



上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市
申请文件的第二轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



广东省深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

深圳证券交易所：

贵所于 2021 年 7 月 13 日出具的审核函〔2021〕010828 号《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函》（简称“问询函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人、发行人律师、申报会计师对问询函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

问询函所列问题：	黑体（加粗）
对问询函所列问题的回复：	宋体（不加粗）
对招股说明书的引用：	楷体（不加粗）
对招股说明书的修改、补充：	楷体加粗

目 录

目 录.....	2
问题 1、关于药物发现、工艺研究开发业务	3
问题 2、关于原料药中间体生产销售业务	24
问题 3、关于经营合法合规性	38
问题 4、关于历史沿革和股东核查	50
问题 5、关于收入确认	61
问题 6、关于收入	69
问题 7、关于客户	83
问题 8、关于供应商	98
问题 9、关于营业成本	102
问题 10、关于毛利率	112
问题 11、关于期间费用.....	123
问题 12、关于海外代理销售	137
问题 13、关于应收账款	143
问题 14、关于财务规范性	146
问题 15、关于 2021 年经营业绩	149

问题 1、关于药物发现、工艺研究开发业务

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 公司海外销售占主营业务的比重分别为 79.82%、81.28%和 78.53%，主要销售地区包括印度及美国；

(2) 公司协助海外生物制药公司开发了 20 个临床候选药，报告期内为国内外客户提供了约 100 个创新药工艺研究与开发项目；

(3) 公司药物研发实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目；

(4) 全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%；中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%。

根据公开信息，2021 年 7 月 2 日，国家药品监督管理局药品评审中心（CDE）公布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）。

请发行人：

(1) 以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

(2) 补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

(3) 补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

(4) 补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

(5) 结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内

市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

(6) 在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

(7) 补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、以表格方式列示协助客户开发的20个临床候选药和提供工艺研究开发服务的100个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性

1、协助客户开发临床候选药情况

临床候选药是指新药通过药物发现形成满足基本生物活性的最优化合物后，经过工艺研究与开发以及人体外或动物体内安全、有效性评价后，形成的满足临床试验申报条件和标准的候选药物。

截至2021年末，公司协助客户开发的21个临床候选药情况如下：

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码 ^{注1}	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
1	Hydra Biosciences, Inc.	疼痛	PR-HX	first in class ^{注2}	2013年-2017年	完成临床I期试验	同靶点未有批准的药物
2	Spero Therapeutics, Inc. ^{注3}	细菌感染	PR-SPR	first in class	2015年-2018年	完成临床I期试验	同靶点未有批准的药物
3	Zafgen, Inc.	超重和肥胖	PR-ZGN-1	first in class	2014年-2019年	完成临床II期试验	同靶点未有批准的药

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码 ^{注1}	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
							物
4	Zafgen, Inc.	普拉德-威利综合征	PR-ZGN-2	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有的批准的药物
5	Zafgen, Inc.	糖尿病和肥胖	PR-ZGN-3	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有的批准的药物
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	镰状细胞性贫血	PR-AG-5	first in class	2017 年-2020 年	临床 I 期试验	同靶点未有的批准的药物
7	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-2	first in class	2012 年-2020 年	临床 III 期试验	同靶点未有的批准的药物
8	Agios Pharmaceuticals, Inc.	急性髓系白血病	Ivosidenib/ PR-AG-1	first in class	2011 年-2018 年	批准上市	同靶点未有的批准的药物
9	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-3	first in class	2015 年-2021 年	申报 IND	同靶点未有的批准的药物
10	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-4	first in class	2016 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有的批准的药物
11	Agios Pharmaceuticals, Inc.	丙酮酸激酶缺乏症	Mitapivat / PR-AG-7	first in class	2017 年-2018 年	批准上市	同靶点未有的批准的药物
12	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-6	first in class	2017 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有的批准的药物
13	Anacor Pharmaceuticals, Inc.	特应性皮炎	Crisaborole/ PR-ANA	first in class	2008 年-2009 年	批准上市	同靶点未有的批准的药物
14	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-1	first in class	2014 年-2018 年	临床 III 期试验	同靶点未有的批准的药物
15	Achillion Pharmaceuti	阵发性睡眠性	PR-ACH-2	first in class	2014 年-2016 年	临床 II 期试验	同靶点未有的批

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码 ^{注1}	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
	cals, Inc.	血红蛋白尿症					准的药物
16	上海赞荣医药科技有限公司	肿瘤	PR-ZN	非 first in class	2018 年 -2019 年	临床 I 期试验	来那替尼 (Neratinib)
17	德琪(浙江)医药科技有限公司	肿瘤	PR-ATG	未披露	2019 年 - 现在	临床前研究	-
18	Viva Star Biosciences Limited	纤维化	PR-VS	未披露	2018 年 -2021 年	申报 IND	-
19	Nuvalent, Inc.	肿瘤	PR-NVL	非 first in class	2018 年 - 现在	临床前研究	劳拉替尼 (Lorlatinib)
20	Perfuse Therapeutics, Inc	眼部疾病	PR-PER	非 first in class	2019 年 -2021 年	申报 IND	艾多南坦 (Edonentan)
21	焯辉医药科技(上海)有限公司	肿瘤	PR-BN	first in class	2019 年 - 现在	临床前研究	同靶点未有批准的药物

注 1: 上述化合物代码是公司对该化合物的内部代码编号, 并非客户对其化合物的代码;

注 2: First in class 即同类首创。被授予 First-in-class 的药物是指使用全新的、独特的作用机制来治疗某种疾病的药物。它是一种彻底创新的方法, 第一个能够治疗该疾病的药物¹;

注 3: Spero Therapeutics, Inc. 曾用名名为 Spero Opco Inc.

公司协助客户完成的 21 个临床候选药大多数为全新作用机制的全球性创新药。由于创新性强, 难度高, 因此对于 CRO 专业服务能力也有较高的要求。

其中, 对于 Agios Pharmaceuticals, Inc. 的 PR-AG-1 项目, 其已上市药物名称为 TIBSOVO[®] (ivosidenib)。TIBSOVO[®] (ivosidenib) 是一种异柠檬酸脱氢酶-1 (IDH1) 抑制剂, 适用于治疗易感 IDH1 突变的急性髓系白血病 (AML) 成人患者。2019 年 12 月底, FDA 已授予 TIBSOVO[®] (ivosidenib) 突破性疗法认定, 用于治疗携带 IDH1 突变的复发或难治性骨髓增生异常综合征 (r/r MDS)。骨髓增生异常综合征是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病, 可导致感染和持续出血等严重并发症, 并可转化为急性髓系白血病 (AML)。AML 的特征是疾病进展迅速, 是成人中最常见的急性白血病, 每年在美国估计约有 20,000

¹ Lanthier et al. 2013; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2015b

例新发病例，大多数 AML 患者最终会复发。AML 的预后较差，五年生存率约为 27%。对于 6-10% 的 AML 患者，IDH1 酶突变会阻断正常的血液干细胞分化，从而导致急性白血病的发生。2020 年该药物全球销售额为 1.21 亿美元。截至目前，该药物为首个也是唯一一个获得 FDA 批准治疗 IDH1 突变 AML 的药物。

公司从 2011 年开始为 Agios Pharmaceuticals, Inc. 提供该项目药物发现服务，包括构效关系的研究，先导化合物的优化，最终临床候选化合物的确认以及临床候选化合物的工艺研究与放大合成。公司在先导化合物优化阶段，解决了化合物代谢稳定性问题，增加了生物利用度，在工艺研究和开发阶段通过动态动力学拆分解决了工艺路线中关键光学纯中间体的收率问题，降低了生产成本，从而成功地协助客户完成临床候选药，并获得美国 FDA 临床试验批准。在该药物进入临床试验后，公司还为其提供持续的工艺研究与优化、GLP 批次的原料药制备、杂质研究等服务。

Agios Pharmaceuticals, Inc. 的 PR-AG-2 是一款全球首创的广谱泛 IDH 抑制剂，它能同时抑制 IDH1 和 IDH2，是一款同类首创的针对突变 IDH1 和 IDH2 酶的在研、口服、选择性、脑渗透双重抑制剂，可用于治疗恶性实体瘤及恶性血液肿瘤和骨髓增生异常综合征的药品。IDH 突变是一些组织癌变的原因之一，在多种肿瘤，包括 AML、神经胶质瘤、软骨肉瘤和胆管癌中，均发现了 IDH1 和 IDH2 突变。肿瘤细胞中 IDH 突变会导致其正常功能缺失，并将 α -KG 转化为致癌代谢物 2-羟基戊二酸 (2HG)，2HG 在突变的肿瘤细胞中累积，导致 DNA 或组蛋白过甲基化。IDH 抑制剂通过作用于肿瘤细胞中的 IDH 突变位点，使体内致癌代谢物 2HG 减少，从而诱导组蛋白去甲基化，达到抑制肿瘤发展的效果。PR-AG-2 在每日一次剂量 <100mg 时表现出良好的安全性，并且在复发或进展性 IDH1/2 突变的低级别胶质瘤患者中表现出初步的临床活性。研究数据显示，在无强化低级别胶质瘤患者中，中位无进展生存期 (PFS) 为 36.8 个月 (3.1 年) [95% 可信区间 (CI): 11.2-40.8 个月]。根据低级别胶质瘤神经肿瘤反应评价 (RANO-LGG) 标准，在无强化低级别胶质瘤患者中，研究方案定义的客观缓解率 (ORR) 为 18% (1 例部分缓解，3 例轻微缓解)。对肿瘤体积的探索性评估显示，多例无强化低级别胶质瘤患者的肿瘤体积持续缩小。

公司从 2012 年开始为 Agios Pharmaceuticals, Inc. 提供该项目药物发现服务，

主要内容为构效关系的研究，先导化合物的优化，最终确定候选化合物，同时公司也为其提供候选化合物的工艺研究与放大合成，协助其最终形成临床候选药。在该药物进入临床试验后，公司还为其提供持续的工艺研究与优化、GLP 批次的原料药制备、杂质研究等服务。

Achillion Pharmaceuticals, Inc.的 PR-ACH-1 是一款全球同类首创的针对补体系统 D 因子的强效口服靶向抑制剂，用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）。PNH 是一种获得性、威胁生命的罕见病，其特点是破坏红细胞（溶血性贫血）、血凝块（血栓形成）、受损的骨髓功能，以及罹患白血病的风险。根据美国国立卫生研究院的统计，PNH 在人群中的比例为 500 万分之一。临床前的研究表明，PR-ACH-1 在补体替代通路中有明显的因子 D（factor D）抑制机制，从而阻断 C3 转化酶的产生。此外，与 C5 抑制剂不同的是，PR-ACH-1 也被认为阻止了 PNH 细胞的 C3 片段沉积，通过保护 PNH 细胞从血管内和血管外的溶血，具有药理优势。

公司从 2014 年开始为 Achillion Pharmaceuticals, Inc.提供该项目药物发现服务，包括构效关系的研究，先导化合物的优化，最终临床候选化合物的确认以及临床候选化合物的工艺研究与放大合成，成功地协助客户完成临床候选药，并获得 FDA 临床试验批准。在该药物进入临床试验后，公司还为其提供持续的工艺优化以及关键中间体的合成等服务。

Agios Pharmaceuticals, Inc.的 Mitapivat 是一种首创口服的红细胞丙酮酸激酶（PK）异构体激活剂，获得了 FDA 的孤儿药资格。**2022 年 2 月，FDA 批准了该新药 Pyrukynd (Mitapivat) 上市，用于治疗患有丙酮酸激酶 (pyruvate kinase) 缺乏症，且出现溶血性贫血的成人患者。**

在临床研究中，Mitapivat 对接受/不接受常规输血的丙酮酸激酶缺乏症（PKD）患者都显著降低了其输血负担，可以激活野生型 PKR 和一系列 PKR 突变体，可以改善血红细胞的能量供应，提高血红细胞的健康水平。PKD 是一种使人衰弱的罕见、终身溶血性贫血，即红细胞加速破坏，可引起严重的并发症，包括胆结石、肺动脉高压、髓外造血、骨质疏松和铁超载及其后遗症，无论贫血程度或输血负担如何，都可能发生。目前 PKD 的治疗策略，包括红细胞输注和脾切除术，都与短期和长期风险有关，目前还没有批准的治疗 PKD 的方法。

Mitapivat 临床 3 期试验的结果表,该药物有潜力对 PKD 患者产生有意义的影响,在 PKD 成人患者中(包括未接受定期输血的患者和接受定期输血的患者),接受 Mitapivat 治疗后,患者输血负担显著降低。目前 PKD 的治疗选择非常有限,Mitapivat 已被证明了对 PKD 患者的潜在临床益处,不论其输血负担如何。该药物作为第一种潜在的疾病修正疗法,将为目前治疗选择有限的 PKD 患者群体带来福音。

公司从 2017 年开始为该项目提供工艺开发和优化、GLP 批次原料药的合成、质量研究,晶型盐型、杂质研究及杂质合成等服务,协助其形成临床候选药并进入临床研究,也为后期的原料药生产提供高效、安全及环保的生产工艺。

2、新药工艺研究与开发业务项目情况

公司新药工艺研究与开发主要涉及药物发现阶段形成候选化合物后的合成工艺路线的开发和优化、定制合成、定制放大等。其中工艺路线研究、开发及优化等多采用 FTE 模式,周期通常在 3 个月-1 年,工艺定制合成、放大等多采用 FFS 模式,周期通常在 1 个月-6 个月。具体项目的服务周期除与服务内容相关外,还与难易程度、客户要求相关。

由于客户需要通过大量的筛选来形成最优的工艺路线,因此客户一个药物或者适应症可能对应多个工艺研发项目,同时一个工艺研发项目的成果也可能会应用到客户的多个药物。此外,报告期内,大部分项目通常仅涉及新药的一个关键中间体的研究开发或合成,因此公司无法获知该中间体片段用于何种新药以及该新药的适应症等信息。同时,客户出于知识产权和商业秘密保护的缘故,通常不会告知该项目对应的新药情况,公开渠道也无法查询到该等信息。

2019-2021 年,公司新药工艺研究与开发项目情况如下:

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	5	阵发性睡眠性血红蛋白尿症等	工艺定制合成、工艺放大
2	Acerand Therapeutics Internatonal(Hong Kong)Limited	2	未知	工艺路线优化、定制合成
3	Appicine Therapeutics (HK) Limited	1	未知	工艺路线研究
4	Allorion Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺路线研究

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
5	Antengene (AUS) PTY. LTD.	1	未知	工艺定制合成
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	24	肿瘤及罕见病等	工艺路线优化、定制合成、工艺放大
7	LES LABORATOIRES SERVIER ^注	2	肿瘤等	工艺路线研究、定制合成
8	Servier Pharmaceuticals LLC ^注	1	肿瘤等	工艺定制合成
9	BeiGene, Ltd.	9	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
10	Caraway Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
11	Chemdiscover LLC	1	未知	工艺定制合成
12	Eli Lilly And Company	1	未知	工艺定制合成
13	Epizyme, Inc.	7	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
14	Foghorn Therapeutics, Inc.	3	未知	工艺路线研究
15	FULCRUM THERAPEUTICS, INC.	1	未知	工艺定制合成
16	High Hope Pharm Co., Limited	11	糖尿病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
17	Kezar Life Sciences, Inc.	3	未知	工艺路线研究、定制合成
18	Nuvalent, Inc.	21	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
19	ORIL INDUSTRIE ^注	12	肿瘤等	工艺优化、定制合成
20	Perfuse Therapeutics, Inc.	11	眼部疾病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
21	Plexxikon, Inc.	1	未知	工艺路线研究
22	Prevail Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
23	ProteoVant Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺路线开发及优化
24	Viva Star Biosciences Limited	3	纤维化等	工艺路线研究、定制合成
25	Zafgen, Inc.	3	普拉德-威利综合征、超重和肥胖等	工艺路线研究、定制合成
26	Zion Pharma Limited	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
27	迪哲（江苏）医药有限公司	1	未知	工艺定制合成
28	上海赞荣医药科技有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
29	苏州赞荣医药科技有限公司	2	未知	工艺优化及定制合成
30	苏州泽璟生物制药股份有限公司	1	未知	工艺优化和定制合成

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
31	愈磐生物科技（苏州）有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
32	安锐生物医药科技（广州）有限公司	1	肿瘤	工艺定制合成
33	百济神州（苏州）生物科技有限公司	3	未知	工艺定制合成
34	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	1	纤维化	工艺定制合成
合计		144		

注：Servier 于 2021 年 4 月 1 日完成收购 Agios Pharmaceuticals Inc. 的肿瘤业务。其中 Servier Pharmaceuticals LLC 和 LES LABORATOIRES SERVIER 作为 Servier 集团的下属公司，承接了部分原 Agios Pharmaceuticals Inc. 的业务。ORIL INDUSTRIE 也是 Servier 集团下属公司，从事 API 工艺开发和生产。

报告期内，公司为众多新药研发企业提供工艺研究与开发服务，积累了大量新药工艺研究、工艺优化以及工艺合成的经验，协助客户完成从实验室研究到临床候选药的跨越，为最终形成临床候选药并申报临床奠定基础。

鉴于新药研发难度高、成功率低以及同种靶点或适应症的药物竞争激烈，医药研发企业需要 CRO 通过其自身的技术应用和经验积累高效率地协助其筛选和确定候选化合物，并进行工艺路线的优化和开发，为申报临床试验做准备。公司自成立以来，通过服务众多海外新药研发客户，积累了大量的候选化合物的设计、临床前以及临床阶段工艺路线优化和开发的技术手段和经验。公司药物发现以及工艺研究与开发业务可以向这些新药研发企业提供药物化学及工艺化学关键难题解决方案，通过对所合成化合物活性数据与化合物结构的构效关系分析，有效完成目标化合物的设计和修饰工作，以及通过药物发现和工艺研究与开发的协同服务，帮助客户快速发现临床候选药，为下一步毒理和药理试验以及迅速开展临床试验奠定基础。同时，公司的业务优势还体现在：公司的研发人员可以从立项阶段开始，全方位全过程深度参与客户临床前新药研发的各个阶段，且通过多部门多团队互相配合，为客户提供高效的药物发现服务。这些优势对于资金、人员和研发设备有限的中小型医药研发企业迅速推进临床前研究并申报临床最终起到了重要作用。

虽然公司目前上述业务的规模与同行业大中型 CRO 企业相比仍然较小，但是公司重设计、深度参与、多部门配合的特点较好地服务了众多中小型医药研发企业，协助其迅速推出临床候选药进入临床试验并进行持续的工艺改进。报告期

内，公司主要新药研发客户基本保持稳定，Agius Pharmaceuticals, Inc.、Nuvalent, Inc.、Jnana Therapeutics, Inc.、Ksq Therapeutics, Inc.、Achillion Pharmaceuticals, Inc.等美国创新药研发企业均与公司保持了常年的合作关系。综上，公司在服务中小型医药研发企业的优势突出，其药物发现以及工艺研究与开发业务的可替代性较弱。

二、补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况

新药研发过程是指从实验室发现活性化合物后不断优化改进和评价直至发展成为安全有效的药物的系统工程，其包含了发现和开发两大阶段。发现阶段主要包括作用机理的研究、大量化合物合成、活性化合物筛选、化合物优化到候选药物的过程。候选药物的确定标志着分子设计、化学合成、生物评价循环反馈的完成，达到了新药开发的标准。确定了候选药物之后，即可开展新药开发研究，对候选药物进行规范、系统的评价。新药开发可分为临床前和临床研究两个阶段，临床前开发主要对候选药物进行人体外或动物体内安全、有效性评价以及工艺质量研究，从而为临床研究提供临床候选药物，是药物进入临床试验阶段不可或缺的一步。

根据康龙化成（03759.HK）招股说明书显示，由早期药物发现至商业化推出一般平均需时 10 年以上，研发成本超过 10 亿美元。其中，药物发现一般需要 1-2 年，花费约为 4 亿到 4.5 亿美元，临床前研究一般需要 2-4 年，花费约为 2-2.5 亿美元，临床研究阶段一般需要 6-7 年，花费约为 6.5 亿到 7.8 亿美元。形成临床候选药是临床前研究的主要成果，此外还涉及申请临床所需要的时间以及成本。如果按上述周期以及费用区间的算术平均值计算，以及将形成临床候选药作为临床前研究的主要工作，形成临床前候选药周期占整个新药研发周期的比例约为 41%，所支出的费用占比为 48%。

公司的药物发现业务主要涉及从苗头化合物以及先导化合物的发现和优化直至获得候选化合物。工艺研究与开发业务通常在获得候选化合物之后的临床前研究阶段开展，同时也延申至临床候选药形成后的临床 I 期和 II 期试验阶段，包括研究和开拓创新性合成工艺路线，实现从临床前到新药上市许可申请的定制优化以及完成原料药生产工艺研究、质量研究及稳定性研究等药学研究。因此，公

司新药研发业务覆盖形成临床候选药的药物发现以及部分临床前药物开发阶段，同时也涉及临床候选药形成之后持续的工艺改进和优化。

三、补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况

公司自 2007 年成立后，初期主要是凭借创始人及所带领的药物化学团队在创新药发现，特别是药物化学方面的服务能力和经验积累，为海外众多创新药研发企业提供从苗头化合物到先导化合物研发以及临床候选药物筛选服务。鉴于公司创始团队均具有多年的海外药企的工作经历和新药研究背景，熟悉海外创新药研发企业的需求以及工作方式，能够向这些客户提供高质量、高水平的研发服务，因此公司创始团队回国后在上海建立实验室，但是主要新药研发服务客户均在境外。

此外，由于公司主要提供的新药研发服务主要集中于临床前阶段，不涉及临床阶段人体或人体组织的样本测试和分析以及临床试验服务，公司研发成果主要以实验记录、化合物样品、技术文件等形式提供，因此公司可以通过在上海的实验室，根据客户的研发需求开展研发活动，向境外的新药研发客户提供服务。

以 CRO 业务为主的同行业可比公司，其实验室分布，设备、人员配置比较情况如下：

同行业可比公司	实验室分布	2020 年收入	设备	人员配置	中美双报项目
美迪西	实验室位于上海	2020 年药物发现与药学研究营业收入为 35,497.82 万元，临床前研究营业收入为 31,063.95 万元，合计为 66,561.77 万元。	截至 2020 年末设备原值为 27,329.51 万元，设备净值为 19,416.42 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 1,372 人	2020 年，按照中美双报标准要求进行的收入为 14,404.93 万元，占公司主营业务收入的 21.64%。
康龙化成	在中国、英国和美国设立有实验室。其中中国实验室位于北京、西安和宁波	2020 年药物发现与研究营业收入为 326,271.43 万元，药物开发与生产营业收入为 185,133.49 万元，合计为 511,404.92 万元。	截至 2020 年末专用设备原值为 201,959.58 万元，专用设备净值为 117,407.60 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 9,615 人	未披露
公司	实验室位于上海	2020 年药物发现和工艺研究与开	截至 2020 年末母公司专	截至 2020 年末，研发人	不适用

同行业可比公司	实验室分布	2020 年收入	设备	人员配置	中美双报项目
		发药物合计为 16,463.66 万元。	用设备原值为 3,207.86 万元，专用设备净值为 2,127.89 万元。	员为 344 人	

注：同行业可比公司尚未披露 2021 年年报

其中，康龙化成在美国和英国均建有实验室，主要是服务于康龙化成海外的临床研究服务，包括临床试验服务、现场管理服务、监管生物分析服务及放射性标记科学以及生物分析业务。公司没有上述业务，因此通过上海的实验室即可提供药物发现以及工艺研究与开发服务。此外，由于公司新药研发业务的主要客户为美国的新药研发企业，这些企业的药物上市申请地通常首选欧美成熟市场，较少涉及“中美双报”。我国本土新药研发企业通常会希望同时在我国和欧美成熟市场同时进行临床申报。同时，由于公司新药研发业务集中在药物发现以及临床前的工艺研究与开发阶段，不涉及药理、毒理研究以及协助客户进行临床申报，因此不适用“中美双报”的项目分类。

与同行业可比公司比较，公司在人员、设备等方面规模相对较小，与收入规模相匹配。按照人均产出计算，公司与上述可比公司近似。公司设备原值相对较低，主要原因是公司不涉及临床前的药理和毒理研究，通过采购技术服务的方式完成必要的生物检测工作，而上述业务和工作所需的仪器和设备价值相对较高。公司根据自身的服务优势、资金实力、人员数量选择和开展业务，以在有限的资源下，获得更多的收益。

四、补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据

2019 年-2021 年，公司药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产业务重叠客户情况如下：

单位：万元

序号	客户名称	2021 年			2020 年度			2019 年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产

序号	客户名称	2021 年			2020 年度			2019 年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	-	-	-	77.12	76.92	-	268.71	-	-
2	Acerand Therapeutics International (Hong Kong) Limited	1,303.58	156.12	-	-	-	-	-	-	-
3	Agios Pharmaceuticals, Inc.	1,012.85	708.09	-	2,844.02	746.58	-	2,842.98	968.05	-
4	Allorion Therapeutics, Inc.	971.47	78.02	-						
5	Epizyme, Inc.	1,610.51	270.94							
6	Nuvalent, Inc.	1,370.16	2,743.23	-	1,127.72	810.39	-	898.05		-
7	Viva Star Biosciences Limited	566.85	230.00	-	1,748.83	515.07	-	886.58	33.81	-
8	Servier Pharmaceuticals LLC	1,621.06	17.28							
9	Zafgen, Inc.	-	-	-	-	-	-	17.93	197.11	-
10	Perfuse Therapeutics, Inc.	-	7.56	-	18.25	238.33		93.17	31.39	-
11	Zion Pharma Limited	424.99	-	-	146.35	18.25		302.74	1,197.76	-
12	杭州阿诺生物医药科技股份有限公司	-	1.56	35.95	-	33.02	-	-	-	-
13	江苏先声药业有限公司	23.87	31.04	-	3.49	37.33	-	-	87.46	-
14	先声药业有限公司	175.61	378.76	-	3.77	4.72	-	-	-	-
15	愈磐生物科技（苏州）有限公司	-	-	-	113.21	3.87	-	-	310.36	-
16	迪哲（江苏）医药有限公司	-	-	-	-	-	-	25.05	11.32	-
17	上海赞荣医药科技有限公司	45.30	-	-	272.73	-	-	-	3.77	-
18	苏州赞荣医药科技有限公司	510.75	246.87	-	-	19.43	-	-	-	-
19	康化（上海）新药研发有限公司	-	624.79	-	0.61	-	-	3.30	-	-
20	Dr.Reddy's Laboratories Ltd	-	-	744.25	0.88	-	1,621.33	-	-	233.71
21	High Hope Pharm Co., Limited	18.79	149.54	-	-	-	292.26	-	214.08	-
22	INTAS PHARMACEUTICALS LTD	-	-	68.55	-	-	1,179.14	-	2.04	589.65
23	Unichem Laboratories Ltd	-	-	-	-	-	-	-	2.01	19.02
24	江苏柯菲平医药股份有限公司	-	-	-	1.70	-	-	-	3.30	0.09
25	杭州民生药物研究院有限公司	52.91	-	-	13.08	-	7.88	-	-	-
26	温州海鹤药业有限公司	-	166.70	-	-	16.76	1.86	-	-	-

序号	客户名称	2021 年			2020 年度			2019 年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
	合计	9,708.70	5,810.50	848.75	6,371.76	2,520.67	3,102.47	5,338.51	3,062.46	842.47

注 1：上述重叠客户中，Dr.Reddy's Laboratories Ltd、INTAS PHARMACEUTICALS LTD、Unichem Laboratories ltd、江苏柯菲平医药股份有限公司、温州海鹤药业有限公司等客户的工艺及商业化生产业务为仿制药工艺开发、杂质合成鉴定及产品生产项目。

注 2：江苏先声药业有限公司系先声药业有限公司的子公司。

以上述临床候选药项目中 Viva Star Biosciences Limited 的 VS 化合物项目为例，公司为 Viva Star Biosciences Limited 的 VS 化合物项目提供药物发现服务，确定候选化合物后也为其提供工艺研究与开发业务。公司为该项目提供的药物发现服务涵盖苗头化合物发现、先导化合物优化、候选化合物的确认等环节。该项目立项之时，还未有已批准的同靶点药物上市，故对药物发现的挑战较大。公司通过对先导化合物的多轮优化最终找到了一个符合要求的候选化合物，并随即转移到工艺部门进行工艺研究和放大合成。原有的合成路线有很大的难度和较大的安全风险，合成成本高，路线长，总收率非常低。经过公司多部门协作以及与客户及时沟通，工艺部门投入大量人力，重新开发了创新的合成工艺路线，规避了多步危险反应，提高了反应总收率，并成功在 3 个月内实现了公斤级片段的生产。

上海赞荣医药科技有限公司的 ZN 化合物项目也同时涉及公司提供的药物发现以及工艺研究与开发业务。公司为该项目提供的药物发现服务涵盖先导化合物优化以及候选化合物的确认。ZN 在临床上用于 HER2 阳性晚期乳腺癌脑转移治疗这一未获满足的医疗需求。该项目对药物发现的挑战较大。公司采用传统药物化学的改构策略通过对先导化合物的多轮优化最终找到了一个符合要求的候选化合物，并随即转移到工艺部门进行工艺研究和放大合成。经过公司多部门协作以及与客户及时沟通，在 3 个月的时间内，工艺部门从工艺的安全操作和降低成本的角度出发，重新开发了新的合成工艺技术，并合成了公斤级 GLP 批次样品，提高了反应总收率，最终形成的工艺路线较好地服务了 GMP 生产，获得了客户对公司服务的充分肯定。

报告期内，公司与 High Hope Pharm Co., Limited 开展的业务，系该客户就韩国制药企业某新药项目与公司接洽进行工艺开发与定制生产。公司为该客户开创了一条全新工艺路线，成功突破了现有专利保护壁垒。该项目中有一步格氏反应，受该反应的安全性以及试剂活性高的影响，生产中大量制备格氏试剂具有相当的难度和挑战。公司通过不断研究摸索，通过更换溶剂，向反应体系加添加剂，成功地提高了反应收率。后续生产人员也顺利实现了该项目的生产放大，于 2020 年分别完成了两个中间体片段的生产，收率达到预期，从而协助客户完成从创新工艺开发到公斤级生产的全过程。

根据公司各业务所服务的药物研发阶段，公司通过参与前期的药物发现研究服务，待确定候选化合物后，继续为其提供后续工艺开发服务，从而实现从实验室研究到临床用药的跨越，并在临床试验阶段持续改进工艺，为进一步放大生产做准备。此外，公司通过参与药物的工艺研究与开发，为客户开发创新工艺路线，并可以根据客户需求为其进行定制生产，从而满足新药研发企业和仿制药生产企业的药物开发和生产需求。

综上，公司通过自身的上述业务，服务于药物研发的不同阶段，可以为客户提供药物研发和生产的一站式综合服务。

五、结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险

据弗若斯特沙利文数据，中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%，预计 2024 年将增长至 84 亿美元。

随着我国临床前 CRO 技术水平逐步和国际接轨，我国的人力资源和实验室资源的丰富储备也使得行业具备持续发展的条件，各种服务形式的 CRO 陆续成立并发展壮大，形成了部分具有相当规模和技术实力的 CRO 企业。由于药企临床前阶段的研发投入逐渐增加，药品研发成本对所有制药公司，特别是对生物技术的初创公司，造成较大负担。CRO 可以使药企专注发展其科学研究技术优势及避免对实验室与设备进行较大投资，协助药企改善效益，加之国内新药研发、注册相关制度的不断完善和新药研发数量的增加，CRO 行业需求将持续增长。与此同时，国家药审标准的提升以及国际化研发服务的需求，也对 CRO 的服务能力与质量提出双重考验，部分同质化、低水平的 CRO 企业将被淘汰，CRO 行业的发展已经进入了并购整合与产业升级的新阶段。

根据上述国内市场发展趋势，公司拓展国内市场的壁垒主要包括规模与产能、业务种类以及市场知名度的建立。

在规模与产能方面，公司需要在保持海外客户服务能力和服务质量的基础上不断拓展国内客户，则需要更多的研发人员以及相应的硬件设施包括实验室、设备等。公司目前从人员、场地、设备、资金实力等方面与大型的 CRO 企业仍存

在较大差距，从而限制了公司拓展国内客户。目前公司拟通过首次公开发行股票并在创业板上市的方式拓宽公司融资渠道，通过实施募集资金投资项目建设，进一步通过扩大经营场地、购置先进的研发设备、扩充研发队伍等方式，扩大公司经营规模、增强公司实力。

在业务种类方面，公司目前 CRO 业务重点集中于药物发现以及临床前研究的工艺研究与开发业务，与同行业可比公司相比，业务相对集中，可能无法满足国内客户对于临床前多种研究服务的需求。公司未来将在现有业务的基础上，引进各类人才和设备，逐步向下游延申，丰富目前提供服务的种类。

此外，由于公司在创立之初以向海外客户提供新药研发服务为主，公司国内客户市场开拓起步较晚。公司未来仍需要一定时间与国内客户建立信任，通过提供高质量、高品质的服务不断拓展国内客户业务并加深双方的合作，建立自身的品牌。公司目前大力拓展国内客户，正在以自身优质的服务赢得更多国内客户的新药研发业务。

公司已在招股说明书“第四节 风险因素”之“三、经营风险”补充披露如下：

“（五）国内客户拓展不利的风险

报告期内，公司药物发现以及工艺研究与开发业务以海外客户为主，海外客户收入占上述两项业务合计收入的比例分别为 95.79%和 88.44%和 82.70%。虽然公司开始加大国内市场的开拓力度，但是受公司境内客户开拓起步较晚，行业竞争日趋激烈等因素影响，国内客户的增长仍然需要一定的时间，未来可能存在境内客户扩展不利，从而影响境内业务收入增加的风险。”

