



**关于轩竹生物科技股份有限公司  
首次公开发行股票并在科创板上市申请文件  
的第二轮审核问询函的回复**

**保荐机构（主承销商）**



（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 2023 年 1 月 10 日出具了《关于轩竹生物科技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）（2023）9 号）（以下简称“第二轮审核问询函”），中国国际金融股份有限公司作为保荐机构（主承销商）（以下简称“中金公司”或“保荐机构”），与轩竹生物科技股份有限公司（以下简称“轩竹生物”、“发行人”或“公司”）、发行人律师北京市中伦律师事务所（以下简称“中伦”或“发行人律师”）、发行人审计机构安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“安永”或“申报会计师”）对第二轮审核问询函所列问题回复（以下简称“本问询函回复”）如下，请予以审核。除另有说明外，本回复中的简称或名词的释义与《轩竹生物科技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（上会稿）》（以下简称“招股说明书”）中的含义相同。

本回复的字体代表以下含义：

问询函所列问题	黑体
审核问询函所列问题的回复	宋体
对原招股说明书的引用	楷体（不加粗）
对招股说明书及本审核问询函所列问题答复的修改与补充	楷体（加粗）

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

1. 关于产品开发策略 .....	3
2. 关于产品管线 .....	55
3. 关于CS集团 .....	145
4. 关于同业竞争与独立性 .....	160
5. 关于控股股东及控制条线股权架构 .....	175
6. 关于外购技术权益资本化 .....	194
7. 关于康明百奥 .....	219
保荐机构总体意见 .....	222
发行人董事长声明 .....	224
保荐人法定代表人声明 .....	226

## 1. 关于产品开发策略

根据问询回复，目前发行人在研管线较多且分属消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等不同领域，药物种类包含小分子和大分子药物，部分细分赛道有多款已上市产品及 III 期在研竞品、市场竞争激烈；对于部分管线例如 KHK 抑制剂 XZP-6019，发行人认为其靶点新颖、有效性和安全性需进一步探索，至今暂未启动临床试验。

请发行人充分说明并择要披露：（1）发行人的产品选择与开发策略，在研管线集中于竞争激烈但确证性相对较高的细分领域的原因、是否符合目前以临床价值为导向的行业支持方向，是否具有技术创新性，发行人产品主要满足的临床需求；结合研发管线进度、产品先进性、技术平台及研发能力、商业化能力等方面，进一步说明发行人作为创新药企业的竞争力及竞争优劣势，后续在市场中的发展定位；（2）结合近年来创新药不同上市排名下能获得的市场份额的情况，合理说明发行人核心管线的市场空间情况；发行人在研发进度并不领先的情况下，市场空间预测的合理性；（3）为持续推进多细分领域研发管线，发行人在资金投入、技术平台及研发人员等方面的具体分配、保障情况，管线推进的进度规划和梯度安排，是否存在多管线同步推进相关的风险。

回复：

### 一、发行人的说明

（一）发行人的产品选择与开发策略，在研管线集中于竞争激烈但确证性相对较高的细分领域的原因、是否符合目前以临床价值为导向的行业支持方向，是否具有技术创新性，发行人产品主要满足的临床需求；结合研发管线进度、产品先进性、技术平台及研发能力、商业化能力等方面，进一步说明发行人作为创新药企业的竞争力及竞争优劣势，后续在市场中的发展定位

#### 1、发行人的产品选择与开发策略

发行人在制定产品选择和开发策略时会基于发行人自身擅长的研发方向和领域，结合我国医药行业的发展阶段等因素，深入分析研发方向的行业发展、竞争格局、市场空间。具体而言，发行人的产品选择和开发策略可以分为“迭代创新”和“首创研发”两个阶段。

“迭代创新”指的是充分研究和分析已上市的或者是已进入临床阶段的首创产品的问题，通过快速跟进改良优化，进行迭代创新，以研发出更好的产品，解决或弥补初代药物在疗效、安全性、或使用方面的不足。“迭代创新”战略下所选择的研发方向通常已有产品上市，或者在研产品已进入至临床 II 期及之后的阶段，成药机制已经过充分验证，因此相较于“首创研发”的风险显著较低。

“迭代创新”也是全球范围内创新药企业的主流发展方向，部分全球销售额排名前列的药品亦为“迭代创新”产品，根据公开信息整理，辉瑞的立普妥（阿托伐他汀）作为第五个上市的他汀类药在不到三年时间销售额超过已上市十年的首创新药洛伐他汀，在专利期内取得超过 1,200 亿美元的销售额；默沙东的可瑞达（帕博利珠单抗）、艾伯维的修美乐（阿达木单抗）作为并非第一款上市的迭代创新 PD-1 单抗和 TNF- $\alpha$  抑制剂，其销售额亦在上市不久后超过首款同类产品纳武单抗和英夫利西单抗。

发行人在发展的初期阶段，产品选择与开发策略主要为“迭代创新”。发行人首先紧密关注覆盖人群较广、市场规模较大的适应症领域，对具有潜力的成药机制进行深入分析，发现已上市产品或者进入临床阶段在研产品的不足或可优化之处进行研发。依据此发展战略，发行人可降低在发展初期的研发风险，使公司快速起步并步入正轨，形成较有价值且确定性高的创新药产品，为日后的创新发展奠定良好的基础。

“首创研发”指的是通过全新的、独特的作用机制来治疗某种疾病的药物，研发的方向是完全创新的，将成为第一个能够治疗该疾病的同类药物。由于行业内无同类靶点药物已经成药或经过充分验证，因此相较于“迭代创新”研发的风险较高。

发行人在积累了一定“迭代创新”研发管线后，公司业务发展逐步成熟且较为稳定，因此产品选择与开发策略逐步向“首创研发”转变，致力于开发更具有创新性、临床价值更高的研发管线，解决临床上未被满足的治疗需求。

## 2、在研管线集中于竞争激烈但确证性相对较高的细分领域的原因

鉴于发行人初期的产品选择与开发策略为“迭代创新”，在研管线的成药机制较为确定，而且“迭代创新”是我国乃至全球范围内，大多数药企选择的研

发策略，因此发行人选择的研发方向有较多的同行业公司进行研发。新药的研发需要经历较长的时间，自药物的前期发现至推进入临床后期，需要多年的积累，发行人现阶段研发进度领先的产品，例如安奈拉唑钠、吡罗西尼以及 XZP-3621，均为发行人基于“迭代创新”策略下研发而成，属于竞品相对较多但确证性也相对较高的产品管线。

上述在研管线布局的具体考虑因素如下：

考虑因素	具体内容
研发创新与风险把控的平衡	<p>新药研发主要包括发现或筛选候选药物、临床前研究、临床试验等多个环节，各个环节均具有较大的不确定性并需要大量的资金投入，一款新药从开始研发到获批上市，一般需要十年左右时间。“首创研发”的靶点药物在极具创新性的同时也蕴含着极高的研发风险，一旦产品研发失败，将极大损害研发企业及其股东的利益。秉持稳健经营并对股东负责的态度，发行人战略性地甄选研发靶点，在研产品管线涵盖了具备优秀成药能力且开发成熟的靶点（例如 PPI、CDK4/6 及 ALK 等）及相对较新的成药机制（例如 DNA-PK、CD80 融合蛋白等），以及预期将具备庞大市场潜力的新技术（如双抗 ADC 药物）和适应症领域（如 NASH 领域）。成熟靶点研发及商业化风险较低，能够助力发行人尽快兑现研发成果并实现商业化；通过研发成熟靶点过程中打造的技术平台和研发团队，发行人可以进一步探索创新成色更高的靶点及技术路径。</p>
研发产品的市场规模及商业化前景	<p>发行人早期产品布局战略受到四环医药产品发展战略的影响，自 2008 年起，轩竹生物山东作为四环医药的控股子公司，坚持自主研发小分子创新药，结合四环医药的商业优势，选取覆盖人群较广、市场规模较大的品种作为主要研发方向，例如消化市场、乳腺癌、肺癌、非酒精性脂肪肝等领域。以市场空间为导向，发行人产品可以覆盖最为广泛的病患群体，在降低商业化风险的同时让更多患者群体获益。</p> <p>此外，四环医药在医药领域深耕多年，其在药物生产销售、品牌建设、渠道维护等商业化方面具有丰富的经验，尤其是在消化领域，四环医药销售罗沙替丁具有成功经验。因此发行人选择四环医药具有商业化优势的品种有助于快速实现市场开拓和规模化销售。</p>
行业政策及技术发展趋势	<p>近年来医药产业进入深度调整与转型期，发行人在丰富技术积累的基础上，亦紧跟行业政策及技术发展趋势，并指导产品选择与开发策略。发行人经过多年的创新和研发，已建立独立完整的新药研发技术平台，组建了综合实力较强的研发团队并积累了丰富的研发经验，在此基础上，发行人结合行业政策及技术发展趋势，扩展了大分子技术平台及在研管线，深度优化小分子技术平台，储备了具有 first-in-class（同类首创）或 best-in-class（同类最优）的临床前产品管线。</p>

梯次丰富且风险平衡的产品组合使得发行人可在短期内实现商业化并推动长期可持续的创新研发。发行人自主研发的 PPI 抑制剂 KBP-3571 安奈拉唑钠新药上市申请（NDA）已于 2021 年 10 月获得国家药监局受理，于 2023 年 6 月获批并迈入商业化阶段，公司自主研发的 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼已推进到 NDA 审评阶段、ALK 抑制剂产品 XZP-3621 已推进到临床 III 期阶段。产品

商业化带来的财务资源流入和销售经验积累将反哺其他处在早期研发阶段、创新程度更高的产品研发及产业化。

发行人储备的在研管线中，研发进度其次的管线有多款基于“首创研发”策略研发的管线，例如用于治疗 NASH 的小分子药物 XZP-5610 以及 XZP-6019，用于治疗肿瘤的全新的大分子药物双抗 ADC 药物 XZP-KM501 以及融合蛋白药物 XZP-KM602，以及 DNA-PK 类药物 XZP-6877。此外，发行人还在研究诸如蛋白降解剂等全新成药机制的药物，仍有更多“首创研发”类的创新药物处于药物探索阶段。发行人已储备丰富的在研产品，部分产品为无同类产品上市、竞争环境较好、成药性仍处于研究过程中的“首创研发”类型。

### 3、发行人产品主要满足的临床需求，是否符合目前以临床价值为导向的行业支持方向

发行人各聚焦适应症领域主要满足的临床需求及临床价值分析如下：

#### （1）消化类产品

目前主要用于治疗消化性溃疡的药物为 PPI 类药物，而 PPI 类药物由于其代谢与 CYP2C19 基因分型及其表达酶活性的高低密切相关，导致临床上不同患者使用质子泵抑制剂后其血药浓度存在巨大差异，致使患者间抑酸效果不一，且容易导致药物相互作用。

发行人的消化类产品安奈拉唑钠为单一构型化合物，结构上的优势使得药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控；通过 CYP2C19 进行酶代谢仅占 3.5%，因此受基因多态性影响风险低，疗效稳定，个体差异小。根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，质子泵抑制剂合理应用的基本原则包括“监测药物相关的不良反应”以及“关注药物相互作用”等五大部分，在“监测药物相关的不良反应”方面，需“警惕质子泵抑制剂与其他药物合并使用引起的不良反应。质子泵抑制剂主要经过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢，与其他经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢的药物或者酶诱导剂、酶抑制剂或底物合用可能会产生相互作用，如华法林、地西洋、苯妥英、茶碱、地高辛、卡马西平、氯吡格雷、硝苯地平、利巴韦林、甲氨蝶呤、HIV 蛋白酶抑制剂、伏立康唑和他克莫司等。”在“关注药物相互作用”方面，“质子泵抑制剂可改变胃内 pH

而影响其他药物的吸收和/或溶解，如酮康唑、伊曲康唑、卡培他滨等。如必须联合使用，宜选择相互作用最小的品种，密切监测临床疗效和不良反应，及时调整用药剂量和疗程。”因此发行人的安奈拉唑钠可以弥补现有 PPI 类药物治疗十二指肠溃疡的不足，解决临床上未被满足的需求。

根据 2017 年 1 月 22 日国务院办公厅印发的《关于印发中国防治慢性病中长期规划（2017-2025 年）的通知》文件，国家逐步重视人口基数大的慢性病治疗，致力于推进慢性病致病因素和相关创新药物等研究。公司在研的消化性溃疡属于人口基数大的慢性病。

综上，发行人的消化类产品可解决未被满足的临床需求，且符合国家政策支持方向。

## （2）肿瘤类产品

大多数晚期肿瘤由于无法完全治愈，现有的药物治疗方案通常尽可能延长患者的生存期，提高生存质量；晚期肿瘤的末线治疗将一直是未满足的临床需求；随着对疾病理解的加深，肿瘤领域未被满足的临床需求随着治疗的发展重新定义。

国家药监局药审中心于 2021 年发布的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》，要求创新药企业“以患者需求为导向”，需关注治疗需求的动态变化，包括通过靶向治疗使抗肿瘤治疗越来越精准，解决肿瘤耐药等问题；还要求不断改善药物安全性，以提高患者依从性、生活质量和治疗效果；在提高疗效的基础上，对肿瘤患者的治疗体验、治疗的便利性也提出了要求。

发行人在研肿瘤类产品均可解决现有肿瘤治疗未被满足的临床需求，为患者带来临床获益，具体分析如下：

产品名称	满足的临床需求
XZP-3287	现有部分药物副作用较高，吡罗西尼骨髓抑制轻，安全性好，可每天连续使用。吡罗西尼可穿越血脑屏障，可用于治疗乳腺癌脑转移患者。
XZP-3621	ALK抑制剂常发生耐药，需策略性地更换药物，且ALK阳性非小细胞肺癌患者整体生存期较长，因而ALK抑制剂安全性极为重要。XZP-3621可对一代药物及部分二代药物的耐药位点有效；且副作用远低于同类竞品，安全性能优异。
XZP-KM257	曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合治疗可以充分阻断HER2信号通路，起到协同增效的作用，但两抗体药同时使用通常带来更高的副作用。XZP-KM257有潜力通过同时靶向两结构域实现同等治疗效果。



产品名称	满足的临床需求
XZP-5955	目前已上市NTRK药物容易产生激酶区域突变导致耐药。XZP-5955结构为更加紧凑的大环化合物，能够同时靶向NTRK和ROS2两靶点，且有效克服耐药。
XZB-0004	国内尚无AXL抑制剂获批上市。XZB-0004适用于非小细胞肺癌和急性髓细胞白血病，能抑制靶向药的耐药产生。
XZP-KM602	国内尚无临床研究及以后研发阶段的CD80融合蛋白类药物。该药物作为免疫疗法，可联合多种治疗手段，适用于各类肿瘤的治疗。
XZP-KM501	XZP-KM501可同时靶向HER2两个表位，使得靶向部位毒素积累量更高，因而可对HER2中低表达的患者产生较好的治疗效果。
XZP-6877	国内尚无DNA-PK类药物获批上市。XZP-6877作为化疗增敏药物适用于各类肿瘤的治疗，加强各类肿瘤治疗手段的治疗效果。

近年来，国家出台相关政策鼓励创新药和抗肿瘤创新药的审评审批、临床试验和临床使用等。2019年8月，全国人民代表大会常务委员会发布《中华人民共和国药品管理法》，鼓励各类药品创新和缩短药品的研制与生产，并对临床急需的短缺药品予以优先审评审批。2020年12月，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《单臂试验支持上市的抗肿瘤药上市许可申请前临床方面沟通交流技术指导原则》，促进了肿瘤药物创新，同时帮助申请人提高与药审中心的沟通交流效率，以及保证药品审评的科学性和严谨性。同年12月，国家卫生健康委员会发表了《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》，通过国家谈判、纳入医保等多项举措，不断提高抗肿瘤药物的可及性，为加强抗肿瘤药物的临床使用管理提出针对性解决措施。

综上，发行人的肿瘤类产品可解决未被满足的临床需求，且符合国家政策支持方向。

### （3）NASH类产品

针对NASH适应症，目前全球范围内仅有一款用于NASH治疗的药物Saroglitazar在印度获批，全球范围内仍无患者可及的药物。根据2018年版《非酒精性脂肪性肝病防治指南》，当前主流的治疗药物为针对代谢综合征的药物和针对肝损伤的药物，仅可改善症状，无法达到令人满意的治疗效果。因此该领域具有巨大的临床需求，亟需寻找有效的治疗措施。

发行人目前研发的非甾体FXR激动剂XZP-5610通过临床前研究数据以及观察到的临床试验结果，显示该产品在具备有效性的同时，具有降低瘙痒以及低密度脂蛋白升高等安全性问题的潜在优势。全新靶点的KHK抑制剂XZP-

6019 已通过临床前研究数据显示了具备有效性和安全性能优异的潜力。预计两药物可为 NASH 患者提供潜在有效的治疗药物。

根据 2017 年 1 月国务院办公厅印发的《关于印发中国防治慢性病中长期规划（2017-2025 年）的通知》文件，国家逐步重视人口基数大的慢性病治疗，致力于推进慢性病致病因素和相关创新药物等研究。公司在研的非酒精性脂肪性肝炎适应症均属于人口基数大的慢性病。2019 年 3 月，国家药品监督管理局药品审评中心发布了关于公开征求《非酒精性脂肪性肝炎治疗药物临床试验技术指导原则（试行）》意见的通知，促进了相关化学药品和治疗用生物制品的药物研发。同时，于 2018 年 5 月举办了针对非酒精性脂肪性肝炎新药研发研讨会，鼓励研发相关药物，以解决未被满足的临床需求。

综上，发行人的 NASH 类产品可解决未被满足的临床需求，且符合国家政策支持方向。

#### 4、是否具有技术创新性

发行人致力于研发具有核心自主知识产权的创新药物，拥有的小分子创新药设计平台、Mebs-Ig 双特异抗体编辑平台和 Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台三大药物设计和发现平台。

##### （1）小分子产品的技术创新性

小分子创新药设计平台基于“Structure-Based”的小分子药物设计理念，根据蛋白分子晶体结构，借助计算机辅助药物分子设计，通过分子结构优化，改变分子物理化学性质，提高分子的成药性，从而获得具备差异化的创新小分子药物，定向设计具有高选择性的化合物。以发行人的核心产品进行技术创新性的说明如下：

##### ①安奈拉唑钠产品技术创新性

质子泵抑制剂大部分已上市药物依赖 CYP2C19 代谢及 CYP3A4 代谢（主要代谢酶或次要代谢酶），CYP2C19 基因多态性对疗效稳定性及药物相互作用产生重要影响，CYP3A4 作为临床药物常见的代谢酶，若质子泵抑制剂对 CYP3A4 有抑制或诱导作用，引发不良药物相互作用的可能性较大。各类药物的酶代谢情况具体如下：

代际分类	一代药物			二代药物			
药物名称	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑	安奈拉唑钠
经 CYP2C19 代谢	R-87.0% S-40.0%	R-40.4% S-13.0%	主要	CYP2C19/ CYP3A4, 占 20%	27%	不经过	3.5%
经 CYP3A4 代谢	R-12.5% S-57.0%	R-56.6% S-81.0%	次要		73.0%	主要	24.6%

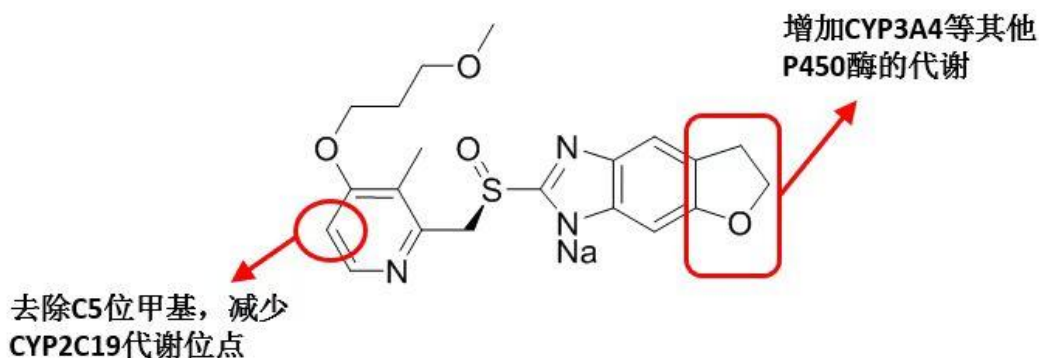
注 1: R/S 表示不同的异构体

注 2: 已上市药物数据来源于 2021 年发表于《中国现代应用药理学》的文献“质子泵抑制剂药理学相互作用研究进展”

注 3: 安奈拉唑钠数据来源于发行人进行的临床 I 期, 药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据

发行人为了了解决这一问题, 通过充分分析药物作用机制相关结构, 基于“Structure-Based”的小分子药物设计理念, 对吡啶环部分进行了创新修饰, 去掉可能与 CYP2C19 通过氢键产生的相互作用的 C5 位甲基, 减少 CYP2C19 酶的代谢位点。经过结构修饰后, 根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据, CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率仅有 3.5%。因此, 安奈拉唑钠受 CYP2C19 基因多态性影响小, 有利于稳定疗效, 为易发生药物相互作用风险的合并用药患者提供更安全的治疗选择。

#### 安奈拉唑钠的结构式



资料来源: 公司提供

此外, 发行人还对安奈拉唑钠通过结构修饰对排泄特征进行优化。安奈拉唑钠在结构中引入了二氢呋喃环, 从而增加了 CYP3A4 的代谢比例。二氢呋喃环经 CYP3A4 酶代谢生成的安奈拉唑钠主要代谢物是在肝脏中代谢并经胆汁排泄, 进而通过粪便排出体外。临床 Ie 期物质平衡研究结果显示, 安奈拉唑钠通过肠道和肾脏两条途径排泄, 其中尿液 53.34%, 粪便 39.86%。因此安奈拉唑

钠通过引入咪唑环增加肠道排泄比例，与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能不全人群可成为更安全的用药选择。

## ②吡罗西尼产品技术创新性

CDK4/6 抑制剂类药物可以通过抑制 CDK4 以及 CDK6 阻断肿瘤细胞的 DNA 合成和增殖，但对 CDK4 与 CDK6 的抑制程度不同会显著影响药物的有效性与安全性。对 CDK4 以及 CDK6 两靶点抑制作用强则有效性显著；而 CDK6 靶点的抑制会带来中性粒细胞减少的副作用，因此对 CDK6 的抑制作用过强也会带来严重的副作用。

发行人通过分析 CDK4 以及 CDK6 两蛋白的晶体结构，发现两蛋白均包含小的 N-端半段结构和较大的卷曲螺旋 C-端半段结构，以及夹在中间的活性位点裂口；ATP 活性位点关键氨基酸包括 His95CDK4 和 His100CDK6, Val96CDK4 和 Val101CDK6, Asp97CDK4 和 Asp102CDK6, 以及 Thr102CDK4 和 Thr107CDK6。利用 CDK4 与 CDK6 蛋白晶体结构，通过一系列分子与蛋白的结合分析，发行人设计获得具有自主知识产权的全新分子结构 XZP-3287 吡罗西尼。吡罗西尼的吡啶的 N 原子与 Val96CDK4 和 His100CDK6 可形成氢键，咪啶的 N 原子通过水分子与 His100 形成氢键，氨基上的 H 原子与 Val96CDK4 和 Val101CDK6 形成氢键，因而具有较好的 CDK4 以及 CDK6 的抑制酶学活性，且对于 CDK4 具有更高的选择性，对于 CDK6 的抑制作用适中。此外，吡罗西尼对 CDK2 也有一定的酶活抑制作用，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。

### 吡罗西尼与 CDK4, CDK6 嵌合示意图



吡罗西尼与 CDK4 嵌合



吡罗西尼与 CDK6 嵌合

资料来源：公司提供

临床前研究数据以及临床数据验证了吡罗西尼的结构优势，对于 CDK4 以

及 CDK6 的抑制作用良好，且对 CDK2 也具有一定的抑制作用，因此有效性优异，在单药使用即可显示出优异的治疗效果；对于 CDK4 的抑制选择性更高，对于 CDK6 的抑制作用适中，可显著降低过度抑制 CDK6 带来的血液毒性。

### ③XZP-3621 产品技术创新性

发行人通过深入分析已上市的 ALK 抑制剂与 ALK 蛋白的晶体结构数据，分析推测将分子中的苯环与异丙氧基的结合片段环化，以提高分子与蛋白的结合能力，进而提高分子对耐药位点的抑制活性。发行人基于结构分析设计筛选获得的 XZP-3621 显著增强了对 ALK 耐药突变的抑制活性。

#### XZP-3621 与 ALK 蛋白嵌合示意图



资料来源：公司提供

通过临床前及临床数据验证，XZP-3621 对多种 ALK 耐药突变均有优异抑制活性，可以解决临床上使用 ALK 抑制剂后发生的突变耐药问题。

### (2) 大分子产品的技术创新性

大分子的药物设计和发现平台包含 Mebs-Ig 双特异抗体编辑平台和 Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台两项。Mebs-Ig 双特异抗体编辑平台基于对抗体各个功能区和模块特性的深刻理解，通过定点精准的编辑，可设计出性能优异大分子药物。Mab-Edit 抗体糖基化编辑平台的岩藻糖敲除细胞株实现 100% 的岩藻糖敲出，通过此平台生产的抗体细胞杀伤力优异。以发行人重要的大分子候选药物进行技术创新性的说明如下：

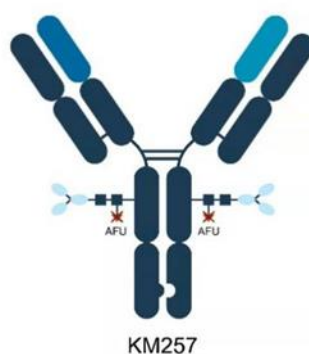
#### ①XZP-KM257 产品技术创新性

HER2 靶点药物曲妥珠单抗（Herceptin）和帕妥珠单抗（Perjeta）是两种乳腺癌治疗药物并可结合 HER2 不同表位的单克隆抗体，曲妥珠单抗特异性结合

HER2 的胞外区结构域 IV，可阻止 HER2 之间的同源聚合；帕妥珠单抗特异性结合结构域 II，从而阻止 HER2 受体与其他受体（HER1，HER3，HER4）异源聚合，两者联合具有很高的协同效应，两者联用治疗 HER2 阳性乳腺癌已被临床验证具有很好的效果。

发行人通过对 HER2 结构域 II 和结构域 IV 的深入分析，采用了共同轻链的模式，设计了 XZP-KM257 双特异性抗体，双抗结合位点涵盖 HER2 蛋白的结构域 II 和结构域 IV，从而阻止信号的有效传递，达到抑制肿瘤细胞的增殖或诱导其凋亡的作用。下图为该产品的结构示意图：

**XZP-KM257 药物结构示意图**



资料来源：公司提供

此外 XZP-KM257 的生产还应用了去岩藻糖细胞株生产，增强抗体介导的细胞杀伤（ADCC）效应，进一步增强体内的抑瘤效果。

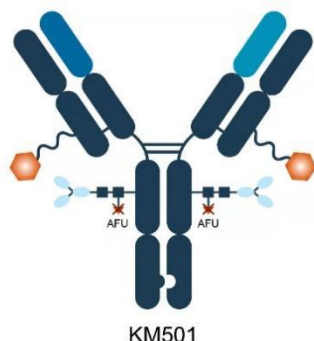
通过临床前数据以及观察到的临床试验结果，XZP-KM257 优异的治疗效果已得到初步验证。

## ②XZP-KM501 产品技术创新性

双特异性抗体药物若结合小分子毒素，将在双抗类药物具有更好的内吞效应的基础上，通过携带毒素分子，使之在靶向部位大量积累，从而达到更强的细胞毒性，以实现对抗点表达量低的患者表现出极佳的疗效。

基于此产品设计思路，发行人自主研发的 HER2/HER2 双抗 ADC 类药物 XZP-KM501，在公司 XZP-KM257 双抗基础上，进一步偶联一甲基澳瑞他汀 E（MMAE），该抗体兼具曲妥珠单抗和帕妥珠单抗靶点，可以同时靶向这两个不同的表位，下图为该产品的结构示意图：

### XZP-KM501 药物结构示意图



资料来源：公司提供

同样，XZP-KM501 的生产也应用了去岩藻糖细胞株生产，可进一步增强体内的抑瘤效果。

综上，发行人利用自主研发而形成的药物设计和发现平台，形成了一系列具有技术创新性的在研产品。

**5、结合研发管线进度、产品先进性、技术平台及研发能力、商业化能力等方面，进一步说明发行人作为创新药企业的竞争力及竞争优劣势，后续在市場中的发展定位**

#### （1）发行人的竞争力及竞争优势

发行人在研发管线进度、产品先进性、技术平台及研发能力、商业化能力等方面的竞争优势如下：

##### ①相较于其他创新药研发企业，发行人具有潜在的商业化优势

发行人间接控股股东四环医药在医药领域深耕多年，其在药物生产销售、品牌建设、渠道维护等商业化方面具有丰富的经验。在确保发行人与控股股东相互独立、遵守公司治理要求的前提下，四环医药可基于控股股东的身份，指导发行人未来上市产品的生产及销售战略规划和落地实施。

四环医药作为一家以心脑血管用药起家的老牌药企，拥有多元化的产品组合和强大的营销体系，其仿制药产品涉及心脑血管、消化系统（已剥离）、抗感染等领域，并成功商业化多款具有高技术壁垒的高端仿制药，其中包括消化系统用药产品 H2 受体拮抗剂（H2RA）注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯（简称罗沙替

丁)。四环医药前罗沙替丁销售团队拥有消化领域中罗沙替丁产品成功的商业化经验，罗沙替丁产品 2012 年于国内首仿上市，经过多年耕耘，2021 年 IQVIA 数据终端显示其销售金额超过 11 亿元。基于多年消化领域产品的销售经验、行业深耕形成的品牌效应，四环医药前罗沙替丁销售团队拥有成熟的、契合中国实际的行业认知、销售策略及营销网络搭建的专业能力。

为更好传导商业化经验，四环医药前罗沙替丁销售团队骨干已少量入职发行人，发行人已组建独立的商业化团队，该团队成员拥有丰富的消化领域产品商业化经验，并针对安奈拉唑钠产品制定了切实可行的商业化策略，主要内容如下：

项目	实施策略
营销架构体系搭建	安奈拉唑钠作为创新药，需要具备专业商业化能力和对市场有深度洞察的营销团队。为实现安奈拉唑钠短期、高效、快速的市场覆盖，发行人已搭建并逐渐完善商业化团队的营销架构，以适应创新药商业化布局。商业化团队需要拥有长期稳定、具备丰富消化领域招商推广经验、洞悉国家政策、能力互补。核心部门包括市场部、医学部、销售推广部等，各部门做到个体有专长、整体有协同。
市场及医学双核驱动销售	<p>(1) 随着医药市场的变化，品牌的临床必需性、敏捷迭代的品牌策略、品牌的差异化以及品牌的细分市场等越来越重要，基于四环医药在中国医药市场的品牌认知，安奈拉唑钠作为首个本土原研PPI，其各期临床数据受试者都是中国人群，发行人对于安奈拉唑钠的定位是“首个中国自主研发、更适合中国患者的质子泵抑制剂”，拟凭借优异的质量保障打造民族创新品牌的长期价值；</p> <p>(2) 在产品生命周期中，适应症的拓展、循证证据的不断夯实、良好的产品质量对品牌的临床推广至关重要；</p> <p>(3) 基于上述，发行人拟建立市场及医学双核驱动销售的模式。市场部负责制定落地的品牌营销策略、组织各种市场推广活动、建立KOL体系、组织内外部人员专业化培训、协调内外部关系等；医学部负责不断产生收集新的循证证据、根据产品生命周期制定医学品牌故事、根据产品及疾病特点建立并推动新的治疗理念等，推动品牌可持续性发展。</p>
多元化商业模式充分激活市场潜力	<p>(1) 发行人将依据不同的市场渠道、产业政策进行市场分割，按核心市场及广阔市场匹配不同的资源和模式，将充分利用直销模式、经销模式、对外合作销售等方式。原则上，发行人以快速开发产品的核心终端为目的，根据产品特点整合销售资源，达到核心市场和广阔市场的全覆盖；</p> <p>(2) 2023年1月13日，国家卫健委发布《第二批国家重点监控合理用药药品目录》，除艾普拉唑外的5类PPI抑制剂全部被纳入目录，预计安奈拉唑钠大量竞品即将使用受限，基于庞大的临床需求，PPI抑制剂在医院层面，经销商层面均有迫切的新产品替代需求，安奈拉唑钠将利用这一契机快速完成市场切换；</p> <p>(3) 发行人已经启动了安奈拉唑钠上市后的定价及药物经济学研究，保障安奈拉唑钠能在上市后尽快申请国家医保，力争以合适</p>



项目	实施策略
	的价格区间成功进入国谈目录，以利于生命周期管理。
医院开发策略	安奈拉唑钠上市当年市场开发策略以快速开发覆盖为主，做好导入期工作开展。在医院开发上寻找切入点，以二三级医院为主要目标，根据目标医院覆盖需求，与储备的经销商快速沟通。同时要树立各省标杆医院并提升产品品牌影响力，以利于开发工作开展。
区域市场计划	区域市场推广活动方案基于产品上市时间表设计，考虑到产品正式生产出成品的时间及前期的市场准备，产品上市当年区域层面主要针对于招商及医院开发设计项目，例如召开省级层面产品上市会，在部分省份举办代理商招商会等。
适应症扩展及专利保护	（1）积极推进反流性食管炎临床研究，争取早日获批新适应症，拓宽安奈拉唑钠的临床应用场景； （2）发行人拟围绕安奈拉唑钠深入挖掘并布局系列专利申请，以延长该产品的市场独占期。化合物专利可保护该产品至2031年1月，除化合物专利外，发行人还布局了制剂专利和制备方法专利。制剂专利已经获得授权，可将保护期延长至2042年2月，制备方法专利已经提交申请并处于实审阶段，未来会布局中间物、新的用途、生产方法、给药途径、组合药物或经修改后的原有专利等对产品进行全方面的保护。

在资源有限的情况下，发行人现阶段拟主要开展消化领域产品商业化活动，并以此锻炼公司商业化团队、积累商业化经验，并将根据抗肿瘤产品研发进度适时完善商业化营销体系。发行人将通过首个上市产品安奈拉唑钠实现商业化经验的积累，为未来肿瘤产品管线等长期商业化销售发展打下坚实基础。

## ②发行人拥有阶梯发展的优质管线，可形成协同效应

发行人聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等领域，拥有梯次发展的优质管线。消化领域产品为最先商业化的管线，肿瘤领域丰富的管线布局将为发行人中短期的发展贡献力量，NASH适应症为公司未来发展的增长潜力点。

在最先实现商业化的消化领域，发行人的安奈拉唑钠已获国家药监局批准上市，该产品的上市将促进发行人商业化生产及销售能力的建设，使得发行人向业务模块更加完整的生物医药企业快速发展。

在肿瘤药物研发领域，发行人布局的管线最为丰富，主要覆盖乳腺癌和肺癌两大癌种，并前沿布局了胃癌、血液肿瘤等癌种。在乳腺癌领域布局小分子药物 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼，并引进了可与之联合治疗的氟维司群注射液，具有高效协同作用；此外还补充了大分子药物 XZP-KM257 以及 XZP-KM501，有望对于中低表达的 HER2 阳性实体瘤患者有效。在肺癌领域布局了

ALK 抑制剂 XZP-3621、NTRK/ROS1 靶点药物 XZP-5955，并引进全新靶点的 AXL 抑制剂 XZB-0004 等。发行人还储备了拥有肿瘤免疫治疗的 CD80 融合蛋白类药物 XZP-KM602 和具有化疗增敏作用的 DNA-PK 抑制剂 XZP-6877，可进一步补充各类肿瘤治疗方案的治疗效果。由于发行人抗肿瘤在研管线适应症集中，在研发、临床试验等方面均具有协同效应。

考虑到非酒精性脂肪肝领域（NASH）适应症领域的市场空间大、临床需求亟待满足、研发环境逐渐成熟等因素，发行人将 NASH 领域作为重点布局领域，储备了具有潜力的产品管线，将成为发行人业务未来潜在增长点。

③发行人管线性能具有竞争力和先进性，可满足临床需求

发行人致力于研发具有临床价值的创新药，目前在研管线均具有创新性和差异化优势，可满足疾病治疗的临床需求，为患者带来临床获益。

安奈拉唑钠具有明显的结构优势。根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据，代谢方式为多酶和非酶方式，仅 3.5%通过 CYP2C19 代谢，不受基因多态性影响，疗效稳定，有利于降低药-药相互作用风险，可有效解决其他产品存在的抑酸效果不一且容易导致药物相互作用的问题。安奈拉唑钠可通过肠道和肾脏两条途径排泄，与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能不全人群可能成为更安全的用药选择。该产品所在的口服 PPI 药物市场空间广阔，根据灼识咨询数据，预计将会达到 2030 年的 173.8 亿元。

吡罗西尼对于 CDK4 的选择性抑制活性强，对于 CDK6 的抑制活性适中，使得药物的血液学毒性较弱。吡罗西尼的独特结构对 CDK2 也有一定的酶活抑制，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。此外，吡罗西尼针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。该产品所在的 CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的市场规模增长迅速，根据灼识咨询数据，预计将会在 2030 年达到 106.1 亿元。

XZP-3621 的创新结构对于部分一代和二代 ALK 抑制剂的耐药突变位点均有抑制效果。整体安全性较好，在初治患者和一代经治患者中显示出优异的安全性，而 ALK 抑制剂安全性是医患选择该药物重要因素。根据灼识咨询数据，该产品所在的 ALK 抑制剂市场规模预计在 2030 年增长至 69.6 亿元，市场空间广

阔。

④发行人拥有覆盖新药研发全流程环节的完整研发体系，可持续输出创新研发成果

发行人子公司轩竹生物山东自 2008 年即开展新药研发，经过十余年的积淀和发展，发行人已建立了独立且完整的一体化新药研发体系，拥有从靶点确证、创新药设计和筛选、药物临床前评价、大小分子原料及制剂工艺开发，到临床研究，再到新药上市申请的完整研发体系及技术平台，且同时覆盖小分子化药和大分子生物药两大板块。

发行人在技术先进性和技术平台完整性方面均具有较强的核心竞争力，可以掌握并控制新药研发的整个进程。发行人通过各技术平台，高质量高效地产出了多项具有良好临床治疗效果的创新药物，形成了丰富的技术成果并可基于雄厚的技术储备持续输出创新研发成果。

综上，发行人独立完备的研发体系和技术平台，储备布局了丰富优质的产品管线，叠加股东方丰富的医药行业产业经验，发行人将凭借上述优势高速发展。

## （2）发行人的竞争劣势

### ①研发进度领先的产品管线竞争较为激烈

发行人即将商业化的产品安奈拉唑钠为一款口服类 PPI 抑制剂，PPI 抑制剂市场竞争激烈。除安奈拉唑钠外，目前已有 6 类已上市口服 PPI 类药物，PPI 类药物已存在大量的仿制药，其中一代药物仿制药较多，二代药物仿制药相对较少，已有 1 款二代药物和 2 款一代药物进入集采，纳入集采的药物价格降幅较大，口服 PPI 类抑制剂竞争环境相对激烈。目前国内上市的 PPI 抑制剂兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑已纳入国家医保目录，口服剂型泮托拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑均已被纳入药品集采目录。PPI 类药物中，仿制药药物数量最多的为奥美拉唑，截至 2023 年 7 月，获批上市的仿制药数量为 130 款，其次为兰索拉唑，仿制药数量为 52 款，再其次为泮托拉唑，仿制药数量为 35 款，均为一代 PPI 类药物。二代药物的仿制药数量相较于一代药物整体较少，雷贝拉唑有 22 款仿制药，艾司奥美拉唑有 22 款

仿制药，艾普拉唑和安奈拉唑钠暂无仿制产品。虽然安奈拉唑钠作为创新药短期内无仿制药上市及集采的风险，但纳入集采的药物价格降幅较大，较多 PPI 类药物的仿制药会对安奈拉唑钠的定价及市场份额产生不利影响；新开发上市的抑酸药物 P-CAB 的抑酸能力强、起效快、持续性较好，系消化性溃疡和食管反流等疾病领域创新药的热门研发方向，预计其未来会占据部分 PPI 类药物的市场空间，与此同时，P-CAB 与 PPI 类药物均为反流性食管炎指南推荐首选药物，安奈拉唑钠作为一款 PPI 类药物在反流性食管炎适应症方面会受到 P-CAB 类药物的竞争影响。

发行人研发进度较为领先的产品吡罗西尼为一款 CDK4/6 抑制剂。截至 2023 年 7 月，已有 4 款 CDK4/6 抑制剂产品上市，除吡罗西尼外，处于临床 III 期及 NDA 阶段的产品另有 6 款。此外，竞品哌柏西利在中国的化合物保护专利已到期，发行人产品亦面临哌柏西利仿制药上市的冲击风险。发行人的产品研发进度虽然在在研管线中较为领先，但仍面临已上市产品、已上市其他产品的仿制药、持续获批上市的新产品的激烈竞争环境。

发行人的 XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，目前已有 7 款产品上市，且三代 ALK 抑制剂也已上市，目前共有 4 款临床 III 期或 NDA 阶段在研产品，竞争较为激烈，具体而言，2023 年 7 月，中国非小细胞肺癌 ALK 抑制剂已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市。临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，研发进度最快的为正天晴/赛林泰医药的 TQ-B3139，已递交 NDA，首药控股的 CT-707 于 2020 年 4 月首次公示 III 期临床试验，商业化进度将快于发行人产品。发行人与复创医药/上海药物研究所的两款产品均为 2021 年 12 月进行 III 期临床试验首次公示，研发进度较为接近。综合 ALK 抑制剂已上市及在研管线而言，发行人的 XZP-3621 商业化进度排名较为靠后，预计未来将面临激烈的市场竞争。

## ②商业化体系处于建设阶段

发行人虽具有潜在商业化优势，推进即将上市的产品销售。但是发行人的商业化体系仍处于建设阶段，其商业化能力暂未得到充分验证，在面对激烈的竞争环境和成熟药企作为竞争对手时，发行人的商业化表现或将受到挑战。同

时，发行人尚无肿瘤销售队伍和销售体系，无新药商业化销售的经验。因此，发行人针对吡罗西尼和 XZP-3621 存在无法实现预期的商业化成果的风险。

### （3）发行人的发展定位

发行人目前的发展阶段为创新药研发公司（Biotech），以新药研发为主，拥有丰富的产品管线和先进的研发技术，生产和商业化均处于起步阶段。发行人在积累了一定“迭代创新”研发管线后，业务发展逐步成熟且较为稳定，因此产品选择与开发策略逐步向“首创研发”转变，致力于开发更具有创新性、临床价值更高的研发管线，解决临床上未被满足的治疗需求。

发行人的发展目标为创新型制药企业（Biopharma）并逐渐向其过渡发展，创新型制药企业将具备研发、生产及销售的全产业链能力。在研发方面，发行人将陆续实现药品商业化，并储备更多的成熟开发阶段和早期研发阶段的产品管线，且管线分布于不同的形式和机制，既包含小分子药物，也有大分子类药物。在生产方面，随着公司更多产品线进入后期研发和商业化阶段，并形成产业规模，以及“总部及创新药产业化项目”中自建的生产场所投入使用，公司将逐渐过渡至完全自主生产。在商业化销售方面，发行人即将通过安奈拉唑钠产品的商业化积累经验、搭建并完善销售体系，并将商业化安奈拉唑钠的经验扩展至肿瘤管线的销售。

发行人将通过保持和提高技术及产品的创新力，补足生产和商业化的能力，实现由 Biotech 向 Biopharma 的转变。

（二）结合近年来创新药不同上市排名下能获得的市场份额的情况，合理说明发行人核心管线的市场空间情况；发行人在研发进度并不领先的情况下，市场空间预测的合理性

#### 1、近年来创新药不同上市排名下能获得的市场份额的情况

创新药的上市时间及排名对其市场份额具有一定的影响，但在相对成熟、参与者较多的市场竞争环境下，后来上市的创新药亦可凭借良好的临床效果及销售推广策略，迅速提升其市场份额。

### (1) PPI 类口服药物

PPI 药物是发展成熟的抑酸类药物，不同 PPI 抑制剂上市时间及市场份额见下表，艾普拉唑作为第六款上市的二代 PPI 类创新药，在上市后，其市场份额从 2015 年的约 2.7% 增长至 2021 年的约 13.1%，相比于 2015 年增长超过 10 个百分点。在一个较为成熟的市场中，后上市的创新药凭借优异的临床效果及企业的市场推广能力，其市场份额仍能实现快速增长。

中国口服质子泵抑制剂上市时间及市场份额

代际	通用名	上市时间	2021 年市场份额
第一代	兰索拉唑	1994 年	7.6%
	泮托拉唑	1997 年	8.6%
	奥美拉唑	2000 年	13.1%
第二代	雷贝拉唑	2000 年	41.2%
	艾司奥美拉唑	2002 年	16.5%
	艾普拉唑	2007 年	13.1%

信息来源：公开资料整理，米内网，灼识咨询

### (2) CDK4/6 抑制剂的市场份额分析

参考 FDA 获批的 CDK4/6 抑制剂全球销售额情况，根据各公司公告信息显示，哌柏西利为全球第一款上市的 CDK4/6 抑制剂，2022 年的市场份额为 58.2%，瑞波西利为全球第二款上市的产品，市场份额为 13.6%，阿贝西利作为第三款上市的 CDK4/6 抑制剂，市场份额为 28.2%。哌柏西利作为第一名上市产品在较长的时间内确实具有一定的先发优势，并占据了大部分份额。但是在瑞波西利和阿贝西利上市后市场份额急剧下降，其绝对销售额增速逐渐放缓，2021 年相较于 2020 年增长不足 1%，增长停滞，2022 年相较于 2021 年，在整体市场规模高速增长态势下，销售额甚至下降，其生命周期已经进入下坡阶段。

瑞波西利上市时间略早于第三名阿贝西利，但是阿贝西利凭借其临床优势在销售额增速、以及绝对销售额方面均超过了瑞波西利，在 2022 年占据了 28.2% 的市场份额，显示出了强劲的后发优势。也可说明药物上市顺序、药物本身特点都会对市场份额产生影响。

**FDA 已获批 CDK4/6 抑制剂全球上市时间及市场份额**

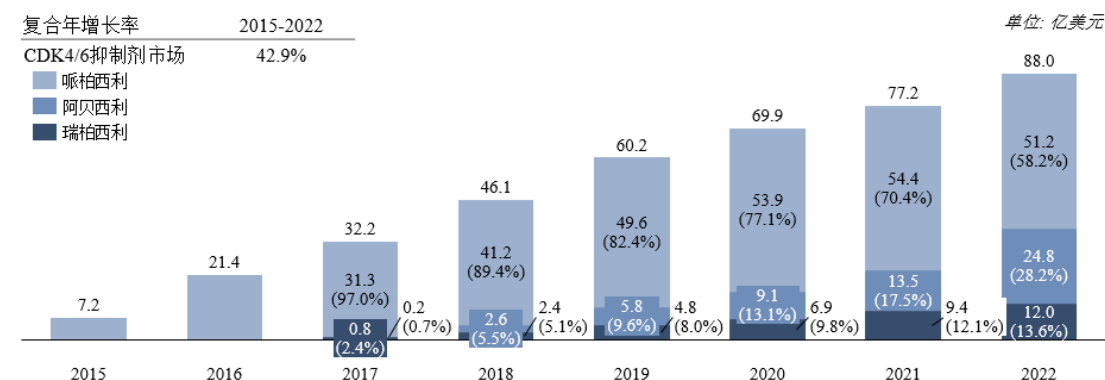
通用名	上市时间	2022 年市场份额
哌柏西利	2015 年 2 月	58.2%
瑞波西利	2017 年 3 月	13.6%
阿贝西利	2017 年 9 月	28.2%

注：2022 年市场份额数据口径系 FDA 批准上市产品的全球销售数据，达尔西利销售额未包括在内

信息来源：公开资料整理，灼识咨询

创新药的上市会影响原来已上市药品的市场份额，但市场仍可存在较大的增长空间，各款药物的绝对销售额仍在逐年增加，同类型创新药的上市一方面会帮助此类产品提升市场渗透率，另一方面也可凭借自身优势占据已上市药物的市场份额。

**FDA 获批的 CDK4/6 抑制剂销售额，2015-2022 年**



信息来源：公司公告，灼识咨询

**(3) ALK 抑制剂的市场份额分析**

非小细胞肺癌靶向药 ALK 抑制剂具有明显的代际划分，一代药物克唑替尼早于 2013 年上市，而二代药物色瑞替尼和阿来替尼 2018 年才于国内获批上市。阿来替尼作为一线治疗优先推荐的药物，较克唑替尼 PFS 显著延长，短期获益更好，同时不良反应率较低，是临床优势最为明显的二代药物，并于 2020 年进入医保目录后快速放量，市场份额已经超过克唑替尼，从 2018 年的 2.7% 增长至 2021 年的 55.7%，凭借更出色的临床效果，是目前销售额排名第一的 ALK 抑制剂。因此，对于具备疗效优势且优于现有疗法的后上市的肿瘤创新药，在合适的销售推广策略前提下，有望实现市场份额快速增长。

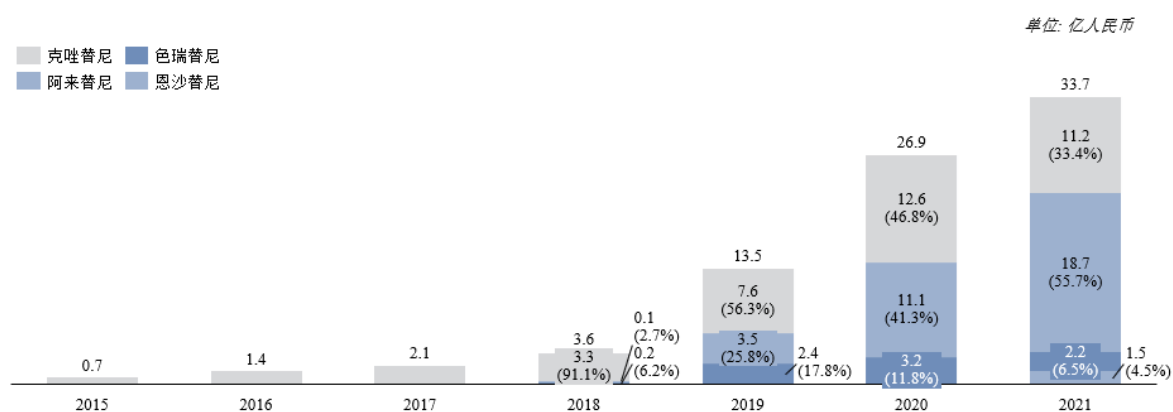
## 中国已上市 ALK 抑制剂上市时间及市场份额

代际	通用名	上市时间	2021 年市场份额
第一代	克唑替尼	2013 年 1 月	33.4%
第二代	色瑞替尼	2018 年 6 月	6.5%
	阿来替尼	2018 年 8 月	55.7%
	恩沙替尼	2020 年 11 月	4.5%
	布格替尼	2022 年 3 月	不适用
	伊鲁阿克	2023 年 6 月	不适用
第三代	洛拉替尼	2022 年 4 月	不适用

信息来源：公开资料整理，米内网，灼识咨询

参考下图展示的中国 ALK 抑制剂销售额及市场份额，ALK 市场随着更多具有临床价值的产品上市，以及进入医保后放量的影响，行业的整体规模大幅增长。

## 中国已上市 ALK 抑制剂销售额，2015-2021 年



资料来源：米内网，灼识咨询

## (4) 其他案例：EGFR 抑制剂的市场份额分析

治疗非小细胞肺癌靶向药 EGFR 抑制剂代际产品丰富且发展成熟，因此以不同 EGFR 抑制剂上市时间及市场份额举例分析如下：三代药物虽上市时间较晚，但市场规模增长快速。三代 EGFR 抑制剂奥希替尼为第五款上市的 EGFR 抑制剂，于 2017 年上市后，市场份额从 2017 年的约 7% 增长至 2021 年的约 42%，仅经过 5 年即占据接近一半的市场规模。另一款三代 EGFR 抑制剂阿美替尼为第七款上市的 EGFR 抑制剂，于 2020 年上市后，市场份额从 2020 年的约 5% 增长至 2021 年的约 14%。



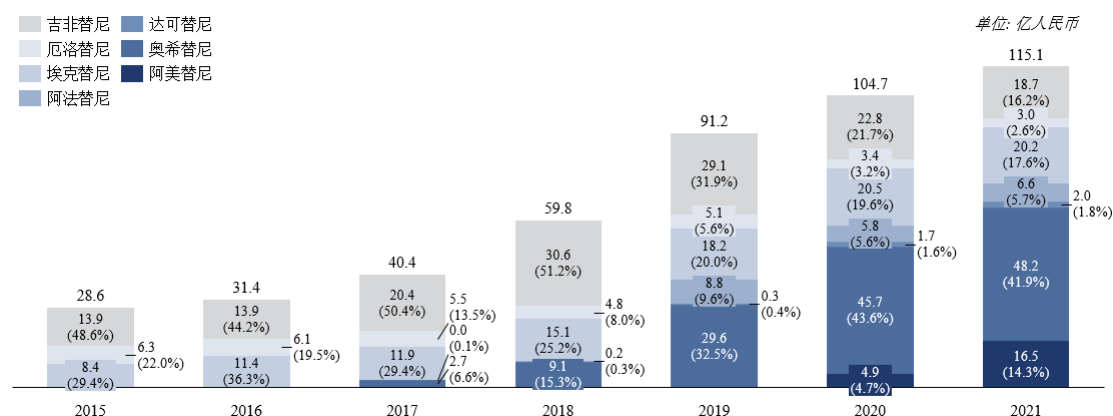
部分中国已上市 EGFR 抑制剂上市时间

代际	通用名	上市时间	2021 年市场份额
第一代	吉非替尼	2005 年 2 月	16.2%
	厄洛替尼	2007 年 3 月	2.6%
	埃克替尼	2011 年 8 月	17.6%
第二代	阿法替尼	2017 年 2 月	5.7%
	达可替尼	2019 年 5 月	1.8%
第三代	奥希替尼	2017 年 3 月	41.9%
	阿美替尼	2020 年 3 月	14.3%

信息来源：公开资料整理，灼识咨询

此外，一个完全新兴的市场起步阶段通常规模较小，市场的开拓者通常需要培育市场，后进入者可以借助开拓者所建立的市场基础快速形成规模化销售。参考下图展示的中国 EGFR 抑制剂销售额及市场份额，EGFR 市场随着更多优质的产品上市，市场参与者的增多，行业的整体规模大幅增长。

中国 EGFR 抑制剂销售额及市场份额，2015-2021 年



信息来源：米内网，灼识咨询

通过上述 EGFR 案例数据分析，进入市场的顺序并非为所能占据的市场份额的决定因素。一款产品可能占据的市场空间主要取决于产品是否具有临床优势，可为患者带来临床获益；其次，商业化销售能力影响其实际可能实现的销售规模。随着更多优质创新药的上市，市场进入快速增长阶段，将带动整体市场规模上升，行业参与者的销售额绝对值也会随之增长。

## 2、合理说明发行人核心管线的市场空间情况；发行人在研发进度并不领先的情况下，市场空间预测的合理性

发行人的市场空间预测主要基于目标市场容量，核心管线的竞争力和优势，

同时结合竞争环境和商业化能力，对市场渗透率进行合理预测，具体分析如下：

### （1）安奈拉唑钠

#### ①PPI 抑制剂目标市场容量大

由于疫情导致的线下购药及就医行为受限等原因，根据灼识咨询数据，2020 年之后口服质子泵抑制剂的整体销售额有所下滑。但是二代药物凭借更好的疗效、更小的个体差异和更低的药物相互作用等优势，2021 年的销售额相对 2020 年仍有所上涨。

消化性溃疡为一种常见病和多发病，且发病率逐渐增高，根据灼识咨询数据，中国消化性溃疡患病人数预计从 2021 年的约 7,221 万人增长至 2030 年的约 7,322 万人，中国反流性食管炎患病人数预计从 2021 年的 3,709 万人增长至 2030 年的约 3,837 万人，患病人数基数较大。PPI 药物作为治疗的主流药物，预计未来随着新品种药物的上市，中国口服质子泵抑制剂市场规模将恢复增长态势，预计 2030 年中国口服质子泵抑制剂市场规模将达到 173.8 亿元，市场空间广阔。

PPI 类药物和 P-CAB 类药物系可通过抑制胃酸分泌治疗相关疾病，虽然 P-CAB 类通常具有比 PPI 类药物更强的抑酸能力，但是过度抑酸会造成系列副作用，因此临床上需要根据酸相关疾病的类型和程度来选用适合的抑酸药物。PPI 类药物相比较比较温和，适合十二指肠溃疡以及 A 级或 B 级轻度食管炎；P-CAB 抑酸能力更强，因而对分级 C-D 级反流性食管炎效果更优。此外，P-CAB 作为新开发上市的药物，临床应用时间较短，安全性仍需观察和验证，根据 PMDA 以及 FDA 相关撤市和警告事件，肝脏毒性是 P-CABs 药物的主要问题，P-CAB 类药物的安全性和确定性仍需长时间的观察和验证。因此，PPI 作为主流药物，虽会受到 P-CAB 类药物的竞争影响，但仍有巨大的发展空间。

#### ②安奈拉唑钠产品具有潜在竞争优势

安奈拉唑钠为用于治疗十二指肠溃疡、胃食管反流等消化类疾病的 PPI 类创新药。发行人充分分析药物作用机制相关结构，基于“Structure-Based”的小分子药物设计理念，设计了创新结构的化合物。安奈拉唑钠对吡啶环部分进行了创新修饰，去掉可能与 CYP2C19 酶通过氢键产生的相互作用的 C5 位甲基，

减少 CYP2C19 代谢位点，根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据，CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率仅有 3.5%。不受 CYP2C19 基因多态性影响，有利于稳定疗效，为易发生药物相互作用风险的合并用药患者提供更安全的治疗选择。此外，安奈拉唑钠在结构中引入了二氢咪唑环，增加 CYP3A4 的代谢途径，代谢物在肝脏中代谢经胆汁排泄，可通过粪便排出体外。因此与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能不全人群可能成为更安全的用药选择。

得益于其创新的结构，根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据，CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率低，仅有 3.5%，因而与其他 PPI 相比，药物相互作用可能性低，基因多态性对疗效影响小。有针对性的结构设计实现非酶方式代谢，因而与通过 CYP3A4 代谢的药物产生相互作用的风险低。与其他主要依靠肾脏排泄的 PPI 药物相比，安奈拉唑钠通过肠肾双通道排泄，可降低特殊患者肾脏负担。安奈拉唑钠结构中苯并咪唑环的 5、6 位被四氢咪唑取代后，增加了电子云密度，从而升高了咪唑环的碱性，提高了其酸解离常数，因此化合物的缚酸能力提高，起效速度更快，81.2% 受试者反酸症状可在用药首日改善。安奈拉唑钠可与影响酸活化速率的 cys822 结合地更深，从而实现抑酸持久的效果，可有效控制夜间症状。详细竞争优势分析见本问询函回复之“2.1 关于安奈拉唑钠 KBP-3571”之“一、发行人的说明”之“(一) 消化性溃疡的……”之“3、结合安奈拉唑钠的作用机制和临床数据情况，总结概括安奈拉唑钠相较于 P-CAB 和二代 PPI 药物雷贝拉唑、艾普拉唑的竞争优势，发行人产品的临床价值与核心竞争力”。

根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，质子泵抑制剂合理应用的基本原则包括“监测药物相关的不良反应”以及“关注药物相互作用”。在临床应用过程中，医生会考虑患者的病情、基础疾病、合并症、危险因素等因素制定治疗策略。发行人产品安奈拉唑钠的上述竞争优势将促使医患更多的考虑选择发行人的产品，发行人的产品创新优势及临床优势将转化为竞争优势及商业化的优势，进一步扩展市场空间。

### ③发行人在消化领域商业化具有潜在优势

在消化类药品销售领域，发行人组建的营销团队具有丰富的销售经验。四

环医药前罗沙替丁营销团队拥有消化领域中 H2 受体拮抗剂（H2RA）罗沙替丁产品（四环医药已剥离该产品）成功的商业化经验，罗沙替丁于 2014 年开始销售，通过与 301 医院、北医三院等全国多家医疗机构合作上市后的研究，进一步完善产品疗效、安全性证据，精准产出循证证据，并积极推动该药进入专家共识和临床指南；提出“适度抑酸”等市场策略方向，通过全国到区域的专家网络深度进行学术推广，最终获得了专家的认可；在销售模式方面，根据各地市场差异，对不同地域的代理商采取销售预付模式、买断模式、省代模式、医院精细化招商等多种模式共同推进，2015 年即迅速完成市场覆盖。2021 年终端销售金额已超过 11 亿元。该团队基于多年消化领域产品的销售经验，积累了契合中国实际的行业认知、销售策略及营销网络搭建的专业能力。

四环医药前消化销售团队骨干已**部分**入职发行人，并已制定了成熟的产品商业化策略，包括搭建营销架构体系，制定了“市场+医学”的销售驱动策略，选取目标医院和主攻区域率先开发市场。预计发行人可快速建立商业化体系，在产品获批上市后快速占据一定市场。

