菌种及应用进行保护，能够降低竞争对手通过开发与优替德隆相似结构的同类化合物参与竞争的风险。此外，优替德隆为基因工程菌经过微生物发酵生产所得，化合物分子结构较为复杂，普通的化学合成工艺难以实现高效生产，故其他企业难以短期内通过化学全合成或半合成方法实现优替德隆的产业化，且化学全合成或半合成的产物与通过基因工程菌经过微生物发酵生产的产品可能在质量标准、药物特性、生产成本等方面亦存在差距，临床价值也需进一步验证；

（2）高产工程菌的保护。在优替德隆注射液近 20 年的研发过程中，发行人通过组合合成生物技术开发了构建难度极大的基因工程菌，且在长期的研发及生产过程中进行了持续改良与创新，目前用于工业化生产的菌种与早期专利保护的菌种存在较大差异，属于发行人现阶段的核心技术，生产菌种和工艺技术已申请专利并正处于实质审查阶段。申请时间较早的专利主要用于保护研发成果，正在申请中的专利主要用于延长产品工业化生产的技术保护期，早期专利的到期不会对现有产品的菌种生产造成实质性影响；

（3）化合物晶型的保护。因优替德隆的化合物物理特性，在生产制备中间环节及获得原料药时需要以晶型状态存在，而优替德隆属于单一晶型化合物。发行人已申请优

替德隆对应晶型专利，对优替德隆的单一晶型形态进行保护，间接保护了生产制备过程及原料药，从而进一步提高仿制壁垒；

（4）核心产品制备方法及应用的保护。发行人 2 项现有专利对境内外优替德隆注射液的制备方法及在肿瘤患者中的治疗用途进行了保护，其中境外专利保护多种实体瘤，境内已获得保护乳腺癌适应症治疗用途的专利，非小细胞肺癌及多种实体瘤的治疗用途相关专利已处于实质审查阶段；

（5）正在开发的新剂型产品的保护。发行人已提交优替德隆口服制剂、脂质体纳米注射液、白蛋白结合型纳米注射液等正在开发的新剂型产品核心技术及应用的相关专利，为目前在研的优替德隆新剂型开发产品进行专利保护布局；

（6）除现有专利及在申请专利外，发行人亦通过控制人员范围、合理分工、签订关于商业秘密保护及竞业限制的相关协议等方式对核心技术进行专有保护。

截至本回复出具之日，发行人上述专利在境内外主要申请情况如下表所示。此外，随着应用、菌种、晶型及新剂型产品相关专利的逐步获批，将对优替德隆注射液及未来拟推出的新剂型产品提供更为全面的保护。

| 序号 | 申请专利名称 | 专利类型 | 申请号 | 申请人 | 申请日 | 地区 | 相关性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 脱环氧埃坡霉素衍生物制剂、制备及其治疗肿瘤的应用[注] | 发明专利（分案） | CN202210152248.4 | 北京华昊、成都华昊 | 2017.2.6 | 中国 | 优替德隆注射液用于治疗肺癌等多种实体瘤 |
| 2 | 优替德隆半水合物单晶及其制备方法与应用 | PCT 专利 | 202180006310.2 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.4.8 | 中国 | 优替德隆晶型专利 |
| 3 | Utidelone Hemihydrate Single Crystal And The Preparation Method And Use Thereof | PCT 专利 | 17/757,979 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.4.8 | 美国 | |
| 4 | Utidelone Hemihydrate Single Crystal And The Preparation Method And Use Thereof | PCT 专利 | 21783766.5 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.4.8 | 欧洲 | |
| 5 | ウチデロン半水和物単結晶、並びにその調製方法及び応用 | PCT 专利 | 2022-538911 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.4.8 | 日本 | |
| 6 | 优替德隆半水合物单晶及其制备方法与应用 | PCT 专利 | 62022059279.9 | 北京华昊、成都华昊 | 2022.8.31 | 香港 | |
| 7 | 生产脱环氧埃坡霉素 B 的重组菌及其用途 | PCT 专利 | 202180006642.0 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.7.23 | 中国 | 优替德隆新型专有高产工程菌和独特生产工艺 |
| 8 | A recombinant bacterial strain for producing de-epoxidized epothilone | PCT 专利 | 21845599.6 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.7.23 | 欧洲 | |

| 序号 | 申请专利名称 | 专利类型 | 申请号 | 申请人 | 申请日 | 地区 | 相关性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | B and use thereof | | | | | | 的专利 |
| 9 | A recombinant bacterial strain for producing de-epoxidized epothilone B and use thereof | PCT专利 | 17/758,042 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.7.23 | 美国 | |
| 10 | 脱エポキシ化エポチロンBを生産する組換え菌及びその使用 | PCT专利 | 2022-537248 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.7.23 | 日本 | |
| 11 | 生产脱环氧埃坡霉素 B 的重组菌及其用途 | PCT专利 | 62022059277.3 | 北京华昊、成都华昊 | 2022.8.31 | 香港 | |
| 12 | 优替德隆的固体口服制剂 | PCT专利 | 202180006314.0 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.9.2 | 中国 | 优替德隆口服制剂 |
| 13 | Solid Oral Formulations of Utidelone | PCT专利 | 21863656.1 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.9.2 | 欧洲 | |
| 14 | Solid Oral Formulations of Utidelone | PCT专利 | 17/758,110 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.9.2 | 美国 | |
| 15 | ウチデロンの経口固形製剤 | PCT专利 | 2022-539043 | 北京华昊、成都华昊 | 2021.9.2 | 日本 | |
| 16 | 优替德隆的固体口服制剂 | PCT专利 | 62022059278.1 | 北京华昊、成都华昊 | 2022.8.31 | 香港 | |
| 17 | Solid Oral Formulations of Utidelone | PCT专利 | 3184960 | 北京华昊、成都华昊 | 2022.1.4 | 加拿大 | |
| 18 | 优替德隆脂质体组合物及其制备方法和用途 | PCT专利 | PCT/CN2022/103468 | 成都华昊 | 2022.7.1 | 国际公布 | 优替德隆脂质体剂型 |
| 19 | 含白蛋白结合型优替德隆纳米粒的药物组合物及其制备方法 | 发明专利 | 2022116890050 | 北京华昊、成都华昊 | 2022.12.27 | 中国 | 优替德隆白蛋白剂型 |

注：这是发行人已有专利的同名分案，和已有专利的区别主要在应用方向上，已有的是乳腺癌，现申请中的是其他癌种；专利法实施细则第 42 条规定提出的分案申请可以保留原申请日并享有优先权，本分案实际的提交时间为 2022 年

此外，优替德隆注射液开发难度大，仿制壁垒高，主要体现在：

（1）发行人在优替德隆注射液研发与生产过程中使用的工程菌，来源于一种天然粘细菌微生物，通过大量的探索、试验和技术经验的积累，成功在该粘细菌基础上利用合成生物学建立独特的组合生物合成技术平台。发行人通过对生物合成相关基因簇、宿主系统等进行定向改造和优化，构建同源宿主基因工程体系，改善微生物代谢途径，获得高效的基因改造产生菌，最终实现高效、规模化地生产目标产物；

（2）优替德隆的独特化学结构难以用普通的化学方法合成并实现高效生产。此外，化学全合成或半合成的产物与通过基因工程菌经过微生物发酵生产的产品可能在质量标准、药物特性、生产成本等方面存在差距。而发行人灵活运用多种组合生物合成技术

对目标化合物的结构进行改造，降低毒副反应，改善药代动力学性质，增强生物活性，提高目标化合物的成药性，成功获得用化学方法难以合成的化合物并实现高效生产；

（3）埃坡霉素类化合物规模化生产难度较高。发行人基于微生物发酵生产技术平台，对合成生物学机制以及菌种生长动力学曲线加以研究分析，通过补加代谢物前体物、优化发酵工艺关键参数等方法，使发酵前体有效分流到目标产物，提升了菌种生产能力。发行人亦通过开发分批补料发酵工艺延长培养时间，采取固相吸附工艺避免发酵过程中的反馈抑制等技术，进一步提升菌种发酵生产效率，最终解决了微生物发酵生产通常面临的产率及生产稳定性技术难题，成功实现优替德隆注射液的规模化生产。

综上所述，发行人已通过现有专利、在申请专利及技术秘密专有保护措施等对优替德隆注射液进行全方位、多层次的保护，且优替德隆的开发难度大，仿制壁垒高，预计短期内仿制药上市的情形风险较低。

**（七）优替德隆具有能够通过血脑屏障等优点是否具有充分明确的临床研究依据**

若乳腺癌患者发生脑转移，当以正常剂量使用时，紫杉类药物、艾立布林等微管抑制剂在脑组织中难以达到足够的浓度，无法有效透过血脑屏障。优替德隆具备独特的化合物理化特性，临床前体外动物实验显示，优替德隆原形药物广泛分布于大鼠包括脑、胃、肝脏等多个组织或器官，且在注射 24 小时后显示在脑组织中的药物浓度显著高于血浆中药物浓度，提示药物具有良好的血脑屏障穿越能力。

微管抑制剂在治疗中普遍存在外周神经毒性，并不取决于是否能够透过血脑屏障或是否能够在脑组织保持较高浓度。优替德隆注射液联合卡培他滨 III 期临床试验疗效显著，除微管抑制剂普遍存在的外周神经毒性外，血液系统毒性、肝肾功能及消化系统损伤等不良反应在发生率及严重性方面无显著差异，体现出良好的安全性，且 95.5%出现外周神经毒性的受试者可以缓解，中位恢复时间为 3.1 周，恢复期相对较短。

自优替德隆注射液上市以来，临床治疗中已观察到多名伴脑转移的晚期乳腺癌患者经优替德隆治疗后出现脑肿瘤较治疗前有所缩小的病例。此外，截至本回复出具之日，已有肿瘤医院教授牵头开展针对优替德隆联合贝伐珠单抗治疗晚期乳腺癌脑转移患者的单臂、前瞻性、开放性II期的临床研究并正在开展患者入组，探索优替德隆针对脑转移瘤患者的治疗潜力。

招股说明书内关于优替德隆注射液能够通过血脑屏障的优点已修改披露为：

“5）组织分布广，能够通过血脑屏障

部分晚期乳腺癌及肺癌患者会发生脑转移，严重影响患者的生存期，临床上存在亟待满足的治疗需求。**临床前动物试验显示，优替德隆组织分布广，原形药物分布于大鼠包括脑、胃、肝脏等多个组织或器官；此外，在注射 24 小时后，显示优替德隆在脑组织中的药物浓度显著高于血浆中药物浓度，提示其具有良好的血脑屏障穿透能力，对肿瘤细胞发生脑转移的患者存在治疗潜力。**”

**（八）结合上述问题，进一步说明优替德隆注射液相对竞品的优劣势、潜在临床需求和市场空间，并根据实际情况充分揭示相关风险**

**1、优替德隆注射液相对竞品的优劣势分析**

优替德隆注射液属于化疗药物微管抑制剂中的埃坡霉素类药物，具备广谱抗肿瘤活性。基于已获批适应症和拟拓展适应症，优替德隆治疗定位在晚期乳腺癌治疗、HER2 阴性乳腺癌新辅助治疗及其他晚期实体瘤（如晚期非小细胞肺癌）治疗中。已获批晚期乳腺癌适应症中，可用于既往接受过蒽环类或紫杉类治疗的晚期乳腺癌患者的一线、二线及后线化疗，同治疗定位竞品主要为微管抑制剂类化疗药物，与其他相同治疗定位的化疗药物亦存在一定程度竞争。

相较乳腺癌治疗中同治疗定位的化疗药物，优替德隆注射液作为国内首个埃坡霉素类微管抑制类化疗药物，亦为首个且唯一由境内企业自主开发的微管抑制剂国家 1 类创新药，优势主要体现在疗效、安全性及药物特性等方面：

疗效方面，主要体现在：（1）优替德隆联合卡培他滨治疗方案的 III 期临床试验结果显示，其对于晚期乳腺癌患者的 PFS 和 OS 获益均优于卡培他滨单药治疗方案；（2）基于研究文献的 Meta 分析显示，优替德隆联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌的 PFS 和 OS 获益均优于艾立布林、卡培他滨、吉西他滨联合长春瑞滨、伊沙匹隆联合卡培他滨等化疗药物治疗方案；（3）基于研究文献，横向对比其他化疗药物（如伊沙匹隆、多西他赛、艾立布林、白蛋白紫杉醇等）的联用或单药方案临床试验数据，优替德隆的联用和单药治疗方案显示出良好的临床获益。

安全性方面，III 期临床试验数据显示，优替德隆血液毒性（中性粒细胞减少症、白细胞减少症和嗜热粒细胞减少症）、肝肾毒性及消化系统损伤发生率较低，且微管抑制剂普遍可见的外周神经毒性恢复时间较短，较为可控。

药物特性及其他与传统成熟微管抑制剂的差异，详见本回复“问题 3、关于核心技术先进性”之“一、请发行人说明”之“（二）近年来获批上市和在研微管抑制剂较少的原因，是否受其自身临床价值，或新疗法发展等因素的影响。优替德隆与其他成熟微管抑制剂产品的差异，属于“新一代”产品的依据”。

优替德隆注射液相对于竞品的劣势主要包括：（1）作为具备新型分子结构的微管抑制剂类抗肿瘤药物，上市不足两年，上市时间较早的成熟微管类抑制剂及其他同治疗定位的传统成熟化疗药物在乳腺癌领域的标准用药地位已经过多年临床应用验证，而临床医生、患者、产业从业者认识和接受优替德隆注射液并优先在前线化疗方案中使用，尚需时间积累和临床治疗效果的支持；（2）使用前需要预处理，且连续 5 天的用药方法相对可能有一定的不便利性；（3）截至本回复出具之日，优替德隆注射液尚未进入医保目录，用药成本相对较高，存在一定竞争劣势；即使后续成功获批并于 2023 年进入医保目录，实现预期的临床渗透率仍需一定时间。

**2、优替德隆注射液的潜在临床需求和市场空间**

优替德隆注射液具有广谱抗肿瘤活性，具有满足乳腺癌和其他实体瘤治疗领域未被满足临床需求的潜力，且具备良好的剂型拓展潜力，市场空间广阔：

（1）在乳腺癌治疗领域，优替德隆注射液应用前景广阔

1）中美乳腺癌患者群体庞大，优替德隆注射液研发项目稳步推进

根据弗若斯特沙利文的数据，美国乳腺癌新发病例数从 2017 年的 25.5 万人增长到 2021 年的 28.4 万人，期间复合增长率为 2.7%。预计 2025 年，乳腺癌的新发人数将增长至 30.2 万人，并于 2030 年进一步增长至 32.0 万人。美国乳腺癌五年生存率约为 89.6%，复发率约 30%，存量患者数量巨大，对能够有效延长患者癌症复发后生存期的创新药物仍具有巨大需求。

中国乳腺癌新发病例数呈现逐年上升趋势。中国乳腺癌新发病例数从 2017 年的 31.5 万人增长到 2021 年的 33.6 万人，预计于 2025 年，乳腺癌的新发人数将增长至 35.6 万人，并于 2030 年进一步增长至 37.2 万人。

优替德隆注射液晚期乳腺癌适应症已在境内获批上市，乳腺癌新辅助治疗适应症已获得境内 III 期临床试验批件；此外，发行人已向 FDA 提交复发或转移性乳腺癌适应症 III 期临床试验的 IND 申请。

2）优替德隆注射液作为化疗药物，应用领域广泛，具备多分子分型治疗及前线化疗方案潜力

①优替德隆注射液具备应用于前线化疗方案潜力

优替德隆注射液定位于既往接受过蒽环类或紫杉类治疗的晚期乳腺癌患者的一线、二线及后线化疗：若患者在早中期治疗中曾用过蒽环类或紫杉类药物，则可以在晚期阶段的一线及后线化疗中直接使用；若患者在晚期阶段之前未使用过蒽环类或紫杉类药物，则优替德隆注射液需于患者使用蒽环类或紫杉类后，用于二线及后线化疗。而紫杉类及蒽环类药物是乳腺癌新辅助治疗的常见药物，可及性较高，因此，根据优替德隆注射液已获批适应症，其能够在晚期乳腺癌患者的前线化疗方案中使用。

此外，发行人已获得境内临床批件，正在开展 HER2 阴性乳腺癌新辅助治疗的 III 期临床试验，若后续成功获批上市，优替德隆注射液将能够适用于该分子分型乳腺癌患者早中期阶段的新辅助治疗中。

②优替德隆注射液具备应用于各分子分型及与其他药物联用的潜力

对于 HER2 阳性的患者，尽管临床上常用内分泌或靶向治疗作为前线治疗推荐用药方案，但在前线治疗推荐用药方案失效后，仍会选择全身化疗治疗。参考获批适应症及紫杉类等化疗药物的临床使用情况，优替德隆注射液可能具备在晚期乳腺癌各分子分型患者的前线及后线化疗方案中应用的潜力。

此外，优替德隆亦正在通过研究者发起的临床试验等方式探索与其他药物联合用药的潜在可能性，丰富使用场景。已有与 PD-1 等抗体类药物的联用方案在研究者发起的临床试验中取得初步疗效并公布于 2022 年的 ASCO 大会。

（2）作为广谱抗肿瘤药物，优替德隆注射液具备适应症拓展潜力

作为广谱化疗药物，参考微管类抑制剂在多种实体瘤中的应用情况，优替德隆注射液存在向晚期非小细胞肺癌等其他瘤种适应症拓展的潜力。截至本回复出具之日，优替德隆注射液晚期非小细胞肺癌适应症正在境内开展 III 期临床试验；此外，发行人已与 FDA 进行 pre-IND 会议沟通并获得纪要，拟于 2023 年一季度向 FDA 提交晚期非小细胞肺癌临床试验的 IND 申请；境内晚期实体瘤 II 期临床试验亦稳步推进中，临床研究初步显示，优替德隆注射液对晚期胃癌、晚期食管癌患者具有良好的治疗效果。

（3）优替德隆具备良好的剂型拓展特性，有望进一步拓展市场空间

优替德隆的药物特性使其具备良好的剂型拓展性。截至本回复出具之日，优替德隆口服胶囊境内和境外 I 期临床试验已分别获 NMPA 和 FDA 批准，应用于多种实体瘤，有望增加药物使用的便利性和依从性，显著提升优替德隆的应用空间，满足更多肿瘤治疗中未被满足的临床需求。此外，截至本回复出具之日，尚无紫杉类药物口服制剂在中美获批上市，市场临床需求较大。

**3、根据实际情况充分揭示相关风险**

患者的用药选择受多种因素影响，除药物疗效与安全性外，用药便利性、用药成本等因素也会对患者依从性产生影响，从而影响患者的用药选择。

出于谨慎考虑，发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“四、优替德隆商业化的相关风险”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（二）优替德隆商业化的相关风险”补充披露如下：

**“5、患者用药便利性风险**

**优替德隆注射液的临床推荐使用方法为连续注射给药 5 天，每天给药一次，静脉滴注 1.5 小时左右，21 天为一个治疗周期；优替德隆注射液需与卡培他滨口服片联用，后者每日口服 2 次，在餐后 30 分钟内口服，连续服用 14 天休息 7 天，以 21 天为一个周期；此外，为预防抗过敏反应，优替德隆注射液在使用前需要进行预处理。**

**患者的用药选择和治疗效果受到多种因素影响。若患者在治疗过程中未能按照推荐使用方法实行连续给药、联合用药或进行预处理，则可能导致治疗效果不及预期，进而导致销售不及预期，存在患者用药便利性风险。**

**6、优替德隆注射液用药成本较高增加推广难度的风险**

**截至本招股说明书签署日，优替德隆注射液尚未进入医保目录，较其他已经进入医保目录的微管抑制剂类药物，优替德隆的用药成本相对较高，部分患者可能无法承担长期使用优替德隆注射液的经济成本。尽管公司已进入医保价格谈判阶段，但仍存在无法被顺利纳入的风险，而在未被纳入医保目录并调整终端售价前，相对较高的用药成本可能会对优替德隆的市场推广和销售情况造成不利影响；此外，若优替德隆注**

**射液成功纳入医保目录后用药成本较部分同类药物更高，仍可能导致市场推广及销售情况不及预期。**

”

**二、请保荐机构对发行人主要业务或产品市场空间大以及相关信息披露等进行审慎核查，并发表明确意见**

**（一）核查程序**

针对发行人主要业务或产品市场空间大及相关信息披露，保荐机构执行了以下核查程序：

1、查阅《CSCO 乳腺癌诊疗指南 2022》、《NCCN 乳腺癌临床实践指南 2022》及相关文献，了解中美乳腺癌标准诊疗路径，结合优替德隆注射液产品特性，分别分析其在晚期乳腺癌及乳腺癌新辅助治疗中的产品定位；

2、查阅行业研究机构弗若斯特沙利文的研究报告，了解优替德隆注射液已获批上市适应症及主要在研适应症所处肿瘤类别的患者人群及药物市场规模；

3、查询中美乳腺癌适应症微管抑制剂类化疗药物的临床试验进展情况；

4、访谈发行人研发及临床部门，了解发行人研发管线布局、临床试验进展、目标患者人群、核心产品的使用方法、药物特性及竞争优劣势；

5、访谈发行人销售部门，了解核心产品已获批上市适应症及主要在研适应症市场竞争格局及销售策略；

6、查阅发行人已取得的药品注册证书、临床试验批件及已完成临床试验的总结报告；查阅发行人与 FDA 的沟通会议纪要，了解境外临床试验的进展与计划情况。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构认为，发行人核心产品优替德隆注射液具备广谱抗肿瘤活性，已获批适应性及主要适应症拓展在研项目面向乳腺癌、晚期非小细胞肺癌等多个重要瘤种，所处治疗市场需求大。因此，保荐机构认为发行人主要产品符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》第二十二条第二款第（五）项上市标准中有关“市场空间大”的要求，发行人已在申报文件中对在研项目的研发进展、核心产品的药物特性、临床试验数据、潜在临床需求及所处市场空间等信息进行了披露，并对产品集中度较高、推广

及销售不及预期、用药便利性、用药成本较高等商业化风险进行了披露。

**问题 2. 关于优替德隆适应症拓展和新剂型研发**

**根据招股说明书，1）发行人目前在研管线均围绕优替德隆拓展适应症或研发新剂型，其他类型产品尚处于研发早期，尚未进入临床阶段；2）在国内乳腺癌新辅助治疗和非小细胞肺癌两项适应症的 III 期临床试验均已获 NMPA 批准，预计 2022 年下半年开展临床试验；口服制剂已完成临床前研究，已申请 IND 并获得 CDE 受理；3）在美国乳腺癌和非小细胞肺癌两项适应症已获得或正在申请 IND，预计 2022 年下半年开展临床试验。**

**请发行人披露公司目前在研产品主要为优替德隆的适应症拓展和新剂型研发，并充分揭示产品单一对公司研发、商业化以及经营等方面的风险。**

**请发行人说明：（1）国内乳腺癌新辅助治疗、非小细胞肺癌两项适应症以及口服制剂临床研发的进展情况，后续研发的关键时间节点及依据；（2）乳腺癌新辅助治疗、非小细胞肺癌两项适应症拟适用的患者人群，目标患者人群中现有治疗药物和在研产品情况，优替德隆与竞品在研发进度、竞争优劣势等方面的比较情况；（3）中美两国对化疗药物临床试验和注册审评的主要情况及差异对比，包括但不限于临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等，近期部分国产创新药注册审评未获 FDA 通过对优替德隆在美国开展临床研究和后续审评审批的影响；（4）结合上述问题，充分揭示优替德隆适应症拓展和境外研发的相关风险。**

**回复：**

一、请发行人披露公司目前在研产品主要为优替德隆的适应症拓展和新剂型研发，并充分揭示产品单一对公司研发、商业化以及经营等方面的风险

发行人已在招股说明书“第六节 业务与技术”之“（二）发行人的主要产品情况”之“1、主要产品概览”补充披露如下：

“截至本招股说明书签署日，**受益于已上市产品优替德隆注射液良好的广谱抗肿瘤活性及剂型拓展性，公司已进入或即将进入临床试验阶段的在研项目主要为优替德隆注射液的适应症拓展及新剂型研发项目，**公司已上市产品及在研项目具体情况如下”。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“五、特别提醒投资者关注发行人的以下风险”之“（一）新药研发相关风险”及“第四节 风险因素”之“一、技术风险”

之“（一）新药研发相关风险”修改披露如下：

**“7、研发管线主要产品类型相对单一的风险**

**截至本招股说明书签署日，公司产品优替德隆注射液境内晚期乳腺癌适应症已成功获批，而已进入或即将进入临床试验阶段的在研项目主要为境内外优替德隆注射液的适应症拓展及新剂型研发项目。除此之外，公司其他在研产品均处于临床前研究阶段，距离产品获批上市尚需一定时间。在一段时间内，优替德隆仍将作为公司的核心产品，未来公司营业收入能否快速增长取决于优替德隆注射液的适应症拓展及新剂型开发项目能否获批上市及上市后的销售情况，公司面临研发管线主要产品类型单一的风险，若优替德隆适应症拓展及新剂型开发相关在研项目进展不及预期，将会对公司经营能力及业绩带来不利影响。”**

**二、请发行人说明**

**（一）国内乳腺癌新辅助治疗、非小细胞肺癌两项适应症以及口服制剂临床研发的进展情况，后续研发的关键时间节点及依据**

截至本回复出具之日，发行人国内乳腺癌新辅助治疗、非小细胞肺癌两项适应症以及口服制剂临床研发的进展情况、后续研发的关键时间节点及依据如下：

| 在研项目 | 进展情况 | 后续研发计划 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 关键研发节点 | 预计时间 | 依据 |
| 优替德隆注射液乳腺癌新辅助治疗（中国） | 2022 年 3 月获得 III 期临床试验批件，牵头单位已通过伦理审批，正在进行遗传办审批中 | 患者开始入组 | 2023 年第一季度 | 根据科技部遗传办审批流程和中心合同签署流程推测 |
| | | 完成全部患者入组 | 2025 年上半年 | 根据行业经验分析受试者人群的平均入组速率，并结合试验方案中的患者入选及排除标准设计推测 |
| | | 主要疗效统计结果分析并递交 NDA | 2025 年下半年 | 根据试验方案设计推测从末例患者入组至主要疗效统计结果分析完成的时间，NDA 通常在获得上述结果即可递交 |
| | | 获得上市批准 | 2026 年[注 1] | 根据行业经验结合平均 NDA 审批时间分析推算 |
| 优替德隆注射液非小细胞肺癌（中国） | 2022 年 3 月获得 III 期临床试验批件，牵头单位已通过伦理审批，正在进行遗传办审批中 | 患者开始入组 | 2023 年第一季度 | 根据科技部遗传办审批流程和中心合同签署流程推测 |
| | | 完成全部患者入组 | 2024 年第三季度 | 根据行业经验分析受试者人群的平均入组速率，并结合试验方案中的患者入选及排除标准设计推测 |
| | | 完成临床研究总结报告并递 | 2025 年初 | 根据试验方案设计推测从末例患者入组至临床研究总结完成 |

| 在研项目 | 进展情况 | 后续研发计划 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 关键研发节点 | 预计时间 | 依据 |
| | | 交 NDA | | 的时间，NDA 通常在获得上述结果后递交 |
| | | 获得上市批准 | 2025 年末[注 1] | 根据行业经验结合平均 NDA 审批时间分析推算 |
| 优替德隆口服制剂（中国） | I 期临床试验已获 NMPA 批准 | 完成 I 期临床试验 | 2023 年 | 根据行业经验分析受试者人群的平均入组速率，并结合试验方案中的患者入选及排除标准设计推测 |
| | | 启动注册性临床试验[注 2] | 2023 年 | 在获得 I 期临床试验数据后，启动注册性临床试验 |
| | | 完成注册性临床试验并递交 NDA | 2024 年 | 由于注射液已经获批（疗效和安全性已经得到验证），口服制剂在完成 I 期临床试验剂量爬坡和生物利用度研究后，推测注册性临床试验所需样本量不大（也可向 NMPA 申请附条件批准上市），故推测本临床试验可在 2 年内完成 |
| | | 获得上市批准 | 2025 年[注 1] | 根据行业经验结合平均 NDA 审批时间分析推算 |

注 1：在不递交补充申请的情况下的时间预估
注 2：注册性临床试验指 NDA 前最后一个临床试验

**（二）乳腺癌新辅助治疗、非小细胞肺癌两项适应症拟适用的患者人群，目标患者人群中现有治疗药物和在研产品情况，优替德隆与竞品在研发进度、竞争优劣势等方面的比较情况**

**1、乳腺癌新辅助治疗适应症相关情况**

（1）乳腺癌新辅助治疗拟适用的患者人群

新辅助治疗是指在根治性外科治疗之前使用的全身性治疗，以期实现肿瘤降期，提升治疗效果。乳腺癌的患者人群庞大，乳房根治术前新辅助治疗，配合术后辅助治疗是乳腺癌常见治疗手段。对于没有远端转移的初治乳腺癌患者，手术前的新辅助治疗能够有效地缩小肿瘤体积，使肿瘤分期降低，从而使不可手术的患者可以手术，或使不能保乳的患者实现保乳。术后根据肿瘤病理学特征，采用辅助治疗能够降低肿瘤复发概率，进一步提升患者治疗效果。

发行人正在开展 HER2 阴性乳腺癌新辅助治疗适应症的 III 期临床试验，若能成功获批，将适用于该分子分型乳腺癌患者的早中期治疗中。

（2）目标人群中现有治疗药物和在研产品情况

乳腺癌新辅助治疗方法主要分为内分泌治疗、抗 HER2 靶向治疗和化疗。化疗药物可进行单药治疗、多种化疗药物联合治疗或与抗 HER2 单抗联用，是早期乳腺癌治疗的重要手段，在临床中疗效显著。中国临床肿瘤协会（CSCO）指南中推荐的化疗药物主要包括蒽环类药物、紫杉类药物、抗代谢类药物等，如下表所示：

| 治疗路径 | 治疗分类 | | 治疗方案 | 治疗用药选择 |
|---|---|---|---|---|
| 新辅助治疗 | HER2 阳性患者 | | 抗 HER2 靶向治疗联合化疗 | 以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案与 HER2 单抗联用 |
| | HER2 阴性且 HR 阳性患者 | 适用新辅助化疗患者 | 含蒽环类和紫杉类药物的联合化疗方案 | 以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案；其他化疗方案 |
| | | 新辅助化疗不适合或不敏感、暂时不适合手术或无须即刻手术的激素依赖型患者 | 内分泌治疗 | 芳香化酶抑制剂等 |
| | HR 及 HER2 均为阴性患者 | | 联合化疗 | 以蒽环、紫杉类为主的联合化疗方案；其他化疗方案 |

数据来源：中国临床肿瘤协会（CSCO），弗若斯特沙利文分析

乳腺癌新辅助治疗是优替德隆注射液正在境内拓展的适应症，对于可手术的早中期乳腺癌患者，新辅助治疗具有较大的临床需求。蒽环类、紫杉类等化疗药物的单药和联用方案是乳腺癌新辅助治疗的重要治疗手段。

根据弗若斯特沙利文分析的统计，截至 2022 年 6 月 30 日，国内除优替德隆注射液外，没有其他针对乳腺癌新辅助治疗开展临床试验的化疗药物。

（3）优替德隆与竞品在研发进度、竞争优劣势等方面的比较情况

与乳腺癌新辅助治疗中已上市化疗药物相比，优替德隆在乳腺癌新辅助治疗领域的优势在于已在晚期乳腺癌临床试验中得到了疗效及安全性的验证，具有独特的分子结构与药物特性，且具备口服剂型开发潜力（截至本回复出具之日，优替德隆注射液口服剂型境内和境外 I 期临床试验已分别获 NMPA 和 FDA 批准）。优替德隆较已上市竞品的主要劣势在于，目前乳腺癌新辅助治疗适应症仍处于 III 期临床试验阶段，试验结果具有不确定性，且耗时较长；而紫杉类、蒽环类药物在乳腺癌新辅助治疗中应用广泛，即使优替德隆注射液在乳腺癌新辅助治疗适应症成功获批，由于上市时间较晚，临床认可度的提升也需要一定时间。

发行人于 2022 年 3 月获得优替德隆乳腺癌新辅助治疗 III 期临床试验批件，正在进行遗传办审批等流程，预计将于 2025 年完成 III 期临床试验主要数据。截至 2022 年 6 月 30 日，国内除优替德隆注射液外，暂无其他针对乳腺癌新辅助治疗开展临床试验的化疗药物。

**2、非小细胞肺癌适应症相关情况**

（1）非小细胞肺癌治疗拟适用的患者人群

非小细胞肺癌 III 期临床试验拟申请适用的患者人群为既往含铂方案化疗失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者。目前，对于多数无驱动基因的晚期 NSCLC（非小细胞肺癌）患者，含铂方案化疗系标准的一线化疗治疗选择。而在一线化疗后几乎所有的患者最终都会出现进展，因此，大多数的 NSCLC 患者都需要更有效的二线化疗的选择。对于无驱动基因突变的患者，二线化疗临床用药主要为紫杉类药物和铂类药物等。

（2）目标人群中现有治疗药物和在研产品情况

对于无驱动基因的局部晚期和转移性非小细胞肺癌患者二线治疗，目前 CSCO 指南推荐免疫检查点抑制剂 PD-1 单抗和紫杉类、培美曲塞等化疗药物；对于驱动基因阳性的局部晚期和转移性非小细胞肺癌患者二线治疗，指南推荐的治疗方式包括酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）等靶向药物、PD-1 单抗和紫杉类、铂类、培美曲塞等化疗药物。因此，对于晚期 NSCLC 二线治疗，化疗是其标准治疗选择之一。截至 2022 年 6 月 30 日，中国境内已获批上市治疗晚期非小细胞肺癌的主要化疗药物如下：

| 分类 | 通用名[注1] | 商品名 | 公司 | 首次上市时间[注2] | 国家医保目录 |
|---|---|---|---|---|---|
| 微管抑制剂 | 多西他赛注射液 | 泰索帝 | 赛诺菲 | 1997 | 乙类 |
| | 酒石酸长春瑞滨注射液[注3] | 诺维本 | 皮尔法伯 | 2000 | 乙类 |
| | 紫杉醇注射液 | 泰素 | 百时美施贵宝 | 1996 | 甲类 |
| | 注射用紫杉醇脂质体 | 力扑素 | 南京绿叶 | 2003 | 乙类 |
| | 注射用紫杉醇（白蛋白结合型） | ABRAXANE | 新基医药/百济神州 | 2008 | 乙类 |
| | 注射用紫杉醇聚合物胶束 | 紫晟 | 上海谊众 | 2021 | - |
| 抗代谢物 | 注射用盐酸吉西他滨 | 健择 | 礼来 | 1999 | 乙类 |
| | 培美曲塞 | 力比泰 | 礼来 | 2005 | 乙类 |
| | 卡铂 | 伯尔定 | 百时美施贵宝 | 1999 | 甲类 |
| | 顺铂 | - | HQ SPCLT PHARMA | - | 甲类 |

| 分类 | 通用名[注1] | 商品名 | 公司 | 首次上市时间[注2] | 国家医保目录 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 奥沙利铂 | 乐沙定 | 赛诺菲 | 1998 | 乙类 |

注 1：截至 2022 年 6 月 30 日，仅包含原研药的商品名及公司
注 2：部分产品上市时间较早，此处为可追溯的最早获批时间
注 3：酒石酸长春瑞滨软胶囊为新剂型，可追溯最早中国上市时间为 2006 年
数据来源：NMPA，弗若斯特沙利文分析

晚期非小细胞肺癌适应症的在研化疗药物主要系微管抑制剂类，国内主要临床在研的晚期非小细胞肺癌适应症化疗药物情况如下：

| 分类 | 通用名[注1] | 公司 | 临床阶段 | 首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|
| 微管抑制剂 | 优替德隆注射液 | 华昊中天 | III | 2022/3/18 [注2] |
| | 注射用紫杉肽 | 源生生物 | II | 2014/2/21 |
| | 重酒石酸长春瑞滨注射用乳剂 | 北京扬新 | I | 2013/10/18 |
| | 氟莱哌素注射液 | 艾森生物 | I | 2013/11/13 |
| | 注射用紫杉醇脂质体 | 上海天汇 | I | 2014/4/2 |
| | 注射用多西他赛脂质体 | 金远药业 | I | 2018/10/17 |
| | 注射用酒石酸长春瑞滨胶束 | 天方药业 | I | 2020/7/2 |

注 1：截至 2022 年 6 月 30 日
注 2：优替德隆注射液 III 期临床试验列示日期为获得临床批件时间
数据来源：NMPA，弗若斯特沙利文分析

（3）优替德隆与竞品在研发进度、竞争优劣势等方面的比较情况

截至 2022 年 6 月 30 日，晚期非小细胞肺癌适应症国内化疗药物在研临床试验中，仅优替德隆注射液已进入 III 期临床试验。

优替德隆注射液的竞争优势在于 II 期临床试验结果已显示的良好疗效及安全性。临床试验结果显示，对二线标准治疗（含铂化疗）失败或不能耐受的晚期或转移性非小细胞肺癌单药治疗的 II 期临床研究结果显示疗效显著，ORR 达到 19.0%，疾病控制率 DCR 为 81.0%，PFS 为 4.37 个月，12 个月的生存率为 71.0%；此外，试验用药期间没有受试者因 TEAE（治疗中出现或恶化的不良事件）而死亡，血液毒性发生率相对较低，最为常见的不良反应是外周神经毒性。基于研究文献，优替德隆与艾立布林、多西他赛及白蛋白紫杉醇等竞品治疗的疗效及安全性横向对比后，展现出良好的临床价值。

优替德隆注射液的竞争劣势在于，晚期非小细胞肺癌适应症销售团队的建设需要提

前布局，且若能获批上市，临床认可度的提升需要时间；此外，年治疗费用在未纳入医保前可能较竞品更高，导致可及性受到一定限制，销售及推广不及预期。

**（三）中美两国对化疗药物临床试验和注册审评的主要情况及差异对比，包括但不限于临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等，近期部分国产创新药注册审评未获 FDA 通过对优替德隆在美国开展临床研究和后续审评审批的影响**

**1、中美两国对化疗药物临床试验和注册审评的主要情况及差异对比，包括但不限于临床试验设计、技术要求和临床试验终点评价等**

中美两国对化疗药物临床试验及注册审评的主要情况对比如下：

| 项目 | | 中国 | 美国 |
|---|---|---|---|
| 临床试验 | 技术要求 | 中国临床试验技术要求遵循《药物临床试验质量管理规范》（2020 年版）。与 ICH-GCP 相比，主要区别在于：<br>（1）细化伦理委员会对药物临床试验监督的权利；<br>（2）扩大了 CRO 的职责和任务；<br>（3）对试验经费和受试者收费进行明确规定 | 美国临床试验技术要求遵循 ICH-GCP [注] 原则 |
| | 对国际多中心临床试验（简称“MRCT”）的要求 | NMPA 近年来更加鼓励企业主导或参与 MRCT 研究，审评的主要关注点包括：<br>（1）充分考虑疾病的流行病学特征、样本选取的代表性等相关因素，合理分配各国家和地区之间的病例数；<br>（2）关注样本量是否足以评价和推论药物在中国患者的安全性、有效性，并满足统计学及相关的法规要求 | 包含美国的 MRCT 是 FDA 相对推荐的申报方式之一，审评主要关注点包括：<br>（1）方案设计中各国、各人种入组比例及人种代表性。此外，若某个人种人数比较多，FDA 可能会要求进行单独的人种分析，判断与其他人种在安全性、有效性上是否一致；<br>（2）样本量是否足以评价和推论药物在美国患者的安全性、有效性，并满足统计学及相关的法规要求 |
| | 试验终点评价 | 临床试验终点设计需结合相关指导原则与监管部门进行沟通确定。以晚期非小细胞肺癌为例，根据《晚期非小细胞肺癌临床试验终点技术指导原则》，OS 为反映抗肿瘤药物临床获益的核心标准，通常作为 NSCLC 随机对照研究（RCT）的主要终点。随着治疗手段的丰富，OS 不断延长导致评价难度增加，因此，单独 PFS 或 PFS 与 OS 共同终点可能被接受作为初治晚期 NSCLC 注册研究的主要终点；但对纳入复发难治或无标准治疗患者的 RCT，仍常常推荐 OS 为主要终点 | 临床试验终点设计需结合相关指导原则与监管部门进行沟通确定。以晚期非小细胞肺癌为例，在 NSCLC 临床试验中，OS 是评估疗效的核心标准，大多数药物最终批准都是基于 OS 的显著改善。自 2016 年以来，美国有多款适用于非小细胞发肺癌的药物基于 OS 数据或 OS 数据结合 PFS 数据获批上市 |
| | 对照组的选择 | 对照组的设计需要符合中国临床实际，即需要将该疾病领域已经获批的标准疗法作为对照组，而不能简单的以安慰 | 对照组的设计需要符合美国临床实际，即需要将该疾病领域已经获批的标准疗法作为对照组，而不能简单的以安慰 |

| 项目 | | 中国 | 美国 |
| --- | --- | --- | --- |
| | | 剂作为对照组 | 剂作为对照组 |
| 注册审评 | IND 申请审评原则 | 申请人必须经 NMPA 批准，获得药物临床试验批准后方可开展临床试验。申请人需要提交审查综述、药学研究、药理毒理研究、临床试验相关等有关资料，同时要求尽可能完整地在 I 期临床试验前提交 | FDA 对药物临床试验申请审查主要在用药安全性上，行政许可通过率更高。只要有初步的质量、药效和动物药代动力学研究资料，能够简单说明无严重的安全性问题，就可批准进行临床研究 |
| | IND 申请审评时限 | CDE 对申报资料首先进行形式审查，受理后进入技术审评。审评时限为 60 个工作日。若申请人在 60 个工作日内未收到 CDE 任何通知或问询，则临床申请视为获批，NMPA 下发临床试验批准通知书 | FDA 收到 IND 申请起 30 日内未作出暂停临床研究的决定，即视为默认同意，下发 Study may proceed Letter，申请人即可开展临床研究 |
| | NDA 申请 | CDE 对 NDA 申报资料首先进行形式审查，受理后进入不超过 40 个工作日的初审，通过初审后进入 120 个工作日的正式技术审评期（包括注册检验及现场核查）和 40 个工作日的综合审评期。标准审评周期时限为 200 个工作日 | FDA 美国药物审评研究中心对申报资料首先进行 60 天的初审（包括形式审查），通过初审后进入复审（包括技术审查）。标准审评周期时限为 10 个月 |

注：ICH-GCP 指国际人用药品注册技术协调会指导下的药物临床试验质量管理规范

针对发行人拟在美国开展的优替德隆注射液治疗复发或转移性乳腺癌患者和局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的临床试验，发行人已与 FDA 召开了 pre-IND 会议进行沟通，FDA 对于试验方案中对照组的选择、试验终点的选择以及 MRCT 各国样本量的分配等要素内容并未提出异议。截至本回复出具之日，发行人已向 FDA 提交了复发或转移性乳腺癌适应症的临床试验 IND 申请，并拟于 2023 年第一季度向 FDA 提交晚期非小细胞肺癌适应症的临床试验 IND 申请。

综合来看，中美两国对于临床试验设计、技术要求、试验终点评价、对照组的选择等方面均需与当地监管进行沟通来确定。根据发行人实践与现有沟通情况，从审评角度，中国对新药临床申请的审评较为注重研究的完整性等方面，而美国对新药临床申请的审评更侧重于用药安全性等。

**2、近期部分国产创新药注册审评未获 FDA 通过对优替德隆在美国开展临床研究和后续审评审批的影响**

2022 年初，信达生物与礼来制药合作研发的 PD-1 抗体信迪利单抗经美国 FDA 的 ODAC 会议审评后未获得通过，根据 FDA 于 2022 年 3 月针对其上市申请的完全回复函，未获批主要系临床试验仅使用国内临床数据以及试验终点设计不合理等原因；2022 年 5

月，和黄医药的索凡替尼未获 FDA 批准，需要纳入更多代表美国患者人群的国际多中心临床试验。因此，对于创新药在美国的新药上市申请，可能面临 FDA 对于美国患者人群和美国临床实践适用性的质疑，亦需要满足临床试验终点设计等要求。

发行人在设计及申请美国临床试验方案时已充分考虑上述事件，通过 pre-IND 会议与 FDA 就临床试验方案中包括但不限于试验设计、患者人群、对照药选择、试验终点等因素展开充分沟通并初步达成一致，以确保后续临床试验及上市申请的顺利进行。截至本回复出具之日，发行人已与 FDA 进行复发或转移性乳腺癌适应症临床试验的 pre-IND 会议，并提交临床试验 IND 申请；与 FDA 完成晚期非小细胞肺癌临床试验 pre-IND 会议并获得纪要，计划 2023 年一季度向 FDA 提交 IND 申请。

综上，发行人在未来美国临床试验开展前及开展过程中会积极与 FDA 进行沟通，近期部分国产创新药注册审评未获 FDA 通过对发行人具有借鉴意义，但预计不会对后续发行人在美国开展临床试验和审评审批产生较大的负面实质性影响。

**（四）结合上述问题，充分揭示优替德隆适应症拓展和境外研发的相关风险**

**1、充分揭示优替德隆适应症拓展的相关风险**

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“五、特别提醒投资者关注发行人的以下风险”之“（一）新药研发相关风险”及“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（一）新药研发相关风险”修改披露如下：

**“2、优替德隆适应症扩展及新剂型开发的临床试验进度及结果不及预期的风险**

截至本招股说明书签署日，公司**已在境内外开展或计划开展** 5 项优替德隆注射液适应症扩展**临床试验及 2 项优替德隆口服剂型临床试验**。临床试验在进行过程中，可能因界定患者的入组标准、竞争对手同期开展类似临床试验等因素导致患者招募受到困难，阻碍临床试验如期完成。此外，公司在临床试验时还可能发生监管机构不予批准临床试验方案、**难以找到合适的临床试验机构或合作单位**、受试者退出比例较高以及中期试验结果不及预期等多种不可预见事件，**导致临床试验进度受阻或被迫终止，从而推迟监管审批或无法获批的风险，进而**对公司业务造成不利影响。”

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“四、优替德隆商业化的相关风险”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”之“（二）优替德隆商业化的相关风险”补充披露如下：

“7、优替德隆适应症拓展项目上市后销售表现不及预期的风险

截至本招股说明书签署日，公司已在境内外开展或计划开展 5 项优替德隆注射液包括非小细胞肺癌、乳腺癌新辅助治疗及多种实体瘤的适应症拓展临床试验及 2 项优替德隆口服剂型的临床试验。临床试验投入较大，试验进度及结果具有不确定性，存在适应症拓展项目终止或临床试验结果不及预期的风险；此外，即使相关适应症能够成功获批上市，亦将面临来自其他治疗药物在疗效、安全性或用药成本等多方面的竞争，若优替德隆注射液届时在相关适应症的竞争优势无法获得市场认可，则可能导致其在相关适应症的销售表现不及预期，前期投入难以回收，亦可能阻碍公司经营规模的快速增长。”

2、充分揭示优替德隆境外研发的相关风险

发行人已在招股说明书“重大事项提示”之“五、特别提醒投资者关注发行人的以下风险”及“第四节 风险因素”之“二、经营风险”进行补充披露如下：

“（八）境外开展业务的风险

截至本招股说明书签署日，公司已在境外开展或计划开展多项临床试验，包括优替德隆注射液晚期乳腺癌及晚期非小细胞肺癌适应症的临床试验，以及优替德隆口服剂型临床试验等。境外临床试验方案的适用性需严谨设计与推导论证，并提出针对性解决方案。若公司在美国的多项境外临床试验及药物注册花费时间较长、成本较高或进度不及预期导致无法取得上市许可，则可能对公司在海外的经营布局及整体业绩情况产生较大不利影响。即使优替德隆的适应症拓展及新剂型开发项目能够成功在境外市场获批上市，由于境外市场与中国市场在语言文化、法律环境、经济政策、市场形势等方面存在差异，优替德隆作为国产创新药物，可能需要一段时间的市场培育才能逐步获得当地医生及患者的广泛认可，未来境外销售情况存在不确定性。

此外，若境外在研项目能够成功获批上市，公司计划将优替德隆的销售逐步拓展至美国、欧洲及亚洲其他国家等海外市场，涉及境外经营的情形。由于海外市场广阔，公司经营面临的政治经济环境将更加复杂，海外经营情况受到当地政策法规、政治经济环境、知识产权保护、同适应症药物竞争、消费者保护、进出口许可要求等多项因素影响，若公司无法及时适应海外经营环境的变化，可能对境外经营产生不利影响。”

**问题 3. 关于核心技术先进性**

**根据招股说明书和公开信息，1）发行人的核心技术包括组合生物合成技术平台、微生物发酵生产技术平台和微生物药物制剂开发平台。发行人通过上述核心技术研发了微生物小分子药物优替德隆，是新一代微管抑制剂。上述平台能够持续改造和获得创新性的目标化合物；2）优替德隆注射液属于埃坡霉素类药物。埃坡霉素在上世纪 90 年代即在国外被公开报道，由于化学结构比紫杉醇简单，可以发酵生产；3）微管抑制剂包括紫杉烷类、蒽环类以及埃坡霉素类等多种类型。目前埃坡霉素类药物仅有伊沙匹隆在美国获批上市，但未在我国获批；4）世界范围内，大部分微管抑制剂类药物在 20 年前即已上市，临床在研的微管抑制剂亦较少；5）优替德隆注射液曾获国家“重大新药创制”科技重大专项支持。**

**请发行人说明：（1）公司微生物小分子药物研发、发酵生产和剂型改良相关技术先进性或创新性的具体体现，是否为行业通用技术，相关技术平台具有持续改造和获取创新性目标化合物的体现；（2）近年来获批上市和在研微管抑制剂较少的原因，是否受其自身临床价值，或新疗法发展等因素的影响。优替德隆与其他成熟微管抑制剂产品的差异，属于“新一代”产品的依据；（3）境内外对埃坡霉素类药物的研发情况，埃坡霉素类药物相对于其他类型微管抑制剂的优劣势，目前已上市埃坡霉素类药物相对较少的原因；（4）公司承担的科技重大专项项目具体内容，公司在项目中的主要职责，相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况。**

**请保荐机构对发行人具备明显的技术优势及相关信息披露进行核查，并发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）公司微生物小分子药物研发、发酵生产和剂型改良相关技术先进性或创新性的具体体现，是否为行业通用技术，相关技术平台具有持续改造和获取创新性目标化合物的体现

发行人经过近二十年的技术积累，以合成生物学为基础，构建了以组合生物合成技术平台、微生物发酵生产技术平台及微生物药物制剂开发平台为核心的自主新药研制关键技术平台，通过对微生物小分子药物研发及生产技术的不断优化，实现非天然小分子

化合物的定向设计与合成，以绿色环保的微生物发酵生产方式得到目标代谢产物，并对产品剂型进行持续研究与开发。发行人核心技术平台覆盖新分子结构药物从设计、开发至生产的全流程，代表性研发成果已成功获批上市，其他具备新型分子结构的药物亦正在开展临床前研究中。发行人结合多年研究与实践经验所得研究成果，已形成专有技术，具备持续研制、改造创新性目标化合物的能力，技术壁垒较高，其核心技术不属于行业通用技术。

**1、组合生物合成技术平台**

发行人以合成生物学为基础，基于对生物合成机制的深入研究，设计具有高成药性的目标药物分子结构；在此基础上，通过对活性化合物的产生菌种按照目标活性化合物的特性对生物合成基因簇进行精细化定向设计，发行人对生物体基因组中多模块（module）、多功能（domain）的特定功能基因通过缺失、插入、替换和突变等方法进行调控改造与组合修饰，从而定向控制微生物代谢途径。此外，发行人能够利用阻断竞争旁路、强化前体利用的代谢途径以及在合成过程中进行体外补给前体等方式来提高底物和前体的利用效率，亦可通过基因工程改造宿主细胞使其接受非天然的前体物，从而得到产业化价值更高的目标化合物。同时，结合基因工程、酶工程及转化工程等技术在新型结构化合物对生成的目标化合物进行进一步结构优化。

发行人专注于聚酮类和聚肽类化合物的生物合成技术开发，该类化合物的数量种类繁多、结构多样化，作为微生物次级代谢产物的重要组成部分，随延伸单位、链长度、氧化水平及修饰酶种的差异，能够得到不同结构及生物活性的化合物，在抗肿瘤、抗感染及免疫抑制剂的临床药物开发上得到广泛应用，对新药研发具有重要意义。然而，聚酮类和聚肽类化合物在生物合成过程中，其基因调控元件及酶系等均以“模块化”的形式在细胞内发挥作用，大量研发企业由于对微生物小分子生物合成的设计和改造技术水平及经验不足，规模化生产时往往难以成功，导致运用合成生物学开发目标化合物并最终实现成药与规模化生产的难度极高。发行人灵活运用合成基因簇改造技术，构建同源或异源宿主系统，并通过改造这些模块化的元件，对生物合成途径、化合物的结构、产率和成药性进行不断优化，实现了在同源及异源宿主中规模化生产有临床价值的新型化合物。

借助组合合成生物技术平台，发行人能够通过定向设计改造与控制微生物代谢途径的方式研发具备创新分子结构的药物，实现高效、规模化地生产目标产物，同时改善目

标化合物结构，降低毒副反应，改善药代动力学性质，增强生物活性，提高目标化合物的成药性，最终得到仅使用化学合成难以获得的新型药物分子。发行人积累了包括生物合成机制研究、基因工程、菌种改造、生产发酵、分离纯化及化学后修饰的完整技术开发流程，为持续改造和获取创新型目标性化合物提供了保障，亦为通过生物合成技术研制小分子创新药奠定了坚实基础。截至本回复出具之日，发行人利用组合合成生物技术平台，以埃坡霉素、福司曲星、来普霉素等不同作用机制及结构的天然抗肿瘤化合物作为目标化合物，运用定向设计、改造及微生物发酵技术，成功开发多款在研产品，其中优替德隆注射液作为国内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，具备良好的广谱抗肿瘤活性及突出的临床价值。

**2、微生物发酵生产技术平台**

微生物发酵生产效率一方面取决于菌种本身的遗传特性，另一方面受发酵和培养条件影响，通常情况下基因工程菌株生产能力低下是限制其产业化的瓶颈，发行人通过以下方式，成功攻克技术难点：（1）发行人在前期利用生物合成技术平台进行化合物的研制时，即利用丰富的发酵生产经验对目标化合物分子结构进行设计，并借助核心技术平台定向控制代谢途径，从而更容易得到具备产业化潜力的目标化合物；（2）发行人基于对组合合成生物机制、菌种生长动力学曲线及发酵工艺的深入研究，通过合适代谢物前体物的补加、培养基配方的筛选、适宜培养条件的设计及发酵工艺关键参数的优化等，实现菌种生长和次级代谢物合成的优化平衡，提升生产效率；（3）发行人基于对发酵培养流体模型模拟和发酵动力学的研究，通过开发分批补料发酵工艺延长培养时间、采取固相吸附工艺避免发酵过程中的反馈抑制等技术方案的实施，进一步提升菌种发酵生产效率，有效改善基因工程菌发酵生产过程中效率较低的问题，降低药物成本，提升商业化潜力。

发行人依靠微生物发酵生产技术平台，成功实现从工艺开发及小试规模的实验室生产阶段至中试、工业化生产的微生物发酵制药，建立了微生物代谢物创新药物工业化生产的完整体系，为创新性目标化合物成药的持续性提供了可靠保障。截至本回复出具之日，发行人已成功实现优替德隆注射液的规模化生产，其他临床前研究产品如 BG22、BG18 及 BGLP1 等已完成研发小试阶段，正基于核心技术平台开展中试阶段的生产工艺研究。

**3、微生物药物制剂开发平台**

发行人自主研发了口服剂型和注射液（含纳米制剂）等多种剂型的核心制备技术，通过对微生物小分子药物的结构理化性质、生理病理特点及临床应用前景等方面的分析，灵活采用差异化的药物制剂处方配比、制备方法、工艺流程及过程控制手段来得到不同药物剂型，以不断提升药物临床应用的便利性、安全性和有效性，拓展应用场景，发掘临床价值。借助微生物药物制剂开发平台，除注射液及口服剂型外，亦布局了新型复杂药物递送制剂技术，如白蛋白结合型药物制剂、胶束及脂质体药物制剂等，能够持续为创新性目标化合物的成药形式选择最优方案。

基于该核心技术平台，发行人成功研发优替德隆注射剂型并获批上市。同时，发行人成功解决药物低溶解度、易结晶等剂型开发难点，开发了毒性较低、便利性高、依从性好、生物利用度高的口服剂型。截至本回复出具之日，优替德隆口服剂型境内和境外 I 期临床试验已分别获 NMPA 和 FDA 批准。截至本回复出具之日，中美暂无紫杉类抗肿瘤药的口服剂型成功上市，优替德隆口服剂型若能成功获批上市，有望填补未被满足的临床需求。此外，发行人亦积极推进优替德隆和 BG22 的脂质体、白蛋白结合型药物制剂的纳米制剂及胶束等剂型的研究，截至本回复出具之日，发行人已提交优替德隆脂质体及 BG22 胶束剂型的专利申请。

**（二）近年来获批上市和在研微管抑制剂较少的原因，是否受其自身临床价值，或新疗法发展等因素的影响。优替德隆与其他成熟微管抑制剂产品的差异，属于“新一代”产品的依据**

**1、近年来获批上市和在研微管抑制剂较少的原因，是否受其自身临床价值，或新疗法发展等因素的影响**

（1）近年来获批上市和在研微管抑制剂概况

新型化疗药物分子筛选难度较大，在保证临床效果的同时控制副作用的难度极高，化疗药物的开发周期往往较长，如紫杉醇从首次发现至获批经历了二十余年。中美多数微管抑制剂类药物获批时间较早，优替德隆注射液是中美两国自艾立布林于 2010 年获 FDA 批准上市以来，首款且唯一上市的具备新型分子结构的微管抑制剂类药物。

中国近 10 年在研化疗药物主要为已上市药物的改良剂型，极少有中国医药企业成功开发具有新型分子结构的微管抑制剂创新药。目前国内主要在研进入 III 期临床试验的具有新型分子结构的微管抑制剂类化疗药物情况如下：

| 药物代号[注1] | 公司 | 适应症 | 剂型 | 临床阶段 | 临床试验首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|---|
| 注射用酒石酸长春氟宁浓溶液[注2] | 皮尔法伯 | 晚期乳腺癌 | 注射 | III | 2013/11/15 |
| 卡巴他赛注射液 | 赛诺菲 | 前列腺癌 | 注射 | III | 2016/03/18 |

注 1：截至 2022 年 6 月 30 日
注 2：长春氟宁最早于 2009 年 EMA 获批治疗尿路上皮癌
数据来源：NMPA，弗若斯特沙利文分析

美国主要已进入 III 期临床试验的具有新型分子结构的微管抑制剂类化疗药物研发进展情况如下：

| 药物代号[注1] | 公司 | 适应症 | 剂型 | 临床阶段 | 临床试验首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|---|
| Patupilone | 诺华 | 卵巢癌，输卵管癌，腹膜癌 | 注射 | III | 2005/12/7 |
| 注射用酒石酸长春氟宁[注2] | 皮尔法伯/百时美施贵宝 | 乳腺癌、膀胱癌、尿路上皮癌 | 注射 | III | 2006/4/18 |
| Ombrabulin | 赛诺菲 | 肉瘤 | 注射 | III | 2008/6/18 |
| VERU-111 | Veru | 晚期前列腺癌 | 口服 | III | 2021/4/14 |

注 1：截至 2022 年 6 月 30 日，仅包括创新型分子 III 期临床试验
注 2：长春氟宁最早于 2009 年 EMA 获批治疗尿路上皮癌
数据来源：ClinicalTrials，弗若斯特沙利文分析

（2）近年来获批上市和在研新型分子结构微管抑制剂较少的原因

近年来，中美获批上市及进入较后期临床试验阶段的具有新型分子结构的微管抑制剂类药物数量较少的原因主要包括：

1）微管抑制剂无特定靶向性，较难筛选。传统微管抑制剂类药物来源主要是从天然产物中发现的小分子化合物，获取途径相对匮乏，且不同于靶向药物或免疫类药物的开发具有特异靶向性，开发过程中无法进行高通量筛选，因此较难获得理想的目标分子；此外，化疗药物发展历程较早，治疗体系较为成熟，突破性产品研发难度较大；

2）作为化疗药物候选物，通常具有低剂量治疗效果不好、高剂量副作用大的特点，因而新药开发成功率低。尽管化疗药物具有广谱抗肿瘤活性，但低成药性限制了企业对开发新型分子结构化疗药物的投入。近年来，许多企业选择对经典微管抑制剂进行结构改造、剂型改良或新适应症拓展，或开发新兴疗法来实现低毒性、良药效的治疗效果。

综上所述，具有新型分子结构的微管抑制剂类药物的开发难度大，成功率较低，对药物在制备方式、成本控制、临床疗效、毒副作用等方面均提出了较高的要求，在研品种少，故近年获批上市品种较少。

（3）微管抑制剂临床价值和新疗法对其影响

1）微管抑制剂仍是肿瘤患者重要治疗方案，具有重大临床价值。现有成熟的微管抑制剂如紫杉醇、多西他赛等上市已二十余年，但至今仍作为乳腺癌、肺癌等多瘤种中化疗的基础用药和标准治疗方案，具备临床价值。在传统微管抑制剂成功应用之后，研究人员一直都在致力于寻找疗效和安全性更佳的微管抑制剂，如微生物产物埃坡霉素类化合物被发现后曾因其独特的药物特性引发抗肿瘤药物研究领域的广泛关注；

2）靶向免疫等新疗法药物开发带来的影响。虽然近年来靶向免疫疗法开发热度上升吸引了资本关注与投入，但在临床实践中，新兴疗法也无法解决肿瘤系统治疗的所有问题。微管抑制剂类等化疗药物的广谱抑瘤作用不仅可弥补免疫治疗和靶向治疗适应人群有限和耐药性问题的不足，还可以通过与免疫治疗和靶向治疗药物联合用药提升其临床疗效，拓展其临床应用范围；