六、在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义

公司已在招股说明书“第一节 释义”之“二、专用术语”补充披露如下：

“

苗头化合物	指	Hit, 是对特定靶标或作用环节具有初步活性的化合物
临床候选药物	指	在保持先导化合物生物活性的前提下, 对其化学结构修饰, 进一步改善其选择性、物化性质、药代动力学和毒理学性质, 最终优化得到的一个安全有效、具有开发价值的化合物
多手性中心	指	分子中有多个碳原子都连有四个不同原子或基团(包括未成键的电子对)
盐型研究	指	是改善药物分子理化性质、提高其成药性的有效手段之一, 可改变药物的溶解性, 提高其稳定性, 减少其不良反应, 还可以延长药物的专利保护期或规避其专利保护
晶型研究	指	为候选药物分子找到最适合开发的晶型, 使化合物的晶型具备好的物理化学稳定性、较低的引湿性、适合于制剂工艺的流动性等, 以改善原料药成药性, 增加药物的创新附加值, 降低开发风险, 同时还可以有效延长市场占有率
摩尔收率	指	每摩尔原料可以获得产品的摩尔数
连续性反应技术	指	反应原料被连续地输入、转化, 且加工后的产物可以被连续地从系统中移除的化学技术, 此技术可适用于单个的单元操作, 也可使用多个单元操作。该技术一定程度上突破了间歇生产在传质和传热方面的局限性, 具有很多间歇反应无法比拟的优势: 操作能够更安全, 容易实现自动化控制, 产品的质量和产量稳定, 能够缩短反应时间, 提高生产效率, 有效防止副反应
生物转化技术	指	借助微生物转化手段实施生物催化化学反应的技术
交叉偶联反应	指	在过渡金属配合物的催化下, 形成碳-碳, 碳-氮键的化学反应
极端温度/压力反应	指	反应温度超过177摄氏度/反应压力超过103MPa的化学反应
有机金属反应	指	含有金属-碳键化合物参与的化学反应
不对称合成反应	指	引入一个或多个具有不对称(手性)元素的化学反应
杂环反应	指	产生含有非碳原子环状化合物的反应
电化学反应	指	在电场作用下进行的氧化还原反应
非贵金属催化反应	指	非金、银和铂族金属(钌、铑、钯、铱、钐)参与的金屬催化反应
晶型筛选技术	指	根据目标化合物的理化性质和影响药物结晶的因素设计出各种结晶条件, 以筛查到尽可能全面的晶型, 用于后续评估和开发

”

七、补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》(征求意见稿)的主要内容和对行业的影响, 对发行人业务的具体影响和应对措施

2021年7月2日, 国家药监局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则(征求意见稿)》(以下简称《征求意见稿》)。《征求意见稿》强调, 以患者为核心的抗肿瘤药物研发的理念不仅仅体现在对患者的需求、反馈、信息的收集、分析和方法学的完善, 而是从确定研发方向到开展临

床试验都应贯彻以临床需求为导向的理念、开展以患者为核心的药物研发，从而实现患者获益的最大化。比如，《征求意见稿》提到，“当计划选择安慰剂或 BSC（最佳支持治疗）作为对照药时，则应确保该适应症在临床中确无标准治疗；当有 BSC 时，应优选 BSC 作为对照，而非安慰剂”，以及当选择阳性药物作为对照组时，“应尽量为受试者提供临床实践中最佳治疗方式/药物，而不应为提高临床试验成功率和试验效率，选择安全有效性不确定，或已被更优的药物所替代的治疗手段。”

上述指导原则鼓励在进一步提高肿瘤药物有效性，改善安全性的基础上，深入挖掘了解患者的需求，引导药物研发，并将各项要求明细化，将进一步促进国内肿瘤药物临床研究的规范化，为进一步与发达国家临床标准接轨打下坚实基础。该政策长远有助于鼓励有临床价值的真创新，减少同质化竞争，为国内新药开发在更高层次上参与全球市场上的竞争做出引导。

《征求意见稿》对于公司 CRO 业务而言，主要影响包括：

1、长期提升新药研发外包渗透率。新药研发与申报难度的提升凸显了 CRO 专业化分工的价值，整体上将进一步提高新药研发外包渗透率。公司将抓住该机遇，继续扩大服务能力，增加服务产能，提高市场占有率。

2、有利于具有技术优势，能够提供高质量高效率服务的 CRO 公司。新药研发与申报难度的提升将使得那些在某些领域具有服务优势和服务能力的 CRO 企业受益。公司在小分子临床前研究核心技术在于为客户提供创新药领域中药物化学及工艺化学关键难题解决方案，通过参与目标化合物的设计和修饰工作，协助客户完成临床候选药，实现整体方案的优化。公司利用多年服务海外医药研发企业积累的技术经验和形成的服务能力，可以为国内新药研发企业提供更具价值的新药研发服务，使得其申报的项目满足国家对于新药研发和申报的各项指导原则和要求。

3、主要影响国内新药研发客户。由于公司自成立之初即以服务海外客户为主，多数收入来自海外，不受该政策的影响。对于国内客户来说，上述政策可能影响部分创新能力较差药企的研发投入与意愿，而管线丰富的头部药企受影响较小。未来，随着公司不断扩展国内客户，部分国内研发企业可能会受其影响减少

申报项目。公司将在继续保持海外客户服务规模和水平的基础上，增加与国内头部药企的合作广度和深度。

八、请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐人、发行人律师执行了以下核查程序：

1、获取公司报告期内药物发现和工艺研究与开发业务所有新药研发项目明细以及商业化生产销售明细；

2、对主要项目负责人进行访谈，同时查询主要客户以及 FDA 等网站，了解相关药物适应症以及药物研发进度；

3、通过公开信息查询药物研发各阶段周期及支出占比；

4、查询同行业可比公司 CRO 业务相关的实验室分布、设备和人员配置、中美双报信息；

5、获取国内 CRO 市场空间及未来发展趋势的数据，同时对公司主要业务负责人进行访谈，了解扩展国内市场的壁垒和应对措施；

6、通过公开信息查询以及访谈主要业务负责人获取相关专用术语的解释；

7、访谈主要业务负责人，了解《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）对公司业务的影响。

（二）核查意见

经核查，保荐人、发行人律师认为，

1、发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的优势在于具有较强的新药研发技术应用能力，其重设计、深度参与、多部门配合的特点，可以帮助中小型医药研发企业高质量高效率地推进新药研发项目进度。公司在服务中小型医药研发企业的优势突出，其药物发现以及工艺研究与开发业务上可替代性较弱；

2、根据康龙化成（03759.HK）招股说明书披露的新药研发周期和成本投入，将形成临床候选药作为临床前研究的主要工作，则形成临床前候选药周期占整个新药研发周期的比例约为 41%，所支出的费用占比为 48%。公司的工艺研究与

开发业务主要服务于药物发现后的临床前研究阶段，系形成临床候选药的必要组成部分；

3、发行人实验室位于上海但主要服务境外客户主要源于公司创始团队的海外工作背景以及公司临床前研究业务的特点；与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面差异源于业务类型差异，具有合理性；

4、发行人已经补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，根据上述重叠情况，发行人可以为客户提供从药物发现到工艺研究和开发以及根据客户需求提供定制生产的一站式服务；

5、发行人已经补充说明拓展国内市场在规模与产能、业务种类以及建立口碑方面的壁垒以及相关应对措施，包括通过上市融资募投项目建设、引进各类人才和设备，逐步向下游延申，丰富服务种类以及通过提供高质量、高品质的服务建立自身的品牌等，并提示了拓展国内业务的风险；

6、发行人已在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露相关术语名词的含义；

7、《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）强调从确定研发方向到开展临床试验都应贯彻以临床需求为导向的理念、开展以患者为核心的药物研发，从而实现患者获益的最大化，该指导原则将进一步促进国内肿瘤药物临床研究的规范化，为进一步与发达国家临床标准接轨打下坚实基础。该政策长远有助于鼓励有临床价值的真创新，减少同质化竞争，为国内新药开发在更高层次上参与全球市场上的竞争做出引导，整体有利于发行人业务的发展但是同时也会影响发行人部分国内客户的需求。发行人将在继续保持海外客户服务规模和水平的基础上，增加与国内头部药企的合作广度和深度。

问题 2、关于原料药中间体生产销售业务

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 公司商业化生产包括新药定制化生产（CMO）及自主仿制药产品的研发、生产及销售，自主开发了多个化学结构高度复杂、多手性中心的仿制药产品；

(2) 公司商业化生产产品包括替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体等 3 类，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区；

(3) 根据全国第三批、第四批药品集中采购中选结果，公司为替格瑞洛片 90mg 集采中标 6 家企业中 5 家的合格供应商，为替格瑞洛片 60mg 集采中标 4 家企业中 3 家的合格供应商；

(4) 报告期各期，替格瑞洛中间体收入占商业化生产业务比例分别为 74.15%、81.68%和 87.16%，可比公司皓元医药替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持；

(5) 公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，向孟加拉国、伊朗等非规范市场销售原料药；

(6) 开原泓博的主要生产设备为过滤洗涤干燥机，原值为 77.84 万元，公司拥有 11 处不动产权，均位于开原，拥有的房产权利人均为开原泓博；

(7) 对于原料药中间体的生产和销售业务，公司主要由市场部通过参加行业展会、直接拜访客户拓展业务，此外，还通过海外代理商及贸易公司开拓海外业务。

请发行人补充说明：

(1) 定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

(2) 公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

(3) 发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协

采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

(4) 帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

(5) 在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

(6) 结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

(7) 海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等

报告期内，公司定制化新药生产主要涉及为客户生产新药临床试验阶段以及上市后商业化生产所需的中间体。上述定制生产新药业务涉及的客户包括 Patheon Austria GmbH & Co KG、江苏恒瑞医药股份有限公司、High Hope Pharm Co., Limited、Usino Pharmaceutical Company Limited、杭州民生药物研究院有限公司、杭州中美华东制药有限公司等 9 家国内外制药企业，合计提供 18 个中间体项目的定制生产。出于保护知识产权和商业秘密等原因，大部分客户未在合同中或者向公司披露上述中间体涉及药物的类别、适应症以及是否开展生产销售等情况。

报告期内，公司主要自主开发的仿制药产品品种如下：

序号	药物名称和种类 ^{注1}	适应症	截至 2021 年末是否开展生产销售
1	替格瑞洛原料药 ^{注2} 、中间体	抗凝血	中间体已经开始生产销售
2	维帕他韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
3	索非布韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售

序号	药物名称和种类 ^{注1}	适应症	截至2021年末是否开展生产销售
4	石杉碱甲原料药、中间体	中、老年良性记忆障碍及各型痴呆、记忆认知功能及情绪行为障碍	中间体已经开始生产销售
5	帕拉米韦原料药	抗流感病毒	中间体已经开始生产销售
6	奥拉西坦原料药	用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗	否 ^{注3}
7	左卡尼汀原料药	用于防治左卡尼汀缺乏，如慢性肾衰病人因血液透析所致的左卡尼汀缺乏	否 ^{注3}
8	法匹拉韦原料药、中间体	新型和复发性流感	中间体已经开始生产销售

注1：公司自主开发仿制药品种中，除奥拉西坦原料药在国内取得原料药注册登记，左卡尼汀原料药获得CEP证书外，截至2021年末，其他品种原料药均处于研发或申报注册阶段。上述原料药品种未在国内外法规市场进行商业化生产和销售。

注2：替格瑞洛原料药报告期内曾向非法规市场销售。

注3：报告期内，公司曾向制剂企业销售奥拉西坦和左卡尼汀原料药样品用于上述产品的开发和注册。左卡尼汀原料药虽然取得CEP证书，但是报告期内尚未向欧洲销售。

二、公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势

公司主要产品替格瑞洛系列中间体系用于替格瑞洛原料药及制剂的生产。一般原料药厂商出于供货安全的考虑，会挑选超过1家中间体供应商，且在进行原料药注册时将中间体供应商列入其中。因此，对于全国第三批，第四批药品集中采购替格瑞洛片中标的制剂厂商，其替格瑞洛中间体的供应商一般会超过1家，公司并非上述企业唯一的供应商。

就该产品市场竞争情况看，目前只有皓元医药公开披露了其替格瑞洛中间体的销售规模，与公司比较情况如下：

单位：万元

公司名称	2021年	2020年	2019年
皓元医药	-	2,152.85	1,196.55
公司	10,883.86	9,924.36	9,472.08

注1：皓元医药替格瑞洛中间体产品包括多个品种，其未公开披露所有品种2018年和2017年的合计销售收入。

注2：皓元医药未披露其2021年替格瑞洛中间体销售数据。

除此之外，目前根据公开检索的相关产品环评公示信息，替格瑞洛系列中间体产品境内生产厂家包括：

公司名称	状态	产品种类
江西瑞雅药业有限公司	建成已经投产	一个中间体片段
安徽诺全药业有限公司	部分产能建成已经投产，部分产能在环评审批中	三个中间体片段
福建凯昕药业有限公司	环评审批中	二个中间体片段
陕西蒲城万德科技有限公司	环评审批中	二个中间体片段
上海汇伦湖北制药有限公司	环评审批中	三个中间体片段
山东京新药业有限公司	环评审批中	三个中间体片段

上述企业均未公开披露其替格瑞洛中间体产品的销售收入及客户情况。根据公开披露的信息，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段能力的企业也较少。

三、发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

（一）发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高

公司替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势主要包括：

1、技术和成本优势

公司通过对该产品多年的工艺研发形成了一定的技术和成本优势，主要包括：该产品的合成路线设计从低成本的原料出发，较好应用了不对称合成技术、酶催化技术，经多步合成反应及纯化生产替格瑞洛中间体。同时，公司在生产过程中选择绿色溶剂，大大降低了溶剂消耗量，减少了三废排放；公司对于工艺参数研究透彻，工艺设计合理，能很好控制副反应，在满足国内外各家客户的不同质量需求的同时也得到较好的收率；此外，在生产装备上，公司根据工艺需要选择了过滤洗涤干燥机、不锈钢板框过滤器、内热式螺带真空干燥机等高效设备，密闭化生产同时提升了生产效率。

2、产品优势

由于替格瑞洛原料药需要 3 个中间体片段拼接组成，公司能够提供替格瑞洛原料药所需要的全部 3 个中间体片段，可以完全满足原料药厂商对于该产品全部中间体片段的需求，避免原料药厂商从不同的供应商采购中间体片段而产生的质量稳定性、供货周期等风险。

3、客户优势

由于公司研发该产品较早，技术工艺较为成熟，质量稳定，成本具有一定优势。公司是境外诸多大型制药企业该产品的供应商。截至 **2021 年底**，向美国提交替格瑞洛 DMF 的境外企业有 **19** 家，公司系其中 **15** 家的合格供应商。同时，公司是替格瑞洛片 90mg 规格集采 6 家中标企业中 5 家企业的合格供应商，是替格瑞洛片 60mg 规格集采 4 家中标企业中 3 家企业的合格供应商。

根据皓元医药公开披露的信息，由于皓元医药无自有厂房以及规模生产条件，因此针对替格瑞洛中间体产品，由皓元医药提供技术支持，由外协供应商负责物料采购和生产。该产品技术门槛体现在需要通过一定的工艺过程在实现规模生产并保证质量的同时达到低成本、高效率、低排放。虽然皓元医药由于不具备规模生产条件而采用外协的方式，但是皓元医药负责提供技术支持，从而使得外协工厂可以根据其提供的工艺技术路线生产，达到一定的技术门槛，并在一定程度上实现上述目标。因此，该产品同行业可比公司采用外协方式与该产品的技术门槛无强关联性。同时，由于公司在该产品工艺技术上具有优势，且拥有自己的规模生产设施，因此可以实现较低的成本，而皓元医药采取外协方式生产，成本相对较高。根据皓元医药披露的 2019 年和 2020 年替格瑞洛中间体产品的毛利率，公司 2019 年和 2020 年上述产品的毛利率为 32.28% 和 35.58%，均高于皓元医药的 29.86% 和 29.76%。**皓元医药未披露其 2021 年替格瑞洛中间体产品的毛利率。**

（二）商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

公司已在招股说明书“第四节 风险因素”之“三、经营风险”补充披露如下：

“（四）产品单一和集中的风险

公司目前商业化生产的主要品种为替格瑞洛系列中间体，报告期内其销售收入占商业化生产业务比重分别为 81.68%、87.16%和 **91.68%**，其他产品如维帕他

韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体整体销售收入占比相对较低。虽然公司未来仍具有生产维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体等产品的能力,且有开发、注册和生产其他如替格瑞洛原料药、左卡尼汀原料药等产品的计划,但是短期内,随着替格瑞洛专利到期,国内外替格瑞洛中间体产品需求量较大,公司商业化生产业务仍然以替格瑞洛中间体产品为主。公司商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。”

四、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因,可比公司生产该两类产品的情况,发行人在该两类产品上的竞争优势

(一) 帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的原因

报告期内,公司替格瑞洛产品销售收入占比较高,维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售收入占比较低,主要是由于公司研发替格瑞洛产品较早,具有一定的技术优势,随着该产品全球化合物专利的到期,国内外市场需求增加,在产能有限的情况下,公司将更多的资源用来生产和销售这一优势产品,实现收益最大化,从而使得公司其他产品销售占比相对较低。

公司帕拉米韦系列中间体用于生产帕拉米韦制剂。帕拉米韦制剂于 2013 年 4 月按 1.1 类新药获得原国家食品药品监督管理总局批准上市,适用于甲型或乙型流行性感冒。报告期内,公司帕拉米韦系列中间体产品销售收入整体呈上升趋势,报告期内销售收入分别为 192.41 万元、473.51 万元和 **70.38 万元**。相对于替格瑞洛系列中间体,帕拉米韦中间体报告期内销售占比较低,主要原因在于该产品主要制剂厂商较少,整体市场需求小于替格瑞洛中间体产品,且公司在替格瑞洛中间体产品市场更具有优势,使得报告期内,帕拉米韦中间体产品销售收入虽然有所增加,但是占比不高。

公司维帕他韦中间体用于生产维帕他韦制剂,与索菲布韦联用用于治疗丙肝。报告期内,公司维帕他韦中间体产品销售收入分别为 1,532.18 万元、-42.36 万元和 **1.65 万元**。其中 2020 年由于前期退货导致收入为负数。报告期内,公司该产品收入整体呈下降趋势,且 2020 年和 **2021 年**销售较少,主要由于进行维帕他韦制剂商业化生产的企业较少,需求不连续,加之替格瑞洛产品需求增加等因素,使得该产品销售收入占比呈下降趋势。

（二）可比公司两类产品销售情况

同行业可比公司中均未生产并销售上述两类产品。根据正济医药招股书说明书申报稿（2020年12月3日申报受理后，2020年12月23日撤回IPO申请）披露的信息，2019年-2020年上半年，其帕拉米韦中间体产品的销售收入为1,575.36万元和1,467.27万元；维帕他韦中间体产品的销售收入为5,582.01万元和2,181.79万元。

（三）公司的产品优势

公司在帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体的优势主要体现在技术优势，具体包括：

1、帕拉米韦中间体

在整体工艺路线设计方面，中间体不需要层析纯化，反应条件温和，收率高，后处理方便，适于工业化放大生产。生产过程中，通过采用大位阻的保护基团，在手性加成反应时以较高的收率得到所需的手性构型的中间体，同时采用高非对映选择性反应以减少反应步骤。此外，该产品部分工序采用“一锅法”反应，省却了中间复杂的后处理过程，操作简单，提高了收率，较好控制了原料成本。

2、维帕他韦中间体

在整体工艺路线设计方面，该产品采用成本较低且容易取得的起始原料、温和易操作的生产工艺，简短的合成路线，非常适于工业化生产。公司采取新颖的合成路线，缩短了合成路线，部分反应步骤无需纯化“一锅法”，减少了纯化工序；减少了贵金属催化剂的使用量，大大降低了成本。产品纯化通过筛选合适溶剂，减少了溶剂种类，减少废液量，缩短反应周期。

五、在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因

开原泓博虽然已经取得了奥拉西坦的原料药共同审评审批的注册登记（登记号：Y20170000126），但是在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产，主要原因为该产品立项申请时间较早，整个原料药申报和审批的时间较长，在获得注册后，根据当时申报的生产工艺，成本优势不明显，加之公司替

格瑞洛系列中间体产品市场需求呈上升趋势，因此未进一步开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化的生产和销售业务。

六、结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程

报告期内，公司商业化生产主要产品均在开原泓博自有厂房内生产。其各产品主要生产流程及其使用的设备情况如下：

1、替格瑞洛系列中间体产品

TKG

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
1	TKG 原材料制备	搪玻璃反应釜
		不锈钢反应釜
		不锈钢离心机
		过滤器
		板框过滤器
2	TKG 上保护反应	搪玻璃反应釜
		下出料离心机
		真空双锥干燥机
3	TKG 缩合反应	搪玻璃反应釜
4	TKG 还原反应	搪玻璃反应釜
		板框压滤器
5	TKG 脱保护反应	不锈钢反应釜
		板框过滤器
		搪玻璃反应釜
6	TKG	搪玻璃反应釜
		板式压滤器
		离心机
		内热式螺带真空干燥机

TKMD

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
1	TKMD 原材料制备	搪玻璃反应釜
		离心机
		双锥回转真空干燥机
		离心机

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
		沸腾干燥机
		狼牙式粗碎机
		净化式防爆热风循环烘箱
		双锥真空干燥机
		板框过滤器
		转膜蒸发器
2	TKMD 还原反应	搪玻璃反应釜
		板框过滤器
		过滤打浆二合一设备
3	TKMD	搪玻璃反应釜
		过滤打浆干燥三合一设备
		板框过滤器

TKB

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
1	TKB 原料制备	搪玻璃反应釜
		平板式过滤离心机
		双向钢反应釜
		精密过滤器
2	TKB 降解反应	搪玻璃反应釜
		平板式过滤离心机
		净化式热风循环烘箱
3	TKB 成盐反应	搪玻璃反应釜
		精密过滤器
		平板式过滤离心机
		双锥回转真空干燥机

2、维帕他韦系列中间体产品

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
1	PLV-09-16 缩合反应	搪玻璃反应釜
		板框过滤器
2	PLV-09-16 还原反应	不锈钢反应釜
		搪玻璃反应釜
3	PLV-09-16	搪玻璃反应釜

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
4	PLV-01-89 原材料制备	搪瓷反应釜
		不锈钢抽滤器
		离心机
5	PLV-01-89 环合反应	搪玻璃反应釜
		不锈钢反应釜
		离心机
		拖盘式干燥间
6	PLV-01-89 卤代反应	搪玻璃反应釜
		离心机
		拖盘式干燥间
7	PLV-01-89	搪玻璃反应釜
		离心机
		拖盘式干燥间
8	PLV-07-45 缩合反应	搪玻璃反应釜
		不锈钢抽滤器
9	PLV-07-45 缩合反应	搪玻璃反应釜
		不锈钢抽滤器
10	PLV-07-45 氨化反应	搪玻璃反应釜
11	PLV-07-45 氧化反应	搪玻璃反应釜
		不锈钢抽滤器
12	PLV-07-45	搪玻璃反应釜
		不锈钢抽滤器
		净化式防爆热风循环烘箱

3、帕拉米韦系列中间体产品

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
1	开环反应	搪玻璃反应釜
		离心机
2	上保护反应	搪玻璃反应釜
		离心机
		真空干燥箱
3	水解反应	搪玻璃反应釜
4	成盐反应	搪玻璃反应釜

步骤序号	生产步骤	使用资产/设备名称
		平板式过滤离心机
		净化式热风循环烘箱
5	酯化反应	搪玻璃反应釜
		平板式过滤离心机
		板框过滤器
		净化式热风循环烘箱

截至 2021 年末，公司账面单位原值较高的生产用设备包括过滤洗涤干燥机、变电设备、高效浓缩蒸发器等，其中过滤洗涤干燥机单位原值为 77.84 万元。

除干燥机外，公司上述商业化生产产品所用到的主要生产设备如反应釜、过滤器、离心机等，其单位价值通常在 50 万以下，但是数量较多，因此截至 2021 年末，开原泓博整体专用生产设备原值达到 6,267.82 万元，可以支持公司主要产品的大规模生产。

七、海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

（一）海外代理商及贸易公司的合作历程

1、海外代理商

报告期内，公司部分产品通过代理商获得客户订单，涉及的产品主要为替格瑞洛系列中间体以及维帕他韦系列中间体。早期的海外代理商主要包括 P. D. P. Global 以及 DAFFODIL CHEM-TECH LIMITED，涉及的客户包括 SUN PHARMARCEUTICALS INDUSTRIES LIMITED、MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd、Honour lab ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、Laurus Labs Limited 等印度及欧洲的制药企业。随着公司业务的发展以及新客户及订单的增加，后续代理商数量有所增加，但是整体代理商涉及的销售收入占当期主营业务收入的较低。

报告期内公司支付佣金折合人民币金额累计 5 万元以上的海外代理商共 7 家，公司与其合作历史如下：

序号	代理商名称	合作历史
1	P.D.P Global	从 2015 年开始合作，对应客户为 MSN Organics Pvt

序号	代理商名称	合作历史
		Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED 等, 产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
2	Hangzhou Huarong Pharm Co., Limited	从 2020 年开始合作, 对应客户为 ZEP COMPANY LIMITED, 产品为维帕他韦系列中间体
3	RRWAVE PTE LTD.	从 2020 年开始合作, 对应客户为 ARASA Pharmaceuticals AG, 产品为法匹拉韦中间体
4	TOO KIMIA	从 2019 年开始合作, 对应客户为 KRKA, d. d., Novo mesto, 产品为替格瑞洛系列中间体
5	FOREST-PHARM CO. LIMITED.	从 2021 年开始合作, 对应客户为 Honour lab ltd., 产品为替格瑞洛系列中间体
6	Sky Enterprises	从 2019 年开始合作, 对应客户为 Shree Jee Laboratory Pvt. Ltd., 产品为替格瑞洛系列中间体
7	HIGH SOURCE TRADE (HONG KONG) LIMITD	从 2021 年开始合作, 对应客户为 Honour Lab Ltd., 产品为替格瑞洛系列中间体

2、贸易商

报告期内, 公司部分产品通过贸易商销售, 其销售的终端客户包括 Teva Pharmaceutical Industries Ltd.、ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A. (POLAND)、Lantech Pharmaceuticals Ltd.、Mylan Laboratories Limited、Donga Pharmaceutical Co., Ltd.、Laurus Labs Ltd.、湖南凯铂生物药业有限公司等制药企业或医药研发公司, 涉及产品主要为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体。报告期内, 通过贸易商实现的收入占当期主营业务收入比例均在 10%以下。

报告期内, 公司各期前五大贸易商汇总共 10 家, 公司与其合作历史如下:

序号	贸易商名称	合作背景及历史
1	上海优合生物科技有限公司	从 2019 年开始合作, 对应产品为帕拉米韦系列中间体
2	High Hope Pharm Co., Limited	从 2017 年开始合作, 对应服务和产品为新药的工艺研发和定制生产
3	RICHER CHEMICALS COMPANY LTD.	从 2014 年开始合作, 对应产品为替格瑞洛系列中间体
4	上海遐瑞医药科技有限公司	从 2016 年开始合作, 对应产品为帕拉米韦系列中间体
5	AC FAR EAST CO., LTD.	从 2020 年开始合作, 对应产品为替格瑞洛系列中间体
6	ZEP COMPANY LIMITED	从 2018 年开始合作, 对应产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
7	南京德福迪化学技术有限公司	从 2018 年开始合作, 对应产品为维帕他韦系列中间体

序号	贸易商名称	合作背景及历史
8	南京合汇生科医药有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
9	上海博芮特医药科技有限公司	从 2021 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
10	杭州企创化工有限公司	从 2017 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体

（二）通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售金额及占比情况如下：

单位：万元

客户性质	2021 年	2020 年	2019 年
通过代理商实现收入	628.37	780.52	3,138.31
通过贸易商实现收入	2,860.12	1,052.03	2,047.32
小计	3,488.49	1,832.55	5,185.62
主营业务收入	44,463.92	27,850.15	24,250.21
占比	7.81%	6.58%	21.38%

报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售占比 2020 年下降后，2021 年又有所上升，主要是公司为开拓替格瑞洛系列中间体国内市场，新增加贸易商上海博芮特医药科技有限公司，其当期采购金额较高。

八、请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见

（一）核查程序

1、获取开原泓博定制化生产生产销售明细以及自主研发项目明细，并通过与市场部以及自研项目主要负责人访谈，了解上述业务涉及的新药及仿制药情况；

2、通过公开信息查询皓元医药替格瑞洛中间体销售情况以及国内替格瑞洛中间体产能经过环评批复或者正在履行环评批复的企业情况；

3、通过与市场部以及开原泓博生产负责人进行访谈，了解公司商业化生产主要品种的优势以及韦帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售占比较低的原因；

4、获取奥拉西坦原料药立项以及注册文件，同时访谈开原泓博生产负责人了解未生产和销售该产品的原因；

5、获取开原泓博主要产品生产流程文件，同时访谈开原泓博生产负责人，了解各生产流程使用的相关资产/设备；

6、对海外代理商及贸易公司进行访谈，同时访谈市场部负责人，了解上述代理和贸易商的合作历程；

7、获取发行人报告期内通过代理商及贸易商实现销售的销售明细，同时计算各期主营业务收入占比。

（二）核查意见

1、发行人已经补充说明定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况；

2、发行人不是全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商。就目前公开披露的信息，发行人已经补充说明替格瑞洛中间体其他供应商情况。根据目前披露的替格瑞洛中间体产能环评批复情况，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段能力的企业也较少；

3、发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势体现在技术和成本、产品种类以及客户数量；可比公司采取外协采购与该产品技术门槛无强关联性；公司已经补充披露商业化生产业务存在产品单一和集中的风险；

4、发行人帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的主要系公司替格瑞洛系列中间体产品优势明显且市场需求增加，公司生产资源向该产品集中；发行人已经补充说明可比公司生产该两类产品的情况；发行人在该两类产品上的竞争优势主要体现在部分生产技术环节以提高效率并降低成本；

5、发行人中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务系发行人该产品从立项、申报到获得审批时间较长，其申报时工艺路线已无成本优势所致；

6、发行人已经补充说明发行人商业化生产的具体流程，发行人生产设备可以支持其商业化产品的大规模生产；

7、发行人已经补充说明海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况，报告期内整体呈下降趋势。

问题 3、关于经营合法合规性

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 30 日印发的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续；

(2) 2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批；

(3) 开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批，原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施；

(4) 由于所在开发区尚未完成化工园区规划认定，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程存在不确定性；

(5) 如果开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，只能采用外购、外协等方法满足增量市场需求，进而对开原泓博后续业务拓展、盈利能力均产生不利影响。

请发行人：

(1) 结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批；

(2) 补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况；

(3) 以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响；

(4) 补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

一、结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批

(一) 开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”的相关情况

开原泓博拟建项目“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”建设地点位于开原泓博现有厂区辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号，拟利用开原泓博的现有车间及生产线进行建设，通过技术改造扩大生产规模。本项目系年产 134 吨高端原料药及其中间体改建项目，项目拟建主要产品包括替格瑞洛中间体 TKG、替格瑞洛中间体 TKB、替格瑞洛中间体 TKMD、帕拉米韦 5、左卡尼汀、Bali-04、PLV、新药研发中试产品等。截至本回复报告出具之日，开原泓博拟建项目“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。

1、重新报批建设项目属于改建和技术改造项目，不属于新建项目

根据国家统计局对“固定资产投资”作出的指标解释，固定资产投资按建设性质分，按整个建设项目情况来确定。建设项目的性质一般分为新建、扩建、改建和技术改造、单纯建造生活设施、迁建、恢复、单纯购置。新建、扩建、改建和技术改造项目的划分情况如下：

分类	分类标准
新建	新建指从无到有“平地起家”开始建设的项目。如有的单位原有基础很小，经过建设后新增的固定资产价值超过该企业、事业、行政单位原有固定资产价值（原值）三倍以上，也应作为新建。
扩建	扩建指在厂内或其他地点，为扩大原有产品的生产能力（或效益）或增加新的产品生产能力，而增建的生产车间（或主要工程）、分厂、独立的生产线等项目。行政、事业单位在原单位增建业务性用房（如学校增建教学用房、医院增建门诊部、病房等）也作为扩建。 现有企、事业单位为扩大原有主要产品生产能力或增加新的产品生产能力，增建一个或几个主要生产车间（或主要工程）、分厂，同时进行一些更新改造工程的，也应作为扩建。
改建和技术改造	改建指现有企业、事业单位对原有设施进行技术改造或更新（包括相应配套的辅助性生产、生活福利设施）的建设项目。改建项目包括企业、事业单位为适应市场变化的需要，而改变企业的主要产品种类（如军工企业转民用产品等）的建设项目；原有产品生产作业线由于各工序（车间）之间能力不平衡，为填平补齐充分发挥原有生产能力而增建但不增加主要产品生产能力的建设项目。技术改造是指企业、事业单位在现有基础上用先进的技术代替落后的技术，用先进的工艺和装备代替落后的工艺和装备，以改变企业落后的技术经济面貌，实现以内涵为主的扩大再生产，达到提高产品质量、促进产品更新换代、节约能源、降低消耗、扩大生产规模、全面提高社会效益的目的。技术改造具体包括以下内容：机器设备和工具的更新改造；生产工艺改革、节约能源和原材