#### ④已制定切实可行的商业化策略

项目	实施策略
市场及医学双核驱动销售	<p>(1) 随着医药市场的变化，品牌的临床必需性、敏捷迭代的品牌策略、品牌的差异化以及品牌的细分市场等越来越重要，安奈拉唑钠作为首个本土原研PPI，其各期临床数据受试者都是中国人群，发行人对于安奈拉唑钠的定位是“首个中国自主研发、更适合中国患者的质子泵抑制剂”，拟凭借优异的质量保障打造民族创新品牌的长期价值；</p> <p>(2) 在产品生命周期中，适应症的拓展、循证证据的不断夯实、良好的产品质量对品牌的临床推广至关重要；</p> <p>(3) 基于上述，发行人拟建立市场及医学双核驱动销售的模式。市场部负责制定落地的品牌营销策略、组织各种市场推广活动、建立KOL体系、组织内外部人员专业化培训、协调内外部关系等；医学部负责不断产生收集新的循证证据、根据产品生命周期制定医学品牌故事、根据产品及疾病特点建立并推动新的治疗理念等，推动品牌可持续性发展。</p>
医院开发策略	<p>安奈拉唑钠上市当年市场开发策略以快速开发覆盖为主，做好导入期工作开展。在医院开发上寻找切入点，以二、三级医院为主要目标，根据目标医院覆盖需求，与储备的经销商快速沟通。同时要树立各省标杆医院并提升产品品牌影响力，以利于开发工作展开。</p> <p>针对二三线城市，发行人将全面打通主流商业渠道，计划每个省选取23家代理商，首选有全省网络覆盖能力的合作伙伴。</p>

项目	实施策略
定价策略	发行人产品安奈拉唑钠正在进行药物经济学研究及药物定价模型测算，充分考虑了日后进入医保的降价空间，参考消化领域部分国产创新药医保谈判降价幅度，根据初步测算的定价方案，安奈拉唑钠的日治疗费用纳入医保后价格预计为23.6元/天（测算结果供参考），纳入医保后价格与艾普拉唑、雷贝拉唑原研药接近。
推动纳入医保的策略	发行人将积极采取行动，抓住医保目录动态调整的机会，力争尽快将安奈拉唑钠纳入医保。 发行人目前已启动药物经济学的相关研究，为2023年下半年度国家医保谈判做好充足的准备。2023第二季度将开展临床专家咨询会2-3场，药学专家咨询会1场，加大产品的宣传，提升专家对于安奈拉唑钠的理解和认可，助推国家医保谈判。

⑤安奈拉唑钠市场空间受 PPI 产品仿制药、集采政策及 P-CAB 产品不利影响情况分析

#### A. 安奈拉唑钠市场空间受 PPI 产品仿制药、集采政策影响情况

除安奈拉唑钠外，目前已有 6 类已上市口服 PPI 类药物，PPI 类药物已存在大量的仿制药，其中一代药物仿制药较多而二代药物仿制药相对较少，与此同时，已有 1 款二代药物和 2 款一代药物进入集采，竞争环境激烈，仿制药及其他 PPI 产品集采降价等因素客观上会对安奈拉唑钠的市场份额产生不利影响。

在 PPI 代际划分上，预计集采会对 PPI 一代药物造成较大的负面影响，二代药物市场规模的整体影响较小。随着 2020 年起 PPI 口服抑制剂相继进入集采，根据灼识咨询数据，一代 PPI 的市场规模从 2020 年的约 46.0 亿元下降至 2021 年的约 37.8 亿元，二代 PPI 的市场规模从 2020 年的约 89.2 亿元增长至 2021 年的约 91.6 亿元。未来随着新型的二代 PPI 药物上市，医生会更倾向于使用药效更好，药物相互作用小，安全性更高的 PPI 药物，二代药物的市场份额预计将会不断扩大。

对于没有仿制药的创新药物，其市场份额受到同类产品进入集采的影响较小。艾普拉唑在 PPI 类药物进入集采的情况下，其口服制剂的销售额从 2020 年的约 7.4 亿元增长至 2021 年的约 11.4 亿元，同比增长约 53%，在面临着其他同类 PPI 类药物进入集采的情况下，创新药的销售额仍可保持高速增长。预计其他 PPI 类品种进入集采对创新药安奈拉唑钠的市场份额的影响是可控的。

发行人的产品为具有临床优势的第二代 PPI 抑制剂创新药，其化合物专利

保护期至 2031 年，在此之前不会受到自身仿制药及集采政策的冲击，较多 PPI 类药物的仿制药会对安奈拉唑钠的定价及市场份额产生不利影响，但其他类别 PPI 抑制剂的仿制药上市及集采政策对安奈拉唑钠的影响是可控的。参考艾普拉唑的生命周期，艾普拉唑产品于 2007 年获批上市，2017 年进入医保后销售额快速增长，在 PPI 类药物 2020 年开始陆续进入集采的情况下，根据 IMS 数据，艾普拉唑的销售从 2020 年的约 7.4 亿元增长至 2021 年的约 11.4 亿元，同比增长约 53%，占全部口服 PPI 市场 13.1%。

#### B. 安奈拉唑钠市场空间受 P-CAB 产品的影响情况

新开发上市的抑酸药物 P-CAB 的抑酸能力强、起效快、持续性较好，系消化性溃疡和食管反流等疾病领域创新药的热门研发方向，预计其未来会占据部分 PPI 类药物的市场空间，与此同时，P-CAB 与 PPI 类药物均为反流性食管炎指南推荐首选药物，安奈拉唑钠作为一款 PPI 类药物在反流性食管炎适应症方面会受到 P-CAB 类药物的竞争影响。但短期来看，安奈拉唑钠产品受 P-CAB 产品冲击影响有限。

P-CAB 类通常具有比 PPI 类药物更强的抑酸能力，具有特定的适用情景。富马酸伏诺拉生片（20mg）用药后 24h 内 70.7% 的时间胃内 pH 均大于 4，而雷贝拉唑肠溶片（20mg）用药后 24h 中 59.8% 的时间胃内 pH 大于 4。对于一些病情严重，急需高强度抑酸的患者如溃疡引起出血或严重的 C/D 级的反流性食管炎患者等，P-CAB 是能够更快速有效治疗的药物选择。目前临床主张“根据酸相关疾病的类型，来决定选用适合抑酸强度的药物”，PPI 类药物仍有广泛的应用场景。正常情况下胃酸的 pH 为 1 左右，生理性的胃酸水平可以保障食物的分解与消化，抑制胃内的细菌繁殖，促进金属离子和维生素的吸收。因此过度的抑酸会造成消化不良、胃肠道菌群失调、金属离子和维生素吸收不足，继而产生营养缺失、腹泻、肺炎、骨折、维生素缺乏等一系列问题。根据《2020 年中国胃食管反流病专家共识》，反流性食管炎约 95% 的患者黏膜损伤轻微，属于 A/B 级反流性食管炎，使用 PPI 类药物就可以起到很好的治疗效果，而 C/D 级的患者在我国约占 5%，则可选用抑酸能力更强的 P-CAB 类药物进行初始治疗，而当黏膜损伤愈合后，再使用 PPI 类药物进行维持治疗。

P-CAB 作为新开发上市的药物，临床应用时间较短，安全性仍需观察和验

证，P-CAB 产品短期内难以取代 PPI 产品。P-CAB 药物伏诺拉生为唯一 FDA 获批上市的产品，于 2022 年 5 月于 FDA 批准上市，但由于 2022 年 8 月在药品中检测到亚硝胺杂质，目前 FDA 已将该公司伏诺拉生药物撤市。日本药品和医疗器械管理局（PMDA）于 2020 年 10 月发布了伏诺拉生药物涉及肝损害的信息，共有 41 例病例报告，其中富马酸伏诺拉生单方制剂 39 例报告，因肝损害而导致的死亡病例有 4 例。因此 PMDA 建议在含富马酸伏诺拉生药品说明书的不良反应项增加过敏反应、休克和肝损害的风险提示。肝脏毒性是 P-CABs 药物的主要问题，P-CAB 类药物的安全性和确定性仍需长时间的观察和验证，P-CAB 产品短期内难以取代 PPI 产品。

⑥重点监控用药目录预计将使大量 PPI 仿制药使用受限，发行人产品面临较好的商业化机会

2023 年《第二批国家重点监控合理用药药品目录》（“重点监控用药目录”）将显著改善安奈拉唑钠的竞争环境。2023 年 1 月 13 日，国家卫健委发布第二批重点监控用药目录，较第一批目录数量由 20 个调整为 30 个品种。第二批重点监控用药目录新增的品种中，除创新药 PPI 艾普拉唑外的其余 5 类 PPI 抑制剂全部被纳入。PPI 类抑制剂被纳入的重要原因是由于滥用注射剂型导致。但是纳入重点监控用药目录的 PPI 类药物不区分剂型，医生在选用这类药物的时候，会尽量规避在国家重点监控目录的产品，因此口服制剂与注射制剂均会受到影响。根据灼识咨询数据，分析不同剂型的市场份额，2015 年注射剂型占据 66.7% 的 PPI 市场份额，但由于近年来医保逐渐对 PPI 注射剂型的临床使用加以限制，2021 年注射剂型市场份额占比下降至 53.7%，使用注射剂的部分患者逐步转换成使用口服剂型，口服抑制剂在整个市场中占比不断增长。

除创新药 PPI 艾普拉唑外的其余 5 类 PPI 抑制剂（包括原研药和仿制药）全部被纳入重点监控用药目录，根据历史政策实施经验，纳入重点监控用药目录的药品院内销量将受到较大的影响。创新药 PPI 艾普拉唑系少数未被纳入重点监控用药目录的主要 PPI 抑制剂，随着发行人产品安奈拉唑钠的即将商业化，PPI 抑制剂作为常用药物之一，在医院及经销商层面均有迫切的新产品替代需求，其庞大的临床需求将使得安奈拉唑钠面临较好的抢占市场份额的窗口，安奈拉唑钠有望在上市后快速放量，利用这一契机快速完成市场切换，为发行人贡献

收入。关于重点监控用药目录影响的分析请参见本问询函回复“2.1 关于安奈拉唑钠 KBP-3571”之“一、发行人的说明”之“（二）同类 6 款口服 PPI 药物的仿制药数量……”之“4、消化性溃疡治疗药物市场目前及将来是否由仿制药占据主导地位”之“（1）重点监控用药目录预计将使大量 PPI 仿制药使用受限，发行人产品面临较好的商业化机会”。

发行人的安奈拉唑钠作为一款具有临床优势的二代 PPI 类口服抑制剂创新药物，参考无仿制药的创新二代 PPI 类产品艾普拉唑的发展趋势，结合《第二批国家重点监控合理用药药品目录》将会对除艾普拉唑外的其余 5 类 PPI 抑制剂的影响，预计安奈拉唑钠将会在较为激烈的竞争环境下有较好的发展空间。

综上，考虑到发行人的安奈拉唑钠为一款具有临床优势的创新药，具有 CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率低，基因多态性影响小、有针对性的结构设计实现非酶方式代谢，药物相互作用风险低、肠肾双通道排泄，可降低特殊患者肾脏负担、抑酸持久可有效控制夜间症状等优势，医生会考虑患者的病情、基础疾病、合并症、危险因素等因素制定治疗策略，更多的考虑选择发行人的产品。发行人的产品具有竞争优势及商业化的优势，有助于进一步扩展市场空间。结合发行人搭建的商业化团队拥有多年消化领域产品的销售经验，已助力发行人制定了成熟的商业化策略，搭建了营销架构体系，预计发行人在产品获批上市后可快速占据一定市场。

参考同为创新药的二代 PPI 类药物艾普拉唑的生命周期和销售额，结合发行人产品的竞争优势以及在销售能力方面的准备和优势，预计该产品可实现 4%-6% 的峰值渗透率。预计达峰时价格体系较为稳定，安奈拉唑钠产品价格与二代药物平均年花费类似。根据灼识咨询预计，2030 年口服 PPI 类抑制剂适用于十二指肠溃疡和胃食管反流的市场规模分别为 86.9 亿元和 26.1 亿元，则预计安奈拉唑钠的两适应症合计市场空间约为 9.7 亿元至 14.5 亿元。

## （2）吡罗西尼

### ①中国 CDK4/6 抑制剂产品市场空间广阔，增长潜力大

CDK4/6 抑制剂的问世引领 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗领域由内分泌治疗时代迈入了靶向联合内分泌治疗新时代。CDK4/6 抑制剂上市前，晚期乳腺癌治



疗主要为传统化疗和内分泌治疗，该等治疗方案的高耐药率和复发率使得 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者生存预后改善达到瓶颈。内分泌治疗虽然为 HR+/HER2-晚期乳腺癌的重要治疗手段，但是获得性内分泌治疗耐药会导致肿瘤复发和转移，因此，解决内分泌治疗耐药是提高患者预后的关键。CDK4/6 抑制剂改变了 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的临床治疗模式，患者生存预后也随之获得突破性改善。临床研究显示，CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可以显著提高内分泌治疗耐药患者的无进展生存期，同时显示了联合使用 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗是解决内分泌治疗耐药乳腺癌患者的重要策略。

根据灼识咨询数据，2021 年中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模约为 12.4 亿元，目前市场规模较小，主要是由于 CDK4/6 抑制剂在中国市场尚处于市场开拓的早期阶段，CDK4/6 抑制剂于 2018 年首次在中国获批，短期内医患缺乏对 CDK4/6 抑制剂的临床应用的深刻理解，相关临床指南也相对滞后；另外，CDK4/6 抑制剂的价格相对较高，同样限制了其在临床中的广泛使用。

近年来，国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会组织相关领域专家，制定了 CDK4/6 抑制剂临床应用专家共识，系统性介绍 CDK4/6 抑制剂的药理学特征、用药监测以及不良事件管理等，以期加深临床肿瘤医师对 CDK4/6 抑制剂药物的认知。2021 年《中华肿瘤杂志》首次发表了“CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识”，旨在提升临床医师的临床决策精准性，达到延长患者生存时间和提高生活质量的最终目标。随着上述临床应用共识在临床医生中的不断推广，肿瘤医师对 CDK4/6 抑制剂临床使用的了解不断深入，对 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中临床获益的理解不断加深，CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌中的使用将大幅增加。此外，随着 CDK4/6 抑制剂纳入医保、患者支付能力的提升，患者使用的意愿也将逐年提升。参考已在全球范围内 CDK4/6 抑制剂的销售增长情况，FDA 获批产品销售额增长迅速。全球针对 HR+/HER2-乳腺癌适应症的 CDK4/6 抑制剂在 2015 年的市场规模约为 7.2 亿美元，于 2022 年增长至约 88.0 亿美元，期间复合年增长率约为 42.9%。因此预计我国的 CDK4/6 抑制剂市场规模也将迎来高速增长。根据灼识咨询数

据，2021 年中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模约为 12.4 亿元，预计将增长至 2030 年的 106.1 亿元，期间复合年增长率约为 26.9%，市场空间较大。

②中国 CDK4/6 抑制剂的竞争格局尚未定型，新进入者竞争格局仍然较好

截至 2023 年 7 月，中国 NMPA 共批准了 4 款 CDK4/6 抑制剂，分别为辉瑞的哌柏西利、礼来的阿贝西利、恒瑞的达尔西利以及诺华的瑞波西利，中国共有 7 款处于临床 III 期及 NDA 阶段的 CDK4/6 抑制剂，通过分析各在研竞争管线进入临床 III 期的时间，发行人产品研发进度在大量在研竞品中仍相对领先。

在销售方面，虽然已有 4 款 CDK4/6 抑制剂国内获批上市，哌柏西利凭借上市时间较早占据了 2021 年 90% 的市场份额，阿贝西利率先进入医保，并凭借其优异的临床有效性和安全性，于 2021 年上市当年即实现 10% 的市场份额。自全球销售额的角度，哌柏西利作为全球第一款上市的 CDK4/6 抑制剂，市场份额急剧下降且销售额增长 2021 年几乎停滞；阿贝西利作为第三款上市的 CDK4/6 抑制剂，凭借其较低的副作用等优势，市场份额高速攀升为 12.1%。目前已上市并形成规模销售的产品数量较少，上市产品多为近两年获批上市，市场还未形成稳定的竞争格局。新进入者凭借出色的产品性能将有机会占据一定的市场空间。

③发行人 CDK4/6 抑制剂产品吡罗西尼产品具有竞争优势

吡罗西尼为一款具有技术创新性以及临床优势的创新 CDK4/6 抑制剂。发行人通过分析 CDK4 以及 CDK6 两蛋白的晶体结构，设计了具有自主知识产权的全新分子结构 XZP-3287 吡罗西尼。吡罗西尼的吡啶的 N 原子与 Val96CDK4 和 His100CDK6 可形成氢键，咪啶的 N 原子通过水分子与 His100 形成氢键，氨基上的 H 原子与 Val96CDK4 和 Val101CDK6 形成氢键，因而具有较好的 CDK4 以及 CDK6 的抑制酶学活性，且对于 CDK4 具有更高的选择性，对于 CDK6 的抑制作用略低，可显著降低过度抑制 CDK6 带来的血液毒性。吡罗西尼对 CDK2 也有一定的酶活抑制作用，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。

基于创新的结构设计，吡罗西尼具有显著的临床优势。针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗，根据临床 I/II 期初步数据，吡罗西尼的客观缓解率

为 46.3%，与阿贝西利类似，高于其他竞品。在单药使用方面，仅吡罗西尼在中国进行了单药的临床试验研究，对比 FDA 唯一单药上市的阿贝西利有效数据更高。在安全性方面，吡罗西尼血液学毒性较弱，骨髓抑制轻，安全性优异。在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中，与国内已上市药物进行比较，吡罗西尼和阿贝西利的中性粒细胞减少症发生率均较低，远低于哌柏西利和达尔西利，因此可以连续给药，提高治疗效果和患者依从性。此外，吡罗西尼可穿越血脑屏障，对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。详细竞争优势分析见本问询函回复“2.2 关于吡罗西尼 XZP-3287”之“一、发行人的说明”之“（三）吡罗西尼……”之“2、总结概括吡罗西尼相较目前已上市及 III 期在研 CDK4/6 抑制剂的竞争优势”。

一款药物的核心价值即为有效性，根据现有临床试验数据情况，发行人的吡罗西尼针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗与阿贝西利类似，高于其他竞品。根据现有临床试验数据，在单药治疗时，吡罗西尼相比于唯一于 FDA 获批的单药上市产品阿贝西利有效数据更高，为特殊人群的患者带来临床获益。中性粒细胞减少症是 CDK4/6 抑制剂常见的且较为严重的副作用，如果出现 3 级中性粒细胞减少伴发热或者 4 级中性粒细胞减少，需要立刻停药。吡罗西尼的中性粒细胞减少症发生率较低。医患在基于良好的有效性的基础上，会谨慎考虑患者耐受副作用的能力和生活方式，而倾向于选择副作用更低的药物。穿透血脑屏障的能力对于治疗乳腺癌脑转移是非常重要的。根据 2021 年发表的“乳腺癌脑转移系统治疗的研究进展”，乳腺癌易发生脑转移，约有 10%-20% 的晚期乳腺癌患者会发生脑转移，因此发行人的产品具有治疗乳腺癌脑转移的效果将会促使医患选择该产品。发行人的产品创新优势及临床优势将转化为竞争优势及商业化的优势，进一步扩展市场空间。

#### ④发行人在乳腺癌布局全面，可与吡罗西尼形成协同效应

在乳腺癌领域，发行人除布局小分子药物 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼外，还引进了可与之联合治疗的氟维司群注射液，并配套开发大分子药物 XZP-KM257 以及 XZP-KM501。公司产品布局有助于发挥大小分子抗肿瘤药物的协同效应，小分子药物可以轻易进入细胞内部达到目标靶点，而大分子药物选择性好、靶向性强，两者是临床上肿瘤疾病治疗的主要策略，且具有相互补

充协同的作用。公司同时具有两类药物的研发经验，对于药物的设计和优化以及临床策略的制定均有益处。同时，发行人基于在大小分子抗肿瘤药物研发上的协同效应，在创新型双抗 ADC 类药物亦进行了前瞻性布局。

由于发行人抗肿瘤在研管线适应症集中，在研发、临床试验等方面均具有协同效应，同时有利于在乳腺癌的品牌建设，通过同一适应症多种类药物的布局也可以最大限度满足患者需求，提高销售推广效率。

#### ⑤商业化能力

发行人拟通过消化领域产品的商业化活动积累商业化经验，日后根据抗肿瘤产品研发进度搭建自主的肿瘤销售团队，建立完善的商业化营销体系。发行人将根据市场情况，在开拓一线城市的基础上，着重发力于二、三线城市，随着该类药物的普及以及肿瘤诊疗的下沉的市场机遇，建立在二、三线城市的销售优势并形成壁垒。预计发行人可借助安奈拉唑钠商业化体系经验，顺利建立肿瘤领域的销售队伍，自主完成产品定价、战略制定、学术推广等商业化活动，在产品获批上市后快速占据一定市场。

#### ⑥吡罗西尼产品受哌柏西利仿制药影响情况分析

由于哌柏西利的化合物专利已于 2023 年 1 月到期，截至 2023 年 7 月，已有 7 款仿制药获批，多款仿制药已提交上市申请或正在开展 BE 实验。哌柏西利的仿制药预计将对吡罗西尼产生市场份额产生不利影响，但吡罗西尼仍可以通过良好的产品性能和有效的宣传推广抢占一定的市场份额。

在已上市的 CDK4/6 抑制剂中，吡罗西尼产品性能与阿贝西利更为接近，根据现有临床试验数据情况，发行人的吡罗西尼针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗与阿贝西利类似，高于其他竞品。根据现有临床试验数据，在单药治疗时，吡罗西尼相比于唯一于 FDA 获批的单药上市产品阿贝西利有效数据更高，为特殊人群的患者带来临床获益。因此，即使在哌柏西利仿制药上市及预期集采的情况下，吡罗西尼预计亦能凭借优异的产品性能和有效的宣传推广抢占市场份额。详细分析参见本问询函回复“2.2 关于吡罗西尼 XZP-3287”之“一、发行人的说明”之“（四）目前 CDK4/6 抑制剂市场规模较低、未来将大幅增长的原因及合理性……”之“3、发行人预计吡罗西尼的获批时间、商业

化进度排名和市场空间情况”之“(3) 市场空间情况”。

综上，考虑到发行人的吡罗西尼为一款具有临床优势的创新药，具有较好的 CDK4 以及 CDK6 的抑制酶学活性，且对 CDK2 也具有一定的抑制作用，有效性优异，单药使用即可显示出优异的治疗效果；对于 CDK4 的抑制选择性更高，对于 CDK6 的抑制作用适中，可显著降低过度抑制 CDK6 带来的血液毒性，安全性能优异。此外，吡罗西尼还可穿越血脑屏障，对于脑转移患者效果显著。发行人的产品具有竞争优势及商业化的优势，有助于进一步扩展市场空间。

发行人该产品处于 **NDA 审评**阶段，研发进度在大量在研竞品中仍相对领先。已上市并形成规模销售的产品数量较少且获批时间较短，市场还未形成稳定的竞争格局。吡罗西尼有潜力凭借优异的产品性能和有效的宣传推广占据一定的市场空间。

在已上市的 CDK4/6 抑制剂中，吡罗西尼产品性能与阿贝西利更为接近，且为后进入者，因此参考阿贝西利的市场份额增长趋势，结合吡罗西尼的竞争优势以及发行人在销售能力方面的准备和优势，同时考虑到未来集采的不确定性以及同类竞品哌柏西利潜在仿制药上市的影响，预计在联用适应症可实现 8%-10% 的峰值渗透率。考虑到国内暂无单药获批上市，且无单药治疗适应症处于临床研发阶段，且发行人的单药治疗有效性优异，预计单药适应症可实现 30%-40% 的渗透率。预计达峰时价格体系较为稳定，吡罗西尼产品与 CDK4/6 抑制剂的平均年花费类似。根据灼识咨询预计，2030 年 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模约为 106.1 亿元，按照治疗线数拆分，晚期一线市场规模占比约为 59.2%，晚期二线市场规模占比约为 29.9%，晚期多线市场规模占比约为 10.9%。就单药适应症而言，虽吡罗西尼或可实现的市场渗透率较高，但是由于整体市场规模较小，仅为约 11 亿元左右，所以单药市场空间有限。吡罗西尼的市场空间主要由联合治疗贡献，预计 2030 年市场空间达到 9.14-11.4 亿元。吡罗西尼的单药及联用的市场空间预计合计可达到 12.5-15.9 亿元。

### (3) XZP-3621

①ALK 抑制剂具有序贯治疗路径的特点，各代际产品均具有临床价值，市

场空间较大

ALK 抑制剂已有 3 个代际的产品陆续上市，三代 ALK 抑制剂可有效解决一代和二代耐药的问题，其上市将对市场格局产生影响。ALK 属于成药性和临床疗效极佳的治疗靶点，在 ALK 阳性非小细胞肺癌患者的治疗中取得了较好疗效，但作为小分子激酶抑制剂，患者使用一定时间之后难以避免地产生耐药现象，进而发生疾病进展，二代、三代 ALK 抑制剂对于耐药患者具有更好的治疗效果，因此可通过一、二、三代 ALK 抑制剂的序贯治疗显著延长患者的用药时间及总生存期。因此在三代 ALK 抑制剂已经获批上市的情况下，基于序贯治疗的思路，国产二代 ALK 抑制剂仍存在明显的市场需求。

根据灼识咨询数据，非小细胞肺癌是全球和中国发病率较高的癌症种类，ALK 基因在非小细胞肺癌患者中的阳性率约为 5%左右，ALK 晚期非小细胞肺癌靶向药物规模从 2021 年的约 33.7 亿元增长至 2030 年的约 69.6 亿元，年复合增长率约为 8.4%。中国 ALK 抑制剂市场保持高速增长的主要推动力包括：（1）ALK 阳性非小细胞肺癌患者群体持续扩大。由于人口老龄化、空气污染、吸烟等风险因素的恶化，中国非小细胞肺癌新发病例数持续扩大，根据灼识咨询数据，2021 年 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者人数约为 3 万人，预计 2030 年这一数字将增长至 3.6 万人。随着 ALK 阳性非小细胞肺癌新发病例数的不断增长、治疗方案不断完善而促进的病人生存期的不断延长，ALK 阳性的非小细胞肺癌患者数量将持续增长；（2）医疗检测及治疗技术进步使得 ALK 抑制剂药物市场渗透率持续增加。随着 ALK 阳性非小细胞肺癌研究样本量的不断增加，对于 ALK 抑制剂药物作用机制的研究不断深入，ALK 抑制剂药物在临床应用中的认可度不断提升。同时，随着测序技术的发展、基因组测序手段的进步、检测成本的下降，精准治疗将逐渐在非小细胞肺癌治疗方案设计中推广应用，这将大大提高 ALK 抑制剂药物在目标病人中的使用率，并提高药物的缓解率，从而提高 ALK 抑制剂在临床使用中的总体疗效，最终提升 ALK 抑制剂在市场中的渗透率。

## ②XZP-3621 的产品竞争优势

XZP-3621 为发行人通过深入分析已上市的 ALK 抑制剂与 ALK 蛋白的晶体结构数据而设计出来的创新 ALK 抑制剂。发行人通过将分子中的苯环与异丙氧

基的结合片段环化，提高分子与蛋白的结合能力，进而提高分子对耐药位点的抑制活性，解决临床上使用 ALK 抑制剂后发生的突变耐药问题。

根据现有临床试验数据情况，XZP-3621 的整体安全性较好，与一、二、三代同类产品比较，整体上 3 级以上的不良反应发生率较低，血液学毒性、神经系统毒性等不良事件发生率均较低，不良反应主要为 1~2 级胃肠道反应，安全性能优异。在针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者，XZP-3621 的客观缓解率略高于其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼。此外，能够穿过血脑屏障，对肿瘤脑转移有效，I 期临床试验共入组了 9 例脑转移病灶符合靶病灶标准的患者中，其中 7 例患者颅内靶病灶明显缩小。详细竞争优势分析见本问询函回复“2.3 关于 XZP-3621”之“一、发行人的说明”之“(二) ALK 抑制剂……”之“2、分别说明相较其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼，发行人产品的竞争优劣势”。

ALK 抑制剂易发生耐药突变，因此对于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者治疗是三个代际 ALK 抑制剂的接力。XZP-3621 作为一款二代药物，对部分一代和二代药物 ALK 耐药位点均有效，医患在设计诊疗整体方案中将会优先考虑。由于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者生存期长，因此选择副作用低的药物至关重要，XZP-3621 安全性能格外优异，将会促使医患选择该药物。

### ③竞争环境

截至 2023 年 7 月，国内已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市。临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，竞争较为激烈。仿制药方面，有 1 款 ALK 抑制剂仿制药处于 ANDA 审评阶段还有 1 款已经批准上市但还未进入市场销售，考虑到克唑替尼的化合物专利保护期到 2025 年 8 月，色瑞替尼化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月，预计短期内无第二代 ALK 抑制剂仿制药商业化。

在销售方面，我国最早进入市场的 ALK 抑制剂为克唑替尼，由于其作为一代产品，血脑屏障通透性差，且易出现 ALK 突变耐药性的特点，疗效会受到一定限制，因此在二代产品及三代产品陆续上市的竞争环境下，销售额开始下滑，2021 年占据市场份额排名第二，为 33.3%。阿来替尼作为后进入者，在初治及

一代经治患者的疗效更为突出，其中位无进展生存期较色瑞替尼显著延长，短期获益更好，客观缓解率也更高，成为了 ALK 治疗的首选，2021 年成为销售额第一的 ALK 抑制剂，市场占有率 55.65%。恩沙替尼作为后进入者，直接进入充分的培育和成熟的市场，上市后第一年即取得了 1.5 亿的销售额，占据 5.6% 的市场份额。

虽然已有三代 ALK 抑制剂上市，且二代 ALK 抑制剂已上市及在研品种均较多，竞争环境较为激烈。但是由于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者的治疗是三个代际 ALK 抑制剂的接力，因此各类 ALK 抑制剂若有效性和安全性优异均可具有一定的发展空间。

#### ④商业化能力

发行人通过消化领域产品的商业化活动积累商业化经验，将建立肿瘤领域的专业销售队伍。预计发行人的 XZP-3621 上市时间晚于吡罗西尼，届时肿瘤自主销售体系和销售团队将基本成熟，并积累了一定的肿瘤市场推广及销售的经验。预计在在产品获批上市后将快速启动销售并占据一定市场空间。

综上，考虑到发行人的 XZP-3621 为一款具有临床优势的创新药，XZP-3621 基于结构分析设计筛选，可提高分子对耐药位点的抑制活性，增强了对 ALK 耐药突变的抑制活性。XZP-3621 的有效性较好，尤其是针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者，XZP-3621 的客观缓解率高于其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂。在安全性方面副作用远低于同类竞品，安全性优异。发行人的产品具有竞争优势及商业化的优势，有助于进一步扩展市场空间。

竞争环境虽然较为激烈，但是由于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者的治疗是三个代际 ALK 抑制剂的接力，因此各类 ALK 抑制剂若有效性和安全性优异均可具有一定的发展空间。而发行人的产品安全性能尤为出色，在由于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者生存期长，因此选择副作用低的药物至关重要，预计可在激烈的竞争下取得一定的发展空间。

已上市且形成规模销售的二代 ALK 抑制剂中，最后的进入者为恩沙替尼，且与 XZP-3621 同为国产创新药，因此参考恩沙替尼的市场份额和增长趋势，结合 XZP-3621 的竞争优势，以及发行人在销售能力方面的准备和优势，考虑



到未来集采的不确定性以及仿制药上市的影响，预计在初治适应症可实现 6%-8% 的峰值渗透率，经治适应症次之，可实现 4%-6% 的峰值渗透率。预计达峰时价格体系较为稳定，XZP-3621 产品与二代 ALK 抑制剂的平均年花费类似。根据灼识咨询预计，2030 年 ALK 晚期非小细胞肺癌靶向药物规模为 69.6 亿元，预计 XZP-3621 的市场空间可达到 3.6-5.1 亿元。

基于上述分析，发行人预测各核心产品的市场空间、治疗费用、峰值渗透率等因素情况如下：

产品名称	适应症	预计上市时间	预计 2030 年市场空间 (患者人数, 万人)	预计 2030 年价格 (万元)	预计 2030 年/峰值渗透率下限	预计 2030 年/峰值渗透率上限	预计 2030 年销售额下限	预计 2030 年销售额上限 (亿元)
KBP-3571 安奈拉唑钠	十二指肠溃疡	2023 年	4,135.00	0.045	4%	6%	7.44	11.16
	反流性食管炎	2026 年	930.00	0.06	4%	6%	2.23	3.35
XZP-3287 吡罗西尼	联合氟维司群二线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌	2025 年	10.20	6.50	8%	10%	5.30	6.63
	联合 AI 一线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌	2026 年	5.10	9.40	8%	10%	3.84	4.79
	多线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌	2024 年	3.70	3.00	30%	40%	3.33	4.44
XZP-3621	ALK 阳性初治非小细胞肺癌患者	2025 年	2.70	15.00	6%	8%	2.43	3.24
	ALK 阳性经治非小细胞肺癌患者	2026 年	1.90	16.00	4%	6%	1.22	1.82

综上所述，发行人处于临床研究后期的核心产品 KBP-3571 安奈拉唑钠、XZP-3287 吡罗西尼、XZP-3621 所针对的临床适应症均具有广阔的市场空间，且国内市场存在较大的未满足临床需求，各产品均具有较强的差异化市场竞争优势，具备占有一定市场份额的可能性，预计达到峰值渗透率的市场规模合计约为 25.79 亿元至 35.43 亿元。除上述 3 项核心产品外，发行人仍有多款处于临床阶段及即将进入临床阶段的产品管线，将陆续获批上市及商业化，将持续为发行人贡献收入。

(三) 为持续推进多细分领域研发管线，发行人在资金投入、技术平台及研发人员等方面的具体分配、保障情况，管线推进的进度规划和梯度安排，是否存在多管线同步推进相关的风险。

### 1、管线推进的进度规划和梯度安排

发行人根据目前候选药物的研发情况，对未来五年的管线临床进度规划和梯度安排进行预测，具体如下：

领域	候选药物	临床适应症	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E
消化	KBP-3571 安纳拉唑钠	十二指肠溃疡	■					
		成人反流性食管炎		■				
肿瘤	XZP-3287 吡罗西尼	HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）	■					
		HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合AI类药物）	■					
		HR+/HER2-晚期乳腺癌	■					
		晚期前列腺癌	■					
	XZP-3621	初治ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者	■					
		经治ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者	■					
	氟维司群	雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌	■					
		乳腺癌、胃癌、膀胱癌、胆管癌等实体瘤	■					
	XZP-5955	ROS1基因融合的局部晚期或转移性非小细胞肺癌	■					
		NTRK基因融合的局部晚期或转移性实体瘤	■					
	XZB-0004	非小细胞肺癌(联合PD-1)	■					
		骨髓增生异常综合征 急性髓系白血病	■					
	XZP-KM602	黑色素瘤、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌等实体瘤	■					
	XZP-KM501	乳腺癌、胃癌、结直肠癌等实体瘤	■					
	XZP-6877	乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等实体瘤	■					
	XZP-KM505	实体瘤	■					
XZP-P300	实体瘤	■						
XZP-P806	实体瘤	■						
XZP-P303	实体瘤	■						
XZP-P318	实体瘤	■						
NASH 相关	XZP-5610	非酒精性脂肪性肝炎		■				
		原发性胆汁性肝硬化		■				
	XZP-6019	非酒精性脂肪性肝炎		■				

临床前阶段 ■  
 临床阶段 ■  
 申报阶段 ■

注：仅对截至 2022 年底可进行合理估计的管线进行预测，上述管线推进进度仅供参考，执行情况将会根据实际情况调整

根据前述发行人现有管线的推进预测，以及发行人过去进行临床前项目探索以及确认候选化合物并推向临床的情况，对发行人未来五年推进的临床项目以及 PCC（临床前候选化合物）阶段和临床前探索阶段的项目进行预测，具体情况如下：

项目	2022 年底 产能情况	2023 年 (预计)	2024 年 (预计)	2025 年 (预计)	2026 年 (预计)	2027 年 (预计)
临床项目数量 (项)	3-5	5+6 <sup>a</sup>	12+1 <sup>a</sup>	12+2 <sup>a</sup> +2 <sup>b</sup>	9+3 <sup>a</sup> +2 <sup>b</sup>	7+1 <sup>a</sup> +3 <sup>b</sup>
PCC 阶段研发 (项)	3-5	4	4	4	4	4

项目	2022 年底 产能情况	2023 年 (预计)	2024 年 (预计)	2025 年 (预计)	2026 年 (预计)	2027 年 (预计)
临床前探索项目 (项)	4-8	6	6	6	6	6

注 a: 上标 a 指已进入临床尾声或开始启动, 当年需要投入临床资源较小的管线

注 b: 上标 b 指新增的确定为候选药物并推至临床阶段的管线

## 2、为持续推进多细分领域研发管线, 发行人在资金投入、技术平台及研发人员等方面的具体分配、保障情况

资金情况方面, 发行人拟使用本次公开发行募集资金 16.60 亿元用于 XZP-3287、XZP-3621、XZB-0004、XZP-KM257、XZP-5955、XZP-KM501 管线的研发。发行人拟使用 2.90 亿元自有资金, 推进氟维司群、XZP-KM602、XZP-5610、XZP-6877、XZP-6019 以及其他早期候选药物的研发。截至 2023 年 6 月 30 日, 发行人拥有的货币资金及交易性金融资产合计约 5.04 亿元, 资金储备较为充足。此外, 发行人的安奈拉唑钠将于 2023 年第四季度启动商业化销售, 该产品的规模化销售将为发行人带来收入, 可用于支持研发活动。

在研发人员方面, 现有研发产能可满足每年推进 3-5 项药物的临床试验, 同时完成 3-5 个临床前候选化合物的筛选工作, 4 至 8 项临床前的探索项目。根据发行人目前的在研管线, 预计未来 5 年每年将推进超过 10 项的临床试验, 4 项左右的临床前候选化合物筛选, 6 项左右的临床前探索项目。基于现在时间点的产能情况, 以及预计的未来的管线进度规划和梯度安排, 预计临床前研究产能充足, 临床研究或存在产能不足的情况。

发行人将根据临床试验的推进情况, 合理预测未来一年的临床试验数量, 进行相关人才的招募, 以及时满足临床运营需求。发行人亦将持续优化管理, 提高管理运营效率, 预计 2023 年将通过组织架构及管理模式的优化, 进一步提高运营效率。此外, 发行人还将充分调动临床 CRO 的资源, 以满足发行人临床管线的推进需求。

发行人目前研发体系较为成熟。在技术方面, 发行人已完成了基础的技术储备工作, 且发行人拥有的药物设计和发现平台, 药物评价平台和制剂工艺平台延展性均较强, 发行人进行候选药物的探索和研发时, 均可应用现有的成熟平台, 预计技术资源不会限制管线的研发。

### 3、是否存在多管线同步推进相关的风险

发行人的管线丰富，同步推进的管线数量较多。截至本问询函回复出具之日，发行人正在同步推进 13 项临床研究；且有 4 项研究已取得 IND 批准，因此公司未来一段时期内的临床运营能力压力较大。

发行人存在多管线同步推进的临床运营风险。若公司不能及时招募到足够的且技术水平高的临床运营人员，未能按照预期提高管理运营效率，委托的临床 CRO 无法高质量完成发行人的研究需求，发行人将无法同时高效优质推进全部在研管线，临床试验的推进效率变慢，或质量无法保证。

发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（四）公司是适用第五套上市标准的研发型企业，且同步推进管线较多，公司研发活动存在不确定性”，以及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（二）经营风险”之“1、临床运营风险”中进行风险提示。

## 二、发行人的披露

### （一）补充披露发行人的产品选择与开发策略相关内容

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（四）发行人主要经营模式及其变化情况”补充披露如下：

#### 1、发行人研发模式

发行人在制定产品选择和开发策略时会基于发行人自身擅长的研发方向和领域，结合我国医药行业的发展阶段等因素，深入分析研发方向的行业发展、竞争格局、市场空间。具体而言，发行人的产品选择和开发策略可以分为“迭代创新”和“首创研发”两个阶段。

发行人在发展的初期阶段，产品选择与开发策略主要为“迭代创新”。发行人首先紧密关注覆盖人群较广、市场规模较大的适应症领域，对具有潜力的成药机制进行深入分析，发现已上市产品或者进入临床阶段在研产品的不足或可优化之处进行研发。依据此发展战略，发行人可降低在发展初期的研发风险，使公司快速起步并步入正轨，形成较有价值且确定性高的创新药产品，为日后

的创新发展奠定良好的基础。

发行人在积累了一定“迭代创新”研发管线后，公司业务发展逐步成熟且较为稳定，因此产品选择与开发策略逐步向“首创研发”转变，致力于开发更具有创新性、临床价值更高的研发管线，解决临床上未被满足的治疗需求。

.....

## （二）补充披露发行人核心产品的技术创新性

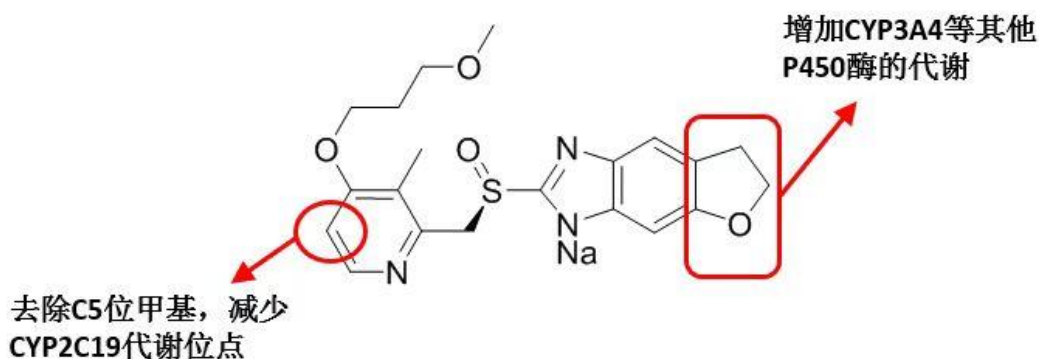
### 1、补充披露安奈拉唑钠的技术创新性

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（1）KBP-3571”补充披露如下：

#### ③产品的技术创新性

质子泵抑制剂部分已上市药物依赖 CYP2C19 代谢，而 CYP2C19 基因多态性对疗效稳定性及药物相互作用产生重要影响。发行人为了解决这一问题，通过充分分析药物作用机制相关结构，基于“Structure-Based”的小分子药物设计理念，对吡啶环部分进行了创新修饰，去掉可能与 CYP2C19 通过氢键产生的相互作用的 C5 位甲基，减少 CYP2C19 酶的代谢位点。经过结构修饰后，根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据，CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率仅有 3.5%。因此，安奈拉唑钠与其他 PPI 相比，不主要依赖 CYP2C19 代谢，不受 CYP2C19 基因多态性影响，有利于稳定疗效，为易发生药物相互作用风险的合并用药患者提供更安全的治疗选择。

## 安奈拉唑钠的结构式



资料来源：公司提供

此外，发行人还对安奈拉唑钠通过结构修饰对排泄特征进行优化。安奈拉唑钠在结构中引入了二氢呋喃环，从而增加了 CYP3A4 的代谢比例。二氢呋喃环经 CYP3A4 酶代谢生成的安奈拉唑钠主要代谢物是在肝脏中代谢并经胆汁排泄，进而通过粪便排出体外。临床 Ie 期物质平衡研究结果显示，安奈拉唑钠通过肠道和肾脏两条途径排泄，其中尿液 53.34%，粪便 39.86%。因此安奈拉唑钠通过引入呋喃环增加肠道排泄比例，与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能不全人群可成为更安全的用药选择。

## 2、补充披露 XZP-3287 的技术创新性

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（2）XZP-3287”补充披露如下：

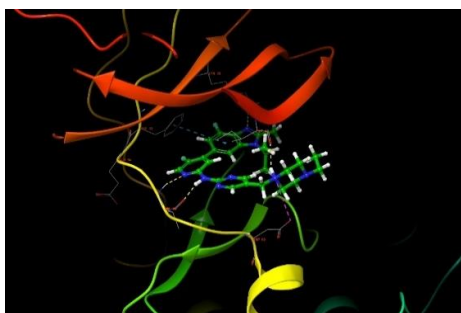
### ③产品的技术创新性

CDK4/6 抑制剂类药物可以通过抑制 CDK4 以及 CDK6 阻断肿瘤细胞的 DNA 合成和增殖，但对 CDK4 与 CDK6 的抑制程度不同会显著影响药物的有效性与安全性。对 CDK4 以及 CDK6 两靶点抑制作用强则有效性显著；而 CDK6 靶点的抑制会带来中性粒细胞减少的副作用，因此对 CDK6 的抑制作用过强也会带来严重的副作用。

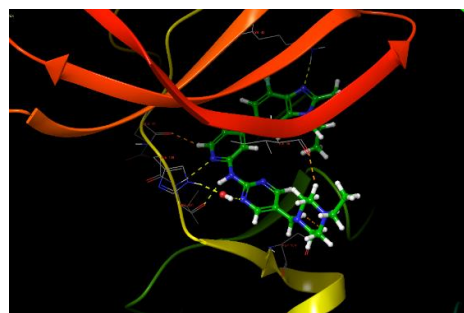
发行人通过分析 CDK4 以及 CDK6 两蛋白的晶体结构，发现两蛋白均包含小的 N-端半段结构和较大的卷曲螺旋 C-端半段结构，以及夹在中间的活性位点裂

口；ATP 活性位点关键氨基酸包括 His95CDK4 和 His100CDK6, Val196CDK4 和 Val1101CDK6, Asp97CDK4 和 Asp102CDK6, 以及 Thr102CDK4 和 Thr107CDK6。利用 CDK4 与 CDK6 蛋白晶体结构，通过一系列分子与蛋白的结合分析，发行人设计获得具有自主知识产权的全新分子结构 XZP-3287 吡罗西尼。吡罗西尼的吡啶的 N 原子与 Val196CDK4 和 His100CDK6 可形成氢键，嘧啶的 N 原子通过水分子与 His100 形成氢键，氨基上的 H 原子与 Val196CDK4 和 Val1101CDK6 形成氢键，因而具有较好的 CDK4 以及 CDK6 的抑制酶学活性，且对于 CDK4 具有更高的选择性，对于 CDK6 的抑制作用适中。此外，吡罗西尼对 CDK2 也有一定的酶活抑制作用，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。

吡罗西尼与 CDK4, CDK6 嵌合示意图



吡罗西尼与 CDK4 嵌合



吡罗西尼与 CDK6 嵌合

资料来源：公司提供

临床前研究数据以及临床数据验证了吡罗西尼的结构优势，对于 CDK4 以及 CDK6 的抑制作用良好，且对 CDK2 也具有一定的抑制作用，因此有效性优异，在单药使用即可显示出优异的治疗效果；对于 CDK4 的抑制选择性更高，对于 CDK6 的抑制作用适中，可显著降低过度抑制 CDK6 带来的血液毒性。

### 3、补充披露 XZP-3621 的技术创新性

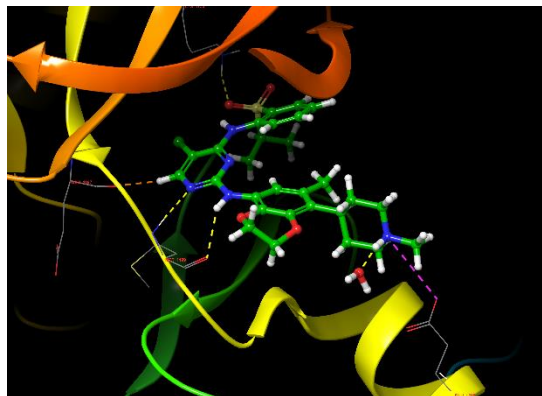
发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（3）XZP-3621”补充披露如下：

#### ③产品的技术创新性

发行人通过深入分析已上市的 ALK 抑制剂与 ALK 蛋白的晶体结构数据，分析推测将分子中的苯环与异丙氧基的结合片段环化，以提高分子与蛋白的结合

能力，进而提高分子对耐药位点的抑制活性。发行人基于结构分析设计筛选获得的 XZP-3621 显著增强了对 ALK 耐药突变的抑制活性。

**XZP-3621 与 ALK 蛋白嵌合示意图**



资料来源：公司提供

通过临床前及临床数据验证，XZP-3621 对多种 ALK 耐药突变均有优异抑制活性，可以解决临床上使用 ALK 抑制剂后发生的突变耐药问题。

### **(三) 补充披露发行人作为创新药企业的竞争力及竞争优势**

#### **1、补充披露发行人的竞争力及竞争优势**

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(四) 发行人在行业中的竞争地位”之“1、发行人的竞争优势与劣势”之“(1) 竞争优势”补充披露如下：

③拥有丰富的产品管线，核心产品研发进度领先，具有市场竞争力及差异化优势

公司依托自身的两大核心技术平台及通过长期积累的领先的研发能力，已经开发了丰富的创新药产品管线，其中 **1 款药物已获批上市，9 款候选药物处于临床研究阶段或 NDA 审评阶段。**

公司的核心产品 **KBP-3571 安奈拉唑钠**用于治疗十二指肠溃疡，其所在的口服 PPI 药物市场规模预计将会达到 2030 年的 173.8 亿元。KBP-3571 安奈拉唑钠具有明显的结构优势。代谢方式为多酶和非酶方式，仅 3.5%通过 CYP2C19 代谢，不受基因多态性影响，疗效稳定，有利于降低药-药相互作用风险，有效的解决了抑酸效果不一，且容易导致药物相互作用的问题。安奈拉唑钠可通过肠道和肾脏两条途径排泄，与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比，对肾功能



不全人群可能成为更安全的用药选择。

XZP-3287 吡罗西尼作为 CDK4/6 抑制剂，在国内研发进展领先，其所在的 CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模预计将会在 2030 年达到 106.1 亿元。吡罗西尼对于 CDK4 的选择性抑制活性强，对于 CDK6 的抑制活性适中，使得药物的血液学毒性较弱。吡罗西尼的独特结构对 CDK2 也有一定的酶活抑制，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。吡罗西尼针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。**该产品还将拓展前列腺癌适应症，并已取得 IND 批件。**

XZP-3621 作为 ALK 酪氨酸激酶抑制剂，其所在的 ALK 抑制剂市场规模预计在 2030 年的增长至 69.6 亿元。XZP-3621 的创新结构对于部分一代和二代 ALK 抑制剂的耐药突变位点均有抑制效果。整体安全性较好，在初治患者和一代经治患者中显示出优异是安全性，而 ALK 抑制剂安全性是医患选择该药物重要因素。

公司核心产品在显示出了优异的安全性和有效性，富有竞争力，前景广阔。

#### ④ 发行人拥有阶梯发展的优质管线，可形成协同效应

发行人聚焦于消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎等领域，形成了靶点丰富、梯次分明的管线组合。消化领域产品为最先商业化的管线，肿瘤领域丰富的管线布局将为发行人中短期的发展贡献力量，NASH 适应症为公司未来发展的增长潜力点。

在最先实现商业化的消化领域，发行人拥有的安奈拉唑钠已获国家药监局批准上市，将促进发行人商业化生产及销售能力的建设，使得发行人向业务模块更加完整的生物医药企业快速发展。

在肿瘤药物研发领域，发行人布局的管线最为丰富，主要覆盖乳腺癌和肺癌两大癌种，并前沿布局了胃癌、血液肿瘤等癌种。在乳腺癌领域拥有处于临床 III 期阶段的 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼，并引进了可与之联合治疗的氟维司群注射液，具有高效协同作用。公司着重布局 HER2 靶点补充了大分子药物，开发了针对 HER2 高表达的 HER2 双抗类药物及中低表达的 HER2 双抗 ADC 药物 XZP-KM501 及 XZP-KM257，均已进入临床阶段，有望治疗中低表达的 HER2 阳性实体瘤患者。在非小细胞肺癌领域，公司拥有 ALK 抑制剂

XZP-3621 和 NTRK/ROS1 靶点药物 XZP-5955，分别处于临床 III 期及 I 期阶段。引进的 AXL 抑制剂 XZB-0004 用于治疗实体瘤和血液系统恶性肿瘤已**进入临床研究阶段**。此外，发行人还储备了拥有肿瘤免疫治疗的 CD80 融合蛋白类药物 XZP-KM602 和具有化疗增敏作用的 DNA-PK 抑制剂 XZB-6877，具有广谱抑癌的特性，有望进一步补充各类肿瘤治疗方案的治疗效果。由于发行人抗肿瘤在研管线适应症集中，在研发、临床试验等方面均具有协同效应。发行人对于同一适应症的不同阶段、分型治疗方案的深层覆盖，有益于公司高效推动管线商业化，为公司发展持续提供动力。

考虑到非酒精性脂肪肝领域（NASH）适应症领域的市场空间大、临床需求亟待满足、研发环境逐渐成熟等因素，发行人将 NASH 领域作为重点布局领域，储备了具有潜力的产品管线，将成为发行人业务未来潜在增长点。

#### ⑤安奈拉唑钠已获批上市，产品具有竞争力且市场前景广阔

安奈拉唑钠肠溶片的新药上市申请已于 **2023 年 6 月获国家药监局批准上市**。公司正逐步搭建市场营销团队及销售团队，已启动学术推广准备工作，将以充足的商业化准备迎接产品的获批。

发行人间接控股股东四环医药在医药领域深耕多年，其在药物生产销售、品牌建设、渠道维护等商业化方面具有丰富的经验。在确保发行人与控股股东相互独立、遵守公司治理要求的前提下，四环医药可基于控股股东的身份，指导发行人未来上市产品的生产及销售战略规划和落地实施。

安奈拉唑钠作为创新药，需要具备专业商业化能力和对市场有深度洞察的营销团队，实现药品快速商业化落地。四环医药前消化营销团队拥有在 H2 受体拮抗剂（H2RA）罗沙替丁成功的商业化经验。该团队骨干成员通过入职发行人建立独立的商业化团队，并凭借其专业经验完成上市初期的定价及药物经济学研究，制定合理的产品生命周期价格策略，搭建营销体系，以快速开发产品的核心终端为目的，根据产品特点整合销售资源，可高效达到核心市场和广阔市场的全覆盖，迅速实现规模化销售。

该产品所在的口服质子泵抑制剂行业规模广阔，根据灼识咨询数据，预计适用于十二指肠溃疡和反流性食管炎适应症的市场规模 2030 年达到 113.0 亿元。

公司的产品为单一构型化合物，相较于已上市的质子泵抑制剂，药物动力学清晰，药物相互作用风险小，临床使用更加安全可控，临床试验显示出优异的安全性和有效性，将给患者带来更佳临床获益。该产品的商业化前景广阔，将为公司带来较大的业务收入。

## 2、补充披露发行人的竞争劣势

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“（四）发行人在行业中的竞争地位”之“1、发行人的竞争优势与劣势”之“（2）竞争劣势”补充披露如下：

### ④领先在研产品竞争较为激烈

发行人即将商业化的产品安奈拉唑钠为一款 PPI 类抑制剂，除安奈拉唑钠外，目前市场中已有 6 类 PPI 类抑制剂上市，其中 5 类均有较多的仿制药，3 类口服 PPI 类抑制剂已进入集采，竞争环境较为激烈。

发行人研发进度较为领先的产品吡罗西尼为一款 CDK4/6 抑制剂，截至 2023 年 7 月，已有 4 款产品上市，除吡罗西尼外，处于临床 III 期及 NDA 阶段的产品另有 6 款。发行人的产品目前研发进度较为领先，但仍面临持续有产品获批的激烈竞争环境。此外，竞品哌柏西利在中国的化合物保护专利已到期，发行人产品亦面临哌柏西利仿制药上市的冲击风险。

发行人的 XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，目前已有 6 款产品上市，且三代 ALK 抑制剂也已上市，目前共有 5 款临床 III 期阶段在研产品，竞争较为激烈。

发行人领先的在研产品面对的竞争较为激烈，对发行人的商业化能力提出了更高的要求。

### （四）补充披露发行人后续在市场中的发展定位相关内容

发行人在招股说明书“第七节 募集资金运用与未来发展规划”之“三、发行人战略规划及实施措施”之“（一）未来发展规划及目标”补充披露如下：

……

发行人目前的阶段为创新药研发公司（Biotech），以新药研发为主，拥有

丰富的产品管线和先进的研发技术，生产和商业化均处于起步阶段。发行人的发展目标为创新型制药企业（Biopharma）并逐渐向其过渡发展，创新型制药企业将具备研发、生产及销售的全产业链能力。在研发方面，发行人将陆续实现药品商业化，并储备更多的成熟开发阶段和早期研发阶段的产品管线，且管线分布于不同的形式和机制，既包含小分子药物，也有大分子类药物。在生产方面，随着公司更多产品线进入后期研发和商业化阶段，并形成产业规模，以及“总部及创新药产业化项目”中自建的生产场所投入使用，公司将逐渐过渡至完全自主生产。在商业化销售方面，发行人即将通过安奈拉唑钠产品的商业化积累经验、搭建并完善销售体系，并将商业化安奈拉唑钠的经验扩展至肿瘤管线的销售。发行人将通过保持和提高技术和产品的创新力，补足生产和商业化的能力，实现由 Biotech 向 Biopharma 的转变。

.....