3）随着新型分子结构药物（如艾立布林、优替德隆等）及现有成熟产品的改良剂型在中国获批上市，微管抑制剂展现出广阔的应用空间和市场潜力。根据弗若斯特沙利文的数据，中国微管抑制剂市场由 2017 年的 93 亿元，增长到了 2021 年的 111 亿元，年复合增长率 4.5%，预计 2025 年将达到 151 亿元，2021 年至 2025 年复合增长率 7.9%，2030 年将达到 202 亿元，2025 年至 2030 年复合增长率 6.1%。

**2、优替德隆与其他成熟微管抑制剂产品的差异，属于“新一代”产品的依据**

中美已上市微管抑制剂中除埃坡霉素类外，主要包括紫杉类、海绵内酯类（如艾立布林）等类别，不同类别药物的分子结构、药物来源及作用机理互有差异。优替德隆是自 2010 年艾立布林于美国获批上市以来中美首个获批的具备新型分子结构的微管抑制剂，亦是 NMPA 批准的首个且唯一由境内企业自主开发的微管抑制剂国家 1 类创新药。

（1）优替德隆与紫杉类药物及艾立布林的差异

紫杉类作为微管抑制剂中临床应用最为广泛的化疗基础药物，生产与销售模式较为成熟。优替德隆注射液作为国内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，与紫杉类等微管抑制剂抗肿瘤药相比，尽管增加微管稳定性的作用机制与紫杉类药物一致，但在分

子结构、药物特性（如结合位点、抗肿瘤活性、不易耐药性等）、口服剂型开发潜力及制备方式等方面存在差异，且具备良好的临床价值，主要包括：

1）分子结构及作用机制不同，活性更高

优替德隆具有与紫杉类药物不同的分子结构，与微管蛋白的结合位点也不完全一致，且除增加微管稳定性外，亦可以通过抑制 ERK1/2、AKT 磷酸化、下调 Bcl-2 水平等作用机制，诱导细胞凋亡。此外，体外研究显示，相较于紫杉醇，优替德隆促进微管蛋白聚合的能力更强、活性更高。

2）不是 P-糖蛋白的底物，耐药风险低，且对多药耐药性肿瘤仍然有效

化疗药物的耐药性是癌症治疗中的主要问题。尽管大多数抗癌疗法会抑制肿瘤生长，但治疗效果难以持久，易产生耐药性，从而严重影响晚期癌症患者的生存期。肿瘤细胞的 P-糖蛋白表达水平升高，能够将多种抗肿瘤药物泵出细胞外（如蒽环类、长春碱类、紫杉烷类、艾立布林等），存在较高的交叉耐药风险，且浓度的下降也可能对疗效产生负面影响。而优替德隆不是 P-糖蛋白的底物，不与癌细胞膜上造成多种药物耐药的 P-糖蛋白结合，从而避免了被肿瘤细胞通过 P-糖蛋白将其泵出细胞外，有效降低耐药风险，且利于维持药物浓度。

此外，研究者通过对敏感肿瘤细胞进行长期药物处理并连续传代实验结果显示，肿瘤细胞对紫杉醇产生了耐药性，而对埃坡霉素类依然敏感，表明埃坡霉素类不易诱导产生耐药性。临床前研究显示，优替德隆对多药耐药性（MDR）肿瘤细胞，包括内源性耐药和获得性耐药细胞株，都具有良好抗肿瘤细胞活性。

3）口服剂型开发可行性更高，且已在中美分别进入临床试验阶段

紫杉醇是 P-糖蛋白外排泵的底物，口服制剂的生物利用度较低，而通过复方制剂降低 P-糖蛋白活性可能带来潜在安全性问题，因此口服制剂的开发存在挑战，中国、美国、欧洲、日本等国家或地区目前均无紫杉烷类药物口服剂型上市。优替德隆不是 P-糖蛋白底物，降低了肿瘤细胞内活性药物成分被泵出导致浓度降低的风险，从而使得其被开发为口服剂型存在更高的可行性。公司基于微生物药物制剂开发平台，逐步解决药物低溶解度、易结晶等剂型开发难点，已完成优替德隆口服剂型的临床前研究，结果显示生物利用度及安全性数据良好，且境内和境外 I 期临床试验申请已分别获 NMPA 和 FDA 批准。

4）在血液毒性等不良反应方面安全性表现良好

临床治疗中，紫杉类药物长期使用均易引起严重血液毒性等不良反应，影响患者治疗周期。优替德隆单药治疗乳腺癌 II 期临床结果显示，血液毒性、消化系统毒性、肝肾功能异常等不良反应发生率较低；优替德隆联合卡培他滨 III 期临床试验结果显示，对比卡培他滨单药，优替德隆联合卡培他滨除微管抑制剂普遍存在的外周神经毒性外，血液系统毒性、肝肾功能及消化系统损伤等不良反应在发生率及严重性方面无显著差异，体现出良好的安全性，且 95.5%出现外周神经毒性的受试者可以缓解，中位恢复时间为 3.1 周，恢复期相对较短。

5）通过微生物发酵生产，具有良好的环保性与经济性

发行人借助核心技术，研制高产基因工程菌，实现微生物发酵的规模化生产，属于新型绿色生产工艺，无需像紫杉醇一样进行大规模的植物采集与提取。公司解决了埃坡霉素发酵产率低、生产不稳定、副产物种类繁多及下游纯化工序中培养基质难处理等限制产业化的技术难题，在工业化发酵规模下实现了高效、稳定的生产效率，生产危废显著减少，具有良好的环保性与经济性。

6）能够通过血脑屏障

紫杉类药物无法有效透过血脑屏障，对于部分发生脑转移的晚期乳腺癌或肺癌患者的治疗效果有限。临床前动物实验显示，优替德隆具有良好的血脑屏障穿透能力，对肿瘤发生脑转移的患者存在治疗潜力。

此外，对于接受紫杉类药物治疗后产生耐药性的晚期乳腺癌患者，优替德隆注射液 III 期临床试验联用方案较卡培他滨单药标准治疗，实现了 PFS 和 OS 方面的双获益，而同类型产品艾立布林联合卡培他滨用药方案较卡培他滨单药治疗仅实现 PFS 获益。

（2）优替德隆与伊沙匹隆的差异

伊沙匹隆作为首个获批的埃坡霉素类抗肿瘤化疗药物，于 2007 年在美国获批上市。优替德隆作为境内首个获批的埃坡霉素类抗肿瘤药物，化合物分子结构较伊沙匹隆存在差异。此外，两者的差异还主要体现在：

1）生产方式及生产效率

伊沙匹隆采用半化学合成的生产方式，即在天然化合物的基础上，通过生产条件苛

刻的化学合成过程得到化合物，产率受限且生产成本较高；优替德隆基于发行人独特的组合生物合成技术平台及微生物发酵生产技术平台，成功突破微生物发酵生产大规模生产中的产率与稳定性瓶颈，具有反应条件温和、绿色环保、高效率、生产成本低等优点。

2）优替德隆的临床疗效及安全性更优

优替德隆及伊沙匹隆 III 期临床试验疗效对比如下：

| **项目** | **优替德隆 III 期临床** | | **伊沙匹隆 III 期临床** | | **伊沙匹隆 III 期临床** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验方案 | 优替德隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 伊沙匹隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 伊沙匹隆+卡培他滨 | 卡培他滨 |
| 病例数，人 | 270 | 135 | 375 | 377 | 609 | 612 |
| ORR,% | 49.8 | 26.7 | 34.7 | 14.3 | 43.3 | 28.8 |
| PFS（TTP），月 | 8.6 | 4.1 | 5.8 | 4.2 | 6.2 | 4.4 |
| HR，p | 0.46,p<0.0001 | | 0.75,p=0.0003 | | 0.79,p=0.0005 | |
| OS，月 | 20.9 | 15.7 | 12.9 | 11.1 | 16.4 | 15.6 |
| HR，p | 0.69,p=0.0032 | | 0.90,p=0.1936 | | 0.90,p=0.1162 | |

注 1：伊沙匹隆共进行过两个 III 期临床试验，均体现为 PFS 显著，但 OS 不显著
注 2：本表的信息来自于相关药物临床试验已公开文献的数据总结，而不是头对头试验的数据结果，不具有直接可比性

由表可知，优替德隆 III 期临床试验的联用方案相对于卡培他滨单药标准治疗，实现了 PFS 和 OS 方面的双获益；而伊沙匹隆 III 期临床试验联用方案较卡培他滨单药治疗仅在 PFS 方面有显著提升，而 OS 未体现统计学意义。

优替德隆及伊沙匹隆 III 期临床试验安全性对比如下：

| **主要不良反应发生率（3-4 级）** | **优替德隆III期临床** | | **伊沙匹隆III期临床** | | **伊沙匹隆III期临床** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 试验方案 | 优替德隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 伊沙匹隆+卡培他滨 | 卡培他滨 | 伊沙匹隆+卡培他滨 | 卡培他滨 |
| 病例数，人 | 270 | 135 | 369 | 368 | 595 | 603 |
| 中性粒细胞减少 | 11.6% | 10.0% | 68.0% | 11.0% | 73.0% | 9.0% |
| 发热性粒细胞减少 | 0.0% | 0.0% | 4.8% | 0.5% | 7.0% | 0.6% |
| 白细胞减少 | 5.6% | 5.4% | 57.0% | 6.0% | 63.0% | 7.0% |
| 血小板减少 | 0.0% | 3.1% | 8.0% | 4.0% | 6.0% | 2.8% |
| 外周神经毒性 | 25.1% | 0.8% | 22.8% | 0.0% | 24.7% | 1.2% |
| 外周神经毒性中位恢复时间 | 3.1周 | N/A | 6周 | N/A | 6.2周 | N/A |

| 主要不良反应发生率（3-4 级） | 优替德隆III期临床 | | 伊沙匹隆III期临床 | | 伊沙匹隆III期临床 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 手足综合症 | 7.1% | 7.7% | 18.0% | 17.0% | 21.0% | 20.0% |

注：本表的信息来自于相关药物临床试验已公开文献的数据总结，而不是头对头试验的数据结果，不具有直接可比性

由表可知，伊沙匹隆 III 期临床试验中，较卡培他滨单药治疗，3 级及以上血液毒性发生率显著提升（如中性粒细胞减少、发热性粒细胞减少、白细胞减少等），且在获批性临床试验（总病例数为 737 人）中超过 10 名患者因血液毒性死亡；而优替德隆 III 期临床试验中，联用方案较卡培他滨单药治疗血液毒性发生率差异较小，且显著小于伊沙匹隆 III 期临床试验，试验过程中无患者因血液毒性死亡。

（3）优替德隆属于“新一代”的依据

综上所述，对比已上市且上市时间较早的紫杉类、伊沙匹隆等传统成熟微管抑制剂类抗肿瘤药物，优替德隆具有新型分子结构、独特的药物特性、创新的制备方式及良好的疗效及安全性表现。

优替德隆的临床价值收到业内广泛认可，III 期临床试验结果曾在 2016 年和 2018 年两度受邀在 ASCO 国际大会上进行口头报告，相关论文亦发表于 The Lancet Oncology 和 Annals of Oncology 等顶级权威医学期刊。Nature Review Clinical Oncology 将优替德隆作为 Highlights 进行推介，肯定了优替德隆在临床试验中显示的疗效和安全性及其经济高效的生产方式，认可优替德隆的开发意义。此外，包括中国医学科学院肿瘤医院的徐兵河院士、中国工程院院士兼国家新药（抗肿瘤）临床研究中心名誉主任孙燕院士等专家亦曾公开肯定优替德隆的开发意义与临床价值。

尽管如此，鉴于优替德隆属于微管抑制剂类药物中的埃坡霉素类药物，而微管抑制剂中的代际划分表述常见于同类药物的改良品种中，在不同类别间的代际归属尚未获得普遍权威共识。因此基于谨慎性原则，招股说明书中已将“新一代微管抑制剂”相关表述修改为“具有新型分子结构的微管抑制剂”。

**（三）境内外对埃坡霉素类药物的研发情况，埃坡霉素类药物相对于其他类型微管抑制剂的优劣势，目前已上市埃坡霉素类药物相对较少的原因**

**1、境内外对埃坡霉素类药物的研发情况**

美国获批的埃坡霉素类抗肿瘤药物仅有伊沙匹隆；根据弗若斯特沙利文的统计，截至本回复出具之日，美国在研临床试验开始时间较早，除伊沙匹隆外，只有埃坡霉素 B（patupilone，Epo906）早在 2005 年就进入了 III 期临床研究，但至今尚未正式申请 NDA；除此之外，近 10 年内美国没有新型分子结构的埃坡霉素类抗肿瘤药物进入 III 期临床试验阶段。

优替德隆是目前境内首个且唯一获批的埃坡霉素类药物，伊沙匹隆在中国仅有浙江海正曾于 2016 年度获得临床批件，但截至本回复出具之日，尚未开展临床试验。中国主要在研埃坡霉素类药物均处于较为早期的阶段，具体情况如下：

| 通用名/药物代号 | 公司 | 适应症 | 临床阶段 | 首次公示日期 |
|---|---|---|---|---|
| 注射用埃坡霉素 B | 浙江海正 | 晚期实体瘤 | I | 2013/11/23 |
| 埃坡霉素 B 注射液 | 湖南迪诺 | 晚期实体瘤 | I | 2014/4/2 |

注：截至 2022 年 6 月 30 日
数据来源：NMPA，弗若斯特沙利文分析

**2、埃坡霉素类药物相对于其他类型微管抑制剂的优劣势**

中美已上市微管抑制剂中除埃坡霉素类外，主要包括紫杉类、长春花生物碱类（如长春瑞滨）、海绵内酯类（如艾立布林）等类别。其中，紫杉类临床应用广泛，适用于包括乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌等多个癌种，市场份额占比高，临床使用广泛，是化疗的基础治疗药物。

尽管埃坡霉素类与紫杉类同属于微管抑制剂，但在药物特性方面具备多项优势：（1）分子结构及结合位点不同，抗癌活性较紫杉类更高；（2）能抑制对紫杉类敏感的或对紫杉类耐药的肿瘤细胞；（3）不是 P-糖蛋白底物，不易被泵出细胞外，不易引发耐药性问题；（4）能透过血脑屏障；（5）由于化学结构比紫杉醇简单，埃坡霉素类药物具有良好的被化学修饰与剂型改良潜力。

劣势：美国埃坡霉素类药物目前只有伊沙匹隆成功获批上市，尽管疗效显著，但血液毒性比较高，且目前境内暂无进行中的 III 期临床试验或已上市产品；优替德隆尽管系国内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，但仍处于销售推广期，且尚未进入医保，市场份额相对来说不高，要获得临床医生及患者的广泛认可仍需时间。

**3、目前已上市埃坡霉素类药物相对较少的原因**

目前，中美抗肿瘤药市场已上市埃坡霉素类药物较少，主要系：

（1）开发具有新型分子结构的微管抑制剂类药物具有挑战性。埃坡霉素类药物属于微管抑制剂类抗癌药物，具有新型分子结构的微管抑制剂类药物近年来上市较少原因见本回复“问题 3、关于核心技术先进性”之“一、请发行人说明”之“（二）近年来获批上市和在研微管抑制剂较少的原因，是否受其自身临床价值，或新疗法发展等因素的影响。优替德隆与其他成熟微管抑制剂产品的差异，属于“新一代”产品的依据”。埃坡霉素类药物的开发同样受限于无靶向性、无法进行高通量筛选、疗效与毒性控制难度大等研发瓶颈，开发难度较大；

（2）在发行人成功开发优替德隆之前，埃坡霉素类药物制备中存在规模化生产瓶颈，商业化难度较大。早期行业内埃坡霉素类药物研发企业常用天然提取或半化学合成等方法提取埃坡霉素类药物，但前者的培养难度较大，后者的生产条件苛刻，存在从实验室到规模化生产的产量瓶颈，且生产成本较高；

（3）埃坡霉素类药物较大的研发难度及难以预测的上市后表现使国内外药企在研发投入时更加谨慎。尽管伊沙匹隆在美国成功获批上市，但因临床治疗中表现出副作用较大、生产成本较高导致售价较高等劣势，在美国销售成长性不及预期，且截至本回复出具之日，尚未能在欧洲和中国等地获得上市批准。此外，伊沙匹隆除乳腺癌适应症外，尚未在其他适应症体现良好的临床价值，适应症可扩展性没有得到有效验证，限制了其销售规模与药物价值；

综上所述，尽管埃坡霉素类药物刚发现时曾引发行业内包括诺华、拜耳、百时美施贵宝等跨国药企的关注及研发投入，但除伊沙匹隆及优替德隆外，其他中美试验均处于失败、停滞或较早期阶段，侧面反应出该类药物开发难度较大，难以开发寻找到临床疗效好、安全性高、适于规模化生产且经济性强的药物。因此，近年埃坡霉素类化合物临床研究管线较少，已上市药物也相对较少。

**（四）公司承担的科技重大专项项目具体内容，公司在项目中的主要职责，相关成果在公司现有产品或研发管线中的运用情况**

截至本回复出具之日，发行人作为课题责任单位，共承担两个科技重大专项项目，具体情况如下：

1、新型埃博霉素 DEMETHILONE 作为 I 类抗肿瘤新药的成药性研究

| | |
|---|---|
| 课题名称 | 新型埃博霉素 DEMETHILONE 作为 I 类抗肿瘤新药的成药性研究 |
| 课题编号 | 2009ZX09103-142 |
| 项目起止时间 | 2008 年 10 月至 2010 年 12 月 |
| 项目具体内容 | 项目主要研究内容是通过对不同肿瘤细胞，尤其是多药耐药性细胞的体外活性研究，确定 DEMETHILONE 的优越性。阐明其抗耐药性强的分子作用机理。完成临床前规范化的药理学和安全性评价，阐明成药性特征。开展 DEMETHILONE 中试发酵生产过程技术研究及产品质量控制和分析 |
| 发行人角色、主要职责 | 课题责任单位，协调组织合作各方共同完成课题研究 |
| 取得的主要工作成果 | （1）国家 I 类抗肿瘤新药 DEMETHILONE 的生产及其应用<br>利用组合化学生物合成新技术创制的具有自主知识产权的新型分子结构埃博霉素抗肿瘤新药，该产品活性更高，特别是针对多药耐药性肿瘤的活性；药代动力学更佳；水溶性好，可制备优化的制剂。该新型化合物具有结构单一明确，靶标和机制确定，可由粘细菌发酵生产，来源丰富，绿色环保，成本低廉，安全高效，抗耐药性强和可产业化等优异性能，正在进行系统临床前研究；<br>（2）组合生物合成技术平台及其应用<br>建立了组合生物合成技术平台，从而建立资源微生物与基因资源、化学合成和新化合物之间的联系，完成单纯化学方法难以实施和天然资源匮乏的生物活性化合物的研制；<br>（3）福司曲星衍生物及其药用用途<br>通过利用自主的组合生物化学合成技术平台，获得了单一组分的化合物并能提供化学后修饰靶点的衍生物。从而创制了一系列具有自主知识产权的稳定性强的新型福司曲星衍生物， 已申请国际国内发明专利 |
| 相关成果在发行人现有产品或研发管线中的运用情况 | 本项目的研究成果最终转化为发行人在研管线里的 BG44、BG18 |

2、国家 1 类抗肿瘤新药优替帝的 III 期临床研究

| | |
|---|---|
| 课题名称 | 国家 1 类抗肿瘤新药优替帝的III期临床研究 |
| 课题编号 | 2016ZX09101013 |
| 项目起止时间 | 2016 年 1 月至 2019 年 12 月 |
| 项目具体内容 | （1）继续开展并完成优替帝联合卡培他滨治疗既往接受过蒽环和紫杉烷类药物治疗无效或复发的晚期转移性乳腺癌的III期临床研究，获得完整的III期临床统计分析报告和临床研究报告；<br>（2）完成优替帝的产业化生产工艺技术研究和批量试生产，优替帝的产业化生产工艺技术通过验证；<br>（3）向国家药监局申报优替帝新药生产批件；<br>（4）启动优替帝上市后的 IV 期临床研究 |
| 发行人角色、主要职责 | 课题责任单位，协调组织合作各方共同完成课题研究 |
| 取得的主要工作成果 | （1）完成优替德隆注射液 III 期临床试验及统计分析报告，临床试验结果表明，优替德隆联合卡培他滨与卡培他滨单药相比显著延长无进展生存期和总生存期，血液学毒性低，肝肾功能毒性及胃肠道反应轻微，外周神经毒性可控、恢复快，安全性良好；<br>（2）成功提交优替帝新药上市申请； |

| | |
|---|---|
| | （3）完成优替帝产业化生产工艺技术验证和产业化生产车间的 GMP 认证与试生产，建立优替帝质量标准，申报并获得生产批件；<br>（4）申请或获得国内外发明专利 5 项；<br>（5）建立了优替德隆及优替德隆注射液企业质量标准；<br>（6）两次参加美国临床肿瘤学会（ASCO）年会，分别获选口头报告；<br>（7）成功在 Lancet Oncology 及 Journal of Hematology & Oncology 等国际学术杂志发表研究论文 |
| 相关成果在发行人现有产品或研发管线中的运用情况 | 本项目即为研发管线里涉及的优替德隆注射液项目，完成了直接转化 |

**二、请保荐机构对发行人具备明显的技术优势及相关信息披露进行核查，并发表明确意见**

**（一）核查程序**

针对发行人核心技术及技术优势，保荐机构进行了如下核查：

1、访谈发行人管理层及核心技术人员，了解发行人核心技术平台构成、技术先进性、可持续性及具体表现；

2、访谈发行人研发人员，了解已获得及申请中专利布局情况；

3、获取发行人曾主持的重大科研项目资料、曾发表的核心论文等；

4、查阅行业报告，了解发行人核心技术的稀缺性；

5、查阅核心产品的注册证书、临床试验批件及临床总结报告；

6、访谈核心产品临床试验阶段重点研究者，公开查询专家学者对核心产品的评价报道，了解核心产品在国内的临床认可度；

7、查阅行业报告及文献，了解核心产品较处于同一治疗定位化疗药物的竞争优势。

**（二）核查意见**

发行人建立了具有先进性、独创性及可持续性的三大新药研制关键技术平台：组合生物合成技术平台、微生物发酵生产技术平台和微生物药物制剂开发平台。借助三大自主新药研制关键技术平台，发行人能够对微生物代谢物合成过程进行定向设计与调控，突破生产瓶颈，实现规模化生产，并拥有剂型改良与拓展潜力。发行人已成功研发国内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤创新药优替德隆注射液，其适应症拓展及新剂型开发在研项目亦在稳步推进中。

保荐机构认为，发行人核心技术具备较高技术含量与技术优势，系发行人多年技术积累，不属于行业通用技术，且发行人已在申报文件中对核心技术平台先进性及优势进行了相关信息披露。

**问题 4. 关于核心技术来源**

**根据招股说明书，1）实际控制人唐莉、邱荣国成立华昊中天有限时，仍在其他同行业公司任职；2）2016 年，唐莉以其持有的两项发明专利增资入股发行人。上述两项专利申请时，唐莉正在发行人处任职；3）唐莉、邱荣国曾于大连理工大学兼任教授，发行人曾有多项专利为与大连理工、华北制药的共有专利。**

**请发行人说明：（1）共有专利在公司业务产品中的运用情况。共有专利的形成背景和过程，公司及共有方分别发挥的作用，公司自主研发能力的体现；（2）结合实际控制人的从业经历，说明是否存在违反竞业禁止和保密协议的情形，与之前任职的公司之间是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）唐莉增资所用专利在公司核心产品研发中的作用，上述专利未作为唐莉在公司任职时的职务发明的原因和合理性；（4）主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在争议或潜在纠纷，公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷。**

**请发行人律师核查上述问题，说明核查过程、核查方式和核查结论，并发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）共有专利在公司业务产品中的运用情况。共有专利的形成背景和过程，公司及共有方分别发挥的作用，公司自主研发能力的体现

**1、共有专利在公司业务产品中的运用情况**

发行人涉及的共有专利共四项（其中包括两项 PCT 专利），具体情况如下：

发行人与大连理工大学曾共同享有“福司曲星衍生物及其药用用途”的专利权，该项专利在中国境内注册的专利号为 ZL200810091830.4。同时该项专利相应申请注册了美国和日本的境外专利权，其中美国注册的专利号为 US8623912B2，日本注册的专利号为特许第 5595374 号。

发行人与华北制药股份有限公司曾共同享有“治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃博霉素”的专利权，该项专利在中国境内注册的专利号为 ZL200410056654.2。

前述共有专利在发行人业务产品中的运用情况具体如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 原专利权人 | 对应产品 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃坡霉素 | ZL200410056654.2 | 发行人；华北制药股份有限公司 | 主要与发行人产品优替德隆注射液相关 |
| 2 | 福司曲星衍生物及其药用用途 | ZL200810091830.4 | 发行人；大连理工大学 | 主要与发行人在研产品 BG18 相关 |
| 3 | FOSTRIECIN DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL USES THEREOF | US8623912B2 | 发行人；大连理工大学 | |
| 4 | FOSTRIECIN DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL USES THEREOF | 特许第 5595374 号 | 发行人；大连理工大学 | |

注：第 3 项、第 4 项境外专利为第 2 项境内专利的 PCT 专利，申请内容无重大差异，因此按照一项技术进行核查，下同

发行人就上述共有专利已在产权交易所完成公开挂牌转让，并分别与华北制药股份有限公司、大连理工大学签署专利转让协议，将上述专利由共同共有变更为发行人单独所有。截至本回复出具之日，第 1-2 项专利已完成专利转让变更登记手续，现由发行人单独享有专利权。根据北京律智知识产权代理公司分别于 2022 年 8 月及 9 月出具的《北京华昊中天生物医药股份有限公司境外专利核查意见》和《北京华昊中天生物医药股份有限公司境外专利核查意见之补充意见》（以下合称“《境外专利核查意见》”），截至本回复出具之日，第 3、4 项专利已完成境外专利转让变更手续，现由发行人单独享有专利权。

**2、共有专利的形成背景和过程，公司及共有方分别发挥的作用，公司自主研发能力的体现**

上述共有专利的形成背景和过程及发行人和共有方分别发挥的作用如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 形成背景和过程 | 发行人及共有方分别发挥的作用 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃坡霉素 | ZL200410056654.2 | 该项专利系发行人于 2004 年自主申请并于 2008 年获得专利权。2009 年，发行人作为课题责任单位与华北制药股份有限公司合作申报重大新药创制专项课题，基于项目开展需要，将华北制药股份有限公司作为此专利的共有权人 | 发行人在此专利形成过程中的研发、申请、获得授权等环节均发挥主导作用，并由发行人独立开展专利维持工作 |

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 形成背景和过程 | 发行人及共有方分别发挥的作用 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2 | 福司曲星衍生物及其药用用途 | ZL200810091830.4 | 发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在大连理工大学分子药物研究中心兼职期间，发行人作为课题责任单位与大连理工大学等其他参加单位共同开展了福司曲星衍生物项目的研究，此专利即为前述项目的研发成果 | 发行人在福司曲星的生物合成机制的阐明、基因簇的修饰改造和新型衍生物的设计、化学修饰、专利的撰写、申请和维护等方面发挥主导作用；大连理工大学在唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）指导下在福司曲星衍生物的小试、活性检测等方面发挥作用 |
| 3 | FOSTRIECIN DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL USES THEREOF | US8623912B2 | | |
| 4 | FOSTRIECIN DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL USES THEREOF | 特许第 5595374 号 | | |

综上，发行人共有专利的形成背景和过程清晰，具备合理性；发行人在共有专利的形成过程中起主导作用，具有自主研发能力。

**（二）结合实际控制人的从业经历，说明是否存在违反竞业禁止和保密协议的情形，与之前任职的公司之间是否存在纠纷或潜在纠纷**

**1、发行人实际控制人的从业经历**

根据发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）填写的调查表并经访谈发行人实际控制人，其主要从业经历如下：

| 姓名 | 主要从业经历 |
| --- | --- |
| 唐莉（Tang Li） | （1）1998年4月在威斯康星大学药学院完成分子生物学博士后研究；<br>（2）1998年5月至2004年10月任 Kosan Biosciences, Inc.资深科学家；<br>（3）2006年12月至2012年9月兼任大连理工大学分子药物研究中心教授；<br>（4）2002年7月至今先后或同时任发行人董事、副董事长、董事长、首席科学官、首席营销官。 |
| 邱荣国（Qiu RongGuo） | （1）1986年12月至1990年1月任教于中山大学医学院；<br>（2）1990年2月至1992年9月任加利福尼亚大学旧金山分校（University of California,San Francisco）研究学者；<br>（3）1992年10月至1997年12月任美国恩尼克斯生物制药公司助理科学家；<br>（4）2000年10月于加州大学伯克利分校完成博士后研究；<br>（5）2000年10月至2001年12月任 Kosan Biosciences, Inc.科学家；<br>（6）2002年1月至2002年6月任 Panomics, Inc.项目负责人；<br>（7）2006年12月至2012年9月兼任大连理工大学分子药物研究中心教授；<br>（8）2002年7月至今先后任发行人董事、总经理和副董事长。 |

**2、是否存在违反竞业禁止和保密协议的情形，与之前任职的公司之间是否存在纠纷或潜在纠纷**

发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在发行人设立后存在兼职的单位为大连理工大学和 Kosan Biosciences, Inc.。

大连理工大学人事处于 2022 年 1 月 7 日出具《工作经历证明》，确认截至该证明文件出具之日，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）与大连理工大学不存在任何诉讼纠纷。大连理工大学知识产权管理委员会办公室于 2021 年 12 月 29 日出具《确认函》，确认截至该函出具之日，大连理工大学与唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）、华昊中天及其下属企业成都华昊中天不存在关于专利等知识产权方面的诉讼纠纷（所指的诉讼纠纷情况限于“中国裁判文书网”、“中国庭审公开网”、“人民法院公告网”公开查询渠道的检索）。

根据《境外专利核查意见》，该意见表示：“经核查，美国 KOSAN 生命科学有限公司的 9 件埃坡霉素相关专利与发行人的核心技术在化合物结构、合成方法、药用辅料、联合用药的药物组合物成分等方面均不相同，因此，存在商业秘密权属争议风险的可能性较低。通过国家知识产权局、美国专利和商标局、日本特许厅、欧洲专利局、韩国知识产权局、世界知识产权组织、中国裁判文书网、中国法院网、美国司法部、美国最高法院、美国联邦上诉法院网等多方核查，公司目前不存在知识产权权属争议。”此外，经访谈唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在 Kosan Biosciences, Inc.的前同事，据其所知，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）未与 Kosan Biosciences, Inc.签署竞业禁止协议、保密协议或类似协议，也不存在相关纠纷或潜在纠纷。Kosan Biosciences, Inc.与唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）、华昊中天及其下属企业不存在专利、专有技术、商业秘密等知识产权方面或其他方面的纠纷或潜在纠纷。

除上述单位外，威斯康星大学药学院系唐莉（Tang Li）在华昊中天设立前任职的单位；加州大学伯克利分校、中山大学医学院、加利福尼亚大学旧金山分校、美国恩尼克斯生物制药公司、Panomics, Inc.均系邱荣国（Qiu RongGuo）在华昊中天设立前任职的单位。

经访谈发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo），两人均确认与之前任职单位不存在仍然有效的竞业禁止协议、保密协议或类似协议，不存在违反竞

业禁止协议、保密协议或类似协议的情形，与之前的任职单位不存在纠纷或潜在纠纷。

发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）均已出具《关于竞业禁止的承诺函》，承诺：“本人与前任职单位之间不存在关于竞业禁止的有效约定，不存在收取前任职单位竞业限制补偿金的情形，不存在违反竞业禁止协议或保密协议约定的情况。本人与前任职单位不存在任何有关竞业限制、保密协议纠纷及任何关于技术来源或知识产权的纠纷。如因本人违反竞业禁止协议、保密协议或者运用原任职单位的技术成果导致华昊中天承担损失的，本人愿意对华昊中天的该等损失予以赔偿。”

通过检索中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn）、全国法院被执行人信息查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/shixin）、人民法院公告网（https://rmfygg.court.gov.cn），截至本回复出具之日，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）与之前的任职单位之间不存在竞业禁止、商业秘密保护相关事项的争议、纠纷。

综上，截至本回复出具之日，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）均不存在违反竞业禁止和保密协议的情形，与之前任职的单位之间均不存在纠纷或潜在纠纷。

**（三）唐莉增资所用专利在公司核心产品研发中的作用，上述专利未作为唐莉在公司任职时的职务发明的原因和合理性**

**1、唐莉增资所用专利在公司核心产品研发中的作用**

唐莉（Tang Li）向发行人增资涉及的两项专利为“新型环氧噻酮化合物及其制备方法和用途”（专利号：ZL200910259234.7）和“15 环噻酮衍生物及其制备方法与应用”（专利号：ZL200810082360.5）。

上述增资所用专利在发行人核心产品研发中的作用如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 在发行人核心产品研发中的作用 |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 新型环氧噻酮化合物及其制备方法和用途 | ZL200910259234.7 | 在完善和建立组合生物合成技术的基础上进一步获取的新型埃坡霉素化合物，可用于开发优替德隆的候选产品，并通过保护化合物、制备方法和应用，起到阻断其他类似产品竞争的作用 |
| 2 | 15 环噻酮衍生物及其制备方法与应用 | ZL200810082360.5 | 在完善和建立组合生物合成技术的基础上进一步获取的新型埃坡霉素化合物，可用于开发优替德隆的候选产品，通过保护化合物、制备方法和应用，起到阻断其他类似产品竞争的作用 |

**2、上述专利未作为唐莉在公司任职时的职务发明的原因和合理性**

（1）唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）具备独立完成上述两项发明专利的专业能力

唐莉（Tang Li）自 1979 年起，先后在武汉大学、中国协和医科大学、威斯康星大学从事生物学方面的学习和研究，并于 1994 年取得威斯康星大学药物化学与分子生物学专业博士学位，邱荣国（Qiu RongGuo）自 1979 年起先后在武汉大学、荷兰乌得勒支大学（Utrecht University）从事生物学方面的学习和研究，并于 1997 年取得荷兰乌得勒支大学（Utrecht University）细胞与分子生物学专业博士学位，二人在前述期间获取了组合生物合成技术方面的专业知识和经验积累，是该领域的专家，具有独立完成上述两项专利的专业能力。

（2）上述两项专利不是唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）执行华昊中天有限工作任务的成果，没有利用华昊中天有限的物质技术条件

①上述两项专利不是执行华昊中天有限工作任务的成果

专利“15 环噻酮衍生物及其制备方法与应用”的申请时间为 2008 年 2 月，专利“新型环氧噻酮化合物及其制备方法和用途”的申请时间为 2009 年 12 月，发明人均为唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo），并分别于 2016 年 1 月及 2014 年 10 月取得专利权。经访谈唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo），唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）于 2004 年启动开展与上述两项专利的研发活动。在上述两项专利的研发期间，华昊中天有限因研发资金有限及当时公司发展定位等因素，仅投入开发优替德隆及优替德隆注射液的研发活动，没有开展包括上述两项专利在内的其他研发活动。上述两项专利涉及的是获取新型埃坡霉素化合物，与优替德隆化合物结构不同。为了给优替德隆提供有利的专利保护，阻断其他类似产品对优替德隆的竞争作用，唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）基于个人意愿和个人知识积累获得的开拓性研究结果，自主开展了上述两项专利的研发活动，故该两项专利系唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）的个人研究成果，非执行华昊中天有限当时的工作任务或公司研发内容。

综上，上述两项专利系唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）自行开展研发活动形成，并非华昊中天有限当时的工作任务，不是执行华昊中天有限工作任务的成果。

②上述两项专利没有利用华昊中天有限的物质技术条件

经访谈唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo），据其说明，上述两项专利系通过二人长期在生物制药领域的学习和科研积累，对生物制药领域前沿知识的掌握，及二人的判断力和创新能力所获得的自主技术和创新思路及经验，自行开展技术路线设计和专利创新点及新颖性的评估，未利用华昊中天有限的原材料或试验设备。上述两项专利申请过程中所有申请费、代理费和专利维持费在该两项专利转让至公司前均由唐莉（Tang Li）或其控制的企业代唐莉（Tang Li）支付。根据唐莉（Tang Li）提供的部分专利缴费凭证并在中国及多国专利审查信息查询网（http://cpquery.cnipa.gov.cn/）查询，亦可验证唐莉（Tang Li）及其控制的企业曾为上述两项专利申请和维持等支付费用。因此，上述两项专利的研发不存在使用发行人资金、实验设施或设备、原材料、技术资料等物质技术条件的情形。

综上，上述两项专利不是唐莉（Tang Li）与邱荣国（Qiu RongGuo）执行华昊中天有限工作任务的成果，没有利用华昊中天有限的物质技术条件，不构成职务发明。

此外，唐莉（Tang Li）以上述无形资产出资的行为已取得发行人当时最高权力机构董事会的审议同意。

综上，唐莉（Tang Li）增资所用专利未作为其在发行人任职时的职务发明具备合理性。

**（四）主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在争议或潜在纠纷，公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷**

**1、主要研发团队是否存在竞业禁止、职务发明或侵犯技术秘密等情形，是否存在争议或潜在纠纷**

发行人主要研发团队成员包括发行人实际控制人在内的五名核心技术人员，均与发行人就竞业限制及保密义务签署了相关协议。该五名核心技术人员在发行人处的任职情况如下：

| 序号 | 姓名 | 职务 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 唐莉（Tang Li） | 董事长、首席科学官、首席营销官 |
| 2 | 邱荣国（Qiu RongGuo） | 副董事长、总经理 |

| 序号 | 姓名 | 职务 |
| --- | --- | --- |
| 3 | 张成 | 董事、副总经理 |
| 4 | 谢恒（Xie Heng） | 董事、副总经理 |
| 5 | 孔日祥 | 研发总监、职工代表监事 |

（1）唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）情况

截至本回复出具之日，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）不存在违反竞业禁止义务、侵犯技术秘密等情形，不存在争议或潜在纠纷，具体情况详见本问题之“（二）结合实际控制人的从业经历，说明是否存在违反竞业禁止和保密协议的情形，与之前任职的公司之间是否存在纠纷或潜在纠纷”的回复内容。

唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）兼任大连理工大学分子药物研究中心教授期间形成了职务发明，前述职务发明包括大连理工大学与发行人原共有专利“福司曲星衍生物及其药用用途”（中国专利号：ZL200810091830.4）以及对应的两项 PCT 专利（日本专利号：特许第 5595374 号；美国专利号：US8623912B2）。根据大连理工大学知识产权管理委员会办公室于 2021 年 12 月 29 日出具的《确认函》，以及发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）出具的《关于竞业禁止的承诺函》，除前述共有专利系唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在大连理工大学兼职期间形成的发明创造，构成该单位职务发明外，自发行人创立以来，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）所开展的工作，不涉及入职发行人前的任职单位的职务成果。

除上述情形外，根据《境外专利核查意见》，截至本回复出具之日，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）入职发行人以来所开展工作涉及的其他专利均为发行人职务发明，具体情况如下：

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 专利权人 | 申请地 | 发明人 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 一类新型埃坡霉素化合物及其制备方法和用途 | ZL200710199560.4 | 华昊中天 | 中国 | 邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 2 | 一类新型埃坡霉素化合物及其制备方法和用途 | ZL03103031.9 | 华昊中天 | 中国 | 邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 3 | 治疗肿瘤和血管再狭窄的微管稳定剂埃坡霉素 | ZL200410056654.2 | 华昊中天 | 中国 | 邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 4 | 福司曲星衍生物及其药用用途 | ZL200810091830.4 | 华昊中天 | 中国 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 5 | 脱环氧埃坡霉素衍生物制 | ZL201780010021.3 | 华昊中天；成 | 中国 | 唐莉（Tang Li）、 |

| 序号 | 专利名称 | 专利号 | 专利权人 | 申请地 | 发明人 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 剂、制备及其治疗肿瘤的应用 | | 都华昊中天 | | 邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 6 | FOSTRIECIN DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL USES THEREOF | US8623912B2 | 华昊中天 | 美国 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 7 | FOSTRIECIN DERIVATIVES AND THE PHARMACEUTICAL USES THEREOF | 特许第 5595374 号 | 华昊中天 | 日本 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 8 | EPOTHILONE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF | US8895590B2 | 华昊中天 | 美国 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 9 | EPOTHILONE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF | EP2514752B1 | 华昊中天 | 欧洲 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 10 | EPOTHILONE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF | 特许第 5839328 号 | 华昊中天 | 日本 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |
| 11 | DE-EPOXIDIZED EPOTHILONE DERIVATIVE PREPARATION, PREPARATION OF SAME AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF TUMOUR | US10980782B2 | 华昊中天；成都华昊中天 | 美国 | 唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo） |

注：第 4 项、第 6 项、第 7 项专利亦属于大连理工大学职务发明，截至本回复出具之日，该等专利均已完成专利转让变更登记手续，现由发行人单独享有专利权

（2）其他核心技术人员情况

截至本回复出具之日，发行人核心技术人员谢恒（Xie Heng）、张成、孔日祥不涉及发行人的职务发明。

根据谢恒（Xie Heng）、张成、孔日祥填写的调查表，其从业经历如下：

| 姓名 | 从业经历 |
| --- | --- |
| 谢恒（Xie Heng） | （1）1998年6月至2017年1月任美国国家癌症研究院资深医学官及项目主管；<br>（2）2017年1月至2021年6月任深圳信立泰药业股份有限公司首席医学官；<br>（3）2021年7月至2022年3月任北京志道生物科技有限公司首席医学官；<br>（4）2022年2月至今兼任苏州易慕峰生物科技有限公司科学委员会顾问；<br>（5）2022年3月至今任发行人董事，2022年6月至今任发行人副总经理。 |
| 张成 | （1）1998年7月至2003年1月于成都制药厂、四川宝兴制药有限公司工作；<br>（2）2003年2月至2006年1月任成都信立邦生物制药有限公司质量部经理；<br>（3）2006年1月至2007年11月任成都信立邦生物制药有限公司总经理助理兼生产 |

| 姓名 | 从业经历 |
| --- | --- |
| | 技术部经理；<br>（4）2007年12月至2015年5月任成都信立邦生物制药有限公司企业负责人、常务副总经理；<br>（5）2015年6月至今任成都华昊中天常务副总经理；<br>（6）2018年8月至今任发行人董事；2021年3月至今任发行人副总经理。 |
| 孔日祥 | （1）2002年9月至2003年2月于中国膜工业协会任职；<br>（2）2003年3月在发行人从事研发工作，并自2018年至今任发行人研发总监；2021年3月至今任发行人监事。 |

孔日祥入职发行人前未在与发行人同行业的企业工作，谢恒（Xie Heng）、张成入职发行人前曾在与发行人同行业的企业工作。

谢恒（Xie Heng）与原任职单位北京志道生物科技有限公司已于 2022 年 3 月 30 日签署《解除竞业禁止协议》，该单位确认于 2022 年 3 月 31 日起解除其与谢恒（Xie Heng）签订的《竞业禁止协议》，合同解除后，谢恒（Xie Heng）无需履行任何竞业限制义务。谢恒（Xie Heng）原任职单位深圳信立泰药业股份有限公司已于 2022 年 4 月 11 日出具《说明》，该单位确认谢恒（Xie Heng）在该单位任职期间，不存在职务发明，谢恒（Xie Heng）离职后，无需履行任何竞业限制义务。谢恒（Xie Heng）在华昊中天的任职不违反与该单位签署的保密协议或竞业禁止协议等有关合同的约定。截至该说明出具之日，谢恒（Xie Heng）与该单位不存在任何纠纷或潜在纠纷。截至本回复出具之日，谢恒（Xie Heng）兼任苏州易慕峰生物科技有限公司科学委员会顾问，并与该单位签署《兼职顾问保密限制协议》。谢恒（Xie Heng）及苏州易慕峰生物科技有限公司已出具书面确认，除谢恒（Xie Heng）不得接受与免疫细胞治疗领域相关的同类生物医药企业兼职顾问或专职工作外，苏州易慕峰生物科技有限公司与谢恒（Xie Heng）之间不存在关于竞业禁止的其他约定，自谢恒（Xie Heng）在苏州易慕峰生物科技有限公司兼职以来，未发现违反竞业禁止义务或商业秘密保护等情形。截至该书面确认出具之日，苏州易慕峰生物科技有限公司与谢恒（Xie Heng）之间不存在任何有关竞业限制、商业秘密保护、技术、知识产权纠纷及任何关于技术来源或知识产权的纠纷。

张成离开其原任职单位已超过两年，离职时间已超过法律规定的最长竞业限制期限。根据《中华人民共和国劳动合同法》第二十四条规定，竞业限制的人员限于用人单位的高级管理人员、高级技术人员和其他负有保密义务的人员。竞业限制的范围、地域、期限由用人单位与劳动者约定，竞业限制的约定不得违反法律、法规的规定。在解除或者

终止劳动合同后，前款规定的人员到与本单位生产或者经营同类产品、从事同类业务的有竞争关系的其他用人单位，或者自己开业生产或者经营同类产品、从事同类业务的竞业限制期限，不得超过二年。

谢恒（Xie Heng）、张成、孔日祥均已出具《关于竞业禁止的承诺函》，均承诺：“本人自入职华昊中天以来开展的所有工作，不涉及入职华昊中天前的任职单位的职务成果。本人与前任职单位之间不存在关于竞业禁止的有效约定，不存在收取前任职单位竞业限制补偿金的情形，不存在违反竞业禁止协议或保密协议约定的情况。本人与前任职单位不存在任何有关竞业限制、保密协议纠纷及任何关于技术来源或知识产权的纠纷。如因本人违反竞业禁止协议、保密协议或者运用原任职单位的技术成果导致华昊中天承担损失的，本人愿意对华昊中天的该等损失予以赔偿。”

通过检索中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn）、全国法院被执行人信息查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/shixin）、人民法院公告网（https://rmfygg.court.gov.cn），截至本回复出具之日，发行人主要研发团队不存在竞业禁止、商业秘密保护相关事项的争议、纠纷。

综上，截至本回复出具之日，除大连理工大学与华昊中天原共有专利“福司曲星衍生物及其药用用途”（中国专利号：ZL200810091830.4；日本专利号：特许第 5595374 号；美国专利号：US8623912B2）系唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在大连理工大学兼职期间形成的发明创造，为该单位的职务发明外，其他主要研发团队自入职发行人以来所开展的工作不涉及之前任职单位的职务成果，发行人主要研发团队不存在违反竞业禁止义务、侵犯技术秘密等情形，不存在争议或潜在纠纷。

**2、公司核心技术、主要产品相关知识产权是否存在争议或潜在纠纷**

根据北京律智知识产权代理公司出具的关于发行人产品“优替德隆注射液”FTO 分析（free to operate，专利自由实施分析）的专项核查意见，该公司经检索和分析后认为，发行人在中国生产、使用、许诺销售、销售和进口（如果有）优替德隆及优替德隆注射液的行为不存在侵犯中国专利权的风险。

根据《境外专利核查意见》，截至该核查意见出具之日，发行人取得的境外专利均系依照当地专利法律法规合法、合规取得，专利证书真实、合法、有效，发行人不存在

知识产权权属争议。

通过检索中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn）、全国法院被执行人信息查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/shixin）、人民法院公告网（https://rmfygg.court.gov.cn），截至本回复出具之日，发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争议、纠纷。

综上，截至本回复出具之日，发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争议或潜在纠纷。

**二、请发行人律师核查上述问题，说明核查过程、核查方式和核查结论，并发表明确意见。**

**（一）核查程序**

就上述事项，发行人律师履行了如下主要核查程序：

1、取得发行人原分别与华北制药股份有限公司、大连理工大学共有专利的专利权证书，核查共有专利权属状况；

2、取得发行人提供的共有专利相关项目课题资料、发行人报告期内就维持共有专利而缴纳的专利年费凭证；

3、取得发行人就共有专利转让事项在产权交易场所完成公开挂牌转让的相关资料，以及发行人分别与华北制药股份有限公司、大连理工大学签署的专利转让协议，了解共有专利转让相关权利义务安排；取得境内专利转让的相关变更登记文件，并通过中国及多国专利审查信息查询网（http://cpquery.cnipa.gov.cn/）核查前述境内专利转让变更登记完成情况；

4、取得《境外专利核查意见》以及关于发行人产品“优替德隆注射液”FTO 分析的专项核查意见，了解发行人境外共有专利转让变更登记情况，以及发行人核心技术人员是否存在境外知识产权权属争议；

5、取得发行人实际控制人及核心技术人员填写的调查表，了解其从业经历相关情况；

6、取得大连理工大学人事处、大连理工大学知识产权管理委员会办公室出具关于发行人实际控制人竞业禁止、商业秘密保护、知识产权等相关事项的书面说明文件；

7、取得发行人出具的关于共有专利的形成背景和过程、发行人和共有方分别发挥的作用等相关事项的书面说明文件；

8、核查唐莉（Tang Li）以专利及专有技术向发行人增资的董事会决议文件；

9、取得唐莉（Tang Li）提供的部分专利缴费凭证并在中国及多国专利审查信息查询网（http://cpquery.cnipa.gov.cn/）查询；

10、取得认定发行人核心技术人员的总经理办公会决议文件，了解发行人核心技术人员的认定情况；

11、取得谢恒（Xie Heng）与原任职单位北京志道生物科技有限公司签署的《解除竞业禁止协议》，谢恒（Xie Heng）原任职单位深圳信立泰药业股份有限公司出具的书面说明文件，谢恒（Xie Heng）兼职单位苏州易慕峰生物科技有限公司出具的书面说明文件，以及谢恒（Xie Heng）就目前兼职相关事项出具的书面说明文件；

12、取得发行人核心技术人员唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）、张成、谢恒（Xie Heng）、孔日祥出具的《关于竞业禁止的承诺函》；

13、访谈发行人实际控制人，了解发行人共有专利的形成背景和过程、在发行人业务产品中的运用情况、发行人和共有方分别发挥的作用、发行人自主研发能力情况、发行人实际控制人的从业经历情况、唐莉（Tang Li）用于向发行人增资的专利及专有技术的研发及转让情况等；

14、访谈发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在 Kosan Biosciences, Inc.的前同事，了解发行人实际控制人与该公司之间的竞业禁止、商业秘密保护、知识产权等相关事项；

15、检索中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn）、全国法院被执行人信息查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/shixin）、人民法院公告网（https://rmfygg.court.gov.cn）网站，核查发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）及其他主要研发团队有关竞业禁止、商业秘密保护，以及发行人核心技术、主要产品相关知识产权相关事项的争议、纠纷情况。

**（二）核查意见**

经核查，发行人律师认为：

1、发行人共有专利在业务产品中存在具体运用，其形成背景和过程清晰，具备合理性；发行人在共有专利的形成过程中起主导作用，具有自主研发能力。

2、截至本回复出具之日，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）均不存在违反竞业禁止义务和保密协议的情形，与之前的任职单位均不存在纠纷或潜在纠纷。

3、唐莉（Tang Li）增资所用专利未作为其在发行人任职时的职务发明具备合理性。

4、截至本回复出具之日，除大连理工大学与华昊中天原共有专利“福司曲星衍生物及其药用用途”（中国专利号：ZL200810091830.4；日本专利号：特许第 5595374 号；美国专利号：US8623912B2）系唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在大连理工大学兼职期间形成的发明创造，为该单位的职务发明外，其他主要研发团队成员自入职发行人以来所开展的工作不涉及之前任职单位的职务成果，发行人主要研发团队不存在违反竞业禁止义务、侵犯技术秘密等情形，不存在争议或潜在纠纷；发行人核心技术、主要产品相关知识产权不存在争议或潜在纠纷。

**问题 5. 关于收入**

**根据招股说明书，1）发行人主要产品优替隆德于 2021 年 3 月获批上市，目前尚未进入医保目录，2021 年度实现销售收入 7,106.40 万元，优替隆德平均销售单位为 2,388.71 元/支，销量 2.93 万支，PAP 赠药 1.04 万支；2）发行人销售模式为直接将药品出售给流通企业，流通企业作为经销商将药品销售给医院和药房，公司在部分区域通过第三方独家推广模式开展商业化合作，目前已与烟台绿叶药品贸易有限公司签订《独家推广服务协议》；3）发行人收入呈现一定季节性，2021 年四季度收入占比 48.53%，部分经销商、对应的第一大终端销售医院及药房的库存占比较高；4）发行人前五大客户在 2021 年度实现收入 6,034.28 万元，销售占比 84.91%。**

**请发行人说明：（1）报告期内经销商的数量，前十大合作经销商基本情况，报告期内药品销售的终端去向，在药店和不同等级医院的分布情况；（2）公司与绿叶贸易就推广服务的具体约定情况，包括但不限于合作区域、销售目标、销售分成比例、推广服务合规性等，相关销售分成对药品销售收入确认的影响和相关会计处理，推广服务商所开具发票的合规性，公司对推广服务商的管理方式，相关内控制度是否健全且有效执行；（3）公司赠药方案，赠药的会计处理及对财务状况的影响；（4）公司产品定价与同类型竞品比较情况，公司纳入医保目录的计划以及纳入医保对产品销售价格的影响；（5）2021 年四季度收入的月度分布情况，四季度收入占比较高的原因，经销商期末库存余额以及期后去化情况，经销商回款进度与信用政策的匹配情况。**

**请发行人提供与主要推广商的合作协议作为回复附件予以提交。**

**请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见，详细说明：（1）对经销客户及终端客户的核查程序、核查比例、选取核查样本的方法和核查结论；（2）对收入截止性测试的核查程序、核查比例、核查证据及核查结论。**

**请发行人律师对委托推广商开展推广活动的合法合规性进行核查并发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

**（一）报告期内经销商的数量，前十大合作经销商基本情况，报告期内药品销售的终端去向，在药店和不同等级医院的分布情况**

**1、报告期内经销商的数量，前十大合作经销商基本情况**

发行人核心产品优替德隆注射液于 2021 年 3 月获批上市销售，报告期内发行人营业收入均系优替德隆注射液销售收入，销售模式主要系通过经销模式进行。2021 年度及 2022 年 1-6 月，发行人分别与 42 名及 45 名客户存在合作关系。发行人 2021 年度及 2022 年 1-6 月前 10 大经销商基本情况如下：

| **2022 年 1-6 月** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **序号** | **经销商名称** | **向发行人采购金额（万元）** | **成立时间** | **注册资本（万元）** | **控股股东** |
| 1 | 广东融泰药业股份有限公司 | 860.18 | 2004 年 5 月 | 1,028.32 | 实际控制人为陈长清 |
| 2 | 陕西海通医药有限公司 | 372.74 | 2019 年 6 月 | 5,000.00 | 陕西光美医药科技有限公司 |
| 3 | 科园信海（北京）医疗用品贸易有限公司 | 344.07 | 2009 年 1 月 | 65,000.00 | 上药科园信海医药有限公司 |
| 4 | 华润河南医药有限公司 | 71.68 | 2009 年 5 月 | 100,514.68 | 华润医药商业集团有限公司 |
| 5 | 浙江英特药业有限责任公司 | 57.35 | 1998 年 10 月 | 42,600.00 | 浙江英特集团股份有限公司 |
| 6 | 国药集团山西有限公司 | 28.67 | 2011 年 4 月 | 100,000.00 | 国药控股股份有限公司 |
| 7 | 上药控股宁波医药股份有限公司 | 28.67 | 1994 年 7 月 | 25,000.00 | 上药控股有限公司 |
| 8 | 重庆医药（集团）股份有限公司 | 28.67 | 1997 年 4 月 | 47,061.28 | 重药控股股份有限公司 |
| 9 | 国药控股云南有限公司 | 28.67 | 2000 年 11 月 | 16,394.76 | 国药控股股份有限公司 |
| 10 | 国药乐仁堂医药有限公司 | 14.34 | 2009 年 9 月 | 17,500.00 | 国药控股股份有限公司 |
| | 云南省医药有限公司 | 14.34 | 2002 年 2 月 | 100,000.00 | 云南白药集团股份有限公司 |
| **合计** | | **1,849.38** | - | - | - |
| **2021 年度** | | | | | |
| **序号** | **经销商名称** | **向发行人采购金额（万元）** | **成立时间** | **注册资本（万元）** | **控股股东** |
| 1 | 上药国际供应链有限公司 | 1,060.88 | 2018 年 3 月 | 15,000.00 | 上药控股有限公司 |
| 2 | 南京医药股份有限公司 | 573.45 | 1994 年 1 月 | 130,882.10 | 南京新工投资集团有限责任公司 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 华润广东医药有限公司 | 401.42 | 1993 年 12 月 | 40,575.50 | 华润医药商业集团有限公司 |
| 4 | 国药控股山东有限公司 | 401.18 | 2006 年 4 月 | 7,000.00 | 国药控股股份有限公司 |
| 5 | 国药集团西南医药有限公司 | 372.74 | 1997 年 11 月 | 6,338.78 | 国药控股股份有限公司 |
| 6 | 华润湖南医药有限公司 | 344.07 | 2001 年 9 月 | 8,222.19 | 华润医药商业集团有限公司 |
| 7 | 国药控股广州有限公司 | 315.40 | 2003 年 9 月 | 153,000.00 | 国药集团一致药业股份有限公司 |
| 8 | 湖北人福诺生药业有限责任公司 | 272.39 | 2000 年 6 月 | 1,979.00 | 湖北人福医药集团有限公司 |
| 9 | 重庆医药（集团）股份有限公司特殊药品分公司 | 258.05 | 2007 年 2 月 | 47,061.2779 注 2 | 重庆医药（集团）股份有限公司 |
| 10 | 上药科园信海陕西医药有限公司 | 243.72 | 1996 年 10 月 | 10,000.00 | 上药科园信海医药有限公司 |
| **合计** | | **4,243.30** | - | - | - |

注 1：由于中介机构实施的核查程序主要系基于单一法人主体进行，故上述经销商主要以非合并口径来列示前 10 大经销商

注 2：重庆医药（集团）股份有限公司特殊药品分公司注册资本系引用其总公司重庆医药（集团）股份有限公司注册资本

广东融泰药业股份有限公司、陕西海通医药有限公司为公司 2022 年 1-6 月主要新增客户，其分别系全国型、区域型大型医药流通企业，分别贡献销售收入占公司 2022 年 1-6 月销售收入的比例为 46.51%、20.16%。广东融泰药业股份有限公司及陕西海通医药有限公司基本情况如下：

| 序号 | 客户名称 | 成立日期 | 注册资本（万元） | 控股股东/实际控制人 | 合作年限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 广东融泰药业股份有限公司 | 2004 年 5 月 | 1,028.3246 | 实际控制人为陈长清 | 2022 年开始合作 |
| 2 | 陕西海通医药有限公司 | 2019 年 6 月 | 5,000 | 实际控制人为汪亚军 | 2022 年开始合作 |

因公司于产品上市销售初期尚未实现大规模销售，仍在积极开拓市场并大力拓展销售渠道，经公司与广东融泰药业股份有限公司、陕西海通医药有限公司商业洽谈，公司与其达成合作。根据广东融泰药业股份有限公司、陕西海通医药有限公司确认，其均具备开展相关业务所必备的资质，公司与其交易定价情况与当期其他客户一致，其与公司之间不存在关联关系，公司系独立获取该等业务机会，并已与其签订经销协议。

**2、报告期内药品销售的终端去向，在药店和不同等级医院的分布情况**

发行人主要经销商对外销售情况具体如下：

| 项目 | 截至2022年6月30日累计 | | 2022年1-6月 | | 2021年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 总收入（万元） | 8,955.78 | | 1,849.38 | | 7,106.40 | |
| 核查进销存的经销商的全部收入（万元） | 8,526.64 | | 1,849.38 | | 6,677.27 | |
| 占总收入比例 | 95.21% | | 100.00% | | 93.96% | |
| 终端销售金额（万元） | 5,919.93 | | 1,346.89 注1 | | 4,573.04 | |
| 核查范围内终端销售金额（万元） | 5,558.11 | | 1,259.69 注2 | | 4,298.42 | |
| 项目 | 金额（万元） | 占比 | 金额（万元） | 占比 | 金额（万元） | 占比 |
| 其中终端客户-一级医院销售金额及占比 | 51.37 | 0.92% | 2.39 | 0.19% | 48.98 | 1.14% |
| 其中终端客户-二级医院销售金额及占比 | 68.10 | 1.23% | 24.61 | 1.95% | 43.49 | 1.01% |
| 其中终端客户-三级医院销售金额及占比 | 199.51 | 3.59% | 122.10 | 9.69% | 77.42 | 1.80% |
| 其中终端客户-未定级医院销售金额及占比 | 533.31 | 9.60% | 118.51 | 9.41% | 414.80 | 9.65% |
| 其中终端客户-药房销售金额及占比 | 4,705.82 | 84.66% | 992.08 | 78.76% | 3,713.74 | 86.40% |
| 合计 | **5,558.11** | **100.00%** | **1,259.69** | **100.00%** | **4,298.42** | **100.00%** |

注1：2022年1-6月终端销售金额1,346.89万元中，1,185.61万元系消化2021年度经销商期末库存

注2：2022年1-6月核查范围内终端销售金额1,259.69万元中，1,098.41万元系消化2021年度经销商期末库存

针对2021年度实现的销售收入，截至2022年6月30日，发行人总共实现5,758.65万元终端销售，终端销售比例占发行人2021年度销售收入的81.03%。2022年1-6月，发行人共实现1,346.89万元终端销售，其中1,185.61万元终端销售系消化2021年度经销商期末库存，余下161.28万元终端销售金额占发行人2022年1-6月销售收入的比例相对较低，主要原因系2022年主要经销客户系2022年5月-6月进货，终端销售时间较短所致。

根据上表内容所示，2021年度及2022年1-6月，公司终端客户为药房或医院，其

中药房销售占比为 86.40%、78.76%，一级医院销售占比为 1.14%、0.19%，二级医院销售占比为 1.01%、1.95%，三级医院销售占比为 1.80%、9.69%，未定级医院销售占比为 9.65%、9.41%。发行人终端销售中医院终端销量占比较低的原因主要系发行人产品尚未进入医保目录，医院准入受限所致。

