



关于力品药业（厦门）股份有限公司首次公  
开发行股票并在科创板上市申请文件的第  
三轮审核问询函的回复

保荐机构（主承销商）



（上海市广东路 689 号）

## 上海证券交易所：

贵所于 2023 年 1 月 12 日出具的上证科审（审核）（2023）15 号《关于力品药业（厦门）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函》（以下简称“问询函”）已收悉。力品药业（厦门）股份有限公司（以下简称“力品药业”、“发行人”或“公司”）与海通证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、北京市中伦律师事务所（以下简称“发行人律师”）、普华永道中天会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”）等相关方已就问询函中提到的问题进行了逐项落实并回复，并对申请文件进行了相应的补充。

本问询函回复中所使用的术语、名称、缩略语，除特别说明者外，与其在招股说明书中的含义相同。

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

## 目录

问题 1.关于发行人口腔膜剂改良型新药核心技术 .....	3
问题 2.关于发行人口腔膜剂改良型新药市场空间.....	18

## 问题 1.关于发行人口腔膜剂改良型新药核心技术

根据问询回复，（1）截至目前，已上市口颊膜数量为 2 个，均在美国上市；已上市口溶膜数量为 27 个，其中境内 6 个，境外 21 个。境内口腔膜剂申报或临床试验中品种有 11 个，其中发行人品种 5 个；境外口腔膜剂申报或临床试验中品种有 10 个，其中发行人品种 5 个；（2）发行人核心技术包括口腔黏膜给药系统技术、难溶性药物增溶技术、气体微球技术和缓控释制剂技术。

请发行人说明：（1）目前国内从事改良型新药研发的主要企业情况，包括但不限于其技术、产品布局等情况；（2）目前口腔膜剂特别是口颊膜上市/在研药品较少的主要原因，口颊膜剂型相比于其他剂型，通常是否需开展三阶段临床试验、研发成本较高，是否为导致相关产品较少的主要因素；（3）结合改良型新药研发和生产的具体流程和关键环节、公司相关专利或其他知识产权的具体内容，以及公司具体产品原料药和生产设备等的来源情况，分析说明原料药以及生产设备等，公司处方、工艺或其他核心技术在上述研发生产过程中各自发挥的作用；（4）成膜材料和原料药结晶度控制技术等在口腔膜剂研发生产过程中发挥的作用，是否为核心环节，说明公司在上述领域掌握的技术情况；（5）公司对核心技术的知识产权保护情况，相关保护是否充分。

请保荐机构核查上述问题，并对发行人是否具备明显的技术优势发表明确意见。

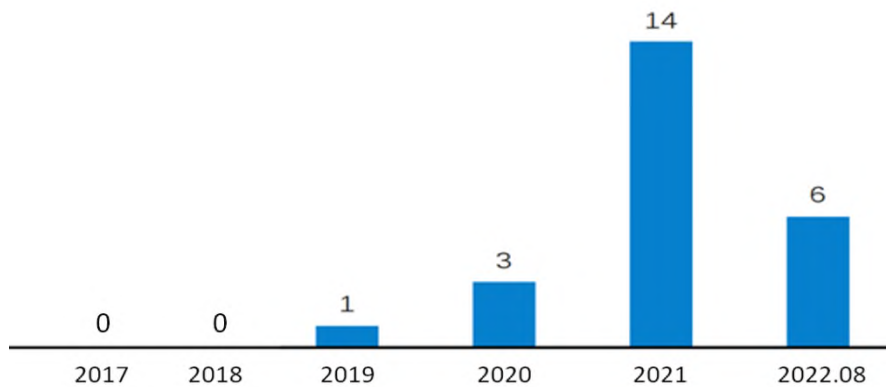
问题回复：

### 一、发行人说明

（一）目前国内从事改良型新药研发的主要企业情况，包括但不限于其技术、产品布局等情况

1、国内以 2.2 类改良型新药研发为主，相关药企包括大型制药公司及专注改良型新药赛道的药企

2 类新药获批数量近年来获批数量快速攀升，截至 2022 年 8 月，从获批总量上，共有 24 个改良型新药获批(2.4 类多为 1 类新药新增适应症，未统计在内)，其中 2.2 类 18 个。



资料来源：NMPA(按 2016&2020 版注册分类，统计时间截至 2022.08)，沙利文分析

截至 2022 年 8 月，国内已有 107 个化学改良型新药处于临床试验阶段。从注册分类来看，2.2 类新剂型制剂 77 个，占据了绝对比例。

综上，国内改良型新药研发以 2.2 类新药为主。相关药企可分为两类，一类为专注于改良型新药赛道的创新药企，以发行人、越洋医药等为代表，另一类为主要涉足 2.2 类新药的大型药企，以恒瑞医药、齐鲁制药等为代表。前者中，越洋医药基于缓控释技术布局产品，总体分散，临床进度均比较前期；后者作为国内领先的大型药企，各方面积累深厚，近几年来获批了盐酸美金刚口溶膜、昂丹司琼口溶膜、他达拉非口溶膜、奥氮平口溶膜等，但主要围绕口溶膜技术，在更先进的口颊膜技术上目前尚未有明显发展。

因此，发行人相比专注于改良型新药的 biotech 及综合布局的大型药企，拥有更先进的口腔膜剂技术、清晰的研发策略及临床阶段靠后的产品布局，构建了可拓展的特色制剂技术及通用技术平台，有助于未来持续深耕。

## 2、国内改良型新药的治疗领域、剂型分布和技术分析

### (1) 适应症覆盖了主流疾病领域

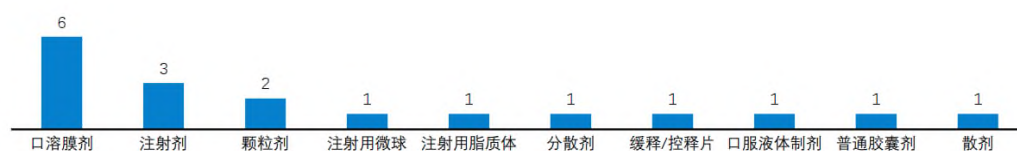
截至 2022 年 8 月，已获批的 18 个 2.2 类改良型新药治疗，主要布局在精神障碍疾病药物（4 个）、抗肿瘤药物（4 个）、抗感染药物（4 个）、神经系统药物（2 个）、心血管系统药物（1 个）、消化系统药物（1 个）、免疫系统药物（1 个）和生殖系统药物（1 个）等领域；临床在研的 77 个 2.2 类改良型新药，主要布局在神经系统药物（30%）、肿瘤药物（26%）、感官系统药物（5%）、泌尿系统药物（5%）和消化系统药物（5%）。

国内改良型新药广泛分布主流疾病领域，尤其集中在神经系统领域和肿瘤治疗相关领域。这两个疾病领域患者数量众多，且有大量未被满足的临床需求，患者对于用药的有效性、安全性和依从性要求更高，更易接受改良型新药。

## (2) 剂型分布及制剂技术

通常，改良型新药剂型与其使用的制剂技术具有较高的对应关系，因此剂型分布可视为制剂技术的分布。

截至 2022 年 8 月，NMPA 批准 18 个 2.2 类改良型新药，以口溶膜为主（6 个），此外获批药物中也不乏其他的创新剂型，如微球、脂质体、缓控释制剂等，剂型分布如下：



资料来源：NMPA(按 2016&2020 版注册分类，统计时间截至 2022.08)，沙利文分析

主要涉及技术为：口溶膜制备技术、注射剂制备技术、聚合物胶束制备技术、口服固体制备技术、长效微球制备技术、脂质体制备技术、分散片制备技术、骨架缓控释制备技术、口服液制备技术。

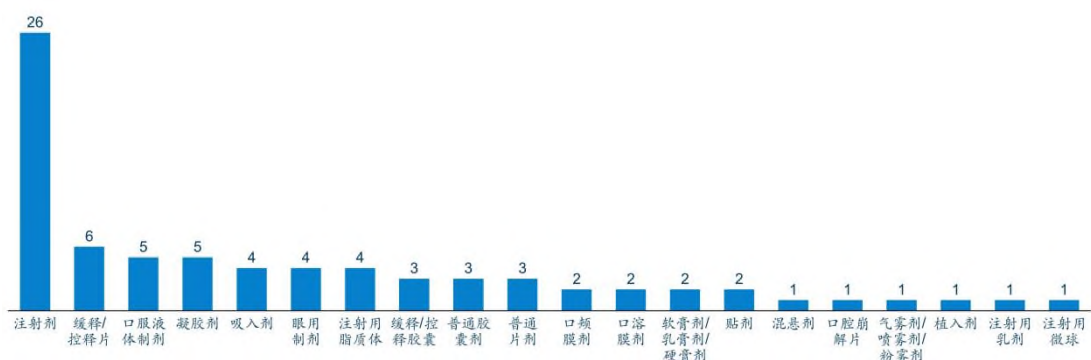
### NMPA 批准的 2.2 类改良型新药及剂型分布、应用技术

序号	药物名称	适应症	剂型	应用技术
1	盐酸美金刚口溶膜	阿尔兹海默病	口溶膜	口溶膜制备技术
2	阿立哌唑口溶膜	精神分裂症	口溶膜	口溶膜制备技术
3	他达拉非口溶膜	勃起功能障碍	口溶膜	口溶膜制备技术
4	孟鲁司特钠口溶膜	过敏性鼻炎、哮喘	口溶膜	口溶膜制备技术
5	奥氮平口溶膜	精神分裂症	口溶膜	口溶膜制备技术
6	奥氮平口腔速溶膜	精神分裂症、双相情感障碍的狂躁发作	口溶膜	口溶膜制备技术
7	注射用左亚叶酸钠	结直肠癌、叶酸拮抗剂的解毒剂	注射剂	注射剂制备技术
8	淋巴示踪用盐酸米托	甲状腺手术区域引流	注射剂	注射剂制备技术

	葱醌注射液	淋巴结的示踪		
9	注射用紫杉醇聚合物胶束	非小细胞肺癌	注射剂	聚合物胶束制备技术
10	恩替卡韦颗粒	乙型病毒性肝炎	颗粒剂	口服固体制备技术
11	利伐沙班颗粒 1	静脉血栓栓塞症	颗粒剂	口服固体制备技术
12	注射用利培酮缓释微球	精神分裂症	注射用微球	长效微球制备技术
13	盐酸米托蒽醌脂质体注射液	外周 T 细胞淋巴瘤	注射用脂质体	脂质体制备技术
14	左奥硝唑分散片	抗感染药物	分散片	分散片制备技术
15	普瑞巴林缓释片	带状疱疹后遗神经痛	缓释/控释片	骨架缓控释制备技术
16	水合氯醛/糖浆组合包装	镇静	口服液体制剂	口服液制备技术
17	左奥硝唑胶囊	抗感染药物	普通胶囊剂	口服固体制备技术
18	磷酸钠盐散	肠道清洁	散剂	口服固体制备技术

资料来源：NMPA(按 2016&2020 版注册分类，统计时间截至 2022.08)，沙利文分析

截至 2022 年 8 月，临床在研的 77 个 2.2 类改良型新药剂型分布如下：



资料来源：CDE(按 2016&2020 版注册分类，统计时间截至 2022.08)，沙利文分析

主要涉及的技术包括：注射剂制备技术、缓控释制备技术、口服液制备技术、吸入制剂制备技术、口腔膜剂制备技术、微球制剂制备技术等。

(二) 目前口腔膜剂特别是口腔膜上市/在研药品较少的主要原因，口腔膜剂型相比于其他剂型，通常是否需开展三阶段临床试验、研发成本较高，是否

## 为导致相关产品较少的主要因素

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

口腔膜剂制剂技术在制剂发展历史上起步较晚。近十多年来，口腔膜剂在全世界加快发展，越来越多产品开展临床研究和批准上市。口腔膜剂根据给药途径细分为口溶膜、舌下膜和口颊膜。2006 年在日本上市了第一个口溶膜剂产品——急救药品工业株式会社开发的伏格列波糖口溶膜。

后随着黏膜促渗透、生物粘附等与黏膜吸收的相关技术的发展，口颊膜、舌下膜产品陆续开发成功，该产品通过口腔黏膜吸收直接进入循环系统，避免了胃肠道酶和酸的降解作用及肝脏的首过代谢作用。

2009 年，BioDelivery 开发了美国第一个上市的口颊膜产品芬太尼口颊膜 **Onsolis**，用于缓解爆发性癌痛的治疗。爆发性癌痛具有突发性、瞬间达峰、疼痛剧烈等特征，芬太尼为临床治疗中的首选药之一，口服首过效应明显，生物利用度低；爆发性癌痛具有不可预测性，注射剂应用场景局限大，存在可及性和依从性差问题；透皮贴剂起效慢无法满足爆发性癌痛的快速镇痛需求。

**Onsolis** 口颊膜通过口腔黏膜快速吸收、直接进入颈静脉，避免了芬太尼口服首过效应过强的缺陷，解决了注射剂应用场景局限问题及透皮贴剂无法快速起效的问题，与传统制剂相比，**Onsolis** 展现出更高的生物利用度和依从性。

2010 年 **INDIVIOR INC** 开发了美国第一个上市的舌下膜产品盐酸丁丙诺啡/盐酸纳洛酮舌下膜 **Suboxone**，用于阿片类药物成瘾的治疗。阿片激动剂丁丙诺啡和阿片拮抗剂纳洛酮同样存在口服片剂首过效应明显，生物利用度低的问题，以及注射剂的可及性和依从性差的临床用药问题。

**Suboxone** 舌下膜可在舌下释放，并通过口腔黏膜快速吸收，避免了丁丙诺啡和纳洛酮的口服首过效应，解决了注射剂应用场景局限问题，极大地改善了病人顺应性，该产品在上市后迅速取代舌下片，成为主流剂型，并成为 **INDIVIOR** 公司的主要营收来源。

在技术变革和临床需求的驱动下，口腔膜剂行业不断发展创新，药物研发持



续迭代。作为创新的给药技术，口腔黏膜递药系统的成功开发和商业化应用，为口服首过效应明显、生物利用度低，无法耐受消化道的酸、碱环境和酶环境，需要快速起效的药物治疗提供了新的解决方案，大大拓宽了原有上市药物的应用场景、临床用药可及性及顺应性。