分类	分类标准
	料的改造；厂房建筑和公共设施的改造；保护环境进行的“三废”治理改造；劳动条件和生产环境的改造等。

根据开原市工业和信息化局 2021 年 1 月 20 日出具的《关于<年产 134 吨高端原料药及其中间体项目>项目备案证明》（开原工信备[2021]2 号），并经查询全国投资项目在线审批监管平台和辽宁省投资项目在线审批监管平台，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系利用现有车间及生产线进行建设，通过技术改造扩大生产规模，系年产 134 吨高端原料药及其中间体改建项目，且已按照内资（工业技改）项目已完成备案审批。基于上述项目拟建内容和备案情况，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”符合“现有企业、事业单位对原有设施进行技术改造或更新（包括相应配套的辅助性生产、生活福利设施）的建设项目”特征，按固定资产投资建设性质划分，应归类为改建和技术改造项目，不属于新建项目。

基于上述，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系改建和技术改造项目，不属于新建项目报批。

2、结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质

根据《中华人民共和国环境影响评价法》，建设项目的环评文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环评文件。建设项目的环评报告书、报告表作为环评文件，由建设单位按照国务院的规定报有审批权的生态环境主管部门审批。建设项目的环评文件未依法经审批部门审查或者审查后未予批准的，建设单位不得开工建设。

根据原环境保护部办公厅 2016 年 12 月 24 日发布的《关于印发水泥制造等七个行业建设项目环境影响评价文件审批原则的通知》，化学药品（包括医药中间体）建设项目环境影响评价文件的审批适用《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》，建设项目需符合环境保护相关法律法规和政策要求，符合医药行业产业结构调整、落后产能淘汰等相关要求。项目应符合国家和地方的主体功能区规划、环境保护规划、产业发展规划、环境功能区划、生态保护红线、生物多样性保护优先区域规划等的相关要求。

基于上述规定，开原泓博重新报批建设项目虽不属于新建项目，但重新报批建设项目的环境影响评价文件与报送新建项目环境影响评价文件均属于有审批权的生态环境主管部门对建设项目的审批。该项目作为化学药品（包括医药中间体）建设项目，重新报批环评手续适用《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》的上述审批要求。

（二）开原泓博建设项目环境影响评价工作的调整情况

根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 29 日发布的《关于印发制浆造纸等十四行业建设项目重大变动清单的通知》（环办环评〔2018〕6 号）中《附件 2：制药建设项目重大变动清单（试行）》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续。开原泓博 2019 年中试产品 PLV 已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况。因此，2020 年初开原泓博开始着手办理建设项目环评申请工作，但受 2020 年上半年疫情影响，与主管机关沟通和汇报工作进度延迟。开原泓博于 2020 年 7 月与第三方辽宁早大华境环境科技有限公司签署合同，委托其编制环境影响评报告书，启动“年产 134 吨高端原料药及中间体建设项目”申请报批程序。

2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》（辽环综函[2020]506 号），要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批。经开原泓博向开原市政府汇报扩产环评存在的困难，2020 年 12 月，开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要（第 133 期），会议意见包括：原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。未调整完规划和用地性质之前，项目不得开工建设。原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施，上述项目的实施中，企业必须建设与技改和扩建配套的污水、废气等处理设施，各项污染物实现达标排放。

但开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来是否能被认定为化工园区存在不确定性。开原泓博扩产环评申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。

在继续推进建设项目环评申请的同时，开原泓博就此事项多次积极与当地环保主管部门汇报和沟通。经开原泓博与当地环保主管部门沟通，为客观评估开原泓博已有建设项目产品产量调整对生态环境的影响，开原泓博于 2021 年 5-6 月期间在当地环保主管部门的指导下开展了建设项目环境影响后评价工作，且环境影响后评价报告已完成当地环保主管部门备案程序。

（三）开原泓博环境影响后评价报告的相关情况

为进一步满足市场需求和开发新技术产品，开原泓博经过多年发展，在不超过批复总产能的情况下，对产品间产量进行了调整，但产品种类未发生变化。为更好地评估和论证建设项目产品产量变化对环境的影响，确保开原泓博的可持续发展，开原泓博于 2021 年 5 月委托辽宁早大华境环境科技有限公司编制了《泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告》（以下简称“《环境影响后评价报告》”）并进行了环评公示。

根据辽宁早大华境环境科技有限公司 2021 年 6 月出具的《环境影响后评价报告》，开原泓博的项目建设规模与竣工环境保护验收时一致，工程采取的环境保护措施与原环境影响评价基本相符。环境影响后评价认为，开原泓博现状环境影响可接受，在落实各项环境保护补救方案和改进措施后，环境影响将进一步减轻。根据《环境影响后评价报告》，环境影响后评价阶段相关产品产量的变化情况如下：

序号	产品名称	经环评批复的产量 (公斤/年)	《环境影响后评价报告》记载的产量 (公斤/年)
1	奥拉西坦	80,000.00	5,000.00
2	左乙拉西坦	100,000.00	10,000.00
3	替格瑞洛原料药	3,500.00	38,000.00
4	替格瑞洛中间体 TKB	7,800.00	35,000.00
5	替格瑞洛中间体 TKG	10,800.00	50,000.00
6	替格瑞洛中间体 TKMD	7,200.00	30,000.00
7	PLV	500.00	500.00
8	Bali-04	549.00	6,000.00
9	帕拉米韦 5	400.00	5,000.00
10	左卡尼汀	540.00	30,000.00

序号	产品名称	经环评批复的产量 (公斤/年)	《环境影响后评价报告》记载的产量 (公斤/年)
	合计	211,289.00	209,500.00

根据《中华人民共和国环境影响评价法》和《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》的相关规定，环境影响后评价是指编制环境影响报告书的建设项目在通过环境保护设施竣工验收且稳定运行一定时期后，对其实际产生的环境影响以及污染防治、生态保护和风险防范措施的有效性进行跟踪监测和验证评价，并提出补救方案或者改进措施，提高环境影响评价有效性的方法与制度。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 6 月 24 日出具的《关于<泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告>的备案情况说明》，开原泓博报送的《环境影响后评价报告》符合《中华人民共和国环境影响评价法》的相关要求，开原泓博在认真落实《环境影响后评价报告》提出的环境影响保护措施后，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

综上所述，开原泓博可以按照经铁岭市生态环境局备案的《环境影响后评价报告》组织生产。依据《环境影响后评价报告》的产能规划，发行人产能可以满足当前替格瑞洛系列中间体等产品市场需求。

二、补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况

（一）化工园区规划认定的进展情况

根据 2018 年 9 月发布的《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》，化工园区必须同时满足前述认定办法规定的必备条件，经化工园区管理部门自评合格后，向所在市人民政府申报有关材料；各市人民政府收到化工园区申报材料后，委托评估咨询机构组织专家组开展评估，出具评估报告；各市人民政府将评估合格的化工园区名单和评估报告，以及对存在问题的整改措施，以正式文件报送省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造工作领导小组办公室（以下简称“省领导小组办公室”）。省领导小组办公室定期汇总各市人民政府上报情况，会同有关部门组织专家审核，审核结果报省领导小组审定，向社会公示，分批次发布全省城镇人口密集区危险化学品生

产企业搬迁改造承接化工园区名单。

根据辽宁省生态环境厅 2020 年 8 月发布的《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求严格化工项目环境准入，化工类项目应进入化工园区的化工产业范围，各级生态环境部门或环评审批部门不得在化工园区外审批新建、扩建化工项目。

根据辽宁省人民政府网站于 2020 年 12 月 2 日发布的《关于辽宁省第一批化工园区认定名单的公示》，辽宁省第一批拟认定的化工园区有 21 家，未包含开原泓博所在的开原市经济开发区。

根据开原市人民政府办公室于 2020 年 12 月 23 日印发的《关于经济开发区规划环评修订相关问题的会议纪要》，就开原市经济开发区规划环评修订有关问题，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。

根据《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》对于化工园区规划认定程序的规定，开原泓博所在开发区化工园区申请的认定工作，需由园区管理部门自评合格后向所在市人民政府申报，并履行专家咨询评估、逐级上报、专家审核、社会公示、分批发布等多项程序。截至本回复报告出具之日，开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来能否被认定为化工园区存在不确定性。

（二）开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产

就开原泓博建设项目涉及的产品间产能调整事宜，开原泓博的环保主管部门铁岭市生态环境局已于 2021 年 6 月对开原泓博报送的《环境影响后评价报告》进行备案，同意开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。据此，开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作不会影响开原泓博的正常生产经营。

三、以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响

开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前

提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。基于开原泓博 2020 年相关产品的销量及产品单价情况，结合发行人对相关产品的销量及产品单价变动情况的合理预期，按《环境影响后评价报告》所载环境影响后评价阶段的产能，开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况测算如下：

品种	《环境影响后评价报告》记载的产量(吨/年)	2020 年		2021 年		2022 年预测		2023 年预测	
		销量(吨/年)	收入(万元)	销量(吨/年)	收入(万元)	销量(吨/年)	收入(万元)	销量(吨/年)	收入(万元)
替格瑞洛	38	0.2174	252.57	0.1677	134.65	4.00	2,188.15	6.00	3,100.00
替格瑞洛中间体 TKG	50	18.7887	6,374.39	27.1561	6,778.43	28.00	7,517.42	36.00	9,557.00
替格瑞洛中间体 TKB	35	9.4731	2,034.59	10.5110	1,271.39	17.00	2,003.17	22.00	2,434.00
替格瑞洛中间体 TKMD	30	9.2582	971.59	17.7573	1,418.55	20.00	1,835.30	27.00	2,389.00
左卡尼汀	30	0.0000	0.00	0.9727	259.62	1.20	342.10	4.00	600.00
帕拉米韦化合物 5	5	0.9318	474.45	0.133	70.47	0.80	417.70	1.00	530.00
BALI-04	6	0.0000	0.00	3.3000	346.28	2.28	257.36	5.00	500.00
PLV	0.5	0.0000	0.00	0.0030	1.66	0.00	0.00	0.00	0.00
奥拉西坦	5	0.0000	0.00	0.0500	11.06	0.00	0.00	5.00	450.00
左乙拉西坦	10	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
其他[注]	0	2.7790	1,278.91	5.5960	1,594.52	6.45	2,343.53	8.00	2,500.00
合计	209.5	41.4482	11,386.50	65.6468	11,886.63	79.73	16,904.72	146.48	22,060.00

注 1：其他产品主要是 TK-1,TKG-7 等中间产物。

注 2：上述 2022 年-2023 年的销量和收入预测不代表企业最终能实现的销量和收入。

基于上述测算，开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》的要求组织生产，即便开原泓博产能增加无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

四、补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性

(一) 外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性

1、关于替格瑞洛原料药

根据《药品生产监督管理办法》，在中华人民共和国境内上市药品的生产及监督管理活动，应当遵守《药品生产监督管理办法》；经批准或者通过关联审评

审批的原料药应当自行生产，不得再行委托他人生产。据此，若开原泓博生产在中国境内上市的原料药，不得再行委托他人生产。但报告期内，开原泓博未取得中国药品主管部门核发的替格瑞洛原料药批件，未生产及销售用于中国境内上市的替格瑞洛原料药。

报告期内，发行人存在少量向非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药。鉴于非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。基于非规范市场的上述特点，发行人可以外购、外协方式增加替格瑞洛原料药的产能。

2、关于替格瑞洛原料药中间体、中试产品

根据《中华人民共和国药品管理法》，药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。而替格瑞洛原料药中间体属于原料药合成工艺过程中的中间物质，属于医药精细化学品；中试产品属于产品正式投产前的小规模测试产品，不涉及大规模商业化生产；替格瑞洛原料药中间体、中试产品均不属于《中华人民共和国药品管理法》界定的药品（含原料药），不适用药品（含原料药）关于外购或委托生产的要求。

根据同行业上市公司公开信息，原料药中间体、中试产品外购或外协方式系同行业公司提升产能的可选措施之一，相关情况如下：

上市公司	外购或外协方式情况
皓元医药	医药原料药和中间体的生产模式分为实验室生产模式和委外生产模式。公司根据客户订单量的大小和对生产体系需求不同，分别选择在实验室和外协加工工厂进行订单生产和试制。 对于客户几十千克至吨位的产品需求，公司目前尚未完成自有的规模化生产工厂的建设，部分产品的规模化生产主要通过委托具备生产能力和资质的企业生产。在实验室完成产品工艺开发和工艺放大参数优化后，将项目转移至合作工厂进行生产。公司与外协单位签订框架协议，公司提供生产项目的工艺路线和技术指导，外协单位按照公司订单约定的数量和质量标准进行生产。
博瑞医药	公司产品管线丰富且市场需求情况较好，但现阶段生产经营规模较小，部分产品受限于产能无法完全通过自行生产来满足客户需求；公司部分产品的生产工序较为复杂，若全部自行生产，将过多占用公司的研发和生产资源。基于以上考虑，公司在生产过程中，对于部分产品，除自行生产以外，也会将原材料交付给具备资质和生产能力的厂家进行生产。

市场上存在能为发行人提供替格瑞洛原料药及中间体、中试产品或委托生产服务的供应商，必要时发行人可与该等供应商建立业务联系，从而避免出现产能无法满足客户订单需求的情况。

基于上述，开原泓博通过外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求具备可行性。

(二) 开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产

开原泓博已完成建设项目环境影响后评价工作，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。《环境影响后评价报告》所载的相关产品产能基本可以满足未来一段时间内开原泓博的产能增量需求。

五、请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见

(一) 核查程序

保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、查阅开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”项目备案文件，核实拟建项目的建设地点、建设规模及建设内容等情况。

2、查阅《中华人民共和国环境影响评价法》《关于印发水泥制造等七个行业建设项目环境影响评价文件审批原则的通知》《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》等法律法规，了解重新报批环评文件和环境影响后评价所应满足的实质要求。

3、查询国家统计局关于“固定资产投资”的指标解释，了解“新建、扩建、改建和技术改造项目”的划分标准。

4、登录全国投资项目在线审批监管平台和辽宁省投资项目在线审批监管平台，核实开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”备案类别。

5、查阅辽宁早大华境环境科技有限公司编制的《环境影响后评价报告》，查阅铁岭市生态环境局出具的备案情况说明，核实环保主管部门对开原泓博环境影响后评价阶段的生产要求。

6、查阅《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园

区评估认定办法》，了解辽宁省化工园区认定的依据和程序。

7、检索辽宁省化工园区认定的公开新闻，核实开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况。

8、取得发行人提供的基于环境影响后评价的产能情况所预计的开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况。

9、查阅《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规针对药品（原料药）、中间体、中试产品的外购、外协生产的相关要求。

10、取得发行人关于替格瑞洛原料药及中间体、中试产品外购、外协生产相关情况的说明。

11、通过检索同行业上市公司的信息披露文件，了解同行业公司原料药或医药中间体委托生产的情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、建设单位重新报批建设项目的环评文件与报送新建项目环评文件均属于有审批权的生态环境主管部门对建设项目的审批，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系改建和技术改造，不属于新建项目报批。

2、开原泓博已完成建设项目环境影响后评价工作，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

3、开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来是否能被认定为化工园区存在不确定性。

4、鉴于开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产，即便开原泓博产能增加无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

5、开原泓博按照《环境影响后评价报告》要求组织生产，可以满足未来一

段时间内开原泓博的产能增量需求。开原泓博通过外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求亦具备可行性。

问题 4、关于历史沿革和股东核查

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 发行人控股股东香港泓博股东存在多层架构，其股东泓博国际于设立于英属维京群岛，泓博控股设立于开曼群岛；

(2) 香港泓博经穿透后的股东 Trustee of the Genesis Trust 系公司外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托。

请发行人：

(1) 补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

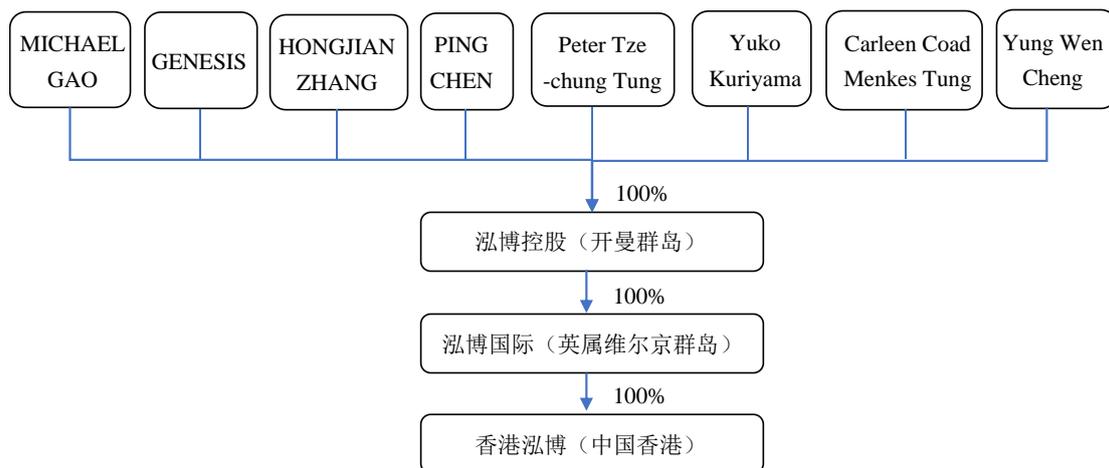
(2) 结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见，并按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

回复：

一、补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性

截至本回复报告出具之日，发行人控股股东香港泓博的多层股权架构情况如下：



(一) 设置多层股权架构的原因、合法性及合理性

发行人控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛，综合考虑了如下因素：

1、控股股东香港泓博最终持股股东的境外身份。2008年下半年，参与发行人境外多层持股架构搭建的最终持股股东分别为 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力；除蒋胜力外，其他最终持股股东均为外籍自然人。截至本回复报告出具之日，香港泓博经穿透后的最终持股股东均为外籍或中国香港籍人士。

2、控股股东香港泓博间接投资人的建议和要求。控股股东香港泓博的多层股权架构搭建于 2008 年下半年，在多层股权架构搭建前，发行人的唯一股东为设立于美国新泽西州的美国泓博。发行人设立之初，为争取境外投资人 Mingxia Fu（中文名：傅明侠，中国香港籍）及其他境外投资人的天使投资，根据境外投资人 Mingxia Fu 的建议和要求，采取了境外投资人易于理解和接受的“中国香港-英属维尔京群岛-开曼群岛-境外投资人”持股架构。

3、考虑境外不同司法辖区营商环境和税收政策。一方面，中国香港为国际金融中心，具备完善成熟的经济环境及法规制度，且相较于注册于英属维尔京群岛或开曼群岛的离岸公司，中国境内外商投资和工商登记部门对注册于中国香港的股东认可度更高；同时，考虑到中国香港与中国内地当时已签署《内地与香港关于建立更紧密经贸关系的安排》和《内地和香港特别行政区关于对所得避免双重征税和防止偷漏税的安排》，在满足一定的条件下，香港公司从中国境内子公

司取得的股息可以申请所得税优惠，因此以香港泓博作为发行人的直接股东。另一方面，考虑到注册于英属维尔京群岛或开曼群岛的离岸公司设立及变更登记便捷、拥有税收政策优势，且采用多层股权架构可以在一定程度上隔离法律风险，因此以注册于英属维尔京群岛的泓博国际、注册于开曼群岛的泓博控股作为间接持股主体。

基于上述原因，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛具备合理性。

根据香港嘉源律师事务所出具的关于香港泓博的法律意见书及香港泓博的登记注册文件，香港泓博系依据设立时生效的《公司条例》（香港法例第 32 章）在香港注册成立的公司；根据 Harney Westwood & Riegels 出具的关于泓博国际的法律意见书及泓博国际的登记注册文件，泓博国际系依据英属维尔京群岛 2004 年商业公司法有效成立且依据英属维尔京群岛有效存续的公司；根据 Harney Westwood & Riegels 出具的关于泓博控股的法律意见书及泓博控股的登记注册文件，泓博控股系依据开曼公司法合法设立且有效存续的豁免有限责任公司。基于上述，控股股东及其股东泓博国际、泓博控股的设立及存续均符合所在地的相关法律法规，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛具备合法性。

（二）香港泓博上层股东持股的真实性

根据境外律师针对香港泓博、泓博国际、泓博控股出具的境外法律意见书及登记注册文件，并经访谈发行人直接及间接控股股东，对泓博控股的股东进行访谈或书面确认，香港泓博穿透后的最终持股股东均以自身名义持有对应公司的股权，香港泓博穿透后的股东持股权属清晰，持股具备真实性。

（三）发行人如何确保公司治理和内控的有效性

发行人自 2016 年 1 月改制变更为股份有限公司后即建立了股东大会、董事会、监事会等公司治理架构，并聘请了总经理、副总经理、财务负责人、董事会秘书等高级管理人员；随着发行人内部治理架构的不断完善，发行人于 2020 年 8 月建立了独立董事制度，并在董事会下设了审计委员会、提名委员会、战略与投资委员会、薪酬与考核委员会等 4 个专门委员会。

发行人自 2016 年 1 月改制变更为股份有限公司后，制定并逐步完善了《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》及董事会专门委员会工作细则等较为完备的公司治理制度，已建立符合《公司法》《证券法》等中国法律法规要求的公司治理结构和运行有效的内控制度，能够确保公司治理和内控的有效性。

2016 年 5 月至 2019 年 12 月期间，公司股票在股转系统挂牌并公开转让，公司股票在股转系统挂牌转让期间，在股转公司及主办券商的监督下，公司依据《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则(试行)》等相关规定，逐步建立并完善了公司治理制度，提升了内部控制的有效性。

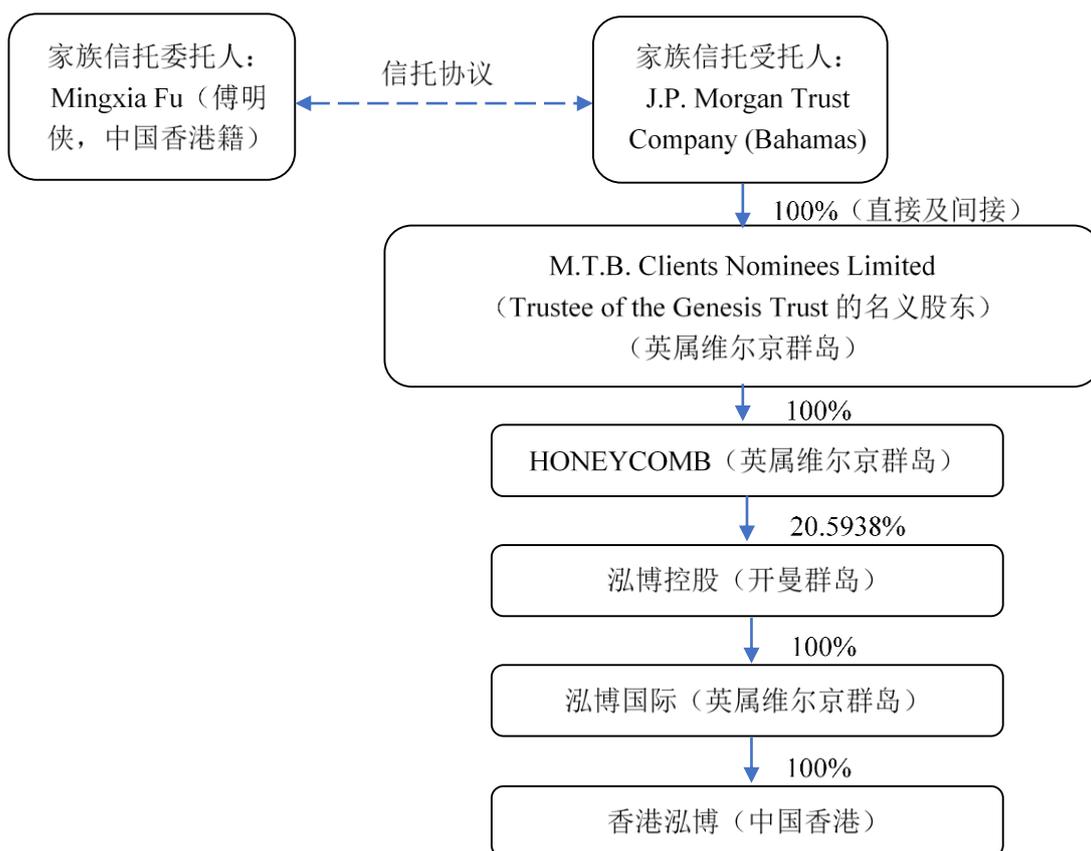
发行人控股股东香港泓博的多层股权架构于 2008 年下半年搭建完毕，最终持股股东数量较少，股权结构较为简单，并最终通过发行人的直接股东香港泓博行使相应的股东权利，前述境外架构设置不会对发行人的公司治理及内控的有效性产生重大不利影响。

基于上述，发行人已建立较为完备的公司治理制度和运行有效的内控制度，发行人控股股东的境外股权架构未对发行人的公司治理和内控有效性产生重大不利影响。

二、结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍

(一) 境外家族信托拆除前，境外家族信托股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据 VISTRA LEGAL (BVI) LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如下：



如上图所示，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 JP Morgan Trust Company (Bahamas) Limited (代表“Trustee of the Genesis Trust”)系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东。

根据 VISTRA LEGAL (BVI) LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100% 股份，其所持 HONEYCOMB 不存在纠纷及潜在纠纷。

部分 A 股上市公司和拟上市公司的股权架构中亦涉及境外家族信托的情形，具体情形如下：

公司名称	境外家族信托持股情况
晶晨股份 (688099.SH)	截至晶晨股份上市之日，晶晨股份的间接控股股东晶晨集团设立于开曼群岛，晶晨集团通过晶晨开曼（设立于开曼群岛）、晶晨控股（设立于中国香港）间接持有晶晨股份 39.53% 股份。 截至晶晨股份上市之日，晶晨集团的股东中有 1 名信托股东，即“Chuang Family Trust Dated June 26, 2001”（以下简称“Chuang Family Trust”），持有晶晨集团的股份为 62,500 股，占晶晨集团已发行股本的比例为 0.28%。Chuang Family Trust 成立于 2001 年 6 月 26 日，委托人为中国台湾地区自然人庄大能先生及其妻子美国籍自然人 Grace Huei-Huan Hu Chuang 女士，受益人为美国籍自然人 Allan Chuang、Enoch Chi-An Chuang 及 Peter Chien-An Chuang，受益人均系委托人的子女，Chuang Family Trust 为庄大

公司名称	境外家族信托持股情况
	能先生的家族信托。
芯原股份 (688521.SH)	截至芯原股份上市之日, 芯原股份的第一大股东 VeriSilicon Limited 设立于开曼群岛, 直接持股芯原股份 17.9079% 股份。 作为 VeriSilicon Limited 股东、以 Wayne Wei-Ming Dai (戴伟民) 及其配偶为委托人、以其子女为受益人的信托基金为 Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 和 Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust。截至 2019 年 6 月 30 日, Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,206,301 股, 占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 5.0772%; Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,088,374 股, 占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 4.5808%。
佳力图 (603912.SH)	截至佳力图上市之日, 佳力图的第二大股东安乐集团设立于百慕大, 安乐集团直接持有佳力图 36.04% 股份。 截至佳力图上市之日, 潘乐陶先生以其持有的安乐集团股权委托 HSBC International Trustee Limited 设立的信托产品持有安乐集团 84.63% 股权, 受益人为潘乐陶先生和其家庭成员。
盛美上海 (688082.SH)	截至 2021 年 5 月 31 日, 纳斯达克上市公司美国 ACMR 系盛美股份的控股股东, 美国 ACMR 设立于特拉华州, 持有盛美股份 91.67% 股份。 截至 2021 年 5 月 31 日, 盛美股份的实际控制人为 HUI WANG, HUI WANG (王晖) 及其儿子 BRIAN WANG、女儿 SOPHIA WANG 分别持有美国 ACMR 部分股权, 并通过两个家族信托——David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust (生存信托) 及 David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust (不可撤销信托) 持有美国 ACMR 部分股权, 通过美国 ACMR 间接控股盛美股份。截至 2020 年 12 月 31 日, David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust 持有美国 ACMR 合计 206,667 股 A 类普通股, 占美国 ACMR A 类普通股比例为 1.22%; David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust 持有美国 ACMR 60,000 股 A 类普通股, 占美国 ACMR A 类普通股比例为 0.36%, 持有美国 ACMR 7,334 股 B 类普通股, 占美国 ACMR B 类普通股比例为 0.41%。

基于 VISTRA LEGAL (BVI) LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认, 结合上述已上市案例的类似情况, 境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

(二) 境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响, 是否构成本次发行上市的法律障碍

境外家族信托拆除前, 香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定不构成重大不利影响, 主要原因包括:

1、境外家族信托股东非发行人的直接股东, 亦不属于发行人间接控股股东泓博控股的直接股东。如上文所述, 香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东, 其无法直接参与发行

人或发行人控股股东泓博控股的股东（大）会决策，不会对发行人控股权的权属清晰造成影响。

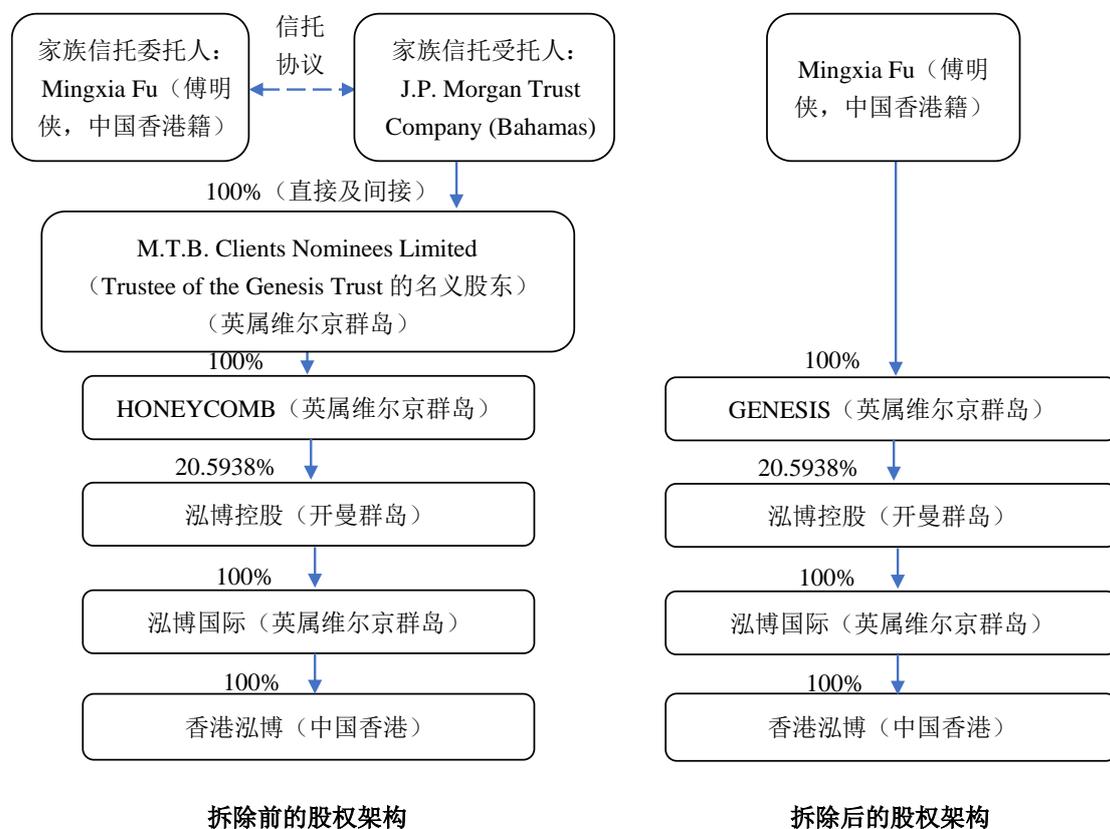
2、境外家族信托股东不属于发行人的实际控制人，该家族信托系发行人间接股东泓博控股的外部财务投资人，不参与和干涉发行人或发行人控股股东泓博控股的日常经营活动。

3、境外家族信托股东系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，委托人为 Mingxia Fu，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和后代，委托人和受益人之间存在近亲属关系，家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

4、泓博控股的股东 HONEYCOMB 基于长期合作及共同的商业理念，已将所持泓博控股全部股份对应的表决权委托给发行人实际控制人之一 PING CHEN，由 PING CHEN 代 HONEYCOMB 行使对泓博控股的日常决策和会议决议的权力。据此，在表决权委托期间，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 及其下属公司 HONEYCOMB 均不直接行使泓博控股的决策权。

5、泓博控股的股东 HONEYCOMB 及境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 的委托人 Mingxia Fu 均认可 PING CHEN 对泓博控股和发行人的实际控制，不存在关于泓博控股和发行人的股权纠纷。

此外，为进一步明晰发行人间接控股股东泓博控股的上层股权结构，泓博控股上层涉及境外家族信托的股东 HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月进行了境外家族信托拆除。境外家族信托拆除前后，发行人控股股东的股权架构对比情况如下：



根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 于 2022 年 3 月 15 日出具的法律意见，截至 2022 年 3 月 15 日，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	股东性质	持股数量 (股)	持股比例 (%)
1	PING CHEN	自然人	6,000	26.4702
2	HONGJIAN ZHANG	自然人	6,000	26.4702
3	GENESIS	境外公司	4,668	20.5938
4	MICHAEL GAO	自然人	4,000	17.6468
5	Peter Tze-chung Tung	自然人	889	3.9220
6	Yuko Kuriyama	自然人	444	1.9588
7	Carleen Coad Menkes	自然人	444	1.9588
8	Yung Wen Cheng	自然人	222	0.9794
合计			22,667	100.0000