## （五）补充披露是否存在多管线同步推进相关的风险

### 1、补充披露临床运营风险

发行人在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（四）公司是适用第五套上市标准的研发型企业，且同步推进管线较多，存在研发投入不足及进展不及预期的风险”，以及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（二）经营风险”之“1、临床运营风险”补充披露如下：

发行人同步推进的在研管线数量较多，研发资源投入压力较大。截至本招股说明书签署日，发行人正在同步推进 13 项临床研究；且有 4 项研究已取得 IND 批准，因此公司未来一段时期内的资金投入及临床运营压力较大。

发行人存在多管线同步推进的临床运营风险。若公司不能及时招募到足够的且技术水平高的临床运营人员，未能按照预期提高管理运营效率，委托的临床 CRO 无法高质量完成发行人的研究需求，发行人将无法同时高效优质推进全部在研管线，临床试验的推进效率变慢，或质量无法保证。

### 2、补充披露研发资金不足风险

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（三）财务风险”之“2、研发资金不足风险”补充披露如下：

发行人拟使用本次公开发行募集资金 16.60 亿元用于 XZP-3287、XZP-3621、XZB-0004、XZP-KM257、XZP-5955、XZP-KM501 管线的研发。发行人拟使用自有资金，推进氟维司群、XZP-KM602、XZP-5610、XZP-6877、XZP-6019 以及其他早期候选药物的研发。虽然发行人目前资金储备较为充足，但是若发行人无法如期募集到足够的资金推进项目的研发，或者项目资金需求超过预计，则会存在资金不足的相关风险。

#### **(六) 补充披露发行人的产品布局战略相关内容**

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“(一) 发行人主营业务概况”补充披露如下：

在产品布局战略上，梯次丰富且风险平衡的产品组合使得公司可在短期内实现商业化并推动长期可持续的创新研发。成熟靶点研发及商业化风险较低，能够助力公司尽快兑现研发成果并实现商业化；通过研发成熟靶点过程中打造的技术平台和研发团队，公司可以进一步探索创新成色更高的靶点及技术路径。上述战略在公司产品布局的具体体现如下：

(1) 消化领域产品安奈拉唑钠的率先商业化可为公司后续产品研发及商业化提供财务支持及商业化经验积累

公司自主研发的 PPI 抑制剂 KBP-3571 安奈拉唑钠 1 类创新药已获国家药监局批准上市。

相较于其他创新药研发企业，公司具有潜在的商业化优势。公司控股股东四环医药作为一家以心脑血管用药起家的老牌药企，拥有多元化的产品组合和强大的营销体系，其仿制药产品涉及心脑血管、消化系统（已剥离）、抗感染等领域，并成功商业化多款具有高技术壁垒的高端仿制药，其中包括消化系统用药产品 H2 受体拮抗剂（H2RA）注射用盐酸罗沙替丁醋酸酯（简称罗沙替丁）。四环医药前罗沙替丁销售团队拥有消化领域中罗沙替丁产品成功的商业化经验，罗沙替丁产品 2012 年于国内首仿上市，经过多年耕耘，2021 年 IQVIA 数据终端显示其销售金额超过 11 亿元。基于多年消化领域产品的销售经验、行业深耕形成的品牌效应，四环医药前罗沙替丁销售团队拥有成熟的、契合中国实际的行业认知、销售策略及营销网络搭建的专业能力。四环医药前罗沙替丁销售团

队骨干已少量入职发行人，开始组建独立的商业化团队，该团队成员拥有丰富的消化领域产品商业化经验，并针对安奈拉唑钠产品制定了切实可行的商业化策略，结合发行人安奈拉唑钠产品的竞争优势及政策环境，该产品商业化前景良好。

安奈拉唑钠产品的商业化带来的财务资源流入和销售经验积累将反哺其他处在早期研发阶段、创新程度更高的产品研发及产业化。在资源有限的情况下，公司现阶段拟主要开展消化领域产品商业化活动，以此锻炼公司商业化团队、积累商业化经验、并通过产品销售实现财务资源流入，后续发行人将根据抗肿瘤产品研发进度适时完善商业化营销体系。安奈拉唑钠的上市将促进公司商业化生产及销售能力的建设，使得发行人向业务模块更加完整的生物医药企业快速发展。

## (2) 公司抗肿瘤在研产品适应症集中于乳腺癌和肺癌并具有协同效应

在肿瘤药物研发领域，公司布局的产品管线最为丰富，并集中覆盖乳腺癌和肺癌两大癌种，各癌种产品相互具有协同效应。公司在乳腺癌领域布局小分子药物 CDK4/6 抑制剂 XZP-3287 吡罗西尼，并引进了可与之联合治疗的氟维司群注射液，具有高效协同作用；此外还补充了大分子药物 XZP-KM257 以及 XZP-KM501，有望对于中低表达的 HER2 阳性实体瘤患者有效；公司在肺癌领域布局了 ALK 抑制剂 XZP-3621、NTRK/ROS1 靶点药物 XZP-5955，并引进全新靶点的 AXL 抑制剂 XZB-0004 等。公司还储备了拥有肿瘤免疫治疗的 CD80 融合蛋白类药物 XZP-KM602 和具有化疗增敏作用的 DNA-PK 抑制剂 XZP-6877，可进一步补充各类肿瘤治疗方案的治疗效果。由于公司抗肿瘤在研管线适应症集中，在研发、临床试验等方面均具有协同效应。

公司产品布局有助于发挥大小分子抗肿瘤药物的协同效应。小分子药物可以轻易进入细胞内部达到目标靶点，而大分子药物选择性好、靶向性强，两者是临床上肿瘤疾病治疗的主要策略，且具有相互补充协同的作用。公司同时具有两类药物的研发经验，对于药物的设计和优化以及临床策略的制定均有益处。同时，公司基于在大小分子抗肿瘤药物研发上的协同效应，在创新型双抗 ADC 类药物亦进行了前瞻性布局。

公司抗肿瘤在研产品适应症集中于乳腺癌和肺癌有利于在乳腺癌及肺癌领域的品牌建设，通过同一适应症多种类药物的布局也可以最大限度满足患者需求，提高销售推广效率。

(3) 非酒精性脂肪肝领域系发行人未来业务的潜在增长点

在竞争格局上，截至 2023 年 7 月，全球范围内仅有一款用于 NASH 治疗的药物 Saroglitazar 于 2020 年 3 月 5 日在印度获批，国内没有已上市的针对 NASH 的药物。因此，考虑到非酒精性脂肪肝领域（NASH）适应症领域的市场空间大、临床需求亟待满足、研发环境逐渐成熟等因素，发行人将 NASH 领域作为重点布局领域，储备了具有潜力的产品管线，将成为发行人业务未来潜在增长点。

## 2. 关于产品管线

### 2.1 关于安纳拉唑钠 KBP-3571

根据问询回复：1) 消化性溃疡的治疗药物包括 H<sub>2</sub> 受体阻断剂、质子泵抑制剂（PPI）、钾离子竞争性酸阻断剂（P-CAB）等，目前 PPI 的临床应用占比超过 90%，但 P-CAB 的抑酸能力强、起效快、持续性较好，系消化性溃疡和食管反流等疾病领域创新药的热门研发方向，发行人预计其未来会占据部分 PPI 类药物的市场空间；2) 相较其他 PPI 药品，发行人认为安纳拉唑钠受酶代谢影响小、安全性优异，而雷贝拉唑亦存在对 CYP2C19 代谢依赖程度低的优势，泮托拉唑、艾普拉唑的不良反应甚至低于发行人；3) 2021 年国内口服质子泵抑制剂销售额第一的为雷贝拉唑 53 亿元，而其原研药国内销售额仅为 7.1 亿元，2021 年国内原研药销售额最高的系丽珠集团的艾普拉唑 16.9 亿元；4) 目前口服 PPI 产品中一代产品奥美拉唑、泮托拉唑，二代产品艾司奥美拉唑已进入集采，价格降幅 80%左右，进入集采后相应品种销售额均有不同程度下降，且其他未集采品种的单价也呈现下滑趋势；5) 2022 年 8 月国药监局明确奥美拉唑肠溶片成为甲类 OTC，属于双跨品种。

请发行人充分说明并择要披露：（1）消化性溃疡的服药和治疗周期，非酶途径降解、药物不良反应对消化性溃疡疾病治疗的重要性，以上两点是否系相关适应症领域衡量药品临床价值的核心考虑因素；结合安纳拉唑钠的作用机制和临床数据情况，总结概括安纳拉唑钠相较于 P-CAB 和二代 PPI 药物雷贝拉唑、艾普拉唑的竞争优势，发行人产品的临床价值与核心竞争力；（2）同类 6 款口服 PPI 药物的仿制药数量，近年来 6 款口服 PPI 原研药和仿制药销量、销售额对比情况，雷贝拉唑原研药销售额较低的原因，消化性溃疡治疗药物市场目前及将来是否由仿制药占据主导地位；（3）集采品种单价未大幅下滑的原因、集采对相应领域竞争格局的影响是否具有滞后性，客观分析进入集采的产品对其他未进集采的同品种产品以及未集采品种在销量、单价和市场规模等方面的不利影响，集采对消化性溃疡药物整体市场空间的影响，安纳拉唑钠的市场份额是否将受到集采产品的较大挑战，雷贝拉唑、艾普拉唑仿制药一致性评价和集采进程情况；（4）PPI 类药物是否有发展成为 OTC 的趋势，客观分析同类竞品成为甲类 OTC 对该领域竞争格局及安纳拉唑钠的影响。



回复：

## 一、发行人的说明

（一）消化性溃疡的服药和治疗周期，非酶途径降解、药物不良反应对消化性溃疡疾病治疗的重要性，以上两点是否系相关适应症领域衡量药品临床价值的核心考虑因素；结合安奈拉唑钠的作用机制和临床数据情况，总结概括安奈拉唑钠相较于 P-CAB 和二代 PPI 药物雷贝拉唑、艾普拉唑的竞争优势，发行人产品的临床价值与核心竞争力

### 1、消化性溃疡的服药和治疗周期

根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，治疗十二指肠溃疡的疗程为 4-6 周，胃溃疡为 6-8 周。对于存在高危因素和巨大溃疡患者，需适当延长疗程至 12 周。消化性溃疡治疗通常采用标准剂量质子泵抑制剂，标准剂量如下表所示：

PPI	标准治疗剂量/日	低维持剂量/日
奥美拉唑	20mg	10mg
兰索拉唑	30mg	15mg
泮托拉唑	40mg	20mg
雷贝拉唑	20mg	10mg
艾司奥美拉唑	20mg（非胃食管反流） 40mg（反流性食管炎）	20mg
艾普拉唑	5mg（非胃食管反流） 10mg（反流性食管炎）	5mg
安奈拉唑钠	20mg	20mg

数据来源：《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，产品说明书

根据安奈拉唑钠暂定的说明书，用于成人十二指肠溃疡的治疗及其相关症状控制，一次 20mg，一日一次，一个疗程为 4-6 周。

2、非酶途径降解、药物不良反应对消化性溃疡疾病治疗的重要性，以上两点是否系相关适应症领域衡量药品临床价值的核心考虑因素

抑酸能力是消化性溃疡治疗的核心考量因素。根据《消化性溃疡诊断与治疗规范》，溃疡愈合率是评价疗程抑酸疗效的核心指标，在疗程结束后通常胃镜下溃疡愈合率需要超过 90%，目前市场上各类 PPI 药物在抑酸能力上无显著差异。次要疗效指标通常为消化性溃疡综合临床症状和单一临床症状例如腹痛、

腹胀、反酸、恶心等症状严重程度改善的受试者比例。

安全性指标是消化性疾病治疗的另一重要考量因素，核心指标为不良事件发生率及常规的安全性参数，例如 TEAE 发生率等。根据 2019 年发表于《中华消化杂志》的“质子泵抑制剂在酸相关性疾病中的应用新技巧”，药物不良反应率低的药物应在临床应用上优先推荐。一款药物是否采取非酶途径降解以及通过肠及肾的排泄比例与药物相关不良反应的高低密切相关。

质子泵抑制剂的药代动力学的参考指标包括达峰时间、半衰期等。在实际临床应用当中，由于 PPI 药理作用、药物代谢特点等与多种药物存在药代动力学相互作用，在实际应用中应重点考虑基因多态性与药代动力学之间的相互影响，优先选择受 CYP2C19 基因多态性影响较小（非酶途径降解）的药物。根据 2021 年发表于《中国现代应用药学杂志》的“质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展”，临床用药应密切关注药物相互作用，避免质子泵抑制剂与其他类药物联合使用或优先选用相互作用较小的质子泵抑制剂。

#### （1）非酶途径降解

PPI 主要通过 CYP 系统在肝脏代谢，参与它们代谢的同功酶主要是 CYP2C19 和 CYP3A4，然而人体的基因分型及酶活性表达高低各不相同，CYP2C19 存在基因多态性，对药物代谢及药物作用的影响较大，在人体中产生的药效有明显的个体差异。经过非酶途径降解的 PPI 类药物受 CYP2C19 基因多态性影响极小，能够有效减少药效的个体化差异。

酶途径代谢指的是主要经肝脏细胞色素 P450 酶系中的同功酶 CYP2C19 代谢。CYP2C19 基因存在着多态性，即快代谢型和慢代谢型。慢代谢者血药浓度高，快代谢者血药浓度低，两者差异巨大，甚至可达几倍的差异。因此药代动力学和药效学具有明显的个体差异且存在复杂的药物相互作用。

非酶途径代谢指的是不依赖肝药酶代谢，通过其他途径代谢。由于非酶途径的存在，可以减少酶代谢途径的占比，进而减少 CYP2C19 酶的代谢比例。因此能实现个体差异小和药物间的相互影响少的优势。

根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，质子泵抑制剂合理应用的基本原则包括“监测药物相关的不良反应”以及“关注药物相互作用”

等五大部分，在“监测药物相关的不良反应”方面，需“警惕质子泵抑制剂与其他药物合并使用引起的不良反应。质子泵抑制剂主要经过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢，与其他经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢的药物或者酶诱导剂、酶抑制剂或底物合用可能会产生相互作用，如华法林、地西洋、苯妥英、茶碱、地高辛、卡马西平、氯吡格雷、硝苯地平、利巴韦林、甲氨蝶呤、HIV 蛋白酶抑制剂、伏立康唑和他克莫司等。”在“关注药物相互作用”方面，“质子泵抑制剂可改变胃内 pH 而影响其他药物的吸收和/或溶解，如酮康唑、伊曲康唑、卡培他滨等。如必须联合使用，宜选择相互作用最小的品种，密切监测临床疗效和不良反应，及时调整用药剂量和疗程。”

以常用的氯吡格雷为例，根据 2019 年发表于《医学导报》的“神经内科氯吡格雷与质子泵抑制药联合应用情况调查”，“美国食品药品监督管理局（FDA）曾在 2009 年多次就氯吡格雷与 PPIs 的联合应用提出了‘黑框警告’，建议在应用氯吡格雷时避免联用奥美拉唑和艾司奥美拉唑。2018 年 2 月发表在《Stroke》杂志上的一篇荟萃分析对 PPIs 与噻吩并吡啶类药物（氯吡格雷、普拉格雷以及噻氯匹定）合用是否会导致不良脑血管事件进行了深入研究，结果表明合用 PPIs 与噻吩并吡啶药物会增加缺血性卒中及复合卒中/心肌梗死/心血管死亡事件风险。美国心脏协会在 2013 年发布的《PPI 在心血管疾病中应用专家共识》中指出：尚无确凿证据提示应避免 PPIs 与氯吡格雷联用，但考虑 PPIs 可降低出血风险，故对有适应证者应谨慎评估 PPIs 的使用。相比对 CYP2C19 抑制力较强的 PPI（如艾司奥美拉唑、奥美拉唑），对 CYP2C19 抑制力较弱的 PPI（如泮托拉唑、雷贝拉唑）可能是更好的治疗选择。因此，患者联合使用氯吡格雷与 PPIs 时需要权衡这两类药物联合的获益与风险。一方面，在有明确指征合用这两种药时，应充分考虑不同 PPI 氯吡格雷抗血小板作用的影响，建议避免使用 CYP2C19 抑制作用强的 PPI，如艾司奥美拉唑和兰索拉唑、奥美拉唑，而选择泮托拉唑、雷贝拉唑等依赖性较低的药物，同时最好能减到最低有效剂量或错开时间服用。另一方面，应加强药学监护，服药期间密切监测血常规及血小板抑制率等相关指标，最大程度降低心脑血管及消化系统不良事件的发生。非酶途径降解在消化性溃疡的治疗中发挥着重要作用，在联合抗血小板药物的时候，减小甚至不影响氯吡格雷疗效。”

综上，根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020年版）》，指南推荐使用 CYP2C19 占比更低的 PPI 类药物；根据相关临床验证，减少对 CYP2C19 的依赖性可提高疗效的稳定性，减少药物相互作用的发生。因此药物的非酶途径降解是药品临床价值的核心考虑因素之一。

## （2）药物不良反应

根据 2019 年发表于《中华消化杂志》的“质子泵抑制剂在酸相关性疾病中的应用新技巧”，PPI 的药物不良反应是临床应用中的主要考量因素。在临床应用过程中，医生会考虑患者的病情、基础疾病、合并症、危险因素等因素制定个性化的治疗策略。对于某些需要大剂量、长疗程使用的 PPI 患者，药物不良反应少的药物在长期使用下更安全，临床上应考虑为患者优先选择药物相互作用小，不良反应少的药物，从而达到保证治疗效果，规避治疗风险的目的。

根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020年版）》，质子泵抑制剂在人体内经肝脏代谢，肝功能减退时，质子泵抑制剂的选用及剂量调整须要考虑肝功能减退对药物在体内代谢过程的影响，以及质子泵抑制剂及其代谢物发生毒性反应的可能性。质子泵抑制剂本身无肾毒性，在人体内主要经肾脏排出。质子泵抑制剂的选用及剂量调整须根据患者肾功能减退程度及质子泵抑制剂在人体内清除途径和比例。对于特殊生理状况的患者，如儿童、老年人、妊娠期、哺乳期患者，更需关注药物不良反应，具体如下表：

特殊人群	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑
肾功能异常	无需调整	15mg/日	无需调整	无需调整	无需调整	慎用
肝功能异常	严重者≤ 20mg/日	慎用 15mg/日	重度 20mg/日	严重者慎用	严重者≤ 20mg/日	慎用
老年人	无需调整	慎用	无需调整	无需调整	无需调整	无需调整
儿童	可以使用	经验有限	无临床资料	无临床资料	无临床资料	无临床资料
妊娠期用药	可以使用	利>弊时 使用	利>弊时使 用	利>弊时使 用	慎用	不建议使 用
哺乳期用药	对婴儿影 响较小	暂停哺乳	暂停哺乳	暂停哺乳	暂停哺乳	暂停哺乳

数据来源：《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020年版）》，产品说明书

综上，药物的非酶途径降解以及不良反应对消化性溃疡疾病治疗具有重要性，是衡量药品临床价值的核心考虑因素。

### 3、结合安奈拉唑钠的作用机制和临床数据情况，总结概括安奈拉唑钠相较于 P-CAB 和二代 PPI 药物雷贝拉唑、艾普拉唑的竞争优势，发行人产品的临床价值与核心竞争力

鉴于各类 PPI 药物均具有较好的抑酸疗效指标（以十二指肠溃疡为例，4 周愈合率均能达到 90% 以上），PPI 类药物是否采取非酶途径降解、通过肠及肾的排泄比例、药物相互作用等因素也是竞争优势的重要体现。

根据《消化性溃疡诊断与治疗规范》，溃疡愈合率是评价疗程抑酸疗效的核心指标，在疗程结束后通常胃镜下溃疡愈合率需要超过 90%，目前市场上各类 PPI 药物在抑酸能力上均能达到上述要求，因而各类 PPI 产品在溃疡愈合率这一疗效指标上无显著差异。

安全性指标是消化性疾病治疗的另一重要考量因素，核心指标为不良事件发生率及常规的安全性参数，例如 TEAE 发生率等。根据 2019 年发表于《中华消化杂志》的“质子泵抑制剂在酸相关性疾病中的应用新技巧”，药物不良反应率低的药物应在临床应用上优先推荐。一款药物是否采取非酶途径降解以及通过肠及肾的排泄比例与药物相关不良反应的高低密切相关。此外，由于 PPI 药理作用、药物代谢特点等与多种药物存在药代动力学相互作用，在实际应用中应重点考虑基因多态性与药代动力学之间的相互影响，优先选择受 CYP2C19 基因多态性影响较小（非酶途径降解）的药物。根据 2021 年发表于《中国现代应用药学杂志》的“质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展”，临床用药应密切关注药物相互作用，避免质子泵抑制剂与其他类药物联合使用或优先选用相互作用较小的质子泵抑制剂。

#### （1）安奈拉唑钠的临床价值与核心竞争力

##### ①CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率低，基因多态性影响小

既往 PPI 类药物主要依赖 CYP2C19 代谢，而 CYP2C19 基因多态性对药物相互作用有重要影响。由于种族和个体差异，不同人群 CYP 酶代谢快慢存在差异。根据 2019 年发表于《Pharmacological Research》的“Effects of Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibit”，亚洲人群中慢代谢型的比例为 10%~23%，远高于其他人群。而慢代谢

患者血药浓度高，药物相互作用影响较大。受基因多态性影响较大的药物对不同基因表型患者的疗效或安全性可能存在不一致的情况，致使药物剂量难以控制。根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据，CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率仅有 3.5%，因此 CYP2C19 基因多态性对安奈拉唑钠的血药浓度和药效无影响。此外，安奈拉唑钠对 CYP3A4 及 CYP1A2 均无明显诱导作用，对各 CYP 酶亚型有较弱抑制或无抑制作用，对 CYP 酶底物的药物相互作用可能性较低。因此，安奈拉唑钠与其他 PPI 相比，药物相互作用可能性低，基因多态性对疗效影响小，更适合中国人群。

各类药物的酶代谢情况具体如下：

代际分类	一代药物			二代药物			
药物名称	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑	安奈拉唑钠
经 CYP2C19 代谢	R-87.0% S-40.0%	R-40.4% S-13.0%	主要	CYP2C19/ CYP3A4, 占 20%	27%	不经过	3.5%
经 CYP3A4 代谢	R-12.5% S-57.0%	R-56.6% S-81.0%	次要		73.0%	主要	24.6%

注 1：R/S 表示不同的异构体

注 2：已上市药物数据来源于 2021 年发表于《中国现代应用药理学》的文献“质子泵抑制剂药理学相互作用研究进展”

注 3：安奈拉唑钠数据来源于发行人进行的临床 I 期，药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据

在安奈拉唑钠 III 期临床研究中，对不同 CYP2C19 酶基因多态性受试者的溃疡愈合率进行亚组分析，快代谢、普通代谢以及慢代谢人群的愈合率之间无显著性差异，说明 CYP2C19 基因多态性对安奈拉唑钠的疗效无影响。

②有针对性的结构设计实现非酶方式代谢，药物相互作用风险低

安奈拉唑钠为单一构型，一部分经非酶代谢，一部分由多种 CYP450 酶代谢，其中主要为 CYP3A4，因此 CYP3A4 的抑制剂（如克拉霉素）或诱导剂（如利福平）可能影响安奈拉唑钠的血药浓度，但由于多酶代谢的参与，上述影响较弱。一项评价安奈拉唑钠与阿莫西林、克拉霉素和柠檬酸铋钾合并用药后药物相互作用的单中心、随机、开放标签的 I 期临床研究显示，相对于单独给药，安奈拉唑钠 20 mg/阿莫西林 1 g/克拉霉素 500 mg 三药联合以及加 0.6 g 铋剂的四药联合，克拉霉素的暴露不受影响，安奈拉唑钠和阿莫西林的暴露量变化均不明显，进一步验证了安奈拉唑钠药物相互作用的风险较低。

## ③肠肾双通道排泄，可降低特殊患者肾脏负担

大多数药物及其代谢产物均经肝脏代谢、经肾脏排泄，而老年人及肝、肾功能不全的患者药物代谢和排泄常受影响，容易积蓄中毒发生不良反应。除兰索拉唑外，其他已上市的口服 PPI 类药物主要依靠肾脏排泄。安奈拉唑钠由于咪唑环的存在，部分代谢产物极性较小。由于极性大的产物可通过肾脏排泄，极性小的产物通过肝脏代谢后进入胆汁，随后进入肠道随粪便排出，因此安奈拉唑钠的代谢产物可通过肠肾双通道排泄。临床 Ie 试验数据表明，健康男性受试者服用含有碳-14 标记的安奈拉唑钠后，0 至 192 小时内总放射性累积排泄率的平均值为 93.20%，其中 57.2% 的药物代谢产物随尿液排泄，42.8% 的药物代谢产物随粪便排泄，因此老年人或肝、肾功能不全的患者使用安奈拉唑钠进行治疗可能获益。

## 不同质子泵抑制剂的排泄途径

排泄途径	安奈拉唑	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑
肾	57.2%	80%	13%-23%	80%	90%	80%
肠	42.8%	20%	77%-87%	20%	10%	20%

数据来源：产品说明书

## ④产品起效快，81.2%受试者反酸症状可在用药首日改善

PPI 活化的速率取决于其分子中吡啶环的亲核性和苯并咪唑环 C2 的亲电性，即吡啶环和苯并咪唑环的酸解离常数（ $pK_{a1}$  和  $pK_{a2}$ ）。 $pK_{a1}$  决定第一次质子化（吡啶环），导致 PPI 在壁细胞的积聚； $pK_{a2}$  则决定第二次质子化（苯并咪唑），导致壁细胞中 PPI 酸活化的速率， $pK_{a1}$  和  $pK_{a2}$  数值高表示酸活化的速率快，药物起效也越快。安奈拉唑钠结构中苯并咪唑环的 5, 6 位被四氢咪唑取代后，增加了苯并咪唑环的电子云密度，从而升高了咪唑环的碱性，提高了其解离常数  $pK_a$ ， $pK_{a1}$  和  $pK_{a2}$  分别为 5.03 和 0.79，因此化合物的缚酸能力提高，起效速度更快。

PPI类药物酸解离常数（ $pK_a$ ）数据对比

PPI	$pK_{a1}^1$	$pK_{a2}^2$
奥美拉唑	4.06	0.79
兰索拉唑	3.83	0.62

PPI	pKa1 <sup>1</sup>	pKa2 <sup>2</sup>
泮托拉唑	3.83	0.11
雷贝拉唑	4.53	0.62
安奈拉唑	5.03	0.79

注 1: pKa1 第一级解离时的酸解离常数

注 2: pka2 第二次解离时的酸解离常数

资料来源: Chinese Medical Journal

根据安奈拉唑钠的 III 期临床试验结果, 用药第一天 81.2% 受试者反酸症状得到改善。

#### ⑤抑酸持久, 可有效控制夜间症状

PPI 类药物在体内酸性环境下存在酸聚集和酸活化两种过程, 酸活化速率决定于 PPI 与靶点的半胱氨酸残基 cys813 和 cys822 的结合程度, cys822 位置更深, 抑酸效果更为持久, 根据安奈拉唑钠的结构特点可与 cys822 深度结合, 预计安奈拉唑钠可实现抑酸持久的效果, 可有效控制夜间症状。安奈拉唑钠的 III 期临床研究中, 安奈拉唑钠组受试者首次夜间腹痛消失的中位时间为 2 天, 显示出起效时间快。

### (2) 安奈拉唑钠与雷贝拉唑、艾普拉唑的比较优势

#### ①雷贝拉唑

安奈拉唑钠治疗 4 周十二指肠溃疡愈合率高且可快速全面控制临床症状, III 期临床研究结果 (PPS, 符合方案分析集) 显示 4 周愈合率 93.3%; 治疗 4 周 93.2% 的受试者临床症状有效缓解, 94.3% 的受试者腹痛症状有效缓解。其治疗十二指肠溃疡愈合率与雷贝拉唑相当。

在安全性方面, 安奈拉唑钠相较于雷贝拉唑不良事件发生率更低且无严重不良事件发生。纳入 448 例十二指肠溃疡患者的 III 期临床试验显示与研究药物相关的治疗期间出现的 TEAE 共 42 例, 安奈拉唑钠 20mg 组与雷贝拉唑钠 10mg 组分别为 18 例 (8.2%) 和 24 例 (11.0%)。其中仅雷贝拉唑 10mg 组出现 1 例受试者发生与研究药物相关的 SAE。临床研究结果显示安奈拉唑钠耐受性良好, 较雷贝拉唑表现出更好的安全性。



## ②艾普拉唑

鉴于安奈拉唑钠未与艾普拉唑进行头对头临床试验，艾普拉唑可取得的公开数据有限，仅基于公开渠道可获得艾普拉唑说明书相关数据进行分析供参考。艾普拉唑主要经 CYP3A4 代谢，而安奈拉唑钠主要经非酶及多酶途径代谢，CYP3A4 代谢的药物可能会与较多常用药物产生相互作用，如华法林、地西洋、苯妥英、茶碱、地高辛、卡马西平、氯吡格雷、硝苯地平、利巴韦林、甲氨蝶呤、HIV 蛋白酶抑制剂、伏立康唑和他克莫司等。在安全性和有效性方面，对比十二指肠溃疡 4 周愈合率和与研究药物相关的 TEAE，两者均表现出优异的有效性和安全性。

### (3) PPI 类药物与 P-CAB 的比较

P-CAB 类通常具有比 PPI 类药物更强的抑酸能力。富马酸伏诺拉生片（20mg）用药后 24h 内 70.7% 的时间胃内 pH 均大于 4，而雷贝拉唑肠溶片（20mg）用药后 24h 中 59.8% 的时间胃内 pH 大于 4。对于一些病情严重，急需高强度抑酸的患者如溃疡引起出血或严重的 C/D 级的反流性食管炎患者等，P-CAB 是能够更快速有效治疗的药物选择。

但是正常情况下胃酸的 pH 为 1 左右，生理性的胃酸水平可以保障食物的分解与消化，抑制胃内的细菌繁殖，促进金属离子和维生素的吸收。因此过度的抑酸会造成消化不良、胃肠道菌群失调、金属离子和维生素吸收不足，继而产生营养缺失、腹泻、肺炎、骨折、维生素缺乏等一系列问题。因此目前临床主张“根据酸相关疾病的类型，来决定选用适合抑酸强度的药物”。根据《2020 年中国胃食管反流病专家共识》，反流性食管炎约 95% 的患者黏膜损伤轻微，属于 A/B 级反流性食管炎，使用 PPI 类药物就可以起到很好的治疗效果，而 C/D 级的患者在我国约占 5%，则可选用抑酸能力更强的 P-CAB 类药物进行初始治疗，而当黏膜损伤愈合后，再使用 PPI 类药物进行维持治疗。

根据 2022 年发表的“A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis”，针对所有适应症（含糜烂性食管炎、反流性食管炎、幽门螺杆菌根除、胃溃疡和十二指肠溃疡适应症）的安全性分析，

P-CAB（伏诺拉生）组和 PPI 组的 TEAE 发生率分别为 35.7%和 32.9%，两组之间没有显著差异。但是，针对十二指肠溃疡适应症，P-CAB 组的 TEAE 发生率显著高于 PPI 组。

P-CAB 作为新开发上市的药物，临床应用时间较短，安全性仍需观察和验证。P-CAB 药物伏诺拉生为唯一 FDA 获批上市的产品，于 2022 年 5 月于 FDA 批准上市，但由于 2022 年 8 月在药品中检测到亚硝胺杂质，目前 FDA 已将该公司伏诺拉生药物撤市。日本药品和医疗器械管理局（PMDA）于 2020 年 10 月发布了伏诺拉生药物涉及肝损害的信息，共有 41 例病例报告，其中富马酸伏诺拉生单方制剂 39 例报告，因肝损害而导致的死亡病例有 4 例。因此 PMDA 建议在含富马酸伏诺拉生药品说明书的不良反应项增加过敏反应、休克和肝损害的风险提示。肝脏毒性是 P-CABs 药物的主要问题，P-CAB 类药物的安全性和确定性仍需长时间的观察和验证。

综上，非酶途径降解、药物不良反应对消化性溃疡疾病治疗较为重要，是衡量药品临床价值的核心考虑因素。安奈拉唑钠创新的结构使得 CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率低，基因多态性影响小；得以实现非酶方式代谢，药物相互作用风险低；安奈拉唑钠的代谢产物通过肠肾双通道排泄，可降低特殊患者肾脏负担；产品起效快；抑酸持久，具有临床价值与核心竞争力。

**（二）同类 6 款口服 PPI 药物的仿制药数量，近年来 6 款口服 PPI 原研药和仿制药销量、销售额对比情况，雷贝拉唑原研药销售额较低的原因，消化性溃疡治疗药物市场目前及将来是否由仿制药占据主导地位**

PPI 类药物所在的市场较为成熟，国内最早上市的口服 PPI 产品兰索拉唑早于 1994 年上市，最早上市的二代口服 PPI 产品雷贝拉唑也于 2000 年即上市，除安奈拉唑钠外，目前已有 6 类已上市口服 PPI 类药物。PPI 类药物已存在大量的仿制药，其中一代药物仿制药较多，二代药物仿制药相对较少，已有 1 款二代药物和 2 款一代药物进入集采，纳入集采的药物价格降幅较大，口服 PPI 类抑制剂竞争环境相对激烈。

### **1、同类 6 款口服 PPI 药物的仿制药数量**

PPI 类药物中，仿制药药物数量最多的为奥美拉唑，截至 2023 年 7 月，获

批上市的仿制药数量为 130 款，其次为兰索拉唑，仿制药数量为 52 款，再其次为泮托拉唑，仿制药数量为 35 款，均为一代 PPI 类药物。二代药物的仿制药数量相较于一代药物整体较少，雷贝拉唑有 22 款仿制药，艾司奥美拉唑有 22 款仿制药，艾普拉唑暂无仿制产品。具体信息见下表：

中国口服PPI药物仿制药厂家数量，截至2023年7月

代际划分	二代药物				一代药物		
药品名称	雷贝拉唑	艾司奥美拉唑	艾普拉唑	安奈拉唑钠	奥美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑
原研厂家	卫材	阿斯利康	丽珠集团	轩竹生物	阿斯利康	武田药品	武田药品
原研产品中国上市时间	2000 年	2002 年	2007 年	2023 年	2000 年	1994 年	1997 年
仿制药厂家数量	13	15	0	0	111	44	31
仿制药批文数量	22	22	0	0	130	52	35
获批适应症	胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾氏（Zollinger-Ellison）综合征；辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺旋杆菌	反流性食管炎；已经治愈的食管炎患者预防复发的长期治疗；GERD 的症状控制与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌；幽门螺杆菌感染相关的十二指肠溃疡愈合；防止与幽门螺杆菌相关的消化性溃疡复发 需要持续 NSAID 治疗的患者；与使用（非甾体抗炎药）NSAID 治疗相关的胃溃疡治疗	十二指肠溃疡及反流性食管炎	十二指肠溃疡	十二指肠溃疡、胃溃疡和反流性食管炎；与抗生素联合用药，治疗幽门螺杆菌引起的十二指肠溃疡；治疗非甾体类抗炎药相关的消化性溃疡或胃十二指肠糜烂；预防非甾体类抗炎药引起的消化性溃疡、胃十二指肠糜烂或消化不良症；慢性复发性消化性溃疡和反流性食管炎的长期治疗；用于胃食管反流病的烧心感和反流的对症治疗；溃疡样症状的对症治疗及酸相关性消化不良；卓-艾氏综合征的治疗	胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征	十二指肠溃疡；胃溃疡；中、重度反流性食管炎；与下述药物配伍用能够根除幽门螺杆菌感染：克拉霉素和阿莫西林，或克拉霉素和甲硝唑，或阿莫西林和甲硝唑以减少该微生物感染所致的十二指肠溃疡与胃溃疡的复发

信息来源：NMPA，灼识咨询

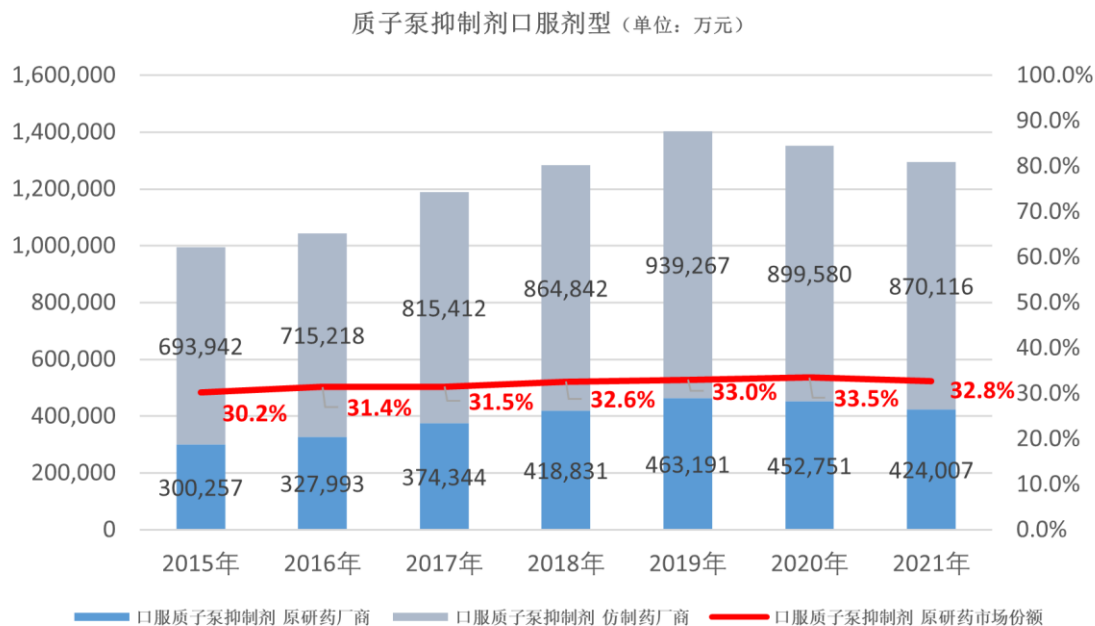
除艾普拉唑外，上述已上市的其他 PPI 抑制剂获批适应症较多，主要原因系除艾普拉唑外的奥美拉唑、雷贝拉唑等原研药厂商均为进口厂商，在境外上

市时间较早，并且已经有了境外各适应症的注册研究，其境外的临床试验数据在满足要求的情况下，可直接通过提供中文翻译件及其原件在我国进行药品注册。国产厂商因缺少国外的临床试验研究数据，通常需要在中国境内完成相应适应症的临床试验后，才能申请药品相应适应症的上市注册。因此，国内厂商通常优先针对患者基数较大的适应症进行临床试验并进行药品注册，从而获取更大的市场空间。

根据国家卫生健康委办公厅于 2020 年发布的《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 年版）》，口服质子泵抑制剂的主要适应症包括：胃食管反流病、消化性溃疡和幽门螺杆菌感染根除。根据中华消化杂志于 2019 年发布的《质子泵抑制剂在酸相关性疾病中的应用新技巧》，胃食管反流病和消化性溃疡是常见的酸相关性疾病，患者基数庞大。幽门螺杆菌感染又是消化性溃疡的主要病因之一，根除幽门螺杆菌感染和抑制胃酸分泌是治疗消化性溃疡的主要策略。基于上述适应症庞大的患者基数，结合专家访谈结果，消化性溃疡在口服质子泵抑制剂的市场份额占比约为 80%，其中，十二指肠溃疡和胃溃疡的市场份额占比分别为 50%、30%，反流性食管炎的市场份额占比约为 15%，其他适应症的占比约为 5%。消化性溃疡和反流性食管炎占据了 PPI 的大部分市场份额，获批其他适应症的 PPI 药物不会对仅获批消化性溃疡和反流性食管炎适应症的 PPI 造成较大的负面影响。

## 2、近年来 6 款口服 PPI 原研药和仿制药销量、销售额对比情况

根据灼识咨询整理的米内网数据，对除安奈拉唑钠以外的 6 类已上市口服 PPI 类药物原研药以及仿制药销售额及市场份额进行对比分析，可发现口服 PPI 的市场主要由仿制药占据，近年来约占 2/3 的市场份额。原研产品的销售额除 2020 年及 2021 年整体受到疫情的影响外，销售额整体呈现上升的趋势。原研产品市场份额占比虽然较小，但是处于逐渐增长的趋势，2015 年原研产品的市场份额为 30.2%，2021 年其市场份额已增长至 32.8%。原研产品市场份额的增长主要是由于创新药艾普拉唑近年来销售增长且无相应的仿制药形成的。质子泵抑制剂口服剂型原研药与仿制药销售额变化情况如下：



信息来源：米内网，灼识咨询

注：本问询函回复其他部分也同时参考 IMS 数据库信息。米内网（原名中国医药经济信息网）数据库与 IMS（艾美仕市场研究公司）数据库均系中国医药行业常用的权威数据库，两个数据库销售额均为其选取的样本医院及零售药店的销售额乘以相应的放大系数，鉴于两个数据库选取的样本医院及零售药店的范围以及放大系数均不同，因此，两者数据会有差异；考虑到 IMS 数据库由于同时可提供销售量，因此在分析特定产品量-价信息或市场竞争环境时，会选择 IMS 数据进行参考

如上所示，原研产品市场份额占比仅约 1/3，其受到仿制药产品的冲击系基于多种因素影响：一方面是原研药物专利过期导致大量的仿制药上市，从而产生激烈的竞争；另一方面为原研药的销售表现受到公司的市场策略和销售能力的极大影响，在面对更具有渠道优势的仿制药公司时，原研厂家的销售覆盖广度和深度或显不足。

### 3、雷贝拉唑原研药销售额较低的原因

根据灼识咨询整理的 IMS 数据，雷贝拉唑原研药 2021 年销售额 4.4 亿元，市场占有率 17.0%，济川药业的仿制药市场占有率达到 34.8%。原研药相较于仿制药的销售额较低，主要是由于原研药专利过期较早，仿制药上市较快以及仿制药企销售实力强导致。

雷贝拉唑的原研药于 2000 年在国内上市，仿制药于 2002 年在国内获批上市，至今陆续已有 17 款仿制药上市销售。原研药品未在国内有充足的时间建立销售壁垒。

药品的销售情况受到公司品牌宣传、产品结构优化以及销售渠道的拓展的

影响。日本卫材虽是雷贝拉唑原研药企业，但产品的销售由于市场化推广不及国产企业，经过多年的市场竞争，其原研药的市场份额逐渐缩小，远不及销售额最大的仿制药企业。

#### 4、消化性溃疡治疗药物市场目前及将来是否由仿制药占据主导地位

就市场份额而言，仿制药在消化性溃疡治疗药物领域占据较大的市场份额。但原研产品的销售额除 2020 年及 2021 年整体受到疫情的影响外，销售额整体随着市场总量呈现上升的趋势。该领域未来是否由仿制药占据主导地位受到国家医药行业政策（如重点监控用药目录、集采等）、各类药物专利保护期、有无仿制药上市、产业政策支持等因素影响。具体分析如下：

（1）重点监控用药目录预计将使大量 PPI 仿制药使用受限，发行人产品面临较好的商业化机会

2023 年 1 月，国家卫健委发布《第二批国家重点监控合理用药药品目录》（“重点监控用药目录”），第二批目录较第一批数量由 20 个调整为 30 个品种。第二批重点监控用药目录新增的品种中，除创新药 PPI 艾普拉唑外的其余 5 类 PPI 抑制剂全部被纳入。重点监控用药目录对纳入目录的药品竞争格局将产生重大影响。

根据相关制度文件及历史政策实施经验，重点监控用药目录的实施目的、制定方式、实施方式和历史实施效果情况如下：

项目	实施策略
重点监控用药目录的实施目的	根据2019年9月3日国家卫生健康委员会的《对十三届全国人大二次会议第5021号建议的答复》，国家卫生健康委员会认为制定国家重点监控合理用药药品目录的根本目的在于规范医疗行为，提高这些药物在临床的合理用药水平。纳入目录管理的药品应当是临床使用不合理问题较多、使用金额异常偏高、对用药合理性影响较大的化学药品和生物制品。
重点监控用药目录的制定方式	根据《国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程》，全国重点监控用药目录的制订方式共包括启动调整、地方遴选推荐、专家汇总、公布结果4个阶段，在地方遴选推荐阶段，二级以上综合医院根据药品临床不合理使用现状、使用金额、临床价值等综合因素，经本医院药事管理与药物治疗学委员会研究遴选后，不区分剂型以药品通用名按照推荐程度从强到弱排序，将推荐程度最强的前30个品种信息加盖医院公章后报送省级卫生健康行政部门。省级卫生健康行政部门以药品通用名为基础，对辖区内二级以上综合医院报送的全部品种赋值汇总并报送国家卫生健康委。国家卫生健康委委托国家药事会对各地报送的材料进行形式审查，采取与各省级卫生健康行政部门相同的计算方

项目	实施策略
	法，得出排名前30的品种，公布目录调整结果，发布新版目录，并提出管理要求。
重点监控用药目录的实施方式	2019年7月，国家卫生健康委员会下发文件，要求各省级卫生健康行政部门、各级各类医疗机构在重点监控用药目录基础上制定省级和各医疗机构目录，各医疗机构要重点监控目录内药品的临床应用，加强药品临床使用监测和绩效考核。要求进一步规范医师处方行为，对纳入目录中的药品制订用药指南或技术规范，明确规定临床应用的条件和原则。已有相关用药指南或指导原则的，要严格按照指南或原则执行。对纳入目录中的全部药品开展处方审核和处方点评，加强处方点评结果的公示、反馈及利用。对用药不合理问题突出的品种，采取排名通报、限期整改、清除出本机构药品供应目录等措施，保证合理用药；2020年6月9日，国家卫生健康委员会发布《关于采集二级和三级公立医院2019年度绩效考核数据有关工作的通知》，其中包含《国家二级公立医院绩效考核操作手册（2020版）》，该文件要求全国二级医院应统计“重点监控药品收入占比”，重点监控药品的使用情况成为公立医院考核的重要指标。
重点监控用药目录的历史实施效果	根据国家版第一批重点监控的品种后续政策影响，重点监控药品率先被医保目录“清退”，各级地方政策也通过省级医保目录、医院绩效考核等方式限制重点监控品种的使用，纳入国家版第一批重点监控的品种销售额下滑明显。以部分被纳入第一批重点监控的品种为例：根据Wind医药数据库样本医院药品销售额，奥拉西坦2019年至2021年的年度销售额分别为14.01亿元、4.43亿元和2.48亿元；依达拉奉2019年至2021年的年度销售额分别为10.30亿元、3.15亿元和2.21亿元；根据米内网数据，注射用胸腺五肽在中国城市公立医院的销售额2020年比2019年同比下降70.41%，2021年上半年同比下降55.62%。被纳入药品重点监控目录将对药品销售产生显著的不利影响。

如上所述，纳入重点监控用药目录管理的药品应当是临床使用不合理问题较多、使用金额异常偏高、对用药合理性影响较大的化学药品和生物制品。药品是否纳入重点监控用药目录取决于药品临床不合理使用现状、使用金额、临床价值等综合因素，并由各级医疗机构遴选推荐、专家汇总最终确定。

艾普拉唑作为唯一未被纳入第二批目录中的 PPI 抑制剂，其与其他五类产品的区别在于，艾普拉唑作为国产创新药，且不存在仿制药产品，其在生产厂家数量、推广力度等方面低于其他五类 PPI 抑制剂。

质子泵抑制剂是医生的常用药物，PPI 类抑制剂被纳入的重要原因是由于滥用注射剂型导致，但是纳入重点监控用药目录的 PPI 类药物不区分剂型，医生在选用这类药物的时候，除了考虑适应症和疗效之外，也会尽量规避在国家重点监控目录的产品。除创新药 PPI 艾普拉唑外的其余 5 类 PPI 抑制剂（包括原研药和仿制药）全部被纳入重点监控用药目录，根据历史政策实施经验，纳入重点监控用药目录的 PPI 产品院内销量将受到较大的影响。创新药 PPI 艾普拉

唑系少数未被纳入重点监控用药目录的主要 PPI 抑制剂，随着发行人产品安奈拉唑钠的即将商业化，PPI 抑制剂作为常用药物之一，在医院及经销商层面均有新产品替代需求，其庞大的临床需求将使得安奈拉唑钠面临较好的商业化机会，安奈拉唑钠有望在上市后快速放量，为发行人贡献收入。在“重点监控用药目录”发布后，已有部分上市医药公司与发行人接洽合作销售安奈拉唑钠产品事宜，体现出市场对创新品种质子泵抑制剂的需求。

同时，中国口服质子泵抑制剂产品院内市场份额占比较高，院内市场受重点监控用药目录影响较大，具体中国口服质子泵抑制剂市场规模分布情况如下：

中国口服质子泵抑制剂市场规模，院外/院内，2019-2021 年

分院外/院内渠道	2019	2020	2021
院外市场规模（亿元）	23.6	23.8	24.3
院内市场规模（亿元）	116.7	111.5	105.1

信息来源：米内网，灼识咨询

安奈拉唑钠短期内纳入重点监控用药目录可能性较低，具体原因如下：①随着国家一系列规范医疗行为制度的综合推进，重点监控用药目录将会对诸如超科室、超适应症滥用现象等不合理的临床使用情况进一步规范，未来各企业产品的临床推广会更加合规合理；②安奈拉唑钠作为创新药产品具备专利保护，短期内不存在基于仿制产品带来的过度竞争进而导致使用金额异常偏高、临床使用不规范等情况；③安奈拉唑钠只有口服剂型，而 PPI 抑制剂的临床不合理使用大部分情况存在于注射剂型，注射剂型的不合理使用一直是各医疗机构处方点评的重点。从品类来看，安奈拉唑钠的销售金额短期内很难达到异常偏高的标准；④在目录调整时间上，根据《国家重点监控合理用药药品目录调整工作规程》，目录更新调整的时间原则上不短于 3 年。

## （2）各类药物的专利保护期、仿制药上市情况的影响因素

消化性溃疡治疗药物市场是否由仿制药占据主导地位可分为有大量仿制药的品类，以及仍处于专利保护期、尚无仿制药上市的品类分别进行分析。

有大量仿制药的品类包括雷贝拉唑、艾司奥美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑，由于其上市时间较长，该品种的市场培育已经完成，未来的竞争格局主要受到原研厂家以及仿制厂家的销售能力的影响，若原研厂家在中国的



销售能力欠佳，或竞争的仿制药厂家销售实力强，该品类的市场将由仿制药占据主导地位。

仍处于专利保护期、尚无仿制药上市的品类包括已上市的艾普拉唑，以及发行人即将上市的安奈拉唑钠。

艾普拉唑化合物专利虽然已到期，根据中国上市药品专利信息登记平台的登记信息，丽珠集团针对片剂还布局了 5 个专利，涉及组合物、复方制剂和水合物，保护期最晚可以到 2038 年 6 月，其通过限定艾普拉唑和其中所含杂质的纯度，对艾普拉唑的原料药进行保护，因此目前仅有原研产品，短期内不会受到仿制药的冲击。该产品于 2017 年初纳入医保目录，适应症为十二指肠溃疡，同年 9 月获批新适应症“反流性食管炎”，该适应症已进入 2021 年医保目录。艾普拉唑作为一款国产创新药，根据 IMS 数据，在进入医保之前口服剂型的销售额从 2015 年的约 1.6 亿元增长至 2016 年的 2.3 亿元，进入医保之后销售额从 2017 年的约 3.4 亿元增长至 2021 年的 11.4 亿元，年复合增长率达到约 35.3%。安奈拉唑钠作为创新原研产品，其化合物专利保护期至 2031 年，在此之前不会受到仿制药的冲击。为了进一步延长该产品的市场独占期，发行人还布局了制剂专利和制备方法专利。制剂专利已经获得授权，可将保护期延长至 2042 年 2 月，制备方法专利已经提交申请并处于实审阶段，未来会布局中间物、新的用途、生产方法、给药途径、组合药物或经修改后的原有专利等对产品进行全方面的保护。

### （3）支持创新药发展的产业政策的影响

创新药受到国家和地方的政策支持。每年国家医保动态调整、国谈品种双通道的落地政策等使创新药能快速解决可支付性与患者可及性，艾普拉唑即为通过 2017 年进入医保之后销售额快速增长。2022 年 7 月，北京市医保局发布了一项 DRG 除外支付办法，明确创新药可不按 DRG 方式支付，单独据实支付；2022 年 10 月，上海市人民政府办公厅关于印发《上海市加快打造全球生物医药研发经济和产业化高地的若干政策措施》通知，要求推动国家医保药品目录内创新药在市级医院落地使用，市级医院应在国家医保药品目录发布后的 3 个月内，根据临床需求和医院特色，将相应创新药以“应配尽配”原则尽快纳入医院药品供应目录。上述纳入的创新药实行预算单列，不纳入当年医院医保总

额预算。国家和地方政府的举措，将极大推动和助力创新药的商业化落地。

综上，PPI 类药物虽整体仿制药较多，但二代药物仿制药相对较少。原研产品的市场份额受到竞争环境、销售能力等多方面的因素影响。例如雷贝拉唑原研药相较于仿制药的销售额较低，主要是由于原研专利过期较早，仿制药上市较快以及仿制药企销售实力强导致。消化性溃疡治疗药物领域未来是否由仿制药占据主导地位受到国家医药行业政策（如重点监控用药目录、集采等）、各类药物专利保护期、有无仿制药上市、产业政策支持等因素影响。

**（三）集采品种单价未大幅下滑的原因、集采对相应领域竞争格局的影响是否具有滞后性，客观分析进入集采的产品对其他未进集采的同品种产品以及未集采品种在销量、单价和市场规模等方面的不利影响，集采对消化性溃疡药物整体市场空间的影响，安奈拉唑钠的市场份额是否将受到集采产品的较大挑战，雷贝拉唑、艾普拉唑仿制药一致性评价和集采进程情况**

### **1、集采品种单价未大幅下滑的原因**

根据第七批国家药品集采信息，中选药品的平均降价为 48%。

鉴于销售区域不同、纳入集采与否等因素均会影响一类药物的平均单价，暂无法通过权威的数据库或可取得的公开信息获得某一产品的平均价格，因此发行人于第一轮问询函回复之“5.安奈拉唑钠”之“一、发行人的说明”之“（四）2020 年以后质子泵抑制剂市场规模下滑原因，集采对 PPI 药品价格及销售数量的具体影响情况”之“2、集采对 PPI 药品价格及销售数量的具体影响情况”中，所引用的“单价”为通过米内网数据库获取的平均价格，该“单价”指的为米内网通过公开信息获取的全国范围内各省市的中标价格，进行简单算术平均而来，而非依据销售量加权计算，因此仅供参考，并不能反映真实的药物销售平均价格。

### **2、集采对相应领域竞争格局的影响是否具有滞后性**

集采由国家统一组织产生中选结果后，各省结合当地实际情况，确定落地执行时间。由于各省经济水平等因素存在差异，集采落地时间也不尽统一，执行时间的差异不会影响集采的实施成效。通常而言，从药品进入集采目录到落地执行的时间通常为 3-4 月左右，存在一定滞后。例如，第四批全国药品集中

采购公告于 2021 年 2 月发布，全国各省份于 2021 年 4-5 月陆续执行第四批中选结果；第五批全国药品集中采购公告于 2021 年 6 月发布，多数省份于 2021 年 10 月份开始执行中选结果；第六批国家药品集中采购公告（胰岛素专项）于 2021 年 1 月发布，中选结果于 2022 年 5 月开始实施；第七批国家药品集中采购公告于 2022 年 7 月发布，各省份于 2022 年 11 月开始执行第七批中选结果。

### 3、客观分析进入集采的产品对其他未进集采的同品种产品以及未集采品种在销量、单价和市场规模等方面的不利影响

截至本问询函回复出具之日，口服 PPI 药品中艾司奥美拉唑、奥美拉唑和泮托拉唑已纳入集采，上述纳入集采的产品对于原研产品、集采的仿制药和未集采的仿制药具体影响如下：

#### （1）二代药物艾司奥美拉唑口服剂型集采分析

二代药物艾司奥美拉唑口服剂型于 2021 年 2 月进入了第四批国家药品集采目录，入围的厂商分别为江西山香药业有限公司、石药集团欧意药业有限公司、广东东阳光药业有限公司、正大天晴药业集团有限公司，国内大部分省份于 2021 年 4 月底开始执行中选结果。根据灼识咨询整理的 IMS 数据，集采的中标企业销售额自 2020 年较低水平增长至 2021 年合计约 2.5 亿元的销售额。

艾司奥美拉唑销售情况

类别	厂家	2020 年			2021 年		
		销售额 (万元)	集采前平均 价格 (元)	销售量 (百万片)	销售额 (万元)	集采后平均 价格 (元)	销售量 (百万片)
原研/未 集采	阿斯利康 (20mg)	103,702.46	6.98	148.50	80,463.71	7.06	113.94
仿制/集 采	江西山香 (20mg)	24.84	5.62	0.04	8,084.65	1.04	78.04
	石药欧意 (20mg)	/	/	/	5,552.07	1.78	31.11
	广东东阳光 (20mg)	/	/	/	2,985.56	2.03	14.72
	正大天晴 (20mg)	/	/	/	8,603.81	2.41	35.71
仿制/未 集采	莱美药业 (20mg)	33,086.50	6.50	50.72	14,892.30	6.85	21.71

注 1：该平均价格为通过销售额和销售量计算所得

注 2：为体现销售量，此表格数据自 IMS 的数据库获取，与米内网等其他数据库来源的数据由于样本数据来源、数据处理方式的不同，通常存在较大差异，各数据库数据仅供参考  
信息来源：阳光采购网，IMS，灼识咨询

集采非中标的原研药厂商阿斯利康 2021 年的销售量下降约 23%，销售额下

降约 30%至约 8 亿元，原研药厂商阿斯利康拥有出色的营销能力及销售网络，在其他仿制药厂商进入集采，原研药品价格在未大幅降价的情况下，其市场份额占比仍然超过 60%。因此，针对销售实力强大，仿制药厂商数量较少的 PPI 品类，集采带来的大幅降价对原研药品的销售额和销售量形成的冲击相对有限。

莱美药业为集采前市场份额最大的仿制药厂家，2020 年市场份额 24.2%，2021 年艾司奥美拉唑集采而莱美药业的产品未进入集采，2021 年销售额和销售量下降幅度约一半。集采带来的大幅降价对原市场份额较大的未进入集采的仿制药销售额和销售量形成的冲击较大。

## (2) 一代药物奥美拉唑口服剂型集采分析

一代药物奥美拉唑口服剂型于 2020 年 7 月进入了第三批国家药品集采目录，入围的厂商分别为海南海灵化学制药有限公司、山东罗欣药业集团股份有限公司，国内大部分省份于 2020 年 11 月开始执行中选结果。根据灼识咨询整理的 IMS 数据，集采的中标企业销售额自 2020 年的约 1,500 万元增长至 2021 年合计约 5,300 万元的销售额。

奥美拉唑销售情况

类别	厂家	2020 年			2021 年		
		销售额 (万元)	集采前平均 价格 (元)	销售量 (百万片)	销售额 (万元)	集采后平均 价格 (元)	销售量 (百万片)
原研/未 集采	阿斯利康 (20mg)	17,164.54	6.65	25.82	9,168.08	5.78	15.87
仿制/集 采	海灵制药 (20mg)	585.49	0.29	20.37	1,344.57	0.12	109.98
	罗欣药业 (10mg)	878.94	0.19	46.51	3,915.76	0.16	252.50
仿制/未 集采	其他仿制药厂商	67,419.31	1.76	382.24	35,648.76	2.65	134.36

注 1：该平均价格为通过销售额和销售量计算所得

注 2：为体现销售量，此表格数据自 IMS 的数据库获取，与米内网等其他数据库来源的数据由于样本数据来源、数据处理方式的不同，通常存在较大差异，各数据库数据仅供参考  
信息来源：阳光采购网，IMS，灼识咨询

集采非中标的原研药厂商阿斯利康 2021 年的销售量下降 39%，至 1,600 万片，销售额下降了 47%，至 9,200 万元，其市场份额占比约为 22.4%，与奥美拉唑仿制药市场份额排名第一的恩成生物相当。

对于集采非中标的其他仿制药厂商，2021 年销售额和销售量下降幅度约一半，销售量下降幅度超过 60%。集采带来的大幅降价对原市场未进入集采的仿

制药厂商形成了较大的冲击。

### (3) 一代药物泮托拉唑口服剂型集采分析

一代药物泮托拉唑口服剂型于 2021 年 2 月进入了第四批国家药品集采目录，入围的厂商分别为印度阿拉宾度制药公司、湖南九典制药股份有限公司，杭州康恩贝制药有限公司，国内大部分省份于 2021 年 5 月开始执行中选结果。根据灼识咨询整理的 IMS 数据，集采的中标企业销售额自 2020 年的约 5,000 万元至 2021 年合计约 1.5 亿元的销售额。

泮托拉唑销售情况

类别	厂家	2020 年			2021 年		
		销售额 (万元)	集采前平均 价格 (元)	销售量 (百万片)	销售额 (万元)	集采后平均 价格 (元)	销售量 (百万片)
原研/未 集采	武田药品 (40mg)	14,819.98	6.77	21.90	6,988.17	6.62	10.55
仿制/集 采	阿拉宾度制药公司 (40mg)	-	-	-	3,375.26	0.52	65.53
	湖南九典制药股份有限 公司 (40mg)	4,617.00	1.17	39.31	7,366.46	0.84	87.69
	杭州康恩贝制药有限公 司 (40mg)	69.66	6.46	0.11	3,913.20	1.03	38.16
仿制/未 集采	其他仿制药厂商	98,300.20	2.65	370.82	58,279.51	2.56	227.49

注 1: 该平均价格为通过销售额和销售量计算所得

注 2: 为体现销售量, 此表格数据自 IMS 的数据库获取, 与米内网等其他数据库来源的数据由于样本数据来源、数据处理方式的不同, 通常存在较大差异, 各数据库数据仅供参考  
信息来源: 阳光采购网, IMS, 灼识咨询

集采非中标的原研药厂商武田药品 2021 年的销售量下降约 52%, 销售额下降约 53% 至约 7,000 万元, 其市场份额下降 3.9% 至 8.7%。对于集采非中标的其他仿制药厂商, 2021 年销售额和销售量下降约 40%。

综上, 上述产品纳入集采前后对各类别产品在销售额、平均价格、销售量、市场份额的影响情况如下:

产品类别	产品名称	销售额变化	平均价格变化	销售量变化	市场份额变化
原研产品 (未集采)	艾司奥美拉唑	-22.41%	1.15%	-23.27%	-9.07%
	奥美拉唑	-46.59%	-13.08%	-38.54%	-1.64%
	泮托拉唑	-52.85%	-2.22%	-51.83%	-3.84%
	<b>平均值</b>	<b>-40.61%</b>	<b>-4.72%</b>	<b>-37.88%</b>	<b>-4.85%</b>

产品类别	产品名称	销售额变化	平均价格变化	销售量变化	市场份额变化
集采的仿制药	艾司奥美拉唑	101454.31%	-67.62%	398850.00%	20.90%
	奥美拉唑	259.21%	-41.67%	441.99%	8.80%
	泮托拉唑	212.69%	-79.06%	385.49%	14.36%
	<b>平均值</b>	<b>33975.40%</b>	<b>-62.78%</b>	<b>133225.83%</b>	<b>14.69%</b>
未集采的仿制药	艾司奥美拉唑	-54.99%	5.38%	-57.20%	-11.83%
	奥美拉唑	-47.12%	50.57%	-64.85%	-7.16%
	泮托拉唑	-40.71%	-3.40%	-38.65%	-10.52%
	<b>平均值</b>	<b>-47.61%</b>	<b>17.52%</b>	<b>-53.57%</b>	<b>-9.84%</b>

注1：因奥美拉唑未集采的仿制药品种较多且竞争优势及定价策略不同，该品种整体平均价格变化情况不具有参考意义，艾司奥美拉唑进入集采的仿制药品种在集采前销量及销售额均较小，因而该等指标增幅较大不具有参考意义。故在下述分析时剔除该数据

注2：市场份额以某一类别通用名产品的销售额占该通用名产品的全部销售额比例

注3：为体现销售量，此表格数据自IMS的数据库获取，与米内网等其他数据库来源的数据由于样本数据来源、数据处理方式的不同，通常存在较大差异，各数据库数据仅供参考  
信息来源：阳光采购网，IMS，灼识咨询

剔除不具有参考意义的的数据后，纳入集采的仿制药在销售量上会大幅增加约4倍、平均价格大幅下降约60%、销售额大幅增加约2-3倍、市场份额平均增加约15%。

剔除不具有参考意义的的数据后，其他未进集采的原研产品和仿制药在集采前后平均价格未发生较大变化；其他未进集采的原研产品和仿制药在销售量上均大幅下滑，销售量变化平均为-37.88%和-53.57%，原研产品的销售量降幅低于未进入集采的仿制药；其他未进集采的原研产品和仿制药在销售额上均大幅下滑，销售额变化平均为-40.61%和-47.61%，原研产品的销售额降幅低于未进入集采的仿制药；其他未进集采的原研产品和仿制药在市场份额上均下滑，市场份额平均下降4.85%和9.84%，原研产品的市场份额降幅低于未进入集采的仿制药。

根据灼识咨询整理的IMS数据，对于未进集采的PPI类药品，其销售额及市场份额未受到大幅影响。例如雷贝拉唑原研药的销售额从2020年的约2.8亿元增长至2021年的约4.4亿元，原研药的市场份额从2020年的12.1%增长至2021年的17.0%。其所在品类的仿制药厂商的销售额也有所增长。艾普拉唑作为唯一没有仿制药厂商的PPI品类，销售额从2020年的约7.5亿元增长至2021年的约11.4亿元。兰索拉唑其原研药厂商的销售额同比减少约5%至3,700万元，