## **2、口腔膜剂的开发，特别是口颊膜的开发具有较高的技术壁垒，新型药物递送技术从理论转化为临床产品并进一步渗透市场需要培育时间**

### **(1) 口腔膜剂的开发具有较高的技术壁垒**

口腔膜剂开发技术难度大，例如口颊膜，需克服的综合性壁垒包括：1) 口腔黏膜细胞层数多、排列紧密、疏水特性、渗透性难等；2) 口腔黏膜的持续分泌物；3) 药物分子无定型状态在聚合物中不稳定，晶型状态的选择及保持；4) 兼顾掩味、渗透性的掩味技术。胃肠道吸收的口溶膜，也存在口腔中快速溶解的技术壁垒，从而导致目前已上市和在研口腔膜剂偏少。

### **(2) 口腔膜剂特别是口颊膜行业，研发成本较高，豁免 II、III 期临床试验的概率更小，目前上市及研发产品处于成长扩容阶段**

对于具有高技术壁垒的口颊膜领域，其行业起步发展更晚，药企将产品管线推进至公开阶段（IND 受理后）的难度和耗时也更大，研发成本更高，且口颊膜由于通常会改变原有对照剂型的给药方式、代谢途径，其 PK 试验结果相比其他口腔膜剂如口溶膜更易发生较大变化，因此桥接已上市原研药临床数据、或国际多中心临床试验数据互相桥接难度更大，其豁免 II、III 期临床试验的概率更小，一旦开展完整临床试验，也会显著延长研发周期，并一定程度上加大了研发不确定性。综上，口颊膜上市/研发产品也更少。

但即便如此，也仍有越来越多从事先进药物递送系统的药企开始涉足口颊膜领域，包括 BioDelivery Sciences International, Inc., Lohmann Therapy Systems, Corporation (LTS) 和 InterGenx 公司等，系列产品已经在上市或正在临床开发中，如芬太尼口颊膜 Onsolis, 盐酸丁丙诺啡和盐酸纳洛酮的复方颊膜片 Bunavai, 丁丙诺啡口颊膜 Belbuca, 预计未来口腔膜剂产品将会不断增长。

### **(三) 结合改良型新药研发和生产的具体流程和关键环节、公司相关专利**

或其他知识产权的具体内容，以及公司具体产品原料药和生产设备等的来源情况，分析说明原料药以及生产设备等，公司处方、工艺或其他核心技术在上述研发生产过程中各自发挥的作用

改良型新药研发及生产具体流程中，关键环节为药学 CMC 研究，包括：剂型设计、配方开发、工艺研究以及产业化放大。CMC 研究贯穿从临床前研究到临床试验的整个开发阶段，过程中不断改进，是新剂型能否实现改良药物在人体内预期的药代，以及能否完成商业化规模工艺放大的关键。CMC 研究是一个综合环节，需要通过大量实验探索，才能寻找到合适的开发方案。



公司在 CMC 研究过程中形成了一系列核心技术，包括促渗透技术、结晶度控制技术。通过不同方式，公司对各环节涉及的原料、设备、技术工艺等均进行了全面的保护，构建了必要的多维度保护屏障。具体如下：

### 1、剂型设计是改良研发的源头，决定药企研发的效率

新剂型的设计应重点考虑临床的需要性、给药途径、药物理化性质和技术可实施性等，并通过临床前动物模型进行有效性、安全性的初步探索，并通过科学严谨的人体临床试验来确证产品能否达到改良目的。剂型设计可尝试通过以下角度发挥临床优势：改变药物的作用性质、作用速度，降低药物的不良反应，提高药物的稳定性，产生靶向作用，提高疗效，改善患者的依从性。

公司重视剂型的源头研究，通过自有的成药性评估系统初步判断标的药物的改良可行性、适合的药物递送系统及平台技术、理论上可达到的效果，以提高药物研发的效率。基于评估结果，公司再针对性设计一系列科学实验继续验证，提

高了研发投入集约度。公司就剂型形成的相关专利如下：

剂型设计	对应专利	环节
口颊膜	一种帕洛诺司琼口腔膜剂及其制备方法	剂型设计、配方开发
	PALONOSETRON ORAL TRANSMUCOSAL FILM OR PATCH	剂型设计、配方开发
	一种多塞平口腔贴膜及其制备方法	剂型设计、配方开发
	DOXEPIN ORAL TRANSMUCOSAL FILM	剂型设计、配方开发
口溶膜	一种阿立哌唑口溶膜及其制备方法	剂型设计、配方开发
	ARIPIRAZOLE ORAL SOLUBLE FILM	剂型设计、配方开发
缓控释制剂	一种欧米加-3 酸及其衍生物肠溶软胶囊及其制备方法	剂型设计、配方开发
长效注射剂	可乐定双羟萘酸盐及其制备方法	剂型设计

## 2、配方开发确定产品的原辅料构成，是实现新剂型的物质载体，是药学 CMC 环节的核心

药物制剂由原料药和辅料组成。原料药是起到药理活性的部分，但是只有通过配方开发，药物才能实现一定的速度和浓度输送到靶部位发挥作用，才能有临床疗效，科学的辅料类型及配方组成是成药的关键。

发行人在配方研究、科学筛选优化辅料开发过程中遵循质量源于设计（QbD, Quality by Design）的理念，根据产品开发的目标质量属性要求，深入分析剂型物理空间结构的设计因素、辅料本身的功能特性及辅料与原料之间相互的物理、化学作用关系等，筛选合适的药用辅料类型、型号、用量，实现产品在体内按照临床需求通过设计的途径、在临床需要的部位、按照设计的速率进行释放、吸收、分布、代谢，最终达到预防或治疗疾病的目的。

例如，在核心产品盐酸帕洛诺司琼口颊膜的研发中，配方开发为该产品研发过程中的核心环节：产品设计使用阴离子促渗透剂，目的是干扰磷脂双分子层亲疏水特性，通过与药物分子结合，增加了药物在致密的细胞磷脂层的渗透性，除了用量外，其酸碱性和 HLB 值、水溶性、亲脂性、分子量、粘度均会对渗透性产生显著的影响，因此发行人设计 DOE（Design of Experiment 试验设计法）实验进行研究，确定促渗透剂各特性参数的最佳设计空间，最终生物利用度提高至对照组的 3.4 倍，该项技术已经获得中国专利和美国专利。

### 3、工艺研究及产业化放大技术是改良型新药最终商业化的基石，生产设备和原材料是工艺执行落地的工具要素

生产工艺主要涉及各种规模下（小试开发、中试放大和 GMP 产业化放大）工艺过程及相关参数的开发及验证。在研究过程中以产品的质量属性为指标，对生产工艺的流程，工艺参数进行研究优化。生产设备属于执行生产工艺的硬件设备，生产设备的作用在于实施制药工艺流程，完成规模化量产。

工艺研究及产业化放大技术是改良型新药最终商业化的基石，公司已经积累了大量的经验。工艺涉及较多技术诀窍，其中适合公开的部分，均申请了相关专利保护，其他技术诀窍均作为技术秘密保护。例如，核心产品注射用全氟丙烷人血白蛋白微球，经超过 130 批放大和工艺验证，现已实现冻干气体微球的规模化生产并获批上市，过程中大量 Know-How 技术通过技术秘密保护，同时选择性对工艺流程的设计、工艺参数申请了专利保护。

公司根据自身研究得出的技术要求，采购符合技术要求的药机设备或要求供应商按照提供的工艺参数定制，相关设备供应来源多元。例如，口腔膜剂制剂研发和生产中的涂布干燥机，切割包装机；气体微球制剂研发和生产中配液系统、灌装机和冻干机均有多个供应来源，可以保证正常生产。

公司改良型新药的原料药也均选有多个供应来源。例如盐酸帕洛诺司琼，该原料药在中国 CDE 有 23 家备案，在美国 FDA DMF 备案有 20 家，原料药可及性强，不会影响产品的正常生产。

**（四）成膜材料和原料药结晶度控制技术等在口腔膜剂研发生产过程中发挥的作用，是否为核心环节，说明公司在上述领域掌握的技术情况**

**1、结晶度控制技术通过控制药物晶型状态调控渗透性，有效克服口腔黏膜屏障壁垒，在核心环节应用，公司在该领域已掌握全面的技术。但原料药本身的合成生产并不属于公司开展业务的关键，公司目前亦不涉及，主要通过成熟的市场化采购完成**

膜剂制备工艺中通常需要经过配液、涂布和高温干燥等湿热的生产过程，药物在生产过程中易出现结晶度改变，而导致药物溶解度和生物利用度发生变化，

因此结晶度控制在口腔膜剂研发和生产过程发挥了重要的作用，是基于原料药特性和膜剂特性开展的技术研究，属于口腔膜剂新药开发的核心环节。

在口腔膜剂研发和生产过程中，需要根据药物的特性选择适合的结晶抑制剂和制备工艺，公司在该领域已掌握全面的技术。公司开发的结晶度控制技术可使药物处于高活化能的无定型状态，使药物以分子级高度均匀分散在载体中，增加药物的溶出度和生物利用度，并通过结晶抑制剂与药物分子的空间相互作用，实现药物在常温下稳定维持于高活化能的无定型状态，以确保药物稳定的溶出度和生物利用度。

例如在改良型新药盐酸多塞平口腔膜的开发中，发行人通过制剂处方及工艺将多塞平设计为无定型晶型，以提高生物利用度。但是由于无定型多塞平处于高表面自由能的状态，产品在储存过程中 1 个月即转为结晶态，降低了生物利用度。发行人通过结晶度控制技术，根据多塞平的理化特性，通过结晶抑制剂分子阻止多塞平稳定晶格的形成，从而抑制了无定型多塞平向晶型状态转化，实现盐酸多塞平口腔膜放置 24 个月，依然稳定维持于无定型状态，解决了多塞平结晶度稳定性难题。

另一方面，对于原料药本身的合成生产，目前公司不涉及，不属于公司开展业务的关键，公司主要通过成熟的市场化采购完成，但基于商业化成本考虑，公司未来可能会自行进行原料药的开发和生产。

**2、围绕剂型设计对成膜材料的性质研究及筛选是影响口腔膜剂成药性的一大关键，在核心环节应用，公司已积累丰富的实验数据。但膜材本身的设计、开发、生产并不属于公司业务和技术的范围，其获取主要系通过成熟的市场化采购完成，总体难度不大**

公司的口腔膜剂产品研发的关键在于递送方式的研究、具体剂型的设计，相关配方、工艺的开发，以良好实现产品的目标质量属性。通常根据分析现有药物的临床应用痛点，设计成口腔膜或者口溶膜，结合原料药的药理、毒理特性，设计成速释、缓释，双向或单向释放的结构及处方。其中膜剂的成膜性，是膜剂重要质量属性之一，在研发和生产过程中需要基于原料药特性和预期的膜剂临床效果开展成膜性研究，公司已积累丰富的应用技术经验。

例如公司开发的多层膜释放控制技术系为通过应用药物和高分子控释材料空间的结构设计、高阻隔成膜材料应用技术和超薄背衬层制剂技术而开发的核心技术。发行人通过应用多层膜释放控制技术，设计盐酸多塞平口腔膜成双层膜结构，通过极薄的背衬层实现对多塞平有效阻隔，同时保持良好的水分通透性，使载药层中的多塞平既能够因为黏膜中水分通透性而快速溶解释放，又可以利用背衬层阻隔多塞平流入舌部而导致因药物的强刺激性造成成药性差，这些成膜材料的性质研究及筛选是影响多塞平口腔膜剂成药性的关键因素。

对于成膜材料本身的设计、开发和生产不属于公司业务和技术的范围。成膜材料行业发展成熟，国内外均有众多供应来源可供选择，公司可通过成熟的市场化采购获取。

#### **（五）公司对核心技术的知识产权保护情况，相关保护是否充分**

**1、公司采取了与口腔膜剂、气体微球制剂等创新制剂技术特点高度匹配的知识产权保护方式，构建了必要的国际化专利和技术秘密协同保护屏障，对产品和服务进行了充分保护**

公司是以创新制剂技术为核心的改良型新药研发企业。剂型改变的改良型新药，主要保护的内容为剂型、新晶型、新制备方法/生产工艺等。该等知识产权通过专利和技术秘密相结合的方式进行全面保护。

专利作为知识产权的常规保护形式，适用于保护专利申请过程适合被部分公开的新剂型、新晶型、新处方、新工艺等。公司针对口腔膜剂、气体微球等创新制剂技术特点，通过申请国内外发明专利以及实用新型专利对核心技术、产品新剂型、产品制备方法等方面进行了有效的专利保护。

例如公司在创新口腔黏膜给药技术平台建设中，利用专利保护了口腔黏膜促渗透技术（包括促渗剂促渗技术、化学键/分子间作用力结合粘附技术）、多层膜释放控制技术（包括载药层释放控制技术、超薄背衬层制剂技术）等核心技术。在气体微球技术平台建设中，利用专利保护了气体微球规模化技术，包括微球高包封率技术、微球粒径分布控制技术。

在公司的核心技术平台体系中技术秘密的保护同样重要。技术秘密主要凭借

技术产品开发经验或技术技能产生技术秘密，指专利技术以外的技术，包括未申请专利的技术、未授予专利权的技术以及不受专利法保护的技术。适用于产品配方、工艺流程、技术秘诀、试验数据和记录等。

公司通过构建必要的国际化专利和技术秘密协同保护屏障，对产品和核心技术进行了充分保护，可有效防止竞争者模仿，确保了产品与核心技术的安全。

公司核心技术与对应专利情况表

核心技术平台	核心技术	对应专利
创新口腔黏膜给药系统技术平台	促渗剂促渗技术	一种帕洛诺司琼口腔膜剂及其制备方法
		PALONOSETRON ORAL TRANSMUCOSAL FILM OR PATCH
		一种多塞平口腔贴膜及其制备方法
		DOXEPIIN ORAL TRANSMUCOSAL FILM
	化学键/分子间作用力结合粘附技术	一种帕洛诺司琼口腔膜剂及其制备方法
		一种多塞平口腔贴膜及其制备方法
	载药层释放控制技术	一种帕洛诺司琼口腔膜剂及其制备方法
		一种多塞平口腔贴膜及其制备方法
超薄背衬层制剂技术	DOXEPIIN ORAL TRANSMUCOSAL FILM	
	一种多塞平口腔贴膜及其制备方法	
气体微球技术平台	微球高包封率技术	一种含有稳定剂的微球、制备方法及其应用
	微球粒径分布控制技术	一种可用于不稳定微球混悬液即时灌装的缓冲排废装置
		一种传送带用电子气动分瓶器
缓控释制剂技术平台	纳米膜控缓释技术	一种欧米加-3 酸及其衍生物肠溶软胶囊及其制备方法
	长效控释制剂技术	可乐定双羟萘酸盐及其制备方法
	高载药量微片缓释技术	一种冲模结构及其应用
		一种胶囊机的填充装置
		一种用于微粒物料装填胶囊的胶囊填充机
	微丸压片技术	一种压片机的新型下料机构
一种盐酸多西环素缓释制剂及其制备方法		
难溶性药物增溶技术平台	结晶度控制技术	一种阿立哌唑口溶膜及其制备方法
		ARIPIPRAZOLE ORAL SOLUBLE FILM
		来氟米特晶型化合物、制备方法及其应用