**（二）公司与绿叶贸易就推广服务的具体约定情况，包括但不限于合作区域、销售目标、销售分成比例、推广服务合规性等，相关销售分成对药品销售收入确认的影响和相关会计处理，推广服务商所开具发票的合规性，公司对推广服务商的管理方式，相关内控制度是否健全且有效执行**

**1、发行人与烟台绿叶药品贸易有限公司的合作背景**

通过充分利用推广服务商的专长和资源，实现双方优势互补，最终使得公司核心产品优替德隆注射液快速、有效地覆盖全国市场，公司于 2021 年末开始寻求市场上具备成熟销售团队与丰富创新药推广经验的推广服务商与之合作。因烟台绿叶药品贸易有限公司（以下简称“绿叶贸易”）所属集团系国际化制药公司，其亦具备一定规模的销售团队及丰富的抗肿瘤产品推广经验，经双方洽谈，发行人与其达成业务合作关系，由绿叶贸易在授权区域内就公司核心产品优替德隆注射液进行独家推广。

**2、推广服务具体约定情况**

发行人与绿叶贸易于 2022 年 2 月达成《独家推广服务协议》，由绿叶贸易在授权区域内就授权产品（优替德隆注射液）进行独家推广，协议约定：

（1）合作区域

授权区域包括：

1）以下行政区域（包括省、直辖市、自治区）所属的全部地区：天津市、山东省、江西省、福建省、黑龙江省、吉林省、辽宁省、甘肃省、青海省、海南省、广西壮族自治区、宁夏回族自治区、内蒙古自治区、西藏自治区；以及

2）以下行政区域（包括省、直辖市、自治区）所属的部分地区：安徽省（除合肥市以外的省内其他地区）、湖南省（除长沙市以外的省内其他地区）、湖北省（除武汉市以外的省内其他地区）、陕西省（除西安市以外的省内其他地区）、四川省（除成都市以外的省内其他地区）、云南省（除昆明市以外的省内其他地区）、新疆维吾尔自治

区（除乌鲁木齐市以外的自治区内其他地区）、江苏省（除南京市、苏州市、无锡市、常州市、徐州市、淮安市以外的省内其他地区）、浙江省（除杭州市、宁波市、金华市、绍兴市、台州市、温州市以外的省内其他地区）、广东省（除广州市、东莞市、深圳市、佛山市、惠州市、汕头市以外的省内其他地区）、河北省（除石家庄市、唐山市、廊坊市以外的省内其他地区）、河南省（除郑州市、安阳市、南阳市以外的省内其他地区）。

3)根据发行人与绿叶贸易于 2022 年 7 月签订的《独家推广服务协议-补充协议 2》，发行人收回了绿叶贸易在湖北省、四川省和广东省的独家代理权。

（2）销售目标

根据发行人与绿叶贸易于 2022 年 2 月签订的《独家推广服务协议》、《独家推广服务协议-补充协议 1》以及 2022 年 7 月签订的《独家推广服务协议-补充协议 2》，授权产品在授权区域的目标销售额如下：

| 年度 | 2022 年下半年[注] | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 目标销售额（元） | 0.40 亿 | 1.75 亿 | 2.13 亿 | 2.48 亿 | 2.65 亿 |

注：2022 年 2 月双方签订《独家推广服务协议-补充协议 1》约定 2022 年度目标销售额为 1.1 亿元，后考虑到疫情等因素影响，2022 年 7 月双方签订《独家推广服务协议-补充协议 2》将 2022 年下半年目标销售额调整至 0.40 亿元

销售额系双方共同认可的由商业公司确认的销售数量（瓶）×结算价格，其中销售数量为授权产品在授权区域的终端销售量：限指商业公司送至共同认可的医院、医院自费药房及院边店的数量，和 DTP 药房实际销售给患者的数量。

上述目标销售额均系授权产品在协议有效期内不进入国家医保目录且在授权区域未出现授权产品的竞争产品的前提下约定，该目标销售额会视授权产品是否进入国家医保目录或授权区域出现授权产品的仿制药等相关事项进行重新约定。

（3）推广服务费计算比例

绿叶贸易作为发行人的推广服务商，双方约定根据绿叶贸易完成的销售额和服务费率来计算相关推广服务费金额，具体比例如下：

| 年度 | 基础服务费率 | 奖励服务费率 | 折扣服务费率 |
|---|---|---|---|
| 2022 年度 | 60% | 63% | 54% |
| 2023 年度 | 56% | 60% | 53% |

| 年度 | 基础服务费率 | 奖励服务费率 | 折扣服务费率 |
| --- | --- | --- | --- |
| **2024 年度** | 54% | 57% | 52% |
| **2025 年度** | 53% | 54% | 51% |
| **2026 年度** | 52% | 53% | 50% |

协议约定双方按季度结算推广服务费，先按照基础服务费率结算，在双方共同核算确定年度销售额完成情况后，如果绿叶贸易当年度授权区域完成的销售额超过目标销售额，则发行人需按照奖励服务费率补足服务费差价；若绿叶贸易当年度授权区域完成的销售额少于目标销售额的 80%，则绿叶贸易需按照折扣服务费率向发行人返还服务费差价；若绿叶贸易当年度授权区域完成的销售额大于等于目标销售额的 80%但小于等于目标销售额，则按照基础服务费率计算服务费。

推广服务费金额计算公式：

推广服务费 = 绿叶贸易当期实现销售额[注 1]×服务费率[注 2]

注 1：销售额 = 销售数量（瓶）×结算价格，其中销售数量为授权产品在授权区域的终端销售量：限指商业公司送至共同认可的医院、医院自费药房及院边店的数量，和 DTP 药房实际销售给患者的数量；结算价格（含税，协议有效期内未进入国家医保目录的前提下按照如下标准计算，若优替德隆注射液零售价发生调整或在授权区域内零售价发生变动，则相应调整结算价格）如下表所示：

| 年度 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **结算价格（元/瓶）** | 2,664 | 2,531 | 2,404 | 2,284 | 2,170 |

注 2：服务费率系按照前述各类服务费率计算标准相应计算

2019 年度至 2021 年度，公司尚未与绿叶贸易达成合作，未产生推广服务费。2022 年 1-6 月，绿叶贸易实现 191.27 万元销售额，以基础服务费率 60%计算，服务费金额为 114.75 万元，加上绿叶贸易初始盘存及交接费用 6.75 万元，推广服务费合计 121.51 万元，扣除税额后的推广服务费净额 114.64 万元计入当期销售费用。

2022 年 1-6 月，绿叶贸易作为推广服务商，以销售额为基础，根据协议约定的服务费率计算收取推广服务费，绿叶贸易与发行人之间不存在销售分成情况。

（4）结算与支付

双方按季度结算推广服务费，结算金额确定方式详见本问题答复之“一、请发行人说明”之“（二）公司与绿叶贸易就推广服务的具体约定情况，包括但不限于合作区域、销售目标、销售分成比例、推广服务合规性等，相关销售分成对药品销售收入确认的影响和相关会计处理，推广服务商所开具发票的合规性，公司对推广服务商的管理方式，相关内控制度是否健全且有效执行”之“2、推广服务具体约定情况”之“（3）推广服务费计算比例”。同时，绿叶贸易向发行人提供当期推广服务活动文件（包括拜访记录、学术科会台账、会议通知、会议照片、会议材料、发票等支持性文件）作为实际提供推广服务的依据，并开具推广服务费增值税专用发票。发行人应在收到发票后 10 个工作日内向绿叶贸易支付相应推广服务费（含推广服务费发票增值税税费）。

（5）推广服务合规性

发行人已根据《反不正当竞争法》、《国家工商行政管理局关于禁止商业贿赂行为的暂行规定》等法律、法规的相关规定，制定了《推广服务商管理制度》等内部管理制度，由销售部、财务部等多个部门对公司市场推广活动的不同环节进行管理，从推广服务商的选择及审批（包括推广服务商的经营资质、承接服务能力、业务合规性等）、推广服务活动的开展过程、服务费用结算及审批流程、推广服务商的跟踪评估等方面，对推广服务商的展业活动进行了严格规范。

在确定业务合作关系前，发行人要求推广服务商签署反商业贿赂承诺书，严格约束推广服务商的展业行为。根据发行人与绿叶贸易签署的《独家推广服务协议》中的合规性条款，绿叶贸易应确保其自身及其关联方从事本协议项下服务的人员经过合规标准及要求的培训（包括但不限于反腐败、反商业贿赂、反不正当竞争以及其他所有适用的法律法规、国家政策、监管机构的要求、医药行业良好行为规范及本协议的约定）。

绿叶贸易对授权产品的推广应遵守所有与反腐败、反商业贿骼、反不正当竞争、税收相关以及其他所有适用的法律法规、国家政策、监管机构的要求、医药行业良好行为规范以及本协议的约定，如果因绿叶贸易的违法违规行为给发行人造成损害（包括但不限于相关罚款及名誉损害）的，绿叶贸易应向发行人赔偿直接损失。发行人不得要求绿叶贸易在违反适用的法律法规、国家政策、监管机构的要求、医药行业良好行为规范或本协议的情况下推广授权产品。

通过对绿叶贸易的走访了解，并查询中国法院网、信用中国、中国裁判文书网、中

国执行信息公开网、国家企业信用信息公示系统、国家卫生健康委关于商业贿赂不良记录信息等公开信息，2022 年 1-6 月绿叶贸易不存在因违规推广、商业贿赂等而受到政府监管部门处罚的情形，亦不存在因商业贿赂行为被有权机关立案调查或受到刑事处罚的情形。

据此，2022 年 1-6 月绿叶贸易的业务开展合法、合规，不存在因违规推广、商业贿赂等行为而受到政府监管部门行政处罚的情形。

**3、相关销售分成对药品销售收入确认的影响和相关会计处理**

发行人的收入确认政策为：当产品运至销售客户的指定地点并由客户验收后，产品控制权被认为已转移给客户，据此确认收入。发行人以销售给经销商的产品在满足收入确认条件时确认销售收入；发行人按照和绿叶贸易双方确认的销售额为基础，按照上述比例计算推广服务费，并计入销售费用。

**4、推广服务商所开具发票的合规性**

报告期内，公司市场推广服务的主要内容包括学术研讨会、媒体服务费等，取得的票据形式主要为增值税专用发票。推广活动完成后，推广服务商提供相应的活动成果文件，填写结算单，销售部对活动成果进行审核及验收，并由财务部门进行复核。收到推广服务商的发票之后，销售部提交付款申请，经销售部负责人审核后提交至财务部门；财务部门确认资料和流程签批的完整性、发票金额及开具内容与业务资料一致性，并通过国家税务总局全国增值税发票查验平台验证其真实性后支付款项。

根据发行人及子公司所属税务机关出具的相关证明文件，报告期内，发行人及子公司均不存在欠税、偷税行为以及任何因违反税收管理方面的法律法规而受到行政处罚的情形。

综上所述，报告期内公司对推广服务费发票及推广服务活动成果文件审核通过后支付款项，不存在税务违法违规行为，公司取得推广服务费发票合法合规。

**5、对推广服务商的管理方式，相关内控制度是否健全且有效执行**

发行人对推广商的内部控制制度包括以下几个方面：

（1）推广服务商准入审查

根据《推广服务商管理制度》，在签订合同之前发行人对推广服务商资质进行审查，

获取服务商的营业执照；确定其服务范围与业务需求相符合；审查推广服务价格是否超过公司规定，支付结算政策是否符合公司规定；确定推广服务商与发行人不存在实质或潜在的关联关系，报告期内不存在发行人员工（含离职员工）及其关系密切的家庭成员、发行人股东及董监高及其关系密切的家庭成员在推广服务商持股或任职情况；通过公开信息资料查询是否存在过违法违规行为，必要时对服务商进行实地访谈。

（2）推广服务商反贿赂管理

根据《药品销售人员廉正责任书》，在与推广服务商签订合同时，明确禁止商业贿赂行为，要求推广服务商合法开展各项推广活动；在合同中对推广服务商的推广活动合规性和风险责任划分做出明确约定，例如“若因推广服务商违反国家法律法规造成的任何责任和损失，由推广服务商承担；因推广服务商违反法律法规，给公司造成损失或遭受第三方权利主张，推广服务商应赔偿公司损失或维护公司的合法权益”。

（3）推广服务费费用管理

1）资质审核合格后，各级销售人员按《销售费用申请与核销》文件在每刻系统中提前申报会议活动申请，完整填写相关项目，包括会议名称、召开事由、会议时间、地点、参会人数、讲者、活动方案、费用明细（交通、招待、场地、讲课及委托服务费等所有费用项目）、费用支付对象等信息；

2）会议活动申请与合同用印审批完成后，由销售内勤部人员复核合同内容是否符合合同模板/特殊审批版本后，进行打印、盖章、编号并登记、邮寄给相应责任人；

3）各级销售/市场人员需要将盖章合同原件收到后补充甲方签字，并将合同提至服务供应商进行签字和盖章；在服务合同履行结束后的 10 个工作日内将合同原件、费用结算单原件一并邮寄回销售内勤部进行审核、登记工作；

4）销售内勤部须根据会议活动申请详细会议台账，做好合同登记、付款情况预警报表。每月末将预警报表提报至各部门总监盯催合同，避免产生经济纠纷；

5）服务合同的费用结算价款不得超过已签订生效的合同金额。

（4）推广服务商后续管理

发行人对正在合作的推广服务商了解其推广活动开展情况，确保推广服务商按公司要求合规开展各项推广活动，并进行记录形成《推广服务商活动开展情况记录》。公司

销售部和对推广服务商进行反商业贿赂培训，针对最新的商业贿赂法律法规、监管动态进行培训，形成《推广服务商反商业贿赂培训记录》。一旦发现推广服务商有任何违法违规的情形发生，公司有权立即终止协议。

**6、绿叶贸易推广业绩等情况**

根据 2022 年 2 月发行人与绿叶贸易签署的《独家推广服务协议—补充协议》，2022 年度绿叶贸易目标销售额为 1.1 亿元。2021 年度，发行人于授权绿叶贸易销售区域月平均实现 580 瓶优替德隆注射液终端销售；2022 年 3-6 月，根据发行人与绿叶贸易双方确认的核算表，绿叶贸易每月销量为 150 瓶-200 瓶优替德隆注射液，绿叶贸易 2022 年上半年销售业绩与发行人 2021 年度同区域销售业绩差异较大，且推广销售业绩不达预期，经访谈绿叶贸易，其销售业绩不达预期与产品质量、药效等因素无关，主要原因系：（1）疫情影响，多地持续出现疫情封控的情况，由于优替德隆注射液需要连续给药五天，患者住院化疗受到较大影响，医生或患者更倾向于使用不需要连续住院的化疗方案；（2）艾立布林自 2022 年 1 月 1 日起执行医保报销价格，其院内用量同比大幅增长。优替德隆注射液尚未纳入医保目录，未大规模完成医院准入，大部分患者需凭处方从 DTP 药房自费购买后并在非院内使用，且年治疗成本方面较竞品可能存在一定劣势，部分患者可能无法承担长期用药的经济负担而优先选择了其他同类产品，限制了使用优替德隆注射液进行治疗的患者人数。

考虑到优替德隆注射液系埃坡霉素类国家 I 类创新药，其创新性、用药方式等使得药品推广工作难度较大，同时考虑到疫情等客观因素影响，经发行人与绿叶贸易进一步洽谈，2022 年 7 月，发行人与绿叶贸易签署《独家推广服务协议—补充协议 2》，将绿叶贸易 2022 年下半年目标销售额调整至 0.40 亿元。同时，若绿叶贸易未达到目标销售额的一定比例，发行人有权不予返还当年度履约保证金并有权终止协议。经访谈绿叶贸易，因其销售业绩未达预期，2022 年 12 月 12 日，发行人与绿叶贸易签订《协议书》，终止双方合作，截至本回复出具之日，双方已结清推广服务相关款项。

**（三）公司赠药方案，赠药的会计处理及对财务状况的影响**

**1、公司赠药方案、赠药的会计处理**

报告期内发行人免费提供药品的情况包括：

（1）通过北京华康公益基金会赠药

发行人与北京华康公益基金会签订援助项目协议书，约定由发行人向基金会捐赠一定数量的药品。此安排为公益性质，双方约定捐助对象为低保患者、低收入患者以及因医疗费用导致经济负担较重的患者，为了帮助更多患者得到规范及时、有效的治疗，减轻患者的经济负担，让他们得到更加持久有效的医学治疗。捐赠药品的后续使用如援助周期和数量依据患者具体情况及临床检查结果由项目医生进行判定。

（2）研究者发起的临床研究协议

发行人与医院（“研究中心”）签订《临床研究协议》，约定由发行人向研究中心提供研究所需的药品，研究包括上市药品开展新适应症研究，扩展和优化现有疗法的研究等，发行人可使用研究中心的数据和数据分析继续后续研发。

发行人与同行业其他公司对于赠药的方案及相应的会计处理的对比如下：

| 同行业公司 | 会计处理 | 赠药背景 |
| --- | --- | --- |
| 特宝生物(688278.SH) | 药物捐赠计入营业外支出，不作预计负债处理。 | 主要为向“中国慢乙肝临床治愈（珠峰）工程”公益项目捐赠资金和药品，受捐赠对象具备“已接收核昔（酸）类药物治疗超过 1 年以上”、“表面抗原和 HBV-DNA 水平较低”等条件，珠峰项目发起方为中国肝炎防治基金会。特宝生物非珠峰项目主导方，仅按照与中国肝炎防治基金会签订的相关合同进行资金和药品捐赠，并不参与该项目的组织实施。 |
| 贝达药业(300558.SZ) | 免费用药计入研发费用，不作预计负债处理。 | 主要为贝达药业 IV 期临床研究用药项目，该项目是根据国家新药评审中心要求在埃克替尼上市后开展更大范围内安全性数据收集研究，跟踪收集每例使用埃克替尼的患者安全有效信息。在连续自费使用埃克替尼 6 个月（相当于 26 盒埃克替尼）之后，由该研究指定医疗中心的注册医生按照 RECIST 标准评估疗效。如判定为缓解或稳定，并通过中国医药工业科研开发促进会埃克替尼后续免费用药项目办公室审核，将可获得埃克替尼后续免费用药。 |
| 微芯生物(688321.SH) | 分为两部分处理：1）对于北京任泽公益基金会捐赠的爱谱沙药品计入营业外支出，不作预计负债处理；2）针对符合条件患者爱普沙后续免费用药项目，免费用药计入研发费用，并对后续免费用药做出估计计入预计负债；3）对于研究者发起的临床试验(IITs)免费提供试验药、对照药，在发生时计入研发费用。 | 1）向北京任泽公益基金会捐赠的爱谱沙药品，对于因经济条件无法承担全部自费使用药品的确诊为外周 T 细胞淋巴瘤的大陆成年公民，经确认符合条件后可以加入援助项目。对于加入后的患者，每次发放 2 盒药品，如患者第二年仍需要援助，需重新进行低保资格审批；2）针对符合条件患者爱普沙后续免费用药项目，根据项目规定，中国大陆成年患者确诊为外周 T 细胞淋巴瘤，经项目注册医师确认符合项目医学标准且患者自助申请，经后续免费用药项目办审核批准后可加入该项目。在项目内患者如持续治疗获得明确疗效且无严重不良反应，用药后临床评价获益，根据注册医生开具的处方笺，可持续申请领药。上述免费用药属于上市后监测计划，微芯生物后续还会进一步对相关数据进行研究。爱普沙免费用药项目办公室包括德瑞怡和（北京）医 |

| 同行业公司 | 会计处理 | 赠药背景 |
| --- | --- | --- |
| | | 疗科技有限公司、比逊（上海）医疗科技有限公司；3）研究者发起的临床试验(IITs)提供试验药、对照药，系临床研究者自发开展的不以药品注册上市为目的的临床试验，目的是为了探索新适应症研究，并未取得临床批件，属于研究阶段的范畴，在发生时计入研发费用。 |
| 康弘药业(002773.SZ) | 通过“朗视界•沐光明”公益基金向患者捐赠康柏西普注射液计入营业外支出，不作预计负债处理。 | 未披露 |
| 三生国健(688336.SH) | 对白求恩公益基金会、青岛市社会保险事业局、国医药工业科研开发促进会等的捐赠支出计入营业外支出，不作预计负债处理。 | 未披露 |
| 发行人 | 1）药物捐赠计入营业外支出，不确认预计负债；2）针对研究者发起的临床研究用药中涉及的免费用药计入研发费用。 | 1）通过北京华康公益基金会的捐赠：入选患者为在项目执行期内针对确诊为乳腺癌等肿瘤，并已经自费使用 2 个疗程药品的患者，经项目医院医生评估，需要继续进一步治疗，且无不耐受的毒副作用的患者。经项目办公室审核通过，可获得后续 2 个疗程的援助药品。在项目执行期间，患者可以按照申请方案循环申请，直至项目终止条件中的一种或多种情形出现援助终止；<br>2）研究者发起的临床试验研究（IITs），包括对上市药品开展新适应症研究，扩展和优化现有疗法的研究等。相关研究不以产品注册上市为目，属于临床研究范畴，涉及免费领用临床用药，领用时根据其领用数量与金额计入研发费用。 |

根据上表所示：1）发行人后续免费赠药为公益性质，北京华康公益基金会赠药项目办公室设立专门措施对患者资料和信息进行存放和管理，确保患者资料和信息不被泄露，公司不参与捐赠项目的具体执行，不接触任何患者资料和信息，也无法获取患者用药资料用于研发用途，不属于研发活动。发行人的后续免费赠药是基于公益性捐赠的性质，因此将赠药成本计入营业外支出。捐助项目在捐赠物资发放完毕时即终止，发行人没有义务必须增加捐赠物资，若发行人同意增加捐赠物资需另行签订补充协议，因此发行人无法亦无需对后续赠药的数量进行预计，未来不存在必然的赠药义务，故不确认预计负债；2）针对研究者发起的临床研究用药中涉及的免费用药，属于临床研究范畴，在发生时计入研发费用。

综上所述，发行人对于赠药和免费用药涉及的会计处理符合会计准则的要求。

**2、对财务状况的影响**

报告期内，发行人对通过北京华康公益基金会捐赠的药品所发生的包括存货成本和运费在内的费用计入营业外支出，对于临床研究用药所发生的费用计入研发费用，相关处理对发行人报告期各期财务状况影响如下：

单位：元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 营业外支出 | 1,430,709.89 | 3,050,373.06 | - | - |
| 研发费用 | 491,462.71 | - | - | - |

**（四）公司产品定价与同类型竞品比较情况，公司纳入医保目录的计划以及纳入医保对产品销售价格的影响**

**1、公司产品定价与同类型竞品比较情况**

优替德隆注射液与晚期乳腺癌适应症同类型竞品的价格比较情况详见本回复之“问题 1. 关于核心产品优替德隆注射液”之“一、请发行人说明”之“（一）结合乳腺癌不同分型、分期情况，说明优替德隆注射液在中美两国乳腺癌治疗路径中的定位，处于同一治疗定位已上市和在研药品情况，包括但不限于名称、数量、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用、销售情况，并阐述不同治疗方法的运用情况和市场竞争格局”之“2、处于同一治疗定位已上市和在研药品情况，包括但不限于名称、数量、靶点、上市时间或临床进展、纳入医保情况及年治疗费用、销售情况，并阐述不同治疗方法的运用情况和市场竞争格局”相关内容。

**2、公司纳入医保目录的计划以及纳入医保对产品销售价格的影响**

截至本回复出具之日，发行人核心产品优替德隆注射液纳入医保的计划正在稳步推进中。2022 年 7 月，发行人已按要求递交申请资料，截至本回复出具之日，正处于医保谈判阶段，若后续审批过程顺利，预计核心产品将于 2023 年被正式纳入医保目录。优替德隆注射液属于国家 1 类创新药，系境内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤药物，具备临床价值；此外，发行人主观意愿强烈，且持续在专家观念建设、临床经验分享及学术交流讨论等方面投入资源，以不断提升核心产品的临床认可度。

根据国家医保药品目录调整工作方案，产品价格根据医保基金影响和药物经济学进行评估，由国家医保局与药企协商确定。2019 年、2020 年和 2021 年，境内抗肿瘤药进

入医保目录的平均降价幅度分别达到 61%、51%和 62%。优替德隆注射液若成功进入医保目录，预计单价将出现较大幅度下降（可能达到 55%-65%），具体价格将视谈判情况确定。发行人将竭力争取以主管部门认可且利于长期发展的价格进入医保目录，提升药品可及性与销量，惠及更多乳腺癌患者。

**（五）2021 年四季度收入的月度分布情况，四季度收入占比较高的原因，经销商期末库存余额以及期后去化情况，经销商回款进度与信用政策的匹配情况**

**1、2021 年四季度收入的月度分布情况，四季度收入占比较高的原因**

2021 年度，发行人主营业务收入季节性情况如下：

单位：万元

| 季度 | 金额 | 占比 |
|---|---|---|
| 第一季度 | 1,060.88 | 14.93% |
| 第二季度 | 788.02 | 11.09% |
| 第三季度 | 1,808.76 | 25.45% |
| 第四季度 | 3,448.74 | 48.53% |
| **合计** | **7,106.40** | **100.00%** |

发行人 2021 年度第四季度实现收入占 2021 年度全年收入的比例为 48.53%。发行人第四季度收入按月度分布情况如下：

| 月份 | 金额（万元） | 占比 |
|---|---|---|
| 10 月 | 762.12 | 22.10% |
| 11 月 | 1,833.13 | 53.15% |
| 12 月 | 853.49 | 24.75% |
| **合计** | **3,448.74** | **100.00%** |

报告期内，公司于 2021 年 3 月开始产生营业收入。公司优替德隆注射液于 2021 年 3 月获批上市销售，2021 年第二季度、第三季度发行人销售收入整体呈增长趋势，发行人及主要经销商对产品未来销售增长预期较高，同时考虑到春节提前备货的原因，发行人主要经销商于 2021 年第四季度增加了备货量，发行人 2021 年度第四季度销售收入涨幅更为明显。

**2、经销商期末库存余额以及期后去化情况**

发行人 2021 年度前十大经销商截至 2021 年末库存金额及截至 2022 年 6 月末期后去化情况如下：

单位：万元

| 序号 | 客户名称 | 2021 年度采购金额 | 2021 年末库存金额 | 期后消耗金额 | 期后去化比例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 上药国际供应链有限公司 | 1,060.88 | 514.91 | 198.32 | 38.52% |
| 2 | 南京医药股份有限公司 | 573.45 | 330.21 | 113.97 | 34.52% |
| 3 | 华润广东医药有限公司 | 401.42 | 140.73 | 64.51 | 45.84% |
| 4 | 国药控股山东有限公司 | 401.18 | 71.68 | 71.68 | 100.00% |
| 5 | 国药集团西南医药有限公司 | 372.74 | 86.02 | 41.81 | 48.61% |
| 6 | 华润湖南医药有限公司 | 344.07 | 129.03 | 110.39 | 85.56% |
| 7 | 国药控股广州有限公司 | 315.40 | 121.14 | 75.50 | 62.33% |
| 8 | 湖北人福诺生药业有限责任公司 | 272.39 | 74.07 | 2.39 | 3.23% |
| 9 | 重庆医药（集团）股份有限公司特殊药品分公司 | 258.05 | 89.60 | 54.48 | 60.80% |
| 10 | 上药科园信海陕西医药有限公司 | 243.72 | 66.66 | 33.93 | 50.90% |
| **合计** | | **4,243.30** | 1,624.06 | 766.99 | 47.23% |

据此，截至 2022 年 6 月末，发行人 2021 年度主要经销商截至 2021 年末库存尚未去化完毕，终端销售情况未达预期，主要原因为：

（1）优替德隆注射液作为中国自主开发的具备创新型分子结构的化疗药物，临床认可度亟待提升

优替德隆注射液获批适应症为“本品联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物”，治疗定位于既往接受过蒽环类或紫杉类治疗的晚期乳腺癌患者的一线、二线及后线化疗。优替德隆注射液作为首个且唯一由中国原创自主开发的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，其分子结构、作用位点、药物特性等方面与已上市的其他微管抑制剂类抗肿瘤药物存在差异，

因此，较传统、成熟的微管抑制剂类抗肿瘤药（如紫杉醇）及其仿制药物或剂型改良型药物，优替德隆注射液所代表的埃坡霉素类创新药需要更多的时间和资源来进行临床实践和市场培育，并需要通过有效的学术推广使临床医生和患者理解其安全性、疗效及治疗定位，以获得临床医生及患者对优替德隆注射液的广泛认可及应用。此外，对于新型分子结构创新药，临床医生倾向于先将其用于相对较为后期的治疗阶段，逐步向前线治疗推进，而后线晚期患者数量相对较少，且普遍存在治疗难度大、疗效难以体现、治疗依从性较低的特点，使得创新药从后线治疗向前线治疗的推进过程较长。

（2）疫情因素影响新药推广进程及患者用药

2022 年上半年，受疫情影响，发行人部分重点区域销售推广活动受阻，医疗卫生系统相关人员的出行以及医院对于外来人员出入医院的管控较为严格，发行人开展推广活动难度较大，医药信息专员难以通过入院拜访及线下沟通等方式推广优替德隆注射液的竞争优势和治疗定位，导致临床认可度提升进展不及预期；此外，优替德隆注射液的推荐使用方法为连续给药五天，因优替德隆注射液尚未进入医保目录，尚未完成大规模入院，大部分患者仅能外购用药，疫情期间，部分医院医疗资源紧张，且收紧了外购用药占比，对患者接受优替德隆注射液治疗的执行效果造成负面影响。

（3）尚未完成医保准入影响产品临床推广

传统成熟的适用于晚期乳腺癌适应症的紫杉类药物基本已进入医保，竞品艾立布林于 2019 年境内获批上市并于 2022 年初正式进入医保，单价下降超过 80%，年治疗成本亦显著下降，经测算其境内销量在进入医保后显著提升。截至本回复出具之日，发行人优替德隆注射液暂未进入医保目录，年治疗成本较竞品可能存在一定劣势，部分患者可能出于经济原因优先选择了其他同类产品，影响优替德隆注射液临床推广。

（4）与推广服务商合作效果未达预期

为使发行人核心产品优替德隆注射液快速、有效地覆盖全国市场，发行人于 2022 年初与绿叶贸易达成业务合作关系，由绿叶贸易在授权区域内就发行人核心产品优替德隆注射液进行独家推广。2022 年上半年，绿叶贸易销售业绩未达预期，具体情况详见本问题回复之“（二）公司与绿叶贸易就推广服务的具体约定情况，包括但不限于合作区域、销售目标、销售分成比例、推广服务合规性等，相关销售分成对药品销售收入确认的影响和相关会计处理，推广服务商所开具发票的合规性，公司对推广服务商的管理

方式，相关内控制度是否健全且有效执行”之“6、绿叶贸易推广业绩等情况”。此外，发行人与绿叶贸易合作前后亦对自有营销团队进行了区域架构调整，延缓了相关区域的产品推广进度。综上，发行人在 2022 年上半年对产品推广模式的调整对整体销售状况产生了一定程度负面影响。

发行人采取以下措施提升产品临床认可度，改善销售业绩：

（1）对外学术推广方面，重点宣传优替德隆注射液作用机制上的差异性和优势，使临床医生认可优替德隆注射液用于前线治疗的潜力；同时，分类别与等级梳理专家列表，建立学术平台，由医学信息专员与学术专家进行产品定位沟通，待专家认可后，联络搭建学术平台，邀请专家进行学术分享；

（2）自有销售团队方面，加强市场部与销售部的沟通协作，市场部及时分享新的市场推广策略及方向，共享重点专家资源，并进行定期回顾与总结；销售部继续深化渠道覆盖，增加深度延展广度，提高产品可及性。公司将提升多部门间协同合作，全方位提升对产品的推广效果。同时，公司亦同步加强人才引进，增加内部培训，定期召开培训会传达产品关键信息、患者的用药体验以及与不同专家的沟通逻辑；

（3）医保准入方面，公司已于 2022 年 7 月提交医保目录谈判申请材料，目前正处于医保谈判阶段；公司将持续积极推进医保准入相关事宜，若成功获批，公司核心产品将于 2023 年度正式进入医保目录；

（4）在研管线方面，公司持续积极开展其他适应症及新剂型的研发工作，截至本回复出具之日，公司主要在研管线进展及预期情况如下：

| 序号 | 重点项目 | 进展及预期情况 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 美国-晚期非小细胞肺癌 II/III 期 | 已与 FDA 就临床试验方案进行 pre-IND 会议沟通，预计于 2023 年一季度进行 IND 申请 |
| 2 | 美国-晚期乳腺癌 III 期 | 已向 FDA 进行 IND 申请，预计 2023 年上半年启动临床试验 |
| 3 | 美国、中国-口服剂型 I 期 | 优替德隆口服剂型境内和境外 I 期临床试验已分别获 NMPA 和 FDA 批准，预计将于 2023 年完成 I 期临床试验 |
| 4 | 中国-境内乳腺癌新辅助治疗及晚期非小细胞肺癌 III 期 | 已获得临床试验批件，正在进行遗传办审批中，预计 2023 年上半年开始入组患者 |
| 5 | 中国-晚期实体瘤 II 期 | 正在开展 II 期临床试验，已选择晚期食管癌和晚期胃癌进行第二阶段扩大患者数的进一步研究，预计将于 2023 年挑选特定瘤种进行 III 期临床试验 |

（5）推广服务商合作方面，鉴于绿叶贸易在授权区域内的销售业绩未达预期，截至本回复出具之日，公司与绿叶贸易已终止合作。公司拟以自有销售团队进行核心区域市场推广，并以省市为单位，招募其他推广服务商开展非核心区域的推广工作。同时，公司设立招商部，协调、督促各推广服务商积极开展推广服务。

根据公司统计情况，截至 2022 年 11 月 30 日，公司累计实现终端销售 8,596.76 万元。公司预计 2022 年度实现终端销售情况与 2021 年度整体终端销售情况不存在显著差异。

**3、经销商回款进度与信用政策的匹配情况**

对于应收账款，发行人根据实际情况制定了信用政策，对客户进行信用评估以确定赊销额度与信用期限。信用评估主要根据客户的财务状况、外部评级及银行信用记录（如有可能）。除特别批准外，有关的应收账款一般自出具账单日起 90 天内到期。2022 年，发行人授予广东融泰药业股份有限公司 210 天信用期，系考虑到广东融泰药业股份有限公司以医药互联网运营服务为核心，发行人希望拓展药品销售渠道，与广东融泰药业股份有限公司长期合作，而特别审批授予更长的信用期。

发行人 2021 年 12 月 31 日应收账款逾期和期后回款情况如下：

单位：万元

| 2021 年 12 月 31 日应收账款余额 | 2021 年 12 月 31 日的逾期应收账款余额 | 截至 2022 年 11 月 30 日收回的 2021 年末的应收账款 |
|---|---|---|
| 2,549.77 | - | 2,549.77 |

发行人 2022 年 6 月 30 日应收账款逾期和期后回款情况如下：

单位：万元

| 2022 年 6 月 30 日应收账款余额 | 2022 年 6 月 30 日的逾期应收账款余额 | 截至 2022 年 11 月 30 日收回的 2022 年 6 月 30 日的应收账款 |
|---|---|---|
| 2,152.33 | 370.33 | 664.74 |

因 2022 年 3 月开始的新一轮新冠肺炎疫情造成的全国城市封控导致药品推广存在阻碍，经销商资金链受到一定程度的影响进而导致发行人的应收账款存在逾期情况。

发行人考虑到逾期回款的经销商亦为全国性大型医药流通企业或者区域性龙头医药流通企业，如华润广东医药有限公司、湖北人福诺生药业有限责任公司及国药集团新

疆新特药业有限公司，破产风险小，回款进度较慢系暂时性资金紧张造成，预计无法收回款项的风险较低。

发行人根据应收账款逾期天数按照坏账准备计提政策足额计提坏账准备.

发行人由商务部跟进公司应收账款的回收。针对逾期较长的应收账款，结合客户经营情况及逾期期限，发行人采取相应的管理措施，其中包括：

（1）商务经理不定期对回款情况进行检查，若对回款情况的检查中发现商业公司存在应收账款超期情况，商务经理负责与商业公司进行电话沟通，调查超期原因并催款；

（2）财务总监每月将回款情况通过邮件提交给商务总监，商务总监将回款情况整合到《月度商业报告》中，通过邮件发送给市场总监、总经理审阅。若超过 3 个月未回款，由财务部门向商务经理发出提示，商务经理向经销商进行沟通并发送催款通知。

（3）对于超过一定期限（如 12 个月以上）未回款的经销商，发行人将与其终止合作，并考虑采取诉讼等法律措施。

**二、请发行人提供与主要推广商的合作协议作为回复附件予以提交。**

发行人报告期各期确认采购额 100 万元以上的主要推广商为海南汇智税通管理咨询有限公司、四川瑞斯慧通会议服务有限公司、成都瑞思会议服务有限公司及烟台绿叶药品贸易有限公司。发行人已将报告期各期与前述主要推广商签订的合同金额前五大的协议作为附件予以提交。

**三、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见，详细说明：（1）对经销客户及终端客户的核查程序、核查比例、选取核查样本的方法和核查结论；（2）对收入截止性测试的核查程序、核查比例、核查证据及核查结论。**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解发行人经销商的数量，取得并查阅 2021 年度、2022 年 1-6 月发行人与所有经销商签订的购销合同，通过天眼查、全国企业信用信息公示系统等了解经销商的基本情况；

2、取得发行人销售收入台账，了解报告期内药品的终端销售去向，及在药店和不同等级医院的分布情况；

3、对发行人 2021 年度前 23 大经销商并随机抽取 4 家经销商共 27 家以及 2022 年 1-6 月所有经销商 11 家进行访谈，了解发行人与其合作背景、合作关系、销售产品内容、交易情况等信息，获取其营业执照及经营资质，核查潜在关联关系及与发行人的业务合作开展情况，并获取前述主要经销商与发行人的交易明细、物流凭证、进销存明细、合规经营承诺书等材料，并查询相关终端客户对应类别，走访的经销商在 2021 年度及 2022 年 1-6 月贡献销售收入占比分别为 87.89%及 100.00%；

4、根据主要经销商提供的进销存明细，选取 2021 年度前十大并随机抽取 5 家，合计 15 家经销商以及 2022 年 1-6 月所有经销商，抽取上述每家经销商 1-3 家下游及终端客户合计 45 家进行访谈了解并确认该经销商向该下游及终端客户销售情况。走访的终端客户对应的经销商在 2021 年度及 2022 年 1-6 月对应的销售收入分别为 2,512.19 万元及 803.07 万元，占比分别为 35.35%及 43.42%；

5、对发行人 2021 年度前 23 大经销商并随机抽取 4 家经销商共 27 家以及 2022 年 1-6 月有交易额的全部 11 家经销商执行函证程序，确认当期销售收入、应收账款情况，对未收回的函证执行替代程序，检查至原始单据、发票等；对于回函有差异的，询问管理层差异原因，查阅至订单、随货同行单、发票等原始单据，检查管理层入账是否正确。函证及回函情况如下：

单位：万元

| **营业收入** | | |
|---|---|---|
| **项目** | **2022 年 1-6 月** | **2021 年度** |
| 总收入 | 1,849.38 | 7,106.40 |
| 发函金额 | 1,849.38 | 6,315.28 |
| 发函率 | 100% | 88.87% |
| 回函金额 | 1,849.38 | 6,257.93 |
| 回函率 | 100% | 99.09% |
| **应收账款** | | |
| **项目** | **2022 年 6 月 30 日** | **2021 年 12 月 31 日** |
| 应收账款余额 | 2,152.33 | 2,549.77 |
| 发函金额 | 2,152.33 | 2,274.37 |
| 发函率 | 100% | 89.20% |
| 回函金额 | 2,152.33 | 2,209.57 |
| 回函率 | 100% | 97.15% |

6、取得发行人与绿叶贸易签署的推广服务协议及其补充协议，了解合作区域、销售目标、推广服务费结算方式等约定；检查绿叶贸易提供的推广服务费结算单，核对至其开具的发票，并通过发票真伪查询网站国家税务总局全国增值税发票查验平台验证发票真实性，判断发行人的会计处理是否符合企业会计准则的规定；通过公开信息查询绿叶贸易是否存在因违规推广、商业贿赂等行为而收到政府监管部门行政处罚的情形；

7、了解公司包括对推广服务商的管理方式相关的内部控制，选取样本执行控制测试，评价公司的相关关键财务报告内部控制制度是否健全且有效执行；

8、了解发行人赠药方案，获取赠药协议，抽样检查相应凭据，如出库单、发票等支持性文件，判断发行人关于赠药的会计处理是否符合企业会计准则的规定；

9、查询行业报告，了解发行人产品定价与同类型竞品比较情况；访谈发行人市场部门人员，了解发行人纳入医保目录的计划、进展及预期对价格的影响；

10、了解发行人收入确认政策，选取发行人与经销商客户签订的销售合同，检查主要交易条款，特别关注是否有退换货情况，评价发行人收入确认的会计政策是否符合企业会计准则的规定；

11、取得发行人销售收入分月台账，访谈管理层了解发行人 2021 年第四季度销售收入涨幅较高的原因，并与主要经销商访谈确认其采购是否存在季节性、采购数量的确定因素、是否存在其他利益约定等情况；

12、对 2021 年 12 月和 2022 年 1 月交易、2022 年 6 月和 2022 年 7 月确认收入交易进行核查，检查 2021 年度以及 2022 年上半年发生的收入是否计入正确的会计期间，查看并检查销售合同、销售订单、随货同行单等关键支持性单据，核查收入确认金额、时点等关键要素是否与关键支持性单据一致。针对 2021 年 12 月收入和 2022 年 1 月收入，以及 2022 年 6 月和 2022 年 7 月收入的核查情况如下：

单位：万元

| 营业收入 | | |
|---|---|---|
| **项目** | **2022 年 1 月** | **2021 年 12 月** |
| 营业收入 | 186.37 | 853.49 |
| 核查金额 | 186.37 | 853.49 |
| 核查比例 | 100% | 100% |

| 营业收入 | | |
|---|---|---|
| **项目** | **2022 年 1 月** | **2021 年 12 月** |
| **营业收入** | | |
| **项目** | **2022 年 7 月** | **2022 年 6 月** |
| 营业收入 | 735.45 | 745.49 |
| 核查金额 | 735.45 | 745.49 |
| 核查比例 | 100% | 100% |

13、查看销售订单了解经销商的信用期，检查经销商是否在信用期内回款，对于逾期的应收账款，检查期后回款情况。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人有关绿叶贸易的推广服务费的会计处理符合企业会计准则的规定。

2、报告期内发行人取得的推广服务费发票合法合规。

3、2022 年 1-6 月，绿叶贸易不存在因违规推广、商业贿赂等行为而受到政府监管部门行政处罚的情形。

4、发行人已建立并有效实施推广服务商的相关内控制度。

5、发行人有关赠药的会计处理符合企业会计准则的规定。

6、发行人较已进入医保目录的竞品在治疗费用上存在一定劣势；正处于医保谈判阶段，预期若纳入医保将会使产品销售价格出现较大幅度下降。

7、发行人 2021 年第四季度销售收入涨幅较高的原因主要系为春节提前备货以及产品销售初期，经销商对于产品销售增长预期较高所致。截至 2022 年 6 月末，发行人 2021 年度主要经销商截至 2021 年末库存去化比例为 47.23%，尚未去化完毕，发行人拟采取相关措施进一步改善终端销售状况。

8、报告期内发行人经销模式下营业收入及终端销售具备真实性，发行人于报告期内确认的销售收入确认符合企业会计准则的规定，销售收入真实发生并准确计入相应会计期间，不存在提前确认收入或推迟确认收入的截止性差异。

9、经销商回款进度与信用政策的匹配情况合理。

**四、请发行人律师对委托推广商开展推广活动的合法合规性进行核查并发表明确意见。**

**（一）核查程序**

就发行人委托推广商开展推广活动的合法合规性，发行人律师履行了如下主要核查程序：

1、取得发行人提供的报告期内推广商合同台账，了解发行人报告期内委托推广商开展活动的相关交易情况；

2、取得发行人及其控股子公司与主要推广商之间签署的委托推广协议及相关附件、会议服务费发票、会议材料等，核查合同双方在推广工作中的权利义务安排以及推广服务情况；

3、取得发行人提供的《销售活动合规手册》（包括《服务供应商准入与合同管理暂行管理办法》和《药品销售人员廉政责任书》）、《内部控制手册》《费用报销管理制度》等制度文件，了解发行人就推广商的准入、合同管理、药品销售、费用定价和结算，费用报销等方面的制度建设情况；

4、取得发行人、发行人控股子公司所辖市场监督管理主管部门北京经济技术开发区商务金融局、成都高新区市场监督管理局出具合规证明文件；

5、取得发行人董事、监事、高级管理人员以及发行人实际控制人提供的《无犯罪记录证明》；

6、取得发行人实际控制人出具的关于发行人报告期内委托推广商开展推广活动合法合规的承诺文件；

7、访谈发行人首席营销官，了解报告期内发行人对推广商引入、推广商管理、推广商调整、推广商淘汰等方面的具体操作；访谈发行人财务负责人，了解报告期内发行人推广费计提和支付的具体审批流程等相关事项；

8、检索国家企业信用信息公示系统（https://www.gsxt.gov.cn）、天眼查（https://www.tianyancha.com）、中国裁判文书网（wenshu.court.gov.cn），核查发行人

报告期内主要推广商的工商登记基本信息（包括股东、法定代表人、董事、监事、高级管理人员信息）等相关情况，以及发行人、发行人主要推广商为发行人开展推广服务的合规情况。

**（二）核查意见**

经核查，发行人律师认为，发行人报告期内委托推广商开展推广活动合法合规。

**问题 6. 关于控制权**

**根据招股说明书，1）发行人共同实际控制人为唐莉、邱荣国，均为美国籍。二人系夫妻关系，合计控制发行人 29.47%股份；2）二人主要通过美国北进缘、北京北进缘和四个员工持股平台持有发行人股份；3）唐莉、邱荣国分别持有美国北进缘 6.50%的股份，其子女各自持有 43.50%的股份，发行人认为唐莉实际控制美国北进缘；4）唐莉为四个员工持股平台的执行事务合伙人。上述员工持股平台曾经或仍然存在与员工合伙人的股权纠纷、股权代持、未办理工商登记变更以及未支付股份转让价款等问题；5）历史上，存在实际控制人所持华昊中天有限股权比例不足 30%，亦未拥有董事会三分之二以上席位的情形。同时，发行人与外部投资者约定了较多股东特殊权利条款。**

**请发行人说明：（1）实际控制人参与公司经营管理的方式以及发挥的作用。二人共同控制的情况，是否已通过公司章程、协议或者其他安排予以明确，相关安排的具体情况，共同控制在最近 2 年内和首发后的可预期期限内是否稳定、有效存在；（2）实际控制人与其子女作为美国北进缘股东就表决权、财产分配等权利的约定情况，相关约定是否符合公司章程及注册地法律法规要求，公司认为唐莉系美国北进缘实际控制人的依据；（3）实际控制人子女 Kevin Zhang、Hannah Qiu 目前所从事职业和对外投资情况，与公司主营业务是否相关；（4）结合合伙企业相关法规以及合伙协议约定，说明员工持股平台相关各方的主要权利义务关系，唐莉能否实际控制上述企业，员工持股平台无法完成份额转让和工商登记变更的合理性；（5）结合发行人及其前身华昊中天有限的股权结构、公司治理、日常经营决策、核心技术研发以及外部股东的特殊权利条款等情况，分析说明唐莉、邱荣国是否能实际控制发行人及华昊中天有限；（6）员工持股平台相关股权纠纷、工商登记变更和股权转让价款支付的进展情况，对实际控制人及其所支配股东所持公司股权权属的影响，公司对上述事项的说明是否充分完整；（7）结合上述情形，进一步说明公司控制权结构的稳定性，实际控制人股份权属是否清晰、是否存在重大权属纠纷。**

**请发行人将美国北进缘公司章程、境外律师出具的法律意见书作为本次问询回复之附件提交。**

**请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并对最近两年控制权是否发生变更、控**

**制权的稳定性以及实际控制人股份权属是否清晰、是否存在重大权属纠纷发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

**（一）实际控制人参与公司经营管理的方式以及发挥的作用。二人共同控制的情况，是否已通过公司章程、协议或者其他安排予以明确，相关安排的具体情况，共同控制在最近 2 年内和首发后的可预期期限内是否稳定、有效存在**

**1、实际控制人最近两年内参与公司经营管理的方式以及发挥的作用。二人共同控制的情况，是否已通过公司章程、协议或者其他安排予以明确，相关安排的具体情况**

根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第 5 问：“实际控制人是拥有公司控制权的主体。在确定公司控制权归属时，应当本着实事求是的原则，尊重企业的实际情况，以发行人自身的认定为主，由发行人股东予以确认。实际控制人的配偶、直系亲属，如其持有公司股份达到 5%以上或者虽未超过 5%但是担任公司董事、高级管理人员并在公司经营决策中发挥重要作用，除非有相反证据，原则上应认定为共同实际控制人。”

结合上述规定，关于发行人实际控制人的认定依据主要如下：

（1）发行人实际控制人最近两年内参与公司经营管理的方式以及发挥的作用

发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）系夫妻关系。

在董事会层面，2020 年初，发行人实际控制人控制主体提名的董事以及和唐莉（Tang Li）保持一致行动的董事占华昊中天有限董事会人数的 4/7，2020 年 7 月至 2020 年 11 月，发行人实际控制人控制主体提名的董事以及和唐莉（Tang Li）保持一致行动的董事占华昊中天有限董事会人数的 2/3，2020 年 11 月至 2021 年 3 月，发行人实际控制人控制主体提名的董事以及和唐莉（Tang Li）保持一致行动的董事占华昊中天有限董事会人数的 5/7，自 2021 年 3 月至今，发行人实际控制人控制主体提名的董事（独立董事除外）占发行人董事会人数的 2/3，因此唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）最近两年内可以对发行人董事会决议施加重大影响。

在股东大会层面，发行人改制为股份有限公司后至今（期间股东大会为最高权力机

构），唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）直接及间接控制发行人约 29.47%股份，发行人其他股东持股比例不高且较为分散，除实际控制人控制的主体美国北进缘外，无任一股东持股比例超过 10%，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）能对发行人股东大会决议产生重大影响。自发行人改制为股份有限公司以来，各股东均出席了历次股东大会，股东大会相关议案均获得审议通过。

在日常经营管理层面，最近两年内，唐莉（Tang Li）担任发行人董事、副董事长，并自 2020 年 8 月起担任董事长，自 2021 年 3 月起兼任发行人首席科学官、首席营销官，邱荣国（Qiu RongGuo）一直担任发行人董事、总经理，二人以高级管理人员身份全面负责发行人研发、生产、销售和日常经营管理，共同发挥重大作用。此外，发行人作为生物医药企业，核心技术的发明人为唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo），二人在发行人核心技术专利、产品管线研发等方面对发行人产生重大影响，故唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）一直是发行人生产经营的核心决策者。

（2）发行人实际控制人已补充签署《共同控制协议》进一步保障控制权稳定

发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）最近两年内在发行人重大决策事项上始终保持一致，不存在分歧或争议的情况，共同实施了对发行人的管理和控制。唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）于 2022 年 9 月 15 日签署《共同控制协议》，进一步保障了发行人控制权的稳定。《共同控制协议》确认了唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）为发行人共同实际控制人，约定两人根据《公司法》等有关法律、法规和公司章程规定在股东大会、董事会行使提案权、表决权等权利前应进行充分协商并达成一致意见，如双方协商后仍无法达成一致意见，应以唐莉（Tang Li）的意见为准。前述约定自该协议签署之日起生效，在唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）为发行人共同实际控制人期间持续有效，且不可撤销、解除或终止。《共同控制协议》明确了双方之间发生意见分歧时的处理措施以及该等安排的有效期，保障了发行人控制权的稳定。

（3）发行人股东认可发行人实际控制人的地位

发行人实际控制人及其控制企业以外的股东已出具相关确认函，确认其自入股华昊中天以来，均认可唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）对发行人的实际控制人地位。

综上，发行人由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）二人共同控制的情况，已经过发行人结合自身实际情况认定、发行人实际控制人书面约定以及发行人股东确认予以明确。

**2、共同控制在最近 2 年内和首发后的可预期期限内是否稳定、有效存在**

如前所述，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）最近两年内在发行人重大决策事项上始终保持一致，不存在分歧或争议的情况，共同实施了对发行人的管理和控制，维持了发行人控制权的稳定。唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）已签署《共同控制协议》，《共同控制协议》确认了唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）为发行人共同实际控制人，约定两人根据《公司法》等有关法律、法规和公司章程规定在股东大会、董事会行使提案权、表决权等权利前应进行充分协商并达成一致意见，如双方协商后仍无法达成一致意见，应以唐莉（Tang Li）的意见为准。前述约定自该协议签署之日起生效，在唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）为发行人共同实际控制人期间持续有效，且不可撤销、解除或终止。

关于发行人实际控制人的持股主体美国北进缘的控制权，根据《美国北进缘法律尽职调查报告》，唐莉（Tang Li）对美国北进缘持有的发行人股权享有全部表决权，且其担任美国北进缘唯一董事以及全部的高级职员和主要管理人员职务，因此唐莉（Tang Li）为美国北进缘实际控制人。经访谈发行人实际控制人的儿子 Kevin Zhang，其确认没有在未来向其他第三方出售其所持有的美国北进缘股权的安排，也不通过任何方式谋求对美国北进缘的控制权；截至本回复出具之日，发行人实际控制人的女儿 Hannah Qiu 尚未成年，Kevin Zhang 及 Hannah Qiu 亦未在美国北进缘及发行人处担任任何职务。此外，发行人核心技术的发明人为唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）；Kevin Zhang 在美国公司 Argo AI 担任计算机程序员，该公司主营业务为自动驾驶技术的研发，Hannah Qiu 尚未成年且为在校学生，Kevin Zhang 和 Hannah Qiu 均不具备生物医药行业背景及企业管理经验。在可预期期限内，Kevin Zhang 及 Hannah Qiu 参与发行人管理或谋求发行人控制权的可能性较低。因此，发行人首发上市后，唐莉（Tang Li）对发行人第一大股东美国北进缘的控制在可预期期限内可以稳定存在。

关于发行人实际控制人其他持股主体的控制权，唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）分别以 51%和 49%的出资比例共同控制北京北进缘；唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）分别拥有珠海京蓉 51%和 49%的出资比例，且唐莉（Tang Li）作

为其执行事务合伙人拥有控制权；唐莉（Tang Li）作为发行人员工持股平台珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉唯一的执行事务合伙人，依据其持有的财产份额及合伙协议授权，对珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的日常运营事务和重大事项行使管理权和决策权，并有权代表珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉参加发行人股东大会并独立行使表决权并决定珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的其他重大事项。

发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）及其子女 Kevin Zhang、Hannah Qiu，发行人实际控制人控制的企业美国北进缘、北京北进缘、珠海华锦、珠海京蓉、珠海华欣、珠海华蓉均已出具股份限制流通的承诺，均承诺：“自发行人股票上市之日起 36 个月内不转让或者委托他人管理本人直接或间接持有的发行人首次发行上市前股份，也不提议由发行人回购该部分股份。”因此，发行人首发上市后，发行人实际控制人所控制的发行人股份比例在可预期期限内稳定。

发行人实际控制人及其控制企业以外的股东均已出具相关确认函，确认其自入股华昊中天以来，均认可唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）对华昊中天的实际控制人地位。

综上，发行人由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）二人共同控制的安排在最近 2 年内和首发后的可预期期限内稳定、有效存在。

**（二）实际控制人与其子女作为美国北进缘股东就表决权、财产分配等权利的约定情况，相关约定是否符合公司章程及注册地法律法规要求，公司认为唐莉系美国北进缘实际控制人的依据**

根据德恒（硅谷）于 2022 年 9 月出具的《美国北进缘法律尽职调查报告》，美国北进缘历史股权变动情况如下：

| 期间 | 持股情况 | 说明 |
| --- | --- | --- |
| 2004.8.26-2006.1.20 | 唐莉（Tang Li）持股100% | - |
| 2006.1.20至今 | Kevin Zhang持股43.50%；<br>Hannah Qiu持股43.50%；<br>唐莉（Tang Li）持股6.50%；<br>邱荣国（Qiu RongGuo）持股6.50% | 2006年1月20日，唐莉（Tang Li）向配偶邱荣国（Qiu RongGuo）转让其持有的美国北进缘6.5%的股权，向儿子Kevin Zhang和女儿Hannah Qiu分别转让其持有的美国北进缘43.5%的股权 |

经访谈唐莉（Tang Li）及邱荣国（Qiu RongGuo），美国北进缘设立及持股发行人

的背景及原因系当时唐莉（Tang Li）及邱荣国（Qiu RongGuo）均已加入美国籍，华昊中天有限需变更为外商投资企业，当时各自然人股东拟不再以自然人名义持股，故唐莉（Tang Li）设立美国北进缘后，唐莉（Tang Li）及邱荣国（Qiu RongGuo）将其持有的华昊中天有限股权转让给美国北进缘。2006 年 1 月美国北进缘作出股权变动安排的主要原因系基于家庭内部财产分配考虑，同时唐莉（Tang Li）及邱荣国（Qiu RongGuo）希望给予子女更多经济利益。

根据《美国北进缘法律尽职调查报告》，邱荣国（Rongguo Qiu）、 Kevin Zhang、Hannah Qiu 已向唐莉（Tang Li）授予了不可撤销的股票表决权委托书，唐莉（Tang Li）对美国北进缘持有的发行人股权享有全部表决权，其有权选举所有董事和高级职员，其他股东无权管控业务，唐莉（Tang Li）是美国北进缘的实际控制人，前述授权符合美国北进缘公司章程及注册地法律法规的要求。在特拉华州的普通法下，美国北进缘的四名股东均享有其持有的美国北进缘股票的所有经济利益，包括根据其所持有股票数量按比例获得现金形式、财产形式或股票形式的股息分配的权利。因此，前述就表决权、财产分配等权利的相关约定符合美国北进缘公司章程及注册地法律法规要求。

结合上述内容，尽管唐莉（Tang Li）仅持有美国北进缘 6.5%的股权，但邱荣国（Rongguo Qiu）、Kevin Zhang、Hannah Qiu 已向唐莉（Tang Li）授予了不可撤销的股票表决权委托书，唐莉（Tang Li）对美国北进缘持有的发行人股权享有全部表决权。且根据唐莉（Tang Li）与邱荣国（Rongguo Qiu）、Kevin Zhang、Hannah Qiu 签署的《股权转让协议》，唐莉（Tang Li）有权任命全部董事及高级职员，并且其他股东无权控制或管理美国北进缘的业务与经营，截至本回复出具之日，唐莉（Tang Li）为美国北进缘唯一董事，并担任美国北进缘的总裁、会计、秘书，邱荣国（Rongguo Qiu）、Kevin Zhang 和 Hannah Qiu 均不参与美国北进缘的管理，对美国北进缘持有的发行人股份不享有表决权。

《美国北进缘法律尽职调查报告》已就唐莉（Tang Li）为美国北进缘唯一实际控制人发表了明确意见，具体内容如下：“尽职调查文件显示，Li Tang 持有 100%发行在外普通股，自 2004 年 8 月 26 日至 2006 年 1 月 20 日是特拉华州法律规定的控制主体及实际控制人。尽职调查文件和股东证明显示，2006 年 1 月 20 日至今，BQT 的实际控制人是 Li Tang。根据《股权转让协议》，Li Tang 有权选举所有董事和高级职员，其他股东无权管控业务。Li Tang 是特拉华州法律规定的控制主体和实际控制人。”

综上，根据《美国北进缘法律尽职调查报告》，发行人实际控制人与其子女作为美国北进缘股东就表决权、财产分配权利已作出约定或已有明确安排，相关约定和安排符合美国北进缘的公司章程及注册地法律法规要求；唐莉（Tang Li）对美国北进缘持有的发行人股权享有全部表决权，且其担任美国北进缘唯一董事以及全部的高级职员和主要管理人员职务，因此发行人认定唐莉（Tang Li）作为美国北进缘实际控制人的依据充分、合理。

**（三）实际控制人子女 Kevin Zhang、Hannah Qiu 目前所从事职业和对外投资情况，与公司主营业务是否相关**

根据发行人实际控制人填写的调查问卷，截至本回复出具之日，发行人实际控制人的女儿 Hannah Qiu 尚未成年且为在校学生，除持有美国北进缘股权外，不存在对外任职和对外投资情况，也未在发行人处担任任何职务或通过其他方式参与发行人经营管理。

经访谈发行人实际控制人的儿子 Kevin Zhang，除持有美国北进缘股权外，其未投资其他企业，也未在发行人处担任任何职务或通过其他方式参与发行人经营管理。其目前在北京北进缘挂职经理职务，但未实际从事经营管理工作。其在美国公司 Argo AI 担任计算机程序员，该公司主营业务为自动驾驶技术的研发，与发行人生物医药技术或企业管理无关。Kevin Zhang 已确认其对外投资、任职均不存在与发行人业务构成同业竞争的情形，并承诺未来职业发展规划也会避免产生与发行人业务构成同业竞争的情形。

**（四）结合合伙企业相关法规以及合伙协议约定，说明员工持股平台相关各方的主要权利义务关系，唐莉能否实际控制上述企业，员工持股平台无法完成份额转让和工商登记变更的合理性**

**1、结合合伙企业相关法规以及合伙协议约定，说明员工持股平台相关各方的主要权利义务关系，唐莉能否实际控制上述企业**

截至本回复出具之日，发行人共有三个员工持股平台，分别为珠海华锦、珠海华欣及珠海华蓉。珠海京蓉系发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）夫妇合计持有 100%财产份额的企业，非发行人员工持股平台。