市场份额从 9.3% 降至 7.2%，其下降主要是由于一代药物受到二代药物影响导致的缓慢下调。

通用名	厂家	2020 年			2021 年		
		销售额 (万元)	平均价格 (元)	销售量 (百万片)	销售额 (万元)	平均价格 (元)	销售量 (百万片)
雷贝拉唑	卫材	28,137.70	10.06	27.97	43,587.70	9.75	44.71
	其他仿制药厂商	205,309.40	3.06	670.75	212,290.68	2.79	762.22
艾普拉唑	艾普拉唑	74,499.50	9.85	75.65	113,894.30	10.40	109.53
兰索拉唑	兰索拉唑	3,954.60	5.96	6.63	3,775.90	6.31	5.98
	其他仿制药厂商	38,531.34	1.39	276.85	48,895.57	1.47	332.34

注 1：该平均价格为通过销售额和销售量计算所得

注 2：为体现销售量，此表格数据自 IMS 的数据库获取，与米内网等其他数据库来源的数据由于样本数据来源、数据处理方式的不同，通常存在较大差异，各数据库数据仅供参考  
信息来源：阳光采购网，IMS，灼识咨询

#### 4、集采对消化性溃疡药物整体市场空间的影响

根据米内网数据，通过分析二代药物艾司奥美拉唑纳入集采的销售情况，集采对于非中标的原研药厂商阿斯利康在销售额以及销售量方面均形成了一定的冲击，但对其销售额影响在 30% 以内。集采带来的大幅降价对未进入集采的仿制药冲击较大。

通过分析一代药物奥美拉唑以及泮托拉唑纳入集采的市场格局，非中标的原研药厂商产品销售额在仿制药纳入集采后分别下降 39% 和 56%，集采对于非中标的原研药厂商形成的冲击较二代产品更大。对未进入集采的仿制药，二代药物与一代产品受到的冲击均较大，销售额较大的仿制药市场份额萎缩明显，销售额下降可达一半及以上。

因此集采会对 PPI 一代药物造成更大的负面影响，对二代药物市场规模的整体影响相对较小。

随着集采的施行，根据米内网数据，一代 PPI 的市场规模从 2020 年的约 46.0 亿元下降至 2021 年的约 37.8 亿元，二代 PPI 的市场规模从 2020 年的约 89.2 亿元增长至 2021 年的约 91.6 亿元，二代药物凭借更好的临床效果和更低的药物相互作用，市场份额不断扩大。根据 2019 年发表于《中华消化杂志》的“质子泵抑制剂在酸相关性疾病中的应用新技巧”，在临床应用过程中，临床医生应综合考虑患者的病情、基础疾病、危险因素后制定个体化治疗策略。对

于易出现不良反应的患者，临床医师更要加以重视。因此，临床医生会更倾向于选择药物相互作用低，安全性高的药物。未来随着新型的二代 PPI 药物上市，医生会更倾向于使用药效更好，药物相互作用小，安全性更高的 PPI 药物，进一步带动未来整体药物的市场规模。

具体而言，对于仿制药数量较多的 PPI 品类而言，在其他中标的仿制药产品价格大幅下降、部分市场订单已经被集中采购中标企业锁定的情况下，未进入集采的原研药厂商销售额大幅下降。例如仿制药数量较多的奥美拉唑口服剂型于 2020 年 7 月纳入国家集采目录，其原研厂商的销售额从 2020 年的约 1.7 亿元下降至 2021 年的约 9,200 万元，同比降幅达到约 50%。

对于仿制药数量较少的 PPI 品类而言，未进入集采的原研药产品的销售额下降幅度相对较小，集采对该类原研药品的销售额造成的冲击有限。例如仿制药数量较少的艾司奥美拉唑口服剂型于 2021 年 2 月纳入集采目录其原研厂商的销售额从 2020 年的 10.4 亿元下降至 2021 年的约 8.0 亿元，同比降幅达到约 22%。

#### **5、安奈拉唑钠的市场份额是否将受到集采产品的较大挑战**

虽然安奈拉唑钠作为创新药短期内无仿制药上市及集采的风险，但其他纳入集采的药物价格降幅较大，客观上会对安奈拉唑钠的定价及市场份额产生不利影响。

目前国内上市的 PPI 抑制剂兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑均已纳入国家医保目录，兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑均已被纳入药品集采目录。对于没有仿制药的创新药物，其市场份额不会受到同类产品进入集采的较大挑战。艾普拉唑在 PPI 类药物进入集采的情况下，其口服制剂的销售额从 2020 年的约 7.4 亿元增长至 2021 年的约 11.4 亿元，同比增长约 53%。其销售额的增长的驱动因素主要有：（1）纳入医保：艾普拉唑在 2017 年纳入国家医保目录乙类；（2）新增适应症：艾普拉唑在 2017 年新增反流性食管炎适应症，2019 年完成反流性食管炎适应症增补进入国家医保目录；（3）创新药定价高：艾普拉唑作为独家品种，可以灵活定价，艾普拉唑为医保目录内价格最高的口服 PPI 类药物，且价格一直保持稳定。口



服艾普拉唑销售数量绝对值不大，就销售量来看，其占比不足口服 PPI 市场的 5%，但因为其单片价格高，所以销售金额较高；（4）充足的学术推广资源投入：争夺增量市场需要在宣传、学术会议等方面投入商业资源，与集采仿制药相比，艾普拉唑基于其定价水平有能力积极进行学术推广争夺增量市场。

创新药物因为没有仿制药的竞争，因此具有自主的灵活定价权，可根据药物经济学合理制定一个较高的价格，从而取得相对较高的收入，因此有能力投入更多的市场资源进行学术会议、市场宣传、上市后研究等，争夺更大的增量市场。因此在面临着其他同类 PPI 类药物进入集采的情况下，创新药的销售额仍可保持高速增长。

安奈拉唑钠作为一款创新药，将借鉴艾普拉唑钠的成功商业化经验：（1）积极推动产品纳入医保：目前已经启动药物经济学研究，为 2023 年下半年度国家医保谈判做好充足的准备；（2）扩展胃食管反流适应症：发行人已取得胃食管反流适应症的临床批件并已启动 II 期临床试验；（3）确定定价：根据初步测算结果，预计安奈拉唑钠纳入医保后的日治疗费用价格预计为 23.6 元/天（测算结果供参考），纳入医保后价格与艾普拉唑、雷贝拉唑原研药接近；（4）市场推广投入：发行人将大力进行学术推广，全面开展产品宣传，尤其是二三线城市的覆盖。

发行人充分考虑了其他二代 PPI 抑制剂原研药定价情况，通过药物经济学研究及药物定价模型测算，考虑了日后进入医保的降价空间，参考消化领域部分国产创新药医保谈判降价幅度，初步测算纳入医保后的日治疗费用预计为 23.6 元/天（测算结果供参考），纳入医保后价格与艾普拉唑、雷贝拉唑原研药接近。其他二代质子泵抑制剂原研药及仿制药平均中标价格情况如下：

二代质子泵抑制剂平均中标价格

二代PPI	日治疗费用	米内网平均中标价
艾普拉唑（原研）	26.98元	13.49元/片，5mg
雷贝拉唑（原研）	24.70元	12.35元/片，10mg
雷贝拉唑（仿制药）	4.20元	2.10元/片，10mg
艾司奥美拉唑（原研）	16.12元	8.06元/片，20mg
艾司奥美拉唑（仿制药）	7.54元	3.77元/片，20mg

注 1：以上价格为 2022 年米内网平均中标价格

数据来源：米内网，出于营销政策考虑，部分产品在京东药房等网络渠道价格偏低但总体接近

创新药的定价受到产品竞争优势、医保谈判/集采等政策、营销推广活动等因素的综合影响，原研创新药通常能维持较高定价。虽然安奈拉唑钠拟定的价格相对于仿制药较高，但是其日治疗费用绝对额低于30元，对于患者压力并不大，且在院内市场（占口服PPI市场份额80%以上）临床医生的推荐指引下，患者对PPI药物价格敏感性较低。

综上，借助于创新药的优势，借鉴艾普拉唑的成功商业化策略，预计安奈拉唑钠产品将实现较好的市场销售情况。预计其他 PPI 类品种进入集采对创新药安奈拉唑钠的市场份额的影响有限。

针对安奈拉唑钠的市场份额受到集采产品影响的风险，发行人已在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（一）核心在研产品 KBP-3571 安奈拉唑钠未来研发及商业化风险”之“1、KBP-3571 安奈拉唑钠同类竞品较多，部分竞品存在大量仿制药且被纳入集采，发行人产品竞争格局较为激烈”补充披露如下：

PPI 类药物所在的市场较为成熟，国内最早上市的口服 PPI 产品兰索拉唑早于 1994 年上市，最早上市的二代口服 PPI 产品雷贝拉唑也于 2000 年即上市，目前除安奈拉唑钠外已有 6 类已上市口服 PPI 类药物。PPI 类药物已存在大量的仿制药，其中一代药物仿制药较多，二代药物仿制药相对较少。已有 1 款二代药物和 2 款一代药物进入集采，纳入集采的药物价格降幅较大，口服 PPI 类抑制剂竞争环境相对激烈。

目前国内上市的 PPI 抑制剂兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑均已纳入国家医保目录，口服剂型泮托拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑均已被纳入药品集采目录。PPI 类药物中，仿制药药物数量最多的为奥美拉唑，截至 2023 年 7 月，获批上市的仿制药数量为 130 款，其次为兰索拉唑，仿制药数量为 52 款，再其次为泮托拉唑，仿制药数量为 35 款，均为一代 PPI 类药物。二代药物的仿制药数量相较于一代药物整体较少，雷贝拉唑有 22 款仿制药，艾司奥美拉唑有 22 款仿制药，艾普拉唑暂无仿制产品。虽然安奈拉唑钠作为创新药短期内无仿制药上市及集采的风险，但纳入集采的

药物价格降幅较大，较多 PPI 类药物的仿制药会对安奈拉唑钠的定价及市场份额产生不利影响。

#### **6、雷贝拉唑、艾普拉唑仿制药一致性评价和集采进程情况**

截至 2023 年 7 月，雷贝拉唑有江苏豪森药业集团有限公司、济川药业集团有限公司、成都迪康药业和安必生制药有限公司 4 家企业仿制药通过一致性评价，根据国家医保局信息，自第八批起国采的触发条件是为 5 家过评企业（包含原研药和通过一致性评价的仿制药企业），因此雷贝拉唑已具备纳入集采的条件。

截至 2023 年 7 月，口服艾普拉唑目前仅有原研产品上市，无仿制药产品上市，仅有石药集团中诺药业有限公司正在进行生物等效性试验，暂不会面临国家集采的问题。

#### **（四）PPI 类药物是否有发展成为 OTC 的趋势，客观分析同类竞品成为甲类 OTC 对该领域竞争格局及安奈拉唑钠的影响**

##### **1、PPI 类药物是否有发展成为 OTC 的趋势**

“双跨”药品指既作为处方药又作为非处方药的药品。根据《处方药转换为非处方药评价指导原则（试行）》，处方药转换为非处方药的基本原则与要求是申报药品应符合“应用安全、疗效确切、质量稳定、使用方便”的基本原则的同时，药品的各种属性均应体现“适于自我药疗”。申请标准包括：制剂或其成份应已在我国上市，并经过长期临床使用，同时应用比较广泛、有足够的使用人数；制剂及其成份的研究应充分，结果应明确，安全性良好；制剂及其成份具有法定质量标准，质量可控、稳定；用法用量、疗程明确，疗效确切；药品适应症应符合非处方药适应症范围，适于自我药疗；如涉及小儿、孕妇等特殊人群用药，应有明确的用药指示以及给药途径、剂型、剂量、规格、用药时间、贮存、包装、标签及说明书等特性均适于自我药疗需求。目前已上市的 PPI 类药物符合该指导原则。

进入 OTC 市场的产品其产品定价不受控费影响，销售渠道增加。鉴于大多处方药在临床推广阶段，已经积累了大量患者基础，转为 OTC 药物后消费者可自行购买，因此或可获得更大市场份额。因此，PPI 类药物生产企业具有申请

“双跨”转向 OTC 市场发展动力。但最终生产厂家是否申请药品列入“双跨”仍需根据公司实际情况以及竞争环境权衡利弊决定。

## 2、客观分析同类竞品成为甲类 OTC 对该领域竞争格局及安奈拉唑钠的影响

药品纳入甲类 OTC 或会对细分品类的厂家竞争格局产生影响，但抑酸类药物的品种之间的竞争格局不会因某一药品是否纳入甲类 OTC 而发生改变。

以第一代抑酸药物 H2 受体阻断剂为例，雷尼替丁（双跨品种）、西咪替丁（双跨品种）等受体阻断剂已纳入甲类 OTC 多年，但其销量仍不及未被纳入甲类 OTC 药品的罗沙替丁。罗沙替丁凭借良好的抑酸效果以及生产厂家优秀的销售能力，在临床上得到广泛应用，在各类 H2 受体阻断剂的销售额中占据领先优势。据米内网的数据显示，2021 年罗沙替丁在整个 H2 受体阻断剂市场的市占率约为 33.5%，超过了纳入甲类 OTC 药品的雷尼替丁（1.4%）和西咪替丁（4.5%）。

2020 年 4 月，NMPA 公告公示了奥美拉唑镁肠溶片（10mg）、奥美拉唑肠溶胶囊（10mg）被纳入甲类 OTC（双跨品种），而奥美拉唑口服剂型于 2020 年纳入集采，市场规模从 2019 年的 22.4 亿元下降至 2020 年的 21.2 亿元，随后又进一步下降至 2021 年的 16.9 亿元，市占率从 2019 年的约 15.9% 下降至 2021 年的 13.1%，奥美拉唑纳入甲类 OTC（双跨品种）相较于集采产生影响较小。预计奥美拉唑肠溶片（10mg）在 2022 年 8 月纳入甲类 OTC（双跨品种）也不会对 PPI 以及整个抑酸市场产生较大影响。

## 二、发行人的披露

### （一）更新披露安奈拉唑钠的临床价值与核心竞争力

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（1）KBP-3571”补充披露如下：

#### ④产品核心优势及特点

##### A. 非酶加多酶代谢，药效稳定，降低药物相互作用风险

既往 PPI 类药物主要依赖 CYP2C19 代谢，而 CYP2C19 基因多态性对药物相互作用有重要影响。受基因多态性影响较大的药物对不同基因表型患者的疗效或安全性可能存在不一致的情况，致使药物剂量难以控制。

安奈拉唑钠 49%通过非酶代谢，51%通过多酶代谢，对各 CYP 酶亚型有较弱抑制或无抑制作用，且对 CYP3A4 及 CYP1A2 均无明显诱导作用，通过基因多态性较高的 CYP2C19 酶代谢少。因此，安奈拉唑钠与其他 PPI 相比，药物相互作用可能性低。

若患者存在基础性疾病，例如需长期使用华法林（常用于防治血栓）、氯吡格雷（常用于防治心脑血管疾病）、地西洋（常用于治疗焦虑症）、伏立康唑（常用于治疗真菌感染）等十余种常见药物，则在选择 PPI 类药物时需要充分考虑同时服用药物的相互作用影响。安奈拉唑钠具有产生药物相互作用可能性低的优势，预计医患会优先选择该药物。

##### B. 肠肾双通道排泄，可降低特殊患者肾脏负担

大多数药物经肝脏代谢，经肾脏排泄，而老年人及肝、肾功能不全的患者药物代谢和排泄常受影响，容易积蓄中毒，发生不良反应。与其他主要依靠肾脏排泄的 PPI 药物不同，安奈拉唑钠由于咪唑环的存在，增加了肝脏代谢的比例，代谢产物进入胆汁后进入肠道随粪便排出，因此安奈拉唑钠的代谢产物通过肠肾双通道排泄。有助于降低特殊患者的肾脏负担，减少药物副作用。

##### C. 产品起效快

安奈拉唑钠结构中苯并咪唑环的 5, 6 位被四氢咪唑取代后，增加了苯并咪唑环的电子云密度，从而升高了酸解离常数，化合物的缚酸能力提高，起效速度更快。81.2%的受试者返酸症状可在用药首日改善，首次夜间腹痛消失的中位时间为 2 天，起效时间快，可短时间内缓解患者的症状，提高患者对产品的接受度和满意度，具有较高的临床价值。

#### D. 抑酸持久，可有效控制夜间症状

安奈拉唑钠通过深度结合特定位点（cys822）实现持久抑酸的效果，可有效控制夜间症状。若药物抑酸时间过短，则患者在夜间容易发生酸突破，而出现胃部灼烧无法睡眠等问题。此问题的出现会影响患者对一款药物有效性的直观感受。安奈拉唑钠可持续控制患者夜间的症状，提高了患者的用药依从性，具有广阔的临床价值。

#### （二）补充披露口服 PPI 药物的仿制药数量情况

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“（三）行业发展概况及未来发展趋势”之“3、消化系统疾病及治疗药物市场分析”补充披露如下：

#### 中国获批的质子泵抑制剂的药物基本信息，截至 2023 年 7 月

分类	第一代			第二代			
通用名	兰索拉唑	泮托拉唑	奥美拉唑	艾司奥美拉唑	雷贝拉唑	艾普拉唑	安奈拉唑钠
原研企业	武田药品	武田药品	阿斯利康	阿斯利康	卫材	丽珠集团	轩竹生物
仿制药企业	有	有	有	有	有	无	无
2022年原研药国内销售额	0.5亿元	1.3亿元	10.3亿元	12.2亿元	6.4亿元	31.5亿元	不适用
中国上市时间	1994年	1997年	2000年	2002年	2000年	2007年	2023年
医保情况	乙类（口服、注射）	乙类（口服、注射）	甲类（口服）、乙类（注射）	乙类（口服、注射）	乙类（口服）	乙类（口服、注射）	未进医保
是否进入基药目录	否	否	是	否	否	否	否
首次进入医保时间	2010年	2009年	2009年	2009年	2011年	2017年	不适用
医保支付适应症	主要用于胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、幽门螺杆菌感染、反流性食管炎及卓-艾氏综合征等	消化性溃疡、反流性食管炎、促胃泌素瘤、与抗生素（如阿莫西林、克拉霉素）合用，根除幽门螺杆菌治疗	用于胃溃疡、十二指肠溃疡，并可与抗生素（如阿莫西林、克拉霉素）合用治疗幽门螺杆菌相关的消化性溃疡、反流性食管炎、卓-艾氏综合征、静脉注射可用	胃食管反流性疾病（GERI）的愈合和症状治疗，防治复发的长期维持治疗、胃溃疡、十二指肠溃疡的治疗、与适当抗生素（如阿莫西	胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、胃食管反流病，促胃泌素瘤、用于治疗幽门螺杆菌胃	用于治疗十二指肠溃疡及反流性食管炎	不适用

分类	第一代			第二代			
			于消化性溃疡急性出血的治疗	林、克拉霉素)联合用药根除幽门螺杆菌,愈合Hp相关的胃溃疡、十二指肠溃疡及防止溃疡复发、急性上消化道出血	十二指肠溃疡、难治性胃食管反流病、卓-艾氏综合症		
是否进入集采	是	是	是	是	否	否	否
首次进入集采时间	2021年(注射)	2021年(口服、注射)	2020年(口服)、2022年(注射)	2021年(口服、注射)	不适用	不适用	不适用
仿制药厂家数量(口服)	44	31	111	15	13	0	0
仿制药批文数量(口服)	52	35	130	22	22	0	0

注：医保情况参考《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021年）》。

资料来源：公开信息整理，米内网，公司年报，国家医保局，NMPA，灼识咨询

### （三）补充披露 PPI 类药物集采相关分析

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“（三）行业发展概况及未来发展趋势”之“3、消化系统疾病及治疗药物市场分析”补充披露如下：

.....

截至 2022 年底，已有二款一代 PPI 口服抑制剂泮托拉唑和奥美拉唑，以及一款二代艾司奥美拉唑进入集采。预计集采会对 PPI 一代药物造成较大的负面影响，二代药物市场规模的整体影响较小。随着 2020 年起 PPI 口服抑制剂相继进入集采，根据灼识咨询数据，一代 PPI 的市场规模从 2020 年的约 46.0 亿元下降至 2021 年的约 37.8 亿元，二代 PPI 的市场规模从 2020 年的约 89.2 亿元增长至 2021 年的约 91.6 亿元。未来随着新型的二代 PPI 药物上市，医生会更倾向于使用药效更好，药物相互作用小，安全性更高的 PPI 药物，二代药物的市场份额将会不断扩大。

……

#### (四) 补充 PPI 类药物纳入甲类 OTC 相关内容

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“(三) 行业发展概况及未来发展趋势”之“3、消化系统疾病及治疗药物市场分析”补充披露如下：

……

创新药艾普拉唑肠溶片于 2017 年初被调入国家医保乙类。兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑均已被纳入药品集采目录。此外，奥美拉唑镁肠溶片自 2020 年起多种规格陆续被纳入甲类 OTC（双跨品种）。……

#### 2.2 关于吡罗西尼 XZP-3287

根据问询回复与申报材料：1) 基于临床前动物实验和少量脑转移入组患者临床数据，发行人认为 XZP-3287、XZP-3621 具有穿越血脑屏障的效果；2) XZP-3287 可以高选择性的抑制 CDK4，抑制 CDK6 的能力适中，并且也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效；3) CDK4/6 抑制剂目前没有单药适应症获批，中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南推荐的治疗方案为内分泌治疗联合 CDK4/6 抑制剂；并且根据阿贝西利的临床试验数据，联合治疗所延长的中位生存期以及达到的 ORR 均高于两个单药效果的简单加和；4) 2021 年中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌一、二线治疗中的市场规模合计约为 6.2 亿，市场规模总体较低；目前已有 3 款药物上市，其中 XZP-3287 主要对标和参考的竞品阿贝西利已进入医保、哌柏西利和达尔西利正在开展医保谈判，另有 7 款在研药物处于临床 III 期阶段。

请发行人充分说明并择要披露：(1) 行业内对“穿透血脑屏障”“高选择性 CDK4/6 抑制剂”的定义及判断标准，发行人认为在研产品具有相应特征的依据是否充分、客观；穿越血脑屏障、高选择性对相应药物及其适用领域的重要性，已上市及在研竞品是否具备同等功效；(2) 结合作用机制及临床疗效数据，说明 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗中是否仅起到辅助治疗、延缓耐药的作用，国内尚未有单药适应症获批的原因；在单药治疗效果远



不如联合治疗的情况下，发行人进行单药适应症临床试验的原因与考虑，单药治疗是否具备临床价值及获批可行性；（3）吡罗西尼最新临床进展及实验数据情况，总结概括吡罗西尼相较目前已上市及 III 期在研 CDK4/6 抑制剂的竞争优势，重点说明吡罗西尼与阿贝西利的优劣势比较情况；（4）目前 CDK4/6 抑制剂市场规模较低、未来将大幅增长的原因及合理性，近年来已上市三款 CDK4/6 抑制剂在国内的销售对比情况，发行人预计吡罗西尼的获批时间、商业化进度排名和市场空间情况。

回复：

#### 一、发行人的说明

（一）行业内对“穿透血脑屏障”“高选择性 CDK4/6 抑制剂”的定义及判断标准，发行人认为在研产品具有相应特征的依据是否充分、客观；穿越血脑屏障、高选择性对相应药物及其适用领域的重要性，已上市及在研竞品是否具备同等功效

#### 1、行业内对“穿透血脑屏障”“高选择性 CDK4/6 抑制剂”的定义及判断标准

##### （1）关于“穿透血脑屏障”

血脑屏障是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障，这些屏障能够阻止某些物质由血液进入脑组织。穿透血脑屏障指的是药物可从脑毛细血管进入脑组织。

药物分子由于理化性质和分子量的不同，自脑毛细血管进入脑组织的能力差异较大，有些药物可以很快通过，有些穿透速度较慢，有些则完全不能通过。通常可在脑内检测到某一物质则认为其可穿透血脑屏障。穿透血脑屏障的目的是要看到疗效，由于药物在脑内起效受到剂量、富集程度、活性等多方面复杂的影响，因此行业内并无统一量化标准判断某一药物穿透血脑屏障并具有相应效果。

在实践中，药物是否可以穿越血脑屏障可通过临床前的试验，例如取实验动物的脑组织检查是否含有药物直接证明；另外可通过临床前的动物实验和人体临床试验验证该药物在脑内是否起效。

## (2) 关于“高选择性 CDK4/6 抑制剂”

高选择性通常指的是能够对于某一靶点特异性的抑制，对于非靶向的蛋白不会产生抑制作用。在 CDK4/6 抑制剂对 CDK4 和 CDK6 均具有选择性的情况想，若对于 CDK4 的选择抑制性较高，对于 CDK6 的选择抑制性较低，则描述为（CDK4）“高选择性 CDK4/6 抑制剂”。高选择性 CDK4/6 抑制剂为对一药品性质的描述，非专有名词，因此无明确定义和标准。

在实践中，通常可通过体外实验检测药物对于靶点的抑制作用进行选择性的分析；另外也可通过临床试验验证该药物是否具备该“高选择性”带来的临床获益。

## 2、发行人认为在研产品具有相应特征的依据是否充分、客观

### (1) 关于“穿透血脑屏障”

由于“穿透血脑屏障”无统一判断标准，一般使用临床前的体外模型试验和在临床试验中纳入脑转移乳腺癌患者来证明其药物穿透血脑屏障的能力。因此通过比较同类药物阿贝西利在临床前实验及临床试验中展现的穿透血脑屏障的能力，来判断发行人产品的穿透血脑屏障能力。根据 2015 年 5 月发表在《Drug Metab Dispos》的“Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft”，阿贝西利通过临床前的体外模型试验，得出具有穿越血脑屏障的能力的结论。之后开展了一项临床 II 期试验，入组的 7 名 HR+/HER2-脑转移乳腺癌患者的 2 例疾病稳定（SD），其中 1 例 SD 时间超过 6 个月，无部分缓解（PR）。

治疗胶质母细胞瘤的主要障碍为血脑屏障阻止了有效的药物通过，限制了治疗方案。根据 2021 年 9 月发表在《Clinical Pharmacology and Therapeutics》的“Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Central Nervous System Pharmacokinetics of CDK4/6 Inhibitors to Guide Selection of Drug and Dosing Regimen for Brain Cancer Treatment”，研究使用体外模拟胶质母细胞瘤患者的模型对比了三类已上市 CDK4/6 抑制剂穿透血脑屏障的能力。因此，药物在体外胶质母细胞瘤模型的抑制作用可以验证药物可以在一定程度上可以穿透血脑

屏障。发行人进行的临床前药效实验比较了吡罗西尼与阿贝西利在人源胶质母细胞瘤原位异种移植脑肿瘤模型中的肿瘤抑制作用，观察到吡罗西尼表现出明显的抗肿瘤活性；与溶剂对照组相比，能显著延长动物的存活时间，且动物耐受良好；与阿贝西利组相比，动物存活时间更长。具体实验数据如下：

试验组	给药后第 21 天相对 BLI <sup>1</sup> 值 (%)	TGI <sup>2</sup> (%)	中位生存期 (天)
溶剂对照	858 ± 228	-	41
吡罗西尼	179 ± 27	79.1	51
阿贝西利	139 ± 26	83.8	45

注 1: BLI (Bioluminescence Imaging) 生物发光成像，通过报告基因反应模型行为

注 2: TGI (Target Group Index) 指数，是体现目标群体在特殊研究范畴内的强大或劣势的指数

吡罗西尼 I 期单药治疗扩展研究有 4 名为脑转移受试者，分析四位脑转移患者使用吡罗西尼后的情况，均表现为颅内病灶病情稳定 (SD)；其中 3 例高剂量组 (560mg QD, 360mg BID, 480mg BID) 受试者疾病稳定 (SD) 达 6 个月以上或部分缓解 (PR)。

项目	入组人数	疾病稳定 (SD)	6 个月以上疾病稳定 (SD)	部分缓解 (PR)
吡罗西尼	4	4	3	3
阿贝西利	7	2	1	0

注：阿贝西利数据为临床 II 期数据，上述数据非头对头临床试验，数据结果仅供参考

发行人该试验非专门为研究乳腺癌脑转移患者所设计，且脑转移患者较难入组，因此临床案例数较少。但是通过临床前及临床数据已可以证明吡罗西尼具备穿越血脑屏障的能力以及对脑转移乳腺癌患者的治疗有效，且初步数据证明相关性能优于阿贝西利。

## (2) 关于“高选择性 CDK4/6 抑制剂”

高选择性 CDK4/6 抑制剂通常指对 CDK4 或/和 CDK6 的具有靶向选择性的抑制作用，不会抑制非靶点，或者对于非靶点抑制作用较弱。由于“高选择性 CDK4/6 抑制剂”为性能描述，无统一判断标准。一般使用临床前抑制活性实验以及该靶向选择能力在临床试验中对应的临床表现来判断。因此通过比较同类药物的在临床前实验及临床试验中展现的靶向选择能力，来判断发行人产品的靶向选择能力。

根据发表于《Drug Design, Development and Therapy》的研究文献“Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer”，阿贝西利的针对 CDK4 的  $IC_{50}$  ( $IC_{50}$  数值越低，表示抑制作用越强) 数值为 2，针对 CDK6 的  $IC_{50}$  数值为 10，CDK6/CDK4 的比值约为 5；哌柏西利针对 CDK4 的  $IC_{50}$  数值为 11，针对 CDK6 的  $IC_{50}$  数值为 16，CDK6/CDK4 的比值约为 1.6，通过上述试验数据，该文献得出结论，阿贝西利对于 CDK4 具有较高的选择性抑制作用。

根据发行人自己进行的吡罗西尼酶学研究数据，吡罗西尼对 CDK4 的半抑制浓度  $IC_{50}$  数值为 2.7nM，对于 CDK6 的半抑制浓度  $IC_{50}$  数值为 16nM，CDK6/CDK4 的比值约为 5.9。阿贝西利的 CDK6/CDK4 的半抑制浓度  $IC_{50}$  比值约为 4.4（此数据为发行人自主进行实验获得的头对头数据，由于实验操作等影响，与前述文献报道存在差异，但不影响定性分析）。吡罗西尼对两靶点的抑制差异倍数高于阿贝西利，而通常认为阿贝西利对于 CDK4 具有高选择性靶向作用，因此可以判断发行人的吡罗西尼也具有 CDK4 高选择性。

根据 2018 年发表于《Therapeutic Advances in Medical Oncology》上的“Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer”，阿贝西利由于具有更高的 CDK4 选择性，与哌柏西利相比，阿贝西利 3 级以上中性粒细胞减少发生率降低接近 40%。

对比吡罗西尼、阿贝西利、哌柏西利以及瑞波西利在联合氟维司群治疗时 3 级以上中性粒细胞计数降低比例，吡罗西尼临床 I/II 期试验初步统计显示 3 级以上中性粒细胞计数降低比例为 31.6%，阿贝西利为 26.5%（临床 III 期数据），两者远低于哌柏西利的 64.6% 以及瑞波西利的 53.4%（临床 III 期数据）。

CDK4/6 抑制剂对于 CDK4 以及 CDK6 分别的靶向选择抑制程度影响了中性粒细胞计数降低的副作用。发行人的产品在临床前的抑制活性实验以及临床试验安全性数据方面表现一致，且与被认为具有更高的 CDK4 选择性的阿贝西利表现类似，均表现出较好的 CDK4 的高选择性及减弱的 CDK6 选择性抑制，从而中性粒细胞计数降低副作用较低。因此可以判断发行人的吡罗西尼也具有 CDK4 高选择性。

### 3、穿越血脑屏障、高选择性对相应药物及其适用领域的重要性

#### (1) 关于“穿透血脑屏障”

穿透血脑屏障的能力对于潜在治疗乳腺癌脑转移是非常重要的。根据 2021 年发表的“乳腺癌脑转移系统治疗的研究进展”，乳腺癌易发生脑转移，10%-20%的晚期乳腺癌患者会发生脑转移。另外，近年来随着乳腺癌系统治疗的快速发展，乳腺癌患者的生存期得以延长，乳腺癌脑转移的发生率随之增加。乳腺癌患者脑转移后疾病发展迅速，又因血-脑脊液屏障的存在，目前的大部分药物较难抵达脑部病灶，以致于疗效不佳，导致乳腺癌脑转移患者的预后较差。根据 2022 年发表于《临床肿瘤学杂志》的“乳腺癌脑转移的特点及治疗研究进展”，目前脑局部治疗仍是脑转移瘤的主要治疗策略，血脑屏障的存在阻碍了全身治疗药物的应用，穿越血脑屏障的能力影响着药物能否抵达脑部病灶，进而影响药物针对乳腺癌脑转移患者的疗效，因此穿越血脑屏障的能力在乳腺癌脑转移患者的治疗中非常重要。新型的靶向药物通过增强渗透性、提高药物在脑转移灶的浓度等方式从而提高疗效，可能为乳腺癌脑转移患者的治疗带来新的治疗选择。

此外，穿透血脑屏障的能力可能具有防治肿瘤患者脑转移的发生。根据 2019 年发表于《Current Opinion in Oncology》上的“Strategies to prevent brain metastasis”，通过对比已上市 EGFR 抑制剂和 ALK 抑制剂的临床试验结果，研究表明穿越血脑屏障能力较好的药物可能具有预防脑转移的潜在作用，为患者带来临床获益。

#### (2) 关于“高选择性 CDK4/6 抑制剂”

对于 CDK4 的抑制程度增强及对于 CDK6 的选择性抑制程度减弱将影响药物的副作用。根据 2021 年发表的“Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer”，CDK4/6 抑制剂针对 CDK4 和 CDK6 的相对效力很可能是造成不同剂量限制毒性的原因。根据 2018 年发表于《Therapeutic Advances in Medical Oncology》上的“Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer”，CDK4/6 抑制剂相关的主要毒性是中性粒细胞减少和白细胞减

少，但是由于阿贝西利具有更高的 CDK4 选择性，与哌柏西利相比，阿贝西利中性粒细胞减少发生率（所有等级）降低了 50%。根据 2021 年发表于《Expert Review of Anticancer Therapy》上的“The evolution of cyclin dependent kinase inhibitors in the treatment of cancer”，CDK 中 CDK6 特别参与血液中前体细胞的分化，因此 CDK6 的抑制会导致轻度贫血、影响造血功能等，因此对于 CDK4 的抑制程度增强及对于 CDK6 的选择性抑制程度降低会降低中性粒细胞减少的副作用发生的风险。

中性粒细胞减少症是因外周血中性粒细胞减少而出现的综合征，可由药物、重症感染、骨髓浸润等因素导致，是 CDK4/6 抑制剂常见的且较为严重的副作用，如果出现 3 级中性粒细胞减少伴发热或者 4 级中性粒细胞减少，需要立刻停药。因此对于适当降低 CDK6 的抑制程度，将会显著降低中性粒细胞减少的发生，从而提高患者的使用安全性、生活质量、使用依从性等，为患者带来临床获益。

根据《CSCO 乳腺癌诊疗指南 2022》，一款肿瘤药物的推荐等级及推荐顺序受疗效（包括有效性和安全性）、可及性、是否进入医保等因素的影响。因此 CDK4/6 的药物研发的方向主要也是向有效性和安全性方面研发。

在有效性方面，首先是需要不断研发及优化，以提高患者的客观缓解率、无进展生存期以及持续响应时间等；在保证前述最基础的有效性的同时，需要提高对不同类型的患者的有效性，其中包括药物分子可穿越血脑屏障以实现对于脑转移患者有效以及降低脑转移的发生，对于一些治疗方法如化疗、内分泌治疗不耐受的患者也起到较优的治疗效果等。此外，尽管 HR+、HER2-晚期乳腺癌患者在一线治疗中对 CDK4/6 抑制剂反应良好，但在随后的治疗线数中，应答期明显较短，患者都会对 CDK4/6 抑制剂产生耐药性，有效解决对 CDK4/6 抑制剂原发或继发耐药也是重要的研究方向之一。

在安全性方面，目前该药物最主要的严重副作用即为血液毒性和腹泻，因此解决此两项副作用的发生即为重要的安全性研发方向。由于 CDK6 的抑制与血液毒性密切相关，且相关机制研究较为成熟，因此平衡对 CDK6 的抑制作用则为药企的重要研发方向，希望以此解决对于患者的血液毒性副作用。

#### 4、已上市及在研竞品是否具备同等功效

##### (1) 关于“穿透血脑屏障”

根据 2020 年发表于《Clinical Pharmacology & Therapeutics》的“Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Central Nervous System Pharmacokinetics of CDK4/6 Inhibitors to Guide Selection of Drug and Dosing Regimen for Brain Cancer Treatment”，三款彼时已上市药物的药代动力学模型展现的穿越血脑屏障的能力对比数据如下，可判断阿贝西利穿越血脑屏障的能力显著优于哌柏西利和瑞波西利。

药物名称	脑 $K_{p,uu}^1$	脑 $AUC_{24h}^2$ , $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$
哌柏西利	0.12	0.096
瑞波西利	0.14	0.624
阿贝西利	1.04	1.746

注 1: 脑  $K_{p,uu}$  是衡量药物脑渗透能力的指标，定义为稳态下未结合脑与未结合血浆的  $AUC_{24h}$  的比例

注 2:  $AUC_{24h}$  是衡量药物浓度的指标，定义为稳态 24 小时浓度时间曲线下的面积。 $AUC_{24h}$  值越大，药物浓度越大

信息来源: Clinical Pharmacology & Therapeutics, 灼识咨询

由于阿贝西利具有穿越血脑屏障的能力，因此该产品开展了一项脑转移患者临床 II 期试验，临床数据显示，该药物对于脑转移患者有效。由于未上市在研药物相关公开信息披露较少，暂未对比在研产品的穿越血脑屏障的能力。

综上，已上市药物中阿贝西利具有穿越血脑屏障的能力，且对脑转移患者治疗有效。

##### (2) 关于“高选择性 CDK4/6 抑制剂”

根据 2022 年发表于《Science》的“CDK4 and CDK6 kinases: from basic science to cancer therapy”，该文献对比了全球范围内的已上市药物哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利和达尔西利，以及在研药物嘉和生物的 GB491、复创医药的 FCN-437c 和必贝特的 BEBT-209，通过各药物对于不同的细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物的抑制作用分析，观察到除达尔西利外，其他药物对于 CDK4 的选择抑制性均高于 CDK6 的抑制作用。

虽然除达尔西利外，其他药物对于 CDK4 的选择抑制性均高于 CDK6 的抑制作用，但是能显示出抑制差异较大（差异达到 4 倍以上），已上市药物中仅阿

贝西利，在研药物中仅 BEBT-209、与 FCN-437c（未获取其他在研药物此类数据，通常无相关信息是因为药物未显示出该特点，因此未做定向研究并进行发表）。其中必贝特的 BEBT-209 虽然对于 CDK4 的抑制程度相较于 CDK6 程度最高，但是其 CDK4 和 CDK6 的绝对抑制程度较低，抑制活性较弱。因此并不是大多数药物具备此特点。

药物研发的方向均为保证有效性的同时降低副作用，寻找两者之间的最优平衡。而血液毒性是抑制 CDK6 带来的重大副作用，因此选择性的高抑制 CDK4，适当的抑制 CDK6 是 CDK4/6 抑制剂的核心研发方向。

综上，已上市药物及可获得相关公开数据的在研药物中，BEBT-209、阿贝西利及 FCN-437c 对于 CDK4 高选择性的程度更高。

**（二）结合作用机制及临床疗效数据，说明 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗中是否仅起到辅助治疗、延缓耐药的作用，国内尚未有单药适应症获批的原因；在单药治疗效果远不如联合治疗的情况下，发行人进行单药适应症临床试验的原因与考虑，单药治疗是否具备临床价值及获批可行性**

**1、结合作用机制及临床疗效数据，说明 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗中是否仅起到辅助治疗、延缓耐药的作用**

CDK4/6 抑制剂通过抑制 CDK4/6 从而阻断肿瘤细胞增殖，在作用机制上，它与内分泌治疗具有协同作用，共同阻断雌激素受体（ER）通路的上游和下游组件，抑制肿瘤细胞增殖；在临床疗效上，CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可以显著提高内分泌治疗耐药患者的无进展生存期。因此，CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗中并非仅起到辅助治疗、延缓耐药的作用，联合使用 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗是解决内分泌治疗耐药乳腺癌患者的重要策略。

**（1）作用机制具有协同作用**

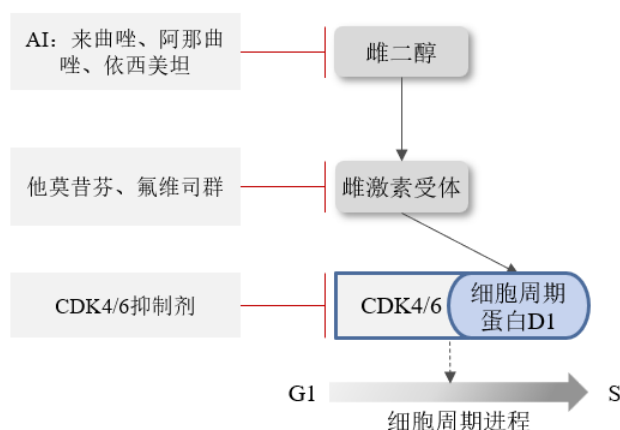
CDK4/6 抑制剂高效精准地抑制乳腺癌细胞中 CDK4 和 CDK6 激酶的活性，阻断 Rb 蛋白磷酸化，阻滞细胞周期从 G<sub>1</sub> 期到 S 期的进程，从而抑制肿瘤细胞增殖。

由于雌激素具有促进有丝分裂的作用，会导致细胞周期蛋白 D1 和 CDK4/6



活性增加，从而导致激素受体阳性乳腺癌过度增殖。在细胞周期进程中，CDK4/6 抑制剂靶向的细胞周期蛋白 D-CDK4/6 通路，是内分泌治疗针对的雌二醇或雌激素受体的下游通路，因此 CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗之间存在协同增效的作用，下图展示了乳腺癌治疗中 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗的上下游关系。

CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗的作用机制关系



信息来源：Therapeutic Advances in Medical Oncology，灼识咨询

## (2) 联合用药疗效显著

传统化疗和内分泌治疗的高耐药率和复发率使得 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者生存预后改善达到瓶颈。内分泌治疗虽然为 HR+/HER2-晚期乳腺癌的重要治疗手段，但是获得性内分泌治疗耐药会导致肿瘤复发和转移，因此，解决内分泌治疗耐药是提高患者预后的关键。

2015 年首个 CDK4/6 抑制剂哌柏西利获得 FDA 批准，改变了 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的临床治疗模式，患者生存预后也随之获得突破性改善。临床研究显示，哌柏西利联合内分泌治疗可以显著提高内分泌治疗耐药患者的无进展生存期，同时显示了联合使用 CDK4/6 抑制剂和内分泌治疗是解决内分泌治疗耐药乳腺癌患者的重要策略。

以阿贝西利举例，阿贝西利单药治疗时中位 PFS 为 5.9 个月，ORR 为 17%；氟维司群单药治疗的中位 PFS 为 9.3 个月，ORR 为 21%；而阿贝西利联合氟维司群中位 PFS 为 16.4，ORR 为 48%，两药物联合治疗所延长的中位生存期以及达到的 ORR 均高于两个单药的效果的简单加和，产生了“1+1>2”的治疗效果，具有显著的协同效应，两药物联合治疗为患者带来了更高的临床获益。

### (3) 联合疗法是抗肿瘤治疗的新趋势

由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗是提高疗效和克服耐药的重要手段。合理的联合治疗可以为肿瘤患者带来更好的治疗选择，通常可以显著提高疗效，且不增加不良反应的发生，使患者得到更高的临床获益。

## 2、国内尚未有单药适应症获批的原因

国内尚无 CDK4/6 抑制剂单药适应症获批上市主要原因是单药治疗药效有限。除阿贝西利以外，其他已上市 CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期乳腺癌的反应率低，因此不适合开展单药治疗的注册临床研究。

例如辉瑞针对哌柏西利也进行了单药治疗的探索，为一项 II 期临床试验 TREnd (NCT02549430)，但该试验结果表明，在多线治疗的患者中，哌柏西利单药治疗的临床获益有限，因此未进行持续研究。

## 3、在单药治疗效果远不如联合治疗的情况下，发行人进行单药适应症临床试验的原因与考虑

发行人在进行单药剂量爬坡和扩展研究时，观察到吡罗西尼单药治疗晚期乳腺癌的客观缓解率（ORR）超过了单药化疗以及阿贝西利的单药数据，看到了良好的药效和单药治疗的潜力。因此计划通过单药适应症申请有条件批准加速产品上市。

吡罗西尼的单臂试验研究方案于 2020 年 5 月定稿，当时仅一款进口药物哌柏西利于国内上市，CDK4/6 抑制剂药物的使用尚未普及，发行人主要参考阿贝西利的 MONARCH 1 研究进行试验设计，考虑到 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者末线治疗无有效治疗方案而开展此临床试验。

同时，该单臂试验所获得的试验数据有助于探索该药物的有效性和安全性，为 CDK4/6 联合用药治疗奠定了临床数据基础。

基于当时疾病治疗方案、研发竞争环境以及吡罗西尼单药治疗有效性优异等考虑因素，发行人决定继续开展吡罗西尼单药适应症的研究。

#### 4、单药治疗是否具备临床价值及获批可行性

##### (1) 临床价值

多线全身治疗（化疗和内分泌治疗）后的患者通常没有可选择的有效治疗方法。既往内分泌治疗（AI 类药物，氟维司群）失败的患者，在与 CDK4/6 抑制剂联合治疗时，一般不推荐与已证实耐药的内分泌治疗联用。吡罗西尼单药治疗可适用于经过多线化疗、多线内分泌治疗的晚期乳腺癌患者，临床 I/II 期研究显示，吡罗西尼的药物反应持续时间长，并且耐受性良好。此外，吡罗西尼单药治疗还适用于体力状况较差，不能耐受化疗，不能耐受内分泌药物治疗、不能接受静脉药物治疗的晚期乳腺癌患者。在 CDK4/6 抑制剂可及性不高，既往以单药内分泌治疗为主要治疗手段，不能耐受传统治疗方案时，吡罗西尼具有临床应用价值。

##### (2) 获批可行性

阿贝西利是目前唯一获批针对 HR+/HER2-晚期乳腺癌单药适应症的 CDK4/6 抑制剂。单药治疗主要适用于多线治疗患者，含内分泌治疗进展、化疗不耐受等患者，CDK4/6 抑制剂单药疗法为上述患者提供了一种新的治疗选择。

XZP-3287I 期和 II 期吡罗西尼单药治疗的有效性数据，显示了吡罗西尼对 HR+/HER2-晚期乳腺癌的治疗作用。吡罗西尼在客观缓解率（ORR）和反应持续时间（DoR）方面具有优势，具体临床数据如下（IRC 评估结果）：

项目	吡罗西尼 (N=131) n (%)	阿贝西利 (N=132) n (%)
完全缓解 (CR)	0	0
部分缓解 (PR)	38 (29.0)	23 (17.4)
疾病稳定 (SD)	<b>58 (44.3)</b>	53 (40.2)
疾病进展 (PD)	<b>16 (12.2)</b>	33 (25.0)
未评估 (NE)	<b>19 (14.5)</b>	11 (8.3)
客观缓解率 (ORR)	29.0%	17.4%
疾病控制率 (DCR)	<b>73.3%</b>	66.7%
临床受益率 (CBR)	42.0%	37.9%
反应持续时间 (DoR)	14.78 个月	7.4 个月

项目	吡罗西尼 (N=131) n (%)	阿贝西利 (N=132) n (%)
<b>生存评估</b>		
中位 PFS	11.01	5.9
6 个月 PFS 率 (%)	65.4	/
12 个月 PFS 率 (%)	48.3	/
18 个月 PFS 率 (%)	30.6	/
中位 OS	24.28	22.3
12 个月 OS 率 (%)	81.8	/
18 个月 OS 率 (%)	70.6	/
21 个月 OS 率 (%)	62.9	/

注1：吡罗西尼数据来源于临床I/II期试验初步统计信息，数据截止日期为**2022年11月30日**截至目前，该临床试验处于持续随访过程中，临床试验数据需进一步清理确认

注2：阿贝西利数据来源于II期临床试验MONARCH 1

注3：两试验数据非头对头临床试验，数据仅供参考

根据 CDE 于 2022 年 6 月发布的《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则（征求意见稿）》，“在单臂试验中，有效性通常以 ORR 进行评价……对于疗效是否十分突出，不仅仅要评估缓解率，还应该提供持续缓解时间（duration of response, DOR）、无进展生存时间（progress free survival, PFS）等可能与生存获益相关的数据”，因此 ORR 和 DOR 是单臂临床试验有效性评价的重要指标。在安全性上，“试验药物早期临床数据应提示其安全性风险可预期、可接受和可控制。早期安全性数据需要能基本表征试验药物的安全性特性”，吡罗西尼不存在“早期研究中发生高死亡率”、“因不良事件导致药物停药、剂量调整或中断的发生率较高，或者药物引起的迟发性不良事件影响患者长期用药的耐受性”、“严重不良事件或者 3-4 级不良事件的发生率明显高于预期或疾病本身/相似治疗人群的发生率。”等影响安全性风险可控的情形。

综上，鉴于发行人的吡罗西尼单药对比阿贝西利在单药治疗有效性更佳，具有临床优势，因此单药治疗获批上市具有一定可能性。发行人已完成临床试验入组，已取得初步临床试验数据，仍在持续进行随访工作。基于吡罗西尼产品单药 Pre-NDA 的沟通交流，CDE 于 2023 年 9 月进行了反馈，建议发行人针对拟定适应症人群即“单药用于既往转移性阶段接受过二种及以上内分泌治疗和一种化疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2

(Her2) 阴性的局部晚期或转移性成年乳腺癌患者”进行荟萃分析，同意本品视为新增适应症递交 NDA 申请。发行人已提交吡罗西尼单药 NDA 申请。CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，该产品单药适应症在 NDA 审评阶段是否需要补充资料以及最终是否能够获得批准，将基于具体的技术审评。

(三) 吡罗西尼最新临床进展及实验数据情况，总结概括吡罗西尼相较于目前已上市及 III 期在研 CDK4/6 抑制剂的竞争优势，重点说明吡罗西尼与阿贝西利的优劣势比较情况

### 1、吡罗西尼最新临床进展及实验数据情况

#### (1) HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合氟维司群）III 期临床试验最新进展

目标入组人数	300
已入组人数	305
第一例受试者入组日期	2021-12-08
入组完成日期	2022-10-24
临床数据情况	<p>IDMC（独立数据监查委员会）对 70%（约 125 例）PFS 事件数进行期中分析结果，结论为“达到期中分析预设的界值，与对照组相比，具有显著的统计学差异和临床意义(吡罗西尼联合氟维司群注射液可显著延长无进展生存期)。建议申办方提前递交上市申请”。</p> <p>期中分析的主要结果如下：基于全分析集（FAS），研究者评估的试验组中位 PFS 为 12.94 个月，对照组中位 PFS 为 7.29 个月，基于分层 Log-rank 检验计算的组间差异的双侧检验 P 值为 0.0012，单侧检验 P 值为 0.0006，小于方案期中分析预设的名义一类错误单侧 0.0082，主要终点在期中分析时有显著的统计学差异，分层 Cox 比例风险模型计算的 HR 为 0.561（95%CI: 0.393~0.799）。试验组较对照组中位 PFS 延长 5.65 个月，具有临床意义和统计学显著差异。盲态独立影像评估（BICR）试验组中位 PFS 尚未达到，对照组中位 PFS 为 7.46 个月。分层 Cox 比例风险模型计算的 HR 为 0.461。</p> <p>研究仍在进行中，截至 2023 年 8 月 16 日，仍有 132 例受试者在组治疗中，已发生事件数为 154 个，预期最终分析时（175 事件数）试验组中位 PFS 可能进一步延长。</p>

#### (2) HR+/HER2-晚期乳腺癌（联合 AI 类药物）III 期临床试验最新进展

目标入组人数	372
已入组人数 (截至 2023 年 9 月 5 日)	372
第一例受试者入组日期	2022-3-18
入组完成日期	已完成
临床数据情况	暂无

### (3) HR+/HER2-晚期乳腺癌（单药）I/II 期最新进展

吡罗西尼的临床 I/II 期临床试验已完成入组，目前进行受试者随访。

最新数据截至 2023 年 5 月 19 日，参见本问询函回复“2.2 关于吡罗西尼 XZP-3287”之“一、发行人的说明”之“（三）吡罗西尼最新临床进展及实验数据情况，总结概括吡罗西尼相较目前已上市及 III 期在研 CDK4/6 抑制剂的竞争优势，重点说明吡罗西尼与阿贝西利的优劣势比较情况”之“2、总结概括吡罗西尼相较目前已上市及 III 期在研 CDK4/6 抑制剂的竞争优势”

## 2、总结概括吡罗西尼相较目前已上市及 III 期在研 CDK4/6 抑制剂的竞争优势

### (1) 吡罗西尼有效性优异

根据现有的临床试验数据，吡罗西尼的有效性优异。针对 CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，吡罗西尼及已上市的 CDK4/6 抑制剂有效性均较好，客观缓解率均可达 50% 及以上。其中表现最好的为阿贝西利，根据其临床 III 期的实验数据，客观缓解率 61%；吡罗西尼的临床 I/II 期显示的客观缓解率为 57.1%，由于临床 I/II 与临床 III 期在试验目的及设计方面存在差异，临床 I/II 期主要研究安全性和剂量，通常入组的范围较 III 期试验更广，因此有效性可能偏低。根据目前可获得的临床数据分析，吡罗西尼在针对 CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中治疗有效性与其他产品类似。

针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗，吡罗西尼在临床 I/II 期试验中取得的初步客观缓解率为 46.3%，与阿贝西利的 48%（临床 III 期数据）接近，略高于瑞波西利的 41%（临床 III 期数据），远高于哌柏西利的 25%（临床 III 期数据）、达尔西利的 27%（临床 III 期数据）。根据目前可获得的临床数据分析，吡罗西尼

在针对CDK4/6抑制剂联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中表现出较为优异的治疗有效性。

产品名称	中位 PFS (月)	客观缓解率 (ORR) (%)	疾病控制率 (DCR) (%)	临床受益率 (CBR) (%)
<b>联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>				
哌柏西利	24.8	55	/	84.3
阿贝西利	28.2	61	89.5	79
瑞波西利	25.3	55	89.5	80.2
<b>吡罗西尼</b>	<b>18 个月 PFS 率 75.8%</b>	<b>57.1</b>	<b>91.4</b>	<b>71.4</b>
<b>联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>				
哌柏西利	9.5	25	78	64
阿贝西利	16.4	48	82.4	73.3
达尔西利	15.7	27	88.8	61
瑞波西利	20.5	41	83.4	69.4
<b>吡罗西尼</b>	<b>20.1</b>	<b>46.3</b>	<b>89.6</b>	<b>71.6</b>

注 1: 哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利临床试验数据来源于 DailyMed, 为临床 III 期试验数据

注 2: 达尔西利临床试验数据来源于产品的说明书, 为临床 III 期试验数据

注 3: 吡罗西尼数据截至日期为 2023 年 5 月 19 日, 数据来源为 I/II 期临床试验的阶段分析结果

注 4: 上述不同临床试验非头对头临床试验, 试验结果不完全可比

信息来源: FDA, National Institute of Health, 柳叶刀, 新英格兰医学杂志, 公司官网, 灼识咨询

在单药使用方面, 仅吡罗西尼在中国进行了单药的临床试验研究, 吡罗西尼单药的I/II期试验观察到的结果显示单药治疗客观缓解率可达29%, 相较于阿贝西利的17.4% (临床II期数据) 具有显著优势。因此吡罗西尼对既往多线内分泌治疗和化疗后进展的晚期HR+/HER2-乳腺癌单药治疗表现出与FDA唯一单药上市的阿贝西利更为优异的有效性。

## (2) 吡罗西尼骨髓抑制轻, 安全性优异

吡罗西尼为发行人设计的创新结构的CDK4/6抑制剂, 对于CDK4的选择性抑制活性强, 对于CDK6的抑制活性相较于CDK4低, 既可以起到对CDK6的抑制作用, 也由于强度略弱以减少相应的副作用。根据酶活抑制实验数据, 可显示吡罗西尼CDK6/CDK4的比值约为5.9, 阿贝西利CDK6/CDK4的比值约为4.4, 哌柏西利CDK6/CDK4的比值约为1.2, 吡罗西尼对CDK4具有高选择性的抑制作

用。此外，吡罗西尼的独特结构对CDK2也有一定的酶活抑制，因而也能通过抑制CDK2发挥部分药效。

CDK6靶点抑制与副作用中性粒细胞密切相关，吡罗西尼凭借结构优势适中的抑制CDK6，使得药物的血液学毒性较弱。中性粒细胞减少症是CDK4/6抑制剂常见的且较为严重的副作用，如果出现3级中性粒细胞减少伴发热或者4级中性粒细胞减少，需要立刻停药。在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中，与国内已上市药物进行比较，吡罗西尼和阿贝西利中性粒细胞减少症发生率均较低，分别为31.6%和26.5%，远低于哌柏西利、达尔西利和瑞波西利的64.6%、84.3%、53.4%。因此吡罗西尼中性粒细胞减少症发生率较低，骨髓抑制轻，患者使用安全性高。

其他安全性指标数据见下表：



项目	中性粒细胞计数降低 (%)		白细胞细胞计数降低 (%)		贫血 (%)		腹泻 (%)		呕吐 (%)		恶心 (%)		乏力/疲劳 (%)	
	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级
<b>联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>														
哌柏西利	81	64.6	50	28	28	3	21	0	17	<1	32	0	39	2
瑞波西利	69.6	53.4	28.4	14.1	17.2	3.1	29	0.6	26.7	1.4	45.3	1.4	31.5	1.7
阿贝西利	46	26.5	28.3	8.8	29	7.2	86.4	13.4	25.9	0.9	45.1	2.7	39.9	2.7
吡罗西尼	91.6	31.6	90.5	21	72.6	6.3	95.8	17.9	37.9	1	45.3	0	25.3	2.1
<b>联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>														
哌柏西利	81.8	69.1	40.3	25.2	26.4	5.8	28.4	1.4	16.9	0.9	37.2	0.2	39.6	2.3
瑞波西利	76.9	62	32.9	21.3	21.3	2.4	38.3	2.4	33.5	3.6	52.3	2.4	41.3	3
阿贝西利	43.7	23.8	22	8.6	31.5	7	82.3	9.5	30.3	1.5	41.3	1.2	41.3	1.8
吡罗西尼	82.9	31.4	91.4	17.1	57.1	5.7	94.3	8.6	40	0	42.9	0	28.6	0

注 1: 哌柏西利、阿贝西利、瑞波西利临床试验数据来源于 DailyMed, 为临床 III 期试验数据

注 2: 吡罗西尼数据截至日期为 2022 年 9 月 26 日, 数据来源为 I/II 期临床试验的阶段分析结果

注 3: 上述不同临床试验非头对头临床试验, 试验结果不完全可比

信息来源: FDA, National Institute of Health, 柳叶刀, 新英格兰医学杂志, 公司官网, 灼识咨询

### （3）药物可穿越血脑屏障，对乳腺癌脑转移有效

根据发行人进行的临床前药效实验，通过比较吡罗西尼与阿贝西利在人源胶质母细胞瘤原位异种移植脑肿瘤模型中的肿瘤抑制作用，观察到吡罗西尼表现出明显的抗肿瘤活性；与溶剂对照组相比，能显著延长动物的存活时间，且动物耐受良好；与阿贝西利组相比，动物存活时间更长。根据吡罗西尼 I 期单药治疗扩展研究有 4 名为脑转移受试者，分析四位脑转移患者使用吡罗西尼后的情况，均表现为颅内病灶病情稳定（SD）；其中 3 例高剂量组受试者疾病稳定（SD）达 6 个月以上或部分缓解（PR）。新发脑转移发生率仅为 1.74%，远低于乳腺癌脑转移通常 10%~16% 的发生率，说明吡罗西尼针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。

已上市的 CDK4/6 抑制剂仅阿贝西利展现出较好的针对肿瘤脑转移效果，因此对比阿贝西利数据的临床 II 期数据，入组的 7 例脑转移受试者仅 2 例颅内病灶病情稳定（SD）受试者疾病稳定（SD）达 6 个月以上的仅为 1 例。通过现有临床数据已初步证明吡罗西尼对脑转移乳腺癌患者的治疗有效性能优于阿贝西利。

### （4）单药治疗有效性优异且具有临床价值

在单药使用方面，吡罗西尼单药的 I/II 期试验观察到的结果显示相较于全球范围内唯一单药获批上市的阿贝西利在部分缓解率、疾病稳定、客观缓解率、疾病控制率、临床受益率、反应持续时间等有效性指标方面均具有显著的优势。

客观缓解率（Objective response rate, ORR）是指肿瘤缩小达到一定量，并且保持一定时间的病人的比例，包括完全缓解和部分缓解的病例，是肿瘤治疗药物 II 期试验或者单臂试验的主要疗效评价指标，吡罗西尼（临床 I/II 期数据）客观缓解率可达 29%，相较于全球范围内唯一单药获批上市的阿贝西利的 17.4%（临床 II 期数据）具有显著优势。

反应持续时间（Duration of response, DoR）为自反应开始（当首次确定 CR 或 PR 时）到进展或死亡（以先发生者为准）的时间间隔。DoR 对评估可以反映该药物可有效治疗的持久性和对疾病的延缓作用，是药物评价的重要指标。吡罗西尼的 DoR 高达 14.78 个月，是阿贝西利 7.4 个月的两倍之久，可延缓患