	固体分散体技术	一种去乙酰真菌环氧乙酯固体分散体及其制备方法
--	---------	------------------------

2、公司主要的中美临床产品管线均进行了核心专利布局。公司聘请权威专利律师团队协同撰写和申请，研判该等专利可在核心技术的重要环节构筑有效壁垒，防止竞争对手轻易攻克。此外，大量的 Know-how 技术进一步提高了核心技术被仿造和逆向工程的门槛

### (1) 公司中美临床管线均进行了核心专利布局

公司口颊膜、口溶膜、气体微球等核心制剂产品，均申请了相关专利保护，并均获得了授权，形成了公司核心技术的专利布局。公司核心产品的中美管线临床进度以及使用的核心技术和对应的授权专利信息如下表。

序号	核心产品	中美管线临床进度	核心技术	核心专利
1	盐酸帕洛诺司琼口颊膜	中国：已完成 I 期临床试验，正在进行 I 期临床试验数据整理和报告撰写	创新口腔黏膜给药系统技术	一种帕洛诺司琼口腔膜剂及其制备方法 (ZL201610487192.2)
		美国：正在美国开展 III 期临床试验		PALONOSETRON ORAL TRANSMUCOSAL FILM OR PATCH (US9937122B2)
2	盐酸多塞平口颊膜	中国：已经完成 II 期临床试验，正在进行数据整理和撰写报告	创新口腔黏膜给药系统技术平台、难溶性药物增溶技术	一种多塞平口腔贴膜及其制备方法 (ZL201911338203.0)
		美国：已完成关键性 I 期临床试验，正在进行数据整理和撰写报告。		DOXEPIN ORAL TRANSMUCOSAL FILM (US11179330B2)
3	注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	输卵管适应症正在国内开展 III 期临床试验；甲状腺造影适应症正准备开展 III 期临床试验	气体微球技术平台	一种含有稳定剂的微球、制备方法及其应用 (ZL202111191290.9)
				一种可用于不稳定微球混悬液即时灌装的缓冲排废装置 (ZL202122263171.1)
				一种传送带用电子气动分瓶器 (ZL202122553653.0)
4	阿立哌唑口溶膜	中国：正在 NDA 审评中	难溶性药物增溶技术平台	一种阿立哌唑口溶膜及其制备方法 (ZL202010995622.8)
		美国：正在 NDA 审评中		ARIPIRAZOLE ORAL SOLUBLE FILM (US11331315B2)



## **(2) 公司聘请权威专利律师团队协同撰写和申请，研判该等专利可在核心技术的重要环节构筑有效壁垒，防止竞争对手轻易攻克**

公司聘请权威专利律师团队协同撰写和申请公司核心专利，对核心产品的核心技术的重要环节（如：配方开发、工艺研究及产业化技术等）的专利技术点进行了研判，构筑了有效的专利技术壁垒，以避免竞争对手轻易攻克。

例如，公司核心产品盐酸帕洛诺司琼口腔膜，配方开发为该产品研发过程中的核心环节：通过阴离子促渗透剂干扰磷脂双分子层亲疏水特性，增加了药物在致密的细胞磷脂层的渗透性，通过粘附剂精确控制药物粘附时间。由于促渗透剂和粘附剂的酸碱性、HLB 值、水溶性、亲脂性、分子量、粘度等特性参数的研究设计至关重要，公司申请了中国和美国发明专利，对促渗透剂和粘附剂的选择和用量进行了保护，构筑有效的技术壁垒。

例如，公司核心产品注射用全氟丙烷人血白蛋白微球，微球包封率及粒径分布均匀是最大的产业化技术壁垒，对于显影质量有重大影响。公司形成了微球高包封率技术和气体微球粒径分布控制技术，涉及了包封率、微球浓度、粒径大小等关键技术参数的合理有效范围 and 对应制备方法，组合申请了气体微球制剂的产品发明专利和技术实用新型专利，防止竞争对手轻易攻克。

未来，公司在其他创新制剂的研发中，将更加善于并积极运用专利方式对关键的技术和剂型予以保护，以尽可能形成独有的竞争优势。

## **(3) 大量的 Know-how 技术进一步提高了核心技术被仿造和逆向的门槛**

对于剂型改良型新药的技术多涉及给药系统设计、制剂配方、生产工艺参数等技术秘密，可能存在较多不宜公开的内容，故除了专利保护以外，以非专利的技术秘密保护亦不可或缺，也是行业普遍惯例。因此，针对大量的 Know-how 技术部分，包括技术平台方法、具体配方及制备流程、工艺参数等，公司建立了多层次的技术秘密保护机制。

例如，公司产品盐酸多塞平口腔膜的制备工艺及关键工艺参数，对产品微观结构产生显著影响，粘附剂若加入不当将降低载药层的粘附力，使其无法在颊粘膜上粘附，而粘合剂若在隔离层中溶解后形成致孔效应，又影响隔离层对药物的

高隔离作用，失去掩味效果。公司认定其不适合申请专利，故通过分散化储存实验技术方案及成果、必要的 IT 数据加密、研发过程的保密管理、与重要的技术人员签署保密协议、知识产权归属协议、竞业禁止协议等方式，进行技术秘密保护，提高了核心技术被仿造和逆向工程的门槛。

**3、公司积极追踪自身领域的技术动向，关注创新制剂的研发和专利申请情况，持续开展新技术、新产品的探索储备，以确保持续处于行业前列。**

目前改良型新药开发主要集中在 2.2 类新制剂，创新制剂是其核心，创新制剂主要集中在口腔膜剂、微球、缓控释制剂、微晶、脂质体、纳米粒、植入剂、吸入制剂等。公司涉及的创新制剂技术平台有创新口腔黏膜给药系统、气体微球、缓控释制剂、难溶性药物增溶技术等。公司通过定期查找行业技术报道和文献，关注相关创新制剂的研发和专利申请情况，不断挖掘自身技术的潜在应用。例如口腔膜剂方面作为一种新的药物递送给药方式，公司将通过促渗透技术、生物粘附技术，进一步提高药物的口服生物利用度，拓展公司技术在多肽、蛋白药物制剂方面的新的突破。

同时公司依据现有技术进行扩展延伸，持续开展新技术、新产品的探索储备，以保持持续处于行业前列。例如公司正通过气体微球技术平台，开发第三代超声靶向气体微球制剂，可将候选药物通过气体微球到达靶组织或器官后释放吸收，实现药物靶向精准给药。

## **二、中介机构核查程序及结论：**

**（一）请保荐机构核查上述问题，并对发行人是否具备明显的技术优势发表明确意见**

### **1、核查过程**

（1）查询目前国内从事改良型新药研发的主要企业情况、在研改良型新药的治疗领域、剂型分布应用技术；

（2）访谈发行人，了解口腔膜剂、口颊膜的开发壁垒和目前上市及研发产品情况，以及成膜材料和原料药结晶度控制技术等在口腔膜剂研发生产过程中发挥的作用和公司在上述领域掌握的技术情况；

(3) 访谈发行人改良型新药研发和生产工作的相关负责人，了解改良型新药研发及生产具体流程和关键环节以及公司具体产品原料药和生产设备等的来源情况。

(4) 访谈发行人专利保护工作的相关负责人，了解公司对核心技术的知识产权保护情况、对中美临床管线的核心专利布局以及对创新制剂的研发和专利申请情况的关注，通过公开渠道查询复核公司的专利申请情况。

## 2、核查意见

经核查，保荐机构认为发行人在口腔膜剂领域的改良型新药核心技术方面具备明显的技术优势。

### 问题 2.关于发行人口腔膜剂改良型新药市场空间

根据问询回复，(1) 发行人主要在研产品均为改良型新药，均为中美双报，主要体现为依从性优势；(2) 帕洛若司琼口颊膜目前申报的适应症为“预防中度致吐性化疗所致的恶心和呕吐”，正分别在中美两国开展 I 期和 III 期临床试验。美国临床试验因防疫政策调整，导致临床方案变更及试验进度延后，在中国拟直接开展 III 期临床；(3) 多塞平口颊膜拟用于治疗睡眠维持困难的失眠症。目前已完成美国 I 期临床试验，拟向 FDA 直接申请 NDA。根据沟通纪要，FDA 表示在发行人提交完整的 NDA 后，方可对是否豁免 II 期、III 期临床研究进行审查，且 FDA 不同意禁止患者在规定的时限内饮水的试验设计，并建议发行人评估相关影响。中国 II 期临床试验为安慰剂对照，已完成患者入组。多塞平未在中国获批用于治疗睡眠维持困难的失眠症，主要原因为生物利用度低，吸收个体差异性大等；(4) 阿立哌唑口溶膜拟用于治疗精神分裂症，完成 I 期临床研究后即申报 NDA,目前处于审评阶段。中美两国分别有 3 个和 1 个相同适应症的口溶膜剂型药品,有 18 个和 4 个口崩片剂型,同时有长效注射剂产品上市。中国市场已有部分治疗药品被纳入集采；(5) 发行人上述改良型新药的原研品种均为上市多年的成熟品种，且目标市场尚有众多其他成熟品种，发行人相关产品治疗费用预计远高于竞品。

请发行人说明：（1）中美两国对改良型新药审评要求的主要差异，美国是否要求必须具有明显临床优势。在中国获批开展临床试验，是否代表主管部门对相关产品具有明显临床优势的明确认可，或尚需通过临床试验进行验证，相关临床试验如何验证依从性优势；（2）化疗所致恶心呕吐的程度等级划分情况，何种情况下需要使用药物。目前主流口服化疗或居家化疗药物所致的恶心呕吐是否通常较轻，是否对止吐药物有较大需求。主流院内化疗药物所致恶心呕吐属于何种等级，该等情况下对止吐药物的需求特点，帕洛诺司琼口颊膜相对现有药物是否与上述需求特点更为匹配。帕洛诺司琼口颊膜临床试验中使用的化疗药物情况。结合上述情况，分析说明口颊膜剂型改良的必要性，是否体现明显临床优势；（3）多塞平口颊膜申请美国 NDA 的进展情况，FDA 是否同意豁免 II 期、III 期临床研究，公司如何解决 FDA 评估水的影响的相关建议，对后续临床试验和 NDA 的影响。多塞平口颊膜与片剂具有生物等效性，其能够改善片剂在有效性、安全性方面劣势的临床试验依据；（4）部分竞品纳入集采、已上市多款口颊膜和长效注射剂产品等因素，对阿立哌唑口溶膜市场前景的影响；（5）美国改良型新药市场在准入门槛、销售模式等方面的情况和特点，公司开拓美国市场的方式和难易程度；（6）公司是否仅能选择专利过期的品种进行改良，相关品种是否均较为成熟、目标市场竞品众多，上述情况对公司相关产品市场前景的影响；（7）目标市场竞争情况、产品定价等因素对公司相关产品市场前景的影响；（8）更新公司主要在研产品的临床试验进展情况以及与主管部门的沟通或审评情况，境内外防疫政策调整等情况对于相关临床研究进度的影响，再次延期的风险程度。

请保荐机构核查上述问题，并对发行人产品是否市场空间大发表明确意见。

问题回复：

#### 一、发行人说明

（一）中美两国对改良型新药审评要求的主要差异，美国是否要求必须具有明显临床优势。在中国获批开展临床试验，是否代表主管部门对相关产品具有明显临床优势的明确认可，或尚需通过临床试验进行验证，相关临床试验如何验证依从性优势

## 1、中美两国对改良型新药审评要求的主要差异，美国是否要求必须具有明显临床优势

### (1) 中美改良型新药在临床审评、注册审评方面的要求基本一致

对于改良型新药，中国与美国均要求在早期探索研究时，需开展与已上市药物进行药动学比较的研究，根据药动学比较研究的结果进一步评估可引用的现有的安全性和有效性数据情况，再确定是否可以申请豁免或需要补充的临床桥接研究策略。若有充分的证据在拟申请药物的申报资料和引用的数据之间建立恰当的桥接，证明了这种参考和引用的科学性与合理性，则不需要对拟申请药物进行安全性和有效性的全面研究。

中美改良型新药在临床审评包括临床试验设计，技术要求，效果评价方面基本一致，具体如下：

#### 中美改良型新药在临床审评要求

临床试验设计	中美基本一致	<ul style="list-style-type: none"><li>改良型新药需要完整的安全性、有效性数据，但通过临床试验设计桥接原研药品的安全性、有效性数据，可豁免部分临床研究</li><li>在 I 期临床试验设计中可以选择健康人群作为受试者，在 II、III 期临床研究中应选择目标患者人群作为受试者</li><li>临床试验设计根据试验目的不同可以选择安慰剂对照、无治疗对照、活性对照或受试药物不同剂量间的对照等</li><li>研究设计有平行、交叉、析因设计等</li><li>临床试验设计中可通过随机、单盲、双盲来减少可能的研究结果偏差</li></ul>
技术要求		<ul style="list-style-type: none"><li>可以豁免部分临床研究，但要求在安全性、有效性或依从性上具备明显的临床优势</li><li>改良型新药 I 期临床试验一般开展与原研药品相比的人体药代动力学（PK）研究，通 PK 桥接原研药品的安全有效性数据</li><li>II 期临床研究以探索药物治疗的有效性为主要目标，在较少的样本中评价药物治疗特定适应症的有效性和安全性，同时为给药剂量的确定提供依据。按照改良型新药预期的临床优势，达到非劣或者优效的要求</li><li>III 期临床研究在较大样本量中进行，确证改良型新药在特定目标人群中存在有效性、安全性或依从性上的明显临床优势</li></ul>
效果评价		<ul style="list-style-type: none"><li>通过安全性、有效性、依从性进行评价；</li><li>或在已获批的适应症中可提高有效性；</li><li>或在不降低疗效、不增加新的重要安全性风险的前提下取得具有重要临床意义的安全性优势；</li><li>或改良后的新药更便于患者使用；</li><li>与对照药品相比，改良型新药提高的有效性和安全性需要具有统计学</li></ul>