根据 GENESIS 提供的资料，GENESIS 系一家依据英属维尔京群岛法律注册成立的有限公司，成立时间为 2022 年 1 月 26 日，已发行股份为 1 股普通股，GENESIS

的唯一股东为中国香港籍自然人 Mingxia Fu, GENESIS 所持泓博控股的股份不涉及境外家族信托安排。

根据《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》，发行人在创业板上市的发行条件之一为控制权稳定，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清晰，且不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

综上，在境外家族信托拆除前，境外家族信托不影响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股份权属的清晰；在境外家族信托拆除后，发行人控股股东上层经穿透后已不涉及境外家族信托安排；最近二年发行人实际控制人均为 PING CHEN、蒋胜力和安荣昌，实际控制人未发生变更，且不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况不会构成本次发行上市的法律障碍。

三、请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见，并按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

（一）核查程序

保荐机构、发行人律师执行了以下核查程序：

1、审阅境外律师针对香港泓博、泓博国际、泓博控股出具的境外法律意见书及境外公司的登记注册文件，核实前述境外主体设立及存续的情况及合法性。

2、向发行人及实际控制人之一 PING CHEN 访谈了解控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因及背景，核实持股的真实性，是否存在争议纠纷。

3、取得发行人关于设置多层股权架构的原因、合法性及合理性的说明。

4、查验控股股东香港泓博最终持股股东的境外身份证明，核实其是否为中国籍自然人。

5、对香港泓博最终持股股东进行访谈或书面确认，核实香港泓博、泓博国际、泓博控股的历史股权变动情况，了解香港泓博境外股权架构的搭建过程。

6、查阅发行人报告期内的董事会、股东大会、监事会会议文件，查验发行人公司治理架构情况及内控制度建设情况。

7、查阅发行人董事会审议通过的内部控制评价报告及立信针对发行人出具的内部控制鉴证报告。

8、查阅境外律师针对 HONEYCOMB 出具的境外法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，核实境外家族信托股东持有发行人股份的情况。

9、核查已在 A 股上市公司或已过会 A 股上市发行人的股权架构中涉及境外家族信托的案例，分析该等案例与发行人境外家族信托股东持股的异同。

10、结合发行人境外家族信托股东持股的实际情况，分析境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、发行人律师认为：

1、控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维尔京群岛和开曼群岛的理由较为充分，具备合法性及合理性。香港泓博穿透后的最终持股股东中，Mingxia Fu 及其近亲属通过境外家族信托计划间接持有泓博控股的股权，其他最终持股股东分别以自身名义持有对应公司的股权，持股具备真实性。

2、发行人已建立较为完备的公司治理制度和运行有效的内控制度，发行人控股股东的境外股权架构未对发行人的公司治理和内控有效性产生重大不利影响。

3、结合已上市或已过会案例的类似情况，境外家族信托股东可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

4、香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定未造成重大不利影响，不会构成本次发行上市的法律障碍。HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月将其所持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS，截至本回复意见出具之日，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东不涉及境外家族

信托安排。

5、保荐人、发行人律师已按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行了补充核查，出具了专项说明并作为附件提交。发行人直接或间接持有 0.01% 以上股份（对应直接或间接持有发行人 5,762 股以上股票）股东中不存在《第 2 号指引》所规定的证监会系统离职人员，发行人不存在证监会系统离职人员入股发行人的媒体质疑。

问题 5、关于收入确认

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 2017-2020 年，发行人为客户提供劳务采用 FTE、FFS 结算模式的收入占比均存在较大波动。公司主要项目 FTE 价格在 75,000 美元/年-95,000 美元/年。

(2) 2017-2020 年，发行人 FTE 结算模式下的业务毛利率相对较为稳定，FFS 结算模式下业务毛利率波动较大，主要由于 FTE 结算方式下，合同金额按照人员定价，单位人工收入、成本相对稳定。

(3) 公司以 FTE 结算的项目，如未违反合同约定的义务，公司有权就已经提供的服务收取服务费；以 FFS 结算的项目，如无法完成合同约定的任务或提供的服务成果未达到相应技术指标，公司将根据合同约定，在项目终止时，依据已经发生的成本支出与客户协商可以结算的研发费或只收取一定金额固定费用，同时确认项目发生的所有成本。

请发行人：

(1) 补充说明报告期内发行人为客户提供劳务采用 FTE、FFS 结算模式的收入占比均存在较大波动的原因及合理性，主要项目 FTE 价格与同行业公允价格是否存在较大差异，如是，请分析原因及合理性；

(2) 结合具体项目及量化数据，完善并补充说明 FTE、FFS 结算模式下毛利率波动的原因及合理性，相关波动是否符合行业整体情况；

(3) 补充说明报告期内终止合同或研发失败的项目数量及具体情况，涉及的收入、成本确认金额及占比，与客户是否存在纠纷。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明报告期内发行人为客户提供劳务采用 FTE、FFS 结算模式的收入占比均存在较大波动的原因及合理性，主要项目 FTE 价格与同行业公允价格是否存在较大差异，如是，请分析原因及合理性

(一) 补充说明报告期内发行人为客户提供劳务采用 FTE、FFS 结算模式的收入占比均存在较大波动的原因及合理性

报告期内公司为客户提供劳务采用 FTE、FFS 结算模式收入占比情况如下：

单位：万元

结算模式	2021 年			2020 年度			2019 年度		
	收入金额	占比	毛利率	收入金额	占比	毛利率	收入金额	占比	毛利率
FTE	24,296.02	74.14%	39.72%	13,898.87	84.42%	42.59%	9,987.22	78.93%	44.43%
FFS	8,475.85	25.86%	48.25%	2,564.79	15.58%	52.54%	2,666.77	21.07%	58.78%
合计	32,771.88	100.00%	42.03%	16,463.66	100.00%	44.14%	12,653.99	100.00%	47.45%

报告期内，公司 FTE 模式下收入占比分别为 78.93%、84.42% 和 **74.14%**，FFS 模式下收入占比分别为 21.07%、15.58% 和 **25.86%**。**2021 年占比有所上升，主要是 2021 年工艺研究与开发项目 FFS 项目收入增加。**

FTE 结算模式通常适用于进度和结果不确定的探索性研究。CRO 公司根据客户的要求，在一定服务期限内，配置不同级别的研发人员提供服务，并按期提供实验记录和结果。

FFS 结算模式通常适用于客户有明确的服务需求的项目，如明确约定所需要的实验结果或者样品，并约定技术标准。CRO 公司受托进行研发服务，并提交成果。

FTE 和 FFS 模式的收入占比主要根据客户研发需求的变化而变化，并不具备固定的规律，各个年度客户群体以及客户项目需求不同导致了 FTE 模式收入及 FFS 模式收入占比发生变化，FTE、FFS 结算模式的收入占比存在波动具备合理性。

(二) 主要项目 FTE 价格与同行业公允价格是否存在较大差异，如是，请分析原因及合理性

同行业公司中除美迪西披露过 FTE 单价外，其他同行业公司均未披露相关信息，故比较主要项目 FTE 价格与美迪西披露的 FTE 单价。

报告期内，公司前五名 FTE 项目单价范围分别为：2019 年 75,000-85,000 美元/FTE/年，2020 年 80,000-85,000 美元/FTE/年，**2021 年 80,000-85,000 美元/FTE/年**。根据《关于上海美迪西生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》中披露：境内客户常州隆赛和上海海和药物研究开发有限公司的 FTE 单价分别为人民币 440,000 元/FTE/年和人民币 380,000 元/FTE/年，业务类型为药物发现的化学服务；境外客户 LudwigInstitute for Cancer Research FTE 单价为 60,000 美元/FTE/年，业务类型为药物发现的化学服务。

公司的 FTE 单价高于美迪西，主要原因为公司 CRO 主要客户为海外客户，而美迪西类似业务主要为国内客户，不同的客户类型在报价接受度上存在差异；此外，公司研发团队擅长构效关系研究，使用化学结构设计和修饰手段达到提升生物活性、降低药物毒副作用的目的，并提供针对药效和药物安全性提升的解决方案，可以协助客户形成知识产权，从而获得结构新颖、生物活性好且具有安全性和知识产权的临床候选化合物。同时，公司研发人员深度参与客户项目，可以对项目进行全流程管理，更大程度上节省客户的时间及成本。特别对于中小型新药研发企业，公司经验丰富的项目管理团队通过建议客户避免不必要的测试，以获得对项目进度有帮助的关键性数据为优先，可以减少其探索的时间和成本，从而提高新药研发的效率。因此，公司 FTE 单价高于同行业公司美迪西具有合理性。

二、结合具体项目及量化数据，完善并补充说明 FTE、FFS 结算模式下毛利率波动的原因及合理性，相关波动是否符合行业整体情况

（一）FTE 模式下毛利率波动的原因及合理性

报告期内，FTE 模式下毛利率分别为 44.43%、42.59% 和 **39.72%**。考虑到 FTE 结算方式下，合同金额按照人员定价，单位人工收入、成本相对稳定，毛利率虽然呈下降趋势，但是下降幅度相对较小。报告期内，FTE 模式下毛利率逐年有所下降，主要由于报告期内公司为了应对不断增加的项目数量和业务规模，增加第三方生物测试费用支出以及持续增加研发人员。由于新入职员工需要一段时间才能作为一个完整的 FTE 计算收入，从而使得平均成本有所增加。此外，由于公司药物发现和工艺研究与开发业务海外客户占比较大，而美元对人民币汇率从 2020 年下半年开始持续走低，在美元报价未能同比例上涨的情况下，毛利

率水平也受到一定影响。2021 年 FTE 模式下毛利率较同期下降幅度高于 2020 年较同期下降幅度，主要由于药物发现业务前五大项目中 Caraway Therapeutics, Inc. 的 PR-189 项目本期 FTE 数量较多,但前期执行报价未及时调整以及 Acerand Therapeutics Internatonal (Hong Kong)Limited 的 PR-10071 项目 FTE 数量较多但是价格偏低，导致 2021 年 FTE 结算方式下毛利率有所下降。报告期内，前五名 FTE 项目单位人工报价或报价范围为 2019 年 75,000-85,000 美元/FTE/年，2020 年 80,000-85,000 美元/FTE/年，2021 年 80,000-85,000 美元/FTE/年。报告期内，除个别项目单价为 75,000 美元/FTE/年外，其他主要项目单位人工报价均在 80,000 美元/FTE/年-90,000 美元/FTE/年。此外，由于 FTE 项目主要成本构成为直接人工，报告期内，研发人员人均薪酬除了合理的涨薪外，整体相对稳定，因此报告期各年度 FTE 毛利率变动较小具有合理性，符合行业整体情况。

(二) FFS 模式下毛利率波动的原因及合理性

报告期内，FFS 模式下毛利率分别为 58.78%、52.54% 和 48.25%，该模式下毛利率呈逐年下降趋势，主要原因包括 2020 年由于工艺研究与开发业务新增客户业务较少，使得收入较 2019 年有所下降，但直接人工成本仍然有所增加；2021 年工艺放大类业务规模增加，这部分业务毛利率相对较低；随着美元汇率持续走低，影响本币价格以及个别项目受研发难度、耗材投入、人工成本等因素的影响毛利率较低。

1、2020 年毛利率较 2019 年偏低原因分析

2020 年毛利率较 2019 年有所下降，影响较大的项目，其毛利率水平和收入占比情况如下：

单位：万元

项目编号	收入	成本	毛利率	占 FFS 收入比例
PR-30077	456.74	329.81	27.79%	17.81%
PR-10003	113.21	80.17	29.18%	4.41%
PR-30082	96.57	60.47	37.38%	3.77%
合计	666.52	470.45	29.42%	25.99%

2020 年，Viva Star Biosciences Limited 的 PR-30077 项目由于项目难度大，客户提供的工艺无法采用，投入大量的人力和时间重新开发新路线导致毛利率偏

低；愈磐生物科技（苏州）有限公司的 PR-10003 项目由于项目难度高，步骤长，需要打通路线和放大，占用了较多人力资源，因此毛利率偏低；Agius Pharmaceuticals, Inc.的 PR-30082 项目由于项目执行过程中，客户要求对工艺进行详细优化，导致实际投入更多的人力，延长了项目执行时间导致毛利率偏低。

2、2021 年毛利率较 2020 年偏低原因分析

2021 年毛利率较 2020 年有所下降，影响较大的项目，其毛利率水平和收入占比情况如下：

项目编号	收入（万元）	成本（万元）	毛利率	占 FFS 收入比例
PR-30128	624.79	439.20	29.70%	7.37%
PR-30110	314.81	198.11	37.07%	3.71%
PR-30018	231.13	158.52	31.42%	2.73%
合计	1,170.73	795.83	32.02%	13.81%

2021 年康龙化成（北京）新药技术股份有限公司的 PR-30128 项目中，该项目有 3 个片段需要生产，参与人数很多，项目的原材料成本占比较大，综合因素使得该项目毛利率较低；Kezar Life Sciences, Inc. 的 PR-30110 项目由于为获取新客户报价相对较低，降低了毛利率水平；北京万鹏朗格医药科技有限公司的 PR-30018 项目属于 CMC 项目，项目周期长，投入的人力成本较高导致毛利率偏低。剔除上述项目影响后，2021 年 FFS 模式下业务毛利率与 2020 年基本持平。

根据上述分析可知，FFS 项目由于项目执行过程中研发难度、顺利程度各有不同，导致不同项目毛利率波动较大，因此各年度毛利率波动具有合理性。

（三）毛利率波动是否符合行业整体情况

除美迪西外，其他同行业公司未披露 FTE 及 FFS 毛利率情况。美迪西在其《关于上海美迪西生物医药股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》披露的 2016 年至 2019 年 1-6 月 FTE 及 FFS 毛利率情况如下：

业务类型	2019 年 1-6 月	2018 年	2017 年	2016 年
非 FTE 类完工百分比	34.69%	36.64%	31.63%	33.40%
FTE 类	34.38%	30.18%	37.85%	36.34%

业务类型	2019年1-6月	2018年	2017年	2016年
非FTE类一次性确认(FFS)	43.96%	44.44%	30.96%	42.02%

由上表可知，2016至2019年1-6月美迪西FTE类收入确认模式的毛利率分别为36.34%、37.85%、30.18%和34.38%，2018年度较2017年度下降了7.68个百分点，其解释原因主要系2018年化学服务（FTE类项目较多）业务人员储备较多、薪酬上涨所致。该原因与公司FTE类收入毛利率下降类似。同时，由于FTE模式下药物发现类业务收入占比较高，因此药物发现类业务人员数量增加对该业务毛利率变动影响较大。美迪西药物发现业务2016至2019年1-6月平均人数为196.50、205.50、237和308，复合增长率为16.16%，公司2019-2021年药物发现业务平均人数为159.5、218.5和339，复合增长率为45.79%，因此公司FTE模式下收入毛利率下降趋势更明显。此外，由于美迪西国内客户收入占比较高，美元汇率对合同价格及结算收入影响相对较小。

FFS类业务2016年与2017年毛利率波动较大，美迪西解释原因为各期各类收入确认模式对应的研发项目难易程度、所处阶段、项目结构等均有所不同，各年度的毛利率有所波动，与公司该类业务收入毛利率变动原因类似。同时，2016至2019年1-6月，美迪西FFS类业务收入分别为4,151.17万元、3,157.98万元、5,881.04万元和4,303.53万元，其2017年收入较2016年收入有所下降，使得其FFS类业务2017年毛利率较2016年亦有所下降，与公司FFS类业务2020年毛利率较2019年变化特征和原因类似。此外，由于美迪西国内客户收入占比较高，美元汇率对合同价格及结算收入影响相对较小。

公司FTE类业务毛利率整体呈下降趋势，但是下降幅度较小。FFS类业务2019年毛利率较高，2020年和2021年较同期有所下降，主要受部分年度收入较同期减少、工艺放大类业务规模增加、美元汇率持续走低，影响本币价格以及个别项目由于项目内容、项目难度等原因毛利率较低因素的影响，造成毛利率有所下降。公司FTE及FFS毛利率波动与同行业可比公司情况不存在重大差异，符合行业整体情况。

三、补充说明报告期内终止合同或研发失败的项目数量及具体情况，涉及的收入、成本确认金额及占比，与客户是否存在纠纷。

报告期公司主要终止合同或研发失败的项目数量有 11 个，具体情况如下：

单位：万元

项目编号	合同终止原因	项目所属年度	收入金额	成本金额	收入占比	成本占比	与客户是否存在纠纷
PR-180	客户战略调整，将此项目转到其他 CRO 进行	2017 年	148.59	90.69	1.81%	2.30%	否
		2018 年	-	0.29	-	0.01%	否
PR-30048	客户项目计划调整，要求终止合成研发	2019 年	26.14	9.10	0.21%	0.14%	否
		2020 年	1.95	3.90	0.01%	0.04%	否
PR-20002	化合物合成工艺不稳定，无法放大生产，且时间有限故终止	2020 年	-	23.64	-	0.26%	否
PR-20011	客户对标分子临床失败，所以项目终止	2020 年	-	5.09	-	0.06%	否
PR-30070	化合物的合成难度和成本等超出预期，协商同意终止合同	2020 年	-	19.73	-	0.21%	否
PR-10023	客户生物活性测试方法有问题，项目终止	2019 年	200.06	113.23	1.58%	1.70%	否
		2020 年	883.31	439.04	5.37%	4.77%	否
		2021 年	314.80	165.26	0.96%	0.87%	否
PR-10115	客户战略调整，终止项目	2020 年	31.00	24.81	0.19%	0.27%	否
		2021 年	152.09	89.15	0.46%	0.47%	否
PR-10129	项目难度较大，时间有限，经与客户协商后终止	2021 年	-	2.94	-	-	否
PR-30104	客户项目计划调整，要求终止该化合物的合成	2021 年	2.06	0.55	0.01%	0.00%	否
PR-30112	该分子的生	2021 年	61.35	27.67	0.19%	0.15%	否

项目编号	合同终止原因	项目所属年度	收入金额	成本金额	收入占比	成本占比	与客户是否存在纠纷
	物测试数据不及预期，客户要求终止该化合物的放大合成						
PR-10152	合成难度超出预期，无法完成	2021年	0.57	0.13	0.00%	0.00%	否

根据上表可知，公司报告期存在终止合同或研发失败的情形，但各年度占比较小，且均未与客户发生纠纷。

四、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师执行了以下核查程序：

- 1、计算 FTE 和 FFS 结算模式下收入占比并进行分析；
- 2、查阅同行业可比公司招股说明书或年报中披露的 FTE 单价；
- 3、计算 FTE 和 FFS 结算模式下毛利率并进行比较分析；
- 4、向发行人业务人员了解报告期内终止合同或研发失败的项目及原因。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为，

1、发行人为客户提供劳务采用 FTE、FFS 结算模式的收入占比均存在波动主要系各个年度客户以及客户项目需求不同，具备合理性，FTE 单价高于同行业公司美迪西主要源于客户差异、公司在药物发现领域擅长构效关系研究和结构设计，协助客户形成知识产权以及可以提供全流程管理以及附加服务，具有合理性；

2、发行人 FTE、FFS 结算模式下毛利率波动主要受收入占比较大项目的毛利率变动的的影响，具有合理性，相关波动符合业务特点和行业整体情况；

3、发行人报告期内存在终止合同的情形，且各年度占比较小，与客户不存在纠纷。

问题 6、关于收入

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 2017-2020 年，发行人替格瑞洛系列中间体平均单价分别为 0.36 万元/千克、0.33 万元/千克、0.31 万元/千克、0.25 万元/千克，上海皓元医药股份有限公司公开披露的替格瑞洛中间体产品单价在 2018-2020 年分别为 0.50 万元/千克、0.47 万元/千克、0.37 万元/千克。

(2) 受制剂产品带量采购中标价格下降的影响，公司 2020 年第四季度对下游客户替格瑞洛系列中间体产品销售价格较前三季度也有所下降，降幅约为 30%-40%。

(3) 报告期内，公司商业化生产业务客户主要集中在印度及欧洲，自 2020 年第三季度以来，受新冠肺炎疫情影响，部分客户开工率不足，订单数量不及预期。其中，印度地区由于新冠肺炎疫情较为严重，使得公司印度客户订单持续减少。

请发行人：

(1) 补充说明报告期内替格瑞洛系列中间体单价显著低于同行业可比公司的原因及合理性，商业化生产业务其他主要产品与同行业可比公司同类产品价格比较情况，如存在较大差异，请说明原因及合理性。

(2) 补充说明带量采购前后发行人替格瑞洛系列中间体产品销售价格比较情况，量化分析降价对发行人经营业绩的具体影响，是否可能对发行人持续经营能力造成重大不利影响，并充分披露相关风险。

(3) 补充说明发行人外销、内销收入的定义；结合来自印度的收入变动及在手订单情况，量化分析印度新冠肺炎疫情对发行人经营业绩的影响，是否可能对发行人持续经营能力造成重大不利影响；中美贸易摩擦风险是否充分披露。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见，说明对境内外客户采取不同走访形式涉及的收入金额及占比，2017、2018 年对境内客户走访金额及占比较低的原因、采取的替代核查手段，并对发行人收入的真实、准确发表明确意见。

回复：

一、补充说明报告期内替格瑞洛系列中间体单价显著低于同行业可比公司的原因及合理性，商业化生产业务其他主要产品与同行业可比公司同类产品价格比较情况，如存在较大差异，请说明原因及合理性；

(一) 补充说明报告期内替格瑞洛系列中间体单价显著低于同行业可比公司的原因及合理性

公司与皓元医药替格瑞洛系列中间体的销量及单价如下：

销量：千克；单价：万元/千克

公司名称	产品名称	2021 年度		2020 年度		2019 年度		2018 年度	
		销量	单价	销量	单价	销量	单价	销量	单价
泓博医药	替格瑞洛系列中间体	59,972.56	0.18	39,836.51	0.25	30,725.84	0.31	9,255.00	0.33
皓元医药	替格瑞洛中间体 TGA	-	-	3,835.25	0.37	1,814.00	0.47	2,492.95	0.50

注：皓元医药仅公开披露其替格瑞洛中间体 TGA 的价格，且未披露 2021 年相关数据

公司与皓元医药替格瑞洛中间体单价存在差异，原因之一为产品类别存在差异。计算上表产品单价时，公司替格瑞洛系列中间体主要包括 TKG、TKB、TKMD 三个片段，皓元医药仅为一个片段 TGA（皓元医药对于该中间体片段的内部代码），且皓元医药未披露其他片段的单价。公司三个片段报告期的价格区间如下所示：

销量：千克；单价：万元/千克

产品名称	2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	销量	单价区间	销量	单价区间	销量	单价区间
TKG	27,156.07	0.22 -0.33	18,788.71	0.26 -0.44	12,649.93	0.35 -0.55
TKB	10,511.06	0.09 -0.24	9,473.06	0.12 -0.38	9,179.78	0.20 -0.48
TKMD	17,757.32	0.07 -0.14	9,258.18	0.08 -0.17	8,557.13	0.13 -0.22

注 1：上表仅统计公司销售的三大类主要替格瑞洛中间体，销量较低的细分种类无比较意义

注 2：由于销量较小时单价波动较大，无比较意义，上表价格区间选取当期产品销量在 10 千克以上的价格进行对比

由上表可见，皓元医药的替格瑞洛中间体片段 TGA 单价在公司替格瑞洛中间体片段 TKG 价格区间中，TKG 价格与皓元医药的 TGA 单价相当，而公司替格瑞洛中间体片段 TKB 和 TKMD 平均价格均低于 TKG，从而拉低了公司产品整体平均价格。如剔除价格最低的片段 TKMD 后，公司替格瑞洛中间体单价

与皓元医药 TGA 单价对比如下：

销量：千克；单价：万元/千克

公司名称	产品名称	2021 年度		2020 年度		2019 年度	
		销量	单价	销量	单价	销量	单价
泓博医药	替格瑞洛系列中间体 TKG 及 TKB	37,667.13	0.21	28,261.77	0.30	21,829.71	0.36
皓元医药	替格瑞洛中间体 TGA	-	-	3,835.25	0.37	1,814.00	0.47

由上表可知，公司替格瑞洛系列中间体片段 TKG 及 TKB 的平均价格仍低于皓元医药。主要原因在于，首先，公司替格瑞洛中间体片段 TKB 价格整体低于 TKG，一定程度上拉低了平均价格；此外，公司该类产品销量大于皓元医药，使得产品单价略低。

综上，公司替格瑞洛系列中间体低于同行业可比公司的主要原因为产品细分类别及产品销量存在差异。

（二）商业化生产业务其他主要产品与同行业可比公司同类产品价格比较情况，如存在较大差异，请说明原因及合理性

公司商业化生产业务其他主要产品为维帕他韦系列中间体及帕拉米韦系列中间体。经查阅公开资料，仅有正济药业披露了该两类产品截至 2020 年 1-6 月的销售量及销售收入，计算可知其产品平均单价如下所示：

销量：千克；销售收入：万元；单价：万元/千克

产品名称	项目	2020 年 1-6 月	2019 年度
维帕他韦	销量	1,630.56	4,057.71
	销售收入	2,181.79	5,582.01
	单价	1.34	1.38
帕拉米韦	销量	2,192.73	2,684.29
	销售收入	1,467.27	1,575.36
	单价	0.67	0.59

注：上表数据取自正济药业招股说明书（申报稿）

公司该两类产品在可比期间的单价情况如下：

销量：千克；销售收入：万元；单价：万元/千克

产品名称	项目	2020 年度	2019 年度
维帕他韦	销量	-136.83	2,957.00

产品名称	项目	2020 年度	2019 年度
	销售收入	-42.36	1,532.18
	单价	-	0.52
帕拉米韦	销量	931.80	404.00
	销售收入	473.51	192.41
	单价	0.51	0.48

公司维帕他韦中间体产品 2019 年主要通过贸易商销售；正济药业根据其招股说明书重大合同披露，2019 年主要通过贸易商南京利富化工有限责任公司进行销售，2020 年主要客户包括上海众持生物科技有限公司。由于该产品包括维帕他韦中间体 PLV、PLV-07-45 以及其他片段，且各细分产品价格差异较大，个别产品如 PVL、PLV-07-45 价格较高，其他片段价格相对较低，因此平均价格水平受不同细分产品组合的影响。正济药业招股说明书未披露其细分产品类别。公司 2019 年维帕他韦系列中间体单价较 2018 年下降较多，且低于正济药业，主要由于 2019 年销售的细分中间体品种 PLV-07-45 较少，该中间体单价较高；2020 年由于实际销量很少、销售退回较大，因此销量及销售收入为负，单价可比性较差。

帕拉米韦系列中间体片段较为单一。报告期内，公司帕拉米韦中间体平均单价略低于正济药业，主要原因为公司主要通过贸易商销售该中间体，正济药业根据其招股说明书披露，直接销售给最终用户，使得公司该产品销售价格略低于正济药业。

二、补充说明带量采购前后发行人替格瑞洛系列中间体产品销售价格比较情况，量化分析降价对发行人经营业绩的具体影响，是否可能对发行人持续经营能力造成重大不利影响，并充分披露相关风险；

（一）补充说明带量采购前后发行人替格瑞洛系列中间体产品销售价格比较情况，量化分析降价对发行人经营业绩的具体影响

公司商业化生产主要产品替格瑞洛系列中间体用于替格瑞洛制剂的生产，该制剂品种 90mg 于 2020 年 8 月被纳入国家第三批药品集中采购范围。以本次集中采购时间为界限，2020 年前三季度、2020 年第四季度、**2021 年全年**公司境内销售的替格瑞洛系列中间体单价情况如下：

单价：万元/千克，销量：千克

客户类型	2021年 (带量采购后)		2020年第四季度 (带量采购后)		2020年前三季度 (带量采购前)
	平均价格	变动幅度	平均价格	变动幅度	平均价格
境内集采中标客户	0.16	-41.05%	0.17	-39.12%	0.28
境内全部客户	0.17	-39.82%	0.17	-41.63%	0.29

注：平均价格=销售收入（未分摊当年预计负债）/销售数量计算

由上表可知，若按照境内全部客户口径计算，2020年第四季度带量采购后公司替格瑞洛系列中间体产品销售价格降低41.63%；若按照境内集采中标客户计算，价格降低39.12%。若按照境内全部客户口径计算，2021年全年带量采购后公司替格瑞洛系列中间体产品销售价格降低39.82%；若按照境内集采中标客户计算，价格降低41.05%。

1、对2020年业绩影响

集中采购带来两方面的影响，其中不利影响为该产品销售价格降低，有利影响为销量增长。以下模拟测算集采对公司2020年全年业绩的影响。

假设不存在集中采购，若考虑2020年四季度价格不下降、销量未有增长，即假设2020年四季度境内替格瑞洛系列中间体的销售价格为集采前价格、四季度销售量按前三季度销售量的三分之一计算，则测算出集中采购对公司综合影响为761.78万元。

假设不存在集中采购，若仅考虑2020年四季度价格不下降，即假设2020年四季度境内替格瑞洛系列中间体的销售价格为集采前价格，销售量仍为2020年四季度实际销量，则测算出集中采购价格降低对公司的销售收入影响为-1,045.39万元。

上述测算结果之差为集中采购销量上升对公司销售收入的影响，为1,807.17万元。

具体测算如下：

单价：万元/千克，销售收入：万元，销量：千克

情形分类	单价	2020 年境内销量	假设不存在集采，2020 年测算的境内销售收入 (A)	实际境内销售收入 (B)	实际与测算差异 (C=B-A)	差异占 2020 年全部主营业务收入比重
情形 1：假设发行人 2020 年四季度境内替格瑞洛系列中间体的销售价格为集采前价格，销售量按照集采前销售量为基准，按时间区间同比例测算（即四季度销售量按前三季度销售量的三分之一计算）	0.29	8,928.74	2,589.33	3,351.11	761.78	2.74%
情形 2：假设发行人 2020 年四季度境内替格瑞洛系列中间体的销售价格为集采前价格，销售量仍为 2020 年四季度实际销量	0.29	15,160.36	4,396.50	3,351.11	-1,045.39	-3.75%

在对于营业收入的影响方面，2020 年，国内替格瑞洛系列中间体销售收入占全部主营业务收入的比重为 12.03%，由于该占比较低，即使只考虑价格下降影响的情况下，对 2020 年全年销售收入的负面影响也在 4% 以下，比例较低。

在对于利润影响方面，假设降价后产品成本未发生变化，即使只考虑价格下降影响的情况下，则降价对于利润总额的影响金额与对收入的影响金额相同，即降价减少了利润总额 1,045.39 万元，占 2020 年公司实际利润总额的 18.93%，有一定的负面影响。

2、对 2021 年业绩影响

2021 年全年来自集中采购中标客户的替格瑞洛系列中间体销售收入、毛利贡献及与相同客户同期对比如下：

项目	2020 年	2021 年	变动幅度
销售数量（千克）	12,835.00	21,197.00	65.15%
平均售价（万元/千克）	0.21	0.16	-23.81%
销售收入（万元）	2,640.32	3,448.14	30.60%
单位成本（万元/千克）	0.15	0.12	-20.00%
销售成本（万元）	1,893.03	2,459.08	29.90%
销售毛利（万元）	747.29	989.06	32.35%
毛利率	28.30%	28.68%	-

由上表可知，集中采购中标客户 2021 年替格瑞洛系列中间体销售数量较上年大幅增长。虽然 2021 年单位售价下降，但随着公司持续改进生产工艺，单位成本也有所降低，使得当年毛利率与 2020 年基本持平。因此，总体而言，2021 年集中采购相关客户产生的毛利与 2020 年相似，由于价格已下降至较低水平，预计集中采购对未来业绩的负面影响可控。

(二) 是否可能对发行人持续经营能力造成重大不利影响，并充分披露相关风险

1、发行人目前业务以药物研发技术服务为主

报告期内，发行人业务分为药物研发技术服务、商业化生产两大类，其中药物研发技术服务占主要地位。报告期内，发行人药物研发技术服务、商业化生产占主营业务收入的比例及毛利率情况如下：

单位：万元

业务类型	2021 年			2020 年			2019 年		
	收入	占比	毛利率	收入	占比	毛利率	收入	占比	毛利率
药物研发技术服务	32,771.88	73.41%	41.92%	16,463.66	59.12%	44.14%	12,653.99	52.18%	47.45%
商业化生产	11,872.04	26.59%	28.85%	11,386.49	40.88%	38.07%	11,596.22	47.82%	32.04%
合计	44,643.92	100.00%	38.45%	27,850.15	100.00%	41.66%	24,250.21	100.00%	40.08%

由上表可见，商业化生产业务销售收入占比及毛利率均低于药物研发技术服务。无论从收入占比角度或利润贡献角度而言，药物研发技术服务均为发行人的主要业务。

2、预计发行人未来主要业务类别仍为药物研发技术服务，商业化生产对业绩影响将逐步弱化

发行人 2021 年主营业务收入为 44,643.92 万元，其中药物研发技术服务收入为 32,771.88 万元，商业化生产业务收入为 11,872.04 万元。归属于母公司净利润为 7,357.66 万元。

相比较，2020 年公司主营业务收入为 27,850.15 万元，其中医药研发外包业务收入为 16,463.66 万元，商业化生产业务收入为 11,386.49 万元，归属于母

公司净利润为 4,869.14 万元。

2021 年发行人主营业务收入大幅增长，主要原因为为在医药行业研发投入持续加大、客户需求保持增长、行业保持高景气度的大背景下，发行人依靠优质的服务及较强的技术实力，药物研发技术服务收入同比增长迅速。药物研发技术服务毛利率及净利率较为稳定、业绩表现良好、收入占比增加、贡献利润较大，预计未来仍将是发行人业绩增长的主要来源。