现行有效的《合伙企业法》对普通合伙人和有限合伙人的主要权利义务关系规定如下：

| 法律文件 | 普通合伙人和有限合伙人的主要权利义务 |
| --- | --- |

| 法律文件 | 普通合伙人和有限合伙人的主要权利义务 |
| --- | --- |
| 《合伙企业法》 | 第三十一条 除合伙协议另有约定外，合伙企业的下列事项应当经全体合伙人一致同意：<br>（一）改变合伙企业的名称；<br>（二）改变合伙企业的经营范围、主要经营场所的地点；<br>（三）处分合伙企业的不动产；<br>（四）转让或者处分合伙企业的知识产权和其他财产权利；<br>（五）以合伙企业名义为他人提供担保；<br>（六）聘任合伙人以外的人担任合伙企业的经营管理人员。<br>第六十七条 有限合伙企业由普通合伙人执行合伙事务……<br>第六十八条 有限合伙人不执行合伙事务，不得对外代表有限合伙企业。 |

发行人员工持股平台现行有效的合伙协议对普通合伙人（同时为执行事务合伙人）和有限合伙人的主要权利义务关系约定如下：

（1）珠海华锦

| 主要内容 | 普通合伙人（同时为执行事务合伙人）和有限合伙人的主要权利义务 |
| --- | --- |
| 合伙事务的执行 | 第十三条 有限合伙企业由普通合伙人执行合伙事务……<br>经全体合伙人决定，委托 TANG LI 为本合伙企业的执行事务合伙人；其他合伙人不再执行合伙事务。<br>第十六条 合伙人对合伙企业有关事项作出决议，实行全体合伙人三分之二出资比例，并经全体合伙人过半数通过的表决办法。<br>第十七条 合伙企业的下列事项应当经全体合伙人一致同意：<br>（一）改变合伙企业的名称；<br>（二）改变合伙企业的经营范围、主要经营场所的地点；<br>（三）处分合伙企业的不动产；<br>（四）转让或者处分合伙企业的知识产权和其他财产权利；<br>（五）以合伙企业名义为他人提供担保；<br>（六）聘任合伙人以外的人担任合伙企业的经营管理人员。<br>第二十条 有限合伙人不执行合伙事务，不得对外代表有限合伙企业，有《合伙企业法》第六十八条规定的行为，不视为执行合伙事务。<br>第二十一条 新合伙人入伙，经执行事务合伙人与新进合伙人同意，依法订立书面入伙协议……<br>第二十二条……在合伙企业存续期间，有限合伙人经执行事务合伙人同意可以退伙。 |
| 有限合伙人的监督权 | 第十四条 不执行合伙事务的合伙人有权监督执行事务合伙人执行合伙事务的情况。执行事务合伙人应当定期向其他合伙人报告事务执行情况以及合伙企业的经营和财务状况，其执行合伙事务所产生的收益归合伙企业，所产生的费用和亏损由合伙企业承担。 |

根据珠海华锦合伙协议的约定，除变更合伙企业的名称、经营范围、主要经营场所等法定事由须经全体合伙人一致同意外，其他事项实行全体合伙人三分之二出资比例，并经全体合伙人过半数通过的表决办法，唐莉（Tang Li）作为执行事务合伙人，且持

有珠海华锦超过三分之二的出资比例，故其有权代表珠海华锦参加发行人股东大会并独立行使表决权及决定珠海华锦的其他重要事项。

就珠海华锦合伙人的退伙事项，珠海华锦的合伙协议约定有限合伙人经执行事务合伙人同意可以退伙，并未约定执行事务合伙人可以单方决定有限合伙人退伙的权利，但该情形不影响执行事务合伙人唐莉（Tang Li）依据合伙协议约定的前述决策机制独立行使珠海华锦享有的在发行人股东大会上的表决权及决定珠海华锦的其他重要事项。

（2）珠海华欣

| 主要内容 | 普通合伙人（同时为执行事务合伙人）和有限合伙人的主要权利义务 |
| --- | --- |
| 合伙事务的执行 | 第十四条 全体合伙人将其对合伙企业有关事项的表决权授予普通合伙人，除法律、法规、规章和本协议另有规定外，普通合伙人对合伙企业有关事项享有决定权。<br>第十五条 ……经全体合伙人决定，委托 TANG LI 为本合伙企业的执行事务合伙人；其他合伙人不再执行合伙事务。根据有关法律法规以及合伙协议的有关规定事项，全体合伙人同意并授权 TANG LI，包括但不限于以下事项：<br>……<br>7.处分本有限合伙企业资产及其他财产权利。<br>8.在本有限合伙企业成立之后普通合伙人可以单方面决定增加本有限合伙企业的有限合伙人。<br>9.有限合伙人按照本协议或者《持股协议》约定应当退伙或被除名的，有限合伙人不配合办理工商变更的，可由普通合伙人单方面签署包括合伙协议在内的生效变更决定。<br>……<br>第十七条 执行事务合伙人的权限……<br>（一）执行事务合伙人的权限：<br>1.普通合伙人作为执行事务合伙人拥有《合伙企业法》及本协议所规定的对于本有限合伙企业事务的执行权，其应以本有限合伙企业的利益最大化和诚信善良为原则行使其权利。执行事务合伙人有完全的权限和权力代表或指示本有限合伙企业从事其合理认为对本有限合伙企业有利的、本有限合伙企业所必需的或适当的所有事项，包括但不限于：<br>（1）执行本有限合伙企业的业务；<br>（2）管理、维持和处分本有限合伙企业的资产；<br>……<br>（11）接受或拒绝全部或部分的意向有限合伙人的认缴出资额及成为有限合伙人的申请；<br>（12）代表本有限合伙企业对外签署文件；<br>（13）按照《股权激励计划》规定，决定需要本有限合伙企业处置或执行的所有事宜…… |
| 有限合伙人的监督权 | 第十六条 不执行合伙事务的合伙人有权监督执行事务合伙人执行合伙事务的情况。执行事务合伙人应当定期向其他合伙人报告事务执行情况以及合伙企业的经营和财务状况，其执行合伙事务所产生的收益归合伙企业，所产生的费用和亏损由合伙企业承担。 |

根据珠海华欣合伙协议的约定，全体合伙人将其对合伙企业有关事项的表决权授予

普通合伙人，除法律、法规、规章和合伙协议另有规定外，普通合伙人对合伙企业有关事项享有决定权，执行事务合伙人有完全的权限和权力代表或指示合伙企业从事其合理认为对合伙企业有利的、合伙企业所必需的或适当的所有事项，包括但不限于执行合伙企业的业务、管理和处分合伙企业的资产、按照《股权激励计划》规定决定需要合伙企业处置或执行的所有事宜以及决定有限合伙人的入伙、在有限合伙人按照约定应当退伙或被除名时可单方面签署包括合伙协议在内的生效变更决定等事项。

根据前述约定，涉及合伙企业的日常运营事务和重大事项均由珠海华欣唯一的执行事务合伙人唐莉（Tang Li）行使管理权和决策权。珠海华欣除持有发行人股份外，并不从事其他投资及业务经营行为，珠海华欣唯一的执行事务合伙人唐莉（Tang Li）有权依据珠海华欣合伙协议的授权，代表珠海华欣参加发行人股东大会并独立行使表决权及决定珠海华欣的其他重大事项。

（3）珠海华蓉

| 主要内容 | 普通合伙人（同时为执行事务合伙人）和有限合伙人的主要权利义务 |
| --- | --- |
| 合伙事务的执行 | 第十四条 全体合伙人将其对合伙企业有关事项的表决权授予普通合伙人，除法律、法规、规章和本协议另有规定外，普通合伙人对合伙企业有关事项享有决定权。<br>第十五条 ……经全体合伙人决定，委托 TANG LI 为本合伙企业的执行事务合伙人；其他合伙人不再执行合伙事务……<br>第十七条 执行事务合伙人的权限……<br>（一）执行事务合伙人的权限：<br>1.普通合伙人作为执行事务合伙人拥有《合伙企业法》及本协议所规定的对于本有限合伙企业事务的执行权，其应以本有限合伙企业的利益最大化和诚信善良为原则行使其权利。执行事务合伙人有完全的权限和权力代表或指示本有限合伙企业从事其合理认为对本有限合伙企业有利的、本有限合伙企业所必需的或适当的所有事项，包括但不限于：<br>（1）执行本有限合伙企业的业务；<br>（2）管理、维持和处分本有限合伙企业的资产；<br>……<br>（11）接受或拒绝全部或部分的意向有限合伙人的认缴出资额及成为有限合伙人的申请；<br>（12）代表本有限合伙企业对外签署文件；<br>（13）按照《股权激励计划》规定，决定需要本有限合伙企业处置或执行的所有事宜。<br>2.全体合伙人特别同意并授权普通合伙人对下列事项拥有独立决定权：<br>……<br>（3）处分本有限合伙企业资产及其他财产权利；<br>（4）在本有限合伙企业成立之后普通合伙人可以单方面决定增加本有限合伙企业的有限合伙人；<br>（5）有限合伙人按照本协议或者《持股协议》约定应当退伙或被除名的，有限合伙人不配合办理工商变更的，可由普通合伙人单方面签署包括合伙协议在内的生效变更决定…… |

| 主要内容 | 普通合伙人（同时为执行事务合伙人）和有限合伙人的主要权利义务 |
| --- | --- |
| 有限合伙人的监督权 | 第十六条 不执行合伙事务的合伙人有权监督执行事务合伙人执行合伙事务的情况。执行事务合伙人应当定期向其他合伙人报告事务执行情况以及合伙企业的经营和财务状况，其执行合伙事务所产生的收益归合伙企业，所产生的费用和亏损由合伙企业承担。 |

根据珠海华蓉合伙协议的约定，全体合伙人将其对合伙企业有关事项的表决权授予普通合伙人，除法律、法规、规章和合伙协议另有规定外，普通合伙人对合伙企业有关事项享有决定权，执行事务合伙人有完全的权限和权力代表或指示合伙企业从事其合理认为对合伙企业有利的、合伙企业所必需的或适当的所有事项，包括但不限于执行合伙企业的业务、处分合伙企业资产及其他财产权利、按照《股权激励计划》规定决定需要合伙企业处置或执行的所有事宜以及决定有限合伙人的入伙、在有限合伙人按照约定应当退伙或被除名时可单方面签署包括合伙协议在内的生效变更决定等事项。

根据前述约定，涉及合伙企业的日常运营事务和重大事项均由珠海华蓉唯一的执行事务合伙人唐莉（Tang Li）行使管理权和决策权。珠海华蓉除持有发行人股份外，并不从事其他投资及业务经营行为，珠海华蓉唯一的执行事务合伙人唐莉（Tang Li）有权依据珠海华蓉合伙协议的授权，代表珠海华蓉参加发行人股东大会并独立行使表决权及决定珠海华蓉的其他重大事项。

综上，珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉系发行人为实施员工股权激励设立的员工持股平台，除投资发行人外，并不从事其他投资及业务经营行为。唐莉（Tang Li）作为发行人员工持股平台珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉唯一的执行事务合伙人，依据其持有的财产份额及合伙协议授权，对珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的日常运营事务和重大事项行使管理权和决策权，并有权代表珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉参加发行人股东大会并独立行使表决权并决定珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的其他重大事项。

**2、员工持股平台无法完成份额转让和工商登记变更的合理性**

截至本回复出具之日，珠海华锦因股权纠纷事项仍无法办理合伙人份额转让的工商变更手续，珠海华欣和珠海华蓉在办理工商变更手续方面不存在障碍。

根据珠海华锦工商备案的合伙协议的约定，有限合伙人经执行事务合伙人同意可以退伙，并未约定执行事务合伙人可以单方决定有限合伙人退伙的权利。截至本回复出具之日，因王海波与珠海华锦存在一起尚未了结的股权纠纷，王海波拒绝配合签署合伙人

变更决议、份额转让协议等涉及工商变更手续的相关法律文件，因此导致珠海华锦其他合伙人无法完成份额转让相关工商变更手续。根据珠海华锦的工商代理公司工作人员作出的邮件说明：“根据珠海华锦工商行政窗口答复，珠海华锦工商备案的合伙协议未就执行事务合伙人可单方面自行修改合伙协议进行明确授权，故工商主管部门要求取得全体合伙人一致同意方可办理相关工商变更手续。” 因此珠海华锦无法完成份额转让的工商变更登记具有合理性。

发行人首次申报时提交的招股说明书中披露的珠海华欣涉及的份额转让相关工商变更手续已办理完毕。

自发行人首次申报至本回复出具之日期间，发行人员工持股平台珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉存在部分员工离职以及发行人根据发展需要新增其他激励对象的情形。就发行人首次申报至本回复出具之日期间的激励对象变更事宜，珠海华蓉已完成合伙人份额转让的工商变更手续；珠海华欣将于近期办理合伙人份额转让的工商变更手续；珠海华锦因股权纠纷事项仍无法办理合伙人份额转让的工商变更手续。

**（五）结合发行人及其前身华昊中天有限的股权结构、公司治理、日常经营决策、核心技术研发以及外部股东的特殊权利条款等情况，分析说明唐莉、邱荣国是否能实际控制发行人及华昊中天有限**

根据《上市公司收购管理办法》第八十四条规定：“有下列情形之一的，为拥有上市公司控制权：（一）投资者为上市公司持股 50%以上的控股股东；（二）投资者可以实际支配上市公司股份表决权超过 30%；（三）投资者通过实际支配上市公司股份表决权能够决定公司董事会半数以上成员选任；（四）投资者依其可实际支配的上市公司股份表决权足以对公司股东大会的决议产生重大影响；（五）中国证监会认定的其他情形。”根据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》规定，发行人股权较为分散但存在单一股东控制比例达到 30%的情形的，若无相反的证据，原则上应将该股东认定为控股股东或实际控制人。

结合上述规定，并从股权结构、公司治理、日常经营决策、核心技术研发、外部股东的特殊权利条款及发行人股东的确认等方面，就唐莉(Tang Li) 、邱荣国(Qiu RongGuo)对发行人及华昊中天有限的控制权论证如下：

**1、最近两年发行人的股权结构**

2020 年初至 2021 年 5 月发行人改制为股份有限公司期间，华昊中天有限为中外合资经营企业，根据前述期间公司章程规定，董事会为华昊中天有限最高权力机构，因此前述期间内的控制权情况主要结合董事会等其他方面另行分析论证。在前述期间内，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）直接及间接控制发行人的股权比例在 29.47%-33.95%之间，发行人其他股东持股比例不高且较为分散，发行人第一大股东均系发行人实际控制人控制的主体美国北进缘或北京北进缘。

2021 年 5 月发行人改制为股份有限公司后至今，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）直接及间接控制发行人约 29.47%股份。鉴于发行人其他股东持股比例不高且较为分散，除实际控制人控制的主体美国北进缘外，无任一股东持股比例超过 10%，且除独立董事外，美国北进缘提名的董事占发行人董事会人数的 2/3，故两人能够对发行人发挥重大影响。

因此，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）控制发行人股份比例接近 30%且其他股东持股比例较为分散，两人能够对发行人发挥重大影响。

**2、最近两年发行人的公司治理**

2020 年初至 2021 年 5 月发行人改制为股份有限公司期间，华昊中天有限为中外合资经营企业，根据前述期间公司章程规定，董事会为华昊中天有限最高权力机构，决定华昊中天有限一切重大事宜，董事会决议事项需经华昊中天有限董事会三分之二以上董事投票同意确认后方可形成决议，其中公司章程修改需经董事会一致通过。2021 年 5 月发行人改制为股份有限公司后，发行人依据《公司法》规定建立了股东大会、董事会、监事会等公司治理制度。

（1）发行人设立以来股东大会的决议情况

发行人改制为股份有限公司后至今，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）直接及间接控制发行人约 29.47%股份。鉴于发行人其他股东持股比例不高且较为分散，除实际控制人控制的主体美国北进缘外，无任一股东持股比例超过 10%，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）能够对发行人股东大会的决议产生重大影响。自发行人改制为股份有限公司以来，各股东均出席了历次股东大会，股东大会相关议案均获得审议通过。

（2）最近两年董事会成员任命情况及公司章程约定

①2020 年 1 月

根据华昊中天有限于 2018 年 12 月 5 日签署的《北京华昊中天生物技术有限公司中外合资经营企业章程》，华昊中天有限董事会由 7 名董事组成，美国北进缘委派 2 名董事，西藏馨升、北京北进缘、北京龙磐创业、深圳达晨、贝达药业各委派 1 名。根据公司章程，贝达药业保证其委派董事在公司治理的日常管理及运行等决策上与北京北进缘保持一致，为一致行动人，从而保障华昊中天有限经营决策的高效和稳定。2020 年 1 月，华昊中天有限董事及其委派主体如下：

| 序号 | 董事姓名 | 委派人 |
|---|---|---|
| 1 | 崔传义 | 西藏馨升 |
| 2 | 余治华 | 北京龙磐创业 |
| 3 | 邱荣国（Qiu RongGuo） | 美国北进缘 |
| 4 | 徐渊平 | 深圳达晨 |
| 5 | 张成 | 北京北进缘 |
| 6 | 唐莉（Tang Li） | 美国北进缘 |
| 7 | 万江 | 贝达药业 |

因美国北进缘、北京北进缘合计可向华昊中天有限委派 3 名董事，且贝达药业委派的董事在公司治理的日常管理及运行等决策上与北京北进缘保持一致，美国北进缘、北京北进缘均为唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）控制的企业，因而唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）控制的企业委派的董事及其一致行动人占华昊中天有限董事会过半数席位（4/7），且其他董事均为华昊中天有限外部投资者委派，不实际参与华昊中天有限日常经营。邱荣国（Qiu RongGuo）亦为华昊中天有限的总经理，管理发行人日常经营事务，因而唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）可对华昊中天有限董事会的决议产生重大影响。

②2020 年 7 月

根据华昊中天有限于 2020 年 7 月 20 日签署的《北京华昊中天生物技术有限公司章程修正协议》，华昊中天有限董事会由 6 名董事组成，美国北进缘委派 2 名董事，北京北进缘、北京龙磐创业、深圳达晨、贝达药业各委派 1 名。此外，贝达药业保证其委派董事在公司日常管理及运行等决策上与北京北进缘保持一致，为一致行动人，从而保障华昊中天有限经营决策的高效和稳定。因此，2020 年 7 月，华昊中天有限董事及其委派主体如下：

| 序号 | 董事姓名 | 委派人 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 余治华 | 北京龙磐创业 |
| 2 | 邱荣国（Qiu RongGuo） | 美国北进缘 |
| 3 | 徐渊平 | 深圳达晨 |
| 4 | 张成 | 北京北进缘 |
| 5 | 唐莉（Tang Li） | 美国北进缘 |
| 6 | 万江 | 贝达药业 |

因美国北进缘、北京北进缘及其一致行动人委派的董事占华昊中天有限董事会过半数席位（2/3），如前所述，唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）可对华昊中天有限董事会的决议产生重大影响。

③2020 年 11 月

根据华昊中天有限于 2020 年 11 月 19 日签署的《北京华昊中天生物技术有限公司中外合资经营企业章程》，华昊中天有限董事会由 7 名董事组成，其中北京北进缘、美国北进缘分别委派 2 名，倚锋睿华、深圳达晨和国投创业基金各委派 1 名。根据公司章程，国投创业基金保证其委派的董事在公司治理的日常管理及运行等决策上与唐莉（Tang Li）保持一致，为一致行动人，从而保障华昊中天有限经营决策的高效和稳定。因此，2020 年 11 月，华昊中天有限董事及其委派主体如下：

| 序号 | 董事姓名 | 委派人 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 唐莉（Tang Li） | 美国北进缘 |
| 2 | 邱荣国（Qiu RongGuo） | 美国北进缘 |
| 3 | 张成 | 北京北进缘 |
| 4 | 聂秀清 | 北京北进缘 |
| 5 | 徐渊平 | 深圳达晨 |
| 6 | 李宇鹏 | 国投创业基金 |
| 7 | 朱晋桥 | 倚锋睿华 |

因美国北进缘、北京北进缘委派的董事及与唐莉（Tang Li）保持一致行动的董事占华昊中天有限董事会超过三分之二席位（5/7），如前所述，唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）可对华昊中天有限董事会的决议产生决定性影响。

④2021 年 3 月至今

2021 年 3 月 27 日，发行人召开创立大会暨 2021 年第一次临时股东大会审议《公司章程》并选举产生第一届董事会董事，取消了前述一致行动条款，约定发行人董事由股东大会选举或更换。根据《股东大会议事规则》的规定，董事、监事候选人名单以提案的方式提请股东大会表决，董事会、监事会以及单独或者合并持有发行人 3%以上股份的股东，有权向发行人提出提案。股份公司设立时，发行人董事唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）、张成、聂秀清均为美国北进缘提名。2022 年 3 月 11 日，发行人董事聂秀清因个人原因辞去董事职务，经美国北进缘提名并经发行人 2022 年第二次临时股东大会选举，谢恒（Xie Heng）替任聂秀清担任发行人董事。因此，2021 年 3 月至今，除独立董事外，美国北进缘提名的董事占发行人董事会人数的 2/3。因此唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）可对发行人董事会决议施加重大影响。

综上，最近两年，唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）控制的主体向发行人委派的董事及其一致行动人占发行人董事会均超过半数席位，2021 年 3 月至今，除独立董事外，美国北进缘提名的董事占发行人董事会人数的 2/3。因此唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）能够对发行人董事会的决策产生重大影响。

（3）最近两年发行人高管任命情况

2019 年初至 2021 年 5 月华昊中天有限改制为股份有限公司期间，发行人高级管理人员为总经理邱荣国（Qiu RongGuo），由董事会经 2/3 以上董事同意后聘任。发行人改制为股份有限公司后，发行人总经理、董事会秘书由董事会直接聘任，发行人总经理为邱荣国（Qiu RongGuo）。根据公司章程的规定，其他高级管理人员由总经理提名，董事会聘任。

综上，最近两年唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）能够通过对高管的任命对发行人的生产经营产生重大影响。

**3、最近两年发行人的日常经营决策、核心技术研发情况**

最近两年，发行人总经理一直为邱荣国（Qiu RongGuo）。发行人核心技术的发明人为唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）。此外，唐莉（Tang Li）亦为发行人首席科学官，唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）全面负责发行人研发、生产、销售和日常经营管理，在发行人日常经营决策、核心技术专利、产品管线研发等方面能够

产生重大影响。

**4、外部股东的特殊权利条款情况**

发行人历史上存在与外部股东签署特殊权利条款的情形，有关发行人及其股东关于特殊股东权利条款的签署以及解除情况详见招股说明书“第五节 发行人基本情况”之“九、发行人股本情况”之“（九）本次发行前涉及的特殊股东权利条款及其解除情况”。此外，发行人历史上存在与决策权相关的一票否决权。2015 年 6 月 16 日，深圳达晨、北京崇德、熊人杰与唐莉（Tang Li）、美国北进缘、山东迅达、北京北进缘、山东铸钰、北京龙磐创业、华昊中天有限签署《增资协议》，该协议约定深圳达晨有权提名 1 名董事，北京崇德有权提名 1 名监事，部分公司治理事项需全体董事一致投票同意后方可形成决议。发行人股东于 2017 年 5 月签署的新的公司章程取消了该等一票否决权。上述一票否决权形成及取消期间的发行人历次董事会决议，不存在外部股东投反对票情形，外部股东在公司重大事项决策上均与发行人实际控制人保持一致。

外部股东的特殊权利条款中里程碑对赌条款存在实际已执行的情况，具体详见“问题 7.关于历史沿革和主要人员变动”之“一、请发行人说明”之“（二）美国北进缘、北京北进缘同时转让和受让公司股权，以及退回外部投资者股权激励的背景和原因，是否存在争议或潜在纠纷“之“2、退回外部投资者股权激励的相关情况”的回复内容。

上述里程碑对赌条款执行前后，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）直接及间接控制发行人的股权比例从 35.51%降至 33.95%，降幅较小，不影响唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）的实际控制人地位。

除上述里程碑对赌条款外，其他股东特殊权利条款均未实际执行。截至本回复出具之日，发行人股东拥有的特殊股东权利条款均已终止并自始无效，不存在影响发行人控制权稳定的情形。

**5、发行人股东的书面确认情况**

发行人实际控制人及其控制企业以外的股东已出具相关确认函，确认其自入股华昊中天以来，均认可唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）对发行人的实际控制人地位。

综上，结合发行人及其前身华昊中天有限的股权结构、公司治理、日常经营决策、核心技术研发、外部股东的特殊权利条款及发行人股东的书面确认等情况，唐莉（Tang

Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）能够实际控制发行人及华昊中天有限。

**（六）员工持股平台相关股权纠纷、工商登记变更和股权转让价款支付的进展情况，对实际控制人及其所支配股东所持公司股权权属的影响，公司对上述事项的说明是否充分完整；**

**1、员工持股平台相关股权纠纷、工商登记变更的进展情况**

截至本回复出具之日，发行人员工持股平台珠海华锦与王海波存在一起尚未了结的股权纠纷，北京市大兴区人民法院已裁定该股权纠纷案件移送北京市第四中级人民法院处理，目前仍在审理中。

根据珠海华锦工商备案的合伙协议的约定，有限合伙人经执行事务合伙人同意可以退伙，并未约定执行事务合伙人可以单方决定有限合伙人退伙的权利。截至本回复出具之日，因存在股权纠纷，王海波拒绝配合签署合伙人变更决议、份额转让协议等涉及工商变更手续的相关法律文件，因此导致珠海华锦其他合伙人无法完成份额转让相关工商变更手续。根据珠海华锦的工商代理公司工作人员作出的邮件说明：“根据珠海华锦工商行政窗口答复，珠海华锦工商备案的合伙协议未就执行事务合伙人可单方面自行修改合伙协议进行明确授权，故工商主管部门要求取得全体合伙人一致同意方可办理相关工商变更手续。”

发行人首次申报时提交的招股说明书中披露的珠海华欣涉及的份额转让相关工商变更手续已办理完毕。

自发行人首次申报至本回复出具之日期间，发行人员工持股平台珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉存在部分员工离职以及发行人根据发展需要新增其他激励对象的情形。就发行人首次申报至本回复出具之日期间激励对象变更事宜，珠海华蓉已完成合伙人份额转让的工商变更手续；珠海华欣将于近期办理合伙人份额转让的工商变更手续；珠海华锦因股权纠纷事项仍无法办理合伙人份额转让的工商变更手续。

珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的实际出资结构如下：

（1）珠海华锦

在回购王海波持有的珠海华锦财产份额事项成功实施的前提下，完成珠海华锦合伙人份额转让的工商变更手续后，珠海华锦的出资结构如下：

| 序号 | 合伙人姓名 | 合伙人类型 | 出资份额（万元） | 出资比例（%） |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 唐莉（Tang Li） | 普通合伙人 | 131.03 | 68.18 |
| 2 | 邱荣国（Qiu RongGuo） | 有限合伙人 | 8.17 | 4.25 |
| 3 | 唐进 | 有限合伙人 | 8.17 | 4.25 |
| 4 | 孔日祥 | 有限合伙人 | 8.17 | 4.25 |
| 5 | 胡喆 | 有限合伙人 | 8.17 | 4.25 |
| 6 | 唐昌俊 | 有限合伙人 | 8.17 | 4.25 |
| 7 | 张成 | 有限合伙人 | 8.17 | 4.25 |
| 8 | 谢恒（Xie Heng） | 有限合伙人 | 6.17 | 3.21 |
| 9 | 关津 | 有限合伙人 | 2.50 | 1.30 |
| 10 | 聂秀清 | 有限合伙人 | 2.00 | 1.04 |
| 11 | 赵睿 | 有限合伙人 | 1.50 | 0.78 |
| **合计** | | | **192.18** | **100.00** |

（2）珠海华欣

自发行人首次申报至本回复出具之日期间，原激励对象徐明博、徐文安、霍静因个人原因离职，其所持有的财产份额按照《股权激励协议》的约定由唐莉（Tang Li）回购，珠海华欣将于近期办理工商变更手续。前述回购完成后，珠海华欣的出资结构如下：

| 序号 | 合伙人姓名 | 合伙人类型 | 出资份额（万元） | 出资比例（%） |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 唐莉（Tang Li） | 普通合伙人 | 101.97 | 72.84 |
| 2 | 谢恒（Xie Heng） | 有限合伙人 | 9.84 | 7.03 |
| 3 | 陈欣 | 有限合伙人 | 3.99 | 2.85 |
| 4 | 韩文朋 | 有限合伙人 | 3.89 | 2.78 |
| 5 | 聂秀清 | 有限合伙人 | 3.00 | 2.14 |
| 6 | 杨峰 | 有限合伙人 | 1.64 | 1.17 |
| 7 | 吴可 | 有限合伙人 | 1.54 | 1.10 |
| 8 | 黄玉林 | 有限合伙人 | 1.38 | 0.99 |
| 9 | 郭大伟 | 有限合伙人 | 1.38 | 0.99 |
| 10 | 黄瑾 | 有限合伙人 | 1.30 | 0.93 |
| 11 | 徐隆 | 有限合伙人 | 1.27 | 0.91 |
| 12 | 张芊 | 有限合伙人 | 1.26 | 0.90 |
| 13 | 傅蓓蓓 | 有限合伙人 | 1.12 | 0.80 |

| 序号 | 合伙人姓名 | 合伙人类型 | 出资份额（万元） | 出资比例（%） |
|---|---|---|---|---|
| 14 | 赵鑫 | 有限合伙人 | 1.03 | 0.74 |
| 15 | 张峰 | 有限合伙人 | 1.00 | 0.71 |
| 16 | 郑力 | 有限合伙人 | 0.91 | 0.65 |
| 17 | 蔡春红 | 有限合伙人 | 0.81 | 0.58 |
| 18 | 戴雯 | 有限合伙人 | 0.58 | 0.41 |
| 19 | 蒋浩 | 有限合伙人 | 0.35 | 0.25 |
| 20 | 严子凯 | 有限合伙人 | 0.34 | 0.24 |
| 21 | 李响君 | 有限合伙人 | 0.27 | 0.19 |
| 22 | 朱维伟 | 有限合伙人 | 0.22 | 0.16 |
| 23 | 杨燕 | 有限合伙人 | 0.22 | 0.16 |
| 24 | 黄晓双 | 有限合伙人 | 0.22 | 0.16 |
| 25 | 孙庆亮 | 有限合伙人 | 0.22 | 0.16 |
| 26 | 李晨霞 | 有限合伙人 | 0.11 | 0.08 |
| 27 | 蒋烨 | 有限合伙人 | 0.11 | 0.08 |
| **合计** | | | **140.00** | **100.00** |

（3）珠海华蓉

截至本回复出具之日，珠海华蓉的出资结构如下：

| 序号 | 合伙人姓名 | 合伙人类型 | 出资份额（万元） | 出资比例（%） |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 唐莉（Tang Li） | 普通合伙人 | 14.68 | 29.37 |
| 2 | 刘开林 | 有限合伙人 | 8.65 | 17.30 |
| 3 | 邱荣国（Qiu RongGuo） | 有限合伙人 | 8.17 | 16.33 |
| 4 | 张维秀 | 有限合伙人 | 2.90 | 5.80 |
| 5 | 龚政 | 有限合伙人 | 2.10 | 4.20 |
| 6 | 张川 | 有限合伙人 | 2.00 | 4.00 |
| 7 | 彭飞 | 有限合伙人 | 2.00 | 4.00 |
| 8 | 戴雪芬 | 有限合伙人 | 1.50 | 3.00 |
| 9 | 周荃 | 有限合伙人 | 1.10 | 2.20 |
| 10 | 黄傲霜 | 有限合伙人 | 1.10 | 2.20 |
| 11 | 宋潇琦 | 有限合伙人 | 0.70 | 1.40 |
| 12 | 谢纯斌 | 有限合伙人 | 0.55 | 1.10 |
| 13 | 苏玉霞 | 有限合伙人 | 0.55 | 1.10 |

| 序号 | 合伙人姓名 | 合伙人类型 | 出资份额（万元） | 出资比例（%） |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 14 | 王爱民 | 有限合伙人 | 0.55 | 1.10 |
| 15 | 李旭 | 有限合伙人 | 0.55 | 1.10 |
| 16 | 肖士材 | 有限合伙人 | 0.55 | 1.10 |
| 17 | 徐强 | 有限合伙人 | 0.50 | 1.00 |
| 18 | 刘庆 | 有限合伙人 | 0.50 | 1.00 |
| 19 | 刘可欣 | 有限合伙人 | 0.50 | 1.00 |
| 20 | 孙营 | 有限合伙人 | 0.25 | 0.50 |
| 21 | 李世东 | 有限合伙人 | 0.10 | 0.20 |
| 22 | 杨丽莎 | 有限合伙人 | 0.10 | 0.20 |
| 23 | 杨茜 | 有限合伙人 | 0.10 | 0.20 |
| 24 | 杨明武 | 有限合伙人 | 0.10 | 0.20 |
| 25 | 杨艳 | 有限合伙人 | 0.10 | 0.20 |
| 26 | 何伟 | 有限合伙人 | 0.10 | 0.20 |
| **合计** | | | **50.00** | **100.00** |

**2、员工持股平台股权转让价款支付的进展情况**

截至本回复出具之日，原涉及未完成股权转让对价支付的员工持股平台相关支付进展如下：

| 时间 | 转让方 | 受让方 | 对价（万元） | 支付进展及其说明 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2021 年 1 月 | 北京北进缘 | 珠海华欣 | 140.00 | 尚未支付<br>北京北进缘于 2022 年 5 月 18 日出具《说明》，确认本次股权转让为北京北进缘真实意思表示，北京北进缘理解并同意珠海华欣在适当时候向其履行股转对价义务，且不向珠海华欣主张任何利息，不会因珠海华欣尚未履行股转对价支付义务而否定其通过本次股权转让取得的华昊中天股东地位及其持有的华昊中天股份 |
| 2022 年 5 月 | 珠海京蓉 | 珠海华蓉 | 659.20 | 已支付 409.20 万元，尚有 200 万元未支付（豁免 50 万元）<br>珠海京蓉于 2022 年 8 月 5 日出具《说明》，该企业同意珠海华蓉剩余股转对价支付义务从 250 万元变更为 200 万元，前述豁免支付金额 50 万元对应唐莉（Tang Li）持有的珠海华蓉 1.00 万元财产份额，豁免原因系该部分份额为同一控制主体的股权架构调整。该企业进一步确认本次股权转让为珠海京蓉真实意思表示，珠海京蓉理解并同意珠海华蓉在适当时候向其履行剩余股转对价支付义务，且不向珠海华蓉主张任何利息，不会因珠海华蓉尚未履行剩余股转对价支付义务而否定其通过本次股权转让取得的华昊中天股东地位及其持有的华昊中天股份 |

**3、对实际控制人及其所支配股东所持公司股权权属的影响**

就员工持股平台股权纠纷及其相应工商登记变更无法办理事项，鉴于珠海华锦与王海波之间的股权纠纷发生于发行人员工持股平台层面，发行人实际控制人间接持有发行人的股份权属存在根据诉讼结果发生变化的风险，但王海波间接持有的发行人股份比例较低，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）担任珠海华锦执行事务合伙人，能够间接控制珠海华锦所持发行人股份，因此不构成重大权属纠纷，不会对珠海华锦控制权及发行人控制权稳定构成实质性影响，不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。

就员工持股平台股权转让价款尚未支付或尚未完全支付事项，相关转让方北京北进缘、珠海京蓉均已出具书面说明，因此相关股权转让价款尚未支付或尚未完全支付不影响受让方珠海华欣、珠海华蓉持有发行人股份权属的认定与归属，亦不影响实际控制人控制发行人股权权属的认定与归属。

**4、公司对上述事项的说明是否充分完整**

发行人已在招股说明书正文之“第五节 发行人基本情况”之“十一、发行人已经制定或实施的股权激励及相关安排”之“（一）发行人本次公开发行申报前已经制定或实施的员工持股计划”部分补充披露如下：

**“2、珠海华欣**

（1）基本情况

截至本招股说明书签署日，珠海华欣**从北京北进缘处**以受让方式取得并持有公司4.00%股份，**前述股权转让价款尚未支付。北京北进缘已于2022年5月18日出具《说明》，确认本次股权转让为北京北进缘真实意思表示，北京北进缘理解并同意珠海华欣在适当时候向其履行股转对价义务，且不向珠海华欣主张任何利息，不会因珠海华欣尚未履行股转对价支付义务而否定其通过本次股权转让取得的华昊中天股东地位及其持有的华昊中天股份。**

**……**

**3、珠海华蓉**

（1）基本情况

截至本招股说明书签署日，珠海华蓉**从珠海京蓉**以受让方式取得并持有公司1.43%

股份，**截至本招股说明书签署日，前述股权转让价款尚余 200 万元未支付完毕。珠海京蓉已于 2022 年 8 月 5 日出具《说明》，该企业同意珠海华蓉剩余股转对价支付义务从 250 万元变更为 200 万元，前述豁免支付金额 50 万元对应唐莉（Tang Li）持有的珠海华蓉 1.00 万元财产份额,豁免原因系该部分份额为同一控制主体的股权架构调整。该企业进一步确认本次股权转让为珠海京蓉真实意思表示，珠海京蓉理解并同意珠海华蓉在适当时候向其履行剩余股转对价支付义务，且不向珠海华蓉主张任何利息，不会因珠海华蓉尚未履行剩余股转对价支付义务而否定其通过本次股权转让取得的华昊中天股东地位及其持有的华昊中天股份。”**

综上，发行人已对上述事项进行了补充说明，相关说明充分完整。

**（七）结合上述情形，进一步说明公司控制权结构的稳定性，实际控制人股份权属是否清晰、是否存在重大权属纠纷**

**1、结合上述情形，进一步说明公司控制权结构的稳定性**

根据上述情况，就发行人控制权结构的稳定性说明如下：

（1）最近两年内，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）直接及间接控制发行人的股权比例在 29.47%-33.95%之间。鉴于发行人其他股东持股比例不高且较为分散，在上述期间内，发行人第一大股东均系发行人实际控制人控制的主体美国北进缘或北京北进缘。

（2）唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）通过相关主体对发行人股权进行控制：两人通过持有北京北进缘的股权共同控制北京北进缘；唐莉（Tang Li）通过持有珠海京蓉、珠海华锦、珠海华锦、珠海华蓉的财产份额并担任执行事务合伙人，根据合伙协议约定有权代表珠海京蓉、珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉参加发行人股东大会并独立行使表决权并决定珠海京蓉、珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的其他重大事项。

（3）发行人实际控制人唐莉（Tang Li）作为发行人董事长、首席科学官、首席营销官，通过参加发行人股东大会、董事会、总经理办公会的方式并以高级管理人员身份全面负责发行人的研发、生产、销售和管理；发行人实际控制人邱荣国（Qiu RongGuo）作为发行人副董事长、总经理，通过参加公司董事会、总经理办公会的方式并以高级管理人员身份全面负责发行人的日常经营管理，并发挥重大作用。

（4）发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）最近两年内在

发行人重大决策事项上始终保持一致，不存在分歧或争议的情况，共同实施了对发行人的管理和控制。唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）已签署《共同控制协议》，确认两人为发行人共同实际控制人，明确了意见分歧的解决措施并确认《共同控制协议》在唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）为发行人共同实际控制人期间持续有效，且不可撤销、解除或终止。

（5）唐莉（Tang Li）为美国北进缘的实际控制人，其子女 Kevin Zhang 及 Hannah Qiu 在可预期期限内参与发行人管理或谋求发行人控制权的可能性较低，唐莉（Tang Li）对发行人第一大股东美国北进缘的控制在可预期期限内可以稳定存在。

（6）发行人实际控制人唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）及其子女 Kevin Zhang、Hannah Qiu，发行人实际控制人控制的企业美国北进缘、北京北进缘、珠海华锦、珠海京蓉、珠海华欣、珠海华蓉均已出具股份限制流通的承诺，发行人首发上市后，发行人实际控制人所控制的发行人股份比例在可预期期限内稳定。

（7）截至本回复出具之日，发行人股东拥有的特殊股东权利条款均已终止并自始无效，不存在影响发行人控制权稳定的情形。

（8）发行人实际控制人及其控制企业以外的股东均已确认其自入股华昊中天以来，均认可唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）对华昊中天的实际控制人地位。

综上，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）共同控制发行人的安排在最近 2 年内和首发后的可预期期限内稳定、有效存在。

**2、实际控制人股份权属是否清晰、是否存在重大权属纠纷**

截至本回复出具之日，刘晓莉与发行人及北京北进缘存在一起尚未了结的股权纠纷、王海波与珠海华锦存在一起尚未了结的股权纠纷，具体进展如下：

（1）刘晓莉与发行人、北京北进缘的股权纠纷

2015 年华昊中天有限、北京北进缘与刘晓莉签署了《北京华昊中天生物技术有限公司股权激励协议书》（以下简称“《股权激励协议书》”），约定其可在满足协议约定的条件后认购北京北进缘持有的华昊中天有限的部分股权。刘晓莉于 2020 年 2 月 29 日从华昊中天有限处离职，离职前于 2020 年 2 月 19 日与华昊中天有限签署了《补充协议（2）》，就其于 2015 年 4 月 30 日签署《股权激励协议书》项下的权利义务进行了

补充约定。

2021 年 11 月 17 日，刘晓莉以发行人、北京北进缘为被告，以《股权激励协议书》和《补充协议（2）》为由，向北京市大兴区人民法院提起诉讼，请求法院判令：（1）确认刘晓莉为发行人股东；（2）北京北进缘协助发行人办理股权变更登记手续；（3）案件受理费由发行人及北京北进缘承担。2022 年 3 月，发行人收到法院发送的传票等与本案相关诉讼材料。

2022 年 10 月 21 日，北京市大兴区人民法院作出（2022）京 0115 民初 1313 号《民事判决书》，判决刘晓莉支付北京北进缘 4.1 万元股权转让款后，北京北进缘名下持有的发行人 0.10289%的股权归刘晓莉所有。截至本回复出具之日，该《民事判决书》尚未生效，北京北进缘在提起上诉后已向法院提出撤回上诉的申请，尚待法院作出准予撤诉裁定。北京北进缘与刘晓莉正在进行协商解决。

刘晓莉与发行人之间涉及纠纷的股份的权属存在根据协商结果发生变化的风险，但该部分股份占发行人股份总数的比例相对较低，不影响发行人实际控制人地位及对发行人的控制权，不构成重大权属纠纷，不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。

（2）王海波与发行人员工持股平台珠海华锦的股权纠纷

王海波原系发行人员工，2020 年 11 月珠海华锦、王海波及华昊中天有限共同签署《股权激励协议》，约定王海波作为股权激励对象，2021 年 1 月王海波经工商登记成为珠海华锦的有限合伙人，占珠海华锦出资总额的比例约为 4.25%，间接持有约 0.23%发行人股份。

2022 年 1 月，珠海华锦以王海波为被告向北京市大兴区人民法院提起诉讼，请求法院判令：（1）被告王海波持有的珠海华锦全部财产份额变更登记于珠海华锦执行事务合伙人名下；（2）被告王海波承担本案诉讼费用。

根据珠海华锦提交的《民事起诉书》，珠海华锦主张的主要事实与理由为：（1）王海波自 2021 年年初起无故停止工作且拒不出勤，且在《股权激励协议》签署前及生效后一直投资并受雇于存在竞争业务的南京麦哲伦医药科技有限公司，担任该公司的监事，严重违反了其在《股权激励协议》项下的义务，并已触发《股权激励协议》的回购条款；（2）因王海波拒不配合办理就其所持有的珠海华锦财产份额办理转让手续，珠海华锦及执行事务合伙人可自行完成回购程序。

截至本回复出具之日，北京市大兴区人民法院已裁定上述股权纠纷移送北京市第四中级人民法院处理，尚在审理中。

王海波与珠海华锦之间的股权纠纷发生于发行人员工持股平台层面，发行人实际控制人间接持有发行人的股份权属存在根据诉讼结果发生变化的风险，但王海波间接持有的发行人股份比例较低，发行人实际控制人唐莉（Tang Li）担任珠海华锦执行事务合伙人，能够间接控制珠海华锦所持发行人股份，因此不构成重大权属纠纷，不会对珠海华锦控制权及发行人控制权稳定构成实质性影响。

综上，截至本回复出具之日，发行人实际控制人的控制权稳定，持有及控制的股份不存在重大权属纠纷。

**二、请发行人将美国北进缘公司章程、境外律师出具的法律意见书作为本次问询回复之附件提交。**

美国北进缘公司章程、境外律师出具的《美国北进缘法律尽职调查报告》已作为本次回复之附件提交。

**三、请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并对最近两年控制权是否发生变更、控制权的稳定性以及实际控制人股份权属是否清晰、是否存在重大权属纠纷发表明确意见。**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构及发行人律师履行了如下主要核查程序：

1、取得发行人实际控制人及其控制企业以外的股东出具的关于认可唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）为华昊中天实际控制人的相关确认文件；

2、取得发行人实际控制人及其控制的企业、发行人实际控制人子女出具的股份限售流通承诺文件；

3、取得唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）共同签署的《共同控制协议》，了解双方对发行人控制权的认定以及双方意见分歧时的处理措施；

4、取得发行人出具的关于实际控制人参与发行人经营管理的方式及发挥的作用、发行人实际控制人认定等相关事项的书面说明文件；

5、取得德恒（硅谷）出具的《美国北进缘法律尽职调查报告》，了解美国北进缘

实际控制人的认定等相关情况；

6、取得珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉现行有效的合伙协议，了解各合伙人的权利义务安排；

7、取得珠海华锦的工商代理公司工作人员的邮件确认，了解珠海华锦无法就份额转让完成工商登记变更的原因；

8、取得北京北进缘、珠海京蓉各自关于珠海华欣、珠海华蓉相关股转对价尚未支付或尚未完全支付的说明文件；

9、访谈发行人实际控制人，了解其参与发行人经营管理的方式及发挥的作用等情况；

10、访谈发行人实际控制人的儿子，了解其对外投资任职情况，以及美国北进缘实际控制人认定等相关事项；

11、查阅发行人的工商档案、公司章程及历次股权变动涉及的相关协议，了解最近两年发行人的治理结构、董事会成员任命情况、外部股东的特殊股东权利条款情况；

12、查阅发行人最近两年董事会及股东大会会议文件，了解发行人最近两年董事会及股东大会的表决情况；

13、取得王海波及刘晓莉股权纠纷的起诉状、证据材料及其他相关法律文书，取得北京市大兴区人民法院作出的（2022）京 0115 民初 1313 号《民事判决书》、北京北进缘提交的上诉状及撤诉申请书。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构及发行人律师认为：

1、发行人实际控制人通过参与股东大会、董事会表决，以及实际担任发行人经营管理层的方式全面负责发行人的研发、生产、销售及日常经营管理，并发挥重大作用；发行人由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）二人共同控制的情况，已经过发行人结合自身实际情况认定、发行人实际控制人书面约定以及发行人股东确认予以明确；二人共同控制的安排在最近 2 年内和首发后的可预期期限内稳定、有效存在。

2、根据《美国北进缘法律尽职调查报告》，发行人实际控制人与其子女作为美国北进缘股东就表决权、财产分配权已作出约定或已有明确安排，相关约定和安排符合美

国北进缘的公司章程及注册地法律法规要求；唐莉（Tang Li）对美国北进缘持有的发行人股权享有全部表决权，且其担任美国北进缘唯一董事以及全部的高级职员和主要管理人员职务，因此发行人认定唐莉（Tang Li）作为美国北进缘实际控制人的依据充分、合理。

3、发行人实际控制人的未成年女儿 Hannah Qiu 除持有美国北进缘股权外，不存在对外任职和对外投资情况；发行人实际控制人的儿子 Kevin Zhang 仅持有美国北进缘股权，挂职北京北进缘经理职务，但未实际从事经营管理工作，其在美国任职的企业与发行人主营业务无关。

4、唐莉（Tang Li）作为发行人员工持股平台珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉唯一的执行事务合伙人，依据其持有的财产份额及合伙协议授权，对珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉的日常运营事务和重大事项行使管理权和决策权，有权代表珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉参加发行人股东大会并独立行使表决权并决定其他重大事项；发行人首次申报时提交的招股说明书中披露的珠海华欣涉及的份额转让相关工商变更手续已办理完毕；自发行人首次申报至本回复出具之日期间的激励对象变更事宜，珠海华蓉已完成合伙人份额转让的工商变更手续，珠海华欣将于近期办理合伙人份额转让的工商变更手续，珠海华锦因股权纠纷无法就份额转让完成工商登记变更具备合理性。

5、根据发行人及其前身华昊中天有限的股权结构、公司治理、日常经营决策、核心技术研发、外部股东的特殊权利条款及发行人股东的书面确认等情况，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）能够实际控制发行人及华昊中天有限。

6、发行人首次申报时提交的招股说明书中披露的珠海华欣涉及的份额转让相关工商变更手续已办理完毕。自发行人首次申报至本回复出具之日期间，发行人员工持股平台珠海华锦、珠海华欣、珠海华蓉存在部分员工离职以及发行人根据发展需要新增其他激励对象的情形。就发行人首次申报至本回复出具之日期间的激励对象变更事宜，珠海华蓉已完成合伙人份额转让的工商变更手续，珠海华欣将于近期办理合伙人份额转让的工商变更手续，珠海华锦因股权纠纷无法办理合伙人份额转让的工商变更手续。珠海华锦相关股权纠纷的诉争股权比例较低，不会对珠海华锦控制权及发行人控制权稳定构成实质性影响，不会对发行人本次发行上市构成实质性法律障碍。员工持股平台珠海华欣、珠海华蓉股权转让价款尚未支付或尚未完全支付不影响珠海华欣、珠海华蓉持有华昊中天股份权属的认定与归属，亦不影响实际控制人控制发行人股权权属的认定与归属。发

行人已在招股说明书对上述事项进行了说明，相关说明充分完整。

7、发行人最近两年控制权未发生变更，控制权稳定，刘晓莉、王海波相关股权纠纷涉及的股份权属存在根据协商或诉讼结果发生变化的风险，但该等股份比例较小，不会影响发行人实际控制人的地位。截至本回复出具之日，发行人实际控制人的控制权稳定，持有及控制的股份不存在重大权属纠纷。

**问题 7. 关于历史沿革和主要人员变动**

**根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人前身华昊中天有限成立于 2002 年。华昊中天成立至今，其控股股东、股权结构发生过较大变动；2）历次股权变动中，存在美国北进缘、北京北进缘同时转让和受让股权的情形，以及退回部分激励股权的情形；3）发行人部分股东的上一级股东或合伙人存在接受国有资本委托投资或代持的情形；4）本次申报前，发行人有多名董事、高管离职，包括副总经理、财务总监。同时公开信息显示，因优替德隆注射液未如期上市等因素，发行人前销售负责人于 2020 年 6 月离职，且曾与发行人存在纠纷；5）公司数名董事、高管及核心技术人员为发行人最近两年内引进。**

**请发行人说明：（1）历史上公司控股股东变动较为频繁的背景，控股股东入股、退出公司的原因，上述期间公司的实际控制人情况、主营业务和主要产品研发情况，历次股权变更是否存在争议或潜在纠纷；（2）美国北进缘、北京北进缘同时转让和受让公司股权，以及退回外部投资者股权激励的背景和原因，是否存在争议或潜在纠纷；（3）相关股东接受国有资本委托投资或代持的原因、履行的程序，是否符合相关法律法规规定；（4）实际控制人及目前的董事、高管和核心技术人员在公司产品研发、生产销售等方面的分工情况和作用。报告期内离职的董事、高管或其他主要人员在离职前的主要工作，在公司经营中发挥的作用，其离职对公司经营的影响。最近两年内公司董事、高管和核心技术人员是否发生重大不利变化；（5）上述人员离职的原因，是否存在纠纷及解决情况；（6）历史上及现有自然人股东的背景情况，公司引入上述自然人股东的原因，上述自然人股东在公司经营中发挥的作用，是否存在其他利益安排。**

**请发行人律师核查上述问题并发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）历史上公司控股股东变动较为频繁的背景，控股股东入股、退出公司的原因，上述期间公司的实际控制人情况、主营业务和主要产品研发情况，历次股权变更是否存在争议或潜在纠纷

**1、历史上公司控股股东变动较为频繁的背景，控股股东入股、退出公司的原因**

自华昊中天有限于 2002 年设立至今，仅在 2005 年至 2013 年的部分期间存在持有华昊中天有限 50%以上股权的股东，涉及的主体为香港联创、北京泰沃德及山东迅达，2013 年后不存在持有 50%以上股权的股东。

香港联创、北京泰沃德、山东迅达曾持有华昊中天有限超过 50%股权及退出的背景及原因如下：

2002 年 7 月，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）、北京华银、王建及杨玖共同设立华昊中天有限，股权比例较为平均，分别为 22%、22%、21%、20%及 15%。根据唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）的说明，唐莉（Tang Li）与杨玖经亲友介绍认识，杨玖与王建等人为朋友关系，唐莉（Tang Li）经杨玖介绍认识王建等人，经各方交流洽谈后决定共同尝试开展抗肿瘤药物研发项目，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）为技术负责人和经营负责人，北京华银、王建及杨玖均为财务投资人。

2005 年 4 月至 2006 年 7 月，香港联创持有华昊中天有限 50.5%股权。香港联创为华昊中天有限初始股东王建控制的企业，2005 年 4 月，香港联创通过受让股权的方式成为华昊中天有限股东，原因主要系股东王建不准备以自然人名义继续持股，北京华银也准备退出，同时考虑到后续的增资需要并经各股东协商一致，邱荣国（Qiu RongGuo）及杨玖亦将其持有的部分股权转让给香港联创。

2006 年 7 月至 2006 年 12 月，北京泰沃德持有华昊中天有限 78.2%股权。根据北京市工商行政管理局于 2005 年 12 月 7 日核发的《企业法人营业执照》及公开信息查询，北京泰沃德的基本情况如下：

| | |
|---|---|
| **企业名称** | 北京泰沃德投资有限公司 |
| **注册号** | 1101051809243 |
| **企业类型** | 有限责任公司 |
| **住所** | 北京市朝阳区南磨房路 37 号华腾北塘商务大厦 21 层 2106 号 |
| **法定代表人** | 蔡冬梅 |
| **注册资本** | 1,000 万元 |
| **成立日期** | 2005 年 3 月 30 日 |
| **营业期限** | 自 2005 年 3 月 30 日至 2035 年 3 月 29 日 |
| **经营范围** | 法律、行政法规、国务院决定禁止的，不得经营法律、行政法规、国务院决定规定应经许可的，经审批机关批准并经工商行政管理机关登记注册后方可经营法律、行政法规、国务院决定未规定许可的，自主选择经营项目开展经营活动。 |

经企查查等公开渠道查询，除投资华昊中天有限外，北京泰沃德同期还投资有北京百盈汽车租赁有限责任公司、北京泰沃德国际旅行社有限公司等企业。

根据相关股东确认，2006 年，华昊中天有限作为新药研发企业尚处于早期研发阶段，公司发展亟需资金，但原股东美国北进缘、大连融科和香港联创当时周转资金有限，因此引进新股东北京泰沃德。经原股东和北京泰沃德协商一致，原股东先将部分公司股权转让给北京泰沃德，北京泰沃德持股比例达到 78.2%，随后各方按持股比例对华昊中天有限进行增资，待各股东资金到位后，再由各方通过股权转让调整到各方协商一致的股权比例并进行工商变更登记。变更完成后，北京泰沃德持有华昊中天有限 42%股权，美国北进缘持有华昊中天有限 40.5%股权。因此，北京泰沃德持有华昊中天有限 78.2%股权系股权调整过程中的短期阶段性安排。

2011 年 10 月至 2013 年 11 月，山东迅达持有华昊中天有限 59.5%股权。根据淄博市工商行政管理局于 2008 年 6 月 2 日核发的《企业法人营业执照》及公开信息查询，山东迅达的基本情况如下：

| | |
|---|---|
| **企业名称** | 山东迅达化工集团有限公司 |
| **注册号** | 370300228052094 |
| **企业类型** | 有限责任公司（自然人投资或控股） |
| **住所** | 临淄区敬仲镇工业区 |
| **法定代表人** | 崔传义 |
| **注册资本** | 3,080 万元 |
| **成立日期** | 1991 年 10 月 31 日 |
| **营业期限** | 自 1999 年 8 月 9 日至 2006 年 7 月 21 日 |
| **经营范围** | 分子筛、水解催化剂、脱硫剂、活性氧化铝、脱砷剂、脱氧剂、脱氯剂、异构化催化剂、硫磺回收催化剂、新型环化催化剂、2001 催化剂、化工填料生产、销售,化工机械设备、化工仪器加工、销售,货物及技术进出口（法律、行政法规禁止经营的项目除外,法律、行政法规限制经营的项目要取得许可后经营）（以上经营范围需经审批或许可经营的凭审批手续或许可证经营） |

经企查查等公开渠道查询，除投资华昊中天有限外，山东迅达同期还投资有淄博市临淄区广汇企业管理有限公司、山东临淄农村商业银行股份有限公司、大连海都化工有限责任公司等企业。

2011 年 10 月，山东迅达通过受让股权的方式成为华昊中天有限股东。根据股权变动涉及的全部股东的确认，华昊中天有限作为新药研发企业尚未有产品上市，公司发展资金短缺，而当时北京泰沃德、大连融科、香港联创资金有限并有退出需求，唐莉（Tang Li）及邱荣国（Qiu RongGuo）通过朋友引荐，引进有意投资新股东山东迅达。经各方协商一致，由北京泰沃德、大连融科、香港联创将其所持全部华昊中天有限股权转让给山东迅达，转让完成后，曾持有华昊中天有限 50%以上股权的股东北京泰沃德及香港联创均完成退出。

2013 年 11 月，因华昊中天有限准备开展融资，根据当时整体融资安排，山东迅达向唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）控制的北京北进缘转让其持有的华昊中天有限 18.67%股权，转让完成后，山东迅达持有华昊中天有限 40.83%股权。经历次增资稀释及股权转让，2018 年 8 月山东迅达持有华昊中天有限 15.78%股权，经山东迅达与西藏馨升协商一致，山东迅达向西藏馨升转出其持有的全部华昊中天有限股权并退出持股。

**2、上述期间公司的实际控制人情况、主营业务和主要产品研发情况，历次股权变更是否存在争议或潜在纠纷**

（1）上述期间华昊中天有限的实际控制人情况

上述期间，存在持有华昊中天有限 50%以上股权股东的情形如下：

| 期间 | 第一大股东持股情况 | 关于控制权的确认 | 董事会席位 | 高级管理人员设置情况 |
|---|---|---|---|---|
| 2005.04-2006.07 | 香港联创持股 50.5% | 经相关股东确认，香港联创和北京泰沃德为财务投资人，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）为公司技术和经营负责人。尽管唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在董事会席位相对较少，但公司决策以唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）意见为准，该两人为公司实际控制人 | 董事会由 6 名董事组成，大连融科委派 1 名，香港联创委派 3 名，美国北进缘委派 2 名 | 公司设总经理 1 人，总经理直接对董事会负责，一直由邱荣国（Qiu RongGuo）担任 |
| 2006.07-2006.12 | 北京泰沃德持股 78.2% | | 董事会由 7 名董事组成，大连融科委派 1 名，香港联创委派 1 名，美国北进缘委派 2 名，北京泰沃德委派 3 名 | |
| 2011.10-2013.11 | 山东迅达持股 59.5% | 经与山东迅达确认，公司日常经营均由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）主要负责，存在分歧时以该两人意见为准 | 董事会由 5 名董事组成，由山东迅达委派 3 名，美国北进缘委派 2 名 | |

上述期间，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）一直为华昊中天有限的董事，邱荣国（Qiu RongGuo）一直担任华昊中天有限的总经理，且在上述期间华昊中天有限的公司规模较小，主要业务为生物医药研发，而唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）为华昊中天有限核心技术的发明人，一直全面负责华昊中天有限的研发工作，对华昊中天有限的核心技术、产品管线研发等方面起到主导作用。经对相关股东的访谈，香港联创、北京泰沃德均为华昊中天有限的财务投资人，唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）为华昊中天有限技术和经营负责人，尽管唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在董事会席位相对较少，但公司决策以唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）意见为准，两人为公司实际控制人。经山东迅达出具的确认，华昊中天有限的日常经营均由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）主要负责，存在分歧时以唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）的意见为准。因此，尽管当时唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）未在董事会控制多数席位，但基于唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）在公司管理和技术方面发挥的实际作用及相关股东的认可和对公司控制权的确认，上述期间华昊中天有限一直由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）共同控制。

（2）发行人主营业务和主要产品研发情况

发行人的主营业务自设立以来一直为创新药物的研发、生产与销售，主要产品包括优替德隆等抗肿瘤新药。

（3）历次股权变更是否存在争议或潜在纠纷

根据曾持有华昊中天有限超过 50%股权的股东出具的书面确认或访谈，以及通过检索中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn）、全国法院被执行人信息查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/shixin）、人民法院公告网（https://rmfygg.court.gov.cn），前述期间内的历次股权变更不存在争议或潜在纠纷。

**（二）美国北进缘、北京北进缘同时转让和受让公司股权，以及退回外部投资者股权激励的背景和原因，是否存在争议或潜在纠纷**

**1、美国北进缘、北京北进缘同时转让和受让公司股权的相关情况**

根据《美国北进缘法律尽职调查报告》，美国北进缘为唐莉（Tang Li）控制的企业。北京北进缘为唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu RongGuo）夫妇合计持股 100%的企

业。经核查，发行人股本演变过程中，美国北进缘不存在同一次股权变动中同时转让及受让股权的情况。北京北进缘存在同一次股权变动中同时转让及受让股权的情况，具体如下：

2018 年 4 月，北京北进缘将其持有华昊中天有限 0.3257%的股权（对应注册资本 80,932.00 元）转让给珠海星空，转让价格为 44.27 元/注册资本；厦门鹰燕将其持有华昊中天有限 0.8947%的股权（对应注册资本 22.233 万元）转让给北京北进缘，转让价格为 40.24 元/注册资本。根据相关支付凭证，上述转让价款已支付。

北京北进缘与上述两个股东之间的股权转让，主要系北京北进缘与两个股东分别进行的约定和安排，仅为同次办理工商变更登记，相关股权转让协议的签署时间间隔较长，没有实际的关联性，分别系珠海星空以受让老股形式完成投资，以及厦门鹰燕作为老股东根据约定向北京北进缘转让。具体背景及原因如下：