		意义。
--	--	-----

### 中美改良型新药注册审评要求

	中国改良型新药	美国改良型新药
审评流程	申报资料形式审查→受理→注册检验→技术审评→补充资料→提交资料回复→回复资料审评→批准或不批准决定	申报资料形式审查→受理→技术审评→补充资料（IR（信息请求函）或 DRL（学科审评函））→提交资料回复→回复资料审评→批准或不批准决定
审批周期	标准时限 200 个工作日，优先审评 130 个工作日	标准时限 10 个月，优先审评为 6 个月

**（2）中美改良型新药理念均要求具备明显的临床优势。相较而言，中国在法规的直接层面明确要求具备临床优势，美国虽未在法规上直接强调临床优势，但贯穿于审评实践**

就临床优势而言，中美改良型新药均要求具备明显的临床优势，其中中国在法规的直接层面直接予以明确；美国法规虽未直接强调需要具备明显的临床优势，其对于临床优势的要求主要贯穿于审评实践。具体而言：

- 1) 美国 FDA 文件 21CFR<sup>1</sup> 的 314.50 项下，美国 NDA 申报资料所提交摘要的内容之一为“说明药物的药理学类别，并讨论药物的科学原理、预期用途和药物产品的潜在临床获益”，故申请材料需阐明产品临床优势；
- 2) 美国 FDA 文件 21CFR 314.55 项下，“有意义的治疗益处（meaningful therapeutic benefit）”定义为比现有疗法提高有意义的治疗益处的一种药物，即代表着在治疗、诊断或预防疾病方面的重大的改进，包括提高有效性、消除或大幅减少限制治疗的药物反应、增加依从性等。

**2、在中国，获批开展临床试验是否代表主管部门对相关产品具有明显临床优势的明确认可或尚需通过临床试验进行验证**

**（1）获批开展临床，表明主管部门基于提交的临床前数据及其他 IND 申请材料，初步认可产品关于明确临床优势的论证逻辑，并预期产品具备提高临床**

<sup>1</sup> 联邦行政法规 21 章

获益的潜力，有通过临床试验进一步验证的意义和必要性。

根据《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》，“诸多利于患者用药的改良方向，需在立题目的和依据基本确定的研发之初，基于患者的临床需求，与临床专家和药审中心共同讨论决定”。

CDE 批准临床试验 IND，是基于药品注册申请背景信息、目标适应证与未被满足的临床需求、立题依据、整体开发思路和计划、拟开展的临床试验、支持当前申请的关键科学实证、对研究方案整体性与科学性的评估、安全性评估、临床试验过程中风险控制、药学研究等方面的综合评价后做出的决策，包含了对产品立项依据中临床价值和临床优势的评估。

产品获批 IND 批件，表明申请人提交的资料在上述评估内容方面（包括药理学研究数据、预期的临床优势等），已达到药监部门相关要求，其初步认可申请人产品关于明确临床优势的论证逻辑，并预期产品具备提高临床获益的潜力，足以支持在人体中开展确证其临床优势的临床试验。

**（2）申请人取得 IND 批件后，应通过开展临床试验及结合其他类型研究，以验证明确的临床优势**

申请人取得 IND 批件后，根据《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》“化药改良新药可具有有效性、安全性、依从性一种或多种优势，在研发设计中应依据主要优势综合考虑试验设计”。申请人需要开展临床试验及结合其他类型研究，对改良型新药产品的临床优势进行验证。

此外，《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》允许“通过替换或去除不良反应明确的辅料手段提高安全性的可讨论沟通采用非临床研究数据豁免临床研究”，即可借鉴已上市药品的临床开发经验。因此，应通过开展临床试验及结合其他类型研究，以验证明确的临床优势。

### **3、相关临床试验如何验证依从性优势**

临床优势包括有效性、安全性、依从性方面。其中，有效性、安全性优势一般直接通过临床数据验证（设置相关临床终点）。关于依从性优势，《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》未要求在临床试验中直接验证。

依从性优势的内涵包括便利患者治疗过程（新的药物递送方式、更灵活的场景）、惠及特殊患者人群（消化道切除、吞咽困难、老人儿童、低配合度人群等）等多样化的层次，故一般不设置相关临床终点，而是通过在临床试验证明产品有效性、安全性不降低的前提下，依托严密完整的科学逻辑予以论证。此外，临床中亦会使用生物学检测法、自我报告法、药品计数法等方法进行表征。

目标	类型	实现途径	临床试验考虑
提高依从性	改变给药途径以方便患者给药并/或能够提高局部药物浓度	若改良后新药与原药品相比，PK 行为发生了变化，需首先通过 PK 研究，探索合理的剂量与给药间隔，满足预设的临床用药要求，之后再开展随机对照临床试验验证，化药改良型新药至少在保持不劣于被改药品有效性和安全性前提下，提高患者用药依从性。	针对的用药人群为特定疾病的特殊患者，例如婴幼儿的特殊剂型等，临床获益是明确的，可在设计改良型新制剂前，与药品审评中心沟通，根据剂型的特征，制定特定的临床研发要求。
	普通剂型改为缓控释长效制剂以延长给药间隔		
	为特定患者人群研发的特殊制剂	对于避免特定患者用药困难（吞咽困难、逃避用药）等特殊制剂的化药改良新药	

（二）化疗所致恶心呕吐的程度等级划分情况，何种情况下需要使用药物。目前主流口服化疗或居家化疗药物所致的恶心呕吐是否通常较轻，是否对止吐药物有较大需求。主流院内化疗药物所致恶心呕吐属于何种等级，该等情况下对止吐药物的需求特点，帕洛诺司琼口腔黏膜相对现有药物是否与上述需求特点更为匹配。帕洛诺司琼口腔黏膜临床试验中使用的化疗药物情况。结合上述情况，分析说明口腔黏膜剂型改良的必要性，是否体现明显临床优势

1、化疗 CINV 程度可分为轻微-低度-中度-高度致吐。CINV 用药在指南推荐的基础上，与具体的化疗方案相关，其中，低度-中度-高度致吐应使用 CINV 药物，轻微致吐根据化疗方案和临床实践需要考虑 CINV 用药。

### （1）化疗致吐风险及 CINV 用药总体考虑

根据 2021 年《化疗所致恶心呕吐的药物防治指南》及 2022 年《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识》，按照不给予预防处理时抗肿瘤药物所致急性呕吐发生率，对于抗肿瘤药物的致吐风险，可分为 4 级：A 高度致吐风险；B 中度致吐风险；C 低度致吐风险；D 轻微致吐风险。



化疗方案与致吐风险及止吐方案紧密相关，除了单药本身的致吐性及指南相应推荐的 CINV 用药策略以外，化疗联用方案、院内注射和居家口服的配比、医疗资源的场景化干预能力、差异化的癌症人群特点及需求，亦综合影响了临床上对于 CINV 药物方案的考虑和设计。

例如，虽然口服化疗药物的致吐风险相对注射药物轻微，但鉴于肿瘤患者健康状况差，且居家环境缺乏快速、专业的医疗干预，因此一旦发生呕吐，患者很容易出现水、电解质紊乱的相关并发症，导致自理能力下降、营养缺乏、厌食、体力下降、伤口裂开及黏膜撕裂等不良后果，因此临床应竭力避免呕吐发生，以优化治疗效果和患者获益。

**(2) 代表性注射和口服抗肿瘤药物覆盖了各级致吐风险，其相应的止吐方案中，5-HT3 受体拮抗剂单用或联用是指南的首推方案及基础配置**

就指南层面而言，根据 2021 年《化疗所致恶心呕吐的药物防治指南》及 2022 年《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识》，包括化学疗法、免疫疗法在内代表性抗肿瘤药物的致吐风险及推荐的止吐方案具体如下。

**成人口服抗肿瘤药物致吐风险分级及止吐方案**

致吐风险	抗肿瘤代表药物	止吐方案
中-高致吐风险	六甲蜜胺、Avapritinib、阿扎胞苷、Binimetinib、Bosutinib>400 mg/d、白消安≥4 mg/d、Cabozantinib（卡博替尼）、塞瑞替尼、克唑替尼、环磷酰胺≥100 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 、达拉非尼、Enasidenib、Encorafenib、雌莫司汀、依托泊苷、Fedratinib、伊马替尼>400 mg/d、仑伐替尼>12 mg/d、洛莫司汀、Midostaurin、米托坦、Mobocertinib、尼拉帕利、奥拉帕利、Panobinostat（帕比司他）、丙卡巴肼、Rucaparib（瑞卡帕布）、塞利尼索、替莫唑胺>75 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup>	5-HT3 受体拮抗剂（任选一种）
轻微-低致吐风险	阿法替尼、阿来替尼、阿昔替尼、Bexarotene（贝沙罗汀）、白消安<4 mg/d、卡培他滨、西达本胺、苯丁酸氮芥、Cobimetinib（考比替尼）、环磷酰胺<100 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 、达可替尼、达沙替尼、恩曲替尼、厄洛替尼、依维莫司、氟达拉滨、呋喹替尼、吉非替尼、吉瑞替尼、羟基脲、伊布替尼、埃克替尼、Idelalisib（艾代拉里斯）、伊马替尼≤400 mg/d、伊沙佐米、拉帕替尼、来那度胺、仑伐替尼≤12 mg/d、洛拉替尼、	出现恶心呕吐后给予 5-HT3 受体拮抗剂或甲氧氯普胺或丙氯拉嗪

	<p>美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、尼洛替尼、奈拉替尼、奥希替尼、哌柏西利、帕唑帕尼、佩米替尼、泊马度胺、吡咯替尼、瑞戈非尼、瑞普替尼、Ruxolitinib（芦可替尼）、索立德吉、索拉非尼、舒尼替尼、替吉奥、替莫唑胺<math>\leq 75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}</math>、沙利度胺、硫鸟嘌呤、托泊替康、曲美替尼、维A酸、曲氟尿苷替匹嘧啶片、维莫非尼、维奈托克、Vismodegib（维莫德吉）、伏立诺他、泽布替尼</p>	
--	---	--

**成人静脉抗肿瘤药物致吐风险分级及止吐方案**

致吐风险	抗肿瘤代表药物	止吐方案
高致吐风险	<p>AC 联合方案：所有含有蒽环类和环磷酰胺的化疗方案、卡铂 <math>\text{AUC} \geq 4</math>、卡莫司汀 <math>&gt; 250 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、顺铂、环磷酰胺 <math>&gt; 1500 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、达卡巴嗪、多柔比星 <math>\geq 60 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、表柔比星 <math>&gt; 90 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、异环磷酰胺 <math>\geq 2 \text{ g}/\text{m}^2</math>（单次剂量）、氮芥、美法仑 <math>\geq 140 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、戈沙妥珠单抗、链脲霉素</p>	<p>5-HT3 受体拮抗剂 +NK-1 受体拮抗剂 +地塞米松 帕洛诺司琼+奥氮平+地塞米松 5-HT3 受体拮抗剂 +NK-1 受体拮抗剂 +奥氮平+地塞米松 帕洛诺司琼+沙利度胺+地塞米松</p>
中致吐风险	<p>白细胞介素-2 <math>&gt; 12 \sim 15 \text{ MIU}/\text{m}^2</math>、氨磷汀 <math>&gt; 300 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、Amivantamab-vmjw、阿扎胞苷、苯达莫司汀、白消安、卡铂 <math>\text{AUC} &lt; 4</math>、卡莫司汀 <math>\leq 250 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、氟达拉滨、环磷酰胺 <math>\leq 1500 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、阿糖胞苷 <math>&gt; 200 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、放线菌素、柔红霉素、恩杂鲁胺、阿糖胞苷-柔红霉素脂质体、达妥昔单抗 <math>\beta</math>、多柔比星 <math>&lt; 60 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、表柔比星 <math>\leq 90 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki、伊达比星、异环磷酰胺 <math>&lt; 2 \text{ g}/\text{m}^2</math>（单次剂量）、干扰素 <math>\alpha \geq 10 \text{ MIU}/\text{m}^2</math>、伊立替康/伊立替康脂质体、洛铂、Lurbinectedin、美法仑 <math>&lt; 140 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、甲氨蝶呤 <math>\geq 250 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、奈达铂、Naxitamab-gqgk、奥沙利铂、Romidepsin（罗米地辛）、替莫唑胺、曲贝替定</p>	<p>5-HT3 受体拮抗剂 +地塞米松 帕洛诺司琼+奥氮平+地塞米松 5-HT3 受体拮抗剂 +NK-1 受体拮抗剂 +地塞米松</p>
低致吐风险	<p>恩美曲妥珠单抗、白细胞介素-2 <math>\leq 12 \text{ MIU}/\text{m}^2</math>、氨磷汀 <math>\leq 300 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、三氧化二砷、阿基仑赛、本妥昔单抗、维布妥昔单抗、卡巴他赛、卡非佐米、阿糖胞苷 <math>100 \sim 200 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、多西他赛、多柔比星脂质体、艾立布林、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、吉西他滨、干扰素 <math>\alpha 5 \sim 10 \text{ MIU}/\text{m}^2</math>、阿特珠单抗、Ixabepilone（伊沙匹隆）、甲氨蝶呤 <math>50 \sim 250 \text{ mg}/\text{m}^2</math>、丝裂霉素、维迪西妥单抗、米托蒽醌、耐昔妥珠单抗、高三尖杉酯碱、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、培美曲塞、喷司他丁、普拉曲沙、雷替曲塞、塞替派、托泊</p>	<p>5-HT3 受体拮抗剂 （任选一种） 地塞米松 甲氧氯普胺 丙氯拉嗪</p>

	替康	
轻微致吐风险	阿伦单抗、门冬酰胺酶、阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、博来霉素、贝林妥欧单抗、硼替佐米、西妥昔单抗、克拉屈滨、阿糖胞苷<100 mg/m <sup>2</sup> 、地西他滨、右丙亚胺、度伐利尤单抗、埃罗妥珠单抗、氟达拉滨、干扰素 $\alpha \leq 5$ MIU/m <sup>2</sup> 、伊匹木单抗、罗特西普、甲氨蝶呤 $\leq 50$ mg/m <sup>2</sup> 、奈拉滨、纳武利尤单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法妥木单抗、培门冬酶、聚乙二醇干扰素、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗、帕妥珠单抗-曲妥珠单抗皮下注射剂、利妥昔单抗/利妥昔单抗皮下注射剂、司妥昔单抗、替西罗莫司、曲妥珠单抗/曲妥珠单抗皮下注射剂、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、舒格利单抗、斯鲁利单抗、戊柔比星、长春碱、长春新碱/长春新碱脂质体、长春瑞滨	不推荐常规预防