综上，由于发行人药物研发技术服务发展趋势良好，商业化生产业务对业绩影响逐步弱化，替格瑞洛的集中采购对发行人销售收入及盈利能力有一定负面影响，但不会对持续经营能力造成重大不利影响。

发行人已在招股说明书“重大事项提示”及“第四节 风险因素”之“五、财务风险”之“（二）药品集中采购导致公司主要产品价格下降的风险”补充披露如下：

“

根据以往国家药品集中采购的实施效果看，被纳入药品集中采购目录的产品均存在中标价格大幅下降的情况。公司商业化生产主要产品替格瑞洛中间体用于替格瑞洛制剂的生产。该品种 90mg 于 2020 年 8 月被纳入国家第三批药品集中采购范围。根据集中采购招标中标结果，相比较原研厂商价格降幅较大。其中，上海汇伦中标价格为 0.63/片，降幅达到 92.54%，石药集团中标价格为 0.959/片，降幅达到 88.65%，信立泰中标价格为 1.28/片，降幅达到 84.85%，正大天晴中标价格为 1.46/片，降幅达到 82.72%，扬子江中标价格为 2.25/片，降幅达到 73.37%。此外，根据 2021 年 2 月国家第四批药品集中采购中标结果，替格瑞洛 60mg 带量采购中标企业中，信立泰中标价格为 0.8 元/片，正大天晴中标价格为 0.92 元/片，上海汇伦中标价格为 1.14 元/片，海正药业中标价格为 1.1 元/片。受上述制剂产品带量采购中标价格下降的影响，公司 2020 年第四季度和 2021 年对下游中标客户替格瑞洛系列中间体产品销售价格较 2020 年前三季度也有所下降，降幅约为 30%-40%。2020 年和 2021 年公司上述中标客户收入占公司商业化生产业务收入比例为 23.66%和 31.59%，占公司主营业务收入比例为 9.67%和 8.40%。

由于上述制剂产品的带量采购中标价格较中标前均有大幅下降，制剂终端价格下降，将会逐步传导至上游供应商，导致公司替格瑞洛中间体国内销售价格下降，进而影响公司商业化生产的毛利率水平，对公司盈利能力造成不利影响。

”

三、补充说明发行人外销、内销收入的定义；结合来自印度的收入变动及在手订单情况，量化分析印度新冠肺炎疫情对发行人经营业绩的影响，是否可能对发行人持续经营能力造成重大不利影响；中美贸易摩擦风险是否充分披露；

（一）补充说明发行人外销、内销收入的定义

“内销收入”的定义为，与公司签订销售合同的客户主体（包括医药研发企业、贸易商、医药生产企业等）注册地为中国大陆，包括中国内地各省份地区。

“外销收入”的定义为，与公司签订销售合同的客户主体（包括医药研发企业、贸易商、医药生产企业等）注册地为中国大陆以外，包括香港及印度、美国等其他海外地区。

（二）结合来自印度的收入变动及在手订单情况，量化分析印度新冠肺炎疫情对发行人经营业绩的影响，是否可能对发行人持续经营能力造成重大不利影响

1、印度新冠肺炎疫情对经营业绩的影响

新冠肺炎疫情对印度的影响主要从 2020 年下半年开始，目前仍未有明显好转迹象。公司 2019 年、2020 年、2021 年来自印度的销售收入情况如下：

单位：万元

2021 年		2020 年				2019 年	
1-12 月		1-6 月		7-12 月		1-6 月	7-12 月
金额	同比变动	金额	同比变动	金额	同比变动	金额	金额
2,917.82	-51.77%	3,095.85	38.40%	2,954.20	-29.23%	2,236.86	4,174.34

注：上述销售收入未考虑全年的预计负债

由上表可知，自 2020 年下半年以来，受到印度疫情的影响，公司来自印度的收入出现大幅下滑，2020 年 7-12 月同比下降 29.23%，2021 年同比下降 51.77%。目前印度疫情仍不容乐观，客户需求降低。截至 2021 年 12 月 31 日，印度客户

商业化生产已签署的订单金额为 178.05 万元。由于单个合同执行周期较短，客户需求在全年持续产生，根据公司印度市场的销售计划，预计 2022 年全年来自印度客户的销售收入较 2021 年增加 100%，达到人民币 5,835.64 万元；以 2021 年向印度客户销售毛利率为基础计算，预计 2022 年全年来自印度客户的毛利约为人民币 1,816.05 万元。

2、对发行人持续经营能力的影响

报告期内，公司业务分为药物研发技术服务、商业化生产两大类，目前药物研发技术服务收入占比更高、毛利率更高，是公司业绩的主要来源。另外，公司药物研发技术服务增长迅速，预计未来主要业务类别仍为药物研发技术服务，商业化生产对业绩影响将进一步弱化。

2021 年公司主要业绩情况请见本问题“问题 6、关于收入”之二、（二）的回复。2021 年公司主营业务收入大幅增长，主要原因为为在医药行业研发投入持续加大、客户需求保持增长、行业保持高景气度的大背景下，公司依靠优质的服务及较强的技术实力，药物研发技术服务收入同比增长迅速。药物研发技术服务毛利率及净利率较为稳定、业绩表现良好、收入占比增加、贡献利润较大，预计未来仍将是发行人业绩增长的主要来源。

印度疫情对公司经营业绩产生一定负面影响，但不会对持续经营能力造成重大不利影响。主要原因为印度疫情主要影响公司商业化生产业务，而商业化生产在公司整体业务中低于药物研发技术服务收入，药物研发技术服务为驱动业绩增长的主要业务类别。

（三）中美贸易摩擦风险是否充分披露

公司新药研发服务客户主要集中在美国，商业化生产客户集中在印度和欧洲。自 2018 年美国对中国开展贸易限制以来，限制性清单只针对产品，且通常情况下各国间关税也较少针对服务进行征收，因此贸易摩擦涉及限制新药研发技术服务的概率较小；同时，公司也未进口受美国出口管制、需要美国商务部审批的仪器设备，被美国列入“实体名单”的风险极小。此外，随着美国新一届政府实施新的对华贸易政策，美国对中国未实施进一步的贸易制裁，中美贸易额规模呈不断扩大趋势。公司来自美国的收入主要为新药研发技术服务，目前中美

贸易摩擦未对公司业绩产生重大不利影响。2021年，公司来自美国的销售收入共计人民币2.27亿元，相较于2020年销售收入1.11亿元有较大幅度增长；2021年全年来自美国客户的毛利为9,422.46万元，相较于2020年毛利5,088.06万元亦大幅增加。

然而，由于国际政治关系复杂多变，中美关系未来仍存在不确定性，若国际政治经济局势发生变化而导致中美贸易关系恶化，可能会导致公司服务或产品被加征关税或反倾销税等额外成本，从而对公司业务开展造成不利影响。

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“三、公司特别提示投资者应注意的风险因素”以及“第四节 风险因素”之“五、财务风险”补充披露如下：

“

(五) 新冠肺炎疫情及中美贸易摩擦导致公司海外收入下降的风险

报告期内，公司商业化生产业务海外客户主要处于印度和欧洲地区，自2020年第三季度以来，上述地区受新冠肺炎疫情影响，使得公司部分客户订单数量不及预期。其中，印度地区由于新冠肺炎疫情较为严重，使得公司印度客户订单持续减少。报告期内，公司商业化生产业务报告期内主营业务收入占比分别为47.82%、40.88%和**26.59%**，其中海外销售占该业务比例分别为65.44%、64.22%和**36.02%**，印度地区销售收入占该业务比例分别为54.27%、53.03%和**24.55%**，其中2020年第四季度以来印度地区销售收入较2019年同期下降74.36%。2021年，印度地区销售收入较2020年亦有较大幅度下降，幅度达到**51.77%**。如果上述地区疫情不能得到有效控制，公司商业化生产海外销售收入将受到不利影响。

报告期内，公司医药研发外包服务海外客户主要处于美国地区，报告期内公司来自美国的销售收入占主营业务收入的比重分别为38.42%、39.95%和**50.74%**。尽管目前美国对中国的贸易限制性清单中不涉及医药研发外包服务及中间体生产销售业务，但由于国际政治关系复杂多变，中美关系未来仍存在不确定性，若未来中美贸易关系恶化，可能会导致公司服务或产品被加征关税或反倾销税等额外成本，进而对公司主营业务开展造成不利影响。

”

四、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见，说明对境内外客户采取不同走访形式涉及的收入金额及占比，2017、2018 年对境内客户走访金额及占比较低的原因、采取的替代核查手段，并对发行人收入的真实、准确发表明确意见。

保荐人、申报会计师对境内外客户采取不同走访形式涉及的收入金额及占比如下：

单位：万元

客户类别	走访形式	2021 年		2020 年		2019 年		2018 年		2017 年	
		金额	占境内收入/境外收入比例	金额	占境内收入/境外收入比例	金额	占境内收入/境外收入比例	金额	占境内收入/境外收入比例	金额	占境内收入/境外收入比例
境内客户	实地走访	5,409.22	40.78%	4,687.31	78.41%	3,816.09	84.05%	1,022.70	40.98%	1,010.87	44.28%
	视频访谈	1,667.43	12.57%	124.12	2.08%	98.79	2.18%	135.81	5.44%	72.34	3.17%
	小计	7,076.65	53.35%	4,811.42	80.48%	3,914.87	86.22%	1,158.51	46.42%	1,083.21	47.45%
境外客户	实地走访	2,485.69	7.92%	765.76	3.50%	4,070.10	20.65%	183.30	1.86%	150.24	1.40%
	视频访谈	22,251.25	70.91%	15,651.13	71.56%	13,557.00	68.78%	8,279.35	83.86%	6,815.51	63.51%
	小计	24,736.93	78.83%	16,416.89	75.06%	17,627.10	89.43%	8,462.64	85.72%	6,965.75	64.91%
累计走访比例		31,813.59	71.26%	21,228.31	76.22%	21,541.97	88.83%	9,621.16	77.79%	8,048.96	61.85%

2017、2018 年对境内客户走访金额分别为 1,083.21 万元、1,158.51 万元，占境内收入的比例分别为 47.45%、46.42%，占比较低，主要原因为公司客户群体主要为境外客户，且 2017 年和 2018 年国内客户收入规模较小，考虑到客户收入金额、交易频率等因素，境内客户访谈覆盖率低于境外客户；此外，公司 2017 年、2018 年境内客户较为分散，销售金额较小的客户数量较多，境内前五大客户收入占境内总收入比例分别为 53.42%、48.58%，销售金额在 50 万元以下的境内客户分别达到 93 家、53 家；而 2019 年、2020 年、2021 年境内客户相对集中，境内前五大客户收入占境内总收入的比例达 86.06%、62.56%、47.85%，销售金额在 50 万元以下的境内客户为 38 家、50 家、39 家。根据重要性原则，对于销售金额较小的客户，保荐人、申报会计师进行了随机抽查走访，因此整体走访比例较低。

对于未走访的客户，保荐人、申报会计师采取函证、细节测试等方式履行替代程序。其中，细节测试包括：对于药物研发技术服务，检查了销售合同、工作

成果（报告或样品）交付记录、发送至客户的项目进度沟通邮件、项目阶段性工作报告、实验记录、银行回单等；对于商业化生产业务，检查了销售合同、发货物流单据、客户签收单、销售发票、银行回单等。2017 年境内走访替代程序，包括函证及细节测试覆盖境内收入的比例为 29.60%，合计走访覆盖收入比例，累计境内收入核查比例为 77.05%；2018 年境内走访替代程序，包括函证及细节测试覆盖境内收入的比例为 38.22%，合计走访覆盖收入比例，累计境内收入核查比例为 84.64%。

（一）核查程序

对于未走访客户的替代核查，保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

1、通过公开资料如客户官方网站、企查查、国家企业信用信息公示系统等核查客户工商信息；

2、对于部分未走访的销售金额较大的客户，采取函证方式进行替代核查；

3、取得销售金额较大的客户的销售合同、工作成果（报告或样品）交付记录、发送至客户的项目进度沟通邮件、项目阶段性工作报告、实验记录、银行回单、发货物流单据、客户签收单、销售发票等并对其进行查验。

对于其他问题，保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

1、查阅可比公司替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体销售价格情况，并与发行人相应产品价格进行对比，结合各公司业务情况分析差异原因；

2、计算带量采购前后发行人替格瑞洛系列中间体单价，结合该产品在发行人整体业务中的情况分析产品价格下降对发行人持续经营能力的影响；

3、统计来自印度的销售收入及在手订单情况，分析印度新冠肺炎疫情对发行人持续经营能力的影响；

4、结合发行人对美国客户的销售内容及合作情况、中美贸易政策，分析中美贸易摩擦对发行人持续经营能力的影响。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人替格瑞洛系列中间体单价低于皓元医药，主要系销量较大及细分产品类别不同所致；商业化生产业务的其他产品单价与同行业可比公司存在差异主要系细分产品类别所致，具备合理性；

2、带量采购后替格瑞洛系列中间体产品价格有所下滑，对发行人经营业绩有一定负面影响，但不会对发行人持续经营能力产生重大不利影响；

3、印度新冠肺炎疫情对发行人经营业绩造成一定负面影响，但不会对发行人的持续经营能力产生重大不利影响；中美贸易摩擦风险已进行补充披露，不会对发行人的持续经营能力产生重大不利影响；

4、发行人销售收入真实、准确，不存在虚增收入或少记收入的情形。中介机构对发行人收入真实性核查程序完备、充分。

问题 7、关于客户

申报材料及审核问询回复显示：

（1）2017-2020 年，发行人医药生产企业客户数量分别为 76、52、38、48 个，贸易商客户数量分别为 30、19、17、16 个，但来自这两类客户的收入整体呈现上升趋势。

（2）公司会在与代理商的合同中约定佣金率，或根据与客户的预计销售规模在合同中明确佣金金额。

（3）报告期内，与公司的业务往来中存在销售返利的客户仅有石药集团旗下的石药中诚和石家庄欧意和医药销售有限公司。

请发行人：

（1）补充说明报告期内在医药生产企业客户、贸易商客户数量下降较多的情况下，来自这两类客户的收入持续增长的原因及合理性；

（2）补充说明报告期内涉及佣金销售的客户中佣金占代理模式收入的比重存在较大差异的原因及合理性；

（3）补充说明仅与石药集团旗下公司存在销售返利的原因及合理性，发行人销售给石药集团的产品与销售给其他客户同类产品的价格是否存在较大差异，如是，请说明原因及合理性；

（4）补充说明报告期内存在成立或合作时间较短即成为发行人前五大客户情况的原因及合理性，相关交易是否真实存在；

（5）量化分析并补充说明客户与供应商重叠情形下的销售价格、采购价格与相关市场公允价格、与来自其他客户或供应商的销售价格或采购价格的比较情况，如存在较大差异，请说明原因及合理性。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明报告期内在医药生产企业客户、贸易商客户数量下降较多的情况下，来自这两类客户的收入持续增长的原因及合理性；

1、公司医药生产企业客户数量下降较多的情况下，收入持续增长的原因及合理性

公司 2019 年-2021 年医药生产企业数量分别为 38 个、48 个、53 个，来自医药生产企业的收入金额分别为 9,865.53 万元、10,339.69 万元、9,442.76 万元。

2020 年，医药生产企业数量和收入较同期变动趋势一致，2019 年医药生产企业数量下降但收入大幅度增加的主要原因为 2019 年替格瑞洛专利到期，公司替格瑞洛系列中间体单个客户的销量大幅上升所致，其中 2019 年替格瑞洛系列中间体前五大客户销售金额共计 8,278.05 万元，占当年该产品销售总金额的 87.39%，销售的集中程度较高，使得客户数量下降的情况下，收入大幅度增加。

2021 年医药生产企业数量上升，收入下降的原因为公司主要客户销量较 2020 年减少，集中度较 2020 年降低。2020 年替格瑞洛系列中间体前五大客户销售金额共计 7,144.39 万元，占当年该产品销售总额的 71.99%，2021 年替格瑞洛系列中间体前五大客户销售金额共计 6,307.61 万元，占当年该产品销售总额的 57.95%，因此 2021 年虽然医药生产企业数量增加，销售收入较 2020 年有所下降。

2、公司贸易商客户数量下降较多的情况下，收入持续增长的原因及合理性

报告期公司贸易商数量分别为 17 个、16 个和 16 个，贸易商收入金额分别为 2,047.32 万元、1,052.03 万元和 2,860.12 万元。

2019 年贸易商数量较 2018 年减少两个，收入较 2018 年大幅增加的主要原因为贸易商 ZEP COMPANY LIMITED 收入 1,080.22 万元，占该类收入的 52.76%，公司向该贸易商主要销售维帕他韦系列中间体，由于该产品市场需求不稳定，导致 2019 年贸易商数量基本持平的情况下，收入大幅增加。

2020 年贸易商数量较 2019 年减少一个，贸易商收入较 2019 年下降较多，主要由于 2019 年向贸易商 ZEP COMPANY LIMITED 销售维帕他韦系列中间体，该产品市场需求不稳定所致。

2021 年贸易商数量与 2020 年持平，贸易商收入较 2020 年增加较多，主要由于贸易商 RICHER CHEMICALS COMPANY LTD. 受其客户需求影响，收入由 2020 年 210.62 万元增长至 1,011.20 万元以及新增贸易商上海博芮特医药科技有限公司 2021 年收入较高，达到 953.90 万元所致。2021 年主要贸易商收入金额较大使得贸易商数量与 2020 年持平的情况下，收入有所增加。

综上所述，报告期内在医药生产企业客户、贸易商客户数量下降较多的情况下，来自这两类客户的收入持续增长具有合理性。

二、补充说明报告期内涉及佣金销售的客户中佣金占代理模式收入的比重存在较大差异的原因及合理性；

在代理模式中，公司考虑海外市场商业惯例、代理商发挥的作用、终端客户资质、回款历史、能否建立长期合作关系等因素，与不同代理商协商佣金数额。公司会在与代理商的合同中约定佣金率，或根据与客户的预计销售规模在合同中明确佣金金额。一般情况下，支付的代理佣金占相应客户销售收入的比重（即佣金率）在 3% 至 5% 左右，波动较小，佣金率在此范围内属于普遍情况。报告期内，佣金率波动较大情况发生在 2019 年及 2020 年，涉及的主要客户及原因如下：

年份	客户名称	客户地区	销售产品	代理模式下的销售收入	佣金金额	佣金占代理模式收入的比重	佣金率差异较大原因
2020 年	ARASA Pharmaceuticals AG	瑞士	法匹拉韦中间体	466.98	46.03	9.86%	该产品用于治疗新冠肺炎，供应商竞争激烈，代理商进行了长时间、多轮次的沟通，付出了较大精力及成本。
	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	印度	替格瑞洛系列中间体	143.64	8.36	5.82%	客户该项目启动时市场已竞争较为激烈，代理商进行了长时间、多轮次的沟通，付出了较大精力及成本。
	Glenmark Life Sciences Limited	印度	替格瑞	136.40	1.36	1.00%	该客户已与

年份	客户名称	客户地区	销售产品	代理模式下的销售收入	佣金金额	佣金占代理模式收入的比重	佣金率差异较大原因
			洛系列中间体				发行人合作多年，对产品认可度高、合作关系紧密，佣金比例逐步减少。
2019年	MSN Organics Pvt Ltd.	印度	替格瑞洛系列中间体	1,239.08	28.06	2.26%	该客户已与公司合作多年，对产品认可度高、合作关系紧密，佣金比例逐步减少。
	ZEP COMPANY LIMITED	中国香港	维帕他韦系列中间体	1,032.87	59.4	5.75%	维帕他韦系列中间体市场较为成熟、各生产厂家竞争激烈，代理商进行了长时间、多轮次的沟通，付出了较大精力及成本。

由上表可知，佣金率较高主要由于市场竞争激烈、代理商付出较高的时间及人力成本，佣金率较低主要由于与客户合作时间长、对产品认可度高。佣金率存在差异具备商业合理性。

三、补充说明仅与石药集团旗下公司存在销售返利的原因及合理性，发行人销售给石药集团的产品与销售给其他客户同类产品的价格是否存在较大差异，如是，请说明原因及合理性；

在 2019 年之前替格瑞洛产品的研发阶段，石药集团即向公司采购替格瑞洛系列中间体用于产品开发，双方建立了针对替格瑞洛中间体产品的合作关系。石药集团于 2019 年 6 月获得国家药监局颁发药品注册批件，是国内最早启动替格瑞洛制剂产品商业化的企业之一。石药集团于当年开始为替格瑞洛商业化生产而采购中间体，仍然与公司进行合作且对于该中间体产品的采购量较前期有大幅增加。目前公司客户中仅有石药集团存在返利，是双方基于以往的合作历史、双方在该产品上下游产业链各自的优势以及加深未来合作关系的考量。通过与石药集

团的合作，使得公司能够保证订单的持续性，进一步扩大国内替格瑞洛系列中间体的市场份额。石药集团选择公司作为替格瑞洛系列中间体供应商，除了价格因素外，更重要的是公司拥有规模化的生产能力，通过多年的研发和生产经验积累，可以提供完整 3 个片段且具有持续稳定的供货能力以及长期的成本控制能力。

由于替格瑞洛系列中间体的销售价格与销售时间、中间体细分类别、客户的采购量均密切相关，因此选取与石药集团旗下公司在上述方面均最为接近的替格瑞洛系列中间体商业化采购客户作为对比。石药集团旗下公司 2019 年、2020 年、**2021 年**与公司发生商业化采购，2019 年选取客户 MSN Organics Pvt Ltd.、2020 年选取客户 INTAS PHARMACEUTICALS LTD、**2021 年选取客户上海汇伦江苏药业有限公司**进行比较，均为与石药旗下公司同期销售收入最为接近、产品类别最为相似的客户。

年份	产品类别	客户名称	销售收入 (万元)	平均单价 (万元/千克)
2021 年	替格瑞洛系列中间体	石药集团旗下公司（石家庄欧意和医药销售有限公司）	1,667.43	0.17
		上海汇伦江苏药业有限公司	1,751.33	0.16
2020 年	替格瑞洛系列中间体	石药集团旗下公司（包括石药集团中诚医药物流有限公司、石家庄欧意和医药销售有限公司）	1,099.17	0.26
		INTAS PHARMACEUTICALS LTD	1,179.14	0.26
2019 年	替格瑞洛系列中间体	石药集团旗下公司（石药集团中诚医药物流有限公司）	2,849.48	0.27
		MSN Organics Pvt Ltd.	2,564.54	0.33

注：2021 年，石药集团旗下与公司发生交易的公司为石家庄欧意和医药销售有限公司；2020 年，石药集团旗下与公司发生交易的公司包括石药集团中诚医药物流有限公司、石家庄欧意和医药销售有限公司；2019 年，石药集团旗下与公司发生交易的公司为石药集团中诚医药物流有限公司

由上表可知，公司销售给石药集团的产品与销售给其他客户同类产品的价格不存在较大差异。2019 年销售给石药集团的产品价格略低于 MSN Organics Pvt Ltd.，主要原因为细分产品结构有一定差别，如单价较低的细分品种 TKMD 在对石药集团的销售收入中占 17.66%，而在 MSN Organics Pvt Ltd.销售收入中仅占 6.33%。

四、补充说明报告期内存在成立或合作时间较短即成为发行人前五大客户情况的原因及合理性，相关交易是否真实存在；

报告期内，存在成立或合作时间较短即成为发行人前五大客户的情况。由于公司主要从事医药研发外包服务，客户中存在众多创新药研发企业，该类客户的业务特征为成立较短时间即需要从事大量研发工作，属于行业普遍规律。另外，公司的高级管理人员曾在国际知名药企担任重要职位，在业内具有良好的声誉和广泛的人脉关系，该类客户大多有公司高级管理人员前同事就职并进行介绍，对公司业务优势及服务水平较为了解；或公司凭借长期优质服务形成的业内口碑取得客户认可，相关交易真实存在。对于成立或合作一年以内，即成为公司各业务前五大客户的情况，具体原因介绍如下。

1、药物发现

年度	在该业务销售排名	客户名称	客户所在地	客户成立时间	客户主营业务	合作开始时间	成立或合作时间小于1年，即成为该业务前五大客户的原因
2021年	1	Oncopria Therapeutics, Inc.	DOVER, DE, USA	2017年	通过靶向蛋白质降解疗法为患者创造突破性药物	2021年	该客户负责研发的管理人员为公司客户 Agios Pharmaceuticals, Inc. 的前员工，对公司业务情况较为了解且较为信任。公司凭借在药化合成方面的优势承接该客户的项目，收入金额较大。
	3	Servier Pharmaceuticals LLC	Boston, MA, USA	2018年	涵盖治疗整个疾病谱和各种肿瘤类型的创新药物肿瘤学组合。如治疗急性淋巴细胞白血病（ALL）、急性髓系白血病（AML）和胆管癌（CCA）	2021年	该客户所属集团在2021年上半年收购了公司原客户 Agios Pharmaceuticals, Inc. 的肿瘤业务，因此 Agios Pharmaceuticals, Inc. 的老项目转移到 Servier 继续合作，收入金额较大。
	4	Epizyme, Inc.	Cambridge, MA, USA	2017年	发现，开发和商业化新的表现遗传	2020年	该客户负责研发的管理人员为公司客户 Agios

年度	在该业务销售排名	客户名称	客户所在地	客户成立时间	客户主营业务	合作开始时间	成立或合作时间小于1年,即成为该业务前五大客户的原因
					药物来重写针对癌症和其他严重疾病的治疗方法		Pharmaceuticals, Inc. 的前员工, 对公司业务情况较为了解且较为信任。公司凭借在药化合成方面的优势承接该客户的项目, 收入金额较大。
2019年	3	Nuvalent, Inc.	Cambridge, MA, USA	2017年	主要研发针对癌症的靶向免疫疗法	2018年	该客户为公司高管前同事就职公司, 对公司业务情况较为了解且较为信任。此项目主要涉及合成化学及大环化学, 为公司的技术服务优势, 收入金额较大。
	4	Viva Star Biosciences Limited	中国香港	2016年	发现、开发及商业化肿瘤、纤维化等疾病的创新疗法	2018年	该客户为公司高管前同事就职公司, 对公司业务情况较为了解且较为信任。此项目所涉及的创新疗法研究开发难度较大, 且公司全程深度参与, 因此收入金额较大。

2、工艺研究与开发

年度	在该业务销售排名	客户名称	客户所在地	客户成立时间	客户主营业务	合作开始时间	成立或合作时间小于1年,即成为该业务前五大客户的原因
2021年	2	ORIL INDUSTRIE	Bolbec, France	1988年	化学原料和药品的生产和研发	2021年	该客户所属 Servier 集团在 2021 年 4 月收购 Agios Pharmaceuticals, Inc. 肿瘤业务, Agios Pharmaceuticals, Inc. 部分原有项目转移至该客户进行, 收入金额较大。
	5	康龙化成(北京)新	北京	2003年	提供综合药物临床前的	2021年	公司提供的 3 个 RSMs 合成服务难度

年度	在该业务销售排名	客户名称	客户所在地	客户成立时间	客户主营业务	合作开始时间	成立或合作时间小于1年，即成为该业务前五大客户的原因
		药技术股份有限公司			研发服务		较大，原材料成本高且项目耗时较长，合同金额较大
2020年	3	BeiGene, Ltd.	Cayman	2010年	研究和开发全球领先靶向及免疫抗肿瘤药物	2019年	该客户为公司高管前同事就职公司，对公司业务情况较为了解且较为信任。2019年为该客户开发了创新路线，有很好的反应总收率，大大降低了成本。为此，2020年该客户与公司签署了大额合同，成为2020年该类业务第三大客户。该客户项目利用不对称氢化技术，是公司的核心技术之一。
	5	Perfuse Therapeutics, Inc.	San Francisco, CA, USA	2018年	致力于眼部疾病治疗	2019年	经商业谈判接触到该客户，项目涉及眼部疾病药物创新路线的研究，公司为客户开发了具有商业潜力的新晶型，得到客户信任，收入金额较大。
2019年	1	Zion Pharma Limited	中国香港	2017年	小分子肿瘤创新药物研发	2018年	该客户为公司前员工就职公司，对公司业务情况较为了解且较为信任。项目涉及创新路线的研究，属于公司擅长的领域，预计将长期合作。
	3	愈磐生物科技（苏州）有限公司	江苏省苏州市	2018年	生物科技领域内的技术研发、技术咨询、技术服务、技术转让	2019年	经商业谈判接触到该客户，项目主要从事创新路线的研究，需要完成涉及高活性技术的高难度项目，公司快速为客户完成该项目，得到客户信任，收入金额较大。

3、商业化生产

年度	在该业务销售排名	客户名称	客户所在地	客户成立时间	客户主营业务	合作开始时间	成立或合作时间小于1年，即成为该业务前五大客户的具体原因
2021年	2	石家庄欧意和医药销售有限公司	河北石家庄	2013年12月	销售药品、医疗器械、化工原料及产品等	2020年	该客户为石药集团的采购主体，石药集团作为替格瑞洛片集采中标企业，对替格瑞洛系列中间体有较高的采购需求，因此通过该主体采购量较大
	4	上海博芮特医药科技有限公司	中国上海	2016年2月	医药中间体进出口	2021年	该公司是贸易公司，经过发行人股东介绍开展合作，其终端客户原料药生产对中间体需求量较大
2020年	3	上海汇伦江苏药业有限公司	江苏省泰州市	2010年	化学药品生产和研发	2019年	该客户是国内第三家替格瑞洛制剂获批企业、第一批集采中标企业，替格瑞洛系列中间体需求量比较大，订单金额较大。
2019年	4	ZEP COMPANY LIMITED	中国香港	2017年	医药中间体进出口业务	2018年	该客户为贸易商，其终端客户为 Mylan，是全球主要仿制药企业之一，其维帕他韦制剂产品对维帕他韦系列中间体需求量比较大。
2018年	3	Unichem laboratories ltd	INDIA	1944年	胃肠病学、心脏病学、糖尿病学、抗菌药、抗感染药和疼痛管理等医药产品	2017年	该客户采购替格瑞洛系列中间体用于美国，欧盟以及其他市场申报 DMF 的验证批使用。该客户设计产能及产量较大，因此采购量较大。
	4	南京德福迪化学技术有限公司	江苏省南京市	2015年	化工产品，医药中间体研发、销售	2018年	该客户的终端客户为印度药企 Laurus Labs Ltd.，其制剂合作伙伴是印度首批维帕他韦制剂上市企业之一，对该类中间体的采购量较大。

五、量化分析并补充说明客户与供应商重叠情形下的销售价格、采购价格与相关市场公允价格、与来自其他客户或供应商的销售价格或采购价格的比较情况，如存在较大差异，请说明原因及合理性；

报告期内，在客户与供应商重叠情形下，累计销售金额、累计采购金额均在5万元以上的主体如下：

单位：万元

名称	2021 年				2020 年				2019 年			
	销售收入	收入占全年收入比重	采购金额	采购占全年采购比重	销售收入	收入占全年收入比重	采购金额	采购占全年采购比重	销售收入	收入占全年收入比重	采购金额	采购占全年采购比重
安徽诺全药业有限公司	195.13	0.44%	185.84	1.57%	-	-	-	-	-	-	-	-
康龙化成(北京)新药技术股份有限公司	624.79	1.39%	99.92	0.84%	-	-	-	-	-	-	-	-
江苏威凯尔医药科技有限公司	-	-	-	-	-	-	-	-	43.81	0.18%	38.79	0.36%
陕西嘉融生物科技有限公司	-	-	-	-	-	-	-	-	19.91	0.08%	212.71	1.99%

对于销售或采购金额较低的情形，比较价格意义较小。以下选取上表中各年销售收入或采购金额在 5 万元以上的情形，与同期类似细分产品的销售或采购价格进行比较；选取价格与其他主体相差 20% 以上的情形分析原因。

1、安徽诺全药业有限公司（简称“安徽诺全”）

(1) 采购价格对比

金额：万元；数量：千克；单价：万元/千克

采购产品	2021 年度							与其他供应商 价格差异原因	市场公开价格
	采购自安徽诺全			采购自其他供应商					
	采购 金额	采购 数量	单价	采购 金额	采购 数量	单价			
(1R, 2S)-2-(3, 4- 二氟苯基)环丙胺 (R)-扁桃酸盐	185.84	2,000.00	0.09	92.92	1,000.00	0.09	-	此产品 国内仅 有极少 厂家生 产，无 公开市 场查询 信息	

(2) 销售价格

销售产品	2021 年度							价格存 在较大 差异原 因	市场公开价格
	销售至安徽诺全			销售至其他客户					
	销售 金额	销售 数量	单价	销售 金额	销售 数量	单价			
替格瑞洛 系列中间 体	195.13	900.00	0.22	6,582.94	26,255.62	0.25	不存 在较 大差 异	细分品 类为定 制产品 ，无公 开市场 查询信 息	

2、康龙化成（北京）新药技术股份有限公司（简称“康龙化成”）

(1) 采购价格

金额：万元；数量：千克；单价：万元/千克

采购产品	2021 年度							价格存 在较大 差异原 因	市场公开价格
	采购自康龙化成			采购自其他供应商					
	采购 金额	采购 数量	单价	采购 金额	采购 数量	单价			
分析测试	99.92	-	-	-	-	-	-	定制服 务，不 存在公 开市场 报价	

注：采购的“分析测试”为定制化服务，未向其他供应商采购相同服务。

(2) 销售价格

销售产品 (服务)	2021 年度							价格存 在较大 差异原 因	市场公开价格
	销售至康龙化成			销售至其他客户					
	销售 金额	销售 数量	单价	销售 金额	销售 数量	单价			
VS-2218 3 个 RSMs 定制	624.79	-	-	-	-	-	-	定制服 务，不 存在公 开市场	