者疾病进展的时间更长，也反映了患者可以更好更长时间的耐受该药物。因此吡罗西尼对既往多线内分泌治疗和化疗后进展的晚期 HR+/HER2-乳腺癌单药治疗表现出与 FDA 唯一单药上市的阿贝西利更为优异的有效性。

多线全身治疗（化疗和内分泌治疗）后的患者通常没有可选择的有效治疗方法。既往内分泌治疗（AI 类药物，氟维司群）失败的患者，在与 CDK4/6 抑制剂联合治疗时，一般不推荐与已证实耐药的内分泌治疗联用。吡罗西尼单药治疗可适用于经过多线化疗、多线内分泌治疗的晚期乳腺癌患者，临床 I/II 期研究显示，吡罗西尼的药物反应持续时间长，对比全球唯一单药获批的阿贝西利有效性更佳，并且耐受性良好。此外，吡罗西尼单药治疗还适用于体力状况较差，不能耐受化疗，不能耐受内分泌药物治疗、不能接受静脉药物治疗的晚期乳腺癌患者，具有临床应用价值。

相较于德曲妥珠单抗（DS-8201，由第一三共与阿斯利康联合开发的 HER2-ADC 重磅产品），吡罗西尼单药中位 OS 更优，长期生存获益趋势显著。且相对于 ADC 药物和单药化疗，吡罗西尼单药口服，应用方便，药物可及性强，吡罗西尼单药具有显著的临床价值。一项在 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者中开展的 III 期临床研究（DESTINY-Breast04），受试者既往接受过中位 3 线治疗（包括内分泌治疗和化疗），以 2:1 的比例将患者随机分组，分别接受德曲妥珠单抗或研究者选择的化疗（艾立布林 51.1%，卡培他滨 20.1%，白蛋白紫杉醇 10.3%，吉西他滨 10.3%，紫杉醇 8.2%）。在激素受体阳性患者，德曲妥珠单抗的 ORR 为 52.6%，中位 PFS 为 10.1 个月，中位 OS 为 23.9 个月；研究者选择的化疗组 ORR 为 16.3%，中位 PFS 为 5.4 个月，中位 OS 为 17.5 个月；其中在未接受 CDK4/6 抑制剂的亚组，中位 PFS 分别为 11.7 和 5.9 个月。与 DESTINY-Breast04 研究相比，吡罗西尼单药 II 期研究受试者基线 ECOG 评分以 1 分为主，既往接受过中位 4 线治疗（包括内分泌治疗和化疗），尽管 ORR 低于德曲妥珠单抗，但中位 PFS（中位 PFS 9.17 个月，9 个月 PFS 率 53.8%，12 个月 PFS 率 45.6%），与德曲妥珠单抗接近，优于常规化疗，中位 OS 更优，表明吡罗西尼单药治疗长期生存获益趋势显著。

### 3、重点说明吡罗西尼与阿贝西利的优劣势比较情况

药物的有效性和安全性为评判一个药物优劣势的主要指标。通过对比吡罗

西尼已取得的临床试验数据以及阿贝西利公开的数据，在有效性方面，发行人吡罗西尼的单药有效性显著优于阿贝西利、联合氟维司群治疗的有效性类似、联合AI类药物治疗的有效性低于阿贝西利；在安全性方面，吡罗西尼不良反应发生率高于阿贝西利，但低于其他已上市的CDK4./6抑制剂哌柏西利、瑞波西利、达尔西利。

### （1）有效性对比

在单药治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者时，通过临床试验数据对比，吡罗西尼在客观缓解率（ORR）为 29%，显著高于阿贝西利的 17.4%，有效性指标具有优势。

在联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者时，吡罗西尼在临床试验入组标准更加宽松的条件下展现出与阿贝西利相当的 ORR。XZP-3287 研究联合氟维司群治疗入组允许在复发或转移阶段，接受不超过 1 个化疗方案治疗的患者入组；而阿贝西利入组标准为既往未接受过化疗的患者，患者在复发转移阶段接受化疗可能影响最终的疗效结果。在此情况下，吡罗西尼与阿贝西利在联合氟维司群药物二线治疗时表现出了相当的 ORR。

在联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者时，通过临床试验数据对比，吡罗西尼的客观缓解率（ORR）为 57.1%，低于阿贝西利的 61%。吡罗西尼有效性指标低于阿贝西利。

产品名称	中位 PFS（月）	客观缓解率（ORR）（%）
<b>联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>		
阿贝西利	28.2	61
吡罗西尼	18 个月 PFS 率 <b>75.8%</b>	<b>57.1</b>
<b>联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>		
阿贝西利	16.4	48
吡罗西尼	<b>20.1</b>	46.3
<b>单药治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>		
阿贝西利	5.9	17.4
吡罗西尼	<b>11.01</b>	29.0

注1：吡罗西尼数据来源于临床I/II期试验初步统计信息，联合治疗数据截至2023年5月19日，单药治疗数据截至2022年11月30日

注2：阿贝西利临床试验数据来源于DailyMed，为临床III期试验数据；阿贝西利单药临床试验数据来源于MONRCH-1临床II期试验数据

注3：两试验数据非头对头临床试验，数据仅供参考

## （2）安全性对比

CDK4/6 抑制剂较常见且给患者带来较大影响的不良反应有中性粒细胞减少和腹泻。

中性粒细胞减少症是因外周血中性粒细胞减少而出现的综合征，可由药物、重症感染、骨髓浸润等因素导致，是 CDK4/6 抑制剂常见的且较为严重的副作用，如果出现 3 级中性粒细胞减少伴发热或者 4 级中性粒细胞减少，需要立刻停药。对比已上市的 CDK4/6 抑制剂的不良反应谱，哌柏西利、瑞波西利、达尔西利的不良反应谱类似：在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中，3 级以上中性粒细胞减少症发生率分别为 64.6%、53.4%、84.3%。与之相比，阿贝西利和吡罗西尼的中性粒细胞减少症发生率均较低，分别为 26.5%、31.6%。

腹泻主要是对患者的生活质量有较大的不良影响，腹泻大多发生于用药早期，随着治疗周期的延长其发生率及严重程度显著下降。阿贝西利和吡罗西尼的腹泻发生率相较于哌柏西利、瑞波西利、达尔西利较高，3 级以上腹泻发生率分别为 13.4%、17.9%。

吡罗西尼和阿贝西利相较于哌柏西利以及达尔西利的安全性较好，因此可以连续给药以提高治疗效果。哌柏西利以及达尔西利由于其安全性较低，因此不能连续给药，患者使用不方便的同时会降低治疗效果。

在安全性上，吡罗西尼 3 级以上中性粒细胞减少症发生率高于阿贝西利。其与阿贝西利的具体对比数据如下：

产品名称	3 级以上腹泻 (%)	3 级以上中性粒细胞减少症 (%)
<b>联合 AI 类药物一线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>		
阿贝西利	9.5	23.8
吡罗西尼	8.6	31.4
<b>联合氟维司群药物二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>		
阿贝西利	13.4	26.5
吡罗西尼	17.9	31.6
<b>单药治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者</b>		

产品名称	3级以上腹泻 (%)	3级以上中性粒细胞减少症 (%)
阿贝西利	19.7	26.9
吡罗西尼	19.1	43.5

注1：吡罗西尼数据来源于临床I/II期试验初步统计信息，联合治疗数据截至2022年9月26日，单药治疗数据截至2022年11月30日

注2：阿贝西利临床试验数据来源于 DailyMed，为临床 III 期试验数据

注3：两试验数据非头对头临床试验，数据仅供参考

**（四）目前 CDK4/6 抑制剂市场规模较低、未来将大幅增长的原因及合理性，近年来已上市三款 CDK4/6 抑制剂在国内的销售对比情况，发行人预计吡罗西尼的获批时间、商业化进度排名和市场空间情况**

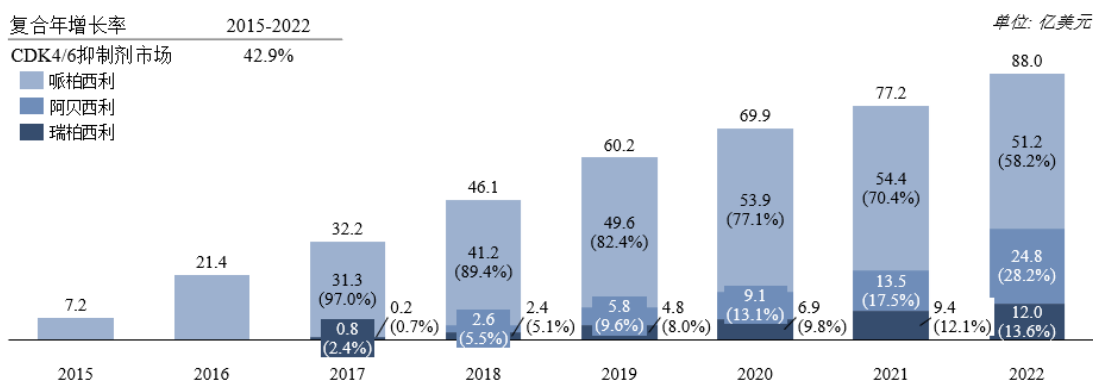
#### 1、目前 CDK4/6 抑制剂市场规模较低、未来将大幅增长的原因及合理性

由于 CDK4/6 抑制剂于 2018 年首次在中国获批，CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗在中国的临床应用刚刚起步，国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会组织相关领域专家，制定了 CDK4/6 抑制剂临床应用专家共识，系统性介绍 CDK4/6 抑制剂的药理学特征、用药监测以及不良事件管理等，以期加深临床肿瘤医师对 CDK4/6 抑制剂药物的认知。并于 2021 年首次在《中华肿瘤杂志》上发表“CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识”，旨在提升临床医师的临床决策精准性，达到延长患者生存时间和提高生活质量的最终目标。因此，目前中国 CDK4/6 抑制剂的临床应用相对滞后，另外，CDK4/6 抑制剂的价格相对较高，同样限制了其在临床中的广泛使用。

预计未来，随着上述临床应用共识在临床医生中的不断推广，肿瘤医师对 CDK4/6 抑制剂临床使用的了解不断深入，对 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中临床获益的理解不断加深，CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌中的使用将大幅增加。此外，随着 CDK4/6 抑制剂纳入医保、患者支付能力的提升，患者使用的意愿也将逐年提升。

参考已在全球范围内 CDK4/6 抑制剂的销售额增长情况，FDA 获批产品销售额增长迅速。全球针对 HR+/HER2-乳腺癌适应症的 CDK4/6 抑制剂在 2015 年的市场规模约为 7.2 亿美元，于 2022 年增长至约 88.0 亿美元，期间复合年增长率约为 42.9%。因此预计我国的 CDK4/6 抑制剂市场规模也将迎来高速增长。

## FDA 获批的 3 款适用于乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂销售额，2015-2022 年



信息来源：公司公告，灼识咨询

## 2、近年来已上市 CDK4/6 抑制剂在国内的销售对比情况

截至 2023 年 7 月，中国 NMPA 共批准了 4 款 CDK4/6 抑制剂，分别为辉瑞的厄柏西利、礼来的阿贝西利、恒瑞的达尔西利以及诺华的瑞波西利。具体批准信息及销售情况如下表所示：

中国已上市 CDK4/6 抑制剂销售额（亿元）

通用名称	公司	中国市场 获批时间	2018年	2019年	2020年	2021年
厄柏西利	辉瑞制药	2018年	0.9	4.1	6.2	10.6
阿贝西利	礼来	2021年	/	/	/	1.9
达尔西利	恒瑞医药	2021年	/	/	/	/
瑞波西利	诺华	2023年	/	/	/	/

资料来源：NMPA，灼识咨询

辉瑞的厄柏西利为国内最早上市的药物，2021 年实现 10.6 亿元的销售额。礼来的阿贝西利于 2021 年国内获批上市，且于同年进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2021 年）》，为首个且唯一被列入国家医保目录的 CDK4/6 抑制剂，上市首年实现销售收入 1.9 亿元。恒瑞的达尔西利为唯一的国产 CDK4/6 抑制剂，于 2021 年 12 月获批上市，2021 年未实现销售。

## 3、发行人预计吡罗西尼的获批时间、商业化进度排名和市场空间情况

## (1) 吡罗西尼预计获批时间

吡罗西尼联合氟维司群二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌正在进行 III 期临床试验。2023 年 4 月 14 日已召开 IDMC 会议（独立数据监查委员会）对 70%（约 125 例）PFS 事件数进行期中分析结果，结论为“达到期中分析预设的界值，与对

照组相比，具有显著的统计学差异和临床意义(吡罗西尼联合氟维司群注射液可显著延长无进展生存期)。建议申办方提前递交上市申请”。发行人已递交NDA申请并获受理，预计2025年可获得批准上市。

吡罗西尼联合AI一线治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌正在进行III期临床试验，截至2023年9月5日，该研究已完成方案规定的样本量372例受试者入组。预计2025年以前可完成数据整理工作并递交NDA，2026年获得批准上市。

吡罗西尼单药多线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌适应症已完成 I/II 期临床试验，预计 2024 年可获得批准上市。基于吡罗西尼产品单药 Pre-NDA 的沟通交流，CDE 于 2023 年 9 月进行了反馈，建议发行人针对拟定适应症人群即“单药用于既往转移性阶段接受过二种及以上内分泌治疗和一种化疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（Her2）阴性的局部晚期或转移性成年乳腺癌患者”进行荟萃分析，同意本品视为新增适应症递交 NDA 申请。发行人已提交吡罗西尼单药 NDA 申请。CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，该产品单药适应症在 NDA 审评阶段是否需要补充资料以及最终是否能够获得批准，将基于具体的技术审评。实际情况将受到最终注册临床试验的数据结果以及 CDE 的审评结果等因素的影响。

## （2）商业化进度排名

截至2023年7月，中国有15款针对HR+/HER2-乳腺癌的CDK4/6抑制剂创新药管线，其中7款处于临床III期及NDA阶段。

CDK4/6 联合氟维司群进入临床 III 期及 NDA 的产品共有 5 项，进度最快的为嘉和生物的到来罗西利和轩竹生物的吡罗西尼，上述两款产品目前处在 NDA 审评阶段，其中来罗西利为一款进口药品，由嘉和生物和美国 G1 Therapeutics 共同开发；其余 5 款药物的 8 项临床 III 期研究均为 2021 年之后启动，时间差距较小，发行人的吡罗西尼研发进度处于第一梯队。CDK4/6 联合 AI 类药物的临床 III 期试验共有 3 项，嘉和生物的 GB491，复创医药的 FCN-437c 均为 2021 年末启动，发行人的吡罗西尼于 2022 年初启动，临床试验首次公示时间差距也较小。从 III 期临床试验公示时间来看，发行人的吡罗西尼研发进度及预期商业化时间在 CDK4/6 抑制剂创新药在研管线中较为领先。

中国针对 HR+/HER2-乳腺癌的 CDK4/6 抑制剂创新药 III 期在研管线，截至 2023 年 7 月



产品名称	公司	联用方案	适应症	临床阶段	药审中心承办日期/临床试验首次公示日期
GB491 (来罗西利)	嘉和生物	氟维司群	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌	NDA	2023-03-28
		来曲唑	HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌	III期	2021-09-03
吡罗西尼	轩竹生物	氟维司群	HR+/HER2-局部晚期、复发或转移性乳腺癌	递交NDA	2021-09-24
		来曲唑/阿那曲唑	HR+/HER2-晚期乳腺癌	III期	2022-02-09
TQB3616	正大天晴	氟维司群	HR+/HER-局部晚期或转移性乳腺癌	III期	2022-05-16
BEBT-209	广州必贝特	氟维司群	HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌	III期	2022-02-28
		联合卡铂和吉西他滨	晚期三阴性乳腺癌	II期	2022-12-09
FCN-437c	复创医药	氟维司群	HR+/HER2-晚期乳腺癌	III期	2021-12-15
		来曲唑/阿那曲唑	HR+/HER2-晚期乳腺癌	III期	2021-12-17
BPI-16350	贝达药业	氟维司群	HR+/HER2-局部晚期、复发或转移性乳腺癌	III期	2022-05-30
SPH4336	上海医药	NA	晚期实体瘤	II/III期	2023-01-18

### (3) 市场空间情况

我国共有 4 款 NMPA 批准上市的 CDK4/6 抑制剂，分别为辉瑞的哌柏西利、礼来的阿贝西利、恒瑞的达尔西利以及诺华的瑞波西利。哌柏西利为国内最早上市的产品，占据了约 90% 的市场规模。第二款是礼来的阿贝西利，于 2021 年获批，并进入当年医保目录，2021 年作为上市第一年即凭借优异的有效性并有效解决哌柏西利的副作用，取得了超过 10% 的市场份额。达尔西利于 2021 年 12 月获批，因此暂无 2021 年销售额。

吡罗西尼对于 CDK4 的选择性抑制活性强，对于 CDK6 的抑制活性适中，使得药物的血液学毒性较弱。此外，吡罗西尼的独特结构对 CDK2 也有一定的酶活抑制，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。吡罗西尼针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。分析临床数据，针对 CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，吡罗西尼的客观缓解率和其他已上市产品的客观缓解率类似。针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗，吡

罗西尼的客观缓解率为 46.3%，与阿贝西利类似，高于其他竞品。吡罗西尼具有单药治疗的潜力，单药有效性高于目前唯一单药获批的阿贝西利，可为经过多线化疗、多线内分泌治疗的晚期乳腺癌患者，以及不能耐受化疗，不能耐受内分泌药物治疗、不能接受静脉药物治疗的晚期乳腺癌患者带来临床获益。

从 III 期临床试验公示时间来看，发行人的吡罗西尼研发进度及预期商业化时间在 CDK4/6 抑制剂创新药在研管线中较为领先。

由于哌柏西利的化合物专利已于 2023 年 1 月到期，截至 2023 年 7 月，已有 7 款仿制药获批，多款仿制药已提交上市申请或正在开展 BE 实验。哌柏西利的仿制药预计将对吡罗西尼产生市场份额产生不利影响。关于哌柏西利仿制药上市对 CDK4/6 抑制剂的竞争格局的影响具体分析如下：

项目	具体影响情况
仿制药上市的影响	<p><b>在 CDK4/6 抑制剂创新药已纳入医保或主动降价的情况下，哌柏西利仿制药上市对原研药的价格冲击有限</b></p> <p>乳腺癌作为严重危及生命健康的重大疾病，服用哌柏西利和阿贝西利需患者自行承担的治疗费用已降至 1,000-2,000 元/单治疗周期（假设哌柏西利年治疗费用中，患者承担 25% 的非医保报销部分），患者支付压力越来越小。哌柏西利仿制药上市对原研药的价格冲击有限。</p>
仿制药集采的影响	<p><b>集采会对某一品种的 CDK4/6 抑制剂价格产生较大影响，进而仿制药可以用低价换取部分基层市场；在价格体系上，集采品种和创新药品种定价模式不同进而价格体系双轨，因而哌柏西利仿制药集采对其他种类 CDK4/6 抑制剂定价影响较小</b></p> <p>根据国家医保局发布的《基本医疗保险用药管理暂行办法》等规定。仿制药上市对同类原研药的影响是首当其冲的，因为其凭借与原研药相同的通用名、等效的药学及生物学数据等方面占据部分原研药的市场份额，并且同类型的仿制药会影响原研创新药的医保谈判地位，并通过集采降价大幅降低同类药物的价格。受到仿制药影响的同类创新药在医保谈判中的定价原则为“竞价”或“集采”。</p> <p>发行人产品作为创新药短期内无仿制药冲击的风险，其在未来医保谈判定价过程中将享有独家创新药的谈判地位，影响最终医保定价的因素主要包括其他创新药品种定价参考、政策对国产创新药的鼓励支持等。</p> <p>以贝达药业创新药埃克替尼同类竞品仿制药上市及集采为例：埃克替尼的主要竞品为吉非替尼（原研厂商为阿斯利康）和厄洛替尼（原研厂商为罗氏制药），2017 年吉非替尼仿制药上市并于 2019 年纳入集采，2019 年厄洛替尼仿制药上市并于 2022 年纳入集采。凭借突出的销售能力和资源投入，贝达药业的埃克替尼并没有受到仿制药获批的明显冲击。根据贝达药业公开披露信息，尽管已经上市了许多吉非替尼仿制药并将其纳入集采，埃克替尼创新药在同类竞品仿制药上市及集采后仍占据主导地位。</p>
对其他创新药的影响	<p><b>在集采预期下，哌柏西利（包括原研药及仿制药）生产厂商预计会大幅减少学术推广培训等资源投入，其他 CDK4/6 抑制剂创新药产品可凭借更好的疗效及安全性加大推广力度，抢占市场份额</b></p> <p>哌柏西利仿制药的上市及集采客观上会对其他同类 CDK4/6 抑制剂的定价及市场份额产生不利影响。</p>

项目	具体影响情况
	<p>基于预期集采带来的哌柏西利产品的大幅降价，哌柏西利的主要厂商预计会减少对哌柏西利推广的资源投入，其他享有单独定价的创新药诸如阿贝西利等产品增量市场开拓竞争压力预计会相对降低；同时，CDK4/6 抑制剂于 2018 年在中国上市，考虑近年来疫情防控影响，该产品在中国市场仍处在医院开发的早期阶段，目前已上市并形成规模销售的产品数量较少，上市产品多为近两年获批上市，市场还未形成稳定的竞争格局，新进入者凭借出色的产品性能将有机会占据一定的市场空间。考虑到已有的医保降价因素，CDK4/6 抑制剂的销售更多依赖医院端的临床教育、销售推广、品牌建设，不同厂商的资源投入以及是否获得医生的认可对产品的市场份额影响较大。</p>

注：以上市场数据来源于灼识咨询，行业判断观点来源于专家访谈

在已上市的 CDK4/6 抑制剂中，吡罗西尼产品性能与阿贝西利更为接近，根据现有临床试验数据情况，发行人的吡罗西尼针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗与阿贝西利类似，高于其他竞品。根据现有临床试验数据，在单药治疗时，吡罗西尼相比于唯一于 FDA 获批的单药上市产品阿贝西利有效数据更高，为特殊人群的患者带来临床获益。因此，即使在哌柏西利仿制药上市及预期集采的情况下，吡罗西尼亦能凭借优异的产品性能和有效的宣传推广抢占市场份额。参考后进入者阿贝西利的市场渗透率，以及获批上市第一年即实现较好的销售规模，综合未来的竞争环境，考虑到吡罗西尼在试验中展现出来的优异的安全性和有效性，预计该产品联合用药（包括联合 AI 类药物一线用药以及联合氟维司群二线用药）的峰值渗透率 8%-10%。在单药方面，吡罗西尼显示出了更明显的临床优势，且国内未有此适应症产品获批上市，也无进入到临床阶段的单药研究，因此预计该产品单药多线治疗若获批上市，峰值渗透率可达到 30%-40%。

## 二、发行人的披露

### （一）补充披露目前 CDK4/6 抑制剂市场规模较低、未来将大幅增长的原因及合理性相关内容

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“（三）行业发展概况及未来发展趋势”之“2、肿瘤疾病及治疗药物市场分析”之“（2）乳腺癌”补充披露如下：

.....

根据灼识咨询数据，2021 年中国 CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌

的市场规模约为 12.4 亿元，预计将增长至 2030 年的 106.1 亿元，期间复合年增长率约为 26.9%。现阶段市场规模较小主要是由于 CDK4/6 抑制剂于 2018 年首次在中国获批，在国内的临床应用处于起步阶段，CDK4/6 抑制剂临床应用相关指南陆续发布，产品定价相对较高，患者可及性有限。预计未来，随着临床应用指南在临床医生中的推广，CDK4/6 抑制剂纳入医保，患者支付能力的提升，CDK4/6 抑制剂在 HR+/HER2-晚期乳腺癌的市场规模将会高速增长。

.....

## （二）补充披露 XZP-3287 单药治疗获批可行性相关风险

1、发行人在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（二）核心在研产品 XZP-3287 吡罗西尼未来研发及商业化风险”之“2、XZP-3287 吡罗西尼单药适应症获批存在不确定性，单药适应症市场空间较小”，以及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（一）技术风险”之“1、新药研发风险”补充披露如下：

CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，全球范围内仅阿贝西利于 FDA 获批单药上市。目前 XZP-3287 吡罗西尼用于单药治疗的研究仅为临床 I/II 期试验单药剂量递增与扩展研究，且该试验设计为单臂临床试验设计。由于是单药治疗，其可发挥的药效相对于联合治疗效果有限。基于吡罗西尼产品单药 Pre-NDA 的沟通交流，CDE 于 2023 年 9 月进行了反馈，建议发行人针对拟定适应症人群即“单药用于既往转移性阶段接受过二种及以上内分泌治疗和一种化疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（Her2）阴性的局部晚期或转移性成年乳腺癌患者”进行荟萃分析，同意本品视为新增适应症递交 NDA 申请。发行人已提交吡罗西尼单药 NDA 申请。CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，该产品单药适应症在 NDA 审评阶段是否需要补充资料以及最终是否能够获得批准，将基于具体的技术审评，单药适应症获批存在不确定性。

CDK4/6 抑制剂单药治疗具有一定的临床价值，但目前国内未有单药治疗适应症获批上市，根据灼识咨询数据，2030 年单药多线治疗的市场规模仅约 11 亿，市场空间较小，吡罗西尼单药治疗的未来的商业化不确定性较高。

### （三）补充披露单药的临床价值并更新披露 XZP-3287 的竞争优势

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（2）XZP-3287”补充披露如下：

#### ④产品核心优势及特点

##### A. 吡罗西尼有效性优异

根据现有的临床试验数据，吡罗西尼的有效性优异。针对 CDK4/6 抑制剂联合来曲唑/阿那曲唑类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者，截至 2023 年 5 月 19 日数据，18 个月 PFS 率为 75.8%，预计中位 PFS 可达到 30 个月，现有上市产品中位 PFS 最长的为阿贝西利的 28.2 个月，吡罗西尼联合来曲唑/阿那曲唑类药物显示出良好的有效性潜力。此外，哌柏西利、阿贝西利均需应用于绝经后或围绝经期的晚期乳腺癌患者，而我国绝经前患者相较于欧美国家更多，吡罗西尼应用于绝经前乳腺癌患者也具有同样优异的效果。

针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗，截至 2023 年 5 月 19 日数据，吡罗西尼在临床 I/II 期试验中取得的初步数据显示客观缓解率为 46.3%，与阿贝西利的 48%（临床 III 期数据）接近，略高于瑞波西利的 41%（临床 III 期数据），远高于哌柏西利的 25%（临床 III 期数据）、达尔西利的 27%（临床 III 期数据）；吡罗西尼的中位 PFS 已超过 20.1 个月，与瑞波西利的 20.5 个月（临床 III 期数据，入组含一线治疗患者，数据或偏高）接近，高于阿贝西利的 16.4 个月（临床 III 期数据），哌柏西利的 9.5 个月（临床 III 期数据）、达尔西利的 15.7 个月（临床 III 期数据），其他产品均根据目前可获得的临床数据分析。吡罗西尼在针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中表现出较为优异的治疗有效性。

在单药使用方面，仅吡罗西尼在中国进行了单药的临床试验研究，根据吡罗西尼单药的 I/II 期试验观察到的结果，显示单药治疗客观缓解率可达 29%，相较于阿贝西利的 17.4%（临床 II 期数据）具有显著优势，表现出与 FDA 唯一批准单药上市的阿贝西利更为优异有效性。吡罗西尼的反应持续时间（Duration of response, DoR）高达 14.78 个月，是阿贝西利 7.4 个月的两

倍之久，反映了药物有效作用的持续时间长，可延缓患者疾病进展的时间更长，转化为更长的无进展生存期。因此吡罗西尼可以作为对既往多线内分泌治疗和化疗后进展的晚期 HR+/HER2-乳腺癌患者的治疗选择。

通过吡罗西尼单药的 I/II 期试验亚组分析，对于乳腺癌发生内脏转移（包括肝转移）的患者进行有效性分析，其客观缓解率 ORR，中位生存期 PFS 以及有效持续时间 DoR 等数据均与整体入组患者有同等效果，说明吡罗西尼针对更为严重的乳腺癌患者有效性同样较好，显示出优异的有效性能。

吡罗西尼单药的 I/II 期试验研究成果已被 2023 年 ASCO (American Society of Clinical Oncology, 美国临床肿瘤学会) 年会接收并做壁报展示、已入选 2023 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 大会并将做壁报展示。该成果在国际上受到权威学术机构的认可。

#### B. 吡罗西尼骨髓抑制轻，安全性优异

吡罗西尼为发行人设计的创新结构的 CDK4/6 抑制剂，对于 CDK4 的选择性抑制活性强，对于 CDK6 的抑制活性相较于 CDK4 低，既可以起到对 CDK6 的抑制作用，也由于强度略弱以减少相应的副作用。

CDK6 靶点抑制与副作用中性粒细胞密切相关，吡罗西尼凭借结构优势适中的抑制 CDK6，使得药物的血液学毒性较弱。中性粒细胞减少症是 CDK4/6 抑制剂常见的且较为严重的副作用。在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中，与国内已上市药物进行比较，吡罗西尼和阿贝西利的中性粒细胞减少症发生率均较低，分别为 31.6%和 26.5%，远低于哌柏西利和达尔西利的 64.6%和 84.3%。因此吡罗西尼的中性粒细胞减少症发生率较低，骨髓抑制轻，患者使用安全性高，且可以减少使用升高白细胞类的药物，减轻患者经济负担。

#### C. 药物可穿越血脑屏障，对乳腺癌脑转移有效

根据发行人进行的临床前药效实验，通过比较吡罗西尼与阿贝西利在人源胶质母细胞瘤原位异种移植脑肿瘤模型中的肿瘤抑制作用，观察到吡罗西尼表现出明显的抗肿瘤活性；与溶剂对照组相比，能显著延长动物的存活时间，且动物耐受良好；与阿贝西利组相比，动物存活时间更长。

根据吡罗西尼 I 期单药治疗扩展研究有 4 名为脑转移受试者，显示入组的

全部 4 名为脑转移受试者均表现为颅内病灶病情稳定 (SD)；其中 3 例高剂量组受试者疾病稳定 (SD) 达 6 个月以上或部分缓解 (PR)。新发脑转移发生率仅为 1.74%，远低于乳腺癌脑转移通常发生率为 10%~16%，说明吡罗西尼针对乳腺癌脑转移有效，具有潜在的竞争优势。

对比阿贝西利数据的临床 II 期数据，入组的 7 例脑转移受试者仅 2 例颅内病灶病情稳定 (SD) 受试者疾病稳定 (SD) 达 6 个月以上的仅为 1 例。通过现有临床数据已初步证明吡罗西尼对脑转移乳腺癌患者的治疗有效性能优于阿贝西利。

#### D. 单药治疗有效性优异且具有临床价值

在单药使用方面，吡罗西尼单药的 I/II 期试验观察到的结果显示相较于全球范围内唯一单药获批上市的阿贝西利在部分缓解率、疾病稳定、客观缓解率、疾病控制率、临床受益率、反应持续时间等有效性指标方面均具有显著的优势。

客观缓解率 (Objective response rate, ORR) 是指肿瘤缩小达到一定量，并且保持一定时间的病人的比例，包括完全缓解和部分缓解的病例，是肿瘤治疗药物 II 期试验或者单臂试验的主要疗效评价指标，吡罗西尼 (临床 I/II 期数据) 客观缓解率可达 29%，相较于阿贝西利的 17.4% (临床 II 期数据) 具有显著优势。

反应持续时间 (Duration of response, DoR) 为自反应开始 (当首次确定 CR 或 PR 时) 到进展或死亡 (以先发生者为准) 的时间间隔。DoR 对评估可以反映该药物可有效治疗的持久性和对疾病的延缓作用，是药物评价的重要指标。吡罗西尼的 DoR 高达 14.78 个月，是阿贝西利 7.4 个月的两倍之久，可延缓患者疾病进展的时间更长，也反映了患者可以更好更长时间的耐受该药物。因此吡罗西尼对既往多线内分泌治疗和化疗后进展的晚期 HR+/HER2-乳腺癌单药治疗表现出较阿贝西利更为优异有效性。

多线全身治疗 (化疗和内分泌治疗) 后的患者通常没有可选择的有效治疗方法。既往内分泌治疗 (AI 类药物，氟维司群) 失败的患者，在与 CDK4/6 抑制剂联合治疗时，一般不推荐与已证实耐药的内分泌治疗联用。吡罗西尼单药治疗可适用于经过多线化疗、多线内分泌治疗的晚期乳腺癌患者，临床 I/II 期

研究显示，吡罗西尼的药物反应持续时间长，对比全球唯一单药获批的阿贝西利有效性更佳，并且耐受性良好。此外，吡罗西尼单药治疗还适用于体力状况较差，不能耐受化疗，不能耐受内分泌药物治疗、不能接受静脉药物治疗的晚期乳腺癌患者，具有临床应用价值。

相较于德曲妥珠单抗（DS-8201，由第一三共与阿斯利康联合开发的 HER2-ADC 重磅产品），吡罗西尼单药中位 OS 更优，长期生存获益趋势显著。且相对于 ADC 药物和单药化疗，吡罗西尼单药口服，应用方便，药物可及性强，吡罗西尼单药具有显著的临床价值。一项在 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者中开展的 III 期临床研究（DESTINY-Breast04），受试者既往接受过中位 3 线治疗（包括内分泌治疗和化疗），以 2:1 的比例将患者随机分组，分别接受德曲妥珠单抗或研究者选择的化疗（艾立布林 51.1%，卡培他滨 20.1%，白蛋白紫杉醇 10.3%，吉西他滨 10.3%，紫杉醇 8.2%）。在激素受体阳性患者，德曲妥珠单抗的 ORR 为 52.6%，中位 PFS 为 10.1 个月，中位 OS 为 23.9 个月；研究者选择的化疗组 ORR 为 16.3%，中位 PFS 为 5.4 个月，中位 OS 为 17.5 个月；其中在未接受 CDK4/6 抑制剂的亚组，中位 PFS 分别为 11.7 和 5.9 个月。与 DESTINY-Breast04 研究相比，吡罗西尼单药 II 期研究受试者基线 ECOG 评分以 1 分为主，既往接受过中位 4 线治疗（包括内分泌治疗和化疗），尽管 ORR 低于德曲妥珠单抗，但中位 PFS（中位 PFS 9.17 个月，9 个月 PFS 率 53.8%，12 个月 PFS 率 45.6%），与德曲妥珠单抗接近，优于常规化疗，中位 OS 更优，表明吡罗西尼单药治疗长期生存获益趋势显著。

### 2.3 关于 XZP-3621

根据问询回复：1) 根据截至 2022 年 11 月 11 日统计的 XZP-3621 的 I 期临床试验结果，XZP-3621 在 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者中的客观缓解率显著低于三代药物洛拉替尼，目前 XZP-3621 的 I 期、II 期和 III 期临床试验在同步进行；2) 目前已上市的 6 款 ALK 抑制剂药物 2021 年国内销售额差异较大，其中较早上市的克唑替尼、阿来替尼销售额合计达 30 亿元，占据超过 90% 市场份额；目前共有 5 款 III 期在研 ALK 抑制剂创新药管线，其中齐鲁制药和正大天晴的 2 款产品已提交上市申请；另有 2 款 ALK 抑制剂仿制药处于



BE 临床阶段，预计 2025-2027 年进行商业化。

请发行人充分说明并择要披露：（1）XZP-3621 的 I-III 期临床试验进展、最新临床数据情况，同步开展 I-III 期临床试验情况下，产品的研发及获批风险是否相对更大；（2）ALK 抑制剂在研管线的代际归属情况，分别说明相较其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼，发行人产品的竞争优势；（3）XZP-3621 预计获批时间及商业化进度排名，ALK 抑制剂市场份额集中于获批时间较早的产品情况下，XZP-3621 的市场空间是否将受到早期原研药与仿制药的双重不利影响。

回复：

#### 一、发行人的说明

（一）XZP-3621 的 I-III 期临床试验进展、最新临床数据情况，同步开展 I-III 期临床试验情况下，产品的研发及获批风险是否相对更大

#### 1、XZP-3621 的 I-III 期临床试验进展、最新临床数据情况

##### （1）XZP-3621 III 期临床试验进展、最新临床数据情况

目标入组人数	238
已入组人数	242
第一例受试者入组日期	2022-01-28
入组完成日期	2022-12-8
临床数据情况	暂无

##### （2）XZP-3621 II 期临床试验进展、最新临床数据情况

目标入组人数	90-190 <sup>1</sup>
第一例受试者入组日期	2022 年 9 月 7 日
入组完成日期	2023 年 6 月 1 日
临床数据情况	暂无

注 1：XZP-3621 NDA 申报时获得 90 例以上受试者的安全性数据就可以满足申报 300 例安全性数据的要求

##### （3）XZP-3621 I 期临床试验进展、最新临床数据情况

XZP-3621 I 期临床试验已完成入组，目前进行受试者随访，计划 2023 年底前结束研究。

最新数据截至 2023 年 3 月 13 日，参见本问询函回复“2.3 关于 XZP-3621”之“一、发行人的说明”之“(二) ALK 抑制剂在研管线的代际归属情况，分别说明相较其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼，发行人产品的竞争优劣势；”之“2、分别说明相较其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼，发行人产品的竞争优劣势”。

## 2、同步开展 I-III 期临床试验情况下，产品的研发及获批风险是否相对更大

根据《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》，“抗肿瘤药物的临床研究过程通常分为 I 期、II 期和 III 期临床试验。I 期临床试验主要目的是对药物的耐受性、药代动力学进行初步研究，为后期研究给药方案的设计提供数据支持；II 期临床试验主要是探索性的研究，如给药剂量探索、给药方案探索、瘤肿有效性探索等，同时也观察安全性；III 期临床试验则在 II 期基础上进一步确证肿瘤患者临床获益情况，为获得上市许可提供足够证据。

需要指出，这种临床研究的分期并不是固定的开发顺序。在本指导原则中，尽管对 I、II 期探索性试验和 III 期确证性试验区别对待，但统计假设的建立和检验也可以成为 II 期临床试验的一部分，同样，部分探索性研究也可能成为 III 期临床试验的一部分。

由于 III 期临床试验需要提供生存获益的疗效数据，试验周期较长，因此可以采用探索的开发模式，按照预定的中期分析计划，依据不断积累的信息，对临床试验方案进行调整。”

在创新药开发过程中，目前很多研究设计为在 Ib 期适应症扩展阶段进行了充分的疗效探索，获得了概念验证（POC）数据后，不进行 II 期研究，直接进入 III 期研究，并未完全按照 I 期、II 期和 III 期临床试验的顺序进行。其中，安全性探索方面，一般抗肿瘤药物进行 NDA 申报时，通常需要取得至少 300 例患者的研究剂量及以上剂量的安全性数据。

XZP-3621 的 I 期临床试验已经获得了主要终点 ORR 数据，并据此数据与 CDE 沟通获批开展 III 期临床试验，目前在随访中，计划 2023 年底前结束研究；XZP-3621 的 II 期临床试验的开展，一方面是为获得更多的安全性数据，另一方

面为探索 XZP-3621 在 ALK 抑制剂经治患者中的疗效，**已完成入组**；XZP-3621 的 III 期临床试验按计划正常推进，已完成全部受试者的入组，目前在随访中。临床试验进度符合预期，对于研发风险按照常规进行持续监控，无异常发现。

针对发行人正在进行的 ALK 阳性非小细胞肺癌初治适应症，所需要进行的 II 期临床试验仅为补充部分安全性数据，而 XZP-3621 优异的安全性已在临床 I 期试验中初步验证，预计风险较小。

因此，根据 CDE 对于抗肿瘤药物的临床试验指导原则和 NDA 申报要求，同步开展 I-III 期临床试验不会对产品的研发及获批产生额外的风险。

**(二) ALK 抑制剂在研管线的代际归属情况，分别说明相较其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼，发行人产品的竞争优劣势；**

### 1、ALK 抑制剂在研管线的代际归属情况

ALK 抑制剂根据血脑屏障通透性及 ALK 突变耐药性的能力不同来划分代际。根据 2021 年发表的“Outcomes of first, second, and third-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in non-small cell lung cancer brain metastases (NSCLCBM)”，第一代 ALK 抑制剂由于血脑屏障通透性差和 ALK 突变耐药性的特点，疗效会受到一定限制；相比于第一代，第二代 ALK 抑制剂显示出更好的血脑屏障渗透性，且对一代药物产生的耐药有效；而第三代 ALK 抑制剂不仅在血脑屏障渗透性方面有所改进，而且对一代、二代 ALK 突变耐药性也有疗效。

中国共有约 14 个 ALK 抑制剂管线处于临床或 NDA 阶段，其中 9 款为二代 ALK 靶点抑制剂，4 款三代 ALK 靶点抑制剂，1 款 ALK 靶点抑制剂代际分类暂不清楚。进入临床 III 期阶段或 NDA 阶段的 4 款 ALK 靶点抑制剂均为二代产品。具体在研管线代际分类见下表：

中国非小细胞肺癌ALK抑制剂在研管线，截至2023年7月

代际划分	产品	公司	适应症	临床阶段
第三代	TPX-0005	再鼎医药、Turning Point Therapeutics、Patheon Inc.	携带 ALK、ROS1 或 NTRK1-3 重排的晚期实体瘤	II 期
	TGRX-326 片	塔吉瑞生物	ALK 阳性非小细胞肺癌	II 期

代际划分	产品	公司	适应症	临床阶段
	CT-3505 胶囊	首药控股	ALK 阳性非小细胞肺癌	I 期
	TL 139	韬略生物	携带 NTRK、ROS1 或 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性肿瘤	I/II 期
第二代	TQ-B3139	正大天晴、赛林泰医药	ALK 阳性非小细胞肺癌	提交上市申请
	XZP-3621	轩竹生物	ALK 阳性非小细胞肺癌	III 期
	CT-707	首药控股	ALK 阳性非小细胞肺癌	III 期
	复瑞替尼	复创医药、上海药物研究所	ALK 阳性非小细胞肺癌	III 期
	奥卡替尼胶囊	泽璟制药	ALK 阳性非小细胞肺癌	II 期
	HS301	瀚晖制药	NTRK 或 ROS1 或 ALK 基因融合和突变的局部晚期/转移性实体瘤	I/II 期
	RF-A089	仁福医药	ALK 阳性或 ROS1 阳性晚期非小细胞肺癌	I 期
	PLB1003	浦润奥生物	ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌	I 期
	LZ001	丽珠医药	携带 NTRK1/2/3、ROS1 或 ALK 基因融合晚期实体瘤	I 期
NA	ZL-2302 片	宣泰海门药业、再鼎医药	ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌	I 期

信息来源：CDE，灼识咨询

## 2、分别说明相较其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼，发行人产品的竞争优势

药物的有效性和安全性为评判一个药物优劣势的主要指标。通过对比 XZP-3621 已取得的临床试验数据以及已上市药物公开的数据，发行人的 XZP-3621 独特的结构设计可提高分子对耐药位点的抑制活性，针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者和一代经治患者，有效性较好；尤其是针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者，XZP-3621 的客观缓解率略高于其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂。在安全性方面副作用远低于同类竞品，安全性优异，考虑到由于耐药的发生患者需更换用药，且生存期长，安全性极为重要，因而 XZP-3621 在安全性方面极具优势。

### (1) XZP-3621 作为二代 ALK 抑制剂有效性好

根据 XZP-3621 的 I 期临床试验数据与已上市二代和三代 ALK 抑制剂产品

的临床数据非头对头比较，针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者，XZP-3621 的客观缓解率高于其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼。针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者，XZP-3621 的客观缓解率与其他已上市二代产品较为接近；由于三代 ALK 抑制剂洛拉替尼可解决第一代和第二代耐药性的问题，因此在一代经治患者中，XZP-3621 与其他已上市二代产品的客观缓解率均低于第三代产品洛拉替尼。具体临床试验数据见下表：

代际分类	产品名称	中位 PFS (月)	客观缓解率 (%)
<b>ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者</b>			
二代	XZP-3621	尚未达到	84
	阿来替尼	25.7	79
	色瑞替尼	16.6	73
	布格替尼	24.0	74
	<b>伊鲁阿克</b>	<b>尚未达到</b>	<b>76</b>
三代	洛拉替尼	尚未达到	76
<b>ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者</b>			
二代	XZP-3621	尚未达到，21 个月 PFS 率为 <b>38%</b>	50
	阿来替尼	-	48
	色瑞替尼	6.9	55
	恩沙替尼	11.2	52
	布格替尼	尚未达到	54
	<b>伊鲁阿克</b>	<b>19.8</b>	<b>69.9</b>
三代	洛拉替尼	尚未达到	70

注 1：已上市的药物临床试验数据来源于说明书中的临床试验信息；针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者的临床试验数据为临床 III 期试验数据；针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者的临床试验数据，色瑞替尼为临床 I 期试验数据，阿来替尼、恩沙替尼、洛拉替尼、布格替尼为临床 II 期试验数据；伊鲁阿克针对 NSCLC 初治患者的临床试验数据来自 **Safety and activity of WX-0593 (Iruplinalkib) in patients with ALK- or ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion trial**；为临床 I 期试验数据，伊鲁阿克针对 NSCLC 一代经治患者的临床试验数据来自 **Efficacy and safety of iruplinalkib (WX-0593) in ALK-positive crizotinib-resistant advanced non-small cell lung cancer patients: a single-arm, multicenter phase II study (INTELLECT)**

注 2：XZP-3621 数据截至日期为 2023 年 3 月 13 日，数据来源为 I 期临床试验的阶段分析结果

注 3：上述不同临床试验非头对头临床试验，试验结果不完全可比  
信息来源：药品说明书，Clinicaltrials，灼识咨询

(2) XZP-3621 副作用远低于同类竞品，安全性优异

根据截至 2023 年 3 月 13 日统计的 XZP-3621 的 I 期临床试验结果，XZP-3621 的整体安全性较好，相较于已获批上市和其他在研的 ALK 抑制剂，整体上 3 级以上的不良反应发生率较低，在贫血、便秘、乏力/疲劳、ALT 升高、AST 升高、视觉障碍、水肿的发生率及严重程度远远低于同类竞品，不良反应主要为 1~2 级胃肠道反应，整体安全性较好。

药物/ 研究	中性粒细胞计数降低 (%)		淋巴细胞降低 (%)		贫血 (%)		腹泻 (%)		呕吐 (%)		便秘 (%)		恶心 (%)		乏力/疲劳 (%)		ALT 升高		AST 升高 (%)		间质性肺病 (%)		心动过缓 (%)		头痛 (%)		视觉障碍 (%)		水肿 (%)		
	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	全部	≥3 级	
二代	XZP-3621	11.4	0.9	<1.8	0	17.5	0	92.1	7	76.3	0	<4.4	0	54.4	0.9	14	0	28.9	0.9	31.6	0	0	0	10.5	0	3.5	0	0.9	0	3.5	0
	阿来替尼	14	0	14	1.4	62	7	12	0	7	0	34	0	14	0.7	26	1.3	40	6	50	6	0.7	0.2	11	0	/	/	4.6	0	22	0.7
	塞瑞替尼	27	2.1	/	/	67	4.2	85	4.8	67	5	20	0	69	2.6	45	7	91	34	86	21	4	3	1.1	0	19	0.5	4	0	0	0
	布格替尼	12	0	42	9.3	40	0.9	53	2.2	21	0.7	18	0	30	2.2	32	1.5	52	5.2	72	4.5	5.1	2.9	12	0.7	22	2.2	7.4	0	18	0.7
	恩沙替尼	/	/	/	/	9.4	0	5	0.2	13.5	0.4	17	0	18	0.2	9.6	0.9	35.7	2.6	30.2	1.5	0.2	0.2	3.3	0	2.6	0	6.1	0	17.8	2.2
三代	洛拉替尼	/	/	23	2.7	48	2	21	1.3	13	0.7	17	0	15	0.7	19	1.3	44	2.7	48	2	/	/	/	/	17	0	18	0	56	4

注 1: XZP-3621 数据为临床 I 期试验数据; 已上市产品数据来源于说明书中的临床试验信息, 为临床 III 期试验数据

注 2: 上述不同临床试验非头对头临床试验, 试验结果不完全可比

由于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者生存期较长，在治疗过程中会根据耐药情况策略性地替换使用一代、二代、三代 ALK 抑制剂，因而 ALK 抑制剂安全性极为重要，具备良好的安全性优势将会促进医患选择该药物。

**（三）XZP-3621 预计获批时间及商业化进度排名，ALK 抑制剂市场份额集中于获批时间较早的产品情况下，XZP-3621 的市场空间是否将受到早期原研药与仿制药的双重不利影响**

### **1、XZP-3621 预计获批时间及商业化进度排名**

#### **（1）XZP-3621 预计获批时间**

发行人的 XZP-3621 治疗 ALK 阳性初治非小细胞肺癌患者正在进行 III 期临床试验，已完成入组，预计 2024 年中可完成临床试验；II 期临床试验已完成受试者入组，鉴于仅需通过临床 II 期试验再补充 90 例受试者的安全性数据，即可满足申报 NDA 时提供 300 例安全性数据的要求，因此预计 2023 年中可完成 NDA 所需补充的安全性数据；根据前述进展预期，预计 XZP-3621 可于 2024 年递交 NDA，预计 2025 年可获得批准上市。

XZP-3621 治疗 ALK 阳性经治非小细胞肺癌患者正在进行 II 期临床试验，已完成受试者入组，预计 2024 年中可完成 II 期临床试验；2024 年启动 III 期临床试验，预计 2025 年末可完成临床 III 期临床试验并递交 NDA。根据前述进展预期，预计 2026 年可获得批准上市。

以上预计获批时间为发行人基于现有情况分析的预测，实际情况将受到最终注册临床试验的数据结果以及 CDE 的审评结果等因素的影响。

#### **（2）商业化进度排名**

截至 2023 年 7 月，中国非小细胞肺癌 ALK 抑制剂已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市。临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，研发进度最快的为正天晴/赛林泰医药的 TQ-B3139，已递交 NDA，首药控股的 CT-707 于 2020 年 4 月首次公示 III 期临床试验，商业化进度将快于发行人产品。发行人与复创医药/上海药物研究所的两款产品均为 2021 年 12 月进行 III 期临床试验首次



公示，研发进度较为接近。综合 ALK 抑制剂已上市及在研管线而言，发行人的 XZP-3621 商业化进度排名较为靠后。

#### 中国非小细胞肺癌ALK抑制剂III期在研管线，截至2023年7月

代际划分	产品	公司	临床阶段	药审中心承办日期/临床试验首次公示日期
第二代	TQ-B3139	正大天晴、赛林泰医药	提交上市申请	2022-05-20 <sup>1</sup>
	XZP-3621	轩竹生物	III 期	2021-12-21
	CT-707	首药控股	III 期	2020-04-29
	复瑞替尼	复创医药、上海药物研究所	III 期	2021-12-01

注 1：指药审中心承办日期  
信息来源：CDE，灼识咨询

## 2、ALK 抑制剂市场份额集中于获批时间较早的产品情况下，XZP-3621 的市场空间是否将受到早期原研药与仿制药的双重不利影响

### (1) 预计 XZP-3621 的市场空间受早期原研药的不利影响情况

我国最早进入市场的 ALK 抑制剂为克唑替尼，于 2013 年进入中国市场，2018 年纳入医保后，其销售额于 2019 年翻倍增长。由于其作为一代产品，血脑屏障通透性差，且易出现 ALK 突变耐药性的特点，疗效会受到一定限制，因此在二代产品及三代产品陆续上市的竞争环境下，2021 年销售额较 2020 年销售额下滑 11.1%。

阿来替尼与色瑞替尼上市时间接近，但是阿来替尼作为后进入者，在初治及一代经治患者的疗效更为突出，其中位无进展生存期较色瑞替尼显著延长，短期获益更好，客观缓解率也更高。上市次年即被纳入 ALK 阳性 NSCLC 一线治疗的 I 级推荐中的优先推荐，成为了 ALK 治疗的首选，促进其销量快速增长。阿来替尼于 2021 年销售额超过克唑替尼，成为销售额第一的 ALK 抑制剂药物。

恩沙替尼作为后进入者，直接进入充分的培育和成熟的市场；且恩沙替尼于上市后立刻纳入医保，因此上市后第一年即取得了 1.5 亿元的销售。

## 非小细胞肺癌ALK抑制剂销售额，2015-2021年

单位：亿元

项目	克唑替尼	阿来替尼	色瑞替尼	恩沙替尼
中国上市时间	2013年1月	2018年8月	2018年6月	2020年11月
首次进入医保时间	2018年	2019年	2018年	2021年
2015	0.7	/	/	/
2016	1.4	/	/	/
2017	2.1	/	/	/
2018	3.3	0.1	0.2	/
2019	7.6	3.5	2.4	/
2020	12.6	11.1	3.2	/
2021	11.2	18.7	2.2	1.5

信息来源：米内网，灼识咨询

基于前述分析，药品的市场份额主要受到产品的临床价值以及市场推广情况的影响，在后进入者具有产品优势，且采取了行之有效的销售推广措施的情况下，较早获批的产品并不能长期占据较高的市场份额。

综合考虑 ALK 抑制剂已上市及在研管线而言，发行人的 XZP-3621 商业化进度排名较为靠后，因此预计 XZP-3621 未来市场份额会受到早期原研药的不利影响。截至 2023 年 7 月，中国非小细胞肺癌 ALK 抑制剂已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市。临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，且均为二代药物。针对 XZP-3621 的市场空间受早期原研药影响的情况，发行人已在招股说明书之“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“(三) 核心在研产品 XZP-3621 未来研发及商业化风险”之“2、XZP-3621 商业化进度排名较为靠后，未来市场份额预计会受到早期原研药的不利影响”补充披露如下：

截至 2023 年 7 月，中国非小细胞肺癌 ALK 抑制剂已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市。临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，研发进度最快的为正天晴/赛林泰医药的 TQ-B3139，该产品已递交 NDA，首药控股的 CT-707 于 2020 年 4 月首次公示 III 期临床试验，商业化进度将快于发行人产品。发行人与复创医药/上海药物研究所的两款产品均为 2021 年 12 月进行 III 期临床试验首次

公示，研发进度较为接近。综合 ALK 抑制剂已上市及在研管线而言，发行人的 XZP-3621 商业化进度排名较为靠后，未来市场份额预计会受到早期原研药的不利影响。

## (2) 预计 XZP-3621 的市场空间受仿制药的影响情况

截至 2023 年 7 月，有 1 款 ALK 抑制剂仿制药处于 ANDA 审评阶段以及 1 款已经批准上市但还未进入市场销售，分别为万邦生化仿制的第一代 ALK 抑制剂克唑替尼和奥赛康仿制的第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼，具体信息如下：

中国BE临床阶段在研的ALK抑制剂仿制药基本信息

分类	第一代	第二代
通用名	克唑替尼	色瑞替尼
目前研发阶段	提交上市申请（2021/01/13）	批准上市（2023/03/22）
仿制药研发公司	江苏万邦生化医药集团有限责任公司	江苏奥赛康药业股份有限公司

信息来源：丁香园，CDE，灼识咨询

克唑替尼的化合物专利保护期到 2025 年 8 月，色瑞替尼化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月，仿制药上市日期至少需晚于化合物专利保护期。化合物专利保护期到期较早的克唑替尼系一代 ALK 抑制剂，其仿制药预计对克唑替尼原研药冲击较大，发行人的产品作为二代 ALK 抑制剂预计受克唑替尼仿制药冲击有限。针对 XZP-3621 的市场空间受仿制药影响的情况，发行人已在招股说明书之“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（三）核心在研产品 XZP-3621 未来研发及商业化风险”之“1、XZP-3621 同类已上市及在研竞品较多，发行人产品竞争格局较为激烈”补充披露如下：

XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，国内已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市，且临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，有一款第一代 ALK 抑制剂克唑替尼的仿制药递交了 ANDA，一款第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼的仿制药已获批上市但还未进入市场，虽然克唑替尼的化合物专利保护期到 2025 年 8 月，色瑞替尼化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月，预计短期内无第二代 ALK 抑制剂仿制药商业化，但长期仍然会面临较为激烈的竞争。若发行人产品优势无法取得市场的认可，或发行人无法凭借产品优势与竞品有力的竞争，则存在较高的

竞争风险。

XZP-3621 虽对部分二代药物的耐药位点有效，但整体对于二代经治患者效果欠佳，仍为一款二代药物，而三代药物洛拉替尼已获批上市，发行人面临着激烈的竞争。针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者，XZP-3621 的客观缓解率与其他已上市二代产品较为接近，未展现出独特的竞争优势。

## 二、发行人的披露

### （一）补充披露 ALK 抑制剂在研管线的代际归属情况相关内容

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“（三）行业发展概况及未来发展趋势”之“2、肿瘤疾病及治疗药物市场分析”之“（3）肺癌”补充披露如下：

.....

截至 2023 年 7 月，国内共有 4 家医药企业的 ALK 靶点创新药产品进入临床 III 期阶段或 NDA 阶段，均为二代药物。

.....