注：5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂包括第二代5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂帕洛诺司琼、第一代5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼等。

总体而言，口服或静脉注射抗肿瘤药物的致吐风险等级均覆盖中-高和轻微-低，其中，5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂单用或联用都是指南推荐的止吐首推方案基础用药，且对轻度-中度-高度致吐风险化疗止吐均适用。

CINV 的治疗原则为：1) 预防用药是控制恶心呕吐的关键，止吐药物应在每次抗肿瘤治疗前开始使用，并覆盖整个风险期；2) 恶心呕吐的发生率与抗肿瘤药物的致吐性直接相关，因此，首先应基于抗肿瘤药物的致吐风险分级选择止吐药物方案；3) 居家环境下的止吐原则，除参考指南外，还需要综合考虑患者的身体需求和客观限制（耐受性、安全性、生活质量等），对呕吐反应进行更为细致的预防，因此需要更多更优的非注射 CINV 药物。

在指南推荐和临床实践中，5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂是首要推荐的止吐方案（单用或与其他止吐药物的联用），也是联用止吐方案中的基础配置，能够对于轻度-中度-高度致吐风险均适用。其中，第二代拮抗剂为帕洛诺司琼，相比第一代拮抗剂如格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼等，其5-HT<sub>3</sub>受体亲和力更强、体内半衰期更长、疗效更优、副作用更少，是最广泛推荐的5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂。

**2、常见癌种的主流化疗方案，具有药物上联用、场景上院内+居家（注射+口服）的特点，其综合致吐风险取决于具体搭配的药物致吐性，对于轻微-轻度-中度-高度的致吐均可覆盖。根据具体化疗方案的致吐性，结合场景考量，给予相应的 CINV 药物方案**

中国排前 5 位的癌症包括肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌和肝癌，美国排前 5 位的癌症包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、直肠癌和恶性黑色素瘤。根据 NCCN、CSCO、ASCO 等指南，其主流化疗方案中，具有药物上联用、场景上院内+居家（注射+口服）的特点。从单个药物角度，注射化疗药物的致吐风险覆盖轻度-中度-高度，口服化疗药物的致吐风险覆盖轻微-低度-中度，前者高于后者，但化疗方案的综合致吐风险取决于具体联合的药物。

总体上，主流化疗方案对于轻微-轻度-中度-高度的致吐均可覆盖，相关的止吐方案均可按指南推荐进行制定。此外，对于口服化疗可能有的较轻微的呕吐情形，临床实践一般结合居家场景考量，同样积极给予 CINV 用药。

常见癌种的主流化疗方案及致吐风险，具体如下：

癌症种类		主流化疗方案	致吐风险
肺癌	非小细胞肺癌	长春瑞滨、顺铂联用	高度
		紫杉醇/紫杉醇脂质体/吉西他滨/多西他赛、顺铂或卡铂联用	高度
		吉西他滨、多西他赛/长春瑞滨联用	低度
		吉非替尼/厄洛替尼/埃克替尼/达可替尼/阿法替尼/奥希替尼单药	低度-轻微
		信迪利单抗/替雷利珠单抗/信迪利单抗/卡瑞利珠单抗（PD-1）/纳武利尤单抗（PD-1）/帕博利珠单抗（PD-1）	轻微
	鳞癌	帕博利珠单抗、紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇、卡铂联用	高度
		多西他赛、顺铂或卡铂、奈达铂联用	高度
		替雷利珠单抗、卡铂、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇联用	高度
		阿法替尼单药	低度-轻微
	非鳞癌	培美曲塞、顺铂或卡铂联用	高度
		帕博利珠单抗、培美曲塞、卡铂联用	高度
		卡瑞利珠单抗/信迪利单抗/阿替利珠单抗、培美曲塞、卡铂或顺铂联用	高度
结直肠癌	术后辅助化疗	卡培他滨单药	低度-轻微
		亚叶酸钙（LV）、5-氟尿嘧啶联用	低度
		奥沙利铂、卡培他滨联用	中度
		奥沙利铂、LV、5-氟尿嘧啶联用	中度
	转移性结肠癌	奥沙利铂/伊立替康、LV、5-氟尿嘧啶、西妥昔单抗/贝伐珠单抗联用	中度

		奥沙利铂、卡培他滨、贝伐珠单抗联用	中度	
		帕博利珠单抗单药	轻度	
		维莫非尼/瑞戈非尼/呋喹替尼单药	低度-轻度	
		曲氟尿苷替匹嘧啶单药	中-高	
		曲氟尿苷替匹嘧啶、贝伐珠单抗联用	中-高	
胃癌	HER2 阳性	曲妥珠单抗、铂类、氟尿嘧啶类联用	高度	
		帕博利珠单抗、曲妥珠单抗与 XELOX 方案（奥沙利铂、卡培他滨）联用	中度	
		帕博利珠单抗、曲妥珠单抗与 PF 方案（顺铂、5-氟尿嘧啶）联用	高度	
		曲妥珠单抗、顺铂、替吉奥联用	高度	
		曲妥珠单抗、奥沙利铂、替吉奥联用	中度	
		阿帕替尼单药	低度-轻度	
	HER2 阴性	奥沙利铂、卡培他滨/替吉奥联用	中度	
		顺铂、卡培他滨/5-氟尿嘧啶联用	高度	
		奥沙利铂、亚叶酸钙或左旋亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联用（+ 纳武利尤单抗）	中度	
		纳武利尤单抗/信迪利单抗、奥沙利铂、卡培他滨联用	中度	
		多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶联用	高度	
		紫杉醇、替吉奥联用	低度	
			阿帕替尼单药	低度-轻度
	乳腺癌	HER2 阳性乳腺癌术后辅助化疗	多西他赛、白蛋白紫杉醇、卡铂、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联用	高度
多西他赛、白蛋白紫杉醇、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联用			低度	
奈拉替尼单药			低度-轻度	
三阴性乳腺癌术后辅助化疗		多西他赛、多柔比星、环磷酰胺/白蛋白紫杉醇联用	中度	
		多西他赛、白蛋白紫杉醇、卡铂联用	高度	
		奥拉帕利单药	中-高	
		卡培他滨单药	低度-轻度	
HER2 阳性晚期乳腺癌		多西他赛、紫杉醇/白蛋白紫杉醇、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联用	低度	
		多西他赛、卡培他滨、曲妥珠单抗联用	低度	
		吡咯替尼/拉帕替尼/奈拉替尼、卡培他滨联用	低度-轻度	
三阴性晚期乳腺癌		多西他赛/吉西他滨/艾立布林/白蛋白紫杉醇/紫杉醇单药	低度	
		卡培他滨单药	低度-轻度	

		奥拉帕利单药	中-高
		多西他赛/白蛋白紫杉醇、卡培他滨联用	低度
		吉西他滨、紫杉醇联用	低度
		长春瑞滨/贝伐珠单抗、卡培他滨联用	低度-轻微
肝癌		索拉非尼单药	低度-轻微
		索拉非尼、奥沙利铂联用	中度
		奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联用	中度
		仑伐替尼单药	中-高
		仑伐替尼、帕博利珠单抗/纳武利尤单抗联用	中-高
		阿替利珠单抗、贝伐珠单抗联用	低度
		信迪利单抗、贝伐珠单抗联用	轻微
		度伐利尤单抗、替西木单抗联用	轻微
		卡瑞利珠单抗、阿帕替尼联用	低度-轻微
		瑞戈非尼/阿帕替尼单药	低度-轻微
前列腺癌	转移性非去势前列腺癌	雄激素剥夺治疗、多西他赛/阿比特龙/恩扎卢胺/阿帕他胺联用	低度
	小细胞或神经内分泌前列腺癌	顺铂/卡铂、依托泊苷联用	高度
	多烯紫杉醇、卡铂联用	高度	
	侵袭突变型前列腺癌	卡巴他赛、卡铂联用	高度
恶性黑色素瘤	转移性或者不可切除	派姆单抗/纳武单抗单药	轻微
		纳武单抗、伊匹单抗联用	轻微
	BRAFV600突变	达拉非尼、曲美替尼联用	中-高
		康奈非尼、比美替尼联用	中-高
		维罗非尼、考比替尼联用	低度-轻微

3、基于主流化疗方案致吐特点及指南推荐的止吐方案，5-HT3 受体拮抗剂是广泛推荐的基础 CINV 药物，其中第二代拮抗剂帕洛诺司琼凭借明显的综合优势，有突出的应用潜力。预计经口颊膜剂型创新后，可解决长期以来的临床痛点，广泛满足各场景下的患者需要

在指南推荐和临床实践中，5-HT3 受体拮抗剂是首要推荐的止吐方案（单用或与其他止吐药物的联用），也是联用止吐方案中的基础配置，能够对于轻度-中度-高度致吐风险均适用。其中，第二代拮抗剂为帕洛诺司琼，相比第一代拮

抗剂如格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼等，其 5-HT<sub>3</sub> 受体亲和力更强、体内半衰期更长、疗效更优、副作用更少，是最广泛推荐的 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂。

虽然帕洛诺司琼有诸多药物优势，但现有主流的注射剂型存在便利性差、使用场景狭窄的局限，难以较好匹配院内资源日趋紧张、居家治疗需求不断上升的未来趋势，口服胶囊剂型则在适用人群、吸收代谢方式上存在明显缺陷。相对照而言，第一代拮抗剂中，已上市透皮贴剂等创新剂型，解决了操作便利性、治疗便捷性的痛点，而帕洛诺司琼缺乏合适的剂型，无法较好处理真实世界痛点，其实际应用因而受到了明显限制。

发行人在研的帕洛诺司琼为口颊膜创新剂型，使用方式便利，将药物薄膜粘附在口腔黏膜，短时溶解后即可直接进入静脉循环，可达到与注射剂型一致的暴露量且安全性更优，提前使用时间较短，良好匹配了居家的止吐用药需求，丰富了院内止吐用药方案，尤为适用特定人群（结直肠癌、胃癌和食管癌等消化道功能受损或残缺的患者，以及吞咽困难的癌症患者），依从性突出。长期以来的痛点和应用局限可由口颊膜创新剂型解决，实现未被满足的需求。

**4、盐酸帕洛诺司琼口颊膜临床试验不限入组癌种，纳入的各类肿瘤患者系采用指南推荐的主流联用化疗方案，涵盖院内与居家的场景，囊括了现有帕洛诺司琼剂型的主要痛点。**

发行人目前在美国进行的帕洛诺司琼口颊膜 III 期临床试验，不限入组患者癌种，纳入的各类肿瘤患者系采用指南推荐的主流院内与居家结合的联用化疗方案，涵盖院内与居家的场景，因此，在主流化疗方案对应的以 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂为基础的 CINV 方案上，亦囊括了止吐药物和剂型的主要痛点。

临床试验具体对应的化疗药物主要包括：卡铂（Carboplatin）、阿霉素（doxorubicin）、奥沙利铂（Oxaliplatin）、环磷酰胺（Cyclophosphamide）（1060 mg, Q3S, IV  $\leq$ 1500mg/m<sup>2</sup>）、伊立替康（Camptosar, Irinotecan）和甲酰四氢叶酸/四氢叶酸（Leucovorin）；联合用药包括：紫杉醇（TAXOL/Paclitaxel）、环磷酰胺（Cytoxan/ Cyclophosphamide）（1100 mg, Once, IV,  $\leq$ 1500mg/m<sup>2</sup>）、卡培他滨/希罗达（XELODA）、多西紫杉醇/多西他赛（Taxotere/Docetaxel）、帕尼单抗（VECTIBIX）、氟尿嘧啶（Fluorouracil）、培米替尼/培美曲塞（Pemetrexed）、

可瑞达/帕博利珠单抗 (Keytruda/pembrolizumab, K 药), 所治疗病人癌症类型包括胃癌、食道癌、喉癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肛门癌、子宫内膜癌、卵巢癌等多种癌。入组人群具有较好的代表性。

**5、盐酸帕洛诺司琼经改良为口颊膜后, 可解决技术应用痛点、充分发挥药物优势、显著提升临床获益, 基于良好的有效性及安全性, 口颊膜能够依托突出的依从性优势, 形成较强的市场竞争力, 因此研发口颊膜具有必要性**

在目前以第一代受体拮抗剂为主的局面下, 虽已上市透皮贴剂等创新剂型以优化产品优势, 但仍未研发成功一款依托亲和力更好、半衰期更长的盐酸帕洛诺司琼分子的创新剂型, 因此尚未为患者提供一款具有最佳应用潜力的止吐药物。

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

**(三)多塞平口颊膜申请美国 NDA 的进展情况, FDA 是否同意豁免 II 期、III 期临床研究, 公司如何解决 FDA 评估水的影响的相关建议, 对后续临床试验和 NDA 的影响。多塞平口颊膜与片剂具有生物等效性, 其能够改善片剂在有效性、安全性方面劣势的临床试验依据**

**1、多塞平口颊膜申请美国 NDA 的进展情况, FDA 是否同意豁免 II、III 期临床研究? 公司如何解决 FDA 评估水的影响的相关建议, 对后续临床试验 NDA 的影响。**

2021 年 9 月, 发行人完成盐酸多塞平口颊膜的 I 期临床; 2021 年 12 月, 发行人提出 Type C 会议, 申请盐酸多塞平口颊膜与原研药盐酸多塞平片基于 I 期结果等效后, 通过桥接原研药有效性和安全性数据, 豁免 II、III 期临床试验, 同时, 计划开展一项食物影响研究后通过桥接原研药的临床药理学数据, 不再开展其他的临床药理学试验。



2022年3月FDA回复Type C会议提出：如果发行人盐酸多塞平口颊膜与盐酸多塞平片具有生物等效性，则不需要开展额外的临床有效性和安全性研究；由于I期临床试验方案设计中规定受试者在服用药物前后1小时内禁止饮水，FDA考虑到临床患者可能有服药前后1小时内有饮水的需求，因此建议考察饮水对盐酸多塞平口颊膜体内吸收的影响。

针对FDA建议，2022年11月发行人设计了“评价健康受试者在空腹条件下饮水对服用1.6 mg 盐酸多塞平口颊膜的药代动力学影响的随机、开放、双处理、双序列、双周期交叉试验”，用于研究饮水对盐酸多塞平口颊膜的体内吸收的影响，该试验计划入组24例受试者，目前已入组24例，正在随访中，预计2023年5月完成研究。