销售产品 (服务)	2021 年度							市场公开价格
	销售至康龙化成			销售至其他客户			价格存在较大差异原因	
	销售金额	销售数量	单价	销售金额	销售数量	单价		
								报价

注：提供服务为定制化服务，未向其他客户提供相同服务。

3、江苏威凯尔医药科技有限公司（以下简称“江苏威凯尔”）

(1) 采购价格

金额：万元；数量：千克；单价：万元/千克

采购产品	2018 年度							价格存在较大差异原因	市场公开价格
	采购自江苏威凯尔			采购自其他供应商					
	采购金额	采购数量	单价	采购金额	采购数量	单价			
2- ((3aR,4S,6R,6aS))-6-氨基-2,2-二甲基四氢-3aH-环戊[d]并[1,3]二氧戊环-4-基氧基)乙醇 L-酒石酸盐 (1:1)	118.97	300.00	0.40	63.45	160.00	0.40	不存在较大差异	此产品为定制产品，无公开市场查询信息	
采购产品	2019 年度							价格存在较大差异原因	市场公开价格
	采购自江苏威凯尔			采购自其他供应商					
	采购金额	采购数量	单价	采购金额	采购数量	单价			
2- ((3aR,4S,6R,6aS))-6-氨基-2,2-二甲基四氢-3aH-环戊[d]并[1,3]二氧戊环-4-基氧基)乙醇 L-酒石酸盐 (1:1)	38.79	100.00	0.39	-	-	-	-	此产品为定制产品，无公开市场查询信息	

注：无数据为当年仅向该供应商/客户进行采购/销售，下同。

(2) 销售价格

金额：万元；数量：千克；单价：万元/千克

销售产品	2019 年度							价格存在较大差异原因	市场公开价格
	销售至江苏威凯尔			销售至其他客户					
	销售金额	销售数量	单价	销售金额	销售数量	单价			
替格瑞洛系列中间体	43.81	300.00	0.15	1,296.36	8,257.13	0.16	不存在较大差异	细分品类为定制产品，无公开市场查询信息	

4、陕西嘉融生物科技有限公司（以下简称“陕西嘉融”）

(1) 采购价格

金额：万元；数量：千克；单价：万元/千克

采购产品	2019 年度							价格存在较大差异原因	市场公开价格
	采购自陕西嘉融			采购自其他供应商					
	采购金额	采购数量	单价	采购金额	采购数量	单价			
2-氯-3',4'-二氟苯乙酮	212.71	5,000.00	0.04	-	-	-	-	此产品为定制产品，无公开市场查询信息	

(2) 销售价格

金额：万元；数量：千克；单价：万元/千克

销售产品	2019 年度							价格存在较大差异原因	市场公允价格
	销售至陕西嘉融			销售至其他客户					
	销售金额	销售数量	单价	销售金额	销售数量	单价			
帕拉米韦系列中间体	19.91	45.00	0.44	176.11	359.00	0.49	不存在较大差异	细分品类为定制产品，无公开市场查询信息	

六、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

(一) 核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

- 1、分析发行人医药生产企业客户、贸易商客户的数量和销售金额变动情况；
- 2、访谈发行人销售人员，了解涉及代理销售的客户合作情况，查阅涉及代理销售的佣金合同、销售合同、付款凭证等，分析佣金率变动较大的原因；
- 3、访谈发行人销售人员，了解与石药集团的合作情况及返利产生的原因，对比销售给其他客户的相似产品价格，分析价格差异；
- 4、访谈发行人各类业务负责人，查阅合作时间较短即成为前五大客户的相关销售合同、出库单、报关凭证、签收单、付款凭证等，了解具体项目的研发内容及对应的发行人优势，分析各业务中合作时间较短即成为前五大客户的合理性及交易真实性；
- 5、对于客户及供应商重叠情形，查阅对应产品的公开价格信息、同类产品

向其他主体采购或销售的价格情况，分析差异及原因。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、报告期内在医药生产企业客户数量下降较多的情况下，来自该类客户的收入增长的主要原因为替格瑞洛专利到期，该产品单个客户的销量大幅上升；在贸易商客户数量下降的情况下，来自该类客户的收入增长的主要原因为金额小的贸易商减少、主要贸易商交易金额增加、产品需求不稳定等，具有商业合理性；

2、代理模式下，佣金率较高主要由于市场竞争激烈、代理商付出较高的时间及人力成本，佣金率较低主要由于与客户合作时间长、对产品认可度高。佣金率存在差异具备商业合理性；

3、仅与石药集团旗下公司存在销售返利的原因系基于合作历史，各自优势，维护与该重要客户的合作关系、保证订单的持续性，发行人销售给石药集团的产品与销售给其他客户同类产品的价格不存在较大差异；

4、报告期内成立或合作时间较短即成为发行人前五大客户的主要原因包括发行人的高级管理人员曾在国际知名药企担任重要职位，具有一定的人脉关系以及前同事进行介绍、公司通过长期优质服务在业内形成的口碑赢得客户订单等，符合创新药研发行业的业务特征，具备合理性，相关交易真实存在；

5、经比较客户与供应商重叠情形下的销售价格、采购价格，个别价格存在差异的主要原因为采购具有临时性、采购或销售量差别较大不具可比性等，原因合理。

问题 8、关于供应商

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 2020 年，发行人维帕他韦项目采购的生产原料及耗材金额迅速下降至 8.39 万元。

(2) 公司技术服务采购主要为生物测试、检测与分析服务两类，生物测试包括活性测试、药代药理测试等，由于公司不具备生物分析测试实验室，部分研发项目外购生物测试服务。

请发行人：

(1) 补充说明 2020 年维帕他韦项目生产原料及耗材采购金额与对应业务收入是否匹配，维帕他韦项目后续开展计划及相应原因；

(2) 补充说明采购的技术服务是否涉及发行人核心业务环节、是否依赖该项采购开展业务，技术服务采购金额后续的会计处理，2017 年没有技术服务采购、而后采购金额特别是生物测试采购金额快速增加的原因及合理性。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明 2020 年维帕他韦项目生产原料及耗材采购金额与对应业务收入是否匹配，维帕他韦项目后续开展计划及相应原因

2020 年，由于公司调整生产计划以及受市场需求，印度新冠肺炎疫情等的影响，当期维帕他韦系列中间体产品销售金额仅有 1.79 万元，销售金额同比下降 99.88%（考虑 ZEP COMPANY LIMITED 当期退货，当期该产品收入为-42.36 万元）。受公司产品市场需求和生产计划影响，公司维帕他韦项目生产原料及耗材采购金额为 8.39 万元，同比下降 99.01%。2020 年公司维帕他韦项目生产原料及耗材采购金额变动与对应业务收入变动基本一致。

维帕他韦系列中间体产品是治疗丙肝的药物，虽然市场需求不稳定，但是公司具有生产该产品较为成熟的工艺路线和生产能力，未来仍将根据市场及客户需求结合自身产能进行生产和销售。

二、补充说明采购的技术服务是否涉及发行人核心业务环节、是否依赖该项采购开展业务，技术服务采购金额后续的会计处理，2017 年没有技术服务采购、而后采购金额特别是生物测试采购金额快速增加的原因及合理性

(一) 补充说明采购的技术服务是否涉及发行人核心业务环节、是否依赖该项采购开展业务

1、发行人采购的技术服务不涉及核心业务环节

公司的药物发现业务和工艺研究与开发业务包括为客户提供项目早期调研、靶点选择、新药设计与发现及药物筛选，以及形成候选化合物后一系列工艺研究、开发与优化等服务，从而协助客户确定临床候选化合物。在这过程中，特别是在药物发现业务中，公司需要根据客户或项目需要，对外采购技术服务。

公司采购技术服务主要包括生物测试和检测与分析服务。其中采购生物测试服务主要为公司在药物发现业务过程中开展的辅助性、增值性工作，即应部分客户需求，对筛选的化合物进行各项药理和药代动力学相关的体外和体内动物实验，以测试化合物的生物活性、选择性、溶解度、稳定性等。提供生物测试服务需要具备相应条件的实验室，公司不具备生物测试实验室，而部分客户基于成本和便利性考虑委托公司完成相应测试工作。因此，公司会通过采购技术服务来满足客户需求。该类服务与公司所提供的业务不重合，也不涉及公司核心技术内容。

采购的检测与分析服务主要包括元素杂质测试、气相色谱质谱测试、热分析测试等，对化合物产品理化性质等进行常规分析检测。主要是由于公司业务快速增长，公司外购部分检测与分析服务以提高效率。

综上所述，公司采购的技术服务并非为公司开展业务的核心技术，与公司提供的主要服务存在显著区别，不涉及核心技术采购。

2、发行人不依赖该项采购开展业务

公司采购的技术服务，主要的服务市场上已有较多的成熟供应商。公司目前已建立较为完善的供应商评价及管理体系，公司在采购过程中严格把控供应商的筛选以及对服务过程进行有效控制，对主要采购业务的供应商不存在重大依赖。截至 2021 年 12 月 31 日，公司在手项目中仅 PR-189、PR-10048、PR-10103、PR-10036、PR-10020、PR-562 等少量项目涉及采购生物测试，不存在重大影响。

（二）技术服务采购金额后续的会计处理

公司上述技术服务采购用于公司受托研发服务，其采购金额依据项目进行归集，并计入相应项目的营业成本。公司针对自主研发项目中委托外部机构提供技术咨询服务所发生的采购费计入研发费用。

（三）2017 年没有技术服务采购、而后采购金额特别是生物测试采购金额快速增加的原因及合理性

公司技术服务采购主要为生物测试、检测与分析服务。技术服务采购需求通常随着项目需求不同而变动，其中生物测试主要为公司在药物发现业务过程中开展的辅助性、增值性工作，即应部分客户需求，对筛选的化合物进行各项药理和药代动力学相关的体外和体内动物实验，以测试化合物的生物活性、选择性、溶解度、稳定性等，客户可以根据自主意愿选择收到化合物后自行检测验证或由公司直接检测提供检测结果，因此技术服务采购并非公司必须发生的支出。随着公司业务快速发展，客户数量和项目数量越来越多元化，产生技术服务采购的需求也随之增长，因此，公司生物测试服务采购金额逐年增加具有合理性。

公司 2017 年后技术服务采购金额快速增长主要是由于 Viva Star Biosciences Limited 的 PR-10020、PR-193 和 PR-10045 药物发现项目，Caraway Therapeutics, Inc.的 PR-188、PR-189 药物发现项目，焯焯医药科技(上海)有限公司的 PR-10048、PR-10103 药物发现项目密集执行，采购生物测试费增加所致。

三、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐人、申报会计师执行了以下核查程序：

1、访谈发行人相关业务部门负责人，了解发行人维帕他韦项目后续开展计划及相应原因；

2、查阅发行人相关技术服务采购合同，向发行人了解采购的技术服务所属生产环节，与发行人本身提供的服务的区别；

3、了解发行人对于技术服务费的后续会计处理，在研发费用和主营业务成本之间区分的方法和依据；

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

1、2020 年维帕他韦项目生产原料及耗材采购金额与对应业务收入变动基本匹配，发行人未来将根据市场需求和自身产能进行生产；

2、采购的技术服务不涉及发行人核心业务环节、不依赖该项采购开展业务。发行人受托研发服务产生的技术服务采购金额按项目归集并计入营业成本。2017 年后发行人受托研发服务业务发生的技术服务费采购金额快速增加具有合理性。

问题 9、关于营业成本

申报材料及审核问询回复显示：

(1)公司 2018 年及 2019 年营业成本占营业收入比重较高,主要原因系 2018 年公司外聘高级别生产人员及生产车间管理人员,同时根据人力资源相关制度上调基本工资,以及为扩大产能,公司新增生产设备,折旧摊销较上年增加所致。

(2) 2018 年主营业务收入下降但主营业务成本较上年上升,主要由于 2018 年药物发现业务个别项目客户临时减少研发内容和金额,且商业化生产业务部分产品价格下降使得主营业务收入下降;公司补充研发人员、生产人员和车间管理人员工资上调,以及折旧摊销增加造成主营业务成本上升。

(3) 报告期内,发行人生产人员平均薪酬分别为 4.88 万元/年、6.15 万元/年、5.94 万元/年,显著低于同行业可比公司平均水平。

请发行人：

(1) 补充说明 2018 年外聘高级别生产人员及生产车间管理人员的具体原因,相关人员薪酬水平与其他管理人员比较情况,这部分人员报告期各期的人数、薪酬变动情况及原因;

(2) 量化分析并补充说明 2018 年主营业务收入下降但主营业务成本较上年上升的原因及合理性,避免仅使用定性分析发表结论;

(3) 补充说明报告期内生产人员在各地的分布情况、人数及平均薪酬,与当地平均工资水平比较情况,如存在较大差异,请分析原因及合理性;

(4) 量化分析并补充说明生产人员平均薪酬显著低于同行业可比公司平均水平的原因及合理性,避免仅使用定性分析发表结论。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

一、补充说明 2018 年外聘高级别生产人员及生产车间管理人员的具体原因，相关人员薪酬水平与其他管理人员比较情况，这部分人员报告期各期的人数、薪酬变动情况及原因；

1、2018 年外聘高级别生产人员及生产车间管理人员的具体原因

公司 2018 年增加高级别生产人员及管理人员主要原因包括：基于业务发展及产能提升需求，进一步完善生产组织架构、因替格瑞洛原料药注册申报，需进一步提升质量管理体系以及公司安全生产管理体系需进一步提高。

2018 年新增的高级别生产人员及生产车间管理人员的具体情况如下：

类别	姓名	职务	岗位职责	2018 年薪酬 (万元)	2018 年在职 月份
车间管理人员	田某某	质量控制总监	组织、建立、完善公司药品生产质量管理体系等	20.28	12.00
车间管理人员	戴某	质量检验经理	预算编制；建立检验室管理制度及工作流程；管理检验室物资及设施等	22.15	12.00
车间管理人员	姚某某	设备能源经理	厂房设施维修及维护保养；本部门风险识别、分析、评估及指定风险评估措施等	7.45	4.22
高级别生产人员	郭某	车间主任	生产计划编制；下达生产任务；生产数据汇总及分析；车间检查及培训等	7.02	12.00
高级别生产人员	石某某	段长	制定人员需求计划，排查车间安全隐患等	6.08	12.00
高级别生产人员	尹某某	工艺技术员	车间工艺技术管理；传达、执行生产指令；物料采购申报；编写试生产、工艺验证方案与报告等	6.08	12.00
高级别生产人员	王某	工艺技术员	车间工艺技术管理；传达、执行生产指令；物料采购申报；编写试生产、工艺验证方案与报告等	5.46	12.00

注：上表统计人员为 2018 年期末在职人员

2、高级别生产人员及生产车间管理人员薪酬水平和其他管理人员比较

(1) 高级别生产人员与普通生产人员薪酬水平比较：

年度	高级生产人员数	人均工资 (万元/年)	普通生产人员数	人均工资 (万元/年)
2018年	8	7.53	44	4.21

注：上表为期初及期末平均人数。公司生产人员分为直接生产人员及间接生产人员，直接生产人员中包括高级生产人员、普通生产人员；间接生产人员包括车间管理人员、其他辅助人员。

(2) 2018 年外聘车间管理人员与 2018 年原有车间管理人员薪酬水平比较如下：

年度	新聘车间管理人员数	人均工资 (万元/年)	原有车间管理人员数	人均工资 (万元/年)
2018年	3	19.03	4	9.68

注：上表人数为 2018 年期末在职人数

从上表可知，公司高级生产人员及 2018 年新聘车间管理人员平均薪酬高于普通生产人员及原有车间管理人员。

(3) 报告期各期，高级别生产人员及生产车间管理人员数量、薪酬变动情况及原因分析。

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
车间管理人员人数	17	17	12
平均工资（万元/年）	11.10	13.65	16.05
高级生产人员人数	13	12	10
平均工资（万元/年）	9.93	9.23	8.11

注：上表人数为期初及期末平均人数

公司报告期各期车间管理人员数量及高级生产人员数量逐年增加，2020 年车间管理人员平均工资下降主要系基层管理人员增加。高级生产人员平均工资呈逐年上涨趋势，主要原因系年度工资上调。2021 年车间管理人员平均工资较上年下降主要系 2021 年 3 名薪酬较高的车间管理人员离职。

二、量化分析并补充说明 2018 年主营业务收入下降但主营业务成本较上年上升的原因及合理性，避免仅使用定性分析发表结论；

2018 年公司主营业务收入和主营业务成本变动情况如下：

单位：万元

项目	2018 年	2017 年	变动金额	变动比率
主营业务收入	12,368.41	13,014.33	-645.92	-4.96%
主营业务成本	7,285.57	6,889.91	395.67	5.74%

项目	2018年	2017年	变动金额	变动比率
其中：直接人工	2,825.03	2,396.14	428.90	17.90%
直接材料	2,711.89	3,019.39	-307.50	-10.18%
制造费用	1,748.65	1,474.38	274.27	18.60%

2018年主营业务收入较2017年下降4.96个百分点，主营业务成本金额较2017年上升5.74个百分点，主要系由于直接人工及制造费用分别较上年上升17.90个百分点及18.60个百分点。

1、2018年主营业务收入下降原因分析

2017、2018年主营业务收入分业务情况如下：

单位：万元

业务类型	2018年主营业务收入	2017年主营业务收入	变动金额	变动金额贡献
药物发现	5,747.21	5,792.38	-45.17	6.99%
工艺研究与开发	2,491.22	2,433.55	57.67	-8.93%
商业化生产	4,129.98	4,788.41	-658.43	101.94%
合计	12,368.41	13,014.33	-645.92	100.00%

从上表可以看出2018年公司主营业务收入下降主要系商业化生产业务收入下降。

2017、2018年商业化生产业务收入分产品情况如下：

单位：万元

产品	2018年主营业务收入	2017年主营业务收入	变动金额	变动金额贡献
替格瑞洛系列中间体	3,062.54	1,944.65	1,117.89	-169.78%
帕拉米韦系列中间体	136.39	46.39	90.00	-13.67%
维帕他韦系列中间体	452.01	2,016.95	-1,564.94	237.68%
其他	479.04	780.41	-301.37	45.77%
总计	4,129.98	4,788.41	-658.43	100.00%

从上表可以看出2018年公司商业化生产收入下降主要系维帕他韦系列中间体销售收入大幅下降。维帕他韦系列中间体主要适应症为丙肝，与索菲布韦联合使用。2017年制药企业处于原料药和制剂的研发和工艺验证阶段，客户采购起始物料和高级中间体做验证批，当期公司销售客户较多，达到26个。2018年该

产品处于商业化生产阶段，实现销售的客户减少到 5 个，且当期商业化生产客户需求集中在年底，相关订单在 2018 年未能交付，因此公司当年维帕他韦系列中间体产品实现销售收入较少。

2、2018 年主营业务成本上升原因分析

2018 年和 2017 年，公司主营业务成本构成分业务情况如下：

单位：万元

业务类型	构成	2018 年度	2017 年度	变动金额	变动金额贡献
药物发现、工艺研究与开发	直接人工	2,639.30	2,228.61	410.69	103.80%
	直接材料	840.33	753.92	86.41	21.84%
	制造费用	1,021.03	960.15	60.88	15.39%
	小计	4,500.66	3,942.68	557.98	141.02%
商业化生产	直接人工	185.74	167.53	18.21	4.60%
	直接材料	1,871.56	2,265.47	-393.91	-99.56%
	制造费用	727.62	514.23	213.39	53.93%
	小计	2,784.92	2,947.23	-162.31	-41.02%
合计		7,285.58	6,889.91	395.67	100.00%

其中，药物发现和工艺研究与开发业务成本上升主要是直接人工上升，商业化生产业务成本上升主要是制造费用上升。

(1) 公司药物发现、工艺研究与开发业务销售收入较 2017 年持平，但 2018 年直接人工较 2017 年上升原因分析

2017 年、2018 年药物发现、工艺研究与开发研发人员、人均直接人工、人均产出情况如下：

项目	2018 年度	2017 年度
研发人员（人）	176	153
直接人工（万元）	2,639.30	2,228.61
人均直接人工（万元/年）	15.00	14.57
主营业务收入（万元）	8,238.43	8,225.93
人均产出（万元/人）	46.81	53.76

注：上表人数为期初期末平均数

由上表可以看出，2018 年公司药物发现、工艺研究与开发研发人员基于人才储备的原因较 2017 年增加，人均直接人工较稳定，人均产出下降。2018 年公

司人均产出下降的主要原因系药物发现业务客户 Achillion Pharmaceuticals, Inc. 的 PR-170 项目临时减少研发内容和金额。

(2) 2018 年公司商业化生产业务收入减少，但 2018 年制造费用较上年上升原因分析

2017 年和 2018 年制造费用中间接人工及折旧摊销费金额合计占比为 63.82% 和 61.45%，为影响制造费用的主要因素。2018 年间接人工较 2017 年上涨 79.09 万元，主要系车间管理人员人数增加所致，2018 年折旧摊销费较 2017 年上涨 69.29 万元，主要系 2017 年 12 月公司生产用环保水池验收完成及部分生产用房屋建筑物原值增加所致。

三、补充说明报告期内生产人员在各地的分布情况、人数及平均薪酬，与当地平均工资水平比较情况，如存在较大差异，请分析原因及合理性；

1、公司生产人员薪酬情况

报告期内，公司生产人员均位于中国辽宁省铁岭市开原市。报告各期生产人员人数、平均薪酬及与当地平均工资水平比较情况如下：

项目	2021 年	2020 年	2019 年
生产人员数量（个）	174.00	169	133
平均薪酬（万元/年）	5.96	5.94	6.15
铁岭地区（万元/年）	-	6.97	5.88

注：铁岭地区尚未披露 2021 年在岗职工平均工资

从上表可以看出公司生产人员平均薪酬与铁岭市人力资源及社会保障局公布的历年全市在岗职工平均工资不存在较大差异。2020 年平均薪酬较低主要原因系 2020 年社保减免所致。2021 年平均薪酬较低主要系当期产品排产不满，未发放车间生产人员绩效奖金。

2、公司技术人员薪酬情况

(1) 全体技术人员薪酬情况

公司全体技术人员包括专职研发人员和药化及工艺部门技术人员。其中，药化及工艺部门技术人员既提供 CRO 服务又进行自主研发。公司全体技术人员平均薪酬及同行业对比情况如下：

单位：万元/年

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度	2018 年度
康龙化成	研发人员	-	37.26	40.56	39.12
美迪西	研发人员	-	18.13	17.43	17.00
药石科技	研发人员	-	20.33	25.58	25.87
凯莱英	研发生产人员	-	14.59	14.73	13.92
皓元医药	研发人员	-	17.25	17.31	未披露
同行业平均		-	21.51	23.12	23.98
泓博医药	全体技术人员	27.27	19.71	19.77	16.47

注 1：美迪西及公司的统计人员包含专职研发人员及技术人员；康龙化成研发人员包含专职研发人员及技术人员；凯莱英研发生产人员包含研发人员、技术人员及基建、设备、EHS 人员。药石科技、皓元医药研发人员为专职研发人员。

注 2：同行业可比公司暂未披露 2021 年度数据。

整体而言，公司全体研发人员平均薪酬高于凯莱英，低于康龙化成，与药石科技、美迪西、皓元医药相当。

(2) CRO 业务人员薪酬情况

报告期内，公司药化部门、工艺部门技术人员主要工作系为客户提供药物发现、工艺研究与开发服务。此外，该部分技术人员也依据公司战略规划，完成部分自主研发工作，但并不属于专职研发人员。剔除专职研发人员后，公司药化及工艺部门技术人员以下统称 CRO 业务人员。公司 CRO 业务人员的数量及平均薪酬情况如下：

项目	2021 年	2020 年	2019 年	2018 年
CRO 业务人员数量 (个)	534	282	215	176
平均薪酬 (万元/年)	27.65	19.61	19.39	16.46
上海地区 (万元/年)	-	12.41	11.50	10.52

注：上海地区暂未披露 2021 年城镇单位就业人员平均工资

公司 CRO 业务人员平均薪酬高于上海地区城镇单位就业人员平均工资，主要由于公司 CRO 业务技术含量较高，人员素质及平均薪酬相对较高。

可比公司中，康龙化成、凯莱英、皓元医药的研发人员工作中包含较多生产开发类人员，与公司 CRO 业务人员口径有一定差别；美迪西的研发人员包含自主研发人员及 CRO 服务人员，与公司的 CRO 业务人员口径一致；药石科技技术人员主要为分子砌块合成及工艺的研发，与公司 CRO 业务人员口径接近。美

迪西及药石科技相关人员平均薪酬与公司 CRO 业务人员平均薪酬对比如下：

单位：万元/年

公司名称	2021 年度	2020 年度	2019 年度	2018 年度
药石科技	-	20.33	25.58	25.87
美迪西	-	18.13	17.43	17.00
泓博医药	27.65	19.61	19.39	16.46

注 2：同行业可比公司暂未披露 2021 年度数据。

由上表可知，公司 CRO 业务人员平均薪酬水平与美迪西基本一致，报告期初略低于药石科技，2020 年度，与药石科技已基本持平。

四、量化分析并补充说明生产人员平均薪酬显著低于同行业可比公司平均水平的原因及合理性，避免仅使用定性分析发表结论。

报告期内公司及同行业可比公司生产人员工资水平及主要生产地平均工资情况如下：

单位：万元/年/人

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
凯莱英	研发生产人员工资	-	14.59	14.73
	主要生产地平均工资	-	11.47	10.80
药石科技	生产人员工资	-	21.06	18.49
	主要生产地平均工资	-	13.80	12.50
皓元医药	生产人员工资	-	-	15.24
	主要生产地平均工资	-	12.41	11.50
公司	生产人员工资	5.96	5.94	6.15
	主要生产地平均工资	-	6.97	5.88

注 1：由于从各地统计局可获得的公开数据口径不同，上表中上海平均工资数据为城镇单位就业人员平均工资；铁岭平均工资数据为全市职工平均工资；其他地区为城镇非私营单位就业人员平均工资

注 2：同行业可比公司暂未披露 2021 年年报，铁岭地区尚未披露 2021 年在岗职工平均工资

根据同行业可比公司公开披露的信息，凯莱英主要生产地为天津市，药石科技主要生产地为江苏省南京市，皓元医药主要生产地在上海，公司主要生产地为辽宁省铁岭市开原市，从上表可以看出公司主要生产地平均工资低于同行业可比公司主要生产地平均工资，是公司生产人员平均薪酬显著低于同行业可比公司的原因之一。

此外，公司的毛利率情况反映公司盈利水平，也是影响公司人员薪酬水平的

因素之一。报告期各期，公司商业化生产及同行业可比上市公司营业毛利率情况如下：

公司名称	2021 年	2020 年	2019 年
凯莱英	-	46.55%	45.50%
药石科技	-	45.79%	51.59%
皓元医药	-	56.67%	57.18%
公司	28.85%	38.07%	32.04%

注：同行业可比公司暂未披露 2021 年年报

从上表可以看出公司报告期各期商业化生产毛利率低于同行业可比公司，生产人员平均薪酬低于同行业可比公司具有合理性。

综上所述，公司因生产地属地人均工资水平较低，且业务毛利率低于同行业可比上市公司，故生产人员人均工资低于同行业可比上市公司合理。

五、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

- 1、获取发行人工资计提表，测算各岗位平均薪酬，并分析变动是否合理；
- 2、查阅发行人的销售收入明细表、原材料采购明细表、生产成本明细表、产品成本构成明细表等，结合发行人主营业务毛利率分析发行人收入成本变动原因；
- 3、查询同行业可比公司生产地，将公司人员平均薪酬与同行业及同地区薪酬水平进行比对，检查是否存在异常情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

- 1、发行人 2018 年基于业务扩张及管理体系完善需要，增加高级生产人员数量及外聘车间管理人员具备合理性。上述相关人员报告期内薪酬变动合理；
- 2、发行人 2018 年主营业务收入下降，主营业务成本上升主要原因系人工成本及折旧摊销等固定成本上升，具有合理性；

3、发行人报告期内生产人员薪资水平与当地平均水平相当，低于同行业可比上市公司的主要原因系发行人主要产地工资水平较同行业可比上市公司低，且商业化生产业务毛利率低于同行业可比上市公司，造成薪资水平较低。

问题 10、关于毛利率

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 报告期内，公司药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务毛利率均存在一定波动。

(2) 2018 年替格瑞洛系列中间体产品毛利率较 2017 年下降主要原因为随着替格瑞洛系列中间体产品市场需求增加，销售单价下降；另外由于 2018 年处于工艺优化调整期，个别月份替格瑞洛系列中间体产品部分生产阶段的收率不稳定，致使单位成本有所上升。

(3) 发行人药物发现、工艺研究与开发毛利率高于美迪西的主要原因为发行人服务报价较高。2019、2020 年，发行人替格瑞洛系列中间体毛利率分别为 32.28%、35.58%，同期皓元医药替格瑞洛系列中间体毛利率分别为 29.86%、29.76%。

请发行人：

(1) 补充说明报告期各期药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务人均产出情况及变动原因，人均产出与同行业可比公司比较情况，如存在较大差异，请分析原因及合理性；

(2) 量化分析并补充说明报告期各期药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务成本中直接人工、直接材料、制造费用变动原因，与相应业务规模是否匹配；

(3) 补充说明 2018 年替格瑞洛系列中间体产品单位成本上升、销售单价却下降的商业合理性，销售单价下降是否符合当时行业整体情况；

(4) 补充说明服务报价较高是否影响发行人的获客能力，客户接受高报价的商业合理性，相比竞争对手发行人所具有的竞争优势；

(5) 补充说明 2019 和 2020 年发行人替格瑞洛系列中间体毛利率高于皓元医药、且与皓元医药变动趋势不一致的原因及合理性。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明报告期各期药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务人均产出情况及变动原因，人均产出与同行业可比公司比较情况，如存在较大差异，请分析原因及合理性；

1、药物发现及工艺研究与开发业务人均产出情况及变动原因，人均产出与同行业可比公司比较情况

公司药物发现及工艺研究与开发业务属于提供服务业务，主要业务人员为母公司上海泓博技术研发人员，因此以母公司上海泓博技术研发人员平均数量计算药物发现及工艺研究与开发业务人均产出并与同行业比较，具体情况如下：

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
康龙化成	研发人员平均数量 (人)	-	8,114	5,864
	营业收入 (万元)	-	513,359.68	375,716.01
	人均产出 (万元/人)	-	63.27	64.07
美迪西	研发人员平均数量 (人)	-	1,187	881
	营业收入 (万元)	-	66,595.59	44,939.28
	人均产出 (万元/人)	-	56.10	51.01
公司	上海泓博研发人员平均数量 (人)	429	281	215
	药物发现及工艺研究与开发业务营业收入 (万元)	32,771.88	16,463.66	12,653.99
	人均产出 (万元/人)	76.39	58.59	58.86

注 1：上述研发人员为各年年初与年末人数的平均数；

注 2：由于康龙化成生产人员和 CRO 研发人员均计入成本，康龙化成上述研发人员包含研发技术人员及生产人员；

注 3：康龙化成和美迪西未披露 2021 年研发人员数量，故未计算人均产出。

报告期内，公司人均产出存在波动。2019 年人均产出上升，主要由于公司 2018 年新招聘的人员经过一段时间积累，经验增加效率增加，同时客户项目增加提高了人员利用率所致；2020 年人均产出与 2019 年变化不大。公司 2021 年人均产出增加原因包括：2021 年客户需求以及业务量大幅增加，在人员有限的情况下，研发人员加班完成项目。由于加班津贴的影响，研发人员人均薪酬也由 2020 年的 19.71 万元/年上升至 27.27 万元/年。此外，2021 年公司 FTE 价格

整体有所上涨，亦相应提高了人均产出。

与同行业相比，公司药物发现及工艺研究与开发业务人均产出除 2021 年无可比数据外略低于康龙化成但略高于美迪西，主要由于康龙化成属于行业龙头企业，其整体规模优势及技术优势导致人均产出略高于公司，美迪西人均产出略低于公司主要由于公司以境外客户为主，研发需求以创新药为主，美迪西境内客户相对较多，因此人均产出略低于公司。

2、商业化生产业务人均产出情况及变动原因，人均产出与同行业公司比较情况

商业化生产业务中，选用生产人员平均数量计算人均产出并与同行业比较，具体情况如下：

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
药石科技	生产人员平均数量（人）	-	356	272
	产品销售业务收入（万元）	-	99,422.76	64,615.27
	人均产出（万元/人）	-	279.28	237.56
凯莱英	生产人员平均数量（人）	-	1,833	1,413
	定制研发生产业务收入（万元）	-	283,776.16	222,431.31
	人均产出（万元/人）	-	154.82	157.42
皓元医药	生产人员平均数量（人）	-	-	348
	产品销售业务收入（万元）	-	58,954.65	36,905.95
	人均产出（万元/人）	-	-	106.05
公司	生产人员平均数量（人）	174	169	133
	商业化生产业务收入（万元）	11,872.04	11,386.49	11,596.22
	人均产出（万元/人）	68.23	67.38	87.19

注 1:数据来源于同行业上市公司年报等公开资料；

注 2: 同行业生产人员数量取期初期末平均值；

注 3: 同行业可比公司暂未披露 2021 年年报，故未计算人均产出。

由上表可知，公司商业化生产业务，生产人员人均产出低于同行业公司药石

科技，主要由于药石科技基于分子砌块 CDMO 业务，主要为创新药项目提供中间体，而公司主要为仿制药提供中间体，产品单价及业务内容存在差异所致。

公司生产人员人均产出低于同行业公司凯莱英主要由于凯莱英主营业务覆盖新药从临床早期阶段到商业化的 CMC 服务，为制药企业制备各类新药及已上市药物的关键中间体、高级原料药、创新制剂。公司的主要生产销售产品为仿制药中间体，单价一般低于凯莱英的定制生产产品。