（1）北京北进缘将其持有的部分华昊中天有限股权转让给珠海星空的主要背景和原因

根据珠海星空的书面确认，其投资华昊中天有限的原因系其普通合伙人是专注与生物医药投资的私募基金管理人，基于对华昊中天有限产品研发进展和管理团队认可决定的投资。在珠海星空参与华昊中天有限的 C 轮融资时（C 轮融资的相关增资协议于 2017 年 5 月签署，并于 2017 年 8 月完成工商变更），珠海星空与北京北进缘在内的多名股东签署股权转让协议，约定在 C 轮融资完成后北京北进缘在内的多名股东需向珠海星空转让部分股权。因此北京北进缘的该次股权转让系华昊中天有限开展 C 轮融资的一部分，只是工商变更于 2018 年 4 月才完成。

根据珠海星空及北京北进缘的书面确认，该次股权转让不存在任何纠纷或潜在纠纷。

（2）北京北进缘受让厦门鹰燕持有的部分华昊中天有限股权的主要背景和原因

根据发行人股东厦门鹰燕与北京北进缘等方签订的《股权转让协议》相关安排，并经厦门鹰燕进行书面确认，根据厦门鹰燕于 2016 年 2 月向华昊中天有限增资时与各方的约定并经各方协商一致，厦门鹰燕将其持有的华昊中天有限 0.8947%股权（对应 22.233 万元注册资本）以低于同次股权转让价格的对价转让给北京北进缘，作为公司技术和管理团队激励股权。相关转让协议于 2018 年签署，并于 2018 年 4 月完成工商变更。

根据厦门鹰燕及北京北进缘的书面确认，该次股权转让不存在任何纠纷或潜在纠纷。

**2、退回外部投资者股权激励的相关情况**

根据发行人的工商登记资料及相关协议，发行人历史上存在一次退回外部投资者股权激励的情况，即 2019 年 3 月北京北进缘将其持有的华昊中天有限部分股权退回深圳达晨、熊人杰、北京崇德，具体背景和原因如下：

2015 年 6 月 16 日，深圳达晨、北京崇德、熊人杰、北京北进缘、华昊中天有限等方签署《增资协议》及《增资协议之补充协议》，约定深圳达晨、北京崇德、熊人杰完成增资后，立即分别拿出 26.69 万元、25.419 万元、2.966 万元注册资本对应股权无偿转让给北京北进缘，作为员工对赌激励股权。如华昊中天有限未达到“里程碑对赌”条件（具体对赌条件指华昊中天有限应于 2017 年 1 月 31 日以前获得国家食品药品监督管理总局核发的新药证书），则北京北进缘应向深圳达晨、北京崇德、熊人杰分别转回全部激励股权。

因发行人未按约达成上述“里程碑对赌”条件，2017 年 5 月 9 日，北京北进缘和深圳达晨、北京崇德、熊人杰签署《增资协议之补充协议（二）》，北京北进缘将其持有的华昊中天有限 12.4255 万元、11.832 万元、1.381 万元注册资本对应股权无偿分别转让给深圳达晨、北京崇德、熊人杰；深圳达晨、北京崇德、熊人杰对《增资协议之补充协议》中的“里程碑对赌”条款进行完全豁免。

基于上述约定，北京北进缘向深圳达晨、北京崇德、熊人杰分别无偿转让华昊中天有限 12.4255 万元、11.832 万元、1.381 万元注册资本对应股权，并于 2019 年 3 月完成工商变更。

根据深圳达晨、北京崇德、熊人杰和北京北进缘出具的书面确认，各方就前述退回外部投资者股权激励事宜不存在争议或潜在纠纷。

**（三）相关股东接受国有资本委托投资或代持的原因、履行的程序，是否符合相关法律法规规定**

经核查，发行人现有股东中的上一级股东或合伙人存在政府资金出资的情况，分别为成都菁融、北京崇德、中岭燕园，具体如下：

**1、成都菁融**

截至本回复出具之日，成都菁融直接持有发行人 0.36%股份。根据成都菁融的公司

章程，成都菁融由菁汇创投和成都市菁蓉创富投资有限公司出资，菁汇创投持有成都菁融 10,000 万元注册资本（占比 83.33%），其中 5,000 万元系成都市郫都区财政局以财政资金出资形成的权益。具体投资情况如下：

| | 一级股东 | 持股比例（%） | 二级股东 | 认缴金额（万元） | 认缴比例（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 发行人 | 成都菁融 | 0.36 | 菁汇创投 | 10,000（其中财政资金 5,000 万元） | 83.33 |
| | | | 其他出资人 | 2,000 | 16.67 |

成都菁融设立目的为顺应郫县经济转型升级的新要求，扶持“菁蓉小镇”创业项目，助推县域内成熟企业孵化上市。

根据《财政部关于印发<政府投资基金暂行管理办法>的通知》（财预[2015]210 号）、《四川省人民政府关于印发<四川省省级产业发展投资引导基金管理办法>的通知》（川府发[2015]49 号）、《成都市人民政府关于印发<成都市政府投资基金暂行管理办法>的通知》（成府发[2016]19 号）、《郫县人民政府关于印发<郫县政府投资基金暂行管理办法>的通知》（郫府发[2016]26 号）相关法律法规及政策精神，以及成都市郫都区财政局与菁汇创投签署的相关协议约定，成都菁融系成都市郫都区财政局经郫都区人民政府同意使用财政资金出资发起设立的基金，其中成都市郫都区财政局出资 5,000 万元，菁汇创投以自身名义对财政出资形成的权益进行管理。

根据《郫县政府投资基金暂行管理办法》第七条规定，投资基金的募集、投资、投后管理、退出等都按照专业化、市场化方式运作。

根据《郫县政府投资基金暂行管理办法》第十四条第（六）款规定，受托管理机构代表财政出资以出资额为限对投资基金行使出资人权利并承担相应义务，向投资基金派驻出资人代表，监督基金的募集、投向，以及基金章程或合伙协议约定的相关情况。

根据郫都区财政局和菁汇创投签署的协议约定，菁汇创投代表郫都区财政局行使财政出资的投资、管理、退出、分配、清算等出资人权利；并经授权可根据合伙协议/章程行使负面清单表决权。在财政出资的投资运营和管理方面，菁汇创投拥有以自身名义代表郫都区财政局按照成都菁融的公司章程行使合伙人权利的资格。

截至本回复出具之日，成都菁融作为私募投资基金，与其管理人成都创新风险投资有限公司均已按照《私募投资基金监督管理暂行办法》和《私募投资基金管理人登记和

基金备案办法（试行）》等规定履行了备案/登记手续，私募投资基金备案编号为 SY8304，私募基金管理人登记编号为 P1022366。

**2、北京崇德**

截至本回复出具之日，北京崇德直接持有发行人 4.44%股份。盈富泰克和北咨系北京崇德的合伙人，其中盈富泰克作为有限合伙人持有北京崇德 5,000 万元财产份额（占比 19.01%），北咨作为有限合伙人持有北京崇德 5,000 万元财产份额（占比 19.01%）。具体投资情况如下：

| | 一级股东 | 持股比例（%） | 二级股东 | 出资金额（万元） | 出资比例（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 发行人 | 北京崇德 | 4.44 | 盈富泰克 | 5,000（为财政资金） | 19.01 |
| | | | 北咨 | 5,000（为北京市政府固定资产投资资金） | 19.01 |
| | | | 其他出资人 | 16,300 | 61.98 |

根据《财政部 国家发展改革委关于印发<新兴产业创投计划参股创业投资基金管理暂行办法>的通知》（财建[2011]668 号）、《国家发展改革委 财政部关于确认 2013 年第一批新兴产业创投计划参股创业投资基金并下达资金使用计划的通知》（发改高技[2013]1490 号）以及盈富泰克出具的说明函，经国家发展改革委和财政部批复，盈富泰克作为专业私募基金管理人，管理央财基金持有的北京崇德 5,000 万元财产份额（占比 19.01%），资金来源为中央财政资金。前述出资资金系中央财政预算安排的战略性新兴产业发展专项资金，旨在通过参股创业投资基金等方式，培育和促进新兴产业发展。

根据《新兴产业创投计划参股创业投资基金管理暂行办法》（财建[2011]668 号）第三条规定，参股基金管理遵循“政府引导、规范管理、市场运作、鼓励创新”原则，其发起设立或增资、投资管理、业绩奖励等按照市场化方式独立运作，自主经营，自负盈亏。中央财政出资资金委托受托管理机构管理，政府部门及其受托管理机构不干预参股基金日常的经营和管理。第二十二条规定，受托管理机构代表中央财政出资资金以出资额为限对参股基金行使出资人权利并承担相应义务，向参股基金派遣代表，监督参股基金投向。

根据《国家发展改革委 财政部关于确认 2013 年第一批新兴产业创投计划参股创业投资基金并下达资金使用计划的通知》（发改高技[2013]1490 号），国家委托管理资金

为中央财政预算安排的战略性新兴产业发展专项资金，中央财政资金受托管理机构依据委托管理协议行使出资人/合伙人权利并承担相应责任。前述文件同时仅明确盈富泰克作为管理机构参与的参股设立创业投资基金北京崇德的主要投资产业领域为生物技术领域，并要求盈富泰克按照相关北京崇德合伙协议开展相关工作，换言之，上述安排赋予了盈富泰克合伙人地位，且上述安排并未对具体投资标的作出要求。

根据《北京市发展和改革委员会关于安排 2013 年新兴产业创投计划参股创业投资基金北京市配套资金的批复》（京发改[2013]1945 号）以及北咨出具的相关书面说明，北咨持有的北京崇德 5,000 万元财产份额（占比 19.01%），系经北京市发改委批复，以北京市政府固定资产投资资金参股创业投资基金，并由北咨对该基金中的北京市政府固定资产投资资金进行投资管理，资金来源为北京市政府固定资产投资资金，相关工作按照政府部门批复及要求进行。

根据北咨和北京市发改委签订的协议约定，北咨代表北京市发改委、北京市财政局行使出资人权利，通过股东会、董事会依法行使权利，不干预基金正常经营管理。

截至本回复出具之日，北京崇德作为私募投资基金，与其管理人崇德弘信（北京）投资管理有限公司均已按照《私募投资基金监督管理暂行办法》和《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》等规定履行了备案/登记手续，私募投资基金备案编号为 SD4294，私募基金管理人登记编号为 P1001179。

**3、中岭燕园**

截至本回复出具之日，中岭燕园直接持有发行人 1.91%股份。盈富泰克和北咨系中岭燕园的合伙人，其中盈富泰克作为有限合伙人持有中岭燕园 5,000 万元财产份额（占比 20%），北咨作为有限合伙人持有中岭燕园 5,000 万元财产份额（占比 20%）。具体投资情况如下：

| | 一级股东 | 持股比例（%） | 二级股东 | 出资金额（万元） | 出资比例（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 发行人 | 中岭燕园 | 1.91 | 盈富泰克 | 5,000（为财政资金） | 20.00 |
| | | | 北咨 | 5,000（为北京市政府固定资产投资资金） | 20.00 |
| | | | 其他出资人 | 15,000 | 60.00 |

根据《财政部 国家发展改革委关于印发<新兴产业创投计划参股创业投资基金管理

暂行办法>的通知》（财建[2011]668 号）、《国家发展改革委 财政部关于确认 2014 年第一批新兴产业创投计划参股创业投资基金并下达资金使用计划的通知》（发改高技[2014]1822 号）以及盈富泰克出具的说明函，经国家发展改革委和财政部批复，盈富泰克作为专业私募基金管理人，管理央财基金持有的中岭燕园 5,000 万元财产份额（占比 20%），资金来源为中央财政资金。前述出资资金系中央财政预算安排的战略性新兴产业发展专项资金，旨在通过参股创业投资基金等方式，培育和促进新兴产业发展。

根据《北京市发展和改革委员会关于安排 2014 年第一批新兴产业创投计划参股创业投资基金北京市配套资金的批复》（京发改[2014]1819 号）以及北咨出具的相关书面说明，北咨持有的中岭燕园 5,000 万元财产份额（占比 20%），系经北京市发改委批复，以北京市政府固定资产投资资金参股创业投资基金，并由北咨对该基金中的北京市政府固定资产投资资金进行投资管理，资金来源为北京市政府固定资产投资资金，相关工作按照政府部门批复及要求进行。

盈富泰克和北咨及其相关政府方在投资安排中享有的权利详见本回复“问题 7.关于历史沿革和主要人员变动”之“一、请发行人说明”之“（三）相关股东接受国有资本委托投资或代持的原因、履行的程序，是否符合相关法律法规规定”之“2、北京崇德”。

截至本回复出具之日，中岭燕园作为私募投资基金，与其管理人燕园同德（北京）投资基金管理有限公司均已按照《私募投资基金监督管理暂行办法》和《私募投资基金管理人登记和基金备案办法（试行）》等规定履行了备案/登记手续，私募投资基金备案编号为 S68859，私募基金管理人登记编号为 P1018960。

经核查，目前法律法规并未有关于股权代持的明确定义。经检索中国裁判文书网（https://wenshu.court.gov.cn），湖北省高级人民法院在（2020）鄂民申 2702 号民事裁定书中以及辽宁省高级人民法院在（2018）辽民终 682 号民事判决书中认为，股权代持指实际出资人与他人约定，以他人名义代实际出资人履行股东权利义务的股权处置方式，形式上体现为在公司章程、股东名册等记载姓名，但实质上既未出资，也不参与公司决策、分红、行使股东权利。

结合上述投资安排所涉法律法规、国家政策文件的规定、财政资金出资方与管理方之间的权利义务安排，并对照国家审判机关在司法案例中对于股权代持作出的定义，上述安排不构成委托持股或股权代持法律关系，主要理由如下：

（1）上述政府资金的投资安排系依据国家政策实施，是当前政府资金参股创业投资基金的重要模式，具有明确的法律法规和国家政策依据，符合《财政部 国家发展改革委关于印发<新兴产业创投计划参股创业投资基金管理暂行办法>的通知》（财建[2011]668 号）、《财政部关于印发<政府投资基金暂行管理办法>的通知》（财预[2015]210 号）等政策文件的规定。发行人间接股东或合伙人存在政府资金出资的事宜不会导致股权权属争议，不会影响发行人股权权属清晰与稳定；

（2）政府方与管理方之间并未达成任何基于股权代持关系、委托持股关系的委托持股协议、股权代持协议或共同意思表示。管理方有权以自己名义对产业投资基金行使出资人权利、履行出资人义务，产业投资基金在接受政府资金后仍应当按照基金章程或合伙协议的规定开展市场化运作，政府方不直接干涉产业投资基金的日常运营，不指定基金最终的对外投资标的，因此政府方与产业投资基金及其对外股权投资项目不构成任何直接或间接持股关系，与委托持股、股权代持关系中代持方不实际参与公司决策、行使股东权利具有本质区别；

（3）由于政府方不指定产业投资基金最终的对外投资标的，发行人的股份实际属于发行人直接股东所有，与产业投资基金的上层股权/合伙结构无关。

综上，上述投资已履行必要的审批及备案程序，符合相关法律法规和政策规定，不属于股份代持。

发行人已在招股书说明书中对前述存在接受政府资金出资情形进行了调整披露，具体如下：

**“（八）发行人股东存在的政府股权投资及接受政府资金出资的情况**

公司历史股东中发展存在**政府股权投资**的情形；公司现有股东成都菁融、北京崇德、中岭燕园的上一级股东或合伙人存在**接受政府资金出资**的情形，具体如下：

**1、**中发展

**（1）**中发展增资入股

2012 年 10 月，重大科技成果产业化项目审批联席会议作出《会议纪要》（第 14 期），北京市科委主任办公会同意以政府股权投资的方式向公司投资 1,000 万元。

2012 年 12 月，北京市科学技术委员会与中发展签署协议，**以北京市统筹资金出资，**

中发展作为专业管理机构对公司进行股权投资。

2014 年 7 月，中发展与公司、美国北进缘、北京北进缘、山东迅达、山东铸钰、北京龙磐创业签署《政府股权投资协议》。根据《政府股权投资协议》，中发展“所投入资金系政府统筹资金，其性质主要体现为市政府政策引导性，不以盈利为目的并且需要循环使用”，参股期限为 3 年，期满后或者未满 3 年公司不再继续需要该部分投资的，均可要求中发展退出投资，退出时回购价格或收购价格为中发展“在本协议项下投入的统筹资金总额 1,000 万元人民币（含注册资本和资本公积金）加上中国人民银行于增资日公布的同期活期存款利率计算的收益之和”。

2014 年 7 月，中发展与北京龙磐创业、山东铸钰、山东迅达、美国北进缘、北京北进缘签署《增资扩股协议书》，中发展向公司完成支付上述增资款。

2015 年 5 月，公司就上述增资事宜办理工商变更登记并取得北京市工商局换发的注册号为 110000410245435 的《营业执照》。

**（2）**中发展减资退出

2016 年 4 月，中发展向北京市科学技术委员会作出《中关村发展集团关于华昊中天项目政府股权退出事宜的请示》（中发展[2016]33 号），请示同意企业的统筹资金退出申请。

2016 年 11 月，中发展与华昊中天有限签署《减资协议书》，同意中发展减持华昊中天有限 71.04 万元注册资金以及相应权益，应获得价款为 10,082,930.56 元，包括本金 1,000 万元、股权增值收益 82,930.56 元，华昊中天有限已将上述款项支付给中发展。

2016 年 12 月，公司就上述减资事宜办理工商变更登记取得北京市工商行政管理局海淀分局换发的统一社会信用代码为 9111010874157874XP 的《营业执照》。

2021 年 4 月，北京市科学技术委员会作出《关于同意北京华昊中天生物技术有限公司申请重大统筹项目政府股权资金退出的函》，同意中发展减资退出，确认该转让行为符合北京市重大科技成果转化和产业化统筹项目有关管理规定以及相关法律法规规定，不存在潜在纠纷和风险。

经访谈中发展确认，其对于投资华昊中天的投资方式、投资程序及入资价格、退出程序及退出价格均表示认可，不存在纠纷、潜在纠纷及法律风险，不存在造成国有资产

流失情形，不存在被给予行政处罚的风险。

**2**、成都菁融

截至本招股说明书签署日，成都菁融持有公司 0.36%股份。菁汇创投持有成都菁融 83.33%的股权。

根据菁汇创投与成都市郫都区财政局签署的协议以及菁汇创投出具的说明函，菁汇创投所持成都菁融的 50%股权系成都市郫都区财政局以财政资金出资，**由菁汇创投**对该基金中财政出资形成的权益进行管理。菁汇创投**的**部分出资资金来源为成都市郫都区财政资金。

**3**、北京崇德

截至本招股说明书签署日，北京崇德持有公司 4.44%股份。盈富泰克和北咨系北京崇德的合伙人，其中盈富泰克作为有限合伙人持有北京崇德 19.01%的财产份额，北咨作为有限合伙人持有北京崇德 19.01%的财产份额。

根据《国家发展改革委 财政部关于确认 2013 年第一批新兴产业创投计划参股创业投资基金并下达资金使用计划的通知》（发改高技[2013]1490 号）以及盈富泰克出具的说明函，盈富泰克**作为专业私募基金管理人，管理央财基金**持有北京崇德 19.01%的财产份额，出资资金来源为中央财政资金。央财基金于 2016 年 3 月 30 日完成私募基金备案，备案号为 SH6540。

根据《北京市发展和改革委员会关于安排 2013 年新兴产业创投计划参股创业投资基金北京市配套资金的批复》（京发改[2013]1945 号）以及北咨出具的说明函，北咨持有北京崇德 19.01%的财产份额，**系经北京市发改委批复，以北京市政府固定资产投资资金参股创业投资基金**，并**由北咨**对该基金中的北京市政府固定资产投资资金进行投资管理，资金来源为北京市政府固定资产投资资金，**相关工作按照政府部门批复及要求进行**。

**4**、中岭燕园

截至本招股说明书签署日，中岭燕园持有公司 1.91%股份。盈富泰克和北咨系中岭燕园的合伙人，其中盈富泰克作为有限合伙人持有中岭燕园 20%的财产份额，北咨作为有限合伙人持有中岭燕园 20%的财产份额。

根据《国家发展改革委 财政部关于确认 2014 年第一批新兴产业创投计划参股创业投资基金并下达资金使用计划的通知》（发改高技[2014]1822 号）以及盈富泰克出具的说明，盈富泰克**作为专业私募基金管理人，管理央财基金**持有中岭燕园 20%的财产份额，出资资金来源为中央财政资金。

根据北京市发改委与北咨签署的协议以及北咨出具的说明函，北咨持有中岭燕园 20%财产份额，**系经北京市发改委批复，以北京市政府固定资产投资资金参股创业投资基金**，并**由北咨**对该基金中的北京市政府固定资产投资资金进行投资管理，资金来源为北京市政府固定资产投资资金，**相关工作按照政府部门批复及要求进行**。

综上，公司历史股东中发展**存在政府股权投资**及减资退出**且**已履行必要审批程序，不存在纠纷或潜在纠纷。截至本招股说明书签署日，公司间接股东菁汇创投、盈富泰克及北咨**接受政府资金出资已履行必要的审批及备案程序，符合相关法律法规和政策规定。**”

**（四）实际控制人及目前的董事、高管和核心技术人员在公司产品研发、生产销售等方面的分工情况和作用。报告期内离职的董事、高管或其他主要人员在离职前的主要工作，在公司经营中发挥的作用，其离职对公司经营的影响。最近两年内公司董事、高管和核心技术人员是否发生重大不利变化**

**1、实际控制人及目前的董事、高管和核心技术人员在公司产品研发、生产销售等方面的分工情况和作用**

根据发行人出具的书面说明，发行人实际控制人及目前的董事、高管和核心技术人员在发行人产品研发、生产销售等方面的分工情况和作用具体如下：

| 姓名 | 职位 | 主要工作及作用 |
| --- | --- | --- |
| 唐莉（Tang Li） | 发行人实际控制人、董事长、首席科学官、首席营销官、核心技术人员 | 履行董事长、首席科学官、首席营销官职责，全面负责发行人研发、生产、销售和管理 |
| 邱荣国（Qiu RongGuo） | 发行人实际控制人、副董事长、总经理、核心技术人员 | 履行副董事长、总经理职责，全面负责发行人日常经营管理 |
| 张成 | 董事、副总经理、核心技术人员 | 履行董事、副总经理职责，负责发行人工艺研发和生产管理 |
| 谢恒（Xie Heng） | 董事、副总经理、核心技术人员 | 履行董事、副总经理职责，负责发行人临床研发、市场推广、医学、商务拓展 |
| 李宇鹏 | 董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| 朱湃 | 董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |

| 姓名 | 职位 | 主要工作及作用 |
| --- | --- | --- |
| 王立新 | 独立董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| 孟颂东 | 独立董事 | 履行独立董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| 许艳芳 | 独立董事 | 履行独立董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| 刘开林 | 董事会秘书 | 履行董事会秘书职责，负责发行人投融资工作和 IPO 工作 |
| 彭飞 | 财务负责人 | 全面负责发行人财务工作 |
| 孔日祥 | 职工代表监事、研发总监、核心技术人员 | 负责发行人药品临床前研发 |

**2、报告期内离职的董事、高管或其他主要人员在离职前的主要工作，在公司经营中发挥的作用，其离职对公司经营的影响。最近两年内公司董事、高管和核心技术人员是否发生重大不利变化**

报告期内离职的董事、高管或其他主要人员在离职前的主要工作，在发行人经营中发挥的作用具体如下：

| 类别 | 姓名 | 曾任职位 | 主要工作及作用 |
| --- | --- | --- | --- |
| 离职的董事、高管 | 崔传义 | 董事长 | 履行董事长职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 余治华 | 董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 万江 | 董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 徐渊平 | 董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 朱晋桥 | 董事 | 履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 吴小兵 | 独立董事 | 履行独立董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 李心愉 | 独立董事 | 履行独立董事职责，不具体参与发行人日常经营管理 |
| | 聂秀清 | 董事、副总经理 | 履行董事、副总经理职责，主要负责发行人市场推广工作 |
| | 杨建廷 | 财务负责人 | 负责发行人财务工作 |
| 离职的其他主要人员 | 李建彬 | 销售负责人 | 提前布局发行人产品销售工作，未实际开展药品销售即离职 |
| | 徐明博 | 销售部运营总监 | 负责发行人销售的内部运营工作（数据统计、人员协调等） |
| | 张峰 | 销售部东区销售总监 | 负责发行人在中国大陆东区的销售工作 |

原董事崔传义、余治华、万江、徐渊平、朱晋桥均系股东委派董事，原董事吴小兵、李心愉均系发行人股东大会选任的独立董事，前述人员在发行人经营中仅履行董事或独

立董事职责，不具体参与发行人日常经营管理，因此辞任事项未对发行人经营造成重大不利影响。原董事兼副总经理聂秀清离职后，发行人选聘谢恒（Xie Heng）为公司董事兼副总经理，其具备生物医药行业的科研及管理工作经验；原财务负责人杨建廷离职后，发行人补选彭飞为财务负责人，其具备医药行业的财务管理经验；两人离职前均已完成交接工作，其工作已由新任人员接任，发行人后续的业务、财务工作均有序开展，因此聂秀清、杨建廷离职未对发行人经营造成重大不利影响。

原销售负责人李建彬任职期间，发行人核心产品优替德隆尚未上市销售，其主要职责为按照发行人董事长唐莉（Tang Li）统一领导和安排提前布局发行人产品销售工作，未实际开展药品销售。李建彬离职后，其工作由原董事兼副总经理聂秀清、现任董事兼副总经理谢恒（Xie Heng）接替，两人均具备医药行业的医学、市场推广和销售等方面的专业能力和经验。原销售部运营总监徐明博、原销售部东区销售总监张峰离职后，其工作均由全国销售总监陈欣接替，前述离职人员任职期间的相关工作已妥善交接，发行人后续的销售工作均有序开展，且发行人董事长唐莉（Tang Li）自 2021 年 3 月（从发行人核心产品优替德隆上市开始）至今一直担任发行人首席营销官，全面负责发行人销售工作，在前述人员离职前后，唐莉（Tang Li）始终作为发行人销售工作最高负责人，未发生变更，因此李建彬、徐明博、张峰离职未对发行人经营造成重大不利影响。

综上，最近两年内发行人董事、高管和核心技术人员未发生重大不利变化。

**（五）上述人员离职的原因，是否存在纠纷及解决情况**

原董事崔传义、余治华、万江、徐渊平、朱晋桥均系股东委派董事，其辞任系股东安排所致；原独立董事吴小兵因个人原因辞任；同时，发行人为满足至少一名独立董事需具备会计专业背景的监管要求，经与原独立董事李心愉友好沟通，其同意辞任独立董事职务；原董事兼副总经理聂秀清及原财务负责人杨建廷均系个人职业发展原因离职；由于优替德隆注射液未如期上市等因素，发行人与原销售负责人李建彬解除劳动关系；原销售部运营总监徐明博因个人原因离职；因原销售部东区销售总监张峰与成都华昊中天存在劳动纠纷，经和解协商后解除劳动关系。

李建彬曾与发行人存在劳动纠纷和增资纠纷，张峰曾与成都华昊中天存在劳动纠纷、与珠海华欣存在股权激励纠纷。就李建彬与发行人的劳动纠纷和增资纠纷，经上海市浦东新区劳动人事争议仲裁委员会作出《裁决书》（浦劳人仲[2020]办字第 6770 号）、

北京市大兴区人民法院作出《民事判决书》（[2020]京 0115 民初 13380 号），相关方已履行裁决和判决的义务，前述纠纷已了结。就张峰与成都华昊中天的劳动纠纷，张峰与成都华昊中天于 2022 年 4 月 26 日签署《和解协议书》，后经南京市劳动人事争议仲裁委员会于 2022 年 5 月 5 日作出《仲裁决定书》（宁劳人仲案字[2022]第 227 号），准予张峰撤回仲裁申请，该纠纷已了结；就张峰与珠海华欣的股权激励纠纷，北京市大兴区人民法院已于 2022 年 5 月 19 日准许珠海华欣撤回诉讼，该纠纷已了结。

根据对离职的高级管理人员聂秀清及杨建廷的访谈，两人均确认与发行人不存在纠纷。此外，通过检索国家企业信用信息公示系统（https://www.gsxt.gov.cn）、天眼查（https://www.tianyancha.com）、中国裁判文书网（wenshu.court.gov.cn）等进行网络核查，截至本回复出具之日，上述人员与发行人不存在尚未了结的诉讼纠纷。

**（六）历史上及现有自然人股东的背景情况，公司引入上述自然人股东的原因，上述自然人股东在公司经营中发挥的作用，是否存在其他利益安排。**

发行人历史自然人股东共 4 名，分别为邱荣国（Qiu RongGuo）、王建、杨玖、熊人杰，现有自然人股东共 2 名，分别为唐莉（Tang Li）、张海燕。经对上述股东访谈，该等股东的背景情况、入股原因、在发行人经营中发挥的作用等相关事项具体如下：

| 姓名 | 背景情况 | 入股原因 | 在公司经营中发挥的作用 | 是否存在其他利益安排 |
|---|---|---|---|---|
| 唐莉（Tang Li） | 具有与发行人主营业务匹配的学历背景，对生物医药领域有着深刻的理解和丰富的技术研发经验，为公司创始人，持股至今 | 创始股东，为发行人核心技术的主要发明人，为发行人现有自然人股东 | 发行人实际控制人，任董事长、首席科学官、首席营销官，全面负责发行人研发、生产、销售和管理 | 否 |
| 邱荣国（Qiu RongGuo） | 具有与发行人主营业务匹配的学历背景，对生物医药领域有着深刻的理解和丰富的技术研发经验，为公司创始人，持股至今 | 创始股东，为发行人核心技术的主要发明人，为发行人历史自然人股东 | 发行人实际控制人，任副董事长、总经理，全面负责发行人日常经营管理 | 否 |
| 王建 | 从事投资工作，自发行人设立至 2005 年 4 月期间直接持有华昊中天有限股权，2005 年至 2011 年 10 月期间通过香港联创持有华昊中天有限股权，目前已不再持股 | 创始股东，看好发行人业务发展前景，为发行人历史自然人股东 | 为历史财务投资人，在持股期间行使股东、董事权利并履行相应义务，未实际参与发行人日常经营管理 | 否 |
| 杨玖 | 具有生物医药行业投资背景，自发行人设立至 2005 年 4 月期间直接持有华昊中天有限股权，2005 年 4 月至 | 创始股东，看好发行人业务发展前景，为发行人历史自然人股东 | 为历史财务投资人，在持股期间行使股东权利并履行相应义务，就发行人具体业务研发及开展，主要以唐莉（Tang | 否 |

| 姓名 | 背景情况 | 入股原因 | 在公司经营中发挥的作用 | 是否存在其他利益安排 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 2011 年 10 月期间通过大连融科持有华昊中天有限股权，目前已不再持股 | | Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）的意见为准 | |
| 熊人杰 | 现任深圳市达晨财智创业投资管理有限公司合伙人、副总裁、监事， 2016 年 2 月至 2019 年 3 月期间直接持有华昊中天有限股权，目前已不再持股 | 时任深圳达晨执行事务合伙人的监事，作为员工跟投公司，看好发行人前景，为发行人历史自然人股东 | 在持股期间行使股东权利并履行相应义务，未实际参与发行人日常经营管理 | 否 |
| 张海燕 | 发行人原股东厦门鹰燕实际控制人的近亲属，2018 年 8 月至今持有发行人股权 | 基于家族内部持股安排，受让厦门鹰燕所持发行人股权，为发行人现有自然人股东 | 在持股期间行使股东权利并履行相应义务，未实际参与发行人日常经营管理 | 否 |

## 二、请发行人律师核查上述问题并发表明确意见

### （一）核查程序

就上述问题，发行人律师履行了如下主要核查程序：

1、取得发行人设立至今的工商登记资料，核查发行人历次股权/股本变动的情况；

2、取得发行人历次股权变动涉及的增资协议及其补充协议或股权转让协议、增资价款或股权转让价款的支付凭证，了解发行人历史上退回外部投资者股权激励的背景和原因等相关情况；

3、对发行人历次股权变动所涉股东进行访谈和/或取得股东出具的书面确认，了解发行人发行人历次股权变动背景、原因及是否存在股份代持；

4、取得菁汇创投、盈富泰克及北咨接受政府资金出资的相关协议、书面说明及批复等相关文件，了解相关政府资金出资的背景及具体安排；通过中国裁判文书网（wenshu.court.gov.cn）查询相关案例，了解股权代持的定义；

5、取得报告期内离职的部分董事、高管的请辞函、离职证明，李建彬、张峰相关纠纷的裁决书/判决书以及执行情况的证明资料，并对报告期内离职高管聂秀清、杨建廷进行访谈，并通过国家企业信用信息公示系统（https://www.gsxt.gov.cn）、天眼查（https://www.tianyancha.com）、中国裁判文书网（wenshu.court.gov.cn）等进行网络核查，了解前述人员与发行人是否存在纠纷；

6、对发行人设立以来的自然人股东进行访谈，了解发行人引入该自然人股东的原因，以及自然人股东在发行人经营中发挥的作用；

7、对发行人实际控制人进行访谈，了解发行人历史沿革相关情况、发行人主营业务、主要产品研发等情况，以及发行人目前董事、高管、核心技术人员、报告期内离职董事、高管和其他主要人员在发行人经营中发挥的作用等情况；

8、取得发行人关于主营业务、主要产品研发情况等相关事项的书面说明；

9、通过检索中国裁判文书网（http://wenshu.court.gov.cn）、全国法院被执行人信息查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/zhzxgk）、全国法院失信被执行人名单信息公布与查询平台（http://zxgk.court.gov.cn/shixin）、人民法院公告网（https://rmfygg.court.gov.cn），了解发行人历次股权变动是否存在诉讼纠纷。

**（二）核查意见**

经核查，发行人律师认为：

1、历史上发行人持股 50%以上的股东变动主要系发行人引入了新的投资方或各股东协商一致进行的股权调整，持股 50%以上的股东入股和退出具有商业合理性；上述期间华昊中天有限一直由唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）共同控制；发行人的主营业务一直为创新药物的研发、生产与销售，主要产品包括优替德隆等抗肿瘤新药；上述股权变动不存在争议或潜在纠纷。

2、北京北进缘在一次股权变动中同时转让和受让股权，为北京北进缘与两个股东分别进行的约定和安排，仅为同次办理工商变更登记，相关股权转让协议的签署时间间隔较长，没有实际的关联性，分别系珠海星空以受让老股形式完成投资，以及厦门鹰燕作为老股东根据约定向北京北进缘转让部分股权作为管理和技术团队激励股权；北京北进缘退回外部投资者股权激励原因主要系未达到增资协议及相关协议约定的对赌条件；截至本回复出具之日，前述股权转让不存在争议或潜在纠纷。

3、发行人相关股东接受政府资金出资已履行必要的审批及备案程序，符合相关法律法规和政策规定，不属于股份代持。

4、发行人实际控制人全面负责发行人的研发、生产、销售和管理，对发行人的经营决策实施重大影响；目前发行人的其他董事、高管和核心技术人员在实际控制人领导

下按各自职责发挥作用；报告期内辞任的董事主要为股东委派的董事，除兼任高管外仅履行董事职责，不具体参与发行人日常经营管理，离职的高管和其他主要人员在离职前按各自岗位职责发挥作用，前述人员的离职对发行人经营均未造成重大不利影响，最近两年内发行人董事、高管和核心技术人员未发生重大不利变化。

5、报告期内，辞任的董事主要因股东不再委派而辞任，离职的高管因个人原因离职，离职的其他主要人员因存在纠纷或个人原因离职，相关纠纷均已了结；截至本回复出具之日，前述辞任或离职人员与发行人不存在尚未了结的诉讼纠纷。

6、发行人历史上及现有自然人股东入股发行人具有合理性，除唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu RongGuo）作为发行人实际控制人及董事、高管并全面负责发行人日常经营管理外，其余自然人股东均仅行使股东或董事权利并履行相应义务，截至本回复出具之日，发行人历史上及现有自然人股东不存在其他利益安排。

**问题 8. 关于生产与存货**

**根据招股说明书，1）成都华昊中天系优替德隆注射液的生产基地，目前产能 50 万支，2021 年产能利用率为 13.66%，产销率为 51.37%；2）报告期末，发行人存货余额 2,266.71 万元，其中在产品 1,532.34 万元、库存商品 243.05 万元；3）发行人部分设备成新率较低，部分设备如发酵罐成新率为 10%；4）本次募集资金拟投入 30,000.00 万元用于优替德隆产业化及基地技改扩能项目，建设完成后可实现新增年产优替德隆注射液 200.00 万支、优替德隆口服制剂 50.00 万盒。**

**请发行人说明：（1）公司生产基地和主要产线的情况、对应的固定资产金额、厂房和设备等固定资产的折旧摊销政策，部分设备成新率较低的原因；（2）优替德隆注射液的生产周期，报告期末在产品金额较大的原因；（3）结合产销率、药品库龄、有效期及下游客户近效期要求，分析存货跌价准备计提的充分性；（4）优替德隆注射液相关生产设备的通用性，未来是否用于优替德隆其他剂型或公司其他产品的生产；（5）2021 年产能利用率较低的原因，结合目前产能情况、优替德隆注射液扩大适应症及新剂型开发的研发进展及预计上市时间等，说明扩张产能的合理性和必要性，募投产能消化是否具有可行性。**

**请保荐机构、申报会计师说明针对报告期末存货所履行的核查程序、核查比例及核查结论。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）公司生产基地和主要产线的情况、对应的固定资产金额、厂房和设备等固定资产的折旧摊销政策，部分设备成新率较低的原因

**1、发行人生产基地和主要产线的情况**

发行人生产基地包括抗肿瘤新药生产转换基地项目一期和二期。一期项目于 2016 年 5 月 1 日开始施工，一期主体建设于 2018 年 1 月 30 日完成，总建筑面积 10,626 平方米，工程总造价约 7,580 万元。一期建设内容包括：3 号学术交流中心、5 号抗肿瘤药生产厂房、6 号污水处理站、7 号危险品库、8 号锅炉房、9 号溶剂回收塔、10 号溶剂地下储罐区、11 号门房及消防水泵房、12 号门房。公司主要生产区域为 5 号抗肿瘤

药生产厂房，总建筑面积 8,450 平方米，该厂房一层设有两个生产车间：一车间和二车间，分别设置优替德隆原料药生产线和小容量注射剂生产线。以上两条生产线于 2018 年建成并获得生产许可证，经 2020 年 8~9 月接受药品注册现场核查和 GMP 符合性检查，在 2021 年 3 月产品获批上市后用于优替德隆/优替德隆注射液品种商业化生产。

二期工程相关总预算为 15,000 万元，总建筑面积 45,957.11 平方米。二期项目建设内容包括主体厂房、生产辅助用房等，为建筑配套建设给排水、供配电等系统以及道路、广场、绿化等设施。截至 2022 年 6 月 30 日，二期工程待摊支出主要为工程设计费用、地勘费用等。发行人于 2022 年 5 月完成二期工程的施工单位招标工作，并于 2022 年 7 月安排施工单位进场。预计建设期为 1.5-2 年。

**2、生产线对应的固定资产金额**

单位：元

| 生产线 | 对应生产线建成时间 | 该生产线所对应的主要设备和器具 | 固定资产原值 | 截止 2022 年 6 月 30 日净值 | 成新率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 原料药生产线 | 2018 年 | 森松发酵罐 | 8,096,374.87 | 4,666,433.84 | 57.64% |
| | | 分离纯化系统 | 2,662,167.89 | 1,554,840.04 | 58.41% |
| | | 精烘包系统 | 1,880,341.88 | 1,271,299.18 | 67.61% |
| | | 液相色谱仪 | 317,079.54 | 81,616.15 | 25.74% |
| | | 脉动真空灭菌器 XG1.DTSD-0.24 | 106,837.61 | 46,068.53 | 43.12% |
| | | 脉动真空灭菌器 XG1.DTX-0.36 | 96,581.20 | 41,645.92 | 43.12% |
| | | 脉动真空灭菌器 XG1.DTS-0.24 | 92,307.69 | 39,803.13 | 43.12% |
| | | 进口恒温摇床 | 86,437.60 | 12,689.26 | 14.68% |
| | | 300LPC 收集罐两台及安装工程 | 75,229.36 | 72,852.12 | 96.84% |
| | | 300L 配液罐 2 套 | 52,212.39 | 49,737.51 | 95.26% |
| | | 其他（单个价值小于 5 万元） | 262,701.69 | 95,196.32 | 36.24% |
| | | **小计** | **13,728,271.72** | **7,932,182.00** | **57.78%** |
| 小容量注射剂生产线 | 2018 年 | 抗生素瓶洗烘灌封联动线 | 3,879,589.01 | 2,259,272.30 | 58.23% |
| | | 配液系统 | 949,602.52 | 574,216.12 | 60.47% |
| | | 器具清洗机 YQG-S-V-0.9 | 232,478.63 | 100,244.87 | 43.12% |
| | | 贴标机 | 221,238.94 | 198,517.67 | 89.73% |
| | | 脉动真空灭菌器 XG1.DTB-1.2 | 158,974.36 | 68,549.92 | 43.12% |

| 生产线 | 对应生产线建成时间 | 该生产线所对应的主要设备和器具 | 固定资产原值 | 截止 2022 年 6 月 30 日净值 | 成新率 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 多米诺激光打印机 | 147,787.61 | 103,421.79 | 69.98% |
| | | 雾化空间灭菌器 1 | 53,097.35 | 26,538.03 | 49.98% |
| | | 干雾空间灭菌器 2 | 52,991.45 | 4,405.34 | 8.31% |
| | | 其他（单个价值小于 5 万元） | 149,034.11 | 58,471.27 | 39.23% |
| | | **小计** | **5,844,793.98** | **3,393,637.31** | **58.06%** |

**3、固定资产的折旧摊销政策**

关于固定资产折旧摊销政策，发行人将固定资产的成本扣除预计残值和累计减值准备后在其使用寿命内按年限平均法计提折旧。各类固定资产的使用寿命、残值率和年折旧率分别为：

| 类别 | 折旧年限 | 残值率 | 年折旧率 |
|---|---|---|---|
| 房屋及建筑物 | 20 年 | 5% | 4.75% |
| 机器设备 | 5-10 年 | 5%-10% | 9.00%-19.00% |
| 运输工具 | 4-5 年 | 5%-10% | 18.00%-23.75% |
| 办公设备及其他设备 | 3-5 年 | 5%-10% | 18.00%-31.67% |

**4、部分设备成新率较低的原因**

截至 2022 年 6 月 30 日，发行人主要生产经营设备中成新率较低的设备基本情况如下：

单位：万元

| 设备名称 | 设备用途 | 原值 | 2022 年 6 月 30 日净值 | 成新率 | 成新率低的原因、使用频率、更换打算、是否影响效率、如何维护等 |
|---|---|---|---|---|---|
| 发酵罐（150L） | 研发设备 | 167.82 | 16.78 | 10.00% | 小试研发设备，于 2004 年采购，用于优替德隆/优替德隆注射液小试研究和 I/II 期临床样品制备，该品种获批上市后主要用于公司在研产品如 BG22\BG44\BG18 等临床前研究工作；按照固定资产管理制度，此设备按 10 年折旧完成，设备性能良好，可满足以上研究工作使用，公司按照设备维护保养规程执行日常维保，并委托第三方进行定期维保；公司在生产过程中检测机器使用状态，若影响生产效率则零星计划更换 |

| 设备名称 | 设备用途 | 原值 | 2022 年 6 月 30 日净值 | 成新率 | 成新率低的原因、使用频率、更换打算、是否影响效率、如何维护等 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 发酵罐系统（1000L） | 研发设备 | 146.35 | 14.64 | 10.00% | 中试研发设备，于 2011 年采购，用于优替德隆/优替德隆注射液中试研究和临床用药制备，优替德隆/优替德隆注射液品种获批上市后，于 2021 年 7 月转移至成都生产基地，拟用于后续中试车间微生物发酵品种中试研究；公司按照设备维护保养规程执行日常维保，并委托第三方进行定期维保；公司在生产过程中检测机器使用状态，若影响生产效率则另行计划更换 |
| 燃油燃气蒸汽锅炉 | 研发/生产设备 | 63.97 | 12.78 | 19.97% | 蒸汽锅炉用于成都生产基地生产、研发使用，于 2018 年采购，按照公司资产管理相关规定按 5 年进行折旧分摊；此设备持续使用，公司按照特种设备安全技术规程（TSG 11-2020）按期执行外部\内部检验、水质检验以及附属安全阀检定。委托具备 MC 计量资质的第三方检验机构对锅炉附属的压力表及传感器进行计量器具强制检定或计量检定以保证锅炉的安全运行。同时委托具有压力容器制造、安装许可资质的第三方专业公司对锅炉进行维护保养并定期巡查 |
| 液相色谱仪 | 研发/生产设备 | 49.82 | 12.82 | 25.74% | 液相色谱仪用于成都生产基地生产、研发使用，于 2018 年采购，按照公司资产管理相关规定按 5 年进行折旧分摊；此设备持续使用，公司按照设备维护保养规程执行定期的日常维保，每 2 年按照高效液相色谱仪检定规程（JJG 705-2014）进行外部检定，以及每年按照公司相关文件执行性能确认/再确认，保障其符合检验需求 |
| 高效液相色谱仪 | 研发设备 | 40.27 | 4.03 | 10.00% | 小试研发设备，于 2004 年采购，用于优替德隆/优替德隆注射液研究，该品种获批上市后主要用于公司在研产品如 BG22\BG44\BG18 等临床前研究工作；按照固定资产管理制度，此设备按 5 年折旧完成，设备性能良好，可满足以上研究工作使用，公司按照设备维护保养规程执行定期的日常维保，定期按照高效液相色谱仪国家标准（GB/T 26792-2019）进行外部检定；公司在研发过程中检测机器使用状态，若影响研发效率则另行计划更换 |
| 气相色谱仪 | 研发/生产设备 | 35.39 | 9.11 | 25.74% | 气相色谱仪用于成都生产基地生产、研发使用，于 2018 年采购，按照公 |

| 设备名称 | 设备用途 | 原值 | 2022 年 6 月 30 日净值 | 成新率 | 成新率低的原因、使用频率、更换打算、是否影响效率、如何维护等 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | | 司资产管理相关规定按 5 年进行折旧分摊<br>此设备持续使用，公司按照设备维护保养规程执行定期的日常维保，每 2 年按照气相色谱仪检定规程（JJG 700-2016）进行外部检定，以及每年按照公司相关文件执行性能确认/再确认，保障符合检验需求 |
| 冷水机组 | 研发/生产设备 | 34.19 | 6.26 | 18.31% | 冷水机组用于成都生产基地生产、研发使用，于 2018 年采购，按照公司资产管理相关规定按 5 年进行折旧分摊<br>此设备投入使用后持续使用，公司依据特种设备安全技术规程（TSG 11-2020）按期委托成都市特种设备检验院对该设备进行定期检验以及附属安全阀检定。同时委托专业的第三方公司对我公司的冷水机组进行定期的巡检服务及预防性维护保养服务，确保了该设备的安全平稳运行 |
| 液相色谱仪 | 研发/生产设备 | 31.71 | 8.17 | 25.74% | 液相色谱仪用于成都生产基地生产、研发使用，于 2018 年采购，按照公司资产管理相关规定按 5 年进行折旧分摊<br>此设备持续使用，公司按照设备维护保养规程执行定期的日常维保，每 2 年按照高效液相色谱仪检定规程（JJG 705-2014）进行外部检定，以及每年按照公司相关文件执行性能确认/再确认，保障其符合检验需求 |

发行人部分生产研发设备由于购置时间较早，或折旧年限较短，即将或已经折旧完毕，成新率较低。发行人按期对包括此类生产设备在内的所有设备进行必要的维护保养；根据特种设备安全技术规程、标准对设备进行定期检验以及附属安全阀检定。同时发行人委托第三方每年定期对生产设备进行巡检服务及预防性维护保养服务，确保相关设备包括已折旧完毕但尚在使用的设备的安全平稳运行，保障发行人目前的研究、生产需求。发行人为满足核心产品的顺利推进和储备产品的研发，在充分利用原有研发设备的基础上，将按照研发需求陆续购置新的研发及生产设备。

综上所述，部分固定资产虽然成新率较低，但仍然处于使用寿命内，运行安全平稳，并按规定进行保养和维护，未影响研发生产进度和产品质量。

**（二）优替德隆注射液的生产周期，报告期末在产品金额较大的原因**

优替德隆注射液生产主要包括优替德隆原料药生产和优替德隆制剂生产两个环节。其中原料药生产周期约为 48 天左右，生产结束后原料药可单独储存，在其有效期（36 个月）内可用于制剂生产。优替德隆制剂生产周期为 5 天，主要包含注射液的灌装联动线生产工序（3 天）和包装工序（2 天）。

截至 2021 年 12 月 31 日，发行人在产品由优替德隆原料药及优替德隆注射液（制剂）待包装产品构成，其中优替德隆原料药金额占发行人 2021 年末在产品总金额的比例超过 90%。

优替德隆原料药为发行人产品优替德隆注射液的活性药物成分，其生产过程与优替德隆注射液相对独立。优替德隆生产后按照原料药成品执行检验、放行和入库流程，在其有效期（36 个月）内可用于制剂生产。此外，优替德隆原料药亦可用于发行人多个在研项目，如优替德隆口服制剂、优替德隆纳米注射液。发行人综合市场销售预测、在研项目进度需求并预防生产过程中可能遇到的突发情况，制定原料药生产和库存计划，进行原料药合理储备。截至 2021 年 12 月 31 日，在产品金额较大具有合理性。

**（三）结合产销率、药品库龄、有效期及下游客户近效期要求，分析存货跌价准备计提的充分性**

**1、发行人 2021 年度的产销率及药品库龄、有效期及近效期相关情况**

发行人 2021 年度产销率水平较低主要原因系：2021 年 3 月，发行人取得药品注册书后，根据市场预测综合制定年度销售计划，生产部门依据产品生产周期、库存容量、产品有效期情况，以及生产基地所在地能源供应情况（如夏季限电/限产）和环境环保要求综合制定并实施生产计划，进行相应的现货备货。2021 年 3 月至 2022 年 6 月，新产品处于市场培育期，发行人预计需经过一段时间的医学推广逐步提高市场对于本品种的认知度和接受度，方可达到预期销售规模，故在新产品商业化早期阶段，销售未能达到预期，产销率较低。

截至 2021 年 12 月 31 日发行人存货库龄均为 1 年以内；截至 2022 年 6 月 30 日，发行人库存商品余额为 151.52 万元，其中库龄一年以内的库存商品余额为 68.19 万元，

一年以上（包括一年）至一年半以内的库存商品余额为 83.33 万元，剩余有效期最少为 11 个月，库龄结构未见异常。优替德隆注射剂保质期为 2 年，剩余保质期较长，不存在近效期的药品。

**2、发行人存货跌价准备的计提政策**

发行人于资产负债表日，对存货按照“成本与可变现净值孰低”的原则进行减值测试并计提相应的存货跌价准备，确定可变现净值的方式如下：

（1）对于尚在有效期、正常投入生产的原材料、自制半成品以及尚需要经过加工的在产品，在正常生产经营过程中，以所生产的产成品的一般销售价格减去至完工时估计将要发生的成本、估计的销售费用和相关税费后的金额，确定其可变现净值；

（2）对于达到出售状态的库存商品，在正常生产经营过程中，以一般销售价格减去估计的销售费用和相关税费后的金额，确定其可变现净值；

（3）对于超过有效期或状态异常的存货单独考虑其可变现净值。

截至报告期各期末，发行人存货账面价值情况如下：

| 项目 | 2022 年 6 月 30 日 | | 2021 年 12 月 31 日 | | 2020 年 12 月 31 日 | | 2019 年 12 月 31 日 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 金额（万元） | 占比（%） | 金额（万元） | 占比（%） | 金额（万元） | 占比（%） | 金额（万元） | 占比（%） |
| 原材料 | 479.28 | 16.18 | 498.86 | 21.94 | 279.13 | 48.51 | 257.05 | 100.00 |
| 在产品 | 2,331.26 | 78.70 | 1,532.34 | 67.38 | 296.27 | 51.49 | - | - |
| 库存商品 | 151.52 | 5.12 | 243.05 | 10.69 | - | | - | - |
| **合计** | **2,962.07** | **100.00** | **2,274.25** | **100.00** | **575.40** | **100.00** | **257.05** | **100.00** |
| 存货跌价准备 | 7.21 | 100.00 | 7.53 | 100.00 | - | - | - | - |
| 存货账面价值 | 2,954.86 | 100.00 | 2,266.71 | 100.00 | 575.40 | 100.00 | 257.05 | 100.00 |

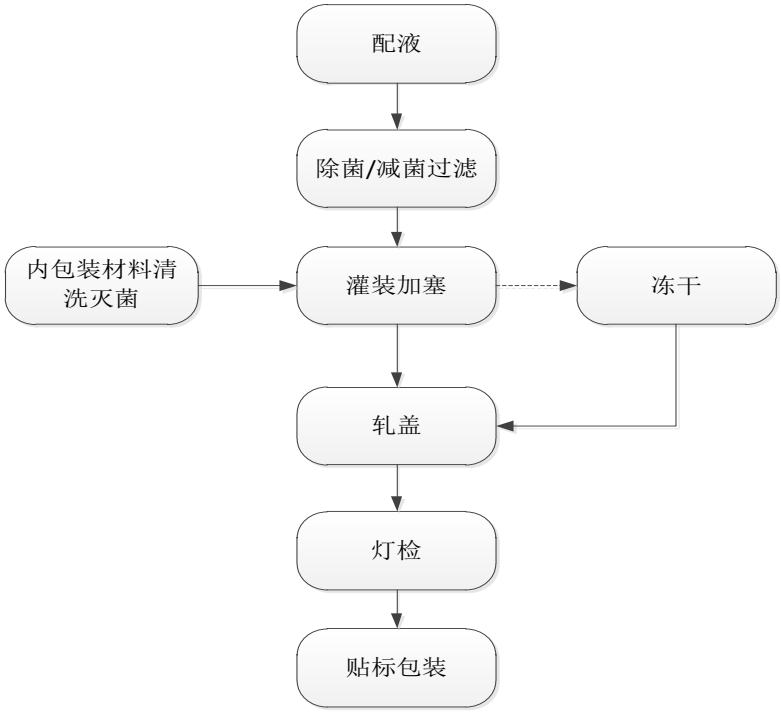
发行人根据存货库龄表识别出于 2021 年 12 月 31 日存在人民币 7.53 万元的原材料已超过有效期，进而对该部分原材料全额计提减值准备。于 2022 年 6 月 30 日，存货跌价准备减少系本年处置部分过期原材料所致。

对于其余不存在异常状态的存货，发行人于报告期各期末根据库存商品的一般销售价格、估计销售费用、税费及至完工时估计将要发生的成本计算原材料、在产品和库存商品的可变现净值，并与其账面价值比较，由于其可变现净值高于账面价值，因此无需

计提减值准备。

**（四）优替德隆注射液相关生产设备的通用性，未来是否用于优替德隆其他剂型或公司其他产品的生产**

注射剂系指药物制成的供注入体内的无菌溶液（包括乳浊液和混悬液）以及供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末或浓溶液。注射剂按照物态可分为液体注射剂、注射用粉剂，其工艺步骤及流程基本一致，工艺流程如下：




优替德隆注射液为非最终灭菌液体类型注射剂，其生产环节涉及主要设备及对应主要用途情况如下：

| 设备名称 | 主要用途 |
| --- | --- |
| 全自动配液系统 | 药品的半成品配制及药液除菌 |
| 立式超声波洗瓶机 | 内包装材的清洗 |
| 灭菌隧道 | 内包装材料的灭菌 |
| 脉动真空灭菌柜 | 内包装材料灭菌 |
| 灌装加塞机 | 药液的灌装及加塞 |
| 轧盖机 | 药品的轧盖密封 |
| 澄明度检测仪 | 灯检 |
| 贴标机 | 粘贴药品外标签 |

公司目前生产线可满足在研项目非最终灭菌液体注射剂品种，即优替德隆注射液的生产。针对优替德隆纳米注射液，由于其在原辅料配制阶段所需工艺特殊，除现有生产设备外，需增加高压均质机设备使得药物均一化、纳米化；同时为保证纳米注射液产品药物稳定性，需增设冻干机设备制成冻干粉剂形式。公司拟在“一类抗肿瘤新药优替德隆产业化及基地技改扩能”项目建设符合国际 cGMP 标准的生产车间，以满足未来优替德隆注射液产能扩增需求以及纳米注射液剂型生产工艺要求。

**（五）2021 年产能利用率较低的原因，结合目前产能情况、优替德隆注射液扩大适应症及新剂型开发的研发进展及预计上市时间等，说明扩张产能的合理性和必要性，募投产能消化是否具有可行性**

**1、2021 年产能利用率较低的原因**

一方面，优替德隆注射液于 2021 年 3 月获批上市，作为国内首个获批上市的埃坡霉素类抗肿瘤药物，仍处于市场培育与开拓期，销售规模仍需进一步提升；发行人根据市场情况、销售需求合理制定生产计划，调配生产资源，故产量较低。另一方面，在前期规划生产基地产能时，由于募投项目的实施需要较长时间，现有产能原计划用于上市后短期几年内的销售需求，故核心产品上市首年的产能利用率相对较低。

**2、结合目前产能情况、优替德隆注射液扩大适应症及新剂型开发的研发进展及预计上市时间等，说明扩张产能的合理性和必要性，募投产能消化是否具有可行性**

发行人募投项目“一类抗肿瘤新药优替德隆产业化及基地技改扩能项目”涉及优替德隆注射液及口服制剂的产能扩张。募投项目预计于 2025 年末逐步投产，用于满足发行人核心产品已获批适应症及未来将获批适应症与新剂型产品的市场需求。下面对产能扩张的必要性、产能消化的合理性和可行性分别展开分析。

（1）产能扩张的必要性

优替德隆注射液在境内已获批适应症为“本品联合卡培他滨，适用于既往接受过至少一种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者，既往的化疗方案应包含一种蒽环类或紫杉类药物”，产品定位于既往接受过蒽环类或紫杉类治疗的晚期乳腺癌患者的一线、二线及后线化疗。根据弗若斯特沙利文的数据，中国乳腺癌 5 年累计患病人数将从 2023 年的 134.8 万人增长到 2026 年的 140.6 万人，期间复合增长率为 1.4%。假设该类乳腺癌

患者中复发或转移（即晚期乳腺癌）比例为 36%[2]，测算境内晚期乳腺癌患者人数预计将从 2023 年的 48.5 万人增长到 2026 年的 50.6 万人。

优替德隆注射液规格为 5ml:50mg，推荐治疗方案为每天给药一次，连续给药五天，21 天为一个治疗周期。对于已获批适应症，以每年 8 个治疗周期测算，则单名晚期乳腺癌患者年治疗用量为 40 支，截至本回复出具之日，公司产品终端售价（含税）为 2,960 元/支，测算年治疗费用为 118,400 元；若 2023 年成功进入医保目录，假设降价 60%，则产品单价为 1,184 元/支，年治疗费用为 47,360 元。

假设优替德隆注射液 2023 年成功进入医保目录，结合公司对 2023 年至 2026 年患者渗透率的预测，测算晚期乳腺癌适应症患者人数及销售支数需求如下：

| 项目 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 |
|---|---|---|---|---|
| 境内乳腺癌 5 年累计患病人数（万人） | 134.8 | 136.8 | 138.8 | 140.6 |
| 境内晚期乳腺癌患者人数（万人） | 48.5 | 49.3 | 50.0 | 50.6 |
| 患者渗透率 | 0.80% | 1.50% | 2.10% | 2.50% |
| 患者使用人数（万人） | 0.39 | 0.74 | 1.05 | 1.27 |
| 销售支数（万支） | 15.53 | 29.56 | 41.97 | 50.63 |
| 市场空间（万元） | 18,390 | 34,997 | 49,690 | 59,941 |

测算可知，预计至 2026 年，优替德隆注射液境内晚期乳腺癌适应症患者年使用需求将超过 40 万支。除已获批的境内晚期乳腺癌适应症外，发行人亦拥有多项优替德隆注射液及口服剂型的在研项目，例如，乳腺癌新辅助治疗正处于 III 期临床试验阶段，若成功获批上市，将能够适用于早中期乳腺癌患者的临床治疗。截至本回复出具之日，发行人主要在研项目最新进展及预计上市时间如下：

| 序号 | 产品 | 适应症 | 研发阶段 | 最新进展 | 预计上市时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 优替德隆注射液 | 复发或转移性乳腺癌 | IND 申请（美国） | 已向 FDA 进行 IND 申请 | 2025 年 |
| 2 | | 乳腺癌新辅助 | III 期临床试验（中国） | 已获得 III 期临床试验批件 | 2026 年 |
| 3 | | 非小细胞肺癌 | III 期临床试验（中国） | 已获得 III 期临床试验批件 | 2025 年 |

[2] 参考《中国晚期乳腺癌维持治疗专家共识》，结合弗若斯特沙利文调研分析

| 序号 | 产品 | 适应症 | 研发阶段 | 最新进展 | 预计上市时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 | | 非小细胞肺癌 | 拟提交 IND 申请（美国） | 已完成 pre-IND 沟通，拟向 FDA 进行 IND 申请 | 2026 年 |
| 5 | | 实体瘤[注 1] | II 期临床试验（中国） | II 期临床试验进行中，预计 2023 年开展特定实体瘤III期临床试验 | 2027 年 |
| 6 | 优替德隆口服制剂[注 2] | 实体瘤[注 2] | I 期临床试验（中国） | I 期临床试验已获 NMPA 批准 | 2025 年 |
| 7 | | 实体瘤 | I 期临床试验（美国） | I 期临床试验已获 FDA 批准 | 2025 年 |