发行人计划该研究结果：

(1) 如果试验结果表明饮水对盐酸多塞平口颊膜生物等效性无影响，发行人计划于2023年5月桥接原研药的有效性和安全性数据，提交豁免II、III期临床研究的会议申请。根据改良型新药申请申请案例经验，FDA将同意该豁免申请，则发行人计划2023年Q3提交美国NDA申请。

(2) 如果试验结果表明饮水对盐酸多塞平口颊膜生物等效性有影响，则将在该产品说明书中规定服药后饮水的条件。饮水影响试验结果不会影响豁免II、III期临床研究和NDA申请。

## 2、盐酸多塞平口颊膜与片剂具有生物等效性，其能够改善片剂在有效性，安全性方面劣势的临床试验依据

通过发行人I期临床试验结果（12例受试者）与原研药片剂上市前临床药理学综述资料中的I期药代动力学数据对比显示，盐酸多塞平口颊膜与片剂相比，在体内具有更稳定的浓度，个体间差异较低，安全性和有效性受个体差异程度较低。

	AUC 个体差异	C <sub>max</sub> 个体差异	受试者达到有效 浓度比例
盐酸多塞平口颊膜	23.44%	30.62%	100%
盐酸多塞平片剂	63.0%-91.7%	43.7%-79.3%	75%

同时，盐酸多塞平颊膜经颊黏膜吸收，无肝脏首过代谢，且用药剂量降低至片剂剂量的 1/3.75，降低肝脏负担和肝脏毒性风险，相较于盐酸多塞平片无胃肠道刺激。

肝脏中的 CYP2C19 和 CYP2D6 是参与多塞平代谢的主要酶，剂量比颊膜（0.8mg，1.6mg）大的盐酸多塞平片（3mg，6mg）通过胃肠道吸收，通过肝脏进行代谢，增加了肝脏负担和毒性的风险。根据一项盐酸多塞平的回顾性分析显示，3 名患者在服用盐酸多塞平片后出现肝酶升高<sup>2</sup>。1 例患者显示谷丙转氨酶（ALT）水平升高，在停药后数周内 ALT 水平未下降；2 例患者显示 ALT、天冬氨酸氨基转移酶和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶（GGT）水平升高，在治疗过程中，先前升高的肝酶参数有所下降，提示表明盐酸多塞平对肝脏功能有一定的影响。

根据原研药片剂上市前安全性数据提示，失眠患者服用片剂发生消化系统不良事件恶心的概率为 2%；发行人 I 期临床试验数据显示：盐酸多塞平片发生呕吐不良事件为 8.3%，而颊膜通过颊黏膜吸收，不经过肠胃道，无胃肠道不良反应。颊膜提高了患者的用药安全性，同时可满足患有肠胃道疾病失眠患者因担忧药物安全性问题不敢用药的临床需求。

#### **（四）部分竞品纳入集采、已上市多款口溶膜和长效注射剂产品等因素，对阿立哌唑口溶膜市场前景的影响**

发行人进入中美 NDA 阶段的阿立哌唑口溶膜为创新剂型，测算其潜在市场空间时，考虑了多种因素的影响，包括但不限于流行病学特点、治疗渗透率、药品及剂型分布情况等。总体上，在精神分裂症治疗率上升、治疗规模扩容的趋势下，各类因素对于阿立哌唑口溶膜的市场前景具有综合性、差异化影响。以竞品集采、同适应症已上市的口溶膜和长效注射剂为例，具体影响如下：

##### **1、纳入集采的为普通剂型仿制药，与改良型新药阿立哌唑口溶膜存在差异化市场竞争，预计集采药物对于发行人产品市场前景的影响较小**

---

<sup>2</sup> Marie Rosa Mews, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Doxepin in Depressed Patients Suffering From Insomnia: A Retrospective, Naturalistic Case Series Analysis[J]. Prim Care Companion CNS Disord. 2014; 16(1): PCC.13m01567.

已纳入集采的抗精神病药物有氯氮平片，富马酸喹硫平片，奥氮平片，利培酮片和阿立哌唑片等，均为普通剂型仿制药，与改良型新药阿立哌唑口溶膜存在差异化市场竞争（创新剂型的临床优势更优，定价显著更高，目标群体的支付意愿及能力更强）。因此，精神分裂药物纳入集采降低了原有客户的支付成本，主要对于未纳入集采的其他普通剂型造成影响。

此外，阿立哌唑口溶膜的化合物药物机制更优，可用于治疗精神分裂症并用于治疗 I 型双相障碍的急性躁狂发作或混合发作，在对于精神分裂症复发率控制上明显区别于喹硫平和奥氮平，口服阿立哌唑治疗的复发率仅为 7.76%，而喹硫平治疗的复发率为 22.2%，奥氮平治疗的复发率为 28.6%。

发行人基于阿立哌唑进行口溶膜改良，鉴于上述原因预计更少受到竞品集采的影响。

**2、已上市抗精神分裂口溶膜，与发行人产品同属于创新膜剂。其销售状况向好，在适应症治疗中的应用具有广阔的成长性，能够逐步强化市场认知，现阶段预计可对阿立哌唑口溶膜的上市推广起到一定的积极作用**

中国已上市的抗精神分裂口膜药物齐鲁制药奥氮平口溶膜（美国无上市的奥氮平口溶膜）虽销售时间不长，但已取得了良好的销售态势。以米内网样本点的 2022 年 Q1、Q2 销售额为基础，测算其 2022 年全年销售额为 1500 万元，近五个季度复合增长率超过 60%。

随着精神分裂治疗率上升、治疗规模扩容，口溶膜作为依从性好的创新剂型将获得更多的应用空间，能够逐步强化市场的认知和接受度，为其他口溶膜药物的推广铺垫医生和患者的教育。奥氮平口溶膜销售表现持续向好，加深了验证新型膜剂的市场前景，在现阶段的治疗格局下，预计对发行人阿立哌唑口溶膜市场前景起到一定的积极作用。

**3、长效注射剂产品在用药频率上具有临床优势，但由于其半衰期长，药物达稳态时间更久，具有副作用持续时间更长，调整剂量困难，用药规则复杂，注射方式复杂等局限性；阿立哌唑口溶膜在使用场景、防止抗拒用药、无创痛等方面具有明显临床优势，且副作用少。二者凭借差异化的临床优势，共同为精神分裂症治疗提供更优的创新制剂，有利于市场需求的满足**

目前已获批上市用于治疗精神分裂症的长效注射剂产品包括注射用利培酮微球、月桂酰阿立哌唑缓释注射剂等。该类产品在用药频率上具有较强的临床优势，患者在每半月至每两个月等固定时间节点使用即可。但是较低的给药频率在临床应用上也带来以下局限性：（1）用药规则复杂：使用长效注射剂前，需要先通过口服对应的速效药物评估患者对药物主成分的耐受性，随后逐步递增过渡；（2）剂量调整困难：由于患者个体差异，药物疗效非 100%，若采用长效针剂，应用无效或剂量不足，临床剂量切换周期很长，无法根据病人的反应情况及时调整至最适合的剂量。此外，下一剂量必须在规定的给药时间窗口内完成，因未及时治疗而超过期限，需要重新评估并启动新的给药方案；（3）副作用持续时间更长：相比于口服剂型，长效针剂的副作用可能持续更长时间，甚至贯穿患者整个用药过程，需定期随访观察；（4）注射方式复杂：注射长效注射剂需要专门的技术（如：对针长的把握），需考虑患者因素（如体重、注射部位的偏好等），技术和经验都很重要。如果注射方式不够正确，或频繁在同一个部位注射，患者可能会出现局部反应。

阿立哌唑口溶膜无需测试耐受性，不需要专业医务人员操作，且在使用场景、防止抗拒用药、无创痛等方面具有相对优势。

总体上，二者均为精神分裂药物的创新制剂，凭借其差异化的临床优势，良好应对精神分裂疾病的痛点，共同为精神分裂症的长期化、终身化治疗需求提供更优的解决方案，广泛满足市场上未被需求的满足。

例如，月桂酰阿立哌唑缓释注射剂的起始用药剂量包括：441/662/882mg，每月注射一次；882mg，每 6 周注射一次；1064mg，每 2 个月注射一次。首次使用月桂酰阿立哌唑缓释注射剂的患者在使用该药品前常规推荐用口服阿立哌唑速释剂型进行用药过渡，测试耐受性。

月桂酰阿立哌唑缓释注射剂自上市后保持较高的市场增长率，美国销售额已在 2021 年达到 3.91 亿美元，展现了创新剂型的市场竞争力。

**（五）美国改良型新药市场在准入门槛、销售模式等方面的情况和特点，公司开拓美国市场的方式和难易程度**

### **1、美国改良型新药市场的特点及销售门槛**

美国改良型新药主要通过药品福利管理 Pharmacy Benefit Management (以下简称 PBM) 实现销售。PBM 通过专业化控费解决方案, 对医疗费用进行有效管理、节省支出, 增加药品效益, 掌握了处方药的议价权。改良型新药实行自由定价制度, 基于临床价值、患者认可、市场保护期的综合优势, 可在较长的时间内维持高价, 并可以根据市场情况调价。改良型新药通过 PBM 可以获得比较好的利润空间, 并更快被医院及患者认可。

改良型新药作为新药, 与常规药物相比, 虽然存在临床优效, 但是由于医生患者缺乏认识而需要更多的学术推广工作, 开展更多的药品上市后临床研究, 获得更多的临床数据, 获得更多医生认可, 并通过进入诊疗指南形成普遍认知的处方习惯。因此, 改良型新药市场推广门槛高于常规药物。

## 2、公司开拓美国市场的方式及难易程度

改良型新药在美国市场发展相对最为成熟, 因此, 未来开拓美国市场将遵循改良型新药的一般规律和美国市场的特点惯例, 依托美国药物支付体系、医保政策体系, 采用多元化销售模式进行。以盐酸帕洛诺司琼口服膜为例:

### (1) 产品定价和支付合作

发行人将充分调研市场需求, 基于产品的差异化特点优势, 考虑支付方的偏好, 制定合理的定价策略。盐酸帕洛诺司琼口服膜可节省医疗成本, 缩短患者住院时间, 更符合保险公司的利益。在美国, 保险公司为控制医疗费用, 会尽量降低病人住院天数, 要求病人在急性病医院经过治疗进入恢复期后, 就转到费用相对低廉的护理院或家庭护理中心, 或者直接在医生诊所随诊。因此, 改良型新药存在符合保险支付偏好的潜力。

发行人将按照创新制剂改良型新药的一般特点定价, 但发行人尚未有改良型新药产品在美国上市, 相关经验比较缺乏, 初期开拓美国市场将有一定难度, 亦无法立即建好自有的销售渠道, 故而在销售方面初步计划采取与经销商合作的模式, 依托经销商的大型连锁药店资源, 获取 PBM 更好的支付能力, 在尽可能长的时间内维持较高的售价。

### (2) 销售推广

发行人建设以医学背景为主的营销团队，围绕市场竞争策略和价格策略，精准锁定目标群体，制定与之匹配的产品交流、学术推广活动。目前发行人已经组建了 30 余人的具有专业、丰富经验的市场医学团队，但仍然不够。预计随着改良型新药的陆续上市，发行人将适时进一步补充销售团队。

在美国，处方药允许投放 DTC（Direct-to-consumer）广告，FDA 负责监管处方药广告，主要由药品评价和研究中心（CDER）下属处方药推广办公室（OPDP）和生物制品评价和研究中心（CBER）负责。为了扩大改良型新药的认知，发行人也会选择具有药品宣传资源及能力的经销商进行合作，以达到快速实现药物的市场渗透，提升市场份额，获取商业价值。

**（六）公司是否仅能选择专利过期的品种进行改良，相关品种是否均较为成熟、目标市场竞品众多，上述情况对公司相关产品市场前景的影响**

#### **1、公司改良制剂的策略契合药物专利特点，同时具有高灵活度**

药物专利涉及化合物、晶型、制剂、适应症等方面。改良型新药，则是对于化合物、晶型、制剂等进行改良，以获得 2.1-2.4 类新药。发行人主要研发创新制剂改良型新药，利用制剂核心技术平台，对已上市 API 分子的普通剂型进行创新，并按 2.2 类和 505(b)(2)申报注册。

鉴于制剂改良药物的本质，以及在制剂和晶型方面的核心技术，发行人首先不受限于已有品种的制剂、晶型专利是否过期；其次，并不需要从事 API 的开发和改良创新，但仍需确保可商业化药物所基于的 API 在专利方面合规，即应选择化合物专利过期或即将过期的 API 进行改良，或者与原研药厂进行合作，授权就其仍在化合物专利内的 API 进行改良。

研发有价值的创新制剂，其关键在于前沿、可拓展、特色化的制剂平台，并加以与之适应的保护方式。公司拥有四大制剂平台，在先进的口腔膜剂和气体微球方面达到领先，并通过专利和技术诀窍牢牢保护科研成果，支撑公司高度灵活地选择有潜力的领域，安全、高效推进改良策略。

**2、相关品种具有普通剂型较为成熟、市场容量大、适应症治疗前景广阔但临床痛点较多的特点，契合公司制剂改良的选择方向**

帕洛诺司琼、多塞平、阿立哌唑等品种和普通剂型较为成熟，广泛覆盖注射剂、片剂、胶囊剂，其中多塞平片剂在国内尚未获批用于治疗失眠症，在美国获批片剂；其所针对的适应症中，化疗止吐治疗需求一直较大，因此催生了药物分子、剂型方面的较多竞品，构成了现行较大的市场规模基础。失眠症在国内长期被忽视而导致诊断、治疗率较低，故目前尚无特别针对失眠症的药物，而是以兼具抗失眠、焦虑、抑郁功能的药物为主，其药用方面的诸多明显缺陷，为多塞平在国内上市提供了需求土壤。阿立哌唑口溶膜的销售主要依托两大驱动，一是低诊疗率在未来将显著提高，二是更好匹配精神分裂复发率高、抗拒性强、终身化治疗特点的新剂型，将得到增量市场。

由上，该等品种的适应症治疗，均存在其特有的广泛未被满足需求，无论依托该品种 API 的普通剂型下，或同适应症其他 API 分子的剂型，均无法较好解决。公司深刻研究化疗止吐、精神神经系统疾病的需求，选择有药学优势的 API 分子进行制剂创新赋能，解决临床痛点，充分释放其治疗潜能，故目前在研品种的选择高度契合公司制剂改良的方向。