公司生产人员人均产出低于同行业公司皓元医药主要由于皓元医药主营业务中新药研究领域的分子砌块和工具化合物产品种类丰富，产品更为多样化且新药研究领域产品单价较高，而公司主要从事仿制药中间体生产，产品较为单一，单价下降所致。

二、量化分析并补充说明报告期各期药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务成本中直接人工、直接材料、制造费用变动原因，与相应业务规模是否匹配；

1、药物发现业务成本要素变动原因分析及与业务规模匹配情况

报告期内，药物发现业务明细成本构成及业务规模如下：

单位：万元

业务类型	构成	2021 年度		2020 年度		2019 年度
		金额	变化率	金额	变化率	金额
药物发现成本构成	直接人工	8,960.14	111.21%	4,242.38	38.48%	3,063.55
	直接材料	2,285.54	99.44%	1,146.00	46.52%	782.12
	制造费用	2,560.78	26.45%	2,025.14	65.66%	1,222.46
	运费	22.11	7.31%	20.60	100.00%	-
	合计	13,828.57	86.01%	7,434.12	46.68%	5,068.13
药物发现业务收入	-	23,489.17	77.42%	13,239.39	43.62%	9,218.52

由此计算药物发现业务成本构成与业务规模的匹配情况如下：

各成本要素占收入比重		2021 年度	2020 年度	2019 年度
药物发现	直接人工	38.15%	32.04%	33.23%
	直接材料	9.73%	8.66%	8.48%
	制造费用	10.90%	15.30%	13.26%

各成本要素占收入比重		2021 年度	2020 年度	2019 年度
	运费	0.09%	0.16%	0.00%
	合计	58.87%	56.15%	54.98%

报告期内，公司药物发现业务直接人工变化幅度分别为：38.48%、111.21%，直接人工占营业收入比重为 33.23%、32.04%、38.15%。2019 年、2020 年直接人工占收入的比重相对平稳，与业务规模基本匹配。2021 年直接人工占收入的比重大幅上升主要由于 2021 年公司新增较多员工，同时 2021 年恢复缴纳社保公积金所致。

报告期内，公司药物发现直接材料变化率分别为 46.52%、99.44%，直接材料占营业收入比重为 8.48%、8.66%、9.73%，2019-2021 年度直接材料增长主要是由于业务规模增长所致，与业务规模基本匹配，2021 年直接材料占比略高主要由于放大类项目增加所致。

报告期内，公司药物发现制造费用变化幅度分别为 65.66%、26.45%，制造费用占营业收入比重为 13.26%、15.30%、10.90%。2019 年、2020 年制造费用变化的原因主要为业务规模的增长。2021 年制造费用占营业收入比重偏低的原因主要为制造费用中折旧费用等相对固定，不会随着收入增长而同比例增加，且在直接人工和直接材料占比上升的情况下，占比下降。

2、工艺研究与开发业务成本要素变动原因分析及与业务规模匹配情况

报告期内，工艺研究与开发业务明细成本构成及业务规模如下：

单位：万元

业务类型	构成	2021 年		2020 年度		2019 年度
		金额	变化率	金额	变化率	金额
工艺研究与开发业务成本构成	直接人工	2,111.57	136.37%	893.34	12.58%	793.55
	直接材料	2,165.55	264.97%	593.35	16.96%	507.30
	制造费用	916.68	237.97%	271.23	-3.16%	280.08
	运费	10.33	105.78%	5.02	100.00%	-
	合计	5,204.13	195.20%	1,762.94	11.51%	1,580.93
工艺研究与开发业务收入		9,282.71	187.90%	3,224.27	-6.15%	3,435.47

由此计算，工艺研究与开发业务成本构成与业务规模的匹配情况如下：

各成本要素占收入比重		2021 年度	2020 年度	2019 年度
工艺研究与开发	直接人工	22.75%	27.71%	23.10%
	直接材料	23.33%	18.40%	14.77%
	制造费用	9.88%	8.41%	8.15%
	运费	0.11%	0.16%	0.00%
	合计	56.06%	54.68%	46.02%

报告期内，公司工艺研究与开发业务直接人工变化率分别为 12.58%、**136.37%**，直接人工占营业收入比重为 23.10%、27.71%、**22.75%**。**2021 年直接人工占收入比重与 2019 年基本持平**，2020 年直接人工占收入比重增加主要原因为基于客户的多样化需求，不同项目在项目周期、研发难度等方面存在差异，所耗费的直接人工也存在差异，其中 PR-30082 项目由于项目执行过程中，客户要求对工艺进行详细优化，导致实际投入更多的人力。

报告期内，公司工艺研究与开发业务直接材料变化幅度分别为 16.96%、**264.97%**，直接材料占营业收入比重为 14.77%、18.40%、**23.33%**。2019 年和 2020 年直接材料占营业收入比重偏高，主要由于 2019 年底新增 BeiGene,Ltd 的 PR-30046 项目耗用材料较高，占项目成本比例达到 47.06%以及 2020 年 Viva Star Biosciences Limited 的公斤级放大项目 PR-30077 耗用材料较高，占项目成本比例达到 44.71%所致。**2021 年直接材料占收入比重进一步上升主要由于 2021 年涉及放大的项目增加，原材料耗用及部分原材料价格偏高所致，例如康龙化成（北京）新药技术股份有限公司的 PR-30128 项目反应步骤长，有 8 步反应，消耗的原料及溶剂较多，原材料耗用增加。**

报告期内，公司工艺研究与开发业务制造费用变化幅度分别为-3.16%、**237.97%**，制造费用占营业收入比重为 8.15%、8.41%、**9.88%**。2019 年、2020 年制造费用占收入的比例相对稳定，因此制造费用的波动主要由于业务规模变化所致，**2021 年制造费用占收入比例偏高主要由于公司 PR-30146 等工艺放大项目采购外部技术服务所致。**

3、商业化生产业务成本要素变动原因分析及与业务规模匹配情况

(1) 商业化生产业务明细成本构成及业务规模如下：

单位：万元

业务类型	构成	2021 年度		2020 年度		2019 年度
		金额	变化率	金额	变化率	金额
商业化生产 业务成本构成	直接人工	582.89	30.88%	445.36	29.94%	342.75
	直接材料	5,549.47	11.85%	4,961.53	-19.48%	6,161.70
	制造费用	2,199.12	42.12%	1,547.35	12.44%	1,376.15
	运费	115.77	19.45%	96.92	100.00%	-
	合计	8,447.25	19.80%	7,051.15	-10.53%	7,880.61
商业化生产业务收入		11,872.04	4.26%	11,386.49	-1.84%	11,596.22

(2) 商业化生产业务成本构成与业务规模的匹配情况如下：

各成本要素占收入比重		2021 年度	2020 年度	2019 年度
商业化生产	直接人工	4.91%	3.91%	2.96%
	直接材料	46.74%	43.57%	53.14%
	制造费用	18.52%	13.59%	11.87%
	运费	0.98%	0.85%	0.00%
	合计	71.15%	61.93%	67.96%

报告期内，公司商业化生产业务直接人工变化幅度分别为 29.94%、**30.88%**，直接人工占营业收入比重为 2.96%、3.91%、**4.91%**。2019 年直接人工占收入比重较低主要是由于 2019 年替格瑞洛化合物专利到期，商业化生产收入大幅度增长，直接人工未同比例增长所致。**2021 年直接人工占收入的比重较高主要由于 2021 年社保恢复缴纳，人员成本上升所致。**

报告期内，公司商业化生产业务直接材料变化率分别为-19.48%、**11.85%**，直接材料占营业收入比重为 53.14%、43.57%、**46.74%**。2020 年、**2021 年**直接材料占收入比重相对稳定，2019 年直接材料占收入比重**较高**主要原因为 2019 年替格瑞洛系列产品订单集中于第四季度，为满足紧急订单需求，公司向外部供应商采购价格较高的替格瑞洛中间体原料，完成后续生产步骤后进行销售，使得直接材料成本增加较多。

报告期内，公司商业化生产业务制造费用变化幅度分别为 12.44%、**42.12%**，制造费用占营业收入比重为 11.87%、13.59%、**18.52%**。2019 年、2020 年制造费用占营业收入比重基本稳定，**2021 年制造费用占收入比例大幅增加主要由于销**

售单价下降较多，同样产量产生的收入下降所致。

三、补充说明 2018 年替格瑞洛系列中间体产品单位成本上升、销售单价却下降的商业合理性，销售单价下降是否符合当时行业整体情况；

2018 年替格瑞洛系列中间体产品单位成本上升主要由于 2018 年公司商业化生产人工成本及折旧摊销费较上年上升。折旧摊销费较上年上升主要系 2017 年 12 月公司生产用环保水池验收完成及部分生产用房屋建筑物原值增加导致 2018 年折旧摊销增加 36.8 万元所致。

2018 年替格瑞洛系列中间体产品单价下降的主要原因为随着替格瑞洛系列中间体产品市场需求增加，市场供应量增加，竞争对手增加，进而导致单价下降。公司通过腾道数据查询同行业公司近年同类产品海关出口价格变动情况如下：

产品名称	同行业公司	2021 年	2020 年度	2019 年度	2018 年度
替格瑞洛中间体 TKG	CHANGZHOU PHARMACEUTICAL FACTO	-8.82%	-11.93%	-24.89%	-26.00%
替格瑞洛中间体 TKMD	CHANGZHOU PHARMACEUTICAL FACTO	-13.42%	-36.05%	-19.93%	-38.74%
替格瑞洛中间体 TKB	CHANGZHOU PHARMACEUTICAL FACTO	-36.50%	-32.43%	2.96%	-17.27%

由上表可知，销售单价下降符合当时行业整体情况。

因此 2018 年替格瑞洛系列中间体产品单位成本上升、销售单价却下降具有商业合理性，符合当时行业整体情况。

四、补充说明服务报价较高是否影响发行人的获客能力，客户接受高报价的商业合理性，相比竞争对手发行人所具有的竞争优势；

药物研发技术服务业务同行业可比公司康龙化成未披露其服务报价情况，但从其可比服务毛利率情况来看，与发行人毛利率较为接近。2019 年-2021 年上半年，康龙化成实验室服务业务毛利率为 40.26%、42.74%和 41.98%，2019 年-2021 年，公司药物发现业务毛利率分别为 45.02%、43.85%和 41.13%，2019-2020 年略高于康龙化成主要由于公司受限于服务能力，业务规模远小于康龙化成，通常选择毛利率较高的项目承接。相对于同行业可比公司美迪西，公司上述业务毛利率和服务报价相对较高，反映出公司在该业务上一定的竞争优势，主要包括：

首先，公司客户类别与美迪西存在差异。公司服务业务主要客户为海外客户，通过常年为其提供新药研发服务，获得了诸多美国医药研发企业的认可和信任。而美迪西主要为国内客户，不同的客户类型在报价接受度上存在差异；

同时，公司在药物发现领域更注重设计和疑难问题解决，通过客户提供小分子药物研发所需的新型母核结构设计、构效关系研究以及化合物库合成等服务，为客户提供新药设计思路以及对后续研发中产生的问题提出有效的解决方案，满足客户对于创新较强的化合物的设计、筛选和确认需求。

此外，公司研发人员全程深度参与客户项目，可以对项目进行全流程管理，通过多部门、多学科资深核心人员的紧密协作，快速分析和解读客户新药研发项目中所产生的数据，及时向客户沟通，并提出切实可行的方案和建议，从而节省客户的时间和成本，提高整个项目的研发效率。

综合以上因素，公司新药研发业务报价是与客户进行协商后市场选择的结果，能够反映出客户特别是国外小分子创新药研发企业对于公司服务的认可度，与公司提供服务质量和价值相匹配，其报价水平具备商业合理性。公司药物发现业务报告期内报价和毛利率较为稳定，且随着全球新药研发投入和新药研发企业需求的增加，收入规模不断扩大。公司的服务报价水平不会影响发行人的获客能力。

五、补充说明 2019 和 2020 年发行人替格瑞洛系列中间体毛利率高于皓元医药、且与皓元医药变动趋势不一致的原因及合理性；

2019 和 2020 年公司替格瑞洛系列中间体毛利率与皓元医药对比如下：

公司名称	2020年	2019年	变动（百分点）
皓元医药	29.76%	29.86%	-0.10
公司	35.58%	32.28%	3.30

注：皓元医药未披露 2021 年替格瑞洛系列中间体毛利率。

2019 年和 2020 年，公司替格瑞洛系列中间体毛利率均略高于皓元医药，主要原因为皓元医药暂无替格瑞洛中间体规模化生产能力，替格瑞洛中间体产品大部分来自外协采购，如其替格瑞洛主要中间体 TGA2020 年外协采购 4,670.10 千克，自产 0.85 千克；2019 年 1,950.00 千克全部来自外协采购。其外协采购模式一般为，皓元医药提供技术支持，外协供应商自行采购原材料进行生产加工，最

后向外协单位采购其加工后的产成品。由于外协供应商需要保留一定的利润空间，导致其该产品毛利率略低。公司具备规模化生产能力，该产品为自主生产，依靠长期自产积累的生产经验及工艺优势，生产成本相对较低，使该产品毛利率高于皓元医药，具备合理性。

公司替格瑞洛中间体产品毛利率 2020 年较 2019 年提高 3.30 个百分点，略有上升；而皓元医药该产品毛利率 2020 年与 2019 年基本持平。变动趋势不一致的主要原因为公司不断优化和提升该产品的工艺路线和生产效率，2020 年该产品单位生产成本下降较多，毛利率有所提高，具备合理性。

六、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

1、计算发行人报告期药物发现、工艺研究与开发、商业化生产人均产出，查询同行业公司人均产出情况，分析变动原因及合理性；

2、查阅发行人成本明细表，比较药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务成本中直接人工、直接材料、制造费用变动的原因及合理性，分析与相应业务规模是否匹配；

3、分析 2018 年替格瑞洛系列中间体产品单位成本上升的原因，分析 2018 年替格瑞洛系列中间体销售单价下降的合理性，以及是否符合行业整体情况；

4、对发行人新药研发服务负责人进行访谈，分析发行人上述服务的优势、服务报价的合理性以及对发行人获客能力的影响；

5、结合可比公司皓元医药数据，结合业务特点、生产及采购情况分析替格瑞洛产品毛利率与皓元医药存在差异原因及合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、报告期各期药物发现、工艺研究与开发、商业化生产业务人均产出变动主要由于个别客户需求临时变动、发行人经验提升效率增加等，具有合理性；人均产出与同行业可比公司存在差异主要由于产品单价、业务内容、产品种类有一

定差别，差异原因具有合理性；

2、药物发现、工艺研究与开发成本中直接人工、直接材料、制造费用变动主要由于新增储备较多研发人员、客户需求临时变动、研发所处阶段不同、研发内容存在差异、新增实验室装修投入等所致；商业化生产业务成本要素变动主要由于收入变动而人员较为稳定、订单需求紧急外采原料、新增生产设备等所致，具有合理性；各业务成本要素与相应业务规模匹配；

3、2018年替格瑞洛系列中间体产品单位成本上升主要由于人工成本及折旧摊销费上升，销售单价下降主要由于市场供应量增加、竞争对手增加，具有商业合理性，符合当时行业整体情况；

4、公司服务报价水平是发行人竞争优势的体现，不影响发行人的获客能力，客户接受公司的服务报价具有商业合理性；

5、2019和2020年发行人替格瑞洛系列中间体毛利率高于皓元医药、与皓元医药变动趋势不一致，主要由于生产及采购模式、工艺等均存在差异，具有合理性。

问题 11、关于期间费用

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 报告期内，发行人销售人员数量分别为 6 人、6 人、8 人，平均薪酬分别为 22.25 万元/年、29.19 万元/年、23.84 万元/年，均显著低于同行业可比公司平均水平。报告期内，发行人销售费用占比、研发费用占比明显低于同行业可比公司平均水平。

(2) 公司研发费用中的技术服务费为自主研发项目委外测试费等，报告期内发生额分别为 39.08 万元、79.07 万元、68.30 万元、119.15 万元。

(3) 为保障安全生产以及满足环保政策要求，公司需要对生产线进行检修或升级改造。报告期各期停工损失的核算内容主要为生产工人薪酬、所耗用的燃料和动力费等，以及生产部门负担的制造费用。发行人认为，报告期内的生产线停工维修不属于生产线例行停工，系公司配合产品品质升级进行改造、响应政府环保要求进行生产线改造的临时性情况，属于非正常停工，因此，临时停工损失计入当期管理费用合理，符合规定。

(4) 报告期内，公司销售费用率分别为 3.32%、3.06%、2.37%和 1.47%，低于同行业可比公司平均值，主要原因为公司客户相对集中，且各期主要客户未发生重大变动，营销宣传费用相对较低。

请发行人：

(1) 量化分析并补充说明发行人销售人员平均薪酬显著低于同行业可比公司平均水平的原因及合理性，销售人员少、人均产出较高是否具有合理性；

(2) 补充说明发行人销售费用占比、研发费用占比明显低于同行业可比公司平均水平的原因及合理性，客观分析发行人期间费用结构与同行业可比公司的差异；

(3) 补充说明研发费用中的技术服务费与前述在供应商部分提及的技术服务采购金额的关系，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定，持续增加的技术服务费是否表明发行人的研发能力对委外采购有较强依赖性；

(4) 补充说明发行人将报告期内的生产线停工维修归为非正常停工、相关

损失计入当期管理费用是否符合行业惯例，是否存在类似案例；

(5) 补充说明同行业可比公司是否存在客户集中度较高的现象，除了客户集中度这一因素，是否存在其他因素导致发行人销售费用率低于同行业可比公司平均值；

(6) 补充说明报告期内发行人销售费用率快速下降与同行业可比公司变动趋势存在较大差异的原因及合理性。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、量化分析并补充说明发行人销售人员平均薪酬显著低于同行业可比公司平均水平的原因及合理性，销售人员少、人均产出较高是否具有合理性；

1、销售人员平均薪酬与同行业可比公司比较

发行人销售人员平均薪酬与同行业可比公司比较情况如下：

单位：万元/年

公司名称	2021 年	2020 年	2019 年	2018 年
康龙化成	-	91.77	109.90	125.64
美迪西	-	22.12	20.07	18.75
药石科技	-	59.74	45.92	44.93
凯莱英	-	110.36	112.31	126.42
皓元医药	-	24.16	17.33	未披露
行业平均	-	61.63	61.11	78.94
公司	35.10	23.84	29.19	22.25

注 1：数据来源于同行业上市公司年报等公开资料

注 2：同行业可比公司销售人员的平均薪酬=销售费用中的人工成本/同行业可比公司的平均人数，同行业可比公司的平均人数取期初期末平均值

注 3：同行业可比公司 2021 年年报未披露

从上表可知，公司销售人员平均薪酬与同行业可比公司存在差异，低于康龙化成、药石科技、凯莱英，与美迪西、皓元医药销售人员平均薪酬差异较小。公司业务规模较同行业可比公司小，且公司产品较为集中，主要客户的开拓及维护成本相对较低，销售人员平均薪酬显著低于同行业可比公司平均水平的具体原因为：

药物发现、工艺研究与开发业务活动中，公司主要业务部门的负责人参与新药研发客户的开拓和维护，销售人员主要承担日常事务性工作，负责新客户开发过程中为安排客户与公司高管的接洽、与客户沟通合同条款等。

商业化生产业务活动中，公司商业化生产品种较为集中，且随着主要产品全球化合物专利到期，市场需求增加迅速，加之公司在该产品上技术成本优势较为明显，销售人员主要承担日常事务性工作，负责对已有客户的维护与支持，在项目执行过程中日常维护工作包括接收订单、安排发货、产品售后及定期客户拜访等。

根据上述分析，公司销售人员在公司经营业务活动中主要承担日常事务性工作，人员平均薪酬低于同行业可比公司平均水平具备合理性。

2、销售人员数量、人均产出情况及与同行业可比公司的比较

销售人员数量、人均产出情况及与同行业可比公司的对比情况如下表所示：

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
康龙化成	销售人员平均数量（人）	-	82	49
	营业收入（万元）	-	513,359.68	375,716.01
	人均产出（万元/人）	-	6,260.48	7,667.67
美迪西	销售人员平均数量（人）	-	83	69
	营业收入（万元）	-	66,595.59	44,939.28
	人均产出（万元/人）	-	802.36	651.29
药石科技	销售人员平均数量（人）	-	32	34
	营业收入（万元）	-	102,222.92	66,223.09
	人均产出（万元/人）	-	3,194.47	1,947.74
凯莱英	销售人员平均数量（人）	-	51	46
	营业收入（万元）	-	314,968.97	245,998.55
	人均产出（万元/人）	-	6,175.86	5,347.79
皓元医药	销售人员平均数量（人）	-	134	143
	营业收入（万元）	-	63,510.07	40,896.91
	人均产出（万元/人）	-	473.96	285.99
行业平均	销售人员平均数量（人）	-	76	68
	营业收入（万元）	-	212,131.45	154,754.77
	人均产出（万元/人）	-	2,776.59	2,269.13

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
公司	销售人员平均数量 (人)	9	8	6
	营业收入 (万元)	44,821.38	28,298.96	24,519.97
	人均产出 (万元/人)	4,980.15	3,537.37	4,086.66

注 1: 数据来源于同行业上市公司年报等公开资料

注 2: 同行业可比公司暂未披露 2021 年年报

从上表可知, 公司销售人员较同行业可比公司数量较少, 2020 年度公司为拓展国内业务增加销售人员数量, 但短期内销售收入未同比增加, 因此人均产出下降。报告期内, 公司销售人员人均产出整体呈上升趋势, 低于同行业可比公司康龙化成及凯莱英, 与药石科技基本持平, 高于美迪西及皓元医药。

公司销售人员较少、2019 年度和 2020 年度人均产出高于同行业可比公司平均水平的具体原因:

公司药物发现、工艺研究与开发业务活动中, 由于药品研发行业专业性较强, 涉及与产品相关的技术交接等事务主要由具体项目研发人员负责与客户进行沟通。另一方面, 由于公司具备较强的研发和设计能力, 通过常年服务海外医药研发企业, 积累了丰富的经验并建立了良好的口碑, 客户较为稳定, 因此公司销售人员数量较少; 公司商业化生产业务活动中, 由于主要产品品种较为集中, 且主要产品随着全球化合物专利到期, 需求增加, 因此对销售人员需求有限。

2019 年和 2020 年随着公司新药研发业务以及商业化生产业务需求增加, 销售规模上升, 加之销售人员未明显变化, 使得 2019 年和 2020 年销售人员人均产出高于同行业可比公司。

二、补充说明发行人销售费用占比、研发费用占比明显低于同行业可比公司平均水平的原因及合理性, 客观分析发行人期间费用结构与同行业可比公司的差异;

报告期内, 公司销售费用、管理费用、研发费用和财务费用占期间费用的比例与同行业可比公司的对比情况如下表所示:

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
凯莱英	销售费用占比	10.04%	12.14%	16.21%
	管理费用占比	48.34%	44.26%	48.95%

公司名称	项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
	研发费用占比	41.57%	37.31%	35.66%
	财务费用占比	0.05%	6.30%	-0.82%
康龙化成	销售费用占比	12.95%	9.92%	10.37%
	管理费用占比	73.97%	69.97%	70.43%
	研发费用占比	13.10%	11.28%	8.93%
	财务费用占比	-0.02%	8.82%	10.26%
美迪西	销售费用占比	22.41%	27.39%	31.78%
	管理费用占比	41.40%	41.47%	41.57%
	研发费用占比	37.25%	37.58%	32.11%
	财务费用占比	-1.07%	-6.45%	-5.47%
药石科技	销售费用占比	12.77%	11.66%	14.53%
	管理费用占比	47.75%	46.06%	44.55%
	研发费用占比	37.10%	34.57%	41.47%
	财务费用占比	2.38%	7.72%	-0.55%
皓元医药	销售费用占比	23.17%	26.00%	32.91%
	管理费用占比	36.65%	34.95%	29.69%
	研发费用占比	34.47%	34.37%	37.03%
	财务费用占比	5.71%	4.67%	0.37%
行业平均	销售费用占比	16.27%	17.42%	21.16%
	管理费用占比	49.62%	47.34%	47.04%
	研发费用占比	32.70%	31.02%	31.04%
	财务费用占比	1.41%	4.21%	0.76%
公司	销售费用占比	6.19%	6.15%	12.36%
	管理费用占比	68.15%	61.18%	64.83%
	研发费用占比	20.23%	17.52%	22.48%
	财务费用占比	5.44%	15.15%	0.33%

注 1：数据来源于同行业上市公司年报等公开资料

注 2：同行业可比公司暂未披露 2021 年年报，其 2021 年度指标系 2021 年上半年数据计算。

报告期各期，公司期间费用以管理费用和研发费用为主，销售费用和财务费用占比较低。公司期间费用结构与康龙化成整体结构相似，销售费用占比、研发费用占比低于同行业可比公司平均水平，差异原因与公司经营规模和所处发展阶段相关。

1、销售费用占比分析

公司销售费用占比主要受企业规模、发展阶段、业务布局等方面影响。报告期各期，公司销售费用结构中以职工薪酬为主，其销售费用占比分别为 30.18%、45.97%、**60.25%**，为销售费用主要内容。公司销售费用较同行业期间费用占比偏低主要由于公司销售人员数量较少造成销售人员薪酬总额较低。

药物发现及工艺研究与开发业务中，由于药品研发行业专业性较强，且公司创始团队具有多年海外工作经历，部分公司高级管理人员、部门负责人直接参与并主导客户开拓。公司通过多年服务海外医药研发企业形成了良好的口碑，客户较为稳定，销售人员主要承担日常事务性工作，因此业务开展过程中无需配备大量的销售人员；公司商业化生产业务中，由于报告期内公司产品较为集中，且随着替格瑞洛产品全球化合物专利到期，市场需求不断增加，销售人员主要负责对已有客户的维护与支持，在项目执行过程中日常维护工作包括接收订单、安排发货、产品售后及定期客户拜访等，因此亦不需要配备大量的销售人员。

综上，公司整体对销售人员需求较少，整体销售人员数量低于同行业，进而使得公司销售费用占比低于同行业可比公司。

2、管理费用占比分析

报告期内，公司管理费用占比与康龙化成水平相当，但高于同行业可比公司的平均水平。公司管理费用结构中，报告期内，职工薪酬占管理费用比例分别为 61.56%、47.13%、**43.71%**，因此职工薪酬为管理费用主要构成内容。

公司管理人员平均薪酬与同行业可比公司比较情况如下：

单位：万元/年

公司名称	2021 年	2020 年	2019 年
康龙化成	-	28.22	24.06
美迪西	-	19.25	17.26
药石科技	-	31.67	29.07
凯莱英	-	30.67	29.55
皓元医药	-	28.10	25.70
行业平均	-	27.58	25.13
公司	28.69	25.45	28.60

注 1：数据来源于同行业上市公司年报等公开资料

注 2：同行业可比公司管理人员的平均薪酬=管理费用中的人工成本/同行业可比公司的平均人数，同行业可比公司的平均人数取期初期末平均值

注 3：同行业可比公司暂未披露 2021 年年报，且 2021 年半年报未披露人数，故无法计算人均薪酬

由上表可知，公司管理人员平均薪酬总体与同行业不存在重大差异，处于合理区间，因此费用结构中管理费用占比较高主要原因为公司销售费用及研发费用占比较同行业可比公司偏低所致。

3、研发费用占比分析

报告期内，公司主要为客户提供药物研发服务，同时也从事商业化生产业务。报告期各期公司研发费用占比稳定，与同行业可比公司康龙化成水平相当，与其业务特点和种类相匹配。其他同行业可比公司中，凯莱英主要覆盖新药从临床早期阶段到商业化的 CMC 服务、制备各类新药及已上市药物的关键中间体、高级原料药、创新制剂等，涉及较多与新药中间体、原料药以及制剂定制生产相关的生产工艺研究。药石科技和皓元医药均以制备化学分子砌块和工具化合物业务为主，皓元医药还销售原料药及中间体。上述以销售产品为主的公司，与所生产和销售产品相关的研发支出均计入研发费用，且金额较高。

与凯莱英和药石科技相比，公司以提供新药研发服务为主，主要是受托为客户提供新药研发服务，根据合同为客户提供的研发服务均计入成本，且在商业化生产业务中以自主仿制药产品生产为主，定制生产业务金额占比不高，因此研发费用占比相对较低。与皓元医药相比，除上述原因外，公司原料药和中间体销售不涉及原料药销售，且中间体销售品种少于皓元医药，相应研发费用低于皓元医药具有合理性。美迪西以提供药物研发服务为主且无生产业务，报告期内，其研发费用占比亦高于公司。美迪西披露的同行业可比公司也包括康龙化成，但其未披露研发费用占比远高于康龙化成的原因。

公司作为新药受托研发机构，其在药物发现等业务领域较为突出的服务优势和能力主要形成的途径包括：首先，公司从建立之初即为美国生物医药企业提供新药研发服务，通过多年为众多全球领先的创新药企业提供服务，包括与客户分享生物测试数据、与客户共同参与化合物设计、讨论和解决问题，使得研发团队从中学到了国外公司新药研发理念和需求，积累了丰富的经验和技术应用能力；同时，公司创始人团队具备海外多年知名药企新药研发经验，且亲自参与团队建

设和项目管理，以国际药企对 CRO 的要求锻炼和塑造整个执行团队的服务能力和服务效率；此外，公司重视对员工的培养，通过提供持续专业的培训和良好的工作氛围，保持了人员稳定，从而可以不断地提高员工的业务能力。因此，报告期内，虽然公司研发费用投入相对比美迪西等可比公司金额较少，但是在药物发现等业务领域可以形成一定的技术应用优势并维持较高的毛利率水平。

4、财务费用分析

公司财务费用主要为利息费用和汇兑损益，占比变动受到各期汇率波动影响较大。2020 年度人民币升值幅度较大，由此产生的汇兑损失金额较大。财务费用占比波动趋势整体与同行业可比公司接近。2020 年公司财务费用占比高于同行业可比公司主要原因系公司 2020 年 6 月进行融资，其中 WEALTHVALUE HK LIMITED 出资人民币 36,024,400.00 元之等值美元认购公司新发行股份 1,130,000.00 股，当年因人民币兑美元汇率波动幅度较大，加大了汇兑损失金额。

总体而言，同行业可比公司作为上市公司具有较强的资金实力，经营规模相对较大，业务种类和产品较多，客户数量更多，集中度更低，客户开拓和维护成本较高。相比之下，报告期内，发行人经营规模较小，企业资源有限，公司为实现规范化运作和完善内部控制管理体系在管理团队和基础设施建设方面进行刚性投入，销售渠道主要依赖管理层及业务部门负责人开拓和维护。受公司经营规模及所处发展阶段影响，公司的销售费用、研发费用占比偏低而管理费用偏高的情形具有合理性。

三、补充说明研发费用中的技术服务费与前述在供应商部分提及的技术服务采购金额的关系，相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定，持续增加的技术服务费是否表明发行人的研发能力对委外采购有较强依赖性；

（一）补充说明研发费用中的技术服务费与前述在供应商部分提及的技术服务采购金额的关系

研发费用中的技术服务费主要为子公司开原泓博自主研发过程中形成的技术咨询服务费，主要包括委托代理申请 CEP 证书，委托编写、制作替格瑞洛 DMF 文件并为 DMF 技术审评提供咨询服务，委托进行原料药市场调研，委托为替格瑞洛原料药项目注册申报提供补充研究方案设计、补充研究试验以及委托进行安

全风险测试研究等技术服务，与前述供应商部分提及的技术服务采购无直接关联。前述在供应商部分提及的技术服务采购金额主要为母公司药物研发技术服务过程中产生的生物测试费以及检测费。

（二）相关会计处理是否符合《企业会计准则》规定

公司研发费用中发生的技术服务费系自主研发过程中形成。自研项目在立项后标志研发活动开始，项目对应发生的技术服务费直接计入研发费用对应项目项下；公司为客户提供的受托研发技术服务系在接收到客户订单后设立相应的项目编号、安排研究试验活动。根据合同及项目需求，在受托研发活动中对外采购的技术服务成本均计入相应项目的成本。研发费用中技术服务费和营业成本中技术服务成本核算真实、准确，不存在跨期情况，符合《企业会计准则》规定。

（三）持续增加的技术服务费是否表明发行人的研发能力对委外采购有较强依赖性

公司研发费用中的技术服务费主要为自主研发过程中形成的技术咨询服务费，不属于公司主营业务范畴的与医药研发技术服务相关的委外技术服务，且大部分涉及注册、申报、市场调研等相关的技术咨询服务，不涉及委外研发和合作研发。持续增加的技术服务费不会导致发行人研发能力对委外采购有较强依赖性。

四、补充说明发行人将报告期内的生产线停工维修归为非正常停工、相关损失计入当期管理费用是否符合行业惯例，是否存在类似案例；

2020 年度计划外停工损失为 87.02 万元，主要为公司因新冠疫情影响而停工期间发生的职工薪酬、厂房折旧等。**2021 年度计划外停工损失为 85.96 万元，主要为停工停产进行车间改造升级产生的损失。**查询公开信息，类似案例情况如下：

1、国城矿业（000688.SZ）2021 年 7 月 13 日公告的《关于深圳证券交易所 2020 年年报问询函的回复》说明：“根据《企业会计准则——基本准则》的相关规定，损失是指由企业非日常活动所发生的、会导致所有者权益减少的、与向所有者分配利润无关的经济利益的流出。金鹏矿业进行停工整改系由于管理不善存在安全隐患导致的，系非可预计的情况，属于非日常经营活动，因此公司将金