### （二）更新披露 XZP-3621 的竞争优势

发行人在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品及其变化情况”之“（二）发行人的主要产品情况”之“2、发行人核心产品”之“（3）XZP-3621”补充披露如下：

#### ④产品核心优势及特点

##### A. 对初治患者有效性优异，作为二代药物对 ALK 抑制剂耐药有效

XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，体外药效学研究表明，XZP-3621 对一代药物克唑替尼的耐药突变 L1196M、G1269A、1151Tins，二代药物阿来替尼耐药突变 V1180L、I1171N/T/S、G1202R、G1202del 等均有较强的抑制活性。该结果也在对经 ALK 抑制剂治疗失败患者的临床实验中得以验证。由于 XZP-3621 具有针对耐药位点有效的优势，因此患者出现耐药的风险更低，延缓耐药发生的时间，则意味着患者可获得更长的无进展生存期。

根据 XZP-3621 的 I 期临床试验数据与已上市二代和三代 ALK 抑制剂产品的临床数据非头对头比较, 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者, XZP-3621 的客观缓解率略高于其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼, 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者, XZP-3621 的客观缓解率与其他已上市二代产品效果相当。ALK 抑制剂的特点为若对 ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌患者具有客观缓解的作用, 则通常会延续较长时间的缓解作用, 因此客观缓解率高则可延长的患者无进展生存期更长。

#### B. 能够穿过血脑屏障, 对肿瘤脑转移有效

该产品的临床前药效模型实验结果显示能够穿过血脑屏障, 表明其对肿瘤脑转移有效, 并且在 I 期临床试验中得到证实, 共入组了 9 例脑转移病灶符合靶病灶标准的患者中, 其中 7 例患者颅内靶病灶明显缩小。对脑转移患者治疗效果显著。晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者中, 约有 25% 患者在治疗前存在脑转移, 因而若一款 ALK 抑制剂可穿越血脑屏障, 对脑部病灶有很好的抑制效果, 将改善患者整体的治疗效果。

#### C. 安全性能优异, 不良反应低于同类竞品

XZP-3621 的整体安全性较好, 与克唑替尼、色瑞替尼、阿莱替尼、布格替尼、洛拉替尼等同类产品比较, 整体上 3 级以上的不良反应发生率较低, 血液学毒性、神经系统毒性等不良事件发生率均较低, 不良反应主要为 1~2 级胃肠道反应, 未发现新的安全性信号, 安全性能优异。由于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者生存期较长, 在治疗过程中会根据耐药情况策略性地替换使用一代、二代、三代 ALK 抑制剂, 因而 ALK 抑制剂安全性极为重要。良好的安全性确保患者更长时间依从用药, 具备良好的安全性优势将会促进医患选择该药物。

请发行人结合问题 2.1-2.3, 全面梳理发行人核心产品相较竞品的创新性和竞争优势, 并结合各核心管线的特有风险和市场竞争情况进行重大事项提示。

回复:

## 一、发行人的说明

### （一）全面梳理发行人核心产品相较竞品的创新性和竞争优势

根据本问询函回复相关分析，梳理发行人核心产品相较竞品的创新性和竞争优势如下表：

产品名称	创新性	产品优势	产品劣势
KBP-3571 安奈拉唑钠	<p>(1) 安奈拉唑钠对吡啶环部分进行了创新修饰, 去掉可能与 CYP2C19 酶通过氢键产生的相互作用的 C5 位甲基, 减少 CYP2C19 代谢位点, 根据临床 I 期药物吸收、分布、体内外代谢和排泄研究相关数据, CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率仅有 3.5%。不受 CYP2C19 基因多态性影响, 有利于稳定疗效, 为易发生药物相互作用风险的合并用药患者提供更安全的治疗选择。</p> <p>(2) 安奈拉唑钠在结构中引入了二氢咪喃环, 增加 CYP3A4 的代谢途径, 代谢物在肝脏中代谢经胆汁排泄, 可通过粪便排出体外。因此与其他 PPI 类药物主要依赖肾脏排泄相比, 对肾功能不全人群可能成为更安全的用药选择。</p>	<p>(1) CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率低, 仅有 3.5%, 因而与其他 PPI 相比, 药物相互作用可能性低, 基因多态性对疗效影响小。</p> <p>(2) 有针对性的结构设计实现非酶方式代谢, 因而与通过 CYP3A4 代谢的药物产生相互作用的风险低。</p> <p>(3) 与其他主要依靠肾脏排泄的 PPI 药物相比, 安奈拉唑钠通过肠肾双通道排泄, 可降低特殊患者肾脏负担。</p> <p>(4) 安奈拉唑钠结构中苯并咪唑环的 5, 6 位被四氢咪喃取代后, 增加了电子云密度, 从而升高了咪唑环的碱性, 提高了其酸解离常数, 因此化合物的缚酸能力提高, 起效速度更快, 81.2% 受试者反酸症状可在用药首日改善。</p> <p>(5) 安奈拉唑钠可与影响酸化速率的 cys822 结合地更深, 从而实现抑酸持久的效果, 可有效控制夜间症状。</p>	<p>(1) 由于 PPI 类药物有效性和安全性均较好, 安奈拉唑钠在安全性和有效性方面未显示出独特的竞争优势。</p> <p>(2) P-CAB 与 PPI 类药物均为反流性食管炎指南推荐首选药物, P-CAB 的抑酸能力相较于 PPI 类药物更强, 安奈拉唑钠作为一款 PPI 类药物在反流性食管炎适应症方面会受到 P-CAB 类药物的竞争影响。</p>
XZP-3287 吡罗西尼	<p>(1) 吡罗西尼的吡啶的 N 原子与 Val96CDK4 和 His100CDK6 可形成氢键, 咪啶的 N 原子通过水分子与 His100 形成氢键, 氨基上的 H 原子与 Val96CDK4 和 Val101CDK6 形成氢键, 因而具有较好的 CDK4 以及 CDK6 的抑制酶学活性, 且对于 CDK4 具有更高的选择性, 对于 CDK6 的抑制作用适中, 可显著降低过度抑制 CDK6 带来的血液毒性。</p> <p>(2) 吡罗西尼对 CDK2 也有一定的酶</p>	<p>(1) 针对 CDK4/6 抑制剂联合氟维司群二线治疗, 吡罗西尼的客观缓解率为 46.3%, 与阿贝西利类似, 高于其他竞品。</p> <p>(2) 吡罗西尼血液学毒性较弱, 骨髓抑制轻, 安全性优异。在内分泌治疗进展患者联合氟维司群治疗中, 与国内已上市药物进行比较, 吡罗西尼和阿贝西利的中性粒细胞减少症发生率均较低, 远低于哌柏西利和达尔西利。</p> <p>(3) 药物可穿越血脑屏障, 对乳腺癌脑转移有效, 具有潜在的竞争优势。</p> <p>(4) 在单药使用方面, 仅吡罗西尼在中国进行</p>	<p>(1) 针对 CDK4/6 抑制剂联合 AI 类药物一线治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者, 吡罗西尼的客观缓解率和其他已上市产品的客观缓解率类似。未显示出独特的竞争优势。</p> <p>(2) 相较于竞品阿贝西利, 吡罗西尼在安全性和有效性方面均表现相似, 未展现出独特的竞争优势。</p>

产品名称	创新性	产品优势	产品劣势
	活抑制作用，因而也能通过抑制 CDK2 发挥部分药效。	了单药的临床试验研究，对比 FDA 唯一单药上市的阿贝西利有效性数据更高，并且耐受性良好。	
XZP-3621	XZP-3621 通过将分子中的苯环与异丙氧基的结合片段环化，以提高分子与蛋白的结合能力，进而提高分子对耐药位点的抑制活性。可以解决临床上使用 ALK 抑制剂后发生的突变耐药问题。	<p>(1) XZP-3621 的整体安全性较好，与一、二、三代同类产品比较，整体上 3 级以上的不良反应发生率较低，血液学毒性、神经系统毒性等不良事件发生率均较低，不良反应主要为 1~2 级胃肠道反应，安全性能优异。</p> <p>(2) 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 初治患者，XZP-3621 的客观缓解率略高于其他二代 ALK 抑制剂和三代 ALK 抑制剂洛拉替尼。</p> <p>(3) 能够穿过血脑屏障，对肿瘤脑转移有效。I 期临床试验共入组了 9 例脑转移病灶符合靶病灶标准的患者中，其中 7 例患者颅内靶病灶明显缩小。</p>	<p>(1) XZP-3621 虽对部分二代药物的耐药位点有效，但整体对于二代经治患者效果欠佳，仍为一款二代药物，而三代药物洛拉替尼已获批上市，发行人面临着激烈的竞争。</p> <p>(2) 针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者，XZP-3621 的客观缓解率与其他已上市二代产品较为接近，未展现出独特的竞争优势。</p>



## 二、发行人的披露

### (一) 结合各核心管线的特有风险和市场竞争情况进行重大事项提示

#### 1、结合各核心管线的特有风险和市场竞争情况进行重大事项提示

发行人在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“(一) 核心在研产品 KBP-3571 安奈拉唑钠未来研发及商业化风险”补充披露如下：

#### (一) 核心在研产品 KBP-3571 安奈拉唑钠未来研发及商业化风险

1、KBP-3571 安奈拉唑钠同类竞品较多，部分竞品存在大量仿制药且被纳入集采，发行人产品竞争格局较为激烈

PPI 类药物所在的市场较为成熟，国内最早上市的口服 PPI 产品兰索拉唑早于 1994 年上市，最早上市的二代口服 PPI 产品雷贝拉唑也于 2000 年即上市，目前除安奈拉唑钠外已有 6 类已上市口服 PPI 类药物。PPI 类药物已存在大量的仿制药，其中一代药物仿制药较多，二代药物仿制药相对较少，已有 1 款二代药物和 2 款一代药物进入集采，纳入集采的药物价格降幅较大，口服 PPI 类抑制剂竞争环境相对激烈。

目前国内上市的 PPI 抑制剂兰索拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑均已纳入国家医保目录，口服剂型泮托拉唑、奥美拉唑和艾司奥美拉唑均已被纳入药品集采目录。PPI 类药物中，仿制药药物数量最多的为奥美拉唑，截至 2023 年 7 月，获批上市的仿制药数量为 130 款，其次为兰索拉唑，仿制药数量为 52 款，再其次为泮托拉唑，仿制药数量为 35 款，均为一代 PPI 类药物。二代药物的仿制药数量相较于一代药物整体较少，雷贝拉唑有 22 款仿制药，艾司奥美拉唑有 22 款仿制药，艾普拉唑暂无仿制产品。虽然安奈拉唑钠作为创新药短期内无仿制药上市及集采的风险，但纳入集采的药物价格降幅较大，较多 PPI 类药物的仿制药会对安奈拉唑钠的定价及市场份额产生不利影响。

#### 2、KBP-3571 安奈拉唑钠面临 P-CAB 类药物的不利影响

针对消化性溃疡和食管反流等疾病领域，P-CAB 为创新药研发的热门方向。新开发上市的抑酸药物 P-CAB 的抑酸能力强、起效快、持续性较好，系消化性

溃疡和食管反流等疾病领域创新药的热门研发方向，预计其未来会占据部分 PPI 类药物的市场空间，与此同时，P-CAB 与 PPI 类药物均为反流性食管炎指南推荐首选药物，安奈拉唑钠作为一款 PPI 类药物在反流性食管炎适应症方面会受到 P-CAB 类药物的竞争影响。

**3、KBP-3571 安奈拉唑钠进入医保目录存在不确定性，纳入后价格存在大幅下降的风险**

医保准入是该产品的重要战略规划，安奈拉唑钠于 2023 年 6 月获批上市后，发行人于 2023 年 7 月提交了该产品参与 2023 年医保药品目录调整的药品申报材料，2023 年 8 月，安奈拉唑钠产品通过医保谈判的初步形式审查，发行人正在准备后续的专家评审、现场谈判等环节。目前国家医保目录主要实行谈判准入方式，涉及药品临床需求、降价幅度等多方面因素，因此 KBP-3571 安奈拉唑钠进入医保目录存在不确定性。若公司产品未能入选医保目录，可能会降低医生或患者选择公司产品的意愿。

KBP-3571 安奈拉唑钠被纳入医保目录预计将对销量起到较大促进作用，但销售价格可能较目前定价有较大幅度下降，导致单位产品的盈利能力下降。

#### **4、KBP-3571 安奈拉唑钠存在商业化不及预期的风险**

##### **(1) 销售能力不达预期的风险**

发行人营销体系尚处于持续搭建过程中，尚无新药商业化销售的经验。发行人可能组建销售团队进度不及预期，或未能招募具有足够能力的人员，或未能有效地进行学术推广，存在无法实现预期商业化成果的风险。

##### **(2) 目标人群推广不及预期的风险**

公司关于 KBP-3571 安奈拉唑钠未来能够实现的销售预测基于对目标推广人群数量的判断。若目标人群数量不及预期，或发行人产品不能如预期自十二指肠溃疡适应症拓展至胃食管反流适应症，不能触及更广泛的患者人群，将对市场销售产生不利影响。

##### **(3) 目标渗透率不及预期的风险**

临床效果的优势能否在大规模的应用中体现，对于可实现的渗透率至关重要

要。由于 PPI 类药物有效性和安全性均较好，安奈拉唑钠虽具有 CYP2C19 对安奈拉唑钠代谢的贡献率低，药物相互作用风险低等优势，但在实际临床应用中该等优势是否可取得医生和患者的认可存在不确定性。

药物的可及性也是影响目标渗透率的重要影响因素。由于同类药物均已纳入医保，且有 3 类药物已纳入集采，因此患者的支付成本更低，发行人的产品在上市之初定价将会高于集采药物的价格，价格高或会影响患者对于药物的选择，会对目标渗透率造成不利影响，进而对销售业绩产生不利影响。

发行人在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“(二) 核心在研产品 XZP-3287 吡罗西尼未来研发及商业化风险”补充披露如下：

## (二) 核心在研产品 XZP-3287 吡罗西尼未来研发及商业化风险

1、XZP-3287 吡罗西尼同类已上市及在研竞品较多，部分已上市竞品化合物专利到期进而面临仿制药冲击的风险，发行人产品竞争格局较为激烈

截至 2023 年 7 月，中国 NMPA 共批准了 4 款 CDK4/6 抑制剂创新药，分别为辉瑞的哌柏西利、礼来的阿贝西利和恒瑞的达尔西利以及诺华的瑞波西利，中国共有 7 款处于临床 III 期及 NDA 阶段的 CDK4/6 抑制剂。若发行人不能如期取得药品注册批件，或产品优势无法取得市场的认可，或发行人无法凭借产品优势与竞品有力的竞争，或其他在研竞争产品相较于吡罗西尼具有更强的优势，则发行人产品存在较高的竞争风险。

截至 2023 年 7 月，国内已有 7 家哌柏西利仿制药获批，哌柏西利在中国的化合物专利已到期，如上市销售将会加剧 CDK4/6 抑制剂的竞争。其他类别 CDK4/6 抑制剂仿制药上市及潜在集采风险或会对吡罗西尼的未来市场份额产生不利影响。

2、XZP-3287 吡罗西尼单药适应症获批存在不确定性，单药适应症市场空间较小

CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，全球范围内仅阿贝西利于 FDA 获批单药上市。目前 XZP-3287 吡罗西尼用于单药治疗的研究仅为临床 I/II 期试验单药剂量递增与扩展研究，且该试验设计为单臂临床试验设计。由于是单药治疗，其可发挥的药效相对于联合治疗效果有限。

基于吡罗西尼产品单药 Pre-NDA 的沟通交流，CDE 于 2023 年 9 月进行了反馈，建议发行人针对拟定适应症人群即“单药用于既往转移性阶段接受过二种及以上内分泌治疗和一种化疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（Her2）阴性的局部晚期或转移性成年乳腺癌患者”进行荟萃分析，同意本品视为新增适应症递交 NDA 申请。发行人已提交吡罗西尼单药 NDA 申请。CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，该产品单药适应症在 NDA 审评阶段是否需要补充资料以及最终是否能够获得批准，将基于具体的技术审评，单药适应症获批存在不确定性。

CDK4/6 抑制剂单药治疗具有一定的临床价值，但目前国内未有单药治疗适应症获批上市，根据灼识咨询数据，2030 年单药多线治疗的市场规模仅约 11 亿，市场空间较小，吡罗西尼单药治疗的未来的商业化不确定性较高。

### 3、XZP-3287 吡罗西尼研发进展不及预期风险

发行人核心产品 XZP-3287 吡罗西尼正在开发联合 AI 类药物一线治疗、联合氟维司群药物二线治疗和单药治疗三个适应症。临床试验方案能否顺利实施及完成受患者招募、临床诊疗、患者随访、数据收集等多个环节的影响；临床试验结果受到样本限制、临床方案、药物作用机理或其他不可预见因素的影响，仍存在临床疗效和安全性不及预期的可能性。吡罗西尼联合用药治疗需要与 AI 类药物或者氟维司群联合使用，若患者未能按要求使用联合治疗药物，可能导致治疗效果不及预期。上述影响因素都将导致公司延期取得产品注册批件、获批适应症范围缩小甚至无法取得产品注册批件等情况。

4、XZP-3287 吡罗西尼目前可获取的临床数据有限，扩大样本后，其治疗效果数据或产生变化

截至本招股说明书签署日，可获取的吡罗西尼临床数据有限。吡罗西尼可穿越血脑屏障，并对脑转移患者治疗有效的结论系通过少量的临床病例得出，在扩大样本时，其治疗效果数据或产生变化。在对比同类竞品时，发行人根据可公开获得的竞品临床数据与吡罗西尼的临床 I/II 期数据进行对比，非头对头试验，因此对比数据及其所得结论仅供参考。

5、XZP-3287 吡罗西尼进入医保目录存在不确定性，纳入后价格存在大幅

下降的风险

目前国家医保目录主要实行谈判准入方式，涉及药品临床需求、降价幅度等多方面因素，因此 XZP-3287 吡罗西尼进入医保目录存在较大不确定性。若公司产品未能入选医保目录，可能会较大程度降低医生或患者选择公司产品的意愿。

XZP-3287 吡罗西尼被纳入医保目录，将对销量起到较大促进作用，但销售价格可能较目前定价有较大幅度下降，导致单位产品的盈利能力下降。

## 6、XZP-3287 吡罗西尼商业化不及预期的风险

### (1) 销售能力不达预期的风险

发行人尚无肿瘤销售队伍和销售体系，无新药商业化销售的经验。发行人存在无法制定行之有效的销售策略，无法招募富有经验的销售人才并组建完善的销售团队的风险，因此发行人存在无法顺利实现 XZP-3287 吡罗西尼商业化销售或无法实现预期的商业化成果的风险。

### (2) 目标人群推广不及预期的风险

公司关于 XZP-3287 吡罗西尼未来能够实现的销售预测基于对目标推广人群数量的判断。CDK4/6 抑制剂主要应用与晚期 HR+/HER2-乳腺癌，若早期 HR+/HER2-乳腺癌的治疗方案有重大进展，或会影响到 CDK4/6 的治疗目标人群。目前 CDK4/6 的市场规模较小，仍处于初期阶段，根据灼识咨询预测，该市场规模将以 26.9%的增速增长至 2030 年的 106.1 亿。但若目标人群数量的增长不及预期，尤其是单药多线治疗 HR+/HER2-晚期乳腺癌的目标人群预计不及预期，将对吡罗西尼的市场销售产生不利影响。

### (3) 目标渗透率不及预期的风险

一款药物是否具有显著的临床优势将会影响其可真实实现的渗透率。吡罗西尼虽然具有有效性及安全性能优异等优势。但该等优势是否将在大规模临床应用中得以体现，并可取得医生和患者的认可存在不确定性。

药物的可及性是影响目标渗透率的重要影响因素。由于肿瘤靶向药物治疗费用较高，且已有同类药物纳入医保，可显著降低患者的支付成本。发行人的

产品在未纳入医保时，相对较高的价格或会影响患者对于药物的选择。发行人将在药物上市之后筹备纳入医保相关事项，若不能及时如期纳入医保，也将会对目标渗透率造成不利影响，进而对销售业绩产生不利影响。

发行人在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（三）核心在研产品 XZP-3621 未来研发及商业化风险”补充披露如下：

### （三）核心在研产品 XZP-3621 未来研发及商业化风险

#### 1、XZP-3621 同类已上市及在研竞品较多，发行人产品竞争格局较为激烈

XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，国内已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市，且临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，有一款第一代 ALK 抑制剂克唑替尼的仿制药递交了 ANDA，一款第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼的仿制药已获批上市但还未进入市场，虽然克唑替尼的化合物专利保护期到 2025 年 8 月，色瑞替尼化合物专利保护期预计至 2027 年 11 月，预计短期内无第二代 ALK 抑制剂仿制药商业化，但长期仍然会面临较为激烈的竞争。若发行人产品优势无法取得市场的认可，或发行人无法凭借产品优势与竞品有力的竞争，则存在较高的竞争风险。

XZP-3621 虽对部分二代药物的耐药位点有效，但整体对于二代经治患者效果欠佳，仍为一款二代药物，而三代药物洛拉替尼已获批上市，发行人面临着激烈的竞争。针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 一代经治患者，XZP-3621 的客观缓解率与其他已上市二代产品较为接近，未展现出独特的竞争优势。

#### 2、XZP-3621 商业化进度排名较为靠后，未来市场份额预计会受到早期原研药的不利影响

截至 2023 年 7 月，中国非小细胞肺癌 ALK 抑制剂已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市。临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，研发进度最快的为正天晴/赛林泰医药的 TQ-B3139，该产品已递交 NDA，首药控股的 CT-707 于 2020 年 4 月首次公示 III 期临床试验，商业化进度将快于发行人产品。发行人与复创医药/上海药物研究所的两款产品均为 2021 年 12 月进行 III 期临床试验首次

公示，研发进度较为接近。综合 ALK 抑制剂已上市及在研管线而言，发行人的 XZP-3621 商业化进度排名较为靠后，未来市场份额预计会受到早期原研药的不利影响。

### 3、XZP-3621 同步开展 I-III 期临床试验的风险

发行人的 XZP-3621 治疗 ALK 阳性初治非小细胞肺癌患者虽然已完成 III 期临床试验入组，但根据《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》需在 NDA 申报时提供 300 例安全性数据的要求，仍需通过 II 期临床试验补充 90 例安全性数据。XZP-3621 治疗 ALK 阳性经治非小细胞肺癌患者正在进行一项 II 期临床试验。临床试验方案能否顺利实施及完成受患者招募、临床诊疗、患者随访、数据收集等多个环节的影响；临床试验结果受到样本限制、临床方案、药物作用机理或其他不可预见因素的影响，仍存在临床疗效和安全性不及预期的可能性，上述影响因素都将导致公司延期取得产品注册批件、获批适应症范围缩小甚至无法取得产品注册批件等情况。

4、XZP-3621 目前可获取的临床数据仅限于临床 I 期数据，该试验临床样本数量有限，扩大样本后，其治疗效果数据或产生变化

截至本招股说明书签署日，可获取的 XZP-3621 临床数据仅限于临床 I 期数据，该试验临床样本数量有限。在对比同类竞品时，发行人根据可公开获得的竞品临床数据与 XZP-3621 的临床 I/II 期数据进行对比，非头对头试验，因此对比数据及其所得结论仅供参考。

5、XZP-3621 进入医保目录存在不确定性，纳入后价格存在大幅下降的风险

目前国家医保目录主要实行谈判准入方式，涉及药品临床需求、降价幅度等多方面因素，因此 XZP-3621 进入医保目录存在较大不确定性。若公司药物未能入选医保目录，可能会较大程度降低医生或患者选择公司产品的意愿。

XZP-3621 被纳入医保目录，将对销量起到较大促进作用，但销售价格可能较目前定价有较大幅度下降，导致单位产品的盈利能力下降。

### 6、XZP-3621 商业化不及预期的风险

### (1) 销售能力不达预期的风险

发行人尚无肿瘤销售队伍和销售体系，无新药商业化销售的经验。发行人存在无法制定行之有效的销售策略，无法招募富有经验的销售人才并组建完善的销售团队的风险，因此发行人存在无法顺利实现 XZP-3621 商业化销售或无法实现预期的商业化成果的风险。

### (2) 目标人群推广不及预期的风险

公司关于 XZP-3621 未来能够实现的销售预测基于对目标推广人群数量的判断。根据灼识咨询数据，ALK 基因在非小细胞肺癌患者中的阳性率约为 5%左右，阳性率较低，若目标人群数量预计不及预期，将对市场销售产生不利影响。

### (3) 目标渗透率不及预期的风险

一款药物是否具有显著的临床优势将会影响其可真实实现的渗透率。XZP-3621 虽然安全性能优异，有效性数据也具有一定优势，但是在一代经治治疗时期有效性优势或不足，且三代 ALK 抑制剂也已获批上市，XZP-3621 作为一款二代药物渗透率也将受到一定影响。

药物的可及性是影响目标渗透率的重要影响因素。由于 ALK 抑制剂治疗费用较高，且已有 4 款 ALK 抑制剂纳入医保，可显著降低患者的支付成本。发行人的产品在未纳入医保时，相对较高的价格或会影响患者对于药物的选择。发行人将在药物上市之后筹备纳入医保相关事项，若不能及时如期纳入医保，也将会对目标渗透率造成不利影响，进而对销售业绩产生不利影响。

## 2、结合各核心管线的特有风险进行风险提示

发行人在招股说明书“**第三节 风险因素**”之“**一、与发行人相关的风险**”之“**(一) 技术风险**”之“**1、新药研发风险**”补充披露如下：

.....

CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，全球范围内仅阿贝西利于 FDA 获批单药上市。目前 XZP-3287 吡罗西尼用于单药治疗的研究仅为临床 I/II 期试验单药剂量递增与扩展研究，且该试验设计为单臂临床试验设计。由于是单药治疗，其可发挥的药效相对于联合治疗效果有限。



基于吡罗西尼产品单药 Pre-NDA 的沟通交流，CDE 于 2023 年 9 月进行了反馈，建议发行人针对拟定适应症人群即“单药用于既往转移性阶段接受过二种及以上内分泌治疗和一种化疗后出现疾病进展的激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体 2（Her2）阴性的局部晚期或转移性成年乳腺癌患者”进行荟萃分析，同意本品视为新增适应症递交 NDA 申请。发行人已提交吡罗西尼单药 NDA 申请。CDK4/6 抑制剂单药治疗晚期 HR+/HER-乳腺癌患者适应症国内尚无产品上市，该产品单药适应症在 NDA 审评阶段是否需要补充资料以及最终是否能够获得批准，将基于具体的技术审评，单药适应症获批存在不确定性。

CDK4/6 抑制剂单药治疗具有一定的临床价值，但目前国内未有单药治疗适应症获批上市，根据灼识咨询数据，2030 年单药多线治疗的市场规模仅约 11 亿，市场空间较小，吡罗西尼单药治疗的未来的商业化不确定性较高。

### 3、结合市场竞争情况进行风险揭示

发行人在招股说明书“第三节 风险因素”之“二、与行业相关的风险”之“（四）市场竞争风险”补充披露如下：

公司核心产品为安奈拉唑钠 KBP-3571、吡罗西尼 XZP-3287 和 XZP-3621。发行人即将商业化的安奈拉唑钠所在的口服 PPI 市场已有 6 类药物，且各类药物的仿制药较多，竞争环境相对激烈；发行人研发进度领先的吡罗西尼为一款 CDK4/6 抑制剂，截至 2023 年 7 月，国内已有 4 款 CDK4/6 抑制剂上市，有 7 款处于临床 III 期及 NDA 阶段，虽然发行人进度较为领先，但仍面临较多的竞争对手；XZP-3621 为一款二代 ALK 抑制剂，国内已有 1 款一代 ALK 抑制剂，5 款二代 ALK 抑制剂，1 款三代 ALK 抑制剂上市，且临床阶段在研管线进入到临床 III 期或 NDA 的 ALK 抑制剂共有 4 款，均为二代药物，竞争较为激烈。除上述核心产品外，发行人其他在研产品管线中每个产品在境内和境外均存在已有的申报上市或处于临床阶段的产品竞争，具体情况请参见招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、发行人所处行业基本情况和竞争情况”之“（三）行业发展概况及未来发展趋势”的相关内容。如公司无法持续保持产品的领先性，或持续推出具有市场竞争力的新产品，或无法顺利实现商业化，均会导致公司竞争力下降，进而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

### 3. 关于 CS 集团

根据问询回复：1) 四环医药、发行人实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）曾先后控制 CS 集团及北京轩义，发行人现任多名高管曾任职北京轩义；2) 2021 年 12 月车冯升将 CS 集团 88.46% 股权作价 5,420 万元转让给 Best View Management Limited；3) 2022 年 1 月发行人以 6,878.28 万元受让 CS 集团持有的 CD80 融合蛋白相关的专利技术及权益和中试车间相关资产；4) CS 集团现有多条肿瘤创新药在研管线，与发行人部分在研管线适应症领域或靶点重合，例如 S002 项目的靶点亦为 CDK4/6。

请发行人说明：（1）Best View Management Limited 股东、董监高及公司基本情况，与发行人、控股股东、实际控制人的历史往来等；（2）受让 CS 集团股权的具体过程，包括但不限于受让主体、法律形式、受让资金最终来源、受让价款支付情况以及与车冯升或四环医药及其关联方之间是否存在特殊利益安排，相关交易是否真实、公允；（3）CS 集团目前主营业务开展情况，包括但不限于主要资产、在研管线及研发进展等，在研管线与发行人在研管线的关系；（4）车冯升先将 CS 集团 88.46% 股权转让给 Best View Management Limited，再由发行人受让相关专利和资产且价格存在较大差异的原因、考虑、公允性及商业合理性；（5）结合前述情况，分析发行人控股股东、实际控制人是否存在同业竞争或潜在同业竞争，以及是否存在损害发行人利益的特殊交易及安排。

请保荐机构、发行人律师说明针对车冯升向 Best View Management Limited 转让所持 CS 集团股权的具体过程以及是否存在同业竞争或潜在同业竞争所履行的核查程序、核查证据及核查结论。

回复：

#### 一、发行人的说明

（一）Best View Management Limited 股东、董监高及公司基本情况，与发行人、控股股东、实际控制人的历史往来等

Best View Management Limited（佳景管理有限公司）（以下简称“Best View”）是一家根据英属维京群岛法律注册成立的公司，其基本情况如下：

公司英文名称	Best View Management Limited
公司中文名称	佳景管理有限公司
公司注册号	1489714
成立日期	2008年7月1日
注册地址	Ritter House, Wickhams Cay II, Road Town Tortola, VG1110 British Virgin Islands
已发行股本总额	1美元
股权结构	周广文持股100%
董事	周广文，董事有权行使公司管理、指导和监督所需的所有权力。

Best View 唯一股东及董事为周广文。周广文系北京大学哲学博士，现担任中国人民大学国际货币研究所（IMI）理事及学术委员、银杏资本管理有限公司执行董事兼总经理，曾就职于中国银行、中国东方信托投资公司、中国银河证券股份有限公司等机构，并曾担任港股上市公司融信资源（股份代码：00578）董事，拥有 20 多年投资、企业管理、金融研究等经验。

周广文的主要投资机构平台银杏资本管理有限公司成立于 2007 年，并长期关注境内外科技及生物医药行业公司的资本运作及投资机会，其业务范围涵盖二级市场证券投资（私募基金管理人北京银杏盛鸿投资管理有限公司，旗下管理众多私募基金产品）、一级市场股权投资（私募基金管理人北京银杏盛隆私募基金管理有限公司）和海外市场资产管理（银杏资本有限公司拥有中国香港 4 号投资顾问和 9 号资产管理牌照）。周广文及其投资主体主要投资领域覆盖科技和生物医药行业，历史投资案例包括北京金软瑞彩科技股份有限公司、智慧眼科技股份有限公司、安世亚太科技股份有限公司及部分境外公司股权等。

周广文及其投资机构长期关注港股上市公司四环医药及其下属子公司的资本运作及投资业务机会，并在四环医药因解决同业竞争系列资产重组中与四环医药及其实际控制人接洽沟通。除上述业务接触外，Best View 股东、董监高与发行人及其控股股东、实际控制人报告期内不存在业务往来。

(二) 受让 CS 集团股权的具体过程，包括但不限于受让主体、法律形式、受让资金最终来源、受让价款支付情况以及与车冯升或四环医药及其关联方之间是否存在特殊利益安排，相关交易是否真实、公允

1. 受让 CS 集团股权的具体过程，包括但不限于受让主体、法律形式、受让资金最终来源、受让价款支付情况以及与车冯升或四环医药及其关联方之间是否存在特殊利益安排

CS 公司的股权受让主体为 Best View，是一家根据英属维京群岛法律注册成立的公司，其基本信息参见本问题回复“(一) Best View Management Limited 股东、董监高及公司基本情况，与发行人、控股股东、实际控制人的历史往来等”所述。

Best View 受让 CS 集团股权情况如下：2021 年 11 月 10 日及 2022 年 2 月 14 日，CHE FENGSHENG（车冯升）通过其控制的主体 Chonghui Investment Limited 与 Best View 签订股权买卖协议及相关约定付款期限的补充协议，将 CS Sciences 88.46% 股权作价 5,420 万元转让给 Best View。2021 年 12 月 28 日及 29 日，交易双方完成本次股权转让登记及董事变更，CS Sciences 股东变更为由 Best View 持股 88.46%，董事变更为周广文。自股权变更登记手续完成之日起，Best View 取得相应的股东权利。

截至 2022 年 12 月 1 日，本次股权转让对价已根据协议约定支付完毕。

经交易对方确认，支付本次交易对价的资金来源系 Best View 及其股东的自有资金，Best View 与 CHE FENGSHENG（车冯升）或四环医药及其关联方之间不存在特殊利益安排。

## 2. 相关交易是否真实、公允

上述股权转让交易真实发生。该交易系发行人实际控制人主要为解决发行人同业竞争问题而处置个人资产的行为，在特定背景下具有现实必要性及合理性，具体如下：

(1) 转让 CS 集团股权交易系 CHE FENGSHENG（车冯升）处置个人资产的行为，履行了必要的交易流程并已完成资产交割、价款支付，该交易具有真实性

CS Sciences 于 2017 年 4 月成立于开曼群岛，CS Sciences 及其下属企业 CS Pharmatech Limited、CS-Bay Therapeutics Inc.、High Great Investment Limited 及其境内子公司北京轩义（以下合称“CS 集团”）主要从事抗肿瘤领域药物研发相关业务。四环医药、发行人实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）曾先后控制 CS 集团，具体情况如下：

时间	CS 集团控制方	具体情况
2017 年 4 月 -2020 年 5 月	四环医药	CS 集团自成立起至 2020 年 5 月系四环医药下属子公司，此段时期内，轩竹生物和 CS 集团为四环医药体系内并行的创新药研发主体，二者均因研发投入较大而处于亏损状态。
2020 年 5 月 -2021 年 12 月	CHE FENGSHENG (车冯升)	为了重新分配管理和财务资源，进一步改善集团运营和财务状况，四环医药于 2020 年 5 月剥离部分与集团业务发展阶段、发展方向不相符及处于亏损状态的主体。2020 年 5 月 3 日，四环医药通过其控制主体与 CHE FENGSHENG（车冯升）控制主体签订买卖协议，由 CHE FENGSHENG（车冯升）控制主体以经评估的交易价格 5,420 万元向四环医药购买 CS Sciences 88.46% 股权。除此之外，CHE FENGSHENG（车冯升）控制主体还向四环医药购买了重辉投资管理有限公司 100% 股权、海南麦孚营养科技有限公司（现更名为“麦孚营养科技有限公司”）70.19% 股权、北京斯丹姆赛尔技术有限责任公司 21.13% 股权、西安腾云网络科技有限公司 49% 股权、江苏安泰生物技术有限公司 10% 股权。四环医药就本次交易履行了必要的决策程序和信息披露义务。本次交易完成后，CS 集团系 CHE FENGSHENG（车冯升）个人资产。

为解决轩竹生物的同业竞争问题并优化集聚抗肿瘤领域创新药研发布局，2021 年 12 月，CHE FENGSHENG（车冯升）将 CS 集团 88.46% 股权转让给 Best View，该股权转让交易已签署股权转让合同、完成了公司注册登记信息变更、股权受让方已全部支付股权转让价款，完成了本次交易的交割。股权转让后，CS 集团受 Best View 及其股东的控制，并按照新股东的战略规划推进管线研发及对外合作，四环医药及 CHE FENGSHENG（车冯升）不再参与 CS 集团的经营管理。

（2）转让 CS 集团股权交易系为了解决发行人的同业竞争问题，具有现实必要性

2021 年，轩竹生物在筹备境内 IPO 同时对同业竞争问题进行实质性规范整改。根据同业竞争解决方案，CHE FENGSHENG（车冯升）控制的其他主体不

能从事抗肿瘤药物的研发，因此，CHE FENGSHENG（车冯升）控制的 CS 集团须通过如下三种方案之一解决同业竞争问题：①向发行人转让 CS 集团股权或产品管线；②向发行人之外的第三方转让 CS 集团股权或产品管线；③终止 CS 集团其抗肿瘤产品的研发。上述同业竞争解决期限为 2021 年 12 月 31 日（原拟定的首次申报基准日）。

2021 年 4 月，发行人开始考虑收购 CS 集团下属北京轩义的抗肿瘤产品管线并持续评估论证。2021 年 9 月，发行人持续推进其 B 轮融资并最终确定领投方，B 轮领投方及部分其他投资者认为 CS 集团除 CD80 产品及中试车间设备与发行人产品研发协同性强而具有收购价值，其他产品对发行人收购价值有限，因而不同意继续推进上述方案①。鉴于上述方案③会损害 CS 集团股东、团队人员的利益，且不利于发挥 CS 集团资产的价值，因此该方案未被纳入考量范围之内。为确保在原拟定的首次申报基准日之前解决发行人与 CS 集团的同业竞争问题，综合考虑股权转让方式的效率及便捷性，实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）、发行人及其股东最终决定采取上述方案②，将其所持有的 CS 集团股权转让给无关联第三方。

作为发行人的实际控制人，CHE FENGSHENG（车冯升）受限于在规定时间内解决发行人的同业竞争问题以降低其 IPO 审核风险的迫切需求，致使其谈判地位、议价能力及议价意愿受到影响；同时，受限于境内外疫情防控原因致使评估机构无法就 CS 集团境外资产开展新的资产评估工作，由此导致 CHE FENGSHENG（车冯升）短时间内难以就交易作价与购买方深入谈判。为优先保证 CS 集团资产剥离交易的确定性，最终经交易双方协商，参考 2020 年 5 月 CS 集团股权转让交易的评估结果 5,420 万元作为本次交易价格。

### （3）转让 CS 集团股权交易定价具有合理性

基于上述确定的方案②，CHE FENGSHENG（车冯升）需要在较短的时间内完成 CS 集团的股权转让，经过潜在投资者的沟通筛选，CHE FENGSHENG（车冯升）与长期关注四环医药及境内外生物医药投资机会的投资人周广文达成转让意向。2021 年 12 月，CHE FENGSHENG（车冯升）将 CS Sciences 88.46% 股权作价 5,420 万元转让给独立第三方 Best View，交易作价系经交易双方协商后参考 2020 年 5 月交易的评估结果确定。该交易作价的考虑因素如下：

1) 解决同业竞争问题时间要求迫切。受限于在发行人原拟定申报报告期限内（2021 年底前）解决与轩竹生物同业竞争问题的迫切需求致使 CHE FENGSHENG（车冯升）的谈判地位、议价能力及议价意愿受到影响；同时，受限于境内外疫情防控原因致使评估机构无法就 CS 集团境外资产开展新的资产评估工作。由此导致 CHE FENGSHENG（车冯升）短时间内难以就交易作价与购买方深入谈判，最终经交易双方协商，参考 2020 年 5 月 CS 集团股权转让交易的评估结果确认本次交易作价，具有其合理性。

2) 维护四环医药及其股东声誉的考虑。CS 集团系 2020 年 5 月由 CHE FENGSHENG（车冯升）从四环医药处受让而来，为维护四环医药及其股东的声誉，避免侵占四环医药利益的声誉风险，四环医药及其顾问建议 CHE FENGSHENG（车冯升）以不高于 2020 年从四环医药取得 CS 集团的对价出售该股权。同时，2020 年 5 月交易作价评估是距离本次股权转让交易时间间隔最近的估值参照，参照该次交易估值具有合理性。

3) 在轩竹生物发展路径逐渐明晰的基础上，CS 集团对于 CHE FENGSHENG（车冯升）的商业价值有限。CHE FENGSHENG（车冯升）通过四环医药拥有包括轩竹生物在内的医药业务经营主体，鉴于 CS 集团产品管线尚处于早期研发阶段，而轩竹生物具备独立完备的研发体系和丰富的产品管线，剥离 CS 集团使 CHE FENGSHENG（车冯升）在抗肿瘤创新药领域的布局集聚在轩竹生物，从而优化资源投入。

本次 CS 集团股权转让交易本质系发行人实际控制人为解决其下属控制主体与发行人的同业竞争问题的必要举措，不存在损害发行人利益或为发行人代垫成本费用情形。本次交易作价综合考虑了发行人同业竞争规范的时间要求、历史交易估值及与受让方的商业谈判等情况，虽然交易价格未体现 CS 集团于交易时点公允价值，但具有其现实必要性及商业合理性。

(三) CS 集团目前主营业务开展情况, 包括但不限于主要资产、在研管线及研发进展等, 在研管线与发行人在研管线的关系

1、CS 集团目前主营业务开展情况, 包括但不限于主要资产、在研管线及研发进展等

CS 集团作为创新药研发公司, 以抗肿瘤药物研发为主营业务, 目前拥有 4 条正在推进的研发管线, 产品适应症覆盖非小细胞肺癌、胃癌等实体瘤癌种; 在研发模式上, CS 集团在自主研发基础上积极寻求对外合作, 另有 2 条在研管线暂停研发并寻求对外转让机会。

目前, CS 集团的主要资产系其在研管线及其对应的新药专利及专有技术, CS 集团在境内外不存在自有房屋、土地及大额固定资产/在建工程。历史上, 北京轩义于 2020 年 10 月开始建设并于 2021 年 10 月初步具备运行功能的中试车间及设备系北京轩义的重要研发设施, 该中试车间及设备已转让给发行人。

截至 2023 年 1 月末, CS 集团在研管线、研发进展情况如下:

项目	适应症	靶点	研发主体	研发进展	备注
S001	非小细胞肺癌	EGFR	CS-Bay Therapeutics	临床 I 期	-
B001	胃癌	CLDN18.2	北京轩义	临床前	准备申请 IND
C001	实体癌	STING-TLR9	CS-Bay Therapeutics	临床前	临床前实验, 潜在 First-in-class 产品
B003	癌症	PEG-IL 2	CS-Bay Therapeutics	临床前	临床前实验, 潜在 First-in-class 产品
S002	化疗期间的骨髓保护治疗	CDK4/6	CS-Bay Therapeutics	临床前	暂停研发, 寻求转让机会
S007	抑郁症	GABA PAM	CS-Bay Therapeutics	临床前	暂停研发, 寻求转让机会

注: 上述产品描述系 CS 集团提供

2、在研管线与发行人在研管线的关系

发行人除 XZP-KM602 产品 (即 CD80 产品) 引进自北京轩义外, 发行人在研管线与 CS 集团在研管线在业务、人员、资产、财务和机构等方面相互独立。具体情况如下:

(1) 在研管线来源及研发独立

CS 集团现有多条肿瘤创新药在研管线, 其与发行人部分重要在研管线适应



症领域或靶点重合。具体情况及合理性如下：

CS 集团产品	发行人产品	靶点/适应症重合情况及合理性
S001	XZP-3621、 XZP-5955、 XZB-004	适应症领域在非小细胞肺癌重合。肺癌作为常见癌种，较多在研产品选择此适应症进行研发；且 CS 集团产品与发行人产品在作用靶点机制不同，二者系独立开展研发/引进而形成的产品管线。
S002	XZP-3287	二者作用靶点均为 CDK4/6 靶点。CDK4/6 作为靶向药物成熟的靶点可应用于多种疾病的治疗，二者研发适应症领域不同；北京轩义的 S002 产品已于临床前研发阶段停止研发，发行人 XZP-3287 已进入临床三期研发阶段；二者系独立开展研发而形成的产品管线。

注：另有部分产品在适应症领域均涉及实体癌，系临床前研发产品常见研发方向选择，不构成特别重合情况

CS 集团在研管线与发行人在研管线均系双方独立研究开发/引进而来，根据上表分析，部分产品靶点、适应症存在重合具有合理性，双方不存在共用研发资源、管线交叉等情形。

发行人在研管线分为自主研发和外部引进两大类。发行人子公司轩竹生物山东自 2008 年以来即持续自主研发小分子创新药，发行人子公司轩竹生物康明自 2021 年收购康明百奥业务后，进一步补充了大分子创新药研发管线。因此，发行人自主研发的在研管线不存在来源于 CS 集团的情况；除 KM-602 产品（即 CD80 产品），发行人不存在其他来源于 CS 集团的引进在研产品管线；CS 集团自 2017 年成立以来，基于自身研发团队的探索立项形成了独立的在研管线，在研管线亦不存在来自于发行人的情况。

## （2）研发团队独立

发行人与 CS 集团研发团队独立。发行人研发团队分属轩竹生物山东、轩竹生物北京和轩竹生物康明；CS 集团研发团队分属北京轩义和境外 CS-Bay Therapeutics Inc.，上述研发主体不存在研发团队混同的情况。CS 集团自 2017 年成立即作为独立于轩竹生物的创新药研发主体。

发行人部分现任董事、监事及高级管理人员存在历史上任职北京轩义的情况，具体如下：

发行人董事/监事/高管	任职北京轩义时间	北京轩义曾任职情况	任职期间北京轩义控制权情况	任职原因	实际履职情况
徐艳君/董事长	2019 年 2 月-2019 年 7 月	董事	四环医药下属子公司	任职期间北京轩义	未实际参与北京轩

发行人董事/ 监事/高管	任职北京轩 义时间	北京轩义曾 任职情况	任职期间北京轩 义控制权情况	任职原因	实际履职 情况
SHIH CHENG-KON (史澈空)/ 副董事长、总 经理	2017年11月- 2019年2月	董事			
卢本玉/监事	2017年11月- 2020年5月	监事			

综上，发行人部分现任董事、监事及高级管理人员曾任职北京轩义主要系四环医药基于股东权力行使、公司治理要求、人才吸引等考虑指派相关专业人士任职北京轩义的董事/监事等非高管职务，上述发行人董事、监事并未实际参与北京轩义的日常经营管理或研发工作，且相关任职已于 2020 年四环医药转让北京轩义时全部解除。因此，发行人与 CS 集团不存在研发团队混同的情形。

### (3) 资产、财务、机构独立

发行人已拥有开展其主营业务所需的资产、人员，并已建立独立、完整的财务、机构、业务体系，与 CS 集团在资产、人员、财务、机构、业务方面不存在混同。发行人于 2022 年 1 月收购北京轩义的 CD80 产品及中试车间设备，该收购交易已完成交割及转让价款支付，资产权属划分清晰。

**(四) 车冯升先将 CS 集团 88.46%股权转让给 Best View Management Limited，再由发行人受让相关专利和资产且价格存在较大差异的原因、考虑、公允性及商业合理性**

**1、发行人受让北京轩义专利及资产交易与 CS 集团股权转让交易在业务背景、交易执行团队、交易谈判时间、交易性质、定价考虑因素等方面均不相同，因此其价格存在差异**

发行人受让北京轩义专利及资产交易自 2021 年 4 月开始谈判协商，2021 年 10 月确定初步估值区间，并最终于 2022 年 1 月签署转让协议；CHE FENGSHENG（车冯升）将 CS 集团 88.46%股权转让给 Best View 的交易系为尽快在拟定申报报告期限内（2021 年底前）解决发行人同业竞争问题而于 2021 年 12 月完成的交易举措。上述两项交易在业务背景、交易执行团队、交易谈判时间、交易性质、定价考虑因素等方面均不相同，因此其价格存在差异。具体说明如下：

项目	发行人受让北京轩义资产交易	CHE FENGSHENG（车冯升）转让CS集团股权交易
业务背景	发行人为了进一步强化大分子新药研发体系，扩充大分子新药研发管线，与北京轩义进行专利及资产的收购谈判	发行人实际控制人为解决同业竞争问题而进行的股权处置，不以盈利为目的
交易执行团队	轩竹生物团队	CHE FENGSHENG（车冯升）及CS集团团队，轩竹生物团队未参与
交易谈判时间	自2021年4月开始持续谈判，2021年10月董事会确定估值区间	2021年11月与Best View完成股权转让协议签署，12月完成转让
交易性质	发行人报告期内收购资产的关联交易	实际控制人基于特定背景处置个人资产
定价考虑因素	市场化资产收购以评估公允价值定价，同时须考虑关联交易的公允性	交易作价综合考虑了发行人同业竞争规范的时间要求、历史交易估值及与受让方的商业谈判等情况

## 2、发行人受让北京轩义专利及资产交易与CS集团股权转让交易公允性及商业合理性情况

发行人受让北京轩义专利及资产交易作价的评估基准日系2021年11月30日，而CHE FENGSHENG（车冯升）出售CS集团股权对价系参考2020年5月交易评估作价。鉴于北京轩义自2020年5月CS集团股权转让交易时至2021年11月期间仍存在持续性的产品研发及资产购置，发行人受让北京轩义专利及资产的评估结果体现了北京轩义产品研发最近进展和新增资产情况，因此发行人受让北京轩义专利及资产价格高于CHE FENGSHENG（车冯升）出售CS集团股权对价。上述交易的公允性及商业合理性情况如下：

### （1）发行人受让北京轩义专利及资产价格的公允性及商业合理性

发行人受让北京轩义CD80产品和中试车间资产定价的公允性分析如下：

项目	定价公允性分析
受让CD80产品	<p>（1）CD80产品（发行人产品代码：XZP-KM602）交易作价评估方法为重置成本法，评估结果具有公允性。根据仲量联行出具的“Valuation on the drug project and fixed assets of Xuanyi (Beijing) Medical Technology Co., Ltd.”，在研发投入上，截至评估基准日2021年11月30日，北京轩义针对该产品累计研发投入为3,819.46万元，经评估机构考虑中国月度消费者价格指数（CPI）后，该产品研发投入的市场价值为3,910.50万元，评估结果具有公允性。根据该评估结果，轩竹生物支付CD80产品的对价仅覆盖了历史研发投入，即发行人支付的资产金额不超过用可比效用或功能替代品替换资产所产生的成本；</p> <p>（2）CD80交易作价与其研发进展相匹配。2020年10月之后，CD80的研发取得技术突破，并逐步凸显其研发价值，北京轩义及轩竹生物也逐渐加大其研发投入。轩竹生物收购CD80后，研发进展顺利、前</p>

项目	定价公允性分析
	景良好。2022年1月20日，轩竹生物科学管理委员会就CD80申请全面进入临床前全面开发进行讨论并批准项目进行IND前准备，就CD80的作用机制、竞争格局、创新性、联用机制、临床申报策略、专利保护进行全面的工作部署，截至2023年6月底，XZP-KM602（即CD80）项目自行研发支出为5,599.57万元，研发进展顺利。2022年11月18日，该产品申报IND。2023年4月，该产品进入临床I期研究阶段。2023年9月，该产品取得美国FDA的临床试验批准。该研发进展进一步印证了其交易作价合理，不存在利益输送。
受让中试车间及其设备	中试车间及其设备交易作价评估方法为重置成本法，评估结果具有公允性。北京轩义中试车间于2020年8月完成图纸设计，并开始仪器设备和施工单位的招投标工作；2020年10月中试车间开始施工，并于2021年6月初步完工；2021年7月陆续进行设备购置安装；2021年10月初步具备运行功能。国友大正于2021年12月出具了大正评报字（2021）第407A号资产评估报告，根据评估结果，中试车间及其300多项设备账面净值为2,598.47万元，评估净值为2,978.28万元，评估方法系成本法，评估基准日为2021年11月30日，评估结果具有公允性。

从业务协同作用上，发行人受让北京轩义专利及资产具有合理性。首先，CD80及中试车间对轩竹生物的协同价值较高。CD80融合蛋白可以有效丰富发行人大分子产品管线，目前全球尚无CD80靶点的抗体药物获批，仅有两项处于临床I期研究阶段；国内暂无进入临床阶段的CD80融合蛋白药物在研管线，因此该产品靶点新颖、竞争格局良好，有望成为发行人潜在重磅产品。从研发投入上看，截至2023年6月底，XZP-KM602（即CD80）项目自行研发支出为5,599.57万元，研发进展顺利。2022年11月18日，该产品申报IND。2023年4月，该产品进入临床I期研究阶段。2023年9月，该产品取得美国FDA的临床试验批准；其次，中试车间可以有效补足发行人大分子研发设施及研发体系。2021年4月，发行人与康明百奥实施业务重组，康明百奥将大分子药物相关业务及所涉及的资产、人员、知识产权转移至发行人子公司轩竹生物康明。本次业务重组完成后，发行人开始逐渐完善大分子业务的研发体系建设，中试车间的购买有利于公司节省开发周期和中试车间的建设时间周期，有利于公司快速推进大分子产品临床研发。轩竹生物康明的KM-257产品、XZP-KM602（即CD80）产品、XZP-KM501产品均已进入临床研究阶段，中试车间的购买有利于支持相关大分子产品管线的研发进展。

## （2）与CS集团股权转让交易公允性及商业合理性

本次CS集团股权转让交易真实发生。该交易系发行人实际控制人主要为

解决发行人同业竞争问题而处置个人资产的行为，交易价格未体现 CS 集团于交易时点公允价值，但在特定背景下具有现实必要性及合理性。详细分析请参见本题回复“（二）受让 CS 集团股权的具体过程，包括但不限于受让主体、法律形式、受让资金最终来源、受让价款支付情况以及与车冯升或四环医药及其关联方之间是否存在特殊利益安排，相关交易是否真实、公允”之“2.相关交易是否真实、公允”。

**（五）结合前述情况，分析发行人控股股东、实际控制人是否存在同业竞争或潜在同业竞争，以及是否存在损害发行人利益的特殊交易及安排**

基于上述分析及中介机构核查，CS 集团股权转让交易真实发生且具有合理性，该次交易发生后，发行人实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）及其控制的其他主体不再控制 CS 集团或参与 CS 集团的运营管理决策；发行人与 CS 集团部分在研管线在适应症或靶点方面的重合具有合理性，发行人现任董事、监事及高级管理人员在北京轩义的历史任职均为四环医药基于股东权力行使、公司治理要求、人才吸引等考虑指派，相关人员并未实际参与北京轩义的管理运营或研发工作且目前已不再担任任何职务，CS 集团与发行人在研产品管线不存在资产、人员共用或混同的情形。因此 CS 集团与发行人不存在同业竞争或潜在同业竞争。

基于上述分析及中介机构核查，发行人受让北京轩义专利及资产交易采用重置成本法评估定价，具有公允性；截至 2023 年 6 月底，XZP-KM602（即 CD80）产品自行研发支出为 5,599.57 万元，研发进展顺利并已进入临床研究阶段。中试车间设备已投入使用并极大支持了发行人大分子产品的研发，轩竹生物康明的 KM-257 产品、XZP-KM602（即 CD80）产品、XZP-KM501 产品均已进入临床研究阶段。上述研发进展进一步印证了发行人受让北京轩义专利及资产交易作价合理，不存在损害发行人利益的特殊交易及安排。CHE FENGSHENG（车冯升）对外转让 CS 集团股权交易本质系发行人实际控制人为解决其下属控制主体与发行人的同业竞争问题的必要举措，本次交易作价综合考虑了发行人同业竞争规范的时间要求、历史交易估值及与受让方的商业谈判等情况，具有现实必要性及商业合理性，不存在损害发行人利益的特殊交易安排。

## 二、中介机构的核查

### (一) 核查程序

针对车冯升向 Best View 转让所持 CS 集团股权的具体过程以及是否存在同业竞争或潜在同业竞争所履行的核查程序、核查依据情况如下：

1、取得并查阅了 Best View 注册登记资料、公司章程、股东名册、董事名册等基本资料，并核查 Best View 与轩竹生物、四环医药的关联关系；

2、取得并查阅了周广文的个人简历，通过中国基金业协会等公开渠道查询周广文历史任职、投资经历等基本情况；

3、登录香港联交所网站，查阅了四环医药向 CHE FENGSHENG（车冯升）出售 CS Sciences 股权的公告、评估报告及其他相关公开披露信息；

4、取得并查阅了 CHE FENGSHENG（车冯升）2021 年 12 月转让 CS Sciences 股权的转让合同及约定付款期限的补充协议、变更登记文件、支付凭证；

5、取得并查阅了 CS Sciences 股权转让交易的资金支付凭证，CS Sciences 股权受让方 Best View 就其资金来源情况的说明；

6、访谈 Best View 代表并取得 CHE FENGSHENG（车冯升）就 CS Sciences 股权转让出具的书面说明；

7、取得并查阅了 CS Sciences 的登记注册资料、股东名册、董事名册；

8、取得并查阅了 CS Sciences 就产品管线情况出具的书面说明；

9、取得并查阅了 CHE FENGSHENG（车冯升）及其配偶的个人银行流水、发行人及其控股股东的银行流水和序时账，确认上述主体与 Best View 及其股东、董监高报告期内不存在业务往来；

10、取得并查阅了 2021 年各方中介机构为解决潜在同业竞争就 CS Science 处理方案的相关沟通记录；

11、访谈了轩竹生物 Pre-IPO 轮领投资方阳光保险代表；

12、取得并查阅了发行人受让 CD80、中试车间的转让合同、董事会及股东

大会决策文件、资产清单等资料；

13、取得并查阅了发行人受让 CD80、中试车间的评估报告及资产明细表、研发项目成本计算明细表；

14、取得并查阅了 CD80、中试车间的研发/建设进展资料、北京轩义就中试车间建设进展情况出具的书面说明；

15、取得并查阅了发行人受让 CD80 之后的科学管理委员会审议决议、会议记录、推进研发的记录、IND 申报及**临床研究**记录等；

16、取得并查阅了发行人就 CD80 及中试车间收购及 CD80 研发情况出具的书面说明；

17、取得并查阅了四环医药、CHE FENGSHENG（车冯升）就 CS 集团基本情况及股权转让交易出具的书面说明，以及发行人与 CS 集团相关人员的沟通记录；

18、登录国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，查询北京轩义历史董事、监事及高级管理人员的任职情况，以及四环医药、相关任职人员就前述历史任职情况出具的书面说明；

19、取得并查阅了发行人就资产、财务、人员、机构、研发管线独立性出具的书面说明。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、车冯升向 Best View 转让所持 CS 集团股权的具体过程如下：2021 年，轩竹生物在筹备境内 IPO 同时对同业竞争问题进行实质性规范整改，根据最终同业竞争解决方案，CHE FENGSHENG（车冯升）须将 CS 集团在规定时间内转让给无关联第三方，其控制的其他主体不能从事抗肿瘤药物的研发。经过潜在投资者的沟通筛选，CHE FENGSHENG（车冯升）与长期关注四环医药及境内外生物医药投资机会的投资人周广文达成转让意向。2021 年 11 月 10 日及 2022 年 2 月 14 日，CHE FENGSHENG（车冯升）通过其控制的主体 Chonghui Investment Limited 与 Best View 签订股权买卖协议及相关约定付款期限的补充协

议，将 CS Sciences 88.46% 股权作价 5,420 万元转让给 Best View。2021 年 12 月 28 日及 29 日，交易双方完成本次股权转让登记及董事变更，CS Sciences 股东变更为由 Best View 持股 88.46%，董事变更为周广文。自股权变更登记手续完成之日起，Best View 取得相应的股东权利。截至 2022 年 12 月 1 日，本次股权转让对价已根据协议约定支付完毕。CS 集团股权转让交易真实发生，该交易系发行人实际控制人主要为解决发行人同业竞争问题而处置个人资产的行为，交易价格未体现 CS 集团于交易时点公允价值，但综合考虑发行人同业竞争规范的时间要求、历史交易估值及与受让方的商业谈判等情况，该交易在特定背景下具有现实必要性及合理性；

2、CS 集团股权转让交易发生后，发行人实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）及其控制的其他主体不再控制 CS 集团或参与 CS 集团的运营管理决策；发行人与 CS 集团部分在研管线在适应症或靶点方面的重合具有历史合理性，发行人现任董事、监事及高级管理人员在北京轩义的历史任职均为四环医药基于股东权力行使、公司治理要求、人才吸引等考虑指派，相关人员并未实际参与北京轩义的管理运营或研发工作且目前已不再担任任何职务，CS 集团与发行人在研产品管线不存在资产、人员共用或混同的情形。因此 CS 集团与发行人不存在同业竞争或潜在同业竞争。



#### 4. 关于同业竞争与独立性

根据问询回复：1) 发行人控股股东、实际控制人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业合计 110 家，主营业务类别可划分为医药类和非医药类两大类，其中非医药类包括医药产品销售平台等，医药类包括仿制药业务、CDMO/CMO 业务及创新药业务等；2) 发行人主要在研管线拟主要采取 MAH 形式生产。

请发行人说明：（1）四环医药及其关联方对于医药类板块和非医药类板块的业务规划，集团内部之间在业务和管理上协同的安排和考虑，医药产品销售平台业务以及医药类板块关联公司业务开展的具体情况；对于医药类板块关联公司，说明具体产品名称和适应症，对于药品销售公司，说明销售产品类型；（2）MAH 模式下公司合作方筛选与合同签订情况，公司在研管线获批上市后的生产及商业化安排、商业化团队组建情况，在四环医药旗下存在 CDMO/CMO 业务和仿制药业务背景下，发行人是否将委托关联方生产、直接或间接通过关联方现有销售平台或其他商业化渠道进行销售，公司就保障独立性、控制关联交易方面的相关措施安排。

请保荐机构、发行人律师说明针对四环医药及其关联方所履行的核查程序、核查依据，并对发行人是否符合同业竞争和独立性相关要求发表明确意见。

回复：

##### 一、发行人的说明

（一）四环医药及其关联方对于医药类板块和非医药类板块的业务规划，集团内部之间在业务和管理上协同的安排和考虑，医药产品销售平台业务以及医药类板块关联公司业务开展的具体情况；对于医药类板块关联公司，说明具体产品名称和适应症，对于药品销售公司，说明销售产品类型

1、四环医药及其关联方对于医药类板块和非医药类板块的业务规划，集团内部之间在业务和管理上协同的安排和考虑，医药产品销售平台业务以及医药类板块关联公司业务开展的具体情况

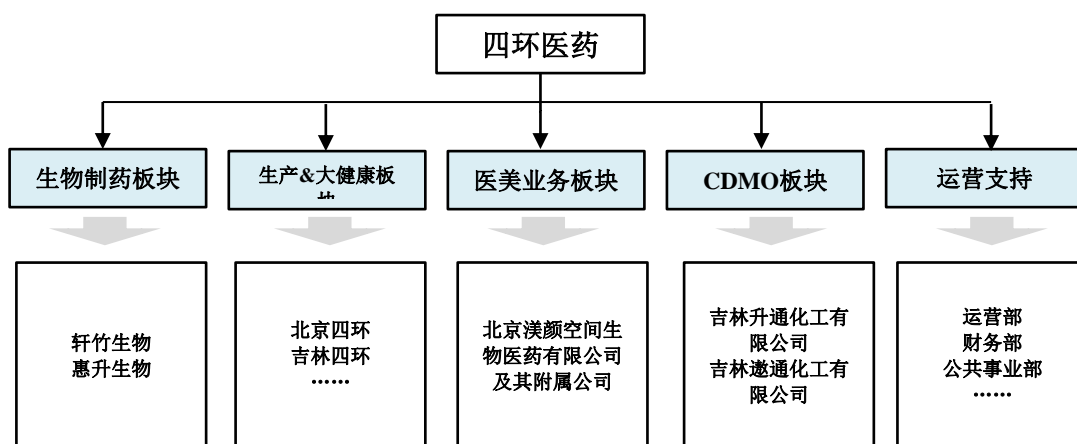
（1）四环医药及其关联方对于医药类板块和非医药类板块的业务规划，集

团内部之间在业务和管理上协同的安排和考虑

四环医药及其关联方的业务板块可分为医药类板块和非医药类板块，其中非医药板块主要由医美业务构成，医药类板块细分为创新药业务板块（轩竹生物和惠升生物）、CDMO/CMO 业务板块以及仿制药业务板块。四环医药及其关联方对于上述医药类板块和非医药类板块的业务规划情况如下：

业务板块	业务内容	业务规划	发展战略
创新药业务板块	轩竹生物聚焦于肿瘤、消化和非酒精性脂肪肝领域创新药的研发及产业化；惠升生物聚焦于糖尿病领域创新药的研发及产业化	创新药业务板块是四环医药实现推动制药业务从传统仿制药向创新药转型的落脚点，是四环医药制药业务未来创新转型的核心	(1) 四环医药践行从传统仿制药公司向领先的创新药及医美公司的转型战略，将持续聚焦于具有较高增长性和较高利润率的医美板块以及具有发展前景的创新药板块，全速推进医美及生物制药双轮驱动战略的实施；
仿制药业务板块	包括高端仿制药、现代中药及工业大麻领域	作为四环医药强大的“现金牛”业务，核心仿制药业务持续稳定的增长支撑起四环医药收入和利润的持续增长，也为创新药平台的发展提供强而有力的支持	(2) 四环医药将对仿制药业务进行优化整合，包括逐步剥离业绩不达预期的仿制药业务及其他非核心大健康业务，提升运营效率；
CDMO/CMO 业务板块	四环医药通过盘活冗余的原料药生产资源及附属的产能，依托其制药产业的经验，建立起医药中间体及原料药领域的一体化 CDMO 平台	<b>满足四环医药内部原料药需求、协助实现四环医药整体的经营发展</b>	(3) 仿制药业务并非短期内完全剥离，剥离的范围系“业绩不达预期、非核心”的大健康业务，诸如北京四环、吉林四环的核心仿制药资产仍将继续运营并在财务资源和运营经验上支持创新业务的发展；
医美业务板块	通过自研和代理相结合的方式，向市场提供丰富的高质量医美产品	四环医药致力于以制药企业的严谨打造中国领先的医美平台，进而成为重要的业绩增长引擎之一	(4) 医美业务是重点发展方向之一，其可以进一步增强四环医药的盈利能力，提升业绩并支持其他创新业务的发展。