注 1：优替德隆注射液实体瘤 III 期将在现有 II 期临床试验中挑选效果较好的特定瘤种展开
注 2：口服制剂的申请适应症为实体瘤，并不限制瘤种

在研项目临床试验阶段中，发行人需向患者提供临床试验用药。2023 年至 2025 年，预计多项患者病例数相对较多的 II 期或 III 期临床试验用药需规划产能保障供应；结合各在研项目临床试验方案，发行人预计 2023 年至 2025 年，平均每年优替德隆注射液临床试验用药约需 3 万支。2026 年，部分 III 期临床试验仍在进行，发行人预计临床试验用药约需 1.5 万支。综合销售需求及临床试验用药需求，2023 年至 2026 年，发行人测算优替德隆注射液总产能需求如下，预计将于 2025 年接近现有产能瓶颈，并在 2026 年时超出现有产能上限：

| 项目 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 |
|---|---|---|---|---|
| 销售需求（万支） | 15.53 | 29.56 | 41.97 | 50.63 |
| 临床试验需求（万支） | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 1.50 |
| 总产能需求（万支） | 18.53 | 32.56 | 44.97 | 52.13 |

随优替德隆注射液各适应症拓展项目的逐步推进，若未来在 2025 年起逐步获批上市，则 50 万支优替德隆注射液的现有产能难以满足未来多区域、多适应症的市场销售需求。此外，若优替德隆口服剂型成功获批上市，其产品生产涉及微生物合成以及多维度的生产参数优化等技术壁垒较高的生产工艺，且市场需求较大，现有的生产基地亦难以满足其生产及销售需求。此外，发行人未来亦计划在海外临床试验开展成功的基础上推进海外市场的商业化，生产基地的建设将使得生产线的专业化和技术水平进一步增强，为未来进一步建立符合国际 cGMP 标准的生产车间提供可靠保障。

综上所述，优替德隆注射液及口服剂型的产能扩张具有必要性。

（2）产能扩张的合理性，募投产能消化的可行性

1）发行人已获批及在研管线面向临床需求大的多个重要瘤种，若已获批上市产品推广顺利，在研管线成功获批上市，将面临较大市场需求

发行人本次发行募集投资项目之一为一类抗肿瘤新药优替德隆产业化及基地技改扩能项目，建设完成后，预计可于 2025 年末投产，将新增优替德隆注射液 200 万支、优替德隆口服制剂 50 万盒的扩增产能，与现有产能合计优替德隆注射液 250 万支、优替德隆口服制剂 50 万盒。

对于优替德隆注射液，已在或拟在不同区域上市的不同适应症，可能存在不同推荐用法用量。以境内已获批晚期乳腺癌适应症为例，若以每年 8 个治疗周期计算，则单名晚期乳腺癌患者年治疗用量为 40 支，产能扩张后的 250 万支优替德隆注射液产能全年满产状态下可用于 6.25 万名患者的单年度治疗需求。对于优替德隆口服制剂，其规格及用法用量仍在探索中，结合临床前研究试验结果及初步规划，发行人预计产能扩张后的 50 万盒优替德隆口服制剂全年满产状态下可用于约 2.5 万名-4 万名实体瘤患者的单年度治疗需求。

发行人优替德隆注射液及口服制剂已获批适应症及在研管线面向中美多个重要瘤种，并预计将于 2025 年至 2027 年分别获批上市，患者人群数量庞大，存在较大临床需求，分析如下：

①乳腺癌适应症

根据弗若斯特沙利文的数据，中国乳腺癌新发病例数从 2017 年的 31.5 万人增长到 2021 年的 33.6 万人，预计于 2025 年，乳腺癌的新发人数将增长至 35.6 万人，并于 2030 年进一步增长至 37.2 万人。我国乳腺癌五年生存率超 80%，但存量患者仍存在复发或转移的风险。我国乳腺癌 5 年累计患病人数预计将从 2023 年的 134.8 万人增长至 2030 年的 146.9 万人。复发或转移后的乳腺癌往往对既往的治疗药物产生耐药性，临床上常常采用既往未使用过的化疗药物，并以联合用药的方式进行治疗，但往往治疗效果不理想，因此复发转移性乳腺癌患者对能够有效延长患者生存期的创新药物仍具有巨大需求。

美国乳腺癌新发病例数从 2017 年的 25.5 万人增长到 2021 年的 28.4 万人，期间复合增长率为 2.7%。预计于 2025 年，乳腺癌的新发人数将增长至 30.2 万人，并于 2030 年进一步增长至 32.0 万人。美国乳腺癌五年生存率约为 89.6%，乳腺癌 5 年累计患病人数预计将从 2023 年的 97.4 万人增长至 2030 年的 106.5 万人，存量患者数量巨大，对能

够有效延长患者癌症复发后生存期的创新药物仍具有巨大需求。

发行人境内晚期乳腺癌适应症已获批，新辅助治疗已进入 III 期临床试验阶段，预计将于 2026 年获批上市。境外复发或转移性乳腺癌适应症已向 FDA 提交 III 期临床试验的 IND 申请，预计于 2023 年上半年启动，并在 2025 年获批上市。中美乳腺癌适应症患者人数多，对创新药物临床需求巨大。

优替德隆注射液作为中美少见的临床试验治疗效果出色、不良反应表现良好的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，临床研究结果显示，对于紫杉治疗失败的复发或转移性乳腺癌患者，优替德隆联合卡培他滨与卡培他滨单药对比，显著延长无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），也显著提高客观缓解率（ORR）；同时，除外周神经毒性外，消化系统、血液系统等不良反应可控，体现出较好的安全性。此外，临床前研究显示，优替德隆还具有不属于 P-糖蛋白底物、能够通过血脑屏障、剂型开发可行性较高、生产工艺绿色环保等多种竞争优势。

②非小细胞肺癌适应症

根据弗若斯特沙利文的数据，从 2017 年至 2021 年，中国非小细胞肺癌新发病例数从 71.4 万人增加到 81.1 万人，年复合增长率为 3.2%。由于衰老、吸烟、空气污染等风险因素，非小细胞肺癌新发病例数将继续扩大。预计到 2025 年，中国非小细胞肺癌新发病例数将达到 92.0 万人，2030 年将达到 105.7 万人。

美国非小细胞肺癌新发病例数从 2017 年的 18.9 万人增长至 2021 年的约 20.0 万人，预计到 2030 年将增加至约 23.8 万人。

发行人境内已完成优替德隆注射液非小细胞肺癌 II 期临床试验，结果显示对既往二线标准治疗（含铂化疗）失败或不能耐受的晚期或转移性非小细胞肺癌患者的疗效显著，未出现因 TEAE 而死亡，最为常见的与优替德隆相关的 TEAE 为外周神经毒性，恢复时间较短，未出现 4 级不良反应，安全性良好。截至本回复出具之日，发行人境内晚期非小细胞肺癌适应症正在开展 III 期临床试验，预计将于 2025 年获批上市。发行人已与 FDA 就非小细胞肺癌适应症进行 pre-IND 会议沟通，计划 2023 年一季度向 FDA 提交 IND 申请，预计将于 2026 年获批上市。

③境内特定实体瘤适应症

除乳腺癌及非小细胞肺癌适应症外，发行人亦在境内积极推进多种实体瘤的 II 期

临床试验。根据初步试验结果，发行人拟于 2023 年对包括晚期胃癌及晚期食管癌等具备较大潜在临床价值的特定实体瘤开展 III 期临床试验，预计将于 2027 年获批上市。

根据弗若斯特沙利文的数据，2021 年中国食管癌的新发病例数达到 29.9 万人，预计 2025 年新发病例数将继续增至 33.9 万人，2030 年新发病例数将进一步增长至 38.9 万人。食管癌治疗方式主要为化疗，一线主要使用铂类、氟尿嘧啶类、紫杉类等药物，二线主要使用既往没有使用过的其他化疗药物，二线及以上治疗阶段患者通常生存期小于一年。

2021 年中国胃癌的新发病例数已达到 48.4 万人，预计到 2025 年新发病例数将达到 54.6 万人，到 2030 年将达到 62.2 万人。晚期胃癌的治疗方式目前主要为化疗，一线化疗主要使用铂类、氟尿嘧啶类、紫杉类等药物，一线化疗耐药后临床上通常使用既往没有使用过的化疗药物，然而二线及以上化疗效果较差，通常患者生存期小于 6 个月。

综上所述，晚期胃癌和晚期食管癌临床治疗中亟需耐药性较低、提升患者预后的新型化疗药物。若优替德隆注射液在相关适应症的临床试验、审批上市及商业推广进展顺利，将有效满足临床需求。

随着诊疗水平的提升，患者的总生存期显著增加，癌症逐渐发展为一种慢性疾病。因此，在长期的癌症治疗过程中，良好的依从性是提升临床效果的重要保障。目前化疗作为基础性的癌症治疗方式，大多数的化疗药物为注射剂型且副作用较强，如紫杉醇注射剂中的有机溶剂和表面活性剂可能引起较强的过敏反应，临床使用中需要预处理，使用的安全性和便利性仍需提升。

药物分子的新剂型开发难度与其结构、分子大小和溶解特性等因素有关。紫杉醇是 P-糖蛋白外排泵的底物，口服制剂的生物利用度较低，而通过复方制剂降低 P-糖蛋白活性可能带来潜在安全性问题，因此口服制剂的开发存在挑战；截至本回复出具之日，尚无紫杉类口服制剂在中美上市，市场上存在对口服制剂的临床需求。优替德隆与紫杉醇的结构差异较大，不是 P-糖蛋白底物，降低了肿瘤细胞内活性药物成分被泵出导致浓度降低的风险，从而使得其被开发为口服剂型存在更高的可行性。

发行人基于微生物药物制剂开发平台，逐步解决药物低溶解度、易结晶等剂型开发难点，已完成优替德隆口服剂型的临床前研究，结果显示生物利用度及安全性数据良好。优替德隆口服剂型无需添加有机溶剂和表面活性剂，能够改善诸多注射液静脉给药的不

良反应，有效缩短患者住院时间，改善用药便利性，提高患者依从性，进而提升整体治疗效果。

截至本回复出具之日，优替德隆口服剂型境内和境外 I 期临床试验已分别获 NMPA 和 FDA 批准，申请适应症未限定瘤种，将根据后续临床试验结果及市场需求情况选取瘤种进行注册性临床试验。中美优替德隆口服剂型均预计将于 2025 年获批上市，发行人计划将其应用于多个瘤种，故需提前进行口服剂型生产基地的建设，为未来产品商业化提供基础，以满足长期战略发展需求，增强市场竞争力。

2）发行人已组建覆盖全国主要省市的销售网络，并将不断建设营销网络

发行人已组建具备市场销售经验的商业化销售及学术推广团队，并不断建设广泛的销售渠道，与包括国药控股股份有限公司、上海医药集团股份有限公司、华润医药商业集团有限公司、南京医药股份有限公司等具备影响力的医药流通企业建立了良好的合作关系，产品覆盖全国 20 余个省、市及自治区。此外，通过与各地多家推广服务商达成合作，由后者在部分授权区域进行推广服务，公司能及时了解客户及市场的动态信息，将充分利用推广服务商的专长和资源，实现双方优势互补，快速推广核心产品。全面的销售渠道将有利于发行人将生产更有效地转化为销售收入。

发行人亦计划将部分本次发行上市募集资金应用于“营销网络建设项目”，通过租赁办公场地的方式，新建 4 个营销区域中心和 7 个营销网点办事处，最终形成覆盖重点区域的营销网络，其中营销区域中心分别位于上海、广州、南京、长春，营销网点办事处分别位于沈阳、济南、西安、杭州、哈尔滨、郑州、长沙。在建设网点的基础上，积极加强产品及学术推广，以提高本地化服务能力、提升发行人产品市场销售能力和品牌知名度。

3）优替德隆注射液正处于医保谈判阶段，若成功获批将于 2023 年进入

发行人主观意愿强烈，致力于尽快使核心产品纳入境内医保目录，提升药物可及性及临床认可度。发行人已于 2022 年 7 月递交医保申请资料，截至本回复出具之日，正处于医保谈判阶段。若后续审评流程顺利，预计优替德隆注射液将在 2023 年初正式被纳入医保目录。若发行人核心产品优替德隆注射液能够顺利进入医保目录，其销售单价将会显著下降，而年治疗费用的降低将惠及更多患者，也会帮助核心产品快速放量，对产能需求也将显著提升。

综上所述，优替德隆注射液及口服剂型患者人群数量多，临床需求大，产能扩张具有合理性；此外，发行人已采取多项措施进行商业化推广，积极推进在研管线进展与医保目录谈判等事项，产能消化具有可行性。

**二、请保荐机构、申报会计师说明针对报告期末存货所履行的核查程序、核查比例及核查结论。**

**（一）核查程序**

针对报告期末存货，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解发行人包括对存货管理与核算相关的内部控制，选取样本执行控制测试，评价发行人的相关关键财务报告内部控制制度是否健全且有效执行；

2、获取发行人存货明细账，与总账、报表核对一致；

3、获取年度盘点报告及盘点差异报告，对发行人截至 2020 年 12 月 31 日、2021 年 12 月 31 日及 2022 年 6 月 30 日存货进行存货监盘程序，监督客户全盘并选取样本进行抽查，关注发行人资产负债表日有关存货存在和状况的记录，抽样检查存货数量是否正确，存货有无毁损、陈旧、过时、残次和短缺等状况。报告期各期末存货监盘情况如下：

单位：万元

| 期间 | 期末余额 | 监盘金额 | 监盘比例 | 差异额 | 差异比例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2022 年 6 月 30 日 | 2,954.86 | 2,954.86 | 100.00% | - | 0% |
| 2021 年 12 月 31 日 | 2,266.71 | 2,266.71 | 100.00% | - | 0% |
| 2020 年 12 月 31 日 | 575.40 | 575.40 | 100.00% | - | 0% |
| 2019 年 12 月 31 日 | 257.05 | 不适用 | 不适用 | 不适用 | 不适用 |

对于未能在期末实施监盘程序的存货，实施前推或后推程序以验证存货于各期末的数量是否正确；

4、取得各期末的存货库龄表，选取样本测试存货库龄是否准确；取得原材料有效期表并选取样本查看材料有效期是否与其一致；识别是否存在老旧存货；

5、取得各批次完工产品（在产品/产成品）成本明细表及相关计算底表，核查了料工费归集的完整性、通过重新计算确定了所有批次存货成本归集、分摊与结转的准确性；

6、获取发行人对成本高于可变现净值的存货计提的跌价准备计算表，选取样本，了解用于计算存货跌价准备的数据（如市场价格、估计将发生的成本和销售费用等）的可靠性并进行重新计算，评价存货跌价准备的计提水平是否恰当。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

报告期各期末，发行人已对超过有效期的原材料全额计提减值准备；其余存货不存在毁损、陈旧、过时、残次和短缺等状况。发行人库龄合理，不存在即将到期的库存商品。报告期内发行人存货跌价准备计提充分，符合《企业会计准则》的规定。

**问题 9. 关于采购和成本**

**根据招股说明书和保荐工作报告，1）报告期内主营业务成本为优替德隆注射液的产品成本，人工和制造费用占比较高；2）报告期内发行人开展临床试验需要向医院、第三方 CRO、CRC 等采购服务；3）天津广贤医药科技有限公司（以下简称“广贤医药”）成立于 2021 年 7 月，在成立当年即与发行人合作并成为前五大供应商。**

**请发行人说明：（1）公司成本核算及成本归集的方式，公司保证成本核算准确、完整的内部控制措施及其运行有效性；（2）公司制造费用具体构成，折旧摊销费用与固定资产折旧、材料消耗与原材料库存数量和产量的勾稽关系；（3）报告期各期前五大 CRO 服务商的基本情况，包括但不限于成立时间、注册资本、控股股东及实际控制人、合作历史、采购内容及金额、发行人及主要人员是否存在关联关系等；（4）与广贤医药的合作背景，采购的具体内容及对应的研发项目，广贤医药成立当年即与发行人合作并成为前五大供应商的原因。**

**请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并对成本核算的完整性和准确性发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

**（一）公司成本核算及成本归集的方式，公司保证成本核算准确、完整的内部控制措施及其运行有效性**

发行人的生产成本按照生产批次进行核算。发行人生产成本科目归集项目发生的直接生产成本、制造费用等，经检验合格后结转为库存商品。发行人根据销售订单发货并经客户验收后，确认收入并结转成本。

发行人生产成本主要包括人工费用、直接材料与辅料、折旧与摊销、水电气能耗、分摊至生产成本的股权激励费用和其他杂项费用。

发行人成本核算及归集的方法和流程如下：

**1、成本归集与分摊**

物料领用：领用时，领料员在《材料出库单》上注明批次、用途，每月底财务会计根据批次归集与分摊物料成本。

人工费用：为根据工时统计表归集到各批次产品中的生产车间及辅助部门人员薪酬。每月生产人员根据生产计划的工作安排填报月度工时表，经部门负责人审核后报财务部，财务经理取得经审核的《工时统计表》，按工时比例将相应人员薪酬分配至研发费用、生产成本及其他费用；分摊至生产成本的人工费用，继续按填报各生产批次工时比例进行批次间的分摊，经财务副总监审核后入账。

折旧与摊销：设备工程部在固定资产/无形资产在购进时在系统中已记录使用部门，每月底进行折旧或摊销时自动分配到对应的使用部门，形成《固定资产折旧表》或《无形资产摊销表》。对于土地摊销额，成本会计根据使用部门的面积将其分摊至研发费用、生产成本及其他费用；对于生产活动和研发活动共同使用的机器设备，根据管理层制定的生产计划和研发安排，由使用机器设备的人员将用于生产活动和研发活动的时长登记于《设备工时统计表》中，由生产总监审核，成本会计根据经审核的设备工时将折旧额分摊计入研发费用或者生产成本。

水电气能耗：会计根据水电气缴费发票，基于设备使用工时归集各生产部门应承担的水电气能耗费用，并制作分配表。

股权激励：参照人工费用进行归集与分摊。

人工费用、折旧与摊销、水电气能耗、股权激励费用和其他费用按照部门和生产天数分摊至各个批次。

**2、成本计算与结转**

财务会计根据物料、人工、折旧与摊销、能耗成本分配表、制造费用分摊表等资料，按月生成《完工产品成本计算表》。财务经理审核《完工成本计算表》。在产成品检验合格入库时，按照各批次完工产品实际消耗的材料、归集的人工费用、其他费用及股权激励结转相应成本。

**3、产品销售结转主营业务成本**

财务会计按照实际销售产成品的批次及数量，结转相应产品成本至主营业务成本。

发行人制定了《内部控制手册—生产与成本管理流程》、《内部控制手册—存货管理流程》、《不合格品管理规章》等相关内部控制文件，涵盖了生产计划管理、生产运行及监控、中间品及产成品质量检验、生产成本核算、物料出入库、产品出入库、存货

报废及盘点、减值等各个环节，规定了成本核算及成本归集的方法，相关内部控制可以有效保证成本核算准确、完整。

**（二）公司制造费用具体构成，折旧摊销费用与固定资产折旧、材料消耗与原材料库存数量和产量的勾稽关系**

公司制造费用主要包括折旧摊销费、水电气能耗费、投入的辅料费用、机器设备维护维修费等。公司存在生产与研发共用厂房设备折旧情况，其中房屋折旧按研发与生产车间使用面积在生产成本和研发费用中进行分摊，设备折旧按主要设备用作生产或研发活动的工时进行分摊。

**1、制造费用的具体构成**

2019 年度发行人未产生制造费用。2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月发行人制造费用的构成如下：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | | 2021 年度 | | 2020 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 |
| 折旧与摊销 | 184.91 | 43.64% | 401.25 | 48.44% | 84.95 | 47.50% |
| 水电气能耗 | 123.09 | 29.05% | 220.74 | 26.65% | 56.42 | 31.54% |
| 辅料投入 | 70.62 | 16.67% | 101.02 | 12.20% | 27.04 | 15.12% |
| 其他[注] | 45.06 | 10.64% | 105.28 | 12.71% | 10.45 | 5.84% |
| **合计** | **423.68** | **100.00%** | **828.29** | **100.00%** | **178.86** | **100.00%** |

注：其他主要包括检验计量费、技术服务费、GMP 认证核查费及危废处理费等零散费用

**2、折旧摊销费用与固定资产折旧、无形资产摊销勾稽关系**

发行人报告期各期折旧摊销费用与固定资产折旧、无形资产摊销勾稽关系情况如下：

单位：万元

| 成本类型 | 科目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|---|
| 固定资产折旧（不含使用权资产） | 制造费用 | 182.98 | 396.31 | 83.65 | - |
| | 销售费用 | 0.27 | 0.06 | - | - |
| | 管理费用 | 146.63 | 124.63 | 95.69 | 108.99 |
| | 研发费用 | 57.33 | 204.12 | 491.12 | 523.24 |
| | **合计** | **387.21** | **725.12** | **670.47** | **632.23** |
| | **当期固定资产** | **387.21** | **725.12** | **670.47** | **632.23** |

| 成本类型 | 科目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|---|
| | **折旧金额** | | | | |
| | **差异** | - | - | - | - |
| 无形资产摊销 | 制造费用 | 1.93 | 4.94 | 1.29 | 0.00 |
| | 管理费用 | 12.48 | 24.96 | 23.74 | 24.20 |
| | 研发费用 | 58.59 | 16.64 | 12.04 | 11.68 |
| | **合计** | **73.00** | **46.54** | **37.07** | **35.88** |
| | **当期无形资产摊销金额** | **73.00** | **46.54** | **37.07** | **35.88** |
| | **差异** | - | - | - | - |

**3、材料消耗与原材料库存数量和产量的勾稽关系**

报告期内，发行人主要原材料为大豆蛋白胨、甲醇及果糖，半成品为优替德隆原料药，产成品为优替德隆注射液。优替德隆原料药与辅料按照工艺配方进行称量、配制后，采用过滤除菌的方式经“洗烘灌轧”联动线分装至西林瓶中，经灯检合格并包装后获得优替德隆注射液产成品，由优替德隆原料药产出优替德隆注射液产成品过程中不涉及主要原材料的投放。2019 年度、2020 年度，发行人不存在库存商品。2021 年度及 2022 年 1-6 月，发行人材料消耗与原材料库存数量和产量的勾稽情况如下：

（1）2021 年度主要原材料库存数量和产量的勾稽关系

1）2021 年度主要原材料变动情况

根据原材料收发存汇总表，2021 年度主要原材料变动情况如下：

单位：kg

| 主要原材料 | 2021 年初结存数量 | 加：采购入库数量 | ① 减：2021 年入库的半成品对应领用出库数量 | ② 减：2022 年 1-6 月入库的半成品对应领用出库数量[注 1] | 减：其他领用数量[注 2] | 2021 年末结存数量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 大豆蛋白胨 | 2,362.32 | 4,522.48 | 1,296.44 | 904.05 | 0.28 | 4,684.03 |
| 甲醇 | 9,041.00 | 92,160.00 | 64,577.00 | 32,000.00 | 144.00 | 4,480.00 |
| 果糖 | 1,408.19 | 3,204.45 | 2,230.43 | 1,528.64 | 14.57 | 839.00 |

注 1：2022 年 1-6 月入库的半成品对应领用出库数量系 2021 年领用原材料生产的半成品在 2022 年 1-6 月完成入库并被领用的部分

注 2：其他领用主要系研发领用

2）2021 年度半成品变动情况

根据半成品收发存汇总表，2021 年度半成品变动情况如下：

单位：g

| 项目 | 2021 年初结存数量 | ③加：半成品生产入库数量 | 加：其他入库数量[注 1] | ④减：2021 年入库的产成品对应领用出库数量 | ⑤减：2022 年 1-6 月入库的产成品对应领用出库数量[注 2] | 减：其他出库数量[注 3] | 2021 年末结存数量 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 半成品 | 4,668.09 | 16,948.00 | 1,630.10 | 4,022.60 | 402.20 | 4,380.14 | 14,441.25 |

注 1：其他入库系 2020 年生产的半成品在 2021 年完成入库的部分
注 2：2022 年 1-6 月入库的产成品对应领用出库数量系 2021 年领用半成品生产的产成品在 2022 年 1-6 月完成入库并被领用的部分
注 3：其他出库系研发领用

3）2021 年度产成品变动情况

根据产成品收发存明细，2021 年度产成品变动情况如下：

单位：瓶

| 项目 | 2021 年初结存数量 | ⑥加:产成品生产入库数量 | 加：其他入库数量 | 减：销售出库数量 | 减：其他出库数量[注] | 2021 年末结存数量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 产成品 | - | 68,310 | - | 29,750 | 10,402 | 28,158 |

注：其他出库系捐赠领用

4）2021 年度主要原材料与半成品投入产出关系

根据上述 2021 年度主要原材料及半成品的变动情况，2021 年度每千克主要原材料产出的半成品（单位：克）情况如下：

| 主要原材料 | ①2021 年入库的半成品对应领用出库数量（单位：kg） | ③2021 年半成品生产入库数量（单位：g） | 每千克主要原材料产出的半成品数量（③/①，单位：g） |
|---|---|---|---|
| 大豆蛋白胨 | 1,296.44 | 16,948.00 | 13.07 |
| 甲醇 | 64,577.00 | 16,948.00 | 0.26 |
| 果糖 | 2,230.43 | 16,948.00 | 7.60 |

5）2021 年度半成品与产成品投入产出关系

根据上述 2021 年度半成品及产成品的变动情况，2021 年度每克半成品产出的产成品（单位：瓶）情况如下：

| 投入产出关系 | ④2021 年入库的产成品对应领用出库数量（单位：g） | ⑥产成品生产入库数量（单位：瓶） | 每克半成品产出的产成品数量（⑥/④，单位：瓶） |
|---|---|---|---|
| 半成品 | 4,022.60 | 68,310 | 16.98 |

（2）2022 年 1-6 月主要原材料库存数量和产量的勾稽关系

1）2022 年 1-6 月主要原材料变动情况

根据原材料收发存汇总表，2022 年 1-6 月主要原材料变动情况如下：

单位：kg

| 主要原材料 | 2022 年初结存数量 | 加：采购入库数量 | ⑦减：2022 年 1-6 月入库的半成品对应领用出库数量 | 减：2022 年 1-6 月未入库的半成品对应领用出库数量 | 减：其他领用数量注 | 期末结存数量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 大豆蛋白胨 | 4,684.03 | 4.78 | 105.00 | 422.00 | 1.00 | 4,160.81 |
| 甲醇 | 4,480.00 | 30,720.00 | 12,160.00 | 23,040.00 | - | - |
| 果糖 | 839.00 | 877.51 | 209.99 | 724.61 | 2.83 | 779.08 |

注：其他领用系研发领用

2）2022 年 1-6 月半成品变动情况

根据半成品收发存汇总表，2022 年 1-6 月半成品变动情况如下：

单位：g

| 项目 | 2022 年初结存数量 | ⑧加：半成品生产入库数量 | 加：其他入库数量注 1 | ⑨减：2022 年 1-6 月入库的产成品对应领用出库数量 | 减：2022 年 1-6 月未入库的产成品对应领用出库数量 | 减：其他出库数量注 2 | 期末结存数量 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 半成品 | 14,441.25 | 13,519.00 | 350.89 | - | 401.80 | 369.54 | 27,539.80 |

注 1：其他入库系 2021 年生产的半成品在 2022 年完成入库的部分
注 2：其他出库系研发领用部分

3）2022 年 1-6 月产成品变动情况

根据产成品收发存汇总表，2022 年 1-6 月产成品变动情况如下：

单位：瓶

| 项目 | 2022 年初结存数量 | ⑩加：产成品生产入库数量 | 加：其他入库数量 | 减：销售出库数量 | 减：其他出库数量注 | 期末结存数量 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 产成品 | 28,158 | 6,997 | - | 7,740 | 9,485 | 17,930 |

注：其他出库是指捐赠领用和研发领用

4）2022 年 1-6 月主要原材料与半成品投入产出关系

根据上述 2022 年 1-6 月主要原材料及半成品的变动情况，2022 年 1-6 月每千克主要原材料产出的半成品（单位：克）情况如下：

| 主要原材料 | ⑦2022 年 1-6 月入库的半成品对应领用出库数量（单位：kg） | ②2022 年 1-6 月入库的半成品对应领用出库数量[注]（单位：kg） | ⑧半成品生产入库数量（单位：g） | 每千克主要原材料产出的半成品数量（⑧/(⑦+②)，单位：g） |
|---|---|---|---|---|
| 大豆蛋白胨 | 105.00 | 904.05 | 13,519.00 | 13.40 |
| 甲醇 | 12,160.00 | 32,000.00 | 13,519.00 | 0.31 |
| 果糖 | 209.99 | 1,528.64 | 13,519.00 | 7.78 |

注：该列数据系 2021 年领用原材料生产的半成品在 2022 年 1-6 月完成入库并被领用的部分

5）2022 年 1-6 月半成品与产成品投入产出关系

根据上述 2022 年 1-6 月半成品及产成品的变动情况，2022 年 1-6 月每克半成品产出的产成品（单位：瓶）情况如下：

| 项目 | ⑨2022 年 1-6 月入库的产成品对应领用出库数量（单位：g） | ⑤2022 年 1-6 月入库的产成品对应领用出库数量[注]（单位：g） | ⑩加：产成品生产入库数量（单位：瓶） | 每克半成品产出的产成品数量（⑩/（⑨+⑤），单位：瓶) |
|---|---|---|---|---|
| 半成品 | - | 402.20 | 6,997 | 17.40 |

注：该列数据系 2021 年领用半成品生产的产成品在 2022 年 1-6 月完成入库并被领用的部分

（3）2021 年度与 2022 年 1-6 月期间投入产出汇总比较

发行人 2021 年度、2022 年 1-6 月主要原材料与半成品投入产出关系、半成品与产成品投入产出关系对比情况如下表所示：

| 每千克主要原材料产出的半成品数量（单位：g） | | |
|---|---|---|
| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 |
| 大豆蛋白胨 | 13.40 | 13.07 |
| 甲醇 | 0.31 | 0.26 |
| 果糖 | 7.78 | 7.60 |
| 每克半成品产出的产成品数量（单位：瓶） | | |
| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 |
| 原料药 | 17.40 | 16.98 |

据此，发行人于 2021 年度每投入 1kg 大豆蛋白胨、甲醇和果糖，分别可以产出 13.07g、0.26g、7.60g 原料药（即半成品）；每投入 1g 原料药可以生产 16.98 瓶优替德隆注射液（即产成品）；发行人于 2022 年 1-6 月每投入 1kg 大豆蛋白胨、甲醇和果糖，分别可以产出 13.40g、0.31g、7.78g 原料药（即半成品）；每投入 1g 原料药可以生产 17.40 瓶优替德隆注射液（即产成品）。发行人 2021 年度、2022 年 1-6 月生产投入产出比稳定，产量与材料消耗勾稽关系合理。

**（三）报告期各期前五大 CRO 服务商的基本情况，包括但不限于成立时间、注册资本、控股股东及实际控制人、合作历史、采购内容及金额、发行人及主要人员是否存在关联关系等**

报告期各期，发行人前五大 CRO 服务商基本情况如下：

| 期间 | 序号 | 供应商 | 采购内容 | 金额（万元） | 占当期技术服务费比例 | 成立时间 | 注册资本或开办资金（万元） | 控股股东及实际控制人 | 与发行人合作历史 | 与发行人及主要人员是否存在关联关系 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2022 年 1-6 月 | 1 | 北京昭衍新药研究中心股份有限公司 | 优替德隆胶囊临床药代动力学及安全性试验、优替德隆注射液临床前大鼠生殖毒性试验研究 | 212.49 | 47.75% | 1998 年 2 月 | 27,082.03 | 冯宇霞 | 2021 年开始合作 | 否 |
| | 2 | 中关村精准医学基金会 | 收集 250 例使用优替德隆等化疗药物治疗的晚期乳腺癌患者数据、收集 100 例使用优替德隆等化疗药物治疗的晚期实体瘤患者数据 | 42.45 | 9.54% | 2016 年 3 月 | 1,510.00 | - | 2022 年开始合作 | 否 |
| | 3 | 上海杉云医疗科技有限公司 | 优替德隆治疗实体瘤II期医学监查系统服务 | 40.35 | 9.07% | 2021 年 3 月 | 500 | 上海摩诺格医药研究开发有限公司 | 2021 年开始合作 | 否 |
| | 4 | Axeon Research corporation | 美国新药临床研究审批费用 | 33.72 | 7.58% | 未披露 | 未披露 | 未披露 | 2022 年开始合作 | 否 |
| | 5 | 浙江太美医疗科技股份有限公司 | eSafety 药物警戒系统、国内临床项目药物警戒外包服务-优替德隆抗实体瘤新药开发、优替德隆注射液抗乳腺癌新药开发 | 12.18 | 2.74% | 2013 年 6 月 | 53,800.00 | 赵璐 | 2021 年开始合作 | 否 |
| | **合计** | | | **341.19** | **76.68%** | - | - | - | - | - |
| 2021 年度 | 1 | 北京联斯达医药科技发展有限公司 | 优替德隆治疗实体瘤II期、乳腺癌 lc 药理 1 期、肺癌II期临床研究中心协调员，提供日常 CRC 工作服务以及受试者访视服务 | 431.94 | 22.52% | 2012 年 7 月 | 2,000 | 康龙化成（成都）临床研究服务有限公司 | 2020 年开始合作 | 否 |

| 期间 | 序号 | 供应商 | 采购内容 | 金额（万元） | 占当期技术服务费比例 | 成立时间 | 注册资本或开办资金（万元） | 控股股东及实际控制人 | 与发行人合作历史 | 与发行人及主要人员是否存在关联关系 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 | 天津广贤医药科技有限公司 | 优替德隆注射液(优替帝)药品上市后安全性研究临床研究的现场协调服务工作 | 537.74 | 28.03% | 2021 年 7 月 | 500 | 何冰 | 2021 年开始 | 否 |
| | 3 | 煌途医药（无锡）有限公司 | 为优替德隆治疗实体瘤 II 期临床研究提供基于云平台的临床试验项目管理系统标准版和 EDC 模块的使用权，用于企业对临床试验项目的管理 | 120.82 | 6.30% | 2020 年 5 月 | 1,000 | 段忠成 | 2021 年开始 | 否 |
| | 4 | 北京遥领医疗科技有限公司 | 优替德隆注射液上市后安全性研究智能 EDC 系统以及项目数据管理服务 | 141.51 | 7.38% | 2016 年 12 月 | 1,136.36 | 张洪亮 | 2021 年开始 | 否 |
| | 5 | 昆翎（天津）医药发展有限公司 | 优替德隆注射液(优替帝@)联合卡培他滨治疗晚期转移性乳腺癌患者的III期临床研究监查和数据管理及统计服务 | 135.31 | 7.05% | 2007 年 11 月 | 1,412.646 万美元 | ClinChoiceMedicalDevelopmentLimited | 2014 年开始 | 否 |
| | **合计** | | | **1,367.32** | **71.28%** | - | - | - | - | - |
| 2020 年度 | 1 | 南京希麦迪医药科技有限公司 | 优替德隆治疗结直肠癌 II 期、肺癌 II 期提供 EDC 系统以及项目数据管理服务 | 105.83 | 33.60% | 2017 年 1 月 | 8,000 | 南京思睿生物科技有限公司 | 2019 年开始 | 否 |
| | 2 | 上海灿明医药科技有限公司 | 优替德隆治疗实体瘤患者 II 期临床研究 EDC 系统以及项目数据管理服务 | 27.08 | 8.60% | 2017 年 3 月 | 500 | 北京海金格医药科技股份有限公司 | 2020 年开始合作 | 否 |
| | 3 | 北京日月天诚医药科技发展有限公司 | 优替德隆治疗肠癌 II 期、肺癌 II 期、乳腺癌III期临床研究协调 CRC 服务 | 69.67 | 22.12% | 2009 年 1 月 | 10 | 王海波 | 2012 年开始合作 | 否 |
| | 4 | 中国医学科学院药物研究所 | 优替德隆药物代谢特征的研究 | 30.00 | 9.52% | 1958 年 | 21,308 | 负责人为王珂 | 2019 年开始 | 否 |

| 期间 | 序号 | 供应商 | 采购内容 | 金额（万元） | 占当期技术服务费比例 | 成立时间 | 注册资本或开办资金（万元） | 控股股东及实际控制人 | 与发行人合作历史 | 与发行人及主要人员是否存在关联关系 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5 | 成都步锦医药科技有限公司 | 优替德隆抗实体瘤新药开发受试者招募服务 | 24.18 | 7.68% | 2017 年 1 月 | 200 | 上海用正医药科技有限公司 | 2020 年开始合作 | 否 |
| | **合计** | | | **256.75** | **81.51%** | - | - | - | - | - |
| 2019 年度 | 1 | 南京希麦迪医药科技有限公司 | 优替德隆治疗结直肠癌 II 期、肺癌II期 EDC 系统以及项目数据管理服务 | 120.32 | 38.34% | 2017 年 1 月 | 8,000 | 南京思睿生物科技有限公司 | 2019 年开始 | 否 |
| | 2 | 中国医学科学院药物研究所 | 优替德隆药物代谢特征进行研究 | 70.00 | 22.31% | 1958 年 | 21,308 | 负责人为王珂 | 2019 年开始 | 否 |
| | 3 | 昆翎（天津）医药发展有限公司 | 支持优替德隆治疗乳腺癌 CDE 现场核查提供相关服务 | 45.65 | 14.55% | 2007 年 11 月 | 1,412.646 万美元 | ClinChoiceMedicalDevelopmentLimited | 2014 年开始 | 否 |
| | 4 | 北京日月天诚医药科技发展有限公司 | 优替德隆治疗肠癌 II 期、肺癌 II 期、乳腺癌III期临床研究协调 CRC 服务 | 30.66 | 9.77% | 2009 年 1 月 | 10 | 王海波 | 2012 年开始合作 | 否 |
| | 5 | 北京经纬传奇医药科技有限公司 | 优替德隆治疗乳腺癌III期临床研究稽查服务 | 11.32 | 3.61% | 2009 年 1 月 | 719.58 | 杭州泰兰医药科技有限公司 | 2019 年开始 | 否 |
| | **合计** | | | **277.95** | **88.57%** | - | - | - | - | - |

报告期内，公司根据研发项目不同研发进展需求，以 CRO 公司的技术实力及团队人员的经验能力为基础，选取合适的 CRO 公司，通过竞价、整体评估等方式决定最终服务机构。

**（四）与广贤医药的合作背景，采购的具体内容及对应的研发项目，广贤医药成立当年即与发行人合作并成为前五大供应商的原因**

发行人优替德隆注射液上市后安全性研究项目启动时，计划承包至第三方专业 SMO 公司进行项目管理与现场服务等工作。发行人针对相关第三方公司进行调研、筛选，并取得了北京联斯达医药科技发展有限公司、广西优卓医药科技有限公司以及天津广贤医药科技有限公司（以下简称“广贤医药”）对于该类服务的报价情况。经比对相关报价结果并结合前期调研情况综合考虑，广贤医药具有独特的 AI 数据识别与录入技术及丰富的项目经验，其报价处于较低水平，性价比较高，因此发行人最终选择广贤医药提供该类服务。

报告期内，广贤医药系向发行人提供优替德隆注射液上市后安全性研究项目相关研究服务，根据双方签订的合作协议，其服务内容包括：1、项目管理，包括 SMO 团队内部管理服务以及与发行方、研究者联系，汇报试验进展情况；2、现场服务，包括协调研究中心病人入组、EDC 系统数据录入、病人管理（包括协助预筛病人、协调病人随访等）以及协助试验相关物资管理。

经广贤医药确认，广贤医药主要提供技术研究服务及第三方平台服务，具备从事相关业务的资质条件，除发行人外，其亦向长春金赛药业有限责任公司、江苏知原药业股份有限公司提供同类服务。发行人选择其作为供应商已针对其技术水平等方面进行考察验证，其与发行人间的定价机制与其同类客户相比不存在明显差异，不存在给予发行人优惠政策的情形，其与发行人及其关联方之间不存在关联关系，其与发行人之间的业务系真实发生，不存在私下利益交换，不存在为发行人承担成本、分摊费用或其他利益安排的情形。虽然其成立时间较短，其实际控制人何冰具备医学信息学、药理学专业背景，曾于天津天士力股份有限公司任职，其他主要人员亦具备临床医学等专业背景以及同行业工作经验。

综上，广贤医药成立当年即与发行人合作并成为前五大供应商具有合理性。

**二、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并对成本核算的完整性和准确性发表明确意见**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、了解发行人采购与成本相关内部控制制度，执行穿行测试并测试其运行有效性；

2、获取存货采购的清单，在抽样的基础上，执行细节测试，包括检查入库单、发票、采购单价和采购量等支持性证据；

3、获取制造费用明细，对计入生产和其他费用的折旧与摊销、人工成本分别与当期折旧、摊销及应付职工薪酬计提数进行勾稽；

4、获取发行人成本分摊表并进行重新计算，检查人工成本、水电气能耗、折旧与摊销等主要制造费用的归集是否正确，对在产品与产成品料工费归集、分摊、结转进行重新计算；

5、获取发行人原材料、半成品及产成品收发存汇总表，分析主要材料消耗与原材料库存数量和产量的投入产出关系是否合理；

6、取得并核查发行人与报告期各期主要 CRO 服务商签订的服务合同、记账凭证、结算资料，并核对发票、付款银行流水、研发节点等资料；

7、通过公开信息查询发行人报告期各期主要 CRO 服务商的基本工商信息；

8、对发行人报告期各期主要 CRO 服务商进行实地走访或视频访谈，了解其与发行人之间合作相关情况、关联方关系等内容；

9、访谈广贤医药了解其与发行人合作相关背景、提供服务情况及其主要人员履历情况，通过公开信息查询广贤医药及其主要人员相关情况，并取得发行人选择广贤医药作为其供应商所涉相关比价、内部审批资料。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人建立了成本归集和成本核算的内部控制制度，截至 2022 年 6 月 30 日运行有效。

2、发行人计入成本和费用的折旧摊销费用与固定资产折旧、无形资产摊销勾稽关系合理、材料消耗和原材料库存数量和产量勾稽关系合理。

3、发行人报告期各期前五大 CRO 服务商与发行人及其主要人员不存在关联关系等。

4、广贤医药成立当年即与发行人合作并成为前五大供应商具有合理性。

5、发行人在报告期内成本核算完整、准确，符合《企业会计准则》的要求。

**问题 10. 关于北京北进缘**

**根据招股说明书和保荐工作报告，1）发行人向实际控制人控制的企业北京北进缘科技有限公司（以下简称“北京北进缘”），采购生产临床试验用药以及产品的原材料大豆蛋白胨，报告期各期采购金额分别为 157.05 万元、0.79 万元和 250.51 万元；2）大豆蛋白胨为优替德隆的主要原材料，更换其供应商需履行相关备案手续；3）根据购销合同，发行人与北京北进缘于 2019 年和 2021 年签订的合同中对交货期和预付款的规定存在较大差异；4）2018 年 9 月，北京北进缘以 894.7 万元的对价向厦门鹰燕收购其持有的发行人 0.8947%股权，公司代北京北进缘支付上述款项，北京北进缘已于 2020 年 11 月归还该笔代垫款项并支付利息。**

**请发行人说明：（1）北京北进缘的成立背景、业务开展情况、是否仅向发行人销售商品；（2）大豆蛋白胨是否属于制备优替德隆的核心原材料，制备时对大豆蛋白胨在技术指标上的要求，北京北进缘是否具有相关制备技术和设备，大豆蛋白胨在国内的市场供应是否充足，公司后期若更换大豆蛋白胨供应商所需履行的程序及对公司核心产品的影响；（3）报告期内，公司采购大豆蛋白胨的定价依据及其公允性，是否存在关联方代垫成本费用的情形；（4）与北京北进缘签订的购销合同中，交货期和预付款存在较大差异的原因；（5）公司代北京北进缘支付股权收购款的商业背景，收购对价的确定依据及公允性，是否存在利益输送或其他利益安排。**

**请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）北京北进缘的成立背景、业务开展情况、是否仅向发行人销售商品

北京北进缘系于 2011 年 9 月成立，其成立时出资人为唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu Rongguo）。经北京北进缘实际控制人唐莉（Tang Li）确认，鉴于唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu Rongguo）均为外籍人士，为便于境内投资，其新设北京北进缘作为其控制的投资平台，参与后续相关投资等事宜。

经北京北进缘及其实际控制人唐莉（Tang Li）确认，北京北进缘主要从事股权投资及贸易业务，其从事的贸易业务系为发行人提供进口大豆蛋白胨。

大豆蛋白胨系微生物发酵所用的培养基组分，用于菌种复苏、培养、发酵工序的培养基配制和营养液补加，为提供细菌生长、代谢所需的营养成分。在优替德隆临床前研究阶段，发行人对优替德隆进行药理、药效、毒理等进行研究，并进行优替德隆生产工艺开发。经验证，美国供应商 A 公司供应的大豆蛋白胨（以下简称“进口大豆蛋白胨”）品质可以满足优替德隆的工艺研发，且能够保障较理想的产量，因此，公司从优替德隆临床前研究阶段即开始使用进口大豆蛋白胨用于优替德隆小试、中试。

经北京北进缘实际控制人唐莉（Tang Li）确认，美国供应商 A 公司与股权结构中包含中资成分的中国公司合作态度谨慎，不愿将大豆蛋白胨直接销售予发行人，因此在发行人优替德隆研发早期阶段，大豆蛋白胨需求量较少，美国北进缘作为唐莉（Tang Li）控制的美国公司，向美国供应商 A 公司采购大豆蛋白胨并供应予发行人。随着产品研发进度深入推进，发行人对大豆蛋白胨采购需求增加，考虑到唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu Rongguo）美籍人士身份以及与美国供应商 A 公司的长期合作、信任关系，经唐莉（Tang Li）与美国供应商 A 公司协商，2014 年起，改由唐莉（Tang Li）和邱荣国（Qiu Rongguo）全资控股的北京北进缘向美国供应商 A 公司采购同类大豆蛋白胨。经北京北进缘及其实际控制人唐莉（Tang Li）确认，北京北进缘除股权投资外，仅向发行人销售商品。

**（二）大豆蛋白胨是否属于制备优替德隆的核心原材料，制备时对大豆蛋白胨在技术指标上的要求，北京北进缘是否具有相关制备技术和设备，大豆蛋白胨在国内的市场供应是否充足，公司后期若更换大豆蛋白胨供应商所需履行的程序及对公司核心产品的影响**

**1、大豆蛋白胨是否属于制备优替德隆的核心原材料，制备时对大豆蛋白胨在技术指标上的要求**

大豆蛋白胨是以大豆、豆粕或大豆蛋白为主要原料，经酶解（或微生物发酵法）、提取、浓缩、干燥制成，呈固体粉末状，主要组成成分包括多肽及多种氨基酸。其在微生物发酵工业生产中的用途主要是提供微生物发酵中生产、代谢及合成所需的氮源、微量元素等营养物质，广泛用于抗生素、维生素、有机酸等微生物发酵工业领域。

大豆蛋白胨的质量直接影响微生物发酵生产的产率及稳定性，是制备优替德隆原料药的核心原材料，发行人以优替德隆作为药物活性成分配备辅料制备优替德隆注射液。

大豆蛋白胨为成熟且应用广泛的工业化产品，在境内及境外市场具有庞大数量的供应商。但大豆蛋白胨目前暂无通用的国家标准与行业标准，因此，境内生产企业通常参考大豆肽粉[3]国家标准（GB/T 22492-2008）自主制定企业标准来作为生产和检验的依据，其技术指标通常包括：

| 技术指标 | 技术指标要求 |
| --- | --- |
| 总蛋白质含量 | ≥50% |
| 低聚肽含量 | ≥50% |
| 干燥失重 | ≤10% |
| 灰分 | ≤10% |
| 微生物指标（如菌落总数、肠道菌群数等） | 菌落总数≤30,000 CUF/g<br>肠道菌群数≤10 CUF/g |

生产供应商所采用水解或提取制备工艺的不同，将导致产品中多肽和氨基酸的种类、组分及含量，以及微量元素的构成存在差异，最终影响通过大豆蛋白胨制备优替德隆的成本与效率，是发酵稳定性的重要影响因素。然而，产品的诸多差异在现有技术及常规指标检测体系下无法明确区分，故实际生产中，微生物发酵生产企业往往需要进行多次试生产，来判断其能否满足产品生产的需要。因此，在常规技术指标外，发行人在早期研发工艺开发及规模化生产过程中，通过对不同供应商提供的大豆蛋白胨进行筛选与试生产测试，最终确定与发行人生产过程最适配的供应商并与其进行了长期合作。

**2、北京北进缘是否具有相关制备技术和设备**

北京北进缘不从事大豆蛋白胨的直接生产，故不具备相关制备技术和设备。北京北进缘通过由原产地美国供应商采购大豆蛋白胨，委托第三方进行运输和进出口相关业务流程后，对产品外观、完整性等进行验货后销售给发行人，用于优替德隆原料药的制备。

**3、大豆蛋白胨在国内的市场供应是否充足，公司后期若更换大豆蛋白胨供应商所需履行的程序及对公司核心产品的影响**

大豆蛋白胨为较为常见且成熟的工业化产品，市场上大量供应商均可供应相关产品。

优替德隆研究早期，发行人通过对基因工程菌生产工艺开发、菌种驯化等，获得适宜该产品生产的培养基处方和生产工艺，经小试、中试生产研究后，选取进口大豆蛋白

[3]大豆肽粉以大豆粕或大豆蛋白作为主要原料，运用酶解或微生物发酵方法生产，主要成分为多肽和氨基酸的混合物

胨作为发行人原料药物料供应商。2015 年-2016 年间，发行人进行了大豆蛋白胨国产化研究。经过对近 10 个国产大豆胨品种在小试、中试规模的筛选，中国供应商 B 公司供应的大豆蛋白胨（以下简称“国产大豆蛋白胨”）可以满足发行人原料药生产发酵产率标准，且对应该批次产品已经质量审核验证。据此，2018 年发行人提交药品注册时，经药监部门审核，将中国供应商 B 公司备案为优替德隆注射液大豆蛋白胨原材料供应商之一，发行人商业化产品亦可直接使用该类国产大豆蛋白胨进行生产。

经测算，进口大豆蛋白胨成本约占原料药总成本 6%。根据国产大豆蛋白胨试生产结果显示，国产大豆蛋白胨对应发酵产率约为进口大豆蛋白胨发酵产率的 80%。经测算，与使用国产大豆蛋白胨相比，使用进口大豆蛋白胨生产原料药使得原料药单位成本降低约 15%（因报告期内发行人仅于 2019 年度存在采购国产大豆蛋白胨的情况，因此国产及进口大豆蛋白胨采购成本均采用 2019 年度采购单价进行比较）。综上，大豆蛋白胨成本占原料药总成本比例较低，使用进口大豆蛋白胨使得原料药单位成本更低，因此发行人现阶段仍使用进口大豆蛋白胨进行商业化生产。

经访谈中国供应商 B 公司，其系大豆蛋白胨生产厂商，大豆蛋白胨供应业务正常开展，其大豆蛋白胨年产量可达 30-50 吨，供应充足，且未预期存在导致其供应业务中断的情况。此外，截至 2022 年 6 月 30 日，公司进口大豆蛋白胨库存为 4,160.81 千克，原料药库存为 26.34 千克，相关原材料及原料药库存可供未来至少 2 年的制剂商业化生产，库存充足。

此外，因考虑到现有国际贸易秩序及新冠疫情等不可抗力因素影响，为保证物料供货稳定和成本可控性，公司在确保不影响药品安全性、有效性的前提下，亦在持续开发其他备选大豆蛋白胨供应商。根据公司变更管理程序及《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则（试行）》（以下简称“《指导原则》”）相关要求，公司先行筛选符合要求的供应商，并依据变更管理要求开展物料的研究评估工作，以评估物料使用的可行性和质量影响。筛选出其他合格大豆蛋白胨供应商后，公司作为药品上市许可持有人，结合药品监督管理部门的指导意见以及《指导原则》的相关要求，可于履行药品监督管理部门要求的备案、年度报告等相关各项工作后，备案其他大豆蛋白胨供应商，备案过程预计不存在实质性障碍。

综上，大豆蛋白胨系常见微生物培养基原料，国内市场供应充足，公司亦可直接使用国产大豆蛋白胨进行生产，无需履行其他备案或者审批程序。除对原料药成本带来一

定程度影响外，使用国产大豆蛋白胨进行生产不会对核心产品产生其他影响。因进口大豆蛋白胨成本约占原料药总成本 6%左右，占比较低，更换大豆蛋白胨供应商对原料药总成本亦不构成重大影响。此外，公司亦在持续开发其他备选大豆蛋白胨供应商。公司先行筛选符合要求的供应商，并依据变更管理要求开展物料的研究评估工作，以评估物料使用的可行性和质量影响。根据《指导原则》的相关要求，备案其他大豆蛋白胨供应商过程预计不存在实质性障碍。

**（三）报告期内，公司采购大豆蛋白胨的定价依据及其公允性，是否存在关联方代垫成本费用的情形**

报告期内，北京北进缘存在将其采购的大豆蛋白胨销售给发行人的情形，系为发行人的原材料供应渠道提供支持。发行人向北京北进缘采购大豆蛋白胨总体定价系以北京北进缘大豆蛋白胨采购成本（含大豆蛋白胨采购款、运费、通关代理费、进口关税及进口增值税）及其所需承担的增值税销项税为依据，定价总体具有合理性。

报告期内发行人及北京北进缘采购大豆蛋白胨的单价情况如下：

| 所属年度 | 北京北进缘采购单价（含大豆蛋白胨采购款、运费、通关代理费、进口关税及进口增值税，元/kg） | 发行人向北京北进缘采购单价（元/kg） |
|---|---|---|
| 2019 年度 | 498.30 | 591.53 |
| 2020 年度 | - | - |
| 2021 年度 | 566.09 | 542.78 |
| 2022 年 1-6 月 | - | - |

2019 年度北京北进缘采购成本及销售收入存在 24.75 万元价差，占其采购成本比例约 18.71%，主要系北京北进缘属于小规模纳税人，应以 3%的征收率缴纳增值税。2019 年度，北京北进缘误按照 2019 年 4 月税法调整前一般纳税人需承担的增值税率 16%估算其需承担的增值税。2021 年，北京北进缘调低当年度销售价格，调整后报告期内发行人向北京北进缘采购大豆蛋白胨总金额为 401.30 万元，北京北进缘对应采购成本合计 387.04 万元，与发行人向北京北进缘采购总价价差 14.26 万元，约占北京北进缘采购成本的 3.68%，主要系北京北进缘销售商品所需承担销项税增值税所致，北京北进缘报告期内总体采购成本与销售价格不存在明显差异，发行人报告期内采购大豆蛋白胨定价公允，不存在关联方代垫成本费用的情形。

**（四）与北京北进缘签订的购销合同中，交货期和预付款存在较大差异的原因**

报告期内，发行人分别于 2019 年度及 2021 年度向北京北进缘支付大豆蛋白胨采购货款 157.05 万元及 299.25 万元。由于前述调价原因，2021 年末发行人与北京北进缘形成 50.41 万元预付账款余额。因 2022 年受疫情影响，中美运输耗时持续存在不确定性，结合发行人大豆蛋白胨库存情况，经发行人与北京北进缘协商，北京北进缘已于 2022 年 12 月退还该笔货款。

根据 2018 年度、2019 年度发行人与北京北进缘签订的购销合同，合同签订生效后，发行人需预付 100%货款，交货期为合同签订后 30 天内到货，交货期和预付款付款期不存在较大差异。

根据 2021 年 3 月发行人与北京北进缘签订的购销合同，合同签订生效后，发行人需于 7 个工作日内预付 100%货款，交货期为合同签订后且北京北进缘收到 100%货款，180 天内到货，交货期和预付款存在较大差异。根据北京北进缘的采购订单、境外汇款申请书、流水记录及物流单据，北京北进缘系于 2021 年 3 月向美国供应商 A 公司发出采购订单，2021 年 4 月向美国供应商 A 公司支付该批货物对应采购款，2021 年 8 月由物流公司签收并发出该批货物，北京北进缘于 2021 年 10 月入库该批货物并将该批货物发至发行人，发行人于同月入库该批货物。经北京北进缘实际控制人唐莉（Tang Li）确认，因北京北进缘需于美国供应商 A 公司向其发货前支付货款，且发行人与北京北进缘签订购销合同时预期到物流公司会因为美国疫情等因素影响其实际发货时间，因此该批货物的交货期和预付款存在较大差异。

**（五）公司代北京北进缘支付股权收购款的商业背景，收购对价的确定依据及公允性，是否存在利益输送或其他利益安排**

2018 年 4 月，北京北进缘与厦门鹰燕及其他相关各方签订股权转让协议，约定厦门鹰燕向北京北进缘转让其持有公司 0.89%的股权（对应注册资本 22.23 万元），转让价格为 894.70 万元（对应 40.24 元/注册资本），转让价款于 2018 年 9 月由发行人代北京北进缘支付，北京北进缘于 2020 年 11 月归还该笔代垫款项并按照年利率 4.35%支付利息。

经厦门鹰燕确认，上述股权转让定价系由双方协商一致定价，转让价格与 2017 年 8 月市场化投资人增资价格（对应 38.23 元/注册资本）无显著差异，定价具有公允性，不存在其他利益安排。

根据北京北进缘确认，该次股权转让不存在其他利益安排。发行人于 2018 年 9 月代北京北进缘支付该笔转让价款系北京北进缘按照股权转让协议约定，需于约定时间内完成价款支付，因北京北进缘账面资金不足，经与发行人协商，由发行人代北京北进缘支付该笔款项，并按同期银行贷款年利率 4.35%向发行人支付利息。2020 年 11 月，北京北进缘向发行人归还该笔代垫款项及利息。发行人于 2018 年代北京北进缘支付该等款项具有真实的商业背景，不存在利益输送或其他利益安排。

**二、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构、申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、查阅北京北进缘工商档案，向北京北进缘及其实际控制人唐莉（Tang Li）访谈确认其成立背景、业务开展情况等；

2、访谈发行人采购部门负责人及实际控制人，了解大豆蛋白胨是否属于制备优替德隆的核心原材料，在生产过程中的重要性，以及公司对大豆蛋白胨是否存在技术指标的要求或其他衡量标准；

3、向发行人了解其将中国供应商 B 公司备案为发行人产品原料药物料供应商的原因，并取得国产大豆蛋白胨对应测试批次的产量情况及中国食品药品检定研究院相关检验结论；

4、取得发行人成本明细表，并测算使用进口大豆蛋白胨及国产大豆蛋白胨对发行人原料药成本的影响情况；

5、访谈中国供应商 B 公司，了解其大豆蛋白胨供应情况；

6、查阅《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则（试行）》并向发行人了解其筛选其他大豆蛋白胨供应商的意向及进展情况以及后期若更换大豆蛋白胨供应商所需履行的程序；

7、取得并核查发行人报告期内向北京北进缘采购货物对应购销合同、发票、付款

记录等凭证以及北京北进缘与美国供应商 A 公司就相关货物签订的采购合同、邮件往来记录、付款记录、缴税凭证、运费单据以及第三方代理公司费用结算单；

8、向发行人及北京北进缘了解其报告期各期采购单价定价依据以及存在采购单价及采购成本存在一定程度浮动的原因；

9、取得北京北进缘及发行人 2021 年度采购的大豆蛋白胨对应出、入库记录；

10、通过对北京北进缘的资金流水核查检查是否存在存在关联方代垫成本费用的情形；

11、取得并核查北京北进缘与厦门鹰燕及其他相关各方签订的股权转让协议、价款支付凭证，并向北京北进缘及厦门鹰燕确认转让定价、是否存在其他利益安排等情形；

12、向发行人及北京北进缘了解该笔股权转让款代付的具体背景，并取得还款相关凭证。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、鉴于唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu Rongguo）均为外籍人士，为便于境内投资，其新设北京北进缘作为其控制的投资平台，参与后续相关投资等事宜。北京北进缘主要从事股权投资及贸易业务，其从事的贸易业务系为发行人提供进口大豆蛋白胨。除股权投资外，北京北进缘仅向发行人销售商品。

2、大豆蛋白胨属于制备优替德隆的核心原材料，其质量直接影响微生物发酵生产的产率及稳定性；公司通过常规技术指标及筛选测试确定适配供应商；大豆蛋白胨系常见微生物培养基原料，国内市场供应充足，公司亦可直接使用国产大豆蛋白胨进行生产，无需履行其他备案或者审批程序。除对原料药成本带来一定程度影响外，使用国产大豆蛋白胨进行生产不会对核心产品产生其他影响。因进口大豆蛋白胨成本约占原料药总成本 6%左右，占比较低，更换大豆蛋白胨供应商对原料药总成本亦不构成重大影响。此外，公司亦在持续开发其他备选大豆蛋白胨供应商。在筛选出符合要求的大豆蛋白胨供应商并完成相关研究后，根据《指导原则》的相关要求，备案其他大豆蛋白胨供应商过程预计不存在实质性障碍。

3、发行人向北京北进缘采购大豆蛋白胨总体定价系以北京北进缘大豆蛋白胨采购

成本（含大豆蛋白胨采购款、运费、通关代理费、进口关税及进口增值税）及其所需承担的增值税销项税为依据，定价总体具有合理性。北京北进缘报告期内总体采购成本与销售价格不存在明显差异，定价公允，不存在关联方代垫成本费用的情形。

4、因北京北进缘需于美国供应商 A 公司向其发货前支付货款，且发行人与北京北进缘签订购销合同时预期到物流公司会因为美国疫情等因素影响其实际发货时间，因此发行人于 2021 年度向北京北进缘采购货物的交货期和预付款存在较大差异。

5、发行人于 2018 年 9 月代北京北进缘支付该笔转让价款系北京北进缘按照股权转让协议约定，需于约定时间内完成价款支付，因北京北进缘账面资金不足，经与发行人协商，由发行人代北京北进缘支付该笔款项，并按同期银行贷款年利率 4.35%向发行人支付利息。2020 年 11 月，北京北进缘向发行人归还该笔代垫款项及利息。发行人于 2018 年代北京北进缘支付该等款项具有真实的商业背景，不存在利益输送或其他利益安排。