公司管线所针对的市场	市场空间大	未满足的临床需求
化疗止吐药物市场	中国有化疗止吐需求的癌症患者数 2025 年预计有 357 万人，药物市场规模预计可达 68.5 亿人民币；美国有化疗止吐需求的癌症患者数 2025 年预计有 163 万人，药物市场规模预计可达 10.5 亿美元。	消化道癌症患者和吞咽困难的癌症患者的止吐需求未被满足。由于消化道癌症导致的病变，乃至存在因胃、肠道切除而不便服药的情况，此外，化疗亦可能导致喉咙疼痛、食道受损等情况，导致吞咽困难。患者在化疗时不适合使用胶囊剂，而注射剂受到使用场景的限制，在院外没有专业医护人员的操作下将无法使用。
睡眠维持困难药物市场	中国需接受治疗的睡眠维持困难型患者 2025 年预计约有 12202.3 万人，药物市场规模预计将达到 151.2 亿元人民币；美国需接受治疗的睡眠维持困难型患者 2025 年预计约有 2944.5 万人，药物市场规模预计将达到 10.2 亿美元。	现有抗失眠药物如苯二氮卓类在长期使用并停药后会出现长期的中度至重度戒断症状，包括出现焦虑和抑郁症状。目前国内还未有治疗失眠的多塞平制剂获批，而美国已上市的多塞平片剂吸收效率低，吸收差异大，对肝脏有影响且易导致消化不良。
精神分裂症药物市场	中国精神分裂症患者人数 2025 年预计约有 689 万人，药物市场规模预计将达到 99.8 亿元人民币	精神分裂需要终身治疗，十分强调依从性。由于疾病影响，精神分裂症患者经常发生吐药、藏药等依从性事件，据统计，患者

	币；美国精神分裂症患者人数 2025 年预计约有 212.4 万人，药物市场规模预计将达到 14.5 亿美元。	不依从服药的比率为 20%~89%，平均约 50%，依从性随着时间推延逐渐降低。
--	---	--

3、公司依托清晰的策略选择品种改良制剂，此原则下，各品种具体的专利现状、竞品情况在管线立项前已充分调研，并由公司研判在制剂技术赋能下，有望在临床优势上显著优于市场竞品，获得较好前景

化合物	原研公司产品上市时间	化合物专利到期时间
帕洛诺司琼	原研产品为盐酸帕洛诺司琼注射剂，所属厂家为 HELSINN HLTHCARE 公司，上市时间为 2003 年 7 月 25 日	2015 年 4 月 13 日
多塞平	原研产品为盐酸多塞平口服制剂（用于抑郁症及神经官能症），所属厂家为 PFIZER 公司，上市时间为 1969 年 9 月 23 日 用于抗失眠的原研产品盐酸多塞平片剂，所属厂家为 CURRAX 公司，上市时间为 2010 年 3 月 17 日（无 API 专利）	具体到期时间未能查到，但最早的仿制药获批于 1982 年，表明多塞平化合物专利早已过期。
阿立哌唑	原研产品为阿立哌唑口服片剂，所属厂家为 OTSUKA 公司，上市时间为 2002 年 11 月 15 日	2014 年 10 月 20 日

由上表可见，公司所研发产品的化合物专利在目前均已过期，不会对公司改良型新药的研发造成阻碍。

公司在项目立项并评判品种市场前景时，一般基于以下考虑：

1) 针对未被满足的临床需求进行改良型新药立项：公司对临床治疗的主要药物进行调研分析，通过与国内外知名专家进访谈，对现有药物临床特点，缺陷及患者的使用情况进行深入分析，针对未被满足的临床需求，进行产品设计和立项论证。例如公司核心品种盐酸帕洛诺司琼口腔膜既可以在院内使用，也可以居家使用，扩大了帕洛诺司琼的应用场景，同时也解决了胃癌，食道癌等癌症患者口服剂型胃肠道吸收存在的问题。

2) 优选市场容量大，潜力大的项目进行立项：公司对流行病学进行相关调研，优选发病率高，就诊率高，市场容量大的品种进行立项论证。同时公司还会对相关领域做出未来趋势预判，选择出市场潜力大的领域进行立项。



3) 公司立项产品的研发可依托于公司现有平台技术实现项目的高效开发：公司结合自身技术优势对于立项产品进行可行性分析，公司因拥有创新口腔黏膜给药系统技术平台、气体微球技术平台、缓控释制剂技术平台和难溶性药物增溶技术平台 4 大核心平台技术，在改良型新药的立项筛选、制剂剂型开发，高难度制剂规模化及临床方案设计方面，结合多年的药物研发及临床实践，能够缩短研发新药的时间，提高在研产品的成功率，为患者提供更安全和优效的新药，满足未被满足的临床需求。同时在开发的过程中，公司也对适合采用商业秘密方式保护的专有技术（例如平台技术、处方、生产工艺方法等）进行了全方位的保护，通过技术壁垒形成对未来竞争者的竞争优势。

综上，公司选择改良的各品种均系依托清晰的策略，对其具体专利现状、竞品情况在管线立项前已充分调研，确保不会出现侵犯专利、市场需求收缩、竞争低端化等不利于商业化的情况，然后再从制剂技术群中选择合适的进行赋能，研发具有明显临床优势的创新产品。

## **(七) 目标市场竞争情况、产品定价等因素对公司相关产品市场前景的影响**

发行人改良型新药产品目标市场有各种竞品，但由于发行人产品与竞品相比，在多维度上均具有明显的临床优势，市场竞争力突出。同时改良型新药为国家鼓励发展的新药，产品定价受到更少的政策限制。各相关产品说明如下：

### **1、盐酸帕洛诺司琼口服膜**

#### **(1) 盐酸帕洛诺司琼口服膜的目标市场竞争情况**

##### **1) 中国化疗止吐药物市场**

第一代 5HT<sub>3</sub> 拮抗剂：非注射剂型为 19 个，包括传统口服制剂 17 个（胶囊剂 11 个、片剂 4 个、口崩片 1 个，口服液体制剂 1 个）和创新剂型 2 个包括口溶膜剂 1 个，透皮贴剂 1 个。第二代 5HT<sub>3</sub> 拮抗剂：非注射剂型为 2 个，包括普通胶囊剂 1 个，软胶囊 1 个。主要竞品为帕洛诺司琼注射液，盐酸帕洛诺司琼胶囊，奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊，昂丹司琼口服膜，格拉司琼透皮贴剂。见下表：

#### **盐酸帕洛诺司琼口服膜中国化疗止吐药物市场主要竞品情况**

产品	公司	剂型属性	规格	年使用费用
帕洛诺司琼注射液	齐鲁制药	传统剂型	5ml;0.25mg	1,725 元
盐酸帕洛诺司琼胶囊	正大天晴	传统剂型	0.5mg	2,085 元
奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd	创新剂型	300mg:0.5mg	11,040 元
昂丹司琼口溶膜	江苏恒瑞	创新剂型	8 mg*1 贴	1,092.9 元
格拉司琼透皮贴剂	日本苏爱康	创新剂型	34.3mg*1 贴	12,225 元

资料来源：地方挂网采购公开信息、弗若斯特沙利文分析

## 2) 美国化疗止吐药物市场

第一代 5HT3 拮抗剂：非注射剂型为 48 个，包括传统口服制剂 46 个（片剂 27 个、口崩片 10 个，口服液体制剂 9 个）和创新剂型 2 个，包括口溶膜剂 1 个，透皮贴剂 1 个。第二代 5HT3 拮抗剂：普通胶囊剂 1 个。主要竞品为帕洛诺司琼注射液，格拉司琼透皮贴剂，奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊，昂丹司琼口溶膜，昂丹司琼口腔崩解片。见表：

### 盐酸帕洛诺司琼口颊膜美国化疗止吐药物市场主要竞品情况

产品	公司	规格	剂型属性	年使用费用
帕洛诺司琼注射液	Dr. Reddy's Lab	5ml;0.25mg	传统剂型	645 USD
格拉司琼透皮贴剂	Kyowa Kirin	3.1mg/24h	创新剂型	9,600 USD
奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd	300mg:0.5mg	创新剂型	11,291USD
昂丹司琼口溶膜	MonoSolRxLLC	8 mg*1 贴	创新剂型	563.25 USD
昂丹司琼口腔崩解片	Norvatis	8mg*1 粒	传统剂型	405 USD

资料来源：Goodrx、弗若斯特沙利文分析

## (2) 盐酸帕洛诺司琼口颊膜的优势分析

公司产品盐酸帕洛诺司琼口颊膜主要与其他 5-HT3 受体拮抗剂竞争，如盐酸帕洛诺司琼胶囊，昂丹司琼口溶膜，格拉司琼透皮贴剂以及奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊等。盐酸帕洛诺司琼口颊膜的优势具体如下：

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

2) 与昂丹司琼口溶膜相比：盐酸帕洛诺司琼口颊膜用于化疗急性和延迟性

止吐治疗的疗效和安全性总体更优，且不经过胃肠道，避免相关刺激。

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

4) 与奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊相比：避免了口服剂型因呕吐出胃肠道而降低药效、依从性低的情况；奈妥匹坦是一种 CYP3A4 的中度抑制剂，可使属于 CYP3A4 底物的化疗药物多西他赛和依托泊苷的暴露量分别增加 37% 和 21%，可能会导致 CYP3A4 底物的化疗药物多西他赛、伊立替康、依托泊苷等在患者中的毒性增加，还可能会影响须通过 CYP3A4 代谢活化的化疗药物的效果，在一定程度上限制了奈妥匹坦/盐酸帕洛诺司琼胶囊的普适性。盐酸帕洛诺司琼口颊膜无上述使用限制。

### **(3) 产品定价对盐酸帕洛诺司琼口颊膜的市场前景的影响**

中美竞品年花费情况见（1）中所列表格。虽然相差较大，但相同剂型和规格的情况下，第二代 5-HT<sub>3</sub> 帕洛诺司琼价格普遍高于第一代 5-HT<sub>3</sub> 产品，创新剂型产品价格普遍高于常规剂型产品。公司产品国内定价年使用费用为 9400 元左右，美国地区年使用费用为 2400 美元左右，均在市场上若干竞品的使用费用区间之内。

综上所述，鉴于公司口颊膜产品的综合优势、改良型新药可参考创新药的定价特性、创新剂型的市场溢价特点，公司产品定价将具有好的性价比，预计有较大市场空间。

## **2、盐酸多塞平口颊膜**

### **(1) 盐酸多塞平口颊膜的目标市场竞争情况**

#### **1) 中国失眠药物市场**

中国已获批的失眠症药物以普通片剂、普通胶囊剂为主，其中传统口服制剂数量 34 个（片剂 27 个，胶囊剂 3 个，颗粒剂 1 个，口崩片 2 个，分散片 1 个），无口溶膜、口颊膜等创新制剂。主要竞品为扎来普隆口腔崩解片，见表：

### 盐酸多塞平口颊膜中国治疗失眠症药物市场主要竞品情况

产品	公司	规格	剂型属性	年治疗费用
扎来普隆口腔崩解片	康刻尔制药	10mg*10片	传统剂型	837元

资料来源：地方挂网采购公开信息、弗若斯特沙利文分析

### 2) 美国失眠药物市场

美国已获批的失眠症药物以片剂、胶囊剂为主，其中片剂 17 个，胶囊剂 7 个，缓释片剂 1 个，口崩片 1 个，喷雾剂 1 个，注射剂 2 个，混悬剂 1 个，口服液 1 个，无口溶膜、口颊膜等创新制剂。主要竞品为右佐匹克隆片剂，酒石酸唑吡坦片剂，劳拉西洋片，见表：

### 盐酸多塞平口颊膜美国治疗失眠症药物市场主要竞品情况

产品	公司	规格	剂型属性	年治疗费用
右佐匹克隆片剂	Sunovion Pharma	3mg*30片	传统剂型	1,500 USD
酒石酸唑吡坦片剂	Sanofi Aventis US	10mg*100片	传统剂型	1,931 USD
劳拉西洋片	Bausch	1mg*100片	传统剂型	3,906 USD

资料来源：Goodrx、弗若斯特沙利文分析

### (2) 盐酸多塞平口颊膜的优势分析

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

对比维度	盐酸多塞平口颊膜	右佐匹克隆片	苏沃雷生片	酒石酸唑吡坦片	盐酸多塞平片	优劣势分析
作用机制	高度选择性组胺 H1 受体拮抗剂	非苯二氮草类药物 (non-BZDs)	阻断食欲素受体	非苯二氮草类药物 (non-BZDs)	高度选择性组胺 H1 受体拮抗剂	机制不同，盐酸多塞平口颊膜和盐酸多塞平片用于睡眠维持困难
剂量	0.8-1.6mg	2-3mg	5-20mg	5-10mg	3-6mg	盐酸多塞平口颊膜具备优势，给药剂量更小
药物	无成瘾	长期使用有药	具有药物依	长期使用有药	无成瘾	盐酸多塞平

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

### (3) 产品定价对多塞平口颊膜的市场前景的影响

中美竞品年花费情况见（1）中所列表格。公司产品国内定价年使用费用为

4,950 元左右，美国地区年使用费用为 2,880 美元左右，在市场上若干竞品的使用费用区间之内。鉴于公司口颊膜产品的综合优势、改良型新药可参考创新药的定价特性、创新剂型的市场溢价特点，公司产品定价将具有好的性价比，预计有较大市场空间。

### 3、阿立哌唑口溶膜

#### (1) 阿立哌唑口溶膜的目标市场竞争情况

##### 1) 中国精神分裂症药物市场

中国已获批的治疗精神分裂症的药物中片剂 424 个，注射剂 56 个，注射用微球 2 个，分散片 3 个，缓释/控释胶囊 1 个，缓释/控释片剂 8 个，胶囊剂 14 个，口服液体 12 个，口崩片 18 个，创新制剂口溶膜剂 2 个—奥氮平口溶膜。主要竞品有注射用利培酮微球，甲磺酸齐拉西酮注射液，舒必利注射液，奥氮平口溶膜，阿立哌唑口崩片，阿立哌唑口服溶液。见表：

阿立哌唑口溶膜中国治疗精神分裂症药物市场主要竞品情况

产品	公司	剂型属性	年治疗费用
注射用利培酮微球	山东绿叶制药有限公司	创新剂型	4624 元
甲磺酸齐拉西酮注射液	重庆圣华曦药业股份有限公司	传统剂型	4535 元
舒必利注射液	湖南洞庭药业股份有限公司	传统剂型	5100 元
奥氮平口溶膜	齐鲁制药	创新剂型	1,690 元
阿立哌唑口崩片	齐鲁制药	传统剂型	514 元
阿立哌唑口服溶液	康弘药业	传统剂型	1,476 元