四环医药主要业务组织架构情况如下：



注：上述各业务板块仅列示主要公司主体

针对上述业务板块，四环医药在业务和管理上协同设置了集团总部以及业务平台总部的双组织架构，并在管理层级、管控定位、管理侧重点等方面明确职责分工和管理模式，具体情况如下：

管理层级	管控定位	管控内容	发行人对应主体
四环医药集团总部	战略管控、资源协调分配及投融资管控	(1) 统筹战略、执行跟踪和纠偏； (2) 集团整体的资源协调与分配； (3) 集团整体的重大投融资决策、投资规划与决策。	-
子业务平台总部	战略执行及核心业务管理	(1) 业务平台自身的重大投融资决策、投资规划与决策； (2) 业务平台自身的重大经营决策； (3) 管理标准（政策、制度、流程等）的制定，批准下属公司操作细则，执行指导与检查； (4) 计划与预算的制定、监控和考核； (5) 财务集中管控、风险防范与内控； (6) 核心人才的任免与考核； (7) 下属公司运营关键环节指导，组织绩效评估； (8) 统一的IT系统平台。	轩竹生物（生物制药平台总部之一）
下属子/分公司	业务执行中心	(1) 对业务平台总部下达的绩效目标负责； (2) 日常运营执行； (3) 人员的日常管理。	轩竹生物山东、轩竹生物北京、轩竹生物康明、轩竹生物海南、轩竹生物香港及轩竹生物美国

轩竹生物作为生物制药板块业务平台总部之一，在其自身的发展方面拥有更多自主权，亦能够更好地利用平台总部创新药研发的专门知识并专注创新药

领域。同时，四环医药也可以基于股东的身份为发行人提供行业的赋能、资源与经验的共享与整合。

(2) 医药产品销售平台业务以及医药类板块关联公司业务开展的具体情况

出于专业化分工的需要，并结合药品生产与营销在业务模式、团队构成等方面的差异，四环医药存在医药产品销售平台与医药类板块关联公司并存的情况，二者业务开展具体情况如下：

1) 医药类板块关联公司拥有自身独立的研发/生产产品或具有独立的CDMO服务，以产品生产研发或CDMO服务提供为主营业务。

2) 医药产品销售平台自身不进行特定产品的研发及生产，也不持有特定产品的药品注册批件，仅承担部分营销推广的职能。考虑到医药产品销售平台更加侧重于营销推广专业职能，因而未将其纳入医药类板块关联公司。医药产品销售平台承担四环医药自有产品部分营销推广职能，负责四环医药体系内制剂生产企业的部分产品的营销推广，上述医药销售平台不代理非四环产品的营销推广，亦不会代理发行人产品的营销推广。同时，医药产品销售平台还承担部分销售团队人员劳动关系维持、社保公积金缴纳职能。

上述医药销售平台不代理非四环产品的营销推广，亦不会代理发行人产品的营销推广，四环医药医药类板块关联公司已按照适应症领域与发行人划定业务范围，因此医药销售平台的营销推广活动不会构成与发行人的同业竞争。

**2、对于医药类板块关联公司，说明具体产品名称和适应症，对于药品销售公司，说明销售产品类型**

(1) 医药类板块关联公司具体产品名称和适应症

四环医药医药类板块关联公司具体产品名称和适应症情况如下：

序号	公司名称	主要产品名称	适应症领域
1	吉林汇康制药有限公司	奥卡西平、马来酸桂哌齐特、盐酸纳洛酮、盐酸纳美芬、利伐沙班、富马酸丙酚替诺福韦、盐酸度洛西汀、替格瑞洛等。 <b>吉林汇康制药有限公司立足于其原料药生产优势亦开展部分CDMO业务</b>	心脑血管、神经系统、抗凝药等领域药品的原料药研发生产
2	北京四环	拉考沙胺片、加巴喷丁胶囊、重酒石酸卡巴拉汀胶囊、注射用醋	心脑血管、神经系统领域药品以及少量抗感染、呼吸系

序号	公司名称	主要产品名称	适应症领域
		酸卡泊芬净、注射用胞磷胆碱钠、阿奇霉素胶囊、银杏叶分散片等	统领域药品生产、销售
3	本溪恒康制药有限公司	醋酸奥曲肽注射液、前列地尔注射液	心脑血管、垂体激素释放抑制剂领域小容量注射剂生产
4	吉林津升制药有限公司	磺达肝癸钠注射液、注射用盐酸克林霉素、注射用盐酸尼卡地平、注射用盐酸奈福泮、注射用氨甲苯酸等	心脑血管、神经系统、维生素类、抗生素类、呼吸系统、血液系统领域药品生产
5	吉林四环	利伐沙班片、氟康唑注射液、曲克芦丁脑蛋白水解物注射液等	电解质补充药、解热镇痛非甾体抗炎药、精神振奋药、抗凝药、抗真菌药物、心脑血管用药领域药品生产、销售
6	长春翔通药业有限公司	L-苹果酸、左卡尼汀注射液、单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液	PH值调节剂和抗氧剂、血液透析类、心脑血管领域药品生产、销售
7	吉林振澳制药有限公司	脑昔肌肽注射液	心脑血管、神经系统领域药品生产、销售
8	四川禾目医药有限公司	脑昔肌肽注射液	心脑血管、神经系统领域药品销售
9	吉林四长制药有限公司	盐酸莫西沙星氯化钠注射液、盐酸奥普力农注射液、复方电解质注射液、丹参川芎嗪注射液等	心脑血管、抗感染、电解质补充领域药品生产
10	弘和制药有限公司	甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液、杏芍氯化钠注射液	心脑血管、肝胆用药领域药品生产
11	吉林升通化工有限公司	伏立康唑、盐酸奥洛他定、苯磺酸贝托司汀、赛洛多辛、达比加群酯等	仿制药原料药医药中间体及活性原料及CDMO业务相关研发和生产
12	吉林遨通化工有限公司	尚未正式投产	仿制药原料药医药中间体及活性原料及CDMO业务相关研发和生产
13	吉林四环澳康药业有限公司	肝胆双清颗粒（中成药，具有清热利胆、调理气血的作用）、草仙乙肝胶囊、乌鸡白凤丸、艾附暖宫丸	中药及口服液的生产与销售
14	北京澳合药物研究院有限公司	氢溴酸伏硫西汀片、磷酸特地唑胺片、替格瑞洛分散片、达比加群酯胶囊等	心脑血管领域、抗感染领域、神经系统领域、呼吸系统领域、抗凝血等领域仿制药研发
15	惠升生物制药股份有限公司	胰岛素系列、GLP-1等	糖尿病领域的药物研发及生产
16	长春惠升生物科技有限公司	胰岛素等生物类似药产品	糖尿病领域的药物研发
17	北京惠之衡生物科技有限公司	无	糖尿病领域的药物研发
18	北京惠升生物科技有限公司	糖尿病领域生物创新药的早期研发	糖尿病领域的药物研发

## (2) 药品销售公司销售产品类型

四环医药药品销售公司销售产品类型及产品名称情况如下：

序号	公司名称	销售产品类型	主要销售产品名称
1	西藏康馨药业有限公司	心脑血管、抗感染等领域药品	脑苷肌肽注射液、曲克芦丁脑蛋白水解物注射液、注射用烟酰胺、注射用盐酸克林霉素等
2	深圳四环医药有限公司	心脑血管、呼吸系统领域药品	丹参川芎嗪注射液、琥珀酸美托洛尔缓释片、脑蛋白水解物等
3	吉林津升盈凯营销管理有限公司	心脑血管、神经系统、抗感染等领域	注射用甲硝唑、注射用复方三维B（II）、注射用酚磺乙胺、注射用烟酸、注射用盐酸川芎嗪
4	Sihuan Strides (HK) Limited	该主体系四环医药与Strides Pharma Science Limited（印度上市公司）在香港成立的合资公司，负责合作产品在中国的注册申报、商业化和分销。目前，该主体暂无产品销售	

注：四环医药下属主体于 2022 年 12 月 26 日将宜春津创医药有限公司控制权转出，因此宜春津创医药有限公司不再属于四环医药药品销售公司

(二) MAH 模式下公司合作方筛选与合同签订情况，公司在研管线获批上市后的生产及商业化安排、商业化团队组建情况，在四环医药旗下存在 CDMO/CMO 业务和仿制药业务背景下，发行人是否将委托关联方生产、直接或间接通过关联方现有销售平台或其他商业化渠道进行销售，公司就保障独立性、控制关联交易方面的相关措施安排

1、MAH 模式下公司合作方筛选与合同签订情况，公司在研管线获批上市后的生产及商业化安排、商业化团队组建情况

## (1) MAH 模式下公司合作方筛选与合同签订情况

在达成委托生产关系前，发行人对 MAH 受托方开展了考察、评估，包括受托方的组织架构、质量体系、生产范围、厂房设施、仪器设备、仓储条件、共线生产情况等方面，能否满足受托产品的生产要求，并据此形成了考察评估报告。双方在签署委托生产协议的同时，依据国家药品监督管理局下发的《药品委托生产质量协议指南》要求，签署了药品委托生产质量协议，协议中对双方人员、厂房、设施与设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制和质量保证、产品储存、发运与召回等工作内容进行了要求。

轩竹生物北京已取得了药品生产许可证（Bh 类），并将基于 MAH 制度授权委托北京京丰制药集团有限公司生产安奈拉唑钠肠溶片；发行人已取得了药

品生产许可证（Bh 类），并将基于 MAH 制度授权委托凯莱英生命科学技术（天津）有限公司生产吡罗西尼片；发行人将授权委托福建基诺厚普生物科技有限公司生产氟维司群片。

发行人与受托生产企业签订的主要的委托生产合同与委托生产质量协议的基本条款及履行情况如下：

序号	公司名称	合同对方名称	委托生产产品	合同主要内容	合同期限	履行情况
1	轩竹生物北京	北京京丰制药集团有限公司	安奈拉唑钠肠溶片	轩竹生物北京委托北京京丰制药集团有限公司生产安奈拉唑钠肠溶片，北京京丰制药集团有限公司按照合同约定的质量标准等生产和交付产品，轩竹生物北京向其支付相关费用	自取得药品生产许可证之日起十年	正在履行
2	发行人	凯莱英生命科学技术（天津）有限公司	吡罗西尼片	发行人委托凯莱英生命科学技术（天津）有限公司生产吡罗西尼片，凯莱英生命科学技术（天津）有限公司按照合同约定的质量标准等生产和交付产品，发行人向其支付相关费用	自取得药品生产许可证之日起十年	待履行
3	发行人	福建基诺厚普生物科技有限公司	氟维司群注射液	发行人委托福建基诺厚普生物科技有限公司生产氟维司群注射液，福建基诺厚普生物科技有限公司按照合同约定的质量标准等生产和交付产品，发行人承诺最低采购量，并与其分享净利润	自取得药品上市许可证之日起十五年	待履行

（2）公司在研管线获批上市后的生产及商业化安排、商业化团队组建情况

1) 公司在研管线获批上市后的生产安排

公司结合自身情况及国家政策导向，通过自建质量管理体系，针对即将进行商业化的产品拟采用 MAH 模式进行生产；未来，随着公司更多产品线进入后期研发和商业化阶段，以及“总部及创新药产业化项目”中自建的生产场所投入使用，公司将逐渐过渡至自主生产。

公司自成立以来一直专注于新药的研发，考虑到目前市场上小分子药物的生产技术相对成熟，我国药品生产制造产业基础良好，有优质生产企业可满足产品质量和产能的需求；且现阶段，公司仅有一款产品处于 NDA 阶段，二款产品处于临床 III 期阶段，采用 MAH 模式可以避免公司进行生产布局的巨大资金压力，有利于将优质资源集中于创新药的研发，也可以保证上市初期产品的充足供应，降低新建工厂和生产的不确定风险。目前国内基于 MAH 的 CMO 行业较为成熟，拥有高质量生产服务体系，可受托生产发行人药物的约有几十家，发行人可选择的替代生产厂家较多，预计不会由于生产资源的分配而限制产品的生产。

由于 MAH 委托生产有利于创新药企业更专注于新药研发的优势环节，自制度实行以来大量的创新药企业在药物上市的早期阶段选择此生产模式，例如发行人的可比公司迪哲医药、诺诚健华、泽璟制药、艾力斯等，均采用或者曾经采用 MAH 模式生产。

未来发行人拟通过本次公开发行募集资金 3.2 亿元，用于“总部及创新药产业化项目”。该建设项目包括小分子化药生产车间（含片剂生产线）和无菌制剂车间楼（含大分子原液生产、水针和冻干粉针注射液制剂），可分别用于小分子片剂药物以及大分子药物的生产。预计该产线投入使用后，发行人将现阶段采用 MAH 生产的 KBP-3571、XZP-3287 产品转移至自有生产线生产，并将自主生产陆续获批的其他产品，根据商业化计划安排生产。

## 2) 公司在研管线获批上市后的商业化安排、商业化团队组建情况

发行人的商业化计划主要跟随即将上市的产品时间表而安排。现阶段主要进行商业化准备的产品为 KBP-3571 安奈拉唑钠，拟主要采取经销模式，部分区域采取自主销售的模式快速推进其商业化；除上述消化产品外，公司即将商业化的产品均为肿瘤管线，针对肿瘤管线公司将采取自主销售及经销相结合的销售模式，公司将适时搭建肿瘤销售团队，推进肿瘤产品的商业化工作。

公司已组建市场中心负责筹备 KBP-3571 安奈拉唑钠的商业化准备工作，市场中心负责人由四环医药前消化团队销售骨干担任（四环医药已剥离其消化领域业务）。具体情况参见“1. 关于产品开发策略”之“一、发行人的说明”之



“（一）发行人的产品选择与开发策略，在研管线集中于竞争激烈但确证性相对较高的细分领域的原因……”之“5、结合研发管线进度、产品先进性、技术平台及研发能力、商业化能力等方面……”之“（1）发行人的竞争力及竞争优势”之“①相较于其他创新药研发企业，发行人具有潜在的商业化优势”相关论述。

## **2、在四环医药旗下存在 CDMO/CMO 业务和仿制药业务背景下，发行人是否将委托关联方生产、直接或间接通过关联方现有销售平台或其他商业化渠道进行销售**

发行人主要从事消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎领域创新药的研发及产业化，与四环医药旗下的仿制药生产产能及 CDMO/CMO 业务存在较大差异。针对即将进行商业化的产品以及临床试验和 NDA 阶段的在研产品，发行人已采用 MAH 模式委托非关联方北京京丰制药集团有限公司、凯莱英生命科学技术（天津）有限公司及福建基诺厚普生物科技有限公司生产，委托生产期限分别为自取得安奈拉唑钠肠溶片、吡罗西尼片的药品生产许可证之日起十年及取得氟维司群产品的药品上市许可之日起十五年；随着公司更多产品线进入后期研发和商业化阶段，并形成产业规模，以及“总部及创新药产业化项目”中自建的生产场所投入使用，公司将逐渐过渡至自主生产。因此，发行人不存在就商业化产品委托关联方生产的计划。

发行人现阶段进行商业化准备的产品为 KBP-3571 安奈拉唑钠，拟主要采取经销模式，部分区域采取自主销售的模式快速推进其商业化；除上述消化产品外，公司即将商业化的产品均为肿瘤管线，针对肿瘤管线公司将采取自主销售及经销相结合的销售模式，公司将适时搭建肿瘤销售团队，推进肿瘤产品的商业化工作。因此，发行人不存在直接或间接通过关联方现有销售平台或其他商业化渠道进行销售的计划。

## **3、公司就保障独立性、控制关联交易方面的相关措施安排**

为保障独立性、控制关联交易，发行人及其控股股东、实际控制人已经从公司治理体系完善、研发体系独立完整、业务范围明晰、业务发展战略差异、出具切实可行的承诺函等方面采取了措施，具体情况如下：

（1）发行人及其股东已完善保障独立性、控制关联交易方面的公司治理结

构及内控制度，并实施了具体的措施安排

发行人严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定规范运作，为保障公司的独立性，发行人的具体措施如下：

独立性方面	具体措施
业务	1) 发行人依据《公司法》《证券法》等有关法律、法规，完善了《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《关联交易管理办法》等规章制度，对关联交易的原则、决策权限、决策程序、回避表决制度、股东行为规范等做出了明确的规定；2) 发行人建立了独立完整的采购体系，拥有独立的采购团队，具备独立获取及维护采购销售渠道的能力；3) 发行人建立了独立完整的研发体系，拥有独立的研发团队；4) 除少部分关联租赁外，发行人的办公场所独立于关联方，并拥有独立的与生产经营相关的办公、财务、业务和行政信息管理系统，建立并完善了独立于关联方的信息管理制度，对日常生产经营活动进行独立的办公、业务、行政、财务流程管理及财务核算，不存在与关联方共享此类系统的情况；5) 发行人拥有独立的电话专线和 IP 地址；6) 报告期内，发行人已积极采取措施减少非必要的经常性关联交易，比如发行人向吉林汇康制药有限公司采购的原料药及原料药加工服务从 2019 年度的 2,630.99 万元降低至 2021 年度的不足 50 万元，并在 2022 年完全消除该等关联采购。
资产	1) 发行人具有开展创新药研发业务所需的资质、设备、设施，具有独立的服务及材料采购系统，发行人的主要资产均由发行人合法拥有和使用；2) 发行人按照公司治理准则、《公司章程》等要求，防范影响公司资产独立性行为发生，保障公司资产的独立性；3) 公司在经营场所、互联网网站、对外宣传材料等使用独立的商标作为对外标识使用。
人员	1) 发行人已与全体在册员工（不含劳务派遣/外包员工、外部顾问）签署劳动/聘用合同，建立了独立、完善的劳动人事管理制度，发行人劳动、人事及工资等管理事务独立于其他用人单位；2) 发行人未来将继续独立招聘研发、采购、销售、管理及其他职能部门员工，并在员工的社会保障和工薪报酬等方面保持独立管理。
机构	1) 发行人在其独立租赁的主要办公场所安装了自有门禁系统并给员工配发门禁卡；2) 发行人与主要办公场所的出租方均签署了租赁合同，合同中对租赁具体位置、面积、期限、费用等方面进行了明确约定，发行人据此拥有独立使用相应租赁场所的权利。
财务	1) 发行人建立了独立的财务核算体系，设有独立的财务会计部门，配备了专职的财务会计人员，能够独立作出财务决策，进行财务预算；2) 公司已依法独立开立银行账户，不存在与主要股东及其控制的企业共用银行账户的情况；3) 公司依法办理税务登记，独立纳税；4) 公司制定了《投资理财管理制度》《财务档案管理制度》《财务印章管理制度》《关联交易管理办法》《独立董事工作制度》等财务及公司治理制度，并充分发挥独立董事对公司的监督作用，进一步完善相关内控体系，提升公司治理水平和规范运作程度。

除上述措施外，发行人针对未来业务开展已出具如下切实可行的承诺：“公司将严格按照《公司法》《证券法》等有关法律、法规和规范性文件以及《公司章程》的规定规范运作，保障公司业务开展的独立性，具体措施如下：（1）在商业化筹备、产品推广销售过程中，不使用或委托四环医药及其下属公司（除

轩竹生物)的现有销售团队和推广销售平台实现公司产品的商业化;(2)在产品研发、生产过程中,不使用或委托四环医药及其下属公司(除轩竹生物)现有的研发及生产设施;(3)在产品及服务采购过程中,不与四环医药及其下属公司(除轩竹生物)共用采购渠道或与四环医药合并议价采购。对于确有必要的关联交易,公司须严格依据相关制度,履行相应的决策及信息披露程序,审议关联交易的必要性、定价的公允性,保障独立性。”

综上,发行人在业务、资产、人员、机构和财务方面与四环医药及其控制的其他企业不存在混同或依赖,针对未来的商业化、研发、生产及采购活动,发行人出具了切实可行的承诺以保障公司的独立性。

此外,四环医药于2010年在香港联交所上市,建立了行之有效的企业管治流程。四环医药在董事会构成(含专门委员会)、股东表决制度、投资者关系管理、信息披露制度、利益冲突管理制度、关联交易制度、对外投资管理等方面拥有并践行完善的治理体系和管治流程,其对轩竹生物行使股东权利严格遵守了上述制度并受到公众股东监督、香港联交所的监管。四环医药的公司治理情况有助于防范因从事同类业务而产生的潜在不公平竞争、让渡商业机会、利益输送等情形;发行人于2020年引入机构投资人之后不断完善公司治理机制,股份公司设立之后,已根据相关法律法规建立了股东大会、董事会(下设战略委员会、薪酬与考核委员会、提名委员会和审计委员会)、监事会、独立董事、董事会秘书制度等,形成了规范的公司治理结构和独立的内控制度,根据管理需求设置了独立的采购、研发、财务等职能部门,其生产经营独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他主体。

(2) 发行人拥有并持续完善独立完整的研发及产业化体系,可不断强化自身发展的独立性

历经十余年的发展,发行人建立了独立且完整的一体化研发体系,拥有从靶点确证、创新药设计和筛选、药物临床前评价、大小分子原料及制剂工艺开发,到临床研究,再到新药上市申请的完整研发体系。2021年,发行人收购了康明百奥业务,进一步完善了大分子研发体系。目前公司正在河北省石家庄市建立“总部及创新药产业化项目”作为未来商业化产品的生产基地,旨在进一步强化产业化体系。上述不断完善的研发及产业化体系能强化发行人自身独立

发展的能力。

同时，发行人实际控制人控制的各业务板块公司分属医美业务板块、创新药业务板块、CDMO/CMO 业务板块以及仿制药业务板块，各业务板块的市场空间、政策环境、技术壁垒、竞争格局各不相同，各业务板块公司已根据自身的经营模式、产品特点、行业发展趋势等因素制定了明确的未来发展规划。为保证规划的顺利实施，各企业从人员、资产、业务等方面保证与发行人独立，并制定相关配套措施。

### （3）发行人与其他医药板块企业严格按照适应症领域进行了业务切分

发行人与其他医药板块企业按照产品治疗适应症领域进行业务切分，即发行人从事抗肿瘤、消化及非酒精性脂肪肝领域创新药的研发及商业化，其他医药板块企业从事上述适应症领域以外产品的研发及商业化，除惠升生物及其子公司外，其他医药板块企业均从事仿制药业务。根据上述适应症切分原则，发行人及其他医药企业板块企业已完成一系列资产剥离/终止，发行人与其他医药板块的业务边界清晰明确，强化了发行人独立发展的能力。

### （4）四环医药发展战略方向转变将进一步增强发行人的独立性

在业务发展战略上，四环医药秉承医美及生物制药双轮驱动，从传统仿制药公司向领先的创新药及医美公司的转型战略，对仿制药业务进行优化整合，包括逐步剥离业绩不达预期的仿制药业务及其他非核心大健康业务，提升运营效率。2022 年 10 月，四环医药于香港联交所披露其转让所持有的北京联本医药化学技术有限公司、北京联本科技发展有限公司全部股权，体现了其剥离仿制药业务及其他非核心大健康业务的战略举措的逐步实施。

随着四环医药业务构成及重心的转变，发行人与四环医药由于同业经营带来的潜在业务冲突将进一步缓解，且发行人与四环医药其他医药板块公司发生关联交易的可能性及必要性亦将降低。

### （5）发行人控股股东、实际控制人、其他重要股东、全体董监高出具了关于规范和减少关联交易的承诺

为规范及减少关联交易相关事宜，发行人控股股东香港轩竹及实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG

JIONGLONG（张炯龙）、孟宪慧，其他直接股东京津冀基金、先进制造基金以及全体董事、监事及高级管理人员出具了关于规范和减少关联交易的承诺，承诺其及其控制的其他企业将尽量减少与发行人及其子公司的关联交易；对于不可避免的或有合理原因而发生的关联交易，其及其控制的其他企业将遵循公平合理、价格公允的原则，与发行人及其子公司依法签订协议，履行合法程序，并将按照法律、法规、规范性文件以及届时有效的《公司章程》等有关规定履行关联交易决策、回避表决及信息披露义务并办理有关报批事宜，保证关联交易的合法性、必要性、合理性和公允性，保证不通过关联交易损害发行人及其无关联关系股东的合法权益；如违反上述承诺，其愿意承担相应的法律责任。具体承诺内容参见招股说明书“第八节 公司治理与独立性”之“七、关联方、关联关系和关联交易”之“（九）关于规范和减少关联交易的承诺”的相关内容。

（6）发行人控股股东、实际控制人已出具切实可行的避免同业竞争承诺函

为避免与发行人产生同业竞争，发行人控股股东香港轩竹、实际控制人CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）、孟宪慧承诺按照适应症领域切分业务板块，其自身以及其近亲属直接或间接控股或实际控制的其他企业没有以任何方式在中国境内及境外直接或间接经营管理任何对轩竹生物主营业务产生重大不利影响的同业竞争或潜在同业竞争业务。具体承诺内容参见招股说明书“第八节 公司治理与独立性”之“六、同业竞争”之“（三）关于避免同业竞争的承诺”。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

针对四环医药及其关联方，保荐机构及发行人律师履行的核查程序、核查依据情况如下：

1、取得并查阅了四环医药就业务情况、战略规划、组织架构、管理模式等情况出具的书面说明，并登录香港联交所网站，查询四环医药公开披露信息；

2、取得并查阅了控股股东、实际控制人填写的调查表，登录国家企业信用信息公示系统、企查查、百度、搜狗等网站，查询发行人控股股东、实际控制

人控制或担任董事、监事、高级管理人员的企业的情况；

3、取得并查阅了四环医药对下属医药类板块关联公司的主营业务情况、主要产品、适应症领域出具的书面说明；

4、取得并查阅了轩竹生物和其控股股东、实际控制人自身及其控制的主体业务涉及的产品管线清单及研发/商业化进展，并通过公开信息查询、监管机构网站核实产品管线清单的完整性；

5、取得并查阅了发行人取得的《药品注册证书》、就 MAH 模式下合作方筛选、合同签订、后续商业化安排及团队组建、独立性等情况出具的书面说明；

6、取得并查阅了 MAH 受托方相关评估报告、签署的委托生产协议及委托生产质量协议；

7、取得并查阅了发行人及轩竹生物北京的药品生产许可证；

8、取得并查阅了发行人募集资金投资项目的可行性研究报告、项目备案文件；

9、取得并查阅了发行人制订的《关联交易管理办法》《关于规范与关联方资金往来的管理制度》《轩竹生物科技股份有限公司独立董事工作制度》等相关内部控制制度及组织架构图；

10、取得并查阅了发行人关于资产、人员、财务、机构、业务独立性的书面说明及相关资料，取得并查阅了发行人关于未来业务开展独立性的承诺；取得并查阅了发行人及控股股东、实际控制人控制的医药业务板块企业报告期内主要采购明细，了解采购独立性情况；

11、取得并查阅了四环医药公司章程及内部控制制度，以及就公司治理、内部控制等情况出具的书面说明；

12、取得并查阅了控股股东、实际控制人出具的避免同业竞争承诺函，以及控股股东及实际控制人、其他直接股东以及全体董事、监事及高级管理人员出具的规范和减少关联交易的承诺函。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、发行人与控股股东、实际控制人控制的其他企业在业务类别、药品适应症领域和业务发展规划等方面存在重大差异，因而不存在同业竞争；

2、针对医药业务板块，四环医药在业务和管理上协同设置了集团总部以及业务平台总部的双组织架构，轩竹生物作为生物制药板块业务平台总部之一，在其自身的发展方面拥有更多自主权；

3、发行人主要从事消化、肿瘤及非酒精性脂肪性肝炎领域创新药的研发及产业化，与四环医药旗下的仿制药生产产能及 CDMO/CMO 业务存在较大差异，发行人不存在就商业化产品委托关联方生产的情况及计划；同时，发行人不存在直接或间接通过关联方现有销售平台或其他商业化渠道进行销售的计划；发行人在资产、人员、财务、机构、业务等方面与四环医药及其关联方之间相互独立，具有独立完整的业务体系及面向市场自主经营的能力。

## 5. 关于控股股东及控制条线股权架构

根据首轮回复：1) 发行人实际控制人通过港股上市公司四环医药下属境外持股平台耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹持有并控制发行人 62.3892%股权；2) 发行人采用该持股架构主要系因四环医药历史上曾筹划以香港轩竹作为创新药板块的上市主体在境外上市。

请发行人说明：（1）四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人的原因以及对控股股东履行相关权利义务的具体影响；（2）公司自成立以来，实际控制人和控股股东对公司出资、增资及日常营运往来款等的方式及资金来源，是否符合外汇管理相关规定；（3）报告期内，公司境外持股主体与四环医药及其关联方的往来情况，结合公司与四环医药之间存在研发管线转让、服务外包采购等背景，境外持股主体是否存在替发行人代垫成本费用的情形；（4）公司控股股东持股比例较高且存在多层持股架构对本次公开发行新增公众投资者履行股东权利的具体影响，公司保障投资者利益的具体措施及安排，并视情况作出有针对性的风险揭示或重大事项提示。

请保荐机构、申报会计师针对问题（3）进行核查并发表意见。

请保荐机构、发行人律师结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问题 5 相关要求逐条说明核查程序、核查依据及核查结论。

回复：

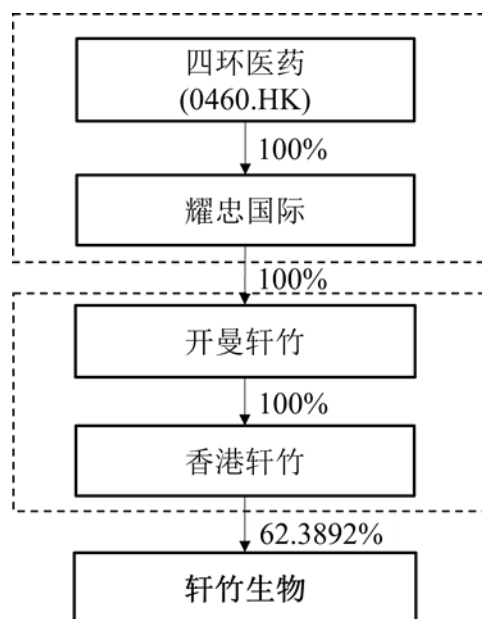
### 一、发行人的说明

（一）四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人的原因以及对控股股东履行相关权利义务的具体影响

1、四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人的原因

截至本问询函回复出具之日，四环医药通过全资持有耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹股权进而控制发行人 62.3892%股份，具体情况如下：





四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人的原因主要分为两类，具体情况如下：

(1) 四环医药-耀忠国际：四环医药及耀忠国际分别成立于 2006 年和 2007 年，系四环医药作为香港上市公司的投资控股架构。四环医药持有耀忠国际 100% 股权的持股架构形成于 2007 年，系四环医药根据实际经营管理情况，并参考了市场较为普遍的境外上市公司架构，基于早期境外上市安排所形成，其中：四环医药系集团整体的决策平台和香港联交所上市主体，耀忠国际系四环医药投资业务开展及投资项目管理的主要平台，四环医药通过耀忠国际控制包括轩竹生物在内的全部下属子公司及资产。四环医药的生产经营在此持股架构项下正常运行已超过十年，该等控制架构长期保持稳定且符合四环医药的经营管理模式，且该等架构自四环医药 2010 年港股上市后纳入香港联交所监管，具备其合理性及稳定性。

(2) 开曼轩竹-香港轩竹-轩竹生物：开曼轩竹及香港轩竹均成立于 2018 年，是轩竹生物在科创板注册制开始之前筹划境外 IPO 的股权架构。因四环医药历史上曾筹划以香港轩竹作为创新药板块的上市主体在境外上市，在综合考虑境外不同司法辖区的营商及监管环境并参考了市场较为普遍的境外上市公司架构后，通过耀忠国际进一步搭建了惯常的境外持股架构（即开曼—香港—境内企业），该等架构符合商业惯例，具备其合理性。

综上，四环医药通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人的

股权架构系基于港股上市公司四环医药自身投资控股和轩竹生物早期筹划境外IPO的需要而形成，具有合理的原因和背景。

## **2、四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人对控股股东履行相关权利义务的具体影响**

### **(1) 对控股股东行使相关权利的具体影响**

根据境外律师就各层级控股主体出具的境外法律意见书及相关控股主体的注册登记资料以及四环医药出具的书面说明，四环医药通过100%全资持有耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹股权的方式独自享有股东权力并有权委派董事。根据耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹公司章程规定，董事有权对公司的业务和事务进行全面管理，并代表公司采取董事认为必要的行动。因此，四环医药能够通过行使股东权利及委派董事的方式，统一对前述主体的业务及事务进行管理并行使相应权利，其中即包括通过香港轩竹行使对发行人的股东权利。

轩竹生物于2020年引入机构投资者并不断完善公司治理机制，股份公司设立之后，发行人已根据相关法律法规设立了股东大会、董事会及监事会，董事会下设战略委员会、审计委员会、薪酬与考核委员会、提名委员会，聘任了独立董事并建立了独立董事工作制度，聘任了高级管理人员总经理、副总经理、财务总监、董事会秘书，建立健全了《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》等公司治理规范性文件。根据公司历次《公司章程》及历次股东（大）会、董事会及监事会会议文件，发行人股东/股东（大）会、董事会及监事会持续稳定运行，股东/股东（大）会、董事会及监事会的表决结果始终与香港轩竹及其委派董事、监事的表决结果一致。

综上，多层持股架构不会对控股股东行使相关权利造成不利影响。

### **(2) 对控股股东履行相关义务的具体影响**

#### **1) 各层级控股主体已就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等相关事项作出承诺**

截至本问询函回复出具之日，除发行人实际控制人、控股股东之外，间接拥有发行人控股权的控股主体四环医药、耀忠国际、开曼轩竹已就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等相

关事项进一步补充作出承诺，具体内容如下：

实际控制人、控股股东及四环医药、耀忠国际、开曼轩竹就其直接或间接持有的发行人股份的流通限制安排承诺如下：（1）自发行人股票上市之日起 36 个月内，本人/本企业不转让或者委托他人管理本人/本企业在本次发行上市前已直接或者间接持有的发行人股份（以下简称“首发前股份”），也不得提议由发行人回购该部分股份；（2）若发行人本次发行上市时未盈利，在发行人实现盈利前，本人/本企业自发行人股票上市之日起 3 个完整会计年度内，不得减持首发前股份；自发行人股票上市之日起第 4 个会计年度和第 5 个会计年度内，每年减持的首发前股份不得超过发行人股份总数的 2%，并应当符合《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》关于减持股份的相关规定。发行人实现盈利后，本人/本企业方可自当年年度报告披露后次日起减持首发前股份，但该等减持应当遵守本承诺函的其他承诺及《上海证券交易所科创板股票上市规则》的其他规定；（3）本人/本企业直接或者间接持有的发行人股份在锁定期届满后两年内减持的，减持价格不低于发行人首次公开发行股票的发价（如发行人发生分红、派息、送股、资本公积金转增股本等除权除息事项，上述发价为除权除息调整后的价格，以下简称“发价”）。本次发行上市后 6 个月内，如发行人股票连续 20 个交易日的收盘价均低于发价，或者本次发行上市后 6 个月期末（如该日不是交易日，则为该日后第一个交易日）收盘价低于发价，则本人/本企业直接或者间接持有的发行人股票的锁定期限在原有锁定期限基础上自动延长 6 个月；（4）发行人本次发行上市后，存在《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的重大违法情形，触及退市标准的，自相关行政处罚决定或者司法裁判作出之日起至发行人股票终止上市前，本人/本企业不得减持直接或者间接持有的发行人股票；（5）本人/本企业承诺遵守《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》等相关法律法规及规范性文件的规定。若前述规定被修订、废止，本人/本企业将严格遵守不时修订的相关法律法规及规范性文件以及证券监管机构有关规定中有关股份流通限制的要求；（6）如果因本人/本企业未履行上述承诺事项给发行人

或者其他投资者造成损失的，本人/本企业将向发行人或者其他投资者依法承担赔偿责任。

实际控制人、控股股东及四环医药、耀忠国际、开曼轩竹就持股意向及减持意向承诺如下：（1）本人/本企业拟长期持有发行人股票，在限售承诺期满后两年内，为保持对发行人的控制权及日常经营的相对稳定性，除为投资、理财等财务安排需减持一定比例的股票外，无其他减持意向；（2）本人/本企业将按照相关法律、法规、规章及中国证监会、证券交易所规定的方式减持股票，包括但不限于二级市场集中竞价交易方式、大宗交易方式、协议转让方式等；（3）在限售承诺期届满后，实际控制人及四环医药、耀忠国际、开曼轩竹减持发行人股票的价格将根据当时的二级市场价格确定，并应符合相关法律、法规、规章的规定；控股股东所持股票在限售承诺期满后两年内减持的，减持价格不低于发行价，若本次发行后发生权益分派、公积金转增股本、配股等情况，发行价将进行相应的除权除息调整；（4）本人/本企业将遵守《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》及其他相关法律、法规、规章及中国证监会、证券交易所关于股份减持的相关规定。若前述规定被修订、废止，本人/本企业将严格遵守不时修订的相关法律法规及规范性文件以及证券监管机构的有关要求进行减持；（5）如果本人/本企业未履行上述承诺减持发行人股票，将把该部分出售股票所取得的收益（如有）上缴发行人所有，并承担相应法律后果，赔偿因未履行承诺而给发行人或投资者带来的损失。

实际控制人、控股股东及四环医药、耀忠国际、开曼轩竹就欺诈发行上市的股份购回承诺如下：（1）本人/本企业保证发行人本次公开发行股票并在科创板上市不存在任何欺诈发行的情形；（2）如发行人不符合发行上市条件，以欺骗手段骗取发行注册并已经发行上市的，本人/本企业将在中国证券监督管理委员会等有权部门确认后五个工作日内启动股份购回程序，购回发行人本次公开发行的全部新股（具体回购责任承担以中国证券监督管理委员会等有权部门最终认定为准）。

实际控制人、控股股东及四环医药、耀忠国际、开曼轩竹就未履行招股说

明书承诺的约束措施承诺如下：（1）本人/本企业将严格履行本人/本企业在发行人上市招股说明书中所披露的所有公开承诺事项，积极接受社会监督；（2）如本人/本企业未能履行、确已无法履行或无法按期履行有关公开承诺事项的（因相关法律法规、政策变化、自然灾害及其他不可抗力等本人/本企业无法控制的客观原因导致的除外），本人/本企业承诺：①在股东大会及中国证券监督管理委员会指定的披露媒体上及时、充分、公开说明未能履行、无法履行或无法按期履行的具体原因，并向投资者道歉；②向发行人及投资者提出补充承诺或替代承诺，以尽可能保护发行人及投资者的权益，并将上述补充承诺或替代承诺提交发行人股东大会审议；③违反承诺所得收益将归属于发行人，因此给发行人或投资者造成损失的，将依法对发行人或投资者进行赔偿；④将应得的现金分红由发行人直接用于执行未履行的承诺或用于赔偿因未履行承诺而给发行人或投资者带来的损失；⑤不转让本人/本企业直接及间接持有的发行人首次公开发行前的股份；（3）如因相关法律法规、政策变化、自然灾害及其他不可抗力等本人/本企业无法控制的客观原因导致本人/本企业未能履行、确已无法履行或无法按期履行有关公开承诺事项的，本人/本企业承诺：①在股东大会及中国证券监督管理委员会指定的披露媒体上及时、充分、公开说明未能履行、无法履行或无法按期履行的具体原因；②向发行人及投资者提出补充承诺或替代承诺，以尽可能保护发行人及投资者的权益。

综上，发行人实际控制人、控股股东及间接拥有发行人控股权的控股主体四环医药、耀忠国际、开曼轩竹已就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等相关事项作出承诺，并承诺如因未履行上述承诺事项给发行人或者其他投资者造成损失的，将向发行人或者其他投资者依法承担赔偿责任。

## **2) 四环医药能够有效管理及控制各层级控股主体并促使其履行相关义务**

根据四环医药公司章程、出具的书面说明及公开披露信息，四环医药于2010年在香港联交所上市，基于充分的信息披露、公众投资者监督及香港联交所监管，四环医药在董事会构成（含专门委员会）、股东表决制度、投资者关系管理、信息披露制度、关联交易制度、对外投资管理等方面已建立完善的治理体系和管治流程，并对集团下属公司实现有效管理。在此基础之上，四环医药

通过全资持股及委派董事的方式实现对耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹的有效控制，并能够促使各层控股主体及控股股东履行相关义务，不会对控股股东履行相关义务造成不利影响。

综上所述，四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人不会对控股股东履行相关权利义务造成不利影响。

**（二）公司自成立以来，实际控制人和控股股东对公司出资、增资及日常营运往来款等的方式及资金来源，是否符合外汇管理相关规定**

**1、公司自成立以来，实际控制人和控股股东对公司出资、增资及日常营运往来款等的方式及资金来源**

公司自成立以来，实际控制人和控股股东香港轩竹对公司出资、增资及日常营运往来款等的方式及资金来源等基本情况如下：

公司方	往来方	往来背景及原因	往来金额	往来时间	往来方式	资金来源	外汇手续履行情况
轩竹生物	香港轩竹	香港轩竹出资设立轩竹生物及后续增资	115,000 万元	2019年2月至2020年7月	银行转账	四环医药自有资金再投资	境外机构在境内直接投资所涉及的对内出资义务相关外汇登记手续
轩竹生物	香港轩竹	香港轩竹向轩竹生物提供有息借款	800万元本金及相关借款利息、税费 31.325552万元	2019年9月至2020年7月	银行转账	四环医药自有资金再投资	外债登记手续
轩竹生物北京	香港轩竹	轩竹生物北京根据协议约定支付香港轩竹Plazomicin技术转让费用	1,000万元	2021年12月	银行转账	轩竹生物融资款投资	银行直接结汇

**2、是否符合外汇管理相关规定**

**（1）资本项目外汇**

根据《中华人民共和国外汇管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 532 号）

（以下简称“《外汇管理条例》”）相关规定，资本项目是指国际收支中引起对外资产和负债水平发生变化的交易项目，包括资本转移、直接投资、证券投资、衍生产品及贷款等。

公司成立以来与实际控制人、控股股东香港轩竹涉及的资本项目外汇交易主要包括：（1）香港轩竹向公司增资；及（2）公司借用香港轩竹外债。

根据《外汇管理条例》相关规定，境外机构、境外个人在境内直接投资，经有关主管部门批准后，应当到外汇管理机关办理登记。根据《外国投资者境内直接投资外汇管理规定》（汇发〔2013〕21号）相关规定，外商投资企业依法设立后，应在外汇局办理登记。外国投资者以货币资金、股权、实物资产、无形资产等（含境内合法所得）向外商投资企业出资，或者收购境内企业中方股权支付对价，外商投资企业应就外国投资者出资及权益情况在外汇局办理登记。根据《国家外汇管理局关于进一步简化和改进直接投资外汇管理政策的通知》（汇发〔2015〕13号）相关规定，取消境内直接投资项下外汇登记核准和境外直接投资项下外汇登记核准两项行政审批事项，改由银行直接审核办理境内直接投资项下外汇登记和境外直接投资项下外汇登记，国家外汇管理局及其分支机构通过银行对直接投资外汇登记实施间接监管。

公司已就香港轩竹增资履行了外汇登记手续，并取得了境外机构在境内直接投资所涉及的对内出资义务相关业务登记凭证。

根据《外汇管理条例》相关规定，借用外债应当按照国家有关规定办理，并到外汇管理机关办理外债登记。根据《外债登记管理办法》（汇发〔2013〕19号），债务人按规定借用外债后应按照规定方式向所在地外汇局登记或报送外债的签约、提款、偿还和结售汇等信息。

公司已就借用香港轩竹外债履行了外债登记手续，并取得了《境内机构外债签约情况表》（业务编号：45460000201909185352）及外债签约相关业务登记凭证。

## （2）经常项目外汇

根据《外汇管理条例》相关规定，经常项目是指国际收支中涉及货物、服务、收益及经常转移的交易项目等。经常项目外汇收入，可以按照国家有关规

定保留或者卖给经营结汇、售汇业务的金融机构。经常项目外汇支出，应当按照国务院外汇管理部门关于付汇与购汇的管理规定，凭有效单证以自有外汇支付或者向经营结汇、售汇业务的金融机构购汇支付。

公司成立以来与实际控制人、控股股东香港轩竹涉及的经常项目外汇交易为轩竹生物北京支付 Plazomicin 技术转让费用。轩竹生物北京已通过银行对该笔转让费用进行支付及外汇结算。

综上所述，公司自成立以来，实际控制人和控股股东对公司出资、增资及日常营运往来款等符合外汇管理相关规定。

(三) 报告期内，公司境外持股主体与四环医药及其关联方的往来情况，结合公司与四环医药之间存在研发管线转让、服务外包采购等背景，境外持股主体是否存在替发行人代垫成本费用的情形

#### 1、报告期内，公司境外持股主体与四环医药及其关联方的往来情况

四环医药及耀忠国际分别成立于 2006 年和 2007 年，系四环医药作为香港上市公司的投资控股架构，四环医药通过耀忠国际控制包括轩竹生物在内的全部下属子公司及资产，因而四环医药及耀忠国际性质上属于“四环医药及其关联方”；香港轩竹及开曼轩竹系与发行人相关的“境外持股主体”。香港轩竹及开曼轩竹与四环医药及其关联方的往来情况如下：

##### (1) 香港轩竹

报告期内，发行人境外持股主体为香港轩竹，与四环医药及其关联方资金往来情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年	2021 年	2020 年
香港轩竹收到款项：				
收到开曼轩竹往来款项	-	-	-	32,216.54
收到耀忠国际往来款项	-	-	125.27	1,832.78
收到轩竹生物的还款	-	-	-	800.00
收到轩竹生物的利息	-	-	-	17.14
收到轩竹生物北京技术转让款	-	-	1,000.00	-
<b>收到天津汇泽对应股权转让款</b>	<b>65.66</b>	-	-	-



项目	2023年1-6月	2022年	2021年	2020年
小计	65.66	-	1,125.27	34,866.47
香港轩竹支付款项：				
支付耀忠国际往来款项	-	0.39	125.27	1,832.78
支付耀忠国际房租款	-	-	51.87	102.47
支付耀忠国际利息	-	-	-	-
支付轩竹生物投资款	-	-	-	12,615.28
支付轩竹生物借款	-	-	-	-
小计	-	0.39	177.14	14,550.53
合计净额	-	-0.39	948.13	20,315.94

其中，开曼轩竹系香港轩竹之母公司，耀忠国际系开曼轩竹之母公司。根据上表，报告期内香港轩竹与四环医药及关联方的主要往来包括：

①与耀忠国际、开曼轩竹的内部资金调拨往来，收到的主要资金用于向发行人支付投资款，以及日常开支使用；

②与员工持股平台天津汇泽的股权转让款，收到资金系前期与天津汇泽签署《关于轩竹生物科技有限公司之股权转让协议之补充协议》对应香港轩竹将发行人0.2171%的股权转让给天津汇泽所对应的股权转让款；

③向耀忠国际支付房租费用；

④向发行人支付投资款项，2020年为12,615.28万元；

⑤向发行人提供借款800万元、收取利息并于2020年收到发行人偿还借款；

⑥向发行人子公司轩竹生物北京转让Plazomicin项目并收到首笔款项1,000.00万元。

## (2) 开曼轩竹

报告期内，香港轩竹之股东开曼轩竹与四环医药及其关联方资金往来情况如下：

单位：万元

项目	2023年1-6月	2022年	2021年	2020年
开曼轩竹收到款项：				
收到耀忠国际往来款项	-	-	-	31,365.16

项目	2023年1-6月	2022年	2021年	2020年
小计	-	-	-	31,365.16
<b>开曼轩竹支付款项:</b>				
支付香港轩竹往来款项	-	-	-	32,216.54
支付耀忠国际往来款项	-	-	-	0.48
小计	-	-	-	<b>32,217.02</b>
合计净额	-	-	-	<b>-851.86</b>

根据上表，报告期内开曼轩竹与四环医药及关联方的主要往来包括：

①收到耀忠国际内部资金调拨款项，主要用于向香港轩竹支付、以向轩竹生物出资；

②向香港轩竹支付内部资金调拨款项，用于进一步向轩竹生物出资。

## 2、结合公司与四环医药之间存在研发管线转让、服务外包采购等背景，境外持股主体是否存在替发行人代垫成本费用的情形

报告期内，发行人与四环医药之间存在研发管线转让、服务外包采购等关联交易，均签署相关商业合同，并按照合同约定进行相关款项的支付，不存在由境外主体代付的情况。发行人关联交易的情况和发行人与关联方之间的资金往来参见招股说明书“第八节 公司治理与独立性”之“七、关联方、关联关系和关联交易”之“（三）经常性关联交易”、“（四）偶发性关联交易”和“（五）公司与关联方资金往来款余额的情况”相关内容。

香港轩竹和开曼轩竹系四环医药下属持股平台，而非业务经营主体，其资金往来以内部资金调拨、租金、员工薪酬、管理费用等性质为主，不存在与发行人主要供应商资金往来的情形。

综上，根据上述发行人境外持股主体与四环医药及关联方、以及与发行人主要供应商的资金往来情况，发行人境外持股主体香港轩竹和开曼轩竹不涉及境外持股主体香港轩竹替发行人代垫成本费用的情形。

**（四）公司控股股东持股比例较高且存在多层持股架构对本次公开发行新增公众投资者履行股东权利的具体影响，公司保障投资者利益的具体措施及安排，并视情况作出有针对性的风险揭示或重大事项提示**

**1、公司控股股东持股比例较高且存在多层持股架构对本次公开发行新增公众投资者履行股东权利的具体影响**

如本问题回复“（一）四环医药在股权架构设置上通过耀忠国际、开曼轩竹、香港轩竹等主体控制发行人的原因以及对控股股东履行相关权利义务的具体影响”所述，鉴于：（1）发行人已根据相关法律法规设立了股东大会、董事会及监事会，董事会下设战略委员会、审计委员会、薪酬与考核委员会、提名委员会，聘任了独立董事并建立了独立董事工作制度，聘任了高级管理人员总经理、副总经理、财务总监、董事会秘书，建立健全了《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》等公司治理规范性文件，股东/股东大会、董事会及监事会持续稳定运行；（2）基于充分的信息披露、公众投资者监督及香港联交所监管，四环医药已建立完善的治理体系和管治流程，并能够有效管理及控制各层级控股主体并促使其履行相关义务；（3）各层级控股主体已就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等相关事项作出承诺，公司控股股东持股比例较高且存在多层持股架构不会损害投资人利益，不会对本次公开发行新增公众投资者履行股东权利产生不利影响。

**2、公司保障投资者利益的具体措施及安排**

截至本问询函回复出具之日，为保障投资者利益，公司已采取如下具体措施及安排：

**（1）建立完善的公司治理及内部控制制度**

轩竹生物于 2020 年引入机构投资人并不断完善公司治理机制，股份公司设立之后，发行人已根据相关法律法规设立了股东大会、董事会及监事会，董事会下设战略委员会、审计委员会、薪酬与考核委员会、提名委员会，聘任了独立董事并建立了独立董事工作制度，聘任了高级管理人员总经理、副总经理、财务总监、董事会秘书，建立健全了《股东大会议事规则》《董事会议事规则》

《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《轩竹生物科技股份有限公司董事会秘书工作细则》《轩竹生物科技股份有限公司总经理工作细则》等公司治理规范性文件，逐渐形成了以股东大会、董事会、监事会、管理层各司其职，相互制衡的公司治理结构，并切实运行。

发行人已在财务管理、研发管理、人力资源管理等方面建立了完整的内部控制体系。除上述公司治理制度外，发行人还制定了《投资理财管理制度》《财务档案管理制度》《财务印章管理制度》《人事关系管理规定》《绩效管理规定》《薪酬管理规定》等内部控制制度。此外，发行人设置了科学管理委员会，旨在在研发过程中为发行人技术发展方向和新药研发提供关键科学决策意见，对公司研发活动开展管理。

## **(2) 四环医药全资持有各层级控股主体并委派稳定的人员担任董事**

四环医药通过 100% 全资持有耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹股权的方式独自享有股东权力并有权委派董事。根据耀忠国际、开曼轩竹及香港轩竹公司章程规定，董事有权对公司的业务和事务进行全面管理，并代表公司采取董事认为必要的行动。因此，四环医药能够通过行使股东权利及委派稳定的人员担任董事的方式，统一对各层级控股主体的业务及事务进行管理并行使相应权利及履行相应的义务。

## **(3) 就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回、未履行招股说明书承诺的约束措施、上市后三年内稳定股价、摊薄即期回报及填补措施、利润分配等事项作出承诺**

鉴于发行人控股权条线各个主体均系由四环医药 100% 全资控制，在责任承担方面，实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）及孟宪慧为轩竹生物投资者保护相关承诺的最终承担主体。

上述实际控制人及各层级控股主体已就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等事项出具承诺；实际控制人、控股股东及发行人已就上市后三年内稳定股价、摊薄即期回报及填补措施、利润分配、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等事

项出具承诺，并承诺遵守《中华人民共和国公司法》《中华人民共和国证券法》《上市公司股东、董监高减持股份的若干规定》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》等相关法律法规及中国证监会、证券交易所的相关规定，具体详见招股说明书“附件二：与投资者保护相关的承诺、发行人及其他责任主体作出的与发行人本次发行上市相关的其他承诺事项”。

### 3、公司已视情况作出有针对性的风险揭示或重大事项提示

公司已就实际控制人通过境外多层持股架构持有发行人股份的相关风险在招股说明书中进行了风险揭示和重大事项提示，具体详见招股说明书“第二节概览”之“一、重大事项提示”之“（五）公司存在境外多层持股架构，存在可能影响正常公司治理的风险”以及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（四）内控风险”之“1、境外多层持股架构的风险”：

本次发行前，公司实际控制人 CHE FENGSHENG（车冯升）、GUO WEICHENG（郭维城）、ZHANG JIONGLONG（张炯龙）和孟宪慧通过境外多层持股架构合计控制公司 62.3892%股份的表决权，该等多层架构系由于历史原因在符合境内外法律法规的基础上形成，各层级持股关系真实、明确、无权属纠纷，具体持股架构参见本招股说明书“第四节 发行人基本情况”之“三、发行人的股权结构”。

境外主体涉及地区包括百慕大群岛、英属维尔京群岛、开曼群岛、中国香港，如果未来境外主体所在国家或地区相关法律法规、监管政策等因素发生不利变化，可能影响实际控制人控股架构的稳定性，以及影响公司决策流程，对公司造成不利影响。此外，若实际控制人不履行有关承诺，通过行使表决权或其他方式对公司经营、财务决策、重大人事任免和利润分配等方面施加不利影响，存在可能损害公司和中小股东利益的风险。

综上所述，公司控股股东持股比例较高且存在多层持股架构对本次公开发行新增公众投资者履行股东权利不存在不利影响，公司已采取保障投资者利益的具体措施及安排，并已作出有针对性的风险揭示以及重大事项提示。

## 二、中介机构的核查

### (一) 保荐机构、申报会计师的核查

#### 1、核查程序

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

(1) 获取香港轩竹和开曼轩竹的银行对账单和序时账，检查其与四环医药及关联方、发行人主要供应商及合作伙伴的资金往来情况，检查是否存在香港轩竹或开曼轩竹为发行人代垫成本费用的情形；

(2) 访谈发行人主要供应商，了解其与发行人关联方往来情况，询问是否存在关联方为发行人代垫成本费用的情形；

(3) 对发行人采购流程进行穿行测试，核查合同、发票、结算单、付款凭证等支持性资料，检查是否存在第三方代发行人付款的情形；

(4) 获取发行人关联交易的协议、支付凭证等资料，了解关联交易的定价方式以及定价的合理性，基于此判断是否存在明显不公允的关联交易、导致存在境外持股平台为发行人代垫成本费用的可能性。

#### 2、核查结论

经核查，保荐机构认为：报告期内，公司境外持股主体香港轩竹和开曼轩竹与四环医药及其关联方往来主要包括内部资金调拨用于对发行人出资和日常开支、房租支付、借款和利息支付等合理原因，不存在替发行人代垫成本费用的情形。

经核查，申报会计师认为：基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报表整体公允反映而言，报告期内，公司境外持股主体香港轩竹和开曼轩竹与四环医药及其关联方往来主要包括内部资金调拨用于对发行人出资和日常开支、房租支付、借款和利息支付等合理原因，不存在替发行人代垫成本费用的情形。

## （二）保荐机构、发行人律师结合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答》问题 5 相关要求的核查

### 1、发行人控股股东设置境外架构的原因及其合理性

#### （1）核查程序及依据

就发行人控股股东设置境外架构的原因及其合理性，保荐机构、发行人律师履行了包括但不限于以下核查程序并取得了相应依据：

- 1) 取得并查阅了四环医药就设置境外架构的原因及背景出具的书面说明；
- 2) 取得并查阅了境外律师就各层级控股主体出具的境外法律意见书及相关控股主体的注册登记资料；
- 3) 登录香港联交所网站，查询四环医药公开披露信息。

#### （2）核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为，发行人控股股东设置的境外架构系基于港股上市公司四环医药自身投资控股和轩竹生物早期筹划境外 IPO 的需要而形成，具有合理的原因和背景。

### 2、发行人控股股东设置境外架构的合法性

#### （1）核查程序及依据

就发行人控股股东设置境外架构的合法性，保荐机构、发行人律师履行了包括但不限于以下核查程序并取得了相应依据：

- 1) 取得并查阅了发行人的股东名册及工商登记资料，并登录国家企业信用信息公示系统、企查查等网站，查询发行人的持股架构情况；
- 2) 取得并查阅了发行人外商投资备案文件及外汇登记业务凭证；
- 3) 取得并查阅了境外律师就各层级控股主体出具的境外法律意见书及相关控股主体的注册登记资料；
- 4) 取得并查阅了控股股东、开曼轩竹、耀忠国际及四环医药就持股情况及设置境外架构的合法性出具的书面确认；
- 5) 取得并查阅了实际控制人的身份证明文件、返程投资相关外汇登记文件

及书面说明；

6) 登录香港联交所网站，查询四环医药公开披露信息。

## (2) 核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为，发行人控股股东设置的境外架构合法。

**3、发行人控股股东设置境外架构的持股真实性、是否存在委托持股、信托持股、是否有各种影响控股权的约定，股东的出资来源，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属是否清晰**

### (1) 核查程序及依据

就发行人控股股东设置境外架构的持股真实性、是否存在委托持股、信托持股、是否有各种影响控股权的约定，股东的出资来源，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属是否清晰，保荐机构、发行人律师履行了包括但不限于以下核查程序并取得了相应依据：

1) 取得并查阅了境外律师就各层级控股主体出具的境外法律意见书及相关控股主体的注册登记资料；

2) 取得并查阅了控股股东、开曼轩竹、耀忠国际及四环医药就持股情况及持股真实性、出资来源、控制权稳定及股份权属清晰等事项出具的书面确认；

3) 取得并查阅了控股股东、实际控制人填写的调查表及其出具的《关于股份权属清晰的承诺》；

4) 取得并查阅了各层级控股主体就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施相关事项作出的承诺；

5) 取得并查阅了实际控制人信托文件及信托撤销相关资料，境外律师就信托的存续及其资产处置或信托撤销出具的法律意见书，境外律师就实际控制人下属 BVI 公司出具的境外法律意见书及相关主体的注册登记资料，以及信托受托人及实际控制人就信托持股架构拆除出具的书面说明；

6) 取得并查阅了实际控制人签署的《一致行动协议》；



7) 登录香港联交所网站，查询四环医药公开披露信息。

## **(2) 核查结论**

经核查，保荐机构、发行人律师认为，截至本问询函回复出具之日，发行人控股股东和实际控制人持有发行人的股份真实且权属清晰，股东出资来源合法，不存在委托持股、信托持股情形，亦不存在影响控股权的约定。

## **4、发行人如何确保其公司治理和内控的有效性**

### **(1) 核查程序及依据**

就发行人公司治理和内控的有效性，保荐机构、发行人律师履行了包括但不限于以下核查程序并取得了相应依据：

1) 取得并查阅了发行人及四环医药就其公司治理和内控的有效性出具的说明；

2) 取得并查阅了发行人历次《公司章程》及历次股东（大）会会议、董事会、监事会文件；

3) 取得并查阅了发行人的组织架构图及《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事工作制度》《轩竹生物科技股份有限公司董事会秘书工作细则》《轩竹生物科技股份有限公司总经理工作细则》等公司治理规范性文件；

4) 取得并查阅了发行人《投资理财管理制度》《财务档案管理制度》《财务印章管理制度》《人事关系管理规定》《绩效管理规定》《薪酬管理规定》等内部控制制度、内部管理相关流程文件；