**问题 11. 关于股份支付**

**根据招股说明书和保荐工作报告，1）珠海华锦、珠海华欣和珠海华蓉为公司员工持股平台；2）部分员工身兼多职，发行人根据工作量占比将报告期内股份支付金额分别计入生产成本 371.40 万元、销售费用 13,976.79 万元、管理费用 5,604.69 万元、研发费用 6,105.12 万元；3）销售人员的股权激励计划附带非市场业绩条件，发行人根据优替德隆 2021 年销售情况及 2022 年一季度预计销售情况，认为激励对象达到里程碑条件具有较大不确定性，暂未确定该等员工的股权激励费用。**

**请发行人说明：（1）成立多个员工持股平台的原因，不同持股平台的差异，激励对象的确定标准、授予价格、资金来源、差异情况及原因；（2）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，服务期的判断是否准确，人员离职后与股份支付有关的会计处理；结合近期外部投资者入股价格，说明以第三方评估价格确定股权公允价值的原因，股份支付涉及股份的公允价值确认方法是否合理；（3）结合 2021 年优替德隆销售情况及里程碑条件，说明激励对象达到里程碑条件具有较大不确定性的依据是否充分，未确认股份支付费用是否合理，后续如未达到里程碑条件的具体安排；（4）以表格形式列示历次股份支付费用计算过程及依据，结合激励对象的工作量情况，说明将股份支付费用计入对应科目的合理性，是否符合《企业会计准则》的规定，股份支付费用对未来年度损益的影响。**

**请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）成立多个员工持股平台的原因，不同持股平台的差异，激励对象的确定标准、授予价格、资金来源、差异情况及原因

**1、成立多个员工持股平台的原因，不同持股平台的差异**

为完善和规范公司股权激励机制，公司起初成立两个员工持股平台以对研发、管理、生产、销售、商务、市场推广等各部门员工进行股权激励，其中珠海华锦主要为激励研发、生产、管理等核心员工设立，珠海华欣主要为激励销售、商务及市场推广和管理等相关团队人员设立。

2021 年，珠海华锦的合伙人王海波（为公司前员工，已回购退伙）不配合珠海华锦办理工商变更，无法增加其他激励对象员工为合伙人，公司于 2022 年另设员工持股平台珠海华蓉完成对其他研发及管理团队的股权激励。珠海华锦和珠海华蓉的合伙人（激励对象）均系公司的研发、管理、生产等岗位的核心员工。

珠海华欣平台的激励对象除了销售、商务、市场推广、管理等团队外，2022 年也纳入了医学和市场部团队员工作为激励对象。

**2、激励对象的确定标准、授予价格、资金来源、差异情况及原因**

（1）激励对象的确定标准

发行人董事会批准的股权激励计划规定，应“根据《公司法》等有关法律及其他有关法律、法规、规范性文件和《公司章程》的相关规定，结合公司实际情况确定激励对象的选择依据”，具体确定激励对象的标准如下：

1）为公司或其子/分公司的重要岗位的重要员工，认同公司的企业文化；

2）各部门经理以上级别的员工或研发、生产、医学、销售、商务、市场等部门的其他重要骨干员工；

3）对公司的发展具有重要意义的、具有突出才能与贡献的核心员工；

4）遵守所任职公司的规章制度，在职期间有良好的业绩表现；

5）无刑事犯罪记录。

（2）授予价格、资金来源、差异情况及原因

股权激励授予对象的授予价格主要根据激励对象的岗位重要性、个人履历、已在职的工作年限、工作能力、工作表现、过往工作贡献、将来工作贡献、考核指标、承诺最短服务年限、授予数量等影响因素综合考量确定。影响报告期内股份支付金额的情况如下：

股票期权的授予价格、激励对象资金来源等信息列示如下：

| 次序 | 授予日 | 授予对象 | 期权数量（份） | 行权价格（元） | 资金来源 | 授予价格考虑因素 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 股票期权第一次授予[注1] | 2015 年 4 月 | 刘晓莉 | 36,007 | 1.14 | 自有或自筹资金 | 授予对象为早期研发人员，根据其工作年限、职位、贡献确定授予价款 |
| 股票期权第二次授予[注2] | 2019 年 4 月、7 月 | 张维秀、戴雪芬 | 57,840 | 1 | 自有或自筹资金 | 授予对象为早期研发人员、管理人员，根据其工作年限、职位、贡献确定授予价款 |

注 1：截至本回复出具之日，发行人和刘晓莉就此股权激励存在争议，相关股权纠纷案件尚在审理中，争议纠纷情况详见招股说明书“第十一节 其他重要事项”之“三、重大诉讼、仲裁事项”。出于谨慎性原则，发行人按照刘晓莉诉讼请求的股份数量进行会计处理

注 2：2020 年 12 月 30 日，发行人与第二次授予的对象约定以限制性股票替代股票期权，并取消了部分戴雪芬的权益工具数量 13,840 份

限制性股票的授予价格、激励对象资金来源等情况列示如下：

| 次序 | 授予日 | 授予对象 | 授予数量（份） | 行权价格（元） | 资金来源 | 授予价格考虑因素 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 授予给实控人的股份 | 2020 年 11 月 | 唐莉、邱荣国 | 41,950 | 1 | 自有或自筹 | 考虑实控人在核心技术、管理、研发、生产、销售等方面的突出贡献制定授予价格 |
| 管理、研发团队第一次授予 | 2020 年 12 月 | 唐莉 | 593,557 | 1 | 自有或自筹 | 考虑实控人在核心技术、管理、研发、生产、销售等方面的突出贡献制定授予价格 |
| | 2020 年 11-12 月 | 刘开林、孔日祥、张维秀、戴雪芬等 11 人 | 722,060 | 2-10 | 自有或自筹 | 授予对象为公司核心管理和研发人员，考虑其工作年限、职位和贡献等综合确定授予价格 |
| | 2020 年 12 月 | 周荃等 18 人 | 71,000 | 50 | 自有或自筹 | 授予对象为部门经理级别员工，考虑其职位确 |

| 次序 | 授予日 | 授予对象 | 授予数量（份） | 行权价格（元） | 资金来源 | 授予价格考虑因素 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | | | | 定授予价格 |
| 销售团队第一次授予 | 2021 年 1 月 | 唐莉 | 924,700 | 1 | 自有或自筹 | 考虑实控人在核心技术、管理、研发、生产、销售等方面的突出贡献制定授予价格 |
| | 2021 年 1 月 | 聂秀清、张峰等 5 人 | 223,500 | 44.74 | 自有或自筹 | 授予对象为公司销售及商务总监，根据业绩条件的高低设定两档授予价格 |
| | | | 251,800 | 2 | | |
| 管理、研发团队第二次授予 | 2022 年 1-3 月 | 彭飞、黄傲霜等 5 人 | 64,500 | 35.72-50 | 自有或自筹 | 授予对象为除第一次授予外的其他重要的管理和研发人员，考虑其工作年限、职位和贡献等综合确认授予价格 |
| | 2022 年 3 月 | 周荃等 8 人 | 7,500 | 0 | 自有或自筹 | 授予对象为管理、研发团队第一次授予中服务年限较长或表现突出的几位员工。考虑其贡献，由实控人额外赠予部分股份 |
| | 2022 年 4-5 月 | 关津等 3 人 | 45,000 | 50 | 自有或自筹 | 授予对象为除第一次授予外的其他重要的管理和研发人员，考虑其工作年限、职位和贡献等综合确认授予价格 |
| | 2022 年 4 月 | 谢恒 | 61,650 | 50 | 自有或自筹 | 谢恒于 2022 年 4 月加入公司，为公司高级管理人员及核心技术人员，综合考虑其在核心技术、研发管理等方面的贡献制定授予价格 |
| | | | 98,350 | 40.84 | | |
| | 2022 年 4 月 | 蒋烨等 3 人 | 17,224 | 15.58-44.74 | 自有或自筹 | 授予对象为除第一次外的其他重要的管理和研发人员，综合考虑其工作年限、职位和贡献等确认授予价格 |
| 销售团队第二次授予 | 2022 年 4 月 | 徐明博等 26 位销售人员 | 273,935 | 11.81-44.74 | 自有或自筹 | 授予对象为销售团队重要成员，综合考虑其工作年限、职位和贡献等设定不同的授予价格 |

注 1：本回复所指授予每份权益工具系发行人股份制改制前身有限责任公司的每元注册资本金对应的份额

注 2：2022 年 4 月，实控人考虑到销售团队第一次授予对象中一名 2021 年 11 月离职员工（张峰）的工作贡献，以每份 2 元的价格将其在持股平台珠海华欣的合伙出资份额共计人民币 10,000 元注册资本对应的限制性股票转让给该名公司前员工。授予价格与第一次授予价格相同，资金来源为自有或自筹资金

注 3：因销售团队第一批股权激励安排中 1 名员工（王海波）违反股权激励协议的相关约定，实控人于 2022 年 3 月 11 日按照股权激励协议以人民币 1 元总价回购其全部人民币 81,650 元注册资本股权激励。除此外，因其他激励对象离职等原因由实控人回购的股份，作为授予给实控人的股权激励，合计人民币 287,188 元注册资本。回购价格，为原激励对象已支付的价格，资金来源为自有或自筹资金

激励对象参与股权激励计划的资金以自有或自筹的合法资金进行。

**（二）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，服务期的判断是否准确，人员离职后与股份支付有关的会计处理；结合近期外部投资者入股价格，说明以第三方评估价格确定股权公允价值的原因，股份支付涉及股份的公允价值确认方法是否合理**

**1、对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，服务期的判断是否准确**

发行人对不同激励对象离职后回购价格的约定不同，相关协议约定和对应的服务期判断分类如下：

（1）授予期权的股权激励协议中对回购价格和回购期限的一般约定

股权激励协议中约定激励对象在行权前，如有以下情况发生，激励股权出让的股东有权按照规定的对价赎回部分或全部激励股权，股权激励协议自动解除：

1）激励对象在 3 年内与公司之间发生解除或终止劳动关系；或

2）激励对象发生违规行为导致违法犯罪、严重违反公司规章制度；或

3）激励对象为公司所做贡献发生严重降低，如连续两次考核不合格，则激励资格自动取消。

（2）授予限制性股票的股权激励协议中对回购价格和回购期限的一般约定

股权激励协议 4.2 条款约定，当激励对象发生以下情况之一时，除非公司另行决定，自该等情形发生之日，已获授权的限制性股票由持股平台的执行事务合伙人以总价 1 元人民币回购：

1）违反国家法律法规、《公司章程》或公司内部管理规章制度的规定，或发生劳动合同约定的失职、渎职行为，或严重损害公司利益或声誉，或给公司造成直接或间接经济损失；

2）公司有证据证明该激励对象在任职期间，存在受贿、索贿、贪污、盗窃、泄露经营和技术秘密等损害公司利益、声誉等的违法违纪行为；

3）因犯罪行为被依法追究刑事责任；

4）公司认为的其他损害公司利益的行为。

股权激励协议 4.3 条款约定，本协议签订后 X 年内，当激励对象发生以下情况之一时，除非公司另行决定，自该等情形发生之日，其已解锁的限制性股票（或：已解锁尚在限售期的限制性股票），由持股平台的执行事务合伙人或其指定的其他符合激励条件的主体回购（回购价款=激励对象针对解锁部分的股权已支付的价款+年化率 X%的利息；或回购价款=授予时每股估值*已解锁的股权份额；或回购价款=授予时每股估值或每股同期 PE 估值的两者中较低者*已解锁的股权份额）；已授予但尚未解锁的限制性股票不再解锁，由持股平台的执行事务合伙人以授予股权价格的总价的人民币回购（回购价款=激励对象针对未解锁部分的股权已支付的价款+年化率 X%的利息）：

1）为《公司法》或法律规定不得持有激励股权的人员；

2）协议签订后 X 年内从公司离职的（包括但不限于解除劳动合同的或聘用合同的、自愿离职或因旷工等被离职的）；

3）激励对象要求解除或终止协议；

4）因考核不合格致公司予以辞退等。

股权激励协议 4.10 回购程序条款约定，各方同意，根据本协议激励对象出现适用股权回购条款的情形时，持股平台的执行事务合伙人向激励对象发送书面回购通知，激励对象应于收到通知 3 日内配合持股平台的执行事务合伙人办理相关合伙份额转让手续。若激励对象不积极配合持股平台的执行事务合伙人办理，则持股平台的执行事务合伙人将股权回购款汇入激励对象指定账户时即视为回购程序已经完成。

（3）有关服务期的判断

报告期内的股权激励协议要求员工在股份解锁时为公司的在职员工，其他影响服务期判断的条款如下：

| 股票期权 | 有关服务期的约定 | 服务期的判断 |
| --- | --- | --- |
| 刘晓莉（股票期权第一次授予） | 发行人与刘晓莉签订的补充协议约定，“激励对象需要在本职工作岗位上认真负责，承诺在公司的工作时间最终至2020 年 2 月 28 日” | 发行人补充协议约定服务期至 2020 年 2 月 28 日结束 |
| 张维秀、戴雪芬（股票期权第二次授予） | 见前述“授予期权的股权激励协议中对回购价格和回购期限的一般约定” | 协议约定“若激励对象 3 年内与公司之间发生解除或终止劳动关系，股权激励协议自动解除”，据此判断服务期为三年 |
| **限制性股票** | **有关服务期的约定** | **服务期的判断** |
| 授予给发行人实控人的股份： | | |
| 唐莉（2020 年 11 月授予） | 股权激励协议未约定服务期 | 未约定服务期，于当日立即可行权 |
| 邱荣国（2020 年 11 月授予） | 股权激励协议未约定服务期 | 未约定服务期，于当日立即可行权 |
| 管理研发团队第一次授予（2020 年）： | | |
| 唐莉 | 解锁条件为自授予限制性股票之日起满 12 个月 | 根据锁定期判断服务期为 12 个月 |
| 刘开林 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括从授予日起 3 年内公司实现 IPO 上市；股权激励协议第 4.3 条约定 5 年内离职触发回购条款 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，5 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 60 个月 |
| 孔日祥、王海波 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司已获得优替德隆注射液新药证书和生产批件；股权激励协议第 4.3 条约定 1 年内离职触发回购条款 | 发行人已于 2021 年 3 月获得优替德隆注射液新药证书和生产批件；根据锁定期判断服务期为 36 个月 |
| 胡喆等 4 人 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司已获得优替德隆注射液新药证书和生产批件；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 发行人已于 2021 年 3 月获得优替德隆注射液新药证书和生产批件；3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 聂秀清 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市、半年度和年度业绩考核良好或以上、连续全职工作满 3 年以 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |

| | | |
|---|---|---|
| | 上；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | |
| 张川 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司获口服优替德隆制剂（优替德隆胶囊）国家药监局临床批件；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 发行人预计在协议签订日后 3 年内获得口服优替德隆制剂（优替德隆胶囊）国家药监局临床批件；3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 何伟 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司科创板成功 IPO 上市、年度或半年度业绩考核良好或以上；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 周荃等 19 人 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市、考核良好或以上、公司已获得优替德隆注射液新药证书和生产批件；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，发行人已于 2021 年 3 月获得优替德隆注射液新药证书和生产批件；3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 销售团队第一次授予（2021 年）： | | |
| 唐莉 | 解锁条件为自授予限制性股票之日起满 12 个月 | 根据锁定期判断服务期为 12 个月 |
| 聂秀清等 5 人 | 本协议授予激励对象的限制性股票自授予之日起的 36 个月内为锁定期；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 管理研发团队第二次授予（2022 年）： | | |
| 谢恒（珠海华锦） | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市；授予后 3 年内半年度和年度业绩考核良好或以上；股权激励协议第 4.3 条约定签订后 5 年内离职，其已解锁但尚在限售期的限制性股票由持股平台的执行事务合伙人或其指定的其他符合激励条件的主体回购 | 根据目前的上市准备和上市进程，发行人预计 2023 年 6 月成功上市的可能性较大，该限制性股票较大可能于 2026 年 6 月限售期满，同时结合协议中 4.3 条款的含义，5 年内离职但是超过限售期的部分不再回购，综上，判断服务期自 2022 年 4 月 1 日签订日起算至限售期满共 51 个月 |
| 谢恒（珠海华欣）、关津、赵睿 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市；授予后 3 年内半年度和年度业绩考核良好或以上；股权激励协议第4.3条约定签订第4年离职回购价款=激励对象持有的 50%股权已支付的价款+年化率 4%的利息，第 5 年离职回购价款=激励对象持有 25%股权已支付的价款+年化率 4%的利息。 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，离职回购条款约定实为“一次授予、分批行权”，激励对象所持 50%股权对应的服务期为 3 年，所持 25%股权对应的服务期为 4 年，剩余 25%股权对应的服务期为 5 年 |
| 仇懿等 6 人 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市；授 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，3 年回购条款构成 |

| | | |
|---|---|---|
| | 予后 3 年内半年度和年度业绩考核良好或以上；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 周荃等 8 人 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市、考核良好或以上；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 蒋烨等 3 人 | 锁定期为 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市、完成优替德隆注射液产品年度销售业绩高于 2 亿元人民币且费用目标不高于 60%，前述年度是指 2022 年 4 月 1 日至 2023 年 3 月 31 日或 2023 年 4 月 1 日至 2024 年 3 月 31 日；股权激励协议第 4.3 条约定 3 年内离职触发回购条款 | 发行人预计在本协议签订后 3 年内能够实现 IPO，3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 36 个月 |
| 销售团队第二次授予（2022 年）： | | |
| 徐明博等 26 人 | 锁定期为 24 或 36 个月；解锁条件包括公司实现 IPO 上市、完成优替德隆注射液产品年度销售业绩高于 2 亿元人民币且费用目标不高于 60%，前述年度是指 2022 年 4 月 1 日至 2023 年 3 月 31 日或 2023 年 4 月 1 日至 2024 年 3 月 31 日；股权激励协议第 4.3 条约定 2 年或 3 年内离职触发回购条款 | 发行人预计 IPO 将在本协议签订后 24 个月内实现，同时发行人根据目前的发展计划认为销售业绩条件能够实现，2 年或 3 年回购条款构成实质等待期的约定，因此服务期判断为 24 或 36 个月 |
| 其他授予事项 | | |
| 唐莉（回购股权激励失效人员的股份） | 解锁条件为自授予限制性股票之日起满 12 个月 | 根据锁定期判断服务期为 12 个月 |
| 聂秀清（离职时保留部分股权激励） | 以奖励其工作贡献 | 无服务期要求 |
| 张峰（离职后授予） | 以奖励其工作贡献 | 无服务期要求 |

**2、人员离职后与股份支付有关的会计处理**

《企业会计准则第 11 号——股份支付》第六条规定，在等待期内的每个资产负债表日，企业应当根据最新取得的可行权职工人数等后续信息作出最佳估计，修正预计可行权的权益工具数量。企业根据相关权益工具在授予日的公允价值和在资产负债表日预计可行权的权益工具数量，计算截至当期累计应确认的股份支付相关成本费用金额，减去前期累计已确认金额，作为当期应确认的成本费用金额。

《企业会计准则解释第 3 号》和《企业会计准则讲解 2010》对前述条款补充说明，服务期限条件或者非市场业绩条件是否得到满足，影响企业对预计可行权的权益工具数量的估计。故若未满足服务期限条件或者非市场业绩条件（即股份支付计划的作废），预计可行权数量的估计将调整为零。在此情况下，计算所得的累计应确认的股份支付相关成本费用的金额应为零。因此，对于作废的股份支付计划，发行人冲回以前期间确认的相关成本费用，从而使得累计确认的相关成本费用金额为零。

发行人报告期内授予的限制性股票的人数及激励对象离职情况列示如下：

| 次序 | 授予人数（除唐莉外） | 2020 年离职人数 | 2021 年离职人数 | 2022 年 1 至 6 月离职人数 | 2022 年 6 月 30 日至 8 月 31 日离职人数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 管理研发团队第一次授予（2020 年） | 29 注 1 | - | 1 | 2+1 注 1 | - |
| 销售团队第一次授予（2021 年） | 4+1 注 1 | - | 1 | 1 注 1 | - |
| 管理研发团队第二次授予（2022 年） | 12+8 注 2 | - | - | 2 | 2 |
| 销售团队第二次授予（2022 年） | 23+3 注 3 | - | - | - | 2 |
| **合计** | **68** | - | **2** | **5** | **4** |

注 1：发行人的一名董事兼高管聂秀清分别于 2020 年在管理研发团队第一次授予和销售团队第一次授予中分别获授限制性股票，其于 2022 年 3 月从发行人处离职

注 2：2022 年上半年第二次新授予 20 名管理研发团队成员限制性股票中有 8 名为管理研发团队第一批次的已获授限制性股票的激励对象

注 3：2022 年 4 月第二次新授予销售团队限制性股票的 26 名激励对象中包括销售团队第一次股权激励中的 3 名员工

发行人根据实际离职人数和对在职员工的预期，于各资产负债表日确认股份支付费用时估计的激励对象未来离职率情况如下表所示：

| 项目 | 2022 年 6 月 30 日 | 2021 年 12 月 31 日 | 2020 年 12 月 31 日 |
| --- | --- | --- | --- |
| 计算股份支付费用的预计离职率 | 10% | 5% | - |

截至 2022 年 8 月 31 日，授予对象实际离职率约为 7%。

**3、结合近期外部投资者入股价格，说明以第三方评估价格确定股权公允价值的原因，股份支付涉及股份的公允价值确认方法是否合理**

（1）股票期权的公允价值确定

发行人聘请评估机构金证（上海）资产评估有限公司对 2018 年 5 月、2019 年 4 月及 7 月、2020 年 12 月的 4 次股份期权的公允价值使用二叉树模型进行估计，股份期权的公允价值分别为 43.19 元/份、77.57 元/份，148.14 元/份。因股票期权的评估需采用二叉树模型，考虑股价预计波动率、期权有效期等因素，第三方评估确定股票期权的公允价值的方法是合理的。

（2）管理研发团队、销售团队第一次授予限制性股票的公允价值确定

2020 年 7 月，发行人与 E 轮投资人签订投资意向协书确定以人民币 37 亿元的整体估值确为股权转让定价。2020 年 11 月至 2021 年 1 月期间发行人签订多份股权激励协议授予员工限制性股票，并聘请第三方独立评估机构中瑞诚资产评估有限公司针对发行人截至 2020 年 12 月 31 日的股权公允价值进行评估，评估方法为现金流折现法，第三方评估股权价值约为人民币 51 亿元，每股价格为 145.59 元/份。针对“授予日”的公允价值评估，发行人认为第三方评估价格更具时效性，采用专业资产评估机构出具的公司整体股权价值评估报告为基础确定限制性股票公允价值的方法具有合理性。

（3）管理研发团队、销售团队第二次授予限制性股票的公允价值确定

2022 年 8 月，聘请第三方独立评估机构北京中税德庆资产评估有限公司针对发行人截至 2022 年 3 月 31 日的股权公允价值进行评估，评估方法为现金流折现法，第三方评估股权价值约为人民币 51.5 亿元，每股价格为 147.22 元/份。采用专业资产评估机构出具的公司整体股权价值评估报告为基础确定限制性股票公允价值的方法具有合理性。

**（三）结合 2021 年优替德隆销售情况及里程碑条件，说明激励对象达到里程碑条件具有较大不确定性的依据是否充分，未确认股份支付费用是否合理，后续如未达到里程碑条件的具体安排**

发行人于 2021 年 1 月 1 日与 5 名员工签订股份激励协议，通过珠海华欣持股平台发放限制性股票，激励对象行权条件包括满足《股权激励协议》中规定的服务期限、达到业绩考核指标及里程碑条件的要求。其中，里程碑条件一为完成优替德隆注射液产品第一年度销售业绩高于人民币 7,500 万元（费用目标低于人民币 4,500 万元），达成可获得发行人注册资本金人民币 4.47 万元作为激励对象在公司的出资额；授予价格：人民币 200 万元；里程碑条件二为完成优替德隆注射液产品第一年销售业绩高于人民币 2 亿元（费用目标不得高于 60%），达成可另外获得甲方注册资本金人民币 4.77 万元作为激励对象在公司的出资额；授予价格：人民币 9.54 万元。

发行人于 2021 年 3 月实现优替德隆注射液的上市销售，在 2021 年 3 月-12 月期间实现销售收入 7,106.40 万元，发生除股份支付分摊以外的销售费用 5,808.15 万元，已高于目标预算 4,500 万元，未能达到里程碑条件一；发行人在出具 2021 年度财务报告时结合 2022 年第一季度销售情况，认为优替德隆注射液产品第一年销售业绩达到两亿元的可能性极低无法达到里程碑条件二。结合实际情况，发行人产品优替德隆注射液上市后，根据发行人的管理层账目，上市第一年（即 2021 年 3 月至 2022 年 3 月）的销售收入为 7,350.12 万元，低于目标预算 7,500 万元；销售费用为 5,906 万元，高于目标预算，未达成目标业绩条件，也未达到 2 亿元人民币销售收入的业绩目标，未满足解锁条件，激励对象达到里程碑条件具有较大不确定性的依据充分，不确认相关股份支付费用具有合理性。

上述 5 名激励对象的股权激励协议因未达到非市场条件或激励对象离职而失效，2022 年 4 月，由珠海华欣持股平台执行事务合伙人唐莉根据股权激励协议自行或指定其他符合激励条件的销售人员对相关已授予但未解锁的限制性股票进行回购，同时发行人与上述 5 名员工中的未离职人员以及其他符合激励条件的销售人员签订股份激励协议，激励对象所获限制性股票的行权必须满足《股权激励协议》中规定的服务期限、业绩考核及达到里程碑条件的要求。重新约定的非市场条件为：1、2022 年 4 月 1 日-2023 年 3 月 31 日或 2023 年 4 月 1 日-2024 年 3 月 31 日中任意一个年度完成优替德隆注射液产品年度销售业绩高于 2 亿元人民币（费用目标不高于 60%）；2、IPO 上市。

**（四）以表格形式列示历次股份支付费用计算过程及依据，结合激励对象的工作量情况，说明将股份支付费用计入对应科目的合理性，是否符合《企业会计准则》的规定，股份支付费用对未来年度损益的影响**

**1、历次股份支付费用计算过程及依据**

（1）股票期权

单位：份、元

| 次序 | 股票期权数量 | 考虑行权价后的每股公允价值 | 2019 年确认的费用 | 2020 年确认的费用 | 2021 年确认的费用 | 2022 年 1-6 月确认的费用 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 股票期权第一次授予 | 36,007 | 43.19 | 848,259.45 | 141,376.58 | - | - |
| 股票期权第二次授予 | 57,840 | 77.57 | 935,235.63 | 2,077,324.60 | 1,107,699.60 | 366,388.97 |
| 合计 | - | - | **1,783,495.08** | **2,218,701.18** | **1,107,699.60** | **366,388.97** |

注 1：报告期各期间期权的股份支付费用=期权数量*每份期权公允价值/等待期（月）*自授予日起至各报告期期末的月数-以前期间累计确认的股份支付金额，其中每份期权公允价值使用二叉树模型进行估计

注 2：第一批次授予的 7 名员工除刘晓莉外，其余均因不满足股权激励协议要求的里程碑条件而失效，未确认股权激励费用

注 3：于 2018 年 5 月 8 日，发行人与刘晓莉签订补充协议，调整其期权激励方案，其股权激励费用人民币 1,555,142.33 元在剩余等待期内摊销

注 4：2020 年 12 月 30 日，发行人对第二次授予的股票期权安排进行调整：（1）以限制性股票替代股票期权；（2）延长服务期限；（3）取消了其中一名员工戴雪芬的权益工具数量 13,840 份。在修改日，对于新授予的股份支付，其公允价值小于原股份支付在修改日的公允价值，减少了股份支付的公允价值，且等待期延长，视为不利修改，仍继续以原授予日的公允价值为基础对取得的服务进行会计处理，视同该变更从未发生；对于减少的授予份额，视为对股权激励的不利修改，减少的部分作为加速可行权处理，立即确认原本应在剩余等待期内分摊的股份支付费用人民币 536,784.50 元

（2）限制性股票

单位：份、元

| 次序 | 限制性股票数量 | 等待期（月） | 授予价格 | 每份公允价值 | 2020 年确认的费用 | 2021 年确认的费用 | 2022 年 1-6 月确认的费用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 授予给实控人的股份[注 1] | 41,950 | 无 | 1 | 145.59 | 6,065,550.50 | - | - |
| 管理、研发团队第一次授予限制性股票[注 2] | 1,386,617 | 12、36、60 | 1-50 | 145.59 | 9,887,496.04 | 105,814,642.38 | 5,687,090.28 |
| 销售团队第一次授予限制性股票[注 3] | 1,400,000 | 12、36 | 1-44.74 | 145.59 | - | 133,702,373.00 | - |
| 管理、研发团队第二次授予限制性股票 | 294,224 | 36、48、51、60 | 0-50 | 147.22 | - | - | 1,920,949.28 |
| 销售团队第二次授予限制性股票 | 273,935 | 24、36 | 11.81-44.74 | 147.22 | - | - | 2,115,919.87 |
| 聂秀清[注 4] | 50,000 | 无 | 2 | 147.22 | - | - | 7,261,000.00 |
| 张峰[注 5] | 10,000 | 无 | 2 | 147.22 | - | - | 1,452,200.00 |
| **合计** | | | | | **15,953,046.54** | **239,517,015.38** | **18,437,159.43** |

注 1：于 2020 年 11 月，发行人以北京北进缘持有的股份对唐莉、邱荣国二人进行股权激励，此次股权激励立即可行权，于 2020 年度一次性计入当期损益的金额为人民币 6,065,550.50 元

注 2：2022 年 1-3 月公司与管理、研发团队第一次授予限制性股票的 21 名激励对象签订补充协议，约定以持股平台珠海华蓉的激励份额，置换相关激励对象原在珠海华锦获授的激励份额共计人民币 216,510 元注册资本对应的限制性股票。该安排下，通过珠海华蓉实施的新计划是对原先通过珠海华锦旧计划的替代，替代权益工具未增加所授予的权益工具公允价值或数量

注 3：因销售团队未达到激励协议中约定的业绩条件，除实控人外，授予销售团队的此批次股权激励已失效，未确认股权激励费用。于 2022 年 4-6 月，实控人自行或指定员工回购其股份，并形成第二批次股权激励安排

注 4：聂秀清的股权激励计划包括在 2021 年销售团队第一批次中，聂秀清于 2022 年 3 月离职。于 2022 年 3 月 11 日，发行人实际控制人考虑其在职期间对公司的贡献，使其保留 50,000 份的限制性股票

注 5：张峰的股权激励计划包括在 2021 年销售团队第一批次中，张峰于 2021 年 11 月离职由实控人于 2022 年 4 月实施回购。于 2022 年 4 月 26 日，发行人实际控制人考虑其在职期间对公司的贡献，重新授予其 10,000 份的限制性股票，授予价仍为 2 元/份

注 6：报告期各期间限制性股票的股份支付费用=限制性股票数量*（每份股票公允价值-授予价格）/等待期（月）*自授予日起至各报告期期末的月数*（1-离职率）-以前期间累计确认的股份支付金额。在计算股份支付费用时，发行人在各报告期期末时点对除实控人以外的在职员工未来预计的离职率估计如下：2020 年 12 月 31 日：0；2021 年 12 月 31 日：5%；2022 年 6 月 30 日：10%

（3）发行人实际控制人回购的限制性股票

单位：份、元

| 时间 | 实控人回购的股份数量 | 回购价款 | 等待期（月） | 每份公允价值 | 2020 年度费用 | 2021 年度费用 | 2022 年 1-6 月费用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2022 年 1 至 6 月 | 368,838 | 679,501.00 | 12 | 147.22 | - | - | 13,913,157.51 |

注：报告期内发行人实际控制人的回购事项均构成发行人实际控制人作为被激励对象获得的新增股权激励，有关限售期及解锁期等安排参照原《股权激励协议》执行。由于回购事项授予的股份支付费用=（回购数量*每份股票公允价值-回购价款）/等待期（月）*自授予日（回购日）起至各报告期期末的月数-以前期间累计确认的股份支付金额

**2、结合激励对象的工作量情况，说明将股份支付费用计入对应科目的合理性，是否符合《企业会计准则》的规定**

发行人报告期各期确认的股份支付相关费用划分如下：

单位：元

| 科目 | 2019 年度 | 2020 年度 | 2021 年度 | 2022 年 1-6 月 |
|---|---|---|---|---|
| 销售费用 | - | 6,065,550.50 | 133,702,373.00 | 14,724,076.04 |
| 研发费用 | 1,410,641.95 | 6,612,196.16 | 53,028,357.16 | 7,390,597.50 |
| 管理费用 | 372,853.13 | 5,494,001.06 | 50,180,026.75 | 8,968,108.59 |
| 生产成本 | - | - | 3,713,958.07 | 1,633,923.78 |
| **合计** | **1,783,495.08** | **18,171,747.72** | **240,624,714.98** | **32,716,705.91** |

注：计入生产成本的股份支付费用跟随生产成本的归集、分摊与结转，分别计入存货、主营业务成本、营业外支出（赠药成本计入营业外支出）等科目

发行人根据激励对象的职能或服务内容归集股份支付费用，激励对象的职能包括研发岗位、管理岗位、销售岗位、生产岗位，部分激励对象也可能同时承担多种职能，提供研发、管理、生产等多种不同服务内容。发行人要求承担多种职能的人员每天对其所从事的不同服务内容进行工时记录，上述相关部门每月汇总形成工时统计表，期末由财务人员根据工时表计算其不同职能服务内容的工时占比，按照权益工具授予日的公允价值，将股份支付费用按照工时占比在研发费用、管理费用、生产成本等科目之间进行分配。发行人按照激励对象不同职能服务的工时占比将股份支付费用计入相应费用的依据合理，符合《企业会计准则第 11 号——股份支付》的规定。

**3、股份支付费用对未来年度损益的影响**

对已作出的股权激励以人员离职率 10%为假设，未来应确认股份支付费用如下：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 7-12 月 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 | 2027 年 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 未来期间应确认费用合计 | 4,773.20 | 5,298.90 | 1,729.19 | 756.68 | 172.74 | 21.30 |
| 其中：等待期内摊销金额 | 4,773.20 | 5,298.90 | 1,729.19 | 756.68 | 172.74 | 21.30 |
| 一次性计入当期损益金额 | - | - | - | - | - | - |

综上所述，发行人在 2022 年下半年至 2027 年涉及股份支付金额合计为 12,752.01

万元，对 2022 年下半年及以后各年度损益影响分别为 4,773.20 万元、5,298.90 万元、1,729.19 万元、756.68 万元、172.74 万元及 21.30 万元。

**二、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、对发行人管理层进行访谈，了解发行人股权激励的实施背景、计划、范围和相关安排，了解股权激励授予价格的定价依据、激励对象认购股权的资金来源，以及选择确认股份支付公允价格方法的考虑因素及合理性等；

2、查阅相关的董事会决议、股东大会决议、股权激励计划以及持股平台合伙协议等文件，查询持股平台的工商信息，检查转让股权等事项是否涉及股份支付情况；

3、获取并检查股权激励协议及用于计算股份支付费用的明细表，核对授予的股份数量、等待期、行权条件等信息，复核达到行权条件可能性的依据；查阅发行人对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，复核发行人对服务期的判断；

4、评价股份支付的计量涉及的公允价值评估中使用的假设及参数的合理性；

5、重新计算股份支付费用，复核管理层关于股份支付费用的计算表并评价合理性；

6、核对分摊至研发费用、生产成本、管理费用、销售费用等的股份支付费用是否与工时记录一致；

7、复核股份支付的相关会计处理是否符合《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其他相关规定。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、发行人成立多个员工持股平台存在合理商业理由，激励对象的确定标准明确、合理、符合发行人股权激励目标和计划的要求，授予价格的差异情况具有合理性，激励对象认购股权的资金来源合法合规。

2、发行人报告期内股份支付费用涉及服务期的判断准确，人员离职后与股份支付有关的会计处理符合《企业会计准则》相关规定；报告期内股权激励涉及的股份支付公

允价值确定方法合理。

3、发行人 2021 年激励对象达到里程碑条件具有较大不确定性的依据充分，未确认股份支付费用具有合理性；后续未达到里程碑条件的相关安排合理合规。

4、发行人报告期内股份支付费用计算准确，依据合理；发行人根据激励对象的岗位性质、工作内容、工作量将上述股份支付费用分配至研发费用、生产成本、管理费用、销售费用，依据合理，金额准确，符合《企业会计准则》相关规定。

**问题 12. 关于研发活动和研发费用**

**根据招股说明书和保荐工作报告，1）报告期各期计入研发费用的职工薪酬分别为 1,278.62 万元、1,387.81 万元及 1,065.84 万元，以员工研发工时为基础计算得出，2021 年研发人员平均薪酬下降较多；2）报告期内与优替德隆有关的主要研发项目投入金额较少，“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目暂停入组。**

**请发行人说明：（1）研发人员、研发部门的界定标准，相关标准是否合理，是否存在同时从事研发和非研发活动的人员、相关人员成本费用在研发费用和其他科目分摊情况、标准及依据；（2）报告期各期研发人员薪酬的金额分布情况，研发人员数量、平均薪酬、研发工时与研发费用中职工薪酬、应付职工薪酬项目、支付给职工以及为职工支付的现金项目的匹配性；（3）主要研发项目的累计投入金额，与预算相差较大的原因，研发投入与研发进展的匹配性，“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目暂停入组的原因，主要研发项目后续研发投入的计划及明细；（4）与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性，是否存在研发费用与其他成本、费用混同的情形，研发费用的归集和会计核算的准确性。**

**请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见，进一步说明：（1）对报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规的核查过程及核查结论；（2）对发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行的核查过程及核查结论。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）研发人员、研发部门的界定标准，相关标准是否合理，是否存在同时从事研发和非研发活动的人员、相关人员成本费用在研发费用和其他科目分摊情况、标准及依据

**1、研发人员、研发部门的界定标准**

新药研发过程分为临床前研究、临床研究申请、临床研究、新药上市申请和上市后研究等阶段。发行人将研发人员定义为从事药品研究开发项目的专业人员。

发行人的研发部门是指从事具体研发活动的部分，主要包括研发部、临床部、医学

部和药品注册部；另外，亦有隶属于生产管理部的工艺研究岗位从事研发活动。各部门的具体职能如下：

| 部门 | 研发相关职能 |
| --- | --- |
| 研发部 | 负责新药研发立项、研发执行等研发相关的具体工作；主要包括药物设计和发现、药学研究、药理独立研究等。 |
| 临床部 | 负责新药临床试验的立项和开发，主要包括新药人体用药剂量的探索、适应症的开发、方案及可行性设计、研究中心的选择和临床试验的开展、研究总结报告的撰写等，为注册提供支持性文件。为市场销售部门提供支持性的案例及研究者使用经验。 |
| 药品注册部 | 负责公司项目注册策略的制定，撰写与整理药品注册申报资料并向国内外药品监管机构进行 IND（临床研究申请）和 NDA（新药上市申请）请注册、上市后的药品再注册等流程；组织与监管部门的沟通，协调完成样品检验和标准复核、药典委通用名称核准、生产现场、研制现场核查、GMP（药品生产质量管理规范）检查等工作。 |
| 医学部 | 产品医学策略制定；研究者发起的研究开展与发表；疾病领域发展，观念提升，传递和讨论产品策略关键信息及领域相关最新进展，跨部门沟通协作，为跨部门提供医学支持及培训；推广资料的医药学审核。 |
| 生产管理部 | 组织及参与公司内技术的改进和创新和扩大化工艺研究，包括但不限于工艺和方法、环保技术、安全生产技术及非生产设备的更新和节能技术，负责技术改进相关的试验设计，试验的开展、试验数据的收集、整理、分析及试验报告的撰写。 |

综上，发行人研发人员、研发部门的界定标准具有合理性。

**2、发行人是否存在同时从事研发和非研发活动的人员**

发行人存在同时从事研发和非研发活动的人员，主要包括以下情形：

（1）唐莉（Tang Li）、邱荣国（Qiu Rongguo）等员工既是核心的技术人员，又是统管公司各类经营管理工作的高管，因此存在同时从事研发、管理及销售工作的情况。

报告期内，此类高管的薪酬根据其工时表记录在研发费用、销售费用和管理费用的分配比例为：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | | 2021 年度 | | 2020 年度 | | 2019 年度 | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） |
| 研发费用 | 156.84 | 63.10 | 251.83 | 57.81 | 255.17 | 61.30 | 225.11 | 55.77 |
| 销售费用 | 12.05 | 4.85 | 41.56 | 9.54 | 27.21 | 6.54 | 13.54 | 3.35 |
| 管理费用 | 76.15 | 30.63 | 122.76 | 28.19 | 126.42 | 30.36 | 164.97 | 40.88 |
| 生产成本/制造费用 | 3.54 | 1.42 | 19.44 | 4.46 | 7.50 | 1.80 | - | - |
| **合计** | **248.58** | **100.00** | **435.59** | **100.00** | **416.30** | **100.00** | **403.62** | **100.00** |

（2）发行人核心产品优替德隆注射液获批上市前，受到产品获批进程以及疫情等因素影响，2019 年度、2020 年度公司销售活动亦未能如期大规模开展，发行人于 2019 年 1 月 2 日出具调岗通知，将部分销售人员调岗至临床部门，由临床部总监和项目经理直接带领从事临床工作，主要包括与优替德隆 III 期乳腺癌临床研究中心沟通关闭研究中心；开展优替德隆 II 期肺癌、肠癌、实体瘤以及优替德隆乳腺癌 Ic 期药理毒理临床研究协助筛选研究中心、与研究中心 PI 沟通、推动患者入组相关工作；协调组织安排专家咨询会；协助优替德隆 CDE 现场临床核查工作等，不涉及分子生物学新技术开发、药理研究、菌种培育等药物开发环节相关工作。2021 年及以后，上述研发辅助工作基本结束，不存在此类调岗情况。

报告期内，此类员工根据其实际工作内容记录研发工时、销售工时，经临床部项目经理和临床部总监审批。其薪酬根据工时表记录分别分配至研发费用、销售费用，在研发费用和销售费用的分配比例为：

单位：万元

| 项目 | 2020 年度 | | 2019 年度 | |
|---|---|---|---|---|
| | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） |
| 研发费用 | 368.05 | 56.31 | 260.46 | 44.35 |
| 销售费用 | 285.54 | 43.69 | 326.82 | 55.65 |
| **合计** | **653.60** | **100.00** | **587.29** | **100.00** |

（3）发行人拥有制药产线，从事临床用药试制、工艺变更研究、批量扩大研究、设备验证等研发工作，在从事研发活动时，除了需要专门的临床医学部、研发部等部门专职研发人员外，还需要生产管理部（包括质量控制部、质量验证部等部门）非研发专职人员共同参与，从事与研发相关的技术支持、工艺扩大化研究和临床用药试制工作。自 2021 年 3 月取得新药证书起，发行人制药生产线和生产管理部分同时从事研发和生产工作。报告期内，此类员工的薪酬根据其工时表记录在研发费用及生产成本/制造费用的分配比例为：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | | 2021 年度 | | 2020 年度 | | 2019 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） |

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | | 2021 年度 | | 2020 年度 | | 2019 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） | 金额 | 比例（%） |
| 研发费用 | 60.50 | 21.32 | 201.62 | 32.47 | 446.88 | 83.49 | 487.47 | 100.00 |
| 生产成本/制造费用 | 223.29 | 78.68 | 419.39 | 67.53 | 88.35 | 16.51 | - | - |
| **合计** | **283.79** | **100.00** | **621.01** | **100.00** | **535.22** | **100.00** | **487.47** | **100.00** |

其中，2020 年 8 月至 9 月，为申请药品注册书，发行人进行验证批次生产并归集相应成本费用。该批次经验证后可用于销售用药的生产，因此 2020 年年末存在在产品。

**3、同时从事研发和非研发活动的相关人员成本费用在研发费用和其他科目分摊情况、标准及依据**

同时从事研发和非研发活动的相关人员成本费用按其填写的工时数计算得出比例，经由各部门负责人及其上级领导审核后，在研发费用、管理费用、销售费用、生产成本或制造费用间进行分摊。

发行人制定了《研发项目立项管理办法》（华昊中天字〔2016〕01 号）、《内部控制手册—研发管理流程》等与研发相关的财务报表内控制度，对研发费用的归集与项目分摊进行管理。根据研发计划及研发项目安排，参与研发活动的人员根据其工作内容自行记录，每月汇总工时统计表，由研发项目负责人审核。财务经理取得经审核的《工时统计表》，按工时比例将相应人员薪酬分配至研发费用、生产成本及其他费用。

综上所述，发行人按照内部控制基本规范和会计核算制度，建立了规范的研发项目管理和工时统计内控制度并有效执行，能有效保证薪酬归集和分配核算的准确性，工时统计及薪酬核算的相关内控健全有效。

**（二）报告期各期研发人员薪酬的金额分布情况，研发人员数量、平均薪酬、研发工时与研发费用中职工薪酬、应付职工薪酬项目、支付给职工以及为职工支付的现金项目的匹配性**

**1、报告期各期研发人员薪酬的金额分布情况（以下薪酬与平均薪酬均未包括股份支付）**

单位：元、人

| 月平均薪酬范围 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|

| | 人数 | 占比（%） | 人数 | 占比（%） | 人数 | 占比（%） | 人数 | 占比（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0-10,000 | 13 | 22.41 | 24 | 45.28 | 7 | 31.82 | 9 | 42.86 |
| 10,001-20,000 | 20 | 34.48 | 15 | 28.30 | 7 | 31.82 | 3 | 14.29 |
| 20,001 以上 | 25 | 43.10 | 14 | 26.42 | 8 | 36.36 | 9 | 42.86 |
| **合计** | **58** | **100.00** | **53** | **100.00** | **22** | **100.00** | **21** | **100.00** |

**2、研发人员数量及平均薪酬**

报告期各期公司研发人员薪酬、研发人员数量和平均薪酬的情况如下：

单位：万元、人、万元/人

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|
| 研发人员薪酬 | 691.94 | 973.55 | 717.34 | 605.00 |
| 年末研发人员数量 | 51 | 48 | 22 | 20 |
| 平均研发人员数量 | 55 | 32 | 18 | 19 |
| 研发人员平均薪酬 | 12.62 | 30.34 | 39.13 | 31.84 |

注：发行人研发人员平均薪酬系当期研发人员薪酬总额（未包含股份支付）除以根据当期研发人员在职月份加权测算的人员数量所得。2022 年 1-6 月研发人员薪酬及研发人员平均薪酬增长率系换算为 2022 年全年数较 2021 年度数据的增长比率

发行人 2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月研发人员平均薪酬分别为 31.84 万元、39.13 万元、30.34 万元及 12.62 万元，2021 年度研发人员平均薪酬较 2020 年下降 22%，主要系研发部门 2021 年度新入职多名薪资水平较低员工，导致研发部门 2021 年整体平均薪酬水平较低。2022 年 1-6 月研发人员平均薪酬下降主要系 2022 年 1-6 月尚未计提年终奖导致。

2021 年度研发人员数量较 2020 年度增幅较大，主要系发行人为取得药品注册书后开展优替德隆注射液上市后研究、新增及在研管线的研发、临床工作招聘研发人员所致。

**3、研发工时与研发费用中职工薪酬、应付职工薪酬项目、支付给职工以及为职工支付的现金项目匹配性**

（1）研发工时与研发费用中职工薪酬匹配

单位：万小时、万元、元/小时

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|
| 研发工时 | 6.66 | 8.40 | 13.29 | 14.63 |

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 计入研发费用的职工薪酬 | 771.24 | 1,065.84 | 1,387.81 | 1,278.62 |
| 平均研发工时费率 | 115.82 | 126.91 | 104.39 | 87.38 |

2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月，发行人研发工时数变动趋势与研发费用中职工薪酬变动趋势基本一致。

（2）应付职工薪酬项目、支付给职工以及为职工支付的现金项目匹配

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 应付职工薪酬期初余额 | 771.12 | 561.78 | 397.18 | 272.87 |
| 减：应付职工薪酬期末余额 | 463.14 | 771.12 | 561.78 | 397.18 |
| 加：应付职工薪酬本期贷方发生额 | 3,000.84 | 4,790.97 | 3,008.76 | 3,029.57 |
| 其中：生产成本/制造费用 | 234.47 | 480.18 | 98.12 | - |
| 销售费用 | 1,244.40 | 2,320.20 | 894.03 | 1,276.79 |
| 研发费用 | 772.59 | 1,065.84 | 1,387.81 | 1,278.62 |
| 管理费用 | 749.38 | 924.75 | 628.81 | 474.16 |
| 加：个人所得税变动 | 11.49 | (21.14) | 169.27 | 13.26 |
| **小计** | **3,320.31** | **4,560.49** | **3,013.43** | **2,918.52** |
| **支付给职工以及为职工支付的现金** | **3,320.31** | **4,560.49** | **3,013.43** | **2,918.52** |
| **差异** | - | - | - | - |

发行人报告期各期计提的人工薪酬、支付给职工以及为职工支付的现金与各成本费用总额勾稽无差异。

**（三）主要研发项目的累计投入金额，与预算相差较大的原因，研发投入与研发进展的匹配性，“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目暂停入组的原因，主要研发项目后续研发投入的计划及明细**

**1、主要研发项目的累计投入金额，与预算相差较大的原因，研发投入与研发进展的匹配性**

截至本回复出具之日，发行人已获批开展临床试验的主要研发项目整体预算、累计

投入金额、研发投入与研发进展匹配性以及与预算差异较大的原因如下所示：

| 项目 | 整体预算（万元） | 报告期前累计投入（万元） | 报告期内累计投入（万元） | 研发投入与研发进展匹配性以及与预算差异较大原因 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 优替德隆注射液抗乳腺癌新药开发 | 17,000 | 7,951.72 | 5,549.45 | 本项目于 2007 年 4 月获得临床试验（I 期）批件，于 2007 年 10 月至 2009 年 11 月开展 I 期和 Ib 期临床试验；于 2011 年 1 月获得继续临床试验（II-III 期）临床批件；于 2012 年 7 月至 2014 年 6 月开展 II 期联合用药的临床试验，同时，于 2012 年 7 月至 2014 年 10 月 II 期单药的临床试验；于 2014 年 6 月至 2016 年 9 月开展 III 期临床试验，临床试验结束后持续进行患者追踪及其他临床试验收尾工作；于 2019 年 3 月开展药品注册临床试验数据现场核查，于 2020 年 9 月开展药品注册现场核查；于 2021 年 3 月取得新药证书后正在开展晚期乳腺癌适应症获批上市后的真实世界研究、研究者发起的临床试验。<br>报告期内该项目发生的研发费用主要系临床三期收尾工作及上市后研究相关费用，临床阶段投入已基本于报告期前完成。上市后研究投入存在较大不确定性，2022 年度、2023 年度预计研发投入约 3,000 万元。 |
| 优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发 | 6,000 | - | 771.38 | 本项目于 2020 年 2 月启动临床前研究，于 2022 年 12 月获得 I 期临床试验许可，正在进行 I 期临床试验。<br>报告期内该项目发生的研发费用主要系临床前研究相关费用，目前正在进行 I 期临床研究，预计 2025 年获批上市，2022 年至 2025 年预计研发投入约 5,200 万元。 |
| 优替德隆抗肺癌新药开发 | 10,000 | 188.41 | 1,658.64 | 本项目系直接申请 II 期临床试验，于 2019 年 4 月至 2021 年 8 月开展 II 期临床试验，于 2022 年 3 月获得 III 期临床试验批准，正在开展 III 期临床试验。<br>报告期内该项目发生的研发费用主要系 II 期临床试验费用，目前正在开展 III 期临床试验，预计 2025 年获批上市，2022 年至 2025 年预计研发投入约 8,200 万元。 |
| 优替德隆抗实体瘤新药开发 | 15,000 | - | 1,918.73 | 本项目系直接申请 II 期临床试验，于 2021 年 3 月开始开展 II 期临床试验，目前亦在持续进行 II 期临床试验。<br>报告期内该项目发生的研发费用主要系 II 期临床试验费用，目前正在持续进行 II 期临床试验，预计 2026 年注册申报，2022 年至 2026 年预计研发投入约 13,240 万元。 |
| 优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发（美国） | 12,000 | - | 14.65 | 本项目于 2020 年 2 月启动临床前研究，于 2022 年 12 月获得 I 期临床试验许可，正在开展 I 期临床试验。<br>报告期内该项目发生的研发费用主要系临床前研究费用，目前正在开展 I 期临床研究，预计 2025 年获批上市，2022 年至 2025 年预计研发投入约 12,000 万元。 |
| 优替德隆注射液乳腺癌新辅助治疗 | 10,000 | - | 28.52 | 本项目系直接申请 III 期临床试验，并于 2022 年 3 月获批开展 III 期临床试验，目前正在开展 III 期临床试验。<br>报告期内该项目发生的研发费用主要系临床前研究费用，目前正在开展 III 期临床研究，，预计 2026 年获批上市，2022 年至 2026 年预计研发投入约 10,000 万元。 |

注：累计投入及整体预算不含股份支付金额

据此，发行人主要研发项目整体预算与报告期内累计投入存在较大差异具有合理性，研发投入与研发进展具有匹配性。

**2、“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目暂停入组的原因**

“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目系将优替德隆注射液单药治疗用于既往二线标准治疗失败或不能耐受的晚期或转移性结直肠癌的单臂、开放、多中心的 II 期临床试验，自 2018 年 7 月立项，2019 年 4 月首例患者入组，至 2020 年底暂停，在全国 5 家中心，共计入组 22 例受试者。项目暂停主要系：

（1）尽管发行人先后立项启动了晚期乳腺癌、晚期非小细胞肺癌、结直肠癌及多种实体瘤的研究，但研发策略上倾向于选择市场需求大、产品阶段性疗效显著的晚期乳腺癌、晚期非小细胞肺癌等瘤种作为优先开展市场推广及临床试验的瘤种，在结直肠癌研究项目暂停入组前，主要精力投入在晚期乳腺癌适应症的注册审评流程及晚期非小细胞肺癌适应症的 II 期临床试验，并分别实现了阶段性成果；

（2）受 2020 年度疫情影响，医疗资源紧张，患者难以连续入院治疗，产品连续五天给药方式的弊端被进一步放大，导致受试者入组后脱落较多（未完成 2 个治疗周期达到可评估状态就脱落的受试者达到 7 例），临床试验进展不及预期，严重影响到试验的疗效评估和研究质量。

该项目目前处于“暂停入组”阶段，待疫情稳定后，发行人将结合主要研究者等专家意见，规划如何开展进一步的临床研究。

**3、主要研发项目后续研发投入的计划及明细**

（1）优替德隆注射液抗乳腺癌新药开发项目

优替德隆注射液抗乳腺癌新药开发项目相关产品已取得新药证书，正在开展上市后的真实世界研究，2022 年度及 2023 年度各年度预计分别投入约 1,500 万元研发费用，研发投入的计划及明细情况如下：

| 上市后研究拟投入明细 | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | CRO 费用 | 400 |
| 2 | SMO 费用 | 400 |
| 3 | 研究者费用 | 400 |
| 4 | 工艺改进 | 80 |
| 5 | 设备优化-工艺放大 | 100 |

| 上市后研究拟投入明细 | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 6 | 材料改进 | 200 |
| 7 | 人工费用 | 1,016 |
| 8 | 设备折旧 | 300 |
| 9 | 其他 | 100 |
| **合计** | | **2,996** |

（2）优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发项目

优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发项目已获批开展 I 期临床试验，后续研发投入的计划及明细情况如下：

| **项目** | **预计研发进展** | | | |
|---|---|---|---|---|
| 优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发项目 | **2022 年** | **2023 年** | **2024 年** | **2025 年** |
| | 临床 I 期 | 临床 I 期 | 临床 II/III 期完成，NDA 申报 | 获批上市 |
| | **预计投入（万元）** | | | |
| | **2022 年度** | **2023 年度** | **2024 年度** | **2025 年度** |
| | 300 | 300 | 3,600 | 963 |

| **临床 I 期拟投入明细** | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | 中心实验室费用 | 90 |
| 2 | SMO 费用 | 100 |
| 3 | 研究者费用 | 150 |
| 4 | 人工费用 | 15 |
| **合计** | | **355** |

| **临床 II/III 期拟投入明细** | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | CRO 费用 | 2,000 |
| 2 | SMO 费用 | 1,200 |
| 3 | 研究者费用 | 1,000 |
| 4 | 人工费用 | 180 |
| 5 | 工艺验证 | 150 |
| 6 | 中心实验室费用 | 215 |

| | | |
|---|---|---|
| **合计** | | **4,745** |
| **注册申报拟投入明细** | | |
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | 注册相关费用 | 63 |
| **合计** | | **63** |

（3）优替德隆抗肺癌新药开发项目

优替德隆抗肺癌新药开发项目已完成 II 期临床试验并已获批开展 III 期临床试验，后续研发投入的计划及明细情况如下：

| **项目名称** | **预计研发进展** | | | |
|---|---|---|---|---|
| 优替德隆抗肺癌新药开发项目 | **2022 年** | **2023 年** | **2024 年** | **2025 年** |
| | 临床 III 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期完成，NDA 申报，获批上市 |
| | **预计投入（万元）** | | | |
| | **2022 年度** | **2023 年度** | **2024 年度** | **2025 年度** |
| | 500 | 2,800 | 3,200 | 1,670 |

| **临床 III 期拟投入明细** | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | CRO 费用 | 1,750 |
| 2 | SMO 费用 | 1,050 |
| 3 | 研究者费用 | 4,800 |
| 4 | 人工费用 | 350 |
| **合计** | | **7,950** |
| **注册申报拟投入明细** | | |
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | 注册相关费用 | 220 |
| **合计** | | **220** |

（4）优替德隆抗实体瘤新药开发项目

优替德隆抗实体瘤新药开发项目正在开展 II 期临床试验，后续研发投入的计划及明细情况如下：

| 项目 | 预计研发进展 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 优替德隆抗实体瘤新药开发项目 | **2022 年** | **2023 年** | **2024 年** | **2025 年** | **2026 年** |
| | 临床 II 期 | 临床 II 期、临床 III 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期完成，NDA 申报 |
| | **预计投入（万元）** | | | | |
| | **2022 年度** | **2023 年度** | **2024 年度** | **2025 年度** | **2026 年度** |
| | 1,000 | 5,570 | 2,840 | 2,840 | 990 |

| **临床 II 期拟投入明细** | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | CRO 费用 | 1,400 |
| 2 | SMO 费用 | 838 |
| 3 | 研究者费用 | 1,000 |
| 4 | 人工费用 | 500 |
| **合计** | | **3,738** |

| **临床 III 期拟投入明细** | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | CRO 费用 | 3,000 |
| 2 | SMO 费用 | 1,492 |
| 3 | 研究者费用 | 3,960 |
| 4 | 人工费用 | 1,000 |
| **合计** | | **9,452** |

| **注册申报拟投入明细** | | |
|---|---|---|
| **序号** | **费用名称** | **拟投入金额（万元）** |
| 1 | 注册相关费用 | 50 |
| **合计** | | **50** |

（5）优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发项目（美国）

优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发项目（美国）I 期临床试验已获 FDA 批准，后续研发投入的计划及明细情况如下：

| 项目 | 预计研发进展 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 优替德隆胶囊的抗肿瘤新药开发项目（美国） | **2022 年** | **2023 年** | **2024 年** | **2025 年** |
| | 获批开展 I 期临床 | 临床 I 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期完成，获批上市 |
| | **预计投入（万元）** | | | |

| | 2022 年度 | 2023 年度 | 2024 年度 | 2025 年度 |
|---|---|---|---|---|
| | 100 | 7,400 | 7,400 | 4,100 |

| 临床 I 期拟投入明细 | | |
|---|---|---|
| 序号 | 费用名称 | 拟投入金额（万元） |
| 1 | CRO 费用 | 1,200 |
| 2 | 中心实验室费用 | 200 |
| 3 | 研究者费用 | 900 |
| 4 | 人工费用 | 200 |
| 合计 | | **2,500** |

| 临床 III 期拟投入明细 | | |
|---|---|---|
| 序号 | 费用名称 | 拟投入金额（万元） |
| 1 | CRO 费用 | 4,500 |
| 2 | 中心实验室费用 | 700 |
| 3 | 研究者费用 | 3,500 |
| 4 | 人工费用 | 600 |
| 合计 | | **9,300** |

| 注册申报拟投入明细 | | |
|---|---|---|
| 序号 | 费用名称 | 拟投入金额（万元） |
| 1 | 注册相关费用 | 200 |
| 合计 | | **200** |

（6）优替德隆注射液乳腺癌新辅助治疗项目

优替德隆注射液乳腺癌新辅助治疗项目已获批开展 III 期临床试验，后续研发投入的计划及明细情况如下：

| 项目名称 | 预计研发进展 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 优替德隆注射液乳腺癌新辅助治疗项目 | 2022 年 | 2023 年 | 2024 年 | 2025 年 | 2026 年 |
| | 临床 III 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期 | 临床 III 期主要数据完成，NDA 申报 | 获批上市，次要数据完成 |
| | 预计投入（万元） | | | | |
| | 2022 年度 | 2023 年度 | 2024 年度 | 2025 年度 | 2026 年度 |
| | 150 | 2,925 | 2,925 | 2,925 | 975 |

| 临床 III 期拟投入明细 |
|---|

| 序号 | 费用名称 | 拟投入金额（万元） |
| --- | --- | --- |
| 1 | CRO 费用 | 2,900 |
| 2 | SMO 费用 | 1,500 |
| 3 | 研究者费用 | 5,000 |
| 4 | 人工费用 | 500 |
| 合计 | | **9,900** |
| 注册申报拟投入明细 | | |
| 序号 | 费用名称 | 拟投入金额（万元） |
| 1 | 注册相关费用 | 100 |
| 合计 | | **100** |