鹏矿业停产整改期间的人工成本 139.92 万元、电费 263.21 万元、折旧摊销费 612.19 万元、矿山整改费 644.50 万元等成本费用合计 1,659.82 万元，计入管理费用-停工损失，会计处理符合准则的规定。”

2、2021 年 4 月 9 日创业板上市委 2021 年第 22 次审议会议通过并提交注册的广州华研精密机械股份有限公司，首轮审核问询函回复披露：“2018 年度及 2019 年度公司停工损失金额较大，主要是公司常州工厂在 2018-2019 年进行“煤改气”改造工程，为配合前述改造，公司相应生产线进行了停车改造。2020 年一季度因新冠肺炎疫情，导致公司非正常停工。上述因临时性停工损失造成的制造费用的均计入管理费用停工损失。”

3、2020 年 11 月 30 日创业板上市委 2020 年第 52 次审议会议通过并提交注册的华润化学材料科技股份有限公司，首轮审核问询函回复披露：“2018 年度及 2019 年度公司停工损失金额较大，主要是公司常州工厂在 2018-2019 年进行“煤改气”改造工程，为配合前述改造，公司相应生产线进行了停车改造。2020 年一季度因新冠肺炎疫情，导致公司非正常停工。因临时性停工损失造成的制造费用的均计入管理费用停工损失。”

对比上述近期 IPO 申报公司及上市公司年报项目案例，发行人将报告期内子公司开原泓博当期为满足日趋严格的环保政策要求，停工停产进行设备改造升级，以及 2020 年一季度因新冠肺炎疫情非正常停工近一个月确认为非正常停工，相应损失计入当期管理费用符合行业惯例。

五、补充说明同行业可比公司是否存在客户集中度较高的现象，除了客户集中度这一因素，是否存在其他因素导致发行人销售费用率低于同行业可比公司平均值；

（一）同行业可比公司是否存在客户集中度较高的现象

报告期各期，公司及同行业可比公司前五名客户收入占营业收入比重情况如下：

公司简称	2021 年度	2020 年度	2019 年度
凯莱英	-	57.99%	51.82%
康龙化成	-	18.77%	21.14%

公司简称	2021 年度	2020 年度	2019 年度
美迪西	-	17.28%	19.01%
药石科技	-	44.49%	42.88%
皓元医药	-	22.76%	21.34%
行业平均	-	32.26%	31.24%
公司	29.45%	40.92%	51.22%

注 1：数据来源于同行业上市公司年报等公开资料

注 2：同行业可比公司暂未披露 2021 年年报，且 2021 年半年报未披露上述信息

根据上表分析，2019-2020 年可比公司前五名客户合计销售金额占年度销售总额平均占比分别为 31.24% 和 32.26%，均低于发行人 2019-2020 年前五名客户销售金额占比。2021 年随着药物研发投入和 CRO 市场需求持续增加，公司研发服务质量得到客户的认可以及口碑的建立，公司新客户及原有客户项目收入持续增加，前五名客户收入占比有所下降。

综上，可比上市公司客户结构更加复杂，客户数量更多，集中度相对较低，客户维护成本较高，是其销售费用投入高的因素之一。

(二) 除了客户集中度这一因素，是否存在其他因素导致发行人销售费用率低于同行业可比公司平均值

除了客户集中度外，公司海外客户开拓方式、业务特点和产品特点也是公司销售费用率低的原因。

公司药物发现、工艺研究与开发业务中，公司主要业务部门的负责人参与新药研发客户的开拓和维护。公司通过多年服务海外新药研发客户形成了良好的口碑，客户较为稳定，销售人员主要承担日常事务性工作，负责新客户开发过程中为安排客户与公司高管的接洽、与客户沟通合同条款等，因此不需要配备大量销售人员。此外，公司商业化生产品种较为集中，且随着主要产品全球化合物专利到期，市场需求增加迅速，加之公司在该产品上技术成本优势较为明显，对销售人员需求相对较少。

综上，除了客户集中度较高外，公司整体对销售人员需求较少，销售费用率低于同行业可比公司平均值，还受公司客户拓展方式、业务特点、产品特点等因素影响。

六、补充说明报告期内发行人销售费用率快速下降与同行业可比公司变动趋势存在较大差异的原因及合理性；

报告期内，公司与可比上市公司销售费用率对比情况如下：

公司名称	2021 年度	2020 年度	2019 年度
凯莱英	2.25%	2.68%	3.56%
药石科技	2.81%	3.00%	3.66%
康龙化成	1.94%	1.80%	1.94%
美迪西	4.23%	5.14%	6.21%
皓元医药	6.37%	7.72%	11.53%
行业平均	3.52%	4.07%	5.38%
公司	1.17%	1.47%	2.37%

注：数据来源于同行业上市公司年报等公开资料。

注 2：同行业可比上市公司暂未披露 2021 年年报，其 2021 年度指标系 2021 年 1-6 月数据计算

报告期内，公司销售费用率分别为 2.37%、1.47%和 1.17%，低于同行业可比公司平均值，且逐年下降，2020 年度销售费用率变动趋势与同行业可比公司相近。公司销售费用率逐年下降的主要原因为：

1、公司客户相对集中，且主要客户未发生重大变动，公司的营销宣传费用相对较低。报告期各期营业收入前五名客户较集中，占营业收入比重平均值在 40.53%，处于较高值。

2、公司在新药研发服务方面具备较强的研发和设计能力，且在商业化生产品种替格瑞洛中间体产品上具有技术和成本优势，在行业内积累了丰富的经验及良好的口碑，通过积极与客户沟通，满足客户需求，并通过网络宣传平台，推动公司新的业务产生。销售业务的增加对销售推广活动依赖性不强；公司销售人员在公司经营业务活动中主要承担日常事务性工作，销售人员薪酬与营业收入变动不存在较为明显的联动趋势。因此在公司营业收入增加的情况下，销售费用中主要职工薪酬项目变动趋势较小，使得销售费用率下降。

3、2020 年，公司销售费用率较 2019 年下降 0.90%，其中因执行新收入准则，将销售费用运输保险费、邮寄费调整至营业成本金额为 122.64 万元。将运输保险费、邮寄费按执行新收入前模拟还原至销售费用后销售费用率为 1.90%，除皓元医药公开信息显示 2020 年度销售费用中不含运输费用，其他同行业可比公司

未见运输费用的相应调整。剔除运输保险费、邮寄费后，公司销售费率仍低于同行业可比公司的主要原因为公司主营业务中，海外客户占比较高，2020 年受疫情影响，差旅费、展会费合计较同期降低 48.15%。**2021 年，公司销售费用率较 2020 年下降 0.3%，主要原因为 2021 年药物发现、工艺研究与开发业务收入增长所致。**

七、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

（一）核查程序

保荐人、申报会计师主要执行了以下核查程序：

1、获取并查阅发行人销售费用、管理费用、研发费用明细账，了解发行人销售费用、管理费用及研发费用的项目构成及其变动情况，核查并分析各主要项目变动原因；检查大额费用（除股份支付、职工薪酬及折旧摊销）记账凭证及其原始凭单，包括合同、发票、银行回单等；

2、获取发行人同行业可比公司的招股说明书或年度报告，计算销售人员平均薪酬，并比较分析发行人销售人员少、人均产出高是否具有合理性；

3、计算发行人销售费用占比、研发费用占比并与同行业可比公司比较，分析发行人销售费用占比、研发费用占比低于平均水平的原因及合理性；

4、对比发行人研发费用与营业成本中技术服务费内容及占比情况，核查会计处理是否符合企业会计准则规定，分析发行人对委外技术服务是否存在较强依赖性；

5、了解停工损失的背景，核算方法，及会计处理方式，并分析其合理性；对比查阅近期 IPO 创业板申报及上市公司年报项目案例的会计处理方式与发行人比较；

6、对比发行人与同行业可比公司客户集中度、产品集中度，分析对销售费用率产生影响的原因及其合理性；

7、查验费用发生的对方单位、发行人关联方清单并结合发行人及其实际控制人、董监高、及关键岗位人员银行流水核查，确认是否存在关联方或其他第三方为发行人承担成本或代垫费用的情况。

（二）核查意见

经核查，保荐人、申报会计师认为：

1、发行人销售人员平均薪酬显著低于同行业可比公司平均水平的原因在于发行人销售人员主要承担日常事务性工作，具有合理性；销售人员少、人均产出较高的原因包括部分研发人员与客户直接接洽、客户较为稳定、主要产品品种较为集中，需要的销售人员较少，具有合理性；

2、发行人销售费用占比明显低于同行业可比公司平均水平，主要由于发行人高级管理人员参与客户开拓且发行人产品较为集中，整体对销售人员需求较少；研发费用占比明显低于同行业可比公司平均水平，主要由于发行人商业化生产业务比重低于可比公司，且商业化生产中以自主仿制药生产为主，定制生产金额占比不高，均具有合理性。发行人期间费用结构与同行业可比公司存在差异主要由于经营规模及所处发展阶段不同，具有合理性；

3、研发费用中的技术服务费与前述在供应商部分提及的技术服务采购金额会计处理符合《企业会计准则》规定，持续增加的技术服务费不表明发行人的研发能力对委外采购有较强依赖性；

4、发行人将报告期内的生产线停工维修归为非正常停工、相关损失计入当期管理费用符合行业惯例，存在类似案例；

5、同行业可比公司客户结构更加复杂，客户数量更多，集中度更低，客户维护成本较高。除客户集中度因素，销售费用率偏低主要由于上市公司具有更充足的资金实力，经营规模相对更大，在满足基本的管理人员配置和基础设施建设投入之余可将更多资源投入销售渠道和网络的建立、售后服务品质提升等，而发行人尚未实施上述投入，以及公司销售人员主要承担事务性工作对销售人员需求较少所致；

6、发行人销售费用率快速下降主要由于收入规模增长但客户相对集中，且主要客户未发生重大变动，此外销售人员主要承担日常事务性工作，其薪酬与营业收入变动不存在明显的联动关系，与同行业可比公司变动趋势存在较大差异具有合理性。

问题 12、关于海外代理销售

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 2017-2020 年，发行人涉及代理的销售收入分别为 2,574.85 万元、425.54 万元、3,138.31 万元、780.52 万元。

(2) 在销售同类产品的情况下，公司代理模式下的销售价格与不涉及代理的销售价格不存在较大差异，均系根据市场价格经商业谈判后确定。

请发行人：

(1) 补充说明 2017-2020 年发行人涉及代理的销售收入存在较大波动的原因及合理性，结合在手订单分析后续涉及代理的销售收入情况；

(2) 结合具体产品或项目，量化分析并补充说明公司代理模式下销售价格与不涉及代理的销售价格的比较情况。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明 2017-2020 年发行人涉及代理的销售收入存在较大波动的原因及合理性，结合在手订单分析后续涉及代理的销售收入情况；

(一) 补充说明 2017-2020 年发行人涉及代理的销售收入存在较大波动的原因及合理性

2017-2021 年，公司涉及代理的销售收入变动情况如下：

单位：万元

产品类别	2021 年		2020 年		2019 年		2018 年		2017 年
	收入	变动	收入	变动	收入	变动	收入	变动	收入
替格瑞洛系列中间体	628.37	76.51%	355.99	-83.09%	2,105.44	411.93%	411.27	-59.16%	1,007.04
维帕他韦系列中间体	-	-	-42.44	-104.11%	1,032.87	7143.13%	14.26	-98.89%	1,287.64
法匹拉韦中间体	-	-	466.98	-	-	-	-	-	-
其他	-	-	-	-	-	-	-	-100.00%	280.17
总计	628.37	-19.49%	780.52	-75.13%	3,138.31	637.49%	425.54	-83.47%	2,574.85

1、2018 年代理销售收入变动原因

2018 年涉及代理的销售收入较 2017 年下降 83.47%，主要原因为涉及代理的替格瑞洛系列中间体销售收入下降 59.16%、维帕他韦系列中间体销售收入下降 98.89%。

涉及代理的维帕他韦系列中间体收入下降，主要原因与该产品整体市场需求变动有关。该产品与索菲布韦联用，主要适应症为丙肝，2017 年制药企业处于原料药和制剂的研发和工艺验证阶段，客户采购起始物料和高级中间体做验证批，当期公司销售客户较多，达到 26 个。2018 年该产品处于商业化生产阶段，实现销售的客户减少到 5 个，且当期商业化生产客户需求集中在年底，相关订单在 2018 年未能交付，因此公司当年代理模式及非代理模式下的维帕他韦系列中间体销售收入均较少。

涉及代理的替格瑞洛系列中间体收入下降，主要原因为 2017 年销售给客户 Dr.Reddy's Laboratories Ltd 的订单大部分由代理商开发，2018 年该客户的订单绝大部分由公司直接获取，减少了对代理商的依赖；另外，2017 年客户 Honour lab ltd.涉及代理销售的收入为 431.78 万元，2018 年由于该客户暂时未能开出信用证，公司未与其交易。

2、2019 年代理销售收入变动原因

2019 年涉及代理的销售收入较 2018 年增加 637.49%，主要原因为涉及代理的替格瑞洛系列中间体销售收入、维帕他韦系列中间体销售收入均大幅增加。

其中，涉及代理的替格瑞洛系列中间体销售收入增加，主要原因为 2019 年替格瑞洛化合物全球专利保护到期，在专利到期前各仿制药厂商便开始提前采购原料药中间体以备制剂生产，国际市场需求上升，相应的代理模式下的主要客户 MSN Organics Pvt Ltd、KRKA, d. d., Novo mesto 2019 年的销售收入大幅增加；涉及代理的维帕他韦系列中间体销售收入增加，主要原因为该产品 2018 年开始进入商业化生产阶段，随着 2018 年底以及 2019 年获得商业化生产订单，2019 年销售收入大幅增加。

3、2020 年代理销售收入变动原因

2020 年涉及代理的销售收入较 2019 年减少 75.13%，主要原因为涉及代理的

替格瑞洛系列中间体销售收入、维帕他韦系列中间体销售收入大幅减少。

2020 年替格瑞洛系列中间体代理模式下销售收入大幅减少，主要原因为由于合作关系更为密切，原代理模式下主要客户 KRKA, d. d., Novo mesto、MSN Organics Pvt Ltd 转为公司直接沟通维护并产生业务，减少了对代理商的依赖。

2020 年维帕他韦系列中间体代理模式下销售收入大幅减少，同时存在销售退回，因此收入为负。收入大幅减少的原因为公司主要产品替格瑞洛系列中间体需求增加，公司集中资源进行替格瑞洛系列中间体的生产和销售以及维帕他韦系列中间体产品市场需求不连续，当期代理及非代理模式下的维帕他韦系列中间体销售均较少。

4、2021 年代理销售收入变动原因

2021 年代理模式下销售收入较 2020 年减少 19.49%，主要原因系法匹拉韦中间体需求减少，2021 年无该品种代理销售。

2021 年替格瑞洛系列中间体代理模式下销售收入较 2020 年增长 76.51%，主要是由于客户 Honour lab ltd 本期采购需求增加所致。

(二) 结合在手订单分析后续涉及代理的销售收入情况

2021 年，公司涉及代理的销售收入为 628.37 万元。截至 2021 年 12 月 31 日，公司未有涉及代理的销售在手订单。预计 2022 年全年涉及代理的销售收入规模较小。

二、结合具体产品或项目，量化分析并补充说明公司代理模式下销售价格与不涉及代理的销售价格的比较情况；

按照产品大类中的细分产品类别，对代理模式及非代理模式下主要客户销售价格进行比较，对于价格差异较大的情况（超过 20%）分析如下。

1、2021 年

单位：万元

涉及代理模式的客户名称	产品大类	代理模式下的销售收入	细分产品代理模式下的单价(A)	细分同类产品非代理模式下的单价(B)	差异(A/B-1)	差异较大原因
Honour lab Ltd	替格瑞洛系列中间体	499.91	0.21	0.24	-12.50%	-
Shree Jee Laboratory Pvt. Ltd.	替格瑞洛系列中间体	102.98	0.23	0.18	27.78%	1、该客户的产品最终销往美国，对技术支持类文件要求较高，定价较高；2、该客户订单获取时间主要在1月份，非代理模式下细分产品订单主要在二季度，而产品价格后期有所下降，订单签订较早从而价格较高
Lewens Labs Pvt. Ltd.	替格瑞洛系列中间体	21.80	0.18	0.18	0.00%	-
ALPHA CHANCE ENTERPRISES LIMITED	替格瑞洛系列中间体	2.90	1.16	0.81	43.21%	该客户采购数量少，单价不具有代表性
Mankind Research Centre	替格瑞洛系列中间体	0.77	0.24	0.18	33.33%	该客户采购数量较少，单价不具有代表性

2、2020年

单位：万元

涉及代理模式的客户名称	产品大类	代理模式下的销售收入	细分产品代理模式下的单价(A)	细分同类产品非代理模式下的单价(B)	差异(A/B-1)	差异较大原因
ARASA Pharmaceuticals AG	法匹拉韦中间体	466.98	2.22	-	-	-
Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	替格瑞洛系列中间体	143.64	0.29	0.27	8.13%	-
Glenmark Life Sciences Limited	替格瑞洛系列中间体	136.40	1.14	1.24	-8.24%	-
ZISKA PHARMACEUTICALS LTD.	替格瑞洛系列中间体	45.31	1.13	1.24	-8.60%	-
Mankind Research Centre	替格瑞洛系列中间体	28.05	0.29	0.26	10.95%	-

3、2019 年

单位：万元

涉及代理模式的客户名称	产品大类	代理模式下的销售收入	细分产品代理模式下的单价(A)	细分同类产品非代理模式下的单价(B)	差异(A/B-1)	差异较大原因
MSN Organics Pvt Ltd.	替格瑞洛系列中间体	1,239.08	0.31	0.29	7.29%	-
ZEP COMPANY LIMITED	维帕他韦系列中间体	1,032.87	0.40	-	-	-
KRKA, d. d., Novo mesto	替格瑞洛系列中间体	772.17	0.32	0.28	13.24%	-
Glenmark Life Sciences Limited	替格瑞洛系列中间体	67.49	1.12	1.61	-29.96%	细分同类产品的非代理模式中,客户需要向药品监管部门进行注册,需要公司配合提供技术支持及相关文件,公司由于提供较多服务,定价较高
ZISKA PHARMACEUTICALS LTD.	替格瑞洛系列中间体	19.68	1.23	1.61	-23.43%	细分同类产品的非代理模式中,客户需要向药品监管部门进行注册,需要公司配合提供技术支持及相关文件,公司由于提供较多服务,定价较高

三、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

1、查阅报告期内各年度涉及代理模式的具体客户及产品情况，取得代理模式下的在手订单，结合访谈发行人销售人员、分析相关产品市场需求，分析代理模式下收入的变动原因及合理性；

2、查阅收入明细账，按照同类产品及项目对客户进行归类，对比分析涉及代理的销售价格与不涉及代理的销售价格情况。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、2017-2021年发行人涉及代理的销售收入波动较大的原因主要为对应产品需求变动及发行人与客户长期合作后减少代理模式，具备合理性，后续涉及代理的销售收入较低；

2、发行人代理模式下销售价格与不涉及代理的销售价格整体较为接近，部分品种存在差异均具有合理原因。

问题 13、关于应收账款

申报材料及审核问询回复显示：

报告期内，发行人来自药物发现及工艺研究与开发、商业化生产的应收账款占比存在较大波动，特别是 2020 年药物发现及工艺研究与开发形成的应收账款占比显著提升、商业化生产形成的应收账款占比则显著下降。

请发行人：

补充说明上述报告期内来自不同业务的应收账款占比存在较大波动的原因及合理性，与对应的业务收入及信用政策是否匹配。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明上述报告期内来自不同业务的应收账款占比存在较大波动的原因及合理性，与对应的业务收入及信用政策是否匹配。

公司报告期各期末应收账款余额构成情况如下：

单位：万元

项目	2021.12.31		2020.12.31		2019.12.31	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
药物发现及工艺研究与开发	5,413.58	58.05%	2,973.97	67.81%	1,800.18	30.55%
商业化生产	3,912.37	41.95%	1,411.87	32.19%	4,093.08	69.45%
合计	9,325.95	100.00%	4,385.85	100.00%	5,893.26	100.00%

2019 年至 2021 年不同业务应收账款占比存在一定波动，原因如下：

2019 年商业化生产应收账款余额占比较高，主要原因为 2019 年随着替格瑞洛全球化合物专利到期，商业化生产业务收入增加，商业化生产应收账款余额较 2018 年增加 224.36%所致，2020 年药物发现及工艺研究与开发业务应收账款余额占比较高，主要由于 2020 年药物发现及工艺研究与开发业务收入增加，药物发现及工艺研究与开发业务应收账款余额较 2019 年增加 65.20%所致，2021 年药物发现及工艺研究与开发业务应收账款余额占比下降，主要由于商业化生产本年四季度收入较 2020 年四季度增加较多，且账期相对较长，应收账款相应增加所致。

进一步分析应收账款占各业务类别四季度收入比重，并与信用政策匹配，具体情况如下：

单位：万元

项目	2021.12.31		2020.12.31		2019.12.31	
	第四季度收入金额	应收账款收入占比	第四季度收入金额	应收账款收入占比	第四季度收入金额	应收账款收入占比
药物发现及工艺研究与开发	11,549.00	46.87%	5,524.78	53.83%	2,927.67	61.49%
商业化生产	3,608.31	108.43%	2,722.88	51.85%	4,648.72	88.05%
合计	15,157.31	61.53%	8,247.66	53.18%	7,576.39	77.78%

由上表可知，2021 年药物发现及工艺研究与开发业务应收账款余额占比低于商业化生产，主要由于该类业务虽然四季度收入高于商业化生产业务，但回款情况优于商业化生产所致。

2020 年药物发现及工艺研究与开发业务期末应收账款余额占比高于商业化生产业务，但应收账款余额占四季度同类业务营业收入比例与商业化生产基本持平，因此，2020 年药物发现及工艺研究与开发业务期末应收账款余额占比大幅增加主要由于该业务四季度收入相对于商业化生产增加较多所致。

2019 年商业化生产业务应收账款余额占比高于药物发现及工艺研究与开发业务，主要由于 2019 年商业化生产业务四季度收入大于药物发现及工艺研究与开发业务。同时，商业化生产业务信用期一般长于药物发现及工艺研究与开发业务信用期，综合导致 2019 年商业化生产业务应收账款余额占比较高。

根据公司信用政策商业化生产业务主要信用期为 30 天-90 天，存在个别客户信用期为 120 天，药物发现及工艺研究与开发业务信用期主要为 30 天-45 天。根据公司信用政策可以判断，当信用期为 90 天以内时，应收账款余额占该业务四季度营业收入的比例不应当高于 100%。2021 年商业化生产业务应收账款余额占营业收入比例超过 100%主要由于部分客户为 120 天信用期所致，除此之外，公司报告期各期应收账款余额均小于当期第四季度收入。综上所述，公司应收账款余额与对应的业务收入及信用政策匹配。

二、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师分析报告期内来自不同业务的应收账款占比存在较大波动的原因及合理性，并与对应的业务收入及信用政策匹配。

（二）核查意见

经核查，保荐机构、申报会计师认为：

发行人 2019 年至 2021 年不同业务应收账款占比存在一定波动，2019 年商业化生产业务应收账款占比上升及 2020 年药物发现及工艺研究与开发业务应收账款占比上升主要是由于营业收入增长以及第四季度收入占比增加，对应业务的应收账款余额增长所致。2021 年商业化生产业务应收账款占比上升，主要是该类业务四季度收入较 2020 年四季度增加较多，且账期相对较长。发行人报告期内来自不同业务的应收账款占比波动与对应的业务收入变动及信用政策匹配。

问题 14、关于财务规范性

申报材料及审核问询回复显示：

(1) 2017-2020 年，发行人第三方回款金额为分别为 41.95 万元、0.10 万元、73.85 万元和 514.25 万元，占主营业务收入比例分别为 0.32%、0.00%、0.30% 和 1.85%。

(2) 2017 年、2020 年，公司通过员工卡收取的副产品款项系出售给江西盛典科技有限公司，金额（含税）分别 40.19 万元和 270.44 万元。

请发行人：

(1) 补充说明报告期内第三方回款金额整体呈上升趋势且 2020 年增长迅速的原因及合理性，发行人相关内部控制制度是否有效；

(2) 补充说明江西盛典科技有限公司的基本情况，与发行人是否存在关联关系，该公司采购发行人副产品的用途，除已披露的副产品交易外是否还存在其他业务往来。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见，说明发行人相关银行账户与江西盛典科技有限公司的资金流水核查情况。

回复：

一、补充说明报告期内第三方回款金额整体呈上升趋势且 2020 年增长迅速的原因及合理性，发行人相关内部控制制度是否有效；

报告期内，公司第三方回款金额分别为 73.85 万元、514.25 万元和 0 万元，占主营业务收入比例分别为 0.30%、1.85%和 0.00%。其中，2019 年和 2020 年金额相对较高，主要原因为 2019 年和 2020 年存在海外客户出于其内部对业务、资金进行统筹安排，指定集团内部其他关联人付款，因此出现签订合同方与回款方不一致的第三方回款情形，属于客户的自身业务安排。随着客户服务需求的增加，该部分金额 2019 年为 73.85 万元，2020 年为 235.15 万元，剔除该部分金额影响，2020 年还存在客户法定代表人及亲属付款 270.44 万元，主要为公司向江西盛典科技有限公司销售碘化钠粗品、碘水等副产品，由该公司法定代表人及其亲属付款。上述销售并非公司主营业务收入。经访谈该公司负责人，主要原因系公司对

公账户资金暂时紧张，因此出现通过实际控制人及其亲属个人支付。

公司对于上述第三方回款，进行了彻底的整改。针对境内第三方回款，公司在收到个人或者非客户回款时，由业务部门或市场部通过邮件、电话的形式确定款项归属，并获得对方出具的针对第三方回款的授权书，对于未获取授权书的付款，公司有权拒收或退回。针对海外同一控制下关联人付款，公司通过市场部获取海外客户出具的授权书或者确认邮件等，作为提交银行结汇收款说明以及确认该笔回款对应客户合同的证据。目前公司严格执行该项内控制度，从 2021 年初截至 2021 年底，公司未再出现第三方回款。

二、补充说明江西盛典科技有限公司的基本情况，与发行人是否存在关联关系，该公司采购发行人副产品的用途，除已披露的副产品交易外是否还存在其他业务往来。

江西盛典科技有限公司成立于 2011 年，注册资本 3000 万元，注册地址为江西省宜春市万载县工业园，主要业务为碘及碘化物系列产品（危险化学品及易燃易爆品除外）的生产和销售。实际控制人为项仙中。经公开信息查询、与公司实际控制人、董事和高级管理人员的确认以及对江西盛典科技有限公司的访谈，公司与江西盛典科技有限公司不存在关联关系。

江西盛典科技有限公司向公司采购碘化钠粗品和碘水，用于生产碘及碘化物系列产品。

报告期内，公司除向该公司出售副产品外，还从该公司采购碘化物，具体情况如下：

单位：万元

产品类别	2021 年	2020 年	2019 年
碘化物	-	153.10	150.79

注：2021 年，公司从山东博苑医药化学有限公司采购碘化物。

此外，2020 年，公司向该公司销售副产品除通过员工卡收款外，也通过公司账户收款。报告期内，公司通过员工账户及公司账户收款涉及的向该公司销售（不含税）情况如下：

单位：万元

产品类别	2021 年	2020 年	2019 年
个人卡收款销售	-	239.33	-
公司收款销售	-	59.37	-
合计	-	298.70	-

注：2019 年以及 2021 年，公司上述碘水和碘化物粗品主要出售给山东博苑医药化学有限公司，该企业通过对公账户付款。

三、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

（一）核查程序

针对发行人相关银行账户与江西盛典科技有限公司的资金流水，保荐机构和申报会计师执行了以下核查程序：

1、获取了报告期内发行人所有银行账户、实际控制人及其配偶、实际控制人控制的企业、董监高以及关键岗位人员合计 256 个账户的银行流水，检查这些账户与江西盛典科技有限公司的资金往来，并与账面记录的发行人与该公司发生的采购以及副产品销售金额核对；

2、对江西盛典科技有限公司负责人进行访谈，了解是否与发行人存在销售和采购之外的其他资金往来。

（二）核查意见

1、发行人报告期第三方回款金额上升原因为海外集团内部关联人代付以及江西盛典科技有限公司暂时性通过个人付款。公司自 2020 年底后，未再出现第三方回款，第三方回款相关的内控制度执行有效；

2、报告期内，发行人与江西盛典科技有限公司资金往来与其采购和销售金额相符；发行人实际控制人及其配偶、实际控制人控制的企业、发行人董监高以及关键岗位人员与该公司不存在资金往来。

问题 15、关于 2021 年经营业绩

请发行人：

(1) 补充说明 2021 年上半年经营业绩主要情况及变动原因，是否符合行业整体趋势；

(2) 结合在手订单情况，补充说明 1-9 月份业绩预计情况。

请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、补充说明 2021 年上半年经营业绩主要情况及变动原因，是否符合行业整体趋势；

公司 2021 年 1-6 月主营业务收入为 18,883.57 万元，其中药物研发技术服务收入为 12,274.73 万元，商业化生产业务收入为 6,608.84 万元。归属于母公司净利润为 2,247.71 万元。

相比较，2020 年 1-6 月公司主营业务收入为 13,007.24 万元，其中医药研发外包业务收入为 6,963.01 万元，商业化生产业务收入为 6,044.23 万元，归属于母公司净利润为 2,953.06 万元。

2021 年上半年，公司主营业务收入实现大幅增长，主要原因为为在医药行业研发投入持续加大、客户需求保持增长、行业保持高景气度的大背景下，公司依靠优质的服务及较强的技术实力，医药研发外包服务收入同比增长迅速。医药研发外包服务毛利率及净利率较为稳定，业绩表现良好，是公司业绩增长的主要来源。

2021 年上半年，公司收入上升的同时，净利润未同比例增加，主要原因为商业化生产业务毛利率下降较多。商业化生产业务毛利率下降主要由于市场竞争加剧，商业化生产主要产品替格瑞洛系列中间体销售价格下降幅度较大所致。

医药研发外包服务同行业可比上市公司为康龙化成及美迪西，商业化生产同行业可比上市公司为凯莱英、药石科技和皓元医药。同行业可比公司 2021 年上半年营业收入及净利润情况如下：

单位：万元

业务类型	证券代码	证券简称	营业收入		净利润	
			金额	同比(%)	金额	同比(%)
医药研发外包服务	300759.SZ	康龙化成	328,551.12	49.81	54,729.97	17.29
	688202.SH	美迪西	48,504.48	86.26	11,552.79	139.08
商业化生产	002821.SZ	凯莱英	176,018.71	39.04	42,932.50	36.03
	300725.SZ	药石科技	62,134.94	35.24	38,576.81	341.96
	688131.SH	皓元医药	45,510.91	82.95	9,500.02	110.23

由上表可知，无论是医药研发外包服务或商业化生产，2021 年上半年同行业可比公司业绩均呈现大幅增长趋势。2021 年上半年，公司医药研发外包服务营业收入及净利润增幅较大，符合行业整体趋势；商业化生产营业收入略有增长但净利润有所下降，与同行业可比公司整体趋势存在差异，主要原因为公司的产品结构可与可比公司存在差异。公司商业化生产主要产品 2019 年全球化合物专利到期，随着需求增加，特别是国内制剂进入全国药品集中采购，市场价格下降较为明显。

二、结合在手订单情况，补充说明 1-9 月份业绩预计情况；

截至 2021 年 6 月 30 日，公司在手订单约 2.4 亿元。预计在 2021 年 7 月 1 日-9 月 30 日能够实现收入范围为 8,000 万元-10,000 万元。结合 2021 年上半年的主营业务收入情况，预计 2021 年 1-9 月可实现主营业务收入范围为 25,000 万元-29,000 万元，预计 2021 年 1-9 月可实现归属于母公司净利润范围为 3,100 万元-4,100 万元。净利润增速低于主营业务收入的主要原因为商业化生产业务毛利率有所下滑，且股份支付等费用增加。

三、请保荐人、申报会计师核查并发表明确意见。

（一）核查程序

保荐机构、申报会计师主要执行了以下核查程序：

1、取得发行人财务报表、在手订单等资料，分析发行人 2021 年上半年主要经营业绩及 2021 年 1-9 月份预计业绩情况；

2、查阅同行业公司业绩情况，结合行业发展趋势及发行人自身特点，分析发行人 2021 年上半年经营业绩变动原因及合理性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、2021年发行人上半年营业收入大幅增长，主要由于行业高景气度带动、发行人技术实力及服务受到认可；净利润增幅小于营业收入增幅，主要由于替格瑞洛系列中间体产品价格下滑、成本上升。发行人医药研发外包服务业绩情况符合行业整体趋势，商业化生产与行业整体趋势存在差异，主要由于产品品种存在差异所致；

2、2021年1-9月份预计发行人营业收入增幅较大，净利润增幅低于营业收入增幅。

（本页无正文，系《上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告》之盖章页）

上海泓博智源医药股份有限公司

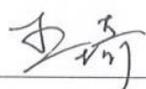
法定代表人：_____

PING CHEN

2022年3月23日

（本页无正文，系《上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函之回复报告》之盖章页）

保荐代表人：



王 琦



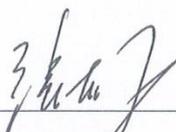
李 嵩



保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的审核问询函之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，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构董事长：


张佑君