5) 登录香港联交所网站，查询四环医药公开披露信息；

6) 取得并查阅了发行人的内部公司治理规范文件、安永华明出具的无保留结论的《内控审核报告》；

7) 取得并查阅了发行人各层级控股主体就股份锁定、减持意向、欺诈发行上市的股份购回及未履行招股说明书承诺的约束措施等事项出具的承诺函。

## (2) 核查结论

经核查，保荐机构、发行人律师认为，发行人能够保证公司治理和内控的有效性，发行人控股股东的境外架构不会对发行人公司治理及内控的有效性造成重大不利影响。

## 6. 关于外购技术权益资本化

6.1 根据问询回复：1) 2019 年发行人受让集团内吉林四环、北京四环 8 条产品管线临床阶段相关的技术权益，其中 XZP-5695 加格列净、KBP-3571 安纳拉唑钠因在受让时已达到 III 期临床阶段，因此发行人将两条管线整体交易金额合计 7,346.22 万元予以资本化；2) 集团内重组交易发生前，按照各方分工，轩竹生物山东自主研发新药项目并发挥主导作用、北京四环或吉林四环实施临床试验，在交易实质上认定为轩竹生物山东和北京四环或吉林四环对 XZP-3287 吡罗西尼等 8 个项目进行合作研发；3) 集团内重组下发行人外购技术权益的交易系发行人从关联方、合作方受让其进行临床试验形成的技术。

请发行人进一步说明：（1）吉林四环、北京四环是否实质上系为发行人或子公司提供临床CRO服务，结合集团内分工合作的具体安排、合作协议的具体内容、临床批件及注册批件等权益归属、成本费用承担方式等情况，说明发行人认为上述管线属于合作研发、并由发行人发挥主导作用的原因；（2）临床试验形成的技术的具体内容、表现形式，是否能独立于产品管线而存在，是否满足无形资产定义中的可辨认性标准；（3）对于XZP-5695加格列净、KBP-3571安纳拉唑钠产品管线，关联方各临床试验阶段的研发投入金额及其合理性，关联方会计基础的规范性，选取合作研发案例进一步说明发行人主导产品管线情形下，受让合作方技术权益并资本化的会计处理是否符合行业惯例；（4）从关联方处以历史成本受让情形下，未将进入III期以后的研发投入资本化、而将达到III期的研发管线交易金额整体资本化的会计处理的合理性，与发行人内部研发支出资本化会计政策是否保持一致。

回复：

## 一、发行人的说明

(一) 吉林四环、北京四环是否实质上系为发行人或子公司提供临床 CRO 服务，结合集团内分工合作的具体安排、合作协议的具体内容、临床批件及注册批件等权益归属、成本费用承担方式等情况，说明发行人认为上述管线属于合作研发、并由发行人发挥主导作用的原因

### 1、吉林四环、北京四环是否实质上系为发行人或子公司提供临床 CRO 服务

合作研发和提供CRO服务在具体工作模式及费用承担方式上的区别如下：

交易形式	具体工作模式	费用承担方式
合作研发	研发合作双方按照分工各自进行研发活动、承担费用、并共同享受研发成果以及预期产生的经济利益	通常为各自承担费用，或按照合作研发协议的具体约定
CRO 服务	CRO 供应商以自己的技术和研发团队为委托方解决特定的技术问题，委托方接受工作成果并支付约定报酬的一项服务，研发成果和预期经济利益通常归属于委托方	委托方向 CRO 供应商支付报酬

基于四环医药内部分工，安奈拉唑钠等8个研发项目系发行人子公司轩竹生物山东自主研发的项目，在进入临床阶段后，由四环医药旗下吉林四环、北京四环负责临床试验的工作。

吉林四环、北京四环实施的临床研究工作系基于四环医药的统筹安排按照各主体在四环医药体系内的职能分工，各自开展研发活动并自行承担研发费用、并基于同一企业集团成员的身份共同为四环医药创造研发成果及预期经济利益。发行人及轩竹生物山东与其未签署包括临床CRO服务协议在内的任何业务合同。自北京四环、吉林四环开始临床研究以来，截至2019年交易发生时，轩竹生物山东未向北京四环或吉林四环支付任何临床CRO服务相关费用。

因此，吉林四环、北京四环不存在实质上系为发行人或子公司提供临床 CRO 服务的情形。

2、结合集团内分工合作的具体安排、合作协议的具体内容、临床批件及注册批件等权益归属、成本费用承担方式等情况，说明发行人认为上述管线属于合作研发、并由发行人发挥主导作用的原因

#### (1) 集团内分工合作的具体安排

基于四环医药的整体统筹安排，发行人子公司轩竹生物山东负责安奈拉唑

钠等8个研发项目的非临床研究工作，北京四环/吉林四环负责开展临床试验。具体如下：

负责主体	主要职责和具体工作内容
轩竹生物山东	①通过初步选定的药物靶点进行化合物设计、苗头化合物筛选以及先导化合物的确定，最终确定候选药物，以及目标化合物的合成
	②临床前药理、毒理、药代动力学研究
	③临床前原料药及制剂工艺研究
	④IND 申报，包括基于临床前研究成果撰写 IND 申报材料，并取得临床试验批准通知书
	⑤在 CDMO 支持下，临床用原料药和临床样品生产
	⑥建立研发质量体系，对研发过程进行全生命周期的质量管理
	⑦药学研究方案及报告、药学注册申报资料的撰写
	⑧NDA 的申报，与 CDE 沟通交流、技术问题的解决
北京四环/吉林四环	①制定临床研究工作计划及临床研究方案
	②药物警戒、临床稽查、试验过程中的数据结果监测分析及疑难问题解决
	③在 CRO 提供患者招募、数据管理、分析测试、临床试验协调等辅助性服务支持下，主导临床试验执行，确保临床试验进度和质量
	④审核统计分析计划、确定统计分析方法
	⑤临床研究方案及总结报告、相关注册申报资料的撰写
	⑥临床阶段的药理、毒理、药代动力学研究（部分工作须轩竹生物山东支持）
	⑦NDA 的申报，与 CDE 沟通交流、技术问题的解决

基于上述分工及药物研发流程，安奈拉唑钠等 8 个研发项目均系轩竹生物山东主导早期立项，该等项目临床前的药物发现、临床前研究及 IND 申报，以及临床过程中的药学研究均由轩竹生物山东主要完成，发行人子公司轩竹生物山东始终掌握上述研发过程所形成完整的研发成果、数据和知识产权，形成用于 IND 申报的临床前药理、药代动力学、毒理学数据，原料药、制剂、处方等药学数据以及完整的 IND 申报资料。此外，轩竹生物山东持续进行非临床实验和药学研究，支持临床 I 期至 III 期的研究，用于支持 NDA 的申报。

由于创新药临床前研发和临床试验在团队和能力上区别较大，四环医药在搭建创新药研发平台时进行该等内部分工安排，除发行人与北京四环/吉林四环进行合作研发外，四环医药不存在其他类似的内部合作安排。

## (2) 合作协议的具体内容

截至 2019 年发行人从北京四环/吉林四环受让技术权益交易发生时，各方未签署相关协议，未对交易性质、各方权力义务、研发成果归属、成本分担等事项进行约定。

根据由发行人、四环医药、吉林四环和北京四环共同出具的《关于安纳拉唑钠等 8 个项目于 2014-2019 年由轩竹生物/轩竹生物山东和北京四环/吉林四环合作研发的说明函》，截至 2019 年交易发生时各方未曾签署相关协议，对交易性质、各方权力义务、研发成果归属、成本分担等事项进行约定，但根据事实形成上述分工安排，并实际上承担各自费用、未互相进行结算和支付；各方的真实意图为轩竹生物山东与北京四环/吉林四环合作研发，共同推进产品管线实现商业化的合作研发，按照四环医药认可的方式分享收益。

## (3) 临床批件及注册批件等权益归属

发行人集团内部重组涉及转让临床技术权益的 8 个项目均由轩竹生物山东自主研发，部分临床批件仅归属于轩竹生物山东，部分项目临床批件归属于轩竹生物山东和北京四环或吉林四环。临床批件仅归属于轩竹生物山东、或归属于轩竹生物山东和北京四环或吉林四环，系内部团队准备申请文件未执行统一标准，不影响轩竹生物山东及北京四环或吉林四环的分工和实际享有的技术权益。截至 2019 年转让时点，相关项目的临床批件归属情况简要汇总如下：

项目名称	截至 2019 年转让时点项目进展	临床批件归属
XZP-3287 吡罗西尼	临床 I/II 期试验	轩竹生物山东、吉林四环
XZP-5695 加格列净	临床 III 期	轩竹生物山东、北京四环
KBP-5081 百纳培南	临床 II 期	轩竹生物山东、北京四环
KBP-3571 安奈拉唑钠	临床 III 期	轩竹生物山东、北京四环
XZP-5849 复达那非	临床 I 期	轩竹生物山东
KBP-5209 哌罗替尼	临床 I 期	轩竹生物山东
XZP-3621	临床 I 期	轩竹生物山东
KBP-5660 泰乐地平	临床 I 期	轩竹生物山东

截至 2019 年转让时点，相关项目临床批件具体情况如下：

产品名称	申请人	受理号	批件号/ 通知书编号	规格	剂型	发证日期
XZP-3287 吡罗西尼	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHB1900071	2017L04312 2017L04313 2017L04314 2017L04315	20mg 40mg 70mg 100mg 120mg 140mg	片剂	2020.1.20
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHB1900072			片剂	2020.1.20
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHB1900073			片剂	2020.1.20
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHB1900074			片剂	2020.1.20
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHB1900075			片剂	2020.1.20
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHB1900076			片剂	2020.1.20
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHL1600275	2017L04312	——	原料药	2017.6.21
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHL1600276	2017L04313	40mg	片剂	2017.6.21
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHL1600277	2017L04314	20mg	片剂	2017.6.21
	轩竹生物山东、 吉林四环	CXHL1600278	2017L04315	100mg	片剂	2017.6.21
XZP-5695 加格列净	轩竹生物山东、 北京四环	CXHL1400849鲁	2016L02402	——	原料药	2016.2.9
	轩竹生物山东、 北京四环	CXHL1400850鲁	2016L02424 2018B04362	25mg	片剂	2016.2.9
	轩竹生物山东、 北京四环	CXHB1800068			片剂	2018.11.30
	轩竹生物山东、 北京四环	CXHB1800074	2018B04365	50mg	片剂	2018.11.30
KBP-5081百 纳培南	轩竹生物山东	CXHL1000667鲁	2012L02703	——	原料药	2012.12.14
	轩竹生物山东	CXHL1000668鲁	2012L02697	0.25g	注射剂	2012.12.14
	轩竹生物山东、 北京四环	CXHB1700071	2018L02076	0.25g	注射剂	2018.1.14
KBP-3571 安奈拉唑钠	轩竹生物山东、 北京四环	CXHB1700085	2018L02415	40mg	片剂	2018.4.28
	轩竹生物山东、 北京四环	CXHB1700086	2018L02416	20mg	片剂	2018.4.28
	轩竹生物山东	CXHL1000676鲁	2013L01388	10mg	片剂	2013.6.25
	轩竹生物山东	CXHL1000675鲁	2013L01377	——	原料药	2013.6.20
XZP-5849 复达那非	轩竹生物山东	CXHL1502199鲁	2016L10060	——	原料药	2016.11.11
	轩竹生物山东	CXHL1502200鲁	2016L10064	25mg	片剂	2016.11.11
	轩竹生物山东	CXHL1502201鲁	2016L10061	100mg	片剂	2016.11.11

产品名称	申请人	受理号	批件号/ 通知书编号	规格	剂型	发证日期
KBP-5209哌 罗替尼	轩竹生物山东	CXHL1300996鲁	2015L01521	25mg	片剂	2015.7.23
	轩竹生物山东	CXHB1800070				2018.12.19
	轩竹生物山东	CXHB1800071		10mg	片剂	2018.12.14
	轩竹生物山东	CXHB1800072		30mg	片剂	2018.12.14
	轩竹生物山东	CXHB1800073		40mg	片剂	2018.12.14
XZP-3621	轩竹生物山东	CXHL1700222	2018L02245	50mg	片剂	2018.3.14
	轩竹生物山东	CXHL1700223	2018L02246	150mg	片剂	2018.3.14
	轩竹生物山东	CXHL1700224	2018L02247	200mg	片剂	2018.3.14
KBP-5660泰 乐地平	轩竹生物山东	CXHL1200870鲁	2014L01532	——	原料药	2104.8.11
	轩竹生物山东	CXHL1200871鲁	2014L01531	5mg	片剂	2104.8.11

#### (4) 成本费用承担方式

基于四环医药内部安排，轩竹生物山东及北京四环/吉林四环双方各自承担根据分工产生的研发费用，截至转让时点，轩竹生物山东和北京四环/吉林四环之间未针对各自已发生成本费用进行结算。

综合上述情况，轩竹生物山东负责药物非临床研究工作、北京四环/吉林四环负责临床试验系四环医药内部统筹安排，各方未签署协议约定权利义务和利益、并因此对交易性质进行确定，综合考虑各方实际贡献、临床批件归属情况、以及成本费用实际承担情况，认定安奈拉唑钠等8个研发项目系以轩竹生物山东为核心、由轩竹生物山东与北京四环/吉林四环进行合作研发。

**(二) 临床试验形成的技术的具体内容、表现形式，是否能独立于产品管线而存在，是否满足无形资产定义中的可辨认性标准**

#### 1、临床试验形成的技术的具体内容、表现形式

临床试验形成的技术包括因实施临床试验形成的项目文件、会议资料、原始数据、统计分析、沟通记录等，临床试验形成的技术是开展药物审批上市的关键资料，对产品管线成功实现商业化有重要作用。临床试验形成的技术表现形式包括文档、原始记录、数据、沟通纪要等。临床试验形成的技术不涉及产品管线相关专利，安奈拉唑钠等8个研发项目的核心专利归属于发行人。

具体主要包括：



项目	具体内容
临床试验 主要计划文档	(1) 项目管理计划、质量控制计划、招募入组计划、沟通计划、监查计划、风险管理计划、临床试验供应商管理计划等计划性文件； (2) 临床试验期间遵守的SOP清单、操作程序手册、公开发表文章政策、财务管理相关文件、委员会工作流程等规范性文件； (3) 临床试验进展报告、临床试验团队详细信息、委员会成员名单和工作记录、委员会成员合同、委员会财务公开表、委员会会议资料、试验物资采购文件、项目会议材料、临床试验团队培训材料、项目沟通文件等流程性文件
项目主要文件	研究者手册、方案及其修正案、保险和赔偿相关文件、受试者日记、受试者调查问卷、知情同意书、受试者须知表、招募广告资料、临床研究总结报告和其他报告、生物样品分析方案、以及相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
注册法规文件	注册申报、注册审批、临床试验批件、阶段性备案文件、与监管机构沟通文件以及相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
IEC（独立伦理委员会）或IRB（机构审查委员会）文件	向IEC（独立伦理委员会）或IRB（机构审查委员会）递交文件、递交批准、递交通讯，以及以及相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
研究中心文件	研究中心信息、研究中心拜访登记表及报告、研究者说明等文件
研究用药文件	(1) 研究用药供应计划、揭盲计划等计划性文件； (2) 运输文件、计数文件、移交文件、召回文件、质量投诉表、药品编盲记录、治疗分配文件、治疗揭盲及解码文件等流程性文件； (3) 药品检测报告、稳定性报告等分析性文件；以及 (4) 相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
药品安全文件	安排管理计划、药物警戒数据库线列表、加急安全性报告、SAE报告、妊娠报告、特别关注事项报告、定期更新报告，以及相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
第三方文件	第三方资质文件、第三方简历、对第三方质控和监督文件、供应商的选择、保密文件、供应商合同，以及相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
数据管理文件	数据管理计划书、受试者数据、数据核查计划、数据库管理相关文件、外部数据传输协议、医学编码、数据验证文件、系统账户管理文件、数据（盲态）审核报告、数据管理总结报告、以及相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等
统计文件	(1) 统计分析计划、随机计划等计划性文件； (2) 样本量计算、随机列表、临床试验数据等过程性文件； (3) 中期及最终分析原始数据集、衍生数据集等数据文件； (4) 分析程序、TLF输出、QC文件等分析性文件； (5) 中期及最终统计分析报告等分析结果文件；以及 (6) 相关通讯信息、相关追踪信息、相关会议资料和说明性文件等

注：以上为示意性、概括性描述，根据具体情况而言资料内容可能有所增减

## 2、是否能独立于产品管线而存在，是否满足无形资产定义中的可辨认性标准

根据《企业会计准则第6号——无形资产》，无形资产，是指企业拥有或者控制的没有实物形态的可辨认非货币性资产。资产满足下列条件之一的，符合

无形资产定义中的可辨认性标准：（一）能够从企业中分离或者划分出来，并能单独或者与相关合同、资产或负债一起，用于出售、转移、授予许可、租赁或者交换。（二）源自合同性权利或其他法定权利，无论这些权利是否可以从企业或其他权利和义务中转移或者分离。

在本次交易前，发行人持有产品管线非临床研究形成的专利、技术，北京四环和吉林四环持有临床试验形成的技术，二者共同构成产品管线，均不能独立于产品管线存在和使用。发行人或北京四环/吉林四环持有的技术不能独立于产品管线存在和使用，但仍能单独划分和出售、转移，不影响其技术的可辨认性。

北京四环和吉林四环持有临床试验形成的技术，其中安奈拉唑钠和加格列净项目在其财务报表的资产科目体现为已确认的开发支出（符合资本化条件的进入临床III期以后的研发支出），其余项目未在财务报表的资产科目账面体现。本次交易涉及安奈拉唑钠等8个项目因临床试验形成的技术仅与安奈拉唑钠和加格列净项目已确认的开发支出相关，除此之外能够与北京四环或吉林四环货币资金、应收账款、预收账款等已列报的资产区分，可以从企业（即北京四环或吉林四环）中分离或划分出来，相关技术具有一定的价值，能够单独用于出售、转移。因此，临床试验形成的技术具有可辨认性。

（三）对于 **XZP-5695 加格列净、KBP-3571 安奈拉唑钠**产品管线，关联方各临床试验阶段的研发投入金额及其合理性，关联方会计基础的规范性，选取合作研发案例进一步说明发行人主导产品管线情形下，受让合作方技术权益并资本化的会计处理是否符合行业惯例

**1、对于 XZP-5695 加格列净、KBP-3571 安奈拉唑钠**产品管线，关联方各临床试验阶段的研发投入金额及其合理性，关联方会计基础的规范性

截至转让时点，XZP-5695加格列净、KBP-3571安奈拉唑钠产品处于临床III期阶段，其临床试验均由北京四环实施，累计研发投入包括与临床试验相关的员工薪酬、临床用药、CRO和SMO供应商服务费、临床试验中心费用以及其他技术服务费、日常运营费、摊销折旧等，按照临床试验阶段列示如下：

单位：万元

项目名称	临床 I/II 期	临床 III 期	截至 2019 年转让时点 北京四环累计研发投入
XZP-5695 加格列净	4,612.08	321.89	4,933.97
KBP-3571 安奈拉唑钠	2,158.30	253.96	2,412.26

北京四环对XZP-5695加格列净、KBP-3571安奈拉唑钠的研发投入均发生在2014年至2018年之间，结合相关项目关键临床进展，研发投入金额具有合理性，具体情况如下：

单位：万元

期间	北京四环研发投入金额	关键临床进展
<b>KBP-3571 安奈拉唑钠：</b>		
2014 年	6.99	2013 年 6 月取得 I 期临床试验批件（10mg），并于 2014 年 8 月临床 I 期试验第一例病人入组
2015 年	206.91	—
2016 年	208.53	—
2017 年	310.14	—
2018 年	410.54	2018 年 4 月取得 II/III 期临床试验批件（20mg；40mg），2018 年 10 月十二指肠溃疡适应症临床 II 期试验第一例病人入组
2019 年	1,269.15	2019 年 10 月进入临床 III 期，2020 年 1 月十二指肠溃疡适应症临床 III 期试验第一例病人入组
<b>合计</b>	<b>2,412.26</b>	
<b>XZP-5695 加格列净项目：</b>		
2014 年	62.9	2014 年 6 月首次提交 IND 申请
2015 年	332.00	—
2016 年	72.36	2016 年 2 月取得 I/II/III 期临床试验批件（25mg）
2017 年	370.87	2017 年 5 月临床 I 期试验第一例病人入组
2018 年	1,840.69	2018 年 11 月取得补充批件（50mg）
2019 年	2,255.14	2019 年 1 月进入临床 III 期，2019 年 5 月临床 III 期试验第一例病人入组
<b>合计</b>	<b>4,933.96</b>	

关联方具备规范的财务核算体系，并纳入香港上市公司四环医药年度审计及信息披露范围。四环医药及其下属子公司建立了规范的财务核算体系，其于2010年香港联交所上市之后始终纳入香港联交所监管并根据香港联交所监管要求开展年度审计、披露年度财务数据。四环医药（0346.HK）设立审核委员会，

召开会议对集团的财务申报事项、财务和会计方面的内部监控制度进行审阅并向董事会提交改建建议。报告期内，独立核数师安永会计师事务所对2020年度、2021年度和2022年度四环医药控股集团有限公司及其附属公司的综合财务报表根据国际财务报告准则出具了标准的审计意见。因此，发行人关联方会计基础具有规范性。

发行人亦聘请了评估机构对关联方临床试验阶段的研发投入进行追溯评估。国友大正于2022年3月31日出具了追溯评估报告《资产评估报告》（大正评报字（2022）第139A号），在评估方法选取上，评估机构认为“由于从企业的会计核算系统中可以提取并统计为研发委估无形资产而形成的研发成本，故可以采用成本法评估。”

同时，截至本次交易发生时，轩竹生物山东和吉林四环、北京四环均为四环医药全资子公司，各交易主体不存在少数股东，不存在损害其他股东利益的情况；发行人董事会及股东大会已认可该等受让关联方技术权益的关联交易，针对上述关联交易，发行人已召开董事会和股东大会，审议通过《关于对公司报告期内关联交易事项予以确认的议案》，独立董事发表了同意的事前认可意见，关联董事、关联股东分别就相关关联交易回避表决。

## 2、选取合作研发案例进一步说明发行人主导产品管线情形下，受让合作方技术权益并资本化的会计处理是否符合行业惯例

### （1）合作研发、并从合作方受让技术权益的案例

#### ①上海赛伦生物技术股份有限公司

根据《关于上海赛伦生物技术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审核问询函的回复》（2019年9月3日），“2016年12月，赛伦生物与军科院签订了《合作研发合同终止协议》，合同约定双方终止2011年11月签署的《合作研发合同》，赛伦生物受让研发的所有技术成果包括已取得的专利权及临床批文的 EGFR 靶点（即“安美木”），以及尚处于研究阶段的CD47和TIM3靶点。协议约定受让价格合计2,400.00万元。赛伦生物于2017年1月完成了上述款项的支付。上述交易的会计处理如下：借：无形资产 2,400.00 万元；贷：银行存款 2,400.00万元。”

由此可见，上海赛伦生物技术股份有限公司（688163.SH）从合作方受让合作研发的技术成果，该技术成果包括专利权、已取得临床批文的产品管线以及其他研究阶段的产品管线，并将相关支出确认为无形资产。

## ②武汉珈创生物技术股份有限公司

根据《关于武汉珈创生物技术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之回复意见》（2021年3月19日），“2016年12月22日，发行人与武汉大学签订了转让合同：武汉大学将其与发行人共同拥有的名称为“药品/生物制品生产用细胞质量控制关键技术研究与应用”的专有技术（技术秘密）之武汉大学这部分所有权转让给发行人，发行人受让并支付相应的技术转让费500万元。受让资金的来源为自有资金。本次受让标的为该共有技术成果之武汉大学所享有的所有权，具体内容为该技术成果及其实施的技术资料，包括技术成果鉴定证书、成果实施的关键技术文件、成果前期产业化的市场信息”。该合作研发中，“发行人的具体角色、贡献：按照药典要求，从药品/生物制品研发、生产角度，建立、完善、验证建立的细胞检测技术，建立产业化运营的细胞检测质量管理体系和流程，主要为生物医药企业提供细胞质量控制检测服务”；另一方面，“武汉大学的具体角色、贡献：从完善细胞资源共享平台功能的角度，向高等院校、科研院所、企业提供细胞资源共享、细胞保藏、细胞质量检测等服务。”该合作研发未确定主导方，系双方共同研发，由双方共有。关于该合作研发技术转让的会计处理，“本次受让的科技成果按照协议价（不含税）计入无形资产，并按10年直线法摊销。”

由此可见，武汉珈创生物技术股份有限公司从合作方武汉大学受让合作研发技术成果之武汉大学享有部分的所有权，并将该非专利技术的部分权益确认为无形资产。

（2）发行人主导产品管线情形下，受让合作方技术权益并资本化的会计处理符合行业惯例

发行人主导产品管线，系结合新药研发全周期的时间、资源、人力、资金投入和风险承担，基于发行人和北京四环、吉林四环的分工，进行综合判断的结果。在发行人主导产品管线研发的情形下，北京四环关于安奈拉唑钠和加格

列净项目进行临床试验并形成的技术满足无形资产确认的条件。

对比前述可比案例情况，发行人受让合作方技术权益并资本化的会计处理符合行业惯例。

（四）从关联方处以历史成本受让情形下，未将进入 III 期以后的研发投入资本化、而将达到 III 期的研发管线交易金额整体资本化的会计处理的合理性，与发行人内部研发支出资本化会计政策是否保持一致

1、从关联方处以历史成本受让情形下，未将进入 III 期以后的研发投入资本化、而将达到 III 期的研发管线交易金额整体资本化的会计处理的合理性

（1）本次交易性质为从合作方受让技术权益

发行人从关联方以历史成本受让临床试验形成的技术，并对安奈拉唑钠和加格列净项目相关支付价款全部金额（而非关联方账面开发支出的部分）资本化，主要系该交易的实质为从合作方受让技术权益，而非代收代付或者接受关联方的 CRO 服务。

关于本次交易性质的认定，具体参见本问题回复“一、发行人的说明”之“（一）吉林四环、北京四环是否实质上系为发行人或子公司提供临床 CRO 服务，结合集团内分工合作的具体安排、合作协议的具体内容、临床批件及注册批件等权益归属、成本费用承担方式等情况，说明发行人认为上述管线属于合作研发、并由发行人发挥主导作用的原因”相关内容。

（2）按照历史成本受让后，未将进入 III 期以后的研发投入资本化、而将达到 III 期的研发管线交易金额整体资本化的会计处理的合理性

在受让因临床试验形成的技术并满足无形资产确认的条件情况下，发行人按照外购无形资产的成本进行初始计量，因此以全部交易价款金额进行资本化处理。本次交易系四环医药合并范围内部的无形资产转让，在合并报表层面，四环医药对无形资产处置产生的内部未实现损益进行抵消，在四环医药合并层面仍为仅安奈拉唑钠和加格列净在临床 III 期阶段进行资本化的部分确认为开发支出（或无形资产等类似科目）。根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第十二条相关规定，具体分析如下：

项目	发行人具体情况	具体分析
<p>资产满足下列条件之一的，符合无形资产定义中的可辨认性标准：</p> <p>（一）能够从企业中分离或者划分出来，并能单独或者与相关合同、资产或负债一起，用于出售、转移、授予许可、租赁或者交换。</p> <p>（二）源自合同性权利或其他法定权利，无论这些权利是否可以从企业或其他权利和义务中转移或者分离。</p>	<p>北京四环和吉林四环持有临床试验形成的技术，其中安奈拉唑钠和加格列净项目在其财务报表层面体现为已确认的开发支出，其余项目未在财务报表账面体现；本次交易涉及安奈拉唑钠等 8 个项目因临床试验形成的技术均能够与北京四环或吉林四环货币资金、应收账款、预收账款等已列报的资产区分，可以独立于从企业（即北京四环或吉林四环）中分离或划分出来，相关技术具有一定的价值，能够单独用于出售、转移。因此，临床试验形成的技术具有可辨认性。</p>	<p>安奈拉唑钠等 8 个项目的临床试验形成的技术具有可辨认性。</p>
<p>无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。</p> <p>企业在判断无形资产产生的经济利益是否很可能流入时，应当对无形资产在预计使用寿命内可能存在的各种经济因素作出合理估计，并且应当有明确证据支持。</p>	<p>①安奈拉唑钠和加格列净项目有关的经济利益很可能流入企业，其他项目不满足</p> <p>截至交易发生时，安奈拉唑钠和加格列净项目均已进入临床 III 期阶段，未来发行人拟继续投入资源和推进研发进展，并最终实现商业化和获取商业利益，安奈拉唑钠和加格列净项目预期市场前景良好。与之对比，其余项目处于临床 I/II 期阶段，未来实现商业化和获取收益存在不确定性。因此仅安奈拉唑钠和加格列净相关技术受让满足“有关的经济利益很可能流入企业”。</p> <p>②安奈拉唑钠和加格列净项目的成本能够可靠计量</p> <p>发行人从北京四环受让有关安奈拉唑钠和加格列净项目因临床试验形成的技术，双方签署技术转让协议、约定安奈拉唑钠和加格列净项目各自交易价格，定价方式为实际投入法。因此，发行人取得相关非专利技术无形资产的成本能够可靠计量。</p>	<p>安奈拉唑钠和加格列净项目因临床试验形成技术的无形资产，其相关经济利益很可能流入企业、发行人取得的成本能够可靠计量，因此可以确认为无形资产。</p>
<p>无形资产应当按照成本进行初始计量。外购无形资产的成本，包括购买价款、相关税费以及直接归属于使该项资产达到预定用途所发生的其他支出。</p>	<p>①发行人以外购无形资产的成本进行初始计量</p> <p>发行人取得安奈拉唑钠和加格列净项目相关的无形资产，支付价款分别为 2,412.26 万元和 4,933.97 万元。</p> <p>截至转让时，合作方北京四环的财务报表中，安奈拉唑钠和加格列净项目分别存在开发支出（无形资产）金额 253.96 万元和 321.89 万元。</p> <p>发行人应以外购无形资产的成本进行初始确认，而非关联方的账面金额。</p> <p>②四环医药对内部无形资产交易进行合并会计处理</p> <p>本次交易发生时，北京四环按照收取价款和账面开发支出余额结转资产处置收益，发行人按照取得无形资产支付价款进行初始计量。</p> <p>在合并报表层面，四环医药抵消无形资产价值包含的未实现内部损益，最终合并报表层面仍为安奈拉唑钠和加格列净项目分别存在开发支出（无形资产）金额 253.96 万元和 321.89 万元。</p>	<p>发行人按照外购无形资产的成本（而非转让方账面无形资产的金额）进行初始计量，因此以全部交易价款金额进行资本化处理。</p>

因此，发行人按照历史成本受让后，未将进入III期以后的研发投入资本化、而将达到III期的研发管线交易金额整体资本化具有合理性。

## 2、与发行人内部研发支出资本化会计政策是否保持一致

发行人内部研发支出资本化符合《企业会计准则第6号——无形资产》第三条、第四条和第五条的规定：

项目	发行人的分析和判断
资产满足下列条件之一的，符合无形资产定义中的可辨认性标准：（一）能够从企业中分离或者划分出来，并能单独或者与相关合同、资产或负债一起，用于出售、转移、授予许可、租赁或者交换。（二）源自合同性权利或其他法定权利，无论这些权利是否可以从企业或其他权利和义务中转移或者分离。	公司自行研发投入于在研产品管线，形成专利、非专利技术、临床批件、数据等资产，能够从企业中分离或者划分出来，并能单独或者与相关合同、资产或负债一起，用于出售、转移、授予许可、租赁或者交换，内部研发支出形成的在研项目满足可辨认性标准。
无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。 企业在判断无形资产产生的经济利益是否很可能流入时，应当对无形资产在预计使用寿命内可能存在的各种经济因素作出合理估计，并且应当有明确证据支持。	发行人创新药项目在进入临床III期后，该项目的药学研究、临床前工作及III期以前临床研究工作获得了CDE的认可，具备开展III期临床的条件，相关研发项目在技术上具备了较高可行性，且相关项目市场空间较好，发行人具备推进至商业化并实现销售的意图和资源能力，因此相关经济利益很可能流入企业；此外，发行人自行研发投入的相关支出能够可靠计量，因此可以确认为无形资产。

发行人内部研发支出资本化符合《企业会计准则第6号——无形资产》第九条的规定：

无形资产资本化条件	发行人的分析和判断
完成该无形资产以使其能够使用或出售在技术上具有可行性	研发项目正式进入临床III期，表明该项目的药学研究、临床前工作及III期以前临床研究工作获得了CDE的认可，具备开展III期临床的条件，相关研发项目在技术上具备了较高可行性，公司完成该项目以使其能够使用或出售在技术上具有可行性，满足具体标准的第一个条件。
具有完成该无形资产并使用或出售的意图	公司聚焦于消化、肿瘤和非酒精性脂肪性肝炎等领域创新药的研发和产业化。公司进行资本化的创新药研发项目均面向市场，以实现市场拓展、实现经济效益为目标。因此公司具有完成该无形资产并使用或出售的意图。
无形资产产生经济利益的方式，包括能够证明运用该无形资产生产的产品存在市场或无形资产自身存在市场，无形资产将在内部使用的，能够证明其有用性	公司研发创新药项目具有较大市场空间，利用该研发成果所生产的药品能够在市场上销售，为公司获取经济利益；其中： （1）KBP-3571安奈拉唑钠为国内唯一自主研发的质子泵抑制剂（PPI），可有效抑制胃酸分泌，首个适应症是用于治疗成人十二指肠溃疡（DU）。根据灼识咨询数据，我国消化性溃疡患者人数从2021年的7,221万人预计上升至2030年的7,322万人。PPI类药物作为治疗消化性溃疡应用最广泛最高效的一类药物，随着其推广及疗效的提升，以及注射剂型向口服剂型转变发展



无形资产资本化条件	发行人的分析和判断
	<p>的趋势，预计口服PPI抑制剂销售额将不断增长，市场规模预计在2030年达到173.8亿元。其中，十二指肠溃疡和反流性食管炎适应症的规模从2021年的约84.1亿元预计增长至2030年的约113.0亿元，其他适应症的规模从2021年的约45.3亿元预计增长至2030年的约60.8亿元。</p> <p>(2) 加格列净为一款治疗糖尿病的葡萄糖钠协同转运蛋白2 (SGLT-2) 抑制剂，作为一类非胰岛素依赖性的降血糖药物，具有药效持久、不易发生低血糖风险、能降低糖尿病患者体重等优势。2022年2月28日，加格列净的新药上市申请获得CDE受理。根据Frost&amp;Sullivan的数据，我国糖尿病药物市场在2020-2030年将以10.4%的CAGR高速增长，在2024年达到千亿级市场，在2030年增长到1,675亿元。</p>
有足够的技术、财务资源和其他资源支持，以完成该无形资产的开发，并有能力使用或出售该无形资产	公司一直致力于创新药的研发，通过多年经营，已完成了多项技术平台并积累了丰富的研发经验；同时，公司近年来通过股权融资等方式筹集资金，能够为公司的研发项目提供足够的财务支持。
归属于该无形资产开发阶段的支出能够可靠地计量	公司按照《企业会计准则》等相关规定进行核算，能够可靠计量该项目的各项费用支出，合理准确地核算该项目的实际投入情况，满足研发支出资本化的相关计量要求。

根据上述分析过程，发行人外购技术并确认无形资产与内部资本化会计政策进行比较，在判断“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”具有一致的标准，即创新药研发项目进入临床 III 期，此外对安奈拉唑钠和加格列净项目的未来市场和相关无形资产很可能为公司带来未来经济利益流入的判断一致。

因此，发行人外购技术并确认无形资产与内部研发支出资本化在会计政策适用上存在差异：外购因临床试验形成的技术并确认为无形资产符合《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第十二条相关规定，内部研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第九条相关规定；但两者在判断“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的标准上保持一致。

## 二、中介机构的核查

### (一) 核查程序

保荐机构、申报会计师执行以下核查程序：

1、获取和检查发行人从吉林四环、北京四环受让技术权益的协议、交接资料，向发行人了解交易背景和实质、临床试验形成的技术的具体内容；

2、获取由发行人、四环医药、吉林四环和北京四环共同出具的《关于安纳拉唑钠等8个项目于2014-2019年由轩竹生物/轩竹生物山东和北京四环/吉林四环合作研发的说明函》，该说明函对各公司分工、签署协议、结算、交易实质等情况、以及2019年各方签署技术转让协议的执行情况、是否存在潜在纠纷进行说明；

3、获取北京四环和吉林四环在2014-2019年对XZP-5695加格列净、KBP-3571安奈拉唑钠产品管线进入研发投入的明细，结合项目临床研究进展判断相关研发投入的合理性；

4、获取国友大正出具的追溯评估报告《资产评估报告》（大正评报字（2022）第139A号）；

5、查询《企业会计准则》和市场可比案例会计处理的情况，了解相关交易的会计处理方式，判断发行人会计处理的合理性和规范性。

## （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：发行人外购技术权益资本化的会计处理符合会计准则要求，具有准确性。

经核查，申报会计师认为：基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报表整体公允反映而言，发行人外购技术权益研发支出费用化/资本化的会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定，具有准确性。

**6.2 根据问询回复，发行人自福建基诺厚普处受让氟维司群项目权益，该项目对价包含首期款、里程碑款和销售分成，其中对于获取生产批件后的里程碑款项，发行人预计分别于 2023 年和 2024 年确认研究开发支出 130.50 万元和 43.50 万元。**

请发行人进一步说明：获取生产批件后发行人支付的里程碑款是否实质性带来药效或工艺改进、是否满足资产的定义，发行人将外购仿制药部分里程碑款资本化的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例，与自研仿制药项目研发投入资本化会计政策是否保持一致。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，并对发行人外购技术权益资本化会计处理的准确性发表明确意见。

回复：

## 一、发行人的说明

(一) 获取生产批件后发行人支付的里程碑款是否实质性带来药效或工艺改进、是否满足资产的定义

### 1、获取生产批件后发行人支付的里程碑款是否实质性带来药效或工艺改进

(1) 《技术转让（技术秘密）合同》的具体约定和交易实质的认定

发行人与福建基诺厚普生物科技有限公司于2021年5月签署了《技术转让（技术秘密）合同》涉及权益技术转让、提供技术服务和委托生产三项交易：

#### ①技术权益的转让以及里程碑付款约定

根据合同条款约定，发行人受让氟维司群注射液（5ml；0.25g）项目权益，技术权益转让的里程碑与付款节点、以及里程碑事件达成情况如下：

单位：万元

序号	里程碑事件	约定支付金额	里程碑事件达成时间
1	首期款：合同双方签订并生效后	348.00	2021年5月
2	第二期：完成三批验证生产批次样品生产，样品检验合格,产品轩竹生物放行后	174.00	2022年3月
3	第三期：福建基诺厚普协助轩竹生物提交合作标的品种制剂申报资料,轩竹生物完成资料申报、通过药审中心立卷审查获得受理号后	174.00	2022年8月
4	第四期：轩竹生物获得合作标的项目生产批件后	130.50	未达成
5	第五期：轩竹生物按约定收到福建基诺厚普的首批合作标的合格产品并到达指定仓库，开具收货单	43.50	未达成

#### ②提供技术服务

根据合同条款约定，福建基诺厚普负责该项目API在中国的注册工作，并保证成功备案且通过与标的制剂相关联；负责该项目的原料药和制剂关联批准后，API工艺的优化与成本的降低；负责购买药学研究（包括稳定性研究）所用参比制剂、杂质及标准物质、中间体、辅料、包材、耗材等，但上述采购费用由发行人承担，发行人按照福建基诺厚普向供应商实际支付的费用对其进行结算。

可见，该合同约定了福建基诺厚普向发行人提供申报前试验、购买原材料、生产制剂等CDMO服务。根据合同约定，预估总交易金额为574万元；2021年、**2022年及2023年1-6月**已别已实际发生462.63万元、**87.44万元及0万元**。

### ③委托生产

根据合同条款约定，合作标的审批阶段及获批上市后阶段，由发行人委托福建基诺厚普进行生产，福建基诺厚普按照该协议以及“委托生产协议”约定按时、按质、按量进行供货。

基于此，双方于2021年12月另行签署《委托生产协议》，发行人作为药品上市许可持有人独家委托生产福建基诺厚普生产氟维司群注射液，该合同期限自双方签署且发行人取得药品上市许可之日起十五年，之后双方无异议可自动延长一年。

报告期内，发行人不存在从福建基诺厚普采购委托生产的氟维司群注射液的情况。

(2) 获取生产批件后发行人支付的里程碑款系技术权益转让的对价，不能实质性带来药效或工艺改进

发行人支付的里程碑款系对技术权益受让的分阶段付款，与福建基诺厚普提供的技术研发服务能够区分，因此不能实质性带来药效或工艺改进。

## 2、是否满足资产的定义

根据中国证监会会计部于2020年6月出版的《上市公司执行企业会计准则案例解析（2020）》中“案例13-01 区分资本化支出和费用化支出”案例解析部分论述，“企业发生的支出应当资本化为一项资产（即资本化）还是应当计入当期损益（即费用化），判断的依据在于该项支出是否符合资产的定义以及资产的确认条件。《企业会计准则——基本准则》中定义资产为‘企业过去的交易或事项形成的、由企业拥有或控制的、预期将会给企业带来经济利益的支出’，在同时满足‘与该资源有关的经济利益很可能流入企业，该资源的成本或者价值能够可靠计量的情况下’确认资产。一项支出是否符合资产的定义以及资产的确认条件不仅取决于支出的性质，也取决于交易的目的。”

发行人向福建基诺厚普支付的里程碑付款，由于不能实质性带来药效或工艺改进，因此不属于“预期将会给企业带来经济利益的支出”，不满足资产的定义。

**（二）发行人将外购仿制药部分里程碑款资本化的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例，与自研仿制药项目研发投入资本化会计政策是否保持一致**

**1、发行人将外购仿制药部分里程碑款资本化的会计处理是否符合《企业会计准则》的规定及行业惯例**

（1）发行人的会计处理及符合《企业会计准则》规定的情况

根据《企业会计准则第6号——无形资产》第四条和第五条相关规定，无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：（一）与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；（二）该无形资产的成本能够可靠地计量。企业在判断无形资产产生的经济利益是否很可能流入时，应当对无形资产在预计使用寿命内可能存在的各种经济因素作出合理估计，并且应当有明确证据支持。

①发行人仿制药氟维司群项目报告期内已发生支出均已费用化处理

报告期内，发行人仅存在从福建基诺厚普引入氟维司群一项外购仿制药项目的交易，氟维司群项目在交易时点处于尚未申请ANDA的研发阶段，发行人基于谨慎性原则判断该项外购产品管线不满足“经济利益很可能流入企业”，不能确认为无形资产，因此在报告期内将已发生的研发支出均进行费用化处理。

②氟维司群项目技术权益受让未来里程碑付款将进行费用化处理

根据双方签署的《技术转让（技术秘密）合同》，发行人存在第四期、第五期尚未支付的里程碑款项，综合考虑预期研发进展，里程碑条件和预计达成时间如下：

单位：万元

里程碑事件	约定支付金额	预计达成时间
第四期：轩竹生物获得合作标的项目生产批件后	130.50	2023年第四季度
第五期：轩竹生物按约定收到福建基诺厚普的首批合作标的合格产品并到达指定仓库，开具收货单	43.50	2024年第一季度

由于氟维司群项目未来里程碑付款不满足资产的确认条件，因此发行人将对未来里程碑付款进行费用化处理，预计分别于 2023 年和 2024 年确认费用化的研究开发支出 130.50 万元和 43.50 万元。

综上，发行人将外购仿制药项目相关支出费用化处理，符合《企业会计准则》规定。

## （2）发行人会计处理符合行业惯例

同行业可比公司存在外购技术权益进行费用化的案例（荣昌生物、百济神州等），也存在外购技术权益进行资本化的案例（迪哲医药、南新制药、三生国健、特宝生物等）。具体情况如下：

### ①外购技术权益进行费用化处理的案例

公司名称	外购技术权益会计处理的具体案例
荣昌生物 (688331.SH)	<p>根据《荣昌生物首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》披露，2018年、2019年、2020年和2021年1-6月，荣昌生物外购非专利技术产生研发费用金额为200.00万元、1,581.35万元、900.00万元和901.35万元。其中涉及2019年度从关联方受让非专利技术金额893.00万元。“2019年12月，为避免同业竞争，荣昌生物自荣昌淄博受让其前期为荣昌淄博提供技术研发服务形成的技术资产，荣昌生物委托北京天圆开资产评估有限公司对拟受让的技术资产进行评估。”可见，荣昌生物存在外购技术的情形，包括与发行人类似的为解决同业竞争受让关联方技术，且均进行了费用化处理。</p> <p>根据荣昌生物的会计政策，其“研发费用资本化的具体时点为：以研发药品取得中国国家药品监督管理局或国外同类监管机构颁发的正式药品注册批件或其他使得药品可以进入生产和商业化环节的批准（不包括附条件上市的药品注册批件）作为研发费用资本化的起点，以药品达到上市销售状态作为研发费用资本化的终点。”荣昌生物在招股书披露报告期内不存在研发支出资本化的情形</p>
百济神州 (688235.SH)	<p>根据《百济神州首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书》披露，2018年、2019年、2020年和2021年1-6月，百济神州研发费用明细项目合作研发费金额为58,820万元、34,492万元、166,129万元和71,727万元，“合作研发费用主要为公司合作研发项目中的首付款或里程碑付款，合作方包括安进、Mirati、SpringWorks、Zymeworks、Seagen、Leap Therapeutics、EUSA、Assembly、百奥泰、丹序生物等领先医药企业。”结合招股书业务章节，“截至本招股说明书签署日，公司已自合作伙伴引入9款授权商业化产品，引入27款136研发阶段产品。合作方包括百时美施贵宝、安进、诺华、Mirati、SpringWorks、Zymeworks、Seagen、Leap Therapeutics、EUSA、Assembly、百奥泰、丹序生物等领先医药企业。”可见，百济神州合作研发费与发行人外购技术权益费用支出性质类似，包括引入外部产品管线发生的支出。百济神州对引入产品管线支出进行费用化处理</p>

## ②外购技术权益进行资本化处理的市场案例

公司名称	外购技术权益会计处理的具体案例
迪哲医药 (688192.SH)	根据《关于迪哲（江苏）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审核问询函之回复报告》披露，“发行人受让的DZD4205知识产权与DZD2954独家许可权，源自合同性权利，能够单独划分出来，用于出售、授予许可等，满足无形资产定义中的可辨认性标准。此外，将获取的DZD4205知识产权与DZD2954独家许可权运用在药品研发中并实现未来商业化生产，未来经济利益很可能流入企业，且相关的转移对价能够可靠地计量，满足无形资产的确认条件。因此，发行人将受让的DZD4205 知识产权与ZD2954独家许可权以支付的对价为基础确认为无形资产。”可见，迪哲医药将知识产权和技术权益进行资本化处理
南新制药 (688189.SH)	根据《湖南南新制药股份有限公司科创板首次公开发行股票招股说明书》，针对帕拉米韦的技术转让，“公司支付完转让款并收到转让费相关票据，或暂估应付转让款时的处理的会计处理为‘借：研发支出—资本化支出4,500万元，贷：预付账款、应付账款4,500万元’。公司取得帕拉米韦生产批件后，前述外购获得的非专利技术达到预定可使用状态，公司会计处理为‘借：无形资产—非专利技术—帕拉米韦三水合物原料药及制剂的临床前研究全部成果及其临床研究批件4,500万元，贷：研发支出—资本化支出4,500万元’”
三生国健 (688336.SH)	根据《关于三生国健药业（上海）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》披露：“发行人于2010年受让取得重组抗CD25人源化单抗（健尼哌 <sup>®</sup> ）的专有技术，并经过后续自主研发，于2011年新药证书、药品注册证书和GMP证书，并于2011年生产销售健尼哌 <sup>®</sup> 。发行人对于获得专有技术及后续研发的相关费用中符合资本化条件的费用已确认资本化，并于获得新药证书日作为停止资本化时点，之后该项目进入生产阶段的费用均作为费用化处理”
特宝生物 (688278.SH)	根据《厦门特宝生物工程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》披露：“公司非专利技术rHuG-CSF（特尔津）原值1,080.62万元，其中：1,000万元系公司受让自股东长沙高新技术产业开发区海特生物电子技术开发有限公司的非专利技术”

发行人外购技术权益可以进行资本化，并根据是否满足无形资产的确认条件判断。由于不同公司以及基于不同的交易对“经济利益很可能流入企业”存在不同的主观判断，在外购技术权益的会计处上存在资本化或费用化的不同方式，均具有合理性。参考同行业上市公司可比案例，发行人在外购仿制药项目氟维司群时，由于该项目尚未取得生产批件，基于谨慎性原则进行费用化处理，发行人会计处理符合行业惯例。

## 2、与自研仿制药项目研发投入资本化会计政策是否保持一致

### (1) 发行人自研仿制药项目的资本化会计政策

#### ① 发行人会计政策

根据发行人会计政策，对于自行研发的仿制药项目，公司将获得生产批文前所处阶段界定为研究阶段，取得生产批文至上市销售为止所处的阶段为开发阶段。

发行人自研仿制药项目资本化时点为取得生产批文时。对于取得生产批文后的仿制药项目，其研发支出符合资本化条件的部分在“开发支出”科目核算，并在实际开始销售时转入“无形资产”科目开始摊销。

#### ② 仿制药研发支出资本化的具体内容

发行人仿制药项目取得药品注册证书后，可能对药品实施进一步研发，包括杂质研究、更换原辅料研究、放大批研究等，如果相关研发支出能够带来实质性改进并满足资本化条件，则确认为开发支出。

参考同行业可比公司案例，存在药品上市后发生研发支出，并在其符合资本化条件情况下确认开发支出的情形，具体如下：

公司名称	上市后研究及其研发支出资本化
力品药业	根据《关于力品药业（厦门）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》披露，“对已上市注射用全氟丙烷人血白蛋白微球进行的单批次产量扩大研究是在已有工艺参数的基础上对可能受到影响的工艺参数（如冻干工艺参数）进行研究和必要的调整，确保产品质量符合已批准的质量标准要求前提下，提升单批次产量，研究成果可提升产量和生产效率、降低单位生产成本，在固定资产有限投入的情况下，可以显著提高发行人的实际产能，充分利用该款新药的未来市场空间，为发行人带来显著经济利益，属于实质性改进的成果，满足开发阶段支出的定义。因此，将注射用全氟丙烷人血白蛋白微球上市后变更视同一项新的研发，根据企业会计准则中自研形成的无形资产的资本化条件判断是否可以资本化。发行人注射用全氟丙烷人血白蛋白微球单批次产量扩大研究的研发支出资本化政策符合《企业会计准则》关于资本化的五个条件。……因此，产量扩大研究的资本化会计处理符合《企业会计准则》的相关规定。”
复旦张江 (688505.SH)	根据《关于上海复旦张江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中心意见落实函的回复》披露，“公司认为对已上市艾拉产品进行的杂质补充研究为实质性改进药品性能。鉴于艾拉上市后研究可实质性改进药品性能，为企业带来经济利益流入，故发行人将艾拉上市后的研发费用进行了资本化处理。”



### ③仿制药资本化时点符合会计准则要求与市场惯例

根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第九条相关规定，在判断仿制药研发资本化起点时，公司管理层对仿制药研发项目满足中“具备技术上的可行性”“经济利益很可能流入公司”等标准可能存在不同的理解和判断。发行人管理层认为，由于 2016 年开始我国开始推行仿制药一致性评价，合理推测今后我国仿制药的研发成功率将会下降，大量劣质的仿制药将被淘汰，由此可见未来取得监管部门的批准才可以认为是真正可以实现商业化，因此基于谨慎性原则，发行人以仿制药取得药品生产批准文件的时点作为资本化时点，符合会计准则相关规定。

同行业存在较多公司在“取得药品临床试验通知书或 BE 备案号时开始资本化”开始资本化，但亦存在少量与发行人一致的处理，康辰药业（603590.SH）在定期报告中披露“考虑到公司涉及不同类别药品研发项目，公司具体资本化政策如下：（1）公司内部自行开发的创新药、生物类似药研发项目，进入 III 期临床试验之前所发生的研发支出均予以费用化处理，其中以 II 期临床试验支持上市申请的，或纳入突破性治疗程序的新药研发项目，自开始至开展实质性 II 期临床试验前为研究阶段，自开始开展实质性 II 期临床试验至取得生产批件的期间为开发阶段，开发阶段的支出进行资本化；（2）对于仿制药研发项目，取得生产批件之前所发生的研发支出予以费用化处理；……”

此外，发行人关于仿制药资本化时点与四环医药会计政策、会计估计及执行标准保持一致性。发行人母公司四环医药从事较多仿制药研发项目，其资本化起点为“取得药品生产批准文件”，发行人与其执行一贯的标准。基于适用准则的差异，四环医药对于仿制药资本化时点以后的支出在“无形资产-递延开发成本”核算，在开始销售后进行摊销；四环医药的会计处理与发行人在“开发支出”核算、并在开始销售后转入“无形资产”开始摊销，实质上具有一致性，仅为资产负债表列示科目的差异。

#### （2）发行人外购仿制药与自研仿制药项目的资本化会计政策的一致性

报告期内，发行人外购仿制药氟维司群项目，于 2021 年和 2022 年分别为 348.00 万元和 348.00 万元。依据《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、

第四条、第五条和第十二条相关规定，由于氟维司群项目尚未取得生产批件，发行人认为其不满足“经济利益很可能流入企业”并因此未确认无形资产、相关支出费用化处理。

报告期内，发行人存在仿制药氟维司群项目相关的自研支出，包括职工薪酬和福利、CDMO 服务费及其他小额分摊费用，于 2021 年、**2022 年及 2023 年 1-6 月**分别为 469.04 万元、**175.55 万元及 8.09 万元**。根据《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第九条相关规定，发行人仿制药项目资本化时点为取得生产批件至实际销售，氟维司群项目尚未取得生产批件，上述研发支出均费用化处理。

发行人外购仿制药项目并确认无形资产与内部仿制药项目研发支出资本化在会计政策适用上存在差异：外购仿制药项目并判断是否确认为无形资产依据《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第十二条相关规定，仿制药项目内部研发支出资本化会计政策符合《企业会计准则第 6 号——无形资产》第三条、第四条、第五条和第九条相关规定；但两者在判断“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的标准上保持一致。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

保荐机构、申报会计师执行以下核查程序：

- 1、访谈发行人管理层，了解其仿制药项目资本化相关会计政策和具体原因；
- 2、获取和审阅轩竹生物与福建基诺厚普签署的《技术转让（技术秘密）合同》，了解里程碑付款的安排以及双方的分工、权利和义务；
- 3、查询《企业会计准则》、《上市公司执行企业会计准则案例解析（2020）》和市场可比案例会计处理的情况，了解相关交易的会计处理方式，判断发行人会计处理的合理性和规范性。

### （二）核查结论

经核查，保荐机构认为：针对仿制药项目外购技术权益，发行人在报告期内不存在资本化处理的情形；发行人外购技术权益研发支出费用化/资本化的会

计处理符合会计准则要求、具有准确性。

经核查，申报会计师认为：基于我们执行的上述核查工作，就申报财务报表整体公允反映而言，发行人外购技术权益研发支出费用化/资本化的会计处理在所有重大方面符合《企业会计准则》的相关规定，具有准确性。

## 7. 关于康明百奥

根据问询回复，康明百奥设立时间较早，考虑到对康明百奥主体整体开展尽调所需的时间及成本，因此轩竹生物康明以业务收购形式收购康明百奥大分子药物相关业务。目前康明百奥不再开展任何经营性业务。

请发行人进一步说明：康明百奥注销进展，公司与交易对方相关收购条款约定情况、是否存在需要承担康明百奥历史问题的义务或者其他潜在义务，康明百奥是否存在违法违规事项导致董监高不符合任职条件。

请发行人律师核查以上事项，并发表明确意见。

回复：

### 一、发行人的说明

#### （一）康明百奥注销进展

截至本问询函回复出具之日，康明百奥注销进展如下：2023年1月21日，康明百奥作出股东会决议，股东一致审议通过如下事项：因无实际经营业务开展，同意康明百奥拟启动清算程序并成立清算组，康明百奥在履行相应清算程序后注销。

根据康明百奥及朱晓东出具的书面说明并经中介机构核查康明百奥银行流水、财务报表、纳税申报表，发行人与康明百奥完成业务重组后，康明百奥相关业务均已转移至轩竹生物康明，康明百奥不再开展任何经营性业务。

（二）公司与交易对方相关收购条款约定情况、是否存在需要承担康明百奥历史问题的义务或者其他潜在义务

#### 1、公司与交易对方相关收购条款约定情况

2021年4月，发行人、发行人全资子公司轩竹生物康明与康明百奥、北海华君、朱晓东签订《关于北京康明百奥新药研发有限公司之业务收购协议》（以下简称“《业务收购协议》”），协议主要条款如下：

主要条款	具体内容
转移业务及价格	在资产评估报告的定价基础上，轩竹生物及轩竹生物康明以现金13,100万元受让康明百奥合法拥有的业务（包括交付资产、承接负债、承接合同及变更拟承接的康明百奥人员的劳

主要条款	具体内容
	动关系)。
转让价款的支付	轩竹生物及轩竹生物康明应分期支付转让价款：第一期转让价款6,000万元应于收购协议生效之日起十五个工作日内向康明百奥支付；第二期转让对价7,100万元应于相关资产、负债、合同及人员转移完成之日起的二十个工作日内向康明百奥支付。
过渡期	自协议签署至交割日期间，转移业务产生的损益处理、转移业务的管理根据协议约定由相应签约主体承担。在过渡期内，康明百奥应保证转移业务不会发生重大不利变化，转移业务不发生任何出售、重大损失或未经同意的处置，康明百奥不与第三方之间达成任何交易或安排。
陈述、承诺和保证	轩竹生物及轩竹生物康明作出按期足额支付转让价款等同类交易惯常陈述保证；康明百奥、北海华君及朱晓东对于康明百奥业务合规情况及业务转移的完成等事项作出同类交易惯常陈述保证。
税费承担	协议各方依法各自承担。
其他条款	保密、不可抗力、违约责任、通知及送达、协议生效、变更及解除、适用法律和争议解决、协议文本与其他等同类交易惯常条款。

## 2、是否存在需要承担康明百奥历史问题的义务或者其他潜在义务

根据康明百奥市场监督、税务、劳动、社保、公积金、环保相关主管部门出具的合规证明、康明百奥及朱晓东出具的说明并经中介机构核查，自报告期始至大分子业务收购前，康明百奥不存在因重大违法违规行为受到相关监管部门调查或行政处罚的情况，故不存在因此产生的相关义务。

《业务收购协议》主要对转移业务及价格、价款支付、过渡期、陈述、承诺和保证、税费承担及其他同类交易惯常事项作出了约定，不存在需要轩竹生物或轩竹生物康明承担康明百奥历史问题的义务或者其他潜在义务的相关约定。此外，康明百奥、北海华君及朱晓东已在《业务收购协议》中作出陈述、保证与承诺，确认转移业务已取得合法开展经营所需的全部资质，转移业务不因交割日前所发生的事项遭受任何损失（包括但不限于受到相关政府主管部门查扣转移资产、罚款、追缴款项、要求缴纳滞纳金等重大行政处罚，或因违反法律规定而被第三方索赔、提起诉讼等情形，或未向轩竹生物及轩竹康明披露的或有负债、纠纷、诉讼、仲裁等事项）。

综上所述，公司不存在需要承担康明百奥历史问题的义务或者其他潜在义务的情况。

### （三）康明百奥是否存在违法违规事项导致董监高不符合任职条件

根据康明百奥市场监督、税务、劳动、社保、公积金、环保相关主管部门开具的合规证明以及朱晓东的无犯罪记录证明、个人征信报告，并经中介机构核查，康明百奥不存在违法违规事项导致董监高不符合任职条件的情况。

综上所述，康明百奥不存在违法违规事项导致董监高不符合任职条件的情况。

## 二、中介机构的核查

### （一）核查程序

1、取得并查阅了康明百奥的工商底档及 2021 年及 2022 年财务报表、银行流水、纳税申报表等文件；

2、取得并查阅了康明百奥股东会作出的启动清算程序相关决议；

3、取得并查阅了轩竹生物康明与康明百奥、北海华君、朱晓东签订《关于北京康明百奥新药研发有限公司之业务收购协议》；

4、取得并查阅了康明百奥市场监督、税务、劳动、社保、公积金、环保相关主管部门出具的合规证明；

5、登录国家企业信用信息公示系统、企查查及相关主管部门网站，查询康明百奥的合法合规经营情况，取得并查阅了朱晓东无犯罪记录证明及个人征信报告；

6、取得并查阅了康明百奥、朱晓东就业务重组等事项出具的书面说明。

### （二）核查结论

经核查，发行人律师认为：

1、康明百奥已就启动清算程序作出股东会决议并成立清算组；

2、公司不存在需要承担康明百奥历史问题的义务或者其他潜在义务的情况；

3、康明百奥不存在违法违规事项导致董监高不符合任职条件的情况。

## **保荐机构总体意见**

对本问询函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、准确、完整。

（本页无正文，为《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页）



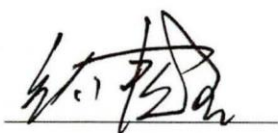
2023年 9 月 27 日



## 发行人董事长声明

本人已认真阅读《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》的全部内容，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：



徐艳君

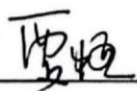


轩竹生物科技股份有限公司

2023 年 9 月 27 日

（本页无正文，为《关于轩竹生物科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函的回复》之签章页）

保荐代表人：



贾中亚



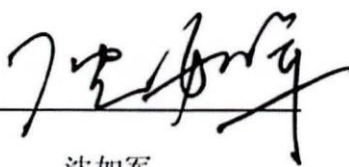
张学孔



## 保荐人法定代表人声明

本人已认真阅读轩竹生物科技股份有限公司第二轮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，第二轮审核问询函回复报告不存在虚假记载、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。

法定代表人：\_\_\_\_\_



沈如军