**（四）与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性，是否存在研发费用与其他成本、费用混同的情形，研发费用的归集和会计核算的准确性**

**1、与研发相关的内部控制措施、执行情况及有效性**

发行人制定了《研发项目立项管理办法》（华昊中天字〔2016〕01 号）、《内部控制手册—研发管理流程》、《研发人员绩效考核制度》（华昊中天字〔2016〕09 号）等与研发相关的财务报表内控制度，对发行人研发项目立项、实施、研发资料保管等进行管理。具体执行情况如下：

（1）科研项目立项

研发部负责人或临床部负责人根据市场及研发预测等对药品需求的分析，提出《研发立项建议申请报告》，科学委员会进行立项审核。立项通过后研发各部门负责人或临床部负责人准备详细研究计划，经过办公系统或书面形式报首席科学官审核后，更新管线、项目汇总表，并由研发部门和临床部执行计划。如果根据项目的需要和外部监管环境的变化导致项目计划需要变更，则研发部各部门负责人编制书面的《项目计划修改报告》，通过办公系统或书面提交至首席科学官进行审批。

（2）科研项目进度管理

立项完成之后，研发部负责人通过办公系统发出《立项通知》至财务经理，财务经理在收到通知后更新财务部内部留存的研发项目汇总表。研发部负责人，及子公司负责人每月与首席科学官沟通项目研究情况，并通过办公系统或邮件提交《研究报告》至首

席科学官。首席科学官审阅各部门提交的研究进度报告，提出研发进度意见，如有异常则直接提出并将研究报告返还给研发部相关部门进行处理或修改。科研项目取得阶段性的成果时，相关部门负责人根据国家相关的标准和规范总结归纳科研资料，并抄送注册事务部，由注册事务部进行整理汇总和提取信息，为撰写相关申报文件做准备。

（3）科研项目费用管理

发行人建立了科研项目费用管理制度，对研发费用的归集与项目分摊进行管理。发行人研发项目费用管理包括材料费、人工费用、公共费用和其他费用的核算及管理。会计按照合理标准将材料费、人工费用、公共费用和和其他费用进行分摊：

材料费：员工根据研发计划或临床用药需求进行领料。员工领料时，在《领料单》上注明领料部门与所用项目并签字，交由直属领导审核签字后，会计根据领料部门及项目入账。

人工费用：根据研发计划及研发项目安排，参与研发活动的人员根据其工作内容自行记录，每月汇总工时统计表，由研发项目负责人审核。财务经理取得经审核的《工时统计表》，按工时比例将相应人员薪酬分配至研发费用、生产成本及其他费用；分摊至研发费用的人工费用，继续按填报各研发项目工时比例进行项目间的分摊，经财务副总监审核后入账。

公共费用如设备的折旧摊销及能耗费用，发行人根据实际设备使用情况或其他合理标准分摊后，经财务经理审核后入账。

其他费用：科研人员发生其他研发相关的费用，需在报销系统中发起报销申请并注明项目，并附上合同、发票、付款申请单等附件，经由直属部门负责人、首席科学官审核后，会计根据如上资料经财务经理审核后入账。

（4）科研项目成果转化和保护

完成全部实验后，根据进度管理、实验结果等情况，研发、临床、注册事务部门负责人、首席科学官开会讨论判断是否达到申请临床或生产批件的条件，由首席科学官做出最终决定。

当科研项目到达可以申请临床批件和生产批件的状态时，相关部门撰写其负责领域的符合申报要求的相关文件，注册事务部调取所有相关文件并整理汇总根据国家药监局

的要求起草相关文件和申报材料，并提交至相关部门负责人反馈修改意见和审核，由注册事务部进行注册层面审核，最终提交至首席科学官审批。注册事务部按照国家要求将纸质和电子资料提交各监管部门进行申报，申报后，注册部将所有的项目资料和批件进行归档，以便日后的保存和查阅。获得临床批件后，研发部各部门研发人员负责进行临床试验。获得生产批件后，将组织开展生产活动。

在研发项目的前期药物筛选、中期的工艺研究和质量研究、后期的临床试验中，均有可能产生专利。当研发部各部门负责人认为所获得的一些研究成果可申请专利时，由相关研发部部门负责人准备相关申请文件，提交至首席科学官审核该成果申请专利的可行性。经审批后，注册事务部联系外部的专利代理机构进行专利申报文件的修改完善工作，由专利代理机构向知识产权局进行专利的申请。

**2、是否存在研发费用与其他成本、费用混同的情形，研发费用的归集和会计核算的准确性。**

（1）发行人研发投入的归集和分摊

发行人在研究开发过程中发生的研发费用按性质主要分为以下三类：

1）直接费用，即与特定研发项目具有直接对应关系的费用，主要包括材料投入、技术服务费及临床支出等；

2）人工费用，主要包括研发相关人员的工资、奖金、社会保险、住房公积金、股份支付等人工费用；

3）其他费用，主要包括用于研发活动的仪器、设备等资产的折旧与摊销，水电气能源费，研发相关人员的差旅费、交通费、招待费、办公费等。

发行人研发投入按照主要发生的明细项目归集、分摊方式如下：

| 序号 | 明细 | 归集方法及分摊方式 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 原材料投入 | 材料投入为研发活动使用的直接材料或辅助材料。在领用材料时按项目进行归集，按实际的成本金额计入各项目的材料费用 |
| 2 | 职工薪酬 | 参与研发工作相关人员根据实际参与的研发工作上报研发工时，汇总形成研发工时分配表，经部门负责人审核后报财务部，财务部以此为基础在各研发项目间分配人工成本，归集计入各项目的人工费用 |
| 3 | 技术服务费 | 技术服务费按照实际研发的项目进行归集。当期发生的技术服务费用依据合同约定或委托机构出具的项目服务进度确认单确认 |
| 4 | 临床支出 | 临床支出按照实际进行临床试验的项目归集 |
| 5 | 折旧与摊销 | 以各部门研发活动中固定资产以及无形资产的实际使用情况为基础归集 |

| 序号 | 明细 | 归集方法及分摊方式 |
| --- | --- | --- |
| | | 折旧与摊销 |
| 6 | 租赁物业费 | 按研发部门实际使用面积为基础在各部门间分摊租金及物业费 |
| 7 | 能源费用 | 管理层根据设备的使用情况估计能源的用量将能耗费用在各部门间进行分摊 |

报告期内，研发费用在上述归集及核算方式下与其他费用或生产成本能够明确区分，相关费用与研发活动相关，并计入各具体研发项目中核算。

**二、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并发表明确意见，进一步说明：（1）对报告期内发行人的研发投入归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规的核查过程及核查结论；（2）对发行人研发相关内控制度是否健全且被有效执行的核查过程及核查结论。**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构、申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、访谈发行人管理层及关键人员，了解研发相关内部控制的设计与执行；获取发行人内部控制手册，检查立项文件、立项通知、项目进展报告等研发关键控制点资料，进行穿行测试；对于关键控制节点，选取样本进行控制有效性测试；

2、访谈发行人管理层及关键人员，了解研发人员、研发部门的界定标准，评价相关标准是否合理；对于同时从事研发和非研发活动的人员，了解其工作内容，获取其填写的工时表、工作总结、工作记录等文件，在抽样的基础上，检查工时表是否经审核签字，访谈管理层及关键人员，了解发行人的研发工作的进度、分配和安排，检查员工填报工时与其工作内容是否合理匹配；

3、获取发行人花名册，检查研发人员数量是否准确；获取职工薪酬明细表，执行分析程序包括计算平均薪酬、检查应付职工薪酬与计入成本费用的职工薪酬及支付现金项目的勾稽关系；

4、获取研发费用明细账，将其核对至总账；抽样检查明细账中费用的支持性文件，如合同、发票、付款单据等以验证研发费用的发生是否真实，是否与账面记录一致；

5、取得发行人主要研发项目预算明细，访谈发行人临床部门负责人，了解整体预

算与报告期内累计投入存在差异的原因，研发投入与研发进展是否相匹配，了解“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目暂停入组的原因及后续研发计划；

6、检查研发费用的归集范围，查看明细账及发票、合同等，复核交易实质与计入研发费用的明细分类是否一致、是否应计入研发费用、是否与相关研发活动切实相关；

7、取得资产折旧明细、水电气能耗明细与主要产研共线设备工时，检查设备运行记录，对分摊至研发费用中的折旧与摊销、水电气能耗复核其分配计算的准确性；获取职工薪酬明细、股权激励明细及工时表，复核其分配计算的准确性。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

1、于 2022 年 6 月 30 日发行人已建立起与研发相关的健全的财务报表内控制度且得到有效执行，包括建立研发项目的跟踪管理流程，有效监控、记录各研发项目的进展情况，并合理评估技术上的可行性；建立与研发项目相对应的人财物管理机制；建立研发支出审批程序，明确研发支出开支范围和标准，并得到有效执行。

2、报告期内研发人员、研发部门的相关界定标准合理；存在同时从事研发和非研活动的人员的人工成本按工时表记录在各费用间的分摊，分摊标准合理。

3、报告期内研发人员平均薪酬的变动具有合理性；应付职工项目、支付给职工以及为职工支付的现金项目相匹配。

4、发行人主要研发项目整体预算与报告期内累计投入存在较大差异具有合理性，研发投入与研发进展具有匹配性。“优替德隆抗结直肠癌新药开发”项目暂停入组主要系研发策略倾向于研发进展较快的其他项目以及疫情期间入组脱落数较多导致。

5、报告期内发行人的研发投入归集准确，数据来源可被验证，不存在研发费用与其他成本、费用混同的情形，会计核算符合《企业会计准则》的要求。

**问题 13. 关于期间费用**

**根据招股说明书和保荐工作报告，1）公司销售费用主要包括股份支付、职工薪酬和市场推广费等；2）报告期各期销售人员平均薪酬分别为 25.85 万元、25.64 万元和 20.07 万元，低于同行业可比公司平均水平；3）报告期各期市场推广费分别为 384.30 万元、3.45 万元和 2,781.02 万元；4）报告期各期管理费用中专业服务费分别为 676.87 万元、593.53 万元和 916.97 万元，主要包括向上海沛洲商务咨询事务所（以下简称“上海沛洲”）支付顾问服务费用、聘请专业机构协助完成国家科技项目验收、高新技术企业认证以及 IPO 相关审计等费用。根据公开信息，上海沛洲商务咨询事务所成立于 2019 年，为个人独资企业，注册资本 10 万元。**

**请发行人说明：（1）销售人员承担的具体工作内容、薪酬的金额分布，销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平、2021 年优替德隆上市当年薪酬下降的原因及合理性；（2）市场推广费的具体明细、对应推广活动和具体支付对象，是否包括向第三方支付的推广费，是否存在向客户或其关键经办人员直接或变相商业贿赂情况；（3）报告期各期管理费用中专业服务费的具体明细及支付对象；（4）上海沛洲的基本情况、与发行人及主要人员是否存在关联关系，向其支付顾问服务费用的定价依据，是否基于真实的商业背景，是否存在利益输送或其他利益安排。**

**请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并对发行人与上海沛洲合作的真实性、定价的公允性、是否存在利益输送或其他利益安排发表明确意见。**

**回复：**

一、请发行人说明

（一）销售人员承担的具体工作内容、薪酬的金额分布，销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平、2021 年优替德隆上市当年薪酬下降的原因及合理性

**1、销售人员承担的具体工作内容**

根据公司岗位职责，公司销售人员主要承担工作包括根据公司的目标、财务预算要求，完成公司的销售指标与增长目标；组织、协调、参与公司产品的市场学术推广活动；负责收集市场竞争、产品相关的各类信息，并将信息及时反馈给公司等。此外，2019 年度、2020 年度，公司部分销售人员亦承担优替德隆治疗晚期乳腺癌 III 期临床试验涉

及与 CRA 沟通、关闭临床研究中心、协助寻找患者随访等相关辅助临床工作。

**2、销售人员薪酬的金额分布，销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平、2021 年优替德隆上市当年薪酬下降的原因及合理性**

发行人报告期各期销售人员薪酬的金额分布情况（以下薪酬与平均薪酬均未包括股份支付）如下：

单位：元、人

| 月平均薪酬范围 | 2022 年 1-6 月 | | 2021 年度 | | 2020 年度 | | 2019 年度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 人数 | 占比 | 人数 | 占比 | 人数 | 占比 | 人数 | 占比 |
| 0-10,000 | 41 | 30.37% | 48 | 32.43% | 7 | 11.67% | 10 | 16.67% |
| 10,001-20,000 | 68 | 50.37% | 68 | 45.95% | 32 | 53.33% | 29 | 48.33% |
| 20,001-30,000 | 17 | 12.59% | 21 | 14.19% | 13 | 21.67% | 14 | 23.33% |
| 30,001 以上 | 9 | 6.67% | 11 | 7.43% | 8 | 13.33% | 7 | 11.67% |
| **合计** | **135** | **100.00%** | **148** | **100.00%** | **60** | **100.00%** | **60** | **100.00%** |

发行人于 2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月销售人员月平均薪酬在 1 万元以上的销售人员数量占比为 83.33%、88.34%、67.57%及 69.63%，2021 年度月平均薪酬 1 万元以上销售人员数量占比较低主要原因系公司于 2021 年度新招聘大量销售经理及以下级别销售人员，使得高薪酬销售人员数量占比降低。

2019 度、2020 年度及 2021 年度，发行人销售人员平均薪酬与同行业可比公司对比情况如下：

单位：万元

| 名称 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|
| 艾力斯 | 35.56 | 17.54 | - |
| 上海谊众 | 6.42 | - | - |
| 泽璟制药 | 44.36 | 48.33 | 76.43 |
| 微芯生物 | 31.07 | 26.56 | 30.41 |
| 贝达药业 | 32.16 | 29.27 | 29.04 |
| **平均值** | **29.92** | **30.42** | **45.29** |
| **发行人** | **20.07** | **25.64** | **25.85** |

注 1：同行业可比公司销售人员平均薪酬系根据当期销售费用中职工薪酬/当期末销售人员人数测算得出，上海谊众 2019-2020 年度以及艾力斯 2019 年度销售费用为 0 万元

注 2：发行人销售人员平均薪酬系当期销售人员薪酬总额除以根据当期销售人员在职月份加权测算的人员数量所得

发行人销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平的原因主要系：（1）2019年、2020 年公司产品尚未上市销售，主要开展销售前期准备工作，无与销售业绩相关绩效工资；（2）2021 年度，发行人产品上市销售并同时补充大量销售人员开展销售工作，新增人员大部分系月平均薪酬一万元及以下员工，从而降低了公司销售人员整体平均薪酬。

综上因素，报告期内发行人销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平、2021年优替德隆上市当年薪酬下降具有合理性。

**（二）市场推广费的具体明细、对应推广活动和具体支付对象，是否包括向第三方支付的推广费，是否存在向客户或其关键经办人员直接或变相商业贿赂情况**

**1、市场推广费的具体明细、对应推广活动**

（1）市场推广费的具体明细

发行人报告期内销售费用中市场推广费主要系销售人员举办或参与市场推广会议发生的费用，具体构成情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|
| 会议费 | 391.44 | 1,696.63 | 3.45 注 1 | 105.11 |
| 赞助费 | 57.07 | 394.14 | - | 114.97 |
| 讲课费 | 167.03 | 507.67 | - | 138.28 |
| 场地租赁费 | 3.16 | 22.28 | - | - |
| 业务宣传费 | 36.97 | 152.94 | - | 25.93 |
| 其他 | 1.40 | 7.36 | - | |
| 供应商推广费 | 114.64 | - | - | - |
| **合计** | **771.71** | **2,781.02** | **3.45** | **384.30** |

注 1：2020 年度受疫情影响，发行人未大规模举办市场推广活动

报告期内，发行人开展的市场推广会议主要包括科室会、院内会、城市会、区域会、全国会等，各类别会议具体定义情况如下：

| 类型 | 定义 |
| --- | --- |
| 科室会 | 科室会是指支持来自同一科室的医疗卫生专业人士，就科学、医学或者教育问题进行讨论。 |
| 院内会 | 院内会是指支持来自同一医院不同科室的参与者，就科学、医学或者教育问题进行讨论。 |
| 城市会 | 城市会是指支持来自同一省份的参与者，在一个合适的租用的场地（如酒店会议室）或在免租金的医院、研究机构或合适的华昊中天会议场地（公司会议室），就科学、医学或者教育问题进行讨论。 |
| 区域会 | 区域会是指支持来自同一销售大区不同省份的参与者，在一个合适的租用场地（如酒店会议室），或在免租金的医院、研究机构或华昊中天会议场地（公司会议室），就科学、医学或者教育问题进行讨论 |
| 全国会 | 全国会是指支持来自全国不同销售大区的参与者，在一个合适的租用场地（如酒店会议室），或在免租金的医院、研究机构或华昊中天会议场地（公司会议室），就科学、医学或者教育问题进行讨论 |
| 第三方会议 | 指由第三方发起并所有的国内或国际正式学术会议。包括学术组织或社团召集医疗卫生专业人士分享最新的医学信息 |
| 内部会 | 公司销售人员内部会议 |

发行人举办科室会、院内会主要就发行人产品临床应用范围、临床进度情况以及治疗效果进行交流讨论；城市会、区域会、全国会规模较大主要是宣传发行人产品，分享产品临床进度、临床研究成果以及临床病例情况。

对于发行人自办活动和会议，会议费项下包含发行人为参会者提供用餐以及承担外院讲者的本地交通费（如租车服务）或外地讲者的住宿和交通费（如机票、火车票、汽车票和租车服务）、会务公司提供会务服务等相关费用。对于发行人员工参加的非发行人举办的活动和会议，会议费项下包含参会人员的差旅、用餐、住宿和注册费等费用。

赞助费系发行人以赞助/资助资金的形式支持非发行人组织的特定活动和会议（至少市级以上规模），用于支持医疗卫生相关的教育、信息交流、研究和支持患者的活动。赞助/资助对象为医疗卫生组织（如协会、基金会、社团、机构、实验室、医院和大学）或其他非营利或学术性医疗相关实体。

讲课费系发行人自办活动和会议聘用讲课者并支付讲课费产生的费用。场地租赁费系公司为自办的活动和会议而支付的场地费用。业务宣传费系宣传资料、推广视频制作、线上栏目支出、微信推广等相关支出。

（2）市场推广费对应推广活动

发行人报告期各期参与的各类会议费用、场次、场均人数、场均费用情况如下表所

示：

| 年度 | 项目 | 金额（万元） | 场次（次） | 场均人数（人） | 场均费用（万元） |
|---|---|---|---|---|---|
| 2019 年度 | 城市会 | 164.18 | 92 | 132.36 | 1.78 |
| | 科室会 | 47.06 | 133 | 12.25 | 0.35 |
| | 内部会 | 17.87 | 5 | 22.00 | 3.57 |
| | 区域会 | 6.94 | 4 | 46.75 | 1.73 |
| | 院内会 | 4.69 | 12 | 35.42 | 0.39 |
| | 第三方会议 | 117.62 | 17 | - | 6.92 |
| **小计** | | **358.36** | **263.00** | **-** | **1.36** |
| 2020 年度 | 城市会 | 2.16 | 1 | 10 | 2.16 |
| | 科室会 | 1.30 | 2 | 5 | 0.65 |
| **小计** | | **3.45** | **3** | **-** | **1.15** |
| 2021 年度 | 城市会 | 884.02 | 290 | 43.98 | 3.05 |
| | 科室会 | 340.76 | 942 | 13.93 | 0.36 |
| | 内部会 | 35.06 | 26 | 14.15 | 1.35 |
| | 区域会 | 419.24 | 129 | 45.82 | 3.25 |
| | 院内会 | 351.28 | 702 | 16.02 | 0.50 |
| | 全国会 | 15.41 | 5 | 82.20 | 3.08 |
| | 第三方会议 | 582.31 | 75 | - | 7.76 |
| **小计** | | **2,628.08** | **2,169.00** | **-** | **1.21** |
| 2022 年 1-6 月 | 城市会 | 222.29 | 71.00 | 43.39 | 3.13 |
| | 科室会 | 51.41 | 175.00 | 12.49 | 0.29 |
| | 内部会 | 0.27 | 3.00 | 6.00 | 0.09 |
| | 区域会 | 153.75 | 73.00 | 43.96 | 2.11 |
| | 院内会 | 68.49 | 138.00 | 17.60 | 0.50 |
| | 全国会 | 55.28 | 26.00 | 70.50 | 2.13 |
| | 第三方会议 | 68.61 | 10.00 | - | 6.86 |
| **小计** | | **620.10** | **496.00** | **-** | **1.25** |

注：因第三方会议系发行人作为参与方参与的相关会议，非发行人自办，因此发行人未能获知相关会议参与人数情况

**2、市场推广费具体支付对象，是否包括向第三方支付的推广费，是否存在向客户或其关键经办人员直接或变相商业贿赂情况**

报告期内，公司市场推广费项下各明细科目对应支付对象、支付方式情况如下：

| 项目 | 支付对象 | 费用支付方式 |
| --- | --- | --- |
| 会议费 | 酒店、会务公司、行业协会等 | 银行转账或员工报销 |
| 赞助费 | 行业协会或会议举办方 | 银行转账 |
| 讲课费 | 讲课专家 | 银行转账或员工报销 |
| 场地租赁费 | 酒店 | 银行转账或员工报销 |
| 业务宣传费 | 策划公司 | 银行转账 |
| 供应商推广费 | 推广服务商 | 银行转账 |

发行人 2019 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月存在向第三方支付推广费的情形，上述各期市场推广费主要支付对象相关基本情况如下：

| 期间 | 名称 | 金额（万元） | 占当期市场推广费比例 |
| --- | --- | --- | --- |
| 2022 年 1-6 月 | 海南汇智税通管理咨询有限公司 | 184.46 | 23.90% |
| | 四川瑞斯慧通会议服务有限公司 | 90.88 | 11.78% |
| | 烟台绿叶药品贸易有限公司 | 114.64 | 14.85% |
| | 成都瑞思会议服务有限公司 | 63.62 | 8.24% |
| | 国一创想（北京）健康科技有限公司 | 36.20 | 4.69% |
| | 上海优诺思德健康管理有限公司 | 16.93 | 2.19% |
| | 云南鼎宴文化传播有限公司 | 15.14 | 1.96% |
| | 北京美赞广告有限公司 | 14.68 | 1.90% |
| | 北京穗诚科技有限公司 | 12.77 | 1.65% |
| | 河南省癌症基金会 | 9.90 | 1.28% |
| | **合计** | **559.22** | **72.47%** |
| 2021 年度 | 海南汇智税通管理咨询有限公司 | 217.96 | 7.84% |
| | 四川瑞斯慧通会议服务有限公司 | 165.83 | 5.96% |
| | 成都瑞思会议服务有限公司 | 114.75 | 4.13% |
| | 北京枢尔咨询有限公司 | 77.28 | 2.78% |
| | 北京慧达壹生科技有限公司 | 61.52 | 2.21% |
| | 上海释宣商务咨询有限公司 | 57.97 | 2.08% |

| 期间 | 名称 | 金额（万元） | 占当期市场推广费比例 |
| --- | --- | --- | --- |
| 2022 年 1-6 月 | 海南汇智税通管理咨询有限公司 | 184.46 | 23.90% |
| | 四川瑞斯慧通会议服务有限公司 | 90.88 | 11.78% |
| | 烟台绿叶药品贸易有限公司 | 114.64 | 14.85% |
| | 成都瑞思会议服务有限公司 | 63.62 | 8.24% |
| | 国一创想（北京）健康科技有限公司 | 36.20 | 4.69% |
| | 上海优诺思德健康管理有限公司 | 16.93 | 2.19% |
| | 云南鼎宴文化传播有限公司 | 15.14 | 1.96% |
| | 北京美赞广告有限公司 | 14.68 | 1.90% |
| | 北京穗诚科技有限公司 | 12.77 | 1.65% |
| | 河南省癌症基金会 | 9.90 | 1.28% |
| | **合计** | **559.22** | **72.47%** |
| | 国一创想（北京）健康科技有限公司 | 45.28 | 1.63% |
| | 上海翎恒公关策划有限公司 | 43.64 | 1.57% |
| | 北京乳腺病防治学会 | 42.92 | 1.54% |
| | 浙江省抗癌协会 | 35.85 | 1.29% |
| | **合计** | **863.00** | **31.02%** |
| 2019 年度 | 北京枢尔咨询有限公司 | 28.64 | 7.45% |
| | 北京大世国际公关广告有限公司 | 28.69 | 7.46% |
| | 杭州一得品牌设计有限公司 | 10.38 | 2.70% |
| | 广东省中医药学会 | 10.00 | 2.60% |
| | 北京紫宇天河文化发展中心 | 9.71 | 2.53% |
| | 广州优创会议服务有限公司 | 9.43 | 2.45% |
| | 哈尔滨风景会议股务有限公司 | 9.43 | 2.45% |
| | 北京艾维启科贸有限公司 | 9.43 | 2.45% |
| | 复易会展策划（上海）有限公司 | 9.43 | 2.45% |
| | 江苏省肿瘤防治研究所 | 6.00 | 1.56% |
| | **合计** | **131.14** | **34.13%** |

报告期内，上述主体与发行人之间不存在关联关系或其他利益安排，发行人不存在向客户或其关键经办人员直接或变相商业贿赂情况。

发行人已建立《员工手册》、《反舞弊制度》、《费用报销管理制度》等一系列内

控制度对商业贿赂行为进行约束，确保市场推广活动合规进行。根据《反舞弊制度》，公司对员工进行反舞弊政策和程序及有关措施的宣讲培训，鼓励员工在日常工作和经营业务中遵纪守法和从事遵守诚信道德的行为，帮助员工正确处理工作中发生的利益冲突、不当利益诱惑，并将反舞弊工作制度以适当形式广泛告知与公司直接或间接发生业务关系的利益相关方，向其传递公司反舞弊工作的相关信息及要求，同时鼓励员工针对不道德行为和非诚信行为进行实名或匿名举报，并对提供有价值举报线索的人员进行一定奖励。对证实有舞弊行为的员工，公司根据舞弊情节轻重、认错和悔改态度、给公司造成损失的大小等因素综合考虑，可按情况给与戒勉谈话、通报批评、记过、降职、开除等措施；行为触犯法律的，交由行政机关或司法机关依法处理。

根据《员工手册》及《费用报销管理制度》相关规定，所有活动和会议的组织和参与应事先完成线上申请，科室会由销售经理批准，超过 3,000 元限额由总监批准，院内会由总监批准，超过 5 万元限额由总经理批准，其他会议由总经理批准。对于差旅、招待及会议活动费用均有专项规定，且设置道德合规人员，对员工报销进行抽样检查以调查员工是否存在收受贿赂情况。报告期内发行人不存在因商业贿赂行为而被立案调查及行政、刑事处罚的情形。

**（三）报告期各期管理费用中专业服务费的具体明细及支付对象**

发行人报告期内管理费用中专业服务费主要包括 IPO 费用、审计评估费、咨询服务费等费用，主要情况如下：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|
| 审计评估费 | 7.03 | 247.10 | 67.41 | 5.44 |
| 咨询服务费 | 161.24 | 215.11 | 379.24 | 670.02 |
| IPO 费用 | 318.70 | 431.03 | 92.01 | - |
| 诉讼费 | 20.75 | 18.68 | 42.58 | - |
| 代理服务费 | 79.40 | 5.04 | 12.29 | 1.42 |
| **合计** | **587.12** | **916.97** | **593.53** | **676.87** |

报告期内，公司市场专业服务费项下各明细科目对应主要支付对象、相关费用支付方式情况如下：

| 项目 | 主要支付对象 | 费用支付方式 |
| --- | --- | --- |
| 审计评估费 | 会计师事务所、评估事务所、税务师事务所 | 银行转账 |
| 咨询服务费 | 融资服务机构、律师事务所、咨询服务类公司 | 银行转账 |
| IPO 费用 | 律师事务所、会计师事务所、证券公司、行业顾问 | 银行转账 |
| 诉讼费 | 律师事务所、法院 | 银行转账 |
| 代理服务费 | 代理记账公司、安保服务公司、人力资源公司 | 银行转账 |

报告期各期，发行人管理费用中专业服务费主要支付对象相关基本情况如下：

| 期间 | 名称 | 金额（万元） | 占当期专业服务费比例 |
| --- | --- | --- | --- |
| 2022 年 1-6 月 | 毕马威华振会计师事务所(特殊普通合伙) | 107.56 | 18.32% |
| | 徐州洞知网络科技服务中心 | 100.00 | 17.03% |
| | 中国国际金融股份有限公司 | 94.34 | 16.07% |
| | 米高浦志（上海）人才服务有限公司 | 75.93 | 12.93% |
| | 北京德恒律师事务所 | 51.32 | 8.74% |
| | **合计** | **429.15** | **73.09%** |
| 2021 年度 | 毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙） | 246.87 | 26.92% |
| | 徐州洞知网络科技服务中心 | 110.00 | 12.00% |
| | 北京东方润邦科技有限责任公司 | 100.00 | 10.91% |
| | 北京科海青石咨询有限责任公司 | 100.00 | 10.91% |
| | 中国国际金融股份有限公司 | 94.34 | 10.29% |
| | **合计** | **651.21** | **71.02%** |
| 2020 年度 | 上海沛洲商务咨询事务所 | 280.00 | 47.18% |
| | 北京德恒律师事务所 | 57.74 | 9.73% |
| | 毕马威华振会计师事务所（特殊普通合伙） | 54.69 | 9.21% |
| | 北京市汉坤律师事务所 | 35.00 | 5.90% |
| | 中融安保集团有限责任公司 | 31.91 | 5.38% |
| | **合计** | **459.33** | **77.39%** |
| 2019 年度 | 上海沛洲商务咨询事务所 | 500.00 | 73.87% |
| | 上海霖坝生物科技服务中心 | 100.00 | 14.77% |
| | 中融安保集团有限责任公司 | 26.95 | 3.98% |
| | 北京科海青石咨询有限责任公司 | 20.39 | 3.01% |
| | 四川中一律师事务所 | 9.43 | 1.39% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | **合计** | **656.77** | **97.03%** |

注：米高浦志（上海）人才服务有限公司对应采购额包含发行人向其本公司采购金额以及发行人向其分公司米高蒲志（上海）人才服务有限公司深圳分公司采购金额

**（四）上海沛洲的基本情况、与发行人及主要人员是否存在关联关系，向其支付顾问服务费用的定价依据，是否基于真实的商业背景，是否存在利益输送或其他利益安排**

上海沛洲基本情况如下表所示：

| 公司名称 | 实际控制人 | 出资额 | 成立日期 | 经营范围 | 与发行人及其主要人员是否存在关联关系 |
|---|---|---|---|---|---|
| 上海沛洲商务咨询事务所 | 范琛 | 10 万元 | 2019 年 2 月 | 商务咨询，财务咨询，企业管理咨询，法律咨询，人才咨询，营养健康咨询服务，旅游咨询，市场信息咨询与调查（不得从事社会调查、社会调研、民意调查、民意测验），市场营销策划，文化艺术交流与策划，公关活动策划，电脑图文设计，计算机软件开发，会务服务，展览展示服务，广告设计、制作、代理、发布，电子商务（不得从事增值电信、金融业务），从事生物、医疗、环保、信息、计算机科技领域内的技术开发、技术转让、技术咨询、技术服务。【依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动】 | 否 |

根据发行人与上海沛洲签订的相关服务协议，报告期内，上海沛洲向发行人提供 D 轮、E 轮融资顾问服务，主要内容为修改商业计划书（包括投资方案谈判与协议的修改）与估值指定相关服务。根据其与发行人签订的服务协议，其投资顾问费系按照融资总金额的一定费率计算，费率按照估值情况分档。经上海沛洲确认，其收费标准符合行业惯例，双方合作系基于真实商业背景，不存在利益输送或其他利益安排。发行人已针对上海沛洲履行尽职调查、市场比价以及内部审批程序，考虑到其在协助发行人寻找投资人等方面存在一定优势，且服务定价符合行业平均水平，因此选择其作为发行人 D 轮、E 轮融资服务供应商。报告期内发行人与上海沛洲的合作系基于真实商业背景，不存在利

益输送或其他利益安排。

**二、请保荐机构、申报会计师对上述事项进行核查并对发行人与上海沛洲合作的真实性、定价的公允性、是否存在利益输送或其他利益安排发表明确意见。**

**（一）核查程序**

就上述事项，保荐机构及申报会计师履行了以下主要核查程序：

1、向销售部门负责人了解其部门人员主要从事的具体工作情况以及销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平、药品上市当年销售人员平均薪酬下降的原因，并取得销售部门人员报告期各期薪酬统计表；

2、向发行人销售部门负责人了解发行人市场推广活动的开展情况及内部控制措施；

3、查阅发行人《员工手册》、《反舞弊制度》、《费用报销管理制度》等内控管理制度，了解发行人与市场推广活动相关的内部控制程序，并执行内控核查程序；

4、获取发行人报告期各期市场推广费具体明细及会议台账，检查会议活动的现场照片、签到表等支持性材料判断费用是否真实发生；

5、核查发行人报告期内资金流水、销售负责人的资金流水；

6、登录企查查查询报告期各期发行人市场推广服务商工商信息，核查服务商及其董事、监事、高级管理人员是否与发行人存在关联关系，是否存在经营违法违规的情形；

7、通过国家企业信用信息公示系统、中国裁判文书网等公开网站检索报告期各期发行人及市场推广服务商是否存在因商业贿赂而被立案调查及行政处罚的情形；

8、核查税务部门向发行人及其子公司出具的合规证明；

9、对发行人报告期各期市场推广费相关凭证进行抽查，覆盖 2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月市场推广费比例为 71.35%、62.46%、43.46%及 50.35%；

10、对发行人报告期各期主要市场推广服务商实施函证程序，经函证确认的市场推广费金额占 2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月市场推广费比例分别为 14.92%、0%、30.11%及 72.41%；占 2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月向第三方推广服务商采购金额比例为 33.99%、0%、52.71%及 88.93%；

11、访谈发行人报告期各期主要市场推广服务商，了解推广服务合作背景、服务内

容、结算价款、服务的合规性以及与发行人是否存在关联关系情况等，访谈服务商覆盖金额占2019年度、2020年度、2021年度及2022年1-6月市场推广费比例分别为14.92%、0%、30.65%及25.60%；占2019年度、2020年度、2021年度及2022年1-6月向第三方推广服务商采购金额比例分别为33.99%、0%、53.67%及31.45%；

12、取得发行人报告期各期管理费用专业服务费具体明细；

13、对发行人报告期各期专业服务费相关凭证进行抽查，覆盖2019年度、2020年度、2021年度及2022年1-6月专业服务费比例为96.09%、89.91%、79.78%及90.78%；

14、对发行人报告期各期除保荐机构、发行人律师和申报会计师外的主要专业服务费提供商实施函证程序，经函证确认的专业服务费金额占2019年度、2020年度、2021年度及2022年1-6月专业服务费比例分别为95.64%、54.71%、43.08%及33.11%；

15、访谈发行人报告期各期除保荐机构、发行人律师和申报会计师外的主要专业服务费提供商，了解推广服务合作背景、服务内容、结算价款、服务的合规性以及与发行人是否存在关联关系情况等，访谈专业服务费提供商覆盖金额占2019年度、2020年度、2021年度及2022年1-6月专业服务费比例分别为95.84%、60.89%、37.97%及33.11%；

16、通过天眼查和其他信息了解上海沛洲的背景信息，取得发行人与上海沛洲签订的服务协议，访谈上海沛洲了解其与发行人合作背景、服务内容、定价依据、结算价款以及与发行人是否存在关联关系情况等，以及其向其他客户提供服务情况并确认其与发行人之间的定价情况是否与其他客户存在显著差异；

17、核查发行人及其实际控制人、关键管理人员报告期内资金流水，检查其是否与上海沛洲及其控制人是否存在资金往来。

**（二）核查意见**

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、报告期内发行人销售人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平、2021年优替德隆上市当年薪酬下降具有合理性。

2、报告期内，发行人存在向第三方支付推广费的情形。报告期内发行人不存在向客户或其关键经办人员直接或变相商业贿赂情况。

3、发行人与上海沛洲合作系基于真实商业背景，具有真实性，定价公允，不存在利益输送或其他利益安排。

**问题 14. 关于尚未盈利**

**根据招股说明书，发行人尚未盈利，报告期各期归母净利润分别为-5,592.06 万元、-6,525.00 万元及-27,814.22 万元，未来一段时间内预期将存在持续亏损。**

**请发行人按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》第 2 条要求，充分披露最近一期存在累计未弥补亏损的原因分析、影响分析和趋势分析，并结合药品销售情况、在研管线研发进度、各项费用的支出规划等，披露达到盈亏平衡状态时主要经营要素需要达到的水平。**

**回复：**

发行人已于招股说明书“第八节 财务会计信息与管理层分析”之“十六、未来可实现盈利情况”中对上述事项进行补充披露如下：

**“（一）最近一期存在累计未弥补亏损的原因分析**

**2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-5,592.06 万元、-6,525.00 万元、-27,814.22 万元及-5,077.01 万元，扣除非经常性损益后归属于母公司普通股股东的净利润分别为-7,075.70 万元、-7,038.91 万元、-29,862.57 万元及-4,997.54 万元，截至 2022 年 6 月 30 日，公司累计未分配利润金额为-42,895.71 万元。**

**生物医药研发行业系技术密集型和资本密集型行业，对研发能力和资本实力等要求较高。公司成立以来，主要处于产品研发和商业化初期业务拓展阶段。为满足公司发展需求，持续推进核心技术的研发、新药项目的研发工作以及已上市药品的市场拓展，不断追加研发及市场投入，因此在研发及商业化初期阶段，产销规模相对有限的情况下，公司仍处于亏损状态，符合行业特点。**

**报告期各期，构成公司经营亏损主要项目如下表列示：**

**单位：万元**

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|
| 股份支付费用 | 3,271.67 | 24,062.47 | 1,817.17 | 178.35 |
| 除股份支付外的其他费用： | | | | |
| 研发费用 | 1,682.72 | 4,002.85 | 3,078.00 | 3,156.74 |
| 销售费用 | 2,266.73 | 5,808.15 | 1,003.78 | 2,179.36 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 管理费用 | 1,649.76 | 2,432.09 | 1,593.63 | 1,498.98 |
| 合计 | 8,870.88 | 36,305.56 | 7,492.58 | 7,013.43 |

如上表列示，公司报告期各期股份支付费用、研发费用、销售费用及管理费用对公司盈利情况影响较大。

股份支付费用主要系报告期内公司向关键管理人员、技术团队、销售团队实施股权激励计划所致。

研发费用主要系开展在研项目临床前研究及临床研究以及已获批上市项目上市后研究所涉人工费用、技术服务费、临床支出等，报告期各期研发投入不存在较大变动。

销售费用主要系开展产品市场推广活动所涉人工费用、市场推广费、业务招待费等，因公司产品于 2021 年 3 月获批上市，公司于 2021 年度开始销售费用大幅提升。

管理费用主要系公司支付给管理人员的薪酬及支付给第三方融资机构费用、IPO 相关审计等费用。

同时因产品商业化初期公司报告期内营业收入较低，2019 年度、2020 年度未实现营业收入，公司仍处于亏损状态。

综上，公司尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损系经常性因素导致，符合生物医药领域研发型企业的特征。

（二）最近一期存在累计未弥补亏损的影响

1、现金流方面

报告期各期，公司现金流量概括如下：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
|---|---|---|---|---|
| 营业收入 | 1,849.38 | 7,106.40 | - | - |
| 净利润 | -5,077.01 | -27,814.22 | -6,525.00 | -5,592.06 |
| 经营活动产生的现金流量净额 | -1,784.92 | -7,877.28 | -5,914.06 | -5,556.90 |
| 投资活动产生的现金流量净额 | -305.17 | 12,844.26 | -42,057.54 | 5,543.60 |
| 筹资活动产生的现金流量净额 | 405.43 | -80.58 | 70,217.96 | - |
| 汇率变动对现金的影响额 | 1,114.51 | -489.94 | -179.07 | - |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 现金及现金等价物净增加额 | -570.14 | 4,396.45 | 22,067.29 | -13.30 |
| 年初现金及现金等价物余额 | 26,841.53 | 22,445.09 | 377.80 | 391.10 |
| 期末现金及现金等价物余额 | 26,271.39 | 26,841.53 | 22,445.09 | 377.80 |

2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月，公司经营活动产生的现金流量净额分别为-5,556.90 万元、-5,914.06 万元、-7,877.28 万元及-1,784.92 万元。报告期内公司产品主要处于研发阶段，带来的产销收入较小，且随着公司业务规模的扩大，人员工资、费用等固定支出增加，使得经营活动产生的现金流量金额为负。其中，2021 年经营活动现金流流出净额较 2020 年增长 1,963.22 万元，主要系随着核心产品优替德隆注射液于 2021 年 3 月获批上市，公司频繁进行推广活动引起市场推广服务费支出大幅增长所致。

报告期各期末现金及现金等价物合计余额分别为 377.80 万元、22,445.09 万元、26,841.53 万元及 26,271.39 万元，公司可支配的货币资金余额较高。

未来，随着公司销售收入和盈利能力的逐步提升，公司具备可持续的经营性现金流入的能力。公司目前尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损不会对公司现金流产生重大不利影响。

2、业务拓展方面

公司拥有完整的研发平台和研发体系，坚持自主创新，通过持续的研发投入形成核心技术。公司目前拥有多个已进入临床试验阶段的产品管线，且已于 2021 年 3 月取得优替德隆注射液药品注册证书并开始上市销售，自 2021 年 3 月获批上市至 2022 年 6 月末，实现销售收入 8,955.78 万元。

报告期内，公司组建了学术推广团队，具备丰富的乳腺癌领域药品销售经验，在优替德隆注射液宣传及临床教育方面提供专业、科学的学术推广方案。该团队具有强大的统一行动和团队协作能力，与主要客户建立和维护了良好的战略合作关系，且正在积极开发新客户资源。此外，公司仍处在商业化初期，商业化经验仍需积累，因此，在部分区域，公司通过与第三方推广服务商合作的模式开展销售活动。公司目前尚未盈利未对业务拓展产生不利影响。

3、人才吸引和团队稳定性方面

由于业务发展需要，公司不断对经营管理团队进行扩充和调整，核心成员基本保持稳定。公司为员工打造了可持续发展的事业平台，截至 2022 年 6 月 30 日，公司已搭建了员工持股平台珠海华锦、珠海华欣和珠海华蓉。此外，为了进一步建立、健全公司长效激励机制，吸引和留住优秀人才，充分调动公司员工积极性，有效地将股东利益、公司利益和核心团队个人利益结合在一起，使各方共同关注公司的长远发展，公司按照收益与贡献对等原则，制定了员工期权激励计划，保障了团队的稳定性和对人才的吸引。

因此，公司目前尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损不会对公司人才吸引及团队稳定性产生重大不利影响。

4、研发投入和战略性投入方面

公司自成立以来，始终非常重视研发工作，将研发作为公司保持核心竞争力的重要保证。因此，研发投入是公司根本性的战略性投入。未来，公司将持续加大研发投资力度，不断引进和吸纳优秀人才加强公司研发力量，以提升公司的市场竞争力，巩固市场地位。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司的研发投入分别为 3,297.80 万元、3,739.22 万元及 9,305.68 万元，最近三年投入金额逐年增长，公司尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损未对研发投入产生不利影响。

5、生产经营可持续性方面

公司累计未分配利润与报告期内盈利水平变动相匹配，具体如下：

单位：万元

| 项目 | 2022 年 1-6 月 | 2021 年度 | 2020 年度 | 2019 年度 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 本年（期）归属于母公司所有者的净利润 | -5,077.01 | -27,814.22 | -6,525.00 | -5,592.06 |
| 加：年初累计未分配利润余额 | -37,818.69 | -25,363.44 | -18,838.44 | -13,609.68 |
| 加：适用新租赁准则的影响金额 | - | 8.86 | - | - |
| 加：适用新金融工具准则的影响金额 | - | - | - | 363.29 |
| 减：整体变更设立股份公司净资产折股减少 | - | 15,350.10 | - | - |
| 期末累计未分配利润余额 | -42,895.71 | -37,818.69 | -25,363.44 | -18,838.44 |

虽然报告期内公司净利润持续为负、报告期期末存在未弥补亏损，但未对公司可

持续发展造成不利影响。公司未来具有良好的成长环境，具体分析如下：

第一，国家产业政策大力扶持。生物医药行业关系国计民生、居民生命健康，是维持社会稳定和促进经济发展的新兴战略性行业。中国近年来陆续颁布了多项支持并鼓励创新药物研发的产业政策，从制度、财政、税收、技术、审批和人才等多方面为生物医药企业提供支持，助力创新药物市场取得进一步发展。作为一家专注于肿瘤治疗领域的微生物创新药企业，相关的产业政策是公司研发创新、经营发展的机遇。

第二，抗肿瘤药物临床需求不断增加。近年来受到人均寿命的提高、人口出生率的降低、居民医疗卫生意识的提高等多重因素影响，中国人口老龄化速度高于全球水平，根据国家统计局数据，中国 65 岁以上人口由 2017 年的 1.6 亿人增长至 2021 年的 2.0 亿人，2021 年中国老龄化人口占总人口的比例为 14.2%。预计到 2030 年，中国老龄化人口将达到 3.2 亿人，约占总人口的 22.0%。随着老龄化的加剧，中国癌症的患病率也逐步提升，2021 年中国癌症新发病例数达到了 468.8 万，预计到 2030 年中国癌症新发病例数将达到 581.2 万，患者群体庞大，因此未来对于抗肿瘤药物的需求将不断增加。

第三，公司具有国际领先的技术优势。公司具备持续研发高成药性新药的能力。公司多年致力于抗肿瘤微生物小分子药物的研究与开发，建立了组合生物合成技术平台，专注于未被满足临床需求的抗肿瘤药物领域，研发拥有较高技术壁垒、具备临床价值、安全性与经济性的微生物小分子创新药，逐步形成了具有差异性、成药性高的产品管线体系。公司成功开发了核心产品优替德隆注射液，并计划拓展适应症及开发产品新剂型，扩大覆盖人群；此外，公司还开发了具备不同作用机制的特异性肿瘤干细胞抑制剂 BG22、蛋白磷酸酶抑制剂 BG18 和 BGMT8、蛋白核输出抑制剂 BGLP-1 及二代优替德隆衍生物 BG44 等 5 款临床前研究产品。

其中，优替德隆注射液被纳入 NMPA 优先审评审批品种，产品在获批上市前即被纳入《CSCO 乳腺癌诊疗指南（2020 版）》，并于 2021 年 3 月获 NMPA 批准上市。优替德隆注射液是首个且唯一由境内企业自主开发的微管抑制剂国家 1 类创新药；除优替德隆外，近 10 年来中国、美国、日本、欧洲及澳洲等地没有其他具有新型分子结构的微管抑制剂获批。公司已完成优替德隆口服制剂的临床前研究，能够避免由注射液辅料带来的不良反应，预计无需住院，改善用药便利性，提高患者用药依从性，进而提升整体治疗效果。

**第四，核心技术人员和研发团队实力突出。公司是北京市“专精特新”中小企业，拥有一支具备创新性与前瞻性的研发团队，核心人员拥有优秀的教育背景与留学经历，具备深厚跨学科知识储备。研发团队核心成员曾获国家杰出青年科学基金资助，以及美国 NCI/NIH 全国优秀成就奖、美国癌症学会研究奖等荣誉，具备中美创新药研发与项目管理的丰富经验，并曾带领公司先后获得国家“重大新药创制”科技重大专项、国家 863 计划专题、科技部中小企业技术创新基金等多个科研项目支持。**

**此外，公司研发团队核心成员还具有丰富的美国临床药物试验方案评审经验，曾担任 NCI 的资深医学官多年，作为美国两大临床研究基地 SWOG 和 ECOG-ACRIN 的数据安全委员会委员负责临床试验项目的评估和监管，也曾担任 NIH 的资深主管医学官，主管临床医学部门药物临床试验的评估、资助和监管。公司研发团队核心成员丰富的留美工作经验与资源将帮助公司核心产品在美国的临床试验开展及后续推广。**

**因此，公司尚未盈利且最近一期未分配利润为负不会对发行人生产经营可持续性产生重大不利影响。**

**（三）累计未弥补亏损的变动趋势**

**公司未来实现盈利，所依据的假设条件及实现盈利的路径与措施如下：**

1、未来实现盈利依据的假设条件

（1）公司所遵循的国家和地方现行有关法律、法规和经济政策无重大改变；

（2）国家宏观经济继续平稳发展；

（3）本次公司股票发行上市成功，募集资金顺利到位；

（4）募集资金投资项目能够顺利实施，并取得预期收益；

（5）公司所处行业与市场环境不会发生重大变化；

（6）公司无重大经营决策失误和足以严重影响公司正常运转的重大人事变动；

（7）不会发生对公司正常经营造成重大不利影响的突发性事件或其它不可抗力因素。

**2、未来实现盈利的前瞻性分析**

**（1）公司未来是否可实现盈利的前瞻性信息**

公司主要专注于肿瘤治疗领域的微生物产物创新药研发，秉承“致力原创新药、造福肿瘤患者”的发展理念，公司依托新药研发关键技术平台，不断研发临床价值大、市场空间广、技术壁垒高的微生物产物的抗肿瘤创新药，为全球患者提供安全、有效、经济的治疗选择。截至本招股说明书签署日，公司已有 1 款核心产品优替德隆注射液上市销售，另有13项在研项目，包括3项在境内处于临床试验阶段的优替德隆注射液适应症扩展项目，1项已向FDA进行IND申请及1项拟向FDA申请临床试验许可的优替德隆注射液在研项目，2项分别在境内和境外处于临床试验阶段的优替德隆口服剂型项目，1项处于临床前研究阶段的优替德隆纳米剂型开发项目，以及特异性肿瘤干细胞抑制剂BG22、蛋白磷酸酶抑制剂BG18等5项处于临床前研究阶段的在研项目。

公司已于2020年通过GMP检查，拥有微生物发酵系统、纯化系统、精烘包系统的原料药生产线以及小容量注射剂生产线等生产设施，质量管理体系运转高效，运转情况良好，涵盖从早期研发到稳定产业化的全产业链生产能力，能够为公司研发及商业化销售提供产量与质量保障。公司将继续加大投入，建设符合美国、欧盟cGMP标准的生产基地，持续改进生产工艺和扩大产能，满足未来产品供应需求。

自 2021 年 3 月获批上市至 2022 年 6 月末，公司优替德隆注射液销售收入达8,955.78 万元。公司已组建具备管理经验的商业化销售及学术推广团队，并不断建设广泛的销售渠道，产品覆盖全国除港澳台外的20余个省市。此外，通过与多家推广服务商达成合作，由后者在部分授权区域进行推广服务，公司能及时了解客户及市场的动态信息，充分利用推广服务商的专长和资源，实现双方优势互补。未来，随着公司产能持续释放，产销规模将进一步增长，规模效应将逐步体现，产品单位成本进一步下降，在下游市场需求稳定增长的情况下，预计公司未来经营状况将持续向好，盈利能力将得到进一步提升。

（2）前瞻性信息的依据

第一，行业方面。近年来受到人均寿命的提高、人口出生率的降低、居民医疗卫生意识的提高等多重因素影响，中国人口老龄化速度高于全球水平，根据国家统计局数据，中国65岁以上人口由2017年的1.6亿人增长至2021年的2.0亿人，2021年中国老龄化人口占总人口的比例为14.2%。预计到2030年，中国老龄化人口将达到3.2亿人，约占总人口的22.0%。随着老龄化的加剧，中国癌症的患病率也逐步提升，2021年中国癌症新发病例数达到了 468.8 万，预计到 2030 年中国癌症新发病例数将达到

581.2 万，患者群体庞大，因此未来对于抗肿瘤药物的需求将不断增加。

第二，业务拓展方面。公司拥有完整的研发平台和研发体系，坚持自主创新，通过持续的研发投入形成核心技术。公司目前拥有多个已进入临床试验阶段的产品管线，且已于 2021 年 3 月取得优替德隆注射液-乳腺癌的药品注册证书并开始上市销售。

报告期内，公司组建了专门的学术推广团队，团队成员主要来自跨国医药企业或国内知名药厂，且均具备丰富的乳腺癌领域药品销售经验，在优替德隆注射液宣传及临床教育方面能够提供专业、科学的学术推广方案。该团队具有强大的统一行动和团队协作能力，与主要客户建立和维护了良好的战略合作关系，且正在积极开发新客户资源。此外，公司亦积极通过内部培训与外部合作加强销售团队的建设。

第三，人才培养和引进方面。公司高度重视人才，不断完善人才培养、引进机制，建立了一支创新、高效的研发及管理团队，为实现公司的战略目标提供了人力资源保障。公司已经建立了一套较为完善的人才培养、绩效管理系统和晋升体系，制定了较为合理的薪酬计划和奖励制度，能客观、准确地评价其他研发人员的工作绩效，并对研发人员在申报高级专业职称认定方面给予协助与支持。另一方面，公司不断完善员工激励政策，通过给予重要研发人员股权激励、给予部分核心研发人员专项现金奖励等方式，进一步提高研发人员的积极性和工作热情，留住人才。

第四，研发投入方面。公司自成立以来，始终非常重视研发工作，将研发作为公司保持核心竞争力的重要保证。2019 年度、2020 年度及 2021 年度，公司的研发投入分别为 3,297.80 万元、3,739.22 万元及 9,305.68 万元，最近三年投入金额逐年增长。

公司前瞻性信息是建立在推测性假设的数据基础上的预测，具有重大不确定性，投资者进行投资决策时应谨慎使用。

（3）为实现盈利公司拟采取的措施

1）推进在研产品在中美的临床研究及商业化进程

公司十分重视药品商业化和实现稳定收益及利润的重要性，将积极配置资源，优先推进接近商业化的在研产品，高效推进研发进度，获得药品上市许可。公司将自行建立富有经验的医学、销售、市场及商务团队，完成在研产品的商业化销售前准备工作，最大限度的缩短新药上市前的时间。公司将通过市场教育、产品宣传及外部合作进行科学而有效的市场销售，最终实现快速达到最大的销售目标。

2）建立广泛的国内外合作关系

公司研发管线的特点之一是拥有自主的全球知识产权。随着项目的推进，其全球产权的价值逐渐显现。转让若干候选药物的海外权益或许可既可为公司带来客观的收入，又为公司品牌带来影响力。通过与全球药企和国内企业建立合作关系，开发国内外市场，进一步扩大公司业务的地域覆盖。

3）拓宽融资渠道、优化资本结构

未来公司将根据发展阶段的需要，拓宽融资渠道，充分借助资本市场，综合运用融资手段，以满足公司新药研发、业务拓展、管理提升等方面的需要，为公司经营和发展提供可靠资金支持，提高公司的市场竞争力。本次发行募集资金到位后，公司将按计划合理使用募集资金，严格执行募集资金管理制度，并按有关规定进行信息披露，同时加快募集资金使用效率，争取尽快取得预期的经济效益。

4）不断提升公司治理水平

公司将加强董事会、监事会及股东大会“三会”管理体系的建设、完善及执行，确保公司运营符合相关法律法规、公司管理制度的要求。此外，公司将进一步优化完善公司治理结构，不断提升公司内部管理效率，加强研发管理体系、质量管理体系、绩效管理体系、内控管理体系建设，有效提升公司效率。

4、存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险

2019 年度、2020 年度、2021 年度及 2022 年 1-6 月，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-5,592.06 万元、-6,525.00 万元、-27,814.22 万元及-5,077.01 万元，截至 2022 年 6 月 30 日，公司累计未分配利润为-42,895.71 万元，公司尚未盈利且最近一期存在累计未弥补亏损并将面临未来一定期间可能无法盈利或无法进行利润分配、公司上市后可能触及终止上市标准等潜在风险，详见本招股说明书“第四节 风险因素”之“七、存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险”

5、投资者保护措施及承诺

根据发行人于 2021 年 10 月 9 日召开的 2021 年第二次临时股东大会之决议，发行人本次发行及上市完成前不存在滚存未分配利润，不会涉及未分配利润由本次发行及上市后登记在册的新老股东共享的问题。发行人本次发行及上市完成前累计未弥补亏

损，由本次发行及上市后登记在册的新老股东按其所持股份比例并以各自认购的发行人股份为限相应承担。

发行人控股股东、实际控制人和董事、监事、高级管理人员及核心技术人员等就减持股票做出了相关承诺。详见本招股说明书“第十节 投资者保护”之“六、与本次发行上市相关的重要承诺及履行情况”。

（四）达到盈亏平衡状态时主要经营要素分析

公司核心产品优替德隆注射液晚期乳腺癌适应症已获批上市，境内外多款适应症拓展临床试验正在计划开展或开展中，新剂型改良在研项目也逐步推荐，预计在研项目临床需求较大。结合在研管线研发进度、市场环境以及各类费用预计支出等情况，在满足以下测算假设及要素分析的前提下，预计 2026 年时可实现盈亏平衡，具体分析如下：

1、测算假设

（1）公司主要在研适应症拓展及新剂型开发项目进展符合预期；

（2）优替德隆注射液及口服剂型所处行业和市场环境未发生重大不利变化；

（3）优替德隆注射液及口服剂型已上市适应症及在研项目获批上市后商业化进展情况符合预期，且按预期进入医保目录；

（4）公司用于开展在研项目的资金充足；

（5）国际形势、中美关系未发生重大不利变化，境外经营活动正常开展。

2、主要经营要素分析

（1）营业收入

公司已获批上市及主要在研项目进展及预计上市销售时间如下表所示：

| 序号 | 产品 | 适应症 | 研发阶段 | 最新进展 | 预计上市时间 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 优替德隆注射液 | 复发或转移性乳腺癌 | - | 已获批上市 | 已获批 |
| 2 | | 复发或转移性乳腺癌 | IND 申请（美国） | 已向 FDA 进行 IND 申请 | 2025 年 |
| 3 | | 乳腺癌新 | III 期临床试 | 已获得 III 期临床试验批件 | 2026 年 |

| 序号 | 产品 | 适应症 | 研发阶段 | 最新进展 | 预计上市时间 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | 辅助 | 验（中国） | | |
| 4 | | 非小细胞肺癌 | III 期临床试验（中国） | 已获得 III 期临床试验批件 | 2025 年 |
| 5 | | 非小细胞肺癌 | 拟进行 IND 申请（美国） | 已和 FDA 进行 pre-IND 沟通并获得纪要，拟向 FDA 进行 IND 申请 | 2026 年 |
| 6 | | 实体瘤[1] | II 期临床试验（中国） | II 期临床试验进行中，预计 2023 年开展特定实体瘤Ⅲ期临床试验 | 2027 年 |
| 7 | 优替德隆口服制剂[2] | 实体瘤 | I 期临床试验（中国） | I 期临床试验已获 NMPA 批准 | 2025 年 |
| 8 | | 实体瘤 | I 期临床试验（美国） | I 期临床试验已获 FDA 批准 | 2025 年 |

注 1：优替德隆注射液实体瘤 III 期将在现有 II 期临床试验中挑选效果较好的特定瘤种展开；
注 2：优替德隆口服制剂申请适应症为实体瘤，并不限制瘤种

由表可知，公司多项在研管线预计 2025 年获批上市，包括美国复发或转移性乳腺癌、中国非小细胞肺癌及中美口服剂型，但 2025 年为上市首年，仍将处于推广阶段，预计在 2026 年逐步开始实现销售放量。公司优替德隆注射液及开发新剂型面向临床需求大、市场空间广的多项重要瘤种，且作为国内首个获批上市、美国稀缺的埃坡霉素类抗肿瘤创新药，临床需求大，预计在 2026 年各项适应症及新剂型在研项目成功上市放量后，公司销售收入可达 8-10 亿元。

（2）毛利率

公司借助核心技术，研制高产基因工程菌，实现微生物发酵的大规模生产，在工业化发酵规模下实现了高效、稳定的生产效率，生产危废显著减少，具有良好的环保性与经济性。此外公司已完成产品从研发到规模化生产的质量体系建设，预计待募投项目投产后规模化生产能力、成本控制水平及质量体系将进一步得到提升，预计 2026 年销售毛利率约为 90%-95%。

（3）研发费用

公司主要在研项目临床试验预计将在 2022 年至 2025 年进行完毕，2026 年将主要开展境内晚期实体瘤 III 期临床试验、境内乳腺癌新辅助治疗及美国非小细胞肺癌适应症的申请上市，以及其他在研管线如纳米剂型、新型分子抗肿瘤药物的临床研究工作，预计研发费用可达 1.8-2.5 亿元。

（4）销售费用

已获批上市的境内晚期乳腺癌适应症预计销售渠道及推广模式已较为成熟，境内新获批上市的非小细胞肺癌适应症及口服剂型将在其基础上开展销售推广工作；而美国市场新获批适应症的推广仍需一定比例的费用。综合来看，预计 2026 年销售费用约占销售收入的 45%-55%。

（5）管理费用

为支持公司产品的销售及生产，扩充管理团队人才，管理费用预计将随经营规模的扩张有所提升，2026 年时可达 0.8 亿元-1.2 亿元。

综上所述，若能满足上述假设条件，且公司在研管线研发及商业化进展顺利，预计达到盈亏平衡的收入为 8-10 亿元，且将于 2026 年达到盈亏平衡。由于在研项目研发进展、商业化情况及市场环境存在较大不确定性，因此公司实际实现盈亏平衡的时间也可能有所延迟。”

**保荐机构关于发行人回复的总体意见**

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

（本页无正文，为北京华昊中天生物医药股份有限公司《关于北京华昊中天生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之签章页）

北京华昊中天生物医药股份有限公司

2023 年 1 月 10 日

# 发行人董事长声明

本人已认真阅读北京华昊中天生物医药股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，本审核问询函的回复不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，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。

董事长：

唐莉（Tang Li）

北京华昊中天生物医药股份有限公司

2023 年 1 月 10 日

（本页无正文，为中国国际金融股份有限公司《关于北京华昊中天生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：

张斯亮　　黄小米

中国国际金融股份有限公司

2023 年 1 月 10 日

# 保荐机构董事长声明

本人已认真阅读《关于北京华昊中天生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》的全部内容，了解回复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，审核问询函的回复不存在虚假记载、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。

董事长、法定代表人：

沈如军

中国国际金融股份有限公司

2019年1月10日