资料来源：地方挂网采购公开信息、弗若斯特沙利文分析

##### 2) 美国精神分裂症药物市场

美国已获批的治疗精神分裂症的药物中片剂 18 个，缓释片剂 3 个，注射剂 13 个，混悬剂 3 个，胶囊剂 5 个，口崩片 4 个，浓缩液 4 个，溶液剂 2 个，栓剂 1 个，透皮贴剂 1 个—马来酸阿塞那平贴剂，创新制剂口溶膜剂 1 个—右美托咪定舌下膜。主要竞品有阿立哌唑口崩片，月桂酰阿立哌唑缓释注射剂，阿立哌

唑片，奥氮平片剂。见表：

阿立哌唑口溶膜美国治疗精神分裂症药物市场主要竞品情况

产品	公司	剂型属性	年治疗费用
阿立哌唑口崩片	Otsuka	传统剂型	2,400 USD
月桂酰阿立哌唑缓释注射剂	Alkermes Inc. (NASDAQ: ALKS)	创新剂型	5,106 USD
阿立哌唑片	Otsuka	传统剂型	1,800 USD
奥氮平片剂	礼来	传统剂型	976 USD

资料来源：Goodrx、弗若斯特沙利文分析

## (2) 阿立哌唑口溶膜的优势分析

公司产品阿立哌唑口溶膜主要与其他常规口服制剂竞品竞争，阿立哌唑口溶膜相对于阿立哌唑片，奥氮平、喹硫平口服制剂具有剂型等明显优势，详见下表：

优势对比	阿立哌唑口溶膜	阿立哌唑片	奥氮平片	喹硫平片	优劣势分析
作用机制	部分激动 D2、D3 受体，阻断 5 HT2A 受体	部分激动 D2、D3 受体，阻断 5 HT2A 受体	二苯二氮卓类药物，拮抗多巴胺受体和 5 羟色胺 2 (5-HT2) 受体	二苯二氮卓类药物，拮抗 D2 多巴胺受体和 5 羟色胺 2(5-HT2) 受体	阿立哌唑具备优势，具有稳定 DA 系统的作用
复发率控制	口服阿立哌唑治疗的复发率为 7.76%	口服阿立哌唑治疗的复发率为 7.76%	奥氮平复发率 28.6%	喹硫平复发率 22.2%	阿立哌唑口溶膜和阿立哌唑片具备优势，复发率较低
治疗精神分裂症的有效性和患者耐受性	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，患者在坚持治疗时间上，阿立哌唑组最长	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，患者在坚持治疗时间上，阿立哌唑组最长	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，奥氮平治疗组时间次于阿立哌唑组	根据《阿立哌唑临床应用专家建议（一）》中一项实验，喹硫平治疗组时间次于阿立哌唑组	阿立哌唑口溶膜和阿立哌唑片具备优势，耐受性更好
产品依从	由于精神分裂症患者有拒绝服药、呕	患者不配合，给药困难，容	常规剂型为片剂，当患者出	常规剂型为片剂，当患者	阿立哌唑口溶膜依

性	吐、吞咽困难的状况出现，口溶膜不需饮水，给药后直接黏附于给药部位，无法吐出，黏附性好，没有堵塞喉咙的危险，有效提高患者依从性，避免患者吐药、藏药	易吐药、藏药影响治疗效果	现呕吐、吞咽困难时，较难服药	出现呕吐、吞咽困难时，较难服药	从性更优
---	--	--------------	----------------	-----------------	------

### (3) 产品定价对阿立哌唑口溶膜的市场前景的影响

中美竞品年花费情况见（1）中所列表格。公司产品国内定价年使用费用为 5,300 元左右，美国地区年使用费用为 5,400 美元左右，均接近市场上若干竞品的使用费用。总体上，精神分裂市场药物较多，定价区间差异大，与药物及剂型、药厂商业化策略均相关。

鉴于公司口溶膜产品的综合优势、改良型新药可参考创新药的定价特性、创新剂型的市场溢价特点，公司产品定价预计能够有较大市场空间。

（八）更新公司主要在研产品的临床试验进展情况以及与主管部门的沟通或审评情况，境内外防疫政策调整等情况对于相关临床研究进度的影响，再次延期的风险程度

#### 1、主要在研产品的临床试验进展及主管部门沟通情况

##### （1）盐酸帕洛诺司琼口颊膜

	临床试验进展情况	主管部门沟通/评审情况	是否延期	
美国管线	正在美国开展 III 期临床试验（目标入组患者 328 例），截至本回复出具日，已入组 72 例	将于 2023 年 Q3 完成 III 期临床试验后，2023 年 Q3 申请 pre-NDA 会议，沟通 NDA 申请计划	原计划 2023 年 Q1 完成 III 期临床试验；2023 年 Q1 完成 NDA 申请	受 2022 年 8 月美国疫情防控政策影响，预计延期至 2023Q3 完成 III 期临床试验，2023 年 Q4 完成 NDA 申请
中国管线	已于 2022 年 10 月完成 I 期临床试验（目标入组患者 18 例），截至本回复出具日，发行人正在	将于 2023 年 2 月沟通豁免 II 期临床，开展 III 期临床	原计划 2024Q1 完成 NDA 申请	未延期



	进行 I 期临床试验数据整理和报告撰写		
--	---------------------	--	--

### (2) 盐酸多塞平口颊膜

	临床试验进展情况	主管部门沟通/评审情况	是否延期	
美国管线	正在开展饮水影响临床试验（目标入组 24 例），截至本回复出具日，已入组 24 例	将于 2023 年 05 月桥接原研药的有效性和安全性数据，提交豁免 II、III 期临床研究的会议申请	原计划 2023Q1 完成 NDA 申请	受疫情影响，预计延期至 2023Q2 完成 Pre-NDA 申请，2023Q3 完成 NDA 申请
中国管线	2022 年 10 月完成 II 期临床试验（目标入组患者 24 例），截至本回复出具日，已入组 24 例	将于 2023 年 2 月沟通开展 III 期临床	原计划 2024Q2 完成 NDA 申请	未延期

### (3) 阿立哌唑口溶膜

	临床试验进展情况	主管部门沟通/评审情况	是否延期	
美国管线	2021 年 06 月完成 I 期临床试验（目标入组 48 例），截至本回复出具日，已完成临床试验	已于 2022 年 9 月完成了 NDA 申报，目前正在 FDA 审评中。	原计划 2023Q3 获得 NDA 批准	未延期
中国管线	2021 年 06 月完成 I 期临床试验（目标入组受试者 48 例），截至本回复出具日，已完成临床试验	已于 2022 年 1 月完成了 NDA 申报，目前正在 CDE 审评中	原计划 2023Q2 获得 NDA 批准	未延期

### (4) 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球

	临床试验进展情况	主管部门沟通/评审情况	是否延期	
输卵管造影适应症	正在开展 III 期临床试验（目标入组 120 例），截至本回复出具日，已入组 113 人	将于 2023 年 Q2 提交 pre-NDA 沟通交流会议申请，沟通 NDA 申请计划	原计划 2023Q1 完成 NDA 申请	受国内疫情影响，预计延期至 2023Q2 完成 NDA 申请
甲状腺适应症	截至本回复出具日，正在进行组长单位机构立项及伦理审批阶段	将于 2023 年 Q3 提交 pre-NDA 沟通交流会议申请，沟通 NDA 申请计划。	原计划 2023Q3 完成 NDA 申请	未延期

## 2、中美疫情及防控情况对临床进度的影响

### (1) 总体影响

2022 年下半年至今，美中防疫政策先后发生重大变化，发行人中美临床试验进展受到不同程度影响。

美国疾控中心于 2022 年 8 月更新了新冠防控相关指南，取消就医核酸检测要求。该政策导致已根据原防控政策制定的临床试验方案，即要求入组者新冠阴性的入组速率大大降低。临床试验方案修订（移除新冠检测要求）及伦理委员会重新审批，导致彼时大部分美国临床试验项目进度延期。发行人在美国开展的盐酸帕洛诺司琼口腔颊膜临床试验进展受该影响较大。

中国自 2022 年 11 月以来防疫政策发生重大变化，由此前动态清零政策逐步优化疫情管控措施。动态清零政策时，各地由于疫情病例扩散实施的严格管控，导致临床试验开展受阻；疫情防控政策调整后，各地陆续出现第一波感染高峰，导致医疗资源持续紧张，各大医院临床试验基本处于停滞状态，影响了国内临床试验的开展。发行人盐酸多塞平口腔颊膜在中国开展的临床试验、注射用全氟丙烷人血白蛋白微球输卵管和甲状腺造影在中国开展的 III 期临床试验进展受不同程度影响。

### (2) 对各管线的具体延迟影响及再次延期风险

公司积极应对上述疫情防控政策变化，力求将影响降至最低，截至本回复出具日，公司主要在研产品受其影响具体如下：

#### 1) 盐酸帕洛诺司琼口腔颊膜

**美国管线：**正在美国开展 III 期临床试验，共需要入组 328 例患者。2022 年 4 月完成首例入组，原计划 2023 年 Q1 完成试验。2022 年 8 月美国 CDC 更新了新冠防控指南，取消了核酸检测强制要求，按原试验方案将难以达到入组标准，故提交了试验方案的修订更新，重新递交伦理审批。该过程较大影响了入组速度，但预计后续入组速度将回升，截至 2023 年 1 月，该试验已入组 72 例，预期 2023 年 Q3 完成 III 期临床试验，完成后与主管部门沟通后续计划。

**中国管线：**该品种国内 I 期临床试验已于 2022 年 10 月完成全部 18 例受试

者的出组，目前正在进行数据整理和撰写报告，预期按原计划 2024 年 Q1 完成 NDA 申请，2025 年 Q2 批准上市。

## 2) 盐酸多塞平口颊膜

**美国管线：**该品种已完成关键性 I 期临床试验，正在撰写报告。目前正在开展饮水影响试验，计划入组 24 例受试者，将于 2023 年 5 月完成 Pre-NDA 会议申请，之后根据研究结果，桥接原研药的有效性和安全性数据，提交豁免 II、III 期临床研究和申报 NDA 的会议申请，计划 2023 年 Q3 提交上市申请。

**中国管线：**该品种在国内开展的 II 期临床试验已经完成，正在进行数据整理和撰写报告。预期按原计划 2024 年 Q2 提交上市申请，2025 年 Q4 批准上市。

## 3) 阿立哌唑口溶膜

**美国管线：**目前正在 NDA 受理中，预期按原计划 2023Q3 批准。

**中国管线：**目前正在 NDA 受理中，预期按原计划 2023Q2 批准。

## 4) 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球输卵管造影适应症

受疫情影响，存在轻微延期。正在国内 11 家中心开展 III 期临床试验，共需入组 120 例患者。截至目前，已完成 113 例患者入组，尚需 7 例患者即可完成。近期受国内防疫政策影响，临床试验机构受到阳性病例激增的影响，入组及临床工作短期内受到重大冲击，11 家中心均暂停受试者入组，科室人员调配进行疫情防控，受此影响进度有轻微延期，预计于 2023 年 2 月完成全部入组，2023 年 Q2 提交 NDA 申请，2024 年 Q3 批准上市。

## 5) 注射用全氟丙烷人血白蛋白微球甲状腺造影适应症

受疫情影响，前期工作存在一定延期。该项 III 期临床试验中心组长单位开始选在上海，因为上海 2022 年 Q2 新冠疫情无法开展任何工作，7 月更换组长为北京 301 医院，后因北京疫情的严格防控及全面开放冲击，临床试验伦理审查一直没有完成，导致 III 期临床试验推迟，受多重不可抗力影响，进度有一定延期。预计各中心将于 2023 年 2 月陆续恢复后，公司将投入资源加快入组进度，预计 2023 年 Q2 完成入组，2023 年 Q3 申请 NDA，2024 年 Q4 批准上市。

## 二、中介机构核查程序及结论：

(一) 请保荐机构核查上述问题，并对发行人产品是否市场空间大发表明确意见

### 1、核查过程

(1) 查询中美两国对改良型新药审评要求，分析中美改良型新药审批理念差异情况；查询化疗所致恶心呕吐的程度等级划分情况和不同致吐风险分级对应的止吐方案，分析发行人在研的帕洛诺司琼产品对临床需求的满足情况；

(2) 对发行人研发负责人、临床部负责人进行访谈，了解多塞平口颊膜申请美国 NDA 的进展情况，查阅相关沟通纪要、临床试验文件；

(3) 了解阿立哌唑口溶膜部分已纳入集采的竞品、已上市的口溶膜和长效注射剂产品的情况，访谈发行人，分析上述情况的影响；

(4) 访谈发行人，了解美国改良型新药市场的情况和特点、公司开拓美国市场的方式、了解发行人改良制剂的策略和相关品种的特点，结合公司管线所针对的适应症市场空间、未被满足的临床需求情况以及原研产品上市时间情况和专利现状，综合分析发行人产品市场前景；

(5) 公开渠道查询发行人主要在研产品的竞品剂型、年使用花费情况，访谈发行人产品研发的主要负责人，了解发行人产品相对市场竞品的竞争优势，对比分析其市场前景。

(6) 访谈发行人，了解公司主要在研产品的临床试验进展情况以及与主管部门的沟通或审评情况、境内外防疫政策调整等情况对于相关临床研究进度的影响以及再次延期的风险程度。


### 2、核查意见

经核查，保荐机构认为发行人的口腔膜剂改良型新药产品具备市场空间大的特点。

### 保荐机构总体核查意见：

对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（本页无正文，为力品药业（厦门）股份有限公司《关于力品药业（厦门）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函的回复》之签章页）

董事长签字：   
Ying Ye

力品药业（厦门）股份有限公司  
  
2023年1月27日

## 声 明


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

董事长签字:   
Ying Ye

力品药业(厦门)股份有限公司  
  
2023年11月27日

（本页无正文，为海通证券股份有限公司《关于力品药业（厦门）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第三轮审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：    
陈恒瑞 张子慧

保荐机构董事长签名：   
周 杰



海通证券股份有限公司

2023年1月27日



## 声明

本人已认真阅读力品药业（厦门）股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，审核问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构董事长签名：\_\_\_\_\_



周 杰



海通证券股份有限公司

2023年1月27日